

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6230772号
(P6230772)

(45) 発行日 平成29年11月15日 (2017.11.15)

(24) 登録日 平成29年10月27日 (2017.10.27)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 J 3/07 (2006.01) A 6 1 J 3/07 A

請求項の数 6 (全 12 頁)

| | | | |
|---------------|-------------------------------|-----------|---------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2010-546431 (P2010-546431) | (73) 特許権者 | 517249646 |
| (86) (22) 出願日 | 平成21年2月11日 (2009.2.11) | | シュトコ・ツェーン・ゲゼルシャフト・ミ |
| (65) 公表番号 | 特表2011-512189 (P2011-512189A) | | ト・ベシュレンクテル・ハフツング |
| (43) 公表日 | 平成23年4月21日 (2011.4.21) | | ドイツ連邦共和国、74076 ハイルブ |
| (86) 国際出願番号 | PCT/IB2009/050553 | | ロン、エディソNSTRAーセ、19 |
| (87) 国際公開番号 | W02009/104110 | (74) 代理人 | 100069556 |
| (87) 国際公開日 | 平成21年8月27日 (2009.8.27) | | 弁理士 江崎 光史 |
| 審査請求日 | 平成24年2月9日 (2012.2.9) | (74) 代理人 | 100111486 |
| 審査番号 | 不服2015-14461 (P2015-14461/J1) | | 弁理士 鍛冶澤 實 |
| 審査請求日 | 平成27年7月31日 (2015.7.31) | (74) 代理人 | 100139527 |
| (31) 優先権主張番号 | 61/029,447 | | 弁理士 上西 克礼 |
| (32) 優先日 | 平成20年2月18日 (2008.2.18) | (74) 代理人 | 100164781 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | 弁理士 虎山 一郎 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 患者に対する薬物の投与

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬物リザーバと、

患者の少なくとも 1 つの個人用パラメータによって決定される送達プロファイルを用いて前記薬物リザーバからの前記薬物の制御された送達のためのコントローラと、
 を有する患者に対する少なくとも 1 つの薬物の投与のための電子ピルであって、

前記少なくとも 1 つの個人用パラメータが：

シトクロム発現に関する、前記患者の遺伝子型の一部；

前記患者の消化管内の特定のタンパク質の発現に関する、前記患者の表現型の一部

；

の少なくとも 1 つを含み、

前記送達プロファイルは、

送達されるべき薬物の量もしくは薬物の送達速度と、

薬物が送達されるべき消化管内の 1 以上の場所と、

を包含する、電子ピル。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の電子ピルであり、前記個人用パラメータが、薬物投与に対する前記患者の予測される応答に関連することを特徴とする、電子ピル。

【請求項 3】

請求項 1 に記載に電子ピルであり、前記患者の消化管内の特定のタンパク質は、P - 糖

タンパク及び多剤耐性タンパクを含むことを特徴とする、電子ピル。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の電子ピルであり、前記送達プロファイルが、時間及び / 又は消化管内の場所に対する薬物吐出速度を有することを特徴とする、電子ピル。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の電子ピルであり、薬物動態データ及び / 又は患者応答が、当該電子ピルにより、前記薬物の投与中にサンプリングされることを特徴とする、電子ピル。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の電子ピルであり、前記送達プロファイルが、前記薬物の投与の間及び / 又は後に調節されることを特徴とする、電子ピル。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、患者に対する少なくとも 1 つの薬物の投与に対する方法及び電子ピルに関する。更に、このような方法に関連したコンピュータプログラム及びネットワーク上でのこのようなプログラムの送信に関する。

【背景技術】

【0002】

WO 2005/038049 A2 は、患者の個人の薬物関連パラメータに対してビーズ、ペレット、顆粒、コーティング等を含む薬物処方 of の調節を記載している。この開示された方法は、各患者に対して異なる製剤を必要とし、これは、非常に時間がかかり、コストが大きい。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

この状況に基づき、本発明の目的は、患者に対するより効率的及び / 又は安全な薬物投与に対する手段を提供することである。特に、治療濃度の薬物を作成し、体循環において維持することが望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0004】

この目的は、請求項 1 に記載の方法、請求項 8 に記載のコンピュータプログラム、請求項 9 に記載の送信手順、及び請求項 10 に記載の電子ピルにより達成される。好適な実施例は、従属請求項において開示される。

30

【0005】

本発明による方法は、患者に対する少なくとも 1 つの薬物の投与に役立ち、ここで用語 "薬物" 及び "患者" は、最も一般的な意味で理解されるべきであり、すなわちそれぞれ、(病気の又は健康な) 人間又は動物の身体に投与されるべきいかなる種類の純粋な又は構成された物質をも示す。前記方法は、前記患者の少なくとも 1 つの個人用パラメータによって決定される送達プロファイルを用いる電子ピルによる前記少なくとも 1 つの薬物の送達を有する。通常通り、用語 "電子ピル" は、前記患者により摂取されることができ、胃腸管の通過中にリザーバから前記薬物を制御可能に放出する電子装置を持つカプセルを示すべきである。電子ピルは、例えば、文献 US 2007 0213659 A1、WO 2006/025013 A1 及び WO 2007/148238 A1 (参照により本出願に組み込まれる) に記載されている。

40

【0006】

上記の方法は、患者の要求に対して個人用に調整されるプロファイルによる薬物の投与を提供する。これは、前記薬物の有効性を劇的に向上させることができ、前記薬物の過量摂取が防止されることができるので治療の安全性を増大させることもできる。前記方法は、治療濃度域が狭いかも、バイオアベイラビリティが患者の間でばらつきが大きくなることができるとい事実にもかかわらず、治療濃度の薬物を作成し、体循環において維持することを可能にする。これらの肯定的な効果を達成するために、前記方法は、標準的なプロファイルを用いるプログラミングより複雑ではない前記電子ピルの対応するプロ

50

グラミングのみを必要とする。更に、前記電子ピルは、例えば前記薬物の特定の処方（パレット、コーティング等）より大幅に高い精度を持つ個人の送達プロファイルを実現することができる。

【0007】

前記個人用パラメータは、前記薬物及び前記薬物の効果と何らかの関係をもち、患者ごとに又は（一人の患者に対して）時間毎に変化する量又は値を有することができ、前記個人用パラメータによって薬物送達プロファイルが設定される。前記個人用パラメータは、特に、シトクロム P - 450 酵素が、一般的に使用される薬物の除去において重要な要素であるので、例えばシトクロム発現に関する、前記患者の遺伝子型の一部を有しうる。前記個人用パラメータは、例えば薬物の吸収／拒絶に作用することが知られる胃腸管における特定の生体分子の発現に関する、前記患者の表現型の一部を更に有しうる。前記個人用パラメータは、前記投与される薬物に相互に関係づけられた前記患者の身体内の特定の物質、例えば前記患者の血液、尿又は呼気内の代謝産物に更に関連付けられることができ、この物質の発生及び／又は量は、この場合、前記薬物の所望の又は不所望の効果に関する貴重な情報を提供することができる。個人用パラメータの他の例は、薬物動態データ及び／又は薬物投与に対する前記患者の応答、例えば前記患者の血圧である。更に、前記個人用パラメータは、前記電子ピルにより投与される前記薬物と相互作用しうる共に投与される薬物のプロファイルのような追加の情報を有しうる。

10

【0008】

（前述のものと重複しうる）個人用パラメータの特定の重要なセットは、前記薬物投与に対する前記患者の予測される応答に関係し、この応答は、例えば、前記投与される薬物の代謝及び／又は前記薬物の吸収若しくは排出に関係することができる。前記患者の予測される応答は、予備的な生理学的測定から推定されることができる。これを考慮に入れることは、治療の最初から前記薬物送達プロファイルを個別の患者に適合するのを助ける。

20

【0009】

本発明の他の重要な態様において、前記個人用パラメータは、前記患者の胃腸管における特定のタンパク質（例えば受容体）の（空間的又は局所的）分布、特に P 糖タンパク又は多剤耐性タンパクのような ATP 結合カセット族のメンバの分布に関係する。したがって、前記送達プロファイルは、患者の胃腸管内の局所的に変化する条件に適合されることができ、特に最適な吸収条件の標的領域に調節されることができる。

30

【0010】

使用される送達プロファイルは、通常、例えば投与されるべき薬物の合計量により、（例えばバイオエンハンサの共投与を有する）使用される薬物カクテルの配合により、又は前記薬物の堅さ（粉、液体等）により、1 以上の調節可能なパラメータにより特徴付けられる。薬物プロファイルは、特別に、時間に対する又は胃腸管内の場所に対する薬物吐出速度（例えば分ごとの前記電子ピルにより放出される薬物の μg で測定される）により特徴付けられることができる。時間の関数で与えられる薬物吐出速度は、通常、前記患者の胃腸管を通る前記電子ピルの平均的推移に基づく。特定の標的領域に対する薬物送達の最適化された方向は、前記薬物吐出速度が胃腸管内の場所に依存する場合に達成されることができる。前記吐出速度を前記胃腸管内の場所に依存させる適切な手段は、例えば文献（例えば D.F. Evans et al, Gut 1988, 29, 1035-1041; UB Kompella and VHL Lee, "Delivery systems for penetration enhancement of peptide and protein drugs: design considerations", Advanced Drug Delivery Reviews, Vol.46, pp.211-245, 2001）に記載されている。

40

【0011】

前記薬物の投与中に、薬物動態データ及び／又は患者応答が、サンプリングされることができる。前記サンプリングは、例えば、心電図レコーダのような外部装置により行われることができるか、又は血液、尿若しくは呼気からのサンプルの繰り返し取得に基づくことができる。特に、前記サンプリングは、前記電子ピルが適切なセンサを備える場合に、前記電子ピル自体により行われることができる。前記サンプリングされたデータは、例え

50

ば、薬物投与の効果を評価するのに使用されることができる。

【0012】

一度患者に対する個人用送達プロファイルを決定し、これを前記電子ピルの1回以上の投与中に連続的に使用することが可能である。好適な実施例において、前記薬物の送達プロファイルは、しかしながら、前記薬物の投与中及び／又は後に調節され、したがってフィードバックループにおいて前記薬物投与の連続的な改良を可能にする。前記送達プロファイルは、特に、前記電子ピルにより測定される1以上の値によって、例えば胃腸管内のpH値によって又は感知されたシトクロム活性によって、前記薬物の投与中に調節されることができる。

【0013】

上記の方法は、典型的には、データが集められ、所望の送達プロファイルが決定される計算装置、例えばワークステーションの助けで実現される。前記プロファイルに対するデータパラメータは、この場合、プログラム可能であり、計算装置としてマイクロプロセッサ又はFPGAを含むことができる前記電子ピルにダウンロードされる。したがって、本発明は、計算装置上で実行される場合に本発明による方法のいずれかの機能を提供するコンピュータプログラムを更に含む。

【0014】

更に、本発明は、データ担体、例えばフロッピー（登録商標）ディスク、ハードディスク、EPROM又はコンパクトディスク（CD-ROM）を含み、前記データ担体は、機械可読形式で前記コンピュータプログラムを記憶し、前記データ担体上に記憶された前記プログラムが計算装置上で実行される場合に本発明の方法の少なくとも1つを実行する。前記データ担体は、特に、前の段落で述べられた前記計算装置（例えばワークステーション、マイクロプロセッサ）の前記プログラムを記憶するのに適していることができる。ピルプログラムは、典型的には、前記電子ピルのマイクロプロセッサ内にあり、製造時に搭載されることが多い。

【0015】

現今では、このようなソフトウェアは、しばしばダウンロード用にインターネット又は企業イントラネット上で提供され、したがって本発明は、ローカル又は広域ネットワーク上で本発明によるコンピュータプログラムを送信することをも含む。前記計算装置は、ワークステーション、マイクロプロセッサ及びFPGAの1つを含むことができる。

【0016】

本発明は、更に、患者に対する少なくとも1つの薬物の投与に対する電子ピルに関し、前記電子ピルは、薬物リザーバと、前記患者の少なくとも1つの個人用パラメータによって決定される送達プロファイルを用いて前記薬物リザーバからの前記薬物の制御された送達に対するコントローラとを有する。

【0017】

前述の電子ピルは、上記の種類の方法が実行されることができるハードウェアを提供する。したがって、前記電子ピルに関するより多くの情報、利点及び修正例について、前記方法の上記記載が参照される。前記電子ピルが、特に、上記の種類 of コンピュータプログラムを記憶するメモリを有しうることに注意すべきである。

【0018】

本発明のこれら及び他の態様は、以下に記載される実施例を参照して説明され、明らかになる。これらの実施例は、例として添付の図面の助けとともに記載される。

【0019】

図面の同様の参照番号は、同一又は同様のコンポーネントを示す。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】電子ピルシステムのコンポーネントを概略的に示す。

【図2】典型的な電子ピルを通る断面を示す。

【図3】本発明による薬物投与の方法を示す。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0021】

経口バイオアベイラビリティに対する問題は、多種多様の薬物に対して存在する。一般に、経口ルートは、実行可能である場合には常に好ましい。しかしながら、前記薬物が経口投与の後に体循環に入るのを失敗する場合（乏しいバイオアベイラビリティ）、代替ルートにより送達されなければならない。しばしば、これは、注射による。注射による送達は、専門的な投与の必要性、痛み及び不快感、滅菌要件、及び注射反応を含む著しい追加的な負担をもたらす可能性がある。

【0022】

様々な理由から、多くの経口送達化合物は、腸内の比較的局所化された領域において良好な摂取を示す。部位特異吸収を持つ薬物の多くの例が存在する。差異に寄与する要素は、消化管構成物、粘液の粘性、pH、表面積及び酵素活性を含む。領域選択吸収を示すと知られる非ペプチド薬物の中には、シプロフロキサシン、ピレタニド、メトプロロール及びバクロフェンがある（Siccardi D., Adv. Drug Deliv. Rev., 57(2): 219-35 (2005)を参照）。現在の薬物標的アプローチは、一般に、前記薬物のマトリックスを保護する腸溶コーティングに頼っている。前記コーティングが溶けた後に、前記薬物マトリックスが溶解、したがって腸壁による吸収のために前記薬物を放出する。溶解プロセスは、変化しやすく、結果は、しばしば不完全である。

【0023】

更に、患者間の薬物応答の差は、一般的である。治療法は、拒絶反応を最小化しながら、“平均的”患者に利益をもたらすように開発される。1つの既知の変化は、シトクロムP-450酵素の患者のプロファイルであり、酸化的代謝に対する重要なコントリビュータである。これらの酵素は、一般に使用される薬物の全体的な排出のほぼ50パーセントを占める。アミノ酸類似性により分類されるP-450族の多くの酵素が存在する。酵素活性は、食餌療法、併用投薬、又は遺伝的変異により作用されることができ、活性における広い範囲が、薬物に対する応答及び拒絶反応のリスクに著しく影響を与えることができる。例えば、低い活性を持つ個人は、前記薬物をゆっくりと代謝し、治療の間に毒性濃度まで蓄積することが可能である。

【0024】

肝臓は、シトクロムP-450代謝の主要部位である。しかしながら、消化管も、特にCYP3Aに対して、重要な部位である。CYP3Aは、多様な臨床的に重要な薬物を代謝し、消化管においてもっとも豊富な形式である。20人のドナーの調査において、CYP3Aは、十二指腸、空腸及び回腸内の合計小腸シトクロムの63%、49%及び88%をそれぞれ表した（Paine M.F., et. al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 283(3): 1552-62 (1997)）。十二指腸から空腸、回腸へCYP3A含有量の進行的な低下が存在する。したがって、上部小腸は、腸のCYP媒介の初回通過代謝に対する主要部位を表す。結果は、著しい個人間のばらつきをも示し、これは、あるCYP3A薬物基質において観測される経口バイオアベイラビリティの大きな差を計上することができる。十二指腸及び空腸のCYP3A含有量は、前記調査において20人のドナーの中で30倍以上ばらつきがあった。

【0025】

多くの細胞毒性抗がん剤の経口バイオアベイラビリティは低く及び/又はばらつきが大きい。典型的には、前記抗がん剤は、数週間毎に一回の静脈注射により投与される。経口処方から来るコスト、利便性及びコンプライアンスの利点に加えて、経口投与により容易化されるより頻繁な投与スケジュールが結果を改良する証拠が存在する。インビトロで、閾値レベルより上のタキサン暴露の持続時間の増加は、高ピーク濃度の達成より重要である（Engels F.K., et. al., Br. J. Cancer, 93(2): 173-7 (2005)）。タキサンは、プラクリタキセル（paclitaxel）及びドセタキセルを含み、卵巣がん、乳がん及び一部の肺がんにおいて幅広く使用される。

【0026】

細胞毒性薬物の低い又はばらつきのあるバイオアベイラビリティに關与する要素は、薬物輸送体の高い親和性及び代謝酵素の活性を含む。腸の上皮膜を含む、保護障壁を形成する多くの組織は、細胞の外に物質を輸送し戻す排出機能を含む。これらの薬物輸送体は、P糖タンパク(P-gp)及び多剤耐性タンパク(MRP)を含み、ATP結合カセット族(ABC)のメンバである。これらの輸送体は、がん細胞に多剤耐性を与えることもできる。CYP3Aによるタキサン及び他の抗がん剤の広域の初回通過代謝が存在する。更に、CYP3A及びP-gpの選択性及び局在性の重複は、これら2つのタンパク質が協働し、吸収境界を構成することを提案する。

【0027】

これらの排出ポンプ及びCYP代謝が多くの薬物候補のバイオアベイラビリティを制限することができることを認識して、これらの機構を抑制するストラテジが提案されている(例えば、US5567592、US6803373、US7030132)。

【0028】

腸管内の標的領域において、腸溶コーティング、分解性マトリックス、及びビーズ等を使用する化学的手段により前記薬物を処方することが可能である。送達手段の性能は、しかしながら、平均値に基づき、大きくばらつくことができる。更に、達成可能なプロファイルの範囲及び狭い領域を標的とする能力は、制限される。

【0029】

一般に、所定の治療に対して単一の薬物処方が存在する。この処方は、所定の標的放出速度で所定の場所を標的とする。したがって、これは、拒絶反応を最小化しながらの平均最良適合に基づく万能(one size fits all)アプローチである。上述のように、吸収プロファイルは、しかしながら、個人間で大幅にばらつきがありうる。制限された及びばらつきのあるバイオアベイラビリティの薬物を送達する能力は、したがって、前記送達プロファイルを前記個人に対して調整する能力に依存しうる。

【0030】

上記の問題に対処するために、本発明は、前記個人に対して調整された濃度で腸管の適切な領域に薬物を送達するストラテジにおいて電子ピルシステムを使用することを提案する。このようにして、バイオアベイラビリティは改良され、個人間のばらつきは減少される。これは、現在バイオアベイラビリティ問題のために注射されなくてはならない薬物の経口送達を可能にすることができる。

【0031】

典型的な電子ピル20("ePill")は、図2に示される。前記ピル自体は、図1に示される、より大きな"ePillシステム"の1つのコンポーネントである。このシステムは、以下のコンポーネント、すなわち、

ePill20内に所定の薬物送達プロファイルをプログラムするプログラミングステーション10、11と、

摂取可能なePill20のセットと、

患者1の消化管の通過中にピル20からデータを無線で集めるポータブルユニット30と、

ポータブルユニット30からデータを集めるホームベースステーション40と、

医師のような関係者のコンピュータ60に前記ピルデータを転送するネットワーク50と、を含む。

【0032】

図2の実施例において、薬物送達に使用されるePill20は、以下の要素、すなわち、バッテリー21と、マイクロプロセッサ及び受信器に対するPICS(パワー集積回路)と、パンプされた電子コンポーネントを持つフレックスホイール23と、小型電気モータ24と、ピストン25と、薬物リザーバ26と、センサとを持つ。

【0033】

本発明は、上記の種類の電子ピルを使用する。前記ピルの送達プロファイルは、前記患

10

20

30

40

50

者による摂取の前に容易にプログラムされることができる。更に、前記送達プロファイルは、個人に対して調整されることができる。前記薬物リザーバは、通常は限定的かつばらつきのあるバイオアベイラビリティを持つ標的化合物を搭載されることができる。前記送達プロファイルは、1以上のデータソースの入力により決定されることができる。前記データソースは、前記個人の遺伝子プロファイル（例えばRoche DiagnosticsのAmpliChip CYP450マイクロアレイにより決定される）、発現輸送レセプタの測定値若しくは腸内の酵素の存在、前記個人の循環に送達される薬物の量の測定値、又は治療に対する個人的応答でありうる。前記電子ピルは、指定された速度及び時間において前記薬物を放出するように制御されることができる。これは、標的濃度レベルにおける胃腸（GI）管内の標的場所に対する前記薬物の送達の結果となる。

10

【0034】

リザーバ26に含まれる前記薬物は、典型的には、乏しい及び/又はばらつきの大きい経口バイオアベイラビリティを経験するものである。乏しいバイオアベイラビリティプロファイルの理由は、多数であることができる。最小でも、前記薬物のバイオアベイラビリティは、GI管の比較的小さな領域に送達することにより改良されることができる。したがって、前記送達の方法の第1のステップは、送達の標的場所を決定することである。これは、以前の実験により所定の薬物に対して既知でありうる。次に、前記ピル及びシステムは、当該領域を正確に標的にするようにプログラムされる。前記ピルは、次いで、前記患者により摂取され、前記プログラムにより制御される前記ピルの活動は、改良された吸収の領域に前記薬物を送達し、したがってバイオアベイラビリティを改良する。

20

【0035】

限定的な領域のみで良好な又は改良された吸収を示す多くの薬物が存在する。例えば、サケカルシトニンを検討する。ラットの局所吸収の調査は、最大吸収の場所が回腸内であることを決定した。前記ピルの前記薬物リザーバは、サケカルシトニンの処方を搭載されることができる。前記ピルは、この場合、回腸のみで薬物を放出するようにプログラムされることができる。ロケーションターゲティングは、幾つかのストラテジにより達成されることができる。例えば、前記ピルは、pHセンサを含みうる。前記pHセンサは、いつ前記ピルが胃を出るかをpHの紛れもない上昇により確実に決定することができる。人間の小腸における前記ピルの通過は、合理的に反復可能である。したがって、前記ピルは、所定量の時間待機し、第2の時間間隔にわたり内容物を放出し始めることができる。遅延時間及び放出時間は、この例に対しては、回腸内の放出を標的とするようにGI通過の基準と一致する。

30

【0036】

この提案されたアプローチがバイオアベイラビリティを改良することができる分野の他の例は、タンパク質又はペプチドのような大きな分子の送達である。タンパク質及びペプチドの経口送達は、広範囲の研究開発のトピックである。これらの化合物は、胃の厳しい環境、上部GI管の酵素により劣化され、上皮を介して不十分に吸収される。これは、前記化合物を保護し、摂取を促進する複数のストラテジの研究に至った。多くのアプローチの中に、粘膜接着システム、レセプタ媒介輸送、ロケーションターゲティング、リボソーム、高分子シェル、キャリアとの錯体形成、及び密着結合の一時的開封がある。ePillの性質は、この場合に薬物送達ストラテジにとって非常に有益であることができる。第一に、前記化合物は、標的場所において吐出されるまで、前記薬物リザーバにおいてGI環境から良好に保護される。次に、ePillは、前記化合物が最良に吸収される送達場所を正確に目標とする。ロケーションターゲティング及び放出プロファイルの正確な制御は、場所及び濃度の両方において反復可能な送達を保証する。ePillストラテジが、腸壁を越えた前記化合物の摂取を改良することを目的とする薬物送達開発を使用することもできる。すなわち、キャリア又はプロモータ化合物を使用する処方、作成され、必要な場合に前記薬物リザーバ又は複数のリザーバに安定的に搭載されることができる。

40

【0037】

典型的な実施例において、前記薬物は、送達に対する領域的嗜好を示すのみならず、個

50

人間の潜在的に大きなバイオアベイラビリティのばらつきをも示す。したがって、前記方法は、前記個人の予測された応答を特徴付ける早いステップをも含むべきである。この特徴付けは、当該人に対して調整された放出プロファイルを持つ前記ビル及びシステムをプログラムするのに使用される。前記ピルのプログラミング及び投与の後に、前記方法は、前記個人の応答を評価するステップをも含む。この応答は、前記ピルの後の投与の放出プロファイルを調整するのに使用される。

【 0 0 3 8 】

例えば、前記薬物は、シトクロム P - 4 5 0 代謝に対する基質でありえ、及び / 又は腸管腔内に戻される排出を受けうる。前記薬物は、P - 糖タンパク、B C R P、又は腸細胞からの薬物の除去及び吸収に対する障壁の形成に關与する他のシステムにより結合される。この場合、バイオアベイラビリティは、C Y P代謝及び / 又は薬物排出を抑制するのに役立つバイオエンハンサの共投与により改良される。バイオエンハンサがバイオアベイラビリティを改良し、したがって経口投与の可能性を広げる幾つかの例が引用されている。典型例として、化学療法に対するタキサン化合物の送達、考えられることができる。効果的なバイオエンハンスメントは、シクロスポリンの共投与及びエラクリダル (elacridar) のような第 2 世代エンハンサを用いて可能である。

【 0 0 3 9 】

好適な方法において、最初に、患者プロファイルの評価が存在する。これは、シトクロム発現に關する個人の遺伝子型を特徴付ける遺伝子検査を含みうる。例えば、Roche DiagnosticsからのAmpliChip CYP450は、この場合に使用されることが出来る。C Y P発現の差は、前記薬物のバイオアベイラビリティ及びC Y P抑制を意図されたバイオエンハンサの有効性にも劇的に作用することができる。結果は、前記薬物及び前記バイオエンハンサの両方の投与量レベルに關してePillシステムのプログラミング及び投与方法をガイドする。好ましくは、必ずではないが、腸管に沿ったC Y P、P - g p又はB C R Pの濃度を特徴付けるステップも存在する。これは、例えばP - g pに対する染料でタグ付けされた抗体の使用を含む診断検査を用いて達成されうる。蛍光強度の測定は、この場合、内視鏡処置により、好ましくは蛍光イメージング性能を含むカプセル内視鏡処置により達成されることが出来る。代替的には、これは、ジゴキシン及びミダゾラムのようなプローブ薬物を使用し、血液及び尿サンプルを測定する診断検査により達成されることが出来る (Kirby B., et. al., J. Clin. Pharmacol., 46(11):1313-9 (2006))。より侵襲性の低い特徴は、タグ付けされたエリスロマイシン呼気及び尿検査を用いて達成されることが出来る (Lemahieu W.P., et. al. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 285(3):G470-82 (2003))。

【 0 0 4 0 】

前記患者のC Y P遺伝子型及びP - g p活性の局所濃度のデータは、前記ePillの送達プロファイルをプログラムするのに使用されることが出来る。前記ePillは、前記標的処方及び前記送達プロファイルを搭載され、場所に対する濃度は、前記ビル内にプログラムされる。前記標的処方、例えば、パクリタキセルでありうる。前記処方、バイオエンハンサ、例えばエラクリダルの存在をも含む。代替的には、前記バイオエンハンサは、前記ePillの前に又は同時に飲まれる別個のビルで経口的に投与されてもよい。

【 0 0 4 1 】

前記ピルの摂取後に、治療に対する個人の応答は、測定されることが出来る。例えば、血液検査は、体循環に入る標的薬物、例えばパクリタキセルの実際の量を決定することができる。これは、前記薬物が、重大な副作用、予測可能性の低いバイオアベイラビリティ、又は狭い治療域を持つ場合に、特に重要であることができる。この人に対する前記標的薬物の実際のバイオアベイラビリティを測定した後に、前記ePillの未来の使用に対する放出プロファイルは、理想的な濃度を達成するように調整されることが出来る。治療の間、病気又は他のマーカレベルにおける患者応答は、測定されることができ、再び、未来のピルの投与量プロファイルが、それに応じて適合される。

【 0 0 4 2 】

代替実施例において、前記ePill自体が、CYP活性に対するセンサを含んでもよい。この場合、ピル通過の途中に、リアルタイムの活性レベルが決定され、薬物送達速度の調節は、途中で行われることができる。前記センサは、例えばシトクロム酵素又は何らかのサロゲート化合物に対して高感度の分解可能高分子を採用することができる。

【0043】

要約すると、提案された方法は、好ましくは、以下のステップ、すなわち、薬物治療に対する予測される患者応答（代謝、排出）を特徴付けるステップと、例えば酵素活性の濃度又は関連したレセプタの発現により前記患者の腸管内の予測される吸収プロファイルのマッピングするステップと、場所に対する吐出速度の薬物送達プロファイルを作成するステップと、前記ePillを投与するステップと、薬物動態データを集める又は応答をモニタするステップと、送達プロファイルを調節し、必要に応じて前記ePillの投与から繰り返すステップと、を採用する。

10

【0044】

前記システム及び方法は、治療薬物、特に乏しい又はばらつきのあるバイオアベイラビリティを経験する薬物の経口投与に対して使用されることができる。これらは、何らかのパラメータを測定し、投与量及び標的場所に対する吐出プロファイルを調節することにより前記薬物の治療濃度を作成し、体循環において維持することを可能にする。バイオアベイラビリティは、プログラム可能な電子ピルシステムの使用により前記薬物の送達をロケ

20

【0045】

図3は、上記の薬物投与方法の異なる態様を図で示す。電子ピル20の概略的に描かれたカプセルは、とりわけ以下のコンポーネント（例えばハードウェア及び/又はソフトウェアモジュールとして）、

例えばマイクロプロセッサに埋め込まれたフラッシュメモリ又はRAMにより実現される、プログラム可能なメモリMEMと、

（とりわけ）リザーバ26からの薬物3の送達を制御する、例えばマイクロコンピュータにより実現される、コントローラCONと、

30

例えばCYP又はpHに対する、少なくとも1つのセンサSENと、外部装置と無線通信する受信器/送信器Rx/Txと、を有する。

【0046】

コントローラCONにより実行される前記薬物の送達プログラムは、メモリMEMに記憶されたデータ、内部センサSENからのフィードバック、及び/又は患者応答RESに関する外部測定からのフィードバックに基づく。メモリMEMに事前に記憶されたデータは、様々なデータソース、例えば、

前記患者の遺伝子型GEN、

40

腸ターゲティングを可能にする、前記患者の消化管GIT内の標的領域の指定、

前記薬物の以前の投与の間の前記患者の応答を含む薬物動態データBLD、に基づきうる。

【0047】

最後に、本出願において、用語"有する"が他の要素又はステップを除外せず、"1つの"（"a"又は"an"）が複数を除外せず、単一のプロセッサ又は他のユニットが幾つかの手段の機能を満たしてもよいことが指摘される。本発明は、あらゆる新規の特徴的フィーチャ及び特徴的フィーチャのあらゆる組み合わせにある。更に、請求項内の参照符号は、範囲を限定すると解釈されるべきでない。

なお、本願は、特許請求の範囲に記載の発明に関するものであるが、他の態様として以

50

下も包含し得る。

1．患者に少なくとも1つの薬物を投与する方法において、前記患者の少なくとも1つの個人用パラメータによって決定される送達プロファイルを用いる電子ピルによる前記薬物の送達を有する方法。

2．前記個人用パラメータが、

特にシトクロム発現に関する、前記患者の遺伝子型の一部、

特に前記患者の消化管内の特定のタンパク質の発現に関する、前記患者の表現型の一部

、

前記投与される薬物に関連した前記患者の身体内の物質、特に血液、尿、又は呼気内物質、の量、

薬物動態データ及び／又は前記薬物投与に対する前記患者の応答、

共投与薬物のプロファイル、

の少なくとも1つを有することを特徴とする、

上記1に記載の方法。

3．前記個人用パラメータが、前記薬物投与に対する前記患者の予測される応答に関連することを特徴とする、上記1に記載の方法。

4．前記個人用パラメータが、前記患者の消化管内の特定の生体分子の分布、特にP-糖タンパク及び多剤耐性タンパクのようなATP結合カセット族のメンバの分布に関連することを特徴とする、上記1に記載の方法。

5．前記送達プロファイルが、時間及び／又は消化管内の場所に対する薬物吐出速度を有することを特徴とする、上記1に記載の方法。

6．前記薬物動態データ及び／又は患者応答が、特に前記電子ピルによる、前記薬物の投与中にサンプリングされることを特徴とする、上記1に記載の方法。

7．前記送達プロファイルが、前記薬物の投与の間及び／又は後に調節されることを特徴とする、上記1に記載の方法。

8．上記1に記載の方法を実行することを可能にするコンピュータプログラム。

9．ローカル又は広域電気通信ネットワーク上の上記8に記載のコンピュータプログラムの送信。

10．患者に対する少なくとも1つの薬物の投与に対する電子ピルにおいて、薬物リザーバと、前記患者の少なくとも1つの個人用パラメータによって決定される送達プロファイルを用いて前記薬物リザーバからの前記薬物の制御される送達に対するコントローラとを有する電子ピル。

10

20

30

フロントページの続き

(72)発明者 シミズ ジェフ

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフェン ハイ テック キャンパス ビルディング
4 4

合議体

審判長 長屋 陽二郎

審判官 二階堂 恭弘

審判官 平瀬 知明

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 6 / 0 7 7 5 2 7 (W O , A 2)

国際公開第 2 0 0 6 / 0 2 1 9 3 2 (W O , A 1)

特表 2 0 0 7 - 5 1 0 9 7 0 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61J 3/07