(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年7月2日(02.07.2020)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2020/138289 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) *A61K 9/70* (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01) *A61K 47/42* (2017.01)
A61P 43/00 (2006.01) *A61K 38/30* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2019/051126

(22) 国際出願日： 2019年12月26日(26.12.2019)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2018-241960 2018年12月26日(26.12.2018) JP

(71) 出願人: ノーベルファーマ株式会社 (**NOBELPHARMA CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒1040033 東京都中央区新川一丁目１７番２４号 Tokyo (JP). 国立大学法人京都大学(**KYOTO UNIVERSITY**) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町３６番地１ Kyoto (JP).

(72) 発明者: 中川 隆之 (**NAKAGAWA Takayuki**); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町３６番地１ 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP).

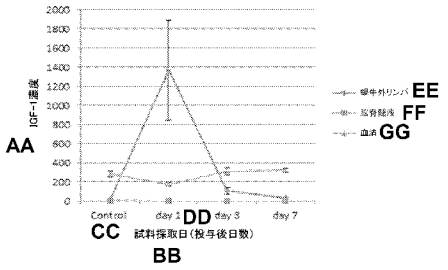
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,

(54) **Title:** COMPOSITION FOR TREATING SENSORINEURAL HEARING LOSS

(54) 発明の名称： 感音難聴治療用組成物

[図1]



AA IGF-1 concentration
BB Date of sampling (days after administration)
CC Control
DD day
EE Cochlear perilymph
FF Cerebral spinal fluid
GG Serum

(57) **Abstract:** [Problem] To provide a composition for treating sensorineural hearing loss that is free from crosslinking agents and has an improved safety. [Solution] A composition for treating sensorineural hearing loss wherein a substance having an effect of protecting hair cells is carried on a porous carrier formed of a bioabsorbable polymer, and a kit therefor. In particular, a composition for treating sensorineural hearing loss wherein insulin-like growth factor 1 (IGF-1) is carried on a gelatin sponge, and a kit therefor.

(57) 要約：【課題】架橋剤を含まず、より安全性の向上した感音難聴治療用組成物を提供すること。【解決手段】有毛細胞保護効果を有する物質を、生体吸収性高分子からなる多孔質担体に担持させた、感音難聴治療用組成物、及びキット。特に、ゼラチンスポンジにインスリン様成長因子１（ＩＧＦ－１）を担持させた感音難聴治療用組成物、及びキット。

［続葉有］

WO 2020/138289 A1

DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 感音難聴治療用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、有毛細胞の保護効果を有する物質を生体内分解性高分子からなる多孔性担体に担持させた、感音難聴治療用組成物に関する。また本発明は、有毛細胞保護効果を有する物質、及び生体吸収性高分子からなる多孔質担体を含む感音難聴治療キットに関する。

背景技術

[0002] 難聴は、特に高齢者において、最も頻度の高い身体障害の一つとされている。難聴のうち、中耳炎や鼓膜穿孔などの、いわゆる伝音難聴については、症例に応じ、抗生剤等を用いた薬物療法や、手術治療等の治療法が存在している。また鼓膜穿孔に対しては、近年、塩基性繊維芽細胞増殖因子を担持したゼラチンスポンジを含有した再生剤を用いた新たな治療法が提案されている（特許文献１）。

[0003] 一方、突発性難聴をはじめとする、いわゆる感音難聴については、ステロイド剤の全身投与による治療が試みられてきたものの、効果を奏さない症例も少なくなく、明確なエビデンスに基づく治療法は存在していなかった。このような中、インスリン様成長因子１（ＩＧＦ－１）を含有したゼラチンハイドロゲルを患部に局所投与することによって、感音難聴で代表的な突発性難聴を改善させる試みがなされ、成果を上げている（非特許文献１、非特許文献２）。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開２００９／１５７５５８号

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Takayuki Nakagawa et al., “Topical insulin-like growth factor 1 treatment using gelatin hydrogels for glucocorticoid-resista

nt sudden sensorineural hearing loss: a prospective clinical trial.”, BMC Medicine, 2010, 8, 76

非特許文献2：Takayuki Nakagawa et al., “A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment.”, BMC Medicine, 2014, 12:219

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] このように、ＩＧＦ－１を含むゼラチンハイドロゲルを用いることにより、突発性難聴を治療することが行われている。しかし化学的架橋により製造されたゼラチンハイドロゲルはグルタールアルデヒド等の架橋剤を含む。そのため、ゼラチンハイドロゲルが生体内で分解された際に、グルタールアルデヒドが体内に残留する可能性があり、その細胞毒性が懸念されるという安全性上の課題があった。

[0007] 本発明は、架橋剤を含まず、より安全性の向上した感音難聴治療用組成物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 発明者らは鋭意検討を重ねた結果、ＩＧＦ－１をはじめとする有毛細胞の保護効果を有する物質（有毛細胞保護物質）を、生体内分解性を有する高分子の多孔性担体に担持させた組成物とすることにより、上記課題を解決しうることを見出し、本発明を完成した。

[0009] すなわち本発明は、有毛細胞保護効果を有する物質を、生体吸収性高分子からなる多孔質担体に担持させた、感音難聴治療用組成物である。

[0010] また本発明は、有毛細胞保護効果を有する物質、及び生体吸収性高分子からなる多孔質担体を含む感音難聴治療キットである。

発明の効果

[0011] 本発明により、細胞毒性を有するグルタールアルデヒドが残留する心配が

なく、より安全性の高い感音難聴治療用組成物を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]ＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジ投与時の、モルモットにおける、ＩＧＦ－１の薬物動態を調べた結果を示す図である。ここで、Ｃｏｎｔｒｏｌは、ＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジ投与前に採取したサンプルを示す。

発明を実施するための形態

[0013] 本発明に係る感音難聴治療用組成物は、生体吸収性高分子の多孔質担体に有毛細胞保護物質を担持させたことを特徴とする。生体吸収性高分子の多孔質担体は化学架橋を介さずに調製することが可能であり、生体内で分解された際に、架橋剤に由来する有害物質が残留する心配がない。従って、生体吸収性高分子の多孔質担体に担持させることにより、安全性が向上するといった効果を得ることができる。

[0014] 本発明において、有効成分である有毛細胞保護効果を有する物質は、生体内において有毛細胞保護効果を有する種々の物質を用いることができる。具体的には例えば、ＩＧＦ－１、脳由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）、ニューロトロフィン３（ＮＴ３）等を用いることができる。これらのうち好ましいものとして、ＩＧＦ－１を用いることができる。

[0015] 生体吸収性高分子は、生体吸収性を有し、かつ、多孔性担体を調製可能なものであればよく、特に限定されない。例えば、ゼラチン、ヒアルロン酸、またはキトサン等を用いることができる。これらのうち好ましいものとして、ゼラチンを用いることができる。

[0016] 多孔性担体は、上述の生体吸収高分子により形成された多孔性体であり、好ましいものとして、ゼラチンスポンジを用いることができる。

[0017] 以下、ＩＧＦ－１を担持させたゼラチンスポンジを例にとり、本発明に係る感音難聴治療用組成物における実施形態につき、具体的に説明する。

[0018] （本発明に係る感音難聴治療用組成物の調製方法）

ゼラチンスポンジを調製するための材料として、豚、牛等の動物由来のコラーゲンを酸又はアルカリで加水分解あるいは加熱分解して得られたタンパ

ク質を精製するといった、公知の方法により得られたゼラチンを、用いることができる。このようなゼラチンは一般に市販されている。本発明において用いるゼラチンの種類は特に限定されないが、医薬品として用いることから、日本薬局方「ゼラチン」又は日本薬局方「精製ゼラチン」を用いることが望ましい。

[0019] ゼラチンスポンジは、公知の方法（例えば、特許文献１記載の方法）を用いて調製することができる。具体的には、（１）ゼラチンを加温した水に溶解させ、４５℃以上に保ったまま孔径０．２μｍのフィルターを用いて濾過する、（２）得られたゼラチン水溶液をホモジナイザー等を用いて激しく撹拌して発泡させる、（３）発泡させたゼラチン水溶液を公知の方法（例えば、凍結させた溶液を０．１Ｔｏｒｒに減圧するといった条件）にて直ちに凍結乾燥する、（４）得られた凍結乾燥物を所望の厚さ（例えば１ｃｍ）のシート状に切断する、といった工程により、得ることができる。また、上記工程に加え、（５）得られたシートを加熱してさらにゼラチンを熱架橋させる（例えば、１５０℃で６時間程度加熱）、という工程を加えても良い。この工程により、得られたゼラチンスポンジの強度を増強させることができ、そのため安定性の向上した組成物とすることができる。なお、ゼラチン水溶液におけるゼラチン濃度は、所望の物性となるように、適宜調整する。具体的には、吸水試験における吸水量（水で浸潤後の質量を浸潤前の質量で除した値）が、約４０～５０倍となるように調整すればよく、通常は、５．５～６．５％とすることができる。

[0020] ゼラチンスポンジへのｉＧＦ－１の担持は、所望の形状（例えば、直径約１．５ｃｍ、厚さ約１ｃｍの円柱状）に切り出したゼラチンスポンジにｉＧＦ－１の水溶液を滴下、あるいは浸潤させることによって、行うことができる。ゼラチンスポンジの形状及び大きさは、治療する患部の状態によって、適宜調整される。具体的には、各症例における中耳腔容積、正円窓窩形態に応じて、術者が適切な大きさ（中耳正円窓窩から鼓膜に至る空間に留置するのに十分な量）に裁断し、必要量を投与する。

[0021] また担持させるＩＧＦ－１の量は、患者の病状等に応じて適宜調整される。通常は、１回あたりの投与濃度（１０ｍｇ／ｍＬ）に調整されたＩＧＦ－１の生理食塩水溶液を、患部の形状に合わせて切り出したゼラチンスポンジに含浸させて用いればよい。患者の状態により、複数回の患部への投与を実施することもある。

[0022] （本発明に係る感音難聴治療用組成物の使用方法）

本発明に係る感音難聴治療用組成物は、中耳腔に直接留置して、用いることができる。具体的にＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジの場合を例にとり説明すると、局所麻酔下で鼓膜後下象限に切開を加えた上で、適当な大きさに切断したＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジを、専用の器具を用いて正円窓窩に留置する。留置されたＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジからＩＧＦ－１が徐々に患部に浸透してゆき、感音難聴を効果的に治療することが可能となる。また、ＩＧＦ－１を担持しているゼラチンスポンジは、化学的架橋を経ずに製造されるため、有害な架橋剤を含まず、安全性を向上させることができる。

[0023] （その他の実施形態）

本発明に係る感音難聴治療用組成物において、担持される有毛細胞保護物質は、有毛細胞の保護効果を奏する物質であればよく、特に限定されない。例えば、ＩＧＦ－１の他、脳由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）、ニューロトロフィン３（ＮＴ３）といった物質を、ＩＧＦ－１を担持させた場合と同様の方法によって担持させてもよい。

[0024] また、有毛細胞保護物質を担持させる担体も、生体吸収性を有する多孔性担体であればよく、特に限定されない。ゼラチンスポンジの他、例えばキトサンを用いて調製された多孔性担体を用いることもできる。ここで、キトサンの多孔性担体は、公知の方法にて得られたキトサン溶液又はゲルを、公知の方法によって凍結乾燥することにより、得ることができる。ヒアルロン酸及びキトサンの溶液を凍結乾燥させる場合は、ゼラチンスポンジの場合と同様に、撹拌等の手段により発泡させ、凍結乾燥工程に供することが望ましい

。

[0025]（本発明に係る感音難聴治療キット）

本発明の感音難聴治療キットは、上述の有毛細胞保護効果を有する物質、及び生体吸収性高分子からなる多孔質担体を、公知の容器にセットして製造することができる。例えば、有毛細胞保護効果を有する物質としてＩＧＦ－１、生体吸収性高分子からなる多孔質担体としてゼラチンスポンジを公知の容器にセットする。キットにはさらに、ＩＧＦ－１が凍結乾燥品である場合は、溶解用の生理食塩水や注射用水、シリンジ、ゼラチンスポンジを適当な大きさにカットするための器具、ゼラチンスポンジにＩＧＦ－１を担持させるためのトレイ等を含んでもよい。

実施例

[0026]（実施例１）ＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジを用いた薬物動態試験

モルモットを用い、ＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジの、薬物動態を解析した。

[0027]（１）ゼラチンスポンジの調製

日本薬局方ゼラチンを、加温した水に溶解し、濃度６０ｍｇ／ｍＬの溶液とした。この溶液を４０℃に保ったまま、孔径０．２μｍのフィルターに通し、ホモジナイザーにて９００ｒｐｍの条件で激しく撹拌し、発泡させた。発泡させたゼラチン溶液を０．２Ｔｏｒｒの条件で凍結乾燥させ、キセロゲルとした。得られたキセロゲルを、厚さ１ｃｍのシート状に切り出し、１５０℃で６時間加熱して、熱架橋させた。

[0028]（２）ＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジの調製

ＩＧＦ－１は、株式会社オーファンパシフィックから購入した。ＩＧＦ－１の生理食塩液溶液（濃度１０ｍｇ／ｍＬ）を０．０４ｍＬとり、直径約０．３ｃｍ、厚さ約０．２ｃｍの略円柱状に切り出したゼラチンスポンジに含浸させ、ＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジを得た。

[0029]（３）モルモットにおける薬物動態試験

調製したＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジを、モルモットの中耳正円窓窩

に投与した（ＩＧＦ－１投与量：０．４ｇ／ｅａｒ）。投与前、投与１、３、７日後に、蝸牛外リンパ、脳脊髄液、血清を採取し、ＥＬＩＳＡ法（使用キット：Ｑｕａｎｔｉｋｉｎｅ ｈｕｍａｎ ＩＧＦ－１ ｉｍｍｕｎｏａｓｓａｙ ｋｉｔ， Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ）を用いて各試料中におけるＩＧＦ－１濃度を測定した。

[0030] 結果を、図１に示す。この図に示すように、蝸牛外リンパでは、投与前と比較して、投与後の全てのタイミングでＩＧＦ－１濃度が有意に高く、投与１日後では、他の群よりも有意に高値のＩＧＦ－１濃度が示された。また、投与後１及び３日後では、既往の研究例（Hayashi Y, Yamamoto N, Nakagawa T, Ito J. Insulin-like growth factor 1 inhibits hair-cell apoptosis and promotes the cell cycle of supporting cells by activating different downstream cascades after pharmacological hair cell injury in neonatal mice. Mol Cell Neurosci 56C:29-38, 2013）において外有毛細胞保護効果が認められた蝸牛内ＩＧＦ－１濃度を上回るＩＧＦ－１濃度が示された。これらの結果から、ＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジが、少なくとも投与後３日間にわたり、治療効果が期待できる濃度のＩＧＦ－１を蝸牛内に供給できることが示された。

[0031]（実施例２）音響外傷モデルモルモットを用いたＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジの薬効試験

音響曝露により作製された音響外傷モデルモルモットに、ＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジを投与した場合の改善効果を確認する目的で、薬効実験を実施した。

[0032]（１）ゼラチンスポンジの調製

日本薬局方ゼラチンを、加温した水に溶解し、濃度６０ｍｇ／ｍＬの溶液とした。この溶液を４０℃に保ったまま、孔径０．２μｍのフィルターに通し、ホモジナイザーにて９０００ｒｐｍの条件で激しく撹拌し、発泡させた。発泡させたゼラチン溶液を０．２Ｔｏｒｒの条件で凍結乾燥させ、キセロゲルとした。得られたキセロゲルを、厚さ１ｃｍのシート状に切り出し、１

５０℃で６時間加熱して、熱架橋させた。

[0033] （２）ＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジの調製

ＩＧＦ－１は、株式会社オーファンパシフィックから購入した。ＩＧＦ－１の生理食塩液溶液（濃度１０ｍｇ／ｍＬ）を０．０４ｍＬとり、直径約０．３ｃｍ、厚さ約０．２ｃｍの略円柱状に切り出したゼラチンスポンジに含浸させ、ＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジを得た。

[0034] （３）音響外傷モデルモルモットにおける薬効試験

モルモット１０匹を音響曝露後（４ｋＨｚ、ｏｃｔａｖｅ　ｂａｎｄ　ｎｏｉｓｅ　ａｔ　１３５　ｄＢ　ＳＰＬ、１時間）、ＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジをモルモット中耳正円窓窩に投与した（ＩＧＦ－１投与量：０．４ｇ／ｅａｒ）。対側耳には、生理食塩水含浸ゼラチンスポンジを中耳正円窓窩に投与した。モルモット音響曝露難聴モデルで薬効がみられた濃度１０ｍｇ／ｍＬを中用量に設定し、公比約３で３及び３０ｍｇ／ｍＬを低及び高用量に設定し、麻酔下で左あるいは右耳後部を切開後に中耳骨包を開放し，正円窓膜上に投与液を浸透させたゼラチンスポンジを投与した。投与２週間後に聴覚機能検査として、聴覚脳幹反応（ＡＢＲ：Ａｕｄｉｔｏｒｙ　Ｂｒａｉｎ－ｓｔｅｍ　Ｒｅｓｐｏｎｓｅ）検査を実施し、検査時期ごとに平均値及び標準誤差を算出した。ＡＢＲ閾値について、４、８、１６ｋＨｚでの聴性脳幹反応閾値の音響曝露前からの変化量（上昇量）を評価した。

[0035] 結果を、表１に示す。この表に示すように、ＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジを投与した側では、生理食塩水含浸ゼラチンスポンジを投与した側に比べ、全ての群において閾値上昇量の減少が見られた。

[0036] （表１）

聴性脳幹反応閾値の上昇量

被験物質及び対照物質	閾値上昇量		
	4 kHz	8 kHz	16 kHz
IGF-1担持ゼラチンスポンジ	33.0	31.0	18.0
生理食塩水含浸ゼラチンスポンジ	45.5	41.0	20.5

[0037] （実施例３）音響外傷モデルモルモットを用いたＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジの薬効試験

音響外傷モデルモルモットを用い、種々の担持量におけるＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジの改善効果の確認を行った。

[0038] 音響外傷モデルは、モルモットに４ｋＨｚ、Ｏｃｔａｖｅ ｂａｎｄ ｎｏｉｓｅ、１３５ｄＢ ＳＰＬを１時間暴露することにより作製した（Ｎ＝２４）。

[0039] 濃度３、１０及び３０ｍｇ／ｍＬのＩＧＦ－１溶液０．０４ｍＬを、実施例１記載の方法にて調製したゼラチンスポンジ（直径約０．３ｃｍ、厚さ約０．２ｃｍの略円形に切り出したもの）に浸透させ、種々の担持量のＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジを調製した（ＩＧＦ－１投与量：０．１２、０．４及び１．２ｍｇ／ｅａｒに相当）。

[0040] 各担持量のＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジを、それぞれ別の音響外傷モデルモルモットの中耳正円窓窩に投与した。一方、対象として、生理食塩液を含浸させたゼラチンスポンジを、反対側の中耳正円窓窩に投与した。投与後１４日目に聴覚機能検査として、ＡＢＲ検査を行った。

[0041] 結果を、表２に示す。ＡＢＲ検査では音響暴露により全例でＡＢＲ閾値が上昇し、生理食塩液含浸ゼラチンスポンジ投与側では、投与後１４日目（音響暴露後１４日目）のＡＢＲ閾値は投与前と比較して１０～５５ｄＢ上昇していた。一方、ＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジ投与側では、生理食塩液含浸ゼラチンスポンジ投与側と比べて、ＡＢＲ閾値は低値を示した。特に、１．２ｍｇ／ｅａｒ相当のＩＧＦ－１担持ゼラチンスポンジを投与した側では８例中４例で１５ｄＢ以上の低値がみられ、音響暴露による聴覚障害に対する改善がみられた。

[0042] （表２）

各担持量におけるABR閾値（各担持量につきN=8）

IGF-1 3 mg/mL (低用量群)	IGF-1 10 mg/mL (臨床予定用量群)	IGF-1 30 mg/mL (高用量群)
23.8 dB (Control saline. 25.7 dB)	23.2 dB (Control saline 28.7 dB)	23.8 dB (Control saline 29.3 dB)

産業上の利用可能性

[0043] 本発明の感音難聴治療用組成物、又はキットにより、細胞毒性を有するグルタールアルデヒドが残留する心配なく、感音難聴を治療することが可能な医薬品を提供することができる。

請求の範囲

[請求項1] 有毛細胞保護効果を有する物質を、生体吸収性高分子からなる多孔質担体に担持させた、感音難聴治療用組成物。

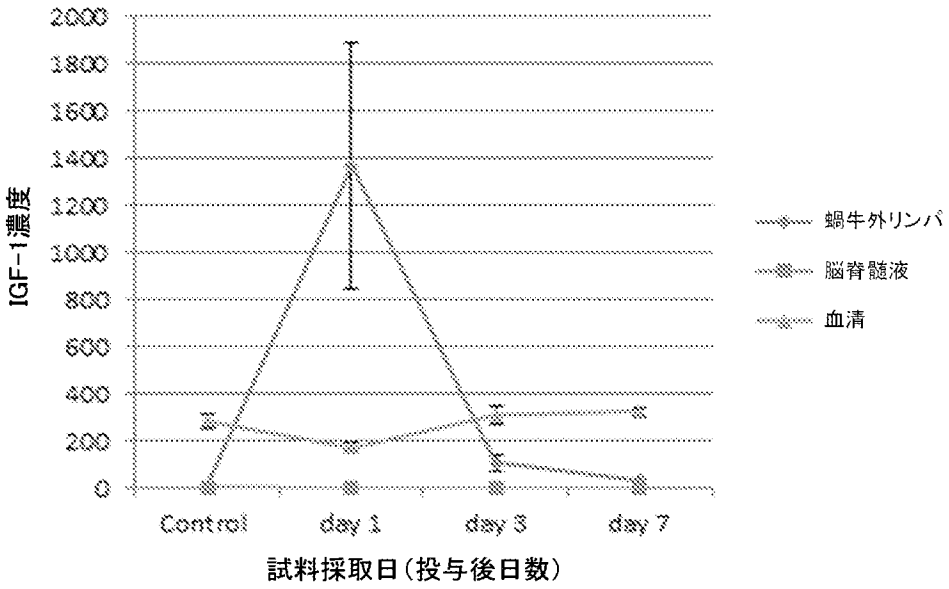
[請求項2] 生体吸収性高分子からなる多孔質担体がゼラチンスポンジである、請求項１に記載の感音難聴治療用組成物。

[請求項3] 有毛細胞保護効果を有する物質がインスリン様成長因子１（ＩＧＦ－１）である、請求項１又は２に記載の感音難聴治療用組成物。

[請求項4] 有毛細胞保護効果を有する物質、及び生体吸収性高分子からなる多孔質担体を含む、感音難聴治療キット。

[請求項5] 有毛細胞保護効果を有する物質がインスリン様成長因子１（ＩＧＦ－１）であり、生体吸収性高分子からなる多孔質担体がゼラチンスポンジである、請求項４に記載のキット。

[図1]


2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
IGF-1濃度
Control
day 1
day 3
day 7
試料採取日（投与後日数）
蝸牛外リンパ
脳脊髄液
血清

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/051126

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K 45/00(2006.01)i; A61P 27/16(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; A61K 9/70(2006.01)i; A61K 47/42(2017.01)i; A61K 38/30(2006.01)i
FI: A61K45/00; A61K38/30; A61P27/16; A61P43/00 105; A61K9/70; A61K47/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K45/00; A61P27/16; A61P43/00; A61K9/70; A61K47/42; A61K38/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	金丸眞一 ほか, 突発性難聴に対する i-TASS (intra-Tympanic Administration of Gelatin Sponge with Steroid) 療法, 日本耳鼻咽喉科学会会報, 2016, vol. 119(9), p. 576, doi.org/10.3950/jibiinkoka.119.576, ISSN:0030-6622, in particular, column "0-175" column "0-175", non-official translation (KANEMARU, Shinichi et al., "I-TASS non-official translation (intra-Tympanic Administration of Gelatin Sponge with Steroid) therapy for sudden deafness", Journal of Otolaryngology of Japan)	1-2,4 2-3,5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 February 2020 (14.02.2020)	03 March 2020 (03.03.2020)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/051126

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	YAMAHARA, Kohei et al., "Hearing preservation at low frequencies by insulin-like growth factor 1 in a guinea pig model of cochlear implantation", Hearing Research, 2018, vol. 368, pp. 92-108, ISSN:0378-5955, in particular, abstract, page 93, left column, lines 30-34, columns "2.2. Drug preparation", "2.3. Surgical procedure and drug application" abstract, page 93, left column, lines 30-34, columns "2.2. Drug preparation", "2.3. Surgical procedure and drug application"	1-5 2-5
Y	岩崎聡, 最近の人工聴覚機器, 日耳鼻, 2015, vol. 118, pp. 636-642, ISSN:0030-6622, in particular, column "abstract", column "abstract", non-official translation (IWASAKI, Satoshi, "Recent surgically implanted hearing devices", Journal of Otolaryngology of Japan)	1-5
Y	US 2002/0032363 A1 (KROLL, Kai et al.) 14.03.2002 (2002-03-14) paragraph [0034]	1-5
X Y	NAKAGAWA, Takayuki et al., "A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment", BMC Medicine, 2014, vol. 12:219, pp. 1-8, http://www.biomedcentral,com/1741-7015/12/219, ISSN: 1741-7015, in particular, "abstract", page 3, left column, lines 1-3 "abstract", page 3, left column, lines 1-3	1-5 2,5
Y	MARUI, Akira et al., "A Novel Approach to Therapeutic Angiogenesis for Patients With Critical limb Ischemia by Sustained Release of Basic Fibroblast Growth Factor Using Biodegradable Gelatin Hydrogel -An Initial Report of the Phase I-IIa Study-", Circ. J., 2007, vol. 71, pp. 1181-1186, ISSN: 1346-9843, in particular, page 1182, column "Preparation of bFGF-Incorporated Gelatin Hydrogel Microspheres", page 1182, column "Preparation of bFGF-Incorporated Gelatin Hydrogel Microspheres"	1-5
Y	YOUNG, Simon et al., "Gelatin as a delivery vehicle for the controlled release of bioactive molecules", Journal of Controlled Release, 2005, vol. 109, pp. 256-274, ISSN:0168-3659, in particular, page 260, column "3.1.3. Porous gelatin block hydrogel fabrication", page 260, column "3.1.3. Porous gelatin block hydrogel fabrication"	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/051126

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009/157558 A (KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 30.12.2009 (2009-12-30) paragraphs [0022]-[0032]	2,5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2019/051126

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 2002/0032363 A1	14 Mar. 2002	(Family: none)	
WO 2009/157558 A1	30 Dec. 2009	US 2011/0110987 A1 paragraphs [0051]-[0058] EP 2353547 A1 CN 102131478 A KR 10-2011-0021994 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2019/051126

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 45/00(2006.01)i; A61P 27/16(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; A61K 9/70(2006.01)i; A61K 47/42(2017.01)i; A61K 38/30(2006.01)i
FI: A61K45/00; A61K38/30; A61P27/16; A61P43/00 105; A61K9/70; A61K47/42

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K45/00; A61P27/16; A61P43/00; A61K9/70; A61K47/42; A61K38/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２０年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII),CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	金丸眞一　ほか，突発性難聴に対するi—TASS（intra—Tympanic Administration of Gelatin Sponge with Steroid）療法，日本耳鼻咽喉科学会会報，2016, Vol.119(9), p.576, doi.org/10.3950/jibiinkoka.119.576, ISSN:0030-6622, 特に、「0－１７５」欄 「0－１７５」欄	1-2,4
Y		2-3,5
X	YAMAHARA, Kohei et al., Hearing preservation at low frequencies by insulin-like growth factor 1 in a guinea pig model of cochlear implantation, Hearing Research, 2018, Vol.368, pp.92-108, ISSN:0378-5955, 特に、アブストラクト、第９３頁左欄第３０行～３４行、「2.2. Drug preparation」欄、「2.3. Surgical procedure and drug application」欄 アブストラクト、第９３頁左欄第３０行～３４行、「2.2. Drug preparation」欄、「2.3. Surgical procedure and drug application」欄	1-5
Y		2-5

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊ 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
14.02.2020	03.03.2020

名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）

参鍋　祐子 4U 6112

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	岩崎聡，最近の人工聴覚機器，日耳鼻，2015，Vol.118，pp.636-642，ISSN:0030-6622，特に、「アブストラクト」欄 「アブストラクト」欄	1-5
Y	US 2002/0032363 A1 (KROLL, Kai et al.) 14.03.2002 (2002-03-14) [0034]	1-5
X Y	NAKAGAWA, Takayuki et al., A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment, BMC Medicine, 2014, Vol.12:219, pp.1-8, http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/219, ISSN:1741-7015, 特に、「アブストラクト」、第３頁左欄第１－３行 「アブストラクト」、第３頁左欄第１－３行	1-5 2,5
Y	MARUI, Akira et al., A Novel Approach to Therapeutic Angiogenesis for Patients With Critical Limb Ischemia by Sustained Release of Basic Fibroblast Growth Factor Using Biodegradable Gelatin Hydrogel -An Initial Report of the Phase I-IIa Study-, Circ. J., 2007, Vol.71, pp.1181-1186, ISSN:1346-9843, 特に、第１１８２頁「Preparation of bFGF-Incorporated Gelatin Hydrogel Microspheres」欄 第１１８２頁「Preparation of bFGF-Incorporated Gelatin Hydrogel Microspheres」欄	1-5
Y	YOUNG, Simon et al., Gelatin as a delivery vehicle for the controlled release of bioactive molecules, Journal of Controlled Release, 2005, Vol.109, pp.256-274, ISSN:0168-3659, 特に、第２６０頁「3.1.3. Porous gelatin block hydrogel fabrication」欄 第２６０頁「3.1.3. Porous gelatin block hydrogel fabrication」欄	1-5
Y	WO 2009/157558 A1 (科研製薬株式会社) 30.12.2009 (2009-12-30) 段落００２２～００３２	2,5

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2019/051126

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
US 2002/0032363 A1	14.03.2002	（ファミリーなし）	
WO 2009/157558 A1	30.12.2009	US 2011/0110987 A1 [0051]-[0058] EP 2353547 A1 CN 102131478 A KR 10-2011-0021994 A	