

【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】平成29年2月16日(2017.2.16)

【公表番号】特表2016-512527(P2016-512527A)

【公表日】平成28年4月28日(2016.4.28)

【年通号数】公開・登録公報2016-026

【出願番号】特願2016-501330(P2016-501330)

【国際特許分類】

A 6 1 K 9/16 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 31/4422 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 31/4422

A 6 1 P 9/00

【手続補正書】

【提出日】平成29年1月13日(2017.1.13)

【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】

ヒト被験者において、くも膜下出血(SAH)のために遮断のリスクがある少なくとも一つの大脳動脈を治療するための流動性の粒子組成物であって、

a) 前記流動性の粒子組成物が、

(i) 均一なサイズ分布の複数の粒子、および治療量の治療薬を含む微粒子製剤と、

(ii) 医薬担体とを含み、

前記流動性の粒子医薬組成物が、

各粒子全体にわたる前記治療薬の分散、前記治療薬の各粒子上への吸着、またはコーティングに取り囲まれた各粒子のコア中における前記治療薬の存在と、

前記組成物からの前記治療薬の徐放と、

分散系としての、注射による局所送達後の脳傷害に関連する遅発性合併症のリスクがある前記少なくとも一つの大脳動脈の周りにおけるその流動性と、

以下の放出特性、

(1) 前記第一の治療薬の約50%~100%が6日~14日以内に放出され、

(2) 放出時、前記第一の治療薬の血漿中平均濃度(PLASMA- C_{av})が約30~40 ng/mL未満であり、

(3) 放出時、前記第一の治療薬の脳脊髄液(CSF)濃度(CSF- C_{av})が少なくとも約5 ng/mL~約5000 ng/mLであることと、

望ましくない副作用を引き起こす量で全身循環に入ることなく、前記遅発性合併症の兆候または症状を減少させるのに効果的な局所治療効果とによって特徴付けられ、

b) 前記流動性の粒子組成物が、注射装置を介して、

遮断のリスクがある前記大脳動脈に最も近い槽のくも膜下腔内に槽内へ、
脳室内へ、または、
髄腔内へ

局所的に投与され、くも膜下腔出血による遮断のリスクがあるくも膜下腔の前記少なくとも一つの動脈と接触するようになるものであり、

前記大脳動脈の遮断が、前記少なくとも一つの遅発性合併症に関連していることを特徴とする、流動性の粒子組成物。

【請求項2】

(a) 前記大脳動脈の前記遮断に関連する遅発性合併症が、血管造影下での血管攣縮、複数の微小血栓、皮質拡張性虚血、または遅発性脳虚血(DCI)の少なくとも一つであるか、

(b) 前記大脳動脈が、前大脳動脈、中大脳動脈、内頸動脈、脳底大脳動脈、椎骨大脳動脈、またはそれらの組み合わせであるか、

(c) 各微粒子が、約40 μm ~ 約100 μm の粒子サイズであるか、

(d) 平均サイズ分布が、約70 μm であるか、

(e) 各微粒子には、前記少なくとも一つの第一の治療薬の少なくとも65% (質量/質量) が含まれており、前記治療薬が、カルシウムチャネル拮抗薬、エンドセリン拮抗薬、一過性受容体電位(TRP)タンパク質拮抗薬、またはそれらの組み合わせであるか、

(f) 前記医薬担体が、0質量% ~ 5質量%のヒアルロン酸またはその誘導体を含み、前記ヒアルロン酸が約500 kDaの平均分子量を持つか、

(g) 前記注射装置が、針、カニューレ、カテーテル、またはそれらの組み合わせであるか、

(h) 前記流動性の粒子医薬組成物の20 での粘度が、槽内投与された時に約100 cP ~ 約1,000 cpであるか、

(i) 前記流動性の粒子医薬組成物の20 での粘度が、脳室内投与された時に約0.5 cP ~ 約50 cpであるか、

(j) 前記流動性の粒子医薬組成物の20 での粘度が、脊髄くも膜下腔中に髄腔内投与された時に約0.5 cP ~ 約50 cpであるか、

(k) 槽内投与された時の前記治療薬の最大耐量が、40 mg ~ 約1,000 mgであるか、

(l) 脳室内投与された時の前記治療薬の最大耐量が、40 mg ~ 約1,000 mgであるか、

(m) 髄腔内投与された時の前記治療薬の最大耐量が、40 mg ~ 約1,000 mgであるか、

(n) 前記脳室が、側脳室、第3脳室、第4脳室、またはそれらの組み合わせであるか、

(o) 前記脳槽が、頸動脈槽、交叉槽、シルビウス槽、大脳半球間槽、迂回槽、大腿槽、脚間槽、橋前槽、延髄外側槽、大槽、またはそれらの組み合わせであるか、

(p) 前記粒子製剤が、フェムト粒子、ピコ粒子、マイクロ粒子、またはナノ粒子を含むか、または、

(q) 前記微粒子製剤の各粒子が、マイクロ粒子である、

請求項1に記載の流動性の粒子組成物。

【請求項3】

前記カルシウムチャネル拮抗薬が、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される、請求項2に記載の流動性の粒子組成物。

【請求項4】

前記L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤が、ジヒドロピリジンであり、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バミジピン、ベニジピン、シナルジピン、エフォニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピン、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される、請求項3に記載の流動性の粒子組成物。

【請求項5】

前記ジヒドロピリジンが、ニモジピンである、請求項4に記載の流動性の粒子組成物。

【請求項6】

各マイクロ粒子が、マトリクスを含む、請求項2に記載の流動性の粒子組成物。

【請求項7】

前記マトリクスが、生分解性ポリマーを含む、請求項6に記載の流動性の粒子組成物。

【請求項8】

前記生分解性ポリマーが、ポリ(ラクチド-co-グリコリド)(PLGA)ポリマーであり、前記ラクチドとグリコリドの比率が65:35または50:50である、請求項7に記載の流動性の粒子組成物。

【請求項9】

(a) 前記薬学的に許容可能な担体が、マトリクスを含むか、または、

(b) 前記薬学的に許容可能な担体が、ナノ粒子を含む、

請求項1に記載の流動性の粒子組成物。

【請求項10】

前記治療薬が、ナノ粒子全体にわたって分散されるか、ナノ粒子に吸着されるか、コーティングで取り囲まれたナノ粒子のコアにあるか、またはそれらの組み合わせである、請求項9に記載の流動性の粒子組成物。

【請求項11】

前記薬学的に許容可能な担体が、

(a) 持続放出担体であるか、

(b) 局所的放出担体であるか、

(c) デポー放出担体であるか、

(d) 遅延放出担体であるか、

(e) 長期放出担体であるか、

(f) 水性チャネルを含むか、

(g) 二相性放出担体であるか、または、

(h) 徐放担体である、

請求項1に記載の流動性の粒子組成物。

【請求項12】

(a) 前記治療薬の前記血漿中濃度(PLASMA- C_{av})が、投与後少なくとも4日間は0.200 ng/ml/日~30 mg/ml/日であるか、

(b) 前記治療薬の前記血漿中濃度(PLASMA- C_{av})が、投与後少なくとも14日間は5 ng/ml/日未満であるか、または、

(c) 前記治療薬の前記脳脊髄液(CSF)濃度(CSF- C_{av})が、投与後少なくとも14日間は5 ng/ml/日~30 mg/ml/日である、

請求項1に記載の流動性の粒子組成物。

【請求項13】

前記治療薬の前記治療量が、

(a) 遮断のリスクがある大脳動脈の血管造影下での直径を減少させるために効果的であり、少なくとも一つの大脳動脈の血管造影下での直径のパーセント変化がベースラインと比べて50%未満となるか、

(b) くも膜下出血(SAH)の症状発現から14日以内の遅発性脳虚血(DCI)の発生を減少させるために効果的であるか、

(c) くも膜下出血(SAH)の症状発現から30日以内のCTでの遅発性脳梗塞の発生を減少させるために効果的であるか、

(d) 遅発性脳虚血の発生を減少させるために効果的であるか、または、

(e) 救援治療の必要性を減少させるために効果的である、

請求項1に記載の流動性の粒子組成物。

【請求項14】

遅発性脳虚血の発生が、少なくとも2時間持続する、修正グラスゴー昏睡スコアの少な

くとも2点の減少、または簡略国立衛生研究所脳卒中尺度の少なくとも2点の増加として評価できる、請求項13に記載の流動性の粒子組成物。

【請求項15】

ヒト被験者において、くも膜下出血（SAH）による遮断のリスクがある少なくとも一つの大脳動脈を治療するための薬剤の製造における流動性粒子組成物の使用であって、前記大脳動脈の遮断が、少なくとも一つの遅発性合併症に関連しており、前記流動性粒子組成物が、

(i) 注射装置を介して投与部位に局所送達するための、均一なサイズ分布の複数の粒子および治療量の治療薬を含む微粒子製剤と、

(ii) 医薬担体とを含み、

前記医薬組成物が、

各微粒子全体にわたる前記治療薬の分散、前記治療薬の前記粒子上への吸着、またはコーティングに取り囲まれた各粒子のコア中における前記治療薬の存在と、

前記組成物からの前記治療薬の徐放と、

分散系としての、注射による局所送達後の脳傷害に関連する遅発性合併症のリスクがある前記少なくとも一つの大脳動脈の周りにおけるその流動性と、

前記流動性の徐放粒子組成物の以下の放出特性、

(1) 前記第一の治療薬の約50%～100%が6日～14日以内に放出され、

(2) 放出時、前記第一の治療薬の血漿中平均濃度（PLASMA- C_{av} ）が約30～40 ng/mL未満であり、

(3) 放出時、前記第一の治療薬の脳脊髄液（CSF）濃度（CSF- C_{av} ）が少なくとも約5 ng/mL～約5000 ng/mLであることと、

望ましくない副作用を引き起こす量で全身循環に入ることなく、前記遅発性合併症の兆候または症状を減少させるのに効果的な局所治療効果とによって特徴付けられる使用。

【請求項16】

(a) 前記大脳動脈の前記遮断に関連する遅発性合併症が、血管造影下での血管攣縮、複数の微小血栓、皮質拡張性虚血、または遅発性脳虚血（DCI）の少なくとも一つであるか、

(b) 前記大脳動脈が、前大脳動脈、中大脳動脈、内頸動脈、脳底大脳動脈、椎骨大脳動脈、またはそれらの組み合わせであるか、

(c) 各微粒子が、約40 μ m～約100 μ mの粒子サイズであるか、

(d) 平均サイズ分布が、約70 μ mであるか、

(e) 各微粒子には、前記少なくとも一つの前記第一の治療薬の少なくとも65%（質量/質量）が含まれており、前記治療薬が、カルシウムチャネル拮抗薬、エンドセリン拮抗薬、一過性受容体電位（TRP）タンパク質拮抗薬、またはそれらの組み合わせであるか、

(f) 前記医薬担体が、0質量%～5質量%のヒアルロン酸またはその誘導体を含み、前記ヒアルロン酸が約500 kDaの平均分子量を持つか、

(g) 前記注射装置が、針、カニューレ、カテーテル、またはそれらの組み合わせであるか、

(h) 前記流動性の粒子医薬組成物の20 での粘度が、槽内投与された時に約100 cP～約1,000 cpであるか、

(i) 前記流動性の粒子医薬組成物の20 での粘度が、脳室内投与された時に約0.5 cP～約50 cpであるか、

(j) 前記流動性の粒子医薬組成物の20 での粘度が、脊髄くも膜下腔中に髄腔内投与された時に約0.5 cP～約50 cpであるか、

(k) 槽内投与された時の前記治療薬の最大耐量が、40 mg～約1,000 mgであるか、

(l) 脳室内投与された時の前記治療薬の最大耐量が、40 mg～約1,000 mgであるか、

(m) 髄腔内投与された時の前記治療薬の最大耐量が、40 mg～約1,000 mgであるか、

(n) 前記脳室が、側脳室、第3脳室、第4脳室、またはそれらの組み合わせであるか、

(o) 前記脳槽が、頸動脈槽、交叉槽、シルビウス槽、大脳半球間槽、迂回槽、大腿槽、脚間槽、橋前槽、延髄外側槽、大槽、またはそれらの組み合わせであるか、

(p) 前記粒子製剤が、フェムト粒子、ピコ粒子、マイクロ粒子、またはナノ粒子を含むか、または、

(q) 前記微粒子製剤の各粒子が、マイクロ粒子である、
請求項15に記載の使用。

【請求項 17】

前記カルシウムチャネル拮抗薬が、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される、請求項16に記載の使用。

【請求項 18】

前記L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤が、ジヒドロピリジンであり、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バミジピン、ベニジピン、シナルジピン、エフォニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピン、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される、請求項17に記載の使用。

【請求項 19】

前記ジヒドロピリジンが、ニモジピンである、請求項18に記載の使用。

【請求項 20】

各マイクロ粒子が、マトリクスを含む、請求項16に記載の使用。

【請求項 21】

前記マトリクスが、生分解性ポリマーを含む、請求項20に記載の使用。

【請求項 22】

前記生分解性ポリマーが、ポリ(ラクチド-co-グリコリド)(PLGA)ポリマーであり、前記ラクチドとグリコリドの比率が65:35または50:50である、請求項21に記載の使用。

【請求項 23】

(a) 前記薬学的に許容可能な担体が、マトリクスを含むか、または、

(b) 前記薬学的に許容可能な担体が、ナノ粒子を含む、

請求項15に記載の使用。

【請求項 24】

前記治療薬が、ナノ粒子全体にわたって分散されるか、ナノ粒子に吸着されるか、コーティングで取り囲まれたナノ粒子のコアにあるか、またはそれらの組み合わせである、請求項23に記載の使用。

【請求項 25】

前記薬学的に許容可能な担体が、

(a) 持続放出担体であるか、

(b) 局所的放出担体であるか、

(c) デポー放出担体であるか、

(d) 遅延放出担体であるか、

(e) 長期放出担体であるか、

(f) 水性チャネルを含むか、

(g) 二相性放出担体であるか、または、

(h) 徐放担体である、

請求項15に記載の使用。

【請求項 26】

(a) 前記治療薬の前記血漿中濃度 (PLASMA- C_{av}) が、投与後少なくとも4日間は0.200 ng/ml/日 ~ 30 mg/ml/日であるか、

(b) 前記治療薬の前記血漿中濃度 (PLASMA- C_{av}) が、投与後少なくとも14日間は5 ng/ml/日未満であるか、または、

(c) 前記治療薬の前記脳脊髄液 (CSF) 濃度 (CSF- C_{av}) が、投与後少なくとも14日間は5

ng/ml/日～30 mg/ml/日である、
請求項15に記載の使用。

【請求項 27】

前記治療薬の前記治療量が、

(a) 遮断のリスクがある大脳動脈の血管造影下での直径を減少させるために効果的であり、少なくとも一つの大脳動脈の血管造影下での直径のパーセント変化がベースラインと比べて50%未満となるか、

(b) くも膜下出血（SAH）の症状発現から14日以内の遅発性脳虚血（DCI）の発生を減少させるために効果的であるか、

(c) くも膜下出血（SAH）の症状発現から30日以内のCTでの遅発性脳梗塞の発生を減少させるために効果的であるか、

(d) 遅発性脳虚血の発生を減少させるために効果的であるか、または、

(e) 救援治療の必要性を減少させるために効果的である、

請求項15に記載の使用。

【請求項 28】

遅発性脳虚血の発生が、少なくとも2時間持続する、修正グラスゴー昏睡スコアの少なくとも2点の減少、または簡略国立衛生研究所脳卒中尺度の少なくとも2点の増加として評価できる、請求項27に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0669

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0669】

相当物

[000697] 本発明は、その特定の実施形態を参照して記述されてきたが、当業者には当然のことながら、本発明の真の精神および範囲を逸脱することなく、さまざまな変更を行うことができ、相当物を代わりに使用しうる。さらに、特定の状況、材料、物質の組成、過程、過程段階に適合させるため、本発明の目的精神および範囲に対して多くの修正を加えうる。このような修正のすべては、本明細書に添付された請求項の範囲内であることが意図されている。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔1〕ヒト被験者において、くも膜下出血（SAH）のために遮断のリスクがある少なくとも一つの大脳動脈を治療するための方法であって、

a) 流動性の粒子組成物を提供する工程であって、前記流動性の粒子組成物が、

(i) 均一なサイズ分布の複数の粒子、および治療量の治療薬を含む微粒子製剤と、

(ii) 医薬担体とを含み、

前記流動性の粒子医薬組成物が、

各粒子全体にわたる前記治療薬の分散、前記治療薬の各粒子上への吸着、またはコーティングに取り囲まれた各粒子のコア中における前記治療薬の存在と、

前記組成物からの前記治療薬の徐放と、

分散系としての、注射による局所送達後の脳傷害に関連する遅発性合併症のリスクがある前記少なくとも一つの大脳動脈の周りにおけるその流動性と、

以下の放出特性、

(1) 前記第一の治療薬の約50%～100%が6日～14日以内に放出され、

(2) 放出時、前記第一の治療薬の血漿中平均濃度（PLASMA- C_{av} ）が約30～40 ng/mL未満であり、

(3) 放出時、前記第一の治療薬の脳脊髄液（CSF）濃度（CSF- C_{av} ）が少なくとも約5 ng/mL～約5000 ng/mLであることと、

望ましくない副作用を引き起こす量で全身循環に入ることなく、前記遅発性合併症の兆

候または症状を減少させるのに効果的な局所治療効果とによって特徴付けられる工程、並びに、

b) 前記流動性の粒子組成物を、注射装置を介して、

遮断のリスクがある前記大脳動脈に最も近い槽のくも膜下腔内に槽内へ、

脳室内へ、または、

髄腔内へ

局所的に投与し、くも膜下腔出血による遮断のリスクがあるくも膜下腔の前記少なくとも一つの動脈と接触するようにする工程であって、

前記大脳動脈の遮断が、前記少なくとも一つの遅発性合併症に関連している工程を含むことを特徴とする方法。

〔2〕前記大脳動脈の前記遮断に関連する遅発性合併症が、血管造影下での血管攣縮、複数の微小血栓、皮質拡張性虚血、または遅発性脳虚血(DCI)の少なくとも一つである、前記〔1〕に記載の方法。

〔3〕前記大脳動脈が、前大脳動脈、中大脳動脈、内頸動脈、脳底大脳動脈、椎骨大脳動脈、またはそれらの組み合わせである、前記〔1〕に記載の方法。

〔4〕各微粒子が、約40 μm ~ 約100 μm の粒子サイズである、前記〔1〕に記載の方法。

〔5〕平均サイズ分布が、約70 μm である、前記〔4〕に記載の方法。

〔6〕各微粒子には、前記少なくとも一つの第一の治療薬の少なくとも65% (質量/質量) が含まれており、前記治療薬が、カルシウムチャネル拮抗薬、エンドセリン拮抗薬、一過性受容体電位 (TRP) タンパク質拮抗薬、またはそれらの組み合わせである、前記〔1〕に記載の方法。

〔7〕前記カルシウムチャネル拮抗薬が、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される、前記〔6〕に記載の方法。

〔8〕前記L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤が、ジヒドロピリジンであり、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バミジピン、ベニジピン、シナルジピン、エフォニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピン、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される、前記〔7〕に記載の方法。

〔9〕前記ジヒドロピリジンが、ニモジピンである、前記〔8〕に記載の方法。

〔10〕前記医薬担体が、質量で0% ~ 5% のヒアルロン酸またはその誘導体を含み、前記ヒアルロン酸が約500 kDaの平均分子量を持つ、前記〔1〕に記載の方法。

〔11〕前記注射装置が、針、カニューレ、カテーテル、またはそれらの組み合わせである、前記〔1〕に記載の方法。

〔12〕前記流動性の粒子医薬組成物の20 での粘度が、槽内投与された時に約100 cP ~ 約1,000 cpである、前記〔1〕に記載の方法。

〔13〕前記流動性の粒子医薬組成物の20 での粘度が、脳室内投与された時に約0.5 cP ~ 約50 cpである、前記〔1〕に記載の方法。

〔14〕前記流動性の粒子医薬組成物の20 での粘度が、脊髄くも膜下腔中に髄腔内投与された時に約0.5 cP ~ 約50 cpである、前記〔1〕に記載の方法。

〔15〕槽内投与された時の前記治療薬の最大耐量が、40 mg ~ 約1,000 mgである、前記〔1〕に記載の方法。

〔16〕脳室内投与された時の前記治療薬の最大耐量が、40 mg ~ 約1,000 mgである、前記〔1〕に記載の方法。

〔17〕髄腔内投与された時の前記治療薬の最大耐量が、40 mg ~ 約1,000 mgである、前記〔1〕に記載の方法。

〔18〕前記脳室が、側脳室、第3脳室、第4脳室、またはそれらの組み合わせである、前記〔1〕に記載の方法。

〔 1 9 〕前記脳槽が、頸動脈槽、交叉槽、シルビウス槽、大脳半球間槽、迂回槽、大腿槽、脚間槽、橋前槽、延髄外側槽、大槽、またはそれらの組み合わせである、前記〔 1 〕に記載の方法。

〔 2 0 〕前記粒子製剤が、フェムト粒子、ピコ粒子、マイクロ粒子、またはナノ粒子を含む、前記〔 1 〕に記載の方法。

〔 2 1 〕前記微粒子製剤の各粒子が、マイクロ粒子である、前記〔 1 〕に記載の方法。

〔 2 2 〕各マイクロ粒子が、マトリクスを含む、前記〔 21 〕に記載の方法。

〔 2 3 〕前記マトリクスが、生分解性ポリマーを含む、前記〔 22 〕に記載の方法。

〔 2 4 〕前記生分解性ポリマーが、ポリ(ラクチド-co-グリコリド)(PLGA)ポリマーであり、前記ラクチドとグリコリドの比率が65:35または50:50である、前記〔 23 〕に記載の方法。

〔 2 5 〕前記薬学的に許容可能な担体が、マトリクスを含む、前記〔 1 〕に記載の方法。

〔 2 6 〕前記薬学的に許容可能な担体が、ナノ粒子を含む、前記〔 1 〕に記載の方法。

〔 2 7 〕前記治療薬が、ナノ粒子全体にわたって分散されるか、ナノ粒子に吸着されるか、コーティングで取り囲まれたナノ粒子のコアにあるか、またはそれらの組み合わせである、前記〔 26 〕に記載の方法。

〔 2 8 〕前記薬学的に許容可能な担体が、持続放出担体である、前記〔 1 〕に記載の方法。

。

〔 2 9 〕前記薬学的に許容可能な担体が、局所的放出担体である、前記〔 1 〕に記載の方法。

〔 3 0 〕前記薬学的に許容可能な担体が、デポー放出担体である、前記〔 1 〕に記載の方法。

〔 3 1 〕前記薬学的に許容可能な担体が、遅延放出担体である、前記〔 1 〕に記載の方法。

。

〔 3 2 〕前記薬学的に許容可能な担体が、長期放出担体である、前記〔 1 〕に記載の方法。

。

〔 3 3 〕前記薬学的に許容可能な担体が、水性チャネルを含む、前記〔 1 〕に記載の方法。

。

〔 3 4 〕前記薬学的に許容可能な担体が、二相性放出担体である、前記〔 1 〕に記載の方法。

〔 3 5 〕前記薬学的に許容可能な担体が、徐放担体である、前記〔 1 〕に記載の方法。

〔 3 6 〕前記治療薬の前記血漿中濃度(PLASMA- C_{av})が、投与後少なくとも4日間は0.200 ng/ml/日~30 mg/ml/日である、前記〔 1 〕に記載の方法。

〔 3 7 〕前記治療薬の前記血漿中濃度(PLASMA- C_{av})が、投与後少なくとも14日間は5 ng/ml/日未満である、前記〔 1 〕に記載の方法。

〔 3 8 〕前記治療薬の前記脳脊髄液(CSF)濃度(CSF- C_{av})が、投与後少なくとも14日間は5 ng/ml/日~30 mg/ml/日である、前記〔 1 〕に記載の方法。

〔 3 9 〕前記治療薬の前記治療量が、遮断のリスクがある大脳動脈の血管造影下での直径を減少させるために効果的であり、少なくとも一つの大脳動脈の血管造影下での直径のパーセント変化がベースラインと比べて50%未満となる、前記〔 1 〕に記載の方法。

〔 4 0 〕前記治療薬の前記治療量が、くも膜下出血(SAH)の症状発現から14日以内の遅発性脳虚血(DCI)の発生を減少させるために効果的である、前記〔 1 〕に記載の方法。

〔 4 1 〕前記治療薬の前記治療量が、くも膜下出血(SAH)の症状発現から30日以内のCTでの遅発性脳梗塞の発生を減少させるために効果的である、前記〔 1 〕に記載の方法。

〔 4 2 〕前記治療薬の前記治療量が、遅発性脳虚血の発生を減少させるために効果的である、前記〔 1 〕に記載の方法。

〔 4 3 〕遅発性脳虚血の発生が、少なくとも2時間持続する、修正グラスゴー昏睡スコアの少なくとも2点の減少、または簡略国立衛生研究所脳卒中尺度の少なくとも2点の増加として評価できる、前記〔 42 〕に記載の方法。

〔 4 4 〕前記治療薬の前記治療量が、救援治療の必要性を減少させるために効果的である

、前記〔1〕に記載の方法。

〔45〕ヒト被験者において、くも膜下出血（SAH）による遮断のリスクがある少なくとも一つの大脳動脈を治療するための薬剤の製造における流動性粒子組成物の使用であって、前記大脳動脈の遮断が、少なくとも一つの遅発性合併症に関連しており、前記流動性粒子組成物が、

（i）注射装置を介して投与部位に局所送達するための、均一なサイズ分布の複数の粒子および治療量の治療薬を含む微粒子製剤と、

（ii）医薬担体とを含み、
前記医薬組成物が、

各微粒子全体にわたる前記治療薬の分散、前記治療薬の前記粒子上への吸着、またはコーティングに取り囲まれた各粒子のコア中における前記治療薬の存在と、

前記組成物からの前記治療薬の徐放と、

分散系としての、注射による局所送達後の脳傷害に関連する遅発性合併症のリスクがある前記少なくとも一つの大脳動脈の周りにおけるその流動性と、

前記流動性の徐放粒子組成物の以下の放出特性、

（1）前記第一の治療薬の約50%～100%が6日～14日以内に放出され、

（2）放出時、前記第一の治療薬の血漿中平均濃度（PLASMA- C_{av} ）が約30～40 ng/mL未満であり、

（3）放出時、前記第一の治療薬の脳脊髄液（CSF）濃度（CSF- C_{av} ）が少なくとも約5 ng/mL～約5000 ng/mLであることと、

望ましくない副作用を引き起こす量で全身循環に入ることなく、前記遅発性合併症の兆候または症状を減少させるのに効果的な局所治療効果とによって特徴付けられる使用。

〔46〕前記大脳動脈の前記遮断に関連する遅発性合併症が、血管造影下での血管攣縮、複数の微小血栓、皮質拡張性虚血、または遅発性脳虚血（DCI）の少なくとも一つである、前記〔45〕に記載の使用。

〔47〕前記大脳動脈が、前大脳動脈、中大脳動脈、内頸動脈、脳底大脳動脈、椎骨大脳動脈、またはそれらの組み合わせである、前記〔45〕に記載の使用。

〔48〕各微粒子が、約40 μ m～約100 μ mの粒子サイズである、前記〔45〕に記載の使用。

〔49〕前記平均サイズ分布が、約70 μ mである、前記〔48〕に記載の使用。

〔50〕各微粒子には、前記治療薬の少なくとも65%（質量/質量）が含まれており、前記治療薬が、カルシウムチャネル拮抗薬、エンドセリン拮抗薬、一過性受容体電位（TRP）タンパク質拮抗薬、またはそれらの組み合わせである、前記〔45〕に記載の使用。

〔51〕前記カルシウムチャネル拮抗薬が、L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、R型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、N型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、T型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される、前記〔50〕に記載の使用。

〔52〕前記L型電位依存性カルシウムチャネル阻害剤が、ジヒドロピリジンであり、アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バミジピン、ベニジピン、シナルジピン、エフォニジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピン、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される、前記〔51〕に記載の使用。

〔53〕前記ジヒドロピリジンが、ニモジピンである、前記〔52〕に記載の使用。

〔54〕前記医薬担体が、質量で0%～5%のヒアルロン酸またはその誘導体を含み、前記ヒアルロン酸が約500 kDaの平均分子量を持つ、前記〔45〕に記載の使用。

〔55〕前記注射装置が、針、カニューレ、カテーテル、またはそれらの組み合わせである、前記〔45〕に記載の使用。

〔56〕前記流動性の医薬組成物の20 での粘度が、槽内投与された時に約100 cP～約1,000 cpである、前記〔45〕に記載の使用。

〔 5 7 〕前記流動性の医薬組成物の20 での粘度が、脳室内投与された時に約0.5 cP～約50 cpである、前記〔45〕に記載の使用。

〔 5 8 〕前記流動性の医薬組成物の20 での粘度が、脊髄くも膜下腔中に髄腔内投与された時に約0.5 cP～約50 cpである、前記〔45〕に記載の使用。

〔 5 9 〕槽内投与された時の前記治療薬の最大耐量が、40 mg～約1,000 mgである、前記〔45〕に記載の使用。

〔 6 0 〕脳室内投与された時の前記治療薬の最大耐量が、40 mg～約1,000 mgである、前記〔45〕に記載の使用。

〔 6 1 〕髄腔内投与された時の前記治療薬の最大耐量が、40 mg～約1,000 mgである、前記〔45〕に記載の使用。

〔 6 2 〕前記投与部位が、側脳室、第3脳室、第4脳室、またはそれらの組み合わせである、前記〔45〕に記載の使用。

〔 6 3 〕前記投与部位が、頸動脈槽、交叉槽、シルビウス槽、大脳半球間槽、迂回槽、大腿槽、脚間槽、橋前槽、延髄外側槽、大槽、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される、前記〔45〕に記載の使用。

〔 6 4 〕前記粒子製剤が、フェムト粒子、ピコ粒子、マイクロ粒子、またはナノ粒子を含む、前記〔45〕に記載の使用。

〔 6 5 〕前記微粒子製剤の各粒子が、マイクロ粒子である、前記〔45〕に記載の使用。

〔 6 6 〕各マイクロ粒子が、マトリクスを含む、前記〔65〕に記載の使用。

〔 6 7 〕前記マトリクスが、生分解性ポリマーを含む、前記〔66〕に記載の使用。

〔 6 8 〕前記生分解性ポリマーが、ポリ(ラクチド-co-グリコリド)(PLGA)ポリマーであり、前記ラクチドとグリコリドの比率が65:35または50:50である、前記〔67〕に記載の使用。

〔 6 9 〕前記薬学的に許容可能な担体が、マトリクスを含む、前記〔45〕に記載の使用。

〔 7 0 〕前記薬学的に許容可能な担体が、ナノ粒子を含む、前記〔45〕に記載の使用。

〔 7 1 〕前記治療薬が、ナノ粒子全体にわたって分散されるか、ナノ粒子に吸着されるか、コーティングで取り囲まれたナノ粒子のコアにあるか、またはそれらの組み合わせである、前記〔70〕に記載の使用。

〔 7 2 〕前記薬学的に許容可能な担体が、持続放出担体である、前記〔45〕に記載の使用。

〔 7 3 〕前記薬学的に許容可能な担体が、局所的放出担体である、前記〔45〕に記載の使用。

〔 7 4 〕前記薬学的に許容可能な担体が、デポー放出担体である、前記〔45〕に記載の使用。

〔 7 5 〕前記薬学的に許容可能な担体が、遅延放出担体である、前記〔45〕に記載の使用。

〔 7 6 〕前記薬学的に許容可能な担体が、長期放出担体である、前記〔45〕に記載の使用。

〔 7 7 〕前記薬学的に許容可能な担体が、水性チャネルを含む、前記〔45〕に記載の使用。

〔 7 8 〕前記薬学的に許容可能な担体が、二相性放出担体である、前記〔45〕に記載の使用。

〔 7 9 〕前記薬学的に許容可能な担体が、徐放担体である、前記〔45〕に記載の使用。

〔 8 0 〕前記治療薬の前記血漿中濃度(PLASMA- C_{av})が、投与後少なくとも4日間は0.200 ng/ml/日～30 mg/ml/日である、前記〔45〕に記載の使用。

〔 8 1 〕前記治療薬の前記血漿中濃度(PLASMA- C_{av})が、投与後少なくとも14日間は5 ng/ml/日未満である、前記〔45〕に記載の使用。

〔 8 2 〕前記治療薬の前記脳脊髄液(CSF)濃度(CSF- C_{av})が、投与後少なくとも14日間は5 ng/ml/日～30 mg/ml/日である、前記〔45〕に記載の使用。

〔 8 3 〕前記治療薬の前記治療量が、遮断のリスクがある大脳動脈の血管造影下での直径

を減少させるために効果的であり、少なくとも一つの大脳動脈の血管造影下での直径のパーセント変化がベースラインと比べて50%未満となる、前記〔45〕に記載の使用。

〔84〕前記治療薬の前記治療量が、くも膜下出血（SAH）の症状発現から14日以内の遅発性脳虚血（DCI）の発生を減少させるために効果的である、前記〔45〕に記載の使用。

〔85〕前記治療薬の前記治療量が、くも膜下出血（SAH）の症状発現から30日以内のCTでの遅発性脳梗塞の発生を減少させるために効果的である、前記〔45〕に記載の使用。

〔86〕前記治療薬の前記治療量が、遅発性脳虚血の発生を減少させるために効果的である、前記〔45〕に記載の使用。

〔87〕遅発性脳虚血の発生が、少なくとも2時間持続する、修正グラスゴー昏睡スコアの少なくとも2点の減少、または簡略国立衛生研究所脳卒中尺度の少なくとも2点の増加として評価できる、前記〔86〕に記載の使用。

〔88〕前記治療薬の前記治療量が、救援治療の必要性を減少させるために効果的である、前記〔45〕に記載の使用。