

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4015185号

(P4015185)

(45) 発行日 平成19年11月28日(2007.11.28)

(24) 登録日 平成19年9月21日(2007.9.21)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/135 (2006.01)	A 6 1 K 31/135
A 6 1 K 31/21 (2006.01)	A 6 1 K 31/21
A 6 1 K 31/557 (2006.01)	A 6 1 K 31/557
A 6 1 K 38/11 (2006.01)	A 6 1 K 37/34

請求項の数 4 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平7-514224	(73) 特許権者	300049958
(86) (22) 出願日	平成6年11月17日(1994.11.17)		バイエル・シエーリング・ファーマ アク
(65) 公表番号	特表平9-505068		チエンゲゼルシャフト
(43) 公表日	平成9年5月20日(1997.5.20)		ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3 ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP1994/003817		ルリン ミューラーシュトラセ 1 7 8
(87) 国際公開番号	W01995/013802	(73) 特許権者	506393857
(87) 国際公開日	平成7年5月26日(1995.5.26)		ガーフィールド, ロバート イー.
審査請求日	平成13年11月15日(2001.11.15)		アメリカ合衆国, テキサス 7 7 5 4 6,
(31) 優先権主張番号	08/152,496		フレンズウッド, ウィンディング ウェイ
(32) 優先日	平成5年11月16日(1993.11.16)		1 8 1 4
(33) 優先権主張国	米国(US)	(73) 特許権者	506393868
			ヤランバリ, チャンドラ
			アメリカ合衆国, テキサス 7 7 0 6 2,
			ヒューストン, パークレイ レイク 1 2
			2 2
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 酸化窒素シンターゼ基質及び／もしくは供与体、又は酸化窒素阻害剤による子宮収縮障害の処置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

月経困難症の処置のための医薬品であって、

L-アルギニン並びに／又はナトリウムニトロプルシド、ニトログリセリン、グリセリルトリニトレート、3-(4-モルホリニル)シドノニミン塩酸塩(SIN-1)、イソソルビドモノニトレート及びイソソルビドジニトレートからなる群から選ばれる酸化窒素供与体

、

を含んで成る、医薬品。

【請求項 2】

1 又は複数種のプロスタグランジン阻害剤、プロスタシクリン擬似薬、プロゲスチン、オキシトシン拮抗薬又はβ-作動薬をさらに含んで成る、請求項 1 記載の医薬品。

10

【請求項 3】

L-アルギニン又は前記供与体とプロゲスチンとの組合せを含んで成る、請求項 2 記載の医薬品。

【請求項 4】

L-アルギニン並びに／又はナトリウムニトロプルシド、ニトログリセリン、グリセリルトリニトレート、SIN-1、イソソルビドモノニトレート及びイソソルビドジニトレートからなる群から選ばれる酸化窒素供与体を、プロゲスチンのみとの組合せではなく、1 又は複数種のプロスタグランジン阻害剤、プロスタシクリン擬似薬、プロゲスチン、オキシトシン拮抗薬又はβ-作動薬との組合せで含んで成る、月経困難症の処置のための薬理組

20

成物。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

本発明は、酸化窒素シンターゼ基質（例えばL-アルギニン）、酸化窒素供与体又は双方による、単独での、又は子宮収縮を抑制する薬剤（例えばプロスタグランジンインヒビター、プロゲステロン、オキシトシン拮抗薬又は β -作動薬）との更なる組合せでの、子宮収縮障害、例えば早産、月経困難症及びその他の月経問題（例えば不正子宮出血）並びに遅産の処置のための方法に関する。更に本発明は、不適正な月経の如くの障害のために、流産を誘導するために、もしくは出産の促進のために、又は分娩後出血をコントロールするために、子宮収縮を刺激するための、酸化窒素阻害剤、例えばL-NAME（NG-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル）による、単独での又はプロゲステロン拮抗薬、擬似薬、オキシトシン及び／もしくはプロスタグランジンとの組合せでの問題に関する。

10

子宮収縮は重要な健康の問題である。月経困難症、痛みの伴う子宮収縮又は月経期の間の痙攣はほぼ全ての生殖女性（gonadal women）に影響を及ぼす。同様に、早産は妊婦において有意義な比率で（約10%）生じ、そしてこれは胎児の罹病及び死亡を招いてしまう。子宮収縮障害及び早産の原因はほとんどわかっておらず、そして子宮収縮を抑制する及びこのような障害に関連する症状を予防する有効な治療は知られていない。一方、数百万人の女性が、流産、難産のために、又は満期においての収縮性を補う補助手段として、妊娠中に子宮を刺激する治療を受けており、薬剤、例えばアンチプロゲステロン、オキシトシン及びプロスタグランジン類似体がこの目的のために使用されているが、しかしその効果は常に一定であるわけではなく、そしてその作用メカニズムもわかっていない。

20

近年、酸化窒素が、血管の内皮由来の内皮誘導弛緩因子（EDRF）であることが示された。酸化窒素は脈管活動の制御における主要な媒介因子であると考えられる。酸化窒素はナトリウムニトロプルシド、ニトログリセリン、グリセリルトリニトレート、SIN-1、イソソルビドモノニトレート、イソソルビドジニトレート等の如くの様々な酸化窒素供与体の服用によっても発生しうる。

妊娠していないギニアピッグのL-NAMEによる処置は強まった子宮収縮をもたらす。即ち、酸化窒素シンターゼ刺激型の子宮収縮の阻害は、酸化窒素の持続放出が子宮を休止状態に保つことを示唆した。同様に、妊娠したギニアピッグのL-NAMEによる処置は早産を誘導した。他方、in vitroでの妊娠ギニアピッグのラット子宮ストリップのL-アルギニンによる処置は収縮を抑制した。これらの研究は、子宮による酸化窒素の産生は収縮を抑制し、そしてその合成の遮断は、妊娠した及び妊娠していない動物の双方において強められた筋収縮をもたらしてしまうことを示す。即ち、酸化窒素基質又は供与体は子宮収縮を阻止するのに有用な治療法であり、そして酸化窒素阻害剤は子宮収縮を刺激するのに有効である。

30

プロスタグランジン阻害剤、オキシトシン拮抗薬、 β -作動薬及びプロゲステロン（プロゲステロン）は子宮収縮を抑制するのに用いられている（又は用いられることができる）ため、酸化窒素基質又は供与体は子宮収縮を阻止するのにこれらの薬剤と組合せるのに特に有効であろう。同様に、プロゲステロン拮抗薬、プロスタグランジン、プロスタシクリン-擬似薬、サイトカイン及びオキシトシンが子宮収縮を刺激するのに利用されている（又は利用されうる）ため、それらは子宮収縮を強めるのに酸化窒素阻害剤と組合せられるのが特に有用であろう。

40

EP 0,441,119号A2は高血圧及びその他の血管障害の処置におけるL-アルギニンの利用を開示する。これは、そのメカニズムの目的にとってL-アルギニンが有効であるのは、それが「最強の内皮誘導放出因子酸化窒素」の生理学的前駆体でありうるからであると示唆している。L-アルギニンをその他の薬理活性剤と組合せて利用することはこの公開物においては論じられていない。我々の先行特許出願（Ref: SCH 1237）は妊娠誘発剤と酸化窒素シンターゼ基質及び／又は供与体との組合せによる子かん前症及び早産の処置を扱っているが、しかしそれは子宮収縮障害の処置にとっての酸化窒素並びに／もしくは供与体の単独での利用を考慮しておらず、難産、流産及び分娩促進のための子宮収縮の刺激の利

50

用のための酸化窒素の阻害も考慮していない。

発明の目的

本発明の目的は酸化窒素基質及び／又は供与体による子宮収縮障害の処置のための方法を提供することにある。

別の目的は、プロスタグランジン阻害剤、プロスタシクリン擬似薬、プロゲステロン、オキシトシン拮抗薬及びβ-作動薬と組合せたかかる方法の提供にある。

本発明の更なる目的は、酸化窒素阻害剤、例えばL-NAMEを利用することによる、月経及び流産の誘導又は満期においての分娩の補助の目的のための、子宮収縮の刺激のための方法を提供することにある。

更なる目的は、プロゲステロン拮抗薬、オキシトシン及び／又はプロスタグランジンと組合せて酸化窒素を利用する子宮収縮の刺激（流産の誘導、分娩の誘導、分娩後出血）のための方法を提供することにある。

更なる目的は、本発明の方法を実施するうえで有用な薬理組成物の提供にある。明細書及び添付請求の範囲を更に参照することで、本発明の更なる目的及び利点が当業者に明らかとなるであろう。

発明の概要

本発明は雌哺乳動物の酸化窒素依存性子宮収縮を調節する方法に関する。

一の観点において、本方法は月経困難症、不正子宮出血、早産又は分娩後出血を患う雌に、子宮収縮を抑制するため、酸化窒素基質及び／又は酸化窒素供与体を、単独で、又は任意的に1又は複数種のプロスタグランジン阻害剤、プロスタシクリン擬似薬、プロゲステロン、オキシトシン拮抗薬又はβ-作動薬との組合せで、子宮収縮を抑制し、それ故処置すべき症状の徴候を軽減するのに有効な量で投与することを含んで成る。

別の観点において、本方法は不適正な月経を患う雌に、又は流産を誘導するためもしくは分娩を促進するために妊娠した雌に、酸化窒素阻害剤を、単独で、又は任意的に1又は複数種のプロゲステロン拮抗薬、オキシトシンもしくはオキシトシン類似体又はプロスタグランジンとの組合せで、子宮収縮を刺激し、それ故正常な月経にする、又は流産を誘導又は分娩を刺激するのに有効な量で投与することを含んで成る。

更なる観点において、本発明は、

雌の哺乳動物の酸化窒素依存性子宮収縮を制御するための医薬品の製造のための、

(a) 単独での、又は任意的に1もしくは複数種のプロスタグランジン阻害剤、プロスタシクリン擬似薬、プロゲステロン、オキシトシン拮抗薬もしくはβ-作動薬との組合せでの、子宮収縮を抑制するのに有効な量での、酸化窒素シンターゼ基質及び／又は酸化窒素供与体；又は

(b) 単独での、もしくは任意的に1もしくは複数種のプロゲステロン拮抗薬、オキシトシンもしくはオキシトシン類似体もしくはプロスタグランジンとの組合せでの、子宮収縮を刺激するのに有効な量での、酸化窒素阻害剤；

のいずれかの利用を扱う。

一の態様は、(a) 酸化窒素シンターゼ基質及び／又は酸化窒素供与体の、単独での、又は1もしくは複数種のプロスタグランジン阻害剤、プロスタシクリン擬似薬、プロゲステロン、オキシトシン拮抗薬もしくはβ-作動薬との組合せでの、月経困難症、不正子宮出血、分娩後出血の処置、又は早産の処置及び／もしくは予防のための医薬の製造のための利用であるが、しかしながらここで早産の処置についての医薬では、(a) 単独及び(a)とプロゲステロンのみとの組合せは除かれる。

第2の態様は、酸化窒素阻害剤の、単独での、又は任意的に1又は複数種のプロゲステロン拮抗薬、オキシトシン又はオキシトシン類似体又はプロスタグランジンとの組合せでの、不適正な月経の処置のための、又は妊娠した雌において流産を誘導もしくは分娩を促進するための医薬の製造のための利用にある。

更に、本発明は1又は複数種のプロスタグランジン阻害剤、プロスタシクリン擬似薬、プロゲステロン、オキシトシン拮抗薬又はβ-作動薬との組合せにおける（ただしプロゲステロンのみとの組合せは除く）酸化窒素シンターゼ基質及び／又は酸化窒素供与体を含んで

10

20

30

40

50

成る薬理組成物、並びに1又は複数種のプロゲステロン拮抗薬、オキシトシン又はオキシトシン類似体又はプロスタグランジンとの組合せにおける酸化窒素を含んで成る薬理組成物に関する。

詳細な開示

本発明の方法は、妊娠していない雌における月経困難症又はその他の月経問題（例えば不正子宮出血）の少なくともいづれかを処置するのに有用であり、この方法は、これらの徴候が明確な妊娠していない生殖女性に、酸化窒素シンターゼ基質及び酸化窒素供与体の一方又は双方を、単独で、又は1もしくは複数種のプロスタグランジン阻害剤（例えばアスピリン、インドメタシン）、プロスタシクリン擬似薬（例えばイロプロスト、シカプロスト（cicaprost））、プロゲスチン、オキシトシン拮抗薬及び β -作動薬との更なる組合せで、それらの徴候を軽減するのに有効な量で、投与することによる方法であり、ここで投与する妊娠誘発剤の量は50～300mgの注射したプロゲステロンと生物当量な量とし、そして酸化窒素シンターゼ基質、酸化窒素供与体又は双方の量は、それぞれ、この組成物の投与された妊娠した雌の循環L-アルギニンの血液レベルを通常の50～100mmolarの循環レベルよりも少なくとも約10～50mmole高める量、又は酸化窒素供与体レベルを約1～100nmolar（ナノモラー）にまで高める量とする。

10

本発明の方法は、妊娠した雌の習慣性流産及び早産を処置するのにも有用であり、この方法は、その徴候が明確な妊娠した雌に、早産を抑制するのに有効な量の酸化窒素シンターゼ基質及び酸化窒素供与体の少なくとも一方を、単独で、又は1又は複数種のプロスタグランジン阻害剤、プロゲスチン、オキシトシン拮抗薬、プロスタシクリン擬似薬及び β -作動薬との組合せで投与することによる方法であり、ここで投与する妊娠誘発剤の量は50～300mgの注射したプロゲステロンと生物当量な量とし、そして酸化窒素シンターゼ基質、酸化窒素供与体又は双方の量は、それぞれ、この組成物の投与された妊娠した雌の循環L-アルギニンの血液レベルを、通常の50～100 μ molの循環レベルよりも少なくとも約10～50 μ mol高める量、又は酸化窒素供与体レベルを約1～100mmolarにまで高める量とする。

20

本発明の方法は、酸化窒素阻害剤の単独による、又は1もしくは複数種のプロゲステロン拮抗薬、オキシトシン及び／もしくはプロスタグランジンとの組合せによる、妊娠していない患体の不適正な月経を処置するため、及び妊娠患体の流産又は分娩を誘導するため、及び分娩後出血を処置するための方法にも有用である。

30

本発明の方法は1又は複数例の子宮収縮障害、例えば妊娠していない雌の月経困難症及びその他の月経問題（不正子宮出血）、又は妊娠した雌、好ましくは妊婦の早産及び遅産を処置するものであり、ここでこれらの者は上記の徴候が明確となっている者か、又はそうなる危険性の高い候補者であり、それは例えば現状の又は過去の症状の進行により決定される。

妊娠していない状態又は妊娠状態でのこのような異常な症状は普通以下の酸化窒素合成により生ずる又は悩まされるため、酸化窒素シンターゼ基質、例えばL-アルギニンと、酸化窒素供与体、例えばナトリウムニトロプルシド、ニトログリセリン、グリセリルトリニトレート、SIN-1、イソソルビドモノニトレート及びイソソルビドジニトレートとは共にその徴候を軽減するのに有用であり、そして本発明の方法の一の観点においては、双方の組合せを採用する。相乗作用は、酸化窒素基質及び／又は供与体を、1又は複数種のプロスタグランジン阻害剤、プロゲスチン、オキシトシン拮抗薬及び β -作動薬と組合せて利用したときに達成されうる。

40

そこで、本発明の一の方法の態様及び本発明の薬理組成物は：

（a）酸化窒素供与体及び酸化窒素基質のいずれか又は双方、並びにそれに加えて、任意的に、（b）1又は複数種のプロスタグランジン阻害剤（例えばアスピリン、インドメタシン又はイブプロフェン）、プロゲスチン（プロゲステロン、ヒドロキシプロゲステロンカプロエート、ノルゲストレル、メドロキシプロゲステロンアセテート、ゲストデン等）、オキシトシン拮抗薬及び β -作動薬（例えばフェノテロール、リトドリン、サルブチノール、テルブタリン、等）を採用する。

50

典型的なNO-基質及びNO-供与体（経口）の用量域は下記の通りである：

総用量

L-アルギニン	500mg～10 g p.o.（経口）
ナトリウムニトロプルシド	域 500～2000 μ g / kg / 日
ニトログリセリン	0.5～10mg
イソソルビドモノニトレート	10～100mg
イソソルビドジニトレート	10～100mg

10

以下は、酸化窒素基質又は供与体と同時に投与するプロゲステロンの活性剤及び任意のその他の活性剤の典型的な経口用量域である：

プロゲステロン：毎日の用量は50～300mgのプロゲステロン／日と生物当量な量とする；例えば10～1000mgの週間用量を供するメドロキシプロゲステロンアセテートの注射用懸濁物、又は5～10mg／日のその経口用量を供する錠剤もしくは糖依錠；250～500mgの週間用量を供するヒドロキシプロゲステロンカプロエートの注射用溶液；5～20mgの日用量を供するノルシンドロロンアセテートのカプセルもしくは糖依錠。

プロスタシクリン—擬似薬：

シカプロスト：1～100 μ g / kg / 日 p.o.

イロプロスト：1～100 μ g / kg / 日 p.o.

オキシトシン拮抗薬：

Atosiban（商標）：1～1000 μ g / min. i.v.（静脈内）

プロスタグランジン阻害剤：

アスピリン：10～100mg / kg / 日 p.o.

本発明の第2の方法は、妊娠していない雌の不適正な月経、妊娠の終結（墮胎として）、及び妊娠した雌、好ましくは妊婦であって、その徴候が明確である者、又は例えば現状又は過去の症状の進行による決定に従いそうなる危険性の高い候補者である者の正常な出産の際の分娩の刺激の処置を採用する。

これらの徴候は高まった酸化窒素レベルにより生ずるため、酸化窒素阻害剤、例えばL-NAME, L-NIO, L-NA等がその徴候を軽減するのに有効であり、そして本発明の一の観点においては、それらの組合せを採用する。更に、相乗効果は、酸化窒素を1又は複数種のアンチプロゲステロン（例えばRU486〔ミフェプリストン〕、オナプリストン）、オキシトシン（例えばシントシノン）及びプロスタグランジン（例えばスルプロストン、PGE2、等）と組合せて利用したときに達成されうる。

30

従って、本発明の第2の方法の態様及び本発明の薬理組成物の態様は、（a）酸化窒素を単独で、及び任意的に、（b）それに加えて、1又は複数種のプロゲステロン拮抗薬、サイトカイン、オキシトシン拮抗薬及びプロスタグランジンと共に採用する。

典型的な酸化窒素阻害剤、例えばL-NAME, L-NA及びL-NIOの用量域（経口）は0.1～10 g / 日である。

40

以下は酸化窒素阻害剤と同時に使用するアンチプロゲステロン及びその他の任意的な活性剤の典型的な経口用量域である。

アンチプロゲステロン

RU486 100～600mg / 日

オナプリストン 10～600mg / 日

プロスタグランジン

スルプロストン	100～2000 μ g / 日 i.m., (筋肉内) 又は i.v.
ゲメプロスト	0.5～5 mg / 日 腔内的
ミソプロストール	50～5000 μ g / 日 経口
PGE2	0.1～5 μ g / min. i.v.
	100～1000 μ g 腔内用ジェル
PGF2a	0.1～200 μ g / min. i.v.

10

オキシトシン：

シントシノン 0.5～20mIU / min. i.v.

β -擬似薬

フェノテロール (Partusisten (商標)) 0.5～3.0 μ g / min. i.v.; 20～200mg / 日 経口

リトドリン (Pre-par (商標)) 20～200mg / 日 経口

マグネシウム塩

a) MgSO_4 , $\text{MgSO} \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, Mg-L-アスパラギン酸塩・ $\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, Mg-アスコルビン酸塩、レプリニン酸のMg塩の10～20%の水性溶液としての1.0～20.0mmolのマグネシウム；投与はi.m.又はi.v.とする。

20

b) $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, Mg-クエン酸塩・ $3\text{H}_2\text{O}$, MgCO_3 , Mg-D, L-水素アスパラギン酸塩・ $\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, Mg-L-水素アスパラギン酸塩、Mg-L-水素グルタミン酸塩、Mg-アスコルビン酸塩、 MgO の、錠剤、フィルム錠剤、カプセル、可溶性粉末又は咀嚼性錠剤の形状の1.0～20.0mmolのマグネシウム

本発明において採用する薬理活性剤は、例えば経口又は経腸服用にとって適当であり、且つそれと混合した活性化合物と有害的に反応しない慣用の賦形剤、即ち、薬理学的に許容される液体、半液状もしくは固形の有機又は無機担体と一緒に投与してよい。適当な薬理学的に許容される担体には、限定することなく、水、塩溶液、アルコール、植物油、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ラクトース、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、珪酸、粘性パラフィン、香油、脂肪酸モノグリセリド及びジグリセリド、ペンタ

30

エリスリトール脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等が含まれる。この薬理製剤は滅菌にかけてよく、そして所望するなら、助剤、例えば潤滑剤、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧を左右する塩、緩衝剤、着色料、風味料及び／又は芳香性物質等であって、活性化合物と有害的に反応しないものと混合する。

非経口服用のために特に適当なのは溶液、好ましくは油状又は水性溶液、並びに懸濁物、エマルジョン又は外植体、例えば座薬である。アンプルは慣用の単位投与体である。

好適な観点において、本発明の組成物は摂取のために適合させる。

経腸服用にとって、特に適当なのは単位投与形態、例えばタルク及び／もしくは炭水化物担体又はバインダー等を有する錠剤、糖依錠又はカプセル（この担体は好ましくはラクトース及び／もしくはコーンスターチ及び／もしくはポテトスターチとする）；粒状固体、

40

例えば顆粒；並びに液体及び半液体、例えばシロップ及びエリクシール等であり、ここで活性化合物は示差的分解性コーディングにより、例えばマイクロ封入、多層コーティング等によって保護されている。

経口投与にとって適当なのは、とりわけ、錠剤、糖依錠、カプセル、ピル、顆粒、懸濁物及び溶液である。各単位投与体、例えばスプーン一杯の液体毎もしくは錠剤毎、又は糖依錠は例えば5～5000mgづつの活性成分を含む。

非経口投与のための溶液は例えば水性又はアルコール溶液の中に0.01～1%づつの活性剤を含む。

50

酸化窒素基質及び／又は供与体は、妊娠誘発剤及びその他の任意的な活性剤との混合物として、又は独立の単位投与形態として、それらと同時に、又は日中の別々の時間において

、投与されうる。

複数種の活性剤の組合せは好ましくは1日に少なくとも1回（活性剤を連続的に導入するような投与形態で投与しない限り）、そしてより好ましくは1日に数回、例えば2～6回に分割した投与体で投与する。典型的な用量は約0.5～1000mgずつの活性剤とするが、しかしながら若干活性の弱い薬剤、例えばL-アルギニンははるかに高い用量、例えば500～10,000mgを必要とし、そしてその他、例えばナトリウムニトロプルシドはより少ない用量、例えば500～2,000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を必要とする。ニトログリセリンについての用量は一般に：経口で2.5mg、1日2回；舌下で0.8mg、1日1～4回；そして経皮で0.2～0.4mg/hrとする。これらの活性剤のほとんどのLD₅₀用量が従来技術で公知であるため、少なめの用量療法を開始し、そしてその用量を陽的な効果が達成されるまで上げていってよく、又は例えば危険な状況においては多めの用量療法をまず採用し、そして用量をその徴候の軽減が達成されたら下降調節してよい。

10

ヒトにおいては、L-アルギニン及びプロゲステロン（又は生物当量のその他のプロゲステン）と共に、約1～5 mMol/ml及び300～1,000ng/ml（0.9～3 $\mu\text{Mol}/\text{l}$ ）の血漿レベルのそれぞれをもたらす比で付与すべきである。NO-供与体、例えばナトリウムニトロプルシドはプロゲステロン（又は生物当量のその他のプロゲステン）と共に、約1～10 $\mu\text{Mol}/\text{l}$ 及び300～100ng/ml（0.9 $\mu\text{Mol}/\text{l}$ ）の血漿レベルのそれぞれをもたらす比で付与すべきである。

【図面の簡単な説明】

本発明の様々なその他の目的、特徴及び付随する利点は添付図面と共に考慮したときにより一層理解できるようになるであろう。ここで：

20

図1は、妊娠していないギニアピッグ（n = 3 / グループ）におけるL-NAME処置（7, 12.5及び25mg s.c.）の1時間前並びに2及び3時間後での子宮活性記録結果である単位時間当りの子宮圧mmHg/mm²の曲線下面積〔AUC〕であり；

図2は満期前のギニアピッグ（妊娠50～57日目）において出産を誘導するL-NAMEの25mg/日/動物の効果を示し；

図3は中期妊娠ギニアピッグ（妊娠40～47日目）において流産を誘導するL-NAME（妊娠40～47日目に25mg/日/動物）とミフェプリストン（RU486；10mg/動物s.c.日）との相乗効果を示し；

図4は妊娠18日目において獲得したラットの子宮由来の自発収縮性子宮ストップに対するL-アルギニン及びL-NAMEの効果を示し；

30

図5は様々な妊娠期、出産中及び分娩後でのラット由来の自発収縮子宮に及ぼすL-アルギニン（0.1nM～10nM）の用量依存性弛緩効果を示し；そして

図6は卵巣摘出した妊娠していない成ラット由来の子宮ストリップの自発収縮に対するL-アルギニン（0.6nM～10nM）の用量応答効果を示す。

図面の検討

図1の棒グラフは、L-NAME（7, 12.5及び25mg s.c）による妊娠していないギニアピッグの処置が用量及び時間依存性の状況で子宮収縮性及び圧力を高めることを示す。L-NAMEによる処置の2及び3時間後の子宮圧は、処置前に記録したコントロールのそれ（約10mmHg）のほぼ2倍（約10mmHg）であった。

40

図1のデータは、子宮活性を強めるL-NAMEの時間及び用量依存性効果を示す。約10mgHg/mm²の子宮活性基底値より、子宮活性は7及び12.5mgの双方によってL-NAME処置の2及び3時間後にはほぼ2倍となり、そして25mgでは3倍となった。

妊娠したギニアピッグによる実験では、妊娠50日目で開始するL-NAMEのs.c.点滴（25mg/日）は早産をもたらした（図2）。

図3は中期妊娠ギニアピッグの流産を誘導するうえでのRU486と組合せたL-NAMEの相乗効果を示す。この妊娠期においては、25mg/日/動物のL-NAMEも10mgのRU486（コントロール）も単独では流産を誘導しなかった。両化合物の組合せは全ての動物において2日以内に流産を非常に効率的に誘導した。

図4のストリップチャート記録は、筋肉浴（muscle baths）へのL-アルギニン（1～3

50

nM) (A, B, E)、ナトリウムニトロプルシド (5 nM) (C)、酸化窒素 (0.1nM) (D) の適用がかなりの弛緩をもたらすことを示した。L-アルギニンの効果はL-NAME (3 nM) (B) 及びメチレンブルー (0.1nM) (E) により逆転した。これらは各グループ中 6 匹の動物に由来する 8~16本のストリップの典型的な記録である。基底値からのねあがり (upstroke) は収縮を表している。

図4のストリップチャート記録は、ナトリウムニトロプルシド (SNP) の適用が遅れて自発収縮性子宮ストリップの持続弛緩をもたらすことを示し、また弛緩状態のその組織が塩化カリウムに反応することを示した。4匹の動物由来の12本の子宮ストリップの類似の記録が得られた。

図4Dのストリップチャート記録は、基準 (authentic) 酸化窒素ガス (0.1nM) により生ずる弛緩を示す。類似の記録を4匹の動物からの8本のストリップより得た。

図4のストリップチャート記録は、L-アルギニン (1 nM) が自発収縮性組織の弛緩をもたらし、そしてこれらの効果が同一のストリップにおいて再現できること (図4Aに示す)、及びL-アルギニン (1 nM) の弛緩効果がメチレンブルー (0.1nM) をL-アルギニンの適用前に加えたときに消失すること (B) を示した。

筋肉浴へのL-アルギニン (3 nM) の適用は即時の収縮弛緩 (10~15分間の) をもたらした (A)。L-アルギニン (3 nM) の効果はL-NAME (3 nM) をL-アルギニン誘導弛緩中に加えたときに中和されてしまった (B)。これらは典型的な記録であり、そして基底線からの各ねあがりは収縮を表している。類似の応答が6匹の動物由来の12本の子宮ストリップにおいて観察された。ナトリウムニトロプルシド (SNP)、酸化窒素供与体は妊娠18日目での自発収縮性妊娠ラット子宮の弛緩をもたらした。ナトリウムニトロプルシドの適用は遅れて自発収縮性ストリップの持続弛緩をもたらした (C)。ニトロプルシドを経た弛緩状態の組織は塩化カリウム (KCl) に反応した (D)。

妊娠18日目の妊娠ラット由来の子宮ストリップのL-アルギニン誘導弛緩に対するメチレンブルーの効果 (即ち、Eに示す)。L-アルギニン (1 nM) は自発収縮組織の弛緩をもたらし、そしてL-アルギニン (1 nM) の弛緩効果はメチレンブルー (0.1nM) をL-アルギニンの適用の前に加えたときに消失した (E)。

結果を図5のグラフに示す実験においては、組織は妊娠の17~22日目 (d 17, d 18, d 19 及び d 22)、出産の22日前、及び自然出産 (d22 DEL、1~3匹の幼児が出産)、又は分娩後1日 (d1pp) 及び2日 (d2pp) 目に得た。自発子宮収縮の完璧な障害の期間は用量依存性である。1 nMの濃度からのL-アルギニンの効果は、満期での自然出産の際及び分娩後において、その他の全ての時間と比べ、有意に下がった ($P < 0.01$)。各データポイントは平均±SEMを示す。各時期に調べたストリップの総本数はグループ当たり4~6匹の動物からの8~16本とした。

結果を図6のグラフに示す実験においては、妊娠していない卵巣切除したラットに、収縮測定前3日間にわたり、セサミ油中の1 µgのエストラジオール-17β (OVX+E)、2 mgのプロゲステロン (OVX+P)、エストラジオール及びプロゲステロン (OVX+E+P) 又は油のみ (OVX+油) を与えた。値は、グループ当たり4匹のラット由来の各動物から4本のストリップについての平均±SEMである。データを4グループに基づき反復測定ANOVAにより分析した。 $P < 0.05$ OVX+P vs OVX+E。

これらの試験から、L-NAMEによる酸化窒素合成の障害は子宮収縮性を及び子宮内圧を妊娠していない及び妊娠しているギニアピッグの双方において強めることが考えられうる。これらの結果は、器官の休止状態が維持されるためには子宮によって酸化窒素が生成されなければならないことを示唆する。更に、妊娠したギニアピッグへのL-NAMEの適用は早期出産をもたらす。このデータは、妊娠を維持しておくのに酸化窒素が必要とされ、そして酸化窒素の合成が遮断されたとき、分娩が起きてしまうことを示す。

これらの試験の結果は、in vitroでの妊娠した及び妊娠していないラットの収縮性子宮ストリップの酸化窒素基質 (L-アルギニン) 処理が収縮を実質的に抑制することも示唆する。類似の結果が基準酸化窒素ガス及び酸化窒素供与体 (ナトリウムニトロプルシド) により実証されている。更に、酸化窒素基質の子宮弛緩効果はメチレンブルー (グアニル酸

10

20

30

40

50

シクラーゼの阻害剤)により遮断される。これらの研究は、子宮内にL-アルギニン-酸化窒素CGMP系が存在し、そしてこの系が妊娠している及び妊娠していない状態の双方において子宮収縮をコントロールすることを明確に示す。

更に、収縮性を抑制するL-アルギニンの能力は出産中に弱まる。また、プロゲステロンはL-アルギニンに対する阻害性反応をコントロールする。従って、これらの研究は、酸化窒素が妊娠中では子宮休止を維持できるが、出産中はできないことを実証する。更に、酸化窒素はプロゲステロンにより調節される(上昇調節)。即ち、満期でのプロゲステロンの低下は酸化窒素生産を阻害し、それ故出産を開始させる。

これらの研究から、酸化窒素基質及び供与体は子宮収縮を抑制するのに有用であり、そして酸化窒素の合成又は作用の抑制は子宮収縮を刺激するのに有効であることがわかりうる。更に、プロゲステロンは酸化窒素の効果にとって必要であるため、プロゲステロンと酸化窒素基質及び/又は供与体との組合せは有用な抑制の組合せであり、一方、アンチプロゲステロンと酸化窒素阻害剤との組合せは子宮収縮を刺激するのに効果的である。

更に、子宮収縮及び出産を抑制又は刺激するのにその他の処置が利用されているため、上記の療法は、プロスタグランジン阻害剤、オキシトシン拮抗薬、プロスタシクリン擬似薬及びβ-作動薬と、酸化窒素基質及び/又は供与体との組合せとで、子宮収縮を抑制するのに有効である。逆に、アンチプロゲステロン、プロスタグランジン及びサイトカインと酸化窒素阻害剤との組合せは子宮収縮を刺激するのに有用である。

従って、本発明は、酸化窒素シンターゼ基質(例えばL-アルギニン)、酸化窒素供与体又は双方による、単独での、又は子宮収縮を抑制する薬剤(例えばプロスタグランジンインヒビター、プロスタシクリン擬似薬、プロゲステロン、オキシトシン拮抗薬又はβ-作動薬)との更なる組合せでの、子宮収縮障害、例えば早産、分娩後出血、月経困難症及びその他の月経問題(例えば不正子宮出血)並びに遅産の処置のための方法に関する。更に、本発明は、不適正な月経の如くの障害、流産の誘導及び出産の促進のために子宮収縮を刺激するための、酸化窒素阻害剤、例えばL-NAME(NG-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル)による、単独での又はプロゲステロン拮抗薬、オキシトシン及び/もしくはプロスタグランジンとの組合せでの方法に関する。

本発明について記載の処置方法は心臓血管系、胃腸管、気路、尿道管(例えば尿失調症)等に関与するが如くのその他の平滑筋障害の処置のためにも利用できる。この方法は、本明細書記載の投与療法に従って、高血圧(雄及び雌の双方)及び血栓障害の処置にも利用できる。

更なる苦勞なく、当業者は先行論文を利用することで、本発明を最大限に利用できるものと信じられる。従って、好適な態様は例示にすぎず、そして何ら本開示内容を限定するものでもない。引用している全ての出願、特許及び公開物は引用することで本明細書に組込まれる。

実施例

子宮収縮抑制例

実施例1-月経困難症の処置

月経困難症の徴候を示しているヒトの妊娠していない周期女性(cycling female)(ほぼ20~45才;50~80kg)に、その徴候が緩和するまで1日3回に分けて毎日0.5~20gのL-アルギニンを経口投与した。その後、徴候の緩解が再び起こるまで5~20gのL-アルギニンを毎日投与した。

実施例2-月経困難症の処置

実施例1に記載の者と同等の、且つ同じ徴候を示している女性に、同じプロトコールに従って毎日2×2.5mgのニトログリセリンをその徴候が軽減するまで投与した。

実施例3-月経困難症の処置

実施例1と同等の女性に、0.5~20gのL-アルギニンを毎日、及び/又は2×2.4mgのニトログリセリンを、60mgのプロゲステロンと組合せて毎日投与して、徴候を軽減させた。

実施例4-月経困難症の処置

実施例3と同等の女性に、0.5~20gのL-アルギニンを毎日、及び/又は2×2.5gのニ

10

20

30

40

50

トログリセリンを、プロスタグランジン阻害剤（例えば500mgを1日4回）投与した。

実施例5－早産の処置

妊娠期の後半にあり、且つ早産収縮を含む早産の徴候を示している妊婦（約20～40才、50～80kg）に、その徴候が緩和するまで毎日0.5～20gのL-アルギニンを3回に分けて投与した。

実施例6－早産

実施例5と同等の妊婦に、その徴候が緩和するまで毎日2×25mgのニトログリセリンを投与した。

実施例7－早産

実施例5と同等の妊婦に、毎日0.5～20gのL-アルギニン、及び／又は2×25mgのニトログリセリンを、アスピリン1000～2000mgと組合せて毎日、徴候の緩解が起こるまで投与した。

10

実施例8－早産

実施例5と同等の妊婦に、毎日0.5～20gのL-アルギニン及び／又は2×25mgのニトログリセリンを、毎日フェノテロール20～200mgと組合せて経口投与して、徴候を緩和させた。

分娩促進の例

実施例8－分娩の刺激

弱い収縮の徴候及び頸部不全を示しており、且つ分娩過程には入っていない満期（39～41週）の妊婦（ほぼ20～40才；60～80kg）に、L-NAME（0.1～10mg/kg）を毎日分割投与で経口投与してその徴候を軽減させ、且つ分娩を刺激した。

20

実施例9－分娩の刺激

実施例8と同等の妊婦に、0.1～10mg/kgのL-NAMEを毎日アンチプロゲスチン（例えばミフェプリストン〔RU486〕100～600mg/日を2～3日）と共に投与して徴候を緩和させた。

実施例10－分娩の刺激

実施例8と同等の妊婦に、0.1～10mg/kgのL-NAMEを毎日、プロスタグランジン（例えばPGE₂ 0.1～5 μg/min i.v.）を投与して徴候を緩和させた。

実施例11－分娩の刺激

実施例8と同等の妊婦に、毎日0.1～10mg/kgのL-NAMEをオキシトシン（例えばシントシノン0.5～20mIU/min i.v.）と共に投与した。

30

実施例12－流産及び妊娠の終結

妊娠を終えることを希望する第1トリメスター（妊娠1～12週目）の妊婦（ほぼ20～40才；60～80kg）に、毎日L-NAME 0.1～10mg/kgを投与して子宮収縮を誘導し、妊娠を終えさせた。

実施例13－流産及び妊娠の終結

実施例12と同等の妊婦に、毎日L-NAME 0.1～10mg/kgをプロゲステロン拮抗薬（例えば経口的にRU486 100～600mg/日）と共に投与した。

実施例14－流産及び妊娠の終結

実施例12と類似の妊婦に、毎日L-NAME 0.1～10mg/kgをプロスタグランジン（例えばスルプロストン100～2000 μg/日 i.v.又はi.m.）と共に投与して、妊娠を終えさせた。

40

実施例15－不適正な月経の処置

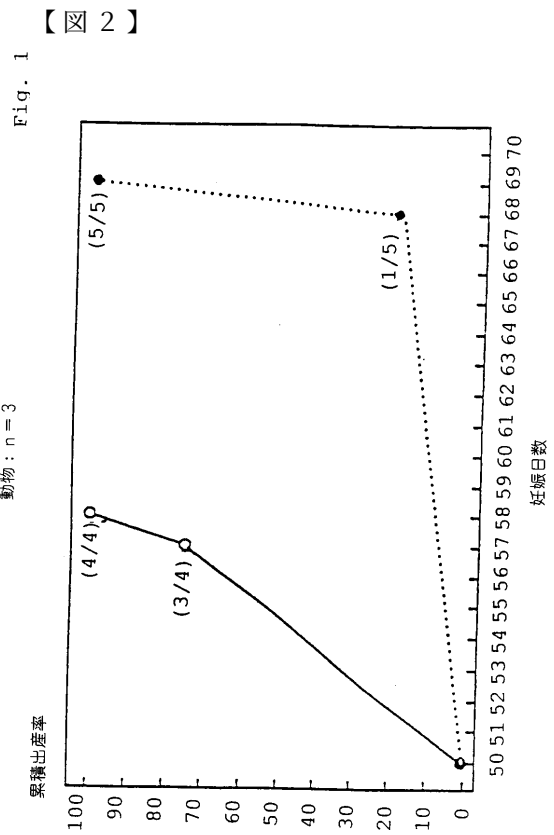
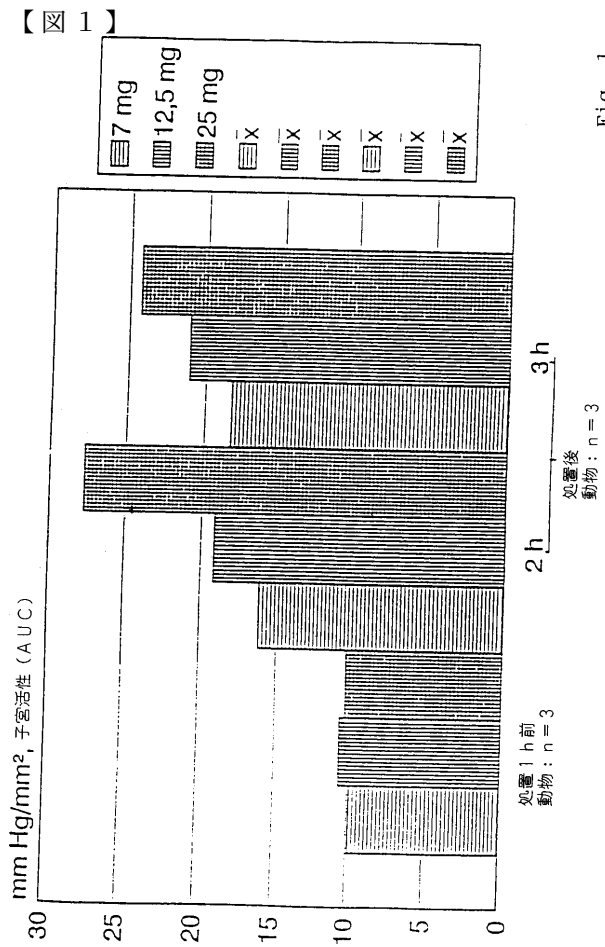
周期の際に不適正な月経を伴う問題を示す妊娠していない女性（ほぼ20～40才；50～80kg）に、毎日L-NAME 0.1～10mgを単独で、又はアンチプロゲスチン（例えばRU486 100～600mg/日、経口）及び／もしくはプロスタグランジン（例えばスルプロストン100～2000 μg/日 i.v.もしくはi.m.；又はミソプロストール50～5000 μg/日mg経口）と組合せて投与した。

上記の実施例は、それらに用いられているものを一般的又は特に記載した反応体及び／又は処置条件に置き換えて似たような成功をもって反復できた。

以上の説明より、当業者は本発明の本質的な特徴を容易に確認でき、そして本発明の範囲

50

を逸脱することなく、本発明に様々な変更及び改良を施すことができるようになる。



○ L-NAME 25 mg/d ● ビヒクルコントロール

【図 3】

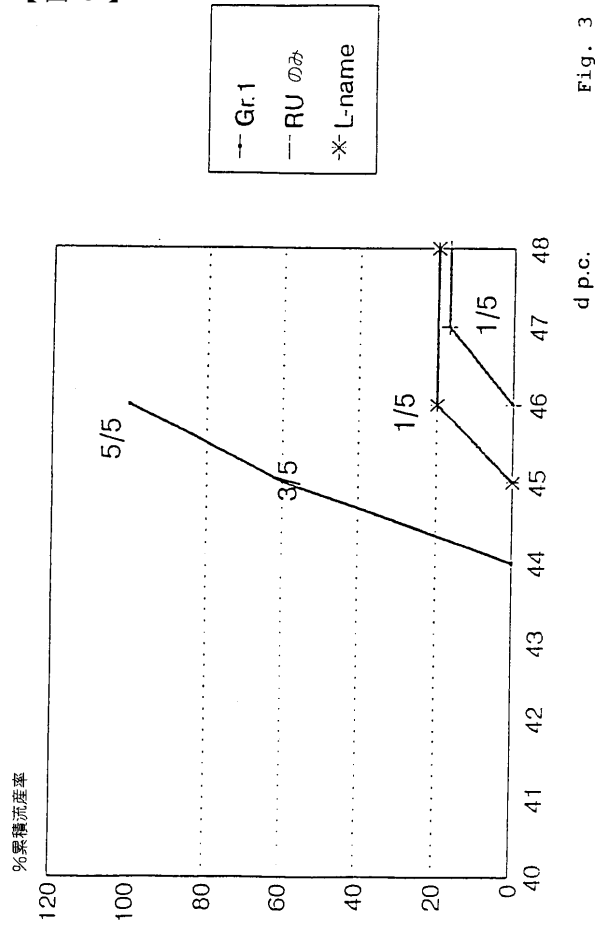


Fig. 3

【図 4】

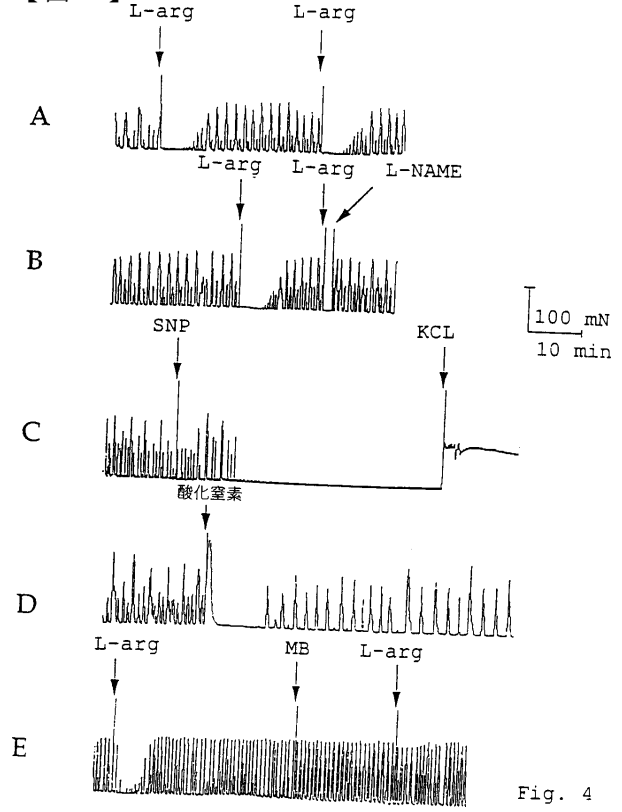


Fig. 4

【図 5】

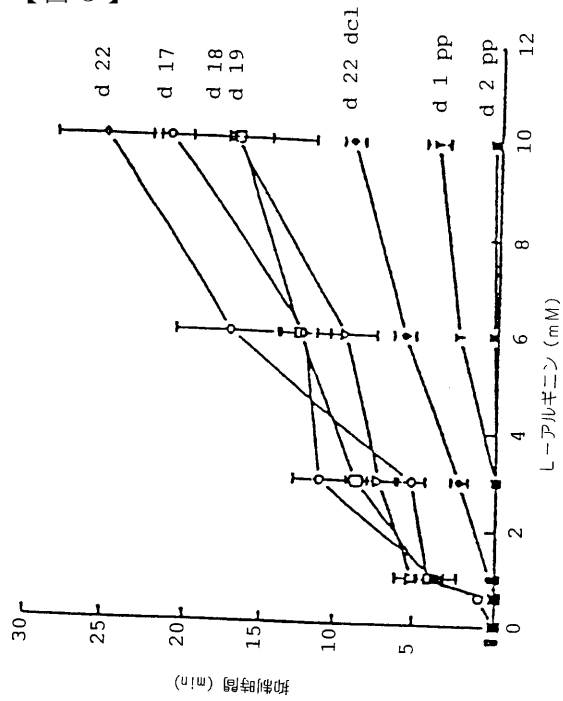


Fig. 5

【図 6】

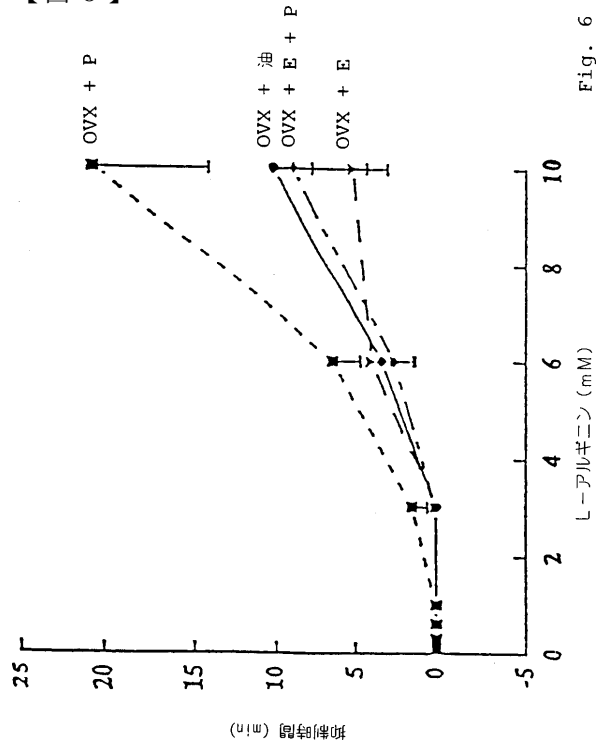


Fig. 6

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 15/04 (2006.01) A 6 1 P 15/04
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 2

(74)代理人 100077517

弁理士 石田 敬

(74)代理人 100086276

弁理士 吉田 維夫

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 ガーフィールド, ロバート イー.

アメリカ合衆国, テキサス 77546, フレンズウッド, ウィンディング ウェイ 1814

(72)発明者 ヤランパリ, チャンドラ

アメリカ合衆国, テキサス 77062, ヒューストン, バークレイ レイク 1222

(72)発明者 フバリツ, クリストフ

ドイツ連邦共和国, デー—13342 ベルリン, ロベール ステイク 7アー

(72)発明者 ブコウスキー, ラドスロウ

ドイツ連邦共和国, デー—13342 ベルリン, ロベール ステイク 7アー, ツェー/オー
フバリツ カー.

審査官 渡辺 仁

(56)参考文献 国際公開第92/017445 (WO, A1)

特許第3665068 (JP, B2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 45/00

A61K 31/135

A61K 31/21

A61K 31/557

A61K 38/11

A61P 15/04