

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4685201号
(P4685201)

(45) 発行日 平成23年5月18日 (2011.5.18)

(24) 登録日 平成23年2月18日 (2011.2.18)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 45/00 (2006.01) A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/4184 (2006.01) A 6 1 K 31/4184
A 6 1 P 13/10 (2006.01) A 6 1 P 13/10

請求項の数 3 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平10-510567	(73) 特許権者	000104560
(86) (22) 出願日	平成9年8月11日 (1997.8.11)		キッセイ薬品工業株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP1997/002798		長野県松本市芳野19番48号
(87) 国際公開番号	W01998/007445	(74) 代理人	100077012
(87) 国際公開日	平成10年2月26日 (1998.2.26)		弁理士 岩谷 龍
審査請求日	平成16年8月9日 (2004.8.9)	(74) 代理人	100151231
審判番号	不服2008-5282 (P2008-5282/J1)		弁理士 柳 伸子
審判請求日	平成20年3月4日 (2008.3.4)	(72) 発明者	赤羽 増夫
(31) 優先権主張番号	特願平8-253686		長野県松本市里山辺1686-7
(32) 優先日	平成8年8月19日 (1996.8.19)	(72) 発明者	山崎 芳伸
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		長野県松本市島内4363-1 フレグラ ンスメロディーB102

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 頻尿および尿失禁の予防・治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

選択的 β_3 - アドレナリン受容体刺激作用薬を有効成分として含有する頻尿および尿失禁の予防・治療剤。

【請求項2】

対象疾患が膀胱機能に起因する頻尿および尿失禁である請求項1記載の予防・治療剤。

【請求項3】

頻尿および尿失禁の予防・治療用の薬剤の製造のための選択的 β_3 - アドレナリン受容体刺激作用薬の使用。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、 β_3 - アドレナリン受容体刺激作用薬を有効成分として含有する頻尿および尿失禁の予防・治療剤に関するものである。

背景技術

膀胱に関連する疾患である頻尿および尿失禁には、現在主として抗コリン剤が処方されているが、抗コリン剤は口渇、便秘、散瞳などの副作用の問題が指摘されており、高齢者の頻尿および尿失禁治療においては、抗コリン剤だけでは効果が不十分であるという報告がある。また、 β_2 - アドレナリン受容体刺激薬のクレンプテロールは腹圧性尿失禁に使用されているが、その他の頻尿や切迫性尿失禁に対しては効果があるとの報告はない。このように、従来の頻尿および尿失禁治療剤は臨床上満足できるものではないため、膀胱平滑

筋に効果的に作用する他のタイプの薬剤の登場が大いに囑望されていた。

それ故、ヒトの膀胱平滑筋に対してより有効に作用する薬剤を開発すべく、ヒトの膀胱平滑筋における各種受容体の分布状態の早期解明が待望されていた。

β -アドレナリン受容体として、 β_1 、 β_2 および β_3 の3種類のサブタイプの存在が知られており、それぞれの β -アドレナリン受容体サブタイプは特定の臓器に分布している。例えば、 β_1 -アドレナリン受容体は主として心臓に存在し、その刺激は心機能を亢進する。 β_2 -アドレナリン受容体は主として気管支、末梢血管、子宮に存在し、受容体刺激によりそれら平滑筋は弛緩する。また、 β_3 -アドレナリン受容体が消化管、脂肪細胞などに存在し、 β_3 -アドレナリン受容体の刺激により消化管平滑筋の弛緩、脂肪組織における脂肪分解、熱産生等が引き起こされることが近年報告されている。

10

概して器官または組織における各種受容体のサブタイプの分布状態は生物種に依存して決定されるものであり、その種類により異同が存在する。膀胱における β -アドレナリン受容体としては、例えば、ラットやウサギでは β_2 -アドレナリン受容体が支配的であることが報告されている（自律神経，26巻，380～387ページ（1989年）；The Journal of Urology，139巻，844～848ページ（1988年）等）。これまでヒトの膀胱に関しても同様に主として β_2 -アドレナリン受容体が存在すると考えられていた（The Journal of Urology，139巻，844～848ページ（1988年））。

発明の開示

本発明は、 β_3 -アドレナリン受容体刺激作用薬を有効成分として含有する頻尿および尿失禁の予防・治療剤に関するものである。

20

本発明は、 β_3 -アドレナリン受容体刺激作用薬を投与することによる頻尿および尿失禁の予防・治療方法に関するものである。

また、本発明は、頻尿および尿失禁の予防・治療用の薬剤の製造のための β_3 -アドレナリン受容体刺激作用薬の使用に関するものである。

更にまた、本発明は、 β_3 -アドレナリン受容体刺激作用薬の頻尿および尿失禁の予防・治療剤としての使用に関するものである。

【図面の簡単な説明】

第1図は摘出ヒト膀胱平滑筋を用いた静止時張力に対する各薬物の効果を示すグラフである。なお、縦軸は薬物処置前の膀胱張力を100%，フォルスコリン 10^{-5} M処置後の最大弛緩時膀胱張力を0%とした場合の各薬物処置後の膀胱張力（%）を示し、横軸は使用薬物の濃度（M）を示す。また、-○-はイソプロテレノールを、-●-はCGP-12,177A塩酸塩をそれぞれ示す。

30

第2図は摘出ヒト膀胱平滑筋を用いた静止時張力に対するイソプロテレノールの弛緩作用とそれに対する各種 β -アドレナリン受容体遮断薬の影響を示すグラフである。尚、縦軸は薬物処置前の膀胱張力を100%，フォルスコリン 10^{-5} M処置後の最大弛緩時膀胱張力を0%とした場合の各薬物処置後の膀胱張力（%）を示し、横軸はイソプロテレノールの濃度（M）を示す。また、-○-はイソプロテレノール単独を、- -は100nMメトプロロール酒石酸塩+イソプロテレノールを、-□-は100nMICI-118,551塩酸塩+イソプロテレノールを、-●-は1 μ Mブプラノロール+イソプロテレノールをそれぞれ示す。

40

発明を実施するための最良の形態

本発明者らは、ヒトの膀胱平滑筋の β -アドレナリン受容体のサブタイプの存在について検討すべく、ヒト膀胱平滑筋に対する薬物の作用について鋭意研究した結果、驚くべきことに、ヒト膀胱平滑筋には主として β_3 -アドレナリン受容体が存在するという画期的な知見を得、本発明を成すに至った。

即ち、ヒトの膀胱平滑筋を用い、非選択的 β -アドレナリン受容体刺激薬としてイソプロテレノールを、選択的 β_3 -アドレナリン受容体部分刺激薬（ β_1 、 β_2 -アドレナリン受容体に対しては遮断薬）としてCGP-12,177A塩酸塩〔化学名：（±）-4-〔3-〔（1,1-ジメチルエチル）アミノ〕-2-ヒドロキシプロポキシ〕-1,3-ジ

50

ヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン・塩酸塩〕(Molecular Pharmacology, 44巻, 1094~1104ページ(1993年))を、選択的 β_1 -アドレナリン受容体遮断薬としてメトプロロール酒石酸塩〔化学式: (±) - 1 - イソプロピルアミノ - 3 - [p - (β - メトキシエチル)フェノキシ] - 2 - プロパノール・(+) - 酒石酸塩〕を、選択的 β_2 -アドレナリン受容体遮断薬としてICI - 118, 551塩酸塩〔化学名: (±) - 1 - [(2, 3 - ジヒドロ - 7 - メチル - 1H - インデン - 4 - イル)オキシ] - 3 - [(1 - メチルエチル)アミノ] - 2 - ブタノール・塩酸塩〕および非選択的β - アドレナリン受容体遮断薬としてブプラノロール〔化学式: 1 - (2 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ) - 3 - [(1, 1 - ジメチルエチル)アミノ] - 2 - プロパノール〕をそれぞれ用いた下記の種々の実験により、本発明者らはヒトの膀胱平滑筋には β_3 -アドレナリン受容体が支配的であるという新事実を確認した。

まず、ヒトの膀胱平滑筋を用いて、静止時張力に対する薬物の効果を調べたところ、選択的 β_3 -アドレナリン受容体部分刺激薬のCGP - 12, 177A塩酸塩が明らかな平滑筋弛緩作用を有することを確認した。この結果は、ヒトの膀胱には、 β_3 -アドレナリン受容体が存在することを示すものである。

さらには、ヒトの膀胱平滑筋を用いた同様の試験において、イソプロテレノール単独使用とイソプロテレノール/各種β - アドレナリン受容体遮断薬併用の効果を比較したところ、選択的 β_1 -アドレナリン受容体遮断薬のメトプロロール酒石酸塩あるいは選択的 β_2 -アドレナリン受容体遮断薬のICI - 118, 551塩酸塩によっては、イソプロテレノールの膀胱平滑筋弛緩作用は全く遮断されないが、非選択的β - アドレナリン受容体遮断薬のブプラノロールで遮断されることを確認した。この結果はヒトの膀胱には主として β_3 -アドレナリン受容体が存在することを明確に示すものである。

このように、ヒトの膀胱には主として β_3 -アドレナリン受容体が存在することを確認した。即ち、 β_3 -アドレナリン受容体刺激作用薬は、従来の薬剤では得られなかった臨床的に満足できる十分な膀胱の弛緩効果を発揮し、新規なタイプの膀胱疾患による頻尿および尿失禁の予防・治療剤として非常に有用であることを見いだした。

本発明は少なくとも β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を持つ薬剤を有効成分として含有する頻尿および尿失禁の予防・治療剤に関するものである。本発明における尿失禁としては、例えば、切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁などをあげることができる。

本発明の β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を持つ薬剤は効率的な膀胱弛緩作用を有し、膀胱容量を増大させ蓄尿量を増加させることから、特に膀胱機能に起因する頻尿および切迫性尿失禁に有効である。好ましくは、より効率的かつ効果的に作用させるため、選択性の高い β_3 -アドレナリン受容体刺激作用を持つ薬剤が望ましい。更に、 β_3 -アドレナリン受容体は消化管、脂肪細胞にも存在しているので、頻尿および尿失禁の予防および治療剤として用いるには、膀胱に対する臓器特異性ないし膀胱 β_3 -アドレナリン受容体親和性が高いものがより好ましい。また、外尿道括約筋には β_2 -アドレナリン受容体が存在し、その受容体刺激が外尿道括約筋を収縮させ、蓄尿機能の保持に深く関係していることが報告されていることから、外尿道括約筋の機能に起因する腹圧性尿失禁の予防及び治療剤として用いる場合は、 β_2 -アドレナリン受容体刺激作用を併せ持つ β_3 -アドレナリン受容体刺激薬がより有効である。

β_3 -アドレナリン受容体刺激作用の EC_{50} 値は、フェレットの膀胱を用いた平滑筋の弛緩作用を後述する通常行われている方法により測定することができ、例えば、CGP - 12, 177A塩酸塩の EC_{50} 値は 8.1×10^{-8} (M)である。

望ましくは、心臓への負担を軽減し、頻脈等の副作用を惹起させないため、心機能の亢進作用を示す β_1 -アドレナリン受容体刺激作用が著しく減弱した薬剤が好ましい。

実施例

本発明の内容を以下の実施例を用いてさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

ヒト膀胱平滑筋切片における収縮力の測定

(1) 平滑筋標本の作製

10

20

30

40

50

膀胱摘出の際に得られたヒト膀胱を使用した。周囲の脂肪組織および粘膜を丁寧に剥離したのち縦走筋方向に、長さ約 1.5 cm、幅約 3 mm の膀胱平滑筋標本を作製して使用した。

(2) 実験条件

栄養液；Krebs-Henseleit solution：NaCl (118 mM)，KCl (4.7 mM)，CaCl₂ (2.5 mM)，NaHCO₃ (25.0 mM)，MgSO₄ (1.2 mM)，KH₂PO₄ (1.2 mM)，glucose (11.1 mM)
初期張力約 1 g を負荷し、静止時張力に対する作用検討を行った。

測定条件；恒温槽は 37 °C に保ち、95% O₂ + 5% CO₂ でバブリングを行った。

薬物処置法；薬物は約 5 分ごとに、累積的に添加した。

薬効評価；薬物処置前の張力を 100%，フォルスコリン 10⁻⁵ M 処置後の最大弛緩時張力を 0% として評価した。

実施例 1

ヒトの膀胱平滑筋を用いて、上記の方法により以下の薬物の膀胱弛緩効果を測定した。

使用薬物：▲ 1 ▼ イソプロテレノール ▲ 2 ▼ CGP-12,177 A 塩酸塩

その結果は以下の第 1 図に示す通りである。即ち、非選択的 β - アドレナリン受容体刺激薬イソプロテレノールに加えて選択的 β₃ - アドレナリン受容体部分刺激薬 CGP-12,177 A 塩酸塩も明らかな膀胱平滑筋弛緩作用を示した。このことは、ヒトの膀胱平滑筋の弛緩には、β₃ - アドレナリン受容体が関与していることを示している。

実施例 2

ヒトの膀胱平滑筋を用いて、上記の方法により、以下の薬物を用いて β - アドレナリン受容体刺激薬と β - アドレナリン受容体遮断薬との相互作用を検討した。

使用薬物：▲ 1 ▼ イソプロテレノール ▲ 2 ▼ メトプロロール酒石酸塩 ▲ 3 ▼ ICI-118,551 塩酸塩 ▲ 4 ▼ プラノロール

その結果は以下の第 2 図に示す通りである。即ち、選択的 β₁ - アドレナリン受容体遮断薬のメトプロロール酒石酸塩を 100 nM または選択的 β₂ - アドレナリン受容体遮断薬の ICI-118,551 塩酸塩を 100 nM 前処置してもイソプロテレノールの膀胱弛緩作用は全く影響を受けなかった。一方、非選択的 β - アドレナリン受容体遮断薬のプラノロールを 1 μM 前処置するとイソプロテレノールの膀胱弛緩作用は明らかに減弱した。この知見からも、ヒトの膀胱平滑筋の弛緩には、β₁ および β₂ - アドレナリン受容体は殆ど関与せず、ヒトの膀胱平滑筋の弛緩には、主として β₃ - アドレナリン受容体が関与していることが判る。

実施例 3

β₃ - アドレナリン受容体刺激作用測定試験

(摘出フェレット膀胱の静止時張力に対する薬物の作用)

フェレットの膀胱を摘出し、長さ約 10 mm、幅約 2 mm の膀胱平滑筋標本を作製し Magnus 法に準じて実験を行った。標本は 37 °C で 95% の酸素と 5% の炭酸ガスの混合ガスを通気した Krebs-Henseleit 液中に懸垂し 1 g の負荷をかけた。膀胱静止時張力は圧トランスデューサーを介して等尺性に導入し、レクチグラム上に記録した。薬物は約 5 分毎に累積的にマグヌス管内に加えた。薬効評価は、薬物処置前の張力を 100%、フォルスコリン 10⁻⁵ M 処置後の最大弛緩時張力を 0% とし、50% 弛緩する薬物濃度を EC₅₀ 値として評価した。

実施例 4

β₂ - アドレナリン受容体刺激作用測定試験

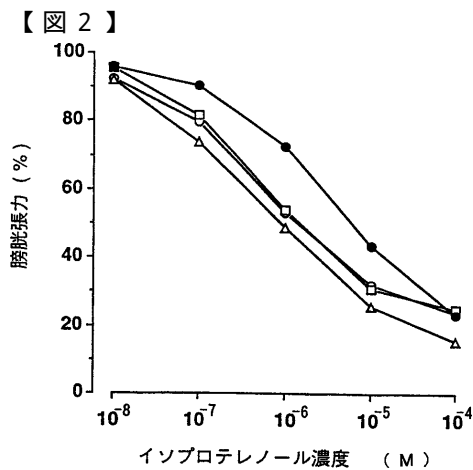
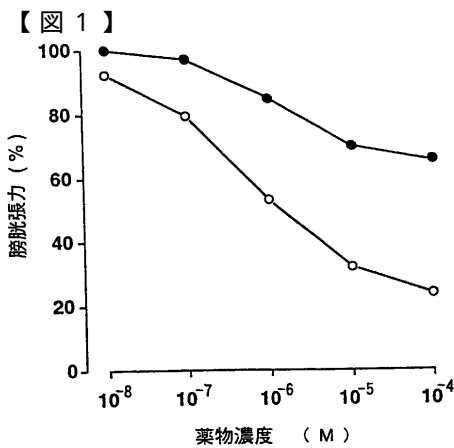
(摘出妊娠子宮自動運動に対する薬物の作用)

SD 系妊娠ラット (妊娠 21 日目) の子宮を摘出し、胎盤付着部を避けて縦走筋方向に幅約 5 mm、長さ約 15 mm の標本を作製し Magnus 法に準じて実験を行った。標本は 37 °C で 95% の酸素と 5% の炭酸ガスの混合ガスを通気した Locke-Ringer 液中に懸垂し 1 g の負荷をかけた。子宮自動運動は圧トランスデューサーを介して等尺性に導入し、レクチグラム上に記録した。薬物は 5 分毎に累積的にマグヌス管内に加えた。

薬効評価は、薬物の添加前 5 分間の子宮収縮高の和と薬物の添加後 5 分間の子宮収縮高の和とを比較し、50%抑制する薬物濃度を EC_{50} 値として評価した。

産業上の利用可能性

本発明の β_3 -アドレナリン受容体刺激作用薬を有効成分として含有する医薬品は強力なヒト膀胱平滑筋の弛緩作用を発揮するものであり、頻尿および尿失禁の予防・治療剤として好適である。



フロントページの続き

合議体

審判長 横尾 俊一

審判官 森井 隆信

審判官 星野 紹英

- (56)参考文献 特開平6 - 293664 (JP, A)
特開平7 - 228543 (JP, A)
特表平6 - 506676 (JP, A)
特表平6 - 506955 (JP, A)
British Journal of Pharmacology, 1996年, Vol. 117, No. 7, p1374 - 1376
Japanese Journal of Pharmacology, 1994年, Vol. 66, No. 2, p213 - 220
Journal of Smooth Muscle Research, 1995年, Vol. 31, No. 4, p119 - 127
Acta Pharmacologica et Toxicologica, 1977年, Vol. 40, p14 - 21
Drugs of the Future, 1993年, Vol. 18, No. 6, p529 - 549
薬局, 1999年, Vol. 50, No. 5, p. 13 - 20
自律神経, 1989年, 26巻, p380 ~ 387
The Journal of Urology, 1988年, Vol. 139, p844 ~ 848

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K45/00, A61P13/10

CA(STN)、Medline、JSTplus、JMEDplus