

(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2007-537298

(P2007-537298A)

(43) 公表日 平成19年12月20日(2007. 12. 20)

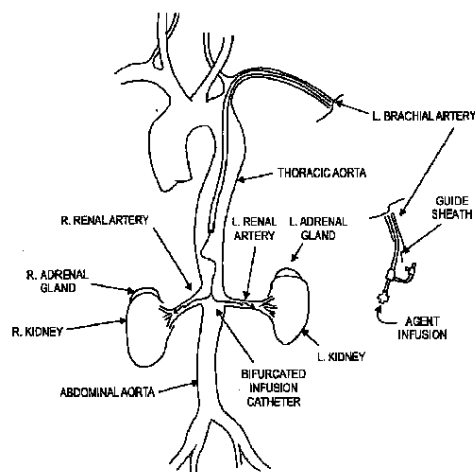
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/22 (2006. 01)	A 6 1 K 37/24	4 C 0 8 4
A 6 1 P 9/00 (2006. 01)	A 6 1 P 9/00	4 C 1 6 7
A 6 1 P 11/00 (2006. 01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/12 (2006. 01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 3/10 (2006. 01)	A 6 1 P 3/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-513455 (P2007-513455)	(71) 出願人	506001549
(86) (22) 出願日	平成17年5月13日 (2005. 5. 13)		フロウメディカ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成18年11月6日 (2006. 11. 6)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 945
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/017034		38, フレモント, フレモント プール
(87) 国際公開番号	W02005/112980		バード 46563
(87) 国際公開日	平成17年12月1日 (2005. 12. 1)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	60/571, 057		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成16年5月14日 (2004. 5. 14)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(72) 発明者	グッドソン ハリー, パート フォース
			アメリカ合衆国 カリフォルニア 945
			38, フレモント, ディケンソン コ
			モン 3596
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 うっ血性心不全の処置およびBNP療法のための両側性局所腎臓送達

(57) 【要約】

本発明は、うっ血性心不全および他の状態の危険のある被験体への局所的腎臓送達のためのシステムおよび方法に関する。本発明は、腎臓薬物送達のためのシステムおよびそれを使用する方法を包含する。このシステムおよび方法は、腎動脈につながる注入部位に、およびアクセス部位と注入位置との間での相対的な患者の動きの間に、両側性局所腎臓注入アセンブリの配置を維持するように適合されている。本発明の別の局面は、生体の腎臓機能に影響を及ぼす薬剤の両側性局所腎臓送達のための、システムおよび方法を提供する。本発明はまた、カテーテル本体（近位端、遠位端、およびそれを貫く薬物送達用管腔を有する）、ならびに上記薬物送達用管腔へ薬物を送達するように適合された上記近位端上のハブを備える、腎臓薬物送達用カテーテルを包含する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 つの腎動脈にナトリウム排泄増加性ペプチドを局所的に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 2】

前記ナトリウム排泄増加性ペプチドが、前記患者の両腎動脈に局所的に送達される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記両腎動脈への局所的送達が同時に起こる、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記患者が、うっ血性心不全、呼吸困難、高い肺毛細血管楔入圧、慢性腎機能不全、急性腎不全、心腎の症候群、および糖尿病からなる群より選択される、少なくとも 1 つの状態を発症する危険がある、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記患者が、うっ血性心不全、呼吸困難、高い肺毛細血管楔入圧、慢性腎機能不全、急性腎不全、心腎の症候群、および糖尿病からなる群より選択される、少なくとも 1 つの状態に罹患している、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記ペプチドが、低血圧を含む全身性副作用の危険を低下させるように選択された条件下で投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記ペプチドが、薬物または薬学的組成物の形態で送達される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記薬物が、約 $1 \sim 5 \text{ mcg/kg}$ の投薬量でボラス形態にて送達される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記薬物が、約 $0.005 \sim 0.05 \text{ mcg/kg/分}$ の投薬量での連続投与を介して送達される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記薬物が、約 $0.005 \sim 0.05 \text{ mcg/kg/分}$ の投薬量での連続投与と組み合わせて、約 $1 \sim 5 \text{ mcg/kg}$ の投薬量でのボラス形態を介して送達される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

前記ナトリウム排泄増加性ペプチドが、BNP、ANP および CNP からなる群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

方法であって、以下：

大動脈を介して脈管内カテーテルを配置し、少なくとも 1 つの送達ポートが、少なくとも 1 つの腎動脈に配置されるようにする工程；および

該脈管内カテーテルを介して、該少なくとも 1 つの腎動脈に活性物質を送達する工程、を包含し、

ここで、該カテーテルは、該カテーテルが該大動脈に配置されかつ該送達ポートが該少なくとも 1 つの腎動脈に配置される場合に、患者の動きから生じる張力または圧縮に適応する、伸展領域を備える、

方法。

【請求項 13】

前記伸展領域が、直線状でなく、そしてコイル構造、蛇行構造、またはジグザグ構造を備える、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記伸展領域が、隣接する領域よりも低い剛性を有し、前記大動脈への配置の後、該伸展

10

20

30

40

50

領域のたるみを許容する、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 に記載の方法であって、前記配置する工程が、以下：

前記カテーテルの管腔内に配置されたスタイレットを用いて、前記伸展領域をまっすぐにする工程；

該カテーテルを、該スタイレットを用いてまっすぐにしたままで、前記大動脈を通して該カテーテルを進める工程；および

該伸展領域から該スタイレットを引き抜き、該伸展領域が非直線状構造をとることを可能にする工程、
を包含する、方法。

10

【請求項 1 6】

前記活性物質が、ナトリウム排泄増加性ペプチドを包含する、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記ナトリウム排泄増加性ペプチドが、BNP、ANP および CNP からなる群より選択される請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記ナトリウム排泄増加性ペプチドが、約 $1 \sim 5 \text{ mcg/kg}$ の投薬量にてボラス形態で送達される、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記ナトリウム排泄増加性ペプチドが、約 $0.005 \sim 0.05 \text{ mcg/kg}$ / 分の投薬量での連続投与を介して送達される、請求項 1 6 に記載の方法。

20

【請求項 2 0】

前記薬物が、約 $0.005 \sim 0.05 \text{ mcg/kg}$ / 分の投薬量での連続投与と組み合わせて、約 $1 \sim 5 \text{ mcg/kg}$ の投薬量でのボラス形態を介して送達される、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 1】

腎薬物送達用カテーテルであって、該カテーテルは、以下：

カテーテル本体であって、近位端、遠位端、および該カテーテル本体を貫く薬物送達用管腔を有する、カテーテル本体；ならびに

該薬物送達用管腔へ薬物を送達するように適合された、該近位端上のハブ、
を備え、

30

ここで、該カテーテル本体の該遠位端は、該カテーテル本体が隣接する大動脈に配置される場合に腎動脈に入るように適合されており；そして

該カテーテル本体の一部分は、伸展性であり、そして該カテーテル本体が大動脈にありかつ該遠位端が腎動脈にある場合に、患者の動きから生じる張力または圧縮に適応するように、構成されている、

腎薬物送達用カテーテル。

【請求項 2 2】

前記部分が、直線状でなく、そして長さにわたって、コイル状、蛇行状、またはジグザグ状の幾何学的構造を有する、請求項 2 1 に記載の腎薬物送達用カテーテル。

40

【請求項 2 3】

前記伸展部分が、前記カテーテルの隣接する領域よりも低い剛性を有し、その結果、該伸展領域がたるんで、配置後の張りおよび伸長に適応するようにゆるく配置され得る、請求項 2 1 に記載の腎薬物送達用カテーテル。

【請求項 2 4】

スタイレットをさらに備え、該スタイレットは、送達の際に前記伸展部分をまっすぐにするために管腔に配置され得る、請求項 2 1 に記載の腎薬物送達用カテーテル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

(関連出願への相互参照)

本出願は、米国仮特許出願第60/571,057号(2004年5月14日出願;この出願の全開示は、本明細書において参考として援用される)の利益を主張する。さらに、本出願の主題は、以下に挙げる仮特許出願、同時継続中の出願、および公開された出願に関し、これらの出願の全開示は、本明細書において参考として援用される: 60/412,343; 60/412,476; 60/493,100; 60/502,468; 60/543,671; 60/550,632; 60/550,774; 60/508,751; 60/476,347; 60/479,329; 60/486,206; 60/486,349; 60/502,600; 60/502,389; 60/502,399; 09/229,390; 10/613,654; 09/562,493; 10/422,645; 10/438,176; 09/724,691; 10/422,624; 10/251,915; 10/636,359; 10/636,801; PCT/US03/21406; PCT/US03/29740; PCT/US04/08571; PCT/US03/29744; PCT/US03/29743; PCT/US03/29585; PCT/US03/29586; PCT/US00/00636; PCT/US01/13686; WO01/083016; WO2004/026370; WO2004/030718; WO2004/026371; WO2004/032791; およびWO2004/034767。

10

【0002】

(発明の背景)

20

(I. 発明の分野)

本発明は、一般的に、うっ血性心不全および他の状態についての危険のある患者に処置を提供するためのシステムおよび方法に関し、そしてより詳細には、腎臓系への薬剤の局所送達を介して関連する腎臓の状態を処置するためのシステムおよび方法に関する。

【背景技術】

【0003】

(II. 関連技術の説明)

心不全は、米国における罹病および死因の主要な原因である。500万人を超える心不全を有する患者が存在し、そして50万を超える新たな症例が、毎年診断されている。腎臓の適切な機能は、心拍出および血圧と直接的に関連している。うっ血性心不全(CHF)を有する患者において、心拍出、血圧および腎機能は、大きく損なわれ得る。腎機能は、外科的介入(例えば、血管形成術、冠動脈バイパス、弁の修復および/または置換など)の間にさらに損なわれ得る。さらに、これらの手順のより侵襲性の低い類似手順を受ける患者は、特に、造影による腎障害を受けやすい可能性がある。

30

【0004】

従来、肺水腫およびCHFに関連する症状を有する患者は、多くの場合、心臓への負荷を減らし、腎機能を向上させ、水腫を減少させるために、利尿薬および/または血管拡張薬の全身投与を介して処置される。しかし、これらの患者は、既に低い心拍出とそれに関連する血圧および腎臓の問題とを被っているため、これらの全身性に投与される薬剤が有益な結果(あれば)を達成するのには、長い時間がかかる。同時に、全身性の副作用(例えば、低血圧)はさらに患者を障害し、多くの場合、所望の治療効果を有する前に処置を中止する結果となる。

40

【0005】

急性腎不全(「ARF」)は、腎臓機能の突然かつ一過性の喪失である。したがって、血液から老廃物を排泄する腎臓の能力の急激な低下が起こる。腎機能の変化は、多くの原因に帰され得る。何らかの処置事象(例えば、適切な流体で置換されない出血、胃腸管の流体の損失もしくは腎臓の流体の損失)は、患者にARFを引き起こし得る。患者はまた、麻酔、侵襲的外科手術、またはαアドレナリン作動性アゴニストを受けた後に、関連する全身性血管収縮または腎臓血管収縮に起因してARFを発症しやすくなる。さらに、アナフィラキシー、抗高血圧薬、敗血症または薬物過剰投与によって引き起こされる全身性

50

血管拡張もまた、A R Fを引き起こし得る。この反応は、身体の自然な防御が必須でない器官（例えば、腎臓）を一時的に停止させることに起因すると思われる。しかし、慢性C H Fの場合、腎臓への血流の減少は一時的ではない。心拍出の減少は、心臓性ショック、心膜タンポナーデ、大規模な肺塞栓症などによって引き起こされ得る。特に、心拍出の減少は、身体の流れの過剰をもたらす、これは次いで、C H Fを悪化させ得る。より具体的には、腎臓における血流の減少および血圧の低下（すなわち、心拍出の減少に起因する）は、身体における過剰な流体の貯留をもたらす得、これは、例えば、肺水腫および全身性の水腫を引き起こす。したがって、A R Fと、心拍出の減少と、C H Fとの間には強い相関が存在する。

【0006】

種々の診断システムおよび診断手順は、色素（例えば、放射線不透過性「造影」剤）、または外部モニタリングシステムが患者についての重要な生理学的情報を集めることを可能にする他の診断剤の局所送達を利用する。診断用画像化手順および／または処置手順を受ける患者は、通常、これらの造影剤または媒体に曝露される。例えば、血管造影は、放射線不透過性色素の血管または室（c h a m b e r）（これらとしては、冠動脈造影の場合は冠動脈、または心室造影の場合は心室が挙げられる）への局所注入のため、中空の管状カテーテルを利用する。腎臓は身体の主な血液濾過手段であり、例えば、冠動脈造影、心臓造影またはニューロン造影の間の高濃度の放射線不透過性造影色素への曝露によって、障害され得る。これらの手順は、放射線造影腎症（R C N）として知られる状態を生じ得る。この状態では、放射線造影用造影物質への曝露に続いて、腎臓機能の急性障害が起こる。これは、代表的には、48～72時間以内に、ベースラインを25%を超えて上回る血清クレアチニンレベルの上昇、または血清クレアチニンレベルの0.5mg/dlの絶対的上昇をもたらす。したがって、うっ血性心不全（C H F）に加えて、R C Nに関連する腎臓障害は、高頻度で観察されるA R Fの原因である。R C Nは、病院の患者における腎不全発症および腎臓障害の共通の原因の1つである。

【0007】

腎臓系への保護剤の延長された局所投与のためには、長い滞留時間が望ましくあり得る。これは、逆行性の大腿からのアプローチ（脈管内カテーテル挿入手順において一般的に使用されるようなアプローチ）を介して達成され得る。しかし、順行性アプローチ（例えば、上腕動脈もしくは橈骨動脈を介したアプローチ）が特定の環境下（すなわち、患者が、肺水腫のために長い滞留時間の間横になっていることができない場合）ではより有効であり得る。この順行性アプローチは、標準的冠動脈介入および他の脈管内介入においてより一般的になりつつあり、そして特に、上述のような、患者がデバイスの配置後に立ち上がることができることを必要とする場合、大腿送達より有益であり得る。特に、患者が滞留期間の間に動く場合、従来のカテーテルベースのデバイスは、外れる可能性がある。例えば、腎臓脈に配置されたデバイスの外れは、上腕アプローチを介して配置される場合、腕および上半身の動きの間に起こり得、または大腿アプローチを介して配置される場合、脚、腰、または下半身の動き（例えば、単に配置後の起立）の間に起こり得る。

【0008】

血管造影カテーテルおよび他の管状送達用カテーテルは、C H F患者の体内の特定の空間および管腔へと治療剤を局所注入するために使用され得る。例としては、血栓溶解薬（例えば、T P A^{T M}、ヘパリン、クマリン（c u m a d i n）、ウロキナーゼ）の脈管傷害（血栓性の卒中、急性心筋梗塞もしくは血栓形成しそうな移植体）の領域への局所送達が生じ得る。加えて、種々のバルーンカテーテルシステムが、標的化された身体の管腔または血管に関連する空間への治療剤の局所投与のために使用され得る。バルーンカテーテルシステムは、血管壁を含む周辺組織に薬物因子を溶出させる多孔質もしくは穿孔された壁を有するバルーンを備え得る。複数のバルーンカテーテルは、管腔または脈管の壁に係合するように膨張する、間隔を空けたバルーンを利用して、バルーンを横切る流入もしくは流出から間にあるカテーテル領域を隔離する。流体剤送達システムは、間にあるカテーテルに結合され、その領域を薬物で充填し得る。この薬物は、バルーンの間を隔離され

10

20

30

40

50

た領域に影響を与えるように意図されている。

【0009】

CHFにおけるナトリウムおよび水の貯留に寄与する病態生理学的機構の理解において、いくつかの進歩があり、そして患者は、種々の薬物で処置され得る。ナトリウム排泄増加性ペプチドは、身体においてレニン-アンギオテンシン系の活性に対抗して作用する、天然に存在する物質の群である。3つの主要なナトリウム排泄増加性ペプチドが存在する：心房ナトリウム排泄増加性、またはA型ペプチド（ANP）、これは、心房で合成される；脳ナトリウム排泄増加性またはB型ペプチド（BNP）、これは、心室で合成される；そして、C型ナトリウム排泄増加性ペプチド（CNP）、これは、脳で合成される。ANPおよびBNPは、心臓ホルモンとして主に作用する一方、CNPは、中枢神経系および血管を含む末梢組織で主に活性である。ナトリウム排泄増加性ペプチド、ANPおよびBNPはまた、心臓神経ホルモン（cardioneurohormone）としても知られ、心臓内の容量および圧力の上昇に応じて心臓から分泌される。これらは、体積の拡張または圧力の過負荷に応じて心室から分泌され、BNPのレベルは、左心室機能不全の患者で上昇することが示されている。さらに具体的には、ANPもBNPも、心房および心室の伸展に応じて放出され、血管緊張低下、副腎皮質におけるアルドステロン分泌の阻害、および腎臓におけるレニン分泌の阻害を引き起こす。ANPもBNPも、ナトリウム排泄増加および血管内容量の低下を引き起こし、効果は抗利尿ホルモン（ADH）の拮抗作用によって増幅される。例えば、ヒトB型ナトリウム排泄増加性ペプチド（hBNP）と呼ばれる天然のヒトペプチドは、心不全に対する身体の正常な反応の一部として心臓によって分泌される。薬物Natrecor（登録商標）処方物（ネシリチド（nesiritide））（Scios Inc.によって製造される）は、内因性ヒトペプチドの組換え形態であり、急性の非代償性うっ血性心不全を有する患者に静脈内投与される（注射用Natrecor（登録商標）（ネシリチド）、Scios Inc.ならびに特許文献1および特許文献2を参照のこと）。CNPの生理学的効果は、ANPおよびBNPの効果と異なる。CNPは、低血圧性の効果を有するが、明らかな利尿またはナトリウム排泄増加性作用はない。3つのナトリウム排泄増加性ペプチドレセプター（NPR）が、ANP、BNPおよびCNPに対して、異なる結合能を有することが記載されている。循環からのナトリウム排泄増加性ペプチドの除去は、クリアランスレセプターに結合することと、循環中での酵素分解とによって、主に影響を受ける。ナトリウム排泄増加性ペプチドの高い血液レベルは、特定の疾患状態（うっ血性心不全（CHF）、全身性高血圧、および急性心筋梗塞が挙げられる）において見出されており、このことから、それらの疾患の病態生理学上での役割が示唆されている。ナトリウム排泄増加性ペプチドはまた、種々の心血管状態における疾患マーカーおよび予後の指標として作用する。BNPは、心室で合成され、LV圧、呼吸困難の量、および神経ホルモン調節の状態と相関する。このことから、このペプチドは、心不全のための第1の潜在的マーカーとされる。血漿BNP濃度の測定は、病因およびLVの収縮期機能不全の程度にかかわらずに、明らかな心不全に発達する可能性があり得、心血管事象の高い危険性を有する種々の心臓異常を有する患者を同定するための、スクリーニング技術として発展している（例えば、Biosite Diagnostics, Inc.）（Dr. James Hill, Natriuretic Peptides in Heart Failure, University of Florida College of Medicine（2001））。

【特許文献1】米国特許第5, 114, 923号明細書

【特許文献2】米国特許第5, 674, 710号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

CHFに罹患する患者は、CHFに関連する腎臓の状態の安全かつ有効な局所的な療法または予防法から、大いに利益を受ける。明らかに、迅速で、確実で、かつ望ましくない副作用のない流体の過負荷の低減をもたらす処置に対する、臨床上の必要性が存在する。

このことは、CHF患者集団は、多くの場合、肺水腫および多くの他の重篤な共存症を有しているため、特に重要である。インビボにおいて両側性送達／注入アセンブリの信頼性のある頑丈な配置を可能にする、両側性腎臓送達デバイスシステムおよびその方法に対するさらなる必要性が存在する。このようなシステムは、患者の動きに関係なく動作する。

【課題を解決するための手段】

【0011】

(発明の要旨)

本発明の一面は、滞留型両側性局所腎臓送達用カテーテルを使用してうっ血性心不全(CHF)を処置するための、システムおよび方法を提供する。このシステムおよび方法は、腎動脈につながる注入部位に、およびアクセス部位と注入位置との間での相対的な患者の動きの間に、両側性局所腎臓注入アセンブリの配置を維持するように適合されている。

10

【0012】

本発明の別の局面は、生体の腎臓機能に影響を及ぼす薬剤の両側性局所腎臓送達のための、システムおよび方法を提供する。上記送達は、十分な腎臓濃度または作用、ならびに実質的により低い全身性濃度および作用を達成する様式である。

【0013】

さらに本発明の別の局面は、生体におけるBNPの両側性局所腎臓送達のためのシステムおよび方法を提供する。上記送達は、十分な腎臓濃度または作用、ならびに実質的により低い全身性濃度および作用を達成する様式である。

20

【0014】

本発明のさらなる局面は、患者の少なくとも1つの腎動脈に、ナトリウム排泄増加性ペプチドを局所的に投与する工程を包含する方法を提供する。あるいは、このナトリウム排泄増加性ペプチドは、患者の両腎動脈へと局所的に送達され得る。ここで、この両腎動脈への局所的送達は、同時に起こり得る。

【0015】

本発明は、以下の工程：大動脈を介して脈管内カテーテルを配置し、少なくとも1つの送達ポートが少なくとも1つの腎動脈においてかまたはその周りに配置されるようにし、そしてその脈管内カテーテルを介して、腎動脈または大動脈に活性物質を送達する工程、を包含する方法を、さらに企図する。このカテーテルは、伸展(compliant)領域を備え、この領域は、カテーテルが大動脈に配置され、そして送達ポートが1つまたは複数の腎動脈に配置されるかもしくはその周りに配置される場合に、カテーテルのアクセス部位における、患者の動きから生じる張力または圧縮に適応する。

30

【0016】

本発明はまた、腎臓物送達用カテーテルを包含する。この腎臓物送達用カテーテルは、カテーテル本体(近位端、遠位端、およびそれを貫く薬物送達用管腔を有する)、ならびに上記薬物送達用管腔へ薬物を送達するように適合された、上記近位端上のハブ、を備える。上記カテーテル本体の遠位端は、このカテーテル本体が隣接する大動脈に配置される場合に腎動脈に入るように適合されており、そしてこのカテーテル本体の一部分は、伸展性であり、そしてカテーテル本体が大動脈にありかつ遠位端が腎動脈にある場合に、患者の動きから生じる張力または圧縮に適応するように、構成されている。

40

【0017】

本発明の別の局面は、医薬の製造におけるナトリウム排泄増加性ペプチドの使用を提供する。この医薬は、うっ血性心不全または他の状態(呼吸困難、高い肺毛細血管楔入圧、慢性腎機能不全、急性腎不全、心腎の症候群、および糖尿病が挙げられるが、これらに限定されない)の、治療処置および／または予防処置のためのものである。本発明は、医薬の製造におけるナトリウム排泄増加性ペプチドの使用をさらに提供する。この医薬は、うっ血性心不全または上記の状態のいずれかもしくはすべてに関連する腎臓状態の、治療処置および／または予防処置のためのものである。ナトリウム排泄増加性ペプチドは、患者の少なくとも1つの腎動脈へと、局所的に投与される。あるいは、ナトリウム排泄増加性

50

ペプチドは、患者の両腎動脈へと局所投与され得る。ここで、この両腎動脈への局所投与は、同時に起こり得る。

【0018】

本発明の別の局面は、すぐ使用できる状態の薬物形態の薬剤の調製における、ナトリウム排泄増加性ペプチドの使用を提供する。この薬剤は、うっ血性心不全または他の状態（呼吸困難、高い肺毛細血管楔入圧、慢性腎機能不全、急性腎不全、心腎の症候群、および糖尿病が挙げられるが、これらに限定されない）を処置または予防するためのものである。本発明は、すぐ使用できる状態の薬物形態の薬剤の調製における、ナトリウム排泄増加性ペプチドの使用をさらに提供する。この薬剤は、うっ血性心不全または上記の状態のいずれかもしくはすべてに関連する腎臓状態を処置または予防するためのものである。

10

【0019】

本発明の種々のさらなる局面、様態、実施形態、変更および特徴は、明細書の以下の記載から明らかである。詳細な説明は、本発明を限定することなく本発明の特定の例示的实施形態を十分に開示するためのものである。

【0020】

本発明は、付随する図面と組み合わせて読まれる場合に最もよく理解される。図面は、好ましい実施形態の例証として役立つ。しかし、本発明がこれらの図面に開示された特定の实施形態に限定されないことが理解される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

20

（発明の詳細な説明）

（I. 定義）

以下の定義は、本発明を記載するために使用される種々の用語の意味および範囲を説明および定義示するために示される。

【0022】

「ナトリウム排泄増加性ペプチド」とは、以下に挙げる（それらに限定されない）状態：うっ血性心不全、呼吸困難、高い肺毛細血管楔入圧、慢性腎機能不全、急性腎不全、心腎の症候群、および糖尿病の1つ以上を発症する危険があるか、またはその状態に罹患する被験体に投与され得る、天然または人工の物質を指す。ナトリウム排泄増加性ペプチドは、薬学的キャリアを介して、薬学的組成物中で、薬物の形態で、薬剤として、または他の適切な手段を介して、投与され得る。ナトリウム排泄増加性ペプチドの例は、心室ナトリウム排泄増加性ペプチドもしくはA型ナトリウム排泄増加性ペプチド（ANP）、脳ナトリウム排泄増加性ペプチドもしくはB型ナトリウム排泄増加性ペプチド（BNP）、およびC型ナトリウム排泄増加性ペプチド（CNP）である。

30

【0023】

本明細書において使用される場合、用語「伸展領域」とは、カテーテルまたは他の類似のデバイスの一部を指す。伸展領域は、カテーテルもしくは類似のデバイスが患者内に配置されている場合、患者の動きから生じる張力または圧縮に適応する。これは、特定の部分を有するカテーテルによって達成される。この特定の部分の長さを伸展もしくは圧縮するために必要な力は、カテーテルをその腎臓位置もしくはその血管アクセス部位に配置するために必要な力よりも、実質的に小さい。この特定の部分は、その挙動を達成するために、カテーテルの残りよりも伸展性のある材料の形態であり得る。あるいは、これは、予めセットされた形状もしくはランダムな形状を、カテーテルシャフトの部分に提供する工程を介して達成され得る（ただし、これは、カテーテルの一端から他端への動きを分離する同様の能力を発揮し、腎臓領域からカテーテルが外れることを防ぐ）。後者の型の伸展領域の例としては、コイル状の幾何学的形状、蛇行状の幾何学的形状、もしくはジグザグ状の幾何学的形状を有する構造以下が挙げられるが、これらに限定されず、そして伸展領域の材料特性は、カテーテルの残りの領域の材料特性と同一であっても、類似であっても、異なってもよい。

40

【0024】

50

本明細書において使用される場合、用語「活性物質」とは、被験体（動物およびヒトを包含する）に投与され得る任意の薬剤、薬物、および／または薬学的組成物を指す。活性物質は、天然由来であっても、合成的に製造されていてもよい。

【0025】

（I I．両側性局所腎臓送達）

本発明の一局面は、患者の少なくとも1つの腎動脈にナトリウム排泄増加性ペプチドを局所的に投与する工程を包含する方法を提供する。あるいは、ナトリウム排泄増加性ペプチドは、患者の両方の腎動脈に局所的に送達され得る。ここで、この両方の腎動脈への局所送達は、同時に起こり得る。局所腎動脈注入は、標準的静脈内投与よりも好ましい。なぜなら、腎臓の用量が最大化され得、一方同時に、全身性曝露が腎臓初回通過による排除効果に起因して低下するからである。この方法は、患者が、以下に挙げる（それらに限定されない）疾患の少なくとも1つを発症する危険があるか、および／またはそれに罹患している場合：うっ血性心不全、呼吸困難、高い肺毛細血管楔入圧、慢性腎機能不全、急性腎不全、心腎の症候群、および糖尿病、ならびに患者が全身性用量の限界もしくは副作用によってI V治療に抵抗性である場合、特に適用可能である。好ましくは、ペプチドは、薬物または薬学的組成物の形態で投与される。一実施形態において、薬物は、約1～5 mcg/kgの投薬量で、ボラス形態にて送達される。別の実施形態において、薬物は、約0.005～0.05 mcg/kg/分の投薬量での連続投与を介して送達される。なお別の実施形態において、薬物は、約0.005～0.05 mcg/kg/分の投薬量での連続投与と組み合わせて、約1～5 mcg/kgの投薬量でのボラス形態を介して送達される。患者に投与されるナトリウム排泄増加性ペプチドとしては、BNP、ANPおよびCNP、またはこれらの1つ以上の組み合わせが挙げられる。ナトリウム排泄増加性ペプチドの投与は、種々の要因（例えば、患者の臨床的状態、患者の年齢、疾患の重症度、環境因子など）に依存して調節され得る。例えば、中程度～重度のCHF症状に罹患する患者は、ボラス形態のナトリウム排泄増加性ペプチド（例えば、2 mcg/kg ボラス）、それに続いて0.01 mcg/kg/分の注入を投与され得る。この用量は調節可能であり、そして注入用量は、所望の効果を達成するために必要な場合、増加または減少され得る。代替的に、または組み合わせて、さらなるボラス用量が、また与えられ得る。

【0026】

本発明は、以下を包含する方法をさらに企図する：大動脈を介して脈管内カテーテルを配置し、少なくとも1つの送達ポートが、少なくとも1つの腎動脈に配置されるかもしくはその周りに配置されるようにする工程、および上記脈管内カテーテルを介して、上記腎動脈に活性物質を送達する工程。ここで、上記カテーテルは、このカテーテルが上記大動脈に配置されかつ上記送達ポートが上記腎動脈に配置される場合に、患者の動きから生じる張力または圧縮に適応する、伸展領域を備える。このカテーテルの伸展領域は、好ましくは、直線状でなく、そして限定ではないが、コイル構造、蛇行構造、またはジグザグ構造を備える。このような構造は、カテーテルのその部分にばねのように動きを吸収させ、カテーテルの腎臓送達部分をその薬剤送達のための位置に留まらせ、一方患者は動くことができる。加えて、カテーテルの伸展領域は、隣接する領域よりも低い剛性を有し、大動脈への配置の後、この伸展領域のたるみを許容し得る。一実施形態において、脈管内カテーテルを配置する工程は、以下を包含する：このカテーテルの管腔内に配置されたスタイレットを用いて、伸展領域をまっすぐにする工程、このカテーテルをこのスタイレットを用いてまっすぐにしたままで、大動脈を通してこのカテーテルを進める工程、およびこの伸展領域からこのスタイレットを引き抜き、この伸展領域が非直線状構造をとることを可能にする工程。この方法を介して送達される活性物質は、ナトリウム排泄増加性ペプチド（例えば、BNP、ANPおよびCNP）を包含する。この方法は、ナトリウム排泄増加性ペプチドを特定の投薬量で送達する工程をさらに包含し得る。上記に示されるように、ナトリウム排泄増加性ペプチドは、約1～5 mcg/kgの投薬量でボラス形態にて、約0.005～0.05 mcg/kg/分の投薬量での連続投与を介して、および／また

は約 0.005 ~ 0.05 mcg / kg / 分の投薬量での連続投与と組み合わせて約 1 ~ 5 mcg / kg の投薬量でのボラス形態を介して、送達され得る。関連するシステムおよび方法は、同時継続中の共有に係る PCT 国際特許出願第 PCT / US 03 / 29744 号および PCT / US 04 / 08573 号に開示されている。これらの開示は、その全体が本明細書において参考として援用される。

【0027】

(III. 局所腎臓送達システム)

本発明はまた、腎臓物送達用カテーテルを包含する。この腎臓物送達用カテーテル葉、以下を備える：カテーテル本体、このカテーテル本体は、近位端、遠位端およびこれを貫く薬物送達用管腔を有する；ならびに、この薬物送達用管腔へ薬物を送達するように適合された、上記近位端上のハブ。ここで、ここで、上記カテーテル本体の遠位端は、このカテーテル本体が隣接する大動脈に配置される場合に、腎動脈に入るように適合されており、そしてこのカテーテル本体の一部分は、伸展性であり、そしてこのカテーテル本体が大動脈にありかつ上記遠位端が腎動脈にある場合に、患者の動きから生じる張力または圧縮に適応するように、構成されている。この伸展性であり、張力または圧縮に適応するように構成されているカテーテル本体のこの部分は、好ましくは、直線状でなく、そして長さにわたって、コイル状、蛇行状、またはジグザグ状の幾何学的構造（これらに限定されない）を有する。加えて、伸展部分 (section) または部分 (portion) は、このカテーテルの隣接する領域よりも低い剛性を有し得、その結果、この伸展領域はたんで、配置後の張りおよび伸長に適応するようにゆるく配置され得る。一実施形態において、腎臓物送達用カテーテルは、スタイレットをさらに備える。このスタイレットは、送達の間管腔内に配置されて、伸展部分 (section) または部分 (portion) をまっすぐにし得る。

【0028】

本発明の一実施形態は、二股の腎臓注入用カテーテルを提供する。このカテーテルは、大動脈を介して腎動脈に両側性に配置され、任意の薬剤または薬物を腎循環に直接送達し得る。これは、所望の腎臓効果と全身性副作用の低下もしくは排除とを同時に達成する。この実施形態は、図 1 に示される。ここでは、二股の注入カテーテルは、使用可能な長さの可撓性のシャフトから構成される。このシャフトは、例えば、約 70 cm ~ 約 160 cm の間の長さで、例えば、約 2 Fr. ~ 約 6 Fr. の間の範囲内の外径で、2 つの遠位注入枝を有し得る。各注入枝は、全体的に可撓性の管状構造を備え、この外径は、代表的には、約 1 Fr. ~ 約 3 Fr. の間の範囲であり得る。この 2 つの枝は、ほぼ対向し（例えば、約 180° まで）、両側性の腎動脈カニューレ挿入を補助し得る。この枝は、望ましくは、特定の解剖学的構造を補助するような形状にされ得る。複合構造（例えば、コイル状もしくは編まれた押出し形成ポリマーおよび／または同時押出し形成物）のシャフトおよび注入枝は、他の実施形態（可撓性、支柱強度、およびトルク応答が挙げられる）を活用するために使用され得る。枝そのものは、円柱状であり得るか、または非円形断面であり得る。このデバイスの遠位（作用）端は、蛍光透視下で見ることができ材料から構築され得る。あるいは、このような材料は、上記デバイス中またはこのデバイス上に組み込まれるか、または配置されて、蛍光透視的誘導下で配置を補助し得る。このシャフトの近位端は、一般的に、流体源に結合されるように適合されている。このデバイスは、患者の外部の供給源からの、そして腎臓の脈管構造内への直接的な流体送達のためにさらに適合される。結合器は、業界標準のルーアーム (luer fitting) の形態、または必要な場合他の形態をとり得る。

【0029】

二股の腎臓注入用カテーテルを用いて、標準的技術（すなわち、セルディング法）を使用することによって、上腕動脈を介して接近できる。したがって、標準的な一般的に利用可能なガイドカテーテル（例えば、約 6 ~ 8 Fr.）またはガイドシース（例えば、約 4 ~ 6 Fr.）は、そのアクセスを介して、逆行性の様式で誘導されて、蛍光透視法を介して大動脈弓へと配置され得る。ガイドカテーテルまたはガイドシースは、順行性の様式

で腎周の大動脈へと進められる。このガイドカテーテルまたはガイドシースを通じて、二股の注入カテーテルは、腎動脈に両側性に送達され、配置される。このデバイスは、迅速かつ単純な両側性腎動脈カニューレ挿入および配置を提供する。いったん注入カテーテルが配置されると、任意の物質（例えば、薬物、溶液など）の注入が医師の指示に従って開始し得る。必要に応じて、このデバイスは、好ましさに応じて、異なる動脈（例えば、橈骨動脈）を通じて導入され得る。ガイドカテーテルに対するガイドシースの使用の利点は、それがアクセス用シースとしても同様に機能し得、ガイドカテーテルアプローチで必要とされるような第3のデバイス（導入シース）の必要性を失くし、したがって脈管侵入部位の大きさ（profile）を減少させ得ることである。

【0030】

本発明のカテーテルは、患者の動きを吸収するか、または他の方法で患者の動きに適応するための、このデバイス内に組み込まれ得る機構または構造を備え得る。これは、注入枝が腎動脈から移動することを防ぐ。患者の状態を楽にするため、上記二股の注入カテーテルは、長時間患者に配置され得る（例えば、4～12時間以上）。患者は、この時間の間ずっと完全に動かないでいることはできない。したがって、デバイスの移動を防ぐ機構は、有益であり、本発明の新規な特徴である。したがって、一実施形態は、枝が外れることなく患者の動きに適応するための、このデバイスの特別に構造化された部分（例えば、伸展領域）を提供する。この伸展領域は、カテーテルが大動脈に配置される場合、患者の動きから生じる張力または圧縮に適応する。この伸展領域は、直線状でなくともよく、そしてコイル構造、蛇行構造またはジグザグ構造（これらに限定されない）を備える。この伸展領域（例えば、動き吸収構造）は、例えば、カテーテルの二股の注入枝部分のすぐ近位に配置され得る。この型の構造は、デバイスが、必要な場合、長さを変化させることおよび曲がることを可能にし、これによって、注入枝は、腎動脈中に配置されたままとどまる。一実施形態において、この伸展領域は、カテーテルシャフトに沿った緩いコイルまたは波の形態であり得る。この構造は、一旦患者に配置されると、形状をとり、腎臓配置に影響することなく患者の動きに適応し得る。この型の予め形成された構造の例は、図2に示される。あるいは、このコイルまたは波は、ランダムな性質であり得、患者へのデバイスの配置後に形成され得る。上記のような伸展領域を備えることは、いくつかの例において、特に、枝の設置の間のような力の伝達が所望される場合、デバイスの取り扱い特性を干渉し得る。したがって、別の構造（心軸もしくはスタイレット）が、要求される支柱強度およびトルク応答を提供し、腎動脈へのデバイス配置を可能にする。心軸またはスタイレットは、デバイスの流体管腔に配置されて、取り扱い反応を補助し得る。心軸またはスタイレットを備えることは、デバイスをまっすぐな構造に保持することを補助し、したがって、支柱強度を提供することによって、軸方向の取り扱い反応（押し、引き）を補助する。心軸およびその対応する管腔は、非円形の断面であり得、したがってまた、このデバイスの長さに沿ってトルクを伝達する機構を提供する（一方、標準的な円形管腔中の円形の心軸は、トルクを伝達することなく単に回転するのみである）。別の実施形態において、心軸またはスタイレットは、カテーテルと類似の幾何学的形状で二股に分かれており、したがって、心軸またはスタイレットは、両方の注入枝に同時に伸び、これによってトルクはその様式で伝達され得る。流体管腔に配置されると、スタイレットは、必要な場合除去されて、腎臓脈への薬剤注入を可能にし得る。

【0031】

デバイスのさらなる実施形態および上記の関連する方法は、本明細書に包含される。例えば、デバイスは、下から（すなわち逆行性の大腿からのアプローチを介して）送達されるように設計され得、これによって、寸法、全体的構造、および注入枝の形状は、この用途によりよく適合するように変更され得る。上腕動脈へのアクセス（およびこの点から腎動脈へのアプローチ）は、通常、CHFに続いて肺水腫を有する患者において好ましい。この場合、デバイスの寸法、全体的構造、および注入枝の形状は、上腕送達および順行性アプローチのために特別に作製される。通常、デバイスは、患者が横になっている間にその患者に配置される。注入時間の間、患者は、彼らの肺中の大量の流体のために、その時

10

20

30

40

50

間の長さの間ずっと横になって（すなわち、倒れた状態で）耐えることはできないと思われる。したがって、これらの患者は、適切に呼吸するためには立ち上がる必要があり得る。結果として、標準的な大腿もしくは腸骨アプローチは、これらの患者には困難であり得る。なぜなら、このデバイスのためのアクセス部は、胤径部のひだ（crease）の内部にあるからである。患者が立ち上がる場合、デバイスの転移が起こり得る。この問題に対処するため、上記のような動き吸収構造（例えば、伸展領域）、または同様の目的を果たす別の形態のうちの1つが利用されて、動きの間、患者の脈管構造にデバイスを適合させ得る。デバイスの注入枝は、注入枝を腎動脈に保持するためのさらなる固定機構または特徴を組み込み得る。このことは、固定点を横切ること実質的な血流を可能にし、したがってベースラインの腎動脈流は障害されず、そして任意の薬剤および／もしくは薬物が有効に投与される。さらに、任意の材料、好ましいコーティング、寸法などは、種々の臨床的必要性および／または医師の好みに対して調節され得、したがって、これらは本発明の範囲内であるとみなされる。

10

20

30

40

【0032】

本発明の別の実施形態は、二股カテーテルが、配置の間、実質的にガイドカテーテルまたはガイドシースの内部にとどまる方法を提供する。より具体的には、遠位注入枝のみがガイドカテーテルまたはガイドシースから除かれる。カテーテルを配置するために通常必要とされる種々の他の手技は、ガイドカテーテルまたはガイドシースを操作することによって実行される。二股注入カテーテルの可撓性の動き吸収部分は、枝が腎動脈に配置される後までは露出されない。カテーテルの可撓性部分の有効な操作を可能にするためのこの方法の改変は、本発明の範囲内であるとみなされる。

【0033】

本発明の二股の局所腎臓注入用デバイスは、特に薬剤および薬物の末梢の脈管構造（腎動脈を含む）への注入のために、動物およびヒトにおいて有用である。このデバイスは、動物モデル（実施例を参照のこと）においてもヒトモデルにおいても成功している。これは、迅速に腎動脈への両側性のアクセス、および薬剤もしくは薬物の腎臓脈管構造への選択的な送達、そして何らかの望ましくない副作用のないことが必要である場合は常に、特に有効であることが証明された。例えば、イヌモデルにおいて、このデバイスは、Natrecor（登録商標）剤（B型ナトリウム排泄増加性ペプチド、もしくはBNP、Scios Inc., Johnson & Johnsonを参照のこと）の腎臓内（IR）注入を評価するために用いられた。二頭のイヌの薬物動態学的研究（以下の実施例を参照のこと）は、IR対全身性（IV）で所与の用量が投与された場合、血漿BNPの定常レベルの有意な減少を示した（すなわち、平均減少は63%であった）。このことは、腎臓によるBNPの初回通過クリアランスの顕著な効果を示し、したがってこれは、最大有効用量を増加させるように働き得る。臨床的に、BNPの主な副作用は、全身性低血圧が、多くの場合、与えることができる用量および／または投与時間を制限し、これによって薬物の効果を低減させることである。この動物での研究を通じて、BNPのIR送達は、BNPのIV送達と比較した場合、低下した全身レベルを生じ、したがってそれに比例して低血圧のような副作用の発症を減少させることが示された。この研究のより詳細な説明および関連するインビボ観察は、実施例のセクションに下記される。

【0034】

他のデバイスまたは方法（薬学的調製物または投与もしくは送達レジメンを含む）、および医学的な治療手順または予防手順もまた、本明細書において企図される。

【実施例】

【0035】

（IV．実施例）

以下の特定の実施例は、本発明を説明することを意図されており、特許請求の範囲の限定として解釈されるべきではない。本実施例は、イヌモデルにおけるB型ナトリウム排泄増加性ペプチドの、腎臓内（IR）対静脈内（IV）投与の低血圧効果および薬物動態の前臨床研究のまとめを提供する。

50

【0036】

((i) 目的)

この実験の目的は、B型ナトリウム排泄増加性ペプチド (BNP) の新規の投与手段 (腎臓内、IR) 対 標準的な静脈内 (IV) 投与の、薬物動態および特定の他の効果を決定することである。実験仮説は、ナトリウム排泄増加性ペプチドのIR投与が、ペプチドの腎臓の初回通過による除去によって得られる全身曝露の低下 (血清BNPによって測定される場合)、したがって全身性副作用の低下 (例えば、低血圧) を生じることである。

【0037】

((i i) 実験プロトコール)

ヒト組換えBNP (Natrecor (登録商標) 剤、Scios, Inc., Johnson & Johnson) のIR 対 IV投与を、イヌモデル (2頭の動物) において比較した。IR注入を、FlowMedica BenephitTM 注入システム (FlowMedica, Inc.) を使用して達成した。IV投与およびIR投与を、各動物において順次行い、投与期間を5日空け、動物の洗い流しおよび再順化を可能にした。両動物の第1日目にIV投与を行った。BNP投与経路以外は、全ての他のパラメータは、両イヌのIV投与とIR投与との間で同一であった。

【0038】

イヌ#1は、2mcg/kg/分のBNPのボーラスを受容し、続いてすぐに0.15mcg/kg/分のBNP注入を90分間受け、それに2時間の洗い流し期間が続いた。次いで、平均動脈圧 (MAP) が約30%まで上昇するまで (およそ1時間) フェニレフリンを介して血管収縮を誘導し、次いでBNPを0.15mcg/kg/分で90分間再投与した。

【0039】

イヌ#2は、2mcg/kg/分のBNPボーラスを受容し、その後すぐに、BNPの4時間連続注入を0.15mcg/kg/分で受容した。

【0040】

重要な指標は、IRおよびIVのBNP投与後のBNPの血清レベル (薬物動態、両動物)、ならびにIRおよびIVのBNP投与に応じた血圧反応 (イヌ#1のみ) を含んだ。

【0041】

((i i i) 結果)

IR注入およびIV注入に関する相当する時点における血清BNPレベル間の平均の差は、それぞれイヌ#1およびイヌ#2において、75%および66%ならびに61%および69%であった (どちらの場合でも、IV投与でより高かった)。図3を参照のこと。

【0042】

イヌ#1において、フェニレフリン投与に伴うIV BNP投与によって、MAPの50%最大減少を観察した。一方で、IR BNP投与においては、フェニレフリンを介した人工的に増加したMAPの存在下で、15%の最大減少のみが見られた。図A4および4Bを参照のこと。IV投与と比較した場合のMAPに対する効果の相対的な欠如は、より低い全身BNPレベルという効果が、IR投与と腎臓の初回通過効果とに起因することを実証した。

【0043】

((i v) 結論)

BNPのIR投与は、同じ用量のIV投与よりもおよそ61~75%低い全身レベルをもたらした;したがって、実験仮説を保つ有意な腎臓初回通過効果を実証した。コントロールとされた、フェニレフリンの投与を介して達成されたMAPという類似するベースライン条件下で、IV投与による低血圧効果である50%最大減少 対 同用量のIRによる15%最大減少が、また示された。これらの知見に基づいて、BNP (および他のナトリウム排泄増加性ペプチド) のIR投与が、局所用量を増加させ、同時に全身性副作用を

10

20

30

40

50

減少させることによって高い腎臓効果を可能にする可能性がある。なぜなら、腎臓の初回通過効果は、薬物への全身性曝露を低減させるからである。このことは、有効用量が低血圧もしくは他の副作用によって制限されている患者に、顕著な臨床上的利益を提供する。

【0044】

本発明の種々の改変および変更は、本発明の範囲および精神から逸脱することなく、当業者に明らかである。本発明は、特定の好ましい実施形態とともに記載されたが、特許請求される本発明が、このような特定の実施形態に過度に限定されるべきでないことが理解されるべきである。実際、記載された本発明の実施の様態の種々の改変は、当業者に明らかであり、特許請求の範囲内であることが意図される。本明細書において引用される全ての刊行物、特許、および特許公開は、その全体が本明細書において参考として援用される。

10

【図面の簡単な説明】

【0045】

【図1A】図1Aは、本発明の一実施形態である、腎動脈への順行性送達のために意図される二股の注入カテーテルを示す。このカテーテルは、上腕動脈へのアクセスに適切な長さの可撓性のシャフトと、ランダムな形状の伸展性部分とを有する。

【図1B】図1Bは、図1Aに示すような順行性カテーテルに関する、二股の注入枝構造の別の実施形態を示す。

【図1C】図1Cは、本発明のさらなる実施形態である、腎動脈への逆行性送達のために意図される二股の注入カテーテルを示す。このカテーテルは、大腿動脈もしくは腸骨動脈へのアクセスに適切な長さの可撓性のシャフトと、ランダムな形状の伸展性部分とを有する。

20

【図1D】図1Dは、図1Cに示すような逆行性カテーテルに関する、二股の注入枝形状のさらなる実施形態を示す。

【図2】図2は、本発明の別の実施形態である、カテーテルシャフトに沿ってコイルの形状に構造化された部分を有するカテーテルを示す。この設計は、カテーテルの腎臓配置に影響することなく、患者の動きに適応する。

【図3】図3は、2頭の異なる試験動物における、BNPの腎臓内（IR）投与 対 静脈内（IV）投与の結果としての、全身BNP濃度を示すグラフを示す。血清BNPレベルにおける75%および66%、ならびに61%および69%の差異が、BNPのIR（黒菱形）注入 対 IV（黒四角）注入によって、それぞれイヌ#1（実線）およびイヌ#2（破線）において、相当する時点で見られた。

30

【図4A】図4Aは、静脈内（IV）BNP投与に起因する平均動脈圧の変化を示すグラフを示す。フェニレフリンによって誘導された収縮させられた血管状態の間のIV BNP投与による、50%の最大BP減少は、BNPの坑血管収縮効果を実証した。

【図4B】図4Bは、腎臓内（IR）BNP投与に対する平均動脈圧の変化を示す別のグラフを示す。フェニレフリンによって誘導された収縮させられた血管状態の間のIR BNP投与による、15%の最大BP減少が示される。IV投与と比較した場合のMAPに対する効果の相対的な欠如は、より低い全身BNPレベルという効果が、IR投与と腎臓の初回通過効果とに起因することを実証した。

40

【図 1 A】

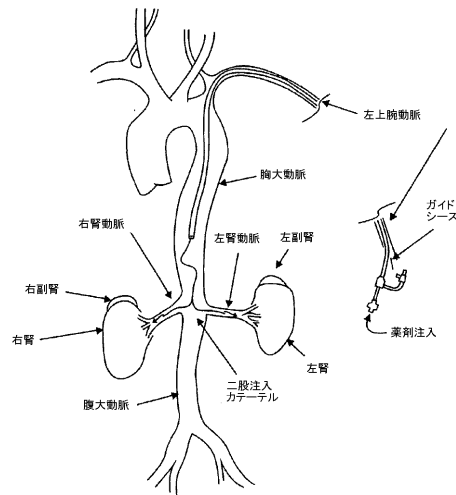


FIG. 1A

【図 1 B】

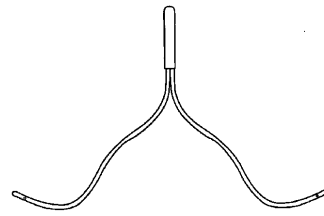


FIG. 1B

【図 1 C】

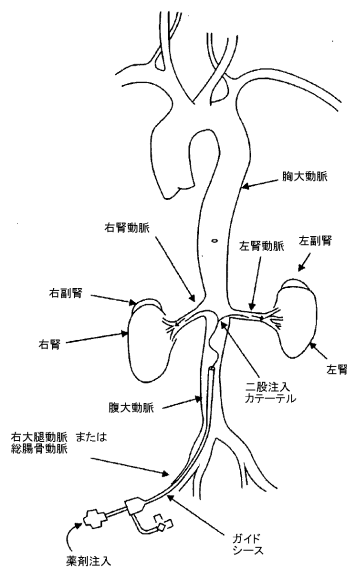


FIG. 1C

【図 1 D】

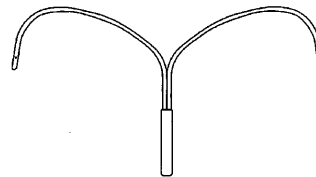


FIG. 1D

【図 2】

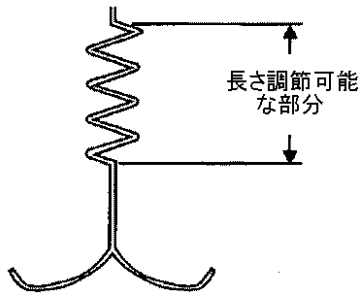


FIG. 2

【図 4 A】

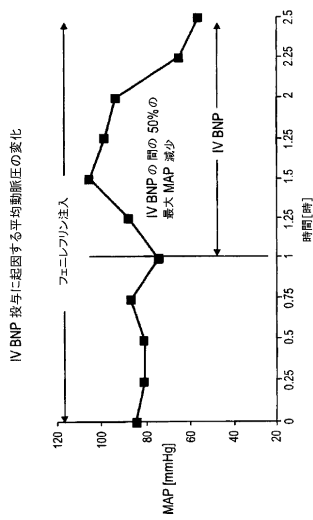


FIG. 4A

【図 3】

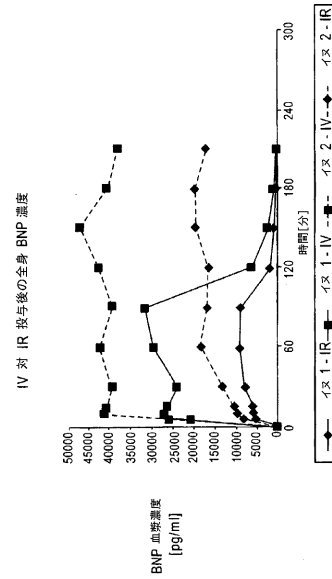


FIG. 3

【図 4 B】

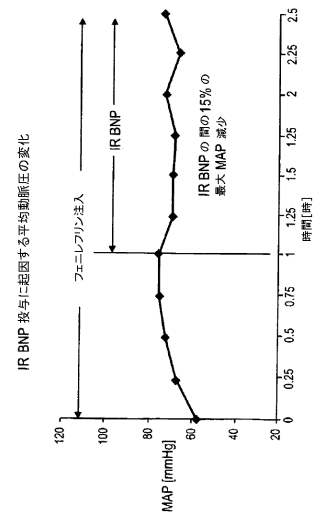


FIG. 4B

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/17034									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A01N 37/18(2006.01) A61B 6/00(2006.01) USPC: 514/2 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/2 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Registry, Biosis, CA, CAPLUS, EMBASE, USPATFULL, BIOTECHNO, IMSPATENTS											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <th style="width: 10%;">Category *</th> <th style="width: 60%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 30%;">Relevant to claim No.</th> </tr> <tr> <td>X — Y</td> <td>VAN DER ZANDER. K. Hypertension. December 2002, Vol 41. Pages 119-123, Abstract, Column 1, page 119.</td> <td>1, 6, 7 and 11 2-5, 8-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>GIANELLO. P. Clinical Transplantation. 1995, Vol 9, Pages 481-489. Abstract</td> <td>1-11</td> </tr> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X — Y	VAN DER ZANDER. K. Hypertension. December 2002, Vol 41. Pages 119-123, Abstract, Column 1, page 119.	1, 6, 7 and 11 2-5, 8-10	Y	GIANELLO. P. Clinical Transplantation. 1995, Vol 9, Pages 481-489. Abstract	1-11
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X — Y	VAN DER ZANDER. K. Hypertension. December 2002, Vol 41. Pages 119-123, Abstract, Column 1, page 119.	1, 6, 7 and 11 2-5, 8-10									
Y	GIANELLO. P. Clinical Transplantation. 1995, Vol 9, Pages 481-489. Abstract	1-11									
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.											
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family							
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family										
Date of the actual completion of the international search 14 April 2006 (14.04.2006)		Date of mailing of the international search report 25 MAY 2006									
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer <i>[Signature]</i> Satyanarayana R. Gudibande Telephone No. 571-272-1600									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/17034

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-11

- Remark on Protest**
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 M 25/00	(2006.01)	A 6 1 M 25/00	3 0 9 Z	
		A 6 1 M 25/00	4 2 0 P	

(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, MC, 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, 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 パテル, サミル アール.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 4 3, マウンテン ビュー, シエラ ビスタ アベニュー 3 6 6, ナンバー 6

(72)発明者 ボール, クレイグ エー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 7 0, サンカルロス, ベルベデア アベニュー 1 5 2

(72)発明者 エルキンス, ジェフリー エム.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 0 1, ウッドサイド, ユーカリプタス コート 3

F ターム (参考) 4C084 AA02 BA44 DB02 MA16 MA65 NA10 ZA36 ZA59 ZA81 ZC35
4C167 AA02 AA22 BB02 BB52 CC26 EE01 HH08