

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4246265号
(P4246265)

(45) 発行日 平成21年4月2日(2009.4.2)

(24) 登録日 平成21年1月16日(2009.1.16)

(51) Int. Cl. F 1
A 6 1 K 31/137 (2006.01) A 6 1 K 31/137
A 6 1 P 1/00 (2006.01) A 6 1 P 1/00

請求項の数 6 (全 11 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平10-528550 (86) (22) 出願日 平成9年12月23日(1997.12.23) (65) 公表番号 特表2001-507020(P2001-507020A) (43) 公表日 平成13年5月29日(2001.5.29) (86) 国際出願番号 PCT/GB1997/003525 (87) 国際公開番号 W01998/027971 (87) 国際公開日 平成10年7月2日(1998.7.2) 審査請求日 平成16年2月18日(2004.2.18) (31) 優先権主張番号 9626739.8 (32) 優先日 平成8年12月23日(1996.12.23) (33) 優先権主張国 英国(GB) (31) 優先権主張番号 9626750.5 (32) 優先日 平成8年12月23日(1996.12.23) (33) 優先権主張国 英国(GB)</p>	<p>(73) 特許権者 エス・エル・アー・ファーマ・アクチエン ゲゼルシャフト スイス国、セーハー—4410 リースタ ル、ポストファッハ 73、オリスタルシ ユトラーセ、87アー (74) 代理人 弁理士 竹内 卓 (74) 代理人 弁理士 岡本 昭二 (72) 発明者 カム、マイケル・アルバート イギリス国、ロンドン・エヌダブリュー3 ・1エスエー、ハンプステッド、ウィロー バイ・ロード、4番</p>
--	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 大便失禁を治療するための医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

大便失禁の治療または予防のために局所適用する医薬を製造するための、フェニレフリン、ノルアドレナリン、メトキサミンおよびその薬理的に受容可能な塩から選択される - アドレナリン作動薬の使用。

【請求項2】

該 - アドレナリン作動薬が、フェニレフリンとその薬理的に受容可能な塩から選択されるものである請求項1記載の使用。

【請求項3】

薬理的に受容可能な担体と共に、フェニレフリン又はその薬理的に受容可能な塩が少なくとも5% w/w含有されている、大便失禁の治療のために直腸へ局所塗布適用する、局所作用する医薬組成物。

【請求項4】

該フェニレフリン又はその薬理的に受容可能な塩が、少なくとも10% w/w含有されている請求項3記載の組成物。

【請求項5】

大便失禁の治療または予防のために局所適用するための、フェニレフリン、ノルアドレナリン、メトキサミンおよびその薬理的に受容可能な塩から選択される - アドレナリン作動薬を含有する医薬。

【請求項6】

10

20

該 - アドレナリン作動薬が、フェニレフリンとその薬理的に受容可能な塩から選択されるものである請求項5記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特に大腸切除や吻合術を受けた患者における大便失禁を治療するかまたは軽減させることに係る。

【背景技術】

【0002】

肛門または大便失禁とは、大便またはガスを自由意志で肛門を通過させることが出来ないことをいうのであって、大便汚損としてまたは稀なエピソード症状であるがガス若しくは水様便としての何れかの形状で生起する。何れにしても極めて悲惨で、つらい症状であり、自己課外した社会的孤立や絶望に到る可能性がある。

【0003】

大便失禁に対する従来の治療法としては、大便の軟度を改善するための薬物治療、例えば腸の運動性を低減させるためのモルヒネ、ロペルアミドやリン酸コデイン、また大便を柔らかくして便秘を軽減する緩下剤などがある。バイオフィードバック訓練は、もう一つの治療法であって、肛門管の安静時圧力や圧出圧力を改善し、また肛門管機能の持つ対称性を教えるための種々の筋肉増強運動を含むものである。しかしながら、最も普通の治療形態は、外科的修復術であり、例えば肛門の他の部位からの筋肉移植からなる新括約筋形成術、即ち結腸造瘻術が挙げられる(Gastroenterology in Practice, Summer 1995, p18-21; Dig Dis 1990;8:179-188;およびThe New England Journal of Medicine, April 1992, p1002-1004)。肛門漏出の中程度の症例においては、患者は、綿ボールを詰めて肛門に栓をするよう試みることが多い。

【0004】

Gut, 1991, 32, p.345-346において、特発性大便失禁の患者のうちの三分の二は、内部括約筋機能が異常であるため生じた肛門安静時圧力が低下している旨の報告がなされている。多くの失禁患者においては、肛門内部の括約筋が異常な程に薄くなっており、また他方では肛門外部の括約筋の損傷が認められている。

【0005】

肛門内部の括約筋のノルアドレナリンに対するインピトロでの収縮応答が、失禁においては低下していることもまた報告されている(Br. J. Surg. 1992, vol. 79, August, p829-832; Digestive Diseases and Sciences, vpl.38, no.11, Nov.1993, p.1961-1969)。肛門内部の括約筋の神経支配と制御および健全な肛門の安静時圧力を増加または低下させる医薬についてさらに詳細な検討が、教科書であるColoproctology and the Pelvic Floor (Butterworths), second edition, 1992, 第3章, p37-53; Autonomic Control of Internal Anal Sphincter; およびJournal of Clinical Investigation 1990, 86: 424-429においてなされている。

【0006】

Surgery 1990; 107: p311-315において、バルプロ酸ナトリウムが、直腸肛門吻合術後のマイナーな失禁症の治療に有用であることが報告されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

ところで驚くべきことに、大便失禁が、 - アドレナリン作動薬で局所的に治療することによって解消することが出来ることを見出されたのである。

【0008】

このことは、これまでは肛門括約筋が一旦正常に機能し始めると、患者は大手術を必要とする事になると見なされてきたことに鑑みてまさに驚くべきことである。

【0009】

10

20

30

40

50

かくして、肛門漏出は、患者は大手術を受けることなく低減されるか解消されるのである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

従って本発明の第一の曲面において、大便失禁の治療または予防のために局所適用する医薬を製造するための、フェニレフリン、ノルアドレナリン、メトキサミンおよびその薬理的に受容可能な塩から選択される - アドレナリン作動薬の使用が提供される。

【発明の効果】

【0011】

本発明の薬剤は、肛門内部の括約筋の安静時圧力を増加させることによって少なくとも部分的に失禁を治療するように思われる。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

適当な α_1 -アドレナリン作動薬の例は、ノルアドレナリン、メトキサミンであるが、特に好ましいのは、フェニレフリンである。

【0013】

かかる医薬品は、単一の有効薬剤または上記した有効薬剤のうちの如何なる組合せを含有していてもよい。

【0014】

フェニレフリン (α_1 アドレナリン作動薬の一つであるが) は、眼科においては散瞳薬として使用され、また例えば風邪やインフルエンザ治療薬においてうっ血除去薬として使用されている。

20

【0015】

しかしながら、本発明者らの知る限りにおいては、これらの有効薬剤を大便失禁を治療するために局所使用する示唆は、これまでに一切なされたことはなかった。

【0016】

本明細書において使用する "大便失禁" には、あらゆる種類の肛門漏出が含まれ、マイナー漏出、即ち "汚れ"、から中程度の漏出を経て大便失禁のメジャーな事例に到るまでの全てを含み、また神経性、活動性、切迫性や受動性失禁が含まれる。

【0017】

30

さらに具体的には、本発明から最も便宜を受けるであろう失禁患者のタイプは、特発性失禁患者や肛門内部または肛門外部の括約筋の何れかの弱さが少なくとも原因の一部である失禁患者、特に最大肛門圧力が正常であるかまたは低く、肛門内部の括約筋が構造的に無傷である患者、例えば括約筋が異常に薄い患者である。しかしながら、例えば括約筋の切断などのマイナーな構造的損傷を持った患者もやはり、本発明から恩恵を受けるであろう。肛門内部の括約筋が損傷されているかまたは異常である失禁患者だけでなくまた外部括約筋が損傷されているかまたは異常である患者も、治療を受けることが可能である、その理由は、本発明によって誘発された肛門内部の安静圧力の増加が、外部括約筋の不十分な機能を補償するからである。

【0018】

40

本発明から特に便益を受ける患者の別の種類は、メジャーな大腸切除や肛門吻合術を受けたことのある術後患者である。例えば、直腸肛門吻合術(修復的直腸結腸切除術)、肛門結腸(結腸肛門嚢を伴うかまたは伴わない)吻合術、前下部切除術および回腸直腸吻合術を伴う直腸切除術を受けた患者である。

【0019】

括約筋への損傷は、例えば出産時、外科手術または街路交通事故に際して蒙る外傷によって生じ可能性がある。更には、原発性の肛門内部の変性退化によって惹起される失禁も、本発明によって軽減緩和することが可能であるものと信じられる。

【0020】

肛門漏出はまた、肛門掻痒症を引き起こすことになり、かかる漏出を低減させるかまたは

50

無くすことによって、肛門搔痒症も軽減されるかまたは予防防止されることになる。

【0021】

更には、肛門の安静時圧力が上昇した結果、患者はもはや、肛門括約筋が拡張したという不快感を持つことはなくなるのである。

【0022】

上記有効成分の生理学的に受容可能な塩も、本発明の範囲に含まれる。適した塩としては、有機および無機の酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、クエン酸、酒石酸、リン酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、三フッ化酢酸、コハク酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、オキザロ酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびイセチオン酸などと形成される塩が挙げられる。

10

【0023】

塩なる用語によって、本発明者らはまた、錯塩または擬酸との塩をも含むものと意図するのであるが、ここにおいてかかる有効成分(例えばフェニレフリンなど)は、例えば有機または無機の酸の誘導体と関連づけられる。

【0024】

生体内において有効成分(例えばフェニレフリンなど)に転換されるプロドラッグおよび他の生物前駆体も、本発明の範囲に含まれる。

【0025】

フェニレフリンの特に好ましい塩は、塩酸塩である。

【0026】

大便失禁は、大便失禁患者の肛門管の内部および/またはその内部に本医薬品を局所適用または局所外用することによって治療処置する。少なくとも一種の生理学的に受容可能なキャリアーが有効成分とともに存在し、含まれるであろう。

20

【0027】

かかる組成物は、軟膏、クリーム、分散液、ローション、粉体、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、フォーム又はオイルなどに製剤してもよい。

【0028】

かかる組成物は、乳化剤、防腐剤、緩衝剤や抗酸化剤を含んでなってもよい。好ましくは、かかる組成物はまたステロイド類や局所的に作用する麻酔剤を含んでいてもよい。

【0029】

かかる組成物の投薬量は、大便失禁の重危度または治療する患者の年齢、体重や症状に依存して異なる。

30

【0030】

例えばフェニレフリンなど有効成分の百分率は、好ましくは少なくとも組成物の5% w/w、より好ましくは少なくとも10% w/wであり、有利にはほぼ50% w/wである。フェニレフリンなどの有効成分の投与量は、好ましくは組成物0.5ml当り少なくとも40mg、より好ましくは組成物0.5ml当り少なくとも50mgであり、例えばほぼ250mg/0.5mlまでである。事実、初期の検討の結果から、投与量が高ければ、肛門括約筋の感受性が正常以下であるのでそれだけ好便であることが判っている。局所組成物(例えばチューブ)中に含まれる有効成分の全量は、適当には40ないし5000mgであり、例えば40mgないし1000mg、または40ないし500mgである。かかる局所組成物は、大便失禁からの回復が実現されるまで一日当り1回ないし6回であり、例えば一日当り3回である。

40

【0031】

かかる局所組成物は、皮膚浸透剤、特に例えばジメチルスルホキシド(DMSO)などのスルホキシド類を25%ないし50% w/wまでの量を含んでなってもよい。アミド類(DMA、DMF)、ピロリドン類、有機溶媒、ラウロカプロム(AZONE)およびチオグリコール酸カルシウムが、好ましい代替浸透剤である。かかる組成物はまた、選択的にはポリアクリル酸誘導体、より具体的にはカルボマーを含有していてもよい。このものは、薬剤の浸透を促進する皮膚湿潤剤としてまた乳化剤として機能する。カルボマーは

50

、DMSOの乳化を促進し、かくして皮膚刺激を緩和しかつ皮膚湿潤を高める。プロピレングリコールも、皮膚を軟化させ、熱力学的ポテンシャルを高めかつDMSOの、従って医薬の皮膚浸透を促進させるために当該組成物中に存在させてもよい。かかる組成物の最終pHは、有利にはpH3.5ないし4.5である。

【実施例1】

(本発明外の組成物)

【0032】

プロトコール

市販の10%フェニレフリン塩酸塩(Minims)点眼液の製剤品を左側臥位の被験者の肛門に投与した。投与量は、フェニレフリン溶液の容量およびフェニレフリンのミリグラム数の双方として表してある。フェニレフリンの点眼液を肛門内に投与使用するに先立って、黄色軟質パラフィンを用いて作製したフェニレフリン軟膏製剤を肛門周囲に塗布したが、投与量としてほぼ500mgの10%軟膏(フェニレフリンとして50mg)を塗布するまでは効果が全くないことが判明した。このことは恐らくは、経皮吸収が行われなかったことを表すものであり、その後はフェニレフリン点眼液だけを肛門内部に滴注した。

10

【0033】

水を満たしたマイクロバルーンシステムをプラスチックの硬質カテーテルとトランスジューサーとに接続し、次いでペンチャート記録形に接続したものを使用して、マノメトリー(肛門の最大安静時圧力を測定するための)を実施した。肛門の最大安静時圧力は、ステーションプルスルー技法(Station pull through technique)を用いて決定した。カテーテルを臀部にテープ留めして、肛門圧力が安定するまで、連続して圧力の読み取りを行った。医薬品を投与した後は、連続して圧力の読み取りを15ないし31分間行った。心拍数と血圧とをモニターし、被験者に対して頭痛、不安、動悸および腹痛または肛門痛の有無を質問した。

20

【0034】

単一ボランティアにおける用量作用の研究

10%フェニレフリン溶液を0.9%の生理食塩水で逐次希釈し、標準投与量として0.5mlを単一の健常なボランティアに投与した。1%で始めて、フェニレフリンの濃度を上げたものを、肛門の安静時圧力が上昇するまで異なる日に投与した。この単一のボランティアだけで作用時間を判定するために、マノメトリーを13時間で反復繰り返した。

30

【0035】

0.5mlの0.1%(0.5mg)、0.5%(2.5mg)、1%(5mg)または5%(25mg)のフェニレフリンを投与しても、最大安静時圧力は有意に上昇しなかった。0.5mlの10%フェニレフリン(50mg)を肛門管に滴注した場合、安静時圧力は120から210cmH₂O(12-21KPa)まで上昇した。このような肛門の安静時圧力の上昇は、25分間の連続記録から明かであったが、13時間後には治療・処置前の数値に戻った。

【実施例2】

(本発明外の組成物)

【0036】

健常なボランティア群

10人の健常なボランティア(5人の男性)に対して実施例1に記載した10%フェニレフリン(50mg)を0.5ml肛門内投与した。平均年齢は26才(22-37才の範囲)であった。これらのボランティアの誰も、これまでに肛門失禁の症状を呈したことはなく肛門外科手術を受けたこともなかった。また女性は未経産であり、従って肛門の内部および外部括約筋に異常はないものと想定された。フェニレフリン投与前の平均安静時圧力は、110cmH₂O(11KPa)(範囲45-125cmH₂O; 4.5-12.5KPa)であった。

40

【0037】

50

0.5 ml の 10% フェニレフリン (50 mg) を投与した後、最高安静時圧力は 180 cmH₂O (17.5 KPa) (範囲は 120 - 210 cmH₂O; 12 - 20.5 KPa) (p < 0.05, Wilcoxon sign rank test) にまで有意に上昇した (第 1 図)。このように上昇した圧力は、記録時間の間、平均 23 分間 (範囲は 14 - 31 分) 維持された。

【実施例 3】

【0038】

ベースゲルの組成は下記のものであった：

カルメルロースナトリウム 6 g、ポリエチレングリコール 30 ml、メチルヒドロキシ安息香酸塩 150 mg、プロピルヒドロキシ安息香酸塩 15 mg、所定量に必要な蒸留水 (pH 4)。

種々の量のフェニレフリンを 5%、10%、29% および 30% (w/w) となるよう添加し、至適用量決定研究を行うための種々の組成物を製造した (図 2)。

【実施例 4】

【0039】

本発明のベースクリームは、以下の組成のものであった：

ジメチルスルホキシド	250 g	
カルボマー 974 P	5 g	
白色軟質パラフィン	15 g	
セトマクロゴール乳化性軟膏*	11 g	20
プロピレングリコール	23 g	
メチルヒドロキシ安息香酸塩 (防腐溶液)	所定量	

このものに、10% w/w のフェニレフリン塩酸塩を添加した。

注記 *：組成は、白色軟質パラフィン 50 g、液体パラフィン 20 g、セトマクロゴール乳化性ワックス 30 g (セトステリルアルコール 24 g およびセトマクロゴール 1000 が 6 g) であった。

【0040】

ベースクリームは、先ずクリームの水溶性成分と非水溶性成分とを別々に混合して作成した。プロピレングリコールの秤量重量と防腐溶液の一部をビーカーに入れ、カルボマー粉体の秤量重量をインペラー型混合装置を使用しながら添加して、カルボマーのコロイド状分散液を作成した。次いで、DMSO を秤量重量だけ添加し、半透明状のゲルが形成されるまで室温で高速攪拌を続けた。

【0041】

その間、それぞれ秤量した重量の白色軟質パラフィンとセトマクロゴール乳化性軟膏を別のビーカーに入れ、融点にまで加熱し、緩やかに攪拌して均質一様なベースを得た。

【0042】

医薬を次いで防腐溶液の残部に添加し、このものをゲルに加え、激しく攪拌しつつ均質ベース (上記) を添加してクリームを作成した。カルボマーは、中和剤および一次乳化剤 (オイルと水性相との) としての二つの機能を果たし、均質一様なクリームベースを形成するものであった。

【実施例 5】

【0043】

年齢が 21 才ないし 53 才 (平均 35 才) である 12 人の健常なボランティアを四つの事例の検討に供した。肛門括約筋の安静時圧力と肛門管内皮血流 (レーザ-ドップラーフローメータを使用) を、実施例 3 において作成した、濃度を高めた種々のフェニレフリンゲル (Slaco Pharma (UK) Ltd. から販売) を肛門に局所外用する前後において測定した。単回投与した後は終日目盛りを読み取り、効果の持続性を決定した。

【0044】

図 2 から明らかなように、肛門括約筋の平均安静時圧力 (MRP) は処置前の肛門括約筋圧力と比較して、5% フェニレフリン塗布後においては若干 (6%) 上昇し (p < 0.0

10

20

30

40

50

4) また 10% フェニレフリンを用いた場合臨床的に有意な 33% の上昇が認められた (85 ± 12 対 127 ± 12 cmH₂O、処置前対処置後、MRP。p < 0.0001) - 図3を参照。その後、フェニレフリンの濃度を上げてても加成性の応答は一切認められなかった。10% フェニレフリンを単回投与適用した場合の効果時間は、平均7時間(範囲6ないし8時間)であった。肛門管内皮血流については、観察可能な変化は一切記録されなかった。その後10% フェニレフリンゲルを局所塗布したところ、健常なボランティアの肛門括約筋の安静時圧力が有意に上昇した。

【実施例6】

(本発明外の組成物)

【0045】

患者群

10人の患者(3人の男性)に対しても実施例1に記載した10% フェニレフリン0.5ml(50mg)を肛門内投与した。平均年齢は45才(27-76才の範囲)であった。患者は全て、これまでに切迫肛門失禁を伴うかまたは伴わない受動性失禁の症状を呈していた。患者は、受動性大便失禁を基準として選択したが、受動性大便失禁は、肛門内部括約筋に関連性を有するものと知られている。かかる治療が、構造的分断の患者または単なる肛門内部括約筋の薄化を伴う患者において有効であるか否かを決定するために、それぞれのタイプの患者を5人ずつ集めた。

【0046】

フェニレフリン治療前の平均安静時圧力は、25 cmH₂O(2.5 KPa)(範囲は20 - 100 cmH₂O; 2 - 10 KPa)であった。肛門管内皮の超音波検査の結果、全ての患者において肛門内部括約筋の異常が認められた。患者の半数は、構造的分断があり、一方他の5人の患者は、正常であったが異常に薄いものであった(1mm以下)。7人の患者は、肛門外部括約筋にも若干の構造的損傷を受けていたが、3人の患者は、その周囲に損傷はなかった。

【0047】

0.5mlの10% フェニレフリン(50mg)を肛門内に注入した場合、平均最高安静時圧力は、55 cmH₂O(5.5 KPa)(範囲は20 - 80 cmH₂O; 2 - 8 KPa)(p=0.39, Wilcoxon sign rank test)(図5を参照)にまで上昇した。7人の患者は、肛門圧力が上昇したが、2人は下降し、1人の患者は変化が認められなかった。肛門括約筋が断片化していて、構造的には損傷がないものの薄化した患者においては、安静時圧力が上昇した、治療前の安静時圧力は、フェニレフリンへの応答・作用を予見できなかった。

【0048】

失禁患者の圧力上昇は、それほど一貫性があるわけではなくまた健常ボランティアにおける程顕著ではないが、それでもなお驚くべきであり、失禁を治療することにおいて治療上貴重である。大便失禁患者の安静時肛門圧力の上昇が低いことは、かかる症状について凝れまでに知られている病理学を勘案すれば説明することができる。受動性大便失禁患者は、肛門内部括約筋の線維化とコラーゲン置換が増大している。従って、肛門の安静時圧力のフェニレフリンによる絶対的上昇は、対照被験者と比較して応答患者においてはそれほど顕著ではないものの、受動性大便失禁の非外科手術滴治療における大きな進歩である。患者の中にはフェニレフリンに反応しない者もいたが、これは、肛門括約筋が構造的に異常であるかまたは感受性が変化したことによるのであろう。このような患者は、恐らくは安静時肛門圧力を増大させるには投与量を増やす必要があるであろう。

【実施例7】

【0049】

無作為抽出プラセボ対照交差臨床実験を実施して、特発性受動大便失禁を治療するために10% フェニレフリン局所クリーム(実施例3および4において作成した)を使用することを評価した。

【0050】

10

20

30

40

50

30人の患者がこの治験を完了した。患者は全て治験前に、肛門内部超音波検査および肛門直腸病理学（最大安静時肛門圧力を測定するため）ならびにレーザードップラーフローメトリーによって診察評価した。後者二つの方法による測定を、有効成分（フェニレフリン10%）についての3週間の治験の後で繰り返し、プラセボの“失禁スコア”を、それぞれの治療の前後で算出する。

【0051】

研究の対象となった30人の患者のうち、3人（10%）は、フェニレフリン処置後に治療前のベースラインとプラセボと比較して症状が有意に客観的に改善した。3人とも年齢が55ないし64才（平均59才）である女性であり、治療前では肛門括約筋の安静時圧力は低い/正常であり、超音波検査では肛門括約筋は構造的に正常であった。肛門直腸マ
10
ノメトリーを行ったところ、10%フェニレフリン投与後においても平均安静時圧力は有意に変化がなかった（62から58cmH₂O, フェニレフリン投与の前後で）。同様に、プラセボ投与後においても圧力は有意の変化が一切認められなかった。失禁スコアは、平均14から平均10にまで改善した。フェニレフリンまたはプラセボ投与後でも、肛門管内皮血流にも有意の変化は一切認められなかった。

【0052】

要約すれば、特発性大便失禁の患者の3/30は、10%フェニレフリンクリームを局所塗布した後では症状を客観的に改善し、失禁スコアの改善も認められた。

【実施例8】

【0053】

無作為抽出プラセボ対照交差臨床実験を実施して、回腸肛門嚢患者の大便失禁を治療するために10%フェニレフリン局所クリーム（実施例2aおよび3において作成した）を使用することを評価した。
20

【0054】

12人の患者がこの治験に参加登録し、そのうち10人が治験を完了した。10人の患者は、主として夜間失禁の障害を持ち、2人は昼間および夜間失禁を抱えていた。

【0055】

治験を完了した10人のうち、7人が女性でありまた3人が男性であり、年齢範囲は（34 - 67才）であった。全ての患者について肛門直腸マノメトリーを行いまたレーザー・ドップラー・フローメトリーを実施した。また失禁スコアを算定した。これらの測定は全て、
30
二種類の治験クリーム（フェニレフリンおよびプラセボ）による治療を行った後でも繰り返した。

【0056】

6/10（60%）の患者は、プラセボと比較してフェニレフリン10%で症状の有意な改善を示した。このことは、フェニレフリン治療においてこれらの患者は、平均肛門括約筋安静時圧力が上昇したこととよく関連していたが、プラセボ治療後ではそうではなかった（ベースラインと比較してフェニレフリン投与後は29%の上昇したが、プラセボでは8%の上昇であった。p < 0.005）。失禁スコアは、フェニレフリン投与後では平均45%の改善が見られたが、プラセボ投与後では3%の改善であった。肛門管内皮血流の相違は認められなかった。患者の報告した症状の平均客観的改善度は、フェニレフリン投
40
与後では83%であり、またプラセボ投与後では14%であった（p < 0.01）。

【0057】

一人の患者では、肛門括約筋の圧力が測定可能な上昇を示さなかったが、プラセボ投与後と比較してフェニレフリン投与後では失禁スコアは47%改善し、自覚症状は75%良くなった。3/10の患者は改善しなかった。

【0058】

要約すれば、開口肛門嚢患者の7/10は、10%フェニレフリンクリームを局所塗布した場合失禁症状が改善されたが、その内6人は客観的な改善、即ち肛門括約筋の圧力測定が可能となった。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

【 0 0 5 9 】

本発明を次に、添付した図面を参照して例として以下に記述説明するが、添付図面において：

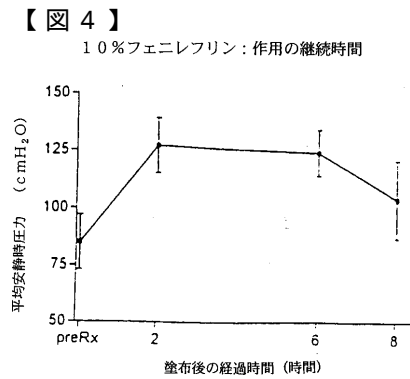
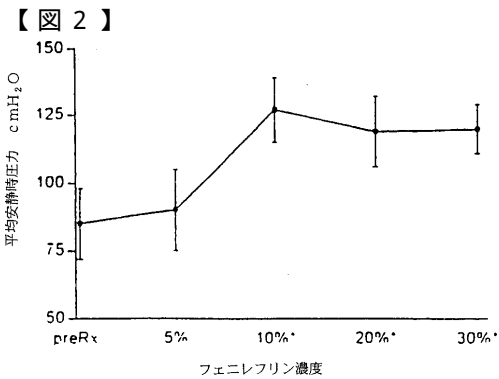
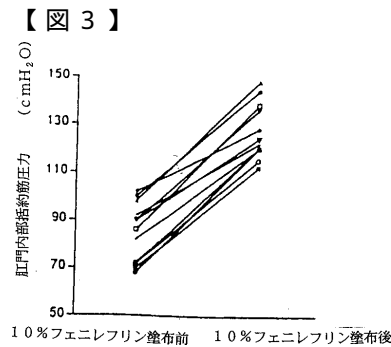
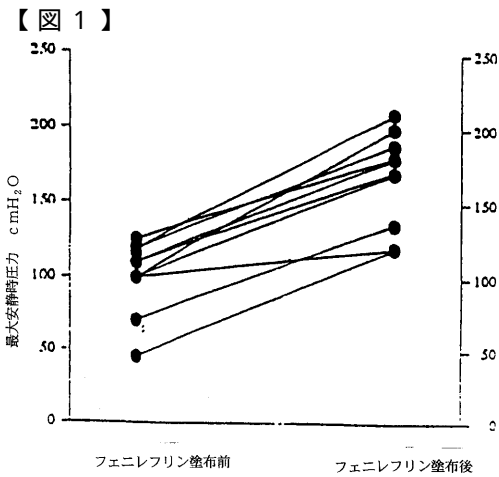
図 1 は、10%フェニレフリン(50mg)の0.5mlを健康なボランティアの肛門内部に塗布した場合の肛門の最高安静時圧力のグラフを表す；

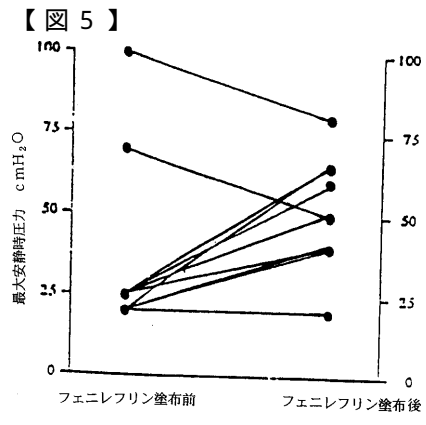
図 2 は、健康なボランティアにおけるフェニレフリンの投与量依存グラフを表す (preRx = 治療前；MRP + / - 1SD)；

図 3 は、10%フェニレフリン(50mg)の0.5mlを塗布する前後における健康なボランティアでの肛門の最高圧力のグラフを表す；

図 4 は、10%フェニレフリンの作用の継続時間のグラフを表す；

図 5 は、10%フェニレフリン(50mg)の0.5mlを受動的な大便失禁患者10人の肛門内部に塗布した場合の肛門の最高安静時圧力のグラフを表す。





フロントページの続き

(31)優先権主張番号 9703309.6

(32)優先日 平成9年2月18日(1997.2.18)

(33)優先権主張国 英国(GB)

(72)発明者 フィリップス、ロビン・ケネス・スチュアート

イギリス国、ミドルセックス・エイチエー6・2エヌジェイ、ノースウッド、キューフェリー・ド
ライブ、7番

審査官 長部 喜幸

(56)参考文献 特開平06-192077(JP,A)

YAMATO Shigeru, J. CLIN. INVEST., 1990年, Vol.86, No.2, Pages 424-429

BURLEIGH David E., GASTROENTEROLOGY, 1983年, Vol.84, Pages 409-417

HECHTMAN Herbert B., ARCHIVES OF SURGERY, 1996年, Vol.131, Pages 775-778

RATTAN Satish, AM. J. PHYSIOL., 1992年, Vol.262, No.1, Pt.1, Pages G107-G112

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00

A61K 45/00

A61K 9/00

BIOSIS(STN)

CAplus(STN)

EMBASE(STN)

MEDLINE(STN)