

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4846170号

(P4846170)

(45) 発行日 平成23年12月28日 (2011.12.28)

(24) 登録日 平成23年10月21日 (2011.10.21)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 L 29/00 (2006.01)

A 6 1 L 29/00 Z

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 K 31/436

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 O 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 1 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2001-583838 (P2001-583838)
 (86) (22) 出願日 平成13年5月14日 (2001.5.14)
 (65) 公表番号 特表2003-533495 (P2003-533495A)
 (43) 公表日 平成15年11月11日 (2003.11.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/015560
 (87) 国際公開番号 W02001/087374
 (87) 国際公開日 平成13年11月22日 (2001.11.22)
 審査請求日 平成20年4月8日 (2008.4.8)
 (31) 優先権主張番号 60/204,417
 (32) 優先日 平成12年5月12日 (2000.5.12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 09/575,480
 (32) 優先日 平成12年5月19日 (2000.5.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 597041828
 コーディス・コーポレイション
 Cordis Corporation
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O
 8807、ブリッジウォーター、ルート2
 2 イースト 430
 (74) 代理人 100088605
 弁理士 加藤 公延
 (72) 発明者 ファロティコ・ロバート
 アメリカ合衆国、08502 ニュージャ
 ーキー州、ベル・ミード、ブラック・ホー
 ス・ラン 40

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脈管の病気の治療のための配給システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

内腔内ステントと、前記ステントに固定されている高分子基質とを含み、

前記高分子基質は、ラパマイシンと混合されたエチレン-コポリニル・アセテートおよ
 びポリブチルメタクリレートを含む基部層と、ポリブチルメタクリレートを含む上部層と
 を含む、脈管壁部内の脈管内膜過形成の治療のための薬物配給装置。

【発明の詳細な説明】

関連出願に対するクロスリファレンス

本特許出願は2000年5月12日に出願されている米国仮特許出願第60/204,417号の恩典を主張している2000年5月19日に出願されている米国特許出願第09/575,480号の一部継続出願であり、2001年1月18日に出願されている米国仮特許出願第60/262,614号、2001年1月18日に出願されている米国仮特許出願第60/262,461号、2001年1月24日に出願されている米国仮特許出願第60/263,806号および2001年1月25日に出願されている米国仮特許出願第60/263,979号の恩典を主張する。

【0001】

発明の背景

1. 発明の分野

本発明は脈管の病気の予防および治療のための薬物および薬物配給システムに関し、特に新脈管内膜の過形成の予防および治療のための薬物および薬物配給システムに関する。

【0002】

2. 関連技術の説明

多くの個人が心臓およびその他の主要な器官に栄養素を灌流する血管の進行的な封鎖により生じる循環系の病気に罹っている。このような各個人におけるさらに深刻な血管の封鎖は高血圧症、虚血性外傷、発作、または心筋梗塞を引き起こす場合が多い。冠動脈の血流を制限または遮断するアテローム性の外傷は虚血性の心臓病の主因である。経皮的で経内腔的な冠動脈血管形成術は動脈内の血流の増加を目的としている医療方法である。この経皮的で経内腔的な冠動脈の血管形成術は冠動脈血管の狭窄症のための有力な治療方法である。この方法の使用の増加は冠動脈バイパス手術に比較した場合におけるその比較的に高い成功率およびその最少の侵襲性に起因している。このような経皮的で経内腔的な冠動脈血管形成術に付随する制限は処置の直後に生じる可能性のある血管の突然の閉鎖および処置の後に漸進的に生じる再狭窄である。加えて、伏在静脈のバイパス移植処置を受けている患者における慢性の問題である。このような急性の閉塞の機構は幾つかの要因を含むと考えられ、結果的に動脈の閉鎖を伴う脈管の反動および／または新しく切開した血管における損傷した長さの部分に沿う血小板およびフィブリンの滞積により生じる可能性がある。

10

【0003】

上記のような経皮的で経内腔的な冠動脈血管形成の後の再狭窄は脈管の損傷により開始されるさらに漸進的な進行過程である。血栓症、炎症、成長因子およびサイトカインの放出、細胞増殖、細胞移動および細胞外基質合成を含む多数の進行過程はそれぞれ再狭窄の過程に起因する。

20

【0004】

再狭窄の正確な機構は完全に理解されていないが、この再狭窄の一般的な様相は既に認識されている。正常な動脈壁内において、平滑筋細胞は、1日当たりに0.1%よりも概ね低い、低速度で増殖する。このような血管壁部内の平滑筋細胞はその収縮性の構造により占有される細胞質容積の80%乃至90%により特徴付けられる一定の収縮性表現型において存在している。小胞体、ゴルジ装置、および遊離リボゾームはわずかであり、その核周囲領域内に存在している。細胞外基質は上記平滑筋細胞を囲っており、これら平滑筋細胞を収縮性表現型の状態に維持するための要因と考えられているヘパリン類似のグリコシルアミノグリカンに富んでいる（キャンプベル（Campbell）およびキャンプベル（Campbell）、1985年）。

30

【0005】

血管形成中の冠動脈内バルーン・カテーテルの圧力拡張時に、その血管壁部内の平滑筋細胞が傷ついて、血栓性および炎症性の応答が開始する。血小板から放出される血小板由来増殖因子、線維芽細胞増殖因子、上皮増殖因子、トロンピン等、侵襲性マクロファージおよび／または白血球、または平滑筋細胞から直接的に放出される、細胞由来型の増殖因子は内側平滑筋細胞内において増殖性および遊走性の応答を引き起こす。これらの細胞はその収縮性の表現型から数種の収縮性微細線維の束、進展性で非平滑性の小胞体、ゴルジ装置およびリボゾームのみにより特徴付けられる合成の表現型に変化する。増殖／移動は通常において損傷を受けてから1日乃至2日以内に始まり、それから数日後に最高状態に到達する（キャンプベル（Campbell）およびキャンプベル（Campbell）、1987年、クローズ（Clowes）およびシュワルツ（Schwartz）、1985年）

40

【0006】

娘細胞は上記動脈平滑筋の内膜層に移動して増殖し続け、有意義な量の細胞外基質タンパク質を分泌する。これらの増殖、移動および細胞外基質の合成は損傷した内皮層が修復されるまで継続し、この時点で、その増殖は、通常的に損傷を受けてから7日乃至14日以内に、その脈管内膜内において速度を下げる。このように新しく形成された組織は新脈管内膜と呼ばれる。その後の3ヶ月乃至6ヶ月にかけて生じるさらに付加的な脈管の狭窄化は陰性または狭窄性の再造形に主に起因する。

【0007】

50

上記の局所的な増殖および移動と同時に、炎症性の細胞が脈管の損傷部位に侵入する。損傷を受けてから3日乃至7日以内に、炎症性の細胞が脈管壁のさらに深い層に移動する。バルーンによる損傷またはステント移植のいずれかを採用した動物体モデルにおいて、この炎症性の細胞は少なくとも30日間にわたりその脈管の損傷部位において存続可能である（タナカ（Tanaka）他、1993年、エデルマン（Edelman）他、1998年）。それゆえ、このような炎症性の細胞は存続して、急性および慢性の再狭窄の様相の両方に起因する可能性がある。

【0008】

多数の物質が再狭窄において推定される抗増殖作用についてこれまで調べられており、実験的な動物体モデルにおいて一定の活性を示している。これら動物体モデルにおける脈管内膜の過形成の程度を効果的に減少することを示した一部の物質はヘパリンおよびヘパリン・フラグメント（クローズ，A. W. (Clowes, A.W.) およびカモフスキー，M. (Kamovsky, M.)，ネイチャー（Nature），265巻，p. 25-26，1977年、グイトン，J. R. (Guyton, J.R.) 他，シー・アイ・アール・シー・リサーチ（Circ. Res.），46巻，p. 625-634，1980年、クローズ，A. W. (Clowes, A.W.) およびクローズ，M. M. (Clowes, M.M.)，ラボラトリー・インベスティゲーション（Lab. Invest.），52巻，p. 611-616，1985年、クローズ，A. W. (Clowes, A.W.) およびクローズ，M. M. (Clowes, M.M.)，シー・アイ・アール・シー・リサーチ（Circ. Res.），58巻，p. 839-845，1986年、マジェスキー（Majesky）他，シー・アイ・アール・シー・リサーチ（Circ. Res.），61巻，p. 296-300，1987年、スノー（Snow）他，アメリカン・ジャーナル・パソロジー（Am. J. Pathol.），137巻，p. 313-330，1990年、オカダ，T. (Okada, T.) 他，ニューロサージャリー（Neurosurgery），25巻，p. 92-98，1989年）、コルヒチン（クーリエ，J. W. (Currier, J.W.) 他，シー・アイ・アール・シー（Circ.），80巻，p. 11-66，1989年）、タクソール（ソロット，S. J. (Sollot, S.J.) 他，ジャーナル・クリニカル・インベスティゲーション（J. Clin. Invest.），95巻，p. 1869-1876，1995年）、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬（パウエル，J. S. (Powell, J.S.) 他，サイエンス（Science），245巻，p. 186-188，1989年）、アンギオペプチン（ランデルガン，C. F. (Lundergan, C.F.) 他，アメリカン・ジャーナル・カージオロジー（Am. J. Cardiol.），17巻（別冊B），p. 132B-136B，1991年）、シクロスポリンA（ジョナッソン，L. (Jonasson, L.) 他，ピー・アール・オー・シー・エヌ・エー・ティー・エル・アカデミック・ソサイエティー（Proc. Natl. Acad. Sci.），85巻，p. 2303，1988年）、ヤギー抗ラビットPDGF抗体（ファーンズ，G. A. A. (Ferns, G.A.A.) 他，サイエンス（Science），253巻，p. 1129-1132，1991年）、テルビナフィン（ネメセック，G. M. (Nemecek, G.M.) 他，ジャーナル・ファーマコロジー・イー・エクス・ピー・セラピー（J. Pharmacol. Exp. Thera.），248巻，p. 1167-1174，1989年）、トラピジル（リウ，M. W. (Liu, M.W.) 他，シー・アイ・アール・シー（Circ.），81巻，p. 1089-1093，1990年）、トラニラスト（フクヤマ，J. (Fukuyama, J.) 他，ヨーロッパ・ジャーナル・ファーマコロジー（Eur. J. Pharmacol.），318巻，p. 327-332，1996年）、インターフェロン・ガンマ（ハンソン，G. K. (Hansson, G.K.) およびホルム，J. (Holm, J.)，シー・アイ・アール・シー（Circ.），84巻，p. 1266-1272，1991年）、ラパマイシン（マークス，S. O. (Marx, S.O.) 他，シー・アイ・アール・シー・リサーチ（Circ. Res.），76巻，p. 412-417，1995年）、コルチコステロイド（コルバム，M. D. (Colbum, M.D.)，他，ジャーナル・バスキュラー・サージェリー（J. Vasc. Surg.），15巻，p. 510-518，1992年、さらにバーク，B. C. (Berk, B.C.) 他，ジャーナル・アメリカン・シー・オー・エル・エル・カージオロジー（J. Am. Coll. Cardiol.），17巻，p. 111B-117B，1991年も参照されたい）、電離放射線（ワインバーガー，J. (Weinberger, J.) 他，インターナシ

ョナル・ジャーナル・ラジエーション・オー・エヌ・シー・バイオロジー・フィジクス (Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.), 36巻, p. 767-775, 1996年)、融合毒素 (ファーブ, A. (Farb, A.) 他, シー・アイ・アール・シー・リサーチ (Circ. Res.), 80巻, p. 542-550, 1997年)、アンチセンス・オリゴヌクレオチド (シモンズ, M. (Simons, M.) 他, ネイチャー (Nature), 359巻, p. 67-70, 1992年)、および遺伝子ベクター (チャン, M. W. (Chang, M.W.) 他, ジャーナル・クリニカル・インベステイゲーション (J. Clin. Invest.), 96巻, p. 2260-2268, 1995年) を含む。生体外での平滑筋細胞における抗増殖性作用はヘパリンおよびヘパリン接合体、タクソール、トラニラスト (tranilast)、コルヒチン、ACE阻害薬、融合毒素 (fusion toxins)、アンチセンス・オリゴヌクレオチド、ラバマイシンおよび電離放射線を含む上記物質の多くにおいてこれまでに示されている。従って、平滑筋細胞阻害の多様な機構を伴う物質は脈管内膜の過形成の減少において治療的な有用性を有する可能性がある。

【0009】

しかしながら、動物体のモデルとは異なり、全身性の薬理学的手段により再狭窄を防ぐための人間の血管形成に関わる患者における試みはそれだけこれまでに効果的ではなかった。アスピリン・ジピリダモール、チクロピジン (ticlopidine)、抗凝固療法 (急性用のヘパリン、慢性用のワルファリン、ヒルジンまたはヒルログ)、トロンボキサン・レセプタ拮抗作用、または各種ステロイドのいずれも再狭窄の防止に効果的ではなかったが、血小板阻害因子は血管形成後の急性の再閉塞の防止に効果的であった (マク (Mak) およびトボル (Topol), 1997年、ラング (Lang) 他, 1991年、ポプマ (Popma) 他, 1991年)。血小板 GPIIb/IIIa レセプターである拮抗物質のレオプロ (Reopro) はまだ調査中であるが、血管形成およびステント処理の後の再狭窄における減少において有望な結果を示していない。さらに、再狭窄の予防に有効でなかった上記以外の物質はカルシウム・チャンネル拮抗物質、プロスタサイクリン擬症薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、セロトニン・レセプタ拮抗物質、および抗増殖性物質を含む。これらの物質は全身系的に投与する必要があるが、治療的に有効な投薬の達成は不可能と思われ、抗増殖性 (または抗再狭窄性) を示す濃度はこれらの物質の既知の毒性濃度を超える可能性があり、平滑筋の抑制を生じるために十分な量は達成不可能と思われる (マク (Mak) およびトボル (Topol), 1997年、ラング (Lang) 他, 1991年、ポプマ (Popma) 他, 1991年)。

【0010】

食物用魚油サプリメントまたはコレステロール低下剤を利用して再狭窄を予防するための有効性を調べた別の臨床的試行は葛藤的または否定的な結果を示しており、血管形成処理後の再狭窄を予防するために臨床的に利用可能な薬理学的物質はいまだに全く存在していない (マク (Mak) およびトボル (Topol), 1997年、フランクリン (Franklin) およびファクソン (Faxon), 1993年、セルイス, P. W. (Serruys, P.W.) 他, 1993年)。最近の観察結果は抗脂質/抗酸化性の物質のプロブコールが再狭窄の予防に有用である可能性があるが、この作用は確認を要することを示唆している (ターディフ (Tardif) 他, 1997年、ヨコイ (Yokoi) 他, 1997年)。現在、このプロブコールは米国において使用が認可されておらず、緊急の血管形成においては30日間の予備治療期間においてその使用が除外されている。加えて、電離放射線の適用はステントによる患者の体内における血管形成術後の再狭窄の減少または予防において有意義な見込みを示している (テイルスタイン (Teirstein) 他, 1997年)。しかしながら、現在において、再狭窄に対する最も有効な治療方法は反復血管形成術、アテレクトミーまたは冠動脈バイパス移植法であり、この理由は、いずれの治療剤も血管形成術後の再狭窄の予防における使用において食品医薬品局の認可を得ていないからである。

【0011】

全身性の薬理学的治療と異なり、ステントは再狭窄を有意義に減少することにおいて有効であることを立証している。一般的に、ステントはバルーン拡張性でスロット付きの金属

10

20

30

40

50

チューブ（通常的にステンレス・スチールであるがこれに限らない）であり、血管形成処理される冠動脈の内腔の中において拡張すると、その動脈壁部に対する剛性の支持骨格作用により構造的な支持を行なう。この支持は血管内腔の開通性の維持に役立つ。2種類の無作為化した臨床的試行において、ステントは、最小の内腔部の直径を増加して、6ヶ月目における再狭窄の発生を排除はしないが減少することにより、経皮的で経内腔的な冠動脈の血管形成術後の血管造影による効果を高めている（セルイス（Serruys）他，1994年、フィッシュマン（Fischman）他，1994年）。

【0012】

加えて、ステントのヘパリン被覆はステント移植後における亜急性の血栓症を減少する付加的な有益性を有すると思われる。従って、ステントによる再狭窄した冠動脈の持続的な機械的拡張によりある程度の再狭窄の予防が行なえることが示されており、ヘパリンによるステントの被覆により損傷を受けた組織部位における薬物の局所的配給の実行可能性および臨床的な有用性の両方が立証されている。

10

【0013】

従って、経皮的で経内腔的な冠動脈の血管形成術およびステント移植の後に生じる新脈管内膜の厚膜化の有効な予防および治療のための有効な薬物および薬物配給システムに対する要望が存在している。

【0014】

発明の概要

本発明の薬物および薬物配給システムは上記において簡単に説明されているような現在において使用されている各方法および装置に伴う困難さを解消するための手段を提供している。

20

【0015】

態様の一例において、本発明は脈管壁部における脈管内膜の過形成の治療のための方法に関する。この方法は細胞周期のG1期において選択的に作用する細胞周期阻害因子の、内腔内医療装置からの放出による、制御された配給を含む。

【0016】

別の態様において、本発明は薬物配給装置に関する。この薬物配給装置は内腔内医療装置、および損傷により生じる脈管内膜過形成、狭窄性脈管再造形および炎症の治療のために上記内腔内医療装置に放出可能に固定されている一定の治療的投薬量の物質を備えている。

30

【0017】

本発明の薬物および薬物配給システムは経皮的で経内腔的な冠動脈血管形成術およびステント移植の後の新脈管内膜過形成、すなわち、再狭窄を予防および治療するためのラパマイシンまたはその他の薬物／物質／化合物との組み合わせにおけるステントまたは移植片を利用している。ラパマイシンが多数の機構を介して平滑筋細胞の増殖を阻害するために機能することが既に確定されている。また、ラパマイシンを溶出するステント被膜が、新脈管内膜の過形成における減少の程度および持続性に関して、動物に比較した場合に、人間において優れた作用効果を示すことも既に確定されている。さらに、局所的配給用のプラットフォームからのラパマイシンの投与はその平滑筋抗増殖性の作用効果とは異なる当該作用効果に対して補足的な脈管壁部における抗炎症性の作用効果も示す。加えて、ラパマイシンが人間における狭窄性の脈管再造形を阻害することも既に立証されている。

40

【0018】

さらに、ラパマイシンの特定の作用と同様に作用する別の薬物、物質または化合物もまた局所的配給用のシステムまたはプラットフォームとの組み合わせにおいて利用できる。

【0019】

ステント処理される脈管に対する薬物、物質または化合物の局所的投与は同じ薬物、物質または化合物の全身系的投与により達成できる濃度よりも高い組織内濃度という付加的な治療における有益性を有している。その他の有益性として、減少した全身系における毒素、1回の治療、および投与の容易さが含まれる。さらに、局所的配給装置および薬物、物

50

質または化合物による治療の別の有益性として、治療用の薬物、物質または化合物の投薬量の減少が考えられ、これにより、それぞれの毒性が制限されると共に再狭窄の減少が達成できる。

本発明の上記およびその他の特徴および利点は、以下の添付図面において示されているような、本発明の好ましい各実施形態の比較的に特定のな説明により明らかになる。

【0020】

好ましい実施形態の詳細な説明

上述したように、バルーン式血管形成術およびステント移植中に放出されるマイトジェン刺激に応答する脈管平滑筋細胞の増殖は新脈管内膜の過形成の主因である。過度の新脈管内膜の過形成は血流の障害、心臓性虚血、および治療グループによる高度に危険な状態の選択された患者における反復介入の必要を引き起こす場合が有り得る。しかしながら、繰り返しの脈管再生処理は患者の罹病および死亡の危険を招くと共にその健康管理の費用を著しく高める。治療的な実用面においてステントが広く用いられているが、安全で効果的な新脈管内膜の過形成に対する阻害因子が明らかに要望されている。

【0021】

ラパマイシンは米国特許第3,929,992号において開示されているようなストレプトミセス属のハイグロスコピカス種 (*streptomyces hygroscopicus*) により生成される大環状トリエン型の抗生物質である。ラパマイシンは生体内における脈管の平滑筋細胞の増殖を阻害することが知られている。従って、ラパマイシンは哺乳類動物における、特に、生物学的または機械的に媒介された脈管の損傷の後に、あるいは、哺乳類動物に対してそのような損傷を被りやすくすると考えられる条件下において、脈管内膜の平滑筋細胞の過形成、再狭窄、および脈管閉塞の治療に利用できる。ラパマイシンは平滑筋細胞の増殖を阻害するように機能するが、血管壁部の再内皮化に対して干渉しない。

【0022】

ラパマイシン多数の機構を介して平滑筋細胞の増殖を阻害するように機能する。加えて、ラパマイシンは脈管の損傷、例えば、炎症により引き起こされる上記以外の作用を低下する。これらのラパマイシンの作用および種々の機能は後に詳述する。本特許出願を通して使用されているラパマイシンはラパマイシン、ラパマイシン類似体、誘導体およびFKBP12に結合してラパマイシンと同じ薬理学的特性を有する同類体を含むものとする。

【0023】

ラパマイシンは血管形成術中に放出されるマイトジェン・シグナルに応答する平滑筋の増殖に対して拮抗作用を及ぼすことにより脈管の過形成を減少する。細胞周期における後期のG1期における増殖因子およびサイトカインの仲介による平滑筋増殖の阻害はラパマイシンの作用における主要な機構と考えられる。しかしながら、ラパマイシンは全身系的に投与される場合にT細胞の増殖および分化を阻止することも知られている。このことはラパマイシンの免疫抑制活性およびその移植片拒絶を防止する能力についての基礎である。

【0024】

新脈管内膜の過形成の程度および持続性を低下するように作用する、既知の抗増殖性物質である、ラパマイシンの作用の起因となる分子的発生については依然として解明中である。しかしながら、ラパマイシンが細胞内に入りFKBP12と呼ばれている高親和性のサイトゾルのタンパク質に結合することが知られている。このラパマイシンとFKBP12との複合体はさらに「哺乳類におけるラパマイシンの標的 (mammalian Target of Rapamycin)」またはTORと呼ばれているホスホイノシチド (PI) -3キナーゼに結合してこれを阻害する。このTORは平滑筋細胞およびTリンパ球内のマイトジェン増殖因子およびサイトカインに付随する下流側シグナル発生の仲介において重要な役割を果たすプロテイン・キナーゼである。これらの発生はp27のリン酸化、p70s6キナーゼのリン酸化、およびタンパク質翻訳の重要な調節因子である、4BP-1のリン酸化を含む。

【0025】

ラパマイシンが新脈管内膜の過形成を阻害することにより再狭窄を減少することが認識されている。しかしながら、ラパマイシンが再狭窄の別の主要な要素、すなわち、陰性の再

10

20

30

40

50

造形を阻害できるという証拠も存在している。この再造形はその機構が明らかに理解されていないが、人間において一般に約3ヶ月乃至6ヶ月の期間にわたる、経時的な外弾性板の収縮および内腔面積の減少を生じる過程である。

【0026】

陰性または狭窄性の脈管再造形はステントが無い場合に進行を妨げる損傷部位における狭窄部分の直径の%値として血管造影的に定量化できる。その後、この損傷部位内における内腔部分の減損が無くなれば、陰性の再造形が阻害されていることが推断できる。また、この再造形の程度を決定する別の方法は脈管内超音波（IVUS）により損傷部位内の外弾性板の面積を測定する処理を含む。この脈管内超音波は外弾性板と共にその脈管内腔を画像処理できる技法である。すなわち、術後の4ヶ月および12ヶ月の時点における各追跡調査によるステントの基端側および先端側の外弾性板におけるそれぞれの変化がその再造形の変化を反映する。

【0027】

ラパマイシンが再造形に作用を及ぼすという証拠はラパマイシンを塗布した各ステントによる人間の移植片調査から得られ、損傷部位内およびステント内における極めて低い程度の再狭窄を示している。この損傷部位内の各パラメーターはステントの両側、すなわち、基端側および先端側のそれぞれ約5ミリメートルにおいて通常的に測定される。このステントはバルーンの拡張による影響を受けたままのこれらの領域における再造形を制御するために存在していないので、ラパマイシンがこの脈管における再造形を阻止していると推断できる。

【0028】

以下の表1における各データはラパマイシンにより治療されたグループにおいて、12ヶ月目においてさえも、損傷部位内における狭窄の直径の%値が低い状態に維持されていることを示している。従って、これらの結果はラパマイシンが再造形を減少するという仮説を支持している。

【表1】

ラパマイシン塗布したステントを受容した各患者における血管造影による損傷部以内の狭窄の直径の%値（%、平均±標準偏差、および（n=））

塗布グループ	配置後	4～6ヶ月目の追跡調査	12ヶ月目の追跡調査
ブラジル	10.6±5.7 (30)	13.6±8.6 (30)	22.3±7.2 (15)
オランダ	14.7±8.8	22.4±6.4	—

【0029】

ラパマイシンによる陰性の再造形における減少を支持するさらに別の証拠が以下の表2において示されているような先入式一人間臨床プログラムにより得た脈管内超音波の各データにより得られている。

【表2】

**ラパマイシン塗布したステントを受容した各患者
における整合IVUSデータ**

IVUSパラメーター	配置後 (n=)	4ヶ月目の 追跡調査 (n=)	12ヶ月目の 追跡調査 (n=)
平均の基端側血管 面積 (mm ²)	16.53±3.53 (27)	16.31±4.36 (28)	13.96±2.26 (13)
平均の先端側血管 面積 (mm ²)	13.12±3.68 (26)	13.53±4.17 (26)	12.49±3.25 (14)

10

【0030】

これらのデータは陰性の再造形の阻害がラパマイシン塗布した各ステントにより治療した血管内において生じたことを示す基端側および先端側の血管領域における最少の損失が存在していることを示している。

【0031】

ステント自体を除いて、これまでに脈管の再造形の問題に対する有効な解決方法が全く無かった。従って、ラパマイシンは脈管の再造形の現象を制御するための生物学的な方法を代表すると考えられる。

20

【0032】

ラパマイシンは幾つかの方法で陰性の再造形を減少するために作用すると仮定することができる。例えば、損傷に応答する脈管壁部内の線維芽細胞の増殖を特定の妨げることにより、ラパマイシンが脈管における瘢痕組織の形成を減少すると考えられる。また、ラパマイシンはコラーゲンの形成または代謝に関係する重要なタンパク質の翻訳に対して影響を及ぼす可能性もある。

【0033】

本明細書において使用されているラパマイシンはラパマイシン、ラパマイシンおよび全ての類似体、誘導体およびFKBP12に結合してラパマイシンと同じ薬理学的特性を有する同類体を含む。

30

【0034】

好ましい実施形態において、上記ラパマイシンは再狭窄を減少または予防する手段としてバルーン式血管形成術後の一定の動脈部分における陰性の再造形を制御するために局所的配給装置により配給される。任意の配給装置が利用可能であるが、この配給装置はラパマイシンを溶出または放出する被膜またはシースを含むステントを備えていることが好ましい。このような装置のための配給システムは局所的注入カテーテルを備えることができ、このカテーテルは当該投薬装置により制御される一定の速度でラパマイシンを配給する。

【0035】

さらに、ラパマイシンは陰性の再造形を阻害するために十分な脈管組織内における量を達成するために約7日乃至45日の範囲の一定期間にわたりラパマイシンを配給するための経口投薬形態または長期注入可能型の蓄積注射形態またはパッチにより全身系的に配給することもできる。このような治療はステントを伴うまたは伴わない選択的な血管形成術の前の数日間にわたり投与される場合に再狭窄を減少または予防するために用いられることが望ましい。

40

【0036】

ブタおよびラビットの各モデルにおいて得られた各データは一定の投薬量の範囲内（35 μg乃至430 μg / 15 mm乃至18 mmの冠動脈ステント）における非腐食性高分子ステントからの脈管壁部内への放出が以下の表3において記載されているように新脈管内膜の過形成を最高時において50%乃至55%減少することを示している。この減少は約28日乃至30日目において最大になるが、以下の表4において記載されているようにブ

50

タのモデルにおいて90日乃至180日の範囲内までは持続しない。

【表3】

ラパマイシン塗布したステントによる動物体の調査 各値は平均値±平均値の標準誤差である

調査	持続 期間	ステント ¹	ラパマイシン	N	新脈管内膜の 面積 (mm ²)	(基質)からの変化率	
						ポリマー	金属
ブタ							
98009	14日目	金属		8	2.04±0.17		
		1X+ラパマイシン	153 μg	8	1.66±0.17*	-42%	-19%
		1X+TC300+ラパマイシン	155 μg	8	1.51±0.19*	-47%	-26%
99005	28日目	金属		10	2.29±0.21		
				9	3.91±0.60**		
		1X+TC30+ラパマイシン	130 μg	8	2.81±0.34		+23%
		1X+TC100+ラパマイシン	120 μg	9	2.62±0.21		+14%
99006	28日目	金属		12	4.57±0.46		
		EVA/BMA 3X		12	5.02±0.62		+10%
		1X+ラパマイシン	125 μg	11	2.84±0.31***	-43%	-38%
		3X+ラパマイシン	430 μg	12	3.06±0.17***	-39%	-33%
		3X+ラパマイシン	157 μg	12	2.77±0.41***	-45%	-39%
99011	28日目	金属		11	3.09±0.27		
				11	4.52±0.37		
		1X+ラパマイシン	189 μg	14	3.05±0.35		-1%
		3X+ラパマイシン/dex	182/363 μg	14	2.72±0.71		-12%
99021	60日目	金属		12	2.14±0.25		
		1X+ラパマイシン	181 μg	12	2.95±0.38		+38%
99034	28日目	金属		8	5.24±0.58		
		1X+ラパマイシン	186 μg	8	2.47±0.33**		-53%
		3X+ラパマイシン/dex	185/369 μg	6	2.42±0.64**		-54%
20001	28日目	金属		6	1.81±0.09		
		1X+ラパマイシン	172 μg	5	1.66±0.44		-8%
20007	30日目	金属		9	2.94±0.43		
		1XTC+ラパマイシン	155 μg	10	1.40±0.11*		-52%*
ウサギ							
99019	28日目	金属		8	1.20±0.07		
		EVA/BMA 1X		10	1.26±0.16		+5%
		1X+ラパマイシン	64 μg	9	0.92±0.14	-27%	-23%
		1X+ラパマイシン	196 μg	10	0.66±0.12***	-48%	-45%
99020	28日目	金属		12	1.18±0.10		
		EVA/BMA 1X+ラパマイシン	197 μg	8	0.81±0.16		-32%

¹ステントの段の内容: EVA/BMA, 1X, 2Xおよび3Xはそれぞれ500 μg, 1000 μg, および1500 μgの合計の質量 (ポリマー+薬物)。Tc: 30 μg, 100 μg, または300 μgの無薬物BMAの上部被膜、2相、100 μgの無薬物BMA層により分離されているEVA/BMAにおけるラパマイシンの2×1Xの各層。²0.25mg/kg/日×14日の先にステント移植前における0.5mg/kg/日の負荷投与量。*p<0.05: EVA/BMAの対照による。**p<0.05: 金属による。

^S炎症性のスコア: (0=実質的に皆無の脈管内膜の関与、1=<25%の脈管内膜の関与、2=≥25%の脈管内膜の関与、3=>50%の脈管内膜の関与)。

【表4】

ラパマイシン塗布したステントによる180日にわたるブタの調査
各値は平均値±平均値の標準誤差である

調査	持続 期間	ステント ¹	ラパマ イシン	N	新脈管内膜の 面積 (mm ²)	(基質)からの変化率		炎症性の スコア#
						ポリマー	金属	
20007	3日目	金属		10	0.38±0.06			1.05±0.06
		1XTC+ラパマイシン	155 μg	10	0.29±0.03		-24%	1.08±0.04
(ETP-2- 002233-P)								
	30日目	金属		9	2.94±0.43			0.11±0.08
		1XTC+ラパマイシン	155 μg	10	1.40±0.11*		-52%*	0.25±0.10
	90日目	金属		10	3.45±0.34			0.20±0.08
		1XTC+ラパマイシン	155 μg	10	3.03±0.29		-12%	0.80±0.23
		1X+ラパマイシン	171 μg	10	2.86±0.35		-17%	0.60±0.23
	180日目	金属		10	3.65±0.39			0.65±0.21
		1XTC+ラパマイシン	155 μg	10	3.34±0.31		-8%	1.50±0.34
		1X+ラパマイシン	171 μg	10	3.87±0.28		+6%	1.68±0.37

10

【0037】

非腐食性の高分子ステントの被膜からの人間の脈管壁部内へのラパマイシンの放出は上述したような動物体の脈管壁部に比してステント内における新脈管内膜の過形成における減少の程度および持続性に関して優れた結果を示した。

20

【0038】

上述したような、同一の基質を使用している動物体モデルにおける調査と同一の投薬量の範囲内のラパマイシンを含有しているラパマイシン塗布したステントにより移植された人体は、新脈管内膜における減少の程度および持続性に基づいて、動物体モデルにおいて観察される場合よりもはるかに十分な新脈管内膜の過形成における減少を示している。ラパマイシンに対する人間の臨床的応答は血管造影および脈管内超音波による両方の測定によりステントの内側における新脈管内膜の過形成の実質的に全体的な排除を示している。これらの結果は以下の表5において記載されているように少なくとも1年にわたり持続されている。

30

【表5】

ラパマイシン塗布したステントにより治療した患者 (N=45人の患者)

作用効果の測定	シロリマス FIM (N=45人の患者、 45個の損傷部分)	95%の信頼限界
プロシージャ・サクセス (QCA)	100.0% (45/45)	[92.1%, 100.0%]
4ヶ月目のステント内の直径方向の狭窄 (%)		
平均値±SD (N)	4.8%±6.1% (30)	[2.6%, 7.0%]
範囲 (最小, 最大)	(-8.2%, 14.9%)	
6ヶ月目のステント内の直径方向の狭窄 (%)		
平均値±SD (N)	8.9%±7.6% (13)	[4.8%, 13.0%]
範囲 (最小, 最大)	(-2.9%, 20.4%)	
12ヶ月目のステント内の直径方向の狭窄 (%)		
平均値±SD (N)	8.9%±6.1% (15)	[5.8%, 12.0%]
範囲 (最小, 最大)	(-3.0%, 22.0%)	
4ヶ月目のステント内の後期減損 (mm)		
平均値±SD (N)	0.00±0.29 (30)	[-0.10, 0.10]
範囲 (最小, 最大)	(-0.51, 0.45)	
6ヶ月目のステント内の後期減損 (mm)		
平均値±SD (N)	0.25±0.27 (13)	[0.10, 0.39]
範囲 (最小, 最大)	(-0.51, 0.91)	
12ヶ月目のステント内の後期減損 (mm)		
平均値±SD (N)	0.11±0.36 (15)	[-0.08, 0.29]
範囲 (最小, 最大)	(-0.51, 0.82)	
4ヶ月目の障害容積 (%) (IVUS)		
平均値±SD (N)	10.48%±2.78% (28)	[9.45%, 11.51%]
範囲 (最小, 最大)	(4.60%, 16.35%)	
6ヶ月目の障害容積 (%) (IVUS)		
平均値±SD (N)	7.22%±4.60% (13)	[4.72%, 9.72%]
範囲 (最小, 最大)	(3.82%, 19.88%)	
12ヶ月目の障害容積 (%) (IVUS)		
平均値±SD (N)	2.11%±5.28% (15)	[0.00%, 4.78%]
範囲 (最小, 最大)	(0.00%, 19.89%)	
6ヶ月目の標的損傷部脈管再生 (TLR)	0.0% (0/30)	[0.0%, 9.5%]
12ヶ月目の標的損傷部脈管再生 (TLR)	0.0% (0/15)	[1.0%, 18.1%]

QCA = 定量的冠動脈血管造影
SD = 標準偏差
IVUS = 脈管内超音波

【0039】

ラパマイシンは、ステントから配給される場合に、少なくとも1年間にわたり持続されるステント内の新脈管内膜の過形成における十分な減少を引き起こすことによる予想外の有益性を人体にもたらす。この人体内の有益性における程度および持続性は動物体のモデルのデータからは予想できない。本明細書において使用されているラパマイシンはラパマイ

10

20

30

40

50

シンおよび全ての類似体、誘導体およびFKBP12に結合してラパマイシンと同じ薬理学的特性を有する同類体を含む。

【0040】

これらの結果は多数のファクターによるものと考えられる。例えば、上記のような人間におけるラパマイシンの比較的に高い作用効果は血管形成における動物体モデルの病態生理学に比べて人間の脈管の損傷部位の病態生理学に対する作用機構の感度が高いことによる。加えて、ステントおよび薬物の放出を制御するポリマー被膜に供給される投薬の組み合わせがその薬物の作用効果において重要である。

【0041】

上述のように、ラパマイシンは血管形成による損傷時に放出されるマイトジェン・シグナルに応答する平滑筋の増殖に対して拮抗作用を及ぼすことにより脈管の過形成を減少する。さらに、ラパマイシンが全身系的に投与される場合にT細胞の増殖および分化を阻止することも知られている。また、ラパマイシンが一定の持続期間（約2週間乃至6週間）にわたり低い投与量でステントから投与される場合に血管壁部内において局所的な炎症作用を示すことも確定されている。このような局所的な抗炎症性の有益性はかなり高く予想外である。上記平滑筋の抗増殖作用との組み合わせにおいて、このようなラパマイシンの作用の二重の様式はそのまれな効力によると考えられる。

【0042】

従って、局所的装置のプラットフォームから配給されるラパマイシンは抗炎症性と平滑筋抗増殖性の作用の組み合わせにより新脈管内膜の過形成を減少する。本明細書において使用されているラパマイシンはラパマイシンおよび全ての類似体、誘導体およびFKBP12に結合してラパマイシンと同じ薬理学的特性を有する同類体を意味する。また、局所的装置のプラットフォームはステント被膜、ステント・シース、移植片および局所的薬物注入用のカテーテルまたは多孔質バルーンまたはその他の薬物、物質または化合物の原位置または局所的配給のための任意の適当な手段を含む。

【0043】

上記ラパマイシンの抗炎症作用は表6において示されている実験からのデータにより明らかであり、この場合に、ステントから配給されるラパマイシンがステントから配給されるデキサメタゾンに対比されている。このデキサメタゾンは効力のあるステロイド系の抗炎症剤であり、基準物質として使用されている。デキサメタゾンは炎症性のスコア（評価点）を下げるができるが、ラパマイシンはこの炎症性のスコアを下げることににおいてデキサメタゾンよりもさらに効果的である。加えて、ラパマイシンは、デキサメタゾンとは異なり、新脈管内膜の過形成を有意差をもって減少する。

【表6】

グループ、 ラパマイシン (Rap)	N=	新脈管内膜の 面積 (mm ²)	狭窄面積の %値	炎症性の スコア
無被覆	8	5.24±1.65	54±19	0.97±1.00
デキサメタゾン (Dex)	8	4.31±3.02	45±31	0.39±0.24
ラパマイシン (Rap)	7	2.47±0.94*	26±10*	0.13±0.19*
Rap + Dex	6	2.42±1.58*	26±18*	0.17±0.30*

* = 有意水準 $P < 0.05$

【0044】

ラパマイシンはステントにより配給される場合に脈管組織内のサイトカインの量を減少す

ることも知られている。図1におけるデータはラパマイシンが脈管壁部内の単核細胞の化学走性タンパク質(MCP-1)を減少することにおいて極めて効果的であることを示している。MCP-1は血管の損傷中に生成される前炎症性(proinflammatory)/化学走性のサイトカインの一例である。このMCP-1の減少は前炎症性の仲介物質の発現の減少におけるラパマイシンの有益な作用およびステントにより局所的に配給されるラパマイシンの抗炎症性の作用に対する寄与を示している。また、損傷に応答した脈管の炎症が新脈管内膜の進展に対する主たる誘因であることが認識できる。

【0045】

ラパマイシンは血管内の局所的炎症の発生を阻害することを明示できるので、このことによりラパマイシンの新脈管内膜の阻害における予想外の優秀さが説明できる。

10

【0046】

上述したように、ラパマイシンはT細胞増殖の阻止、陰性再造型の阻害、炎症の減少、および平滑筋細胞増殖の阻止等の所望の作用を示すために多数の段階で機能する。これらの機能の正確な機構は完全に知られていないが、既に確認されている機構を説明することができる。

【0047】

ラパマイシンによる調査は細胞周期の遮断による平滑筋細胞の増殖の阻止が新脈管内膜の過形成に対する有効な手段であることを示唆している。後期の内腔の減損および新脈管内膜のプラークにおける劇的で持続された減少がステントにより局所的に配給されたラパマイシンを受容している患者において見られた。本発明は細胞周期を阻害して毒性を生じることなく新脈管内膜の過形成を減少するための別の方法を含むラパマイシンの機構を詳説している。

20

【0048】

上記の細胞周期は細胞複製の過程を調整する発生の厳密に制御された生物化学的なカスケードである。細胞が適当な増殖因子により刺激されると、これらはその細胞周期におけるG₀（休止状態）からG1期に移行する。このG1期、すなわち、DNA複製(S期)の前、における細胞周期の選択的な阻害は、その細胞周期における後の、すなわち、S期、G2期またはM期において作用する治療に比して、抗増殖性の効力を維持しながら細胞の保存および生活能力の治療的利点を与えることができる。

【0049】

従って、体内における血管およびその他の導管内の脈管内膜の過形成の阻止はその細胞周期のG1期において選択的に作用する細胞周期阻害因子により達成できると考えられる。このような細胞周期のG1期における阻害因子は小形の分子、ペプチド、タンパク質、オリゴヌクレオチドまたはDNAシーケンスとすることができる。特に、これらの薬物または物質はG1期を経過する細胞周期の進行に関与するサイクリン(cyclin)依存キナーゼ(cdk's)、特にcdk2およびcdk4の阻害因子を含む。

30

【0050】

上記細胞周期のG1期において選択的に作用する薬物、物質または化合物の例はフラボピリドール(flavopiridol)およびサイクリン依存キナーゼの拮抗作用により後期G1期において細胞周期を阻害することが知られているその構造類似体等の小形の分子を含む。また、サイクリン依存キナーゼを選択的に阻害するP27と呼ばれる、またP27^{kip1}と呼ばれる場合もある、内因性キナーゼ阻害因子タンパク質(KIP)の作用を高める治療的物質も使用できる。この物質は、P27を生成する遺伝子に移入できる遺伝子ベクターを含む、P27の分解を妨げるか、P27の細胞生成を促進する小形の分子、ペプチドおよびタンパク質を含む。また、プロテイン・キナーゼを阻害することにより細胞周期を遮断するスタウロスポリン(staurosporin)および関連の小形分子も利用可能である。さらに、プロテイン・キナーゼを選択的に阻害してPDGFおよびFGF等の広範囲の増殖因子に応答する平滑筋内のシグナル形質導入に対して拮抗作用を及ぼすチロホスチン(typhostin)の種類を含むプロテイン・キナーゼの阻害因子もまた利用可能である。

40

【0051】

50

上述した任意の薬物、物質または化合物は、例えば、経口、静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔または皮膚内等の全身系的投与、あるいは、例えば、ステント被膜、ステント被覆または局所配給用カテーテル等の局所的投与のいずれにおいても投与できる。加えて、上記の薬物または物質は3日乃至8週間の範囲の期間にわたり当該薬物または物質を保持している物体を標的の組織に接触させた状態での高速放出または低速放出のいずれにも対応して配合することができる。

【0052】

上述したように、ラパマイシンおよびFKPB12の複合物は哺乳類におけるラパマイシンの標的 (mammalian Target of Rapamycin) またはTORと呼ばれているホスホイノシチド (PI) - 3キナーゼに結合してこれを阻害する。活性部位阻害因子またはアロステリック調節因子、すなわち、アロステリック的に調節する間接的な阻害因子のいずれかとして機能する上記TORの触媒的活性の拮抗物質はラパマイシンに似た作用を示すがFKBP12に対する要求条件は回避している。さらに、上記TORの直接的な阻害因子の潜在的な利点は比較的に良好な組織への浸透性および比較的に良好な物理的／化学的な安定性を含む。さらに、上記以外の潜在的な利点は異なる組織内に存在する可能性のある上記TORの多数のイソ型の1個に対する拮抗物質の特異性による作用の比較的に高い選択性および特異性、および比較的に高い薬物の効力および／または安全性に通じる潜在的に異なる下流側の各作用の範囲を含む。

【0053】

上記阻害因子は小形の有機性分子 (約1000以下の分子量) とすることができ、この分子は合成または自然に誘導される生成物のいずれでもよい。ウォルトマニン (wortmanin) は上記の種類のタンパク質の機能を阻害する物質であると考えられる。この物質もペプチドまたはオリゴヌクレオチド・シーケンスのいずれでもよい。この阻害因子は全身系的 (経口、静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔、または皮膚内) または局所的 (ステント被膜、ステント被覆、局所薬物配給用カテーテル) のいずれの様式においても投与できる。例えば、この阻害因子は非腐食性の高分子ステント被膜から人間の脈管壁部の中に放出できる。加えて、この阻害因子は3日乃至8週間の範囲の期間にわたりラパマイシンまたはその他の薬物、物質または化合物を保持している物体を標的の組織に接触させた状態での高速放出または低速放出のいずれにも対応して配合することができる。

【0054】

既に述べたように、バルーン式血管形成術に関連する冠動脈ステントの移植は急性の血管閉鎖の治療に極めて効果的であり、再狭窄の危険性を減少することができる。脈管内超音波調査 (ミンツ (Mintz) 他, 1996年) は冠動脈のステント処理が血管の狭窄を効果的に阻止すること、およびステント移植後の後期の内腔減損の大半が、おそらく新脈管内膜の過形成に関連している、プラークの成長によることを示唆している。この冠動脈ステント処理後の後期内腔減損は従来のバルーン式血管形成術の後に見られる減損よりもほぼ2倍の量である。従って、ステントが再狭窄の過程の少なくとも一部分を阻止するので、ステントとの組み合わせにおける、炎症および増殖を阻止する、あるいは、多数の機構により増殖を阻止する薬物、物質または化合物の使用が血管形成術後の再狭窄に対する最も効果的な治療方法を提供すると考えられる。

【0055】

上記薬物、物質または化合物のステントからの局所的な配給は以下の利点、すなわち、ステントおよび薬物、物質または化合物の支持骨格作用による血管の反動および再造形の防止、および新脈管内膜の過形成における多数の要素の阻止という利点を有する。このようなステント処理した各冠動脈への薬物、物質または化合物の局所的投与はさらに付加的な治療的有益性も有することができる。例えば、全身系的投与により生じると考えられる濃度よりも高い組織内濃度が達成可能であること、さらに、減少した全身系的毒素、および1回の治療および投与の容易さが挙げられる。薬物療法のさらに付加的な有益性は治療用の各化合物の投薬量を減少できることであり、これにより、それぞれの毒性が低下できる共に、再狭窄の減少が達成できる。

【0056】

経皮的で経内向的な冠動脈血管形成術に従って利用できる多数の異なるステントが存在している。本発明に従って任意数のステントが利用できるが、簡単にするために、1個の特定のステントを本発明の例示的な各実施形態において説明することにする。なお、当該技術分野における熟練者であれば、本発明に関連して任意数のステントが利用可能であることが認識できる。

【0057】

ステントは一般的に閉塞状態を緩和するために導管の内腔の中に残留する管状構造体として使用される。一般的に、ステントは一定の非拡張状態の形態で内腔の中に挿入された後に、原位置において自律的にまたは第2の装置の補助により拡張する。この拡張の一般的な方法はカテーテル取付型の血管形成用バルーンの使用により行なわれ、このバルーンは狭窄状態の血管または体内通路の中において膨張することによりその脈管における壁部の各要素に付随する閉塞部分を剪断および崩壊して拡張された内腔を形成する。なお、以下に述べるように、自己拡張型のステントもまた利用可能である。

【0058】

図2は本発明の例示的な実施形態に従って利用可能な例示的なステント100を示している図である。この拡張可能な円筒形のステント100は血管内に配置するための開窓型構造体、血管を保持するための管路または内孔部分を有しており、この管路または内孔部分は開口していて、特に血管形成術後の再狭窄に対して動脈の一部分を保護する。このステント100は外周方向に拡張可能であり、拡張された形態、すなわち、外周方向または半径方向に剛性を有する形態で維持される。また、このステント100は軸方向に柔軟であり、1個の帯域部分において屈曲する場合に、このステント100はあらゆる構成要素の部分が外部に突出することを避けることができる。

【0059】

上記ステント100は一般に第1および第2の各端部を有しており、これらの間に中間部分が存在している。また、このステント100は一定の長手軸を有しており、複数の長手方向に沿って配置されている帯域部分102を備えていて、各帯域部分102は上記長手軸に対して平行な一定の線状部分に沿う概ね連続的な波形を定めている。複数の外周方向に沿って配列されている連結部分104は各帯域部分102を実質的に管状の構造に維持している。本質的に、各長手方向に配置されている帯域部分102は隣接している帯域部分102に対して短い外周方向に沿って配置されている連結部分104を介して複数の周期的な場所において接続している。各帯域部分102に付随している波形は上記中間部分内においてほぼ同一の基本的な空間的周波数を有しており、これらの帯域部分102はそれぞれに付随している波形が概ね整合していて互いにほぼ同一位相になるように配置されている。図面において示されているように、それぞれの長手方向に沿って配置されている帯域部分102は隣接している帯域部分102に対する連結部分の存在位置までにほぼ2周期にわたり波打ち状になっている。

【0060】

上記ステント100は任意数の方法により製造できる。例えば、このステント100はレーザー、放電切削、化学エッチングまたはその他の手段により加工できる中空のまたは成形処理したステンレス・スチール・チューブにより製造できる。このステント100は非拡張状態の形態で体内に挿入されて所望の部位に配置される。実施形態の一例において、この拡張はバルーン・カテーテルにより血管内において行なうことができ、この場合のステント100の最終的な直径は使用するバルーンの直径の関数である。

【0061】

本発明によるステント100が、例えば、ニッケルおよびチタンの適当な合金を含む形状記憶材料において実施可能であることが当然に理解され则认为する。このような実施形態において、ステント100を形成した後に、このステントは挿入手段により血管またはその他の組織の中に挿入できるように十分に小さい一定の空間部分を占有するように圧縮することができ、この場合の挿入手段は適当なカテーテル、または柔軟な棒材を含む。さら

に、カテーテルから出現する際に、このステント100は所望の形態に拡張するように構成でき、この場合の拡張は自動的であるか、あるいは、圧力、温度または電氣的な刺激における変化により開始される。

【0062】

図3は図2において示されているステント100を利用している本発明の例示的な実施形態を示している図である。図示のように、このステント100は1個以上の貯蔵領域106を備えるように変更可能である。各貯蔵領域106は要望に応じて開閉できる。これらの貯蔵領域106は配給する薬物、物質または化合物を保持するように特定の設計することができる。上記ステント100の設計にかかわらず、このステント100は損傷領域内に有効な投薬を行なうために十分な特異性および十分な濃度で供給される薬物、物質または化合物の投薬量を有していることが好ましい。この点に関して、上記帯域部分102内の貯蔵領域の大きさは所望の場所に所望の量で薬物、物質または化合物の投薬量を適当に供給するように寸法付けられていることが好ましい。

10

【0063】

別の例示的な実施形態において、上記ステント100の内表面部および外表面部の全体が治療のための投薬量における種々の薬物、物質または化合物の組み合わせ物により被覆可能である。例示的な被覆技法の詳細な説明を以下に行なう。

【0064】

ラパマイシンまたは上記の任意の薬物、物質または化合物は多数の方法で任意数の生体相容性の材料を利用することにより上記ステント内に含有させることができ、あるいは、当該ステントに固定できる。例示的な実施形態において、ラパマイシンは高分子基質内に直接的に混入されていて、ステントの外表面部に噴霧される。このラパマイシンは上記高分子基質から経時的に溶出して周囲の組織内に移動する。好ましくは、このラパマイシンは少なくとも3日間から約6ヶ月間、さらに好ましくは7日間から30日間にわたり上記ステント上に残留している。

20

【0065】

任意数の非腐食性のポリマーが上記ラパマイシンと共に利用できる。好ましい実施形態において、上記高分子基質は2個の層を有している。この基部層はエチレン-コ-ビニル・アセテートおよびポリブチルメタクリレートの溶液により構成されている。ラパマイシンはこの基部層の中に含有されている。一方、外部層はポリブチルメタクリレートのみにより構成されていて、ラパマイシンが過度に速く溶出して周囲の組織内に移動することを防ぐための拡散バリアーとして作用する。この外側層または上部被膜の厚さによりラパマイシンが上記基質から溶出する速度が決まる。本質的に、上記ラパマイシンは上記ポリマーの各分子を通過する拡散により上記基質から溶出する。これらのポリマーは透過性であり、固体、液体および気体がこれらから散出することを可能にする。上記高分子基質の合計の厚さは約1ミクロン乃至約20ミクロン以上の範囲内である。

30

【0066】

上記エチレン-コ-ビニル・アセテート、ポリブチルメタクリレートおよびラパマイシンの溶液は多数の方法で上記ステントの内部または上部に含有させることができる。例えば、この溶液をステントの上部に噴霧することができ、あるいは、ステントをこの溶液中に浸漬することもできる。実施形態の一例において、この溶液は上記ステント上に噴霧された後に自然乾燥される。また、別の例示的な実施形態においては、この溶液は1種類の極性に帯電することが可能であり、ステントはその反対の極性に帯電できる。この様式において、上記溶液およびステントは互いに引き合うようになる。この種の噴霧方法を採用する場合に、材料のむだが減少でき、さらに正確な被膜の厚さの制御が達成できる。

40

【0067】

ラパマイシンは周囲の組織内に移動することにより作用するので、一定の組織に接触するステントの表面部分だけに固定されることが好ましい。一般的に、ステントの外表面部だけが組織に対して接触する。従って、好ましい実施形態において、ステントの外表面部だけがラパマイシンにより被覆されている。また、その他の薬物、物質または化合物につい

50

ては、ステント全体に塗布することが可能である。

【0068】

異なるポリマーを異なるステントに対して利用できることに注意することが重要である。例えば、上記の実施形態において、エチレン-コ-ビニルアセテートおよびポリブチルメタクリレートが上記高分子基質を形成するために利用されている。この基質はステンレス・スチール製のステントと共に良好に作用する。また、別のポリマーがニッケルおよびチタンの合金等の超弾性特性を示す材料を含む別の材料により形成されているステントと共にさらに効果的に利用できる。

【0069】

以上において図示し且つ説明した内容は最も実用的で好ましい実施形態と考えられる例であるが、これらの説明および図示されている特定の各設計および各方法からの変形または変更は当該技術分野における熟練者において自然に考え出せて、本発明の範囲および趣旨から逸脱することなく使用できることが明らかである。すなわち、本発明は上記のような説明および図示されている特定の各構造に制限されるのではなく、本明細書において記載されている特許請求の範囲内に該当すると考えられる全ての変更に対して一貫してこれを含むように構成されていると考えるべきである。

10

【図面の簡単な説明】

【図1】 別の抗炎症性の物質に対する抗炎症剤としてのラパマイシンの作用効果を示しているチャートである。

【図2】 拡張前のステント（両端部が示されていない）の長さの部分に沿う図であり、ステントの外表面部および特徴的な帯域部分のパタンを示している。

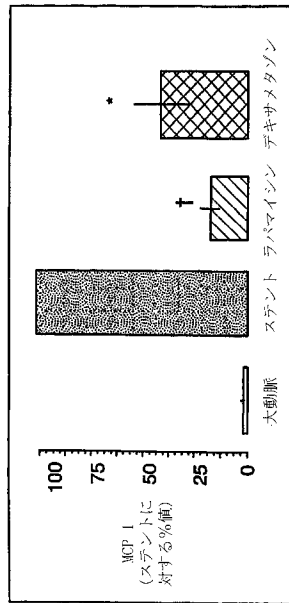
20

【図3】 本発明による貯蔵領域を有する図1のステントの斜視図である。

【符号の説明】

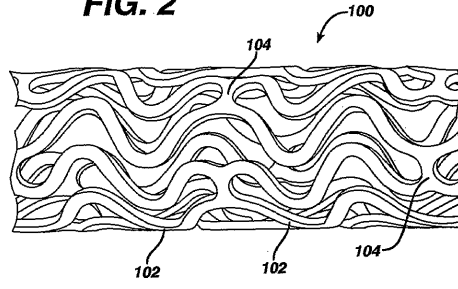
- 100 ステント
- 102 帯域部分
- 104 連結部分
- 106 貯蔵領域

【図 1】



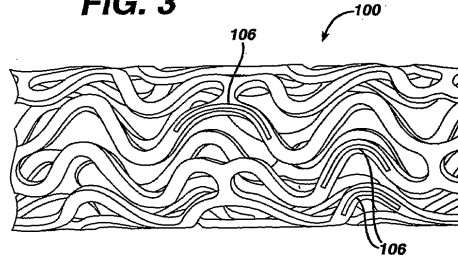
【図 2】

FIG. 2



【図 3】

FIG. 3



フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 60/262,614
(32)優先日 平成13年1月18日(2001.1.18)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/262,461
(32)優先日 平成13年1月18日(2001.1.18)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/263,806
(32)優先日 平成13年1月24日(2001.1.24)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/263,979
(32)優先日 平成13年1月25日(2001.1.25)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 09/850,365
(32)優先日 平成13年5月7日(2001.5.7)
(33)優先権主張国 米国(US)

- (72)発明者 シーカーカ・ジョン
アメリカ合衆国、07082 ニュージャージー州、トウェイコ、グレンビュー・ロード 10

審査官 松波 由美子

- (56)参考文献 米国特許第05981568 (US, A)
欧州特許出願公開第00950386 (EP, A1)
KLUGHERZ,B.D. et al, Stent-based delivery of sirolimus for the prevention of restenosis, Journal of the American College of Cardiology, 2000年 2月, Vol.35, No.2, p.58
A
CARTER,A.J. et al, Stent based sirolimus delivery reduces neointimal proliferation in a porcine coronary model of restenosis, Journal of the American College of Cardiology, 2000年 2月, Vol.35, No.2, p.13A

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61L 29/00
A61K 31/436
CA/REGISTRY(STN)