

(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2010-500103

(P2010-500103A)

(43) 公表日 平成22年1月7日(2010.1.7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 M 25/00 (2006.01)	A 6 1 M 25/00 4 0 5 B	4 C 1 6 7
A 6 1 M 39/00 (2006.01)	A 6 1 M 25/00 3 2 0 N	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁)

(21) 出願番号 特願2009-523765 (P2009-523765)
 (86) (22) 出願日 平成19年7月25日 (2007. 7. 25)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年3月11日 (2009. 3. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/016701
 (87) 国際公開番号 W02008/020967
 (87) 国際公開日 平成20年2月21日 (2008. 2. 21)
 (31) 優先権主張番号 60/821, 775
 (32) 優先日 平成18年8月8日 (2006. 8. 8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/895, 916
 (32) 優先日 平成19年3月20日 (2007. 3. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

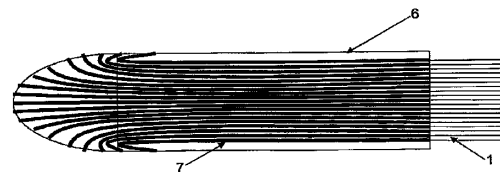
(71) 出願人 509037514
 ピーク バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 コロラド 80525,
 フォート コリンズ, イー ボードウ
 オーク ドライブ 155, スイート
 300
 (71) 出願人 509037433
 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシ
 ティー オブ コロラド
 アメリカ合衆国 コロラド 80309,
 ボールダー, ウォールナット ストリ
 ート 4740, スイート 100,
 588 エスワイエス

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗癌治療のためのカテーテルおよびアレイ

(57) 【要約】

空間的に画定したアレイで、患者の組織内に複数のカテーテルを据え付けるように適合されたカテーテルアレイシステムが提供され、該システムは、複数のカテーテルと、カテーテルの据え付けを誘導するように適合させたカテーテル誘導プレートと、加圧器およびマニホールドを含む液体供給システムとを備える。本システムを使用して、空間的に画定したアレイのカテーテルを据え付けるステップを含む、患者の異常状態を治療する方法も提供される。生物活性剤は、放射線治療剤、化学療法剤、タンパク質、抗体、s i R N Aのようなオリゴヌクレオチドベースの治療剤、または薬剤を組み合わせたものとしてすることができる。例えば多形膠芽腫のような局所進行性の腫瘍の治療では、放射線治療剤は、^{1 2 3} I - I U D Rまたは^{1 2 5} I - I U D Rが好適である。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

生物活性剤の液体溶液を患者の標的組織内に送達するためのカテーテルアレイシステムであって、

各カテーテルが、直線または曲線の中空管を備え、該カテーテルを生体組織内に挿入し、しばらくの間、前記組織内に残留させて、前記生物活性剤の前記溶液を前記管を通じて前記組織内に送達するように適合された、複数の生体適合性カテーテルと、

前記複数のカテーテルのそれぞれをテンプレートに隣接した組織内に設置するように誘導して、前記組織内に空間的に画定されたカテーテルアレイを形成するように適合された、カテーテル誘導テンプレートと、

マニホールドを介して前記複数のカテーテルのそれぞれに液体を送達するように適合された、加圧液体供給システムと、

を備え、
各カテーテルは、前記組織内への挿入のための遠位部分と、前記溶液が前記中空管の内部から前記組織内へ通過することができる少なくとも1つのポートと、前記誘導テンプレートによる前記組織内への挿入を目的として適合された中間部分と、前記加圧液体供給システムの前記マニホールドへの接続に適合された基部とを備え、

前記カテーテル誘導テンプレートは、複数のカテーテル誘導案内面のチャネルを備え、各誘導案内面のチャネルは、前記複数のカテーテルを挿入したときに、前記カテーテルが、前記空間的に画定されたカテーテルアレイを前記組織内に形成するように、前記組織内へ挿入するために前記チャネルを通じて1つ以上のカテーテルの運動を誘導するように適合され、

前記液体供給システムは、

前記液体溶液に圧力を印加するように適合された加圧器と、

前記液体が、各カテーテルの前記中空管を通過して前記組織内に入ることができるよう、前記液体を、加圧下で、前記複数のカテーテルのそれぞれの前記基部に送達するマニホールドとを備える、
カテーテルアレイシステム。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のシステムでの使用に適合されたカテーテル。

【請求項 3】

請求項 1 に記載のシステムでの使用に適合されたカテーテル誘導テンプレート。

【請求項 4】

請求項 1 に記載のシステムでの使用に適合された液体供給システム。

【請求項 5】

請求項 1 に記載のシステムでの使用に適合されたマニホールド。

【請求項 6】

前記カテーテル誘導テンプレートは、生体適合性表面を備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 7】

請求項 1 に記載のシステムを使用して患者の生体組織内に据え付けられた、空間的に画定されたカテーテルのアレイ。

【請求項 8】

カテーテル誘導ワイヤをさらに備え、前記誘導ワイヤが、前記カテーテルの前記組織内への挿入に対する剛性および強度を提供するように、各誘導ワイヤが、それぞれのカテーテルの前記中空管内に嵌合するように適合される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 9】

各誘導ワイヤは、前記液体を前記カテーテルを通じて前記組織内に送達する前に、前記設置されたカテーテルから続けて除去するように適合させることができる、請求項 8 に記載のシステム。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、前記組織内に配置された、並列または放射状のカテーテルアレイを備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 11】

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、少なくとも 2 組のカテーテルを備え、1 組のカテーテルは並列アレイで前記組織を貫通し、第 2 組のカテーテルは第 2 の並列アレイで前記組織を貫通し、前記第 1 および第 2 の並列アレイは相互に並列ではない、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 12】

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、少なくとも 2 組のカテーテルを備え、1 組のカテーテルは、第 2 組のカテーテルが貫通するよりも長い距離まで、前記組織を貫通する、請求項 1 に記載のシステム。

10

【請求項 13】

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、少なくとも 2 つのカテーテルを備え、各カテーテルは、各カテーテルに特有の距離まで前記組織を貫通する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 14】

前記カテーテル誘導テンプレートは、バルーンと可撓性の誘導案内面とを備え、膨張した前記バルーンが前記誘導テンプレートを形成し、また、前記カテーテルの前記誘導案内面を通じた前記組織内への挿入を誘導するように前記誘導案内面を位置決めして、前記空間的に画定されたアレイを形成するように、前記バルーンは、前記誘導テンプレートを前記組織上に配置した後に膨張するように適合される、請求項 1 に記載のシステム。

20

【請求項 15】

前記カテーテルアレイが前記誘導テンプレートが内部に配置される組織の空隙を直接囲む前記組織内に設置することができるように、前記バルーンは、膨張して、前記空隙を略満たすように適合される、請求項 14 に記載のシステム。

【請求項 16】

前記カテーテル誘導テンプレートは、可撓性の誘導案内面を備え、また、複数の可撓性のリブをさらに備え、前記複数の可撓性のリブは、前記カテーテルアレイが、前記誘導テンプレートが内部に配置される組織の空隙を直接囲む前記組織内に、前記誘導案内面を通じて設置することができるように、前記空隙を略満たすように、加圧下で曲がるように構成される、請求項 1 に記載のシステム。

30

【請求項 17】

前記カテーテルのうちの少なくともいくつかは、カテーテルごとに 2 つ以上のポートを有する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 18】

前記誘導案内面のチャンネルのうちの少なくともいくつかは、2 つ以上のカテーテルを誘導するように適合される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 19】

前記カテーテルのうちの少なくともいくつかは、前記組織内への挿入時に、組織の損傷を最小限に抑えるように適合された、軟質の先端部をそれぞれ有する、請求項 1 に記載のシステム。

40

【請求項 20】

前記複数のカテーテルのうちの少なくともいくつかは、前記カテーテルの設置によって前記組織内に作られた開口部を通じて、前記組織の外の前記カテーテルによって放出された前記液体の逆流を抑制するように適合された、遮断構造体をさらに備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 21】

前記複数のカテーテルのうちの少なくともいくつかは、それぞれが可撓性の継手をさらに備える、請求項 1 に記載のシステム。

50

【請求項 2 2】

前記複数のカテーテルのうちの少なくともいくつかは、非円形断面を有する、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 2 3】

前記非円形断面は、四角形、三角形、五角形、六角形、または星形の断面である、請求項 2 2 に記載のシステム。

【請求項 2 4】

各カテーテルは、各カテーテルの前記それぞれのポートからの前記溶液の流速または流量を制御するように適合された、流れ調節装置を備える、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 2 5】

各カテーテルは、各カテーテルの前記それぞれのポートからの前記溶液の流速または流量を均一にするように適合された、流れ調節装置を備える、請求項 2 4 に記載のシステム。

【請求項 2 6】

前記液体供給システムは、前記液体溶液の前記組織内への放出の流速または圧力を、経時的に一定または非一定のプロファイルで送達するように適合される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 2 7】

前記液体溶液の前記組織内への放出の前記流速または圧力の前記プロファイルは、経時的に一定である、請求項 2 6 に記載のシステム。

【請求項 2 8】

前記プロファイルは、繰り返し断続的な、一時的な、パルス状の、曲線状の、または段階状の、放出の流速または圧力である、請求項 2 6 に記載のシステム。

【請求項 2 9】

少なくとも 1 つのカテーテル、または誘導テンプレートは、定位設置のために、RF 放射プローブを可逆的に取り付けられるように適合される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3 0】

前記システムは、略全体に前記患者の体内に据え付けられるように適合される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3 1】

前記生物活性剤は、薬剤または放射性物質を含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3 2】

前記放射性物質は、オージェ電子放射体を備える、請求項 3 1 に記載のシステム。

【請求項 3 3】

前記放射性物質は、 ^{123}I - IUDR または ^{125}I - IUDR を含む、請求項 3 1 に記載のシステム。

【請求項 3 4】

前記放射性物質は、放射性標識化ヌクレオシド類似体、または放射性標識化ヌクレオシド類似体のプロドラッグを含む、請求項 3 1 に記載のシステム。

【請求項 3 5】

前記カテーテルアレイシステムによって送達するための、第 2 の生物活性剤をさらに含む、請求項 3 1 または 3 3 に記載のシステム。

【請求項 3 6】

前記放射性物質および前記第 2 の生物活性剤は、並行して投与される、請求項 3 5 に記載のシステム。

【請求項 3 7】

請求項 1 に記載のカテーテルアレイシステムを使用した、生物活性剤の溶液の組織内への送達医学的に指示された異常状態の患者を治療する方法であって、

前記テンプレートが、前記生物活性剤の前記溶液の前記組織内への送達の標的となる組織に隣接するように、前記カテーテル誘導テンプレートを、前記患者の前記標的組織内に、または前記標的組織に隣接して設置するステップと、

10

20

30

40

50

各カテーテルが、それぞれの誘導案内面によって、前記標的組織内の位置に向けられ、前記空間的に画定されたカテーテルアレイを形成するように、複数のカテーテルのそれぞれを、前記テンプレートを通じて挿入するステップと、

加圧液体を前記カテーテルを通じて前記標的組織に送達させることができるように、前記液体供給システムを各カテーテルの前記基部に接続するステップと、

加圧下で、前記生物活性剤の溶液を含む液体を、前記液体供給システムから、複数のカテーテルを通じて前記ポートを経由して前記標的組織内に供給するステップと、を含む、方法。

【請求項 38】

前記カテーテル誘導テンプレートは、生体適合性表面を含む、請求項 37 に記載の方法。

10

【請求項 39】

前記複数のカテーテルのうちのいくつかは、カテーテル誘導ワイヤを備え、前記誘導ワイヤが前記カテーテルの前記組織内への挿入に対する剛性および強度を提供するように、各誘導ワイヤが、前記それぞれのカテーテルの前記中空管内に嵌合するように適合され、各誘導ワイヤは、前記液体を前記カテーテルを通じて前記組織内に送達する前に、前記設置されたカテーテルから続けて除去するように適合させることができる、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 40】

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、前記組織内に配置された、並列のカテーテルアレイを備える、請求項 37 に記載の方法。

20

【請求項 41】

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、前記組織内に配置された、放射状のカテーテルアレイを備える、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 42】

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、前記複数のカテーテルの少なくとも 2 つのサブセットを備え、1 つのカテーテルのサブセットは並列アレイで前記組織を貫通し、第 2 のカテーテルのサブセットは第 2 の並列アレイで前記組織を貫通し、前記第 1 および第 2 の並列アレイは相互に並列ではない、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 43】

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、少なくとも 2 組のカテーテルを備え、前記組織内にカテーテルを挿入する前記ステップにおいて、1 組のカテーテルは、第 2 組のカテーテルが貫通するよりも長い距離、前記組織を貫通する、請求項 37 に記載の方法。

30

【請求項 44】

前記空間的に画定されたカテーテルは、少なくとも 2 つのカテーテルを備え、各カテーテルは、各カテーテルに特有の距離まで前記組織を貫通する、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 45】

前記カテーテル誘導テンプレートは、バルーンと可撓性の誘導案内面とを備え、膨張した前記バルーンが、前記誘導テンプレートを形成し、また、前記カテーテルの前記誘導案内面を通じた前記組織内への挿入を誘導するように前記誘導案内面を位置決めして、前記空間的に画定されたアレイを形成するように、前記バルーンが、前記誘導テンプレートを前記組織上に配置した後に膨張するように適合される、請求項 37 に記載の方法。

40

【請求項 46】

前記カテーテルアレイが前記誘導テンプレートが内部に配置される組織の空隙を直接囲む前記組織内に設置することができるように、前記バルーンは、膨張して、前記空隙を略満たすように適合される、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記カテーテル誘導テンプレートは、可撓性の誘導案内面を備え、また、複数の可撓性のリブをさらに備え、前記複数の可撓性のリブは、前記カテーテルアレイが、前記誘導テンプレートが内部に配置される組織の空隙を直接囲む前記組織内に、前記誘導案内面を通じて設置することができるように、前記空隙を略満たすように、加圧下で曲がるように適合

50

される、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 48】

前記カテーテルのうちの少なくともいくつかは、カテーテルごとに 2 つ以上のポートを有する、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 49】

個々のカテーテル誘導案内面は、カテーテル誘導案内面ごとに 2 つ以上のカテーテルを含む、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 50】

前記カテーテルのうちの少なくともいくつかは、前記組織内への挿入時に、組織の損傷を最小限に抑えるように適合された、先端部をそれぞれ有する、請求項 37 に記載の方法。

10

【請求項 51】

前記複数のカテーテルのうちの少なくともいくつかは、前記カテーテルの設置によって前記組織内に作られた開口部を通じて、前記組織からの前記カテーテルによって放出された前記液体の流れを抑制するように適合された、遮断構造体をさらに備える、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 52】

前記複数のカテーテルのうちの少なくともいくつかは、可撓性の膨張構造体をさらに備える、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 53】

前記複数のカテーテルのうちの少なくともいくつかは、非円形断面を有する、請求項 37 に記載の方法。

20

【請求項 54】

前記非円形断面は、四角形、三角形、五角形、六角形、または星形の断面である、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 55】

前記液体供給システムは、前記生物活性剤の前記液体溶液の前記組織内への放出の流速または圧力を、経時的に一定または非一定のプロファイルで送達するように適合される、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 56】

前記液体溶液の前記組織内への放出の前記流速または圧力の前記プロファイルは、経時的に一定である、請求項 55 に記載の方法。

30

【請求項 57】

前記プロファイルは、断続的な、パルス状の、曲線状の、または段階状の、放出の流速または圧力である、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 58】

各カテーテルは、各カテーテルの前記それぞれのポートまたは複数のポートからの前記溶液の流速または流量を制御または均一にするように適合された、それぞれの流れ調節装置を備える、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 59】

第 2 の生物活性剤を前記患者に投与するステップをさらに含む、請求項 37 に記載の方法。

40

【請求項 60】

前記第 2 の生物活性剤は、溶液中に存在する、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

前記第 2 の生物活性剤は、第 2 の溶液中に存在し、第 2 の複数のカテーテルは、前記複数のカテーテルに近接して前記患者の前記生体組織内に設置され、前記第 2 の溶液は、前記第 2 の複数のカテーテルを通じて前記組織に供給される、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 62】

前記第 2 の生物活性剤は、前記複数のカテーテル以外の経路によって前記患者に投与される、請求項 59 に記載の方法。

50

【請求項 6 3】

前記第 2 の生物活性剤は、前記生物活性剤の溶液と並行して投与される、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記第 2 の生物活性剤は、前記生物活性剤の溶液と非並行に投与される、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記患者に、化学療法剤を投与するか、または外部源もしくは据え付けられた放射性線源から電離放射線を投与するステップをさらに含む、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 6 6】

ヌクレオシド類似体の局所的な代謝および / またはクリアランスを抑制することができる薬剤を前記患者に投与するステップをさらに含む、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 6 7】

非標的組織を保護するために、非放射性のヨウ化物、チミジン、またはチミジン誘導体を前記患者に投与するステップをさらに含む、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 6 8】

放射性 I U D R と共に非放射性 I U D R を投与して、標的組織内への組み込みを容易にするステップをさらに含む、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 6 9】

生物活性剤を含まない溶液を投与し、その後前記生物活性剤の前記溶液を投与するステップをさらに含む、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記生物活性剤は、 ^{123}I - I U D R または ^{125}I - I U D R を含み、前記生物活性剤を含まない溶液は、生理食塩水を含む、請求項 6 9 に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記カテーテルアレイは、前記生物活性剤を前記標的組織に略均一のレベルで送達するように、前記組織内に挿入するステップによって配置される、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記異常状態は、腫瘍形成を含む、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記異常状態は、末期の局所的固形腫瘍を含む、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記異常状態は、脳腫瘍を含む、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記異常状態は、悪性神経膠腫を含む、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記異常状態は、腫瘍プラークを含む、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記異常状態は、卵巣腫瘍を含む、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 7 8】

R F 放射プローブを、少なくとも 1 つのカテーテル、または誘導テンプレートに可逆的に取り付けて、前記標的組織内での前記カテーテルまたはカテーテルアレイの定位設置を誘導するステップをさらに含む、請求項 3 7 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する優先権の主張

本願は、2006年8月8日に提出された米国特許出願第60/821,775号および2007年3月20日に提出された米国特許出願第60/895,916号の優先権を主張し、これらの出願は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0002】

発明の背景

早期の固形腫瘍のような、腫瘍形成の治療では、放射線を伴う外科的切除またはアブレーションは、しばしば治療に良好な結果をもたらす。しかしながら、これは、後期まで進行してしまった大部分の固形腫瘍には当てはまらない。局所進行性または局所侵襲性の固形腫瘍は、腫瘍が生じた部位の周囲の他の健全な組織内に広範囲に侵入または浸潤した原発性癌である。局所進行性の腫瘍は、体全体の組織に発生する可能性があるが、早期の腫瘍とは異なり、放射線治療を使用した完全な外科的切除または完全なアブレーションでは対応できない。腫瘍の進行による周囲組織の湿潤のため、全ての癌性細胞を除去するように機能し得る、いかなる外科的処置も、癌が生じた組織を不具にするか、または破壊する可能性がある。同様に、手術後に残された癌性細胞の根絶を目的とした放射線治療は、しばしば、対象とする治療野内およびその周囲に重度かつ回復困難な損傷をもたらす。しばしば、手術は、手術によって除去することができない悪性細胞を除去することを目的とした、放射線療法、化学療法、またはアジュバント療法の組み合わせと併用される。しかしながら、腫瘍が生じた部位の周囲の他の健全な組織内に腫瘍が浸潤すると、手術と放射線療法とを含む、または手術と放射線療法と化学療法とを含む併用療法であっても、治療野内の細胞に重度の損傷を生じさせずに、腫瘍細胞を根絶することができない。

10

【0003】

局所進行性の腫瘍を伴う場合、手術は、「減量」と称される全摘出のために行われるが、現在の手術には、個々の細胞を除去したり、顕微鏡によって細胞を処置したり、または腫瘍切除部位を囲む正常組織から腫瘍関連の脈管系を除去するためのツールが存在しない。このような手術において切除される周囲組織の量を最小限に抑えることがしばしば重要である。例えば、中枢神経系の腫瘍の場合、組織が失われることによって、通常の大脳機能が大幅に損なわれる場合がある。したがって、そのような場合、周囲組織内に残った癌性細胞を殺傷するために、手術は、しばしば放射線療法および/または化学療法を伴う。化学療法は、局所的または全身的投与経路によって残留腫瘍細胞に送達することができる。外科的切除の程度を制限して、また、補助療法に依存して残留癌細胞を除去することによって、器官の機能を保持することができる。

20

【0004】

電離放射線ビーム（X線、 γ 線、または高エネルギー粒子）を使用した従来の放射線療法は、抗癌療法として確立されてはいるが、癌が局所的に進行した大部分の患者においては治癒的ではない。別の形態の放射線治療は、小線源療法であるが、該療法では、例えば脳または前立腺の癌の治療において、腫瘍部位に隣接する組織内に、 β 線または高エネルギー粒子を放射する密封放射性線源を据え付ける。例えば、特許文献1、特許文献2、および特許文献3を参照のこと。

30

【0005】

局所進行性の固形腫瘍を有する約3分の1の患者は、薬剤を添加しても再発している（非特許文献1）。電離放射線は、高エネルギー放射線を放射するビームからであっても、同位体埋め込みからであっても、腫瘍細胞を除去し、一方で、治療野内の正常細胞を節約するのに必要な特異性に欠けている。したがって、正常組織への副次的損害を回避することができない。従来の放射線治療には、複数のさらなる限界がある。X線は、断続的な計画によって投与されるが、通常は週5日であり、それによって、癌細胞がそれらのDNAを修復して、治療の合間に腫瘍を再生息させる機会を提供する。電離放射線は、腫瘍細胞を除去するのに十分な酸素を組織内に必要とするが、大部分の固形腫瘍は、比較的低酸素であるので、放射線には本質的に耐性を示す。加えて、放射線の総生涯投与量は、重度の遅発性毒性の危険性によって制限される。したがって、一部の例外を除いて、通常は6週間まで続けられる単一の治療コースだけしか腫瘍に投与することができない。最後に、電離放射線は、特に化学療法薬剤と組み合わせて使用したときに、それ自体が発癌性を示す。

40

【0006】

50

化学療法剤は、体全体に分配されて、悪性細胞とともに正常細胞にも影響を及ぼすので、大部分のタイプの化学療法も、腫瘍特異性に欠けるといふ欠点があり、また、正常組織に副次的損害も生じさせる。多くの全身化学療法剤は、DNA合成および細胞分裂を受ける細胞に作用するので、標的癌細胞に加えて、体全体の多くの細胞集団にも影響を与え得る。

【0007】

現在の治療法の欠点は、例えば、最も一般的な悪性脳腫瘍を構成する高侵襲的なタイプの癌である、多形膠芽腫 (glioblastoma multiforme: GBM) のような、特定のタイプの癌に関して特に顕著である。実際に、約35年にわたって、数百もの実験的治療と、数千もの臨床試験に参加したGBM患者とを伴う調査を行ったが、新しく診断されたGBMの患者の予後は最悪である。最近の調査では、GBMと診断された後の生存率は、6ヶ月でわずか42%、1年では18%、2年では3%である (非特許文献2)。

10

【0008】

新しく診断されたGBMに対する現在の好適な治療では、外科的切除の後に、電離放射線と経口テモゾロマイド (放射線のコースの間に投与される化学療法剤) とのコースが行われる。現在利用可能な最良のこの治療を受けた患者における平均生存期間の延長は、手術および放射線治療だけのものを約2~3ヶ月上回るだけである。

【0009】

近年、腫瘍部位で化学療法剤の有効濃度を増加させる手法が開発された。GBMの治療では、組織内または局所的化学療法が用いられ、わずかながら成功している。カルムスチン (化学療法剤) を含有したウエハを、腫瘍の外科的除去によって生じた空洞に挿入する。ウエハは、脳腫瘍のすぐ近くの脳組織内にカルムスチンを放出する。この治療では、手術および放射線治療によってさらに治療した患者において、11.6ヶ月~13.9ヶ月の平均生存期間の増加が示された (非特許文献3)。組織内化学療法は、外科的切除の後に再発するGBM腫瘍のうちの90%超が、2cm以内の外科的切除縁に局所化されるので、GBMの治療に特に適した治療となり得る (非特許文献4)。

20

【0010】

したがって、(生化学的標的化とは別の) 物理的手法による化学療法剤の濃度の局所化は、カルムスチンウエハによる有望な結果に示されるように、全身化学療法と比較して、特定の利点を提供すると思われる。しかしながら、大部分の化学物質は、脳組織または他のタイプの固形組織内に全く拡散しないので、課題は大きい。

30

【0011】

化学療法剤の物理的な局所的送達における別の開発は、対流増加送達である。この手法では、脳腫瘍に適用すると、流体は、循環系を通らずに、脳内の部位に直接送達される。流体は、液体が組織の隙間を通して移動してあらゆる溶解材料を担送するように、持続的圧力の下で適用される。例えば、非特許文献5; Laske, D. W. et al., "Convection-enhanced drug delivery", 特許文献4 (1998年2月24日); および非特許文献6を参照のこと。したがって、対流増加送達は、生物活性剤を固形組織内に送達することができる有効距離を増加させるように機能する。

40

【0012】

対流増加送達は、通常、腫瘍除去時に生じた外科的空洞を囲む脳組織内に個々に据え付けられる、3~5つのカテーテルの使用を伴う。カテーテルは、脳腫瘍の空洞内からではなく、脳の外側表面上の複数の起始点から挿入される。ポンプによって治療流体がカテーテル内に送られるので、カテーテル先端部からバルク流が生じる。このタイプの薬物送達に関連する最大の課題のうちの1つは、カテーテル先端部の最適位置を決定することである。カテーテル先端部の最適な位置決めは、広範囲かつ不規則に形成され得る全ての対象とする治療野への注入剤のアクセスを確保するためだけでなく、脳の無関係な領域の暴露を最小化するためにも重要である。他の課題は、少数のカテーテル先端部を使用して、治

50

療野の十分な適用範囲を提供すること、カテーテル周辺および脳表面の裏側への注入剤の逆流を回避すること、および脳の脳室内および他の解剖学的部位内への注入剤の漏出を防ぐことである。

【0013】

局所進行性の固形腫瘍の有効な治療には、GBMを含め、改善された薬物送達の方法だけでなく、癌細胞を除去すると同時に、癌細胞に侵入された正常細胞を排除することができる治療剤が必要である。この点に関して、遺伝子発現の研究によって明らかになった主な問題は、腫瘍が、これまでの予想をはるかに超えて遺伝的および代謝的に異質であることである。腫瘍は、共通の器官または起源の組織にかかわらず、また、顕微鏡では外観が非常に類似しているにもかかわらず、遺伝的および代謝的に異質である。これは、GBM、および中枢神経系内に発生する他の悪性神経膠腫に特に当てはまる。例えば、非特許文献7を参照のこと。腫瘍異質性を考慮すると、生化学標的化、すなわち、各腫瘍タイプを特異的に標的とする薬剤の検索は、困難な課題である。

10

【0014】

次の4項には、新しくかつ有効な治療が必要である。(a)治療野内の腫瘍幹細胞の亜集団を含む腫瘍細胞の除去、(b)広範囲の遺伝および代謝プロファイルを有する腫瘍細胞の除去、(c)化学療法および電離放射線に対して固有の耐性を有する腫瘍幹細胞の除去、(d)正常細胞および正常組織に対する毒性の最小化または回避。この課題に対する1つの手法は、多くの異なるタイプの癌細胞を殺傷することができる、薬剤の物理的な局所的送達と同時に、治療野内の正常な細胞に対する毒性を最小限にするか、または無くすものである。この手法は、標的療法とは異なり、各腫瘍を、その異なる遺伝および代謝プロファイルに従って治療するのに異なる薬物の機構が必要となり得る。

20

【0015】

かなり関心が高まっている一意的な細胞殺傷の機構は、オージェ電子の放出である。これらの電子は、電子捕獲および内部変換によって減少する放射性核種によって放射される。放射性核種を放射するオージェの例には、 ^{123}I ヨウ素、 ^{125}I ヨウ素、 ^{77}Br 臭素、および $^{80\text{m}}\text{Br}$ 臭素が挙げられる。オージェ電子は、トリチウムによって放射される粒子のエネルギーよりもさらに低いエネルギーを有する。いくつかのオージェ放射体が、それぞれ核変換を有する複数の電子を放出するので、この効果は増幅される。低エネルギーのオージェ電子によって、細胞内の粒子の経路長が極めて短くなり、副次的損害を最小限に抑えることから、非常に望ましい。

30

【0016】

^{125}I を組み込んだ分子化合物の1つは、チミジン類似体である[^{125}I]-ヨードウリジン-デオキシリボシド($^{125}\text{IUDR}$)である。 $^{125}\text{IUDR}$ は、DNAポリメラーゼによってチミジンとして認識されるので、DNA合成時に、染色体内に組み込まれる。DNAに組み込まれると、オージェ電子は、それらの非常に短い経路長によって、2重鎖DNAの化学骨格にアクセスする。 ^{125}I 原子が崩壊するとき、オージェ電子によって、標的細胞内に修復不能な染色体の破壊が生じるが、標的細胞のすぐ近くの細胞に対する影響は最小限に抑えられる。 $^{125}\text{IUDR}$ および関連化合物は、DNAを形成する細胞を破壊するが、他の細胞にはほとんど影響を及ぼさない。 $^{125}\text{IUDR}$ が一意的な細胞殺傷能力を有するという認識にもかかわらず、また、 $^{125}\text{IUDR}$ を腫瘍内に直接導入するという概念(例えば、Kassiss et al., "Treatment of tumors with 5-radioiodo-2'-deoxyuridine", 特許文献5を参照のこと)を含む、この作用機構の利用を対象とした長年にわたる研究にもかかわらず、これらの薬剤は、癌の治療には成功裏に適用されなかった。全身または局所的投与を用いた、 $^{125}\text{IUDR}$ および関連する薬剤の固形腫瘍への送達は、極めて困難であることが判明した。

40

【0017】

DNAの合成中にDNA内にオージェ電子を放射するヌクレオチド類似体を組み込むことの有効性は、DNA合成に関与する標的細胞の割合を増加させることによって増大させ

50

ることができる。この一般的手法は、多数の抗癌剤、特にS期（合成期）の細胞周期中に選択的に細胞に作用する細胞毒性薬物（すなわち、「S期の活性剤」）の効果を高めるために成功裏に使用された。例えば、非特許文献8を参照のこと。特定の薬物は、S期中に腫瘍細胞の進行を防ぐことができるので、標的細胞集団内の感受性細胞の分画を効率的に増加させる。この手法は、細胞周期抑制剤、5-フルオロウリジン2'-デオキシリボヌクレオシドを使用した、5-[¹²⁵I]-ヨードウリジン2'-デオキシリボヌクレオシドのDNAへの取り込みおよび組み込みの増加に成功裏に使用された。例えば、非特許文献9；非特許文献10；および非特許文献11を参照のこと。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【0018】

【特許文献1】米国特許第6,248,057号明細書

【特許文献2】米国特許第6,743,211号明細書

【特許文献3】米国特許第6,905,455号明細書

【特許文献4】米国特許第5,720,720号明細書

【特許文献5】米国特許第5,077,034号明細書

【非特許文献】

【0019】

【非特許文献1】Vijaykumar, S. and Hellman, S., "Advances in Radiation Oncology", Lancet, 349 [S11]: 1-3 (1997)

20

【非特許文献2】Ohgaki, et al., "Genetic pathways to glioblastoma: A population-based study", Cancer Research, 64: 6892-6899 (2004)

【非特許文献3】Westphal, M., et al., "A phase III trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers in patients with primary malignant glioma", Neuro-oncology, 5: 79-88 (2003)

【非特許文献4】Hochberg, F.H., and Pruitt, A., Neurology, 30: 907-911 (1980)

30

【非特許文献5】Bobo, R.H., et al., "Convection-enhanced delivery of macromolecules in the brain", Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 91: 2076-2080 (1994)

【非特許文献6】Hall, W.A., et al., "Convection-enhanced delivery in clinical trials", Neurosurg. Focus, 14(2), 1-4 (2003)

【非特許文献7】Mischel, P.S., Cloughesy, T.F., and Nelson, S.F. "DNA-Microarray Analysis of Brain Cancer: Molecular Classification for Therapy", Nature Cancer Reviews, 5: 782-792 (2004)

40

【非特許文献8】Chu E. and Devita., Cancer Principles and Practice of Oncology 7th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005) "Principles of Medical Oncology", pp. 295-306

【非特許文献9】Holmes, J.M., The toxicity of fluorodeoxyuridine when used to increase the uptake of ¹²⁵I-iododeoxyuridine into ti

50

ssue cultrue cells in vitro. J. Comp. Pathol. 93: 531 - 539 (1983)

【非特許文献10】F. Buchegger et al., Highly efficient DNA incorporation of intratumorally injected [¹²⁵I]iododeoxyuridine under thymidine synthesis blocking in human glioblastoma xenografts. Int. J. Cancer 110: 145 - 149 (2004)

【非特許文献11】Perillo-Adamer, F. Short fluorodeoxyuridine exposure of different human glioblastoma lines induces high-level accumulation of S-phase cells that avidly incorporate ¹²⁵I-iododeoxyuridine. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 33: 613 - 620 (2006)

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

したがって、¹²⁵IUDRおよび関連化合物の一意的な作用機構の活用を対象とした、新しい薬物送達装置および使用方法が必要である。新しい手法は、腫瘍を保持した幹細胞およびそれらの前駆体を含む、腫瘍細胞の循環を除去すると同時に、癌細胞に侵入された正常細胞を排除することを目的とした、¹²⁵IUDR（および他の化合物）の固形腫瘍への送達が必要である。この必要性には、特に、しばしば不規則に形成される組織量の略均一な治療を提供するような方法で、当該の薬剤を腫瘍内に、および腫瘍細胞に侵入された正常細胞内に直接送達するための方法を含む。

20

【課題を解決するための手段】

【0021】

概要

本発明は、抗癌剤のような生物活性剤を、それを必要とする患者の脳組織のような標的組織に送達するための装置および方法を目的とする。本発明の一実施形態は、生物活性剤の液体溶液を患者の標的組織内に送達するためのカテーテルアレイシステムであって、各カテーテルが、直線または曲線の中空管を備え、該カテーテルを生体組織内に挿入し、しばらくの間、組織内に残留させて、生物活性剤の溶液を管を通じて組織内に送達するように適合された、複数の生体適合性カテーテルと、複数のカテーテルのそれぞれを誘導テンプレートに隣接した組織内に設置するように誘導して、組織内に空間的に画定されたカテーテルアレイを形成するように適合された、カテーテル誘導テンプレートと、マニホールドを介して複数のカテーテルのそれぞれに液体を送達するように適合された、加圧液体供給システムとを備え、各カテーテルは、組織内への挿入のための遠位部分と、溶液が中空管の内側から組織内へ通過することができる少なくとも1つのポートと、誘導テンプレートによる組織内への挿入を目的として適合された中間部分と、加圧液体供給システムのマニホールドへの接続に適合された基部とを備え、カテーテル誘導テンプレートは、複数のカテーテル誘導案内面のチャネルを備え、各誘導案内面のチャネルは、組織内へ挿入するために、このチャネルを通じて1つ以上のカテーテルの運動を誘導するように適合され、複数のカテーテルを挿入したときに、カテーテルが、空間的に画定されたカテーテルアレイを組織内に形成することができ、液体供給システムは、液体溶液に圧力を印加するように適合された加圧器と、液体を、加圧下で、複数のカテーテルのそれぞれの基部に送達するマニホールドとを備え、液体は、各カテーテルの中空管を通過して組織内に入ることができる、カテーテルアレイシステムを提供する。

30

40

【0022】

本発明の実施形態は、カテーテルと、カテーテル誘導テンプレートと、加圧器およびマニホールドを含む液体供給システムとをさらに提供し、それぞれ、本発明のカテーテルア

50

レイシステムの構成要素として使用するよう適合される。

【0023】

本発明の一実施形態は、カテーテルアレイを目的とし、該アレイは、それを必要とする患者の組織内に配置される。カテーテルアレイは、規則的であることが好ましく、カテーテルは、並列または放射状の三次元配列で配置される。カテーテルは、互いの間隔が十分狭いことが好ましく、それらの距離は、生物活性剤が組織を治療的に貫通することができる距離の約2倍程度である。アレイを構成するカテーテルは、総数のサブセットで、または同時に、個々に設置することができる。カテーテルアレイのサブセットは、異なる深さで、また、組織内の異なる空間的配列で据え付けることができる。カテーテル誘導テンプレートは、複数のカテーテルの挿入プロセス中に、空間的に画定されたカテーテルアレイ

10

【0024】

生物活性剤は、その溶液が本発明のカテーテルアレイシステムによって標的組織内に導入され、放射化学剤、化学療法剤、または他の小分子、抗体、タンパク質、ペプチド、オリゴヌクレオチドアプタマ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、または低分子干渉RNA (siRNA) とすることができる。このような放射化学剤の1つは、 ^{123}I -ヨードウリジンデオキシリボシドまたは ^{125}I -ヨードウリジンデオキシリボシド (^{123}I UDR または ^{125}I UDR) のような、オージェ電子放射体を含み、放射性核種は、標的細胞内へ取り込むよう適合された、化学物質内に組み込まれ、その場合、狭い範囲の

20

【0025】

本発明の実施形態はまた、本発明のカテーテルアレイシステムを使用した、生物活性剤の組織内への送達が医学的に指示された、異常状態の患者を治療する方法であって、誘導テンプレートが生物活性剤の組織内への送達の標的となる組織に直接隣接するように、カテーテル誘導テンプレートを、患者の標的組織内に、またはこれに隣接して設置し、ステップと、次いで、各カテーテルが、それぞれのチャンネルによって、標的組織内の位置に向けられ、空間的に画定されたカテーテルアレイを形成するように、複数のカテーテルのそれぞれを誘導テンプレートを通じて挿入するステップと、加圧液体がカテーテルを通じて

30

【0026】

カテーテルアレイシステムは、患者の組織内に、例えば脳腫瘍の除去によって残った空隙内に導入することができ、複数のカテーテルが、腫瘍切除部位を囲む組織内に侵入する。代替的に、カテーテルアレイシステムは、例えば特定の卵巣癌で生じるような、腫瘍ブランク内に導入することができる。

【0027】

システム全体を、患者の体内に完全に据え付けることができ、液体供給システムおよびマニホールド、ならびにカテーテル誘導テンプレートおよび複数のカテーテルは、患者の皮下に配置される。代替的に、液体供給システムは、少なくとも、患者の体外に配置することができる。

40

【0028】

適切な構造材料を用いて達成することができるように、カテーテル誘導テンプレートが生体組織と接触する範囲まで、少なくとも誘導テンプレートの表面が生体適合性であることが好ましい。同様に、液体供給システムが患者の体内に配置されるよう適合された範囲まで、その外面を生体適合性とすることができる。

【0029】

本発明の方法の一実施形態は、種々の圧力、流速、および投与の継続期間での、生物活

50

性剤の溶液の投与を含むことができる。例えば、溶液は、種々の速度、および種々の期間で連続的、断続的に投与することができる。

【0030】

好適な生物活性剤は放射性物質 (radio logical agent) であり、¹²³I または ¹²⁵I のようなオージェ電子を放射する同位元素とすることができ、それが配置された組織に生じさせる損傷範囲が狭いので、健全な組織への望ましくない放射線損傷を制限する。オージェ電子を放射する同位元素は、標的組織内の癌性細胞の細胞構造体内に組み込まれるように適合された分子の一部とすることができ、例えば、ヌクレオチド類似体を放射性標識化して、本発明の方法の使用に適した生物活性構造を提供することができる。¹²⁵I - ヨードウリジンデオキシリボシド (IUDR) は、一例である。

10

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図1A】固定カテーテルアレイの縦断面図である。

【図1B】図1Aの固定カテーテルアレイの三次元図である。

【図1C】誘導テンプレートを含み、カテーテル誘導チャンネルを備えた、図1Aおよび1Bの固定カテーテルアレイの別の三次元図である。

【図2A】カテーテルがその中に予め組み込まれた複数のカテーテル誘導チャンネルを備えた、カテーテル誘導テンプレートの中央縦断面図である。

【図2B】複数のカテーテル誘導チャンネルを備えた、カテーテル誘導装置の縦断面図である。カテーテル誘導テンプレートの遠位端で、カテーテルがカテーテル誘導チャンネルから伸びている。

20

【図2C】図2Bのカテーテル誘導テンプレートの遠位端の正面図である。カテーテルが、カテーテル誘導チャンネルから伸びている。

【図2D】図2Aのカテーテル誘導テンプレートの縦断面図。

【図3A】カテーテル誘導テンプレートの中央縦断面図である。

【図3B】カテーテル先端部を出した、図4Aのカテーテル誘導テンプレートの中央縦断面図である。

【図4A】装置の片側だけのカテーテル誘導チャンネルからカテーテルを伸ばした、図4Bのカテーテル誘導テンプレートの中央縦断面図である。

【図4B】腫瘍の外科的除去後の腫瘍空洞 (TC)、および腫瘍再発部位 (TR) を有する、脳 (B) の断面図である。図4Aのカテーテル誘導テンプレートは、腫瘍再発部位を覆うように設置される。

30

【図4C】腫瘍の外科的除去後の腫瘍空洞 (TC)、および腫瘍再発部位 (TR) を有する、脳 (B) の断面図である。カテーテル誘導テンプレートは、腫瘍再発の領域を覆うように据え付けられる。

【図5A】一連の円板断面を含む、カテーテル誘導テンプレートの一実施形態の拡大図である。

【図5B】カテーテル先端部が伸長位置にある、図5Aのカテーテル誘導装置の拡大図である。

【図5C】図5Aのカテーテル誘導テンプレートの遠位端の中央縦断面図である。

40

【図5D】図5Aのカテーテル誘導テンプレートの近位端の輸入側 (「底面」) 図である。

【図6A】膨張バッグまたはバルーンが収縮した形状にあり、複数のカテーテル誘導チャンネルが可撓膜に取り付けられた、伸張可能なカテーテル誘導テンプレートの縦断面図である。

【図6B】内側バルーンを膨張させた、伸張可能なカテーテル誘導テンプレートの縦断面図である。

【図6C】バルーンを膨張させてカテーテル先端部をカテーテル誘導チャンネルから伸ばした、伸張可能なカテーテル誘導テンプレートの断面図である。

【図7A】両方のカテーテルチャンネル誘導管がカテーテルの配置を誘導して、変形したと

50

きに弓状の構造を保持する、伸張可能なカテーテル誘導テンプレートの縦断面図である。

【図 7 B】カテーテル誘導チャンネルの遠位端を治療組織の近傍に近付けた、膨張位置にある伸張可能なカテーテル誘導テンプレートの縦断面図である。

【図 7 C】カテーテルが膨張位置にある、膨張位置の伸張可能なカテーテル誘導テンプレートの縦断面図である。

【図 8 A】それぞれがカテーテルチャンネル誘導の列を含む、一連の垂直配向されたストリップを接続することによって形成することができる、カテーテル誘導テンプレートの表面図である。

【図 8 B】それぞれがストリップを備え、それぞれがカテーテル誘導管の列を含む、一連の水平配向されたリングを接続することによって形成された、カテーテル誘導テンプレートの表面図である。

【図 8 C】螺旋構造に組み立てたカテーテル誘導テンプレートストリップで形成された、カテーテル誘導テンプレートの表面図である。

【図 8 D】図 8 A、8 B、および 8 C のカテーテル誘導テンプレートのモジュールの背面図である。

【図 9 A】カテーテルを示す図である。

【図 9 B】カテーテル側に 2 つのさらなるカテーテルアパーチャまたはポートを備えたカテーテルを示す図である。

【図 9 C】カテーテル側に 2 つのカテーテルアパーチャまたはポートを備えた、端部が丸いカテーテルを示す図である。

【図 9 D】カテーテル側に 3 つカテーテルアパーチャまたはポートを備えた、端部が丸い標準的なカテーテルを示す図である。

【図 9 E】端部に標準的な単一のアパーチャまたはポートを備えた、四角形カテーテルを示す。

【図 9 F】先端部が丸く、カテーテル側に 2 つのアパーチャまたはポートを備えた、四角形カテーテルを示す図である。

【図 9 G】4 つの側部アパーチャまたはポートを備えた、丸い曲線のカテーテルを示す図である。

【図 9 H】先端部が曲線的であり、端部に単一のアパーチャまたはポートを備えた、標準的なカテーテルを示す図である。

【図 9 I】カテーテル先端部バンパと、単一の側部アパーチャまたはポートを備えた、カテーテルの縦断面図である。

【図 10 A】先端部が丸く、3 つの側部アパーチャまたはポートと、逆拡散を防ぐ伸縮継手とを備えた、遠位カテーテルを示す図である。

【図 10 B】先端部が丸く、3 つの側部アパーチャまたはポートと、逆拡散を防ぐ短い膨張部（または突出部）とを備えた、遠位カテーテルを示す図である。

【図 10 C】先端部が丸く、3 つの側部アパーチャまたはポートを備えた、円錐形の遠位カテーテルを示す図である。

【図 10 D】先端部が丸く、3 つの側部アパーチャまたはポートと、逆拡散を防ぐ膨張部と、カテーテル先端部に過度の応力が加わらない屈曲を容易にする可撓部分とを備えた、遠位カテーテルを示す図である。

【図 11 A】カテーテルを標的組織内に据え付ける間の機械的強度を増加させるように挿入された、誘導ワイヤを備えたカテーテルを示す図である。

【図 11 B】カテーテル先端部バンパと、カテーテルを標的組織内に据え付ける間の機械的強度を増加させるように挿入された誘導ワイヤとを備えた、カテーテルを示す図である。

。

【図 11 C】カテーテルを標的組織内に据え付ける間の機械的強度を増加させるように挿入された誘導ワイヤを備えた、カテーテルの遠位部分を示す図である。

【図 12 A】円形カテーテル管の断面図である。

【図 12 B】楕円形カテーテル管の断面図である。

10

20

30

40

50

【図 1 2 C】曲線的な四角形カテーテル管の断面図である。

【図 1 2 D】四角形カテーテル管の断面図である。

【図 1 2 E】矩形カテーテル管の断面図である。

【図 1 2 F】六角形カテーテル管の断面図である。

【図 1 3 A】長手方向から見た、先端部が丸い、球形のチャンネル付きカテーテルを示す図である。アパーチャまたは入口（この図では 4 つが示される）は、チャンネル内に位置する。

【図 1 3 B】ポートまたはアパーチャ間のセグメントを通る断面から見た、球形のチャンネル付きカテーテルを示す図である。

【図 1 3 C】ポートまたはアパーチャを含むセグメントを通る断面から見た、球形のチャンネル付きカテーテルを示す図である。

【図 1 4】流れ調節装置の拡大図を含む、本発明によるカテーテルアレイシステムの側面図である。

【図 1 5】腫瘍ブランクを治療するように適合させた、本発明のカテーテルアレイシステムの斜視図である。

【発明を実施するための形態】

【0032】

発明の詳細な説明

本発明の一実施形態は、生物活性剤の液体溶液を患者の標的組織内に送達するためのカテーテルアレイシステムであって、各カテーテルが、直線または曲線の中空管を備え、該カテーテルを生体組織内に挿入し、しばらくの間、組織内に残留させて、生物活性剤の溶液を管を通じて組織内に送達するように適合された、複数の生体適合性カテーテルと、複数のカテーテルのそれぞれを誘導テンプレートに隣接した組織内に設置するように誘導して、組織内に空間的に画定されたカテーテルアレイを形成するように適合された、カテーテル誘導テンプレートと、マニホールドを介して複数のカテーテルのそれぞれに液体を送達するように適合された、加圧液体供給システムとを備え、各カテーテルは、組織内への挿入のための遠位部分と、溶液が中空管の内側から組織内へ通過することができる少なくとも 1 つのポートと、誘導テンプレートによる組織内への挿入を目的として適合された中間部分と、加圧液体供給システムのマニホールドへの接続に適合された基部とを備え、カテーテル誘導テンプレートは、複数のカテーテル誘導案内面のチャンネルを備え、各誘導案内面のチャンネルは、組織内へ挿入するために、このチャンネルを通じて 1 つ以上のカテーテルの運動を誘導するように適合され、複数のカテーテルを挿入したときに、カテーテルが、空間的に画定されたカテーテルアレイを組織内に形成することができ、液体供給システムは、液体溶液に圧力を印加するように適合された加圧器と、液体を、加圧下で、複数のカテーテルのそれぞれの基部に送達するマニホールドとを備え、液体は、各カテーテルの中空管を通過して組織内に入ることができる、カテーテルアレイシステムを目的とする。

【0033】

本発明の一実施形態は、複数のカテーテルと、当該カテーテルの固体組織内への、例えば脳組織内への据え付けを誘導するように適合されたカテーテル誘導テンプレートとを備えた、外科的に据え付けられる薬物送達装置に関する。複数のカテーテルは、カテーテル誘導テンプレートを用いて組織内に空間的に画定されたアレイを形成することを目的とし、これらを使用して、局所侵襲性の増殖型腫瘍細胞によって浸潤されたような、腫瘍内または組織内に生物活性治療剤を直接送達する。生物活性剤には、これに限定されないが、放射性化合物、細胞毒性および他の小分子薬物、抗体、タンパク質、ペプチド、オリゴヌクレオチドアプタマ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、および siRNA が挙げられる。本発明のカテーテルアレイシステムを使用して、異なるタイプの局所進行性の固形腫瘍を治療することができる。治療野は、腫瘍自体および/または腫瘍に隣接した組織を含むことができる。脳腫瘍がある患者のような特定の状況では、治療野は、術後の腫瘍切除空洞に隣接した組織内に位置する場合がある。このような組織は、腫瘍細胞および腫瘍関連の新生脈管系の増殖による進行性の浸潤を伴う、腫瘍再発の危険性がある場合がある。こ

10

20

30

40

50

の状態では、治療野は、腫瘍に隣接した脳組織を含み、治療は、腫瘍再発の前および/または後に投与することができる。

【0034】

医薬品および放射化学薬品の局所的送達は、めったに実行されない。その1つの理由は、1つまたは複数のカテーテルを使用することで、主に拡散または低流速によって送達領域が非常に制限されるか、または対流（バルク流、高流速）によって送達領域は拡大するが、腫瘍内、およびその周辺における標的化が不正確になることである。単一のカテーテルによって生成される医薬品送達領域の範囲および形状は、器官内の組織の不均一性、組織内圧力の変化、毛細管密度の変化、不均等な瘢痕化、および/または疾病状態（例、腫瘍線維症）に関連する変動により、許容できない変動性を有し得る。加えて、標的領域自体は、非常に大きく、不規則な形状になり得る。

10

【0035】

局所的な薬物送達の固有の課題を解決する1つの方法は、各カテーテルが小さな領域への送達を担当する、複数のカテーテルを使用することである。複数のカテーテルは、その後、重なり合った領域に医薬品を送達して、異なる形状、サイズ、および密度の組織内における均一かつ効果的な標的化を提供することができる。当然、これは、複数のカテーテルを治療領域に個別に配置することによって行うことができる。しかしながら、カテーテルの個別の配置は時間のかかるプロセスであり、カテーテルの正確な相対的配置に固有の問題点がある。例えば、Bouvier G et al., "Direct delivery of medication into a brain tumor through multiple chronically implanted catheters", Neurosurgery, 20:286-291 (1987)を参照のこと。

20

【0036】

本発明のカテーテルアレイシステムは、複数のカテーテルの治療野内への配置を誘導し、各カテーテルからの個々の薬物源が、重なり合った治療野を決定する。これらの装置は、カテーテルのネットワークまたはアレイを利用して、全ての治療野を抗腫瘍剤、放射性医薬品、または他の医薬品に暴露する。それぞれのカテーテルが、治療剤を治療野の1つの部分（サブ治療野とも称される）に送達するので、より均一な治療野が可能となる。重なり合ったサブ治療野は、完全でより均一な治療野を提供する。

30

【0037】

本発明の装置を使用して、個々に設置されたカテーテルによって達成できる時間枠よりもはるかに短い時間枠で、規則的または均等に離間したカテーテルの治療野内への配置を達成することができ、また、空間的精度が極めて高いので、脳のような患者の生体組織が暴露されたときの手術中に好都合となる。カテーテルの最適な位置決めは、全ての対象とする治療野への注入剤のアクセスを確保することだけでなく、脳の無関係な領域の暴露を最小化することにも重要である。

【0038】

複数のカテーテルは、しばらくの間、組織内に残留するように適合される。これは、カテーテルを、単に注射針と同じように組織内に挿入し、材料を注入し、そして針を直ちに引き抜く、といった機能を行わないことを意味する。むしろ、標的細胞内でアレイを形成するカテーテルのそれぞれを、数時間、数日間、または数週間、その場所に残留させて、その間に、放射性物質のような生物活性剤を、比較的低速度で組織内に注入する。カテーテルは、ある程度の加圧下で、すなわち、溶液による組織の透過を高めるのに十分な加圧下で、生物活性剤の溶液を送達するように適合される。一般的に、組織を通過する液体の流れに対する抵抗が比較的高いので、絶対送達速度は、典型的な皮下注射針による注入と比較すると比較的低い。それぞれのカテーテルは、特定の状況で使用されている所望のレベルの特定の生物活性剤を、標的組織量に注入するのに十分な時間、組織内に残留する。

40

【0039】

カテーテルは、カテーテルの進路からの、およびカテーテルの入口地点での組織内への

50

注入剤の逆流を回避するように、また、治療野を越えて解剖学的空間内への、例えば脳腫瘍の場合は、脳室、軟髄膜、または硬膜下の空間への治療剤の導入を回避するように適合される。

【0040】

アレイを形成するカテーテル間の間隔、アレイ内の互いのカテーテルの相対的配向、および標的組織に対するカテーテルアレイの配向を最適化して、治療期間中に、全ての標的組織を薬物含有液体に暴露することができる。カテーテルアレイは、装置の据え付け中の、治療期間中の、および装置の除去中の、治療野内およびその周囲の組織への損傷を最小限に抑えるように適合される。

【0041】

カテーテルアレイは、誘導テンプレートを使用して形成されて、空間的に画定されたアレイ内の組織内へのカテーテル先端部の据え付けを誘導する。誘導テンプレートは、各カテーテルのベクトルを決定して、治療野内へのカテーテルの貫通深さにわたる制御を提供する。種々の誘導テンプレートが提供されるが、それぞれ1つ以上の標的組織のタイプに対する適用に適している。特定の状況では、テンプレートは、カテーテルアレイの据え付け後、その場所に残留させることができる。他の場合では、テンプレートは、据え付け後に除去することができる。

【0042】

本願明細書のシステムは、複数のカテーテルの規則的なアレイを提供するように適合される。各カテーテルの寸法（長さ、内径、および外径）は、サブ治療野の深さおよび直径、アレイ内のカテーテルの密度、組織への損傷を最小限に抑えるという目的、最適な機械的強度、および据え付けの容易さを含む、複数の因子によって機能的に決定される。本発明のカテーテルアレイシステムを使用することで、脳腫瘍の空洞の内側部分に薬物送達カテーテルを据え付ける機会を提供し、それによって、脳腫瘍細胞を覆い隠していると最も思われる脳の領域に治療を集中させ（Hochberg, F. H. and Pruitt, A., Neurology, 30: 907-911 (1980)）、一方で、その腫瘍を越えた領域に対する損傷を回避する。各カテーテルは、挿入中およびその後の、例えば腫瘍切除空洞内からの、神経および脈管構造への損傷を最小限に抑える機能がある。モジュール式のカテーテルアレイを使用することで、徐放的注入、および繰り返し注入を含む、種々のパルス投与、または一時的な投与計画を用いた、治療液体の治療野への送達という選択肢を提供する。

【0043】

標的組織内へのカテーテルの据え付け、および組織内でのカテーテルアレイの形成は、生体適合性表面を有することができるカテーテル誘導テンプレートを用いて達成される。誘導テンプレートは、互いに対して、また、カテーテルが据え付けられる組織に対して、規則的なアレイでのカテーテルの据え付けを誘導するように適合される。カテーテルのうち少なくともいくつかは、据え付け前に基部に取り付けることができ、誘導テンプレートによって組織内に誘導することができる予備成形されたアレイを形成する。代替的に、カテーテルは、共通の基部に取り付けずに、誘導テンプレートの誘導下で据え付けることができる。カテーテルの誘導は、誘導テンプレート内のカテーテル誘導チャネルを用いて達成される。このチャネルは、据え付け中のカテーテルの位置を誘導する経路を提供し、据え付け中にそれぞれのチャネルを通じてカテーテルが相対的に運動できるように適合される。据え付け後にカテーテルを適所に固定できる機能があり、その場合、カテーテルの除去が望まれたときに解放することもできる。

【0044】

誘導テンプレートは、カテーテルを据え付けた後に、カテーテルとともにその場所に残留させるか、または、誘導テンプレートは、カテーテルを据え付けた後に除去することができる。据え付け後、生物活性剤は、カテーテルから周囲組織内へ、ある期間にわたって放出され、生物活性剤は、患者の異常状態を治療する。カテーテルは、末期の固形腫瘍を含む器官のような、腫瘍の近傍にある組織内に据え付けられることが好ましい。一例は、

10

20

30

40

50

脳腫瘍患者の脳である。カテーテルは、生物活性剤を放出し、該生物活性剤は、腫瘍に隣接するか、または腫瘍の外科的減量後に残存する空洞に隣接する、癌性細胞を含有している可能性のある組織内に集中され、組織全体に比較的均等に分配される。

【 0 0 4 5 】

卵巣癌のような特定のタイプの癌は、腹膜上に腫瘍ブランクとして存在する。外科的切除は、ブランクの数または位置によって、常に可能というわけではない。これらのブランクは「薄い」ので、表面に化学療法剤を適用することで、腫瘍組織を貫通してこれを破壊する。したがって、本発明の一実施形態は、これらの腫瘍の表面を治療し、その後、医薬品の腫瘍内への拡散を通じて、腫瘍全体を治療するように適合される。カテーテルアレイ装置は、多数のカテーテルを腫瘍内に配置するように設計される。アレイのサイズは、かなり大きくすることができ、大部分の腹膜空洞を包含することもできる。

10

【 0 0 4 6 】

カテーテルアレイの据え付けは、脳腫瘍空洞内に位置決めすることができる誘導チャネルを有する誘導テンプレートによって、カテーテル誘導装置からカテーテルの出口の方向によって、および取り外し可能なカテーテル誘導ワイヤを用いて増加させることができるカテーテル自体の構造的な剛性によって、誘導される。したがって、本発明は、周囲の脳組織に対して種々の構成および配向で配列されるカテーテルアレイを形成するための方法を提供する。加えて、アレイは、多様な三次元形状およびサイズを有する治療野への治療化合物の送達を可能にする、モジュール式のアセンブリ機能を有する。カテーテルアレイが据え付けられると、複数のカテーテルに接続されたマニホールドを介して、治療液体を患部組織内に直接導入することができる。本願明細書に記載された装置のうちのいくつかは、治療の途中で、アレイ内の1つ以上のカテーテルの位置を変えることができるように適合される。

20

【 0 0 4 7 】

加えて、該装置は、画像ベースの治療前の計画とともに使用することができる。本発明のシステムは、多種多様な三次元形状を有する治療野へのデジタル化された薬物送達を提供する、付属品類とともに使用することができる。この文脈では、デジタル化された薬物送達とは、カテーテルアレイが、コンピュータ断層撮影（CTスキャン）、磁気共鳴映像法（MRI）、陽電子放射断層撮影（PETスキャン）、PET-CT、または他の組織撮影技術を使用して得られた画像を用いてマップされた三次元治療野に適合した、三次元治療野を供給するように構成されることを意味する。治療野（標的組織）の三次元トポグラフィは、治療前に規定され、治療期間中に修正して、標的組織内の疾患の分布状態の変化に一致させることができる。カテーテルの挿入は、これらの同じ手段によって監視することができる。例えば、放射線不透過性または常磁性の物質を、カテーテルのうちの少なくともいくつかの、例えば先端部に含めて、外科的処置中のそれらの位置を可視化することができる。このように、標的組織の治療前のデジタルマップをオーバーレイとして使用して、手術のリアルタイムでの監視中に、カテーテルを正確に配置することができる。

30

【 0 0 4 8 】

代替的に、治療前の計画において、高周波放射プローブを使用して、脳内に物体を設置するための定位座標を決定することができ、これは、例えば手術前のMRIとともに使用して、脳の特定の領域内の物体の正確な設置を誘導することができる。本発明の一実施形態では、このタイプの高周波放射プローブ（RFプローブ）を使用して、手術中に、個々のカテーテル、カテーテルアレイ、またはカテーテル誘導テンプレートの設置を誘導することができる。これらのために、RFプローブは、カテーテル、カテーテルアレイ、またはカテーテル誘導テンプレートに、可逆的かつ物理的に関連付けることができる。カテーテル、カテーテルアレイ、またはカテーテル誘導テンプレートの最初の位置決めおよび/または最終的な設置は、定位座標を使用して誘導することができる。

40

【 0 0 4 9 】

カテーテルは、例えばRFプローブの取り付けおよび取り外しに適合させたクリップによって、RFプローブを取り付けるように適合させることができ、これは、カテーテルの

50

組織内への挿入プロセス中に作動させることができる。RF放出の位置は、検出されて、カテーテルの正確な設置に必要とされる定位座標を提供する。次いで、RFプローブは、カテーテルから取り外すことができ、また任意選択で、これを使用してアレイの他のカテーテルを設置することができる。代替的に、RFプローブを使用して、予め組み立てられたカテーテルのマトリクスまたはアレイの組織内への設置を誘導することができる。代替的に、RFプローブは、カテーテル誘導テンプレートとともに使用することができ、カテーテルまたはカテーテルアレイを組織内に設置する前に、テンプレートの最適な位置決めを可能にする。RFプローブを使用して、カテーテルまたはカテーテルアレイのそれぞれの最適な挿入深さを決定することができる。代替的に、カテーテルまたはカテーテルアレイは、RFプローブの定位誘導に従ってカテーテル誘導テンプレートの位置が最適化された後に、組織内に設置することができる。

10

20

30

40

50

【0050】

各カテーテルによって生成された流体流束により、本発明のカテーテルアレイシステム使用を使用することで、最小の逆流で、また、対象とする治療野を越えた解剖学的領域内へ薬物を送達する危険性が低減された、固体組織（例、脳）へのより制御された、予測可能な薬物送達を提供する。それぞれがサブ治療野を補うカテーテルアレイを使用することで、隣接するサブ治療野間の「分水界領域」を露出不足にする危険性を低減した、より予想通りに確実に薬物を分配する方法を提供する。これは、少数の比較的大きなカテーテルの、脳腫瘍切除空洞を囲む組織内への外科的配置に常に関連する当て推量を低減する。最後に、誘導テンプレートを使用したカテーテルアレイの形成は、脳腫瘍に加えて、多くのタイプの固体腫瘍での使用に適合され、また、全体的に比較的均一の濃度で、規定量の組織内を生物活性剤で満たすように医学的に指示された他の治療状況にも適合される。例えば、上述のように、腹膜上にプラークのある卵巣癌のような、腫瘍プラークを伴う異常状態は、比較的大きく、比較的平坦な組織表面を覆うように適合された本発明のカテーテルアレイを使用して治療することができ、複数のカテーテルは、切除した脳腫瘍の周囲の組織の治療時に据え付けることができるカテーテルの深さと比較して、比較的浅い深さまでプラークを貫通するように適合させることができる。

【0051】

「標的組織」とは、カテーテルが据え付けられる患部組織のことである。「治療野」は、全てのカテーテルアレイで治療される組織の三次元領域である。サブ治療野は、カテーテルアレイ内の単一のカテーテルによって補われる組織の三次元領域である。治療野および標的組織は、同じものとすることができる。

【0052】

「生物活性剤の溶液」は、疾患の治療に有用であると考えられる物質（治療剤）を含有するあらゆる流動可能な組成物である。溶液は、これに限定されないが、放射性化合物、小分子薬剤、抗体、タンパク質、ペプチド、オリゴヌクレオチドを含む、1つ以上の治療剤を含有することができる。治療剤は、治療液体中に溶解（溶液）または懸濁したもの（エマルジョン類、ミセラ、リポソーム、粒子等）とすることができる。本願明細書で使用する場合、生物活性物質の「溶液」という用語は、カテーテル経由の注入に好適な懸濁液または分散体も含む。組織に入った溶液は、「注入剤」と称する。

【0053】

「カテーテル」は、中空または管状構造であり、治療野に直接据え付けられる。生物活性剤の溶液は、カテーテルを介して標的組織（治療野）内に導入される。カテーテルは中空で、溶液が液体供給システムから組織内に流れるルーメンまたは中央チャネルを有する。カテーテルは、先端部を備え、また、1つ以上の開口部、アパーチャ、またはポートを、組織と直接接触するように適合されたカテーテルの先端部に、またはその比較的近くに、あるいは、あらゆる部分上に備える。カテーテルは、直線状または曲線状とすることができ、患者の固体組織内に据え付けるように適合される。カテーテルは、軸の外側に、1つまたは複数の厚いセグメント、リング、または突出部を備えて、カテーテルの進路周辺の逆流を低減し、したがって、組織への注入剤の取り込みを促進することができる。カテ

ーテルは、丸みのある曲線的な先端部をさらに備えて、据え付け中の組織への損傷を最小限に抑えることができる。

【0054】

カテーテルの基部は、医薬品または放射化学剤を含有する加圧液体源にマニホールドを介して接続される。カテーテルの基部は、カテーテルの遠位端に液体を送達する経路を提供し、該経路は、据え付け後、組織内に存在する。

【0055】

各カテーテルは、標的組織を貫通する先端部を有する。カテーテル先端部は、アパーチャまたはポート（開口端）を有するか、または塞ぐ（閉口端）ことができる。カテーテルの先端部およびその近傍部分は、溶液を放出するように適合されたポートも含むことができる。治療液体は、アパーチャまたは1つおよび/または複数のポートからルーメンを通じて治療野内に流れる。カテーテルは、1つ以上のアパーチャまたはポートを含むことができる。ポートは、先端部および/または側部を含む、カテーテル上の種々の場所に位置決めすることができる。

10

【0056】

カテーテル先端部は、挿入中にカテーテル先端部が標的組織を貫通するときの、組織への損傷を最小限に抑えるように、カテーテル先端部バンパを備えることができる。カテーテル先端部バンパは、金属のような硬質の物質、または軟質ポリマー材料で構成することができる。バンパは、標的組織を切断せずに穿刺するように、丸い輪郭を有することができる。これらの特徴は、カテーテル先端部の経路内の血管および神経路への損傷の危険性を低減する。カテーテルは、アパーチャまたはポートから流れる治療流体の逆流を最小限に抑えるように、膨張部分、突出部を含むことができる。

20

【0057】

「カテーテルの進路」は、カテーテルが進行するときに組織内に形成されるチャンネルである。カテーテルの進路は、据え付けの後にカテーテルを囲む。

【0058】

カテーテルの「基部」は、マニホールドによって溶液源に接続される。カテーテル先端部は、治療野に直接入り、標的組織との接触を維持するが、カテーテルの基部は、標的組織に入らない。カテーテルの基部は、治療野の外側の組織と接触した状態になり得る。

【0059】

「可撓性の継手」は、カテーテル管内に含めて、カテーテルが入る地点での標的組織への潜在的なトラクションを低減することができる。可撓性の継手は、カテーテル管システムまたはカテーテル内のどこかに含むことができる。「伸縮継手」は、その主直線軸に沿ってカテーテルを伸縮させる。

30

【0060】

「カテーテルアレイ」は、特定の構成で配列された2つ以上のカテーテルで構成される。カテーテルアレイは、カテーテルの並列または放射状（正または負）配列とすることができるが、下述するように、代替構造を有することもできる。最も単純なカテーテルアレイは、少なくとも2つのカテーテルを備えたブラシ状の構成を有する。

【0061】

その誘導チャンネルを有するカテーテル誘導テンプレートは、据え付け中に、各カテーテルを組織内の規定位置内に正確に誘導する。種々のカテーテル誘導テンプレートを以下に説明する。カテーテル誘導テンプレートは、(a)カテーテルアレイ内のカテーテル間に所定の間隔を提供し、(b)カテーテルが治療野に入るときに、互いにそれらの相対的配向を決定し、(c)標的組織に対するカテーテルの相対的配向（すなわちベクトル）を決定する。誘導テンプレートは、カテーテルを据え付けるためにカテーテルが挿入される、2つ以上のカテーテル誘導チャンネルまたはカテーテル誘導管で構成される。カテーテルの「誘導チャンネル」は、据え付け中にカテーテルが従う規定経路を提供し、また、カテーテルの据え付け中の、それぞれのチャンネルを通じたカテーテルの相対的な運動を可能にするように適合される。据え付け中、カテーテル先端部は、カテーテル誘導装置の遠位端また

40

50

は輸出端から現れる。手術者は、カテーテル誘導テンプレートの近位端または輸入端で、カテーテルの据え付けを制御する。カテーテル誘導テンプレートの輸出および輸入方向 (a s p e c t) は、テンプレート装置のそれぞれのタイプごとに異なって設計することができる。カテーテル誘導テンプレートは、互いに対して、また、カテーテルが挿入される組織に対して、2つのカテーテルの相対的配向を決定する、少なくとも2つのカテーテル誘導案内面を提供する。カテーテルの数は多いほうが好ましく、例えば、誘導テンプレートは、約10、約20、または約30の個々のカテーテルの設置を提供することができる。

【0062】

カテーテル誘導チャンネルは、個々のカテーテルをカテーテル誘導装置から出口部位へ導くという目的に適った、直線状、曲線状、くの字状 (すなわち湾曲状)、管状、または穴である。加えて、これらの流路、チャンネルは、カテーテル誘導装置から出たときにカテーテルにベクトルを与える。

10

【0063】

システムは、わずか2つから、数百もの個々のカテーテルを有する (好ましくは、5~50) ことができる。カテーテルの基部の端部は、入口管システムに接続されたマニホールドに取り付けられ、治療流体は、加圧下で該システム内に導入される。テンプレートチャンネルは、テンプレート (「カテーテルハブ」) の輸入方向上に位置決めされた、画定されたパターンで配列することができる。手術者は、カテーテルハブでカテーテル管を操作することによって、カテーテルの据え付けを制御することができる。据え付け後、カテーテルの輸入端は、カテーテルマニホールドに接続される。

20

【0064】

カテーテルの基部または輸入部分は、マニホールドと称される共通チャンバに合流させることができる。装置は、カテーテルの輸入部分をマニホールドに接続する機構を提供することができる。マニホールドは、次いで入口管に接続することができ、治療液体をその管に導入することができる。入口管は、本体の外側、または本体の表面の下に終端させることができる。治療液体は、機械式ポンプ、浸透ポンプ、注射器、または静液圧を発生させることができるあらゆる装置を使用して、入口管システムに導入される。マニホールドは本体内部にあることが好ましいが、本体の外側にあってもよい。

【0065】

いくつかの実施形態では、カテーテル、またはカテーテルの輸入端に接続されたカテーテル管、あるいはその両方は、曲げやすい、または柔軟な材料で形成することができる。この場合、堅いが可撓性のあるカテーテル誘導ワイヤを使用して、据え付けを容易にすることができる。カテーテル誘導ワイヤは、カテーテルのルーメンに挿入される。カテーテル誘導ワイヤは、据え付けの後に除去するか、またはその場所に残留させることができる。

30

【0066】

カテーテル誘導テンプレートは、1つ以上の膨張可能バルーンまたは他の詰物構成要素を備えて、据え付けの後の装置の変位を最小限に抑えることができる。カテーテル誘導テンプレートのバルーンは、滑り嵌めを保持するように、カテーテル配置を保持するように、そして、装置の構成要素が組織の周囲上を運動することによって生じる潜在的なトラクションを低減するように適合される。いくつかの装置では、バルーンを使用して、カテーテルアレイを周囲組織に押し付けることができる。バルーンは、空気、流体、またはゲルで満たさすことができる。

40

【0067】

カテーテルが標的組織を貫通しながら取り込む相対ベクトルには、種々の幾何学的変動がある。その1つは、全てが並列で、全てのカテーテルを同時に挿入することができるカテーテルのアレイである。もう1つは、カテーテル管またはカテーテル誘導チャンネルによって決定された遠位のカテーテルが方向を有するものであり、その場合、カテーテルは、個々に、または少数の組で挿入することができる。誘導チャンネルは、多種多様の方向を個

50

々のカテーテルに割り当てる。しかしながら、チャンネルの誘導によって設置した後のカテーテルの好適な配向は、組織内では並列または放射状パターンである。

【0068】

以下、本発明を図面を参照して説明するが、それらは非限定的な例として提供される。

【0069】

図1は、カテーテル(2)の並列アレイを示す図である。カテーテルシステム(1)の輸入(基部)端は、接続管を介して、医薬品を満たした液体(図示せず)を含む貯蔵容器に接続される。静液圧の下で、水剤は、液体がそこから組織内に放出されるカテーテル(2)に接続された基部セグメント(3)に送達される。この設計の利点は、据え付け部位へのアクセスが十分に大きければ、製造が容易で、使い易いことである。しかしながら、カテーテルが伸長位置に固定されるので、装置全体がかなり大きくなる場合がある。装置を据え付け部位から除去する可能性を考慮した場合、該装置は、堅固な輸入カテーテルを使用して(および輸入カテーテルを固体支持体上に取り付けることによって)、または代替的に、カテーテルアレイを適所に保持するように挿入され、好ましくは粘性のある液体(またはガス)で膨張するバルーンを使用することによって、適所に保持することができる。図1Cの代替設計でも、カテーテル誘導テンプレートまたはテンプレート誘導を使用して、(組織を貫通し終えるまで、カテーテルを並行に保つことによって)カテーテルの適切な配置を確実にする。

【0070】

図2の好適な実施形態では、堅固な外体の範囲でカテーテルチャンネルを使用する。図2Aは、テンプレート本体(6)と、カテーテルチャンネル(7)と、カテーテル(1)の輸入端とを示す、カテーテル誘導テンプレートの縦断面図である。図2Bは、遠位カテーテル(2)を伸ばした、カテーテル誘導テンプレートの縦断面図である。図2Cは、カテーテル(2)を伸ばした、カテーテル誘導テンプレートをその輸出(遠位)端から見た図である。堅固な外体(6)は、カテーテル誘導チャンネル(7)の取り付け表面として機能し、また個々のカテーテルも覆う。カテーテル誘導チャンネル(7)は、遠位カテーテル(2)をカテーテル誘導装置の表面上の適切な出口地点に導くように機能するだけでなく、治療する組織内へ入るベクトルを、カテーテルの遠位出口端に与えるようにも機能する。カテーテル(2)は、単にカテーテル(1)の輸入端をカテーテル誘導テンプレート内へ押すことによって伸ばされる。したがって、この設計の利点は、(a)遠位カテーテルを種々の深さに調整できること、および(b)遠位カテーテルは、装置が治療の最終的な位置に来るまで伸ばされず、組織を損傷する可能性を低減することである。カテーテルは可撓性のものとしてすることができるが、図2Dは、管内の円弧を最小化して、カテーテル誘導管内でのねじれを防ぎ、カテーテルの伸長および収縮を容易にした、カテーテル誘導チャンネルの代替設計を示す図である。

【0071】

図3Aは、図2Aに類似したカテーテル誘導テンプレートの縦断面図である。この場合、カテーテル誘導チャンネル(7)の輸入端は、カテーテル誘導テンプレート全体のプロファイルをより薄くするように互いに束ねられる。この薄い設計は、より小さな空洞へのカテーテルの配置を支援し、また、カテーテル誘導テンプレートの柔軟な設計を補助する。これによって、「屈曲可能な」、または可撓性の送達システムを製作して、特殊または不規則な形状の腫瘍空洞に対応することができる。図3Bは、カテーテルの遠位端を伸ばした(2)カテーテル誘導テンプレートの縦断面図である。

【0072】

図4Aは、図3Aの設計の可撓性に加えて、いずれかの設計におけるカテーテル誘導チャンネルの半分だけを使用した一例である。これは、可変長で伸縮可能なカテーテル(2)を含む設計となる。図4Bは、本システムがどのように設置されて、脳(B)内の予め切除された腫瘍空洞(TC)の腫瘍再発(TR)を治療することができるのかを示す図である。図4Cは、テンプレート内にカテーテル誘導チャンネルの屈曲可能なアセンブリを有することの有用性を説明する図である。実際には、カテーテルのうちの(これらの図に示さ

れた50%の代わりに)1つ~2つ、10%、90%を、所要の治療野に対応するように種々のパターンで伸ばすことができる。

【0073】

カテーテル誘導チャンネルの空間的配向は、カテーテル誘導装置内の各チャンネルの固定三次元構成(例、直線状、曲線状、湾曲)によって確立される。カテーテル誘導チャンネルの配向は、種々の構成をそれによって達成する、チャンネルのモジュール式アセンブリによって確立することができる。例えば、カテーテル誘導チャンネル(9)は、カテーテル誘導装置に組み立て入れられた円板(8)内に穿設または成形することができる。この円板は、孔が、カテーテルの各遠位端の出口の場所を決定し、また、装置および組織に対する方向ベクトルを決定するチャンネルを形成するように組み入れられる。図5Aは、4つの円板(またはプレート)の設計の拡大図であり、図5Bは、同じ設計で、カテーテルの遠位端を伸ばした(2)図である。図5Cは、同じ設計の縦断面図である。カテーテルの方向ベクトルは、カテーテルが誘導チャンネルを通して進むときに変化し、チャンネルの輸入端で始まり、チャンネルの輸出端で終端する。種々の角度または円弧の曲率は、角度を付けて(すなわち、図5に示されるような、くの字に)配列された一連の直線セグメントを使用して、または曲線状の設計(図示せず)を使用して、カテーテル誘導チャンネル内に達成することができる。図5Dは、カテーテルを伸ばしていない、輸出(遠位)端から見たカテーテル誘導装置の図である。

10

【0074】

カテーテル誘導チャンネルの設計の重要な特徴は、あらゆる所望の角度でカテーテルを据え付けるようにカスタマイズできることである。このカスタマイズには、これに限定されないが、交差(より適切な固定を与える)、カテーテルの組織への垂直な貫通(カテーテル先端部の貫通深さを最小化する)、カテーテルの組織への角度を付けた貫通(例えば、カテーテル誘導アセンブリから離れた組織部位に到達させる)、互いに平行なカテーテル等が挙げられる。カテーテルアレイの設計の同じく重要な特徴は、カテーテルを、異なる深さで組織内に挿入できることである。カテーテルは、異なる深さに挿入して、送達領域の重なり合いを補助するか、または変則的な腫瘍切除縁の有効な治療を補助することができる。各カテーテル誘導チャンネルからは単一のカテーテルが出てくることが好ましいが、複数のカテーテルを単一のチャンネルから伸ばすことができる。例えば、同じ誘導チャンネルからの2つの別個のカテーテルが、異なる深さまで貫通することができるか、または、同じチャンネルからの2つの別個のカテーテルが異なる固有の曲率を有することができ、それらが同じチャンネルから出たものであっても、異なる場所で標的組織を貫通することができる。熟練手術者は、これらの全ての機能を使用することによって、異なる貫通深さ、異なる貫通ベクトル、および異なるカテーテル設計によってカスタマイズできる多種多様の構成で、カテーテルアレイを形成できるものと理解されよう。

20

30

【0075】

伸張可能なカテーテル誘導テンプレートは、腫瘍の外科的切除の後に残された空洞を収容または「充填」するように調整することができる。手術は、容量、形状、および空洞の体表面からの深さが変化し得る空洞を残す。伸張可能な誘導テンプレートによって、多種多様な腫瘍空洞を治療することができる。図6は、カテーテル誘導チャンネル(12)自体が可撓性であり、膜(10)に取り付けられた(または膨張装置自体に取り付けられた)、拡張可能な構造体を示す図である。この設計によって、収縮バージョンが可能となり、腫瘍空洞に容易に入った後に、流体、ゲル、またはガスを充填することによって、膨張させる(図6B)ことができる。「バルーン」(11)を封止することによって、カテーテル誘導テンプレートは、カテーテル(2)の遠位端を組織内に伸ばすことができ(図6C)、腫瘍空洞を塞ぐことができる。カテーテルおよび膨張装置の可撓性に応じて、カテーテル誘導装置を球形にする必要はなく、実際に、多種多様の形状を形成することに留意されたい。

40

【0076】

代替の伸張可能なカテーテル誘導テンプレートは、屈曲に対してわずかな抵抗力がある

50

カテーテル誘導チャンネル(13)を使用する。したがって、図7Aで、カテーテル誘導チャンネルが、弓状ロッド(15)を短くすることによって撓曲するときに、チャンネルが、図7Bに示されるように曲がる。次いで、テンプレートが腫瘍空洞内に入った後に、遠位カテーテル(2)を伸ばすことができる(図7C)。

【0077】

図8は、種々の寸法を有する、すなわち異なる領域および外周に適合するように組み立てることができるカテーテル誘導テンプレートを提供する、モジュール式の設計を示す図である。基本ユニットは、ストリップ(18)状に互いにリンクされた一片のカテーテル誘導孔である。ストリップまたはその部品は、それ自体を単純なテンプレートとして使用することができる。代替的に、これらのストリップの側部は、例えばスナップ、ベルクロ、ジロックバッグに類似した格子組みストリップ等の連結機構によって、互いに取り付けることができる(図8Aおよび8Bを参照のこと)。また、これを使用して、例えばそれらをパレル状に連結することによって、異なるサイズまたは異なる外周のカテーテル誘導テンプレートを形成することができる。また、カテーテルオリフィスを、円筒形状を想定した螺旋形(図8C)に組み立てることも可能である。得られる円筒の径は、螺旋状に配列した隣接するストリップをいずれかの方向にスライドさせることによって、所望のサイズ(例、高さおよび/または外周)に調整することができる。モジュール式のカテーテル誘導テンプレートの単一のユニットを図8Dに示す。ユニットの外側(16)が示されている(16)。図8Dに示されるように、カテーテル誘導チャンネルは、樽形のカテーテル誘導テンプレートの内側の誘導孔(17)に取り付けられる。カテーテルチャンネルの輸入端は、それらが装置を出るときに束にすることができる。この設計は、可撓性だが堅い材料で作製して、カテーテルを伸ばす前に、腫瘍空洞内への最適な適合を提供する必要があるときに、組み立てられた装置の折り畳みまたは変形を容易にすることができることに留意されたい。

【0078】

カテーテルは、医薬品溶液の比較的均一な送達を提供する機能を考慮して設計される。図9A(19)のような単一のアパーチャまたはポートでは、均一の組織密度を想定した、略球状のパターンの薬物送達が見込まれる。複数のアパーチャまたはポートを有することで、球状ではなく、より卵形の分散パターンでの医薬品の分散が向上する(図9B、9C、9D、9F、9G)。

【0079】

遠位カテーテルが治療部位内に貫通する間、組織への損傷を最小限に抑えることも重要である。第1の繰り返し時に、図9Hに示された曲線的なカテーテル先端部を使用して、挿入中の損傷を低減することができる。図9C、9D、9F、および9Gには、アパーチャまたはポートの無い丸いカテーテル先端部が示されているが、これらは挿入中の損傷量を低減することができる。挿入中の損傷を最低限に抑えるために、カテーテルの作製に使用される材料には、先端部に使用されるものとは異なる材料を使用することができる。したがって、図9Iは、貫通している組織に相互作用しない、またはこれに刺さらない軟質材料および/または曲げやすい材料で形成された、カテーテル先端部バンパを使用した設計を示す図である。加えて、管には標的組織を貫通するのに十分な剛性が必要であるが、可撓性の管を使用することで、血管および他の物体によって偏向されることによる損傷を低減するのに補助することができる。脳のような繊細な組織に使用するカテーテルは、軟質材料で構成することができ、一方で、繊維癌組織に使用するカテーテルは、可撓性があるが、機械的強度がある、生体適合性ポリマーまたは金属で構成することができる。

【0080】

カテーテルは、組織内のカテーテルによって形成された挿入孔、すなわち進路からの液体医薬品の逆流を最小限に抑えるか、または防ぐように設計された特徴を有することができる。カテーテルの伸長部分、および円錐形のカテーテルの使用は、逆流を防ぐ2つの方法である。図10Aには、遠位端よりも直径が大きく(20)、それによって、逆流を防ぐプラグとしての役割を果たす、カテーテルの近位端が示されている。図10Bでは、ア

10

20

30

40

50

パーチャまたはポート間で複数のカテーテルが膨張して、各薬物送達アパーチャまたはポートからの均一な送達を容易にする。図10Cは、逆流を防ぐ円錐形のカテーテル設計を示す図である。図10Dは、カテーテルの輸入端に印加されたねじり力を吸収し、したがって、組織内のカテーテル先端部のあらゆる運動を最小限に抑える、「可撓性の継手」(21)を含む膨張セグメントを備えたカテーテルを示す図である。

【0081】

カテーテル誘導ワイヤを使用して、標的組織内へのカテーテルの貫通を容易にすることができる。誘導ワイヤ(22)は、それぞれのカテーテル内に挿入されて、設置している間の機械的強度を増加させる。図11Aは、先端部が丸いカテーテル内に配置された誘導ワイヤを示す図であり、図11Bでは、誘導ワイヤは、カテーテル先端部バンパを備えたカテーテルに挿入され、図11Cでは、誘導ワイヤは、アパーチャまたはポートをその末端部に備えたカテーテルで使用するよう修正されている。いずれの場合においても、誘導ワイヤは、挿入後に除去するか、または誘導ワイヤの周囲に、水剤がアパーチャまたはポートに到達できる十分な隙間があれば、該ワイヤをその場所に残しておくことができる。

10

【0082】

組織内への挿入中のカテーテル先端部の構造的安定性を増加させる、1つのさらなる方法は、管の形状を改良するものである。図12Aは、円形の管設計の一例を示す図である。図12Bは、楕円の長軸における屈曲に対する抵抗力を増加させ、一方で、楕円の短軸においては比較的曲げやすくした楕円設計の図である。同様に、図12Cおよび12Dに示された四角形設計では、管のコーナ部と交差する平面における屈曲に対する抵抗力が増加する。これは、図12Fに示されるように、高レベルの、構造的剛性を増加させた星形の管とすることもできる。

20

【0083】

図13Aは、カテーテルの長手方向軸に沿って配向された、隆線(23)およびチャンネル(24)を備えたカテーテルを示す図である。この非限定的な例は、6つのチャンネルと、6つの隆線とを有する。カテーテルポート(19)は、チャンネルに開口する。6つ1組のポートが2組ある(図13では4つしか見えない)。このカテーテル設計によって、カテーテル入口を出た流体は、カテーテルの外側のチャンネル内を長手方向に流れることができるようになり、それによって、カテーテルの長さ全体にピークの流体圧力を分配する。球形の遮断構造体(20)は、カテーテルの設置によって組織内に生じた進路を通じて、カテーテルによって組織外へ放出された液体の逆流を防ぐように適合される。図13Bは、図13Aに示されたカテーテルの断面を示す図であり、この断面は、ポート間のセグメントを通過しており、カテーテルのルーメン(25)と、カテーテルの星形の外輪郭とを示している。図13では、2つのチャンネル(24)と、3つの隆線(25)が見えている。図13Cは、図13Aに示されたカテーテルの別の断面を示す図であり、この断面は、ポート間のカテーテルの一部を切断したものである。アパーチャまたはポート(19)は、カテーテルのルーメン(25)と連続する。

30

【0084】

図14を参照すると、複数のカテーテルのそれぞれのための流れ調節装置の一実施形態が示されている。液体供給システム(図示せず)からの流入溶液(30)は、マニホールド(32)に流れ込み、そこからそれぞれのカテーテルの基部(34)に流れ込む。流れ調節装置(36)は、各カテーテル内の管のくびれた部分とすることができ、制御背圧を提供して、遠位端(38)のそれぞれから放出された流れを、カテーテルのそれらのポートと等しくする。したがって、異なる個々のカテーテルへの背圧が異なっても、カテーテルからの流出(40)が略均一になる。

40

【0085】

「流速または流量を制御するように適合された」とは、流れ調節装置によって、アレイの各カテーテルからの個々の流れを、流れ調節装置を用いずに組織内に据え付けられたときの流れから変更できることを意味する。例えば、流体は、アレイの全てのカテーテルに

50

供給されるが、カテーテルのそれぞれが受ける背圧は、アレイを据え付けることができる組織の不均一性によって大きく異なる可能性がある。高い背圧を受けるカテーテルがあれば、実質的に背圧を受けないカテーテルもあり得る。そのような状況では、いかなる流れ調節装置も存在しない場合、大部分の流れは、最も低い背圧を受けるカテーテルの方向に向かい、したがって、他のカテーテル内への溶液の流れ、およびそこから組織内への溶液の流れを減弱させる。このようにして、生物活性剤を含有する溶液が無駄になるか、いかなる治療的価値も無い空隙に集中してしまう可能性がある。流れ調節装置は、各カテーテルの内部管のくびれを通じて背圧を提供することによって、異常に低い背圧を受けるカテーテルを通じた流れを制限することができ、したがって、組織全体にわたる、生物活性剤の溶液のより適切な分散につながる。「流速または流量を均一にするように適合された」とは、カテーテルのそれぞれを通じた流れを、流れ調節装置の非存在下で生じた流れよりも均一にすることを意味する。一般的に、溶液が標的組織の全体にわたって均一に分配され、その結果、非常に低い背圧を受ける少数のカテーテルが流れの大部分を受けないように、流速または流量の均一化を試みることによって、カテーテルのそれぞれを通じた流速または流量を制御することが望ましい。

10

20

30

40

50

【0086】

あるカテーテルから空隙内への流れ、またはカテーテルの進路に沿った切除空洞内への逆流は、このように、より大きな流れを生成し、このカテーテルへの送達を不均衡なものとし、他のカテーテルへの流れを低減することが予想される。本発明のこの実施態様では、流れ調節装置は、マニホールドまたはポンプと、カテーテルポートまたはポートとの間に配置される。流れ調節装置は、カテーテル内部のルーメンの直径におけるくびれ、またはカテーテルとマニホールドと間の接合部のくびれである。流れの制御は、カテーテルのルーメン内に程度の異なるくびれを用いることによって、種々の程度に調整することができる。くびれが小さくなると圧力勾配が大きくなり、したがって、カテーテルの中の不均一な背圧の潜在的影響を最小限に抑えることが見込まれる。この流れ調節装置によって、マニホールド内に圧力の立ち上がりが生じ、その圧力がカテーテルのポート内の圧力よりも著しく高ければ、その結果は、局所的組織の背圧に関係なく、カテーテルのポートを通じて一定の流れとなる。個々の流れ調節装置は、個々のカテーテルからの流れを増減するように調整することもできる。例えば、調節可能なくびれによって、個々のカテーテルを、背圧の位置および差異に従って制御することもできる。代替的に、特定サイズの固定くびれを備えたカテーテルを、据え付け前に選択することができる。

【0087】

本発明の一実施形態は、本発明のカテーテルアレイシステムを使用した、生物活性剤の溶液の組織内への送達が医学的に指示された、異常状態の患者を治療する方法であって、カテーテル誘導テンプレートを、患者の標的組織内に、またはこれに隣接して設置し、誘導テンプレートが、生物活性剤の溶液の組織内への送達の標的となる組織に直接隣接するステップと、次いで、複数のカテーテルのそれぞれを、誘導テンプレートを通じて挿入し、各カテーテルが、それぞれの誘導案内面によって、標的組織内の位置に向けられ、空間的に画定されたカテーテルアレイを形成するステップと、液体供給システムを、各カテーテルの基部に接続し、加圧液体が、カテーテルを通じて標的組織に送達されるステップと、その後、生物活性剤の溶液を含む液体を、液体供給システムから、複数のカテーテルを通じてポートを経由して標的組織内に供給するステップとを含む方法に関する。

【0088】

本方法は、本発明のシステムの特定の実施形態に関して上述したように、例えばGBMのような脳腫瘍内の腫瘍切除部位を囲む組織の治療を含む。上述のように、残留癌性細胞を含有する可能性があり、末期の局所的な腫瘍から進行する腫瘍部位を囲む組織内に、画定された空間的なカテーテルのアレイを形成する本発明のシステムを使用することで、治療剤または薬剤の組み合わせを、組織の容量全体にわたって比較的均一なレベルで組織に送達するのに用いることができる。代替的に、本発明の方法は、手術が不要な、または手術の必要性が限られた、腫瘍の治療を含むことができる。例えば、特定の卵巣癌では、腫

瘍ブランクが腹膜の表面に形成される可能性がある。外科的切除は、ブランクの数または位置によって、常に可能というわけではない。本発明の方法の一実施形態は、本発明のカテーテルレイシシステムを使用することができ、多数のカテーテルを腫瘍の領域内に配置するように適合させる。図15を参照すると、腫瘍ブランクまたは複数のブランクの治療に使用することができる、カテーテルレイシシステムが示されている。薄い表面ブランクに溶液を提供するのに深い貫通が必要でなく、マニホールド(42)は、1つの生物活性剤または複数の生物活性剤を、ブランクの表面を浅く貫通させるか、またはこれを治療するように、および比較的広い表面積(場合により、腹膜空洞の大部分を含む)を覆うように適合された一組のカテーテル(44)に供給する。

【0089】

流体薬理学的薬剤は、注入ポンプによって発生する流体圧力を一時的に増加させることによって、カテーテルから組織内に繰り返し、または断続的に放出することができる。流体圧力の増加は、瞬間的または短期間とすることができ、それによって、流体薬理学的薬剤の組織内への迅速な注入を生じさせる。代替的に、圧力勾配を、薬剤の送達の全体にわたってさらに持続するが、連続的に保持しないようにすることができ、それによって、流体薬理学的薬剤を組織内へ担送する1つ以上の流体波を生成することができる。いずれの場合も、流体の繰り返しまたは断続的放出の間隔を、短時間(例、1秒)とするか、またはより長く(例、数日)とすることができる。後者は、流体薬理学的薬剤の組織内へのパルス化した送達の例である。

【0090】

代替的に、流体薬理学的薬剤は、注入ポンプによって発生および保持された連続的な圧力勾配によって、カテーテルから組織内に連続的に放出することができる。後者の場合、圧力勾配は、薬剤の送達の全体にわたって保持され、それによって組織内に流体薬理学的薬剤の連続パルク流が生成される。流体圧力は、1つ以上のステップで増加させるか、注入期間の少なくとも一部を通じて連続的に増加させるか、または注入期間全体を通じて増加させることができる。

【0091】

本発明の他の実施形態によれば、流体薬理学的薬剤は、短時間の注入として、パルスとして、またはより持続させた注入として組織内に放出することができ、その後、流体薬理学的薬剤を含有しない流体の注入を行うことができる。流体薬理学的薬剤を含有しない流体は、1つ以上の瞬間的な注入によって、流体運動の1つ以上の持続的な波によって、または一定の圧力勾配によって保持された連続的なパルク流によって、組織内に導入することができる。

【0092】

本発明は、上述のカテーテル誘導装置を使用して送達される生物活性剤も記載する。生物活性剤は、放射化学剤、化学療法剤、または他の小分子、抗体、タンパク質、ペプチド、オリゴヌクレオチドアプタマ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、または低分子干渉RNA(s iRNA)とすることができる。

【0093】

本願明細書に記載された装置を使用して送達することができる放射化学剤の一例は、 ^{123}I -ヨードウリジンデオキシリボシドまたは ^{125}I -ヨードウリジンデオキシリボシド($^{123}\text{IUDR}$ または $^{125}\text{IUDR}$)のような、オージェ電子放射体である。本例では、放射性 ^{123}I -、または ^{125}I -原子は、化学物質(例、ウリジンデオキシリボヌクレオチド)内に組み込まれ、細胞が取り込んで、標的細胞内の新しく合成したDNA内に組み込まれるように適合される。本例では、標的細胞は、DNA合成に係わる治療野内のあらゆる細胞と定義される。短距離オージェ電子は、染色体に組み込まれると、最適に位置決めされて、DNAを含有する細胞内のDNAに破壊的な影響を直接及ぼし、周辺の細胞への副次的損害を最小限に抑える。

【0094】

デオキシリボヌクレオチドを放射する多数のオージェ電子を使用することができ、これ

10

20

30

40

50

に限定されないが、5 - [^{1 2 5} I] - ヨードウリジン 2' デオキシリボヌクレオシド、5 - [^{1 2 3} I] - ヨードウリジン 2' デオキシリボヌクレオシド、5 - [^{1 2 4} I] - ヨードウリジン 2' デオキシリボヌクレオシド、5 - [^{7 7} Br] - プロモウリジン 2' デオキシリボヌクレオシド、5 - [^{8 0 m} Br] - プロモウリジン 2' デオキシリボヌクレオシド、8 - [^{1 2 5} I] - ヨードウリジン 2' デオキシリボヌクレオシド、および 5 - [^{8 0 m} Br] - プロモアデニン 2' デオキシリボヌクレオシドが挙げられる。加えて、デオキシリボヌクレオシドを放射する粒子を使用することができ、これに限定されないが、5 - [^{2 1 3} Bi] - ビスマスウリジン 2' デオキシリボヌクレオシド、および 5 - [^{2 1 1} At] - アスタチンウリジン 2' デオキシリボヌクレオシドが挙げられる。

10

【0095】

加えて、上述のヌクレオシド類似体のあらゆるプロドラッグも、本願明細書に記載された装置を使用して送達することができるものと理解されよう。これは、ヌクレオシドのリボース部分上に 5' および 3' 水酸基を伴うリン酸塩およびカルボニルエステル類の広範な選択肢を含む。例えば、米国特許第 20050069495 号 (Baranowska-Kortylewicz et al., Cancer specific radiolabeled conjugates regulated by the cell cycle for the treatment and diagnosis of cancer) を参照のこと。このようなプロドラッグは、ヌクレアーゼによって、多くの場合は遍在するエステラーゼによって加水分解され、それによって、当該ヌクレオシドの活性体を放出するが、該活性体は、細胞が取り込んだ後に再度リン酸化され、細胞 DNA DNA ポリメラーゼによって認識され、その後新しく合成した DNA 内に組み込まれる。上述の核種放射オージェまたは粒子を含有するヌクレオシド類似体の種々の化学修飾体は、本願明細書に記載された装置を使用して送達できるものと理解されよう。例えば、3' デオキシリボースを含有するヌクレオシドは、連鎖停止前に、DNA の成長ストランドの末端位置に組み込むことができる。最後に、^{1 2 3} I UDR または ^{1 2 5} I UDR のようなデオキシヌクレオシド類似体のリボースまたは塩基部分は、新しく合成した DNA へのそれらの組み込みを必然的に妨げることなく、多数の方法で修飾することができるものと理解されよう。

20

【0096】

本願明細書に引用した全ての刊行物、特許、および特許文献は、個々に参照して援用されたかのように、参照することにより本願明細書に援用される。何らかの矛盾が生じた場合、あらゆる定義をその中に含む本開示を優先する。本発明は、種々の非限定的な例および実施形態を参照して説明した。しかしながら、本発明の精神と範囲を維持したまま、多数の変形および改良を行うことができるものと理解されたい。

30

【 図 1 A 】

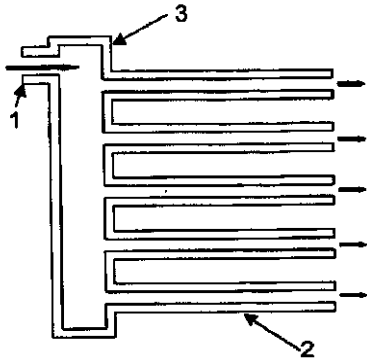


Figure 1A

【 図 1 B 】

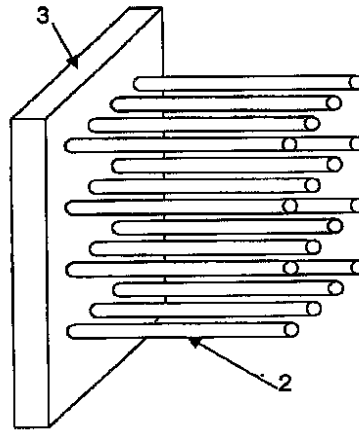


Figure 1B

【 図 1 C 】

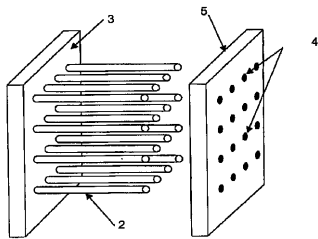


Figure 1C

【 図 2 C 】

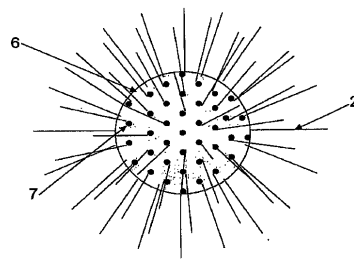


Figure 2C

【 図 2 A 】

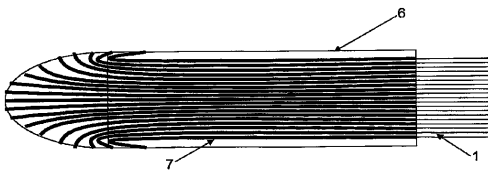


Figure 2A

【 図 2 D 】

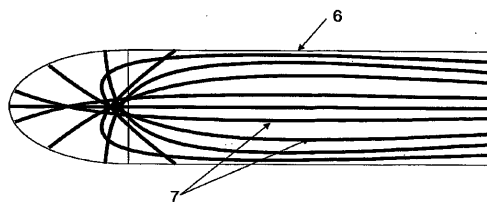


Figure 2D

【 図 2 B 】

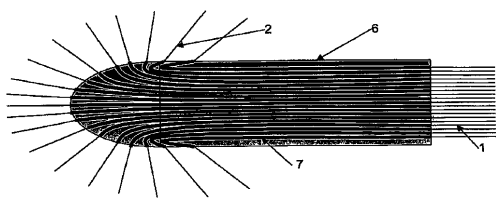


Figure 2B

【 図 3 A 】



Figure 3A

【 図 3 B 】

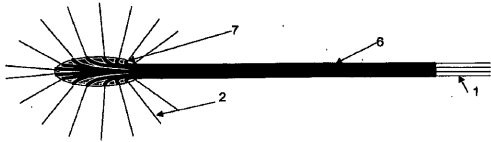


Figure 3B

【 図 4 A 】

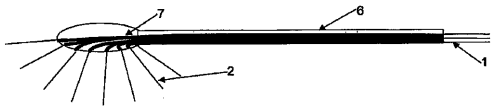


Figure 4A

【 図 4 B 】

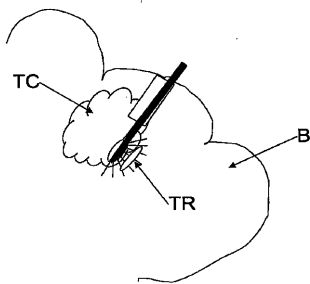


Figure 4B

【 図 5 B 】

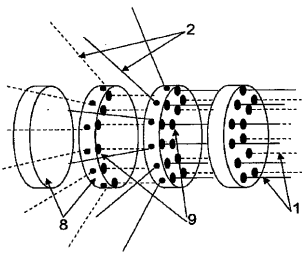


Figure 5B

【 図 5 C 】

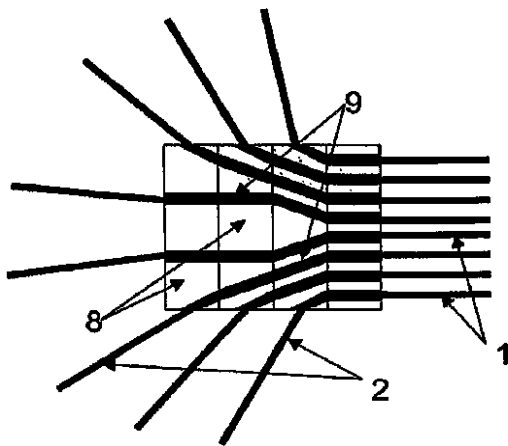


Figure 5C

【 図 4 C 】

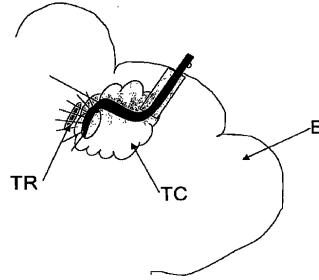


Figure 4C

【 図 5 A 】

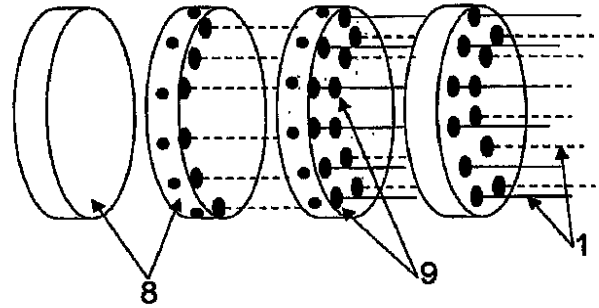


Figure 5A

【 図 5 D 】

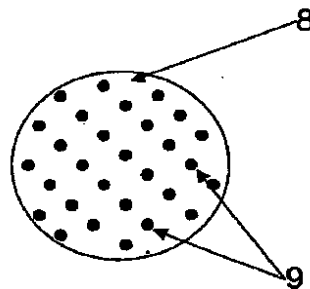


Figure 5D

【 図 6 A 】

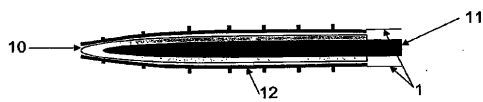


Figure 6A

【 図 6 B 】

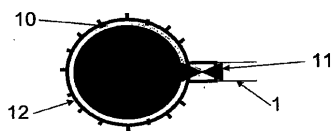


Figure 6B

【 図 6 C 】

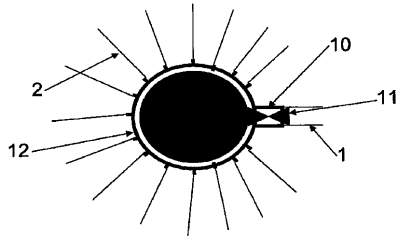


Figure 6C

【 図 7 A 】

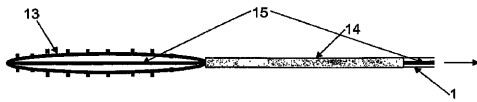


Figure 7A

【 図 7 B 】

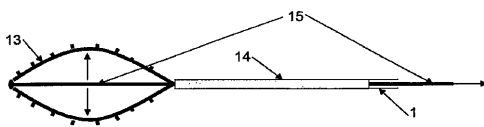


Figure 7B

【 図 7 C 】

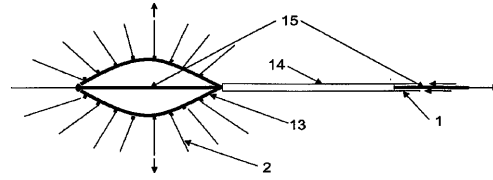


Figure 7C

【 図 8 A 】

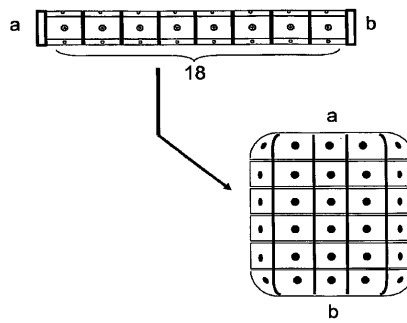


Figure 8A

【 図 8 B 】

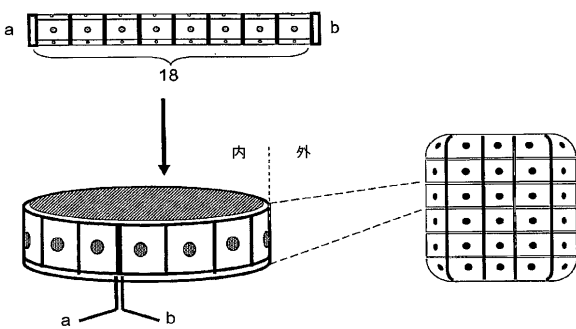


Figure 8B

【 図 8 C 】

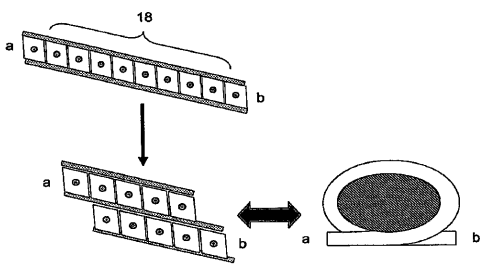


Figure 8C

【 図 8 D 】

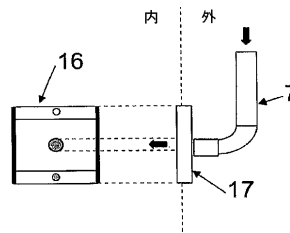


Figure 8D

【 図 9 A 】



Figure 9A

【 図 9 B 】

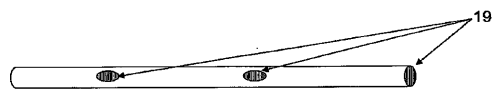


Figure 9B

【 図 9 C 】

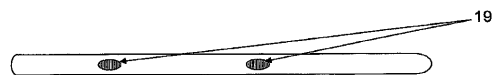


Figure 9C

【 図 9 D 】



Figure 9D

【 図 9 E 】

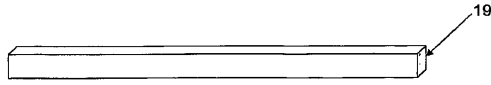


Figure 9E

【 図 9 F 】

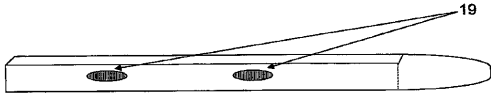


Figure 9F

【 図 9 G 】

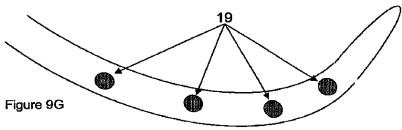


Figure 9G

【 図 9 H 】

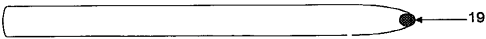


Figure 9H

【 図 1 0 D 】

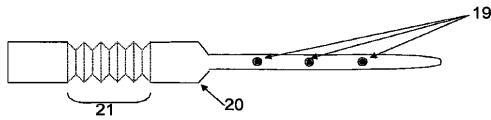


Figure 10D

【 図 1 1 A 】



Figure 11A

【 図 1 1 B 】

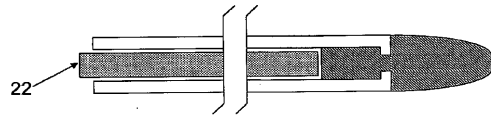


Figure 11B

【 図 1 1 C 】

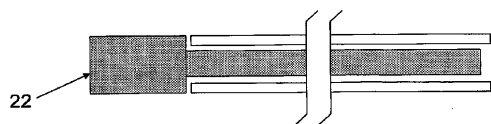


Figure 11C

【 図 9 I 】



Figure 9I

【 図 1 0 A 】

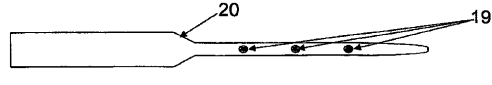


Figure 10A

【 図 1 0 B 】

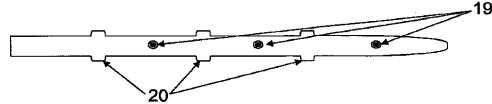


Figure 10B

【 図 1 0 C 】

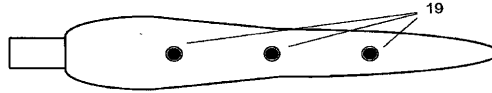


Figure 10C

【 図 1 2 A 】

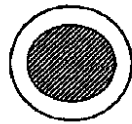


Figure 12A

【 図 1 2 B 】



Figure 12B

【 図 1 2 C 】

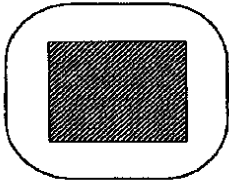


Figure 12C

【 図 1 2 E 】

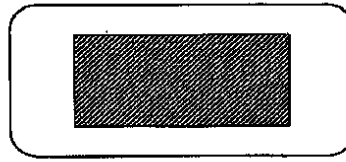


Figure 12E

【 図 1 2 D 】

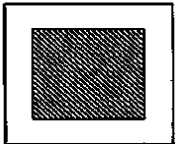


Figure 12D

【 図 1 2 F 】

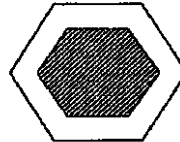
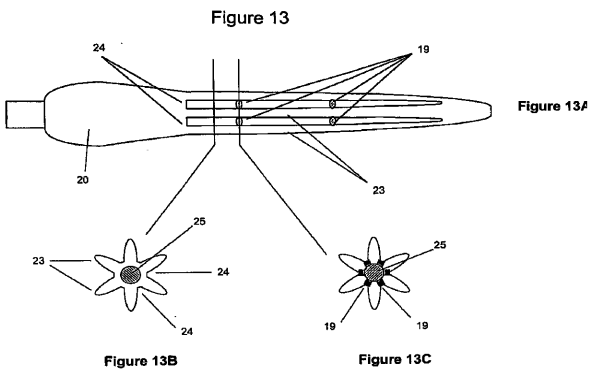


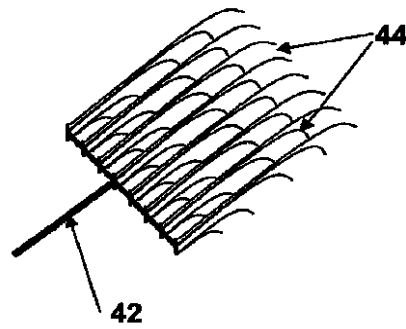
Figure 12F

【 図 1 3 】



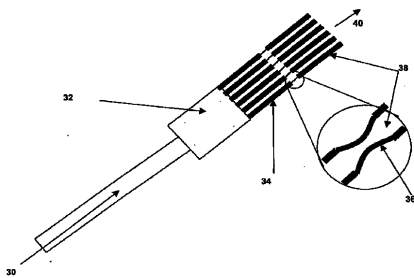
【 図 1 5 】

Figure 15



【 図 1 4 】

Figure 14



【手続補正書】

【提出日】平成21年4月22日(2009.4.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

生物活性剤の加圧液体溶液を患者の標的組織内に送達するためのカテーテルアレイシステムであって；該システムは、

各カテーテルが、直線または曲線の中空管を備え、該カテーテルを生体組織内に挿入し、前記生物活性剤の前記加圧溶液を前記管を通じて前記組織内に送達するように適合された、複数の生体適合性カテーテルを備え、

前記アレイシステムは、前記生物活性剤の前記溶液が加圧下で前記標的組織の容量に略均一に送達されるような、空間的に画定されたアレイを提供するように、前記組織内に設置されるように適合される、

カテーテルアレイシステム。

【請求項2】

前記複数のカテーテルのそれぞれをテンプレートに隣接した組織内に設置するように誘導して、前記組織内に空間的に画定されたカテーテルアレイを形成するように適合された、カテーテル誘導テンプレートを備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項3】

前記複数のカテーテルのそれぞれを、個々に、もしくはまとめて、組織内に設置するように適合された、予備成形されたカテーテルアレイを備える、請求項1に記載のシステムであって、組織内に設置された前記複数のカテーテルの配向は、据え付け前の前記カテーテルの相対的配向により決定される、システム。

【請求項4】

請求項1～3のいずれか1項に記載のシステムであって、各カテーテルは、前記組織内への貫通のための遠位部分と、前記溶液が前記中空管の内部から前記組織内へ通過することができる少なくとも1つのポートと、前記溶液を前記カテーテルの前記中空管を通過させる中間部分と、前記溶液を水圧下で溶液源から受容するように適合された基部とを備える、システム。

【請求項5】

請求項2に記載のシステムであって、前記カテーテル誘導テンプレートは、複数のカテーテル誘導案内面のチャンネルを備え、各誘導案内面のチャンネルは、前記複数のカテーテルを挿入したときに、前記カテーテルが、前記空間的に画定されたカテーテルアレイを前記組織内に形成するように、前記組織内へ挿入するために前記チャンネルを通じて1つ以上のカテーテルの運動を誘導するように適合される、システム。

【請求項6】

請求項1～3のいずれか1項に記載のシステムであって、前記溶液が、各カテーテルの前記中空管を通過して前記組織内に入ることができるように、前記溶液を、加圧下で、前記複数のカテーテルのそれぞれに送達するマニホールドをさらに備える、システム。

【請求項7】

請求項6に記載のシステムであって、さらに、前記マニホールドを介して前記複数のカテーテルのそれぞれに前記溶液を送達するように適合された加圧液体供給システムを備え、前記液体供給システムは、前記溶液に圧力を印加するように適合された加圧器を備える、システム。

【請求項8】

前記生物活性剤を、前記標的組織内の前記溶液のバルク流または対流増加送達を生じるのに十分な流体の流速で送達するように適合された、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 9】

請求項 8 に記載のシステムであって、前記標的組織内への前記流体の流速が、 $0.5 \mu\text{l} / \text{分} \sim 15 \mu\text{l} / \text{分}$ の範囲である、システム。

【請求項 10】

請求項 3 に記載のシステムであって、カテーテル挿入の誘導が、前記組織内でのその最終的な配向を決定する、前記個々のカテーテルの固有の物理的特徴または特性によって提供される、システム。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のシステムであって、前記複数のカテーテルが、しばらくの間、前記組織内に残留させるように適合される、システム。

【請求項 12】

前記カテーテル誘導テンプレートおよび誘導テンプレートが、存在する場合、生体適合性表面を備える、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 13】

カテーテル誘導ワイヤをさらに備え、前記誘導ワイヤが、前記カテーテルの前記組織内への挿入に対する剛性および強度を提供するように、各誘導ワイヤが、それぞれのカテーテルの前記中空管内に嵌合するように適合される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 14】

各誘導ワイヤは、前記液体を前記カテーテルを通じて前記組織内に送達する前に、前記設置されたカテーテルから続けて除去するように適合される、請求項 13 に記載のシステム。

【請求項 15】

請求項 13 に記載のシステムであって、各誘導ワイヤは、前記液体を前記カテーテルを通じて前記組織内に送達する間、その場所に残留するように適合される、システム。

【請求項 16】

前記生物活性剤は、薬剤または放射性物質を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 17】

前記生物活性剤は、オージェ電子放射体を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 18】

前記生物活性剤は、 ^{123}I - IUDR もしくは ^{125}I - IUDR、または、 ^{123}I 標識化、 ^{125}I 標識化、 ^{211}At 標識化、 ^{213}Bi 標識化、 $^{80\text{m}}\text{Br}$ 標識化、 ^{24}I 標識化もしくは ^{77}Br 標識化ヌクレオシド類似体を含む放射性標識化ヌクレオシドまたは放射性標識化ヌクレオシド類似体、あるいは、その任意のプロドラッグを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 19】

請求項 17 に記載のシステムであって、前記オージェ電子放射体が、オージェ電子を放出するデオキシリボヌクレオチドまたはその類似体である放射標識化ヌクレオシドまたは放射標識化ヌクレオシド類似体を含む、システム。

【請求項 20】

請求項 16 に記載のシステムであって、前記放射性物質が、 $5 - [^{125}\text{I}] - \text{ヨードウリジン } 2' \text{デオキシリボヌクレオシド}$ 、 $5 - [^{123}\text{I}] - \text{ヨードウリジン } 2' \text{デオキシリボヌクレオシド}$ 、 $5 - [^{124}\text{I}] - \text{ヨードウリジン } 2' \text{デオキシリボヌクレオシド}$ 、 $5 - [^{77}\text{Br}] - \text{プロモウリジン } 2' \text{デオキシリボヌクレオシド}$ 、 $5 - [^{80\text{m}}\text{Br}] - \text{プロモウリジン } 2' \text{デオキシリボヌクレオシド}$ 、 $8 - [^{125}\text{I}] - \text{ヨード}$

アデニン 2' デオキシリボヌクレオシド、5 - [⁸ 0 m B r] - プロモアデニン 2' デオキシリボヌクレオシド、5 - [² 1 3 B i] - ビスマスウリジン 2' デオキシリボヌクレオシド、または 5 - [² 1 1 A t] - アスタチンウリジン 2' デオキシリボヌクレオシドである、システム。

【請求項 2 1】

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、前記組織内に配置された、並列または放射状のカテーテルアレイを備える、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項 に記載のシステム。

【請求項 2 2】

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、少なくとも 2 組のカテーテルを備え、1 組のカテーテルは並列アレイで前記組織を貫通し、第 2 組のカテーテルは、第 2 の並列アレイで前記組織を貫通し、前記第 1 および第 2 の並列アレイは相互に並列ではない、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項 に記載のシステム。

【請求項 2 3】

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、少なくとも 2 組のカテーテルを備え、1 組のカテーテルは、第 2 組のカテーテルが貫通するよりも長い距離まで、前記組織を貫通する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項 に記載のシステム。

【請求項 2 4】

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、少なくとも 2 つのカテーテルを備え、各カテーテルは、各カテーテルに特有の距離まで前記組織を貫通する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項 に記載のシステム。

【請求項 2 5】

前記カテーテル誘導テンプレートは、バルーンと可撓性の誘導案内面とを備え、膨張した前記バルーンが前記誘導テンプレートを形成し、また、前記カテーテルの前記誘導案内面を通じた前記組織内への挿入を誘導するように前記誘導案内面を位置決めして、前記空間的に画定されたアレイを形成するように、前記バルーンは、前記誘導テンプレートを前記組織上に配置した後に膨張するように適合される、請求項 2 に記載のシステム。

【請求項 2 6】

前記カテーテルアレイが前記誘導テンプレートが内部に配置される組織の空隙を直接囲む前記組織内に設置することができるように、前記バルーンは、膨張して、前記空隙を略満たすように適合される、請求項 2 5 に記載のシステム。

【請求項 2 7】

前記カテーテル誘導テンプレートは、可撓性の誘導案内面を備え、また、複数の可撓性のリブをさらに備え、前記複数の可撓性のリブは、前記カテーテルアレイが、前記誘導テンプレートが内部に配置される組織の空隙を直接囲む前記組織内に、前記誘導案内面を通じて設置することができるように、前記組織の空隙に合うように、加圧下で曲がるように構成される、請求項 2 に記載のシステム。

【請求項 2 8】

前記カテーテルのうちの少なくともいくつかは、カテーテルごとに 2 つ以上のポートを有する、請求項 4 に記載のシステム。

【請求項 2 9】

前記誘導案内面のチャンネルのうちの少なくともいくつかは、2 つ以上のカテーテルを誘導するように適合される、請求項 2 に記載のシステム。

【請求項 3 0】

前記カテーテルのうちの少なくともいくつかは、前記組織内への挿入時に、組織の損傷を最小限に抑えるように適合された、軟質の先端部をそれぞれ有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項 に記載のシステム。

【請求項 3 1】

前記複数のカテーテルのうちの少なくともいくつかは、前記カテーテルの設置によって前記組織内に作られた開口部を通じて、前記組織の外の前記カテーテルによって放出された前記液体の逆流を抑制するように適合された、遮断構造体をさらに備える、請求項 1 ~ 3

のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 3 2】

前記複数のカテーテルのうちの少なくともいくつかは、それぞれが可撓性の継手をさらに備える、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 3 3】

前記複数のカテーテルのうちの少なくともいくつかは、非円形断面を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 3 4】

前記非円形断面は、四角形、三角形、五角形、六角形、または星形の断面である、請求項 3 3に記載のシステム。

【請求項 3 5】

各カテーテルは、各カテーテルのそれぞれのポートからの前記溶液の流速または流量を制御するように適合された、流れ調節装置を備える、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 3 6】

各カテーテルは、各カテーテルの前記それぞれのポートからの前記溶液の流速または流量を均一にするように適合された、流れ調節装置を備える、請求項 3 5に記載のシステム。

【請求項 3 7】

前記液体供給システムは、前記液体溶液の前記組織内への放出の流速または圧力を、経時的に一定または非一定のプロファイルで送達するように適合される、請求項 7に記載のシステム。

【請求項 3 8】

前記液体溶液の前記組織内への放出の前記流速または圧力の前記プロファイルは、経時的に一定である、請求項 3 7に記載のシステム。

【請求項 3 9】

前記プロファイルは、繰り返し断続的な、一時的な、パルス状の、曲線状の、または段階状の、放出の流速または圧力である、請求項 3 7に記載のシステム。

【請求項 4 0】

前記システムと、任意のマニホールドおよび加圧器とは、略全体に前記患者の体内に据え付けられるように適合される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 4 1】

前記標的組織に送達するための、第 2 の生物活性剤を投与するように適合された、請求項 1 6に記載のシステム。

【請求項 4 2】

前記放射性物質および前記第 2 の生物活性剤は、並行して投与される、請求項 4 1に記載のシステム。

【請求項 4 3】

前記放射性物質および前記第 2 の生物活性剤が、並行して投与されない、請求項 4 1に記載のシステム。

【請求項 4 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のシステムでの使用に適合されたカテーテル。

【請求項 4 5】

請求項 2に記載のシステムでの使用に適合されたカテーテル誘導テンプレート。

【請求項 4 6】

請求項 3に記載のシステムでの使用に適合された液体供給システムもしくはマニホールドまたはこれらの組合せ。

【請求項 4 7】

癌の治療のために患者の標的組織に生物活性剤の溶液を加圧下で送達するための、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【手続補正 2】【補正対象書類名】明細書【補正対象項目名】0030【補正方法】変更【補正の内容】【0030】

好適な生物活性剤は放射性物質 (radiological agent) であり、¹²³I または ¹²⁵I のようなオージェ電子を放射する同位元素とすることができ、それが配置された組織に生じさせる損傷範囲が狭いので、健常な組織への望ましくない放射線損傷を制限する。オージェ電子を放射する同位元素は、標的組織内の癌性細胞の細胞構造体内に組み込まれるように適合された分子の一部とすることができ、例えば、ヌクレオチド類似体を放射性標識化して、本発明の方法の使用に適した生物活性構造を提供することができる。¹²⁵I-ヨドウリジンデオキシリボシド (IUDR) は、一例である。本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

生物活性剤の液体溶液を患者の標的組織内に送達するためのカテーテルアレイシステムであって、

各カテーテルが、直線または曲線の中空管を備え、該カテーテルを生体組織内に挿入し、しばらくの間、前記組織内に残留させて、前記生物活性剤の前記溶液を前記管を通じて前記組織内に送達するように適合された、複数の生体適合性カテーテルと、

前記複数のカテーテルのそれぞれをテンプレートに隣接した組織内に設置するように誘導して、前記組織内に空間的に画定されたカテーテルアレイを形成するように適合された、カテーテル誘導テンプレートと、

マニホールドを介して前記複数のカテーテルのそれぞれに液体を送達するように適合された、加圧液体供給システムと、

を備え、

各カテーテルは、前記組織内への挿入のための遠位部分と、前記溶液が前記中空管の内部から前記組織内へ通過することができる少なくとも 1 つのポートと、前記誘導テンプレートによる前記組織内への挿入を目的として適合された中間部分と、前記加圧液体供給システムの前記マニホールドへの接続に適合された基部とを備え、

前記カテーテル誘導テンプレートは、複数のカテーテル誘導案内面のチャネルを備え、各誘導案内面のチャネルは、前記複数のカテーテルを挿入したときに、前記カテーテルが、前記空間的に画定されたカテーテルアレイを前記組織内に形成するように、前記組織内へ挿入するために前記チャネルを通じて 1 つ以上のカテーテルの運動を誘導するように適合され、

前記液体供給システムは、

前記液体溶液に圧力を印加するように適合された加圧器と、

前記液体が、各カテーテルの前記中空管を通過して前記組織内に入ることができるように、前記液体を、加圧下で、前記複数のカテーテルのそれぞれの前記基部に送達するマニホールドとを備える、

カテーテルアレイシステム。

(項目 2)

項目 1 に記載のシステムでの使用に適合されたカテーテル。

(項目 3)

項目 1 に記載のシステムでの使用に適合されたカテーテル誘導テンプレート。

(項目 4)

項目 1 に記載のシステムでの使用に適合された液体供給システム。

(項目 5)

項目 1 に記載のシステムでの使用に適合されたマニホールド。

(項目 6)

前記カテーテル誘導テンプレートは、生体適合性表面を備える、項目 1 に記載のシステム。

(項目 7)

項目 1 に記載のシステムを使用して患者の生体組織内に据え付けられた、空間的に画定されたカテーテルのアレイ。

(項目 8)

カテーテル誘導ワイヤをさらに備え、前記誘導ワイヤが、前記カテーテルの前記組織内への挿入に対する剛性および強度を提供するように、各誘導ワイヤが、それぞれのカテーテルの前記中空管内に嵌合するように適合される、項目 1 に記載のシステム。

(項目 9)

各誘導ワイヤは、前記液体を前記カテーテルを通じて前記組織内に送達する前に、前記設置されたカテーテルから続けて除去するように適合させることができる、項目 8 に記載のシステム。

(項目 10)

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、前記組織内に配置された、並列または放射状のカテーテルアレイを備える、項目 1 に記載のシステム。

(項目 11)

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、少なくとも 2 組のカテーテルを備え、1 組のカテーテルは並列アレイで前記組織を貫通し、第 2 組のカテーテルは第 2 の並列アレイで前記組織を貫通し、前記第 1 および第 2 の並列アレイは相互に並列ではない、項目 1 に記載のシステム。

(項目 12)

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、少なくとも 2 組のカテーテルを備え、1 組のカテーテルは、第 2 組のカテーテルが貫通するよりも長い距離まで、前記組織を貫通する、項目 1 に記載のシステム。

(項目 13)

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、少なくとも 2 つのカテーテルを備え、各カテーテルは、各カテーテルに特有の距離まで前記組織を貫通する、項目 1 に記載のシステム。

(項目 14)

前記カテーテル誘導テンプレートは、バルーンと可撓性の誘導案内面とを備え、膨張した前記バルーンが前記誘導テンプレートを形成し、また、前記カテーテルの前記誘導案内面を通じた前記組織内への挿入を誘導するように前記誘導案内面を位置決めして、前記空間的に画定されたアレイを形成するように、前記バルーンは、前記誘導テンプレートを前記組織上に配置した後に膨張するように適合される、項目 1 に記載のシステム。

(項目 15)

前記カテーテルアレイが前記誘導テンプレートが内部に配置される組織の空隙を直接囲む前記組織内に設置することができるように、前記バルーンは、膨張して、前記空隙を略満たすように適合される、項目 14 に記載のシステム。

(項目 16)

前記カテーテル誘導テンプレートは、可撓性の誘導案内面を備え、また、複数の可撓性のリブをさらに備え、前記複数の可撓性のリブは、前記カテーテルアレイが、前記誘導テンプレートが内部に配置される組織の空隙を直接囲む前記組織内に、前記誘導案内面を通じて設置することができるように、前記空隙を略満たすように、加圧下で曲がるように構成される、項目 1 に記載のシステム。

(項目 17)

前記カテーテルのうちの少なくともいくつかは、カテーテルごとに 2 つ以上のポートを有する、項目 1 に記載のシステム。

(項目 18)

前記誘導案内面のチャンネルのうちの少なくともいくつかは、2 つ以上のカテーテルを誘導

するように適合される、項目 1 に記載のシステム。

(項目 19)

前記カテーテルのうちの少なくともいくつかは、前記組織内への挿入時に、組織の損傷を最小限に抑えるように適合された、軟質の先端部をそれぞれ有する、項目 1 に記載のシステム。

(項目 20)

前記複数のカテーテルのうちの少なくともいくつかは、前記カテーテルの設置によって前記組織内に作られた開口部を通じて、前記組織の外の前記カテーテルによって放出された前記液体の逆流を抑制するように適合された、遮断構造体をさらに備える、項目 1 に記載のシステム。

(項目 21)

前記複数のカテーテルのうちの少なくともいくつかは、それぞれが可撓性の継手をさらに備える、項目 1 に記載のシステム。

(項目 22)

前記複数のカテーテルのうちの少なくともいくつかは、非円形断面を有する、項目 1 に記載のシステム。

(項目 23)

前記非円形断面は、四角形、三角形、五角形、六角形、または星形の断面である、項目 22 に記載のシステム。

(項目 24)

各カテーテルは、各カテーテルの前記それぞれのポートからの前記溶液の流速または流量を制御するように適合された、流れ調節装置を備える、項目 1 に記載のシステム。

(項目 25)

各カテーテルは、各カテーテルの前記それぞれのポートからの前記溶液の流速または流量を均一にするように適合された、流れ調節装置を備える、項目 24 に記載のシステム。

(項目 26)

前記液体供給システムは、前記液体溶液の前記組織内への放出の流速または圧力を、経時的に一定または非一定のプロファイルで送達するように適合される、項目 1 に記載のシステム。

(項目 27)

前記液体溶液の前記組織内への放出の前記流速または圧力の前記プロファイルは、経時的に一定である、項目 26 に記載のシステム。

(項目 28)

前記プロファイルは、繰り返し断続的な、一時的な、パルス状の、曲線状の、または段階状の、放出の流速または圧力である、項目 26 に記載のシステム。

(項目 29)

少なくとも 1 つのカテーテル、または誘導テンプレートは、定位設置のために、RF 放射プローブを可逆的に取り付けるように適合される、項目 1 に記載のシステム。

(項目 30)

前記システムは、略全体に前記患者の体内に据え付けられるように適合される、項目 1 に記載のシステム。

(項目 31)

前記生物活性剤は、薬剤または放射性物質を含む、項目 1 に記載のシステム。

(項目 32)

前記放射性物質は、オージェ電子放射体を備える、項目 31 に記載のシステム。

(項目 33)

前記放射性物質は、 ^{123}I - IUDR または ^{125}I - IUDR を含む、項目 31 に記載のシステム。

(項目 34)

前記放射性物質は、放射性標識化ヌクレオシド類似体、または放射性標識化ヌクレオシド

類似体のプロドラッグを含む、項目 3 1 に記載のシステム。

(項目 3 5)

前記カテーテルアレイシステムによって送達するための、第 2 の生物活性剤をさらに含む、項目 3 1 または 3 3 に記載のシステム。

(項目 3 6)

前記放射性物質および前記第 2 の生物活性剤は、並行して投与される、項目 3 5 に記載のシステム。

(項目 3 7)

項目 1 に記載のカテーテルアレイシステムを使用した、生物活性剤の溶液の組織内への送達
が医学的に指示された異常状態の患者を治療する方法であって、

前記テンプレートが、前記生物活性剤の前記溶液の前記組織内への送達の標的となる組織に隣接するように、前記カテーテル誘導テンプレートを、前記患者の前記標的組織内に、または前記標的組織に隣接して設置するステップと、

各カテーテルが、それぞれの誘導案内面によって、前記標的組織内の位置に向けられ、前記空間的に画定されたカテーテルアレイを形成するように、複数のカテーテルのそれぞれを、前記テンプレートを通じて挿入するステップと、

加圧液体を前記カテーテルを通じて前記標的組織に送達させることができるように、前記液体供給システムを各カテーテルの前記基部に接続するステップと、

加圧下で、前記生物活性剤の溶液を含む液体を、前記液体供給システムから、複数のカテーテルを通じて前記ポートを経由して前記標的組織内に供給するステップと、
を含む、方法。

(項目 3 8)

前記カテーテル誘導テンプレートは、生体適合性表面を含む、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記複数のカテーテルのうちのいくつかは、カテーテル誘導ワイヤを備え、前記誘導ワイヤが前記カテーテルの前記組織内への挿入に対する剛性および強度を提供するように、各誘導ワイヤが、前記それぞれのカテーテルの前記中空管内に嵌合するように適合され、各誘導ワイヤは、前記液体を前記カテーテルを通じて前記組織内に送達する前に、前記設置されたカテーテルから続けて除去するように適合させることができる、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、前記組織内に配置された、並列のカテーテルアレイを備える、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、前記組織内に配置された、放射状のカテーテルアレイを備える、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、前記複数のカテーテルの少なくとも 2 つのサブセットを備え、1 つのカテーテルのサブセットは並列アレイで前記組織を貫通し、第 2 のカテーテルのサブセットは第 2 の並列アレイで前記組織を貫通し、前記第 1 および第 2 の並列アレイは相互に並列ではない、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記空間的に画定されたカテーテルアレイは、少なくとも 2 組のカテーテルを備え、前記組織内にカテーテルを挿入する前記ステップにおいて、1 組のカテーテルは、第 2 組のカテーテルが貫通するよりも長い距離、前記組織を貫通する、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記空間的に画定されたカテーテルは、少なくとも 2 つのカテーテルを備え、各カテーテルは、各カテーテルに特有の距離まで前記組織を貫通する、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記カテーテル誘導テンプレートは、バルーンと可撓性の誘導案内面とを備え、膨張した

前記バルーンが、前記誘導テンプレートを形成し、また、前記カテーテルの前記誘導案内面を通じた前記組織内への挿入を誘導するように前記誘導案内面を位置決めして、前記空間的に画定されたアレイを形成するように、前記バルーンが、前記誘導テンプレートを前記組織上に配置した後に膨張するように適合される、項目37に記載の方法。

(項目46)

前記カテーテルアレイが前記誘導テンプレートが内部に配置される組織の空隙を直接囲む前記組織内に設置することができるように、前記バルーンは、膨張して、前記空隙を略満たすように適合される、項目45に記載の方法。

(項目47)

前記カテーテル誘導テンプレートは、可撓性の誘導案内面を備え、また、複数の可撓性のリブをさらに備え、前記複数の可撓性のリブは、前記カテーテルアレイが、前記誘導テンプレートが内部に配置される組織の空隙を直接囲む前記組織内に、前記誘導案内面を通じて設置することができるように、前記空隙を略満たすように、加圧下で曲がるように適合される、項目37に記載の方法。

(項目48)

前記カテーテルのうちの少なくともいくつかは、カテーテルごとに2つ以上のポートを有する、項目37に記載の方法。

(項目49)

個々のカテーテル誘導案内面は、カテーテル誘導案内面ごとに2つ以上のカテーテルを含む、項目37に記載の方法。

(項目50)

前記カテーテルのうちの少なくともいくつかは、前記組織内への挿入時に、組織の損傷を最小限に抑えるように適合された、先端部をそれぞれ有する、項目37に記載の方法。

(項目51)

前記複数のカテーテルのうちの少なくともいくつかは、前記カテーテルの設置によって前記組織内に作られた開口部を通じて、前記組織からの前記カテーテルによって放出された前記液体の流れを抑制するように適合された、遮断構造体をさらに備える、項目37に記載の方法。

(項目52)

前記複数のカテーテルのうちの少なくともいくつかは、可撓性の膨張構造体をさらに備える、項目37に記載の方法。

(項目53)

前記複数のカテーテルのうちの少なくともいくつかは、非円形断面を有する、項目37に記載の方法。

(項目54)

前記非円形断面は、四角形、三角形、五角形、六角形、または星形の断面である、項目53に記載の方法。

(項目55)

前記液体供給システムは、前記生物活性剤の前記液体溶液の前記組織内への放出の流速または圧力を、経時的に一定または非一定のプロファイルで送達するように適合される、項目37に記載の方法。

(項目56)

前記液体溶液の前記組織内への放出の前記流速または圧力の前記プロファイルは、経時的に一定である、項目55に記載の方法。

(項目57)

前記プロファイルは、断続的な、パルス状の、曲線状の、または段階状の、放出の流速または圧力である、項目55に記載の方法。

(項目58)

各カテーテルは、各カテーテルの前記それぞれのポートまたは複数のポートからの前記溶液の流速または流量を制御または均一にするように適合された、それぞれの流れ調節装置

を備える、項目 37 に記載の方法。

(項目 59)

第 2 の生物活性剤を前記患者に投与するステップをさらに含む、項目 37 に記載の方法。

(項目 60)

前記第 2 の生物活性剤は、溶液中に存在する、項目 59 に記載の方法。

(項目 61)

前記第 2 の生物活性剤は、第 2 の溶液中に存在し、第 2 の複数のカテーテルは、前記複数のカテーテルに近接して前記患者の前記生体組織内に設置され、前記第 2 の溶液は、前記第 2 の複数のカテーテルを通じて前記組織に供給される、項目 59 に記載の方法。

(項目 62)

前記第 2 の生物活性剤は、前記複数のカテーテル以外の経路によって前記患者に投与される、項目 59 に記載の方法。

(項目 63)

前記第 2 の生物活性剤は、前記生物活性剤の溶液と並行して投与される、項目 59 に記載の方法。

(項目 64)

前記第 2 の生物活性剤は、前記生物活性剤の溶液と非並行に投与される、項目 59 に記載の方法。

(項目 65)

前記患者に、化学療法剤を投与するか、または外部源もしくは据え付けられた放射性線源から電離放射線を投与するステップをさらに含む、項目 37 に記載の方法。

(項目 66)

ヌクレオシド類似体の局所的な代謝および / またはクリアランスを抑制することができる薬剤を前記患者に投与するステップをさらに含む、項目 37 に記載の方法。

(項目 67)

非標的組織を保護するために、非放射性のヨウ化物、チミジン、またはチミジン誘導体を前記患者に投与するステップをさらに含む、項目 37 に記載の方法。

(項目 68)

放射性 I U D R と共に非放射性 I U D R を投与して、標的組織内への組み込みを容易にするステップをさらに含む、項目 37 に記載の方法。

(項目 69)

生物活性剤を含まない溶液を投与し、その後前記生物活性剤の前記溶液を投与するステップをさらに含む、項目 37 に記載の方法。

(項目 70)

前記生物活性剤は、 ^{123}I - I U D R または ^{125}I - I U D R を含み、前記生物活性剤を含まない溶液は、生理食塩水を含む、項目 69 に記載の方法。

(項目 71)

前記カテーテルアレイは、前記生物活性剤を前記標的組織に略均一のレベルで送達するように、前記組織内に挿入するステップによって配置される、項目 37 に記載の方法。

(項目 72)

前記異常状態は、腫瘍形成を含む、項目 37 に記載の方法。

(項目 73)

前記異常状態は、末期の局所的固形腫瘍を含む、項目 37 に記載の方法。

(項目 74)

前記異常状態は、脳腫瘍を含む、項目 37 に記載の方法。

(項目 75)

前記異常状態は、悪性神経膠腫を含む、項目 74 に記載の方法。

(項目 76)

前記異常状態は、腫瘍プラークを含む、項目 37 に記載の方法。

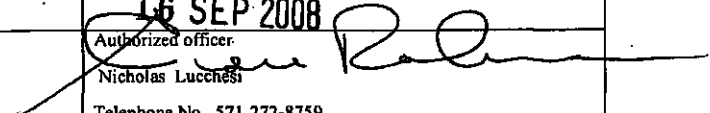
(項目 77)

前記異常状態は、卵巣腫瘍を含む、項目 37 に記載の方法。

(項目 78)

RF 放射プローブを、少なくとも 1 つのカテーテル、または誘導テンプレートに可逆的に取り付けて、前記標的組織内での前記カテーテルまたはカテーテルアレイの定位設置を誘導するステップをさらに含む、項目 37 に記載の方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US07/16701
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61M 5/00(2006.01) USPC: 604/264 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 604/264, 19, 500, 117, 158, 272 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST: manifold\$2, template\$, pressuriz\$4 near "liquid supply", catheter\$, "catheter array"		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/0107738 A1 (Slater et al.) 19 May 2005 (19.05.2005), see at least Figures 1-3 and the respective portions of the specification	2, 4-5, 7
X	US 2,245,350 (Marshall) 10 June 1941 (10.06.1941), see Figures 1-4	3
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 22 July 2008 (22.07.2008)		Date of mailing of the international search report 16 SEP 2008
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:  Nicholas Lucchesi Telephone No. 571-272-8759

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 マツウラ, ジェームス イー.

アメリカ合衆国 コロラド 80525, フォート コリンズ, ストーンリッジ ドライブ
4244

(72)発明者 ウォレン, スティーブン エル.

アメリカ合衆国 コロラド 80526, フォート コリンズ, ウェストフィールド コート
3914

(72)発明者 リリヘイ, ケビン

アメリカ合衆国 コロラド 80112, エングルウッド, ハニー ローカスト ドライブ
4275

Fターム(参考) 4C167 AA02 BB02 BB04 BB08 BB09 BB40 CC12 CC30 DD04 EE01
EE20