

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6612233号
(P6612233)

(45) 発行日 令和1年11月27日 (2019. 11. 27)

(24) 登録日 令和1年11月8日 (2019. 11. 8)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/443	(2006. 01)	A 6 1 K 31/443	
A 6 1 K 31/5377	(2006. 01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/495	(2006. 01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 P 13/10	(2006. 01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 43/00	(2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

請求項の数 13 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2016-540042 (P2016-540042)
 (86) (22) 出願日 平成26年10月31日 (2014. 10. 31)
 (65) 公表番号 特表2016-540799 (P2016-540799A)
 (43) 公表日 平成28年12月28日 (2016. 12. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/073453
 (87) 国際公開番号 W02015/090705
 (87) 国際公開日 平成27年6月25日 (2015. 6. 25)
 審査請求日 平成29年10月31日 (2017. 10. 31)
 (31) 優先権主張番号 1362682
 (32) 優先日 平成25年12月16日 (2013. 12. 16)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 フランス (FR)

(73) 特許権者 500033483
 ビエール、ファーブル、メディカマン
 フランス国ブローニュ、ビヤンクール、ブ
 ラス、アベル、ガンズ、4 5
 (74) 代理人 100091982
 弁理士 永井 浩之
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝
 (74) 代理人 100082991
 弁理士 佐藤 泰和
 (74) 代理人 100105153
 弁理士 朝倉 悟
 (74) 代理人 100126099
 弁理士 反町 洋

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨盤・会陰部機能の病的状態を予防および／または治療するための P A R - 1 アンタゴニストの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

膀胱痛症候群、過活動膀胱症候群、慢性骨盤・会陰部痛および尿失禁からなる群から選択される骨盤・会陰部機能の病状において膀胱収縮を減少させるための、有効成分としての、ボラパクサル、アトパキサル、3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノンおよびそれらの薬学上許容可能な塩からなる群から選択される P A R 1 アンタゴニストと、少なくとも 1 種の薬学上許容可能な賦形剤とを含有する、医薬組成物。

【請求項 2】

膀胱収縮を減少させるための薬物療法としての使用のための、有効成分としての、ボラパクサル、アトパキサル、3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノンおよびそれらの薬学上許容可能な塩からなる群から選択される P A R 1 アンタゴニストと、少なくとも 1 種の薬学上許容可能な賦形剤とを含有する、医薬組成物。

【請求項 3】

前記 P A R 1 アンタゴニストが、ボラパクサルまたはアトパキサルまたはそれらの薬学上許容可能な塩の 1 つである、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記 P A R 1 アンタゴニストが、3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノンまたはその薬学上許容可能な

10

20

塩の 1 つである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

膀胱痛症候群を呈する患者のための、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記 P A R 1 アンタゴニストが、ボラパクサルまたはアトパキサルまたはそれらの薬学上許容可能な塩の 1 つである、請求項 5 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 7】

前記 P A R 1 アンタゴニストが、3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノンまたはそれらの薬学上許容可能な塩の 1 つである、請求項 5 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 8】

過活動膀胱症候群を呈する患者のための、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記 P A R 1 アンタゴニストが、ボラパクサルまたはアトパキサルまたはそれらの薬学上許容可能な塩の 1 つである、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記 P A R 1 アンタゴニストが、3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノンまたはそれらの薬学上許容可能な塩の 1 つである、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

20

尿失禁を呈する患者のための、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

慢性骨盤・会陰部痛を呈する患者のための、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

膀胱内投与形での使用のための、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の背景】

【0001】

本発明は、骨盤・会陰部機能の病状の予防および/または治療において使用するための、P A R - 1 アンタゴニスト、より詳細には、ボラパクサル(vorapaxar)、アトパキサル(atopaxar)および 3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノンまたはそれらの薬学上許容可能な塩の 1 つに関する。

30

【0002】

骨盤・会陰部機能の病状には、癌性病変および証明されている何らかの感染、代謝または内分泌の病状を除く、骨盤・会陰部に影響を与える様々な病状が含まれる。1つの骨盤・会陰部機能の病状は、証明されている何らかの尿路感染症または他の客観的病状の不在で、膀胱関連の圧迫感または不快感として知覚されることがあり、かつ、持続性の強い尿意切迫感または頻尿といった少なくとも1つの泌尿器症状を伴う、6ヶ月を超える期間の慢性骨盤痛であると定義されている膀胱痛症候群であり、間質性膀胱炎とも呼ばれる。夜間頻尿は、この膀胱痛症候群を伴うことが非常に多い。頻尿は、24時間にわたって排尿が8回を越える、異常に高い排尿頻度として定義されている。夜間頻尿は、患者が1回以上起きて夜間に排尿しなければならないこととして定義されている。膀胱痛症候群または間質性膀胱炎の診断は、問診と排尿カレンダーの確定に基づく。臨床検査により膀胱痛の他の総ての原因を排除している必要があり、膀胱痛症候群の診断は除外診断である。疑わしい膀胱痛症候群の場合、全身または局所麻酔下での膀胱鏡検査は評価および診断のための重要な検査である。通常、この検査は、ハンナー病変を伴うまたは伴わない膀胱粘膜の点状出血を明示することができる。しかしながら、膀胱鏡検査は、ハンナー病変のない初期段階では正常に見えることが時々ある。膀胱鏡検査は、膀胱生検および膀胱水圧拡張術を同時に行うことを可能にする。水圧拡張術は麻酔下で行われる水での膀胱の拡張であ

40

50

る。他の追加の検査、イメージング、尿流動態学的評価、生物学、細胞学は、診断に必須ではないが、間質性膀胱炎症候群は依然として除外診断であるため鑑別診断に有用である。

【 0 0 0 3 】

膀胱壁の変質を伴う、特に、ハンナー病変を伴う患者（症例の20%）と伴わない患者の2種類の患者が存在すると思われる。しかしながら、これらの異なる臨床所見の間には連続性がある。この疾患に罹患している人の正確な数を知ることは困難であり、この疾患はおそらく過小診断される。有病率は国によって異なる。欧州では、推定で12,500人に1人～1,500人に1人が罹患している。米国では、有病率は約1,500人に1人と推定されている。男女ともに罹患する可能性があるが、膀胱痛症候群に罹患している患者の90%は女性である。この症候群はあらゆる系統の人が罹患する可能性があるが、疾患の有病率は西洋諸国と北欧諸国で高くなっていると思われる。

10

【 0 0 0 4 】

膀胱痛症候群の病因は依然として不明のままである。種々の研究によってその生理病理は多因子であることが示唆されている。唯一の病因因子として考えることができるものがこれらの病因にない場合でもいくつかの病原性の理論が出されている。これらの異なる因子の間で関与および相互作用が起こる可能性が最も高い。

【 0 0 0 5 】

・ 感染機構：膀胱痛症候群に罹患している患者における細菌、ウイルスおよび真菌の分析によってこの障害を招いた感染原因を原因とみなすことができなかったとしても。膀胱痛症候群に罹患している患者は、高頻度で膀胱感染歴を有し、患者の50%では感染の発生後に続いて発症が起こった。しかしながら、現在まで、疾患の原因であると判定された感染性の、細菌性またはウイルス性の因子はなく、抗感染治療は効果がない。「非定型」微生物による感染は多くの著者によって提案されている。膀胱痛症候群で見られる微生物は直接関与する病原体ではなく、それらの存在はその発症に役割を果たしている免疫アレルギー反応に関与する可能性があることが示唆された。

20

【 0 0 0 6 】

・ 尿路上皮透過性の低下：膀胱粘膜は、多くのグリコサミノグリカンおよび糖タンパク質からなるムチンの層で覆われている。これらのグリコサミノグリカンの特徴は、それらが不透過性疎水性バリアを形成することを可能にする負の電荷を有することである。そのため、このムチン層は尿が尿路上皮へ入るのを防ぐ。膀胱痛症候群に罹患している患者では、この層に欠陥があり、尿路上皮は異常に透過性が高い。結果として、尿中の潜在的に有毒な物質が膀胱壁の筋層に入り、知覚神経を脱分極し、膀胱痛症候群の症状をもたらす。

30

【 0 0 0 7 】

・ 肥満細胞反応：肥満細胞は膀胱痛症候群に罹患している患者の30～65%において膀胱壁中に見出された。肥満細胞は、ヒスタミン、ロイコトリエン、プロスタグランジンおよびトリプターゼなどの物質を含んでなる細胞質顆粒を含有する。これらの物質総てが炎症反応に関与する。膀胱痛症候群では、浮腫、繊維症および血管新生が、肥満細胞によって運ばれるこれらのメディエーターの放出に起因し得る。肥満細胞の活性化はサブスタンスPに依存し、電子顕微鏡下での研究によって、肥満細胞と接触したサブスタンスPが豊富な神経終末部の増加が示された。全体として、膀胱痛症候群においてこれらの肥満細胞が果たす重要な役割があるものと思われる。膀胱痛症候群の病因における肥満細胞の正確な一次的または二次的な役割は依然として議論の対象となっているが、多くの研究は、これらの細胞の活性化と総合的症状へのそれらの関与を理解することに向けられている。

40

【 0 0 0 8 】

・ 神経機構：これは、神経が炎症の局所メディエーターの分泌を統制するプロセスである。膀胱痛症候群では、交感神経支配およびプリン作動性神経伝達の活性化の増加がある。局所神経原性炎症の存在は、連鎖反応のカスケードの原因である可能性がある。この機構は、膀胱痛症候群だけでなく、繊維筋痛症、過敏性腸症候群などの他の有痛性症候群でも記載されている。この機構の主要な構成要素はサブスタンスPである。この説は、膀胱痛

50

症候群に罹患している患者の膀胱壁中に高濃度のサブスタンス P とサブスタンス P を含有する神経繊維が多数存在していることに基づいている。興味深いことに、サブスタンス P の尿濃度は痛みの程度に比例することが示されている。

【 0 0 0 9 】

・自己免疫機構：膀胱痛症候群を有する患者の 5 % は自己免疫疾患：狼瘡、甲状腺炎、強皮症、多発性関節炎、ゴージェロット・シェーグレン症候群 (Goujerot-Sjogren syndrome) に罹患している。膀胱痛症候群における免疫変化に賛成の議論をする研究は一定数ある。それにもかかわらず、自己免疫機構または膀胱痛症候群における自己免疫機構の正確な役割は依然として議論の余地がある。尿路上皮透過性の低下は、膀胱痛症候群の発生機序の説明となる可能性のある炎症性の自己免疫反応をもたらす得る。この症候群を有する患者の膀胱生検材料中の活性化された核因子 B の存在がこの説を有力にした。この因子はまた、関節リウマチ、炎症性腸疾患および気管支喘息を含む他の自己免疫疾患において見出されている。しかしながら、決定的であった研究はなく、免疫応答の変化は、特異的ではなく、膀胱組織の変質に続発するものにすぎない可能性がある。

【 0 0 1 0 】

膀胱痛症候群の総合的症状は強く、とりわけ疼痛症状を特徴とし、疼痛の局所解剖学的構造は、恥骨下、膀胱にあり尿道に向かって広がるが、膣、会陰、直腸、骨盤、仙骨...にも影響を与え得る。疼痛は、灼熱、さしこみ、圧迫または不快感のタイプであるとして記載されている。疼痛は、程度の差はあれ、膀胱充満によって誘発され、排尿時に軽減されることがある。患者は疼痛および尿意切迫感により夜間に目が覚める。疼痛は発作的に起こり、数日続く非常に痛い期間と、疼痛には耐えられるようになったがまだ存在する期間がある。

【 0 0 1 1 】

一定の泌尿器症状は強い持続性の尿意切迫感である。それは、昼間および夜間の頻尿と関連し得る。切迫したまたは差し迫った排尿の欲求は存在し得るが、これらの欲求には、とりわけ、切迫した欲求が痛みを伴わないときの過活動膀胱の場合に遭遇し、これは無効にしなければならない診断である。多くの場合、膀胱痛症候群に罹患している患者は、真の切迫した欲求ではなくむしろ単なる不快感から排尿により軽減される真の疼痛に至るまでの永続する排尿願望を訴える。排尿によりもたらされるこの軽減から、これらの患者が急いで膀胱を空にすることの理由が説明されるが、切迫性尿失禁との混同につながる。欲求を軽減することができない場合、他方の切迫性尿失禁で起こる可能性がある尿漏出を生じずに不快感または疼痛は一般的にさらに悪化する。これは膀胱痛症候群に罹患している患者の大部分に当てはまるが、膀胱痛症候群および関連する切迫性尿失禁を有する可能性があり、これが診断評価を複雑にする。

【 0 0 1 2 】

過活動膀胱の臨床的症候群は、いくつかの原因：神経学的原因（髄質損傷、パーキンソン病、多発性硬化症...）、行動心理学的原因を有し得るしまたは骨盤・会陰部機能の病状の疾病分類学領域内に入る特発性のものであり得る。過活動膀胱の臨床的症候群は、膀胱筋である排尿筋の無抑制収縮を伴う場合も伴わない場合もある。しかしながら、排尿筋の収縮総てが不随意の尿漏出を伴うとは限らない。いくつかの収縮、おそらく大部分の収縮は、閉じている尿路括約筋に対して発生する。生理病理学的観点から、この状況は尿の膀胱下通過障害に相当し得る。経時的に平滑筋束の進行性肥大が起こることがある。膀胱鏡検査では、これらの収縮の頻度、振幅および持続時間に応じて、膀胱壁は多少とも肉柱形成を示し、複数の膀胱憩室も起こっている可能性がある。時間が経つにつれて、繊維変性がこれらの肥大した筋束内で生じる可能性があり、平滑筋繊維はコラーゲンおよび繊維組織の沈着物と置き換わる。膀胱は、膨張性がますます低くなり、その容量はますます小さくなり、その収縮性はますます効果が低くなる。そのため、このプロセスは、非コンプライアンスおよび無収縮性の（または不十分な収縮性を少なくとも有する）小容量の膀胱につながり得る。様々な表現形を有する過活動膀胱の症候では、失禁および/または昼間もしくは夜間頻尿と関連するまたは関連しない切迫性尿失禁を 1 つのグループにまとめてい

る。過活動膀胱の特徴的な1つの症状があるだけでなく、むしろこの病状の徴候であり得る一連の症状がある。症状の三主徴の存在により過活動は合理的に示唆され得る。

【0013】

切迫性尿失禁または差し迫った欲求とは、漏出の恐れを伴う切迫した排尿の欲求に相当する。それらの後、患者によって制御または遅延できず、結果として、差し迫った欲求を経て漏出を引き起こす差し迫った排尿が続く場合も続かない場合もある。

【0014】

骨盤・会陰部機能の病状の中で失禁も挙げることができる。

【0015】

尿失禁は、尿道を通る尿の偶発または不随意の損失として定義されている。この障害は男性および女性の両方が罹患し、原因は多くの場合、多因子である。この障害の有病率は、仏国では約300万人である。高齢者ではこれは特に頻繁に起こる。尿禁制には、正常に機能する骨盤底、括約筋の完全性ならびにこれらおよび排尿筋の神経制御が必要である。これらの構造の1つのいかなる変質も失禁につながる可能性がある。失禁のいくつかの形態は、従来から区別されている：

- ・事前衝動のない、身体活動、咳およびくしゃみ時の尿漏出を特徴とする、腹圧性尿失禁；
- ・遅延または保持することができない排尿に至る切迫した差し迫った排尿の欲求を伴うかまたはその直後に始まる尿漏出を特徴とする切迫性尿失禁；
- ・混合性尿失禁は2つの事前に定義されたタイプの失禁が合併している；
- ・夜尿症は特に子供に見られ、夜間に不随意排尿を行う。

【0016】

不快感を除いて、尿失禁は、心理的影響（不安、抑うつ）および社会的影響（隠退）を及ぼし得る。尿失禁の促進因子としては、年齢、ストレス、肥満、神経疾患、感染症、脱出または例えば、腹部手術もしくは出産後の括約筋もしくは骨盤底筋の緩みが挙げられる。

【0017】

肛門失禁はガスおよび/または液体および/または固体糞便の不随意放出に相当するのに対し、便失禁はガスの放出を除外する。肛門失禁は、高齢者だけでなく、あらゆる年齢層の人々にも関係し、女性は男性よりも多く罹患する。出産および閉経開始はこの失禁を促進する因子である。他の危険因子としては、肛門括約筋での多少の損傷または外科的処置が挙げられる。しかしながら、失禁は、いくつかの神経学的病状（卒中、糖尿病、多発性硬化症...）から、特定の外科的肛門処置または先天性奇形からも起こり得る。便失禁はまた、直腸の脱出を伴う場合があり、例えば、癌などの別の疾患の症状である場合もある。

【0018】

膀胱痛症候群を含む慢性骨盤・会陰部痛は、慢性（6ヶ月を超える）、悪性病状の不在およびその局所解剖学的構造：骨盤および会陰を特徴とする疼痛である。患者の訴えの程度と、その訴えを正当化する可能性が高い病変因子が不在であることには大きな矛盾がある。患者の半数は散発的な骨盤痛を訴え、患者の4分の1は過敏性腸症候群にも罹患し、患者の10%は臨床的過活動膀胱症候群にも罹患し、残りの15%は3つの症候群を兼ね備えている。総ての有痛性病状：膀胱痛症候群、脛前庭痛、過敏性腸症候群、骨盤痛、繊維筋痛症および筋筋膜性疼痛の間に関連づけられることは非常に頻繁である。患者は、異痛症、すなわち、通常では痛いと感じられない刺激によって誘発される疼痛を訴える。繊維筋痛症、慢性疲労症候群、片頭痛、複合性局所疼痛症候群、不安、鬱病の場合には、疼痛の発現を促進する素因が存在する。膀胱痛症候群は、膀胱充満に対して不耐性である真の膀胱壁疾患を包含することができるが、根本的原因が膀胱内にあるとは限らない膀胱過敏症を包含することもできるため、膀胱痛症候群は、本明細書では、その総ての意味を有する。

【0019】

正確な原因がわからない多くの疾患に関する限り、膀胱痛症候群の治療を可能にする治療はない。しかしながら、いくつかの治療上の選択肢は、症状を緩和することにより患者を救済する。最初に、行動の変化およびセルフケアは症状を改善することができるため、可能な限り適用しなければならない。また、ストレスによって誘導される症状の増悪を管理するためにストレス管理を奨励しなければならない。好適な手技を用いる物理療法もまた提案することができる。

【 0 0 2 0 】

薬理的なレベルでは、本質的には、疼痛および炎症に、直接的には、保護またはその再構成のために変質した膀胱壁に、作用する薬物を使用することが可能である。非ステロイド性抗炎症薬は疼痛および炎症を軽減することができるが、それらが十分であることはめったになく、持続効果はない。非ステロイド性抗炎症薬は全体として良好な忍容性を示すが、有害な副作用を引き起こす可能性がある。一般的には、総ての疼痛軽減薬を試すことができる。パラセタモールおよびオピオイド鎮痛薬、モルヒネ誘導体は、単独でまたは他の疼痛軽減薬との組み合わせで有効であり得る。また、鬱病の治療に使用される用量よりも低い用量で投与される三環系抗鬱薬も疼痛に作用する。抗ヒスタミン薬の投与が有効である場合があり、肥満細胞によるヒスタミンの局所分泌はおそらく炎症における局所的な役割を果たす。また、ペントサン多硫酸塩を投与することも可能である。これは、グリコサミノグリカンに類似した構造を有する多糖であり、尿中に排除され、変質した層を再構成すると考えられている。

【 0 0 2 1 】

水圧拡張術は患者を数週間救済するかもしれないが、効果は処置を繰り返すことにより徐々に弱くなり、その繰返しによりコンプライアンス障害発症の危険性が促進される。異なる製品の点滴注入を提案することができる。局所治療は、粘膜と接触した製品の直接適用を可能にし、全身曝露を減らすという利点を有する。点滴注入は、溶液を身体の自然の導管または腔に挿入して、この導管またはこの腔を洗浄、消毒および処置する治療方法である。膀胱への溶液の投与ではカテーテルを使用する。有効性を示した製品の中では、抗炎症特性および防御特性を有し、変質した糖タンパク質層を一時的に強化するために寄与するヘパリンがある。十分に口バスタな研究がないため、正確には、この治療の便益と危険性を評価することは困難である。患者の一部を改善することだけは可能であると思われる。また、疼痛を緩和するために、リドカインなどの局所麻酔薬製品を膀胱に点滴注入することも可能である。ジメチルスルホキシドは、特に、コルチコステロイド、ヘパリンおよび/または局所麻酔薬と組み合わせて、疼痛に対して効果を示した。結果は、治療開始時にはおおむね良好であるが、他の大半の薬物と同様に、点滴注入を繰り返す必要がある。しかしながら、この製品は一部の患者では耐性が非常に低く、これらの患者では火傷を引き起こし、治療開始時に症状をさらに悪化させることさえある。変質した膀胱壁に対する修復効果を有するといわれているヒアルロン酸またはコンドロイチン硫酸は、一部の患者では有効性を示した。

【 0 0 2 2 】

膀胱への製品の点滴注入は救済し得るため、損傷および敗血症の危険性を有する尿路カテーテル法を必要とするという不利な点にもかかわらず、提案することができる。

【 0 0 2 3 】

手術は、他の総ての治療が失敗し、症状が極度無能力状態になってしまった時に初めて最後の手段として考えるべきである。手術は、かなり重く、損傷を与え、時には改善がほとんどまたはまったくないことすらある。別の可能な処置は、膀胱部分切除術から尿道切除術を伴う最も根治的な膀胱全摘出術までに及ぶ。

【 0 0 2 4 】

従って、膀胱痛症候群を管理するために多くの治療が提案され、これらの種々の治療の効力は少数の患者での試験に関しては適度であるが、これらは常に前向き無作為化試験の一部であるとは限らない。よって、この症候群に罹患している人に提供される治療が十分であるというには程遠いことは明白である。従って、重要な医学的必要性があり、それゆ

えに、生理的に弱くなっている人に向けられることから、生じる有害作用が最小限の新規医薬品の必要性がある。

【 0 0 2 5 】

P A R 受容体（プロテアーゼ活性化型受容体）は三量体 G タンパク質と結合したヘプタヘリカル受容体であり、4 2 5 個のアミノ酸からなる P A R 1 受容体、3 9 7 個のアミノ酸を有する P A R 2、3 7 4 個のアミノ酸からなる P A R 3 および 3 8 5 個のアミノ酸を有する P A R 4 の間で区別される。トロンピンは、P A R 1、P A R 3 および P A R 4 を、それらの細胞外 N 末端をアルギニン 4 1 とセリン 4 2 の間で切断することにより活性化する。切断されたペプチドは特定の活性を有さず、受容体の新しい N 末端が、細胞表面の方へ折り重なり、細胞外ドメインと相互作用することによりアゴニストとして作用する。

10

【 0 0 2 6 】

P A R 1 は、低トロンピン濃度で血小板活性化において重要な役割を果たす一方で、P A R 4 は、高濃度に反応する。P A R 1 の役割は、血管生物学およびアテローム血栓症の分野で決定されている。P A R 1 アンタゴニストは、経口経路を介して作用する有望な新規抗血栓薬として浮上している。有望な臨床データを提供しているボラパクサル、アトパキサルを挙げることができる (Capodanno et al. 2012)。ボラパクサルは、「心筋梗塞または末梢動脈疾患の既往歴のある患者における血栓イベントの減少 (reduction of thrombotic events in patients with a history of myocardial infarction or peripheral arterial disease)」という適応について 2 0 1 4 年に F D A の認可を受けた。アトパキサルは現在血小板凝集阻害剤としての開発下にはない。

20

【 0 0 2 7 】

膀胱壁では、P A R 1 および P A R 2 はどちらも尿路上皮細胞上だけでなく排尿筋細胞上でも発現されている (Saban et al. 2007)。

【 0 0 2 8 】

研究により膀胱収縮性における P A R 2 の主要な関与が示されている (Nakahara et al. 2004)。

【 0 0 2 9 】

トロンピンによる P A R 活性化が異なる動物モデルにおいて膀胱の炎症を誘導することは証明されている (De Garavilla et al. 2007; Saban et al. 2007)。

【 発明の概要 】

30

【 0 0 3 0 】

本発明者らは、P A R 1 受容体の選択的アンタゴニストが、骨盤・会陰部機能の病状、特に、膀胱痛症候群における炎症および関連疼痛の治療への革新的な治療アプローチを形成することを示した。

【 0 0 3 1 】

意外にも、本発明者らは、ボラパクサル、アトパキサルおよび 3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン、またはそれらの薬学上許容可能な塩の 1 つが、筋原性収縮応答を効果的に減少させながら膀胱を保護することが可能であることを見出した。

【 発明の具体的説明 】

40

【 0 0 3 2 】

ボラパクサルは、特許出願第 W O 0 3 0 8 9 4 2 8 号に記載され、それは N - [(3 R , 3 a S , 4 S , 4 a R , 7 R , 8 a R , 9 a R) - 4 - [(E) - 2 - [5 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ピリジル] ビニル] - 3 - メチル - 1 - オキソ - 3 a , 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 8 , 8 a , 9 , 9 a - デカヒドロ - 3 H - ベンゾ [f] イソベンゾフラン - 7 - イル] カルバミン酸エチルである。

【 0 0 3 3 】

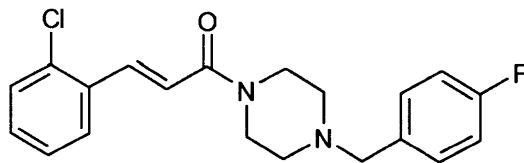
アトパキサルは、[(1 - (3 - t e r t - ブチル - 4 - メトキシ - 5 - モルホリノフェニル) - 2 - (5 , 6 - ジエトキシ - フルオロ - 1 - イミノ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 イル) エタノン臭化水素酸塩である。

50

【 0 0 3 4 】

式：

【 化 1 】



10

で表される 3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノン、その薬学上許容可能な塩、ならびにそれらの、動脈または静脈血栓症、安定狭心症、心拍障害、心筋梗塞、高血圧症、心不全、卒中、急性冠動脈症候群の治癒的および予防的処置の両方における血小板凝集阻害剤としての使用、平滑筋細胞の増殖（再狭窄）を阻害するための使用、炎症性障害、肺疾患、胃腸疾患、慢性肝疾患に罹患している患者における繊維症の発症、皮膚疾患の治癒的および予防的処置における使用、内皮細胞、繊維芽細胞、心臓繊維芽細胞、グリア細胞、平滑筋細胞または癌細胞の増殖の治癒的および予防的処置のための使用は、特許第 W O 2 0 0 7 / 1 4 7 8 2 4 号に記載されている。

20

【 0 0 3 5 】

本発明において、「薬学上許容可能な」という用語は、ヒトに投与された場合にいかなる有害なアレルギー作用もまたは他の有害反応ももたらさない分子実体および組成物を意味する。本明細書で使用される場合、「薬学上許容可能な賦形剤」という用語は、任意の希釈剤、補助剤または賦形剤、例えば、保存剤、充填剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、抗菌薬もしくは抗真菌薬、または吸収および腸の消化吸収を遅らせることが可能な薬剤などを含む。これらの媒体またはベクターの使用は当業者には周知である。

【 0 0 3 6 】

本発明の化合物の治療的使用のための薬学上許容可能な塩としては、本発明の化合物の通常の高毒性塩、例えば、有機または無機酸から形成されるものなどが挙げられる。例として、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸などの無機酸から誘導される塩、および酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ステアリン酸、乳酸などの有機酸から誘導されるものを挙げることができる。

30

【 0 0 3 7 】

これらの塩は、従来の化学的方法に従って、塩基部分を有する本発明の化合物とそれに対応する酸から合成することができる。

【 0 0 3 8 】

本発明の化合物の治療的使用に許容可能な溶媒和物は、通常の溶媒和物、例えば、溶媒の存在により本発明の化合物の調製の最終工程で形成されるものなどを含んでなる。例として、水またはエタノールの存在による溶媒和物を挙げることができる。

40

【 0 0 3 9 】

ボラパクサル、アトパキサールおよび 3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノンは選択的 P A R 1 アンタゴニストである。

【 0 0 4 0 】

これまでに知られている P A R 1 アンタゴニストは、N 3 - シクロプロピル - 7 - ([4 - (1 - メチルエチル) フェニル] メチル) - 7 H - ピロロ [3 , 2 - f] キナゾリン - 1 , 3 - ジアミン (S C H - 7 9 7 9 7)、ボラパクサル (S C H - 5 3 0 3 4 8)

50

、アトパキサール（E 5 5 5 5）およびSCH - 6 0 2 5 3 9である。

【0041】

本発明の目的は、骨盤・会陰部機能の病状の予防および／または治療における薬物療法としてのPAR1アンタゴニストの使用である。

【0042】

本発明の目的は、骨盤・会陰部機能の病状の予防および／または治療における薬物療法としてのボラパクサールの使用である。

【0043】

本発明の目的は、骨盤・会陰部機能の病状の予防および／または治療における薬物療法としてのアトパキサールの使用である。

10

【0044】

本発明の目的は、骨盤・会陰部機能の病状の予防および／または治療における薬物療法としての3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノンの使用である。

【0045】

本発明の目的は、膀胱痛症候群の予防および／または治療における薬物療法としてのPAR1アンタゴニストの使用である。

【0046】

本発明の目的は、膀胱痛症候群の予防および／または治療における薬物療法としてのボラパクサールの使用である。

20

【0047】

本発明の目的は、膀胱痛症候群の予防および／または治療における薬物療法としてのアトパキサールの使用である。

【0048】

本発明の目的は、膀胱痛症候群の予防および／または治療における薬物療法としての3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノンの使用である。

【0049】

本発明の目的は、過活動膀胱症候群の予防および／または治療における薬物療法としてのPAR1アンタゴニストの使用である。

30

【0050】

本発明の目的は、過活動膀胱症候群の予防および／または治療における薬物療法としてのボラパクサールの使用である。

【0051】

本発明の目的は、過活動膀胱症候群の予防および／または治療における薬物療法としてのアトパキサールの使用である。

【0052】

本発明の目的は、過活動膀胱症候群の予防および／または治療における薬物療法としての3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノンの使用である。

40

【0053】

本発明のさらなる目的は、尿失禁および／または肛門もしくは便の失禁を呈する患者におけるPAR1アンタゴニストの使用に関する。

【0054】

本発明のさらなる目的は、尿失禁および／または肛門もしくは便の失禁を呈する患者におけるボラパクサールの使用に関する。

【0055】

本発明のさらなる目的は、尿失禁および／または肛門もしくは便の失禁を呈する患者におけるアトパキサールの使用に関する。

【0056】

50

本発明のさらなる目的は、尿失禁および／または肛門もしくは便の失禁を呈する患者における 3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノンの使用に関する。

【 0 0 5 7 】

本発明のさらなる目的は、慢性骨盤・会陰部痛を呈する患者における P A R 1 アンタゴニストの使用に関する。

【 0 0 5 8 】

本発明のさらなる目的は、慢性骨盤・会陰部痛を呈する患者におけるボラパキサールの使用に関する。

【 0 0 5 9 】

本発明のさらなる目的は、慢性骨盤・会陰部痛を呈する患者におけるアトパキサールの使用に関する。

【 0 0 6 0 】

本発明のさらなる目的は、慢性骨盤・会陰部痛を呈する患者における 3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - プロペノンの使用に関する。

【 0 0 6 1 】

本発明はさらに、骨盤・会陰部機能の病状、特に、膀胱痛症候群、過活動膀胱症候群、慢性骨盤・腹膜疼痛の予防および／または治療における薬物療法としての使用のための、有効成分としての P A R 1 アンタゴニストと、少なくとも 1 種の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物に関する。本発明はまた、尿失禁および／または肛門もしくは便の失禁を呈する患者における薬物療法としての使用のための、有効成分としての P A R 1 アンタゴニストと、少なくとも 1 種の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物に関する。

【 0 0 6 2 】

本発明の医薬組成物は、ヒトへの投与のために処方することができる。本発明の組成物は、経口経路、舌下経路、皮下経路、筋肉内経路、静脈内経路、経皮経路、局所経路または直腸経路によって投与することができる。この場合、有効成分は、通常の医薬担体と混合し、単位投与形でヒトへ投与することができる。好適な単位投与形としては、経口経路による形態、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤および溶液もしくは経口懸濁液など、舌下および口内の投与形、皮下または経皮、局所、筋肉内、静脈内、鼻腔内または眼内の投与形、膀胱内、壁内または直腸の投与形が挙げられる。

【 0 0 6 3 】

固体組成物を錠剤形態に調製する場合、主要有効成分を、ゼラチン、デンプン、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、アラビアガム、シリカなどのような医薬担体と混合する。錠剤はスクロースもしくは他の好適な材料でコーティングすることができるし、または錠剤が持続または遅延放出性を有し、有効成分の所定量を連続的に放出するようにそれらを加工することができる。

【 0 0 6 4 】

カプセル剤調製物は、有効成分を希釈剤と混合し、得られた混合物を硬または軟カプセルに注ぐことによって調製される。

【 0 0 6 5 】

シロップ剤またはエリキシル剤形態の調製物は、有効成分を甘味剤、防腐剤、呈味向上剤および好適な着色剤と一緒に含み得る。

【 0 0 6 6 】

水分散性の散剤または顆粒剤は、有効成分を、分散剤もしくは湿潤剤、または沈殿防止剤と混合して、さらに、呈味向上剤または甘味剤ともを含み得る。

【 0 0 6 7 】

直腸投与に関しては、ゲル剤、クリーム剤、散剤、懸濁液、溶液、フォーム剤または、直腸温度で融解する結合剤、例えば、カカオ脂またはポリエチレングリコールとともに調

10

20

30

40

50

製される坐剤を使用する。

【0068】

非経口投与（静脈内、筋肉内、皮内、皮下）、鼻腔内、眼内、膀胱腔内または壁内の投与に関しては、薬理学上適合する分散剤および／または湿潤剤を含有する水性懸濁液、等張性生理食塩液または無菌注射可能溶液を使用する。

【0069】

また、有効成分は、所望により、1種以上の添加担体とともに、マイクロカプセルの形態に処方することもできる。

【0070】

選択の投与形に好適な処方物は当業者に公知であり、例えば、Remingtonの「The Science and Practice of Pharmacy」、第19版、1995年、Mack Publishing Companyに記載されている。

10

【0071】

有利には、本発明の医薬組成物は、局所経路による投与が意図される：膀胱内という用語が使用され、本発明の医薬組成物は、膀胱内投与形で使用されることが意図される。膀胱内治療の中で、膀胱点滴注入および／または壁内注射、すなわち、膀胱壁層への投与が好ましい。

【0072】

本発明の組成物中のPAR1アンタゴニストの用量は、投与方法に特有の組成物について所望の治療応答を得るのに有効な物質の量を得るように調整することができる。本発明の化合物の有効用量は、多くのパラメーター、例えば、選択された投与経路、患者の体重、年齢、性別、病状の種類、適用する治療の種類および治療を受ける人の感受性などによって変化する。結果として、最適な用量は、関連していると考えられるパラメーターと関連して、専門家によって決定されるべきである。有効用量は大きな割合で変動し得るが、1日用量は、24時間ごとに0.1mg～1000mgの範囲、好ましくは、平均体重70kgの成人で1～200mgの間で、1回以上服用であり得る。

20

【実施例】

【0073】

以下の実施例は本発明をよりよく理解することを可能にするが、その範囲を限定するものではない。

30

【0074】

実施例1：ラット単離膀胱モデル(Shimizu et al., Biol. Pharm. Bull. 34(7):1122-1125, 2011)に対する3-(2-クロロ-フェニル)-1-[4-(4-フルオロ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル]-プロペノンの効果

実験の目的：トリプシンおよびTFLLRにより誘導される膀胱収縮の振幅における3-(2-クロロ-フェニル)-1-[4-(4-フルオロ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル]-プロペノンの役割を評価する。実験は、ナীব膀胱と炎症プロセスを受けた膀胱とで並行して行った。本発明の化合物の効果は、参照PAR1アンタゴニスト：化合物SCH203099、(Ahn et al. Biochem. Pharmacol. 60(10):1425-1434, 2000)のものと比較した。

40

【0075】

プロトコール

膀胱の炎症を誘導するために、シクロホスファミドを、腹膜内経路によってラット（実験当日の体重250～275gの雌Wistar Hanラット、Charles River laboratory（仏国）から入手）に用量150mg/kgで最終容量5mL/kgとして両側に注射した。

【0076】

疼痛評価はシクロホスファミド投与の2時間後に行った。

【0077】

ナীবラット（シクロホスファミドの投与なし）でまたはシクロホスファミドの投与

50

の24時間後に、動物にペントバルビタール(60 mg/kg)で麻酔し、安楽死させた。膀胱を迅速に摘出し、次の組成を有する改変クレブス・ヘンゼライト酸素添加溶液(modified Krebs-Henseleit oxygenated solution)に入れた(mM): NaCl 114; KCl 4.7; CaCl₂ 2.5; MgSO₄ 1.2; KH₂PO₄ 1.2; NaHCO₃ 25およびグルコース 11.7(pH 7.4、95%O₂および5%CO₂添加)。膀胱を、洗浄して結合組織を落とし、重量を測定し、遠位部と近位部を除去し、膀胱を縦方向に二等分に切断した。これらのストリップを絹糸により取り付け、37℃で保持したO₂/CO₂の95%:5%混合物添加の前記クレブス・ヘンゼライト酸素添加溶液が入った10 mLの摘出臓器浴(EMKA Technologies)に浸漬した。膀胱ストリップを絹糸により、増幅器(EMKA Technologies)に接続されたアイソメトリックセンサー(IT50モデル、EMKA Technologies)に連結した。収縮応答をIOX2(商標)ソフトウェア(EMKA Technologies)を使用して記録した。

10

【0078】

少なくとも90分の初期安定化期間の間に、15分ごとに洗い流し作業を行い、各膀胱ストリップの張力を1.0 gに再調整した。次いで、ストリップを50 mM KClに曝して、生存能力を確認した。ストリップの収縮振幅が1.0 g未満である場合、組織を廃棄し、実験に含めなかった。少なくとも45分の2回目の安定化・洗浄期間の後、一濃度の本発明の化合物または参照製品(SCH203099)またはビヒクルを30分間インキュベートした。選択的アゴニストPAR1に対して、TFLLR(0.1 μM~0.1 mM)に対してまたはトリプシン(10 U~10,000 BAEE U/mL)に対して累積濃度反応曲線をプロットした。

20

【0079】

結果

3000 BAEE U/mLトリプシンの存在下では、炎症はPAR活性化により膀胱収縮性を2.5倍に増加させた。収縮振幅は、ナীবビヒクル群では0.99 ± 0.20 gであったのに対し、シクロホスファミドで処置したビヒクル群では2.73 ± 0.34 gであった。

【0080】

本発明の化合物は、図1で示されるように、ナীব動物では高濃度でのみ、トリプシンにより誘導される膀胱収縮に拮抗する。膀胱収縮の振幅は、ビヒクルに対して30 μMの本発明の化合物では半分になり(0.99 ± 0.20 gに対して0.55 ± 0.24 g)、本発明の化合物の他の濃度では何も認められなかった。

30

【0081】

本発明の化合物は、炎症状態下で、トリプシンにより誘導される膀胱収縮に対して濃度依存的なアンタゴニスト作用を有する(図2)。3 μMまでの本発明の化合物は不活性であるように思われるが、10 μMでは、本発明の化合物は膀胱収縮を35%減少させる(2.73 ± 0.34 gに対して1.76 ± 0.30 g)。30 μMでは、本発明の化合物は、膀胱収縮を約70%減少させる(2.73 ± 0.34 gに対して0.92 ± 0.17 g)。

40

【0082】

参照製品(SCH203099)は、ナীব動物では高濃度でのみ、トリプシンにより誘導される膀胱収縮に拮抗した(図3)。膀胱収縮の振幅は、ビヒクルに対して10 μMのSCH203099の存在下では半分になり(0.99 ± 0.20 gに対して0.48 ± 0.11 g)、SCH203099の他の濃度では何も認められなかった。

【0083】

化合物SCH203099は、炎症状態下で、トリプシンにより誘導される膀胱収縮に対して濃度依存的なアンタゴニスト作用を有した(図4)。3 μMのSCH203099では25%減少が認められ(2.73 ± 0.34 gに対して2.05 ± 0.53 g)、10 μMのSCH203099の存在下では35%減少が認められ(2.73 ± 0.34 g

50

に対して 1.77 ± 0.38 g)、 $30 \mu\text{M}$ のSCH203099は膀胱収縮を60%減少させた(2.73 ± 0.34 gに対して 1.04 ± 0.16 g)。

【0084】

$100 \mu\text{M}$ のTFLLRの存在下では、炎症はPAR1活性化により膀胱収縮性を2倍に増加させた。収縮振幅は、ナীব動物群では 0.59 ± 0.14 gであったのに対し、シクロホスファミドで処置したビヒクル群では 1.10 ± 0.18 gであった。

【0085】

本発明の化合物は、ナীব動物では、TFLLRにより誘導される膀胱収縮に対して濃度依存的なアンタゴニスト作用を有する。 $1 \mu\text{M}$ では、本発明の化合物は不活性であるように思われたが、 $3 \mu\text{M}$ では、膀胱収縮の45%減少が認められた(0.59 ± 0.14 gに対して 0.33 ± 0.05 g)。 $10 \mu\text{M}$ では、本発明の化合物は膀胱収縮を70%減少させた(0.59 ± 0.14 gに対して 0.18 ± 0.04 g)。 $30 \mu\text{M}$ では、本発明の化合物は実験中の組織弛緩時も膀胱収縮を完全に抑制した(0.59 ± 0.14 gに対して 0.00 ± 0.04 g)(図5)。

【0086】

本発明の化合物はまた、炎症状態下で、TFLLRにより誘導される膀胱収縮に対しても濃度依存的なアンタゴニスト作用を有する(図6)。 $3 \mu\text{M}$ までは決定的な効果はなく(たった10%の減少)、 $10 \mu\text{M}$ では、本発明の化合物は膀胱収縮を60%減少させた(1.10 ± 0.18 gに対して 0.45 ± 0.13 g)。 $30 \mu\text{M}$ では、本発明の化合物は収縮応答を90%減少させた(1.10 ± 0.18 gに対して 0.11 ± 0.04 g)。

【0087】

参照製品(SCH203099)は、ナীব動物では高濃度でのみ、TFLLRにより誘導される膀胱収縮に拮抗した(図7)。膀胱収縮の振幅は、ビヒクルに対して $10 \mu\text{M}$ のSCH203099の存在下では半分になり(0.59 ± 0.14 gに対して 0.26 ± 0.07 g)、SCH203099の他の濃度では何も認められなかった。

【0088】

化合物SCH203099は、炎症状態下で、TFLLRにより誘導される膀胱収縮に対して濃度依存的なアンタゴニスト作用を有する(図8)。 $3 \mu\text{M}$ のSCH203099では決定的な効果は認められなかった(10%減少)。 $10 \mu\text{M}$ のSCH203099の存在下では35%減少が認められ(1.10 ± 0.18 gに対して 0.73 ± 0.10 g)。 $30 \mu\text{M}$ のSCH203099は膀胱収縮を55%減少させた(1.10 ± 0.18 gに対して 0.49 ± 0.08 g)。

【0089】

要約すると、トリプシンにより誘導される膀胱収縮は、参照製品(SCH203099)および本発明の化合物によって同様に拮抗される。もう一方で、PAR1アゴニストにより誘導される膀胱収縮に関しては、本発明の化合物は炎症を起こしている膀胱に対してより強力な効果をもたらす。

【0090】

このように、本発明者らは、驚くべきことに、本発明の化合物は、炎症を起こし、かつ/または過活動の膀胱の悪化した収縮応答を効果的に減少させることを明らかにした。つまり、本発明の化合物は、膀胱痛症候群の場合だけでなく過活動膀胱症候群に対しても特に興味深いものであると思われる。

【0091】

実施例2：ラット単離膀胱モデルに対するボラパクサルおよびアトパキサールの効果

本研究の目的は、トリプシンとTFLLRにより誘導される膀胱収縮の振幅におけるボラパクサルおよびアトパキサールの効果を評価することであった。

【0092】

これらの実験はナীব膀胱で行った。従うプロトコールは実施例1に記載したプロトコールと同じであった。

10

20

30

40

50

【0093】

ボラパクサルで得られた結果：

3000BAEE U/mLのトリプシンの存在下では、炎症は膀胱収縮性を2倍に増加させる。収縮の振幅は 0.93 ± 0.10 gから 1.97 ± 0.14 gへと増加した。図9に示されるように、ナイーブ動物では、 $3 \mu\text{M}$ のボラパクサルは、トリプシンにより誘導される膀胱収縮に拮抗する。膀胱収縮の振幅は、ビヒクルに対して $3 \mu\text{M}$ のボラパクサルの存在下では拮抗を受けた（それぞれ、 1.04 ± 0.16 gに対して 0.79 ± 0.14 g）。 $10 \mu\text{M}$ の濃度では、本化合物の溶解度が低いため有効性はより低い。これは $30 \mu\text{M}$ の濃度で確認される。

【0094】

$100 \mu\text{M}$ のTFLLRの存在下では、膀胱収縮性はPAR1活性化とともに増加する。収縮の振幅は 0.57 ± 0.11 gである。ボラパクサルは、ナイーブ動物では、TFLLRにより誘導される膀胱収縮に対して濃度依存的なアンタゴニスト作用を有する（図10）。 3 nM では、ボラパクサルは、膀胱収縮のほぼ50%の減少を誘導する（ 0.57 ± 0.11 gに対して 0.31 ± 0.12 g）。 10 nM では、ボラパクサルは膀胱収縮を75%減少させる（ 0.57 ± 0.11 gに対して 0.14 ± 0.02 g）。図10で示されるように、ボラパクサルは $1 \mu\text{M}$ から膀胱収縮を完全に抑制する（ 0.04 ± 0.03 g $\pm 0.57 \pm 0.11$ g）。

【0095】

アトパキサルで得られた結果：

3000BAEE U/mLのトリプシンの存在下では、収縮の振幅は2倍以上に増加する（ 1.93 ± 0.09 gに対して 0.76 ± 0.08 g）。図11に示されるように、ナイーブ動物では、アトパキサルは、トリプシンにより誘導される膀胱収縮に対して濃度依存的なアンタゴニスト作用を有する。 $1 \mu\text{M}$ では、アトパキサルは膀胱収縮のわずかな減少を誘導する（ 1.17 ± 0.10 gに対して 1.02 ± 0.20 g）。 $3 \mu\text{M}$ では、アトパキサルは膀胱収縮の38%減少をもたらす（ 1.17 ± 0.10 gに対して 0.74 ± 0.19 g）。 $10 \mu\text{M}$ では、アトパキサルは膀胱収縮を70%減少させ（ 1.17 ± 0.10 gに対して 0.36 ± 0.15 g）、 $30 \mu\text{M}$ で収縮を完全に抑制する（図11）。

【0096】

$100 \mu\text{M}$ のTFLLRの存在下では、膀胱収縮性はPAR1活性化とともに増加する。収縮の振幅は 0.50 ± 0.09 gに達する。アトパキサルは、ナイーブ動物では、 10 nM のあとに、TFLLRにより誘導される膀胱収縮に対して濃度依存的なアンタゴニスト作用を有する（図12）。 10 nM では、アトパキサルは50%を超える膀胱収縮の減少を誘導する（ 0.50 ± 0.09 gに対して 0.21 ± 0.03 g）。図12で示されるように、 $1 \mu\text{M}$ のアトパキサルでは、膀胱収縮はほぼ完全に抑制され、80%を超える減少がある（ 0.50 ± 0.09 gに対して 0.08 ± 0.03 g）。

【0097】

結論として、ボラパクサルおよびアトパキサルは、生理学的条件下で膀胱収縮を妨げる。このように、本発明者らは、PAR1アンタゴニストは収縮応答を効果的に減少させることを明らかにした。つまり、それらは、骨盤・会陰部機能の病状に対して、特に、膀胱痛症候群では、特に興味深いものであると思われる。

【図面の簡単な説明】

【0098】

【図1】

【図2】

【図3】

【図4】

【図5】

【図6】

10

20

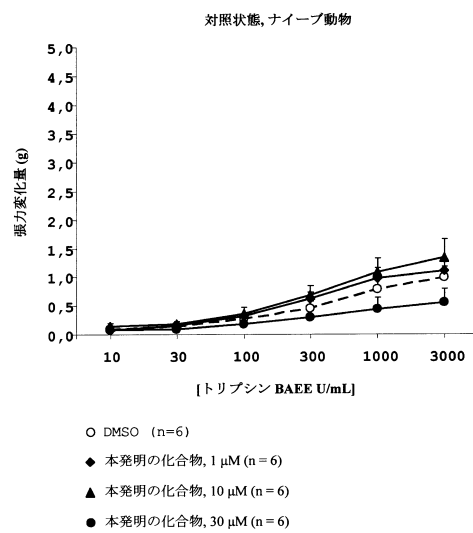
30

40

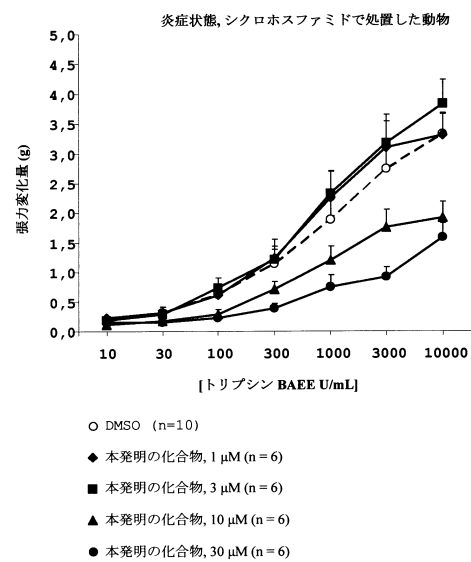
50

【図 7】
 【図 8】
 【図 9】
 【図 10】
 【図 11】
 【図 12】

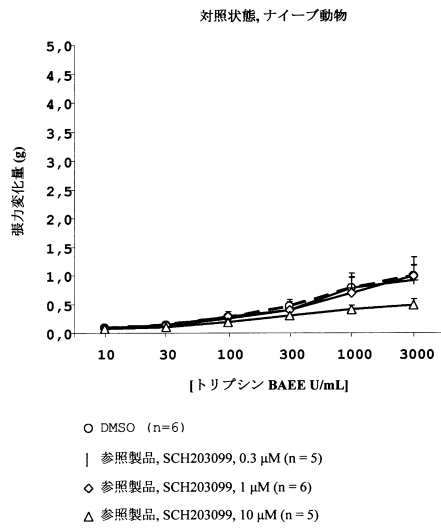
【図 1】



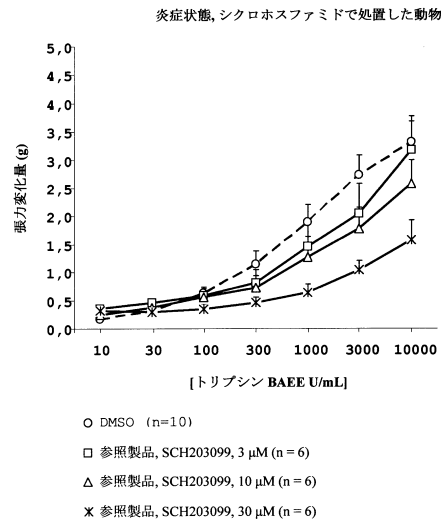
【図 2】



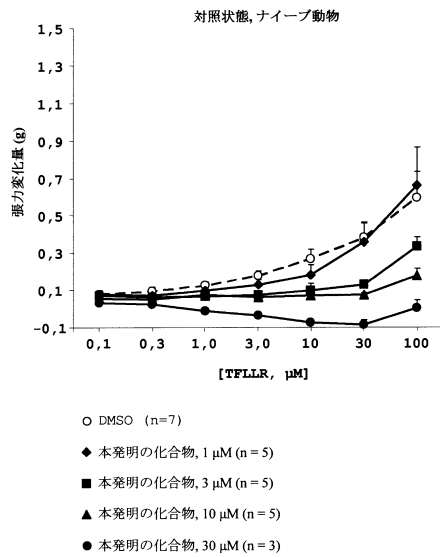
【図 3】



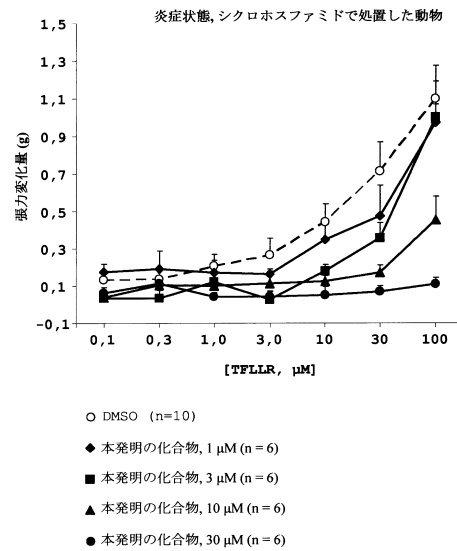
【図 4】



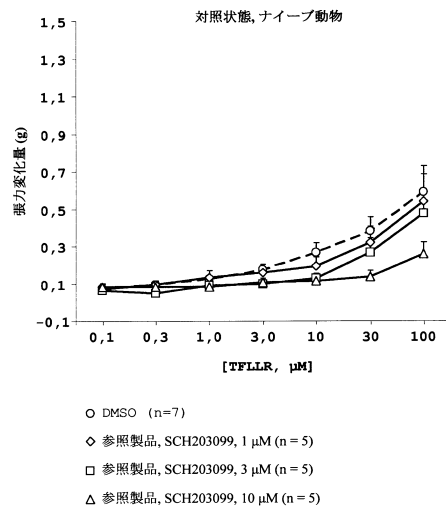
【図 5】



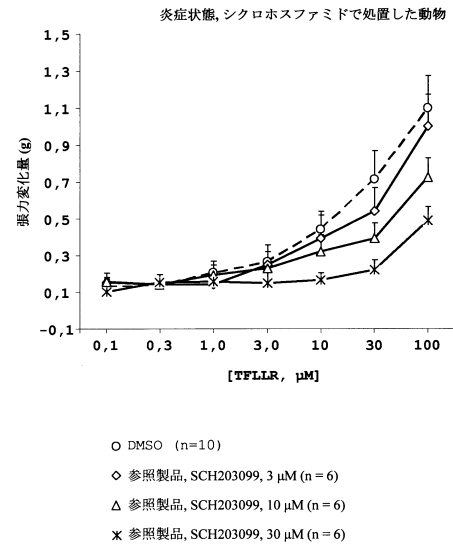
【図 6】



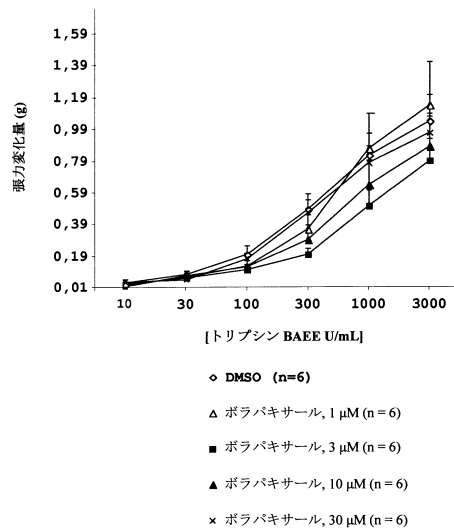
【図 7】



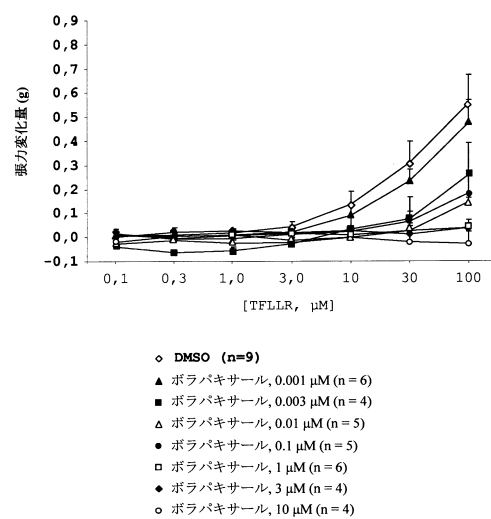
【図 8】



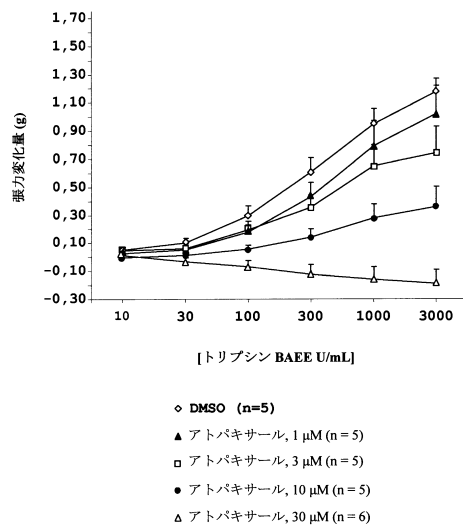
【図 9】



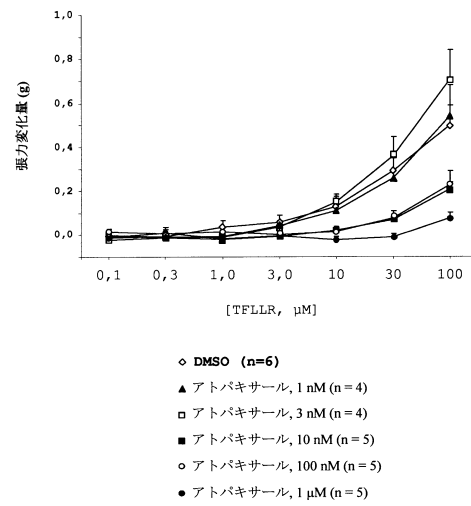
【図 10】



【図 1 1】



【図 1 2】



フロントページの続き

(74)代理人 100176083

弁理士 松山 祐子

(72)発明者 ブルーノ、ル、グラン

フランス国テイソード、アン、ルジェ

(72)発明者 ディディエ、ジュンケロ

フランス国カストル、シュマン、デ、フルシュ、112

(72)発明者 ニコラ、モンジョタン

フランス国カストル、シュマン、ド、メチュレ、1

審査官 伊藤 基章

- (56)参考文献 SABAN RICARDO; D'ANDREA MICHAEL R; ANDRADE-GORDON PATRICIA ET AL, MANDATORY ROLE OF P
ROTEINASE-ACTIVATED RECEPTOR 1 IN EXPERIMENTAL BLADDER INFLAMMATION, BMC PHYSIOLOGY,
英国, BIOMED CENTRAL LTD., 2007年 3月30日, VOL:7 NR:1, PAGE(S):1-15, URL, h
ttp://dx.doi.org/10.1186/1472-6793-7-4
CHATTERJEE, S. et al., J Thromb Thrombolysis, 2013年 1月, Vol.35, No.1, p.1-9
PLANTY B; PUJOL C; LAMOTHE M ET AL, EXPLORATION OF A NEW SERIES OF PAR1 ANTAGONISTS,
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, NL, PERGAMON, 2010年 3月 1日, VOL:20
NR:5, PAGE(S):1735 - 1739, URL, http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.01.050

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00

A61K 45/00

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)