(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6909226号
(P6909226)

(45)発行日　令和3年7月28日(2021.7.28)　(24)登録日　令和3年7月6日(2021.7.6)

(51)Int.Cl.		F I	
A61L 29/16	(2006.01)	A61L	29/16
A61L 33/04	(2006.01)	A61L	33/04
A61K 9/08	(2006.01)	A61K	9/08
A61K 47/10	(2006.01)	A61K	47/10
A61K 47/12	(2006.01)	A61K	47/12

請求項の数 3　(全 19 頁)

(21)出願番号　特願2018-541328(P2018-541328)
(86)(22)出願日　平成29年2月6日(2017.2.6)
(65)公表番号　特表2019-506223(P2019-506223A)
(43)公表日　平成31年3月7日(2019.3.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/016682
(87)国際公開番号　WO2017/139224
(87)国際公開日　平成29年8月17日(2017.8.17)
審査請求日　令和1年9月13日(2019.9.13)
(31)優先権主張番号　62/294,478
(32)優先日　平成28年2月12日(2016.2.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(73)特許権者　500053263
メデイカル　コンポーネンツ，インコーポレーテツド
アメリカ合衆国，ペンシルベニア州，ハーレイスビル，デルプ　ドライブ　１４９９
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷　道子
(74)代理人　100132263
弁理士　江間　晴彦
(72)発明者　プレムクマール・バブ
アメリカ合衆国１９４４６ペンシルベニア州ランズデイル、ノース・ライン・ストリート２１００番、ナンバー・ジェイ１０１

最終頁に続く

(54)【発明の名称】カテーテル・ロッキング溶液およびカテーテル・ロッキング療法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
４．０～１０．０重量／体積％のクエン酸三ナトリウム、
２５．０体積／体積％のエチルアルコール、および
水
からなる、カテーテル・ロッキング溶液。
【請求項２】
前記カテーテル・ロッキング溶液は、１０重量／体積％のクエン酸三ナトリウムを含んで成る、請求項１に記載のカテーテル・ロッキング溶液。
【請求項３】
前記カテーテル・ロッキング溶液は、４重量／体積％のクエン酸三ナトリウムを含んで成る、請求項１に記載のカテーテル・ロッキング溶液。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
現在開示されている発明の実施形態は、クエン酸三ナトリウムおよびエチルアルコール、特に４．０～１５．０重量／体積％の凝固防止成分および／または抗細菌成分としてのクエン酸三ナトリウムおよび１５．０～２５．０体積／体積％の抗細菌成分としてのエチルアルコールの使用によるカテーテル・ロッキング溶液およびカテーテル・ロッキング療法に関する。

【背景技術】
【０００２】
カテーテルは、様々な治療を提供するために患者の体内に挿入することができる管状の物体である。血管内カテーテルは、身体の血管を通して治療を提供するために使用されるカテーテルの一般的な形態である。そのような治療は、血液透析、血管内冷却、血管内超音波などを含み得る。しかし、カテーテル法およびカテーテル法を確保する治療は、多くのリスクと関連し得る。例えば、カテーテル内、カテーテル上および／またはカテーテルの周辺における病原性細菌増殖および／または真菌増殖に起因するバイオフィルム生成をもたらし得る。バイオフィルム生成は、血餅の形成並び血流感染を引き起こし得る。血栓形成および／または塞栓形成がカテーテル内、カテーテル上および／またはカテーテルの周辺において起こり得る。例えば、血餅形成は、内皮の外傷およびカテーテル挿入過程による炎症から生じ得る。別のリスクは、カテーテル・システム内で使用される溶液からの固体の沈殿に由来し得る。バイオフィルム生成、血餅形成、および／または固体沈殿は、例えば、カテーテル閉塞のようなカテーテル機能不全という結果となり得る。さらに、これらの状態の何れかは、患者の潜在的な健康障害をもたらし得る。
【０００３】
カテーテル法およびカテーテル法を確保する治療に関連するリスクを低減するための一般的な方法は、カテーテル・ロッキング療法であり、カテーテル・ロッキング溶液（例えば、抗細菌性のおよび／または凝固防止の溶液）をカテーテルの内腔に導入してもよい。カテーテル・ロッキング溶液およびカテーテル・ロッキング療法を使用して、上述の状態の何れかの発生の傾向を低減し、および／またはその効果を軽減することができる。一般に、カテーテル・ロッキング溶液は使用セッションの間にカテーテル・システムに導入され細菌形成および血栓形成を低減させ、よってバイオフィルム生成およびカテーテル機能不全をやわらげる。従来のカテーテル・ロッキング溶液は抗細菌剤を含み菌血症を低減し、および凝固防止剤を含みカテーテル機能不全の可能性を低減する。
【０００４】
既存の溶液および療法の欠陥の一つは、カテーテル機能不全をもたらす傾向を効果的に低減できないことにある。別の不足は患者の不快感および患者の病気をもたらし得る影響を低減する一方で、カテーテル機能不全をもたらす傾向を効果的に低減できないことにある。さらに、多くの既存のカテーテル・ロッキング溶液は、カテーテル・システムに不利な影響を与えることなくカテーテル機能不全を防止することができない。例えば、既存の溶液は、抗生物質剤に依拠して抗細菌効果を生成することができる。これは、特にカテーテル・システムの慢性的使用に携わる患者にとって、患者に不利であり得る抗微生物耐性の増加をもたらし得る。他の溶液は、患者に毒性の環境を作り、不快感、病気および他の合併症をもたらす薬剤の使用を介して、抗細菌および／または凝固防止の効果を生じることがある。さらに、多くの解決策は、カテーテル・システムに有害であり、材料の劣化を引き起こし、カテーテル・システムの成分部品の寿命を短縮する触媒として作用する。
【０００５】
一般に、既存のカテーテル・ロッキング溶液は、他のものに有利な１つの望ましい効果とトレード・オフとなるカテーテル・ロッキング療法を選択することを開業医に選択することを強いている。例えば、既存のカテーテル・ロッキング溶液は、抗細菌機能がより良好な成分または凝固防止機能がより良好な成分からなり、そのような成分の組み合わせは、トレードオフを軽減する任意のタイプの相乗効果を示さないことがある。別の例として、他の既存のカテーテル・ロッキング溶液は、良好な抗細菌効果を示すが、患者にとって不快感を引き起こすか、またはカテーテルに有害な影響を及ぼす。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００６】
現在開示されている発明の実施形態は、上述した問題の１つ以上を克服することに向けられている。

【課題を解決するための手段】
【０００７】
開示されたカテーテル・ロッキング溶液（またはカテーテル・ロックのための溶液、ｃａｔｈｅｔｅｒ　ｌｏｃｋｉｎｇ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ）は、４．０～１５．０重量／体積％（「ｗ／ｖ％」）のクエン酸三ナトリウムを含むことができる。クエン酸三ナトリウムは、カテーテル・ロッキング溶液の凝固防止成分および／または抗細菌成分として使用されてもよい。カテーテル・ロッキング溶液は、１５．０～２５．０ｖ／ｖ％のエチルアルコールをさらに含むことができる。エチルアルコールは、カテーテル・ロッキング溶液の抗細菌成分として使用されてもよい。いくつかの実施形態は、４．０～１５．０ｗ／ｖ％のクエン酸三ナトリウムおよび１５．０～２５．０ｖ／ｖ％のエチルアルコールを含む水溶液（「ＴＣＥＡ溶液」）を含んで成るカテーテル・ロッキング溶液を含むことができる。その範囲内の他の比率は、１０．０ｗ／ｖ％のクエン酸三ナトリウムおよび２０．０ｖ／ｖ％のエチルアルコールを含むことができ、相対的に穏やかな抗微生物ロッキング溶液を調製することができる。他の例として、１０．０ｗ／ｖ％のクエン酸三ナトリウムおよび２５．０ｖ／ｖ％のエチルアルコールを使用して、比較的強力な抗微生物効果ロッキング溶液を調製することができる。
【０００８】
現在開示されている発明は、留置カテーテル・システム（または、カテーテル系、ｃａｔｈｅｔｅｒ　ｓｙｓｔｅｍ）又は「常置」カテーテル・システムであり得るカテーテル・システムを用いて使用されることを意図している。典型的なカテーテル・システムは、形成された内腔を備えた先端を有する管状シャフト、ハブコネクタ、フラッシュバックチャンバ、グリップ部、および針を含むことができる。カテーテル・システムのより多くの部分またはより少ない部分を使用することができる。例えば、現在開示されている発明は、実質的に管状シャフトからなるカテーテル・システムを用いて使用してもよい。別の例として、カテーテル・システムは、例えば、フィルタ、ブラダー（ｂｌａｄｄｅｒ）等のような追加の成分を含むことができる。現在開示されている発明は、本明細書においてカテーテル・システムを用いて使用されるものとして記載されているが、そのような使用に限定されないのは確かである。カテーテル・ロッキング溶液およびカテーテル・ロッキング療法は、バイオフィルム成長および／または血液凝固がフリーである（または、がない、を含まない、ｆｒｅｅ）、または実質的にフリーである環境を生成することが望ましい任意の状況で使用することができる。例えば、使用方法は、クエン酸三ナトリウムおよびエチルアルコールを含む溶液を標的環境（または目的とする環境、対象とする環境、ｔａｒｇｅｔｅｄ　ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔ）に導入すること、ならびにクエン酸三ナトリウムおよびエチルアルコールの溶液と標的環境との間の接触を維持することにより、バイオフィルム生成を防止することおよび標的環境で生成するバイオフィルムを根絶することの少なくとも一つを行うバイオフィルムを処理する方法を含むことができる。
【０００９】
カテーテル・ロッキング溶液の態様は、カテーテルを使用し治療を提供する医療処置の間の処置失敗を低減させ得る。これは、カテーテル・ロッキング溶液の任意の開示された実施形態および／またはカテーテル・ロッキング療法の任意の開示された実施形態の使用を介して達成されてもよい。よって、カテーテル・ロッキング溶液および／またはカテーテル・ロッキング療法を使用して、バイオフィルム生成を防止しおよび／またはカテーテル・システム内で生成するバイオフィルムを完全に根絶することができる。例えば、予備的なインビトロ試験は、濃度１０．０ｗ／ｖ％のクエン酸三ナトリウム単独では細菌の生存に影響を及ぼさないことを示す。濃度１５．０ｖ／ｖ％のエチルアルコールは、１．００Ｅ＋０７～１．００Ｅ＋０２に細菌の細胞を減少させ、全ての細菌の細胞を溶解させなかった。クエン酸三ナトリウム単独では、阻害されず、または細菌の細胞を溶解するのに十分な薬剤を提供しない。しかし、濃度１５．０ｖ／ｖ％のエタノールおよび濃度１０．０ｗ／ｖ％のクエン酸三ナトリウムの組み合わせは、（検出の閾値の下で）細菌の細胞の完全な溶解を誘導した。さらに、同一または類似の投与量は、クエン酸イオンキレート化

カルシウムイオンにより血液中の凝固を阻害しまたは防止して、血液凝固（ｂｌｏｏｄ ｃｌｏｔｔｉｎｇ）を妨げることができる。

【００１０】

いくつかの実施形態では、カテーテルが治療を提供するために使用されていないときおよび／またはカテーテルが患者の体内に挿入されていないときに、カテーテル・ロッキング溶液をカテーテルの内腔に導入することができる。例えば、血液透析（ｈｅｍｏｄｉａｌｙｓｉｓ）に使用されるカテーテル・システムの透析セッションの間にカテーテル・ロッキング溶液を使用することができる。カテーテル・ロッキング溶液を、カテーテルが使用されていないおよび／または患者に挿入されていない期間に、内腔内に存在させることができる（すなわち、内腔内に留置する）。いくつかの実施形態では、カテーテルが使用されないおよび／または患者の外に留まる時間に関係なく、カテーテル・ロッキング溶液は、所定の期間、内腔に存在し得る。

【００１１】

少なくともＴＣＥＡ溶液を含んで成るカテーテル・ロッキング溶液の使用は、内腔内に存在するバイオフィルムをほぼ根絶し、または完全に根絶することができる。そのような溶液はまた、バイオフィルム生成を防止することができる。さらに、そのような溶液は、カテーテル・ロッキング溶液により引き起こされるカテーテル材料への材料の劣化がほとんどまたは全くない状態で使用することができる。少なくともいくつかのＴＣＥＡ溶液を有するカテーテル・ロッキング溶液は、カテーテルにとって有益なｐＨを示すように調製され、よってカテーテル材料への有害な影響をさらに制限する。さらに、ＴＣＥＡ溶液は、血漿タンパク質沈殿（ｐｌａｓｍａ ｐｒｏｔｅｉｎ ｐｒｅｃｉｐｉｔａｔｉｏｎ）を引き起こさず、患者の不快感を引き追い起こさず、カテーテル機能不全（またはカテーテル不具合、ｃａｔｈｅｔｅｒ ｍａｌｆｕｎｃｔｉｏｎ）を著しく低減させ、およびグリセリルトリニトレート類（またはグリセニルトリニトレートおよびその類縁体、ｇｌｙｃｅｒｙｌ ｔｒｉｎｉｔｒａｔｅｓ）（「ＧＴＮｓ」）の使用を除いたカテーテル・ロッキング療法で使用する能力を有することにより、カテーテル・システムおよび／または患者に付加的な利益を生じさせることができる。以下に詳細に説明するように、カテーテル・ロッキング溶液およびカテーテル・ロッキング療法の様々な実施形態は、血流感染、カテーテル・システム機能不全、塞栓（ｅｍｂｏｌｉ）形成、患者の不快感、および患者の病気に関連するリスクを防止するか、または少なくとも著しく低減することができる。さらに、ＴＣＥＡを生成するために開示された範囲内のクエン酸三ナトリウムは、エチルアルコールの抗微生物効果を高める予期せぬ結果を生じ得るが、少なくともいくつかのＴＣＥＡ溶液を有するカテーテル・ロッキング溶液は、凝固防止剤（または、抗凝固剤、ａｎｔｉｃｏａｇｕｌａｎｔ ａｇｅｎｔ）および／または抗細菌剤（ａｎｔｉｂａｃｔｅｒｉａｌ ａｇｅｎｔ）としてのクエン酸三ナトリウム成分を提供することができる。

【００１２】

現在開示されている発明のさらなる実施形態は、他のカテーテル・ロッキング剤およびカテーテル・ロッキング療法と共に使用することができる。これらは、限定されないが、血栓溶解剤（ｔｈｒｏｍｂｏｌｙｔｉｃ ａｇｅｎｔ）、ヘパリン溶液、生理食塩水、塩酸溶液、他のキレート剤、他のアルコール、他のバイオフィルム・ディスラプタ、フラッシング技術、陽圧（または正圧、ｐｏｓｉｔｉｖｅ ｐｒｅｓｓｕｒｅ）技術、フィブリン溶解療法（または、繊維素溶解療法、ｆｉｂｒｉｎｏｌｙｔｉｃ ｔｈｅｒａｐｉｅｓ）等を含んでもよい。ヘパリンのような他のカテーテル・ロッキング溶液剤の使用は、例えば、バイオフィルムを刺激してカテーテル表面へ定着させ得るため、よって他のカテーテル・ロッキング溶液剤と共にＴＣＥＡ溶液を使用する場合には、注意が必要である。ヘパリンの他の副作用は、出血の増加、皮膚の発疹、頭痛、寒い症状、および胃の不調等を含み得る。あまり一般的ではない副作用は、患者がヘパリンを長期間（例えば、数ヶ月以上続く期間）服用する場合の骨強度の喪失である。これらの副作用は、妊娠中の患者が使用中に悪化する可能性がある。ヘパリンのまれな副作用は、ヘパリン誘発性血小板減少症（Ｈｅｐａｒｉｎ Ｉｎｄｕｃｅｄ Ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｏｐｅｎｉａ）（ＨＩＴ）と

呼ばれる状態である。ＨＩＴは、時々誤って「ヘパリンアレルギー」と呼ばれることがある。ＨＩＴは、低血小板数の発生を伴う自己免疫プロセスである。それは少数の患者で起こるが（ヘパリン治療を受けた患者の約３－５％）、それは凝固の悪化および新しい凝固の発生を含む非常に重篤な症状を有し、脳卒中、心臓発作、深部静脈血栓症（ｄｅｅｐ ｖｅｉｎ ｔｈｒｏｍｂｏｓｉｓ）、および死をもたらし得る。

【００１３】

これらの潜在的な利点は、本明細書で提供される技術的解決策により可能となるが、達成させる必要はない。現在開示されているカテーテル・ロッキング溶液およびカテーテル・ロッキング溶液療法は、技術的利点を達成するために行うことができ、これらの潜在的な利点が個別にまたは組み合わせて求められまたは達成されているかどうかは問われない。

【００１４】

本発明のさらなる特徴、態様、目的、利点、および可能な用途は、図面および添付の特許請求の範囲と組み合わせて、以下に説明する例示的な実施形態および実施例の研究から明らかになるであろう。

【００１５】

本発明の上記および他の目的、態様、特徴、利点および可能な用途は，以下の図面とあわせて以下のより詳細な説明から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００１６】

【図１】図１は、溶液中のクエン酸三ナトリウムおよびエチルアルコールの抗細菌性の相乗効果に関連する試験結果を示すグラフ、特に、種々の濃度のクエン酸三ナトリウムおよびエチルアルコールを有する溶液の関数としての細菌株（ｂａｃｔｅｒｉａｌ ｓｔｒａｉｎ）のコロニー形成単位のグラフである。

【図２】図２は、例示的なカテーテル・ロッキング溶液が、生存細菌を根絶し、バイオフィルムの再成長を防止できるかどうかを確認するための例示的な実験装置である。

【図３】図３Ａ～３Ｄは、例示的な加速年齢（ａｃｃｅｌｅｒａｔｅｄ ａｇｅ）研究中の１２の例示的な配合溶液の安定性結果を示す図であり、図３ＡはｐＨにおける変化を示し、図３ＢはＲＩにおける変化を示し、図３Ｃは密度における変化を示し、図３Ｄは重量欠損を示す。

【発明を実施するための形態】

【００１７】

以下の説明は、本発明を実施するために現在意図されている実施形態に関する。この説明は、限定的な意味で解釈されるべきではなく、単に本発明の一般的な原理および特徴を説明する目的でなされたものである。本発明の範囲は、特許請求の範囲を参照して決定されるべきである。

【００１８】

カテーテル・ロッキング溶液を注射用水（「ＷＦＩ」）を介して使用することが意図されており、よってカテーテル・ロッキング溶液は水溶液であってもよい。溶液の約７５％が水を含むことがさらに意図されている。開示されているカテーテル・ロッキング溶液の実施形態は、水溶液中にクエン酸三ナトリウムを含むことができる。カテーテル・ロッキング溶液の他の実施形態は、水溶液中にエチルアルコールを含むことができる。いくつかの実施形態は、水溶液中にクエン酸三ナトリウムおよびエチルアルコールを含むことができる。例示的な実施形態は、本明細書において「ＴＣＥＡ溶液」といい、４．０～１５．０重量／体積％（「ｗ／ｖ％」）の範囲内の濃度を有するクエン酸三ナトリウム、および１５．０～２５．０体積／体積％（「ｖ／ｖ％」）の範囲内の濃度を有するエチルアルコールを含んで成る水溶液を含んでもよい。クエン酸三ナトリウムの濃度は、前記溶液の総体積当たりのクエン酸三ナトリウムの重量で決定される。エチルアルコールの濃度は、前記溶液の総体積当たりのエタノールの体積として決定される。様々な実施形態において、クエン酸三ナトリウム成分は凝固防止剤および／または抗細菌剤として使用されてもよい

。さらにエチルアルコール成分は、抗細菌剤として使用されてもよい。本開示内の抗細菌効果に言及するとき、この効果はまた、抗微生物効果（ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ ｅｆｆｅｃｔｓ）、抗生物質効果（ａｎｔｉｂｉｏｔｉｃ ｅｆｆｅｃｔｓ）、抗菌性効果（ａｎｔｉｆｕｎｇａｌ ｅｆｆｅｃｔｓ）、および防腐効果（ａｎｔｉｓｅｐｔｉｃ ｅｆｆｅｃｔ）を包含すると理解される。

【００１９】

図１を参照して、４．０～１５．０ｗ／ｖ％の範囲内の濃度のクエン酸三ナトリウムを含む水溶液を有するカテーテル・ロッキング溶液は、わずかな抗細菌効果を有することがわかる。１５．０～２５．０ｖ／ｖ％の範囲内の濃度のエチルアルコールを含む水溶液を有するカテーテル・ロッキング溶液はまた、わずかな抗細菌効果を有する。しかしながら、少なくともＴＣＥＡ溶液を含んで成るカテーテル・ロッキング溶液は、著しい抗細菌効果を有し、所定の期間、ＴＣＥＡ溶液との接触を維持した環境内のバイオフィルムをほぼ根絶させまたは完全に根絶させることができる。クエン酸三ナトリウム成分は、凝固防止剤および／または抗細菌剤として使用されてもよいことに注意すべきである。さらに、ＴＣＥＡを生成するために開示された範囲内のクエン酸三ナトリウムの使用は、エチルアルコールの抗微生物効果を高める予期せぬ効果を生じ得る。

【００２０】

図１におけるグラフは、ＴＣＥＡ溶液を形成する場合のクエン酸三ナトリウムおよびエチルアルコールの相乗的な抗細菌効果を明らかにする試験データの結果を示す。例えば、１０．０ｗ／ｖ％濃度のクエン酸三ナトリウムならびに１５．０、２０．０および２５．０ｖ／ｖ％濃度のエチルアルコール（すなわち、エタノールまたはＥｔＯＨ）を含んで成るＴＣＥＡ溶液の抗バイオフィルム性の予備アッセイ試験を行った。試験は、次のようにして実施した。

【００２１】

（試験溶液）

エタノール１５％、２０％および２５％（ｖ／ｖ）＋クエン酸三ナトリウム１０％（ｗ／ｖ）

対照（Ｃｏｎｔｒｏｌｓ）：エタノール１５％、２０％および２５％
クエン酸三ナトリウム１０％
注射用水

試験した材料は、滅菌（または無菌、ｓｔｅｒｉｌｅ）のカテーテルクロノフレックス（Ｃｈｒｏｎｏｆｌｅｘ）（「カテーテルセグメント」）の各１ｃｍの長さのセグメントであった。使用した菌株は、黄色ブドウ球菌（ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ）ＣＩＰ ６５．２５（メチシリン耐性）であった。

【００２２】

（研究設計）

バイオフィルムは、マイクロ発酵機（ｍｉｃｒｏｆｅｒｍｅｎｔｏｒ）の内部の取り外し可能なガラススライド上に固定されたカテーテルセグメントを有する通気されたマイクロ発酵機内で形成された。凍結ストックからの菌株をトリプチカーゼ・ソジャ・ブロス（Ｔｒｙｐｔｉｃａｓｅ Ｓｏｊａ ｂｒｏｔｈ）（「ＴＳＢ」）で培養した。10^8個の細胞の接種物を使用してカテーテルセグメントを含むマイクロ発酵機に接種した。ＴＳＢの５４ミリリットル／時間（「ｍＬ／ｈ」）の連続流および０．３バールの減菌の圧縮空気を用いた一定の通気を使用して、連続流－培養条件を得た。インキュベーションの２４時間後、カテーテルセグメントをインキュベーターから取り出し、それぞれのマイクロ発酵装置から分離した。その後、各カテーテルセグメントを生理食塩水１ｍＬ中で注意深くリンスした。

【００２３】

カテーテルセグメント上に形成されたバイオフィルム内の生存細胞の数を決定するために、試験溶液に供される前に又は試験溶液に接触させられる前に（すなわち、処理前）、バイオフィルム（各株について３回）を超音波処理およびバーテックス（ｖｏｒｔｅｘｉ

ｎｇ）によりＴＳＢに再懸濁した。得られた懸濁液の段階希釈（または、段階的希釈、Ｓｅｒｉａｌ　ｄｉｌｕｔｉｏｎｓ）を行い、適切な寒天プレート上に播種し、摂氏３７度（「℃」）で一晩インキュベートした後の生存細胞の数を決定した。

【００２４】

並行して、試験されるカテーテルセグメントは、異なるロック溶液１ｍＬ［（ｉ）１５％、２０％および２５％（ｖｏｌ／ｖｏｌ）のエタノール；（ｉｉ）１０％（ｖｏｌ／ｖｏｌ）のクエン酸三ナトリウム；（ｉｉｉ）エタノール／クエン酸三ナトリウム混合溶液（１５％－１０％、２０％－１０％、２５％－１０％（ｖｏｌ／ｖｏｌ））、ここで、エタノール濃度は１５％、２０％および２５％であり、クエン酸三ナトリウム濃度は１０％であり、ならびに（ｉｖ）対照としての注射用水である。］を含むチューブに設置した。すべての生物について、実験を３回繰り返し、各処理アッセイ中、カテーテルセグメントを異なる溶液に３７℃で２４時間曝露した。次いで、カテーテルセグメントを取り出し、生理食塩水で１回リンスし、付着した生存微生物の数を上記のように決定した。図１において、生存細胞の数はコロニー形成単位（「ＣＦＵ」）として表され、細菌数は１０進対数ｌｏｇ１０として表される（注：図１はＣＦＵをＵＦＣとして表しており、ユニット・フォルマント・コロニーの略語であり、ＣＦＵと同じ測定単位である）。実験条件での検出限界は、ＫＴセグメント当たり１０ＣＦＵであり、よって、検出の閾値はＫＴセグメント当たり１０ＣＦＵである。ＫＴは試験中に使用されるカテーテルサンプルであり、その長さは３～５センチメートルの範囲で有り得る。ＫＴは、（通常、１メートルの長さに）切断されたカテーテルの標本で有り得、バイオフィルムがカテーテルの表面に形成されるようにマイクロ発酵装置内に設置される。バイオフィルムが形成され、試験されるべきカテーテルロック溶液と接触すると、カテーテルの表面に依然として存在する細菌生存数が測定される。検出限界は、カテーテルの標本当たりの１０コロニー形成単位である。

【００２５】

【表１】

（結果）

（表I）

	Moyenne	Ecart−type
処理前	1．30E＋07	9．72E＋06
注射用水	3．64E＋06	3．80E＋05
citrate　10%(m／v)	3．64E＋06	3．80E＋05
EtOH　15%(v／v)	2．12E＋02	1．46E＋02
EtOH　15%＋cit　10%	1．00E＋01	
EtOH　20%(v／v)	1．00E＋01	
EtOH　20%＋cit　10%	1．00E＋01	
EtOH　25%(v／v)	1．00E＋01	
EtOH　25%＋cit　10%	1．00E＋01	

注:エタノールは、EtOHとして表記される。クエン酸三ナトリウムは、citrateまたはcitとして表記される。

表Ｉおよび図１において示すデータから明らかなように、クエン酸三ナトリウム単独では１０．０ｗ／ｖ／％濃度で、細菌の生存に影響を及ぼさなかった。さらに、ＥｔＯＨ単独では１５ｖ／ｖ％濃度で、全ての細菌細胞を溶解しなかった。さらに、１０ｗ／ｖ％濃度のクエン酸三ナトリウムと混合した、１５、２０、および２５ｖ／ｖ％濃度のＥｔＯＨは、細菌細胞の完全な溶解を誘導した。検出の閾値はＫＴセグメント当たり１０ＣＦＵであり、よって細菌細胞の完全な溶解の観察はこの検出の閾値の下にあることに注意されたい。予備試験の結果は、インビトロでＥｔＯＨ２０ｖ／ｖ％と２５ｖ／ｖ％との間に有意差がないことを示唆している。しかしながら、実際の臨床診療では、漏出、蒸発などにより、ＥｔＯＨ濃度が高くなると徐々により大きな抗細菌効果が生じる可能性がある。例え

ば、２０ｖ／ｖ％および２５ｖ／ｖ％のＥｔＯＨの使用は、１５ｖ／ｖ％ＥｔＯＨを使用する場合に比べ、細菌の溶解において著しく大きな効果をもたらした。細菌の溶解において２０ｖ／ｖ％および２５ｖ／ｖ％のＥｔＯＨ単独の使用の間の有意差は、無いようである。

【００２６】

ＴＣＥＡ溶液を含んでもよいカテーテル・ロッキング溶液と所定の期間に接触を維持する環境は、標的環境ということができる。標的環境は、カテーテル・システムの少なくとも一部、例えば、カテーテル・システムの内腔内であってもよい。表Ｉは、カテーテルの内腔内で生成された病原細菌（または、病原性細菌、ｐａｔｈｏｇｅｎｉｃ ｂａｃｔｅｒｉａ）および／または真菌（ｆｕｎｇｉ）のほぼ全てがＴＣＥＡ溶液と接触した後に死滅され、それによりその細菌および／または真菌を含んで成るバイオフィルムをほぼ根絶または完全に消滅され得ることを示す。カテーテル・ロッキング溶液は、ヘパリン単独または低濃度から高濃度のクエン酸三ナトリウム単独のみを使用するいくつかの既存のカテーテル・ロッキング溶液および療法とは対照的に、凝固防止および抗微生物の両効果を有する。より高い濃度のクエン酸三ナトリウムは、抗微生物効果を有し得るが、現在開示されているカテーテル・ロッキング溶液に比べ、患者に対してより大きな副作用を有する可能性がある。

【００２７】

現在開示されているカテーテル・ロッキング溶液の有益な効果は、バイオフィルムに浸透し、微生物、真菌、および他の病原をタンパク質変性により死滅させることができるエチルアルコール成分に起因し得る。エチルアルコールは抗生物質効果を示すことがあるが、エチルアルコールは抗生物質では無いことに注意されたい。よって、エチルアルコールの使用は、抗微生物耐性（ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ）を増加させない。エチルアルコールで死滅させた微生物の例は、これらの限定されないが、黄色ブドウ球菌（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）、表皮ブドウ球菌（Ｓ．ｅｐｉｄｅｒｍｉｄｉｓ）、肝炎桿菌（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、緑膿菌（Ｐ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）およびカンジダ種（Ｃａｎｄｉｄａ ｓｐｐ．）などが挙げられる。さらに、同じまたは類似の投与量は、血中のクエン酸イオンキレート化カルシウムイオンによる凝固を防止し、または少なくとも阻害して、血液凝固を妨害することができる。

【００２８】

上述のように、ＴＣＥＡ溶液を形成するためのこのような濃度でのクエン酸三ナトリウムおよびエチルアルコールを組み合わせた使用は、バイオフィルムをほぼ根絶させるかまたは完全に根絶させ、および／または標的環境内で少なくともバイオフィルムの著しい形成を防止する予期せぬ結果を生じる。例えば、当業者であれば２５．０ｖ／ｖ％の低いエチルアルコール濃度では効果的な抗細菌効果を示さないことはもちろんのこと、２５．０ｖ／ｖ％未満のエチルアルコール濃度で効果的な抗細菌効果を示すと期待しない。さらに、上で示したように、クエン酸三ナトリウムおよびエチルアルコールの様々な組み合わせによる試験結果は、２つのマイナーな抗細菌効果の配合に関する非線形関係、特に、任意の組み合わせが著しい抗細菌効果をもたらすことを示唆する非線形関係を示さない。さらに、微生物学または化学の既知の理論は、このような方法でクエン酸三ナトリウムをエチルアルコールと組み合わせた場合における、抗細菌性に関連する相乗効果を示唆しない。

【００２９】

２５．０ｖ／ｖ％以下のエチルアルコール濃度を有するカテーテル・ロッキング溶液は、カテーテルについてより有益かもしれない。エチルアルコールは、カテーテル（例えば、シリコーン、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリテトラフルオロエチレン、カーボタン（ｃａｒｂｏｔｈａｎｅ）等）の製造に使用される一般的な材料の材料劣化を引き起こし得る。本発明者は、少なくとも７０ｖ／ｖ％のエチルアルコール濃度を有する溶液がカテーテル材料での材料劣化効果を引き起こすことを見出した。以上から、より低いエチルアルコール濃度は、材料劣化の観点から良好で有り得る。例えば、２５．０ｖ／ｖ％以下のエチルアルコール濃度を有するカテーテル・ロッキング溶液の使用は、材料劣化を全く引

き起こさないか、または少なくとも材料劣化を引き起こさずにカテーテルの耐用年数（ｓｅｒｖｉｃｅ　ｌｉｆｅ）を短縮させる可能性がある。カテーテル・ロッキング溶液による材料劣化を最小限にすることまたは防止することは、カテーテル・システムの材料完全性および機械的完全性を維持することができ、よって、カテーテル・システムの予想外の菌株を生じさせない。

【００３０】

２５．０ｖ／ｖ％より高いエチルアルコール濃度は血漿タンパク質沈殿の生成を引き起こし、血漿タンパク質沈殿の生成を引き起こした結果、カテーテルの機能不全および／または塞栓形成のリスクを増加させる傾向にあるため、２５．０ｖ／ｖ％以下のエチルアルコール濃度を有するカテーテル・ロッキング溶液は、カテーテル・システムおよび／または患者にとってさらに有益で有り得る。さらに、２５．０ｖ／ｖ％より高いエチルアルコール濃度の使用は、患者の不快感および病気（例えば、吐き気、頭痛、アルコール風味（ｔａｓｔｅ　ｏｆ　ａｌｃｏｈｏｌ）、呼吸困難等）のような他の副作用を引き起こし得る。

【００３１】

ＴＣＥＡ溶液は、４．０～８．０の範囲内のｐＨレベルを示すカテーテル・ロッキング溶液を調製するためにさらに使用することができ、この範囲外のｐＨレベルを有する溶液はカテーテル材料の材料劣化を引き起こし、カテーテル・システムの予期しない菌株のリスクを増加させ得るため、カテーテル・システムについて有益な可能性がある。さらに、４．０～８．０の範囲外のｐＨレベルは、沈殿を誘導し、カテーテル・システムの機能不全および／または患者の潜在的な危険要因を生じさせ得る。

【００３２】

ＴＣＥＡ溶液は、グリセリルトリニトレート類（「ＧＴＮｓ」）の添加がないカテーテル・ロッキング溶液を調製するためにさらに使用され得る。例えば、クエン酸三ナトリウムはエチルアルコール中で部分的に不溶であり、よって１５．０～２５．０ｖ／ｖ％の範囲内にあるエチルアルコール濃度を有するカテーテル・ロッキング溶液中のクエン酸三ナトリウムの沈殿物形成を阻害および／または低減するためにＧＴＮの使用は必要ない。よって、カテーテル・ロッキング溶液は、クエン酸三ナトリウム沈殿のリスクなしに生成することができ、多くて２５．０ｗ／ｖ％のエチルアルコールを有し、ＧＴＮｓを含まない。換言すると、少なくともいくつかのＴＣＥＡ溶液を含んで成るカテーテル・ロッキング溶液は、標的環境において本明細書に記載された利点の何れかまたは全てを示す抗細菌剤および／または凝固防止剤として使用することができ、その標的環境は、ＧＴＮｓを含まずまたは沈殿物形成を防止するために添加されるＧＴＮｓを少なくとも含まない。ＧＴＮｓを含まないことの利点は、より少ない成分でカテーテル・ロッキング溶液を調製することができることである。これは同じ療法効果のためにより大きな経済的価値をもたらすかもしれない。さらに、いくつかの個体はＧＴＮに対するアレルギー反応を示すが、カテーテル材料および特性でのＧＴＮの影響は不明であり、ＧＴＮの製造は困難となり得る。

【００３３】

本発明者が行った例示的な研究では、クエン酸三ナトリウムを１０．０ｗ／ｖ％およびエチルアルコールを２５．０％含むカテーテル・ロッキング溶液の安定性を調査した。さらに、同じ成分比率で加速年齢試験を行った。クエン酸三ナトリウムは、カテーテル血栓症の予防に非常に有効で有り得る（すなわち、効果的な凝固防止剤で有り得る）。カテーテル・ロッキング溶液を調製する際に、本発明者はより低い濃度のクエン酸三ナトリウム溶液がエチルアルコール中でより可溶性であることを見出した。さらに、３０．０ｗ／ｖ％と４６．７ｗ／ｖ％との間の濃度を有するクエン酸三ナトリウム溶液は、細菌細胞の増殖を著しく減少させ得る（すなわち、効果的な抗細菌剤で有り得る）が、細菌を根絶させないかもしれない。２５．０ｖ／ｖ％の濃度を有するエチルアルコール溶液は、熟成バイオフィルム（ｍａｔｕｒｅ　ｂｉｏｆｉｌｍ）（例えば、黄色ブドウ球菌）を抑えることができるが、根絶することができない。４０．０％を超える濃度を有するエチルアルコール溶液は、細菌増殖を阻害することができる（すなわち、効果的な抗細菌剤で有り得る）

。６０．０％を超える濃度を有するエチルアルコール溶液は、生存細菌の全面的な根絶を達成することができる。エチルアルコールによる細菌の急速死滅率（ｒａｐｉｄ　ｋｉｌｌｉｎｇ　ｒａｔｅ）は、細菌がカテーテルの表面に定着するのを防止し、バイオフィルムの成長を防止するために利用することができる。

【００３４】

研究の間、開示されたカテーテル・ロッキング溶液は生存細菌を根絶することができ、バイオフィルムの再成長を防止することができるかどうかを確かめるために試験された（図２参照）。カテーテル・ロッキング溶液は、黄色ブドウ球菌（メチシリン耐性）に対して試験された。クエン酸三ナトリウム単独（１０ｗ／ｖ％）を有する溶液は、細菌の生存に影響を与えなかった。ＥｔＯＨ単独（１５ｖ／ｖ％）を有する溶液は、すべての細菌細胞を溶解しなかった。クエン酸三ナトリウム（１０ｗ／ｖ％）と混合したＥｔＯＨ（１５ｖ／ｖ％）の混合物を含む溶液は、（検出の閾値の下で）細菌細胞の完全な溶解を誘導した。

【００３５】

例示的な配合物では、本発明者は１０．０ｗ／ｖ％クエン酸三ナトリウム、２５．０ｖ／ｖ％エタノール、および異なる量のクエン酸を含む１２の溶液を調製した。１０．０ｗ／ｖ％クエン酸三ナトリウム（水１２５ミリリットル中にクエン酸三ナトリウム２５グラムを溶解しｐＨを５．０～７．０に調製し、沈殿物（Ｑｓｅｄ）を水で２５０ミリリットルにする）および２５．０ｖ／ｖ％エチルアルコール（エチルアルコール１２５ミリリットルを添加し水でＶＦ及び沈殿物（Ｑｓｅｄ）５００ミリリットルにする）を含む分離溶液はまたは、対照として調製した。ｐＨレベルおよび屈折率（「ＲＩ」）レベルを試料調製中一定の間隔で測定し、その結果を表ＩＩに示す。

【００３６】

【表２】

（表II）

調製溶液	濃度 mg／mL	エタノール体積 (mL)	クエン酸 (g)
1	10	50	0.5
2	10	50	1
3	10	50	1.5
4	10	50	2
5	10	50	2.5
6	10	50	3
7	10	50	3.5
8	10	50	4
9	10	50	4.5
10	10	50	5
11	10	50	5.5
12	10	50	6

上記の例示的な配合物を用いた安定性試験の手順を、以下のように実施した。

（シリンジおよびポーチ（Ｐｏｕｃｈ）の準備）

シリンジおよびトルクキャップの手動充填

現在使用されているＤｕｒａＬｏｃｋ－Ｃ（箱／パウチ）の梱包材

ラベル付きボックス／パウチ

５／２．５ｍＬシリンジを含むパウチ

各時点での計２５個のシリンジを準備した。各サンプル溶液用の計７５個のシリンジ

シリンジ：１－１５：赤Ｓａｎｘｉｎキャップ付きＳａｎｘｉｎ　３ｍＬシリンジ
シリンジ：１６－２５：Ｖｉｔａｌｍｅｄ　Ｂｌｕｅキャップ付きＢＤ　３ｍＬシリンジ
各サンプル調製用に計１５個のパウチ
パウチはシールされていた。
（殺菌されたサンプル）
サンプルは、ガンマ殺菌された。
ボックスの返却後に、パウチおよびサンプルを沈殿物について検査した。
（チャンバー内に設置したサンプル（条件））
４０℃／ＮＭＴ　２５％ＲＨでのチャンバー内に設置されたサンプル
加速年齢の各時点は０月、３月、および６月である。
チャンバー内でモニターされた温度および湿度
Ｔ０＝０月、Ｔ３＝３月、Ｔ６＝６月

【００３７】

図３Ａ－３Ｄおよび表ＩＩＩを参照すると、１２の例示的な配合溶液の結果が開示されている。見られるように、クエン酸三ナトリウムの添加により、ｐＨが減少しＲＩが増加し密度が増加する。ＴＯサンプルおよびＴ３サンプルからの密度（溶液中の成分の質量濃度の合計）に統計的な差はない。溶液の外観は透明であった（すなわち、Ｔ０サンプルおよびＴ３サンプルは水と同じ透明度を有していた）。Ｔ０サンプルの抽出可能な体積は、２５パスのうちの２５、＞２．５ｍＬであった。Ｔ３サンプルの抽出可能な体積は、２５パスのうちの２３、＞２．５ｍＬであった。キャップは適切にシールされず、キャップの外面に塩が形成された。よって、その結果は、１０ｗ／ｖ％クエン酸三ナトリウムおよび２５ｖ／ｖ％エタノールの溶液が３月後も安定で可溶性ままであることを示唆する（加速＝１ｙｒ実時間）。

【００３８】

【表３】

（表III）

T0 pH	T3 pH	%差
6.45	6.63	2.8
6.02	6.32	4.8
5.84	5.99	2.6
5.75	5.88	2.1
5.61	5.78	3.2
5.44	5.69	4.5
5.37	5.65	5.3
5.29	5.55	4.8
5.27	5.49	4.2
5.13	5.41	5.5
5.06	5.34	5.6
4.89	5.22	6.7

上記のように、様々に開示されたカテーテル・ロッキング溶液およびカテーテル・ロッキング療法を使用して、カテーテル機能不全を防止または緩和することができる。カテーテル機能不全の１つの形態は、カテーテル閉塞（ｏｃｃｌｕｓｉｏｎ）の形成である。閉塞は、カテーテル挿入（または、カテーテル法、ｃａｔｈｅｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ）の間、および／またはカテーテル・システムを介した治療の提供の間の任意の時点で起こり得る。例えば、患者の体内に挿入されたカテーテルシャフトは、血小板および白血球がそこに付着し始め、細菌の定着、より多くのフィブリン形成、血液凝固、および血栓を可能に

する血漿およびフィブリンで覆われるようになる。血栓形成は、カテーテルの内腔内、カテーテルの先端の表面上および／またはカテーテルの先端近傍で起こり得、それにより閉塞によるカテーテル機能不全をもたらす。その表面に形成されると、閉塞形成血栓は、内側表面および／または外側表面に付着することができ、血栓はカテーテル・システム内の流れを遮断する。カテーテル・システム内での閉塞は、血液および／または既存の塞栓が先端を通って内腔内に還流し流れの遮断をもたらすと、起こり得る。ＴＣＥＡを含んで成るカテーテル・ロッキング溶液の使用は、上記のように、血栓形成（ｔｈｒｏｍｂｕｓ ｆｏｒｍａｔｉｏｎ）を阻害することにより血栓様閉塞のリスクを防止するか、または少なくとも著しく低減させることができる。

【００３９】

閉塞はまた、血漿タンパク質沈殿、カテーテル・ロッキング溶液の成分からの固体粒子沈殿、カテーテル・システムを用いて使用される提供治療の構成成分からの固体粒子沈殿、および他の沈殿形成機構から起こり得る。これらの沈殿物は、上記と同様の様式で、閉塞を引き起し得る。これらの沈殿物はまた、血栓形成と同様に、そこから血栓が形成されない場合でも患者に潜在的な危険要因をもたらし得る。例えば、沈殿物形成および／または血栓形成が血流に入り、塞栓を引き起こし得る。ＴＣＥＡを含んで成るカテーテル・ロッキング溶液の使用は、上記のように、沈殿形成のリスクを防止するか、または少なくとも著しくそのリスクを低下させることができる。

【００４０】

ＴＣＥＡ溶液の各成分の濃度の範囲が開示されている。クエン酸三ナトリウムおよびエチルアルコールの相対濃度が種々の所望の効果を提供すると考えられるため、範囲が開示される。例えば、エチルアルコールの濃度がより低いと、一般的にカテーテル・システムの菌株を低減させ、沈殿のリスクを低減させ、そして他の副作用を低減させるためにより有益であるかもしれないが、エチルアルコールは多くのタイプの微生物を死滅させることにおいて、そのような生物に抗微生物耐性を発揮させることなく広範な有効性を示す。よって、その範囲の上限に付近のエチルアルコールの濃度（例えば、２５．０ｖ／ｖ％付近）は、抗細菌効果を最大化するため、望ましい場合がある一方で、その範囲の下限付近のエチルアルコールの濃度（例えば、１５．０ｖ／ｖ％付近）は、患者の不快感またはカテーテル・システムの菌株を最小化するために、望ましい場合がある。他の相対成分濃度を利用して患者の状態およびカテーテル・システムのタイプに適合させることができる。

【００４１】

一例として、この範囲内の比率は、比較的穏やかな抗微生物ロッキング溶液を調製できる１０．０ｗ／ｖ％クエン酸三ナトリウムおよび２０．０ｖ／ｖ％エチルアルコールを含み得る。他の例として、１０．０ｗ／ｖ％クエン酸三ナトリウムおよび２５．０ｖ／ｖ％エチルアルコールを使用して、比較的強力な抗微生物効果ロッキング溶液を調製することができる。

【００４２】

カテーテル・ロッキング療法は、標的環境において所望の効果の何れかを達成するために、カテーテル・ロッキング溶液を用いて使用する方法を含むことができる。カテーテル・ロッキング療法は、カテーテル・ロッキング溶液を内腔内に導入することを含むことができ、内腔および／または内腔の内面によって閉じ込められた体積が標的環境である。いくつかの実施形態において、カテーテルが患者に治療を提供するために使用されていない間に（例えば、血液透析のために使用されるカテーテル・システムの透析セッションの間に）カテーテル・ロッキング溶液を内腔内に導入してもよい。カテーテル・ロッキング療法は、フラッシングステップ、陽圧印加ステップ等をさらに含むことができる。

【００４３】

上記のように、カテーテル・ロッキング溶液の使用は、カテーテル・システムでの使用に限定される必要はない。例えば、使用方法は、クエン酸三ナトリウムおよびエチルアルコールを含む溶液を標的環境に導入し、クエン酸三ナトリウムおよびエチルアルコールの溶液と標的環境との間の接触を維持することにより、バイオフィルムの生成を防止するこ

とおよび標的環境で生成されたバイオフィルムを根絶することのうちの少なくとも１つを行う、バイオフィルムを処理する方法を含むことができる。

【００４４】

例示的な実施形態では、カテーテル・システムをまず水、０．９％塩化ナトリウム水溶液、または生理食塩水でフラッシュして、カテーテル・システム内に存在し得る、デブリ、フィブリン、沈殿物、および他の沈着物（例えば、脂質、薬剤等）を適切に除外することができる。フラッシュ流体の量は、約５．０～１０ｍＬで有り得るが、一般にカテーテル・システムおよび標的環境の状態に依存する。その後、一定量のカテーテル・ロッキング溶液をカテーテル・システムに導入することができ、内腔に限定されてもよく、カテーテル・システムの別の部分に限定されてもよく、またはカテーテル・システム全体に注入されてもよい。カテーテル・ロッキング溶液は、所定の期間、標的環境に存在する（または滞留する）ように作製することができる。それに代えてまたはそれに加えて、カテーテル・ロッキング溶液を標的環境に存在するように作製し、内腔の開通性、先端の開通性、および／またはカテーテル・システムの別の部分の開通性を維持することができる。一般に、これは標的環境、カテーテル・システム、およびＴＣＥＡ溶液の相対成分に依存する。

【００４５】

一般に、与えられたカテーテル・ロッキング療法に使用されるカテーテル・ロッキング溶液の体積は、所望の結果を達成するために標的環境との十分な接触を維持する量であってもよい。カテーテル・ロッキング溶液のこの量は、カテーテル・ロッキング溶液と標的環境との間の適切な接触が所定の期間維持されることを保証する量であってもよい。例えば、カテーテル・ロッキング溶液のこの量は、提供された内腔が標的環境であれば、カテーテルの内腔全体を満たすのに十分な量であってもよい。例えば、カテーテル・ロッキング溶液０．０３ｍＬを使用して末梢カテーテルの内腔を充填し、カテーテル・ロッキング溶液０．４ｍＬを使用して４本のフランス製ミッドラインカテーテルの内腔等を充填してもよい。さらに、単なる内腔とは対照的にカテーテル・システム全体が標的環境であり、カテーテル・システムが追加の部分（例えば、静脈アクセスポート）を含む場合、ポートのリザーバおよびポートの他の接続部分の体積が含まれてもよい。さらに、カテーテル・ロッキング溶液がカテーテル・システムから漏れ得る場合、カテーテル・ロッキング治療は、カテーテル・ロッキング溶液と標的環境との間に適切な接触を確実にするための追加のカテーテル・ロッキング溶液の注入が所望の期間維持されることを含むことができる。例えば、内腔が標的環境であり、カテーテル・ロッキング溶液が標的環境から漏れ得る場合、内腔を充填する量を超える追加の１５～２０％のカテーテル・ロッキング溶液の注入を行うことができる。

【００４６】

カテーテル・ロッキング溶液がカテーテル・システム内に存在するまたは滞留する期間は、多くの要因に依存する。一般に、その期間は、カテーテル・システムが治療を提供するために使用されない持続期間である。このような方法でカテーテル・ロッキング溶液を使用することは、「カテーテルをロックする」というかもしれない。典型的な透析セッションでは、セッション間の期間は１２～２４時間であり、よってカテーテル・ロッキング溶液は、このような持続期間の間、カテーテル・システム内に滞留することがある。

【００４７】

カテーテルをロックした後および／またはカテーテル・システムを介する治療の提供前に、追加のフラッシングステップを行ってもよい。例えば、カテーテル・ロッキング溶液は、上記のようなフラッシング技術を介してカテーテル・システムから吸引することができる。吸引はカテーテル・ロッキング溶液を「更新」する（すなわち、カテーテル・ロッキング溶液を洗い流し、より多くの同じまたは異なるカテーテル・ロッキング溶液を導入する）ために、行われ得る。吸引は、患者に治療を提供（例えば、薬剤治療の提供）するためのカテーテル・システムを準備するために、さらに行うことができる。カテーテル・ロッキング溶液を患者にリスクを与えることなく血流中に導入することができれば、吸引

が行われないことがある（すなわち、血流への導入なしにカテーテル・システムから除去されるのとは対照的に、カテーテル・ロッキング溶液は患者の血流に押し込まれ得る）。血流へのＴＣＥＡ溶液の導入は、患者に最小限の副作用で行うことができ、よって吸引を行わないことが望ましい場合、吸引はカテーテル・ロッキング療法の一部ではないかもしれない。これは、ＴＣＥＡ溶液を含んで成るカテーテル・ロッキング溶液が、患者の血流に放出された場合に患者の毒性のリスクを著しく増加させないためである。

【００４８】

標的環境はカテーテル・システムの内腔の少なくとも一部内にあることが意図されているが、標的環境はカテーテル・システムの任意の部分（例えば、カテーテルシャフトの外面、フィルター部分、ブラダー、静脈アクセスポートのリザーバなど）および／またはカテーテルシステムの外側の体積（例えば、患者の体内、およびカテーテル・システムの外側）であってもよい。例えば、カテーテル・ロッキング溶液は毒性があり、対応するカテーテル・ロッキング療法は、カテーテル・システムから制御可能にフラッシュ（すなわち、吸引）されない限り、カテーテル・ロッキング溶液がカテーテル・システム内に留まることにより血流に入るのを防止するように考案され得る。いくつかの実施形態では、カテーテル・ロッキング療法は、カテーテル・システム内の部位（例えば、内腔内、フィルタ内等）であり得る特定のバイオフィルム部位に局在したままであるようなものであり得る。いくつかの他の実施形態では、カテーテル・ロッキング溶液は毒性が低く無毒性であってもよいため、患者に傷害または傷害を引き起こすことなく（意図的にまたは不注意に）少なくとも少量のカテーテル・ロッキング溶液を血流中に導入できるようにカテーテル・ロッキング療法を考案してもよい。さらなる実施形態では、カテーテル・ロッキング療法は、カテーテル・ロッキング溶液が何らかの形の治療を提供するように血流に入るように設計することができる。

【００４９】

さらなる実施形態は、フラッシング、ロッキング、吸引、および／または更新摂生（ｒｅｎｅｗａｌ　ｒｅｇｉｍｅｎ）を含み得る。これには、カテーテル・システムがロックされ、長時間使用されていない特定の期間におけるカテーテル・ロッキング溶液の更新が含まれる。例えば、典型的な透析セッションでは、透析セッションの後にカテーテル・システムをフラッシュし、その後１２～２４時間の間ロックし、カテーテル・ロッキング溶液を８時間毎に更新してからロッキング期間後の透析に関連するその後の治療のため、カテーテル・システムを準備するために再びフラッシングされてもよい。

【００５０】

さらなる実施形態は、殺菌されたシリンジに予め充填されたカテーテル・ロッキング溶液を含むことができ、シリンジの第１セット内の各シリンジは第１着色キャップを含み、第２セットのシリンジ内の各シリンジは第２着色キャップを含む。一例として、第１の色は赤色であり、第２の色は青色であってもよい。赤いキャップは、動脈内腔に設計されたカテーテルとの使用を意図したシリンジを示すために使用することができる。青いキャップは、静脈内腔に設計されたカテーテルとの使用を意図したシリンジを示すために使用されてもよい。

【００５１】

カテーテル・ロッキング療法のさらなる実施形態は、カテーテル・システムに陽圧を印加することを含み、カテーテル・システムへの血流または他の材料の流入を阻害および／または防止することができる。例えば、治療の提供を停止する前にカテーテル・システム内で正の差圧が確実に発揮され、それにより治療の供給が停止されたときの血流の流入のリスクを最小にする技術を使用することができる。陽圧の印加はまた、カテーテル・ロッキング療法摂生の各ステージの前および／または後に印加することができる。

【実施例】

【００５２】

例示的な溶液を試験して、バイオフィルム形成およびいくつかの代表的な病原体を使用する熟成バイオフィルムに対するエタノール２５％－クエン酸塩（５～１５％）の混合物

の抗バイオフィルム性を評価する。このような結果を生成するための試験が２つの例で提供される。
［実施例Ｉ］
（試験された溶液）
エタノール２５％（ｖｏｌ／ｖｏｌ）＋クエン酸三ナトリウム５％－１０％および１５％
対照：エタノール２５％、クエン酸三ナトリウム５％、クエン酸三ナトリウム１０％、クエン酸三ナトリウム１５％、生理食塩水
（試験された材料）
滅菌のカテーテルのセグメント（各１ｃｍの長さ）（クロノフレックス（商標）、カーボタン（商標）、シリコーン、テコサン（Ｔｅｃｏｔｈａｎｅ）（商標）およびペレサン（Ｐｅｌｌｅｔｈａｎｅ）（登録商標））
菌株：
表皮ブドウ球菌ＣＩＰ　６８．２１
黄色ブドウ球菌ＣＩＰ　６５．２５（メチシリン耐性）
シュードモナス・アエルギノーザ（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）ＡＴＣＣ　２７８５３
肺炎桿菌　ＬＭ２１
カンジダ・アルビカンス（Ｃａｎｄｉｄａ　ａｌｂｉｃａｎｓ）　ＳＣ５３１４
【００５３】
細菌株は、リムソームブロス（ｌｙｓｏｇｅｎｙ　ｂｒｏｔｈ）（ＬＢ）において並びに最小培地（ｍｉｎｉｍａｌ　ｍｅｄｉｕｍ）（Ｍ６３Ｂ１）および０．４％グルコースを補充した０．６７％酵母窒素ベース（Ｙｅａｓｔ　Ｎｉｔｒｏｇｅｎ　Ｂａｓｅｄ（ＹＮＢ），デフコ（Ｄｉｆｃｏ）（商標））中の真菌種（ｆｕｎｇａｌ　ｓｐｅｃｉｅｓ）において増殖させた。
【００５４】
（熟成（２４時間後）バイオフィルムに対する効果の測定）
バイオフィルムは、「天然結合プラスミドが細菌バイオフィルム発生を誘導する」Ｇｈｉｇｏ　ＪＭ，Ｎａｔｕｒｅ，２００１　Ｊｕｌ　２６；４１２（６８４５）：４４２－５に記載されているように、通気マイクロ発酵機中で形成される。これらは、マイクロ発酵機の内部取り外し可能なガラススライド上に固定されたカテーテルセグメントで形成される。凍結ストックからの菌株をＭ６３Ｂ１－０．４％グルタミン酸塩（Ｇｌｕ）またはＹＮＢ－０．４％Ｇｌｕ培地で一晩培養する。10^9個の桿菌（ｂａｃｉｌｌｉ）、10^8個のコクシ（ｃｏｃｃｉ）、または10^7個のカンジダアルブカンス（Ｃａｎｄｉｄａ　ａｌｂｉｃａｎｓ）細胞の接種物を使用して、カテーテルセグメントを含むマイクロ発酵機に接種する。Ｍ６３Ｂ１－０．４％Ｇｌｕ培地（細菌株）またはＹＮＢ－０．４％Ｇｌｕ（酵母）および滅菌の圧縮空気（０．３バール）を用いた一定の通気の１００ｍＬ／ｈの連続フローを使用して、連続フロースルー培養条件を得る。このような高濃度の新鮮な培地は、著しく浮遊性の増殖を回避する。インキュベーションの２４時間後、セグメントをインキュベーターから取り出し、装置から分離する。
【００５５】
次いで、各セグメントを生理食塩水１ｍＬ中で注意深くリンスする。カテーテルセグメント上に形成されたバイオフィルム内の生存細胞の数を決定するために、バイオフィルム（各菌株について３回）を超音波処理およびボルテックスによりＭ６３Ｂ１最小培地またはＹＮＢ培地５ｍｌにおいて再懸濁する。得られた懸濁液の段階希釈を行い、３７℃で一晩インキュベーションした後の生存細胞数［コロニー形成単位（ＣＦＵ）］を決定するために適切な寒天プレート上に播種する。細菌数は、１０進対数（ｌｏｇ１０）で表される。
【００５６】
実験条件における検出限界は、ＫＴセグメント当たり１．６ｌｏｇ１０（４０ＣＦＵ）である。並行して試験されたセグメントは、異なるロック溶液１ｍＬ：（ｉ）２５％のエ

タノール、（ｉｉ）５％、１０％、１５％のクエン酸三ナトリウム、（ｉｉｉ）エタノール／クエン酸塩混合溶液（２５％－５％、２５％－１０％、２５％－１５％）および（ｉｖ）対照としての０．９％の塩化ナトリウムを含むチューブ内に設置される。全ての生物について、実験を３回繰り返し、各処理アッセイ中、セグメントを３７℃で４時間、２４時間および４８時間の異なる溶液に曝露する。続いて、セグメントを除去し、生理食塩水で１回リンスし、定着性生存微生物（ＣＦＵ）の数を上記のように決定する。

［実施例ＩＩ］

（試験された溶液）：

エタノール２５％（ｖｏｌ／ｖｏｌ）＋　クエン酸三ナトリウム５％－１０％および１５％

対照：エタノール２５％、クエン酸三ナトリウム５％、クエン酸三ナトリウム１０％、クエン酸三ナトリウム１５％、生理食塩水

（試験された材料）

滅菌のカテーテルのセグメント（各１センチメートルの長さ）（クロノフレックス（商標）、カーボタン（商標）、シリコーン、テコサン（商標）およびペレサン（登録商標））

菌株：

表皮ブドウ球菌ＣＩＰ　６８．２１

黄色ブドウ球菌ＣＩＰ　６５．２５（メチシリン耐性）

シュードモナス・アエルギノーザＡＴＣＣ　２７８５３

肺炎桿菌ＬＭ２１

カンジダ・アルビカンスＳＣ５３１４

【００５７】

（バイオフィルム形成への影響測定）

溶液：（ｉ）２５％のエタノール、（ｉｉ）５％、１０％、１５％のクエン酸三ナトリウム、（ｉｉｉ）エタノール／クエン酸塩混合溶液（２５％－５％、２５％－１０％、２５％－１５％）および（ｉｖ）対照としての０．９％塩化ナトリウム。

【００５８】

カテーテルセグメント（１ｃｍの長さ）を２４－ウェルプレートに導入する。

【００５９】

対照およびロック溶液に細菌／真菌懸濁液を接種してＬＢブロス（細菌）またはＹＮＢ－０．４％Ｇｌｕ（真菌）中の０．５ＭｃＦａｒｌａｎｄ標準（初期濃度1×10^{6}ＣＦＵ／ｍＬ，１／１００希釈）に等しい濁度を生じさせる。

【００６０】

接種物を有するロック溶液（または対照）０．５ｍｌをセグメントを含む各ウェルに導入する。プレートをロッカー上に９０ｒｐｍで設置し、３７℃で７２時間インキュベートする。２４時間毎の増殖培地に、新鮮な栄養物を補充し、装置内の微生物増殖を支援する。

【００６１】

７２時間後の各カテーテルセグメントの細菌負担（ｂａｃｔｅｒｉａｌ　ｌｏａｄｓ）を決定するために、セグメントを生理食塩水５００μＬで満たされたウェルに移し、１分間ロッカー上に戻してセグメント表面から残留生物を除去する。

【００６２】

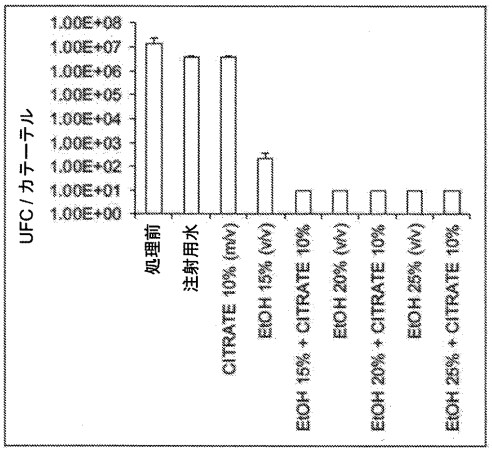
次に、セグメントを通常の生理食塩水０．５ｍＬに入れ、５分間超音波処理をしてバイオフィルムを破壊する。得られた溶液からのサンプルをＬＢ寒天上にプレーティングして、７２時間インキュベートする。プレートを生存コロニーについて２４時間毎に検査する。検出下限は１．６　ｌｏｇ１０　（４０　ＣＦＵ）である。全ての単離物は、別々の日に二重に試験する。

【００６３】

記載された実施例および実施形態の多くの修正および変形が、本開示の上記の教示に照らして可能であることは、当業者には明らかであろう。開示された実施例および実施形態

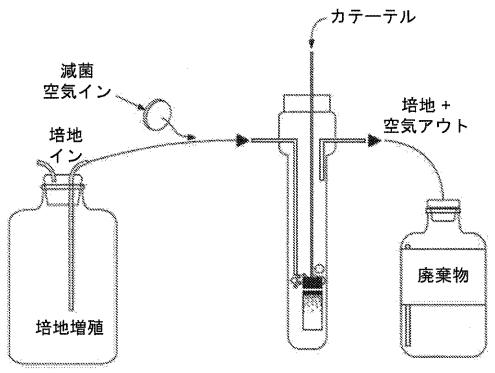
は、説明の目的のためのみに提示される。他の代替の実施形態は、本明細書に開示される特徴の一部または全部を含み得る。したがって、本発明の真の範囲内に入るようなそのような変更および代替の実施形態の全てをカバーすることが意図されており，その広い範囲が与えられるべきである。加えて、ある範囲の値の開示は、エンドポイントを含むその範囲内の全ての数値の開示である。

【図１】

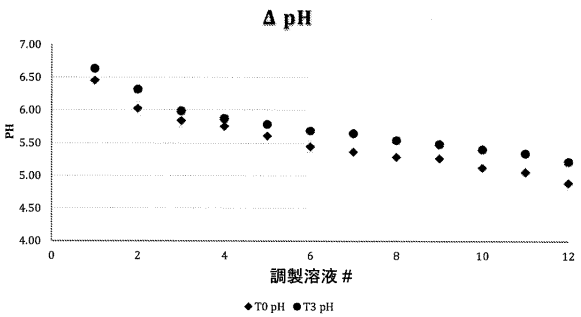


10 UFC, 検出限界

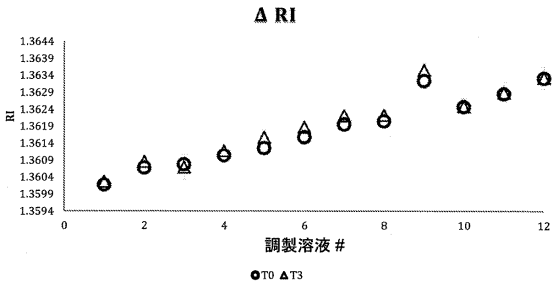
【図２】



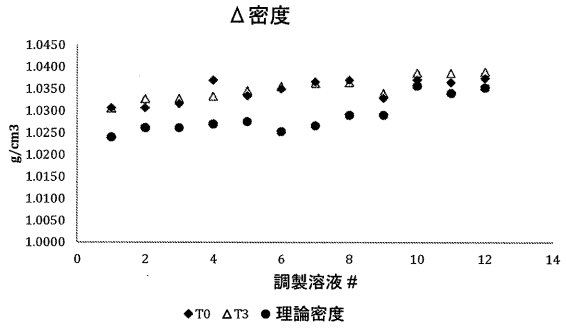
【図３Ａ】



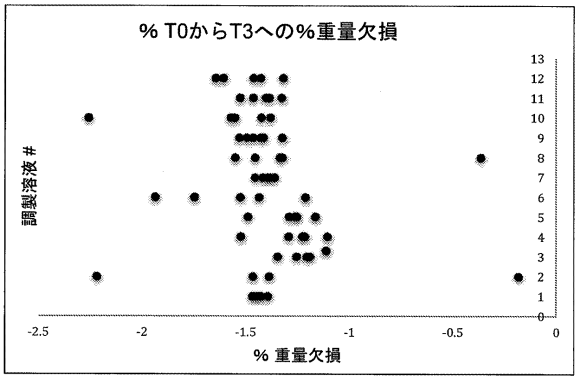
【図３Ｂ】


Δ RI
RI
1.3644
1.3639
1.3634
1.3629
1.3624
1.3619
1.3614
1.3609
1.3604
1.3599
1.3594
0
2
4
6
8
10
12
調製溶液 #
T0 T3

【図３Ｃ】


Δ密度
g/cm3
1.0450
1.0400
1.0350
1.0300
1.0250
1.0200
1.0150
1.0100
1.0050
1.0000
0
2
4
6
8
10
12
14
調製溶液 #
T0 T3 理論密度

【図３Ｄ】


% T0からT3への%重量欠損
調製溶液 #
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-2.5
-2
-1.5
-1
-0.5
0
% 重量欠損

フロントページの続き

(72)発明者　ベンジャミン・アール・ブロザンスキー
アメリカ合衆国１９１３０ペンシルベニア州フィラデルフィア、ノース・シックスティーンス・ストリート７１７番、ユニット・ナンバー３
(72)発明者　リサ・パガノ
アメリカ合衆国１９４６４ペンシルベニア州ポッツタウン、ドナ・レイン２３３９番
(72)発明者　ジェフリー・エス・ベネット
アメリカ合衆国１９４６５ペンシルベニア州ポッツタウン、クリーマリー・ロード１５番

審査官　長谷川　茜

(56)参考文献　特表２００４－５１６０４１（ＪＰ，Ａ）
特表２００２－５２３３３６（ＪＰ，Ａ）
特表２０１５－５２５８０１（ＪＰ，Ａ）
特開２００２－３３６３６２（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２００８／０２７９９０７（ＵＳ，Ａ１）
韓国公開特許第１０－２００７－０１１４７３７（ＫＲ，Ａ）
A.L. Bell et.al., Ethanol/Trisodium citrate for hemodialysis catheter lock, Clinical Nephrology, ドイツ, Dustri-Verlag Dr. K. Feistle, ２００４年, 62, 369-373

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｌ　１５／００－３３／１８