

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013年6月13日(13.06.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/084532 A1

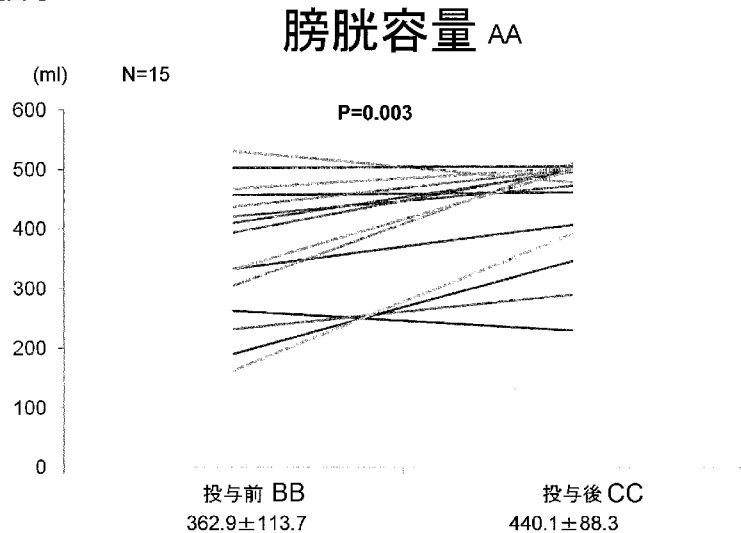
- (51) 国際特許分類:
A61K 31/505 (2006.01) *A61P 13/08* (2006.01)
A61K 31/51 (2006.01) *A61P 13/10* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/067984
- (22) 国際出願日: 2012年7月13日(13.07.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-269262 2011年12月8日(08.12.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 国立
大学法人 長崎大学(NAGASAKI UNIVERSITY)
[JP/JP]; 〒8528521 長崎県長崎市文教町1-1-4
Nagasaki (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 中村 龍文
(NAKAMURA, Tatsufumi) [JP/JP]; 〒8528521 長崎県
長崎市文教町1-1-4 国立大学法人長崎大学
内 Nagasaki (JP). 松尾 朋博(MATSUO, Tomohiro)
[JP/JP]; 〒8528521 長崎県長崎市文教町1-1-4
国立大学法人長崎大学内 Nagasaki (JP). 酒井 英
樹(SAKAI, Hideki) [JP/JP]; 〒8528521 長崎県長崎市
文教町1-1-4 国立大学法人長崎大学内 Na-
gasaki (JP).
- (74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒
5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番
1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,

[続葉有]

(54) Title: PROPHYLACTIC OR THERAPEUTIC AGENT FOR DYSURIA

(54) 発明の名称: 排尿障害の予防・治療剤

[図1]



(57) Abstract: The present invention provides a prophylactic or therapeutic agent for dysuria which comprises, as the active ingredient, prosultiamine, fursultiamine, a metabolite thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、プロスルチアミンもしくはフルスルチアミンまたはそれらの代謝産物あるいはそれらの医薬的に許容される塩を有効成分として含有する、排尿障害の予防または治療剤を提供する。

AA BLADDER CAPACITY
BB BEFORE ADMINISTRATION
CC AFTER ADMINISTRATION

WO 2013/084532 A1



LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロピア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,

MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則 4.17 に規定する申立て:

- 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て (規則 4.17(v))

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称： 排尿障害の予防・治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、排尿障害の予防・治療剤に関する。

背景技術

[0002] 成人T細胞白血病ウイルス（HTLV-Ⅰ）関連脊髄症（以下、「HAM」とも呼ぶ）は、末梢血で増加したHTLV-Ⅰ感染CD4陽性T細胞が脊髄に浸潤することによって惹起される慢性脊髄炎の病理像を呈する難治性神経疾患である。本疾患の病態は神経因性膀胱を伴った痙性対麻痺である。下肢運動機能障害による歩行障害もさることながら、神経因性膀胱による排尿障害は患者のQOLおよびADLを著しく阻害している。HAMに伴う神経因性膀胱は、その初期では主に夜間頻尿、切迫性尿失禁、過活動膀胱などの蓄尿症状が主体ではあるものの、経過とともに、膀胱排尿筋－尿道括約筋協調不全や低活動膀胱による排出症状が出現する。このような蓄尿症状に対しては抗コリン薬やアドレナリン受容体作動薬などが、また排出症状に対しては $\alpha 1$ 受容体遮断薬などが使用されているにも関わらず、例えば抗コリン薬について膀胱収縮を抑制する可能性があるために患者によっては深刻な排出症状を引き起こすことが危惧されているなど（非特許文献1）、いずれの薬剤も何らかの問題を抱えていたり、あるいは効果として十分ではなく、そのため十分な解決には至っていない。このように、HAMに伴う排尿障害は難治性であり、さらには根治的な加療方法がないために、最終的に自己導尿を余儀なくされる症例も多い。

[0003] また、HAMに伴う排尿障害に限らず、種々の疾患に起因する排尿障害を抱える患者数は非常に多く、医療上の重要な問題となっている。排尿障害、特に頻尿を伴う疾患または状態として、例えば、間質性膀胱炎、過活動膀胱、非細菌性前立腺炎等が挙げられる。そのうち、間質性膀胱炎は、頻尿、残尿感、尿意切迫感、膀胱不快感や疼痛（特に膀胱充満時）等の症状を伴う疾

患であり、明確な原因は不明であるが、多くの要因（機械的な刺激、アレルギー、免疫、神経血管性、環境等）が関与するものと考えられている。間質性膀胱炎の患者数は、日本では20～40万人、または約25万人と推定され（患者会「ともの樹」による）、米国では100万人以上、または70～100万人、欧州では約90万人と推定されている。一方、過活動膀胱は、尿意切迫感を必須とする症状・症候群であり、通常は昼間頻尿と夜間頻尿を伴うものである。過活動膀胱の患者においては、蓄尿時に排尿筋が勝手に収縮（不随意収縮）してしまうこともときにある。過活動膀胱患者の半数以上が日常生活に支障を感じているという報告もある。過活動膀胱の患者数は、日本では40歳以上の12.4%、約810万人と推定され、米国や欧州では成人の約1/12、人数として米国では約1800万人、欧州では約1600万人と推定されている。特に、過活動膀胱患者数は高齢化に伴い増加傾向にある。

このように、排尿障害一般の予防および治療に対するニーズは非常に大きいですが、十分な解決策が得られていないのが現状である。

[0004] 一方、本発明者らの一人は以前、アリシンまたはその類縁体（例、チアミン化合物、プロスルチアミン等）が、HAMの予防および治療のために用いられ得ること、ならびに選択的にHTLV-1感染細胞のアポトーシスを促進し得ることを見出している（特許文献1）。しかしながら、当該文献の開示も含めて、現在までにHAMの神経因性膀胱や過活動膀胱に対する治療で施行された種々の薬剤について、排尿障害改善効果が実証されたものは存在しない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2007-277223号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1：増田 典之，他，日薬理誌（Folia Pharmacol. Jpn.），Vol. 129, pp. 361-367（2007）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、上記の課題に基づいてなされたものであり、排尿障害に対する有効かつ安全な予防または治療剤を提供する。本発明はさらに、HAM等に付随する排尿障害（例、神経因性膀胱、過活動膀胱）に対する有効かつ安全な予防または治療剤を提供する。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは以前より、HAMに対する有効な治療法の確立のために精力的な研究を行ってきた。その過程でHAM治療における有効性が見出されたプロスルチアミン（上記特許文献1）について、これまで十分な治療法がなかったHAMに伴う排尿障害の改善のためにも使用できる可能性を認めた。そこで本発明者らは、排尿障害を有するHAM患者を対象にしてプロスルチアミンの経口投与による臨床試験を行ったところ、患者における排尿障害の有意な改善が認められた。プロスルチアミン治療は、膀胱容量の増大、排尿筋圧の上昇、排尿筋括約筋協調不全（DSD）および過活動膀胱（OAB）の解消等の種々の検査パラメータの改善をもたらした一方、特に意外であったことに、その改善はHTLV-1プロウイルス量の減少を必ずしも伴わなかった。このことは、プロスルチアミンが、HAM特異的な排尿障害以外の排尿障害にも適用可能であることを意味し、従って種々の原因による神経因性膀胱や間質性膀胱炎、過活動膀胱等の排尿障害にも当該薬剤を使用できる可能性を示唆している。そこで本発明者らは更に、非神経因性過活動膀胱を伴う非HAM患者を対象にしてプロスルチアミンの経口投与による臨床試験を行った。その結果、非HAM患者においても排尿障害の改善が認められた。本発明者らのはかかる知見に基づき更に検討を進めた結果、本発明を完成するに至った。

[0009] 本発明はすなわち、以下を提供する。

[1] プロスルチアミンもしくはフルスルチアミンまたはそれらの代謝産物あるいはそれらの医薬的に許容される塩を有効成分として含有する、排尿障

害の予防または治療剤。

[2] 有効成分がプロスルチアミンまたはその医薬的に許容される塩である、上記 [1] に記載の剤。

[3] 排尿障害が蓄尿症状を呈するものである、上記 [1] または [2] に記載の剤。

[4] 蓄尿症状が、昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、および／または尿失禁である、上記 [3] に記載の剤。

[5] 排尿障害が、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、および／または過活動膀胱に付随するものである、上記 [1] ～ [4] のいずれか 1 つに記載の剤。

[6] 神経因性膀胱が、痴呆、脳血管障害、脳外傷、脳炎、脳腫瘍、多発性硬化症、パーキンソン病、Shy-Drager 症候群、オリーブ橋小脳萎縮症、HTLV-1 関連脊髄症、脊髄損傷、脊髄腫瘍、脊髄炎、ミエロパシー、脊髄血管障害、脊椎の疾患、二分脊椎症、多発性硬化症、糖尿病、ビタミン B₁₂ 欠損神経障害、骨盤腔内手術、脊椎の疾患、および馬尾神経腫瘍からなる群から選択される原因に付随するものである、上記 [5] に記載の剤。

[7] 過活動膀胱が、HTLV-1 関連脊髄症、脳血管障害、パーキンソン病、脳腫瘍、脊髄損傷、多発性硬化症、 α 1 受容体遮断薬抵抗性の前立腺肥大症、および、加齢による膀胱容量の低下からなる群から選択される 1 以上の疾患または状態に付随するものである、上記 [5] に記載の剤。

[8] 排尿障害が、HTLV-1 関連脊髄症に付随する神経因性膀胱および／または過活動膀胱を伴うものである、上記 [1] ～ [7] のいずれか 1 つに記載の剤。

発明の効果

[0010] 本発明の予防または治療剤は、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、過活動膀胱等に有効に作用して、夜間頻尿、切迫頻尿等の臨床症状の程度および回数を減少させることができる。本発明の予防または治療剤はまた、HAM等に伴随する排尿障害（例、神経因性膀胱、過活動膀胱）に対して有効に用いることができる。更に、本発明の薬剤の有効成分（プロスルチアミン、フルスル

チアミン等)は、既に人体に対する安全性が確認されているため安全に使用することができ、また、これらの有効成分を含有する薬剤は既に市販されているものであるため、直ちに臨床応用ができる可能性を持っている。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]プロスルチアミン治療の前後における15症例の膀胱容量の変化を示すグラフである。投与前および12週間の投与後における15症例の膀胱容量の平均値をあわせて示している。

[図2]プロスルチアミン治療の前後における、自排尿のある9症例の1回排尿量の変化を示すグラフである。投与前および12週間の投与後における9症例の1回排尿量の平均値をあわせて示している。

[図3]プロスルチアミン治療の前後における、自排尿のある9症例の残尿率の変化を示すグラフである。投与前および12週間の投与後における9症例の残尿率の平均値をあわせて示している。残尿率は残尿量/膀胱容量により算出されている。

[図4]プロスルチアミン治療の前後における、自排尿のある9症例の最大尿流率の変化を示すグラフである。投与前および12週間の投与後における9症例の最大尿流率の平均値をあわせて示している。

[図5]プロスルチアミン治療の前後における15症例の排尿筋圧の変化を示すグラフである。投与前および12週間の投与後における15症例の排尿筋圧の平均値をあわせて示している。

[図6]プロスルチアミン治療の対象である15症例に対して実施した夜間頻尿に関する質問に対する回答の統計グラフである。

[図7]プロスルチアミン治療の対象である15症例に対して実施した夜間頻尿に関する質問に対する回答の統計グラフである。

[図8]非神経因性過活動膀胱を有する2症例に対して実施した国際前立腺肥大症症状スコア (IPSS) の評価における6項目のトータルスコアの推移 (治療開始時 (0W)、ならびに治療から4週間後 (4W)、8週間後 (8W) および12週間後 (12W)) を示すグラフである。

[図9]非神経因性過活動膀胱を有する2症例に対して実施した過活動膀胱症状スコア（O A B S S）の評価における4項目のトータルスコアの推移（治療開始時（0W）、ならびに治療から4週間後（4W）、8週間後（8W）および12週間後（12W））を示すグラフである。

[図10]非神経因性過活動膀胱を有する2症例に対して実施した1回排尿量の試験結果を示すグラフである。0W：治療開始時、4W：治療から4週間後、8W：治療から8週間後、12W：治療から12週間後。

[図11]非神経因性過活動膀胱を有する2症例に対して実施した最大排尿率の試験結果を示すグラフである。0W：治療開始時、4W：治療から4週間後、8W：治療から8週間後、12W：治療から12週間後。

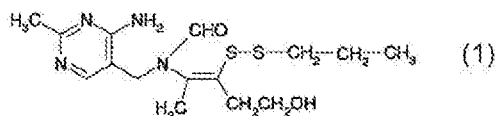
発明を実施するための形態

[0012] 以下、本発明の内容を詳細に説明する。

[0013] 本発明の排尿障害の予防または治療剤（以下、本発明の薬剤ともいう）は、プロスルチアミンもしくはフルスルチアミンまたはそれらの代謝産物あるいはそれらの医薬的に許容される塩を有効成分として含有する。

[0014] 本発明の薬剤に有効成分として含有され得るプロスルチアミンは、アリナミンまたはチアミンプロピルジスルフィド（TPD）等としても知られる公知のチアミン誘導体であり、下記式（1）の構造を有する。

[0015] [化1]

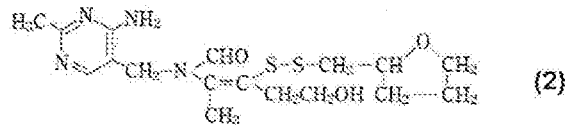


[0016] 本発明の薬剤に用いられ得るプロスルチアミンは、自体公知の方法、例えば、ニンニク、ニラ、ラッキョウ、ギョウジャニンニク等に含まれる成分アリシンとビタミンB₁とを反応させることにより合成されるアリチアミンを更に誘導体化することにより取得することができる。あるいは、試薬として販売されているプロスルチアミン（例、Ildon Pharmaceutical Co., Ltd.（韓国）製の商品名：Prosultiamine（プロスルチアミン原末））を使用すること

もできる。

[0017] 本発明の薬剤に有効成分として含有され得るフルスルチアミンは、アリナミンFまたはチアミンテトラヒドロフルフリルジスルフィド (TTFD) 等としても知られる公知のチアミン誘導体であり、下記式 (2) の構造を有する。

[0018] [化2]



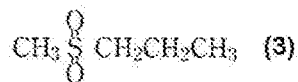
[0019] 本発明の薬剤に用いられ得るフルスルチアミンは、自体公知の方法、例えば、ニンニク、ニラ、ラッキョウ、ギョウジャニンニク等に含まれる成分アリシンとビタミンB₁とを反応させることにより合成されるアリチアミンを更に誘導体化することにより取得することができる。あるいは、医薬品として販売されているフルスルチアミン (例、武田薬品工業株式会社、製品名：アリナミンF) を使用することもできる。

[0020] 本発明の薬剤に用いられ得るプロスルチアミンまたはフルスルチアミンの代謝産物は、プロスルチアミンまたはフルスルチアミンが生体内に取り込まれたときに、酵素に触媒される何段階もの反応を経て最終生成物を生じるまでの途中の反応で生成される化合物であれば特に制限されない。プロスルチアミンもしくはフルスルチアミンまたはそれらの塩を生体に投与した場合、血中に存在するそれらの物質が所期の効果をもたらすのみならず、尿中に存在するそれらの代謝産物が例えば膀胱上皮から吸収され、神経過敏となった上行性の神経伝達の抑制等の作用を及ぼし得ると考えられる。そのため、プロスルチアミンもしくはフルスルチアミンまたはそれらの塩のみならず、それらの代謝産物も本発明の薬剤の有効成分として使用し得る。

[0021] 用いられ得るプロスルチアミンの代謝産物としては、以下に限定されないが、例えば、下記式 (3) :

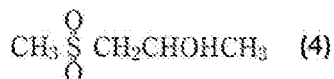
[0022]

[化3]



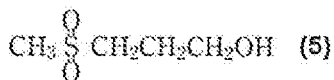
[0023] の構造を有するメチルプロピルスルホン (MPS)、下記式 (4) :

[0024] [化4]



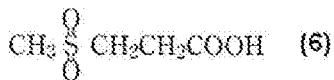
[0025] の構造を有する2-ヒドロキシープロピルメチルスルホン (2-HPMS)、下記式 (5) :

[0026] [化5]



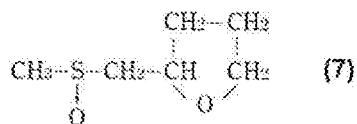
[0027] の構造を有する3-ヒドロキシープロピルメチルスルホン (3-HPMS)、下記式 (6) :

[0028] [化6]



[0029] の構造を有するメチルスルホニルプロピオン酸 (MSPA) 等が挙げられる。また、用いられ得るフルスルチアミンの代謝産物としては、以下に限定されないが、例えば、下記式 (7) :

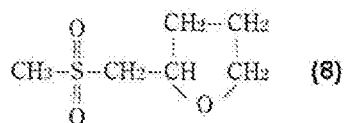
[0030] [化7]



[0031] の構造を有するメチルテトラヒドロフルフリルスルホキシド、下記式 (8) :

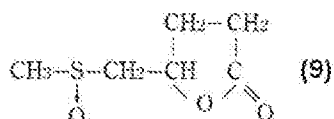
[0032]

[化8]



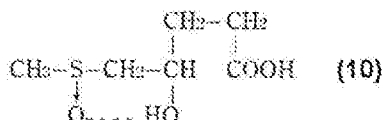
[0033] の構造を有するメチルトetraヒドロフルフリルスルホン、下記式 (9) :

[0034] [化9]



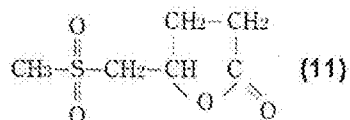
[0035] の構造を有するδ-メチルスルフィニル-γ-バレロラクトン、下記式 (10) :

[0036] [化10]



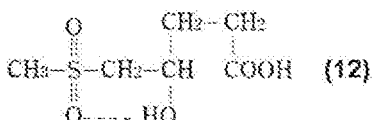
[0037] の構造を有する4-ヒドロキシ-5-メチルスルフィニル吉草酸、下記式 (11) :

[0038] [化11]



[0039] の構造を有するδ-メチルスルホニル-γ-バレロラクトン、下記式 (12) :

[0040] [化12]



[0041] の構造を有する4-ヒドロキシ-5-メチルスルホニル吉草酸、等が挙げられる。これらの代謝産物は、例えば、プロスルチアミンまたはフルスルチアミンを出発物質として、自体公知の方法により製造することができる。

[0042] 上記のプロスルチアミンもしくはフルスルチアミンまたはそれらの代謝産物の塩としては、医薬的に許容される塩であれば特に制限されないが、例えば硝酸塩、塩酸塩、酢酸塩、硫酸塩等が挙げられる。

[0043] 次に、本発明の薬剤による予防または治療の対象となる排尿障害について説明する。本明細書において、用語「排尿障害」とは、ある対象において、自覚症状としてまたは適当な検査の結果として排尿の困難が認められることを意味し、ここで排尿の困難には、排出症状および蓄尿症状を含む、排尿に関連する何らかの不都合が生じている任意の状態が含まれる。ここで排出症状とは、尿の排出障害を主とするものであり、尿勢低下、尿線途絶、排尿遅延、尿閉、残尿感をきたしている状態である。また蓄尿症状とは、尿の膀胱への貯尿不全の状態であり、それにより例えば、昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁等をきたす。本発明の薬剤は、これらのいずれをも対象とするが、その中でも特に、蓄尿症状（例、昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁等）を呈する排尿障害患者に対して好ましく使用され得る。後述するように、これらの症状は様々な疾患に付随して生じ得る。

[0044] 上に例示したような排出症状または蓄尿症状は、例えば、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、過活動膀胱等の疾患または状態に付随するものであり得る。本発明の薬剤は、以下に限定されるものではないが、好ましくは、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、または過活動膀胱に付随する排尿障害に対して使用され得、特に好ましくは神経因性膀胱または過活動膀胱に付随する排尿障害に対して使用され得る。これらの疾患または状態は互いに関連するものであり得、例えば、患者は特定の疾患（例、HTLV-Ⅰ関連脊髄症）に付随して神経因性膀胱および過活動膀胱の一方または両方を呈し得る。

[0045] 上記神経因性膀胱には、大きく分けて、仙髄の排尿反射中枢よりも中枢側に病巣がある上位型（痙性神経因性膀胱）、および仙髄の排尿反射中枢よりも末梢に異常がある下位型（弛緩性神経因性膀胱）があり、本発明の薬剤はそのいずれも対象とする。

上位型の原因疾患としては、以下に限定されるものではないが、例えば、

痴呆、脳血管障害、脳外傷、脳炎、脳腫瘍、多発性硬化症、パーキンソン病、Shy-Drager症候群、オリブ橋小脳萎縮症等の脳障害；HTLV-1関連脊髄症（HAM）、脊髄損傷、脊髄腫瘍、脊髄炎、ミエロパシー、脊髄血管障害、脊椎の疾患（頸椎症、椎間板ヘルニア、頸部後縦靭帯骨化症等）、二分脊椎症、多発性硬化症等の脊髄障害等が挙げられ、本発明の薬剤は、これらの疾患のいずれに付随する上位型の神経因性膀胱を伴う排尿障害も、好ましい対象とする。

一方、下位型の原因疾患としては、以下に限定されるものではないが、例えば、糖尿病、アルコール中毒、ビタミンB₁₂欠損神経障害、骨盤腔内手術（子宮癌、直腸癌根治療）、脊椎の疾患（椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、腰椎分離、すべり症）、Guillan-Barre症候群、骨盤骨折、馬尾神経腫瘍等の末梢神経障害等が挙げられる。限定されるものではないが、本発明の薬剤は、これらの疾患等のうち特に、糖尿病、ビタミンB₁₂欠損神経障害、骨盤腔内手術（子宮癌、直腸癌根治療）、脊椎の疾患（椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、腰椎分離、すべり症）、馬尾神経腫瘍による末梢神経障害に付随する下位型の神経因性膀胱を伴う排尿障害に対して好ましく使用され得る。

また、神経因性膀胱は、排尿筋一括約筋協調不全（DSD）、過活動膀胱、および間質性膀胱炎のうちの1つ以上も伴うものであり得、そのような神経因性膀胱に対して、本発明の薬剤を使用することもまた、好ましい。

[0046] 間質性膀胱炎は、通常細菌感染を伴わない膀胱内の慢性の炎症で、膀胱の間質部分にまで炎症が到達しているような状態を呈する。間質性膀胱炎には種々の原因があると考えられており、本発明の薬剤が対象とする間質性膀胱炎の原因疾患は限定されるものではない。

[0047] また、過活動膀胱（OAB）は、膀胱の不随意の収縮による尿意切迫感を伴う排尿障害であり、病因に基づき、神経因性OABと非神経因性OABに大別されている。過活動膀胱は、上記の他の疾患または状態、特に神経因性膀胱や間質性膀胱炎と関連するものであり得る。本発明の薬剤が対象とする過活動膀胱は、上記の神経因性OABまたは非神経因性OABのいずれであ

ってもよく、例えば、HTLV-I関連脊髄症（HAM）、脳血管障害、パーキンソン病、脳腫瘍、脊髄損傷、多発性硬化症、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬抵抗性の前立腺肥大症、加齢による膀胱容量の低下等に付随するものであり得る。

[0048] 本発明の薬剤において用いられ得るプロスルチアミンおよびフルスルチアミン等は、ビタミンB₁欠乏症の治療薬等として既に使用されており、人体に対する安全性が確認されている。そのため、本発明の薬剤は安全に使用することができる。また、プロスルチアミンおよびフルスルチアミン等は安定した物質であるため、生体への安定した投与が可能である。

[0049] 本発明の薬剤は、温血哺乳動物（例、ヒト、サル、ウマ、ウシ、イヌ、マウス等）、好ましくはヒトに投与し、排尿障害の予防や治療に用いることができる。

[0050] 本発明の薬剤は、種々の剤形を取り得る。該剤形としては、経口投与製剤（例、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤等）、非経口投与製剤（例、注射剤、貼布剤等）等が挙げられる。

[0051] たとえば経口投与製剤にするには、自体公知の方法に従い、上記の有効成分を、たとえば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン等）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウム等）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース等）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000等）等を添加して圧縮成形し、次いで必要により味のマスクング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば一般のフィルム形成コーティング剤（例、ヒドロキシプロピルメチルセルロース〔TC-5、信越化学工業（株）〕、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール等）、ツイーン80、プルロニックF68、腸溶性コーティング剤（例、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテート

サクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メチルメタクリレート・メタクリル酸共重合体〔オイドラギット（ローム社製、ドイツ）〕、メチルアクリレート・メタクリル酸共重合体等）、色素（例、酸化チタン、ベンガラ、タルク）等が用いられる。腸溶性コーティングを行う場合、活性成分を含む中心核と腸溶皮膜との間に、自体公知の方法に従い、上記フィルム形成コーティング剤で一層又は二層以上の中間層を設けることも有効である。

[0052] また、本発明の薬剤は、注射剤として非経口的に投与することも有効である。該注射剤としては、水性および非水性の等張な無菌の注射液剤があり、これには抗酸化剤、緩衝液、制菌剤、等張化剤等が含まれていてもよい。また、水性および非水性の無菌の懸濁液剤が挙げられ、これには懸濁剤、可溶化剤、増粘剤、安定化剤、防腐剤等が含まれていてもよい。当該製剤は、アンプルやバイアルのように単位投与量あるいは複数回投与量ずつ容器に封入することができる。

[0053] 本発明の薬剤の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

投与量は対象疾患、症状、投与対象、投与方法などによって異なるが、例えば、成人（体重50kg）1人に対して、経口投与する場合には、有効成分（例、プロスルチアミン、フルスルチアミン等）として約0.5mg～1000mg/日、好ましくは約10mg～500mg/日を1回または2ないし3回に分けて投与するのが好ましい。成人（体重50kg）1人に対して、非経口投与する場合には、有効成分（例、プロスルチアミン、フルスルチアミン等）として約0.1～50mg/日、好ましくは約2～20mg/日を1回または2ないし3回に分けて投与するのが好ましい。

また、投与期間についても、対象疾患、症状、投与対象、投与方法、投与の目的などによって異なるが、例えば、上述の好ましい投与量で、通常2週

間以上、好ましくは4週間以上、より好ましくは8週間以上、更に好ましくは12週間以上である。所期の効果が得られるにつれて投与量を低減していったり、投与を中止したりすることもできる。

[0054] なお、本発明の薬剤を注射剤としてヒトに投与した場合、有効成分が血中濃度で0.5～100 μ Mとなるように、好ましくは5～50 μ Mとなるように、剤の濃度を調整してもよい。

[0055] 本発明の薬剤は、他の薬剤と併用してもよく、かかる薬剤としては、従来排尿障害の対症療法として用いられてきた抗コリン剤、 α 1阻害薬、アドレナリン受容体作動薬（ミラベグロン、TAK259など）、ポリ硫酸ペントサン、塩酸ヒアルロン酸ナトリウム、フラボキサート、セルニチンポーレンエキス、 β 3受容体刺激薬等が挙げられる。

実施例

[0056] 以下に実施例を挙げて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0057] 1. HTLV-I関連脊髄症（HAM）患者に対するプロスルチアミン治療の臨床試験

[0058] [試験の目的]

排尿障害を伴うHAM患者に対してプロスルチアミンを経口投与し、排尿障害に対する治療効果を確認することを目的として、臨床研究を行った。投与によるHTLV-Iウイルス量の減少効果についてもあわせて試験した。

[0059] [方法]

実施場所：長崎大学病院

対象：15例のHAM患者（女性10例、男性5例、年齢：44-80歳）（表1）

投与方法：プロスルチアミン（製造元：Ildon Pharmaceutical Co., Ltd.（韓国）輸入元：渡辺ケミカル（輸入貨物の申請事務手続き代理人）商品名：Prosultiamine（プロスルチアミン原末））の経口用カプセルを12週間、1日1回、300mg/日の用量で連日経口投与した。

検査方法：尿量動態検査（urodynamic study；UDS）およびHTLV-Iプロウイルス量の測定を以下の通りに行った。また、治療開始時（0W）、ならびに治

療の4週間目（4W）、8週間目（8W）、12週間目（12W）に、被験者に、夜間頻尿特異的QOL、および過活動膀胱に関するQOLについての質問表に回答してもらった。

・尿量動態検査について

以下の項目について、ウロダイナミック検査装置（Mediwatch社のDuet Logic G2, Urodyn 1000 system）を用いて測定した。

<ウロダイナミック装置にて直接的に分かること>

- (1) 膀胱容量：膀胱内に蓄尿し、最大尿意時の容量を機械で判定する。
- (2) 1回排尿量：蓄尿後に患者に排尿してもらい、その量をウロダイナミック装置に付属している尿流測定器で測定する。
- (3) 最大尿流量：排尿時の尿流はウロダイナミック装置に付属している尿流測定器で測定する。
- (4) 排尿筋圧：排尿時の膀胱排尿筋圧は、膀胱内に挿入した圧センサーで確認する。
- (5) DSD（排尿筋括約筋協調不全）の有無：排尿時に、排尿筋圧と尿道括約筋筋電図を用いて評価する。排尿筋圧が上昇しているにも関わらず、尿道括約筋の収縮が起きている場合に陽性と判断する。
- (6) OAB（過活動膀胱）の有無：蓄尿時に出現する、自覚症状である切迫感があれば陽性と判断する。

<ウロダイナミック装置にて間接的に分かること>

- (7) 残尿量：膀胱容量と1回排尿量との差を調べることで測定する。

・プロウイルス量の測定について

被験者から採取した末梢血中のHTLV-Iプロウイルス量をreal-time quantitative PCR法を用いて測定することにより行った。

・質問表について

夜間頻尿特異的QOL（N-QOL）の質問表は、概しては、夜間に尿をするために起きなければならなかったことに起因する日中の生活への影響、および心理的な不安や苦痛、煩わしさ等に関する12の質問に対する5段階評価（0：影

響または不安等が全くない～4：影響または不安等が非常に大きい）（Q1～Q12）に加えて、夜間に尿をするために起きなければならないことがどのくらい日常生活を妨げているかの総合的な11段階評価（0：全体として日常生活の妨げが全くない～10：全体として日常生活の妨げが非常にある）（Q13）を含むものであった。

一方、過活動膀胱に関する質問表は、1. 日中排尿の回数の3段階評価（0：7回以下、1：8～14回、2：15回以上）、2. 夜間排尿の回数（尿をするために何回くらい起きたか）の4段階評価（0：0回、1：1回、2：2回、3：3回以上）、3. 尿意切迫感の発生頻度の6段階評価（0：なし、1：週に1回より少ない、2：週に1回以上、3：1日1回くらい、4：1日2～4回、5：1日5回以上）、4. 切迫性尿失禁の発生頻度の6段階評価（0：なし、1：週に1回より少ない、2：週に1回以上、3：1日1回くらい、4：1日2～4回、5：1日5回以上）を含み、さらにこれらの点数を合計した。

（倫理面への配慮）

本臨床試験は長崎大学倫理委員会の承認を受け、また、施行時には研究の内容を十分に説明した上で、文書によるインフォームド・コンセントを得て行なった。

[0060] [結果]

下記表1に、投与開始前と12週間の投与後とにおけるDSDの有無、OABの有無、およびHTLV-Iプロウイルス量を、被験者の性別および年齢と共に示す。

[0061]

[表1]

	性	年齢 (歳)	DSD(前/後)	OAB(前/後)	HTLV-I プロウイルス 量(10000PFMCあたり)	
					前	後
1)	女性	80	(-/-)	(-/-)	<u>606</u>	<u>624</u>
2)	女性	64	(-/-)	(+/-)	2150	2015
3)	男性	57	(+/+)	(+/-)	<u>1289</u>	<u>1319</u>
4)	女性	51	(+/+)	(+/-)	<u>3139</u>	<u>3340</u>
5)	女性	67	(+/-)	(-/-)	<u>799</u>	<u>870</u>
6)	女性	61	(+/-)	(-/-)	752	617
7)	女性	68	(-/-)	(-/-)	832	786
8)	男性	64	(+/+)	(+/-)	3754	2021
9)	男性	66	(-/-)	(+/-)	4486	2361
10)	男性	76	(-/-)	(-/-)	699	655
11)	女性	53	(+/+)	(+/-)	4025	2978
12)	女性	62	(+/-)	(+/-)	<u>2275</u>	<u>2344</u>
13)	女性	44	(-/-)	(+/-)	9189	8523
14)	男性	56	(-/-)	(-/-)	1875	1838
15)	女性	71	(-/-)	(+/-)	1923	1268

前：投与開始前 後：12週間の投与後

(+)：あり (-)：なし

プロウイルス量の数値の下線部は、減少が認められなかった症例を示す。

[0062] 表1に示されるように、DSDについて、投与開始前には7人が陽性（7/15人、46.7%）であったが投与12週後には4人（4/15人、26.7%）となり、42.9%の減少が見られた。7人のDSD陽性患者のうち3人に改善効果が確認された。HAMの病巣の主座は胸髄病変であり、核上型の排尿中枢に異常を呈するHAM患者ではプロスルチアミンが有効である可能性が示唆される。

また、詳細な原因は不明であるが、HAM患者の半数近くにOABの合併があるとされる。本試験においては、投与開始前に9人（9/15人、60%）がOABに陽性であったが、投与12週後に全例についてOABが消失した。このことは、プロスルチアミンが排尿筋、あるいは膀胱間質や膀胱上皮の感覚センサーに作用し、

直接的または間接的にOABの誘発を阻害している可能性を示唆している。

一方、HTLV-Iプロウイルス量の変化について、15例全体では有意差を伴って減少が認められたが、表1の下線からも分かるように、排尿障害の改善とウイルス量の減少とは必ずしも一致しなかった。

[0063] 更に、膀胱容量（図1）、1回排尿量（図2）、残尿率（図3）、最大尿流量（図4）、または排尿筋圧（図5）に関して、プロスルチアミン治療の前後における個々の症例および平均値の変化について、以下の結果が得られた。

・膀胱容量

15例中11例において膀胱容量の増加が見られ、平均としても治療前の362.9 mlから治療後には440.1mlに増加した。正常の膀胱容量は400-500mlであり、当院でUDSを行う際の生理食塩水の膀胱内注入最大量は約500mlである。そのことを踏まえてみても、治療後には有意差をもって、膀胱容量は改善していると言える。

・1回排尿量

治療の前後で有意差は見られなかったが、下記2つの特筆すべき点が見られた：1) 1名で新たに自排尿が可能になったこと；2) 投与前に100ml前後であった患者の一回排尿量について、3人中2人で1回排尿量が増加していた。

・残尿率

治療の前後で明らかな有意差はなかった。

・最大尿流量

治療の前後で明らかに有意差が認められた。また、自排尿が出現した症例が1名存在した。最大尿流量の改善は、DSDの消失と排尿筋圧の改善とが合いまった結果であると思われる。

・排尿筋圧

排尿筋圧の改善が12例（80%）で見られた。HAM症例において、排尿中枢より下位の末梢性神経因性膀胱患者に対して、末梢神経病変にプロスルチアミンが作用する可能性が示唆される。

[0064] 夜間頻尿Q0Lに関する11段階の総合評価（すなわち、上記のQ13；これは、0

点から10点までの素点で表される)の15症例の平均を図6に示す。また、図7は、Q1~Q12の質問に対する回答(0~4の得点)から下記式に基づいて換算得点を求め、それを15人の被験者について算術平均したものを表している。

$$\text{換算得点 (100点満点)} = [\{ 48 - (\text{Q1} \sim \text{Q12} \text{までの素点の総和}) \} / 12] * 100$$

質問表に関する上記の説明から明らかなように、図6のグラフでは点数が高いほどQOLが低いことを表し、一方図7のグラフでは、点数が高いほどQOLが高いことを表している。これらのグラフに示されるように、プロスルチアミン治療は、治療期間の経過につれて患者における夜間頻尿の改善を有意にもたらした。また、過活動膀胱に関する質問表の合計スコアについて、今回の実験では有意差は得られなかったが、全体的に改善傾向が見られた。

[0065] [考察]

以上の結果から、プロスルチアミン治療により、患者の膀胱容量が大きくなり、かつ排尿筋圧が上昇する、すなわち、膀胱が広がりやすくなり、排尿し易くなることが確認できた。特に興味深いことに、プロスルチアミンの投与は、HTLV-Iプロウイルス量の減少を伴わずに排尿障害の改善効果を与えることが分かった。これらの結果は、プロスルチアミンによる排尿障害の改善は、HAM特異的な症状の改善に限られず、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、過活動膀胱等を伴う一般の排尿障害に対して有効である可能性を示唆している。

[0066] 2. 非神経因性過活動膀胱患者に対するプロスルチアミン治療の臨床試験

[0067] [試験の目的]

上記の知見に基づき、非HAM患者における非神経因性過活動膀胱に対するプロスルチアミンの治療効果を確認することを目的として、臨床試験を行った。

[0068] [方法]

長崎大学病院にて、上記のHAM患者に対する試験と同様の方法(即ち、1日1回、300mg/日の用量で12週間連日経口投与)でプロスルチアミンを投与した。対象とした症例は下記の通りである。

症例1：75歳男性、前立腺肥大症に伴う過活動膀胱の患者

症例2：55歳女性、非神経因性過活動膀胱の患者

いずれの症例も、神経因性膀胱、泌尿器癌、尿路感染症を伴わず、試験に不適格とするその他の要因も見られなかった。また、HAM患者に対する試験と同様に、倫理面への配慮を行った。

治療開始時（0W）、治療開始から4週間後（4W）、8週間後（8W）および12週間後（12W）において、下記（1）～（4）の検査項目で効果の評価を行った。副作用の有無については、適時に報告するよう患者に指示した。

（1）国際前立腺肥大症症状スコア（IPSS）

1ヶ月の間に、1. 残尿感があったか否か、2. 2時間以内に2回以上の排尿を必要とすることがあったか否か、3. 尿を我慢するのが難しいことがあったか否か、4. 尿の勢いが弱いことがあったか否か、5. 排尿開始のために腹部に力を入れることがあったか否かの5項目についての6段階評価（0:全くない、1:5回に1回の割合より少ない、2:2回に1回の割合より少ない、3:2回に1回の割合くらい、4:2回に1回の割合より多い、5:ほとんどいつも）、および6. 夜寝てから朝起きるまでに排尿のために起きた回数の6段階評価（0:0回、1:1回、2:2回、3:3回、4:4回、5:5回以上）を回答してもらった。上記の項目1-6のスコアを合計した。また、QOL（「現在の尿の状態がそのまま変わらず続くとしたらどう思うか？」）に関して7段階評価（0:とても満足、1:満足、2:ほぼ満足、3:何とも言えない、4:やや不満、5:嫌だ、6:とても嫌だ）で回答してもらった（IPSS-QOL）。

（2）過活動膀胱症状スコア（OABSS）

（3）夜間頻尿QOL質問表（N-QOL）

（4）尿流測定（1回排尿量、残尿量、最大尿流率）

上記（2）～（4）については、上記したHAM患者に対する試験と同じ方法により評価した。

[0069] [結果]

以下の結果が得られた。

(1) 国際前立腺肥大症症状スコア (IPSS)

上記した6項目のトータルスコアについて、いずれの症例においても改善が見られた (図8)。一方、IPSS-QOLについて、症例1では有意な改善は認められなかったが、症例2ではQOLの向上が得られた (試験開始時のスコア: 5、12週間後のスコア: 3)。

(2) 過活動膀胱症状スコア (OABSS)

上記した4項目のトータルスコアについて、症例1では有意な改善は認められなかったが、症例2では軽快が見られた (図9)。顕著なこととして、症例2において尿失禁が消失した (上記質問4のスコア: 0Wで2点、12Wで0点)。また、いずれの症例においても、質問3 (切迫性) について改善が見られた (上記質問3のスコア: 症例1について0Wで3点、12Wで1点、症例2について0Wで2点、12Wで1点)。

(3) 夜間頻尿QOL質問表 (N-QOL)

上記のQ1-Q12のトータルスコアについて、症例1で改善 (睡眠/活力の改善および悩み/心配の減少) が見られた。一方、症例2は夜間頻尿について元々悪くなかった。

(4) 尿流測定 (1回排尿量、残尿量、最大尿流率)

症例1では有意な改善は認められなかった。一方、症例2では、1回排尿量 (図10) および最大尿流率 (図11) において劇的な改善が見られた。

[0070] [考察]

いずれの症例についても、プロスルチアミン治療により全体的に改善傾向が認められた。いずれの症例においても尿切迫感の改善が認められ、特に症例2では、1回排尿量および最大尿流率において劇的な改善が認められた。また、女性に特徴的な切迫性尿失禁が消失した意義は大きい。

以上の結果は、本発明による治療が、HAMに付随する排尿障害のみならず、非HAM患者における排尿障害に対しても有効であることを示唆している。

産業上の利用可能性

[0071] 本発明の予防または治療剤は、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、過活動膀胱

等に有効に作用して、夜間頻尿、切迫頻尿等の臨床症状の程度および回数を減少させることができる。本発明の予防または治療剤はまた、HAM等に付随する排尿障害（例、神経因性膀胱、過活動膀胱）に対して有効に用いることができる。更に、本発明の薬剤の有効成分（プロスルチアミン、フルスルチアミン等）は、既に人体に対する安全性が確認されているため安全に使用することができ、また、これらの有効成分を含有する薬剤は既に市販されているものであるため、直ちに臨床応用ができる可能性を持っている。

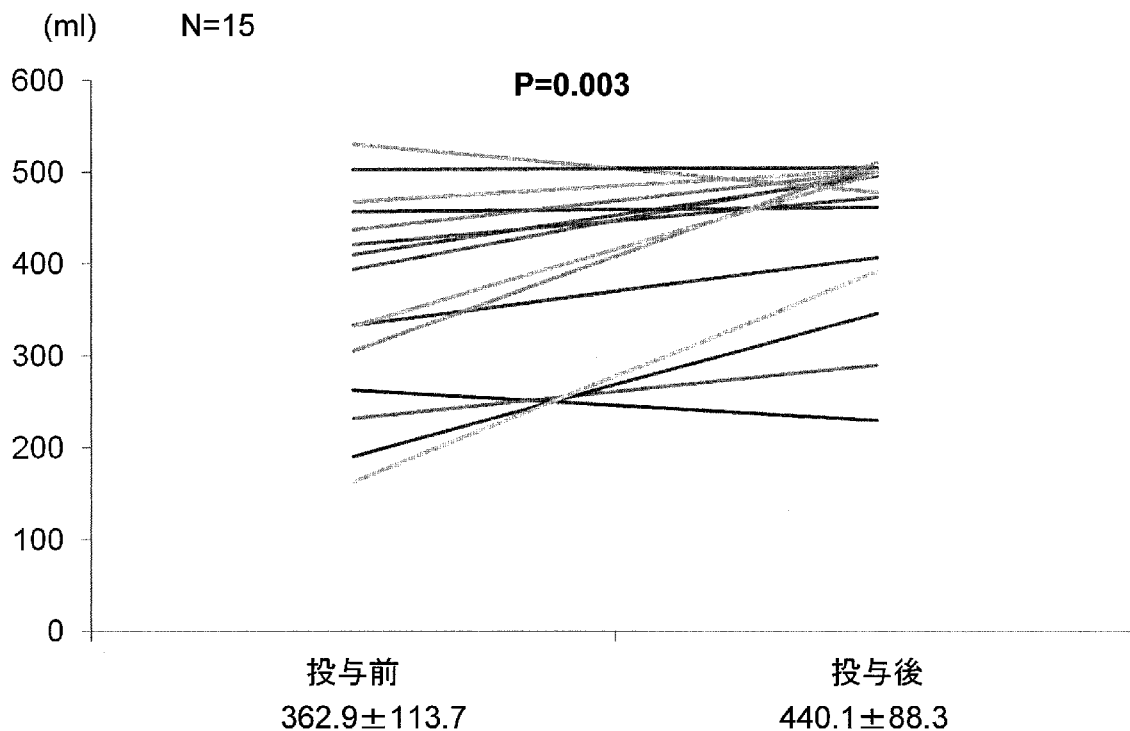
[0072] 本出願は日本で出願された特願2011-269262（出願日：2011年12月8日）を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

- [請求項1] プロスルチアミンもしくはフルスルチアミンまたはそれらの代謝産物あるいはそれらの医薬的に許容される塩を有効成分として含有する、排尿障害の予防または治療剤。
- [請求項2] 有効成分がプロスルチアミンまたはその医薬的に許容される塩である、請求項1に記載の剤。
- [請求項3] 排尿障害が蓄尿症状を呈するものである、請求項1または2に記載の剤。
- [請求項4] 蓄尿症状が、昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、および／または尿失禁である、請求項3に記載の剤。
- [請求項5] 排尿障害が、神経因性膀胱、間質性膀胱炎、および／または過活動膀胱に付随するものである、請求項1～4のいずれか1項に記載の剤。
- [請求項6] 神経因性膀胱が、痴呆、脳血管障害、脳外傷、脳炎、脳腫瘍、多発性硬化症、パーキンソン病、Shy-Drager症候群、オリブ橋小脳萎縮症、HTLV-Ⅰ関連脊髄症、脊髄損傷、脊髄腫瘍、脊髄炎、ミエロパシー、脊髄血管障害、脊椎の疾患、二分脊椎症、多発性硬化症、糖尿病、ビタミンB₁₂欠損神経障害、骨盤腔内手術、脊椎の疾患、および馬尾神経腫瘍からなる群から選択される原因に付随するものである、請求項5に記載の剤。
- [請求項7] 過活動膀胱が、HTLV-Ⅰ関連脊髄症、脳血管障害、パーキンソン病、脳腫瘍、脊髄損傷、多発性硬化症、 α 1受容体遮断薬抵抗性の前立腺肥大症、および、加齢による膀胱容量の低下からなる群から選択される1以上の疾患または状態に付随するものである、請求項5に記載の剤。
- [請求項8] 排尿障害が、HTLV-Ⅰ関連脊髄症に付随する神経因性膀胱および／または過活動膀胱を伴うものである、請求項1～7のいずれか1項に記載の剤。

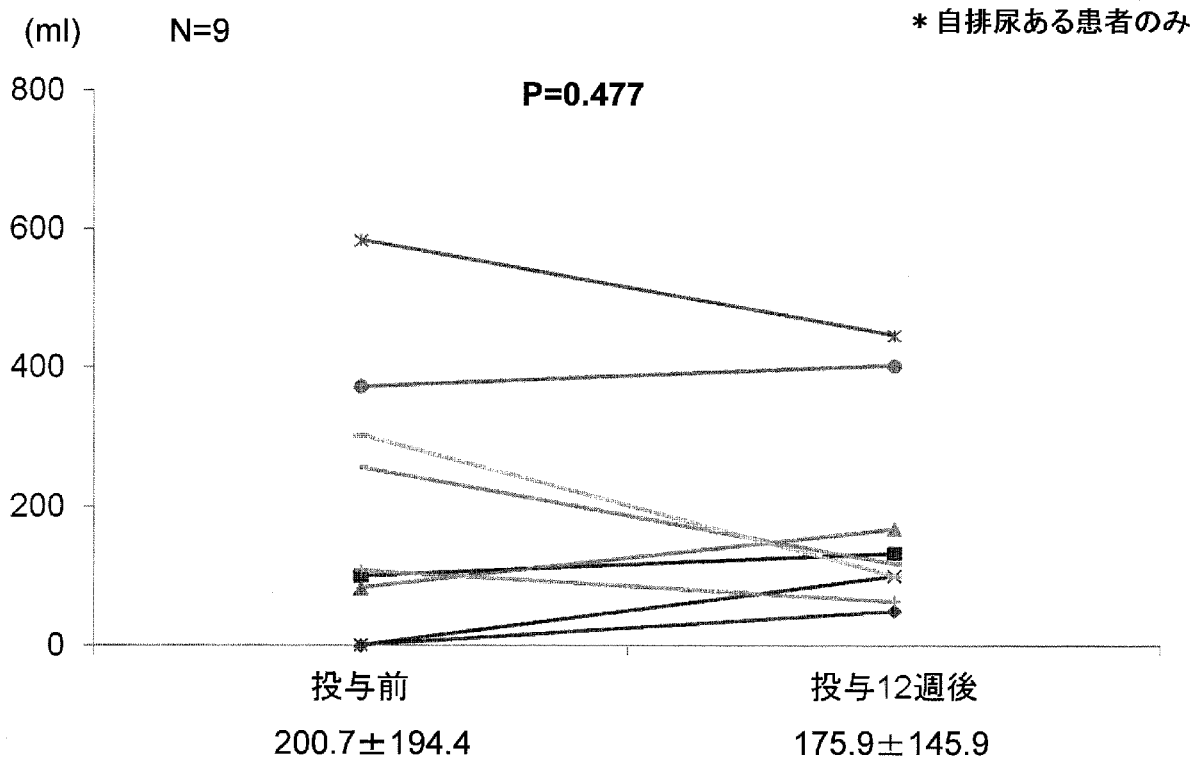
[図1]

膀胱容量



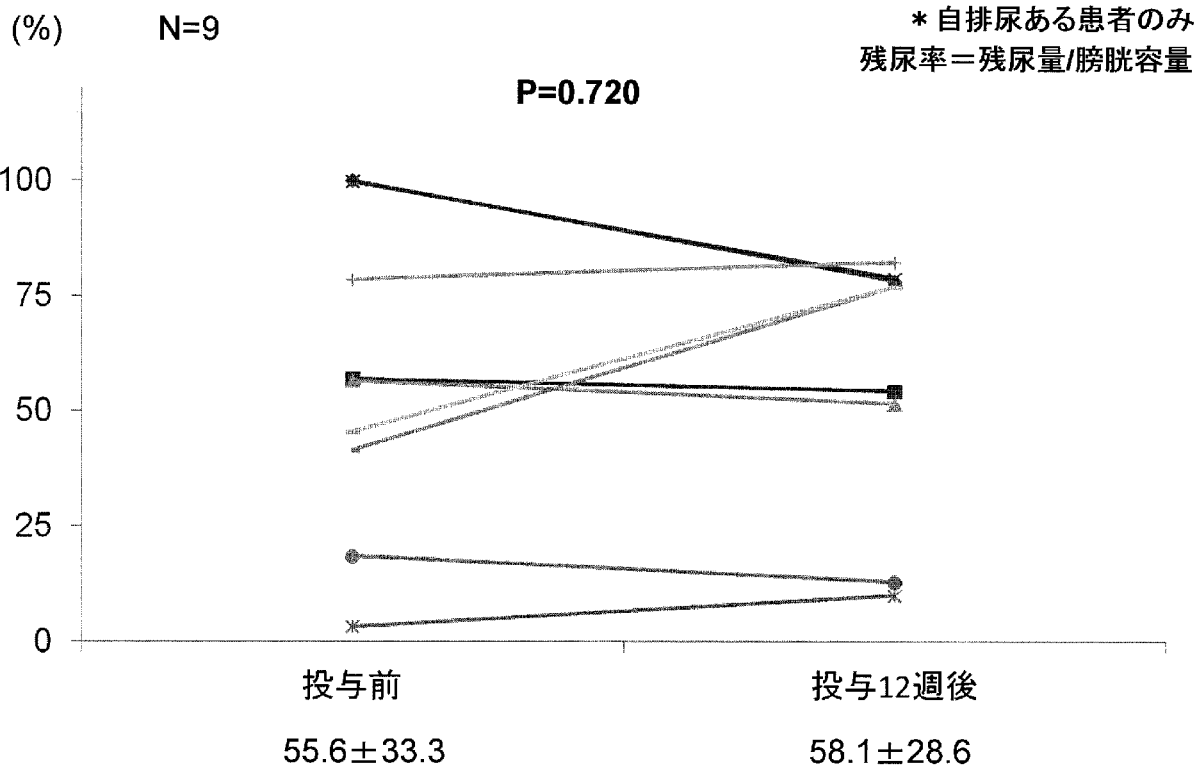
[図2]

1回排尿量



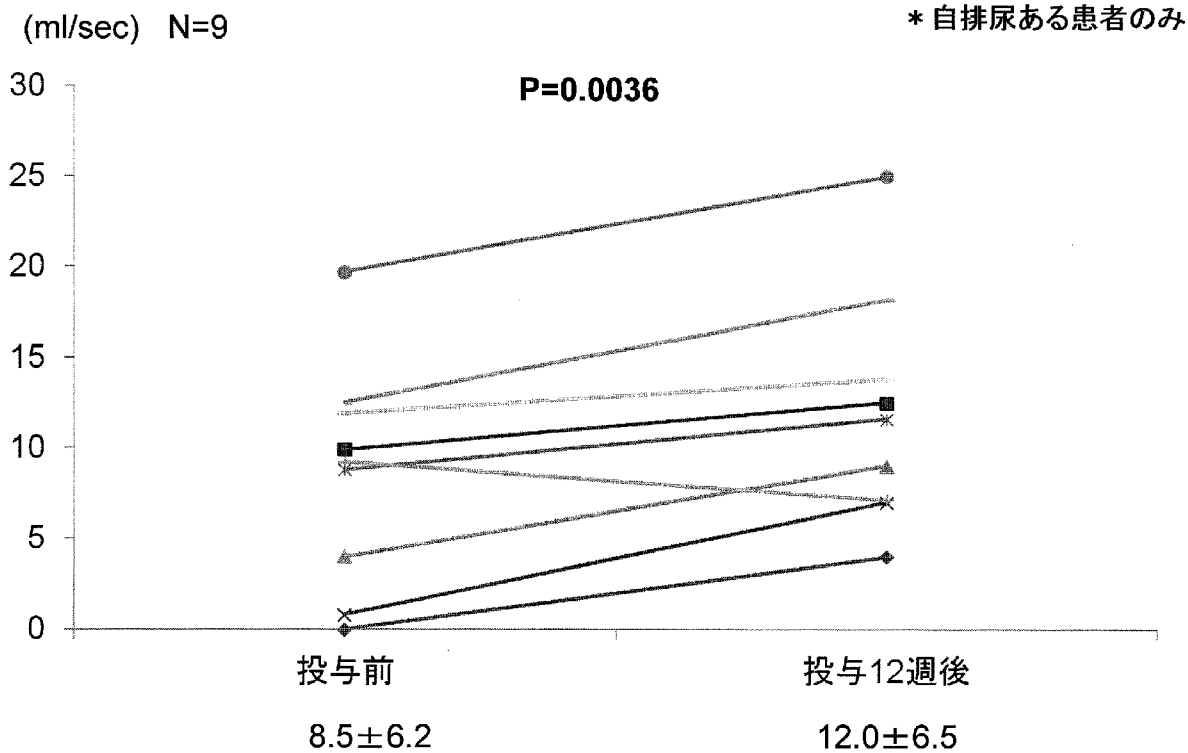
[図3]

残尿率



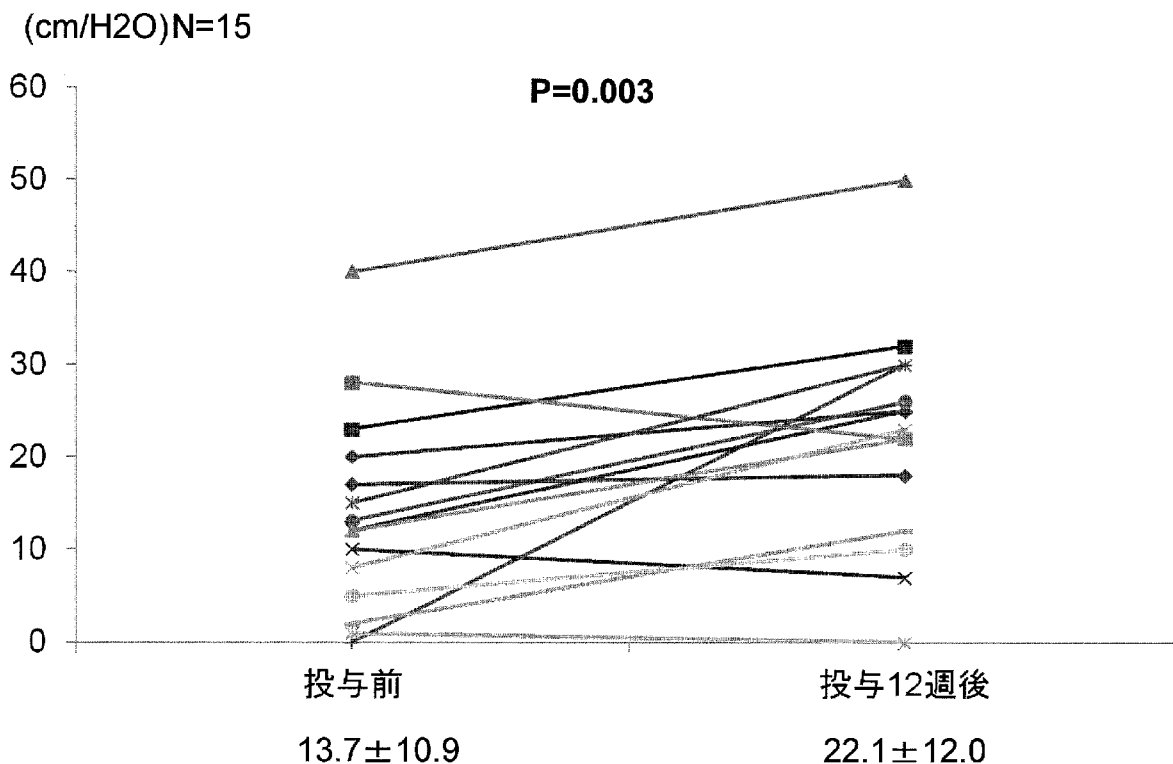
[図4]

最大尿流率

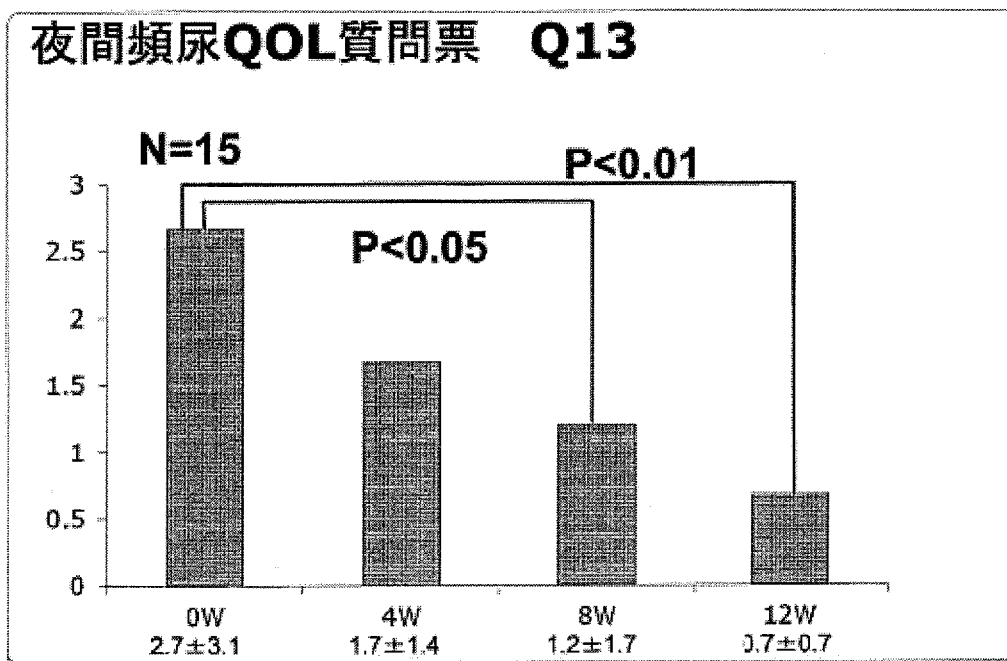


[図5]

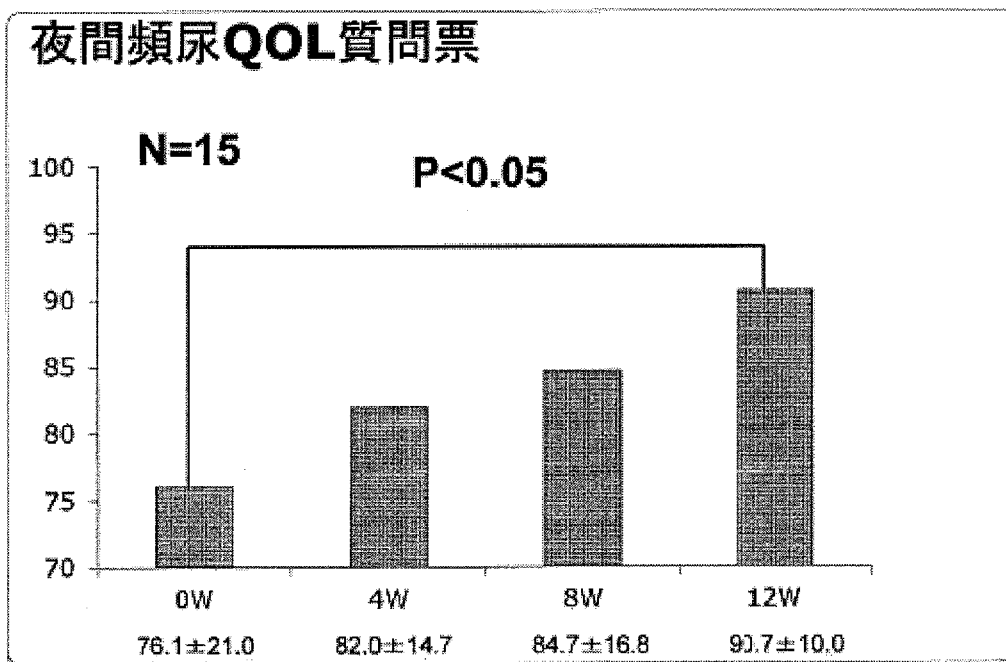
排尿筋圧



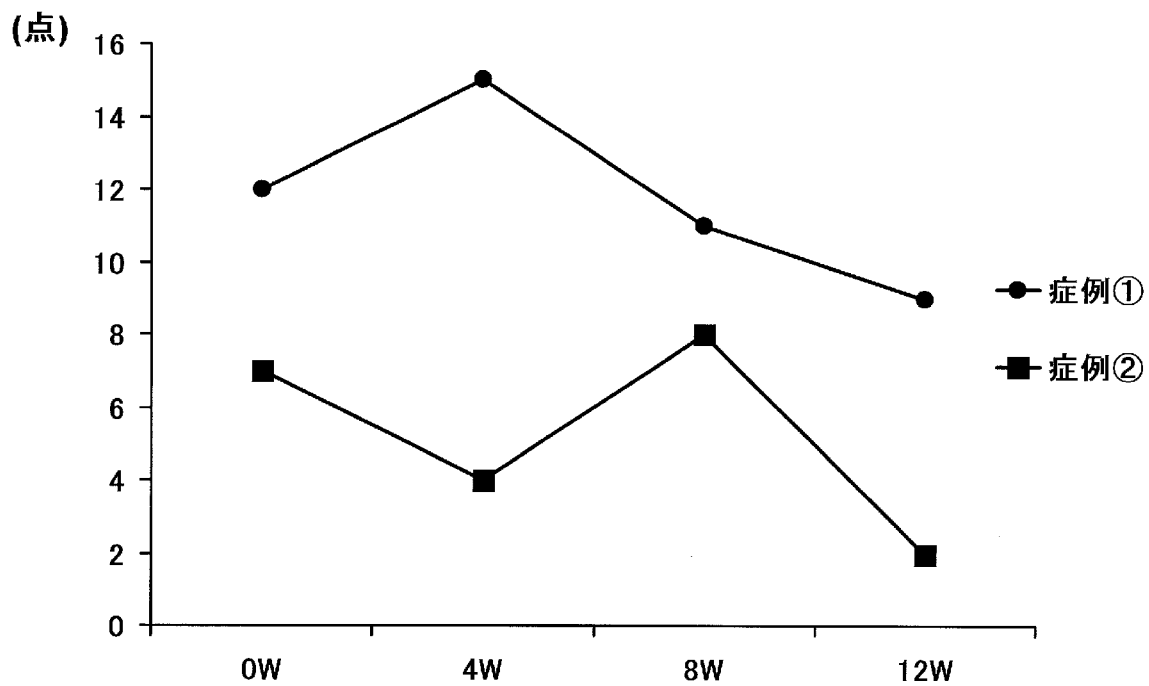
[図6]



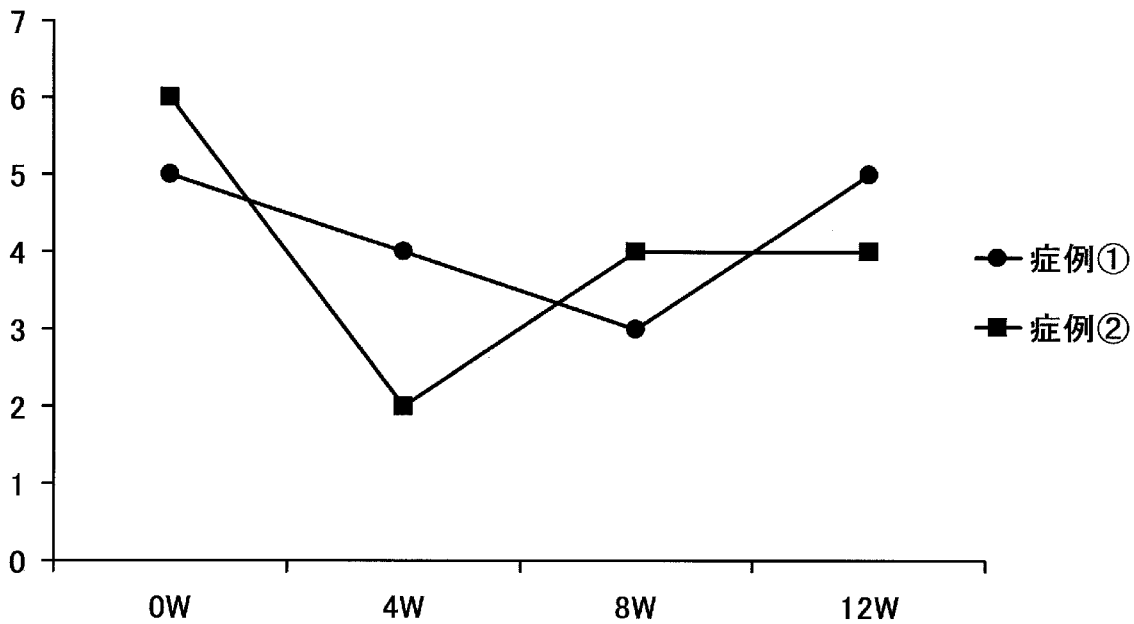
[図7]



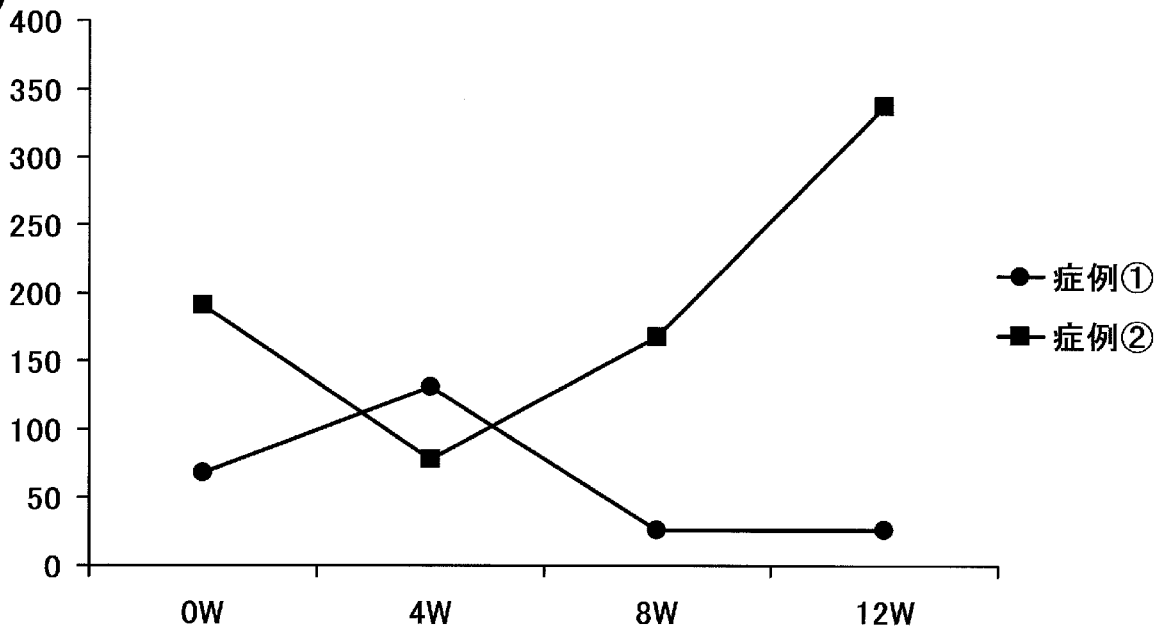
[図8]



[图9]
(点)

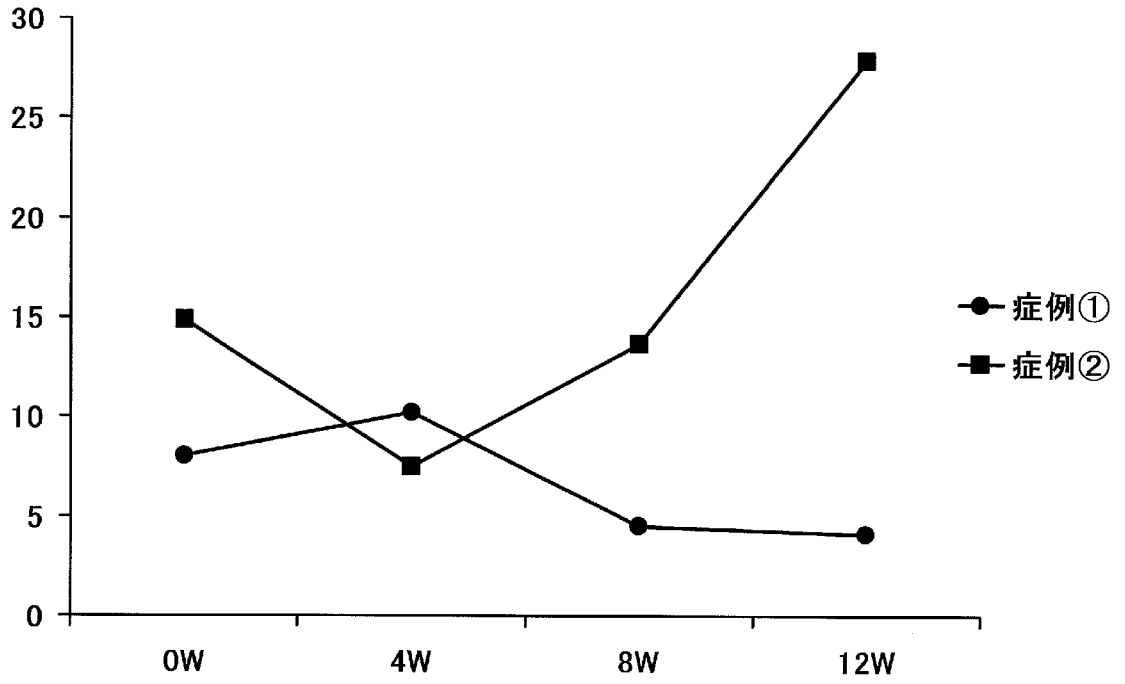


[图10]
(ml)



[図11]

(ml/sec)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/067984

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/505(2006.01)i, A61K31/51(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P13/08(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/505, A61K31/51, A61P3/10, A61P9/00, A61P13/02, A61P13/08, A61P13/10, A61P25/00, A61P25/16, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDREAMII), BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2007-277223 A (Nagasaki University, National University Corp.), 25 October 2007 (25.10.2007), claims; paragraphs [0001], [0002] (Family: none)	1,2 1-8
Y	Koichiro NOMATA et al., "Bladder Involvement in HTLV-I Associated Myelopathy", The Japanese Journal of Urology, 1991.07, vol.82, no.7, pages 1161 to 1164, particularly, refer to Summary, Review	1-8
Y	Takashige NAMIMA et al., "TWO CASES OF NEUROGENIC BLADDER DUE TO HTLV-1 ASSOCIATED MYELOPATHY (HAM)", The Japanese Journal of Urology, 1990.03, vol.81, no.3, pages 475 to 478, particularly, refer to Summary, Review	1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 August, 2012 (16.08.12)

Date of mailing of the international search report
28 August, 2012 (28.08.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/067984

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Ryuji TAKAGI et al., "Shinkeiinsei Boko no Yakubutsu Ryoho", Kusuri no Chishiki, 1986.02, vol.37, no.2, pages 10 to 11, entire text	1,3-5 1-8
X Y	Ken'ichi IMABAYASHI, "Biochemical analysis of the effect of active vitamin B1, TTFD, on the neurogenic bladder", Hinyo Kiyō, 1966, vol.12, no.9, pages 977 to 984, particularly, page 978	1,3-5 1-8
X Y	SHISHITO, S. et al, Experimental review on the neurogenic bladder--its pathological physiology and biochemistry, and the effects of relating therapeutic agents--, Tohoku Journal of Experimental Medicine, 1964, Vol.82, p.327-48, particularly, pages 340 to 348	1,3-5 1-8
X Y	Kaneyuki FURUTA et al., "Clinical Studies of ALINAMIN-F (TTFD) Effect on the Urination Disturbance induced by the Radical Operation of Uterus Carcinoma II. On Effect of ALINAMIN-F (TTFD) and ADETPHOS-KOWA No.3 (ATP:2Na) directly injected into Urine Bladder", Advances in obstetrics and gynaecology, 1964, vol.16, no.5, pages 263 to 264, entire text	1,3-5 1-8
X	Keiko Prosultiamine ni yoru HTLV-I Kanren Sekizuisho (HAM) ni Taisuru Shinki Chiryoho Kaihatsu ni Muketa Rinsho Shiken, [on line], 15 July 2011 (15.07.2011), [retrieval date 16 August 2012 (16.08.2012)], Internet <URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000007032&language=J > (See extra sheet)	1,2
X	Clinical trial aimed at new therapeutic strategy for HAM by prosultiamine treatment with oral administration, [on line], 15 July 2011 (15.07.2011), [retrieval date 16 August 2012 (16.08.2012)], Internet <URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000007032&language=E > (See extra sheet)	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/067984

Cited document X "Clinical trial aimed at new therapeutic strategy for HTLV-I associated myelopathy (HAM) by prosultiamine treatment with oral administration" was disclosed on a website on July 15, 2011, i.e., before the filing date (13.07.2012) and priority date (08.12.2011) of the present application, and the applicant issues a "declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty".

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/505(2006.01)i, A61K31/51(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P13/08(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/505, A61K31/51, A61P3/10, A61P9/00, A61P13/02, A61P13/08, A61P13/10, A61P25/00, A61P25/16, A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2012年
日本国実用新案登録公報	1996-2012年
日本国登録実用新案公報	1994-2012年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII), BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2007-277223 A (国立大学法人 長崎大学) 2007. 10. 25, 【特許請求の範囲】、【0001】、【0002】 (ファミリーなし)	1, 2
Y		1-8
Y	野俣浩一郎他, HTLV-I Associated Myelopathy (HAM) に随伴してみとめられた膀胱病変の検討, 日本泌尿器科学会雑誌, 1991. 07, Vol. 82, No. 7, p. 1161-1164, 特に、要旨、考察等を参照	1-8

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 08. 2012

国際調査報告の発送日

28. 08. 2012

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

遠藤 広介

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

3953

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	浪間孝重他, HTLV-1 Associated Myelopathy (HAM) による神経因性膀胱の 2 例, 日本泌尿器科学会雑誌, 1990. 03, Vol. 81, No. 3, p. 475-478, 特に、要旨、考察等を参照	1-8
X	高木隆治他, 神経因性膀胱の薬物療法, 薬の知識, 1986. 02, Vol. 37, No. 2, p. 10-11, 全文を参照	1, 3-5
Y		1-8
X	今林健一, V. B 1 誘導体, 特に TTFD の神経因性膀胱に対する効果に関する生化学的一考察, 泌尿紀要, 1966, Vol. 12, No. 9, p. 977-984, 特に、p. 978 等を参照	1, 3-5
Y		1-8
X	SHISHITO, S. et al, Experimental review on the neurogenic bladder--its pathological physiology and biochemistry, and the effects of relating therapeutic agents--, Tohoku Journal of Experimental Medicine, 1964, Vol. 82, p. 327-48, 特に、p. 340-348 等を参照	1, 3-5
Y		1-8
X	古田周行他, 子宮癌根治手術々後の排尿障害に対するアリナミンF (TTFD) 使用経験 第2報 アリナミンF (TTFD) 及びアデホスコーワ3号 (ATP : 2Na) の膀胱内直接投与について, Advances in obstetrics and gynaecology, 1964, Vol. 16, No. 5, p. 263-264, 全文を参照	1, 3-5
Y		1-8
X	経口プロスルチアミンによるHTLV-I 関連脊髄症 (HAM) に対する新規治療法開発に向けた臨床試験, [on line], 2011. 07. 15, [検索日 2012. 08. 16], インターネット<URL : https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000007032&language=J > (特別ページ参照)	1, 2
X	Clinical trial aimed at new therapeutic strategy for HAM by proslutiamine treatment with oral administration, [on line], 2011. 07. 15, [検索日 2012. 08. 16], インターネット<URL : https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000007032&language=E > (特別ページ参照)	1, 2

X文献として提示した文献「経口プロスルチアミンによるHTLV-I関連脊髄症(HAM)に対する新規治療法開発に向けた臨床試験」及び「Clinical trial aimed at new therapeutic strategy for HAM by prosultiamine treatment with oral administration」は、本出願の出願日(13.07.2012)及び優先日(08.12.2011)より前の、2011年7月15日にウェブサイトを開示されたものであり、出願人が、「不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て」を行っているものである。