

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-512527

(P2016-512527A)

(43) 公表日 平成28年4月28日(2016.4.28)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A61K 9/16 (2006.01)</b>	A 61 K 9/16	4 C 076
<b>A61K 47/36 (2006.01)</b>	A 61 K 47/36	4 C 086
<b>A61K 47/34 (2006.01)</b>	A 61 K 47/34	
<b>A61K 31/4422 (2006.01)</b>	A 61 K 31/4422	
<b>A61P 9/00 (2006.01)</b>	A 61 P 9/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 151 頁)

(21) 出願番号	特願2016-501330 (P2016-501330)
(86) (22) 出願日	平成26年3月11日 (2014.3.11)
(85) 翻訳文提出日	平成27年11月11日 (2015.11.11)
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/023748
(87) 國際公開番号	W02014/164904
(87) 國際公開日	平成26年10月9日 (2014.10.9)
(31) 優先権主張番号	13/793, 767
(32) 優先日	平成25年3月11日 (2013.3.11)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(71) 出願人	514285542 エッジ セラピューティクス インコーポ レイテッド アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O 7922 バークレー ハイツ コンネル ドライヴ 200
(74) 代理人	100086771 弁理士 西島 孝喜
(74) 代理人	100088694 弁理士 弟子丸 健
(74) 代理人	100094569 弁理士 田中 伸一郎
(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤

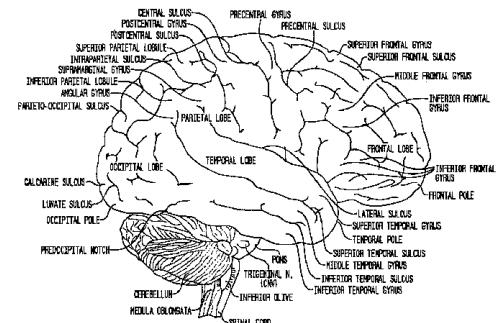
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】動脈瘤性くも膜下出血の合併症を治療するための組成物およびそれらの使用

## (57) 【要約】

記述された本発明は、哺乳類において脳損傷によって引き起こされる遮断のリスクがあるくも膜下腔の大脳動脈の遮断を治療するための方法を提供し、これは流動性の徐放粒子組成物を使用して、脳損傷に関連する少なくとも一つの遅発性合併症の兆候または症状を減少させる。

## 【選択図】図 1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ヒト被験者において、くも膜下出血 (SAH) のために遮断のリスクがある少なくとも一つの大脳動脈を治療するための方法であって、

a) 流動性の粒子組成物を提供する工程であって、前記流動性の粒子組成物が、

(i) 均一なサイズ分布の複数の粒子、および治療量の治療薬を含む微粒子製剤と、

(ii) 医薬担体とを含み、

前記流動性の粒子医薬組成物が、

各粒子全体にわたる前記治療薬の分散、前記治療薬の各粒子上への吸着、またはコーティングに取り囲まれた各粒子のコア中における前記治療薬の存在と、

前記組成物からの前記治療薬の徐放と、

分散系としての、注射による局所送達後の脳傷害に関連する遅発性合併症のリスクがある前記少なくとも一つの大脳動脈の周りにおけるその流動性と、

以下の放出特性、

(1) 前記第一の治療薬の約50%～100%が6日～14日以内に放出され、

(2) 放出時、前記第一の治療薬の血漿中平均濃度 (PLASMA- $C_{av}$ ) が約30～40 ng/mL未満であり、

(3) 放出時、前記第一の治療薬の脳脊髄液 (CSF) 濃度 (CSF- $C_{av}$ ) が少なくとも約5 ng/mL～約5000 ng/mLであることと、

望ましくない副作用を引き起こす量で全身循環に入ることなく、前記遅発性合併症の兆候または症状を減少させるのに効果的な局所治療効果とによって特徴付けられる工程、並びに、

b) 前記流動性の粒子組成物を、注射装置を介して、

遮断のリスクがある前記大脳動脈に最も近い槽のくも膜下腔内に槽内へ、

脳室内へ、または、

髄腔内へ

局所的に投与し、くも膜下腔出血による遮断のリスクがあるくも膜下腔の前記少なくとも一つの動脈と接触するようにする工程であって、

前記大脳動脈の遮断が、前記少なくとも一つの遅発性合併症に関連している工程を含むことを特徴とする方法。

## 【請求項 2】

前記大脳動脈の前記遮断に関連する遅発性合併症が、血管造影下での血管攣縮、複数の微小血栓、皮質拡延性虚血、または遅発性脳虚血 (DCI) の少なくとも一つである、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記大脳動脈が、前大脳動脈、中大脳動脈、内頸動脈、脳底大脳動脈、椎骨大脳動脈、またはそれらの組み合わせである、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 4】

各微粒子が、約40  $\mu\text{m}$ ～約100  $\mu\text{m}$ の粒子サイズである、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 5】

平均サイズ分布が、約70  $\mu\text{m}$ である、請求項4に記載の方法。

## 【請求項 6】

各微粒子には、前記少なくとも一つの第一の治療薬の少なくとも65% (質量 / 質量) が含まれており、前記治療薬が、カルシウムチャネル拮抗薬、エンドセリン拮抗薬、一過性受容体電位 (TRP) タンパク質拮抗薬、またはそれらの組み合わせである、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記カルシウムチャネル拮抗薬が、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、またはそ

10

20

30

40

50

れらの組み合わせから成る群から選択される、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

前記L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤が、ジヒドロピリジンであり、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バミジピン、ベニジピン、シナルジピン、エフォニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレングジピン、マニジピン、プラニジピン、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される、請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

前記ジヒドロピリジンが、ニモジピンである、請求項8に記載の方法。

10

【請求項 10】

前記医薬担体が、質量で0 %～5 %のヒアルロン酸またはその誘導体を含み、前記ヒアルロン酸が約500 kDaの平均分子量を持つ、請求項1に記載の方法。

【請求項 11】

前記注射装置が、針、カニューレ、カテーテル、またはそれらの組み合わせである、請求項1に記載の方法。

【請求項 12】

前記流動性の粒子医薬組成物の20 °での粘度が、槽内投与された時に約100 cP～約1,000 cpである、請求項1に記載の方法。

20

【請求項 13】

前記流動性の粒子医薬組成物の20 °での粘度が、脳室内投与された時に約0.5 cP～約50 cpである、請求項1に記載の方法。

【請求項 14】

前記流動性の粒子医薬組成物の20 °での粘度が、脊髄くも膜下腔中に髄腔内投与された時に約0.5 cP～約50 cpである、請求項1に記載の方法。

【請求項 15】

槽内投与された時の前記治療薬の最大耐量が、40 mg～約1,000 mgである、請求項1に記載の方法。

【請求項 16】

脳室内投与された時の前記治療薬の最大耐量が、40 mg～約1,000 mgである、請求項1に記載の方法。

30

【請求項 17】

髄腔内投与された時の前記治療薬の最大耐量が、40 mg～約1,000 mgである、請求項1に記載の方法。

【請求項 18】

前記脳室が、側脳室、第3脳室、第4脳室、またはそれらの組み合わせである、請求項1に記載の方法。

【請求項 19】

前記脳槽が、頸動脈槽、交叉槽、シルビウス槽、大脳半球間槽、迂回槽、大腿槽、脚間槽、橋前槽、延髄外側槽、大槽、またはそれらの組み合わせである、請求項1に記載の方法。

40

【請求項 20】

前記粒子製剤が、フェムト粒子、ピコ粒子、マイクロ粒子、またはナノ粒子を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 21】

前記微粒子製剤の各粒子が、マイクロ粒子である、請求項1に記載の方法。

【請求項 22】

各マイクロ粒子が、マトリクスを含む、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

前記マトリクスが、生分解性ポリマーを含む、請求項22に記載の方法。

50

**【請求項 2 4】**

前記生分解性ポリマーが、ポリ(ラクチド-co-グリコリド)(PLGA)ポリマーであり、前記ラクチドとグリコリドの比率が65:35または50:50である、請求項23に記載の方法。

**【請求項 2 5】**

前記薬学的に許容可能な担体が、マトリクスを含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 2 6】**

前記薬学的に許容可能な担体が、ナノ粒子を含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 2 7】**

前記治療薬が、ナノ粒子全体にわたって分散されるか、ナノ粒子に吸着されるか、コーティングで取り囲まれたナノ粒子のコアにあるか、またはそれらの組み合わせである、請求項26に記載の方法。

10

**【請求項 2 8】**

前記薬学的に許容可能な担体が、持続放出担体である、請求項1に記載の方法。

**【請求項 2 9】**

前記薬学的に許容可能な担体が、局所的放出担体である、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3 0】**

前記薬学的に許容可能な担体が、デポー放出担体である、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3 1】**

前記薬学的に許容可能な担体が、遅延放出担体である、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3 2】**

前記薬学的に許容可能な担体が、長期放出担体である、請求項1に記載の方法。

20

**【請求項 3 3】**

前記薬学的に許容可能な担体が、水性チャネルを含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3 4】**

前記薬学的に許容可能な担体が、二相性放出担体である、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3 5】**

前記薬学的に許容可能な担体が、徐放担体である、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3 6】**

前記治療薬の前記血漿中濃度(PLASMA-C<sub>av</sub>)が、投与後少なくとも4日間は0.200 ng/ml/日～30 mg/ml/日である、請求項1に記載の方法。

30

**【請求項 3 7】**

前記治療薬の前記血漿中濃度(PLASMA-C<sub>av</sub>)が、投与後少なくとも14日間は5 ng/ml/日未満である、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3 8】**

前記治療薬の前記脳脊髄液(CSF)濃度(CSF-C<sub>av</sub>)が、投与後少なくとも14日間は5 ng/ml/日～30 mg/ml/日である、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3 9】**

前記治療薬の前記治療量が、遮断のリスクがある大脳動脈の血管造影下での直径を減少させるために効果的であり、少なくとも一つの大脳動脈の血管造影下での直径のパーセント変化がベースラインと比べて50%未満となる、請求項1に記載の方法。

40

**【請求項 4 0】**

前記治療薬の前記治療量が、くも膜下出血(SAH)の症状発現から14日以内の遅発性脳虚血(DCI)の発生を減少させるために効果的である、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4 1】**

前記治療薬の前記治療量が、くも膜下出血(SAH)の症状発現から30日以内の遅発性脳梗塞の発生を減少させるために効果的である、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4 2】**

前記治療薬の前記治療量が、遅発性脳虚血の発生を減少させるために効果的である、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4 3】**

50

遅発性脳虚血の発生が、少なくとも2時間持続する、修正グラスゴー昏睡スコアの少なくとも2点の減少、または簡略国立衛生研究所脳卒中尺度の少なくとも2点の増加として評価できる、請求項42に記載の方法。

#### 【請求項 4 4】

前記治療薬の前記治療量が、救援治療の必要性を減少させるために効果的である、請求項1に記載の方法。

#### 【請求項 4 5】

ヒト被験者において、くも膜下出血(SAH)による遮断のリスクがある少なくとも一つの大脳動脈を治療するための薬剤の製造における流動性粒子組成物の使用であって、前記大脳動脈の遮断が、少なくとも一つの遅発性合併症に関連しており、前記流動性粒子組成物が、

(i) 注射装置を介して投与部位に局所送達するための、均一なサイズ分布の複数の粒子および治療量の治療薬を含む微粒子製剤と、

(ii) 医薬担体とを含み、

前記医薬組成物が、

各微粒子全体にわたる前記治療薬の分散、前記治療薬の前記粒子上への吸着、またはコーティングに取り囲まれた各粒子のコア中における前記治療薬の存在と、

前記組成物からの前記治療薬の徐放と、

分散系としての、注射による局所送達後の脳傷害に関連する遅発性合併症のリスクがある前記少なくとも一つの大脳動脈の周りにおけるその流動性と、

前記流動性の徐放粒子組成物の以下の放出特性、

(1) 前記第一の治療薬の約50%～100%が6日～14日以内に放出され、

(2) 放出時、前記第一の治療薬の血漿中平均濃度(PLASMA-C<sub>av</sub>)が約30～40 ng/mL未満であり、

(3) 放出時、前記第一の治療薬の脳脊髄液(CSF)濃度(CSF-C<sub>av</sub>)が少なくとも約5 ng/mL～約5000 ng/mLであることと、

望ましくない副作用を引き起こす量で全身循環に入ることなく、前記遅発性合併症の兆候または症状を減少させるのに効果的な局所治療効果とによって特徴付けられる使用。

#### 【請求項 4 6】

前記大脳動脈の前記遮断に関連する遅発性合併症が、血管造影下での血管痙攣、複数の微小血栓、皮質拡延性虚血、または遅発性脳虚血(DCI)の少なくとも一つである、請求項45に記載の使用。

#### 【請求項 4 7】

前記大脳動脈が、前大脳動脈、中大脳動脈、内頸動脈、脳底大脳動脈、椎骨大脳動脈、またはそれらの組み合わせである、請求項45に記載の使用。

#### 【請求項 4 8】

各微粒子が、約40 μm～約100 μmの粒子サイズである、請求項45に記載の使用。

#### 【請求項 4 9】

前記平均サイズ分布が、約70 μmである、請求項48に記載の使用。

#### 【請求項 5 0】

各微粒子には、前記治療薬の少なくとも65% (質量/質量) が含まれており、前記治療薬が、カルシウムチャネル拮抗薬、エンドセリン拮抗薬、一過性受容体電位(TRP)タンパク質拮抗薬、またはそれらの組み合わせである、請求項45に記載の使用。

#### 【請求項 5 1】

前記カルシウムチャネル拮抗薬が、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される、請求項50に記載の使用。

#### 【請求項 5 2】

前記L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤が、ジヒドロピリジンであり、アムロジ

10

20

30

40

50

ピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バミジピン、ベニジピン、シナルジピン、エフオニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピン、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される、請求項51に記載の使用。

【請求項 5 3】

前記ジヒドロピリジンが、ニモジピンである、請求項52に記載の使用。

【請求項 5 4】

前記医薬担体が、質量で0 %～5 %のヒアルロン酸またはその誘導体を含み、前記ヒアルロン酸が約500 kDaの平均分子量を持つ、請求項45に記載の使用。

10

【請求項 5 5】

前記注射装置が、針、カニューレ、カテーテル、またはそれらの組み合わせである、請求項45に記載の使用。

【請求項 5 6】

前記流動性の医薬組成物の20 °での粘度が、槽内投与された時に約100 cP～約1,000 cPである、請求項45に記載の使用。

【請求項 5 7】

前記流動性の医薬組成物の20 °での粘度が、脳室内投与された時に約0.5 cP～約50 cPである、請求項45に記載の使用。

20

【請求項 5 8】

前記流動性の医薬組成物の20 °での粘度が、脊髄くも膜下腔中に髄腔内投与された時に約0.5 cP～約50 cPである、請求項45に記載の使用。

【請求項 5 9】

槽内投与された時の前記治療薬の最大耐量が、40 mg～約1,000 mgである、請求項45に記載の使用。

【請求項 6 0】

脳室内投与された時の前記治療薬の最大耐量が、40 mg～約1,000 mgである、請求項45に記載の使用。

【請求項 6 1】

髄腔内投与された時の前記治療薬の最大耐量が、40 mg～約1,000 mgである、請求項45に記載の使用。

30

【請求項 6 2】

前記投与部位が、側脳室、第3脳室、第4脳室、またはそれらの組み合わせである、請求項45に記載の使用。

【請求項 6 3】

前記投与部位が、頸動脈槽、交叉槽、シルビウス槽、大脳半球間槽、迂回槽、大腿槽、脚間槽、橋前槽、延髄外側槽、大槽、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される、請求項45に記載の使用。

【請求項 6 4】

前記粒子製剤が、フェムト粒子、ピコ粒子、マイクロ粒子、またはナノ粒子を含む、請求項45に記載の使用。

40

【請求項 6 5】

前記微粒子製剤の各粒子が、マイクロ粒子である、請求項45に記載の使用。

【請求項 6 6】

各マイクロ粒子が、マトリクスを含む、請求項65に記載の使用。

【請求項 6 7】

前記マトリクスが、生分解性ポリマーを含む、請求項66に記載の使用。

【請求項 6 8】

前記生分解性ポリマーが、ポリ(ラクチド-co-グリコリド)(PLGA)ポリマーであり、前記ラクチドとグリコリドの比率が65:35または50:50である、請求項67に記載の使用。

50

**【請求項 6 9】**

前記薬学的に許容可能な担体が、マトリクスを含む、請求項45に記載の使用。

**【請求項 7 0】**

前記薬学的に許容可能な担体が、ナノ粒子を含む、請求項45に記載の使用。

**【請求項 7 1】**

前記治療薬が、ナノ粒子全体にわたって分散されるか、ナノ粒子に吸着されるか、コーティングで取り囲まれたナノ粒子のコアにあるか、またはそれらの組み合わせである、請求項70に記載の使用。

**【請求項 7 2】**

前記薬学的に許容可能な担体が、持続放出担体である、請求項45に記載の使用。

10

**【請求項 7 3】**

前記薬学的に許容可能な担体が、局所的放出担体である、請求項45に記載の使用。

**【請求項 7 4】**

前記薬学的に許容可能な担体が、デポー放出担体である、請求項45に記載の使用。

**【請求項 7 5】**

前記薬学的に許容可能な担体が、遅延放出担体である、請求項45に記載の使用。

**【請求項 7 6】**

前記薬学的に許容可能な担体が、長期放出担体である、請求項45に記載の使用。

**【請求項 7 7】**

前記薬学的に許容可能な担体が、水性チャネルを含む、請求項45に記載の使用。

20

**【請求項 7 8】**

前記薬学的に許容可能な担体が、二相性放出担体である、請求項45に記載の使用。

**【請求項 7 9】**

前記薬学的に許容可能な担体が、徐放担体である、請求項45に記載の使用。

**【請求項 8 0】**

前記治療薬の前記血漿中濃度 (PLASMA-C<sub>av</sub>) が、投与後少なくとも4日間は0.200 ng/ml /日 ~ 30 mg/ml /日である、請求項45に記載の使用。

**【請求項 8 1】**

前記治療薬の前記血漿中濃度 (PLASMA-C<sub>av</sub>) が、投与後少なくとも14日間は5 ng/ml /日未満である、請求項45に記載の使用。

30

**【請求項 8 2】**

前記治療薬の前記脳脊髄液 (CSF) 濃度 (CSF-C<sub>av</sub>) が、投与後少なくとも14日間は5 ng /ml /日 ~ 30 mg/ml /日である、請求項45に記載の使用。

**【請求項 8 3】**

前記治療薬の前記治療量が、遮断のリスクがある大脳動脈の血管造影下での直径を減少させるために効果的であり、少なくとも一つの大脳動脈の血管造影下での直径のパーセント変化がベースラインと比べて50%未満となる、請求項45に記載の使用。

**【請求項 8 4】**

前記治療薬の前記治療量が、くも膜下出血 (SAH) の症状発現から14日以内の遅発性脳虚血 (DCI) の発生を減少させるために効果的である、請求項45に記載の使用。

40

**【請求項 8 5】**

前記治療薬の前記治療量が、くも膜下出血 (SAH) の症状発現から30日以内の遅発性脳梗塞の発生を減少させるために効果的である、請求項45に記載の使用。

**【請求項 8 6】**

前記治療薬の前記治療量が、遅発性脳虚血の発生を減少させるために効果的である、請求項45に記載の使用。

**【請求項 8 7】**

遅発性脳虚血の発生が、少なくとも2時間持続する、修正グラスゴー昏睡スコアの少なくとも2点の減少、または簡略国立衛生研究所脳卒中尺度の少なくとも2点の増加として評価できる、請求項86に記載の使用。

50

**【請求項 8 8】**

前記治療薬の前記治療量が、救援治療の必要性を減少させるために効果的である、請求項45に記載の使用。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

(関連出願への相互参照)

[0001] 本出願は、米国本出願第13/793,767号(2013年3月11日出願)に対して優先権を主張し、その全開示が参照により本書に組み込まれる。

**【0 0 0 2】**

10

(発明の分野)

[0002] 本発明は、疾患、障害、状態または傷害から生じるくも膜下出血の有害結果の発生または重症度を防止または減少させるために、大脳動脈に局所的に送達される治療薬のためのシステムに関する。

**【背景技術】****【0 0 0 3】**

1. 中枢神経系

[0003] 中枢神経系は、脊髄、延髄、橋、小脳、中脳、間脳、および大脳半球の7つの主な部分を持つ、両側性で実質的に対称な構造である。図1は、ステッドマン医学辞書、第27版、A7のプレート7(2000年)のヒトの脳の側面図である。

20

**【0 0 0 4】**

[0004] 中枢神経系の最も後ろ部分である脊髄は、四肢および胴体の皮膚、関節、ならびに筋肉からの感覚情報を受け取って処理し、四肢および胴体の動きを制御する。それは、頸部、胸部、腰部および仙骨部に細分される。脊髄は、延髄、橋および中脳から成る脳幹として吻側に続く。脳幹は、皮膚および頭部の筋肉からの感覚情報を受け取り、頭部の筋肉に運動制御を提供する。それはまた、脊髄からの情報を脳へ、および脳からの情報を脊髄へと伝え、網様体を通して覚醒および認識のレベルを制御する。脳幹は、細胞体の集まりである脳神経核を含む。これらの一部は皮膚および頭部から情報を受け取り、その他は顔、首および目の筋肉への運動出力を制御する。またその他は、特殊感覚(聴力、バランスおよび味覚)からの情報に特化している。(Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000)。

30

**【0 0 0 5】**

[0005] 脊髄のちょうど吻側に位置する延髄は、消化、呼吸および心拍数の制御など、生命維持に必要な自律神経機能に責任を負ういくつかのセンターを含む(Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000)。

**【0 0 0 6】**

[0006] 延髄の吻側に位置する橋は、大脳半球から小脳に動きについての情報を伝える(Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000)。

**【0 0 0 7】**

40

[0007] 小脳は橋の後ろに位置し、脳脚と呼ばれるいくつかの主な線維束によって脳幹に接続されている。小脳は力および可動域を調整し、運動能力の学習に関与している。小脳は学習および認知にも寄与する(Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000)。

**【0 0 0 8】**

[0008] 橋の吻側に位置する中脳は、目の動きならびに視覚反射および聴覚反射の調整を含む、多くの感覚および運動機能を制御する(Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000)。

**【0 0 0 9】**

50

[0009] 間脳は中脳の吻側に位置し、二つの構造を含む。一つは視床であり、これは中枢神経系の残りの部分から大脳皮質に達する情報のほとんどを処理し、運動制御、自律神経

機能および認知を含むその他の機能に関与している。もう一つは視床下部で、これは自律神経、内分泌および内臓の機能を制御する (Kandel, E. et al., *Principles of Neural Science*, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000)。

#### 【0010】

[00010] 大脳半球は、たくさん皺のある外層である大脳皮質、および深部にある灰白質構造から成り、灰白質構造には、運動能力の制御に関する大脳基底核、学習および記憶保存の側面に関する海馬、および情動状態の自律神経および内分泌反応を調整するへんとう核が含まれる (Kandel, E. et al., *Principles of Neural Science*, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000)。

#### 【0011】

[00011] 大脳皮質は、前葉、頭頂葉、側頭葉および後頭葉の4つの葉に分けられる。大脳半球の表面は、裂および溝として知られる多くの溝または畝を含む。これらの溝の間に位置する脳の部分は、回または脳回と呼ばれる。外側大脳裂 (シルビウス裂) は、前葉から側頭葉を分離している。中心溝 (ローランド溝) は、頭頂葉から前頭葉を分離する (Kandel, E. et al., *Principles of Neural Science*, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000)。

#### 【0012】

##### 1.1. 脳、脊髄およびそれらの腔の髄膜

[00012] 脳および脊髄を取り囲んで保護する3つの個別の結合組織膜である髄膜は、(外層から内層に) 硬膜、くも膜、および軟膜と名付けられている。図2は、ヒトの脳の概略矢状図を示す (J. G. Chusid, *Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology*, 18<sup>th</sup> Ed., p. 46, 1982)。髄膜は、潜在硬膜外腔、潜在硬膜下腔、およびくも膜下腔の3つの腔または潜在腔と関連している。図3は、脳および、くも膜の外細胞層と軟膜の間のくも膜下腔 (SAS) を覆う3つの髄膜層の断面図である。(Haines, D.E., *Anatomical Record* 230: 3-21, 1991)。図4は、髄膜および脊髄を取り囲むそれらの腔を示す概略図である。(Kulkarni, N. V., "Clinical anatomy for students: problem solving approach," Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi, p. 348-349 (2006))。

#### 【0013】

[00013] 硬膜外腔は脊髄にある生理学的腔で、脳には通常存在しないが、動脈出血に反応して生じる可能性があり、頭蓋骨と硬膜の間の血液貯留 (硬膜外出血または硬膜外血腫) をもたらす。(Schuenke, M. et al., "Thieme Atlas of Anatomy: Head and Neuroanatomy," Georg Thieme Verlag, Germany, p. 191 (2007); Stedman's Medical Dictionary, Lippincott, Williams & Wilkins, 27<sup>th</sup> Ed. (2000))。脊髄では、硬膜外腔とは硬膜と脊柱管の内膜の間の腔を指す。脊髄硬膜外腔は、ゆるい疎性結合組織、内椎骨静脈叢、脊髄神経根、局部動脈の脊髄枝、脊髄神経の反回硬膜枝および半流動体脂肪を含む。硬膜外腔を横切る脊髄神経を麻痺させる外科的処置に関連した疼痛管理のため、一般的に麻酔薬が硬膜外腔に投与される。(Kulkarni, N. V., "Clinical anatomy for students: problem solving approach," Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi, p. 348-349 (2006))。

#### 【0014】

[00014] 硬膜下腔とは、硬膜からくも膜に延長する潜在腔を指す。硬膜下腔は、硬膜の髄膜層とくも膜の上層の間に硬膜下腔を人為的に開く架橋静脈からの血液の溢出 (硬膜下血腫または硬膜下出血) の結果として生じうる。(Schuenke, M. et al., "Thieme Atlas of Anatomy: Head and Neuroanatomy," Georg Thieme Verlag, Germany, p. 191 (2007); Stedman's Medical Dictionary, Lippincott, Williams & Wilkins, 27<sup>th</sup> Ed. (2000))。

#### 【0015】

[00015] くも膜下腔 (SAS) とは、くも膜と軟膜の間に位置する生理学的に正常な腔を指す。くも膜下腔は脳脊髄液 (CSF) で満たされており、血管が横断している。(セクション1.1.3. 「くも膜下腔」および「くも膜下槽」を参照)。くも膜下腔への突発性出血 (くも膜下出血) は、通常は動脈瘤からの動脈出血の結果であるが、外傷によっても起こりう

る。（下のセクション3「くも膜下腔」を参照）。脊髄のくも膜下腔は、脊髄の下端まで均一な大きさで、それを超えると拡張する。（Kulkarni, N. V., “Clinical anatomy for students: problem solving approach,” Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi, p. 348-349 (2006)）。

#### 【0016】

##### 1.1.1. 硬膜

[00016] 硬膜は、自由連絡する一連のコンパートメントへと頭蓋腔を分割する4つの突起を内側に向けて送り、脳の異なる部分の保護をさらに提供する。硬膜は、脳および脊髄を覆う高密度の線維構造である。硬膜は内髄膜および外骨膜層または骨内膜層を持つ。脳の上の硬膜層は、静脈洞に腔を提供するために分かれる場所、および内層が脳の部分間に中隔を形成する場所を除いて、一般的に融合している。外層は頭蓋骨の内面にしっかりと付着しており、骨自体の中に血管および線維の延長部を送る。大後頭孔（頭蓋腔から脊椎腔までの通路を形成する頭蓋底の大きな開口部）の縁の周りで、それは骨にしっかりと接着しており、脊髄硬膜に接続している。

10

#### 【0017】

[00017] 脳硬膜は、線維芽細胞、多量の細胞外コラーゲンおよび、ラクナ腔および血管によって、内（髄膜）層および外（骨内膜）層の二つの層に不完全に分離されている平らな層に配列されたいくつかの弾性纖維から成るが、二つの層は、静脈血の通過のための洞を形成するために、または脳の部分間に中隔を形成するために分かれている特定の状況を除いて、互いにしっかりと結合している。硬膜の外面は荒くて原線維から成っており（線維から成る）、骨の内面にしっかりと接着しているが、接着は頭蓋縫合（頭蓋骨の間の不動関節）の反対側で最も顕著である。骨内膜層は頭蓋骨の内部骨膜であり、供給のための血管を含む。髄膜層は、硬膜境界細胞と呼ばれている固有の細長く平らな線維芽細胞の層によって、その内面に張り付けられている。この層にはコラーゲンがなく、細胞は細胞間結合によって結合されていない。それらは、不定形の非線維状物質で満たされた細胞外腔によってしばしば分離される。髄膜層は、緻密な層板およびゆるい層板という二つの層板をさらに備え、前者は締まった線維組織を一般的に含むが血管はほとんどないのに対し、後者はいくらかの血管を含む。

20

#### 【0018】

[00018] 頭蓋腔に突出する脳硬膜の突起は、膜の内（または髄膜）層の重複によって形成される。これらの突起は、(1) 大脳錐、(2) 小脳テント、(3) 小脳錐、および(4) 鞍隔膜を含む。

30

#### 【0019】

[00019] 大脳錐は、大脳半球間の大脳縦裂に垂直に降下する、錐状の形状をした強く弓形の突起である。それは、鶏冠（篩骨の三角形の正中突起）で篩骨（頭蓋底および鼻根の骨）に付着している前面で狭く、小脳テント（小脳の上面を覆う硬膜の弓状のひだ）の上面に結合している後ろで広くなっている。その上部縁は凸状で、正中線の頭蓋の内面に内後頭隆起まで後ろに付着しており、上矢状静脈洞を含む。その下部縁は付着しておらず凹状であり、下矢状静脈洞を含む。

40

#### 【0020】

[00020] 小脳テントは弓状の層で、中央が盛り上がっており、周辺に向かって下向きに傾いている。それは小脳の上面を覆い、脳の後頭葉を支持している。前縁は付着しておらず凹状であり、大脳脚（正中線の各側部上の中脳の腹面の上を縦方向に通る皮質下行性の大きな束）神経線維に加えて上行性感覺線維および自律神経線維ならびにその他の線維束を通すための大きな橢円形開口部（テント切痕）と隣接する。小脳テントは、その凸状縁で、後ろは後頭骨の内面上の横線に付着しており、そこで横静脈洞を取り囲み、前面は、いずれかの側の側頭骨の錐体部の上角に付着しており、上錐体静脈洞を取り囲んでいる。側頭骨の錐体部の尖部で、付着していない縁と付着縁が出会い互いに交差して、前方に続き、それぞれ前床突起および後床突起に固定されている。大脳錐の後縁は、その上面の正中線に付着している。直静脈洞は、大脳錐と小脳テントの接合部に位置する。

50

## 【0021】

[00021] 大脳鎌は、二つの大脳半球を分ける硬膜の小さな三角形の突起である。その底部は、上方で、テントの底部および後部に付着しており、その後縁は、後頭骨の内面上の垂直稜の下部に付着している。下降するにつれて、それは二つの小さなひだに分かれることがあり、ひだは大後頭孔の側部でなくなる。

## 【0022】

[00022] 鞍隔膜は小さな円形の水平のひだであり、これはトルコ鞍（頭蓋の蝶形骨の上面にある鞍状の隆起で、中頭蓋窩に位置し、それを半分に分割している）の屋根となり、下垂体をほぼ完全に覆っている。様々なサイズの中央開口部は、漏斗（下垂体を脳基底部に接続している視床下部の漏斗形の延長部）を通す。

10

## 【0023】

[00023] 硬膜の動脈は多数ある。前篩骨動脈および後篩骨動脈の髄膜枝ならびに内頸動脈の髄膜枝、ならびに中硬膜動脈枝は、前頭蓋窩の硬膜に供給する。頸動脈の中硬膜動脈および副髄膜動脈、破裂孔を通って頭蓋に入る上行咽頭動脈からの枝、内頸動脈からの枝、および涙腺動脈からの反復枝は、中頭蓋窩の硬膜に供給する。一つは頸静脈孔を通って、もう一つは乳突孔を通って頭蓋に入る後頭動脈からの髄膜枝、椎骨動脈からの後硬膜動脈、頸静脈孔および舌下神経管を通って頭蓋に入る上行咽頭動脈からの偶発的髄膜枝、および中硬膜動脈からの枝は、後頭蓋窩の硬膜に供給する。

## 【0024】

[00024] 脳硬膜からの血液を戻す静脈は、板間静脈と吻合するかまたはさまざまな洞の中で途切れる。髄膜静脈の多くは、洞へと直接開いてはいないが、静脈裂孔と呼ばれる一連の膨大部を通して間接的に開いている。これらは、上矢状静脈洞の両側、特にその中央部分の近くにあり、くも膜顆粒がしばしば陷入する。それらは、横静脈洞および直静脈洞の近くにも存在する。髄膜静脈は、下層大脳静脈と連絡しており、ならびに板間静脈および導出静脈とも連絡する。

20

## 【0025】

[00025] 脳硬膜の神経は、三叉神経、舌咽、迷走神経、第二脊髄および第三脊髄、蝶形骨口蓋、耳、および上頸神経節から派生するフィラメントであり、無髄および有髄の感覚線維および自律神経線維に供給する。

30

## 【0026】

## 1.1.2. くも膜

[00026] 中央髄膜層であるくも膜は、軟膜と硬膜の間に位置する纖細な無血管膜である。それは、硬膜下腔によって覆い被さっている硬膜から分離され、脳脊髄液を含むくも膜下腔によって下層の軟膜から分離されている。

## 【0027】

[00027] くも膜は、低い立方体状中皮の外細胞層から成る。脳脊髄液で満たされ、コラーゲン原線維および纖維芽細胞に似た細胞から成る小柱および膜が横断する、さまざまな厚さの腔がある。内層および小柱は、所々敷石タイプへと平坦化され、軟膜の細胞の内部深層に溶け込む、幾分低いタイプの立方体状中皮によって覆われている。くも膜は、三叉神経、顔面神経、および副頭蓋神経の運動根から派生する神経叢をさらに含む。

40

## 【0028】

[00028] くも膜の頭蓋部分（脳くも膜）は、脳をゆるく取り巻いており、脳回（脳の表面の盛り上がったひだまたは隆起）間の溝（脳の表面のくぼみまたは裂）にも、裂にも入り込まないが、縦裂およびその他のいくつかの大きな溝および裂は例外である。脳の上面では、くも膜は薄くて透明であり、基底部では厚くなっている、くも膜は、脳の中央部に向かってわずかに不透明であり、そこで橋と脳の間にかなりの空間を残すように、くも膜は橋の前の二つの側頭葉の間を横切って延長する。

## 【0029】

[00029] くも膜は脳神経および脊髄神経を取り囲み、頭蓋からの出口となる所まで、ゆるい鞘としてそれらを包み込む。

50

## 【0030】

## 1.1.3. くも膜下腔

[00030] くも膜下腔はくも膜の外部細胞層と軟膜の間の腔であり、纖細な結合組織の小柱、および脳脊髄液が含まれる相互連絡経路から成る組織によって占められる。この空洞は、脳の半球の表面上では小さい。脳回の頂点では、軟膜およびくも膜は密着しているが、三角形の洞が脳回間の溝に残されており、ここにはくも膜下小柱組織が見られるが、その理由は軟膜が溝の中に入り込んでいる一方、くも膜は脳回から脳回までそれらを橋渡しているためである。脳基底部の特定部分で、くも膜は、互いに自由に連絡してくも膜下槽と呼ばれる広い間隔を置いて軟膜から分離されている。これらの槽のくも膜下組織はあまり豊富でない。

10

## 【0031】

## くも膜下槽

[00031] 小脳延髄槽（大槽）は、矢状断面上の三角形であり、延髄と小脳の半球面下の間の空間を橋渡しするくも膜から生じる。それは大後頭孔の位置で脊髄のくも膜下腔に接続する。

## 【0032】

[00032] 橋槽は、橋の腹側面上のかなりの空間である。それは脳底動脈を含み、橋の後方で、脊髄のくも膜下腔、および小脳延髄槽に接続しており、橋の前では脚間槽に接続する。

20

## 【0033】

[00033] 脚間槽（基底槽）または基底層は、くも膜が二つの側頭葉を横切って延長する所の広い空洞である。それは、大脳脚、および脚間窩に含まれる構造を包み込み、動脈ウェーリス輪の部分を含む。前面で、脚間槽は視神経交叉を横切って前方に延長して交叉槽を形成し、さらに脳梁の上面まで延長する。くも膜は一つの大脳半球からもう一方の大脳錐の自由縁のすぐ下まで横に延び、そのため前大脳動脈が含まれる空間を残す。大脳外側窩槽は、外側溝を横切って橋渡しするくも膜によって、どちらかの側頭葉の前に形成される。この空洞は、中大脳動脈を包含する。大脳大静脈槽は、脳梁の膨大部と小脳の上面の間の間隔を占有している。それは第3脳室の脈絡組織の層の間に延長し、大脳静脈を包含する。

30

## 【0034】

[00034] くも膜下腔は、3つの開口部により脳の一般心室腔と連絡するが、一つめのマジヤンディ孔は第4脳室蓋の下部にある正中線にあり、他の二つ（ルシュカ孔）は、舌咽神経の上蓋の後ろにあるその脳室の外側陥凹の先端にある。

## 【0035】

[00035] くも膜絨毛は、硬膜の髄膜層を通って突出し、薄い境界膜を持つ、軟膜くも膜の房状延長部分である。硬膜静脈洞を貫通する多数のくも膜絨毛から成り、静脈系への脳脊髄液の移送を生じさせる軟膜くも膜の房状延長部分は、くも膜顆粒と呼ばれる。

## 【0036】

[00036] くも膜絨毛はくも膜による硬膜の侵入を示し、それによってくも膜中皮細胞が、大硬膜静脈洞の血管内皮のすぐ下に位置付けられるようになる。各絨毛は次の部分から成る：(1) 内部には、くも膜下組織の中核があり、それによって絨毛がくも膜に付着される狭い椎弓根を通して一般くも膜下組織の網目構造と接続している、(2) この組織の周りにはくも膜の層があり、くも膜下組織を限定し包み込んでいる、(3) この外側には裂孔の薄くなった壁があり、これは硬膜下腔に対応しそれと接続する潜在腔によってくも膜から分離されている、(4) 絨毛が矢状静脈洞内に突出した場合、それは内皮のみから成り立ちうる洞の非常に薄くなった壁によって覆われる。くも膜下腔に注入された液体は、これらの絨毛内に入る。このような液体は、絨毛から静脈洞を通過して静脈洞内に突出する。

40

## 【0037】

## 1.1.4. 軟膜

[00037] 軟膜は、脳および脊髄の表面に張られた薄い結合組織膜である。脳に供給してい

50

る血管は、軟膜を通って脳内に進む。軟膜は、マジャンディ孔およびルシュカ孔の所で上衣と接続しており、血管が神経系に入るかまたは出る時にすべての血管によって穿孔されるため、不完全膜と見なされている。血管周囲腔に、軟膜は腔の外面の中皮内膜として入るようである。外部からの可変距離で、これらの細胞は認識不能となって見かけ上欠如しており、神経膠成分によって置き換えられる。同様に血管周囲腔の内壁は、中皮細胞によってある距離だけ覆われているようであり、くも膜下からの血管がくも膜下腔を横切る際に、これらの脈管を覆っていることに反映されている。

## 【0038】

[00038] 脳軟膜（脳の軟膜）は、脳の表面全体を覆い、大脳回と小脳層の間に沈み、陷入して第3脳室の脈絡組織、ならびに側脳室および第3脳室の脈絡叢を形成する。それが第4脳室蓋を通過するとき、それは第4脳室の脈絡組織および脈絡叢を形成する。小脳では膜はさらに纖細であり、その深部表面からの血管は短く、皮質との関係はそれほど深くない。

10

## 【0039】

[00039] 軟膜は脳神経の鞘を形成する。

## 【0040】

## 2. 脳の循環

[00040] 図5、6、7および8は、脳の血管の概略図を示す。各大脳半球は、頸角の下の総頸動脈から発生する内頸動脈によって供給され、頸動脈孔を通って頭蓋に入り、海綿静脈洞を横切り、硬膜を貫通して（眼動脈を枝分かれさせる）、前大脳動脈および中大脳動脈へと分かれる。前大脳動脈の大きな表面枝は、皮質および下前頭葉の白質、前葉および頭頂葉の内側面および脳梁前部に供給する。より小さな貫通枝は、辺縁系構造、尾状核頭、および内包前脚を含む、より深い大脳および間脳に供給する。中大脳動脈の大きな表面枝は、前葉、頭頂葉、側頭葉および後頭葉、ならびに島を含む、皮質および半球の凸面の白質の大部分に供給する。より小さな貫通枝は、深部白質および、内包後脚、被殻、外側淡蒼球、および尾状体などの間脳構造に供給する。内頸動脈が海綿静脈洞から現れた後、それは、前部海馬、および尾部の位置で内包後脚に供給する前脈絡叢動脈を枝分かれさせる。鎖骨下動脈から生じた各椎骨動脈は、大後頭孔を通って頭蓋に入り、前脊髄動脈および後下小脳動脈を出す。椎骨動脈は、橋と髓質の接合部で接合して脳底動脈を形成するが、脳底動脈は橋の位置で前下小脳動脈および内耳動脈を枝分かれさせ、中脳で上小脳動脈を枝分かれさせる。脳底動脈は次に、二つの後大脳動脈に分かれる。後大脳動脈の大きな表面枝は、下側頭葉および内後頭部ならびに脳梁後部に供給する。これらの動脈のより小さな貫通枝は、視床および視床下核を含む間脳構造、ならびに間脳の一部に供給する（Principles of Neural Sciences, 2d Ed., Eric R. Kandel and James H. Schwartz, Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, pp. 854-56 (1985)を参照）。

20

## 【0041】

[00041] 血管間の相互接続（吻合）は、脳の一部の血液供給が低下した時に脳を保護する。ウィリス輪で、二つの前大脳動脈は前交通動脈によって接続され、後大脳動脈は後交通動脈によって内頸動脈と接続される。その他の重要な吻合には、眼動脈と外頸動脈との間の眼窩を通した接続、および中大脳動脈、前大脳動脈、および後大脳動脈の枝の間の脳表面での接続が含まれる（Principles of Neural Sciences, 2d Ed., Eric R. Kandel and James H. Schwartz, Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, pp. 854-56 (1985)）。

30

## 【0042】

[00042] 脳基底部のウィルス輪は、脳の主動脈吻合幹である。血液は、主に椎骨動脈および内頸動脈を介してそこに達する（図5を参照）。吻合は、大脳半球の上のウィリス輪の動脈枝の間で、さまざまな孔を通って頭蓋骨を貫通する頭蓋外動脈を介して起こる。

40

## 【0043】

[00043] ウィリス輪は、内頸動脈、脳底動脈、前大脳動脈、前交通動脈、後大脳動脈、および後交通動脈の間の吻合によって形成される。内頸動脈は、前大脳動脈および中大脳動

50

脈で終わる。その終点近くで、内頸動脈は後交通動脈を生じさせ、これは後方で後大脳動脈と接合する。前大脳動脈は、前交通動脈を介して接続する。

【0044】

2.1. 大脳動脈

[00044] 大脳皮質への血液供給は、主に前大脳動脈、中大脳動脈、および後大脳動脈を介して行われ、これらの動脈は軟膜の皮質に達する。図6は大脳皮質の動脈供給の図を示し、1は眼窩前頭動脈、2は前ローランド動脈、3はローランド動脈、4は前頭頂葉動脈、5は後頭頂葉動脈、6は眼角動脈、7は後側頭動脈、8前側頭動脈、9は眼窩動脈、10は前頭極動脈、11は脳梁縁動脈、12は後内側前頭動脈、および13は脳梁周囲動脈である (Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology, 18<sup>th</sup> Ed., p. 50, 1982)。

10

【0045】

[00045] 各大脳半球の外側面は、中大脳動脈によって主に供給される。大脳半球の内側面および下面是、前大脳動脈および後大脳動脈によって供給される。

【0046】

[00046] 内頸動脈の末端枝である中大脳動脈は外側大脳裂に入り、隣接する前葉、側頭葉、頭頂葉および後頭葉に供給する皮質枝へと分かれ。小さな貫通動脈であるレンズ核線条体動脈は、中大脳動脈の基底部分から生じ、内包構造および隣接構造に供給する。

【0047】

[00047] 前大脳動脈は、その起源から内側に内頸動脈から大脳縦裂中に脳梁膝まで延長し、そこで脳梁の近くで後方に曲がる。前大脳動脈は内側前頭および頭頂葉に枝分かれし、またこれらの葉の内側面に沿って隣接皮質にも枝分かれする。

20

【0048】

[00048] 後大脳動脈は、通常は中脳の位置でその吻端の脳底動脈から生じ、大脳脚の周囲で背側に曲がり、側頭葉の内側面および下面に、および内側後頭葉に枝分かれする。枝には、鳥距動脈、ならびに視床後部および視床腹部への貫通枝が含まれる。

【0049】

[00049] 脳底動脈は、椎骨動脈の接合部によって形成される。それは、短い傍正中枝、短い円周枝、および長い円周枝を介して、上部脳幹に供給する。

【0050】

[00050] 中脳は、脳底動脈、後大脳動脈、および上小脳動脈によって供給される。橋は、脳底動脈、前小脳動脈、下小脳動脈、および上小脳動脈によって供給される。延髄は、椎骨動脈、前脊髄動脈、後脊髄動脈、後下小脳動脈、および脳底動脈によって供給される。小脳は、小脳動脈（上小脳動脈、前下小脳動脈、および後下小脳動脈）によって供給される。

30

【0051】

[00051] 第3脳室および側脳室の脈絡叢は、内頸動脈および後大脳動脈の枝によって供給される。第4脳室の脈絡叢は、後下小脳動脈によって供給される。

【0052】

[00052] 脳からの静脈排出路は主に、硬膜の頑丈な構造内にある血管通路である硬膜洞内への排出である。硬膜洞には弁が含まれず、大部分が三角形の形状である。上矢状静脈洞は大脳錐にある。

40

【0053】

[00053] ヒトの脳は総体重のわずか約2%を占めるだけだが、心拍出量の約15%を受け取り、その酸素消費は体全体の酸素消費の約20%である。これらの値は脳の高い代謝率および酸素需要を示しており、これらは、それに応じて高い脳重量あたりの血流速度によって補なわれる。脳循環は、内頸動脈および椎骨動脈によって供給される。脳への総血流量は約750～1000 ml/分で、この量のうち約350 mlは各内頸動脈を通って流れ、約100～200 mlは椎骨・脳底動脈系を通って流れる。静脈流出は、内頸静脈および椎骨静脈によって排出される。

【0054】

50

[00054] 「脳卒中」または「脳血管発作」という用語は、本明細書で使用される場合、通常は限局性で急性の、血管が関与する疾患から生じる神経症状および兆候を指す。脳卒中は、閉塞性（血管の閉鎖による）または出血性（血管からの出血による）のいずれかである。「虚血」という用語は、本明細書で使用される場合、血管の異常な狭窄（狭窄）より遠部のかん流圧の減少が抵抗血管の自己調節拡張によって補われない時に起こる、血液供給および酸素の欠如を指す。虚血が十分に重度で長時間続く場合は、ニューロンおよびその他の細胞成分が死滅し、この状態は「梗塞」と呼ばれる。

#### 【0055】

[00055] 出血は、脳表面（実質外）で、例えば、ウィリス輪の先天性動脈瘤の破裂から起こる場合があり、くも膜下出血を生じさせる。出血は、実質内で起こることもあり、例えば、長年に渡る高血圧によって損傷された血管の破裂から起こる場合があり、大脳半球内、脳幹、小脳に血栓（脳内血腫）を生じる。出血には、虚血または梗塞が伴うことがある。脳内血腫の腫瘍効果は、隣接する脳組織の血液供給を低下させることがあり、またはSAHが大脳面血管の反応性血管収縮を引き起こし、さらなる虚血性脳損傷につながる場合がある。梗塞組織も、二次的に出血性となりうる。動脈瘤はたまに、脳内に破裂して脳内血腫を生じることがあり、脳室内に破裂すると脳室内出血を生じる。

10

#### 【0056】

[00056] ほとんどの閉塞性脳卒中は、アテローム性動脈硬化症および血栓症によって起こり、ほとんどの出血性脳卒中は、高血圧または動脈瘤に関連している。いずれかのタイプの脳卒中は、心疾患、外傷、感染、腫瘍、血液疾患、血管奇形、免疫障害、および外因性毒素を含むがこれらに限定されない多くの原因からあらゆる年齢で起こりうる。

20

#### 【0057】

##### 2.2. 血管収縮および血管拡張

[00057] 「血管収縮」という用語は、本明細書で使用される場合、血管の筋肉壁の収縮から生じる血管の狭窄を指す。血管が収縮する時、血液の流れが制限されるかまたは遅くなる。「血管拡張」という用語は、本明細書で使用される場合、血管収縮の反対であり、血管の拡大を指す。「血管収縮剤」、「昇圧剤」または「昇圧薬」という用語は、本明細書で使用される場合、血管収縮を生じさせる因子を指す。血管収縮は通常、血圧の増加をもたらし、それはわずかまたは重度でありうる。血管収縮は、病気、薬、または精神的状態によって生じる。血管収縮を起こす薬には、カテコールアミン、抗ヒスタミン剤、充血除去剤、メチルフェニデート、咳および風邪複合剤、プロトコールエフェドリンおよびカフェインが含まれるがこれらに限定されない。

30

#### 【0058】

[00058] 血管拡張剤は、血管の平滑筋を弛緩させて血管を拡張させる薬剤または化学物質である。動脈（主に細動脈）の拡張は、血圧の低下につながる。平滑筋の弛緩は、収縮の刺激の除去に頼っているが、これは主に、細胞内カルシウムイオン濃度およびミオシン軽鎖（MLC）のリン酸化に依存する。従って、血管拡張は主に、1) 細胞内カルシウム濃度を低下させることによって、または2) ミオシン軽鎖ホスファターゼの刺激ならびにカルシウム輸送体および（カルシウムイオンを細胞内区画から排出する）交換輸送体の誘導を含むMLCの脱リン酸化のいずれかによって作用する。交換体を介した平滑筋の筋小胞体へのイオンの再取り込み、および血漿膜を横切るイオンの排出も、血管拡張の達成を助ける。これらの効果を達成するための特定の機構は血管拡張剤によって異なり、内因性および外因性としてグループ分けされうる。「内因性」という用語は本明細書で使用される場合、内部から発生する、もしくは内部に由来すること、または、外部から生じるのではなく生物内の状態から生じることを指す。「外因性」という用語は本明細書で使用される場合、外部が起源である、外部から派生する、または生物内の状態に起因するのではなく外部から生じることを指す。

40

#### 【0059】

[00059] 血管拡張は、平均動脈圧および心拍出量および全末梢血管抵抗（TPR）の間の関係に直接影響する。心拍出量は、心拍数（回/分）に1回排出量（収縮期の間に排出され

50

た血液の量)を掛けることによって計算されうる。TPRは、血管の長さ、血液の粘度(ヘマトクリットによって決定される)、および血管の直径を含むがこれらに限定されないいくつかの因子に依存する。血管の直系は、抵抗を決定する上で最も重要な変数である。心拍出量またはTPRのいずれかの増加は、平均動脈圧の上昇をもたらす。血管拡張剤は、大動脈およびより小さな細動脈の中膜層の平滑筋細胞の弛緩によって、TPRおよび血圧を減少させる働きをする。

#### 【0060】

[00060] 血管拡張は、温血動物の周辺環境が暑い場合、それらの表在血管で起こる。このプロセスは、熱が環境中により放出されやすい動物の皮膚に、加温された血液の流れを迂回させる。血管収縮は、反対の生理的プロセスである。血管拡張および血管収縮は、内皮細胞によって生成される局所的パラクリン剤(例えば、ブラジキニン、アデノシン、酸化窒素、エンドセリン)によって、ならびに生物の自律神経系および副腎(この両方が、それぞれノルエピネフリンおよびエピネフリンなどのカテコールアミンを分泌する)によって自然に調節される。

10

#### 【0061】

[00061] 血管拡張剤は、患者が異常に高い血圧を持つ場合の高血圧、狭心症、および鬱血性心不全などの状態を治療するために使用されるが、低い血圧を維持することで患者がその他の心臓問題を発症するリスクが低下する。

20

#### 【0062】

##### 脳室

[00062] 脳室は、脳脊髄液を含む脳の室であり、二つの側脳室、一つの第3脳室、および一つの第4脳室を含む。側脳室は大脳半球にある。それらは、モンロー孔を介して、脳の二つの間脳構造の間に位置する第3脳室に排出する。第3脳室は、シルビウス水道によって、第4脳室につながる。第4脳室は、脳幹と小脳の間の後方窩にある。脳脊髄液は、第4脳室から流れ出て、ルシュカ孔およびマジャンディ孔を通じて基底槽に排出される。次に、脳脊髄液はくも膜下槽を通して浸透し、くも膜絨毛を介して静脈系へと排出される。

#### 【0063】

[00063] 図9は、脳の脳室系の略図である。脳室系は、脳内の一連の空洞(脳室)であり、くも膜下腔および脊髄中心管の両方に接続している。左右の側脳室、および正中第3脳室および第4脳室という四つの脳室がある。二つの側脳室は大脳内に位置し、それぞれが脳室間のモンロー孔を通して第3脳室に接続する。第3脳室は間脳に位置し、大脳のシルビウス水道によって第4脳室に接続されている。第4脳室は後脳に位置し、少なくとも発生学的には、脊髄中心管に接続している。中央の開口またはマジャンディ孔、および左右の側方のルシュカ開口(孔)という三つの孔が、第4脳室をくも膜下腔と接続する。

30

#### 【0064】

##### 2.4. 脳のCSFの流れ

[00064] 図10は、脳室からくも膜下腔へのCSFの流れの概略図を示す。脳脊髄液(CSF)は、脳室系、脳のくも膜下腔、および脊髄中心管を占有する透明な体液である。CSFは、脳室系全体に見られる脈絡槽の改変上皮細胞によって生成され、推定上は脳の細胞外空間から、血管および脳室壁の周りにも形成される。CSFは、脳側室から脳室間孔を介して第3脳室へと流れる。次にCSFは、中脳水道を通じて第4脳室に流れ込む。CSFは、中央開口および左右の側方開口を介して、くも膜下腔に流れ出る。最後にCSFは、くも膜顆粒およびくも膜絨毛を通して、硬膜静脈洞中に再吸収される。くも膜顆粒は絨毛の集まりから成る。絨毛は、硬膜を通じて上矢状静脈洞およびその他の静脈構造へと入る、くも膜の目に見えるヘルニア形成である。顆粒は、くも膜下腔から静脈血へのCSFの一方通行の流れを可能にする弁として機能すると思われる。小分子、タンパク質、微生物、および赤血球を含むCSFのすべての成分は、液体と共に出ていく。

40

#### 【0065】

[00065] CSFは、約0.3~0.37 mL/分または20 mL/時間または500 mL/日の速度で生成される。CSF腔の容積は約150 mLで、CSFは1日に3.7回入れ替わる。

50

## 【0066】

[00066] 脈絡叢は、毛細血管ろ過および上皮分泌機構を使用して、CSFの化学安定性を維持する。脈絡叢を横切る毛細血管は、血漿溶質を自由に透すが、脈絡叢を作っている上皮細胞のレベルにバリアが存在し、これは担体媒介能動輸送に関与している。CSFおよび脳の細胞外液は定常状態にあり、血漿およびCSFは、正常な生理学的条件下で浸透圧平衡にある。

## 【0067】

## 2.5. 血液脳関門

[00067] 血液脳関門 (BBB) は、血液感染性物質の脳への侵入を防止し、ニューロンが効果的に機能するための安定環境を維持する。それは、BBBの主な解剖学的部位である脳微小血管内皮細胞の特殊特性、それらの細胞間結合部、および小胞輸送の相対的欠如に起因し、このためにこのような細胞は一般的毛細血管の細胞とは異なる。血液脳関門血管の内皮細胞も有窓ではなく、その代わり密着結合の複合配列によって相互接続されており、それが血管壁にわたる拡散を防止する。

10

## 【0068】

## 3. くも膜下出血

[00068] 「くも膜下出血」(「SAH」とも呼ばれる)という用語は、くも膜下腔内への出血を指す。SAHは、通常は脳動脈瘤から自然発生する場合、または外傷に起因する場合がある。脳動脈瘤は脳動脈壁の弱い部分であり、血管壁が外側に拡張するように、動脈の限局性拡張をもたらす。脳動脈瘤は、ウィリス輪およびその枝に位置することが多い。頭蓋内動脈瘤の破裂によってSAHが起こった場所では、くも膜下腔に、およびあまり一般的ではないが脳室内および大脳内腔に出血が見られる。SAHによる出血は、脳損傷、脳偏位、脳かん流の減少および水頭症をもたらしうる。症状には、急激に発生する強い頭痛(「雷鳴頭痛」と呼ばれることがある)、嘔吐、および意識レベルの変化が含まれる。診断は一般的に、コンピューター断層撮影(CTスキャン)で行われるが、時には腰椎穿刺によって行われることもある。図11Aは、SAH後の予後のフローチャートを示し、図11Bは、SAHの後の合併症遅延に関与すると提案されている経路のフローチャートを示す。

20

## 【0069】

[00069] SAHは医学的緊急事態であり、早期段階で認識され治療されたとしても、死亡または重度の障害につながりうる。すべてのSAH症例の約35%は致死的で、患者の10~15%が病院に着く前に死亡する。SAHは脳卒中の一つの形態と考えられ、すべての脳卒中のうちの1%~7%を占める。動脈瘤SAHは、自然発生SAHのすべての症例のうち平均で約85%を占める。SAHの大部分の症例は、小動脈瘤からの出血が原因であるが、大動脈瘤(これはまれである)の方が破裂する可能性が高い。自然発生SAHの症例の15%では、最初の血管造影図で動脈瘤が検出されない。血液が橋前槽、脚間槽および隣接くも膜下槽の区域に限定されている非動脈瘤性中脳周囲出血は、動脈瘤が検出されないSAH症例の67%を引き起こす。残り33%の症例は、動脈への脈管炎損傷、血管に影響するその他の疾患、脊髄血管疾患、さまざまな腫瘍内への出血、およびその他の多くの原因による。ほとんどの外傷性SAHは、頭蓋骨折または脳内挫傷の近くで起こる。

30

## 【0070】

[00070] 米国では、頭蓋内動脈瘤破裂によるSAHの発生率は10,000人あたり1例で、毎年34,000例の新しい症例が生じている。これらの動脈瘤破裂の30日死亡率は約35%である。患者の約15%が病院に着く前に死亡し、さらに20%ほどが出血から30日以内に死亡する。(Nieuwkamp DJ et al., "Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis," *Lancet Neuro* 1, 8:635-642 (2009))。推定30%の生存者が、中等度から重度の障害を持つことになる。生存者における罹患率は高く、75%が永久的な神経障害または神経認知障害に悩んでいる。(Al-Khindi T. et al., "Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage," *Stroke*, 41:e519-e536, (2010))。従って、生き残り、かつ動脈瘤性SAHの後3~6か月までに以前の生活様式を再開するのは、すべての患者の約20%

40

50

のみである。動脈瘤性SAHの負担は、虚血性脳卒中と比べると不釣り合いなほど高いが、これは永久的障害の可能性が高いこと、および罹患者が比較的若いこと（虚血性脳卒中は75歳なのに対してaSAHは51歳）が原因である。（Taylor, T. N. et al., “Lifetime cost of stroke in the United States,” *Stroke*, 27:1459-1466 (1996)）。図12は、SAHの七つの集団ベースの研究のSAH転帰の時間傾向を示すが、これは20年に渡る死亡率の50%の減少を示している。

#### 【0071】

[00071] SAHの発生率の体系的検討によって、SAHの全体的発生率は平均で、1年で100,000人あたり9.1例であることがわかった。日本およびフィンランドの研究では、完全には理解できない理由から、これらの国でのより高い発生率（それぞれ100,000人あたり22.7例および100,000人あたり19.7例）が示されている。対照的に、南米および中米では、平均発生率は100,000人あたり4.2例である。SAHに対してリスクがある人の集団は、通常脳卒中を患う集団よりも若いが、それでもリスクは年齢とともに増加する。若い人は、中年人よりも（リスク比0.1、または10%）SAHを患う可能性がはるかに低い。リスクは年齢とともに上昇し続け、高齢者（85歳超）では45～55歳の人よりも60%高い。SAHのリスクは55歳を超える女性では約25%高く、これはおそらく更年期に起因するホルモン変化を反映していると思われる（de Rooij, N. K. et al., “Incidence of subarachnoid hemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends,” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2007, 78(12): 1365-1372; Feigin, V. L. et al., “Risk factors for subarachnoid hemorrhage an updated systematic review of epidemiological studies,” *Stroke*, 2005, 36(12): 2773-2780）。

10

20

30

#### 【0072】

##### SAHの症状

[00072] SAHの典型的症状は、雷鳴頭痛（「今までで最悪」または「頭の中の爆発」と描写され、数秒から数分のうちに発症する頭痛）であるが、これはすべてのSAH患者の約3分の1にのみ起こる症状である。この症状で医療処置を受ける患者の約10%は、原因となるSAHを有する。患者は嘔吐を呈することもあり、14人に1人が発作を起こす。頸部強直および髄膜症のその他の兆候が現れることがあり、精神錯乱、意識レベルの低下、または昏睡も起こりうる。頭部内の圧力（頭蓋内圧）の上昇に反応して、眼球内出血が起こりうる。硝子体下（硝子体膜は目の硝子体を包み込む）および硝子体出血は、眼底検査で見える場合がある。これはテルソン症候群（症例の3～13%で起こる）として知られており、より重度のSAHでより一般的に見られる。雷鳴頭痛患者では、出血を確認または除外する上で上述の兆候のどれも役に立たないが、出血がその他の原因ではなく動脈瘤破裂の結果である場合には発作はより一般的である。動眼神経異常（下向きおよび外向きの目の動きが不自然、同じ側のまぶたを持ち上げることができないが瞳孔反射は正常）は、後交通動脈の近くに生じた動脈瘤からの出血を示しうる。瞳孔の単独拡大も、頭蓋内圧の増加の結果としての脳ヘルニアを反映しうる。

40

#### 【0073】

[00073] 出血の結果として、体は大量のアドレナリンおよび類似ホルモンを放出し、これが血圧の急激な増加につながる。心臓には相当な負担がかかり、神経原性肺水腫、気絶心筋、心不整脈、心電図の変化（時折の大きな「脳」陰性T波を伴う）、たこつぼ心筋症および心停止（3%）が出血発症後に急速に起こりうる。

50

#### 【0074】

[00074] SAHは、頭部傷害を負ったことのある人でも起こりうる。症状には、頭痛、意識レベルの低下または片側不全まひが含まれうる。SAHは、特にそれがグラスゴー昏睡尺度の低いレベルを伴う場合、頭部傷害の重度の合併症と見なされる。

#### 【0075】

##### SAHの診断

[00075] SAHが疑われる人を評価する最初のステップは、既往歴を取得すること、および身体検査を行うというステップである。雷鳴頭痛で入院した患者のうちSAHを患っている

50

のは10～25%のみであるため、髄膜炎、片頭痛、および脳静脈洞血栓症など、その他の可能性のある原因が同時に考慮される。SAHの2倍も一般的である脳内出血は、たまにSAHと誤診されることがある。

#### 【0076】

[00076] SAHの診断は臨床的根拠のみで行うことはできない。一般的に、出血を確認または除外するためには、脳の医用画像[通常はコンピューター断層撮影(CT)スキャン、高感度がある(特に出血の発症後1日目の識別正確性は>95%)]が必要である。磁気共鳴画像診断法(MRI)は、CTスキャンと比べた時、数日後では感度がより高いことがある。CTまたはMRIスキャンが正常な人では、脳脊髄液(CSF)が脊髄液囊から針で除去される腰椎穿刺が、CTが正常であった群の3%で出血の証拠を示す。従って撮像が陰性であった場合、腰椎穿刺が必須であると考えられる。キサントクロミー(遠心分離された体液の黄色の外観)に対して、またはビリルビン(CSF中のヘモグロビン分解生成物)に対して分光光度法を使用して、CSFサンプルが検査される。

10

#### 【0077】

[00077] SAHが確認された後は、その起源を決定する必要がある。より侵襲的なカテーテル血管造影(脳動脈に入れたカテーテルを通して放射性造影剤を注入)が究極の判断基準検査であるが合併症のリスクが高いため、動脈瘤を特定するためのCT血管造影(「CTA」)(放射線造影剤を使用したCTスキャン上の血管の可視化)が一般的には最初のステップである。カテーテル血管造影は、同時に、動脈瘤などの出血源を閉塞させる予定がある場合は有用である。

20

#### 【0078】

##### SAHの分類

[00078] SAHに対して利用可能ないくつかの評価尺度が、過去に遡って患者の特徴をその転帰と一致させることによって導き出されている。

#### 【0079】

[00079] グラスゴー昏睡尺度(GCS)は、外傷後の意識消失の臨床的評価で普遍的に使用されている。これは外的刺激に対する目(E)、言語(V)および運動(M)反応の三つの構成要素を網羅している15点を評価する。(Teasdale G. et al., "Assessment of coma and impaired consciousness," Lancet, 2(7872): 81084 (1974); Teasdale, G. et al., "Assessment and prognosis of coma after head injury," Acta Neurochir., 34: 45-55 (1976))。表1はグラスゴー昏睡尺度の分類を示す。

30

#### 【0080】

[00080] 表1 グラスゴー昏睡尺度の分類

構成要素	評価点
E - 開眼	C. 評価不能 4. 自発的に 3. 言葉により 2. 痛み刺激により 1. なし
V- 言語による反応	T. 評価不能 5. 見当識がある会話 4. 会話が混乱している 3. 不適当な言葉 2. 理解できない声を出す 1. なし
M - 運動反応	6. 簡単な命令に従う 5. 痛みの場所を見つけ出す 4. 引っ込める（正常な屈曲） 3. 常同屈曲 2. 常同伸展 1. なし

10

20

## 【0081】

[00081] グラスゴー転帰尺度 (GOS) およびその拡大形式 (eGOS) は、患者状態の機能転帰を測定する全体的尺度である。グラスゴー転帰尺度の五つのカテゴリーは、拡大グラスゴー転帰尺度では八つのカテゴリーに拡大された。(Jennett, B. and Bond, M., "Assessment of outcome after severe brain damage," Lancet, 1: 480-484 (1975); Teasdale, G.M. et al., "Analyzing outcome of treatment of severe head injury: A review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale," Journal of Neurotrauma, 15: 587-597 (1998); Wilson, J. T. L. et al., "Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the Extended Glasgow Outcome Scale," Journal of Neurotrauma, 15(8): 573-585 (1997); Wilson, J. T. et al., "Observer variation in the assessment of outcome in traumatic brain injury: experience from a multicenter, international randomized clinical trial," Neurosurgery, 61(1): 123-128 (2007))。表2および3は、グラスゴー転帰尺度 (GOS) および拡大グラスゴー転帰尺度 (eGOS) それぞれで使用された分類スキームを示す。

30

40

## 【0082】

[00082] 表2 グラスゴー転帰尺度の分類

スコア	カテゴリー	記号
1	死亡	D
2	植物状態 周りとやりとりすることができない、無反応	VS
3	重度の障害 命令に従うことができる／自立して生活できない	SD-
4	中等度の障害 自立して生活できる、職場または学校に戻すことができない	MD
5	良好な回復 学校に戻すことができる	GR

## 【0083】

[00083] 表3 拡大グラスゴー転帰尺度の分類

50

スコア	カテゴリー	記号
1	死亡	D
2	植物状態	VS
3	低めの重度障害	SD-
4	高めの重度障害	SD+
5	低めの中等度障害	MD-
6	高めの中等度障害	MD+
7	低めの良好な回復	GR-
8	高めの良好な回復	GR+

10

## 【0084】

[00084] 重症度の尺度は、1968年にハントおよびヘスによって記述され（「ハント・ヘス尺度」）、患者の臨床状態を分類する。フィッシャー・グレードはCTスキャンでのSAHの外観を分類する。フィッシャー尺度は、クラーセンおよび共同研究者によって修正されており（「クラーセン尺度」）、SAHサイズおよび付随する脳室内出血からの附加的リスクを反映している。世界脳神経外科学会連盟分類は、GCSおよび局所神経障害を使用して、症状の重症度を判断する。転帰を予測し治療を評価するための包括的分類スキームが、オグルヴィおよびカーターによって提案されている。オグルヴィ・システムには五つのグレードがあり、五つの因子のそれぞれの有無に対して1点が割り当てられている：(1) 年齢が50歳を超えており、(2) ハント・ヘスのグレードが4または5、(3) フィッシャー尺度が3または4、(4) 動脈瘤のサイズが10 mmより大きい、および(5) 後方循環動脈瘤が25 mm以上。

20

## 【0085】

[00085] 脳卒中評価によく使用されるバーセル指数は、食事、入浴、身づくろい、身支度、排便および排尿制御、車椅子の取り扱いおよび階段の上り下りを含む、日常生活の活動（ADL）における患者の自立性を測定する客観的機能尺度である。（Granger C.V. et al., “Measurement of outcome of care for stroke patients,” *Stroke*, 6:34-41 (1975)）。モントリオールの認知評価（MoCA）試験は、軽度の認知障害のスクリーニングツールである。（Nasreddine Z.S. et al., “The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A brief screening tool for mild cognitive impairment,” *J. Am. Geriatr. Soc.*, 53: 695-699 (2005)）。修正ランキン尺度は、患者の毎日の機能についての簡単な質問に対する患者または介護者の回答に基づいて患者の状態を評価する7点尺度（0が最高、6が最悪のスコア）である（van Swieten, J. C. et al., “Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients,” *Stroke* 19:604-607 (1988)）。National Institutes of Health Stroke Scale（国立衛生研究所脳卒中尺度、NIHSS）は、虚血性脳卒中またはDCIなどの脳卒中後の神経障害の重症度を評価するために使用される、15項目の脳卒中に関する神経学的検査尺度である。[NIHSSは]、意識レベル、言語、無視、視野欠損、外眼運動、運動力、運動失調、構音障害および感覚消失を評価する。

30

## 【0086】

40

## SAHの予後

## 早期罹患率および死亡率

[00086] SAHの死亡率は30%～40%である。このうち初回入院、治療および合併症の後も生存した人の少なくとも25%は生活様式に大幅な制限があり、残存症状が何もないのは20%未満である。昏睡を伴わない小さなSAHの診断の遅れ（または突然の頭痛を、片頭痛またはその他のあまり重篤でない病気と間違えること）は、不良な転帰の一因となる。不良な転帰のリスク因子には、高齢、不良な神経学的グレード、初期CTスキャン上で大量的血液および大きな動脈瘤、後方循環の動脈瘤の位置、収縮期高血圧、および心臓発作、高血圧、肝臓疾患の過去の診断または過去のSAHが含まれる。入院中、血管攣縮によって生じる遅発性虚血の発生、脳内血腫または脳室内出血（脳室への出血）の発症、および入院8日

50

目の発熱の存在も予後を悪化させた。

【0087】

[00087] 血管造影下での血管攣縮は、1970年代には患者の最大35%で、現在は10%未満で、動脈瘤性SAH後の死亡を生じさせることが示唆されていた。しかし、全体的転帰はまだ不良であり、血行動態療法、血管内バルーンまたは薬理学的血管形成などの現在の救援治療はかなりの罹患率を伴っており、高価で大きな労働力を要する。(Clyde BL et al., "The relationship of blood velocity as measured by transcranial doppler ultrasonography to cerebral blood flow as determined by stable xenon computed tomographic studies after aneurysmal subarachnoid hemorrhage," *Neurosurgery*, 38:896-904 (1996))。動脈瘤性SAH患者のうち、DCIとほぼ同じである症候性血管攣縮に対する増分費用は、米国では2010年には39,971ドルであった。(Chou CH et al., "Costs of vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage," *Neurosurgery*, 67:345-352 (2010))。

10

【0088】

[00088] 完全力テール血管造影で動脈瘤が示されないSAHは、「angiogram-negative (血管造影でも出血源不明の) SAH」と呼ばれることがある。これは動脈瘤によるSAHよりも予後が良いが、それでもなお虚血、再出血および水頭症のリスクを伴う。中脳周囲SAH(脳の中脳部分周辺の出血)は、angiogram-negative SAHのサブグループである。その再出血または遅発性虚血の発生率は非常に低く、このサブタイプの予後は他よりも良い。

20

【0089】

長期転帰

[00089] 疲労、気分障害、うつ病、実行機能不全および関連する神経認知症状などの症状は、SAHを患った人で良く見られる。神経学的な回復が良好であった人でも、不安、うつ病、心的外傷後ストレス障害および認知障害が良く見られる。60%を超える人が頻繁な頭痛を報告している。動脈瘤性SAHは、ホルモン制御および生成の中心的役割を果たす脳の二つのエリアである、視床下部および下垂体の損傷につながりうる。過去にSAHを罹患した人の少なくとも25%が、成長ホルモン、プロラクチンまたは甲状腺刺激ホルモンなどの視床下部-下垂体ホルモンの一つ以上の欠乏症を発症することが研究で示されている。

30

【0090】

4. SAHの二次性合併症

[00090] SAHを生き延びた患者には、二次性合併症のリスクもある。これらの合併症のうち、最も顕著なのは、動脈瘤性再出血、血管造影下での脳血管攣縮、および遅発性脳虚血(DCI)である。(Macdonald RL et al., "Preventing vasospasm improves outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: rationale and design of CONSCIOUS-2 and CONSCIOUS-3 trials," *Neurocrit. Care*, 13:416-424 (2010); Macdonald RL et al., "Factors associated with the development of vasospasm after planned surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage," *J. Neurosurg.* 99:644-652 (2003))。

【0091】

4.1. 遅発性脳虚血(DCI)

40

[00091] 遅発性脳虚血はaSAH患者の30%で起こり、これらの患者の半数で死亡または永久的障害を引き起こす。(Dorsch NWC, and King MT, "A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part 1: Incidence and effects," *Journal of Clinical Neuroscience*, 1:19-26 (1994))。DCIのリスクは簡単には予測できない。最も重要な因子は、入院時の頭蓋コンピューター断層撮影(CT)で示されたSAHの容積である。(Harrod CG et al., "Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review," *Neurosurgery*, 56:633-654 (2005); Reilly C et al., "Clot volume and clearance rate as independent predictors of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage," *J. Neurosurg.* 101:255-261 (2004))。

50

## 【0092】

[00092] DCIは、虚血による遅発性の神経学的退行であり、限局性神経学的障害（片側不全まひ、失語症、失行症、半盲または無視など）、および／またはグラスゴー昏睡尺度の低下（合計スコアまたはその個別構成要素[目、どちらかの側の運動、言葉]の一つ）を伴う。（Frontera JA et al., “Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition?” *Stroke*, 40:1963-1968 (2009); Kassell NF et al., “The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results,” *J. Neurosurg.*, 73:18-36 (1990); Vergouwen MD et al., “Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update,” *Stroke*, 41:e47-e52 (2010)）。これは少なくとも1時間続くことも続かないこともあります。動脈瘤閉塞の直後には明らかでなく、臨床的評価、脳のCTまたはMRIスキャン、および適切な臨床検査研究の手段によって、他の原因に起因すると考えることができない。DCIおよび遅発性脳梗塞の発症は、SAH後の不良転帰の最も重要な原因である。

## 【0093】

[00093] 脳梗塞はDCIの結果でありうる。DCIによる梗塞は、脳への動脈または静脈血の不十分な供給から引き起こされる脳細胞死のエリアの存在として定義される。それは、SAH後6週間以内の脳のCTもしくはMRIスキャンによって、もしくは死亡前6週間以内に行われた最後のCTもしくはMRIスキャンで検出されるか、または剖検で、早期動脈瘤閉塞の後24～48時間の間のCTもしくはMRIで存在せず、外科的クリッピングもしくは血管内治療などのその他の原因に起因しないことが示される。脳室内カテーテルまたは実質内血腫に起因するCT画像上の空洞は、DCIによる脳梗塞の証拠とは一般的に見なされない。

## 【0094】

[00094] 血管造影下での血管攣縮は、DCIに寄与する一つの過程である。DCIの一因となりうるその他の過程は、皮質拡延性虚血および微小血栓の形成である。DCIを生じうる新しい機構としてSAHの動物モデルで説明された皮質拡延性虚血が、SAHおよび血管造影下での血管攣縮を持つヒトにおいて検出されている。

## 【0095】

## 4.2. 血管攣縮

[00095] DCIは通常、血管造影下での脳血管攣縮を伴う。「血管造影下での脳血管攣縮」という用語は、くも膜下腔への出血後の脳の基底部の大容量動脈（すなわち、大脳動脈）の狭窄を指し、脳末端領域のかん流の減少をもたらし、CT血管造影[CTA]、MR血管造影[MR A]またはカテーテル血管造影[CA]のいずれかによって検出されうる。DCIはSAH後の限局性虚血の最も一般的な原因であり、SAH関連の障害および死亡の最大23%を占めるため、SAH患者の転帰に悪影響を与える。虚血性脳卒中のすべてのタイプのうち、血管造影下での血管攣縮は、ある程度予防可能で治療可能であるという点で異例である（Macdonald, R.L. and Weir, B. In *Cerebral Vasospasm*. Academic Press, Burlington, MA, USA (2001)を参照）。

## 【0096】

[00096] 一般的に、脳血管の血管造影下での血管攣縮は、SAHの3日後に始まり、7～8日後に最大となり、14日目までに消失する。（Weir B. et al., “Time course of vasospasm in man,” *J. Neurosurg.*, 48:173-178 (1978)）。SAH患者の約67%が血管攣縮を発症し、33%がDCIを発症し、SAH患者の15%が死亡するかまたはDCIによる永久的障害を被る。

## 【0097】

[00097] 血管造影下での血管攣縮はSAHの結果であるが、それは、くも膜下腔に血液を蓄積する任意の状態の後に起こりうる。血管攣縮は、脳血流の減少および脳血管抵抗の増加をもたらす。理論に拘束されるものではないが、血管攣縮は、アテローム性動脈硬化症、ならびに外傷性頭部傷害、動脈瘤性くも膜下出血およびその他のSAHの原因を含むその他の構造的傷害に起因するものなど、血管への局所的傷害によって起こると一般的に考えら

10

20

30

40

50

れている。脳血管攣縮は自然に起こる血管収縮であるが、動脈瘤の破裂後または外傷性頭部傷害の後に一般的に発生するCSF中の血液の存在によって引き起こされる場合もある。脳血管攣縮は、最終的には、血液供給の中断により脳虚血および梗塞の形態で脳細胞損傷をもたらしうる。血管攣縮の症状の潜在的出現は、最初の2、3日を生き延びた患者にのみ起こる。

【0098】

[00098] 血管攣縮の発生率は、SAHの発生率よりも少ない（SAH患者の一部のみが血管攣縮を発症するため）。血管攣縮の発生率は、ある病院が受け入れる患者のタイプおよび血管攣縮を診断する方法に応じて異なる。

【0099】

[00099] 「血管攣縮」という非限定用語は通常、上記に定義される血管造影によって決定された動脈狭窄に関連して使用される。「臨床的血管攣縮」はほとんどの場合、遅発性脳虚血（DCI）と同義語として使用される。例えば、中脳動脈経頭蓋ドップラー速度の増加に基づく血管攣縮など、別の方法で使用される時、この点は明記しなければならない（Vergouwen, M. D. et al., "Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group," *Stroke* 41:2391-2395 (2010)）。

【0100】

[000100] ある程度の血管造影下での狭窄が、SAHから4~12日後に血管造影を受けた患者の少なくとも3分の2で起こる。血管造影下での血管攣縮から神経学的退行を発症する患者の数は、どの程度注意して患者をモニターするか、および予防法の有効性によって異なるが、約3分の1であると予測されている。入院したSAH患者のうち、約5%が血管攣縮のために死亡する。中等度のSAH後患者と比べると、非常に良い状態のSAH後患者は血管攣縮を発症する可能性が低いが、それはこれらの患者のSAH容積が小さいのに対して、非常に不良な状態のSAH後患者は、初めの症状発現のために早期に死亡する可能性が高いからである。出血症状の出現に近接して行われたコンピューター断層撮影（CT）スキャン上で可視化されうる、厚く広く拡散したくも膜下血栓の存在は、重要な予後因子である。血管攣縮および続発するDCIの確率は、血栓への暴露時間を減少させる因子によって低下する。逆に、血管攣縮およびDCIの発生率は、血栓への動脈の暴露を延長する抗線維素溶解薬の使用によって増加し、その他の機構によって虚血を起こす可能性がある。入院時の不良な臨床グレードはDCIと関連しているが、これはそれらが両方とも大きなSAH容積を示すためであると考えられる。年齢、高血圧、または性別とDCIの絶対的関係は確立されていない。喫煙者は血管攣縮およびDCIを起こしやすい可能性がある。血管攣縮の発症に関連していない因子には、季節、地理的場所、造影剤、および糖尿病が含まれる。

【0101】

[000101] 血管攣縮を発症する患者は、発症しない患者よりも転帰が悪い。早期（およそ1日以内）に破裂した動脈瘤の脳神経外科的クリッピングまたは血管内コイル塞栓術が実施された場合、治療が遅れた場合よりも転帰が良い傾向がある。血管攣縮のピーク期間の間に手術が選択的に行われた場合、一般的に転帰は悪かった。血管攣縮は、早期手術またはコイル塞栓術には起因しない。早期手術またはコイル塞栓術では、血管攣縮が発症した場合により積極的な治療が可能となる。厚い血栓が存在する場合、血栓を慎重に除去する試みが行われることがある。術後の残存血栓の量は、DCIの予後因子である。開放的手術は、患者を開創器圧、静脈犠牲、一時的クリッピング虚血、および動脈傷害にさらす。研究では、脳血流、酸素の局所的脳代謝率、および酸素摂取率の術後減少が示されている。血管攣縮およびDCIは、血管内コイル塞栓術に比べて、破裂動脈瘤の脳神経外科的クリッピング術を受けた患者でより一般的でありうる。

【0102】

[000102] 入院時の神経学的グレード、加齢、および大きな頭蓋内出血または脳室内出血などの独立変数は、血管攣縮よりもより密接に転帰に関連している。血管攣縮は段階的過

10

20

30

40

50

程であるため、全身性低血圧、心機能障害、無酸素症、および頭蓋内圧亢進がない場合、極端な例のみが梗塞をもたらすと考えられる。既存の高血圧および高齢であること、虚血に対する脳の脆弱性に大きく影響する。死亡症例における血管攣縮と梗塞の病因学的関係は明らかである。

#### 【0103】

[000103] 血管攣縮は、外科的または薬理学的な血栓除去によって低減されうるという証拠がある。また、DCIは、薬理学的に誘導された高血圧および循環血液量増加によって、ならびにカルシウム拮抗剤によって低減されることを示すデータもある。血管攣縮は、機械的に排除するか、または薬理的血管形成によって一時的に排除することもできる。

#### 【0104】

##### 血管攣縮の発生率

[000104] 血管造影下での血管攣縮の発生率は、SAH後の時間間隔に依存する。ピーク発生率は、SAHから6~8日後に起こる（範囲、3~12日）。SAH後の時間に加えて、血管攣縮の発生に影響するその他の主な因子は、くも膜下血液の容積、密度、時間的持続および分布である。

#### 【0105】

##### 血管攣縮の予後因子

[000105] 血管造影下での血管攣縮の予後因子には、CTスキャン上のくも膜下血液の量、高血圧、解剖学的因子および全身的因子、臨床グレード、および患者が抗線維素溶解薬を投与されているかどうかが含まれる。

#### 【0106】

##### 血管攣縮の診断

[000106] 血管造影下での血管攣縮の診断は、血管画像検査の比較に頼っている。遅発性脳虚血（DCI）の診断は、主に臨床的である。血管造影下での血管攣縮は無症候性であるが、脳血流が虚血閾値より低い場合、症状が現れこれがDCIと呼ばれる。症状は典型的には亜急性に発症し、変動しうる。症状には、過剰な眠気、倦怠感、混迷、片不全まひまたは片まひ、無為、言語障害、視野障害、注視障害、および脳神経まひが含まれうる。一部の症状は局所的であるが、それらは特定の病理学的過程の診断には用いられない。そのため、再出血、水頭症、および発作などの別の診断は、X線写真、臨床および臨床検査評価を使用して迅速に除外されるべきである。脳血管造影は、脳動脈を可視化および研究するための最も基準となる方法であるが、経頭蓋ドップラー超音波法も使用される。

#### 【0107】

[000107] 血管造影下での血管攣縮の病態生理には、血管内皮および平滑筋細胞内の構造変化および生化学的变化が関与しうる。くも膜下腔内の血液の存在が、これらの变化を開始する。さらに、血液量減少および脳自己調節機能障害は同時に脳かん流を妨げ、血管造影下での血管攣縮によるDCIの一因となりうる。これらの過程の累積効果は、梗塞につながる脳虚血を起こすほど重度の脳血流低下を引き起こしうる。さらに、重度の収縮期間は、脳動脈壁の形態変化を引き起こす可能性があり、これは血管作動性物質が継続的に存在しなくとも脳動脈を狭窄したままにしうる。その後、罹患動脈によって供給される脳のエリアは、虚血（血液供給の制限を意味する）を経験することになる。

#### 【0108】

##### その他の合併症

[000108] 水頭症（CSFの過剰蓄積によって特徴付けられる状態で、脳室の拡張および頭蓋内圧の上昇をもたらす）は、短期および長期の両方でSAHを悪化させることがあり、CTスキャンで検出しうる。意識レベルが低下した場合、（例えば、脳室ドレナージまたはシャントでの）過剰液の外科的排出が時々必要である。

#### 【0109】

[000109] 血圧の変動および電解質平衡異常、ならびに肺炎および心不全が、入院したSAH患者の約50%で起こり、予後を悪化させうる。それらは対症療法で管理される。

#### 【0110】

10

20

30

40

50

[000110] 発作はSAHのすべての症例の約10%で起こる。

【0111】

## 5. 電位開口型イオンチャネル

[000111] 電位開口型イオンチャネルは、膜貫通電位の変化に応答して開閉することにより、選択された無機イオンを細胞膜を横切って通過させる内在性膜タンパクの類である。( Sands, Z. et al., "Voltage-gated ion channels," Current Biology, 15(2): R44-R47 (2005) )。これらのタイプのイオンチャネルは、ニューロンでは特に必須であるが、多くのタイプの細胞で一般的である。それらは、トリガーとなる電位変化に応答して、迅速で協調的な脱分極を可能にするため、興奮性神経組織および筋肉組織で重要な役割を持つ。軸索に沿って、およびシナプスの所に位置付けられた電位開口型イオンチャネルは、電気信号を指向的に伝搬する。

10

【0112】

### 構造

[000112] 電位開口型カリウム、ナトリウムおよびカルシウムイオンチャネルは、類似の全体的構造を持つと考えられる。( Sands, Z. et al., "Voltage-gated ion channels," Current Biology, 15(2): R44-R47 (2005) )。電位開口型イオンチャネルは一般的に、それを通ってイオンが電気化学的勾配を移動できる中央孔があるように配置されたいくつかのサブユニットから構成されている。チャネルはかなりイオン特異的の傾向があるが、類似のサイズおよび電荷のイオンもそれらを通ってある程度移動しうる。

20

【0113】

### 機構

[000113] カリウムチャネルの結晶学的構造研究では、対応する血漿膜ではこの構造が完全性を保つと仮定した場合に、電位差が膜上に導入されると、関連する電磁場がカリウムチャネルの立体構造変化を引き起こすことが示唆されている。立体構造変化により、チャネルまたは腔が開いて、イオン流入または流出が膜を横切ってその電気化学的勾配に沿って起こることが可能になるほど十分にチャネルタンパク質の形状が変形する。これは次に、細胞膜を脱分極するために十分な電流を生成する。

【0114】

[000114] 電位開口型ナトリウムチャネルおよびカルシウムチャネルは、四つの相同ドメインを持つ単一ポリペプチドからできている。各ドメインは6つの膜貫通アルファヘリックスを含む。電位感知ヘリックスS4は、細胞外の高い正電荷がヘリックスを反発するように多正電荷を持ち、イオンがチャネルを通って流れるように立体構造変化を誘発する。カリウムチャネルは同様の方法で機能するが、それぞれが一つのドメインを備える四つの別々のポリペプチド鎖から構成される点は異なる。これらのチャネルの電位感受性タンパク質ドメイン(「電位センサー」)は、その形状のために「パドル」として知られるS3bおよびS4ヘリックスの領域を一般的に含むが、これは保存配列であると考えられる。

30

【0115】

## 5.1. 電位依存性カルシウムチャネル

[000115] 電位依存性カルシウムチャネル(VDCC)は、膜の電位変化に応答して細胞内へのカルシウムの流入を制御する電位開口型イオンチャネルの一群である。( Van Petegem F. et al., Biochemical Society Transactions, 34(5): 887-893 (2006) )。電圧依存性カルシウムチャネルは興奮性細胞(例えば、筋肉、グリア細胞、ニューロンなど)にある。生理的膜電位または静止膜電位では、通常VDCCは閉じている。それらは、脱分極膜電位で活性化される(すなわち、開かれる)。特定のVDCCの活性化は、細胞内への $Ca^{2+}$ の流入を可能にし、細胞タイプに応じて、筋肉収縮、ニューロンの興奮、遺伝子発現の上方調節、またはホルモンまたは神経伝達物質の放出が起こる。( Catterall W. A. et al., "International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels," Pharmacol. Rev., 57(4): 411-25 (2005); Yamakage M. et al., "Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels--a review," Can

40

50

. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002) )。

【0116】

[000116] 電位依存性カルシウムチャネルは、いくつかの異なるサブユニット<sub>1</sub>、<sub>2</sub>、<sub>3</sub>、<sub>4</sub>、および<sub>5</sub>の複合体として形成される。サブユニットはイオン電導孔を形成する一方、関連サブユニットは、通門の調節を含むいくつかの機能を持つ。(Dolphin A. C. "A short history of voltage-gated calcium channels," Br. J. Pharmacol., 147 (Suppl 1): S56-62 (2006))

【0117】

1 サブユニット

[000117] <sub>1</sub> サブユニット孔(分子量が約190 kDa)は、VDCCのチャネル機能に必要な主要サブユニットであり、六つの膜貫通ヘリックスをそれぞれ含む特徴的な四つの相同I-IVドメインから成る。サブユニットは、Ca<sup>2+</sup>選択的孔を形成するが、これは電位感知部分および薬物/毒素結合部位を含む。10個のサブユニットがヒトで特定されている。(Dolphin A. C. "A short history of voltage-gated calcium channels," Br. J. Pharmacol., 147 (Suppl 1): S56-62 (2006))。

10

【0118】

a 2 サブユニット

[000118] <sub>2</sub> 遺伝子は、二つのサブユニット<sub>2</sub>および<sub>3</sub>をコードする。それらはジスルフィド結合を介して互いに結合し、組み合わせた分子量は170 kDaである。<sub>2</sub>は、<sub>1</sub>サブユニットと最も相互作用する細胞外グリコシリ化サブユニットである。サブユニットは、短い細胞内部分のある単一の膜貫通領域を持つが、これは細胞膜のタンパク質を固定する役割を果たす。CACNA2D1 (CACNA2D1)、(CACNA2D2)、(CACNA2D3)、および(CACNA2D4)の、4つの<sub>2</sub> 遺伝子がある。<sub>2</sub> の共発現は 1サブユニットの発現レベルを高め、電流振幅の増加、より早い活性化・不活性化動態および不活性化の電位依存の過分極シフトを生じさせる。これらの効果の一部はベータサブユニットの不在下で観察されるのに対して、他の場合はベータの共発現が必要である。<sub>2</sub>-1および<sub>2</sub>-2サブユニットは、慢性神経障害痛の治療でも使用される少なくとも二つの抗痙攣薬(ガバペンチンおよびプレガバリン)に対する結合部位である。(Dolphin A. C. "A short history of voltage-gated calcium channels," Br. J. Pharmacol., 147 (Suppl 1): S56-62 (2006))

20

【0119】

サブユニット

[000119] 細胞内サブユニット(55 kDa)は、グアニル酸キナーゼ(GK)ドメインおよびSH3(src相同3)ドメインを含む、細胞内膜関連グアニル酸キナーゼ(MAGUK)様タンパク質である。サブユニットのグアニル酸キナーゼドメインは、アルファサブユニットI-II細胞質ループに結合し、HVGCC活性を制御する。CACNB1、CACNB2、CACNB3、およびCACNB4の、四つのサブユニットの既知のイソフォームがある。(Dolphin A. C. "A short history of voltage-gated calcium channels," Br. J. Pharmacol., 147 (Suppl 1): S56-62 (2006))

30

【0120】

[000120] 理論に制限されるものではないが、細胞質サブユニットは、最終サブユニット構造を安定化し、サブユニットの小胞体保留シグナルを隠すその能力によって、最終サブユニット構造を細胞膜に送達するうえで重要な役割を持つ。小胞体保留ブレーキは、サブユニットが結合した時は隠されるサブユニットのI-IIループに含まれている。従って、サブユニットは最初は、細胞膜で発現されたサブユニットの量を制御することにより電流密度を調節するように機能する。

40

【0121】

[000121] この電位輸送の役割に加えて、サブユニットは、活性化・不活性化動態を制御すること、およびより小さな脱分極でより多くの電流が通過するようにサブユニット孔の活性化のために電位依存を過分極するという重要な追加的機能を持つ。サブユニットは、チャネルの電気生理学的特性の重要な調節因子として働く。ドメインIとIIの間の

50

1サブユニット細胞内リンカー上の高度に保存された18-アミノ酸領域（アルファ相互作用ドメイン、AIDBP）と、サブユニットのGKドメイン上の領域（アルファ相互作用ドメイン結合ポケット）の間の相互作用は、サブユニットによって与えられる制御効果に関与している。さらに、サブユニットのSH3ドメインはチャネル機能に追加的制御効果も与え、サブユニットが複数の制御的相互作用を1サブユニット孔と持つ可能性があることを示している。相互作用ドメイン配列は、小胞体保留シグナルを含まないと思われる。これは1-11 1サブユニットリンカーのその他の領域に位置しうる。

## 【0122】

## サブユニット

[000122] 1サブユニットは骨格筋VDCC複合体と関連していることが知られているが、カルシウムチャネルのその他のサブタイプに関しては証拠が決定的でない。1サブユニット糖タンパク質(33 kDa)は、四つの膜貫通ヘリックスから成る。1サブユニットは輸送に影響せず、ほとんどの場合、チャネル複合体を制御する必要はない。しかし、2、

3、4および8も、-アミノ-3-ヒドロキシ-S-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸(AMPA)グルタミン酸受容体(CNSの速いシナプス伝達を仲介するグルタミン酸に対する非NMDA型イオンチャネル型膜貫通受容体)と関連している。NMDA型受容体は、NMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)が特異的に結合する受容体である。ガンマサブユニットに対しては、1(CACNG1)、2(CACNG2)、3(CACNG3)、4(CACNG4)、(CACNG5)、(CACNG6)、(CACNG7)、および(CACNG8)の8つの遺伝子がある。(Chu P. J. et al., "Calcium channel gamma subunits provide insights into the evolution of this gene family," Gene, 280 (1-2): 37-48 (2002))。

## 【0123】

[000123] 電位依存性カルシウムチャネルは、構造および形態が大きく異なる。カルシウムチャネルは、その薬理学的特性および電気生理学的特性に従って、L-、N-、P/Q、T-およびR型として分類される。これらのチャネルサブタイプは、明確な生理的機能を持つ。分子クローニングで、各チャネルの1サブユニット配列が明らかになった。1サブユニットは、個別のチャネルの活性の誘発において特定の役割を持つ。それでもなお、これらのチャネルサブタイプの選択的拮抗薬が、各活性に関与する特定のチャネルを定義するために必要となる。神経のN型チャネルは-コノトキシンGVIAによって遮断される。R型チャネルは、その他の拮抗薬および毒素に対して耐性であり、SNX-482によって遮断され、脳での過程に関与している可能性がある。密接に関連しているP/Q型チャネルは、co-アガトシキンによって遮断される。ジヒドロピリジン感受性L型チャネルは、骨格筋、平滑筋および心筋の興奮収縮連関、および内分泌細胞のホルモン分泌に関与しており、フェニルアルキルアミンおよびベンゾチアゼピンによって拮抗される。

## 【0124】

## 5.2. 電位依存性カルシウムチャネルの型

## L型カルシウムチャネル

[000124] L型電位開口型カルシウムチャネルは、平滑筋細胞が脱分極した時に開く。この脱分極は、細胞の伸長によって、そのGタンパク結合受容体(GPCR)の作動薬結合によって、または自律神経系の刺激によってもたらされる。L型カルシウムチャネルの開放は、細胞外Ca<sup>2+</sup>の流入を起こし、これは次にカルモジュリンに結合する。活性化されたカルモジュリン分子は、ミオシン軽鎖キナーゼ(MLCK)を活性化し、これが太いフィラメントのミオシンをリン酸化する。リン酸化されたミオシンは、アクチン細フィラメントと架橋形成することができ、平滑筋線維(すなわち、細胞)は滑りフィラメント機構によって収縮する。(Yamakage M. et al., "Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels--a review," Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002))。

## 【0125】

[000125] またL型カルシウムチャネルは、骨格筋筋線維および心筋線維などの横紋筋細胞のT管で濃縮される。平滑筋の場合と同様に、L型電位開口型カルシウムチャネルは、平滑筋

10

20

30

40

50

筋細胞が脱分極した時に開く。骨格筋では、L型カルシウムチャネルおよびカルシウム放出チャネル（リアノジン受容体、またはRYR）は、後者が筋小胞体（SR）に位置する状態で、互いにに対して機械的に開閉し、L型カルシウムチャネルの開放はRYRの開放を引き起こす。心筋では、L型カルシウムチャネルの開放によって、細胞内へのカルシウムの流入が可能になる。カルシウムは、SRのカルシウム放出チャネル（RYR）に結合して、それらを開く（「カルシウム誘発カルシウム放出」または「CICR」と呼ばれる）。Ca<sup>2+</sup>がSRから放出され、機械的開閉かまたはCICRのいずれかによりRYRがどのように開かれたかにかかわらず、アクチンフィラメント上のトロポニンCに結合することができる。次に筋肉が滑りフィラメント機構によって収縮し、サルコメアの短縮および筋肉の収縮を引き起こす。

【0126】

10

#### R型電位依存性カルシウムチャネル

[000126] R型電位依存性カルシウムチャネル（VDCC）は、カルシウムの流れの制御に関与している。R型VDCCは、SAH後に観察される脳血流の減少に重要な役割を果たす。理論に制限されるものではないが、細胞内遊離カルシウムイオンの濃度が血管平滑筋の収縮状態を決定するため、直径の小さな脳動脈内に位置しうるR型電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネルが全体的および局所的な脳血流を制御する可能性がある。（Yamakage M. et al, “Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels--a review,” Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002)）。

【0127】

20

[000127] R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤はカルシウム流入遮断薬であり、その主な薬理学的效果は、R型電位開口型カルシウムチャネルを介して細胞内へのカルシウムの流入を阻止または遅くすることである。遺伝子Ca<sub>v</sub>2.3は、ニューロンで発現されるR型電位依存性カルシウムチャネルの主要な孔形成ユニットをコードする。

【0128】

30

#### N型カルシウムチャネル

[000128] N型（「中性型（Neural-Type）」の「N」カルシウムチャネルは、主にシナプス前終末にあり、神経伝達物質の放出に関与している。活動電位による強い脱分極は、これらのチャネルを開かせてCa<sup>2+</sup>の流入を許し、小胞融合および貯蔵神経伝達物質の放出を開始させる。N型チャネルは -コノトキシンによって遮断される。（Yamakage M. et al, “Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels--a review,” Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002)）。

【0129】

30

#### P/Q型カルシウムチャネル

[000129] P型（小脳ブルキンエ（Purkinje）細胞の「P」カルシウムチャネルは、シナプス前終末での神経伝達物質の放出、および多くのニューロンタイプのニューロン統合において、N型カルシウムチャネルと似た役割を果たす。それらは心臓の電気伝導系のブルキンエ線維にもある（Winds, R., et al., J. Physiol. (Lond.) 305: 171-95 (1980); Linds, R. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86 (5): 1689-93 (1989)）。Q型カルシウムチャネル拮抗薬は、小脳顆粒細胞に存在するとと思われる。それらは高い活性化閾値を持ち、動態は比較的遅い。（Yamakage M. et al, “Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels--a review,” Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002)）。

【0130】

40

#### T型カルシウムチャネル

[000130] T型（一過性（transient）の「T」）カルシウムチャネル拮抗薬は、低電位で活性化される。それらはほとんどの場合、ペースメーカー活性を持つニューロンおよび細胞、ならびに骨細胞で見られる。ミベフラジルは、VDCCのその他の型よりもT型に対していくらかの選択性を示す。（Yamakage M. et al, “Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels--a review,” Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002)）。

50

a review, " Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002) )。

【0131】

5.3. カルシウムチャネルの拮抗薬および阻害剤

[000131] カルシウムチャネル拮抗薬は、心臓の筋肉、血管平滑筋またはニューロン細胞など、体の多くの興奮性細胞に作用する薬物および天然物質の類である。多くのカルシウムチャネル拮抗薬の主な作用は、L型カルシウムチャネル遮断を介して血圧を低下させることである。 (Survase, S. et al., "Actions of calcium channel blockers on vascular proteoglycan synthesis: relationship to atherosclerosis," Vasc. Health Risk Manag., 1(3): 199-208 (2005) )。

【0132】

[000132] カルシウムチャネル拮抗薬は、心臓および血管の筋肉細胞の電位依存性カルシウムチャネル (VDCC) に作用する。カルシウムチャネルを遮断することによって、それらは刺激された時の細胞のカルシウムレベルの大きな増加を防ぐが、これがその後の筋肉収縮を低下させる。心臓では、各拍動に対して利用可能なカルシウムの減少は、心筋収縮能の低下をもたらす。血管では、カルシウムの減少は血管平滑筋の収縮を低下させ、そのため血管直径の増加をもたらす。結果として起こる血管拡張は、全末梢抵抗を減少させる一方、心筋収縮能の減少は心拍出量を低下させる。血圧は部分的には心拍出量および末梢抵抗によって決定されるので、血圧が下がる。

【0133】

[000133] カルシウムチャネル拮抗薬は、交感神経系からの入力に対する心臓の反応性を低下させない。血圧制御は (圧受容器反射を介して) 交感神経系によって行われるため、カルシウムチャネル拮抗薬は、遮断薬よりも効果的に血圧を維持できる。しかし、カルシウムチャネル拮抗薬は血圧の低下をもたらすため、圧受容器反射は交感神経活動の反射増加を開始することがよくあり、心拍数および収縮性の増加を引き起こす。血圧の低下は、血管拡張につながる、血管平滑筋でのVDCCの直接拮抗作用を反映している可能性もある。これらの作用を最小化するために、遮断薬をカルシウムチャネル拮抗薬と組み合わせる。

【0134】

[000134] カルシウムチャネル拮抗薬は心筋収縮力を減少させうるが、作用は拮抗薬の化学的分類によって異なる。これはカルシウムチャネル拮抗薬の「陰性変力作用」として知られる。 (Bryant, B. et al., "Pharmacology for health professionals," 3rd Ed., Elsevier Australia (2010) )。ほとんどのカルシウムチャネル拮抗薬は、その陰性変力作用のために、心筋症を持つ人においては好ましい治療選択肢ではない。 (Lehne, R., "Pharmacology for nursing care," 7th Ed., St. Louis, Missouri, Saunders Elsevier., p. 505 (2010) )。

【0135】

[000135] 一部のカルシウムチャネル拮抗薬は、心臓の活動電位のプラトーペー期中にカルシウムチャネルを遮断することにより心臓内の電気活動の伝導を遅くするため、陰性変伝導作用を呈する。この作用は「陰性変伝導作用」として知られる。一部のカルシウムチャネル拮抗薬は、心拍数の低下も引き起こすことがあり、心臓ブロックを起こしうる (これはカルシウムチャネル拮抗薬の「陰性変時作用」として知られる)。カルシウムチャネル拮抗薬の陰性変時作用のために、それらは、心房細動または心房粗動を持つ人の心拍数の制御のために一般的に使用される薬剤クラスとなっている。 (例えば、Murphy C. E. et al., "Calcium channel blockers and cardiac surgery," J. Card. Surg., 2(2): 299-325 (1987) を参照)。

【0136】

[000136] L型、N型、およびP/Q型のカルシウムチャネルの拮抗薬は、特徴的なチャネルサブタイプで使用される。R型カルシウムチャネルサブタイプに対しては、例えば、-アガトシキンIIIAは、その選択性はかなり低いものの、遮断活性を示す。このペプチドは、L、N、およびP/Qサブタイプを含む、高電位活性化チャネルのすべてに結合する (J. Biol.

10

20

30

40

50

Chem., 275, 21309 (2000)。推定的R型（またはクラスIE）選択的遮断薬SNX-482（タランチュラHysterocrates gigasの毒素）は、3つのジスルフィド結合を持つ41アミノ酸残基ペプチドである（1-4、2-5および3-6配列）（Biochemistry, 37, 15353 (1998), Peptides 1998, 748 (1999)）。このペプチドは、40 nM濃度で、クラスEカルシウムチャネル（IC<sub>50</sub>=15 nM～30 nM）および下垂体神経終末のR型カルシウム電流を遮断する。R型（クラスE）カルシウムチャネル遮断活性は非常に選択的である。K<sup>+</sup>およびNa<sup>+</sup>電流、ならびにL型、P/Q型およびT型カルシウム電流に対する作用は見られない。N型カルシウム電流は、300 nM～500 nMで弱く30～50%だけ遮断される。局的に、SNX-482に対するR型電流の異なる感受性が観察される。神経細胞体、網膜神経節細胞および海馬錐体細胞の標本では、R型電流に対する顕著な作用は起こらない。SNX-482を使用して、特徴的な薬理特性を持つ三つのEカルシウムサブユニットが、小脳R型カルシウムチャネルで認識される（J. Neurosci., 20, 171 (2000)）。同様に、オキシトシンの分泌は、下垂体終末のR型カルシウム電流によって制御される（バゾプレシンはそのように制御されない）ことが示されている（J. Neurosci., 19, 9235 (1999)）。

10

## 【0137】

[000137] ジヒドロピリジン・カルシウムチャネル拮抗薬は、全身血管抵抗および動脈圧を減少させるためによく使用されるが、血管拡張および低血圧は反射性頻脈を引き起こすので、（慢性安定狭心症および血管攣縮性狭心症の治療に対して適応となっているアムロジピンを除いて）狭心症の治療には使用されない。このカルシウムチャネル拮抗薬クラスは、「-ジピン」という接尾辞で容易に識別できる。

20

## 【0138】

[000138] フェニルアルキルアミン・カルシウムチャネル拮抗薬は、心筋に対して比較的選択的である。それらは、心筋酸素需要を減少させ、冠攣縮を逆転させる。それらは、ジヒドロピリジンと比べると、最小の血管拡張作用しか持たない。それらの作用は細胞内性である。

## 【0139】

[000139] ベンゾチアゼピン・カルシウムチャネル拮抗薬は、血管カルシウムチャネルに対する選択性がフェニルアルキルアミンとジヒドロピリジンの間の中間クラスである。ベンゾチアゼピンは、その心抑制作用および血管拡張作用のために、ジヒドロピリジンによって起こるものと同じ程度の反射性心刺激を起こすことなく、動脈圧を低下させることができる。

30

## 【0140】

[000140] R型VDCC阻害剤はカルシウム流入遮断薬であり、その主な薬理学的效果は、L型電位開口型カルシウムチャネルを介した細胞内へのカルシウムの流入を阻止または遅くすることである。このようなL型カルシウムチャネル拮抗薬の例には、ニソルジピンなどのジヒドロピリジンL型拮抗薬、AHF ((4aR,9aS)-(+)-4a-アミノ-1,2,3,4,4a,9a-ヘキサヒドロ-4a14-フルオレン、HClなど)、イスラジピン (4-(4-ベンソフラザニル)-1,-4-ジヒドロ-2,6-ジメチル1-3,5-ピリジンジカルボン酸メチル-メチルエチルエステル)、カルシセプチン ((Dendroaspis polylepis polylepisから単離されたものなど)、H-Arg-Ile-Cys-Tyr-Lys-Met-Phe-Ile-Arg-Thr-Gln-Arg-Glu-Tyr-Ile-Ser-Glu-Arg-Gly-Cys-Gly-Cys-Pro-Thr-Ala-Met-Trp-Pro-Tyr-G1-n-Thr-Glu-Cys-Cys-Lys-Gly-Asp-Arg-Cys-Asn-Lys-OH [SEQ ID NO: 1]、カルジクルジン (Dendroaspis angusticeps (ヒガシグリーンマンバ)から単離されたものなど)、(H-Trp-Gln-Pro-Pro-Trp-Tyr-Cys-Lys-Glu-Pro-Val-Arg-Ile-Gly-Ser-Cys-Lys-Gln-Phe-Ser-Ser-Phe-Tyr-Phe-Lys-Trp-Thr-Ala-Lys-Lys-Cys-Leu-Pro-Phe-Leu-Phe-Ser-Gly-Gly-Asn-Ala-Asn-Arg-Phe-Gln-Thr-Ile-Gly-Glu-Cys-Arg-Lys-Lys-Cys-Leu-Gly-Lys-OH [SEQ ID NO: 2]、シルニジピン (またFRP-8653、ジヒドロピリジン型阻害剤など)、ジランチゼム ((2S,3S)-(+)-シス-3-アセトキシ-5-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オンヒドロキシクロリドなど)、ジルチアゼム (ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン、3-(ア

40

50

セチルオキシ)-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)-(+) -シス-一塩酸塩など)、フェロジビン(4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-3,5-ピリジンカルボン酸エチルメチルエステルなど)、FS-2(Dendroaspis polylepis polylepis毒からの単離物など)、FTX-3.3(Agelenopsis apertaからの単離物など)、硫酸ネオマイシン( $C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot 3H_2SO_4$ など)、ニカルジビン(1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニルメチル)-2-[メチル(フェニルメチルアミノ]-3,5-ピリジンジカルボン酸エチルエステル塩酸塩、またYC-93など)、ニフェジビン(1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンカルボン酸ジメチルエステルなど)、ニモジビン(4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンカルボン酸2-ジメトキシエチル1-メチルエチルエステル)または(イソプロピル2-メトキシエチル1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンカルボン酸など)、ニトレンジビン(1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンカルボン酸エチルメチルエステルなど)、S-ペタシン((3S,4aR,5R,6R)-[2,3,4,4a,5,6,7,8-オクタヒドロ-3-(2-プロペニル)-4a,5-ジメチル-2-o-xo-6-ナフチル]Z-3'-メチルチオ-1'-プロパノエートなど)、フロレチン(2',4',6'-トリヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオフェノン、また3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(2,4,6-トリヒドロキシフェニル)-1-プロパノン、またb-(4-ヒドロキシフェニル)-2,4,6-トリヒドロキシプロピオフェノンなど)、プロトピン( $C_{20}H_{19}NO_5Cl$ など)、SKF-96365(1-[b-[3-(4-メトキシフェニル)プロポキシ]-4-メトキシフェンエチル]-1H-イミダゾール、HClなど)、テトラジン(6,6',7,12-テトラメトキシ-2,2'-ジメチルペルバマンなど)、(+/-)-メトキシベラパミルまたは(+)-ベラパミル(54N-(3,4-ジメトキシフェニルエチル)メチルアミノ]-2-(3,4-ジメトキシフェニルエチル)-2-イソ-プロピルバレロニトリル塩酸塩など)、および(R)-(+)-ベイK8644(R-(+)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-5-ニトロ-442-(トリフロロメチル)フェニル]-3-ピリジンカルボン酸メチルエステルなど)を含むがこれらに限定されない。前述の例は、L型電位開口型カルシウムチャネルに特異的であるか、またはより広い範囲の電位開口型カルシウムチャネル(例えば、N型、P/Q型、R型およびT型)を阻害しうる。

## 【0141】

## 6. エンドセリン

[000141] エンドセリンは、血圧および血管緊張を増加させ、主に内皮でインビボ生成される小さな血管収縮ペプチド(21個のアミノ酸)であり、血管恒常性に重要な役割を果たす。このペプチドファミリーには、エンドセリン1(ET-1)、エンドセリン2(ET-2)およびエンドセリン3(ET-3)が含まれる。ET-1は、主に血管内皮細胞によって分泌される。支配的なET-1アイソフォームは血管系で発現され、最も強力な血管収縮剤である。ET-1は、強心性、走化性および細胞分裂促進特性も持つ。それは、交感神経系を刺激し、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)、バゾプレシンおよび動脈ナトリウム利尿ペプチドへのその作用を通して、塩および水の恒常性に影響する。エンドセリンは知られている中で最強の血管収縮剤であり、心臓、全身循環および脳を含むいくつかの臓器系の血管疾患に関与している。

## 【0142】

[000142] ETAおよびETBの2つの重要なエンドセリン受容体タイプがある。ETAおよびETBは、明確な薬理学的特徴を持つ。ETA受容体の親和性は、ET-3よりもET-1に対する親和性の方がはるかに高い。ETA受容体は血管平滑筋細胞にあるが、内皮細胞にはない。エンドセリンのETAへの結合は、血管収縮およびナトリウムの貯留を増加させ、血圧増加を引き起こす。ETB受容体は主に、血管の内部を裏打ちする内皮細胞上にある。収縮を仲介する平滑筋細胞上にETB受容体がある場合がある。ETB受容体に結合しているエンドセリンは、ナトリウム利尿および利尿を増加させ、酸化窒素を放出することによって血圧を低下させる。ET-1およびET-3はETB受容体を同じように活性化し、これは次に、NOおよびプロスタグランジンの生成を介した血管拡張を引き起こす。エンドセリン1(ET-1)も、ETA受容体刺激を介した血管平滑筋収縮を引き起こすこと、およびETB受容体を介して内皮細胞の酸化

10

20

30

40

50

窒素(NO)生成を誘発することが示されている。一部のETB受容体は血管平滑筋にあり、そこで血管収縮を介する。多くのエンドセリン受容体が、さまざまな因子によって制御される。アンジオテンシンIIおよびホルボールエステルは、エンドセリン受容体を下方制御するのに対し、虚血およびシクロスボリンはエンドセリン受容体の数を増加させる。

(Aapitov, A. V. et al., "Role of endothelin in cardiovascular disease," *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 3(1): 1-15 (2002)で再検討された)。

#### 【0143】

[000143] 多くのペプチドおよび非ペプチドET拮抗薬が研究されている。ETA受容体拮抗薬には、A-127722(非ペプチド)、ABT-627(非ペプチド)、BMS 182874(非ペプチド)、BQ-123(ペプチド)、BQ-153(ペプチド)、BQ-162(ペプチド)、BQ-485(ペプチド)、BQ-518(ペプチド)、BQ-610(ペプチド)、EMD-122946(非ペプチド)、FR 139317(ペプチド)、IPI-725(ペプチド)、L-744453(非ペプチド)、LU 127043(非ペプチド)、LU 135252(非ペプチド)、PABSA(非ペプチド)、PD 147953(ペプチド)、PD 151242(ペプチド)、PD 155080(非ペプチド)、PD 156707(非ペプチド)、RO 611790(非ペプチド)、SB-247083(非ペプチド)、クラゾセンタン(非ペプチド)、アトラセンタン(非ペプチド)、シタキスセンタンナトリウム(非ペプチド)、TA-0201(非ペプチド)、TBC 11251(非ペプチド)、TTA-386(ペプチド)、WS-7338B(ペプチド)、ZD-1611(非ペプチド)、およびアスピリン(非ペプチド)が含まれるがこれらに限定されない。ETA/B受容体拮抗薬には、A-182086(非ペプチド)、CGS 27830(非ペプチド)、CP 170687(非ペプチド)、J-104132(非ペプチド)、L-751281(非ペプチド)、L-754142(非ペプチド)、LU 224332(非ペプチド)、LU 302872(非ペプチド)、PD 142893(ペプチド)、PD 145065(ペプチド)、PD 160672(非ペプチド)、RO-470203(ボセンタン、非ペプチド)、RO 462005(非ペプチド)、RO 470203(非ペプチド)、SB 209670(非ペプチド)、SB 217242(非ペプチド)、およびTAK-044(ペプチド)が含まれるがこれらに限定されない。ETB受容体拮抗薬には、A-192621(非ペプチド)、A-308165(非ペプチド)、BQ-788(ペプチド)、BQ-017(ペプチド)、IRL 1038(ペプチド)、IRL 2500(ペプチド)、PD-161721(非ペプチド)、RES 701-1(ペプチド)、およびRO 468443(ペプチド)が含まれるがこれらに限定されない。(Aapitov, A. V. et al., "Role of endothelin in cardiovascular disease," *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 3(1): 1-15 (2002))。

#### 【0144】

[000144] ET-1は、初めに212アミノ酸ペプチド(プレプロエンドセリン1)に翻訳される。それは、分泌配列の除去後、プロエンドセリン1にさらに変換される。プロエンドセリン1は次にフリンによって切断されて、生物学的に不活性な前駆体ビッグエンドセリン1を作る。成熟ET-1は、いくつかのエンドセリン変換酵素(ECE)の一つによるビッグエンドセリン1の切断によって形成される。ECE-1には二つのスプライス変異があり、これらはECE-1aおよびECE-1bである。それぞれが機能的に明確な役割および組織分布を持つ。ECE-1aは、エンドセリン生成細胞のゴルジ網で発現され、ビッグエンドセリン1を切断してET-1を形成する。ECE-1bは血漿膜に局在し、細胞外ビッグエンドセリン1を切断する。ECE-1aおよびECE-1bは両方とも、メタロプロテアーゼ阻害剤ホスホラミドンにより阻害される。ECEは、平滑筋細胞のアクチン線維にもある。ホスホラミドンによるECE阻害は、ビッグエンドセリン1に対する血管収縮を完全に遮断する。ECE阻害剤には、B-90063(非ペプチド)、CGS 26393(非ペプチド)、CGS 26303(非ペプチド)、CGS 35066(非ペプチド)、ホスホラミドン(ペプチド)、PP-36(ペプチド)、SM-19712(非ペプチド)、およびTM-66(非ペプチド)が含まれるがこれらに限定されない。(Aapitov, A. V. et al., "Role of endothelin in cardiovascular disease," *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 3(1): 1-15 (2002))。

#### 【0145】

[000145] 健康な人では、血管収縮と血管拡張の間の繊細なバランスが、一方ではエンドセリンおよびその他の血管収縮剤によって、もう一方では酸化窒素、プロスタサイクリン

10

20

30

40

50

およびその他の血管拡張剤によって維持される。エンドセリン拮抗薬は、本態性高血圧、肺高血圧症、慢性心不全、慢性腎不全、およびSAHなど、局所的または全身性血管収縮および細胞増殖に関連する心臓、血管および腎臓疾患の治療において役割を持ちうる。

#### 【0146】

##### 7. 一過性受容体電位チャネル

[000146] 一過性受容体電位 (TRP) チャネルファミリーは、カルシウムチャネルグループのメンバーである。これらのチャネルには、一過性受容体電位タンパク質およびその相同体、バニロイド受容体サブタイプI、伸展阻害可能非選択的カチオンチャネル、オルファクトリー、機械受容チャネル、インスリン様成長因子I制御カルシウムチャネル、およびビタミンD反応性心尖部の上皮カルシウムチャネル (ECaC) が含まれるがこれらに限定されない。(例えば、Montell C. et al., "Molecular characterization of the *Drosophila trp* locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction," *Neuron*, 2(4):1313-1323 (1989); Caterina et al., "The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway," *Nature*, 389 (6653): 816-824 (1997); Suzuki et al., "Cloning of a stretch-inhibitible nonselective cation channel," *J. Biol. Chem.* 274: 6330-6335 (1999); Kiselyov et al., "Functional interaction between InsP<sub>3</sub> receptors and store-operated Htrp3 channels," *Nature* 396 (6710): 478-482 (1998); Hoenderop et al., "Molecular identification of the apical Ca<sup>2+</sup> channel in 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-responsive epithelia," *J. Biol. Chem.* 274(13): 8375-8378 (1999); and Chen et al., "Polycystin-L is a calcium-regulated cation channel permeable to calcium ions," *Nature*, 401(6751): 383-386 (1999)を参照)。これらの分子のそれぞれは、少なくともアミノ酸700個の長さで、特定の保存された構造的特徴を共有する。これらのうち支配的な構造的特徴は六つの膜貫通ドメインであり、追加的疎水性ループが第五と第六の膜貫通ドメインの間に存在する。このループは、膜挿入時に形成されるチャネルの孔の活動に欠かせないと考えられる。TRPチャネルタンパク質は、一つ以上のアンキリンドメインも含み、N末端にプロリンに富む領域をしばしば示す。

#### 【0147】

[000147] アミノ酸の相動性に基づいて、TRPスーパーファミリーはサブファミリーにさらに細分できる。哺乳類では、これらはTRPC (カノニカル)、TRPV (バニロイド)、TRPM (メラスタニン)、TRPP (ポリシスチン)、TRPML (ムコリピン)、およびTRPA (アンキリン) グループを含む。TRPC (カノニカル) サブファミリーは、7 TRPチャネル (TRPC1-7) を含み、TRPM (メラスタニン) サブファミリーは八つの異なるチャネル (TRPM1-8) を含み、TRPV (バニロイド) サブファミリーは六つのメンバー (TRPV1-6) を含み、TRPA (アンキリン) サブファミリーは一つのメンバー (TRPA1) を含み、TRPP (ポリシスチン) およびTRPML (ムコリピン) サブファミリーはそれぞれ三つの哺乳メンバーを含む。さらに、聴力補助感覚ニューロンで見つかるTRPN (機械電位ではない) が、ショウジョウバエ属およびゼブラフィッシュで特定されている。(Nilius, B. et al., "Transient receptor potential cation channels in disease," *Physiol. Rev.* 87: 165-217 (2007))。

#### 【0148】

[000148] 一過性受容体電位 (TRP) カチオンチャネルは血管平滑筋に存在し、膜伸長などの刺激に対する平滑筋脱分極反応に関与している。ウリジン三リン酸 (UTP) は、内向き整流を示し、急速に脱感作されず、ガドリニウムイオン (Gd<sup>3+</sup>) によって遮断されるカチオン電流を活性化することによって、膜脱分極および血管平滑筋の収縮を引き起す。カノニカル一過性受容体電位 (TRPC) タンパク質は、Ca<sup>2+</sup>透過性の非選択的カチオンチャネルをさまざまな哺乳類組織に形成する。このファミリーのチャネルの一つのメンバーであるTRPC6の抑制は、培養ウサギ門脈筋細胞のアルファ・アデノ受容体活性化カチオン電流を阻止することが報告されている。しかし、脳血管平滑筋のTRPC6チャネルの抑制は、UTP誘発膜脱分極および血管収縮を減衰させない。対照的に、TRPC6とは異なりTRPC3は、P2Y受容体のUTP活性化後、ラット脳動脈で観察される作動薬誘導性脱分極を仲介することが

10

20

30

40

50

分かっている。従って、血管平滑筋のTRPC3チャネルは、抵抗サイズの脳動脈の血管収縮に寄与する作動薬誘導性脱分極を仲介する。

【0149】

[000149] TRP1チャネルファミリーは、シグナルおよび感覚変換経路の配列を調節するチャネルの大きなグループを含む。哺乳類TRPCサブファミリーのタンパク質は、ホスホリパーゼC (PLC) 結合受容体に反応して活性化されると思われるカチオンチャネルに対する少なくとも七つの遺伝子コードの生成物である。推定的イオンチャネルサブユニットTRPC3、TRPC6、およびTRPC7は、構造的に関連している哺乳類TRPCチャネルのファミリーのサブグループを含む。これらのタンパク質によって形成されるイオンチャネルは、ホスホリパーゼC (PLC) の下流で活性化されると思われる。TRPC6およびTRPC7のPLC依存性活性化にはジアシルグリセロールが関与することが示されており、Gタンパク質またはイノシトール1,4,5-トリホスフェート (IP3) とは無関係である。

10

【0150】

[000150] TRPCチャネルは細胞タイプの間で広く発現され、受容体媒介Ca<sup>2+</sup>シグナル伝達に重要な役割を果たす可能性がある。TRPC3チャネルは、PLC結合受容体に反応して活性化されるCa<sup>2+</sup>伝導チャネルとして知られている。TRPC3チャネルは、細胞内イノシトール1,4,5-トリホスフェート受容体 (InsP<sub>3</sub>Rs) と直接相互作用することが示されており、すなわち、チャネル活性化はInsP<sub>3</sub>Rsへの結合を通して仲介される。

20

【0151】

[000151] 動脈血流の増加、血管収縮の阻害または血管拡張の誘導のために有用な薬剤は、TRPチャネルを阻害する薬剤である。これらの阻害剤は、TRPチャネル拮抗薬である化合物を包含する。このような阻害剤は、活性阻害剤またはTRPチャネル活性阻害剤と呼ばれる。本明細書で使用される場合、「活性阻害剤」という用語は、TRPチャネルの活性を妨げるかまたは防ぐ薬剤を指す。活性阻害剤は、TRPチャネルがUTPなどの作動薬と結合する能力を妨げうる。活性阻害剤は、TRPチャネル上の活性化結合部位との相互反応のために、TRPチャネルの天然活性化因子と競合する薬剤でありうる。あるいは活性阻害剤は、活性化結合部位とは異なる部位のTRPチャネルに結合しうるが、そのように結合する過程で活性阻害剤は、例えばTRPチャネルの立体構造変化を引き起こすことがあり、これは活性化結合部位に形質導入され、それによって天然活性化因子の結合を妨げる。あるいは、活性阻害剤はTRPの上流または下流の構成要素を妨げうるが、これはTRPチャネルの活性を妨げる。この後者のタイプの活性阻害剤は、機能的拮抗薬と呼ばれる。活性阻害剤であるTRPチャネル阻害剤の非限定的例は、塩化ガドリニウム、塩化ランタン、SKF 96365およびLO-E-908である。

30

【0152】

#### 8. 適格な被験者の選択のための回帰分析

[000152] DCIおよび脳梗塞は不良な転帰を伴う。患者7788人を含む、SAH患者における薬学的予防戦略の有効性を試験し、脳梗塞および臨床転帰の両方を転帰イベントとした21件の無作為化、二重盲検、プラセボ比較試験の系統的レビューおよびメタ解析が実施された。(Asano T et al., "Effects of a hydroxyl radical scavenger on delayed neurological deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind trial," J. Neurosurg., 84:792-803 (1996); Chou SH et al., "A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of simvastatin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage," Stroke, 39:2891-2893 (2008); Fisher CM et al., "Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm--the clinical manifestations," Neurosurgery, 1:245-248 (1977); Gomis P et al., "Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of high-dose methylprednisolone in aneurysmal subarachnoid hemorrhage," J. Neurosurg., 112:681-688 (2010); Haley EC, Jr. et al., "A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in North America," J. Neurosurg., 86:467-474 (1997); Ha

40

50

ley EC, Jr. et al., "A randomized controlled trial of high-dose intravenous nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study," *J. Neurosurg.*, 78:537-547 (1993); Hop JW et al., "Randomized pilot trial of postoperative aspirin in subarachnoid hemorrhage," *Neurology*, 54:872-878 (2000); Kassell NF et al., "Randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe, Australia, and New Zealand," *J. Neurosurg.*, 84:221-228 (1996); Lanzino G, and Kassell NF, "Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part II. A cooperative study in North America," *J. Neurosurg.*, 90:1018-1024 (1999); Lanzino G et al., "Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part I. A cooperative study in Europe, Australia, New Zealand, and South Africa," *J. Neurosurg.*, 90:1011-1017 (1999); Macdonald RL et al., "Ciazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial," *Stroke*, 39:3015-3021 (2008); Ohman J, and Heiskanen O, "Effect of nimodipine on the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery," *J. Neurosurg.* 69:683-686 (1988); Pickard JD et al., "Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial," *BMJ*, 298:636-642 (1989); Saito I et al., "Neuroprotective effect of an antioxidant, ebseleen, in patients with delayed neurological deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage," *Neurosurgery*, 42:269-277 (1998); Shaw MD, et al. "Efficacy and safety of the endothelin receptor antagonist TAK-044 in treating subarachnoid hemorrhage: a report by the Steering Committee on behalf of the UK/Netherlands/Eire TAK-044 Subarachnoid Haemorrhage Study Group," *J. Neurosurg.*, 93:992-997 (2000); Springborg JB et al., "Erythropoietin in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a double blind randomised clinical trial," *Acta Neurochir. (Wien)* 149:1089-1101 (2007); Tseng MY, et al., "Interaction of Neuroprotective and Hematopoietic Effects of Acute Erythropoietin Therapy with Age, Sepsis, and Statins Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage," Presented at the XIV World Congress of Neurological Surgery of the World Federation of Neurosurgical Societies, Boston, MA, August 30-September 4, 2009 (Abstract); van den Bergh WM et al., "Randomized controlled trial of acetylsalicylic acid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the MASH Study," *Stroke* 37:2326-2330 (2006); Westermaier T et al., "Prophylactic intravenous magnesium sulfate for treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, placebo-controlled, clinical study," *Crit. Care Med.* 38:1284-1290 (2010); Etminan, N. et al., "Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis," *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 31:1443-1451 (2011)).

## 【0153】

[000153] 効果量は、対応する95%信頼区間(CI)での(統合)リスク比推定値で表された。感度解析は、バイアスのリスクが低い試験に対して、およびSAH後3か月の時点で転帰を報告した試験に対して実施された。バイアスのリスクは「割り付けの隠匿」および「盲検」に対して評価される(Day, S. et al., "Blinding in clinical trials," *BMJ*, 321:504 (2000))。選択バイアスを避けるために、患者が取り消し不能の形で試験に登録されるまで、各患者に対する治療の割り付けを明かさないのが無作為化対照試験の信条である。この種の盲検化は「割り付けの隠匿」と呼ばれる。対照試験では、「盲検」および特

10

20

30

40

50

に「二重盲検」という用語は、試験参加者、患者管理に関与する者および臨床データを収集・分析する者が、知っていることによって影響されないように、割り付けられた治療を知らないようにすることを指す。

【0154】

[000154] 薬物治療は、脳梗塞の発生率（相対リスク（「RR」）0.83; 95% CIの範囲0.74～0.94）および不良な機能転帰の発生率（相対リスク（「RR」）0.91; 95% CIの範囲0.85～0.98）の両方を減少させた。（Vergouwen, M. D. et al., “Lower incidence of cerebral infarction correlates with improved functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 31:1545-1553 (2011)）。このように、DCIの診断の主要構成要素である梗塞と転帰の間には関連性がある。使用されたほとんどの薬物の作用機序は、血管造影下での血管攣縮を逆転させるためか脳を保護することであるため、これらのデータは、脳梗塞と機能転帰の間の関係が因果関係を示すことを示唆している。

10

【0155】

[000155] WFNSで評価された入院時の神経学的グレード、くも膜下血栓の厚さ、DCIおよび臨床転帰の間の関係および相互作用を評価するために、1991年～1997年の間の患者3,567人の無作為化臨床試験に対してロジスティック回帰分析が実施された。（Haley EC, Jr. et al., “A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in North America,” *J. Neurosurg.*, 86:467-474, (1997); Kassell NF et al., “Randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe, Australia, and New Zealand,” *J. Neurosurg.*, 84:221-228 (1996); Lanzino G, and Kassell NF, “Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part II. A cooperative study in North America,” *J. Neurosurg.*, 90:1018-1024 (1999)）。

20

【0156】

[000156] 臨床転帰は従属変数であり、グラスゴー転帰尺度（GOS）でSAHから3か月後に評価された。（Jennett B, and Bond M, “Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale. *Lancet* 1:480-484, 1975）。評価された独立変数には、転帰に関連することが判明した世界脳神経外科学会連盟（WFNS）グレード、年齢およびくも膜下血栓の厚さが含まれた。（Rosengart AJ, et al. “Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage,” *Stroke* 38:2315-2321 (2007)）。入院時に存在するその他の変数で同様に重要であった変数は、脳室内出血、脳内出血および高血圧既往であった。多変量ロジスティック回帰は理論的には、不良な転帰に関連する変数を独立して選択する。このように、くも膜下血栓容積およびWFNSグレードの両方が重要である。DCIが従属変数の場合は、有意に関連していた変数は年齢であり、40～59歳の患者のピーク発生率で逆U型の関係を示している。（Macdonald RL et al., “Factors associated with the development of vasospasm after planned surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage,” *J. Neurosurg.* 99:644-652 (2003)）。その他の有意な変数は、高血圧既往、WFNSグレード、くも膜下血栓の厚さ、動脈瘤サイズおよび脳室内出血であった。このように、神経学的グレードおよびくも膜下血栓の厚さの両方が、その後のDCI発症を予測する。

30

【0157】

[000157] 動脈瘤手術に関する共同研究では、ヨーロッパ、北米、オーストラリア、日本および南アフリカの68カ所の施設からのデータが収集された。（Kassell NF et al., “The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results,” *J. Neurosurg.*, 73:18-36 (1990)）。患者3521人が、SAHから3日以内に登録された。入院時、患者の75%の神経学的グレードは良好であったが、これは入院時の会話が正常であるものとして定義される。ロジスティック回帰分析では、入

40

50

院時のCTスキャン上の血栓の厚さによって評価されるSAHの程度は、DCIおよび梗塞の発症に対しては独立リスク因子であることが示された。本研究では、CTスキャンが正常であった患者はDCI発症リスクが低く、そのリスクは、CT上の血液量が増えるにつれて漸進的に増加し、厚い局所的血液を持つ患者はリスクが高いことが分かった。本研究では、DCIの発症は、入院時の限局的運動兆候、脳神経まひ、言語障害、応答性低下、頸部硬直の存在または頭痛の重症度によっては予測できないことも示された。この研究の結果に基づくと、DCIに対するCTの予測力は、臨床的神経学的検査の予測力を超えている。

#### 【 0 1 5 8 】

[000158] Hijdraらは、DCI、再出血および転帰に対する臨床的特徴および放射線学的特徴の予測値を評価するための前向き研究の対象となった、SAHから72時間以内に入院した患者176人について報告した。(Hijdra A et al., "Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage," Stroke 19:1250-1256 (1988))。ベースラインでは、患者の49%でハント・ヘスグレードが1~2であり、51%ではハント・ヘスグレードが3~5であった。ハント・ヘスグレードの1~2はWFNSグレードの1と、ハント・ヘスグレードの3~5はWFNSグレードの2~5とほぼ同等である。入院時のハント・ヘスグレードが1~2の患者の24%がDCIを発症し、3か月時点での51%が死亡するか、植物状態となるか、または重度の障害(不良または好ましくないGOS)を負っていた。段階的ロジスティック回帰分析では、死亡、植物状態または重度の障害は、破裂から72時間以内のCTスキャン上のくも膜下血の量( $p=0.0001$ )および入院時のグラスゴー昏睡スコア(GCS,  $p=0.0030$ )によって最善に予測された。CT上の血液はGCSよりも強力な予測因子であった。この分析では、CT上のSAH量がDCIの最も重要な予測因子であり、脳室内出血の量がそれに続くこと、およびこれら二つの因子の予測力は、患者の初期神経学的状態を考慮することによってさらに改善することはできないことが示された。

10

20

30

40

#### 【 0 1 5 9 】

[000159] Ohmanらは、どの放射線学的因子および臨床的因子がDCIの結果としての脳梗塞の発症を予測するかを調べるために、動脈瘤性SAHを持つグレードの良好な患者265人を前向きに試験した。(Ohman J et al., "Risk factors for cerebral infarction in good-grade patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery: a prospective study," J. Neurosurg. 74:14-20 (1991))。このうち、患者104人がニモジピン投与に、109人がプラセボ投与に無作為化され、52人は治療を受けなかった。プラセボを投与されたかまたは治療を受けなかった患者161人は一緒に分析された。入院時、患者の31%ではハント・ヘスグレードが1、44%ではグレードが2、25%ではグレードが3であった。ベースラインCTでは、患者の21%でCT上の血液がないかまたは少量であり、18%に薄い血液層があり、42%に厚い血液層があり、18%が重度の出血を呈していたことが示された。患者は出血後1~3年時点まで追跡調査され、その時にCTを実施して梗塞の有無が評価され、同時にGOSが評価された。ロジスティック回帰分析では、重要性の順番に、次の因子が梗塞を強く予測することが示された:入院時CT上の重度の出血、高血圧既往および入院時CT上の基底槽の厚い血液層。術後血管造影は213人の患者で行われた。78人の患者に中等度または重度の血管攣縮があり、その65%に追跡調査CTスキャン上で梗塞があった。入院時の臨床グレードは、脳梗塞に対して有意な影響がなかった。グレード3の患者にはより多くの梗塞が見られるという見かけ上の傾向があったが、神経学的グレード間の違いは有意差に達しなかった。

#### 【 0 1 6 0 】

[000160] Woertgenと共同研究者らは、DCIを予測する上で臨床尺度とCT所見を比較する目的で、1995年~2000年の間に動脈瘤性SAH(「aSAH」)を持つ患者292人を調べた。(Woertgen C et al., "Comparison of the Claassen and Fisher CT classification scale to predict ischemia after aneurysmatic SAH?" Zentralbl Neurochir 64:104-108 (2003))。DCIは、CT上の新しい脳梗塞と定義された。入院時ハント・ヘスグレード、フィッシュヤーグレード39およびクラーセングレード23とCT上の脳梗塞との相関関係が分析された。GOSに基づいた3か月での転帰も分析されたが、好ましくない転帰は死亡、植物状態また

50

は重度の障害として定義され、好ましい転帰は中等度の障害または良好な回復として定義された。梗塞に対するオッズ比（対照群で梗塞を発症するオッズと比して一つのグレードで梗塞を発症するオッズの割合を意味する）が、グレード尺度の各レベルで計算された。対照群は、梗塞のリスクが最も低いグレード、つまりハント・ヘスグレードが0であった。3か月時点での転帰に対する脳梗塞の影響に関しては、患者の63%（183人／292人）が好ましい転帰であり、37%が好ましくない転帰であった。好ましい転帰であった患者では9%のみにCT上で梗塞があったのに対して、好ましくない転帰であった患者では62%にCT上で梗塞があった（p<0.0001）。このデータによると、臨床グレードおよび血栓の厚さの両方が梗塞のリスクに独立して関連しており、梗塞は不良な転帰と関連している。

## 【0161】

10

[000161] 生存および回復の程度の予測に対する、さまざまな神経学的兆候およびCTパラメータの予後値を評価するために、動脈瘤手術に関する共同研究からのデータが分析された。（Adams HP, Jr. et al., “Usefulness of computed tomography in predicting outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report of the Cooperative Aneurysm Study,” *Neurology* 35:1263-1267 (1985)）。ベースラインCTは、正常またはSAH、脳室内出血、脳内出血、硬膜下血、水頭症、浮腫、動脈瘤または梗塞がある、としてグレード分けされた。SAHがある場合、血栓の厚さが広範性、局所的で厚い、または局所的で薄いとしてグレード分けされた。転帰は、盲検化された評価者によって、GOSを使用して6か月の時点で評価された。各パラメータの予後値は個別に評価された。次にロジスティック回帰分析を使用して、入院時の意識レベルにかかわらず、CT因子が転帰を予測したかどうかを決定した。1778人の患者が評価に対して適格であった。患者44人は、CTが所定時間枠内に行われなかつたので除外された。残りの患者1734人が評価された。CT上で出血がなかった患者と比べて、出血があった患者では死亡率がより高かった（5%対27%）。広範性または局所的な厚い血液があった患者では、局所的な薄い血液があった患者と比べて死亡率が高かった（それぞれ、33%対32%対10%）。局所的な薄い血液があった患者は、血液がなかった患者よりも死亡率が高かった（10%対6%）。CT上で血液がなく意識のある患者124人では、6か月時点での死亡率は2.4%であり、良好な回復は93%であった。CT上で血液があり意識のある患者684人では、死亡率は12%であり、良好な回復は73%であった。

20

## 【0162】

30

[000162] 結論として、CTスキャン上の血栓の厚さによって半定量的に測定したSAHの重症度が、DCIおよび梗塞の発症に対するリスクの最も重要な予測因子である。当然ながら、DCIは不良転帰に対する十分に立証されたリスク因子であるため、発現時の臨床グレードだけではDCIおよび不良転帰のリスクがある患者を適切に予測することはできず、またどの患者を治療すべきかについての判断を行う時は初期出血の容積を考慮しなければいけない。

## 【0163】

## 9. 脳の標的部位への薬物送達

[000163] 血液脳関門（BBB）を構成している脳毛細血管内皮壁の限定的透過性は、脳の標的部位への薬物送達方法の開発に難題をもたらしている。このような難題は、BBBをバイパスし、作用部位の近くの脳内に薬物を局所的に投与することで克服できる。または、薬物が脳脊髄液（CSF）を介して脊椎の送達部位から脳の作用部位へと運ばれるように、薬物を脊椎のくも膜下腔内に投与（すなわち、脊椎（くも膜下腔）薬物投与）しうる。しかし、このような局所的くも膜下腔または脊椎投与は侵襲的であり、CNS感染のリスクを伴い、このリスクは、さらなる注入を行なう必要がある場合または注入を繰り返すためにカテーテルを留置しなければならない場合には増加する。さらに、脳脊髄液（CSF）内に直接送達されるほとんどの薬物は急速に除去され、非常に短い半減期を呈するため、作用部位で治療濃度を維持するために頻繁な侵襲的投与を必要とする。これによって、中枢神経系（CNS）への局所的薬物送達の現実的な適用性が限定される。

40

## 【0164】

50

[000164] このような欠点を克服するために、 BBB を回避する戦略が開発されてきた。これらには、例えば、 BBB の浸透圧阻害、薬物を CSF に送達する注入ポンプ、表面被覆されたナノ粒子の静脈内注射、 BBB を通した受容体媒介性トランスサイトーシスを受ける担体への薬物の結合、組織または細胞の移植、および遺伝子療法が含まれる ( Tamargo, R. J. et al., "Drug delivery to the central nervous system: a review," *Neurosurg. Quarterly* 2: 259-279 (1992) で再検討されている)。担体は薬物濃度、場所、寿命および抗原性に影響を与える。 ( Langer, R., "New methods of drug delivery," *Science*, 249: 1527-1533 (1990); and Langer, R., "Drug delivery and targeting," *Nature*, 392 (Supp.): 5-10 (1998) で再検討されている)。例えば、薬物は、生体内分布、薬物動態、溶解性、または抗原性などの特性を選択的に変化させるために、化学的に修飾される。例えば薬物をより脂溶性にすること、または特定の輸送機構を持つ分子に薬物を結合することによって、通常は不透過性のバリアを薬物が通過できるようにする薬剤と薬物を複合体化しうる。 ( Bodor, N and Simpkins, *Science* 221 65 (1983); Kumagai et al., *J Biol Chem.* 262, 15214 (1987), Jacob et al., *J Med. Chem.* 33, 733 (1990) )。

10

#### 【 0 1 6 5 】

##### 9.1. 放出制御性高分子薬物送達システム

[000165] 所定の方法で含有薬物の放出速度を制御する生分解性高分子薬物送達システムは、標的化された脳送達の実用性に対する制約を克服しうる。タンパク質、多糖、または合成ポリマーなどの可溶性分子に、分解可能な結合を介して薬物を付着させうる。例えば、動物では、N-(2-ヒドロキシプロピル)メタクリルアミド共重合体に結合したドキソルビシンなどの抗がん剤は、根本的に変容した薬物動態を示し、毒性の減少をもたらす。この薬物の血漿中半減期および腫瘍中の薬物濃度は増加した一方、末梢濃度は低下した。 ( Kopecek and Duncan, *J Controlled Release* 6, 315 (1987) )。ポリエチレングリコール (PEG) などのポリマーを薬物に付着させて、それらの寿命を長くするかまたはそれらの免疫原性を変化させることができる。薬物の寿命および免疫原性も、タンパク質工学およびグリコシル化パターンの変更を含む生物学的アプローチによって影響されうる。

20

#### 【 0 1 6 6 】

[000166] 放出制御システムは、脳の標的部位への局所的送達、および脊髄の部位への局所的送達の両方に対して開発されている。 ( Reviewed in Fournier, E. et al., "Biocompatibility of implantable synthetic polymeric drug carriers: focus on brain compatibility," *Biomaterials*, 24(19): 331-3331 (2003); Lagarce, F. et al., "Sustained release formulations for spinal drug delivery," *J. Drug Del. Sci. Tech.*, 14(5): 331-343 (2004) で再検討されている)。

30

#### 【 0 1 6 7 】

[000167] 放出制御システムは、所定の速度で一定時間の間、薬物を送達する。 ( Langer, R., "New methods of drug delivery," *Science*, 249: 1527-1533 (1990); and Langer, R., "Drug delivery and targeting," *Nature*, 392 (Supp.): 5-10 (1998) で再検討されている)。一般的に、放出速度はシステムの設計によって決定され、pHなどの環境条件とはほぼ無関係である。これらのシステムは、薬物を長期間 ( 数日または数年 ) 送達することもできる。放出制御システムは、従来の薬物療法に勝る利点を提供する。例えば、標準的剤形の摂取または注射後、薬物の血液濃度は上昇し、ピークとなった後に低下する。各薬物には治療範囲があり、その範囲を超えると有毒でそれ以下だと効果がないため、薬物濃度の振動は、無効期間と毒性期間を交互に生じうる。放出制御製剤は、単回投与により薬物を望ましい治療範囲に維持する。放出制御システムのその他の潜在的利点には、(i) 特定の身体区画に薬物を局所送達し、それによって全身薬物濃度を減少させること、(ii) 体によって急速に破壊される薬の保存、(iii) フォローアップケアの必要性の減少、(iv) 快適性の増加、および(v) コンプライアンスの改善が含まれる。 ( Langer, R., "New methods of drug delivery," *Science*, 249: at 1528 )。

40

#### 【 0 1 6 8 】

[000168] 薬物が高分子材料またはポンプに配置された場合に、最適な制御が与えられる

50

。高分子材料は一般的に、次の機構で薬物を放出する：(i) 拡散、(ii) 化学反応、または(iii) 溶媒活性化。最も一般的な放出機構は拡散である。このアプローチでは、薬物は、その後体内に注入または移植しうる固体ポリマーの中に物理的に封入されている。次に薬物は、高分子システムの始めの位置から高分子の外面へ、そして体へと移動する。拡散制御システムには二つのタイプがある：ポリマーフィルムで薬物コアが取り囲まれ、一定に近い放出速度を生み出すレザーバーと、薬物がポリマーシステムに渡って均一に分布されるマトリクスである。薬物は、ポリマーの分解またはポリマー骨格からの薬物の切断などといった化学的機構によっても放出されうる。溶媒への曝露も薬剤放出を始動しうる。例えば、薬物は、ポリマー鎖によって所定位置に閉じ込められ、環境液体への曝露時に外側のポリマー領域が膨張し始め、薬物の外側への移動が可能になるか、または浸透圧の結果として水が薬物-ポリマーシステムに浸透して、孔が形成され、薬物放出を引き起こす。このような溶媒制御性システムは、pHとは無関係な放出速度を持つ。一部のポリマーシステムは、必要な時にさらなる薬物を放出するために、外部的に活性化されうる。ポリマーシステムからの放出速度は、高分子材料の性質（例えば、拡散制御システムの結晶化度または孔構造、化学的制御システムの結合の不安定性またはモノマーの疎水性）およびシステムの設計によって制御されうる。（Langer, R., “New methods of drug delivery,” *Science*, 249: at 1529）。

10

## 【0169】

[000169] 乳酸-グリコール酸共重合体などのポリエステルは、大量（均質）浸食を示し、マトリクス内部にかなりの分解をもたらす。放出に対する制御を最大化するには、システムの表面のみから分解するのが望ましいことが多い。表面浸食システムでは、薬物放出速度はポリマーの浸食速度に比例するが、これは薬物の過量放出の可能性をなくし、安全性を向上させる。放出速度は、システムの厚さおよび薬物の合計含有量の変更によって制御でき、装置設計を容易にする。表面浸食を達成するためには、ポリマーマトリクス表面上の分解速度が、マトリクス体積内への水の貫通速度よりもずっと早い必要がある。理論的には、ポリマーは疎水性であるべきであるが、モノマーを接続している水に不安定な結合を持つべきである。例えば、無水結合の不安定性のために、ポリ無水物は有望なポリマークラスとなることが提案された。ポリ無水物共重合体のモノマー比率を変えることによって、ニトロソ尿素を脳に局所的に送達するために、1週間から数年持つ表面浸食ポリマーが設計、合成および使用された。（Langer, R., “New methods of drug delivery,” *Science*, 249: at 1531 citing Rosen et al, *Biomaterials* 4, 131 (1983); Leong et al, *J. Biomed. Mater. Res.* 19, 941 (1985); Domb et al, *Macromolecules* 22, 3200 (1989); Leong et al, *J. Biomed. Mater. Res.* 20, 51 (1986), Brem et al, *Selective Cancer Ther.* 5, 55 (1989); Tamargo et al, *J. Biomed. Mater. Res.* 23, 253 (1989)）。

20

## 【0170】

[000170] いくつかの異なる表面浸食ポリオルトエステルシステムが合成されている。添加剤はポリマーマトリクスの内側に配置され、これによって表面がマトリクスの残りの部分とは違う速度で分解するようになる。このような分解パターンは、これらのポリマーがpHに応じて非常に異なる速度で浸食するため、および添加剤がマトリクス体積を表面とは異なるpHに維持するために、起こりうる。添加剤のタイプおよび量を変えることにより、放出速度を制御しうる。（Langer, R., “New methods of drug delivery,” *Science*, 249: at 1531 citing Heller, et al, in *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems*, M. Chasin and R. Langer, Eds (Dekker, New York, 1990), pp. 121-161）。

30

## 【0171】

[000171] CNSへの送達のために記述された放出制御薬物送達システムに使用される高分子材料には、ポリ(-ヒドロキシ酸)、アクリル、ポリ無水物および、ポリカプロラクトン、エチルセルロース、ポリスチレンなどの他のポリマーが含まれる。脳および脊髄への送達に適した幅広い送達システムが開発されている。これらには、巨視的インプラント、マイクロカプセル、ゲルおよびナノゲル、マイクロ粒子（微粒子）/マイクロ球体（微小球体）、ナノ粒子ならびに複合体ヒドロゲルシステムが含まれる。異なるタイプのシス

40

50

テムは、水貫通、薬物溶解、ならびにマトリクスの分解および薬物拡散などの薬物放出に関与する異なる物理的過程および化学的過程に影響することにより、薬物の薬物動態プロファイルおよび薬力学プロファイルにおける違いを呈する。(Siepmann, J. et al., "Local controlled drug delivery to the brain: mathematical modeling of the underlying mass transport mechanisms," International Journal of Pharmaceutics, 314: 101-119 (2006)で再検討されている)。

## 【0172】

## 10. 現在の治療選択肢

## 10.1. SAHの治療

[000172] SAHの管理は、患者を安定させるための一般的措置、出血源を除去して出血を防止するための特定措置、血管攣縮の防止、ならびに合併症の防止および治療から成る。

10

## 【0173】

## 一般的措置

[000173] 最優先事項は患者を安定させることである。意識レベルが低下している患者は、挿管して人工呼吸器を装着する必要がありうる。血圧、脈拍、呼吸数およびグラスゴー昏睡尺度が高い頻度でモニターされる。診断が確定されたら、特にこのような患者の15%が入院から数時間以内にさらなるエピソード(再出血)を起こすことを考慮すると、集中治療室への入院が好ましいことがある。栄養は早期の優先事項で、非経口経路よりも経口または経鼻での胃管栄養法の方が好ましい。鎮痛(疼痛制御)は、良好な血圧制御を可能にするために重要であるが、患者の過剰鎮静とのバランスを取る必要がある。過剰鎮静は精神状態に影響し、そのため意識レベルをモニターする能力が妨げられるためである。深部静脈血栓症は、圧迫ストッキング、ふくらはぎの間欠的空気圧迫、薬剤またはそれらの組み合わせで予防される。

20

## 【0174】

## 再出血の防止

[000174] 意識レベルの低下または局所的神経学的症状を伴う大きな脳内血腫を持つ患者は、緊急の外科的な血液除去および出血動脈瘤の閉塞の候補者となりうる。水頭症を治療するため、カテーテルまたは管を脳室内に挿入しうる。残りは安定化され、大腿カテーテル血管造影またはCT血管造影を後に受ける。最初の24時間の経過後、再出血リスクはその後の4週間は約20%のままであり、介入はこのリスクの低下を目的にすべきことを示唆している。

30

## 【0175】

[000175] 再出血は予測が難しいが、いつでも起こる可能性があり、予後は悲観的である。従って、再出血を防止するための介入ができるだけ早く実施される。血管造影で脳動脈流が特定された場合、同じ動脈瘤からのさらなる出血リスクを減らすために利用可能な措置が二つあり、それは脳神経外科的クリッピング術および血管内コイル塞栓術である。クリッピング術は、動脈瘤を見つけるために開頭術が必要であり、その後、動脈瘤のネック部分を横切ってクリップを配置する。コイル塞栓術は大きな血管を通して実施される。カテーテルが鼠径部の大動脈に挿入され、大動脈から脳に供給する動脈(両方の頸動脈および両方の椎骨動脈)に進められる。動脈瘤が見つかったら、金属コイルが配置され、これが動脈瘤での血栓の形成および閉塞をもたらす。どちらの治療を行なうかについての決定は、通常は、多くの場合は神経外科医および神経放射線科医を含めた多くの専門分野にわたるチームによって行われる。

40

## 【0176】

[000176] 中大脳動脈およびその関連血管の動脈瘤は到達しづらく、血管内コイル塞栓術に最適な構造ではないためクリッピング術に適している傾向があるが、脳底動脈および後頭部動脈の動脈瘤は外科手術では到達しづらく、血管内管理でよりアクセス可能な傾向がある。コイル塞栓術の主な難点は、動脈瘤が再発する可能性である。このリスクは、外科的アプローチではより低い。コイル塞栓術を受けた患者は、動脈瘤の再発を確実に早期特定するため、通常は血管造影法またはその他の措置で何年間もフォローアップされる。

50

## 【0177】

## 10.2. 動脈瘤性SAHの現在の治療選択肢

[000177] 早期の神経外科的動脈瘤クリッピング術または血管内コイル塞栓術、ニモジピンおよび集中治療の向上を含む、動脈瘤性SAH患者の管理の変化が、動脈瘤性SAHによる全死亡率の低下、および血管造影下での血管攣縮およびDCIによる動脈瘤性SAH後の死亡および障害への寄与の低下の主な原因であると考えられる。(Lovelock CE et al., "Antithrombotic Drug Use, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage. A Systematic Review of Published and Unpublished Studies," *Stroke*, 41(6): 1222-1228 (2010) )。

## 【0178】

[000178] Rhoneyらは、動脈瘤性SAHの管理における現在利用可能な治療事項についての検討を示している。(Rhoney, D. H. et al., "Current and future treatment considerations in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage," *J. Pharm. Pract.*, 23(5): 408-424 (2010) )。治療は通常、支持療法、合併症の防止および合併症の治療の三つのカテゴリーに分けられる。動脈瘤出血の診断時の初期支持療法には、適正な酸素供給の確保、血圧変動の防止、正常な頭蓋内圧を維持するための等張または高張の静脈内輸液などが含まれるが、これらに限定されない。再出血は、トラネキサム酸またはアミノカプロン酸などの抗線維素溶解剤での治療と併せて血管内コイル塞栓術または脳神経外科的クリッピング術によって動脈瘤を固定するまで、患者によって異なる閾値より下に収縮期血圧を維持することによって減少させうる。ストレス潰瘍のリスクがある患者では、ストレスに関連する粘膜障害などの内科的合併症の予防法が、プロトンポンプ阻害剤または2型ヒスタミン遮断薬のいずれかと共に用いられる。静脈血栓塞栓症(VTE)予防法が、機械的装置によってまたはヘパリンまたはエノキサパリンなどの抗凝固剤を使用して化学的に実施される。80~140 mg/dLの血清グルコース範囲を維持するために、血糖管理が用いられる。

## 【0179】

[000179] ニカルジピンは短時間作用型ジヒドロピリジン・カルシウムチャネル拮抗薬で、頭蓋内圧の維持というよりも、脳血管系に対してより精密な作用を持つ。ニカルジピンは作用発現時間が1~5分で、作用持続時間は最大3時間である。くも膜下出血に関連する高血圧は、別の方法としては、ラベタロールなどのアルファ/ベータアドレナリン拮抗薬で治療できる。クレビジピンは、5~15分以内の素早い作用消失で血圧を低下させることができる代替的ジヒドロピリジン・カルシウムチャネル拮抗薬である。エスマロールは、急性神経疾患患者の高血圧治療で使用できる抗高血圧薬である。抗高血圧薬の脳酸素化に対する作用は、もう一つの考慮因子である。

## 【0180】

## 10.3. SAHに関連する二次性合併症の治療

[000180] 血管造影下での血管攣縮およびDCIを防止または減少させるための現在の治療は、二次性脳傷害を防ぐ措置、カルシウムチャネル拮抗薬の使用、血行動態管理および血管内治療から成る。治療はしばしば患者で予防として開始され、(ステージ1では)正常血流量の維持、血圧の管理、および経口投与L型電位開口型カルシウムチャネル拮抗薬を含む血行動態の安定化、ならびに(ステージ2では)さらなる血行動態操作または血管攣縮性動脈への血管拡張薬の注入またはバルーンによる血管攣縮性動脈の拡張が含まれる。しかし、上述の治療は高価で時間がかかり、部分的にのみ効果がある。

## 【0181】

[000181] 35年に渡って、医師は血管造影下での血管攣縮およびDCIを含むSAHの有害結果の発生率を防止または減少しようとしてきたが、現在の薬剤の副作用または有効性の欠如のために効果は限定的であった。現在、血管攣縮の防止または、遅発性脳虚血(DCI)としても知られる遅発性虚血脱落症状の低減のためにFDA承認済みの薬剤はない。血管攣縮防止のための現在の方法は、有効性の欠如または主に低血圧および脳浮腫の安全上の問題のために、成功していない。現在、利用可能な唯一のFDA承認済みの薬剤はニモジピンで

10

20

30

40

50

あり、同薬はSAH患者の転帰を改善はするもの、臨床的に使用される用量では血管造影下での血管攣縮に対して最小の効果しかない。

#### 【0182】

[000182] 電圧依存性カルシウムチャネル拮抗薬は、血管攣縮のある程度の防止および逆転には効果的でありうるが、先行技術の治療の投与用量では、最大の薬理作用を与えるためには低すぎる。エンドセリン受容体拮抗薬も、血管造影下での血管攣縮のある程度の防止および逆転には効果的でありうるが、血管造影下での血管攣縮のこの逆転または防止は、血管造影下での血管攣縮の低減により予想されるほどの著しい転帰改善にはつながらない。理論によって制限されるものではないが、電位依存性カルシウムチャネル拮抗薬の全身送達は、例えば、全身性低血圧および肺水腫を伴う肺血管拡張など、血管造影下での血管攣縮に対する有益な効果を軽減する副作用を起こしうると想定されている。肺血管の拡張も、肺水腫および肺損傷を起こしうる。理論によって制限されるものではないが、電位依存性カルシウムチャネル拮抗薬の全身送達は、皮質拡延性虚血および微小血栓を含めて、DCIに寄与するSAHのその他の作用を制限しうると想定されている。

10

#### 【0183】

##### DCIの治療

[000183] 動脈瘤性SAHの後に発症するDCIの治療には、北米およびヨーロッパでは、動脈瘤性SAH後3週間までの経口または静脈内ニモジピンが含まれる。血圧を上昇させ、脳血流に悪影響を与えるかまたは脳代謝を増加させる因子を避けることによって、脳血流を最適化することを目的とした医学的管理が重要だと考えらえる。これらの措置にもかかわらず、患者がDCIによって悪化した場合は、誘発性高血圧、脳バルーン血管形成、またはカルシウムチャネル拮抗薬またはその他の血管拡張剤の局所的投与を含む、救援治療が導入される。

20

#### 【0184】

##### 血管攣縮の治療

[000184] 経口カルシウムチャネル拮抗薬ニモジピンは、不良転帰の可能性を減らすことが臨床試験で示されているが、血管造影で検出された血管造影下での血管攣縮の量を大幅には減少させない可能性がある。その他のカルシウムチャネル拮抗薬および硫酸マグネシウムは試験されているが、現在は推奨されていない。ニモジピンが静脈内投与された場合の利益を示すエビデンスはないが、実施された試験に含まれたのは少人数の患者であった。外傷性SAHでは、経口ニモジピンの有効性には疑問が残る。

30

#### 【0185】

[000185] 経口投与または静脈内投与のために臨床的に使用される用量で投与された時、ニモジピンは患者の最大50%の用量制限低血圧を伴う。(Radhakrishnan D, and Menon DK, "Haemodynamic effects of intravenous nimodipine following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: implications for monitoring," *Anaesthesia*, 52:489-491 (1997) )。血漿濃度は低血圧を伴う濃度を超えるが、CSF濃度は治療濃度よりかなり低い。(Allen G. S. et al., "Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage," *N. Engl. J. Med.* 308:619-624 (1983) )。低血圧は脳かん流圧を低下させてDCIを悪化させうるので、動脈瘤性SAH患者に対しては有害である。(Dankbaar JW et al., "Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review," *Crit. Care*, 14:R23 (2010); Darby J. M. et al., "Acute cerebral blood flow response to dopamine-induced hypertension after subarachnoid hemorrhage," *J. Neurosurg.*, 80:857-864 (1994) )。

40

#### 【0186】

[000186] ニモジピンが神経保護効果を持ちうることを示唆する一部のエビデンスが存在するものの、それは決定的ではない。例えば、Aslanらは、重度の外傷性脳損傷患者へのニモジピンの静脈内投与は、治療群と対照群を比較した場合に、著しく高い脳かん流圧(CPP)、高い頸静脈酸素飽和度、および高いグラスゴー昏睡尺度スコアをもたらす一方、低

50

い頭蓋内圧、頸部乳酸濃度およびグルコース濃度をもたらすことを見出した。しかし、試験は、グラスゴー昏睡尺度 8で重度の頭部外傷を負った患者に限定され、外傷性または慢性肺病変または脳病変を持ち外科的介入を必要とした患者はこの試験から除外された。

(Aslan, A. et al., "Nimodipine can improve cerebral metabolism and outcome in patients with severe head trauma," *Pharmacol. Res.*, 59(2): 120-124 (2008) )。Zhaoらは、(1) 大槽SAHラットモデルでのニモジピンの静脈内投与は、SAHの結果大幅に減少した局所的脳血流を回復できることを報告し、(2) SAHの結果として狭窄した主幹脳動脈の併用ニモジピン誘発性の血管造影下での拡張を報告しており、また(3) SAHの結果として破壊され、不良な神経学的グレードと相關している血液脳関門の完全性が、ニモジピン投与で回復できることを実証した。(Zhao, W. J. et al., "Nimodipine attenuation of early brain dysfunctions is partially related to its inverting acute vasospasm in a cisterna magna subarachnoid hemorrhage (SAH) model in rats," *Int. J. Neurosci.*, PMID: 22694164 (2012) )。ニモジピンは、ウサギの試験で、海馬ニューロンの興奮性を高めたことも報告されている。(Disterhoft, J. F. et al., "Nimodipine facilitates learning and increases excitability of hippocampal neurons in aging rabbits," *Drugs in Development*, 2: 395-403; discussion, p. 405, (1993) )。

#### 【0187】

[000187] Dreierらは、ニモジピンのラットへの静脈内投与は、ラットのヘモグロビンによって誘発されたSAH後の皮質拡延性虚血を皮質拡延性充血へと逆転できることを報告したが、その他の病因カスケードを含む可能性が高いSAH後の領域梗塞に関する結論を彼らの試験から導き出すことはできないことを認めた。(Dreier, J. P. et al., "Ischemia triggered by red blood cell products in the subarachnoid space is inhibited by nimodipine administration or moderate volume expansion/hemodilution in rats," *Neurosurgery*, 51(6): 1457-1465 (2002) )。

#### 【0188】

[000188] 以前は「トリプルH」療法と呼ばれた血行動態操作は、しばしば血管攣縮の治療手段として使用される。これは、高血圧（高血圧）、循環血液量過多（循環内の過剰な体液）および血液希釈（血液の軽度の希釈）の状態を達成するために、静脈内輸液および血管収縮薬の使用を必要とする。誘発性高血圧は、この治療の最も重要な構成要素であると考えられるが、このアプローチの使用に対するエビデンスは決定的でなく、その利益を示すために十分規模が大きい無作為化対照試験が行われたことはない。

#### 【0189】

[000189] 症候性血管攣縮またはDCIが内科的治療に抵抗性である場合は、血管造影下での血管攣縮の部位を特定するため、および血管拡張薬（血管壁を弛緩させる薬物）を動脈内に直接投与する（薬理学的血管形成）ために血管造影が試みられ、機械的血管形成（バルーンで収縮エリアを開く）が実施されうる。

#### 【0190】

[000190] 動脈瘤性SAH患者における、組み換え型組織プラスミノゲン活性化因子 (r-t-PA) でのくも膜下血栓の除去は、血管造影下での血管攣縮およびDCIを減らすことが報告されているが、治療した患者数が少ないと、および無作為化盲検化試験がないことから、結果は決定的でない。(Amin-Hanjani, S. et al., "Does intracisternal thrombolysis prevent vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis," *Neurosurgery*, 54(2): 326-334; discussion 334-335 (2004); Kramer AH, Fletcher JJ: Locally-administered intrathecal thrombolytics following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care* 14: 489-499 (2011) )。シンバスタチン、プラバスタチンなどのヒドロキシメチルグルタリル・コエンザイムA還元酵素阻害剤（スタチン）も、その多面的効果のために、一部の施設では、動脈瘤性SAH後の脳血管攣縮の防止に対する日常的慣行になっている。実験モデルでは、スタチンは血管内酸化窒素 (NO) シンターゼ生成の増加、接着分子の阻害による抗炎症作用、フリーラジカルの除去、および血小板凝集の阻害に関連している。(McGirt, M.J. et al., "Statins for the prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care* 14: 489-499 (2011) )。

10 20 30 40 50

t al., "Simvastatin increases endothelial nitric oxide synthase and ameliorates cerebral vasospasm resulting from subarachnoid hemorrhage," *Stroke*, 33(12): 2950-2956 (2002); McGirt, M.J. et al., "Systemic administration of simvastatin after the onset of experimental subarachnoid hemorrhage attenuates cerebral vasospasm," *Neurosurgery*, 58(5): 945-951; discussion 945-951 (2006)).

#### 【0191】

[000191] NMDA受容体拮抗薬およびカルシウムチャネル遮断薬として作用し、平滑筋の弛緩および血管拡張をもたらすマグネシウムは、脳血管攣縮の防止に対して試験されている。(Macdonald, R.L. et al., "Magnesium and experimental vasospasm," *J. Neurosurg.*, 100(1): 106-110 (2004))。低マグネシウム血症は動脈瘤性SAHの後によく見られ、不良な転帰および血管攣縮の発症を伴う。(van den Bergh, W.M. et al., "Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial," *Stroke*, 36(5): 1011-1015 (2005))。患者1204人が参加した無作為化臨床試験では、静脈内硫酸マグネシウムがSAH患者の転帰を改善したとは認められなかった(Dorhout Mees, S. M. et al., "Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial," *Lancet* 380:44-49 (2012))。SAHでのマグネシウムに関する7つの主要無作為化試験のメタ分析でこの点が確認されたので、血清マグネシウム濃度を正常レベルよりも上昇させるための日常的マグネシウムの静脈内投与は推奨されない。

10

20

30

40

50

#### 【0192】

[000192] 選択的エンドセリン(ET)受容体拮抗薬クラゾセンタンは、CONSCIOUS試験の調査対象であった。CONSCIOUS-1試験では、クラゾセンタンは脳卒中後の血管攣縮の発生率を有意に減少させた。(Macdonald, R. L. et al., "Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial," *Stroke*, 39(11): 3015-3021 (2008))。CONSCIOUS-2は、外科的クリッピング術で固定されたSAH患者をクラゾセンタン(5 mg/時間、n=768)またはプラセボ(n=389)に最大14日間割り付けた、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第III相試験であった。主要複合エンドポイント(第6週)には、全死因死亡率、血管攣縮に関連する新しい脳梗塞、血管攣縮による遅発性虚血性神経障害、および血管攣縮に対する救援治療が含まれた。全治療データセットでは、主要エンドポイントはクラゾセンタン治療患者764人中161人(21%)で、プラセボ治療患者383人中97人(25%)で満足された(相対的リスク減少17%、95% CI -4 ~ 33; p=0.10)。不良な機能的転帰(GOSEスコア</=4)は、クラゾセンタン治療患者224人(29%)およびプラセボ治療患者95人(25%)(-18%, -45 ~ 4; p=0.10)で生じた。肺合併症、貧血、および低血圧は、クラゾセンタンでより多く見られた。死亡率(第12週)は両群で6%であった。5 mg/時間でのクラゾセンタンは、死亡率および血管攣縮に関連する罹患率または機能的転帰に有意な影響を与えたなかった。(Macdonald, R. L. et al., "Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2)," *Lancet Neurol.* 10:618-625 (2011))。CONSCIOUS-3は、血管内コイル塞栓術で固定されたSAH患者を対象とした、二重盲検、プラセボ対照、無作為化第III相試験であり、14日間までの静脈内クラゾセンタン(5 mg/時間または15 mg/時間)またはプラセボに無作為化された(Macdonald, R. L. et al., "Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling," *Stroke* 43:1463-1469 (2012))。主要複合エンドポイントは、CONSCIOUS-2と同じであった。CONSCIOUS-3は、CONSCIOUS-2の完了後、早期に中止され、予定された患者1500人のうち577人(38%)が登録され、571人が治療を受けた(プラセボn=189、クラゾセンタン5 mg/時間、n=194、クラゾセンタン15 mg/時間、n=188)。主要エンドポイントは、プラセボ治療患者189人のうち50人(27%)で生じたのに対して、クラゾセンタン5 mg/時間治療患者では194人のうち47人(24%) (オッズ比[OR

] 0.786、95% CI 0.479 ~ 1.289、P=0.340)、およびクラゾセンタン15 mg/時間治療患者では188人のうち28人(15%) (OR 0.474、95% CI 0.275 ~ 0.818、P=0.007)で生じた。不良な転帰(拡大グラスゴー尺度スコア<=/4)は、プラセボを投与された患者の24%、クラゾセンタン5 mg/時間を投与された患者の25% (OR 0.918、95% CI 0.546-1.544、P=0.748) およびクラゾセンタン15 mg/時間を投与された患者の28% (OR 1.337、95% CI 0.802 ~ 2.227、P=0.266) で起こった。肺合併症、貧血、および低血圧は、プラセボを投与された患者よりもクラゾセンタンを投与された患者でより多く見られた。クラゾセンタン15 mg/時間は、動脈瘤性SAH後の血管攣縮に関連する罹患率/全死因死亡率を有意に減少させたが、どちらの用量でも転帰(拡大グラスゴー転帰尺度)は改善しなかった。クラゾセンタンのSAH患者に対する使用は、現在承認されていない。

10

## 【0193】

[000193] DCIおよび血管造影下での血管攣縮など、aSAH後の二次性合併症の発生を防止または減少させるための現在の治療はリスクが高く、わずかに有効なだけであり、高価で時間がかかる。このように、救援治療の必要性を減らし、機能転帰を改善するための、安全で効果的な治療に対する満たされていない大きな医学的ニーズがある。従来的治療は、SAH後の脳血管攣縮の治療に焦点を置いてきたが、蓄積されたエビデンスではSAHから派生する付加的合併症があることが示唆され、SAH治療後の予後を改善するための治療介入の標的とする必要がある。記述された本発明は、このようなアプローチを提供する。

## 【発明の概要】

## 【0194】

## (要約)

[000194] 一つの態様によると、記述された本発明は、ヒト被験者のくも膜下出血(SAH)のために遮りリスクがある少なくとも一つの大脳動脈を治療するための方法であって、a) (i) 均一なサイズ分布の複数の粒子、および少なくとも一つの第一の治療薬の治療量を含む微粒子製剤であって、第一の治療薬が各粒子全体に分散され、粒子上またはコーティングに取り囲まれたコアに吸着される微粒子製剤、および(ii) 医薬担体を含む流動性の持続放出性粒子組成物を提供する工程と、b) 第一の治療薬が、望ましくない副作用を起こす量で全身循環に入ることなく、くも膜下出血による遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの動脈と接触するように、流動性の持続放出性粒子組成物を局所的に、注射装置を介して、遮断リスクがある脳動脈に最も近い槽のくも膜下腔の槽内に投与するか、または医薬組成物が脳脊髄流によって運ばれるように脳室内に投与するか、または医薬組成物が脳脊髄流によって運ばれるように脊椎くも膜下腔の髄腔内に投与する工程とを含み、ここで脳動脈の遮断は少なくとも一つの合併症を伴い、流動性の持続放出性粒子組成物の放出特性が、(1) 6日～14日以内に第一の治療薬の約50%～100%が放出され、(2) 放出時、第一の治療薬の血漿中濃度(PLASMA-C<sub>av</sub>)が約30～40 ng/mL未満であり、(3) 放出時、第一の治療薬の脳脊髄液(CSF)内濃度(CSF-C<sub>av</sub>)は少なくとも約5 ng/mL～約5000 ng/mLである方法を提供する。

20

30

## 【0195】

[000195] 一つの実施形態によると、大脳動脈の遮断に関連する遅発性合併症は、血管造影下での血管攣縮、複数の微小血栓、皮質拡延性虚血、または遅発性脳虚血(DCI)の少なくとも一つである。別の実施形態によると、大脳動脈は、前大脳動脈、中大脳動脈、内頸動脈、脳底大脳動脈、椎骨大脳動脈、またはそれらの組み合わせである。別の実施形態によると、各微粒子は、約40 μm～約100 μmの粒子サイズである。別の実施形態によると、平均サイズ分布は約70 μmである。別の実施形態によると、各微粒子は、少なくとも一つの第一の治療薬の少なくとも65% (質量/質量) が含まれており、ここで第一の治療薬は、カルシウムチャネル拮抗薬、エンドセリン拮抗薬、一過性受容体電位(TRP)タンパク質拮抗薬、またはそれらの組み合わせである。別の実施形態によると、カルシウムチャネル拮抗薬は、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、またはそれらの組み合わせから

40

50

成る群から選択される。別の実施形態によると、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤はジヒドロピリジンであり、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バミジピン、ベニジピン、シナルジピン、エフォニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピン、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される。別の実施形態によると、ジヒドロピリジンはニモジピンである。別の実施形態によると、医薬担体は質量で0%～5%のヒアルロン酸またはその誘導体を含み、ヒアルロン酸は約500 kDaの平均分子量を持つ。別の実施形態によると、注射装置は、針、カニューレ、カテーテル、またはそれらの組み合わせである。別の実施形態によると、流動性の医薬組成物の20%での粘度は、槽内投与された時、約100 cP～約1,000 cPである。別の実施形態によると、流動性の医薬組成物の20%での粘度は、脳室内投与された時に約0.5 cP～約50 cPである。別の実施形態によると、流動性の医薬組成物の20%での粘度は、くも膜下腔に髄腔内投与された時に約0.5 cP～約50 cPである。別の実施形態によると、槽内投与された時の少なくとも一つの第一の治療薬の最大耐量は、40 mg～約1,000 mgである。別の実施形態によると、脳室内投与された時の少なくとも一つの第一の治療薬の最大耐量は、40 mg～約1,000 mgである。別の実施形態によると、髄腔内投与された時の少なくとも一つの第一の治療薬の最大耐量は、40 mg～約1,000 mgである。別の実施形態によると、脳室は、側脳室、第3脳室、第4脳室、またはそれらの組み合わせである。別の実施形態によると、大脳槽は、頸動脈槽、交叉槽、シルビウス槽、大脳半球間槽、迂回槽、大腿槽、脚間槽、橋前槽、延髄外側槽、大槽、またはそれらの組み合わせである。別の実施形態によると、粒子製剤は、フェムト粒子、ピコ粒子、マイクロ粒子、またはナノ粒子を含む。別の実施形態によると、微粒子製剤の各粒子は微粒子である。別の実施形態によると、各微粒子はマトリクスを含む。別の実施形態によると、マトリクスは生分解性ポリマーを含む。別の実施形態によると、生分解性ポリマーはポリ(ラクチド-co-グリコリド)(PLGA)ポリマーであり、ここでラクチドとグリコリドの比率は65:35または50:50である。別の実施形態によると、薬学的に許容可能な担体はマトリクスを含む。別の実施形態によると、薬学的に許容可能な担体はナノ粒子を含む。別の実施形態によると、治療薬はナノ粒子全体にわたって分散されるか、ナノ粒子に吸着されるか、コーティングで取り囲まれたナノ粒子のコアに吸着されるか、またはそれらの組み合わせである。別の実施形態によると、薬学的に許容可能な担体は持続放出担体である。別の実施形態によると、薬学的に許容可能な担体は局所放出担体である。別の実施形態によると、薬学的に許容可能な担体はデポ放出担体である。別の実施形態によると、薬学的に許容可能な担体は遅延放出担体である。別の実施形態によると、薬学的に許容可能な担体は長期放出担体である。別の実施形態によると、薬学的に許容可能な担体は水性チャネルを含む。別の実施形態によると、薬学的に許容可能な担体は二相性放出担体である。別の実施形態によると、薬学的に許容可能な担体は徐放担体である。別の実施形態によると、第一の治療薬の血漿中濃度(PLASMA-C<sub>av</sub>)は、投与後少なくとも4日間は、0.200 ng/ml/日～30 mg/ml/日である。別の実施形態によると、第一の治療薬の血漿中濃度(PLASMA-Cav)は、投与後少なくとも14日間は5 ng/ml/日未満である。別の実施形態によると、第一の治療薬の脳脊髄液(CSF)濃度(CSF-Cav)は、投与後少なくとも14日間は5 ng/ml/日～30 mg/ml/日である。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、少なくとも一つの大脳動脈の血管造影下での直径のパーセント変化がベースラインと比べて50%未満となるように、遮断リスクがある大脳動脈の血管造影下での直径を減少させるために効果的である。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、くも膜下出血(SAH)の症状発現から14日以内の遅発性脳虚血(DCI)の発生率を減少させるために効果的である。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、くも膜下出血(SAH)の症状発現から30日以内の遅発性脳梗塞の発生率を減少させるために効果的である。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、遅発性脳虚血の発生率を減少させるために効果的である。別の実施形態によると、遅発性脳虚血の発生率は、少なくとも2時間持続する、修正グラスゴー昏睡スコアの少なくとも2点の減少、または簡略国立衛生研究所脳卒中尺度の少なくとも2

10

20

30

40

50

点の増加として評価できる。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、救援治療の必要性を減少させるために効果的である。

【図面の簡単な説明】

【0196】

【図1】[000196] 図1は、ヒトの脳の側面図である (Stedman's Medical Dictionary, 27<sup>th</sup> Edition, plate 7 at A7 (2000))。

【図2】[000197] 図2は、ヒトの脳の概略矢状図を示す (J. G. Chusid, Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology, 18<sup>th</sup> Ed., p. 46, 1982)。

【図3】[000198] 図3は、頭蓋骨の内面（上部）から脳の外面（下部）までの無傷の髄膜の断面概略図を示す。コラーゲンは、骨膜および髄膜硬膜（大きな点、線維の向きは示されていない）およびくも膜下腔（SAS）に存在し、通常は索状細胞のひだにある。硬膜境界細胞層は、細胞外コラーゲンを持たず、細胞間結合はほとんどなく、拡大した細胞外空間（ただし基底膜はない）、および硬膜の外部分のものとは異なる纖維芽細胞を持つ。くも膜障壁細胞層は、実質的に細胞外空間を持たず、多くの細胞間結合、よりふくらとした細胞、およびSASに向かうその表面上の比較的連続した基底膜を持つ。くも膜から硬膜への細胞層の連続性（介在空間なし）、くも膜小柱の特徴的外観、および軟膜の関係に注意すること (Haines DE: On the question of subdural space. Anat Rec 230:3-21, 1991から)。

【図4】[000199] 図4は、髄膜および脊髄を取り囲むそれらの腔を示す概略図である。(Kulkarni, N. V., "Clinical anatomy for students: problem solving approach," Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi, p. 348-349 (2006))。髄膜は、硬膜外腔、硬膜下腔、およびくも膜下腔の三つの腔と関連している。

【図5】[000200] 図5は、脳のウィリス輪および主要な動脈の概略図を示す (Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology, 18<sup>th</sup> Ed., p. 48 (1982))。

【図6】[000201] 図6は、大脳皮質の動脈供給の概略図を示す。1: 眼窩前頭動脈、2: 前口ーランド動脈、3: ローランド動脈、4: 前頭頂葉動脈、5: 後頭頂葉動脈、6: 眼角動脈、7: 後側頭葉動脈、8: 前側頭葉動脈、9: 眼窩動脈、10: 前頭極動脈、11: 脳梁辺縁動脈、12: 後内側前頭動脈、13: 脳梁周囲動脈。 (Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology, 18<sup>th</sup> Ed., p. 50 (1982))。

【図7】[000202] 図7は、大脳動脈の概略図を示す。

【図8】[000203] 図8は、大脳動脈の概略図を示す。 (Netter FH. The CIBA Collection of Medical Illustrations: Volumes 1, Nervous System. Vol. 1. Part I. CIBA: USA. 1986. pp. 256から)。

【図9】[000204] 図9は、脳室の概略図を示す (page 192, Ross LM, Lamperti ED, Taub E (eds), Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. Thieme Atlas of Anatomy. Georg Thieme Verlag: Stuttgart. 2006)。

【図10】[000205] 図10は、脳室からくも膜下腔へのCSFの流れの概略図を示す (page 194, Ross LM, Lamperti ED, Taub E (eds), Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. Thieme Atlas of Anatomy. Georg Thieme Verlag: Stuttgart. 2006)。

【図11A】[000206] 図11Aは、SAH後の予後の簡単なフローダイアグラムを示す。

【図11B】[000207] 図11Bは、SAH後の遅発性合併症に関与すると提案されている経路のフローダイアグラムを示す。

【図12】[000208] 図12は、くも膜下出血の七つの集団ベースの研究のSAH転帰の時間傾向を示すが、これは20年に渡る死亡率の50%の減少を示している。

【図13】[000209] 図13は、本発明による、粒子ニモジピン製剤の走査型電子顕微鏡写真的画像を示す。

【図14】[000210] 図14は、時間に対して質量%で表した、例示的粒子ニモジピン製剤のインビトロでの累積放出を示す。

【図15】[000211] 図15は、カルシウムチャネル拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬、TRPタンパク質拮抗薬、またはそれらの組み合わせを含む記述された本発明の粒子組成物の

10

20

30

40

50

、脳室内カテーテルを通した脳室への適用の例示的図を示す（図はMcComb JG: Technique of CSF diversion. In: Scott RM (ed). Hydrocephalus. Vol. 3. Williams & Wilkins: Baltimore. 1990. page 48, pp. 128から）。

【図16】[000212] 図16は、カルシウムチャネル拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬、TRPタンパク質拮抗薬、またはそれらの組み合わせを含む、粒子内または粒子上の記述された本発明の粒子組成物が、脳室からくも膜下腔の動脈へとCSFの流れによって運ばれることを示す概略図である。（Pollay M: Cerebrospinal fluid. In: Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL (eds). The Practice of Neurosurgery. Vol. 1. Williams & Wilkins: Baltimore. 1996. page 36, pp. 1381）。

【図17】[000213] 図17は、低用量（10 mg）ニモジピン製剤、高用量（30 mg）製剤、およびプラセボによる治療（くも膜下腔の大槽への投与）後の、ベースラインからの脳底動脈の平均直径のパーセント（%）変化を示す。（前臨床試験1）

【図18】[000214] 図18は、SAHにさらされ、その後プラセボ、微粒子ニモジピン製剤の低用量（10 mg）、または微粒子ニモジピン製剤の高用量（30 mg）で治療（くも膜下腔の大槽への投与）を受けたイヌの平均行動スコアのプロットを示す。（前臨床試験1）

【図19】[000215] 図19は、SAHにさらされ、その後プラセボ、微粒子ニモジピン製剤の低用量（10 mg）、または微粒子ニモジピン製剤の高用量（30 mg）で治療（くも膜下腔の大槽への投与）を受けたイヌの経時的な血清薬物濃度のプロットを示す。（前臨床試験1）

【図20】[000216] 図20は、イヌのモデル実験で使用された断面を示す。

【図21】[000217] 図21は、プラセボで治療された時（A）および低用量微粒子ニモジピン製剤（B）で治療された時のSAHにさらされたイヌの病理組織を示す。

【図22】[000218] 図22は、プラセボ微粒子組成物の槽内投与（プラセボ、n = 8）、プラセボ微粒子組成物に続く経口ニモジピンの槽内投与（経口ニモジピン、n = 8）、40 mgニモジピン微粒子の槽内投与（40 mg槽内、n=8）、100 mgニモジピン微粒子の槽内投与（100 mg槽内、n=8）または100 mgニモジピン微粒子の脳室内投与（100 mg脳室内、n = 8）によって治療されたイヌのSAHから8日後および15日後の、脳底動脈の血管造影下での直径のパーセント変化を示す棒グラフである。分散分析では、槽内または脳室内ニモジピン微粒子で治療されたイヌにおいて、SAHから8日後および15日後の血管造影下での血管攣縮は有意に少ないことが示された（P < 0.05、値は平均 ± 平均の標準誤差である）。

【図23】[000219] 図23は、SAHにさらされ、プラセボ微粒子組成物（プラセボ、n = 8）、経口ニモジピン + プラセボ微粒子組成物（経口ニモジピン、n = 8）、40 mg槽内ニモジピン微粒子（40 mg槽内、n = 8）、100 mg槽内ニモジピン微粒子（100 mg槽内、n = 8）または100 mg脳室内ニモジピン微粒子（100 mg脳室内、n = 8）で治療されたイヌの平均行動スコアのプロットを示す。値は、平均 ± 平均の標準誤差である（測定あたりn = 8）。

【図24】[000220] 図24は、経口ニモジピン（21日 [504時間] 間投与）、40 mg槽内ニモジピン微粒子（40 mg槽内）、100 mg槽内ニモジピン微粒子（100 mg槽内）または100 mg脳室内ニモジピン微粒子（100 mg脳室内）で治療されたイヌ4群のニモジピン血漿濃度のプロットを示す。（値は、平均 ± 平均の標準誤差である [測定あたりn = 8]）。

【図25】[000221] 図25は、経口ニモジピン、40 mg槽内ニモジピン微粒子（40 mg槽内）、100 mg槽内ニモジピン微粒子（100 mg槽内）または100 mg脳室内ニモジピン微粒子（100 mg脳室内）で治療されたイヌ4群の大槽から取得した脳脊髄液（CSF）のニモジピン濃度のプロットを示す。値は、平均 ± 平均の標準誤差である（測定あたりn = 8）。

【図26】[000222] 図26は、ニモジピン基準、20 mg/kg低用量ニモジピン微粒子製剤（#00447-098）および200 mg/kg高用量ニモジピン微粒子製剤（#00447-098、#00447-102、#0447-104、#00447-108、#00447-110、#00447-116）のくも膜下注射で治療されたラットの経時的なニモジピン血漿濃度（ng/ml）のプロットを示す。値は、平均 ± 平均の標準誤差である（測定あたりn = 8）。

【図27】[000223] 図27は、ヒト患者3群のニモジピン血漿濃度（ng/ml）のプロットを

10

20

30

40

50

示す：患者1人が40 mgニモジピン微粒子製剤の槽内（IC）治療を受け（患者1：40 mg IC）、患者5人は100 mgニモジピン微粒子製剤の槽内（IC）治療を受け（平均100 mg IC）、患者3人が100 mgニモジピン微粒子製剤の脳室内（IVC）治療を受けた（平均100 mg IC）。（値は、平均±平均の標準誤差である〔測定あたりn=3~4〕）。

【図28】[000224] 図28は、槽内または脳室内投与後のニモジピン微粒子製剤の薬物動態のプロットを示す。黒丸は40 mgニモジピン微粒子製剤で治療された患者1人を表し、赤丸は100 mgニモジピン微粒子製剤で治療された患者8人を表し、逆三角形は200 mgニモジピン微粒子製剤で治療された患者1人を表し、三角形は400 mgニモジピン微粒子製剤で治療された患者1人を表す。

【発明を実施するための形態】

10

【0197】

（発明の詳細な説明）

用語解説

[000225] 「活性」という用語は本明細書で使用される場合、意図される治療効果の原因となる本発明の組成物の原料、構成要素または成分を指す。

【0198】

[000226] 「急性致死量」または「LD50」という用語は本明細書で使用される場合、投与された時に被験者の50%が死亡する薬物の量を指す。

【0199】

[000227] 「相加効果」という用語は本明細書で使用される場合、単独で投与された各薬剤の効果の和に等しい、二つの化学物質の組み合わせ効果を指す。

20

【0200】

[000228] 「投与する」という用語は本明細書で使用される場合、与えるまたは適用することを意味する。「投与」という用語は本明細書で使用される場合、インビオ投与、および生体外での組織への直接投与を含む。一般的に、組成物は、経口、口腔内、非経口、局所、吸入または通気（すなわち、口を通して、または鼻を通して）のいずれかで全身投与されるか、希望に応じて、従来的な無毒の薬学的に許容可能な担体、補助剤、および賦形剤を含む用量単位製剤で直腸内投与されるか、または注射、埋め込み、移植、局所適用、または非経口などを含むがこれらに限定されない手段で局所投与されうる。

【0201】

30

[000229] 「有害事象」（AE）という用語は本明細書で使用される場合、患者での医薬品の使用に関連する、患者のベースライン状態からの望ましくない任意の変化を指す。望ましくない変化とは、治験薬などに関連していると見なされるかどうかにかかわらず、試験の過程の間に起こる異常な検査所見、症状または疾患を含むがこれらに限定されない、好ましくないまたは意図しない任意の兆候を指す。「治療下発現したAE」という用語は本明細書で使用される場合、治験薬に関連していると見なされるかどうかにかかわらず、治験薬の使用に時間的に関連した任意のAEを指す。

【0202】

[000230] 例示的有害事象には、治験薬に関連していると見なされるかどうかにかかわらず、試験の過程の間に起こる異常な検査所見、症状または疾患を含む好ましくないおよび意図しない兆候、既存疾患の悪化、既存の発作性疾患または医学的状態の頻度または強度の増加、試験の開始前に存在していた可能性があったとしても治験薬投与後に検出または診断された疾患または医学的状態、ベースラインで存在し試験の開始後に悪化する継続的で持続的な疾患または症状、生命に関わる疾患の急性治療での有効性の欠如、試験で定められた手順に関連すると治験医師によって見なされた事象、異常な評価結果（例えば、ベースラインではなかったかまたは試験の過程で悪化した臨床的に重要な所見を示す場合の心電図所見）、ベースラインではなかったかまたは試験の過程で悪化した臨床的に重要な所見を示す場合、または治験薬の用量減少、中断または永久的中止につながる臨床検査の異常を含むがこれらに限定されない。有害事象には、内科的または外科的な処置（例えば、手術、内視鏡検査、抜歯、輸血）、悪化しない既存の疾患または医学的状態、または有

40

50

害変化が起こらなかった状況（例えば、選択的美容整形手術のための入院）は含まれない。

【0203】

[000231] 有害事象は、治験薬と報告事象との因果関係の合理的な可能性があるかどうかについて、関連しているか関連していないかが治験医師によって評価される。「治験薬に関連する薬物有害反応」という用語は、治験薬の使用との因果関係の合理的可能性があると思われる任意の有害事象（重篤な有害事象を含む）に適用できる。「治験薬に関連しない薬物有害反応」という用語は、治験薬の使用との因果関係の合理的可能性があると思われない任意の有害事象（重篤な有害事象を含む）に適用できる。

【0204】

[000232] 臨床有害事象の強度は、軽度、中等度、重度の3点スケールで評価される。有害事象の強さが、治験薬投与の間に悪化した場合、最悪の強度のみが報告される。有害事象の強度が下がった場合、重症度の変更は必要ない。軽度の有害事象は、被験者は容易に気が付くが日常活動には影響せず、通常介入を必要としないものである。中等度の有害事象は、被験者を不快にすることがあり、日常活動の遂行に影響する場合があり、介入を必要としうるものである。重度の有害事象は、顕著な不快感を生じることがあり、日常活動が普通は妨げられ、その結果被験者は試験を継続できない場合があり、通常は治療または介入が必要なものである。

【0205】

[000233] 「作動薬」という用語は本明細書で使用される場合、完全または部分的な薬理反応を誘導するために、受容体を活性化することができる化学物質を指す。受容体は、内因性または外因性の作動薬および拮抗薬によって活性化または不活性化され、生物学的反応の刺激または阻害を引き起こしうる。生理的作動薬は、同じ身体反応を作り出すが、同じ受容体には結合しない物質である。特定の受容体に対する内因性作動薬は、受容体に結合してそれを活性化する、体によって自然に生成される化合物である。スーパーアゴニストは、標的受容体に対して内因性作動薬よりも大きな最大反応を生むことができ、そのため100%より大きな効率を生成できる化合物である。これは、スーパーアゴニストが内因性作動薬よりも強力なことを必ずしも意味するのではなく、むしろ受容体結合後に細胞内で生成されうる最大可能な反応の比較である。完全作動薬は受容体に結合して活性化し、その受容体で完全な有効性を示す。部分作動薬もある受容体に結合して活性化するが、完全作動薬と比較するとその受容体で部分的有効性のみを持つ。逆作動薬は、その受容体に対して作動薬と同じ受容体結合部位に結合し、受容体の構成的活性を逆転させる薬剤である。逆作動薬は、受容体作動薬の反対の薬理作用を発揮する。不可逆的作動薬は、受容体が永久に活性化される方法で受容体に永久的に結合する作動薬のタイプである。不可逆的作動薬は、作動薬の受容体との関連性が可逆的であるのに対して、非可逆的作動薬の受容体への結合は非可逆的であると考えられているという点において、単なる作動薬とは異なる。これによって、化合物は作動薬活性の一時的な高まりを生じ、その後受容体の脱感作および内在化が起こり、これは長期治療では拮抗薬のような作用を生む。選択的作動薬は、特定の一つのタイプの受容体に特異的である。

【0206】

[000234] 「吻合」「（複数の）吻合」という用語は互換的に使用され、血管間の相互接続を指す。これらの相互接続は、脳の一部の血液供給が低下した時に脳を保護する。ウィリス輪で、二つの前大脳動脈は前交通動脈によって接続され、後大脳動脈は後交通動脈によって内頸動脈と接続される。その他の重要な吻合には、眼動脈と外頸動脈との間の眼窩を通した接続、および中大脳動脈、前大脳動脈、および後大脳動脈の枝の間の脳表面での接続が含まれる（Principles of Neural Sciences, 2d Ed., Eric R. Kandel and James H. Schwartz, Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, pp. 854-56 (1985)）。

【0207】

[000235] 「狭心症」という用語は本明細書で使用される場合、しばしば肩から腕に拡散

10

20

30

40

50

する、締め付けるような重度の胸痛を指す。

【0208】

[000236] 「血管造影下での血管攣縮」という用語は本明細書で使用される場合、コンピューター断層撮影、核磁気共鳴またはカテーテル血管造影を含むがこれらに限定されない血管造影検査で検出できる血管サイズの減少を指し、SAH後の患者の約67%で起こる。一方、「臨床的血管攣縮」という用語は本明細書で使用される場合、脳実質への血流の減少に関連した混乱および意識レベル低下の症候群を指し、患者の約30%で起こり、現在はDCIとして定義される。

【0209】

[000237] 「拮抗薬」という用語は本明細書で使用される場合、別の物質の作用を妨げる物質を指す。機能的または生理的な拮抗は、二つの物質が同じ生理作用に対して反対の作用を生じる時に起こる。化学的拮抗または不活性化は、二つの物質の間でそれらの作用を中性化する反応である。体内動態的拮抗は、より少ない薬剤が標的に達するように、または標的での持続性が低下するように、物質の体内動態（その吸収、生体内変化、分布、または排出）を変化させることである。物質の受容体での拮抗作用は、同じ部位で競合する適切な拮抗薬による、拮抗薬の作用の遮断を引き起こす。

10

【0210】

[000238] 「抗炎症剤」という用語は本明細書で使用される場合、炎症に関連する症状を防止または減少させる薬剤を指す。

【0211】

[000239] 「抗凝固剤」という用語は本明細書で使用される場合、血栓の形成を防止する薬剤を指す。

20

【0212】

[000240] 「抗線維素溶解剤」という用語は本明細書で使用される場合、フィブリン血栓の溶解を防止するために使用される薬剤を指す。

【0213】

[000241] 「運動失調」という用語は本明細書で使用される場合、随意運動の間に筋肉活動を調節できないことを指す。

【0214】

[000242] 「生体適合性」という用語は本明細書で使用される場合、生組織に対して、臨床的に意義のある組織刺激、傷害、中毒反応、または免疫反応を起こさないことを指す。

30

【0215】

[000243] 「生分解性」という用語は本明細書で使用される場合、単純な化学的過程により、体の酵素の作用により、またはその他類似の生物学的活性機構により、経時的に能動的または受動的に分解する材料を指す。

【0216】

[000244] 「血管」という用語は本明細書で使用される場合、血液を運ぶまたは含む構造（例えば、管または導管）を指す。例示的血管には、動脈、細動脈、毛細血管、静脈、および小静脈が含まれるがこれらに限定されない。

【0217】

[000245] 「担体」という用語は本明細書で使用される場合、生物に対して著しい刺激を起こさず、記述された本発明の組成物の活性化合物の生物学的活性および特性を無効にしない材料を指す。担体は、治療される哺乳類への投与に対して適切となるために十分に高い純度と十分に低い毒性を備えていなければならない。担体は、不活性であるか、または薬学的利点、美容的利点またはその両方を持ちうる。「添加剤」、「担体」または「賦形剤」という用語は互換的に使用され、本明細書に記述された薬学的に許容可能な組成物の製剤および投与に対して適切な担体材料を指す。本明細書で有用な担体および賦形剤には、無毒でその他の成分と相互作用しない、当技術分野で知られている任意の材料が含まれる。

40

【0218】

50

[000246] 図1に示されるように、「大脳動脈」という用語またはその多くの文法形態は、数ある中でも、前交通動脈、中大脳動脈、内頸動脈、前大脳動脈、眼動脈、前脈絡叢動脈、後交通動脈、脳底動脈、および椎骨動脈を指す。

【0219】

[000247] 「脳血管攣縮」という用語は本明細書で使用される場合、しばしば、罹患血管から遠位の領域でのかん流低下に関連する、SAH後の脳基底部の大容量動脈の狭窄の遅発的発生を指す。脳血管攣縮は、動脈瘤の破裂後いつでも起こりうるが、最も一般的には出血から7日後でピークとなり、血液が体によって吸収される14日以内に消失が多い。

【0220】

[000248] 「合併症」という用語は本明細書で使用される場合、疾患の重要な部分ではないが、それに起因しうるまたは独立した原因に起因しうる、病理学的過程または障害の間の事象を指す。遅発性合併症は、誘発効果後、いくらか時間が経ってから起こるものである。SAHに関連する合併症には、血管造影下での血管攣縮、微小血栓および皮質拡延性虚血が含まれるがこれらに限定されない。

【0221】

[000249] 「組成物」という用語は本明細書で使用される場合、二つ以上の物質で形成される材料を指す。

【0222】

[000250] 「状態」という用語は本明細書で使用される場合、さまざまな健康状態を指し、任意の基礎的機構、障害、または損傷によって生じる障害または疾患を含むことを意図している。

【0223】

[000251] 「接触」という用語およびそのすべての文法的形態は、本明細書で使用される場合、触れているかまたはすぐ近くにある、または局所的に近くにある状態または条件を指す。

【0224】

[000252] 「放出制御」という用語は本明細書で使用される場合、製剤からの薬物の放出の方法またはプロファイルが制御されている、任意の薬物含有製剤を指す。これは即時および非即時の放出製剤を指し、非即時放出製剤には、徐放製剤および遅延放出製剤が含まれるがこれらに限定されない。

【0225】

[000253] 「皮質拡延性脱分極」または「CSD」という用語は本明細書で使用される場合、細胞膜を横切る受動的カチオン流入がATP依存性ナトリウムおよびカルシウムポンプ活性を超えた時に刺激される、ほぼ完全な神経脱分極および脳神経の腫脹の波を指す。カチオン流入の後には、水の流入および約70%の細胞外空間の収縮が続く。正常なイオン恒常性が、ナトリウムおよびカルシウムポンプ活性の追加的動員によって回復されない場合、それは持続的な細胞内カルシウムの急増およびミトコンドリア脱分極を通して細胞死を引き起こす可能性があるため、細胞の腫脹が維持される（「細胞毒性浮腫」と呼ばれる過程）。CSDには、健康組織の抵抗血管の拡張が含まれ、そのため神経脱分極相の間の局所的脳血流が増加する。（Dreier, J.P. et al., Brain 132: 1866-81 (2009)）。

【0226】

[000254] 「皮質拡延性虚血」または「CSI」または「逆血行力学的反応」は、神経脱分極相に連結した重度の微小血管攣縮を指す。結果として起こる拡延性かん流欠損は、[細胞外直流 (DC) 電位の負のシフトの延長により反映される] 神経脱分極および細胞内のナトリウムおよびカルシウムの急増を延長させる。かん流低下は、神経エネルギー需要と供給の間でのミスマッチを起こすのに十分なほど大きい。（同文献）。

【0227】

[000255] 「遅発性脳虚血」または「DCI」という用語は本明細書で使用される場合、限局性神経学的障害（片側不全まひ、失語症、失行症、半盲または無視など）の発生、または

10

20

30

40

50

グラスゴー昏睡尺度の低下（合計スコアまたはその個別構成要素[目、どちらかの側の運動、言葉]の一つ）を指す。これは少なくとも1時間続くことも続かないこともあります、動脈瘤閉塞の直後には明らかでなく、臨床的評価、脳のCTまたは磁気共鳴画像診断法（MRI）スキャン、および適切な臨床検査研究の手段によっても他の原因に起因すると考えることができるものである。血管造影下での脳血管攣縮は、放射線検査（CT血管造影 [ CTA ] 、MR血管造影 [ MRA ] MRAまたはカテーテル血管造影 [ CA ] のいずれか）の記述であり、DCIの原因でありうる。

## 【0228】

[000256] 「遅延放出」という用語は本明細書で使用される場合、従来の意味では、製剤の投与とそこからの薬物の放出との間に時間遅延がある薬物製剤を指す。「遅延放出」は、長期間にわたる薬物の漸次放出を伴うことも伴わないこともあります、従って「徐放性」であることもないこともある。

10

## 【0229】

[000257] 「広範性薬理作用」という用語は本明細書で使用される場合、空間または表面上に広く拡散、分散または散乱する薬理作用を指す。

## 【0230】

[000258] 「疾患」または「障害」という用語は本明細書で使用される場合、健康の障害または異常な機能の状態を指す。

20

## 【0231】

[000259] 「分散」という用語は本明細書で使用される場合、一つの相が粒子または液滴として第二の相または連続相中に分布している二相系を指す。これらの系では、分散された相は不連続相または内相と呼ばれることがよくあり、連続相は外相または分散媒と呼ばれる。例えば、粗分散では粒径は0.5 μmである。コロイド分散では、分散粒子のサイズは約1 nm ~ 0.5 μmの範囲である。分子分散は、分散相が個別分子から成る分散であり、分子がコロイドサイズ未満の場合、結果得られるのは真溶液である。

## 【0232】

[000260] 「配置された」という用語は本明細書で使用される場合、特定の様式で配置、配列または分配されていることを指す。

## 【0233】

[000261] 「薬物」という用語は本明細書で使用される場合、疾患の防止、診断、緩和、治療または治癒に使用される、治療薬または食品以外の任意の物質を指す。

30

## 【0234】

[000262] 「有効量」という用語は本明細書で使用される場合、望ましい生物学的作用を実現するために必要または十分な量を指す。

## 【0235】

[000263] 「エマルジョン」という用語は本明細書で使用される場合、二つの非混和液体担体を混ぜ合わせることによって製造される二相系を指し、液体担体の一つはもう一方の全体にわたって均一に分布されており、最大のコロイド粒子の直系以上の直系を持つ小球から成っている。小球サイズは重要で、系が最大安定性を達成するようなサイズでなければならない。通常、第三の物質（乳化剤）を組み入れない限り、二相の分離が起こる。このように、基本的エマルジョンは、活性成分に加えて、二つの非混和性液体担体および乳化剤の少なくとも三つの成分を含む。ほとんどのエマルジョンは、水相を非水相に組み込んでいる（またはその逆である）。しかし、例えば、非水性非混和系グリセリンおよびオリーブ油のアニオン性およびカチオン性界面活性剤など、基本的に非水性のエマルジョンを製造することが可能である。

40

## 【0236】

[000264] 「流動性」という用語は本明細書で使用される場合、相対的位置の連続変化により、流れの中で移動できること、または流れの中にあるかのように移動できることを指す。

## 【0237】

50

[000265] 「製剤」という用語は本明細書で使用される場合、処方、製法または手順に従って製造された混合物を指す。

【0238】

[000266] 「肉芽腫性炎症」という用語は本明細書で使用される場合、多核巨細胞および結合組織を伴うかまたは伴わずに、正常から類上皮マクロファージの優位性によって特徴付けられる炎症反応を指す。

【0239】

[000267] 「止血剤」という用語は本明細書で使用される場合、血管内の血流を停止させる薬剤を指す。

【0240】

[000268] 「2型ヒスタミン遮断薬」という用語は本明細書で使用される場合、ヒスタミン2受容体を遮断することにより胃の壁細胞に対するヒスタミンの作用を遮断し、これらの細胞による酸の生成を減少させる薬剤を指す。

【0241】

[000269] 「水頭症」という用語は本明細書で使用される場合、脳脊髄液(CSF)の過剰な蓄積によって特徴付けられ、頭蓋内圧の上昇を伴うかまたは伴わずに脳室の拡張をもたらす状態を指す。

【0242】

[000270] 「ヒドロゲル」という用語は本明細書で使用される場合、ゼラチン状またはゼリー様の塊を生成するために必要な水性成分を含む、固体、半固体、擬塑性、または塑性構造をもたらす物質を指す。

【0243】

[000271] 「過敏反応」という用語は本明細書で使用される場合、異物薬剤に対する体の過度の反応を指す。過敏反応は遅延性または即時型でありうる。遅延性過敏反応は、免疫のある人で起こる細胞媒介性反応で、初期抗原投与に使用されたものと同じ抗原での抗原投与後約24~48時間でピークとなる。Tヘルパー1リンパ球(Th-1)とMHCクラスII陽性抗原提示細胞との相互作用が、遅延性過敏反応を開始させる。この相互作用は、その部位でTヘルパー1リンパ球およびマクロファージを誘発し、サイトカインを分泌する。即時型過敏反応は、抗体によって媒介される過度の免疫反応で、感作された人が隣接する抗原に曝露されてから数分以内に起こる。

【0244】

[000272] 「高血圧」という用語は本明細書で使用される場合、高い全身血圧、心血管損傷またはその他の有害結果を誘発する可能性の高いレベルまでの、全身血圧の一時的または持続的な上昇を指す。

【0245】

[000273] 「低血圧」という用語は本明細書で使用される場合、正常以下の全身動脈血圧、または任意のタイプの圧力または緊張の減少を指す。

【0246】

[000274] 「移植」という用語は本明細書で使用される場合、物質、組成物、または装置の組織または空間内の所定場所への移植、埋め込みまたは挿入を指す。

【0247】

[000275] 「含浸させる」という用語は、そのさまざまな文法的形態で本明細書で使用される場合、全体にわたって隙間に物質を注入するまたは浸透させる、または隙間を物質で満たすことを指す。

【0248】

[000276] 「近接して」という語句は本明細書で使用される場合は、くも膜下腔において、脳損傷によって生じることを含むがこれに限定されない遮断リスクのある血管から、10mm、9.9mm未満、9.8mm未満、9.7mm未満、9.6mm未満、9.5mm未満、9.4mm未満、9.3mm未満、9.2mm未満、9.1mm未満、9.0mm未満、8.9mm未満、8.8mm未満、8.7mm未満、8.6mm未満、8.5mm未満、8.4mm未満、8.3mm未満、8.2mm未満、8.1mm未満、8.0mm

10

20

30

40

50

未満、7.9 mm未満、7.8 mm未満、7.7 mm未満、7.6 mm未満、7.5 mm未満、7.4 mm未満、7.3 mm未満、7.2 mm未満、7.1 mm、7.0 mm未満、6.9 mm未満、6.8 mm未満、6.7 mm未満、6.6 mm未満、6.5 mm未満、6.4 mm未満、6.3 mm未満、6.2 mm未満、6.1 mm未満、6.0 mm未満、5.9 mm未満、5.8 mm未満、5.7 mm未満、5.6 mm未満、5.5 mm未満、5.4 mm未満、5.3 mm未満、5.2 mm未満、5.1 mm未満、5.0 mm未満、4.9 mm未満、4.8 mm未満、4.7 mm未満、4.6 mm未満、4.5 mm未満、4.4 mm未満、4.3 mm未満、4.2 mm未満、4.1 mm未満、4.0 mm未満、3.9 mm未満、3.8 mm未満、3.7 mm未満、3.6 mm未満、3.5 mm未満、3.4 mm未満、3.3 mm未満、3.2 mm未満、3.1 mm未満、3.0 mm未満、2.9 mm未満、2.8 mm未満、2.7 mm未満、2.6 mm未満、2.5 mm未満、2.4 mm未満、2.3 mm未満、2.2 mm未満、2.1 mm未満、2.0 mm未満、1.9 mm未満、1.8 mm未満、1.7 mm未満、1.6 mm未満、1.5 mm未満、1.4 mm未満、1.3 mm未満、1.2 mm未満、1.1 mm未満、1.0 mm未満、0.9 mm未満、0.8 mm未満、0.7 mm未満、0.6 mm未満、0.5 mm未満、0.4 mm未満、0.3 mm未満、0.2 mm未満、0.1 mm未満、0.09 mm未満、0.08 mm未満、0.07 mm未満、0.06 mm未満、0.05 mm未満、0.04 mm未満、0.03 mm未満、0.02 mm未満、0.01 mm未満、0.009 mm未満、0.008 mm未満、0.007 mm未満、0.006 mm未満、0.005 mm未満、0.004 mm未満、0.003 mm未満、0.002 mm未満、0.001 mm未満以内にあることを指す。

10

## 【0249】

[000277] 「梗塞 (infarction)」という用語は本明細書で使用される場合、塞栓、血栓、機械的因素、または肉眼的壊死部分を生じる圧力に起因する、動脈または静脈への血液供給の突然の不足を指す。「脳梗塞」という用語は本明細書で使用される場合、脳の大脳領域への循環、および/または酸素送達の一過性または永久的な損失後の脳組織の損失を指す。「梗塞 (infarct)」という用語は本明細書で使用される場合、動脈または静脈血液供給の突然の不足から生じる、壊死部分を指す。

20

## 【0250】

[000278] 「炎症」という用語は本明細書で使用される場合、血管が新生された組織が傷害に反応する生理学的過程を指す。例えば、FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY、第4版、William E. Paul、編集、Lippincott-Raven Publishers、フィラデルフィア (1999) 1051-1053を参照のこと。これは参照により本明細書に組み込まれる。炎症過程の間、解毒および修復に関与する細胞は、炎症性メディエータによって罹患部位に動員される。炎症は、多くの場合は、炎症部位での、白血球、特に好中球 (多形核細胞) の強い浸潤によって特徴付けられる。これらの細胞は、血管壁で、または無傷の組織に有毒物質を放出して、組織損傷を促進する。伝統的に、炎症は急性反応および慢性反応に分類してきた。

30

## 【0251】

[000279] 「注射」という用語は本明細書で使用される場合、皮下組織、または筋肉組織、静脈、動脈、または体のその他の管または空洞への力による導入を指す。

## 【0252】

[000280] 「傷害」という用語は本明細書で使用される場合、物理的または化学的である、外部薬剤または力によって引き起こされた体の構造または機能への損傷または危害を指す。

40

## 【0253】

[000281] 「遮断」という用語およびそのさまざまな文法形態は本明細書で使用される場合、化学的、機械的、および/または物理的な作用により誘発される血管の拡張または収縮によって生じる、血管を通した血流継続性の変化を指す。

## 【0254】

[000282] 「槽内投与」、「槽内部位」、および「投与の槽内部位」という用語は互換的に使用され、例えば、薬物製剤などの物質の脳のくも膜下槽内への投与を指す。

## 【0255】

[000283] 「脳室内投与」、「脳室内部位」、および「投与の脳室内部位」という用語は互換的に使用され、例えば、薬物製剤などの物質の脳室内への投与を指す。

## 【0256】

50

[000284] 「髄腔内投与」、「髄腔内部位」、および「投与の髄腔内部位」という用語は互換的に使用され、例えば、薬物製剤などの物質の脊髄くも膜下腔への投与を指す。

【0257】

[000285] 「虚血」という用語は、本明細書で使用される場合、血管の異常な狭窄（狭窄）より遠部のかん流圧の減少が抵抗血管の自己調節拡張によって補われない時に起こる、血液供給および酸素の欠如を指す。

【0258】

[000286] 「孤立分子」という用語は本明細書で使用される場合、実質的に純粋で、その使用目的に対して実用的および適切な程度に、天然でまたはインピボ系で一緒に見つかるその他の物質を含まない分子を指す。

10

【0259】

[000287] 「体内」、「空隙用量」、「切除ポケット」、「窩」、「注射部位」、「沈着部位」または「移植部位」または「送達部位」という用語は本明細書で使用される場合、制限なしに体のすべての組織を含むことが意図されており、非限定的例として、注射、外科的切開、腫瘍または組織除去、組織損傷、膿瘍形成、または疾患または病状に対する臨床的評価、治療または生理学的反応の作用によって形成される任意のその他類似の空洞、空間、またはポケットから形成される空間を指しうる。

【0260】

[000288] 「親油性薬剤」という用語は本明細書で使用される場合、脂質を溶解する、脂質中に溶解する、または脂質を吸収することができる薬剤を指す。

20

【0261】

[000289] 「限局性投与」という用語は本明細書で使用される場合、体の特定の場所での治療薬の投与を指す。

【0262】

[000290] 「限局性薬理作用」という語句は本明細書で使用される場合、特定の場所、すなわち特定の位置、場所、エリアまたは部位のすぐ近くに限定された薬理作用を指す。「主に限局性の薬理作用」という語句は本明細書で使用される場合、少なくとも1~3桁ほどの特定場所に限定された薬物の薬理効果を指し、これは全身投与と比べて限局性投与により達成される。

30

【0263】

[000291] 「長期」という用語は本明細書で使用される場合、少なくとも7日間、および潜在的には最大約30~約60日間、活性成分を治療レベルで送達することを指す。「長時間作用性」、「徐放性」または「放出制御」という用語は一般的に、被験者に対する生物活性剤の長期放出または持続放出またはバイオアベイラビリティを達成するために当技術分野で使用される、製剤、剤形、装置またはその他のタイプの技術を説明するために使用される。それは、細胞、組織、臓器、関節、領域などを含むがそれらに限定されない、一般全身循環または被験者または被験者の局所作用部位に対して長期放出または持続放出またはバイオアベイラビリティを提供する技術を指しうる。さらに、これらの用語は、製剤または剤形からの生物活性剤の放出を引き延ばすかまたは延長するために使用される技術を指しうる、またはそれらは被験者に対する生物活性剤の作用のバイオアベイラビリティまたは薬物動態または持続時間を延長または引き延ばすために使用される技術を指しうる、またはそれらは製剤によって誘発される薬力学的効果を延長または引き延ばすために使用される技術を指しうる。「長時間作用性製剤」、「徐放性製剤」、または「放出制御製剤」（および同類のもの）は、被験者に生物活性剤の長時間作用性放出を提供するために使用される医薬品製剤、剤形、またはその他の技術である。

40

【0264】

[000292] 一般的に、長時間作用性または徐放性製剤は、何らかの方法で、生体適合性ポリマーに組み込まれた、またはそれに関連する生物活性剤（例えば、抗体または核酸、ステロイドまたはニモジピンを含む）を含む。長時間作用性製剤の製造に典型的に使用されるポリマーには、生分解性ポリマー（ポリエステル類ポリ（ラクチド）、ポリ（ラクチド-co

50

-グリコリド)、ポリ(カプロラクトン)、ポリ(ヒドロキシブチレート)、および同類のものなど)、および非分解性ポリマー(エチレン酢酸ビニル(EVA)、シリコンポリマー、および同類のものなど)が含まれるがこれらに限定されない。薬剤は、ポリマーまたはポリマー・マトリクス全体にわたって均一に混合されるか、または薬剤はポリマーまたはポリマー・マトリクス全体にわたって不均等に(不連続的にまたは不均一に)分配されうる(ポリマーを多く含むコーティングによって取り囲まれた生物活性剤負荷コアの場合、またはマイクロカプセル、ナノカプセル、コートされたまたは封入インプラント、および同類のもの場合のようなポリマー壁形成材料)。剤形は、粒子、フィルム、繊維、フィラメント、シート、糸、円筒形インプラント、非対称形状インプラント、または纖維状メッシュ(織物または不織材料、フェルト、ガーゼ、スポンジ、および同類のものなど)の物理的形態でありうる。粒子の形態の時、製剤は、マイクロ粒子(微粒子)、ナノ粒子、マイクロ球体(微小球体)、ナノ球体、マイクロカプセルまたはナノカプセル、および一般的に粒子、ならびにそれらの組み合わせの形態でありうる。このように、本発明の長時間作用性(または徐放性)製剤には、当技術分野で、記述、使用または実施されている任意のさまざまなタイプまたは設計が含まれうる。

10

20

30

40

## 【0265】

[000293] 生物活性剤を含む長時間作用性製剤は、これらの薬剤を全身循環に送達するために使用されうるか、または投与部位の近くに位置する細胞、組織、臓器、骨および同類のものへの局所的または部位特異的な送達を達成するために使用されうる。さらに、製剤は、生物活性剤の全身送達、および/または生物活性剤の局所的送達を達成するために使用されうる。製剤は、(例えば、針、シリンジ、トロカール、カニューレ、および同類のものを通した)注射によって、または移植によって送達されうる。送達は、髄腔内、心臓内、骨内(骨髄)を含む特定の場所への送達(局所送達など)、定位誘導送達、注入送達、CNS送達、定位的投与送達、整形外科的送達(例えば、関節、骨、骨欠損および同類のものへの送達)、心血管送達、眼間、眼内および眼周辺(硝子体内、強膜、眼球後方およびテノン囊下送達および同類のものを含む)送達、および多数のその他の部位、場所、臓器、組織などへの送達に加えて、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、皮内、注入およびカテーテル内送達(および同類のもの)を含むがこれらに限定されない、内科的、臨床的、外科的目的のために一般的に使用される任意のさまざまな投与経路を介して行われる。

30

## 【0266】

[000294] 「最大耐量」という用語は、本明細書において毒性試験の文脈で使用される場合、許容できない毒性を生じない薬物の最高用量を指す。

## 【0267】

[000295] 「髄膜炎」という用語は本明細書で使用される場合、脳および脊髄の髄膜の炎症を指す。

## 【0268】

[000296] 「微粒子組成物」という用語は本明細書で使用される場合、微粒子製剤および薬学的に許容可能な担体を含む組成物を指し、ここで微粒子製剤は治療薬および複数の微粒子を含む。

40

## 【0269】

[000297] 「微小血栓」という用語は本明細書で使用される場合、血管の閉塞または閉鎖を引き起こす血栓の小断片を指す。

50

## 【0270】

[000298] 「調節する」という用語は本明細書で使用される場合、特定の測定値または割合に制御、変更、適合、または調整することを意味する。

50

## 【0271】

[000299] 「筋弛緩剤」という用語は本明細書で使用される場合、筋肉の緊張を減少させるか、または骨格筋まひを引き起こす薬剤を指す。

50

## 【0272】

[000300] 「心筋梗塞」という用語は、塞栓、血栓、機械的因素、または肉眼的壞死部分を生じる圧力に起因する、心臓への動脈または静脈への血液供給の突然の不足を指す。

【0273】

[000301] 「遅発性合併症の発症」という用語は本明細書で使用される場合、遅発性合併症に伴う症状の開始または始まりを指す。

【0274】

[000302] 「非経口」という用語は本明細書で使用される場合、胃腸管の外側の、注射による体内への導入（すなわち、注射による投与）を指し、例えば、皮下（皮膚の下への注射）、筋肉内（すなわち、筋肉への注射）、静脈内（すなわち、静脈への注射）、髄腔内（すなわち、脊椎のくも膜下腔への注射）、槽内、脳室内、または注入技術によるものが含まれる。非経口投与組成物は、針（例えば、外科用縫合針）を使用して送達される。「外科用縫合針」という用語は本明細書で使用される場合、流体（すなわち、流れることができるもの）組成物の、選択された解剖学的構造への送達のために適合された任意の針を指す。注射用滅菌水または油脂性懸濁液などの注射用製剤は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤化しうる。

10

【0275】

[000303] 「不全まひ」という用語は本明細書で使用される場合、部分的または不完全なまひを指す。

【0276】

[000304] 「粒子」という用語は本明細書で使用される場合、本明細書に記述された少なくとも一つの治療薬の全部またはある程度を含みうる、極めて小さな構成要素（例えば、フェモ粒子（ $10^{-15}$  m）、ピコ粒子（ $10^{-12}$ ）、ナノ粒子（ $10^{-9}$  m）、マイクロ粒子（ $10^{-6}$  m）、ミリ粒子（ $10^{-3}$  m）を指す。粒子は、コーティングで囲まれたコアに治療薬を含みうる。治療薬はまた、粒子全体にわたって分散されうる。また治療薬は粒子中に吸着されうる。粒子は、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、徐放、即時放出など、およびそれらの任意の組み合わせを含む、任意の次元の放出動態でありうる。粒子は、治療薬に加えて、浸食性、耐食性、生分解性、または非生分解性の材料またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、薬学および医学の分野で日常的に使用される材料の任意のものを含みうる。粒子は、溶液中または半固体状態中に、電位開口型カルシウムチャネル拮抗薬を含むマイクロカプセルでありうる。粒子は、事実上任意の形状でありうる。

20

【0277】

[000305] 「薬学的に許容可能な担体」という用語は本明細書で使用される場合、ヒトまたはその他の脊椎動物への投与に適した、一つ以上の混合可能な固体または液体充填剤、希釈剤または封入物質を指す。医薬組成物の構成要素は、望ましい薬学的効率を大きく低下させるような相互作用がないような方法で、混合することも可能である。

30

【0278】

[000306] 「医薬組成物」という用語は本明細書で使用される場合、標的状態または疾患を防止する、強度を低減する、治癒する、またはそうでなければ治療するために用いられる組成物を指す。

40

【0279】

[000307] 「薬理作用」という用語は本明細書で使用される場合、活性薬剤への曝露の結果または影響を指す。

【0280】

[000308] 「呼吸終末陽圧」または「PEEP」という用語は本明細書で使用される場合、呼気の終わりの肺圧差の上昇を指す。

【0281】

[000309] 「予後」という用語は本明細書で使用される場合、医学的知識に基づいた疾患または障害の予測される今後の原因および転帰を指す。

【0282】

[000310] 「プロトンポンプ阻害剤」という用語は本明細書で使用される場合、胃酸分泌

50

を抑制して、酸に関連する症状の緩和をもたらす化合物を指す。（McDonagh, E.M. et al ., “From pharmacogenomic knowledge acquisition to clinical applications: the PharmGKB as a clinical pharmacogenomic biomarker resource,” *Biomarkers in Medicine* (2011) Dec; 5(6):795-806）。

【0283】

[000311] 「パルス放出」という用語は本明細書で使用される場合、一つ以上の所定の時間間隔で、薬物が一気に放出される任意の薬物含有製剤を指す。

【0284】

[000312] 「放出」という用語およびそのさまざまな文法的形態は、(1) マトリクスの水和、(2) マトリクスへの溶液の拡散、(3) 薬物の溶解、および (4) マトリクスからの溶解薬物の拡散の過程の組み合わせによる、活性薬物成分の溶解および溶解または可溶化された種の拡散を指す。

10

【0285】

[000313] 「減少」または「減少する」という用語は本明細書で使用される場合、障害を発症するリスクがある人の障害の程度、強度、範囲、サイズ、量、密度、数または発生の減退、減少、減衰、制限または軽減を指す。

【0286】

[000314] 「重篤な有害事象」という用語は本明細書で使用される場合、以下の患者転帰の一つ以上を持つか、または合理的な医学的判断に基づいて、以下の患者転帰の一つを防止するために内科的または外科的介入を必要とする有害事象を指す：死亡、命に関わる経験、入院、現在の入院の延長、持続的または顕著な障害または不能、先天的異常または出生異常。「命に関わる経験」という用語は本明細書で使用される場合、その時、被験者／患者が死亡のリスクにさらされていた出来事を指す。この用語は、より重度であった場合には仮定の話として死亡を招いた可能性がある出来事は指さない。すぐには死亡を引き起こさない可能性がある、命に関わらない可能性がある、または入院の必要がない可能性がある重要な医学的事象は、適切な医学的判断に基づいて、それらが患者を危険にさらす可能性があり、上述の定義に記載された転帰の一つを防ぐために内科的または外科的な介入を必要とする可能性がある場合、重篤な有害事象と見なされうる。「入院」という用語は本明細書で使用される場合、有害事象のために、病院の入院室および／または救急治療室に泊まることを指す。「現在の入院の延長」という用語は本明細書で使用される場合、初期入院に加えて、有害事象のために病室および／または救急治療室に少なくとも一泊することを指す。上述の重篤の定義を満たさず入院につながらない事象に対する救急または外来での治療は、重篤な有害事象とは見なされず、有害事象としてのみ報告される。入院に対する以下の理由は、有害事象または重篤な有害事象とは見なされない：選択的な美容整形手術、社会的および／または便宜的理由のための入院、悪化しなかった既存疾患または医学的状態の標準的モニタリング（例えば、安定狭心症患者の冠動脈造影のための入院）、悪化しなかった既存疾患または医学的状態の選択的治療。

20

【0287】

[000315] 「スタチン」という用語は本明細書で使用される場合、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-コエンザイム（HMG-CoA）還元酵素を阻害するコレステロール降下剤を指す。

30

【0288】

[000316] 「亜急性炎症」という用語は本明細書で使用される場合、好中球、リンパ球、および時にはマクロファージおよび／または血漿細胞の混合物によって特徴付けられる、早期炎症過程の後に典型的に見られる組織反応を指す。

【0289】

[000317] 「くも膜下出血」または「SAH」という用語は本明細書で使用される場合、血液がくも膜の下に集まる状態を指す。くも膜下腔と呼ばれるこのエリアは、通常は脳脊髄液を含む。くも膜下腔での血液の蓄積は、脳卒中、発作およびその他の合併症をもたらしうる。さらに、SAHは永久的な脳損傷および脳の多くの有害な生化学的事象を引き起こしうる。SAHの原因には、脳動脈瘤からの出血、血管異常、外傷および初発脳内出血からのく

40

50

も膜下腔への拡大が含まれる。SAHの症状には、例えば、突然で重度の頭痛、吐き気および／または嘔吐、髄膜炎症の症状（例えば、首の硬直、腰痛、両側の脚の痛み）、羞明および視覚の変化、および／または意識喪失が含まれる。SAHは、頭部損傷または、動脈瘤として知られる血管異常に続発することがよくある。一部の場合、SAHはその後に虚血性脳卒中またはDCIを引き起こしうる、血管造影下での血管攣縮を含みうる。SAHの一般的兆候は、CSF中の血液の存在である。SAHを持つ被験者は、多くの症状によって特定しうる。例えば、SAHを持つ被験者はくも膜下腔に血液が見られる。SAHを持つ被験者は、平均動脈圧に近似する頭蓋内圧によって、脳かん流圧の低下によって、または突然の一過性の意識喪失（つらい頭痛が先行することがある）によっても特定できる。症例の約半数では、被験者は身体運動に関連する場合のある重度の頭痛を呈する。SAHに関連するその他の症状には、吐き気、嘔吐、記憶喪失、一時的または長期の意識喪失、片側不全まひおよび失語が含まれる。SAHを持つ患者は、CSF中のクレアチニンキナーゼBBアイソザイムの存在によっても特定されうる。この酵素は脳には豊富であるが、通常CSFには存在しない。従って、CSF中のその存在は、脳からくも膜下腔への「漏れ」を示す。CSF中のクレアチニンキナーゼBBアイソザイム活性のアッセイは、Coplinらによって記述されており（Coplin et al 1999 Arch Neurol 56, 1348-1352）、これは参考により本明細書に組み込まれる。さらに、SAHの強力な指標である、CSF中に血液が存在するかどうかを実証するために、脊椎穿刺または腰椎穿刺を使用しうる。くも膜下領域の血液を特定するために、頭蓋CTスキャンまたはMRIも使用しうる。出血が起きたかどうかだけでなく、出血の場所を決定するために、血管造影も使用しうる。SAHは、頭蓋内小囊性動脈瘤の破裂または脳の動脈脈系の奇形に起因することが多い。従って、SAHを罹患するリスクのある被験者には、小囊性動脈瘤を持つ被験者および動脈脈系の奇形を持つ被験者が含まれる。小囊性動脈瘤の一般的部位は、前交通動脈、後交通動脈、中大脳動脈、内頸動脈、脳底動脈の上部および脳底動脈と上小脳動脈または前下小脳動脈の交差部である。小囊性動脈瘤を持つ患者は、CTおよびMRIなどの日常的医用画像技術で特定されうる。小囊性動脈瘤または脳動脈瘤は、キノコ状またはベリー様の形状を形成する（「首のあるドーム」形状と呼ばれることがある）。SAHが動脈瘤によって引き起こされる時、それは「動脈瘤性SAH」（aSAH）と呼ばれる。

## 【0290】

[000318] 「被験者」または「人」または「患者」という用語は互換的に使用され、ヒトを含む哺乳類起源の動物種のメンバーを指す。

## 【0291】

[000319] 「脳血管攣縮を持つ被験者」という語句は本明細書で使用される場合、脳血管攣縮の症状を持つかまたは脳血管攣縮と診断された被験者、および／または血管造影下での血管攣縮の診断マーカーを示す被験者を指す。「脳血管攣縮のリスクがある被験者」とは、脳血管攣縮の発症に対する一つ以上の素因を持つ被験者である。素因には、SAHの存在が含まれるがこれに限定されない。最近SAHを経験した被験者は、最近SAHを経験しなかった被験者よりも脳血管攣縮の発症リスクが大幅に高い。脳血管攣縮を診断するために、MR血管造影、CT血管造影およびカテーテル血管造影を使用しうる。血管造影は、血流および／または動脈を見るために、血流中に造影剤を導入する技術である。血流および／または動脈は、通常のMRスキャン、CTスキャンまたはカテーテル血管造影の放射線フィルムでは弱くしか見えないため、造影剤が必要となる。適切な造影剤は、使用される画像化技術によって異なる。例えば、ガドリニウムは、MRスキャンに使用される造影剤として一般的に使用される。その他のMRに適切な造影剤が当技術分野で知られている。診断マーカーには、CSF中の血液の存在、SAHの最近の病歴および／またはSAHまたはTBIから1～14日後のカテーテル血管造影、コンピューター断層撮影血管造影または磁気共鳴血管造影上で観察された大脳血管の内径の減少が含まれるがこれらに限定されない。CSF中の血液の存在は、CTスキャンを使用して検出しうる。しかし、CTでは検出されないほど血液の量が少ない場合は腰椎穿刺が必要となる。

## 【0292】

[000320] 「遅発性虚血を持つ被験者」または「DCI」という語句は本明細書で使用される

10

20

30

40

50

場合、DCIに関連する診断マーカーを呈する被験者を指す。診断マーカーには、CSF中の血液の存在および／またはSAHの最近の病歴および／または神経機能の低下が、発作、水頭症、頭蓋内圧の増加、感染症、頭蓋内出血またはその他の全身要因を含むがこれらに限定されない診断可能な別の原因によらない時の、SAHから1～14日後の神経機能低下の発症が含まれるがこれらに限定されない。DCIに関連する症状には、体の片側のまひ、言葉を発音できない、または話し言葉または書かれた言葉を理解できない、および空間分析を必要とするタスクを実行できないことが含まれるがこれらに限定されない。このような症状は、2～3日で発症することがある、またはその様相が変化することがある、または急に表れることがある。

## 【0293】

10

[000321] 「微小血栓を持つ被験者」という語句は本明細書で使用される場合、微小血栓に関連した診断マーカーを呈する被験者を指す。このような診断マーカーには、CSF中の血液の存在および／またはSAHの最近の病歴および／または神経機能の低下が、発作、水頭症、頭蓋内圧の増加、感染症、頭蓋内出血またはその他の全身要因を含むがこれらに限定されない診断可能な別の原因によらない時の、SAHから1～14日後の神経機能低下の発症、および大きな伝導脳動脈の経頭蓋ドプラ超音波法で検出される塞栓信号が含まれるがこれらに限定されない。微小血栓に関連する症状には、体の片側のまひ、言葉を発音できない、または話し言葉または書かれた言葉を理解できない、および空間分析を必要とするタスクを実行できないことが含まれるがこれらに限定されない。このような症状は、2～3日で発症することがある、またはその様相が変化することがある、または急に表れることがある。

20

## 【0294】

[000322] 「皮質拡延性虚血を持つ被験者」という語句は本明細書で使用される場合、皮質拡延性虚血に関連する診断マーカーを呈する被験者を指す。このような診断マーカーには、CSF中の血液の存在および／またはSAHの最近の病歴および／または神経機能の低下が、発作、水頭症、頭蓋内圧の増加、感染症、頭蓋内出血またはその他の全身要因を含むがこれらに限定されない診断可能な別の原因によらない時の、SAHから1～14日後の神経機能低下の発症、および皮質脳波記録によって検出される血管収縮を伴う脱分極伝搬波の検出が含まれるがこれらに限定されない。皮質拡延性虚血に関連する症状には、体の片側のまひ、言葉を発音できない、または話し言葉または書かれた言葉を理解できない、および空間分析を必要とするタスクを実行できないことが含まれるがこれらに限定されない。このような症状は、2～3日で発症することがある、またはその様相が変化することがある、または急に表れることがある。

30

## 【0295】

[000323] 「DCI、微小血栓、皮質拡延性虚血、または血管造影下での血管攣縮のリスクがある被験者」という用語は本明細書で使用される場合、これらの状態の発症に対する一つ以上の訴因を持つ被験者を指す。素因には、SAHの存在が含まれるがこれに限定されない。最近SAHを経験した被験者は、最近SAHを経験していない被験者よりも血管造影下での血管攣縮の発症リスクが著しく高い。DCI、微小血栓、皮質拡延性虚血または血管造影下での血管攣縮の少なくとも一つを診断するために、MR血管造影、CT血管造影およびカテーテル血管造影を使用しうる。血管造影は、血流および／または動脈を見るために、血流に造影剤を導入する技術である。血流および／または動脈は、通常のMRスキャン、CTスキャンまたはカテーテル血管造影の放射線フィルムでは弱くしか見えないため、造影剤が必要となる。適切な造影剤は、使用される画像化技術によって異なる。例えば、ガドリニウムは、MRスキャンに使用される造影剤として一般的に使用される。その他のMRに適切な造影剤が当技術分野で知られている。

40

## 【0296】

[000324] 「送達のために適した」という用語は本明細書で使用される場合、くも膜下腔でのみの放出に対して、ふさわしい、適切な、そのように設計されている、または適正なことを指す。

50

## 【0297】

[000325] 「実質的に純粋な」という用語は本明細書で使用される場合、生体で、または合成中に治療薬が関連する物質から治療薬が実質的に分離されたような治療薬の状態を指す。一部の実施形態によると、実質的に純粋な治療薬は、少なくとも70%純粋、少なくとも75%純粋、少なくとも80%純粋、少なくとも85%純粋、少なくとも90%純粋、少なくとも95%純粋、少なくとも96%純粋、少なくとも97%純粋、少なくとも98%純粋、または少なくとも99%純粋である。

## 【0298】

[000326] 「徐放」(「持続放出」とも呼ばれる)という用語は本明細書で使用される場合、従来的な意味では、長期間にわたって薬物を徐々に放出し、好ましくは(ただし必ずしもそうではないが)、長期間にわたって実質的に一定の薬物血中濃度をもたらす薬物製剤を指す。代替的に、非経口投与された製剤の遅延吸収は、薬物を油媒体に溶解または懸濁することによって達成される。徐放性生分解性ポリマーの非限定的例には、ポリエステル、ポリエステル・ポリエチレングリコール共重合体、ポリアミノ派生バイオポリマー、ポリ無水物、ポリオルソエステル、ポリホスファゼン、スクロース酢酸イソブチル(SAIB)、光重合性バイオポリマー、タンパク質ポリマー、コラーゲン、多糖、キトサン、およびアルギン酸が含まれる。

10

## 【0299】

[000327] 「症候群」という用語は本明細書で使用される場合、ある疾患または状態を示す症状のパターンを指す。

20

## 【0300】

[000328] 「相乗効果」という用語は本明細書で使用される場合、単独で投与された各薬剤の効果の和よりも大きい、二つの化学物質の組み合わせ効果を指す。

## 【0301】

[000329] 「全身投与」という語句は本明細書で使用される場合、薬理作用を持つ治療薬の全身への投与を指す。全身投与には、胃腸管を通した腸内投与(例えば、経口)および胃腸管以外の非経口投与(例えば、静脈内、筋肉内など)が含まれる。

30

## 【0302】

[000330] 治療薬の一つ以上の「治療量」、「治療有効量」という用語は、意図される治療利益を提供するために十分な量を指す。本明細書に提供された教示と組み合わせて、さまざまな活性化合物、ならびに相対的バイオアベイラビリティ、患者体重、有害副作用の重度および好ましい投与モードなどの重み因子の間で選択することにより、大きな毒性を引き起こさないが特定の被験者を治療するのに効果がある、効果的な予防または治療レジメンを計画しうる。採用しうる治療薬の治療有効量は、ほぼ0.1 mg/kg(体重)~約50 mg/kg(体重)の範囲である。任意の特定用途に対する治療有効量は、治療される疾患もしくは状態、投与される特定の治療薬、被験者のサイズ、または疾患もしくは状態の重症度などの因子に応じて異なりうる。当業者であれば、必要以上の実験を行うことなく、特定の阻害剤および/または治療薬の有効量を経験的に決定しうる。最大用量、つまりある医学的判断に従った最大安全量を使用することが一般的に好ましい。しかし、用量レベルは、損傷のタイプ、年齢、体重、性別、患者の医学的状態、状態の重症度、投与経路、および使用される特定の治療薬を含む、さまざまな因子に基づく。従って、投与量レジメンは大きく異なりうるが、標準方法を使用して外科医により日常的に決定されうる。「用量」および「投与量」は本明細書では互換的に使用される。

40

## 【0303】

[000331] 「治療薬」という用語は本明細書で使用される場合、治療効果を提供する薬物、分子、核酸、タンパク質、組成物またはその他の物質を指す。「治療薬」および「活性薬剤」という用語は互換的に使用される。「第一の治療薬」という用語は本明細書で使用される場合、カルシウムチャネル拮抗薬、エンドセリン拮抗薬、または一過性受容体電位(TRP)タンパク質拮抗薬を含む。「第二の治療薬」という用語は本明細書で使用される場合、止血剤、プロトンポンプ阻害剤、ヒスタミン2型遮断薬、抗凝固剤、血管拡張剤、

50

スタチン、抗炎症、筋弛緩剤などを含みうる。、

【0304】

[000332] 「治療成分」という用語は本明細書で使用される場合、集団のある割合の特定疾患の兆候の進行を排除、減少または防止する治療上効果的な投与量（すなわち、投与の用量および頻度）を指す。一般的に使用される治療成分の一例は、ED<sub>50</sub>であり、これは集団の50%で、特定の疾患兆候に対して治療的効果がある特定の投与量の用量を指す。

【0305】

[000333] 「治療効果」という用語は本明細書で使用される場合、治療の結果を指し、その結果は望ましいかつ利益があるものとして判断される。治療効果には、直接的または間接的な疾患兆候の停止、減少、または排除が含まれうる。治療効果には、直接的または間接的な疾患兆候の進行の停止、減少、または排除も含まれうる。

10

【0306】

[000334] 「血小板減少症」という用語は本明細書で使用される場合、血中を循環している血小板の数が血小板の正常範囲を下回っている状態を指す。

【0307】

[000335] 「局所的」という用語は、適用点での、またはそのすぐ下への組成物の投与を指す。「局所適用」という語句は、上皮表面を含む一つ以上の表面への適用を意味する。経皮投与とは対照的に、局所投与は、全身効果ではなく局所的効果を一般的に提供する。

【0308】

[000336] 「一過性受容体電位 (TRP) タンパク質拮抗薬」という用語は本明細書で使用される場合、他のカルシウムチャネル拮抗薬とは構造的に異なり、受容体媒介カルシウム流入による細胞中の細胞内カルシウム増加を遮断または拮抗するタンパク質を指す。一過性受容体電位 (TRP) タンパク質拮抗薬には、SK&F 96365 (1-(ベータ-[3-(4-メトキシフェニル)プロポキシ]-4-メトキシフェネチル)-1H-イミダゾール塩酸) およびLOE 908 (RS)-[3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシイソキノリン-1-ガンマ 1)-2-フェニル-N, N-dit2-(2,3,4-トリメトキシフェニルペチル]アセトアミド) が含まれるがこれらに限定されない。

20

【0309】

[000337] 「治療」または「治療する」という用語は、無効にする、実質的に阻害する、疾患、状態または障害の進行を遅くするまたは逆転する、状態の臨床的または審美的症状を実質的に改善する、疾患、状態または障害の臨床的または審美的症状の出現を実質的に防止する、および有害またはわずらわしい症状から保護することを含む。治療するとはさらに、以下の一つ以上を達成することを指す：(a) 障害の重度を減少させる、(b) 治療している障害の特徴を示す症状の発症を制限する、(c) 治療している障害の特徴を示す症状の悪化を制限する、(d) 過去にその障害を持っていた患者において障害の再発を制限する、および (e) その障害に対して過去に無症候性であった患者の症状の再発を制限する。

30

【0310】

[000338] 「血管収縮」という用語は、本明細書で使用される場合、血管の筋肉壁の収縮から生じる血管の狭窄を指す。血管が収縮する時、血液の流れが制限されるかまたは遅くなる。「血管収縮剤」、「昇圧剤」または「昇圧薬」という用語は、本明細書で使用される場合、血管収縮を生じる因子または薬剤を指す。

40

【0311】

[000339] 「血管拡張」という用語は、本明細書で使用される場合、血管収縮の反対であるが、これは血管の拡大を指す。「血管拡張剤」という用語は本明細書で使用される場合、血管拡張を引き起こす因子または薬剤を指す。血管拡張剤の例には、カルシウムチャネル拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬、TRPタンパク質拮抗薬などが含まれる。

【0312】

[000340] 「血管攣縮」という用語は本明細書で使用される場合、血流の減少を引き起こすが、一般的には全身血管抵抗の増加は引き起こさない、動脈壁内の平滑筋の収縮から生じる大脳動脈の内径の減少を指す。血管攣縮は、脳血流の減少および脳血管抵抗の増加をもたらす。理論に拘束されるものではないが、血管攣縮は、外傷性頭部傷害、動脈瘤性SA

50

Hおよびその他のSAHの原因など、血管への局所的傷害によって起こると一般的に考えられている。脳血管攣縮は、自然に起こる血管収縮であるが、動脈瘤の破裂後または外傷性頭部傷害の後に一般的に発生するCSF中の血液の存在によっても引き起こされる場合がある。脳血管攣縮は最終的には、血液供給の中止により、脳虚血および梗塞の形態で脳細胞損傷をもたらしうる。「脳血管攣縮」という用語は本明細書で使用される場合、罹患血管から遠位の領域でのかん流低下に関連することの多い、SAH後の脳基底部の大容量動脈の狭窄の遅発的発生をさらに指す。脳血管攣縮は、動脈瘤の破裂後いつでも起こりうるが、最も一般的には出血から7日後でピークとなり、血液が体によって吸収される14日以内に消失することが多い。血管造影下での血管攣縮はSAHの結果であるが、それは、くも膜下腔に血液を蓄積する任意の状態の後に起こりうる。さらに具体的には、「血管造影下での脳血管攣縮」という用語は、くも膜下腔への出血後の脳の基底部の大容量動脈（すなわち、大脳動脈）の狭窄を指し、脳末端領域のかん流の減少をもたらす。

10

## 【0313】

[000341] 「脳室炎」という用語は本明細書で使用される場合、脳の脳室の炎症を指す。

## 【0314】

[000342] 「脳室頭蓋比率」という用語は本明細書で使用される場合、脳室の平均サイズの比率を指し、ここでは脳室の幅はモンロー孔の高さで測定され、同じ高さでの頭蓋の幅と比較される。

20

## 【0315】

[000343] 「粘度」という用語は本明細書で使用される場合、流体に流れを起こさせる力に抵抗する流体の特性を指す。粘度は、流れに対する流体の抵抗の尺度である。抵抗は、流体の層が互いに滑ろうとする時に発揮される分子内摩擦によって生じる。粘度には、動的（または絶対）粘度および動粘度の二つのタイプがありうる。絶対粘度または絶対粘度係数は、内部抵抗の尺度である。動的（または絶対）粘度は、流体による単位距離間隔が維持される時、一つの水平面をもう一方に対して単位速度で移動させるために必要な、単位面積当たりの接戦力である。動的粘度は通常、ポアズ（P）またはセンチポアズ（cP）で示され、 $1 \text{ ポアズ} = 1 \text{ g/cm}^2$ 、および $1 \text{ cP} = 0.01 \text{ P}$ である。動粘性は密度に対する絶対または動的粘性の比率である。動粘性は通常、ストーク（St）またはセンチストーク（cSt）で示され、 $1 \text{ St} = 10^{-4} \text{ m}^2/\text{秒}$ 、および $1 \text{ cSt} = 0.01 \text{ St}$ である。

30

## 【0316】

## 解剖学的用語

[000344] 一端に頭および口があり、反対端にしばしば肛門および尾を持つ動物に言及する時、頭部端は頭蓋端と呼ばれるのに対して、尾端は尾方端と呼ばれる。頭自体の中で、吻は鼻端に向かう方向を指し、尾は尾の方向を指すために使用される。引力から遠ざかるように通常は上方向きに向いている動物の体の表面または側部は背側であり、典型的にはすべての脚で歩いている、泳いでいる、または飛んでいる時に地面に近い側が腹側である。肢またはその他の付属器官上で、本体に近い点は「近位」であり、遠い点が「遠位」である。動物解剖学では三つの基本的な基準面が使用される。「矢状」面は、体を左と右の部分に分ける。「正中矢状」面は正中線上にあり、すなわち、それは脊椎などの正中構造を通過し、その他のすべての矢状面はそれに対して平行である。「冠状」面は、体を背部および腹部に分ける。「横断」面は、体を吻部と尾部に分ける。ヒトに言及する時、体とその部分は、体が直立しているという仮定を使って常に説明される。頭端に近い体の部分は（動物の吻に対応して）「上側」であるのに対して、遠い部分は（動物の尾に対応して）「下側」である。体の正面に近い物は（動物の腹に対応して）「前部」と呼ばれ、体の後ろに近い物は（動物の背に対応して）「後部」と呼ばれる。横断、軸方向、または水平面はX-Y面であり、地面に平行で、上側／頭と下側／足を分ける。冠状または前頭面はY-Z面であり、地面に対して垂直で、前部と後部を分ける。矢状面はX-Z面であり、地面および冠状面に対して垂直で、左と右を分ける。正中矢状面は、体のちょうど真ん中にある特定の矢状面である。

40

## 【0317】

50

[000345] 正中線の近くの構造は内側と呼ばれ、動物の側部に近い物は外側と呼ばれる。従って、内側構造は正中矢状面に近く、外側構造は正中矢状面から遠くにある。体の正中線上の構造は正中である。例えば、ヒト被験者の鼻の先端は正中線上にある。

【0318】

[000346] 同側は同じ側を意味し、対側はもう一方の側を意味し、両側は両方の側を意味する。体の中心に近い構造は近位または中心である一方、より遠いものは遠位または末梢である。例えば、手は腕の遠位端にある一方、肩は近位端にある。

【0319】

I. 治療の方法

[000347] 一つの態様によると、本発明は、ヒト被験者の脳損傷による遮断リスクがある少なくとも一つの大脳動脈を治療するための方法であって、

a) 流動性の徐放性粒子組成物を提供する工程であって、

(i) 均一なサイズ分布の複数の粒子、および少なくとも一つの第一の治療薬の治療量を含む粒子製剤であって、第一の治療薬が各粒子全体に分散され、粒子上またはコーティングに取り囲まれたコアに吸着される粒子製剤、

(ii) 医薬担体を含む流動性の徐放性粒子組成物を提供する工程、および

b) 第一の治療薬が、望ましくない副作用を起こす量で全身循環に入ることなく、くも膜下出血による遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの動脈と接触するように、流動性の徐放性粒子組成物を局所的に、注射装置を介して投与する工程とを含み、

ここで大脳動脈の遮断が、脳損傷の少なくとも一つの遅発性合併症に関連している方法が提供されている。

【0320】

[000348] 一つの実施形態によると、粒子製剤は微粒子を含む。別の実施形態によると、粒子製剤はナノ粒子を含む。別の実施形態によると、粒子製剤は、ミリ粒子、フェムト粒子、またはピコ粒子を含む。

【0321】

[000349] 一部の実施形態によると、遅発性合併症は、血管造影下での血管攣縮、微小血栓、皮質拡延性虚血、遅発性脳虚血 (DCI) またはそれらの組み合わせである。一つの実施形態によると、遅発性合併症は血管造影下での血管攣縮である。別の実施形態によると、遅発性合併症は複数の微小血栓である。別の実施形態によると、遅発性合併症は皮質拡延性虚血である。別の実施形態によると、遅発性合併症は遅発性脳虚血 (DCI) である。

【0322】

[000350] 一部の実施形態によると、脳損傷は基礎疾患の結果として生じたものである。例示的基礎疾患には、動脈瘤、突然の外傷性頭部傷害、くも膜下出血 (SAH)、またはそれらの組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。一つの実施形態によると、基礎疾患は動脈瘤である。別の実施形態によると、基礎疾患は外傷性頭部傷害である。別の実施形態によると、基礎疾患はくも膜下出血 (SAH) である。別の実施形態によると、基礎疾患は、動脈瘤、突然の外傷性頭部傷害、およびくも膜下出血 (SAH) の組み合わせである。

【0323】

[000351] 一部の実施形態によると、大脳動脈は、前大脳動脈、中大脳動脈、内頸動脈、脳底動脈、椎骨動脈、またはそれらの組み合わせである。一つの実施形態によると、大脳動脈は前大脳動脈である。別の実施形態によると、大脳動脈は中大脳動脈である。別の実施形態によると、大脳動脈は内頸動脈である。別の実施形態によると、大脳動脈は脳底動脈である。別の実施形態によると、大脳動脈は椎骨動脈である。

【0324】

救急治療の選択的ステップ

[000352] 一部の実施形態によると、方法は、(a) 昇圧剤、(b) 血管拡張剤、(c) バルーン血管造影またはそれらの組み合わせの投与を含む救援治療ステップをさらに含む。

【0325】

10

20

30

40

50

[000353] 一つの実施形態によると、方法は、昇圧剤の投与を含む救援治療ステップをさらに含む。一つの実施形態によると、昇圧剤は静脈内注射によって投与される。一つの実施形態によると、救援治療ステップは、輸液治療を伴うかまたは伴わずに、静脈内投与される昇圧剤の用量を開始または増加することを含む。救援治療に使用される例示的昇圧剤には、ドーパミン、ドブタミン、フェニレフリン、エピネフリン、ノルエピネフリンなどが含まれうるがこれらに限定されない。

【0326】

[000354] 別の実施形態によると、方法は、血管拡張剤の投与を含む救援治療ステップをさらに含む。一つの実施形態によると、血管拡張剤は動脈内注入によって投与される。一つの実施形態によると、救援治療ステップは、輸液治療を伴うかまたは伴わずに、動脈内注入で投与される血管拡張剤の用量を開始または増加することを含む。救援治療に使用する例示的血管拡張剤には、ニカルジピン、ニモジピン、パパベリンなどが含まれうるがこれらに限定されない。

10

【0327】

流動性の徐放性粒子組成物の特徴

[000355] 本発明による流動性医薬組成物は、粘度計を使用して測定されうる。一つの実施形態によると、流動性の医薬組成物の20<sup>20</sup>での粘度は、槽内、髄腔内または脳室内投与された時、約0.1 cP～約0.5 cpである。別の実施形態によると、流動性の医薬組成物の20

20

での粘度は、髄腔内投与された時、約0.5 cP～約50 cpである。別の実施形態によると、流動性の医薬組成物の20<sup>20</sup>での粘度は、槽内投与された時、約0.5 cP～約50 cpである。別の実施形態によると、流動性の医薬組成物の20<sup>20</sup>での粘度は、脳室内投与された時、約0.5 cP～約50 cpである。別の実施形態によると、流動性の医薬組成物の20<sup>20</sup>での粘度は、槽内、髄腔内または脳室内投与された時、約50 cP～約100 cpである。別の実施形態によると、流動性の医薬組成物の20<sup>20</sup>での粘度は、槽内投与された時、約50 cP～約100 cpである。別の実施形態によると、流動性の医薬組成物の20<sup>20</sup>での粘度は、髄腔内投与された時、約50 cP～約100 cpである。別の実施形態によると、流動性の医薬組成物の20<sup>20</sup>での粘度は、脳室内投与された時、約50 cP～約100 cpである。別の実施形態によると、流動性の医薬組成物の20<sup>20</sup>での粘度は、槽内、髄腔内または脳室内投与された時、約100 cP～約1,000 cpである。別の実施形態によると、流動性の医薬組成物の20<sup>20</sup>での粘度は、槽内投与された時、約100 cP～約1,000 cpである。別の実施形態によると、流動性の医薬組成物の20<sup>20</sup>での粘度は、髄腔内投与された時、約100 cP～約1,000 cpである。別の実施形態によると、流動性の医薬組成物の20<sup>20</sup>での粘度は、脳室内投与された時、約100 cP～約1,000 cpである。

30

【0328】

[000356] 別の実施形態によると、組成物は、遮断リスクがある大脳動脈に最も近い槽のくも膜下腔に注射で投与され、ここで流動性医薬組成物の20<sup>20</sup>での粘度は、約100 cP～約1,000 cPである。一部のこの実施形態によると、流動性医薬組成物の20<sup>20</sup>での粘度は、少なくとも約100 cP、少なくとも約150 cP、少なくとも約200 cP、少なくとも約250 cP、少なくとも約300 cP、少なくとも約350 cP、少なくとも約400 cP、少なくとも約450 cP、少なくとも約500 cP、少なくとも約550 cP、少なくとも約600 cP、少なくとも約650 cP、少なくとも約700 cP、少なくとも約750 cP、少なくとも約800 cP、少なくとも約850 cP、少なくとも約900 cP、少なくとも約950 cP、または少なくとも約1000 cPである。

40

【0329】

[000357] 別の実施形態によると、医薬品組成物が脳脊髄液の流れによって運ばれ、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの動脈と接触するように、組成物は脳室内投与され、ここで流動性医薬組成物の20<sup>20</sup>での粘度は、約0.5 cP～約50 cpである。一部のこの実施形態によると、流動性医薬組成物の20<sup>20</sup>での粘度は、少なくとも約0.5 cP、少なくとも約1 cP、少なくとも約5 cP、少なくとも約10 cP、少なくとも約20 cP、少なくとも約30 cP、少なくとも約40 cP、少なくとも約50 cP、少なくとも約60 cP、少なくとも約70 cP、少なくとも約80 cP、少なくとも約90 cP、または少なくとも約100 cPである。

50

## 【0330】

[000358] 別の実施形態によると、医薬品組成物が脳脊髄液の流れによって運ばれて、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの動脈と接触するように、組成物は脊髄くも膜下腔に髄腔内投与され、ここで流動性医薬組成物の20 cPでの粘度は、約0.5 cP～約50 cPである。一部のこの実施形態によると、流動性医薬組成物の20 cPでの粘度は、少なくとも約0.5 cP、少なくとも約1 cP、少なくとも約5 cP、少なくとも約10 cP、少なくとも約15 cP、少なくとも約20 cP、少なくとも約25 cP、少なくとも約30 cP、少なくとも約35 cP、少なくとも約40 cP、少なくとも約45 cP、または少なくとも約50 cPである。

## 【0331】

[000359] 一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物のpHは、pH 6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5または7.6である。 10

## 【0332】

[000360] 一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物の浸透圧は、約250 mOsm/kg、約258 mOsm/kg、約275 mOsm/kg、約300 mOsm/kg、約325 mOsm/kg、約350 mOsm/kg、約375 mOsm/kg、または約381 mOsm/kgである。

## 【0333】

[000361] 一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの動脈と接触するように、注射装置で送達された際、少なくとも一つの第一の治療薬の治療量を徐放することができる。一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの動脈と接触するように、注射装置で送達された際、1～30日以内に第一の治療薬の約50～100%を徐放することができる。一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの動脈と接触するように、注射装置で送達された際に6～14日以内に第一の治療薬の約50～100%を徐放することができる。 20

## 【0334】

[000362] 一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの動脈と接触するように、注射装置で送達された際に放出時に少なくとも一つの治療薬の血漿濃度が約 0.200 ng/ml～約200 g/mlの範囲となるように、第一の治療薬の治療量を徐放することができる。一部のこの実施形態によると、第一の治療薬の血漿濃度は、投与後6時間ごとに4日間測定される。一部のこの実施形態によると、第一の治療薬の血漿濃度は、投与後6時間ごとに4日間、その後は退院まで1日1回測定される。一部のこの実施形態によると、第一の治療薬の血漿濃度は、投与後6時間ごとに4日間、その後は1日1回で14日間測定される。一部のこの実施形態によると、第一の治療薬の血漿濃度は、投与後6時間ごとに4日間、その後は退院まで1日1回で14日測定され、第6週にフォローアップがある。 30

## 【0335】

[000363] 一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの動脈と接触するように、注射装置で送達された際、放出時に少なくとも一つの治療薬の血漿濃度が約30～40 ng/mL未満となるように、第一の治療薬の治療量を徐放することができる。一つの実施形態によると、放出時、第一の治療薬の血漿中平均濃度 (PLASMA-C<sub>av</sub>) は約30～40 ng/mL未満である。一つの実施形態によると、第一の治療薬に対する24時間の時点での (PLASMA-AUC<sub>24</sub>)、薬物投与後の時間に対する薬物血漿濃度曲線下面積 (AUC) は、約960 ng/mL時間未満である。 40

## 【0336】

[000364] 一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの動脈と接触するように、注射装置で送達された際、放出時に第一の治療薬の脳脊髄液 (CSF) 内濃度 (CSF-C<sub>av</sub>) が5 ng/mL～約5000 mg/mLの範囲となるように、第一の治療薬の治療量を徐放することができる。一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの動脈と接触するように、注射装置で送達された際、放出時に第一の治療薬の脳脊髄液 (CSF) 内濃度 50

(CSF- $C_{av}$ ) が約5 ng/mL、約10 ng/mL、約15 ng/mL、約20 ng/mL、約25 ng/mL、約30 ng/mL、約35 ng/mL、約40 ng/mL、約45 ng/mL、約50 ng/mL、約55 ng/mL、約60 ng/mL、約65 ng/mL、約70 ng/mL、約75 ng/mL、約80 ng/mL、約85 ng/mL、約90 ng/mL、約95 ng/mL、約100 ng/mL、約200 ng/mL、約300 ng/mL、約400 ng/mL、約500 ng/mL、約600 ng/mL、約700 ng/mL、約800 ng/mL、約900 ng/mL、約1 μg/mL、約5 μg/mL、約10 μg/mL、約15 μg/mL、約20 μg/mL、約25 μg/mL、約30 μg/mL、約35 μg/mL、約40 μg/mL、約45 μg/mL、約50 μg/mL、約55 μg/mL、約60 μg/mL、約65 μg/mL、約70 μg/mL、約75 μg/mL、約80 μg/mL、約85 μg/mL、約90 μg/mL、約95 μg/mL、約100 μg/mL、約200 μg/mL、約300 μg/mL、約400 μg/mL、約500 μg/mL、約600 μg/mL、約700 μg/mL、約800 μg/mL、約900 μg/mL、約1 mg/mL、約5 mg/mL、約10 mg/mL、約15 mg/mL、約20 mg/mL、約25 mg/mL、約30 mg/mL、約35 mg/mL、約40 mg/mL、約45 mg/mL、約50 mg/mL、約55 mg/mL、約60 mg/mL、約65 mg/mL、約70 mg/mL、約75 mg/mL、約80 mg/mL、約85 mg/mL、約90 mg/mL、約95 mg/mL、約100 mg/mL、約200 mg/mL、約300 mg/mL、約400 mg/mL、約500 mg/mL、約600 mg/mL、約700 mg/mL、約800 mg/mL、約900 mg/mL、約1000 mg/mL、約1100 mg/mL、約1200 mg/mL、約1300 mg/mL、約1400 mg/mL、約1500 mg/mL、約1600 mg/mL、約1700 mg/mL、約1800 mg/mL、約1900 mg/mL、約2000 mg/mL、約2100 mg/mL、約2200 mg/mL、約2300 mg/mL、約2400 mg/mL、約2500 mg/mL、約2600 mg/mL、約2700 mg/mL、約2800 mg/mL、約2900 mg/mL、約3000 mg/mL、約33100 mg/mL、約200 mg/mL、約3300 mg/mL、約3400 mg/mL、約3500 mg/mL、約3600 mg/mL、約3700 mg/mL、約3800 mg/mL、約3900 mg/mL、約4000 mg/mL、約4100 mg/mL、約4200 mg/mL、約4300 mg/mL、約4400 mg/mL、約4500 mg/mL、約4600 mg/mL、約4700 mg/mL、約4800 mg/mL、約4900 mg/mL、または約5000 mg/mLとなるように、第一の治療薬の治療量を徐放することができる。  
10

## 【0337】

[000365] 一部の実施形態によると、注射装置は脳室内カテーテルである。一部のこのようない 実施形態によると、第一の治療薬の脳脊髄液(CSF)中濃度は、カテーテルが取り外されるまで1日1回測定される。一部のこのようない 実施形態によると、第一の治療薬のCSF中濃度は、14日まで測定される。一つの実施形態によると、第一の治療薬の脳脊髄液(CSF)中の平均濃度(CSF- $C_{av}$ )は、少なくとも約5 ng/mL、少なくとも約50 ng/mL、少なくとも約500 ng/mL、または、少なくとも約5000 ng/mLである。一つの実施形態によると、第一の治療薬に対する14日の時点(CSF-AUC<sub>14</sub>)での薬物投与後の時間に対する薬物CSF濃度曲線下面積(AUC<sub>CSF</sub>)は、少なくとも約1,000 ng/mL日、少なくとも約5,000 ng/mL日、少なくとも約15,000 ng/mL日、少なくとも約10,000 ng/mLである。  
30

## 【0338】

[000366] 一つの実施形態によると、注射装置は脊柱管に挿入されたカテーテルである。一つのこのようない 実施形態によると、第一の治療薬の脳脊髄液(CSF)中濃度は、カテーテルが取り外されるまで1日1回測定される。一つのこのようない 実施形態によると、第一の治療薬のCSF中濃度は14日まで測定される。一つの実施形態によると、第一の治療薬の脳脊髄液(CSF)中の平均濃度(CSF- $C_{av}$ )は、少なくとも約5 ng/mL、少なくとも約50 ng/mL、少なくとも約500 ng/mL、または、少なくとも約5000 ng/mLである。一つの実施形態によると、第一の治療薬に対する14日の時点(CSF-AUC<sub>14</sub>)での薬物投与後の時間に対する薬物CSF濃度曲線下面積(AUC<sub>CSF</sub>)は、少なくとも約1,000 ng/mL日、少なくとも約5,000 ng/mL日、少なくとも約15,000 ng/mL日、少なくとも約10,000 ng/mLである。  
40

## 【0339】

[000367] 一部のこのようない 実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、1日～30日の範囲の半減期( $t_{1/2}$ )以内に、第一の治療薬の治療量を徐放することができる。一つのこのようない 実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、1日の半減期以内に、第一の治療薬の治療量を徐放することができる。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、2日の半減期以内に、第一の治療薬の治療量を徐放することができる。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、3日の半減期以内に第一の治療薬の治療量を徐放することができる。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、4日  
50

の半減期以内に第一の治療薬の治療量を徐放することができる。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、5日の半減期以内に第一の治療薬の治療量を徐放することができる。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、6日の半減期以内に第一の治療薬の治療量を徐放することができる。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、7日の半減期以内に第一の治療薬の治療量を徐放することができる。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、8日の半減期以内に第一の治療薬の治療量を徐放することができる。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、9日の半減期以内に第一の治療薬の治療量を徐放することができる。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、10日の半減期以内に第一の治療薬の治療量を徐放することができる。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、12日の半減期以内に第一の治療薬の治療量を徐放することができる。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、14日の半減期以内に第一の治療薬の治療量を徐放することができる。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、16日の半減期以内に第一の治療薬の治療量を徐放することができる。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、18日の半減期以内に第一の治療薬の治療量を徐放することができる。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、20日の半減期以内に第一の治療薬の治療量を徐放することができる。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、22日の半減期以内に第一の治療薬の治療量を徐放することができる。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、24日の半減期以内に第一の治療薬の治療量を徐放することができる。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、26日の半減期以内に第一の治療薬の治療量を徐放することができる。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、28日の半減期以内に第一の治療薬の治療量を徐放することができる。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、30日の半減期以内に第一の治療薬の治療量を徐放することができる。

10

20

30

40

50

#### 【0340】

[000368] 一つの実施形態によると、くも膜下腔の大脳動脈と接触している第一の治療薬の治療量の徐放は、希望する時間にわたって主に局所的な薬理作用を生じさせうる。一つの実施形態によると、くも膜下腔の大脳動脈と接触している第一の治療薬の治療量の放出は、主に局所的な薬理作用を1日の間生じさせうる。別の実施形態によると、くも膜下腔の大脳動脈と接触している第一の治療薬の治療量の放出は、主に局所的な薬理作用を2日間生じさせうる。別の実施形態によると、くも膜下腔の大脳動脈と接触している第一の治療薬の治療量の放出は、主に局所的な薬理作用を3日間生じさせうる。別の実施形態によると、くも膜下腔の大脳動脈と接触している第一の治療薬の治療量の放出は、主に局所的な薬理作用を4日間生じさせうる。別の実施形態によると、くも膜下腔の大脳動脈と接触している第一の治療薬の治療量の放出は、主に局所的な薬理作用を5日間生じさせうる。別の実施形態によると、くも膜下腔の大脳動脈と接触している第一の治療薬の治療量の放出は、主に局所的な薬理作用を6日間生じさせうる。別の実施形態によると、くも膜下腔の大脳動脈と接触している第一の治療薬の治療量の放出は、主に局所的な薬理作用を7日間生じさせうる。別の実施形態によると、くも膜下腔の大脳動脈と接触している第一の治療薬の治療量の放出は、主に局所的な薬理作用を8日間生じさせうる。別の実施形態によると、くも膜下腔の大脳動脈と接触している第一の治療薬の治療量の放出は、主に局所的な薬理作用を15日間生じさせうる。別の実施形態によると、くも膜下腔の大脳動脈と接触している第一の治療薬の治療量の放出は、主に局所的な薬理作用を30日間生じさせうる。

#### 【0341】

[000369] 一部の実施形態によると、放出時、遮断リスクがあるくも膜下腔の大脳動脈と接触している、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、脳損傷によって生じる脳大動脈の遮断に伴う遅発性合併症の発生率または重症度を防止または減少させる上で効果的であり、ここで遅発性合併症は、血管造影下での血管攣縮、複数の微小血栓、皮質拡延性虚血、遅発性脳虚血 (DCI)、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される。一部のこののような実施形態によると、放出時、遮断リスクがあるくも膜下腔の大脳動脈と接触して

いる、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、脳損傷の少なくとも7日、14日、または28日以内に、脳損傷によって生じる脳大動脈の遮断に伴う遅発性合併症の発生率または重症度を防止または減少させる上で効果的である。一部のこのような実施形態によると、脳損傷は基礎疾患の結果としてのものである。例示的基礎疾患には、動脈瘤、突然の外傷性頭部傷害、くも膜下出血(SAH)、またはそれらの組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。一つの実施形態によると、基礎疾患は動脈瘤である。別の実施形態によると、基礎疾患は外傷性頭部傷害である。別の実施形態によると、基礎疾患はくも膜下出血(SAH)である。別の実施形態によると、基礎疾患は、動脈瘤、突然の外傷性頭部傷害、およびくも膜下出血(SAH)の組み合わせである。

## 【0342】

10

## 血管造影下での血管攣縮の低減

[000370] 一つの実施形態によると、放出時、遮断リスクがあるくも膜下腔の大脳動脈と接触している、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、血管造影下での血管攣縮の発生率または重症度を防止または減少させる上で効果的である。

## 【0343】

20

[000371] 一部の実施形態によると、脳損傷によって生じる遮断リスクがあるくも膜下腔の大脳動脈と接触している第一の治療剤の治療量の放出時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、少なくとも一つの大脳動脈の血管造影下での直径が未治療の対照動脈と比べて増加するように、血管造影下での血管攣縮を減少させる上で効果的である。一部の実施形態によると、未治療の対照動脈と比較した、少なくとも一つの大脳動脈の血管造影下での直径のパーセント変化は、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%である。一部の実施形態によると、大脳動脈は、前大脳動脈、中大脳動脈、内頸動脈、脳底動脈、椎骨動脈、またはそれらの組み合わせから成る分から選択される。一つの実施形態によると、大脳動脈は前大脳動脈である。別の実施形態によると、大脳動脈は中大脳動脈である。別の実施形態によると、大脳動脈は内頸動脈である。別の実施形態によると、大脳動脈は脳底動脈である。別の実施形態によると、大脳動脈は椎骨大脳動脈である。

## 【0344】

30

[000372] 一つの実施形態によると、主に局所的な薬理作用は、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈の血管造影下での直径が、未治療の対照動脈と比較して増加するように、血管造影下での血管攣縮を減少させることである。一つの実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈の血管造影下での直径が、未治療の対照動脈と比較して増加するように、血管造影下での血管攣縮を減少させる上で効果的である。

## 【0345】

[000373] 一つの実施形態によると、くも膜下腔の大脳動脈と接触している第一の治療薬の治療量は、主に局所的な薬理作用を生じさせうる。一部の実施形態によると、第一の治療薬は、脳脊髄液(CSF)の血液と結合できる親油性薬剤である。

## 【0346】

40

[000374] 一部の実施形態によると、主に局所的な薬理作用は、未治療の対照動脈と比較して、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈の内径を増加させるよう、血管造影下での血管攣縮の低減であり、ここで少なくとも一つの大脳動脈は、くも膜下腔の放出部位から少なくとも10 mm、少なくとも9.9 mm、少なくとも9.8 mm、少なくとも9.7 mm、少なくとも9.6 mm、少なくとも9.5 mm、少なくとも9.4 mm、少なくとも9.3 mm、少なくとも9.2 mm、少なくとも9.1 mm、少なくとも9.0 mm、少なくとも8.9 mm、少なくとも8.8 mm、少なくとも8.7 mm、少なくとも8.6 mm、少なくとも8.5 mm、少なくとも8.4 mm、少なくとも8.3 mm、少なくとも8.2 mm、少なくとも8.1 mm、少なくとも8.0 mm、少なくとも7.9 mm、少なくとも7.8 mm、少なくとも7.7 mm、少なくとも7.6 mm、少なくとも7.5 mm、少なくとも7.4 mm、少なくとも7.3 mm、少なくとも7.2 mm、少なくとも7.1 mm、少なくとも7.0 mm、少なくとも6.9 mm、少なくとも6.8 mm、少なくとも6.7 mm、少なくとも

50

6.6 mm、少なくとも6.5 mm、少なくとも6.4 mm、少なくとも6.3 mm、少なくとも6.2 mm、少なくとも6.1 mm、少なくとも6.0 mm、少なくとも5.9 mm、少なくとも5.8 mm、少なくとも5.7 mm、少なくとも5.6 mm、少なくとも5.5 mm、少なくとも5.4 mm、少なくとも5.3 mm、少なくとも5.2 mm、少なくとも5.1 mm、少なくとも5.0 mmにある。

〔 0 3 4 7 〕

10

20

30

40

50



所的な薬理作用は、くも膜下腔の放出部位から少なくとも6.4 mmにある大脳動脈の血管造影下での直径が未治療の対照動脈と比較して増加するように、血管造影下での血管攣縮を減少させることである。別の実施形態によると、主に局所的な薬理作用は、くも膜下腔の放出部位から少なくとも6.3 mmにある大脳動脈の血管造影下での直径が未治療の対照動脈と比較して増加するように、血管造影下での血管攣縮を減少させることである。別の実施形態によると、主に局所的な薬理作用は、くも膜下腔の放出部位から少なくとも6.2 mmにある大脳動脈の血管造影下での直径が未治療の対照動脈と比較して増加するように、血管造影下での血管攣縮を減少させることである。別の実施形態によると、主に局所的な薬理作用は、くも膜下腔の放出部位から少なくとも6.1 mmにある大脳動脈の血管造影下での直径が未治療の対照動脈と比較して増加するように、血管造影下での血管攣縮を減少させることである。別の実施形態によると、主に局所的な薬理作用は、くも膜下腔の放出部位から少なくとも6.0 mmにある大脳動脈の血管造影下での直径が未治療の対照動脈と比較して増加するように、血管造影下での血管攣縮を減少させることである。別の実施形態によると、主に局所的な薬理作用は、くも膜下腔の放出部位から少なくとも5.9 mmにある大脳動脈の血管造影下での直径が未治療の対照動脈と比較して増加するように、血管造影下での血管攣縮を減少させることである。別の実施形態によると、主に局所的な薬理作用は、くも膜下腔の放出部位から少なくとも5.8 mmにある大脳動脈の血管造影下での直径が未治療の対照動脈と比較して増加するように、血管造影下での血管攣縮を減少させることである。別の実施形態によると、主に局所的な薬理作用は、くも膜下腔の放出部位から少なくとも5.7 mmにある大脳動脈の血管造影下での直径が未治療の対照動脈と比較して増加するように、血管造影下での血管攣縮を減少させることである。別の実施形態によると、主に局所的な薬理作用は、くも膜下腔の放出部位から少なくとも5.6 mmにある大脳動脈の血管造影下での直径が未治療の対照動脈と比較して増加するように、血管造影下での血管攣縮を減少させることである。別の実施形態によると、主に局所的な薬理作用は、くも膜下腔の放出部位から少なくとも5.5 mmにある大脳動脈の血管造影下での直径が未治療の対照動脈と比較して増加するように、血管造影下での血管攣縮を減少させることである。別の実施形態によると、主に局所的な薬理作用は、くも膜下腔の放出部位から少なくとも5.4 mmにある大脳動脈の血管造影下での直径が未治療の対照動脈と比較して増加するように、血管造影下での血管攣縮を減少させることである。別の実施形態によると、主に局所的な薬理作用は、くも膜下腔の放出部位から少なくとも5.3 mmにある大脳動脈の血管造影下での直径が未治療の対照動脈と比較して増加するように、血管造影下での血管攣縮を減少させることである。別の実施形態によると、主に局所的な薬理作用は、くも膜下腔の放出部位から少なくとも5.2 mmにある大脳動脈の血管造影下での直径が未治療の対照動脈と比較して増加するように、血管造影下での血管攣縮を減少させることである。別の実施形態によると、主に局所的な薬理作用は、くも膜下腔の放出部位から少なくとも5.1 mmにある大脳動脈の血管造影下での直径が未治療の対照動脈と比較して増加するように、血管造影下での血管攣縮を減少させることである。別の実施形態によると、主に局所的な薬理作用は、くも膜下腔の放出部位から少なくとも5.0 mmにある大脳動脈の血管造影下での直径が未治療の対照動脈と比較して増加するように、血管造影下での血管攣縮を減少させることである。

【0348】

複数の微小血栓の低減

[000376] 別の実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時の、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、複数の微小血栓の発生率または重症度を防止または減少させる上で効果的である。一部の実施形態によると、組成物の治療量は、神経学的退行、発作、またはそれらの組み合わせの症状の少なくとも一つの発生率が、くも膜下出血 (SAH) から少なくとも7日以内、14日以内、または28日以内に低減されるように、微小血栓の発生の発生率または重度を防止または減少させる上で効果的である。神経学的退行は、例えば、グラスゴー昏睡尺度 (GCS) 、国立衛生研究所脳卒中尺度 (NIHSS) 、またはそれらの組み合わせでの少なくとも2点の

10

20

30

40

50

減少によって評価されうる。

【0349】

皮質拡延性虚血の低減

[000377] 別の実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、皮質拡延性虚血の発生率または重症度を防止または減少させる上で効果的である。

【0350】

[000378] 一部の実施形態によると、組成物の治療量は、脳脊髄液(CSF)中の血液の存在、神経学的退行、発作、またはそれらの組み合わせの症状の少なくとも一つの発生率が、くも膜下出血(SAH)から少なくとも7日以内、14日以内、または28日以内に低減されるように、皮質拡延性虚血の発生率または重度を防止または減少させる上で効果的である。神経学的退行は、例えば、グラスゴー昏睡尺度(GCS)、国立衛生研究所脳卒中尺度(NIHSS)、またはそれらの組み合わせでの少なくとも2点の減少によって評価されうる。

10

【0351】

遅発性脳虚血(DCI)の低減

[000379] 別の実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、遅発性脳虚血(DCI)の発生率または重症度を防止または減少させる上で効果的である。

20

【0352】

[000380] 別の実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、くも膜下出血(SAH)から7日以内、15日以内、または30日以内のコンピューター断層撮影(CT)スキャン上の遅発性脳梗塞の発生を減少させる上で効果的である。別の実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、修正グラスゴー昏睡スコアの少なくとも2点の増加、または少なくとも2時間持続する簡略国立衛生研究所脳卒中尺度での少なくとも2点の増加として評価される遅発性脳虚血の発生を減少させる上で効果的である。

20

【0353】

有害事象の発生の低減

30

[000381] 別の実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、くも膜下出血(SAH)から7日以内、14日以内、または30日以内の有害事象の発生を減少させる上で効果的である。一部のこのような実施形態によると、有害事象は、低血圧、新しい脳梗塞の発生、発作、脳梗塞、頭蓋内圧の増加、過敏反応、まひ性イレウス、肝酵素の上昇、血小板減少症、心律動障害、狭心症、心筋梗塞、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される。

30

【0354】

[000382] 別の実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、15分間、平均動脈圧が60 mm Hg未満であるとして定義される低血圧の発生を減少させる上で効果的である。

40

【0355】

[000383] 別の実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、くも膜下出血(SAH)から7日以内、14日以内、または30日以内の新しい脳梗塞の発生を減少させる上で効果的である。

【0356】

[000384] 別の実施形態によると、肝酵素の上昇は血清または血漿中の酵素レベルの測定によって検出できる。有害事象の発生に対して測定されうる例示的肝酵素には、トランス

50

アミナーゼ (ALT) 、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST) などが含まれるがこれらに限定されない。

【 0 3 5 7 】

重篤な有害事象の発生の低減

[000385] 別の実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、治験薬投与後28日までの重篤な有害事象の発生を減少させる上で効果的である。

【 0 3 5 8 】

脳代謝の復元

[000386] 別の実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、未治療対照動脈と比較した、頸静脈球酸素飽和度、ならびに乳酸、ピルビン酸およびグルタミン酸の脳内微量透析測定、脳組織酸素、またはそれらの組み合わせによって測定される脳代謝の復元に効果的である。別の実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、血液脳関門の完全性の復元に効果的である。

10

【 0 3 5 9 】

救援治療の必要性の低減

[000387] 別の実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、救援治療の必要性の低減に効果的である。

20

【 0 3 6 0 】

[000388] 一部の実施形態によると、救援治療は、(a) 昇圧剤、(b) 血管拡張剤、またはそれらの組み合わせのさらなる投与を含む。

【 0 3 6 1 】

臨床転帰への影響

[000389] 一部の実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、予測転帰またはプラセボ粒子組成物で治療された患者の転帰と比較して、グラスゴー転帰スコア (GOS) 、拡大GOS、修正ランキン尺度 (mRS) 、またはその他の臨床転帰尺度 (モントリオール認知評価、神経認知評価) で測定された転帰の改善に効果的である。一つの実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、プラセボ粒子組成物で治療された患者の転帰と比較して、グラスゴー転帰スコア (GOS) での少なくとも2点の転帰改善に効果的である。別の実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、プラセボ粒子組成物で治療された患者の転帰と比較して、拡大グラスゴー転帰スコアでの少なくとも2点の転帰改善に効果的である。別の実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、プラセボ粒子組成物で治療された患者の転帰と比較して、修正ランキン尺度 (mRS) での少なくとも2点の転帰改善に効果的である。

30

【 0 3 6 2 】

[000390] 別の実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、くも膜下出血 (SAH) 後90日の不良転帰の発生を減少させる上で効果的である。一部の実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、予測転帰またはプラセボ粒子組成物で治療された患者の転帰と比較して、グラスゴー転帰スコア (GOS) 、拡大GOS、修正ランキン尺度 (mRS) 、またはその他の臨床転帰尺度 (モントリオール認知評価、神経認知評価) で測定された不良転帰の発生の低減に効果的である。一つの実施形態による

40

50

と、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、プラセボ粒子組成物で治療された患者の転帰と比較して、グラスゴー転帰スコア (GOS) での少なくとも2点の不良転帰の低減に効果的である。別の実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、プラセボ粒子組成物で治療された患者の転帰と比較して、拡大グラスゴー転帰スコアでの少なくとも2点の不良転帰の発生の低減に効果的である。別の実施形態によると、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈に近接して第一の治療薬を放出した時、流動性の徐放性粒子組成物の治療量は、プラセボ粒子組成物で治療された患者の転帰と比較して、修正ランキン尺度 (mRS) での少なくとも2点の不良転帰の発生の低減に効果的である。

10

#### 【0363】

##### 投与ステップ

[000391] 一つの実施形態によると、組成物は遮断リスクがある大脳動脈に最も近い槽のくも膜下腔に注射で投与される。別の実施形態によると、医薬品組成物がCSFの流れによって運ばれ、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの動脈と接触するように、組成物は脳室内投与される。別の実施形態によると、医薬品組成物がCSFの流れによって運ばれ、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの動脈と接触するように、組成物は髄腔内投与される。別の実施形態によると、医薬品組成物がCSFの流れによって運ばれ、遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの動脈と接触するように、組成物は脊髄くも膜下腔に髄腔内投与される。

20

#### 【0364】

[000392] 一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、注射装置を用いて非経口的に投与される。一部のこの実施形態によると、注射装置は、針、カニューレ、カテーテル、またはそれらの組み合わせである。

30

#### 【0365】

[000393] 一部の実施形態によると、投与は、カテーテルを通した経路またはカテーテル法によって行われる。「カテーテル法」という用語は、流動性の徐放性粒子組成物が脳の希望するエリアにアクセスできる低侵襲的処置で、これは合併症のリスクが少ないと回復が短縮化することを意味しうる。一部の実施形態によると、カテーテルはシリコンカテーテルである。一部の実施形態によると、カテーテルは柔らかいカテーテルである。一部の実施形態によると、カテーテルは弾力性のあるカテーテルである。一部の実施形態によると、カテーテルは曲げやすいカテーテルである。

30

#### 【0366】

[000394] 一部の実施形態によると、中枢神経系 (CNS) の送達部位は、槽内部位、脳室内部位、髄腔内部位、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される部位である。

40

#### 【0367】

[000395] 別の実施形態によると、中枢神経系 (CNS) の送達部位は脳室内部位である。一つの実施形態によると、脳損傷による遮断リスクがある少なくとも一つの大脳動脈と接触するよう、少なくとも一つの第一の治療薬を含む流動性の徐放性粒子組成物がCSF循環によってくも膜下腔に運ばれるように、脳室内部位は脳室の中である。一部の実施形態によると、脳室は、側脳室、第3脳室、第4脳室、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される。一つの実施形態によると、脳室は側脳室である。別の実施形態によると、脳室は第3脳室である。別の実施形態によると、脳室は第4脳室である。

40

#### 【0368】

[000396] 別の実施形態によると、少なくとも一つの第一の治療薬を含む流動性の徐放性粒子組成物は、第一の治療薬が最初に望ましくない副作用を起こす量で全身循環に入ることなく、遮断リスクがあるくも膜下腔の大脳動脈と接触してその周りを流れるように組成物がCSFによって運ばれるよう、注射装置を介して脳室内に局所的に非経口投与される。

50

#### 【0369】



、脳室は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも2.0 cmの所にある。一部の実施形態によると、脳室は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも2.5 cmの所にある。一部の実施形態によると、脳室は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも3.0 cmの所にある。一部の実施形態によると、脳室は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも3.5 cmの所にある。一部の実施形態によると、脳室は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも4.0 cmの所にある。一部の実施形態によると、脳室は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも4.5 cmの所にある。一部の実施形態によると、脳室は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも5.0 cmの所にある。一部の実施形態によると、脳室は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも5.5 cmの所にある。一部の実施形態によると、脳室は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも6.0 cmの所にある。一部の実施形態によると、脳室は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも6.5 cmの所にある。一部の実施形態によると、脳室は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも7.0 cmの所にある。一部の実施形態によると、脳室は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも7.5 cmの所にある。一部の実施形態によると、脳室は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも8.0 cmの所にある。一部の実施形態によると、脳室は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも8.5 cmの所にある。一部の実施形態によると、脳室は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも9.0 cmの所にある。一部の実施形態によると、脳室は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも9.5 cmの所にある。一部の実施形態によると、脳室は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも10 cmの所にある。

### 【0370】

[000398] 脳室は、当技術分野でよく知られているように、またさまざまな脳神経外科の教科書に記述されているように、カニューレ装着またはカテーテル挿入されうる。これは脳室カテーテルの挿入またはドレインまたは脳室造瘻術と呼ばれる、一部の実施形態によると、様々なサイズの穴を頭蓋骨および切開された脳を覆う外硬膜に開けうる。軟膜を切開し、脳を通して希望する脳室へとカテーテル（通常はシリコンエラストマーまたは他の生体適合性、非吸収性化合物から作られた中空の管）を挿入する。これは通常は側脳室であるが、任意の脳室にカテーテル挿入しうる。カテーテルを使用して、頭の内側の圧量をモニターする、CSFを排出する、または物質をCSF中に投与することができる。図15は、カルシウムチャネル拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬、TRPタンパク質拮抗薬、またはそれらの組み合わせを含む記述された本発明の粒子組成物の、脳室内カテーテルを通した脳室への適用の例示的図を示す（図はMccomb JG: Techniques of CSF diversion. In: Scott RM (ed). Hydrocephalus. Vol. 3. Williams & Wilkins: Baltimore. 1990. page 48, pp. 128から）。図16は、カルシウムチャネル拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬、TRPタンパク質拮抗薬、またはそれらの組み合わせを含む微粒子内または微粒子上の記述された本発明の粒子組成物が、脳室からくも膜下腔の動脈へとCSFの流れによって運ばれることを示す概略図である。（Pollay M: Cerebrospinal fluid. In: Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL (eds). The Practice of Neurosurgery. Vol. 1. Williams & Wilkins: Baltimore. 1996. page 36, pp. 1381）。

10

20

30

40

50

## 【0371】

[000399] 一つの実施形態によると、第一の治療薬の粒子製剤からの放出はくも膜下腔のCSF中で起こる。CSFの循環は、くも膜下腔の血栓の存在のためにSAH後は遅くなることがある。従って、流動性の徐放性粒子組成物は血栓中に閉じ込められることがあり、それによって粒子製剤からの薬剤の局所放出が促進され、隣接洞動脈および脳への薬理作用が達成される。

## 【0372】

[000400] 一つの実施形態によると、少なくとも一つの第一の治療薬を含む流動性の徐放性粒子組成物は、カテーテルを脳室に挿入し、組成物がカテーテルの端部から局所的に脳室内に出てくるように、カテーテルを通して流動性の徐放性粒子組成物を注入することによって送達されうる。

10

## 【0373】

[000401] 一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、単回ボーラス注入として投与される。別の実施形態によると、注射は所定の時間周期後に繰り返される。一部のこのような実施形態によると、所定の時間周期は、1分以上から10日以上の範囲である。例えば、患者のモニタリングで、患者に脳動脈の遮断の兆候がまだあることが示される場合は反復注射を行いうる。

## 【0374】

[000402] 一つの実施形態によると、中枢神経系(CNS)の送達部位は槽内部位である。一つの実施形態によると、第一の治療薬が最初に望ましくない副作用を生じる量で全身循環に入ることなく、少なくとも一つの第一の治療薬を含む組成物が脳損傷のために遮断リスクがある少なくとも一つの大脳動脈の周りを流れるように、槽内部位は脳損傷のために遮断リスクがある少なくとも一つの大脳動脈に最も近い脳槽である。

20

## 【0375】

[000403] 一部の実施形態によると、大脳槽は、大槽、頸動脈槽、交叉槽、シルビウス槽、大脳半球間槽、迂回槽、大腿槽、脚間槽、橋前槽、および延髄外側槽の少なくとも一つである。一つの実施形態によると、脳槽は大槽である。別の実施形態によると、脳槽は頸動脈槽である。別の実施形態によると、脳槽は交叉槽である。別の実施形態によると、脳槽はシルビウス槽である。別の実施形態によると、脳槽は大脳半球間槽である。別の実施形態によると、脳槽は迂回槽である。別の実施形態によると、脳槽は大腿槽である。別の実施形態によると、脳槽は脚間槽である。別の実施形態によると、脳槽は橋前槽である。別の実施形態によると、脳槽は延髄外側槽である。

30

## 【0376】

[000404] 別の実施形態によると、少なくとも一つの第一の治療薬を含む流動性の徐放性粒子組成物は、脳損傷による遮断リスクがある少なくとも一つの大脳動脈に最も近い脳室へのカテーテル挿入によって送達されうる。

## 【0377】

[000405] 一部の実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも0.001 mm～少なくとも10 cmの所にある。一つの実施形態によると、脳室は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも0.001 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも0.005 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも0.01 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも0.05 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも0.1 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも

40

50

も0.5 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも1.0 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも1.5 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも2.0 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも2.5 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも3.0 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも3.5 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも4.0 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも4.5 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも5.0 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも5.5 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも6.0 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも6.5 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも7.0 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも7.5 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも8.0 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも8.5 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも9.0 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも9.5 mmの所にある。一つの実施形態によると、脳槽は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも1 cmの所にある。

### 【0378】

[000406] 別の実施形態によると、中枢神経系（CNS）の送達部位は髄腔内部位である。一つの実施形態によると、第一の治療薬が最初に望ましくない副作用を生じる量で全身循環に入ることなく、少なくとも一つの第一の治療薬を含む流動性の徐放性粒子組成物が脊柱管のCSFから脳のくも膜下腔のCSFに流れて脳損傷による遮断リスクがある少なくとも一つの大脳動脈と接触するように、髄腔内部位は脊柱管のくも膜下腔内にある。

### 【0379】

[000407] 別の実施形態によると、髄腔内部位は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも1.5 cmの所にある。別の実施形態によると、髄腔内部位は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも2.0 cmの所にある。別の実施形態によると、髄腔内部位は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも2.5 cmの所にある。別の実施形態によると、髄腔内部位は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも3.0 cmの所にある。別の実施形態によると、髄腔内部

10

20

30

40

50

位は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも3.5 cmの所にある。別の実施形態によると、髄腔内部位は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも4.0 cmの所にある。別の実施形態によると、髄腔内部位は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも4.5 cmの所にある。別の実施形態によると、髄腔内部位は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも5.0 cmの所にある。別の実施形態によると、髄腔内部位は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも5.5 cmの所にある。別の実施形態によると、髄腔内部位は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも6.0 cmの所にある。別の実施形態によると、髄腔内部位は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも6.5 cmの所にある。別の実施形態によると、髄腔内部位は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも7.0 cmの所にある。別の実施形態によると、髄腔内部位は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも7.5 cmの所にある。別の実施形態によると、髄腔内部位は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも8.0 cmの所にある。別の実施形態によると、髄腔内部位は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも8.5 cmの所にある。別の実施形態によると、髄腔内部位は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも9.0 cmの所にある。別の実施形態によると、髄腔内部位は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも9.5 cmの所にある。別の実施形態によると、髄腔内部位は、脳損傷によって引き起こされる遮断リスクがあるくも膜下腔の少なくとも一つの大脳動脈から、少なくとも10 cmの所にある。

### 【0380】

#### 第一の治療薬

[000408] 一部の実施形態によると、第一の治療薬は、カルシウムチャネル拮抗薬、エンドセリン拮抗薬、一過性受容体電位 (TRP) タンパク質拮抗薬、またはそれらの組み合わせである。

### 【0381】

[000409] 一つの実施形態によると、第一の治療薬はカルシウムチャネル拮抗薬である。一部の実施形態によると、カルシウムチャネル拮抗薬は、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される。一つの実施形態によると、カルシウムチャネル拮抗薬は、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。別の実施形態によると、カルシウムチャネル拮抗薬は、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。別の実施形態によると、カルシウムチャネル拮抗薬は、N型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。別の実施形態によると、カルシウムチャネル拮抗薬は、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。別の実施形態によると、カルシウムチャネル拮抗薬は、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。

### 【0382】

[000410] 例えば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤には、ニモジピン、ニソルジピン、ニカルジピンおよびニフェジピンなどのジヒドロピリジンL型拮抗薬、AHF ((4aR, 9aS)-(+)-4a-アミノ-1,2,3,4,4a,9a-ヘキサヒドロ-4aH-フルオレン、HClなど)、イスラジピン (4-(4-ベンソフラザニル)-1,-4-ジヒドロ-2,6-ジメチル1-3,5-ピリジンジカルボン酸メチル-メチルエチルエステル)、カルシセプチン ((Dendroaspis polylepis polylepisから単離されたものなど)、H-Arg-Ile-Cys-Tyr-Ile-His-Lys-Ala-Ser-Leu-Pro-Ar

10

20

30

40

50

g-Ala-Thr-Lys-Thr-Cys-Val-Glu-Asn-Thr-Cys-Tyr-Lys-Met-Phe-Ile-Arg-Thr-Gln-Arg-Glu-Tyr-Ile-Ser-Glu-Arg-Gly-Cys-Gly-Cys-Pro-Thr-Ala-Met-Trp-Pro-Tyr-Gln-Thr-Glu-Cys-Cys-Lys-Gly-Asp-Arg-Cys-Asn-Lys-OH (SEQ ID NO. 1)、カルジクルジン (Dendroaspis angusticeps (ヒガシグリーンマンバ) から単離されたものなど)、(H-Trp-Gln-Pro-Pro-Trp-Tyr-Cys-Lys-Glu-Pro-Val-Arg-Ile-Gly-Ser-Cys-Lys-Gln-Phe-Ser-Ser-Phe-Tyr-Phe-Lys-Trp-Thr-Ala-Lys-Lys-Cys-Leu-Pro-Phe-Leu-Phe-Ser-Gly-Cys-Gly-Gly-Asn-Ala-Asn-Arg-Phe-Gln-Thr-Ile-Gly-Glu-Cys-Arg-Lys-Lys-Cys-Leu-Gly-Lys-OH (SEQ ID NO. 2)、シルニジピン (またFRP-8653、ジヒドロピリジン型阻害剤など)、ジランチゼム ((2S,3S)-(+)-シス-3-アセトキシ-5-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン ヒドロキシクロリドなど)、ジルチアゼム (ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン、3-(アセチルオキシ)-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)-(+)-シス-塩酸塩など)、フェロジピン (4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-3,5-ピリジンカルボン酸エチルメチルエステルなど)、FS-2 (Dendroaspis polylepis polylepis毒からの単離物など)、FTX-3.3 (Agelenopsis apertaからの単離物など)、硫酸ネオマイシン ( $C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot 3H_2SO_4$  など)、ニカルジピン (1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニルメチル-2-[メチル(フェニルメチルアミノ)]-3,5-ピリジンジカルボン酸エチルエステル塩酸塩、またYC-93など)、ニフェジピン (1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンカルボン酸ジメチルエステルなど)、ニモジピン (4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンカルボン酸2-ジメトキシエチル 1-メチルエチルエステル) または (イソプロピル2-メトキシエチル 1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンカルボン酸など)、ニトレンジピン (1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンカルボン酸エチルメチルエステルなど)、S-ペタシン ((3S,4aR,5R,6R)-[2,3,4,4a,5,6,7,8-オクタヒドロ-3-(2-プロペニル)-4a,5-ジメチル-2-o-xo-6-ナフチル]Z-3'-メチルチオ-1'-プロパノエートなど)、フロレチン (2',4',6'-トリヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオフェノン、また3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(2,4,6-トリヒドロキシフェニル)-1-プロパノン、またb-(4-ヒドロキシフェニル)-2,4,6-トリヒドロキシプロピオフェノンなど)、プロトピン ( $C_{20}H_{19}NO_5Cl$  など)、SKF-96365 (1-[b-[3-(4-メトキシフェニル)プロポキシ]-4-メトキシフェンエチル]-1H-イミダゾール、HClなど)、テトラジン (6,6',7,12-テトラメトキシ-2,2'-ジメチルペルバマンなど)、(+/-)-メトキシベラパミルまたは(+)-ベラパミル (54N-(3,4-ジメトキシフェニルエチル)メチルアミノ]-2-(3,4-ジメトキシフェニルエチル)-2-イソ-プロピルバレロニトリル塩酸塩など)、および(R)-(+)-ベイK8644 (R-(+)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-5-ニトロ-442-(トリフロロメチル)フェニル]-3-ピリジンカルボン酸メチルエステルなど) が含まれるがこれらに限定されない。前述の例は、L型電位開口型カルシウムチャネルに特異的であるか、またはより広い範囲の電位開口型カルシウムチャネル (例えば、N、P/Q、RおよびT型) を阻害しうる。

### 【0383】

[000411] 一部の実施形態によると、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤はジヒドロピリジンである。例示的ジヒドロピリジンには、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バミジピン、ベニジピン、シナルジピン、エフォニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピンなどが含まれるがこれらに限定されない。一つの実施形態によると、ジヒドロピリジンはニモジピンである。一つの実施形態によると、ニモジピンは、本明細書に記述のように製剤化された時には7~10日の半減期、および適切な脂溶性を持つ。

### 【0384】

[000412] 一部の実施形態によると、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤はフェニルアルキルアミンである。例示的フェニルアルキルアミンには、ガロバミル、ベラバミルなどが含まれるがこれらに限定されない。一部の実施形態によると、L型電位依存性カルシ

10

20

30

40

50

ウムチャネル阻害剤は1-4ベンゾチアゼピンである。一つの実施形態によると、1-4ベンゾチアゼピンはジルチアゼムである。一つの実施形態によると、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤はベブリジルである。別の実施形態によると、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤はニモジピンである。

【0385】

[000413] 別の実施形態によると、第一の治療薬はエンドセリン拮抗薬である。例示的エンドセリン拮抗薬には、A-127722、ABT-627、BMS 182874、BQ-123、BQ-153、BQ-162、BQ-485、BQ-518、BQ-610、EMD-122946、FR 139317、IPI-725、L-744453、LU 127043、LU 135252、PABSA、PD 147953、PD 151242、PD 155080、PD 156707、RO 611790、SB-247083、クラゾセンタン、アトラセンタン、シタキスセンタンナトリウム、TA-0201、TBC 11251、TT A-386、WS-7338B、ZD-1611、アスピリン、A-182086、CGS 27830、CP 170687、J-104132、L-751281、L-754142、LU 224332、LU 302872、PD 142893、PD 145065、PD 160672、RO-470203、ボセンタン、RO 462005、RO 470203、SB 209670、SB 217242、TAK-044、A-192621、A-308165、BQ-788、BQ-017、IRL 1038、IRL 2500、PD-161721、RES 701-1、RO 468443などが含まれるがこれらに限定されない。  
10

【0386】

[000414] 別の実施形態によると、第一の治療薬は一過性受容体電位 (TRP) タンパク質拮抗薬である。例示的一過性受容体電位 (TRP) タンパク質拮抗薬には、塩化ガドリニウム、塩化ランタナム、SKF 96365 (1-(ベータ-[3-(4-めときし-フェニル)プロポキシ]-4-メトキシフェネチル)-1H-イミダゾール塩酸) およびLOE 908 ((RS)-(3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシイソキノリン-1-ガンマ1)-2-フェニル-N, N-dit2-(2,3,4-トリメトキシフェニルペチル)アセトアミド) が含まれるがこれらに限定されない。  
20

【0387】

[000415] 一部の実施形態によると、第一の治療薬は孤立分子である。一部の実施形態によると、第一の治療薬は実質的に純粋である。

【0388】

[000416] 一部の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約0.000001 mg/ml ~ 粒子製剤の約1,000 mg/mlに相当する。一つの実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約0.000001 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約0.00001 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約0.0001 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約0.001 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約0.01 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約0.1 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約1 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約10 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約20 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約30 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約40 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約50 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約60 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約70 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約80 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約90 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約100 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約150 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約200 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約250 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約300 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約350 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、  
30  
40  
50

粒子製剤の約400 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約450 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約500 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約550 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約600 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約650 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約700 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約750 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約800 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約850 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約900 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約950 mg/mlに相当する。別の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、粒子製剤の約1,000 mg/mlに相当する。

10

## 【0389】

[000417] 一部の実施形態によると、第一の治療薬の治療量は、少なくとも約40 mg、少なくとも約50 mg、少なくとも約60 mg、少なくとも約70 mg、少なくとも約80 mg、少なくとも約90 mg、少なくとも約100 mg、少なくとも約120 mg、少なくとも約140 mg、少なくとも約160 mg、少なくとも約180 mg、少なくとも約200 mg、少なくとも約220 mg、少なくとも約240 mg、少なくとも約260 mg、少なくとも約280 mg、少なくとも約300 mg、少なくとも約320 mg、少なくとも約340 mg、少なくとも約360 mg、少なくとも約380 mg、少なくとも約400 mg、少なくとも約420 mg、少なくとも約440 mg、少なくとも約460 mg、少なくとも約480 mg、少なくとも約500 mg、少なくとも約520 mg、少なくとも約540 mg、少なくとも約560 mg、少なくとも約580 mg、少なくとも約600 mg、少なくとも約620 mg、少なくとも約640 mg、少なくとも約660 mg、少なくとも約680 mg、少なくとも約700 mg、少なくとも約720 mg、少なくとも約740 mg、少なくとも約760 mg、少なくとも約780 mg、少なくとも約800 mg、少なくとも約820 mg、少なくとも約840 mg、少なくとも約860 mg、少なくとも約880 mg、少なくとも約900 mg、少なくとも約920 mg、少なくとも約940 mg、少なくとも約960 mg、少なくとも約980 mgまたは少なくとも約1,000 mg以上である。

20

## 【0390】

[000418] 一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、少なくとも1投与量、少なくとも2投与量、少なくとも3投与量、少なくとも4投与量、少なくとも5投与量、少なくとも6投与量、少なくとも7投与量、少なくとも8投与量、少なくとも9投与量、少なくとも10投与量、少なくとも11投与量、少なくとも12投与量、少なくとも13投与量、少なくとも14投与量、少なくとも15投与量、少なくとも16投与量、少なくとも17投与量、少なくとも18投与量、少なくとも19投与量、少なくとも20投与量以上で投与される。

30

## 【0391】

[000419] 一部の実施形態によると、投与量は、第一の治療薬の少なくとも約40 mg、少なくとも約50 mg、少なくとも約60 mg、少なくとも約70 mg、少なくとも約80 mg、少なくとも約90 mg、少なくとも約100 mg、少なくとも約120 mg、少なくとも約140 mg、少なくとも約160 mg、少なくとも約180 mg、少なくとも約200 mg、少なくとも約220 mg、少なくとも約240 mg、少なくとも約260 mg、少なくとも約280 mg、少なくとも約300 mg、少なくとも約320 mg、少なくとも約340 mg、少なくとも約360 mg、少なくとも約380 mg、少なくとも約400 mg、少なくとも約420 mg、少なくとも約440 mg、少なくとも約460 mg、少なくとも約480 mg、少なくとも約500 mg、少なくとも約520 mg、少なくとも約540 mg、少なくとも約560 mg、少なくとも約580 mg、少なくとも約600 mg、少なくとも約620 mg、少なくとも約640 mg、少なくとも約660 mg、少なくとも約680 mg、少なくとも約700 mg、少なくとも約720 mg、少なくとも約740 mg、少なくとも約760 mg、少なくとも約780 mg、少なくとも約800 mg、少なくとも約820 mg、少なくとも約840 mg、少なくとも約860 mg、少なくとも約880 mg、少なくとも約900 mg、少なくとも約920 mg、少なくとも約940 mg、少なくとも約960 mg、少なくとも約980 mgまたは少なくとも約1,000 mg以上を含む。

40

50







7日間隔、少なくとも14日間隔、少なくとも1か月間隔、または少なくとも2か月間隔で投与される。

【0409】

[000437] 一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、少なくとも19投与量がそれぞれ、少なくとも1時間間隔、少なくとも2時間間隔、少なくとも4時間間隔、少なくとも6時間間隔、少なくとも8時間間隔、少なくとも10時間間隔、少なくとも12時間間隔、少なくとも14時間間隔、少なくとも16時間間隔、少なくとも18時間間隔、少なくとも20時間間隔、少なくとも22時間間隔、少なくとも24時間間隔、少なくとも2日間隔、少なくとも3日間隔、少なくとも4日間隔、少なくとも5日間隔、少なくとも6日間隔、少なくとも7日間隔、少なくとも14日間隔、少なくとも1か月間隔、または少なくとも2か月間隔で投与される。

10

【0410】

[000438] 一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、少なくとも20投与量がそれぞれ、少なくとも1時間間隔、少なくとも2時間間隔、少なくとも4時間間隔、少なくとも6時間間隔、少なくとも8時間間隔、少なくとも10時間間隔、少なくとも12時間間隔、少なくとも14時間間隔、少なくとも16時間間隔、少なくとも18時間間隔、少なくとも20時間間隔、少なくとも22時間間隔、少なくとも24時間間隔、少なくとも2日間隔、少なくとも3日間隔、少なくとも4日間隔、少なくとも5日間隔、少なくとも6日間隔、少なくとも7日間隔、少なくとも14日間隔、少なくとも1か月間隔、または少なくとも2か月間隔で投与される。

20

【0411】

[000439] 一部の実施形態によると、経口投与による第一の治療薬の最大耐量は、1 mg/kg～約10 mg/kgである。一部の実施形態によると、静脈内投与による第一の治療薬の最大耐量は、14 mg/kg～約20 mg/kgである。一部の実施形態によると、槽内投与による第一の治療薬の最大耐量は、0.14 mg/kg～約20 mg/kgである。一部の実施形態によると、脳室内投与による第一の治療薬の最大耐量は、0.14 mg/kg～約20 mg/kgである。一部の実施形態によると、髄腔内投与による第一の治療薬の最大耐量は、0.14 mg/kg～約20 mg/kgである。

【0412】

[000440] 一部の実施形態によると、経口投与による第一の治療薬の最大耐量は、1 mg～約1,000 mg/kgである。一部の実施形態によると、静脈内投与による第一の治療薬の最大耐量は、40 mg/kg～約1,000 mgである。一部の実施形態によると、槽内投与による第一の治療薬の最大耐量は、40 mg/kg～約1,000 mgである。一部の実施形態によると、脳室内投与による第一の治療薬の最大耐量は、40 mg/kg～約1,000 mgである。一部の実施形態によると、髄腔内投与による第一の治療薬の最大耐量は、40 mg/kg～約1,000 mgである。

30

【0413】

選択的組み合わせ治療

[000441] 一つの実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は第二の治療薬をさらに含む。一部の実施形態によると、第二の治療薬は、0.000001 mg/kg体重～約10 g/kg体重の量である。

【0414】

[000442] 別の実施形態によると、第二の治療薬は血管拡張剤である。例示的血管拡張剤には、カルシウムチャネル拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬、TRPタンパク質拮抗薬、マグネシウム塩、酸化窒素供与体（ジエチレントリアミン（DETA）-NOおよび亜硝酸ナトリウムなど）、ファスジル、血管作動性ペプチド（カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）、神経ペプチドYなど）、パパベリン、ミルリノンなどが含まれるがこれらに限定されない。一つの実施形態によると、血管拡張剤はマグネシウム塩である。一つの実施形態によると、マグネシウム塩は硫酸マグネシウムである。

40

【0415】

[000443] 別の実施形態によると、第二の治療薬はスタチンである。例示的スタチンには、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン

50

、シンバスタチンなどが含まれるがこれらに限定されない。

【0416】

[000444] 別の実施形態によると、第二の治療薬は抗炎症剤である。例示的抗炎症剤には、イブプロフェンなどが含まれるがこれらに限定されない。

【0417】

粒子製剤

[000445] 一つの実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は複数の粒子を含む。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、少なくとも一つの治療薬を含む複数の粒子を含む。別の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、第二の治療薬を含む複数の粒子をさらに含む。

10

【0418】

[000446] 一つの実施形態によると、粒子製剤は、均一なサイズ分布の複数のミリ粒子、および少なくとも一つの第一の治療薬の治療量を含み、ここで第一の治療薬は各ミリ粒子全体に分散され、ミリ粒子上またはコーティングに取り囲まれたコアに吸着されている。別の実施形態によると、粒子製剤は、均一なサイズ分布の複数のマイクロ粒子、および少なくとも一つの第一の治療薬の治療量を含み、ここで第一の治療薬は各マイクロ粒子全体に分散され、マイクロ粒子上またはコーティングに取り囲まれたコアに吸着されている。別の実施形態によると、粒子製剤は、均一なサイズ分布の複数のナノ粒子、および少なくとも一つの第一の治療薬の治療量を含み、ここで第一の治療薬は各ナノ粒子全体に分散され、ナノ粒子上またはコーティングに取り囲まれたコアに吸着されている。別の実施形態によると、粒子製剤は、均一なサイズ分布の複数のピコ粒子、および少なくとも一つの第一の治療薬の治療量を含み、ここで第一の治療薬は各ピコ粒子全体に分散され、ピコ粒子上またはコーティングに取り囲まれたコアに吸着されている。別の実施形態によると、粒子製剤は、均一なサイズ分布の複数のフェムト粒子、および少なくとも一つの第一の治療薬の治療量を含み、ここで第一の治療薬は各フェムト粒子全体に分散され、フェムト粒子上またはコーティングに取り囲まれたコアに吸着されている。

20

【0419】

[000447] 一部の実施形態によると、第一の治療薬は、微粒子（マイクロ粒子）の形態で提供される。別の実施形態によると、治療薬は微粒子上またはその中に配置される。一つの実施形態によると、第一の治療薬は、各微粒子全体にわたって分散される。一部の実施形態によると、第一の治療薬は、各微粒子の表面上に含浸されている。別の実施形態によると、第一の治療薬はコーティングに囲まれた微粒子のコア内に含有される。別の実施形態によると、治療薬は各微粒子中に吸着される。

30

【0420】

[000448] 一部の実施形態によると、第二の治療薬は、微粒子（マイクロ粒子）の形態で提供される。別の実施形態によると、第二治療薬は微粒子上またはその中に配置される。一つの実施形態によると、第二の治療薬は、各微粒子全体にわたって分散される。一部の実施形態によると、第二の治療薬は、各微粒子の表面上に含浸されている。別の実施形態によると、第二の治療薬はコーティングに囲まれた微粒子のコア内に含有される。別の実施形態によると、第二の治療薬は各微粒子中に吸着される。

40

【0421】

[000449] 一部の実施形態によると、微粒子は、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、徐放、即時放出など、およびそれらの組み合わせを含む、任意の次元の放出動態であります。微粒子は、治療薬に加えて、浸食性、耐食性、生分解性、または非生分解性の材料またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、薬学および医学の分野で日常的に使用される材料の任意のものを含みうる。

【0422】

[000450] 一部の実施形態によると、微粒子は、溶液または半固体状態の治療薬を含むマイクロカプセルである。一部の実施形態によると、微粒子は、全体または部分的に治療薬を含む。一部の実施形態によると、微粒子は、事実上任意の形状であります。

50

## 【0423】

[000451] 一部の実施形態によると、各微粒子には、治療薬の少なくとも40質量%から少なくとも100質量%が負荷されている。一つの実施形態によると、各微粒子には、治療薬の少なくとも40質量%が負荷されている。別の実施形態によると、各微粒子には、治療薬の少なくとも45質量%が負荷されている。別の実施形態によると、各微粒子には、治療薬の少なくとも50質量%が負荷されている。別の実施形態によると、各微粒子には、治療薬の少なくとも55質量%が負荷されている。別の実施形態によると、各微粒子には、治療薬の少なくとも60質量%が負荷されている。別の実施形態によると、各微粒子には、治療薬の少なくとも63質量%が負荷されている。別の実施形態によると、各微粒子には、治療薬の少なくとも65質量%が負荷されている。別の実施形態によると、各微粒子には、治療薬の少なくとも70質量%が負荷されている。別の実施形態によると、各微粒子には、治療薬の少なくとも75質量%が負荷されている。別の実施形態によると、各微粒子には、治療薬の少なくとも80質量%が負荷されている。別の実施形態によると、各微粒子には、治療薬の少なくとも85質量%が負荷されている。別の実施形態によると、各微粒子には、治療薬の少なくとも90質量%が負荷されている。別の実施形態によると、各微粒子には、治療薬の少なくとも95質量%が負荷されている。別の実施形態によると、各微粒子には、治療薬の少なくとも100質量%が負荷されている。

10

## 【0424】

[000452] 一部のこのような実施形態によると、微粒子は均一なサイズ分布である。一部の実施形態によると、微粒子サイズの均一な分布は、微粒子を含む均一エマルジョンを形成する均質化プロセスによって達成される。一部のこのような実施形態によると、各微粒子はマトリクスを含む。一部の実施形態によると、マトリクスは少なくとも一つの治療薬を含む。

20

## 【0425】

[000453] 一部の実施形態によると、微粒子製剤は、粒径約40  $\mu\text{m}$ ～約100  $\mu\text{m}$ の微粒子の均一な分布を備える。別の実施形態によると、粒径は少なくとも約40  $\mu\text{m}$ である。別の実施形態によると、粒径は少なくとも約45  $\mu\text{m}$ である。別の実施形態によると、粒径は少なくとも約50  $\mu\text{m}$ である。別の実施形態によると、粒径は少なくとも約55  $\mu\text{m}$ である。別の実施形態によると、粒径は少なくとも約60  $\mu\text{m}$ である。別の実施形態によると、粒径は少なくとも約65  $\mu\text{m}$ である。別の実施形態によると、粒径は少なくとも約70  $\mu\text{m}$ である。別の実施形態によると、粒径は少なくとも約75  $\mu\text{m}$ である。別の実施形態によると、粒径は少なくとも約80  $\mu\text{m}$ である。別の実施形態によると、粒径は少なくとも約85  $\mu\text{m}$ である。別の実施形態によると、粒径は少なくとも約90  $\mu\text{m}$ である。別の実施形態によると、粒径は少なくとも約95  $\mu\text{m}$ である。別の実施形態によると、粒径は少なくとも約100  $\mu\text{m}$ である。

30

。

## 【0426】

[000454] 別の実施形態によると、治療薬は、少なくとも一つのストリングとして提供されうる。ストリングは治療薬をコーティングに囲まれたコア中に含みうる、または治療薬はストリング全体にわたって分散されうる、または治療薬はストリング中に吸収されうる。ストリングは、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、徐放、即時放出など、およびそれらの任意の組み合わせを含む、任意の次元の放出動態でありうる。ストリングは、治療薬に加えて、浸食性、耐食性、生分解性、または非生分解性の材料またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、薬学および医学の分野で日常的に使用される材料の任意のものを含みうる。

40

## 【0427】

[000455] 別の実施形態によると、治療薬は、少なくとも一つのシートとして提供されうる。シートは、第一の治療薬および追加的治療薬をコーティングに囲まれたコア中に含むことができ、第一の治療薬および追加的治療薬はシート全体にわたって分散されうる、または第一の治療薬はストリング中に吸収されうる。シートは、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、徐放、即時放出など、およびそれらの任意の組み合わせを含む、任意

50

の次元の放出動態でありうる。シートは、第一の治療薬および追加的治療薬に加えて、浸食性、耐食性、生分解性、または非生分解性の材料またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、薬学および医学の分野で日常的に使用される材料の任意のものを含みうる。

【0428】

[000456] 一部の実施形態によると、粒子製剤は微粒子の懸濁液を含む。一つの実施形態によると、粒子製剤は微粒子の粉末懸濁液を含む。一部の実施形態によると、粒子製剤は、懸濁剤、安定剤および分散剤の少なくとも一つをさらに含む。一部のこの実施形態によると、粒子製剤は分散系として提示される。一部のこの実施形態によると、粒子製剤は懸濁液として提示される。一部のこの実施形態によると、粒子製剤は溶液として提示される。一部のこの実施形態によると、粒子製剤はエマルジョンとして提示される。

10

【0429】

[000457] 一部の実施形態によると、粒子製剤は、水溶性型の治療薬の水溶液を含む。一部の実施形態によると、粒子製剤は、少なくとも一つの第一の治療薬の油性懸濁液を含む。少なくとも一つの第一の治療薬の油性懸濁液は、適切な親油性溶媒を使用して製造しうる。例示的親油性溶媒または媒体には、ゴマ油などの脂肪油、またはオレイン酸エチルまたはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステルが含まれるがこれらに限定されない。一部の実施形態によると、粒子製剤は治療薬の水性懸濁液を含む。水性注射懸濁液は、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム、ソルビトール、ヒアルロン酸、またはデキストランなど、懸濁液の粘度を増加させる物質を含みうる。随意に、懸濁液は、適切な安定剤または化合物の溶解性を増加させて、高濃度溶液の製造を可能にする薬剤も含みうる。別の方 20 法として、治療薬は、使用前に適切な賦形剤（例えば、発熱物質を含まない滅菌水）で構成するために粉末形態でありうる。一部の実施形態によると、粒子製剤は、微粒子を分散相として、また賦形剤を分散媒として、賦形剤中に分散させて、分散系を形成する。

20

【0430】

[000458] 粒子製剤には、例えば、マイクロカプセル化剤形、および適切な場合は一つ以上の添加剤とともに、蝸牛状にする、微視的金粒子上に被覆する、リポソームに含有させる、組織への移植のためのペレット、または組織に擦り込む物の上で乾燥させることが含まれうる。本明細書で使用される場合、「マイクロカプセル化」という用語は、非常に小さな液滴または粒子が、生体適合性、生分解性、高分子または非高分子材料の連続フィルムによって取り囲まれるかまたはコートされて、ノンパレイユ、ペレット、結晶、凝集体、微小球体、またはナノ粒子を含むがこれらに限定されない固体構造を生成するプロセスを指す。粒子製剤は、顆粒、ビーズ、粉末、錠剤、被覆錠剤、（マイクロ）カプセル、座薬、シロップ、エマルジョン、懸濁液、クリーム、ドロップまたは活性化合物の持続的放出製剤の形態であることがあり、その製剤の賦形剤ならびに添加剤および／または助剤（崩壊剤、結合剤、被覆剤、膨張剤、潤滑剤、または可溶化剤など）が通例、上述のように使用される。粒子製剤は、さまざまな薬物送達システムでの使用に適している。薬物送達方法の簡単なレビューについては、Langer (1990) Science 249, 1527-1533を参照し、これは参考により本明細書に組み込まれる。

30

【0431】

粒子ポリマーマトリクス

[000459] 一つの実施形態によると、粒子はマトリクスを含む。一部の実施形態によると、治療薬は天然バイオポリマーマトリクス、合成ポリマーマトリクス、またはそれらの組み合わせの中またはその上に含浸されている。一つの実施形態によると、粒子組成物はポリマーマトリクスを含み、ここで治療薬はポリマーマトリクスに含浸されている。一つの実施形態によると、ポリマーは持続放出化合物である。一つの実施形態によると、ポリマーは生分解性ポリマーである。一つの実施形態によると、ポリマーはポリ（D, L-ラクチド-co-グリコリド）である。別の実施形態によると、ポリマーはポリ（オルソエステル）である。別の実施形態によると、ポリマーはポリ（無水物）である。別の実施形態による

40

50

と、ポリマーはポリラクチド-ポリグリコリドである。

【0432】

[000460] 非生分解性および生分解性ポリマー材料の両方を、治療薬の送達のための粒子の製造に使用できる。このようなポリマーは天然または合成ポリマーでありうる。ポリマーは、望ましい放出時間に基づいて選択される。特に興味深い生体接着ポリマーには、Swiney et al in Macromolecules (1993) 26, 581-587 (この教示は本明細書に組み込まれる) に記述されたような生体内分解性ヒドロゲルが含まれるがこれらに限定されない。例示的生体内分解性ヒドロゲルには、ポリヒアルロン酸、カゼイン、ゼラチン、グルチン、ポリ無水物、ポリアクリル酸、アルギン酸、キトサン、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(エチルメタクリレート)、ポリ(ブチルメタクリレート)、ポリ(イソブチルメタクリレート)、ポリ(ヘキシルメタクリレート)、ポリ(イソデシルメタクリレート)、ポリ(ラウリルメタクリレート)、ポリ(フェニルメタクリレート)、ポリ(メチルアクリレート)、ポリ(イソプロピルアクリレート)、ポリ(イソブチルアクリレート)、およびポリ(オクタデシルアクリレート)が含まれるがこれらに限定されない。一つの実施形態によると、生分解性ポリマーはヒアルロン酸である。一部のこのような実施形態によると、生体接着性ポリマーは、約2.3%未満のヒアルロン酸を含む。

10

【0433】

[000461] 別の実施形態によると、ポリマーは粒子製剤の水溶性を高める。適切なポリマーの例には、ポリエチレングリコール、ポリ-(d-グルタミン酸)、ポリ-(1-グルタミン酸)、ポリ-(d-アスパラギン酸)、ポリ-(1-アスパラギン酸)が含まれるがこれらに限定されない。約5,000～約100,000の間の分子量、約20,000～約80,000の間の分子量、および約30,000～約60,000の間の分子量を持つポリグルタミン酸が使用されうる。ポリマーは、米国特許第5,977,163号(これは参照により本明細書に組み込まれる)に基本的に記述されたプロトコルを使用して、発明的エポチロンの一つ以上のヒドロキシル基にエステル結合を介して共役する。特定の共役部位には、本発明の21-ヒドロキシ誘導体の場合、炭素21のヒドロキシル基が含まれる。その他の共役部位には、炭素3のヒドロキシル基および/または炭素7のヒドロキシル基が含まれるがこれらに限定されない。

20

【0434】

[000462] 一部の実施形態によると、治療薬はポリグリコリド(PGA)マトリクス中またはその上に含浸されている。PGAは、縫合に使用するために開発された直鎖脂肪族ポリエステルである。トリメチレンカーボネート、ポリ乳酸(PLA)、およびポリカプロラクトンを使用して形成されたPGA共重合体が研究で報告されている。これらの共重合体の一部は、持続性薬物放出のための微粒子として製剤化されうる。

30

【0435】

[000463] 一部の実施形態によると、治療薬はポリエステル-ポリエチレングリコールマトリクス中またはその上に含浸されている。ポリエステル-ポリエチレングリコール化合物は合成でき、これらは柔らかく、薬物送達のために使用されうる。

【0436】

[000464] 一部の実施形態によると、治療薬はポリ(アミノ)派生バイオポリマーマトリクス中またはその上に含浸されている。ポリ(アミノ)派生バイオポリマーには、乳酸およびリシンを脂肪族ジアミンとして(例えば、米国特許第5,399,665号を参照)、ならびにチロシン派生ポリカーボネートおよびポリアクリレートを含むものが含まれるがこれらに限定されない。ポリカーボネートの修飾は、エステルのアルキル鎖の長さを変える(エチルからオクチル)ことがある一方、ポリアクリレートの修飾は、二酸のアルキル鎖の長さの変更(例えば、コハク酸からセバシン酸)をさらに含むことがあり、これはポリマーの大きな置換およびポリマー特性における大きな柔軟性を可能にする。

40

【0437】

[000465] 一部の実施形態によると、治療薬はポリ無水物マトリクス中またはその上に含浸されている。ポリ無水物は、溶融重合による二つの二酸分子の脱水によって製造される(例えば、米国特許第4,757,128号を参照)。これらのポリマーは、(大量浸食によって

50

分解するポリエステルと比べると)表面浸食によって分解する。薬物の放出は、選択されるモノマーの親水性によって制御しうる。

【0438】

[000466] 一部の実施形態によると、治療薬は光重合性バイオポリマーマトリクス中またはその上に含浸されている。光重合性バイオポリマーには、乳酸/ポリエチレングリコール/アクリレート共重合体が含まれるがこれらに限定されない。

【0439】

[000467] 一部の実施形態によると、治療薬はヒドロゲルマトリクス中またはその上に含浸されている。「ヒドロゲル」という用語は、ゼラチン状またはゼリー様の塊を生成するために必要な水性成分を含む、固体、半固体、擬塑性、または塑性構造をもたらす物質を指す。ヒドロゲルは、親水性ポリマー、アクリル酸、アクリルアミドおよび2-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)を含む、さまざまなポリマーを一般的に含む。

10

【0440】

[000468] 一部の実施形態によると、治療薬は天然バイオポリマーマトリクス中またはその上に含浸されている。天然バイオポリマーには、タンパク質ポリマー、コラーゲン、多糖、および光重合性化合物が含まれるがこれらに限定されない。

【0441】

[000469] 一部の実施形態によると、治療薬はタンパク質ポリマーマトリクス中またはその上に含浸されている。タンパク質ポリマーは、例えば、絹フィブロイン、エラスチン、コラーゲン、およびそれらの組み合わせなどの、自己集合性タンパク質ポリマーから合成されてきた。

20

【0442】

[000470] 一部の実施形態によると、治療薬は天然多糖マトリクス中またはその上に含浸されている。天然多糖には、キチンおよびその誘導体、ヒアルロン酸、デキストランおよびセルロース誘導体(修飾しない場合は一般的には生分解性でない)、およびスクロース酢酸イソブチル(SAIB)が含まれるがこれらに限定されない。

20

【0443】

[000471] 一部の実施形態によると、治療薬はキチンマトリクス中またはその上に含浸されている。キチンは、2-アセトアミド-2-デオキシ-D-グルコース基から主に構成され、イースト、菌類および海洋無脊椎動物(エビ、甲殻類)で見られ、外骨格の主要構成要素となっている。キチンは水溶性ではなく、脱アセチル化キチン、キトサンのみが酸性溶液(例えば、酢酸など)に溶解する。ゲルを形成するための、水溶性、非常に大きな分子量(2百万ダルトンを超える)、粘弹性、無毒、生体適合性であり、過酸化物、グルテルアルデヒド、グリオキサルおよびその他のアルデヒドおよびカルボジアミドと架橋結合できるキチン誘導体が、研究で報告されている。

30

【0444】

[000472] 一部の実施形態によると、治療薬はヒアルロン酸(HA)マトリクス中またはその上に含浸されている。交互のグルクロナيد結合とグルコミニド結合から成り、哺乳類の硝子体液、脳の細胞外マトリクス、滑液、臍帯および鶏の櫛中に見られ、それらから単離・精製されるヒアルロン酸(HA)も発酵プロセスによって生成されうる。

40

【0445】

マイクロカプセル化プロセス

[000473] マイクロカプセル化プロセスおよび製品、エマルジョンベース微粒子の製造方法、エマルジョンベース微粒子およびその製造方法、調節可能な抽出率での溶媒抽出マイクロカプセル化、溶媒および塩を使用したマイクロカプセル化、微粒子を作るための連続的二重エマルジョンプロセス、微粒子特性を調節するための乾燥方法、ポリマー混合物からの放出制御システム、異なる非反復単位を持つポリマーを含むポリマー混合物およびその製造および使用方法、ならびに微粒子の製造のためのエマルジョンベースプロセスおよびそれとの使用のためのワークヘッド組立品の例が、米国特許第5,407,609号(表題:マイクロカプセル化プロセスおよびその製品)、米国特許出願公開第US 2007-0190154 A1

50

号（表題：エマルジョンベース微粒子の製造方法）、米国特許出願公開第US 2007-020721 A1号（表題：エマルジョンベース微粒子およびその製造方法）、米国特許出願公開第US 2010-0063179 A1号（表題：調節可能な抽出率での溶媒抽出マイクロカプセル化）、米国特許出願公開第US 2010-0291027 A1号（表題：ヒアルロン酸（HA）注射賦形剤）、米国特許出願公開第US 2010-0069602 A1号（表題：溶媒および塩を使用したマイクロカプセル化プロセス）、米国特許出願第US 2009-0162407 A1号（表題：残留溶媒容量の少ない微粒子製造プロセス）、米国特許出願公開第US 2010-0189763 A1号（表題：ポリマー混合物のための放出制御システム）、米国特許出願公開第US 2010-0216948 A1号（表題：異なる非反復単位を持つポリマーを含むポリマー混合物およびその製造・使用方法）、米国特許出願公開第US 2007-0092574 A1号（表題：「放出制御組成物」）、米国特許出願第12/692,029号（表題：微粒子特性を調節するための乾燥方法）、米国特許出願第US 2011-0204533 A1号（表題：微粒子の製造のためのエマルジョンベースプロセスおよびそれに使用するためのワークヘッド）、ならびに米国特許出願第US 2011-0236497 A1号（表題：局所投与部位での医薬組成物の保持を改善するための組成物および方法）に開示および記述されている。これらの特許および特許出願公開のそれぞれの内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

## 【0446】

[000474] 一部の実施形態によると、微粒子技術を使用した活性治療薬の送達には、第一の治療薬および追加的治療薬を封入する生体吸収性の高分子粒子が関与する。

20

## 【0447】

[000475] 均一な分布の微粒子サイズを含む粒子製剤は、例えば、米国特許第5,407,609号（この内容全体が、参照により本明細書に組み込まれる）に記述されるように、エマルジョンベースプロセスによって製造できる。

30

## 【0448】

[000476] 一つの実施形態によると、粒子に封入された生物活性剤を製造するためのプロセスは、(a) 生物活性剤の実質的に純粋な結晶形を提供する工程、(b) 生物活性剤の実質的に純粋な結晶形をポリマー溶液に添加し、それによって生物活性剤およびポリマー溶液の混合物を作る工程、(c) 混合物を均質化して分散相を形成する工程、(d) 分散相を、連続プロセス媒体を含む連続相と混合し、それによって生物活性剤を含むエマルジョンを形成する工程、(e) 実質的に純粋な生物活性剤を含む粒子を形成および抽出する工程、および(f) 粒子を乾燥する工程を含む。

## 【0449】

[000477] ポリマー溶液が、有機溶媒中にポリマーを含み、分散相に油／水エマルジョンを形成している場合、分散相と連続相を混合すると二重エマルジョン（すなわち、水／油／水エマルジョン）が得られることが理解され、本明細書で意図されている。ポリマー溶液が、水などの水性溶媒中にポリマーを含む場合、分散相と連続相を混合した際、单一エマルジョンのみが形成される。

30

## 【0450】

[000478] 一つの実施形態によると、連続プロセス媒体は、表面活性剤および、ポリマー溶液に使用された溶媒で飽和した生物活性剤を含む。

40

## 【0451】

[000479] 別の実施形態によると、上述のプロセスのポリマー溶液は、ポリマーおよび溶媒を含む。開示のポリマーは、一つの態様では、ポリラクチド、ポリラクチド-co-グリコリド、ポリ（オルソエステル）、およびポリ（無水物）を含むことが理解され、本明細書で意図されている。一部の実施形態によると、ポリラクチド-co-グリコリドは、ラクチド対グリコリドの比率が85:15、75:25、65:35、または50:50でありうる。さらなる態様では、ポリマーは、8515 DLG 6A、8515 DLG 5A、8515 DLG 4.5E、88515 DLG 5E、515 DLG 7A、7525 DLG 7A、7525 DLG 7E、7525 DLG 5E、6535DLG 5E、6353 DLG 2E、6535 DLG 4A、5050DLG 4A、5050 DLG2A、および2000 MW DLPLを含む。別の態様では、溶媒は酢酸エチルまたはジクロロメタンを含みうる。

50

## 【0452】

[000480] 別の態様によると、本明細書に開示されたプロセスは、10～48時間、粒子を乾燥することを含む。

## 【0453】

医薬担体

[000481] 一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、(ii) 医薬担体を含む。一部のこのような実施形態によると、複数の粒子および治療薬の治療量を含む粒子製剤が医薬担体と混合されて、流動性の徐放性粒子組成物を形成する。

## 【0454】

[000482] 一つの実施形態によると、薬学的に許容可能な担体は固体担体または添加剤である。別の実施形態によると、薬学的に許容可能な担体はゲル相担体または添加剤である。担体または添加剤の例には、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、さまざまな単糖およびポリマー糖（ヒアルロン酸を含むがこれに限定されない）、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、およびポリマーを含むがこれらに限定されない。例示的担体には、例えば、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）中のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などの塩類媒体も含みうる。別の実施形態によると、薬学的に許容可能な担体は緩衝溶液である。例示的緩衝溶液には、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）溶液が含まれるがこれに限定されない。

## 【0455】

[000483] 本発明での使用に適した注射媒体は、米国特許第6,495,164号、米国特許出願公開第2010/0303900号、米国特許出願公開第2010/0330184号、および米国特許出願公開第2010/0291027号に記述されており、これらの公開全体は、参照によって本明細書に組み込まれる。本発明での使用に適した例示的注射媒体には、水、塩類（塩化ナトリウム溶液、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）中ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC））、ならびにヒアルロン酸およびヒアルロン酸誘導体、またはそれらの組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。例示的ヒアルロン酸誘導体には、塩、エステル、アミド、およびラクチド誘導体が含まれるがこれらに限定されない。本発明での使用に適した例示的ヒアルロン酸誘導体は、米国特許第5,527,893号、米国特許第5,017,229号、および米国特許第4,937,270号に提供されており、これらの開示全体は、参照により本明細書に組み込まれる。一つの実施形態によると、注射媒体は、適切な界面活性剤と組み合わせることができる。例示的界面活性剤には、ポリ（ビニルアルコール）、カルボキシメチルセルロース、ゼラチン、ポリ（ビニルピロリドン）、Tween 80、Tween 20、またはそれらの組み合わせを含みうるがこれらに限定されない。

## 【0456】

[000484] 一つの実施形態によると、医薬担体は、ヒアルロン酸またはヒアルロン酸誘導体を含む。一部の実施形態によると、ヒアルロン酸またはそのヒアルロン酸誘導体は、約5 KDa～約20,000 KDaの範囲の平均分子量を持つ。一部の実施形態によると、ヒアルロン酸またはそのヒアルロン酸誘導体は、約5 KDa、10 KDa、20 KDa、30 KDa、40 KDa、50 KDa、60 KDa、70 KDa、80 KDa、90 KDa、100 KDa、200 KDa、300 KDa、400 KDa、500 KDa、600 KDa、700 KDa、800 KDa、900 KDa、1,000 KDa、2,000 KDa、3,000 KDa、4,000 KDa、5,000 KDa、6,000 KDa、7,000 KDa、8,000 KDa、9,000 KDa、10,000 KDa、11,000 KDa、12,000 KDa、13,000 KDa、14,000 KDa、15,000 KDa、16,000 KDa、17,000 KDa、18,000 KDa、19,000 KDa、または20,000 KDaの平均分子量を持つ。一つの実施形態によると、ヒアルロン酸またはそのヒアルロン酸誘導体は、約500 KDaの平均分子量を持つ。

## 【0457】

[000485] 一部の実施形態によると、薬学的に許容可能な担体は組成物に粘性を与える。一つの実施形態によると、薬学的に許容可能な担体はヒアルロン酸を含む。一部の実施形態によると、薬学的に許容可能な担体は、0質量%～5質量%のヒアルロン酸またはヒアルロン酸誘導体を含む。一つの実施形態によると、薬学的に許容可能な担体は、0.01質量%未満のヒアルロン酸またはヒアルロン酸誘導体を含む。別の実施形態によると、薬学的に許

10

20

30

40

50



## 【0459】

[000487] 一部の実施形態によると、ヒアルロン酸またはそのヒアルロン酸誘導体の浸透圧は、約250 mOsm/kg、約258 mOsm/kg、約275 mOsm/kg、約300 mOsm/kg、約325 mOsm/kg、約350 mOsm/kg、約375 mOsm/kg、または約381 mOsm/kgである。

## 【0460】

[000488] 例示的ヒアルロン酸誘導体には、塩、エステル、アミド、およびラクチド誘導体が含まれるがこれらに限定されない。本発明での使用に適した例示的ヒアルロン酸誘導体は、米国特許第5,527,893号、米国特許第5,017,229号、および米国特許第4,937,270号に提供されており、これらの開示全体は、参照により本明細書に組み込まれる。一つの実施形態によると、注射媒体は、適切な界面活性剤と組み合わせることができる。例示的界面活性剤には、ポリ(ビニルアルコール)、カルボキシメチルセルロース、ゼラチン、ポリ(ビニルビロリドン)、Tween 80、Tween 20、またはそれらの組み合わせを含みうるがこれらに限定されない。

## 【0461】

[000489] ヒアルロン酸(ヒアルロン酸ナトリウム塩、「HA」)は、細胞外マトリクスに見られる天然グリコサミノグリカンで、脳の細胞外空間に多くある構成要素である。(Laurent TC et al., "The structure and function of hyaluronan: An overview," *Immuno Cell. Biol.*, (1996) 74:A1-A7)。それは通常、滑膜関節に見られ、数ある機能の中でも潤滑剤として機能すると考えられている。正常なCSFもHAを含む。それは、D-グルクロン酸の反復非硫酸化二糖単位ならびに、それぞれ(1-3)および(1-4)グリコシド結合によって結合されたN-アセチル-D-グルコサミンから成る。HAは、さまざまな分子量で組み立てることができ、分解速度を変えるために凍結乾燥またはエーテル化されうる。大部分のヒト用製品に使用されるHAは細菌の発酵によって合成され、鳥起源の天然由来HAに伴う汚染物質による毒性、免疫反応およびアレルギーの問題を克服している。HAは、変形性関節症の痛みを治療するための関節への注射(Orthovisc(登録商標)、Nuflexxa(登録商標)、Hyalgan(登録商標)およびその他)、眼科手術中の目への注射(Healon(登録商標)、Viscoat(登録商標)、Biolon(登録商標))、硬膜外注射フィルム(Seprafilm(登録商標))として、また耳鼻咽喉科での使用(Merogel(登録商標))のために製剤化されている。ヒアルロン酸ナトリウムは、硝子体内、関節内および筋肉内を含むいくつかの非経口経路での投与に対して、FDAの不活性成分リストに記載されている。

## 【0462】

[000490] 一つの実施形態によると、記述された本発明のニモジピン粒子製剤は、0.1%のポリソルベート20を添加したPBS中2.3 w/w%未満の細菌派生ヒアルロン酸ナトリウム溶液と混合できる。一部の実施形態によると、pHは、6.8または6.9または7.0または7.1または7.2または7.3または7.4または7.5または7.6である。一部の実施形態によると、浸透圧は、約250 mOsm/kg、または約258 mOsm/kg、または約275 mOsm/kg、または約300 mOsm/kg、または約325 mOsm/kg、または約350 mOsm/kg、または約375 mOsm/kg、または約381 mOsm/kgである。ヒアルロン酸ナトリウムの平均分子量は約500 kDaである。2.3 w/w%溶液が使用承認されている。1% HAの関節への注射容量は、典型的には2 mlである。本発明のニモジピン粒子製剤の最大容量(合計6 ml)は、類似の量のHAを含有する。

## 【0463】

[000491] HAの生体適合性および非免疫原性は、すべての哺乳類全体にわたって保存されているその比較的シンプルな構造、および血液成分との相互作用が少ないことに起因している。(Amarnath LP et al., "In vitro hemocompatibility testing of UV-modified hyaluronan hydrogels," *Biomaterials*, 27:1416-1424 (2006))。HAは、哺乳類では、ヒアルロナーゼ、-D-グルクロニダーゼ、および-N-アセチル-ヘキソサミニダーゼの3つのタイプの酵素によって分解される。一般的に、ヒアルロナーゼは、高分子量種に作用して多糖をオリゴ糖に分解する。-D-グルクロニダーゼおよび-N-アセチル-ヘキソサミニダーゼは次に、非還元末端糖を除去することによってオリゴ糖を分解する。(Chen W Y, and Abatangelo G, "Functions of hyaluronan in wound repair," *Wound Repair R* 50

10

20

30

40

50

egen., 7:79-89 (1999); Leach JB et al., "Development of photocrosslinkable hyaluronic acid-polyethylene glycol-peptide composite hydrogels for soft tissue engineering," J. Biomed. Mater. Res. A, 70:74-82 (2004) )。

#### 【0464】

[000492] ヒアルロン酸塩は、非変異原性、非細胞毒性、および非神経毒性であることが示されている。Jansenらは、末梢神経修復のための導管として使用された時、HAは細胞毒性を持たないことを発見した。(Jansen K et al., "A hyaluronan-based nerve guide: in vitro cytotoxicity, subcutaneous tissue reactions, and degradation in the rat," Biomaterials, 25:483-489 (2004))。Orthovisc(登録商標)(高分子量ヒアルロン酸塩)の製品情報では、姉妹染色分体交換アッセイ、染色体異常アッセイ、およびエーミス・サルモネラ/哺乳類ミクロソーム変異原性アッセイを含むいくつかのアッセイで、HAは変異原性ではないことが示されている。(Orthovisc(登録商標)、高分子量ヒアルロン酸、添付文書、Anika Therapeutics, Inc.、DePuy Mitek, a Johnson and Johnson Companyにより販売)。HAの長期投与は、治療サイクルあたり1.43 mg/kgまでの用量では、ラットおよびウサギにおいて生殖毒性を引き起こさなかった。

#### 【0465】

[000493] ヒアルロン酸が、抗炎症および静菌作用を持つことが報告された。(Burns JW et al., "Preclinical evaluation of Seprafilm bioresorbable membrane," Eur. J. Surg. Suppl., 40-48 (1997))。HA 0.2 ml/kgの10匹のウサギの硬膜上腔への注射(10 mg/ml、分子量1100 kDa、pH 6.3~8.3)は、臨床的に検出可能な異常または神経毒性を生じなかった。(Lim YJ et al., "The neurotoxicity of epidural hyaluronic acid in rabbits: a light and electron microscopic examination," Anesth. Analg., 97:1716-1720 (2003))。

#### 【0466】

[000494] 一部の実施形態によると、薬学的に許容可能な担体には、随意に徐放ゲルとして、ゲル状の持続放出性固体または半固体化合物が含まれるがこれに限定されない。一部のこのような実施形態によると、少なくとも一つの第一の治療薬は、薬学的に許容可能な担体中に埋め込まれる。一部の実施形態によると、少なくとも一つの第一の治療薬は、薬学的に許容可能な担体上にコートされる。コーティングは、任意の望ましい材料としうるが、好ましくはポリマーまたは異なるポリマーの混合物である。随意に、ポリマーは、活性成分の望ましい放出パターンを得るために、活性成分とマトリクスを形成する造粒段階の間に使用しうる。ゲル状の持続放出固体または半固体化合物は、望ましい時間にわたって活性薬剤を放出できる。ゲル状の持続放出固体または半固体化合物は、大脳動脈などの血管の近くなどを含むがこれに限定されない、ヒトの脳の実質内の組織に移植されうる。

#### 【0467】

[000495] 別の実施形態によると、薬学的に許容可能な担体は持続放出固体化合物を含む。一つのこのような実施形態によると、少なくとも一つの第一の治療薬は、持続放出固体化合物中に埋め込まれるか、または持続放出固体化合物上にコートされる。また別の実施形態によると、薬学的に許容可能な担体は、少なくとも一つの第一の治療薬を含む持続放出性微粒子を含む。

#### 【0468】

[000496] 別の実施形態によると、薬学的に許容可能な担体は、生分解性ヒドロゲルなどのゲル化合物である。

#### 【0469】

##### 追加的構成要素

[000497] 一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、界面活性剤をさらに含む。例示的界面活性剤には、ポリ(ビニルアルコール)、カルボキシメチルセルロース、ゼラチン、ポリ(ビニルビロリドン)、Tween 80、Tween 20、またはそれらの組み合わせを含みうるがこれらに限定されない。

#### 【0470】

10

20

30

40

50

[000498] 一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、保存剤をさらに含む。一部のこのような実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、単位剤形で提示される。例示的単位剤形には、アンプルまたは複数用量容器が含まれるがこれらに限定されない。

【0471】

[000499] 非経口投与のための流動性の徐放性粒子組成物には、意図される受け手の血液と製剤を等張にする抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬および溶液、および水性および非水性の滅菌注射溶液、および懸濁剤および増粘剤を含み得る水性および非水性の滅菌懸濁液を含む。

【0472】

[000500] 一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、局所注射、非経口注射、移植、またはこれらの組み合わせのために製剤化されうる。一部のこのような実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、薬学的に許容可能な滅菌水または非水溶液、分散系、懸濁液、エマルジョンまたは滅菌注射溶液または分散系として再構成するための滅菌粉末の形態である。適切な水性および非水性の担体、希釈剤、溶媒または媒体の例には、水、エタノール、ジクロロメタン、アセトニトリル、酢酸エチル、ポリオール（プロピレンギリコール、ポリエチレンギリコール、グリセロール、および同類のもの）、それらの適切な混合物、植物油（オリーブ油など）およびオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルが含まれるがこれらに限定されない。適正な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散の場合は必要な粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって維持しうる。懸濁液は、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、トラガカント、およびそれらの混合物などの、懸濁剤をさらに含みうる。

10

20

30

40

50

【0473】

[000501] 一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、注射用デポー剤形に製剤化される。注射用デポー剤形は、生分解性ポリマー中に治療薬の微粒子化マトリクスを形成することによって作られる。薬物とポリマーの割合および用いられる特定ポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度を制御しうる。このような長時間作用製剤は、適切な高分子または疎水性材料（例えば、許容可能な油中のエマルジョンとして）またはイオン交換樹脂と共に、または例えば難溶性塩としなど、難溶性誘導体として製剤化されうる。生分解性ポリマーの例には、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ（オルソエステル）およびポリ（無水物）が含まれるがこれらに限定されない。デポー注射製剤は、体組織と適合性のあるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を取り込むことによっても製造される。

【0474】

[000502] 一部の実施形態によると、流動性の徐放性粒子組成物は、アジュバントをさらに含む。例示的アジュバントには、保存剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤が含まれるがこれらに限定されない。微生物の作用の防止は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、および同類のものなど、さまざまな抗菌剤および抗真菌剤によって確実に行える。例えば、糖、塩化ナトリウムおよび同類のものなど、等張剤も含めることができる。注射用医薬剤形の持続的吸収は、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなど、吸収を遅らせる薬剤の使用によってもたらすことができる。

【0475】

[000503] 流動性の徐放性粒子組成物は、例えば、最終ガンマ線照射、細菌保持フィルターを通したろ過によって、または使用直前に、滅菌水またはその他の滅菌注射用媒体に溶解または分散されうる滅菌固体組成物の形態の滅菌薬剤を組み込むことによって、滅菌できる。例えば注射用滅菌水または油脂性懸濁液などの注射用製剤は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤化しうる。滅菌注射用製剤は、1,3-ブタンジオール、ジクロロメタン、酢酸エチル、アセトニトリルなどの、無毒の非経

口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液またはエマルジョンでもありうる。使用しうる許容可能な媒体および溶媒は、水、米国薬局方リンガー溶液、および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、慣例的には滅菌固定油が使用されるか、または溶媒もしくは懸濁媒体として使用される。この目的では、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の刺激のない固定油を使用しうる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸も注射製剤に使用されうる。

【0476】

[000504] 例示的緩衝剤には、酢酸および塩 (1~2% w/v)、クエン酸および塩 (1~3% w/v)、ホウ酸および塩 (0.5~2.5% w/v)、ならびにリン酸および塩 (0.8~2% w/v) が含まれる。例示的添加剤には、塩化ベンザルコニウム (0.003~0.03% w/v)、クロロブタノール (0.3~0.9% w/v)、パラベン (0.01~0.25% w/v) およびチメロサール (0.004~0.02% w/v) が含まれる。10

【0477】

[000505] 本明細書で使用されるとき、文脈により明らかにそうでないことが示されていない限り、単数形（「a」、「an」、および「the」）には、複数の対象物が含まれる。例えば、「ポリペプチド」への言及は一つ以上のポリペプチドを意味する。

【0478】

[000506] 値の範囲が提供されている場合、文脈により明らかにそうでないことが示されていない限り、下限の単位の10分の1まで、その範囲の上限と下限の間の各介在値、および言明された値または言明された範囲内の介在値が本発明に包含されることが理解される。言明範囲中の特に除外される範囲を条件として、小さな範囲に独立して含まれうるこれらの小さな範囲の上限および下限も、本発明内に包含される。言明範囲には、限度の一つまたは両方を含み、これらの含まれた限度の両方のどちらかを除く範囲も本発明に含まれる。20

【0479】

[000507] 他に定義されていない限り、本明細書で使用されたすべての技術的および科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を持つ。本明細書で説明したものと類似または同等な任意の方法および材料も本発明の実施または試験に使用できるが、好ましい方法および材料をこれから説明する。本明細書で言及されたすべての出版物は、その出版物が引用されたことに関連する方法および／または材料を開示および説明するために、参照によって本明細書に組み込まれる。30

【0480】

[000508] 本明細書で検討された出版物は、本出願の出願日以前のその開示に対してのみ提供されている。本明細書のいかなる部分も、本発明が、先行発明のおかげでこのような出版物に先行する資格がないことを認めるとして解釈されないものとする。さらに、提供された出版物の日付は、実際の出版日とは異なる場合があり、これは独立して確認される必要がありうる。

【実施例】

【0481】

[000509] 以下の実施例は、本発明をどのように作成し使用するかの完全な開示および説明を当業者に提供するために提示されており、発明者がその発明として見なすものの範囲を限定することを意図せず、以下の実験が実施された実験のすべてまたは唯一のものであると示すことも意図していない。使用される数字（例えば、量、温度など）に関しての正確性を確保する努力がなされているが、いくらかの実験誤差および逸脱が説明されるべきである。別途示されていない限り、部分は重量部、分子量は平均分子量、温度は摂氏度、および圧力は大気圧力またはその近くである。40

【0482】

実施例1 例示的ニモジピン微粒子製剤

[000510] 均一なサイズ分布の微粒子を含む微粒子ニモジピン製剤が、ポリマー溶液（例えば、50-50グリコリド-ラクチド混合物）を、ニモジピンの存在下で溶媒と混合し、緩衝

10

20

30

40

50

液で懸濁させることによって製造された。エマルジョンを形成するために混合物が界面活性剤を含む水溶液に加えられ、溶媒が抽出されて、流動性微粒子ニモジピン製剤が製造された。

#### 【0483】

[000511] 50-50グリコリド-ラクチド(PLGA)混合物を含む各微粒子全体にわたって分散されたニモジピンの、初期薬物負荷は65% (すなわち、65%ニモジピンおよび35%ポリマー)であった。例示的ニモジピン微粒子製剤は、63.2質量%のニモジピンおよび36.8質量%のPLGAを含む。

#### 【0484】

[000512] 平均粒径は約70 μmで、40 μm~100 μmの範囲であった。図13は、本発明による10、微粒子ニモジピン製剤の走査型電子顕微鏡写真的画像を示す。

#### 【0485】

#### 実施例2 インビトロ放出動態分析

[000513] インビトロ放出プロファイルを測定するため、特定時点 (1時間、2時間、6時間、24時間およびその後毎日14日間) での高性能液体クロマトグラフィー(HPLC)によるニモジピン含量について、微粒子ニモジピン製剤のサンプルを分析した。インビトロでの放出特性は、ニモジピンPLGA微粒子10 mgをPBS / ドデシル硫酸ナトリウム20 mLと混合することにより評価された。上清液 (10 mL)を取り出して、指定時間に分析した。毎回、取り出された上清液は、同量の緩衝溶液で置き換えられた。アッセイは、シンク条件の規制要件を満たすように最適化された。例示的微粒子製剤は、インビトロで約50%~100%のニモジピンを6~14日 (インビトロ) 以内に放出できる。図14は、時間に対して質量%で表した、例示的微粒子ニモジピン製剤のインビトロでの累積放出を示す。20

#### 【0486】

#### 実施例3 微粒子ニモジピン製剤の局所送達

[000514] 微粒子ニモジピン製剤を医薬担体または注射媒体と混ぜ合わせて、本発明に記述された流動性医薬組成物を形成した。プラセボ製剤は、ニモジピンなしで作られた微粒子に加えて媒体を含んでいた。例えば、媒体 (例えば、水、塩 (PBS中のヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒアルロン酸ナトリウムなど)を、微粒子ニモジピン製剤と混合して流動性懸濁液を形成できる。

#### 【0487】

[000515] 微粒子ニモジピン製剤を10 mLシリンジに充填し、ポリプロピレンキャップで閉じた。次に、光から保護するために、シリンジ / キャップをラミネートホイルパウチ内に包装した。30

#### 【0488】

#### 実施例4 前臨床試験1 - イヌのくも膜下出血モデルの脳血管攣縮に対するニモジピン製剤の効果

#### 材料および方法

[000516] 本製剤は、徐放のためにPLGA微粒子中に封入されたニモジピンを含んでいた。例示的ニモジピン微粒子製剤に使用された添加剤は、ポリ(DL-ラクチド-co-グリコリド) (PLGAとも呼ばれる)で、酸末端基に当量比のラクチドおよびグリコリドがあった。PLGAは、持続放出 / デポー型製剤の放出制御剤として使用され、無毒で良好な忍容性を示す、生体適合性および生分解性ポリマーである。初期薬物負荷は65% (すなわち、65%ニモジピンおよび35%ポリマー) であった。平均粒径は約70 μmで、40 μm~100 μmの範囲であった。40

#### 【0489】

#### 治療群

[000517] 体重15~17 kgの6匹の雑種犬が、微粒子プラセボ製剤 (n = 2) または微粒子ニモジピン製剤 (10 mg [n = 2] または30 mg [n = 2]、表4) 投与に無作為に割り付けられた。

#### 【0490】

10

20

30

40

50

## [000518] 表4 治療群の割り付け

表4 群の割り付け（試験1）

群番号	治療	雄イヌの数
1	微粒子プラセボ製剤（プラセボ）	2
2	微粒子ニモジピン製剤10 mg（低用量）	2
3	微粒子ニモジピン製剤30 mg（高用量）	2

10

## 【0491】

## 投与

[000519] 図15は、カルシウムチャネル拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬、TRPタンパク質拮抗薬、またはそれらの組み合わせの微粒子製剤を含む記述された本発明の粒子組成物の、脳室内カテーテルを通した脳室への適用の例示的図を示す（図はMccomb JG: Techniques of CSF diversion. In: Scott RM (ed). Hydrocephalus. Vol. 3. Williams & Wilkins: Baltimore. 1990. page 48, pp. 128から）。図16は、カルシウムチャネル拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬、TRPタンパク質拮抗薬、またはそれらの組み合わせの微粒子製剤を含む、微粒子内または微粒子上の記述された本発明の粒子組成物が、脳室からくも膜下腔の大脳動脈へとCSFの流れによって運ばれることを示す概略図である。（Pollay M: Cerebrospinal fluid. In: Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL (eds). The Practice of Neurosurgery. Vol. 1. Williams & Wilkins: Baltimore. 1996. page 36, pp. 1381）。

20

## 【0492】

[000520] 投与前に、微粒子プラセボおよび微粒子ニモジピン製剤を医薬担体と混ぜ合わせて、本発明に記述された流動性医薬組成物を形成した。各治療群について、投与前に、塩類注射（例えば、PBS中のヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC））を微粒子製剤と混合した。微粒子プラセボ製剤は、ニモジピンなしで作られた微粒子に加えて塩類媒体を含んでいた。微粒子プラセボ製剤は、低用量または高用量のニモジピンで作られた微粒子に加えて塩類媒体を含んでいた。各流動性医薬組成物は、それぞれの治療群に対して1日目の手術中に1回、注射で大槽（小脳の尾側面と延髄の背面の間の拡大したくも膜下腔）中に投与された。治療群の用量レベルは、固定用量容積0.25 mL（微粒子プラセボ製剤）、0.17 mLまたは0.18 mL（低用量微粒子ニモジピン製剤）、または0.46 mL（高用量微粒子ニモジピン製剤）で10 mgまたは30 mgであった。提供されたシリンジには、低用量微粒子ニモジピン製剤および高用量微粒子ニモジピン製剤のそれぞれ16および40 mgが充填された。これは送達システムの死容積を満たすために必要な過充填を考慮したものであった。本材料が再構成／注射手順により投与された時、送達された用量は約10 mgおよび30 mgであった。対照群は、治療群と同じ方法で対照品（微粒子プラセボ製剤）を投与された。

30

## 【0493】

[000521] 再構成／注射については、希釈剤を含むシリンジが、コネクタを介して、微粒子ニモジピン製剤を含むシリンジに取り付けられた。プランジャーを何回か動かして、媒体を微粒子製剤中に引き込む。次に、結果得られた医薬組成物を、コネクタから取り外されている左のシリンジに押し入れる。送達については、組成物は、外科用縫合針を通して注射するか、または任意の適切なサイズのカニューレもしくはカテーテルに装着するかもしれませんそれはそれを通して注射しうる。

40

## 【0494】

## 外科手術

[000522] 1日目に、イヌの体重を計り、皮下アセプロマジン0.1 mg/kgで鎮静をかけた。

50

次にアトロピン0.05 mg/kgを皮下投与、プロポフォール6 mg/kgを静脈内投与し、その後に挿管して、空気およびイソフルラン1~3%で換気した。ベースライン血液を採取し、血圧、体温、心拍数、酸素飽和、および動脈血液ガス（例えば、CO<sub>2</sub>圧力（pCO<sub>2</sub>））を外科手術の間ずっとモニターした。

【0495】

[000523] 一つの椎骨動脈（例えば、右大腿動脈）に挿入された5Fカテーテルを通して、脳血管造影が実施された。0.035インチのガイドワイヤ付きのカテーテルを、蛍光透視下で一つの椎骨動脈の近位部へと前進させた。前後方向の血管造影図は、8 mLのX線不透過性色素（米国薬局方ジアトリゾ酸メグルミン 60%）の注射によって得られた。各血管造影図に対して同一の曝露因子および倍率を使用してビデオ画像が捕捉された（General Electric OEC 9800 蛍光透視ユニット、ウィスコンシン州ウォーキシャ）。各血管造影図には内部拡大基準が含められた。

10

【0496】

[000524] 血管造影の後、イヌをうつ伏せにして、18ゲージ3.5インチ脊椎針で大槽を経皮的に穿刺した。標的容積0.3 mL/kgのCSFを自然に排出させ、その後0.5 mL/kgの新鮮、自家、動脈、非ヘパリン添加血液を大腿カテーテルから採取し、約5 mL/分の速度で大槽に注入した。血液容積の約半分を注射し、次にプラセボまたはニモジピン製剤を約5 mL/分の速度で投与した。微粒子プラセボまたは微粒子ニモジピン製剤（低用量および高用量）の投与完了時に、残りの血液を注射した。針は、注射後直ちに引き抜かれた。イヌは、槽内血液注射の間、頭を下にして30°傾けられ、注射の完了後15分間はその位置に保持された。その後イヌを仰向けにして、大腿カテーテルを取り外し、大腿動脈を結紮した。切開は、標準的方法で閉じられた。

20

【0497】

[000525] 3日目に、イヌは全身麻酔にかけられ、槽内血液注射が繰り返された。8日目および15日目に、イヌに麻酔をかけ、血管造影および大槽からのCSFの除去が繰り返された。15日目の血管造影の後、イヌは麻酔から回復しなかった。イヌを麻酔下で安楽死させ、PBSの次に中性緩衝ホルマリンでかん流し、上述のように脳の組織学的分析を行った。

30

【0498】

生理的所見

[000526] 繙時的には、イヌの群内の各時点または群間での生理的パラメータの有意な差はなかった。表5は、0日目、7日目および14日目に対する群別の生理的パラメータを要約したものである。

40

【0499】

[000527] 表5：0日目、7日目、および14日目の群別のイヌの生理的パラメータ

パラメータ	プラセボ (n = 2)			ニモジピン10 mg (n = 2)			ニモジピン30 mg (n = 2)		
	0日	7日	14日	0日	7日	14日	0日	7日	14日
体重(kg)	17.8 ± 0.8	17.8 ± 0.3	17.8 ± 1.3	16.8 ± 0.3	17.0 ± 1.0	15.5 ± 1.0	16.0 ± 0.5	16.5 ± 0	16.8 ± 0.3
心拍数	117 ± 1 1	124 ± 1 4	130 ± 4 7	107 ± 18 7	123 ± 18 13	107 ± 13 2	105 ± 2 4	102 ± 4 5	109 ± 5 5
PCO <sub>2</sub> (mm Hg)	53.8 ± 0.4	55.5 ± 0.0	73.5 ± 0.0	58.2 ± 0.4	60.6 ± 1.0	66.0 ± 1.0	47.4 ± 0.1	43.0 ± 0.0	52.7 ± 1.3
O <sub>2</sub> 飽和	97 ± 1 1	99 ± 1 1	97 ± 1 1	97 ± 2 1	98 ± 2 2	98 ± 2 2	95 ± 1 1	97 ± 2 2	97 ± 2 2

【0500】

血管造影下での血管攣縮

[000528] 血管造影下での血管攣縮は、1日目、8日目、および15日目の脳底動脈の直径を

50

比較することによって評価された。脳底動脈の直径は、コンピュータソフトウェア（画像処理ツールキット付きAdobe Photoshop CS4、Adobe Systems、カリフォルニア州サンノゼ）を使用した所定位置でのカテーテル血管造影を用いたデジタル血管造影図から測定された。フィブリノーゲン染色の定量は、前、中および後大脳動脈領域を含むイヌの脳の冠状断面上の大脳皮質に対する、5つの固定された対称エリアで実施された。各固定エリア（各半球から5つで合計10）からの一つの画像の写真を撮り、そのセクションのすべての微小血栓が計数された。すべての計数は、立体原理を使用し、盲検化された研究者によって行われた。血管造影データは、動物群に対して盲検化された4人のレビュアーによって独立して分析された。次に各イヌに対する5つの平均内径を平均して、各イヌの各時点に対する平均内径を得た。個別の血管攣縮パーセントは、式(1)を使用して、8日目および15日目の各イヌに対して決定された：

$$\{ ([\text{フォローアップ (8日目または15日目)} \text{平均内径}] - [\text{ベースライン (1日目)} \text{平均内径}]) / \text{ベースライン平均内径} \} \times 100 \quad (1)$$

【0501】

[000529] 統計解析については、対応のあるt検定を使用して、一群内を継続的にまたは2回を超える場合は分散分析(ANOVA)で値を比較した(Sigmaplot、イリノイ州シカゴ)。事後対比較は、ホルム-シダック検定によって行われた。対応のないt検定を使用して、群間の値を比較した。t検定では、正規性検定が失敗した場合、マン・ホイットニー順位和検定が使用された。P < 0.05が有意であるとみなされた。すべてのデータは、平均の平均・標準誤差である。

【0502】

[000530] 8日目および15日目の血管攣縮平均パーセントも、各群に対して決定された。図17は、低用量(10 mg)ニモジピン製剤、高用量(30 mg)製剤、およびプラセボによるくも膜下腔の大槽への治療後の、ベースラインからの脳底動脈の平均直径のパーセント(%)変化を示す。表6は、血管造影下での血管攣縮パーセントの平均、標準誤差、中央値および標準偏差を要約している。

【0503】

[000531] 表6 血管造影の再検討からの血管攣縮データパーセントの要約(前臨床試験1)

	プラセボ 8日目	低用量 8日目	高用量 8日目	プラセボ 15日目	低用量 15日目	高用量 15日目
平均	-24	-9.9	1.2	-17.3	-24	0.6
標準誤差	2.5	1.6	6.0	5.7	1.8	2.1
中央値	-25.0	-10.6	-3.2	-13.8	-25.6	-1.2
標準偏差	5.1	3.1	12.0	11.5	3.6	4.2

【0504】

[000532] 8日目に、対照のイヌの平均脳底動脈直径は、ベースラインと比較して24%減少した。低用量ニモジピン微粒子で治療されたイヌの脳底動脈直径は、ベースラインと比べて平均9.9%減少した。高用量ニモジピン微粒子で治療されたイヌの脳底動脈直径は、ベースラインと比べて平均1.2%増加した。

【0505】

[000533] 15日目に、対照のイヌ(プラセボ治療)の脳底動脈直径は、ベースラインと比較して平均17.3%減少した。低用量ニモジピン微粒子で治療されたイヌの脳底動脈直径は、ベースラインと比べて平均24%減少した。高用量ニモジピン微粒子で治療されたイヌの脳底動脈直径は、ベースラインと比べて平均0.7%増加した。試験された動物数が少なかつたため、統計解析は行われなかった。

【0506】

[000534] この実施例は、(1) 8日目では、脳底動脈の狭窄は対照群で最も高く、その次は

10

20

30

40

50

低用量群で高く、高用量群で最も低かったこと、および(2) 15日目では、脳底動脈の狭窄は対照群で最も高く、その次は定量量群で高く、高用量群で最も低かったことを示している。試験の動物数が少なかったため、15日目での低用量群の脳底動脈の変化は、予測統計変動内であった。

【 0 5 0 7 】

[000535] 試験手順に関連すると見なされた臨床所見は、活動の減少および食欲不振の所見に限られていた。活動の減少は、試験の第一週の間に6匹すべてのイヌで、第二週の間にはプラセボ治療群の1匹および低用量ニモジピン微粒子治療群の1匹で観察された。食欲不振は、第一週の間に6匹中5匹のイヌで、第二週の間は6匹中4匹のイヌで観察された。これらの所見は、すべての用量群のイヌにあったため、試験手順に関連すると見なされた。

10

【 0 5 0 8 】

行動観察

[000536] Zhou, C. et al., "Role of p53 and apoptosis in cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage," J. Cereb. Blood Flow Metab. 25:572-582 (2005)に記述されるように、イヌにおけるSAHの作用およびSAHへの薬物治療の作用を決定するために使用されている6点尺度で、行動を評価した。病的状態、死亡率、傷害、ならびに食物および水の利用可能性に対する観察が、すべてのイヌに対して1日2回行われた。無作為化前および試験中は週1回、体重が測定・記録された。試験前、スタッフの獣医によってすべてのイヌに詳細な身体検査が実施された。

20

【 0 5 0 9 】

[000537] 試験に登録された各イヌに対して、行動観察がスタッフの獣医によって毎日行われた。各イヌの行動は、スタッフの獣医によって毎日調査された。食欲、活動および神経学的欠損のカテゴリーに関する行動には、表7~9に従って行動スコアが与えられた。

【 0 5 1 0 】

[000538] 表7は、食欲に対して与えられる行動スコアである。

【 0 5 1 1 】

[000539] 表7 食欲に対する行動スコア

食欲	
スコア	所見
2	食餌を完食した
1	食餌を残した
0	ほとんど食べなかった

30

【 0 5 1 2 】

[000540] 表8は活動に対する行動スコアを提供している。

【 0 5 1 3 】

[000541] 表8 活動に対する行動スコア

活動	
スコア	所見
2	活動的、吠えるかまたは立っている
1	横になっている、ある程度の刺激で立って歩く
0	ほとんど常に横になっている

40

【 0 5 1 4 】

[000542] 表9は、神経学的欠損に対する行動スコアである。採点された神経学的欠損は、運動失調またはまひによる歩行能力であった。

50

## 【0515】

[000543] 表9 神経学的欠損に対する行動スコア

神経学的欠損	
スコア	所見
2	欠損なし
1	運動失調またはまひのため歩くことができない
0	運動失調またはまひのため歩いたり立ったりすることができない

10

## 【0516】

[000544] 図18は、SAHにさらされて、その後プラセボ、微粒子ニモジピン製剤の低用量(10 mg)、または微粒子ニモジピン製剤の高用量(30 mg)で治療を受けたイヌの平均行動スコアニのプロットを示す。

## 【0517】

[000545] 食欲または活動の一貫したまたは顕著な変化はなく、神経機能の変化もなかった。

## 【0518】

[000546] 試験手順もプラセボまたはニモジピン微粒子での治療も、体重の大幅な変化との関連がなかった。どちらのニモジピン微粒子用量とプラセボの間にも、血液学的パラメータの明白な差はなかった。

20

## 【0519】

## 血清分析

[000547] ニモジピン濃度は血清中、米国薬局方液体クロマトグラフィー質量分析/質量分析(LC-MS/MS)法を使用して測定された。(USP Monograph, Nimodipine, USP 30-NF 25, First Supplement, p. 1535, Published February 2007)。使用された標準は、参照基準(メタノール中に溶解された50 μg/mLの微粒子化されていないニモジピンを、さまざまな濃度に希釈して較正基準として使用した)および実用内部標準(WIS)(メタノールに溶解された400 ng/mLニトレンジピン)であった。LC-MS/MSアッセイ法は、Phenomenex、Luna C18カラム(3 μM, 100, 2 x 50 mm)を装着したShimadzu LC-20AD HPLCおよびApplied Biosystems/MDS SCIEX API 4000 LC-MS/MSシステムを使用して、0.200~200 ng/mLの範囲のニモジピン濃度での、K<sub>2</sub>EDTAを添加した雑種犬血漿中のニモジピンの分析のために開発された。定量上限(ULOQ)より上の濃度のサンプルは、較正曲線の範囲内に希釈され、処理されてから分析された。HPLCについては、移動相Aとして0.1% ギ酸(v/v)を、移動相Bとしてメタノール/ギ酸(1000:1, v/v)を、洗浄1としてメタノール/NH<sub>4</sub>OH(500:25 v/v)を、洗浄2としてメタノール/H<sub>2</sub>O(350:150, v/v)を使用した。MS/MSについては、ニモジピンに対してイオンを生成するための前駆体の質量/電荷(m/z)比率はそれぞれ419対343で、ニトレンジピンに対してはそれぞれ361対315であった。

30

## 【0520】

[000548] 要約すると、各血漿サンプル(K<sub>2</sub>EDTAを添加した雑種犬血漿)、標準またはブランク(メタノール)を、2%アンモニア(v/v)中の固体相抽出プレートに移し、最低限の減圧下または陽圧下で、すべてのディスクが乾燥したように見えるまでメチルtert-ブチルエーテル(MTBE)で処理した。次に溶出液をN<sub>2</sub>気流下で蒸発させ、約35 °Cまで加熱した。乾燥残渣をメタノール/水(350:150 v/v)で再構成し、96ウェルオートサンプラー/プレーターに移して、LC-MS/MSで分析した。各分析実施に対する較正曲線は、較正基準の濃度に対する内部標準と較正基準のピーク面積比率を使用して、最小二乗解析によるピーク反応比率対検体濃度から決定された。検体の濃度は、較正曲線を使用し、変動ニモジピン濃度について値を求ることにより計算された。

40

## 【0521】

[000549] ニモジピンに対する血清サンプルの分析では、3日目により高い濃度が示され、

50

15日目に検出可能レベルのニモジピンがまだ存在していた。表10は、SAHにさらされ、プラセボ、低用量(10 mg)微粒子ニモジピン製剤または高用量(30 mg)微粒子ニモジピン製剤で治療された時の、イヌの血清薬物濃度(ng/mL)を示す。図19は、SAHにさらされ、プラセボ、低用量(10 mg)微粒子ニモジピン製剤または高用量(30 mg)微粒子ニモジピン製剤で治療された時の、イヌの継時的な血清薬物濃度(ng/mL)プロットを示す。

#### 【0522】

[000550] ニモジピンの血清濃度は、高用量ニモジピン微粒子で治療されたイヌでより高かった。ニモジピンは、プラセボ群のイヌではどの時点でも検出されなかった。

#### 【0523】

[000551] 表10 血清薬物濃度(ng/mL)

10

表10：血清薬物濃度(ng/mL) (試験1)				
群	1日目0時間	3日目0時間	8日目0時間	15日目0時間
プラセボ	平均 0	0	0	0
	SD 該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
製剤 低用量	平均 0	1.51	1.5	0.559
	SD 該当なし	0.184	0.148	0.257
製剤 高用量	平均 0	3.18	2.4	1.19
	SD 該当なし	0.856	0.834	0.219
定量限界未満 <0.200 ng/mL				
定量上限を超える >200 ng/mL				
N = 測定あたり2				

20

#### 【0524】

脳脊髄液(CSF)分析

[000552] ニモジピン濃度はCSF中、米国薬局方液体クロマトグラフィー質量分析/質量分析(LC-MS/MS)法を使用して測定された。(USP Monograph, Nimodipine, USP 30-NF 25, First Supplement, p. 1535, Published February 2007)。使用された標準は、参照基準(メタノール中に溶解された50 μg/mLの微粒子化されていないニモジピンを、さまざまな濃度に希釈して較正基準として使用した)および実用内部標準(WIS)(メタノールに溶解された400 ng/mLニモジピン-d7)であった。LC-MS/MSアッセイ法は、Phenomenex、Luna C18カラム(3 M、100 mm, 2 × 50 mm)を装着したShimadzu LC-20AD HPLCおよびApplied Biosystems/MDS SCIEX API 4000 LC-MS/MSシステムを使用して、0.500 ~ 500 ng/mLの範囲のニモジピン濃度での、雑種犬CSF中のニモジピンの分析のために開発された。定量上限(ULOQ)より上の濃度のサンプルは、較正曲線の範囲内に希釈され、処理されてから分析された。HPLCについては、移動相Aとして0.1% ギ酸(v/v)を、移動相Bとしてメタノール/ギ酸(1000:1, v/v)を、洗浄1としてメタノール/NH<sub>4</sub>OH(500:25 v/v)を、洗浄2としてメタノール/H<sub>2</sub>O(350:150, v/v)を使用した。MS/MSについては、ニモジピンに対してイオンを生成するための前駆体の質量/電荷(m/z)比率はそれぞれ419対343で、ニトレンジピン-d7に対してはそれぞれ426.1対350であった。

30

#### 【0525】

[000553] 要約すると、1.5%オクチル- -グルコピラノシド(OG)中の各CSFサンプル、標準またはブランク(メタノール)を、2%アンモニア(v/v)中の固体相抽出プレートに移し、最低限の減圧下または陽圧下で、すべてのディスクが乾燥したように見えるまでメチルtert-ブチルエーテル(MTBE)で処理した。次に溶出液をN<sub>2</sub>気流下で蒸発させ、約35 °Cまで加熱した。乾燥残渣をメタノール/水(350:150 v/v)で再構成し、96ウェルオートサンプラー-プレーターに移して、LC-MS/MSで分析した。各分析実施に対する較正曲線は、最小二乗解析による検体の濃度対ピーク反応比率を使用して決定され、較正基準の濃度に

40

50

対する内部標準と較正基準のピーク面積比率が使用された。検体の濃度は、較正曲線を使用し、変動ニモジピン濃度について値を求めるこことにより計算された。

【0526】

[000554] 低用量ニモジピン微粒子の投与後3日目および8日目に、CSF中の持続して高いニモジピン濃度が検出され、15日目には低い濃度が存在していた。表11は、SAHにさらされ、プラセボ、低用量(10 mg)微粒子ニモジピン製剤または高用量(30 mg)微粒子ニモジピン製剤で治療された時の、イヌのCSF薬物濃度(ng/mL)を示す。

【0527】

[000555] CSFニモジピン濃度は、低用量および高用量のニモジピン微粒子投与での血清濃度よりも著しく高く、15日目に検出可能な濃度がまだ存在していた。高用量の3日目のサンプルの一つは、定量限度より高く(>500 ng/mL)、追加サンプルがなかったために再試験はできなかった。サンプル数が少なかったため、統計的有意性は判断できなかった。ニモジピンは、プラセボ群のイヌではどの時点でも検出されなかった。

【0528】

[000556] 表11 各治療群のCSFニモジピン濃度(ng/mL)

表11: CSFニモジピン濃度(ng/mL) (試験1)					
群		1日目0時間	3日目0時間	8日目0時間	15日目0時間
プラセボ	平均	0	0	0	0
	SD	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
製剤 低用量	平均	0	380	379	156
	SD	該当なし	151	該当なし	132
製剤 高用量	平均	0	5.78*	126	63.6
	SD	該当なし	該当なし	168	88.2
定量限界未満<0.500 ng/mL					
定量上限を超える>500 ng/mL					
* 高用量製剤の2つのサンプルのうち1つは定量限度より上であり、追加試験のために十分なサンプルが残っていなかった					
N = 測定あたり2					

【0529】

顕微鏡分析

[000557] すべてのイヌは、平均血圧で2 L氷冷PBSを使用し、左室を通したかん流によって安樂死させた。脳を取り出して、前頭面で12.5 mm切片にスライスした。イヌについては、脳幹も軸平面で薄片化された。図20は、イヌモデル実験で使用された断面を示す。前大脳動脈(ACA)、中大脳動脈(MCA)、後大脳動脈領域からの脳切片を10%緩衝ホルマリン中に入れ、その後日常的組織像のために処理した。組織切片は切断され、ヘマトキシリンおよびエオシンで染色されて、盲検化された研究者によって光学顕微鏡下で観察された。

【0530】

[000558] 図21は、プラセボで治療された時(A)および低用量微粒子ニモジピン製剤(B)で治療された時のSAHにさらされたイヌの病理組織を示す。唯一の顕微鏡所見は、低用量微粒子ニモジピン製剤群の両方のイヌおよび高用量微粒子ニモジピン製剤群の2匹のうち1匹のイヌでの、橋および/または髓質のくも膜下腔内の最小から軽度の肉芽腫性炎症であった。炎症は、異物を取り込んだ巨細胞の集合によって特徴付けられた。最小の亜急性炎症またはリンパ球の血管周辺浸潤も、群にわたる数匹のイヌで認められた。後者の所見は、肉芽腫性炎症と密接に関連していた。

10

20

30

40

50

## 【0531】

[000559] プラセボ群の2匹のうち1匹のイヌおよび低用量ニモジピン微粒子群の両方のイヌで、最小から軽度の変性が認められた。変性は、橋および/または髓質の腹側部に存在し、出血で部分的に満たされた空洞空間、増殖性小血管、およびグリア/星状細胞数の増加によって特徴付けられた。泡沫状の空洞化細胞がたまに見られた。隣接する脳組織に軸索腫脹/変性があった。この所見は、注射手順に関連していると見なされ、注射された組成物の作用ではなかった。

## 【0532】

[000560] 調べられたほとんどのイヌで髓膜出血および/または線維増殖が認められ、剖検および/または注射手順に関連する可能性が高かった。

10

## 【0533】

[000561] 顕微鏡試験では、すべての治療群（すなわち、プラセボ、低用量（10 mg）微粒子ニモジピン製剤および高用量（30 mg）微粒子ニモジピン製剤）での、くも膜下腔内の最小から軽度の肉芽腫性炎症、最小から軽度の変性および髓膜出血および/または線維増殖が示された。

## 【0534】

実施例5 前臨床試験2：イヌにおけるニモジピン製剤の薬物動態および有効性

[000562] 第二の前臨床試験は、イヌにおける薬物動態および有効性を評価するために行われた。

20

## 【0535】

## 治療群

[000563] 合計40匹の雑種犬が、表12に示される5つの群の一つに無作為に割り付けられた。

## 【0536】

[000564] 表12 治療群の割り付け

群番号	治療	イヌの数	
1	プラセボ：微粒子プラセボ製剤	雄4匹+雌4匹	
2	実験対照：微粒子プラセボ製剤に続いて経口ニモジピン（0.86 mg/kg用量）	雄4匹+雌4匹	30
3	槽内40 mg：40 mgニモジピン製剤の槽内投与	雄4匹+雌4匹	
4	槽内100 mg：100 mgニモジピン製剤の槽内投与	雄4匹+雌4匹	
5	脳室内100 mg：100 mgニモジピン製剤の脳室内投与	雄4匹+雌4匹	

## 【0537】

## 製剤

[000565] プラセボ微粒子は、ニモジピンを含まないPLGA微粒子である。均一なサイズ分布の微粒子を含む微粒子ニモジピン製剤の試験製剤は、ポリマー溶液（例えば、50-50グリコリド-ラクチド混合物）をニモジピンの存在下で溶媒と混合し、緩衝液（6.7 mmol/l リン酸緩衝生理食塩水中の0.24%ヒアルロン酸ナトリウム + 0.1% Tween 20）に懸濁させることによって製造された。エマルジョンを形成するために、混合物が界面活性剤を含む水溶液に加えられ、溶媒が抽出されて、流動性微粒子ニモジピン製剤が製造された。63%ニモジピン（wt %）および1.3%水の粒子サイズ分布は、66 μm（平均）、95 μm（95パーセンタイル）および39 μm（10パーセンタイル）であった。初期薬物負荷は65%ニモジピン（容積当たりの質量）であった。均一なサイズ分布の微粒子を含むプラセボ微粒子製剤は、ポリマー溶液（例えば、50-50グリコリド-ラクチド混合物）を、ニモジピンなしで溶媒と

40

50

混合することによって製造された。

#### 【 0 5 3 8 】

[000566] 経口ニモジピンの用量は、体表面積に基づいて変換した時にはヒトでの毎4時間30 mgに相当するか、または体重に基づいて変換した時には毎4時間60 mgに相当する。(Reagan-Shaw S et al., "Dose translation from animal to human studies revisited," FASEB J., (2008) 22:659-661)。イヌでの血圧低下にすでに関連している用量であるため、この用量が選択された。(Zabramski J et al., "Chronic cerebral vasospasm: effect of calcium antagonists," Neurosurgery, (1986) 18:129-135)。プラセボ製剤を投与されていた第二の群は、経口ニモジピンと比較した試験微粒子ニモジピン製剤の有効性を判断するために、経口ニモジピンで治療された。

10

#### 【 0 5 3 9 】

[000567] 一部の実施形態によると、槽内投与では、微粒子製剤は薬学的に許容可能な担体と混合される。

#### 【 0 5 4 0 】

##### 投与

[000568] 1日目に、すべてのイヌがベースライン評価を受け、続いて血管造影および自家血0.5 ml/gの大槽への注射が行われた。血液注射の後、微粒子ニモジピン製剤(100 mg)が、治療群5に対してシリンジでカテーテル(14ゲージ～18ゲージ)を通して脳室内に投与された。微粒子プラセボ組成物は、くも膜下腔の大槽内に注射によって、媒体(例:ヒアルロン酸)とともに、治療群1(プラセボ)、治療群2(経口ニモジピン)、治療群3および4(40 mgおよび100 mg微粒ニモジピン製剤)に対して投与された。1日目の微粒子プラセボ組成物の投与後、治療群2(経口ニモジピン)は、経口ニモジピンカプセル(0.86 mg/kg)を1日6回、21日目まで投与された。シリンジは、送達システムの死容積を満たすために必要な過充填を考慮して充填された。経口対照群およびプラセボ群には、治療群と同じ方法で対照品が投与された。経口ニモジピンの用量は、体表面積に基づいて変換した時にヒトでの毎4時間30 mgに相当するか、または体重に基づいて変換した時に毎4時間60 mgに相当する(Reagan-Shaw, S. et al., "Dose translation from animal to human studies revisited," FASEB J., 22: 659-661 (2008))。イヌでの血圧低下に関連している用量であるため、この用量が選択された(Zabramski, J. et al., "Chronic cerebral vasospasm: effect of calcium antagonists," Neurosurgery, 18: 129-135 (1986))。

20

#### 【 0 5 4 1 】

[000569] 再構成/注射については、希釈剤を含むシリンジが、コネクタを介して、微粒子ニモジピン製剤を含むシリンジに取り付けられた。治療群1および2(すなわち、槽内投与)の場合、プランジャーを何回か動かして、媒体を微結晶製剤中に引き込む。次に、結果得られる組成物を、コネクタから取り外されている左のシリンジに押し入れる。送達については、組成物は、外科用縫合針を通して注射するか、または外科用縫合審を任意の適切なサイズのカニューレもしくはカテーテルに装着してそれを通して注射しうる。

30

#### 【 0 5 4 2 】

[000570] イヌは、注射の完了後15分間、うつ伏せに吊り下げられ、頭を下にして30°傾けられた。イヌは目を覚まし、ケージに戻された。3日目に、イヌは大槽内への反復液体注射(0.5 ml/kg)を受けた。

40

#### 【 0 5 4 3 】

##### エンドポイント

[000571] 8日目および15日目に、イヌに麻酔をかけ、血管造影、大槽からのCSFの除去および血漿の採取が繰り返された。その他のエンドポイントには、1日1回の血圧測定、行動評価、ならびに脳および脊髄の病理が含まれた。28日目および49日目に、イヌを麻酔下で安樂死させ、PBSの次に中性緩衝ホルマリンでかん流し、脳の組織学的分析を行った。

#### 【 0 5 4 4 】

##### 管造影下での血管攣縮

[000572] 血管造影測定値については、反復測定分析(混合モデル)が実施された。モデ

50

ルは、治療の効果、時間および治療と時間の相互関係を検定した (Littell, R. C. et al ., "SAS System for Mixed Models. Cary (NC): SAS Institute Inc." (1996) )。

【0545】

[000573] 治療\*時間相互関係が有意でない ( $P > 0.05$ ) 場合、治療および時間の主要効果が評価された。治療効果が有意 ( $P < 0.05$ ) な場合、テューキーの補正で治療との対比較を実施した。治療効果が有意 ( $P < 0.05$ ) な場合、テューキーの補正で時間との対比較を実施した。治療および時間効果の両方が有意でない ( $P > 0.05$ ) 場合、結果は有意でないと見なされ、変数に対してさらなる分析は行わなかった。

【0546】

[000574] 相互関係が有意 ( $P < 0.05$ ) な場合、各時点での治療の対比較が実施された。さらに、各治療に対する時間の対比較が行われた。テューキーの方法は、複数比較の補正のために使用された。これらの単純効果対比較は、「時間別の治療」相互関係から得られた。すべての対比較の結果は、0.05および0.01の有意性で報告されている。

10

【0547】

[000575] 正規分布データについては、対比較は複数比較のためのホルム・シダック法によるものであった。個別の血管攣縮パーセントは、式(1)を使用して、8日目および15日目の各イヌに対して決定された：

$$\{ ([\text{フォローアップ (8日目または15日目) 平均内径}] - [\text{ベースライン (1日目) 平均内径}]) / \text{ベースライン平均内径} \} \times 100 \quad (1)$$

【0548】

[000576] 1日目の直径と比較した8日目および15日目の血管攣縮平均パーセントも、各群に対して決定された。図22は、プラセボ微粒子組成物（プラセボ、 $n = 8$ ）、経口ニモジピン + プラセボ微粒子組成物（経口ニモジピン、 $n = 8$ ）、40 mg槽内ニモジピン微粒子（40 mg槽内、 $n=8$ ）、100 mg槽内ニモジピン微粒子（100 mg槽内、 $n=8$ ）または100 mg脳室内ニモジピン微粒子（100 mg脳室内、 $n = 8$ ）で治療されたイヌのSAHから8日後および15日後の、脳底動脈の血管造影下での直径のパーセント変化を示す棒グラフである。分散分析では、脳室内ニモジピン微粒子で治療されたイヌにおいて、SAHから8日後および15日後の血管造影下での血管攣縮は有意に少ないことが示された ( $P < 0.05$ 、値は平均  $\pm$  平均の標準誤差である）。

20

【0549】

[000577] 血管造影は盲検化された評価者によって測定され、反復測定分散分析 (ANOVA) で分析された。モデルは、治療効果、時間および治療と時間の相互関係を検定した。40 mgまたは100 mg槽内ニモジピン微粒子または100 mg脳室内ニモジピン微粒子で治療された群では、経口ニモジピンまたはプラセボを投与された群と比べて、血管造影下での血管攣縮が有意に少なかった ( $P < 0.05$ 、図22)。15日目では、40 mg槽内ニモジピン微粒子および100 mg脳室内ニモジピン微粒子で治療された群の血管攣縮は、経口ニモジピンおよびプラセボ群と比べて有意に少なかった ( $P < 0.05$ )。このように、これらのデータは、(1) 槽内または脳室内の徐放性ニモジピン微粒子が血管造影下での血管攣縮を減少させること、および (2) 40 mgまたは100 mgニモジピンを含む槽内ニモジピン微粒子、または100 mgニモジピンを含む脳室内ニモジピン微粒子に関連する毒性はないことを示している。槽内送達よりも、脳室内送達の後で、血管造影下での血管攣縮に対してより大きな効果がある傾向があった。

30

40

【0550】

行動観察

[000578] Zhou, C. et al., "Role of p53 and apoptosis in cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage," J. Cereb. Blood Flow Metab. 25:572-582 (2005) に記述されるように、イヌにおけるSAHの作用およびSAHへの薬物治療の作用を決定するために使用されている6点尺度で、行動を評価した。病的状態、死亡率、傷害、ならびに食物および水の利用可能性に対する観察が、すべてのイヌに対して1日2回行われた。無作為化前および試験中は週1回、体重が測定・記録された。すべてのイヌに詳細な身

50

体検査が毎日実施された。

【0551】

[000579] 試験に登録された各イヌに対して、行動観察が毎日行われた。各イヌの行動が毎日調べられた。食欲、活動および神経学的欠損のカテゴリーに関する行動には、実施例1の上記表7~9に従って行動スコアが与えられた。

【0552】

[000580] 図23は、SAHにさらされ、プラセボ微粒子組成物（プラセボ、n = 8）、経口ニモジピン + プラセボ微粒子組成物（経口ニモジピン、n = 8）、40 mg槽内ニモジピン微粒子（40 mg槽内、n = 8）、100 mg槽内ニモジピン微粒子（100 mg槽内、n = 8）または100 mg脳室内ニモジピン微粒子（100 mg脳室内、n = 8）で治療されたイヌの平均行動スコアのプロットを示す。値は、平均 ± 平均の標準誤差である（測定あたりn = 8）。

10

【0553】

[000581] SAH後のどの時点でも、群間の行動に有意な差はなかった（図23、ANOVA）。

【0554】

血漿および脳脊髄液（CSF）分析

[000582] 図24は、経口ニモジピン（21日 [ 504時間 ] 間投与）、40 mg槽内ニモジピン微粒子（40 mg槽内）、100 mg槽内ニモジピン微粒子（100 mg槽内）または100 mg脳室内ニモジピン微粒子（100 mg脳室内）で治療された4群のニモジピン血漿濃度のプロットを示す。結果は、槽内または脳室内ニモジピン微粒子注射後に、ニモジピンの全身曝露があることを示す（値は平均 ± 平均の標準誤差 [ 測定あたりn = 8 ] ）。

20

【0555】

[000583] 図25は、経口ニモジピン、40 mg槽内ニモジピン微粒子（40 mg槽内）、100 mg槽内ニモジピン微粒子（100 mg槽内）または100 mg脳室内ニモジピン微粒子（100 mg脳室内）で治療された4群の大槽から取得したCSF中のニモジピンの脳脊髄液（CSF）濃度のプロットを示す。値は、平均 ± 平均の標準誤差である（測定あたりn = 8）。図25は、本発明のニモジピン微粒子製剤の投与から3~4日後の、CSF中のピークニモジピン濃度を示す。

【0556】

[000584] ニモジピンの血漿およびCSF濃度はニモジピンの持続放出を実証しており、その濃度は、槽内および脳室内ニモジピン微粒子で治療された群では、血漿よりもCSF中で高かった。CSFニモジピン濃度は高く、SAH後最大15日間、治療範囲に留まっていたのに対して、経口ニモジピンが投与された時、CSFニモジピン濃度は低いかまたは検出不能であった（図24および25）。

30

【0557】

組織学的所見

[000585] 図20は、イヌの実験で使用された断面を示す。表13は、SAHにさらされ、プラセボ微粒子（プラセボ）、経口ニモジピン + プラセボ微粒子（経口ニモジピン）、または100 mg脳室内ニモジピン微粒子で治療されて、28日目または49日目に安楽死させられたイヌの巨視的観察の要約を提供している。イヌは、死亡したかまたは予定外の時間に安楽死させられた（DOS）かまたは予定剖検を受けた（SNC）かによって、群分けされた。

40

【0558】

[000586] 表13：巨視的観察の要約

組織 所見	安楽死の日 (28日目／49日目)	重症度	プラセボ				経口				脳室内ニモジピン			
			雄		雌		雄		雌		雄		雌	
			DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC
動物数			0	4	0	4	0	4	0	4	0	4	1	3
すべての組織 -正常範囲内	28日 目		0	2	0	3	0	2	0	2	0	2	0	1
	49日 目		0	0	0	0	0	2	0	2	0	2	0	2
脳														
-変色、赤	28日 目	軽度	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	49日 目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-病巣、赤	28日 目	軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	49日 目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-結節	28日 目	存在 する	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49日 目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

## 【0559】

[000587] 表14は、SAHにさらされ、プラセボ微粒子（プラセボ）、経口ニモジピン＋プラセボ微粒子（経口ニモジピン）、または100 mg脳室内ニモジピン微粒子で治療されて、28日目または49日目に安楽死させられたイヌの顕微鏡観察の要約を提供している。イヌは、死亡したかまたは予定外の時間に安楽死させられた（DOS）かまたは予定剖検を受けた（SNC）かによって、群分けされた。

## 【0560】

[000588] 表14：顕微鏡観察の要約

10

20

30

40

組織 所見	安樂死の日 (28日目／49日目)	重症度	プラセボ				経口				脳室内ニモジビ ン			
			無		有		無		有		無		有	
			DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC
動物数			0	4	0	4	0	4	0	3	0	4	1	3
脳														
-染色質溶解、 中心、神経	28日目	最小	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-変性	28日目	最小	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	28日目	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-変性、軸索／ ミエリン	28日目	最小	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28日目	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-線維増殖	28日目	最小	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	28日目	軽度	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
-肉芽組織	28日目	最小	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	28日目	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-出血	28日目	最小	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28日目	軽度	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28日目	中等度	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-浸潤、リンパ 、末梢血管	28日目	最小	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎症、肉芽腫 性	28日目	最小	0	3	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

10

20

30

40

	28日目	軽度	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎症、髄膜	28日目	最小	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎症、亜急性 ／慢性	28日目	最小	0	1	0	1	0	0	0	2	0	1	0	1
	49日目		0	0	0	0	0	2	0	1	0	2	0	1
	28日目	軽度	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-マクロファー ジ、色素性	28日目	最小	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	1	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	28日目	軽度	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-石化、病巣	28日目	最小	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-血管新生	28日目	最小	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-正常範囲内	28日目		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄、頸部														
-変性、軸索／ ミエリン	28日目	最小	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-線維増殖	28日目	最小	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28日目	軽度	0	3	0	1	0	1	0	2	0	2	1	1
	49日目		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	28日目	中等 度	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-出血	28日目	最小	0	1	0	1	0	2	0	1	0	1	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎症、肉芽腫 性	28日目	最小	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28日目	中等 度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎症、亜急性 ／慢性	28日目	最小	0	2	0	1	0	1	0	1	0	2	0	1
	49日目		0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	0
	28日目	軽度	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-マクロファー ジ、色素性	28日目	最小	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

10

20

30

40

-正常範囲内	28日目	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49日目	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
脊髄、腰部													
-線維増殖	28日目	最小	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-出血	28日目	最小	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-石化	28日目	最小	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-正常範囲内	28日目		0	3	0	4	0	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
脊髄、胸部													
-線維増殖	28日目	最小	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-出血	28日目	最小	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
-炎症、肉芽腫性	28日目	最小	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎症、亜急性／慢性	28日目	最小	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-マクロファージ、色素性	28日目	最小	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-正常範囲内	28日目		0	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	49日目		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

10

20

30

40

50

## 【0561】

## 実施例6 ニモジピン微粒子製剤の毒性試験

[000589] これらの試験に使用されたニモジピン微粒子製剤のすべての構成要素は、全身使用について米国食品医薬品局（FDA）および欧州医薬品庁によって承認されている。

## 【0562】

## ニモジピンの毒性

[000590] ニモジピンでの治療は頭蓋内圧の増加と関連付けられていないが、このような場合、または脳組織の含水量が上昇している時は綿密なモニタリングが推奨される。低血圧患者（収縮期血圧が100 mm Hg未満）では注意が必要である。重い肝機能障害がある患者では、用量減少が必要なことがあり、低血圧が持続する場合は治療の中止を考慮すべきである。経口または静脈内ニモジピン（Nimotop（登録商標））の副作用には、血圧の低下、頭痛および浮腫が含まれる。静脈内投与の間、肝酵素の一時的上昇が起こりうるが、通常は治療の完了時に正常に戻る。血小板減少および腸閉塞も報告されている。（Nimotop（登録商標）、添付文書、2003年2月更新、Bayer AG、ドイツ； Nimotop（登録商標）、添付文書、1996年、Bayer、米国）。

## 【0563】

[000591] 国際医科学機構評議会（CIOMS）グループIII頻度カテーテゴリー別に分類された、動脈瘤性SAHの治療についての公開されたニモジピンの臨床試験（プラセボ対照試験：N = 703ニモジピン、プラセボN = 692、非対照試験：ニモジピンN = 2496、プラセボN = 692状態）から報告され、経口または静脈内投与された時の有害反応には、血小板減少、急性過

敏反応、アレルギー反応、発疹、非特異的脳血管症状、頭痛、非特異的不整脈、頻脈、徐脈、非特異的脳血管症状、低血圧、血管拡張、吐き気、腸閉塞、軽度から中等度の肝臓反応、および肝酵素の可逆性上昇が含まれた。(Allen, G. S. et al., "Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage," N. Engl. J. Med., 308: 619-624 (1983); Jan, M. et al., "Therapeutic trial of intravenous nimodipine in patients with established cerebral vasospasm after rupture of intracranial aneurysms," Neurosurgery, 23: 154-157 (1988); Mee, E. et al., "Controlled study of nimodipine in aneurysm patients treated early after subarachnoid hemorrhage," Neurosurgery, 22:484-491 (1988); Neil-Dwyer, G. et al., "Early intervention with nimodipine in subarachnoid haemorrhage," Eur. Heart J., 8 Suppl K: 41-47 (1987); Ohman, J. et al., "Effect of nimodipine on the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery," J. Neurosurg. 69: 683-686 (1988); Petruk, K. C. et al., "Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial," J. Neurosurg., 68: 505-517 (1988); Philippon, J. et al., "Prevention of vasospasm in subarachnoid haemorrhage. A controlled study with nimodipine," Acta Neurochir., 82: 110-114 (1986); Pickard, J. D. et al., "Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial," BMJ 298: 636-642 (1989))。

## 【0564】

10

20

30

40

[000592] 狹心症の発作、または狭心症の病歴がある患者におけるこのような発作の頻度増加が、特に治療開始時または用量を增量する時に報告されている。発作の頻度、持続時間および重症度の増加がありうる。心筋梗塞も報告されている。そのためにニモジピンが投与された基礎疾患を考慮すると治療との因果関係は確かでないが、因果関係を除外することはできない。

## 【0565】

[000593] 単一用量後および複数用量後の従来的毒性試験、遺伝毒性試験、発がん性試験、および雄・雌の生殖試験からのデータに基づくと、前臨床データでは、ヒトに対する特別なリスクがないことが明らかになっている。(Nimotop(登録商標), 2007年添付文書、Bayer USA; Scriabine, A. et al., "Nimodipine. New Drugs Annual," Cardiovascular Drugs 3:197-218 (1985))。

## 【0566】

[000594] 急性LD<sub>50</sub>値が報告されている(表15)。(Scriabine A et al., "Nimodipine," New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs 3:197-218 (1985))。カルシウムチャネルを拮抗するジヒドロピリジンでは、経口投与に比べて静脈内投与された時に毒性がより高いのが一般的である。このクラスの薬物では、マウスおよびラットに比べてウサギおよびイヌでの静脈内毒性が高いのも一般的である。致死量では、死亡の前に強直間代性発作が起こった。ニモジピンは、0.10、30または100 mg/kg/日で3か月間、ラットに強制経口投与された。有害作用はなかった。イヌでは、ニモジピンは、0、1、3、または10 mg/kg/日で13週間、雄イヌ3匹および雌イヌ3匹に経口投与された。最高用量では、体重増加率が減少し、食欲が減少し、流涎および鎮静が起り、ヘマトクリット、ヘモグロビンおよび赤血球数が減少した。心拍数は、ニモジピン開始から1時間後に増加したが、13週間の終わりには大幅に減少した。これは心電図のPQ間隔の延長に関連していた。

## 【0567】

[000595] 表15 ニモジピンの急性毒性

表15：ニモジピンの急性毒性

種	性別	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	95%信頼区間
マウス	雄	経口	3562	2746-4417
マウス	雄	静脈内	33	28-38
ラット	雄	経口	6599	5118-10033
ラット	雄	静脈内	16	14-18
ウサギ	雌	経口	5000	
ウサギ	雌	静脈内	2.5	
イヌ	雄および雌	経口	1000-2000	
イヌ	雄および雌	静脈内	4	

10

20

30

40

50

## 【0568】

[000596] ニモジピンは、食物中0、50、300、または1800 ppmで2年間ラットに与えられた。最高用量は、成長率を遅くし、食物摂取を減少させ、水分摂取を増加させた。唯一の組織病理学的变化は最高用量で観察され、球状帯の肥大および副腎の重量増加であった。( Scriabine A et al., "Nimodipine," *New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs* 3:197-218 (1985) )。

## 【0569】

[000597] イヌ(雄4匹および雌4匹)に、ニモジピンが0、1、2.5、および5.25 mg/kg/日で52週間投与された。試験の終わりに、最高用量を投与されたイヌで心拍数が減少し、これは絶対的および相対的な心臓重量のわずかな増加と関連していた。最高用量を投与された2匹のイヌでは、病理組織学で心筋病変は示されなかつたが、さまざまな時点での心電図のST部分の低下が観察された。( Scriabine A et al., "Nimodipine," *New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs* 3:197-218 (1985) )。

## 【0570】

[000598] ニモジピンにはいくつかの長期作用があるが、素早く代謝される。現在の適応には、本薬物の単回投与が関与する。

## 【0571】

## ポリ乳酸・グリコール酸(PLGA)の毒性

[000599] PLGAも動物における毒性は全くないかまたは最小である。

## 【0572】

[000600] PLGA微粒子の生物学的分解は、粒子内への水の取り込みおよびエステル結合の加水分解に主に依存し、それらの速度は本ポリマーの物理的特性および化学的特性によって決定される。( Anderson JM, "Perspectives on the *in vivo* responses of biodegradable polymers," in Hollinger JO (ed): *Biomedical Applications of Synthetic Polymers*. New York: CRC Press, pp 223-233 (1995); Fournier E et al., "Biocompatibility of implantable synthetic polymeric drug carriers: focus on brain biocompatibility," *Biomaterials*, 24:3311-3331 (2003); Gopferich A, "Mechanisms of polymer degradation and erosion," *Biomaterials*, 17:103-114 (1996); Shive MS et al., "Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 28:5-24 (1997) )。細胞機構および酵素機構が果たす役割は小さい。( Devreux DF, and O'Connell SM, "Biomaterials used in hernia repair, abdominal wall replacement, and the intestinal sling procedure," in Greco RS (ed): *Implantation Biology. The Host Response to Biomedical Devices*. Boca Raton, FL: CRC Press, pp 229-314 (1994); Holland SJ et al., "Polymers for biodegradable medical devices. 1. The potential of polyesters as controlled macromolecular release systems," *Journal of Controlled Release*, 4:155-180 (1986); Lewis DH, "Controlled release

se of bioactive agents from lactide/glycolide polymers," in Chasin M, Langer R (eds): *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems*. New York, NY: Marcel Dekker, pp 1-41 (1990)). インビボでのPLGAの分解速度は、鎖の長さおよびラクチド対グリコリドの比率に逆比例する。ある分子量のポリマーでは、ポリマーの末端にカルボキシル基を持つPLGAは、エステル末端の同等ポリマーより早く分解する。最終的な分解生成物は、モノマー、乳酸およびグリコール酸である。(Holland SJ et al., "Polymers for biodegradable medical devices. 1. The potential of polyesters as controlled macromolecular release systems. *Journal of Controlled Release*, 4:155-180 (1986)). 微粒子分解は食作用によっても加速されるが、食作用が分解に影響する程度は粒子の寸法およびポリマーの化学的性質に依存することを、実験の証拠は示唆している。(Tabata Y, and Ikada Y, "Drug delivery systems for antitumor activation of macrophages," *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 7:121-148 (1990); Visscher GE et al., "Effect of particle size on the in vitro and in vivo degradation rates of poly(DL-lactide-co-glycolide) microcapsules," *J. Biomed. Mater. Res.*, 22:733-746 (1988)). 10  $\mu\text{m}$ より大きな粒子は容易に食作用を受けない。(Lemperle G et al., "Migration studies and histology of injectable microspheres of different sizes in mice," *Plast. Reconstr. Surg.*, 113:1380-1390 (2004)). 記述された本発明のニモジピン微粒子は、直径が40~100  $\mu\text{m}$ の範囲で平均直径は70  $\mu\text{m}$ であるため、食作用を受ける可能性は低い。

## 【0573】

[000601] 典型的な臨床用量の微粒子の分解からのL-乳酸塩、D-乳酸塩、D,L-乳酸塩およびグリコール酸塩の量は、ヒトおよび動物で毒性効果を起こした量をはるかに下回っている。

## 【0574】

[000602] 実験動物での調査試験および安全性試験において、PLGA微粒子に起因する全身作用は認められていない。(Fournier E et al., "Biocompatibility of implantable synthetic polymeric drug carriers: focus on brain biocompatibility," *Biomaterials*, 24:3311-3331 (2003)).

## 【0575】

[000603] 使用モードに応じて、PLGAポリマーは完全に生分解性であり、明らかな抗原性または免疫原性能力がないことが研究で示されている。

## 【0576】

## 脳でのPLGAの特性

[000604] PLGAペレットおよび微粒子がくも膜下腔および脳に移植されており、毒性は報告されていない。(Camarata PJ et al., "Sustained release of nerve growth factor from biodegradable polymer microspheres," *Neurosurgery*, 30:313-319 (1992); Fournier E et al., "Biocompatibility of implantable synthetic polymeric drug carriers: focus on brain biocompatibility," *Biomaterials*, 24:3311-3331 (2003); Shive MS, and Anderson JM, "Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 28:5-24 (1997)).

## 【0577】

## 予備安全データ - ラットでのニモジピンと組み合わされたPLGA

[000605] 受領時に生後約9週間の実験を受けたことのないウィスター系雄ラット44匹に頸静脈カニューレを付けたものを使用して、くも膜下腔に注射された本発明記述のニモジピンPLGA微粒子のさまざまな製剤からのニモジピンの放出を試験した。ラットは、ニモジピン参照溶液での治療に対する一つの対照群(対照群)および記述された発明による例示的ニモジピン製剤での治療に対するいくつかの試験群の治療群に分けられた。ニモジピン参照溶液または例示的ニモジピン微粒子製剤は、約20 mg/kgまたは200 mg/kgの用量レベルで、各ラットの左後肢の組織の皮膚と下位層との間への单一皮下(ボーラス)注射によって、治療群に投与された。被験物質は、0.15 mlまたは0.70 mlの容量の注射媒体で再構成

10

20

30

40

50

され、再構成された各バイアルの全容量をすぐに吸い上げて、各ラットに個別に投与された。微粒子製剤注射群の、2つのコホート（コホートあたりラット2または3匹）から交互に血液サンプルを採取した。採取は注射の直前、投与後1、12および24時間、ならびに4、8、11および15日目に行われた。最後の血液サンプル採取間隔の後、生存しているラットは二酸化炭素吸入で安楽死させられた。安楽死は、頸椎脱臼および麻酔で確認された。

【0578】

[000606] 微粒子製剤からの明らかな毒性はなかった。注射から20分以内に、対照群および微粒子試験群のそれぞれのラット1匹に対して、右前肢の肢機能障害の陽性所見が記録された。この所見は一時的なもので、いくつかの群にわたって見られ、用量依存性とは思われなかった。それはニモジピンまたは微粒子とは無関係であると思われた。2匹のラット（ニモジピン参照群および20 mg/kg低用量ラット）が10日目および14日目に死亡しているのが見つかり、1匹のラットが、8日目の採血中に死亡した（200 mg/kg用量ラット）。3匹のラットすべては、巨視的死後評価のために剖検を受けた。採血中に死亡したラットでは何の所見もなかった。その他2匹には、非特異的病理変化があった。

10

【0579】

[000607] 血漿ニモジピン濃度が経時的に分析され、すべてのニモジピン微粒子製剤のすべておよびニモジピン参照で、経時的なニモジピンの徐放が示された。図26は、ニモジピン参照群、ならびに20 mg/kg低用量ラット群および200 mg/kg高用量ラット群で、血漿中の経時的なニモジピンの徐放を示している。

20

【0580】

ヒアルロン酸またはヒアルロン酸ナトリウム塩

[000608] 微粒子ニモジピン製剤を医薬担体または注射媒体と混ぜ合わせて、本発明に記述された

流動性医薬組成物を形成した。使用された医薬担体または注射媒体は、0.1%ポリソルベート20を添加したPBS中約2.3% w/w細菌派生ヒアルロン酸ナトリウムを含む。注射媒体のpHは6.8～7.6であり、浸透圧は258 mOsm/kg～381 mOsm/kgである。脳室内または髄腔内投与については、ヒアルロン酸ナトリウムの平均分子量は約500 kDaであり、注射媒体の粘度は約500ポアズ未満である。槽内投与については、ヒアルロン酸ナトリウムの平均分子量は約1,000 kDa～2,000 kDaであり、注射媒体の粘度は約1,000ポアズより上である。微粒子ニモジピン製剤と組み合わせた時、結果得られる流動性医薬組成物の粘度は、脳室内または髄腔内投与では約500ポアズ未満、槽内投与では約1,000より上である。

30

【0581】

実施例7 脳神経外科的クリッピング術または血管内コイル塞栓術を受ける動脈瘤性くも膜下出血（aSAH）患者を対象とした、ニモジピン微粒子製剤の安全性および忍容性を評価するための第1/2a相用量漸増試験

試験の目的

[000609] 本第1相医師主導試験の主要目的は、aSAH患者におけるニモジピン微粒子製剤の安全性および忍容性を決定することである。

40

【0582】

[000610] 二次的目的是以下の通りである：

ニモジピンの血漿および脳脊髄液（CSF）濃度を測定する、

以下に基づいて、微粒子ニモジピン製剤の安全性および忍容性を評価する：

低血圧（14日後まで薬物投与後15分間の平均動脈血圧が60 mm Hg未満）、

aSAH後90日までの死亡および死亡原因、

試験薬投与から28日以内の特定の関心がある有害事象（すなわち、水頭症、髄膜炎、脳室炎、低血圧、肝酵素の上昇[アラニンアミノトランスフェラーゼまたはアルカリホスファターゼの上昇が正常上限の2倍を超える]、腎障害[血清クレアチニンの増加がベースラインの2倍を超える]）の発生。

14日間にわたるかまたは退院までの、収縮期血圧、拡張期血圧、および心拍数のベースラインからの毎日の平均変化。

50

以下についての微粒子ニモジピン製剤の効果を測定する：

ベースラインの画像化で存在せず、カテーテル血管造影または動脈瘤の修復に起因するものでなく、動脈瘤修復処置後24時間以内のCTで存在しなかったSAHから28～42日（4～6週間）後のCTに存在する梗塞の数および容積として測定される、SAHから30日以内のコンピュータ断層撮影（CT）での遅発性脳梗塞

その他の内科的または外科的原因（例えば、水頭症、発作など）の患者における遅発性脳虚血（DCI）は除外される

誘発性高血圧として定義される救援治療

以下によってaSAH後3か月（83～97日）の臨床転帰に対する微粒子ニモジピン製剤の効果を測定する：

10

バーセルインデックス

修正ランキン尺度（mRS）

拡大グラスゴー転帰尺度（GOS）

認知状態の電話インタビュー（TICS）

モントリオール認知評価（MoCA）

20

#### 【0583】

第I相試験に対して適格な被験者の選択

[000611] 用量あたり3人、合計15人の患者が試験に登録され、選択された用量での追加的患者が存在する。適格な被験者は、以下の臨床基準（「組み入れ基準」）のすべてを満たす：

20

（1）年齢18～75歳の男女。

（2）世界脳神経外科学会連盟（WFNS）グレードが2～4。

（3）囊状動脈瘤の破裂が血管造影（カテーテルまたはCTA）で確認され、脳神経外科クリッピング術または血管内コイル塞栓術で治療される。

（4）入院時CTスキャンでのSAHが、広範性（両方の半球に血栓が存在）で厚い（>4mm）、または薄い、または局所的で厚い。

（5）aSAHから48時間以内に、微粒子ニモジピン製剤の投与を受けることができる。

（6）体重>45kg。

（7）過去の修正ランキン尺度（mRS）が0または1。

（8）蘇生後、血行動態的に安定している（収縮期血圧>100mmHg）。

30

（9）患者または患者の代理人または法的代理人からのインフォームドコンセント。

30

#### 【0584】

[000612] 以下の基準のいずれか一つを満たす被験者は試験から除外される（「除外基準」）：

（1）囊状動脈瘤以外の原因によるSAH（例えば、外傷または紡錘状もしくは感染性動脈瘤の破裂など）。

（2）世界脳神経外科学会連盟（WFNS）グレードが1。

（3）入院期間中に4時間を超えて、鎮静された患者の頭蓋内圧を>30mmH<sub>2</sub>Oに増加させた場合。

40

（4）SAHが存在しない、または局所的な薄いSAHのみを伴う脳室内または脳内出血。

（6）脳神経外科的クリッピング処置または血管内コイル塞栓術前の血管造影下での血管攣縮。

40

（7）大量の術中出血、脳腫脹、動脈閉塞または破裂した動脈瘤をクリップまたはコイルできないなどの、脳神経外科的クリッピング術中の重大な合併症。

（8）試験薬の投与前、血行動態的に不安定（例えば、6Lを超えるコロイドまたは晶質液蘇生が必要）。

（9）SAHの後に心肺蘇生が必要。

（10）スクリーニング時に尿妊娠検査が陽性の女性。

（11）非代償性心不全の過去6か月間以内の病歴、および／または入院時の身体所見（ニューヨーク心臓協会[NYHA] クラスIIIおよびIVまたは入院が必要な心不全）。

50

(12) 過去3か月以内の急性心筋梗塞を理由とする入院またはその診断。

(13) 入院時の、心電図 (ECG) に基づく急性心筋梗塞または不安定狭心症の兆候。

(14) 第2度または第3度の心プロックに適合するか、または血行動態の不安定性に関連した心不整脈の、ECG兆候および / または身体的所見。

(15) 治療前に実施された心エコー図で、左室駆出率が40%未満であることが示される。

(16) 治験医師の意見では、ニモジピン微粒子製剤の安全性の評価に影響すると考えられる、重度または不安定な合併状態または疾患（例えば、既知の著しい神経学的欠損、がん、血液学的または冠動脈疾患）、または慢性状態（例えば、精神障害）。

(17) 無作為化の前28日以内に治験薬を投与されたことがあるかもしくは別の臨床試験に参加した患者、または現在の試験にすでに参加したことがある患者。

(18) プロッカー / 拮抗薬を服用している患者。

(19) 血漿クレアチニン 2.5 mg/dl (221  $\mu$ mol/l) および / または総ビリルビン > 3 mg/dl (51.3  $\mu$ mol/l) として定義される腎臓および / または肝臓疾患、および / または肝硬変の既知の診断または臨床的な疑い。

(20) SAH以前にカルシウムチャネル拮抗薬をすでに服用している患者、またはニモジピンもしくはその他のジヒドロピリジンカルシウムチャネル拮抗薬に対する既知の過敏症、もしくはポリ-D,L-ラクチドco-グリコリドもしくはヒアルロン酸に対する過敏症。

(21) リファンピン、シメチジン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フルオキセチン、プロッカー / 拮抗薬、腎毒性物質、セファロスポリン、ハロペリドール、ジドブジン (AZT) またはノルトリプチリンを服用している患者。

【0585】  
[000613] 小児患者は、動脈瘤性SAH患者の約1%のみを構成し、小児患者でのニモジピンの使用については限られた知識しかないため、除外される。（Proust F et al., “Pediatric cerebral aneurysms,” J. Neurosurg., 94:733-739 (2001)）。WFNSグレード5の患者は、高い死亡率を考慮して除外される。全体として、WFNSグレード4および5の患者166人の70%が、1シリーズで死亡した。（Wilby MJ et al., “Cost-effective outcome for treating poor-grade subarachnoid hemorrhage,” Stroke 34:2508-2511 (2003)）。ハント・ヘスグレードが5の患者83人の60%が、治療のために適格でないと判断された患者（数は不明）を既に除外した別のシリーズで死亡した。死亡は通常、SAHから3日以内であり、中央値はSAH後5日以内である。（Le RP et al., “Predicting outcome in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage: a retrospective review of 159 aggressively managed cases,” J. Neurosurg. 85:39-49, (1996)）。グレード5の患者を含めると、この試験で必要なデータの収集ができなくなり、安全性の評価を妨げることになるであろう。

【0586】  
[000614] 入院時のカテーテル血管造影 (CA) またはコンピュータ断層撮影血管造影 (CTA) で、血管造影下での血管攣縮があった患者は、第二のSAHとは無関係な梗塞と試験結果の交絡解釈を避けるために除外される。破裂した動脈瘤の脳外科的クリップ術または血管内コイル塞栓術中に重大な合併症があった患者も除外されるが、その理由は、これらが本発明のニモジピン微粒子製剤に無関係の有害事象、ならびに梗塞、およびSAHまたは本発明のニモジピン微粒子製剤に無関係のその他の合併症を引き起こしうるからである。

【0587】  
[000615] 局所的で厚い、広範性で薄いまたは広範性で厚いSAHを持つ患者を含めること、および入院時CTスキャンで局所的な薄いSAHがあるかまたはSAHが見られない患者の除外は、血管造影下での血管攣縮およびDCIに対するリスクが最も大きい患者を治療の目標とすることを意図するものである。

【0588】  
[000616] 48時間という時間限度は、動脈瘤性SAH後の遅発性脳虚血 (DCI) 発症前のニモジピン濃度を最大化するために選択された。DCIの発症は通常、動脈瘤性SAHから3日以上

後である。(Vergouwen MD et al., "Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group," *Stroke* 41:2391-2395 (2010))。イヌの前臨床試験の薬物動態データでは、ニモジピン微粒子製剤の投与から3日後のCSF中で、ピークニモジピン濃度を示した。(データは上記実施例5および図25に示される)従って、ヒトにおいて類似の薬物動態プロファイルを仮定すると、aSAH後48時間での本発明のニモジピン微粒子製剤の投与は、SAHから5日後(すなわち血管造影下での血管攣縮が始まり、DCIの発症のピーク日前の時点)の高いニモジピン濃度と関連するはずである。(Weir B et al., "Time course of vasospasm in man," *J Neurosurg* 48:173-178 (1978))。

10

#### 【0589】

[000617] 血行動態の安定性および、心肺蘇生、心不全、最近の心筋梗塞、急性心筋梗塞または心外傷、異常なECG、低い駆出率などのその後の不安定性を起こしやすくしうる因子がないことが、低血圧のリスクを最小化するために必要である。これは、低血圧のリスクが高いと判断される患者を除外することによって達成される。低血圧の全発生率はいくつかの試験で報告されているが、動脈瘤性SAHを持つ患者の血圧の通常の傾向は十分に裏付けされていない。(Haley ECJ et al., "A randomized trial of two doses of nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study," *J. Neurosurg.* 80:788-796 (1994); Macdonald RL et al., "Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial," *Stroke* 39:3015-3021 (2008))。低血圧のリスクがある患者は、低血圧および低血圧に対する前例の可能性、心不全がDCIおよび転帰不良のリスク因子である試験でも除外される。例えば、米国国立衛生研究所から資金援助を得た、くも膜下出血におけるアルブミン(ALISAH)試験では、心不全のために肺合併症および低血圧を発症するリスクがある患者を除外した。(Suarez JI, and Martin RH, "Treatment of subarachnoid hemorrhage with human albumin: ALISAH study. rationale and design," *Neurocrit. Care* 13(2): 263-277 (2010))。

20

#### 【0590】

[000618] この試験では、非代償性心不全の過去6か月間以内の病歴、および/または入院時の身体所見(NYHAクラスIIIおよびIVまたは入院が必要な心不全)がある患者は除外される。(Hunt SA et al., "ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America," *Circulation* 104:2996-3007 (2001))。その他の除外基準には、直前3か月以内の急性心筋梗塞での入院またはその診断、入院時の急性心筋梗塞の症状またはそれを示す心電図に基づく兆候、第2度または第3度の心ブロックに適合する、または血行動態の不安定性に関連する心不整脈の心電図に基づく兆候および/または身体所見、および治療前に実施される心エコー図で左室駆出率40%が示されることが含まれる。(Suarez JI, and Martin RH, "Treatment of subarachnoid hemorrhage with human albumin: ALISAH study. rationale and design," *Neurocrit. Care* 13(2): 263-277 (2010))。

30

#### 【0591】

[000619] リファンピン、シメチジン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フルオキセチン、ブロッカー/拮抗薬、腎毒性物質、セファロスポリン、ハロペリドール、ジドブジン(AZT)またはノルトリプチリン、またはチトクロームP450などの肝酵素を誘導するその他の薬物を服用している患者は、ニモジピンの血漿濃度を最大化するために除外された。このような薬物は、ニモジピンの代謝を増加させうる。ニモジピン

40

50

微粒子製剤の頭蓋内送達後のCSF濃度への影響を持つ可能性は高くないが、これは血漿濃度を減少させ、薬物動態データに影響する可能性がある。

【0592】

有効性のエンドポイント

[000620] 一つの実施形態によると、本試験の主要安全エンドポイントには、ニモジピン微粒子の投与後に発症し、投与から14日以内に起こる、60 mm Hg未満の15分間平均動脈圧として定義される低血圧の発生が含まれる。低血圧の率は、その他の臨床試験に登録された患者のコホートでは約4%である。( Macdonald RL et al., "Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial," Stroke 39:3015-3021 (2008) )。

10

【0593】

[000621] 神経学的退行は二次的転帰であり、鎮静剤または催眠剤の使用によって説明されず、2時間持続するグラスゴー昏睡尺度の治療前評価からの2点以上の低下、または2時間持続する、NIH脳卒中尺度 (NIHSS) の2点以上の低下として定義される。治験医師が、神経学的退行の各エピソードを評価するために頭部CTスキャンを行い、必要と思われる場合はその他の検査を行う。神経学的退行は、登録後の入院全体にわたり確認される。被験者が、ニモジピン微粒子製剤の投与の結果として神経学的退行を経験することは予測されていない。その他のエンドポイントは、さまざまな神経学的合併症の発生率、臨床検査値および3か月機能転帰である。症状発症から14日以内の再出血、水頭症、発作、および遅発性脳虚血の発生率が決定される。血管造影下での血管攣縮は、治験医師によって定義される。再出血は、CTスキャンで起こっている新たな急性SAHまたは治療された動脈瘤に隣接する頭蓋内出血として定義される。

20

【0594】

[000622] 脳室拡張によって起こる水頭症は、SAH患者の20～28%に見られる可能性がある。水頭症の発生は、脳室内血液およびくも膜下血液の存在に関連しており、その存在は、治療されなかった場合は特に死亡率を増加させる。死亡率の増加は、脳梗塞の存在および血管内容積の減少に関連している可能性がある。水頭症の現在の治療は、外部脳室カテーテルの挿入から成る。

30

【0595】

[000623] 本試験の二次的エンドポイントには以下が含まれる：

【0596】

[000624] (1) ニモジピン濃度の測定のために、ニモジピン微粒子の注射後毎日採取される血漿（ニモジピン微粒子の投与後、最初の24時間は6時間ごとに4 ml全血を、その後は毎日4 mlを、末梢静脈または動脈カテーテルから採取）中およびCSF（毎日5 ml）中のニモジピン濃度。

40

【0597】

[000625] (2) SAHから30日以内の任意の原因による死亡の発生。

【0598】

[000626] (3) 試験薬投与から28日以内の特定の関心がある有害事象（すなわち、水頭症、髄膜炎、脳室炎、低血圧、肝酵素の上昇[アラニンアミノトランスフェラーゼまたはアルカリホスファターゼの上昇が正常上限の2倍を超える]、腎障害[血清クレアチニンの増加がベースラインの2倍を超える]）の発生。

【0599】

[000627] (4) 14日間にわたるかまたは退院までの、収縮期血圧、拡張期血圧、および心拍数のベースラインからの毎日の平均変化。ベースラインは、動脈瘤クリッピング術またはコイル塞栓術のための麻酔導入前に実施された3回の測定の平均である。

【0600】

[000628] (5) 予備的有効性エンドポイント。これらは以下のとおりである：

【0601】

50

[000629] (a) ベースラインの画像では存在せず、カテーテル血管造影 (CA) または動脈瘤の脳神経外科的クリッピング術もしくは血管内コイル塞栓術に起因するものでなく、脳神経外科的クリッピング術もしくは血管内コイル塞栓術後24～48時間のCTで存在しなかつたSAHから28～42日 (4～6週間) 後のCTに存在する梗塞の数および容積として測定される、SAHから30日以内のCTでの遅発性脳梗塞。

【0602】

[000630] (b) その他の内科的または外科的原因 (例えば、水頭症、発作など) の患者における遅発性脳虚血 (DCI) は除外される。DCIは、修正グラスゴー昏睡尺度 (GCS) の少なくとも2点の減少、または少なくとも2時間持続する簡略国立衛生研究所脳卒中尺度 (NIHSS) の少なくとも2点の増加として、神経学的尺度が評価できる患者、および医師主導救援治療として神経学的尺度が評価できない患者において定義される。DCIが疑われる時はいつでも、CTスキャンおよびカテーテルまたはCT血管造影 (CTA) を実施すべきである。

10

【0603】

[000631] (c) 救援治療には、誘発性高血圧 (ドーパミン、ドブタミン、フェニレフリン、エピネフリン、ノルエピネフリンなどの静脈内昇圧剤)、血管拡張剤 (ニカルジピン、ベラパミル) の超選択的動脈内注入またはDCIのために実施されるバルーン血管造影が含まれる。

【0604】

[000632] (6) バーセルインデックス (Loewen S.C. et al., "Predictors of stroke outcome using objective measurement scales," *Stroke*, 21: 78-81 (1990))、修正ランキン尺度 (mRS) ((Rankin, J. "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis," *Scott Med. J.* 2(5):200-215 (1957))、拡大グラスゴー転帰尺度 (eGOS) (Sander, A. (2002) "The Extended Glasgow Outcome Scale," The Center for Outcome Measurement in Brain Injury, [tbims.org/combi/gose](http://tbims.org/combi/gose)ウェブサイトでアクセス可能)、認知状態に対する電話インタビュー (TICS) およびモントリオール認知評価 (MoCA) Ziad, S. et al., "The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment," *Journal of American Geriatrics Society*, 53(4): 695-699 (2005)) によって測定された、SAHから約12週間 (74～104日) 後に評価された臨床転帰。

20

【0605】

[000633] (7) 脳室頭蓋比率として測定される水頭症。水頭症の存在は、脳室頭蓋比率 (VCR) の増加として定義され、ここで、脳室の幅は表16の値に対するモンロー孔の高さで測定される。

30

【0606】

[000634] 表16 脳室頭蓋比率 (VCR) に対する水頭症ガイドライン

年齢 (歳)	比率 (VCR)
< 30	> 0.16
< 50	> 0.18
< 60	> 0.19
< 80	> 0.21

40

【0607】

試験設計

[000635] これは非盲検試験である。すべての患者は、例示的ニモジピン微粒子製剤のいくらかの用量を投与される。盲検解除は必要ない。

【0608】

[000636] 各患者は、開頭術および、破裂した動脈瘤のクリッピング術または血管内コイル塞栓術を受ける。除外基準を満たす事象が手術中にはない場合、適格患者は、開頭術部位から基底槽内への1回の槽内注射として投与されるか、または脳室内投与のいずれかによ

50

る、例示的ニモジピン微粒子製剤の漸増用量によってSAHから48時間以内に治療される。安全性データは、SAHから30日後まで、またはニモジピン微粒子製剤の投与から最大少なくとも28日まで収集される。患者のコホート（用量あたりn=3）は、表17に示されるように、従来的3 + 3用量漸増設計の、ニモジピン微粒子製剤の增量用量で治療される。（Le Tourneau et al., “Dose escalation methods in Phase I cancer clinical trials,” J. Natl. Cancer Inst., 101: 708-720 (2009)）。3 + 3用量漸増設計では、用量漸増の連続再評価法（CRM）で必要なパラメータの予測を必要とすることなく、比較的少人数の患者を使用して最大耐量を予測することが可能である。（Iasonos A et al., “A comprehensive comparison of the continual reassessment method to the standard 3 + 3 dose escalation scheme in Phase I dose-finding studies,” Clin Trials 5:465-477 (2008)）。

10

## 【0609】

[000637] 表17 ニモジピン微粒子製剤の用量漸増スケジュール

コホート	N	ニモジピン微粒子製剤	
		用量	容量
1	3	200 mg	1.54 ml
2	3	400 mg	3.08 ml
3	3	600 mg	4.62 ml

20

## 【0610】

## 評価手順

[000638] モニターすべき関心のある主要有害事象は低血圧である。一つの実施形態によると、低血圧は、平均動脈圧が15分を超えて60 mm Hg未満の時に起こる。有害な関心事は、治験コーディネーターによって症例報告書に記録される。最大耐量で最大15人まで追加の患者が登録される。

## 【0611】

[000639] 0日目は、動脈瘤の破裂および随伴するaSAHが起った日である。

## 【0612】

[000640] 適格性基準のスクリーニング期間および試験に対する患者選択に続いて、ニモジピン微粒子製剤がaSAHから48時間以内に、脳神経外科的クリッピング術による破裂動脈瘤の治療中、または動脈瘤の血管内コイル塞栓術の後に投与される。

30

## 【0613】

[000641] 臨床、放射線、薬物動態および安全性情報についての毎日のデータ収集は、aSAHの後14日間継続される。患者が14日より前に退院できる場合、データ収集は外来で取得できる構成要素に限定される。追跡調査期間には、患者のカルテの遡及的検討による、aSAH後28～42日および74～94日の来院が含まれる。

## 【0614】

[000642] 来院および評価スケジュールが表18に示されている。すべての試験評価は、医学スタッフ、看護スタッフ、または技術的専門家スタッフを含む、資格のあるスタッフメンバーによって行われる。治験医師または指定医師は、情報を受領した日に、臨床検査報告書、有害事象、およびその他の安全性データを検討する。

40

## 【0615】

[000643] 以下のデータは臨床データベースに入力される：

## 【0616】

[000644] (a) 特定の予定外臨床検査パラメータ（例えば、電解質、生化学、血液学、凝固、肝機能検査、動脈血ガス、微生物培養）。

## 【0617】

[000645] (b) 特定の検査の結果（例えば、脳波図記録、胸部X線、経頭蓋ドップラー、かん流CT）。

50

## 【0618】

[000646] (c) 予定外のバイタルサイン評価（すなわち、SBP、DBP、心拍数、頭蓋内圧[ICP]）、体温。

## 【0619】

[000647] (d) 救急薬の用量および投与期間、救援治療の転帰、血行動態的救援治療中の血圧(BP)に対する作用、中心静脈ラインの有無。

## 【0620】

[000648] (e) 修正グラスゴー昏睡尺度(mGCS)および簡略NIH脳卒中尺度(NIHSS)のスコア。

## 【0621】

[000649] (f) 病院到着時の臨床的状態、ベースライン人口統計および薬。

## 【0622】

[000650] 追加情報が表18に提供されている。

## 【0623】

[000651] 表18 試験手順

手順	試験期間		
	スクリーニング(SAHから48時間以内)	治療(SAH後14日まで)	4週間および12週間時点での追跡調査
インフォームドコンセント	X		
妊娠検査	X		
ベースライン人口統計、身長、体重、既往歴、世界脳神経外科学会連盟(WFNS)グレード	X		
用量の割り付け	X		
心電図(ECG)	X		
併用薬	X	X(毎日)	
血漿および脳脊髄液(CSF)の薬物動態(PK)分析		X	X (第4週での血漿)
血液学、血液ガス、吸気酸素分画(FiO <sub>2</sub> )、酸素飽和度(SpO <sub>2</sub> )および生化学	X	X(毎日)	
体液平衡	X	X	
かん流コンピュータ断層撮影(PCT)、血管造影(コンピュータ断層撮影血管造影(CTA)、カテーテル血管造影)	X	X <sup>A</sup> (7~11日の間およびDCIが疑われる時)	
神経学的悪化、救援治療		X	
バイタルサイン(血圧(BP)、心拍数、体温) <sup>B</sup> 、中心静脈圧(CVP)、モニターされている場合は頭蓋内圧(ICP)	X	X (6時間ごと)	X
CTスキャン	X	X	X
修正GCS、簡略NIHSS	X	X	
バーセル、拡大GOS、mRS、TICS、MoCA			X

10

20

30

40

50

<sup>A</sup> CTA/PCTは、脳神経外科的クリッピング術または血管内コイル塞栓術の後12～24時間、およびSAH後7～11日の間に実施される。神経学的悪化に対しては、CTスキャンおよびCTA/PCTまたはカテーテル血管造影も実施される(aSAH後4週間まで)。血管造影は、DCIを示唆する臨床兆候(原因不明の発熱、原因不明の高い白血球数、錯乱、眠気)または、脳梗塞の疑い(aSAH後4週間まで)に対して実施される。CTAまたはMRAが実施され、結果が決定的でないかまたは質が悪い場合は、カテーテル血管造影が実施される。連続した鎮静が必要な患者またはaSAH後から7日目以降無意識の患者は、aSAH後の9±2日に血管造影を行わなければならない。4週間以前に患者が死亡した場合、実施された最後のCTスキャン(CT所見に関わらない)が保持される。

<sup>B</sup> 収縮期血圧(SBP)および拡張期血圧(DBP)は、仰臥位で、血圧カフ(血圧計)または動脈ラインのいずれかを使用して測定される。すべての測定に対して同じ測定方法が一貫して使用される。ICPおよびCVP(モニターされている場合)は同時に測定される。入院時の血圧も測定される。微粒子ニモジピン製剤注射の前30分以内に、麻酔記録から得られるように、SBPおよびDBPならびに心拍数が測定される。血行動態救援治療が4週間までの任意の時点で開始された場合は、救援治療の持続期間中、バイタルサイン、中心静脈圧(CVP)およびICP(測定されている場合)が、症例報告書に6時間ごとに記録される。

#### 【0624】

[000652] 主要な関心有害事象は低血圧であるが、その理由はこれがニモジピンの主に知られた一般的な副作用であるためである。臨床試験で認められたその他の副作用には、頭蓋内圧の増加、過敏症反応、まひ性腸閉塞、肝酵素の上昇、血小板減少、心律動障害、狭心症および心筋梗塞が含まれる。ニモジピン微粒子製剤のその他の構成要素の全身投与に関連する既知の一般的副作用はない。関節へのHAの注射は、痛み、紅斑および浮腫を伴う。HAは眼内低血圧を防止するために目に注射されるが、それが全身性低血圧を引き起こすことは意味しない。頭蓋内曝露は、理論的には水頭症、髄膜炎および脳室炎を引き起こす可能性があるため、これらも監視対象となる。ニモジピン微粒子製剤のくも膜下または脳室内投与後にニモジピンのいくらかの全身曝露があるが、低血圧を避けるために血漿濃度は<30～40 ng/mlとするべきである。治験医師はその他すべての有害事象(AE)を報告する。試験薬投与から28日以内の特別に関心のあるAE(すなわち、水頭症、髄膜炎、脳室炎、低血圧、肝酵素の上昇、腎不全)が収集される。(Laursen J et al., 'Nimodipine treatment of subarachnoid hemorrhage,' Clinical Neurology & Neurosurgery 90:32 9-337 (1988))。

#### 【0625】

[000653] 管理には、低血圧、低酸素症および脳血流に悪影響を与えるその他の因子の回避、適切なヘマクリット、正常血液量の維持、20%、0.25 g/kgマニトールの静脈内ボーラスでの頭蓋内圧(ICP)上昇の制御、正常体温の維持、抗生物質の適切な使用、静脈血栓塞栓症に対する機械的および薬理的な予防、20 mm Hg未満でのICPの維持および50～70 mm Hgの間での脳かん流圧の維持、可能な場合は早期の経腸栄養設定、日常的に抗発作予防法の不使用、コルチコステロイドの不使用、ならびに、増加したICPを減少させ脳かん流圧を維持するために必要でない限り、長時間作用鎮静剤の注入を行わないことが含まれる。その他の管理には、チトクロームP450などの肝酵素を誘導する薬物、およびその他の薬物(リファンピン、シメチジン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フルオキセチン、ブロックカーナ拮抗薬、腎毒性物質、セファロスボリン、ハロペリドール、ジドブジン(AZT)またはノルトリプチリン)を投与しないことが含まれる。抗発作予防法が適応されると治験医師が考える場合は、チトクロームP450系を誘導せず既知の薬物相互作用が知られていないことから、静脈内または経口レベチラセタムが投与される。

#### 【0626】

[000654] 日常的抗発作予防法およびコルチコステロイド予防法を含むがこれに限定されない併用薬は推奨されない。任意の投与方法でのニモジピン、ニカルジピン、またはその他のジヒドロピリジンを含む併用薬、血管造影下での血管攣縮および/またはDCIの防止のためのマグネシウムの静脈内投与、血栓溶解剤および抗線維素溶解剤(例えば、トラネ

10

20

30

40

50

キサム酸)ならびにその他の試験研究中の薬は禁止される。

【0627】

[000655] 血漿ニモジピン濃度の交絡を避けるため、ニモジピンの経口または静脈内投与の併用投与は許可されない。試験中に、血管造影下での血管攣縮および/またはDCIが診断された場合、試験実施施設は、血行動態治療、動脈内血管拡張剤、および/または血管内バルーン拡張を含む、血管造影下での血管攣縮および/またはDCIに対する標準治療を開始できる。

【0628】

実施例8 ヒト患者における薬力学および薬物動態

[000656] 薬物動態(PK)および薬力学(PD)分析のためにニモジピンの血漿および脳脊髄液(CSF)濃度が測定される。

10

【0629】

[000657] 血漿ニモジピン濃度の測定のための血漿は、投与後24時間は6時間ごとに、その後は注射後14日間または退院するまでは毎日、その後は18~20日時点、および第4週の追跡調査時に採取される。血漿は、第6週の追跡調査来院時に採取される。約4mLの血液が、直接静脈穿刺または、試験薬注入とは対側の腕の前肘静脈に配置されたカテーテルを介して、K<sub>2</sub>EDTAを含む管に採取される。CSFは、ニモジピン濃度の毎日の測定のために、脳室内カテーテルが配置された患者ではカテーテルが取り外されるまで、または14日目まで採取される。

20

【0630】

[000658] 血漿中のニモジピンの濃度は、検証された液体クロマトグラフィー(LC-MS/MS)アッセイを使用して決定される。ニモジピンの分析範囲は、血漿では0.200 ng/mL(定量下限)~200 ng/mL(定量上限)である。CSF中のニモジピンの濃度は、検証された液体クロマトグラフィー(LC-MS/MS)アッセイを使用して決定される。ニモジピンの分析範囲は、5.00 ng/mL(定量下限)~5,000 ng/mL(定量上限)である。濃度は、較正曲線からの内挿によって計算される。品質管理サンプルが試験全体にわたって分析され、それらの測定濃度は、分析の実施間および全体的な精度および正確度を決定するために使用される。

。

【0631】

[000659] 薬力学的評価には、曝露および安全措置および/または有効性の間の関係を評価するために薬物動態データを使用するが、これにはニモジピン曝露の血圧への作用(主要安全性エンドポイント)、その他の重篤な有害事象、その他の二次的エンドポイント、特別関心のある有害事象(すなわち、水頭症、髄膜炎、脳室炎、低血圧、肝酵素の上昇[正常上限の2倍を超える、アラニンアミノトランスフェラーゼまたはアルカリホスファターゼの増加]、および腎損傷[ベースラインの2倍を超える血清クレアチニンの増加])の発生の確率が含まれる。

30

【0632】

[000660] 曝露は、以下のパラメータに基づいて決定される:ニモジピン平均濃度( $C_{av}$ )、試験薬投与から14日目までの曲線下面積( $AUC_{end}$ )、完全治療持続期間にわたる試験薬投与から無限大までの曲線下面積( $AUC_{inf}$ )、および各治療日の24時間にわたる $C_{av}$ およびAUCで、これらは適切な場合、利用可能な評価に応じて、血漿およびCSF値に基づいて実施される。

40

【0633】

[000661] 薬物動態分析では、市販のソフトウェアを使用した混合効果集団PKモデリングを使用する。

【0634】

[000662] PK評価には、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、試験薬投与から14日目までのAUC( $AUC_{end}$ )および最後の測定までのAUC( $AUC_{inf}$ )、血漿からの薬物の見かけ上の全身クリアランス、半減期、および適切な場合は血漿およびCSF中の平均滞留時間を含むが、必ずしもこれらに限定されない。使用されるモデルは、4つの基本成分を用いている:

50

## 【0635】

[000663] (1) 時間の関数としてニモジピンの血漿濃度を予測する構造的PKモデル成分、またはニモジピンに対する曝露の関数として臨床反応を予測する構造的PK/PDモデル成分、およびベースライン特性。分類別の有効性および安全性エンドポイント（存在または不在）は二項分布に従い、ロジスティック回帰手法によって分析される。連続的安全性エンドポイント（BP）は正規分布に従い、ニモジピン濃度の適切な線形、対数線形、またはフィル関数および共変量を使用して分析される。モデリング解析では、PKおよびPK/PD関係への共変量の影響を調べる。これらは、試験全体のデータセットの予備解析によって決定される。

## 【0636】

[000664] (2) 固定効果（人口統計特性、併用薬）のPKまたはPK/PDモデル集団パラメータへの影響を説明する、共変量モデル成分。

## 【0637】

[000665] (3)（固定効果のための是正後の）PKまたはPK/PDパラメータの個人間変動を説明する、被験者間の変動成分。

## 【0638】

[000666] (4) 測定されたPKまたはPK/PD変数の誤差の基本分布を説明する、残余誤差モデル成分。

## 【0639】

[000667] 解析は各用量群の患者について行われる。

## 【0640】

実施例9：個別治療アプローチ（ITA）下での例外的使用

[000668] ドイツのハインリッヒ・ハイネ大学病院からの依頼に応えて、世界脳神経外科学会連盟（WFNS）グレード2~4およびフィッシャーグレード3または4（広範性の厚いSAH）のくも膜下出血を持つ患者11人に、個別治療アプローチ（ITA）下の例外的使用に対して、ケースバイケースの個別ベースで未承認ニモジピン製剤が与えられた。患者の年齢は22~65歳の範囲であった（表19）。男性3人および女性は8人であった。ベースラインの世界脳神経外科学会連盟（WFNS）グレードは2~4の範囲であった。ベースラインの出血容積はフィッシャーグレード3または4であり、これは厚い広範性血栓に対応する。患者5人が脳室内経路でニモジピン微粒子製剤を投与され、6人が槽内経路で投与された。患者11人のうち10人が、動脈瘤破裂から96時間以内にニモジピン微粒子製剤を投与された。ほとんどの患者は、ニモジピン微粒子製剤の100 mg用量を投与され（n = 8）、患者それぞれ1人が40 mg、200 mgおよび400 mgを投与された。患者は、本発明のニモジピン微粒子製剤が投与されたら、追加的な経口または静脈内ニモジピン投与は受けなかった。

## 【0641】

[000669] 表19：例外的使用に対する、ケースバイケースの個別ベースで未承認ニモジピン製剤の投与を受けた患者の患者特性および主要転帰。

10

20

30

患者番号	症例番号	年齢(歳)	性別	WFNSスコア	動脈瘤の場所	動脈瘤の修復	用量	経路	90日グラスゴー転帰スコア
1293	1	54	男性	4	Acom	クリップ	40 mg	槽内	良好な回復
1891	2	62	女性	4	Pcom	クリップ	100 mg	槽内	良好な回復
3417	3	44	女性	4	MCA	クリップ	100 mg	槽内	良好な回復
9812	4	62	女性	3	MCA	クリップ	100 mg	槽内	良好な回復
8745	5	65	男性	4	Acom	クリップ	100 mg	槽内	良好な回復
3629	6	27	女性	4	Pcom	クリップ	100 mg	脳室内	良好な回復
4527	7	59	女性	4	Acom	コイル	100 mg	脳室内	良好な回復
2430	8	37	女性	4	Acom	クリップ	100 mg	脳室内	死亡
6659	9	49	女性	2	MCA	クリップ	100 mg	槽内	良好な回復
7601	10	22	男性	4	PICA	コイル	200 mg	脳室内	良好な回復
4356	11	44	女性	2	Acom	クリップ	400 mg	脳室内	中等度の障害

10

20

30

40

50

## 【0642】

[000670] \* WFNS ; 世界脳神経外科学会連盟、Acom ; 前交通動脈、MCA ; 中大脳動脈、Pco m ; 後交通動脈、PICA ; 後下小脳動脈。

## 【0643】

## 個別患者の説明

[000671] 患者1：患者1293は、WFNSグレード4の臨床状態および前交通大動脈瘤の破裂に続発するSAHを呈していた54歳男性であった。CTスキャンでは、広範性の厚いSAHが示された。動脈瘤は、脳外科的クリッピング術でSAHから1日後に修復された。40 mgニモジピン微粒子製剤の単一用量が、手術時、基底槽内に注射された。患者は静脈内ニモジピンの投与を1日受けたが、これはニモジピン微粒子製剤の投与後中止された。患者は挿管され、SAH後13日間鎮静された。患者は発熱し、SAHから5日後に抗生素質での治療が開始された。発熱源は見つからず、影響なしに消失した。脳室内カテーテル測定による頭蓋内圧の増加および全身性低血圧のエピソードはなかった。SAHから7日後に行われたカテーテル血管造影では、ニモジピン微粒子製剤が配置された場所では、前大脳動脈直径がベースライン血管造影と同じか大きいことが示された。DCIの診断基準を満たさない、神経学的退行に関連した遠位前大脳動脈および中大脳動脈の血管造影下での血管攣縮があり、患者は、妥当な救援治療と見なされない誘発性高血圧で治療された。4~6週間時点のCTスキャンでは、Heubner反回動脈の領域に低密度部分が示され、手術に関連していると考えられた。患者は、水頭症に対する脳室腹腔短絡術が必要であった。患者は、90日でのGOSで良好な回復として分類された。

## 【0644】

[000672] 患者2：患者1892は、以前は健康であった62歳の女性で、WFNSグレード4の臨床状態およびCTスキャンで広範性の厚いSAHを呈した。患者は静脈内ニモジピンを最初の2日間投与された。破裂した後交通動脈瘤は、SAHの翌日クリップされ、100 mg槽内ニモジピン微粒子製剤が投与された。患者はSAHから2日後に抜管され、発熱、頭蓋内圧の増加、低血圧またはその他の有害事象は発症しなかった。カテーテル血管造影がSAHから7日後に実施され、血管造影下での血管攣縮の兆候は示されなかった。DCIの兆候はなかった。SAHから4~6週間後に行われたCTスキャンでは、以前の脳室内カテーテル路に沿った両側前頭脳軟化、および外科的引込みに続発する基底右前頭葉の脳軟化が示された。これらは梗塞ではなく、ニモジピン微粒子製剤とは無関係であった。患者は、90日でのGOSで良好な回復として分類された。

## 【 0 6 4 5 】

[000673] 患者3：患者3417は高血圧の病歴を持つ44歳女性で、WFNS4の臨床状態および、破裂した左中大脳動脈瘤からの左脳内出血がCTスキャン上で見られる広範性の厚いSAHを呈していた。患者は静脈内ニモジピンの投与を受けなかった。動脈瘤はSAHの1日後にクリップされ、手術時に100 mgニモジピン微粒子製剤が槽内投与された。患者は、SAH後9日間挿管された。SAHから4日後のカテーテル血管造影では、血管造影下での血管攣縮は示されなかった。DCIの兆候はなかった。脳内出血の周りの浮腫のために頭蓋内圧の増加が起これ、SAHから4日後に減圧開頭術が行われた。患者はSAHから6日後に気胸も発症したが、これは換気と関連しており、後遺症なしに消散した。SAHから6週間後のCTスキャンでは、減圧開頭術、左中大脳動脈の動脈瘤クリップ、および病因不明の深部左前頭葉の小さな低密度部分が示された。患者は、90日でのGOSで良好な回復として分類された。

10

## 【 0 6 4 6 】

[000674] 患者4：患者9812は、過去に高血圧および喫煙の病歴がある62歳の女性で、WFNSグレード3の臨床状態およびCTスキャン上の広範性の厚いSAHを呈していた。右中大脳動脈瘤の破裂があった。静脈内ニモジピンは投与されなかった。動脈瘤は、SAHが起った日にクリップされ、100 mgニモジピン微粒子製剤が槽内投与された。患者はSAHから3日後に抜管された。20 mm Hgを超える頭蓋内圧測定値のいくつかの記録があった。これらすべては治療（脳室内カテーテルの開放）に反応し、合併症は生じなかった。SAHから4週間後のCTスキャンでは、右シルビウス裂周囲脳に低密度部分が示され、これはシルビウス裂溝の厚いSAH後に一般的に見られる変化と一致していた。血管造影下での血管攣縮またはDCIの兆候はなかった。患者は、水頭症に対する脳室腹腔短絡術を必要とし、90日のGOSで良好な回復として分類された。

20

## 【 0 6 4 7 】

[000675] 患者5：患者8745は、以前は健康であった65歳男性で、WFNSグレード4の臨床状態および前交通大動脈瘤の破裂からの広範性の厚いSAHを呈していた。静脈内ニモジピンは投与されなかった。患者は、SAHが起った日に動脈瘤クリッピング術を受け、その後100 mgニモジピン微粒子製剤の槽内投与を受けた。患者はSAHから5日後に抜管された。SAHから10日後に、20 mm Hgを超える頭蓋内圧の記録が1回あった。頭蓋内圧変化は後遺症なしに消散した。SAHから6日後のカテーテル血管造影では、血管造影下での血管攣縮は示されず、DCIは発症しなかった。SAHから4週間後にCTが実施され、脳室内カテーテル路に沿って脳軟化が示されたが、他の低密度部分はなかった。患者は90日時点のGOSでは良好な回復を遂げた。

30

## 【 0 6 4 8 】

[000676] 患者6：患者3629は、脳室内投与のニモジピン微粒子製剤で治療を受けた最初の患者であった。この患者は、喫煙歴のある27歳の女性で、WFNSグレード4の臨床状態および後交通大動脈瘤の破裂に続発する広範性の厚いSAHを呈していた。動脈瘤は、SAHが起った日にクリップされ、翌日100 mgニモジピン微粒子製剤が脳室内投与された。静脈内ニモジピンは投与されなかった。患者はSAHから2日後に抜管された。SAHから2~6日後に一過性の頭蓋内圧増加のエピソードがあったが、これは治療（脳室内カテーテルの開放）に反応し合併症もなかった。血管造影下での血管攣縮の兆候はなく、DCIは検出されなかった。患者はSAHから10日後に錯乱したが、DCIの診断基準には該当しなかった。このため、臨床的悪化はなかったものの、誘発性高血圧が開始された。従って、これは妥当な救援治療とは分類されないことになる。SAHから4週間後のCTスキャンでは低密度部分は示されなかった。転帰は、90日時点のGOSで良好な回復であった。

40

## 【 0 6 4 9 】

[000677] 患者7：第二の脳室内治療患者（4527）は以前は健康な59歳女性で、WFNS 4、CTスキャン上の広範性の厚いSAH、および前交通動脈瘤の破裂を呈して入院した。静脈内ニモジピンが、SAH後1日目に投与された。破裂した動脈瘤は、SAHの翌日に血管内コイル塞栓術で修復され、その後100 mg脳室内ニモジピン微粒子製剤がSAHから1日後に投与された。静脈内ニモジピンが、SAH後1日目に投与された。SAHから5日後のカテーテル血管造影

50

で、前大脳動脈および中大脳動脈領域に中等度から重度の遠位の血管造影下での血管攣縮が見られた。動脈内ニモジピンが、SAHから5~11日後に投与された。これは、臨床変化またはDCIに関連しない血管造影下での血管攣縮に対して投与されたものであるため、妥当な救援治療とは見なされなかった。患者はSAHから10日後に抜管された。頭蓋内圧の増加のエピソードが、SAHから2、3、9、11および15日後に記録されており、これらすべては一過性であり治療に反応した。SAHから11~13日後に間欠的な発熱があり、解熱剤で治療されて後遺症は残らなかった。SAHから4週間後のCTでは、脳室内カテーテル路に沿って脳軟化が示されたが、その他の低密度部分はなかった。患者は、水頭症に対する脳室腹腔短絡術が必要であった。転帰は、90日時点のGOSで良好な回復であった。

## 【0650】

10

[000678] 患者8：患者2430は、以前は健康であった37歳の女性で、WFNS 4の臨床状態および前交通大動脈瘤の破裂による広範性の厚いSAHを呈していた。さらに患者は、後交通大動脈および中大脳動脈に位置する2つのさらなる未破裂の動脈瘤を持っていた。患者は、左開頭術ならびに前交通動脈および後交通動脈の動脈瘤のクリッピング術を、SAHから2日後に受けた。脳室内ニモジピン微粒子製剤100 mgが、入院から3日後に投与された。静脈内ニモジピンは、入院後1日目に投与された。入院前の数日間にSAHの既往歴の可能性があった。入院から1日後に行われたカテーテル血管造影では、指標事象に先行する以前のSAHを示唆する、軽度から中等度の血管造影下での血管攣縮が示された。カテーテル血管造影が入院から5日後に繰り返され、重度の遠位前大脳動脈の血管攣縮および右前大脳動脈のいくらかの血管攣縮が示された。DCIが認められ、患者は、5、6および7日目に動脈内ニモジピン注入として妥当な救援治療を受けた。頭蓋内圧の増加が4および6日目に記録された。CTスキャンでの脳偏位の増加のために、減圧開頭術が11日目に実施された。12日目のCTスキャンでは、左減圧開頭術、左前大脳動脈および中大脳動脈領域の水頭症、左から右への脳偏移ならびに脳腫脹が示された。患者は、多発性脳梗塞ならびに血管造影下での血管攣縮およびDCIに続発する脳腫脹のため、12日後に死亡した。担当医師の意見では、死亡はニモジピン微粒子製剤には関連していないかった。

20

## 【0651】

[000679] 患者9：患者6659は、以前は健康であった49歳の女性で、WFNS 2の臨床状態および左中大脳動脈瘤の破裂による広範性の厚いSAHを呈していた。動脈瘤は、SAHの1日後にクリップ術で修復され、その時に100 mgニモジピン微粒子製剤が槽内投与された。静脈内ニモジピンは、SAHの後の最初の2日間、ニモジピン微粒子製剤の前に投与された。患者は14日間挿管された状態であった。原因不明の発熱がSAHから6、7日および9~14日後に起こり、後遺症なしに消散した。SAHから7日後に、頭蓋内圧増加の一つの一過性エピソードがあった。SAHから7日後のカテーテル血管造影では、血管造影下での血管攣縮は示されなかった。DCIまたは救援治療はなかった。転帰は、90日時点のGOSで良好な回復であった。

30

## 【0652】

[000680] 患者10：患者7601は、タバコの喫煙歴のある以前健康であった22歳の男性で、WFNSグレード4の臨床状態および後下小脳動脈瘤の破裂によるCTスキャン上の広範性の厚いSAHを呈していた。動脈瘤は血管内コイル塞栓術で修復された。静脈内ニモジピンは、SAH後2日間投与され、その後200 mgのニモジピン微粒子製剤が脳室内に注射された時に中止された。患者は、SAHの1日後に始まった肺炎のためにSAH後の最初10日間発熱したが、抗生素治療の後に後遺症なく消散した。肺炎の有害事象は、ニモジピン微粒子製剤とは無関係であると考えられた。患者は14日間にわたって挿管されたままであった。頭蓋内圧の増加が1日目および14日目に記録された。記録された血管造影下での血管攣縮またはDCIはなかった。転帰は、90日時点のGOSで良好な回復であった。

40

## 【0653】

[000681] 患者11：患者4356は44歳の女性で、WFNSグレード2を呈していたが、入院後間もなく水頭症のためにグレード4へと悪化した。患者は、前交通動脈瘤の破裂があり、CTスキャン上の広範性の厚いSAHがあった。患者は静脈内ニモジピンの投与を受けなかった。動脈瘤は、SAH後の翌日に脳外科的クリッピング術で修復され、SAH後の2日目に400 mgニ

50

モジピン微粒子製剤が脳室内注射された。7日目のカテーテル血管造影では、血管造影下での血管攣縮は示されなかった。患者はSAHから10日後に悪化し、動脈瘤からの再出血があることがわかった。動脈瘤が再診察され、再出血した動脈瘤の残余部分を閉塞するためにさらなるクリップが適用された。患者は、頭蓋内圧増加のいくつかの一過性エピソードを発症し、SAHから25日後まで挿管された。再出血にもかかわらず、患者は血管造影下での血管攣縮、DCIまたは脳梗塞は発症しなかった。SAHから6週間後のCTスキャンでは、再出血に続発する右前頭基底脳軟化が示された。患者は、脳室腹腔短絡術を必要とし、SAHから90日後に中等度の障害として分類された。

【0654】

安全性

10

[000682] ニモジピン微粒子製剤に関連すると見なされた有害事象はなかった（表20）。低血圧（平均血圧< 60 mm Hgとして定義される）のエピソードを発症した患者はいなかった。

【0655】

[000683] 表20：例外的使用に対する、ケースバイケースの個別ベースで未承認ニモジピン製剤の投与を受けた患者の患者臨床転帰の要約。

患者ID	症例番号	ニモジピン 微粒子製剤	血管造影下で の血管収縮	遅発性 脳虚血	救援治療	頭蓋内圧 の増加	全身性 低血圧	発熱	減圧	死亡	開頭術
1293	1	40 mg 槽内	はい	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	はい	いいえ	いいえ	いいえ
1891	2	100 mg 槽内	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ
3417	3	100 mg 槽内	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	はい	いいえ
9812	4	100 mg 槽内	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	はい	いいえ	いいえ	いいえ
8745	5	100 mg 槽内	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	はい	いいえ	いいえ	いいえ
3629	6	100 mg 脳室内	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	はい	いいえ	いいえ	いいえ
4527	7	100 mg 脳室内	はい	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	はい	いいえ	いいえ	いいえ
2430	8	100 mg 脳室内	はい	はい	はい	はい	はい	はい	いいえ	はい	はい
6659	9	100 mg 槽内	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	はい	いいえ	いいえ	いいえ
7601	10	200 mg 脳室内	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	はい	いいえ	いいえ	いいえ
4356	11	400 mg 脳室内	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	はい	いいえ	いいえ	いいえ

【 0 6 5 6 】

[000684] 頭蓋内圧の増加（圧力> 20 mm Hgとして定義される）の一過性エピソードが患者11人のうち9人（82%）で起こった。SAH患者の頭蓋内圧増加は一般的であり、例えばWFN

Sグレード4の患者ではほぼ普遍的である (Voldby B, Enevoldsen EM: Intracranial pressure changes following aneurysm rupture. Part 1: clinical and angiographic correlations. *J Neurosurg* 56:186-196, 1982)。さらに、エピソードのすべては、脳室内カテーテルを取り外せるかどうかを評価するためにカテーテルが閉鎖されている時に起こっていた。圧力は一過性に増加し、その後ドレインは開放されて頭蓋内圧は20 mm Hg未満に低下した。脳内出血の一人の患者では減圧が必要であったが、これはSAHおよび出血の後遺症として知られている (Dorfer C, Frick A, Knosp E, Gruber A: Decompressive hemi craniectomy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 74:465-471, 2010)。aSAH患者で一般的な発熱は、ニモジピン微粒子製剤で治療された患者4人 (40%)で起こった。すべての発熱は後遺症なしに消散した。一人の患者が死亡した (患者8)。死亡はニモジピン微粒子製剤とは関連していないという評価であった。臨床経過は、aSAHがあり初期に医学的処置を受けなかった患者の経過と一致していた。患者は再出血し、数日後に病院を訪れた。これは、aSAHによる血管造影下での血管攣縮は一般的でない、入院からわずか1日後の血管造影下での血管攣縮の発症を説明している (Baldwin ME, Macdonald RL, Huo D, Novakovic RL, Goldenberg FD, Frank JI, et al: Early vasospasm on admission angiography in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a predictor for in-hospital complications and poor outcome. *Stroke* 35:2506-2511, 2004; Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C: Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg* 48:173-178, 1978)。急性血管攣縮は、初期にaSAHを呈する患者の最大10%で報告されており、現在検討中の患者のように、以前に認識されなかったSAHを反映するものでありうる。次にこの患者は、重度の血管造影下での血管攣縮、遅発性脳虚血 (DCI)、脳梗塞および脳腫脹を発症した。

10

20

30

40

#### 【0657】

##### 薬物動態

[000685] ニモジピンの毎日の血漿濃度が図28にプロットされている。患者6人は、ニモジピン微粒子製剤の投与前に、静脈内ニモジピンで治療を受けた。患者2人が入院中に動脈内ニモジピンを投与されたが、1人は神経学的兆候または症状のない血管造影下での血管攣縮に対する投与であり、もう1人はDCIに対する投与であった。これは、静脈内または動脈内ニモジピンの投与を受けなかった患者と比べた時、一部の時点で散発的に高い血漿濃度をもたらした。示されているデータは、患者が全身ニモジピンを投与されている時に取得された値を除外している。全体として、ニモジピンの血漿濃度は、SAH後に低血圧を起こすことが知られている濃度よりも下に留まっていた (Porchet F, Chiolero R, de Tribolet N: Hypotensive effect of nimodipine during treatment for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir* 137:62-69, 1995; Ramsch KD, Graefe KH, Scherling D, Sommer J, Ziegler R: Pharmacokinetics and metabolism of calcium-blocking agents nifedipine, nitrendipine, and nimodipine. *Am J Nephrol* 6 Suppl 1:73-80, 1986)。脳脊髄液サンプルが採取されたが、分析方法にはさらなる開発および検証が必要なため、現時点では報告可能な結果はない。

30

40

#### 【0658】

##### 臨床転帰

[000686] aSAH後の転帰は、出血から3か月後にグラスゴー転帰尺度 (GOS) で分類されることがよくある。尺度は、良好な回復、中等度の障害、重度の障害、植物状態または死亡の5つのカテゴリーの順序尺度である。転帰はしばしば、好ましい (良好な回復および中等度の障害) または好ましくない (重度の障害、植物状態または死亡) に分けられる。ここで治療された患者11人は、10症例では好ましい転帰であり、1症例では好ましくない転帰であった。

#### 【0659】

[000687] DCIは、グラスゴー昏睡スコアの2点の減少または国立衛生研究所脳卒中スコアの2点の増加、およびその他の診断された内科的または神経学的な原因がないこととして定義される (Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A,

50

et al: Preventing vasospasm improves outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: rationale and design of CONSCIOUS-2 and CONSCIOUS-3 trials. *Neurocrit Care* 13:416-424, 2010; Vergouwen MD, Vermeulen M, van GJ, Rinkel GJ, Wijdicks EF, Muizelaar JP, et al: Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* 41:2391-2395, 2010)。DCIを発症した場合、患者は救援治療（誘発性高血圧、バルーンまたは薬理的血管形成）で治療されうる。しかし一部の場合、救援治療は、DCIに起因しない神経学的悪化に対して、または神経学的兆候または症状のない血管造影下での血管攣縮に対して行われ、これは妥当であるとは見なされない (Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al: Preventing vasospasm improves outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: rationale and design of CONSCIOUS-2 and CONSCIOUS-3 trials. *Neurocrit Care* 13:416-424, 2010)。神経学的に評価しうる患者では、妥当な救援治療とは、血管造影下での血管攣縮の存在下で、DCIの上記定義をほぼ満たす神経学的退行を治療するために行われる治療として定義されている。血管造影下での血管攣縮は、脳血流を減少させるほど重度でなければならない。CTかん流はより許容されてきているが、以前の試験では、経頭蓋ドップラーまたはCTかん流の異常だけでは、妥当な救援治療の正当化に十分とは見なされていない。鎮静されているかまたは神経学的に評価できない患者では、妥当な救援治療は、CTかん流上での脳かん流の減少の兆候（平均通過時間の増加）に関連する血管造影下での血管攣縮と見なされる。これらの条件下での妥当な救援治療は、静脈内昇圧剤、動脈内血管拡張剤またはバルーン血管形成である。1020

#### 【 0 6 6 0 】

[000688] 患者5人が脳室内ニモジピン微粒子製剤で治療され、このうち3人は100 mgニモジピン微粒子製剤で治療された。患者3人のうち2人は、動脈瘤破裂から96時間以内にニモジピン微粒子製剤を投与され、両患者ともaSAH後90日のグラスゴー転帰スコア (GOS) では好ましい転帰であった。患者1人が血管造影下での血管攣縮を発症し、動脈内ニモジピンで治療され、1人はSAHから10日後に短時間錯乱を起こしたが血管造影下での血管攣縮の兆候はなかった。この後者の患者は、誘発性高血圧で治療された。どちらの患者も、DCIの標準的定義を満たさず、どちらもDCIの症状または兆候を示さなかった。従って、使用された救援治療はDCIのために行われたのではないため、救援治療として妥当とは見なされないことになる (Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al: Preventing vasospasm improves outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: rationale and design of CONSCIOUS-2 and CONSCIOUS-3 trials. *Neurocrit Care* 13:416-424, 2010)。aSAHから数日後に100 mg脳室内ニモジピン微粒子製剤で治療を投与された第三の患者（患者8）は、ニモジピン微粒子製剤とは無関係の原因で死亡した。1人の患者は200 mgで治療を受け、血管造影下での血管攣縮またはDCIを発症せず、90日時点で良好な回復を示した。1人の患者は400 mg脳室内ニモジピン微粒子製剤で治療を受け、血管造影下での血管攣縮またはDCIを発症せず、90日時点で中等度の障害があった。30

#### 【 0 6 6 1 】

[000689] 患者6人が槽内ニモジピン微粒子製剤で治療され、1人は40 mgニモジピン微粒子製剤で治療された。この患者は遠位の血管造影下での血管攣縮を発症し、これは誘発性高血圧で治療された。患者はDCIの基準を満たさなかったため、これは妥当な救援治療とは見なされないことになる。患者は90日時点で良好な回復を示していた。動脈瘤破裂後96時間未満に100 mg用量のニモジピン微粒子製剤の槽内投与で治療を受けた患者5人のうち、血管造影下での血管攣縮、DCIまたは遅発性脳梗塞を発症した者はいなかった。すべての患者の転帰は、90日時点のGOSで良好な回復であった。40

#### 【 0 6 6 2 】

##### 結果

[000690] aSAHから90日後の好ましい転帰 (GOSで良好な回復または中等度の障害) は、動

50

脈瘤破裂から96時間以内にニモジピン微粒子製剤を投与された患者10人のうち10人で達成された、DCIを経験した患者はいなかった。低血圧を経験した患者もいなかった。広範性の厚いSAHを持ち、WFNSグレードが2~4の類似患者のその他の試験と比べると、良好な回復または中等度の障害は症例の48%で予測される (Rosengart AJ, Huo JD, Tolentino J, Novakovic RL, Frank JI, Goldenberg FD, et al: Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. *J Neurosurg* 107:253-260, 2007; Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL: Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 38:2315-2321, 2007)。追加的解析では、傾向スコアマッチングを使用して、ニモジピン微粒子製剤で治療された患者を、別の試験で標準治療または経口ニモジピンで治療された患者403人と比較した。複数の方法で類似の有意な結果が得られ、ここではニモジピン微粒子製剤で治療された患者は90日時点のGOSで有意により良好な転帰となっていた (GOSの平均改善: 1.3、ブーストランプ95%信頼区間0.5~2、P < 0.05)。

10

## 【0663】

[000691] aSAHから数日後に治療された患者1人（患者8）は、重度の血管造影下での血管痙攣、DCI、梗塞および脳腫脹に伴い死亡したが、これらの事象はSAHの既知の合併症であるため、ニモジピン微粒子製剤とは無関係で、疾患の自然経過を示すものと考えられた。7つの集団ベース試験のメタ分析で、動脈瘤性SAHの死亡率は、2006年に35%であったことがわかった (Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, Al-Shahi SR, Sudlow CL, Sorimachi T, et al: Antithrombotic Drug Use, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage. A Systematic Review of Published and Unpublished Studies. *Stroke* 2010)。このメタ解析には、病院に到着する前に死亡した患者も含まれる。我々はハインリッヒ・ハイネ大学で実施された二つの試験からのデータを有する。Etminanらは、ニモジピン微粒子製剤で治療された患者と同じ病院に入院した動脈性SAHを持つ患者51人の転帰を報告した。重度の障害、植物状態または死亡として分類される不良な転帰が18人（35%）で起こった (Etminan N, Buchholz BA, Dreier R, Bruckner P, Torner JC, Steiger HJ, et al: Cerebral Aneurysms: Formation, Progression, and Developmental Chronology. *Transl Stroke Res* 2013)。Etminanらは、患者28人の第二のコホートを記述しており、そのうち1人（4%）が死亡した。同じセンターで試験され、2005年5月~2006年8月の間に生じた患者40人の別のシリーズでは、7人（18%）が死亡した (Hanggi D, Liersch J, Turowski B, Yong M, Steiger HJ: The effect of lumboperitoneal lavage and simultaneous low-frequency head-motion therapy after severe subarachnoid hemorrhage: results of a single center prospective Phase II trial. *J Neurosurg* 108:1192-1199, 2008)。これらのITAには、より高い死亡率を持つWFNSグレード5の患者10人が含まれていた。

20

## 【0664】

[000692] aSAHから96時間以内に治療された患者の群では、臨床的DCIを伴わない血管造影下での血管痙攣が、患者2人で検出された（1人の患者は40 mg槽内で、1人は100 mg脳室内で治療された）。ニモジピン微粒子製剤の100 mg用量は、96時間以内に治療されたすべての患者において安全であり好ましい転帰をもたらしたが、100 mgを超える用量は、血管造影下での血管痙攣の発生率をさらに減少させ、最適な有効性を提供する可能性がある。

30

## 【0665】

[000693] 予期しない、またはニモジピン微粒子製剤に関連する有害事象はなく、このITAの間に安全性の懸念は提起されなかった。治療されたどの患者でも全身性低血圧は報告されておらず、ニモジピンの血漿濃度は、低血圧を引き起こすと報告されている濃度を下回っていた。（Laursen J, Jensen F, Mikkelsen E, Jakobsen P: Nimodipine treatment of subarachnoid hemorrhage. *Clinical Neurology & Neurosurgery* 90:329-337, 1988; Porchet F, Chiolero R, de Tribolet N: Hypotensive effect of nimodipine during treatment for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir* 137:62-69, 1995; Ramsch KD, Graefe KH, Scherling D, Sommer J, Ziegler R: Pharmacokinetics and met

40

50

abolism of calcium-blocking agents nifedipine, nitrendipine, and nimodipine. Am J Nephrol 6 Suppl 1:73-80, 1986)。血圧とニモジピン結晶濃度の相互関係を比較した試験はほとんどなかった。患者6人の一つの報告では、低血圧は、血漿ニモジピン濃度が約45 ng/mlを超えるまで起こらなかった (Laursen J, Jensen F, Mikkelsen E, Jakobsen P: Nimodipine treatment of subarachnoid hemorrhage. Clinical Neurology & Neurosurgery 90:329-337, 1988)。

#### 【 0 6 6 6 】

[000694] SAH患者でよく見られる所見で、WFNSグレード4の患者では事実上普遍的な頭蓋内圧の増加はこれらの患者でよく見られ、患者10人のうち8人で起こった (Voldby B, Enevoldsen EM: Intracranial pressure changes following aneurysm rupture. Part 1: clinical and angiographic correlations. J Neurosurg 56:186-196, 1982)。脳室内カテーテルの取り外しの候補と見なされた時に脳室内カテーテルが閉じられていた患者26人のシリーズでは、8人 (31%) でドレインを再開放しなければならなかった (Klopfenstein J D, Kim LJ, Feiz-Erfan I, Hott JS, Goslar P, Zabramski JM, et al: Comparison of rapid and gradual weaning from external ventricular drainage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized trial. J Neurosurg 100:225-229, 2004)。減圧開頭術は、このシリーズの患者10人のうち2人で必要となり、これは類似集団で報告された7%の率に近い (Dorfer C, Frick A, Knosp E, Gruber A: Decompressive hemicraniectomy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. World Neurosurg 74:465-471, 2010; Otani N, Takasato Y, Masaoka H, Hayakawa T, Yoshino Y, Yatsushige H, et al: Surgical outcome following decompressive craniectomy for poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients with associated massive intracerebral or Sylvian hematomas. Cerebrovasc Dis 26:612-617, 2008)。ニモジピン微粒子製剤が脳腫脹に寄与しなかったことをはっきり知ることは不可能であるが、この集団での減圧開頭術の必要性はよく知られており、頻度が高いため、一部の場合は動脈瘤のクリッピング術の時に予防的減圧開頭術が行われる (Dorfer C, Frick A, Knosp E, Gruber A: Decompressive hemicraniectomy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. World Neurosurg 74:465-471, 2010)。

#### 【 0 6 6 7 】

[000695] 発熱はこのシリーズの患者の40%で報告されているが、それでも、これは他のシリーズで報告された率よりも低い。一つの試験の患者254人のうち、72%が発熱した (摂氏38.3度を超える) (Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Pavlicova M, Huddleston D, Kreiter KT, et al: Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. Neurology 68:1013-1019, 2007)。

#### 【 0 6 6 8 】

[000696] 要約すると、ニモジピン微粒子製剤の投与は、この小さなコホートの患者において、安全であり容忍性は良好であった。これらのITAの下で治療された患者の臨床転帰は好ましいものであり、その他のSAH患者との傾向スコアマッチングでは、これらの転帰がこの集団で予測された転帰よりも大幅に良好であったことが示唆された。治療された患者数が少なく、異なる用量および経路が使用され、対照群がないことから、有効性に関する実質的な結論を引き出すことはできないが、これらの予備的データはニモジピン微粒子製剤の施設に特有の徐放、標的化送達が、aSAH後の患者に対する重要な新治療薬である可能性を示唆している。これらの結果に基づくと、aSAH患者におけるニモジピン微粒子製剤のより大規模でより決定的な試験が実行可能であり正当化される。将来の試験では、ニモジピン微粒子製剤の最適用量および治療能力をさらに定義するために、100 mg以上の用量を評価すべきである。

#### 【 0 6 6 9 】

相当物

[000697] 本発明は、その特定の実施形態を参照して記述されてきたが、当業者には当然のことながら、本発明の真の精神および範囲を逸脱することなく、さまざまな変更を行う

10

20

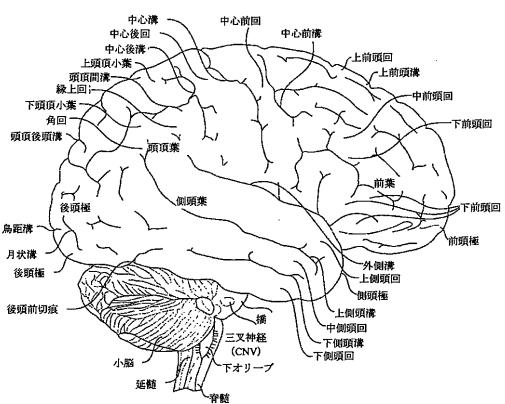
30

40

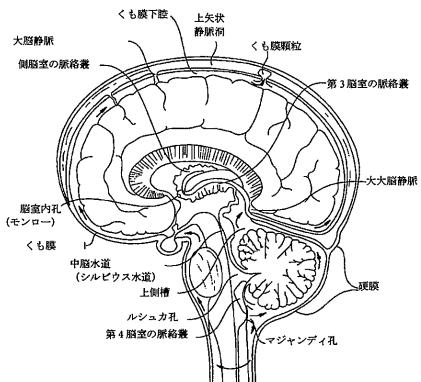
50

ことができ、相当物を代わりに使用しうる。さらに、特定の状況、材料、物質の組成、過程、過程段階に適合させるため、本発明の目的精神および範囲に対して多くの修正を加えうる。このような修正のすべては、本明細書に添付された請求項の範囲内であることが意図されている。

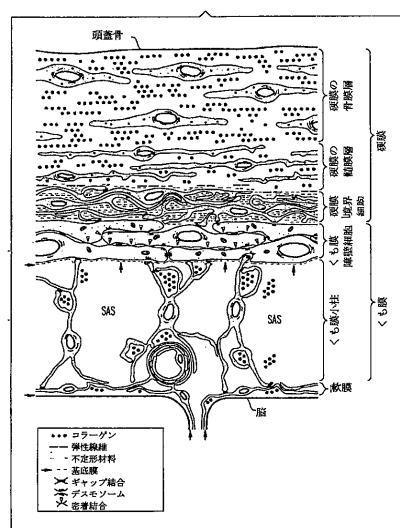
【 図 1 】



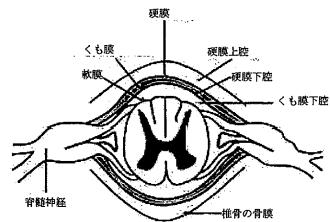
【 図 2 】



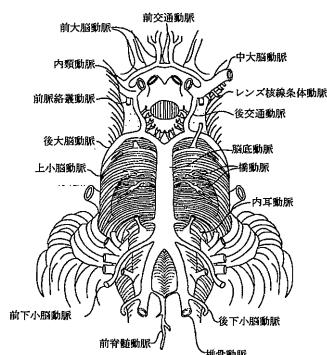
【 図 3 】



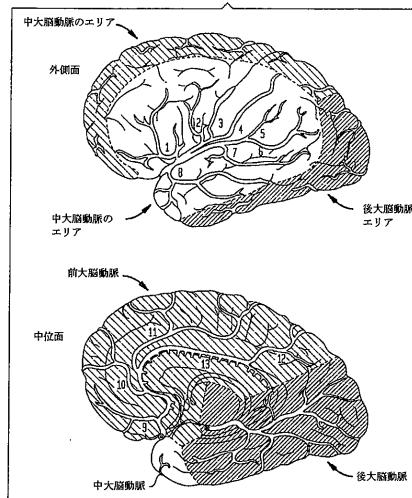
【 図 4 】



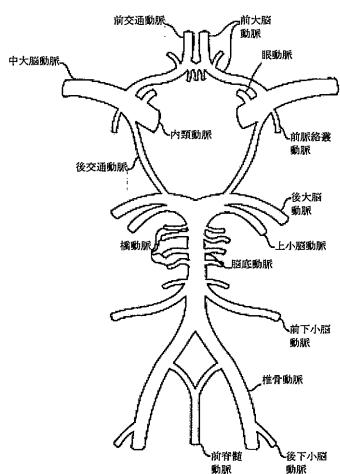
【図5】



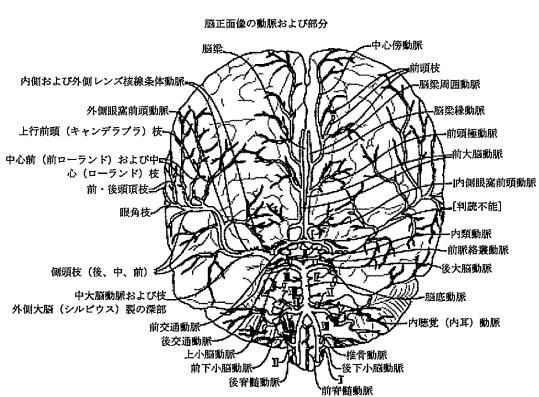
【図6】



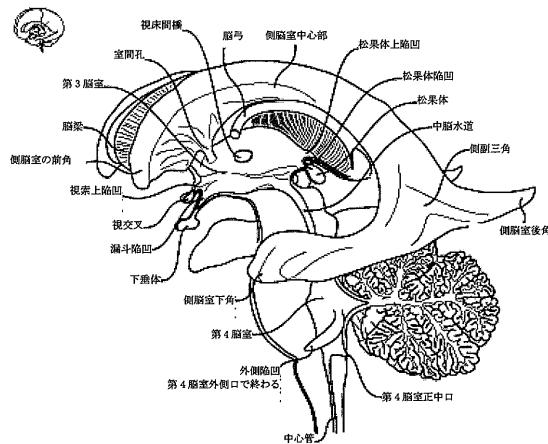
【図7】



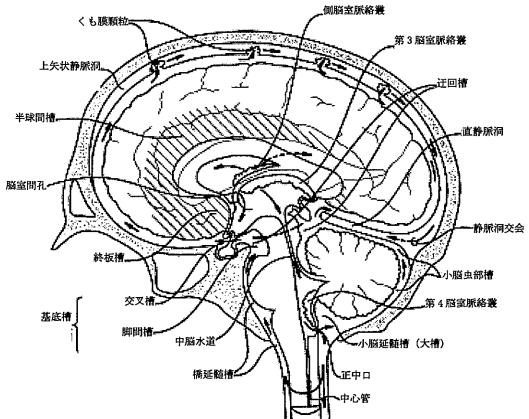
【図8】



【図9】



【図10】



【図11A】

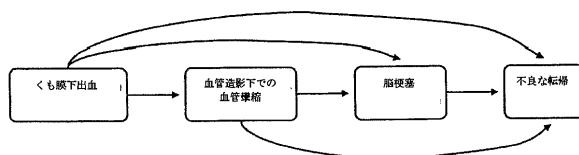
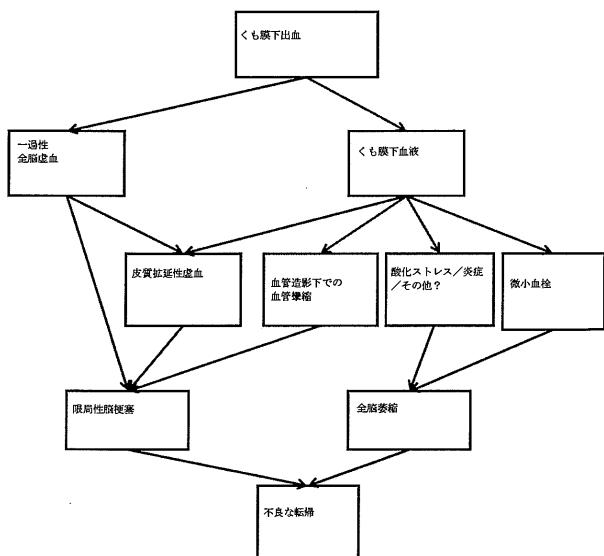
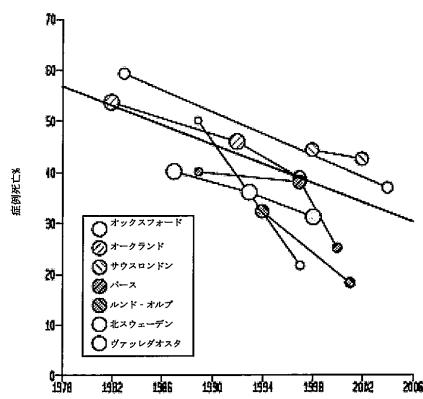


図11A

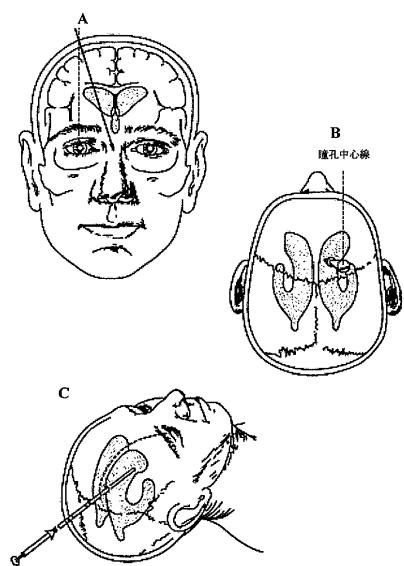
【図11B】



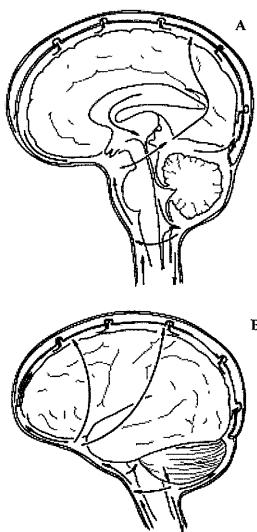
【図12】



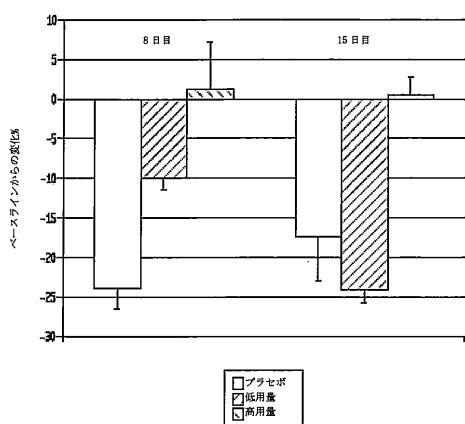
【図 15】



【図 16】



【図 17】



【図 19】

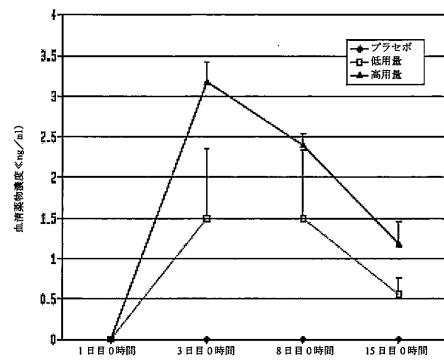
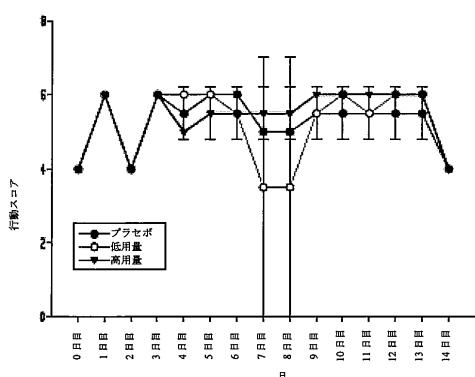
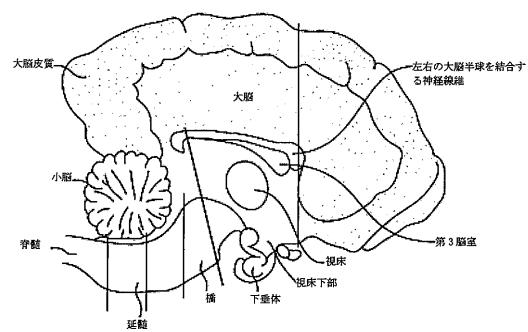


図 19

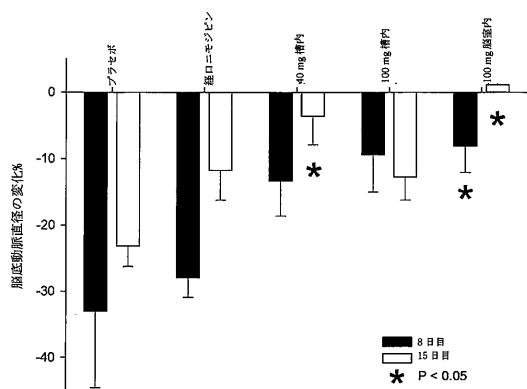
【図 18】



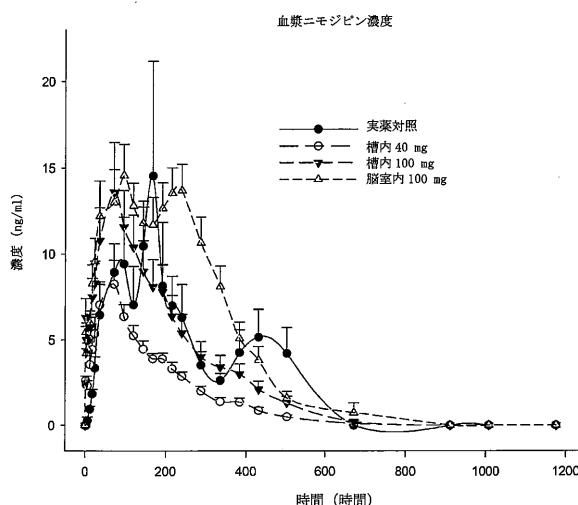
【図 20】



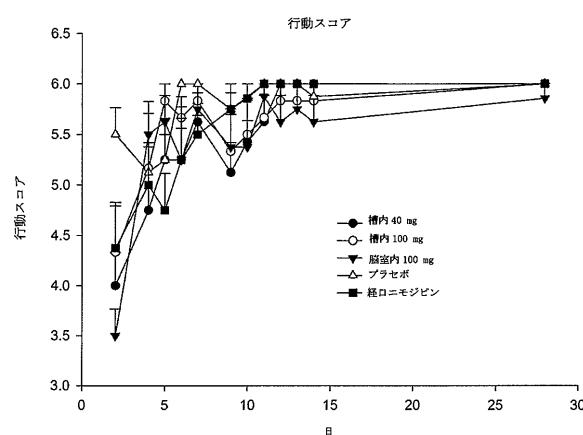
【図22】



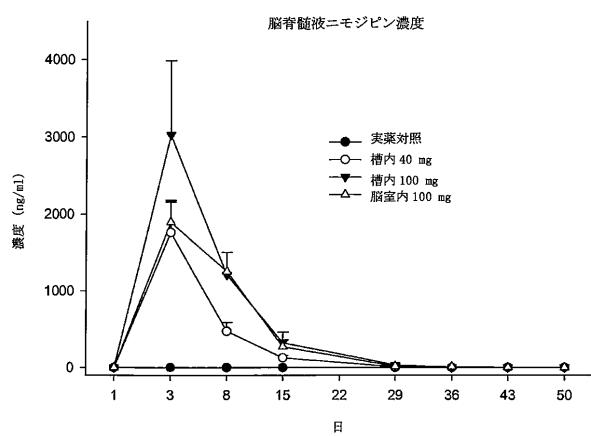
【図24】



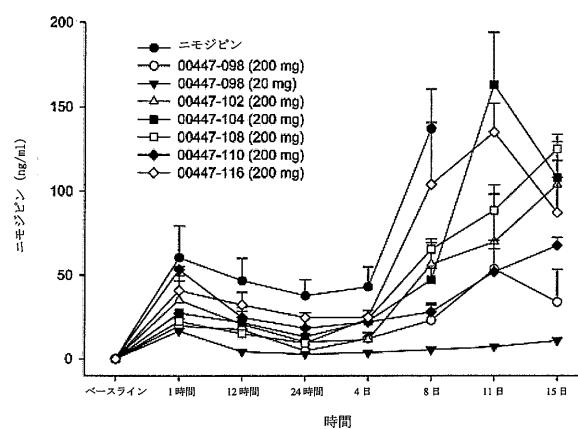
【図23】



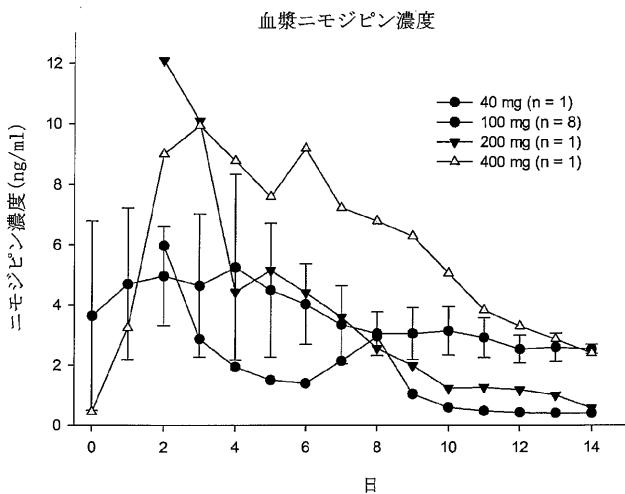
【図25】



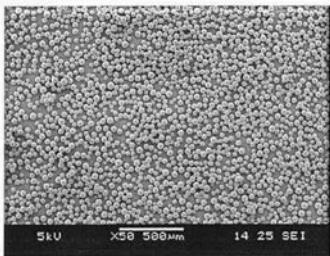
【図26】



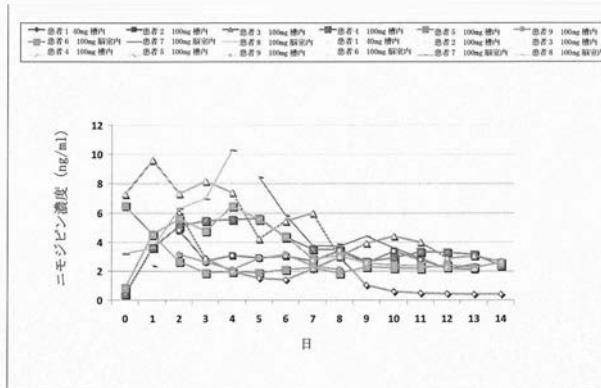
【 図 2 8 】



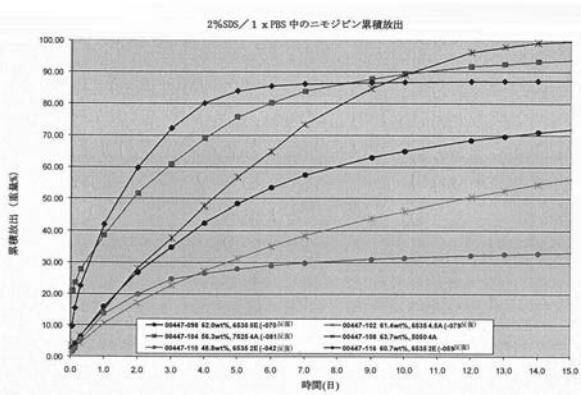
【 図 1 3 】



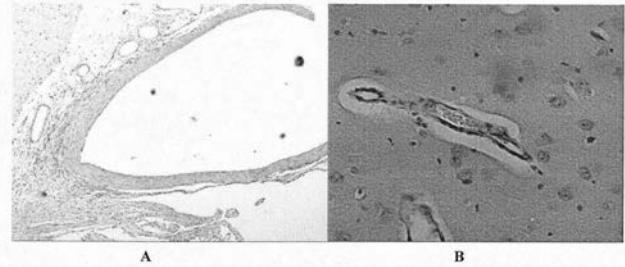
【 図 27 】



【図14】



【 図 2 1 】



## A B

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 14/23748
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 9/16 (2014.01) USPC - 424/490, 424/514/356 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC- 424/490		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC(8)- A61K 9/16 (2014.01) USPC- 424/514/356; CPC-A 61K 9/5078, A 61K 9/5026, A 61K 9/5073, A 61K 9/5047, A 61K 9/2081, C 07D 211/90, A 61K 31/44		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase (PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB, DWPI, TDBD), FreePatentsOnline (US Pat, PgPub, EPO, JPO, WIPO, NPL), GoogleScholar (PL, NPL); search terms: compositions aneurysmal subarachnoid hemorrhage coating particle		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2012/0164226 A1 (Leuthner et al.) 28 June 2012 (28.06.2012) Abstract, para [0144], - [0146], [0196], [0217], [0235], [0249], [0271], [0276]	1-12, 15, 20-21, 28, 36-40, 42-43
Y	US 2011/0201685 A1 (Campbell) 18 August 2011 (18.08.2011) Abstract, para [0006]-[0040]	1-12, 15, 20-21, 28, 36-40, 42-43
Y	US 2010/0113318 A1 (Wiedermann et al.) 6 May 2010 (06.05.2010) Abstract, para [0007]-[0042]	1-12, 15, 20-21, 28, 36-40, 42-43
Y	US 2008/0317855 A1 (Jolliffe et al.) 25 December 2008 (25.12.2008) Abstract, para [0006]-[0063]; para [0062]-[0054], [0092], [0116]	1-12, 15, 20-21, 28, 36-40, 42-43
Y	US 2010/0185219 A1 (Gertzman et al.) 22 July 2010 (22.07.2010) Abstract, para [0024]-[0025], [0055], [0066]	1-12, 15, 20-21, 28, 36-40, 42-43
Y	US 2012/0321597 A1 (Hill et al.) 20 December 2012 (20.12.2012) Abstract, para [0015], [0053]	1-12, 15, 20-21, 28, 36-40, 42-43
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 28 July 2014 (28.07.2014)	Date of mailing of the international search report 25 AUG 2014	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 14/23748

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
See supplemental box

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-12, 15, 20-21, 28, 36-40, 42-43

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 14/23748

## Continuation of Box III

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Claim 1-Group I+, claims 1-44, a method for treating at least one cerebral artery at risk of interruption due to subarachnoid hemorrhage (SAH), comprising

- administration of nimodipine intracisternally, intraventricularly; or intrathecally;
- femtparticle, a picoparticle, a microparticle, or a nanoparticle;
- a matrix;

- slow release carrier, localized release carrier, depot release carrier, delayed release carrier, long-term release carrier, long-term release carrier, carrier comprises aqueous channels, biphasic release carrier, or extended release carrier; delayed cerebral ischemia (DCI), delayed cerebral infarction, or rescue therapy.

Group I+ will be searched to extent that it reads on the invention comprising intracisternally (claim 1), microparticle (claim 2), L-type voltage dependent calcium channel inhibitor nimodipine (claim 8), hyaluronic acid (claim 10), slow release carrier (claim 28), delayed cerebral ischemia (DCI) (claim 40), without fee. It is believed that claims 1-12, 15, 20-21, 28, 36-40, 42-43, read on this restricted invention. Applicants must indicate the claims which read on this invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the inventions in "I+" group will result in only the restricted invention to be examined. For additional fees, an exemplary election would be nanoparticle; claim 1, 26-27.

Group II, claims 45-88, directed to a method of manufacture of a medicament.

The groups of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

## Special Technical Features:

(Same or Corresponding Technical Features Lacking Among Groups)

The special technical feature of each invention of Group I+ is a particular unique combination of parameters and limitations, not required in any other invention of the Group I+.

The special technical feature of Group I+ is a method for treating at least one cerebral artery at risk of interruption due to subarachnoid hemorrhage (SAH), not required in Group II.

The special technical feature of Group II is a method for use of a flowable particulate composition in the manufacture of a medicament, not required in Group I.

## Common Technical Features:

(Shared Technical Features Do Not Make a Contribution Over the Prior Art)

Inventions of Group I+ share the technical feature of claim 1. Groups I+ and Group II share the technical feature of a flowable particulate composition. However, Inventions of Group I+ and Group II lack unity of invention even though the inventions of these groups require the technical feature of claim 1, because this technical feature is not a unifying technical feature as it does not make a contribution over the prior art as being anticipated by US 2012/0164226 A1 to Leuthner et al. (hereinafter Leuthner).

Leuthner teaches a method for treating at least one cerebral artery at risk of interruption due to subarachnoid hemorrhage (SAH) in a human subject (Abstract, para [0144], [0146], [0196], [0276]; flowable; [0271]; a cerebral artery; [0249]; subarachnoid hemorrhage; [0217]; microparticles; [0235]; sustained release), comprising

- a) providing a flowable particulate composition (para [0250]-[0251]; compositions; [0274]-[0283], [0386]; methods) -comprising:
  - (i) a microparticle formulation comprising a plurality of particles of uniform size distribution (para [0217]), and a therapeutic amount of a therapeutic agent (para [0120], [0138], [0193]);
  - (ii) and a pharmaceutical carrier (para [0218]; pharmaceutically acceptable carrier; para [0268]-[0273]) the flowable particulate pharmaceutical composition being characterized by: dispersal of the therapeutic agent throughout each particle; adsorption of the therapeutic agent onto each particle, or presence of the therapeutic agent in a core of each particle surrounded by a coating of the therapeutic agent from the composition (para [0217], [0292]) as a dispersion (para [0290]), its fluidity around the at least one cerebral artery at risk for the delayed complication associated with the brain injury following local delivery via injection (para [0008]-[0009], [0144]; the following release characteristics:

- (1) about 50%-100% of the first therapeutic agent is released within 6 days to 14 days (para [0161], Figure 12);
- (2) upon release, the concentration of the first therapeutic agent in plasma (PLASMACav) is less than about 30-40 ng/mL (para [0161], Figure 12); and

- (3) upon release, the concentration of the first therapeutic agent in cerebrospinal fluid (CSF) (CSF-Cav) is at least about 5 ng/mL to about 5000 ng/mL (para [0486]-[0468], Table 7); and a local therapeutic effect (para [0396]) that is effective to reduce signs or symptoms of the delayed complication without entering systemic circulation in an amount to cause unwanted side effects (para [0161], Figure 12; [0238]; choosing among the various active compounds and weighing factors ... adverse side-effects ? can be determined routinely by a surgeon using standard methods).

- b) administering the flowable particulate composition locally, via an injection apparatus (para [0143]; at least one cerebral; para [0144]; the means for administration is a surgical injection apparatus and the site of administration is in close proximity to at least one cerebral artery affected by the brain injury).

intracisternally into the subarachnoid space in a cistern closest to the cerebral artery at risk for interruption (para [0159], [0164]); so as to contact the at least one artery of the subarachnoid space at risk of interruption due to the subarachnoid hemorrhage, wherein interruption of the cerebral artery is associated with at least one delayed complication (para [0144]; at least one delayed complication associated with the brain injury).

Therefore, inventions of Group I+ and Group II lack unity under PCT Rule 13.

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(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,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,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,H,R,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100196405

弁理士 小松 邦光

(72)発明者 マクドナルド ロッホ アール

カナダ オンタリオ エム4ダブリュー 2エイ8 トロント ウィットニー アベニュー 20

F ターム(参考) 4C076 AA31 AA61 BB11 BB21 CC11 EE24 EE30A FF31 FF67 FF70

4C086 AA10 BC26 MA03 MA05 MA41 MA56 MA66 NA12 ZA36