

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-223268

(P2004-223268A)

(43) 公開日 平成16年8月12日(2004.8.12)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 29/00	A 6 1 L 29/00	P 4 C 0 6 0
A 6 1 B 17/12	A 6 1 L 29/00	Q 4 C 0 8 1
A 6 1 F 2/06	A 6 1 B 17/12	4 C 0 8 4
A 6 1 K 38/27	A 6 1 F 2/06	4 C 0 9 7
A 6 1 M 29/00	A 6 1 M 29/00	4 C 1 6 7
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 7 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-51278 (P2004-51278)	(71) 出願人	500093513
(22) 出願日	平成16年2月26日 (2004. 2. 26)		ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシ
(62) 分割の表示	特願2000-595611 (P2000-595611)		ティ オブ カリフォルニア
	の分割		アメリカ合衆国 9 4 6 0 7 - 5 2 0 0
原出願日	平成11年9月27日 (1999. 9. 27)		カリフォルニア州 オークランド フラン
(31) 優先権主張番号	PCT/US99/01790		クリン ストリート 1 1 1 1 フィフス
(32) 優先日	平成11年1月27日 (1999. 1. 27)		フロア
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100064724
			弁理士 長谷 照一
		(74) 代理人	100073302
			弁理士 神谷 牧
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 生物吸収性重合体ベースのコイルによる血管内炎症性応答法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 制御された刺激を細胞に与え、細胞の創傷治癒作用を促し、器質化と瘢痕形成により動脈瘤の治癒を達成する方法の提供。

【解決手段】 少なくとも一部が、少なくとも一種の生物適合性でかつ吸収性の重合体で構成された分離可能なコイルを身体内腔中に配置して、同コイルが制御された炎症性応答を細胞に対する刺激で起こさせるための生物分解性と生物適合性を有する重合体として作用するようにした血管内炎症性応答法。この血管内炎症性応答法においては、上記の分離可能なコイルを血管区画内または内腔内の部位に移植することによって、血管内細胞操作と炎症性反応が引き起こされる。このコイルを、選択された身体内腔中に配置するため一般に分離可能なコイルに連結したカテーテルを使用する。上記の生物適合性でかつ吸収性の重合体は、血栓形成性である。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも一部が、少なくとも一種の生物適合性でかつ吸収性の重合体で構成された分離可能なコイルを身体内腔中に配置して、同コイルが制御された炎症性応答を細胞に対する刺激で起こさせるための生物分解性と生物適合性を有する重合体として作用するようにした血管内炎症性応答法。

【請求項 2】

前記コイルに成長因子を付加するようにした請求項 1 に記載の血管内炎症性応答法。

【請求項 3】

前記コイルに血管内皮細胞成長因子を付与して同コイルに成長因子を付加するようにした請求項 2 に記載の血管内炎症性応答法。 10

【請求項 4】

前記コイルに塩基性線維芽細胞成長因子を付与して同コイルに成長因子を付加するようにした請求項 2 に記載の血管内炎症性応答法。

【請求項 5】

前記コイルに血管内皮細胞成長因子と塩基性線維芽細胞増殖因子の混合物を付与して同コイルに成長因子を付加するようにした請求項 2 に記載の血管内炎症性応答法。

【請求項 6】

前記生物適合性でかつ吸収性の重合体で構成された前記分離可能なコイルとして、ポリグリコール酸、ポリグリコール酸/ポリ-L-乳酸共重合体類、ポリカプロラクティブ、ポリヒドロキシブチレート/ヒドロキシバレレート共重合体類、ポリ-L-ラクチド、ポリジオキサノン、ポリカーボネート類およびポリ酸無水物類からなる群から選択される少なくとも一種の重合体で構成されたコイルを用いるようにした請求項 1 に記載の血管内炎症性応答法。 20

【請求項 7】

前記コイルとして、前記生物適合性でかつ吸収性の重合体で構成され、その上に放射線不透過性の材料を配置されたコイルを用いるようにした請求項 1 に記載の血管内炎症性応答法。

【請求項 8】

前記コイルとして、放射線不透過性材料で構成され、その上に前記生物適合性でかつ吸収性の重合体が配置されたコイルを用いるようにした請求項 1 に記載の血管内炎症性応答法。 30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に外科の血管内介入器具の技術分野に関連し、特に血管または動脈瘤の閉塞のための血管内移植体の使用方法に関する。

【関連出願】

【0002】

本願は 1998 年 1 月 27 日付け出願の米国仮特許願第 60/072,653 号および本願の優先権の根拠になっている 1999 年 1 月 27 日付け出願の国際特許願第 PCT/US99/01790 号に関連している。 40

【従来技術】

【0003】

脳の動脈瘤は、成人の重大な致命的疾患である非外傷性くも膜下出血 (SAH) の最も一般的な原因である。北米では、小のう状動脈瘤の破裂が一年間で SAH のうちの 25000 の新しい症例を占めている。動脈瘤は、顕微外科手術によって切除することが、この疾患の治療法の第一級の基準と考えられてきた。最近、動脈瘤を血管内で治療する方法が別法として容認されてきた。頭蓋内循環系にアクセスできるマイクロカテーテルが入手で 50

きるようになったので、動脈瘤に白金製の柔軟な取外し可能なコイル（グーリエルミの取外し可能なコイル（Guglielmi Detachable Coils）GDC）を充填することによって動脈瘤を取り除くことが可能になった。GDCシステムを使用すると白金製コイルの動脈瘤内への送達と取外しを制御することができる。

【0004】

血管内技術の最近の進歩が、脳の小嚢状動脈瘤を治療するのに有効であることが明らかになってきた。GDCは脳の動脈瘤の血管内での処置の改善に、特に寄与している。しかし、動脈瘤の頸部の大きさが、動脈瘤除去の解剖学的結果に対して重大な影響がある。一研究で動脈瘤の完全な除去は、頸部が小さい動脈瘤の場合85%達成されたが、頸部の幅が大きい動脈瘤の場合達成されたのは15%であると報告されている。

10

【0005】

米国カリフォルニア州フリーモントに所在のTarget Therapeuticsが製造しているようなグーリエルミの取外し可能なコイル（GDC）は、実験的に臨床に使用したときの初期の経験によれば、血管内の頸部が小さい頭蓋内小嚢状動脈瘤の閉塞に対して有効であることを示している。

【0006】

しかし、頸部の幅が広い（頸部の大きさ > 4 mm）かまたは巨大な動脈瘤をGDCを使用して除く解剖学的結果は一般に不満足なものである。頸部の幅が広い病巣の解剖学的結果がこのように不完全である理由としては、コイルの圧密化（compaction）、動脈瘤の再疎通および取り外されたコイルの遠位へ移動する可能なコイルの動脈瘤から下流の方への喪失がある。動脈瘤の頸部の初期血管内再内皮化（early intravascular reendothelialization）と、動脈瘤の瘤のうとドームの創傷治癒の促進が、この種の動脈瘤の永久的な治癒に成功するのに役立つ可能性のある解決策である。

20

【0007】

幾人かの研究者は、GDCにその血栓形成性（thrombogenicity）と創傷治癒特性を高めるために、単純タンパク質のコーティングを塗布した。しかし、血管内に塞栓を形成する技法は、一般にこのようなコイルを送達するために小直径のマイクロカテーテルを使用する。したがって、単純タンパク質のコーティングは、該コイルの直径を大きくするという問題を招き、その結果、コイルの送達中にコイルをマイクロカテーテルの内腔中に固着してしまう。閉塞コイルは、血管、脳動脈瘤または血管の奇形などの身体内腔の部位を閉塞するのに使用される。これらのコイルは一般にマイクロカテーテルによって内腔内の所望の位置に配置される。これらのコイルは、通常白金、金またはタングステンなどの放射線不透過性かつ生物適合性の金属により製作される。脳動脈瘤を治癒する際、これらコイルは、血流に対して物理的バリアーを置いて、血栓の生成を促進することによって動脈瘤を閉塞する。新生の内皮と発達した動脈瘤内血栓が生成することが、その後器質化と瘢痕形成が行われる前に必要であり、その結果、永久的に閉塞された動脈瘤が達成される。

30

【0008】

動脈瘤内のコイルが循環している血液に連続的にさらされると、金属コイルは動脈瘤内に硬靱な発達した血栓を形成するのを促進するのに血栓形成性が不十分なことがある。これらのコイルは、動脈瘤の幅の広い頸部を横切って内皮化を促進することが困難である。したがって、動脈瘤にコイルをぎっしりと詰め込んで、動脈瘤を完全に治癒することが有利である。これは隣接する脳の実質または脳神経に対してマスエフェクト（mass effect）を起こすことがある。

40

【0009】

動脈瘤の創傷の治癒を促進（すなわち瘢痕形成の促進）かつ動脈瘤の前記マスエフェクトを減らすため、「生物学的に活性で」生物適合性の塞栓性材料が有用である。生物吸収性重合体、例えば、ポリグリコール酸およびポリグリコール酸/ポリ-L-乳酸共重合体類など、または生物吸収性のタンパク質、例えばコラーゲンおよびゼラチン類などを使用して内腔内移植体が生成されている。また、これらの生物吸収性の重合体またはタンパク

50

質を使用して薬剤送達ベヒクルも提供されている（例えば、成長因子を連続的に局所に送達するため）。

【0010】

創傷の治癒を促進するには製作時に生物学的な細胞応答を改善する必要がある。ダクロンなどの織物のストランドでコイルの表面積を増やしかつそのコイルをトロンビン溶液中に入れることによって、コイルの血栓形成性が予め高められた。さらに最近では、幾人もの研究者が白金コイルの表面をコラーゲンまたはポリウレタンで被覆することによって改良した。その結果、これらコイルの血栓形成性の増大などいくつかの利点が生まれた。しかし、白金表面のタンパク質のコーティングは通常弱いので、コイルを送達中に容易に外れることがある。その上に、弱く被覆されたタンパク質は、高速度の動脈瘤流によって洗い流されて遠位で塞栓が生成する可能性がある原因になる。また、これらのコイルの直径が増大するという問題が起こる可能性もあり、特にポリウレタンのコーティングは、GDCの性能に不利な変化をもたらし、GDCの柔軟性、薄さ、平滑性および記憶形態に影響する欠点をもっている。

10

【0011】

要するに、動脈瘤内のGDCと周囲の血栓は、動脈瘤頸部で循環血液に連続的に露呈されて、同循環血液と相互に作用する。動脈血液の拍動流の力によってコイルが圧密化するという事は動脈瘤の除去が不完全になる理由の一つである。これが起こると、動脈瘤の再疎通と（再）破裂が起こる危険がある。動脈瘤囊内のその頸部を横切る再内皮化と創傷の治癒の促進が動脈瘤が完全に治癒するために必要である。GDCは、動脈瘤を治癒するのに多くの利点をもっているにもかかわらず、最近のいくつかの臨床報告と実験報告は頸部の幅が広い病巣の解剖学的治癒を達成するのにGDCには制約があり得ることを強調している。例えば、GDCで治癒された二つのヒトの検死症例が報告されたが、この報告で長期間（6ヶ月まで）の組織学的試験によって動脈瘤内で器質化されていない血栓が明らかになり、そして両方の症例で動脈瘤の頸部を横切って内皮化している証拠が全くなかった。前交通動脈の動脈瘤が見られ、先にGDCで治療された患者の組織学的試験結果を別の研究者が報告したが、コイルが圧密化して、動脈瘤のレムナント（remnant）が生じ、そのレムナントはその後（6ヶ月後）外科手術で処置された。この再び切除された動脈瘤も血液循環に直接さらされて新しい内膜が生成しておらず、器質化されていない動脈瘤内血栓が存在していることが組織学的検査によって明らかになった。イヌの実験的動脈瘤に対する長期間にわたるGDCの試験で、最初完全に塞栓が形成された9個の動脈瘤のうち3個がその後再疎通したと報告されている。サル動脈瘤のGDCによる実験研究結果が報告されているが、この報告では14日間追跡した結果4症例のうち1症例が動脈瘤の「肩部」に動脈瘤の再疎通の徴候を示した。極く最近にはウサギの実験的分岐動脈瘤の研究で3～6ヶ月間にわたって追跡した後でさえも治療された動脈瘤に器質化された血栓がないことと頸部の内皮化が全くないことが確認されている。動脈瘤のマスエフェクトを低減させつつ炎症性応答と治癒を促進する方法が要望されている。

20

30

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明は、少なくとも1種の生物適合性でかつ吸収性の重合体で少なくとも一部が構成された分離可能なコイルと、該分離可能なコイルと連結されて同コイルを選択された身体内腔中に配置する配置装置を使用して、増減する生物的細胞応答性を調節する血管内炎症性応答法の発明である。すなわち、この発明は、制御された刺激を細胞に与えることにより、細胞の創傷治癒作用を促し、器質化と癒痕形成を生じさせて、動脈瘤の治癒を達成しようとするものである。上記の生物適合性で吸収性の重合体は、動脈瘤内の炎症性応答と動脈瘤の治癒を促進する。この血管内炎症性応答法においては、血管内皮細胞成長因子、塩基性繊維芽細胞成長因子若しくはいくつかの成長因子の混合物などの成長因子またはサイトカイン類を保持してもよい。

40

【0013】

50

例示の実施態様において、生物適合性で吸収性の重合体は、ポリグリコール酸、ポリグリコール酸/ポリ-L-乳酸共重合体類、ポリカプロラクティブ (polycaprolactive)、ポリヒドロキシブチレート/ヒドロキシバレレート共重合体類、ポリ-L-ラクチド、ポリジオキサノン、ポリカーボネート類およびポリ酸無水物類 (polyanhydrides) からなる群から選択される少なくとも一種の重合体である。

【0014】

一つの実施態様において、上記のコイルは、生物適合性でかつ吸収性の重合体で構成され、その上に放射線不透過性材料が配置されている。あるいは、上記のコイルは放射線不透過性材料で構成され、その上に生物適合性でかつ吸収性の重合体が配置されている。

【0015】

また、本発明は、少なくとも一種の生物適合性でかつ吸収性の重合体で少なくとも一部が構成された分離可能なコイルを提供し、次いで、上記の種々な組合せと例を含む分離可能なコイルを身体内腔に配置するステップにより血栓を生成させる方法の特徴とするものである。

【0016】

上記方法には、さらに、コイルに成長因子、特に血管内皮細胞成長因子 (VEGF)、塩基性繊維芽細胞成長因子 (bFGF) などの成長因子を保持させるステップが含まれる。

【0017】

本発明では、生物分解性重合体制のコイルを使用して、血栓症を抑制し、または白金製コイルが時には不満足なものであることが分かることが多い脳の動脈瘤の創傷治癒を促進する。

【0018】

本発明の他の態様は、創傷治癒の作用が長く続くのを促進する血管内皮細胞成長因子 (VEGF)、塩基性繊維芽細胞成長因子 (bFGF) などの成長因子を組み合わせる生物分解性重合体を使用する薬剤送達システムの方法である。

【0019】

これらの生物分解コイルは、巨大な脳動脈瘤を治療して、癒痕を残す動脈瘤の収縮による脳の実質または脳神経に対するマスキング効果を防ぐのに有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

本発明の移植体は、ヒトを含む哺乳類の種の身体内腔、例えば、血管、卵管などの中に配置できる。この移植体のコイルは、生物適合性でかつ吸収性の重合体で製作されている。内腔内移植体を製作するため、例示の実施態様で使用されている生物吸収性重合体としては、ポリグリコール酸、ポリグリコール酸/ポリ-L-乳酸共重合体類、ポリカプロラクティブ、ポリヒドロキシブチレート/ヒドロキシバレレート共重合体類、ポリ-L-ラクチド、ポリジオキサノン、ポリカーボネート類およびポリ酸無水物類があり、これらに限定されるものではない。

【0021】

放射線不透過性を達成するため、上記生物吸収性重合体のコイルは、タンタルまたは白金のような放射線不透過性材料で被覆したりまたはこれら材料と混合してもよい。上記生物吸収性の重合体自体は白金またはニトノール (nitinol) などの金属製のコイルまたはワイヤ上に付着させたりまたは被覆してもよい。

【0022】

本発明に使用するのに好ましい成長因子は、VEGFまたはb-FGFなどの天然の哺乳類血管原性成長因子である。また、かような成長因子の混合物も所望により使用できる。

【0023】

本発明の生物分解性重合体コイルは、当該技術分野で周知の方法を用いて、身体内腔、血管系または血管内に配置することができる。一般に血管内の所望の部位にカテーテルで

10

20

30

40

50

アクセスされる。直径が小さい蛇行血管の場合、カテーテルは、ガイドワイヤを使用することによって前記部位に案内することができる。その部位に到達すると、カテーテルの内腔は、ガイドワイヤを外すことによってクリアされる。重合体製閉塞コイルの場合、そのコイルはプッシャーワイヤによって装填される。これらのコイルは、分割可能な継手（例えば熱、電気分解、電気力学的活性化または他の手段によって切り離すことができる継手）またはコイルをプッシャーワイヤの遠位末端から機構的操作によって外すことができる機械的継手によってプッシャーの遠位末端に取り付けることができる。あるいは、これらのコイルは、プッシャーワイヤから自由に切り離されていて、カテーテルを通じて押されるだけでカテーテルの遠位末端から外されてもよい。

【0024】

当業技術者であれば、本発明の精神と範囲から逸脱することなく多くの変更を行うことができる。したがって、例示された実施態様は、例示だけを目的として述べていると解すべきであり、かつ前記特許請求の範囲によって定義されている本発明を限定すると解すべきではない。

【0025】

本発明およびその種々の実施態様を記載するため本明細書で使用される用語は、それらの通常定義されている意味のみならず、本明細書の構成、材料または動作の通常定義されている意味の範囲を越える特別の定義の意味も含まれるものとする。したがって、ある要素が本明細書の前後関係から二つ以上の意味を持っていると解される場合は、特許請求の範囲でそれを使用することは、本明細書およびその用語自体によって支持される全ての可能な意味を包括していると解さなければならない。

【0026】

したがって、前記特許請求の範囲の用語または要素の定義は、本明細書では、文字どおりに述べられている要素の組合せのみならず、実質的に同じ方式で実質的に同じ機能を実行して、実質的に同じ結果を得るための全ての均等な構成、材料または作動を含むと定義される。したがって、この意味で、特許請求の範囲における複数要素の内の一つの要素を二つ以上の要素で均等置換を行うことができ、または特許請求の範囲における二つ以上の要素を単一の要素で置換できると考えられる。

【0027】

当業技術者によって観察されているか、現在知られているかまたは今後に考案される特許請求の範囲の主題からの非実質的な変更は、特許請求の範囲の範囲内に均等に入っていると明らかに考えられる。したがって、当業技術者が現在知っているかまたは後に知る明らかな置換は定義されている要素の範囲内に入っていると定義される。

【0028】

したがって、特許請求の範囲は、先に具体的に例示され述べられているものと概念上均等なもの、明らかに置換できるものおよび本発明の必須概念を本質的に組み込むものを含むと解すべきである。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
	A 6 1 K 37/36	

(72)発明者 ムラヤマ ユイチ

アメリカ合衆国 9 0 2 7 2 カリフォルニア州 パシフィック パリセーズ 4 0 4 - D サンセ
ット ブールバード 1 7 3 5 2

(72)発明者 ビニユエラ, フェルナンド

アメリカ合衆国 9 0 2 7 2 カリフォルニア州 パシフィック パリセーズ ナンバー1 0 1 サ
ンセット ブールバード 1 6 1 0 0

Fターム(参考) 4C060 DD50 MM25

4C081 AB13 AC08 BA01 BA17 BB06 BB07 BB08 BC02 CA151 CA161
CA201 CB011 CC01 CE02 DA03 DC15
4C084 AA02 BA01 BA08 BA23 CA18 DB52 DB54 MA34 MA52 MA65
NA04 NA10 NA13 ZA362
4C097 AA15 BB04 DD01 EE18 EE20
4C167 AA80 CC10 DD08 GG01 GG16 GG42 GG43