

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 7 月 26 日 (2021.7.26)

【公表番号】特表 2020-521755 (P2020-521755A)

【公表日】令和 2 年 7 月 27 日 (2020.7.27)

【年通号数】公開・登録公報 2020-029

【出願番号】特願 2019-565179 (P2019-565179)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/06 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 31/436

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/26

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 9/10 1 0 1

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 5 月 12 日 (2021.5.12)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

テムシロリムスまたはその薬学的に許容される塩、デキサメタゾンまたはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む注射可能な組成物。

## 【請求項 2】

前記組成物が外膜送達に適切である、請求項 1 に記載の注射可能な組成物。

## 【請求項 3】

前記組成物が膝の下の外膜送達に適切である、請求項 1 に記載の注射可能な組成物。

## 【請求項 4】

前記組成物が膝の上の外膜送達に適切である、請求項 1 に記載の注射可能な組成物。

## 【請求項 5】

前記組成物が膝下膝窩血管または脛骨血管への外膜送達に適切である、請求項 1 に記載の注射可能な組成物。

## 【請求項 6】

前記組成物が大腿血管への外膜送達に適切である、請求項 1 に記載の注射可能な組成物。

## 【請求項 7】

前記組成物が冠状血管への外膜送達に適切である、請求項 1 に記載の注射可能な組成物。

## 【請求項 8】

前記組成物が冠状動脈への外膜送達に適切である、請求項 1 に記載の注射可能な組成物。

## 【請求項 9】

前記テムシロリムスの治療有効量が約  $1 \mu\text{g}$  から  $50 \text{mg}$  である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

## 【請求項 10】

前記テムシロリムスの治療有効量が約  $10 \mu\text{g}$  から  $20 \text{mg}$  である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

## 【請求項 11】

前記テムシロリムスの治療有効量が約  $100 \mu\text{g}$  から  $15 \text{mg}$  である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

## 【請求項 12】

前記テムシロリムスの治療有効量が約  $100 \mu\text{g}$  から  $5 \text{mg}$  である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

## 【請求項 13】

前記治療有効量を、標的罹患動脈の長手方向長さによって決定する、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

## 【請求項 14】

前記デキサメタゾンの治療有効量が、血管における疾患部位の長手方向長さの  $1 \text{cm}$  当たり約  $0.8 \text{mg}$  から  $8 \text{mg}$  である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

## 【請求項 15】

前記デキサメタゾンの治療有効量が、血管における疾患部位の長手方向長さの  $1 \text{cm}$  当たり約  $0.05 \text{mg}$  から  $10 \text{mg}$  であり、前記テムシロリムスの治療有効量が、前記血管における前記疾患部位の長手方向長さの  $1 \text{cm}$  当たり約  $0.005 \text{mg}$  から  $5 \text{mg}$  である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

## 【請求項 16】

前記デキサメタゾンの治療有効量が、血管における疾患部位の長手方向長さの  $1 \text{cm}$  当

たり約 0.1 mg から 2 mg であり、前記テムシロリムスの治療有効量が、前記血管における前記疾患部位の長手方向長さの 1 cm 当たり約 0.025 mg から 1 mg である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

【請求項 17】

前記組成物の注射体積が約 0.01 mL から約 50 mL である、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

【請求項 18】

前記組成物の注射体積が約 0.5 mL から約 20 mL である、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

【請求項 19】

前記テムシロリムスの注射濃度が約 0.01 mg/mL から約 2.0 mg/mL である、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

【請求項 20】

前記テムシロリムスの注射濃度が約 0.1 mg/mL から約 0.5 mg/mL である、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

【請求項 21】

前記テムシロリムスの注射濃度が約 0.4 mg/mL である、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

【請求項 22】

前記薬学的に許容される賦形剤が、0.9% 塩化ナトリウム注射液 USP、無水アルコール、d1-アルファトコフェロール、無水クエン酸、ポリソルベート 80、ポリエチレングリコール 400、プロピレングリコール、またはそれらの組合せである、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

ヒト対象の血管疾患の処置における使用のための、細胞分裂阻害剤および糖質コルチコイド、またはそれらの薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む注射可能な組成物であって、末梢動脈への外膜送達に適切であり、ヒト対象の脈管構造を通じて前進させたカテーテルから側方に伸長する針を介して、末梢動脈の壁における血管疾患部位に直接注射するのに適切である、注射可能な組成物を本明細書中に提供する。組成物が注射を可視化するための造影媒体をさらに含む方法を、本明細書中にさらに提供する。細胞分裂阻害剤がパクリタキセルである、注射可能な組成物を、本明細書中にさらに提供する。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

テムシロリムスおよび糖質コルチコイド、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

(項目 2)

前記糖質コルチコイドがデキサメタゾンまたはその薬学的に許容される塩である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 3)

前記テムシロリムスの糖質コルチコイドに対する比(重量基準)(またはその逆も同じ)が 10:1 から 1:1 の間である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 4)

前記組成物が注射可能な投薬形態にある、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 5)

前記組成物が少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目６)

前記デキサメタゾンの濃度が１．０から８．０ｍｇ／ｍＬである、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目７)

前記デキサメタゾンの濃度が約３．２ｍｇ／ｍＬである、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目８)

前記デキサメタゾンの濃度が約４．０ｍｇ／ｍＬである、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目９)

前記デキサメタゾンの濃度が４．０ｍｇ／ｍＬ未満である、項目１から７のいずれか一項に記載の組成物。

(項目１０)

前記テムシロリムスの濃度が０．０１から２．０ｍｇ／ｍＬである、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目１１)

前記テムシロリムスの濃度が０．０５から０．５ｍｇ／ｍＬである、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目１２)

前記テムシロリムスの濃度が約０．１ｍｇ／ｍＬである、前記項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目１３)

前記テムシロリムスの濃度が約０．４ｍｇ／ｍＬである、項目１から１１のいずれか一項に記載の組成物。

(項目１４)

テムシロリムスまたはその薬学的に許容される塩、デキサメタゾンまたはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む注射可能な組成物。

(項目１５)

前記組成物が外膜送達に適切である、項目１４に記載の注射可能な組成物。

(項目１６)

前記組成物が膝の下の外膜送達に適切である、項目１４に記載の注射可能な組成物。

(項目１７)

前記組成物が膝の上の外膜送達に適切である、項目１４に記載の注射可能な組成物。

(項目１８)

前記組成物が膝下膝窩血管または脛骨血管への外膜送達に適切である、項目１４に記載の注射可能な組成物。

(項目１９)

前記組成物が大腿血管への外膜送達に適切である、項目１４に記載の注射可能な組成物

。

(項目２０)

前記組成物が冠状血管への外膜送達に適切である、項目１４に記載の注射可能な組成物

。

(項目２１)

前記組成物が冠状動脈への外膜送達に適切である、項目１４に記載の注射可能な組成物

。

(項目２２)

前記テムシロリムスの治療有効量が約１μｇから５０ｍｇである、項目１４から２１のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

( 項目 2 3 )

前記テムシロリムスの治療有効量が約 1 0  $\mu$  g から 2 0 m g である、項目 1 4 から 2 2 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

( 項目 2 4 )

前記テムシロリムスの治療有効量が約 1 0 0  $\mu$  g から 1 5 m g である、項目 1 4 から 2 2 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

( 項目 2 5 )

前記テムシロリムスの治療有効量が約 1 0 0  $\mu$  g から 5 m g である、項目 1 4 から 2 2 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

( 項目 2 6 )

前記治療有効量を、標的罹患動脈の長手方向長さによって決定する、項目 1 4 から 2 5 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

( 項目 2 7 )

前記デキサメタゾンの治療有効量が、血管における疾患部位の長手方向長さの 1 c m 当たり約 0 . 8 m g から 8 m g である、項目 1 4 から 2 6 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

( 項目 2 8 )

前記デキサメタゾンの治療有効量が、血管における疾患部位の長手方向長さの 1 c m 当たり約 0 . 0 5 m g から 1 0 m g であり、前記テムシロリムスの治療有効量が、前記血管における前記疾患部位の長手方向長さの 1 c m 当たり約 0 . 0 0 5 m g から 5 m g である、項目 1 4 から 2 6 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

( 項目 2 9 )

前記デキサメタゾンの治療有効量が、血管における疾患部位の長手方向長さの 1 c m 当たり約 0 . 1 m g から 2 m g であり、前記テムシロリムスの治療有効量が、前記血管における前記疾患部位の長手方向長さの 1 c m 当たり約 0 . 0 2 5 m g から 1 m g である、項目 1 4 から 2 6 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

( 項目 3 0 )

前記組成物の注射体積が約 0 . 0 1 m L から約 5 0 m L である、項目 1 4 から 2 9 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

( 項目 3 1 )

前記組成物の注射体積が約 0 . 5 m L から約 2 0 m L である、項目 1 4 から 2 9 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

( 項目 3 2 )

前記テムシロリムスの注射濃度が約 0 . 0 1 m g / m L から約 2 . 0 m g / m L である、項目 1 4 から 3 1 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

( 項目 3 3 )

前記テムシロリムスの注射濃度が約 0 . 1 m g / m L から約 0 . 5 m g / m L である、項目 1 4 から 3 1 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

( 項目 3 4 )

前記テムシロリムスの注射濃度が約 0 . 4 m g / m L である、項目 1 4 から 3 1 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

( 項目 3 5 )

前記薬学的に許容される賦形剤が、0 . 9 % 塩化ナトリウム注射液 U S P、無水アルコール、d 1 - アルファトコフェロール、無水クエン酸、ポリソルベート 8 0、ポリエチレングリコール 4 0 0、プロピレングリコール、またはそれらの組合せである、項目 1 4 から 3 4 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

( 項目 3 6 )

それを必要とする対象における血管疾患を処置する方法であって、項目 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与することを含み、前記組成物が直接注射によって疾患部位に投与される、方法。

( 項目 3 7 )

前記組成物が針付きカテーテルを介して注射される、項目 3 4 に記載の方法。

( 項目 3 8 )

前記組成物が、前記疾患部位の遠位または近位に注射される、項目 3 6 または 3 7 に記載の方法。

( 項目 3 9 )

前記組成物が、前記疾患部位から少なくとも約 2 c m 離れて注射される、項目 3 6 から 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 0 )

前記組成物が、前記疾患部位にまたはそれに隣接して注射される、項目 3 6 から 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 1 )

前記組成物が、注射によって血管中に投与される、項目 3 6 から 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 2 )

前記組成物が、血管の周囲の外膜組織に注射される、項目 3 6 から 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 3 )

前記組成物が、血管の周囲の血管周囲組織に注射される、項目 3 6 から 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 4 )

前記血管が動脈である、項目 3 6 から 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 5 )

前記血管が静脈である、項目 3 6 から 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 6 )

前記動脈が、冠状動脈または末梢動脈である、項目 4 4 に記載の方法。

( 項目 4 7 )

前記動脈が、腎動脈、大脳動脈、肺動脈、および脚における動脈からなる群から選択される、項目 4 4 に記載の方法。

( 項目 4 8 )

前記動脈が膝の下にある、項目 4 6 に記載の方法。

( 項目 4 9 )

前記血管が、膝下膝窩血管または脛骨血管である、項目 4 6 に記載の方法。

( 項目 5 0 )

前記組成物が、血管壁に注射される、項目 3 6 から 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 1 )

前記組成物が、血管壁の周囲の組織に注射される、項目 3 6 から 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 2 )

前記テムシロリムスの治療有効量が約 1  $\mu$  g から 5 0 m g である、項目 3 6 から 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 3 )

前記テムシロリムスの治療有効量が約 1 0  $\mu$  g から 2 0 m g である、項目 3 6 から 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 4 )

前記テムシロリムスの治療有効量が約 1 0 0  $\mu$  g から 1 5 m g である、項目 3 6 から 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 5 )

前記テムシロリムスの治療有効量が約 1 0 0  $\mu$  g から 5 m g である、項目 3 6 から 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 6 )

前記デキサメタゾンの治療有効量が、前記血管における前記疾患部位の長手方向長さの 1 c m 当たり約 0 . 8 m g から 8 m g である、項目 3 6 から 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 7 )

前記デキサメタゾンの治療有効量が、前記血管における前記疾患部位の長手方向長さの 1 c m 当たり約 0 . 0 5 m g から 1 0 m g であり、前記テムシロリムスの治療有効量が、前記血管における前記疾患部位の長手方向長さの 1 c m 当たり約 0 . 0 0 5 m g から 5 m g である、項目 3 6 から 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 8 )

前記デキサメタゾンの治療有効量が、前記血管における前記疾患部位の長手方向長さの 1 c m 当たり約 0 . 1 m g から 2 m g であり、前記テムシロリムスの治療有効量が、前記血管における前記疾患部位の長手方向長さの 1 c m 当たり約 0 . 0 2 5 m g から 1 m g である、項目 3 6 から 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 9 )

前記組成物の注射体積が約 0 . 0 1 m L から約 5 0 m L である、項目 3 6 から 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 0 )

前記組成物の注射体積が約 0 . 5 m L から約 2 0 m L である、項目 3 6 から 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 1 )

前記テムシロリムスの注射濃度が約 0 . 0 1 m g / m L から約 2 . 0 m g / m L である、項目 3 6 から 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 2 )

前記テムシロリムスの注射濃度が、約 0 . 1 m g / m L から約 0 . 4 m g / m L である、項目 3 6 から 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 3 )

前記テムシロリムスの注射濃度が約 0 . 4 m g / m L である、項目 3 6 から 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 4 )

前記テムシロリムスの注射濃度が、約 0 . 1 m g / m L である、項目 3 6 から 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 5 )

前記医薬組成物の投与の 1 2 カ月後、前記疾患部位における血管断面積が、投与のときの前記疾患部位における血管断面積と比較した場合、6 0 % 以下減少している、項目 4 1 から 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 6 )

前記医薬組成物の投与の 1 2 カ月後、前記疾患部位における血管断面積が、投与のときの前記疾患部位における血管断面積と比較した場合、5 0 % 以下減少している、項目 4 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 7 )

前記医薬組成物の投与の 1 2 カ月後、前記疾患部位における血管断面積が、投与のときの前記疾患部位における血管断面積と比較した場合、3 0 % 以下減少している、項目 4 1 から 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 8 )

前記対象がヒトである、項目 3 6 から 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 9 )

前記血管疾患が、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、不整脈、末梢動脈疾患、跛行、または重症虚血肢である、項目 3 6 から 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 7 0 )

前記血管疾患が、アテローム性動脈硬化症、バイパスグラフト不全、移植血管障害、血管再狭窄、またはステント内再狭窄である、項目 3 6 から 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 1)

前記医薬組成物を使用した処置により、テムシロリムスまたは糖質コルチコイドのいずれかを含む医薬組成物を使用した処置と比較して、前記疾患部位でのアポトーシスが減少する、項目 3 6 から 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 2)

前記医薬組成物を使用した処置により、テムシロリムスまたは糖質コルチコイドのいずれかを含む医薬組成物を使用した処置と比較して、前記疾患部位での壊死が減少する、項目 3 6 から 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 3)

再狭窄の処置における使用のための、項目 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物または項目 1 4 から 3 5 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

(項目 7 4)

膝の下の再狭窄の処置における使用のための、項目 7 3 に記載の医薬組成物または注射可能な組成物。

(項目 7 5)

膝の上の再狭窄の処置における使用のための、項目 7 3 に記載の医薬組成物または注射可能な組成物。

(項目 7 6)

膝下膝窩血管または脛骨血管における再狭窄の処置における使用のための、項目 7 4 に記載の医薬組成物または注射可能な組成物。

(項目 7 7)

それを必要とする対象における血管疾患を処置する方法であって、第 1 の医薬組成物および第 2 の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与することを含み、前記第 1 の医薬組成物がテムシロリムスを含み、前記第 2 の医薬組成物が糖質コルチコイドを含み、前記第 1 の組成物および前記第 2 の組成物を注射によって各々投与する、方法。

(項目 7 8)

それを必要とするヒト対象における末梢動脈疾患を処置する方法であって、テムシロリムスまたはその薬学的に許容される塩、および糖質コルチコイドまたはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物の治療有効量をヒト対象に投与することを含み、前記組成物が、前記ヒト対象の脈管構造を通して前進させたカテーテルの側方に伸長する注射針を介して、末梢動脈の壁における疾患部位にまたはその近傍に、直接注射によって投与される、方法。

(項目 7 9)

前記組成物が、前記注射を可視化するための造影媒体をさらに含む、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 0)

ヒト対象の血管疾患の処置における使用のための、テムシロリムスおよび糖質コルチコイド、またはそれらの薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む注射可能な組成物であって、末梢動脈への外膜送達に適切であり、前記ヒト対象の脈管構造を通して前進させたカテーテルから側方に伸長する針を介して、前記末梢動脈の壁における血管疾患部位に直接注射するのに適切である、注射可能な組成物。

(項目 8 1)

前記組成物が、前記注射を可視化するための造影媒体をさらに含む、項目 8 0 に記載の注射可能な組成物。

(項目 8 2)

細胞分裂阻害剤および糖質コルチコイド、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。



( 項目 8 3 )

前記糖質コルチコイドがデキサメタゾンまたはその薬学的に許容される塩である、項目 8 2 に記載の組成物。

( 項目 8 4 )

前記細胞分裂阻害剤の前記糖質コルチコイドに対する比（重量基準）（またはその逆も同じ）が 1 0 : 1 から 1 : 1 の間である、項目 8 2 に記載の組成物。

( 項目 8 5 )

前記組成物が注射可能な投薬形態にある、項目 8 2 から 8 4 のいずれか一項に記載の組成物。

( 項目 8 6 )

前記組成物が少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、項目 8 2 から 8 5 のいずれか一項に記載の組成物。

( 項目 8 7 )

前記デキサメタゾンの濃度が 1 . 0 から 8 . 0 m g / m L である、項目 8 2 から 8 6 のいずれか一項に記載の組成物。

( 項目 8 8 )

前記デキサメタゾンの濃度が約 3 . 2 m g / m L である、項目 8 2 から 8 7 のいずれか一項に記載の組成物。

( 項目 8 9 )

前記デキサメタゾンの濃度が約 4 . 0 m g / m L である、項目 8 2 から 8 7 のいずれか一項に記載の組成物。

( 項目 9 0 )

前記デキサメタゾンの濃度が 4 . 0 m g / m L 未満である、項目 8 2 から 8 6 のいずれか一項に記載の組成物。

( 項目 9 1 )

前記細胞分裂阻害剤の濃度が 0 . 0 1 から 2 . 0 m g / m L である、項目 8 2 から 9 0 のいずれか一項に記載の組成物。

( 項目 9 2 )

前記細胞分裂阻害剤の濃度が 0 . 0 5 から 0 . 5 m g / m L である、項目 8 2 から 9 1 のいずれか一項に記載の組成物。

( 項目 9 3 )

前記細胞分裂阻害剤の濃度が約 0 . 1 m g / m L である、項目 8 2 から 9 2 のいずれか一項に記載の組成物。

( 項目 9 4 )

前記細胞分裂阻害剤の濃度が約 0 . 4 m g / m L である、項目 8 2 から 9 2 のいずれか一項に記載の組成物。

( 項目 9 5 )

細胞分裂阻害剤またはその薬学的に許容される塩、デキサメタゾンまたはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む注射可能な組成物。

( 項目 9 6 )

前記組成物が外膜送達に適切である、項目 9 5 に記載の注射可能な組成物。

( 項目 9 7 )

前記組成物が膝の下の外膜送達に適切である、項目 9 5 に記載の注射可能な組成物。

( 項目 9 8 )

前記組成物が膝の上の外膜送達に適切である、項目 9 5 に記載の注射可能な組成物。

( 項目 9 9 )

前記組成物が膝下膝窩血管または脛骨血管への外膜送達に適切である、項目 9 5 に記載の注射可能な組成物。

( 項目 1 0 0 )

前記組成物が大腿血管への外膜送達に適切である、項目 9 5 に記載の注射可能な組成物

。

(項目 1 0 1 )

前記組成物が冠状血管への外膜送達に適切である、項目 9 5 に記載の注射可能な組成物

。

(項目 1 0 2 )

前記組成物が冠状動脈への外膜送達に適切である、項目 9 5 に記載の注射可能な組成物

。

(項目 1 0 3 )

前記細胞分裂阻害剤の治療有効量が、約  $1 \mu\text{g}$  から  $50 \text{mg}$  である、項目 9 5 から 1 0 2 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

(項目 1 0 4 )

前記細胞分裂阻害剤の治療有効量が、約  $10 \mu\text{g}$  から  $20 \text{mg}$  である、項目 9 5 から 1 0 3 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

(項目 1 0 5 )

前記細胞分裂阻害剤の治療有効量が、約  $100 \mu\text{g}$  から  $15 \text{mg}$  である、項目 9 5 から 1 0 3 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

(項目 1 0 6 )

前記細胞分裂阻害剤の治療有効量が、約  $100 \mu\text{g}$  から  $5 \text{mg}$  である、項目 9 5 から 1 0 3 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

(項目 1 0 7 )

前記治療有効量を、血管における疾患部位の長手方向長さによって決定する、項目 9 5 から 1 0 6 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

(項目 1 0 8 )

前記デキサメタゾンの治療有効量が、血管における疾患部位の長手方向長さの  $1 \text{cm}$  当たり約  $0.8 \text{mg}$  から  $8 \text{mg}$  である、項目 9 5 から 1 0 7 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

(項目 1 0 9 )

前記デキサメタゾンの治療有効量が、前記血管における疾患部位の長手方向長さの  $1 \text{cm}$  当たり約  $0.05 \text{mg}$  から  $10 \text{mg}$  であり、前記細胞分裂阻害剤の治療有効量が、前記血管における前記疾患部位の長手方向長さの  $1 \text{cm}$  当たり約  $0.005 \text{mg}$  から  $5 \text{mg}$  である、項目 9 5 から 1 0 7 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

(項目 1 1 0 )

前記デキサメタゾンの治療有効量が、血管における疾患部位の長手方向長さの  $1 \text{cm}$  当たり約  $0.1 \text{mg}$  から  $2 \text{mg}$  であり、前記細胞分裂阻害剤の治療有効量が、前記血管における前記疾患部位の長手方向長さの  $1 \text{cm}$  当たり約  $0.025 \text{mg}$  から  $1 \text{mg}$  である、項目 9 5 から 1 0 7 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

(項目 1 1 1 )

前記組成物の注射体積が約  $0.01 \text{mL}$  から約  $50 \text{mL}$  である、項目 9 5 から 1 1 0 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

(項目 1 1 2 )

前記組成物の注射体積が約  $0.5 \text{mL}$  から約  $20 \text{mL}$  である、項目 9 5 から 1 1 1 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

(項目 1 1 3 )

前記細胞分裂阻害剤の注射濃度が、約  $0.01 \text{mg/mL}$  から約  $2.0 \text{mg/mL}$  である、項目 9 5 から 1 1 2 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

(項目 1 1 4 )

前記細胞分裂阻害剤の注射濃度が、約  $0.1 \text{mg/mL}$  から約  $0.5 \text{mg/mL}$  である、項目 9 5 から 1 1 3 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

(項目 1 1 5 )

前記細胞分裂阻害剤の注射濃度が、約  $0.4 \text{mg/mL}$  である、項目 9 5 から 1 1 4 の

いずれか一項に記載の注射可能な組成物。

(項目 1 1 6)

前記薬学的に許容される賦形剤が、0.9%塩化ナトリウム注射液 USP、無水アルコール、d1-アルファトコフェロール、無水クエン酸、ポリソルベート80、ポリエチレングリコール400、プロピレングリコール、またはそれらの組合せである、項目95から115のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

(項目 1 1 7)

それを必要とする対象における血管疾患を処置する方法であって、項目82から116のいずれか一項に記載の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与することを含み、前記組成物が直接注射によって疾患部位に投与される、方法。

(項目 1 1 8)

前記組成物が針付きカテーテルを介して注射される、項目117に記載の方法。

(項目 1 1 9)

前記組成物が、前記疾患部位の遠位または近位に注射される、項目117または118に記載の方法。

(項目 1 2 0)

前記組成物が、前記疾患部位から少なくとも約2cm離れて注射される、項目117から119のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 1)

前記組成物が、前記疾患部位にまたはそれに隣接して注射される、項目117から119のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 2)

前記組成物が、注射によって血管中に投与される、項目117から121のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 3)

前記組成物が、血管の周囲の外膜組織に注射される、項目117から121のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 4)

前記組成物が、血管の周囲の血管周囲組織に注射される、項目117から121のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 5)

前記血管が動脈である、項目117から124のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 6)

前記血管が静脈である、項目117から125のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 7)

前記動脈が、冠状動脈または末梢動脈である、項目126に記載の方法。

(項目 1 2 8)

前記動脈が、腎動脈、大脳動脈、肺動脈、および脚における動脈からなる群から選択される、項目126に記載の方法。

(項目 1 2 9)

前記動脈が膝の下にある、項目128に記載の方法。

(項目 1 3 0)

前記血管が、膝下膝窩血管または脛骨血管である、項目129に記載の方法。

(項目 1 3 1)

前記組成物が、血管壁に注射される、項目117から126のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 2)

前記組成物が、血管壁の周囲の組織に注射される、項目117から126のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 3)

前記細胞分裂阻害剤の治療有効量が、約  $1\ \mu\text{g}$  から  $50\ \text{mg}$  である、項目 117 から 132 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 134)

前記細胞分裂阻害剤の治療有効量が、約  $10\ \mu\text{g}$  から  $20\ \text{mg}$  である、項目 117 から 133 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 135)

前記細胞分裂阻害剤の治療有効量が、約  $100\ \mu\text{g}$  から  $15\ \text{mg}$  である、項目 117 から 134 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 136)

前記細胞分裂阻害剤の治療有効量が、約  $100\ \mu\text{g}$  から  $5\ \text{mg}$  である、項目 117 から 135 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 137)

前記デキサメタゾンの治療有効量が、前記血管における前記疾患部位の長手方向長さの  $1\ \text{cm}$  当たり約  $0.8\ \text{mg}$  から  $8\ \text{mg}$  である、項目 122 から 136 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 138)

前記デキサメタゾンの治療有効量が、前記血管における前記疾患部位の長手方向長さの  $1\ \text{cm}$  当たり約  $0.05\ \text{mg}$  から  $10\ \text{mg}$  であり、前記細胞分裂阻害剤の治療有効量が、前記血管における前記疾患部位の長手方向長さの  $1\ \text{cm}$  当たり約  $0.005\ \text{mg}$  から  $5\ \text{mg}$  である、項目 122 から 136 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 139)

前記デキサメタゾンの治療有効量が、前記血管における前記疾患部位の長手方向長さの  $1\ \text{cm}$  当たり約  $0.1\ \text{mg}$  から  $2\ \text{mg}$  であり、前記テムシロリムスの治療有効量が、前記血管における前記疾患部位の長手方向長さの  $1\ \text{cm}$  当たり約  $0.025\ \text{mg}$  から  $1\ \text{mg}$  である、項目 122 から 136 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 140)

前記組成物の注射体積が約  $0.01\ \text{mL}$  から約  $50\ \text{mL}$  である、項目 117 から 139 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 141)

前記組成物の注射体積が約  $0.5\ \text{mL}$  から約  $20\ \text{mL}$  である、項目 117 から 139 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 142)

前記細胞分裂阻害剤の注射濃度が、約  $0.01\ \text{mg/mL}$  から約  $2.0\ \text{mg/mL}$  である、項目 117 から 139 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 143)

前記細胞分裂阻害剤の注射濃度が、約  $0.1\ \text{mg/mL}$  から約  $0.4\ \text{mg/mL}$  である、項目 117 から 142 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 144)

前記細胞分裂阻害剤の注射濃度が、約  $0.4\ \text{mg/mL}$  である、項目 117 から 143 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 145)

前記細胞分裂阻害剤の注射濃度が、約  $0.1\ \text{mg/mL}$  である、項目 117 から 144 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 146)

前記医薬組成物の投与の 12 カ月後、前記疾患部位における血管断面積が、投与のときの前記疾患部位における血管断面積と比較した場合、 $60\%$  以下減少している、項目 117 から 145 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 147)

前記医薬組成物の投与の 12 カ月後、前記疾患部位における血管断面積が、投与のときの前記疾患部位における血管断面積と比較した場合、 $50\%$  以下減少している、項目 11

7 から 1 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 4 8 )

前記医薬組成物の投与の 1 2 カ月後、前記疾患部位における血管断面積が、投与のときの前記疾患部位における血管断面積と比較した場合、3 0 % 以下減少している、項目 1 1 7 から 1 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 4 9 )

前記対象がヒトである、項目 1 1 7 から 1 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 5 0 )

前記血管疾患が、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全、不整脈、末梢動脈疾患、跛行、または重症虚血肢である、項目 1 1 7 から 1 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 5 1 )

前記血管疾患が、アテローム性動脈硬化症、バイパスグラフト不全、移植血管障害、血管再狭窄、またはステント内再狭窄である、項目 1 1 7 から 1 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 5 2 )

前記医薬組成物を使用した処置により、テムシロリムスまたは糖質コルチコイドのいずれかを含む医薬組成物を使用した処置と比較して、前記疾患部位でのアポトーシスが減少する、項目 1 1 7 から 1 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 5 3 )

前記医薬組成物を使用した処置により、テムシロリムスまたは糖質コルチコイドのいずれかを含む医薬組成物を使用した処置と比較して、前記疾患部位での壊死が減少する、項目 1 1 7 から 1 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 5 4 )

再狭窄の処置における使用のための、項目 8 2 から 1 1 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物または項目 1 1 7 から 1 5 3 のいずれか一項に記載の注射可能な組成物。

( 項目 1 5 5 )

膝の下の再狭窄の処置における使用のための、項目 1 5 4 に記載の医薬組成物または注射可能な組成物。

( 項目 1 5 6 )

膝の上の再狭窄の処置における使用のための、項目 1 5 4 に記載の医薬組成物または注射可能な組成物。

( 項目 1 5 7 )

膝下膝窩血管または脛骨血管における再狭窄の処置における使用のための、項目 1 5 5 に記載の医薬組成物または注射可能な組成物。

( 項目 1 5 8 )

それを必要とする対象における血管疾患を処置する方法であって、第 1 の医薬組成物および第 2 の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与することを含み、前記第 1 の医薬組成物が細胞分裂阻害剤を含み、前記第 2 の医薬組成物が糖質コルチコイドを含み、前記第 1 の組成物および前記第 2 の組成物を注射によって各々投与する、方法。

( 項目 1 5 9 )

それを必要とするヒト対象における末梢動脈疾患を処置する方法であって、細胞分裂阻害剤またはその薬学的に許容される塩、および糖質コルチコイドまたはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物の治療有効量を前記ヒト対象に投与することを含み、前記組成物が、前記ヒト対象の脈管構造を通して前進させたカテーテルの側方に伸長する注射針を介して、末梢動脈の壁における疾患部位にまたはその近傍に、直接注射によって投与される、方法。

( 項目 1 6 0 )

前記組成物が、前記注射を可視化するための造影媒体をさらに含む、項目 1 5 9 に記載の方法。

( 項目 1 6 1 )

ヒト対象の血管疾患の処置における使用のための、細胞分裂阻害剤および糖質コルチコイド、またはそれらの薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む注射可能な組成物であって、末梢動脈への外膜送達に適切であり、前記ヒト対象の脈管構造を通して前進させたカテーテルから側方に伸長する針を介して、前記末梢動脈の壁における血管疾患部位に直接注射するのに適切である、注射可能な組成物。

(項目 1 6 2)

前記組成物が、前記注射を可視化するための造影媒体をさらに含む、項目 1 6 1 に記載の注射可能な組成物。

(項目 1 6 3)

前記細胞分裂阻害剤がタキサンである、項目 8 2 から 1 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 4)

前記細胞分裂阻害剤がパクリタキセルである、項目 1 6 3 に記載の方法。