

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6336899号  
(P6336899)

(45) 発行日 平成30年6月6日(2018.6.6)

(24) 登録日 平成30年5月11日(2018.5.11)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 9/10	(2006.01)	A 61 K 9/10
A 61 K 31/4422	(2006.01)	A 61 K 31/4422
A 61 K 31/4545	(2006.01)	A 61 K 31/4545
A 61 K 31/496	(2006.01)	A 61 K 31/496
A 61 K 45/00	(2006.01)	A 61 K 45/00

請求項の数 27 (全 116 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-503978 (P2014-503978)	(73) 特許権者 514285542 エッジ セラピューティクス インコーポ レイテッド アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O 7922 バークレー ハイツ コンネル ドライヴ 300
(86) (22) 出願日	平成24年4月5日(2012.4.5)	(74) 代理人 100086771 弁理士 西島 孝喜
(65) 公表番号	特表2014-515744 (P2014-515744A)	(74) 代理人 100088694 弁理士 弟子丸 健
(43) 公表日	平成26年7月3日(2014.7.3)	(74) 代理人 100094569 弁理士 田中 伸一郎
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/032317	(74) 代理人 100084663 弁理士 箱田 篤
(87) 國際公開番号	W02012/138854	
(87) 國際公開日	平成24年10月11日(2012.10.11)	
審査請求日	平成27年4月6日(2015.4.6)	
審判番号	不服2016-15670 (P2016-15670/J1)	
審判請求日	平成28年10月20日(2016.10.20)	
(31) 優先権主張番号	61/471,779	
(32) 優先日	平成23年4月5日(2011.4.5)	
(33) 優先権主張国	米国(US)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】脳血流に影響する脳損傷後の結果を改善するための脳室内ドラッグデリバリーシステム

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

脳のくも膜下腔に血液を沈着させる大脳動脈の妨害の遅発性合併症を治療するための薬剤の製造における微小粒子組成物の使用であって、前記大脳動脈の妨害が、脳灌流低下を含み、

(a) カルシウムチャネルアンタゴニスト、エンドセリン(ET)受容体アンタゴニスト及び一過性受容体電位(TRP)チャネルアンタゴニストからなる群から選択される、治療的な量の少なくとも1つの治療薬を含む微小粒子懸濁液であって、前記微小粒子懸濁液が、一様な粒度分布の複数の微粒子を含み、各微粒子が、マトリックスを含む微小粒子懸濁液と、

(b) 前記懸濁液の粘度を増加させる物質を含む医薬担体とを含み、

前記微粒子が、以下、

(1) 各微粒子全体に分散されている前記治療薬、

(2) 望まない副作用を引き起こすことなく、血管造影血管攣縮、複数の微小血栓塞栓、皮質拡延性虚血、又はこれらの組み合わせから生じる遅発性脳虚血(DCI)の遅発性合併症を治療するのに効果的な量、

(3) 長期にわたる、前記組成物からの前記治療剤の漸進的な放出、及び

(4) 前記くも膜下腔における大脳動脈周辺で流動性である微粒子、を含み、

10

20

前記組成物が、局所的に脳室に投与されるものであり、前記微小粒子懸濁液が、望まない副作用を引き起こす量で体循環に入らずに、前記脳室内の脳脊髄液(CSF)からくも膜下腔内の脳脊髄液(CSF)に流れた後に治療薬がくも膜下腔内に放出される、前記使用。

**【請求項 2】**

前記少なくとも1つの治療薬が、L型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるカルシウムチャネルアンタゴニストである、請求項1に記載の使用。

**【請求項 3】**

10

前記L型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤が、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレングリジピン、マニジピン、プラニジピン、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるジヒドロピリジンである、請求項2に記載の使用。

**【請求項 4】**

前記ジヒドロピリジンが、ニモジピンである、請求項3に記載の使用。

**【請求項 5】**

20

( a ) 前記微小粒子懸濁液が、更に遅延放出化合物を含むか、

( b ) 前記遅延放出化合物が、生分解性ポリマーであるか、

( c ) 投与が、注入装置を介して行われるか、

( d ) 前記治療的な量の前記治療薬の徐放が、組成物の脳室への送達から1日～30日の範囲の半減期内に生じるか、

( e ) 脳室が、前記くも膜下腔内の前記大脳動脈から少なくとも0.001mmにあるか、

( f ) 前記流動可能な徐放性微小粒子組成物が、くも膜下腔内の大脳動脈周辺で局所的な薬理学的作用を生じるか、又は

( g ) 前記治療的な量の前記治療薬が、前記くも膜下腔の大脳動脈の内径を増大させるのに効果的である、

請求項1に記載の使用。

30

**【請求項 6】**

前記生分解性ポリマーが、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)、及びポリ(無水物)からなる群より選ばれる、請求項5に記載の使用。

**【請求項 7】**

前記注入装置が、ニードル、カニューレ、カテーテル、又はこれらの組み合わせである、請求項5に記載の使用。

**【請求項 8】**

前記脳室が、側脳室、第三脳室、第四脳室、又はこれらの組み合わせである、請求項1に記載の使用。

**【請求項 9】**

40

脳室へ送達されるための流動可能な徐放性微小粒子組成物であって、以下、

( i ) カルシウムチャネルアンタゴニスト、エンドセリン(ET)受容体アンタゴニスト及び一過性受容体電位(TRP)チャネルアンタゴニストからなる群から選択される、治療的な量の少なくとも1つの治療薬を含む微小粒子懸濁液であって、

( a ) 前記微小粒子懸濁液が、一様な粒度分布の複数の微粒子を含み、そして

( b ) 各微粒子が、マトリックスを含む、

微小粒子懸濁液と、

( i i ) 前記微小粒子懸濁液の粘度を増加させる物質を含む医薬的に許容され得る担体と、

を含み、

50

前記組成物が、以下、

- (1) 各微粒子全体に分散されている前記治療薬、
- (2) 40質量%～80質量%の前記治療薬が装填された各微粒子、
- (3) 前記組成物からの前記治療薬の長期にわたる漸進的な放出、及び
- (4) 1日～30日の範囲にある半減期内に生じる前記治療的な量の前記治療薬の放出、を含み、

前記治療的な量が、脳室に送達された後に、望まない副作用を引き起こすことなく、前記脳のくも膜下腔内に血液を沈着させる大脳動脈の妨害の遅発性合併症を治療するのに有効な量であり、

前記遅発性合併症が、血管造影血管攣縮、複数の微小血栓塞栓の形成、皮質拡延性虚血、又はこれらの組み合わせから生じる遅発性脳虚血(DCI)を含む、ことを特徴とする微小粒子組成物。

#### 【請求項 10】

(a) 流動可能な徐放性微小粒子組成物が、脳室へ送達されると、脳室内の脳脊髄液(CSF)からくも膜下腔内の脳脊髄液(CSF)へ流れ、その後、前記くも膜下腔内で前記治療薬を徐放するのに有効であり、又は

(b) 前記治療薬が、L型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるカルシウムチャネルアンタゴニストであり、又は

(c) 前記微小粒子懸濁液が、微粒子の粉末懸濁液であるか、又は

(d) 前記脳室が、前記くも膜下腔内の大脳動脈から少なくとも0.001mmにあるか、

(e) 前記流動性徐放性微小粒子組成物が、前記くも膜下腔内の前記大脳動脈周辺で主に局所的な作用を生じるのに有効である、又は

(f) 前記治療的な量の治療薬が、前記くも膜下腔内の前記大脳動脈の内径を増大させるのに効果的である、

請求項 9 に記載の組成物。

#### 【請求項 11】

前記L型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤が、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレングリピン、マニジピン、プラニジピン、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるジヒドロピリジンである、請求項 10 に記載の組成物。

#### 【請求項 12】

前記ジヒドロピリジンが、ニモジピンである、請求項 11 に記載の組成物。

#### 【請求項 13】

前記微小粒子懸濁液が、更に、遅延放出化合物を含んでいる、請求項 10 に記載の組成物。

#### 【請求項 14】

前記遅延放出化合物が、生分解性ポリマーである、請求項 13 に記載の組成物。

#### 【請求項 15】

前記生分解性ポリマーが、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)、及びポリ(無水物)からなる群より選ばれる、請求項 14 に記載の組成物。

#### 【請求項 16】

前記脳室が、側脳室、第三脳室、第四脳室、又はこれらの組み合わせである、請求項 10 に記載の組成物。

#### 【請求項 17】

滅菌キットであって：

(i) 灭菌注入装置；

10

20

30

40

50

- (ii) バレル及びプランジャーを備える第1の滅菌シリンジ;
- (iii) バレル及びプランジャーを備える第2の滅菌シリンジ;
- (iv) メス型滅菌ルアーキャップ;
- (v) オス型滅菌ルアーキャップ;
- (vi) メス型滅菌シリンジコネクタ;
- (vii) カルシウムチャネルアンタゴニスト、エンドセリン(ET)受容体アンタゴニスト及び一過性受容体電位(TRP)チャネルアンタゴニストからなる群から選択される、治療的な量の少なくとも1つの治療薬を含む、脳室への投与のための滅菌微小粒子懸濁液であって、以下、
  - (a) 前記微小粒子懸濁液が、一様な粒度分布の複数の微粒子を含み、
  - (b) 各微粒子が、マトリックスを含み、
  - (viii) 前記懸濁液の粘度を増加させる物質を含む滅菌された医薬的に許容され得る担体を含み、

前記組成物が、以下、

- (1) 各微粒子全体に分散されている前記治療薬、
- (2) 40質量%~80質量%の前記治療薬が装填された各微粒子、
- (3) 前記組成物からの前記治療薬の長期にわたる漸進的な放出、及び
- (4) 1日~30日の範囲にある半減期内に生じる前記治療的な量の前記治療薬の放出、を含み、

前記治療的な量が、脳室に送達された後に、望まない副作用を引き起こすことなく、前記脳のくも膜下腔内に血液を沈着させる大脳動脈の妨害の遅発性合併症を治療するのに有効な量であり、

前記遅発性合併症が、血管造影血管攣縮、複数の微小血栓塞栓の形成、皮質拡延性虚血、又はこれらの組み合わせによって生じる遅発性脳虚血(DCI)を含む、ことを特徴とする滅菌キット。

#### 【請求項18】

(a) 前記注入装置が、ニードル、カニューレ、カテーテル、又はこれらの組み合わせであるか、

- (b) 前記微小粒子配合物が、微粒子の粉末懸濁液を含むか、
- (c) 前記微粒子が、約25μm~約100μmの範囲にある直径であるか、
- (d) 前記微小粒子配合物が、更に、生分解性ポリマーを含む遅延放出化合物を含むか、

(e) 前記カルシウムチャネルアンタゴニストが、L型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるか、

(f) 前記キットが、更に、少なくとも2つの滅菌容器を備え、第1の滅菌容器が、前記滅菌微小粒子配合物を保持するのに適し、第2の滅菌容器が、前記滅菌医薬担体を保持するのに適しているか、

(g) 前記微小粒子配合物が、前記第1のシリンジに予め充填されているか、又は

(h) 前記滅菌医薬担体が、前記第2のシリンジに予め充填されている、  
請求項17に記載のキット。

#### 【請求項19】

前記生分解性ポリマーが、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)、及びポリ(無水物)からなる群より選ばれる、請求項18に記載のキット。

#### 【請求項20】

前記L型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤が、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピ

10

20

30

40

50

ン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピン、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるジヒドロピリジンである、請求項18に記載のキット。

**【請求項21】**

前記ジヒドロピリジンが、ニモジピンである、請求項20に記載のキット。

**【請求項22】**

前記容器が、バイアル、ボトル、チューブ、バッグ、パケット、ピロー、アンプル、又はこれらの組み合わせである、請求項18に記載のキット。

**【請求項23】**

脳室へ投与されるための滅菌流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法であって  
10  
、以下の工程、

(a) カルシウムチャネルアンタゴニスト、エンドセリン(ET)受容体アンタゴニスト及び一過性受容体電位(TRP)チャネルアンタゴニストからなる群から選択される、治療的な量の少なくとも1つの治療薬を含む微粒子の滅菌粉末懸濁液を準備する工程であって、前記粉末懸濁液が、一様な粒度分布の複数の微粒子を含み、各微粒子が、マトリックスを含む工程、

(b) 工程(a)の前記滅菌粉末懸濁液を、第1のシリングバレル、第1のシリングプランジャ及びメス型ルアーキャップを備える第1の滅菌シリングに引き入れ、前記第1のシリング内に閉じ込められた空気を除去する工程、

(c) 前記粉末懸濁液の粘度を増加する物質を含有する医薬的に許容され得る滅菌担体を準備する工程、  
20

(d) 工程(c)の前記医薬的に許容され得る滅菌担体を、第2のシリングバレル及び第2のシリングプランジャを備えるオス型ルアーキャップを取り付けた第2の滅菌シリングに引き入れる工程、

(e) 工程(d)の前記オス型ルアーキャップをメス型滅菌シリングコネクタと交換する工程、

(f) 工程(e)の前記メス型シリングコネクタを介して、工程(b)の滅菌粉末懸濁液を含有する前記第1の滅菌シリングと、工程(c)の前記医薬的に許容され得る滅菌担体を含有する前記第2の滅菌シリングとを連結する工程、

(g) 前記第1の滅菌シリングプランジャを押して、前記滅菌粉末懸濁液と、前記滅菌医薬担体とを前記第2の滅菌シリングバレル内で混合させる工程、  
30

(h) 前記第2の滅菌シリングプランジャを押して、前記粉末懸濁液と、前記滅菌医薬担体とを前記第1の滅菌シリングバレル内で混合させる工程、及び

(i) 工程(g)及び工程(h)を少なくとも5-50回繰り返して、脳室への送達のための流動可能な滅菌徐放性微小粒子組成物を得る工程、  
を含み、

前記組成物が、以下、

(1) 各微粒子全体に分散されている前記治療薬、

(2) 40質量%~80質量%の前記治療薬が装填された各微粒子、

(3) 前記組成物からの前記治療薬の長期にわたる漸進的な放出、及び  
40

(4) 1日~30日の範囲にある半減期内に生じる前記治療的な量の前記治療薬の放出、  
を含み、

前記治療的な量が、脳室に送達された後に、望まない副作用を引き起こすことなく、前記脳のくも膜下腔内に血液を沈着させる大脳動脈の妨害の遅発性合併症を治療するのに有効な量であり、そして

前記遅発性合併症が、血管造影血管攣縮、複数の微小血栓塞栓の形成、皮質拡延性虚血、又はこれらの組み合わせによって生じる遅発性脳虚血(DCI)を含む、  
ことを特徴とする方法。

**【請求項24】**

(a) 前記微小粒子配合物が、微粒子の粉末懸濁液を含むか、  
50

- (b) 前記微小粒子配合物が、更に、生分解性ポリマーからなる遅延放出化合物を含むか、  
 (c) 前記治療薬が、L型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるカルシウムチャネルアンタゴニストであるか、  
 (d) 前記医薬担体が、緩衝液からなるか、又は  
 (e) 前記注入装置が、ニードル、カニューレ、カテーテル、又はこれらの組み合わせである、請求項23に記載の方法。

**【請求項25】**

10

前記生分解性ポリマーが、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)、及びポリ(無水物)からなる群より選ばれる、請求項24に記載の方法。

**【請求項26】**

前記L型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤が、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレングリジピン、マニジピン、プラニジピン、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるジヒドロピリジンである、請求項24に記載の方法。

**【請求項27】**

20

前記ジヒドロピリジンが、ニモジピンである、請求項26に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】****関連出願の相互参照**

本出願は、2011年4月5日に出願の米国仮出願第61/471,779号に優先権の利益を主張するものであり、また、2008年6月11日に出願の「A Drug Delivery System for the Prevention of Cerebral Vasospasm」と題する米国出願第12/137,320号の一部継続出願であり、その出願は、米国仮出願第60/976,902号(2007年10月29日に出願)及び同第60/943,124号(2007年6月11日に出願)の優先権の利益を主張するものである。これらの出願の各々の内容は、全体として本願明細書に援用されている。

**発明の分野**

本発明は、疾患、障害又は症状、又は損傷から生じるクモ膜下出血の悪い結果の発生又は重症度を予防するか又は低減させる大脳動脈に局所送達される治療薬のための送達システムに関する。

**【背景技術】****【0002】****中枢神経系**

中枢神経系は、7つの主要部分：脊髄、延髄、橋、小脳、中脳、間脳、及び大脳半球を有する両側性の本質的に対称な構造である。図1は、Stedman's Medical Dictionary, 27<sup>th</sup> Edition, plate 7 at A7 (2000)からのヒト脳を示す側面図である。

中枢神経系の最尾側部である脊髄は、四肢及び胴体の皮膚、関節、及び筋肉からの知覚情報を受容及び処理し且つ四肢及び胴体の運動を制御する。脊髄は、頸部、胸部、腰部及び仙骨部に細分される。脊髄は、髓、橋、及び中脳からなる脳幹として吻側に続いている。脳幹は、頭部の皮膚と筋肉から知覚情報を受容し、頭部の筋肉に運動制御を与える。脳幹はまた、脊髄から脳に、脳から脊髄に情報を伝達し、網様体を介して覚醒と意識のレベルを調節する。脳幹は、脳神経核である細胞体のいくつかの集合を含有する。これらの一部は、頭部の皮膚と筋肉から情報を受容し、他は、顔、首、及び目の筋肉への運動出力を制御する。更に、他は、特殊感覚：聴覚、バランス及び味覚からの情報に特殊化している。(Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000).

40

50

脊髄のすぐ吻側にある延髄には、重要な自律神経機能、例えば消化、呼吸、心拍数コントロールに関与するいくつかの中核が含まれる(Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000)。

髄の吻側にある橋は、運動についての情報を大脳半球から小脳に伝達する(Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000)。

### 【0003】

小脳は、橋の後方にあり、脳脚と呼ばれるいくつかの主要な線維束によって脳幹に結合している。小脳は、運動の強さと範囲を調節し、運動技能の学習に関与する。小脳は、学習及び認知にも寄与している(Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000)。

橋の吻側にある中脳は、目の運動及び視覚反射と聴覚反射の協調が含まれる多くの感覚機能と運動機能を制御する(Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000)。

間脳は、中脳の吻側にあり、2つの構造を含有する。一方は、視床であり、大脳皮質に達する残りの中脳神経系からの情報の大部分を処理し、運動制御、自律神経機能及び認知が含まれる他の機能に関与する。もう一方は、視床下部であり、自律神経、内分泌、及び内臓機能を調節する(Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000)。

大脳半球は、しわの多い外層、大脳皮質、及び深部にある灰白質構造 - 運動能力の調節に関する基底核；学習と記憶保持の側面と関係している海馬；及び類扁桃核(感情の状態の自律神経及び内分泌の反応を協調させる扁桃核からなる(Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000)。

大脳皮質は、4つの葉：前頭葉、頭頂葉、側頭葉及び後頭葉に分けられる。大脳半球の表面は、裂溝及び溝として知られる多くのグループ又はくぼみを含有する。これらのグループの間にある脳部分は、回旋又は脳回と呼ばれる。外側大脳裂(シルビウス裂溝)は、前頭葉と側頭葉を分離する。中心溝(ローランド溝)は、頭頂葉と前頭葉を分離する(Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000)。

### 【0004】

#### 1. 脳の髄膜

脳と脊髄を取り囲み且つ保護する3つの異なる結合組織膜である髄膜は、(外層から内層に)硬膜、くも膜、及び軟膜と呼ばれる。図2は、ヒト脳を示す説明的矢状図である(J. G. Chusid, Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology, 18<sup>th</sup> Ed., p. 46, 1982)。図3は、脳を覆っている3つの髄膜層の断面図である(Haines, D.E., Anatomical Record 230: 3-21, 1991)。硬膜は、頭蓋の空洞を一続きの自由に連通する区画に分ける4つの突起を内部に送り込み、更に脳の異なる部分を保護する。

### 【0005】

#### 1.1. 硬膜

硬膜は、脳と脊髄を覆っている緻密な線維構造である。硬膜は、内側の髄膜層及び外側の骨膜層又は骨内膜層を有する。脳の上の硬膜層は、一般的には、硬膜層が分離して静脈洞の空間を備えている部分及び内層が脳部分の間に隔壁を形成する部分を除いて融合している。外層は、頭蓋骨の内面に固着し、血管と線維の拡張を骨自体に送り込む。大後頭孔(頭蓋腔から脊椎腔までの通路を形成する頭蓋の基部にある大きな開口部)の辺縁周辺で、外層は骨に密着し、脊髄硬膜に続く。

脳硬膜は、小窓洞及び血管によって2つの層：内側の(髄膜)層及び外側の(骨内膜)層に不完全に分けられる平らな薄膜内に配置された線維芽細胞、豊富な細胞外コラーゲン及び数個の弹性線維からなり、2つの層は、ある特定の状況において、2つの層が分かれて、静脈血の通路のために静脈洞を形成するか又は脳の部分の間に隔壁を形成する場合を除いて、ともに密に結合している。硬膜の外面は、粗く、フィブリル状であり(線維からなる)、骨の内面に密に付着し、付着は、頭蓋縫合(頭蓋骨或いは頭骨の間の不動の関節)の反対側に最も多く。骨内膜層は、頭骨の内部の骨膜であり、それらへの供給のために血管を含有

10

20

30

40

50

する。髄膜層は、その内面が、硬膜境界細胞と呼ばれている独特の細長い平らな線維芽細胞の層で覆われている。この層内にはコラーゲンが存在せず、細胞は細胞間結合によって結合されていない。細胞は、不定形の非フィラメント状の物質で満たされている細胞外空間によって頻繁に分離されている。髄膜層は、更に2つの薄板：コンパクトな薄板及び緩い薄板を含み、前者は、一般的には、堅固な線維組織及びわずかの血管を含有するが、後者は、いくつかの血管を含有する。

#### 【0006】

頭蓋の空洞に突き出ている脳硬膜の突起は、膜の内側の(又は髄膜)層の二重化によって形成される。これらの突起には、(1)大脳鎌、(2)小脳テント、(3)小脳鎌、及び(4)鞍隔膜が含まれる。10

大脳鎌は、大脳半球の間の縦裂内に垂直に下降する鎌様の形態を有する強力な弓形の突起である。大脳鎌は、鷄冠(篩骨の三角形の正中突起)で篩骨(頭蓋の基部及び鼻の根元の骨)に付着している前方では狭く、脳テントの上面(小脳の上面を覆っている硬膜の弓形のひだ)と結合している後方では広い。その上部辺縁は、凸形であり、内部の後頭隆起まで遡って、正中線の頭蓋の内面に付着しており、その上部辺縁は、上矢状静脈洞を含有する。その下部辺縁は、固定されてなく且つ凹形であり、下矢状静脈洞を含有する。

小脳テントは、弓形の薄膜であり、中央で上昇し、外周に向かって下向きに傾いている。小脳テントは、小脳の上面を覆い、脳の後頭葉を支えている。その前縁は固定されておらず且つ凹形であり、大脳脚(正中線のそれぞれの側面上の中脳の腹側面を縦方向に通過する皮質投射神経線維の巨大な束)だけでなく上行性知覚線維及び自律神経線維並びに他の線維束の通過のために橢円形の大きい開口部(テント切痕)に囲まれている。小脳テントは、後方でその凸形の縁によって後頭骨の内面上の横走隆線に付着し、横静脈洞を取り囲み、前方でいずれかの側面上の側頭骨の錐体部の上角に付着し、上錐体静脈洞を取り囲んでいる。側頭骨の錐体部の尖部で、固定されていない縁と付着した縁が接触し、相互に交差し、前に続いて、それぞれ、前及び後床突起に固定される。大脳鎌の後縁は、その上面の正中線に付着している。直静脈洞は、大脳鎌及び小脳テントの接合部に置かれている。20

小脳鎌は、2つの小脳半球を分離する硬膜の小さい三角形の突起である。その基部は、上方で、テントの下部及び後部に付着しており、辺縁は、後頭骨の内面上の垂直稜の下方区分に付着している。小脳鎌が下降するにつれて、時には、大後頭孔の側面上で失われる2つより小さいひだに分かれる。30

#### 【0007】

鞍隔膜は、トルコ鞍(中頭蓋窩内に位置し且つそれを二等分する、頭蓋の蝶形骨の上面上の鞍様の突出物)を屋根のように覆い且つ下垂体(脳下垂体)をほぼ完全に覆っている小さい円形の水平なひだであり、可変寸法の中央開口部によって、漏斗(下垂体を脳の基部に結合する視床下部の漏斗状の延長部)が通される。

硬膜の動脈は多数ある。前篩骨動脈及び後篩骨動脈の硬膜枝並びに内頸動脈の硬膜枝、並びに中硬膜動脈からの枝は、前頭蓋窩の硬膜に出ている。内頸動脈の中硬膜動脈及び副硬膜動脈、破裂孔を通って頭蓋に進入する上行性咽頭動脈からの枝、内頸動脈からの枝、並びに涙腺動脈からの反回枝は、中頭蓋窩の硬膜に出ている。1つが頸静脈孔を通って、もう1つが乳突孔を通って頭蓋に進入する後頭動脈からの硬膜枝、椎骨動脈からの後硬膜動脈、頸静脈孔及び舌下神経管を通って頭蓋に進入する上行性咽頭動脈からの偶発的な硬膜枝、並びに中硬膜動脈からの枝は、後頭蓋窓の硬膜に出ている。40

脳硬膜から血液を戻す静脈は、板間静脈と吻合しているか又は種々の静脈洞で終わっている。硬膜静脈の多くは、静脈洞に直接開口していないが、静脈裂孔と呼ばれる一続きの膨大部を通じて間接的に開口している。硬膜静脈は、上矢状静脈洞のいずれかの側面上、特にその中間部付近で見られ、くも膜顆粒によつてしばしば陷入されており、硬膜静脈は、また、横静脈洞及び直静脈洞付近にも存在する。硬膜静脈は、下に横たわる大脳静脈と連通し、板間静脈及び導出静脈とも連通している。

脳硬膜の神経は、三叉神経節、舌咽神経節、迷走神経節、第二及び第三脊髄神経節、翼50

口蓋神経節、耳神経節、並びに上頸神経節に由来する線維であり、無髓及び有髓の知覚及び自律神経線維に出ている。

#### 【0008】

##### 1.2. くも膜

中間の髄膜層であるくも膜は、軟膜と硬膜との間に横たわる纖細な無血管膜である。それは、硬膜下腔によって上に横たわる硬膜から分離され且つ脳脊髄液を含有するくも膜下腔によって下に横たわる軟膜から分離される。

くも膜は、低立方中皮の外側の細胞層からなる。脳脊髄液で満たされ且つ小柱並びにコラーゲン原線維及び線維芽細胞に類似した細胞からなる膜が横断した可変の厚さの空間が存在する。内層及び小柱は、所々で平らにされて舗装形式になり且つ内部の深い層上で軟膜の細胞と融合する、若干低い形式の立方中皮によって覆われている。くも膜は、更に、三叉神経、顔面神経、及び副頭蓋神経の運動根に由来する神経叢を含有する。

くも膜の頭蓋部(脳くも膜)は、脳を緩く包囲し、大脳縦裂並びにいくつかの他のより大きな溝及び裂溝を例外として、脳回(脳表面の隆起したひだ又は上昇部)間の溝(脳表面の陥没又は裂溝)にも、裂溝にも入り込まない。脳上面では、くも膜は、薄くて透明であり、基部では、より厚い。くも膜は、脳の中心部に向かってわずかに不透明であり、そこでは、橋と脳との間にかなりの空間を残すように橋の前方の2つの側頭葉の間に広がっている。

くも膜は、脳神経と脊髄神経を包囲し、頭蓋からそれらの出口点までは緩い鞘で取り囲んでいる。

#### 【0009】

##### くも膜下腔

くも膜及び軟膜の外側の細胞層の間の空間であるくも膜下腔(subarachnoid cavity)又はくも膜下腔(subarachnoid space)は、纖細な結合組織の小柱からなる組織及び脳脊髄液を含有する連続チャネルによって占有されている。この空洞は、脳の半球の表面上では小さく、それぞれの脳回の頂点では、軟膜及びくも膜は密に接觸しているが、三角形の空間は、軟膜が溝に入り込むため、くも膜下小柱組織が見られる脳回の間の溝内に残されているが、くも膜は、脳回から脳回まで全体に架橋している。脳の基部のある特定の部分では、くも膜は、相互と自由に連通し且つくも膜下槽と呼ばれる広い間隔によって軟膜から分離されており、これらの槽のくも膜下組織は、比較的豊富ではない。

#### 【0010】

##### くも膜下槽(SUBARACHNOID CISTERNAE)(くも膜下槽(CISTERNAE SUBARACHNOIDALES))

小脳延髄槽(大槽)は、矢状断面が三角形であり、延髄と小脳の半球の下面との間の空間に架橋するくも膜に起因し、小脳延髄槽は、大後頭孔の高さで脊髄のくも膜下腔に続いている。

橋槽は、橋の腹側面上のかなりの範囲の空間である。橋槽は、脳底動脈を含有し、橋の後方で脊髄のくも膜下腔及び小脳延髄槽に続き、橋の前方で脚間槽に続いている。

脚間槽(基底槽)は、くも膜が2つの側頭葉の間全体に広がる広い空洞である。脚間槽は、大脳脚及び脚間窩に含まれる構造を取り囲み、大脳動脈輪を含有する。前方で、脚間槽は、視束交差全体に前に広がり、交叉槽を形成し、脳梁の上面まで続いている。くも膜は、一方の大脳半球からもう一方へ大脳鎌の自由縁の直下で広がるため、前大脳動脈が含有される空間を残している。大脳外側窩槽は、外側溝全体に架橋するくも膜によって、いずれかの側頭葉の前方で形成される。この空洞は、中大脳動脈を含有する。大脳大静脈槽は、脳梁の膨大部と小脳の上面との間の間隔を占有し、大脳大静脈槽は、第三脳室の脈絡膜の層間に延在し、大大脳静脈を含有する。

くも膜下腔は、3つの開口部によって脳の全脳室腔と連通し、開口部の1つは、マジャンディ孔であり、第四脳室蓋の下部の正中線にあり、他の2つ(ルシュカ孔)は、上方の舌咽神経根の後方のその脳室の外側陥凹の先端にある。

くも膜絨毛は、硬膜の髄膜層を通って突き出る軟膜くも膜の房状の延長部であり、薄い境界膜を有する。硬膜静脈洞を貫通する多数のくも膜絨毛から構成され且つ静脈系への脳

10

20

30

40

50

脊髄液の移動をもたらす軟膜くも膜の房状の延長部は、くも膜顆粒と呼ばれる。

くも膜絨毛は、くも膜による硬膜の浸潤を表し、それによって、くも膜中皮細胞は、結果として、大硬膜静脈洞の血管内皮の真下に直接横たわっている。それぞれの絨毛は、以下の部分からなる:(1)内側において、絨毛がくも膜に付着される狭い茎を通って全くくも膜下組織の網目構造に続く、くも膜下組織の中核、(2)この組織周囲で、くも膜下組織を制限して取り囲むくも膜の層、(3)この外側で、潜在的な硬膜下腔に対応し、それに続く潜在的空間によってくも膜から分離される小窩の薄くなった壁、及び(4)絨毛が矢状静脈洞に突き出る場合には、単に内皮からなり得る洞の非常に薄くなった壁によって覆われる。くも膜下腔に注入される流体は、これらの絨毛に紛れ込む。そのような流体は、絨毛からそれが突き出ている静脈洞内に通過する。

10

#### 【0011】

##### 1.3. 軟膜

軟膜は、脳及び脊髄の表面に加えられる薄い結合組織膜である。脳に出る血管は、軟膜を通って脳に進む。軟膜は、マジャンディ孔及び2つのルシュカ孔では不在であり、全ての血管が神経系に進入するか又は神経系から出るときに全ての血管によって穿孔されるために、不完全な膜であると見なされる。血管周囲腔において、軟膜は、その腔の外面の中皮裏層として進入するように見え、外側からの不定の距離で、これらの細胞は、認識不可能になり且つ明らかに不足し、神経膠要素によって置き換えられる。血管周囲腔の内壁は、同様に、ある特定の距離を中皮細胞によって覆われるように見え、これらの脈管がくも膜下腔を横断するにつれてこれらの脈管が覆っているくも膜から血管が反転する。

20

脳軟膜(pia mater encephali; pia of the brain)は、脳の全表面、大脳回と小脳薄膜との間の窪みを包囲し、陷入して、第三脳室の脈絡膜、並びに側脳室及び第三脳室の脈絡叢が形成される。脳軟膜が第四脳室蓋上を通過するとき、第四脳室の脈絡膜及び脈絡叢を形成する。小脳上で、膜はより纖細であり、その深面からの血管はより短く、その皮質との関係は、それほど密接ではない。

軟膜は、脳神経のために鞘を形成する。

#### 【0012】

##### 2. 脳の循環

図4、5、6及び7は、脳の血管の概略図である。各大脳半球には内頸動脈によって出され、これは頸の角下の共通の頸動脈から生じ、頸動脈の形成を通じて頭蓋に入り、海綿静脈洞(眼動脈を出している)を横断し、硬膜を貫通し、前大脳動脈と中大脳動脈に分かれ。前大脳動脈の大表面分岐から、下前頭葉の皮質と白質、前頭葉と頭頂葉の内側面及び脳梁前部に出る。より小さい貫通分岐から辺縁系構造、尾状核の頭部、及び内包前肢が含まれるより深い大脳と間脳に出る。中大脳動脈の大表面分岐から、前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、及び島が含まれる半球の弓隆部のほとんどの皮質と白質に出る。より小さい貫通分岐から、深い白質及び辺縁系構造、例えば内包の後肢、被殼、外淡蒼球、尾状核体に出る。内頸動脈は海綿静脈洞から出た後、前脈絡叢動脈も出し、これから前海馬及び尾側レベルで内包の後肢に出る。各椎骨は鎖骨下動脈から生じ、大後頭孔を通って頭蓋に入り、前脊髄動脈及び後下小脳動脈を出している。椎骨動脈は、脳橋と髓質の接合部で連結して脳底動脈を形成し、脳橋のレベルで前下小脳動脈と内耳動脈、中脳で上小脳動脈を出している。次に脳底動脈が2つの後大脳動脈に分かれ。後大脳動脈の大表面分岐から下側頭葉と内側後頭葉と後脳梁に出され；これらの動脈のより小さい貫通分岐から、視床及び視床下核、並びに中脳の一部が含まれる間脳構造に出る(Principles of Neural Sciences, 2d Ed., Eric R. Kandel and James H. Schwartz, Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, pp. 854-56(1985)を参照のこと)。

30

#### 【0013】

脳の血管供給の一部が損なわれる場合、血管間の相互連結(吻合)が脳を保護する。吻合は、脳の血管供給の一部が損なわれる場合、脳を保護する血管間の相互連結である。ウィリス動脈輪で、2つの前大脳動脈が前交通動脈で連結され、後大脳動脈が後交通動脈で内頸動脈に連結される。他の重要な吻合には、眼動脈と外頸動脈の分岐との間の眼窩による

40

50

連結、及び脳表面における中大脳動脈、前大脳動脈、及び後大脳動脈の分岐間の連結が含まれる(Principles of Neural Sciences, 2d Ed., Eric R. Kandel and James H. Schwartz, Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, pp. 854-56(1985))。

脳の基部のウィリス動脈輪は、脳の動脈吻合の主幹である。血液は、主に椎骨動脈と内頸動脈を介してウィリス動脈輪に達し(図4を参照のこと)、吻合は、大脳半球にわたって且つ種々の孔を通じて頭蓋を貫通する頭蓋外動脈を介してウィリス動脈輪の動脈枝間で起こる。

ウィリス動脈輪は、内頸動脈、脳底動脈、前大脳動脈、前交通動脈、後大脳動脈、及び後交通動脈の間の吻合によって形成される。内頸動脈は、前大脳動脈と中大脳動脈内で終了する。その終了付近で、内頸動脈は、後大脳動脈と尾側方向に連結する後交通動脈を生じる。前大脳動脈は、前交通動脈を介して結合する。10

#### 【0014】

##### 2.1. 大脳動脈

大脳皮質への血液供給は、主に、前大脳、中大脳、及び後大脳動脈の皮質枝を介し、これらの皮質枝は軟膜内の皮質に達する。図5は、大脳皮質への動脈供給を示す説明図であり、1は、眼窩前頭動脈であり、2は、前ローランド動脈であり、3は、ローランド動脈であり、4は、前頭頂葉動脈であり、5は、後頭頂葉動脈であり、6は、眼角動脈であり、7は、後側頭動脈であり、8は、前側頭動脈であり、9は、眼窩動脈であり、10は、前極動脈であり、11は、脳梁縁動脈であり、12は、後内側前頭動脈であり、13は、脳梁周動脈である(Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology, 18th Ed., p. 50, 1982)。20

それぞれの大脳半球の外側面には、主に中大脳動脈から出る。大脳半球の内側面及び下面には、前大脳及び後大脳動脈から出る。

内頸動脈の終枝である中大脳動脈は、外側大脳裂に進入し、隣接した前頭葉、側頭葉、頭頂葉、及び後頭葉に出る皮質枝に分かれる。レンズ核線条体動脈である小貫通動脈は、中大脳動脈の基部から生じ、内包構造と隣接構造に出る。

前大脳動脈は、内頸動脈を起点として大脳縦裂に入り、脳梁膝まで内側に延在し、そこで脳梁に近接して後方に曲がる。前大脳動脈は、内側前頭葉及び頭頂葉並びにこれらの葉の内側面に沿って隣接した皮質への枝となる。

後大脳動脈は、その吻端で、通常中脳の高さで脳底動脈から生じ、大脳脚の周囲で背方に曲がり、側頭葉の内側面及び下面並びに内側後頭葉に枝を送る。枝には、鳥距動脈並びに後視床及び視床腹部への穿通枝が含まれる。30

#### 【0015】

脳底動脈は、椎骨動脈の結合によって形成される。脳底動脈は、短い傍正中枝、短い外周枝、及び長い外周枝を介して脳幹上部に出る。

中脳には、脳底、後大脳、及び上小脳動脈によって出される。橋には、脳底、前小脳、下小脳、及び上小脳動脈によって出される。延髄には、椎骨、前脊髄神経、後脊髄神経、後下小脳、及び脳底動脈によって出される。小脳には、小脳動脈(上小脳、前下小脳、及び後下小脳動脈)によって出される。

第三脳室及び側脳室の脈絡叢には、内頸動脈及び後大脳動脈の枝によって出される。第四脳室の脈絡叢には、後下小脳動脈によって出される。40

脳からの静脈排出路は、主として、硬膜の頑丈な構造内に位置する脈管である硬膜静脈洞に入る。硬膜静脈洞は弁を含有せず、大部分は三角形である。上縦洞は、大脳鎌内にある。

ヒト脳は全体重の約2%を構成しているにすぎないが、心拍出量の約15%を受け取り、その酸素消費量は全身の約20%である。これらの値は、単位脳質量当たり対応する高率の血流量によって補償される脳の高い代謝率と酸素需要量を示している。脳循環には、内頸動脈及び椎骨動脈によって出される。脳への全血流量は、約750-1000ml/分である；この量の中で、約350mlは各内頸動脈を流れ、約100-200mlは椎骨脳底動脈系を流れる。静脈流出は、内頸静脈及び椎骨静脈によって排出される。

#### 【0016】

10

20

30

40

50

本明細書に用いられる用語「脳卒中」又は「脳血管発作」は、血管に関わる疾患から生じる通常は局所及び急性の神経学的症状及び徵候を意味する。脳卒中は、閉塞性(血管の閉鎖による)か又は出血性(血管からの出血による)のいずれかである。本明細書に用いられる用語「虚血」は、血管の異常な狭窄化(狭窄症)に遠位な灌流圧の低下が抵抗血管の自動調節拡張によって補償されないときに生じる血液供給及び酸素の欠如を意味する。虚血が充分に激しく且つ長いときに、ニューロン及び他の細胞要素は死滅し；この状態が「梗塞」と呼ばれる。

出血は、脳表面(実質外)で、例えばウィリス動脈輪の先天性動脈瘤の破裂から生じ、クモ膜下出血(SAH)を引き起こし得る。出血は、また、例えば長期の高血圧によって損傷を受けた血管の破裂から、実質内である場合もあり、脳幹において、又は小脳において大脳半球内に血液凝固(脳内血腫)を生じ得る。出血は、虚血又は梗塞を随伴し得る。脳内血腫の腫瘍効果が隣接する脳組織の血液供給を損ない得る；或いはクモ膜下出血が大脳表面血管の反応性血管収縮を引き起こし、更に虚血性脳損傷につながり得る。梗塞性組織は、また、二次出血し得る。動脈瘤は、時々、脳内で破裂して、脳内血腫を引き起こし、また、脳室内で破裂して、脳室内出血を引き起こし得る。

ほとんどの閉塞性脳卒中がアテローム性動脈硬化症や血栓症によるものであり、ほとんどの出血性脳卒中が高血圧又は動脈瘤と関係があるが、いずれのタイプの脳卒中も、心臓病、外傷、感染、腫瘍、血液疾患、血管奇形、免疫学的障害及び外因性毒素が含まれるがこれらに限定されない、多くの原因からいかなる年齢においても起こり得る。

#### 【0017】

### 2.2. 血管収縮と血管拡張

本明細書に用いられる用語「血管収縮」は、血管の筋肉壁を収縮することから生じる血管の狭窄を意味する。血管が収縮するときに、血流は制限されるか又は遅くなる。本明細書に用いられる血管収縮の逆である用語「血管拡張」は、血管の拡幅化を意味する。本明細書に用いられる用語「血管収縮薬」、「血圧上昇剤」又は「昇圧薬」は、血管収縮を引き起こす因子を意味する。血管収縮は、通常は血圧の上昇をもたらし、わずかであっても激しくてもよい。血管収縮は、疾患、薬剤、又は心理状態から生じ得る。血管収縮を引き起こす薬剤としては、カテコールアミン、抗ヒスタミン薬、鬱血除去薬、メチルフェニデート、感冒薬、プロイドエフェドリン、及びカフェインが挙げられるが、これらに限定されない。

血管拡張薬は、血管の平滑筋を弛緩させて血管を拡張させる薬剤又は化学薬品である。動脈血管(主に細動脈)の拡張は、血圧の低下につながる。平滑筋の弛緩は、収縮のための刺激を取り除くことに依存し、これは主に細胞内カルシウムイオン濃度及びミオシン軽鎖(MLC)のリン酸化に左右される。従って、血管拡張は、主に1)細胞内カルシウム濃度を下げるか、又は2)ミオシンL鎖ホスファターゼの刺激並びにカルシウムシンポーター及びアンチポーター(細胞内コンパートメントからカルシウムイオンをポンピングする)の誘導が含まれるMLCの脱リン酸化のいずれかによって働く。交換体を経た平滑筋の筋小胞体へのイオンの再取込み及び原形質膜全体のイオンの放出も血管拡張を達成するのを援助する。これらの作用を達成する特定の機序は、血管拡張薬ごとに異なり、内因性及び外因性として分類され得る。本明細書に用いられる用語「内因性」は、内部から進行するか又は内部的に由来するか、又は外部的に生じるのではなく生物体内の状態から生じることを意味する。本明細書に用いられる用語「外因性」は、外部に由来するか、外部的に由来するか、又は生物体内の状態から生じるのではなく外部的に引き起こされることを意味する。

#### 【0018】

血管拡張は、平均動脈圧と心拍出量の関係及び全末梢抵抗(TPR)に直接影響を及ぼす。心拍出量は、心拍数(拍動/分)と1回拍出量(収縮期中に放出される血液量)を乗算することによって計算され得る。TPRは、いくつかの因子によって決まり、血管の長さ、血液の粘度(ヘマトクリットによって定量される)、及び血管の直径が含まれるがこれらに限定されない。抵抗を定量するのに最も重要な変数は血管径である。心拍出量かTPRいずれかの上昇が平均動脈圧の増大を引き起こす。血管拡張が働いて、大動脈及びより小さい動脈の中

10

20

30

40

50

膜層内の平滑筋細胞の弛緩によってTPR及び血圧を低下させる。

血管拡張は、温血動物の周囲環境が熱いときに温血動物の表在性血管に起こり、このプロセスは加熱した血液の流れを動物の皮膚にそらし、そこで熱が大気中により容易に放出され得る。血管収縮は、逆の生理的プロセスである。血管拡張と血管収縮は、内皮細胞によって產生される局部的パラクリン因子(例えば、プラジキニン、アデノシン、酸化窒素、エンドセリン)によってだけでなく、生物体の自律神経系及び副腎(いずれもそれぞれカテコールアミン、例えばノルエピネフリンやエピネフリンを分泌する)によって自然にモジュレートされる。

血管拡張薬を用いて、患者が異常に高い血圧を有する高血圧だけでなく、狭心症及びうつ血心不全のような症状を治療し、より低い血圧を維持することにより他の心臓障害を発症する患者のリスクが低減される。

#### 【0019】

##### 2.3. 脳室

脳脊髄液を含有する脳内の室である脳室には、2つの側脳室、1つの第三脳室、及び1つの第四脳室が含まれる。側脳室は、大脳半球内にある。側脳室は、モンロー孔を経て、脳の2つの間脳構造の間に位置する第三脳室に流出させる。第三脳室は、シルビウス中脳水道を通じて第四脳室に至る。第四脳室は、脳幹と小脳の間の後頭蓋窓にある。脳脊髄液は、第四脳室からルシカ孔とマジャンディ孔を通じて脳底槽に流れ出る。次に、脳脊髄液は、クモ膜下腔を浸透し、静脈系にクモ膜柔毛を介して流出する。

図8は、脳の脳室系の図である。系は、脳内の一連の空洞(室)であり、脊髄のクモ膜下腔と中心管と連続している。4つの脳室：左右の側脳室、及び正中の第三脳室と第四脳室がある。2つの側脳室は大脳内に位置し、各々モンロー孔によって第三脳室に接続している。第三脳室は、間脳に位置し、シルビウス中脳水道によって第四脳室に接続している。第四脳室は、後脳に位置し、少なくとも発生学的には、脊髄の中心管と連続している。3つの孔が第四脳室をクモ膜下腔に接続している：正中口又はマジャンディ孔、及び左右のルシカ外側口(孔)。

#### 【0020】

##### 2.4. 脳におけるCSFの流れ

図9は、脳室からクモ膜下腔までCSFの流れを示す図である。脳脊髄液(CSF)は、脳室系、脳のクモ膜下腔及び脊髄の中心管を占める透明な体液である。CSFは、脳室系全体に見られる脈絡叢の変形した脳室上衣細胞によって產生される。更に、CSFは、血管及び脳室壁周辺で、おそらく脳の細胞外空間からも形成される。CSFは、側脳室から心室間孔を経て第三脳室に流れる。次に、CSFは中脳水道を通じて第四脳室に流れ込む。CSFは、正中口及び左右の側方口を経てクモ膜下腔内に流れ出る。最後に、CSFは、クモ膜顆粒及びクモ膜絨毛を通じて硬膜静脈洞に再吸収される。クモ膜顆粒は、絨毛の集合からなる。絨毛は、硬膜を通じて上矢状静脈洞及び他の静脈構造の内腔にくも膜の可視できるヘルニアを形成する。顆粒は、クモ膜下腔から静脈血にCSFの一方向の流れを可能にする弁として機能するように見える。小分子、タンパク質、微生物、及び赤血球が含まれるCSFのすべての成分が液と共に流出する。

CSFは、約0.3-0.37ml/分又は20ml/時間又は500ml/日の速度で產生される。CSF空間の容積は約150mlであり、CSFは1日につき3.7回入れ替わる。

脈絡叢は毛管ろ過及び上皮分泌の機序を用いて、CSFの化学安定性を維持する。脈絡叢を横断する毛細管が血漿溶質に自由に浸透するが、脈絡叢を形成する上皮細胞のレベルに閑門が存在し、これがキャリア仲介能動輸送に関与している。脳のCSF及び細胞外液は正常状態にあり、血漿及びCSFは通常の生理的条件下に浸透圧平衡状態にある。

#### 【0021】

##### 2.5. 血液脳関門

血液脳関門は、脳への血液由来物質の侵入を防止するとともにニューロンの安定な環境を維持して、効果的に機能にする。血液脳関門は、脳微小血管内皮細胞の特殊な特性、血液脳関門の主要な解剖部位、その細胞間結合、及び小胞輸送の相対的不足から生じ、その

10

20

30

40

50

ような細胞が一般的の毛細血管と異なるようになる。血液脳関門血管の内皮細胞は、また、有窓でなく、代わりに、血液脳関門血管の内皮細胞は密着結合の複合体アレイによって相互接続され、血管壁全体の拡散が阻止される。

#### 【0022】

##### 3. クモ膜下出血

用語「クモ膜下出血」(「SAH」とも呼ばれる)は、クモ膜下腔内への出血を意味する。SAHは、通常は脳動脈瘤から、自発的に起こる場合があり、外傷に起因する場合もある。症状には、急速に発生する頭痛(時には「雷鳴頭痛」と呼ばれる)、嘔吐、及び意識レベルの変化が含まれる。診断は、一般的にはコンピュータ断層撮影(CTスキャン)で行われ、時には腰椎穿刺による。治療は、再発及び合併症を予防するための綿密な観察、投薬法及び早期神経外科的治験及び処置による。図10Aは、クモ膜下出血に続く予後を示す流れ図であり、図10Bは、クモ膜下出血後の遅発性合併症に関与することが考えられる経路を示す流れ図である。

SAHは医学的な緊急事態であり、初期に認識且つ治療された場合であっても死亡又は重度障害につながり得る。すべてのSAH症例の半分が致命的であり、病院に到着する前に患者の10-15%が死亡する。SAHは、脳卒中の形態とみなされ、すべての脳卒中の1%と7%の間で起こる。頭蓋内動脈瘤の破裂によって起こった場合、出血はクモ膜下腔内で見られ、一般に脳室内及び大脳内空間にあまり見られない。SAHによる出血により、脳損傷、脳偏位、脳灌流低下及び水頭症になり得る。米国では頭蓋内動脈瘤破裂からのSAHの発生率が10,000人に1症例であると推定され、毎年SAHの約34,000の新たな症例が生じている。これらの大動脈瘤破裂は、30日の死亡率が45%である。更に、生存者の推定30%が中度から重度の障害にかかるであろう。図11は、クモ膜下出血(SAH)の7集団ベースの研究のクモ膜下出血の結果の年次推移を示すグラフであり、これから20年にわたって死亡率が50%減少していることがわかる。

#### 【0023】

SAHの発生率が毎年100,000人当たり平均して9.1人であることをいくつかの研究が示している。日本とフィンランドの研究は、全く理解されない理由で、その国々においてより高い割合を示している(それぞれ、100,000人当たり22.7人及び100,000人当たり19.7人)。南アメリカと中央アメリカは、対照的に、平均して100,000人当たり4.2人の割合を有する。SAHのリスクがある人々のグループは通常脳卒中によって影響を受けた集団よりも若いが、リスクは年齢と共に増加する。若年者は、SAHにかかる中年の人々(危険率0.1、又は10%)よりそれほど起こらない。リスクは、年齢と共に上がり続け、45歳と55歳の間にまさに初老(85歳を超える)においては60%以上である。SAHのリスクは55歳を超える女性において約25%以上であり、おそらく閉経から生じるホルモン変化を反映している。

SAHを生きのびる患者もまた、二次合併症のリスクがある。これらの合併症の中で、動脈瘤の再出血、血管造影脳血管攣縮及び遅発性脳虚血(DCI)が最も顕著である。

DCIは、局所神経障害(例えば片側不全麻痺、失語症、失行、半盲、又はネグレクト)の発生、及び/又はグラスゴーコーマスケール(全スコアによるか又はその個々の構成要素[開眼、両側の運動、言語]の1つ)の減少である。これは少なくとも1時間持続してもしなくてもよく、動脈瘤閉塞の直後に明らかでなく、脳の臨床評価、CT又は磁気共鳴映像法(MRI)スキャン、及び適切な検査室実験によって他の原因に起因し得ないものである。DCIによる脳梗塞は、SAH後6週間以内に脳のCT又はMRIスキャンで、又は6週間以内に死亡する前に作成された最新のCT又はMRIスキャンで脳梗塞の存在と定義されるか、又は剖検で初期動脈瘤閉塞の24と48時間の間のCT又はMRIスキャンで存在せず、また、外科クリッピング又は血管内処置のような他の原因によるものでないことが証明される。一般的に脳室カテーテル又は実質内血から生じるCT画像診断による白質は、DCIからの脳梗塞の所見とみなされない。血管造影脳血管攣縮は、放射線試験(CT血管造影[CTA]、MRアンジオグラフィー[MRA] MRA又はカテーテル血管造影[CA])の種類であり、DCIの原因であり得る。用語「血管造影脳血管攣縮」は、クモ膜下腔への出血後の脳の底部(すなわち、大脳動脈)の大キャパシタンス動脈の狭小化を意味し、遠位脳領域の灌流減少につながる。血管造影血管攣縮は

10

20

30

40

50

、SAHの結果であるが、血液をクモ膜下腔に沈着させるいかなる状態の後にも起こり得る。

#### 【 0 0 2 4 】

##### 症状

SAHの古典的な症状は雷鳴頭痛(数秒から数分にわたって生じる「史上最悪」又は「頭部が跳り破れる」と言われるが、すべてのSAH患者の約1/3のみの症状である。この症状を有する医療を求める患者の約10%が基礎をなすSAHを有する。患者が嘔吐を伴う場合もあり、14人中1人には発作がある。錯乱状態、意識レベルの低下、又は昏睡が存在し得るようになり、頸部硬直及び他の髄膜症の徴候が存在し得る。脳周辺の圧力の上昇に応答して眼内出血が起こる場合がある。硝子体下(硝子体膜が眼の硝子体を覆っている)及び硝子体の出血が眼底検査により見える場合がある。これは、テルソン症候群として知られ(症例の3-13%で起こる)、より重度のSAHにおいてより一般的である。雷鳴頭痛患者において、上述した徴候のいずれもが出血を確認又は除外するのに有効でないが、出血が他の原因とは反対に大動脈瘤破裂の結果である場合には発作がより一般的である。動眼神経異常(影響を受けた下向き及び外向きの眼球運動、同じ側に眼瞼を持ち上げることができないが、瞳孔反射は正常である)は、後交通動脈近傍で生じる動脈瘤からの出血を示し得る。瞳孔の孤立した散大もまた、上昇する頭蓋内圧の結果として、脳ヘルニアを反映し得る。10

出血の結果として体は大量のアドレナリン及び同様のホルモンを放出し、これが血圧の急な上昇につながる。心臓は実質的な緊張を受け、神経原性肺水腫、気絶心筋、心臓不整脈、心電図変化(時々巨大陰性「大脳」T波による)及び心停止(3%)が出血の発生後急速に起こり得る。20

SAHは、また、頭部外傷を受けた人々に起こり得る。症状には、頭痛、意識レベルの低下又は片側不全麻痺が含まれ得る。SAHは、特により低いグラスゴーコーマスケールレベルと関係している場合には頭部外傷の重度の合併症とみなされる。

#### 【 0 0 2 5 】

##### 診断

SAHの疑いがある人を評価するための初期段階は、病歴を得る段階及び身体検査を行う段階である。雷鳴頭痛により病院に入院する患者の10-25%のみがSAHを罹患しているので、通常、他の可能性のある原因、例えば髄膜炎、片頭痛、脳静脈静脈洞血栓症が同時に考慮される。SAHの2倍一般的である脳内出血が時々SAHと誤診される。30

SAHの診断は、治療的背景単独でなされることはない。一般に、出血を確認するか又は除外するには脳の医用画像が必要である[通常は、高感度(特に出血の発生後1日目に>95%の正確な識別)のコンピュータ断層撮影(CTスキャン)]。CTスキャンと比較すると、磁気共鳴画像法(MRIスキャン)は数日後でも高感度であり得る。CT又はMRIスキャンが正常な人々において、脳脊髄液(CSF)が腰椎囊からニードルで取り出される腰椎穿刺は、CTが正常であるとわかったグループの3%に出血の徴候を示し、それ故、画像診断が陰性である場合には腰椎穿刺は必須とみなされる。CSF試料についてキサントクロミー、遠心分離液の黄色の外観を、又は分光光度法を用いてビリルビン、CSFにおけるヘモグロビンの分解産物を調べる。

SAHが確認された後、その由来を決定する必要がある。一般的に、動脈瘤を確認するCT血管造影(CTスキャンにより造影で血管を可視化する)が第一段階であるが、より侵略的カテーテル血管造影(脳動脈に前進するカテーテルを通して造影剤を注入する)は判断基準試験であるが、合併症のリスクがより大きい。カテーテル血管造影は、同時に、出血源、例えば動脈瘤を除去する計画がある場合には有用である。40

#### 【 0 0 2 6 】

##### 原因

自発的SAHは、しばしば脳動脈瘤の破裂による(85%)。脳動脈瘤は、肥大化してくる脳の動脈の壁の弱さである。脳動脈瘤は、ウィリス動脈輪及びその分岐部内に位置する傾向がある。SAHのほとんどの症例が小さい動脈瘤からの出血によるものであり、より大きな動脈瘤(まれである)は破裂しやすい。自発的SAHの症例の15-20%における最初の血管造影図50

から動脈瘤は検出されない。血液が中脳の領域に限定される非動脈瘤性中脳周辺出血によって、SAH症例の他の10%が生じる。これにおいて、一般的に動脈瘤は見られない。症例の残りの5%は、動脈に対する血管炎損傷、血管に作用する他の障害、脊髄血管の障害、及び種々の腫瘍への出血によるものである。ほとんどの外傷性SAHは、頭蓋骨骨折又は脳内挫傷の近傍で起こる。

#### 【0027】

##### 分類

いくつかの評価尺度がSAHに利用できる。患者の特性と結果を過去にさかのぼって適合させることによってこれらの評価尺度が誘導された。偏在して用いられるグラスゴーゴーマスケール(GCS)に加えて、3つの他の特殊なスコアが用いられている。すべてのスコアにおいて、より大きい数字がより悪い結果と関係している。重症度の最初の尺度は、1968年にHunt & Hessによって記載されており(「Hunt and Hess分類」)、患者の臨床状態を分類する。フィッシャー評価は、CTスキャンによるSAHの出現を分類する。フィッシャー尺度は、Claassen及び共同研究者によって修正され(「Claassen尺度」)、SAHサイズから付加的リスクが反映され且つ脳室内出血が随伴する。世界脳神経外科分類はGCS及び局所神経学的欠損を用いて症状の重症度を測定する。結果を予測し且つ治療法を測定するために総合的な分類体系がOgilvy & Carterによって提唱された。Ogilvyシステムは5つの評価を有し、5つの因子の各々の有無に1点が割り当てられる: 50歳を超える年齢; Hunt & Hess評価4又は5; フィッシャー尺度3又は4; 10mmより大きい動脈瘤サイズ; 及び後方循環動脈瘤25mm以上。

10

#### 【0028】

##### 治療

SAHの管理は、患者を安定させる一般処置、出血源を除去することによって再出血を防止する特定処置、血管攣縮の予防、及び合併症の予防と治療からなる。

#### 【0029】

##### 一般処置

最優先事項は、患者を安定させることである。意識レベルが低下した患者は、挿管及び人工呼吸をすることを必要とし得る。血圧、脈拍、呼吸数及びグラスゴーゴーマスケールがしばしばモニタされる。診断が確認されると、特にそのような患者の15%が入院後最初の数時間で更なる発症(再出血)があると考えれば、集中治療室への入院が好ましいことになる。栄養が初期の優先事項であり、経口又は経鼻胃管栄養が非経口経路より好ましい。鎮静が精神状態に影響し、従って意識レベルをモニタする能力を妨げる場合があるので、鎮痛(疼痛管理)は、一般的に、コデインのような非鎮静薬に限定される。深部静脈血栓症は、加圧ストッキング、ふくらはぎの間欠的空気圧迫、又はこれらの双方によって予防する。

30

#### 【0030】

##### 再出血の予防

意識レベルの低下又は局所神経症状と関係がある大きな血腫患者は、血液の緊急外科的除去及び出血動脈瘤の閉塞の候補であり得る。カテーテル又はチューブを脳室に挿入して、水頭症を治療し得る。残りの患者は、より広範囲に安定させ、後に経大腿動脈カテーテル血管造影又はCT血管造影を受ける。最初の24時間後に、再出血リスクが引き続き4週間にわたって約40%残り、処置がこのリスクを低下させることを目的としなければならないことが示唆される。

40

再出血は予測するのが難しいがいつでも起こる可能性があり、暗い予後をもたらす。それ故、再出血を防止する処置ができるだけ早期に行われる。脳動脈瘤が血管造影により確認された場合には、2つの処置が同じ動脈瘤から更なる出血のリスクを低下させるのに利用できる: 神経外科クリッピング及び血管内コイリング。クリッピングは動脈瘤の位置を決める開頭(頭蓋を開く)が必要であり、続いて動脈瘤の頸部全体に1つ又は複数のクリップが配置される。コイリングは、大血管を通して行われる: カテーテルを鼠径部内の大腿動脈に挿入し、大動脈を通じて脳に供給する動脈(両頸動脈と両椎骨動脈)に進める。動脈

50

瘤が位置したときに、動脈瘤における凝血の形成及び閉塞につながる金属コイルが配置される。治療が行われるかについての決定は、典型的には、しばしば神経外科医及び神経放射線科医が含まれる、多学科的チームによってなされる。

中大脳動脈及びその関連した血管の動脈瘤は血管内コイリングの最適配置に到達しにくく、クリッピングに従う傾向があり、脳底動脈及び後大脳動脈の動脈瘤は外科的に到達しにくく、血管内管理がより利用できる傾向がある。コイリングの主な欠点は、動脈瘤が再発し得る可能性であり、このリスクは、外科的方法においては極めて少ない。コイリングを受けた患者は、典型的には、血管造影又は他の処置によって長年にわたって追跡されて、動脈瘤の再発が早期に確認されることを確実にする。

【0031】

10

予後

早期罹患率及び死亡率

SAHの死亡率は、40%と50%の間にある。最初の入院、治療及び合併症を乗り切る患者の中で、少なくとも25%はその生活様式に重大な制限があり、20%未満は全く後遺症状がない。昏睡のない軽度のSAHの診断の遅れ(又は突然の頭痛を片頭痛と間違えること)は、悪い結果の一因となる。悪い結果のリスク因子には、高齢、より不充分な神経学的評価、初期CTスキャンによるより多くの血液及びより大きな動脈瘤、後方循環における動脈瘤の位置、収縮期高血圧、及び心臓発作、高血圧、肝疾患の以前の診断又は以前のSAHが含まれる。入院中、血管攣縮に起因する遅発性虚血の発生、脳内血腫又は脳室内出血の発生(脳室への出血)、及び入院の8日目に熱があることも予後を悪化させる。

20

完全なカテーテル血管造影によって動脈瘤を示さないSAHは、「血管造影陰性SAH」と呼ばれる。これは、動脈瘤由来のSAHより良好な予後をもたらすが、しかしながら、なお虚血、再出血及び水頭症のリスクと関係がある。しかしながら、中脳周辺SAH(脳の中脳部周囲の出血)は、再出血又は遅発性虚血が非常に低速度であり、このサブタイプの予後は良好である。

【0032】

長期の結果

症状、例えば疲労、気分障害、抑うつ、実行機能不全、関連した神経認知症状は、SAHに罹った人々に共通する。良好な神経学的回復をした人々でさえ、不安、抑うつ、外傷後ストレス障害及び認知障害は一般的である。60%を超える人が頻繁な頭痛を報告している。動脈瘤性SAHは、結果として視床下部及び脳下垂体の損傷につながる場合があり、脳のこの2つの領域はホルモン調節と産生において中心的役割を果たす。研究は、以前にSAHに罹った人々の少なくとも25%が視床下部-下垂体ホルモン、例えば成長ホルモン、プロラクチン又は甲状腺刺激ホルモンの1つ以上の欠乏症を生じ得ることを示している。

30

【0033】

4. 血管攣縮

血管造影脳血管攣縮は、SAH後の局所虚血の最も一般的な原因である。SAH関連の障害及び死亡の23%までを占めるように、血管攣縮はSAH患者の予後に悪影響を与える。全てのタイプの虚血性脳卒中の中で、血管攣縮はある程度予測可能、予防可能、且つ治療可能であるという点で独特である(Macdonald, R.L. and Weir, B. In Cerebral Vasospasm. Academic Press, Burlington, MA, USA (2001)を参照のこと)。

40

血管攣縮によって、脳血流の減少及び脳血管抵抗の増大が生じる。理論によって制限されないが、一般的には、血管攣縮がアテローム硬化及び血管への局所的外傷、例えば外傷性頭部外傷、動脈瘤クモ膜下出血及びクモ膜下出血の他の原因が含まれる他の構造損傷から生じるものによると考えられる。脳血管攣縮は自然に生じる血管収縮であり、CSFにおける血液の存在、動脈瘤の破裂後又は外傷性頭部外傷後に共通して生じることによっても引き金となり得る。脳血管攣縮は、最終的には、血液供給が中断したことにより、脳虚血及び梗塞形成の形で脳細胞損傷につながり得る。

DCIは、少なくともこれらの3つのプロセスだけでなく、早期の脳損傷による多因子プロセスである。血管造影血管攣縮は、DCIに関与する1つのプロセスである。DCIに関与し

50

得る他のプロセスは、皮質拡延性虚血及び微小血栓塞栓の形成である。皮質拡延性虚血は、SAHの動物モデルにおいてDCIを起こし得る新規な機序として記載された。DCIは、SAH及び血管造影血管攣縮をもったヒトにおいて検出されている。

#### 【 0 0 3 4 】

毎年、10,000人のうちの約1人に動脈瘤破裂がある。死亡率及び罹患率は、出血量と共に増加し且つ患者の年齢と健康状態を反映し、動脈瘤を生じる可能性が年齢と共に着実に増加する。再出血は、SAH量の増加だけでなく脳と脳室への拡張の可能性の増加により例外的に有害である。動脈瘤破裂が起因するほとんどの死は、最初の出血又は早期の再出血の影響により病院外で又は入院直後に起こる。血管攣縮の症状の潜在的徴候は、最初の数日を過ぎて生き延びた患者にのみ生じる。

10

血管攣縮の発生率は、SAHの発生率より少ない(SAHの患者の一部のみが血管攣縮を生じるので)。血管攣縮の発生率は、所定の病院が受け入れる患者のタイプ及び血管攣縮が診断される方法による。

無条件の用語「血管攣縮」は、通常は上で定義された血管造影的に決定された動脈の狭小化に関して用いられる。臨床上の血管攣縮は、遅発性脳虚血(DCI)と同意語としてよく用いられる。他の方法、例えば、中大脳動脈経頭蓋ドップラー速度増加に基づく血管攣縮に用いられる場合、これは明記されなければならない。

SAH後4と12日の間に血管造影した患者の少なくとも2/3にある程度の血管造影的狭小化が生じる。このDCIから神経機能の低下を発生する患者の数は、患者をモニタする努力と予防の効力によって変動するが、約1/3と推定されている。入院したSAH患者のうち、5%の患者が血管攣縮で死亡する。中程度のSAH後患者と比較した場合、非常に良好な状態のSAH後患者はSAHの量が少ないのでおそらく血管攣縮を発生せず、非常に悪い状態のSAH後患者はおそらく最初の発症から早い段階に死亡する。出血の発症にほぼ近接して行われるコンピュータ断層撮影(CT)スキャンにより可視化され得る濃厚で広範囲にわたるクモ膜下凝血の存在は、鍵となる予後因子である。血管攣縮とその結果としてのDCIの可能性は、凝血にさらされる時間を減らす因子によって減少する。逆に言えば、血管攣縮とDCIの発生率は、動脈を凝血にさらす時間を延長し且つおそらく他の機序によって虚血を引き起こす抗線溶薬の使用によって増加する。おそらく抗線溶薬の使用とDCIがいずれも多量のSAHを示していることから、悪い入院時臨床評価はDCIと関係がある。年齢、高血圧、又は性別とDCIの間の明確な関係は、確立されていない。喫煙者は血管攣縮及びDCIをより起こしやすいようである。血管攣縮の発生と無関係な因子には、季節、地理、造影剤、及び糖尿病が含まれる。

20

#### 【 0 0 3 5 】

血管攣縮を発生する患者は、発生しない患者より悪くなる。手術又は動脈瘤コイリングが早期に行われる場合には(1日目以内ほど)、治療が遅れる場合よりも結果が良くなる傾向がある。血管攣縮のピーク時の間に手術が優先して行われた場合、結果は一般的に悪かった。血管攣縮は、早期手術又はコイリングに起因せず；早期の手術又はコイリングは血管攣縮が発生するより活発な治療を可能にする。濃厚な凝血が存在する場合には、慎重な除去を試みなければならない。手術後の残存凝血の量は、DCIの予後因子である。開放手術は、患者をリトラクタ压、静脈の犠牲、一時的クリッピング虚血、脳除去、及び動脈損傷にさらす。研究は、脳血流量、局所脳酸素代謝率、及び酸素抽出量の手術後の低減を示している。血管攣縮及びDCIは、血管内コイリングと比較して、破裂大動脈瘤の神経外科的クリッピングを受ける患者においてより一般的であり得る。

30

独立変数、例えば入院時の神経学的評価、加齢、及び大量の頭蓋内又は脳室内出血が血管攣縮よりも密接に結果と関係がある。血管攣縮が段階的プロセスであるので、極端な症例のみが全身性血圧低下、心臓機能不全、アノキシア、及び頭蓋内圧亢進がない場合に梗塞をもたらすと予想される。既存の高血圧及び高齢もまた、虚血に対する脳の脆弱性に強く影響する。死亡例における血管攣縮と梗塞の病因関係は、議論されていない。

40

外科的に又は薬理的に凝血を除去することによって血管攣縮が減少し得る証拠がある。DCIが高血圧及び循環血液量過多だけでなくカルシウム拮抗薬によって少なくなり得るこ

50

とを提唱しているデータもある。血管攣縮は、また、機械的又は一時的に薬理学的血管形成術によって消滅させ得る。

#### 【0036】

##### 血管攣縮の発生率

血管造影血管攣縮の発生率は、SAH後の時間間隔による。ピーク発生率は、SAH6-8日後に生じる(範囲、3-12日間)。SAH後の時間に加えて、血管攣縮の有病率に影響する他の主要因は、クモ膜下血液の容積と分布である。

#### 【0037】

##### 血管攣縮の予後因子

血管攣縮の予後因子には、以下のものが含まれる: CTスキャンによる血液; 高血圧; 解剖学的及び全身的因素; 臨床グレード; 患者が抗線溶薬を受けているか; 年齢; 喫煙; 生理学的パラメーター; 及び水頭症。

10

#### 【0038】

##### 診断

血管造影の血管攣縮の診断は、血管 画像診断の比較に基づく。遅発性脳虚血(DCI)の診断は、主に臨床的である。血管造影の血管攣縮は、無症状であり得る; しかしながら、脳血流量が虚血閾値より少ないときに、症状は明らかになり、これがDCIと呼ばれる。症状は、典型的には亜急性に発生し、変動し得る。症状には、過剰な眠気、嗜眠、昏迷、片側不全麻痺又は半身不隨、意志欠乏、言語障害、視野欠損、凝視障害、及び脳神経麻痺が含まれ得る。一部の症状が局在化されるが、特定の病理過程の診断ではない; それ故、別の診断、例えば再出血、水頭症、発作は、エックス線撮影、臨床的及び検査上の評価を用いて、直ちに除外されなければならない。脳血管造影は、大脳動脈を可視化し且つ研究する最も基準となる; 経頭蓋ドップラー超音波検査も利用される。

20

血管攣縮の病態生理学は、血管内皮及び平滑筋細胞内で構造変化及び生化学的变化を伴い得る。クモ膜下腔内の血液の存在は、これらの変化を開始し得る。更に、血液量不足及び脳自動調整機能低下は、同時に脳灌流を妨げ得る。これらのプロセスの蓄積作用は、脳虚血を引き起こして梗塞につながるほど重度の脳血流の減少につながり得る。更に、重度の収縮期が大脳動脈の壁の形態学的变化につながり、血管作動物質が継続して存在せずに狭くしたままにさせ得る。次に影響を受けた動脈によって供給される脳の領域は、虚血(血液供給の制限を意味する)を経験する。

30

#### 【0039】

##### 他の合併症

水頭症(脳室拡大及び頭蓋内圧上昇を生じるCSFの過剰蓄積が目立った状態)は、短期及び長期の双方においてSAHを併発する場合があり、CTスキャンにより検出され得る。意識レベルが低下する場合には、過剰な液体の外科的ドレナージ(例えば脳室ドレイン又はシャントによって)が時々必要である。

血圧の変動及び電解質障害だけでなく、肺炎及び心代償不全が、SAHの入院患者の約50%に起こり、予後を悪化させ得る。これらは、対症的に管理される。

SAHの全症例の約1/3に発作が起こる。

#### 【0040】

40

##### 治療

ニモジピン、経口カルシウムチャネルアンタゴニスト(antagonist) (遮断薬ともいう)は、臨床試験において悪い結果の可能性を減少させることを示したが、ニモジピンは、血管造影により検出された血管攣縮量をほとんど減少させ得ない。他のカルシウムチャネル遮断薬及び硫酸マグネシウムも調査されたが、現在は推奨されていない。ニモジピンが静注で投与される場合には利点を示す証拠がないが行われた実験には少数の患者が含まれていた。外傷性SAHにおいて、経口ニモジピンの効力は、依然として問題となっている。

以前は「トリプルH」療法と呼ばれた血行動態的操作が、血管攣縮を治療する処置としてしばしば用いられる。これは、高血圧(高い血圧)、循環血液量過多(循環における過剰な流体)及び血液希釈(血液の穏やかな希釈)の状態を達成するための静脈内輸液及び血管

50

収縮剤の使用を伴う。高血圧の誘発がこの治療の最も重要な構成要素であると考えられているが、この方法の使用の証拠は確定的でなく、これまでその利益を実証するために充分多くの無作為化比較試験が行われていない。

DCIとしても知られる症候性血管攣縮が医療に抵抗する場合には、血管造影を試みて、血管攣縮の部位を確認するとともに血管拡張薬(血管壁を弛緩させる薬剤)を動脈へ直接投与してもよく(薬理学的血管形成)、機械的血管形成(狭窄領域をバルーンで開く)が行われてもよい。

#### 【0041】

##### 6. 電位開口型イオンチャネル

電位開口型イオンチャネルは、膜内外電圧の変化に応答して開閉によって細胞膜全体に選択された無機イオンの通過を可能にする膜内在性タンパク質の一種である。(Sands, Z. et al., 「Voltage-gated ion channels」, Current Biology, 15(2): R44-R47 (2005))。このタイプのイオンチャネルは、ニューロンにおいて特に重要であるが、多くのタイプの細胞において共通している。イオンチャネルが電圧変化の引き金となることに応答して急速な調整脱分極を可能にするように、興奮性ニューロン及び筋肉組織において重要な役割がある。軸索に沿ってシナプスに配置されれば、電位開口型イオンチャネルが方向的に電気シグナルを伝達する。

#### 【0042】

##### 構造

電位開口型カリウム、ナトリウム及びカルシウムイオンチャネルは、同様の全体構造を有すると考えられる。(Sands, Z. et al., 「Voltage-gated ion channels」, Current Biology, 15(2): R44-R47 (2005))。電位開口型イオンチャネルは、一般的に、イオンがその電気化学的勾配の下に進み得る中心ポアがあるように配置されたいくつかのサブユニットから構成される。チャネルは非常にイオン特異的である傾向があるが、同様のサイズと荷電のイオンはある程度そのチャネルも通過し得る。

#### 【0043】

##### 機序

カリウムチャネルの結晶学構造研究は、この構造が対応する原形質膜において完全なままであると仮定した場合、電位差が膜を通じて導入されるときに、付随する電磁場がカリウムチャネル内に立体配置的变化を引き起こすことを示唆している。立体配置的变化は充分にチャネルタンパク質の形状を歪め、チャネル、又はキャビティが開いて、イオンの流入又は流出がその電気化学的勾配の下に、膜全体に生じるようにする。これが引き続き細胞膜を脱分極するのに充分な電流を生成する。

電位開口型ナトリウムチャネル及びカルシウムチャネルは、4つの相同ドメインを有する単一のポリペプチドで構成される。各ドメインは、6つの膜貫通アルファヘリックスを含有する。電位感知ヘリックス、S4は、複数の正電荷を有し、細胞外部の高い正電荷がヘリックスに反発し且つ立体配置的变化を引き起こし、イオンがチャネルに流れ込み得る。カリウムチャネルは、各々が1つのドメインを含む4つの別々のポリペプチド鎖から構成される以外は、同様の方法で機能する。これらのチャネルの電位感知タンパク質ドメイン(「電位センサ」)は、一般的に、その形状のため「パドル」として知られ、保存配列であると思われるS3b及びS4ヘリックスから構成される領域を含有する。

#### 【0044】

##### 6.1. 電圧(voltage)依存性(以下、電位依存性とも言う)カルシウムチャネル

電位依存性カルシウムチャネル(VDCC)は、膜電位変化に応答して細胞へのカルシウム流入を制御する一群の電位開口型イオンチャネルである。(Van Petegem F. et al., Biochemical Society Transactions, 34(5): 887-893 (2006))。電位依存性カルシウムチャネルは、興奮性細胞(例えば、筋肉、グリア細胞、ニューロン等)に見られる。生理的又は静止膜電位において、VDCCは通常は閉じている。VDCCは、脱分極した膜電位で活性化される(すなわち、開く)。特定のVDCCの活性化により、 $Ca^{2+}$ が細胞に流入することができ、細胞タイプによっては、筋収縮、ニューロンの興奮、遺伝子発現のアップレギュレーション、

10

20

30

40

50

又はホルモン又は神経伝達物質の放出が起こる。(Catterall W. A. et al., 「International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels」, *Pharmacol. Rev.*, 57(4): 411-25 (2005); Yamakage M. et al., 「Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels--a review」, *Can. J. Anesth.*, 49(2): 151-64 (2002)).

電位依存性カルシウムチャネルは、いくつかの異なるサブユニット： $\alpha_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\gamma_1$ 、 $\delta_4$ 及び $\epsilon$ の複合体として形成される。アルファサブユニットはイオン伝導性ポアを形成し、関連サブユニットはゲーティングの変調を含むいくつかの機能を有する。(Dolphin A. C. 「A short history of voltage-gated calcium channels」, *Br. J. Pharmacol.*, 147 (Suppl 1): S56-62 (2006))

#### 【0045】

##### $\alpha_1$ サブユニット

$\alpha_1$ サブユニットポア(分子量が約190kDa)は、VDCCにおいて機能するチャネルに必要な主サブユニットであり、各々6つの膜貫通ヘリックスを含有する特徴的な4つの相同I~IVドメインからなる。アルファサブユニットはCa<sup>2+</sup>選択的ポアを形成し、これは電圧感知機構と薬剤/毒素-結合部位を含有する。ヒトにおいて10のアルファサブユニットが確認されている。(Dolphin A. C. 「A short history of voltage-gated calcium channels」, *Br. J. Pharmacol.*, 147 (Suppl 1): S56-62 (2006))

#### 【0046】

##### $\beta_2$ サブユニット

$\beta_2$ 遺伝子は、2つのサブユニット、 $\beta_2$ 及び $\beta_3$ をコードする。これらがジスルフィド結合を経て相互に連結され、170kDaの合わせた分子量を有する。 $\beta_2$ は、最も1サブユニットと相互作用する細胞外グリコシル化サブユニットである。サブユニットは短い細胞内部分を有する単一の膜内外領域を有し、これが原形質膜内にタンパク質を固定するのに役に立つ。4つの $\beta_2$ 遺伝子：CACNA2D1(CACNA2D1)、(CACNA2D2)、(CACNA2D3)、及び(CACNA2D4)がある。 $\beta_2$ の同時発現が、 $\alpha_1$ サブユニットの発現レベルを高め且つ電流振幅の増加、より速い活性化及び不活性化速度論及び不活性化の電圧依存における過分極化シフトを引き起こす。これらの作用の一部はベータサブユニットがないときに観察されるが、他の場合には、ベータの同時発現が必要である。 $\beta_2$ -1及び $\beta_2$ -2のサブユニットは、慢性神経因性疼痛を治療するのに用いられる少なくとも2つの抗けいれん薬、ガバペンチン及びプレガバリンの結合部位である。(Dolphin A. C. 「A short history of voltage-gated calcium channels」, *Br. J. Pharmacol.*, 147 (Suppl 1): S56-62 (2006))

#### 【0047】

##### サブユニット

細胞内のサブユニット(55kDa)は、グアニル酸キナーゼ(GK)ドメイン及びSH3(src相同3)ドメインを含有する細胞内膜結合型グアニル酸キナーゼ(MAGUK)様タンパク質である。

サブユニットのグアニル酸キナーゼドメインは、アルファサブユニットI~II細胞質内ループに結合するとともにHVGCC活性を調節する。サブユニットの4つの既知のイソ型がある：CACNB1、CACNB2、CACNB3、及びCACNB4。(Dolphin A. C. 「A short history of voltage-gated calcium channels」, *Br. J. Pharmacol.*, 147 (Suppl 1): S56-62 (2006))

理論によって制限されないが、細胞質サブユニットが最終のアルファサブユニット構造を安定させ且つそれをアルファサブユニットにおける小胞体保留シグナルをマスクするその能力によって細胞膜に送達するのに主要な役割を有すると仮定される。サブユニットが結合するときにマスクされるアルファサブユニットのI~IIループに小胞体保留ブレーキが含有されている。それ故、サブユニットは、最初に、細胞膜で発現されるアルファサブユニットの量を制御することによって電流密度を調節するように機能する。

この電位輸送役割に加えて、サブユニットは活性化及び不活性化速度論を調節し、且つアルファサブユニットポアの活性化の電位依存を過分極化する重要な追加機能を有するので、より多くの電流がより少ない脱分極のために通過する。サブユニットは、チャネル

10

20

30

40

50

ル電気生理学的性質の重要なモジュレーターとして作用する。ドメインIとIIの間の Iサブユニット細胞内リンカー上の高度に保存された18-アミノ酸領域(アルファ相互作用ドメイン、AIDBP)と サブユニットのGKドメイン上の領域(アルファ相互作用ドメイン結合ポケット)の間の相互作用が サブユニットによって示される調節作用に関与する。更に、 サブユニットのSH3ドメインもまたチャネル機能に対する追加の調節作用を与え、 サブユニットが Iサブユニットポアと複数の調節相互作用を有し得ることが示される。 アルファ相互作用ドメイン配列は、小胞体保留シグナルを含有しないと考えられ、これは、I~II 1サブユニットリンカーの他の領域に位置し得る。

## 【0048】

## サブユニット

10

1サブユニットが骨格筋VGCC複合体と関係していることは知られているが、証拠はカルシウムチャネルの他のサブタイプに関して断定的でない。 Iサブユニット糖タンパク質(33kDa)は、4つの膜貫通ヘリックスから構成される。 Iサブユニットは、輸送に影響せず、大部分は、チャネル複合体を調節することを必要としない。しかしながら、 2、

3、 4及び 8もまた、 -アミノ-3-ヒドロキシ-S-メチル-4-イソキサゾールプロピオニ酸(AMPA)グルタミン酸受容体、CNSにおいて速いシナプス伝達を仲介するグルタミン酸塩の非-NMDA-タイプ向イオン性膜貫通受容体と関係している。NMDA-タイプ受容体は、NMDA(N-メチル-D-アスパラギン酸)が特異的に結合する受容体である。 サブユニットには8つの遺伝子がある： 1(CACNG1)、 2(CACNG2)、 3(CACNG3)、 4(CACNG4)、 (CACNG5)(CACNG6)、 (CACNG7)、 及び(CACNG8)。(Chu P. J. et al., 「Calcium channel gamma subunits provide insights into the evolution of this gene family」, Gene, 280 (1-2): 37-48 (2002))。

20

電位依存性カルシウムチャネルは、構造及び形が非常に変化する。カルシウムチャネルは、その薬理学的及び電気生理学的性質に従ってL-、N-、P/Q、T-及びR-型と分類される。これらのチャネルサブタイプは、異なった生理機能を有する。分子クローニングは、各チャネルの Iサブユニット配列を明らかにした。 Iサブユニットは、個々のチャネルにおける活性を誘発する特定の役割がある。それにもかかわらず、このチャネルサブタイプの選択的遮断薬が、各活性に関与する特定のチャネルを明らかにするのに必要とされる。 神経N型チャネルは、 -コノトキシンGVIAによって遮断され、R型チャネルは、他の遮断薬及び毒素に対して耐性であり、SNX-482によって遮断され、且つ脳内のプロセスに関与する場合があり、密接に関連したP/Q型チャネルは、 -アガトキシンによって遮断される。ジヒドロピリジン感受性があるL型チャネルは、骨格筋、平滑筋及び心筋の興奮収縮連関に、また、内分泌細胞におけるホルモン分泌に関与し、更にフェニルアルキルアミン及びベンゾチアゼピンによって拮抗される。

30

## 【0049】

## 6.2. 電位開口型カルシウムチャネルのタイプ

## L型カルシウムチャネル

L型電位開口型カルシウムチャネルは、平滑筋細胞が脱分極されるときに開く。この脱分極は細胞の伸長によって、そのGタンパク質共役受容体(GPCR)をアゴニスト結合することによって、又は自律神経系刺激によってもたらされ得る。 L型カルシウムチャネルの開口は細胞外Ca<sup>2+</sup>の流入を引き起こし、次にカルモジュリンを結合する。活性化されたカルモジュリン分子はミオシン軽鎖キナーゼ(MLCK)を活性化し、太いフィラメントのミオシンがリン酸化される。リン酸化されたミオシンは架橋を細いアクチンフィラメントと架橋を形成することができ、平滑筋纖維(すなわち、細胞)は滑りフィラメントメカニズムによって収縮する。(Yamakage M. et al, 「Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels--a review」, Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002))

40

L型カルシウムチャネルは、また、横紋筋細胞、例えば、骨格筋纖維や心筋纖維のt管において多く含まれる。平滑筋のように、これらの細胞が脱分極されるときにL型カルシウムチャネルが開く。骨格筋において、L型カルシウムチャネル及びカルシウム遊離チャネ

50

ル(リアノジン受容体、又はRYR)が相互に機械的にゲート開閉し、後者が筋小胞体(SR)に位置するので、L型カルシウムチャネルの開口部によってRYRの開口部が生じる。心筋において、L型カルシウムチャネルの開口が、カルシウムの細胞への流入を可能にする。カルシウムはSRにおけるカルシウム遊離チャネル(RYR)に結合し、これらを開口する(「カルシウム誘発カルシウム遊離」又は「CICR」と呼ばれる)。Ca<sup>2+</sup>がSRから遊離され、RYRがどのように開くかに関係なく、機械的ゲート開閉か又はCICRによって、アクチンフィラメント上のトロポニンCに結合することができる。次に、筋肉は滑りフィラメントメカニズムによって収縮し、筋節の短縮と筋収縮が生じる。

#### 【0050】

##### R型電位依存性カルシウムチャネル

R型電位依存性カルシウムチャネル(VDCC)は、カルシウム流量の調節に関与する。R型VDCCは、SAH後に観察される脳血流量低下に重要な役割を果たす。理論によって制限されないが、細胞内遊離カルシウムイオンの濃度が血管平滑筋の収縮状態を決定するので、小径大脳動脈内に位置し得るR型電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネルが全体的及び局部的な脳血流量を調節し得る。Yamakage M. et al, 「Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels--a review」, Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002).

R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、カルシウム流入遮断剤であり、その主要な薬理作用はR型電位開口型カルシウムチャネルによるカルシウムの細胞への流入を防止するか又は遅くすることである。遺伝子Ca<sub>v</sub>2.3は、ニューロンにおいて発現されるR型電位依存性カルシウムチャネルの主要なポア形成単位をコードしている。

#### 【0051】

##### N型カルシウムチャネル

N型(「神経(Neural)型」の『N』)カルシウムチャネルは、主にシナプス前終末に見られ、神経伝達物質放出に関与する。活動電位による強い脱分極はこれらのチャネルを開かせるとともにCa<sup>2+</sup>の流入を可能にし、小胞融合及び貯蔵神経伝達物質の放出が開始される。N型チャネルは、-コノトキシンによって遮断される。Yamakage M. et al, 「Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels--a review」, Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002).

#### 【0052】

##### P/Q型カルシウムチャネル

P型(小脳プルキンエ(Purkinje)細胞の『P』)カルシウムチャネルは、シナプス前終末での神経伝達物質放出、及び多くのニューロン型のニューロン統合におけるN型カルシウムチャネルに同様の役割を果たす。P型カルシウムチャネルは、また、心臓の電気伝導系におけるプルキンエ線維に見られる(Winds, R., et al., J. Physiol. (Lond.) 305: 171-95 (1980); Llinds, R. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86 (5): 1689-93 (1989))。Q型カルシウムチャネル遮断薬は、小脳顆粒細胞に存在するように思われる。Q型カルシウムチャネル遮断薬は、活性化の高い閾値及び比較的遅い速度論を有する。Yamakage M. et al, 「Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels--a review」, Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002).

#### 【0053】

##### T型カルシウムチャネル

T型(一過性(transient)の『T』)カルシウムチャネル遮断薬は、低電位活性化型である。T型カルシウムチャネル遮断薬は、ペースメーカー活性を有するニューロン及び細胞及び骨細胞によく見られる。ミベフラジルは、他の型のVDCCよりT型に若干の選択性を示す。Yamakage M. et al, 「Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels--a review」, Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002).

#### 【0054】

10

20

30

40

50

### 6.3. カルシウムチャネルの遮断薬及び阻害剤

カルシウムチャネル遮断薬は、体の多くの興奮性細胞、例えば心臓の筋肉、血管の平滑筋又はニューロン細胞に作用を有する薬剤及び天然物質の一類である。カルシウムチャネル遮断薬の主作用は、血圧を低下させることである。

一部のカルシウムチャネル遮断薬は、心筋の収縮力を減少させる。これは、カルシウムチャネル遮断薬の「負の変力作用」として知られる。ほとんどのカルシウムチャネル遮断薬は、この負の変力作用による心筋症をもつ個体において治療の好ましい選択ではない。

一部のカルシウムチャネル遮断薬は、心臓の活動電位のプラトーエ期の間にカルシウムチャネルを遮断することによって心臓内の電気的活性の伝導を遅らせる。この「負の伝導作用」は、心拍数の低減を引き起こし、心ブロックを引き起こし得る(カルシウムチャネル遮断薬の「負の変時作用」として知られる)。カルシウムチャネル遮断薬の負の変時作用は、これらを心房細動又は粗動をもつ個体の心拍数の制御のために薬剤の一般的に用いられる種類にする。

カルシウムチャネル遮断薬は、心臓及び血管の筋細胞の電位開口型カルシウムチャネル(VGCC)に作用する。カルシウムチャネルを遮断することによって、刺激されたときに細胞内のカルシウムレベルの大きな上昇を防止し、引き続き筋収縮を少なくするにつながる。心臓において、拍動毎に利用できるカルシウムの減少により、心収縮性の減少が生じる。血管において、カルシウムの減少により、血管平滑筋の収縮が少なくなるので、血管径が増大する。得られた血管拡張は全末梢抵抗を減少させ、心収縮性の減少は心拍出量を減少させる。血圧が心拍出量及び末梢抵抗によって部分的に決定されるので、血圧が低下する。

#### 【0055】

カルシウムチャネル遮断薬は、交感神経系からの入力に対する心臓の応答性を減少させない。血圧調節が交感神経系で(圧受容器反射によって)行われるので、カルシウムチャネル遮断薬によって血圧が -遮断薬よりも効率的に維持されることができる。しかしながら、カルシウムチャネル遮断薬により血圧が低下することから、圧受容器反射はしばしば交感神経活性の反射的な上昇を開始し、心拍数と収縮性の増加につながる。血圧の低下もまた、おそらく血管平滑筋のVDCCの拮抗作用の直接の効果を反映し、血管拡張につながる。 -遮断薬をカルシウムチャネル遮断薬と組み合わせて、これらの作用を最小化し得る。

L、N及びP/Q型のカルシウムチャネルのための遮断薬は、チャネルサブタイプを区別するのに用いられる。R型カルシウムチャネルサブタイプについては、その選択性がむしろ低くても、 -アガトキシンIIIaが遮断活性を示す。このペプチドは、L、N及びP/Qサブタイプが含まれる高電位活性チャネルの全てに結合する(J. Biol. Chem., 275, 21309 (2000))。推定上のR型(又はクラス IE)選択遮断薬、SNX-482、タランチュラヒステロクラテス・ギガス(Hysterocrates gigas)由来の毒素は、3つのジスルフィド結合(1-4、2-5及び3-6の配置)を有する41のアミノ酸残基ペプチドである(Biochemistry, 37, 15353 (1998), Peptides 1998, 748 (1999))。このペプチドは、40nM濃度で神経下垂体神経終末におけるクラスEカルシウムチャネル(IC<sub>50</sub>=15nM ~ 30nM)及びR型カルシウム電流を遮断する。R型(クラスE)カルシウムチャネル遮断活性は、高度に選択性があり、K<sup>+</sup>及びNa<sup>+</sup>電流、及びL、P/Q及びT型カルシウム電流には作用が観察されない。N型カルシウム電流は、300nM ~ 500nMで弱く30-50%のみ遮断される。局所的に、SNX-482に対するR型電流の異なる感受性が観察され、ニューロン細胞体、網膜神経節細胞及び海馬錐体細胞の標品にはR型電流に対してほとんど作用が生じない。SNX-482を用いて、異なった薬理学的性質を有する3つのアルファE-カルシウムサブユニットが、小脳R型カルシウムチャネルに認められる(J. Neurosci., 20, 171 (2000))。同様に、オキシトシンの分泌が神経下垂体端末のR型カルシウム電流によって調節されるが、バソプレシンの分泌は調節されないことが示された(J. Neurosci., 19, 9235 (1999))。

#### 【0056】

ジヒドロピリジンカルシウムチャネル遮断薬が全身血管抵抗及び動脈圧を低減させるた

10

20

30

40

50

めにしばしば用いられるが、血管拡張及び血圧低下が反射性頻拍につながり得るのでアンギナを治療するために用いられない(慢性安定狭心症だけでなく血管痙攣性アンギナを治療するために必要であるアムロジピンを除く)。このカルシウムチャネル遮断薬クラスは、接尾辞「-ジピイン」によって容易に確認される。

フェニルアルキルアミンカルシウムチャネル遮断薬は、心筋に比較的選択性的である。これは、心筋酸素要求量を減少させ、冠血管痙攣を逆転させる。これは、ジヒドロピリジンと比較して最小限の血管拡張効果を有する。この作用は細胞内である。

ベンゾチアゼピンカルシウムチャネル遮断薬は、血管カルシウムチャネルのこの選択性においてフェニルアルキルアミンとジヒドロピリジンの中間に位置する。ベンゾチアゼピンは、この心抑制作用及び血管拡張作用のためにジヒドロピリジンによって生じる同程度の反射心臓刺激を生じることなく動脈圧を低下させることができる。  
10

#### 【0057】

L型VDCC阻害剤はカルシウム流入遮断薬であり、その主な薬理作用はL型電位開口型カルシウムチャネルによる細胞へのカルシウムの流入を防止するか又は遅れさせることである。L型カルシウムチャネル阻害剤の例として、以下が挙げられるがこれらに限定されない:

ジヒドロピリジンL型遮断薬、例えばニソルジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、AHF(例えば(4aR,9aS)-(+)-4a-アミノ-1,2,3,4,4a,9a-ヘキサヒドロ-4aH-フルオレン、HC1)、イスラジピン(例えば4-(4-ベンゾフラザニル)-1,-4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-3,5-ピリジンジカルボン酸メチル1-メチルエチルエステル)、カルシセプチン(例えばデンドロアスピス・ポリレピス・ポリレピス(Dendroaspis polylepis polylepis)から単離されたもの、H-Arg-Ile-Cys-Tyr-Ile-His-Lys-Ala-Ser-Leu-Pro-Arg-Ala-Thr-Lys-Thr-Cys-Val-Glu-Asn-Thr-Cys-Tyr-Lys-Met-Phe-Ile-Arg-Thr-Gln-Arg-Glu-Tyr-Ile-Ser-Glu-Arg-Gly-Cys-Gly-Cys-Pro-Thr-Ala-Met-Trp-Pro-Tyr-G1-n-Thr-Glu-Cys-Cys-Lys-Gly-Asp-Arg-Cys-Asn-Lys-OH、カルシクルジン(例えばデンドロアスピス・アングスチセプス(Dendroaspis angusticeps)(イースタングリーンマンバ)から単離されたもの)、(H-Trp-Gln-Pro-Pro-Trp-Tyr-Cys-Lys-Glu-Pro-Val-Arg-Ile-Gly-Ser-Cys-Lys-Gln-Phe-Ser-Ser-Phe-Tyr-Phe-Lys-Trp-Thr-Ala-Lys-Lys-Cys-Leu-Pro-Phe-Leu-Phe-Ser-Gly-Cys-Gly-Asn-Ala-Asn-Arg-Phe-Gln-Thr-Ile-Gly-Glu-Cys-Arg-Lys-Lys-Cys-Leu-Gly-Lys-OH、シリニジピン、(例えばまた、FRP-8653、ジヒドロピリジン型阻害剤)、ジランチゼム(例えば(2S,3S)-(+)-シス-3-アセトキシ-5-(2-ジメチルアミノエチル)-2,3-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン塩酸塩)、ジルチアゼム(例えばベンゾチアゼピン-4(5H)-オン、3-(アセトキシ)-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)、-、(+)-cis-、一塩酸塩)、フェロジピン(例えば4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-3,5-ピリジンカルボン酸エチルメチルエステル)、FS-2(例えばデンドロアスピス・ポリレピス・ポリレピス毒由来の分離株)、FTX-3.3(例えばアゲレノブシス・アペルタ(Agelenopsis aperta)由来の分離株)、硫酸ネオマイシン(例えばC<sub>23</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>13</sub>·3H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ニカルジピン(例えば1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニルメチル-2-[メチル(フェニルメチル)アミノ]-3,5-ピリジンジカルボン酸エチルエステル塩酸塩、また、YC-93、ニフェジピン(例えば1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸ジメチルエステル)、ニモジピン(例えば4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸2-メトキシエチル1-メチルエチルエステル)又は(イソプロピル2-メトキシエチル1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボキシレート)、ニトレングジピン(例えば1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸エチルメチルエステル)、S-ペタシン(例えば(3S,4aR,5R,6R)-[2,3,4,4a,5,6,7,8-オクタヒドロ-3-(2-プロペニル)-4a,5-ジメチル-2-オキソ-6-ナフチル]Z-3'-メチルチオ-1'-プロペノエート)、フロレチン(例えば2',4',6'-トリヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオフェノン、また、3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(2,4,6-トリヒドロキシフェニル)-1-プロパノン、また、b-(4-ヒドロキシフェニル)-2,4,6-トリヒドロキシプロピオフェノン)、プロトピン(例えばC<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>C1)、SKF-96365(例えば1-[b-[3-(4-メトキシフェニル)プロポキシ]-4-メトキ 50

シフェネチル]-1H-イミダゾール、HC1)、テトランジン(例えば6,6',7,12-テトラメトキシ-2,2'-ジメチルベルバマン)、(.+.-)-メトキシベルバミル又は(+)-ベルバミル(例えば5-[N-(3,4-ジメトキシフェニルエチル)メチルアミノ]-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-イソプロピルバレロニトリル塩酸塩)、及び(R)-(+) Bay K8644(例えばR-(+)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-5-ニトロ-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジンカルボン酸メチルエステル)。前述の例は、L型電位開口型カルシウムチャネルに特異的であり得るか又はより幅広い範囲の電位開口型カルシウムチャネル、例えばN、P/Q、R、及びT型を阻害し得る。

## 【0058】

## 7. エンドセリン

エンドセリンは、主に血圧及び血管緊張を増加させる内皮において産生される血管収縮性ペプチドである。このペプチドファミリーには、エンドセリン-1(ET-1)、エンドセリン-2(ET-2)及びエンドセリン-3(ET-3)が含まれる。これらの小ペプチド(21個のアミノ酸)は、血管ホメオスタシスにおいて重要な役割がある。ET-1は、大部分は血管内皮細胞によって分泌される。主なET-1イソ型は、血管系において発現され、最も強力な血管収縮剤である。ET-1は、また、変力性、走化性及び分裂促進的性質を有する。ET-1は、交感神経系を刺激して、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系(RAAS)、バソプレシン及び心房性ナトリウム利尿ペプチドに対するその作用によって塩類及び水分ホメオスタシスに影響する。エンドセリンは既知の最も強い血管収縮剤の一種であり、心臓、全身循環及び脳が含まれるいくつかの器官系の血管疾患に関係があるとされている。

2つの鍵となるエンドセリン受容体型、ETA及びETBがある。ETA及びETBは、異なった薬理学的特性を有する。ETA-受容体親和性は、ET-3に対するよりET-1に対して非常に高い。ETA-受容体は血管平滑筋細胞に位置するが、内皮細胞にない。エンドセリンのETAへの結合は血管収縮及びナトリウム保留を増加させ、血圧上昇につながる。ETB受容体は、主に血管の内部に沿って並ぶ内皮細胞上に位置する。ETB受容体に結合するエンドセリンは、ナトリウム利尿及び多尿を増加させ、且つ酸化窒素を放出することによって、血圧を低下させる。ET-1及びET-3は等しくETB-受容体を活性化させ、またNO及びプロスタグランジンの産生によって血管拡張につながる。エンドセリン-1(ET-1)は、また、ETA-受容体刺激によって血管平滑筋収縮を引き起こし且つETB-受容体によって内皮細胞におけるNO産生を誘発することが証明されている。若干のETB-受容体は血管平滑筋に位置し、ここで血管収縮を仲介し得る。多くのエンドセリン受容体は、種々の因子によって調節される。アンジオテンシンII及びホルボールエステルはエンドセリン受容体をダウンレギュレーションするが、虚血及びシクロスボリンはエンドセリン受容体の数を増加させる。

## 【0059】

多くのペプチド及び非ペプチドETアンタゴニストは、研究されている。ETA-受容体アンタゴニストとしては、A-127722(非ペプチド)、ABT-627(非ペプチド)、BMS 182874(非ペプチド)、BQ-123(ペプチド)、BQ-153(ペプチド)、BQ-162(ペプチド)、BQ-485(ペプチド)、BQ-518(ペプチド)、BQ-610(ペプチド)、EMD-122946(非ペプチド)、FR 139317(ペプチド)、IPI-725(ペプチド)、L-744453(非ペプチド)、LU 127043(非ペプチド)、LU 135252(非ペプチド)、PABSA(非ペプチド)、PD 147953(ペプチド)、PD 151242(ペプチド)、PD 155080(非ペプチド)、PD 156707(非ペプチド)、RO 611790(非ペプチド)、SB-247083(非ペプチド)、クラゾセンタン(非ペプチド)、アトラセンタン(非ペプチド)、シタクスセンタンナトリウム(非ペプチド)、TA-0201(非ペプチド)、TBC 11251(非ペプチド)、TTA-386(ペプチド)、WS-7338B(ペプチド)、ZD-1611(非ペプチド)、及びアスピリン(非ペプチド)が挙げられ得るが、これらに限定されない。ETA/B-受容体アンタゴニストとしては、A-182086(非ペプチド)、CGS 27830(非ペプチド)、CP 170687(非ペプチド)、J-104132(非ペプチド)、L-751281(非ペプチド)、L-754142(非ペプチド)、LU 224332(非ペプチド)、LU 302872(非ペプチド)、PD 142893(ペプチド)、PD 145065(ペプチド)、PD 160672(非ペプチド)、RO-470203(ボセンタン、非ペプチド)、RO 462005(非ペプチド)、RO 470203(非ペプチド)、SB 209670(非ペプチド)、SB 217242(非ペプチド)、及びTAK-044(ペプチド)が挙げられ得るが、これ

10

20

30

40

50

らに限定されない。ETB受容体アンタゴニストには、A-192621(非ペプチド)、A-308165(非ペプチド)、BQ-788(ペプチド)、BQ-017(ペプチド)、IRL 1038(ペプチド)、IRL 2500(ペプチド)、PD-161721(非ペプチド)、RES 701-1(ペプチド)、及びRO 468443(ペプチド)が挙げられ得るが、これらに限定されない。

#### 【0060】

ET-1は、最初に212個のアミノ酸ペプチド(プレプロエンドセリン-1)に翻訳される。ET-1は、更に、分泌配列の除去後にプロエンドセリン-1に変換される。プロエンドセリン-1は、次に、フーリンによって切斷されて、生物学的に不活性な前駆体ビッグエンドセリン-1を生成する。成熟ET-1は、いくつかのエンドセリン変換酵素(ECE)の1つによるビッグエンドセリン-1の切断時に形成される。ECE-1の2つのスプライスバリエントがあり；これらは、ECE-1a及びECE-1bである。各々は、機能的に異なった役割及び組織分布を有する。EC E-1aがエンドセリン産生細胞のゴルジ網内で発現され、ビッグエンドセリン-1を切断して、ET-1が形成される。ECE-1bは、原形質膜に局在し、細胞外ビッグエンドセリン-1を切断する。ECE-1aもECE-1bも、金属プロテアーゼ阻害剤ホスホラミドンによって阻害される。ECEは、また、平滑筋細胞における - アクチンフィラメント上に位置する。ホスホラミドンによるECE阻害は、ビッグエンドセリン-1に対する血管収縮を完全に遮断する。ECE阻害剤には、B-90063(非ペプチド)、CGS 26393(非ペプチド)、CGS 26303(非ペプチド)、CGS 3 5066(非ペプチド)、ホスホラミドン(ペプチド)、PP-36(ペプチド)、SM-19712(非ペプチド)、及びTMC-66(非ペプチド)が含まれ得るが、これらに限定されない。

健常な個体において、血管収縮と血管拡張の間の微妙な釣合いは、一方ではエンドセリン及び他の血管収縮剤、もう一方では酸化窒素、プロスタサイクリン及び他の血管拡張剤によって維持される。エンドセリンアンタゴニストは、局所又は全身の血管収縮及び細胞増殖と関係がある心臓、血管及び腎臓の疾患、例えば本態性高血圧症、肺高血圧症、慢性心不全、慢性腎不全の治療に役割があり得る。

#### 【0061】

##### 8. 一過性受容器電位チャネル

一過性受容器電位(TRP)チャネルファミリーは、カルシウムチャネル群の一部である。これらのチャネルには、一過性受容器電位タンパク質及びその同族体、バニロイド受容体サブタイプI、伸長を抑制できる非選択的カチオンチャネル、嗅覚の機械感覚性チャネル、インスリン様成長因子I調節カルシウムチャネル及びビタミンD応答性アピカル、上皮カルシウムチャネル(ECaC)が含まれる。これらの分子の各々は、長さが少なくとも700個のアミノ酸であり、一定の保存構造特徴を共有する。6つの膜貫通ドメインがこれらの構造特徴の中で主なものであり、5及び6番目の膜貫通ドメインの間に追加の疎水性ループが存在する。このループが膜挿入時に形成されるチャネルのポアの活性に不可欠であると考えられる。TRPチャネルタンパク質は、また、1つ以上のアンキリンドメインを含み、N末端にプロリンを多く含む領域をしばしば示している。

一過性受容器電位(TRP)カチオンチャネルは血管平滑筋に存在し、膜伸張のような刺激に対する平滑筋の脱分極性応答に関与する。ウリジン三リン酸(UTP)は、内向きの整流作用を示し、急速には脱感作されず、且つGd<sup>3+</sup>によって遮断されるカチオン電流を活性化することによって膜脱分極及び血管平滑筋収縮を引き起こす。標準的な一過性受容器電位(TRPC)タンパク質は、種々の哺乳類組織においてCa<sup>2+</sup>透過性の非選択性カチオンチャネルを形成する。このファミリーのチャネルの一部、TRPC6の抑制により、培養ウサギ門脈筋細胞においてアルファ-アドレナリン受容体活性化カチオン電流が阻止されることが報告されている。しかしながら、脳血管平滑筋におけるTRPC6チャネルの抑制は、UTP-誘発膜脱分極及び血管収縮を減弱しない。対照的に、TRPC3は、TRPC6と異なり、P2Y受容体のUTP活性化後にラット大脳動脈において観察されるように、アゴニスト誘発脱分極を仲介することが見られた。従って、血管平滑筋におけるTRPC3チャネルは、抵抗サイズの大脳動脈において血管収縮に寄与するアゴニスト誘発脱分極を仲介する。

#### 【0062】

TRP1チャネルファミリーは、シグナル及び感覚伝達経路のアレイを仲介する大群のチャ

10

20

30

40

50

ネルを含む。哺乳類のTRPCサブファミリーのタンパク質は、ホスホリパーゼC(PLC)共役受容体に応答して活性化されると思われるカチオンチャネルの少なくとも7つの遺伝子コーディングの産物である。推定上のイオンチャネルサブユニットTRPC3、TRPC6、及びTRPC7は、哺乳類TRPCチャネルファミリーの構造的に関連するサブグループを含む。これらのタンパク質によって形成されるイオンチャネルは、ホスホリパーゼC(PLC)の下流で活性化されると思われる。TRPC6及びTRPC7のPLC依存性活性化はジアシルグリセロールを必要とすることが示されており、Gタンパク質又はイノシトール1,4,5-三リン酸(IP3)と無関係である。

TRPCチャネルは広範に細胞型の間で発現され、受容体仲介Ca<sup>2+</sup>シグナル伝達に重要な役割を果たし得る。TRPC3チャネルは、PLC共役受容体に応答して活性化されるCa<sup>2+</sup>伝導チャネルであることが知られている。TRPC3チャネルは、細胞内イノシトール1,4,5-三リン酸受容体(InsP3R)と直接相互作用することが示されている。すなわち、チャネル活性化はInsP3Rへの結合によって仲介される。10

動脈血流量を増加させるか、血管収縮を阻害するか又は血管拡張を誘発するのに有効な薬剤は、TRPチャネルを阻害する薬剤である。これらの阻害剤は、TRPチャネルアンタゴニストである化合物を包含する。そのような阻害剤は、活性阻害剤又はTRPチャネル活性阻害剤と呼ばれる。本明細書に用いられる用語「活性阻害剤」は、TRPチャネルの活性を妨害又は防止する薬剤を意味する。活性阻害剤はTRPチャネルがUTPのようなアゴニストを結合する能力を妨害し得る。活性阻害剤は、TRPチャネル上の活性化結合部位と相互作用のためにTRPチャネルの天然に存在するアクチベーターと競合する薬剤であり得る。或いは、活性阻害剤は、活性化結合部位と異なる部位でTRPチャネルに結合し得るが、そうすることで、活性阻害剤は、例えば、TRPチャネルの立体構造変化を引き起こす場合があり、これが活性化結合部位に伝達され、それによって天然アクチベーターの結合が妨げられる。或いは、活性阻害剤は、TRPチャネルの上流又は下流の成分を妨害する場合があるが、TRPチャネルの活性を妨害する。この後者のタイプの活性阻害剤は機能性アンタゴニストと呼ばれる。活性阻害剤であるTRPチャネル阻害剤の限定されない例は、塩化ガドリニウム、塩化ランタン、SKF 96365及びLOE-908である。20

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0063】

脳血管攣縮を予防又は軽減するための現在の治療は、二次的脳損傷を予防するか又は最小限にし、カルシウムチャネル遮断薬、血行動態管理及び血管内療法を用いる処置からなる。治療は患者に予防的にしばしば開始され、以下の段階が含まれ得る：(段階1において)正常血液量を維持すること、血圧を管理すること、及びL型電位開口型カルシウムチャネル遮断薬の経口投与を含む血行動態の安定化；及び(段階2において)更なる血行動態の操作又は血管攣縮性動脈への血管拡張薬の注入又は血管攣縮性動脈をバルーンで拡張すること。しかしながら、上記治療は高価で、時間がかかり且つ部分的にのみ有効である。30

35年以上の間、医師は、血管造影血管攣縮及びDCIを含む、SAHの有害な結果の発生を予防又は軽減しようと努力しており、現在の薬剤の副作用又は効力不足のために効果が制限されている。現在、血管攣縮の予防又は遅発性脳虚血(DCI)としても知られる遅発性虚血神経障害の軽減用にFDAで認可された薬剤はない。現在の血管攣縮の予防法は、効力不足又は安全性の問題、主に高血圧及び脳水腫のために失敗している。現在、FDAで認可された唯一の利用可能な薬剤はニモジピンであり、これはSAH患者の予後を改善したが、血管攣縮を軽減しない。40

電位開口型カルシウムチャネル遮断薬は血管攣縮を予防し且つある程度回復させるのに有効であり得るが、従来技術の治療は、最大の薬理作用を及ぼすには少なすぎる用量を投与する。エンドセリン受容体アンタゴニストも血管攣縮を予防し、ある程度回復させるのに有効であり得るが、血管攣縮のこの回復又は予防は、血管攣縮の軽減によって予測されるほど顕著には予後の改善とはならない。理論によって制限されないが、電位開口型カルシウムチャネル遮断薬の全身送達が、血管攣縮に対する有益な効果を軽減する副作用、例50

えば、全身低血圧、肺水腫による肺血管拡張を引き起こす場合があり、より多い全身的用量の投与を妨げる。肺における血管の拡張もまた肺水腫及び肺損傷を引き起こし得る。第二に、理論によって制限されないが、電位開口型カルシウムチャネル遮断薬の全身送達が、皮質拡延性虚血及び微小血栓塞栓が含まれる、DCIに関するSAHの他の作用を制限し得ると仮定される。

従来の治療法がクモ膜下出血後の脳血管攣縮を治療することに集中してきたが、証拠を蓄積することにより、クモ膜下出血に由来する追加の合併症があることが示され、クモ膜下出血治療後の予後を改善するために治療処置を標的にすることが求められている。本発明は、そのような方法を提供する。

#### 【課題を解決するための手段】

10

#### 【0064】

一態様によれば、本発明は、ヒト被検者において脳損傷による妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの大脳動脈を治療する方法であって、(a)(i)治療的な量の少なくとも1つの治療薬を含む微小粒子配合物であって、微小粒子配合物が一様な粒度分布の複数の微粒子を含み、治療薬が各微粒子全体に分散されており、且つ治療的な量が大脳動脈の妨害の遅発性合併症を治療するのに効果的な量である、前記配合物、及び(ii)医薬担体を含む流動可能な徐放性微小粒子組成物を準備すること；並びに(b)組成物を局所的に脳室に投与して、微小粒子配合物が脳室内の脳脊髄液(CSF)からくも膜下腔内の脳脊髄液(CSF)に流れた後に治療薬がくも膜下腔内に放出され、治療薬が望まない副作用を引き起こす量で体循環に入らずにくも膜下腔内の少なくとも1つの大脳動脈周辺で接触し流れるこ<sup>20</sup>とを含む、前記方法を提供する。一実施態様によれば、各微粒子はマトリックスを含んでいる。他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、カルシウムチャネル遮断薬、エンドセリンアンタゴニスト、一過性受容器電位(TRP)タンパク質アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせである。他の実施態様によれば、遅発性合併症は、血管造影血管攣縮、複数の微小血栓塞栓の形成、皮質拡延性虚血、遅発性脳虚血(DCI)、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれる。他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるカルシウムチャネル遮断薬である。一実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレジピン、マニジピン、プラニジピン、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるジヒドロピリジンである。一実施態様によれば、ジヒドロピリジンは、ニモジピンである。他の実施態様によれば、微小粒子配合物は、微粒子の粉末懸濁液を含んでいる。他の実施態様によれば、微小粒子配合物は、更に、遅延放出化合物を含んでいる。一実施態様によれば、遅延放出化合物は、生分解性ポリマーである。一実施態様によれば、生分解性ポリマーは、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)、及びポリ(無水物)からなる群より選ばれる。他の実施態様によれば、投与は、外科的注入装置を介して行われる。他の実施態様によれば、外科的注入装置は、ニードル、カニューレ、カテーテル、又はこれらの組み合わせである。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、遅発性合併症の発症の前に治療的な量の治療薬を放出させることができる。他の実施態様によれば、治療的な量の治療薬の徐放は、組成物の脳室への送達から1日から30日までの範囲にある半減期内に行われる。他の実施態様によれば、脳室は、クモ膜下腔内の大脳動脈から少なくとも0.001mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、側脳室、第三脳室、第四脳室、又はこれらの組み合わせである。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、クモ膜下腔内の大脳動脈周辺で主に局所的な作用を生じる。他の実施態様によれば、治療的な量の治療薬は、クモ膜下腔内の大脳動脈の内径を増大させるのに効果的である。他の実施態様によれば、医薬担体は、緩衝液であ<sup>30</sup><sup>40</sup><sup>50</sup>

る。

#### 【0065】

他の態様によれば、本発明は、(i)少なくとも1つの治療薬を含む微小粒子配合物、及び(ii)医薬的に許容され得る担体を含む流動可能な徐放性微小粒子組成物であって、微小粒子配合物が一様な粒度分布の複数の微粒子を含み、少なくとも1つの治療薬が各微粒子全体に分散されており、且つ組成物が脳室への送達に適しているとともに脳室からクモ膜下腔へ脳脊髄液(CSF)において流れることができ、前記組成物を提供する。一実施態様によれば、治療薬は、カルシウムチャネル遮断薬、エンドセリンアンタゴニスト、一過性受容体電位(TRP)タンパク質アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせである。他の実施態様によれば、微粒子は、マトリックスを含んでいる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、脳室への送達時に、脳室内の脳脊髄液(CSF)からクモ膜下腔内の脳脊髄液(CSF)へ流れることができ、その後、クモ膜下腔において治療薬が徐放される。  
10  
。他の実施態様によれば、治療薬は、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるカルシウムチャネル遮断薬である。一実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレングジピン、マニジピン、プラニジピン、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるジヒドロピリジンである。他の実施態様によれば、ジヒドロピリジンは、ニモジピンである。他の実施態様によれば、微小粒子配合物は、微粒子の粉末懸濁液を含んでいる。他の実施態様によれば、微小粒子配合物は、更に、遅延放出化合物を含んでいる。一実施態様によれば、遅延放出化合物は、生分解性ポリマーである。一実施態様によれば、生分解性ポリマーは、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)、及びポリ(無水物)からなる群より選ばれる。他の実施態様によれば、治療的な量の治療薬の徐放は、組成物の脳室への送達から1日から30日までの範囲にある半減期内に行われることができる。他の実施態様によれば、脳室は、クモ膜下腔内の大脳動脈から少なくとも0.001mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、側脳室、第三脳室、第四脳室、又はこれらの組み合わせである。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、クモ膜下腔内の大脳動脈周辺で主に局所的な作用を生じる。他の実施態様によれば、治療的な量の治療薬は、クモ膜下腔内の大脳動脈の内径を増大させるのに効果的である。他の実施態様によれば、医薬担体は、緩衝液である。  
20  
30  
30

#### 【0066】

他の態様によれば、本発明は、脳損傷による妨害のリスクがあるクモ膜下腔内の少なくとも1つの大脳動脈を治療するための滅菌キットであって：(i)外科的注入滅菌装置；(ii)バレル、及びプランジャーを備える第1の滅菌シリンジ；(iii)バレル及びプランジャーを備える第2の滅菌シリンジ；(iv)メス型滅菌ルアーキャップ；(v)オス型滅菌ルアーキャップ；(vi)メス型滅菌シリンジコネクタ；(vii)治療的な量の少なくとも1つの治療薬を含む脳室への投与に適している滅菌微小粒子配合物であって、治療的な量がクモ膜下腔内の大脳動脈の妨害の遅発性合併症を軽減させるのに効果的な量であり、微小粒子配合物が一様な粒度分布の複数の微粒子を含み、且つ少なくとも1つの治療薬が各微粒子全体に分散している、前記配合物、及び(viii)医薬的に許容され得る滅菌担体を含む、前記キットを提供する。一実施態様によれば、外科的注入装置は、ニードル、カニューレ、カテーテル、又はこれらの組み合わせである。他の実施態様によれば、微小粒子配合物は、微粒子の粉末懸濁液を含んでいる。他の実施態様によれば、微粒子は、約30μmから約100μmまでの範囲にある直徑を有する。他の実施態様によれば、微小粒子配合物は、更に、遅延放出化合物を含んでいる。一実施態様によれば、遅延放出化合物は、生分解性ポリマーである。一実施態様によれば、生分解性ポリマーは、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)、及びポリ(無水物)からなる群より選ばれる。他の実施態様によれば、少なくと  
40  
50

も1つの治療薬は、カルシウムチャネル遮断薬、エンドセリンアンタゴニスト、一過性受容体電位(TRP)タンパク質アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせである。他の実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれる。一実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレングジピン、マニジピン、プラニジピン、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるジヒドロピリジンである。他の実施態様によれば、ジヒドロピリジンは、ニモジピンである。他の実施態様によれば、医薬担体は、緩衝液である。他の実施態様によれば、キットは、更に、少なくとも2つの滅菌容器を備え、第1の滅菌容器が滅菌微小粒子配合物を保持するのに適し、第2の滅菌容器が滅菌医薬担体を保持するのに適している。他の実施態様によれば、容器は、バイアル、ボトル、チューブ、バッグ、パケット、ピロー、アンプル、又はこれらの組み合わせである。他の実施態様によれば、微小粒子配合物は、第1のシリングに予め充填されている。他の実施態様によれば、医薬担体は、第2のシリングに予め充填されている。  
10

## 【0067】

他の態様によれば、本発明は、流動可能な徐放性滅菌微小粒子組成物を調製する方法であって：(a)治療的な量の少なくとも1つの治療薬を含む滅菌微小粒子配合物を準備する工程であって、治療的な量がクモ膜下腔内の大脳動脈の妨害の遅発性合併症を軽減させるのに効果的な量であり、微小粒子配合物が一様な粒度分布の複数の微粒子を含み、且つ少なくとも1つの治療薬が各微粒子全体に分散されている、前記工程；(b)工程(a)の滅菌微小粒子配合物を第1のシリングバ렐、第1のシリングプランジャ及びメス型ルアーキャップを備える第1の滅菌シリングに引き入れ、第1のシリング内に閉じ込められた空気を除去する工程；(c)医薬的に許容され得る滅菌担体を準備する工程；(d)工程(c)の滅菌医薬担体を第2のシリングバ렐及び第2のシリングプランジャを備えるオス型ルアーキャップに適合した第2の滅菌のシリングに引き入れる工程；(e)工程(c)のオス型ルアーキャップをメス型滅菌シリングコネクタと交換する工程；(f)工程(d)のメス型シリングコネクタを介して工程(b)の滅菌微小粒子配合物を含有する第1の滅菌シリングと段階(c)の医薬的に許容され得る滅菌担体を含有する第2の滅菌シリングとを連結する工程；(g)第1の滅菌シリングプランジャを押して、滅菌微小粒子配合物と滅菌医薬担体が第2の滅菌シリングバ렐内で混合させる工程；(h)第2の滅菌シリングプランジャを押して、滅菌微小粒子配合物と滅菌医薬担体が第1の滅菌シリングバ렐内で混合させる工程；及び(i)工程(g)及び工程(i)を少なくとも5-50回繰り返して、脳室への送達に適している流動可能な滅菌徐放性微小粒子組成物を得る工程を提供する。一実施態様によれば、微小粒子配合物は、微粒子の粉末懸濁液を含んでいる。他の実施態様によれば、各微小粒子は、マトリックスを含んでいる。他の実施態様によれば、微小粒子配合物は、更に、遅延放出化合物を含んでいる。一実施態様によれば、遅延放出化合物は、生分解性ポリマーである。一実施態様によれば、生分解性ポリマーは、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)、及びポリ(無水物)からなる群より選ばれる。他の実施態様によれば、治療薬は、カルシウムチャネル遮断薬、エンドセリンアンタゴニスト、一過性受容体電位(TRP)タンパク質アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせである。他の実施態様によれば、治療薬は、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるカルシウムチャネル遮断薬である。他の実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レ  
20  
30  
40  
50

ルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピン、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるジヒドロピリジンである。他の実施態様によれば、ジヒドロピリジンは、ニモジピンである。他の実施態様によれば、医薬担体は、緩衝液である。他の実施態様によれば、外科的注入装置は、ニードル、カニューレ、カテーテル、又はこれらの組み合わせである。

【図面の簡単な説明】

【0068】

【図1】図1は、ヒト脳を示す説明的側面図である(Stedman's Medical Dictionary, 27<sup>th</sup> Edition, plate 7 at A7 (2000)).

10

【図2】図2は、ヒト脳を示す説明的矢状図である(Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology, 18<sup>th</sup> Ed., p. 46 (1982)).

【図3】図3は、頭蓋の内面(上位)から脳の外面(下位)までの無傷の髄膜を示す説明的断面図である。コラーゲンは、骨膜及び髄膜硬膜(大きな点、原線維の配向は示されていない)並びに通常は小柱細胞が折り重なった、くも膜下腔(SAS)に存在する。硬膜境界細胞層は、細胞外コラーゲンがなく、細胞間結合がわずかであり、拡大した細胞外空間(基底膜なし)を有し、硬膜の外側部分の線維芽細胞とはっきり異なる線維芽細胞を有する。くも膜バリア細胞層は、本質的に、細胞外空間がなく、細胞間結合が多く、細胞がよりふっくら見え、SASに向かうその表面上に比較的連続した基底膜を有する。(介在する空間のない)くも膜から硬膜までの一続きの細胞層、くも膜小柱の特徴的な外観、及び軟膜の関係に留意のこと(出典Haines DE: On the question of subdural space. Anat Rec 230: 3-21, 1991)。

20

【図4】図4は、脳のウィリス動脈輪及び主要な動脈を示す説明図である(Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology, 18<sup>th</sup> Ed., p. 48 (1982)).

【図5】図5は、大脳皮質の動脈供給を示す説明図である。1: 眼窩前頭動脈、2: 前口一ランド動脈、3: ローランド動脈、4: 前頭頂葉動脈、5: 後頭頂葉動脈、6: 眼角動脈、7: 後側頭動脈、8: 前側頭動脈、9: 眼窩動脈、10: 前極動脈、11: 脳梁縁動脈、12: 後内側前頭動脈、13: 脳梁周動脈。(Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology, 18<sup>th</sup> Ed., p. 50 (1982)).

【図6】図6は、脳動脈を示す説明図である。

30

【図7】図7は、大脳動脈を示す説明図である。(出典Netter FH. The CIBA Collection of Medical Illustrations: Volumes 1, Nervous System. Vol. 1. Part I. CIBA: USA. 1986. pp. 256).

【図8】図8は、脳室を示す説明図である(page 192, Ross LM, Lamperti ED, Taub E (eds), Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. Thieme Atlas of Anatomy. Georg Thieme Verlag: Stuttgart. 2006. pp. 541).

【図9】図9は、脳室からクモ膜下腔までCSFの流れを示す説明図である(page 194, Ross LM, Lamperti ED, Taub E (eds), Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. Thieme Atlas of Anatomy. Georg Thieme Verlag: Stuttgart. 2006. pp. 541).

【図10A】図10Aは、クモ膜下出血の予後を示す簡単な流れ図である。

40

【図10B】図10Bは、クモ膜下出血後の遅発性合併症に関与することが考えられる経路を示す流れ図である。

【図11】図11は、クモ膜下出血(SAH)の7集団ベースの実験におけるクモ膜下出血の結果の時間的傾向を示すグラフであり、20年にわたる死亡率の50%減少が示されている。

【図12】図12は、本発明の微小粒子ニモジピン配合物を示す走査型電子顕微鏡写真(SEM)画像である。

【図13】図13は、経時質量%として表される例示的微小粒子ニモジピン配合物の生体外累積放出を示すグラフである。

【図14】図14は、脳室内カテーテルを通して脳室にカルシウムチャネル遮断薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、又はTRPタンパク質アンタゴニストを含有する本発明の微

50

小粒子組成物を適用することを示す例示的な図である(図の出典McComb JG: Techniques of CSF diversion. In: Scott RM (ed). Hydrocephalus. Vol. 3. Williams & Wilkins: Baltimore. 1990. page 48, pp. 128)。

【図15】図15は、微粒子中に又は微粒子上にカルシウムチャネル遮断薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、又はTRPタンパク質アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせを含む本発明の微小粒子組成物がCSFの流れによって脳室からクモ膜下腔の動脈に運ばれることを示す概略図である(Pollay M: Cerebrospinal fluid. In: Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL (eds). The Practice of Neurosurgery. Vol. 1. Williams & Wilkins: Baltimore. 1996. page 36, pp. 1381)。

【図16】図16は、プラセボ微小粒子組成物(プラセボ、n = 8)、経口ニモジピンとプラセボ微粒子組成物(経口ニモジピン、n = 8)、又は100mgの脳室内ニモジピン微粒子(n = 8)で治療したイヌにおけるクモ膜下出血(SAH)後8日目と15日目の脳底動脈の血管造影直径のパーセント変化を示している棒グラフである。分散分析は、脳室内ニモジピン微粒子で治療したイヌにおけるSAH後8日目及び15日目に血管造影血管攣縮がほとんど示さないことを示した( $P < 0.05$ 、値は平均 ± 平均の標準誤差である)。

【図17】図17は、プラセボ微小粒子組成物(プラセボ、n = 8)、経口ニモジピンとプラセボ微粒子組成物(経口ニモジピン、n = 8)、又は100mgの脳室内ニモジピン微粒子(n = 8)で治療したイヌにおけるクモ膜下出血(SAH)に供したイヌの平均化された行動スコアのプロット線を示すグラフである。値は平均 ± 平均の標準誤差である(測定当たりn = 8)。

【図18】図18は、経口ニモジピン(21日間[504時間]投与した)又は脳室内ニモジピン微粒子で治療した2つのグループにおけるニモジピン(ng/ml)の血漿濃度のプロット線を示すグラフである。いずれのグループも同様の血漿濃度を有し、脳室内微粒子注入後ニモジピンに対して全身的曝露が示されている(値は、平均 ± 平均の標準誤差である[測定当たりn = 8])。

【図19】図19は、経口ニモジピン又は脳室内ニモジピン微粒子で治療した2つのグループにおける大槽から得られたニモジピンの脳脊髄液(CSF)中のCSF濃度のプロット線を示すグラフである。値は平均 ± 平均の標準誤差である(測定当たりn = 8)。

【図20】図20は、イヌモデル実験に用いた断面図を示す図である。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0069】

##### 用語集

本明細書に用いられる用語「活性」は、意図した治療効果に関する本発明の組成物の成分、構成成分又は構成要素を意味する。

本明細書に用いられる「相加効果」は、単独で投与される各薬剤の作用の合計に等しい2つの化学薬品の合わせた効果を意味する。

本明細書に用いられる用語「アンタゴニスト」は、他の物質の作用を妨げる物質を意味する。2つの物質が同じ生理機能について逆の作用を生じるときに機能的又は生理学的な拮抗が起こる。化学的拮抗又は不活性化は、これらの作用を中和する2つの物質間の反応である。属性拮抗は物質の属性の変化(その吸収、生体内変換、分布、又は排出)であり、そのため、薬剤のより少量が標的に達するか又はそこでのその持続性が低下する。物質の受容体における拮抗は、同じ部位を拮抗する適切なアンタゴニストによるアンタゴニストの作用の遮断を伴う。

本明細書に用いられる用語「投与する」には、インピボ投与だけでなく、組織への直接的なエクスピボ投与が含まれる。一般的に、組成物は、経口的に、口腔的に、非経口的に、局所的に、吸入又は通気によって(すなわち、口又は鼻を通して)、又は直腸的のいずれかで、慣用の非毒性の医薬的に許容され得る担体、アジュバント、及び所望される賦形剤を含有する単位用量製剤において全身投与され得るか、又は注入、埋め込み、移植、局所適用、又は非経口的に限定されない手段で局所投与され得る。

##### 【0070】

本明細書に用いられる用語「アゴニスト」は、全体的又は部分的薬理学的応答を誘発す

10

20

30

40

50

るために受容体を活性化することのできる化学物質を意味する。受容体は内因性か又は外因性のいずれかのアゴニスト及びアンタゴニストによって活性化又は不活性化することができ、結果として生物学的応答が刺激又は阻害される。生理学的アゴニストは、同一の身体的応答を引き起こすが、同一の受容体に結合しない物質である。特定の受容体の内因性アゴニストは、その受容体に結合し且つそれを活性化する体が自然に産生する化合物である。スーパー・アゴニストは、標的受容体の内因性アゴニストよりも大きい最大応答を生じることのできる化合物であるので、効率が100%を超える。このことは、それが内因性アゴニストよりも強力であることを必ずしも意味しないが、むしろ受容体結合後に細胞の内部で生じ得る可能な最大応答の比較である。完全アゴニストは、受容体を結合し且つ活性化し、その受容体で完全な効力が示される。部分アゴニストも、所定の受容体に結合し且つ活性化するが、完全アゴニストと比較して受容体で部分効力のみ有する。逆アゴニストは、その受容体のアゴニストと同一の受容体結合部位に結合し且つ受容体の構成的活性を逆転させる物質である。逆アゴニストは、受容体アゴニストと反対の薬理学的作用を示す。不可逆的アゴニストは、受容体が永久に活性化されるような方法で受容体に永久に結合するアゴニストの一種である。これは、アゴニストの受容体に対する関連が可逆的であるが、不可逆的アゴニストの受容体に対する結合が不可逆的であると考えられるという点で単なるアゴニストとは異なる。これによって、化合物がアゴニスト活性の短時間のバーストを生じさせ、その後、受容体の脱感作及びインターナリゼーションが続き、長期にわたる治療とともに、よりアンタゴニストに類似した作用が生じる。選択的アゴニストは、1つの特定の種類の受容体に特異的である。

10

20

## 【0071】

用語「吻合(単数)」及び「吻合(複数)」は同じ意味で用いられ、血管の間の相互接続を意味する。脳の血管供給の一部が損なわれるときに、この相互接続は脳を保護する。ウィリス動脈輪において、2つの前大脳動脈は前交通動脈によって接続され、後大脳動脈は後交通動脈によって内頸動脈に接続される。他の重要な吻合には、眼球孔による眼動脈と外部頸動脈動脈の枝の間の接続、及び中大脳動脈、前大脳動脈、及び後大脳動脈の枝の間の脳表面の接続が含まれる(Principles of Neural Sciences, 2d Ed., Eric R. Kandel and James H. Schwartz, Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, pp. 854-56 (1985))。

本明細書に用いられる用語「血管造影血管痙攣」は、コンピュータ断層撮影、磁気共鳴又はカテーテル血管造影が含まれるがこれらに限定されない、血管造影試験で検出され得る血管サイズの減少を意味し、クモ膜下出血後の患者の約50%に生じる。その一方、本明細書に用いられる用語「臨床血管痙攣」は、脳実質への血流量の減少に伴う錯乱状態徴候及び意識水準の低下を意味し、患者の30%に生じ、現在DCIとして定義されている。

30

本明細書に用いられる用語「アンタゴニスト」は、他の物質の作用に対抗する物質を意味する。

本明細書に用いられる用語「運動失調」は、随意運動の間に筋肉活動を調整することができないことを意味する。

本明細書に用いられる用語「生体適合性」は、生体組織に対して臨床的に関連した組織刺激、損傷、中毒反応又は免疫反応を引き起こさないことを意味する。

40

本明細書に用いられる用語「生分解性」は、簡単な化学プロセスによって、体の酵素の作用によって又は他の同様の生物活性機序によって経時能動的に又は受動的に分解する物質を意味する。

本明細書に用いられる用語「血管」は、構造、例えば血液を運搬又は含有するチューブ又はダクトを意味する。例示的血管には、動脈、細動脈、毛細血管、静脈、及び細静脈が含まれるが、これらに限定されない。

図1に示されるように、用語「大脳動脈」又はその多数の文法上の形は、特に、前通信動脈、中大脳動脈、内頸動脈、前大脳動脈、眼動脈、前脈絡叢動脈、後交通動脈、及び脳底動脈、及び椎骨動脈を意味する。

本明細書に用いられる用語「脳血管痙攣」は、影響を受けた血管に遠位の領域の灌流減

50

弱にしばしば伴うクモ膜下出血後の脳底における大容量動脈の狭小化の遅延発生を意味する。脳血管攣縮は、動脈瘤の破裂後いつでも発生し得るが、血液が体によって吸収される場合、ほとんどは出血後7日目にピークに達し、しばしば14日以内におさまる。

#### 【0072】

本明細書に用いられる語句「近接して」は、脳損傷によって生じたものが含まれるがこれに限定されない妨害のリスクの血管から10mm未満、9.9mm未満、9.8mm未満、9.7mm未満、9.6mm未満、9.5mm未満、9.4mm未満、9.3mm未満、9.2mm未満、9.1mm未満、9.0mm未満、8.9mm未満、8.8mm未満、8.7mm未満、8.6mm未満、8.5mm未満、8.4mm未満、8.3mm未満、8.2mm未満、8.1mm未満、8.0mm未満、7.9mm未満、7.8mm未満、7.7mm未満、7.6mm未満、7.5mm未満、7.4mm未満、7.3mm未満、7.2mm未満、7.1mm未満、7.0mm未満、6.9mm未満、6.8mm未満、6.7mm未満、6.6mm未満、6.5mm未満、6.4mm未満、6.3mm未満、6.2mm未満、6.1mm未満、6.0mm未満、5.9mm未満、5.8mm未満、5.7mm未満、5.6mm未満、5.5mm未満、5.4mm未満、5.3mm未満、5.2mm未満、5.1mm未満、5.0mm未満、4.9mm未満、4.8mm未満、4.7mm未満、4.6mm未満、4.5mm未満、4.4mm未満、4.3mm未満、4.2mm未満、4.1mm未満、4.0mm未満、3.9mm未満、3.8mm未満、3.7mm未満、3.6mm未満、3.5mm未満、3.4mm未満、3.3mm未満、3.2mm未満、3.1mm未満、3.0mm未満、2.9mm未満、2.8mm未満、2.7mm未満、2.6mm未満、2.5mm未満、2.4mm未満、2.3mm未満、2.2mm未満、2.1mm未満、2.0mm未満、1.9mm未満、1.8mm未満、1.7mm未満、1.6mm未満、1.5mm未満、1.4mm未満、1.3mm未満、1.2mm未満、1.1mm未満、1.0mm未満、0.9mm未満、0.8mm未満、0.7mm未満、0.6mm未満、0.5mm未満、0.4mm未満、0.3mm未満、0.2mm未満、0.1mm未満、0.09mm未満、0.08mm未満、0.07mm未満、0.06mm未満、0.05mm未満、0.04mm未満、0.03mm未満、0.02mm未満、0.01mm未満、0.009mm未満、0.008mm未満、0.007mm未満、0.006mm、0.005mm未満、0.004mm未満、0.003mm未満、0.002mm未満、0.001mm未満以内のクモ膜下腔内を意味する。10

#### 【0073】

本明細書に用いられる用語「合併症」は、疾患の主要部分でなく、障害から又は独立の原因から生じる場合がある障害中の病理過程又は病理現象を意味する。遅発合併症は、引き金となる作用の数回後に発生するものである。クモ膜下出血に伴う合併症としては、血管造影血管攣縮、微小血栓塞栓、及び皮質拡延性虚血が挙げられるが、これらに限定されない。

本明細書に用いられる用語「症状」は、種々の健康状態を意味し、健康な組織及び器官のいかなる基礎にある機序又は障害、損傷、及び増進によっても引き起こされる障害又は疾患を含むことを意味する。30

本明細書に用いられる用語「接触」及びその全ての文法上の形は、接近の状態又は症状又は直接又は局部近接の状態又は症状を意味する。

用語「放出制御」は、製剤からの薬剤放出の方法及びプロファイルが調節されているいかなる薬剤含有製剤も意味する。これは、即時放出製剤だけでなく非即時放出製剤も意味し、非即時製剤としては徐放製剤及び遅延放出製剤が挙げられるがこれらに限定されない。

本明細書に用いられる用語「皮質拡延性脱分極」又は「CSD」は、細胞膜全体の受動的カリチオン流入がATP依存性ナトリウム及びカルシウムポンプ活性を超えるときに起動する脳における完全に近いニューロンの脱分極及びニューロンの腫脹の波動を意味する。カリチオン流入後、水流入が続き、細胞外空間が約70%だけ収縮する。正常なイオンホメオスタシスがナトリウム及びカルシウムポンプ活性の追加の補充によって回復しない場合には、細胞腫脹が潜在的に遅延細胞内カルシウムサージ及びミトコンドリア脱分極によって細胞死につながるので、細胞腫脹が保持され、プロセスはその場合「細胞毒性浮腫」と呼ばれる。CSDは、健康な組織の抵抗血管の拡張を誘導し；従って、部分脳血流がニューロン脱分極相の間に増加する。(Dreier, J.P. et al., Brain 132: 1866-81 (2009)).40

#### 【0074】

用語「皮質拡延性虚血」又は「CSI」、又は「逆血液動態学的反応」は、ニューロン脱分極相に結合する重度の微小血管攣縮を意味する。結果として生じる拡延性灌流障害は二50

ユーロン脱分極[細胞外直流(DC)電位の長期にわたる負のシフトによって反映されるように]を延長し、細胞内ナトリウムとカルシウムは急増する。低灌流は、ニューロンエネルギー需要と供給の間に不適合を生じるのに充分重大である。(同書)。

本明細書に用いられる用語「遅発性脳虚血」又は「DCI」は、局所神経障害(例えば片側不全麻痺、失語症、失行、半盲、又はネグレクト)の発生、又はグラスゴーカースケール(全スコアによるか又はその個々の構成要素[眼、両側の運動、言語]の1つによる)の減少を意味する。これは、少なくとも1時間持続してもしなくてもよく、動脈瘤閉塞の直後に明らかでなく、脳の臨床評価、CT又は磁気共鳴画像(MRI)スキャン、及び適切な基礎研究によって他の原因に起因し得ないものである。血管造影脳血管攣縮は、放射線学的検査(CT血管撮影[CTA]、MR angiography [MRA] MRA又はカテーテル血管撮影[CA])の種類であり、DCIの原因であり得る。10

用語「遅延放出」は、本明細書においてその一般的な意味で用いられ、製剤の投与とそこからの薬剤の放出の間に時間の遅れがある薬剤配合物を意味する。「遅延放出」は、長時間にわたって薬剤の漸進的放出を含んでも含まなくてもよく、従って「徐放」であってもなくてもよい。

本明細書に用いられる用語「拡散薬理学的作用」は、空間又は表面を広範に広がるか、分散するか又は散乱する薬理学的作用を意味する。

本明細書に用いられる用語「疾患」又は「障害」は、健康の障害又は異常な機能の症状を意味する。

#### 【0075】

20

本明細書に用いられる用語「分散液」は、一方の相が第2の相に粒子又は液滴として分配されている二相系、又は連続相を意味する。これらの系において、分散相はしばしば不連続相又は内部相と呼ばれ、連続相は外部相又は分散媒と呼ばれている。例えば、コーズ分散における粒径は $0.5\text{ }\mu\text{m}$ である。コロイド分散における分散粒径は、約 $1\text{ nm} \sim 0.5\text{ }\mu\text{m}$ の範囲にある。分子分散は、分散相が個々の分子からなる分散であり；分子がコロイドサイズよりも小さい場合には、結果は真溶液である。

本明細書に用いられる用語「配置された」は、特定の方法で配置、配列又は分配されることを意味する。

本明細書に用いられる用語「薬剤」は、疾患の予防、診断、改善、治療、又は治癒に用いられる食品以外の治療薬又は任意の物質を意味する。30

用語「有効量」は、所望の生物効果を理解するのに必要な又は充分な量を意味する。

本明細書に用いられる用語「エマルジョン」は、2つの不混和性液体担体を組み合わせることによって調製される二相系を意味し、一方が他方の全体に均一に分散し且つ最も大きいコロイド粒子の直径に等しいか又はそれよりも大きい直径を有する小球からなる。小球寸法は重要であり、系が最大安定性を達成するような寸法でなければならない。通常、第3の物質である乳化剤が組み込まれない場合、2相の分離が生じる。従って、基本的なエマルジョンは、少なくとも3つの成分、2つの不混和性液体担体と乳化剤だけでなく活性成分を含有する。大部分のエマルジョンは、水相を非水相に(逆もまた同様に)組み込んでいる。しかしながら、基本的に非水性、例えば、非水不混和性系グリセリン及びオリーブ油のアニオン性及びカチオン性界面活性剤であるエマルジョンを調製することが可能である40。

#### 【0076】

本明細書に用いられる用語「流動性」は、相対位置の連続変化によって流れ又は流れているかのように運動のできるものを意味する。

本明細書に用いられる用語「肉芽腫性炎症」は、多核巨細胞及び結合組織を含む又は含まない類上皮マクロファージに対して規則的優勢に特徴を有する炎症反応を意味する。

本明細書に用いられる用語「ヒドロゲル」は、ゼラチン状又はゼリー状の塊を生成するのに必要な水性成分を含有する固体、半固体、擬塑性、又は塑性構造をもたらす物質を意味する。

本明細書に用いられる用語「高血圧」は、高い体血圧；心臓血管の損傷又は他の悪い結50

果を誘導しそうなレベルに対する体血圧の一時的又は持続した上昇を意味する。

本明細書に用いられる用語「低血圧」は、正常未満の全身動脈圧；いかなる種類の低圧又は圧力低下も意味する。

本明細書に用いられる用語「移植する」は、組織内に物質、組成物、又はデバイスを所定の位置にグラフトするか、埋め込むか又は挿入することを意味する。

その種々の文法上の形で本明細書に用いられる用語「含浸」は、全体に注入させるか又は浸透させる；隙間を物質で充填させることを意味する。

本明細書に用いられる用語「梗塞」は、塞栓、血栓、機械的要因、又は肉眼で見える壊死領域を生じる圧力による動脈又は静脈血供給の突然の不足を意味する。本明細書に用いられる用語「脳梗塞」は、脳の大脳領域への血行及び/又は酸素送達の一時的又は永続的減少に続く脳組織の損失を意味する。10

本明細書に用いられる用語「炎症」は、血管化組織が損傷に反応する生理的プロセスを意味する。例えば、FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY, 4th Ed., William E. Paul, ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia (1999) p. 1051-1053を参照のこと、この内容は本願明細書に援用されている。炎症プロセスの間、解毒及び修復に関する細胞は、炎症伝達物質によって損なわれた部位に動員される。炎症は、しばしば炎症の部位に白血球、特に好中球(多形核細胞)の強い浸潤に特徴を有する。これらの細胞は、血管壁又は無傷組織において毒性物質を放出することによって組織損傷を増進させる。伝統的に、炎症は、急性反応と慢性反応に分けられている。20

#### 【0077】

本明細書に用いられる用語「損傷」は、物理的であっても化学的あってもよい、外部の物質又は力による体の構造又は機能に対する損傷又は損害を意味する。

本明細書に用いられる用語「妨害」及びその種々の文法上の形は、化学的、機械的、及び/又は物理的な作用によって誘導された血管の拡張又は狭窄によって生じる血管を通った血流量の連続性の変化を意味する。

本明細書に用いられる用語「虚血」は、血管の異常な狭小化(狭窄症)に遠位の灌流圧低下が抵抗血管の自動調節拡張によって補償されないと生じる血液供給及び酸素の不足を意味する。

本明細書に用いられる用語「孤立分子」は、実質的に純粹であり且つ意図した使用に実際的で適切な程度まで天然に又は生体内系に通常見られる他の物質を含まない分子を意味する。30

本明細書に用いられる用語「体において」、「空隙容積」、「切除ポケット」、「陥凹」、「注入部位」、「沈着部位」又は「植え込み部位」又は「送達部位」は、制限なく体のすべての組織を含むことを意味し、その限定されない例として臨床評価、治療又は疾患又は病状に対する生理的反応の作用によって注入、外科的切開、腫瘍又は組織除去、組織損傷、膿瘍形成からその中に形成された空間、又はこのようにして形成された他のいかなる同様の腔、空間、又はポケットを意味し得る。

本明細書に用いられる語句「局所的な投与」は、局所的な薬理学的作用又は拡散薬理学的作用を生じ得る体内の特定の位置に治療薬を投与することを意味する。

本明細書に用いられる語句「局所的な薬理学的作用」は、ある位置に限定された、すなわちある位置、場所、領域又は部位に近接した薬理学的作用を意味する。本明細書に用いられる語句「主に局所的な薬理学的作用」は、全身投与と比較して、局所的な投与で達成された少なくとも1~3桁の大きさだけ確かな位置に限定された薬剤の薬理学的作用を意味する。40

#### 【0078】

本明細書に用いられる用語「長期」放出は、移植片が構成され且つ配置されて、少なくとも7日間及び潜在的に約30~約60日間まで活性成分の治療レベルを送達することを意味する。

本明細書に用いられる用語「微小粒子組成物」は、微小粒子配合物及び医薬的に許容され得る担体を含み、その微小粒子配合物が治療薬及び複数の微小粒子を含んでいる組成物50

を意味する。

ここで用いられる用語「微小血栓塞栓」(又は複数の「微小血栓塞栓」)は、血管の妨害又は閉塞を引き起こす凝血塊の小さい断片を意味する。

本明細書に用いられる用語「モジュレートする」は、ある基準又は割合に調節するか、変化させるか、適合させるか、又は調整することを意味する。

本明細書に用いられる用語「遅発合併症の発症」は、遅発合併症を伴う症状の始まり又は開始を意味する。

本明細書に用いられる用語「必要により」は、本発明の医薬組成物が医薬的に許容され得る担体を含有しても含有しなくてもよく、電位開口型カルシウムチャネル遮断薬及び医薬的に許容され得る担体の微小粒状配合物双方を含有する医薬組成物を含むことを意味する。

本明細書に用いられる用語「非経口」は、例えば、皮下(すなわち、皮膚の下への注入)、筋肉内(すなわち、筋肉への注入)；静脈内(すなわち、静脈への注入)、髄腔内(すなわち、脊髄周囲又は脳のくも膜下の空間への注入)、胸骨内注入、又は注入技術を含む、胃腸管の外側に注入によって体に導入すること(すなわち、注入による投与)を意味する。非経口投与組成物は、針、例えば、外科用針を用いて送達される。本明細書に用いられる用語「外科用針」は、選択された解剖学的構造への流体(すなわち、流れることのできる)組成物の送達に適合した任意の針を意味する。注射用製剤、例えば無菌の注入用水性又は油性懸濁液は、適切な分散剤又は湿潤剤及び沈殿防止剤を用いて、既知の技術に従って配合させ得る。

#### 【0079】

本明細書に用いられる用語「不全麻痺」は、部分的又は不完全な麻痺を意味する。

本明細書に用いられる用語「粒子」又は「微粒子」は、本明細書に記載されている少なくとも1つの治療薬を全体的に又は部分的に含有し得る極めて小さい構成要素、例えば、ナノ粒子又は微粒子)を意味する。粒子は、コーティングによって囲まれたコア内に治療薬(1つ以上)を含有し得る。治療薬(1つ以上)は、また、粒子の全体にわたって分散され得る。治療薬(1つ以上)は、また、粒子に吸着され得る。粒子は、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、持続放出、即時放出等、及びこれらの任意の組み合わせを含む、任意次数放出速度論を有し得る。粒子には、治療薬(1つ以上)に加えて、浸食性、非浸食性、生分解性、又は非生分解性の物質又はこれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない、調剤及び医薬品の技術において日常的に用いられる物質のいずれもが含まれ得る。粒子は、溶液で又は半固体状態で電位開口型カルシウムチャネル遮断薬を含有するマイクロカプセルであってもよい。粒子は、実質的に任意の形状を有し得る。

本明細書に用いられる用語「医薬的に許容され得る担体」は、ヒト又は他の脊椎動物に投与するのに適している1つ以上の適合する固体又は液体充填剤、希釈剤又は封入物質を意味する。本明細書に用いられる用語「担体」は、活性成分を組み合わせて、生物体に有意な刺激を引き起こさず、生物活性及び本発明の組成物の活性化合物の特性を排除しない適用を容易にする、天然又は合成の、有機又は無機成分を意味する。医薬組成物の成分は、また、所望の医薬効率を実質的に損なう相互作用がないような方法で混ぜ合わせることができる。担体は、治療されている哺乳類への投与に適するようにするのに充分に高純度及び充分に低毒性でなければならない。担体は不活性であってもよく、担体は医薬的利点、美容的利点又はこれらの双方をもっていてもよい。用語「賦形剤」、「担体」又は「賦形薬」は、本明細書に記載された医薬的に許容され得る組成物の配合及び投与に適している担体材料を意味するために同じ意味で用いられる。本明細書において有効な担体及び賦形薬には、無毒性であり且つ他の成分と相互作用しない当該技術に知られるそのような任意の材料が含まれる。

#### 【0080】

本明細書に用いられる用語「医薬組成物」は、標的症状又は疾患を予防、強度の軽減、治癒或いは治療するために使われる組成物を意味する。

本明細書に用いられる用語「薬理学的作用」は、活性剤にさらされた結果又は成行きを

10

20

30

40

50

意味する。

本明細書に用いられる用語「予後」は、医学知識に基づく疾患又は障害の予想される将来の原因及び結果を意味する。

用語「放出」及びその種々の文法上の形は、次のプロセスの組み合わせによる活性剤成分の溶解及び溶解した又は可溶化した化学種の拡散を意味する：(1)マトリックスの水和、(2)溶液のマトリックスへの拡散；(3)薬剤の溶解；及び(4)溶解した薬剤のマトリックスからの拡散。

本明細書に用いられる用語「低下」又は「低下する」は、障害を生じるリスクがある個体における障害の程度、強度、範囲、サイズ、量、密度、数又は発生の縮小、減少、減弱、制限又は寛解を意味する。 10

本明細書に用いられる用語「亜急性炎」は、好中球、リンパ球、及び時々マクロファージ及び／又は血漿細胞の混合物に特徴を有する初期の炎症プロセスに続いて典型的に見られる組織反応を意味する。

#### 【0081】

用語「くも膜下出血」又は「SAH」は、本明細書に用いられ、血液がくも膜の下に集まる症状を意味する。くも膜下腔と呼ばれるこの領域は、一般的に脳脊髄液を含有する。このくも膜下腔内に血液が蓄積すると脳卒中、発作、及び他の合併症につながり得る。更に、SAHは、永久的な脳損傷及び脳内に多くの有害な生化学的事象を引き起こし得る。SAHの原因には、脳動脈瘤からの出血、血管形成異常、外傷、及び一次脳内出血からのくも膜下腔内への拡大が含まれる。SAHの症状としては、例えば、急激且つ激しい頭痛、恶心及び／又は嘔吐、髄膜刺激の徴候(例えば、頸部硬直、腰背痛、両脚痛)、羞明及び視覚変化、及び／又は意識喪失が挙げられる。SAHは、しばしば、頭部損傷又は動脈瘤として知られる血管障害の二次的なものである。ある場合には、SAHは血管造影血管攣縮を誘発し、次に虚血性脳卒中又はDCIにつながり得る。SAHの共通の徴候は、CSF内に血液が存在することである。SAHがある被検者は、多くの徴候によって確認され得る。例えば、くも膜下出血がある被検者は、くも膜下に、通常は大量に血液がある。くも膜下出血がある被検者は、また、平均動脈圧を近似する頭蓋内圧によって、脳灌流圧の降下によって、又は急激な一過性意識喪失(時には辛い頭痛が先行する)によって確認され得る。およそ半分の症例には、被検者は身体運動を伴い得る激しい頭痛がある。くも膜下出血と関連のある他の徴候には、恶心、嘔吐、記憶損失、不全片麻痺及び失語症が含まれる。SAHがある被検者は、そのCSF内のクレアチニナーゼBBイソ酵素活性の存在によって確認され得る。この酵素は脳内に多く含むが、普通はCSF内には存在しない。従って、CSF内におけるその存在は、脳からくも膜下腔内への「漏出」を示している。CSF内のクレアチニナーゼBBイソ酵素活性の分析はCoplinら(Coplin et al 1999 Arch Neurol 56, 1348-1352)に記載されている。更に、脊椎穿刺又は腰椎穿刺を用いて、CSF内に血液が存在するか、くも膜下出血の強い徴候が証明され得る。頭蓋CTスキャン又はMRIを用いてもくも膜下領域内の血液が確認され得る。また、血管造影法を用いて、出血が起きたかだけでなく、出血の位置も決定され得る。くも膜下出血は、一般的に頭蓋内囊状動脈瘤の破裂又は脳内の、及び脳につながる動静脈系の奇形の結果として生じる。従って、くも膜下出血のリスクがある被検者には、囊状動脈瘤のある被検者だけでなく動静脈系の奇形のある被検者が含まれる。囊状動脈瘤の共通部位は、脳底動脈の頂部及び脳底動脈と上小脳動脈又は前下小脳動脈の接合部である。くも膜下出血がある被検者は、目の検査によって確認され得ることによって、緩徐な眼球運動が脳損傷を示唆し得る。囊状動脈瘤がある被検者は、日常的な医学的画像処理技術、例えばCTやMRIによって確認され得る。囊状動脈瘤及び脳動脈瘤は、キノコ様又は漿果様形状(「首のあるドーム」形状としばしば呼ばれる)を形成する。 血管造影血管攣縮 40

#### 【0082】

用語「被検者」又は「個体」又は「患者」は同じ意味で用いられ、ヒトを含む哺乳類の起源の動物種の一員を意味する。

本明細書に用いられる語句「脳血管攣縮がある被検者」は、脳血管攣縮の徴候があるか 50

又は脳血管攣縮と診断されたことがあり且つ/又は血管造影血管攣縮を有する診断マーカーを示す被検者を意味する。脳血管攣縮のリスクがある被検者は、脳血管攣縮の発生に1つ以上の素因を有する被検者である。素因としては、くも膜下出血の発生が挙げられるがこれに限定されない。最近SAHを体験した被検者は、最近SAHを体験したことがない被検者よりも脳血管攣縮の発生のリスクが著しく高くなる。MR血管造影術、CT血管造影術及びカテーテル血管造影術を用いて脳血管攣縮を診断し得る。血管造影術は、造影剤を血流に導入して、血流及び/又は動脈を調べる技術である。血流及び/又は動脈が定型的なMRスキャン、CTスキャン又はカテーテル血管造影用X線写真フィルムにはしばしば弱くしか現れないことから造影剤が必要である。適切な造影剤は、用いられる画像処理法によって異なる。例えば、MRスキャンに用いられる造影剤としてガドリニウムが一般に用いられる。他のMRの適切な造影剤も当該技術において知られている。診断マーカーとしては、CSF中の血液の存在、SAHの最近の履歴及び/又はカテーテルに観察される大脳動脈の血管内腔径の減少、SAH又はTBIの1~14日後のコンピュータ断層撮影又は磁気共鳴血管造影図が挙げられるが、これらに限定されない。CSF中の血液の存在は、CTスキャンを用いて検出され得る。しかしながら、血液量がCTによって検出されないほど非常に少ない場合には、腰椎穿刺が正当化される。

#### 【0083】

本明細書に用いられる語句「遅発性脳虚血がある被検者」又は「DCI」は、DCIと関連する診断マーカーを示す被検者を意味する。診断マーカーとしては、CSF中の血液の存在、SAHの最近の病歴及び/又はSAHの1~14日後の神経学的悪化の発生で、その神経学的悪化が診断され得る他の原因、発作、水頭症、頭蓋内圧の上昇、感染、頭蓋内出血又は他の全身的因素が挙げられるが、これらに限定されないものによるものでないときのものが挙げられるが、これらに限定されない。DCI関連症状としては、体の片側の麻痺、言葉を声に出せないこと又は話した言葉又は書かれた言葉を理解できること、及び空間分析をする課題を行えないことが挙げられるが、これらに限定されない。そのような症状は、数日にわたって生じる場合があり、又はその出現が変動する場合があり、又は症状が不意に現れる場合がある。

本明細書に用いられる語句「微小血栓塞栓がある被検者」は、微小血栓塞栓と関連する診断用マーカーを示す被検者を意味する。診断マーカーとしては、CSF中の血液の存在、SAHの最近の病歴及び/又はSAHの1~14日後の神経学的悪化の発生で、その神経学的悪化が診断され得る他の原因、発作、水頭症、頭蓋内圧の上昇、感染、頭蓋内出血又は他の全身的因素が挙げられるが、これらに限定されないものによるものでないときのものが挙げられるが、これらに限定されない。他の診断用マーカーは、大きい伝導性大脳動脈の経頭蓋ドップラー超音波に検出される塞栓信号であり得る。微小血栓塞栓関連の症状としては、体の片側の麻痺、言葉を声に出せないこと又は話した言葉又は書かれた言葉を理解できないこと、及び空間分析をする課題を行えないことが挙げられるが、これらに限定されない。そのような症状は、数日にわたって生じる場合があり、又はその出現が変動する場合があり、又は症状が不意に現れる場合がある。

#### 【0084】

本明細書に用いられる語句「皮質内拡延性虚血がある被検者」は、皮質内拡延性虚血と関連する診断用マーカーを示す被検者を意味する。診断マーカーとしては、CSF中の血液の存在、SAHの最近の病歴及び/又はSAHの1~14日後の神経学的悪化の発生で、その神経学的悪化が診断され得る他の原因、発作、水頭症、頭蓋内圧の上昇、感染、頭蓋内出血又は他の全身的因素が挙げられるが、これらに限定されないものによるものでないときのものが挙げられるが、これらに限定されない。他の診断用マーカーは、皮質脳波検査によって検出される血管収縮による伝播脱分極波の検出であり得る。皮質内拡延性虚血関連症状としては、体の片側の麻痺、言葉を声に出せないこと又は話した言葉又は書かれた言葉を理解できないこと、及び空間分析をする課題を行えないことが挙げられるが、これらに限定されない。そのような症状は、数日にわたって生じる場合があり、又はその出現が変動する場合があり、又は症状が不意に現れる場合がある。

10

20

30

40

50

DCI、微小血栓塞栓、皮質拡延性虚血、又は血管造影血管攣縮のリスクがある被検者は、これらの症状の発生に1つ以上の素因を有する被検者である。素因としては、SAHの存在が挙げられるが、これに限定されない。最近SAHを体験した被検者は、最近SAHを体験したことがない被検者よりも血管造影血管攣縮及びDCIの発生のリスクが著しく高くなる。MR血管造影術、CT血管造影術及びカテーテル血管造影術を用いてDCI、微小血栓塞栓、皮質拡延性虚血又は血管造影血管攣縮を診断し得る。血管造影術は、造影剤を血流に導入して、血流及び/又は動脈を調べる技術である。血流及び/又は動脈が定型的なMRスキャン、CTスキャン又はカテーテル血管造影用X線写真フィルムにはしばしば弱くしか現れないことから造影剤が必要である。適切な造影剤は、用いられる画像処理法によって異なる。例えば、MRスキャンに用いられる造影剤としてガドリニウムが一般に用いられる。他のMRの適切な造影剤も当該技術において知られている。

#### 【0085】

本明細書に用いられる用語「送達に適している」は、くも膜下腔においてのみ放出する傾向があるか、その放出に適切であるか、その放出のために設計されているか又はその放出に適当であることを意味する。

本明細書に用いられる用語「実質的に純粋な」は、治療薬の条件を意味し、生体系において又は合成の間にそれと関連し得る物質から実質的に分離されている。一部の実施態様によれば、実質的に純粋な治療薬は、少なくとも70%純粋、少なくとも75%純粋、少なくとも80%純粋、少なくとも85%純粋、少なくとも90%純粋、少なくとも95%純粋、少なくとも96%純粋、少なくとも97%純粋、少なくとも98%純粋、又は少なくとも99%純粋である。

用語「徐放性」(「長期放出」とも呼ばれる)は、本明細書においてその従来の意味で用いられ、長期にわたって薬剤の漸進的な放出を備え、且つ好ましくは、必ずしも必要ではないが、長期にわたって薬剤の実質的に一定の血中レベルをもたらす薬剤配合物を意味する。或いは、非経口的に投与された剤形の遅延吸収は、薬剤を油性賦形剤に溶解するか又は懸濁することによって達成される。徐放性生分解性高分子の限定されない例としては、ポリエステル、ポリエステルポリエチレングリコールコポリマー、ポリアミノ由来バイオポリマー、ポリ無水物、ポリオルトエステル、ポリホスファゼン、SAIB、光重合性バイオポリマー、タンパク質ポリマー、コラーゲン、多糖類、キトサン、及びアルギン酸塩が挙げられる。

本明細書に用いられる用語「症候群」は、ある疾患又は症状を示す徵候のパターンを意味する。

本明細書に用いられる用語「相乗効果」は、2つの化学製品の合わせた効果が単独で投与された各薬剤の作用の合計よりも大きい効果を意味する。

#### 【0086】

本明細書に用いられる語句「全身投与」は、全身に対する薬理学的作用を有する治療薬の投与を意味する。全身投与には、胃腸管を通しての経腸投与(例えば経口)及び胃腸管の外側の非経口投与(例えば静脈内、筋肉内等)が含まれる。

治療薬の1つ以上の用語「治療的な量」、「治療有効量」又は「有効な量」は、意図した治療利益を与えるのに充分な量である。本明細書に示される教示と組み合わせれば、種々の活性化合物及び計量因子、例えば効力、相対的生物学的利用能、患者の体重、副作用の重症度及び好ましい投与方法を選択することによって、実質的な毒性を生じないが具体的な被検者を治療するのに効果的である有効な予防的又は治療的な治療法が計画されることになる。使われ得る治療薬の治療有効量は、一般的には0.1mg/kg体重～約50mg/kg体重の範囲にある。任意の具体的な適用についての治療有効量は、治療される疾患又は症状のような因子、投与される具体的な治療薬、被検者のサイズ、又は疾患又は症状の重症度によって異なり得る。当業者は、過度の実験を必要とせずに具体的な阻害剤及び/又は他の治療薬の有効量を経験的に決定し得る。一般的には、ある医学的な判断に従って最大用量、すなわち、最も安全な用量が用いられることが好ましい。しかしながら、用量レベルは種々の要因に基づき、損傷のタイプ、年齢、体重、性別、患者の医学的状態、症状の重症度、投与経路、及び使われる具体的な治療薬が含まれる。従って、投与計画は、広く変動

10

20

30

40

50

し得るが、標準の方法を用いて外科医が日常的に決定し得る。「用量」及び「投薬量」は、本明細書において同じ意味で用いられる。

#### 【0087】

本明細書に用いられる用語「治療薬」は、治療効果を与える薬剤、分子、核酸、タンパク質、組成物又は他の物質を意味する。用語「治療薬」及び「活性剤」は同じ意味で用いられる。活性剤は、カルシウムチャネル遮断薬、エンドセリンアンタゴニスト又は一過性受容器電位(TRP)タンパク質アンタゴニストであり得る。

カルシウムチャネル遮断薬、エンドセリンアンタゴニスト、又は一過性受容器電位(TRP)タンパク質アンタゴニストを含む治療薬(1つ以上)は、粒子において供給され得る。

本明細書に用いられる用語「治療成分」は、具体的な疾患症状の進行を集団のパーセントで除くか、弱めるか又は妨げる治療的に有効な用量(すなわち、投与量及び投与回数)を意味する。一般に用いられる治療成分の例は、用量を集団の50%が具体的な疾患症状に治療的に有効である個々の投薬量で記載するED50である。

本明細書に用いられる用語「治療効果」は、治療の結果で、望ましく且つ有益であると判断される結果を意味する。治療効果には、直接または間接に、疾患症状の停止、減少、又は除去が含まれ得る。治療効果には、また、直接または間接に、疾患症状の進行の停止、低下又は排除が含まれ得る。

用語「局所的」は、適用点に、又はそのすぐ下に組成物を投与することを意味する。語句「局所的に適用する」は、上皮表面を含む1つ以上の表面上に適用することを記載する。局所投与は、経皮投与と対照的に、一般的に全身的効果よりも局所的効果を与える。

#### 【0088】

本明細書に用いられる用語「一過性受容器電位(TRP)タンパク質アンタゴニスト」は、他のカルシウムチャネル遮断薬とは構造的に異なり且つ受容体仲介カルシウム流入による細胞における細胞内カルシウム上昇を阻止又は拮抗するタンパク質を意味する。一過性受容器電位(TRP)タンパク質アンタゴニストとしては、SK&F 96365(1-(ベータ-[3-(4-メトキシフェニル)プロポキシ]-4-メトキシフェネチル)-1H-イミダゾール塩酸塩)及びLOE 908 (RS)-(3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシイソキノリン-1-ガンマ1)-2-フェニル-N,N-ジ[2-(2,3,4-トリメトキシフェニル)エチル]アセトアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

用語「治療」又は「治療する」には、疾患、症状又は障害の進行を停止させるか、実質的に阻止するか、遅らせるか又は逆転させること、症状の臨床的又は審美的徴候を実質的に改善すること、疾患、症状、又は障害の臨床的又は審美的徴候の出現を実質的に予防すること、及び有害な又は不快な徴候から保護することが含まれる。治療することは、更に以下の1つ以上を達成することを意味する：(a)障害の重症度を軽減すること；(b)治療されている障害(1つ以上)に特有の症状の発症を制限すること；(c)治療されている障害(1つ以上)に特有の症状の悪化することを制限すること；(d)以前に障害(1つ以上)があった患者において障害(1つ以上)の再発を制限すること；及び(e)以前には障害(1つ以上)が無症候性であった患者において症状の再発を制限すること。

本明細書に用いられる用語「血管収縮」は、血管の筋肉壁の収縮から生じる血管の狭小化を意味する。血管が収縮するときに、血流が制限されるか又は低下する。

本明細書に用いられる血管収縮の逆である用語「血管拡張」は、血管を広げることを意味する。本明細書に用いられる用語「血管収縮薬」、「血圧上昇薬」又は「昇圧薬」は、血管収縮を引き起こす因子を意味する。

#### 【0089】

本明細書に用いられる用語「血管攣縮」は、血流量の減少を引き起こす動脈の壁内の平滑筋の収縮から生じる大脳動脈の内径の減少を意味するが、一般的に全身血管抵抗は増大しない。血管攣縮によって、脳血流量の減少及び脳血管抵抗の増大が生じる。理論によつて制限されないが、一般的には、血管攣縮は血管に対する局所的損傷、例えばアテローム硬化や外傷性頭部外傷、動脈瘤クモ膜下出血及びクモ膜下出血の他の原因を含む他の構造損傷から生じるものによると考えられる。脳血管攣縮は、自然に生じる血管収縮であり、

10

20

30

40

50

CSFにおける血液の存在、動脈瘤の破裂後又は外傷性頭部損傷後に共通して生じることによっても引き金となり得る。脳血管攣縮は、最終的には、血液供給が妨害されたことにより、脳虚血及び梗塞形成の形で脳細胞損傷につながり得る。本明細書に用いられる用語「脳血管攣縮」は、更に、影響を受けた血管に遠位の領域の灌流減弱にしばしば伴うクモ膜下出血後の脳底における大容量動脈の狭小化の遅延発生を意味する。脳血管攣縮は、動脈瘤の破裂後いつでも発生し得るが、血液が体によって吸収される場合、ほとんどは出血後7日目にピークに達し、しばしば14日以内におさまる。血管造影血管攣縮は、SAHの結果であるが、血液をクモ膜下腔に沈着させるいかなる状態の後にも起こり得る。より詳しくは、用語「血管造影脳血管攣縮」は、クモ膜下腔に出血の後の脳底における大容量動脈(すなわち、大脳動脈)の狭小化を意味し、遠位脳領域の灌流低下につながる。

10

### 【0090】

#### 解剖学用語

典型的には一方の端部が頭部と口腔を有し、反対の端部がしばしば肛門と尾部を有する動物を参照すると、頭端部は頭蓋端と呼ばれ、尾端部は尾方端と呼ばれる。頭部自体の範囲内で、吻側は鼻の端部の方の方向を示し、尾側は尾部方向を示すために用いられる。引力から離れて、通常は上向きの方向である動物の体の表面又は側面は、背側であり；反対の側面、典型的にはすべての足で歩くか、泳ぐか又は飛ぶときに地面に最も近いものは、腹側である。四肢又は他の付属器官については、本体により近い点が「近位」であり；より離れている点が「遠位」である。動物学的解剖においては3つの基本的な基準面が用いられる。「矢状」面は、体を左右の部分に分ける。「正中矢状」面は正中線にある。すなわち、正中矢状面は脊椎のような正中線構造を通過し、全ての他の矢状面は正中矢状面と平行である。「冠状」面は、体を背側部分と腹側部分に分ける。「横断」面は、体を頭蓋部分と尾側部分に分ける。ヒトを参照すると、体とその部分は体が直立していると仮定して常に記載されている。頭端部により近い体の部分は「上方」であり(動物において頭側に対応する)、より離れている部分は「下方」である(動物において尾側に対応する)。体の正面に近い対象は、「前方」と呼ばれ(動物の腹側に対応する)；体の後ろに近い対象は、「後方」と呼ばれる(動物の背側に対応する)。横面、軸面、又は水平面は、地面と平行したX-Y面であり、これは下方/足部から上方/頭部を分ける。冠状面又は前面は地面と垂直なY-Z面であり、これは後方から前方を分ける。矢状面は地面に、また、前頭面に垂直なX-Z面であり、これは右方から左方を分ける。正中矢状面は、正確には体の中央にある特定の矢状面である。

20

正中線の近くの構造は内側と呼ばれ、動物の側面近くの構造は外側と呼ばれる。それ故、内側構造は、正中矢状面に近く、外側構造は正中矢状面からより遠い。体の正中線における構造は、正中である。例えば、ヒト被検者の鼻の先端は、正中線にある。

30

同側は同じ側面上を意味し、対側はその他の側面上を意味し、両側は双方の側面上を意味する。体の中心の近い構造は近位又は中枢であり、より離れている構造は遠位又は末梢である。例えば、手は腕の遠位端にあり、肩は近位端にある。

### 【0091】

#### I. 組成物

一態様において、本発明は、流動可能な徐放性微小粒子組成物であつて：

40

- (i)少なくとも1つの微小粒子配合物；及び
- (ii)医薬的に許容され得る担体

を含み、微小粒子配合物が一様な粒度分布の複数の微粒子を含んでおり、少なくとも1つの治療薬が各微粒子全体に分散されており、且つ組成物が脳室への送達に適しているとともに脳室からクモ膜下腔へ脳脊髄液(CSF)中を流れることのできる、前記組成物を提供する。

一実施態様によれば、脳室への送達のときに、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、少なくとも1つの治療薬を脳室へ放出させずに脳室から分散させることができる。

他の実施態様によれば、脳室への送達のときに、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、くも膜下腔の放出部位で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる

50

。一実施態様によれば、放出部位は、脳損傷によって生じた妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの血管に近接している。一実施態様によれば、少なくとも1つの血管は、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈である。

他の実施態様によれば、脳室への送達のときに、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、脳室内の脳脊髄液(CSF)からくも膜下腔内の脳脊髄液(CSF)へ流れた後にくも膜下腔において治療薬を徐放させることができる。

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物が送達することのできる脳室は、側脳室、第三脳室、第四脳室、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれる。一部の実施態様によれば、脳室は、側脳室である。一実施例態様によれば、脳室は、右側脳室である。他の実施態様によれば、脳室は、左側脳室である。一実施態様によれば、脳室は、第三脳室である。他の実施態様によれば、脳室は、第四脳室である。  
10

#### 【0092】

一部の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも0.001mm～少なくとも10cmにある。一実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも0.001mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも0.005mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも0.01mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも0.05mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも0.1mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも0.5mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも1.0mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも1.5mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも2.0mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも2.5mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも3.0mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも3.5mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも4.0mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも4.5mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも5.0mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも5.5mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも6.0mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも6.5mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも7.0mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも7.5mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも8.0mmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも8.5mmにある。他の実施態様  
20  
30  
40  
50

【 0 0 9 3 】

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、1日から30日までの範囲にある半減期( $t_{1/2}$ )以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。一実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、1日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、2日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、3日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、4日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、5日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、6日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、7日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動

可能な徐放性微小粒子組成物は、8日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、9日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、10日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、12日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、14日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、16日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、18日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、20日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、22日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、24日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、26日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、28日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、30日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。

#### 【0094】

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、脳損傷によって生じる脳動脈の妨害と関連した遅発性合併症の発症の前に治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。一部の実施態様によれば、遅発性合併症は、血管造影血管攣縮、複数の微小血栓塞栓、皮層拡延性虚血、遅発性脳虚血(DCI)、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれる。一実施態様によれば、遅発性合併症は、血管造影血管攣縮である。他の実施態様によれば、遅発性合併症は、複数の微小血栓塞栓である。他の実施態様によれば、遅発性合併症は、皮層拡延性虚血である。他の実施態様によれば、遅発性合併症は、遅発性脳虚血(DCI)である。

一部の実施態様によれば、脳損傷は、基礎にある症状の結果である。例示的な基礎にある症状としては、動脈瘤、突然の外傷性頭部損傷、クモ膜下出血(SAH)、又はその組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様によれば、基礎にある症状は、動脈瘤である。他の実施態様によれば、基礎にある症状は、外傷性頭部損傷である。他の実施態様によれば、基礎にある症状は、クモ膜下出血(SAH)である。他の実施態様によれば、基礎にある症状は、動脈瘤、突然の外傷性頭部損傷、及びクモ膜下出血(SAH)の組み合わせである。

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接して放出させるときに、妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈の内径が対照と比較して増大するように血管攣縮を軽減させるのに効果的である。一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子送達組成物は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接して放出させるときに、脳動脈の妨害と関連した遅発性合併症の発生又は重症度を予防又は軽減させるのに効果的である。

一実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。一実施態様によれば、微小粒子組成物の流動可能な徐放性は、妨害のリスクがあるくも膜下腔の少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮を軽減するのに効果的である。

10

20

30

40

50

## 【0095】

一実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬は、主に局所的な薬理学的作用を生じ得る。一部の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減であり、少なくとも1つの脳動脈がくも膜下腔内の放出部位から少なくとも10mm、少なくとも9.9mm、少なくとも9.8mm、少なくとも9.7mm、少なくとも9.6mm、少なくとも9.5mm、少なくとも9.4mm、少なくとも9.3mm、少なくとも9.2mm、少なくとも9.1mm、少なくとも9.0mm、少なくとも8.9mm、少なくとも8.8mm、少なくとも8.7mm、少なくとも8.6mm、少なくとも8.5mm、少なくとも8.4mm、少なくとも8.3mm、少なくとも8.2mm、少なくとも8.1mm、少なくとも8.0mm、少なくとも7.9mm、少なくとも7.8mm、少なくとも7.7mm、少なくとも7.6mm、少なくとも7.5mm、少なくとも7.4mm、少なくとも7.3mm、少なくとも7.2mm、少なくとも7.1mm、少なくとも7.0mm、少なくとも6.9mm、少なくとも6.8mm、少なくとも6.7mm、少なくとも6.6mm、少なくとも6.5mm、少なくとも6.4mm、少なくとも6.3mm、少なくとも6.2mm、少なくとも6.1mm、少なくとも6.0mm、少なくとも5.9mm、少なくとも5.8mm、少なくとも5.7mm、少なくとも5.6mm、少なくとも5.5mm、少なくとも5.4mm、少なくとも5.3mm、少なくとも5.2mm、少なくとも5.1mm、少なくとも5.0mmにある。一実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも10mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。  
他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも9.9mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも9.8mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも9.7mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも9.6mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも9.5mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも9.4mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも9.3mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも9.2mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも9.1mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも8.9mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも8.8mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも8.7mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように



管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも5.3mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも5.2mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも5.1mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも5.0mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。

〔 0 0 9 6 〕

一実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の徐放が所望の時間量をかけて主に局所的な薬理学的作用を生じ得る。一実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を1日間生じる。他の実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を2日間生じる。他の実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を3日間生じる。他の実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を4日間生じる。

局所的な薬理学的作用を4日間生じる。他の実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を5日間生じる。他の実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を6日間生じる。他の実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を7日間生じる。他の実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を8日間生じる。他の実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を15日間生じる。他の実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を30日間生じる。

10

## 【0097】

## 治療薬

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、カルシウムチャネル遮断薬、エンドセリンアンタゴニスト、一過性受容体電位(TRP)タンパク質アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせである。

一実施例によれば、少なくとも一つの治療薬は、カルシウムチャネル遮断薬である。一部の実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれる。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、N型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤である。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。

20

## 【0098】

例えば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤としては、ジヒドロピリジンL型遮断薬、例えはニソルジピン、ニカルジピン又はニフェジピン、AHF(例えは4aR,9aS)-(+)-4a-アミノ-1,2,3,4,4a,9a-ヘキサヒドロ-4aH-フルオレン、HC1)、イスラジピン(例えは4-(4-ベンゾフラザニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-3,5-ピリジンジカルボン酸メチル1-メチルエチルエステル)、カルセプチン(例えは、デンドロアスピス・ポリレピス・ポリレピス(Dendroaspis polylepis polylepis)から分離される)、H-Arg-Ile-Cys-Tyr-Ile-His-Lys-Ala-Ser-Leu-Pro-Arg-Ala-Thr-Lys-Thr-Cys-Val-Glu-Asn-Thr-Cys-Tyr-Lys-Met-Phe-Ile-Arg-Thr-Gln-Arg-Glu-Tyr-Ile-Ser-Glu-Arg-Gly-Cys-Gly-Cys-Pro-Thr-Ala-Met-Trp-Pro-Tyr-G1n-Thr-Glu-Cys-Cys-Lys-Gly-Asp-Arg-Cys-Asn-Lys-OH、カルシクルジン(例えは、デンドロアスピス・アングスチセプス(Dendroaspis angusticeps)(イースタングリーンマンバ)から分離される)、(H-Trp-Gln-Pro-Pro-Trp-Tyr-Cys-Lys-Glu-Pro-Val-Arg-Ile-Gly-Ser-Cys-Lys-Gln-Phe-Ser-Ser-Phe-Tyr-Phe-Lys-Trp-Thr-Ala-Lys-Lys-Cys-Leu-Pro-Phe-Leu-Phe-Ser-GlyCys-G1y-Gly-Asn-Ala-Asn-Arg-Phe-Gln-Thr-Ile-Gly-Glu-Cys-Arg-Lys-Lys-Cys-Leu-Gly-Lys-OH、シリニジピン(例えはAまたはFRP-8653も、ジヒドロピリジン-タイプ阻害剤)、ジルアンチゼム(Dilantizem)(例えは(2S,3S)-(+)-cis-3-アセトキシ-5-(2-ジメチルアミノエチル)-2,3-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン塩酸塩)、ジルチアゼム(例えはベンゾチアゼピン-4(5H)-オン、3-(アセチルオキシ)-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)--、(+)-cis-、一塩酸塩)、フェロジピン(例えは4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-3,5-ピリジンカルボン酸エチルメチルエステル)、FS-2(例えはDendroaspis polylepis polylepis毒からの分離株)、FTX-3.3(例えはアゲレノプシス・アペルタ(Agele

30

40

50

nopsis aperta)からの分離株)、硫酸ネオマイシン(例えば $C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot 3H_2SO_4$ )、ニカルジピン(例えば1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニルメチル-2-[メチル(フェニル)メチルアミノ]-3,5-ピリジンジカルボン酸エチルエステル塩酸塩、またYC-93も、ニフェジピン(例えば1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンカルボン酸ジメチルエステル)、ニモジピン(例えば4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸2-メトキシエチル1-メチルエチルエステル)又は(イソプロピル2-メトキシエチル1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジアルボキシレート)、ニトレングピン(例えば1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸エチルメチルエステル)、S-ペタシン(例えば(3S,4aR,5R,6R)-[2,3,4,4a,5,6,7,8-オクタヒドロ-3-(2-プロペニル)-4a,5-ジメチル-2-オキソ-6-ナフチル]Z-3'-メチルチオ-1'-プロペノエート)、フロレチン(例えば2',4',6'-トリヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオフェノン、また3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(2,4,6-トリヒドロキシフェニル)-1-プロパノンも、またb-(4-ヒドロキシフェニル)-2,4,6-トリヒドロキシプロピオフェノン)も、プロトビン(例えば $C_{20}H_{19}NO_5Cl$ )、SKF-96365(例えば1-[b-[3-(4-メトキシフェニル)プロポキシ]-4-メトキシフェネチル]-1H-イミダゾール、HC1)、テトランジン(例えば6,6',7,12-テトラメトキシ-2,2'-ジメチルベルバマン)、(+.-.)-メトキシベラパミル又は(+)-ベラパミル(例えば54N-(3,4-ジメトキシフェニルエチル)メチルアミノ]-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-iso-プロピルバレロニトリル塩酸塩)、及び(R)-(+) Bay K8644(例えばR-(+)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-5-ニトロ-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ピリジンカルボン酸メチルエステル)が挙げられるが、これらに限定されない。上記の例は、L型電位開口型カルシウムチャネルに特異的であり得るか又はより幅広い範囲の電位開口型カルシウムチャネル、例えばN、P/Q、R及びT-型を阻害し得る。  
10

#### 【0099】

一部の実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、ジヒドロピリジンである。典型的なジヒドロピリジンとしては、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレングピン、マニジピン、プラニジピン等が挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様によれば、ジヒドロピリジンは、ニモジピンである。一実施態様によれば、ニモジピンは、本明細書に記載されるように配合される場合の半減期が7-10日であり、適切な脂溶性を有する。  
30

一部の実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、フェニルアルキルアミンである。例示的なフェニルアルキルアミンとしては、ガロパミル、ベラパミル等が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、1-4ベンゾチアゼピンである。一実施態様によれば、1-4ベンゾチアゼピンは、ジルチアゼムである。一実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、ベブリジルである。

他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、エンドセリンアンタゴニストである。例示的なエンドセリンアンタゴニストとしては、A-127722、ABT-627、BMS 182874、BQ-123、BQ-153、BQ-162、BQ-485、BQ-518、BQ-610、EMD-122946、FR 139317、IPI-725、L-744453、LU 127043、LU 135252、PABSA、PD 147953、PD 151242、PD 155080、PD 156707、RO 611790、SB-247083、クラゾセンタン、アトラセンタン、シタクスセンタンナトリウム、TA-0201、TBC 11251、TTA-386、WS-7338B、ZD-1611、アスピリン、A-182086、CGS 27830、CP 170687、J-104132、L-751281、L-754142、LU 224332、LU 302872、PD 142893、PD 145065、PD 160672、RO-470203、ボセンタン、RO 462005、RO 470203、SB 209670、SB 217242、TAK-044、A-192621、A-308165、BQ-788、BQ-017、IRL 1038、IRL 2500、PD-161721、RES 701-1、RO 468443等が挙げられるが、これらに限定されない。  
40

他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、一過性受容体電位(TRP)タンパク質アンタゴニストである。例示的な一過性受容体電位(TRP)タンパク質アンタゴニストとし  
50

ては、塩化ガドリニウム、塩化ランタン、SKF 96365 (1-( -[3-(4-メトキシ-フェニル)プロポキシ]-4-メトキシフェネチル)-1H-イミダゾール塩酸塩)、及びLOE 908 ((RS)-(3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシイソキノリン-1-ガンマ1)-2-フェニル-N, N-ジ-[2-(2,3,4-トリメトキシフェニル)エチル]アセトアミド)であるが、これらに限定されない。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、分離された分子である。一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、実質的に純粋である。

#### 【0100】

##### 微小粒子配合物

一実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、少なくとも1つの治療薬を含む複数の微粒子を含んでいる。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、微粒子の形で供給される。他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、微粒子上に又は微粒子中に配置されている。一実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、各微粒子全体に分散されている。一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、各微粒子の表面上に含浸されている。他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、コーティングによって囲まれた微粒子のコアの中に含有されている。他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、各微粒子に吸着されている。

そのような一部の実施態様によれば、微粒子は、一様な粒度分布を有する。一部の実施態様によれば、微粒子サイズの一様な分布は、微粒子を含む一様なエマルジョンを形成する均質化プロセスによって達成される。そのような一部の実施態様によれば、各微粒子はマトリックスを含んでいる。一部の実施態様によれば、マトリックスは少なくとも1つの治療薬を含んでいる。

一部の実施態様によれば、微粒子は、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、持続放出、即時放出、及びこれらの組み合わせが含まれる任意次数放出速度論を有し得る。微粒子には、治療薬(1つ以上)に加えて、浸食性、非浸食性、生分解性、又は非生分解性の物質又はこれらの組み合わせが含まれるがこれらに限定されない、調剤及び医薬品の技術において日常的に用いられる物質のいずれもが含まれ得る。

#### 【0101】

一部の実施態様によれば、微粒子は、溶液で又は半固体状態で少なくとも1つの治療薬を含有するマイクロカプセルである。一部の実施態様によれば、微粒子は、全体的に又は部分的に少なくとも1つの治療薬を含有する。一部の実施態様によれば、微粒子は、全体的に又は部分的に少なくとも1つの治療薬を含有するナノ粒子である。一部の実施態様によれば、微粒子は、実質的に任意の形状を有し得る。

一部の実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも40質量%~少なくとも80質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも40質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも45質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも50質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも55質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも60質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも63質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも65質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも70質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも75質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも80質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。

#### 【0102】

一部の実施態様によれば、粒径は、約25 μm~約100 μmである。一部の実施態様によれば、粒径は、約30 μm~約80 μmにである。一実施態様によれば、粒径は、少なくとも約25 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約30 μmである。他の実施態様に

10

20

30

40

50

よれば、粒径は、少なくとも約35 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約40 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約45 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約50 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約55 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約60 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約65 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約70 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約75 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約80 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約85 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約90 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約95 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約100 μmである。

10

他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ストリングにおいて供給され得る。ストリングがコーティングによって囲まれたコア内に少なくとも1つの治療薬を含有してもよく、又は少なくとも1つの治療薬がストリング全体に分散されてもよく、又は少なくとも1つの治療薬がストリングに吸収されてもよい。ストリングは、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、持続放出、即時放出、及びこれらの組み合わせを含む、任意次数放出速度論を有し得る。ストリングには、治療薬(1つ以上)に加えて、浸食性、非浸食性、生分解性、又は非生分解性の物質又はこれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない、調剤及び医薬品の技術において日常的に用いられる物質のいずれもが含まれ得る。

#### 【0103】

20

他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、少なくとも1つのシートにおいて供給され得る。シートがコーティングによって囲まれたコア内に少なくとも1つの治療薬及び少なくとも1つの追加の治療薬を含有してもよく、又は少なくとも1つの治療薬及び少なくとも1つの追加の治療薬がシート全体に分散されてもよく、又は少なくとも1つの治療薬がシートに吸収されてもよい。シートは、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、持続放出、即時放出、及びこれらの組み合わせを含む、任意次数放出速度論を有し得る。シートには、少なくとも1つの治療薬及び少なくとも1つの追加の治療薬に加えて、浸食性、非浸食性、生分解性、又は非生分解性の物質又はこれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない、調剤及び医薬品の技術において日常的に用いられる物質のいずれもが含まれ得る。

30

一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、微粒子の懸濁液を含んでいる。一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、微粒子の懸濁液を含んでいる。一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、更に、沈殿防止剤、安定剤及び分散剤の少なくとも1つを含んでいる。そのような一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、懸濁液として存在する。そのような一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、溶液として存在する。そのような一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、エマルジョンとして存在する。

#### 【0104】

一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、少なくとも1つの治療薬の水溶液を水溶性形態で含んでいる。一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、少なくとも1つの治療薬の油性懸濁液を含んでいる。少なくとも1つの治療薬の油性懸濁液は、適切な親油性溶媒を用いて調製され得る。例示的な親油性溶媒又は賦形剤としては、脂肪油、例えばゴマ油、又は合成脂肪酸エステル、例えばエチルオレエート又はトリグリセリドが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、少なくとも1つの治療薬の水性懸濁液を含んでいる。水性注入懸濁液は、懸濁液の粘度を増加させる物質、例えばカルボキシルメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、ヒアルロン酸、又はデキストランを含有し得る。必要により、懸濁液は、また、適切な安定剤又は化合物の溶解性を増加させて高度に濃縮された溶液の調製を可能にする物質を含有し得る。或いは、少なくとも1つの治療薬は、使用前に、適切な賦形剤、例えば、発熱物質を含まない滅菌水と構成するために粉末の形であり得る。微小粒子配合物を賦形剤に分散させて、分散相として微粒子、及び分散媒として賦形剤を有する分散液を形成する。

40

50

微小粒子配合物は、例えば、マイクロカプセル封入剤形、適切な場合には、渦巻状になつた、微視的な金粒子上に被覆された、リポソーム、組織に植え込むためのペレット中に含有された、又は組織に摩擦されるべき対象物上に乾燥された1つ以上の賦形剤と共に含まれ得る。本明細書に用いられる用語「マイクロカプセル封入」は、非常に小さい液滴又は粒子を生体適合性、生分解性ポリマー又は非ポリマー材料の連続膜で囲むか又は被覆して、ノンパレイユ、ペレット、結晶、凝集物、マイクロスフェア、又はナノ粒子が挙げられるがこれらに限定されない一体構造物を得るプロセスを意味する。微小粒子配合物は、顆粒剤、ビーズ剤、散剤、錠剤、コーティング錠、(マイクロ)カプセル剤、坐薬、シロップ剤、乳剤、懸濁液剤、クリーム剤、点滴剤又は活性化合物の放出が遅延された製剤の形であつてもよく、その製剤において、賦形剤及び添加剤及び/又は補助剤、例えば崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨潤剤、滑剤、又は可溶化剤が、通例上記のように用いられる。微小粒子配合物は、種々のドラッグデリバリーシステムの使用に適している。ドラッグデリバリーの方法の簡単な総説については、Langer (1990) Science 249, 1527-1533を参照のこと、この内容は本願明細書に援用されている。10

#### 【0105】

##### マイクロカプセル封入プロセス

マイクロカプセル封入プロセス及び製品の例；エマルジョンベースの微粒子の製造方法；エマルジョンベースの微粒子及びその製造方法；調整可能な抽出速度を有する溶媒抽出マイクロカプセル封入；溶媒及び塩によるマイクロカプセル封入プロセス；微粒子を作成する連続二重エマルジョンプロセス；ポリマーブレンドから微粒子特性、放出制御系を調整する乾燥方法；非反復単位が異なるポリマーを含むポリマー混合物及びその製造及び使用方法；及び微粒子を調製するエマルジョンベースのプロセス及びそれと用いられるワークヘッドアセンブリが、米国特許第5,407,609号明細書(マイクロカプセル封入プロセス及びその製品と称する)、米国特許出願公開第10/553,003号明細書(エマルジョンベースの微粒子の製造方法と称する)、米国特許出願公開第11/799,700号明細書(エマルジョンベースの微粒子及びその製造方法と称する)、米国特許出願公開第12/557,946号明細書(抽出速度可変による溶媒抽出マイクロカプセル封入と称する)、米国特許出願公開第12/779,138号明細書(ヒアルロン酸(HA)注入賦形剤と称する)、米国特許出願公開第12/562,455号明細書(溶媒及び塩によるマイクロカプセル封入プロセスと称する)、米国特許出願公開第12/38,488号明細書(低残留溶媒容積を有する微粒子の調製方法と称する)；米国特許出願公開第12/692,027号明細書(ポリマーブレンドからの放出制御系と称する)；米国特許出願公開第12/692,020号明細書(非反復単位が異なるポリマーを含むポリマー混合物及びその製造及び使用方法と称する)；米国特許出願公開第10/565,401号明細書(「放出制御組成物」と称する)；米国特許出願公開第12/692,029号明細書(「微粒子特性を調整する乾燥方法と称する)；米国特許出願公開第12/968,708号明細書(「微粒子を調製するエマルジョンベースのプロセス及びそれと用いられるワークヘッドと称する)；及び米国特許公開第13/074542号明細書(「局所投与部位において医薬組成物の保持が改善される組成物及び方法」と称する)に開示され記載されている。これらの各々の内容は、全体として本願明細書に援用されている。30

一部の実施態様によれば、微粒子技術を用いた少なくとも1つの治療薬の送達は、少なくとも1つの治療薬及び少なくとも1つの追加の治療薬を封入する生体再吸収性ポリマー粒子を必要とする。40

#### 【0106】

##### 微粒子ポリマーマトリックス

一実施態様によれば、微粒子は、マトリックスを含んでいる。一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、天然に存在するバイオポリマーマトリックス、合成ポリマーマトリックス、又はこれらの組み合わせ中に又は上に含浸されている。一実施態様によれば、ポリマーは、持続放出ポリマーである。一実施態様によれば、ポリマーは、生分解性ポリマーである。一実施態様によれば、ポリマーは、ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)である。他の実施態様によれば、ポリマーは、ポリ(オルトエステル)である。他の実50

施態様によれば、ポリマーは、ポリ(無水物)である。他の実施態様によれば、ポリマーは、ポリラクチド-ポリグリコリドである。

治療薬を送達する粒子の製造において非生分解性と生分解性双方のポリマー材料が使用し得る。そのようなポリマーは、天然又は合成ポリマーであり得る。ポリマーは、放出が望まれる期間に基づいて選ばれる。特に興味がある生体接着性ポリマーとしては、Sawhney et al in Macromolecules (1993) 26, 581-587によって記載されている生物侵食性ヒドロゲルが挙げられるが、これに限定されない。この文献の教示は本願明細書に援用されている。例示的な生物侵食性ヒドロゲルとしては、ポリヒアルロン酸酸、カゼイン、ゼラチン、グルチン、ポリ無水物、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、キトサン、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(エチルメタクリレート)、ポリ(ブチルメタクリレート)、ポリ(イソブチルメタクリレート)、ポリ(ヘキシルメタクリレート)、ポリ(イソデシルメタクリレート)、ポリ(ラウリルメタクリレート)、ポリ(フェニルメタクリレート)、ポリ(メチルアクリレート)、ポリ(イソプロピルアクリレート)、ポリ(イソブチルアクリレート)、及びポリ(オクタデシルアクリレート)が挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様によれば、生体接着性ポリマーは、ヒアルロン酸である。そのような一部の実施態様において、生体接着性ポリマーには、約2.3%未満のヒアルロン酸が含まれる。  
10

#### 【0107】

他の実施態様によれば、ポリマーは、微小粒子配合物の水溶解性を高める。適切なポリマーの例としては、ポリエチレングリコール、ポリ-(d-グルタミン酸)、ポリ-(1-グルタミン酸)、ポリ-(1-グルタミン酸)、ポリ-(d-アスパラギン酸)、ポリ-(1-アスパラギン酸)、ポリ-(1-アスパラギン酸)及びこれらのコポリマーが含まれるが、これらに限定されない。分子量約5,000～約100,000を有するポリグルタミン酸、分子量約20,000～約80,000を用いることができ、分子量約30,000～約60,000を用いることもできる。ポリマーは、本明細書に援用されている米国特許第5,977,163号明細書によって本質的に記載されているプロトコールを用いて本発明のエポチロンの1つ以上のヒドロキシルにエステル結合によって結合される。具体的な結合部位には、本発明の21-ヒドロキシ誘導体の場合には炭素-21のヒドロキシルが含まれる。他の結合部位としては、炭素3のヒドロキシル及び/又は炭素7のヒドロキシルが挙げられるが、これらに限定されない。  
20

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ポリグリコリド(PGA)マトリックス中に又はポリグリコリド(PGA)マトリックス上に含浸されている。PGAは、縫合に用いるのに開発された線状脂肪族ポリエステルである。研究によって、トリメチレンカーボネート、ポリ乳酸(PLA)、及びポリカプロラクトンと形成されたPGAコポリマーが報告されている。これらのコポリマーの一部は、薬剤持続放出のための微粒子として配合され得る。  
30

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ポリエステル-ポリエチレングリコールマトリックス中に又はポリエステル-ポリエチレングリコールマトリックス上に含浸されている。ポリエステル-ポリエチレングリコール化合物は合成され得る；これらは、軟質であり、薬剤送達に用い得る。

#### 【0108】

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ポリ(アミノ)由来バイオポリマー-マトリックス中に又はポリ(アミノ)由来バイオポリマー-マトリックス上に含浸されている。ポリ(アミノ)由来バイオポリマーとしては、脂肪族ジアミンとして乳酸及びリシンを含有するもの(例えば、米国特許第5,399,665号明細書を参照のこと)、及びチロシン由来ポリカーボネート及びポリアクリレートが挙げられるが、これらに限定されない。ポリカーボネートの変性はエステルのアルキル鎖の長さを変化させることができ(エチルをオクチルに)、ポリアリーレートの変性は二酸のアルキル鎖の長さを変化させることを更に含むことができ(例えば、コハク酸をセバシン酸に)、これによりポリマーの大きな置換及びポリマー特性の大きな可撓性が可能になる。  
40

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ポリ無水物マトリックス中に又はポリ無水物マトリックス上に含浸されている。ポリ無水物は、溶融重合による2つの二酸分子の脱水によって調製される(例えば、米国特許第4,757,128号明細書を参照のこと)  
50

。これらのポリマーは、表面侵食によって分解する(全体侵食によって分解するポリエスチルと比較して)。薬剤の放出は、選択されるモノマーの親水性によって制御され得る。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、光重合性バイオポリマーマトリックス中に又は光重合性バイオポリマーマトリックス上に含浸されている。光重合性バイオポリマーとしては、乳酸/ポリエチレングリコール/アクリレートコポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ヒドロゲルマトリックス中に又はヒドロゲルマトリックス上に含浸されている。用語「ヒドロゲル」は、ゼラチン状又はゼリー状の塊を生成するのに必要な水性成分を含有する固体、半固体、擬塑性又は塑性構造をもたらす物質を意味する。ヒドロゲルは、一般的に、親水性ポリマー、アクリル酸、アクリルアミド及び2-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)が含まれる種々のポリマーを含む。  
10

#### 【 0 1 0 9 】

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、天然に存在するバイオポリマーマトリックス中に又は天然に存在するバイオポリマーマトリックス上に含浸されている。天然に存在するバイオポリマーとしては、タンパク質ポリマー、コラーゲン、多糖類及び光重合性化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、タンパク質ポリマーマトリックス中に又はタンパク質ポリマーマトリックス上に含浸されている。タンパク質ポリマーは、自己集合タンパク質ポリマー、例えば、絹フィブロイン、エラスチン、コラーゲン、及びこれらの組み合わせから合成されている。  
20

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、天然に存在する多糖マトリックス中に又は天然に存在する多糖マトリックス上に含浸されている。天然に存在する多糖類は、キチン及びその誘導体、ヒアルロン酸、デキストラン及びセルロース系(一般的には変性せずに生分解性でない)、及びスクロースアセテートイソブチレート(SAIB)が挙げられるが、これらに限定されない。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、キチンマトリックス中に又はキチンマトリックス上に含浸されている。キチンは、主に2-アセトアミド-2-デオキシ-D-グルコース基から構成され、外骨格の主成分である酵母、菌類及び海の無脊椎動物(エビ、甲殻類)に見られる。キチンは水溶性でなく、脱アセチル化キチン、キトサンのみが酸性溶液(例えば、酢酸)に可溶である。研究によって、水溶性で、非常に高分子量で(2,000,000ダルトンよりも大きい)、粘弹性で、非毒性で、生体適合性で、過酸化物、グルタルアルdehyd、グリオキサール及び他のアルdehyd及びカルボジアミドと架橋してゲルを形成することのできるキチン誘導体が報告されている。  
30

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ヒアルロン酸(HA)マトリックス中に又はヒアルロン酸(HA)マトリックス上に含浸されている。交互のグルクロニドとグルコサミニド結合から構成され且つ分離され精製されている哺乳類の硝子体液、脳の細胞外マトリックス、滑液、臍帯及び鷄冠に見られるヒアルロン酸(HA)もまた発酵プロセスによって生産され得る。

#### 【 0 1 1 0 】 40

医薬的に許容され得る担体

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、(ii)医薬的に許容され得る担体を含んでいる。

一実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、固体担体又は賦形剤である。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、ゲル相担体又は賦形剤である。担体又は賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の单糖類及び多糖類(ヒアルロン酸が挙げられるが限定されない)、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、及びポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な担体には、食塩水賦形剤、例えばリン酸緩衝食塩水(PBS)中のヒドロキシルプロピルメチルセルロース(HPMC)も含まれ得る。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、緩衝液である。例示的  
50

な緩衝液には、リン酸緩衝食塩水(PBS)が挙げられ得るが、これに限定されない。

#### 【0111】

一部の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、組成物に粘着性を与える。一部の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、ヒアルロン酸を含んでいる。一部の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0%~5%のヒアルロン酸を含んでいる。一部の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.05%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.1%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.2%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.3%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.4%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.5%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.6%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.7%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.8%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.9%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.1%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.2%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.3%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.4%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.5%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.6%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.7%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.8%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.9%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.1%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.2%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.3%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.4%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.5%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.6%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.7%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.8%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.9%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、3.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、3.5%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、4.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、4.5%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、5.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。

#### 【0112】

一部の実施態様において、医薬的に許容され得る担体としては、ゲル、持続放出固体又は半固体化合物が挙げられるが、これらに限定されず、必要により徐放性ゲルとしてもよい。そのような一部の実施態様において、少なくとも1つの治療薬は、医薬的に許容され得る担体に埋め込まれている。一部の実施態様において、少なくとも1つの治療薬は、医薬的に許容され得る担体上に被覆されている。コーティングは、所望の任意の材料、好ましくはポリマー又は異なるポリマーの混合物であり得る。必要により、ポリマーを造粒段

階の間に用いて、活性成分の所望の放出パターンを得るように活性成分を有するマトリックスを形成してもよい。ゲル、持続放出固体又は半固体化合物は、所望の期間にわたって活性剤を放出することができる。ゲル、持続放出固体又は半固体化合物は、ヒト脳の実質内の組織に、例えば、血管、例えば大脳動脈に近接してが含まれるがこれに限定されず植え込まれ得る。

他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、持続放出固体化合物を含んでいる。そのような一実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、持続放出固体化合物に埋め込まれるか又は持続放出固体化合物に被覆されている。更に他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、少なくとも1つの治療薬を含有する持続放出微粒子を含んでいる。

他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、ゲル化合物、例えば生分解性ヒドロゲルである。

#### 【0113】

##### 追加成分

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、更に、防腐剤を含んでいる。そのような一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子送達組成物は、単位剤形で存在する。例示的単位剤形としては、アンプル又は多回投与容器が挙げられるが、これらに限定されない。

非経口(皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、髄腔内、脳室内及び関節内が含まれるが、これらに限定されない)投与のための流動可能な徐放性微小粒子組成物には、配合物を予定受容個体の血液又はCSFと等張にする、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤及び溶質を含有し得る水性及び非水性滅菌注射溶液；及び沈殿防止剤及び増粘剤が含まれ得る水性及び非水性滅菌懸濁液が含まれる。

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、非経口注入、外科移植、又はこれらの組み合わせのために配合される。そのような一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、医薬的に許容され得る水性又は非水性滅菌溶液、分散液、懸濁液又はエマルジョン又は注射用滅菌溶液又は分散液に再構成する滅菌粉末の形である。適切な水性及び非水性担体、希釈剤、溶媒又は賦形剤の例としては、水、エタノール、ジクロロメタン、アセトニトリル、酢酸エチル、ポリオール(プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール等)、これらの適切な混合物、植物油(例えばオリーブ油)及び注射用有機エステル、例えばエチルオレエートが挙げられるが、これらに限定されない。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングの使用、分散液の場合に必要とされる粒径の維持、及び界面活性剤の使用によって維持され得る。懸濁液は、更に、沈殿防止剤、例えば、エトキシリ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、ポリオキシエチレンソルビタンエステル、ミクロクリスタンセルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、トラガカント、及びこれらの混合物を含有し得る。

#### 【0114】

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、注射用デボ形態で配合される。注射用デボ形態は、生分解性ポリマー中に治療薬のマイクロカプセル封入マトリックスを形成することによって製造される。薬剤とポリマーの比及び使われる具体的なポリマーの種類によって、薬剤放出速度が制御され得る。そのような長時間作用する配合物は、適切なポリマー材料又は疎水性材料(例えば許容され得る油中のエマルジョンとして)又はイオン交換樹脂と共に、又はやや難溶の誘導体として、例えば、やや難溶の塩として配合され得る。生分解性ポリマーの例としては、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)が挙げられるが、これらに限定されない。注射用デボ製剤は、また、体組織と適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬剤を封入することによっても調製される。

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、更に、アジュバントを含んでいる。例示的なアジュバントとしては、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤が挙

げられるが、限定されない。微生物の作用の阻止は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等によって確実にされ得る。等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウム等も含まれ得る。注射用医薬形態の長期吸収は、吸収を遅らせる物質、例えば、アルミニウムモノステアレートやゼラチンの使用によってもたらされ得る。

#### 【0115】

流動可能な徐放性微小粒子組成物は、例えば、最後のガム照射、細菌保持フィルタを通す過によって又は使用直前に滅菌水又は他の注射用滅菌媒質に溶解又は分散され得る滅菌固体組成物の形で滅菌剤を組み込むことによって滅菌され得る。注射用製剤、例えば、注射用滅菌水性又は油性懸濁液は、適切な分散剤又は湿潤剤及び沈殿防止剤を用いて既知の技術に従って配合され得る。注射用滅菌製剤は、また、非毒性の非経口的に許容され得る希釈剤又は溶媒中の注射用滅菌溶液、懸濁液又はエマルジョン、例えば、1,3-ブタンジオール、ジクロロメタン、酢酸エチル、アセトニトリル等に溶解したものであり得る。許容され得る賦形剤及び溶媒の中で水、リングル液、U.S.P.及び等張食塩液が使われ得る。更に、滅菌固定油が通例溶媒又は懸濁媒質として使われる。このためには、合成モノグリセリド又はジグリセリドが含まれる無刺激固定油が使われ得る。更に、オレイン酸のような脂肪酸が、注射剤の調製に用いられる。

適切な緩衝剤としては、酢酸と塩(1-2% w/v)；クエン酸と塩(1-3% w/v)；ホウ酸と塩(0.5-2.5% w/v)；及びリン酸と塩(0.8-2% w/v)が挙げられる。適切な防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム(0.003-0.03% w/v)；クロロブタノール(0.3-0.9% w/v)；パラベン(0.01-0.25% w/v)及びチメロサール(0.004-0.02% w/v)が挙げられる。

#### 【0116】

##### II. 治療方法

他の態様によれば、本発明は、ヒト被検者において脳損傷による妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの大脳動脈を治療する方法であって、

(a)(i)治療的な量の少なくとも1つの治療薬を含む微小粒子配合物であって、微小粒子配合物が一様な粒度分布の複数の微粒子を含み、治療薬が各微粒子全体に分散されており、且つ治療的な量が大脳動脈の妨害の遅発性合併症を治療するのに効果的な量である、前記配合物、及び

##### (ii)医薬担体

を含む流動可能な徐放性微小粒子組成物を準備する段階；及び

(b)組成物を局所的に脳室に投与するので、微小粒子配合物が脳室内の脳脊髄液(CSF)からくも膜下腔内の脳脊髄液(CSF)に流れた後に治療薬がくも膜下腔内に放出される段階であって、治療薬が望まない副作用を引き起こす量で体循環に入らずにくも膜下腔内の少なくとも1つの大脳動脈周辺で接触し流れる、前記段階を含む、前記方法を提供する。

一実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、脳室への送達のときに、くも膜下腔内の放出部位中に又はその部位に治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。一実施態様によれば、放出部位は、妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接している。

#### 【0117】

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、1日から30日までの範囲にある半減期( $t_{1/2}$ )以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。一実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、1日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、2日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、3日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、4日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流

10

20

30

40

50

動可能な徐放性微小粒子組成物は、5日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、6日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、7日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、8日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、9日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、10日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、12日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、14日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、16日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、18日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、20日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、22日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、24日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、26日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、28日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、30日の半減期以内で治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。

#### 【0118】

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、脳損傷によって生じる脳動脈の妨害と関連した遅発性合併症の発症の前に治療的な量の少なくとも1つの治療薬を徐放させることができる。一部の実施態様によれば、遅発性合併症は、血管造影血管攣縮、複数の微小血栓塞栓、皮層拡延性虚血、遅発性脳虚血(DCI)、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれる。一実施態様によれば、遅発性合併症は、血管造影血管攣縮である。他の実施態様によれば、遅発性合併症は、複数の微小血栓塞栓である。他の実施態様によれば、遅発性合併症は、皮層拡延性虚血である。他の実施態様によれば、遅発性合併症は、遅発性脳虚血(DCI)である。

一部の実施態様によれば、脳損傷は、基礎にある症状の結果である。例示的な基礎にある症状としては、動脈瘤、突然の外傷性頭部損傷、クモ膜下出血(SAH)、又はその組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様によれば、基礎にある症状は、動脈瘤である。他の実施態様によれば、基礎にある症状は、外傷性頭部損傷である。他の実施態様によれば、基礎にある症状は、クモ膜下出血(SAH)である。他の実施態様によれば、基礎にある症状は、動脈瘤、突然の外傷性頭部損傷、及びクモ膜下出血(SAH)の組み合わせである。

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接して放出させるときに、妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈の内径が対照と比較して増大するように血管攣縮を軽減させるのに効果的である。一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接して放出させるときに、脳動脈の妨害と関連した遅発性合併症の発生又は重症度を予防又は軽減させるのに効果的である。

10

20

30

40

50

一実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。一実施態様によれば、微小粒子組成物の流動可能な徐放性は、妨害のリスクがあるくも膜下腔の少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮を軽減するのに効果的である。

【 0 1 1 9 】

一実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬は、主に局所的な薬理学的作用を生じ得る。一部の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減であり、少なくとも1つの脳動脈がくも膜下腔内の放出部位から少なくとも10mm、少なくとも9.9mm、少なくとも9.8mm、少なくとも9.7mm、少なくとも9.6mm、少なくとも9.5mm、少なくとも9.4mm、少なくとも9.3mm、少なくとも9.2mm、少なくとも9.1mm、少なくとも9.0mm、少なくとも8.9mm、少なくとも8.8mm、少なくとも8.7mm、少なくとも8.6mm、少なくとも8.5mm、少なくとも8.4mm、少なくとも8.3mm、少なくとも8.2mm、少なくとも8.1mm、少なくとも8.0mm、少なくとも7.9mm、少なくとも7.8mm、少なくとも7.7mm、少なくとも7.6mm、少なくとも7.5mm、少なくとも7.4mm、少なくとも7.3mm、少なくとも7.2mm、少なくとも7.1mm、少なくとも7.0mm、少なくとも6.9mm、少なくとも6.8mm、少なくとも6.7mm、少なくとも6.6mm、少なくとも6.5mm、少なくとも6.4mm、少なくとも6.3mm、少なくとも6.2mm、少なくとも6.1mm、少なくとも6.0mm、少なくとも5.9mm、少なくとも5.8mm、少なくとも5.7mm、少なくとも5.6mm、少なくとも5.5mm、少なくとも5.4mm、少なくとも5.3mm、少なくとも5.2mm、少なくとも5.1mm、少なくとも5.0mmにある。一実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも10mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも9.9mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも9.8mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも9.7mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも9.6mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも9.5mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも9.4mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも9.3mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも9.2mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも9.1mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも9.0mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも8.9mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。



管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも5.3mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも5.2mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも5.1mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。他の実施態様によれば、主に局所的な薬理学的作用は、くも膜下腔内の放出部位から少なくとも5.0mmにある少なくとも1つの脳動脈の内径が治療されていない対照と比較して増大するように血管攣縮の軽減である。

[ 0 1 2 0 ]

一実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の徐放が所望の時間量をかけて主に局所的な薬理学的作用を生じ得る。一実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を1日間生じる。他の実施

態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を2日間生じる。他の実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を3日間生じる。他の実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を4日間生じる。他の実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を5日間生じる。他の実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を6日間生じる。他の実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を7日間生じる。他の実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を8日間生じる。他の実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を15日間生じる。他の実施態様によれば、くも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈に近接した治療的な量の少なくとも1つの治療薬の放出が主に局所的な薬理学的作用を30日間生じる。

#### 【0121】

##### 投与段階

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、外科的注入装置を用いて非経口注入によって投与される。

一部の実施態様によれば、投与は、カテーテルによる通過又はカテーテル法による。用語「カテーテル法」は、合併症のリスクが少なく且つ回復が短いことを意味し得る、流動可能な徐放性微小粒子組成物が脳の所望の領域に接近し得る低侵襲手術を意味する。一部の実施態様によれば、カテーテルは、シリコーンカテーテルである。一部の実施態様によれば、カテーテルは、軟性カテーテルである。一部の実施態様によれば、カテーテルは、可撓性カテーテルである。一部の実施態様によれば、カテーテルは、柔軟なカテーテルである。

より一般的には、本発明の流動可能な徐放性微小粒子組成物の脳室内送達は、全身投与より多くの利点を与える。一例として、ニモジピンは、静脈内持続注入として又は経口的に2~4時間毎に投与される丸剤として投与されることが承認されている。脳室内送達は、局所的に脳脊髄液(CSF)中により高濃度の治療薬を供給し、そこで微粒子によって分散された治療薬がその効果を示し得る。これにより、全身作用、例えば低血圧を引き起こす量で体循環に入らずに局部的な薬理効果が得られる。更にまた、脳室に直接投与することにより、血液脳関門が克服され、全身投与時に必要とするよりも少ない治療的な量の投与を可能にする。理論によって制限されないが、数日にわたって治療的な量の送達を可能にする治療的な量の治療薬の流動可能な徐放性微小粒子配合物の脳室への投与は、DCIを予防し得る。

他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、脳室へ局所的に外科的注入装置を介して非経口注入によって投与されるので、組成物はCSF循環によって運ばれて、妨害のリスクがあるくも膜下腔の脳動脈周辺で接触し流れる。

そのような一部の実施態様によれば、外科的注入装置は、ニードル、カニューレ、カテーテル、又はその組み合わせである。

一部の実施態様によれば、外科的注入装置は、脳室内に挿入される。一部の実施態様によれば、脳室は、側脳室、第三脳室、第四脳室、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれる。一部の実施態様によれば、脳室は、側脳室である。一実施例によれば、脳室は、右側脳室である。他の実施態様によれば、脳室は、左側脳室である。一実施例によれば、脳室は、第三脳室である。他の実施態様によれば、脳室は、第四脳室である。

#### 【0122】

一部の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下

10

20

30

40

50



様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも4.0cmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも4.5cmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも5.0cmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも5.5cmにある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも6.0cmある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも6.5cmある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも7.0cmある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも7.5cmある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも8.0cmある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも8.5cmある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも9.0cmある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも9.5cmある。他の実施態様によれば、脳室は、脳損傷によって生じる妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈から少なくとも10cmある。

#### 【0123】

脳室は、当該技術においてよく知られるように、また、種々の脳神経外科の教科書に記載されているように、カニューレ挿入又はカテーテル挿入され得る。このことは、脳室カテーテル又はドレインの挿入又は脳室フィステル形成術と呼ばれている。一部の実施態様によれば、様々なサイズの穴がドリルで頭蓋骨にあけられ且つ脳を覆っている外側の硬膜が切開され得る。軟膜が切開され、カテーテル(一般的には他の一部の生体適合性の非吸収性化合物のシリコーンエラストマーでできている中空管)が選択の脳室に大脳を通って挿入される。これは通常側脳室であるが、任意の脳室がカテーテル挿入され得る。カテーテルを用いて、頭部内の圧力をモニタするか、CSFを排出するか又はCSFに物質を投与し得る。図14は、脳室内カテーテルを通して脳室にカルシウムチャネル遮断薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、又はTRPタンパク質アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせを含有する本発明の微小粒子組成物を適用することを示す例示的な図である(図の出典Mccomb JG: Techniques of CSF diversion. In: Scott RM (ed). Hydrocephalus. Vol. 3. Williams & Wilkins: Baltimore. 1990. page 48, pp. 128)。図15は、微粒子中に又は微粒子上にカルシウムチャネル遮断薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、又はTRPタンパク質アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせを含む本発明の微小粒子組成物がCSFの流れによって脳室からくも膜下腔の動脈に運ばれることを示す概略図である(Pollay M: Cerebrospinal fluid. In: Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL (eds). The Practice of Neurosurgery. Vol. 1. Williams & Wilkins: Baltimore. 1996. page 36, pp. 1381)。

#### 【0124】

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬を含む流動可能な徐放性微小粒子組成物は、脳室に送達される場合があり、脳脊髄液(CSF)の流れによってくも膜下腔内のCSFへ運ばれる。CSF循環は、SAH後しばしば遅くなり、くも膜下腔は凝血塊を含有する。従って、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、凝血塊に閉じ込められることになり、このことにより組成物から薬物(1つ以上)の局部的な放出を容易にし、薬物が隣接する動脈及び脳に薬理効果を示す。一実施態様によれば、治療薬の放出は、くも膜下腔のCSFで生じる。

一実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬を含む流動可能な徐放性微小粒子組成物は、組成物がカテーテルの末端から脳室に局所的に出るようにカテーテルを脳室に挿入し

且つカテーテルを通って流動可能な徐放性微小粒子組成物を注入することによって送達され得る。

他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、1回のボーラス注射として投与される。他の実施態様によれば、所定の時間後に注射が反復される。そのような一部の実施態様によれば、所定の時間は、1分以上から10日以上までの範囲にあり得る。例えば、患者をモニタすることにより患者がまだ大脳動脈の妨害の証拠があることが示される場合には反復注射が投与され得る。

#### 【0125】

##### 治療薬

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、カルシウムチャネル遮断薬、エンドセリンアンタゴニスト、一過性受容体電位(TRP)タンパク質アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせである。

一実施例によれば、少なくとも一つの治療薬は、カルシウムチャネル遮断薬である。一部の実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれる。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、N型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤である。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。

#### 【0126】

例えば、L型電位依存性カルシウムチャネル遮断薬としては、ジヒドロピリジンL型遮断薬、例えばニソルジピン、ニカルジピン又はニフェジピン、AHF(例えば4aR,9aS)-(+)-4a-アミノ-1,2,3,4,4a,9a-ヘキサヒドロ-4aH-フルオレン、HC1)、イスラジピン(例えば4-(4-ベンゾフラザニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-3,5-ピリジンジカルボン酸メチル1-メチルエチルエステル)、カルシセプチン(例えば、デンドロアスピス・ポリレピス・ポリレピス(Dendroaspis polylepis polylepis)から分離される)、H-Arg-Ile-Cys-Tyr-Ile-His-Lys-Ala-Ser-Leu-Pro-Arg-Ala-Thr-Lys-Thr-Cys-Val-Glu-Asn-Thr-Cys-Tyr-Lys-Met-Phe-Ile-Arg-Thr-Gln-Arg-Glu-Tyr-Ile-Ser-Glu-Arg-Gly-Cys-Gly-Cys-Pro-Thr-Ala-Met-Trp-Pro-Tyr-G1n-Thr-Glu-Cys-Cys-Lys-Gly-Asp-Arg-Cys-Asn-Lys-OH、カルシクルジン(例えば、デンドロアスピス・アングスチセプス(Dendroaspis angusticeps)(イースタングリーンマンバ)から分離される)、(H-Trp-Gln-Pro-Pro-Trp-Tyr-Cys-Lys-Glu-Pro-Val-Arg-Ile-Gly-Ser-Cys-Lys-Gln-Phe-Ser-Ser-Phe-Tyr-Phe-Lys-Trp-Thr-Ala-Lys-Lys-Cys-Leu-Pro-Phe-Leu-Phe-Ser-GlyCys-G1y-Gly-Asn-Ala-Asn-Arg-Phe-Gln-Thr-Ile-Gly-Glu-Cys-Arg-Lys-Lys-Cys-Leu-Gly-Lys-OH、シリニジピン(例えばAまたはFRP-8653も、ジヒドロピリジン-タイプ阻害剤)、ジルアンチゼム(Dilantizem)(例えば(2S,3S)-(+)-cis-3-アセトキシ-5-(2-ジメチルアミノエチル)-2,3-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン塩酸塩)、ジルチアゼム(例えばベンゾチアゼピン-4(5H)-オン、3-(アセチルオキシ)-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)--、(+)-cis-、一塩酸塩)、フェロジピン(例えば4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-3,5-ピリジンカルボン酸エチルメチルエステル)、FS-2(例えばDendroaspis polylepis polylepis毒からの分離株)、FTX-3.3(例えばアゲレノプシス・アベルタ(Agele nopsis aperta)からの分離株)、硫酸ネオマイシン(例えば $C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot 3H_2SO_4$ )、ニカルジピン(例えば1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニルメチル)-2-[メチル(フェニル)メチルアミノ]-3,5-ピリジンジカルボン酸エチルエステル塩酸塩、またYC-93も、ニフェジピン(例えば1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンカルボン酸ジメチルエステル)、ニモジピン(例えば4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフ

10

20

30

40

50

エニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸2-メトキシエチル1-メチルエチルエステル)又は(イソプロピル2-メトキシエチル1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジアルボキシレート)、ニトレンジピン(例えば1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸エチルメチルエステル)、S-ペタシン(例えば(3S,4aR,5R,6R)-[2,3,4,4a,5,6,7,8-オクタヒドロ-3-(2-プロペニル)-4a,5-ジメチル-2-オキソ-6-ナフチル]Z-3'-メチルチオ-1'-プロペノエート)、フロレチン(例えば2',4',6'-トリヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオフェノン、また3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(2,4,6-トリヒドロキシフェニル)-1-プロパノンも、またb-(4-ヒドロキシフェニル)-2,4,6-トリヒドロキシプロピオフェノン)も、プロトピン(例えばC<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>Cl)、SKF-96365(例えば1-[b-[3-(4-メトキシフェニル)プロポキシ]-4-メトキシフェネチル]-1H-イミダゾール、HC1)、テトランジン(例えば6,6',7,12-テトラメトキシ-2,2'-ジメチルベルバマン)、(+.-.)-メトキシベラパミル又は(+)-ベラパミル(例えば54N-(3,4-ジメトキシフェニルエチル)メチルアミノ]-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-iso-プロビルバレロニトリル塩酸塩)、及び(R)-(+)Bay K8644(例えばR-(+)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-5-ニトロ-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ピリジンカルボン酸メチルエステル)が挙げられるが、これらに限定されない。上記の例は、L型電位開口型カルシウムチャネルに特異的であり得るか又はより幅広い範囲の電位開口型カルシウムチャネル、例えばN、P/Q、R及びT-型を阻害し得る。  
10

## 【0127】

一部の実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、ジヒドロピリジンである。典型的なジヒドロピリジンとしては、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレングジピン、マニジピン、プラニジピン等が挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様によれば、ジヒドロピリジンは、ニモジピンである。一実施態様によれば、ニモジピンは、本明細書に記載されるように配合される場合の半減期が7-10日であり、適切な脂溶性を有する。  
20

一部の実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、フェニルアルキルアミンである。例示的なフェニルアルキルアミンとしては、ガロパミル、ベラパミル等が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、1-4ベンゾチアゼピンである。一実施態様によれば、1-4ベンゾチアゼピンは、ジルチアゼムである。一実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、ベブリジルである。  
30

## 【0128】

他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、エンドセリンアンタゴニストである。例示的なエンドセリンアンタゴニストとしては、A-127722、ABT-627、BMS 182874、BQ-123、BQ-153、BQ-162、BQ-485、BQ-518、BQ-610、EMD-122946、FR 139317、IPI-725、L-744453、LU 127043、LU 135252、PABA、PD 147953、PD 151242、PD 155080、PD 156707、RO 611790、SB-247083、クラゾセンタン、アトラセンタン、シタクスセンタンナトリウム、TA-0201、TBC 11251、TTA-386、WS-7338B、ZD-1611、アスピリン、A-182086、CGS 27830、CP 170687、J-104132、L-751281、L-754142、LU 224332、LU 302872、PD 142893、PD 145065、PD 160672、RO-470203、ボセンタン、RO 462005、RO 470203、SB 209670、SB 217242、TAK-044、A-192621、A-308165、BQ-788、BQ-017、IRL 1038、IRL 2500、PD-161721、RES 701-1、RO 468443等が挙げられるが、これらに限定されない。  
40

他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、一過性受容体電位(TRP)タンパク質アンタゴニストである。例示的な一過性受容体電位(TRP)タンパク質アンタゴニストとしては、塩化ガドリニウム、塩化ランタン、SKF 96365 (1-([3-(4-メトキシフェニル)プロポキシ]-4-メトキシフェネチル)-1H-イミダゾール塩酸塩)、及びLOE 908 ((RS)-(3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシイソキノリン-1-ガンマ1)-2-フェニル-N, N-ジ-[2-(2,3,4-トリメトキシフェニル)エチル]アセトアミド)であるが、これらに限定されない。  
50

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、分離された分子である。一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、実質的に純粋である。

#### 【0129】

##### 微小粒子配合物

一実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、少なくとも1つの治療薬を含む複数の微粒子を含んでいる。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、微粒子の形で供給される。他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、微粒子上に又は微粒子中に配置されている。一実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、各微粒子全体に分散されている。一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、各微粒子の表面上に含浸されている。10 他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、コーティングによって囲まれた微粒子のコアの中に含有されている。他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、各微粒子に吸着されている。

そのような一部の実施態様によれば、微粒子は、一様な粒度分布を有する。一部の実施態様によれば、微粒子サイズの一様な分布は、微粒子を含む一様なエマルジョンを形成する均質化プロセスによって達成される。そのような一部の実施態様によれば、各微粒子はマトリックスを含んでいる。一部の実施態様によれば、マトリックスは少なくとも1つの治療薬を含んでいる。

一部の実施態様によれば、微粒子は、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、持続放出、即時放出、及びこれらの組み合わせが含まれる任意次数放出速度論を有し得る。20 微粒子には、治療薬(1つ以上)に加えて、浸食性、非浸食性、生分解性、又は非生分解性の物質又はこれらの組み合わせが含まれるがこれらに限定されない、調剤及び医薬品の技術において日常的に用いられる物質のいずれもが含まれ得る。

#### 【0130】

一部の実施態様によれば、微粒子は、溶液で又は半固体状態で少なくとも1つの治療薬を含有するマイクロカプセルである。一部の実施態様によれば、微粒子は、全体的に又は部分的に少なくとも1つの治療薬を含有する。一部の実施態様によれば、微粒子は、全体的に又は部分的に少なくとも1つの治療薬を含有するナノ粒子である。一部の実施態様によれば、微粒子は、実質的に任意の形状を有し得る。

一部の実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも40質量%~少なくとも80質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも40質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも45質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも50質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも55質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも60質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも63質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも65質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも70質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも75質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも80質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。30  
40

#### 【0131】

一部の実施態様によれば、粒径は、約25 μm~約100 μmである。一部の実施態様によれば、粒径は、約30 μm~約80 μmである。一実施態様によれば、粒径は、少なくとも約25 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約30 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約35 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約40 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約45 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約50 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約55 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約60 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約60 μmである。50

実施態様によれば、粒径は、少なくとも約65 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約70 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約75 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約80 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約85 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約90 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約95 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約100 μmである。

他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ストリングにおいて供給され得る。ストリングがコーティングによって囲まれたコア内に少なくとも1つの治療薬を含有してもよく、又は少なくとも1つの治療薬がストリング全体に分散されてもよく、又は少なくとも1つの治療薬がストリングに吸収されてもよい。ストリングは、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、持続放出、即時放出、及びこれらの組み合わせを含む、任意次数放出速度論を有し得る。ストリングには、治療薬(1つ以上)に加えて、浸食性、非浸食性、生分解性、又は非生分解性の物質又はこれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない、調剤及び医薬品の技術において日常的に用いられる物質のいずれもが含まれ得る。10

#### 【0132】

他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、少なくとも1つのシートにおいて供給され得る。シートがコーティングによって囲まれたコア内に少なくとも1つの治療薬及び少なくとも1つの追加の治療薬を含有してもよく、又は少なくとも1つの治療薬及び少なくとも1つの追加の治療薬がシート全体に分散されてもよく、又は少なくとも1つの治療薬がシートに吸収されてもよい。シートは、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、持続放出、即時放出、及びこれらの組み合わせを含む、任意次数放出速度論を有し得る。シートには、少なくとも1つの治療薬及び少なくとも1つの追加の治療薬に加えて、浸食性、非浸食性、生分解性、又は非生分解性の物質又はこれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない、調剤及び医薬品の技術において日常的に用いられる物質のいずれもが含まれ得る。20

一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、微粒子の懸濁液を含んでいる。一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、微粒子の懸濁液を含んでいる。一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、更に、沈殿防止剤、安定剤及び分散剤の少なくとも1つを含んでいる。そのような一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、懸濁液として存在する。そのような一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、溶液として存在する。そのような一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、エマルジョンとして存在する。30

#### 【0133】

一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、少なくとも1つの治療薬の水溶液を水溶性形態で含んでいる。一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、少なくとも1つの治療薬の油性懸濁液を含んでいる。少なくとも1つの治療薬の油性懸濁液は、適切な親油性溶媒を用いて調製され得る。例示的な親油性溶媒又は賦形剤としては、脂肪油、例えばゴマ油、又は合成脂肪酸エステル、例えばエチルオレエート又はトリグリセリドが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、少なくとも1つの治療薬の水性懸濁液を含んでいる。水性注入懸濁液は、懸濁液の粘度を増加させる物質、例えばカルボキシルメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、ヒアルロン酸、又はデキストランを含有し得る。必要により、懸濁液は、また、適切な安定剤又は化合物の溶解性を増加させて高度に濃縮された溶液の調製を可能にする物質を含有し得る。或いは、少なくとも1つの治療薬は、使用前に、適切な賦形剤、例えば、発熱物質を含まない滅菌水と構成するために粉末の形であり得る。微小粒子配合物を賦形剤に分散させて、分散相として微粒子、及び分散媒として賦形剤を有する分散液を形成する。40

微小粒子配合物は、例えば、マイクロカプセル封入剤形、適切な場合には、渦巻状になつた、微視的な金粒子上に被覆された、リボソーム、組織に植え込むためのペレット中に含有された、又は組織に摩擦されるべき対象物上に乾燥された1つ以上の賦形剤と共に含まれ得る。本明細書に用いられる用語「マイクロカプセル封入」は、非常に小さい液滴又50

は粒子を生体適合性、生分解性ポリマー又は非ポリマー材料の連続膜で囲むか又は被覆して、ノンパレイユ、ペレット、結晶、凝集物、マイクロスフェア、又はナノ粒子が挙げられるがこれらに限定されない一体構造物を得るプロセスを意味する。微小粒子配合物は、顆粒剤、ビーズ剤、散剤、錠剤、コーティング錠、(マイクロ)カプセル剤、坐薬、シロップ剤、乳剤、懸濁液剤、クリーム剤、点滴剤又は活性化合物の放出が遅延された製剤の形であってもよく、その製剤において、賦形剤及び添加剤及び/又は補助剤、例えは崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨潤剤、滑剤、又は可溶化剤が、通例上記のように用いられる。微小粒子配合物は、種々のドラッグデリバリーシステムの使用に適している。ドラッグデリバリーの方法の簡単な総説については、Langer (1990) Science 249, 1527-1533を参考のこと、この内容は本願明細書に援用されている。

10

#### 【0134】

##### マイクロカプセル封入プロセス

マイクロカプセル封入プロセス及び製品の例；エマルジョンベースの微粒子の製造方法；エマルジョンベースの微粒子及びその製造方法；調整可能な抽出速度を有する溶媒抽出マイクロカプセル封入；溶媒及び塩によるマイクロカプセル封入プロセス；微粒子を作成する連続二重エマルジョンプロセス；ポリマーブレンドから微粒子特性、放出制御系を調整する乾燥方法；非反復単位が異なるポリマーを含むポリマー混合物及びその製造及び使用方法；及び微粒子を調製するエマルジョンベースのプロセス及びそれと用いられるワークヘッドアセンブリが、米国特許第5,407,609号明細書(マイクロカプセル封入プロセス及びその製品と称する)、米国特許出願公開第10/553,003号明細書(エマルジョンベースの微粒子の製造方法と称する)、米国特許出願公開第11/799,700号明細書(エマルジョンベースの微粒子及びその製造方法と称する)、米国特許出願公開第12/557,946号明細書(抽出速度可変による溶媒抽出マイクロカプセル封入と称する)、米国特許出願公開第12/779,138号明細書(ヒアルロン酸(HA)注入賦形剤と称する)、米国特許出願公開第12/562,455号明細書(溶媒及び塩によるマイクロカプセル封入プロセスと称する)、米国特許出願公開第12/338,488号明細書(低残留溶媒容積を有する微粒子の調製方法と称する)；米国特許出願公開第12/692,027号明細書(ポリマーブレンドからの放出制御系と称する)；米国特許出願公開第12/692,020号明細書(非反復単位が異なるポリマーを含むポリマー混合物及びその製造及び使用方法と称する)；米国特許出願公開第10/565,401号明細書(「放出制御組成物」と称する)；米国特許出願公開第12/692,029号明細書(「微粒子特性を調整する乾燥方法と称する)；米国特許出願公開第12/968,708号明細書(「微粒子を調製するエマルジョンベースのプロセス及びそれと用いられるワークヘッドと称する)；及び米国特許公開第13/074542号明細書(「局所投与部位において医薬組成物の保持が改善される組成物及び方法」と称する)に開示され記載されている。これらの各々の内容は、全体として本願明細書に援用されている。

20

一部の実施態様によれば、微粒子技術を用いた少なくとも1つの治療薬の送達は、少なくとも1つの治療薬及び少なくとも1つの追加の治療薬を封入する生体再吸収性ポリマー粒子を必要とする。

30

#### 【0135】

##### 微粒子ポリマーマトリックス

40

一実施態様によれば、微粒子は、マトリックスを含んでいる。一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、天然に存在するバイオポリマーマトリックス、合成ポリマーマトリックス、又はこれらの組み合わせ中に又は上に含浸されている。一実施態様によれば、ポリマーは、持続放出ポリマーである。一実施態様によれば、ポリマーは、生分解性ポリマーである。一実施態様によれば、ポリマーは、ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)である。他の実施態様によれば、ポリマーは、ポリ(オルトエステル)である。他の実施態様によれば、ポリマーは、ポリ(無水物)である。他の実施態様によれば、ポリマーは、ポリラクチド-ポリグリコリドである。

治療薬を送達する粒子の製造において非生分解性と生分解性双方のポリマー材料が使用し得る。そのようなポリマーは、天然又は合成ポリマーであり得る。ポリマーは、放出が

50

望まれる期間に基づいて選ばれる。特に興味がある生体接着性ポリマーとしては、Sawhney et al in Macromolecules (1993) 26, 581-587によって記載されている生物侵食性ヒドロゲルが挙げられるが、これに限定されない。この文献の教示は本願明細書に援用されている。例示的な生物侵食性ヒドロゲルとしては、ポリヒアルロン酸酸、カゼイン、ゼラチン、グルチン、ポリ無水物、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、キトサン、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(エチルメタクリレート)、ポリ(ブチルメタクリレート)、ポリ(イソブチルメタクリレート)、ポリ(ヘキシルメタクリレート)、ポリ(イソデシルメタクリレート)、ポリ(ラウリルメタクリレート)、ポリ(フェニルメタクリレート)、ポリ(メチルアクリレート)、ポリ(イソプロピルアクリレート)、ポリ(イソブチルアクリレート)、及びポリ(オクタデシルアクリレート)が挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様によれば、生体接着性ポリマーは、ヒアルロン酸である。そのような一部の実施態様において、生体接着性ポリマーには、約2.3%未満のヒアルロン酸が含まれる。

#### 【0136】

他の実施態様によれば、ポリマーは、微小粒子配合物の水溶解性を高める。適切なポリマーの例としては、ポリエチレングリコール、ポリ-(d-グルタミン酸)、ポリ-(1-グルタミン酸)、ポリ-(1-グルタミン酸)、ポリ-(d-アスパラギン酸)、ポリ-(1-アスパラギン酸)、ポリ-(1-アスパラギン酸)及びこれらのコポリマーが含まれるが、これらに限定されない。分子量約5,000～約100,000を有するポリグルタミン酸、分子量約20,000～約80,000を用いることができ、分子量約30,000～約60,000を用いることもできる。ポリマーは、本明細書に援用されている米国特許第5,977,163号明細書によって本質的に記載されているプロトコールを用いて本発明のエポチロンの1つ以上のヒドロキシルにエステル結合によって結合される。具体的な結合部位には、本発明の21-ヒドロキシ誘導体の場合には炭素-21のヒドロキシルが含まれる。他の結合部位としては、炭素3のヒドロキシル及び/又は炭素7のヒドロキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ポリグリコリド(PGA)マトリックス中に又はポリグリコリド(PGA)マトリックス上に含浸されている。PGAは、縫合に用いるのに開発された線状脂肪族ポリエステルである。研究によって、トリメチレンカーボネート、ポリ乳酸(PLA)、及びポリカプロラクトンと形成されたPGAコポリマーが報告されている。これらのコポリマーの一部は、薬剤持続放出のための微粒子として配合され得る。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ポリエステル-ポリエチレングリコールマトリックス中に又はポリエステル-ポリエチレングリコールマトリックス上に含浸されている。ポリエステル-ポリエチレングリコール化合物は合成され得る；これらは、軟質であり、薬剤送達に用い得る。

#### 【0137】

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ポリ(アミノ)由来バイオポリマーマトリックス中に又はポリ(アミノ)由来バイオポリマーマトリックス上に含浸されている。ポリ(アミノ)由来バイオポリマーとしては、脂肪族ジアミンとして乳酸及びリシンを含有するもの(例えば、米国特許第5,399,665号明細書を参照のこと)、及びチロシン由来ポリカーボネート及びポリアクリレートが挙げられるが、これらに限定されない。ポリカーボネートの変性はエステルのアルキル鎖の長さを変化させることができ(エチルをオクチルに)、ポリアリーレートの変性は二酸のアルキル鎖の長さを変化させることを更に含むことができ(例えば、コハク酸をセバシン酸に)、これによりポリマーの大きな置換及びポリマー特性の大きな可撓性が可能になる。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ポリ無水物マトリックス中に又はポリ無水物マトリックス上に含浸されている。ポリ無水物は、溶融重合による2つの二酸分子の脱水によって調製される(例えば、米国特許第4,757,128号明細書を参照のこと)。これらのポリマーは、表面侵食によって分解する(全体侵食によって分解するポリエステルと比較して)。薬剤の放出は、選択されるモノマーの親水性によって制御され得る。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、光重合性バイオポリマーマトリックス中に又は光重合性バイオポリマーマトリックス上に含浸されている。光重合性バイ

10

20

30

40

50

オポリマーとしては、乳酸/ポリエチレングリコール/アクリレートコポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ヒドロゲルマトリックス中に又はヒドロゲルマトリックス上に含浸されている。用語「ヒドロゲル」は、ゼラチン状又はゼリー状の塊を生成するのに必要な水性成分を含有する固体、半固体、擬塑性又は塑性構造をもたらす物質を意味する。ヒドロゲルは、一般的に、親水性ポリマー、アクリル酸、アクリルアミド及び2-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)が含まれる種々のポリマーを含む。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、天然に存在するバイオポリマー<sup>10</sup>マトリックス中に又は天然に存在するバイオポリマーマトリックス上に含浸されている。天然に存在するバイオポリマーとしては、タンパク質ポリマー、コラーゲン、多糖類及び光重合性化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0138】

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、タンパク質ポリマーマトリックス中に又はタンパク質ポリマーマトリックス上に含浸されている。タンパク質ポリマーは、自己集合タンパク質ポリマー、例えば、絹フィブロイン、エラスチン、コラーゲン、及びこれらの組み合わせから合成されている。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、天然に存在する多糖マトリックス中に又は天然に存在する多糖マトリックス上に含浸されている。天然に存在する多糖類は、キチン及びその誘導体、ヒアルロン酸、デキストラン及びセルロース系(一般的には変性せずに生分解性でない)、及びスクロースアセテートイソブチレート(SAIB)が挙げられるが、これらに限定されない。<sup>20</sup>

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、キチンマトリックス中に又はキチンマトリックス上に含浸されている。キチンは、主に2-アセトアミド-2-デオキシ-D-グルコース基から構成され、外骨格の主成分である酵母、菌類及び海の無脊椎動物(エビ、甲殻類)に見られる。キチンは水溶性でなく、脱アセチル化キチン、キトサンのみが酸性溶液(例えば、酢酸)に可溶である。研究によって、水溶性で、非常に高分子量で(2,000,000ダルトンよりも大きい)、粘弹性で、非毒性で、生体適合性で、過酸化物、グルタルアルデヒド、グリオキサール及び他のアルデヒド及びカルボジアミドと架橋してゲルを形成することのできるキチン誘導体が報告されている。<sup>30</sup>

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ヒアルロン酸(HA)マトリックス中に又はヒアルロン酸(HA)マトリックス上に含浸されている。交互のグルクロニドとグルコサミニド結合から構成され且つ分離され精製されている哺乳類の硝子体液、脳の細胞外マトリックス、滑液、臍帯及び鷄冠に見られるヒアルロン酸(HA)もまた発酵プロセスによって生産され得る。

#### 【0139】

医薬的に許容され得る担体

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、(ii)医薬的に許容され得る担体を含んでいる。

一実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、固体担体又は賦形剤である。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、ゲル相担体又は賦形剤である。担体又は賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の单糖類及び多糖類(ヒアルロン酸が挙げられるが限定されない)、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、及びポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な担体には、食塩水賦形剤、例えばリン酸緩衝食塩水(PBS)中のヒドロキシルプロピルメチルセルロース(HPMC)も含まれ得る。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、緩衝液である。例示的な緩衝液には、リン酸緩衝食塩水(PBS)が挙げられ得るが、これに限定されない。<sup>40</sup>

#### 【0140】

一部の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、組成物に粘着性を与える。一実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、ヒアルロン酸を含んでいる。一部の実<sup>50</sup>

施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0%～5%のヒアルロン酸を含んでいる。一実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.05%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.1%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.2%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.3%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.4%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.5%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.6%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.7%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.8%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.9%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.1%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.2%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.3%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.4%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.5%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.6%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.7%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.8%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.9%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.1%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.2%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.3%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.4%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.5%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.6%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.7%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.8%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.9%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、3.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、3.5%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、4.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、4.5%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、5.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。

## 【0141】

一部の実施態様において、医薬的に許容され得る担体としては、ゲル、持続放出固体又は半固体化合物が挙げられるが、これらに限定されず、必要により徐放性ゲルとしてもよい。そのような一部の実施態様において、少なくとも1つの治療薬は、医薬的に許容され得る担体に埋め込まれている。一部の実施態様において、少なくとも1つの治療薬は、医薬的に許容され得る担体上に被覆されている。コーティングは、所望の任意の材料、好ましくはポリマー又は異なるポリマーの混合物であり得る。必要により、ポリマーを造粒段階の間に用いて、活性成分の所望の放出パターンを得るように活性成分を有するマトリックスを形成してもよい。ゲル、持続放出固体又は半固体化合物は、所望の期間にわたって活性剤を放出することができる。ゲル、持続放出固体又は半固体化合物は、ヒト脳の実質内の組織に、例えば、血管、例えば大脳動脈に近接してが含まれるがこれに限定されず植

え込まれ得る。

他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、持続放出固体化合物を含んでいる。そのような一実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、持続放出固体化合物に埋め込まれるか又は持続放出固体化合物に被覆されている。更に他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、少なくとも1つの治療薬を含有する持続放出微粒子を含んでいる。

他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、ゲル化合物、例えば生分解性ヒドロゲルである。

#### 【0142】

追加成分

10

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、更に、防腐剤を含んでいる。そのような一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子送達組成物は、単位剤形で存在する。例示的単位剤形としては、アンプル又は多回投与容器が挙げられるが、これらに限定されない。

非経口(皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、髄腔内、脳室内及び関節内が含まれるが、これらに限定されない)投与のための流動可能な徐放性微小粒子組成物には、配合物を予定受容個体の血液又はCSFと等張にする、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤及び溶質を含有し得る水性及び非水性滅菌注射溶液；及び沈殿防止剤及び増粘剤が含まれ得る水性及び非水性滅菌懸濁液が含まれる。

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、非経口注入、外科移植、又はこれらの組み合わせのために配合される。そのような一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、医薬的に許容され得る水性又は非水性滅菌溶液、分散液、懸濁液又はエマルジョン又は注射用滅菌溶液又は分散液に再構成する滅菌粉末の形である。適切な水性及び非水性担体、希釈剤、溶媒又は賦形剤の例としては、水、エタノール、ジクロロメタン、アセトニトリル、酢酸エチル、ポリオール(プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール等)、これらの適切な混合物、植物油(例えばオリーブ油)及び注射用有機エステル、例えばエチルオレエートが挙げられるが、これらに限定されない。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングの使用、分散液の場合に必要とされる粒径の維持、及び界面活性剤の使用によって維持され得る。懸濁液は、更に、沈殿防止剤、例えば、エトキシリ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、ポリオキシエチレンソルビタンエステル、ミクロクリスタンセルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、トラガカント、及びこれらの混合物を含有し得る。

#### 【0143】

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、注射用デポ形態で配合される。注射用デポ形態は、生分解性ポリマー中に治療薬のマイクロカプセル封入マトリックスを形成することによって製造される。薬剤とポリマーの比及び使われる具体的なポリマーの種類によって、薬剤放出速度が制御され得る。そのような長時間作用する配合物は、適切なポリマー材料又は疎水性材料(例えば許容され得る油中のエマルジョンとして)又はイオン交換樹脂と共に、又はやや難溶の誘導体として、例えば、やや難溶の塩として配合され得る。生分解性ポリマーの例としては、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)が挙げられるが、これらに限定されない。注射用デポ製剤は、また、体組織と適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬剤を封入することによっても調製される。

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、更に、アジュバントを含んでいる。例示的なアジュバントとしては、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤が挙げられるが、限定されない。微生物の作用の阻止は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等によって確実にされ得る。等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウム等も含まれ得る。注射用医薬形態の長期吸収は、吸収を遅らせる物質、例えば、アルミニウムモノステアレートやゼラチンの使用によってもた

20

30

40

50

らされ得る。

**【0144】**

流動可能な徐放性微小粒子組成物は、例えば、最後のガンマ照射、細菌保持フィルタを通す過によって又は使用直前に滅菌水又は他の注射用滅菌媒質に溶解又は分散され得る滅菌固体組成物の形で滅菌剤を組み込むことによって滅菌され得る。注射用製剤、例えば、注射用滅菌水性又は油性懸濁液は、適切な分散剤又は湿潤剤及び沈殿防止剤を用いて既知の技術に従って配合され得る。注射用滅菌製剤は、また、非毒性の非経口的に許容され得る希釈剤又は溶媒中の注射用滅菌溶液、懸濁液又はエマルジョン、例えば、1,3-ブタンジオール、ジクロロメタン、酢酸エチル、アセトニトリル等に溶解したものであり得る。許容され得る賦形剤及び溶媒の中で水、リンゲル液、U.S.P.及び等張食塩液が使われ得る。更に、滅菌固定油が通例溶媒又は懸濁媒質として使われる。このためには、合成モノグリセリド又はジグリセリドが含まれる無刺激固定油が使われ得る。更に、オレイン酸のような脂肪酸が、注射剤の調製に用いられる。10

適切な緩衝剤としては、酢酸と塩(1-2% w/v); クエン酸と塩(1-3% w/v); ホウ酸と塩(0.5-2.5% w/v); 及びリン酸と塩(0.8-2% w/v)が挙げられる。適切な防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム(0.003-0.03% w/v); クロロブタノール(0.3-0.9% w/v); パラベン(0.01-0.25% w/v)及びチメロサール(0.004-0.02% w/v)が挙げられる。

**【0145】**

### III. 流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法

他の態様においては、本発明は、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法であつて：20

(a) 治療的な量の少なくとも1つの治療薬を含む滅菌微小粒子配合物を準備する工程であつて、治療的な量がくも膜下腔内の脳動脈の妨害の遅発性合併症を減少させるのに効果的な量であり、微小粒子配合物が一様な粒度分布の複数の微粒子を含み、且つ少なくとも1つの治療薬が各微粒子全体に分散されている、前記工程；

(b) 工程(a)の滅菌微小粒子配合物を第1のシリングバレル、第1のシリングプランジャ及びメス型ルアーキャップを備える第1の滅菌シリングに引き入れ、且つ第1のシリング内に閉じ込められた空気を除去する工程；

(c) 医薬的に許容され得る滅菌担体を準備する工程；

(d) 工程(c)の滅菌医薬担体を第2のシリングバレル及び第2のシリングプランジャを備えるオス型ルアーキャップをはめた第2の滅菌シリングに引き入れる工程；30

(e) 工程(c)におけるオス型ルアーキャップを滅菌メス型シリングコネクタと交換する工程；

(f) 工程(b)の滅菌微小粒子配合物を含有する第1の滅菌シリングを工程(d)のメス型シリングコネクタを介して工程(c)の医薬的に許容され得る滅菌担体を含有する第2の滅菌シリングと接続する工程；

(g) 第1の滅菌シリングプランジャを押し、そのため滅菌微小粒子配合物と滅菌医薬担体が第2の滅菌シリングバレル内で混合する工程；

(h) 第2の滅菌シリングプランジャを押し、そのため滅菌微小粒子配合物と滅菌医薬担体が第1の滅菌シリングバレル内で混合する工程；及び40

(i) 工程(g)及び(i)を少なくとも5-50回繰り返して、脳室への送達に適している流動可能な徐放性滅菌微小粒子組成物を得る工程  
を含んでいる。

**【0146】**

一実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は：

(A) 少なくとも1つの治療薬、及び一様な粒度分布の複数の微粒子を含む滅菌微小粒子配合物を準備する工程であつて、治療薬が各微粒子全体に分散されており、微小粒子配合物が第1のシリングバレル、第1のシリングプランジャ及びメス型ルアーキャップを備える第1のシリングに前もって包装されている、前記工程；

(B) 第1のシリング内に閉じ込められた空気を除去する工程；50

(C) 医薬的に許容され得る滅菌担体を準備する工程であって、医薬的に許容され得る滅菌担体が第2のシリングバarel、第2のシリングプランジャ、及びオス型ルアーキャップを備える第2のシリングに前もって包装されている、前記工程；

(D) 工程(C)における第2のシリングオス型ルアーキャップをメス型シリングコネクタと交換する工程；

(E) 工程(B)の滅菌微小粒子配合物を含有する第1のシリングを工程(D)のメス型シリングコネクタを介して工程(C)の医薬的に許容され得る滅菌担体を含有する第2の滅菌シリングと接続する工程；

(F) 第1の滅菌シリングプランジャを押し、そのため滅菌微小粒子配合物と医薬的に許容され得る滅菌担体が第2の滅菌シリングバarel内で混合する工程；

(G) 第2の滅菌シリングプランジャを押し、そのため滅菌微小粒子配合物と医薬的に許容され得る滅菌担体が第1の滅菌シリングバarel内で混合する工程；及び

(H) 工程(F)及び工程(G)を少なくとも5-50回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性滅菌微小粒子組成物を得る工程を含んでいる。

#### 【0147】

一 実施態様によれば、滅菌微小粒子配合物は、冷凍状態で、例えば-20 又は-80 で貯蔵され得る。他の実施態様によれば、滅菌微小粒子配合物は、冷蔵状態で、例えば4 で貯蔵され得る。他の実施態様によれば、滅菌微小粒子配合物は、室温で貯蔵され得る。

一 実施態様によれば、医薬的に許容され得る滅菌担体は、冷凍状態で、例えば-20 又は-80 で貯蔵され得る。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る滅菌担体は、冷蔵状態で、例えば4 で貯蔵され得る。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る滅菌担体は、室温で貯蔵され得る。

一 実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(i) 工程(g)及び工程(h)を少なくとも5回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小粒子組成物を得る工程を含む。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(i) 工程(g)及び工程(h)を少なくとも10回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小粒子組成物を得る工程を含む。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(i) 工程(g)及び工程(h)を少なくとも15回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小粒子組成物を得る工程を含む。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(i) 工程(g)及び工程(h)を少なくとも20回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小粒子組成物を得る工程を含む。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(i) 工程(g)及び工程(h)を少なくとも25回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小粒子組成物を得る工程を含む。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(i) 工程(g)及び工程(h)を少なくとも30回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小粒子組成物を得る工程を含む。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(i) 工程(g)及び工程(h)を少なくとも35回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小粒子組成物を得る工程を含む。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(i) 工程(g)及び工程(h)を少なくとも40回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小粒子組成物を得る工程を含む。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(i) 工程(g)及び工程(h)を少なくとも45回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小粒子組成物を得る工程を含む。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(i) 工程(g)及び工程(h)を少なくとも50回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小粒子組成物を得る工程を含む。

#### 【0148】

一 実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(H) 工程(F)及び工程(G)を少なくとも5回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小

10

20

30

40

50

粒子組成物を得る工程を含む。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(H)工程(F)及び工程(G)を少なくとも10回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小粒子組成物を得る工程を含む。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(H)工程(F)及び工程(G)を少なくとも15回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小粒子組成物を得る工程を含む。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(H)工程(F)及び工程(G)を少なくとも20回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小粒子組成物を得る工程を含む。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(H)工程(F)及び工程(G)を少なくとも25回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小粒子組成物を得る工程を含む。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(H)工程(F)及び工程(G)を少なくとも30回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小粒子組成物を得る工程を含む。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(H)工程(F)及び工程(G)を少なくとも35回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小粒子組成物を得る工程を含む。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(H)工程(F)及び工程(G)を少なくとも40回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小粒子組成物を得る工程を含む。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(H)工程(F)及び工程(G)を少なくとも45回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小粒子組成物を得る工程を含む。他の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製する方法は、(H)工程(F)及び工程(G)を少なくとも50回繰り返して、投与形態の用意のできた流動可能な徐放性微小粒子組成物を得る工程を含む。  
10

#### 【0149】

##### 治療薬

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、カルシウムチャネル遮断薬、エンドセリンアンタゴニスト、一過性受容体電位(TRP)タンパク質アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせである。

一実施例によれば、少なくとも一つの治療薬は、カルシウムチャネル遮断薬である。一部の実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれる。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、N型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤である。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薗は、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。  
30

#### 【0150】

例えば、L型電位依存性カルシウムチャネル遮断薬としては、ジヒドロピリジンL型遮断薬、例えはニソルジピン、ニカルジピン又はニフェジピン、AHF(例えは4aR,9aS)-(+)-4a-アミノ-1,2,3,4,4a,9a-ヘキサヒドロ-4aH-フルオレン、HC1)、イスラジピン(例えは4-(4-ベンゾフラザニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-3,5-ピリジンジカルボン酸メチル1-メチルエチルエステル)、カルセプチン(例えは、デンドロアスピス・ポリレピス・ポリレピス(Dendroaspis polylepis polylepis)から分離される)、H-Arg-Ile-Cys-Tyr-Ile-His-Lys-Ala-Ser-Leu-Pro-Arg-Ala-Thr-Lys-Thr-Cys-Val-Glu-Asn-Thr-Cys-Tyr-Lys-Met-Phe-Ile-Arg-Thr-Gln-Arg-Glu-Tyr-Ile-Ser-Glu-Arg-Gly-Cys-Gly-Cys-Pro-Thr-Ala-Met-Trp-Pro-Tyr-Gln-Thr-Glu-Cys-Cys-Lys-Gly-Asp-Arg-Cys-Asn-Lys-OH、カルシクルジン(例えは、デンドロアスピス・アングスチセプス(Dendroaspis angusticeps)(イースタングリーンマンバ)から分離される)、(H-Trp-Gln-Pro-Pro-Trp-Tyr-Cys-Glu-Pro-Val-Arg-Ile-G  
40

Iy-Ser-Cys-Lys-Lys-Gln-Phe-Ser-Ser-Phe-Tyr-Phe-Lys-Trp-Thr-Ala-Lys-Lys-Cys-Leu-Pro-Phe-Leu-Phe-Ser-GlyCys-G1y-Gly-Asn-Ala-Asn-Arg-Phe-Gln-Thr-Ile-Gly-Glu-Cys-Arg-Lys-Lys-Cys-Leu-Gly-Lys-OH、シルニジピン(例えばAまたはFRP-8653も、ジヒドロピリジン-タイプ阻害剤)、ジルアンチゼム(Dilantizem)(例えば(2S,3S)-(+)-cis-3-アセトキシ-5-(2-ジメチルアミノエチル)-2,3-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン塩酸塩)、ジルチアゼム(例えばベンゾチアゼピン-4(5H)-オン、3-(アセチルオキシ)-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)--、(+)-cis-、一塩酸塩)、フェロジピン(例えば4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-3,5-ピリジンカルボン酸エチルメチルエステル)、FS-2(例えばDendroaspis polylepis polylepis毒からの分離株)、FTX-3.3(例えばアゲレノプシス・アペルタ(Agelenopsis aperta)からの分離株)、硫酸ネオマイシン(例えば $C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot 3H_2SO_4$ )、ニカルジピン(例えば1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニルメチル-2-[メチル(フェニル)メチルアミノ]-3,5-ピリジンジカルボン酸エチルエステル塩酸塩、またYC-93も、ニフェジピン(例えば1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンカルボン酸ジメチルエステル)、ニモジピン(例えば4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸2-メトキシエチル1-メチルエチルエステル)又は(イソプロピル2-メトキシエチル1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジアルボキシート)、ニトレングピン(例えば1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸エチルメチルエステル)、S-ペタシン(例えば(3S,4aR,5R,6R)-[2,3,4,4a,5,6,7,8-オクタヒドロ-3-(2-プロペニル)-4a,5-ジメチル-2-オキソ-6-ナフチル]Z-3'-メチルチオ-1'-プロペノエート)、フロレチン(例えば2',4',6'-トリヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオフェノン、また3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(2,4,6-トリヒドロキシフェニル)-1-プロパノンも、またb-(4-ヒドロキシフェニル)-2,4,6-トリヒドロキシプロピオフェノン)も、プロトピン(例えば $C_{20}H_{19}NO_5Cl$ )、SKF-96365(例えば1-[b-[3-(4-メトキシフェニル)プロポキシ]-4-メトキシフェネチル]-1H-イミダゾール、HC1)、テトランジン(例えば6,6',7,12-テトラメトキシ-2,2'-ジメチルベルバマン)、(.+-.)-メトキシベラパミル又は(+)-ベラパミル(例えば54N-(3,4-ジメトキシフェニルエチル)メチルアミノ]-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-iso-プロピルバレロニトリル塩酸塩)、及び(R)-(+)Bay K8644(例えばR-(+)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-5-ニトロ-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ピリジンカルボン酸メチルエステル)が挙げられるが、これらに限定されない。上記の例は、L型電位開口型カルシウムチャネルに特異的であり得るか又はより幅広い範囲の電位開口型カルシウムチャネル、例えばN、P/Q、R及びT-型を阻害し得る。

## 【0151】

一部の実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、ジヒドロピリジンである。典型的なジヒドロピリジンとしては、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレングピン、マニジピン、プラニジピン等が挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様によれば、ジヒドロピリジンは、ニモジピンである。一実施態様によれば、ニモジピンは、本明細書に記載されるように配合される場合の半減期が7-10日であり、適切な脂溶性を有する。

一部の実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、フェニルアルキルアミンである。例示的なフェニルアルキルアミンとしては、ガロパミル、ベラパミル等が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、1-4ベンゾチアゼピンである。一実施態様によれば、1-4ベンゾチアゼピンは、ジルチアゼムである。一実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、ベブリジルである。

## 【0152】

他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、エンドセリンアンタゴニストであ

10

20

30

40

50

る。例示的なエンドセリンアンタゴニストとしては、A-127722、ABT-627、BMS 182874、B Q-123、BQ-153、BQ-162、BQ-485、BQ-518、BQ-610、EMD-122946、FR 139317、IPI-725、L -744453、LU 127043、LU 135252、PABSA、PD 147953、PD 151242、PD 155080、PD 156707、RO 611790、SB-247083、クラゾセンタン、アトラセンタン、シタクスセンタンナトリウム、TA-0201、TBC 11251、TTA-386、WS-7338B、ZD-1611、アスピリン、A-182086、CGS 27 830、CP 170687、J-104132、L-751281、L-754142、LU 224332、LU 302872、PD 142893、P D 145065、PD 160672、RO-470203、ボセンタン、RO 462005、RO 470203、SB 209670、SB 217242、TAK-044、A-192621、A-308165、BQ-788、BQ-017、IRL 1038、IRL 2500、PD-1617 21、RES 701-1、RO 468443等が挙げられるが、これらに限定されない。

他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、一過性受容体電位(TRP)タンパク質アンタゴニストである。例示的な一過性受容体電位(TRP)タンパク質アンタゴニストとしては、塩化ガドリニウム、塩化ランタン、SKF 96365 (1-( -[3-(4-メトキシ-フェニル)プロポキシ]-4-メトキシフェネチル)-1H-イミダゾール塩酸塩)、及びLOE 908 ((RS)-(3,4 -ジヒドロ-6,7-ジメトキシイソキノリン-1-ガンマ1)-2-フェニル-N, N-ジ-[2-(2,3,4-トリメトキシフェニル)エチル]アセトアミド)であるが、これらに限定されない。  
10

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、分離された分子である。一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、実質的に純粋である。

#### 【0153】

##### 微小粒子配合物

一実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、少なくとも1つの治療薬を含む複数の微粒子を含んでいる。  
20

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、微粒子の形で供給される。他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、微粒子上に又は微粒子中に配置されている。一実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、各微粒子全体に分散されている。一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、各微粒子の表面上に含浸されている。他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、コーティングによって囲まれた微粒子のコアの中に含有されている。他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、各微粒子に吸着されている。

そのような一部の実施態様によれば、微粒子は、一様な粒度分布を有する。一部の実施態様によれば、微粒子サイズの一様な分布は、微粒子を含む一様なエマルジョンを形成する均質化プロセスによって達成される。そのような一部の実施態様によれば、各微粒子はマトリックスを含んでいる。一部の実施態様によれば、マトリックスは少なくとも1つの治療薬を含んでいる。  
30

一部の実施態様によれば、微粒子は、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、持続放出、即時放出、及びこれらの組み合わせが含まれる任意次数放出速度論を有し得る。微粒子には、治療薬(1つ以上)に加えて、浸食性、非浸食性、生分解性、又は非生分解性の物質又はこれらの組み合わせが含まれるがこれらに限定されない、調剤及び医薬品の技術において日常的に用いられる物質のいずれもが含まれ得る。

#### 【0154】

一部の実施態様によれば、微粒子は、溶液で又は半固体状態で少なくとも1つの治療薬を含有するマイクロカプセルである。一部の実施態様によれば、微粒子は、全体的に又は部分的に少なくとも1つの治療薬を含有する。一部の実施態様によれば、微粒子は、全体的に又は部分的に少なくとも1つの治療薬を含有するナノ粒子である。一部の実施態様によれば、微粒子は、実質的に任意の形状を有し得る。  
40

一部の実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも40質量%~少なくとも80質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも40質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも45質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも50質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも55質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されて  
50

いる。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも60質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも63質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも65質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも70質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも75質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも80質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。

#### 【0155】

一部の実施態様によれば、粒径は、約25 μm～約100 μmである。一部の実施態様によれば、粒径は、約30 μm～約80 μmである。一実施態様によれば、粒径は、少なくとも約25 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約30 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約35 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約40 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約45 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約50 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約55 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約60 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約65 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約70 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約75 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約80 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約85 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約90 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約95 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約100 μmである。

他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ストリングにおいて供給され得る。ストリングがコーティングによって囲まれたコア内に少なくとも1つの治療薬を含有してもよく、又は少なくとも1つの治療薬がストリング全体に分散されてもよく、又は少なくとも1つの治療薬がストリングに吸収されてもよい。ストリングは、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、持続放出、即時放出、及びこれらの組み合わせを含む、任意次数放出速度論を有し得る。ストリングには、治療薬(1つ以上)に加えて、浸食性、非浸食性、生分解性、又は非生分解性の物質又はこれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない、調剤及び医薬品の技術において日常的に用いられる物質のいずれもが含まれ得る。

#### 【0156】

他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、少なくとも1つのシートにおいて供給され得る。シートがコーティングによって囲まれたコア内に少なくとも1つの治療薬及び少なくとも1つの追加の治療薬を含有してもよく、又は少なくとも1つの治療薬及び少なくとも1つの追加の治療薬がシート全体に分散されてもよく、又は少なくとも1つの治療薬がシートに吸収されてもよい。シートは、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、持続放出、即時放出、及びこれらの組み合わせを含む、任意次数放出速度論を有し得る。シートには、少なくとも1つの治療薬及び少なくとも1つの追加の治療薬に加えて、浸食性、非浸食性、生分解性、又は非生分解性の物質又はこれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない、調剤及び医薬品の技術において日常的に用いられる物質のいずれもが含まれ得る。

一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、微粒子の懸濁液を含んでいる。一実施態様によれば、微小粒子配合物は、微粒子の懸濁液を含んでいる。一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、更に、沈殿防止剤、安定剤及び分散剤の少なくとも1つを含んでいる。そのような一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、懸濁液として存在する。そのような一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、溶液として存在する。そのような一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、エマルジョンとして存在する。

#### 【0157】

一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、少なくとも1つの治療薬の水溶液を水溶性形態で含んでいる。一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、少なくとも1つの治

10

20

30

40

50

療薬の油性懸濁液を含んでいる。少なくとも1つの治療薬の油性懸濁液は、適切な親油性溶媒を用いて調製され得る。例示的な親油性溶媒又は賦形剤としては、脂肪油、例えばゴマ油、又は合成脂肪酸エステル、例えばエチルオレエート又はトリグリセリドが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、少なくとも1つの治療薬の水性懸濁液を含んでいる。水性注入懸濁液は、懸濁液の粘度を増加させる物質、例えばカルボキシルメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、ヒアルロン酸、又はデキストランを含有し得る。必要により、懸濁液は、また、適切な安定剤又は化合物の溶解性を増加させて高度に濃縮された溶液の調製を可能にする物質を含有し得る。或いは、少なくとも1つの治療薬は、使用前に、適切な賦形剤、例えば、発熱物質を含まない滅菌水と構成するために粉末の形であり得る。微小粒子配合物を賦形剤に分散させて、分散相として微粒子、及び分散媒として賦形剤を有する分散液を形成する。

微小粒子配合物は、例えば、マイクロカプセル封入剤形、適切な場合には、渦巻状になつた、微視的な金粒子上に被覆された、リポソーム、組織に植え込むためのペレット中に含有された、又は組織に摩擦されるべき対象物上に乾燥された1つ以上の賦形剤と共に含まれ得る。本明細書に用いられる用語「マイクロカプセル封入」は、非常に小さい液滴又は粒子を生体適合性、生分解性ポリマー又は非ポリマー材料の連続膜で囲むか又は被覆して、ノンパレイユ、ペレット、結晶、凝集物、マイクロスフェア、又はナノ粒子が挙げられるがこれらに限定されない一体構造物を得るプロセスを意味する。微小粒子配合物は、顆粒剤、ビーズ剤、散剤、錠剤、コーティング錠、(マイクロ)カプセル剤、坐薬、シロップ剤、乳剤、懸濁液剤、クリーム剤、点滴剤又は活性化合物の放出が遅延された製剤の形であつてもよく、その製剤において、賦形剤及び添加剤及び/又は補助剤、例えば崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨潤剤、滑剤、又は可溶化剤が、通例上記のように用いられる。微小粒子配合物は、種々のドラッグデリバリーシステムの使用に適している。ドラッグデリバリーの方法の簡単な総説については、Langer (1990) Science 249, 1527-1533を参考のこと、この内容は本願明細書に援用されている。

#### 【0158】

#### マイクロカプセル封入プロセス

マイクロカプセル封入プロセス及び製品の例；エマルジョンベースの微粒子の製造方法；エマルジョンベースの微粒子及びその製造方法；調整可能な抽出速度を有する溶媒抽出マイクロカプセル封入；溶媒及び塩によるマイクロカプセル封入プロセス；微粒子を作成する連続二重エマルジョンプロセス；ポリマーブレンドから微粒子特性、放出制御系を調整する乾燥方法；非反復単位が異なるポリマーを含むポリマー混合物及びその製造及び使用方法；及び微粒子を調製するエマルジョンベースのプロセス及びそれと用いられるワークヘッドアセンブリが、米国特許第5,407,609号明細書(マイクロカプセル封入プロセス及びその製品と称する)、米国特許出願公開第10/553,003号明細書(エマルジョンベースの微粒子の製造方法と称する)、米国特許出願公開第11/799,700号明細書(エマルジョンベースの微粒子及びその製造方法と称する)、米国特許出願公開第12/557,946号明細書(抽出速度可変による溶媒抽出マイクロカプセル封入と称する)、米国特許出願公開第12/779,138号明細書(ヒアルロン酸(HA)注入賦形剤と称する)、米国特許出願公開第12/562,455号明細書(溶媒及び塩によるマイクロカプセル封入プロセスと称する)、米国特許出願公開第12/338,488号明細書(低残留溶媒容積を有する微粒子の調製方法と称する)；米国特許出願公開第12/692,027号明細書(ポリマーブレンドからの放出制御系と称する)；米国特許出願公開第12/692,020号明細書(非反復単位が異なるポリマーを含むポリマー混合物及びその製造及び使用方法と称する)；米国特許出願公開第10/565,401号明細書(「放出制御組成物」と称する)；米国特許出願公開第12/692,029号明細書(「微粒子特性を調整する乾燥方法と称する)；米国特許出願公開第12/968,708号明細書(「微粒子を調製するエマルジョンベースのプロセス及びそれと用いられるワークヘッドと称する)；及び米国特許公開第13/074542号明細書(「局所投与部位において医薬組成物の保持が改善される組成物及び方法」と称する)に開示され記載されている。これらの各々の内容は、全体として本願明細書に援用されている。

10

20

30

40

50

一部の実施態様によれば、微粒子技術を用いた少なくとも1つの治療薬の送達は、少なくとも1つの治療薬及び少なくとも1つの追加の治療薬を封入する生体再吸収性ポリマー粒子を必要とする。

#### 【0159】

##### 微小粒子ポリマーマトリックス

一実施態様によれば、微粒子は、マトリックスを含んでいる。一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、天然に存在するバイオポリマーマトリックス、合成ポリマー・マトリックス、又はこれらの組み合わせ中に又はその上に含浸されている。一実施態様によれば、ポリマーは、持続放出ポリマーである。一実施態様によれば、ポリマーは、生分解性ポリマーである。一実施態様によれば、ポリマーは、ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)である。他の実施態様によれば、ポリマーは、ポリ(オルトエステル)である。他の実施態様によれば、ポリマーは、ポリ(無水物)である。他の実施態様によれば、ポリマーは、ポリラクチド-ポリグリコリドである。

治療薬を送達する粒子の製造において非生分解性と生分解性双方のポリマー材料が使用し得る。そのようなポリマーは、天然又は合成ポリマーであり得る。ポリマーは、放出が望まれる期間に基づいて選ばれる。特に興味がある生体接着性ポリマーとしては、Sawhney et al in Macromolecules (1993) 26, 581-587によって記載されている生物侵食性ヒドロゲルが挙げられるが、これに限定されない。この文献の教示は本願明細書に援用されている。例示的な生物侵食性ヒドロゲルとしては、ポリヒアルロン酸酸、カゼイン、ゼラチン、グルチン、ポリ無水物、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、キトサン、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(エチルメタクリレート)、ポリ(ブチルメタクリレート)、ポリ(イソブチルメタクリレート)、ポリ(ヘキシルメタクリレート)、ポリ(イソデシルメタクリレート)、ポリ(ラウリルメタクリレート)、ポリ(フェニルメタクリレート)、ポリ(メチルアクリレート)、ポリ(イソプロピルアクリレート)、ポリ(イソブチルアクリレート)、及びポリ(オクタデシルアクリレート)が挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様によれば、生体接着性ポリマーは、ヒアルロン酸である。そのような一部の実施態様において、生体接着性ポリマーには、約2.3%未満のヒアルロン酸が含まれる。

#### 【0160】

他の実施態様によれば、ポリマーは、微小粒子配合物の水溶解性を高める。適切なポリマーの例としては、ポリエチレングリコール、ポリ-(d-グルタミン酸)、ポリ-(1-グルタミン酸)、ポリ-(1-グルタミン酸)、ポリ-(d-アスパラギン酸)、ポリ-(1-アスパラギン酸)、ポリ-(1-アスパラギン酸)及びこれらのコポリマーが含まれるが、これらに限定されない。分子量約5,000～約100,000を有するポリグルタミン酸、分子量約20,000～約80,000を用いることができ、分子量約30,000～約60,000を用いることもできる。ポリマーは、本明細書に援用されている米国特許第5,977,163号明細書によって本質的に記載されているプロトコールを用いて本発明のエポチロンの1つ以上のヒドロキシルにエステル結合によって結合される。具体的な結合部位には、本発明の21-ヒドロキシ誘導体の場合には炭素-21のヒドロキシルが含まれる。他の結合部位としては、炭素3のヒドロキシル及び/又は炭素7のヒドロキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ポリグリコリド(PGA)マトリックス中に又はポリグリコリド(PGA)マトリックス上に含浸されている。PGAは、縫合に用いるのに開発された線状脂肪族ポリエステルである。研究によって、トリメチレンカーボネート、ポリ乳酸(PLA)、及びポリカプロラクトンと形成されたPGAコポリマーが報告されている。これらのコポリマーの一部は、薬剤持続放出のための微粒子として配合され得る。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ポリエステル-ポリエチレングリコールマトリックス中に又はポリエステル-ポリエチレングリコールマトリックス上に含浸されている。ポリエステル-ポリエチレングリコール化合物は合成され得る；これらは、軟質であり、薬剤送達に用い得る。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ポリ(アミノ)由来バイオポリマーマトリックス中に又はポリ(アミノ)由来バイオポリマーマトリックス上に含浸されてい

10

20

30

40

50

る。ポリ(アミノ)由来バイオポリマーとしては、脂肪族ジアミンとして乳酸及びリシンを含有するもの(例えば、米国特許第5,399,665号明細書を参照のこと)、及びチロシン由来ポリカーボネート及びポリアクリレートが挙げられるが、これらに限定されない。ポリカーボネートの変性はエステルのアルキル鎖の長さを変化させることができ(エチルをオクチルに)、ポリアリーレートの変性は二酸のアルキル鎖の長さを変化させることを更に含むことができ(例えば、コハク酸をセバシン酸に)、これによりポリマーの大きな置換及びポリマー特性の大きな可撓性が可能になる。

#### 【0161】

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ポリ無水物マトリックス中に又はポリ無水物マトリックス上に含浸されている。ポリ無水物は、溶融重合による2つの二酸分子の脱水によって調製される(例えば、米国特許第4,757,128号明細書を参照のこと)。これらのポリマーは、表面侵食によって分解する(全体侵食によって分解するポリエステルと比較して)。薬剤の放出は、選択されるモノマーの親水性によって制御され得る。10

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、光重合性バイオポリマー・マトリックス中に又は光重合性バイオポリマー・マトリックス上に含浸されている。光重合性バイオポリマーとしては、乳酸/ポリエチレングリコール/アクリレートコポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ヒドロゲル・マトリックス中に又はヒドロゲル・マトリックス上に含浸されている。用語「ヒドロゲル」は、ゼラチン状又はゼリー状の塊を生成するのに必要な水性成分を含有する固体、半固体、擬塑性又は塑性構造をもたらす物質を意味する。ヒドロゲルは、一般的に、親水性ポリマー、アクリル酸、アクリルアミド及び2-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)が含まれる種々のポリマーを含む。20

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、天然に存在するバイオポリマー・マトリックス中に又は天然に存在するバイオポリマー・マトリックス上に含浸されている。天然に存在するバイオポリマーとしては、タンパク質ポリマー、コラーゲン、多糖類及び光重合性化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0162】

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、タンパク質ポリマー・マトリックス中に又はタンパク質ポリマー・マトリックス上に含浸されている。タンパク質ポリマーは、自己集合タンパク質ポリマー、例えば、絹フィブロイン、エラスチン、コラーゲン、及びこれらの組み合わせから合成されている。30

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、天然に存在する多糖・マトリックス中に又は天然に存在する多糖・マトリックス上に含浸されている。天然に存在する多糖類は、キチン及びその誘導体、ヒアルロン酸、デキストラン及びセルロース系(一般的には変性せずに生分解性でない)、及びスクロースアセテートイソブチレート(SAIB)が挙げられるが、これらに限定されない。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、キチン・マトリックス中に又はキチン・マトリックス上に含浸されている。キチンは、主に2-アセトアミド-2-デオキシ-D-グルコース基から構成され、外骨格の主成分である酵母、菌類及び海の無脊椎動物(エビ、甲殻類)に見られる。キチンは水溶性でなく、脱アセチル化キチン、キトサンのみが酸性溶液(例えば、酢酸)に可溶である。研究によって、水溶性で、非常に高分子量で(2,000,000ダルトンよりも大きい)、粘弾性で、非毒性で、生体適合性で、過酸化物、グルタルアルdehyド、グリオキサール及び他のアルdehyド及びカルボジアミドと架橋してゲルを形成することのできるキチン誘導体が報告されている。40

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ヒアルロン酸(HA)・マトリックス中に又はヒアルロン酸(HA)・マトリックス上に含浸されている。交互のグルクロニドとグルコサミニド結合から構成され且つ分離され精製されている哺乳類の硝子体液、脳の細胞外マトリックス、滑液、臍帯及び鶏冠に見られるヒアルロン酸(HA)もまた発酵プロセスによって生産され得る。50

## 【0163】

## 医薬的に許容され得る担体

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、(ii)医薬的に許容され得る担体を含んでいる。

一実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、固体担体又は賦形剤である。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、ゲル相担体又は賦形剤である。担体又は賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の单糖類及び多糖類(ヒアルロン酸が挙げられるが限定されない)、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、及びポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な担体には、食塩水賦形剤、例えばリン酸緩衝食塩水(PBS)中のヒドロキシリルプロピルメチルセルロース(HPMC)も含まれ得る。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、緩衝液である。例示的な緩衝液には、リン酸緩衝食塩水(PBS)が挙げられ得るが、これに限定されない。10

## 【0164】

一部の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、組成物に粘着性を与える。一実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、ヒアルロン酸を含んでいる。一部の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0%~5%のヒアルロン酸を含んでいる。一実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.05%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.1%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.2%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.3%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.4%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.5%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.6%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.7%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.8%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.9%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.1%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.2%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.3%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.4%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.5%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.6%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.7%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.8%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.9%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.1%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.2%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.3%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.4%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.5%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.6%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.7%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.8%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.9%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、3.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、3.5%未20  
30  
40  
50

満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、4.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、4.5%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、5.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。

#### 【0165】

一部の実施態様において、医薬的に許容され得る担体としては、ゲル、持続放出固体又は半固体化合物が挙げられるが、これらに限定されず、必要により徐放性ゲルとしてもよい。そのような一部の実施態様において、少なくとも1つの治療薬は、医薬的に許容され得る担体に埋め込まれている。一部の実施態様において、少なくとも1つの治療薬は、医薬的に許容され得る担体上に被覆されている。コーティングは、所望の任意の材料、好ましくはポリマー又は異なるポリマーの混合物であり得る。必要により、ポリマーを造粒段階の間に用いて、活性成分の所望の放出パターンを得るように活性成分を有するマトリックスを形成してもよい。ゲル、持続放出固体又は半固体化合物は、所望の期間にわたって活性剤を放出することができる。ゲル、持続放出固体又は半固体化合物は、ヒト脳の実質内の組織に、例えば、血管、例えば大脳動脈に近接してが含まれるがこれに限定されず植え込まれ得る。

他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、持続放出固体化合物を含んでいる。そのような一実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、持続放出固体化合物に埋め込まれるか又は持続放出固体化合物に被覆されている。更に他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、少なくとも1つの治療薬を含有する持続放出微粒子を含んでいる。

他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、ゲル化合物、例えば生分解性ヒドロゲルである。

#### 【0166】

##### 追加成分

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、更に、防腐剤を含んでいる。そのような一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子送達組成物は、単位剤形で存在する。例示的単位剤形としては、アンプル又は多回投与容器が挙げられるが、これらに限定されない。

非経口(皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、髄腔内、脳室内及び関節内が含まれるが、これらに限定されない)投与のための流動可能な徐放性微小粒子組成物には、配合物を予定受容個体の血液又はCSFと等張にする、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤及び溶質を含有し得る水性及び非水性滅菌注射溶液；及び沈殿防止剤及び増粘剤が含まれ得る水性及び非水性滅菌懸濁液が含まれる。

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、非経口注入、外科移植、又はこれらの組み合わせのために配合される。そのような一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、医薬的に許容され得る水性又は非水性滅菌溶液、分散液、懸濁液又はエマルジョン又は注射用滅菌溶液又は分散液に再構成する滅菌粉末の形である。適切な水性及び非水性担体、希釈剤、溶媒又は賦形剤の例としては、水、エタノール、ジクロロメタン、アセトニトリル、酢酸エチル、ポリオール(プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール等)、これらの適切な混合物、植物油(例えばオリーブ油)及び注射用有機エステル、例えばエチルオレエートが挙げられるが、これらに限定されない。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングの使用、分散液の場合に必要とされる粒径の維持、及び界面活性剤の使用によって維持され得る。懸濁液は、更に、沈殿防止剤、例えば、エトキシリ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、ポリオキシエチレンソルビタンエステル、ミクロクリスタンセルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、トラガカント、及びこれらの混合物を含有し得る。

#### 【0167】

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、注射用デポ形態で配合

10

20

30

40

50

される。注射用デポ形態は、生分解性ポリマー中に治療薬のマイクロカプセル封入マトリックスを形成することによって製造される。薬剤とポリマーの比及び使われる具体的なポリマーの種類によって、薬剤放出速度が制御され得る。そのような長時間作用する配合物は、適切なポリマー材料又は疎水性材料(例えば許容され得る油中のエマルジョンとして)又はイオン交換樹脂と共に、又はやや難溶の誘導体として、例えば、やや難溶の塩として配合され得る。生分解性ポリマーの例としては、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)が挙げられるが、これらに限定されない。注射用デポ製剤は、また、体組織と適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬剤を封入することによっても調製される。

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、更に、アジュバントを含んでいる。例示的なアジュバントとしては、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤が挙げられるが、限定されない。微生物の作用の阻止は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等によって確実にされ得る。等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウム等も含まれ得る。注射用医薬形態の長期吸収は、吸収を遅らせる物質、例えば、アルミニウムモノステアレートやゼラチンの使用によってもたらされ得る。

#### 【0168】

流動可能な徐放性微小粒子組成物は、例えば、最後のガンマ照射、細菌保持フィルタを通すろ過によって又は使用直前に滅菌水又は他の注射用滅菌媒質に溶解又は分散され得る滅菌固体組成物の形で滅菌剤を組み込むことによって滅菌され得る。注射用製剤、例えば、注射用滅菌水性又は油性懸濁液は、適切な分散剤又は湿潤剤及び沈殿防止剤を用いて既知の技術に従って配合され得る。注射用滅菌製剤は、また、非毒性の非経口的に許容され得る希釈剤又は溶媒中の注射用滅菌溶液、懸濁液又はエマルジョン、例えば、1,3-ブタジオール、ジクロロメタン、酢酸エチル、アセトニトリル等に溶解したものであり得る。許容され得る賦形剤及び溶媒の中で水、リングル液、U.S.P.及び等張食塩液が使われ得る。更に、滅菌固定油が通例溶媒又は懸濁媒質として使われる。このためには、合成モノグリセリド又はジグリセリドが含まれる無刺激固定油が使われ得る。更に、オレイン酸のような脂肪酸が、注射剤の調製に用いられる。

適切な緩衝剤としては、酢酸と塩(1-2% w/v); クエン酸と塩(1-3% w/v); ホウ酸と塩(0.5-2.5% w/v); 及びリン酸と塩(0.8-2% w/v)が挙げられる。適切な防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム(0.003-0.03% w/v); クロロブタノール(0.3-0.9% w/v); パラベン(0.01-0.25% w/v)及びチメロサール(0.004-0.02% w/v)が挙げられる。

#### 【0169】

#### IV. 流動可能な徐放性微小粒子組成物を調製するためのキット

他の態様においては、本発明は、脳損傷により妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの脳動脈を治療するためのキットであって:

- (i) 滅菌外科的注入装置;
- (ii) バレル及びプランジャーを備える第1の滅菌シリンジ;
- (iii) バレル及びプランジャーを備える第2の滅菌シリンジ;
- (iv) メス型滅菌ルアーキャップ;
- (v) オス型滅菌ルアーキャップ;
- (vi) メス型滅菌シリンジコネクタ;
- (vii) 治療的な量の少なくとも1つの治療薬を含む脳室への投与に適している滅菌微小粒子配合物であって、治療的な量がくも膜下腔内の脳動脈の妨害の遅発性合併症を減少させるのに効果的な量であり、微小粒子配合物が一様な粒度分布の複数の微粒子を含み、且つ少なくとも1つの治療薬が各微粒子全体に分散されている、前記配合物及び

(vii) 医薬的に許容できされ得る滅菌担体  
を備えている、前記キットを提供する。

一部の実施態様によれば、外科的注入装置は、ニードル、カニューレ、カテーテル又はこれらの組み合わせである。一実施態様によれば、外科的注入装置は、ニードルである。

10

20

30

40

50

他の実施態様によれば、外科的注入装置は、カニューレである。他の実施態様によれば、外科的注入装置は、カテーテルである。一部の実施態様によれば、外科的注入装置は、18ゲージ～10ゲージの範囲にあり得る。一実施態様によれば、外科的注入装置は、18ゲージの外科的注入装置である。他の実施態様によれば、外科的注入装置は、17ゲージの外科的注入装置である。他の実施態様によれば、外科的注入装置は、16ゲージの外科的注入装置である。他の実施態様によれば、外科的注入装置は、15ゲージの外科的注入装置である。他の実施態様によれば、外科的注入装置は、14ゲージの外科的注入装置である。他の実施態様によれば、外科的注入装置は、13ゲージの外科的注入装置である。他の実施態様によれば、外科的注入装置は、12ゲージの外科的注入装置である。他の実施態様によれば、外科的注入装置は、11ゲージの外科的注入装置である。他の実施態様によれば、外科的注入装置は、10ゲージの外科的注入装置である。

10

#### 【0170】

一部の実施態様によれば、各シリンジは、1mlと10ml容積の間を有する。一実施態様によれば、各シリンジは、1mlのシリンジである。他の実施態様によれば、各シリンジは、2mlのシリンジである。他の実施態様によれば、各シリンジは、3mlのシリンジである。他の実施態様によれば、各シリンジは、4mlのシリンジである。他の実施態様によれば、各シリンジは、5mlのシリンジである。他の実施態様によれば、各シリンジは、6mlのシリンジである。他の実施態様によれば、各シリンジは、7mlのシリンジである。他の実施態様によれば、各シリンジは、8mlのシリンジである。他の実施態様によれば、各シリンジは、9mlのシリンジである。他の実施態様によれば、各シリンジは、10mlのシリンジである。

20

一実施態様によれば、キットは、更に、少なくとも2つの生体適合性の滅菌容器を備え、微小粒子配合物が第1の容器に貯蔵され、医薬的に許容され得る担体が第2の容器に貯蔵されている。一部の実施態様によれば、容器は、バイアル、ビン、チューブ、バッグ、パケット、ピロー、アンプル等であり得る。

他の実施態様によれば、滅菌微小粒子配合物は、第1の滅菌シリンジ内に前もって包装されている。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る滅菌担体は、第2の滅菌のシリンジ内に前もって包装されている。

一実施態様によれば、滅菌微小粒子配合物は、冷凍状態で、例えば-20又は-80で貯蔵され得る。他の実施態様によれば、滅菌微小粒子配合物は、冷蔵状態で、例えば4で貯蔵され得る。他の実施態様によれば、滅菌微小粒子配合物は、室温で貯蔵され得る。

30

一実施態様によれば、医薬的に許容され得る滅菌担体は、冷凍状態で、例えば-20又は-80で貯蔵され得る。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る滅菌担体は、冷蔵状態で、例えば4で貯蔵され得る。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る滅菌担体は、室温で貯蔵され得る。

#### 【0171】

##### 治療薬

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、カルシウムチャネル遮断薬、エンドセリンアンタゴニスト、一過性受容体電位(TRP)タンパク質アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせである。

40

一実施例によれば、少なくとも一つの治療薬は、カルシウムチャネル遮断薬である。一部の実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれる。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、N型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤である。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。一実施態様によれば、カルシウムチャネル遮断薬は、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。

50

T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤である。

【0172】

例えは、L型電位依存性カルシウムチャネル遮断薬としては、ジヒドロピリジンL型遮断薬、例えはニソルジピン、ニカルジピン又はニフェジピン、AHF(例えは4aR,9aS)-(+)-4a-アミノ-1,2,3,4,4a,9a-ヘキサヒドロ-4aH-フルオレン、HC1)、イスラジピン(例えは4-(4-ベンゾフラザニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-3,5-ピリジンジカルボン酸メチル1-メチルエチルエステル)、カルシセプチン(例えは、デンドロアスピス・ポリレピス・ポリレピス(*Dendroaspis polylepis polylepis*)から分離される)、H-Arg-Ile-Cys-Tyr-Ile-His-Lys-Ala-Ser-Leu-Pro-Arg-Ala-Thr-Lys-Thr-Cys-Val-Glu-Asn-Thr-Cys-Tyr-Lys-Met-Phe-Ile-Arg-Thr-Gln-Arg-Glu-Tyr-Ile-Ser-Glu-Arg-Gly-Cys-Gly-Cys-Pro-Thr-Ala-Met-Trp-Pro-Tyr-G1n-Thr-Glu-Cys-Cys-Lys-Gly-Asp-Arg-Cys-Asn-Lys-OH、カルシクルジン(例えは、デンドロアスピス・アングスチセプス(*Dendroaspis angusticeps*)(イースタングリーンマンバ)から分離される)、(H-Trp-Gln-Pro-Pro-Trp-Tyr-Cys-Lys-Glu-Pro-Val-Arg-Ile-Gly-Ser-Cys-Lys-Gln-Phe-Ser-Ser-Phe-Tyr-Phe-Lys-Trp-Thr-Ala-Lys-Lys-Cys-Leu-Pro-Phe-Leu-Phe-Ser-GlyCys-G1y-Gly-Asn-Ala-Asn-Arg-Phe-Gln-Thr-Ile-Gly-Glu-Cys-Arg-Lys-Lys-Cys-Leu-Gly-Lys-OH、シルニジピン(例えはAまたFRP-8653も、ジヒドロピリジン-タイプ阻害剤)、ジルアンチゼム(Dilantizem)(例えは(2S,3S)-(+)-cis-3-アセトキシ-5-(2-ジメチルアミノエチル)-2,3-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)-1,5-ベンゾチアゼピン-4(5H)-オン塩酸塩)、ジルチアゼム(例えはベンゾチアゼピン-4(5H)-オン、3-(アセチルオキシ)-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)--、(+)-cis-、一塩酸塩)、フェロジピン(例えは4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-3,5-ピリジンカルボン酸エチルメチルエステル)、FS-2(例えは*Dendroaspis polylepis polylepis*毒からの分離株)、FTX-3.3(例えはアゲレノプシス・アペルタ(*Agelopsis aperta*)からの分離株)、硫酸ネオマイシン(例えはC<sub>23</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>13</sub>·3H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ニカルジピン(例えは1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニルメチル-2-[メチル(フェニル)メチルアミノ]-3,5-ピリジンジカルボン酸エチルエステル塩酸塩、またYC-93も、ニフェジピン(例えは1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンカルボン酸ジメチルエステル)、ニモジピン(例えは4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸2-メトキシエチル1-メチルエチルエステル)又は(イソプロピル2-メトキシエチル1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジアルボキシレート)、ニトレニジピン(例えは1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸エチルメチルエステル)、S-ペタシン(例えは(3S,4aR,5R,6R)-[2,3,4,4a,5,6,7,8-オクタヒドロ-3-(2-プロペニル)-4a,5-ジメチル-2-オキソ-6-ナフチル]Z-3'-メチルチオ-1'-プロペノエート)、フロレチン(例えは2',4',6'-トリヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオフェノン、また3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(2,4,6-トリヒドロキシフェニル)-1-プロパンノンも、またb-(4-ヒドロキシフェニル)-2,4,6-トリヒドロキシプロピオフェノン)も、プロトピン(例えはC<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>Cl)、SKF-96365(例えは1-[b-[3-(4-メトキシフェニル)プロポキシ]-4-メトキシフェネチル]-1H-イミダゾール、HC1)、テトランジン(例えは6,6',7,12-テトラメトキシ-2,2'-ジメチルベルバマン)、(.+.-)-メトキシベラパミル又は(+)-ベラパミル(例えは54N-(3,4-ジメトキシフェニルエチル)メチルアミノ]-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-iso-プロピルバレロニトリル塩酸塩)、及び(R)-(+)Bay K8644(例えはR-(+)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-5-ニトロ-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ピリジンカルボン酸メチルエステル)が挙げられるが、これらに限定されない。上記の例は、L型電位開口型カルシウムチャネルに特異的であり得るか又はより幅広い範囲の電位開口型カルシウムチャネル、例えはN、P/Q、R及びT-型を阻害し得る。

【0173】

一部の実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、ジヒドロピリジンである。典型的なジヒドロピリジンとしては、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イス

ラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピン等が挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様によれば、ジヒドロピリジンは、ニモジピンである。一実施態様によれば、ニモジピンは、本明細書に記載されるように配合される場合の半減期が7-10日であり、適切な脂溶性を有する。

一部の実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、フェニルアルキルアミンである。例示的なフェニルアルキルアミンとしては、ガロパミル、ベラパミル等が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、1-4ベンゾチアゼピンである。一実施態様によれば、1-4ベンゾチアゼピンは、ジルチアゼムである。一実施態様によれば、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤は、ベブリジルである。10

他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、エンドセリンアンタゴニストである。例示的なエンドセリンアンタゴニストとしては、A-127722、ABT-627、BMS 182874、B Q-123、BQ-153、BQ-162、BQ-485、BQ-518、BQ-610、EMD-122946、FR 139317、IPI-725、L -744453、LU 127043、LU 135252、PABSA、PD 147953、PD 151242、PD 155080、PD 156707、RO 611790、SB-247083、クラゾセンタン、アトラセンタン、シタクスセンタンナトリウム、TA-0201、TBC 11251、TTA-386、WS-7338B、ZD-1611、アスピリン、A-182086、CGS 27 830、CP 170687、J-104132、L-751281、L-754142、LU 224332、LU 302872、PD 142893、P D 145065、PD 160672、RO-470203、ボセンタン、RO 462005、RO 470203、SB 209670、SB 217242、TAK-044、A-192621、A-308165、BQ-788、BQ-017、IRL 1038、IRL 2500、PD-1617 21、RES 701-1、RO 468443等が挙げられるが、これらに限定されない。20

他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、一過性受容体電位(TRP)タンパク質アンタゴニストである。例示的な一過性受容体電位(TRP)タンパク質アンタゴニストとしては、塩化ガドリニウム、塩化ランタン、SKF 96365 (1-( -[3-(4-メトキシ-フェニル)プロポキシ]-4-メトキシフェネチル)-1H-イミダゾール塩酸塩)、及びLOE 908 ((RS)-(3,4 -ジヒドロ-6,7-ジメトキシイソキノリン-1-ガンマ1)-2-フェニル-N, N-ジ-[2-(2,3,4-トリメトキシフェニル)エチル]アセトアミド)であるが、これらに限定されない。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、分離された分子である。一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、実質的に純粋である。

#### 【 0 1 7 4 】

#### 微小粒子配合物

一実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、少なくとも1つの治療薬を含む複数の微粒子を含んでいる。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、微粒子の形で供給される。他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、微粒子上に又は微粒子中に配置されている。一実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、各微粒子全体に分散されている。一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、各微粒子の表面上に含浸されている。他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、コーティングによって囲まれた微粒子のコアの中に含有されている。他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、各微粒子に吸着されている。40

そのような一部の実施態様によれば、微粒子は、一様な粒度分布を有する。一部の実施態様によれば、微粒子サイズの一様な分布は、微粒子を含む一様なエマルジョンを形成する均質化プロセスによって達成される。そのような一部の実施態様によれば、各微粒子はマトリックスを含んでいる。一部の実施態様によれば、マトリックスは少なくとも1つの治療薬を含んでいる。

一部の実施態様によれば、微粒子は、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、持続放出、即時放出、及びこれらの組み合わせが含まれる任意次数放出速度論を有し得る。微粒子には、治療薬(1つ以上)に加えて、浸食性、非浸食性、生分解性、又は非生分解性の物質又はこれらの組み合わせが含まれるがこれらに限定されない、調剤及び医薬品の技術において日常的に用いられる物質のいずれもが含まれ得る。50

**【 0 1 7 5 】**

一部の実施態様によれば、微粒子は、溶液で又は半固体状態で少なくとも1つの治療薬を含有するマイクロカプセルである。一部の実施態様によれば、微粒子は、全体的に又は部分的に少なくとも1つの治療薬を含有する。一部の実施態様によれば、微粒子は、全体的に又は部分的に少なくとも1つの治療薬を含有するナノ粒子である。一部の実施態様によれば、微粒子は、実質的に任意の形状を有し得る。

一部の実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも40質量%～少なくとも80質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも40質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも45質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも50質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも55質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも60質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも63質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも65質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも70質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも75質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。一実施態様によれば、各微粒子には、少なくとも80質量%の少なくとも1つの治療薬が装填されている。

**【 0 1 7 6 】**

一部の実施態様によれば、粒径は、約25 μm～約100 μmである。一部の実施態様によれば、粒径は、約30 μm～約80 μmである。一実施態様によれば、粒径は、少なくとも約25 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約30 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約35 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約40 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約45 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約50 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約55 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約60 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約65 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約70 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約75 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約80 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約85 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約90 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約95 μmである。他の実施態様によれば、粒径は、少なくとも約100 μmである。

他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ストリングにおいて供給され得る。ストリングがコーティングによって囲まれたコア内に少なくとも1つの治療薬を含有してもよく、又は少なくとも1つの治療薬がストリング全体に分散されてもよく、又は少なくとも1つの治療薬がストリングに吸収されてもよい。ストリングは、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、持続放出、即時放出、及びこれらの組み合わせを含む、任意次数放出速度論を有し得る。ストリングには、治療薬(1つ以上)に加えて、浸食性、非浸食性、生分解性、又は非生分解性の物質又はこれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない、調剤及び医薬品の技術において日常的に用いられる物質のいずれもが含まれ得る。

**【 0 1 7 7 】**

他の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、少なくとも1つのシートにおいて供給され得る。シートがコーティングによって囲まれたコア内に少なくとも1つの治療薬及び少なくとも1つの追加の治療薬を含有してもよく、又は少なくとも1つの治療薬及び少なくとも1つの追加の治療薬がシート全体に分散されてもよく、又は少なくとも1つの治療薬がシートに吸収されてもよい。シートは、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、持続放出、即時放出、及びこれらの組み合わせを含む、任意次数放出速度論を有し得る。シートには、少なくとも1つの治療薬及び少なくとも1つの追加の治療薬に加えて、浸食性

10

20

30

40

50

、非浸食性、生分解性、又は非生分解性の物質又はこれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない、調剤及び医薬品の技術において日常的に用いられる物質のいずれもが含まれ得る。

一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、微粒子の懸濁液を含んでいる。一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、微粒子の懸濁液を含んでいる。一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、更に、沈殿防止剤、安定剤及び分散剤の少なくとも1つを含んでいる。そのような一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、懸濁液として存在する。そのような一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、溶液として存在する。そのような一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、エマルジョンとして存在する。

【0178】

10

一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、少なくとも1つの治療薬の水溶液を水溶性形態で含んでいる。一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、少なくとも1つの治療薬の油性懸濁液を含んでいる。少なくとも1つの治療薬の油性懸濁液は、適切な親油性溶媒を用いて調製され得る。例示的な親油性溶媒又は賦形剤としては、脂肪油、例えばゴマ油、又は合成脂肪酸エステル、例えばエチルオレエート又はトリグリセリドが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施態様によれば、微小粒子配合物は、少なくとも1つの治療薬の水性懸濁液を含んでいる。水性注入懸濁液は、懸濁液の粘度を増加させる物質、例えばカルボキシルメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、ヒアルロン酸、又はデキストランを含有し得る。必要により、懸濁液は、また、適切な安定剤又は化合物の溶解性を増加させて高度に濃縮された溶液の調製を可能にする物質を含有し得る。或いは、少なくとも1つの治療薬は、使用前に、適切な賦形剤、例えば、発熱物質を含まない滅菌水と構成するために粉末の形であり得る。微小粒子配合物を賦形剤に分散させて、分散相として微粒子、及び分散媒として賦形剤を有する分散液を形成する。

20

微小粒子配合物は、例えば、マイクロカプセル封入剤形、適切な場合には、渦巻状になつた、微視的な金粒子上に被覆された、リポソーム、組織に植え込むためのペレット中に含有された、又は組織に摩擦されるべき対象物上に乾燥された1つ以上の賦形剤と共に含まれ得る。本明細書に用いられる用語「マイクロカプセル封入」は、非常に小さい液滴又は粒子を生体適合性、生分解性ポリマー又は非ポリマー材料の連続膜で囲むか又は被覆して、ノンパレイユ、ペレット、結晶、凝集物、マイクロスフェア、又はナノ粒子が挙げられるがこれらに限定されない一体構造物を得るプロセスを意味する。微小粒子配合物は、顆粒剤、ビーズ剤、散剤、錠剤、コーティング錠、(マイクロ)カプセル剤、坐薬、シロップ剤、乳剤、懸濁液剤、クリーム剤、点滴剤又は活性化合物の放出が遅延された製剤の形であつてもよく、その製剤において、賦形剤及び添加剤及び/又は補助剤、例えば崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨潤剤、滑剤、又は可溶化剤が、通例上記のように用いられる。微小粒子配合物は、種々のドラッグデリバリー・システムの使用に適している。ドラッグデリバリーの方法の簡単な総説については、Langer (1990) Science 249, 1527-1533を参照のこと、この内容は本願明細書に援用されている。

30

【0179】

#### マイクロカプセル封入プロセス

マイクロカプセル封入プロセス及び製品の例；エマルジョンベースの微粒子の製造方法；エマルジョンベースの微粒子及びその製造方法；調整可能な抽出速度を有する溶媒抽出マイクロカプセル封入；溶媒及び塩によるマイクロカプセル封入プロセス；微粒子を作成する連続二重エマルジョンプロセス；ポリマーブレンドから微粒子特性、放出制御系を調整する乾燥方法；非反復単位が異なるポリマーを含むポリマー混合物及びその製造及び使用方法；及び微粒子を調製するエマルジョンベースのプロセス及びそれと用いられるワークヘッドアセンブリが、米国特許第5,407,609号明細書(マイクロカプセル封入プロセス及びその製品と称する)、米国特許出願公開第10/553,003号明細書(エマルジョンベースの微粒子の製造方法と称する)、米国特許出願公開第11/799,700号明細書(エマルジョンベースの微粒子及びその製造方法と称する)、米国特許出願公開第12/557,946号明細書(抽出速度可変による溶媒抽出マイクロカプセル封入と称する)、米国特許出願公開第12/779,138

40

50

号明細書(ヒアルロン酸(HA)注入賦形剤と称する)、米国特許出願公開第12/562,455号明細書(溶媒及び塩によるマイクロカプセル封入プロセスと称する)、米国特許出願公開第12/338,488号明細書(低残留溶媒容積を有する微粒子の調製方法と称する); 米国特許出願公開第12/692,027号明細書(ポリマーブレンドからの放出制御系と称する); 米国特許出願公開第12/692,020号明細書(非反復単位が異なるポリマーを含むポリマー混合物及びその製造及び使用方法と称する); 米国特許出願公開第10/565,401号明細書(「放出制御組成物」と称する); 米国特許出願公開第12/692,029号明細書(「微粒子特性を調整する乾燥方法と称する); 米国特許出願公開第12/968,708号明細書(「微粒子を調製するエマルジョンベースのプロセス及びそれと用いられるワークヘッドと称する); 及び米国特許公開第13/074542号明細書(「局所投与部位において医薬組成物の保持が改善される組成物及び方法」と称する)に開示され記載されている。これらの各々の内容は、全体として本願明細書に援用されている。10

一部の実施態様によれば、微粒子技術を用いた少なくとも1つの治療薬の送達は、少なくとも1つの治療薬及び少なくとも1つの追加の治療薬を封入する生体再吸収性ポリマー粒子を必要とする。

#### 【0180】

##### 微粒子ポリマーマトリックス

一実施態様によれば、微粒子は、マトリックスを含んでいる。一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、天然に存在するバイオポリマーマトリックス、合成ポリマーマトリックス、又はこれらの組み合わせ中に又はその上に含浸されている。一実施態様によれば、ポリマーは、持続放出ポリマーである。一実施態様によれば、ポリマーは、生分解性ポリマーである。一実施態様によれば、ポリマーは、ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)である。他の実施態様によれば、ポリマーは、ポリ(オルトエステル)である。他の実施態様によれば、ポリマーは、ポリ(無水物)である。他の実施態様によれば、ポリマーは、ポリラクチド-ポリグリコリドである。20

治療薬を送達する粒子の製造において非生分解性と生分解性双方のポリマー材料が使用し得る。そのようなポリマーは、天然又は合成ポリマーであり得る。ポリマーは、放出が望まれる期間に基づいて選ばれる。特に興味がある生体接着性ポリマーとしては、Sawhney et al in Macromolecules (1993) 26, 581-587によって記載されている生物侵食性ヒドロゲルが挙げられるが、これに限定されない。この文献の教示は本願明細書に援用されている。例示的な生物侵食性ヒドロゲルとしては、ポリヒアルロン酸酸、カゼイン、ゼラチン、グルチン、ポリ無水物、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、キトサン、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(エチルメタクリレート)、ポリ(ブチルメタクリレート)、ポリ(イソブチルメタクリレート)、ポリ(ヘキシルメタクリレート)、ポリ(イソデシルメタクリレート)、ポリ(ラウリルメタクリレート)、ポリ(フェニルメタクリレート)、ポリ(メチルアクリレート)、ポリ(イソプロピルアクリレート)、ポリ(イソブチルアクリレート)、及びポリ(オクタデシルアクリレート)が挙げられるが、これらに限定されない。一実施態様によれば、生体接着性ポリマーは、ヒアルロン酸である。そのような一部の実施態様において、生体接着性ポリマーには、約2.3%未満のヒアルロン酸が含まれる。30

#### 【0181】

他の実施態様によれば、ポリマーは、微小粒子配合物の水溶解性を高める。適切なポリマーの例としては、ポリエチレングリコール、ポリ-(d-グルタミン酸)、ポリ-(1-グルタミン酸)、ポリ-(1-グルタミン酸)、ポリ-(d-アスパラギン酸)、ポリ-(1-アスパラギン酸)、ポリ-(1-アスパラギン酸)及びこれらのコポリマーが含まれるが、これらに限定されない。分子量約5,000～約100,000を有するポリグルタミン酸、分子量約20,000～約80,000を用いることができ、分子量約30,000～約60,000を用いることもできる。ポリマーは、本明細書に援用されている米国特許第5,977,163号明細書によって本質的に記載されているブロトコールを用いて本発明のエポチロンの1つ以上のヒドロキシルにエステル結合によって結合される。具体的な結合部位には、本発明の21-ヒドロキシ誘導体の場合には炭素-21のヒドロキシルが含まれる。他の結合部位としては、炭素3のヒドロキシル及び/又は炭素4050

7のヒドロキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ポリグリコリド(PGA)マトリックス中に又はポリグリコリド(PGA)マトリックス上に含浸されている。PGAは、縫合に用いるのに開発された線状脂肪族ポリエステルである。研究によって、トリメチレンカーボネート、ポリ乳酸(PLA)、及びポリカプロラクトンと形成されたPGAコポリマーが報告されている。これらのコポリマーの一部は、薬剤持続放出のための微粒子として配合され得る。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ポリエステル-ポリエチレングリコールマトリックス中に又はポリエステル-ポリエチレングリコールマトリックス上に含浸されている。ポリエステル-ポリエチレングリコール化合物は合成され得る；これらは、軟質であり、薬剤送達に用い得る。

10

#### 【0182】

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ポリ(アミノ)由来バイオポリマーマトリックス中に又はポリ(アミノ)由来バイオポリマーマトリックス上に含浸されている。ポリ(アミノ)由来バイオポリマーとしては、脂肪族ジアミンとして乳酸及びリシンを含有するもの(例えば、米国特許第5,399,665号明細書を参照のこと)、及びチロシン由来ポリカーボネート及びポリアクリレートが挙げられるが、これらに限定されない。ポリカーボネートの変性はエステルのアルキル鎖の長さを変化させることができ(エチルをオクチルに)、ポリアリーレートの変性は二酸のアルキル鎖の長さを変化させることを更に含むことができ(例えば、コハク酸をセバシン酸に)、これによりポリマーの大きな置換及びポリマー特性の大きな可撓性が可能になる。

20

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ポリ無水物マトリックス中に又はポリ無水物マトリックス上に含浸されている。ポリ無水物は、溶融重合による2つの二酸分子の脱水によって調製される(例えば、米国特許第4,757,128号明細書を参照のこと)。これらのポリマーは、表面侵食によって分解する(全体侵食によって分解するポリエステルと比較して)。薬剤の放出は、選択されるモノマーの親水性によって制御され得る。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、光重合性バイオポリマーマトリックス中に又は光重合性バイオポリマーマトリックス上に含浸されている。光重合性バイオポリマーとしては、乳酸/ポリエチレングリコール/アクリレートコポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ヒドロゲルマトリックス中に又はヒドロゲルマトリックス上に含浸されている。用語「ヒドロゲル」は、ゼラチン状又はゼリー状の塊を生成するのに必要な水性成分を含有する固体、半固体、擬塑性又は塑性構造をもたらす物質を意味する。ヒドロゲルは、一般的に、親水性ポリマー、アクリル酸、アクリルアミド及び2-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)が含まれる種々のポリマーを含む。

30

#### 【0183】

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、天然に存在するバイオポリマーマトリックス中に又は天然に存在するバイオポリマーマトリックス上に含浸されている。天然に存在するバイオポリマーとしては、タンパク質ポリマー、コラーゲン、多糖類及び光重合性化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

40

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、タンパク質ポリマーマトリックス中に又はタンパク質ポリマーマトリックス上に含浸されている。タンパク質ポリマーは、自己集合タンパク質ポリマー、例えば、絹フィブロイン、エラスチン、コラーゲン、及びこれらの組み合わせから合成されている。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、天然に存在する多糖マトリックス中に又は天然に存在する多糖マトリックス上に含浸されている。天然に存在する多糖類は、キチン及びその誘導体、ヒアルロン酸、デキストラン及びセルロース系(一般的には変性せずに生分解性でない)、及びスクロースアセテートイソブチレート(SAIB)が挙げられるが、これらに限定されない。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、キチンマトリックス中に又はキ

50

チンマトリックス上に含浸されている。キチンは、主に2-アセトアミド-2-デオキシ-D-グルコース基から構成され、外骨格の主成分である酵母、菌類及び海の無脊椎動物(エビ、甲殻類)に見られる。キチンは水溶性でなく、脱アセチル化キチン、キトサンのみが酸性溶液(例えば、酢酸)に可溶である。研究によって、水溶性で、非常に高分子量で(2,000,000ダルトンよりも大きい)、粘弾性で、非毒性で、生体適合性で、過酸化物、グルタルアルデヒド、グリオキサール及び他のアルデヒド及びカルボジアミドと架橋してゲルを形成することのできるキチン誘導体が報告されている。

一部の実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、ヒアルロン酸(HA)マトリックス中に又はヒアルロン酸(HA)マトリックス上に含浸されている。交互のグルクロニドとグルコサミニド結合から構成され且つ分離され精製されている哺乳類の硝子体液、脳の細胞外マトリックス、滑液、臍帯及び鶏冠に見られるヒアルロン酸(HA)もまた発酵プロセスによって生産され得る。  
10

#### 【0184】

##### 医薬的に許容され得る担体

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、(ii)医薬的に許容され得る担体を含んでいる。

一実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、固体担体又は賦形剤である。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、ゲル相担体又は賦形剤である。担体又は賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の单糖類及び多糖類(ヒアルロン酸が挙げられるが限定されない)、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、及びポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な担体には、食塩水賦形剤、例えばリン酸緩衝食塩水(PBS)中のヒドロキシリルプロピルメチルセルロース(HPMC)も含まれ得る。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、緩衝液である。例示的な緩衝液には、リン酸緩衝食塩水(PBS)が挙げられ得るが、これに限定されない。  
20

#### 【0185】

一部の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、組成物に粘着性を与える。一実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、ヒアルロン酸を含んでいる。一部の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0%~5%のヒアルロン酸を含んでいる。一実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.05%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.1%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.2%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.3%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.4%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.5%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.6%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.7%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.8%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、0.9%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.1%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.2%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.3%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.4%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.5%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.6%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.7%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.8%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、1.9%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る  
30  
40  
50

担体は、2.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.1%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.2%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.3%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.4%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.5%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.6%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.7%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.8%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、2.9%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、3.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、3.5%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、4.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、4.5%未満のヒアルロン酸を含んでいる。他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、5.0%未満のヒアルロン酸を含んでいる。

#### 【0186】

一部の実施態様において、医薬的に許容され得る担体としては、ゲル、持続放出固体又は半固体化合物が挙げられるが、これらに限定されず、必要により徐放性ゲルとしてもよい。そのような一部の実施態様において、少なくとも1つの治療薬は、医薬的に許容され得る担体に埋め込まれている。一部の実施態様において、少なくとも1つの治療薬は、医薬的に許容され得る担体上に被覆されている。コーティングは、所望の任意の材料、好ましくはポリマー又は異なるポリマーの混合物であり得る。必要により、ポリマーを造粒段階の間に用いて、活性成分の所望の放出パターンを得るように活性成分を有するマトリックスを形成してもよい。ゲル、持続放出固体又は半固体化合物は、所望の期間にわたって活性剤を放出することができる。ゲル、持続放出固体又は半固体化合物は、ヒト脳の実質内の組織に、例えば、血管、例えば大脳動脈に近接してが含まれるがこれに限定されず植え込まれ得る。

他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、持続放出固体化合物を含んでいる。そのような一実施態様によれば、少なくとも1つの治療薬は、持続放出固体化合物に埋め込まれるか又は持続放出固体化合物に被覆されている。更に他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、少なくとも1つの治療薬を含有する持続放出微粒子を含んでいる。

他の実施態様によれば、医薬的に許容され得る担体は、ゲル化合物、例えば生分解性ヒドロゲルである。

#### 【0187】

追加成分

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、更に、防腐剤を含んでいる。そのような一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子送達組成物は、単位剤形で存在する。例示的単位剤形としては、アンプル又は多回投与容器が挙げられるが、これらに限定されない。

非経口(皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、髄腔内、脳室内及び関節内が含まれるが、これらに限定されない)投与のための流動可能な徐放性微小粒子組成物には、配合物を予定受容個体の血液又はCSFと等張にする、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤及び溶質を含有し得る水性及び非水性滅菌注射溶液；及び沈殿防止剤及び増粘剤が含まれ得る水性及び非水性滅菌懸濁液が含まれる。

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、非経口注入、外科移植、又はこれらの組み合わせのために配合される。そのような一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、医薬的に許容され得る水性又は非水性滅菌溶液、分散液、懸濁液又はエマルジョン又は注射用滅菌溶液又は分散液に再構成する滅菌粉末の形で

10

20

30

40

50

ある。適切な水性及び非水性担体、希釈剤、溶媒又は賦形剤の例としては、水、エタノール、ジクロロメタン、アセトニトリル、酢酸エチル、ポリオール(プロピレンギリコール、ポリエチレンギリコール、グリセロール等)、これらの適切な混合物、植物油(例えばオリーブ油)及び注射用有機エステル、例えばエチルオレエートが挙げられるが、これらに限定されない。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングの使用、分散液の場合に必要とされる粒径の維持、及び界面活性剤の使用によって維持され得る。懸濁液は、更に、沈殿防止剤、例えば、エトキシリ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、ポリオキシエチレンソルビタンエステル、ミクロクリスタンセルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、トラガカント、及びこれらの混合物を含有し得る。

10

#### 【0188】

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、注射用デポ形態で配合される。注射用デポ形態は、生分解性ポリマー中に治療薬のマイクロカプセル封入マトリックスを形成することによって製造される。薬剤とポリマーの比及び使われる具体的なポリマーの種類によって、薬剤放出速度が制御され得る。そのような長時間作用する配合物は、適切なポリマー材料又は疎水性材料(例えば許容され得る油中のエマルジョンとして)又はイオン交換樹脂と共に、又はやや難溶の誘導体として、例えば、やや難溶の塩として配合され得る。生分解性ポリマーの例としては、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)が挙げられるが、これらに限定されない。注射用デポ製剤は、また、体組織と適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬剤を封入することによっても調製される。

20

一部の実施態様によれば、流動可能な徐放性微小粒子組成物は、更に、アジュバントを含んでいる。例示的なアジュバントとしては、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤が挙げられるが、限定されない。微生物の作用の阻止は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等によって確実にされ得る。等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウム等も含まれ得る。注射用医薬形態の長期吸収は、吸収を遅らせる物質、例えば、アルミニウムモノステアレートやゼラチンの使用によってもたらされ得る。

流動可能な徐放性微小粒子組成物は、例えば、最後のガンマ照射、細菌保持フィルタを通す過によって又は使用直前に滅菌水又は他の注射用滅菌媒質に溶解又は分散され得る滅菌固体組成物の形で滅菌剤を組み込むことによって滅菌され得る。注射用製剤、例えば、注射用滅菌水性又は油性懸濁液は、適切な分散剤又は湿潤剤及び沈殿防止剤を用いて既知の技術に従って配合され得る。注射用滅菌製剤は、また、非毒性の非経口的に許容され得る希釈剤又は溶媒中の注射用滅菌溶液、懸濁液又はエマルジョン、例えば、1,3-ブタジオール、ジクロロメタン、酢酸エチル、アセトニトリル等に溶解したものであり得る。許容され得る賦形剤及び溶媒の中で水、リングル液、U.S.P.及び等張食塩液が使われ得る。更に、滅菌固定油が通例溶媒又は懸濁媒質として使われる。このためには、合成モノグリセリド又はジグリセリドが含まれる無刺激固定油が使われ得る。更に、オレイン酸のような脂肪酸が、注射剤の調製に用いられる。

30

#### 【0189】

適切な緩衝剤としては、酢酸と塩(1-2% w/v)； クエン酸と塩(1-3% w/v)； ホウ酸と塩(0.5-2.5% w/v)； 及びリン酸と塩(0.8-2% w/v)が挙げられる。適切な防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム(0.003-0.03% w/v)； クロロブタノール(0.3-0.9% w/v)； パラベン(0.01-0.25% w/v)及びチメロサール(0.004-0.02% w/v)が挙げられる。

40

本明細書に用いられる単数形「a」、「an」、及び「the」には、文脈が特に明確に指示しない限り、複数形が含まれる。例えば、「ポリペプチド」について述べることは、1つ以上のポリペプチドを意味する。

ある範囲の値が示される場合、その範囲の上限と下限との間のそれぞれの介在値、及びその規定範囲内の任意の他の規定値又は介在値は、文脈が特に明確に指示しない限り、下限の単位の10分の1まで本発明に包含されることが理解される。より小さい範囲に独立し

50

て含まれ得るこれらより小さい範囲の上限及び下限も、規定範囲内の任意の明確に除外された限界に従って本発明に包含される。規定範囲がその限界の1つ又は双方を含む場合、それらの包含される限度のいずれかを排除する範囲も本発明に含まれる。

特に定義されない限り、本明細書に用いられる全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する当業者によって一般に理解される用語と同一の意味を有する。本明細書に記載の方法及び物質と類似又は同等の任意の方法及び材料を本発明の実施又は試験に使用し得るが、好ましい方法及び材料がここで記載される。本明細書に言及される全ての文献は、文献が関連して引用される方法及び/又は材料を開示且つ記載するために本明細書に援用されている。

本明細書で述べられる刊行物は、単に本出願の出願日前のそれらの開示のために示されているだけである。本明細書において、本発明が、先行発明によりそのような刊行物に先行する権利がないと承認するものと解釈されるべきではない。更に、示された刊行物の日付は、実際の刊行日と異なる場合もあり、独立して確認される必要があり得る。

#### 【実施例】

##### 【0190】

以下の実施例は、どのように本発明を製造且つ使用するかの完全な開示及び説明を当業者に提供するように示され、本発明者らが本発明と見なす範囲を制限することも、以下の実験が行われた全ての実験又は唯一の実験であることを表すことも意図しない。用いられる数(例えば、量、温度等)に関する正確さを確實にする努力がなされたが、一部の実験誤差及び偏差は考慮されるべきである。特に示されない限り、部は質量部であり、分子量は質量平均分子量であり、温度は、摂氏度であり、圧は大気圧又はそれに近い圧である。

##### 【0191】

実施例1. クモ膜下出血(SAH)イヌモデルにおける血管造影脳血管攣縮に対するニモジピン配合物の作用

#### 治療グループ

合計24匹の雑種のイヌを表1に示されるように3グループの1つに割り当てた。

##### 【0192】

表1. 治療グループ割り当て

グループ数	治療	動物の数
1	微小粒子プラセボ配合物	雄4+雌4
2	微小粒子プラセボ配合物に統いて経口 ニモジピン(投与量0.86 mg/kg)	雄4+雌4
3	微小粒子ニモジピン試験配合物(投与量 100 mg)の嚥内投与	雄4+雌4

##### 【0193】

#### 配合物

ニモジピンの存在下にポリマー溶液(例えば、50-50のグリコリド-ラクチドブレンド)と溶媒とを合わせることによって微粒子の一様な粒度分布を含有する微小粒子ニモジピン配合物の試験配合物を調製した。その混合物を界面活性剤含有水溶液に添加して、エマルジョンを形成し、溶媒抽出して、流動可能な微小粒子ニモジピン配合物を製造した。63%のニモジピン(wt%)及び1.3%の水のに対する粒度分布は、66 μm(平均)、95 μm(第95百分位数)及び39 μm(第10百分位数)であった。最初の薬剤負荷は、65%のニモジピン(容積当たりの質量)であった。ニモジピンを存在させずにポリマー溶液(例えば、50-50のグリコリド-ラクチドブレンド)と溶媒とを合わせることによって微粒子の一様な粒度分布を含有するブ

10

20

30

40

50

ラセボ微小粒子配合物を調製した。

図12は、本発明の微小粒子ニモジピン配合物を示す走査型電子顕微鏡写真(SEM)画像である。図13は、経時質量%として表される例示的微小粒子ニモジピン配合物の生体外累積放出を示すグラフである。生体外放出プロファイルを測定するために、微小粒子ニモジピン配合物の試料について、特定の時点(1時間、2時間、6時間、24時間及び14日間毎日)に高性能液体クロマトグラフィー(HPLC)によってニモジピン含量を分析した。例示的微小粒子配合物は、生体外で6~14日の時間枠内で生体外でニモジピンの約50%~100%を放出することができる。

一部の実施態様によれば、囊内投与のための微小粒子配合物を医薬的に許容され得る担体と混合する。

#### 【0194】

##### 投与

図14は、脳室内カテーテルを通して脳室にカルシウムチャネル遮断薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、又はTRPタンパク質アンタゴニストを含有する本発明の微小粒子組成物を適用することを示す例示的な図である(図の出典McComb JG: Techniques of CSF diversion. In: Scott RM (ed). Hydrocephalus. Vol. 3. Williams & Wilkins: Baltimore. 1990. page 48, pp. 128)。図15は、微粒子中に又は微粒子上にカルシウムチャネル遮断薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、又はTRPタンパク質アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせを含む本発明の微小粒子組成物がCSFの流れによって脳室からクモ膜下腔の動脈に運ばれることを示す概略図である(Pollay M: Cerebrospinal fluid. In: Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL (eds). The Practice of Neurosurgery. Vol. 1. Williams & Wilkins: Baltimore. 1996. page 36, pp. 1381)。

微小粒子ニモジピン配合物(100mg脳室内)を、脳室へのカテーテル(14ゲージ~18ゲージ)を通してシリンジによって治療グループ3に投与した。微小粒子プラセボ組成物を、くも膜下腔の大槽内に外科的注入によって賦形剤(例えばヒアルロン酸)で治療グループ1(プラセボ)及び治療グループ2(経口ニモジピン)に投与した。治療群2(経口ニモジピン)に、1日目に微小粒子プラセボ組成物を投与した後、21日目まで1日につき6回経口ニモジピンカプセル(0.86mg/kg)を投与した。デリバリーシステムにおけるデッドボリュームを満たすのに必要なオーバーフィルを考慮してシリンジに装填した。経口対照及びプラセボグループに治療したグループと同様に対照品を投与した。経口ニモジピンの用量は、体表面積に基づいて用量を換算するときヒトにおいて4時間毎に30mg、又は体重に基づいて用量を換算すると4時間毎に60mgに等しい(Reagan-Shaw, S. et al., 「Dose translation from animal to human studies revisited」, FASEB J., 22: 659-661 (2008))。イヌにおいて血圧低下と関係している用量であるのでこの用量を選択した(Zabramski, J. et al., 「Chronic cerebral vasospasm: effect of calcium antagonists」, Neurosurgery, 18: 129-135 (1986))。

再構成/注入に対して、希釈剤を含むシリンジを、微小粒子ニモジピン配合物を含むシリンジにコネクタを介して取り付けた。治療グループ1、及び2の場合、すなわち、大槽内投与に対して、プランジャーを往復させて、賦形剤を微小粒子配合物に引き込む。次に得られた微小粒子組成物を左のシリンジに押し込め、コネクタから分離する。送達に対して、組成物はいずれも外科用ニードルを通しての注射用であるか又は適切な任意のサイズのカニューレ又はカテーテルによって取付けられ得るか又は注入され得る。

#### 【0195】

##### 外科的手順

1日目に、すべてのイヌをベースライン評価し、続いて血管撮影するとともに大槽へ自己由来血液、0.5ml/gを注入した。血液注入の後、微小粒子プラセボ組成物を治療グループ1動物(プラセボ)及び治療グループ2動物(経口ニモジピン)の大槽に注入し、微小粒子ニモジピン配合物を治療グループ3動物(心室内ニモジピン)の右側脳室に注入した。

注入の完了後、動物をうつ伏せにし、頭部を30°下に15分間傾けた。動物を起こし、ケージに戻した。3日目に、動物の大槽へ血液注射(05 ml/kg)を繰り返した。

10

20

30

40

50

## 【0196】

終了点

8日目と15日目に、動物に麻酔し、血管撮影し、大槽からCSFの除去及び血漿の収集を繰り返した。他の終了点には、日々の血圧測定、拳動評価、及び脳及び脊髄病理学が含まれた。15日目の血管撮影後、動物は、麻酔から戻らなかった。動物を麻酔によって安樂死させ、リン酸緩衝食塩水、次に中性緩衝ホルマリンで灌流し、脳を組織学分析に供した。

## 【0197】

血管造影血管攣縮

1、8及び15日目に脳底動脈の直径を比較することによって血管攣縮を評価した。血管造影を、盲検の評価者が測定し、各時間のグループ間及び経時グループ内での分散分析(ANOVA)によって分析した。値が正常に分布されなかった場合には、ランクによるKruskal-Wallis ANOVAと有意差が見られた場合の対比較(Dunnのポストテスト法)。正常に分布されたデータに対しては、対比較は多重比較のためのHolm-Sidak法によった。式(1)を用いて8日目と15日目の各動物の個々の血管攣縮パーセントを定量した：

## 【0198】

$$\frac{[\text{フォローアップ (8又は15日目)} \text{平均内腔径}] - [\text{ベースライン (1日目)} \text{平均内腔径}]}{\text{ベースライン内腔径}} \times 100 \quad (1)$$

## 【0199】

各グループの1日目の直径と比較した8日目と15日目の平均血管攣縮パーセントもまた定量した。図16は、プラセボ微小粒子組成物(プラセボ、n = 8)、経口ニモジピンプラスチラセボ微粒子組成物(経口ニモジピン、n = 8)、又は100mgの脳室内ニモジピン微粒子(n = 8)で治療したイヌにおけるクモ膜下出血(SAH)後8日目と15日目の脳底動脈の血管造影直径のパーセント変化を示している棒グラフである。分散分析は、脳室内ニモジピン微粒子で治療したイヌにおけるSAH後の8日目と15日目に血管造影血管攣縮をほとんど示さなかつた( $P < 0.05$ 、値は平均 ± 平均の標準誤差である)。

8日目のグループ間の脳底動脈径のパーセント変化の比較によって有意差があることがわかった(グループ当たりn = 8、P = 0.006、図16)。対比較によって、経口ニモジピン( $P < 0.05$ )又はプラセボ微小粒子のみ( $P < 0.05$ )と比較して100mgの脳室内ニモジピン微小粒子で治療したグループが血管造影血管攣縮を示した。15日目にもグループ間の有意差があり(P = 0.001)、ニモジピン( $P < 0.05$ )を投与しなかったプラセボグループ及び経口ニモジピン(P = 0.05)と比較して100mgの脳室内ニモジピン微小粒子で治療したグループには血管造影血管攣縮がほとんどなかつた。各グループ内で経時比較すると、経口ニモジピン(P = 0.001)を投与しなかったグループにおいて、また、経口ニモジピン( $P < 0.001$ )で治療したグループにおいて8日目と15日目に著しい血管造影血管攣縮があつたが、脳室内ニモジピン微粒子で治療したグループにおいては有意差がなかつた。従つて、これらのデータは、(1)脳室内徐放性ニモジピン微粒子が血管造影血管攣縮を軽減させること、及び(2)100mgのニモジピンを含有する脳室内ニモジピン微粒子と関連した毒性がないことを示している。

## 【0200】

行動観察

Cahill, J. et al., 「Vasospasm and p53-induced apoptosis in an experimental model of subarachnoid hemorrhage」, Stroke, 37: 1868-1874 (2006)に記載されているようにイヌにおけるSAHの作用及びSAHに対する薬剤治療を定量するために用いた3-成分スケールで行動を評価した。罹患率、死亡率、損傷、及び食物と水のアベイラビリティに対する観察を、すべての動物に対して1日2回行った。ランダム化前に及び試験の間に毎週体重を測定し記録した。完全な身体検査をすべての動物に毎日行った。

試験に記録された各動物に対して毎日行動観察を行つた。毎日各動物の行動を調べた。食欲、活動及び神経学的欠陥の行動分類に関連する行動を、表2-4に従つて行動スコアを示した。

表2は、食欲について示された行動スコアを示すものである。

10

20

30

40

50

## 【0201】

表2. 食欲についての行動スコア

食欲	スコア 観察
2	完食
1	食べ終えていない食事を残した
0	ほとんど食べなかった

10

## 【0202】

表3は、活動に対する行動スコアを示すものである。

## 【0203】

表3. 活動に対する行動スコア

活動	スコア 観察
2	活発、ほえるか又は立っている
1	下に横になっている、一部の刺激により立って歩く
0	ほとんどいつも下に横になっている

20

## 【0204】

表4は、神経学的欠損に対する行動スコアを示すものである。運動失調又は不全麻痺のために記録した神経学的欠損は歩く能力であった。

## 【0205】

表4. 神経学的欠損に対する行動スコア

神経学的欠損	スコア 観察
2	欠損なし
1	運動失調又は不全麻痺のために歩くことができない
0	運動失調又は不全麻痺のために歩くか又は立っていることができない

30

## 【0206】

図17は、プラセボ微小粒子組成物(プラセボ、n = 8)、経口ニモジピンプラスプラセボ微粒子組成物(経口ニモジピン、n = 8)、又は100mgの脳室内ニモジピン微粒子(n = 8)で治療したイヌにおけるクモ膜下出血(SAH)に供したイヌの平均化された行動スコアのプロット線を示すグラフである。値は平均 ± 平均の標準誤差である(測定当たりn = 8)。

40

SAH後の時間においてグループ間で行動に有意差がなかった(図17、ANOVA)。

## 【0207】

血漿及び脳脊髄液(CSF)分析

図18は、経口ニモジピン(21日間[504時間]投与した)又は脳室内ニモジピン微粒子で治療した2つのグループにおけるニモジピン(ng/ml)の血漿濃度のプロット線を示すグラフである。いずれのグループも同様の血漿濃度を有し、脳室内微粒子注入後ニモジピンに対して全身的曝露が示されている(値は、平均 ± 平均の標準誤差である[測定当たりn = 8])。

図19は、経口ニモジピン又は脳室内ニモジピン微粒子で治療した2つのグループにおける大槽から得られたニモジピンの脳脊髄液(CSF)中のCSF濃度のプロット線を示すグラフで

50

ある。値は平均 ± 平均の標準誤差である(測定当たりn = 8)。

ニモジピンの血漿濃度及びCSF濃度から、脳室内ニモジピン微粒子で治療したグループの血漿中よりもCSF中の方が高い濃度でニモジピンの徐放が証明された。CSFニモジピン濃度は高く、SAH後15日間まで治療範囲で維持されたが、経口ニモジピンが投与され場合には低いか又は検出されなかった(図18および19)。

#### 【0208】

##### 組織学的観察

図20は、イヌモデル実験に用いた断面図を示す図である。表5は、プラセボ微粒子(プラセボ)、経口ニモジピンプラスプラセボ微粒子(経口ニモジピン)、又は28日目又は49日目に回復した100mgの脳室内ニモジピン微粒子で治療したイヌにおけるクモ膜下出血(SAH)に供したイヌの肉眼的観察のまとめを示すものである。動物は、動物が死亡したか又は安楽死したか(DOS)又は動物が予定の剖検(SNC)を受けたかに従って分類されている。

#### 【0209】

表5: 肉眼的観察のまとめ

組織 観察	回復日 (28日目/49日目)	重症度	プラセボ				経口				脳室内ニモジピン			
			雄		雌		雄		雌		雄		雌	
			DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC
動物の数			0	4	0	4	0	4	0	4	0	4	1	3
すべての 組織 -正常範囲内	28d		0	2	0	3	0	2	0	2	0	2	0	1
	49d		0	0	0	0	0	2	0	2	0	2	0	2
脳														
-変色,赤色	28d	軽度	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-病巣/病巣(複数),赤色	28d	軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-小瘤	28d	存在	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

#### 【0210】

表6は、プラセボ微粒子(プラセボ)、経口ニモジピンプラスプラセボ微粒子(経口ニモジピン)、又は28日目又は49日目に回復した100mgの脳室内ニモジピン微粒子で治療したイヌにおけるクモ膜下出血(SAH)に供したイヌの顕微鏡的観察のまとめを示すものである。動物は、動物が死亡したか又は安楽死したか(DOS)又は動物が予定の剖検(SNC)を受けたかに従って分類される。

#### 【0211】

表6: 顕微鏡的観察のまとめ

10

20

30

40

組織 観察	回復日 (28日目/49日目)	重症度	プラセボ				経口				脳内ニモジピン			
			雄		雌		雄		雌		雄		雌	
			DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC
動物の数			0	4	0	4	0	4	0	3	0	4	1	3
脳														
染色質溶解,中枢,ニューロン	28d	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-変性	28d	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	28d	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-変性、軸索/ミエリン	28d	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28d	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-線維増殖	28d	最低	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	28d	軽度	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
-肉芽組織	28d	最低	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	28d	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-出血	28d	最低	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

10

20

30

	28d	軽度	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28d	中程度	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-浸潤、リンパ球、血管周囲	28d	最低	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎症、肉芽腫性	28d	最低	0	3	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0
	49d		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	28d	軽度	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎症、髄膜	28d	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎症、亜急性/慢性	28d	最低	0	1	0	1	0	0	0	2	0	1	0	1
	49d		0	0	0	0	0	2	0	1	0	2	0	1
	28d	軽度	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-マクロファージ、着色	28d	最低	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	1	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	28d	軽度	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-無機質化、病巣	28d	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-血管新生	28d	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-正常範囲内	28d		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊髄、頸部														
-変性、軸索/ミエリン	28d	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

10

20

30

40

<b>-線維増殖</b>	28d	<b>最低</b>	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28d	<b>軽度</b>	0	3	0	1	0	1	0	2	0	2	1	1
	49d		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	28d	<b>中程度</b>	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>-出血</b>	28d	<b>最低</b>	0	1	0	1	0	2	0	1	0	1	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>-炎症、肉芽腫性</b>	28d	<b>最低</b>	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28d	<b>中程度</b>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>-炎症、亜急性/慢性</b>	28d	<b>最低</b>	0	2	0	1	0	1	0	1	0	2	0	1
	49d		0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	0
	28d	<b>軽度</b>	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>-マクロファージ、着色</b>	28d	<b>最低</b>	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>-正常範囲内</b>	28d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
<b>脊髄、腰部</b>														
<b>-線維増殖</b>	28d	<b>最低</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>-出血</b>	28d	<b>最低</b>	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>-無機質化</b>	28d	<b>最低</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

10

20

30

-正常範囲内	28d		0	3	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
脊髄、胸部														
-線維増殖	28d	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-出血	28d	最低	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
-炎症、肉芽腫性	28d	最低	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-炎症、亜急性/慢性	28d	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-マクロファージ、着色	28d	最低	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-正常範囲内	28d		0	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

10

20

## 【 0 2 1 2 】

## 等価物

本発明をその個々の実施態様に関して記載してきたが、その種々の変更がなされ得ること及び等価物が本発明の真の精神と範囲から逸脱することなく置換され得ることは当業者によって理解されるべきである。更に、多くの修正がなされて、本発明の客観的精神及び範囲に対して、具体的な状況、材料、組成物、プロセス、プロセス工程(1つ以上)が用いられてもよい。そのようなすべての修正は、本明細書に添付された特許請求項の範囲内とする。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

30

[ 1 ] ヒト被検者において脳損傷による妨害のリスクがあるくも膜下腔内の少なくとも1つの大脳動脈を治療する方法であって、

(a)(i) 治療的な量の少なくとも1つの治療薬を含む微小粒子配合物であって、該微小粒子配合物が一様な粒度分布の複数の微粒子を含み、前記治療薬が各微粒子全体に分散されており、且つ前記治療的な量が大脳動脈の妨害の遅発性合併症を治療するのに効果的な量である、前記配合物と、

(ii) 医薬担体と

を含む流動可能な徐放性微小粒子組成物を準備すること；及び

(b) 前記組成物を局所的に脳室に投与して、前記微小粒子配合物が脳室内の脳脊髄液(CSF)からくも膜下腔内の脳脊髄液(CSF)に流れた後に前記治療薬がくも膜下腔内に放出され、前記治療薬が、望まない副作用を引き起こす量で体循環に入らずにくも膜下腔内の少なくとも1つの大脳動脈周辺で接触し流れること

40

を含む、前記方法。

[ 2 ] 各微粒子が、マトリックスを含んでいる、前記[ 1 ]に記載の方法。

[ 3 ] 前記少なくとも1つの治療薬が、カルシウムチャネル遮断薬、エンドセリンアンタゴニスト、一過性受容器電位(TRP)タンパク質アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせである、前記[ 1 ]に記載の方法。

[ 4 ] 前記遅発性合併症が、血管造影血管攣縮、複数の微小血栓塞栓の形成、皮質拡延性虚血、遅発性脳虚血(DCI)、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれる、前記[ 1 ]に記載の方法。

50

[5] 前記少なくとも1つの治療薬が、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、又はこれららの組み合わせからなる群より選ばれるカルシウムチャネル遮断薬である、前記〔1〕に記載の方法。

[6] 前記L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤が、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピン、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるジヒドロピリジンである、前記〔5〕に記載の方法。  
10

[7] 前記ジヒドロピリジンが、ニモジピンである、前記〔6〕に記載の方法。

[8] 前記微小粒子配合物が、微粒子の粉末懸濁液を含んでいる、前記〔1〕に記載の方法。

[9] 前記微小粒子配合物が、更に、遅延放出化合物を含んでいる、前記〔1〕に記載の方法。

[10] 前記遅延放出化合物が、生分解性ポリマーである、前記〔9〕に記載の方法。

[11] 前記生分解性ポリマーが、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)、及びポリ(無水物)からなる群より選ばれる、前記〔10〕に記載の方法。

[12] 投与が、外科的注入装置を介して行われる、前記〔1〕に記載の方法。  
20

[13] 前記外科的注入装置が、ニードル、カニューレ、カテーテル、又はこれらの組み合わせである、前記〔12〕に記載の方法。

[14] 前記流動可能な徐放性微小粒子組成物が、遅発性合併症の発症の前に治療的な量の治療薬を放出させることができる、前記〔1〕に記載の方法。

[15] 治療的な量の治療薬の徐放が、組成物の脳室への送達から1日～30日の範囲にある半減期内に行われる、前記〔1〕に記載の方法。

[16] 脳室が、クモ膜下腔内の大脳動脈から少なくとも0.001mmにある、前記〔1〕に記載の方法。

[17] 脳室が、側脳室、第三脳室、第四脳室、又はこれらの組み合わせである、前記〔16〕に記載の方法。  
30

[18] 前記流動可能な徐放性微小粒子組成物が、クモ膜下腔内の大脳動脈周辺で主に局所的な作用を生じる、前記〔1〕に記載の方法。

[19] 前記治療的な量の治療薬が、クモ膜下腔内の大脳動脈の内径を増大させるのに効果的である、前記〔1〕に記載の方法。

[20] 前記医薬担体が、緩衝液である、前記〔1〕に記載の方法。

[21] 流動可能な徐放性微小粒子組成物であって：

(i) 少なくとも1つの治療薬を含む微小粒子配合物、及び

(ii) 医薬的に許容され得る担体

を含み、前記微小粒子配合物が一様な粒度分布の複数の微粒子を含んでおり、前記少なくとも1つの治療薬が各微粒子全体に分散されており、且つ組成物が脳室への送達に適しているとともに脳室からクモ膜下腔へ脳脊髄液(CSF)中を流れることのできる、前記組成物。

[22] 前記治療薬が、カルシウムチャネル遮断薬、エンドセリンアンタゴニスト、一過性受容体電位(TRP)タンパク質アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせである、前記〔21〕に記載の組成物。

[23] 前記微粒子が、マトリックスを含んでいる、前記〔21〕に記載の組成物。

[24] 該流動可能な徐放性微小粒子組成物が、脳室への送達のときに、脳室内の脳脊髄液(CSF)からクモ膜下腔内の脳脊髄液(CSF)へ流れることができ、その後、クモ膜下腔内で前記治療薬を徐放する、前記〔21〕に記載の組成物。

[25] 前記治療薬が、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシ

ウムチャネル阻害剤、N型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるカルシウムチャネル遮断薬である、前記〔21〕に記載の組成物。

〔26〕前記L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤が、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、ブランジピン、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるジヒドロピリジンである、前記〔25〕に記載の組成物。

10

〔27〕前記ジヒドロピリジンが、ニモジピンである、前記〔26〕に記載の組成物。

〔28〕前記微小粒子配合物が、微粒子の粉末懸濁液を含んでいる、前記〔21〕に記載の組成物。

〔29〕前記微小粒子配合物が、更に、遅延放出化合物を含んでいる、前記〔28〕に記載の組成物。

〔30〕前記遅延放出化合物が、生分解性ポリマーである、前記〔29〕に記載の組成物。

〔31〕前記生分解性ポリマーが、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)、及びポリ(無水物)からなる群より選ばれる、前記〔30〕に記載の組成物。

〔32〕治療的な量の治療薬の持続性放出が、組成物の送達から脳室まで1日～30日の範囲にある半減期内に行われることのできる、前記〔21〕に記載の組成物。

20

〔33〕脳室が、クモ膜下腔内の大脳動脈から少なくとも0.001mmにある、前記〔21〕に記載の組成物。

〔34〕脳室が、側脳室、第三脳室、第四脳室、又はこれらの組み合わせである、前記〔33〕に記載の組成物。

〔35〕該流動可能な徐放性微小粒子組成物が、クモ膜下腔内の大脳動脈周辺で主に局所的な作用を生じる、前記〔21〕に記載の組成物。

〔36〕前記治療的な量の治療薬が、クモ膜下腔内の大脳動脈の内径を増大させるのに効果的である、前記〔21〕に記載の組成物。

〔37〕前記医薬担体が、緩衝液である、前記〔21〕に記載の組成物。

〔38〕脳損傷による妨害のリスクがあるクモ膜下腔内の少なくとも1つの大脳動脈を治療するための滅菌キットであって：

30

(i)外科的注入滅菌装置；

(ii)バレル及びプランジャーを備える第1の滅菌シリンジ；

(iii)バレル及びプランジャーを備える第2の滅菌シリンジ；

(iv)メス型滅菌ルアーーキャップ；

(v)オス型滅菌ルアーーキャップ；

(vi)メス型滅菌シリンジコネクタ；

(vii)治療的な量の少なくとも1つの治療薬を含む脳室への投与に適している滅菌微小粒子配合物であって、前記治療的な量がクモ膜下腔内の大脳動脈の妨害の遅発性合併症を軽減させるのに効果的な量であり、微小粒子配合物が一様な粒度分布の複数の微粒子を含み、且つ前記少なくとも1つの治療薬が各微粒子全体に分散されている、前記配合物、及び(viii)医薬的に許容され得る滅菌担体

40

を含む、前記キット。

〔39〕前記外科的注入装置が、ニードル、カニューレ、カテーテル、又はこれらの組み合わせである、前記〔38〕に記載のキット。

〔40〕前記微小粒子配合物が、微粒子の粉末懸濁液を含んでいる、前記〔38〕に記載のキット。

〔41〕微粒子が、約30μm～約100μmの範囲にある直径を有する、前記〔38〕に記載のキット。

〔42〕前記微小粒子配合物が、更に、遅延放出化合物を含んでいる、前記〔38〕に記載

50

のキット。

[43] 前記遅延放出化合物が、生分解性ポリマーである、前記[42]に記載のキット。

[44] 前記生分解性ポリマーが、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)、及びポリ(無水物)からなる群より選ばれる、前記[43]に記載のキット。

[45] 前記少なくとも1つの治療薬が、カルシウムチャネル遮断薬、エンドセリンアンタゴニスト、一過性受容体電位(TRP)タンパク質アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせである、前記[38]に記載のキット。

[46] カルシウムチャネル遮断薬が、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれる、前記[38]に記載のキット。

10

[47] 前記L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤が、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレングリジピン、マニジピン、プラニジピン、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるジヒドロピリジンである、前記[46]に記載のキット。

[48] 前記ジヒドロピリジンが、ニモジピンである、前記[47]に記載のキット。

[49] 前記医薬担体が、緩衝液である、前記[38]に記載のキット。

[50] 該キットが、更に、少なくとも2つの滅菌容器を備え、第1の滅菌容器が前記滅菌微小粒子配合物を保持するのに適し、第2の滅菌容器が前記滅菌医薬担体を保持するのに適している、前記[38]に記載のキット。

20

[51] 容器が、バイアル、ボトル、チューブ、バッグ、パケット、ピロー、アンプル、又はこれらの組み合わせである、前記[50]に記載のキット。

[52] 前記微小粒子配合物が、第1のシリソジに予め充填されている、前記[38]に記載のキット。

[53] 前記医薬担体が、第2のシリソジに予め充填されている、前記[38]に記載のキット。

[54] 流動可能な徐放性滅菌微小粒子組成物を調製する方法であつて：

(a) 治療的な量の少なくとも1つの治療薬を含む滅菌微小粒子配合物を準備する工程であつて、前記治療的な量がクモ膜下腔内の大脳動脈の妨害の遅発性合併症を軽減させるのに効果的な量であり、前記微小粒子配合物が一様な粒度分布の複数の微粒子を含み、且つ前記少なくとも1つの治療薬が各微粒子全体に分散されている、前記工程；

30

(b) 工程(a)の滅菌微小粒子配合物を、第1のシリソジバレル、第1のシリソジプランジャ及びメス型ルアーキャップを備える第1の滅菌シリソジに引き入れ、第1のシリソジ内に閉じ込められた空気を除去する工程；

(c) 医薬的に許容され得る滅菌担体を準備する工程；

(d) 工程(c)の滅菌医薬担体を、第2のシリソジバレル及び第2のシリソジプランジャを備えるオス型ルアーキャップに適合した第2の滅菌シリソジに引き入れる工程；

(e) 工程(c)のオス型ルアーキャップをメス型滅菌シリソジコネクタと交換する工程；

(f) 工程(d)のメス型シリソジコネクタを介して、工程(b)の滅菌微小粒子配合物を含有する前記第1の滅菌シリソジと、工程(c)の医薬的に許容され得る滅菌担体を含有する前記第2の滅菌シリソジとを連結する工程；

40

(g) 前記第1の滅菌シリソジプランジャを押して、前記滅菌微小粒子配合物と前記滅菌医薬担体とを前記第2の滅菌シリソジバレル内で混合させる工程；

(h) 前記第2の滅菌シリソジプランジャを押して、前記滅菌微小粒子配合物と前記滅菌医薬担体とを前記第1の滅菌シリソジバレル内で混合させる工程；及び

(i) 工程(g)及び工程(h)を少なくとも5-50回繰り返して、脳室への送達に適している流動可能な滅菌徐放性微小粒子組成物を得る工程

を含む、前記方法。

50

[ 55 ] 前記微小粒子配合物が、微粒子の粉末懸濁液を含んでいる、前記〔54〕に記載の方法。

〔56〕各微小粒子が、マトリックスを含んでいる、前記〔54〕に記載の方法。

[ 57 ] 前記微小粒子配合物は、更に、遅延放出化合物を含んでいる、前記 [ 54 ] に記載の方法。

[ 58 ] 前記遅延放出化合物が、生分解性ポリマーである、前記 [ 57 ] に記載の方法。

[ 59 ] 前記生分解性ポリマーが、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)、及びポリ(無水物)からなる群より選ばれる、前記 [ 58 ] に記載の方法。

[ 60 ] 前記治療薬が、カルシウムチャネル遮断薬、エンドセリンアンタゴニスト、一過性受容体電位(TRP)タンパク質アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせである、前記[54]に記載の方法。

[61] 前記治療薬が、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電圧依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるカルシウムチャネル遮断薬である、前記[54]に記載の方法。

[62] 前記L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤が、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シナルジピン、エホニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレングリジピン、マニジピン、ブランジピン、又はこれらの組み合わせからなる群より選ばれるジヒドロピリジンである、前記[61]に記載の方法。

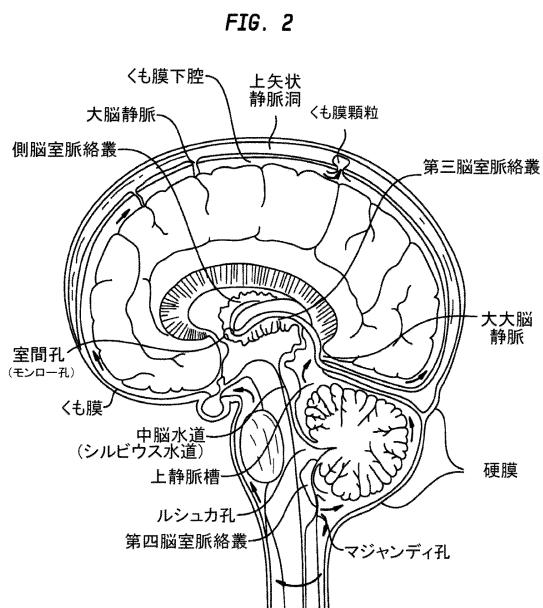
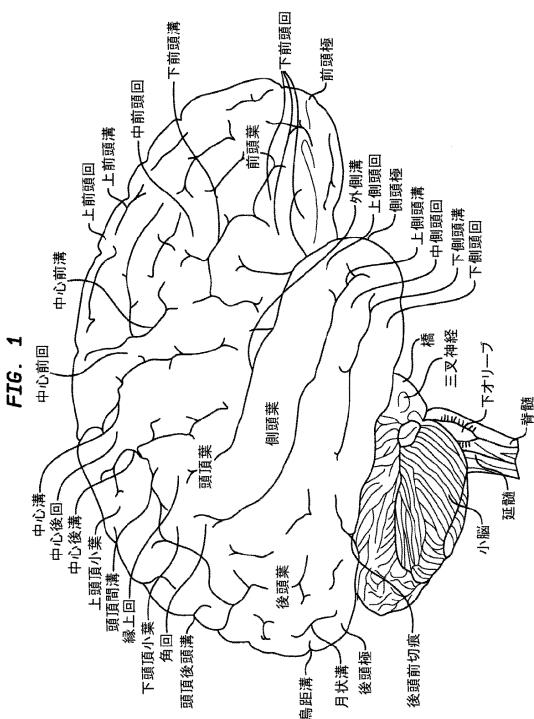
[ 63 ] 前記ジヒドロピリジンが、ニモジピンである、前記〔62〕に記載の方法。

[ 64 ] 前記医薬担体が、緩衝液である、前記〔54〕に記載の方法。

[ 65 ] 外科的注入装置が、ニードル、カニューレ、カテーテル、又はこれらの組み合わせである、前記 [ 54 ] に記載の方法。

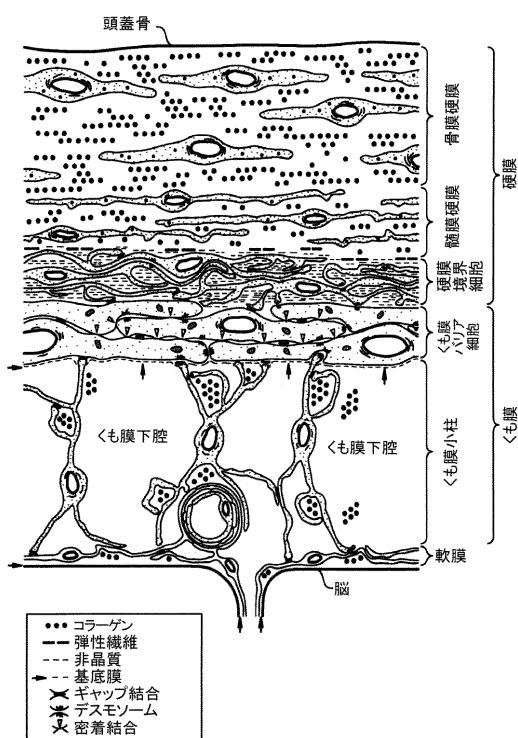
【図 1】

〔 2 〕



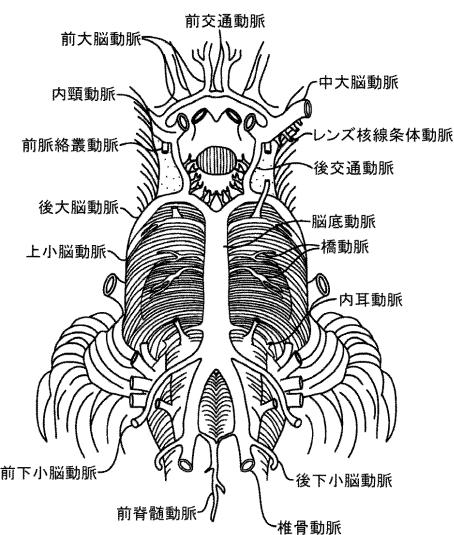
【図3】

FIG. 3



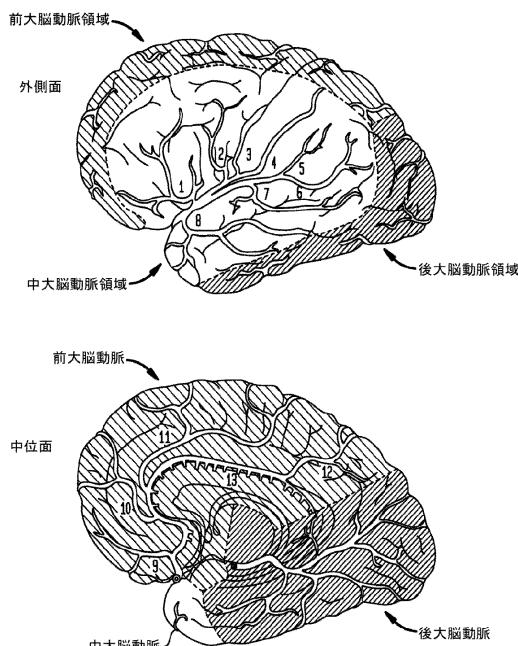
【図4】

FIG. 4



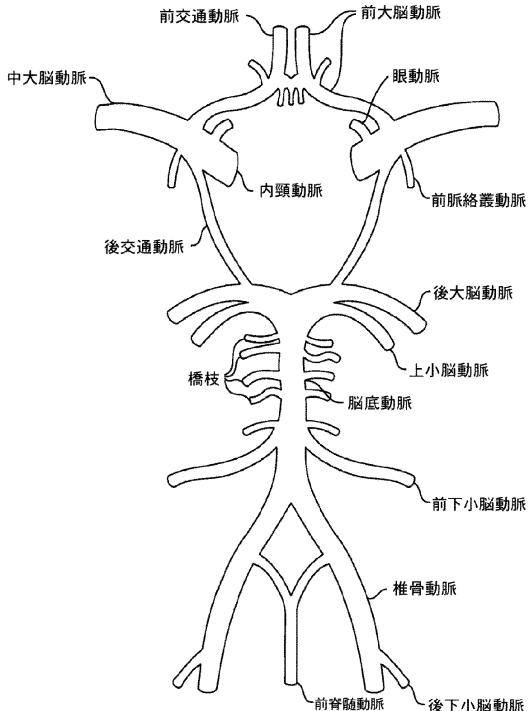
【図5】

FIG. 5

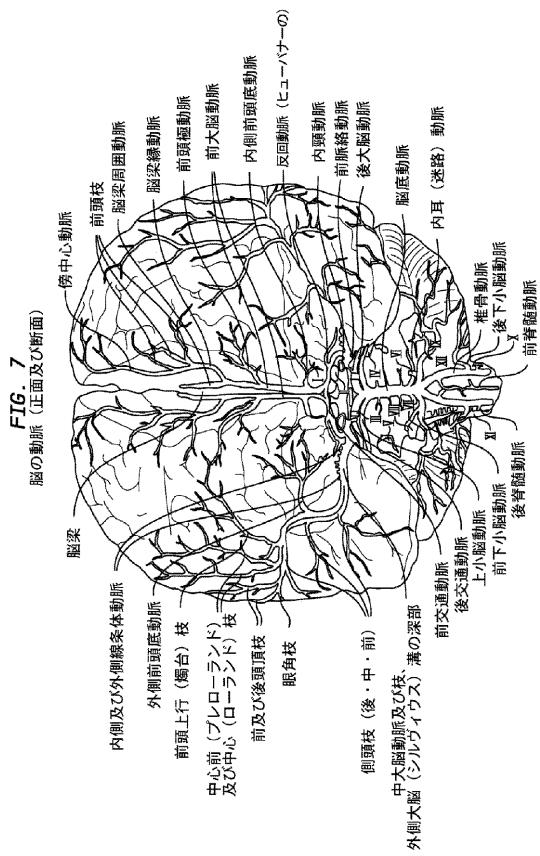


【図6】

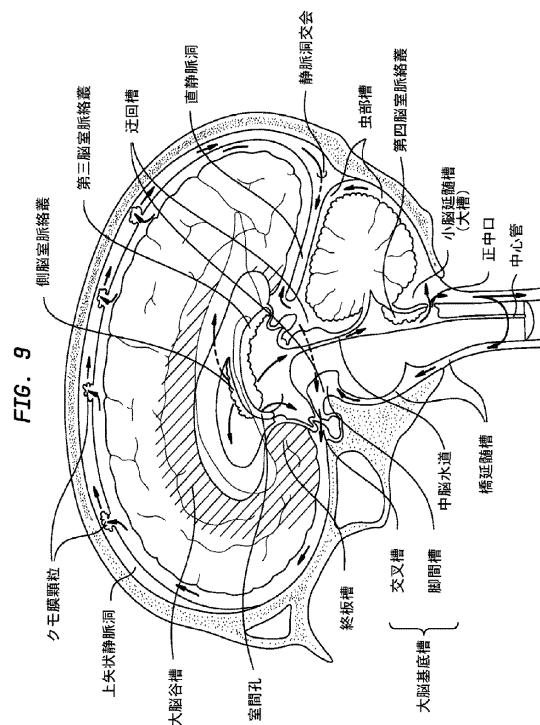
FIG. 6



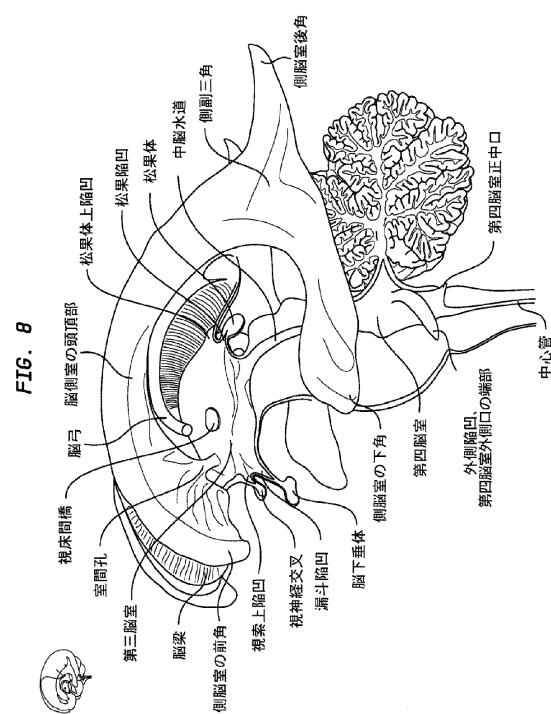
【 四 7 】



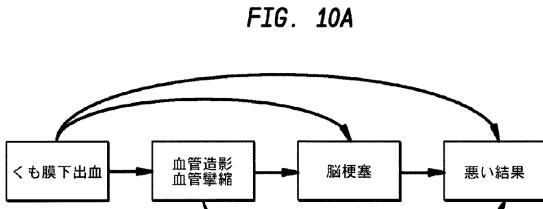
【 図 9 】



【 図 8 】

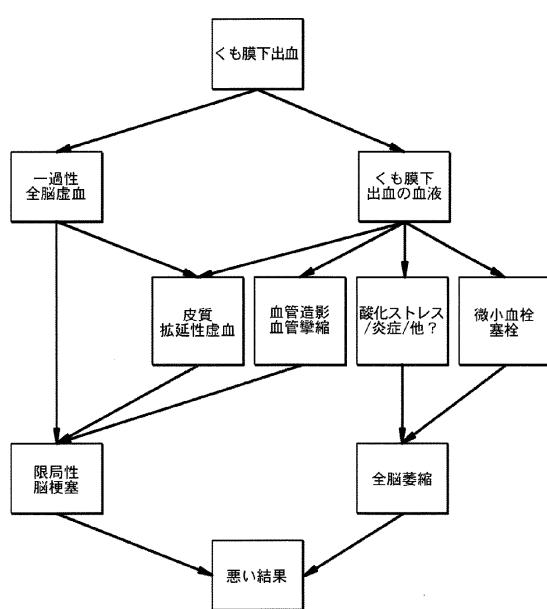


【図 10A】



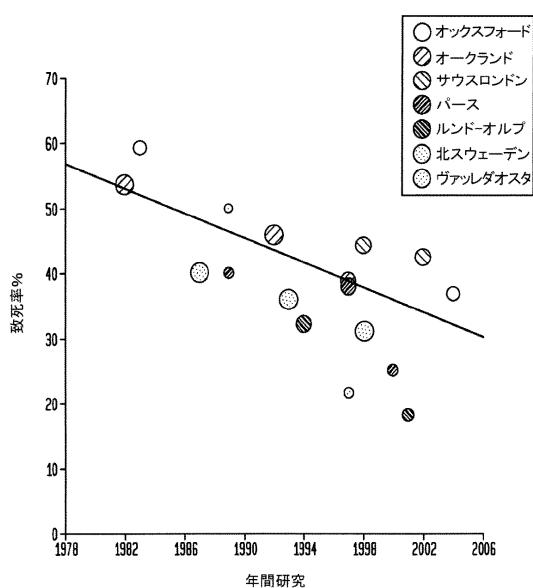
【図10B】

FIG. 10B



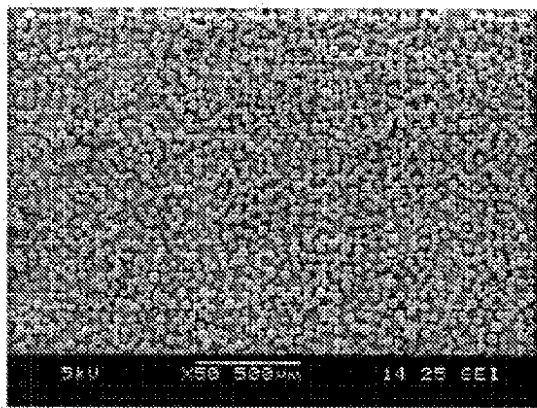
【図11】

FIG. 11



【図12】

FIGURE 12



【図13】

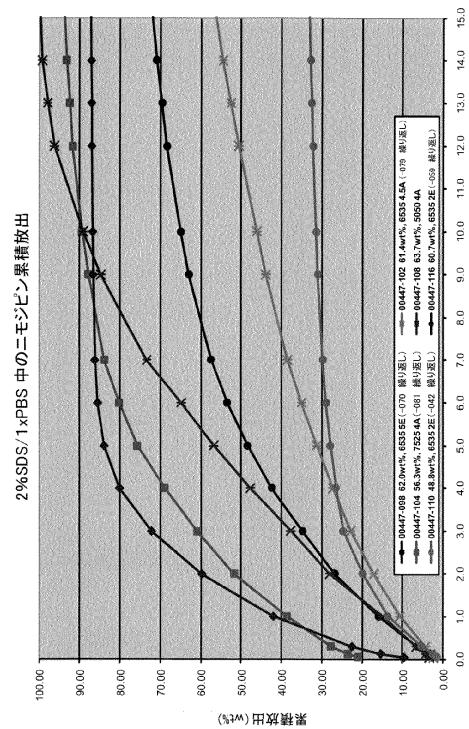


FIGURE 13

【図14】

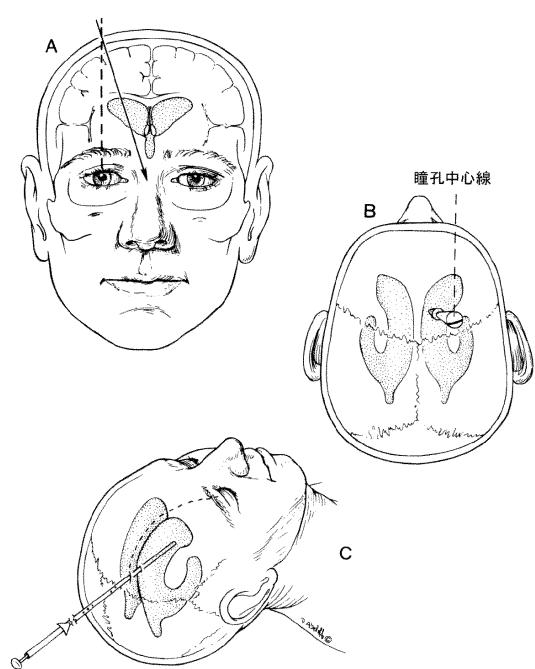


FIGURE 14

【図15】

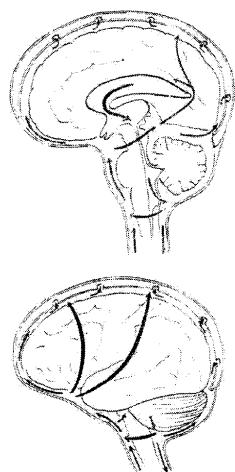
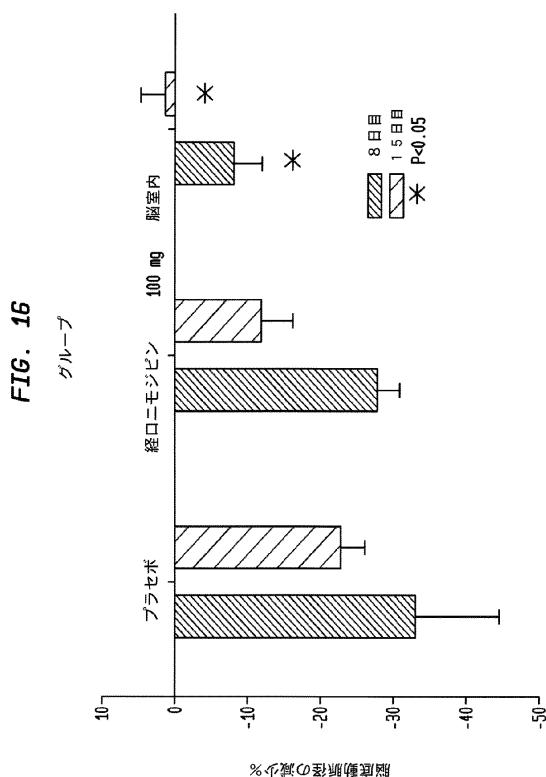


FIGURE 15

【図16】



【図17】

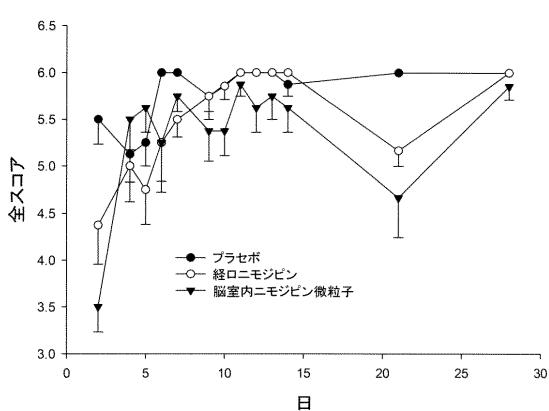


FIGURE 17

【図18】

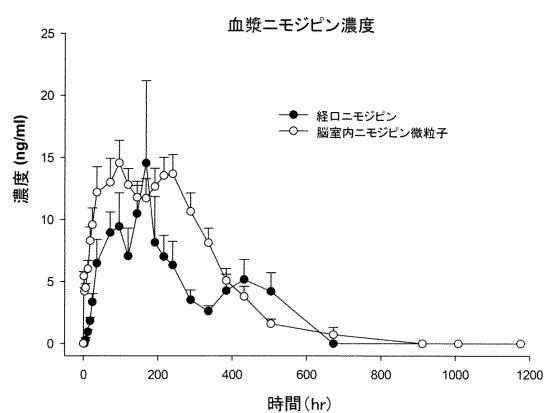


FIGURE 18

【図19】

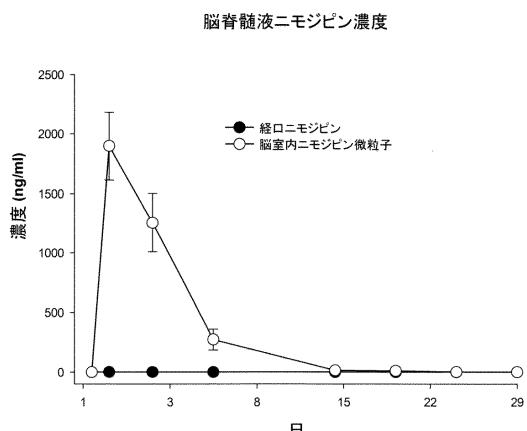
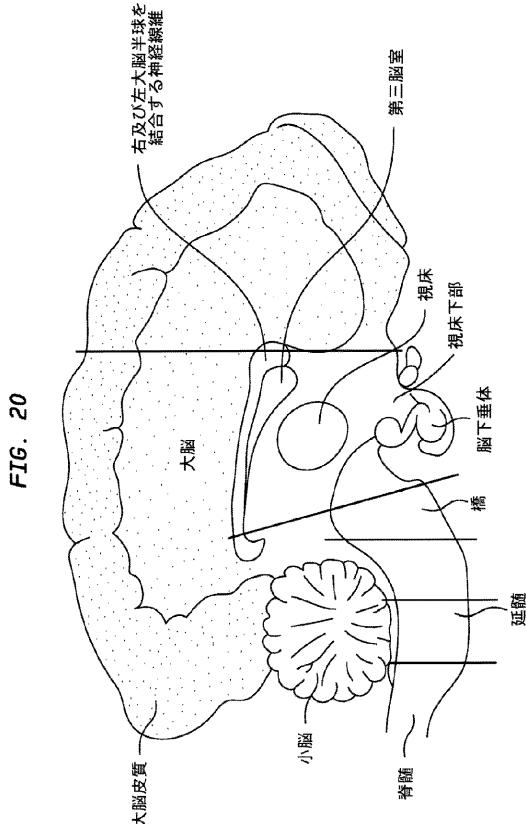


FIGURE 19

【図20】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/34	(2017.01)
A 6 1 M	5/178	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	
A 6 1 M	5/178	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
		1 0 7
A 6 1 P	43/00	1 1 1

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(72)発明者 マクドナルド アール ロッホ

カナダ エム4ダブリュ2エイ8 オンタリオ トロント ホイットニー アヴェニュー 20

(72)発明者 ロイトナー プライアン エイ

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07902 サミット オーヴァーヒル ロード 42

## 合議体

審判長 田村 聖子

審判官 井上 明子

審判官 大久保 元浩

(56)参考文献 米国特許出願公開第2004/0105888(US, A1)

特表2010-529205(JP, A)

特開2004-105234(JP, A)

国際公開第01/47571(WO, A2)

特開2000-070366(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K45/00

CAPLUS / BIOSIS / MEDLINE / EMBASE (STN)