

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4354528号
(P4354528)

(45) 発行日 平成21年10月28日(2009.10.28)

(24) 登録日 平成21年8月7日(2009.8.7)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/728 (2006.01)	A 6 1 K 31/728
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10
C O 8 B 37/08 (2006.01)	C O 8 B 37/08 Z

請求項の数 8 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願平8-524545	(73) 特許権者	バイオニケ テオランタ
(86) (22) 出願日	平成8年2月14日(1996.2.14)		アイルランド国 カウンティ ギャルウェ
(65) 公表番号	特表平10-513476		イ カスラ インダストリアル エステイ
(43) 公表日	平成10年12月22日(1998.12.22)		ト カスラ ユニット 6
(86) 国際出願番号	PCT/CA1996/000094	(74) 代理人	弁理士 三好 秀和
(87) 国際公開番号	W01996/025168		
(87) 国際公開日	平成8年8月22日(1996.8.22)	(72) 発明者	モラーレス, アルバロ
審査請求日	平成15年2月14日(2003.2.14)		カナダ, ケー 7 エム 6 アール 4
(31) 優先権主張番号	08/388,038		オンタリオ, キングストン, レイクショ
(32) 優先日	平成7年2月14日(1995.2.14)		ア ブールバール 59番地
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	アルケメード, スタンレイ, ジュエイ.
(31) 優先権主張番号	08/591,015		カナダ, エヌ O ケー 1 ダブリュ
(32) 優先日	平成8年2月8日(1996.2.8)		O オンタリオ, シーフォース, ゴードリ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ッチ ストリート イースト 112番地
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 間質性膀胱炎の治療へのヒアルロン酸の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

平均分子量が $2 \times 10^5 \sim 3.1 \times 10^6$ ダルトンのヒアルロン酸を含有する溶液を含む、
間質性膀胱炎の治療剤。

【請求項 2】

前記ヒアルロン酸の平均分子量が $5 \times 10^5 \sim 3.1 \times 10^6$ ダルトンの範囲である請求項
1 に記載の治療剤。

【請求項 3】

前記ヒアルロン酸の分子量が $6 \times 10^5 \sim 1.9 \times 10^6$ ダルトンの範囲である請求項 2 に
記載の治療剤。

【請求項 4】

前記ヒアルロン酸の平均分子量が 6.5×10^5 ダルトンである請求項 3 に記載の治療剤
。

【請求項 5】

前記ヒアルロン酸の平均分子量が 8.7×10^5 ダルトンである請求項 3 に記載の治療剤
。

【請求項 6】

前記ヒアルロン酸の平均分子量が 1.9×10^6 ダルトンである請求項 3 に記載の治療剤
。

【請求項 7】

間質性膀胱炎の治療剤の製造における平均分子量が $2 \times 10^5 \sim 3.1 \times 10^6$ ダルトンのヒアルロン酸の使用。

【請求項 8】

間質性膀胱炎の治療剤の製造における平均分子量が $5 \times 10^5 \sim 3.1 \times 10^6$ ダルトンのヒアルロン酸の使用。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、哺乳類の膀胱 (internal bladder) および付随構造 (associated structures) を治療するための新規な方法に関する。この方法は、哺乳類の膀胱および付随構造を、平均分子量が 2×10^5 ダルトン以上のヒアルロンサンを間質性膀胱炎の治療に有効な濃度で含む溶液と接触させる段階を含む。より詳細には、本発明は、間質性膀胱炎に罹った哺乳類の膀胱および付随構造を、平均分子量が $5 \times 10^5 \sim 3.1 \times 10^6$ ダルトンのヒアルロン酸を間質性膀胱炎の治療に有効な濃度で含む溶液と接触させる段階を含む間質性膀胱炎に罹った哺乳類の膀胱および付随構造を治療するための新規な方法に関する。

10

発明の背景

哺乳類では、哺乳類に固有の膀胱表面の上皮細胞の密着結合が、膀胱がその不透過性を維持するための基本的な機構となっている。しかし、膀胱壁の内腔表面のグリコサミノグリカン層が、移行上皮を尿中の刺激物から保護するための重要な防衛機構であることが考えられている (Chelsky, M. 他 1994, Journal of Urology, 151: 346)。このグリコサミノグリカン層は、中心にあるヒアルロン酸鎖に結合しているコア蛋白質に結合したムコ多糖からできている。高粘性、高親水性のこのグリコサミノグリカン層が膀胱の移行上皮を、病原体、微結晶、タンパク質、カルシウム、発癌物質その他の尿中の刺激物から保護していると考えられている (Nickel, J. C. 他 1993, Journal of Urology, 149: 716)。このグリコサミノグリカン層はまた、尿素のような電荷を持たない小分子が移行細胞上皮中へあるいは移行細胞上皮中を拡散するのを妨げる可能性がある。したがって、膀胱の内面を覆っているグリコサミノグリカン層が膀胱内腔内部の環境と膀胱移行上皮との間の障壁としてはたらくしていると考えられ、この層が移行上皮を炎症、感染、外傷、結石、発癌から保護している可能性がある。

20

間質性膀胱炎は、まだあまりよく解っていない膀胱の疾患であり、万能的、効果的な治療法はない (Fleischmann, J. D. 他 1991, Journal of Urology, 146: 1235)。症状としては、尿意促進、頻尿、通常は排尿により軽減する恥骨上の痛みなどが含まれる。他の症状としては、関節炎、痙攣性直腸、軽度の発熱などがある。間質性膀胱炎に罹った個体はかなりの機能障害を起こし、重傷の間質性膀胱炎の個体は機能回復のため大手術が必要となることがある。間質性膀胱炎の病因は未だ解明されていないが、膀胱上皮を覆うグリコサミノグリカン層の異常あるいは欠損が一次的欠陥である可能性が示唆されている (Eldrup J. 1983, British Journal of Urology, 55: 488)。これらの異常や欠損が、移行上皮の透過性の増大を引き起こす可能性がある (Parsons, E. L. 他 1990, Journal of Urology, 143: 690)。この透過性の増大により、尿中の溶質が上皮組織に達することが可能となり、間質性膀胱炎の症状に寄与する刺激性、炎症性の反応を引き起こすと考えられる。

30

40

標準となる間質性膀胱炎の治療法はない。実施される治療法には、水圧による膀胱拡張 (hydraulic distention of bladder)、アミトリプチリンやペントサンポリ硫酸ナトリウムの経口投与、ジメチルスルホキシド、オキシクロロセンナトリウム、硝酸銀、ヘパリン、あるいはアンジオスタティック (angiostatic) ステロイドとペントサンポリ硫酸塩の組成物の膀胱内への注入などがある。しかし、これらの治療の有効性は、一定ではない。水圧による膀胱拡張は、全身あるいは脊髄麻酔下で、1~2分間、80~100 cmH₂O の圧力で実施される。間質性膀胱炎の治療に水圧による膀胱拡張をおこなったある研究では、治療直後に症状が軽減した患者は55%未満で、治療後6ヶ月では2%に過ぎなか

50

った (Hanno P. M. 他 1991. *Semin Urology*, 9:143)。ジメチルスルホキシド (DMSO) の膀胱への注入を 6 ~ 8 週間続けた結果、プラシーボ注入の反応率が 18% だったのに対して、DMSO の反応率は 53% であり、平均反応期間は 6 ヶ月であった (Perez - Marrero, R. 他 1967. *Journal of Urology*, 98:671)。DMSO の薬理学的効果には、膜浸透、薬物吸収の増大、抗炎症効果、鎮痛効果、膠原溶解、筋弛緩、マスト細胞のヒスタミン放出などがある。副作用としては、膀胱の過敏性の増大、呼吸がニンニク臭を呈することなどがあげられる。DMSO の注入と同等の結果が、オキシクロロセンナトリウムでも報告されている (Messing, E. M. 他 1978. *Urology*, 12:381)。しかし、激しい不快感を誘起するため、オキシクロロセンナトリウムの注入では麻酔を必要とする。

10

ペントサンポリ硫酸ナトリウムは、低分子量の合成グリコサミノグリカンであり (Wolf の米国特許第 4, 524, 066 号)、非常に低い粘性と高い電気的陰性の特徴である。

Gillespie の米国特許第 4, 820, 693 号 (以下 Gillespie '693 と呼ぶ) はアンジオスタティックステロイドとペントサンポリ硫酸塩を経口投与または膀胱内投与することからなる、血管形成や細胞、毛細血管、膜からの漏出を止める組成物と方法を開示している。ペントサンポリ硫酸塩の分子量は、 $1.5 \times 10^3 \sim 5 \times 10^3$ ダルトンである (The Merck Index, 11th Edition, 1989. p.7093 at 7090)。Gillespie '693 にクレームされているペントサンポリ硫酸塩の分子量は、 $1.6 \times 10^3 \sim 6 \times 10^3$ ダルトン、好ましくは約 2×10^3 ダルトンである。Gillespie の米国特許第 4, 966, 890 号 (以下 Gillespie '890 と呼ぶ) には、アンジオスタティックステロイドとペントサンポリ硫酸塩を経口投与あるいは膀胱内投与することからなる間質性膀胱炎の治療のための組成物と方法が開示されている。Gillespie '890 は、ペントサンポリ硫酸塩がヘパリンの代替として使用でき、ペントサンポリ硫酸塩が、アンジオスタティックステロイドと共に、膀胱内での血管形成、細胞膜漏出、毛細血管の漏出あるいは交換を止め、間質性膀胱炎を治癒することを示している。

20

Parsons の米国特許第 5, 180, 715 号 (以下 Parsons '715 と呼ぶ) もまた、間質性膀胱炎の治療にペントサンポリ硫酸塩を使用することを開示している。Parsons '715 は、1 日当たり 100 mg を超える量のペントサンポリ硫酸塩の経口投与が間質性膀胱炎の治療に最も効果的であることを示すデータを提示している。また Parsons '715 は、データは示していないものの、ペントサンポリ硫酸塩の膀胱内注入が間質性膀胱炎の治療に有効であることを示唆している。Parsons '715 は、ペントサンポリ硫酸塩がヘパリンの代替として使用できること、およびペントサンポリ硫酸塩が膀胱移行上皮への細菌の着生を妨げるようにはたらくことを示している。

30

Gillespie '693、Gillespie '890 および Parsons '715 に開示されているペントサンポリ硫酸塩は、低粘度のグリコサミノグリカンである。間質性膀胱炎は、膀胱内腔表面の高粘度のグリコサミノグリカン層の欠陥に関連すると考えられるので、低粘度のペントサンポリ硫酸塩の膀胱内投与は膀胱および付随構造の移行上皮に十分な保護を提供しない。したがって、必要とされるのは、膀胱および付随構造の移行上皮をおおう高粘性、高親水性の物質である。このような高粘性、高親水性の物質は、膀胱および付随構造の内腔内刺激物と膀胱および付随構造内部を覆う移行上皮との間の障壁となる可能性がある。

40

ヒアルロン酸 (HA) は、D - グルクロン酸と N - アセチルグルコサミンの残基が交互に連なった構造のヘテロ多糖である。HA は、最高 1.3×10^6 ダルトンの分子量をもつ線状重合体である。HA は、結合組織、関節滑液、眼の硝子体液、臍帯、鶏のとさか中にみられ、また連鎖球菌属他のいくつかの細菌によっても合成される。高分子量の HA はリンパ球の移動を抑制する (Balazs E. A. 他 1973. *Biology of F*

50

ibroblasts, Academic Press, pp. 237 - 252)。また、好中球と白血球の食作用と走化性も抑制される (Brandt, K. D. 1974. Clinical Chemical Acta 55:307)。

HAは、高粘性、高電気的陰性、高親水性の物質である。本発明における間質性膀胱炎の治療へのHAの使用は、間質性膀胱炎に罹った哺乳類の間質性膀胱炎の治療に予期せぬ優れた結果をもたらす。

発明の概要

本発明は、間質性膀胱炎に罹った哺乳類の膀胱および、尿管、尿道を含む付随構造の移行上皮を、平均分子量が 2×10^5 ダルトン以上のHAを間質性膀胱炎の治療に有効な濃度で含む溶液と接触させる段階を含む間質性膀胱炎に罹った哺乳類の間質性膀胱炎を治療する方法を含む。

10

また本発明は、膀胱の外傷、膀胱過敏症、膀胱感染症に罹った哺乳類の膀胱および付随構造の内表面の移行上皮を、平均分子量が 2×10^5 ダルトン以上のHAを膀胱の外傷、膀胱過敏症、膀胱感染症の治療に有効な濃度で含む溶液と接触させる段階を含む、膀胱の外傷、膀胱過敏症、膀胱感染症に罹った哺乳類の膀胱の外傷、膀胱過敏症、膀胱感染症を治療する方法を含む。

さらに本発明は、抗生物質、菌体抽出物、ウイルス、サイトカイン、インターフェロンその他などの種々の物質を、間質性膀胱炎、膀胱の外傷、膀胱過敏症、膀胱感染症の治療に使用するHA組成物に添加することを含む。

本発明の目的は、膀胱および付随構造の内表面の移行上皮を、平均分子量が 2×10^5 ダルトン以上のHAを間質性膀胱炎の治療に有効な濃度で含む溶液と接触させることにより、間質性膀胱炎に罹った哺乳類の間質性膀胱炎を治療する方法を提供することにある。

20

また本発明の目的は、腎盂、尿管、膀胱または尿道の内表面と、平均分子量が 2×10^5 ダルトン以上のHAを腎盂、尿管、膀胱または尿道の内層の外傷、過敏症、あるいは感染症の治療に有効な濃度で含む溶液とを接触させることにより、腎盂、尿管、膀胱または尿道の内層の外傷、過敏症または感染症に罹った哺乳類の腎盂、尿管、膀胱または尿道の内層の外傷、過敏症または感染症を治療する方法を提供するものである。

本発明のその他の目的、特徴、利点は、以下に示す発明の好ましい実施態様の詳細な説明と添付クレームにより明らかになる。

【図面の簡単な説明】

30

図1は、ヒアルロン酸治療の4、8および12週間後のグループAとグループBとにおける症状の減少パーセントを示す。

発明の詳細な説明

ここで用いられる「膀胱の内表面」の語は膀胱内部を覆う移行上皮を指す。

ここで用いられる「付随構造」の語は尿管および尿道を指す。

本発明は、膀胱および付随構造の内表面を、平均分子量が 2×10^5 ダルトン以上のHAを間質性膀胱炎の治療に有効な濃度で含む溶液と接触させることによる、間質性膀胱炎に罹った哺乳類の間質性膀胱炎の治療法に向けられている。

間質性膀胱炎に罹った哺乳類の間質性膀胱炎治療に、平均分子量が 2×10^5 ダルトン以上のHAとその塩が予想外に有効であることが見いだされた。

40

この発明で使用するHAの平均分子量は 2×10^5 ダルトン以上である。好ましいHAの平均分子量は、 5×10^5 ダルトン～ 3.1×10^6 ダルトンである。さらに好ましいHAの平均分子量は、 6×10^5 ダルトン～ 1.9×10^6 ダルトンである。最も好ましいHAの平均分子量は、 6.5×10^5 ダルトン、 8.7×10^5 ダルトンおよび 1.9×10^6 ダルトンからなるグループから選ばれる平均分子量である。

HAの分子量画分を得るには、種々の方法が利用できる。これらには、軟骨から取り出したHAを分画する方法、連鎖球菌属他の細菌に由来するHAを分画する方法、ニューヨーク州RonkonkomaのFluka Chemical Corporation、マサチューセッツ州CambridgeのGenzyme Corporation、ミネソタ州ChaskaのLifecore Biomedical, Inc.その他の販

50

売会社よりH Aの分子量画分を購入する方法が含まれる。

本発明で使用するH Aの濃度は、約0.01mg/ml～約25mg/mlである。より好ましいH Aの濃度は、約0.1mg/ml～約2mg/mlである。最も好ましいH Aの濃度は、約0.4mg/ml～約1.2mg/mlである。H Aは生理食塩水、リン酸緩衝食塩水その他の医薬的に許容される緩衝液に溶解される。当該技術分野の熟練者が、哺乳類の膀胱および付随構造の表面と接触させることが医薬的に許容されると認知するすべての生理的緩衝液はこの発明に使用できるものである。

本発明に使用するH A溶液は、間質性膀胱炎の治療に有効な抗生物質をさらに含んでもよい。H A溶液に含める抗生物質の種類および量の決定は当該技術分野の熟練者による決定の範囲に十分入るものである。本発明に使用するH A溶液は、マイコバクテリウム細胞壁抽出物、カルメット-ゲラン桿菌細胞壁抽出物などの菌体抽出物、ウイルス、サイトカイン、インターフェロン他の免疫療法剤をさらに含んでもよい。

本発明に使用するH A溶液は、膀胱および付随構造内に約5ml～100ml注入される。より好ましくは、H A溶液は、膀胱および付随構造内に約20ml～70ml注入される。最も好ましくは、H A溶液は、膀胱および付随構造内に約40ml～60ml注入される。

本発明で、膀胱および付随構造内に注入されるH Aの量は、約5mg～100mgである。より好ましくは、膀胱および付随構造内に注入されるH Aの量は、約20mg～60mgである。最も好ましくは、膀胱およびその付随構造内に注入されるH Aの量は、約35mg～45mgである。

本発明のH A溶液はボトル他の容器から投与してもよい。H A組成物は、尿道カテーテルを使って膀胱および付随構造内に注入してもよい。当該技術分野の熟練者が知る哺乳類の膀胱および付随構造の内表面と薬剤液とを接触させる方法はいずれもこの発明に使用できるものである。

H A溶液は膀胱および付随構造と約30分～8時間接触を続けなくてはならない。より好ましい接触時間は、30分～4時間である。最も好ましい接触時間は、30分～2時間である。

H Aを含む溶液を用い、膀胱と付随構造を、平均分子量が 2×10^5 ダルトン以上のH Aおよびその塩と接触させることによる、間質性膀胱炎に罹った哺乳類の間質性膀胱炎の治療は、予想外に良好な結果をもたらし、副作用を起こすことなく間質性膀胱炎の症状を軽減する。

実施例 1

ヒアルロン酸の単離、精製および分画

以下に、本発明に使用するための、ヒアルロン酸の軟骨からの単離、精製および分画の方法を示す。

オンドリの鶏冠の前処理

冷凍または新鮮なオンドリの鶏冠からのヒアルロン酸ナトリウムの調製は下記のステップを含む。オンドリの鶏冠を細かく切り、ホモジェナイズし、アセトンで脱水し、真空乾燥させ、乾燥粉末とする。廃棄したアセトンの水分含量は2.0%未満である。この粉末を塩酸システインを含有する緩衝水性媒質中でパバインにより酵素消化する。得られた混合物を清澄にし、分子量排除限界 3×10^4 ダルトンの膜を使用する限外濾過にかける。保持された透明の液体のpHは5.0から7.0である。ムコ多糖含量は、グルクロン酸アッセイで測定して、1ml当たり2.0mgから6.0mgのヒアルロン酸ナトリウムである。アミノ酸含量は、ニンヒドリンアッセイで測定して、6.0mg/mlより高い。

コンプレキシング (complexing)、分画、沈殿

攪拌しながら、NaCl (0.1M以下) および塩化セチルピリジニウム (CPC) を透明な液体に加える。沈殿を遠心により回収し、0.05%のCPCを含有する0.1M NaClで3回洗う。攪拌しながら、沈殿を0.05%のCPCを含有する0.05M NaClに懸濁させ、不透明な上清を捨てる。0.05%のCPCを含有する0.1M NaClを使用して、この手順を数回繰り返す。攪拌しながら、沈殿を0.05%のCPC

10

20

30

40

50

Cを含有する0.3M NaClに分散させ、3回抽出する。次に、沈殿を捨てる。透明な上清を集め、0.23M NaClとし、CPCを添加し、混合物をセライト(R)で処理し、濾過する。セライト(R)で処理後、ヒアルロン酸ナトリウム含量は、グルクロン酸アッセイで測定して、2.5~5.0mg/mlである。

ヒアルロン酸の単離

濾液を分子量排除限界 3×10^4 ダルトンの膜を使用する限外濾過にかけ、保持された液体を濃縮する。この液体を95%エタノールで沈殿させ、遠心する。沈殿を0.1M NaClに溶かし、95%エタノールで再度沈殿させる。沈殿を回収し、洗うと、平均分子量 2.5×10^5 ダルトン以上の粗精製生成物が得られる。収率は元の新鮮な組織の0.6%に相当する。

10

ヒアルロン酸画分の精製

沈殿を発熱物質を含まない蒸留水(10mg/ml)に溶かし、補助水を追加することなく、分子量排除限界 2×10^5 ダルトンの膜を使用する限外濾過にかける。この結果、分子量が 2×10^5 ダルトンより大きい分子の濃度が上昇する。限外濾過を使用して、容量を元の10%まで減らす。濃縮した溶液に水を加え、この操作を2回繰り返す。濃縮した溶液を集め、水で希釈して、ヒアルロン酸濃度5mg/mlとする。NaClを加えて、溶液を0.1Mとし、この溶液に4倍量の95%エタノールを加えて、沈殿させる。沈殿を洗い、真空乾燥させる。

この精製ヒアルロン酸は多分散性で、平均分子量が 2×10^5 ダルトン以上である。このHAを種々の分子量画分にさらに分画する方法は当業者によく知られている。本明細書に記載の分子量の精製HAを調製する別の方法は米国特許第4,141,973号に開示されており、本文献は引用によりここに含めるものとする。

20

実施例2

間質性膀胱炎に対する予備試験

この予備試験では、間質性膀胱炎患者5例を対象とし、平均分子量 6.5×10^5 ダルトンのヒアルロン酸40mgを含む無菌食塩水(USP)40mlから70mlを膀胱内注入する。

この予備試験の結果の基準は、治療前の症状、治療前の疼痛および治療前の尿意切迫の減少に基づく症状の改善に関する。

症例1

30

患者JM

間質性膀胱炎患者JM(#002)では、膀胱内へパリン注入およびペントサンポリ硫酸の経口投与のいずれによる治療も無効である。この試験のプロトコルに従ってJMを治療する。平均分子量 6.5×10^5 ダルトン(5×10^5 ダルトンから 7.3×10^5 ダルトンの範囲)のHA40mgを含む通常の食塩水(USP)50mlを無菌条件下で尿道カテーテルにより膀胱内注入する。カテーテルを外し、HA溶液を30分間膀胱内に維持する。この治療を7週間にわたり毎週1回繰り返す。7回目の治療後、患者は恥骨上部の疼痛および尿意切迫の著明な改善を報告する。その後17週間の間に治療を4回実施する。最後の治療後、患者は恥骨上部の疼痛の100%改善と尿意切迫の改善を報告する。この患者でHAによる副作用は報告されていない。

40

症例2

患者GH

間質性膀胱炎患者GH(#003)では、プロバンテリンブロマイド(2-ヒドロキシエチル)-ジイソプロピルメチルアンモニウムブロマイドキサンテン-9-カルボキシレート、フェニルプロパノールアミンヒドロクロリデンおよびグアイフェネシン(guaifenesin)の経口投与による治療は無効である。この試験のプロトコルに従ってGHを治療する。平均分子量 6.5×10^5 ダルトンのHA40mgを含む通常の食塩水(USP)50mlを無菌条件下で尿道カテーテルにより膀胱内注入する。カテーテルを外し、HA溶液を60分間膀胱内に維持する。この治療を約12週間で4回実施する。最後の治療後、患者は治療前の症状、治療前の疼痛および治療前の尿意切迫の100%の改善を報告する。

50

この患者でH Aによる副作用は報告されていない。

症例 3

患者 L B

間質性膀胱炎患者 L B (# 0 0 1) では、D M S O およびヘパリンの膀胱内注入による治療は無効である。この試験のプロトコルに従って L B を治療する。平均分子量 6.5×10^5 ダルトンの H A 4 0 m g を含む通常の食塩水 (U S P) 5 0 m l を無菌条件下で尿道カテーテルにより膀胱内注入する。カテーテルを外し、H A 溶液を 4 5 分間膀胱内に維持する。この治療を 5 週間にわたり毎週 1 回繰り返したところ、治療前の症状、治療前の疼痛および治療前の尿意切迫の有意な改善を認める。無関係の疾患により、治療を約 7 週間中断したところ、症状が再発する。その後 2 回治療した後、再度改善を認める。再度、無関係の疾患により、治療を 1 3 週間中断すると、症状が再発する。その後 2 回治療を行ったが、患者から症状の改善は報告されず、患者の要望により治療を中止する。

10

症例 4

患者 M M

間質性膀胱炎患者 M M (# 0 0 4) を試験プロトコルに従って治療する。平均分子量 6.5×10^5 ダルトンの H A 4 0 m g を含む通常の食塩水 (U S P) 5 0 m l を無菌条件下で尿道カテーテルにより膀胱内注入する。カテーテルを外し、H A 溶液を 5 0 分間膀胱内に維持する。この治療を 2 2 週間にわたり 9 回繰り返す。最後の治療後、患者は治療前の症状、治療前の疼痛および治療前の尿意切迫の改善を報告する。H A 治療による副作用を報告していないが、患者は H A 治療の中止を選択する。

20

症例 5

患者 M S

間質性膀胱炎患者 M S (# 0 0 6) を試験プロトコルに従って治療する。平均分子量 6.5×10^5 ダルトンの H A 4 0 m g を含む通常の食塩水 (U S P) 5 0 m l を無菌条件下で尿道カテーテルにより膀胱内注入する。カテーテルを外し、H A 溶液を 6 0 分間膀胱内に維持する。この治療を 7 週間にわたり毎週 1 回繰り返す。7 週目の終わりに、治療前の症状、治療前の疼痛および治療前の尿意切迫が著明に改善される。次の 1 6 週間に維持治療を 4 回実施する。各維持治療を通し、またはその終了時に、著明な改善が維持される。

実施例 3

間質性膀胱炎に対する試験

30

本発明に従ってヒアルロン酸 (H A) を間質性膀胱炎の治療に使用する。間質性膀胱炎のヒト 2 4 例を平均分子量 6.5×10^5 ダルトンの H A (ヒアルロン酸ナトリウム) で治療する。

本研究の選択基準は次のものを含む。

- 1 . 1 8 歳以上であること。
- 2 . 間質性膀胱炎と診断されていること。
- 3 . 未治療であるか前治療が無効であること。
- 4 . 次の所見のうち 2 項目以上が認められること : a) 恥骨上部、尿道または会陰部の疼痛、 b) 細胞診または生検でがんの証拠が認められない慢性の炎症またはマスト細胞浸潤、 c) グロメリュレーション (glomerulation) (多数の点状出血) 、血性排出物、膀胱機能の低下を伴う麻酔下で 8 0 ~ 1 0 0 c m H₂O までのハイドロジステンション、 d) 尿培養陰性、 e) 膀胱内測定に対するコンプライアンスの低下、 f) 膀胱充満時の疼痛 (膀胱が空になると軽減する) 。

40

本研究の除外基準は次のものを含む。

- 1 . 良性または悪性の膀胱腫瘍
- 2 . 膀胱尿管逆流または尿道憩室
- 3 . 子宮、子宮頸管、膣または尿道の癌
- 4 . U T I 、 膣炎、前立腺炎
- 5 . 膀胱または下部尿道結石、活動期ヘルペス (I I 型ヘルペスウイルス)
- 6 . 尿培養陽性

50

- 7 . 膀胱内測定 の容積 > 4 0 0 c c 、 感覚的な尿意切迫または不安定膀胱の不在
- 8 . 目覚め頻度 < 1 2 時間で 5 回
- 9 . 神経性膀胱機能障害
- 1 0 . 試験参加 3 0 日以内に間質性膀胱炎に対する薬物投与または有効な治療を受けた患者
- 1 1 . 尿路変更術歴のある患者
- 1 2 . 妊婦

本研究の評価基準は次のものを含む。

治療前の症状および H A 治療の効果は、生活の質 (quality of life) による症状スコア、視覚的アナログ (V A S) 疼痛スケール、視覚的アナログ (V A S) 尿意切迫スケールおよび 2 4 時間排尿記録を使用して評価する。

10

本研究の結果の評価基準は次のものを含む。

1 . 完全奏効 (C R) : 治療前の症状のスコア、 V A S 疼痛スケールおよび V A S 尿意切迫スケールが 9 0 % 以上低下する症状の改善が認められ、患者が投薬を必要としなくなる。

2 . 部分奏効 (P R) : 治療前の症状のスコア、 V A S 疼痛スケールおよび V A S 尿意切迫スケールが 5 0 % 以上低下する症状の不完全な消失が認められ、症状の完全な消失に投薬の継続を必要とする。

3 . 軽度奏効 (M R) : 治療前の症状のスコア、 V A S 疼痛スケールおよび V A S 尿意切迫スケールが 5 0 % 未満低下する症状の不完全な消失が認められ、症状の部分的な消失に投薬の継続を必要とする。

20

4 . 無効 (F) : 症状の改善が認められない。

5 . 中止 (W D) : 患者が試験を中止するまたは患者を試験から離脱させる。

本研究の治療プロトコルは次のものを含む。

各患者に平均分子量 6.5×10^5 ダルトンの H A 4 0 m g を含む通常の食塩水 (U S P) 5 0 m l を膀胱内注入する。無菌条件下で、膀胱内に尿道カテーテルを導入し、残存する尿を取り出し、細菌培養に送る。 H A 組成物 5 0 m l を膀胱内に注入し、カテーテルを取り外す。患者にはできるだけ長時間 H A 溶液を保持するよう依頼する。

H A 注入は毎週 1 回、 4 週間実施する (導入) 。 4 週間の導入期間に患者の症状が完全に消失した場合には、 1 2 ヶ月の終わりまで毎月 1 回治療を実施する (維持) 。 4 週間の導入期間に患者の症状が部分的に消失した場合には、毎週 1 回、 4 週間再度治療する。その後、患者の症状が完全に消失した場合には、維持療法を実施する。 4 週間の導入期間で患者の症状が全く消失しない場合には、治療を中止し、患者をこの試験から離脱させる。

30

得られた結果を表 I および表 II に示す。

表 I は試験プロトコル内の種々に時点での、試験に参加した 1 4 例に関する結果を示す。

1 4 例中 1 2 例では、 4 ~ 2 8 週の治療後に H A 治療は完全奏効または部分奏効を示す。

1 4 例中 2 例では治療 8 週間後、 H A 治療の効果は認められない。

表 I

間質性膀胱炎のヒアルロン酸 (H A) 治療

患者番号	第 1 回目 治療日 (m/d/y)	4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週	32週	38週	48週
01	940615	CR	PR	PR	CR	CR	CR	CR			
02	940728	PR	CR	PR	CR	PR					
03	940802		F	PR	PR						
04	940916	F	PR	F	PR						
06	941004		F	PR							
07	941005	F	PR	PR							
08	941007	F	PR								
09	941027		PR								
10	941026	PR	PR	CR							
11	941106	F	F								
12	941107	PR	PR	CR							
13	941108	CR	CR	CR							
14	941118	F	CR								
15	941222	F	F								

表IIは、H A 治療プロトコルの 2 4 週間の治療を完了した 2 4 例、3 2 週間を完了した 2 3 例、4 0 週間を完了した 2 0 例、4 8 週間を終了した 1 6 例の結果を示している。導入期間の最後 (第 4 週) に、H A 治療は、4 例で完全奏効、1 0 例で部分奏効、9 例で軽度奏効を示すが、1 例では効果は認められない。1 例は導入期間の治療を完了していない。2 4 週間の H A 治療後に試験に残った 1 8 例中、6 例では完全奏効、6 例では部分奏効、4 例では軽度奏効を示し、2 例では効果は認められない。4 8 週間の H A 治療後試験に残った 9 例中、2 例では完全奏効、6 例では部分奏効、1 例では軽度奏効を示す。試験を中止した 7 例中、3 例は治療が無効のための中止、4 例はプロトコル違反のための中止である。

表II

間質性膀胱炎のヒアルロン酸 (H A) 治療に対する効果の割合

週	4	8	12	16	20	24	32	40	48
患者番号	25	24	24	24	24	24	23	20	16
CR	4 (16%)	4 (17%)	6 (25%)	6 (25%)	6 (25%)	6 (25%)	4 (17%)	4 (20%)	2 (13%)
PR	10 (40%)	12 (50%)	11 (46%)	11 (46%)	11 (46%)	6 (25%)	8 (35%)	6 (30%)	6 (37%)
MR	9 (36%)	7 (29%)	5 (21%)	4 (17%)	2 (8%)	4 (17%)	4 (17%)	2 (10%)	1 (6%)
F	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	2 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
W/D	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)	2 (8%)	4 (17%)	6 (25%)	7 (30%)	7 (35%)	7 (44%)

表 I および表 II に示すデータは、膀胱および付属構造を、平均分子量が 6.5×10^5 ダルトンの H A を含有する溶液と接触させると、予期しなかった程有効に、間質性膀胱炎の症状が緩和されることを示している。すなわち、本発明の間質性膀胱炎の治療方法は、治療前の症状、治療前の疼痛および治療前の尿意切迫を予期しなかった程、有意に改善する。

実施例 4

間質性膀胱炎患者を次のプロトコルで治療する。平均分子量 8.7×10^5 ダルトンの H A 40 mg を含む通常の食塩水 (U S P) 50 ml を無菌条件下で尿道カテーテルにより膀胱内注入する。カテーテルを外し、H A 溶液を 60 分間膀胱内に維持する。この治療を毎週繰り返すと、治療前の症状、治療前の疼痛および治療前の尿意切迫が顕著に改善され

る。

実施例 5

間質性膀胱炎患者を次のプロトコルで治療する。平均分子量約 1.9×10^6 ダルトンの H A 40 m g を含む通常の食塩水 (U S P) 50 m l を無菌条件下で尿道カテーテルにより膀胱内注入する。カテーテルを外し、H A 溶液を 60 分間膀胱内に維持する。この治療を毎週繰り返すと、治療前の症状、治療前の疼痛および治療前の尿意切迫が顕著に改善される。

実施例 6

間質性膀胱炎に関する試験

本発明に従って、ヒアルロン酸 (H A) を使用して、間質性膀胱炎を有するヒトの間質性膀胱炎を治療する。この試験の患者は間質性膀胱炎患者についての「N a t i o n a l I n s t i t u t e o f A r t h r i t i s , D i a b e t e s , D i g e s t i v e a n d K i d n e y D i s e a s e s (N I D D K) (国立関節炎、糖尿病、消化器疾患、腎臓疾患研究所)」の作成した基準に適合する。

本研究の対象基準は次のものを含む。

- 1 . 年齢 18 歳以上
- 2 . 間質性膀胱炎と診断
- 3 . 未治療または以前の治療が無効
- 4 . 治療前の症状評価スコアが 6 以上
- 5 . 治療前の V A S 疼痛スケールにおいてスコア 4 以上
- 6 . 治療前の V A S 尿意切迫スケールにおいてスコア 4 以上

本研究の除外基準は次のものを含む。

- 1 . 起床時の膀胱内測定において膀胱容量が 350 c c を超える
- 2 . 症状の継続期間が 9 ヶ月未満
- 3 . 夜間多尿症の欠如
- 4 . 抗菌薬、尿の殺菌薬、抗コリン薬または鎮痙薬による症状の軽減
- 5 . 目覚め頻度が 24 時間中 8 回未満
- 6 . 3 ヶ月以内の細菌性膀胱炎または前立腺炎
- 7 . 膀胱または下部尿管結石、活性陰部ヘルペス
- 8 . 子宮、子宮頸管、膣または尿道の癌
- 9 . 化学性、結核性または放射線性膀胱炎
- 10 . 良性または悪性膀胱腫瘍
- 11 . 神経原性膀胱機能障害
- 12 . 試験参加 30 日以内に間質性膀胱炎に対する薬物投与または有効な治療を受けた患者

- 13 . 尿路変更術歴
- 14 . 妊婦

本研究の評価基準は次のものを含む。

治療前の症状および H A 治療の効果は、生活の質についてのアンケート、症状評価スコア、視覚的アナログ (V A S) 疼痛スケール、視覚的アナログ (V A S) 尿意切迫スケール、および 72 時間の排尿記録を用いて評価する。

本研究の結果基準は次のものを含む。

- 1 . 完全奏効 (C R) : 治療前の症状評価スコア、治療前の V A S 疼痛スケールおよび治療前の V A S 尿意切迫スケールが 75 % 減少する症状の改善が認められる。
- 2 . 部分奏効 (P R) : 治療前の症状評価スコア、治療前の V A S 疼痛スケールおよび治療前の V A S 尿意切迫スケールが 50 ~ 74 . 99 % 減少する症状の不完全消失が認められる。
- 3 . 軽度奏効 (M R) : 治療前の症状評価スコア、治療前の V A S 疼痛スケールおよび治療前の V A S 尿意切迫スケールが 50 % 未満減少する症状の不完全消失が認められる。
- 4 . 無効 (F) : 症状の改善が認められない。

5. 中止 (WD) : 患者が試験を中止するまたは患者を試験から離脱させる。

本研究の治療プロトコルは次のものを含む。

それぞれ間質性膀胱炎を罹患するヒト 11 例について、平均分子量 8.7×10^5 ダルトン (グループ A) または 1.9×10^6 ダルトン (グループ B) の HA の膀胱内注入を受けるように逐次振り分ける。グループ A およびグループ B の被験者はそれぞれ、グループ A のヒアルロン酸 40 mg、または、グループ B のヒアルロン酸 40 mg を、通常の食塩水 50 ml に溶解して膀胱内に点滴注入する (USP)。無菌条件下で、尿道カテーテルを膀胱内に導入し、残存する尿を全て除き、細菌培養に付する。HA 組成物 50 ml を膀胱内に注入しカテーテルを取り外す。被験者には可能な限り HA 溶液を保持するよう求める。

10

HA の注入は週 1 回、4 週間 (誘導) 行い、続いて 4 週間に 1 回、8 週間 (維持) 行う。治療は最初の HA 注入の後、12 週目に停止する。間質性膀胱炎の治療における HA の効能は症状評価スコア、VAS 疼痛スケールおよび VAS 尿意切迫スケールを用いて、最初の HA 注入の 4、8 および 12 週間後に評価する。

研究に参加した被験者 11 例について、研究期間内の様々な時期における結果を表 III、表 IV、表 V および図 1 に示す。

表 III は 4、8 および 12 週間後の、HA 治療に対するグループ A およびグループ B における被験者の奏効を示す。奏効評価は 3 種類のスコア (症状評価スコア、VAS 疼痛スケールおよび VAS 尿意切迫スケール) の平均値に基づく。これらのデータから平均分子量 8.7×10^5 ダルトン (グループ A) および 1.9×10^6 ダルトン (グループ B) の HA は、治療を受けた被験者の大多数において、間質性膀胱炎の症状の軽減に有効であることが示される。

20

表 III

間質性膀胱炎のヒアルロン酸 (HA) 治療

患者番号	治療	4週	8週	12週
1001	A	MR	CR	CR
1002	B	F	F	MR
1003	B	PR	F	PR
2001	A	MR	MR	MR
2002	B	PR	PR	PR
2003	A	F	MR	PR
2004	B	MR	MR	MR
2005	A	PR	CR	
2006	B	PR	MR	
2007	A	MR		
2008	B	MR		

30

表 IV は治療前 (0 週目)、誘導期の終期 (4 週目) ならびに維持治療の 8 週目および 12 週目の後に、症状評価スコア (SS)、VAS 疼痛スケール (P) および VAS 尿意切迫スケール (U) について得られた絶対値を示す。4 週間の誘導期の終期に、この研究の被験者 11 例について完全なデータが得られる。これらの 11 例のうち、グループ A の 4 例およびグループ B の 5 例で平均 % (SS + P + U) の改善が見られる。グループ A の 1 例およびグループ B の 1 例で、HA 治療 4 週間後に症状の増加が見られる。8 週間の維持期間を終了した 7 例で (12 週目)、それぞれ平均 % (SS + P + U) の改善が見られる。これら 7 例のうち 3 例がグループ A で 4 例がグループ B である。

40

表IV

間質性膀胱炎の治療におけるヒアルロン酸の効能の評価

患者番号	0週					4週					平均% (SS+P+U)	8週					平均% (SS+P+U)	12週					平均% (SS+P+U)	
	SS	P	U	SS	%	P	%	U	%	SS		%	P	%	U	%		SS	%	P	%	U		%
1001A	8	5.83	4.66	7	13	1.46	7.5	1.22	8.5	4.8	2.00	7.5	0.00	10.0	0.00	10.0	6.2	2.00	7.5	0.03	9.9	0.03	9.9	8.1
1002B	8	9.46	6.06	9	-13	8.30	12	7.13	-9.6	-6	9.00	-13	8.30	12	7.13	-18	-6	8.00	8	0.43	8.5	4.81	21	3.9
1003B	8	4.10	4.66	5	34	0.80	8.5	0.80	8.7	7.0	8.00	8	4.83	-2.0	7.23	-6.5	-2.5	4.00	6.8	1.44	6.4	1.76	6.2	5.0
2001A	10	6.66	8.06	7	30	5.50	17	1.523	3.5	2.2	8.00	20	5.16	23	4.86	4.0	2.7	6.80	4.0	3.85	4.1	3.06	6.1	4.4
2002B	10	8.26	8.66	5	50	2.86	8.5	1.330	6.2	5.8	4.00	6.0	2.13	7.4	3.40	6.1	6.5	5.00	6.0	1.60	8.1	2.33	7.3	6.0
2003A	9	7.00	5.20	7	22	8.66	5	7.26	-4.0	-4	7.00	22	4.93	3.0	5.03	3	1.8	4.00	6.6	1.80	7.3	1.96	6.4	6.4
2004B	12	8.66	8.56	10	17	5.63	32	1.543	3.7	2.8	10.00	17	5.93	32	1.543	3.7	2.8	7.00	4.2	5.93	32	7.80	9	2.7
2005A	8	7.00	7.93	4	50	1.20	8.3	1.16	8.0	6.4	1.00	8.8	0.00	10.0	0.46	8.4	8.4							
2006B	8	5.70	7.76	5	38	1.46	7.4	1.353	5.5	5.5	5.00	3.8	5.70	8	3.63	5.3	3.0							
2007A	8	7.06	-5.73	5	38	3.06	8.7	1.276	8.2	4.9														
2008B	9	8.20	6.20	10	-11	7.20	12	1.432	4.2	1.4														

(-)値は症状の増大を示す。

表Vは、試験に参加した被験者11例に関し、治療の4、8および12週間後のグループAおよびグループBにおける症状スコア、VAS疼痛スケールおよびVAS尿意切迫スケールについて、治療前の症状からのパーセント変化の平均±標準偏差を示す。グループAおよびグループBの両方の治療グループの被験者は、本発明のHA法に従って治療した場合、治療前の症状が低減する。

表V

治療グループの被験者の評価におけるベースラインからのパーセント変化

		A			B		
		n	平均	S.D.	n	平均	S.D.
症状スコア	4週	5	-30.4	14.3	6	-19.7	26.6
	8週	4	-51.2	35.1	5	-20.3	29.0
	12週	3	-56.9	17.5	4	-35.4	23.9
疼痛	4週	5	47.2	34.7	6	-46.9	32.3
	8週	4	-63.0	42.8	5	-19.6	35.9
	12週	3	-71.5	28.8	4	-68.0	27.4
尿意切迫	4週	5	-32.4	41.4	6	-43.7	35.1
	8週	4	-59.3	46.2	5	-15.5	50.0
	12週	3	-70.9	25.4	4	-41.2	31.2

(-)値は症状の減少を示す。

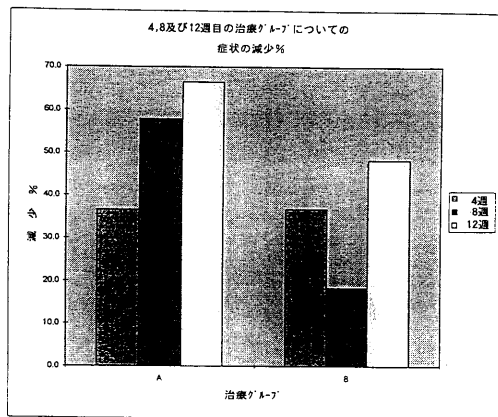
図1はHA治療の4、8および12週間後のグループAおよびグループBの被験者における、治療前の症状のパーセントの低下を示すグラフである。

表I～Vおよび図1のデータから、本発明に従って、間質性膀胱炎の患者に膀胱および付随構造をHAと接触させることで、治療前の症状、治療前の疼痛および治療前の尿意切迫が予想外に、有意に改善したことが示される。また、これらのデータから、使用されたそれぞれのHA溶液 6.5×10^5 ダルトン、 8.7×10^5 ダルトンおよび 1.9×10^6 ダルトンが、間質性膀胱炎の治療に有効であることも示される。

本発明について特定の手段、材料および実施例に関して説明したが、本発明は開示された具体例に限定されるものではなく、請求の範囲内のあらゆる等価物に及ぶものと理解される。

【図 1】

FIGURE 1.



フロントページの続き

審査官 上條 のぶよ

(56)参考文献 特開平02-188525(JP,A)

米国特許第04966890(US,A)

The Journal of UROLOGY, 1995年 4月, Vol.153, No.4, pages 288A

Neurourology and Urodynamics, 1986年, Vol.5, pages 519-523

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K

C08B

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS(STN)