

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-520992

(P2020-520992A)

(43) 公表日 令和2年7月16日 (2020.7.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/127 (2006.01)	A 6 1 K 9/127	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 2 0 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2020-514151 (P2020-514151)
 (86) (22) 出願日 平成30年5月18日 (2018.5.18)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年1月8日 (2020.1.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2018/033482
 (87) 国際公開番号 W02018/213760
 (87) 国際公開日 平成30年11月22日 (2018.11.22)
 (31) 優先権主張番号 62/507, 962
 (32) 優先日 平成29年5月18日 (2017.5.18)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 15/807, 011
 (32) 優先日 平成29年11月8日 (2017.11.8)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 519411733
 レノバオールエックス、インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94
 022、ロス アルトス、エル カミノ
 リアル 4546、スイート 203
 (74) 代理人 100079108
 弁理士 稲葉 良幸
 (74) 代理人 100109346
 弁理士 大貫 敏史
 (74) 代理人 100117189
 弁理士 江口 昭彦
 (74) 代理人 100134120
 弁理士 内藤 和彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 がん性腫瘍の治療方法

(57) 【要約】

本明細書に記載の装置及び方法は、放射線療法及び化学療法を用いたがん性腫瘍の治療に関する。いくつかの実施形態では、治療方法は、腫瘍を標的とする放射線療法を実施すること、該腫瘍に最も近い血管の部分と分離すること、及び該血管の該部分に、ある用量の化学療法剤を投与することを含む。該方法はさらに、該放射線療法の実施後、該用量の該化学療法剤の投与前に、一定期間待機することを含み得る。いくつかの実施形態では、第一及び第二の閉塞要素を具備するカテーテル装置を用いて該血管の該部分を分離することができる。

【選択図】 なし

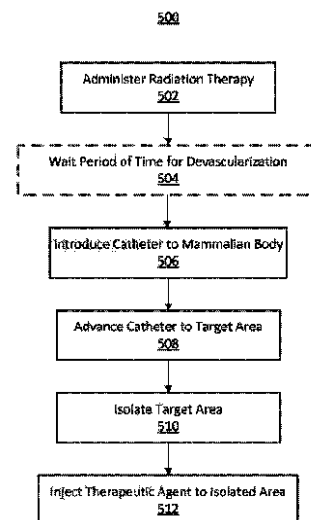


FIG. 5

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

腫瘍の治療に用いるための、ドキソルビシン、エルロチニブ塩酸塩、エベロリムス、5 - F U、フルオロウラシル、フォルフィリノックス、ゲムシタピン塩酸塩、ゲムシタピン - シスプラチン、ゲムシタピン - オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩リボソーム、ロイコボリン、マイトマイシンC、マイトザイトレックス、ムタマイシン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、またはリンゴ酸スニチナブのいずれかから選択される1つ以上の化合物を含む化学療法剤であって、前記腫瘍の周囲組織に適用される放射線療法のコースに続いて、前記放射線療法による前記組織の縮小または血行遮断に十分な期間の後投与される、前記化学療法剤。

10

【請求項 2】

腫瘍の治療に用いるための、ドキソルビシン、エルロチニブ塩酸塩、エベロリムス、5 - F U、フルオロウラシル、フォルフィリノックス、ゲムシタピン塩酸塩、ゲムシタピン - シスプラチン、ゲムシタピン - オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩リボソーム、ロイコボリン、マイトマイシンC、マイトザイトレックス、ムタマイシン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、またはリンゴ酸スニチナブのいずれかから選択される1つ以上の化合物を含む化学療法剤であって、前記腫瘍の周囲組織に最も近い血管に、前記組織に放射線療法のコースを実施した後投与される、前記化学療法剤。

20

【請求項 3】

ドキソルビシン、エルロチニブ塩酸塩、エベロリムス、5 - F U、フルオロウラシル、フォルフィリノックス、ゲムシタピン塩酸塩、ゲムシタピン - シスプラチン、ゲムシタピン - オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩リボソーム、ロイコボリン、マイトマイシンC、マイトザイトレックス、ムタマイシン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、またはリンゴ酸スニチナブのいずれかから選択される少なくとも2つの化合物を含む、請求項 1 及び 2 のいずれか一項に記載の化学療法剤。

【請求項 4】

前記投与が、カテーテル装置を介する、請求項 1 及び 2 のいずれか一項に記載の化学療法剤。

30

【請求項 5】

前記カテーテル装置が、管腔及び注入ポートを画定し、前記管腔が、前記注入ポートと連通し、前記化学療法剤を投与するように構成される、請求項 4 に記載の化学療法剤。

【請求項 6】

前記カテーテル装置が、血管の部分を分離するように構成される少なくとも1つの閉塞要素を具備し、前記管腔が、前記少なくとも1つの閉塞要素によって分離される前記血管の部分に前記化学療法剤を投与するように構成される、請求項 5 に記載の化学療法剤。

【請求項 7】

前記腫瘍が脾臓腫瘍である、請求項 1 及び 2 のいずれか一項に記載の化学療法剤。

【請求項 8】

前記組織への前記放射線療法のコースの実施に続いて、前記放射線のコースが前記組織を血行遮断することができるように一定期間の後、前記血管に投与される、請求項 2 に記載の化学療法剤。

40

【請求項 9】

前記期間が、2週間～6ヶ月である、請求項 1 及び 8 のいずれか一項に記載の化学療法剤。

【請求項 10】

前記放射線療法のコースが、1セッション以上及び1～5週間にわたり投与される20～50グレイ(Gy)の放射線量を含む、請求項 1 及び 2 のいずれか一項に記載の化学療法剤。

50

【請求項 1 1】

前記放射線量が、前記腫瘍の 1 つ以上の特徴に基づいて選択され、前記 1 つ以上の特徴が、前記腫瘍の位置、及び前記腫瘍のサイズのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 0 に記載の化学療法剤。

【請求項 1 2】

第一の薬剤の投与の後に投与される、請求項 1 及び 2 のいずれか一項に記載の化学療法剤。

【請求項 1 3】

前記第一の薬剤が色素である、請求項 1 2 に記載の化学療法剤。

【請求項 1 4】

前記第一の薬剤が第一の化学療法剤であり、前記化学療法剤が前記第一の化学療法剤とは異なる第二の化学療法剤である、請求項 1 2 に記載の化学療法剤。

【請求項 1 5】

前記化学療法剤が、前記血管の部分の管腔内圧を、前記血管及び前記組織の間の間質腔の圧力レベルに調整した後に投与される、請求項 2 に記載の化学療法剤。

【請求項 1 6】

最初に、ある線量の放射線を、腫瘍を含む標的組織に投与すること、及び、
2 回目に、前記標的組織に、ある用量の化学療法剤を送達することを含む方法であって、
前記 2 回目は、前記最初より一定期間の後であり、前記化学療法剤の流出が低減される前記期間に、前記線量の放射線が前記標的組織内で微小血管系を縮小するのに有効である、
前記方法。

【請求項 1 7】

前記用量の前記化学療法剤の前記送達が、
前記標的組織に最も近い血管の部分に分離すること、
前記部分の管腔内圧を、前記血管及び前記標的組織の間の間質腔の圧力レベルに調整すること、ならびに
前記用量の前記化学療法剤を、前記部分にカテーテル装置を介して送達することを含む、
請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記カテーテル装置が、前記血管の前記部分に分離するように構成される閉塞要素を具備する、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記カテーテル装置が、第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素を具備し、
前記部分の前記分離が、前記第一の閉塞要素及び前記第二の閉塞要素を膨張させることを含む、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記用量の前記化学療法剤の前記送達が、リザーバーまたは前記標的組織と関連がある血管壁のうちのいずれか 1 つを介して前記化学療法剤を拡散させることを含む、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記化学療法剤が、ドキソルビシン、エルロチニブ塩酸塩、エベロリムス、5 - F U、フルオロウラシル、フォルフィリノックス、ゲムシタピン塩酸塩、ゲムシタピン - シスプラチン、ゲムシタピン - オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩リボソーム、ロイコボリン、マイトマイシン C、マイトザイトレックス、ムタマイシン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、及びリンゴ酸スニチナブからなる群から選択される 1 つ以上の化合物を含む、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記期間が、2 週間～6 ヶ月である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 2 3】

腫瘍を含む標的領域に、ある線量の放射線を投与すること、

10

20

30

40

50

第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素を含むカテーテル装置を血管に挿入すること、
前記第一の閉塞要素と前記第二の閉塞要素を用いて、前記標的領域に最も近い前記血管の
部分を分離すること、
前記カテーテル装置を介して前記部分に、ある用量の薬剤を送達することを含む方法。

【請求項 2 4】

前記薬剤が化学療法剤である、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記化学療法剤が、ドキソルビシン、エルロチニブ塩酸塩、エベロリムス、5 - F U、
フルオロウラシル、フォルフィリノックス、ゲムシタビン塩酸塩、ゲムシタビン - シスプ
ラチン、ゲムシタビン - オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩リボソーム、ロイコボリ
ン、マイトマイシンC、マイトザイトレックス、ムタマイシン、オキサリプラチン、パク
リタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、及びリンゴ酸スニチナブか
らなる群から選択される 1 つ以上の化合物を含む、請求項 2 4 に記載の方法。

10

【請求項 2 6】

前記化学療法剤が、ドキソルビシン、エルロチニブ塩酸塩、エベロリムス、5 - F U、
フルオロウラシル、フォルフィリノックス、ゲムシタビン塩酸塩、ゲムシタビン - シスプ
ラチン、ゲムシタビン - オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩リボソーム、ロイコボリ
ン、マイトマイシンC、マイトザイトレックス、ムタマイシン、オキサリプラチン、パク
リタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、及びリンゴ酸スニチナブか
らなる群から選択される少なくとも 2 つの化合物を含む、請求項 2 4 に記載の方法。

20

【請求項 2 7】

前記カテーテル装置が、管腔及び注入ポートを画定し、前記管腔が、前記注入ポートと
連通し、前記用量の前記薬剤を前記部分に送達するように構成される、請求項 2 3 に記載
の方法。

【請求項 2 8】

前記注入ポートが、前記用量の前記薬剤を、前記第一の閉塞要素及び前記第二の閉塞要
素の間で分離された前記部分に送達することができるように、前記注入ポートが前記カテ
ーテル装置の前記第一の閉塞要素及び前記第二の閉塞要素の間に配置される、請求項 2 7
に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記腫瘍が脾臓腫瘍である、請求項 2 3 に記載の方法。

30

【請求項 3 0】

前記カテーテル装置の前記血管への前記挿入が、前記線量の放射線の前記投与後に行わ
れる、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記用量の前記薬剤の前記送達、前記線量の放射線の前記投与に続いて所定の期間の
後に行われる、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記所定の期間が、前記線量の放射線による前記標的領域の血行遮断を可能にする、請
求項 3 1 に記載の方法。

40

【請求項 3 3】

前記所定の期間が、2 週間～6 ヶ月である、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

さらに、前記標的領域に対して、1 つ以上のさらなる線量の放射線を投与することを含
む、請求項 2 3 に記載の方法であって、
前記線量の放射線及び前記さらなる線量の放射線が 1 ～5 週間の期間投与され、
前記線量の放射線及び前記さらなる線量の放射線が、合計 20 ～50 グレイ (Gy) の放
射線量を含む、前記方法。

【請求項 3 5】

前記放射線量が、前記腫瘍の 1 つ以上の特徴に基づいて選択され、前記 1 つ以上の特徴

50

が、前記腫瘍の位置、及び前記腫瘍のサイズのうちの少なくとも１つを含む、請求項３４に記載の方法。

【請求項３６】

請求項２３に記載の方法であって、前記用量の前記薬剤が、第一の用量の第一の薬剤であり、さらに、前記動脈の前記分離された領域へ第二の用量の第二の薬剤を送達することを含む、前記方法。

【請求項３７】

前記第一の薬剤が色素であり、前記第二の薬剤が化学療法剤である、請求項３６に記載の方法。

【請求項３８】

前記第一の薬剤が第一の化学療法剤であり、前記第二の薬剤が前記第一の化学療法剤とは異なる第二の化学療法剤である、請求項３６に記載の方法。

【請求項３９】

腫瘍を含む標的領域に、ある線量の放射線を投与すること、
前記標的領域に最も近い血管の部分と分離すること、
前記部分の管腔内圧を、前記血管及び前記標的領域の間の間質腔の圧力レベルに調整すること、及びカテーテル装置を介して、前記部分に、ある用量の薬剤を送達することを含む方法。

【請求項４０】

前記血管の前記部分が、第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素を具備する前記カテーテル装置を用いて分離される、請求項３９に記載の方法。

【請求項４１】

前記カテーテル装置が、さらに、前記部分の前記管腔内圧を測定するように構成される圧力センサーを具備し、前記管腔内圧の前記調整が、前記圧力センサーによる測定値に基づく、請求項４０に記載の方法。

【請求項４２】

前記管腔内圧の前記調整が、前記部分及び前記標的領域の間で圧力勾配が生じるように、前記部分の前記管腔内圧を前記標的領域の圧力より高いレベルに調整することを含み、前記圧力勾配が、前記薬剤の前記標的領域への浸透を増加させるように構成される、請求項３９に記載の方法。

【請求項４３】

ある線量の放射線を投与された腫瘍を含む標的領域に最も近い血管の部分に対して、ある用量の薬剤を送達するために前記血管に挿入されるカテーテル装置の使用であって、前記カテーテル装置が、第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素を含み、前記第一の閉塞要素及び前記第二の閉塞要素が、前記標的領域に最も近い前記血管の前記部分を分離するためのものである、前記使用。

【請求項４４】

(i) 腫瘍を含む標的領域に、ある線量の放射線を投与するための放射線源、及び (i i) 前記線量の放射線が投与された前記標的領域に最も近い血管の部分へ、ある用量の薬剤を送達するための、前記血管に挿入されるカテーテル装置を含むシステムの使用であって、前記カテーテル装置は、第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素を含み、前記第一の閉塞要素及び前記第二の閉塞要素は、前記標的領域に最も近い前記血管の前記部分を分離するためのものである、前記使用。

【請求項４５】

前記薬剤が化学療法剤である、請求項４３または４４に記載の使用。

【請求項４６】

前記化学療法剤が、ドキソルビシン、エルロチニブ塩酸塩、エベロリムス、５－ＦＵ、フルオロウラシル、フォルフィリノックス、ゲムシタピン塩酸塩、ゲムシタピン－シスプラチン、ゲムシタピン－オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩リボソーム、ロイコボリン、マイトマイシンＣ、マイトザイトレックス、ムタマイシン、オキサリプラチン、バク

10

20

30

40

50

リタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、及びリンゴ酸スニチナブからなる群から選択される1つ以上の化合物からなる、請求項45に記載の使用。

【請求項47】

前記化学療法剤が、ドキソルビシン、エルロチニブ塩酸塩、エベロリムス、5-FU、フルオロウラシル、フォルフィリノックス、ゲムシタビン塩酸塩、ゲムシタビン-シスプラチン、ゲムシタビン-オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩リボソーム、ロイコボリン、マイトマイシンC、マイトザイトレックス、ムタマイシン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、及びリンゴ酸スニチナブからなる群から選択される少なくとも2つの化合物からなる、請求項45に記載の使用。

【請求項48】

10

前記カテーテル装置が、管腔及び注入ポートを画定し、前記管腔が、前記注入ポートと連通し、前記用量の前記薬剤を前記部分に送達するように構成される、請求項43または44に記載の使用。

【請求項49】

前記注入ポートが、前記用量の前記薬剤を、前記第一の閉塞要素及び前記第二の閉塞要素の間で分離された前記部分に送達することができるように、前記注入ポートが前記カテーテル装置の前記第一の閉塞要素及び前記第二の閉塞要素の間に配置される、請求項48に記載の使用。

【請求項50】

20

前記腫瘍が脾臓腫瘍である、請求項43または44に記載の使用。

【請求項51】

前記カテーテル装置の前記血管への前記挿入が、前記線量の放射線の前記投与後に行われる、請求項43または44に記載の使用。

【請求項52】

前記カテーテル装置が、前記線量の放射線の前記投与に続いて所定の期間の後に前記用量の前記薬剤を送達するためのものである、請求項43または44に記載の使用。

【請求項53】

前記所定の期間が、前記線量の放射線による前記標的領域の血行遮断を可能にする、請求項52に記載の使用。

【請求項54】

30

前記所定の期間が、2週間～6ヶ月である、請求項52に記載の使用。

【請求項55】

前記標的領域が、1つ以上のさらなる線量の放射線が投与された、請求項43または44に記載の使用であって、
前記線量の放射線及び前記さらなる線量の放射線が1～5週間の期間投与され、
前記線量の放射線及び前記さらなる線量の放射線が、合計20～50グレイ(Gy)の放射線量を含む、前記使用。

【請求項56】

前記放射線量が、前記腫瘍の1つ以上の特徴に基づいて選択され、前記1つ以上の特徴が、前記腫瘍の位置、及び前記腫瘍のサイズのうちの少なくとも1つを含む、請求項55に記載の使用。

40

【請求項57】

請求項43または44に記載の使用であって、前記用量の前記薬剤が、第一の用量の第一の薬剤であり、さらに、前記動脈の前記分離された領域へ第二の用量の第二の薬剤を送達することを含む、前記使用。

【請求項58】

前記第一の薬剤が色素であり、前記第二の薬剤が化学療法剤である、請求項57に記載の使用。

【請求項59】

前記第一の薬剤が第一の化学療法剤であり、前記第二の薬剤が前記第一の化学療法剤と

50

は異なる第二の化学療法剤である、請求項 5 7 に記載の使用。

【請求項 6 0】

ある線量の放射線を投与された腫瘍を含む標的領域に最も近い血管の部分に対して、ある用量の薬剤を送達するためのカテーテル装置の使用であって、前記カテーテル装置が、前記標的領域に最も近い前記血管の前記部分を分離するように、及び前記部分の管腔内圧を、前記血管及び前記標的領域の間の間質腔の圧力レベルに調整するように構成される、前記使用。

【請求項 6 1】

前記カテーテル装置が、第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素を含み、前記第一の閉塞要素及び前記第二の閉塞要素は、前記血管の前記部分を分離するためのものである、請求項 6 0 に記載の使用。

10

【請求項 6 2】

前記カテーテル装置が、さらに、前記部分の前記管腔内圧を測定するように構成される圧力センサーを含み、前記管腔内圧の前記調整が、前記圧力センサーによる測定値に基づく、請求項 6 1 に記載の使用。

【請求項 6 3】

前記管腔内圧の前記調整が、前記部分及び前記標的領域の間に圧力勾配が生じるように、前記部分の管腔内圧を前記標的領域の圧力より高いレベルに調整することを含み、前記圧力勾配が、前記薬剤の前記標的領域への浸透を増加させるように構成される、請求項 6 0 に記載の使用。

20

【請求項 6 4】

ある線量の放射線を投与された腫瘍を含む標的領域に最も近い血管の部分に対して、ある用量の薬剤を送達するのに用いるために前記血管に挿入されるカテーテル装置であって、第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素を含み、前記第一の閉塞要素及び前記第二の閉塞要素が、前記標的領域に最も近い前記血管の前記部分を分離するためのものである、前記カテーテル装置。

【請求項 6 5】

前記薬剤が化学療法剤である、請求項 6 4 に記載のカテーテル装置。

【請求項 6 6】

前記化学療法剤が、ドキソルビシン、エルロチニブ塩酸塩、エベロリムス、5 - F U、フルオロウラシル、フォルフィリノックス、ゲムシタビン塩酸塩、ゲムシタビン - シスプラチン、ゲムシタビン - オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩リボソーム、ロイコボリン、マイトマイシン C、マイトザイトレックス、ムタマイシン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、及びリンゴ酸スニチナブからなる群から選択される 1 つ以上の化合物からなる、請求項 6 5 に記載のカテーテル装置。

30

【請求項 6 7】

前記化学療法剤が、ドキソルビシン、エルロチニブ塩酸塩、エベロリムス、5 - F U、フルオロウラシル、フォルフィリノックス、ゲムシタビン塩酸塩、ゲムシタビン - シスプラチン、ゲムシタビン - オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩リボソーム、ロイコボリン、マイトマイシン C、マイトザイトレックス、ムタマイシン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、及びリンゴ酸スニチナブからなる群から選択される少なくとも 2 つの化合物からなる、請求項 6 5 に記載のカテーテル装置。

40

【請求項 6 8】

管腔及び注入ポートを画定する請求項 6 4 に記載のカテーテル装置であって、前記管腔が、前記注入ポートと連通し、前記用量の前記薬剤を前記部分に送達するように構成される、前記カテーテル装置。

【請求項 6 9】

前記注入ポートが、前記用量の前記薬剤を、前記第一の閉塞要素及び前記第二の閉塞要

50

素の間で分離された前記部分に送達することができるように、前記注入ポートが前記カテーテル装置の前記第一の閉塞要素及び前記第二の閉塞要素の間に配置される、請求項 6 8 に記載のカテーテル装置。

【請求項 7 0】

前記腫瘍が脾臓腫瘍である、請求項 6 4 に記載のカテーテル装置。

【請求項 7 1】

前記カテーテル装置の前記血管への前記挿入が、前記線量の放射線の前記投与後に行われる、請求項 6 4 に記載のカテーテル装置。

【請求項 7 2】

前記線量の放射線の前記投与に続いて所定の期間の後に前記用量の前記薬剤を送達するためのものである、請求項 6 4 に記載のカテーテル装置。

10

【請求項 7 3】

前記所定の期間が、前記線量の放射線による前記標的領域の血行遮断を可能にする、請求項 7 2 に記載のカテーテル装置。

【請求項 7 4】

前記所定の期間が、2 週間～6 ヶ月である、請求項 7 2 に記載のカテーテル装置。

【請求項 7 5】

前記標的領域が、1 つ以上のさらなる線量の放射線が投与された、請求項 7 4 に記載のカテーテル装置であって、

前記線量の放射線及び前記さらなる線量の放射線が 1 ～5 週間の期間投与され、

20

前記線量の放射線及び前記さらなる線量の放射線が、合計 2 0 ～5 0 グレイ (G y) の放射線量を含む、前記カテーテル装置。

【請求項 7 6】

前記放射線量が、前記腫瘍の 1 つ以上の特徴に基づいて選択され、前記 1 つ以上の特徴が、前記腫瘍の位置、及び前記腫瘍のサイズのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 7 5 に記載のカテーテル装置。

【請求項 7 7】

請求項 7 4 に記載のカテーテル装置であって、前記用量の前記薬剤が、第一の用量の第一の薬剤であり、さらに、前記動脈の前記分離された領域へ第二の用量の第二の薬剤を送達することを含む、前記カテーテル装置。

30

【請求項 7 8】

前記第一の薬剤が色素であり、前記第二の薬剤が化学療法剤である、請求項 7 7 に記載のカテーテル装置。

【請求項 7 9】

前記第一の薬剤が第一の化学療法剤であり、前記第二の薬剤が前記第一の化学療法剤とは異なる第二の化学療法剤である、請求項 7 7 に記載のカテーテル装置。

【請求項 8 0】

(i) 腫瘍を含む標的領域に、ある線量の放射線を投与するのに用いるための放射線源、及び (i i) 前記線量の放射線が投与された前記標的領域に最も近い血管の部分へ、ある用量の薬剤を送達するのに用いるための、前記血管に挿入されるカテーテル装置を含むシステムであって、前記カテーテル装置は、第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素を含み、前記第一の閉塞要素及び前記第二の閉塞要素は、前記標的領域に最も近い前記血管の前記部分を分離するためのものである、前記システム。

40

【請求項 8 1】

前記薬剤が化学療法剤である、請求項 8 0 に記載のシステム。

【請求項 8 2】

前記化学療法剤が、ドキソルビシン、エルロチニブ塩酸塩、エベロリムス、5 - F U、フルオロウラシル、フォルフィリノックス、ゲムシタピン塩酸塩、ゲムシタピン - シスプラチン、ゲムシタピン - オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩リボソーム、ロイコボリン、マイトマイシン C、マイトザイトレックス、ムタマイシン、オキサリプラチン、バク

50

リタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、及びリンゴ酸スニチナブからなる群から選択される１つ以上の化合物からなる、請求項８１に記載のシステム。

【請求項８３】

前記化学療法剤が、ドキソルビシン、エルロチニブ塩酸塩、エベロリムス、５－ＦＵ、フルオロウラシル、フォルフィリノックス、ゲムシタピン塩酸塩、ゲムシタピン－シスプラチン、ゲムシタピン－オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩リボソーム、ロイコボリン、マイトマイシンＣ、マイトザイトレックス、ムタマイシン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、及びリンゴ酸スニチナブからなる群から選択される少なくとも２つの化合物からなる、請求項８１に記載のシステム。

10

【請求項８４】

前記カテーテル装置が、管腔及び注入ポートを画定し、前記管腔が、前記注入ポートと連通し、前記用量の前記薬剤を前記部分に送達するように構成される、請求項８０に記載のシステム。

【請求項８５】

前記注入ポートが、前記用量の前記薬剤を、前記第一の閉塞要素及び前記第二の閉塞要素の間で分離された前記部分に送達することができるように、前記注入ポートが前記カテーテル装置の前記第一の閉塞要素及び前記第二の閉塞要素の間に配置される、請求項８４に記載のシステム。

【請求項８６】

20

前記腫瘍が脾臓腫瘍である、請求項８０に記載のシステム。

【請求項８７】

前記カテーテル装置の前記血管への前記挿入が、前記線量の放射線の前記投与後に行われる、請求項８０に記載のシステム。

【請求項８８】

前記カテーテル装置が、前記線量の放射線の前記投与に続いて所定の期間の後に前記用量の前記薬剤を送達するためのものである、請求項８０に記載のシステム。

【請求項８９】

前記所定の期間が、前記線量の放射線による前記標的領域の血行遮断を可能にする、請求項８８に記載のシステム。

30

【請求項９０】

前記所定の期間が、２週間～６ヶ月である、請求項８８に記載のシステム。

【請求項９１】

前記標的領域が、１つ以上のさらなる線量の放射線が投与された、請求項８０に記載のシステムであって、
前記線量の放射線及び前記さらなる線量の放射線が１～５週間の期間投与され、
前記線量の放射線及び前記さらなる線量の放射線が、合計２０～５０グレイ（Ｇｙ）の放射線量を含む、前記システム。

【請求項９２】

前記放射線量が、前記腫瘍の１つ以上の特徴に基づいて選択され、前記１つ以上の特徴が、前記腫瘍の位置、及び前記腫瘍のサイズのうちの少なくとも１つを含む、請求項９１に記載のシステム。

40

【請求項９３】

請求項８０に記載のシステムであって、前記用量の前記薬剤が、第一の用量の第一の薬剤であり、さらに、前記動脈の前記分離された領域へ第二の用量の第二の薬剤を送達することを含む、前記システム。

【請求項９４】

前記第一の薬剤が色素であり、前記第二の薬剤が化学療法剤である、請求項９３に記載のシステム。

【請求項９５】

50

前記第一の薬剤が第一の化学療法剤であり、前記第二の薬剤が前記第一の化学療法剤とは異なる第二の化学療法剤である、請求項 9 3 に記載のシステム。

【請求項 9 6】

ある線量の放射線を投与された腫瘍を含む標的領域に最も近い血管の部分に対して、ある用量の薬剤を送達するのに用いるためのカテーテル装置であって、前記標的領域に最も近い前記血管の前記部分を分離するように、及び前記部分の管腔内圧を、前記血管及び前記標的領域の間の間質腔の圧力レベルに調整するように構成される、前記カテーテル装置。

【請求項 9 7】

前記カテーテル装置が、第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素を含み、前記第一の閉塞要素及び前記第二の閉塞要素が、前記血管の前記部分を分離するためのものである、請求項 9 6 の使用。

【請求項 9 8】

前記カテーテル装置が、さらに、前記部分の前記管腔内圧を測定するように構成される圧力センサーを含み、前記管腔内圧の前記調整が、前記圧力センサーによる測定値に基づく、請求項 9 7 に記載の使用。

【請求項 9 9】

前記管腔内圧の前記調整が、前記部分及び前記標的領域の間に圧力勾配が生じるように、前記部分の管腔内圧を前記標的領域の圧力より高いレベルに調整することを含み、前記圧力勾配が、前記薬剤の前記標的領域への浸透を増加させるように構成される、請求項 9 6 の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年5月18日に提出された、米国仮特許出願第62/507,962号、発明の名称「Methods for Treating Cancerous Tumors」、及び2017年11月8日に提出された、通常の特許出願第15/807,011号、発明の名称「Methods for Treating Cancerous Tumors」の優先権ならびに利益を主張する。当該出願の各々の開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

細胞が制御不能に分裂し始めるとがんが始まる。最終的には、これらの細胞は、目に見える塊または腫瘍を形成する。固形腫瘍は、通常は液体領域を含まない臓器または軟部組織に由来する異常な組織の塊である。固形腫瘍のいくつかの例としては、膵臓癌、肺癌、脳癌、肝臓癌、子宮癌、及び結腸癌が挙げられる。

【0003】

従来、腫瘍は、外科的切除、放射線、及び/または化学療法で治療されてきた。外科的切除には、腫瘍組織の除去が含まれる。放射線は、強力なエネルギービームを用いてがん細胞を殺し、また、腫瘍を縮小する。また、化学療法には、がんを治療するための治療薬または薬物の使用が含まれる。しかし、外科的切除では、腫瘍が完全に除去されない場合がある。放射線及び化学療法は、極度の疲労、脱毛、感染症、嘔気嘔吐、及びその他それらの有用性を制限するものを含めた望ましくない全身性副作用をもたらす可能性がある。近年、患者の免疫系を直接活性化し、がん性細胞を攻撃することが、ある特定の固形腫瘍の治療に有望であることが示されたが、すべてではない。従って、現在の治療の安全性及び有効性の両方を改善する必要性が依然として存在する。

【0004】

経動脈化学送達(TAC)または経動脈化学塞栓術(TACE)を含めた局所的動脈内療法の使用は、ある特定のサブセットの固形腫瘍に対して臨床的に有益であることが示さ

れている。TACまたはTACEには、血管造影を用いて腫瘍を有する臓器を画像化し、腫瘍または腫瘍を含む臓器の一部に栄養を供給する動脈枝を分離し、分離された動脈を介して、その後化学療法を局所的にボラス注入することが含まれ得る。局所的動脈内療法は、高薬物濃度が腫瘍に到達することを可能にし、健康な組織と比較して、腫瘍塊への血流が不十分であるという問題を克服する。さらに、局所的動脈内療法はまた、非局所的注入と比較して、腫瘍細胞膜でより高レベルの薬物濃度を生じ、それにより、薬物の細胞取り込みを高めることにより、化学療法薬の初回通過効果を生かすことができる。最後に、局所送達、化学療法の全身性副作用を低減することができる。

【0005】

TAC及びTACEの欠点の1つは、腫瘍を含む臓器の最小の部分を標的とすることができる、腫瘍の栄養血管や動脈枝の選択的挿管及び分離が必要であることである。しかし、腫瘍を含む臓器のごく一部を標的とし、薬物送達をこれに限定し、それと同時にがん治療による所望の有効性レベルを達成することは困難であり得る。一方では、臓器のごく一部に薬物送達を限定することで、周辺の健康な組織に対する投与薬物の潜在的な影響を低減することができる。しかし、そのまた一方で、分離された領域が小さくなりすぎると、腫瘍による薬物取り込みレベルが減少し、がん治療の有効性を低減する場合がある。これらの制限を考えると、腫瘍の栄養血管の特定の供給 (feeding) / 供給 (supplying) 枝への挿管及び分離の必要性に加えて、ならびにそれとは独立して、十分な用量の化学療法薬の送達方法が非常に望ましい。

【0006】

膵臓癌

2016年、膵臓癌は、米国のがんによる死亡原因の第4位を占め、男性及び女性で10番目に多く診断される腫瘍型として位置づけられた。膵臓癌による発症及び死亡の推定値は、それぞれ、約53,070人及び41,780人である (American Cancer Society: Cancer Facts and Figures, American Cancer Society, 2016)。米国人口の人口統計の変化ならびに発症率及び死亡率の変化に基づく予測により、早期診断が可能になるか、またはより良い治療選択肢が利用可能にならない限り、膵臓癌は2020年までに米国のがんによる死亡原因の4位から2位に移行する見込みであることが分かる。

【0007】

膵臓癌の治療としての全身化学療法は、全身に注入された薬物が膵臓には中程度にしか浸透しないことによる、膵臓への低薬物浸透のため、効き目が穏やかな場合があり、これは、一般に患者の体内で毒性を増加させるものの、がんには影響を与えない場合がある。多くの場合、膵臓にある腫瘍は、動脈の周囲組織に位置し、標的化及び分離され得る動脈の領域には位置しない。従って、生物学的作用物質または薬物が腫瘍に到達し、これを治療することは困難であり得る。固形腫瘍の中でも、膵臓の腫瘍への薬物送達は、膵臓の乏血管性及び不十分なかん流性のために特に困難である。膵臓の独特の環境が、臓器組織内での薬物レベルの低下に適しており、これが、腫瘍細胞への送達を機能的血管系に依存する全身化学療法の有効性を減少させている。さらに、化学療法の効果は、濃度依存性であり、全身注入は多くの場合、低濃度をもたらす。膵臓癌の治療における用量制限は別として、化学療法剤の多くの全身性副作用は、この治療から生じる可能性がある。

【0008】

膵臓腫瘍に対する化学療法剤の有効性を高めると同時に全身毒性を減少させるため、様々な研究者が従来の血管内カテーテルを用いて膵臓に薬物を直接送達した。これらの最初の試みは、膵臓及びその隣接臓器への冗長な血液供給性により制限されてきた。膵臓血管の非選択的係合もまた、他の隣接臓器への化学療法の洗い流しにつながる可能性がある。膵臓への動脈枝のほとんどは小さい。従って、従来のカテーテルを介したこれらの小さい枝の選択的係合は困難である。このように、これら及びその他の欠陥に対処する必要がある。

【0009】

肺癌

肺癌は、治療が困難な致死性の高い別のがんである。肺癌は、がん死亡全体の23%を占める。タバコの煙に長期間さらされることが、肺癌の原因の80~90%である。非喫煙者は、肺癌症例の10~15%を占め、これらの症例は、多くの場合、遺伝的要因または他の環境曝露の組み合わせに起因する(Vogl, T. J., et al., Seminars in Interventional Radiology, 2013, 30(2): 176-184)。

【0010】

肺癌の標準的治療法は、該癌の具体的な病理、病期、及び当該患者のパフォーマンスステータス(例えば、呼吸能力)に依存する。従来の治療選択肢は、外科手術、化学療法、免疫療法、放射線療法、及び緩和ケアである。化学療法剤の局所送達のための血管内技術もまた肺癌の治療に用いられており、動脈化学塞栓術、気管支動脈注入(BAI)、分離肺かん流(ILP)、及び肺かん流等のがん治療を含む。米国で非小細胞肺癌の治療に承認された化学療法薬としては、メトトレキサート、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、アフアチニブマレイン酸塩、エベロリムス、アレクチニブ、ペメトレキセドニナトリウム、アテゾリズマブ、ペバシズマブ、カルボプラチン、セリチニブ、クリゾチニブ、ラムシルマブ、ドセタキセル、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、アフアチニブマレイン酸塩、ゲムシタピン塩酸塩、ペンプロリズマブ、メクロレタミン塩酸塩、メトトレキサート、ピノレルビン酒石酸塩、ネシツムマブ、ニボルマブ、パクリタキセル、ラムシルマブ、及びオシメルチニブ、ならびに併用のカルボプラチン-タキソール及びゲムシタピン-シスプラチンが挙げられる(<https://www.cancer.gov/aboutcancer>)。小細胞肺癌の治療に承認された薬物としては、メトトレキサート、エベロリムス、ドキシソルピシン塩酸塩、リン酸エトポシド、トポテカン塩酸塩、メクロレタミン塩酸塩、及びトポテカンが挙げられる(<https://www.cancer.gov/aboutcancer>)。小細胞肺癌等の肺癌は、放射線療法と1つ以上の化学療法薬の併用で治療されることがある。しかし、非小細胞肺癌等のその他のタイプの肺癌は、現在の化学療法薬には反応しない場合がある。多くの場合、現在の治療法は有意義な治療または緩和ケアを提供するには効果的でない。従って、肺癌腫瘍の治療に対するより効果的な方法を有することが望ましい。

【0011】

脳癌

悪性神経膠腫は、成人の原発性悪性脳腫瘍の最大80%を占める。これらの中でも、神経膠芽腫は最も致命的であり、悪性神経膠腫全体の82%を占める(Suryadevara, C. M., et al., Surg. Neurol. Int., 2015, 6(1): S68-S77)。現在の標準治療としては、外科的切除、それに続く補助外照射及びテモゾロミド等の薬物による化学療法が挙げられる。従来の治療は、非特異的であり、しばしば健康な脳組織の無残な破壊をもたらす。これらの治療は、体の自由を奪う可能性があり、また、わずか12~15ヶ月という全生存期間の中央値を生み出す。さらに、神経膠芽腫の浸潤性は、完全切除を困難にし、その神経膠芽腫は初期治療後に再発する可能性がある。悪性神経膠腫はまた、高度に血管新生された腫瘍であり、血管新生を調節するその独特の能力が、既知の治療に対する耐性に寄与している。

【0012】

多形神経膠芽腫を含めた悪性神経膠腫は、動脈間化学療法で治療されている。通常、カテーテルを大腿動脈に挿入し、頸動脈で止めると同時に、別のマイクロカテーテルも大腿動脈に挿入し、化学療法の実施用に腫瘍に栄養を供給する特定の血管を探索するのに使用する(Burkhardt, J. K., et al., Interventional Radiology, 2011, 17: 286-295)。しかし、かかる方法は必ずしも効果的ではなく、改善され得る。

【0013】

肝臓癌

肝臓癌は、固形腫瘍を特徴とする別の治療が困難ながんである。2016年には、米国で推定39,230人の成人（男性28,410人及び女性10,820人）が原発性肝臓癌と診断される。肝臓癌はまた、通常体の他の部位に転移する。この疾患で今年には27,170人の死亡（男性18,280人及び女性8,890人）が生じると推定される。肝臓癌は、男性では10番目に多いがんであり、がんの死因の第5位である。また、女性ではがんの死因の第8位である（American Cancer Society: Cancer Facts and Figures, American Cancer Society, 2016）。米国と比較すると、肝臓癌は、アフリカ及び東アジアの発展途上国ではるかに多く見られる。いくつかの国では、これが最も一般的ながん型である。肝臓癌患者の1年生存率は44%である。5年生存率は17%である。早期に診断された患者の43%については、5年生存率は31%である一方、癌が周囲組織もしくは臓器及び/または所属リンパ節に広がっている場合は、わずか11%である。癌が体の遠隔部分に広がっている場合、5年生存率はわずか3%である（<http://www.cancer.net/cancer-types/liver-cancer/statistics>）。

10

20

30

40

50

【0014】

現在、肝細胞癌及び肝硬変の患者は、肝臓に直接治療を送達する技術を用いた非特異的経動脈療法で治療されることが多い（Lewandowski, R. J., et al., Radiology, 2011, 259(3): 641-657）。医師は、大腿動脈を使用して、肝臓に栄養を供給する2つの血管のうちの1つである肝動脈にアクセスする。TACE等の経動脈療法は、肝臓への化学療法の直接の送達に続いて、当該化学療法を塞栓するプロセスを含む。この治療では、粘度の高い油性物質（例えば、リビオドール）を化学療法（例えば、フロクスウリジン、ソラフェニブトシル酸塩、またはプラチノール、マイトマイシン、及びアドリアマイシンの混合物）と混合し、放射線ガイダンス下でカテーテルを介して、腫瘍に供給する動脈に直接注入する。このリビオドールまたは他の粒子は、化学療法を腫瘍内に封じ込めるのに役立ち、さらなる血流を遮断し、その結果として腫瘍の食物及び酸素の供給を断ち切る。ドキシソルピシン充填ビーズでのTACEは、肝臓に直接ビーズを送達し、これにより、化学療法が時間とともにゆっくりと放出され、また、腫瘍への血流が遮断される。同様の治療では、放射性イットリウムビーズが肝動脈にカテーテルを介して送達される。このビーズが腫瘍に放射線を照射し、これにより腫瘍細胞が殺されるが、肝臓の他の意図しない領域もまた放射線を受ける可能性があり、健康な組織の望ましくない破壊を引き起こす。従って、現在の治療法を改善する必要がある。

【0015】

子宮癌

2016年、米国では推定60,050人の女性が子宮内膜癌と診断され、推定10,470人の死亡が生じている（<http://www.cancer.net/cancer-types/uterine-cancer/statistics>）。子宮癌は、米国では女性の4番目に多いがんである。子宮内膜癌の発症率は、主に肥満の増加により上昇しており、肥満は本疾患の重要な危険因子である。米国では、これは女性の6番目に多いがんによる死亡原因であり、5年生存率は82%である。

【0016】

併用化学放射線療法（CCRT）は、局所進行性子宮頸癌の主要な治療法である。ネオアジュバント化学療法（NAC）は、CCRTが標準になるまで広く用いられ、矛盾する結果が報告されている。ネオアジュバント動脈内化学療法（IANAC）は、全身化学療法の代替として、NACを送達するための別の方法である。IANACは、全身化学療法やCCRTでは得ることができない有益な結果を達成すると報告されている。Kawaguchiらは、シスプラチンによるIANAC、それに続く広範子宮全摘術または放射線療法が、ステージIIIBの子宮頸癌に対して、併用化学放射線療法と同様の結果を与えることを報告している（Kawaguchi et al., World Journal of Oncology, 2013, 4(6): 221-229）。子宮頸癌の治

療のために米国での使用が承認されている薬物としては、ベパシズマブ、ブレオマイシン、トポテカン塩酸塩、及び併用のゲムシタビン - シスプラチンが挙げられる。子宮内膜由来の子宮癌は、例えば、酢酸メゲストロールで治療され得る。しかし、現在の治療法からは化学療法剤の多くの全身性副作用が生じ得る。子宮腫瘍を標的化する特定の手段を有することが望ましい。

【0017】

結腸癌

米国では、結腸直腸癌は、すべての成人を合わせて毎年診断される4番目に多いがんである。これとは別に、男性では3番目に多いがんであり、女性では3番目に多いがんである。2016年、米国では推定134,490人の成人が結腸直腸癌と診断され、結腸癌の新規症例は95,270であり、直腸癌の新規症例は39,220であった。2016年には、49,190人の死亡（男性26,020人及び女性23,170人）が結腸または直腸癌に起因したと推定されている。結腸直腸癌は、米国のがんによる死亡原因の第2位を占めるものの、早期に発見された場合には、しばしば治癒することが可能である。このがん型による死亡率は、おそらくは早期診断精度の向上により、1980年代半ばより減少している。結腸直腸癌の5年生存率は65%であり、10年生存率は58%である（<http://www.cancer.net/node/18707>）。

10

【0018】

可能であれば、結腸直腸腫瘍の外科的な除去は、癌を完全に排除するために最適な治療である。しかしながら、他の臓器、特に肝臓及び肺への転移が一般的であり、これが結腸及び直腸癌の治療を劇的に複雑にする。それ故、体の他の臓器に存在する転移した結腸癌及び直腸癌の治療法を有することが望ましい。米国での結腸癌の治療における使用が承認されている薬物としては、ベパシズマブ、イリノテカン塩酸塩、カペシタビン、セツキシマブ、ラムシルマブ、オキサリプラチン、5-FU、フルオロウラシル、ロイコボリンカルシウム、トリフルリジン、チピラシル塩酸塩、オキサリプラチン、パニツムマブ、ラムシルマブ、レゴラフェニブ、アフリベルセプト（ziv-aflibercept）、ならびに併用のcapox、フォルフィリ - ベパシズマブ、フォルフィリ - セツキシマブ、FU-LV、xeliri及びxeloxが挙げられる。

20

【発明の概要】

【0019】

本明細書では、例えば、がん性腫瘍の治療に関する装置及び方法を記載する。いくつかの実施形態では、該方法は、a)第一に、固形腫瘍を含む領域を標的とする放射線療法のコースを実施すること、b)第二に、当該領域の微小血管系に放射線が作用するための期間待機すること、及びc)第三に、治療有効用量の化学療法剤を、当該固形腫瘍近傍の分離された動脈部分に投与することを含む。

30

【0020】

いくつかの実施形態では、該方法は、a)第一に、固形腫瘍を含む領域に対して、標的線量の放射線を投与すること、b)第二に、一定期間待機すること、c)第三に、がん性腫瘍を含む領域を、例えば、腫瘍に最も近い動脈部分を分離することによって分離すること、及びd)第四に、局所治療有効用量の化学療法剤を投与することを含む。

40

【0021】

いくつかの実施形態では、該方法は、a)固形腫瘍を含む領域に放射線療法のコースを実施すること、b)当該腫瘍に最も近い血管系の近位及び遠位部を分離し、分離された動脈部分を生じること、c)分離された動脈部分の管腔内圧を間質のレベルまで低減すること、及びd)治療有効用量の化学療法薬を投与することを含む。1つの実施形態では、該方法は、放射線療法のコースを実施するステップの後、一定期間待機するさらなるステップを含む。

【0022】

いくつかの実施形態では、該方法は、腫瘍を含む標的領域に放射線療法を送達すること、及びカテーテル装置を動脈に挿入することを含み、ここで、該カテーテル装置は、第一

50

の閉塞部材、第二の閉塞部材、及び注入ポートと流体連通する管腔を画定する本体を具備する。該注入ポートは、第一の閉塞部材と第二の閉塞部材の間に配置される。第一の閉塞部材と第二の閉塞部材は、標的領域に最も近く配置された動脈の領域に移動される。第一の閉塞部材と第二の閉塞部材は、標的領域に最も近く配置された動脈の領域を分離するために展開される。ある用量の化学療法剤が次いで動脈の分離された領域に、管腔及び注入ポートを介して送達される。該化学療法剤は、動脈の分離された領域から、腫瘍を含む標的領域に浸透する。

【0023】

一部の実施形態では、該方法は、腫瘍を含む標的領域に、ある線量の放射線を投与すること、第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素を含むカテーテル装置を血管に挿入すること、該第一の閉塞要素と該第二の閉塞要素を用いて、標的領域に最も近い血管の部分を分離すること、ならびに該カテーテル装置を介して当該部分に、ある用量の薬剤を送達することを含む。

10

【0024】

いくつかの実施形態では、該方法は、腫瘍を含む標的領域に、ある線量の放射線を投与すること、標的領域に最も近い血管の部分を分離すること、当該部分の管腔内圧を、該血管と該標的領域の間の間質腔の圧力レベルに調整すること、及びカテーテル装置を介して当該部分に、ある用量の薬剤を送達することを含む。

【0025】

いくつかの実施形態では、ある線量の放射線が投与された腫瘍を含む標的領域に最も近い血管の部分へある用量の薬剤を送達するための、血管に挿入されるカテーテル装置の使用を開示する。該カテーテル装置は、第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素を具備することができ、該第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素は、標的領域に最も近い血管の部分を分離するためのものである。

20

【0026】

いくつかの実施形態では、(i)腫瘍を含む標的領域に、ある線量の放射線を投与するための放射線源、及び(ii)該線量の放射線が投与された標的領域に最も近い血管の部分へある用量の薬剤を送達するための、血管に挿入されるカテーテル装置を含むシステムの使用を開示する。該カテーテル装置は、第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素を具備することができ、該第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素は、標的領域に最も近い血管の部分を分離するためのものである。

30

【0027】

いくつかの実施形態では、ある線量の放射線が投与された腫瘍を含む標的領域に最も近い血管の部分へある用量の薬剤を送達するための、カテーテル装置の使用を開示する。該カテーテル装置は、標的領域に最も近い血管の部分を分離すること、及び当該部分の管腔内圧を、該血管と該標的領域の間の間質腔の圧力レベルに調節することができる。

【0028】

いくつかの実施形態では、ある線量の放射線が投与された腫瘍を含む標的領域に最も近い血管の部分へある用量の薬剤を送達するのに用いるための、血管に挿入されるカテーテル装置を開示する。該カテーテル装置は、第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素を具備することができ、該第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素は、標的領域に最も近い血管の部分を分離するためのものである。

40

【0029】

いくつかの実施形態では、(i)腫瘍を含む標的領域に、ある線量の放射線を投与するのに用いるための放射線源、及び(ii)該線量の放射線が投与された標的領域に最も近い血管の部分へある用量の薬剤を送達するのに用いるための、血管に挿入されるカテーテル装置を含むシステムを開示する。該カテーテル装置は、第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素を具備することができ、該第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素は、標的領域に最も近い血管の部分を分離するためのものである。

【0030】

50

いくつかの実施形態では、ある線量の放射線が投与された腫瘍を含む標的領域に最も近い血管の部分へある用量の薬剤を送達するのに用いるためのカテーテル装置を開示する。該カテーテル装置は、標的領域に最も近い血管の部分と分離すること、及び当該部分の管腔内圧を、該血管と該標的領域の間の間質腔の圧力レベルに調整することができる。

【0031】

いくつかの実施形態では、腫瘍の治療に用いるための、ドキソルビシン、エルロチニブ塩酸塩、エベロリムス、5-FU、フルオロウラシル、フォルフィリノックス、ゲムシタピン塩酸塩、ゲムシタピン-シスプラチン、ゲムシタピン-オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩リポソーム、ロイコボリン、マイトマイシンC、マイトザイトレックス、ムタマイシン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、またはリンゴ酸スニチナブのいずれかから選択される1つ以上の化合物を含む化学療法剤を開示する。該化学療法剤は、腫瘍の周囲組織に適用される放射線療法のコースに続いて、該放射線療法による当該組織の縮小または血行遮断に十分な期間の後、投与することができる。

10

【0032】

いくつかの実施形態では、腫瘍の治療に用いるための、ドキソルビシン、エルロチニブ塩酸塩、エベロリムス、5-FU、フルオロウラシル、フォルフィリノックス、ゲムシタピン塩酸塩、ゲムシタピン-シスプラチン、ゲムシタピン-オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩リポソーム、ロイコボリン、マイトマイシンC、マイトザイトレックス、ムタマイシン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、またはリンゴ酸スニチナブのいずれかから選択される1つ以上の化合物を含む化学療法剤を開示する。該化学療法剤は、腫瘍の周囲組織に最も近い血管に、当該組織に放射線療法のコースを実施した後、投与することができる。

20

【0033】

いくつかの実施形態では、ある方法は、腫瘍の周囲組織に放射線のコースを実施すること、少なくとも1つの閉塞要素を含むカテーテル装置を血管に挿入すること、該少なくとも1つの閉塞要素を用いて当該組織に最も近い血管の部分と分離すること、及び該カテーテル装置を介して当該部分に化学療法剤を送達することを含む。

【0034】

いくつかの実施形態では、ある方法は、最初に、ある線量の放射線を、腫瘍を含む標的組織に投与すること、及び、2回目に、当該標的組織に、ある用量の化学療法剤を送達することを含み、該2回目は、該最初より一定期間の後であり、該線量の放射線は、当該期間に該標的組織内で微小血管系を縮小するのに有効である。

30

【0035】

本発明の他の目的は、以下の明細書及び特許請求の範囲を読むことにより、当業者には明らかになり得る。

【0036】

本特許または出願ファイルには、カラーで作成された少なくとも1つの図面が含まれている。カラー図面（複数可）を含む本特許または特許出願公開の写しは、要求及び必要な料金の支払いの後、特許局によって提供される。

40

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】実施形態による、血管内に配置されたカテーテル装置の図である。

【図2】本明細書に記載の実施形態による、がん性腫瘍の治療方法を示すフローチャートである。

【図3】実施形態による、治療を受けている間の経時的な血管内の圧力の変化（mmHg）を示すグラフである。

【図4A】実施形態による、血管内に配置された拡張した構造で示されるカテーテル装置の概略図である。

【図4B】実施形態による、血管周囲組織への注入薬剤の分散の概略図である。

50

【図 5】本明細書に記載の実施形態による、がん性腫瘍の治療方法を示すフローチャートである。

【図 6】図 6 A は、放射線療法を適用しない、血管周囲組織への注入薬剤の分散の図であり、図 6 B は、本明細書に記載の実施形態による、放射線療法を適用した、血管周囲組織への注入薬剤の分散の図である。

【図 7】本明細書に記載の方法による治療を受けた後の脾臓腫瘍の画像である。

【図 8】実施形態による、微小血管系を介した血管周囲組織への注入薬剤の浸透を示す画像である。

【図 9】本明細書に記載の異なる方法によって治療された患者の生存率を比較するグラフである。

10

【図 10】本明細書に記載の異なる方法によって治療された患者の生存率を比較する棒グラフである。

【図 11】実施形態による、患者の鼠径部の血管に配置されたカテーテル装置の画像である。

【図 12】実施形態による、治療を受けた後の血管周囲組織への注入薬剤の浸透を示す画像である。

【図 13】本明細書に記載の実施形態による、腫瘍の治療方法を示すフローチャートである。

【図 14】本明細書に記載の実施形態による、腫瘍を含む標的組織に投与される放射線の概略図である。

20

【図 15】本明細書に記載の実施形態による、腫瘍を含む標的組織に送達されるある用量の化学療法剤の概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0038】

本出願は、記載される特定の方法にも特定の組成物にも限定されない。本出願の範囲は、添付の特許請求の範囲及びそれらの均等物によってのみ限定されるため、本明細書で使用する用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的とし、限定することを意図しないことも理解される。

【0039】

別段の定義のない限り、本明細書で使用する技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似したまたは同等の任意の方法及び材料を本出願の実施または試験に用いることができるが、好ましい方法及び材料をここに記載する。

30

【0040】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用する、単数形「a」、「and」、及び「the」は、文脈上明らかに他を指示しない限り、複数の指示対象を含む。従って、例えば、「化学療法薬」という用語は、単一の化学療法薬または化学療法薬の組み合わせを意味することを意図し、「放射線療法のコース」は、放射線療法の1つ以上のコース、またはそれらの組み合わせを意味することを意図し、「薬剤」という用語は、単一の薬剤または薬剤の組み合わせを意味することを意図する等である。

40

【0041】

本開示に従って使用される場合、以下の用語は、特に明記しない限り、以下の意味を有すると理解されるものとする。

【0042】

「近位」及び「遠位」という単語は、それぞれ、患者に医療装置を、その装置の先端（すなわち、遠位端）を最初に患者の体内に入れることにより挿入する操作者（例えば、外科医、医師、看護師、技師等）に近づく、及び該操作者から離れる方向を指す。従って、例えば、患者の体内に最初に挿入されたインプラントの端は、そのインプラントの遠位端であり、最後に患者の体内に入るインプラントの端がそのインプラントの近位端である。

【0043】

50

がん性腫瘍を「治療する」、「治療すること」、及び「治療」とは、がんの症状の頻度を減らすこと（症状を完全に排除することを含む）、がんの発生を回避すること、及び／またはがんの症状の重症度を低下させることを指す。

【0044】

「治療有効量」及び「治療有効用量」とは、がん性腫瘍を治療するために患者に投与された場合、かかる治療を達成するのに十分な化合物の量または用量を意味する。「治療有効量」または「治療有効用量」は、例えば、当該化合物、当該腫瘍のサイズ、及び治療される患者の年齢、体重等によって異なる。

【0045】

本発明の概要

本出願は、固形がん性腫瘍の治療または改善方法を提供し、ここでは、標的放射線療法のコースを第一に1つ以上の腫瘍を含む領域に実施する。該放射線が当該腫瘍（複数可）のサイズを縮小するのに効果を発揮するまで一定期間を経過させる。該放射線はまた、当該腫瘍（複数可）を含む領域の組織における微小血管系を縮小し得る。この期間の後、治療有効量の化学療法剤を、当該固形腫瘍の近傍の分離された動脈部分に投与する。該動脈部分の分離は、該腫瘍に最も近い血管系の近位及び遠位部分を分離することによって達成してもよく、それにより、管腔内圧がその後間質のレベルまで低下する。治療有効量の該化学療法剤がその後注入により投与され得る。放射線療法とそれに続く適切に投与される化学療法の併用は補完的であり、併用した場合には相乗的な臨床効果がある。

【0046】

TAC及びTACE等の化学療法の動脈内送達は、ある特定の固形腫瘍の治療に有効かつ安全であることが示されている。効果的なTACまたはTACEの必要条件は、近くの動脈血管、より一般的には、当該腫瘍自体に栄養を供給する血管の選択的係合である。栄養血管または血管枝の正確な係合は、膵臓腺癌が挙げられるがこれに限定されない固形腫瘍におけるTACE及びTACの使用の拡大にとって依然として大きな制限である。腫瘍または関連組織に供給する動脈の分離は、例えば、以下の複数の理由のため技術的課題であり得る：a) 特定の臓器に供給する専用の単一の血管がない臓器がある。b) 動脈の側枝及び末端枝は、側副血流を、目的の領域を越えて組織及び臓器に引き起こす可能性がある。c) 該腫瘍の栄養血管は、血管造影による検出には小さすぎる場合がある。d) 該栄養枝／動脈にカニユーレを挿入できない。

【0047】

これらの問題に対処するため、本明細書に開示する方法は、腫瘍を含む領域に放射線療法を実施することを含み得る。該放射線は、腫瘍を含む領域の組織の微小血管系を縮小し得る。放射線療法の後、腫瘍に最も近い血管系（例えば、動脈）の近位及び遠位部分を、ダブルバルーンカテーテルを用いて分離する。側枝及び末端枝の両方を除外することにより、薬物の流出を防ぐ。当該領域の当該組織における微小血管系の縮小もまた薬物の流出を低減する。分離された動脈部分において両方のバルーンが膨張すると、管腔内圧が間質のレベル（通常、10～20 mmHg）に低下する。例えば、化学療法薬等の治療薬を、分離された動脈部分に注入することができる。分離された領域において大きな流出のない化学療法薬の注入は、単離された血管部分で少なくとも約30 mmHgの管腔内圧の上昇をもたらす。この圧力勾配は、注入薬剤が動脈壁を通過するようにし、周囲組織、特に該血管壁周囲の栄養血管に入るようにし、その後該治療薬が該組織へ流入する。この技術を、本明細書では、「経動脈微量注入」またはTAMPと呼ぶ。

【0048】

本明細書に記載のある特定の実施形態によれば、TAMPは、腫瘍動脈の供給または栄養血管の血管造影による識別及びカニユーレ挿入に依存せず、ひいては現在の技術の欠陥を克服する。TAMPでは、薬物は、動脈壁（例えば、内皮及び中膜）を通過した後、外膜及び間質に入る。到達する間質の濃度は、動脈壁を介した組織への薬物の流入ならびに該組織領域の毛細管及び静脈系を介した間質からの薬物の流出の両方に依存する。従って、上記のアプローチを用いて、流入の増加及び流出の減少の両方により、局所的な組織の

10

20

30

40

50

濃度を増加させることができる。TAMPによる薬物の流入を決定する注入パラメータとしては、バルーン間で達成される管腔内圧、管腔内の薬物濃度、及び注入期間が挙げられるがこれらに限定されない。これらのパラメータを変化させることにより、薬物の流入及び間質濃度を変えることができる。

【0049】

いくつかの実施形態では、カテーテル装置、例えば、参照することにより当該開示が本明細書に組み込まれる、米国特許出願第14/293,603号、出願日2014年6月2日、発明の名称「Devices, methods and kits for delivery of therapeutic materials to a target artery」、現在は米国特許第9,457,171号として発行、及び米国特許出願第14/958,428号、出願日2015年12月3日、発明の名称「Occlusion catheter system and methods of use」に記載のものが、本明細書に記載のTAMP技術に使用することができ、及び/または本明細書に記載のTAMP技術とともに使用するために適応され得る。図1は、カテーテル装置例100を示す。カテーテル装置100は、第一の閉塞要素102及び第二の閉塞要素104を具備する。閉塞要素102、104は、閉塞要素102、104が配置される身体管腔（例えば、動脈）を選択的に制限、遮断、妨害、もしくはその他の方法で閉塞するように構成される任意の適切な装置または機構であり得る。例えば、いくつかの実施形態では、閉塞要素102、104は、つぶれた（例えば、空気が抜けた）構成と、広げられた（例えば、膨らませた）構成の間を移行することができるインフレータブル・バルーン等でよい。第一の閉塞要素102は、第一のカテーテルの遠位端部分に結合することができ、第二の閉塞要素104は、第二のカテーテルの遠位端部分に結合することができる。別の方法として、いくつかの実施形態では、第一の閉塞要素102及び第二の閉塞要素104は、単一のカテーテルに、該カテーテルに沿った異なる点で結合することができる。カテーテル装置100は、身体管腔（例えば、動脈）の部分120を、第一の閉塞要素102と第二の閉塞要素104の間で画定される空間内で分離するために使用することができる。部分120の分離後、例えば、治療薬を分離された部分120及び周囲組織110に送達すること等の手順を、分離された部分120内で行うことができる。

【0050】

カテーテル装置100は2つの閉塞要素102、104を有するとして示されているが、本明細書に開示する方法とともに使用され得る他のカテーテル装置は、身体管腔の一部を分離するため必要に応じて、単一の閉塞要素または2つを超える閉塞要素（例えば、3つの閉塞要素）を含むことができる。例えば、単一の閉塞要素を備えたカテーテル装置は、血管の閉鎖された末端もしくは終端に隣接した、またはその近傍の血管の一部を分離するために使用することができる。別の方法として、3つ以上の閉塞要素を備えたカテーテル装置は、1つ以上の枝に分かれている血管の部分を分離するために使用することができる。

【0051】

図2は、TAMP手順を行うための方法200を示す。該方法は、202において、カテーテル（例えば、カテーテル装置100）を哺乳類の体内の身体管腔（例えば、動脈）内に導入することを含む。該カテーテルは、204において、標的領域に進められ、206において、該標的領域を分離するために使用され得る。いくつかの実施形態では、該カテーテルは、展開（例えば、膨張）され得る2つの閉塞部材（例えば、閉塞要素102、104）を含んで、当該身体管腔の部分を分離し、該部分をその側枝及び末端枝から排除することができる。例えば、第一の閉塞部材（例えば、遠位閉塞要素）は、207において、膨張され、第二の閉塞部材（例えば、近位閉塞要素）は、208において膨張され得る。該閉塞要素の展開後、210において、該カテーテル装置の注入ポートを介して、該2つの閉塞部材間にある分離された部分に薬剤が注入され得る。いくつかの実施形態では、該カテーテルは、単一の閉塞部材を含むことができ、該単一の閉塞部材は、末端または終端近傍の血管の一部等の、身体管腔の部分を分離するために使用され得る。いくつかの

実施形態では、造影剤を分離された部分に注入することができ、その周辺領域を可視化することができ、当該部分が正確に分離されたかどうかを判断することができる。例えば、該注入ポートを介した造影剤の注入で、必要以上の血管や身体管腔が該分離された領域に含まれないことを確認することができる。必要に応じて、カテーテルを移動させ、該カテーテルが正確に位置していることを臨床医が確認できるまで該手順を繰り返すことができる。カテーテルの位置の確認後、治療用細胞 / 生物学的 / 薬剤を、該注入ポートを介して分離された部分に導入することができる。

【 0 0 5 2 】

図 3 は、身体管腔（例えば、動脈）内の圧力（mmHg）が、TAMP 手順（例えば、200）が行われるにつれて経時的にどのように変化するかをグラフで示している。図 3 に示すように、身体管腔内の圧力は、第一のバルーンまたは閉塞要素が膨張されると低下し、第二のバルーンまたは閉塞要素が膨張されるまで低下し続ける。この圧力は、その後薬剤（例えば、造影剤、治療薬）が、該第一のバルーン及び第二のバルーンで分離された部分に注入されると上昇する。

10

【 0 0 5 3 】

図 4 A 及び 4 B は、身体管腔 310（例えば、動脈）内に配置されたカテーテル装置 300、及び注入薬剤 360 の身体管腔 310 を介した周囲組織への分散の例を概略的に示す。本明細書に記載の方法（例えば、方法 200）によれば、注入薬剤 360 は、分離された部分 320 に注入することができ、周囲組織に、例えば、濃度勾配によって浸出させることができる。図 4 B に示すように、注入薬剤 360 は、身体管腔 310 の壁 312 を介して周囲組織に浸出し得る。示すように、薬剤 360 の濃度は、身体管腔 310 の分離された部分 320 からの距離（ミリメートル（mm）で示される）が増加するにつれて減少する。

20

【 0 0 5 4 】

上記の技術と組み合わせ、当該化学療法薬の組織流出を減少させることができれば、身体管腔の分離された部分近傍の該薬物の濃度を有利に増加させることができる。腫瘍がこの領域に位置する場合、この濃度の増加で、当該腫瘍への該化学療法薬の効果を高めることができる。組織流出を減少させることができる 1 つの技術は、治療に先立って当該組織を照射することである。放射線は、がん性腫瘍を含む組織における組織微小血管系を減少させることができる。従って、組織微小血管系を減少させるための事前の放射線と TAMP を組み合わせることで、相乗効果が得られる。治療に先立つがん性組織の照射のステップ、微小血管系を減少させるための 2 週間以上の待機のステップ、それに続く、腫瘍に最も近い身体管腔（例えば、動脈）の分離された部分に化学療法を送達するための TAMP 技術の使用を組み合わせることで、TAMP 技術単独の使用ではもたらされない相乗効果が生まれる。

30

【 0 0 5 5 】

本明細書に記載の方法は、体の任意の臓器に起因する固形がん性腫瘍であって、分離することができる身体管腔（例えば、動脈）によって提供されるそれ自体の、または近位の血液供給を有する腫瘍を治療するために使用することができる。本明細書に記載の方法を用いて治療され得るがんの例は、膵臓癌、肺癌、肝臓癌、子宮癌、結腸癌、または脳癌であり得るが、これらに限定されない。

40

【 0 0 5 6 】

例えば、本明細書に記載の装置及び方法を使用して、患者の膵臓における標的領域を分離することができる。研究により、TAMP 治療に先立つ放射線のコースが、局所進行性の膵臓癌の患者に大きな臨床的利益をもたらすことが示された。これら 2 つのモダリティを組み合わせることで、平均生存期間が大幅に延長され、腫瘍マーカーが減少し、腫瘍のサイズが縮小した。本明細書に記載の方法によって実施される同様の併用療法は、TAMP が治療選択肢と見なされ得る他の臓器及び組織領域における固形腫瘍に臨床的利益を与え得る。かかる腫瘍としては、膵臓腫瘍、肺腫瘍、脳腫瘍、肝臓腫瘍、子宮腫瘍、及び結腸腫瘍が挙げられるがこれらに限定されない。

50

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、がん性腫瘍の治療方法は、第一に、固形がん性腫瘍を含む組織を標的とする放射線療法のコースを実施すること、第二に、当該血管系に該放射線の破壊作用の効果が出るまでの一定期間待機すること、及び第三に、治療有効用量の化学療法剤を、当該固形腫瘍近傍の身体管腔の分離された部分に投与することを含み得る。当該標的固形腫瘍は、例えば、脾臓腫瘍、肺腫瘍、脳腫瘍、肝臓腫瘍、子宮腫瘍、または結腸腫瘍であり得る。標的組織領域への放射線の投与としては、例えば、約 20 ~ 50 Gy の放射線を、約 1 ~ 5 週間にわたり、約 1 ~ 25 セッションで照射することを挙げることができる。放射線療法の実施と化学療法剤の投与の間の期間は、当該腫瘍の周囲組織の血行遮断を最大にするように選択され得る。具体的な放射線のコース及び具体的な組織領域または臓器を含めた様々な要因に応じて、この期間は、例えば、約 1 ~ 6 ヶ月、2 週間の短期間、または 6 ヶ月の長期間であり得る。適切な化学療法剤の例としては、ドキソルビシン、エルロチニブ塩酸塩、エベロリムス、5 - FU、フルオロウラシル、フォルフィリノックス、ゲムシタピン塩酸塩、ゲムシタピン - シスプラチン、ゲムシタピン - オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩リボソーム、ロイコボリン、マイトマイシン C、マイトザイトレックス、ムタマイシン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、もしくはリンゴ酸スニチナブ、またはこれら薬物の組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、がん性腫瘍近傍の身体管腔の部分は、化学療法剤を送達するためのカテーテル装置の使用によって分離され得る。いくつかの実施形態では、該カテーテル装置を使用して、当該身体管腔の分離された部分の管腔内圧を上昇させ、組織透過性を高めることができる。

10

20

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、がん性腫瘍の治療方法は、第一に、固形腫瘍を含む組織に対して、標的線量の放射線を投与すること、第二に、一定期間待機すること、第三に、がん性腫瘍を含む領域を分離すること、及び第四に、局所治療有効用量の化学療法剤を投与することを含み得る。本明細書に記載の他の方法と同様に、当該標的固形腫瘍は、例えば、脾臓腫瘍、肺腫瘍、脳腫瘍、肝臓腫瘍、子宮腫瘍、または結腸腫瘍であり得る。標的組織領域への放射線の投与としては、例えば、約 20 ~ 50 Gy の放射線を、約 1 ~ 5 週間にわたり、約 1 ~ 25 セッションで照射することを挙げることができる。放射線療法の実施と化学療法剤の投与の間の期間は、当該腫瘍の周囲組織の血行遮断を最大にするように選択され得る。具体的な放射線のコース及び具体的な組織領域または臓器を含めた様々な要因に応じて、この期間は、例えば、少なくとも 1 ヶ月であり得る。該分離された領域は、例えば、腫瘍に最も近い動脈であり得る。いくつかの実施形態では、カテーテル装置を用いて当該領域を分離することができる。該カテーテル装置は、分離された動脈における管腔内圧を上昇させるために使用することができる。該分離された領域は、例えば、腫瘍を含む組織の領域であり得る。適切な化学療法剤の例としては、ドキソルビシン、エルロチニブ塩酸塩、エベロリムス、5 - FU、フルオロウラシル、フォルフィリノックス、ゲムシタピン塩酸塩、ゲムシタピン - シスプラチン、ゲムシタピン - オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩リボソーム、ロイコボリン、マイトマイシン C、マイトザイトレックス、ムタマイシン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、もしくはリンゴ酸スニチナブ、またはこれら薬物の組み合わせが挙げられる。

30

40

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態では、がん性腫瘍の治療方法は、固形腫瘍を含む組織に放射線療法のコースを実施すること、当該腫瘍に最も近い血管系の近位及び遠位部を分離し、分離された動脈部分を生じること、分離された動脈部分の管腔内圧を間質のレベルまで低減すること、及び治療有効用量の化学療法薬を投与することを含み得る。該放射線療法のコースは、該化学療法薬の組織流出を減少させることができる。いくつかの実施形態では、該血管系は、動脈の側枝及び末端枝の両方を除外するように位置決めされたダブルバルーンカテーテルを用いて分離され得る。該化学療法薬は、間質圧を超える管腔内圧の上昇により

50

生じた圧力勾配によって動脈壁を介して周囲組織へと通過し得る。いくつかの実施形態では、該方法は、さらに、該放射線療法のコースを実施するステップの後に一定期間待機することを含み得る。放射線療法の実施と化学療法剤の投与の間の期間は、当該腫瘍の周囲組織の血行遮断を最大にするように選択され得る。例えば、具体的な放射線療法実施のコース及び具体的な組織領域を含めた様々な要因に応じて、この期間は、少なくとも2週間であり得る。該標的固形腫瘍は、例えば、脾臓腫瘍、肺腫瘍、脳腫瘍、肝臓腫瘍、子宮腫瘍、または結腸腫瘍であり得る。該化学療法薬は、例えば、単一の化学療法薬でも、化学療法薬の組み合わせでもよい。

【0060】

図5は、放射線の使用を含む腫瘍の治療方法500を示すフローチャートである。具体的には、該方法は、502において、標的領域に放射線療法のコースを実施することを含む。例えば、ある量の放射線（例えば、20～50Gy）が、患者に対して、複数のセッション（例えば、1～25セッション）で、一定期間（例えば、数日から6ヶ月）にわたり投与され得る。該標的領域は、腫瘍を含む組織の領域であり得る。該方法は次に、任意に、504において、該放射線療法が該標的領域の組織を血行遮断するための一定期間待機することを含む。

10

【0061】

方法500はさらに、506において、カテーテル（例えば、カテーテル装置100）を哺乳類の体内の身体管腔（例えば、動脈）内に導入することを含む。該カテーテルは、508において、標的領域に進められ、510において、該標的領域を分離するために使用され得る。いくつかの実施形態では、該カテーテルは、展開（例えば、膨張）され得る2つの閉塞部材（例えば、閉塞要素102、104）を含んで、当該身体管腔の部分分離し、該部分をその側枝及び末端枝から排除することができる。該閉塞要素の展開後、512において、該カテーテル装置の注入ポートを介して、該2つの閉塞部材間にある分離された部分に薬剤が注入され得る。いくつかの実施形態では、造影剤を分離された部分に注入することができ、その周辺領域を可視化することができ、当該部分が正確に分離されたかどうかを判断することができる。例えば、該注入ポートを介した造影剤の注入で、必要以上の血管や身体管腔が該分離された領域に含まれないことを確認することができる。必要に応じて、カテーテルを移動させ、該カテーテルが正確に位置していることを臨床医が確認できるまで該手順を繰り返すことができる。カテーテルの位置の確認後、治療用細胞/生物学的/薬剤を、該注入ポートを介して分離された部分に導入することができる。

20

30

【0062】

いくつかの実施形態では、放射線療法を実施するステップ（502）は、カテーテルを哺乳類の体内に導入するステップ（506）、標的領域にカテーテルを進めるステップ（508）、標的領域を分離するステップ（510）、及び/または治療薬を標的領域に注入するステップ（512）の間及び/または後に行うことができる。いくつかの実施形態では、方法500の1つ以上のステップは、方法500の他のステップの前、間、及び/または後に繰り返すことができる。

【0063】

図6A及び6Bは、身体管腔610の分離された部分620の周囲組織における栄養血管の微小血管系への放射線の影響を概略的に示している。微小血管系を減少させることにより、放射線療法は、薬物が本明細書に記載の方法、例えば、TAMPを用いて当該領域に送達された際の薬物の流出を減少させ、薬物の組織濃度を高める。図6Aは、放射線療法前の身体管腔610の分離された部分620の周囲組織の領域を示す。図6Bは、放射線療法後の組織の領域を示す。照射の後、微小血管系の連結部632（例えば、分離された部分620から静脈系630へ伸びる微小血管）の数が減少し、それにより、より高い濃度の注入薬剤660が該組織領域に残される。

40

【0064】

図6A及び6Bに示すように、カテーテル装置600を用いて、注入薬剤660を標的領域に送達することができる。カテーテル装置600は、本明細書に記載の他のカテーテ

50

ル装置（例えば、カテーテル装置 100 及びカテーテル装置 300）と同様であり得る。例えば、カテーテル装置 600 は、第一の閉塞要素 602 及び第二の閉塞要素 604 を有し、これらはそれぞれ、第一のカテーテル 601 及び第二のカテーテル 603 の遠位端部分に連結されている。カテーテル装置 600 はまた、第一の閉塞要素 602 と第二の閉塞要素 604 の間で分離された部分 620 に注入薬物 660 を送達するためのポート 605 を具備する。注入薬物 660 は、分離された部分 620 に送達されると、身体管腔 610 の壁 612 を通過して周囲組織に移行することができる。

【0065】

放射線療法

本明細書に記載の方法において、放射線療法としては、例えば、X 線、ガンマ線、陽子線、または他の適切な線源が照射する外照射療法を挙げることができる。放射線療法は、細胞の成長及び分裂を制御する遺伝物質を破壊することによって細胞を損傷する。放射線療法によって健康な細胞とがん性細胞の両方が損傷されるが、放射線療法の目標は、正常で健康な細胞をできる限り破壊しないことである。本明細書に記載の放射線療法は、できる限り治療される固形腫瘍（複数可）または固形腫瘍（複数可）のごく周辺の組織に標的を絞ることができる。

【0066】

通常、放射線治療計画は、患者の腫瘍（複数可）及びその周囲の正常領域の位置を示す詳細な画像スキャンを基にして、患者に合わせて個別に行われる。身体の異なる部分の正常組織が安全に受けることができる放射線量は、当業者には既知である。コンピューター断層撮影（CT）スキャンが最も頻繁に使用されるが、磁気共鳴画像（MRI）、陽電子放出断層撮影（PET）、及び超音波スキャンもまた使用され得る。放射線腫瘍医は、治療する正確な領域、腫瘍に照射される総放射線量、腫瘍周囲の正常組織に許容される線量、及び放射線照射の最も安全な角度（経路）を判断する。がん治療用の放射線量は Gy で測定される。これは、1 キログラムのヒト組織が吸収する放射線エネルギー量の尺度である。異なる型のがん細胞を殺すためには異なる線量の放射線が必要である。患者は、数週間にわたる毎日の治療セッションで外照射療法を受けることができる。治療セッションの回数は、投与される総放射線量を含めた多くの要因に依存する。例えば、総計画放射線量の一部を占める 1 回の線量が毎日投与され得る。別の例では、1 日に 2 回の治療が行われ得る。

【0067】

当業者には理解されるように、本発明の方法での使用に適した放射線療法のコースは、治療される特定のがん性腫瘍に依存する。任意の特定の個人用の特定の放射線量、放射線の期間、及び治療の回数は、がんの型、腫瘍（複数可）のサイズ、ならびに患者の年齢及び例えば、以前に受けた放射線量等の病歴を含めた様々な要因に依存する。併用化学療法もまた、投与される放射線量に影響を与え得る。

【0068】

すい臓がんを治療する場合、例えば、放射線療法のコースは、約 1 ~ 25 回の治療で約 1 ~ 5 週間にわたり照射される約 20 ~ 50 Gy の放射線であり得る。別の方法として、2 ~ 5 セッションの放射線を約 1 週間にわたり行うことができる。ある特定の型のがんに関しては、放射線療法の照射量は、1 Gy の低さであり得る。好ましい実施形態では、放射線療法のコースは、約 22 ~ 25 回の治療で約 4 ~ 5 週間にわたり照射される約 40 ~ 50 Gy の放射線であり得る。当業者には理解され得るように、本明細書に記載の方法に有用な放射線療法の量は、目的の固形腫瘍を血行遮断し、ひいては TAMP 技術が有利に使用できるようにするのに必要な量である。

【0069】

本明細書に記載の方法では、放射線療法の実施後、医師は、当該腫瘍性組織が死（例えば、壊死）に至るように、または血行遮断されるように、化学療法（例えば、化学療法剤）を実施する前に一定期間待機してもよい。例えば、腫瘍の治療に用いるための化学療法剤は、該腫瘍の周囲組織に適用される放射線療法のコースに続いて、該放射線療法により

該組織を縮小または血行遮断するのに十分な期間の後、投与され得る。別の方法として、またはさらに、腫瘍の治療に用いるための化学療法剤は、該腫瘍の周囲組織に近い血管に、放射線療法のコースを当該組織に実施した後に投与され得る。

【0070】

いくつかの実施形態では、この期間は、当該固形腫瘍及び/または当該固形腫瘍を含む組織の血行遮断を最大にするように選択され得る。いくつかの実施形態では、この期間は、十分な量の血行遮断に基づく化学療法の効果を最大にするように選択され得る。例えば、いくつかの実施形態では、当該組織の微小血管系の減少により、後に送達される化学療法剤の有効性を、薬物の流出を減少させることによって高めることができる。場合によっては、化学療法を実施する前に経過する期間は、少なくとも1ヶ月である。他の例では、該期間は、約2週間～6ヶ月である。

10

【0071】

化学療法薬

治療される具体的な固形がん性腫瘍を基にして具体的な化学療法薬を選択することができる。例えば、以下の化学療法剤及びその他が膵臓癌の治療に使用され得る：ドキソルビン、エルロチニブ塩酸塩、エベロリムス、5-FU、フルオロウラシル、フォルフィリノックス、ゲムシタビン塩酸塩、ゲムシタビン-シスプラチン、ゲムシタビン-オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩リポソーム、ロイコボリン、マイトマイシンC、マイトザイトレックス、ムタマイシン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤、またはリンゴ酸スニチナブ。いくつかの実施形態では、薬剤の組み合わせが採用され得る。例えば、膵臓癌を治療する場合、ゲムシタビン塩酸塩（Gemzar（登録商標））及びパクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤（Abraxane（登録商標））の組み合わせが使用され得る。

20

【0072】

上記化学療法剤は、ヒトへの使用のためのかかる薬剤を提供する許可を受けている様々な企業ソースから入手可能である。非専売化学療法薬のジェネリック製剤は、通常、様々な製造業者から入手可能である。これら認可供給者のリストは、一般には「オレンジブック」として知られる米国食品医薬品局の「治療的評価のある承認医薬品」（<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>）より入手可能である。独占所有権のある化学療法薬は、通常は、同様にオレンジブックで特定することができる1つの製造業者から入手可能である。例えば、Gemzar（登録商標）の企業ソースは、Eli Lilly and Company（Indianapolis, IN）であり、Celgene Corporation（Summit, NJ）は、Abraxane（登録商標）を供給している。

30

【0073】

本明細書に記載の方法は、腫瘍の治療において治療的に有効であることが知られているある量の化学療法剤を使用することができる。例えば、使用される化学療法剤の量は、具体的な化学療法薬の処方情報を基にすることができる。医師は、当該化学療法剤の量を、本明細書に記載のTAMP技術での使用に適切な量に調整することができる。

【0074】

本明細書に記載の方法では、治療薬（例えば、化学療法薬）は、急速注入（例えば、数分にわたり動脈に直接注入される、静脈内注入（例えば、約20分～数時間にわたり点滴もしくはポンプを介して）、または持続注入（例えば、数週間～数か月にわたり連続注入ポンプを介して）で送達され得る。分離された空間への該薬物の注入により、該血管の管腔内圧または内圧は、周囲組織の間質圧を超えて上昇し、その圧力勾配が、該薬物に血管壁を通過させ、周囲組織へ移行させる。

40

【0075】

カテーテル装置

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、カテーテル装置、例えば、ダブル閉塞バルーンカテーテル等を用いて、身体管腔（例えば、動脈）の部分と分離し、該バル

50

ーンが膨張された後、該バルーン間で分離された部分への治療薬（例えば、化学療法薬）の注入を可能にする。例えば、本明細書に開示の方法は、カテーテル装置、例えば、参照することにより本明細書に組み込まれる、米国特許出願第14/293,603号、出願日2014年6月2日、発明の名称「Devices, methods and kits for delivery of therapeutic materials to a target artery」、現在は米国特許第9,457,171号として発行、及び米国特許出願第14/958,428号、出願日2015年12月3日、発明の名称「Occlusion catheter system and methods of use」に記載のものを使用することができる。簡潔には、固形腫瘍近傍の身体管腔の部分と分離するのに適したカテーテル装置は、例えば、（1）治療薬の当該固形腫瘍への標的送達のための動脈の部分の標的部分の選択的分離、（2）第一に該分離された部分に造影剤を注入して、がん性組織に供給している動脈枝の起源を直接可視化し、第二に化学療法薬の導入を可能にする注入ポート、及び（3）当該手順の完了後に検索が容易な内蔵アセンブリ装置等の機構及び機能を具備するが、これらに限定されない。1つの実施形態では、該カテーテル装置は、膨張性閉塞要素を、インフレータブル・バルーンの形態で具備し、これらを用いて目的の身体管腔の近位端及び遠位端と分離することができる。

10

【0076】

本明細書に記載の方法は、例えば、カテーテル装置を脾臓の脾動脈に導入することを含み得る。該カテーテル装置は、例えば、バルーン/閉塞要素の膨張/展開用の1つ目及び該2つのバルーン間の空間への注入物（例えば、治療薬）の導入用の2つ目の2つの管腔を有し得る。該カテーテルを脾動脈の標的部分まで進めることができる。脾動脈の標的部分のある領域が選択的に分離され、その分離された領域に該注入物が注入される。いくつかの実施形態では、該方法は、患者の生体構造によって、腹腔動脈の小孔、その肝枝（及びその分枝）、または必要に応じて上腸間膜動脈に該カテーテル装置の少なくとも一部を進めることを含むことができる。いくつかの実施形態では、造影剤を分離された領域に注入し、該注入物を注入する前に、側枝の排除を確認する。

20

【0077】

いくつかの実施形態では、該カテーテル装置は、腫瘍の特定の生体構造に所望の効果を挙げるための1つ以上の特徴を有し得る。例えば、（1）異なるサイズの閉鎖栓/バルーンを近位及び遠位にするために、別々の膨張管腔が近位及び遠位の閉鎖栓/バルーン用に存在してもよく、（2）閉鎖栓/バルーン間の距離を調整するための摺動可能なカテーテルが存在してもよく、（3）身体管腔の分離された部分の圧力を観察するためのセンサーが先端に存在してもよい。

30

【0078】

いくつかの実施形態では、血管に挿入されるカテーテル装置は、ある用量の薬剤を、ある線量の放射線を投与された腫瘍を含む標的領域に最も近い血管の部分に送達するために使用することができる。該カテーテル装置は、当該標的領域に最も近い血管の部分と分離するための第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素を具備し得る。いくつかの実施形態では、該カテーテル装置は、単一の閉塞要素を具備することができ、ここで、該単一の閉塞要素は、血管の閉鎖された末端もしくは終端に隣接した、またはその近傍の血管の部分と分離することができる。

40

【0079】

いくつかの実施形態では、（i）腫瘍を含む標的領域に、ある線量の放射線を投与するための放射線源、及び（ii）血管に挿入されるカテーテル装置を含むシステムは、ある用量の薬剤を、該線量の放射線を投与された標的領域に最も近い血管の部分に送達するために使用することができる。該カテーテル装置は、当該標的領域に最も近い血管の部分と分離するための第一の閉塞要素及び第二の閉塞要素を具備し得る。

【0080】

いくつかの実施形態では、カテーテル装置は、ある用量の薬剤を、ある線量の放射線を

50

投与された腫瘍を含む標的領域に最も近い血管の部分に送達するために使用することができる。該カテーテル装置は、該標的領域に最も近い血管の部分と分離すること、及び該部分の管腔内圧を、該血管と該標的領域の間の間質腔の圧力レベルに調整することができる。

【0081】

図4A及び4Bは、身体管腔310（例えば、動脈）内に配置されたカテーテル装置300、及び注入物質360の身体管腔310を介した周囲組織への分散の例を概略的に示す。カテーテル装置300は、本明細書に記載の他のカテーテル装置（例えば、カテーテル装置100）と同様でよい。例えば、カテーテル装置300は、身体管腔310の部分320を閉塞するための第一の閉塞要素302及び第二の閉塞要素304を具備する。第一の閉塞要素302は、第一のカテーテル301の遠位端部分に連結されており、第二の閉塞要素304は、第二のカテーテル303の遠位端部分に連結されている。図4A及び4Bに示すように、身体管腔の部分320を閉塞するため、閉塞要素302、304は、患者の体内（例えば、動脈内）にカテーテル装置300を挿入するためのつぶれた形状と、膨張または拡張された形態の間を移動することができる材料である。閉塞要素302、304は、つぶれた形状にある場合、膨張された形状にある場合よりも外周（または直径）が小さい。

10

【0082】

図4A及び4Bに示すように、カテーテル装置300を用いて、第一の閉塞要素302と第二の閉塞要素304の間で画定された空間内の身体管腔310の部分320と分離することができる。カテーテル装置300は、第一の閉塞要素302と第二の閉塞要素304の間の空間に、薬剤360（例えば、色素または化学療法薬）を送達するためのポートまたは開口305と流体連通した管腔を具備し得る。第一のカテーテル301は、該管腔及び開口305を画定することができる。開口305は、第一の閉塞要素302に対して遠位の第一のカテーテル301の遠位端部分に配置され得る。第二のカテーテル303は、第二のカテーテル303が第一のカテーテル301に対して移動し、第二の閉塞要素304を第一の閉塞要素302に対して移動させることができるように第一のカテーテル301によって画定される管腔内に移動可能に配置され得る。本開示のいくつかの実施形態によれば、第二の閉塞要素304は、分離された部分320内の圧力を高めるように第一の閉塞要素302に向かって移動され得る。圧力の上昇を用いて、例えば、身体管腔310の壁312を介した薬剤360の送達を推進し、当該周囲組織に移行させることができる。

20

30

【0083】

いくつかの実施形態では、カテーテル装置310は、圧力変換器306等のセンサーを有することができる。これは、がんの治療方法（例えば、TAMP手順）の過程で注入物質の経動脈拡散を最適化するために、閉塞された動脈部分内での最適圧力の達成を支援し得る。圧力変換器306は、分離された動脈部分320内のカテーテル装置300に沿って配置され得る（例えば、第一の閉塞要素302と第二の閉塞要素304の間に配置される（図4A及び4Bに示す通り））。圧力変換器306は、カテーテル301、303のうちの1つに配置され得るか、または、閉塞要素302、304のうちの1つに配置され得る。圧力変換器306は、分離された部分320の管腔内圧を測定するように設計され得る。この圧力測定を用いて、分離された部分320の管腔内圧が、所定のまたは最適圧力レベルに調整され得る。医師は、この圧力測定を用いて、分離された部分320の管腔内圧を低下または上昇させるために、分離された部分320に薬物または他の治療用物質を注入する速度を決定してもよい。例えば、医師は、薬物の注入速度を上げて、分離された部分320の管腔内圧を、分離された部分320の周囲組織の圧力より高くし（例えば、間質の圧力より高くし）、管腔内空間と周囲組織間で圧力勾配を生み出し、注入薬物の動脈壁を介した組織内への浸透を高めることができる。さらに、または別の方法として、医師は、分離された部分320の管腔内圧を、2つの閉塞要素302、304の互いに対する位置を調整する（例えば、2つの閉塞要素302、304を互いにより近く、またはさ

40

50

らに広げて移動させる) ことによって増加させても減少させてもよい。

【0084】

治療有効性の判断

本発明の方法の固形がん性腫瘍の治療における有効性は、米国食品医薬品局(FDA)が規定する適切な基準及び倫理指針の下で行われるヒトでの臨床試験で評価され得る。かかる試験は、米国及び国際標準の医薬品の臨床試験の実施の基準に従って行われる。通常、かかる試験は、本発明の方法が1つの患者のコホートで使用され、1つ以上の他のコホートは、当該腫瘍の代替的な治療方法を受けるという点で比較試験である。該代替的な方法としては、例えば、全身化学療法単独での治療を挙げることができる。

【0085】

がん性腫瘍の治療の臨床試験は、放射線療法に続いて、化学療法剤の動脈内送達を、固形腫瘍近傍の分離された動脈部分に対して、適切な時間間隔の経過後に受ける患者の生存を評価する主要目的を有し得る。かかる試験の副次的目的は、該化学療法剤の一次適用部位において、既知の画像化技術により、腫瘍反応を評価することである。具体的には、治療の前後の当該腫瘍のサイズを測定し、異なる治療法で評価することができる。さらに、切除不能または境界型切除可能から、潜在的に切除可能または切除可能な腫瘍への転換率を判断することができる。結果は、当業者に既知の標準的な統計的手法を用いて分析され得る。

【0086】

臨床試験を含む以下の実施例は、限定ではなく例示として提供される。

【実施例】

【0087】

実施例：ブタの組織での実験

図7は、TAMP法での処理後のブタの脾臓腫瘍710の画像700である。この方法は、ブタの腹腔動脈をダブルバルーンカテーテルで閉塞し、この腹腔動脈の分離された部分に、毎分6ミリリットルで10分間色素を急速に注入し、この腹腔動脈に隣接した組織を採取することを含んでいた。示されるように、注入色素は、採取した組織に浸透している。

【0088】

図8は、TAMP法での処理後のブタの腹腔動脈の周囲組織の画像800である。この方法は、ブタの腹腔動脈をダブルバルーンカテーテル(すなわち、閉塞要素またはバルーン802を備えたバルーンカテーテル)で閉塞し、この腹腔動脈の分離された部分に、毎分6ミリリットルで10分間色素を急速に注入することを含んでいた。この画像は、色素の急速注入開始後の10個の部分内の原位置での腹腔動脈の周囲組織を示す。図8に示されるように、色素804は、栄養血管の微小血管系を介して周囲組織に浸透している。

【0089】

図11及び12は、TAMP技術を使用して薬物/分子の組織浸透に対する放射線の影響を評価するためにブタで実施された実験に関する。この実験は、ブタの左鼠径領域へ放射線処理を実施すること及びこの左鼠径領域でのTAMP技術を用いて導入された色素の浸透(本明細書では試験1200と呼ぶ)対右鼠径領域でのこの色素の浸透(本明細書では対照1210と呼ぶ)を比較することを含んでいた。ユカタンブタを大腿動脈のCTスキャン用に麻酔し、放射線処理の計画を立てた。放射線処理及び色素注入後に、比較のため、滅菌した金の基準マーカーを配置して目的の領域をマークするために両大腿動脈にアクセスした。左鼠径領域を、CyberKnife(登録商標)システムを用いた単一の放射線セッションで、15Gyにて、金マーカーに隣接した動脈の外側で処理した。図11は、金マーカー1106を含む左鼠径領域の画像1100を示す。放射線処理の1ヶ月後、全身麻酔下の動物で、左右の大腿動脈の経皮曝露を完了した。左頸動脈から左大腿動脈のその領域までダブルバルーンカテーテル1110を進め、図11に示すように、このカテーテル1110の近位バルーン1102及び遠位バルーン1104を金の基準マーカー1106に隣接して配置して膨張させた。このカテーテル1110が、金の基準マーカー

10

20

30

40

50

ー 1 1 0 6 に隣接した左大腿動脈の関連する部分を分離し、大きな側枝の排除を確実にし、この分離された部分において最適な血管内圧を達成した。シリンジポンプを次いで使用して、色素を毎分 6 ミリリットルで約 3 0 秒間、2 つのバルーンカテーテル間に注入ポートを介して注入した。同じ手順を右大腿動脈について繰り返した。左右の大腿動脈での手順の最後に、これら血管周囲の色素浸透面積を測定した。図 1 2 に示すように、照射された左側（すなわち、試験 1 2 0 0 ）において、対照の右側（すなわち、対照 1 2 1 0 ）と比較して、浸透が約 3 倍増加した。

【 0 0 9 0 】

実施例：膵臓癌治療の臨床研究

RenovoCath（商標）RC120カテーテル（RenovoRx, Los Angeles, CA）を使用して、表 1 に記載の通り、膵臓に化学療法薬を送達するのに使用した場合の臨床的、前向き観察設定にて、患者の生存及び臨床転帰を評価するため、市販後登録研究を実施した。

【 0 0 9 1 】

【表 1】

研究 標 題：	RenovoCath（商標）RC120カテーテルを用いた膵臓癌の動脈間治療
開 発 段 階：	市販後
研究タイプ：	グローバル多施設、前向き、観察登録
製 品 記 述：	RenovoCath（商標）RC120カテーテルは、血管内多管腔の 2 手カテーテルであり、2 つの摺動可能な柔軟バルーンを用いて標的臓器に供給する動脈の可変部分を分離するように設計されている。
研究対象母集団：	膵臓がん患者、放射線療法の既往があるものとないもの
化学療法剤：	ゲムシタビン注射用（Gemzar（登録商標））
主要目的	1．膵臓に化学療法剤の動脈内送達を受ける、膵臓癌と診断された患者における生存評価 2．一次適用部位において、画像化によって評価し、腫瘍反応を評価する
主要評価項目	1．生存 2．腫瘍反応 3．臨床の場での規定の母集団（膵臓癌）におけるRenovoCathの性能
副次的目的／評価項目	1．切除不能または境界型切除可能から、潜在的に切除可能または切除可能な膵臓癌への転換率を評価する 2．動脈内治療から恩恵を受ける可能性がある局所進行性の膵臓癌を示す患者の潜在的選択基準をさらに定義及び分析する
研究施設：	多施設

【 0 0 9 2 】

患者のスクリーニング及び登録後、適格患者は、ゲムシタピンの局所送達のために上記のTAMP技術を用いて、大腿動脈を介して腹腔動脈を経て脾動脈、肝動脈、及び/または上腸間膜動脈(複数可)へ導入された選択的カテーテル挿入の後に塞栓剤リビオドールを受けた。インターベンショナル・ラジオロジストは、RenovoCath(商標)RC120カテーテルを用いて腫瘍(複数可)への薬物送達を最適化した。症例の終わりに、大腿動脈の動脈切開を密閉し、患者を標準的な施設のプロトコルに従って観察した。

【0093】

2年間の登録期間に登録されたすべての患者を、生存転帰について定期的に追跡した。患者には、最後の動脈内治療後、次の間隔で電話により連絡を取った: 6ヶ月±30日、1年±30日、及び2年±30日。患者を、重篤な有害事象について、脾臓への化学療法剤の局所送達及び装置の性能に関連する事象に特に注意して評価した。

10

【0094】

図9は、標準的な全身化学療法と比較したTAMP技術の優位性を示している。グラフ900は、TAMPで治療された患者での生存利益における増加を、同じ薬物(すなわち、ゲムシタピン)の全身的静脈内注入で治療された患者と比較して示す。ライン902は、TAMP技術を用いた8回のゲムシタピン治療を終えた患者の生存パーセンテージを表す。ライン904は、TAMP技術を用いた2回を超えるゲムシタピン治療を終えた患者の生存パーセンテージを表す。また、ライン906は、ゲムシタピンの全身注入を受けた患者の生存パーセンテージを表し、この結果は、Chauffert et al., Ann. Oncol., 2008, 19:1592-9から得ている。図9に示すように、TAMP技術で治療された患者の生存率(すなわち、ライン902、904)は、同じ薬物の全身注入を受けた患者の生存率(すなわち、ライン906)より高かった。

20

【0095】

図10は、放射線療法後のTAMP技術が患者の生存に与える影響を、放射線療法なしのTAMP技術が与える影響と比較して示すグラフ1000である。局所進行性脾臓癌の15名の患者を、用量漸増プロトコルにて投与されるゲムシタピンで、TAMP技術を用いて4サイクルで治療した。各サイクルは、2週間間隔での2回の治療から構成された。1サイクルを超えるTAMP治療を受けたこれら15名の患者の有効性データを図10に示す。本試験に入る前、これら15名の患者のうち、5名はいかなる事前の治療も受けておらず、5名は事前に全身化学療法を受けており、5名は全身化学療法に加えて放射線を受けていた。平均して、患者は本試験への登録及びTAMP療法を受けるより1~6ヶ月前に放射線を受けた。これら3群の患者については、最も顕著な生存利益は、TAMP療法を開始する前に放射線を受けた患者において見られた。具体的には、事前の治療を受けていないか、または放射線療法なしで事前の全身化学療法のみを受けた患者と比較して、事前の放射線を受けた患者では有意に生存が改善した。患者は、既往歴に関係なくTAMP療法で治療された。バーのドット部分(1020、1030)は、診断から最初のTAMP療法までの平均期間を示し、バーの透明部分(1010、1022、1032)は、最初のTAMP療法から死亡までの平均期間を示す。

30

【0096】

この試験は、TAMP技術によって実施される化学療法治療の前の放射線のコースが、局所進行性の脾臓癌の患者で有意な臨床的利益があることを示した。これら2つのモダリティを組み合わせることで、有意な平均生存期間の延長、腫瘍マーカーの減少、及び腫瘍サイズの縮小がもたらされた。同様の併用療法は、化学療法薬の拡散依存的注入が治療選択肢と見なされ得る任意の固形腫瘍において臨床的利益を有することが期待される。

40

【0097】

いくつかの方法は、2つの閉塞要素を有するカテーテル(カテーテル100等)を用いた治療薬の送達を含むとして上に記載されているが、いくつかの実施形態では、ある方法は、任意の適切なメカニズムを用いたある用量の化学療法剤の送達を含むことができる。例えば、いくつかの実施形態では、腫瘍の治療方法は、最初に、ある線量の放射線を投与し、その後、一定期間後、ある用量の化学療法剤を送達することを含むことができる。本

50

明細書に記載のように、一定期間が経過した後にその用量の化学療法剤を送達することによって、その化学療法剤の有効性を、標的組織からの流出を減少させることによって高めることができる。この化学療法剤は、任意の適切なメカニズム、例えば、標的組織に最も近い管を備えたカテーテル、注入器、埋め込みリザーバー（例えば、ミクロスフェア等）等を用いて送達され得る。例えば、図 13 は、ある実施形態に従うがん性腫瘍の治療方法 10 のフローチャートである。この方法は、図 14 及び 15 の標的組織（組織として識別される）における腫瘍 T の概略図とともに説明される。

【0098】

方法 10 は、11 において、腫瘍 T を含む標的組織に、ある線量の放射線（RAD として識別される）を最初に投与することを含む。この標的組織は、本明細書に示す、及び記載する任意の組織型でよい。例えば、いくつかの実施形態では、この標的組織は、望ましくない腫瘍 T を含む脾臓、肝臓、脳、肺組織、子宮組織、または任意の他の組織でよい。放射線 RAD は、任意の適切なシステム 20（例えば、放射線源を含むシステム）によって、本明細書に記載の任意の適切なプロトコルに従い照射され得る。例えば、いくつかの実施形態では、放射線システム 20 は、体内で放射線 RAD を生じる内部放射線システムであり得る。他の実施形態では、放射線システム 20 は、体外で放射線 RAD を生じる外部放射線システムであり得る。この放射線は、図 6 A 及び 6 B を参照して上に記載されたものと同様、標的組織内の微小血管系を縮小させるのに有効な線量で照射される。例えば、いくつかの実施形態では、この方法は、約 20 ~ 50 Gy の放射線を、約 1 ~ 5 週間にわたり、約 1 ~ 25 セッションで照射することを含む。

10

20

【0099】

方法 10 はさらに、12 において、その標的組織に対してある用量の化学療法剤（CHEM として識別される）を 2 回目に投与することを含む。この化学療法剤 CHEM は、任意の適切なシステム 30 によって、本明細書に記載の任意の適切なプロトコルに従い送達され得る。例えば、いくつかの実施形態では、送達システム 30 は、本明細書に示す、及び記載するタイプのカテーテルでよい。他の実施形態では、送達システム 30 は、互いに対して固定された位置にある 2 つの閉塞要素を有するカテーテルであり得る。かかる実施形態では、これら 2 つの閉塞要素間の距離は、その薬剤の送達のために分離される血管の面積（または長さ）を決定する。さらに他の実施形態では、送達システム 30 は、単一の閉塞要素を有するカテーテルであり得る。例えば、かかる実施形態では、このカテーテルは、標的組織に隣接した終末部血管に運ばれ、その終末部血管の部分を分離するために十分であり得る。さらに他の実施形態では、送達システム 30 は、カテーテルである必要はなく、むしろ、注入器、リザーバー、または他の送達システムであってもよい。

30

【0100】

該 2 回目は、該最初より一定期間の後である。本明細書に記載の通り、該線量の放射線は、当該期間に該標的組織内で微小血管系を縮小するのに有効である。本明細書に記載の通り、当該組織の微小血管系の縮小により、後に送達される化学療法剤の有効性を、薬物の流出を減少させることによって高める。該期間は、例えば、2 週間 ~ 6 ヶ月であり得る。

。

【0101】

様々な実施形態を上に記載してきたが、それらは限定ではなく例示としてのみ示されていることを理解されたい。上記の概略図及び / または実施形態がある特定の配向または位置に配置されたある特定の構成要素を示す場合、構成要素の該配置は変更され得る。これら実施形態を具体的に示し説明してきたが、形態及び詳細の様々な変更がなされ得ることが理解されよう。様々な実施形態が特定の特徴及び / または構成要素の組み合わせを有するとして説明してきたが、上述の実施形態のいずれかからの任意の特徴及び / または構成要素の組み合わせを有する他の実施形態が可能である。例えば、様々な構成要素のサイズ及び特定の形状は、本明細書に記載の機能を依然として提供しながら、示される実施形態とは異なり得る。さらに、本明細書に開示の各特徴は、特に明記しない限り、同一の、均等の、または同様の目的を果たす代替的な特徴で置き換えてもよい。従って、特に明記し

40

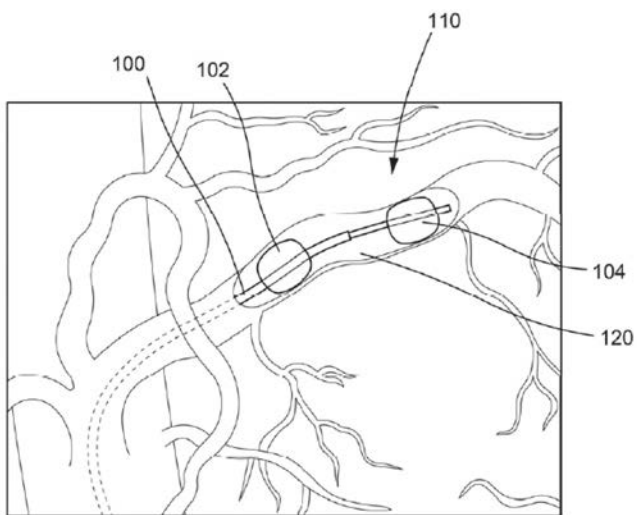
50

ない限り、開示の各特徴は、均等のまたは同様の特徴の一般的なシリーズの一例に過ぎない。

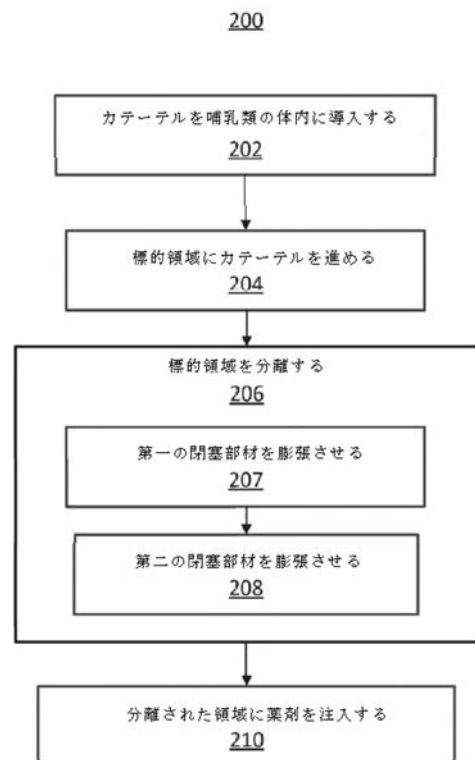
【 0 1 0 2 】

上記の方法及び／または事象が、ある特定の順序で生じるある特定の事象及び／または手順を示す場合、ある特定の事象及び／または手順の順序は変更され得る。さらに、ある特定の事象及び／または手順は、上記の通り順次行われるだけでなく、可能であれば並行プロセスで同時に行われる場合もある。

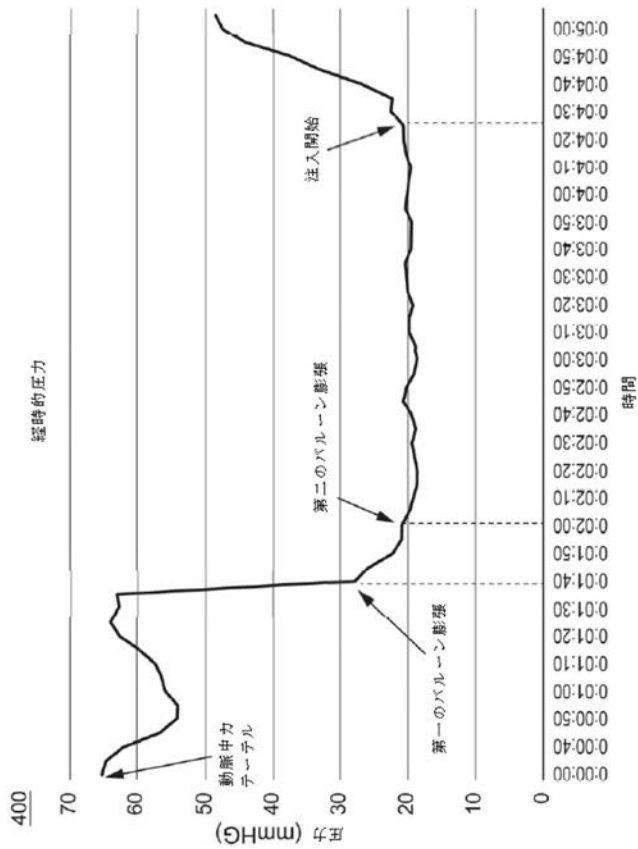
【 図 1 】



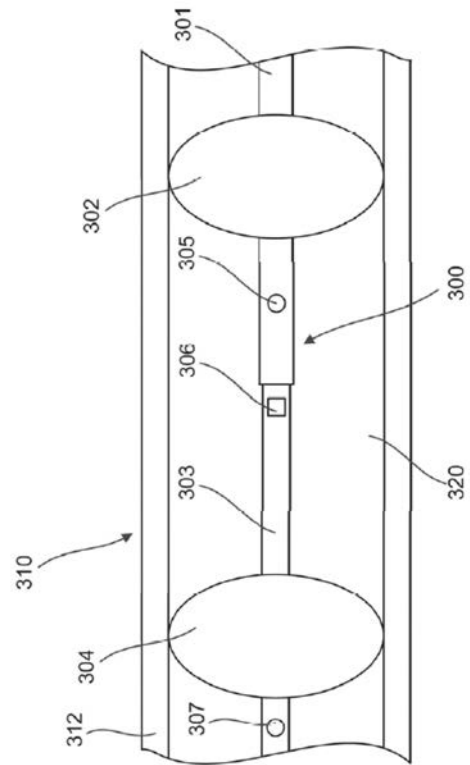
【 図 2 】



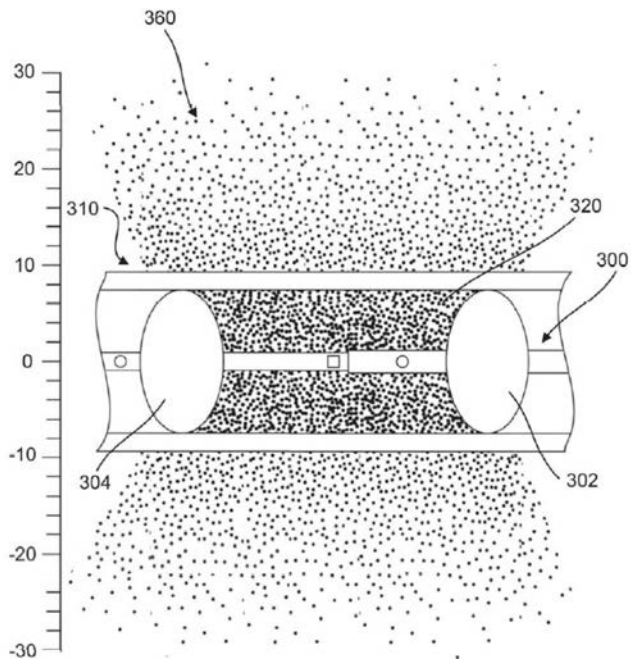
【図 3】



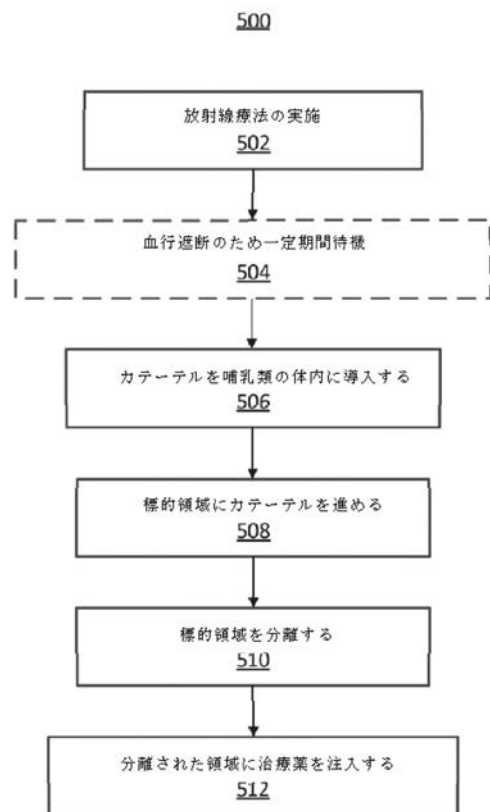
【図 4 A】



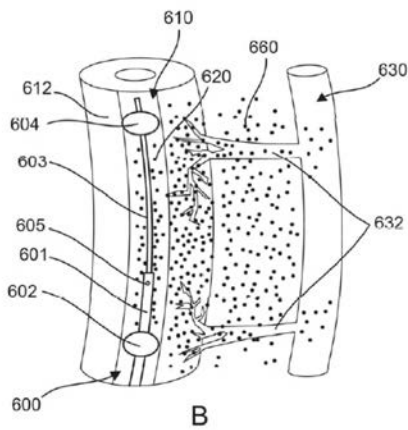
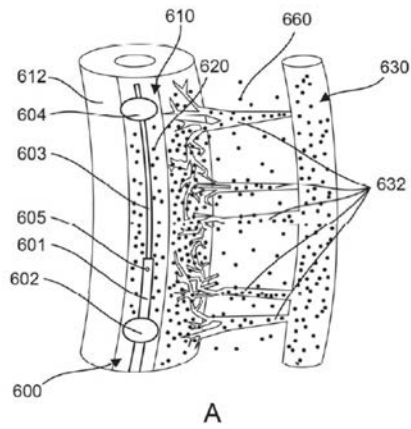
【図 4 B】



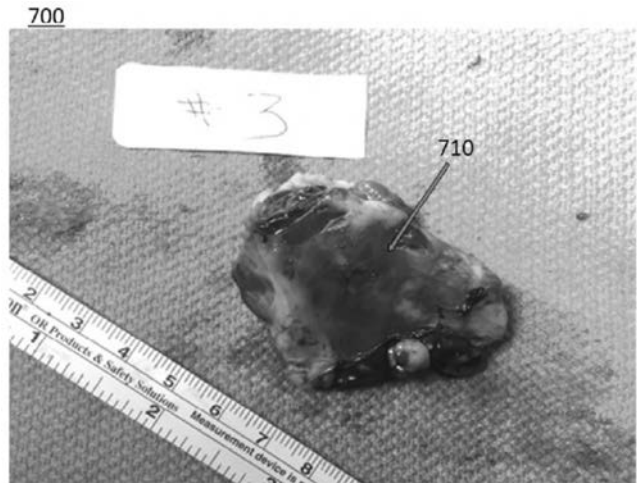
【図 5】



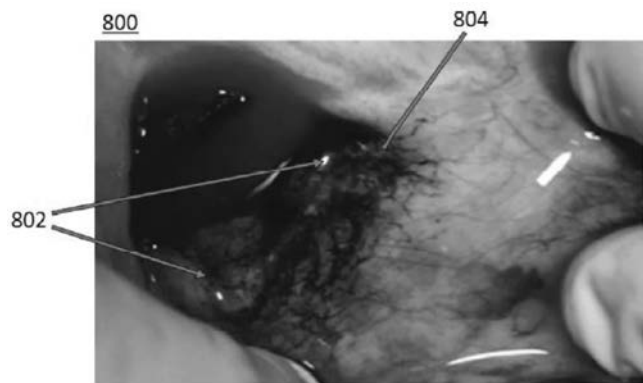
【図 6】



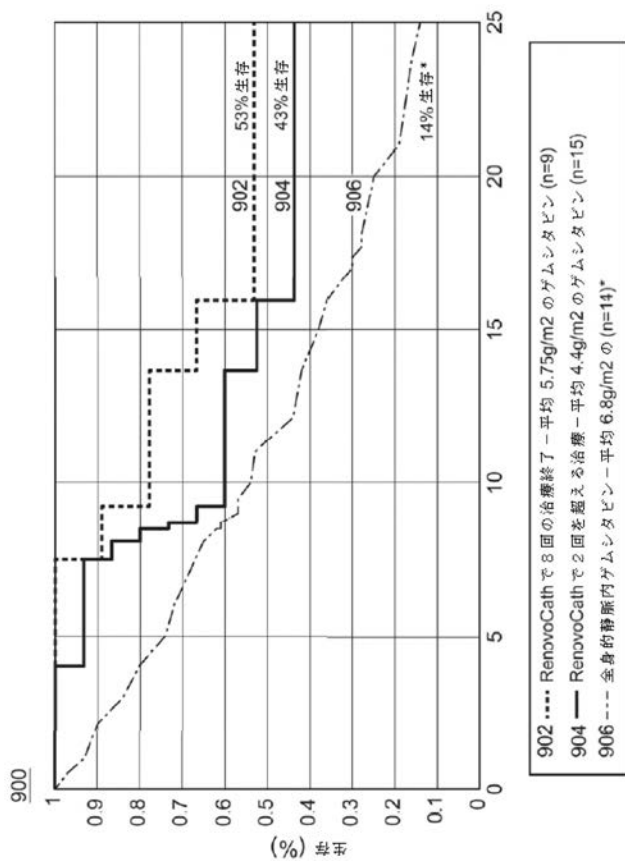
【図 7】



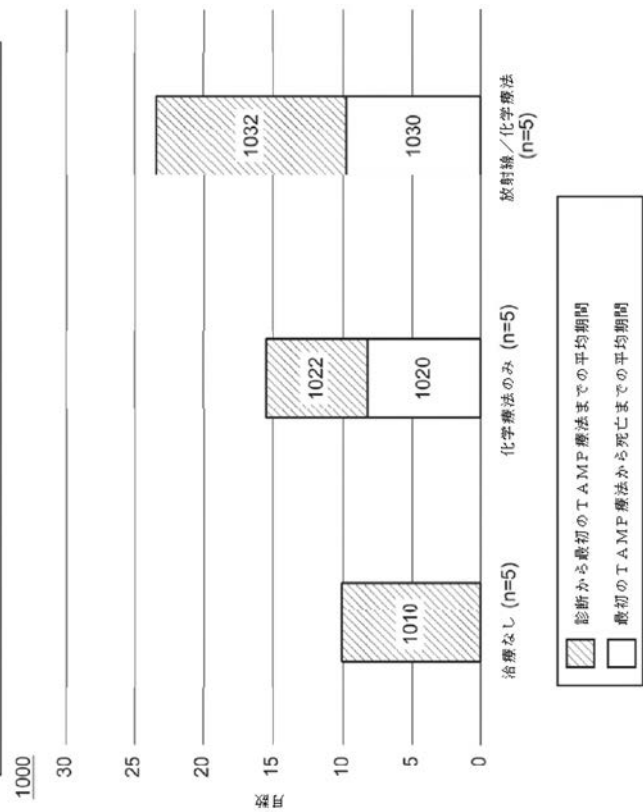
【図 8】



【図 9】

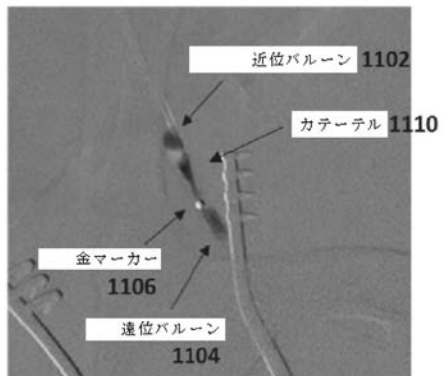


【図 10】



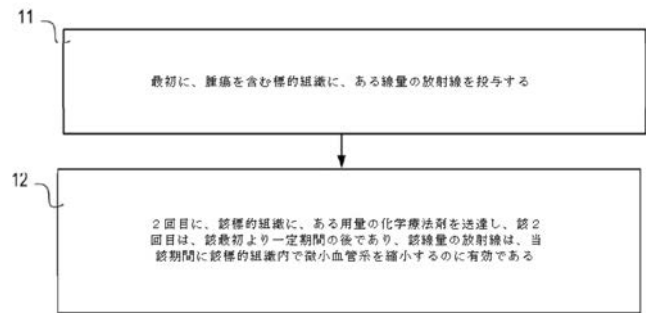
【図 1 1】

1100

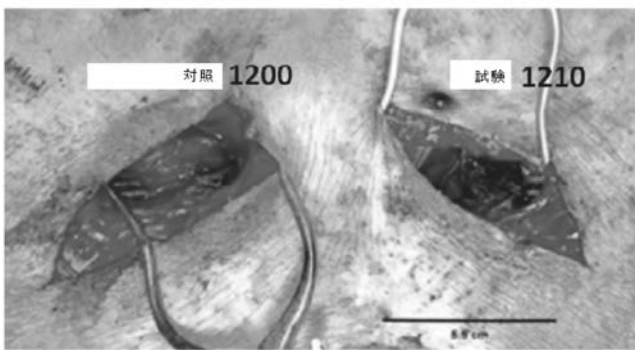


【図 1 3】

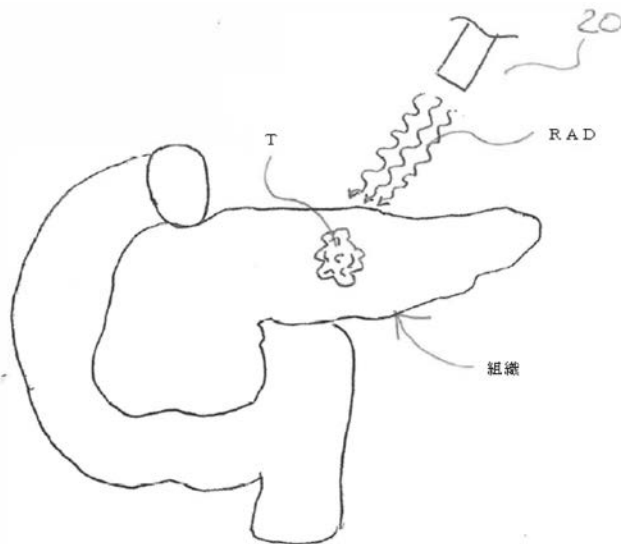
10



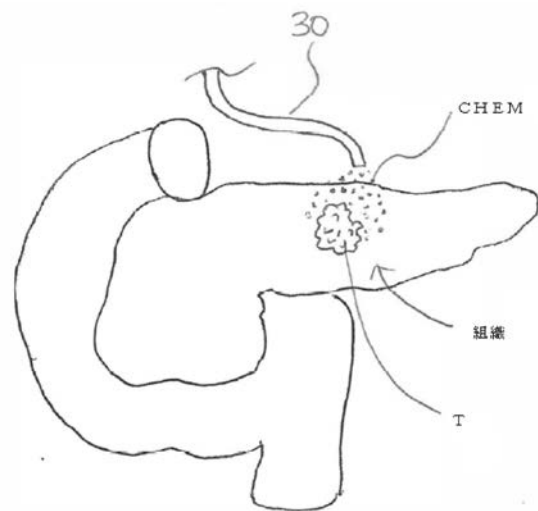
【図 1 2】



【図 1 4】



【図 1 5】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/033482

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/436 A61K31/337 A61K31/404 A61K31/407 A61K31/4745
 A61K31/513 A61K31/517 A61K31/519 A61K31/555 A61K31/704
 A61K31/7068 A61K33/24 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>Anonymous: "Researchers Report Survival Benefits with Use of RenovoCath™ in Patients with Locally Advanced Pancreatic Tumors", RenovoRx</p> <p>19 April 2017 (2017-04-19), XP002783340, Retrieved from the Internet: URL: http://renovorx.com/researchers-report-survival-benefits-use-renovocath-patients-locally-advanced-pancreatic-tumors/ [retrieved on 2018-07-24] the whole document</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	<p>1-8, 15-21, 23-32, 39-53, 60-73, 80-89, 96-99</p>

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 August 2018

Date of mailing of the international search report

24/08/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel: (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allnutt, Sarah

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/033482

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>MAHADEVAN A ET AL: "Stereotactic Body Radiotherapy and Gemcitabine for Locally Advanced Pancreatic Cancer", INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION: ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS, vol. 78, no. 3, 1 November 2010 (2010-11-01), pages 735-742, XP027325922, PERGAMON PRESS, USA ISSN: 0360-3016 [retrieved on 2010-02-18] page 736, column 1, paragraph 4 - column 2, paragraphs 1,3</p> <p>-----</p>	<p>1-3, 7-11,14, 16, 20-22, 33-35, 38, 54-56, 59, 90-92,95</p>
X	<p>WO 2014/197362 A1 (AGAH RAMTIN [US]; NAJMABADI KAMRAN [US]; ZANCHI MARTA [US]) 11 December 2014 (2014-12-11)</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>	<p>12,13, 36,37, 57,58, 64,65, 68-79, 93,94, 96-99</p>
X	<p>US 2014/276135 A1 (AGAH R; NAJMABADI K; ZANCHI M; ZANCHI M G) 18 September 2014 (2014-09-18)</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>	<p>12,13, 36,37, 57,58, 64,65, 68-79, 93,94, 96-99</p>
A	<p>RenovoRx: "RenovoCath Animation", 17 December 2014 (2014-12-17), XP054978562, Retrieved from the Internet: URL:https://www.youtube.com/watch?v=LFZ7tvCu2a4&feature=youtu.be [retrieved on 2018-08-07] the whole document</p> <p>-----</p>	<p>1-99</p>
A	<p>Anonymous: "RenovoCath for Targeted Fluid Delivery Into Peripheral Vasculature Cleared in Europe", Medgadget 23 October 2015 (2015-10-23), XP002783342, Retrieved from the Internet: URL:https://www.medgadget.com/2015/10/renovocath-targeted-fluid-delivery-peripheral-vasculature-cleared-europe.html [retrieved on 2018-07-25] the whole document</p> <p>-----</p>	<p>1-99</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/033482

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014197362 A1	11-12-2014	US 2017157370 A1 WO 2014197362 A1	08-06-2017 11-12-2014
US 2014276135 A1	18-09-2014	US 2014276135 A1 US 2016015948 A1	18-09-2014 21-01-2016

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/436	
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 33/243 (2019.01)	A 6 1 K 33/243	
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

- (72)発明者 アガー, ラムティン
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 2 5, メンロー パーク, シーモア レーン 1 0 1
1
- (72)発明者 ナジマバーディ, カムラン
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 3 0 3, パロ アルト, デイビット アベニュー 3 1
1 4
- (72)発明者 バガイ, ショーン アール.
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 0 4 0, マウンテン ビュー, シシリア ウェイ 2 0
4 7

F ターム(参考) 4C076 AA19 BB11 CC27 FF11
4C084 AA19 MA66 NA05 ZB261 ZB262 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC43 BC46 CB09 CB22 EA10 EA17 GA13 GA16
HA12 HA24 HA26 HA28 MA01 MA02 MA04 MA24 MA66 NA05
ZB26 ZC75
4C206 AA01 AA02 JB16 MA01 MA02 MA04 MA86 NA05 ZB26 ZC75