

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-537218

(P2009-537218A)

(43) 公表日 平成21年10月29日(2009.10.29)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------|-----------------|-------------|
| A 6 1 L 31/00 (2006.01) | A 6 1 L 31/00 Z | 4 C 0 8 1 |
| A 6 1 F 2/06 (2006.01) | A 6 1 F 2/06 | 4 C 0 9 7 |
| A 6 1 F 2/82 (2006.01) | A 6 1 M 29/02 | 4 C 1 6 7 |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 13 頁)

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2009-510962 (P2009-510962) | (71) 出願人 | 500332814 ボストン サイエントフィック リミテッド |
| (86) (22) 出願日 | 平成19年5月2日 (2007.5.2) | | バルバドス国 クライスト チャーチ ヘイスティングス シーストン ハウス ピー. オー. ボックス 1 3 1 7 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成21年1月16日 (2009.1.16) | (74) 代理人 | 100068755 弁理士 恩田 博宣 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2007/010646 | (74) 代理人 | 100105957 弁理士 恩田 誠 |
| (87) 国際公開番号 | W02007/136516 | (74) 代理人 | 100142907 弁理士 本田 淳 |
| (87) 国際公開日 | 平成19年11月29日 (2007.11.29) | (74) 代理人 | 100149641 弁理士 池上 美穂 |
| (31) 優先権主張番号 | 11/435,690 | | |
| (32) 優先日 | 平成18年5月18日 (2006.5.18) | | |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物担体高分子でコーティングされた医療用デバイス

(57) 【要約】

治療薬と結合されている担体高分子でコーティングされた医療用デバイス。この担体高分子は、抗原結合部位で又は共有結合によって治療薬を結合する抗体であってもよい。担体高分子は、医療用デバイス上のコーティングの表面に繋がれているか又はコーティング内に分散されていてもよい。担体高分子は、水性環境への曝露又は環境のpH若しくはイオン強度の変化であってもよい刺激への曝露に応じて治療薬を放出することができる。担体高分子はまた、治療薬及び標的抗原へ指向された二重特異性抗体であってもよい。ある場合には、標的抗原の結合により、二重特異性抗体から治療薬が放出されるようになる。また、医療用デバイスから溶出される治療薬の放出及び標的化を調節する方法も提供される。

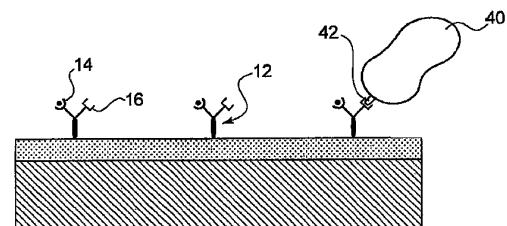


FIG. 4B

- 【特許請求の範囲】
- 【請求項 1】
治療薬と結合されている (c o n j u g a t e) 担体高分子を用いて少なくとも部分的にコーティングされている表面を有する医療用デバイス。
- 【請求項 2】
担体高分子が抗体である、請求項 1 に記載の医療用デバイス。
- 【請求項 3】
医療用デバイスがステントである、請求項 1 に記載の医療用デバイス。
- 【請求項 4】
治療薬が抗増殖剤である、請求項 1 に記載の医療用デバイス。 10
- 【請求項 5】
治療薬が抗体の抗原結合部位に結合している、請求項 2 に記載の医療用デバイス。
- 【請求項 6】
抗体が刺激 (t r i g g e r) への曝露に応じて治療薬を放出する、請求項 5 に記載の医療用デバイス。
- 【請求項 7】
刺激が、水性環境への曝露、環境の pH 変化、及び環境のイオン強度の変化からなる群から選択される、請求項 6 に記載の医療用デバイス。
- 【請求項 8】
治療薬が、共有結合によって抗体に結合されている、請求項 2 に記載の医療用デバイス 20
。
- 【請求項 9】
抗原結合部位が、細胞表面成分に指向されている、請求項 8 に記載の医療用デバイス。
- 【請求項 10】
細胞表面成分が、白血球、血小板、内皮細胞又は血管平滑筋細胞の成分である、請求項 9 に記載の医療用デバイス。
- 【請求項 11】
抗体が抗体断片である、請求項 2 に記載の医療用デバイス。
- 【請求項 12】
抗体が二重特異性抗体である、請求項 2 に記載の医療用デバイス。 30
- 【請求項 13】
二重特異性抗体が、治療薬に指向された第 1 抗原結合部位、及び標的抗原に指向された第 2 抗原結合部位を含む、請求項 12 に記載の医療用デバイス。
- 【請求項 14】
標的抗原が、白血球、血小板、内皮細胞又は血管平滑筋細胞の細胞表面成分である、請求項 13 に記載の医療用デバイス。
- 【請求項 15】
治療薬が、第 1 抗原結合部位で二重特異性抗体に結合し、第 2 抗原結合部位への標的抗原のその後の結合により、治療薬が二重特異性抗体から放出されるように治療薬に対する第 1 抗原結合部位の親和性を減少させる、請求項 13 に記載の医療用デバイス。 40
- 【請求項 16】
担体高分子が、医療用デバイス上のコーティング内に分散されている、請求項 1 に記載の医療用デバイス。
- 【請求項 17】
担体高分子がコーティングから拡散する、請求項 16 に記載の医療用デバイス。
- 【請求項 18】
担体高分子が、医療用デバイス上のコーティングの表面に付着されている、請求項 1 に記載の医療用デバイス。
- 【請求項 19】
医療用デバイスからの治療薬の放出を調節するための方法であって、 50

(a) 治療薬に結合した担体高分子のコーティングを有する医療用デバイスを用意し、ここで、該担体高分子は刺激への曝露に応じて治療薬を放出し；

(b) 生体内に医療用デバイスを移植し；及び

(c) 担体高分子を刺激に曝露する

工程を含む前記方法。

【請求項 20】

担体高分子が抗体である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

抗体が治療薬に指向され、該治療薬は抗原結合部位で抗体に結合している、請求項 20 に記載の方法。

10

【請求項 22】

刺激が、水性環境への曝露、環境の pH 変化、及び環境のイオン強度の変化からなる群から選択される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 23】

医療用デバイスから放出される治療薬を標的化する方法であって、

(a) 治療薬に結合した担体高分子のコーティングを有する医療用デバイスを用意し、ここで、該担体高分子は標的抗原に指向された結合部位を有し；及び

(b) 生体内に医療用デバイスを移植する

工程を含む前記方法。

【請求項 24】

20

担体高分子が抗体である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

治療薬が抗体に共有結合されている、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

標的抗原が、白血球、血小板、内皮細胞又は血管平滑筋細胞の細胞表面成分である、請求項 25 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬物コーティングされた医療用デバイスに関する。

30

【背景技術】

【0002】

多くの移植可能な医療用デバイスは、移植に応じて医療用デバイスから溶出される薬物でコーティングされている。例えば、ある血管ステントは、血管を処置するため及び/又はステント移植の望ましくない作用及び合併症のいくつかを予防するために、ステントから溶出される薬物でコーティングされている。このような薬物を溶出する医療用デバイスでは、種々の方法が提案され、溶出される薬物の放出及び標的化を調節している。しかしながら、このような方法はある種の欠点を有するため、医療用デバイスから溶出される薬物の放出及び標的化を調節するための改善された方法が必要である。

【発明の概要】

40

【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明は、治療薬に結合されている (c o n j u g a t e) 担体高分子でコーティングされた医療用デバイスを提供する。一態様では、この担体高分子は、抗体又は抗体断片である。ある態様では、治療薬は、抗原結合部位で抗体に結合され、他の態様では、治療薬は、共有結合を介して抗体に結合されている。ある種の態様では、抗体は、刺激 (t r i g g e r) への曝露に応じて治療薬を放出する。ある種の態様では、抗体は、二重特異性抗体である。

【0004】

担体高分子は、医療用デバイス上のコーティング内に分散されてもよく、担体高分子は

50

、コーティングから拡散されるかまたはコーティングに付着されてもよい。また、医療用デバイスから溶出される治療薬の放出および標的化を調節する方法も提供される。

【図面の簡単な説明】

【0005】

【図1】本発明の一態様による医療用デバイスの断片的な部分の断面の略図である。

【図2】別の態様による医療用デバイスの断片的な部分の断面の略図である。

【図3】さらに別の態様による医療用デバイスの断片的な部分の断面の略図である。

【図4A】さらに別の態様による医療用デバイスの断片的な部分の断面の略図であり、担体高分子が二重特異性抗体である。

【図4B】細胞表面抗原に結合している二重特異性抗体を示す図4Aの医療用デバイスの断面の略図である。

【図4C】治療薬を放出する二重特異性抗体を示す図4Bの医療用デバイスの断面の略図である。

【発明を実施するための形態】

【0006】

本発明は、医療用デバイス上に配置された担体高分子のコーティングを有する医療用デバイスを提供し、該担体高分子は治療薬を担持している。本発明の一態様では、担体高分子は抗体である。本明細書中で使用するとき、抗体なる用語は、免疫グロブリンを指し、天然又は合成（例えば組み換え）のいずれでもよく、その全体又は一部でもよい。また、抗体なる用語は、抗体断片を包み、全長未満の抗体のいずれかの誘導体を指し、全長である抗体の特異的な結合能力の少なくとも一部を保持している。抗体断片の例には、限定されないが、Fab、Fab'、F(ab)₂、F(ab')₂、Fv、dsFv、一本鎖Fvs(scFv)、ダイアボディ(diabodies)、及び二重特異性抗体が含まれる。この断片は、互いに連結した複数の鎖を含むことができる。本明細書中で使用するとき、Fv抗体断片は、非共有性の相互作用によって連結された1つの可変重鎖ドメイン(V_H)および1つの可変軽鎖(V_L)ドメインから構成されている。本明細書中で使用するとき、dsFvは、V_H-V_L対を安定化する操作された分子間ジスルフィド結合を有するFvを指す。本明細書中で使用するとき、scFvは、いずれかの順番で、ポリペプチドリンカーによって共有結合された可変軽鎖(V_L)及び可変重鎖(V_H)を含む抗体断片を指す。このリンカーは、2つの可変ドメインが実質的な干渉を伴わずに架橋されるような長さである。例示的なリンカーは、可溶性を増加させるために全体に分散されたいくつかのGlu又はLys残基を有する(Gly-Ser)_n残基である。本明細書中で使用するとき、ダイアボディとは二量体のscFvをいう。

【0007】

したがって、抗体には、免疫グロブリン結合ドメインに相同であるか又は実質的に相同である結合ドメインを有するいずれかのタンパク質が含まれる。抗体は、モノクローナル抗体（全長のモノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体又は多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）であってもよい。抗体には、いずれかの免疫グロブリンクラスのメンバーが含まれ、例えばIgG、IgM、IgA、IgD、及びIgEである。

【0008】

本発明のある種の態様では、抗体の抗原結合部位は、治療薬に指向される。このような態様では、抗体は、抗原結合部位で治療薬を結合することによって治療薬を担持する。治療薬に指向された抗体は、市販されているか又は当該技術分野において知られている種々の方法によって作ることができる。例えば、市販されている高親和性及び高特異性の抗バクリタキセル抗体の使用については、参照により本明細書中に援用される米国特許第5,981,777号(Durzanら)に記載されている。

【0009】

他の態様では、治療薬は、共有結合によって抗体に結合されてもよい。例えば、バクリタキセル-抗体結合体は、開裂可能なエステル結合を有する2'-グルタルル-バクリタキセルを形成するために、バクリタキセルをグルタル酸無水物と反応させることによって

10

20

30

40

50

形成することができる。次に、2'-グルタリル-パクリタキセルは、カルボジイミド反応中にヒドロキシル基の除去によって活性化される。次いで、抗体は、アミノ基を介して活性化された2'-グルタリル-パクリタキセルに結合したアミド結合を形成する。参照により本明細書中に援用されるGuillemardら, Cancer Research 61:694-699(2001)を参照されたい。

【0010】

これらの態様では、抗体の抗原結合部位は、種々の標的に指向されてもよく、限定されないが、結合組織又は細胞外マトリックスの成分、例えば糖タンパク質、コラーゲン若しくはフィブリン；又は細胞膜上若しくは細胞膜内の成分、例えば表面抗原、受容体、タンパク質、脂質、糖質、および細胞表面上でプロセスを受ける分子が含まれる。例えば、抗体は、白血球、内皮細胞又は動脈壁の平滑筋細胞の細胞表面成分に標的化されてもよい。

10

【0011】

本発明のある種の態様では、治療薬は、担体高分子から放出され得る。この放出は、種々のイベント又は条件、例えば水性環境への曝露又は環境のpH若しくはイオン強度の変化によって刺激され得る。例えば、担体高分子は、治療薬に指向された抗体であってもよく、その場合、治療薬に対する抗体の結合親和性は環境のpH又はイオン強度の変化とともに減少する。治療薬の放出はまた、温度、磁場、超音波又は浸透圧によって刺激されてもよい。

【0012】

他の態様では、治療薬は、担体高分子から放出されない。このような例には、担体高分子-治療薬複合体それ自体が、生物学的に活性な薬物となってもよい。例えば、パクリタキセル-抗体複合体は、強力な細胞傷害性薬物であることが示されている。参照により本明細書中に援用されるGuillemardら, Cancer Research 61:694-699(2001)を参照されたい。

20

【0013】

ある種の態様では、担体高分子は、二重特異性抗体である。本明細書中で使用するとき、二重特異性抗体は、2つの抗原結合部位を有するように構築された抗体であって、それぞれが異なる抗原又は抗原の異なる部分に指向される。二重特異性抗体を作製する方法は、当該技術分野において知られている。例えば、二重特異性抗体は、2種の抗体を発現しているハイブリドーマ株を融合するか又は異なる抗原結合部位を含む2つの抗体断片を接続する組換え法によって作製することができる。

30

【0014】

本発明において使用される二重特異性抗体は、パクリタキセルなどの治療薬に指向された第1抗原結合部位、及び標的抗原に指向された第2抗原結合部位を有する。標的抗原は、いずれかのタイプの抗原であってもよく、例えば、有機化合物、無機化合物、金属錯体、受容体、酵素、抗体、タンパク質、核酸、ペプチド核酸、DNA、RNA、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、オリゴ糖、脂質、リポタンパク質、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、ペプチド模倣体、糖質、酵素補助因子、薬物、プロドラッグ、レクチン、糖、糖タンパク質、生体分子、高分子、バイオポリマー、ポリマー、及び他のこのような生化学又は生体分子の成分がある。例えば、標的抗原は、白血球、血小板、内皮細胞若しくは動脈壁の平滑筋細胞の細胞表面成分；又は不安定な動脈プラーク、例えばトロンビン若しくは凝固因子に応答して溶出される生体分子であってもよい。

40

【0015】

いくつかの態様では、第2結合部位への標的抗原の結合は、治療薬が抗体から放出されるように治療薬に対する第1結合部位の親和性を減少する。治療薬に対するこの親和性の喪失は、標的抗原の結合によって引き起こされる抗体構造の立体構造変化を通じて生じる場合がある。当業者は、二重特異性抗体をスクリーニングし、所望の特性を有する二重特異性抗体を選択することができる。

【0016】

担体高分子は、種々の手段によって医療用デバイス上に塗布することができる。図1に

50

示される態様では、担体高分子は、医療用デバイスの部分30上のコーティング20内に分散されている抗体10である。治療薬22は、抗原結合部位13で抗体10に結合されている。この典型的な態様では、抗体10がコーティング20の外へ拡散しないような方法で、抗体10はコーティング20内に包埋されている。本明細書において前述したように、抗体10は、治療薬22を放出するように刺激され得る。その結果、治療薬22は、コーティング20の外に拡散し、周辺の液体又は組織に溶出され得る。

【0017】

コーティング20は、医療用デバイスのコーティングに使用されるいずれかのコーティングであってもよく、例えば、当該技術分野において知られている薬物を溶出する血管ステントに使用されるポリマーコーティングなどがある。抗体10は、血管ステントを薬物コーティングするプロセスに類似した方法を含む種々の方法によって、コーティング20内に組み込むことができる。例えば、抗体10は、ポリマーを含む溶媒に混合されてもよく、得られる混合物は、スプレー、ディッピング、ロールコーティングなどによって医療用デバイスに塗布することができる。

10

【0018】

図2に示される別の態様では、担体高分子は、医療用デバイスの部分30上のコーティング20内に分散されている抗体10である。治療薬22は、共通結合24を介して抗体10に結合されている。この例示的な態様では、抗体-治療薬複合体がコーティング20の外に拡散し、周辺の液体又は組織に溶出する。本明細書において前述したように、抗原結合部位13は、種々の標的抗原に指向されてもよい。

20

【0019】

図3に示されるさらに別の態様では、担体高分子は、医療用デバイスの部分30上のコーティング20の表面に繋がれている抗体10である。この例示的な態様では、抗体10のFc部分18は、参照により本明細書中に援用される米国特許出願公開第2005/0043787号(Kutrykら)に記載されるように、共有結合によってコーティング20に繋がれている。

【0020】

図4Aに示されるさらに別の態様では、担体高分子は、医療用デバイスの部分30上のコーティング20の表面に繋がれている二重特異性抗体12である。二重特異性抗体12の第1抗原結合部位は、治療薬22に結合する。図4Bに示されるように、二重特異性抗体12の第2抗原結合部位は、細胞40上の細胞表面成分42に結合する。ある種の例では、図4Cに示されるように、細胞表面成分42の結合により、二重特異性抗体12が治療薬22を放出するようになる(矢印によって示されている)。

30

【0021】

ある種の態様では、担体高分子は、金属酸化物粒子の堆積又はポリマーコーティングの炭化によって作られる多孔質層などの、医療用デバイス上の多孔質コーティング又は多孔質表面に含まれてもよい。担体高分子は、多孔質層の外へ拡散されてもよく又は多孔質層に永久的に包埋されてもよい。

【0022】

前述の態様の種々の組み合わせは、複数の異種の担体高分子、異なる治療薬又は異なる標的抗原を用いて可能となる。また、前述の態様の種々の組み合わせは、医療用デバイス上の異なる位置を用いて可能となる。例えば、血管ステントでは、ステントの外径は、血管平滑筋細胞上の標的抗原に指向された抗体でコーティングされてもよく、ステントの内径は、内皮細胞上の標的抗原に指向された抗体でコーティングされてもよい。さらに、外径上の抗体は、内径上の抗体よりも異なる治療薬に結合されてもよい。例えば、外径上の抗体は、パクリタキセルなどの抗増殖剤と結合されてもよく、内径上の抗体は、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)などの増殖因子又はヘパリンなどの抗血栓剤に結合されてもよい。

40

【0023】

別の例では、血管ステントの末端部分は、治療薬に対して高親和性を有する抗体でコー

50

ティングされてもよく、該ステントの中心部分は、同じ治療薬に対してより低い親和性を有する抗体でコーティングされている。この態様では、より低い服用量が十分であるステントの末端と比較して、より高い服用量の治療薬がステントの中心部分から放出される。

【0024】

また、前述の態様のいずれかは、担体高分子に結合しない遊離した治療薬と組み合わせてもよい。例えば、ポリマーコーティングされた血管ステントは、コーティング内に分散した担体高分子に結合しない治療薬、及びコーティング内に分散した又はコーティングの表面上に付着した担体高分子に結合した異なる治療薬を有してもよい。

【0025】

本発明に用いることができる担体高分子の他の例には、受容体、核タンパク質、転写調節因子、酵素又は細胞表面接着タンパク質が含まれる。

10

【0026】

担体高分子に結合した治療薬は、非遺伝的な治療薬、生体分子、小分子又は細胞などのいずれかの医薬として許容される薬物であってもよい。

【0027】

例示的な非遺伝的な治療薬には、抗血栓剤、例えばヘパリン、ヘパリン誘導体、プロスタグランジン（ミセルプロスタグランジンE1を含む）、ウロキナーゼ、及びPPack（デキストロフェニルアラニン・プロリン・アルギニン・クロロメチルケトン）；抗増殖剤、例えばエノキサパリン、アンジオペプチン、シロリムス（ラバマイシン）、タクロリムス、エベロリムス、ゾタロリムス、平滑筋細胞の増殖をブロックすることができるモノクローナル抗体、ヒルジン、及びアセチルサリチル酸；抗炎症剤、例えばデキサメタゾン、ロシグリタゾン、プレドニソロン、コルチコステロン、ブデソニド、エストロゲン、エストロジオール、スルファサラジン、アセチルサリチル酸、ミコフェノール酸、及びメサラミン；抗腫瘍性/抗増殖/抗分裂剤、例えばバクリタキセル、エボチロン、クラドリピン、5-フルオロウラシル、メトトレキセート、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、シクロスポリン、シスプラチン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、エボチロン、エンドスタチン、トラピジル、ハロフギノン、及びアンジオスタチン；抗癌剤、例えばc-myc癌遺伝子のアンチセンス阻害剤；抗菌剤、例えばトリクロサン、セファロスポリン、アミノグリコシド、ニトロフラントイン、銀イオン、化合物又は塩；バイオフィルム合成阻害剤、例えば非ステロイド性抗炎症剤、及びキレート剤、例えばエチレンジアミンテトラ酢酸、O、O'-ビス(2-アミノエチル)エチレングリコール-N,N',N'-テトラ酢酸及びそれらの混合物；抗生物質、例えばゲンタマイシン、リファンピン、ミノサイクリン、及びシプロフロキサシン；抗体、例えばキメラ抗体及び抗体断片；麻酔薬、例えばリドカイン、プピバカイン、及びロピバカイン；一酸化窒素；一酸化窒素(NO)ドナー、例えばリンシドミン、モルシドミン、L-アルギニン、NO-糖質付加物、高分子又はオリゴマーNO付加物；抗血液凝固剤、例えばD-Phe-Pro-Argクロロメチルケトン、RGDペプチド含有化合物、ヘパリン、アンチトロンビン化合物、血小板受容体アンタゴニスト、アンチトロンビン抗体、抗血小板受容体抗体、エノキサパリン、ヒルジン、ワルファリン・ナトリウム、ジクマロール、アスピリン、プロスタグランジン阻害剤、血小板凝集阻害剤、例えばシロスタゾール及びチック(tick)抗血小板因子；血管細胞増殖促進剤、例えば増殖因子、転写活性剤、及び翻訳促進剤；血管細胞増殖阻害剤、例えば増殖因子阻害剤、増殖因子受容体アンタゴニスト、転写抑制剤、翻訳抑制剤、複製阻害剤、阻害抗体、増殖因子に指向された抗体、増殖因子及び細胞毒素からなる二官能性分子、抗体及び細胞毒素からなる二官能性分子、コレステロール低下剤；血管拡張剤；血管作用機序と干渉する薬物；ゲルダナマイシンなどの熱ショックタンパク質の阻害剤；アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤；ベータ-ブロッカー；ARキナーゼ(ARK)阻害剤；ホスホランパン阻害剤；タンパク質結合粒子薬物、例えばABRAXANE(商標)；及び上記のいずれかの組み合わせ及びプロドラッグが含まれる。

20

30

40

【0028】

例示的な生体分子には、ペプチド、ポリペプチド及びタンパク質；オリゴヌクレオチド

50

；核酸、例えば二本鎖又は一本鎖DNA（裸の及びcDNAを含む）、RNA、アンチセンス核酸、例えばアンチセンスDNA及びRNA、低分子干渉RNA（siRNA）、及びリボザイム；遺伝子；糖質；増殖因子を含む血管新生因子；細胞周期阻害剤；及び抗再狭窄剤が含まれる。核酸は、例えば、ベクター（ウイルスベクターを含む）、プラスミド又はリポソームなどの輸送システムに組み込まれてもよい。

【0029】

タンパク質の非制限的な例には、セルカ-2タンパク質、単球走化性タンパク質（MCP-1）及び骨形態形成タンパク質（「BMP's」）、例えば、BMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6（VGR-1）、BMP-7（OP-1）、BMP-8、BMP-9、BMP-10、BMP-11、BMP-12、BMP-13、BMP-14、BMP-15が挙げられる。好ましいBMPは、BMP-2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6、及びBMP-7のいずれかである。これらのBMPは、ホモ二量体、ヘテロ二量体又はそれらの組み合わせで、単独又は他の分子との組み合わせで提供され得る。あるいは又はそれに加えて、BMPの上流又は下流の作用に影響を及ぼすことができる分子が提供され得る。このような分子には、「ヘッジホッグ」タンパク質のいずれか、又はそれらをコードしているDNAが含まれる。遺伝子の非制限的な例には、細胞死に対して保護するサバイバル遺伝子、例えば抗アポトーシスBcl-2ファミリー因子及びAktキナーゼ；セルカ2遺伝子；及びそれらの組み合わせが含まれる。血管新生因子の非制限的な例には、酸性及び塩基性線維芽細胞増殖因子、血管内皮細胞増殖因子、上皮細胞増殖因子、形質転換増殖因子及び、血小板由来内皮細胞増殖因子、血小板由来増殖因子、腫瘍壊死因子、肝細胞増殖因子、及びインスリン様増殖因子が挙げられる。細胞周期阻害剤の非制限的な例には、カテプシンD（CD）阻害剤が挙げられる。抗再狭窄剤の非制限的な例には、p15、p16、p18、p19、p21、p27、p53、p57、Rb、nFkB及びE2Fデコイ、チミジンキナーゼ及びそれらの組み合わせ、及び細胞増殖に干渉させるために有用な他の薬物が挙げられる。

10

20

【0030】

例示的な低分子には、ホルモン、ヌクレオチド、アミノ酸、糖類、及び脂質が含まれ、化合物は100kDa未満の分子量を有する。

【0031】

例示的な細胞には、幹細胞、前駆細胞、内皮細胞、成人心筋細胞、及び平滑筋細胞が含まれる。細胞は、ヒト起源（自家又は同種）であるか又は動物源（異種）であってもよく、あるいは遺伝子操作されてもよい。細胞の非制限的な例には、副集団（SP）細胞、系統ネガティブ（Lin⁻）細胞、例えばLin⁻CD34⁻、Lin⁻CD34⁺、Lin⁻cKit⁺、間充織幹細胞、例えば5-azaを有する間充織幹細胞、臍帯血細胞、心臓又は他の組織由来の幹細胞、骨髄全体、骨髄単核細胞、内皮前駆細胞、骨格筋芽細胞又は衛星細胞、筋肉由来細胞、ゴ-細胞、内皮細胞、成人心筋細胞、線維芽細胞、平滑筋細胞、成人心臓線維芽細胞+5-aza、遺伝的に改変された細胞、組織工学によって操作されたグラフト、MyoD scar線維芽細胞、免疫学的にマスクされた細胞、及び奇形腫由来細胞が挙げられる。治療薬のいずれかは、組み合わせが生物学的に適合である程度まで組み合わせられてもよい。

30

40

【0032】

前述の記載及び実施例は、本発明を例証するためにだけに記載され、限定することを意図していない。本発明の開示された局面及び態様のそれぞれは、個別に又は本発明の他の局面、態様、及び変形と組み合わせで考慮されてもよい。さらに、他に特定されなければ、本発明の方法の工程はいずれも実施のいかなる具体的な順番に限定されるものではない。発明の精神及び本質を組み込んで開示された態様の変更は、当業者に想到されてもよく、このような変更は本発明の範囲内にある。さらに本明細書中に引用された全ての参考文献は、参照により全体として本明細書中に援用される。

【 図 1 】

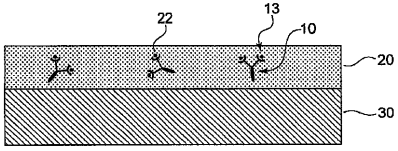


FIG. 1

【 図 2 】

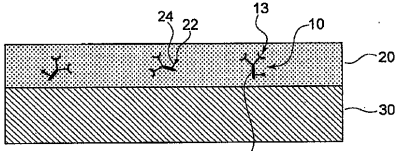


FIG. 2

【 図 3 】

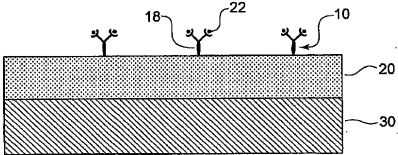


FIG. 3

【 図 4 C 】

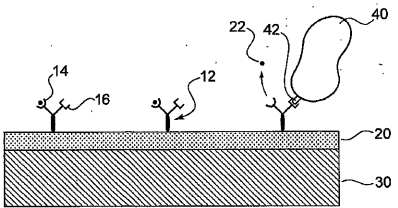


FIG. 4C

【 図 4 A 】

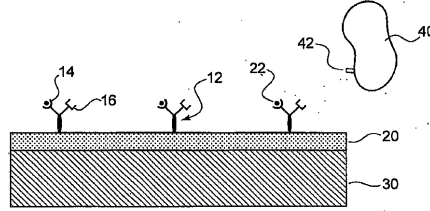


FIG. 4A

【 図 4 B 】

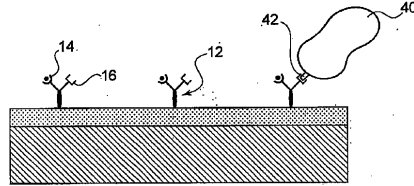


FIG. 4B

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | | |
|--|---|--|
| | | International application No PCT/US2007/010646 |
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61L27/54 A61L27/34 | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 2005/097186 A (MEDIVAS LLC [US]; CARPENTER KENNETH W [US]; TURNELL WILLIAM G [US]; DE) 20 October 2005 (2005-10-20) page 11, paragraphs 40,41,43 page 16, paragraphs 56,57 page 21, paragraph 69 | 1-5, 8-11,14, 16-18, 23-26 |
| X | WO 02/067849 A (GLOZMAN SABINA [IL]; BESERMAN ZUR PIERRE [IL]; MORIK YOSI [US]) 6 September 2002 (2002-09-06) page 13, line 23 - page 14, line 8 page 16, line 1 - line 7 page 18, line 17 - line 18 page 19, line 7 - line 21 -/- | 1-4,6,7, 16-20,24 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. |
| * Special categories of cited documents: | | |
| <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | | <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p> |
| Date of the actual completion of the international search 15 October 2008 | | Date of mailing of the international search report 23/10/2008 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3018 | | Authorized officer Espinosa y Carretero |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/US2007/010646

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | US 2004/029268 A1 (COLB A MARK [US] ET AL) 12 February 2004 (2004-02-12) page 3, paragraphs 23,26 page 6, paragraph 55 page 7, paragraphs 56,59 page 8, paragraphs 64,68 page 9, paragraph 70 | 1-3,5, 8-23 |
| A | WO 2005/027990 A (UNIV JEFFERSON [US]; WICKSTROM ERIC [US]; HICKOK NOREEN J [US]) 31 March 2005 (2005-03-31) claims | 1,3,6-8, 19-22 |
| A | WO 03/065881 A (ORBUS MEDICAL TECHNOLOGIES INC [US]) 14 August 2003 (2003-08-14) page 28, paragraph 96 page 31, paragraph 102 | 1-26 |
| A | US 2006/078493 A1 (VON OEPEN RANDOLF [DE]) 13 April 2006 (2006-04-13) page 6, paragraphs 77,79 page 8, paragraph 99 page 9, paragraph 103 page 10, paragraph 116-118 page 13, paragraphs 156,159-162 page 20, paragraph 236-244 page 21, paragraph 246-248 | 1-26 |
| A | WO 2005/086831 A (ORBUS MEDICAL TECHNOLOGIES INC [US]; COTTONE ROBERT JOHN JR [US]; ROWL) 22 September 2005 (2005-09-22) page 10, paragraphs 32,33 page 21, paragraph 78-80 | 1-26 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/010646

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|----|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 2005097186 | A | 20-10-2005 | AU 2005231458 A1 | 20-10-2005 |
| | | | CA 2562018 A1 | 20-10-2005 |
| | | | CN 1984620 A | 20-06-2007 |
| | | | EP 1737379 A2 | 03-01-2007 |
| | | | JP 2007532185 T | 15-11-2007 |
| WO 02067849 | A | 06-09-2002 | AU 2002233619 A1 | 12-09-2002 |
| | | | EP 1389071 A2 | 18-02-2004 |
| | | | US 2004047891 A1 | 11-03-2004 |
| US 2004029268 | A1 | 12-02-2004 | US 2007134235 A1 | 14-06-2007 |
| WO 2005027990 | A | 31-03-2005 | AU 2004273862 A1 | 31-03-2005 |
| | | | CA 2539151 A1 | 31-03-2005 |
| | | | EP 1673113 A2 | 28-06-2006 |
| | | | JP 2007505697 T | 15-03-2007 |
| | | | US 2006286140 A1 | 21-12-2006 |
| WO 03065881 | A | 14-08-2003 | AU 2003219718 A1 | 02-09-2003 |
| | | | CA 2472031 A1 | 14-08-2003 |
| | | | CN 1627924 A | 15-06-2005 |
| | | | EP 1471853 A2 | 03-11-2004 |
| | | | JP 2005523050 T | 04-08-2005 |
| US 2006078493 | A1 | 13-04-2006 | NONE | |
| WO 2005086831 | A | 22-09-2005 | CA 2555364 A1 | 22-09-2005 |
| | | | CN 101141933 A | 12-03-2008 |
| | | | EP 1753476 A2 | 21-02-2007 |
| | | | JP 2007528275 T | 11-10-2007 |
| | | | KR 20060131882 A | 20-12-2006 |

フロントページの続き

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

(72)発明者 デイビス, リザ ジェイ .
アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 3 7 6 , セント マイケル, ジャンボア アベニュー ノースイースト 1 1 1 0

(72)発明者 ロバートソン, キム
アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 0 2 5 , フォレスト レイク, インペリアル アベニュー 2 1 6 8 0

(72)発明者 トゥーリー, リチャード シー . , ジュニア
アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 4 2 8 , クリスタル, メリーランド アベニュー ノース 4 6 4 8

Fターム(参考) 4C081 AC03 AC09 BA17 CC07 CE02 DC03 DC05
4C097 AA15 BB01 CC02 DD15 EE18
4C167 AA50 BB06 BB13 FF05 GG16