

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6612231号  
(P6612231)

(45) 発行日 令和1年11月27日(2019.11.27)

(24) 登録日 令和1年11月8日(2019.11.8)

(51) Int.Cl. F I  
A O I N 1/02 (2006.01) A O I N 1/02

請求項の数 5 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2016-536173 (P2016-536173)	(73) 特許権者	516160429
(86) (22) 出願日	平成26年12月1日(2014.12.1)		マリンクロット ホスピタル プロダクツ
(65) 公表番号	特表2017-503762 (P2017-503762A)		アイビー リミテッド
(43) 公表日	平成29年2月2日(2017.2.2)		アイルランド 15, ダブリン, モルハダ
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/067856		ート, ダマスタウン インダストリアル
(87) 国際公開番号	W02015/084698		エステート
(87) 国際公開日	平成27年6月11日(2015.6.11)	(74) 代理人	230104019
審査請求日	平成29年11月13日(2017.11.13)		弁護士 大野 聖二
(31) 優先権主張番号	14/095,621	(74) 代理人	100119183
(32) 優先日	平成25年12月3日(2013.12.3)		弁理士 松任谷 優子
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100114465
			弁理士 北野 健
		(74) 代理人	100149076
			弁理士 梅田 慎介

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 *ex vivo* 液状物中への一酸化窒素の投与及びモニタリング

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

移植のための肺を保存する方法であって、  
一酸化窒素 (NO) 及びノ又はNOドナーを 0.1 ppm ~ 300 ppm の範囲の濃度  
で含む灌流液で肺を灌流するステップと、

灌流液のパラメーターをモニタリングするステップであって、

前記灌流液のパラメーターが、メトヘモグロビンであるステップと、

メトヘモグロビンレベル (赤血球に対するメトヘモグロビンの割合) が 12% を満たす  
又はこれを上回る場合に、前記灌流液により肺に提供される NO 及びノ又はNOドナーの  
量を調整するステップであって、

前記灌流液により肺に提供される NO の量の調整は、前記灌流液に送達される気流中  
の NO の量を低減させるステップと

を含む、方法。

【請求項 2】

NO を 0.1 ppm ~ 300 ppm の範囲の濃度で含む換気用気体により肺を換気する  
ステップをさらに含み、

肺が、同時に又は連続して灌流及び換気される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

メトヘモグロビンレベル (赤血球に対するメトヘモグロビンの割合) が 12% を満たす  
又はこれを上回る場合に、前記換気用気体により肺に提供される NO の量を調整するステ

ップであって、

前記換気用気体により肺に提供されるNOの量の調整は、前記換気用気体に送達される気流中のNOの量を低減させるステップをさらに含む、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

モニタリングが連続的に又は断続的に実施され、NO及び/又はNOドナーの量の調整も連続的に又は断続的に実施される、請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

肺の生存能力が向上する、請求項1から4のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明の実施形態は、一般的に、一酸化窒素(NO)を送達及びモニタリングするための方法及びデバイスの分野に関する。特に、本発明の実施形態は、体外膜型酸素供給(ECMO)システム並びに臓器及び組織保存におけるNOの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

適切な血流が失われた細胞、組織、器官、及び生物は、虚血性損傷を受ける。虚血性損傷を低減する従来の方法は、患部組織を酸素で灌流するステップを含むが、この手技は、著しい組織損傷の原因となる可能性があり、また脳卒中又は心停止期間中に、脳の損傷等の重篤な及び/又は恒久的な傷害を引き起こすおそれがある。

20

【0003】

組織及び器官の代謝が低下した状態になるように誘導することにより虚血再灌流傷害(IRI)を低減する試みがなされてきた。移植又はグラフティングの際に、生きている組織を保存する場合、組織の代謝活性を低減する1つの一般的な方法は、組織又は器官を生理食塩水等の生理液に浸漬し、寒冷環境に置くことによるものである。しかし、かかる方法は、長期信頼性を確保することはできず、また臓器や組織の移植及び四肢の再接合の奏功性は、臓器、組織、又は四肢が生体と非接触状態にある時間となおも反比例している。従って、器官、組織、四肢、及びその他の生体材料を保存する方法を改善する必要がある。

【0004】

30

これとは別に、酸素欠乏状態は、肺の機能が不適切であるか又は全く機能しないときにも、生体中で生じ得る。患者への酸素供給を改善する1つのアプローチは、ECMOの使用によるものであるが、この場合、静脈血が患者から抽出され、膜型酸素供給装置を通過し、患者に戻される。ECMOシステムは、フィルター又はその他の構成要素を含み得るが、これらは、血液を患者に再導入する前に除去する必要があり得る血餅及びその他の生体物質を除去し、これによりECMOシステムの閉塞、特に膜型酸素供給装置の閉塞を回避するのに用いられる。このような閉塞を避けるために、既存のECMOシステム及び方法を改善する必要がある。

【発明の概要】

【0005】

40

本発明の実施形態は、NO含有気体をex vivo液状物に直接投与し、ex vivo液状物中、及び/又はex vivo液状物を受容する組織又は器官内のNO及び/若しくはNOマーカー及び/又はその他の関連するパラメーター(例えば、組織損傷の指標)をモニタリングする方法及びシステムを提供する。本明細書に記載する方法及びシステムは、虚血再灌流傷害の予防及び治療を含む様々な目的で、及びECMO回路内の血餅を防止するために利用され得る。NOは、細胞、組織、器官、生物を含む様々な生体材料、並びにヒト及びその他の哺乳動物を含む動物に投与され得る。

【0006】

本明細書に記載する方法及びシステムは多くの用途を有するものの、特にNOの投与及びそのモニタリングは、ECMO回路及び/又は器官及び移植用のその他の生体材料の保

50

存において有益であると考えられている。患者血液に酸素が *ex vivo* で供給される ECMO の場合、NO が ECMO 回路に添加され、NO 及び / 又は NO マーカーがモニタリングされ、それに応じて NO 投与量が調整される。いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、ECMO 回路内の血液に NO を投与すると、血液中の血小板活性化が抑制され、従って ECMO 回路内の閉塞を防止するのに役立つものと予測される。例えば、ECMO 回路内のフィルターは、血小板凝集のために閉塞状態となり得、またフィルターを交換しなければならない場合もあり、費用がかかりまた不便でもある。従って、NO の投与が、閉塞を防止し、これにより ECMO 回路の寿命を延ばすのに利用可能である。しかし、過剰の NO は、酸素に結合しないメトヘモグロビンの形成を引き起こすおそれがあり、またメトヘモグロビン血症を引き起こす可能性がある。その結果、メトヘモグロビン又はその他の NO マーカーが、所定の安全閾値を超えない又は下回らないことを保証するために、NO の投与がモニタリングされてもよい。

10

## 【0007】

臓器及び生体材料を移植する場合、臓器がドナーから取り出されるが、レシピエントに移植する臓器又は生体材料を適正に保存するために多大な努力がなされている。移植で用いられる細胞、組織、及び器官を含む生体材料は、臓器又はその他の生体材料の摘出時から移植時まで、*ex vivo* で有効に保存される必要がある。臓器移植には、個別に又は組み合わせて利用可能である多くの方法が含まれる。1つ又は複数の方法では、NO が灌流液に投与され、NO 及び / 若しくは NO マーカー及び / 又はその他の関連するパラメーターが灌流液内でモニタリングされ、NO の適性量が満たされる又は維持されるように、必要な場合には NO 投与量が調整される。灌流液のモニタリングの代わりに又はこれに加えて、臓器又は組織は、臓器又は組織内の NO 及び / 又は NO マーカー及び / 又はその他のパラメーター（例えば、組織損傷の指標等）を測定すること等により、直接モニタリングされ得る。NO は、臓器を気体灌流するのに用いられる気体、又は *ex vivo* の肺を換気するのに用いられる気体にも添加され得る。灌流液、気体灌流用の気体、及び換気用気体への NO の投与及びそのモニタリングは、臓器ドナーのプール時間を延長し、また供与された器官の生存能力を高めるものと予測される。NO は、虚血再灌流傷害に起因する臓器損傷を限定的なものにする前処理剤として利用可能である。NO は、血液が移植後臓器に再灌流したときに生ずる温虚血「ヒット」を低減することにより、少なくともある程度臓器保存に役立つものと予測される。特定の理論に一切束縛されるつもりはないが、この温虚血ヒットの低下は、酸化ストレスの低下及び / 又は重要な細胞機能の保存を含む、複数の機構により生ずる可能性があると考えられている。

20

30

## 【0008】

更に、NO の投与は、移植用に臓器を取り出した後、及び / 又は ECMO 期間中 / その後に生ずる可能性のある微小循環変化も低減し得る。例えば、臓器を取り出した後に、臓器の微小循環は、再構築され得るが、これは、臓器を経由する灌流に大きな影響を及ぼす可能性がある。生ずる再構築が大規模であるほど、臓器移植の予後は不良となる。NO は、例えば NO を投与し、微小循環をモニタリングし、そして微小循環変化に応じて NO 投与量を調整すること等により、かかる微小循環変化を治療及び / 又は予防するのに利用可能である。

40

## 【0009】

従って、本発明の1つの態様は、NO の投与をモニタリングする方法と関連する。1つ又は複数の実施形態では、この方法は、*ex vivo* 液状物に NO を投与するステップ、*ex vivo* 液状物中の NO 及び / 又は NO マーカー及び / 又はその他の関連するパラメーターをモニタリングするステップ、並びに NO 及び / 又は NO マーカー及び / 又はその他の関連するパラメーターのモニタリングに基づき、NO の投与を調整するステップを含む。*ex vivo* 液状物は、赤血球等の成分を含み得る。*ex vivo* 液状物に NO を投与するステップは、*ex vivo* 液状物を 0.1 ppm ~ 300 ppm の範囲の NO 濃度を含む気体と接触させるステップを含み得る。*ex vivo* 液状物は、NO を液状物に投与した後に、又は NO を *ex vivo* 液状物に投与している期間中に細胞

50

と接触可能である。上記のように、NO及び/又はNOマーカ-及び/又はその他の関連するパラメ-ターは、ex vivo液状物中のNO及び/又はNOマーカ-及び/又はその他の関連するパラメ-ターの測定に加えて又はその代わりに、臓器又は組織内でも測定され得る。

【0010】

1つ又は複数の実施形態では、ex vivo液状物は、1つ又は複数の血液又は灌流液を含む。ex vivo液状物は、体外膜型酸素供給(ECMO)回路内で再循環される血液を含み得るが、またex vivo血液は、血液が生体内の細胞と接触可能なように、生体(例えば、ヒト等)内に導入され得る。代替的な例として、ex vivo液状物は、灌流液を含み得るが、またex vivo液状物と接触する細胞は、ex vivo臓器細胞を含み得る。

10

【0011】

ex vivo液状物は、NOをex vivo液状物に投与する前、及び/又はNOをex vivo液状物に投与した後にも、酸素供給され得る。NO及び/又はNOマーカ-及び/又はその他のパラメ-ターは、ex vivo液状物に酸素供給する前、ex vivo液状物に酸素供給した後、NOをex vivo液状物に投与する前、ex vivo液状物にNOを投与した後、ex vivo液状物と細胞を接触させる前、及び/又はex vivo液状物と細胞を接触させた後にモニタリングされ得る。

【0012】

NOモニタリングは、連続的又は断続的に実施することができ、また一酸化窒素の投与も、連続的又は断続的に調整することができる。1つ又は複数の実施形態では、NOマーカ-のモニタリングは、ex vivo液状物中のメトヘモグロビンをモニタリングするステップ、又はex vivo液状物中のNO<sub>x</sub>をモニタリングするステップのうちの1つ又は複数を含む。1つ又は複数の実施形態では、NOの投与を調整するステップは、ex vivo液状物に送達されるNOを含む気体のNO濃度又は流速のうちの1つ又は複数調整するステップを含む。

20

【0013】

本発明の別の態様は、体外膜型酸素供給(ECMO)期間中に、NOの投与をモニタリングする方法に関する。1つ又は複数の実施形態では、この方法は、ex vivo血液を、1ppm~50ppmの範囲のNO濃度を含む気体と接触させることにより、NOをECMO回路内のex vivo血液に投与するステップと、(1)圧力損失が、圧力損失閾値を上回るか決定するために、ECMO回路内の圧力損失、又は(2)NO及び/又はNOマーカ-が、NO閾値を下回る又は上回るか決定するために、ex vivo血液内のNO及び/又はNOマーカ-のうちの1つ又は複数モニタリングするステップと、圧力損失のモニタリング又はNO及び/若しくはNOマーカ-のモニタリングのうちの1つ又は複数に基づき、NOの投与量を調整するステップとを含む。圧力損失が圧力損失閾値を上回る場合、NOの投与量を増加させてもよいし、またNO及び/又はNOマーカ-がNO閾値を上回る場合、NOの投与を低減させてもよい。

30

【0014】

1つ又は複数の実施形態では、圧力損失閾値は、ex vivo回路内の最大圧力の1%~30%の範囲である。

40

【0015】

1つ又は複数の実施形態では、NOの投与量を調整するステップは、NOを含む気体のNO濃度又は流量のうちの1つ又は複数調整するステップを含む。

【0016】

1つ又は複数の実施形態では、NOマーカ-をモニタリングするステップは、ex vivo血液中のメトヘモグロビンをモニタリングするステップ、又はex vivo血液中のNO<sub>x</sub>をモニタリングするステップのうちの1つ又は複数を含む。NOマーカ-をモニタリングするステップは、メトヘモグロビンをモニタリングするステップを含み得るが、またNO閾値は、1%~15%メトヘモグロビンの範囲であり得る。いくつかの実施形

50

態では、NOマーカーは、パルスオキシメトリー法、光学的測定法のうちの1つ又は複数によりモニタリングされる。

【0017】

本発明の別の態様は、生体材料の保存のために *ex vivo* 液状物へのNOの投与をモニタリングする方法と関係する。1つ又は複数の実施形態では、この方法は、*ex vivo* 液状物を、0.1 ppm ~ 300 ppmの範囲のNO濃度を含む気体と接触させることにより、*ex vivo* 液状物にNOを投与するステップ、*ex vivo* 液状物中のNO及び/又はNOマーカー及び/又はその他のパラメーターをモニタリングするステップ、及びNO及び/又はNOマーカー及び/又はその他のパラメーターのモニタリングに基づき、NOの投与量を調整するステップを含む。生体材料は、単離された細胞、組織、臓器の一部又は臓器全部のうちの1つ又は複数を含み得る。1つ又は複数の実施形態では、臓器は、心臓、肺、腎臓、肝臓、脾臓、眼、骨、皮膚、心臓弁、腸、腱、靭帯、又は血管のうちの1つ又は複数を含む。特定の実施形態では、臓器は、肝臓であり得る。その他の特定の実施形態では、臓器は、1つ又は複数の肺であり得る。その他の特定の実施形態では、臓器は、心臓であり得る。

10

【0018】

1つ又は複数の実施形態では、NOマーカーをモニタリングするステップは、*ex vivo* 液状物中のメトヘモグロビンをモニタリングするステップ、又は*ex vivo* 液状物中のNO<sub>x</sub>をモニタリングするステップのうちの1つ又は複数を含む。NOマーカーをモニタリングするステップは、メトヘモグロビンをモニタリングするステップを含み得るが、またNO閾値は、1 ~ 50%メトヘモグロビンの範囲であり得る。

20

【0019】

1つ又は複数の実施形態では、NOの投与を調整するステップは、NOを含む気体のNO濃度又は流速のうちの1つ又は複数調整するステップを含む。

【0020】

本発明の別の態様は、移植のための *ex vivo* 肝臓を保存する方法に関する。この態様の様々な実施形態において、本方法は、NOを含む気体灌流用の気体で肝臓を気体灌流するステップと、(i) 肝臓及び/又は(ii) 気体灌流期間中に肝臓を保管するのに用いられる保存液内の1つ又は複数の気体灌流パラメーターをモニタリングするステップと、1つ又は複数の気体灌流パラメーターのモニタリングに基づき、気体灌流用の気体により肝臓に提供されるNOの量を調整するステップとを含む。1つ又は複数の実施形態では、1つ又は複数の気体灌流パラメーターは、NO、NOマーカー、組織損傷の指標、及びその組合せからなる群より選択される。組織損傷の指標の例として、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)及びアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)が挙げられるがこれらに限定されない。

30

【0021】

1つ又は複数の実施形態では、気体灌流用の気体中のNO濃度は、0.1 ppm ~ 300 ppmの範囲である。気体灌流用の気体は、NOに加えて酸素等のその他の気体、及び/又は空気、及び/又は窒素やヘリウム等のキャリアガスを含み得る。

【0022】

モニタリングは、連続的又は断続的に実施することができ、またNO及び/又はNOドナーの量の調整も、連続的又は断続的に実施することができる。

40

【0023】

この態様の様々な実施形態では、本方法は、肝臓をNO及び/又はNOドナーを含む灌流液で灌流するステップを更に含む。肝臓が気体灌流用の気体で気体灌流される前に、肝臓は灌流液で灌流可能である。1つ又は複数の実施形態では、1つ又は複数の灌流パラメーター(例えば、NO及び/又はNOマーカー及び/又は組織損傷の指標等)が、灌流液内及び/又は肝臓そのものの中でモニタリングされ、また灌流液により肝臓に提供されるNO及び/又はNOドナーの量は、1つ又は複数の灌流パラメーターのモニタリングに基づき調整される。

50

## 【 0 0 2 4 】

1つ又は複数の実施形態によれば、( i ) 気体灌流用の気体により肝臓に提供されるNOの量又は( i i ) 灌流液により肝臓に提供されるNOの量のうちの1つ又は複数を調整するステップは、気体灌流用の気体及び/又は灌流液に送達される気流中のNO濃度を調整するステップ、及び/又は気体灌流用の気体及び/又は灌流液に送達される気体の流速を調整するステップを含む。

## 【 0 0 2 5 】

灌流液は、赤血球を含む場合があり、また本方法は、肝臓が灌流される前に、灌流液に酸素供給するステップを更に含み得る。いくつかの実施形態では、灌流液内のNOマーカ-をモニタリングするステップは、メトヘモグロピンをモニタリングするステップを含む。

10

## 【 0 0 2 6 】

いくつかの実施形態では、肝臓の生存能力は、特に、NOの投与が本明細書に記載するモニタリングに基づき調整される場合には、NO及び/又はNOドナーで気体灌流及び/又は灌流することにより向上する。

## 【 0 0 2 7 】

本発明の別の態様は、移植のための *ex vivo* 肺を保存する方法に係る。この態様の様々な実施形態では、本方法は、NO及び/又はNOドナーを含む灌流液で肺を灌流する、及び/又はNOを含む換気用気体で肺を換気するステップを含む。本方法は更に、灌流液の1つ又は複数のパラメーターをモニタリングする、及び/又は換気用気体の1つ又は複数のパラメーターをモニタリングする、及び/又は肺の1つ又は複数のパラメーターをモニタリングするステップと、( i ) 灌流液の1つ又は複数のパラメーターのモニタリング及び/又は肺の1つ又は複数のパラメーターのモニタリングに基づき、灌流液により肺に提供されるNO及び/又はNOドナーの量、又は( i i ) 換気用気体の1つ又は複数のパラメーターのモニタリング及び/又は肺の1つ又は複数のパラメーターのモニタリングに基づき、換気用気体により肺に提供されるNOの量のうちの1つ若しくは複数を調整するステップとを含み得る。1つ又は複数の実施形態では、灌流液の1つ又は複数のパラメーターは、NO、NOマーカ-、組織損傷の指標、及びその組合せからなる群より選択される。1つ又は複数の実施形態では、換気用気体の1つ又は複数のパラメーターは、NO、NO<sub>2</sub>、及びその組合せからなる群より選択される。1つ又は複数の実施形態では、肺の1つ又は複数のパラメーターは、NO、NOマーカ-、組織損傷の指標、肺のパラメーター、及びその組合せからなる群より選択される。

20

30

## 【 0 0 2 8 】

代表的な実施形態では、肺の血管抵抗がモニタリングされ、また換気用気体により肺に提供されるNOの量が、肺の血管抵抗のモニタリングに基づき調整される。

## 【 0 0 2 9 】

1つ又は複数の実施形態では、換気用気体中のNOの濃度は、0.1 ppm ~ 300 ppmの範囲である。換気用気体は、NOに加えて酸素等のその他の気体、及び/又は、空気、及び/又は窒素やヘリウム等のキャリアガスを含み得る。例えば、換気用気体は、少なくとも20%の酸素を有し得る。

40

## 【 0 0 3 0 】

肺では、同時に灌流と換気が実施され得る、又は灌流と換気は連続的であり得る。また、灌流と換気は、異なる時間で生ずる場合もある。

## 【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態では、灌流液は、赤血球を含む。灌流液内のNOマーカ-をモニタリングするステップは、メトヘモグロピンをモニタリングするステップを含み得る。

## 【 0 0 3 2 】

上記のように、モニタリングは、連続的又は断続的に実施することができ、またNO及び/又はNOドナーの量を調整するステップも、連続的又は断続的に実施することができる。

50

## 【0033】

1つ又は複数の実施形態では、(i) 灌流液により、肺に提供されるNOの量又は(i) 換気用気体により肺に提供されNOの量のうちの1つ又は複数を調整するステップは、換気用気体及び/又は灌流液に送達される気流中のNO濃度を調整する、及び/又は換気用気体及び/又は灌流液に送達される気体の流速を調整する。

## 【0034】

いくつかの実施形態では、肺の生存能力は、特に、NOの投与が本明細書に記載するモニタリングに基づき調整される場合には、NO及び/又はNOドナーによる換気及び/又は灌流により向上する。

## 【0035】

やはり提供されるものとして、NOを送達及びモニタリングするためのシステムが挙げられる。1つ又は複数の実施形態では、システムは、NOをex vivo液状物、例えば灌流液、気体灌流用の気体、及び/又は換気用気体等に投与するためのNO送達デバイスを含む。該システムは、ex vivo液状物中、臓器内、又は臓器環境内のNO及び/又はNOマーカー及び/又はその他の関連するパラメーターをモニタリングするモニタリングデバイスも含み得る。モニタリングデバイスは、NO送達デバイスと連通可能であり、またNO送達デバイスは、NO及び/又はNOマーカー及び/又はその他のパラメーターのモニタリングに基づき、NOの投与を調整することが可能である。モニタリングデバイスは、NO送達デバイスの一部であり得る又はこれと一体化し得る、或いはモニタリングデバイスは、NO送達デバイスから分離した構成要素であり得る。

## 【0036】

1つ又は複数の実施形態では、NOを投与するステップは、ex vivo液状物を、0.1ppm~300ppmの範囲のNO送達濃度を含む気体と接触させるステップを含む。かかるNO濃度は、気体灌流用の気体及び/又は換気用気体でも利用可能である。

## 【0037】

モニタリングデバイスは、パルスオキシメーター又は光学式測定デバイスのうちの1つ又は複数を含む、任意の適切な測定デバイスを含み得る。

## 【0038】

1つ又は複数の実施形態では、NO送達デバイスは、第1の圧力読み取り及び第2の圧力読み取りをそれぞれ提供する第1の圧力センサー及び第2の圧力センサーと体外酸素供給(ECMO)回路内で連通しており、NO送達デバイスは、第1の圧力読み取りと第2の圧力読み取りとの間の差異に基づき、NOの投与を調整する。いくつかの実施形態では、NO送達デバイスは、第1の圧力読み取りと第2の圧力読み取りとの間の差異が、第1の圧力読み取りの1%~30%を上回る場合、NOの投与を増加させる。

## 【0039】

1つ又は複数の実施形態では、NO送達デバイスは、NO濃度又はNOを含む気体の流量のうちの1つ又は複数を調整する。

## 【0040】

本発明の上記にて列挙した特性を詳細に理解することができるように、上記で簡単にまとめられた本発明の説明は、実施形態を参照することによってより具体的に把握することができ、その実施形態の一部は添付の図面に掲載される。しかし、留意すべき点として、添付の図面は本発明の代表的な実施形態を説明するに過ぎず、従って本発明は同じように有効なその他の実施形態も許容し得ることから、その範囲に制限を加えるものとはみなされないものとする。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0041】

【図1】本発明の1つ又は複数の実施形態に基づき利用可能である、代表的なECMO回路を示す図である。

【図2】本発明の1つ又は複数の実施形態に基づき利用可能である、代表的な臓器灌流回路を示す図である。

10

20

30

40

50

【図3】本発明の1つ又は複数の実施形態に基づき利用可能である、肝臓を気体灌流するための代表的なシステムを示す図である。

【図4】本発明の1つ又は複数の実施形態に基づき利用可能である、肺を換気するための代表的なシステムを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0042】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で用いる場合、異なる規定がない限り、下記の用語は表示の意味を有する。

【0043】

用語「生体材料」とは、細胞、組織、器官、及び/又は生物を含むあらゆる生きている生体材料を意味する。本発明の方法は、生物の一部(例えば、細胞内、組織内、及び/又は1つ又は複数の器官内等)、又は生物全体において実践可能であると考えられる。用語「in vivo生体材料」とは、in vivoの状態の、すなわちなおも生物内にあるか又はこれに結合した状態の生体材料を意味する。「ex vivo生体材料」には、生体の外部にある生体材料、例えば後日、生体内に移植するか又は生体にグラフティングするために保存される「ex vivo器官」等が含まれる。

10

【0044】

「ex vivo液状物」とは、生体の外部にあるあらゆる液状物を意味する。ex vivo液状物は、液体、気体、異なる液体の組合せ、異なる気体の組合せ、又は液体若しくは気体の組合せであり得る。液状物は、血液、及び/又は血液の成分、及び/又は生体材料にとって有益なその他の成分を提供し得る。例えば、かかる液状物は、酸素を生体材料に運搬する赤血球を含み得る。代表的なex vivo液状物として、灌流液、ex vivo血液、気体灌流用の気体、及び換気用気体が挙げられるがこれらに限定されない。ex vivo液状物は、生体(例えば、哺乳動物等)、又はその他の天然源から採取可能である、又は合成可能である、又はそのような起源の組合せであり得る。

20

【0045】

「送達濃度」とは、ex vivo液状物に送達される、医療用のNO含有気体からなる組成物中に含まれるNO気体濃度を意味する。NO気体に加えて、医療用のかかる組成物は、不活性な希釈気体を更に含み得る。送達濃度は、NO含有気体が混合され、また標的生体材料に分配される場合、ex vivo液状物と接触する際に希釈されるものと理解される。

30

【0046】

「NOドナー」とは、一酸化窒素(NO)の1つ又は複数の分子を供与する化合物を意味する。当技術分野において公知のNOドナーの例として、ニトログリセリンやニトロプルシドナトリウム等の化合物が挙げられる。

【0047】

「NOマーカー」とは、液状物中のNO濃度の直接的又は間接的な指標を意味する。例えば、NOマーカーとして、とりわけ、メトヘモグロビン及びNO<sub>x</sub>(すなわち、NO、亜硝酸イオン(NO<sub>2</sub><sup>-</sup>)、硝酸イオン(NO<sub>3</sub><sup>-</sup>)等)が挙げられる。

【0048】

用語「灌流液」とは、ex vivo細胞、組織、又は器官の保存で用いられるあらゆる液状物を意味する。多くの場合、灌流液は、血液と類似した組成を有する、又は血液に見出される成分、例えば赤血液、塩、防腐剤等を含む。しかし、灌流液は、必ずしも赤血球を含む必要はなく、また器官又は細胞を維持するのに用いられる任意の液状物であってもよい。例えば、灌流液は、ヒスチジン-トリプトファン-ケトグルタル酸溶液(ドイツのDr. Franz Kohler Chemie GmbH社製、CUSTODIOL(登録商標)HTK溶液として入手可能)であり得る。灌流液の別の例として、コロイド含有型の軽度に緩衝化された「細胞外」低K<sup>+</sup>電解質溶液である、PERFADEx(登録商標)(スウェーデンのXVIVO Perfusion ABから入手可能)が挙げられる。灌流液は、多くの場合、滅菌性及び等張性である。灌流液の組成は、器官間で

40

50

変化し得る。

【0049】

用語「保存液」も、*ex vivo*細胞、組織、又は器官の保存で用いられるあらゆる液状物を意味する。保存液は、本明細書に記載する灌流液の特徴のいずれかを有し得る。しかし、保存液は、灌流液と同一の内容を有する必要はなく、また臓器が保存液及び灌流液の両方で処理される場合には、2つ液状物は、同一の組成又は異なる組成を有し得る。

【0050】

「灌流パラメーター」とは、灌流プロセス期間中にモニタリング又は測定され得る任意の関連するパラメーターを意味する。かかるパラメーターの例として、NO、NOマーカ、及び組織損傷の指標が挙げられる。灌流パラメーターは、灌流の対象となる臓器内で、又は臓器環境の全部又は一部、例えば臓器を灌流するのに用いられる液状物中等において測定され得る。

10

【0051】

「気体灌流用の気体」とは、*ex vivo*臓器保存プロセス期間中に、臓器を気体灌流するのに用いられる気体を意味する。

【0052】

「気体灌流パラメーター」とは、気体灌流プロセス期間中にモニタリング又は測定され得る任意の関連するパラメーターを意味する。かかるパラメーターの例として、NO、NOマーカ、及び組織損傷の指標が挙げられる。気体灌流パラメーターは、気体灌流の対象となる臓器内で、又は臓器環境の一部、例えば気体灌流期間中に臓器を保管するのに用いられる保存液等において測定され得る。

20

【0053】

「肺のパラメーター」とは、モニタリング又は測定され得る任意の関連するパラメーターを意味し、肺の脈管構造について、その能力の指標をもたらす。肺のパラメーターの例として、肺の血管抵抗(PVR)、肺毛細血管楔入圧(PCWP)、平均肺動脈圧(mPAP)及び心拍出量(CO)挙げられるがこれらに限定されない。

【0054】

「換気用気体」とは、肺を*ex vivo*で保存する期間中に、1つ又は複数の肺を換気するのに用いられる呼吸用気体を意味する。

【0055】

「治療上有効な量」とは、対象、臓器、及び/又はデバイスに投与したときに、本明細書で定義するような治療を有効なものとするのに十分であるNOガスの量を意味する。「治療上有効な量」に該当するNOの量は、様々な因子に応じて変化するが、当業者は決定可能である。

30

【0056】

「治療すること」又は「治療」には、本明細書で用いる場合、対象若しくは対象の臓器内の目的とする疾患若しくは状態、又は目的とする疾患若しくは状態を有する対象の血液の治療がその範疇に含まれ、また(i)疾患若しくは状態が対象に生ずるのを予防するステップ、(ii)疾患若しくは状態を阻害する、すなわちその進行を阻止するステップ；(iii)疾患若しくは状態を緩和する、すなわち疾患若しくは状態の後退を引き起こすステップ；又は(IV)疾患若しくは状態に起因する症状を緩和するステップが含まれる。本明細書で用いる場合、用語「疾患」、「障害」、及び「状態」は、交換可能に利用可能である。

40

【0057】

本発明の態様は、NO含有気体を*ex vivo*液状物、例えば赤血球を含有する液状物等に投与するステップ、並びに液状物中のNO及び/又はNOマーカ及び/又はその他のパラメーターをモニタリングするステップを含む、NOの投与をモニタリングする方法と関連する。液状物は、NOを投与する前後に酸素供給され得る。NOを液状物に投与し、及び任意選択的に液状物に酸素供給した後(NOの投与前後)に、液状物は生体材料内の細胞に輸送され、これと接触する。また細胞は、NOを*ex vivo*液状物に投与

50

している期間中に、*ex vivo*液状物と接触する場合もある。このような細胞は、単離された細胞、組織、器官の一部、器官全部であり得る、又は生体、例えば哺乳動物等の中に存在し得る。

【0058】

NO含有気体は、NO、並びに任意選択的にキャリアガス、例えば、窒素、ヘリウム、及び/又は空気等を含む。NO含有気体は、任意の公知の方法、例えばガスポンベにより、又は投与場所若しくはその近傍において化学的にNOを生成させること等により提供され得る。NO含有気体は、ポンベ又はその他の気体供給源内ではより高濃度であり得、使用する前に送達濃度まで稀釈され得る。

【0059】

或いは、NOドナーが、NO含有気体の代わりに又はこれに加えて利用可能である。NOドナーは、当技術分野において公知であり、また化合物、例えばニトログリセリンやニトロプルシドナトリウム等が該当する。

【0060】

更に、NO及び/又はNOドナーをすでに含有する液状物を使用することも可能である。かかる実施形態では、NO及び/又はNOドナーを液状物に投与する必要はない。

【0061】

1つ又は複数の実施形態では、NO含有気体中のNOの送達濃度は、0.1 ppm ~ 300 ppmの範囲である。

【0062】

1つ又は複数の実施形態では、NO含有気体は、例えば*ex vivo*液状物をNO含有気体と連続的に接触させることにより、連続的に投与される。NO含有気体は、「パルス」又は一連のパルスとしても、*ex vivo*液状物に投与され得る。同様に、酸素も、連続的に又はパルスとして投与され得る。NO及び酸素は、断続的パルスであってもよい。

【0063】

デバイスは、*ex vivo*液状物中のNO及び/又はNOマーカ及び/又はその他の関連するパラメーターをモニタリングするのに利用可能である、及び/又は生体又は細胞内でモニタリングするのに利用可能である。かかるモニタリングは、*ex vivo*液状物中のメトヘモグロビン及び/又はNO<sub>x</sub>をモニタリングするステップを含み得る。これらのNOマーカは、パルスオキシメトリー法又は光学的測定法、又はNO及び/又はNOマーカを直接的若しくは間接的に測定する若しくは相互に関連付ける任意のその他の手段等の技法を通じて直接的に測定可能である。例えば、別の測定技法は、液状物のNO<sub>x</sub>レベルを測定するために、*ex vivo*液状物中にプローブを配置するステップと関係し、*ex vivo*液状物のリアルタイム解析を実現し得る。

【0064】

その他のモニタリングデバイスとして、画像化及び/又は分光光学式デバイス、例えばコンピュータ断層映像(CT)デバイス、磁気共鳴画像(MRI)デバイス、核磁気共鳴(NMR)デバイス、及び超音波デバイス等を挙げることができる。このような画像化及び/又は分光光学式デバイスは、情報をNO送達デバイスに自動的に伝達可能である。このような画像化及び/又は分光光学式デバイスは、NO送達デバイスに対して手動で調節を加えることができる臨床医により評価される視覚画像も提供し得る。例えば、臨床医は、組織損傷又は生体材料に提供されるNOの量を調整するその他の必要がある場合には、画像化及び/又は分光光学式デバイスの支援を受けて、循環及び/又は組織組成物を目視的に評価し得る。

【0065】

モニタリングデバイスは、NO送達デバイス的一部分であり得る、若しくはこれに組み込み可能であり、又はNO及び/又はNOマーカは、NO送達デバイスから分離した構成要素によりモニタリングされ得る。

【0066】

10

20

30

40

50

1つ又は複数の実施形態では、NOの投与は、NO及び/又はNOマーカ―及び/又はその他の関連するパラメーターのモニタリングに基づき調整される。かかる調整は、手動であり得る、又はNO送達デバイスにより自動的に実施され得る。NO送達システムは、モニタリングに基づきアラームを発することも可能である。モニタリングデバイスが、NO送達デバイスから分離した構成要素の場合には、モニタリングデバイスは、任意の適する有線又は無線接続により、モニタリング情報をNO送達デバイスに伝達し得る。例えば、液状物中のNO及び/又はNOマーカ―及び/又はその他のパラメーターが、所定の閾値を下回る場合には、NO送達は、液状物中のNO及び/又はNOマーカ―及び/又はその他のパラメーターが閾値を満たすまで増加させてもよい。同様に、液状物中のNO及び/又はNOマーカ―及び/又はその他のパラメーターが、所定の閾値を上回る場合、投与されるNOの量を低減させてもよい。

10

**【0067】**

1つ又は複数の実施形態では、NO及び/又はNOマーカ―は、NO及び/又はNOマーカ―の測定値をNO閾値と比較することによりモニタリングされる。NO閾値は、メトヘモグロビン血症が発症しないことを保証する安全限界であり得る。例えば、NO閾値は、メトヘモグロビンレベル、例えば赤血球に対するメトヘモグロビンの割合(%)等であり得る。代表的な実施形態では、NO閾値は、約1%~約15%メトヘモグロビン、又は約3%~約10%メトヘモグロビンの範囲である。従って、メトヘモグロビンレベルが、許容範囲、例えば 3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、又は12%等を満たす又はこれを上回る場合、NOの投与を調整してもよい。

20

**【0068】**

同様に、組織損傷の指標等のその他のパラメーターがモニタリングされ得る。組織損傷の指標の例として、肝酵素のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)及びアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)が挙げられる。別の例として、腎臓内の組織損傷の指標である血清クレアチニンが挙げられる。更なる例として、心損傷の指標であるトロポニン及びクレアチンキナーゼMB(CK-MB)が挙げられる。その他の組織損傷の指標は、例えばクレアチンホスホキナーゼ(CPK)等、当技術分野において公知である。組織損傷の指標が増加すると、NOの送達を低減する必要性のシグナルとなり得る。

30

**【0069】**

更に、その他のパラメーターも、モニタリングされ得る。例えば、肺に関する追加の関連するパラメーターとして、肺の血管抵抗(PVR)又はその他の関連する測定値、例えば肺毛細血管楔入圧(PCWP)、平均肺動脈圧(mPAP)、及び心拍出量(CO)等が挙げられる。肺へのNO送達は、所望のPVR低下を実現する、又はPVRが所定の閾値を下回って低下しないことを保証するために調整され得る。

**【0070】**

NO及び/又はNOマーカ―及び/又はその他のパラメーターは、連続的又は断続的、例えば一定間隔でモニタリングされ得る。NO及び/又はNOマーカ―及び/又はその他のパラメーターは、単回測定の結果、又は異なる場所若しくは異なる時刻で得られた複数の測定値の平均として採取可能である。

40

**【0071】**

NOの投与は、連続的又は断続的に調整することも可能である。酸素の投与も、連続的又は断続的に投与可能であり、また連続的又は断続的に調整可能である。

**【0072】**

NO<sub>2</sub>のレベルは、ex vivo液状物中でもモニタリング可能である。NO<sub>2</sub>は、液状物の再循環に起因して、液状物中に蓄積する可能性がある。NO<sub>2</sub>濃度が、所定の閾値を上回って上昇する場合には、NO送達デバイスは、NOの投与を調整することができる、及び/又はアラームを発することができる。NO<sub>2</sub>は、還元剤、スクラッパー、塩基、又はその他の適する手段を利用して除去することも可能である。

**【0073】**

50

NO濃度を調整する代わりに又はそれに加えて、NOの投与は、ex vivo液状物に送達されるNOの量を調整する任意の手段により、例えばex vivo液状物に送達されるNO含有気体の流速を調整する等により調整され得る。NO含有気体の流速は、例えば5 mL /分、10 mL /分、15 mL /分、20 mL /分、25 mL /分、30 mL /分、40 mL /分、50 mL /分、60 mL /分、70 mL /分、80 mL /分、90 mL /分、0.1 L /分、0.15 L /分、0.2 L /分、0.25 L /分、0.3 L /分、0.35 L /分、0.4 L /分、0.45 L /分、0.5 L /分、0.55 L /分、0.6 L /分、0.65 L /分、0.7 L /分、0.75 L /分、0.8 L /分、0.85 L /分、0.9 L /分、1 L /分、1.25 L /分、1.5 L /分、1.75 L /分、2 L /分、2.5 L /分、3 L /分、3.5 L /分、4 L /分、4.5 L /分、5 L /分、5.5 L /分、6 L /分、6.5 L /分、7 L /分、8 L /分、9 L /分、又は10 L /分であり得る。流速は、増加量として、例えば5 mL /分、10 mL /分、15 mL /分、20 mL /分、25 mL /分、30 mL /分、40 mL /分、50 mL /分、60 mL /分、70 mL /分、80 mL /分、90 mL /分、0.1 L /分、0.15 L /分、0.2 L /分、0.25 L /分、0.3 L /分、0.35 L /分、0.4 L /分、0.45 L /分、0.5 L /分、0.55 L /分、0.6 L /分、0.65 L /分、0.7 L /分、0.75 L /分、0.8 L /分、0.85 L /分、0.9 L /分、1 L /分、1.25 L /分、1.5 L /分、1.75 L /分、2 L /分、2.5 L /分、3 L /分、3.5 L /分、4 L /分、4.5 L /分、5 L /分、5.5 L /分、6 L /分、6.5 L /分、7 L /分、8 L /分、9 L /分、又は10 L /分の増加量等として調整され得る。また流速は、最後の流速に対する所定の割合(%)により調整することも可能である。かかる増加割合(%)として、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、125%、150%、175%、及び200%のNO含有気体の流速変化を挙げることができる。

#### 【0074】

NO含有気体をex vivo液状物に導入するデバイスは、容器、ガスポンペ、又は「NO発生装置/容器」と呼ばれるNO含有気体を保持する、又は局所的に生成する容器を備え得る。NO含有気体をex vivo液状物に導入するデバイスは、ポンプ、注入装置、又はNO含有気体のex vivo液状物中への送達を促進する「NO送達デバイス」と呼ばれる調量装置を一般的に備える。

#### 【0075】

NO送達デバイスは、フローセンサー、弁、フローコントローラー、プロセッサー、安全遮断弁、空気抜き弁等を含む、NOをex vivo液状物に投与する任意の適する構成要素を備え得る。NO送達デバイスは、液状物に投与される気体をモニタリングする構成要素、例えば気体濃度センサー(例えば、O<sub>2</sub>、NO及び/又はNO<sub>2</sub>センサー)、サンプリングポンプ等も備え得る。NO送達デバイスは、余分のセンサー及び/又はバルブも含み得るが、また一次NO送達システムが故障した際の自動バックアップ送達システムを有する場合もある。NO送達デバイスは、NO送達をフィードバック制御し、及び/又はNO送達を安全性について独立にモニタリングするための1つ又は複数のセンサーも含み得る。モニタリング対象パラメーターのいずれかが所定のレベルを満たす又はこれを上回る場合、又はその他の安全上の問題が存在する場合には、NO送達デバイスは、アラームを発することもできる。液状物がシステム又は臓器を通じて移動する際に、そのときに限りNOが注入可能となるように、NO送達デバイスは、NO注入ポイント近傍に配置される、又はNO注入ポイントに組み込まれた流体流又は圧力センサーも含み得る。

#### 【0076】

NO送達デバイスは、輸送プロセスを妨げず、また既存の輸送箱に収納可能なように、運搬可能で軽量(<10ポンド)であり得る。NO送達デバイスは、バッテリーで稼働可能であり、また少なくとも16時間のバッテリー寿命を有する等、所定の最低基準を満たすバッテリー寿命を有し得る。NO送達デバイスは、バックアップバッテリー又はその他

の電源も備え得る。

【 0 0 7 7 】

NO供給源は、1つのガスポンペを交換する際に、継続的NO投与が途切れないように、2つ以上のガスポンペを含み得る。

【 0 0 7 8 】

NO送達デバイスは、NO<sub>2</sub>を除去する自動パージ、及びオンスクリーンセットアップ説明を伴う自動化された使用前点検手順も含み得る。システムは、オンスクリーンアラームヘルプ、及び電子カルテ（EMR）システムと繋がった無線接続、又はリモートトラブルシューティングのためのテクニカルサポートデスクも有し得る。別の安全上の特性として、液状物又は気体の漏出を自動的に検出するセンサー及び機構の組み込みを挙げることができる。

10

【 0 0 7 9 】

上記のように、NO送達デバイスは、モニタリングデバイスと接続可能であり、またNO送達デバイスは、NO及び/又はNOマーカ及び/又はその他のパラメーターのモニタリングに基づき、NOの投与を調整することができる。モニタリングデバイスは、NO送達デバイスの一部であり得る、又はNO送達デバイスと一体化し得る、又はNO送達デバイスから分離した構成要素であり得る。

【 0 0 8 0 】

デバイスは、組織、臓器、又は生物の微小循環をモニタリングするのにも利用可能である。微小循環モニタリングデバイスは、所望の組織、臓器、又は生物内の二酸化炭素分圧（PCO<sub>2</sub>）を測定可能である。微小循環モニタリングデバイスは、NO送達デバイス的一部分であり得る、若しくはNO送達デバイスと一体化し得る、又はNO送達デバイスから分離した構成要素によりモニタリングされ得る。微小循環は、連続的又は断続的にモニタリングされ得る。NO送達デバイスは、微小循環の変化に応じてNOの投与を調整し得る。例えば、微小循環再構築が増加すると、NO投与量も増加し得る。デバイスは、送達制御から独立した少なくとも1つの余分の微小循環モニタリングセンサー、又は患者の安全を保証する別のモニタリング機構も含み得る。かかる余分のセンサーは、微小循環センサーが故障した際の過剰投与又は過少投与を防止するのに役立つ。

20

【 0 0 8 1 】

特定の実施形態では、本発明の方法、組成物、及びデバイスは、NOによる治療からベネフィットが得られる、あらゆる多様な疾患及び障害を治療又は予防するのに用いられる。特定の実施形態では、本発明の方法は、NOにより制御される又は影響を受ける生物学的経路を調節するのに利用可能である。

30

【 0 0 8 2 】

NOは血管拡張に関与し、また生物学的プロセスの中でも、とりわけ炎症反応に影響を及ぼす。従って、本発明に基づきNO気体をex vivo液状物に直接投与することにより治療できる可能性がある疾患、障害、又は対象若しくは対象の臓器内の目的とする状態を含む状態、又は対象の血液として、呼吸器系、心血管系、肺、及び血液の疾患、障害、又は状態、並びに低酸素血症、腫瘍、感染、炎症、ショック、虚血再灌流傷害、敗血症、及び脳卒中が挙げられる。具体的な例では、呼吸窮迫症候群、喘息、気管支攣縮性の疾患、心筋梗塞、出血、鎌状赤血球症、血小板凝集、及び大手術は、本発明の方法により治療可能であり得る。更なる具体的な例には、心肺バイパス術、僧帽弁置換術、心臓又は肺の移植後の肺高血圧症及び低酸素血症の他、肺塞栓症が含まれる。NOは、ECMO回路内、及び/又は臓器移植プロセスの任意の態様においても利用可能である。NOは、心肺バイパス術でも利用可能である。別の例として、微小循環変化を予防及び/又は治療するためのNOの使用が挙げられる。

40

【 0 0 8 3 】

NO気体のex vivo液状物への投与は、腫瘍/癌細胞等の病原性細胞、又は病原性細菌、病原性マイコバクテリア、病原性寄生体、及び病原菌類を含むがこれらに限定されない微生物を抑制、殺傷、及び阻害するのに有用であり得る。微生物の例には、呼吸器

50

管内の呼吸器系感染と関連した微生物が含まれる。

【0084】

NO気体のex vivo液状物への投与は、虚血性又は低酸素の条件に晒される生体材料、例えば器官及び組織の生存能力を増強する可能性がある。関連する実施形態では、本発明は、例えば虚血又は低酸素症に起因する細胞、臓器、又は組織の傷害を含む、生体材料に対する損傷を予防又は低減する方法を提供する。生体材料、例えば特定の臓器の全部又はその一部のみが、虚血性又は低酸素の条件に晒され得ると理解される。

【0085】

虚血性又は低酸素の条件は、生物が被った傷害又は疾患の結果であり得る。虚血又は低酸素症を誘発し得る具体的な疾患の例には、外傷性傷害又は手術、呼吸器系又は心臓の停止、腫瘍、心臓疾患、及び神経系疾患が含まれるがこれらに限定されない。虚血性又は低酸素の状態を引き起し得る具体的な傷害の例には、火傷、切傷、切断、銃創、又は外科的外傷等の外部損傷が含まれるがこれらに限定されない。更に、傷害には、急性循環量低下を引き起こす脳卒中又は心臓発作等の内部損傷も含まれ得る。その他の傷害には、非侵襲的ストレス、例えば冷却又は照射への曝露等に起因する循環量低下、又は例えば心臓手術期間中の計画された循環量低下が含まれる。

【0086】

特定の実施形態では、本発明の方法は、NO気体で治療可能な疾患、障害、又は状態が発現する前に、例えば虚血性又は低酸素の傷害又は疾患損傷の前に、NO含有気体をex vivo液状物に投与するステップを含む。かかる状況の例として、自発的に又は手技の結果として失血が生ずる可能性がある大手術、血液への酸素供給が損なわれる可能性がある、又は血液の血管送達量が低下し得る心肺バイパス術（冠動脈バイパスグラフト（CABG）術の場合のように）、又は輸送してレシピエントに移植するために、ドナー器官を摘出する前に、臓器ドナーを治療する際の状況が挙げられるがこれらに限定されない。その他の例として、傷害又は疾患進行のリスクが内在する医学的状态（例えば、脈血管形成術に続く不安定狭心症、大規模な外傷又は失血に続く出血性動脈瘤、出血性卒中における）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0087】

特定の実施形態では、本発明の方法は、NOで治療可能な疾患、障害、若しくは状態の発症若しくは発現後、例えば虚血性若しくは低酸素性の傷害若しくは疾患損傷後、又は上記で議論した疾患、障害、又は状態のいずれかの発現後に、NO含有気体をex vivo液状物に投与するステップを含む。かかる実施形態の特定の態様では、NO含有気体は、疾患、障害、又は状態が認識又は診断された際に、該疾患、障害、又は状態に罹患した患者に投与され得る。

【0088】

特定の実施形態では、炎症関連の疾患又は障害は、NO含有気体のex vivo液状物への直接投与により治療され得る。本発明の方法により治療可能であり得る炎症関連の疾患又は障害として、例えば、多発性硬化症、関節炎、リウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、移植片対宿主病、糖尿病、乾癬、進行性全身性硬化症、強皮症、急性冠状動脈症候群、クローン病、子宮内膜症、糸球体腎炎、重症筋無力症、突発性肺線維症、喘息、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、脈管炎、及び炎症性自己免疫性筋炎が挙げられる。

【0089】

1つ又は複数の実施形態では、本発明の方法は、NO含有気体を体外酸素供給システム内の血液に直接投与するステップを含む。体外酸素供給システムは、例えば体外膜型酸素供給（ECMO）システムであり得る。かかる方法では、NO含有気体は、ECMO回路内の任意のポイントにおいて血液に投与される。いくつかの実施形態では、NOは回収された血液が酸素供給された後の動脈化血に投与される。しかし、NOは、酸素供給の前等、回路のその他のポイントにおいて投与され得る、又は回路内の複数の場所において投与され得る。本発明による代表的なECMO回路100を図1に示す。静脈血は、右心房、大静脈又は大腿静脈に挿入可能な静脈カニューレ105を通じて患者から取り出される。

10

20

30

40

50

取り出された静脈血は、リザーバー 110 に収集され、ポンプ 120 により膜型酸素供給装置 115 に循環される。膜型酸素供給装置は、CO<sub>2</sub>を除去し、血液が熱交換器 130 を通過する前に血液に酸素供給する。酸素供給源 117 により、酸素は膜型酸素供給装置 115 に供給されるが、酸素供給源 117 は、空気、酸素ブレンダー、酸素濃縮装置、又は任意のその他の酸素含有気体供給源であり得る。酸素が供給された血液は、上行大動脈又は大腿動脈に挿入可能な動脈カニューレ 140 経由で身体に戻される前に、フィルター 135 を通じて一般的に濾過される。或いは、カニューレ 140 は、静 - 静脈 (VV) ECMO 用の静脈カニューレであり得る。ヘパリン供給源 121 及び液状物供給源 123 が、ECMO 回路に抗凝固剤及び追加の液状物をそれぞれ添加するのに利用可能である。非ヘパリン抗凝固剤も利用可能である。

10

**【0090】**

NO 含有気体は、NO 生成デバイス / NO リザーバー 150 及び膜型酸素供給装置 115 と流体連通する NO 送達デバイス 145 経由で ECMO 回路に導入され得る。NO 含有気体は、身体内の動脈循環に戻る前に、回路内の任意のポイントにおいて ECMO 回路に導入され得る。図 1 に示す ECMO 回路では、膜型酸素供給装置 115 の前、膜型酸素供給装置 115 内、酸素供給装置 115 とフィルター 135 との間、又はフィルター 135 と動脈カニューレ 140 との間に導入部を備える。図 1 に示す通り、NO は、NO 及び O<sub>2</sub> が同時に投与されるように、又は血液が酸素供給された後、時期を問わず、NO が膜型酸素供給装置 115 内に添加可能なように、膜型酸素供給装置 115 内に投与され得る。いくつかの実施形態では、NO は、血液が酸素供給された少し後に添加される。

20

**【0091】**

圧力は、ECMO 回路内の少なくとも 2 箇所で、例えば第 1 の圧力センサー 155 及び第 2 の圧力センサー 160 等により測定される。圧力センサー 155 及び 160 は、ECMO 回路内の様々な場所、例えば膜型酸素供給装置及び任意のフィルター (複数可) の前後等に配置され得る。圧力センサー 155 と圧力センサー 160 との間の圧力読み取りの差異は、ECMO 回路内の圧力損失を表す。この圧力損失は、閉塞に起因して許容できないほど高くなる場合があり、従って NO の投与は、血小板の非活性化により、閉塞及び関連する圧力損失を低減させることができる。

**【0092】**

1 つ又は複数の実施形態では、圧力センサー 155 及び 160 は、NO 送達デバイスと直接的又は間接的に接続する。NO 送達デバイスは、ECMO 回路内の圧力損失を求めるために、2 つの圧力センサーから得られた圧力センサー測定値を比較することができる、又は ECMO 回路内の分離した構成要素は、圧力損失を求め、そして圧力損失を NO 送達デバイスに伝達することができる。NO 送達デバイスは、圧力損失を圧力損失閾値と比較し、そしてこの比較に基づき NO 送達量を調整することも可能である。圧力損失が、圧力損失閾値を満たす、又はこれを上回る場合、NO 送達デバイスは、ECMO システム内の閉塞を低減するために、NO 送達濃度を増加させることができる。ECMO 回路内の目標圧力損失は、一般的に 2 ~ 6 % であるが、種々の ECMO 回路間で変化し得る。従って、圧力損失閾値は、ECMO 回路内の最大圧力と比較して、又は 2 つの圧力センサーのうち

のより高い読み取りと比較して、その 1 % ~ 30 % の範囲であり得る。代表的な圧力損失閾値として、1 %、1.5 %、2 %、2.5 %、3 %、3.5 %、4 %、4.5 %、5 %、5.5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、15 %、20 %、25 %、及び 30 % が挙げられるがこれらに限定されない。

30

40

**【0093】**

NO を血液に投与するステップに加えて、NO 送達デバイスは、血液内の NO 及び / 又は NO マーカーをモニタリングすることも可能である。或いは、NO 及び / 又は NO マーカーは、NO 送達デバイスから分離した構成要素によりモニタリング可能である。

**【0094】**

NO 及び / 又は NO マーカーは、ECMO 回路内の任意数のポイントにおいてモニタリングされ得る。かかる場所として、酸素供給前、酸素供給後で NO 投与前、NO 投与後で

50

あるが、患者の循環系内に再導入する前、及び/又は血液を患者の循環系内に再導入した後が挙げられるがこれらに限定されない。NO及び/又はNOマーカ-は、サンプルが回路から取り出され、そして分析されるように、血液の一部を回路からサンプリングすることにより測定され得る。サンプルサイズは、非常に少量であり得る。NO及び/又はNOマーカ-は、回路内で循環する血液内で直接測定することも可能である。これは、高性能センサーを利用することにより、回路から血液を取り出さずに実現可能である。例えば、パルスオキシメーターは、*ex vivo*血液を運搬するチューブ周辺にラップされ得る、又はプローブが、血流内に配置され得る。図1に示す代表的な実施形態では、NOマーカ-は、*ex vivo*血液が患者に再導入される少し前に、モニタリングデバイス125により測定される。更に、NO及び/又はNOマーカ-は、単回測定、又は異なる場所若しくは異なる時刻で得られた測定値の平均に基づきモニタリングされ得る。

10

#### 【0095】

NOは、移植のための器官又はその他の生体材料を保存する灌流液内に投与され、そこでモニタリングされる場合もある。図2は、代表的な臓器灌流回路200を示す。1つ又は複数のリザーバー265は、灌流液のための様々な成分を提供する。各リザーバー265は、各成分を運搬するための導管270と流体連通している。パルプシステム275は、種々の導管270から共通導管280に向けて成分を計量し、灌流回路用の灌流液を提供する。上記のように、灌流液は、赤血球、塩、防腐剤等を含むあらゆる公知の成分を含み得る。1つ又は複数のフィルター235は、膜型酸素供給装置215への進入前後で利用可能である。膜型酸素供給装置215は、CO<sub>2</sub>を除去し、灌流液に酸素供給する。酸素は、酸素供給源217により膜型酸素供給装置215に供給されるが、酸素供給源217は、空気、酸素ブレンダー、酸素濃縮装置、又は任意のその他の酸素含有気体供給源であり得る。灌流液は、1つ又は複数の熱交換器230により加温及び/又は冷却され得る。ポンプ220は、酸素供給された灌流液を臓器285に提供する。

20

#### 【0096】

NO送達デバイス245は、NO生成デバイス/NOリザーバー250からNO含有気体を導入するのに利用可能である。NO含有気体は、回路内の任意のポイントにおいて臓器灌流回路に導入され得る。図2に示す臓器灌流回路では、膜型酸素供給装置215の前、膜型酸素供給装置215内、又は膜型酸素供給装置215と臓器285との間に導入部を備える。

30

#### 【0097】

NO及び/又はNOマーカ-及び/又はその他のパラメーターは、灌流回路内の任意数のポイントにおいてモニタリングされ得る。かかる場所として、酸素供給前、酸素供給後でNOの投与前、NOの投与後であるが、臓器への曝露前、及び/又は臓器を灌流液に曝露する前のうちの1つ又は複数が挙げられるがこれらに限定されない。NO及び/又はNOマーカ-及び/又はその他のパラメーターは、サンプルが回路から取り出され、そして分析されるように、回路から灌流液の一部をサンプリングすることにより測定され得る。サンプルサイズは、非常に少量であり得る。NO及び/又はNOマーカ-及び/又はその他のパラメーターは、回路内を循環する灌流液内で直接測定することも可能である。これは、高性能センサーを利用することにより、回路から灌流液を取り出さずに実現可能である。図2に示す代表的な実施形態では、モニタリングデバイス225は、灌流液が臓器285に送達される少し前にNOマーカ-を測定する。モニタリングデバイスは、灌流液内に配置されたプローブ、及び/又はNO<sub>x</sub>レベル等のリアルタイム測定を実現し得る臓器も含み得る。更に、灌流液内のNO及び/又はNOマーカ-及び/又はその他のパラメーターを測定することに加えて又はその代わりに、これらのパラメーターのうちのいずれかは、臓器内で直接的に測定され得る。更に、NO及び/又はNOマーカ-及び/又はその他のパラメーターは、単回測定、又は異なる場所若しくは異なる時刻で得られた測定値の平均に基づきモニタリングされ得る。

40

#### 【0098】

灌流液は、灌流回路を通じて再循環可能である、又は灌流液の一部若しくは全部は、ポ

50

イント 281 におけるパーズ又はブリードの一環とし除去され得る。例えば、ポイント 281 でブリードした液状物は、導管 280 内の液状物の所定の容積割合 (%) を占め得るが、その割合は 0 % (ブリード無し、完全再循環) ~ 100 % (完全ブリード、再循環無し) の範囲であり得る。代表的なブリード割合 (%) として、容積表示で 0 %、0.5 %、1 %、2 %、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、及び 100 % が挙げられる。いくつかの実施形態では、0 % を上回るブリードを設ければ、灌流液内の副生成物の蓄積、例えば灌流液への NO 送達の結果として生じた NO<sub>x</sub> 化合物の蓄積等を低減し得る。

#### 【0099】

連続的なブリードに替えて、液状物の全部又は一部は、所定の間隔で除去及び置換され得る。除去及び置換に起因して生ずる可能性のある、NO 及び / 又は NO マーカーの突然の変化の結果として、NO 送達デバイスは、NO 及び / 又は NO マーカーを所望のレベルまで戻すために、多量の NO を短時間で投与する場合がある。このような NO の調整は、NO 送達デバイスと NO 及び / 又は NO マーカーのモニタリングとの間に設けられたフィードバックループの一環として自動的に生ずる可能性がある。

#### 【0100】

本明細書に記載する臓器灌流回路は、NO の投与を必要とする、或いは虚血再灌流傷害の予防及び / 又は治療を必要とするあらゆる生体材料について利用可能である。生体材料として、細胞、組織、又は臓器の一部又は全部を挙げることができる。器官、組織、及び / 又は細胞は、心臓、肺、腎臓、肝臓、脾臓、眼、骨、皮膚、心臓弁、腸、腱、靭帯、若しくは血管、又はそれに由来する任意の部分若しくは細胞を含め、移植にとって適する任意の種類であり得る。特定の実施形態では、臓器は肝臓であり得る。その他の特定の実施形態では、臓器は 1 つ又は複数の肺であり得る。その他の特定の実施形態では、臓器は心臓であり得る。

#### 【0101】

1 つ又は複数の実施形態では、レシピエントに移植する前に、臓器又は生体材料をフラッシュするのが有利と考えられる。例えば、臓器又は生体材料への NO 投与終了後に、臓器又は生体材料をフラッシュすれば、残留する NO 及び / 又は NO 関連の副生成物を臓器又は生体材料から除去するのに役立つ可能性があり、そうすることで、これらの化合物が残留し、レシピエントに導入されることがない。器官及び生体材料をフラッシュする技法として、当技術分野において公知である任意の技法を挙げることができる。

#### 【0102】

更に、灌流に加えて又はその代わりに、その他の保存技法も利用可能である。例えば、気体灌流は、臓器が酸素含有気体等の気体で灌流される臓器保存技法である。気体は、静脈等の血管を通じて臓器に導入され得るが、また臓器に穴が開き、該穴を通じて気体が漏出可能となるおそれがある。別の臓器保存技法は換気であり、この場合 *ex vivo* 肺は、*in vivo* 肺の呼吸をシミュレートすることができる呼吸用気体で換気される。これらの技法は、いずれも臓器灌流と併用可能であり、下記でより詳細に記載される。

#### 【0103】

図 3 は、臓器 385 を気体灌流する代表的なシステム 300 を示す。図 3 に示す通り、臓器 385 は肝臓であり得る。臓器 385 は、保存液で満たすことができる容器 346 内で保管され得る。保存液は、臓器の保管に適する任意の液体、例えば上記のような灌流液等であり得る。気体灌流用の気体はカテーテル 342 を経由して臓器 385 に導入されるが、同カテーテルは、気体灌流用の気体を臓器 385 の既存の脈管構造に注入可能である。例えば、気体灌流用の気体は、肝上大静脈内に注入可能である。

#### 【0104】

気体灌流期間中に臓器 385 を保管するのに用いられる保存液は、保存液デバイス 390 によりモニタリング及び / 又は制御され得る。例えば、保存液デバイス 390 は、保存液の一部を取り出し、そして保存液から副生成物を除去する、及び / 又は新鮮な保存液を

10

20

30

40

50

添加することにより保存液の組成を制御可能、及び／又は所望の成分を保存液に添加可能である。保存液デバイス390は、ポンプ、フィルター、熱交換器、膜型酸素供給装置、保存液の成分供給源等を含む、上記するような臓器灌流回路の任意の特性を含み得る。NOは、本明細書に記載する方法に基づき、保存液に投与することも可能である。

#### 【0105】

臓器385に注入される気体灌流用の気体は、空気、補助酸素、及び／又は一酸化窒素含有気体、並びに窒素等の不活性なキャリアガスを含み得る。例えば、酸素供給源317は、O<sub>2</sub>を、気体灌流で用いられる気体中に導入するのに利用可能である。NO生成デバイス／NOリザーバー350と流体連通しているNO送達デバイス345は、NOを気体灌流用の気体に導入するのに利用可能である。しかし、気体灌流用の気体にNOがすでに含まれる場合には、NOを気体灌流用の気体に送達する必要はないと考えられる。

10

#### 【0106】

様々な実施形態では、気体灌流用の気体中の酸素濃度は、約0%、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、約98%、約99%、又は最大約100%であり得る。気体灌流用の気体中のNO濃度は、上記範囲のいずれか、例えば0.1ppm~300ppm等であり得る。

#### 【0107】

1つ又は複数の実施形態では、NO及び／又はNOマーカ及び／又はその他のパラメーターの濃度は、保存液内で測定され、また気体灌流用の気体中のNO濃度は、NO及び／又はNOマーカ及び／又はその他のパラメーターの測定値に基づき調整される。e x v i v o 液状物について上記したモニタリング及び調整手順のうちのいずれかが、気体灌流期間中のNOのモニタリング及び調整に適用され得る。保存液中のNO及び／又はNOマーカ及び／又はその他のパラメーターは、保存液デバイス390により測定され得る、及び／又はNO送達デバイス345により測定され得る、及び／又はモニタリングデバイス325により測定され得る。モニタリングデバイス325は、上記特性のうちのいずれかを有し得る。例えば、NO及び／又はNOマーカは、パルスオキシメトリー法、又は光学的測定法、又は直接的又は間接的にNO及び／又はNOマーカを測定する又は相互に関連付ける任意のその他の手段等の技法により直接測定され得る。別の例として、プローブが、液状物NO<sub>x</sub>レベルを測定するために保存液内に配置される場合があり、保存液のリアルタイム解析を実現し得る。図3に示す通り、モニタリングデバイス325は、容器346から取り出された保存液中のNO及び／又はNOマーカを測定することが可能であり、及び／又はモニタリングデバイス325は、保存液内のNO及び／又はNOマーカを、容器346内にある間に測定することが可能である。モニタリングデバイス325は、NO送達デバイス345と連通し得る。更に、保存液中のNO及び／又はNOマーカ及び／又はその他のパラメーターを測定するステップに加えて又はその代わりに、これらのパラメーターのいずれも臓器内で直接測定可能である。パラメーターが臓器内で直接測定される場合には、臓器の部分が異なれば、それが有する局所的条件も異なると考えられるので、臓器内のいくつかの異なる場所で測定を行うのが有利と考えられる。これらの異なる測定は平均化され得る、又は本明細書に記載するモニタリング法のいずれかに従い、個別にモニタリングされ得る。

20

30

40

#### 【0108】

臓器（例えば、肝臓）は、気体灌流前後に灌流することも可能である。かかる灌流は、上記の特性のいずれかを組み込み可能である。

#### 【0109】

保存用の臓器が1つ又は複数の肺である場合、肺は、灌流期間中に換気され得る。肺を換気及び灌流するための任意代表的なシステム400を図4に示す。但し、肺の換気のみ又は肺の灌流のみを行う、又は肺の灌流と換気を、同時ではなく連続して行うことも可能である。

#### 【0110】

1つ又は複数のリザーバー465は、灌流液のための様々な成分を提供する。各リザー

50

パー４６５は、各成分を運搬するための導管４７０と流体連通している。バルブシステム４７５は、種々の導管４７０から共通導管４８０に向けて成分を計量し、灌流回路用の灌流液を提供する。上記のように、灌流液は、赤血球、塩、防腐剤等を含むあらゆる公知の成分を含み得る。１つ又は複数のフィルター４３５は、膜型酸素供給装置４１５への進入前後で利用可能である。膜型酸素供給装置４１５は、 $\text{CO}_2$ を除去し、灌流液に酸素供給する。酸素は、酸素供給源４１７により膜型酸素供給装置４１５に供給されるが、酸素供給源４１７は、空気、酸素ブレンダー、酸素濃縮装置、又は任意のその他の酸素含有気体供給源であり得る。灌流液は、１つ又は複数の熱交換器４３０により加温及び／又は冷却され得る。ポンプ４２０は、酸素供給された灌流液を肺４８５に提供する。

【０１１１】

NO送達デバイス４４５は、NO生成デバイス／NOリザーバー４５０からNO含有気体を導入するのに利用可能である。NO含有気体は、回路内の任意のポイントにおいて臓器灌流回路に導入され得る。図４に示す臓器灌流回路では、膜型酸素供給装置４１５の前、膜型酸素供給装置４１５内、又は膜型酸素供給装置４１５と肺４８５との間に導入部を備える。しかし、灌流液がすでにNO及び／又はNOドナーを含む場合には、NOを換気用気体に送達する必要はないと考えられる。

【０１１２】

図４に示す通り、肺４８５は、ベンチレーター４９５又は呼吸用気体を肺４８５に提供するその他のデバイスにより換気可能である。換気用気体は、任意の適する導管及び／又はチューブを介して、ベンチレーター４９５から肺４８５に搬送可能である。

【０１１３】

様々な換気戦略が採用可能である。例えば、肺は、陽圧（大気圧より高い圧力）で換気用気体を供給することにより換気可能である。別の例として、大気圧である又はそれに近い換気用気体で肺が自然に満たされるように、肺周辺で陰圧（大気圧より低い圧力）を利用することが挙げられる。このような戦略は、陽圧の換気用気体を肺に供給しながら、肺周辺で陰圧を利用することにより、併用も可能である。

【０１１４】

また、１つ又は複数の実施形態によれば、肺は、換気及び／又は灌流期間中にいくつかの可能な位置に配置可能である。現行法では、肺は、換気及び／又は灌流期間中に横向きに一般的に配置される。しかし、かかる配置は、肺の特定の部分に過度の圧力を加える原因となるおそれがあり、また局所的肺高血圧症及び／又は組織損傷を引き起こす可能性がある。従って、本発明の１つ又は複数の実施形態は、生体内にあるときの肺の位置と類似した、より「自然な」位置で、肺を配置できるようにする。例えば、肺が垂直の位置で維持されるように、適する比重を有する溶液又はゲル中に肺を配置することにより、肺は垂直の位置で懸架可能である。肺を懸架するその他の可能な方法として、広い面積の肺全体に圧力を行き渡らせる材料内で肺をパッキングすることが挙げられる。また肺は、バッグ又は網の中で吊り下げることにも可能、又は気管により吊り下げることにも可能である。このような、肺を自然な位置で懸架する様々な方も併用可能である。

【０１１５】

換気用気体は、酸素含有気体、例えば補助酸素を含む、又は含まない空気等であり得る。上記気体灌流用の気体と同様に、換気用気体内の酸素濃度は、約０％、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、約９５％、約９８％、約９９％、又は最大約１００％であり得る。

【０１１６】

換気用気体は、NOも含み得る。換気用気体内のNO濃度は、上記範囲のいずれか、例えば０．１ppm～３００ppm等であり得る。しかし、換気用気体がNOをすでに含む場合には、NOを換気用気体に送達する必要はないと考えられる。

【０１１７】

様々な実施形態では、NO及び／又はNOマーカ及び／又はその他のパラメーターの濃度は、灌流液内、及び／又は換気用気体内で測定される、及び／又は肺内で直接測定さ

10

20

30

40

50

れる。NO及び/又はNOマーカー及び/又はその他のパラメーターは、灌流回路内又は換気回路内の任意数のポイントにおいてモニタリング可能である。灌流液内のNO及び/又はNOマーカー及び/又はその他のパラメーターを測定する場合、かかる場所として、酸素供給前、酸素供給後でNOの投与前、NOの投与後、但し肺への曝露前、及び/又は肺を灌流液に曝露した後が挙げられるが、これらに限定されない。NO及び/又はNOマーカー及び/又はその他のパラメーターは、サンプルが回路から取り出され、そして分析されるように、回路から灌流液の一部をサンプリングすることにより測定され得る。サンプルサイズは、非常に少量であり得る。NO及び/又はNOマーカー及び/又はその他のパラメーターは、回路内を循環する灌流内で直接測定することも可能である。これは、高性能センサーを利用することにより、回路から灌流液を取り出さずに実現可能である。図4に示す代表的な実施形態では、モニタリングデバイス425は、灌流液が肺485に送達される少し前に、NOマーカーを測定する。モニタリングデバイスは、NO<sub>x</sub>レベルのリアルタイム測定等を実現可能にし得る、灌流液及び/又は肺内に配置されるプローブも含む場合がある。モニタリングデバイス425は、NO送達デバイス445及び/又はNO送達デバイス446と連通し得る。

10

## 【0118】

換気回路内のNO及び/又はNOマーカーを測定する場合、NO及び/又はNOマーカーは、換気用気体が肺に送達される前、及び/又は換気用気体が肺に送達された後に測定され得る。

## 【0119】

肺内のこれらのパラメーターのうちの1つ又は複数を測定する場合、NO及び/又はNO<sub>2</sub>は、肺内の気体内で測定され得る。その他のパラメーター、例えばPVR、PCWP、mPAP、及び/又はCO、又は組織損傷の指標等を測定することも可能である。パラメーターが肺内で直接測定される場合、肺の部分が異なれば、それが有する局所的条件も異なる可能性があるため、肺内の異なるいくつかの場所で測定を行うのが有利であり得る。これらの異なる測定は平均化され得る、又は本明細書に記載するモニタリング法のいずれかに従い、個別にモニタリングされ得る。

20

## 【0120】

灌流液及び/又は換気用気体内のNO及び/又はNOマーカーの測定値に基づき、換気用気体内のNO濃度及び/又は灌流液へのNOの投与量は、本明細書に記載する方法により調整され得る。

30

## 【0121】

灌流液は、灌流回路を通じて再循環可能である、又は灌流液の一部若しくは全部は、ポイント481におけるパージ又はブリードの一環とし除去され得る。例えば、ポイント481でブリードした液状物は、導管480内の液状物の所定の容積割合(%)を占め得るが、その割合は0%(ブリード無し、完全再循環)~100%(完全ブリード、再循環無し)の範囲であり得る。代表的なブリード割合(%)として、容積表示で0%、0.5%、1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%、99.5%、及び100%が挙げられる。いくつかの実施形態では、0%を上回るブリードを設ければ、灌流液内の副生成物の蓄積、例えば灌流液へのNO送達の結果として生じたNO<sub>x</sub>化合物の蓄積等を低減し得る。

40

## 【0122】

NOをex vivo臓器のための灌流液、気体灌流用の気体、及び/又は換気用気体に投与するステップに加えて、臓器移植が成功する可能性を高めるために、NOは臓器ドナー及び/又は臓器レシピエントに投与され得る。例えば、吸入式一酸化窒素(iNO)を臓器レシピエントに投与すれば、一次移植片機能不全が低減すると考えられている。iNOが臓器レシピエントに投与される場合、iNOは、臓器移植前、臓器移植期間中、及び/又は臓器移植後に投与され得る。代表的な実施形態では、ドナー及び/又はレシピエントに投与されるiNO濃度は、約1ppm~約80ppmの範囲、例えば約1ppm、

50

約 2 p p m、約 3 p p m、約 4 p p m、約 5 p p m、約 6 p p m、約 7 p p m、約 8 p p m、約 9 p p m、1 0 p p m、約 1 5 p p m、約 2 0 p p m、約 2 5 p p m、約 3 0 p p m、約 3 5 p p m、約 4 0 p p m、約 4 5 p p m、約 5 0 p p m、約 6 0 p p m、約 7 0 p p m、又は約 8 0 p p m 等であり得る。

【 0 1 2 3 】

本明細書全体を通じて、「1つの実施形態」、「特定の実施形態」、「1つ又は複数の実施形態」、又は「実施形態」と記述する場合、それは実施形態と関連付けて記載されている特定の特性、構造、材料、又は特徴が、本発明の少なくとも1つの実施形態に含まれていることを意味する。従って、「1つ又は複数の実施形態では」、「特定の実施形態では」、「1つの実施形態では」、又は「一実施形態では」等の慣用句が本明細書全体を通じて様々な場所で登場するが、それは必ずしも本発明の同一の実施形態を意味しない。更に、特定の特性、構造、材料、又は特徴は、1つ又は複数の実施形態において、任意の適する方式で組合せ可能である。

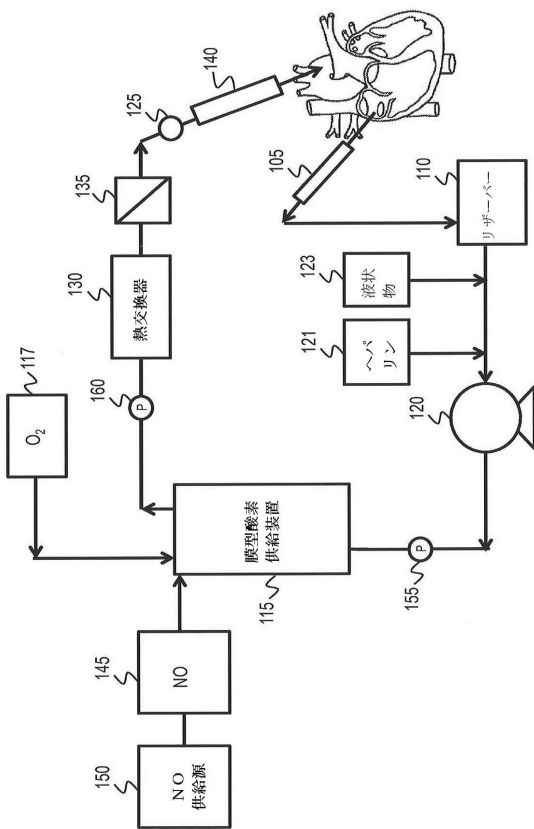
10

【 0 1 2 4 】

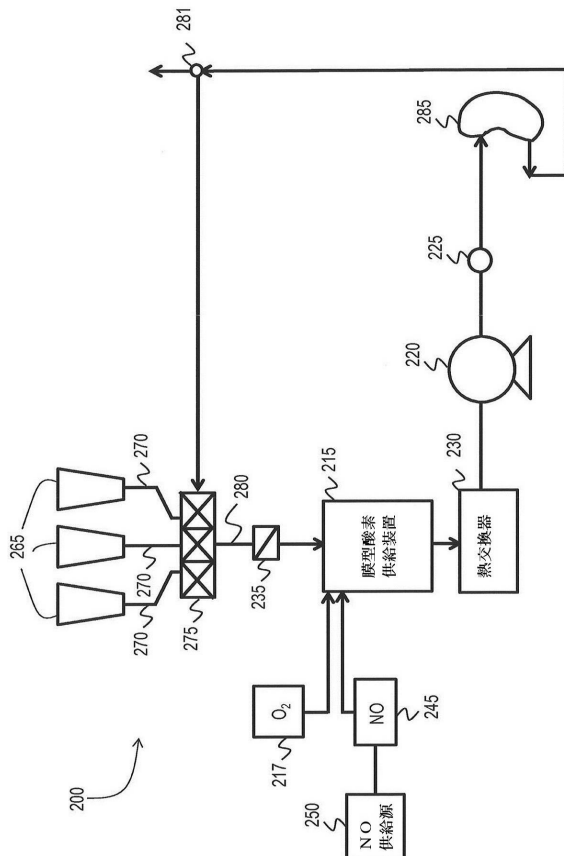
本明細書において、特定の実施形態を参照しながら本発明について記載してきたが、そのような実施形態は、本発明の原理及び用途の単なる説明に過ぎないと理解すべきである。本発明の精神及び範囲から逸脱せずに、様々な修正及び変更を本発明の方法及び装置に加えることができることは、当業者にとって明白である。従って、本発明には、添付の特許請求の範囲及びその等価物の範囲に含まれる修正形態及び変更形態が含まれるように意図されている。

20

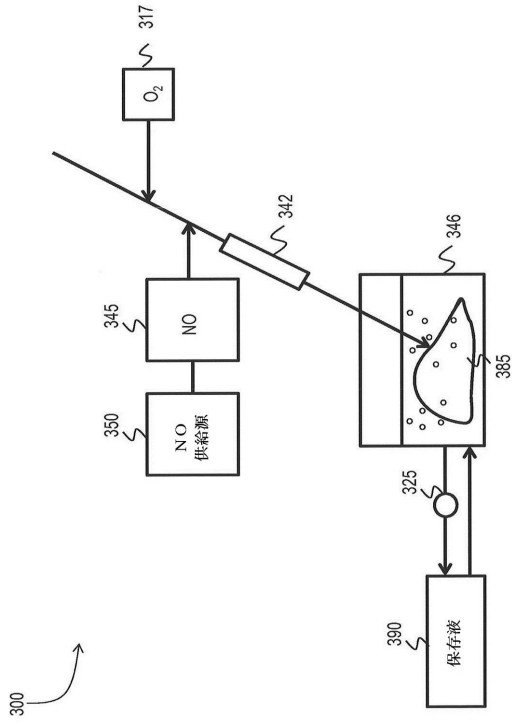
【 図 1 】



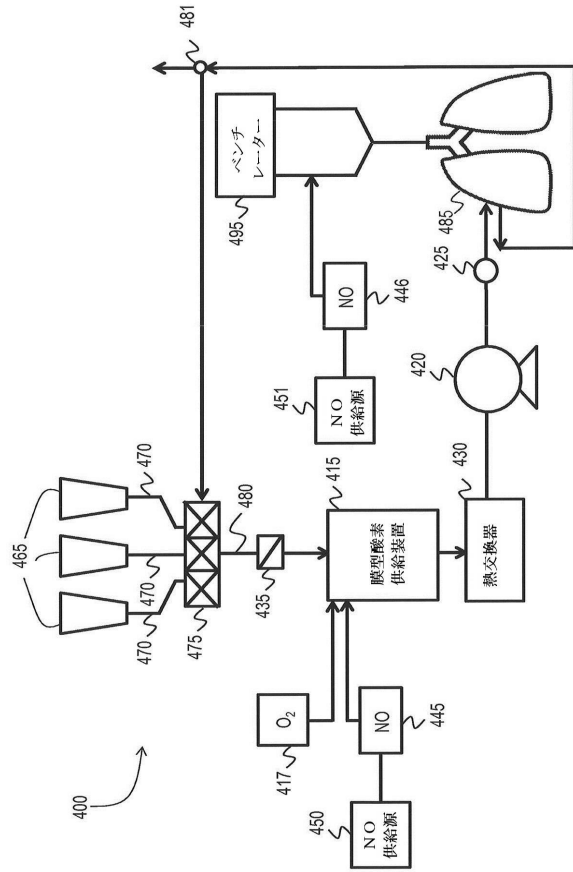
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



## フロントページの続き

- (74)代理人 100173185  
弁理士 森田 裕
- (74)代理人 100133042  
弁理士 佃 誠玄
- (72)発明者 ボテンズィアーノ, ジム  
アメリカ合衆国 13901 ニューヨーク州, ビンガムトン, オーヴァーブルック ドライヴ  
52
- (72)発明者 ハンセル, ダグラス アール.  
アメリカ合衆国 18045 ペンシルヴァニア州, イーストン, マーロー ドライヴ 1804  
ディー
- (72)発明者 グリーベル, ジェフ  
アメリカ合衆国 80011 コロラド州, オーロラ, イースト シックスティーンズ ストリー  
ト 18520
- (72)発明者 コスタ, エディ  
アメリカ合衆国 92119 カリフォルニア州, サン ディエゴ, ウィーラン ドライヴ 79  
68
- (72)発明者 クーパー, リサ  
アメリカ合衆国 18972 ペンシルヴァニア州, アッパー ブラック エディ, ロック リッ  
ジ ロード 17

審査官 齊藤 貴子

- (56)参考文献 国際公開第2013/070712(WO, A1)  
特表2008-525499(JP, A)  
米国特許出願公開第2014/0275901(US, A1)  
British Journal of Anaesthesia, 1999年, Vol.83, No.3, P.430-435

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A01N 1/02  
A61K 33/00  
A61M 16/00  
A61M 1/00  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580/JSTChina(JDreamIII  
)