

明 細 書

発明の名称： 排尿障害改善剤

技術分野

[0001] 本発明は、低活動膀胱などによる排尿障害を改善する医薬剤に関する。

背景技術

[0002] 排尿障害は、蓄尿機能障害と尿排出機能障害に大別される。蓄尿機能障害は、尿を貯める機能の障害であり、頻尿と尿失禁（切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁など）が含まれる。一方、尿排出機能障害は尿を出すときの障害で、排尿緒困難、残尿、尿閉などが挙げられる。いずれの発症機序も、神経因性と非神経因性に分類されるが、膀胱平滑筋（排尿平滑筋）の過剰収縮又は不完全収縮といった機能異常と捉えることができる。

蓄尿機能障害のなかで、「尿意切迫感を主症状とし、通常、頻尿・夜間頻尿を伴い、場合によっては切迫性尿失禁をきたす症候群」は、2002年の国際禁制学会（ICS）で、過活動膀胱（overactive bladder：OAB）と定義された。一方、低活動膀胱（underactive bladder：UAB）とは「排尿時における膀胱収縮が不完全となり、排尿困難などの症状が出現したもの」で、排尿筋低活動を示唆する症状症候群である。

[0003] 低活動膀胱及び過活動膀胱による排尿障害の治療には、加齢により膀胱平滑筋のムスカリンM3受容体の発現量が低下し、アセチルコリン分泌量が低下するため、コリン作動薬（ムスカリン受容体作動薬やコリンエステラーゼ阻害薬）が使用されている。すなわち、コリン作動薬は、膀胱平滑筋のムスカリンM3受容体に直接又は間接的に作用することで排尿筋収縮を増強し排尿機能改善効果を示すことが知られている。コリン作動薬で効果が見られない場合又はコリン作動薬の使用が適切でないと医師が判断した場合、間欠自己導尿やカテーテル留置による管理が行われる。

[0004] アコチアミド（acotiamide）は、化学名N－[2－[Bis（

1-methylethyl) amino] ethyl] - 2 - [(2-hydroxy-4, 5-dimethoxybenzoyl) amino] thiazole-4-carboxamide、分子式 $C_{21}H_{30}N_4O_5S$ である。アコチアミドは消化管運動を顕著に亢進することにより消化管運動障害を改善することが知られており（特許文献1）、その塩酸塩水和物（アコファイド）が機能性ディスペプシア治療薬として市販されている。

また、低活動膀胱患者に対して $\alpha 1$ 受容体遮断薬にアコチアミド（100 mgを1日3回、2週間経口投与）を併用してパイロット試験を行った結果、投与後の残尿量の平均値は、下部尿路症状診療ガイドラインで専門的治療を要するとされる100 mLを下回らなかった（非特許文献1～3）。なお、低活動膀胱モデルラットに対するアコチアミドの効果は、消化管運動改善作用を示す用量（最大100 mg/kg、皮下投与）でのみ実施され、当該用量を大きく上回る高用量投与による有効性及び忍容性は検討されなかった（非特許文献4）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第1996/36619号明細書

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Res. Rep. Urol. 2015；7：81－83

非特許文献2：Res. Rep. Urol. 2017；9：141－143

非特許文献3：Int. J. Urol. 2019；26（8）：848－849

非特許文献4：日本排尿機能学会誌，2022；33（1）：224

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] しかしながら、従来のコリン作動薬治療では、十分な排尿改善効果は得られず、長期投与により排尿改善効果が減弱する、膀胱コンプライアンスの低

下により膀胱の蓄尿能が低下する、過活動膀胱を併存する排尿障害患者では過活動膀胱症状が悪化する可能性があるなどの問題がある。また、コリン作動薬は、一般に、下痢、腹痛、発汗などのコリン作動性の副作用が知られているうえ、重大な副作用としてコリン作動性クリーゼが発現する場合があります、使用には注意が必要とされている。コリン作動性クリーゼとは、コリンエステラーゼ（ChE）阻害薬投与中に起こる呼吸困難を伴うアセチルコリン過剰状態の急激な悪化とされ、人工呼吸を要する状態を指す。

従って、十分な排尿障害改善効果を有し、長期投与可能な排尿障害改善剤の開発が望まれている。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者は、前記課題を解決するべく種々検討した結果、全く意外にも、前記のように $\alpha 1$ 受容体遮断薬と併用したにもかかわらず十分な効果が得られなかったアコチアミド又はその塩を、単独で、高用量経口投与したところ、優れた排尿障害改善作用を示し、かつ重篤な副作用も生じず、長期投与も可能であることを見出し、本発明を完成した。

[0009] すなわち、本発明は、次の発明〔1〕～〔16〕を提供するものである。

〔1〕アコチアミド又はその塩が、成人に対して1回200mg～300mgを1日600mg～900mg経口投与されるように用いられることを特徴とする、アコチアミド又はその塩を有効成分として含有する排尿障害改善剤。

〔2〕投与対象が、低活動膀胱患者及び過活動膀胱を併存する低活動膀胱患者から選ばれる患者である〔1〕記載の排尿障害改善剤。

〔3〕アコチアミド又はその塩の1日あたりの経口投与回数が2回～3回である〔1〕又は〔2〕記載の排尿障害改善剤。

〔4〕投与対象が、低活動膀胱患者である〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の排尿障害改善剤。

〔5〕アコチアミド又はその塩の排尿障害改善剤製造のための使用であって、アコチアミド又はその塩が、成人に対して1回200mg～300mgを

1日600mg～900mg経口投与されるように用いられることを特徴とする、使用。

〔6〕投与対象が、低活動膀胱患者及び過活動膀胱を併存する低活動膀胱患者から選ばれる患者である〔5〕記載の使用。

〔7〕アコチアミド又はその塩の1日あたりの経口投与回数が2回～3回である〔5〕記載の使用。

〔8〕投与対象が、低活動膀胱患者である〔5〕～〔7〕のいずれかに記載の使用。

〔9〕排尿障害を改善するために、成人に対して1回200mg～300mgを1日600mg～900mg経口投与されるように用いられる、アコチアミド又はその塩。

〔10〕投与対象が、低活動膀胱患者及び過活動膀胱を併存する低活動膀胱患者から選ばれる患者である〔9〕記載のアコチアミド又はその塩。

〔11〕1日あたりの経口投与回数が2回～3回である〔9〕又は〔10〕記載のアコチアミド又はその塩。

〔12〕投与対象が、低活動膀胱患者である〔9〕～〔11〕のいずれかに記載のアコチアミド又はその塩。

〔13〕アコチアミド又はその塩を、成人に対して1回200mg～300mgを1日600mg～900mg経口投与されるように用いられることを特徴とする、排尿障害の改善方法。

〔14〕投与対象が、低活動膀胱患者及び過活動膀胱を併存する低活動膀胱患者から選ばれる患者である〔13〕記載の方法。

〔15〕アコチアミド又はその塩の1日あたりの経口投与回数が2回～3回である〔13〕記載の方法。

〔16〕投与対象が、低活動膀胱患者である〔13〕記載の方法。

発明の効果

[0010] アコチアミド又はその塩を、成人に対して1回200mg～300mgを1日600mg～900mg経口投与すれば、低活動膀胱患者及び／又は過

活動膀胱患者の排尿障害が顕著に改善され、かつ重篤な副作用も生じず、長期投与も可能である。

図面の簡単な説明

[図1] 下部尿路神経支配の概要を示す図である。

[図2] アコチアミド投与時の下部尿路神経反応を示す。

[図3] 実施例1の排尿時膀胱収縮圧の結果を示す（投与後0～90分）。図中、棒グラフは左から正常群（Normal）、アコチアミド投与群（30～200mg/kg）、ジスチグミン投与群（0.01～0.1mg/kg）の値をそれぞれ示す。縦軸は、排尿時膀胱収縮圧の変化率（voiding amplitude index、%）（各群4～5例の平均値及び標準誤差）を示す。

[図4] 実施例1の排尿時最大収縮圧の結果を示す（投与後0～90分）。図中、棒グラフは左から正常群（Normal）、アコチアミド投与群（30～200mg/kg）、ジスチグミン投与群（0.01～0.1mg/kg）の値をそれぞれ示す。縦軸は、排尿時最大収縮圧の変化率（maximum voiding pressure index、%）（各群4～5例の平均値及び標準誤差）を示す。

[図5] 実施例1の尿流速の結果を示す。図中、棒グラフは左から正常群（Normal）、アコチアミド投与群（30～200mg/kg）、ジスチグミン投与群（0.1mg/kg）の値をそれぞれ示す。縦軸は、最大尿流速（maximum flow rate、g/s）（各群6例の平均値及び標準誤差）を示す。

[図6] 実施例1の膀胱コンプライアンスの結果を示す（投与後0～90分）。図中、棒グラフは左から正常群（Normal）、アコチアミド投与群（30～200mg/kg）、ジスチグミン投与群（0.01～0.1mg/kg）の値をそれぞれ示す。縦軸は膀胱コンプライアンスの変化率（bladder compliance index、%）（各群4～5例の平均値及び標準誤差）を示す。点線は、本検討の正常動物群の膀胱コンプライアンスを示す。

ス変化率（平均値）の下限值を示す。

[図7]実施例3の漏出時圧の結果を示す。図中、棒グラフは左から正常群（Normal）、アコチアミド投与群（30～300mg/kg）、ジスチグミン投与群（0.1mg/kg）、ベタネコール投与群（3mg/kg）の値をそれぞれ示す。縦軸は、漏出時圧の変化率（%）（各群6～7例の平均値及び標準誤差）を示す。

[図8]実施例4の排尿時膀胱収縮圧の結果を示す（投与後0～30分）。図中、棒グラフは左から正常群（Normal）、アコチアミド投与群（0.1～10mg/kg）、ジスチグミン投与群（1mg/kg）の値をそれぞれ示す。縦軸は、排尿時膀胱収縮圧の変化率（voiding amplitude index、%）（各群8例の平均値及び標準誤差）を示す。

[図9]実施例4の排尿時最大収縮圧の結果を示す（投与後0～30分）。図中、棒グラフは左から正常群（Normal）、アコチアミド投与群（0.1～10mg/kg）、ジスチグミン投与群（1mg/kg）の値をそれぞれ示す。縦軸は、排尿時最大収縮圧の変化率（voiding amplitude index、%）（各群8例の平均値及び標準誤差）を示す。

[図10]実施例4の尿流速度（最大尿流率）の結果を示す（投与後0～30分）。図中、棒グラフは左から正常群（Normal）、アコチアミド投与群（0.1～10mg/kg）、ジスチグミン投与群（1mg/kg）の値をそれぞれ示す。縦軸は、最大尿流率の変化率（maximum flow index、%）（各群8例の平均値及び標準誤差）を示す。

[図11]実施例4の尿流速度（平均尿流率）の結果を示す（投与後0～30分）。図中、棒グラフは左から正常群（Normal）、アコチアミド投与群（0.1～10mg/kg）、ジスチグミン投与群（1mg/kg）の値をそれぞれ示す。縦軸は、平均尿流率の変化率（average flow index、%）（各群8例の平均値及び標準誤差）を示す。

[図12]実施例5の排尿筋収縮圧の結果を示す。偽手術群、骨盤神経損傷群、アコチアミド投与群（30～200mg/kg）、ジスチグミン投与群（0

、 1 mg/kg ）の排尿筋収縮圧のトレースをそれぞれ示す（薬物投与後30～60分）。

[図13]実施例6の膀胱M3受容体発現量（タンパク質）の結果を示す。

[図14]実施例7の排尿間隔の結果を示す。図中、棒グラフは左から媒体投与群、アコチアミド投与群（100及び200 mg/kg ）、ジスチグミン投与群（0.1 mg/kg ）、ミラベグロン投与群（3 mg/kg ）の値をそれぞれ示す。縦軸は、排尿間隔の変化率（intercontraction interval、%）（各群6～7例の平均値及び標準誤差）を示す。

[図15]実施例7のNVCの頻度の結果を示す。図中、棒グラフは左から媒体投与群、アコチアミド投与群（200 mg/kg ）、ジスチグミン投与群（0.1 mg/kg ）の値をそれぞれ示す（ミラベグロン3 mg/kg との併用下）。縦軸は、NVCの変化率（non-voiding contraction、%）（各群7例の平均値及び標準誤差）を示す。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明は、アコチアミド又はその塩を有効成分として含有する排尿障害改善剤である。

本発明の排尿障害改善剤の好ましい一態様は、アコチアミド又はその塩が、成人に対して1回200 mg ～300 mg を1日600 mg ～900 mg 経口投与されるように用いられることを特徴とする。

[0013] アコチアミドは、前述のように、化学名N-[2-[Bis(1-methylethyl)amino]ethyl]-2-[(2-hydroxy-4,5-dimethoxybenzoyl)amino]thiazole-4-carboxamideである。アコチアミドは消化管運動を顕著に亢進することにより消化管運動障害を改善することが知られており（特許文献1）、その塩酸塩水和物（アコファイド）が機能性ディスペプシア治療薬として市販されている。

より具体的には、アコチアミドを含有する機能性ディスペプシア治療薬の

効能・効果は、機能性ディスペプシアにおける食後膨満感、上腹部膨満感、早期満腹感であり、その用法・用量は、成人にアコチアミド塩酸塩水和物として1回100mgを1日3回、食前に経口投与することとなっている。

本発明の排尿障害改善剤の有効成分としては、アコチアミド又はその塩が挙げられる。アコチアミドの塩としては、酸付加塩が挙げられ、具体的には、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等の無機酸との酸付加塩、あるいは酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。このうち、アコチアミド塩酸塩がより好ましい。またアコチアミド又はその塩の水和物等の各種の溶媒和物も含まれる。アコチアミド塩酸塩水和物がさらに好ましい。これらのアコチアミド又はその塩は、例えば前記特許文献1記載の方法によって製造することができる。

[0014] アコチアミド又はその塩について、消化管運動改善作用を示す用量を大きく上回る高用量の投与により、排尿筋収縮圧、尿流速度、尿道内圧について検討したところ、アコチアミド又はその塩は、既存のコリン作動薬と異なり、排尿筋収縮作用を示す用量で尿道内圧に影響を及ぼさないことを見出した。

また、膀胱平滑筋のM3受容体発現量に対するアコチアミド又はその塩の効果を検証した結果、既存のコリン作動薬は反復投与により膀胱のM3受容体発現量を減少させるのに対し、アコチアミド又はその塩は反復投与による膀胱のM3受容体発現量を減少させないことを見出した。アコチアミド又はその塩の反復投与が膀胱のM3受容体発現量を減少させないことは既報ではなく、予想できないものであった。

排尿間隔及び蓄尿期の非排尿収縮（non-voiding contraction、NVC）の頻度に対するアコチアミド又はその塩の効果を検証した結果、過活動膀胱を呈する部分的膀胱出口部閉塞（BOO）ラットにおいて、既存のコリン作動薬は排尿間隔を短縮させ蓄尿期のNVCの頻度を

増加させるのに対し、アコチアミド又はその塩は排尿間隔及びNVCの頻度に影響を及ぼさないことを見出した。アコチアミド又はその塩が過活動膀胱モデルの排尿間隔やNVCの頻度に影響しないことは既報にはなく、予想できないものであった。

さらに、既存のコリン作動薬は薬理作用の発現用量付近で膀胱コンプライアンスを低下させ、コリン作動性クリーゼを発現するのにに対し、アコチアミド又はその塩は薬理作用の発現用量付近で膀胱コンプライアンスには影響を及ぼさず、コリン作動性クリーゼを発現しないことを見出した。

ここで、これらのアコチアミド又はその塩の投与量は、成人に対して1回200mg～300mgを1日600mg～900mg経口投与される量に相当する。

従って、本発明のアコチアミド又はその塩を有効成分として含有する排尿障害改善剤は、アコチアミド又はその塩が、成人に対して1回200mg～300mgを1日600mg～900mg経口投与されるように用いられることが好ましい。

また、アコチアミド又はその塩の1日あたりの経口投与回数は2回～3回であるのがより好ましい。

前記の非特許文献1～3に記載のように、低活動膀胱患者に対して $\alpha 1$ 受容体遮断薬にアコチアミド（100mgを1日3回、2週間経口投与）を併用してパイロット試験を行った結果、十分な残尿量の減少が得られなかったこと、ならびに非特許文献4に記載のように、消化管運動改善作用を示す用量を大きく上回る高用量投与による有効性及び忍容性は検討されなかったことを考慮すると、本発明の排尿治療剤の効果は全く予想できないものであった。

[0015] 本発明の排尿障害治療剤の適応対象となる排尿障害には、前記の低活動膀胱及び過活動膀胱を併存する低活動膀胱が含まれる。従って、低活動膀胱による排尿障害、過活動膀胱による排尿障害、低活動膀胱及び過活動膀胱による排尿障害のいずれも含まれる。具体的な症状としては、頻尿、夜間頻尿、

尿失禁（切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁など）、排尿困難、残尿、尿閉などが挙げられる。

[0016] アコチアミド又はその塩は、前記のように単独使用、また、尿道弛緩作用のある薬剤と異時又は同時に併用することで有効性を示す。ここで、併用可能な尿道弛緩作用のある薬剤としては、ウラピジル、タムスロシン、ナフトピジル、シロドシン、テラゾシン、プラゾシンが挙げられる。

また、本発明の排尿改善剤は、既存のコリン作動薬と比較して安全で有効な非侵襲的治療を提供することで、間欠自己導尿やカテーテル留置のような侵襲的治療への移行を予防する（アコチアミドでムスカリンM3受容体が増えるのであれば、薬剤に頼らない排尿機能改善も見込める）。さらに、本発明の排尿改善剤は、過活動膀胱を併存する低活動膀胱患者の過活動膀胱症状を悪化させることなく、排尿障害の治療を可能とする（図1及び図2参照）。

[0017] 本発明の排尿障害改善剤は、アコチアミド又はその塩に製薬上許容される担体を配合して、経口投与用組成物とすることが好ましい。経口投与用組成物としては、アコチアミド又はその塩を適当な添加剤例えば乳糖、マンニツト、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等の賦形剤、セルロース誘導体、アラビアゴム、ゼラチン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤などを適宜使用することにより錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤とすることができる。また、これらの固形製剤をヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフタレート、メタアクリレートコポリマーなどの被覆用基剤を用いて腸溶性製剤とすることができる。

実施例

[0018] 次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0019] 実施例1（正常ラットを用いた膀胱の試験）

シストメトリー（排尿筋収縮圧）及び尿流速速度の測定

（１）シストメトリー（排尿筋収縮圧測定）

雄性ラット（系統：Crl:CD(SD)、8週齢、ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社）の膀胱に膀胱内圧測定用のポリエチレンカテーテル（PE50）を挿入及び留置処置した。膀胱内に留置したカテーテルを圧トランスデューサ（日本光電工業株式会社）に接続して膀胱内圧を測定した。膀胱内圧の変化は、インフュージョンポンプを用いて生理食塩液を膀胱内に注入し、ポリグラフシステム（RMT-1000、日本光電工業株式会社）及び解析システム（Lab Chart Pro、ADInstruments）に記録した。ジスチグミン（0.01～0.3mg/kg）、アコチアミド（3～200mg/kg）又は媒体を皮下投与（5mL/kg）した際の排尿筋収縮圧の変化を90分間測定した。

（２）ウロフロメトリー（尿流速速度測定）

雄性ラット（系統：Crl:CD(SD)、8週齢、ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社）に対し、ジスチグミン（0.1mg/kg）、アコチアミド（30、100及び200mg/kg）又は媒体を皮下投与（5mL/kg）した際の尿流速速度の変化を12時間測定した。尿流速速度の変化は、排尿測定ケージ下にデジタル天秤を設置して天秤上の容器に累積的に排泄尿を受け、その重量変化をPowerLab（ADInstruments）により記録した。

（３）結果

図3、4及び5に示すように、アコチアミドは排尿時膀胱収縮圧及び排尿時最大収縮圧を上昇させ、尿流速速度の上昇作用も示した。アコチアミドの排尿時膀胱収縮圧に対する作用は、30及び100mg/kg投与群と比較し、200mg/kg投与群では極めて強力であった。一方、ジスチグミンは排尿時膀胱収縮圧及び排尿時最大収縮圧を上昇させたが、尿流速速度は低下した。さらに、ジスチグミンは膀胱コンプライアンスを著しく低下させたのに対して、アコチアミドは排尿筋収縮圧を大きく上昇させる投与量（200m

g/kg)であっても膀胱コンプライアンスには影響を及ぼさなかった(図6)。なお、シストメトリー試験での薬物の忍容性について、アコチアミドは最高用量(200mg/kg)まで良好であったが、ジスチグミンの最高用量(0.3mg/kg)ではコリン作動性クリーゼ(分泌過多、呼吸異常、痙攣(間代性/強直性痙攣))が発現し、忍容性は著しく低下した。

以上の結果から、ジスチグミンは排尿筋収縮圧を上昇させる反面、膀胱コンプライアンスを低下させ、尿流速の上昇作用を示さないと考えられる。また、薬理作用の発現用量付近でコリン作動性クリーゼを発現し、忍容性は不良であった。一方、アコチアミドは排尿筋収縮圧を上昇させ、最高用量(200mg/kg)では強力な作用を示したが、ジスチグミンとは異なり、膀胱コンプライアンスには影響を及ぼさず、尿流速上昇作用を示すと考えられる。また、アコチアミドは最高用量(200mg/kg)の投与時にもコリン作動性クリーゼは引き起こさず、ジスチグミンとは異なり、忍容性も良好であった。

[0020] 実施例2 (忍容性確認試験)

コリン作動性クリーゼの発現検討(ラット)

雌性ラット(系統:CrI:CD(SD)、ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社)に対し、ウレタン麻酔下にジスチグミン(0.1、0.2、0.3及び0.4mg/kg)又はアコチアミド(200及び300mg/kg)を皮下投与し(5mL/kg)、投与後120分までコリン作動性クリーゼの発現の有無を観察した。

ジスチグミンの投与に伴ってコリン作動性クリーゼ(分泌過多、呼吸異常)が発現し、0.2mg/kg投与群では3例中1例、0.3mg/kg投与群では6例中5例、0.4mg/kg投与群では全例(3例中3例)が死亡した。

アコチアミドはいずれの投与量においてもコリン作動性クリーゼは発現せず、死亡例も認められなかった。

以上の結果から、ジスチグミンは薬効発現用量付近でコリン作動性クリー

ぜを発現し、忍容性が著しく低下した。一方、アコチアミドは、強力な薬理作用を発現する用量（ 200 mg/kg ）を含む高用量の投与時にも忍容性は良好であったことから、アコチアミドのコリン作動性クリーゼの発現ポテンシャルは低いと考えられた。

[0021] 実施例3（正常ラットを用いた尿道の試験）

LPP（尿道内圧）の測定

雌性ラット（系統：CrI：CD（SD）、9週齢、ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社）を用い、イソフルラン麻酔下に脊髄（Th8椎骨）を切断し、尿管を結紮切除した後、膀胱頂部にカテーテル（Becton Dickinson：PE-90、PE-50）を挿入固定し、測定用動物を作製した。カテーテルから生理食塩液を注入し、外尿道口から漏れ出た際の最大膀胱内圧（漏出時圧（Leak Point Pressure：LPP））をPowerLab（ADInstruments）により記録した。ジスチグミン（ 0.1 mg/kg ）、ベタネコール（ 3 mg/kg ）、アコチアミド（ $30\sim300\text{ mg/kg}$ ）又は媒体を皮下投与（ 5 mL/kg ）した際の漏出時圧の変化を測定した。

アコチアミド及びジスチグミンは漏出時圧を変化させず、尿道内圧には影響を及ぼさなかった（図7）。一方、ベタネコールは漏出時圧の上昇を示し、尿道内圧を上昇させた。

[0022] 実施例4（正常モルモットを用いた膀胱の試験）

シストメトリー（排尿筋収縮圧）及び尿流速速度の測定

モルモット（雄性、系統：Slc：Hartley、7週齢、日本エスエルシー株式会社）の膀胱にポリエチレンカテーテル（Becton Dickinson：PE50）を挿入固定した。膀胱内に留置したカテーテルを圧トランスデューサに接続して膀胱内圧を測定した。膀胱内圧は、インフュージョンポンプを用いて生理食塩液を膀胱内に注入し、PowerLab（ADInstruments）に記録した。尿流速速度は、ケージ下にデジタル天秤を設置して天秤上の容器に累積的に排泄尿を受け、その重量変化をP

owerLab (AD Instruments) に記録した。ジスチグミン (1 mg/kg)、アコチアミド ($0.1\sim10\text{ mg/kg}$) 又は媒体を静脈内投与 (1 mL/kg) した際の排尿筋収縮圧及び尿流速の変化を30分間測定した。

ジスチグミンは排尿時膀胱収縮圧及び排尿時最大収縮圧を上昇させたが、尿流速 (最大尿流率及び平均尿流率) は低下した。アコチアミドは、排尿時膀胱収縮圧及び排尿時最大収縮圧を上昇させ、同用量で尿流速の上昇作用も示した (排尿筋収縮圧; 図8、図9、尿流速; 図10、図11)。

以上の結果から、ジスチグミンは排尿筋収縮圧を上昇させるものの、尿流速の低下作用を示すと考えられる。一方、アコチアミドは排尿筋収縮圧を上昇させるが、ジスチグミンとは異なり、尿流速上昇作用を示すと考えられる。

[0023] 実施例5 (排尿障害 [低活動膀胱] モデルラットを用いた膀胱の試験)

シストメトリー (排尿筋収縮圧) の測定

雌性ラット (系統: CrI:CD (SD)、8週齢、ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社) に対してイソフルラン麻酔下に骨盤神経損傷術を施し、骨盤神経損傷ラット (pelvic nerve crush [PNC] ラット) を作製した。手術2~4週間後に、覚醒下にシストメトリーを実施した。膀胱に膀胱内圧測定用のポリエチレンカテーテル (PE50) を挿入及び留置処置した。膀胱内に留置したカテーテルを圧トランスデューサ (日本光電工業株式会社) に接続して膀胱内圧を測定した。膀胱内圧の変化は、インフュージョンポンプを用いて生理食塩液を膀胱内に注入し、ポリグラフシステム (RMT-1000、日本光電工業株式会社) (RMT-1000MG、株式会社ミユキ技研) 及び解析システム (Lab Chart Pro、AD Instruments) に記録した。

PNCラットに対し、ジスチグミン ($0.01\sim0.3\text{ mg/kg}$)、アコチアミド ($3\sim200\text{ mg/kg}$) 又は媒体を皮下投与 (5 mL/kg) した際の排尿筋収縮圧の変化を60分間測定した。

アコチアミド及びジスチグミンは排尿筋収縮圧を上昇させた（図12）。アコチアミドの排尿筋収縮圧に対する作用は、30及び100mg/kg投与群と比較し、200mg/kg投与群では極めて強力であった。

薬物の忍容性について、アコチアミドは最高用量まで良好であったが、ジスチグミンの最高用量（0.3mg/kg）ではコリン作動性クリーゼ（分泌過多、呼吸異常、痙攣〔間代性/強直性痙攣〕）が発現した。

以上の結果から、低活動膀胱モデルにおいて、ジスチグミンは排尿筋収縮圧を上昇させたが、薬理作用の発現用量付近でコリン作動性クリーゼを発現した。一方、アコチアミドは排尿筋収縮圧を上昇させるが、ジスチグミンとは異なりコリン作動性クリーゼは引き起こさなかった。

[0024] 実施例6（受容体発現（正常ラット））

（遺伝子及びタンパク質発現解析）

正常ラット（雄性、系統：CrI：CD（SD）、8週齢、ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社）に対し、ジスチグミン（0.1mg/kg）、アコチアミド（100mg/kg）又は媒体を1日2回、2週間皮下投与（5mL/kg/回）し、膀胱を採取した。採取した膀胱のM3受容体発現量は、リアルタイムPCRによる遺伝子定量解析（Chrm3）及びウェスタンブロッティングによるタンパク質発現解析（CHRM3）により検討した。

膀胱M3受容体発現量（遺伝子）の結果を表1に示す。また、膀胱M3受容体発現量（タンパク質）の結果を図13に示す。

ジスチグミンの反復投与により、膀胱M3受容体の発現量が減少した。一方、アコチアミドの反復投与により、膀胱M3受容体の発現量は減少しなかった。

[0025]

[表1]

Group	Dose (mg/kg/day)	Number of Animals	Relative gene expression of Chrm3 (Mean ± SE)
Vehicle	-	6	106.3 ± 15.5
Acotiamide	200	6	107.0 ± 12.9
Distigmine	0.2	6	79.1 ± 11.8

[0026] 実施例 7（部分的 B O O モデルラットを用いた膀胱の試験）

排尿間隔・蓄尿期の非排尿収縮（non-voiding contraction、NVC）の頻度

雌性ラット（系統：CrI：CD（SD）、6 週齢、ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社）に対してイソフルラン麻酔下に膀胱出口部閉塞術を施し、部分的膀胱出口部閉塞（B O O）ラットを作製した。偽手術群では部分的 B O O 以外は同様に施術した。手術 6 週間後に、覚醒下にシストメトリーを実施した。膀胱に膀胱内圧測定用のポリエチレンカテーテル（Be c t o n Dick i n s o n：PE 5 0）を挿入及び留置処置した。膀胱内に留置したカテーテルを圧トランスデューサ（日本光電工業株式会社）に接続して膀胱内圧を測定した。膀胱内圧の変化は、シリンジポンプを用いて生理食塩液を膀胱内に注入し、Power Lab（AD I n s t r u m e n t s）によりに記録した。

（部分的 B O O ラットを用いた薬効検討）

（1）排尿間隔に対する単剤の効果

ジスチグミン（0.1 mg／kg）、アコチアミド（100 及び 200 mg／kg）又は媒体を皮下投与（5 mL／kg）、又はアドレナリンβ 3 受容体作動薬（β 3 作動薬 ミラベグロン、過活動膀胱治療薬）（3 mg／kg）を静脈内投与し（1 mL／kg）、排尿間隔を最大 2 時間測定した。

（2）β 3 作動薬との併用

β 3 作動薬ミラベグロン（3 mg／kg、静脈内投与 [1 mL／kg]）

と、ジスチグミン（ 0.1 mg/kg ）又はアコチアミド（ 200 mg/kg ）を併用投与（皮下投与 [5 mL/kg]）し、NVCの頻度を測定した。

部分的BOOラット（手術6週間後）では偽手術ラットと比較して蓄尿期におけるNVCの頻度は増加しており、過活動膀胱を呈していた。

部分的BOOラットにおける単剤の効果について、ジスチグミンは排尿間隔を著しく短縮させたが、アコチアミド及び $\beta 3$ 作動薬は排尿間隔には影響を及ぼさなかった（図14）。

部分的BOOラットにおける $\beta 3$ 作動薬との併用効果について、ジスチグミン併用群では $\beta 3$ 作動薬単独投与群と比較してNVC頻度は増加した。アコチアミド併用群のNVC頻度は、ジスチグミン併用群とは異なり、 $\beta 3$ 作動薬単独投与群と同程度であった（図15）。

以上の結果から、過活動膀胱を呈する部分的BOOラットにおいて、ジスチグミンは排尿間隔を短縮し、 $\beta 3$ 作動薬併用下であっても蓄尿期のNVCの頻度を増加させるのに対し、アコチアミドは排尿間隔やNVCの頻度に影響を及ぼさないことが示された。

[0027] 実施例8（臨床試験）

低活動膀胱の症状を有する男性または女性患者に対して、アコチアミド1日600～900mgまたはプラセボを12週間投与する。

臨床試験実施中に用法または用量を変更しなければ、アコチアミドと同時に又は異時に、 $\alpha 1$ 遮断薬、前立腺肥大症治療薬、利尿薬、抗コリン作用を有する薬剤、排尿症状の改善を目的として投与する漢方薬を投与していても良い。

臨床試験実施中に、本剤の有効性に関する項目として、一般的に低活動膀胱患者の症状を測定するために使用される国際前立腺症状スコア、尿流測定パラメータ（排尿量、排尿時間、最大尿流量、平均尿流量）、残尿量、排尿効率、排尿日誌で記録するパラメータ（排尿時刻、尿量、尿意切迫感の有無、尿勢低下の有無、排尿遅延の有無、腹圧排尿の有無）を調査する。

臨床試験実施中に、本剤の安全性に関する項目として、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿一般検査）、バイタルサイン、12誘導心電図検査、有害事象の発現、を調査する。

請求の範囲

- [請求項1] アコチアミド又はその塩が、成人に対して1回200mg～300mgを1日600mg～900mg経口投与されるように用いられることを特徴とする、アコチアミド又はその塩を有効成分として含有する排尿障害改善剤。
- [請求項2] 投与対象が、低活動膀胱患者及び過活動膀胱を併存する低活動膀胱患者から選ばれる患者である請求項1記載の排尿障害改善剤。
- [請求項3] アコチアミド又はその塩の1日あたりの経口投与回数が2回～3回である請求項1記載の排尿障害改善剤。
- [請求項4] 投与対象が、低活動膀胱患者である請求項1記載の排尿障害改善剤。
- [請求項5] アコチアミド又はその塩の排尿障害改善剤製造のための使用であって、アコチアミド又はその塩が、成人に対して1回200mg～300mgを1日600mg～900mg経口投与されるように用いられることを特徴とする、使用。
- [請求項6] 投与対象が、低活動膀胱患者及び過活動膀胱を併存する低活動膀胱患者から選ばれる患者である請求項5記載の使用。
- [請求項7] アコチアミド又はその塩の1日あたりの経口投与回数が2回～3回である請求項5記載の使用。
- [請求項8] 投与対象が、低活動膀胱患者である請求項5記載の使用。
- [請求項9] 排尿障害を改善するために、成人に対して1回200mg～300mgを1日600mg～900mg経口投与されるように用いられる、アコチアミド又はその塩。
- [請求項10] 投与対象が、低活動膀胱患者及び過活動膀胱を併存する低活動膀胱患者から選ばれる患者である請求項9記載のアコチアミド又はその塩。
- [請求項11] 1日あたりの経口投与回数が2回～3回である請求項9又は10記載のアコチアミド又はその塩。

- [請求項12] 投与対象が、低活動膀胱患者である請求項9～11のいずれか1項記載のアコチアミド又はその塩。
- [請求項13] アコチアミド又はその塩を、成人に対して1回200mg～300mgを1日600mg～900mg経口投与されるように用いられることを特徴とする、排尿障害の改善方法。
- [請求項14] 投与対象が、低活動膀胱患者及び過活動膀胱を併存する低活動膀胱患者から選ばれる患者である請求項13記載の方法。
- [請求項15] アコチアミド又はその塩の1日あたりの経口投与回数が2回～3回である請求項13記載の方法。
- [請求項16] 投与対象が、低活動膀胱患者である請求項13記載の方法。