

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5866344号  
(P5866344)

(45) 発行日 平成28年2月17日 (2016. 2. 17)

(24) 登録日 平成28年1月8日 (2016. 1. 8)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 F 2/82 (2013. 01)  
 A 6 1 F 2/958 (2013. 01)  
 A 6 1 F 2/966 (2013. 01)  
 A 6 1 M 25/10 (2013. 01)

A 6 1 F 2/82  
 A 6 1 F 2/958  
 A 6 1 F 2/966  
 A 6 1 M 25/10

請求項の数 9 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2013-509159 (P2013-509159)  
 (86) (22) 出願日 平成23年5月3日 (2011. 5. 3)  
 (65) 公表番号 特表2013-525072 (P2013-525072A)  
 (43) 公表日 平成25年6月20日 (2013. 6. 20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/034882  
 (87) 国際公開番号 W02011/140006  
 (87) 国際公開日 平成23年11月10日 (2011. 11. 10)  
 審査請求日 平成26年5月1日 (2014. 5. 1)  
 (31) 優先権主張番号 13/098, 695  
 (32) 優先日 平成23年5月2日 (2011. 5. 2)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/330, 617  
 (32) 優先日 平成22年5月3日 (2010. 5. 3)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 508132034  
 カーディオバスキュラー システムズ、  
 インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国、5 5 1 1 2 ミネソタ州  
 、ニュー・ブライトン、オールド・ハイウ  
 ェイ・8・ノース・ウェスト、1 2 2 5  
 (74) 代理人 110001195  
 特許業務法人深見特許事務所  
 (72) 発明者 カンブロンヌ、 マシュー デイビッド  
 アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 0 8 2、  
 スティルウォーター、 ノースブルック  
 ブールバード エヌ、 4 2 7 1

審査官 藤田 和英

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物学的管腔に治療物質を局所適用するための治療剤送達システムおよび方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

円筒形の管状プロテアーゼを生物学的管腔に挿入し、有効量の少なくとも1種類の治療剤を前記管腔の壁に送達するためのシステムであって、前記システムは、

生分解性材料で形成された円筒形の管状プロテアーゼを含み、

前記円筒形の管状プロテアーゼが、

円筒形の内面と円筒形の外面とによって画定された、円筒形の壁、

前記円筒形の壁によって画定された管腔、

複数の細孔であって、前記複数の細孔によって前記円筒形の内面と前記円筒形の外面とは流体連通している、複数の細孔、

前記円筒形の内面と前記円筒形の外面との間における前記複数の細孔のそれぞれの中の孔径のなめらかな勾配であって、前記孔径の勾配は、前記円筒形の内面におけるより小さい孔径および前記円筒形の外面におけるより大きい孔径を含み、前記円筒形の内面から前記円筒形の外面に向かってなめらかに漸進的に孔径が増加する、孔径の勾配、

第1の直径を有する第1の変形形状であって、前記複数の細孔が開口しており、前記細孔中に前記少なくとも1種類の治療剤を有しない、第1の変形形状、

第2の直径を有する第2の拡張形状であって、前記第2の直径は前記第1の直径よりも大きい、第2の拡張形状、

送達シースであって、前記送達シースは、前記送達シースを通る管腔を有し、前記管状プロテアーゼは、前記第1の変形形状、及び遠位末端において、軸方向に移動可能であり

、前記遠位末端から前記管状プロテゼが放出され、前記第2の拡張形状に拡張され、そして前記管腔壁に対して配置される、送達シース、及び、

拡張され配置された前記管状プロテゼの前記管腔中において軸方向に移動可能な膨張性薬物溶出バルーンであって、前記バルーンは、前記バルーン中に貯蔵所を含み、前記貯蔵所は、前記複数の細孔中に放出するための有効量の少なくとも1種類の治療剤を前記貯蔵所中に含み、かつさらに膨張手段を含み、前記膨張手段によって前記バルーンが膨張すると前記有効量の前記少なくとも1種類の治療剤が前記バルーン中の前記貯蔵所から前記複数の細孔に送達され、前記少なくとも1種類の治療剤は拡散により前記孔径の勾配に導入され、その速度は前記管腔の壁へ向かう前記孔径の勾配により制御される、膨張性薬物溶出バルーン、を含む、システム。

10

【請求項2】

前記少なくとも1種類の治療剤が、幹細胞、抗炎症薬、抗感染薬、鎮痛薬及び抗増殖薬からなる群より選択される、請求項1に記載のシステム。

【請求項3】

前記少なくとも1種類の治療剤が細胞骨格阻害剤及び/又は平滑筋阻害剤を含む、請求項1に記載のシステム。

【請求項4】

前記少なくとも1種類の治療剤が、タキソール並びにその機能性類似体、等価物及び誘導体を含む、請求項3に記載のシステム。

【請求項5】

前記有効量が、じゅく腫切除術又は血管形成術によって誘発される血管外傷後の再狭窄を防止するために送達される、請求項3又は4に記載のシステム。

20

【請求項6】

円筒形の管状プロテゼを生物学的管腔に挿入し、有効量の少なくとも1種類の治療剤を前記管腔の壁に送達するためのシステムであって、前記システムは、

生分解性材料で形成された円筒形の管状プロテゼを含み、

前記円筒形の管状プロテゼが、

円筒形の内面と円筒形の外面とによって画定された、円筒形の壁、

前記円筒形の壁によって画定された管腔、

複数の細孔であって、前記複数の細孔によって前記円筒形の内面と前記円筒形の外面とは流体連通している、複数の細孔、

30

前記円筒形の内面と前記円筒形の外面との間における前記複数の細孔のそれぞれの中の孔径のなめらかな勾配であって、前記孔径の勾配は、前記円筒形の内面におけるより大きい孔径および前記円筒形の外面におけるより小さい孔径を含み、前記円筒形の内面から前記円筒形の外面に向かってなめらかに漸進的に孔径が減少する、孔径の勾配、

第1の直径を有する第1の変形形状であって、前記複数の細孔が開口しており、前記細孔中に前記少なくとも1種類の治療剤を有しない、第1の変形形状、

第2の直径を有する第2の拡張形状であって、前記第2の直径は前記第1の直径よりも大きい、第2の拡張形状、

送達シースであって、前記送達シースは、前記送達シースを通る管腔を有し、前記管状プロテゼは、前記第1の変形形状、及び遠位末端において、軸方向に移動可能であり、前記遠位末端から前記管状プロテゼが放出され、前記第2の拡張形状に拡張され、そして前記管腔壁に対して配置される、送達シース、及び、

40

拡張され配置された前記管状プロテゼの前記管腔中において軸方向に移動可能な膨張性薬物溶出バルーンであって、前記バルーンは、前記バルーン中に貯蔵所を含み、前記貯蔵所は、前記複数の細孔中に放出するための有効量の少なくとも1種類の治療剤を前記貯蔵所中に含み、かつさらに膨張手段を含み、前記膨張手段によって前記バルーンが膨張すると前記有効量の前記少なくとも1種類の治療剤が前記バルーン中の前記貯蔵所から前記複数の細孔に送達され、前記少なくとも1種類の治療剤は拡散により前記孔径の勾配に導入され、その速度は前記管腔の壁へ向かう前記孔径の勾配により制御される、膨張性薬

50

物溶出バルーン、を含む、システム。

【請求項 7】

円筒形の管状プロテアーゼを生物学的管腔に挿入し、有効量の少なくとも 1 種類の治療剤を前記管腔の壁に送達するためのシステムであって、前記システムは、

送達シースであって、前記送達シースは、前記送達シースを通る管腔を有し、前記管状プロテアーゼは、第 1 の変形形状、及び遠位末端において、軸方向に移動可能であり、前記遠位末端から前記管状プロテアーゼが放出され、第 2 の拡張形状に拡張され、そして前記管腔壁に対して配置される、送達シース；

生分解性材料で形成された円筒形の管状プロテアーゼ：を含み、前記円筒形の管状プロテアーゼは、

円筒形の内面と円筒形の外面とによって画定された円筒形の壁、

前記円筒形の壁によって画定された管腔

複数の細孔であって、前記複数の細孔によって前記円筒形の内面と前記円筒形の外面とは流体連通状態にあり、前記円筒形の内面から前記円筒形の外面に向かう孔径の勾配をさらに含み、前記管状プロテアーゼが変形形状であるときには、前記複数の細孔は開口しており、前記細孔中に前記少なくとも 1 種類の治療剤を有しない、複数の細孔、

前記円筒形の内面と前記円筒形の外面との間における前記複数の細孔のそれぞれの中の孔径のなめらかな勾配、及び、

外面を有し、拡張され配置された円筒形の前記管状プロテアーゼの管腔中において軸方向に移動可能な膨張性薬物溶出バルーンであって、前記バルーンは前記バルーン中に貯蔵所を含み、前記貯蔵所は少なくとも 1 種類の治療剤を前記貯蔵所中に含み、かつさらに膨張手段を含み、前記膨張手段によって前記バルーンが膨張すると前記管状プロテアーゼが前記第 2 の拡張形状に拡張し、前記少なくとも 1 種類の治療剤が前記バルーン中の前記貯蔵所から前記複数の細孔に送達され、前記少なくとも 1 種類の治療剤は拡散により前記孔径の勾配に導入され、その速度は前記管腔の壁へ向かう前記孔径の勾配により制御される、膨張性薬物溶出バルーン、を含む、システム。

【請求項 8】

前記孔径の勾配は、前記円筒形の内面において孔径がより小さく、かつ前記円筒形の外面において孔径がより大きく、前記円筒形の内面から前記円筒形の外面に向かってなめらかに漸進的に孔径が増加する細孔を含む、請求項 7 に記載のシステム。

【請求項 9】

孔径の勾配をさらに含み、前記孔径の勾配は、前記円筒形の内面において孔径がより大きく、かつ前記円筒形の外面において孔径がより小さく、前記円筒形の内面から前記円筒形の外面に向かってなめらかに漸進的に孔径が減少する細孔を含む、請求項 7 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明者

Matthew D. Cambronne (アメリカ合衆国市民、ミネソタ州スティルウォーター在住)。

【0002】

関連出願への相互参照

この出願は、米国特許法 § 119 (e) の下、2010 年 5 月 3 日に提出された、表題「DEGRADABLE DRUG DELIVERY DEVICE」の仮出願第 61/330617 号に対する優先権を主張する。

【0003】

発明の分野

本発明は、生物学的管腔、例えば動物の管腔の壁を治療剤の局所送達によって治療するシステム、装置及び方法に関する。

10

20

30

40

50

## 【背景技術】

## 【0004】

## 関連分野の説明

生物学的導管、例えば、それだけに限定されないが、血管及び類似の体内通路における組織の除去又は修復に使用される種々の技術及び機器が開発されている。かかる技術及び機器のよくある目的は、患者の動脈における動脈硬化巣の除去である。アテローム性動脈硬化症は、患者の血管の（内皮の下の）内膜層における脂肪沈着物（アテローム）の蓄積を特徴とする。経時的に頻繁に起こることであるが、初期に比較的柔らかく沈着したコレステロールリッチなアテローム性材料は、硬化して石灰化動脈硬化巣になる。かかるアテロームは、血流を制限し、したがって狭窄病変又は狭窄症と称されることが多い。閉塞物は狭窄物と称される。無処置で放置すると、かかる狭窄症は、アンギナ、高血圧、心筋梗塞、発作、下肢痛などを引き起こすおそれがある。

10

## 【0005】

回転性のじゅく腫切除術は、かかる狭窄物を除去する一般的な技術になっている。かかる手術は、冠動脈中の石灰化病変部を開口するのに最も頻繁に使用される。ほとんどの場合、回転性のじゅく腫切除術は、単独では使用されず、続いてバルーン血管形成術が行われ、続いて極めて頻繁に、開口された動脈の開存性を維持するのを助けるステントが留置される。非石灰化病変部の場合、バルーン血管形成術は、ほとんどの場合、動脈を開口するのに単独で使用され、開口された動脈の開存性を維持するのにステントが留置されることが多い。しかし、研究によれば、バルーン血管形成術を受け、動脈中にステントが留置された患者のかなりの割合が、ステント再狭窄、すなわち、ステント内のはん痕組織の過剰な成長の結果としてある期間にわたって最も頻繁に発生するステントの閉塞を経験することがわかっている。かかる状況においては、じゅく腫切除術は、ステントから過剰なはん痕組織を除去し、それによって動脈の開存性を回復する好ましい手術である（バルーン血管形成術は、ステント内では余り有効ではない）。

20

## 【0006】

狭窄物を除去しようとして数種類の回転性のじゅく腫切除術装置が開発されている。特許文献1（A u t h）に示されたものなどの一タイプの装置においては、ダイヤモンド粒子などの研磨材で被覆されたバーが、柔軟な駆動軸の遠位末端に保持される。バーは、高速（典型的には、例えば、約150,000～190,000rpmの範囲）で回転しながら、狭窄を横切って進められる。しかし、バーは、狭窄組織を除去するにつれ、血流を閉塞する。バーが狭窄を横切って進められると、動脈は、バーの最大外径に等しい、又はほんのわずかに大きい、直径に開口されることになる。動脈を所望の直径に開口するのに2つ以上のサイズのバーを利用しなければならないことが多い。

30

## 【0007】

特許文献2（S h t u r m a n）は、駆動軸を有する別のじゅく腫切除装置を開示している。駆動軸の断面は、拡大された直径を有し、少なくともこの拡大された表面の一部は研磨材で被覆され、駆動軸の研磨部分を画定する。高速で回転すると、研磨部分は、狭窄組織を動脈から除去することができる。このじゅく腫切除装置は、その柔軟性のためにA u t hの装置よりもある種の利点を有するが、装置は本質的に偏心していないので、駆動軸の拡大研磨面の直径にほぼ等しい直径までしか動脈を開口することができない。

40

## 【0008】

特許文献3（S h t u r m a n）は、拡大偏心部分を有する駆動軸を備えたじゅく腫切除装置を開示している。この拡大部分の少なくとも一部は研磨材で被覆されている。高速で回転すると、研磨部分は、狭窄組織を動脈から除去することができる。装置は、一つには高速作動中の軌道回転運動のために、拡大偏心部分の静止直径（r e s t i n g d i a m e t e r）よりも大きい直径に動脈を開口することができる。拡大偏心部分は、一緒に束ねられていない駆動軸ワイヤを含むので、駆動軸の拡大偏心部分は、狭窄内の留置中に、又は高速作動中に、屈曲することができる。この屈曲は、高速作動中により大きい直径の開口を可能にするが、実際に研磨された動脈の直径にわたる制御が望ましくないこと

50

もある。さらに、ある狭窄組織は、通路を完全に閉塞することもあるので、S h t u r m a n装置は、それを通して留置することができない。S h t u r m a nは、研磨するために駆動軸の拡大偏心部分を狭窄組織内に配置する必要があるので、拡大偏心部分の狭窄中への移動が妨げられた場合、効果が減少する。特許文献3の開示を参照によりその全体を援用する。

#### 【0009】

特許文献4 (C l e m e n t) は、その外面の一部に適切な結合材料で固定された研磨粒子のコーティングを有する偏心組織除去バーを提供する。しかし、C l e m e n t は、第3欄53～55行において、非対称バーが「熱又は不均衡を補償するために高速切除装置よりも低速度で」回転されると説明しているので、この構成は限定的である。すなわち、固体バーの大きさと質量の両方を考慮すると、じゅく腫切除術中に使用される高速、すなわち20,000～200,000rpmでバーを回転させることは不可能である。本質的に、駆動軸の回転軸からの重心の片寄り、かなりの遠心力を発生し、動脈壁に過度の圧力を及ぼし、過度の熱及び過剰に大きい粒子を生成するであろう。

#### 【0010】

閉塞血管の別の治療方法は、ステントの使用を含むことができる。ステントは、狭窄部位に留置され、拡張されて血管を広げ、血管移植片として適所に残留することができる。

#### 【0011】

閉塞導管、例えば血管の開口に使用され、それを通る正常な血流を回復するどんな技術でも、一つの問題、すなわち再狭窄が残る。治療された導管及び血管のうちのある割合は、ある期間後に再閉塞（再狭窄）し、それは症例の30～40%もの多数発生する。再狭窄が本当に起こった場合、最初の手順を繰り返し、又は別法を使用して、体液、例えば血液の流れを回復させることもある。

#### 【0012】

上記治療方法の各々の関連する共通点は、導管壁に何らかの外傷を招き得ることである。再狭窄は様々な理由で起こるが、それぞれ外傷を含む。小さい血塊が動脈壁上に形成することもある。壁の小さい亀裂によって、血栓形成性の高い異物及びタンパク質に血液が曝露される。生成した血塊は、徐々に成長し、血塊内の血小板によって放出される成長ホルモンさえ含むこともある。さらに、別の細胞、例えばマクロファージによって放出される成長ホルモンは、患部領域の平滑筋細胞及び線維芽細胞を異常に増殖させ得る。上記方法に帰因する導管壁の傷害は、炎症を招き、新しい組織の成長を招くこともある。

#### 【0013】

ある種の治療物質は、再狭窄の防止及び/又は阻止に対して正の効果を有し得ることが知られている。これらの物質を患部領域に治療量適用する際には幾つかの難点が生じる。例えば、治療を要する領域は、極めて小さく、局在する。導管中の体液、例えば血液の流れは、連続しており、その結果、治療物質が治療上考えられる用量範囲内で目的の局所領域に到達することができるように、壁に沿った破壊されなければならない流れ境界を生じる。従来技術は、この流れ境界を突き破って目的領域に向かう機序を十分提供できない。その代わり、一般に、導管の全体的な流れの中に治療物質を静脈内手段又は管腔内注入によって治療目的よりもはるかに高い用量で投与することを選択した。というのは、治療物質の大部分が単に下流に流れ、全身的に吸収されるか、又は廃棄物として排除されるからである。例えば、静脈内投薬は、対象領域を目標とせずに、静脈によって全身的に、又は例えば管腔内注入によって、局所的に、送達される。かかる無用な全身的曝露は、目的領域から遠位の領域、組織及び/又は器官において、未知の不必要な有害効果を招く。全身的送達及び曝露が、単一の目的管腔内領域を有する疾患又は症状の治療に不向きであることは明白である。

#### 【0014】

治療量の治療物質の局所適用の潜在的有用性は、冠動脈の治療に限定されない。冠動脈送達以外に、アテローム性動脈硬化症の別の部位、例えば、腎臓、腸骨、大腿、遠位の脚及び頸動脈、並びに血液透析に使用される大伏在静脈グラフト、人工血管及び動静脈シャ

10

20

30

40

50

ントは、局所治療物質送達方法及び機序に適した生物学的導管であろう。潜在的有用性は血管に限定されず、治療を受けることができる目的領域を有する任意の生物学的導管は、かかる治療方法及び機序の利点があり得る。

【 0 0 1 5 】

本発明はこれらの欠陥を克服する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 1 6 】

【特許文献 1】米国特許第 4 , 9 9 0 , 1 3 4 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 5 , 3 1 4 , 4 3 8 号明細書

【特許文献 3】米国特許第 6 , 4 9 4 , 8 9 0 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 5 , 6 8 1 , 3 3 6 号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 7 】

本発明は、治療物質を生物学的管腔内及び管腔の壁に局所適用するシステム及び方法を提供する。種々の実施形態においては、複数の細孔を含む生分解性管状プロテアーゼが生物学的管腔内に配置される。プロテアーゼの配置に続いて、又はそれと併せて、少なくとも 1 種類の治療剤を含む薬物溶出バルーンが管状プロテアーゼの管腔内で膨張され、それによって薬剤（単数又は複数）をバルーンから放出し、それをプロテアーゼ細孔に送達する。次いで、少なくとも 1 種類の治療剤は、細孔を通して管腔壁に拡散することができる。

【 0 0 1 8 】

以下の図及び詳細な説明によって、本発明のこれら及び他の実施形態をより具体的に例証する。

【 0 0 1 9 】

本発明は、添付図面に関連して本発明の種々の実施形態の以下の詳細な説明を考察してより十分に理解することができる。添付図面は以下の通りである。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 0 】

【図 1】図 1 A は、本発明の一実施形態の側面部分切欠図である。図 1 B は、本発明の一実施形態の端面図である。

【図 2】図 2 A は、本発明の一実施形態の側面部分切欠図である。図 2 B は、本発明の一実施形態の側面部分切欠図である。

【図 3】図 3 A は、本発明の一実施形態の側面部分切欠図である。図 3 B は、本発明の一実施形態の側面部分切欠図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 1 】

本発明は、種々の改変及び代替形態に適用できるが、その詳細は、図面に例示され、本明細書に詳述されている。しかし、本発明は、記述した特定の実施形態に本発明を限定しないことを理解すべきである。そうではなく、本発明は、本発明の精神及び範囲内のすべての改変、等価物及び代替形態を網羅するものである。

【 0 0 2 2 】

本発明では、以下の用語及び定義を使用する。

【 0 0 2 3 】

「身体の障害」とは、体の機能に悪影響を及ぼす任意の状態を指す。

【 0 0 2 4 】

「治療」という用語は、身体の障害、例えば血管障害の防止、軽減、遅延、安定化及び / 又は除去を含む。ある実施形態においては、治療は、体の、例えば血管の障害によって引き起こされる損傷を修復すること、及び / 又は機械的介入を含めて、ただしそれだけに限定されないその介入を含む。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 5 】

「治療剤」は、治療、予防又は診断を含めて、ただしそれだけに限定されない効果を発揮することができる任意の物質を含む。したがって、治療剤は、抗再狭窄薬を含めて、ただしそれだけに限定されない、抗炎症薬、抗感染薬、鎮痛薬、抗増殖薬などを含み得る。治療剤は、さらに、ほ乳動物幹細胞を含む。本明細書では治療剤は、さらに、他の薬物、遺伝物質及び生体材料を含む。遺伝物質とは、ウイルスベクター及び非ウイルスベクターを含めて、人体に挿入されることが意図された、有用なタンパク質をコードするDNA/RNAを含めて、ただしそれだけに限定されないDNA又はRNAを意味する。ウイルスベクターとしては、アデノウイルス、完全欠失 (g u t t e d) アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レトロウイルス、アルファウイルス、レンチウイルス、単純ヘルペスウイルス、e x v i v o 改変細胞 (例えば、幹細胞、線維芽細胞、筋芽細胞、衛星細胞、周細胞、心筋細胞、骨格筋細胞、マクロファージ)、複製能力のあるウイルス、及びハイブリッドベクターが挙げられる。非ウイルスベクターとしては、タンパク質導入領域 (P T D) などのターゲティング配列を含む、又は含まない、人工染色体及び微小染色体、プラスミドDNAベクター、陽イオン性ポリマー、グラフトコポリマー、中性ポリマーPVP、SP1017、脂質又はリポプレックス、ナノ粒子及び微粒子が挙げられる。生体材料としては、細胞、酵母、細菌、タンパク質、ペプチド、サイトカイン及びホルモンが挙げられる。ペプチド及びタンパク質の例としては、成長因子 (FGF、FGF-1、FGF-2、VEGF、内皮分裂促進成長因子、及び上皮成長因子、トランスフォーミング成長因子アルファ及びベータ、血小板由来内皮成長因子、血小板由来成長因子、腫瘍壊死因子アルファ、肝細胞増殖因子、並びにインスリン様成長因子)、転写因子、タンパク質キナーゼ、CD阻害剤、チミジンキナーゼ及び骨形成タンパク質が挙げられる。これらの二量体タンパク質は、ホモ二量体、ヘテロ二量体又はその組合せとして、単独で又は別の分子と一緒に提供することができる。

10

20

## 【 0 0 2 6 】

治療剤は、さらに、目的タンパク質を移植部位に送達するように必要に応じて遺伝子操作された、ヒト起源 (自家又は同種間) 又は動物源 (異種間) とすることができる細胞を含む。本明細書の治療剤の定義内の細胞としては、さらに、骨髓全体、骨髓由来単核細胞、前駆細胞 (例えば、内皮前駆細胞)、幹細胞 (例えば、間葉系、造血性、ニューロン)、多能性幹細胞、線維芽細胞、マクロファージ及び衛星細胞が挙げられる。

30

## 【 0 0 2 7 】

治療剤としては、非遺伝物質、例えば、ヘパリン、ヘパリン誘導体、ウロキナーゼなどの抗血栓剤；エノキサパリン、アンジオペプチン、又は平滑筋細胞増殖阻止能力のあるモノクローナル抗体、ヒルジン、アセチルサリチル酸、アムロジピン、ドキサゾシンなどの抗増殖剤；グルココルチコイド、ベタメタゾン、デキサメタゾン、プレドニゾロン、コルチコステロン、ブデソニド、エストロゲン、スルファサラジン、メサラミンなどの抗炎症剤；パクリタキセル、5-フルオロウラシル、シスプラチン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、エボシロン、メトトレキサート、アザチオプリン、アドリアマイシン、ミュートマイシン (m u t a m y c i n) などの抗腫瘍/抗増殖/抗縮腫剤；エンドスタチン、アンギオスタチン及びチミジンキナーゼ阻害剤、タキソール及びその類似物又は誘導体；リドカイン、ブピバカイン、ロピバカインなどの麻酔薬；ヘパリン、アンチトロンビン化合物、血小板受容体拮抗物質、抗トロンビン抗体、抗血小板受容体抗体、アスピリン、ジピリダモール、プロタミン、ヒルジン、プロスタグランジン阻害剤、血小板阻害剤、マダニ抗血小板ペプチドなどの抗凝固薬；成長因子、血管内皮増殖因子、成長因子受容体、転写活性化因子、翻訳プロモーターなどの血管細胞増殖プロモーター；抗増殖薬、成長因子阻害剤、成長因子受容体拮抗物質、転写リプレッサー、翻訳リプレッサー、複製阻害剤、抑制抗体、成長因子に対する抗体、成長因子と細胞毒からなる二機能性分子、抗体と細胞毒からなる二機能性分子などの血管細胞成長抑制物質；コレステロール降下剤；血管拡張剤；及び内在性血管作動性機序を妨害する薬剤；プロブコールなどの抗酸化剤；ペニシリン、セフォキシチン、オキサシリン、トブラマイシンなどの抗生物質、酸性及び塩基性線

40

50

維芽細胞成長因子、エストラジオール（E2）、エストリオール（E3）及び17-ベータエストラジオールを含めたエストロゲンなどの血管形成物質；並びにジゴキシン、ベータ遮断薬、アンジオテンシン変換酵素、カプトプリル及びエナラプリルを含めた阻害剤などの心不全薬も挙げられる。生物活性材料は、スクロース酢酸イソ酪酸エステル、エタノール、n-メチルピモリドン（pymolidone）、ジメチルスルホキシド、安息香酸ベンジル、酢酸ベンジルなどの溶媒、担体又は賦形剤を含めた生物学的不活性材料（単数又は複数）と一緒に使用することができる。

#### 【0028】

さらに、「治療剤」は、特に、少なくとも1種類の治療剤を、例えば血管形成術又はじゅく腫切除術によって、手術による外傷を受けたほ乳動物血管に投与して再狭窄を阻害することを含む本発明の好ましい治療方法においてを含む。好ましくは、治療剤は、例えば、タキソール並びにTaxotere、パクリタキセル、Abraxane（商標）、Codoxane（商標）、サイトカラシンB、サイトカラシンC、サイトカラシンA、サイトカラシンD又はその類似物若しくは誘導体などのサイトカラシンなどのその機能性類似体、等価物又は誘導体を含めて、細胞骨格阻害剤又は平滑筋阻害剤である。

10

#### 【0029】

本発明の種々の実施形態を使用して体内の管腔に適用することができる「治療剤」の更なる具体例としては、以下が挙げられるが、それだけに限定されない。

#### 【0030】

多数の他の治療物質の中でも、  
 L-アルギニン、  
 脂肪細胞、  
 遺伝子改変細胞、例えば、傷害を受けた動脈表面へのベータ-ガラクトシダーゼ遺伝子  
 を移入された自家内皮細胞の接種、  
 エリスロマイシン、  
 ペニシリン、  
 ヘパリン、  
 アスピリン、  
 ヒドロコルチゾン、  
 デキサメタゾン、  
 フォルスコリン、  
 GP IIb-IIIa阻害剤、  
 シクロヘキサン、  
 Rho Kinase阻害剤、  
 ラパマイシン、  
 ヒスタミン、  
 ニトログリセリン、  
 ビタミンE、  
 ビタミンC、  
 幹細胞、  
 成長ホルモン、  
 ヒルジン、  
 ヒルログ、  
 アルガトロバン、  
 バピプロスト、  
 プロスタサイクリン、  
 デキストラン、  
 エリスロポイエチン、  
 内皮成長因子、  
 上皮成長因子、

20

30

40

50

コア結合因子 A、  
血管内皮増殖因子、  
線維芽細胞成長因子、  
トロンピン、  
トロンピン阻害剤、及び  
グルコサミン。

【0031】

本発明の治療剤送達系を使用して、カテーテルを挿入することができる生物学的管腔の任意の壁表面に治療剤を適用することができる。かかる生物学的管腔としては、とりわけ、血管、尿路、冠動脈系、食道、気管、結腸及び胆管が挙げられる。

10

【0032】

治療有効用量、治療用量又は有効用量とは、症候又は症状を緩和する及び/又はその療法を提供する治療剤の量を指す。当業者は容易に認識するように、治療効果及び毒性は、 $ED_{50}$  (集団の50%において治療上有効な用量) 又は  $LD_{50}$  (集団の50%に致死的な用量) 統計値を計算することによるなど、細胞培養における標準薬学手順によって、又は実験動物を用いて、決定することができる。高い治療指数を示す製薬処方が好ましい。細胞培養アッセイ及び動物試験から得られるデータを使用して、ヒト用のある範囲の投与量を処方する。かかる処方に含まれる投与量は、ほとんど又は全く毒性がない、 $ED_{50}$  を含むある範囲の循環濃度内にあることが好ましい。投与量は、使用剤形、患者の感受性、及び投与経路に応じてこの範囲内で変わる。

20

【0033】

正確な投与量は、治療を要する対象に関連した要因に照らして、開業医によって決定されるであろう。投与量及び投与は、十分なレベルの活性成分を提供するように、又は所望の効果を維持するように、調節される。考慮することができる要因としては、病態の重症度、対象の全般的健康状態、対象の年齢、体重及び性別、投与の時間及び頻度、薬物の組合せ(単数又は複数)、反応感度、並びに療法に対する応答が挙げられる。長時間作用性製薬処方は、特定の処方の半減期及びクリアランス速度に応じて3から4日ごと、毎週又は隔週で投与することができる。通常の投与量は、ある実施形態においては、約0.1  $\mu$ g から100,000  $\mu$ g (全用量約1gまで) 又はそれ以上とすることができる。

【0034】

さらに、管腔壁に送達及び適用される少なくとも1種類の治療剤の拡散用量率(diffusive dose rate)は、用途及び患者のサイズに応じて変わり得る。少なくとも1種類の治療剤の許容される用量率は、約0.01mg/日から約100mg/日、より好ましくは約0.2mg/日から約20mg/日、更により好ましくは1mg/日から約5mg/日の範囲である。

30

【0035】

一部の実施形態においては、処方は、少なくとも1重量%の薬物を含む。例えば、処方、少なくとも1重量%、少なくとも2重量%、少なくとも5重量%、少なくとも7重量%、少なくとも10重量%、少なくとも15重量%、少なくとも17重量%、少なくとも20重量%、少なくとも30重量%、少なくとも40重量%、少なくとも45重量%、少なくとも50重量%、少なくとも60重量%、又は少なくとも70重量%、例えば、1~20重量%、5~30重量%、10~30重量%、10~50重量%、20~30重量% 又は20~50重量%の薬物を含むことができる。別の実施形態においては、処方、1%未満の薬物を含むことができる。

40

【0036】

ここで図1A及び1Bを参照すると、本発明の種々の実施形態は、円筒形の外形を有する管状治療剤送達プロテーゼ10、体液、例えば血液が通って流れることができる管腔12、円筒形の内部管腔表面14、円筒形の外面16、円筒形内部管腔表面14と円筒形外面16によって画定された薄壁20、及び複数の細孔18が内部管腔表面14と外面16の間の体液流通を可能にする開孔構造を含む。

50

## 【0037】

管状プロテゼは、少なくとも1種類の生分解性材料で構成することができる。かかる材料は当該技術分野で公知である。例えば、それだけに限定されないが、ポリ-L, D-乳酸、ポリ-L-乳酸、ポリ-D-乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリジオキサノン、ポリ(乳酸-エチレンオキシド)コポリマー、又はその組合せは、本発明に適切であり得る。さらに、そのすべてを参照により本明細書に援用する、Vainionpata et al., Prog Polym. Sci., vol. 14, pp. 697-716 (1989)、米国特許第4,700,704号、米国特許第4,653,497号、米国特許第4,649,921号、米国特許第4,599,945号、米国特許第4,532,928号、米国特許第4,605,730号、米国特許第4,441,496号、及び米国特許第4,435,590号は、生体吸収性ステントを製作することができる種々の化合物を開示している。材料としては、さらに、脂肪族ポリエステル、例えば、PLGA、PLAA、PLA、PDLLA、PDLA、PCL、PGA及びPHB、ポリ酸無水物、脂肪族ポリカルボナート、POE、PD XO、及びポリケタルとして知られる生分解性ポリマーファミリーが挙げられる。材料は、生分解性に加えて、当該技術分野で公知のように、生体吸収性とすることもできる。さらに、生物学的管腔に挿入されたときの管状プロテゼ10の分解の好ましい時間範囲としては、約1週間から約6か月の好ましい範囲、約2週間から約6か月のより好ましい範囲、約2週間から約4か月の最も好ましい範囲が挙げられる。

10

## 【0038】

20

細孔18のサイズは、挿入されたプロテゼ10からの少なくとも1種類の治療剤の放出速度を制御するときに考慮される要因の一つである。好ましい孔径は0.02ミクロンから100ミクロンの範囲、より好ましい孔径は5ミクロンから100ミクロンの範囲である。より大きい分子又は幹細胞にはより大きい孔径が必要とされ得る。

## 【0039】

さらに、細孔18は、内面14から外面16に向かう直径勾配を含み得る。使用される治療剤(単数又は複数)、関係した時間枠、及び当業者に公知の種々の他の要因に応じて、細孔勾配は、内面14におけるより小さい孔径、外面16におけるより大きい孔径を含み、内面14から外面16に向かってなめらかに漸進的に孔径が増加することができる。この構成によって、治療剤(単数又は複数)は管腔壁中により速く拡散するであろう。あるいは、細孔勾配は、内面14におけるより大きい孔径、外面16におけるより小さい孔径を含み、内面14から外面16に向かってなめらかに漸進的に孔径が減少することができる。この後者の細孔勾配形状によって、細孔18から管腔壁中への治療剤(単数又は複数)の拡散が遅くなるであろう。製造プロセスは、当業者が容易に認識するように、本発明によって送達される特定の治療剤(単数又は複数)を適合させるように改変することができる。

30

## 【0040】

図2A及び2Bに示すように、本発明の管状プロテゼ10はある実施形態においては自己拡張型である。したがって、これらの実施形態における材料は、第1の直径D1を有する変形状及び第2の直径D2を有する拡張形状に変形することができる。第1の直径D1は第2の直径D2よりも小さい。これによって、管状プロテゼ10を送達シース又はカテーテル22を通して患者の管腔L内の配置領域に送達することができる。したがって、変形状の管状プロテゼ10を送達シース又はカテーテル22を通してシース又はカテーテルの遠位末端23から移動させると、管状プロテゼ10は、図2Bに示すように、より大きい第2の直径D2を有する拡張形状をとることができる。自己拡張型管状構造10、特にプロテゼ10の円筒形外面16が管腔壁を押すと、管状プロテゼ10の配置が完了する。

40

## 【0041】

図3A及び3Bに示す別の実施形態においては、本発明の管状プロテゼ10は、膨張性バルーン24の外面に解放可能に付着させることができ、それによって管腔L内の配置

50

に拡張され、管腔壁に押し付けられる。送達シース又はカテーテル 22 を通して、最終的にその遠位末端 23 から遠位にバルーン 24 及び管状プロテゼを軸方向移動させると、当該技術分野で周知である手段によってバルーン 24 を膨張させることができる。このようにして、管状プロテゼ 10 の外面 16 が拡張されて、管腔壁を押し、それによってプロテゼ 10 を配置する。バルーン 24 が収縮すると、管状プロテゼ 10 とバルーン 24 の外面の解放可能な接着が破断されて、バルーン 24 を除去することができる。

#### 【0042】

本発明は、任意の治療剤をあらかじめ細孔 18 に導入することなしに、管状プロテゼを管腔内に配置することを含む。管状プロテゼ材料もその中に治療剤を含まず、それによって、当該技術分野で知られているように、プロテゼ材料が分解するにつれて薬剤が徐々に放出される。本発明は、治療剤（単数又は複数）を導入することを含み、管腔中の配置が完了した後にのみ管状プロテゼ 10 の内面 14 において連続気泡、すなわち細孔 18 に導入され、それによって薬剤（単数又は複数）が管状プロテゼ外面 16 において細孔 18 を通して管腔壁中に徐々に拡散する。

#### 【0043】

配置された管状プロテゼへの少なくとも 1 種類の治療剤の導入は、当該技術分野で周知のように、薬物溶出バルーンによって実施することができる。したがって、ある実施形態においては、膨張性バルーン 24 は、2 つの機能を果たすことができる。すなわち、管状プロテゼ 10 を拡張させ、プロテゼ 10 を管腔内に配置すること、及び当該技術分野で周知のように治療剤（単数又は複数）を薬物溶出バルーン 24 から細孔 18 などを通して管状プロテゼ 24 の細孔 18 に送達することである。バルーン 24 からプロテゼ 10 の細孔 18 への薬剤（単数又は複数）の送達は、薬物溶出バルーンの当業者に周知の方法で実施することができる。例えば、バルーン 24 の膨張によって、バルーンの貯蔵所から薬剤（単数又は複数）を押し出すことができる。その後、そこからプロテゼの細孔 18 中に放出又は溶出するために薬剤（単数又は複数）をバルーン 24 に送達する別法は、2011 年 2 月 14 日に出願された「Devices and Methods for Low Shearing Local Delivery of Therapeutic Agents to the Wall of a Body Lumen」と題する同時係属中の共同所有された出願第 13/026,567 号に開示されている。その全体の内容を参照により本明細書に援用する。

#### 【0044】

管状プロテゼ 10 が自己拡張する、すなわち、第 1 の変形形状から第 2 の拡張及び配置形状に移る場合、膨張性バルーン 24 は、管状プロテゼ 10 の管腔 12 中に移動し、膨張し、それによって薬物溶出バルーン 24 に含まれる治療剤（単数又は複数）を放出し、管状プロテゼ 10 の細孔 18 に薬剤（単数又は複数）を送達することができる。

#### 【0045】

管状プロテゼの好ましい材料は、ある実施形態においては、生体等級付け可能な（biodegradable）連続気泡発泡体である。かかる材料の種々の製造方法が公知である。例えば、生分解性ポリマーとゼラチンマイクロスフェアの複合体を作製することができる。次いで、薄壁管状構造体、すなわち管状プロテゼをポリマーのガラス転移点を超える温度で圧縮成形することができる。次いで、ゼラチンを複合体から DD 水を使用して浸出させることができ、それによって複合体から浸出したゼラチン球のサイズで規定される孔径及び形態を有する連続気泡発泡体材料が残る。その内容全体を参照により本明細書に援用する Thompson、米国特許第 5,866,155 号を参照されたい。連続気泡材料の更なる製造方法は、その各々が参照により本明細書に援用される以下の参考文献に開示されている：Mikos、米国特許第 5,699,175 号；Laurencin、同 5,626,861 号；Harris、同 6,281,256 号。

#### 【0046】

本発明は、上記特定の実施例に限定されると考えるべきではなく、本発明のすべての態様を包含すると理解すべきである。本発明を適用することができる種々の改変、等価プロ

10

20

30

40

50

セス及び多数の構造は、本明細書を検討することによって、本発明が対象とする当業者に容易に理解されるであろう。

【図 1】

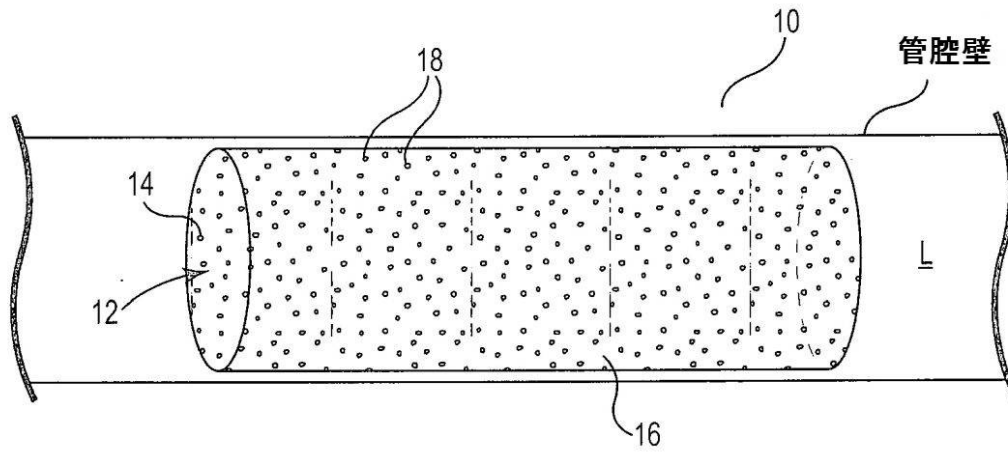


Fig. 1A

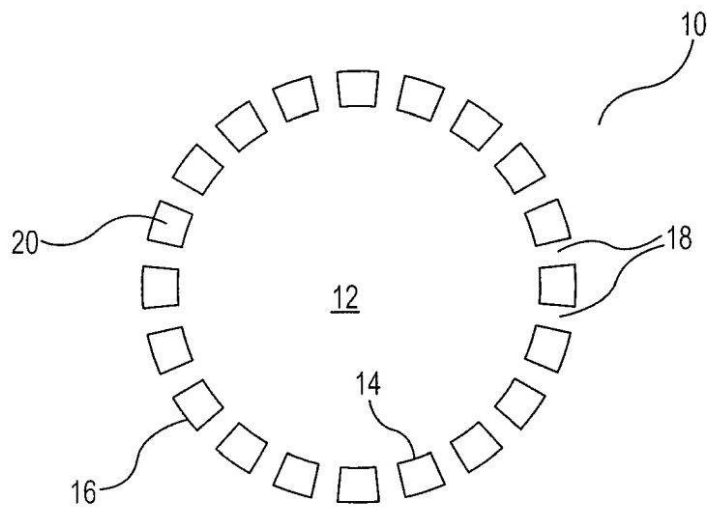


Fig. 1B

【図 2】

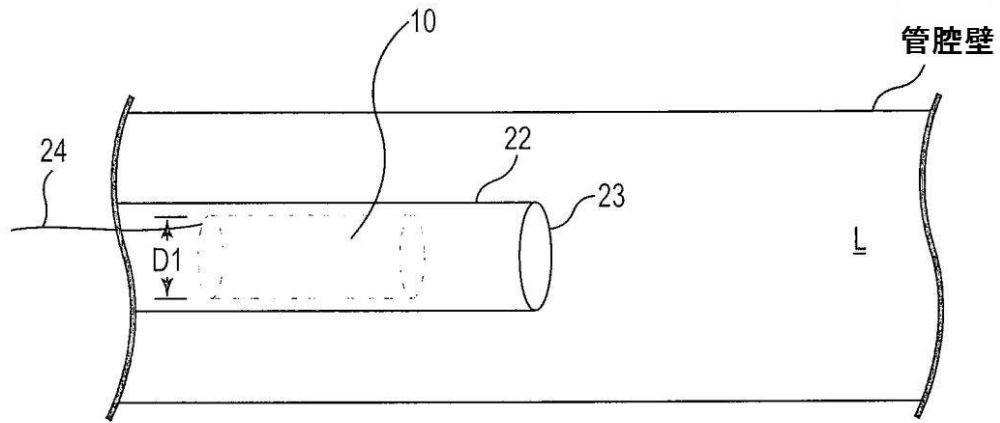


Fig. 2A

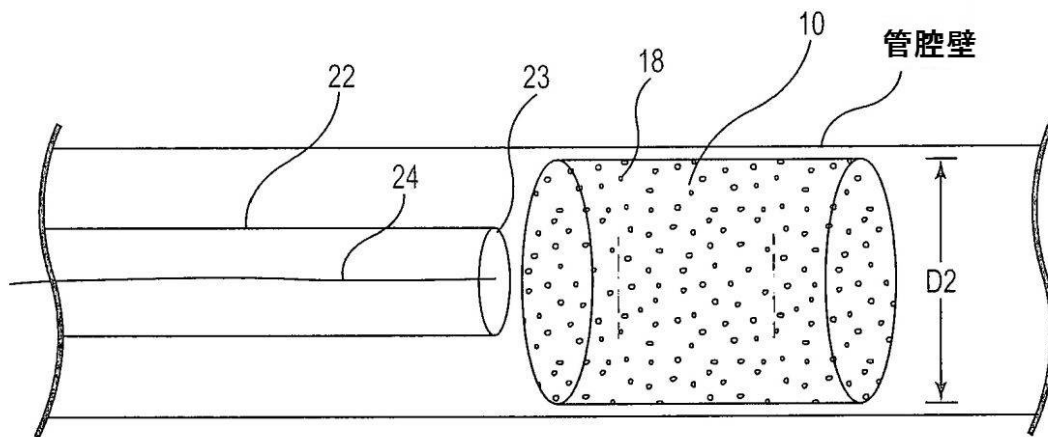


Fig. 2B

【図 3】

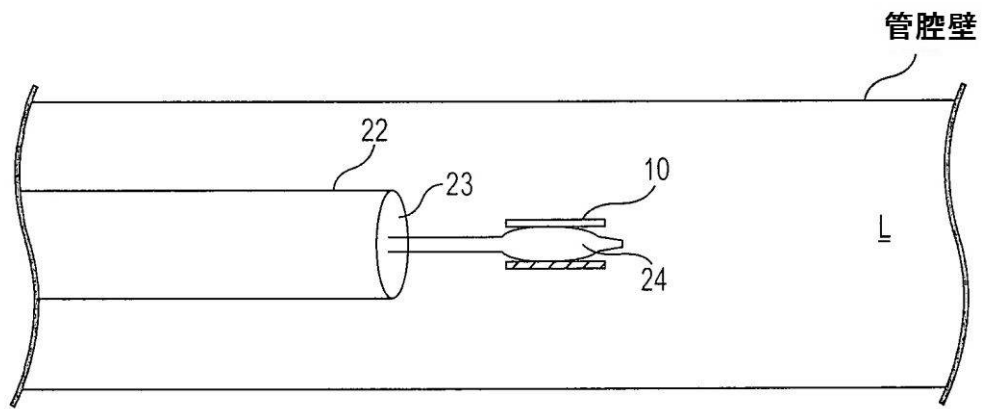


Fig. 3A

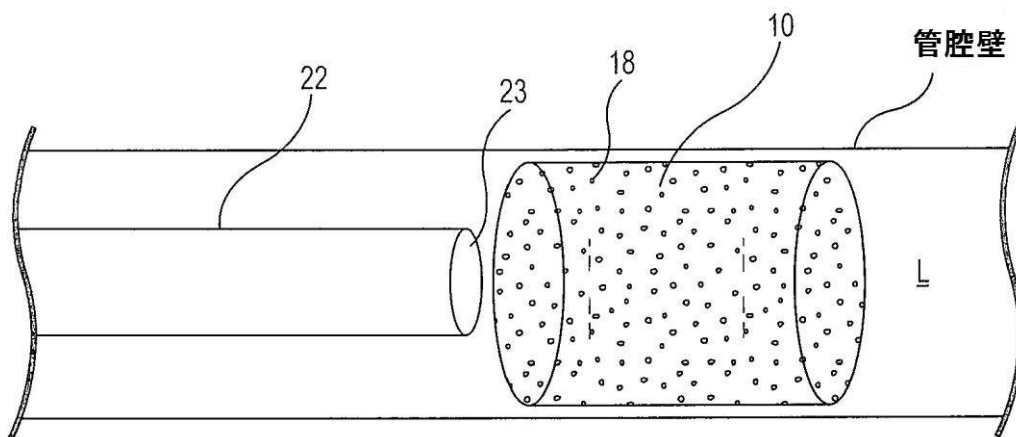


Fig. 3B

---

フロントページの続き

(56)参考文献 特表平05-509008(JP,A)  
特表平10-502273(JP,A)  
特開2005-328893(JP,A)  
特表2009-538183(JP,A)  
特表2007-529285(JP,A)  
米国特許出願公開第2009/0069904(US,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 2/82 - 2/97  
A61M 25/10