

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5550823号  
(P5550823)

(45) 発行日 平成26年7月16日(2014.7.16)

(24) 登録日 平成26年5月30日(2014.5.30)

(51) Int.Cl. F I  
**A 6 1 F 2/82 (2013.01)** A 6 1 F 2/82  
**A 6 1 L 31/00 (2006.01)** A 6 1 L 31/00 Z

請求項の数 7 外国語出願 (全 151 頁)

(21) 出願番号	特願2008-237816 (P2008-237816)	(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 22 430
(22) 出願日	平成20年9月17日(2008.9.17)	(74) 代理人	100088605 弁理士 加藤 公延
(65) 公開番号	特開2009-112792 (P2009-112792A)	(74) 代理人	100130384 弁理士 大島 孝文
(43) 公開日	平成21年5月28日(2009.5.28)	(72) 発明者	ロバート・ファロティコ アメリカ合衆国、08502 ニュージャ ージー州、ベル・ミード、ブラック・ホー ス・ラン 40
審査請求日	平成23年6月22日(2011.6.22)		
(31) 優先権主張番号	11/857, 285		
(32) 優先日	平成19年9月18日(2007.9.18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベルオキシソーム増殖因子活性化受容体刺激剤と組み合わせたmTOR抑制剤の局所脈管送達

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

植え込み可能医療装置において、  
腔内支持骨格と、  
組み合わされた第1薬剤および第2薬剤と、  
を含み、

前記組み合わされた第1薬剤および第2薬剤は、2型糖尿病患者における脈管疾患を治療するために、協同して前記腔内支持骨格と結合しており、前記第1薬剤は、局所再狭窄を抑制するように構成されたmTOR抑制剤を含み、前記mTOR抑制剤の実質的な部分は、60日間以下の第1の期間に亘って放出され、前記第2薬剤は、前記腔内支持骨格に近接する複数の脈管細胞の機能を改善するように構成されたインスリン増感剤を含み、前記インスリン増感剤の治療有効部分は、第2の期間に亘って放出されるように構成され、前記第2の期間は、前記脈管疾患の急性および慢性の局面の両方を治療するために、180日よりも長くなっており、相異なる期間に亘って制御された放出を行うために、前記第1薬剤が、第1の高分子材料層中に組み込まれており、前記第2薬剤が、前記第1の直上に位置する第2の高分子材料層中に組み込まれており、前記第2の層の高分子材料が、前記第1の層の高分子材料と同一かまたは相異なっている、

植え込み可能医療装置。

【請求項2】

請求項1に記載の植え込み可能医療装置において、

前記腔内装置は、ステントを含む、植え込み可能医療装置。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の植え込み可能医療装置において、  
前記インスリン増感剤は、チアゾリジンジオンを含む、植え込み可能医療装置。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の植え込み可能医療装置において、  
前記チアゾリジンジオンは、グリタゾンを含む、植え込み可能医療装置。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の植え込み可能医療装置において、  
前記グリタゾンは、トログリタゾンを含む、植え込み可能医療装置。

10

【請求項 6】

請求項 4 に記載の植え込み可能医療装置において、  
前記グリタゾンは、ピオグリタゾンを含む、植え込み可能医療装置。

【請求項 7】

請求項 4 に記載の植え込み可能医療装置において、  
前記グリタゾンは、ロシグリタゾンを含む、植え込み可能医療装置。

【発明の詳細な説明】

【開示の内容】

【0001】

〔発明の背景〕

20

〔発明の分野〕

本発明は、脈管の疾患の予防および治療のための、薬物/薬物の組み合わせ物の局所的投与に関連しており、特に、傷害により引き起こされる脈管の疾患の予防および治療のための、薬物/薬物の組み合わせ物の局所送達のための腔内医療装置と、当該腔内医療装置において薬物/薬物の組み合わせ物を保持すると共に、その医療装置に対する損傷を予防するための方法および装置、に関連している。また、本発明は、疾患を治療して予防し、生体への医療装置の導入に対する生物学的な生体反応を最小限にするか実質的に無くすために、薬物、薬剤および/または化合物が固定されている、ステント、グラフト、吻合装置、脈管周囲ラップ、縫合糸およびステープル、を含む医療装置、にも関連している。加えて、前記の薬物、薬剤および/または化合物は、治癒および内皮化を助長するために、

30

【0002】

〔関連技術の説明〕

40

多くの個人は心臓およびその他の主要な器官において多くある種々の血管の進行性の閉塞により生じる循環系の疾患に罹患している。これらの個人における血管のさらに深刻な閉塞は多くの場合に高血圧、虚血性の傷害、発作、または心筋梗塞を引き起こす。冠動脈の血流を制限または閉塞するアテローム硬化症の病巣は虚血性心疾患の主因である。経皮的冠動脈形成術は動脈の中を通る血流を増加することを目的としている医療処置である。この経皮的冠動脈形成術は冠動脈血管狭窄のための主要な治療である。この処置の使用の増加は冠動脈バイパス術に比した場合のその比較的に高い成功率およびその最小限の侵襲性を起因としていると考えられる。この経皮的冠動脈形成術に付随する制限は、その処置の直後に生じる可能性のある血管の急な閉鎖、およびその処置に続いて徐々に生じる再狭窄である。加えて、この再狭窄は伏在静脈のバイパス移植術 (bypass grafting) を受け

50

ている患者における慢性的な問題である。前記のような急性の閉塞のメカニズムは幾つかの要因を含むと考えられ、結果的に動脈の閉塞を伴う脈管の反跳および/または新しく開口した血管の損傷部分の長さに沿う血小板およびフィブリンの堆積により生じる可能性がある。

#### 【0003】

経皮的冠動脈形成術の後における再狭窄は脈管の傷害により始まる比較的漸進的な過程である。血栓症、炎症、増殖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の合成を含む多数の過程が、それぞれ前記のような再狭窄の過程の原因になっている。

#### 【0004】

再狭窄の正確なメカニズムは完全には理解されていないが、このような再狭窄の過程における全般的な態様が認識されつつある。正常な動脈壁部内において、平滑筋細胞は1日あたりにほぼ0.1%未満の速度で増殖する。また、脈管壁部内における平滑筋細胞は80~90%の細胞質の容積が収縮性の組織(contractile apparatus)により占められていることにより特徴付けられる収縮性の表現型で存在している。小胞体、ゴルジ体、および遊離のリボソームは少量であり、核周囲領域内に存在している。また、細胞外基質は平滑筋細胞を囲み、ヘパリン様グリコシルアミノグリカン(heparin-like glycosylaminoglycan)に富んでおり、これらは平滑筋細胞をその収縮性の表現型の状態に維持するために作用すると考えられている(キャンベル(Campbell)およびキャンベル(Campbell), 1985年)。

#### 【0005】

血管形成術中における冠動脈内バルーン・カテーテルの圧力による拡張時に、その血管壁部内の平滑筋細胞と内皮細胞が損傷して、血栓および炎症反応が開始する。血小板、侵襲性のマクロファージおよび/または白血球から放出されるか、平滑筋細胞自体から直接的に放出される血小板由来増殖因子、塩基性線維芽細胞増殖因子、表皮増殖因子、トロンピン等のような細胞由来型の増殖因子は内側平滑筋細胞における増殖性および移動性の応答を誘発する。これらの細胞はその収縮性の表現型からわずかな量の収縮性のフィラメントの束および多量の粗面の小胞体、ゴルジ体および遊離のリボソームにより特徴付けられる合成的な表現型への変化を生じる。このような増殖/移動は通常的に傷害後の1日~2日以内に始まり、その数日後に最高になる(キャンベル(Campbell)およびキャンベル(Campbell), 1987年、クロウズ(Clows)およびシュワルツ(Schwartz), 1985年)。

#### 【0006】

娘細胞が動脈平滑筋の内膜層に移動して、増殖しながら相当量の細胞外基質タンパク質を分泌し続ける。このような増殖、移動および細胞外基質の合成は損傷を受けた内皮層が修復されるまで続き、この修復時点において、通常的に傷害後の7日~14日以内に、その増殖はその脈管内膜(intima)内において減速する。このようにして新たに形成された組織は新内膜(neointima)と呼ばれる。その後の3ヶ月~6ヶ月に亘り生じる付加的な血管の狭窄化は主として陰性(negative)または狭窄性のリモデリング(remodeling)による。

#### 【0007】

局所的な増殖および移動と同時に、炎症性の細胞が血管の傷害部位に付着する。傷害後の3日~7日以内に、これらの炎症性の細胞は血管壁のさらに深い層まで移動する。バルーンによる傷害またはステントの植え込みのいずれかを採用している動物体モデルにおいて、炎症性の細胞は少なくとも30日間に亘り血管の傷害部位に付着し続ける可能性がある(タナカ(Tanaka)他, 1993年、エデルマン(Edelman)他, 1998年)。したがって、炎症性の細胞が存在していると、再狭窄における急性の状態と慢性の状態との両方を起因する可能性がある。

#### 【0008】

多くの物質が再狭窄において推測される抗増殖作用について調査されており、実験動物

10

20

30

40

50

モデルにおいてある程度の活性を示している。動物モデルにおける内膜の過形成の程度を有効に軽減することを示している一部の物質はヘパリンおよびヘパリン・フラグメント（クロウズ，A.W. (Clowes, A.W.) およびカルノフスキー，M. (Karnovsky, M.)，ネイチャー (Nature)，265巻，p. 25 - 26，1977年、ガイトン，J.R. (Guyton, J.R.) 他，サーキュレーション・リサーチ (Circ. Res.)，46巻，p. 625 - 634，1980年、クロウズ，A.W. (Clowes, A.W.) およびクロウズ，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、クロウズ，A.W. (Clowes, A.W.) およびクロウズ，M.M. (Clowes, M.M.)，サーキュレーション・リサーチ (Circ. Res.)，58巻，p. 839 - 845，1986年、マジエスキー (Majesky) 他，サーキュレーション・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・オブ・パソロジー (Am. J. Pathol.)，137巻，p. 313 - 330，1990年、オカダ，T. (Okada, T.) 他，ニューロサージェリー (Neuro surgery)，25巻，p. 92 - 98，1989年)、コルヒチン (クーリエ，J.W. (Currier, J.W.) 他，サーキュレーション (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・オブ・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)、アンジオペプチン (ランデルガン，C.F. (Lundergan, C.F.) 他，アメリカン・ジャーナル・オブ・カーディオロジー (Am. J. Cardiol.)，17巻 (増刊 B) (Suppl. B)，p. 132B - 136B，1991年)、シクロスポリン A (ジョナッソン，L. (Jonasson, L.) 他，米国科学アカデミー紀要 (Proc. Natl. Acad. Sci.)，85巻，p. 2303，1988年)、ヤギ - アンチ - ウサギ PDGF 抗体 (フェルンス，G.A.A. (Ferns, G.A.A.) 他，サイエンス，253巻，p. 1129 - 1132，1991年)、テルピナフィン (ネメセック，G.M. (Nemecek, G.M.) 他，ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・エクスペリメンタル・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，サーキュレーション (Circ.)，81巻，p. 1089 - 1093，1990年)、トラニラスト (フクヤマ，J. (Fukuyama, J.) 他，ユーロピアン・ジャーナル・オブ・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.)，サーキュレーション (Circ.)，84巻，p. 1266 - 1272，1991年)、ラパマイシン (マークス，S.O. (Marx, S.O.) 他，サーキュレーション・リサーチ (Circ. Res.)，76巻，p. 412 - 417，1995年)、ステロイド (コルバーン，M.D. (Colburn, M.D.) 他，ジャーナル・オブ・バスキュラー・サージェリー (J. Vas. Surg.)，15巻，p. 510 - 518，1992年)、(さらに、これについてはバーク，B.C. (Berk, B.C.) 他，ジャーナル・オブ・アメリカン・カレッジ・オブ・カーディオロジー (J. Am. Coll. Cardiol.)，17巻，p. 111B - 117B，1991年も参照されたい)、電離放射線 (ウエインバーガー，J. (Weinberger, J.) 他，インターナショナル・ジャーナル・オブ・ラジエーション・オンコロジー・バイオロジー・フィジックス (Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.)，36巻，p. 767 - 775，1996年)、融合トキシン (fusion toxin) (ファーブ，A. (Farb, A.) 他，サーキュレーション・リサーチ (Circ. Res.)，80巻，p. 542 - 550，1997年)、アンチセンス・オリジオヌクレオチド (antisense oligionucleotide) (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・オブ・クリニカル・インベスティゲーション (J. Clin. Invest.)，96巻，p. 2260 - 2268，1995年)を含む。生体外 (イン・ビトロ) における平滑筋細胞に対する抗増殖作用はこれらの物質の多くにおいて示されており、これらは、ヘパリン、ヘパリ

ン共役物質、タクソール、トラニラスト、コルヒチン、ACE阻害薬、融合トキシン、アンチセンス・オリゴヌクレオチド、ラパマイシンおよび電離放射線を含む。したがって、平滑筋細胞阻害のさまざまなメカニズムを伴う薬物は内膜の過形成を減少する点において治療的有用性を有すると考えられる。

#### 【0009】

しかしながら、動物体モデルとは対照的に、ヒトの血管形成術の患者における全身系的な薬理学的手段による再狭窄の防止の試みはこれまでに成功には程遠いものであった。アスピリン-ジピリダモール、チクロピジン、抗凝血剤療法（急性のヘパリン、慢性のワルファリン、ヒルジン、ヒルログ）、トロンボキサン受容体拮抗物質、またはステロイドは再狭窄の予防にいずれも有効ではなかったが、血小板抑制物質は血管形成術後における急性の再閉塞の防止に効果的であった（マック（Mak）およびトポル（Topol），1997年、ラング（Lang）他，1991年、ポプマ（Popma）他，1991年）。また、血小板GPII<sub>b</sub>/III<sub>a</sub>受容体である、拮抗物質のレオプロ（Reopro）（登録商標）は依然として研究中であるが、このレオプロ（Reopro）（登録商標）は血管形成術およびステント処理の後における再狭窄の軽減において明らかな結果を示していない。さらに、再狭窄の防止において有効性を示していない他の物質として、カルシウム・チャンネル拮抗薬、プロスタサイクリン模倣薬（prostacyclin mimetics）、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、セロトニン受容体拮抗薬、および抗増殖剤が含まれる。しかしながら、これらの薬物は全身系的に投与する必要があり、治療において有効な投薬量を達成することが可能でない場合があり、抗増殖（または、抗再狭窄）に対応する濃度がこれら薬物の既知の毒性濃度を超える可能性があるため、平滑筋阻害を生じさせるために十分な量に到達しえない場合がありうる（マック（Mak）およびトポル（Topol），1997年、ラング（Lang）他，1991年、ポプマ（Popma）他，1991年）。

#### 【0010】

食用魚油サプリメントまたはコレステロール低下薬を利用して再狭窄を防止する有効性を調べている別の臨床的な試行が競合的なまたは否定的な結果を示すことが確かめられており、薬理学的な物質はいずれも依然として血管形成術後の再狭窄を防止することにおいて臨床的に利用可能な段階ではない（マック（Mak）およびトポル（Topol），1997年、フランクリン（Franklin）およびファクソン（Faxon），1993年、セリュイズ，P.W.（Serruys，P.W.）他，1993年）。最近の観察結果の示唆するところによれば、抗脂質剤/酸化防止剤のプロブコールが再狭窄の防止において有効であると思われるが、この作用は確認の必要がある（タージフ（Tardif）他，1997年、ヨコイ（Yokoi）他，1997年）。このプロブコールは米国では現在において使用が認可されておらず、緊急の血管形成術において30日間の予備治療期間においてその使用を避ける必要があると考えられている。さらに、電離放射線の適用はステントを伴う患者における血管形成術後の再狭窄の軽減または防止において相当な有望性を示している（テイルスタイン（Teirstein）他，1997年）。しかしながら、現在においては、再狭窄の最も有効な治療は血管形成術、アテレクトミー（atherectomy）または冠動脈バイパス移植術を繰り返すことであり、この理由は、血管形成術後の再狭窄の防止のために使用するための米国食品医薬品局の認可を有する治療物質が現在において全く存在していないからである。

#### 【0011】

全身系的な薬理学的療法とは異なり、ステントは再狭窄を著しく軽減することにおいて有用であることが立証されている。一般的に、ステントはバルーン拡張型のスロット付きの金属チューブ（通常的に、ステンレス・スチールであるがこれに限定されない）であり、これらは血管形成術が施された冠動脈の腔内において拡張されると、その動脈壁部に対する剛性の支持骨格構造の形成により構造的な支持を行なう。この支持構造は血管の内腔を開存状態に維持することに役に立つ。例えば、2回の無作為的に行なわれた臨床試行において、ステントは最小の内腔の直径を増大すると共に6ヶ月目における再狭窄の発生率をゼロにしたわけではないが減少したことにより、経皮的冠動脈形成術後における血管造影による有効性を高めている（セリュイズ（Serruys）他，1994年、フィッシュマン

10

20

30

40

50

(Fishman) 他, 1994年)。

【0012】

加えて、ステントのヘパリン被膜はステント植え込み後における亜急性の血栓症を減少するという付加的な利点を有すると思われる(セリュイズ(Serruys)他, 1996年)。したがって、ステントによる狭窄した冠動脈の持続された機械的な拡張は再狭窄の防止の方法を提供することが示されており、ヘパリンによるステントの被覆は薬物を損傷した組織部位に局所的に送達することの実行可能性および臨床的な有用性の両方を立証している。

【0013】

前述のように、ヘパリンを被覆したステントを用いることは局所的な薬剤送達の実行可能性および临床上の有用性を立証しているが、このような特定の薬物または薬物の組み合わせ物を局所送達装置に固定する様式はこの種の治療の効能において一定の役割を果たす必要がある。例えば、薬物/薬物の組み合わせ物を局所送達装置に固定するために用いる方法および材料はその薬物/薬物の組み合わせ物の作用に対して干渉してはならない。さらに、これらの利用する方法および材料は生体適合性である必要があり、送達中および所与の時間の期間に亘り所与の薬物/薬物の組み合わせ物をその局所送達装置に保持する必要がある。例えば、局所送達装置の送達中におけるその薬物/薬物の組み合わせ物の脱落は潜在的にその装置の能力不全を生じる可能性がある。

【0014】

したがって、例えば、アテローム硬化症のように生物学的に誘発されるか、または、たとえば、経皮的冠動脈形成術を介して機械的に誘発される、内膜の肥厚化を生じる脈管の損傷の防止および治療のための薬物/薬物の組み合わせ物および関連の局所送達装置に対する要望が存在している。加えて、送達および位置合わせ中に薬物/薬物の組み合わせ物を局所送達装置において保持すること、および所与の時間の期間に亘り治療的投薬量で薬物/薬物の組み合わせ物を放出することを確実にこなうことに対する要望が存在している。

【0015】

内膜の肥厚化を引き起こす傷害の防止および治療のための多様なステント被膜および配合物が提案されている。これらの被膜はそれ自体でステントが損傷した内腔壁に与える刺激を減少することができ、それゆえ、血栓症または再狭窄への傾向を低下させることができる。あるいは、前記の被膜は平滑筋組織の増殖または再狭窄を減少する医薬品/治療薬または薬物を内腔に送達することも可能である。この薬剤送達のメカニズムはバルクポリマーまたはそのポリマーの構造中に形成されている細孔による薬剤の拡散、または、生体分解性の被膜の浸食により行われる。

【0016】

ステント用の被膜として生体吸収性で生体安定性の配合物が報告されている。これらの配合物は一般に、医薬品/治療薬または薬物、例えば、ラパマイシン、タクソール等を包み込むか、このような物質をその表面、例えば、ヘパリン被覆型のステントに結合する種々のポリマー被膜であった。これらの被膜は浸漬法、噴霧法またはスピンコート法を含むがこれらに限定されない多くの方法でステントに塗布される。

【0017】

ステント用の被膜として報告されている生体安定性の材料の一例はポリフルオロホモポリマーである。ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)ホモポリマーは長年に亘りインプラント材料として用いられている。これらのホモポリマーは適当な温度においてはいずれの溶剤にも溶解せず、それゆえ、前記装置の重要な特徴部分(例えば、ステントにおけるスロット部分)を維持しながら小形の各種医療装置に塗布することが困難である。

【0018】

ポリフッ化ピニリデンのホモポリマーにより作成されていて、放出するための医薬品/治療薬または薬物を含有している被膜を伴うステントがこれまでに提案されている。しかしながら、大抵の結晶質ポリフルオロホモポリマーと同様に、これらの被膜は、これらを

10

20

30

40

50

そのポリマーの融点に相当する比較的の高い温度にしない場合には、(ステントの)表面上に高品質なフィルムまたは皮膜として塗布することが困難である。

【0019】

血栓症、再狭窄またはその他の有害な反応を軽減し、このような作用を達成するために種々の医薬品または治療薬または薬物の使用を含むことができるが必ずしもこれを必要とせず、種々の被覆型装置が比較的の低い最高温度にかけられる時でも、これらの装置において使用することに有効である物理的および機械的な諸特性を有することのできる植え込み可能な種々の医療装置のための被膜を開発することが有利になると考えられる。また、疾患を治療し、医療装置の植え込みに対する生体反応を最小限にするか実質的に起こさない種々の薬物、薬剤および/または化合物との組み合わせにおける植え込み可能な医療装置を開発することも有利と考えられる。特定の状況において、創傷の治癒および医療装置における内皮化を助長する種々の薬物、薬剤および/または化合物との組み合わせにおける植え込み可能な医療装置を開発することも有利になると考えられる。

10

【0020】

また、前記の被膜または医療装置自体に悪影響を及ぼすことなく種々の被覆型の植え込み可能な医療装置の送達を行なう送達装置を開発することも有利になると考えられる。加えて、このような送達装置は前記医療装置を標的領域内に容易にかつ正確に位置合わせするための手段を医者に必然的に提供する。

【0021】

また、植え込み可能な医療装置からの種々の薬物、薬剤および/または化合物の溶出速度の正確な制御を可能にする植え込み可能な医療装置のための被膜を開発することも有利になると考えられる。

20

【0022】

また、細胞増殖に影響を及ぼす異なる分子レベルのメカニズムを通して作用する1種類以上の薬剤の放出を行なう送達装置を開発することも有利になると考えられる。

【0023】

また、アテローム硬化性プラークの治療のための1種類以上の薬剤の所与の領域に投与を行なう送達装置を開発することも有利になると考えられる。

【0024】

薬物の効果および送達性を増す薬物の液体調合物を開発することも有利になると考えられる。特に、水に不溶性で親油性の薬物の液体の溶液の投薬形態は、相当量の界面活性剤、補助溶媒等に頼ることなく、作ることが困難である。

30

【0025】

相当な問題の別の種類の脈管の疾患はアテローム硬化症である。このアテローム硬化症は動脈の肥厚化および硬化であり、一般に、例えば、コレステロール等の脂肪性の物質、炎症性の細胞、細胞性老廃物、動脈の内膜または内壁内のカルシウムおよびその他の物質の、進行性の蓄積により生じると考えられている。これらの刺激性の物質の蓄積はさらに、罹患した動脈の壁部の中の細胞を刺激して、障害部位の成長につながる細胞のさらなる蓄積を結果として生じる付加的な物質を生成させる。この蓄積または障害部位は一般にプラークと呼ばれている。

40

【0026】

最近の研究は、アテローム硬化症の理解に変化を導いて、まだ十分に治療されていない別の重要な脈管の問題を明らかにしている。科学者は、少なくとも一部の冠状動脈疾患が炎症性の過程であると理論付けており、この場合に、炎症はプラークを不安定にして破裂させる。このような炎症を起こしたプラークはアテローム不安定プラーク(atherosclerotic vulnerable plaque)として知られている。

【0027】

不安定プラークは平滑筋細胞の薄い層により被覆されている高脂肪のコアからなっている。これらの不安定プラークは破裂しやすく浸食を受けやすく、前記の薄い細胞層が破裂するか、潰瘍になると、かなりの梗塞を引き起こす可能性がある。炎症性の細胞が浸食

50

を受けるか、破裂すると、その脂肪のコアは血流に曝されて、その動脈内に血栓を形成する。これらの血栓は速やかに成長して、その動脈を遮断するか、分離して下流側に移動して、塞栓性の現象、不安定なアンギナ、心筋梗塞、および/または急死を引き起こす。実際に、一部の最近の研究では、プラークの破裂が、全ての致命的な心筋梗塞の内の60～70%を引き起こす可能性がある、と示唆している。なお、不安定プラークのさらに詳細な説明については、キャンベル(Campbell)に発行されている米国特許第5,924,997号およびキャンベル(Campbell)他に発行されている米国特許第6,245,026号を参照されたい。

#### 【0028】

アテローム硬化症を検出するために用いられている初期の方法は、心臓の患者における不安定プラークを可視化して確認するための診断器具を欠いていた。しかしながら、新しい診断技法は、冠動脈内の不安定プラークの位置を確認するために開発中である。これらの新しい装置は、精密な磁気共鳴画像法(MRI)、炎症の過程が熱を発生するという仮定において動脈壁部の温度を測定する熱センサー、弾性センサー、脈管内超音波、光干渉トモグラフィ(OCT)、造影剤、および近赤外および赤外光、を含む。しかしながら、現在において明らかでないことは、不安定プラークの障害部位が見つかった後にこれらを治療する方法である。

#### 【0029】

従来のステント処理に続いてバルーン血管形成を用いることにより不安定プラークを治療することは十分とは言えない結果を生じることになるであろう。すなわち、バルーン血管形成は、それ自体により、不安定プラークを破裂させて、下層の新しい組織細胞、コラーゲンまたは損傷した内皮、を血流に対して露出させる可能性がある。この状況は、血管を部分的にまたは完全に閉塞させる血栓または血液凝固物の形成に、最終的につながる。加えて、裸の被覆されていないステントは不安定プラークの上に保護カバーを与える新内膜過形成を誘発するが、再狭窄が、元の不安定プラークよりも、患者をさらに危険にする可能性がある重要な問題として残る。

#### 【0030】

したがって、不安定プラーク、ならびに、再狭窄、腹部大動脈瘤および発作などの関連脈管疾患を有効に治療する、薬物溶出式ステントまたはその他の医療装置を開発することが有益となるであろう。

#### 【0031】

糖尿病とは、身体が十分なインスリンを供給しなくなる疾患(1型糖尿病)、または、身体が産生するインスリンを適切に使用することができない疾患(2型糖尿病)である。インスリンは、糖、でんぷん、および他の食物を、通常の細胞活動または機能のためのエネルギーに転換するのに必要とされるホルモンである。健康な個人では、インスリンは、食物および/または飲料を摂取した後、膵臓内に位置するランゲルハンス島の細胞から放出すなわち分泌され、そしてインスリンが身体内の例えば筋肉のインスリン感受性組織に信号を送ることによってグルコースを吸収し、血液中の血中グルコースレベルを低下させる。

#### 【0032】

糖尿病と診断された人々の約5～10%が1型糖尿病である。簡単に前述したように、また医術において周知なように、1型糖尿病は、身体が十分な、またはまったくインスリンを供給することができないことに起因する。したがって、十分なインスリンがないので、グルコースが身体の細胞に入って必要とされている代謝燃料を供給することができない。糖尿病と診断された人々の残りの約90～95%は2型糖尿病である。簡単に前述したように、また医術において周知なように、2型糖尿病は、相対的インスリン欠乏と組み合わさったインスリン抵抗性に起因する。インスリン抵抗性とは、正常量のインスリンが、筋肉、肝臓および身体内の脂肪細胞から正常なインスリン反応を引き起こすためには不十分である状態のことである。筋肉細胞のインスリン抵抗性はグルコースの取り込みを減じ、肝臓細胞のインスリン抵抗性はグルコースの貯蔵力を減じ、その組み合わせられた作用が

10

20

30

40

50

高血中グルコースレベルへと導き、代謝疾患を含む様々な有害な結果となる。脂肪細胞のインスリン抵抗性は、血液中の遊離脂肪酸を増加させて他の有害な結果を引き起こす、貯蔵されているトリグリセリドの加水分解をもたらすことになる。

#### 【0033】

アテローム生成性脂質代謝異常、または糖尿病性脂質代謝異常は、高レベルのトリグリセリド、高レベルの低密度リポタンパク質、および低レベルの高密度リポタンパク質によって特徴付けられるインスリン抵抗性に関連する状態である。高レベルのトリグリセリド、高レベルの低密度リポタンパク質、および低レベルの高密度リポタンパク質がアテローム硬化症、すなわち動脈壁への脂肪の蓄積の一因となる根拠が示唆されている。本質的には、アテローム硬化症は、動脈の内層または内皮の損傷に始まり、プラークの蓄積に続く。このプラークの蓄積は、動脈を構成する細胞を刺激することになりえ、さらなるプラークの蓄積を導く可能性のある物質を生成することにもなりうる。初期の損傷は、少なくとも部分的には、前述した脂質の不均衡により引き起こされる。このプロセスは、内皮の厚さを著しく増加させ、ついにはプラークの蓄積が崩壊する状態まで進展しうる。ひとたびプラークが崩壊すると、凝血塊が形成されて疾患動脈を通る血流が封鎖されうる可能性がある。血流の欠如が主要臓器に起こることがありえ、例えば心臓で起こると心筋梗塞を引き起こし、あるいは、脳で起こると脳卒中を引き起こすことがありうる。

10

#### 【0034】

したがって、2型糖尿病の患者における脈管疾患を効果的に治療する薬物溶出式ステントまたは他の医療装置を発展させることは利点であろう。

20

#### 【0035】

##### 〔発明の概要〕

本発明の、治療の投薬量の1種類以上の薬物、薬剤、および/または化合物との組み合わせた医療装置は、前記において簡単に説明されているような、再狭窄、血小板の凝集、不安定プラークおよびその他の関連脈管疾患の治療のために、現在において用いられている方法および装置に付随する困難を解消するための手段を提供するものである。加えて、薬物、薬剤、および/または化合物の特定の組み合わせ物が、2型糖尿病患者における脈管疾患の治療のために植え込み可能装置を介して局所送達されうる。

#### 【0036】

一態様によれば、本発明は、植え込み可能医療装置に関するものである。植え込み可能医療装置は、腔内支持骨格と、組み合わせられた第1薬剤および第2薬剤と、を含み、組み合わせられた第1薬剤および第2薬剤は、2型糖尿病患者における脈管疾患を治療するために、協同して腔内支持骨格と結合している。この第1薬剤は、局所再狭窄を抑制するように構成されたmTOR抑制剤を含む。mTOR抑制剤の実質的な部分は、60日間以下の第1期間に亘って放出される。第2薬剤は、腔内支持骨格に近接する多くの細胞の機能を改善するように構成されたインスリン増感剤を含む。インスリン増感剤の治療有効部分は、第2期間の間、留まる。第2期間は、第1期間よりも長い。

30

#### 【0037】

薬物、薬剤および/または化合物の種々の組み合わせ物が種々の状況を治療するために利用できる。例えば、ラパマイシンおよびトリコスタチンA (trichostatin A) は脈管の傷害後の再狭窄を治療または予防するために利用できる。ラパマイシンおよびトリコスタチンAは、細胞増殖に影響を及ぼす異なる分子レベルのメカニズムを通して作用するので、これらの物質は、薬物溶出式のステントにおいて組み合わせられる場合に、異なる複数のメカニズムにより、平滑筋および免疫細胞の増殖(炎症性細胞の増殖)の両方をダウンレギュレーションすることにより、互いの抗再狭窄性の活性(anti-restenotic activity)を高めることが可能である。このようなトリコスタチンAによるシロリムス(sirrolimus)の抗増殖性の活性の増強は、脈管再生およびその他の脈管の外科処置中の脈管の傷害後の抗再狭窄性の作用における向上、およびこの抗再狭窄性の効果を得るために必要とされるそれぞれの物質の量の減少と、言い換えることができる。

40

#### 【0038】

50

トリコスタチン A は人間の冠状動脈平滑筋の細胞増殖の完全で有効な遮断により、局所的な脈管への適用（例えば、ステントまたはカテーテルに基づく送達）により新内膜の形成を遮断できる。前記のシロリムスとトリコスタチン A（および、その薬理的な種類の範囲内の別の薬剤）との組み合わせ物は、ラパマイシン単独よりも、さらに再狭窄/新内膜の肥圧化に対して有効であると考えられる新しい治療用の組み合わせ物を代表している。加えて、この組み合わせ物の異なる用量は、ラパマイシンおよびトリコスタチン A の単純な添加の作用よりも、新内膜の増殖の抑制の付加的な利益を生じることができる。さらにこのラパマイシンとトリコスタチン A との組み合わせ物は、ぜい弱性アテローム硬化症のプラーク等のような別の心臓脈管の病気に対して有効である可能性がある。

【 0 0 3 9 】

別の代替的で例示的な実施形態において、ラパマイシンはミコフェノール酸（mycophenolic acid）との組み合わせにおいて利用可能である。ラパマイシンおよびミコフェノール酸は、細胞周期の異なる段階において、細胞増殖に影響を及ぼす異なる分子レベルのメカニズムを通して作用するので、これらの物質は、薬物溶出式のステントまたは本明細書において定められているような任意の他の医療装置において組み合わせられる場合に、異なるメカニズムにより、平滑筋および免疫細胞の増殖の両方をダウンレギュレーションすることにより、互いの抗再狭窄性の活性を高めることが可能である。

【 0 0 4 0 】

さらに別の代替的で例示的な実施形態において、ラパマイシンはクラドリピン（cladribine）との組み合わせにおいて利用可能である。ラパマイシンおよびクラドリピンは、細胞周期の異なる段階において、細胞増殖に影響を及ぼす異なる分子レベルのメカニズムを通して作用するので、これらの物質は、薬物溶出式のステントまたは本明細書において定められているような任意の他の医療装置において組み合わせられる場合に、異なるメカニズムにより、平滑筋および免疫細胞の増殖の両方をダウンレギュレーションすることにより、互いの抗再狭窄性の活性を高めることが可能である。本質的に、前記のラパマイシンとクラドリピンとの組み合わせ物は、いずれかの物質の単独またはこれら 2 種類の薬剤の効果の単純な合計よりも、さらに有効であると考えられる治療用の組み合わせ物を代表している。加えて、この組み合わせ物の異なる用量は、ラパマイシンまたはクラドリピン単独よりも、新内膜の増殖の抑制の付加的な利益を生じることができる。

【 0 0 4 1 】

さらに別の代替的で例示的な実施形態において、ラパマイシンは、イリノテカン（irinotecan）、カンプトセシン（camptothecin）、カンプトサル（camptosar）および DX - 8 9 5 1 f を含む、トポテカン（topotecan）または他のトポイソメラーゼ（topoisomerase）I 抑制因子、との組み合わせにおいて利用可能である。ラパマイシンおよびトポテカンは、細胞周期の異なる段階において、細胞増殖に影響を及ぼす異なる分子レベルのメカニズムを通して作用するので、これらの物質は、薬物溶出式のステントまたは本明細書において定められているような任意の他の医療装置において組み合わせられる場合に、異なる複数のメカニズムにより、平滑筋細胞および免疫細胞の増殖（炎症性細胞の増殖）の両方をダウンレギュレーションすることにより、互いの抗再狭窄性の活性を高めることが可能である。本質的に、前記のラパマイシンとトポテカンまたは他のトポイソメラーゼ（topoisomerase）I 抑制因子との組み合わせ物は、いずれかの物質の単独またはこれら 2 種類の薬剤の効果の単純な合計よりも、さらに有効であると考えられる治療用の組み合わせ物を代表している。加えて、この組み合わせ物の異なる用量は、ラパマイシンまたはトポテカン単独よりも、新内膜の増殖の抑制の付加的な利益を生じることができる。

【 0 0 4 2 】

さらに別の代替的で例示的な実施形態において、ラパマイシンは、ポドフィロトキシン（podophyllotoxin）およびその誘導体およびテニポシド（teniposide）を含む、エトポシド（etoposide）または他の細胞増殖抑制性グルコシド、との組み合わせにおいて利用可能である。ラパマイシンおよびエトポシド（etoposide）は、細胞周期の異なる段階において、細胞増殖に影響を及ぼす異なる分子レベルのメカニズムを通して作用するので、

10

20

30

40

50

これらの物質は、薬物溶出式のステントまたは本明細書において定められているような任意の他の医療装置において組み合わされる場合に、異なる複数のメカニズムにより、平滑筋細胞および免疫細胞の増殖（炎症性細胞の増殖）の両方をダウンレギュレーションすることにより、互いの抗再狭窄性の活性を高めることが可能である。本質的に、前記のラパマイシンと、ポドフィロトキシン（podophyllotoxin）およびその誘導体およびテニポシド（teniposide）を含む、エトポシド（etoposide）または他の細胞増殖抑制性グルコシドとの組み合わせ物は、いずれかの物質の単独またはこれら2種類の薬剤の効果の単純な合計よりも、さらに有効であると考えられる治療用の組み合わせ物を代表している。加えて、この組み合わせ物の異なる用量は、ラパマイシンまたはエトポシド（etoposide）単独よりも、新内膜の増殖の抑制の付加的な利益を生じることができる。

10

**【0043】**

さらに別の代替的で例示的な実施形態において、2-メトキシエストラジオール（2-methoxyestradiol）またはパンゼム（Panzem）（登録商標）は、脈管の傷害後の再狭窄を予防するために、単独またはラパマイシンとの組み合わせにおいて、利用可能である。ラパマイシンまたはシロリムスおよびパンゼム（Panzem）（登録商標）は、異なる分子レベルのメカニズムを通して細胞増殖を抑制するように作用するので、これらの物質は、薬物溶出式のステントまたは本明細書において定められているような任意の他の医療装置において組み合わされる場合に、異なる複数のメカニズムにより、平滑筋および免疫細胞の増殖の両方をダウンレギュレーションすることにより、互いの抗再狭窄性の活性を高めることが可能である。本質的に、前記のラパマイシンとパンゼム（Panzem）（登録商標）または

20

**【0044】**

さらに別の代替的で例示的な実施形態において、ラパマイシンはシロスタゾール（cilostazol）との組み合わせにおいて利用可能である。このラパマイシンおよびシロスタゾールの組み合わせ物は、平滑筋細胞の増殖および移動の両方の減少において、いずれかの薬物の単独よりも、さらに有効である可能性がある。加えて、この組み合わせ物の被膜からのシロスタゾールの放出は、血液接触式の医療装置の表面上における長期の抗血小板付着および抗血栓形成を達成するために、持続された様式で、調整できる。この場合に、前記組み合わせ物の被膜の中におけるシロスタゾールの混合は、ラパマイシンを伴う単一の層の中、あるいは、ラパマイシンを含有している層の外側の別の層の中、の両方において、構成できる。

30

**【0045】**

さらに別の代替的で例示的な実施形態において、ラパマイシンはPI3キナーゼ抑制因子との組み合わせにおいて利用可能である。本発明は、脈管の傷害の適用における新内膜の過形成を防ぐための、単独またはシロリムスとの組み合わせにおける、PI3キナーゼ抑制因子（例えば、PX867）の使用を記載している。このシロリムスおよびPI3キナーゼ抑制因子は多岐にわたる抗増殖性のメカニズムを通して作用するので、これらの薬剤は、薬物溶出式ステントにおいて組み合わされると、異なる複数のメカニズムによって、平滑筋細胞および免疫細胞の増殖（炎症性細胞の増殖）の両方をダウンレギュレーションすることにより、互いの抗再狭窄性の活性を増強し得る可能性がある。このような、PI3キナーゼ抑制因子によるシロリムスの抗増殖性の活性の増強は、脈管再生およびその他の脈管の外科処置の間における脈管の傷害後の抗再狭窄性の効果における向上と、この抗再狭窄性の効果を達成するためのいずれかの薬剤の必要とされる量における減少と、言い換えることができる。

40

**【0046】**

本発明の、医療装置、薬物被膜、送達装置、および当該送達装置の上に薬物被膜または

50

ビヒクルを維持するための方法は、疾患や、疾患またはその他の状況の治療のための医療装置の植え込みによる生体の反応、を治療するために、材料の組み合わせ物を利用している。この薬物、薬剤または化合物の局所的な送達は一般に、それぞれの効果を増しながら、全身系的な送達に比した場合に、それらの薬物、薬剤または化合物の潜在的な毒性を実質的に減少させる。

【0047】

薬物、薬剤または化合物は、種々の疾患を治療するために、多数の医療装置に固定できる。これらの薬物、薬剤または化合物はまた、別の状況を治療するために利用されている医療装置の導入による生物学的な生体反応を最小限にするか実質的に起こさせないために固定することも可能である。例えば、ステントは冠動脈や、胆管等のような、別の体内腔を開くために導入できる。これらのステントの導入は平滑筋細胞の増殖作用ならびに炎症を引き起こす。したがって、これらのステントは、前記のような反応に対処するために、薬物、薬剤または化合物により被覆できる。特定の種類の外科手術において日常的に用いられている、吻合装置もまた、平滑筋細胞の増殖作用ならびに炎症を引き起こす可能性がある。また、ステントグラフトおよび、例えば、動脈瘤バイパスシステム等の、ステントグラフトを利用しているシステムは、これらの装置の導入により引き起こされる有害な影響を防ぎ、治癒や取り込みを促進させるために、薬物、薬剤および/または化合物により被覆できる。それゆえ、これらの装置はまた、これらの反応に対処するために、薬物、薬剤および/または化合物により被覆することも可能である。加えて、動脈瘤バイパスシステム等のような装置は、創傷治癒および内皮化を促進させる薬物、薬剤および/または化合物により被覆することにより、内部漏れの危険性やその他の類似の現象を減少させる。

【0048】

前記薬物、薬剤または化合物は、医療装置の種類、医療装置の導入に対する反応および/または治療することが求められている疾患に応じて、変更する。また、これらの薬物、薬剤または化合物を医療装置に固定するために利用される被膜やビヒクルの種類も、その医療装置の種類、薬物、薬剤または化合物の種類、およびこれらの放出の速度を含む、さまざまな要素に応じて、変更してもよい。

【0049】

効果的であるために、前記の薬物、薬剤または化合物は、送達や植え込みの間に、医療装置に留まっていることが当然に好ましい。したがって、これらの薬物、薬剤または化合物の間の強い結合を形成するための種々の塗布技法 (coating techniques) が利用できる。加えて、薬物、薬剤または化合物が早発的に脱離することを防ぐための表面改質剤として、種々の物質を利用できる。

【0050】

あるいは、前記被覆された植え込み可能な医療装置のための送達装置は、その被膜または装置自体に対する損傷の潜在的な危険性を最小限にするために、改良できる。例えば、自己拡張式ステントを配備することに付随する摩擦力を減少させるために、ステント送達装置に対する種々の改良を行なうことができる。具体的に、前記送達装置は種々の物質により被覆することが可能であり、あるいは、被覆されたステントの特定の領域における力の作用を減少させるための特徴を含んでいてよい。

【0051】

本発明の自己拡張式ステントの送達システムは、熱分解カーボンまたは類似の物質の層により被覆されているシース、を備えている。この熱分解カーボンの層は、ステントの領域の中のシースの内腔にまたはそのシースの全長に沿って、固定できる。この熱分解カーボンは、自己拡張式のステントが、比較的軟質の高分子のシースの中に埋め込まれることを防ぐために、十分に硬質である。加えて、前記熱分解カーボンは潤滑性の材料である。これらの2種類の特性は、配備中のステントに対する損傷の変化を減少させると共に、ステントの配備のために必要とされる力を減少させ、これにより、医者が、配置を達成して、さらに正確なステントの配備を行なうことを容易にしている。

【0052】

前記の熱分解カーボンは、シースの内腔または基質に、直接に固定可能であり、この基質はさらにシースの内腔に固定される。種々の既知の技法が前記の製造方法において利用可能である。熱分解カーボンは生体適合性であり、多数の植え込み可能な医療装置の中において、現在、利用されている。この熱分解カーボンの層は、上述の特徴を備えるために十分に厚いが、全体のプロファイルおよび送達システムの柔軟性を維持するために十分に薄い。

#### 【0053】

前記熱分解カーボンの潤滑性は、薬物被覆型ステントにおいて、特に有利である。この薬物の被膜、および薬物、薬剤または化合物、を含有しているポリマーは、好ましくは、最良の結果のために、ステントに留まる必要がある。シース上の潤滑性の被膜は、薬物またはポリマーが送達中に擦れ落ちる危険性を、実質的に減少させる。

10

#### 【0054】

本発明の自己拡張性ステントの送達システムは、改良された軸部 (shaft) を備えていてもよい。この改良された軸部は、ステント要素の間隙の中に、その軸部から突出する複数の要素、を含んでいてよい。これらの要素は、ステントの圧縮を防ぐか実質的に減少させることにより、配備中にステントに作用する力をかなり減少させることができる。これら複数の要素が無ければ、そのステントは送達システムの内側の軸部における停止部材に対して移動してこれを圧縮する可能性がある。さらに、このステントの圧縮は、比較的の高い配備の力を生じる。したがって、複数の要素を有する軸部はステントの長手方向の移動を無くすか実質的に減少させ、これにより、前記のような圧縮を無くすか実質的に減少させる。加えて、前記の突出している要素は、これら複数の要素にわたって、ステントに作用する全体の力を分配するので、ステントおよびその上のあらゆる被膜における局在化した応力が少なくなる。

20

#### 【0055】

本発明の植え込み可能な医療装置の表面を被覆するための組成物は、薬物放出に対する化学的および物理的なバリアを与える被膜を達成するために、2種類の化学的に異なるポリマーの組み合わせ物、を用いている。この組み合わせ物は、耐久性および潤滑性であり、前記被膜の中に含有されているあらゆる薬物、薬剤、および/または化合物の溶出速度について、制御を行なう。

#### 【0056】

微小針または、灌流バルーン等のような、他のカテーテル型送達システムは、アテローム硬化性プラークの部位に、ラパマイシンを含む、1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物を送達するために利用できる。この種の所与の領域に亘る送達は、単独で、または、植え込み可能な医療装置とこれに固定されている同種または異種の薬物との組み合わせにおいて、利用できる。前記の1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物は好ましくは、病巣に最も近い外膜の空間 (adventitial space) に送達される。

30

#### 【0057】

ラパマイシン等のような、有効な治療剤の、局所的または所与の領域に亘り送達される溶液は、全身系的に送達される薬剤や植え込み可能な医療装置により送達される薬剤よりも、多数の利点を提供する。例えば、動脈壁内に薬剤を直接に付着させることにより、比較的の高い組織濃度を達成できる。沈着の位置により、異なる薬物濃度プロファイルを、薬物溶出式ステントのプロファイルによるよりも、達成することができる。加えて、局所的にまたは所与の領域に亘り送達される溶液により、ステント等のような永久に植え込まれる装置に対する必要性がなくなり、これにより、炎症反応や長期間の組織の損傷等のような、ステントに伴う潜在的な副作用を無くなる。しかしながら、この局所的にまたは所与の領域に亘り送達される溶液が、薬物溶出式ステントや他の被覆型の植え込み可能な医療装置との組み合わせにおいて利用可能であることを注目することが重要である。さらに、溶液または液体配合物の別の利点は、その液体調合物中の賦形剤の調節が薬物の分布および保持のプロファイルを容易に変えるという事実において、存在している。加えて、前記液体調合物は、投与形態の保管および貯蔵寿命を改善するために、予め包装された多数

40

50

チャンバー式の注入装置により、注入の直前に混合してもよい。

【0058】

不安定プラークは脈管の疾患であり、この場合に、高脂質のコアが平滑筋細胞の薄い層により被覆されている。これらの不安定プラークは破裂または侵食しやすく、薄い炎症性の細胞の層が破裂するか潰瘍になると、かなりの梗塞を引き起こす可能性がある。炎症性の細胞が侵食されるか、破裂すると、脂質のコアは血流に曝されて、その動脈の中に血栓を形成する。これらの血栓は速やかに成長して、その動脈を遮断するか、分離して下流に移動して、塞栓症の状況、不安定なアンギナ、心筋梗塞、および/または急死、につながる。本発明は、血管の開通性を維持するように設計されている支持骨格構造に関連しており、この支持骨格構造は、不安定プラークの破裂および脂質コアの代謝に付随する、炎症およびその他の病状を治療するための、1種類以上の治療用の薬物、薬剤および/または化合物、を含有している高分子の被膜構造、を含む。抗炎症性の治療用の薬物、薬剤および/または化合物は、疾患の炎症性で急性の状態に対処するために、速やかな放出のための、被膜構造の中に組み込むことが可能であり、脂質を低下させる薬物、薬剤、および/または化合物は、疾患の慢性の状態に対処するために、ゆっくりとした放出のための、被膜構造の中に混合できる。加えて、複数の薬物を、相乗効果を与えるために、組み合わせることも可能である。また、これらの異なる薬物は、疾患の異なる状況において作用するために、異なるメカニズムを通して、作用する。

10

【0059】

糖尿病とは、身体が十分なインスリンを供給しなくなる疾患（1型糖尿病）、または、身体が産生するインスリンを適切に使用することができない疾患（2型糖尿病）である。インスリンは、糖、でんぷん、および他の食物を、通常の細胞活動または機能のためのエネルギーに転換するのに必要とされるホルモンである。健康な個人では、インスリンは、食物および/または飲料を摂取した後、膵臓内に位置するランゲルハンス島の細胞から放出すなわち分泌され、そしてインスリンが身体内の例えば筋肉のインスリン感受性組織に信号を送ることによってグルコースを吸収し、血液中の血中グルコースレベルを低下させる。

20

【0060】

糖尿病と診断された人々の約5～10%が1型糖尿病である。簡単に前述したように、また医術において周知のように、1型糖尿病は、身体が十分な、またはまったくインスリンを供給することができないことに起因する。したがって、十分なインスリンがないので、グルコースが身体の細胞に入って必要とされている代謝燃料を供給することができない。糖尿病と診断された人々の残りの約90～95%は2型糖尿病である。簡単に前述したように、また医術において周知のように、2型糖尿病は、相対的インスリン欠乏と組み合わせられたインスリン抵抗性に起因する。インスリン抵抗性とは、正常量のインスリンが、筋肉、肝臓および身体内の脂肪細胞から正常なインスリン反応を引き起こすためには不十分である状態のことである。筋肉細胞のインスリン抵抗性はグルコースの取り込みを減じ、肝臓細胞のインスリン抵抗性はグルコースの貯蔵力を減じ、その組み合わせられた作用が高血中グルコースレベルへと導き、代謝疾患を含む様々な有害な結果となる。脂肪細胞のインスリン抵抗性は、血液中の遊離脂肪酸を増加させて他の有害な結果を引き起こす、貯蔵されているトリグリセリドの加水分解をもたらすことになる。

30

40

【0061】

アテローム生成性脂質代謝異常、または糖尿病性脂質代謝異常は、高レベルのトリグリセリド、高レベルの低密度リポタンパク質、および低レベルの高密度リポタンパク質によって特徴付けられるインスリン抵抗性に関連する状態である。高レベルのトリグリセリド、高レベルの低密度リポタンパク質、および低レベルの高密度リポタンパク質がアテローム硬化症、すなわち動脈壁への脂肪の蓄積の一因となる根拠が示唆されている。本質的には、アテローム硬化症は、動脈の内層または内皮の損傷に始まり、プラークの蓄積に続く。このプラークの蓄積は、動脈を構成する細胞を刺激することになりえ、さらなるプラークの蓄積を導く可能性のある物質を生成することにもなりうる。初期の損傷は、少なくとも

50

も部分的には、前述した脂質の不均衡により引き起こされる。このプロセスは、内皮の厚さを著しく増加させ、ついにはプラークの蓄積が崩壊する状態まで進展しうる。ひとたびプラークが崩壊すると、凝血塊が形成されて疾患動脈を通る血流が封鎖されうる可能性がある。血流の欠如が主要臓器に起こることがありえ、例えば心臓で起こると心筋梗塞を引き起こし、あるいは、脳で起こると脳卒中を引き起こすことがありうる。

#### 【0062】

細胞生物学において、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体、すなわちPPARは、細胞代謝および細胞分化に密接に関係している核転写因子アイソフォームのグループである。現在までに、3タイプのPPARが確認されている。PPARは、肝臓、腎臓、心臓、筋肉中、および脂肪中を含む、特定組織において発現する。PPARは、同じ遺伝子によって転写されるが、3つの形態で存在する。PPAR1は、心臓、筋肉、結腸、腎臓、膵臓、および脾臓を含む、ほぼすべての組織において発現する。PPAR2は、主に脂肪組織において発現する。PPAR3は、マクロファージ、大腸、および白色脂肪組織において発現する。PPARは、脳、脂肪、および皮膚を含む、様々な組織において発現する。

10

#### 【0063】

PPARは、糖尿病、およびインスリン抵抗性の産物である、またはインスリン抵抗性に関連する他の疾患の治療において一般に利用されている、チアゾリジンジオンすなわちTZDの薬剤類の標的である。トログリタゾン、ピオグリタゾン、およびロシグリタゾンを含む、チアゾリジンジオンの化学的分類であるグリタゾンは、体組織中のPPAR受容体を活性化して多くの代謝効果を発揮し、インスリン感受性を高めることで最もよく知られている。一方、グリタゾンはまた、内皮細胞(EC)、平滑筋細胞(SMC)、および炎症細胞を含む脈管組織に位置するPPAR受容体の活性化によって、脈管組織において抗炎症性および抗増殖性の直接的効果を有すると思われる。

20

#### 【0064】

最近10年間に蓄積してきた実験データおよび臨床データが、チアゾリジンジオン(インスリン増感剤)などのPPAR活性化因子は、それらの既知で一般に有効に利用されている代謝効果に加えて、脈管構造における直接的調節機能を発揮する可能性を示唆している。PPARは、簡単に前述したようにすべての脈管細胞において発現し、ここで、PPAR活性化因子は、抗炎症特性およびアテローム産生抑制特性を示す。これによって、PPARリガンドが、アテローム硬化のすべての段階における決定的なプロセスに影響を与えうると示唆される。例えば、チアゾリジンジオンは、脈管のSMCにおける細胞周期(G1S)を抑制することによって新生内膜形成を抑制しうる。チアゾリジンジオンは、メタロプロテアーゼ(MMP)生成、特に不安定プラーク浸食を引き起こすことがあるMMP9を抑制しうる。チアゾリジンジオンは、脈管の血流を改善しうる。チアゾリジンジオンは、接着分子(ICAMおよびVCAM)がアップレギュレーションするのを抑制することによって炎症を減らしうる。チアゾリジンジオンはまた、内皮細胞(EC)において酸化窒素生成をアップレギュレーションすることもできる(eNOS)。酸化窒素は、血栓症を防ぐのに役立つ、かつ血管拡張剤である。チアゾリジンジオンはまた、脂肪細胞によってアディポネクチン生成を増加させ、それによってインスリン効果を改善することもできる。

30

40

#### 【0065】

それゆえに、別の例示的实施形態によれば、チアゾリジンジオンは、脈管疾患の局所治療のために単独で、またはmTOR抑制剤を含む1つ以上の薬剤と組み合わせて利用されうる。この例示的实施形態は、2型糖尿病によって引き起こされた、または2型糖尿病に起因された脈管疾患を患う個人の治療にとって特に効果的でありうる。チアゾリジンジオンは、末梢インスリン抵抗性を低減させて血中グルコースレベルを低下させることによる2型糖尿病の治療において、一般的に利用されている。このタイプの治療には、チアゾリジンジオンの全身送達が含まれる。しかしながら、脈管構造における直接的調節効果または機能を示唆する臨床データに基づいて、チアゾリジンジオンは、再狭窄および不安定ブ

50

ラークを含む脈管疾患の治療のために、はるかに少ない投与量で局所送達されうる。大量反復的投与量に関連したチアゾリジンジオンの全身的毒性は、低投与量での局所適用によって除去することができる。

【0066】

本発明の前記およびその他の特徴および利点が以下の添付図面において例示されている本発明の好ましい実施形態のさらに詳しい説明により明らかになるであろう。

【0067】

〔好ましい実施形態の詳細な説明〕

本発明の薬物/薬物の組み合わせおよび送達装置は、脈管の疾患、特に傷害により生じた脈管の疾患を効果的に予防および治療するために利用できる。脈管の疾患の治療において利用されている種々の医療用の治療装置は、最終的にさらに別の合併症を誘発する可能性がある。例えば、バルーン脈管形成術は動脈の中を通る血流を増加するために利用されている処置であり、冠状動脈の狭窄における主要な治療方法である。しかしながら、前述のように、この処置は脈管壁部に対してある程度の損傷を生じるために、ある程度の時間の経過後に、その問題を潜在的に悪化させる可能性がある。また、別の処置および疾患も同様の傷害の原因になる可能性があるが、本発明の例示的な実施形態は、経皮的冠動脈形成術およびその他の、類似の動脈、静脈およびこれら以外の流体運搬導管を含む、別の類似の動脈/静脈処置に続いて生じる再狭窄および関連の合併症の治療に関して説明されている。加えて、被覆型の医療装置の効果的な送達のための種々の方法および装置が説明されている。

【0068】

本発明の例示的な実施形態は経皮的冠動脈形成術に続いて生じる再狭窄および関連の合併症の治療に関して説明されているが、前記薬物/薬物の組み合わせの局所的な送達が多数の医療装置を利用して多用な状況を治療すること、またはその装置の機能および/または寿命を高めること、のために利用できることに注目することが重要である。例えば、白内障の手術後の視力を回復するために配置される眼内レンズは二次的な白内障の形成により損なわれる場合が多い。後者はレンズ表面の上における細胞の過剰成長の結果である場合が多く、その装置に対する1種類以上の薬物の結合により潜在的に最小にすることができる。さらに、装置の内部、上部およびその周囲における組織の内部増殖またはタンパク質様の物質の堆積により故障する場合の多い別の医療装置、例えば、水頭症用のシャント、透析グラフト(dialysis graft)、結腸瘻袋取り付け装置、耳ドレナージ管、ペースメーカーおよび植え込み可能な除細動器用のためのリード線等もまた前記のような装置-薬物の組み合わせの方法により恩恵を受けることができる。また、組織または器官の構造および機能を改善するために役立つ装置も、適当な1種類以上の薬剤と組み合わせられる場合に種々の有益性を示すことができる。例えば、植え込まれた装置の安定性を高めるための改善された整形外科装置の骨一体化機能が、その装置を骨-形態形成性のタンパク質等のような物質と組み合わせることにより潜在的に達成可能になる。同様に、別の外科装置、縫合糸、ステープル、吻合装置、椎骨ディスク、骨ピン、縫合糸アンカー、止血用パリア、クランプ、ねじ、プレート、クリップ、脈管インプラント、組織接着剤および密封材、組織支持骨格材料、種々の包帯、骨置換材料、腔内装置、および脈管支持体もまた、前記のような薬物-装置の組み合わせの方法により患者の有益性を高めることができる。特に、脈管周囲ラップは単独または他の医療装置との組み合わせにおいて有利であると考えられる。すなわち、このような脈管周囲ラップは治療部位に対して付加的な薬物を供給することができる。本質的に、任意の種類 of 医療装置がその装置または薬剤の1回の使用期間の全体に亘り治療効果を高める薬物または薬物の組み合わせにより、ある様式で被覆できる。

【0069】

種々の医療装置に加えて、これらの装置における被膜は治療薬および薬剤を送達するために用いることができ、これらの治療薬および薬剤は、ビンカアルカロイド類(vinca alkaloids)(すなわち、ビンブラスチン(vinblastine)、ビnkリスチン(vincristine

10

20

30

40

50

)、およびビノレルビン (vinorelbine) ) 等のような天然産物、パクリタキセル (paclitaxel)、エピジポドフィロトキシソール類 (epidipodophyllotoxins) (すなわち、エトポシド (etoposide)、テニポシド (teniposide) )、抗生物質 (すなわち、ダクチノマイシン (dactinomycin) (アクチノマイシン D (actinomycin D) )、ダウノルビシン (daunorubicin)、ドキシソルビシン (doxorubicin) およびイダルビシン (idarubicin) )、アントラサイクリン (anthracyclines)、ミトキサントロン (mitoxantrone)、ブレオマイシン (bleomycins)、プリカマイシン (plicamycin) (ミトラマイシン (mithramycin) ) およびマイトマイシン (mitomycin)、酵素 (L - アスパラギン (L-asparagine) を全身系的に代謝し、独自にアスパラギン (asparagine) を合成する機能をもたない細胞を奪取する L - アスパラギナーゼ等) を含む抗増殖 / 抗有糸分裂剤、G ( G P ) I I <sub>b</sub> / I I I <sub>a</sub> 抑制因子およびビトロネクチン (vitronectin) 受容体拮抗物質等のような抗血小板剤、ナイトロジェンマスタード (nitrogen mustards) (メクロレタミン (mechlorethamine)、シクロホスファミド (cyclophosphamide) およびその類似体、メルファラン (melphalan)、クロラムブシル (chlorambucil) )、エチレンイミン (ethyleneimines) およびメチルメラミン (methylmelamines) (ヘキサメチルメラミン (hexamethylmelamine) およびチオテパ (thiotepa) )、スルホン酸アルキル類 - ブスルファン複合物 (alkyl sulfonates-busulfan)、ニトロソ尿素類 (nitrosoureas) (カルムスチン (carmustine) ( B C N U ) およびその類似体、ストレプトゾシン (streptozocin) )、トラゼン - ダカルバジン複合物 (trazenes-dacarbazine) ( D T I C ) 等のような抗増殖 / 抗有糸分裂アルキル化剤、葉酸類似体 (メトトレキサート (methotrexate) )、ピリミジン類似体 (フルオロウラシル (fluorouracil)、フロクスウリジン (floxuridine) およびシタラピン (cytarabine) )、プリン類似体および関連の抑制因子 (メルカプトプリン (mercaptopurine)、チオグアニン (thioguanine)、ペントスタチン (pentostatin) および 2 - クロロデオキシアデノシン (2-chlorodeoxyadenosine) {クラドリピン} )、白金配位錯体 (platinum coordination complexes) (シスプラチン (cisplatin)、カルボプラチン (carboplatin) )、プロカルバジン (procarbazine)、ヒドロキシ尿素 (hydroxyurea)、ミトテン (mitotane)、アミノグルテチミド (aminoglutethimide) 等のような抗増殖 / 抗有糸分裂代謝拮抗物質、ホルモン類 (すなわち、エストロゲン (estrogen) )、抗凝固薬 (ヘパリン (heparin)、合成ヘパリン塩類 (synthetic heparin salts) およびその他のトロンビンの抑制物質)、フィブリン溶解剤 (組織プラスミノゲン活性化因子 (tissue plasminogen activator)、ストレプトキナーゼ (streptokinase) およびウロキナーゼ (urokinase) 等)、アスピリン (aspirin)、ジピリダモール (dipyridamole)、チクロピジン (ticlopidine)、クロピドグレル (clopidogrel)、アブシキシマブ (abciximab)、抗遊走薬 (antimigratory)、抗分泌薬 (ブレベルジン (breveldin) )、さらに、副腎皮質ステロイド (コルチゾール (cortisol)、コルチゾン (cortisone)、フルドロコルチゾン (fludrocortisone)、プレドニゾン (prednisone)、プレドニゾロン (prednisolone)、6 - メチルプレドニゾロン (6 -methylprednisolone)、トリアムシノロン (triamcinolone)、ベタメタゾン (betamethasone)、およびデキサメタゾン (dexamethasone) )、非ステロイド性薬剤 (サリチル酸誘導体 (salicylic acid derivatives) )、すなわち、アスピリン (aspirin)、パラアミノフェノール誘導体 (para-aminophenol derivatives) )、すなわち、アセトアミノフェン (acetaminophen) ) 等のような抗炎症薬、インドールおよびインデン酢酸 (indole and indene acetic acids) (インドメタシン (indomethacin)、スリンダク (sulindac)、およびエトダラック (etodalac) )、ヘテロアリール酢酸 (トルメチン (tolmetin)、ジクロフェナク (diclofenac) およびケトローラク (ketorolac) )、アリールプロピオン酸 (イブプロフェン (ibuprofen) およびその誘導体)、アントラニル酸 (メフェナム酸 (mefenamic acid) およびメクロフェナム酸 (meclofenamic acid) )、エノール酸 (enolic acids) (ピロキシカム (piroxicam)、テノキシカム (tenoxicam)、フェニルブタゾン (phenylbutazone)、およびオキシフェンタトラゾン (oxyphenthatrazone) )、ナブメトン (nabumetone)、金化合物 (オーラノフィン (auranofin)、金チオグルコース (aurothioglucose)、金チオリンゴ酸ナトリウ

10

20

30

40

50

ム (gold sodium thiomalate) )、免疫抑制剤、すなわち、(シクロスポリン (cyclosporine)、タクロリムス (tacrolimus) (FK-506)、シロリムス (ラパマイシン)、アザチオプリン (azathioprine)、ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil) )、脈管形成剤、すなわち、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)、線維芽細胞増殖因子 (FGF)、アンジオテンシン受容体遮断薬、一酸化窒素供与体、アンチセンス・オリゴヌクレオチド類およびこれらの組み合わせ、細胞周期抑制因子、mTOR 抑制因子、および増殖因子受容体信号伝達キナーゼ抑制因子 (growth factor receptor signal transduction kinase inhibitor)、レテノイド (retenoid)、サイクリン / CDK 抑制因子、HMG 補酵素還元酵素阻害剤 (スタチン類 (statins))、およびプロテアーゼ阻害剤等、を含む。

10

**【0070】**

前述のように、バルーン脈管形成術と関連している冠状動脈ステントの植え込みは急性の脈管閉塞の治療において極めて有効であり、再狭窄の危険性を減少させることができる。脈管内超音波調査に関する研究 (ミンツ (Mintz) 他, 1996年) は、冠状動脈ステント処理が脈管の狭窄を有効に防止すること、およびステント植え込み後における術後内腔損失の大部分がプラークの増殖によるものであり、恐らくは新内膜過形成に関連していること、を示唆している。この冠状動脈ステント処理後の術後内腔損失率は従来のバルーン脈管形成術の後に観察される量のほぼ2倍高い。したがって、ステントが再狭窄の過程の少なくとも一部分を妨げる限りにおいて、平滑筋細胞の増殖を阻止し、炎症を軽減して凝固を減少させるか、または、多数のメカニズムにより平滑筋細胞の増殖を阻止するか、

20

ステントと組み合わせられて炎症を軽減して凝固を減少させる、薬物、薬剤または化合物の組み合わせは、脈管形成術後の再狭窄に対する最も効力のある治療方法を提供する可能性がある。また、同種または異種の薬物 / 薬物の組み合わせの局所的な送達との組み合わせにおける薬物、薬剤または化合物の全身系的な使用も有益な治療の選択肢を与える可能性がある。

**【0071】**

ステントからの薬物 / 薬物の組み合わせの局所的な送達は以下の利点、すなわち、ステントの支持骨格作用による脈管の反跳およびリモデリングの防止、新内膜の過形成または再狭窄の多くの発生要素の阻止ならびに炎症および血栓症の軽減という利点を、有している。さらに、前記のようなステント処理した冠状動脈への薬物、薬剤または化合物の局所的な投与はさらに付加的な治療上の有益性を有することもできる。例えば、薬物、薬剤または化合物の、組織における比較的の高い濃度は、全身系的な投与ではなく、局所的な送達を利用することにより達成できる。加えて、減少された全身系的な毒性は、全身系的な投与ではなく、組織における比較的の高い濃度を維持しながら、局所的な送達を利用することにより達成できる。また、全身系的な投与の代わりに、ステントによる局所的な送達を利用することにおいて、1回の処置で、比較的に良好な患者の応諾感に対して十分に対応できる。さらに、前記のような薬物、薬剤、および / または化合物の組み合わせによる治療の付加的な有益性は治療用の薬物、薬剤または化合物のそれぞれの投薬量を減少させることができることであり、これにより、それぞれの毒性を制限すると共に、再狭窄、炎症および血栓症の軽減を達成できる。それゆえ、前記のような局所的なステントに基づく

30

40

治療方法は抗再狭窄性、抗炎症性、または抗血栓性の薬物、薬剤または化合物の治療率 (効力 / 毒性) を改善する手段である。

**【0072】**

経皮的冠動脈形成術に続いて利用できる多数の異なるステントが存在する。このような多数のステントを本発明にしたがって利用することが可能であるが、簡明化のために、限定された数のステントが本発明の例示的な実施形態において説明されている。なお、当業者であれば、任意数のステントが本発明に関連して利用可能であることが認識できるであろう。加えて、前述のように、別の医療装置も利用可能である。

**【0073】**

ステントは一般的に、障害を軽減するために1つの管路の内腔の中に留置される管状の

50

構造体として用いられる。一般的に、ステントは非拡張状態の形態で内腔の中に挿入された後に、自律的に、または、原位置における第2の装置の補助により、拡張する。代表的な拡張の方法は、拡張状態の内腔を得るために、脈管の壁部の構成要素に付随している障害物を剪断および破壊するように、狭窄した脈管または体内の通路の中において膨張されるカテーテル取り付け型の脈管形成バルーンの使用により行なわれている。

【0074】

図1は、本発明の例示的な実施形態にしたがって利用可能である例示的なステント100を示している。この拡張可能な円筒形のステント100は、血管、管路または内腔を開口状態に保つためにその血管、管路または内腔の中に配置するための、特に、血管形成術後に動脈の一部分を再狭窄から保護するための、有窓構造を含む。このステント100は円周方向に拡張されて、拡張した形態に維持されることが可能であり、円周方向または半径方向に剛性になる。さらに、このステント100は軸方向に柔軟であり、その帯域部分において曲がる場合に、このステント100は外部に突出する構成部分を含まないようになっている。

10

【0075】

前記ステント100は一般に第1の端部および第2の端部、およびこれらの端部の中の間部分部分を有している。さらに、このステント100は長手軸を有していて、複数の長手方向に配置された帯域部分102を含んでおり、それぞれの帯域部分102は前記長手軸に対して平行な線分に沿って概ね連続的な波形を定めている。さらに、円周方向に配列されている複数の連結部材104が各帯域部分102を実質的に管状の構造に維持している。本質的に、長手方向に配置されているそれぞれの帯域部分102は、複数の周期的な位置において、短い円周方向に沿って配列されている連結部材104を介して、隣接している帯域部分102に接続している。これらの帯域部分102のそれぞれに付随している波形はその中間部分において概ね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、互いに概ね同一の位相になるように、これらに付随する波形が概ね整合するように配置されている。図示のように、長手方向に配列されているそれぞれの帯域部分102は隣接している帯域部分102に対する連結部分が存在するまでの間にほぼ2周期で波打ちしている。

20

【0076】

前記ステント100は多数の方法を利用して作成することができる。例えば、このステント100はレーザー、放電フライス加工(electric discharge milling)、化学的エッチングまたはその他の手段により、機械加工可能である中空のまたは成型処理されているステンレス・スチールの管により作成できる。このようなステント100は体内に挿入されて、非拡張状態の形態で所望の部位に配置される。一例の例示的な実施形態において、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、この場合に、そのステント100の最終的な直径はその使用するバルーン・カテーテルの直径の関数である。

30

【0077】

本発明のステント100が、例えば、ニッケルおよびチタンの適切な合金またはステンレス・スチールを含む、形状記憶材料において実施可能であることが認識される必要がある。さらに、このようなステンレス・スチールにより形成される構造は、例えば、このステンレス・スチール材料を編み組み状の形態にねじることによる等の、所定の様式でそのステンレス・スチールを構成することにより、自己拡張式にすることができる。このような実施形態においては、ステント100を形成した後に、このステントを圧縮して挿入手段により血管またはその他の組織の中への挿入を可能するために十分に小さい空間部分を占めるようにすることが可能であり、この場合に、そ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、カテーテルから出た後に、前記ステント100は所望の形態に拡張するように構成することができ、この場合に、その拡張は自動的であるか、圧力、温度または電気等の刺激の変化により開始される。

40

【0078】

50

図2は、図1に示すステント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。図示のように、このステント100は、1つ以上の貯蔵部分106を有するように変更可能である。これらの貯蔵部分106のそれぞれは要望に応じて開閉できる。さらに、これらの貯蔵部分106は送達される薬物/薬物の組み合わせを保持するように特別に設計できる。また、このようなステント100の設計とは無関係に、病巣の領域中に有効な投薬量を供給するために十分な特性および十分な濃度で供給される前記の薬物/薬物の組み合わせの投薬量を有することが好ましい。この点に関して、前記の帯域部分102の中の貯蔵部分の大きさは好ましくは前記薬物/薬物の組み合わせの投薬量を所望の場所において所望の量で適切に供給するように寸法付けられている。

【0079】

代替的に例示的な実施形態において、前記ステント100の内表面部および外表面部の全体を治療の投薬量における薬物/薬物の組み合わせにより被覆することも可能である。さらに、再狭窄を治療するための薬物ならびに例示的な被覆技法についての詳細な説明が以下において記載されている。しかしながら、このような被覆技法が前記の薬物/薬物の組み合わせに応じて変更可能であることに注目することが重要である。さらに、この被覆技法は前記ステントまたはその他の腔内医療装置を構成する材料に応じて変更することも可能である。

【0080】

ラパマイシンは米国特許第3,929,992号に開示されているようにストレプトミセス属ハイグロスコピカス (*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。このラパマイシンは、とりわけ、生体内における脈管平滑筋細胞の増殖を抑制することが知られている。したがって、ラパマイシンは、特に、生物学的にまたは機械的に媒介される脈管の損傷に続いて、または、哺乳類動物を脈管損傷に罹りやすくすると考えられる状況において、哺乳類動物における内膜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することができる。さらに、ラパマイシンは平滑筋細胞の増殖を抑制するように機能し、脈管壁部の再内皮化を妨げない。

【0081】

前記ラパマイシンは、脈管形成術により誘発される傷害において放出されるマイトジェン信号にตอบสนองして平滑筋の増殖に拮抗することにより、脈管の過形成を軽減する。細胞周期の後期のG1期における増殖因子およびサイトカインにより媒介される平滑筋増殖の抑制はラパマイシンの作用の主要なメカニズムであると考えられている。しかしながら、ラパマイシンはまた、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。このことがそのラパマイシンの免疫抑制活性およびそのグラフト (graft) 拒絶反応を阻止する能力に対応する論拠である。

【0082】

本明細書においては、ラパマイシンは、ラパマイシンと、FKBP12およびその他の免疫促進物質に結合してTORの抑制を含むラパマイシンと同一の薬理的な諸特性を有する全ての類似体、誘導体および共役体と、を含む。

【0083】

ラパマイシンの抗増殖効果は全身系的な使用により達成できるが、さらに優れた結果がその化合物の局所的送達により達成できる。本質的に、ラパマイシンはその化合物の近くにある組織の中において作用し、その送達装置からの距離が増大するにつれて効果が減少する。このような作用を利用するために、ラパマイシンを内腔の壁部に直接的に接触させることが望ましいと考えられる。したがって、好ましい実施形態において、ラパマイシンはステントまたはその種々の部分の表面上に組み込まれている。本質的に、ラパマイシンは、好ましくは、図1において示されているステント100の中に組み込まれており、この場合に、このステント100は内腔の壁部に対して接触する。

【0084】

ラパマイシンは多くの方法においてステント上に組み込むかこれに対して固着させることができる。例示的な実施形態において、ラパマイシンはポリマー基材 (polymeric matr

10

20

30

40

50

ix) の中に直接的に組み込まれて、ステントの外表面部に噴霧される。その後、このラパマイシンは経時的にそのポリマー基材から溶出して周囲の組織の中に入り込む。このラパマイシンは、好ましくは少なくとも3日から約6ヶ月までの間に亘り、さらに好ましくは7日～30日の間に亘り、ステント上に留まっている。

【0085】

多数の非侵食性のポリマーがラパマイシンと共に利用できる。一例の例示的な実施形態において、ラパマイシンまたはその他の治療薬をフィルム形成用のポリフルオロコポリマー中に組み込むことができ、このフィルム形成用のポリフルオロコポリマーは、重合化されたフッ化ビニリデン(vinylidene fluoride)と重合化されたテトラフルオロエチレン(tetrafluoroethylene)とからなる群から選択される所与の量の第1の成分と、この第1の成分とは異なり、当該第1の成分と共重合されることにより前記ポリフルオロコポリマーを生成する所与の量の第2の成分と、を含有しており、この第2の成分は前記ポリフルオロコポリマーに靱性または弾性を賦与することができ、前記第1の成分と第2の成分の相対的な各量は植え込み可能な医療装置の処理において使用するために有効な特性を伴ってこれらから作られる被膜およびフィルムを提供するために有効である。

【0086】

本発明はポリフルオロコポリマーを含むポリマーの被膜と、例えば、ステントを脈管形成術において用いる場合に血栓および/または再狭窄を減少するために有効な量で前記ポリマーの被膜のフィルムにより被覆されている、例えば、ステント等のような、植え込み可能な医療装置と、を提供している。なお、本明細書においては、ポリフルオロコポリマーは重合化されたフッ化ビニリデン(vinylidene fluoride)と、重合化されたテトラフルオロエチレン(tetrafluoroethylene)とからなる群から選択される所与の量の第1の成分と、この第1の成分とは異なり、当該第1の成分と共重合されることにより前記ポリフルオロコポリマーを生成する所与の量の第2の成分と、を含有しているコポリマーを意味し、この第2の成分は前記ポリフルオロコポリマーに靱性または弾性を賦与することができ、前記第1の成分と第2の成分の相対的な各量は植え込み可能な医療装置の被覆において使用するために有効な特性を伴って前記ポリフルオロコポリマーから作られる被膜およびフィルムを形成するために有効である。

【0087】

前記被膜は再狭窄、炎症および/または血栓を軽減するための薬剤または治療薬を含むことができ、これらの被膜により被覆されているステントは種々の薬剤の持続された放出を行なうことができる。本発明の特定のポリフルオロコポリマーの被膜から調製されているフィルムは、その装置の被膜およびフィルムが曝される最高の温度が比較的に低い温度に制限されている場合においても、従来の被覆型の医療装置において必要とされる物理的および機械的な特性を示す。このことは、前記の被膜/フィルムを用いて熱の影響を受けやすい薬剤/治療薬または薬物を送達する場合に、または、前記被膜をカテーテル等のような温度の影響を受けやすい装置に供給する場合に、特に重要である。一方、最高の暴露温度が問題にならない場合、例えば、イトラコナゾール(itraconazole)等のような熱安定性の薬物が被膜中に組み込まれる場合には、比較的の高い融点の熱可塑性のポリフルオロコポリマーを用いることができ、極めて高い伸び率および付着性が必要とされる場合には、エラストマーを用いることができる。このように、望まれる場合または必要とされる場合に、ポリフルオロエラストマーが、例えば、「モダン・フルオロポリマーズ(Modern Fluoropolymers)」, (J. シャイアズ(J. Shires) 編集), ジョン・ワイリー・アンド・サンズ(John Wiley & Sons), ニューヨーク, 1997年, p. 77~87において記載されている標準的な方法により架橋できる。

【0088】

本発明は医療装置用の改善された生体適合性の被膜またはビヒクルを提供するポリフルオロコポリマーを含む。これらの被膜は再狭窄または血栓、または他の望ましくない反応を軽減するために十分な、例えば、ヒトのような、哺乳類動物の体組織に対して接触するように、不活性な生体適合性の表面部分を賦与する。多くの報告されているポリフルオロ

10

20

30

40

50

ホモポリマーにより作成されている被膜は不溶性であり、および/または、植え込み可能な装置、例えば、ステント等において使用する場合に適当な物理的および機械的な特性を備えたフィルムを得るために、例えば、約125以上の温度の高い熱を必要とし、または、特定の靱性または弾性を有していないが、本発明のポリフルオロコポリマーにより調製されているフィルムは、医療装置において形成される場合に、適当な接着性、靱性または弾性および割れに対する耐性を賦与する。また、特定の例示的な実施形態において、前記のことは医療装置が比較的到低い最高温度に曝される場合においても言える。

【0089】

本発明による被膜において用いられているポリフルオロコポリマーは好ましくは蠟質または粘着質にならない程度に十分に高い分子量を有するフィルム形成用のポリマーである。さらに、これらのポリマーおよび当該ポリマーにより形成されるフィルムは、ステントに付着して、そのステント上に付着した後に容易に変形して血流の応力により移動可能にならないことが当然に好ましい。また、このポリマーの分子量は、このポリマーを含むフィルムがステントの取扱いまたは配備中に摩擦により剥がれ落ちないように、十分な靱性を賦与する程度に十分に高いことが当然に好ましい。さらに、特定の例示的な実施形態において、前記被膜はステントまたはその他の医療装置の膨張が生じる場合に割れを生じない。

【0090】

本発明の被膜は、前述のように、ポリフルオロコポリマーを含有している。このポリフルオロコポリマーを調製するために前記の第1の成分と重合される第2の成分は、哺乳類動物に植え込みをする場合に許容可能な生体適合性のポリマーを提供すると共に、本明細書において特許請求されているそれぞれの医療装置において使用するために十分な弾性フィルムの特性を維持すると考えられる、重合化された生体適合性のモノマーから選択できる。このようなモノマーは、限定を伴うことなく、ヘキサフルオロプロピレン(hexafluoropropylene)(HFP)、テトラフルオロエチレン(tetrafluoroethylene)(TFE)、フッ化ビニリデン(vinylidene fluoride)、1-ヒドロペンタフルオロプロピレン(1-hydropentafluoropropylene)、ペルフルオロ(メチルビニルエーテル)(perfluoro(methyl vinyl ether))、クロロトリフルオロエチレン(chlorotrifluoroethylene)(CTFE)、ペンタフルオロプロペン(pentafluoropropene)、トリフルオロエチレン(trifluoroethylene)、ヘキサフルオロアセトン(hexafluoroacetone)およびヘキサフルオロイソブチレン(hexafluoroisobutylene)を含む。

【0091】

本発明において用いられるポリフルオロコポリマーは一般的に約50~約92重量%のフッ化ビニリデン(vinylidene fluoride)および約50~約8重量%のヘキサフルオロプロピレン(hexafluoropropylene)(HFP)の範囲の重量比率で、ヘキサフルオロプロピレン(hexafluoropropylene)を共重合しているフッ化ビニリデン(vinylidene fluoride)を含有する。好ましくは、本発明において用いられるポリフルオロコポリマーは約50~約15重量%のHFPと共重合している約50~約85重量%のフッ化ビニリデン(vinylidene fluoride)を含有している。さらに好ましくは、前記ポリフルオロコポリマーは約45~約30重量%のHFPと共重合している約55~約70重量%のフッ化ビニリデン(vinylidene fluoride)を含有している。さらに好ましくは、前記ポリフルオロコポリマーは約45~約35重量%のHFPと共重合している約55~約65重量%のフッ化ビニリデン(vinylidene fluoride)を含有している。さらに、これらのポリフルオロコポリマーはジメチルアセトアミド(dimethylacetamide)(DMAc)、テトラヒドロフラン(tetrahydrofuran)、ジメチルホルムアミド(dimethyl formamide)、ジメチルスルホキシド(dimethyl sulfoxide)およびN-メチルピロリドン(N-methyl pyrrolidone)等のような溶媒中において、種々の度合いで溶ける。さらに、一部のポリフルオロコポリマーはメチルエチルケトン(methylethylketone)(MEK)、アセトン、メタノールおよびその他の従来の植え込み可能な医療装置に対して被膜を供給する場合に一般的に用いられる溶媒中において可溶性である。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 9 2 】

従来のポリフルオロホモポリマーは結晶質であり、このポリマーの溶融温度（ $T_m$ ）に一致する比較的の高い温度にその被膜を曝すことなく金属の表面に高品質のフィルムを供給することが困難である。このように高められた温度は、前記装置に対するフィルムの十分な接着性を示すと共に、好ましくはその被覆された医療装置の膨張/収縮時におけるフィルムの割れに耐えるために十分な柔軟性を維持する前記のようなP V D Fホモポリマー等の被膜により調製されているフィルムを提供するために役立つ。本発明による特定のフィルムおよび被膜は、これらの被膜およびフィルムが曝される最高温度が概ね所定の最高温度よりも低い場合であっても、それぞれの同一の物理的および機械的な特性、または、実質的に同一の特性を示す。このことは、前記の被膜/フィルムが、例えば、化学的または物理的な劣化またはその他の熱により誘発される弊害等のような、熱の影響を受けやすい薬剤または治療薬または薬物を含む場合に、または、例えば、熱により誘発される組成上のまたは構造上の劣化を受けやすい医療装置における熱の影響を受けやすい基質を被覆する場合に、特に重要である。

10

## 【 0 0 9 3 】

本発明の被膜およびフィルムが供給される特定の装置およびこの装置において必要とされる特定の用途/結果に応じて、これらの装置を調製するために用いるポリフルオロホモポリマーは結晶質、半結晶質または非結晶質（amorphous）のいずれにすることも可能である。

## 【 0 0 9 4 】

装置が当該装置の高温に対する曝露に関する制約条件または制限条件を有していない場合には、結晶質のポリフルオロホモポリマーを使用することができる。このような結晶質のポリフルオロホモポリマーはそれぞれのガラス転移（ $T_g$ ）温度よりも高い温度に曝される場合に、加えられる応力または重力下において流れやすくなることに対して抵抗する傾向を有している。さらに、結晶質のポリフルオロホモポリマーはこれらの完全な非結晶質の対応物よりも靱性の高い被膜およびフィルムを提供する。加えて、結晶質のポリマーは比較的潤滑性が高く、例えば、ニチノールステント等のような、自己拡張式のステントを取り付けるために用いられる圧着および移送の処理の全体を通して比較的容易に取り扱える。

20

## 【 0 0 9 5 】

一方、半結晶質および非結晶質のポリフルオロホモポリマーは高い温度に曝されることが問題である場合、例えば、熱の影響を受けやすい薬剤または治療薬がその被膜またはフィルムに混合されている場合に、または、装置の設計、構造および/または用途が前記のような高い温度に曝されることを除外している場合に、有利である。例えば、V D F等のような前記第1の成分と共重合されている、例えば、約30～約45重量%等のような、比較的少量の、例えば、H F P等のような、前記第2の成分を含有している半結晶質のポリフルオロホモポリマーのエラストマーは、非結晶質のポリフルオロホモポリマーのエラストマーに対して摩擦係数および自己遮断性が低いという利点を有している。このような特徴は前記のようなポリフルオロホモポリマーにより被覆されている医療装置を加工、包装および送達する場合に重要な価値を有すると考えられる。加えて、比較的の高い含有率の前記第2の成分を含有している前記のようなポリフルオロホモポリマーのエラストマーはそのポリマー中における、例えば、ラパマイシン等のような特定の薬剤の溶解性を調整し、それゆえ、その基材中におけるその薬剤の浸透性を調整することに役立つ。

30

40

## 【 0 0 9 6 】

本発明において利用されているポリフルオロホモポリマーは既知の様々な重合法により調製できる。例えば、アジロルジ（Ajroldi）他、「フルオロエラストマー - 組成における緩和現象の依存性（Fluoroelastomers-dependence of relaxation phenomena on compositions）」、ポリマー（POLYMER）、30巻、p. 2180、1989年、において開示されているような高圧ラジカル半連続式乳化重合法（high pressure, free-radical, semi-continuous emulsion polymerization techniques）が非結晶質のポリフルオロホモポリマ

50

ーを調製するために使用することができ、これらの一部をエラストマーにすることも可能である。加えて、この文献において開示されているラジカルバッチ式乳化重合は比較的 に多量の第2の成分が含まれている場合においても、半結晶質であるポリマーを得るために使用できる。

#### 【0097】

前述のように、ステントは多様な材料により多様な幾何学的形状に構成できる。また、これらのステントは生体安定性で生体吸収性の材料を含む生体適合性の材料により作成できる。適当な生体適合性の金属はステンレス・スチール、タンタル、チタン合金（ニチノールを含む）、および種々のコバルト合金（コバルト-クロム-ニッケル合金を含む）を含むが、これらに限定されない。また、適当な非金属の生体適合性の材料はポリアミド、10  
ポリオレフィン（すなわち、ポリプロピレン、ポリエチレン等）、非吸収性のポリエステル（すなわち、ポリエチレンテレフタレート（polyethylene terephthalate）等）、および生体吸収性の脂肪族ポリエステル（すなわち、乳酸、グリコール酸、ラクチド、グリコリド、パラジオキサノン（para-dioxanone）、トリメチレンカーボネート（trimethylene carbonate）、 $\epsilon$ -カプロラクトン（ $\epsilon$ -caprolactone）およびこれらの混合物のホモポリマーおよびコポリマー等）を含むが、これらに限定されない。

#### 【0098】

前記フィルム形成用の生体適合性のポリマーの被膜は一般にステントの中を通る血液の流れの局所的な乱流を減少すると共に有害な組織反応を減少するためにステントに供給される。これらの被膜およびこれらにより形成されるフィルムもまた薬剤として活性な物質 20  
をステントの配置部位に投与するために使用できる。一般に、ステントに供給されるポリマー被膜の量は、可能なパラメータの中において、とりわけ、その被膜を調製するために使用する特定のポリフルオロコポリマーと、ステントの設計と、その被膜の所望の効果と、により変化する。一般に、被覆されたステントは約0.1~15重量%、好ましくは約0.4~約10重量%の被膜を含む。また、前記ポリフルオロコポリマーの被膜は、その供給されるポリフルオロコポリマーの量に応じて、1回以上の塗布工程において供給することが可能である。さらに、異なるポリフルオロコポリマーをステントの被膜の中において互いに異なる層に対応して用いることも可能である。実際に、特定の例示的な実施形態において、薬剤として活性な物質を含有できる後続のポリフルオロコポリマーの被膜層の接着を助長するためのプライマーとして、ポリフルオロコポリマーを含有している希釈された第1の塗布溶液を用いることが極めて有利である。さらに、個々の被膜を互いに異なるポリフルオロコポリマーにより調製することも可能である。 30

#### 【0099】

加えて、上部被膜を薬剤の放出を遅らせるために供給することも可能であり、または、これらの被膜を異なる薬剤として活性な物質の送達のための基材として使用することも可能である。また、このような被膜の層状化は、薬剤の放出を段階的にするために、または、異なる層の中に配置されている異なる薬剤の放出を調整するために、用いることもできる。

#### 【0100】

また、異なる薬剤の放出速度を調整するために、または、被膜特性、すなわち、弾性、40  
靱性等、および薬物の送達特性、例えば、放出特性等の、望ましい釣り合いを提供するために、ポリフルオロコポリマーの混合物を用いることも可能である。さらに、異なる薬物を送達するために使用できる異なるポリマーの層を構築するために、または、薬物の放出特性を調整するために、溶剤中において異なる溶解度を有するポリフルオロコポリマーを使用することが可能である。例えば、85.5/14.5（重量/重量）のポリ（フッ化ビニリデン/HFP）（poly(vinylidene fluoride)/HFP）を含むポリフルオロコポリマーと60.6/39.4（重量/重量）のポリ（フッ化ビニリデン/HFP）（poly(vinylidene fluoride)/HFP）を含むポリフルオロコポリマーは共にDMAc中において溶ける。しかしながら、60.6/39.4のPVDFポリフルオロコポリマーだけがメタノール中において溶ける。したがって、所与の薬物を含有している85.5/14.5のPV 50

DFポリフルオロコポリマーの第1の層を、メタノール溶媒により作成した60.6/39.4のPVDフポリフルオロコポリマーの上部被膜により被覆することが可能である。この上部被膜は前記第1の層の中に含まれている薬物の送達を遅らせるために使用できる。あるいは、前記第2の層は連続的な薬物送達を行なうために異なる薬剤を含有することも可能である。さらに、最初に1つのポリフルオロコポリマー、そしてその後の別の種類のポリフルオロコポリマー、の交互の層により、異なる薬物の複数の層を備えることも可能である。すなわち、当業者により容易に認識されるように、多数の層状化方式が所望の薬物送達を行なうために使用できる。

#### 【0101】

被膜は1種類以上の治療薬とその被膜のポリフルオロコポリマーとをその被膜の混合物中において混合することにより配合できる。この治療薬は、液体、微細に分割された固体または任意の他の適当な物理的な形態として、存在できる。随意的に、前記被膜の混合物は、例えば、稀釈剤、キャリアー、賦形剤、安定化剤等のような、無毒性の補助物質を含む、1種類以上の添加物を含有できる。さらに、別の適当な添加物が前記のポリマーおよび薬剤として活性な物質または配合物と共に配合できる。例えば、親水性のポリマーを生体適合性で疎水性の被膜に添加してその放出特性を変更することができ、または、疎水性のポリマーを親水性の被膜に添加することによりその放出特性を変更することも可能である。一例として、ポリエチレンオキシド (polyethylene oxide)、ポリビニルピロリドン (polyvinyl pyrrolidone)、ポリエチレングリコール (polyethylene glycol)、カルボキシルメチルセルロース (carboxymethyl cellulose) およびヒドロキシメチルセルロース (hydroxymethyl cellulose) からなる群から選択される親水性のポリマーをポリフルオロコポリマーの被膜に添加してその放出特性を変更することが考えられる。これらの適当な相対量は治療薬についての生体外および/または生体内における放出特性をモニターすることにより決定できる。

#### 【0102】

前記被膜の供給において最良の条件は前記ポリフルオロコポリマーと薬剤が共通の溶剤を有している場合である。これにより、真正の溶液である液状被膜が得られる。また、望ましさの点において劣るが、依然として使用可能な状態として、溶媒中の前記ポリマーの溶液の中の固形の分散物として前記薬剤を含有している被膜もある。このような分散の状況においては、分散されている薬剤の粉末の粒度、すなわちその主な粉末の大きさおよびその凝集体と集塊物の両方が、不規則な塗膜面を生じない程度に、または、実質的に被膜の無い状態を維持することが必要なステントの各スロット部分を詰まらせない程度に、十分に小さいことを確実にするために注意を払う必要がある。分散物がステントに供給されて、その被膜フィルムの表面の滑らかさが改善を必要とする場合に、または、薬物の全ての粒子がポリマー中に完全に包み込まれることを確実にするために、または、薬物の放出速度が低められることが必要である場合に、その薬物の持続された放出を行なうために用いられる同一のポリフルオロコポリマーまたはその被膜からの薬物の拡散をさらに制限する別のポリフルオロコポリマーの透明な (ポリフルオロコポリマーだけの) 上部被膜を供給することができる。さらに、この上部被膜は、各スロット部分を開口するために、マンドレルによる浸漬塗布により供給できる。この方法は米国特許第6,153,252号において開示されている。さらに、前記上部被膜を供給するための別の方法はスピンコート法および噴霧塗布法を含む。なお、この上部被膜の浸漬塗布は前記薬物とその被膜溶剤中に極めて溶けやすい場合に問題を生じる可能性があり、このような溶媒はポリフルオロコポリマーを膨潤させて、その透明な被覆溶液はゼロ濃度シンクとして作用して先に付着された薬剤を再び溶かしてしまう。さらに、薬物とその薬物を含まない槽の中に抽出されないようにするために、その浸漬槽中に置く時間を制限する必要がある場合がある。加えて、先に付着された薬物が前記の上部被膜の中に完全に拡散しないように乾燥を速やかに行なう必要がある。

#### 【0103】

前記治療薬の量は使用する特定の薬物および治療されている医療状況に応じて決まる。

10

20

30

40

50

一般的に、この薬物の量は全体の被膜の重量の約0.001%~約70%、さらには一般的には全体の被膜の重量の約0.001%~約60%である。また、この薬物は全体の被膜の重量に対する0.0001%程度の少ない量であることも可能である。

#### 【0104】

薬剤を含有している被膜フィルム中に用いられているポリフルオロコポリマーの量および種類は所望の放出特性および使用する薬剤の量に応じて変化する。この生成物は、所望の放出特性または任意の配合に対して一貫性を示すように、異なる分子量を有する同種または異種のポリフルオロコポリマーの混合物を含むことができる。

#### 【0105】

ポリフルオロコポリマーは拡散により分散状態の薬剤を放出することができる。この結果、有効量(0.001 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  - 分~1000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  - 分)の薬剤の長期の送達(例えば、約1000時間~2000時間、好ましくは、200時間~800時間に亘る送達)を行なうことができる。また、この投薬量は、治療を受けている患者、病状の深刻さ、処方医の判断等、に合わせることができる。

#### 【0106】

所望の薬剤放出特性を達成するために、薬剤およびポリフルオロコポリマーの個々の配合物を適当な生体外および生体内のモデルにおいて試験することができる。例えば、薬剤をポリフルオロコポリマーまたはポリフルオロコポリマーの混合物と配合して、ステント上に塗布し、攪拌されているか循環している流体のシステム、例えば、25%のエタノール水溶液の中に置くことができる。その後、これらの循環している流体の試料を取り出して、その放出特性を決定することができる(例えば、HPLC、UV分析法または放射線タグ付きの分子の使用等、による)。さらに、ステント被膜からの内腔の内壁部の中への薬剤配合物の放出が適当な動物体のシステムにおいてモデル化できる。その後、その薬剤放出特性が、例えば、試料を特定の時点で採取して、各試料をその薬物濃度についてアッセイする(HPLCを用いて薬剤濃度を検出する)等のような、適当な手段によりモニターできる。また、血栓形成は、「米国科学アカデミー紀要(Proc. Natl. Acad. Sci. USA)」, 85巻, p. 3184~3188, (1988年)においてハンソン(Hanson)およびハーカー(Harker)により記載されている血小板内画像化法(In-platelet imaging methods)を用いて動物体モデルにおいてモデル化できる。また、前記の手順またはこれに類似の手順にしたがって、当業者であれば、様々なステント被膜配合物を配合できるようになるであろう。

#### 【0107】

本発明の必要条件ではないが、前記の被膜およびフィルムは医療装置に一旦供給した後には架橋することができる。この架橋は、化学薬品、熱または光等のような、既知の架橋処理のメカニズムの内の任意のものにより行なうことができる。加えて、この架橋処理の開始剤および促進剤も、適用可能であり適当であれば、使用してもよい。薬剤を含有している架橋フィルムを利用している例示的な実施形態において、その硬化処理がその被膜からの薬剤の拡散速度に影響を及ぼす可能性がある。さらに、本発明の架橋されたポリフルオロコポリマーフィルムおよび被膜は植え込み可能な医療装置の表面を改質するために薬剤を伴わずに使用することも可能である。

#### 【0108】

実施例

実施例1:

それぞれ、 $F^{19}\text{NMR}$ により決定された場合に、92/8重量%および91/9重量%のフッ化ビニリデン/HFP(vinylidene fluoride/HFP)である、PVDFホモポリマー(テキサス州ヒューストンのソルベイ・アドバンスド・ポリマーズ社(Solvay Advanced Polymers)から入手可能なソレフ(Solef)(登録商標)1008、融点:約175)およびポリ(フッ化ビニリデン/HFP)(poly(vinylidene fluoride/HFP))のポリフルオロコポリマー(それぞれ、例えば、テキサス州ヒューストン(Houston, TX)のソルベイ・アドバンスド・ポリマーズ社(Solvay Advanced Polymers)から入手可能なソレフ(Sole

10

20

30

40

50

f) (登録商標) 11010 および 11008、融点：約 159 および 160 ) をステント用の可能性のある被膜として調べた。これらのポリマーは DMAc、N,N-ジメチルホルムアミド (N,N-dimethylformamide) (DMF)、ジメチルスルホキシド (dimethyl sulfoxide) (DMSO)、N-メチルピロリドン (N-methylpyrrolidone) (NMP)、テトラヒドロフラン (tetrahydrofuran) (THF) およびアセトンを含むが、これらに限定されない、溶媒の中において溶ける。これらのポリマーをプライマーとしてアセトン中に 5 重量% で溶解させるか、またはそのポリマーを上部被膜として 50 / 50 の DMAc / アセトン中に 30 重量% で溶解させることにより、それぞれのポリマー被膜を調製した。この場合に、浸漬によりステントに供給されて、数時間に亘り空気中において 60 で乾燥された後に、 $1.33 \times 10^4$  Pa (100 mmHg) よりも低い真空中において 3 時間に亘り 60 で乾燥された被膜は白色の発泡体状のフィルムを結果として得た。さらに、供給時に、これらのフィルムはステントに対する接着性が欠けており、剥がれ落ちて、過度に脆いことが分かった。さらに、前記の様式で被覆されたステントは 175 を超える温度、すなわち、そのポリマーの溶融温度を超える温度に加熱されると、透明で付着性のフィルムが形成された。それゆえ、高品質のフィルムを達成するために、被膜は高い温度、例えば、ポリマーの溶融温度を超える温度、を必要とする。前述のように、このような高温の熱処理は大部分の薬剤化合物において、これらの熱に対する影響の受けやすさにより、許容不可能である。

#### 【0109】

実施例 2:

次に、 $F^{19}$  NMR により決定された場合に、14.5 重量% の HFP と共重合されている 85.5 重量% のフッ化ビニリデン (vinylidene fluoride) を含有しているポリフルオロコポリマー (例えば、ソレフ (Solef) (登録商標) 21508) を評価した。このコポリマーは前記実施例 1 において記載されているポリフルオロホモポリマーおよびコポリマーよりも結晶性が低い。さらに、このコポリマーは約 133 であると報告されている低い融点も有している。この場合も同様に、約 20 重量% の前記ポリフルオロコポリマーを含む被膜が 50 / 50 の DMAc / MEK 中におけるポリマー溶液により供給されている。その後、数時間に亘り 60 で (空気中において) 乾燥した後に、 $1.33 \times 10^4$  Pa (100 mmHg) よりも低い真空中において 3 時間に亘り 60 で乾燥したことにより、透明な付着性のフィルムが得られた。この方法は高品質のフィルムを達成するための高温の熱処理の必要性を排除している。このようにして得られた被膜は前記実施例 1 の被膜よりも滑らかであり、付着性が高かった。また、拡張された一部の被覆型ステントは、前記フィルムが金属から分離するのにしたがって、ある程度の付着性の低下と「テント状化 (tenting)」を示した。そこで、必要である場合には、前記の各コポリマーを含有している被膜の改質を、例えば、可塑剤等をその被膜配合物に添加する等により、行なうことができる。このような被膜により調製されたフィルムは、特に、その装置がステントの程度までの膨張に対して影響を受けにくい場合に、それぞれのステントまたはその他の医療装置を被覆するために使用できる。

#### 【0110】

前記の被覆処理を繰り返して、今回は、前記 85.5 / 14.6 (重量 / 重量) のフッ化ビニリデン / HFP (vinylidene fluoride / HFP)、および被膜の固形物の全重量に基づいて約 30 重量% のラパマイシン (ペンシルベニア州フィラデルフィア (Philadelphia, PA) の ワイス - エアスト・ラボラトリーズ社 (Wyeth-Ayerst Laboratories)) を含有している被膜を得た。この結果、場合により被覆したステントの膨張時に割れまたは剥がれを生じる透明なフィルムが結果として得られた。この場合に、可塑剤等を前記の被膜の組成に含ませることにより、前記のような割れおよび剥がれの影響を受けない、ステントおよびその他の医療装置において使用するための、被膜およびフィルムが得られるようになると思われる。

#### 【0111】

実施例 3:

その後、前記よりもさらに高いHFP含有量のポリフルオロコポリマーを試験した。この系列のポリマーは半結晶質ではなく、むしろ、エラストマーとして市販されている。一例のこのようなコポリマーはフルオレル (Fluorel) (商標) FC 2 2 6 1 Q (ミネソタ州オークデール (Oakdale, MN) の、3M - ホエスト・エンタープライズ (3M-Hoechst Enterprise) の1社である、ダイニオン社 (Dyneon) による)、すなわち、フッ化ビニリデン / HFP (vinylidene fluoride/HFP) の60.6 / 39.4 (重量 / 重量) のコポリマーである。このコポリマーは室温よりも十分に低いTg (ガラス転移点) (このTgは約 - 20 ) を有しているが、室温または60 度でも粘着性にならない。このポリマーは示差走査熱量計 (differential scanning calorimetry) (DSC) または広角X線回折法により測定された場合に、検出可能な結晶化度を持たない。前述のようなステント上に形成されるフィルムは非粘着性で、透明であり、ステントが拡張される時に問題を生じることなく拡張される。

#### 【0112】

前述の被覆処理を繰り返して、今回は、被膜固形物の全重量に基づいて、60.6 / 39.4 (重量 / 重量) のフッ化ビニリデン / HFP (vinylidene fluoride/HFP)、および約9重量%、30重量%および50重量%のラパマイシン (ペンシルベニア州フィラデルフィア (Philadelphia, PA) のワイス - エアスト・ラボラトリーズ社 (Wyeth-Ayerst Laboratories) ) を含む被膜をそれぞれ得た。この場合に、約9重量%および30重量%のラパマイシンを含有している各被膜はステント上において問題を生じることなく拡張される白色で付着性の強靱なフィルムを形成した。同様に、50%の薬剤を混入すると、その結果として、拡張時に付着性がある程度失われた。

#### 【0113】

前記のポリフルオロコポリマーのコモノマーの組成の変化もまた、乾燥後において、その固体状態の被膜の性質に影響を及ぼす可能性がある。例えば、14.5重量%のHFPと重合させた85.5重量%のフッ化ビニリデン (vinylidene fluoride) を含有している半結晶質コポリマーのソレフ (Solef) (登録商標) 21508は、DMAcおよび50 / 50のDMAc / MEK中において、約30%のラパマイシン (全体の固体の重量、例えば、薬剤 + コポリマー、で割った薬剤の重量) と共に均質な溶液を形成する。このフィルムを乾燥させると (16時間に亘り60 度で処理した後に、3時間に亘り60 度で  $1.3 \times 10^4$  Pa (100 mmHg) の真空中で処理した)、ポリマー中における薬剤の固溶体を示す透明な被膜が得られる。これとは逆に、60.6 / 39.5 (重量 / 重量) のPDVF / HFPの、非結晶質コポリマーである、フルオレル (Fluorel) (商標) FC 2 2 6 1 QはDMAc / MEK中におけるラパマイシンの同様の30%溶液を形成し、同様に乾燥させると、その薬物およびポリマーの相分離を示す白色のフィルムが得られる。しかしながら、この第2の薬物を含むフィルムは、結晶質のソレフ (Solef) (登録商標) 21508の前述の透明なフィルムの場合よりも、25%のエタノール水溶液の生体外試験溶液中に薬物を放出することが極めて遅い。さらに、前記の両方のフィルムのX線分析により、前記の薬物は非結晶質の形態で存在していることが示されている。また、高いHFP含有量のコポリマー中における薬物の不十分なまたは極めて低い溶解度により、薄い被膜フィルムを通る薬物の透過度が低下する。なお、この透過度は、フィルム (コポリマー) の中に拡散している物質 (この場合、薬物) の拡散速度と、そのフィルムの中の薬剤の溶解度との積である。

#### 【0114】

実施例4：被膜からのラパマイシンの生体外における放出結果

図3は85.5 / 14.5のフッ化ビニリデン / HFP (vinylidene fluoride/HFP) のポリフルオロコポリマーに関するデータをプロットしたグラフ図であり、上部被膜の無い場合における時間の関数として放出される薬剤のフラクションを示している。また、図4は上部被膜が配置されている同一のポリフルオロコポリマーについてのデータをプロットしたグラフ図であり、放出速度における最も大きな影響が透明な上部被膜を伴う場合に生じていることを示している。図示のように、例えば、TC150は150  $\mu$ gの上部被膜

10

20

30

40

50

を有する装置を示しており、TC235は235 $\mu$ gの上部被膜を示している。上部被膜を備える前の各ステントは30%のラパマイシンを含有している平均で750 $\mu$ gの被膜を有していた。さらに、図5は60.6/39.4のフッ化ビニリデン/HFP(vinylidene fluoride/HFP)のポリフルオロコポリマーについてのデータをプロットしたグラフ図であり、時間の関数としての放出される薬剤のフラクションを示しており、上部被膜を伴わない場合の被膜からの放出速度の著しい調整を示している。すなわち、この放出は薬剤をフィルム中に装填することにより調整されている。

#### 【0115】

実施例5：ポリ(VDF/HFP)からのラパマイシンの生体内におけるステントの放出速度

通常の餌を与えられている9匹のニュージーランド種の白色ウサギ(2.5kg~3.0kg)に、手術の24時間前と、手術の直前と、調査の残りの期間中と、においてアスピリン(aspirin)を与えた。手術時に、各動物体にアセプロマジン(acepromazine)(0.1~0.2mg/kg)をあらかじめ投薬して、ケタミン(ketamine)/キシラジン(xylazine)の混合物(それぞれ40mg/kgおよび5mg/kg)により麻酔をかけた。さらに、各動物体にヘパリン(heparin)の1回分の処置間投与量(150IU/kg、(静脈内(i.v.)))を与えた。

#### 【0116】

右総頸動脈の動脈切除を行ない、0.16cm(5フレンチ)のカテーテル導入装置(コーディス・インコーポレイテッド社(Cordis, Inc.))をその血管内に配置して結紮系により固定した。その後、ヨウ素造影剤を注入して、右総頸動脈、腕頭動脈および大動脈弓を可視化した。次に、操縦可能なガイドワイヤ(0.036cm(0.014インチ)/180cm、コーディス・インコーポレイテッド社(Cordis, Inc.))を前記の導入装置を介して挿入し、順次に各腸骨動脈内に前進させて、既に行なわれている血管造影式マッピング法を用いて、その腸骨動脈が2mmに最も近い直径を持つ場所まで進行させた。その後、30%のラパマイシンを含有しているポリ(VDF/HFP):(60.6/39.4)により作成したフィルムを被覆した2個のステントを、実行可能な場合の各動物体において、3.0mmバルーンを用いて各腸動脈中に1個ずつ配備し、30秒間に亘り8~10気圧まで膨張させた後に、1分間の時間間隔を置いてさらに30秒間に亘る8~10気圧までの2回目の膨張を行なった。その後、ステントの正確な配備位置を確認するために、両方の腸骨動脈を可視化する追跡調査用の血管造影図を得た。

#### 【0117】

前記の処置の終了時に、総頸動脈を結紮し、その皮膚を1層の中断された閉鎖部材を用いて3/0ビクリル縫合糸により閉鎖した。各動物体にブトロパノール(butorpanol)(0.4mg/kg、(s.c.))およびゲンタマイシン(gentamycin)(4mg/kg、(筋肉内(i.m.)))を与えた。回復後、各動物体をそれぞれのケージに戻し、自由に食物および水に接触可能にした。

#### 【0118】

早期の死亡および外科的な困難さにより、2匹の動物体はこの分析において用いられなかった。ステント処理した各脈管を以下の各時点、すなわち、植え込み後10分において1本の脈管(1匹の動物体)、植え込み後40分~2時間(平均、1.2時間)において6本の脈管(3匹の動物体)、植え込み後3日において2本の脈管(2匹の動物体)、および植え込み後7日において2本の脈管(1匹の動物体)を残りの7匹の動物体から取り出した。さらに、2時間の時点における1匹の動物体において、そのステントは腸骨動脈ではなく大動脈から回収した。除去時に、各動脈をステントの近位端部および遠位端部の両方において注意深く整形した。その後、各脈管を注意深くステントから切断して離し、洗い流して残留している血液を除去し、そのステントと脈管の両方をすぐに凍結して、別々に箔で包み、ラベルを貼って-80において凍結状態に維持した。全ての試料を集めて、それぞれの脈管およびステントを凍結し、輸送した後に、組織中におけるラパマイシンについて分析を行ない、これらの結果が図4に示されている。

## 【0119】

## 実施例6：ポリマーの浄化

前記のフルオレル (Fluorel) (商標) FC2261Q コポリマーを約10重量%でMEK中に溶解して、14:1のエタノール/水とMEK溶液との溶液比率においてエタノール/水の50/50の混合物中において洗浄した。その後、このポリマーを沈澱させて、遠心処理により溶媒相から分離した。さらに、そのポリマーを再びMEK中に溶解して、洗浄処理を繰り返し行なった。その後、このポリマーを各洗浄工程の後に一晩に亘り真空オープン ( $0.266 \times 10^2 \text{ Pa}$  ( $200 \text{ mtorr}$ ) よりも低い) 内において60で乾燥させた。

## 【0120】

## 実施例7：ブタの冠状動脈中における被覆型ステントの生体内試験

クロスフレックス (CrossFlex) (登録商標) ステント (コーディス (Cordis)、ジョンソン・エンド・ジョンソン・カンパニー社 (Johnson & Johnson Company) の1社、から入手可能) を、前記の「受け入れられた (as received)」フルオレル (Fluorel) (商標) FC2261Q PVDフコポリマーおよび前記実施例6において浄化したポリフルオロコポリマーにより、浸漬処理および拭き取り法を用いて被覆した。その後、これらの被覆されたステントをエチレンオキシドおよび標準的な処理工程により滅菌処理した。さらに、これらの被覆されたステントおよび被覆されていない金属ステント (対照品) をブタの各冠状動脈に植え込み、これらを28日間に亘りその状態に維持した。

## 【0121】

血管造影を植え込み時および28日目に各ブタについて行なった。この血管造影法により、対照の被覆されていないステントは約21%の再狭窄を示した。前記の「受け入れられた」ポリフルオロコポリマーは約26%の再狭窄 (対照と同等) を示したが、洗浄処理したコポリマーは約12.5%の再狭窄を示した。

## 【0122】

組織学的な結果により、被覆されていない金属の対照品、浄化されていないコポリマーおよび浄化されたコポリマーにおいて、28日目にける新内膜領域はそれぞれ  $2.89 \pm 0.2$ 、 $3.57 \pm 0.4$ 、 $2.75 \pm 0.3$  であることが分かった。

## 【0123】

ラパマイシンは周囲の組織に入ることにより作用するので、1組織に対して接触するステントの表面のみに固着されていることが好ましい。一般的に、このようなステントの外表面部のみが組織に接触する。したがって、一例の例示的な実施形態において、ステントの外表面部のみがラパマイシンにより被覆されている。

## 【0124】

循環器系は、通常の条件下において、自己シール型である必要があり、自己シール型でなければ、外傷部からの継続した血液の損失が生命を脅かすことも考えられる。一般的に、たいていの重篤な出血を除く全ての出血は止血として知られている処理により即時に止まる。この止血は一連の工程を通して行なわれる。流量が多い場合に、止血は血小板凝集とフィブリン形成を含む種々の状態の組み合わせになる。この血小板凝集により、細胞による栓の形成に起因して血液の流れの減少を引き起こすと共に、一連の生物化学的な工程により、フィブリンの凝塊が形成される。

## 【0125】

フィブリン凝塊は、前述のように、傷害に応答して形成される。このような血液の凝固または特定領域内における凝固が健康上の危険性をもたらす特定の状況が存在する。例えば、経皮的冠動脈形成術の実施中において、動脈壁部の内皮細胞が一般的に損傷し、これにより、内皮下細胞が露出する。血小板はこれらの露出した細胞に付着する。凝集している血小板および損傷した組織はさらに生化学的な過程を開始し、これにより、血液凝固が生じる。血小板およびフィブリン血餅は重要な領域への血液の正常な流れを妨げる。したがって、血液凝固を種々の医療処置において調整する必要がある。血液が凝固しないようにする化合物は抗凝固剤と呼ばれている。本質的に、抗凝固剤は血栓の形成または機能の

10

20

30

40

50

抑制因子である。これら化合物はヘパリン (heparin) およびヒルジン (hirudin) 等のような薬剤を含む。本明細書においては、このヘパリン (heparin) は血栓または第 X a 因子の直接的または間接的な全ての抑制因子を含む。

【 0 1 2 6 】

有効な抗凝固剤であることに加えて、ヘパリン (heparin) はまた、生体内における平滑筋細胞の増殖を抑制することが立証されている。したがって、ヘパリン (heparin) は脈管の疾患の治療においてラパマイシンと共に有効に利用できる可能性がある。本質的に、ラパマイシンとヘパリン (heparin) の組み合わせは、ヘパリン (heparin) が抗凝固剤として作用すること加えて、二種類の異なるメカニズムを介して平滑筋細胞の増殖を抑制できる。

10

【 0 1 2 7 】

ヘパリン (heparin) は、その多官能的な化学的性質のために、多くの方法でステントに対して不動化または固着できる。例えば、ヘパリンは種々の方法により多様な表面の上に固着でき、このような方法として、ガイア (Guire) 他に発行されている米国特許第 3, 959, 078 号および 4, 722, 906 号およびカハラン (Cahalan) 他に発行されている米国特許第 5, 229, 172 号、同 5, 308, 641 号、同 5, 350, 800 号および同 5, 415, 938 号において記載されているフォトリンク (photolink) 法が含まれる。また、このようなヘパリン (heparin) を付着した表面はまたディング (Ding) 他に発行されている米国特許第 5, 837, 313 号、同 6, 099, 562 号および同 6, 120, 536 号において記載されているような、例えば、シリコーン・ゴム等のポリマー基材からの調整された放出により達成されている。

20

【 0 1 2 8 】

ラパマイシンとは異なり、ヘパリン (heparin) は血液中の循環タンパク質に対して作用し、このヘパリン (heparin) が有効であるためには血液に接触することだけを必要とする。したがって、例えば、ステント等のような医療器具と共に使用される場合に、血液と接触する面においてのみ存在していることが好ましい。例えば、ヘパリン (heparin) がステントを介して投与される場合に、このヘパリン (heparin) が有効であるためにはそのステントの内表面部においてのみ存在していればよい。

【 0 1 2 9 】

本発明の例示的な実施形態において、脈管の疾患の治療のためにステントはラパマイシンおよびヘパリン (heparin) との組み合わせにおいて利用可能である。この例示的な実施形態において、ヘパリン (heparin) は血液と接触するようにそのステントの内表面部に固着されており、ラパマイシンはその周囲組織に対して接触するようにそのステントの外表面部に固着されている。図 7 は図 1 において示されているステント 100 における帯域部分 102 の断面を示している。図示のように、この帯域部分 102 はその内表面部 110 においてヘパリン (heparin) 108 により被覆されており、その外表面部 114 においてラパマイシン 112 により被覆されている。

30

【 0 1 3 0 】

別の例示的な実施形態において、前記ステントはその内表面部に固着されているヘパリン (heparin) の層およびその外表面部に固着されているラパマイシンおよびヘパリン (heparin) を有することができる。現行の塗布技法を利用すると、ヘパリン (heparin) はラパマイシンの場合よりも、そのヘパリン (heparin) が固着される表面に対してさらに強固な結合状態を形成する傾向がある。したがって、最初にラパマイシンをステントの外表面部に固着させてから、ヘパリン (heparin) の層をそのラパマイシンの層に固着させることが可能であると考えられる。このような実施形態において、ラパマイシンはステントに比較的に確実に固着できると共に、そのポリマー基材からヘパリン (heparin) を通して周囲の組織の中に比較的有効に溶け出すことができる。図 8 は図 1 において示されているステント 100 における帯域部分 102 の断面を示している。図示のように、この帯域部分 102 はその内表面部 110 においてヘパリン (heparin) 108 により被覆されており、その外表面部 114 においてラパマイシン 112 およびヘパリン (heparin)

40

50

108により被覆されている。

【0131】

前記ヘパリン (heparin) の層をラパマイシンの層に固着させる方法、すなわち、侵食性の結合による捕捉または共有結合的な連結には多数の方法がある。例えば、ヘパリン (heparin) を高分子基質の上部層に導入することができる。また、別の実施形態においては、異なる形態のヘパリン (heparin) を、例えば図9において示されているように、高分子基質の上部層の上に直接的に固着させることも可能である。すなわち、図示のように、疎水性のヘパリン (heparin) の層 116 をラパマイシンの層 112 の上部被膜層 118 の上に固着させることができる。なお、これらのラパマイシンおよびヘパリン (heparin) の被膜は非相溶性の被膜供給技法を代表するものであるため、疎水性の形態のヘパリン (heparin) が用いられている。さらに、ラパマイシンは有機溶媒に基づく被膜であり、ヘパリン (heparin) は、その自然な形態において、水性の被膜である。

10

【0132】

前述のように、ラパマイシンの被膜は浸漬法、噴霧法またはスピンコート法および/またはこれら方法の任意の組み合わせによりステントに供給できる。この場合に、種々のポリマーが利用可能である。例えば、前述のように、エチレン酢酸ビニル共重合体 (poly(ethylene-co-vinyl acetate)) (EVA) およびポリブチルメタクリレート (polybutyl methacrylate) の混合物を利用することができる。さらに別のポリマーも利用可能であり、例えば、フッ化ポリビニリデン - コ - ヘキサフルオロプロピレン (polyvinylidene fluoride-co-hexafluoropropylene) およびポリエチルブチルメタクリレート - コ - ヘキシルメタクリレート (polyethylbutyl methacrylate-co-hexyl methacrylate) が含まれるが、これらに限定されない。また、前述のように、バリアまたは上部被膜をポリマー基材からのラパマイシンの溶解の調整のために供給することも可能である。前述されている、例示的な実施形態において、ヘパリン (heparin) の薄い層がポリマー基材の表面に供給されている。なお、これらのポリマー組織は疎水性であり、親水性のヘパリン (heparin) に対して非相溶性であるため、適当な表面改質が必要になる場合がある。

20

【0133】

前記ポリマー基材の表面へのヘパリン (heparin) の供給は種々の方法により種々の生体適合性の材料を用いて行なうことができる。例えば、一例の実施形態において、水中またはアルコールの溶液中において、ラパマイシンを劣化させないように注意しながら (例えば、 $pH < 7$ 、低温において) ポリエチレンイミン (polyethylene imine) をステントに供給した後に、ヘパリン酸ナトリウム (sodium heparinate) を水性またはアルコールの溶液において供給する。この表面改質の拡張例として、共有結合性のヘパリン (heparin) をアミド型の化学薬品 (カルボンジイミド (carbodiimide) 活性化剤、例えば、EDC) または還元性のアミノ化薬品 (結合のための C B A S - ヘパリン (CBAS-heparin) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (sodium cyanoborohydride)) を用いてポリエチレンイミン (polyethylene imine) に結合させることができる。また、別の例示的な実施形態において、ヘパリン (heparin) は、光開始剤の成分により適当にグラフト化されている場合に、その表面において光結合できる。このような改質されたヘパリン (heparin) の調合物を共有結合性のステントの表面に供給すると、光の曝露により、架橋が生じてヘパリン (heparin) がその被膜表面上に固着される。さらに別の例示的な実施形態において、ヘパリン (heparin) は疎水性の第四級アンモニウム塩と共に錯体を形成することにより、その分子が有機溶媒 (例えば、ヘパリン酸ベンザルコニウム (benzalkonium heparinate)、ヘパリン酸トリドデシルメチルアンモニウム (tridodecylmethylammonium heparinate)) の中に溶けるようになる。このようなヘパリン (heparin) の調合物は疎水性のラパマイシンの被膜に対して相溶性があり、その被膜表面上に直接的に供給可能であるか、前記のラパマイシン/疎水性ポリマーの調合物中に供給可能になる。

30

40

【0134】

ステントが、前述のように、種々の金属、高分子材料およびセラミック材料を含む多数の材料から形成可能であることに注目することが重要である。したがって、種々の技法が

50

前記の薬物、薬剤、化合物の組み合わせをステント上に固着させるために利用可能である。特に、前述のポリマー基材に加えて、生体ポリマーを用いることができる。これらの生体ポリマーは一般に天然ポリマーとして分類できるが、前述のポリマーは合成ポリマーとして説明することもできる。利用可能な例示的な生体ポリマーはアガロース、アルギネート、ゼラチン、コラーゲンおよびエラスチンを含む。加えて、前記の薬物、薬剤または化合物は他の経皮的に送達される、例えば、グラフトおよび灌流バルーン等のような医療装置と共に利用することも可能である。

#### 【0135】

抗増殖剤および抗凝固剤の利用に加えて、抗炎症薬もこれらと組み合わせ利用できる。このような組み合わせの一例として、ラパマイシン、クラドリピン、ビンクリスチン(vincristine)、タクソール(taxol)または一酸化窒素供与体等のような抗増殖剤、およびヘパリン(heparin)等のような抗凝固剤を伴う、デキサメタゾン(dexamethasone)等のような抗炎症性のコルチコステロイド(corticosteroid)の添加が考えられる。このような組み合わせによる治療方法はさらに良好な治療効果を与えると考えられ、すなわち、何れか一方の薬剤のみにより生じると考えられる効果よりも、増殖の度合いが低下し、炎症、すなわち、増殖に対応する刺激の度合いが低下する。抗増殖剤、抗凝固剤および抗炎症薬を含むステントを、損傷した脈管に送達することにより、局所的な平滑筋細胞の増殖の度合いが制限され、増殖に対応する刺激すなわち炎症が減少して、凝固作用も低下するので、ステントの再狭窄の制限作用が高められるという付加的な治療上の有益性が得られる。

#### 【0136】

本発明の別の例示的な実施形態においては、増殖因子、抑制因子またはサイトカイン信号伝達抑制因子、例えば、ras遺伝子(ras)抑制因子、R115777またはP38キナーゼ抑制因子、RWJ67657またはチロシンキナーゼ抑制因子、例えば、チロホスチン(tyrophostin)を、抗増殖剤、例えば、タクソール(taxol)、ビンクリスチン(vincristine)またはラパマイシンと組み合わせることにより、平滑筋細胞の増殖を異なるメカニズムにより抑制可能にしている。あるいは、抗増殖剤、例えば、タクソール(taxol)、ビンクリスチン(vincristine)またはラパマイシンを細胞外基質合成の抑制因子、例えば、ハロフジノン(halofuginone)と組み合わせることも可能であると考えられる。前述の場合に、異なるメカニズムにより作用する薬剤が相乗的に作用して平滑筋細胞の増殖および脈管過形成を減少できると考えられる。本発明はまた2種類以上の前記のような薬剤または薬物の別の組み合わせにも及ぶことも意図されている。前述のように、前記の薬剤、作用薬または化合物は全身系的に投与可能であり、薬剤送達カテーテルを介して局所的に送達でき、または、ステントの表面からの送達のために調合可能であり、または、全身系および局所的な治療の組み合わせとして供給できる。

#### 【0137】

抗増殖剤、抗炎症薬および抗凝固剤に加えて、他の薬物、薬剤または化合物を医療装置と関連して利用することができる。例えば、免疫抑制剤を単独または前記のような別の薬物、薬剤または化合物と組み合わせ利用できる。また、プラスミドのようなウイルス性ベクターまたは非ウイルス性遺伝子ベクターにおける改変遺伝子(modified gene)(組換えDNAを含む核酸)等のような遺伝子治療送達機構もまた医療装置を介して局所的に導入できる。加えて、本発明は、細胞に基づく治療に利用することもできる。

#### 【0138】

前述の薬物、薬剤、化合物および改変遺伝子の全てに加えて、通常において治療的または生物学的に活性ではない化学薬剤もまた本発明に関連して利用できる。これら一般的にプロドラッグ(pro-drug)と呼ばれている化学薬剤は、生体に導入されると1種類以上のメカニズムにより生物学的に活性になる薬剤である。これらメカニズムは生体により供給される化合物の付加、または生体により供給される別の物質により生じる種々の物質による化合物の開裂を含む。一般的に、これらプロドラッグは生体により、さらにその吸収性を高める。加えて、これらプロドラッグはまた時間放出の付加的な測定手段を提供

10

20

30

40

50

することもできる。

【0139】

前述のように、ラパマイシンは脈管の傷害後の再狭窄の防止のために単独でまたは1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物との組み合わせにおいて利用可能である。

【0140】

ヒストンタンパク質はDNAのパッケージングおよび遺伝子の転写を補助する細胞クロマチンの一部である。幾種類かのヒストンタンパク質が存在しており、これらはそれぞれアニオン性のDNAに対して相互作用できる正味の正の電荷を発現する。これらのヒストンタンパク質はDNAが周囲に巻き付くヌクレオソームのサブユニットを形成する。アセチルトランスフェラーゼおよびデアセチラーゼのそれぞれの酵素によるアセチル化/脱アセチル化による前記ヒストンの化学的な改質、ならびにその他の翻訳後の改質は、これらのヒストンタンパク質の形状、およびこれに続く、それぞれの転写酵素に対するDNAの接近の可能性を調整するために役立つ。休止細胞において、その遺伝子の転写は、少なくとも部分的に、DNAに結合するヒストンタンパク質のアセチル化(転写オン)および脱アセチル化(転写オフ)の釣り合いにより調整される。それゆえ、これらのアセチル化および脱アセチル化の間の釣り合いに影響を及ぼすことは最終的に遺伝子の転写、およびこれに続く、細胞増殖に対して影響を及ぼす可能性があり、この理由は、増殖の経路が遺伝子の転写に著しく依存しているからである。このようなヒストンデアセチラーゼはRpd3様タンパク質およびHda1様タンパク質の2つの総括的な種類を有している。

【0141】

利用可能である別の薬物、薬剤および/または化合物は別のヒストンデアセチラーゼの抑制因子を含み、これらはトリコスタチンA、その類似体および誘導体ならびに類似の物質を含む。さらに、これらの物質はブチレート(butylate)、フェニルブチレート(phenyl butylate)およびバルプロエート(valproate)等のような短鎖の脂肪酸、トリコスタチン(trichostatins)、SAHAおよびその誘導体、オキサムフラチン(oxamflatin)、ABHA、スクリプテイド(scriptaid)、ピロキサミド(pyroxamide)、およびプロペナミド(propenamides)等のようなヒドロキサム酸(hydroxamic acids)、トラポキシシン(trapoxins)、HC-トキシシン(HC-toxin)、クラミドシン(chlamydocin)、ジヘテロペプチン(diheteropeptin)、WF-3161およびCy1-1およびCy1-2等のようなエポキシケトン含有の環状テトラペプチド、FR901228およびアピシジン(apicidin)等のような非エポキシケトン含有の環状テトラペプチド、MS-275(MS-27-275)、Cl-994およびその他のベンズアミド類似体等のようなベンズアミド、およびデプデシン(depudecin)および有機イオウ化合物等のような種々の雑多な構造を含む。

【0142】

トリコスタチンAは細胞周期の主にG1期およびG2期における腫瘍細胞の増殖を抑制する1つのヒストンデアセチラーゼ抑制因子である。細胞周期G1期およびG2期は遺伝子の転写によりそれぞれ特徴付けられる段階である。すなわち、このトリコスタチンAの抗増殖性の活性および細胞周期の段階における抑制の特性は、低いnM(nanomolar)程度の範囲内における抗増殖性のIC<sub>50</sub>を伴う腫瘍細胞系において主に特徴付けられている(ウー(Woo)他、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem), 45巻, p. 2877-2885, 2002年)。加えて、このトリコスタチンAは抗脈管形成性の活性を有することが示されている(デロアンネ(Derroanne)他、オンコジェン(Oncogene), 21巻3号, p. 427-436, 2002年)。

【0143】

生体外の細胞培養の調査において、トリコスタチンAはヒト冠状動脈平滑筋細胞の増殖を完全に抑制することが示されており、約6nMの抗増殖性のIC<sub>50</sub>を有している。図51は細胞培養調査におけるトリコスタチンAによる冠状動脈平滑筋細胞の抑制のグラフである。それゆえ、局所的に送達されるトリコスタチンAは脈管の傷害後における新内膜の形成を実質的に抑制することができる。

## 【 0 1 4 4 】

前述のとおり、ラパマイシンは米国特許第 3, 9 2 9, 9 9 2 号に開示されているようにストレプトミセス属ハイグロスコピカスにより生成される大環状トリエン型の抗生物質である。この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抑制することが知られている。したがって、ラパマイシンは、特に、生物学的にまたは機械的に媒介される脈管の損傷に続いて、または、哺乳類動物を脈管損傷に罹りやすくすると考えられる条件下において、哺乳類動物の内膜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することができる。また、ラパマイシンは平滑筋細胞の増殖を抑制するように機能し、脈管壁部の再内皮化を妨げない。

## 【 0 1 4 5 】

前記ラパマイシンは多数のメカニズムにより平滑筋細胞の増殖を抑制するために機能する。加えて、ラパマイシンは、例えば、炎症等の脈管の傷害により生じる別の作用も減少させる。このようなラパマイシンの作用のメカニズムおよび種々の機能が以下において詳細に説明されている。なお、この出願を通して用いられているラパマイシンは、ラパマイシンと、FKBP12 に結合して、以下において詳細に説明されているような、ラパマイシンと同一の薬理学的な特性を有するラパマイシンの類似体、誘導体および同族体 (congeners) と、を含むと考えることができる。

## 【 0 1 4 6 】

前記ラパマイシンは、脈管形成術中に放出されるマイトジェン信号にตอบสนองして平滑筋の増殖に拮抗することにより、脈管の過形成を軽減する。細胞周期の後期の G1 期における増殖因子およびサイトカインにより媒介される平滑筋増殖の抑制はラパマイシンの作用の主要なメカニズムであると考えられる。しかしながら、ラパマイシンはまた、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。このことがラパマイシンの免疫抑制活性およびグRAFT 拒絶反応を阻止する能力に対応する論拠である。

## 【 0 1 4 7 】

新内膜の過形成の大きさおよび持続時間を減少するように作用する既知の抗増殖剤であるラパマイシンの作用の原因になっている分子の状態はまだ解明されている途中である。しかしながら、ラパマイシンは細胞の中に入り、FKBP12 と呼ばれている高い親和力のサイトゾルタンパク質に結合することが知られている。さらに、これらのラパマイシンおよびFKBP12 の複合体は「ラパマイシンの哺乳類標的物 (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抑制する。このTOR は平滑筋細胞およびTリンパ球における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領域のシグナリング現象を媒介することにおいて1つの重要な役割を果たすタンパク質キナーゼである。これらの現象はp27のホスホリル化、p70s6キナーゼのホスホリル化、およびタンパク質の翻訳における1つの重要な調節因子である4BP-1のホスホリル化を含む。

## 【 0 1 4 8 】

ラパマイシンが新内膜の過形成を抑制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、ラパマイシンは再狭窄の別の主要な要素、すなわち、陰性リモデリングも抑制する可能性があることも立証されている。このリモデリングはそのメカニズムが明らかに理解されていないが、一般にヒトの体内において約3ヶ月~6ヶ月の期間において、経時的に外弾性板の収縮および内腔面積の減少を生じる1つの過程である。

## 【 0 1 4 9 】

陰性または収縮性の脈管リモデリングは、その過程を遮断するためのステントが存在しない病巣の部位における狭窄の直径の割合として血管造影により定量化できる。この結果、その病巣において遅発性の内腔の損失が無ければ、陰性リモデリングが抑制されていることが推断できる。また、リモデリングの程度を決定する別の方法は脈管内超音波検査法 (IVUS) による病巣内における外弾性板の面積の測定を含む。この脈管内超音波検査法は外弾性板ならびに脈管の内腔を画像処理できる1つの技法である。この場合に、術後

10

20

30

40

50

の時点から4ヶ月～12ヶ月の追跡における、ステントに対する近位側および遠位側の外弾性板の変化がリモデリングの変化を反映する。

【0150】

前記のようなラパマイシンがリモデリングにおいて作用を及ぼす証拠がラパマイシンにより被覆されたステントが病巣内およびそのステント内における再狭窄の極めて低い程度を示しているヒトのインプラントの調査により得られている。病巣内の各パラメータは通常においてステントのいずれかの側、すなわち、近位側および遠位側の約5mmにおいて測定される。さらに、ステントはバルーンの拡張により影響を受けているそれぞれの領域におけるリモデリングを調整するために存在していないので、ラパマイシンが脈管リモデリングを阻止していることが推断できる。

10

【0151】

以下の表1におけるデータは病巣内における狭窄の直径の割合が12ヶ月目においてもラパマイシンにより処理されたグループにおいて低く保たれていることを示している。したがって、これらの結果はラパマイシンがリモデリングを減少するという仮説を支持している。

【0152】

【表1】

ラパマイシン (rapamycin) 被覆型ステントを受容している患者における血管造影による病巣内の狭窄の直径の割合 (%、平均値±標準偏差および(試料数))

20

被膜のグループ	配置後	4～6ヶ月の追跡	12ヶ月の追跡
ブラジル人	10.6 ± 5.7 (30)	13.6 ± 8.6 (30)	22.3 ± 7.2 (15)
オランダ人	14.7 ± 8.8	22.4 ± 6.4	-

【0153】

ラパマイシンによる陰性リモデリングにおける減少を支持する別の証拠が、以下の表2において示されているような、人体内における最初の臨床プログラムから得られた脈管内超音波法のデータから得られる。

30

【0154】

【表2】

ラパマイシン (rapamycin) 被覆型ステントを受容している患者において適合しているIVUSデータ

IVUSパラメータ	術後(試料数)	4ヶ月の追跡(試料数)	12ヶ月の追跡(試料数)
平均の近位側の血管の面積 (mm <sup>2</sup> )	16.53 ± 3.53 (27)	16.31 ± 4.36 (28)	13.96 ± 2.26 (13)
平均の遠位側の血管の面積 (mm <sup>2</sup> )	13.12 ± 3.68 (26)	13.53 ± 4.17 (26)	12.49 ± 3.25 (14)

40

【0155】

前記のデータは、陰性リモデリングの抑制がラパマイシン被覆型ステントにより処理された血管内において生じることを示している、血管の面積の最小限の損失が近位側または遠位側において存在していることを示している。

【0156】

ステント以外には、脈管リモデリングの問題に対する有効な解決法が存在していない。

50

したがって、ラパマイシンは脈管リモデリングの現象を調整するための生物学的な手法と考えることができる。

【0157】

前記ラパマイシンは幾つかの様式で陰性リモデリングを減少するために作用すると仮定できる。傷害に応答する脈管壁部内の線維芽細胞の増殖を特定の遮断することにより、ラパマイシンは脈管の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形成または代謝に関与する主要なタンパク質の翻訳に作用を及ぼすと考えられる。

【0158】

前記の状況において用いられているラパマイシンは、ラパマイシンと、FKBP12に結合してラパマイシンと同一の薬理的な特性を有する全ての類似体、誘導体および同族体 (congeners) と、を含む。

10

【0159】

好ましい実施形態において、ラパマイシンは再狭窄を減少または阻止する1つの手段としてバルーン脈管形成術後における動脈部分の陰性リモデリングを調整するために局所送達装置により送達される。この場合に、任意の送達装置が利用可能であるが、この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送達システムは投与者により調整される所与の速度でラパマイシンを送達する局所注入カテーテルを含むことができる。また、別の実施形態において、注入針を利用することが可能である。

20

【0160】

ラパマイシンはまた、陰性リモデリングを抑制するために十分である脈管組織のレベルを達成するように、約7日～45日の範囲の期間に亘りラパマイシンを送達するための経口の投薬形態または長期間の注入可能な貯蔵形態またはパッチを用いて、全身系的に送達することも可能である。このような治療は、ステントを伴うか伴わない選択的な脈管形成術の前の数日間に亘り投与される場合において、再狭窄を減少または阻止するために用いられる。

【0161】

ブタおよびウサギの各モデルにおいて発生したデータは、所与の範囲の投薬量 (35～430 μg / 15～18 mmの冠状動脈ステント) における非侵食性のポリマーのステント被膜からの脈管壁部内へのラパマイシンの放出が以下の表3において示されているように新内膜の過形成において最大で50～55%の減少を生じること、を示している。この減少は約28日～30日において最大になり、以下の表4において示されているように、一般的にブタのモデルにおいては90日～180日の範囲内までは持続しない。

30

【0162】

【表 3】

**ラパマイシン (rapamycin) 被覆型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	継続時間	ステント <sup>1</sup>	ラパマイシン (rapamycin)	N	新内膜の面積 (mm <sup>2</sup> )	調査による変化 (%)	
						ポリマー	金属
<b>ブタ</b>							
98009	14日	金属		8	2.04 ± 0.17		
		1X+ラパマイシン (rapamycin)	153 µg	8	1.66 ± 0.17*	-42%	-19%
		1X+TC300+ラパマイシン (rapamycin)	155 µg	8	1.51 ± 0.19*	-47%	-26%
<b>99005</b>							
	28日	金属		10	2.29 ± 0.21		
		1X+TC30+ラパマイシン (rapamycin)	130 µg	8	2.81 ± 0.34		+23%
		1X+TC100+ラパマイシン (rapamycin)	120 µg	9	2.62 ± 0.21		+14%
<b>99006</b>							
	28日	金属		12	4.57 ± 0.46		
		EVA/BMA・3X		12	5.02 ± 0.62		+10%
		1X+ラパマイシン (rapamycin)	125 µg	11	2.84 ± 0.31* **	-43%	-38%
		3X+ラパマイシン (rapamycin)	430 µg	12	3.06 ± 0.17* **	-39%	-33%
		3X+ラパマイシン (rapamycin)	157 µg	12	2.77 ± 0.41* **	-45%	-39%
<b>99011</b>							
	28日	金属		11	3.09 ± 0.27		
		1X+ラパマイシン (rapamycin)	189 µg	11	4.52 ± 0.37		
		3X+ラパマイシン(rapamycin)/デキサメタゾン(dexamethasone)	182/363 µg	14	3.05 ± 0.35		-1%
				14	2.72 ± 0.71		-12%
<b>99021</b>							
	60日	金属		12	2.14 ± 0.25		
		1X+ラパマイシン (rapamycin)	181 µg	12	2.95 ± 0.38		+38%
<b>99034</b>							
	28日	金属		8	5.24 ± 0.58		
		1X+ラパマイシン (rapamycin)	186 µg	8	2.47 ± 0.33**		-53%
		3X+ラパマイシン(rapamycin)/デキサメタゾン(dexamethasone)	185/369 µg	6	2.42 ± 0.64**		-54%
<b>20001</b>							
	28日	金属		6	1.81 ± 0.09		
		1X+ラパマイシン (rapamycin)	172 µg	5	1.66 ± 0.44		-8%
<b>20007</b>							
	30日	金属		9	2.94 ± 0.43		
		1XTC+ラパマイシン (rapamycin)	155 µg	10	1.40 ± 0.11*		-52%*
<b>ラビット</b>							
<b>99019</b>							
	28日	金属		8	1.20 ± 0.07		
		EVA/BMA 1X		10	1.26 ± 0.16		+5%
		1X+ラパマイシン (rapamycin)	64 µg	9	0.92 ± 0.14	-27%	-23%
		1X+ラパマイシン (rapamycin)	196 µg	10	0.66 ± 0.12* **	-48%	-45%
<b>99020</b>							
	28日	金属		12	1.18 ± 0.10		
		EVA/BMA 1X+ラパマイシン (rapamycin)	197 µg	8	0.81 ± 0.16		-32%

<sup>1</sup>ステントの表記法：EVA/BMA・1X、2Xおよび3Xはそれぞれ約500µg、1000µg、および1500µgの合計の質量（ポリマー+薬物）を示している。TC、30µg、100µg、または300µgの薬物-BMA無しの上被膜、二相、100µgの薬物+BMA無し層により分離されているEVA/BMA中におけるラパマイシン (rapamycin) の2×1Xの層。ステント植え込み前における0.5mg/kg/日×3日の負荷投薬量の後の0.25mg/kg/日×14日。

\*p<0.05 from ... : EVA/BMAの対照により\*\*p<0.05。金属により\*\*p<0.05。

#Inflammation score ... : 炎症の評価点：(0=実質的に内膜の関係が無い、1=<25%の関係した内膜、2=25%の関係した内膜、3=>50%の関係した内膜)

【0163】

【表 4】

ラパマイシン (rapamycin) 被覆型ステントによる180日間のブタの調査  
各値は平均値±平均値の標準誤差である

調査	継続時間	ステント <sup>1</sup>	ラパマイシン (rapamycin)	N	新内膜の面積 (mm <sup>2</sup> )	調査による変化 (%)		炎症の評価点#
						ポリマー	金属	
2007 (ETP-2-002233-P)	3日	金属		10	0.38 ± 0.06			1.05 ± 0.06
		1XTC + ラパマイシン (rapamycin)	155 µg	10	0.29 ± 0.03		-24%	1.08 ± 0.04
	30日	金属		9	2.94 ± 0.43			0.11 ± 0.08
		1XTC + ラパマイシン (rapamycin)	155 µg	10	1.40 ± 0.11*		-52%*	0.25 ± 0.10
	90日	金属		10	3.45 ± 0.34			0.20 ± 0.08
		1XTC + ラパマイシン (rapamycin)	155 µg	10	3.03 ± 0.29		-12%	0.80 ± 0.23
		1X + ラパマイシン (rapamycin)	171 µg	10	2.86 ± 0.35		-17%	0.60 ± 0.23
	180日	金属		10	3.65 ± 0.39			0.65 ± 0.21
		1XTC + ラパマイシン (rapamycin)	155 µg	10	3.34 ± 0.31		-8%	1.50 ± 0.34
		1X + ラパマイシン (rapamycin)	171 µg	10	3.87 ± 0.28		+6%	1.68 ± 0.37

10

## 【0164】

非侵食性のポリマーのステント被膜からのヒトの脈管壁部内へのラパマイシンの放出は、前記のような各動物体の脈管壁部に対して比べた場合に、ステント内における新内膜の過形成の減少の大きさおよび持続に関して優れた結果を示している。

## 【0165】

前記と同一のポリマー基材を用いて各動物体において調査した場合と同一の用量範囲内においてラパマイシンを含有しているラパマイシン被覆型ステントを植え込まれた人体は、前述のように、新内膜の減少における大きさおよび持続時間に基づいて、各動物体において観察された量よりもはるかに大きな新内膜の過形成における減少を示している。この人体のラパマイシンに対する臨床的な応答は、血管造影法および脈管内超音波法による測定の方により、ステントの内側の新内膜の過形成の実質的に全体的な排除を示している。さらに、これらの結果は以下の表5において示されているように少なくとも1年に亘り持続されている。

20

## 【0166】

【表 5】

ラパマイシン (rapamycin) 被覆型ステントにより治療された患者 (N = 45 の患者)

有効性の測定	シロリムス (sirolimus) F I M (N = 45 の患者、45 の病巣)	95% の信頼限界
処置の成功 (QCA)	100.0% (45/45)	[92.1%, 100.0%]
4ヶ月のステント内の直径の狭窄 (%)		
平均値 ± 標準偏差 (N)	4.8% ± 6.1% (30)	[2.6%, 7.0%]
範囲 (最小値, 最大値)	(-8.2%, 14.9%)	
6ヶ月のステント内の直径の狭窄 (%)		
平均値 ± 標準偏差 (N)	8.9% ± 7.6% (13)	[4.8%, 13.0%]
範囲 (最小値, 最大値)	(-2.9%, 20.4%)	
12ヶ月のステント内の直径の狭窄 (%)		
平均値 ± 標準偏差 (N)	8.9% ± 6.1% (15)	[5.8%, 12.0%]
範囲 (最小値, 最大値)	(-3.0%, 22.0%)	
4ヶ月のステント内の術後の損失 (mm)		
平均値 ± 標準偏差 (N)	0.00 ± 0.29 (30)	[-0.10, 0.10]
範囲 (最小値, 最大値)	(-0.51, 0.45)	
6ヶ月のステント内の術後の損失 (mm)		
平均値 ± 標準偏差 (N)	0.25 ± 0.27 (13)	[0.10, 0.39]
範囲 (最小値, 最大値)	(-0.51, 0.91)	
12ヶ月のステント内の術後の損失 (mm)		
平均値 ± 標準偏差 (N)	0.11 ± 0.36 (15)	[-0.08, 0.29]
範囲 (最小値, 最大値)	(-0.51, 0.82)	
4ヶ月の閉塞の容積率 (%) (IVUS)		
平均値 ± 標準偏差 (N)	10.48% ± 2.78% (28)	[9.45%, 11.51%]
範囲 (最小値, 最大値)	(4.60%, 16.35%)	
6ヶ月の閉塞の容積率 (%) (IVUS)		
平均値 ± 標準偏差 (N)	7.22% ± 4.60% (13)	[4.72%, 9.72%]
範囲 (最小値, 最大値)	(3.82%, 19.88%)	
12ヶ月の閉塞の容積率 (%) (IVUS)		
平均値 ± 標準偏差 (N)	2.11% ± 5.28% (15)	[0.00%, 4.78%]
範囲 (最小値, 最大値)	(0.00%, 19.89%)	
6ヶ月の標的病巣の血管再生 (TLR)	0.0% (0/30)	[0.0%, 9.5%]
12ヶ月の標的病巣の血管再生 (TLR)	0.0% (0/15)	[0.0%, 18.1%]

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

【0167】

ラパマイシンはステントにより送達される場合に少なくとも1年間に亘り持続するステント内の新内膜の過形成において著しい減少を生じることにより人体において予想外の有益性を示している。この人体における有益性の大きさおよび持続時間は動物体のモデルのデータからは予想されない値である。なお、この状況において用いられているラパマイシンは、ラパマイシンおよびFKBP12に結合してラパマイシンと同一の薬理的な諸特性を有する全ての類似体、誘導体および同族体を含む。

【0168】

前記の結果は多数の要因によると考えられる。例えば、人体におけるラパマイシンの比較的大きな有効性は、脈管形成術における動物体モデルの病態生理学に比べてヒトの脈管の病巣の病態生理学に対するその作用のメカニズムにおける比較的大きな感応性によると考えられる。加えて、ステントに供給される用量および薬物の放出を調整するポリマー被膜の組み合わせがその薬物の有効性において重要である。

【0169】

前述のように、ラパマイシンは脈管形成による傷害において放出されるマイトジェン信号に応答する平滑筋の増殖に拮抗することにより脈管の過形成を減少する。また、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。さらに、ラパマイシンが持続された期間（約2～6週間）に亘り少ない用量でステントから投与される場合にその脈管壁の中に局所的な炎症性の作用を及ぼすことも確認されている。このような局所的な抗炎症性の有益性は甚大であり予想外である。前記平滑筋の抗増殖作用との組み合わせにおいて、ラパマイシンの二重の作用の様式はその例外的な効力の原因になっていると考えられる。

【0170】

したがって、局所用の装置のプラットフォームから送達されるラパマイシンはその抗炎症性の作用と平滑筋の抗増殖作用との組み合わせにより新内膜の過形成を減少させる。本明細書において用いられているラパマイシンは、ラパマイシンおよびFKBP12に結合してラパマイシンと同一の薬理的な特性を有する全ての類似体、誘導体および同族体を含む。また、前記局所用の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、グラフトおよび局所薬物注入用のカテーテルまたは多孔質のバルーンまたは任意のその他の薬物、薬剤または化合物の原位置におけるまたは局所的な送達のための適合な手段を含む。

10

【0171】

前記ラパマイシンの抗炎症性の作用は以下の表6において示されているように1つの実験によるデータにおいて明らかであり、この場合に、1つのステントから送達されるラパマイシンが1つのステントから送達されるデキサメタゾン（dexamethasone）に対して比較されている。このデキサメタゾン（dexamethasone）は、有効なステロイド性抗炎症薬であり、基準物質として用いられている。このデキサメタゾン（dexamethasone）は炎症の評価点を減少することができるが、ラパマイシンは炎症の評価点を減少することにおいてデキサメタゾン（dexamethasone）よりもさらに有効である。加えて、ラパマイシンはデキサメタゾン（dexamethasone）とは異なり新内膜の過形成を著しく減少させる。

20

【0172】

【表6】

ラパマイシン (rapamycin) (Rap)のグループ	(N=)	新内膜の面積 (mm <sup>2</sup> )	狭窄の 面積率 (%)	炎症の評価点
被膜無し	8	5.24 ± 1.65	54 ± 19	0.97 ± 1.00
デキサメタゾン (dexamethazone) (D e x)	8	4.31 ± 3.02	45 ± 31	0.39 ± 0.24
ラパマイシン (rapamycin) (R a p)	7	2.47 ± 0.94*	26 ± 10*	0.13 ± 0.19*
R a p + D e x	6	2.42 ± 1.58*	26 ± 18*	0.17 ± 0.30*

30

\* =有意差のレベル P < 0.05

【0173】

ラパマイシンはまたステントから送達される場合に脈管組織内におけるサイトカインの量を減少させ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走化性蛋白質（MCP-1）の量の減少において極めて有効であることを示している。このMCP-1は脈管の傷害中に合成される炎症前/走化性サイトカインの一例である。このMCP-1における減少は、炎症前の媒体の発現の減少におけるラパマイシンの有益な作用を示しており、ステントから局所的に送達されるラパマイシンの抗炎症性の作用の原因になっている。さらに、傷害に应答する脈管の炎症が、新内膜の過形成の進展に対する主要な原因であることが認識されている。

40

【0174】

ラパマイシンは脈管の中における局所的な炎症性の現象を抑制することが示されていると考えられるので、このことにより新内膜化の抑制におけるラパマイシンの予想外の優越性が説明できると考えられる。

【0175】

50

前述のように、ラパマイシンはT細胞増殖の阻止、陰性リモデリングの抑制、炎症の減少、および平滑筋細胞増殖の阻止等のような要望されている作用を生じるために多数の水準において機能する。これらの機能の正確なメカニズムはこれまでに完全には知られていないが、今までに確認されているメカニズムを拡張することができる。

【0176】

ラパマイシンの研究により、細胞周期の遮断による平滑筋細胞増殖の阻止が、新内膜の過形成の減少における有効な手段であることが示唆されている。すなわち、術後の内腔の損失および新内膜プラークの容積における劇的で持続した減少が、ステントにより局所的に送達されるラパマイシンを受容している患者において観察されている。本発明は細胞周期を抑制して毒性を生じることなく新内膜の過形成を減少するためのさらに付加的な手法を含むために、前記ラパマイシンのメカニズムを発展させている。

10

【0177】

前記の細胞周期は、細胞複製の過程を調整する現象の厳密に調整されている生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場合に、これらの細胞は細胞周期におけるG0期(休止期)からG1期に移る。DNA複製(S期)の前のG1期における細胞周期の選択的な抑制は、その細胞周期における比較的後の期、すなわち、S期、G2期またはM期において作用する療法と比べた場合に、抗増殖効力を維持しながら細胞の保存および成育可能性の治療的な利点を提供することができる。

【0178】

したがって、体内における血管およびその他の導管の中の内膜の過形成の防止は、細胞周期のG1期において選択的に作用する細胞周期抑制因子を用いることにより達成できる。これらの細胞周期のG1期における抑制因子は小形分子、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。さらに具体的に言えば、これらの薬物または薬剤は、特にcdk2およびcdk4における、G1期を経過する細胞周期の進行に関連するサイクリン依存キナーゼ(cdk's)の抑制因子を含む。

20

【0179】

前記細胞周期のG1期において選択的に作用する薬物、薬剤または配合物の例は、サイクリン依存キナーゼの拮抗作用により後期G1期における細胞周期を抑制することが分かっているフラボピリドール(flavopiridol)およびその構造類似体等のような小形分子を含む。さらに、サイクリン依存キナーゼを選択的に抑制するP27<sup>KIP1</sup>と呼ばれる場合のあるP27と呼ばれている内因性のキナーゼ抑制タンパク質<sup>KIP</sup>の効力を向上する治療剤が利用できる。この物質は、P27を生成する遺伝子をトランスフェクションすることのできる遺伝子ベクターを含む、P27の分解を遮断するかまたはP27の細胞生成を増進する小形分子、ペプチドおよびタンパク質、を含む。例えば、タンパク質キナーゼを抑制することにより前記の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が利用可能である。また、タンパク質キナーゼを選択的に抑制して、PDGFおよびFGF等のような広範囲の増殖因子に応答して平滑筋内における信号の伝達に対して拮抗作用するチロホスチン(tyrphostin)の種類を含むタンパク質キナーゼ抑制因子も利用可能である。

30

【0180】

前記の薬物、薬剤または化合物はいずれも全身系的に、例えば、経口、静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔内または皮膚内に、または、局所的に、例えば、ステントの被膜、ステントの被覆物、または局所的な送達カテーテルのいずれかにより投与できる。加えて、前記の薬物または薬剤は3日~8週間の範囲の期間に亘り標的の組織に接触した状態にこれらの薬物または薬剤を維持する目的により高速放出または低速放出のためのいずれにも配合することができる。

40

【0181】

前述のように、前記のラパマイシンおよびFKPB12の複合体はラパマイシンの哺乳類標的物または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抑制する。この場合に、活性部位抑制因子またはアロステリックな調節因子、すな

50

わち、アロステリックに調節する間接的な抑制因子として機能する前記TORの触媒的な活性の拮抗薬は、ラパマイシンの作用に類似しているがFKBP12の必要性を回避できると考えられる。また、前記TORの直接的な抑制因子の潜在的な利点は、比較的的良好な組織内への侵入および比較的的良好な物理的/化学的な安定性を含む。加えて、別の潜在的な利点は、異なる組織内において存在する可能性のあるTORの多数のイソ型の1つに対応する拮抗薬の特異性による比較的の高い選択性および特異性、および比較的の高い薬物の効力および/または安全性につながる潜在的に異なる範囲の下流域における作用を含む。

#### 【0182】

前記の抑制因子は合成または天然に誘導されているいずれかの生成物である小形の有機分子(分子量:約<1000)とすることができる。ワートマニン(wortmanin)は前記の種類タンパク質の機能を抑制する物質であると言える。この物質はまた1つのペプチドまたはオリゴヌクレオチドのシーケンスと考えることもできる。この抑制因子は全身系的に(経口、静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔内、または皮膚内に)、または、局所的に(ステントの被膜、ステントの被覆物、局所薬物送達カテーテルにより)送達することができる。例えば、前記抑制因子は非侵食性のポリマーのステント被膜により人体の脈管壁部の中に放出できる。加えて、この抑制因子は3日~8週間の範囲の期間に亘り標的の組織に接触した状態にラパマイシン、その他の薬物、薬剤または化合物を維持する目的を伴って高速放出または低速放出のためのいずれにも配合することができる。

#### 【0183】

前述のように、バルーン脈管形成術を伴う冠状動脈ステントの植え込みは急性の脈管の閉鎖を治療することにおいて極めて効果的であり、再狭窄の危険性を減少できる。「脈管内超音波法の研究」(ミンツ(Mintz)他, 1996年)は冠状動脈ステント処理が脈管の狭窄を効果的に防止すること、およびステント植え込み後の術後内腔損失の多くがプラークの増殖により、おそらくは新内膜の過形成に関連していることを示唆している。この冠状動脈ステント処理後の術後内腔損失は従来のバルーン脈管形成術後に観察される損失のほぼ2倍である。したがって、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限りにおいて、ステントと組み合わせられた、多数のメカニズムにより炎症および増殖を阻止するか増殖を阻止する薬物、薬剤または化合物の使用は脈管形成術後の再狭窄に対する最も有効な治療方法を提供する可能性がある。

#### 【0184】

さらに、ステント等のようなラパマイシン溶出性の脈管装置を受容しているインスリン(insulin)を補給されている糖尿病患者は、それぞれの正常なまたはインスリン(insulin)を補給されていない糖尿病患者よりも高い再狭窄の発生率を示す可能性がある。したがって、種々の薬物の組み合わせ物が有益になる可能性がある。

#### 【0185】

ステントからの薬物、薬剤または化合物の局所的な送達には以下の利点、すなわち、ステントおよび薬物、薬剤または化合物の支持骨格性による脈管の反跳およびリモデリングの防止、および新内膜の過形成の多数の要素の抑制という利点、を有している。また、ステント処理した冠状動脈に対する薬物、薬剤または化合物の局所的な投与は、さらに別の治療における有益性も有することができる。例えば、全身系的な投与、減少された全身系的な毒性、および1回の治療および投与の容易さ、により生じると考えられる濃度よりも高い組織内の濃度が達成可能になる。薬物療法のさらに別の有益性は治療の化合物の用量を減少して、それぞれの毒性を制限すると共に、再狭窄の減少を達成できると考えられる。

#### 【0186】

ラパマイシンおよびトリコスタチンAは細胞増殖に影響を及ぼす異なる分子レベルのメカニズムを通して作用するので、これらの物質が、薬物溶出式のステント等のような医療装置において組み合わせられる場合に、それぞれの異なる多様なメカニズムにより平滑筋および免疫細胞の増殖(炎症性細胞の増殖)の両方をダウンレギュレーションすることによ

10

20

30

40

50

りそれぞれの抗再狭窄性の活性の効力を高めることができる。このようなトリコスタチン A によるラパマイシンの抗増殖性の活性の増強は、脈管再生およびその他の脈管の外科処置中の脈管の傷害後の抗再狭窄性の作用における向上、およびこの抗再狭窄性の作用に対して必要とされるそれぞれの物質の量の減少を意味すると考えられる。

【0187】

トリコスタチン A は本明細書において説明されている技法および材料のいずれかを利用して本明細書において説明されている医療装置のいずれかに固着させることができる。例えば、このトリコスタチン A は、ポリマーを伴うか伴わずに、ステントに固着させることができ、または、カテーテルに基づく送達システムにより局所的に送達できる。また、このトリコスタチン A はヒト冠状動脈平滑筋の細胞増殖の実質的に完全で有効な遮断により、局所的な脈管の適用により新内膜の形成を実質的に遮断できる。前記のラパマイシンとトリコスタチン A との組み合わせ、ならびにその薬理的な種類に含まれる別の物質は、ラパマイシンの単独よりもさらに再狭窄 / 新内膜の肥厚化に対して有効であると考えられる新しい治療用の組み合わせを表している。加えて、この組み合わせの異なる用量はラパマイシンおよびトリコスタチン A の単純な付加的な作用よりも高い新内膜の増殖の抑制における有益性を生じることができる。さらにこのラパマイシンとトリコスタチン A との組み合わせ、は不安定なアテローム硬化性プラーク等のような別の循環器系疾患に対して有効であると考えられる。

10

【0188】

さらに別の代替的で例示的な実施形態において、ラパマイシンはミコフェノール酸との組み合わせにおいて利用可能である。ラパマイシンと同様に、ミコフェノール酸は抗生物質であり、抗炎症性で免疫抑制性の物質である。ラパマイシンは、既に述べたように、ラパマイシンの哺乳類標的物の抑制を通して細胞周期の G1 期における細胞を制止することによりリンパ球の増殖を減少するように作用する。このラパマイシンの哺乳類標的物に対するラパマイシンの下流側の作用は細胞周期に付随するタンパク質キナーゼの後続の活性を遮断する。これに対して、ミコフェノール酸はプリン合成において必要な酵素であるイノシンモノホスファターゼデヒドロゲナーゼ (inosine monophosphate dehydrogenase) の抑制を通して細胞周期の S 期における免疫細胞の増殖を抑制する。これらの免疫抑制性および抗炎症性の作用に加えて、ラパマイシンおよびミコフェノール酸はそれぞれヒト冠状動脈平滑筋細胞の増殖の有効な抑制因子である。

20

30

【0189】

前記のラパマイシンおよびミコフェノール酸は細胞周期の異なる段階における細胞増殖に影響を及ぼす異なる分子レベルのメカニズムを通してそれぞれ作用するので、これらの物質が、本明細書において定められているような薬物溶出式のステントまたは任意の他の医療装置において組み合わされる場合に、異なるメカニズムにより平滑筋細胞および免疫細胞の増殖の両方をダウンレギュレーションすることにより抗再狭窄活性を互いに高めることができる。

【0190】

図 5 2 において、2% のウシ胎児血清により刺激された非同調培養のヒト冠状動脈平滑筋細胞における異なる濃度のミコフェノール酸を伴うラパマイシンの抗増殖活性がグラフ様式で示されている。これらの複数の曲線はゼロから 1000 nM の濃度の範囲における種々のミコフェノール酸の濃度をそれぞれ示している。この図 5 2 において示されているように、ラパマイシンにより処理されている細胞に対するミコフェノール酸の添加は、その抗増殖性のラパマイシンの投与量の応答曲線を左側および上方にずらしており、ミコフェノール酸が冠状動脈平滑筋細胞におけるラパマイシンの抗増殖活性を高めていることを示している。この培養した冠状動脈平滑筋細胞において観察された効力の増加は好ましくは脈管の傷害後における抗再狭窄の効力の向上、および所望の抗再狭窄作用を達成するためのいずれかの物質の必要とされる量の減少を意味する。

40

【0191】

図 5 3 はブタの薬物速度調査における、ラパマイシンと、ミコフェノール酸と、ポリマ

50

ーとの組み合わせからのラパマイシンの生体内における放出速度のグラフ図である。この調査において、ラパマイシンおよびミコフェノール酸はEVA/BMAのポリマーの基部被膜の中に組み込まれている。この基部被膜の全重量は600 $\mu$ gであり、ラパマイシンおよびミコフェノール酸は共に基部被膜の30重量%を占めている(180 $\mu$ gがラパマイシンであり、180 $\mu$ gがミコフェノール酸であり、240 $\mu$ gがEVA/BMAである)。この場合に、曲線5302は上部被膜を用いない場合の基部被膜からのラパマイシンの放出を示している。また、曲線5304は100 $\mu$ gのBMAの上部被膜を用いた場合の基部被膜からのラパマイシンの放出を示している。さらに、曲線5306は200 $\mu$ gのBMAの上部被膜を用いた場合の基部被膜からのラパマイシンの放出を示している。この結果、前記BMAの上部被膜は基部被膜からのラパマイシンの放出を遅らせており、このことはさらに比較的に高い薬物の放出制御のための1つのメカニズムを与えている。

10

## 【0192】

図54はブタの薬物速度調査における、ラパマイシンと、ミコフェノール酸と、ポリマーとの組み合わせからのミコフェノール酸の生体内における放出速度のグラフ図である。この調査において、ラパマイシンおよびミコフェノール酸はEVA/BMAのポリマーの基部被膜の中に組み込まれている。この基部被膜の全重量は600 $\mu$ gであり、ラパマイシンおよびミコフェノール酸は共に基部被膜の30重量%を占めている(180 $\mu$ gがラパマイシンであり、180 $\mu$ gがミコフェノール酸であり、240 $\mu$ gがEVA/BMAである)。この場合に、曲線5402は上部被膜を用いない場合の基部被膜からのミコフェノール酸の放出を示している。また、曲線5404は100 $\mu$ gのBMAの上部被膜を用いた場合の基部被膜からのミコフェノール酸の放出を示している。さらに、曲線5406は200 $\mu$ gのBMAの上部被膜を用いた場合の基部被膜からのミコフェノール酸の放出を示している。この結果、ラパマイシンの薬物速度調査と同様に、前記BMAの上部被膜は基部被膜からのミコフェノール酸の放出を遅らせており、このことはさらに比較的に高い薬物の放出制御のための1つのメカニズムを与えている。しかしながら、ミコフェノール酸はラパマイシンよりも短い持続時間において比較的に完全に溶出している。

20

## 【0193】

図55はラパマイシンとミコフェノール酸との組み合わせからのラパマイシンの生体外における放出速度のグラフ図である。この調査において、ラパマイシンおよびミコフェノール酸はEVA/BMAのポリマーの基部被膜の中に組み込まれている。この基部被膜の全重量は600 $\mu$ gであり、ラパマイシンおよびミコフェノール酸は共に基部被膜の30重量%を占めている(180 $\mu$ gがラパマイシンであり、180 $\mu$ gがミコフェノール酸であり、240 $\mu$ gがEVA/BMAである)。なお、この生体外の試験はそれぞれの被膜について2回ずつ行なわれている。この場合に、曲線5502は上部被膜を用いない場合の基部被膜からのラパマイシンの放出を示している。また、曲線5504は100 $\mu$ gのBMAの上部被膜を用いた場合の基部被膜からのラパマイシンの放出を示している。さらに、曲線5506は200 $\mu$ gのBMAの上部被膜を用いた場合の基部被膜からのラパマイシンの放出を示している。この結果、前記BMAの上部被膜は生体外の試験においても基部被膜からのラパマイシンの放出を遅らせているが、この放出速度は生体内の試験よりも速い。

30

40

## 【0194】

図56はブタの薬物速度調査におけるラパマイシンおよびミコフェノール酸の両方の生体内における放出速度のグラフ図である。この調査において、ラパマイシンおよびミコフェノール酸はPVPDFの上部被膜を伴うPVPDFのポリマーの基部被膜の中に組み込まれている。この基部被膜の全重量は600 $\mu$ gであり、ラパマイシンおよびミコフェノール酸は基部被膜の2/3の重量%を同等に占めている。さらに、上部被膜は200 $\mu$ gである。この場合に、曲線5602はミコフェノール酸の放出速度を示しており、曲線5604はラパマイシンの放出速度を示している。図から容易に分かるように、ラパマイシンはミコフェノール酸の放出速度よりも遅い放出速度を有しており、このことはEVA/BMAの基部被膜およびBMAの上部被膜の場合に見られた結果と一致している。しかしなが

50

ら、BMAの上部被膜を伴うEVA/BMAの基部被膜は前記の放出速度を遅らせると思われ、したがって、PVDFの基部被膜およびPVDFの上部被膜よりも良好な放出速度または溶出速度の制御を行なうと考えられる。

#### 【0195】

さらに別の代替的で例示的な実施形態において、ラパマイシンがクラドリピンとの組み合わせにおいて利用できる。クラドリピン(2-クロロデオキシアデノシン(2-chlorodeoxyadenosine)または2-CdA)はプリンヌクレオシドであるアデノシンの2-クロロ-2'デオキシ誘導体である。このクラドリピンは大部分の細胞において見られる2種類の細胞内アデニンヌクレオチド調節酵素の内の1つであるアデノシンデアミナーゼによる変性に対して耐性を有している。さらに別の酵素の5'-ヌクレオチダーゼは異なる細胞型において可変の量で存在している(カーソン(Carson)他, 1983年)。前記の細胞内酵素であるデオキシシチジンキナーゼによるモノホスフェート誘導体に対する初期的なホスホリル化の後に、2-CdAは5'-トリホスフェート(2-CdATP)に変換され、この5'-トリホスフェート(2-CdATP)は正常なdATPの量よりも50倍に多くなることのできる量で蓄積する。したがって、5'-ヌクレオチダーゼに対して高比率(>0.04)のデオキシシチジンキナーゼを含有している白血球等のような細胞中においては、2-CdAおよびその後続の種々の代謝物質が種々の薬理的な濃度で蓄積する傾向がある(カーソン(Carson)他, 1983年)。さらに、このような多量のヌクレオシドトリホスフェートは、細胞を速やかに分割する場合に酵素のリボヌクレオチドレダクターゼを抑制して、DNA合成において必要とされるデオキシヌクレオチドの合成を阻止することが知られている。

#### 【0196】

休止細胞において、2-CdATPはDNAの中に取り込まれて、一本鎖切断が生じる。さらに、このDNAにおける切断はポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼの活性化を生じ、この活性化によりNADおよびATPの枯渇および細胞代謝の破壊が生じる(カーソン(Carson)他, 1986年、セト(Seto)他, 1985年)。さらに、Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>依存性エンドヌクレアーゼの活性化は損傷したDNAを、プログラムされた細胞死(アポトーシス)を生じるフラグメントに開裂する。これにより、2-CdAが休止および分割している細胞の両方に対して細胞毒になりうる(ボイトラー(Beutler)他, 1992年)。クラドリピンは、再狭窄に付随する炎症過程において一つの役割を果たすことが知られている別の細胞型において、活性を示している。加えて、本明細書において示されているデータは、クラドリピンが当該クラドリピンについて知られていなかった作用である平滑筋の細胞増殖を阻害する能力も有していること、を立証している(クラドリピンの実施例を参照されたい)。それゆえ、クラドリピンは動脈の障害および炎症の部位において生ずることが知られている白血球の蓄積の阻止、および脈管形成およびステントの植え込みにより生じる平滑筋の過形成の阻止を含む、治療作用の特異的な範囲を有する可能性がある。

#### 【0197】

##### クラドリピンの実施例

細胞増殖を阻止するクラドリピンの能力を評価するために、ヒトの平滑筋または内皮細胞(クロネティクス社(Clonetics)、ウォーカーズビル、メリーランド州)を2000個の細胞/cm<sup>2</sup>の密度(約3600個の細胞/ウェル)で接種して12個ウェル型のプレートのそれぞれの中に入れた後に、5%のウシ胎児血清(FCS)を含有している1.5mLの増殖培地により培養した。24時間後に、前記の増殖培地を変えて、10ng/mLの血小板由来型増殖因子AB(PDGF AB、ライフ・テクノロジー社(LIFE Technologies))ならびに種々の濃度のクラドリピン(0.001~10,000nM)を含有している新鮮な培地を3回に亘り各ウェルに加えた。その後、培地を3日後に新鮮なクラドリピンを含有している培地に交換した。さらに、6日目において、細胞をトリプシン処理することにより分離して細胞懸濁液を得て、軽く遠心処理することによりペレットにして、ノイバウアー(Neubauer)血球計システムを用いて手動により計数した。その後、

細胞の生活能力をトリパンブルー色素排除法 (trypan blue exclusion) により評価した。

【0198】

以下の表7は培養におけるヒトの平滑筋および内皮細胞に関するクラドリビンの種々の試験濃度における抑制率を示している。この結果、クラドリビンは前記のモデル・システムにおける平滑筋および内皮の両方の細胞の増殖において濃度関連型の減少を示した。この場合に、平滑筋細胞の増殖および内皮細胞の増殖の抑制におけるIC<sub>50</sub>の値(ビヒクル処理した細胞の計数の50%に対する増殖の減少を生じるために必要とされる濃度)はそれぞれ23nMおよび40nMであった。したがって、クラドリビンは内皮細胞の抑制因子としての効力に対して約2倍の効力を平滑筋細胞の抑制因子として有している。前記の両方のIC<sub>50</sub>の値はヒトの単核細胞(カレラ(Carrera)他, ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション(J. Clin. Invest.), 86巻, p. 1480-1488, 1990年)および正常な骨髄、リンパ球およびリンパ芽球の細胞系(カーソン, D. A. (Carson, D.A.) 他, ブラッド(Blood), 62巻, p. 737-743, 1983年)に関してクラドリビンについて報告されている抑制濃度の範囲内である。したがって、末梢白血球の血液細胞増殖および骨髄細胞の抑制において有効であることが知られているクラドリビンの濃度は脈管平滑筋および内皮の細胞の増殖を阻害することにおいても有効である。それゆえ、クラドリビンはステントの植え込みに付随する内膜平滑筋の細胞増殖の抑制に治療において有効であると考えられる。

【0199】

【表7】

表7 クラドリビン (cladribine) による人間の脈管細胞の増殖の抑制

		クラドリビン (cladribine) (nM)								
	対照	ビヒクル	0.001	0.01	0.1	1	10	100	1000	10,000
<b>SMC</b>	<b>100</b>	<b>108</b>	-	<b>104</b>	<b>86</b>	<b>85</b>	<b>54</b>	<b>58</b>	<b>12</b>	<b>-4</b>
<b>EC</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>90</b>	<b>79</b>	<b>75</b>	<b>59</b>	<b>57</b>	<b>35</b>	<b>10</b>

各値は細胞の計数におけるPDFGの刺激による増加の割合(%)を示している。それぞれの割合(%)は3回の決定値の平均である。  
SMC: 平滑筋細胞、EC: 内皮細胞

【0200】

クラドリビンまたは2-クロロデオキシアデノシン(2-chlorodeoxyadenosine)はプリン系の代謝拮抗物質のプロドラッグであり、細胞内のホスホリル化を受けて増殖している細胞のDNAの中に取り込まれる。この物質はDNA鎖切断を生じてDNA合成の抑制を行なう。また、このクラドリビンはG1/S期の間における細胞を抑制できる。したがって、クラドリビンは脈管平滑筋の細胞増殖を抑制して脈管再生処置に対して二次的な炎症細胞機能を抑制できる可能性がある。

【0201】

図58は2%のウシ胎児血清により刺激された非同調培養したヒト冠状動脈平滑筋細胞におけるクラドリビンの抗増殖活性を、グラフの形式で、示している。図示のように、クラドリビンはヒト冠状動脈平滑筋の細胞増殖を完全に抑制しており、約241nMの抗増殖性のIC<sub>50</sub>を有している。それゆえ、クラドリビンは局所的に送達される場合に脈管の傷害後の新内膜形成を実質的に抑制できる可能性がある。

【0202】

ラパマイシンおよびクラドリビンは細胞周期の異なる段階において細胞増殖に影響を及ぼす異なる分子レベルのメカニズムを介して作用するので、これらの物質が薬物溶出式のステントまたは本明細書において定められている任意の別の医療装置において組み合わせられる場合に、異なるメカニズムにより平滑筋細胞および免疫細胞の両方の増殖をダウンレギュレーションすることによりそれぞれの抗再狭窄の活性の効力を高めることができる。

例えば、非同調培養したヒト冠状動脈平滑筋細胞の調査において、ラパマイシンにより処理された細胞にクラドリピンを添加すると、以下において詳細に説明されているように、抗増殖性のラパマイシンの用量応答曲線が左側および上側にずれて、クラドリピンが冠状動脈平滑筋細胞におけるラパマイシンの抗増殖活性の効力を実際に高めていることを示している。このようなラパマイシンとクラドリピンとの組み合わせは脈管の傷害後の抗再狭窄の効力を高めること、および抗再狭窄の効果を達成するためのいずれかの物質の必要とされる量を減少することのために利用できる。また、この組み合わせはラパマイシンまたはパクリタキセル (paclitaxel) により被覆されたステント等のような単一の薬物の治療プログラムに対して耐性を有している患者の部分母集団に対して特に関連づけることができる。

10

## 【0203】

図57において、2%のウシ胎児血清により刺激された非同調培養したヒト冠状動脈平滑筋細胞における変化した濃度のクラドリピンを伴うラパマイシンの抗増殖活性がグラフ形式で示されている。この場合に、複数の曲線は0~900 nMの濃度の範囲のクラドリピンの種々の濃度を示している。図57において見られるように、ラパマイシンにより処理された細胞にクラドリピンを添加するとラパマイシンの単独の抑制率が增大する。曲線5702はラパマイシンのみの応答を示している。また、曲線5704は56.25 nMの濃度のクラドリピンとの組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。また、曲線5706は112.5 nMの濃度のクラドリピンとの組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。また、曲線5708は225 nMの濃度のクラドリピンとの組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。また、曲線5710は450 nMの濃度のクラドリピンとの組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。さらに、曲線5712は900 nMの濃度のクラドリピンとの組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。図示のように、抑制率はクラドリピンの用量の増加に伴って実質的に増大している。

20

## 【0204】

図59は室温において25%エタノール/水の放出媒体の中に混入しているPVDf/HFP基部被膜の中における非無菌状態のクラドリピンの各被膜からのクラドリピンの生体外における放出速度のグラフ図である。この基部被膜は一定の比率のPVDf/HFP(85/15)およびクラドリピンを含有している。すなわち、クラドリピンは基部被膜の30%を占めている。一方、上部被膜も85/15の比率のPVDfおよびHFPを含有しているが、クラドリピンは含有していない。この場合に、曲線5902は基部被膜の重量が600 μg(180 μgがクラドリピン)である場合のクラドリピンの放出速度を示している。また、曲線5904は基部被膜の重量が1800 μg(540 μgがクラドリピン)である場合のクラドリピンの放出速度を示している。また、曲線5906は基部被膜の重量が600 μg(180 μgがクラドリピン)および上部被膜の重量が100 μgである場合のクラドリピンの放出速度を示している。また、曲線5908は基部被膜の重量が1800 μg(540 μgがクラドリピン)および上部被膜が300 μgである場合のクラドリピンの放出速度を示している。さらに、曲線5910は基部被膜の重量が600 μg(180 μgがクラドリピン)および上部被膜が300 μgである場合のクラドリピンの放出速度を示している。これらの種々の曲線から分かるように、上部被膜の重量または厚さの増加と共に、その被膜からのクラドリピンの放出速度が低下する。

30

40

## 【0205】

図60は室温において25%エタノール/水の放出媒体の中に混入している無菌状態のPVDf/HFP被膜からのクラドリピンの生体外における放出速度のグラフ図である。この場合に、曲線6002は上部被膜を用いていない場合の放出速度を示しており、曲線6004は上部被膜を用いている場合の放出速度を示している。この図から分かるように、3倍の上部被膜はクラドリピンの放出速度を劇的に低下させている。

## 【0206】

図61はヨークシャー種のブタの中に植え込みをしたコーディス・コーポレイション(

50

Cordis Corporation) から入手可能な B x ベロシティ (Bx Velocity) (登録商標) ステントにおけるポリマー被膜からのクラドリビンの生体内における放出速度のグラフ図である。この基部被膜は合計の組み合わせの重量が 1800  $\mu$ g である 85 / 15 の比率の P V D F および H F P およびクラドリピンを含有している (クラドリピンが全体の重量の 30% を占めている)。一方、上部被膜は 85 / 15 の比率の P V D F / H F P を含有しているが、クラドリピンは全く含有していない。また、この上部被膜の全重量は 300  $\mu$ g である。この場合に、曲線 6102 により分かるように、最初の日以降、クラドリピンの溶出は著しく低下している。

【0207】

図 6 2 はブタの薬物速度調査におけるラパマイシンと、クラドリピンと、ポリマーとの組み合わせからのラパマイシンの生体内における放出速度のグラフ図である。この調査において、ラパマイシンおよびクラドリピンは E V A / B M A (50 / 50) のポリマーの基部被膜中に混入されている。さらに、この基部被膜は B x ベロシティ (Bx Velocity) (登録商標) ステントに適用されてヨークシャー種のブタの体内に植え込まれている。この場合に、曲線 6202 は 180  $\mu$ g のラパマイシンと、180  $\mu$ g のクラドリピンと、240  $\mu$ g の E V A / B M A と、を含有している 600  $\mu$ g の基部被膜、および 200  $\mu$ g の B M A の上部被膜からのラパマイシンの放出速度を示している。また、曲線 6204 は 120  $\mu$ g のラパマイシンと、120  $\mu$ g のクラドリピンと、360  $\mu$ g の E V A / B M A と、を含有している 600  $\mu$ g の基部被膜、および 200  $\mu$ g の B M A の上部被膜からのラパマイシンの放出速度を示している。さらに、曲線 6206 は 180  $\mu$ g のラパマイシンと、90  $\mu$ g のクラドリピンと、330  $\mu$ g の E V A / B M A と、を含有している 600  $\mu$ g の基部被膜、および 200  $\mu$ g の B M A の上部被膜からのラパマイシンの放出速度を示している。この結果、これらのポリマー被膜からのラパマイシンのそれぞれの放出速度は互いに実質的に類似している。

【0208】

図 6 3 はブタの薬物速度調査におけるラパマイシンと、クラドリピンと、ポリマーとの組み合わせからのクラドリビンの生体内における放出速度のグラフ図である。この調査において、ラパマイシンおよびクラドリピンは E V A / B M A のポリマーの基部被膜中に混入されている。さらに、この基部被膜は B x ベロシティ (Bx Velocity) (登録商標) ステントに適用されてヨークシャー種のブタの体内に植え込まれている。この場合に、曲線 6302 は 180  $\mu$ g のラパマイシンと、180  $\mu$ g のクラドリピンと、240  $\mu$ g の E V A / B M A と、を含有している 600  $\mu$ g の基部被膜、および 200  $\mu$ g の B M A の上部被膜からのクラドリピンの放出速度を示している。また、曲線 6304 は 120  $\mu$ g のラパマイシンと、120  $\mu$ g のクラドリピンと、360  $\mu$ g の E V A / B M A と、を含有している 600  $\mu$ g の基部被膜、および 200  $\mu$ g の B M A の上部被膜からのクラドリピンの放出速度を示している。また、曲線 6306 は 180  $\mu$ g のラパマイシンと、90  $\mu$ g のクラドリピンと、330  $\mu$ g の E V A / B M A と、を含有している 600  $\mu$ g の基部被膜、および 200  $\mu$ g の B M A の上部被膜からのクラドリピンの放出速度を示している。さらに、曲線 6308 はラパマイシンを含まず、180  $\mu$ g のクラドリピンおよび 400  $\mu$ g の E V A / B M A を含む 600  $\mu$ g の基部被膜、および 200  $\mu$ g の B M A の上部被膜からのクラドリピンの放出速度を示している。この結果、図 6 3 において示されているように、ポリマーのステント被膜からのある程度の制御または調整されたクラドリピンの溶出があるように思えるが、総じて、クラドリピンは図 6 2 に関連して示されている結果との対比から分かるようにラパマイシンよりもさらに速く溶出すると結論付けることができる。一般に、上部被膜が厚くまたは重くなるほど、薬剤とは無関係に、溶出速度が遅くなると思われる。

【0209】

さらに別の代替的で例示的な実施形態において、ラパマイシンとの組み合わせにおけるトポテカン は 脈管の傷害後の再狭窄を防ぐために利用可能である。ラパマイシンはこのラパマイシンの哺乳類標的物の抑制を通して細胞周期の G 1 期における細胞を制止すること

10

20

30

40

50

によりリンパ球および平滑筋細胞の増殖を減少するように作用する。このラパマイシンの哺乳類標的物に対するラパマイシンの下流側の作用により、細胞周期に付随するタンパク質キナーゼの後続の活性が遮断される。一方、トポテカンはトポイソメラーゼ I の抑制を通して DNA 合成に対して作用を及ぼすカンプトセシンの類似体である。さらに、この抑制は DNA 二本鎖切断物の蓄積および細胞周期の S 期における細胞分割の制止を生じる。また、トポテカンはヒト冠状動脈平滑筋細胞の増殖を抑制することが示されている（ブレイム（Brehm）他，2000年）。

#### 【0210】

カンプトセシン（camptothecin）はカンプトセカ（Chinese camptotheca）の木およびアジア・ノサポジテス（Asian nothapodytes）の木の樹皮において見られるキノリンに基づくアルカロイドである。これらのカンプトセシン、アミノカンプトセシン（aminocamptothecin）、アメロゲンチン（amergentin）、CPT-11（イリノテカン（irinotecan））、DX-8951f およびトポテカンは全て DNA トポイソメラーゼ I の抑制因子である。さらに、トポテカン、イリノテカンおよびカンプトセシンは抗腫瘍薬と一般に呼ばれている薬品または物質の群に属しており、卵巣癌および特定種の肺癌を含む種々の形態の癌を治療するために利用されている。また、カンプトセシンはその高い油溶性および低い水溶性により局所送達において特に有利と考えられる。すなわち、このような低い水溶性は薬物をその放出部位の近くにおいて比較的長い作用時間に亘り保持するのに役立つ、細胞周期におけるより多くの細胞を潜在的に被覆することができる。また、高い油溶性は脂質の細胞膜の中への薬物の浸透を増大して有効性を高めることができる。

#### 【0211】

前記のラパマイシンおよびトポテカン（およびその類似体のカンプトセシンおよびイリノテカン）は細胞周期の異なる段階においてその細胞増殖に影響を及ぼす異なる分子レベルのメカニズムを通してそれぞれ作用するので、これらの物質が、薬物溶出方式のステントまたは本明細書において定められているような任意の別の医療装置において組み合わされる場合に、異なる多数のメカニズムにより平滑筋細胞の増殖および免疫細胞の増殖（炎症性の細胞の増殖）のダウンレギュレーションにより互いの抗再狭窄性の活性を増強することができる。また、同調培養したヒト冠状動脈平滑筋細胞の調査において、ラパマイシンにより処理された細胞にトポテカンを加えると、以下において詳細に説明されているように、抗増殖性のラパマイシンの用量応答曲線が左側および上側にずれて、トポテカンおよびその拡張におけるトポイソメラーゼ I 抑制因子の種類の中の別の物質の投与量が実際に冠状動脈平滑筋細胞におけるラパマイシンの抗増殖活性の効果を高めていることを示している。したがって、このようなラパマイシンとトポテカンとの組み合わせは脈管の傷害後の抗再狭窄性の作用を高めて、その抗再狭窄性の作用を達成するために必要とされるいずれかの物質の量を減少するために利用できる。また、この組み合わせはラパマイシンまたはパクリタキセル（paclitaxel）により被覆されたステント等のような単一の薬物の治療プログラムに対して耐性を有している患者の部分母集団に対して特に関連づけることができる。

#### 【0212】

図64において、2%のウシ胎児血清により刺激した同調培養したヒト冠状動脈平滑筋細胞における異なる濃度のトポテカンを伴うラパマイシンの抗増殖作用がグラフ様式で示されている。複数の曲線は0~300nMの濃度の範囲のトポテカンの種々の濃度をそれぞれ示している。トポテカンは1μMまでの種々の濃度における個別の細胞生死判別試験（separate cell viability assay）において細胞毒性が無いことが知られている。図64において分かるように、ラパマイシンにより処理された細胞にトポテカンを添加すると、ラパマイシン単独における抑制率が高まる。曲線6402はラパマイシンのみの応答を示している。また、曲線6404は18.8nMの濃度のトポテカンとの組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。また、曲線6406は37.5nMの濃度のトポテカンとの組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。また、曲線6408は75nMの濃度のトポテカンとの組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。

また、曲線 6 4 1 0 は 1 5 0 n M の濃度のトポテカンとの組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。また、曲線 6 4 1 2 は 3 0 0 n M の濃度のトポテカンとの組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。

【 0 2 1 3 】

ラパマイシンおよびトポテカン、ならびにその他のトポイソメラーゼ I 抑制因子の組み合わせは一つの新規な治療上の組み合わせを提供することができ、この組み合わせはラパマイシン単独よりも再狭窄 / 新内膜の肥厚化に対して作用効果が高くなりうる。したがって、異なる投与量のラパマイシンおよびトポテカン、ならびにその他のトポイソメラーゼ I 抑制因子はラパマイシンおよびトポテカンの単純な添加作用よりも新内膜の増殖の抑制に対するさらに付加的な利得を生じる可能性がある。加えて、トポテカン、ならびにその

10

【 0 2 1 4 】

前記のラパマイシンおよびトポテカン、ならびにその他のトポイソメラーゼ I 抑制因子の組み合わせはステントおよびカテーテルを含む多数の手段を介して標的の組織に送達できる。この薬物の組み合わせの送達はその所望の効果を達成するための異なる投与速度において達成することができ、以下においてさらに詳細に説明されているように、それぞれの薬物はそれぞれ異なる量の前記ポリマー基材の中に充填できる。

【 0 2 1 5 】

さらに別の代替的で例示的な実施形態において、ラパマイシンとの組み合わせにおけるエトポシド (etoposide) は脈管の傷害後の再狭窄を予防するために利用可能である。ラパマイシンはこのラパマイシンの哺乳類標的物の抑制を通して細胞周期の G 1 期における細胞を制止することにより平滑筋細胞の増殖およびリンパ球の増殖を減少するように作用する。このラパマイシンの哺乳類標的物に対するラパマイシンの下流側の作用により細胞周期に付随するタンパク質キナーゼの後続の活性が遮断される。一方、エトポシド (etoposide) はトポイソメラーゼ I の抑制を通して DNA 合成に対して作用を及ぼすポドフィロトキシン (podophyllotoxin) の細胞増殖抑制性のグルコシド誘導体である。この抑制は DNA 鎖切断および細胞周期の G 2 / M 期における細胞の蓄積、G 2 / M 期の標識点のレギュレーション異常およびその後のアポトーシスを生じる。

20

【 0 2 1 6 】

ポドフィロトキシン (podophyllotoxin) (ポドフィロックス (podofilox)) およびその誘導体、エトポシド (etoposide) およびテニポシド (teniposide) は全て細胞増殖抑制性 (抗有糸分裂性) のグルコシドである。なお、ポドフィロックス (podofilox) はアメリカミヤオソウ (mayapple) の抽出物である。増殖細胞はこのポドフィロックス (podofilox) に対して特に影響を受けやすい。エトポシド (etoposide) は精巣、肺の癌およびその他の種類の癌を治療するために用いられている。また、エトポシド (etoposide) およびテニポシド (teniposide) は共に 2 種類の特定の段階において細胞周期を遮断する。すなわち、エトポシド (etoposide) およびテニポシド (teniposide) は最後の分割と DNA の複製の開始との間の段階を遮断し、DNA の複製も遮断する。

30

【 0 2 1 7 】

ラパマイシンおよびエトポシド (etoposide) は細胞周期の異なる段階において細胞増殖に影響を及ぼす異なる分子レベルのメカニズムを通して作用するので、これらの物質が薬物溶出式のステントまたは本明細書において定められている任意の別の医療装置において組み合わせられる場合に、異なる多数のメカニズムにより平滑筋細胞および免疫細胞の両方の増殖 (炎症性の細胞増殖) をダウンレギュレーションすることによりそれぞれの抗再狭窄の活性の効力を高めることができる。例えば、非同調培養したヒト冠状動脈平滑筋細胞の調査において、ラパマイシンにより処理した細胞にエトポシド (etoposide) を添加すると、以下において詳細に説明されているように、抗増殖性のラパマイシンの用量応答曲線が左側および上側にずれて、エトポシド (etoposide)、さらにその拡張として、トポイソメラーゼ I 抑制因子の種類における別の物質が冠状動脈平滑筋細胞におけるラパ

40

50

マイシンの抗増殖活性の効力を実際に高めていることを示している。このようなラパマイシンとエトポシド (etoposide) との組み合わせは脈管の傷害後の抗再狭窄の効力を高めること、および抗再狭窄の効果を達成するためのいずれかの物質の必要とされる量を減少することのために利用できる。また、この組み合わせはラパマイシンまたはパクリタキセル (paclitaxel) により被覆されたステント等のような単一の薬物の治療プログラムに対して耐性を有している患者の部分母集団に対して特に関連づけることができる。

#### 【0218】

図65において、2%のウシ胎児血清により刺激した同調培養したヒト冠状動脈平滑筋細胞における異なる濃度のエトポシド (etoposide) を伴うラパマイシンの抗増殖作用がグラフ様式で示されている。複数の曲線は0~800 nMの濃度の範囲のエトポシド (etoposide) の種々の濃度をそれぞれ示している。エトポシド (etoposide) は10 μMまでの濃度における細胞生死判別試験において細胞毒性が無いことが知られている。また、図65において分かるように、ラパマイシンにより処理された細胞にエトポシド (etoposide) を添加すると、ラパマイシン単独における抑制率が高まる。曲線6502はラパマイシンのみの応答を示している。また、曲線6504は255.7 nMの濃度のエトポシド (etoposide) との組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。また、曲線6506は340.04 nMの濃度のエトポシド (etoposide) との組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。また、曲線6508は452.3 nMの濃度のエトポシド (etoposide) との組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。また、曲線6510は601.5 nMの濃度のエトポシド (etoposide) との組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。また、曲線6512は800 nMの濃度のエトポシド (etoposide) との組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。

#### 【0219】

ラパマイシンおよびエトポシド (etoposide) と、ポドフィロトキシン (podophyllotoxin)、その誘導体およびテニポシド (teniposide) を含むその他のグルコシドと、の組み合わせは新規な治療用の組み合わせを提供することができ、この組み合わせ物はラパマイシン単独よりも再狭窄/新内膜の肥厚化に対して作用効果が高くなりうる。したがって、異なる容量のラパマイシンおよびエトポシド (etoposide) と、ポドフィロトキシン (podophyllotoxin)、その誘導体およびテニポシド (teniposide) を含むその他の細胞増殖抑制性のグルコシドはラパマイシンおよびエトポシド (etoposide) の単純な添加作用よりも新内膜の増殖の抑制に対するさらに付加的な利得を生じる可能性がある。加えて、エトポシド (etoposide) と、ポドフィロトキシン (podophyllotoxin)、その誘導体およびテニポシド (teniposide) を含むその他の細胞増殖抑制性のグルコシドと、の組み合わせは不安定なアテローム硬化性プラーク等のようなその他の循環器系疾患の治療において有効になる可能性がある。

#### 【0220】

さらに、前記のラパマイシンおよびエトポシド (etoposide) と、ポドフィロトキシン (podophyllotoxin)、その誘導体およびテニポシド (teniposide) を含むその他の細胞増殖抑制性のグルコシドと、の組み合わせはステントおよびカテーテルを含む多数の手段を介して標的の組織に送達可能である。この薬物の組み合わせの送達はその所望の効果を達成するための異なる投与速度において達成することができ、以下においてさらに詳細に説明されているように、それぞれの薬物はそれぞれ異なる量の前記ポリマー基材の中に充填できる。

#### 【0221】

さらに別の代替的で例示的な実施形態において、パンゼム (Panzem) (登録商標) は脈管の傷害後の再狭窄を防ぐために単独でまたはラパマイシンとの組み合わせにおいて利用可能である。ラパマイシンまたはシロリムスはラパマイシンの哺乳類標的物 (mTOR) の抑制を通して細胞周期のG1期における細胞を制止することにより平滑筋細胞の増殖およびリンパ球の増殖を減少するように作用する。このラパマイシンまたはシロリムスは薬物溶出方式のステントを用いて脈管再生処置中に投与される場合に優れた抗再狭窄作用を

示している。最近の臨床的な試行において、ポリマー被膜中にラパマイシンまたはシロリムス含有している、コーディス・コーポレーション社 (Cordis Corporation) から入手可能なサイファー (Cypher) (登録商標) ステントが裸の金属ステントに比べてそのステントの植え込み後の再狭窄に対して優れた効力を一貫して示している。薬物放出方式のステントまたはその他の医療装置からのラパマイシンの局所送達には再狭窄を減少することにおいて有効であるが、さらに新内膜の過形成の減少が特定の患者の母集団において有益になると考えられる。したがって、ステントまたはその他の医療装置からのラパマイシンと他の物質、例えば、別の抗増殖性の物質との組み合わせの供給は、脈管の傷害を伴う処置に付随する線維増殖性の脈管の応答をさらに減少させることができる。

#### 【0222】

パンゼム (Panzem) (登録商標) または 2 - メトキシエストラジオール (2-methoxyestradiol) (2ME2) は内因性エストロゲンの天然に存在する代謝物質である。その多くの特性は多数の適応症を治療するための薬物送達における広範囲の可能な調合物を提供している。例えば、このパンゼム (Panzem) (登録商標) は乳癌、前立腺癌および多発性骨髄腫を伴う患者において抗癌活性を示すことが示されている。このパンゼム (Panzem) (登録商標) は代謝物質のエストロゲンの副産物であり、通常において少量で体内に存在している。しかしながら、このパンゼム (Panzem) (登録商標) はホルモンのようには作用しない。また、パンゼム (Panzem) (登録商標) は効力のある新脈管形成抑制剤であり、このことがこの物質を前記のような有効な抗腫瘍剤にしている理由である。本質的に、パンゼム (Panzem) (登録商標) は、腫瘍細胞に酸素および養分を供給する新たな血管の形成を抑制する。さらに、このパンゼム (Panzem) (登録商標) は、前記において簡単に説明されているように、多様な直接的および間接的な抗骨髄腫作用を有すると思われる。

#### 【0223】

前記のパンゼム (Panzem) (登録商標)、すなわち、2 - メトキシエストラジオール (2-methoxyestradiol) (2ME2) またはメトキシ - エストラジオール (methoxy-estradiol) は、前述のように、エストロゲンの代謝の生成物であり、現在において種々の腫瘍学的な適応症において臨床的に評価されている。このパンゼム (Panzem) (登録商標) は抗脈管形成性の活性を有しており、脈管内皮増殖因子の生成を遮断し、多数の腫瘍性の細胞型の増殖を直接的に抑制する。また、このパンゼム (Panzem) (登録商標) は骨髄腫細胞に対してプロアポトーシス性 (プログラムされた細胞死を与える性質) を有する。さらに、このパンゼム (Panzem) (登録商標) はトレイル (TRAIL) 媒介型アポトーシスの原因である (TNF 受容体系統群の) DR - 5 受容体数をアップレギュレーションすることが分かっており (AACR, 2003年)、微小管安定特性を有していて、低酸素症誘発因子 1 (hypoxia-inducible factor 1) を減少させる (AACR, 2003年)。加えて、以下において詳細に説明されているように、パンゼム (Panzem) (登録商標) は冠状動脈平滑筋細胞の生活能力に悪影響を及ぼすことなくヒト冠状動脈平滑筋細胞の増殖を低下させる。

#### 【0224】

図66において、2%のウシ胎児血清により刺激されている同調培養したヒト冠状動脈平滑筋細胞におけるパンゼム (Panzem) (登録商標) の抗増殖活性がグラフ様式で示されている。曲線6600により示されているように、パンゼム (Panzem) (登録商標) は生体外におけるヒト冠状動脈平滑筋細胞の増殖における極めて有効な抑制因子である。図67は2%のウシ胎児血清により刺激されている同調培養したヒト冠状動脈平滑筋細胞におけるラパマイシンまたはシロリムスの抗増殖活性をグラフ様式で示している。それぞれの曲線6700と6600との間の比較により分かるように、前記両方の物質はそれぞれの生体外の調査において有効である。

#### 【0225】

前記のラパマイシン (rapamycin) またはシロリムスおよびパンゼム (Panzem) (登録商標) またはその他のエストロゲン受容体調節因子は異なる分子レベルのメカニズムを通してそれぞれ細胞増殖を抑制するように作用するので、これらの物質は、薬物溶出方式の

10

20

30

40

50

ステントまたは本明細書に記載したその他の医療装置において組み合わされる場合に、異なる多数のメカニズムにより平滑筋細胞および免疫細胞の両方の増殖（炎症性の細胞増殖）をダウンレギュレーションすることにより互いの抗再狭窄活性を増強する可能性がある。図68は冠状動脈平滑筋細胞におけるラパマイシンの抗増殖作用におけるパンゼム（Panzem）（登録商標）によるラパマイシンの効力増強を示している。このパンゼム（Panzem）（登録商標）および関連の化合物によるラパマイシンの抗増殖活性の増強は、脈管再生およびその他の脈管の外科処置中における脈管の傷害後の抗再狭窄の効力における向上、およびその抗再狭窄作用を達成するためのいずれかの物質の必要とされる量の減少であると解釈できる。加えて、前記パンゼム（Panzem）（登録商標）および関連の化合物の単独またはラパマイシンとの組み合わせにおける局所的な供給は不安定ブランクを治療することにおいて治療的に有用であると考えられる。

10

#### 【0226】

図68において、2%のウシ胎児血清により刺激されている同調培養したヒト冠状動脈平滑筋細胞における異なる濃度のパンゼム（Panzem）（登録商標）を伴うラパマイシンの抗増殖活性がグラフ様式で示されている。これらの複数の曲線は0から100  $\mu$ Mの濃度の範囲におけるパンゼム（Panzem）（登録商標）の種々の濃度をそれぞれ示している。図68において分かるように、ラパマイシンにより処理される細胞にパンゼム（Panzem）（登録商標）を添加することにより、ラパマイシンの単独による抑制率が高まる。曲線6802はラパマイシンのみの応答を示している。また、曲線6804は0.813  $\mu$ Mの濃度のパンゼム（Panzem）（登録商標）との組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。また、曲線6806は2.71  $\mu$ Mの濃度のパンゼム（Panzem）（登録商標）との組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。また、曲線6808は9.018  $\mu$ Mの濃度のパンゼム（Panzem）（登録商標）との組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。また、曲線6810は30.03  $\mu$ Mの濃度のパンゼム（Panzem）（登録商標）との組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。さらに、曲線6812は100  $\mu$ Mの濃度のパンゼム（Panzem）（登録商標）との組み合わせにおけるラパマイシンの応答を示している。

20

#### 【0227】

薬物、薬剤および/または化合物が潜在的に毒性であるか否かおよびその毒性の高さを決定するために生体外の細胞毒性試験またはアッセイが利用可能である。本質的に、生体外の細胞毒性アッセイは直接的な細胞の障害を引き起こす薬物による急性の壊死作用を測定する。これらのアッセイの基本的な考えは毒性の薬品が全ての細胞に共通している細胞の基本的な機能に悪影響を及ぼすということである。一般的に、基準線の毒性を測定するために対照物が用いられる。また、利用可能な多数の異なるアッセイが存在している。本発明において、その用いられている細胞毒性アッセイは細胞の代謝活性の測定に基づいている。すなわち、この代謝活性における低下がその細胞の障害の指示手段になる。さらに、この代謝の機能を測定できる試験方法はMTSの代謝を介する細胞のATPの量またはミトコンドリアの活性を測定できる。図69はパンゼム（Panzem）（登録商標）のMTSアッセイの結果のグラフ図である。図示のように、6.6 nM ~ 30,000.00 nMの濃度の範囲のパンゼム（Panzem）（登録商標）の濃度が細胞毒性における何らかの著しい変動を生じずに試験されている。このアッセイの結果は、30,000.00 nMまでのパンゼム（Panzem）（登録商標）の濃度が、ヒト冠状動脈平滑筋細胞の生存を減少させないことを示している。

30

40

#### 【0228】

図70はラパマイシンおよびパンゼム（Panzem）（登録商標）の組み合わせからのラパマイシンまたはシロリムスの生体外における放出速度のグラフ図である。この調査において、ラパマイシンおよびパンゼム（Panzem）（登録商標）はポリマー被膜における異なる層の中に組み込まれている。また、この調査において、Bxベロシティ（Bx Velocity）（登録商標）ステントが400  $\mu$ gの内側層および300  $\mu$ gの外側層により被覆されている。さらに、この内側層は45%のパンゼム（Panzem）（登録商標）および55%のE

50

V A / B M A ( 5 0 / 5 0 ) を含有している。また、外側層は 4 0 % のラパマイシンおよび 6 0 % の E V A / B M A ( 5 0 / 5 0 ) を含有している。また、この調査においてポリマーだけの上部被膜が存在していない。この場合に、曲線 7 0 0 0 は前記組み合わせからのラパマイシンの放出速度を示している。

【 0 2 2 9 】

図 7 1 はラパマイシンまたはシロリムスおよびパンゼム ( Panzem ) ( 登録商標 ) の組み合わせからのパンゼム ( Panzem ) ( 登録商標 ) の生体外における放出速度のグラフ図である。この調査において、ラパマイシンおよびパンゼム ( Panzem ) ( 登録商標 ) はポリマー被膜における異なる層の中に組み込まれている。また、この調査において、 B x ベロシティ ( Bx Velocity ) ( 登録商標 ) ステントが 4 0 0  $\mu$  g の内側層および 3 0 0  $\mu$  g の外側層により被覆されている。さらに、この内側層は 4 5 % のパンゼム ( Panzem ) ( 登録商標 ) および 5 5 % の E V A / B M A ( 5 0 / 5 0 ) を含有している。また、外側層は 4 0 % のラパマイシンおよび 6 0 % の E V A / B M A ( 5 0 / 5 0 ) を含有している。また、この調査においてポリマーだけの上部被膜が存在していない。この場合に、曲線 7 1 0 0 は前記被膜からのパンゼム ( Panzem ) ( 登録商標 ) の放出速度を示している。さらに、図 7 0 および図 7 1 の比較から分かるように、前記試験の条件下においてラパマイシンはパンゼム ( Panzem ) ( 登録商標 ) よりも遅く溶出している。

【 0 2 3 0 】

さらに別の代替の例示的な実施形態において、ラパマイシンは、シロスタゾールとの組み合わせにおいて、利用することも可能である。シロスタゾール { 6 [ 4 - ( 1 - シクロヘキシル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) - ブトキシ ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ( 1 H ) - キノリノン } ( { 6[4-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)-butoxy]-3,4-dihydro-2-(1H)-quinolinone} ) は I I I 型 ( 環状 G M P 抑制型 ) ホスホジエステラーゼの抑制因子であり、抗血小板性および血管拡張性の特性を有している。シロスタゾールは、環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ 3 の選択的な抑制因子として、もともと開発されている。血小板および脈管平滑筋細胞の中におけるホスホジエステラーゼ 3 の抑制は、抗血小板作用および血管拡張を生じることが予測されていたが、最近の症状発現前の調査により、シロスタゾールは、ミルリノン等のような、他のホスホジエステラーゼ 3 から、シロスタゾールを区別する特性である、種々の細胞によるアデノシンの取り込みを抑制するための能力、も有していることが示されている。したがって、シロスタゾールは、多数の新規な作用のメカニズムに基いて、特異的な抗血栓性および血管拡張性の特性を有することが示されている。

【 0 2 3 1 】

前記の調査はまた、ステントの植え込みの後に、再狭窄を減少させることにおいて、シロスタゾールの有効性も示している。例えば、マツタニ・M ( Matsutani M. ) , ウエダ・H ( Ueda H. ) 他, 「経皮的冠動脈形成術後におけるシロスタゾールの再狭窄防止効果 ( Effect of cilostazol in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty ) , アメリカン・ジャーナル・オブ・カーディオロジー ( Am. J. Cardiol. ) , 1 9 9 7 , 7 9 巻, p . 1 0 9 7 - 1 0 9 9、クニシマ, T . ( Kunishima T. ) , ムシャ, H . ( Musha H. ) , エトー, F . ( Eto F ) 他, 「冠動脈ステント植え込み後のシロスタゾール対アスピリンの無作為化試験 ( A randomized trial of aspirin versus cilostazol therapy after successful coronary stent implantation ) , クリニカル・セラピューティックス ( Clin. Thor. ) , 1 9 9 7 年, 1 9 巻, p . 1 0 5 8 - 1 0 6 6、およびツチカネ, E . ( Tsuchikane E. ) , フクハラ, A . ( Fukuhara A ) , コバヤシ, T . ( Kobayashi T. ) 他, 「経皮的バルーン冠動脈形成術後の再狭窄におけるシロスタゾールの影響 ( Impact of cilostazol on restenosis after percutaneous coronary balloon angioplasty ) , サーキュレーション ( Circulation ) , 1 9 9 9 年, 1 0 0 巻, p . 2 1 - 2 6、を参照されたい。

【 0 2 3 2 】

本発明によれば、シロスタゾールは、医療装置の表面上の、血小板の付着および血栓の

形成を減少させるために役立つように、その医療装置または医療装置の被膜からの持続された放出のために、構成することが可能である。本明細書においては、前記の医療装置は、心臓血管、末梢性、および頭蓋内、のステント等のような、血液に対する定常的な接触における、短期および長期の植え込みのいずれも含む。随意的に、シロスタゾールは、ラパマイシンまたはその他の有効な抗再狭窄性の薬剤との組み合わせにおいて、適当なポリマー被膜または基材の中に、混合できる。

#### 【0233】

医療装置または医療装置の被膜に対するシロスタゾールの組み込み、およびこれらからのその後の持続された放出は、好ましくは、その医療装置の表面上の、血小板の付着および血栓の形成、を減少させる。すなわち、前述のように、シロスタゾールも、その血管拡張性の作用により、抗再狭窄性の作用を部分的に有しているという、臨床前および臨床の証拠が存在している。したがって、シロスタゾールは、薬物溶出式のステント等のような、血液接触式の装置の、少なくとも2つの態様において、有効である。それゆえ、シロスタゾールと、シロリムス等のような、ラパマイシン、その類似体、誘導體、同族体および共役体、またはパクリタキセル (paclitaxel)、その類似体、誘導體、同族体および共役体、を含む他の有効な抗再狭窄性の薬剤と、の組み合わせ物は、循環器系疾患の局所的な治療および医療装置の表面上の血小板の付着および血栓の形成を減少させるために、利用可能である。なお、ステントについて説明されているが、この例示的な実施形態に関して説明されている薬物の組み合わせ物は、一部が本明細書において説明されている多数の医療装置に関連して利用できることに、注目することが重要である。

#### 【0234】

図75は、ステント上のシロスタゾールとラパマイシンとの組み合わせ物の第1の例示的な構成を示している。この例示的な実施形態において、前記のステントは、コーディス・コーポレーション (Cordis Corporation) から入手可能なB x ベロシティ (Bx Velocity) (登録商標) ステントである。この特定の構成において、ステント7500は3層により被覆されている。第1の層または内側の層7502は、この内側の層7502の全重量の、45重量%に等しい、180マイクログラムのシロリムスと、当該内側の層7502の全重量の、55重量%に等しい、ポリエチレン - コ - ビニルアセテート (polyethylene-co-vinylacetate) およびポリブチルメタクリレート、EVA/BMA、のコポリマー基材と、を含有している。第2の層または外側の層7504は、この外側の層7504の全重量の、45重量%に等しい、100マイクログラムのシロスタゾールと、当該外側の層7504の全重量の、55重量%に等しい、EVA/BMAのコポリマー基材と、を含有している。第3の層または拡散性のオーバーコート7506は200マイクログラムのBMAを含有している。この含有量の回復率の範囲は、シロリムスについては、公称の薬物含有量の85%であり、シロスタゾールについては、公称の薬物含有量の98%であった。これらのシロスタゾールおよびシロリムスの両方についての、生体外の放出速度が図76において示されており、以下において詳細に説明されている。

#### 【0235】

図77は、ステント上の、シロスタゾールとラパマイシンとの組み合わせ物の第2の例示的な構成を示している。上述のように、このステントはコーディス・コーポレーション (Cordis Corporation) から入手可能なB x ベロシティ (Bx Velocity) (登録商標) ステントである。この例示的な実施形態において、ステント7700は3層により被覆されている。第1の層または内側の層7702は、この内側の層7702の全重量の、45重量%に等しい、180マイクログラムのシロリムスと、当該内側の層7702の全重量の、55重量%に等しい、EVA/BMAのコポリマー基材と、を含有している。第2の層または外側の層7704は、この外側の層7704の全重量の、45重量%に等しい、100マイクログラムのシロスタゾールと、当該外側の層7704の全重量の、55重量%に等しい、EVA/BMAのコポリマー基材と、を含有している。第3の層または拡散性のオーバーコート7706は100マイクログラムのBMAを含有している。この場合も、含有量の回復率の範囲は、シロリムスについては、公称の薬物含有量の85%であり、シ

ロスタゾールについては、公称の薬物含有量の98%であった。これらのシロスタゾールおよびシロリムスの両方についての、生体外の放出速度が図78において示されており、以下において詳細に説明されている。

【0236】

図76と図78との比較により容易に分かるように、シロリムスおよびシロスタゾールの両方の薬物放出速度は、BMAの比較的厚い、すなわち、100マイクログラムではなく、200マイクログラムの拡散性のオーバーコート、を含む構成からは、比較的遅かった。したがって、これら両方の薬物についての薬物溶出速度に関する付加的な調整が、本明細書においてさらに完全に記載されているように、拡散性のオーバーコートの選択的な使用により、達成できる。この拡散性のオーバーコートの選択的な使用は、厚さ、ならびに、化学的な不適合性を含む、他の特徴、を含む。

10

【0237】

図79は、ステント上の、シロスタゾールとラパマイシンとの組み合わせ物の第3の例示的な構成を示している。この構成は図75の構成と、構造において同一であるが、シロスタゾールの量が50マイクログラムに減少されている。前述の例示的な実施形態と同様に、ステント7900と、3個の付加的な層7902、7904および7906が存在している。しかしながら、重量%の値は、同一に保たれている。

【0238】

前記3種類の構成の抗血栓性の効果が図80において示されている。図80は、生体外のウシ血液ループモデル (bovine blood loop model) の中における、前記のシロリムス / シロスタゾールの組み合わせ物の被膜の、抗血栓性の特性を示している。この生体外のウシ血液ループモデルにおいて、新鮮なウシの血液が、約200秒の短期凝固時間 (ACT) に対応して、調節するために、ヘパリン処理されている。この血液の血小板の含有量は、インジウム111の使用により、標識されている。この調査において、ステントはシリコーン・チューブの中に配備されており、このシリコーン・チューブは、血液循環のための、閉じたループシステムの一部である。これにより、前記のヘパリン処理された血液は、循環ポンプにより、閉じたループシステムを通して循環される。この結果、血餅および塞栓が経時的にステントの表面の上に蓄積して、そのステント付きループを通る血液の流量を減少させる。この流れは、試験されたステントがいずれもその流れを50%だけ減少させないとすれば、その流量は開始の値の50%まで減少された時に、あるいは、90分目において、停止していることとなる。次に、このステントの表面上の合計の放射線活性 (インジウム111) を、ベータカウンタ (beta counter) により、計算して、チャート内において100%として設定されている対照のユニット、に対して正規化した。この場合に、数が小さいほど、表面が低血栓形成性であることを示している。これにより、全ての3種類のシロリムス / シロスタゾールの二重の薬物被膜のグループは、付加的なシロスタゾールの化合物を伴わない対照の薬物溶出式のステントに比べて、90%よりも多く、ステント表面において、血小板の付着および血栓の形成、を減少させている。例えば、棒グラフ8002は、100%に正規化されている対照の薬物溶出式のステントを表している。この対照の薬物溶出式のステントは、コーディス・コーポレイション (Cordis Corporation) から入手可能なサイファー (Cypher) (登録商標) シロリムス溶出式冠状動脈ステントである。また、棒グラフ8004は、ヘパリンにより被覆されているステントであり、Bxベロシティ (Bx Velocity) (登録商標) 冠状動脈ステントの上のヘパコート (HEPACOAT) (登録商標) の商標で、コーディス・コーポレイション (Cordis Corporation) から入手可能である。また、棒グラフ8006は、図75において示されている構成に関連して説明されているように、構成されているステントである。また、棒グラフ8008は、図77において示されている構成に関連して説明されているように、構成されているステントである。さらに、棒グラフ8010は、図79において示されている構成に関連して説明されているように、構成されているステントである。図80から容易に分かるように、シロスタゾールは血栓の形成を著しく減少させている。

20

30

40

【0239】

50

シロスタゾールにより被覆されている装置の抗血栓性の性能のための別の重要なパラメータは、その被膜からの薬物の放出の持続時間である。このことは、装置の植え込み後の2週間以内において、特に重要である。二重薬物溶出式の被膜の、ブタの薬物溶出PK調査において、シロスタゾールおよびシロリムスは共に被膜からゆっくりと放出されて、持続された薬物放出プロファイルの結果として生じた。このブタのPK調査の目的は、所定の植え込み時間における、薬物溶出式ステントの局所的な薬物速度を評価すること、である。通常において、3個のステントが、所定の時点において、ブタの3種類の異なる冠動脈の中に植え込まれた後に、全体の薬物回収の分析のために回収された。これらのステントは、異なる予定時点、すなわち、1日目、3日目および8日目において、回収されている。これらのステントは抽出され、これらのステントに残っている薬物の全体の量が、全体の薬物の量に対して、HPLC（高速液体クロマトグラフィ）を用いる分析により測定されている。この結果、ステントにおける薬物の元の量と、所定の時間において回収された薬物の量との間の差は、その期間内に放出された薬物の量を表す。この場合に、周囲の動脈組織内への薬物の継続的な放出は、その冠動脈の中における、新内膜の成長および再狭窄、を妨げる。正常なプロットは、植え込みの時間（日、x軸）に対する全体の放出された薬物（%、y軸）の割合、を表している。図81において示されているように、移植の8日後において、およそ80%の2種類の薬物が、その薬物の被膜の中に残っていた。加えて、それぞれのlog Pの値と水の溶解度との間の相対的に大きな差にもかかわらず、両方の薬物は、同様の速度で、放出されている。曲線8102はシロスタゾールを表し、曲線8104はシロリムスを表している。これらのそれぞれの生体外における放出プロファイルが図82において示されている。生体内の放出プロファイルと同様に、正方形により示されているシロリムスとダイヤモンド形により示されているシロスタゾールは共に、両方の薬物からの約35%のみの放出を伴って、かなりゆっくりと放出されている。図81および図82は、それぞれ、図83の構成に従って被覆されているステントからの、生体内および生体外の放出速度、を示しており、この場合に、シロリムスおよびシロスタゾールは、二つの分離している層ではなく、単一の層の中にある。この例示的な構成において、ステント8300は2つの層により被覆されている。第1の層8302は、シロリムス、シロスタゾールおよびEVA/BMAのコポリマー基材、の組み合わせ物、を含んでいる。第2の層、または、拡散性のオーバーコート8304はBMAのみを含んでいる。さらに具体的には、この実施形態において、第1の層8302は、この第1の層8302の全重量の、45重量%であるシロリムスとシロスタゾールとの組み合わせ物と、当該第1の層8302の全重量の、55重量%であるEVA/BMAのコポリマー基材と、を含んでいる。なお、前記拡散性のオーバーコートは100マイクログラムのBMAを含んでいる。

#### 【0240】

図84および図85は、それぞれ、図75における構成に従って被覆されているステントからの、生体内および生体外の放出速度、を示している。前記多層型の二重薬物溶出式の被膜は、図83と図81との比較から容易に分かるように、二重薬物基材式の被膜に比べた、同一のブタPKモデルの中において、比較的速い放出速度を有していた。図84において、曲線8402はシロスタゾールを表し、曲線8404はシロリムスを表している。しかしながら、両方の薬物の放出率は、それぞれの時点において、匹敵していた。それぞれの生体外放出速度のプロファイルが図84において示されており、ダイヤモンド形はシロスタゾールを示している、正方形はシロリムスを示している。二重薬物基材式の被膜との比較において、両方の薬物ははるかに速い速度で放出されており、生体内におけるPK調査において示されている速い放出プロファイルを反映している。したがって、単一の層の中に薬物を組み合わせることは、溶出速度に関して、さらに高い調整の程度を、結果として生じる。

#### 【0241】

シロリムス等のようなラパマイシンと、上述のようなシロスタゾールとの組み合わせ物は、平滑筋細胞の増殖および移動の両方の減少において、いずれかの薬物の単独よりも、

10

20

30

40

50

さらに効果的になる可能性がある。加えて、本明細書において示されているように、前記組み合わせ物の被膜からのシロスタゾールの放出は、ステントの表面またはその他の血液接触式の医療装置の表面の上における長期の抗血小板付着および抗血栓形成を達成するために、持続された様式で、調整できる。また、前記組み合わせ物の被膜の中におけるシロスタゾールの混合は、シロリムスを伴う単一の層の中、シロリムスを含有している層の外側の別の層の中、の両方において、構成できる。その水中における比較的に低い溶解度により、シロスタゾールは、ステントまたは他の医療装置の配備後に、体内において、比較的長期の時間に亘り、被膜の中に維持される可能性を有している。このような、内側の層の中のシロリムスに比較した場合に、比較的遅い生体外の溶出は、前記のような可能性を示唆している。また、シロスタゾールは安定であり、一般的な有機溶媒中に可溶性であり、本明細書において記載されている種々の塗布技法に対して適合性である。さらに、シロリムスおよびシロスタゾールは共に、非吸収性のポリマー基材または吸収性の基材の中に混合できることも重要である。

10

#### 【0242】

さらに別の代替の例示的な実施形態において、ラパマイシンは、ホスホイノシチド3-キナーゼを抑制する種類の物質との組み合わせにおいて、利用することが可能である。このホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3キナーゼ)の系統群は細胞の中において至るところで発現され、これらの活性化は、細胞内の信号の伝達における主要な役割を果たす。この酵素の賦活物質は、多くの細胞表面受容体、特に、チロシンキナーゼに結合した細胞表面受容体、を含む。PI3キナーゼは、異なる脂質産物を生成する異なる系統群の要素と共に、膜のイノシトール脂質(membrane inositol lipids)のリン酸化に、触媒作用を及ぼす。これらの産物の内の2種類である、ホスファチジルイノシトール(3,4)-ニリン酸[PtDIns(3,4)P<sub>2</sub>]およびホスファチジルイノシトール(3,4,5)-三リン酸[PtDIns(3,4,5)P<sub>3</sub>]は、多様な細胞の過程および事象に影響を及ぼす二次的なメッセンジャーとして、作用する。

20

#### 【0243】

PI3キナーゼは、二つのサブユニット、すなわち、110kDaの触媒性のサブユニット(p110)と85kDaの調節性のサブユニット(p85)と、の異なる化学構造を持つ複合体として、最初に確認されている。それ以来、8種類の、別のPI3キナーゼが確認されている。これらのPI3キナーゼは、これらのサブユニットの構造と生体外での基質の選択性との違いに基づいて、3種類の主要な種類に、分類されている。p110はクラスIに該当し、生体内におけるその作用のメカニズムに基づいて、クラスIaにさらに分類される。このグループにおける2種類の他の類似している要素はp110とp110である。一方、p85アダプター・サブユニットは、2種類のSH2ドメインであって、PI3キナーゼがチロシンキナーゼ系統群の細胞表面受容体に結合することを可能にして、これにより、酵素を活性化するために重要であるが、その作用の詳細なメカニズムがまだ分かっていない、2種類のSH2ドメイン、を有している。

30

#### 【0244】

PI3キナーゼが活性化されると、多くの異なる細胞経路を刺激するように作用する脂質産物を生じる。これらの経路の多くは、多数の異なる細胞型において、クラスIaのグループとして表されている。このPI3キナーゼの活性化において見られる細胞作用はこの酵素の下流標的の結果であることが明らかである。例えば、プロテインキナーゼB(PKB)またはAKT、およびこれらの関連のキナーゼ、プロテインキナーゼAおよびC(PKAおよびPKC)は、PI3キナーゼにより活性化される酵素であるPK1により触媒される2種類のリン酸化の発生(phosphorylation events)により、活性化される。

40

#### 【0245】

PI3キナーゼの機能を細胞増殖と炎症に結び付けている多数の観察により、PI3キナーゼ抑制因子の治療の役割が示されている。腫瘍学の領域において、前記の結果は、PI3Kのp110のサブユニットが卵巣腫瘍において増幅されること、を示している(エル・シェイエスター(L. Shayesteh)他, ネイチャー・ジェネティクス(Nature Genet

50

ics), (1999年), 21巻, p. 99 - 102)。さらに、その後の調査により、PI3キナーゼの活性が卵巣癌の細胞系において高められ、既知のPI3キナーゼ抑制因子のLY294002による治療が増殖を減少させてアポトーシスを増加することも、示されている。これらの調査は、PI3Kが卵巣癌において重要な役割を伴うオンコジーンであること、を示唆している。

#### 【0246】

中枢神経系の悪性腫瘍である、神経膠芽細胞腫瘍、は放射線や化学療法の治療に対して、耐性が高い(エス・エイ・リーベル(S. A. Leibel)他、ジャーナル・オブ・ニューロサージェリー(J. Neurosurg), (1987年), 66巻, p. 1 - 22)。PI3キナーゼの信号伝達経路は、サイトカインの離脱および細胞外基質からの細胞の分離により誘発されるアポトーシスを抑制する(ティー・エフ・フランケ(T. F. Franke)他、セル(Cell), (1997年), 88巻, p. 435 - 37)。また、ディー・ハース・コーガン(D. Haas-Kogan)他、カレント・バイオロジー(Curr Biol), (1998年), 8巻, p. 1195 - 98は、神経膠芽細胞腫瘍細胞が、一次ヒト星状細胞(primary human astrocytes)とは対照的に、高いPKB/AKTの活性を有していて、その後、PI3キナーゼの活性により生成される高い量の脂質二次メッセンジャーを有すること、を立証している。既知のPI3キナーゼ抑制因子であるLY294002の添加は、脂質産物の量を減少させて、神経膠芽細胞腫瘍細胞におけるPKB/AKTの活性を完全に破壊している。加えて、これらの細胞の中におけるPI3キナーゼ-PKBの経路のミスレギュレーション(misregulation)を支持する証拠が存在している。神経膠芽細胞腫瘍細胞は推定上の3'リン脂質ホスファターゼPTENの変異体コピーを含んでいる。このホスファターゼは、通常において、前記の脂質産物からリン酸基を除去し、したがって、PI3キナーゼの経路を通る信号伝達を調節するように作用する。また、野生型PTENが腫瘍細胞の中に発現されると、PKB/AKTの活性は完全に破壊される。これらの実験は、悪性のヒト細胞の中におけるPI3キナーゼの経路の活性を調節することにおける、PTENの役割、を示唆している。また、さらに別の研究において、これらの研究者は、PDK1の抑制がPKB/AKTの活性を減少させること、も観察している。PDK1は、上述のように、PI3キナーゼにより活性化されるプロテインキナーゼであり、PKB/AKTの活性の活性化を引き起こす現象を誘発させる原因になりやすい。加えて、細胞の生存は、PDK1に対するアンチセンス・オリゴヌクレオチドによる治療の後に、劇的に減少される。したがって、PI3キナーゼ、PDK1、およびPKB/AKTを含むPI3キナーゼ経路の抑制因子は、全て、神経膠芽細胞腫瘍に対する治療の介入のための、可能性のある対象である。

#### 【0247】

PI3Kの抑制因子としての治療の介入の別の可能性のある領域は、若年性骨髄単球性白血病である。NF1遺伝子は、小GTPアーゼ・ラスに対応するGTPアーゼ活性化(「GAP」)蛋白質である、蛋白質ニューロフィブロミン(protein neurofibromin)をコード化する。PI3キナーゼ/PKBの経路を含むラス経路を通る信号伝達の規制を解除した、NF1-/-マウスからの不死化された未熟骨髄性単球細胞が、発生されている。これらの細胞は、PIキナーゼの抑制因子として知られている、LY294002と、細胞生存における蛋白質に対して正常な役割を示す、ワートマニン(wortmannin)と、を伴って培養されると、アポトーシスを受ける。

#### 【0248】

ワートマニン(wortmannin)およびその他のPI3キナーゼ抑制因子は、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3キナーゼ)-FKBP-ラバマイシン関連蛋白質(FRAP)、の信号伝達経路、を抑制する。PI3キナーゼは、細胞増殖および生存の信号を送達するために、増殖因子およびホルモンにより活性化される。この活性化の時に、PI3キナーゼはPisのD3の位置をリン酸化し、このPisは、その後、PI3キナーゼの異なる機能を果たすための二次メッセンジャーとして、作用する。ワートマニン(wortmannin)は、PI3キナーゼの触媒性のサブユニットに対して不可逆的に結合するこ

とにより、PI3キナーゼを抑制する。また、免疫抑制性の薬物のラパマイシンは、FRAP (mTOR / RAF T)、すなわち、PI3キナーゼの下流標的であると考えられている、PI3キナーゼ関連の系統群の一つの要素、の有力な抑制因子である。

#### 【0249】

ワートマニン (wortmannin) は、ペニシリウム・ウォルトマニ・クロッカー (Penicillium wortmani klocker) の培養液から、ブライアン (Brian) およびその共同研究者により、1957年に単離されている (フランク, ティー・エフ・ (Frank, T. F.), ディー・アール・カプラン (D. R. Kaplan), およびエル・シー・カントリー (L. C. Cantley), 1997年, 「PI3K: downstream AKT ion blocks apoptosis」, セル (Cell), 88巻, p. 435 - 437)。このワートマニン (wortmannin) は、その後、有力な抗真菌性の化合物であることが示されている。また、ワートマニン (wortmannin) は、ビリジアン (viridian)、ビリジオール (viridiol)、デメトキシビリジン (demethoxyviridin)、デメトキシビリジオール (demethoxyviridiol) およびウオルトマノロン (wortmannolone) を含む、構造的に密接に関連している種類の、ステロイド系フラノイド、の一要素である。さらに、ハレナキノール (Halenaquinol)、ハレナキノン (halenaquinone)、およびキセストキノン (xestoquinone) およびこれらの類似体等のような、別の化合物も、類似のPI3キナーゼ抑制機能のために、含まれている。また、1998年において、インドネシアン・キセストポンギア・エス・ピー (Indonesian Xestopongia sp) からノエラキノン (noelaquinone) が得られており、この化合物は、明らかに、ハレナキノン (halenaquinone) に密接に関連しているが、具体的な生物学的な活性は全く報告されていない。ワートマニン (wortmannin) は多くの生物学的な標的に相互作用するが、PI3キナーゼに対して最も強く、生体外において、結合する。したがって、ワートマニン (wortmannin) は有力な抗増殖剤であり、特に、脈管のSMCの移動および増殖により引き起こされると考えられている脈管の再狭窄を治療するために重要である。さらに、PI3キナーゼの抑制の発見の前においても、ワートマニン (wortmannin) は、mTOR等のような、PI3キナーゼの系統群における他のキナーゼを抑制することも示されている。

#### 【0250】

大部分のワートマニン (wortmannin) およびその誘導体は有力なPI3キナーゼ抑制因子である。このようなワートマニン (wortmannin) およびその多くの誘導体の臨床的な使用はその多大な毒性により、制限されている。PX867は、変性されたワートマニン (wortmannin) であり、介入処置の後における動脈の再狭窄の重要な役割を果たす平滑筋細胞 (SMC) の有力な抑制因子であることが分かっている。

#### 【0251】

本明細書において説明されているように、シロリムス、というラパマイシンは、ラパマイシンの哺乳類標的物またはmTORの抑制を通して、細胞周期のG1期における細胞を制止することにより、平滑筋の増殖およびリンパ球の増殖を減少するように作用する。したがって、その細胞周期に関連しているプロテインキナーゼのその後の活性は、mTORにおけるシロリムスの下流側の影響により、遮断される。このシロリムスは、薬物溶出方式のステントを用いて脈管再生処置中に投与される場合に、優れた抗再狭窄作用を示している。このようなシロリムスの局所送達是最狭窄を減少することにおいて有効であるが、さらに新内膜の過形成の減少が特定の患者の母集団において有益になると考えられる。従って、ステント被膜の中の、あるいは、他の局所薬物送達技法による、他の抗増殖性の物質との、シロリムスの組み合わせ物は、脈管の傷害を伴う処置に付随する線維増殖性の脈管の応答をさらに減少させることができる。

#### 【0252】

本発明は、脈管の傷害の適用における新内膜の過形成を防ぐための、単独またはシロリムスとの組み合わせにおける、PI3キナーゼ抑制因子、例えば、PX867、の使用に関連している。PX867は基本型のPI3キナーゼ抑制因子であり、その構造が図86に示されている。シロリムスおよびPI3キナーゼ抑制因子は多岐にわたる抗増殖性のメ

10

20

30

40

50

カニズムを通して作用するので、これらの物質は、薬物溶出式ステントまたはその他の腔内装置において組み合わせられると、異なる複数のメカニズムによって、平滑筋細胞および免疫細胞の増殖（炎症性細胞の増殖）の両方をダウンレギュレーションすることにより、互いの抗再狭窄性の活性を増強し得る可能性がある。このような、P I 3 キナーゼ抑制因子によるシロリムスの抗増殖性の活性の増強は、脈管再生およびその他の脈管の外科処置の間における脈管の傷害後の抗再狭窄性の効果の向上と、この抗再狭窄性の効果を達成するためのいずれかの物質の必要とされる量における減少と、言い換えることができる。

【 0 2 5 3 】

P I 3 キナーゼ抑制因子は、単独またはシロリムスとの組み合わせにおける、局所的または全身系的な送達により投与される場合に、再狭窄に影響を及ぼす可能性がある。図 8 7 および図 8 8 は、単独（図 8 7）またはシロリムスとの組み合わせ（図 8 8）における、培養されたヒト冠動脈平滑筋細胞における、P X 8 6 7 の抗増殖性の影響を示している。特に、図 8 7 において、約  $10^{-6}$  の濃度において、P X 8 6 7 の単独において、冠動脈平滑筋細胞の増殖の 100% に近い抑制率が存在していることが分かる。曲線 8 7 0 2 は種々の濃度における抑制率を示している。また、図 8 8 において、六つの曲線 8 8 0 2、8 8 0 4、8 8 0 6、8 8 0 8、8 8 1 0 および 8 8 1 2 は、種々の濃度のシロリムスを伴う、種々の濃度の P X 8 6 7 を表している。この図 8 8 が示すものは、シロリムスの濃度が高く、P X 8 6 7 の濃度が低いほど、高い抑制率が達成できること、である。換言すれば、P X 8 6 7 とシロリムスとの間に、相乗作用がある。特に、曲線 8 8 1 2 は 240 nM の P X 8 6 7 の濃度における抑制率を示している。この曲線から分かるように、シロリムスの濃度の増加は全く有意義な影響を有していない。このことは、15 nM の P X 8 6 7 の濃度を表している曲線 8 8 0 4 に、対比できる。この場合において分かるように、抑制率は、シロリムスの濃度が高くなると、増加する。したがって、P X 8 6 7 のような有力な P I 3 キナーゼ抑制因子は、単独での治療、または、シロリムス等のような、他の再狭窄剤との組み合わせを通じての、いずれにおいても、冠動脈平滑筋細胞の増殖の抑制を改善できる。加えて、各図が示しているように、P X 8 6 7 とシロリムスとの間に、強い相乗効果がある。

【 0 2 5 4 】

以下の表 8 において、P X 8 6 7 は 80% よりも高い回収率を有していることが容易に分かる。本質的に、このことが意味することは、前記の薬物が高分子被膜の中に装填されて、本明細書において記載されているようなステントまたはその他の医療装置に供給されて、本明細書において記載されているように処理されると、その薬物の少なくとも 80% がそのステントの被膜の中に残って、治療剤として利用可能になるということである。同様の結果が滅菌の後において得られており、この薬物が如何に丈夫であることを示している。

【 0 2 5 5 】

10

20

30

## 【表 8】

表 8 被膜の 33% の装填における PX 867 の薬物回収

ステント認識 番号	PX-867			
	溶出した PX 867 ( $\mu\text{g}$ )	被膜中に残留し ている PX 867 ( $\mu\text{g}$ )	PX 867 の総 回収量 ( $\mu\text{g}$ )	回収率 (%)
195-41	11.56	128.86	140.42	83.93
195-42	16.67	117.61	134.28	82.70
195-45	19.78	116.27	136.05	84.83
195-47	12.98	138.14	151.12	85.28
195-48	17.17	126.54	143.71	83.75

注 1. 理論的な薬物の装填は約 167  $\mu\text{g}$  である (被膜の重量 500  $\mu\text{g}$  の 33%、1:1 の重量比率における標準的な pEVAc/pBMA を、被膜基材として用いた)。  
注 2. 知的財産権として保護されたソタクス 4 (Sotax4) 装置により、薬物溶出調査を行なった。

10

## 【0256】

シロリムスと P I 3 キナーゼ抑制因子との組み合わせ物は、シロリムスとシロスタゾールとの組み合わせ物および/または本明細書に記載されている任意の薬物または薬物の組み合わせ物、と同様の方法で、構成できる。例えば、シロリムスおよび P I 3 キナーゼ抑制因子は共に、単層または多層の構造で、医療装置に直接に固定できる。また、別の代替の実施形態において、両方の薬物は、ポリマーの中に混合してから、医療装置に固定することも可能である。これらの実施形態において、シロリムスおよび P I 3 キナーゼ抑制因子は共に、単一のポリマー層の中でも、異なるポリマー層の中においても、混合することが可能であり、上部被膜または溶出調整層を伴っていてもよく、あるいは上部被膜または溶出調整層を伴っていなくてもよい。あらゆる種類のポリマーが利用可能である。また、異なるおよび/または非類似のポリマーを、溶出速度を調整するために、用いてもよい。本質的に、あらゆる種類の構造が、適切な時間において、両方の物質を効果的に放出するために、利用可能である。

20

## 【0257】

本明細書において用いられているように、ラパマイシンは、ラパマイシンと、FKBP 12 およびその他の免疫促進物質に結合して mTOR の抑制を含むラパマイシンと同一の薬理的な諸特性を有する全ての類似体、誘導体および同族体および共役体と、を含むこと、を何度も繰り返して言うことが重要である。

30

## 【0258】

以下においてさらに詳細に説明されているように、医療装置からの前記の薬物、薬剤および/または化合物またはこれらの組み合わせの制御された局所的送達を行なうために、非相溶性のポリマーの組み合わせが、ラパマイシンおよびミコフェノール酸、ラパマイシンおよびトリコスタチン A、ラパマイシンおよびクラドリピン、ラパマイシンおよびトポテカン、ラパマイシンおよびエトポシド (etoposide)、ラパマイシンおよびパンゼム (Panzem)、ラパマイシンおよびシロスタゾール、および/または本明細書において説明されている薬物、薬剤および/または化合物の任意の物との組み合わせにおいて利用可能である。加えて、前記の非相溶性のポリマーは種々の物質の組み合わせからの個々の物質の放出速度を制御するために種々の組み合わせ物の中において利用可能である。例えば、前記の各試験から、ミコフェノール酸がラパマイシンよりも速く溶出することが分かる。従って、望まれる場合において、非相溶性のポリマーの適正な組み合わせを利用することにより、前記両方の物質が同じ速度で溶出すること確実にすることも可能になる。

40

## 【0259】

前記の被膜、薬物、薬剤または化合物は多数の医療装置、特に、ステントおよびステントグラフト等のような植え込み可能な医療装置との組み合わせにおいて利用できる。さらに、大静脈フィルターおよび吻合装置等のような別の装置が前記の薬物、薬剤または化合

50

物を含む被膜と共に使用できる。図1および図2において示されている前記の例示的なステントはバルーン拡張式のステントである。このようなバルーン拡張式のステントは多数の脈管または導管の中において利用可能であり、特に、冠状動脈の中において使用するために十分に適している。一方、自己拡張式のステントは、例えば、頸動脈の中における潰れの回復が重要な要因になる場合に脈管内において使用するために十分に適している。したがって、前記の薬物、薬剤または化合物、ならびに被膜のいずれもが当業界において知られている自己拡張式のステントとの組み合わせにおいて利用可能であることに注目することが重要である。

#### 【0260】

外科的な吻合は種々の構造の外科的な結合処理であり、特に、管状の器官を結合してこれらの間に相互の連絡部分を形成する。血管手術は、多くの場合において、血管同士の間にもまたは血管と脈管グラフトとの間に吻合部分を形成して、主要な各組織に対する血流路を形成または回復する。また、冠状動脈バイパスグラフト術(CABG)は血液の供給が冠状動脈の内の1以上における閉塞または狭窄により損なわれている虚血性の心筋への血液の流れを回復する外科処置である。このCABG手術を行なう一例の方法は伏在静脈または他の静脈または動脈の導管を体内の別の場所から採取するか、例えば、ダクロン(Dacron)(登録商標)またはゴアテックス(GoreTex)(登録商標)等でできている人工導管を用いて、この導管をバイパスグラフトとして、大動脈等のような、生存可能な動脈から閉塞または細狭化している下流側の冠状動脈に接続する処置を含む。この場合に、合成のグラフトよりも天然のグラフトを利用することが好ましい。なお、グラフトの近位端部および遠位端部の両方が分離しているグラフトは「遊離グラフト(free graft)」として知られている。さらに、別の方法は比較的に主要でない動脈、例えば、内乳頭間動脈をその自然な位置から経路変更することにより、この動脈が遮断部分の下流側における冠状動脈に接続できるようにする。このグラフト脈管の近位端部はその自然な位置に取り付けられた状態に維持されている。この種のグラフトは「茎状グラフト(pedicled graft)」として知られている。前記第1の場合において、前記バイパスグラフトは当該グラフトの近位端部および遠位端部の両方における端部から側部に到る吻合術により自然なそれぞれの動脈に取り付けられる必要がある。また、前記第2の方法においては、少なくとも1回の端部から側部に到る吻合術を、バイパスに用いる動脈の遠位端部において行なう必要がある。以下における例示的な実施形態の説明において、近位側吻合および遠位側吻合として遊離グラフトに対する吻合について述べられている。近位側吻合術は、血液供給源、例えば、大動脈、に連結されたグラフト管の端部における吻合術であり、遠位側吻合術は、大動脈を流れる血液の行き先、例えば、冠状動脈、に連結されたグラフト管の端部における吻合術である。これらの吻合術はまた第1の吻合術または第2の吻合術と呼ばれる場合もあり、このことは吻合術がグラフトの近位端部または遠位端部のいずれであるかにかかわらずこれらの吻合術が行なわれる順序を示している。

#### 【0261】

現在において、本質的に全ての脈管吻合術は従来の手による縫合により行われている。このような吻合部の縫合は時間がかかる困難な作業であり、外科医における高い技術および経験を必要とする。各吻合部は血液のための滑らかで開いた流路をもたらすと共にその結合部分が完全に漏れの無いことが重要である。このような完全に漏れの無いシールは常に一度で達成されるとは限らない。この結果、吻合部を再縫合して検出された何らかの漏れを閉じる必要が生じる場合が多い。

#### 【0262】

前記のような手作業により縫合する吻合において時間がかかることは幾つかの理由によりCABG手術において特別な問題を有する。第1に、患者は外科処置の大部分において心肺バイパス(CPB)により支援されていることが必要であり、その心臓は全身系の循環から分離(すなわち、「クロスクランプ処理」(cross clamped))されていなければならない。その心臓を、一般的に低温心停止溶液の注入により、停止させてその心臓における吻合部位が吻合部の縫合中に静止して血液の無い状態になるようにする必要がある。こ

10

20

30

40

50

これらの心肺バイパス、循環分離および心停止は本来的に極めて侵襲性が高く、特定の術後合併症の頻度が心臓停止状態の持続時間（「クロスクランプ時間」(crossclamp time) と呼ばれる場合が多い）により直接的に変化することが分かっている。第2に、心臓手術室の使用時間の費用が高いので、その手術が長引くとそのバイパス手術の病院および患者に対する費用が著しく増大する可能性がある。したがって、吻合部の質または作用効果を低下させることなくその吻合処置を速めることにより前記のようなクロスクランプ時間および手術全体の持続時間を短縮することが望ましい。

#### 【0263】

従来の手動式の縫合による吻合において必要とされる既に高度である操作の熟練は、非開胸式またはポートアクセス式の胸腔鏡下バイパス手術、すなわち、標準の開胸式のC A B G処置と比較された場合に、C A B G手術の死亡率を減少するように設計されている新しく開発された外科処置においてさらに高められている。このような非開胸式の処置において、心臓への外科的接近は患者の胸部における肋間隙内に作成された狭い接近ポートを介して行われ、この処置は胸腔鏡による観察下において行われる。患者の胸部は開かれないので、吻合部の縫合は組織に接近して、吻合を行なうために使用する針および縫合糸を保持して操作するための接近ポートを介して位置合わせされた細長い器具を用いて、所与の距離において行なう必要がある。このことは開胸式C A B G術中に吻合部位を縫合するための既に知られている困難な処置よりもさらに優れた操作の熟練が必要になる。

#### 【0264】

開胸式C A B G手術または非開胸式C A B G手術の実施中においてその脈管吻合部を形成することにおける困難さを軽減するために、バイパスグラフトまたは動脈とその心臓の大動脈または自然な脈管との間の信頼性の高い端部から側部に到る吻合を行なうための迅速な手段を提供することが望ましいと考えられる。このような吻合処置を速めて改善するための第1の方法はステーブル処理技法を用いることであった。このステーブル処理技法は組織の取り付けを比較的迅速に、高い信頼度で行なうために多くの異なる手術領域において有効に用いられている。このようなステーブル処理技法における最大の進歩は胃腸手術の領域においてであった。種々の外科的ステーブル処理器具が中空または管状の器官、例えば、腸の端部から端部、側部から側部、および端部から側部に到る吻合のために開発されている。不都合にも、これらの器具は脈管吻合部を形成する用途には容易に適合できない。このことは、部分的に、これらの器具を血管等のような比較的細い器官に適應させるために小形化することにおける困難さによる。考えられるさらに重要なことは血液のための滑らかで開口している流路を形成することの必要性である。管状の器官の端部から端部または端部から側部に到る吻合のための既知の胃腸ステーブル処理器具は逆吻合部分を形成するように、すなわち、結合する器官の腔内に組織が内側に折り込まれるように設計されている。このことは腸管の外側層（漿膜）に近づくことが最も重要である胃腸手術では許容可能である。この組織は一緒に生長して強固で永久的な結合部分を形成する組織である。しかしながら、脈管手術においては、このような形態は幾つかの理由により許容できない。第1に、前記のような逆にした脈管壁部は血液の流れの中断部分を生じると考えられる。このことはその中断部分の下流側において減少された流れおよび虚血症を生じる可能性があり、さらに悪いことに、その形成された流れの中断部分または渦が、吻合部位において脈管内に塞栓を分散して閉塞させる可能性のある血栓領域になる可能性がある。第2に、腸導管とは異なり、血管の外表面部（外膜）は近接している場合に一緒に生長しない。したがって、縫合糸、ステーブルまたはその他の結合装置が脈管吻合部の構造的な完全性を維持するために永久的に必要とされる場合がある。第3に、永久的な非血栓形成性の脈管を作るために、最も内側の層（内皮）はその脈管の全体における連続した中断されていない内膜に対応して一緒に増殖する必要がある。したがって、外転して、外側に折り重ねられているか、裏返しされずに直接的な縁から縁に到る接合部を形成している、脈管吻合部、を形成するステーブル処理器具を提供することが好ましい。

#### 【0265】

少なくとも1つのステーブル処理器具がC A B G手術中における脈管吻合を行なうため

に適用されている。この装置は、ドクター・バシリ・I・コレソフ (Dr. Vasilii I. Kolesov) により C A B G 手術における使用において初めて適用されていて、後に、ドクター・エフゲニー・V・コレソフ (Dr. Evgenii V. Kolesov) (米国特許第 4, 350, 160 号) により改造されて、内乳頭間動脈 (I M A) または静脈グラフトと、冠状動脈の内の 1 つ、主として、左前下降冠状動脈 (L A D) との間に、端部から端部に到る吻合部を形成するために用いられている。この装置は端部から端部に到る吻合だけを行なうことができるので、前記の冠状動脈を最初に周囲の心筋層から切断および分離して、その露出された端部を取り付けのために外転させる必要がある。しかしながら、このような技術は、前記装置の適応性を、冠状動脈が完全に閉塞されている場合、すなわち、吻合部分を形成するためにその遮断部分の下流側においてその冠状動脈を完全に切断することによる血液の損失が全く無い場合に、制限している。この結果、前記装置は前記冠状動脈が部分的にのみ閉塞している場合には適用できず、バイパスグラフトと大動脈との間の近位側から端部に到る吻合を行なうことには全く適用できない。

10

## 【 0 2 6 6 】

端部から側部に到る脈管吻合のための脈管ステーブル処理装置を提供する一例の試みが、キャスター (Kaster) 他に発行されている米国特許第 5, 234, 447 号 (発明の名称: 「側部 - 端部脈管吻合ステーブル装置 (Side-to-end Vascular Anastomotic Staple Apparatus) 」) において記載されている。このキャスター (Kaster) 他はリング形状のステーブルを提供しており、そのステーブルの脚部は 2 本の血管を端部から側部に到る吻合術において一緒に結合するようにそのリングの近位側および遠位側の各端部から延出している。しかしながら、前記キャスター (Kaster) 他は吻合を迅速かつ自動的に行なうための完全なシステムを開示していない。このキャスター (Kaster) 他により開示されている吻合ステーブルを適用する方法は、グラフトが取り付けられた後であってそのグラフトが大動脈壁に形成されている開口部の中に挿入される前に、ステーブルの遠位側の歯を個々に変形させるために手動操作型の工具を用いる、そのステーブルにおける多量の手動操作を含む。また、このキャスター (Kaster) 他によりステーブルを適用することにおけるさらに困難な操作の内の 1 つは、グラフト管をステーブルの各脚部の尖った端部の上に注意深く外転させる処理、および、その後、各ステーブルの脚部により脈管の平坦化された縁部を突き通す処理を含む。この技術を応用する実験的な試みにより、この方法が、グラフト管の操作における困難さおよびグラフト管壁部への損傷の可能性という理由により、極めて不都合であることが立証されている。つまり、速さ、信頼性および利便性のために、吻合を行ないながら複雑な操作を行なう必要性を回避することが好ましい。さらに別の屈曲作業をステーブルの各脚部に対して行なわなければならない。また、前記ステーブルの遠位側の歯部がいったん変形されると、このステーブルを大動脈切除のための開口部を通して挿入することが困難になる場合がある。さらに、前記キャスター (Kaster) 他による装置の別の不都合な点は、グラフト管の壁がステーブル上で平坦になっている場所においてそのステーブルの遠位側の歯部がグラフト管の壁部を突き通すということである。このようなグラフト管の壁部への突き通しにより、吻合部の漏れが潜在的に誘発されて、グラフト管壁部の構造的な完全性が損なわれる可能性があり、このことが切開または断裂の場所として作用して、破滅的な破損が生じることも考えられる。前記キャスター (Kaster) 他によるステーブルの各脚部は選択された位置においてその吻合部に圧力を供給するだけであるので、そのステーブルの脚部の間において潜在的な漏れの可能性がある。さらに、このステーブルの遠位側の歯部は血栓症の可能性を回避することが最も重要である吻合部位において血液の流路に曝される。また、ステーブルがグラフト管の壁部を突き通しているそのグラフト管の中間層における露出部分が内膜の過形成の開始部位となり、これが前述のようなグラフトの長期間の開存性を損なうという可能性もある。これらの潜在的な欠点のために、グラフト管への取り付けをその脈管壁部に対して可能な限り無傷の状態で行なうこと、および吻合部位またはグラフト管腔内の平滑で中断されていない内膜層以外の異物または脈管層の露出部分をできるだけ無くすることが望ましい。

20

30

40

## 【 0 2 6 7 】

50

吻合処置を速めて改善する別の方法は血管と一緒に接合するための吻合継手を用いることによる方法である。端部から側部に到る脈管吻合のための脈管吻合継手装置を提供する一例の試みがキャスター（Kaster）に発行されている米国特許第4,366,819号（発明の名称：「吻合継手（Anastomotic Fitting）」）において記載されている。この装置は4部品型の吻合継手であり、この継手は上部においてグラフト管が平坦化される管状部材、大動脈腔内から大動脈壁部に係合するリング・フランジ、および大動脈壁部の外部に係合する係止リングを有している。さらに、別の類似の吻合継手がキャスター（Kaster）に発行されている米国特許第4,368,736号において記載されている。この装置は取り付けリングにより大動脈壁部に固定されるフランジ付きの遠位端部と、およびグラフト管に取り付けるためのグラフト固定カラーを伴う近位端部とを有する管状継手である。これらの装置は多数の欠点を有している。第1に、前記の吻合継手は吻合装置の異物をその動脈内の血液の流路に露出する。このことは血液流路内の異物が溶血、血小板の堆積および血栓症を引き起こす傾向を有する可能性があるため望ましくない。異物に対する免疫反応、例えば、異物の拒絶または異物の存在により引き起こされる自己免疫反応は、その異物が血液の流れに曝されるとさらに強くなる傾向を有している。したがって、血液の流路に曝される吻合継手の内表面部の内のできるだけ多くを標的の脈管またはグラフト管からの脈管組織により被覆して、平滑で連続した血液に適合性を有する内皮層をその血液の流れに対して存在させることが好ましい。前記819号特許におけるキャスター（Kaster）により記載されている吻合継手もまたグラフト管を吻合継手の上に保持するスパイクが血液の流路に極めて近く、潜在的に血管に外傷を引き起こす可能性があり、このことはその吻合部における漏れを生じるか、その血管の構造的な完全性を損なう可能性があると考えられる。この結果、グラフト管に対してできるだけ外傷性の無い吻合継手を提供することが望ましい。また、取り付けスパイク等のような鋭利な構造的な特徴部分は血液の流路および吻合部位からできるだけ離して配置して、吻合部の密封性または当該血管の構造的な完全性が損なわれないようにする必要がある。

#### 【0268】

端部から端部に到る吻合用の別の装置、すなわち、3M-ユニリンク（3M-Unilink）装置（米国特許第4,624,257号、同第4,917,090号、同第4,917,091号）が、事故において切断された脈管を再結合する等のような、顕微外科手術において使用するように設計されている。この装置は2個の外転リングを有している吻合クランプを備えており、これらのリングはそれぞれの反対側の面において一連の突き通し用スパイクにより一緒に係止される。しかしながら、この装置は端部から側部に到る吻合に用いる場合に手間がかかり、標的の脈管を変形する傾向があるので、現在においてはCABG手術には用いられていない。さらに、脈管をこの装置内に挿入するために必要とされる繊細な処理のために、ポートアクセス式の外科手術にも不適當であると考えられる。

#### 【0269】

前記およびその他の問題を解決するために、血管の間または他の中空器官と脈管との間において端部から側部に到る吻合を行なう吻合装置を提供することが望ましい。また、吻合を実施しながら血管に対する外傷を最小限に抑え、これにより、血管内の血液流路に曝される異物の量を最小限にして、漏れの問題を回避し、迅速な内皮化および治癒を促進する吻合装置を提供することが望ましい。また、本発明が最小限の手動操作による吻合処理を迅速且つ自動的に行なう完全なシステムを提供することが望ましい。

#### 【0270】

吻合装置は生物学的組織の接合、特に、流体通路を形成するための管状の器官の接合に利用できる。このような管状の器官または脈管の間の連結は側部から側部、端部から端部および/または端部から側部に到る様式で行なうことができる。一般的に、グラフト管および標的脈管が存在する。この標的脈管は動脈、静脈または任意の他の導管または流体搬送用の脈管、例えば、冠状動脈とすることができる。また、グラフト管は、合成材料、自己脈管、同種脈管または異種グラフト（xenograft）を含むことができる。吻合装置は任意の適当な生体適合性の材料、例えば、金属、ポリマーおよびエラストマーを含むことが

10

20

30

40

50

できる。加えて、形成される連結部分の種類に応じて吻合装置に対応する多様な設計および形態が存在する。ステントと同様に、吻合装置は標的の脈管に対して傷害を生じ、これにより、その身体から1つの応答を誘発する。したがって、ステントの場合と同様に、遮断された連結部分を生じる可能性のある平滑筋細胞の増殖の潜在性が存在している。したがって、吻合部位における平滑筋細胞の増殖および炎症を最小限に抑えるか、実質的に起こさせない必要がある。ラパマイシンおよび/またはその他の薬物、薬剤または化合物を前述のステントと類似している様式で利用できる。換言すれば、吻合装置の少なくとも一部分をラパマイシンまたはその他の薬物、薬剤または化合物により被覆できる。

#### 【0271】

図10～図13は端部から側部に到る吻合用の例示的な吻合装置200を示している。この例示的な吻合装置200は締結フランジ202および取り付けられた状態の複数のステーブル部材204を有している。前述のように、この吻合装置は任意の適当な生体適合性の材料により構成できる。好ましくは、この吻合装置200は変形可能な生体適合性の金属、例えば、ステンレス・スチール合金、チタン合金またはコバルト合金を含む。また、前述のように、表面被膜、または薬物、薬剤または配合物を含有している表面被膜を用いてこの装置の生体適合性またはその他の材料特性を改善すると共にその装置の体内への配置に対する身体の応答を軽減するか実質的に起こさせないことができる。

#### 【0272】

前記の例示的な実施形態において、吻合の完了時に、締結フランジ202は標的脈管の壁部208の内表面部206の上に存在している。溶血、血栓形成または異物反応の危険性を実質的に減少させるために、この締結フランジ202の全体的な大きさは標的脈管の内腔210内の異物の量を減少するために可能な限り小さいことが好ましい。

#### 【0273】

前記締結フランジ202は一定の内径を有するワイヤー・リングの形態をしており、このワイヤー・リングは、完全に拡張すると、グラフト管壁部214および標的脈管壁部208内に作成される開口部216の外径よりもわずかに大きい。初めに、締結フランジ202のワイヤー・リングはそのリングの直径を減少するためにさざなみ状の形状を有しており、これにより、標的脈管壁部208の開口部216中に容易に嵌め込めるようになっている。複数のステーブル部材204が前記ワイヤー・リングから近位側方向に実質的に垂直に延びている。図示の例示的な実施形態においては、9個のステーブル部材204がワイヤー・リングの締結フランジ202に取り付けられている。前記吻合装置200の別の変形例は一般的に接合される脈管の大きさおよび特定の用途において必要とされる取り付けの確実性に応じて、4個～12個のステーブル部材204を有する。これらのステーブル部材204は前記ワイヤー・リングの締結フランジ202と一体に形成することができ、または、これらのステーブル部材204は溶接、ろう付けまたは任意の他の適当な接合方法により締結フランジ202に取り付けることもできる。各ステーブル部材204の近位端部218は標的脈管壁部208およびグラフト管壁部214に容易に突き通るように鋭利化されている。好ましくは、これらステーブル部材204の近位端部218は吻合装置200の配備時にその取り付けの確実さを改善するための突起部220を有している。このような吻合装置200はこの装置を供給装置222の遠位端部に取り付けることにより使用の準備ができる。さらに、締結フランジ202は取り付け器具222の細長い軸部226の遠位端部に取り付けられているアンビル224に取り付けられる。各ステーブル部材204はアンビル224の近位側において前記器具222に取り付けられている円錐形のホルダー228に対して内側に押圧される。さらに、各ステーブル部材204はキャップ230により前記の位置に固定され、このキャップ230は前記細長い軸部226に摺動自在に取り付けられている。このキャップ230は遠位側に動いて各ステーブル部材204の鋭利化された突起付きの近位端部218を覆うと共にこれらを前記円錐形ホルダー228に対して当接状態に保持する。その後、取り付け器具222がグラフト管214の内腔232の中に挿入される。このことは取り付け器具222をグラフト管214の近位端部から遠位端部までグラフト管内腔232の中を通して挿入することにより行なう

10

20

30

40

50

ことができ、または、取り付け器具 2 2 2 の細長い軸部 2 2 6 を前記の遠位端部から近位端部までグラフト管内腔 2 3 2 内の中に後方に押し込むことにより行なうことができ、どちらも場合により最も有利になる。その後、前記吻合装置 2 0 0 が取り付けられている取り付け器具 2 2 2 の遠位端部におけるアンビル 2 2 4 および円錐形ホルダー 2 2 8 を開口部 2 1 6 の中を通して標的脈管の内腔 2 1 0 内に広げる。

#### 【 0 2 7 4 】

次に、グラフト管内腔 2 3 2 が標的脈管壁部 2 0 8 の開口部 2 1 6 の中心に整合されている状態で、グラフト管壁 2 1 4 の遠位端部 2 3 4 を外転して標的脈管壁部 2 0 8 の外表面部 2 3 6 に当接させる。その後、キャップ 2 3 0 をステーブル部材 2 0 4 の近位端部 2 1 8 から引き抜いて、ステーブル部材 2 0 4 を外側にばね作用により開いてそれぞれの拡張状態の位置に到達させる。次に、取り付け器具 2 2 2 を近位方向に引っ張り、各ステーブル部材が開口部 2 1 6 の周りの標的脈管壁部 2 0 8 およびグラフト管 2 1 4 の外転状態の遠位側端部 2 3 4 を突き通す。

10

#### 【 0 2 7 5 】

前記取り付け器具 2 2 2 はグラフト管 2 1 4 の外側を囲む環状ステーブル形成部材 2 3 8 を有している。前記の突き通しの工程中に環状ステーブル形成部材 2 3 8 から外転されたグラフト管壁部に加えられ、わずかな圧力が各ステーブル部材 2 0 4 によるグラフト管壁部 2 1 4 に対する突き通しを補助する。この処置のこの時点において環状ステーブル形成部材 2 3 8 により過度に大きな圧力を供給しないように注意する必要がある。この理由は、各ステーブル部材 2 0 4 が脈管壁部を完全に横切る前に早発的に変形する可能性があるからである。望まれる場合に、各ステーブル部材 2 0 4 が脈管壁部を突き通る際にその脈管壁部を支持するために、エラストマー等のような、比較的軟質の材料により作成されている環状の表面を取り付け器具 2 2 2 の上に設けることができる。

20

#### 【 0 2 7 6 】

各ステーブル部材 2 0 4 が標的脈管壁部 2 0 8 およびグラフト管壁部 2 1 4 をいったん完全に横切ると、アンビル 2 2 4 により締結フランジ 2 0 2 を支持している状態で、前記ステーブル形成部材 2 3 8 は比較的大きな力で押し下げられる。これにより、各ステーブル部材 2 0 4 は外側に変形して、鋭利化された突起付きの端部 2 1 8 が外転された遠位端部 2 3 4 を通して標的脈管壁部 2 0 8 の中に後から刺さって永続的な取り付け部を形成する。その後、吻合を完了させるために、アンビル 2 2 4 はグラフト管内腔 2 3 2 の中を通して引き抜かれる。このアンビル 2 2 4 がワイヤー・リングの締結フランジ 2 0 2 の中を通過する時に、その波状の部分が直線状になり、ワイヤーリングフランジ 2 0 2 はその完全な拡張状態の直径を有する。あるいは、このワイヤー・リングの締結フランジ 2 0 2 は弾性材料により作成することができ、これにより、このフランジ 2 0 2 は、当該フランジ 2 0 2 が標的脈管の内腔部 2 1 0 の中に放出されるまで、波状または折りたたみ状の位置に圧縮および保持されるようになり、その後、このフランジ 2 0 2 はその完全に拡張した直径を有することができる。別の代替的な構成は形状記憶合金の吻合装置を動作させることであると考えられ、これにより、前記締結フランジは前記標的脈管の開口部の中に圧縮および挿入することが可能になり、その後、このフランジはその吻合装置 2 0 0 を前記形状記憶合金の転移温度よりも高い温度に加熱することによりその完全に拡張した状態の直径に戻ると考えられる。

30

40

#### 【 0 2 7 7 】

前述の例示的な実施形態において、ステーブル部材 2 0 4 および / またはワイヤー・リング締結フランジ 2 0 2 は、平滑筋壁部の増殖を阻止または実質的に減少させるために、前述の薬物、薬剤または化合物のうち任意のもの、例えば、ラパマイシンにより被覆できる。

#### 【 0 2 7 8 】

図 1 4 は吻合装置の別の例示的な実施形態を示している。この図 1 4 は本発明の別の例示的な実施形態にしたがって、少なくとも 2 つの解剖学的構造を接合する装置の側面図である。この装置 3 0 0 は第 1 の端部 3 0 4 および第 2 の端部 3 0 6 を有している縫合系 3

50

02を含み、この縫合糸302は以下において説明されている所与の様式で解剖学的構造を通過するように構成されている。この縫合糸302は多様な材料、例えば、ポリプロピレンまたはポリアミドを含む、最小限の形状記憶特性を有するモノフィラメント材料により形成できる。任意の適当な直径の寸法、例えば、8番～0番、を用いることができる。もちろん、他の縫合糸の種類および寸法も可能であり、これらは本発明により同等に考えられている。

#### 【0279】

針308は、好ましくは、湾曲しており、縫合糸302の第1の端部304に備えられている。この針308の鋭利な先端部310は種々の解剖学的構造における容易な侵入を可能にすると共に、この針308および縫合糸302がその構造の中を容易に通過することを可能にする。この針308は、例えば、スエージ加工による等の種々の方法により縫合糸302に取り付けることができ、好ましくは、この針308と縫合糸302の外径を可能な限り近づけて実質的に一致させることができる。

10

#### 【0280】

前記装置300は縫合糸302の第2の端部306において配置されている保持装置312も有している。この保持装置312は図示の例示的な実施形態により第1および第2の各支部314, 316を有しており、好ましくは、縫合糸302よりも高い剛性を有している。この第1の支部314は、例えば、スエージ加工による等の多数の方法で縫合糸302に接続可能であり、好ましくは、縫合糸302に対して前記保持装置312の外径を可能な限り近づけて実質的に一致させることができる。前記保持装置312は、好ましくは、吻合部の外側において圧着されている位置を圧着して保持するために十分に軟質で展性を有している屈曲可能な材料を含むステーブル構造、を有している。このような材料はチタンまたはステンレス・スチールを含むことができる。この保持装置312は、図示の実施形態によれば、ステーブルと言うこともでき、さらに、前記縫合糸302および針308は当該ステーブル312の送達システムと言うこともできる。

20

#### 【0281】

図14は保持装置312の多くの考えられる初期的な形態の内の1つを示しており、この保持装置312の形態は解剖学的構造の中を初期的に通過する時および/またはその前の時点における形態である。以下において説明されているように、保持装置312はその初期の形態から保持用の形態に移動可能であり、この保持用の形態において、当該保持装置312は解剖学的構造と一緒に保持する。図示の例示的な実施形態によれば、前記保持装置312は、図19(以下においてさらに説明されている)において示されているように、屈曲時または圧着時においてその保持形態を採る。

30

#### 【0282】

前記保持装置312は、好ましくは、図示のように、実質的にV字形または実質的にU字形であるが、特定の外科的状況および/または外科医の選択に適合するように多様な形状を採ることができる。例えば、前記支部314, 316の内の一方が直線状であり、他方が湾曲状であってもよく、または、これらの支部314, 316が同一線状(collinear)であってもよい。前記保持装置312は好ましくは針308と同程度に平滑で断面が丸い。さらに、前記針308、縫合糸302および保持装置312の直径は、好ましくは、実質的に同一であり、特に、針308および保持装置312の直径は、前記ステーブル312の直径よりも大きい解剖学的構造に穴を形成することを避けるために実質的に同一である。なお、このような穴は出血および/または漏れを引き起こしやすい。

40

#### 【0283】

前記装置300を用いる1つの方法が図15～図19において示されている。最初に、図15において示されているように、針308は解剖学的構造318, 320を通過しており、これらの解剖学的構造は、例えば、脈管構造である。具体的に言えば、図示の例示的な実施形態にしたがって、針308は各脈管構造318, 320の縁部322, 324を通過している。次に、図16において示されているように、針308は縫合糸302を両方の構造318, 320に引き入れてこれらを通させている。その後、ステーブル3

50

12を図示の吻合部および関連の内腔部326の両側において係合するように、このステープル312が、図17～図19において示されているように、各構造318, 320に対して所望の近さになるまで引きこまれる。一例の例示的な実施形態によれば、ステープル312の位置を留めるために、牽引力が縫合糸302に加えられる。

【0284】

図19において示されていると共に、既に参照されているように、前記ステープル312は、その後、その初期形態から保持用のまたは圧着された形態328に移動し、この形態において、前記解剖学的構造318, 320はこれらの間に吻合を行なうように一緒に接合される。前記ステープル312は、その圧着部分330が管腔321の外部にある状態で、前記吻合部の縁部において実質的に360°のループを形成する。多様な工具および/または機構を用いて、ステープル312を、例えば、脈管クリップによる閉鎖様式等において、保持用の形態に圧着できる。その後、同一の工具または別の代替的な工具を用いて、例えば、切断等により、ステープル312を縫合糸302から分離できる。

10

【0285】

前記のようにして、ステープル312は、対向している構造を外部のみから固定する多くの従来のステープルとは異なり、各脈管構造の内部および外部から脈管構造318, 320と一緒に保持する。このことは、前述のような、多くの利点を達成している。ステープルの圧着処理は比較的に良好な接近効果を実現するだけでなく、1つ以上の結び目を形成する処理よりも簡単であり、組織に対する外傷性も低くなる傾向がある。また、単一の圧着部分によるステープルの閉鎖は、例えば、数回の糸通しを必要とする結び目に比した場合に、吻合部分における張力をさらに低下させる。本発明の実施形態は、例えば、小さいポートを通した、侵襲性を最小限に抑えた設備における結び目プッシャを伴う結び目の形成処理が特に手間がかかり、すべりを防止するために4回～5回の糸通しを必要とする可能性があるため、このような侵襲性を最小限に抑えた外科的状況において特に有利である。本発明の実施形態におけるように、ステープルを1つのポートを通して圧着処理することは遙かに簡単でありその困難さを大幅に軽減する。

20

【0286】

一例の例示的な実施形態によれば、外科医は好ましくは限られた数のステープルまたはその他の保持装置により脈管またはその他の構造に対する正確な接近を達成した後に、生物学的な接着剤またはレーザー技法を用いてその吻合部分を完成することができる。例えば、2個以上の数の保持装置を用いて前記の構造を配向または配列することができ、これらとその吻合部分の完成に誘導するための「誘導手段(pilot)」として使用できる。

30

【0287】

前述の例示的な実施形態において、保持装置312は前述の薬物、薬剤または化合物内の任意のもの、例えば、ラパマイシンにより被覆して平滑筋細胞の増殖を阻止するか実質的に減少させることができる。

【0288】

前述のように、種々の薬物、薬剤または化合物が医療装置を介して局所的に送達できる。例えば、ラパマイシンおよびヘパリン(heparin)を再狭窄、炎症、および凝固を減少させるためにステントにより送達できる。さらに、これらの薬物、薬剤または化合物を固着させるための種々の技法が前記において述べられているが、これらの薬物、薬剤または化合物を送達中に医療装置において保持して位置合わせすることはその処置または治療の成功において重要である。例えば、ステントの送達中に前記薬物、薬剤または化合物の被膜を除去することは、その装置の故障を潜在的に引き起こす可能性がある。自己拡張式のステントの場合に、その保持用のシースを後退することにより薬物、薬剤または化合物がそのステントから擦れ落ちる可能性がある。また、バルーン拡張式のステントの場合には、そのバルーンの拡張により、薬物、薬剤または化合物がそのバルーンとの接触または拡張によりそのステントから単純に剥がれ落ちる可能性がある。それゆえ、前記のような潜在的な問題はステント等のような有効な治療用の医療装置を有することにおいて重要である。

40

50

## 【0289】

前記の問題を実質的に減少するために利用できる多数の方法がある。一例の例示的な実施形態において、潤滑剤または離型剤が利用できる。これらの潤滑剤または離型剤は任意の適当な生体適合性で潤滑性の被膜を構成することができる。例示的な潤滑性の被膜はシリコーンを含むことができる。この例示的な実施形態においてシリコーンを基材とする被膜の溶液をバルーン表面の上、ポリマー基材の上、および/または自己拡張式のステント送達装置のシースの内面の上に導入して自然に空気により硬化させることができる。あるいは、前記シリコーン基材型の被膜をポリマー基材の中に組み込むことも可能である。しかしながら、材料が生体適合性であること、また、その材料が薬物、薬剤または化合物の作用/効果に影響を及ぼさないこと、さらに、その材料が医療装置にそれらの薬物、薬剤または化合物を固着させるために利用されている材料に影響を及ぼさないことを基本的な必要条件として、多数の潤滑性の材料が利用可能になることに注目することが重要である。また、前記の方法の1つ以上またはそれらの全部が組み合わせにおいて利用可能であることに注目することも重要である。

10

## 【0290】

次に図20において、原位置においてステントを拡張させるために利用できるバルーン式カテーテルにおけるバルーン400が示されている。図示のように、このバルーン400は潤滑性の被膜402を備えている。この潤滑性の被膜402はこの医療装置における被膜とバルーン400との間の接着を最小限にするか実質的に無くすように機能する。前記の例示的な実施形態において、潤滑性の被膜402はバルーン400とヘパリン (heparin) またはラパマイシンの被膜との間の接着を最小限にするか実質的に無くすと考えられる。この潤滑性の被膜402は溶液または懸濁液からの被膜材料の浸漬、噴霧、はけ塗りまたはスピコート処理の後に必要に応じて硬化するか溶媒を除去する工程を含むがこれに限らない多数の方法でバルーン400に取り付けおよび維持できる。

20

## 【0291】

例えば、ジエチレングリコールモノステアレート (diethyleneglycol monostearate)、水素添加キャストールオイル (hydrogenated castor oil)、オレイン酸 (oleic acid)、ステアリン酸 (stearic acid)、ステアリン酸亜鉛 (zinc stearate)、ステアリン酸カルシウム (calcium stearate)、エチレンビス (ステアラミド) (ethylenebis(stearamide)) 等のような合成ワックス、パラフィンワックス、鯨蠟、ブラジルロウヤシワックス (carnuba wax)、アルギン酸ナトリウム (sodium alginate)、アスコルビン酸 (ascorbic acid) および小麦粉等のような天然産物、ペルフルオロアルカン (perfluoroalkanes)、ペルフルオロ脂肪酸 (perfluorofatty acids)、およびアルコール等のようなフッ素化合物、例えば、ポリジメチルシロキサン (polydimethylsiloxane) 等のようなシリコーン、ポリテトラフルオロエチレン (polytetrafluoroethylene)、ポリフルオロエーテル (polyfluoroether) を含む合成ポリマー、例えば、ポリエチレングリコール・ワックス (polyethylene glycol wax) 等のようなポリアルキルグリコール (polyalkylglycol)、さらに、タルク、カオリン、雲母、およびシリカ等のような無機材料を含む材料が前記の被膜の調製に使用できる。さらに、前記の潤滑性被膜を調製するために、例えば、パリレン-C (parylene-C) 蒸着等の蒸着重合化処理、またはペルフルオロアルケン (perfluoroalkenes) およびペルフルオロアルカン (perfluoroalkanes) のRFプラズマ重合化等もまた使用可能である。

30

40

## 【0292】

図21は図1において示されているステント100における帯域部分102の断面図である。この例示的な実施形態において、その潤滑性被膜500はポリマー被膜の外表面部に固着されている。前述のように、薬物、薬剤または化合物をポリマー基材の中に組み込むことができる。図21において示されているステント帯域部分102はポリマーおよびラパマイシンを含む基部被膜502およびポリマーを含む上部被膜504または拡散層504を有している。前記の潤滑性被膜500は前記上部被膜を形成するために使用するポリマーを含んでいても含んでいなくてもよい溶液または懸濁液による塗布材料の噴霧、は

50

け塗り、浸漬またはスピンコート処理の後に必要に応じて硬化処理または溶媒を除去する工程を含むがこれに限らない任意の適当な手段により上部被膜502に固着できる。さらに、蒸着重合化およびRFプラズマ重合化もまた前記の上部被膜にこれらの蒸着方法に役立つ潤滑性の塗膜材料を固着させるために使用できる。また、別の例示的な実施形態において、前記潤滑性の被膜は前記ポリマー基材の中に直接的に組み込むことができる。

#### 【0293】

自己拡張式のステントを用いる場合に、前記の潤滑性の被膜を拘束用のシースの内表面部に固着させることができる。図22は送達装置のシース14の内孔部の中における自己拡張式のステント200の部分断面図を示している。図示のように、潤滑性の被膜600がシース14の内表面部に固着されている。したがって、ステント200の配備時において、潤滑性の被膜600は好ましくはシース14と薬物、薬剤または化合物により被覆したステント200との間の接着を最小限にするか実質的に無くす。

10

#### 【0294】

代替的な手法において、物理的および/または化学的な架橋方法が薬物、薬剤または化合物を含有しているポリマー被膜と医療装置の表面との間、または薬物、薬剤または化合物を含有しているポリマー被膜とプライマーとの間の結合強度を改善するために適用できる。あるいは、浸漬、噴霧またはスピンコート処理等のような従来の塗布方法、または、RFプラズマ重合化のいずれかにより供給できる別のプライマーもまた前記の結合強度を高めるために使用できる。例えば、図23において示されているように、気相重合したパリレン-C (parylene-C) 等のようなプライマー層700を1つの装置の表面上に最初に蒸着した後に、第2の層702を配置することにより前記の結合強度を高めることができ、この第2の層702は、例えば、ポリエチレン-コ-ビニルアセテート (polyethylene-co-vinyl acetate) またはポリブチルメタクリレート (polybutyl methacrylate) 等のような薬物含有の基材704を作成している1種類以上のポリマーに化学組成が類似しているが、多数の架橋部分を含むように改変されている。その後、この第2の層702を紫外光に曝露してから前記プライマーに架橋する。なお、当業者であれば、活性剤の有無にかかわらず加熱により活性化される架橋剤を用いて類似の結果が達成可能であることが認識できることに注目する必要がある。その後、前記の薬物含有基材704が前記第2の層702を部分的にまたは完全に膨潤させる溶媒を用いて当該第2の層702の上に層として形成される。このことはポリマー鎖の前記基材から第2の層702の中への混入を促進し、逆に、第2の層702から薬物を含有している基材704の中への混入も促進する。その後、前記被覆層から溶媒を除去すると、前記ポリマー鎖の内部浸透性のまたは相互係合性の網状構造が前記の層の間に形成されて、これらの間の接着強度が高まる。さらに、上部被膜706が前述のように用いられている。

20

30

#### 【0295】

関連の困難さがステント等のような医療装置において生じる。薬物を被覆したステントの圧着状態において、一部の支柱部は互いに接触し、ステントが拡張している時に、その動作により薬物、薬剤または化合物を含有している前記のポリマー被膜が付着して伸びる。この動作はその被膜を特定の領域内においてステントから分離可能にする可能性がある。この被膜の自己接着の主なメカニズムは機械的な力によると考えられる。前記ポリマーがそれ自体と接触すると、そのポリマー鎖が絡み合っただルクロ (Velcro) (登録商標) に類似している機械的な結合を生じる。また、例えば、フルオロポリマー等のような特定のポリマーは互いに結合しない。しかしながら、他のポリマーの場合には、粉末が利用できる。換言すれば、粉末が前記の機械的な結合力を低下させるために前記医療装置の表面部分における薬物、薬剤またはその他の化合物を含有している1種類以上のポリマーに供給できる。前記の薬物、薬剤および化合物、または前記医療装置の上に薬物、薬剤または化合物を固着させるための材料に対して干渉しない任意の適当な生体適合性の材料が使用可能である。例えば、水溶性の粉末によるダスティング処理 (dusting) は前記被膜の表面における粘着性を減少させることができ、このことは前記ポリマーがそれ自体で付着することを防ぐので剥がれの可能性が減少できる。さらに、前記の粉末は塞栓の危険性を生

40

50

じないように水溶性にする必要がある。また、この粉末はビタミンC等のような酸化防止剤を含むことができ、アスピリン (aspirin) またはヘパリン (heparin) 等のような抗凝固剤を含むことができる。前記の酸化防止剤を利用する利点は比較的長い時間の期間において他の薬物、薬剤または化合物を保存できるという事実にあると考えられる。

【0296】

結晶質のポリマーが一般に付着性または粘着性を持たないことに注目することが重要である。したがって、結晶質のポリマーが非結晶質のポリマーの代わりに用いられる場合に、付加的な材料が不要になる可能性がある。また、薬物、薬剤および/または化合物を伴わないポリマー被膜が前記医療装置の動作特性を改善できることに注目することも重要である。例えば、前記医療装置の機械的特性は薬物、薬剤および/または化合物を伴うか伴わないポリマー被膜により改善できる。また、被覆されたステントは改善された柔軟性および向上された耐久性を有することができる。加えて、前記のポリマー被膜は前記医療装置を構成している異なる金属材料の間の電蝕を実質的に減少するか無くすことができる。さらに、同じことが吻合装置についても言える。

【0297】

前述のように自己拡張式のステントの場合に、前記拘束用のシースの後退により薬物、薬剤または化合物がステントから剥がれ落ちる可能性がある。したがって、代替的で例示的な実施形態において、前記ステント送達装置は皮膜の剥がれ落ちる潜在性を減少するために改良できる。このことは、例えば、ラパマイシン被覆処理した長いステント等のような、長いステントにおいて特に重要である。加えて、前記の送達シースがステント配備中に後退する際にそのステント自体を損傷する潜在性も存在している。したがって、このようなステント送達装置は力を当該ステントの比較的広い領域に分配することによりそのステントの特定領域に作用する力を実質的に減少するように改良できる。なお、本明細書において説明されているステントおよびステント送達システムは本質的に単に例示的であることを目的としており、当業者であれば、開示されている設計を多数のステントおよびステント送達システムに組み込むことが可能であることが認識できる。

【0298】

図35および図36は本発明による例示的な自己拡張式のステント送達装置5010を示している。この装置5010は内側および外側の同軸状のチューブを有している。この内側チューブは軸部5012と呼ばれており、外側チューブはシース5014と呼ばれている。さらに、自己拡張式のステント7000がシース5014の中に配置されており、この場合に、このステント7000はシース5014に対して摩擦を伴って接触しており、前記軸部5012はこのステント7000の内腔部の中に同軸に配置されている。

【0299】

前記軸部5012は近位端部5016および遠位端部5018をそれぞれ有している。この軸部5012の近位端部5016はこれに取り付けられているルア・ガイドワイヤハブ (Luer guidewire hub) 5020を有している。図44により最良に示されているように、前記軸部5012の近位端部5016は好ましくは研削処理されたステンレス・スチール製の皮下注射管である。一例の例示的な実施形態において、この皮下注射管はステンレス・スチール製であり、その近位端部において1.067mm (0.042インチ)の外径を有しており、その遠位端部における0.914mm (0.036インチ)の外径までテーパ状になっている。また、この皮下注射管の内径はその長さの全体にわたり0.813mm (0.032インチ)である。前記のようなテーパ状の外径部分はその皮下注射管の剛性をその長さに沿って徐々に変化させるために利用されている。さらに、このような皮下注射管の剛性における変化はステントの配備中に必要とされる近位端部またはハンドル端部のより高い剛性を可能にしている。この近位端部が十分な剛性でなければ、以下において説明されているそのチューブ・ボースト弁 (Tuohy Borst valve) から先に延出している皮下注射管の部分が配備のための力が伝達される時に曲がる可能性がある。一方、この皮下注射管の遠位端部は比較的柔軟であり、曲がりくねった脈管の中における比較的良好的な追従能力を可能にしている。また、この皮下注射管の遠位端部はこの皮下

10

20

30

40

50

注射管と以下において説明されているコイル部分との間における移動を最小限にするために柔軟であることが必要である。

【0300】

以下においてさらに詳細に説明されているように、前記軸部5012は本体部分5022を有しており、この場合に、その少なくとも一部分は圧縮されたまたは閉じられた状態のコイルばねに極めてよく似ている柔軟なコイル状の部材5024により形成されている。軸部5012はまた前記本体部分5022よりも遠位側に遠位側部分5026を有しており、この遠位側部分5026は好ましくは高密度ポリエチレンおよびナイロン(Nylon) (登録商標)の同時押出物により作成されている。前記の2つの部分5022および5026は熱融着、接着剤による結合、化学的な結合または機械的な連結等を含む当業者において知られている多数の手段により一緒に連結されている。

10

【0301】

図37において最良に示されているように、前記軸部5012の遠位側部分5026はこれに取り付けられている遠位端部分5028を有している。この遠位端部分5028は多層構造または単層構造を含むポリアミド、ポリウレタン、ポリテトラフルオロエチレン(polytetrafluoroethylene)、およびポリエチレンを含む当業界において知られている多数の適当な材料により作成できる。前記の遠位端部分5028は近位端部5030を有しており、その直径は当該近位端部5030の直ぐ近くのシース5014の外径と実質的に同一である。また、この遠位端部分5028はテーパ状であり、その近位端部5030からその遠位端部5032まで直径が徐々に小さくなっており、この場合に、この遠位端部分5028の遠位端部5032は前記シース5014の内径よりも小さな直径を有している。

20

【0302】

前記のステント送達装置5010はそのステントの配備部位までの操縦中にガイドワイヤ8000(図35において示されている)の上を摺動する。本明細書においては、このガイドワイヤは本発明に含まれている遠位側保護装置を有する類似の誘導装置も意味することができる。なお、一例の好ましい遠位側保護装置が1998年2月3日の国際出願日を有する公開PCT特許出願第98/33443号において開示されている。前述のように、前記遠位端部分5028の剛性が過度に高いと、この遠位端部分5028はガイドワイヤの経路に必要以上の力を加えてこのガイドワイヤ8000を内腔の壁部に対して押し当てるために、一部の極めて曲がりくねった設定においては、そのステント送達装置5010がワイヤから外れる可能性がある。このようなワイヤにおける過度の力および内腔壁部に対する装置の押し付けは、ガイドワイヤがその装置を配向しえなくなるために、その装置が標的領域に到達することを妨げる可能性がある。また、前記装置が進行して内腔壁部に対して押し当てられるので、その病巣からの破片が移動して上流側に送られるためにその遠位側の脈管の内腔に合併症が生じる可能性がある。前記遠位端部分5028は極めて柔軟な先導用のエッジ部分および比較的柔軟性の低い部分に到る段階的な遷移部分を伴って設計されている。また、この遠位端部分5028は中空にすることができ、40Dナイロン(40D Nylon) (登録商標)を含む多数の適当な材料により作成できる。さらに、その柔軟さはその断面の直径の厚さを徐々に増加することにより変更可能であり、これにより、その直径はその遠位端部において最小であり、その近位端部において最大になる。すなわち、遠位端部分5028の断面の直径および壁部の厚さは近位側の方向に移動するのにしたがって増大する。このことにより、遠位端部分5028における比較的直径が大きく壁厚の大きい、比較的柔軟性の低い部分が前記ガイドワイヤに過度の力を加える前に、そのガイドワイヤにより配向される能力が遠位端部分5028の遠位端部5032に与えられる。一方、このワイヤに対して過度の力が加えられると、前述のように、その装置はその剛性によりワイヤに追従することなくその装置の方向を定めるようになる。

30

40

【0303】

前記ガイドワイヤの内腔部5034は、前記ガイドワイヤ8000と遠位端部分5028における当該ガイドワイヤの内腔部5034との間にわずかな摩擦係合が存在するよう

50

に、推奨されている寸法のガイドワイヤに近づくことに適合する直径を有している。この遠位端部分5028はその遠位側部分5032と近位側部分5030との間に丸みを付けた部分5036を有している。このような構成はシース5014が遠位端部分5028を越えて遠位側に滑り動くことを防いでおり、このような動きは当該シース5014における四角いエッジ部分が脈管に対して露出してその脈管に損傷を与える可能性がある。さらに、前記の構成は前記装置の「押出性(pushability)」を改善している。したがって、遠位端部分5028が抵抗に会うと、この遠位端部分5028はシース5014がこの部分乗り越えてそのシース5014の四角い切断端部を露出させないように作用する。その代わりに、前記シース5014は遠位端部分5028の丸みを付けた部分5036に接触し、これにより、加えられる力がその遠位端部分5028に伝達される。この遠位端部分5028はまた近位側にテーパ状になっている部分5038も有しており、この部分5038はステントの支柱部の端部またはその他の腔内の直径における不規則な構造に対して引っかかる可能性のある鋭いエッジ部分を備えることなく配備されるステント7000の中を通して遠位端部分5028を誘導することに役立つ。

#### 【0304】

前記軸部5012の遠位側部分5026に停止部材5040が取り付けられており、この停止部材5040は前記の遠位端部分5028およびステント7000よりも近位側にある。この停止部材5040はステンレス・スチールを含む当業界において知られている多数の適当な材料により作成可能であり、さらに好ましくは、プラチナ、金-タンタル等のような高度に放射線不透過性の材料、または放射線不透過剤を充填したポリマー等により作成されている。この停止部材5040は機械的なまたは接着剤による結合を含む任意の適当な手段により、または、当該当業者により知られている任意の別の手段により前記軸部5012に取り付けることができる。好ましくは、この停止部材5040の直径は前記シース5014に対して摩擦による接触を伴わずに装填されるステント7000に対して十分に接触するために十分な大きさである。以下において説明されているように、前記停止部材5040は、ステント配備のためのシース5014の後退中に当該シース5014の中にステント7000が近位側に移動することを防ぐことにより、当該ステント7000を「押し出す」こと、または配備中におけるその相対的な位置を維持することに役立つ。また、前記放射線不透過性の停止部材5040は、以下において説明されているように、脈管の中における配備中にその標的の病巣領域の中にステント7000を位置合わせすることに役立つ。

#### 【0305】

ステント・ベッド5042が前記の遠位端部分5028と停止部材5040との間における前記軸部5012の部分として定められている(図36)。このステント・ベッド5042およびステント7000は同軸であり、当該ステント・ベッド5042を含む軸部5012の遠位側部分5026はステント7000の内腔部の中に配置されるようになっている。このステント・ベッド5042は前記軸部5012とシース5014との間に存在している空間部分によりステント7000に対して最小限の接触を行なう。ステント7000はそのオステナイト相変換における温度を受けるので、シース5014の中において半径方向に外側に移動することによりそのプログラムされている形状に復帰しようとする。一方、シース5014は、以下において詳細に説明されているように、前記のようなステント7000を拘束する。さらに、軸部5012に取り付けられている装填されたステント7000の遠位端部よりも遠位側に放射線不透過性のマーカー5044があり、このマーカー5044はプラチナ、イリジウム、被覆処理したプラチナ、金-タンタル、ステンレス・スチール、放射線不透過剤を充填したポリマーまたは当業界において知られている任意の別の適当な材料により作成可能である。

#### 【0306】

図36, 37および44から分かるように、前記軸部5012の本体部分5022は、閉鎖型のコイルまたは圧縮状のばねに類似している、柔軟なコイル状の部材5024により作成されている。前記ステント7000の配備中に、前記停止部材5040からルア・

10

20

30

40

50

ガイドワイヤハブ5020に対する圧縮力の伝達は配備の精度における重要な要因である。すなわち、軸部5012の圧縮性が高くなるほど、配備の精度が低下し、この理由は、X線透視画像処理におけるステント7000の可視化においては軸部5012の圧縮は考慮されないためである。しかしながら、軸部5012の圧縮性が低くなるほど、通常において柔軟性が低下し、このことにより、装置5010の曲がりくねった脈管の中を操縦するための能力が低下すると考えられる。コイル状の組立体は前記のような柔軟性および圧縮に対する抵抗性の両方を可能にする。すなわち、前記装置5010が動脈の中を通して操縦される際に、その軸部5012が圧縮しないので、そのコイル状の部材5024は送達経路に対して自由に屈曲できる。さらに、ステント7000を配備する場合に、シース5014がその中に含まれているステント7000の上を後退する際に、このシース5014に張力が加わる。一方、このステント7000は自己拡張式であるので、このステント7000は前記シース5014に対して接触して前記の力がステント7000に沿って軸部5012の停止部材5040に移される。このことにより、軸部5012に圧縮力が加わる。この現象が生じると、前記柔軟性のコイル状の部材5024はその各コイル部材の間に隙間がなくなり、各コイル間を伝わって前記の圧縮力が移される。

#### 【0307】

前記の柔軟なコイル状の部材5024はさらに屈曲および圧縮の両方のモードにおいて当該コイル状の部材5024の曲がりに対して抵抗することに役立つためにこの柔軟なコイル状の部材5024の上に嵌着している被覆部分5046を有している。この被覆部分5046は押出成形されたポリマーチューブであり、好ましくは前記の柔軟なコイル状の部材5024の屈曲に適応するためにわずかに延びるが、各コイルが互いに乗り越えることを可能にしない軟質の材料である。この被覆部分5046はナイロン(Nylon)(登録商標)および高密度ポリエチレン、ポリウレタン、ポリアミド、ポリテトラフルオロエチレン(polytetrafluoroethylene)等の同時押出物を含む多数の適当な材料により作成可能である。この押出物はまた前記停止部材5040に連結している。また、前記の柔軟なコイル状の部材5024はステンレス・スチール、ニチノール(Nitinol)、および剛性ポリマーを含む当業界において知られている多数の材料により作成可能である。一例の例示的な実施形態において、前記の柔軟なコイル状の部材5024は0.076mm(0.003インチ)の厚さ×0.254mm(0.010インチ)の幅のステンレス・スチール製のリボンワイヤにより作成されている。このワイヤは丸形でもよく、さらに好ましくは前記の柔軟なコイル状の部材5024の外形を減少するために平坦である。

#### 【0308】

前記シース5014は好ましくはポリマーのカテーテルであり、シース・ハブ(図35)に到達している近位端部5048を有している。このシース5014はまた前記軸部5012の遠位端部分5028の近位端部5030まで到達している遠位端部5052も有しており、この場合に、ステント7000は図36において示されているような無配備状態である。前記シース5014の遠位端部5052はその外表面部に沿って配置されている放射線不透過性のマーカータ域部分5054を有している(図36)。以下において説明されているように、前記ステント7000は前記マーカータ域部分5054が放射線不透過性の停止部分5040よりも近位側にある時に完全に配備されるので、医者に対して前記送達装置5010が身体から安全に除去できる時点を示すことができる。

#### 【0309】

図36において詳細に示されているように、前記シース5014の遠位端部5052は拡大された部分5056を含む。この拡大された部分5056は当該拡大された部分5056よりも近位側のシース5014の内径および外径よりも大きな内径および外径を有している。また、この拡大された部分5056は予備装填状態のステント7000、停止部材5040およびステント・ベッド5042を収容している。前記の外側シース5014はその拡大された部分5056の近位端部において比較的小さな寸法の直径部分まで近位側にテーパ状になっている。なお、この設計は参照により本明細書に組み込まれている1999年2月3日に出願されている同時係属の米国特許出願第09/243,750号

10

20

30

40

50

においてさらに詳細に記載されている。前記の拡大された部分5056よりも近位側のシース5014の外径寸法における減少に対する一例の特定の利点は、送達装置5010と、当該送達装置5010が内部に配置される誘導カテーテル(guiding catheter)またはシースとの間の隙間の増加である。X線透視により、医者は送達装置5010をその誘導カテーテルの中に配置した状態で当該誘導カテーテルまたはシースの中に放射線不透過性の溶液を注入することにより、ステントの配備の前後において、脈管内の標的部位の画像を見ることができる。したがって、前記の拡大された部分5056よりも近位側のシース5014の外径部分をテーパ状にするか縮小することにより当該シース5014と前記誘導カテーテルとの間の隙間が増大するので、比較的に高い注入速度が達成可能になり、医者にとってその標的部位の比較的に良好な画像が得られる。さらに、このシース5014におけるテーパ状の部分は前記ステントの配備の前後の両方において放射線不透過性の溶液の比較的に高い注入速度を提供している。

10

#### 【0310】

比較的に早期の自己拡張式のステント送達システムに伴う一つの問題は、そのステントが配置されるシースの中に埋め込まれるという問題であった。図45において、ステントがシースの中に埋め込まれることを実質的に予防するために効果的に利用できると共に、以下において詳細に説明されているような別の利点を適用できるシースの構成が示されている。図示のように、このシース5014は少なくとも2つの層、好ましくは3つの層の複合的な構造を有している。外側の層5060は任意の適当な生体適合性の材料により形成できる。好ましくは、この外側の層5060はシース5014の挿入および除去を容易にするための潤滑性の材料により形成されている。好ましい実施形態において、この外側の層5060はナイロン(Nylon)(登録商標)等のような高分子材料を含む。また、内側の層5062も任意の適当な生体適合性の材料により形成できる。例えば、この内側の層5062はポリエチレン、ポリアミドまたはポリテトラフルオロエチレン(polytetrafluoroethylene)を含む多数のポリマーにより形成できる。好ましい実施形態において、この内側の層5062はポリテトラフルオロエチレン(polytetrafluoroethylene)を含む。ポリテトラフルオロエチレン(polytetrafluoroethylene)はまた潤滑性の材料であり、この材料はステントの送達を比較的に容易にするので、ステント7000に対する損傷を防ぐ。さらに、内側の層5062も別の材料により被覆してその潤滑性を高めてステントの配備を容易にすることが可能である。多数の適当な生体適合性の材料が利用できる。例示的な実施形態において、シリコーンを基材とする被膜が利用できる。本質的に、シリコーンを基材とする被膜の溶液を装置の中に注入して室温において硬化させることができる。このようなシリコーンを基材とする被膜の量はこの被膜のステント7000に対する移動を防ぐために最小限にする必要がある。さらに、ワイヤ補強層5064が前記の外側層および内側層5060および5062のそれぞれの間に挟まれている。このワイヤ補強層5064は多数の形態を採ることができる。この例示的な実施形態においては、このワイヤ補強層5064は単純な下方および上方の織目または編組パターンを有している。さらに、このワイヤ補強層5064を形成するために使用するワイヤは任意の適当な材料を含み、任意の適当な断面形状を有することができる。なお、図示の例示的な実施形態においては、このワイヤ補強層5064を形成しているワイヤはステンレス・スチールを含み、実質的に円形の断面を有している。さらに、目的の用途に応じて機能するために、前記ワイヤは、以下において詳細に説明されているように、0.051mm(0.002インチ)の直径を有している。

20

30

40

#### 【0311】

前記シース5014を構成している3つの層5060, 5062および5064は集合的にステントの配備能力を高めている。これらの内の外側層5060は全体の装置5010の挿入および除去を容易にしている。また、内側層5062およびワイヤ補強層5064はステント7000がシース5014の中に埋め込まれることを防ぐように機能する。本発明のステント7000等のような自己拡張式のステントは所与の温度においてそれぞれのプログラムされた直径に拡張する傾向がある。このようなステントは拡張することを

50

目的としているので、このステントは半径方向に外側に向いている力を生じて、その拡張を拘束している前記シース5014の中に埋め込まれる可能性がある。したがって、ワイヤ補強層5064は内側層5062に対して半径方向またはフープ方向に沿う強度を賦与することにより、シース5014内におけるステント7000の外側に向いている半径方向の力に対する十分な抵抗力を形成している。この内側層5062はまた、前述のように、ステント7000を配備するために必要とされる力を減少するための比較的に低い摩擦係数（一般的に約2.27kg~3.63kg（約5~8lb）の範囲内）の表面を備えている。このワイヤ補強層5064はまたシース5014に対して引張強度も賦与している。換言すれば、このワイヤ補強層5064は比較的に良好な押出性、すなわち、前記シース5014における近位側の位置において医者により遠位端部分5028に対して力を伝達する能力を賦与しており、この能力は脈管構造内における引き締まった狭窄領域の中を通して操縦することにおいて役立つ。また、前記ワイヤ補強層5064はステント配備のためのシースの後退中における張力の負荷の結果としての伸びおよびネッキングに対する比較的に良好な抵抗力もシース5014に賦与する。

10

**【0312】**

前記シース5014はその全長に沿って、または、例えば、ステント7000の長さに沿っている特定の部分においてのみ、3つの層すべてを有することができる。好ましい実施形態において、前記シース5014はその長さ全体に沿って3つの層すべてを有している。

**【0313】**

20

従来技術の自己拡張式のステント送達システムはワイヤ補強層を利用していなかった。一般的な自己拡張式ステントの寸法は、バルーン拡張式の冠状動脈ステントに比べると、比較的に大きいために、その送達装置の直径または外形もまた大きくする必要があった。しかしながら、可能な限り小形の送達システムを有することが常に有利である。このことは前記の装置が比較的に小さい脈管の中に到達可能になり、患者に対して引き起こされる外傷が少なくなるという点において望ましい。しかしながら、前述のように、ステント送達装置における薄い補強層の利点は、そのわずかに増大した外形による不都合に優っている。

**【0314】**

前記装置5010の外形における前記ワイヤ補強層の影響を最小限にするために、このワイヤ補強層5064の形態を改良することができる。例えば、この改良はその編組構造のピッチの変更、ワイヤ形状の変更、ワイヤ直径の変更および/または利用するワイヤの数の変更を含む多数の方法で達成できる。好ましい実施形態において、前記ワイヤ補強層を形成するために利用するワイヤは図46において示されているような実質的に長方形の断面を有している。このような実質的に長方形の断面のワイヤを利用することにおいて、前記補強層5064の強度の特徴はその送達装置の外形における著しい減少を伴って維持できる。このような好ましい実施形態において、その長方形の断面のワイヤは0.076mm（0.003インチ）の幅および0.025mm（0.001インチ）の高さを有している。したがって、図45と類似の様式でこのワイヤを編み組むことにより、ワイヤ補強層5064の厚さを50%減少させると共に、0.051mm（0.002インチ）の丸形のワイヤと同一の有益な特性を維持できる。このような平坦なワイヤは任意の適当な材料を含むことができ、好ましくはステンレス・スチールを含む。

30

40

**【0315】**

別の代替的で例示的な実施形態において、前記送達システムにおけるシースはその内表面部において内側層または被膜を有することができ、この被膜はステントがその内部に埋め込まれることを実質的に防ぐと共にその潤滑性を高める。この内側層または被膜は図45および図46において示されている各シースと共に利用可能であり、または、ステント配備の力を減少させるための代替的な手段として利用することもできる。この被膜が薄ければ、以下においてさらに詳細に説明されているように、その送達システムの全体の外形に対する影響は仮に存在したとしても最小限になる。さらに、前記シースの強度を高めて

50

そのシースをさらに潤滑にすることに加えて、前記被膜は極めて生体適合性であり、このことは、この被膜が、たとえ一時的であっても、血液に対して接触するので重要である。

【0316】

本質的に、前記の例示的な実施形態において、硬質で潤滑性の被膜が前記自己拡張式の送達システムにおけるシースの内表面部に供給または固着されている。この被膜は現在において利用されている自己拡張式のステント送達システムに優る多数の利点を提供している。例えば、この被膜はステントが半径方向に外側に向く力を加える硬質の表面を賦与する。前述のように、それぞれの自己拡張式のステントはその送達システムの中に装填された場合に一定の外側に向く力を有する。このような一定の比較的の高い半径方向に外側に向く力は、前記送達システムにおけるシースを構成している高分子材料を押し広げて前記ステントがそのポリマーの表面の中に埋め込まれることを可能にする。さらに、ステントの各プラットホームが比較的に大きな直径のステントおよびこれに続く比較的に大きな半径方向に外側に向く力と共に展開すると、この現象の発生率はさらに高まる。この結果として、その埋め込みにより、ステントの送達装置の中における移動に対する機械的な抵抗力が生じるために、そのステントを配備するために必要とされる力が増大し、これにより、正確な配備が妨げられてステントに損傷が生じる可能性がある。加えて、前記の被膜は潤滑性であり、低い摩擦係数を有している。潤滑な被膜は、前述のように、ステントを配備するために必要とされる力をさらに減少するように機能するので、ステントが医者により送達および配備されるための容易さを高めることができる。このことは比較的に新しい比較的に大きな直径のステントの設計および/または高められた半径方向の力、増大した外形または増大した全体の直径のいずれかを有する薬物/ポリマー被覆型のステントの設計に関連して特に重要である。さらに、潤滑な被膜は薬物/ポリマー被覆型のステントに関連して特に有利である。したがって、この被膜は配備前にステントがその送達システムのシースの中に埋め込まれることを防いで、これらのシースとステントとの間の摩擦を減少するように機能し、これら両方の作用は配備の力を減少させる。

【0317】

様々な薬物、薬剤または化合物がステント等のような医療装置を介して局所的に送達できる。例えば、ラパマイシンおよび/またはヘパリン (heparin) は再狭窄、炎症および凝固を減少するためにステントにより送達可能である。これらの薬物、薬剤または化合物をステント上に固着させるための種々の技法が知られているが、ステント送達および位置合わせ中におけるこれらの薬物、薬剤または化合物の保持はその処置または治療の成功において重要である。例えば、ステントの送達中における薬物、薬剤または化合物の除去はその装置の機能不全を生じる可能性がある。自己拡張式のステントの場合に、その拘束用のシースの後退により、薬物、薬剤または化合物がそのステントから剥がれ落ちる可能性がある。それゆえ、このような潜在的な問題の防止はステント等のような有効な治療用の医療装置を得るために重要である。

【0318】

図47は本発明の例示的な実施形態によるステント送達システムにおける軸部および改良されたシースの部分断面図を示している。図示のように、材料の被膜または層5070がシース5014の内周面に固着またはその他の方法により取り付けられている。前述のように、この材料の被膜または層5070は硬質で潤滑性の物質を含む。好ましい実施形態において、前記被膜5070は熱分解カーボンを含む。この熱分解カーボンは、組織および血液に対する優れた適合性と共に高い強度を合せ持っているので、多様な植え込み可能な医療用プロテーゼにおいて利用されている周知の物質であり、心臓弁において最も一般的に利用されている物質である。

【0319】

植え込み可能な医療装置の領域における前記熱分解カーボンの有用性はその化学的な不活性性、等方性、軽量性、緻密性および弾性を含む物理的および化学的な特性の独特の組み合わせの結果である。この熱分解カーボンはグラファイトの構造に類似している乱層構造炭素 (turbostratic carbons) の特異的な系統群に属している。グラファイトにおいて

10

20

30

40

50

、その炭素原子は比較的弱い層間結合により層状に重なっている平面状の六角形状の配列に共役的に結合している。一方、乱層構造炭素 (turbostratic carbons) においては、その積層の順序が不規則であり、ゆがみが各層の中に存在している可能性がある。これらの層における構造的なゆがみはその熱分解カーボンのすぐれた延性および耐久性の原因である。本質的に、この熱分解カーボンの微少構造はその材料を耐久性にし、強靱におよび耐摩耗性にしている。加えて、この熱分解カーボンは高度に抗血栓性であり、血液および軟質組織に対する固有の細胞生体適合性を有している。

#### 【0320】

前記熱分解カーボンの層5070は前記シース5014の全長に沿って、または、図36および図37において示されているステント・ベッド5042の近くにおいてのみ付着させることができる。好ましい実施形態において、この熱分解カーボンの層5070はステント・ベッド5042の領域内におけるシース5014に固着されている。また、この熱分解カーボン5070の層は前記シース5014を構成している高分子材料に対して適合するか、または使用可能である多数の既知の技法によりその内周面部に付着または固着できる。この熱分解カーボンの層5070の厚さは、前記シース5014の柔軟性を減少することなく、または、前記自己拡張式のステント送達システムの外形を増大させることなく、シース5014の中にステントが埋め込まれることを防止するかその可能性を実質的に減少するように選択される。前述のように、体内における曲がりくねった経路において操縦するために柔軟であると共に押し出しが可能であることが重要である。加えて、経皮的に送達される装置の外形を減少することが常に望ましい。

#### 【0321】

前述のように、熱分解カーボンの表面は特に血液に接触する用途に関連して生体適合性であるとして認識されている。しかしながら、このことはステントの送達の用途に関して二次的な利点に過ぎず、その理由は、シース5014内におけるこの熱分解カーボンの層5070の位置が血液に対して最小限に曝露されているだけであり、ステントを送達するために十分な持続時間においてのみ体内に存在しているからである。

#### 【0322】

前記熱分解カーボンの層5070は前述のような多数の方法で前記シースの内腔部に固着できる。一例の例示的な実施形態において、この熱分解カーボンの層5070は前記シース5014の内腔部に直接的に固着できる。また、別の例示的な実施形態においては、前記熱分解カーボンの層5070は当該カーボンの層を同様に多数の既知の技法により種々の支持体に最初に供給することにより、前記シース5014の内腔部に間接的に供給できる。この熱分解カーボンの層5070が前記シース5014に直接的に付着するか最初に支持体の上に付着するかによらず、例えば、化学的蒸着等のような、多数の既知の技法が利用可能である。この化学的蒸着においては、前記のカーボン材料は気相の炭化水素化合物から、例えば、カーボン材料、金属、セラミックスならびにその他の材料等の適当な下層の支持体の上に、約1000K~約2500Kの温度範囲において、蒸着される。このような温度において、支持体をできるだけ利用することが必要であることが理解されると考えられる。任意の適当な生体適合性で耐久性の柔軟な支持体を利用した後に接着剤等のような周知の技法によりこれを前記シース5014の内腔部に固定できる。前述のように、外形および柔軟性は重要な設計の特徴点であり、それゆえ、選択する支持体の材料の種類および/またはその厚さを考慮する必要がある。さらに、供給源のガスにおける温度、種類、濃度および流量および下層の支持体の表面積を含む蒸着条件に応じて、広範囲の微小構造、例えば、等方性、ラメラ状、支持体-核形成型および残留水素の可変の含有量が生じる可能性があることに注目することが重要である。

#### 【0323】

さらに、前記熱分解カーボンの層5070をシース5014の上に直接的に固着させるか支持体の上に固着させるために利用できる別の技法は、パルス化レーザー・アブレーション蒸着 (pulsed laser ablation deposition)、高周波プラズマ改質 (radio plasma modification)、物理的蒸着ならびに別の既知の技法を含む。また、前記の熱分解カーボ

ンに加えて、類似の特性を与えることにおいて有益であると考えられる別の材料はダイヤモンド様炭素被膜、シラン/シリコン・ガラス様表面、およびアルミナ、ヒドロキシアパタイトおよびチタニア等のような薄層セラミック被膜を含む。

#### 【0324】

代替的で例示的な実施形態において、前記の熱分解カーボンの被膜は前記において概説されているような調整されている有限の多孔度を伴って供給できる。このような調整されている有限の多孔度は2種類の異なる利点を提供する。第1に、このような多孔度は前記ステントがこの熱分解カーボンの被膜5070を伴う場合にその接触表面積を減少するために役立つことができ、これにより、そのステントと前記シース5014の内腔部との間の摩擦が減少できる。第2に、生体適合性のオイル、蠟質および粉末等のような潤滑性の材料をその被膜の多孔質な表面の中に注入または含浸することができ、これにより、摩擦係数をさらに減少させる潤滑性の材料の貯蔵手段を備えることができる。

10

#### 【0325】

図35および図36は前記ステント7000をその完全に無配備な状態として示している。この位置は前記装置5010を脈管の中に挿入してその遠位端部が1つの標的部位に操縦されている時のステントの位置である。このステント7000は前記シース5014におけるステント・ベッド5042の周囲および遠位端部5052において配置されている。前記軸部5012の遠位端部分5028は前記シース5014の遠位端部5052よりも遠位側にある。また、ステント7000は圧縮された状態にあり、シース5014の内表面部に摩擦接触している。

20

#### 【0326】

患者の体内に挿入される場合に、前記のシース5014および軸部5012はチューヒー・ポスト弁(Tuohy Borst valve)5058によりそれぞれの近位端部において一緒に係止されている。これにより、前記ステント7000の早発的な配備または部分的な配備を生じる可能性のあるこれらの軸部5012とシース5014との間のあらゆる滑動が阻止されている。その後、ステント100がその標的部位に到達して配備の準備ができると、チューヒー・ポスト弁5058が開いて、シース5014および軸部5012が一緒に係止状態から解除される。

#### 【0327】

前記送達装置5010がステント7000を配備する方法が図39~図43に基づいて最良に説明されている。図39において、前記送達装置5010は脈管9000の中に挿入されていて、そのステント・ベッド5042が罹患した部位に存在している。医師がステント7000の端部を示している軸部5012における放射線不透過性のマーカータ域部分5054および停止部材5040が標的の罹患した部位の近くに十分に配置されると決定した時に、医師はチューヒー・ポスト弁(Tuohy Borst valve)5058を開く。その後、医師は軸部5012を固定された位置に保持するためにその軸部5012におけるルア・ガイドワイヤハブ5020を把持する。次に、医師はシース5014よりも近位側に取り付けられているチューヒー・ポスト弁5058を把持して、図40および図41において示されているように軸部5012に対してそのチューヒー・ポスト弁5058を近位側に摺動させる。停止部材5040はステント7000がシース5014と共に後方に摺動することを防いでおり、これにより、シース5014が後方に移動する時に、ステント7000が当該シース5014の遠位端部5052から効果的に外に「押し出される」か、標的部位に対して所与の位置に保持される。このステント7000は罹患した状態の脈管9000に対して塞栓を形成する可能性を最小限にするために遠位側から近位側の方向に配備する必要がある。このステントの配備は、図42において示されているように、シース5014における放射線不透過性の帯域部分5054が放射線不透過性の停止部材5040よりも近位側になる時に完了する。この時点において装置5010はステント7000の中を通して後退可能になり、患者から除去される。

30

40

#### 【0328】

図36および図43は本発明に関連して使用できるステント7000の好ましい実施形

50

態を示している。このステント7000は、図36において、配備される前の、その無配備の圧縮状態において示されている。このステント7000は好ましくはニチノール等のような超弾性合金により作成されている。最も好ましくは、このステント7000は約50.5%（本明細書においては、これらの%値は原子の存在率を意味している）のNi～約60%のNi、最も好ましくは約55%のNiを含有していて、合金の残りの部分Tiを伴う合金により作成されている。好ましくは、このステント7000は体温において超弾性状態であり、好ましくは約21～約37の範囲内のAf温度を有する材料である。このようなステントの超弾性の設計により、前述のように、そのステントを回復可能に潰すことができ、異なる用途における多数の脈管装置に対応するステントまたはフレームとして使用できる。

10

#### 【0329】

ステント7000は前方および後方の各端部が開放した管状の部材であり、長手軸がこれらの端部の間に延在している。この管状の部材は患者の体内に挿入して脈管の中を通して操縦するための第1の比較的小さな直径（図30）、および1つの脈管における標的領域の中において配備するための第2の比較的大きな直径を有している。この管状の部材はその前後の端部の間に延在している複数の隣接しているフープ7002により作成されている。さらに、これらのフープ7002は複数の長手方向に沿う支柱部7004および隣接している各支柱部を接続している複数のループ7006を含み、この場合に隣接している各支柱部は対向している各端部においてそれぞれ接続していて実質的にS字またはZ字の形状のパタンを形成している。前記ステント7000はさらに隣接している各フープ7002を接続している複数の湾曲状の架橋部7008を含む。さらに、これらの架橋部7008は1つのループの中心からずれている各ループの接続点に対する架橋部において隣接している支柱部と一緒に接続している。

20

#### 【0330】

前記のような形状は前記ステントの全体におけるひずみを比較的に良好に分配することに役立ち、ステントの屈曲時に金属同士の接触を防ぎ、各特徴部分、支柱部、ループおよび架橋部の間の開口寸法を最小限にすることに役立つ。これらの支柱部、ループおよび架橋部の設計における数および性質は、ステントの動作特性および疲れ寿命特性を決定する際の重要な要因である。好ましくは、各フープ24～36つまたはそれ以上の支柱部を有している。さらに、ステントは、フープ1つあたりの支柱の数に対する支柱の長さ（インチ単位）の比率が200より大きいことが好ましい。なお、この支柱部の長さはそのステントの長手軸に対して平行な圧縮状態において測定されている。

30

#### 【0331】

各特徴部分に与えられる最大のひずみを最小限にするために、前記ステントは他の部分よりも破壊しにくいステントの各領域にひずみを分配する構造的な形状を利用している。例えば、ステントにおける一例の損傷しやすい領域は接続用の各ループの内側の半径部分である。これらの接続用のループはステントの全ての特徴部分における最大の变形を受ける。さらに、このループの内側の半径部分は通常においてそのステントにおける最大のひずみを有する領域になると考えられる。この領域はまた通常的にステントにおける最小限の半径部分である点において重要である。すなわち、応力の集中は可能な限りに最大の半径を維持することにより全体的に制御または最小化される。同様に、本発明者は架橋部および架橋部から各ループの接続点に到る部分における局所的なひずみの集中を最小限にすることを望んでいる。このことを達成するための一例の方法は、加えられる力に相当する各特徴部分の幅を維持しながら可能な限り最大の半径を利用することである。また、別の考えは、ステントにおける最大の開口面積を最小限にすることである。ステントを切り出す元のチューブの効率的な利用により、そのステントの強度および塞栓性の物質を捕捉する能力を増大できる。

40

#### 【0332】

前述のように、ポリマーおよび薬物、薬剤および/または化合物の組み合わせにより被覆されているステントはそのステントの配備中にそのステントに作用する力を増大させる

50

可能性がある。このような力の増加はステントを損傷させる可能性がある。例えば、前述のように、配備中に、前記のステントはその外側のシースを後方に摺動させる力に打ち勝つために停止部材に対して押し当てられる。例えば、200 mmよりも長い、比較的長いステントの場合に、シースの後退中にそのステントの端部に加えられる力は過剰になる可能性があり、そのステントの端部またはそのステントにおける他の部分に対して損傷を引き起こす可能性がある。したがって、そのステントの比較的大きな領域全体にその力を分配するステント送達装置が有益的であると考えられる。

#### 【0333】

図48はステント送達部分における改良された軸部5012を示している。この例示的な実施形態において、軸部5012は複数の起立部分5200を有している。これらの起立部分5200は任意の適当な寸法および形状を有することができ、任意の適当な様式で形成できる。また、これらの起立部分5200は前記軸部5012を形成している材料を含む任意の適当な材料を含むことができる。また、これらの起立部分5200の数も変更可能である。本質的に、これらの起立部分5200はステント7000の各要素の間における開口状の空間部分を占有できる。また、これらの空間部分は全て充填可能であり、選択した空間部分を充填することも可能である。換言すれば、前記の起立部分5200のパターンおよび数は好ましくはそのステントの設計により決定される。なお、図示の実施形態においては、前記の起立部分または突出部分5200は隣接している各フープ7002において隣接している各ループ7006の間および各架橋部7008の間において形成されているそれぞれの空間部分を占有するように配列されている。

#### 【0334】

前記の起立部分5200は多数の方法において形成できる。例えば、これらの起立部分5200は加熱されたクラムシェル金型またはワッフル型加熱ダイス(waffle iron heated die)による方法により形成できる。いずれの方法も複数の突出部分を含む内側軸部の低コストの大量生産を可能にする。

#### 【0335】

前記の起立部分5200の寸法、形状およびパターンは任意のステント設計に適合させるために変更可能である。これらの起立部分5200のそれぞれの高さは好ましくは内側の軸部5012と外側のシース5014との間に存在しているわずかな隙間を補う程度に十分に大きい。さらに、前記軸部5012における起立部分または突出部分5200の高さHは、軸部5012の外径IM(r)とシース5014の内径OM(r)との間の半径における差から、前記装置またはステント7000の壁厚WTを差し引いた値よりも、その最小値において、大きいことが好ましい。この関係を表している式は以下のように与えられる。

$$H > (OM(r) - IM(r)) - WT$$

#### 【0336】

例えば、前記軸部5012が2.03 mm(0.08インチ)の外径を有し、前記シース5014が2.54 mm(0.1インチ)の内径を有して、前記ステント7000の壁厚が0.203 mm(0.008インチ)である場合に、前記の起立部分または突出部分5200の高さは以下の値になる。

#### 【数1】

$$H > \left( \frac{0.100}{2} - \frac{0.080}{2} \right) - 0.008, \text{ または}$$

$$H > 0.002 \text{ インチ (0.005 センチメートル)}$$

#### 【0337】

前記起立部分5200の高さは好ましくはこれらの突出部分5200が圧縮可能でなければ前記シースの半径と前記軸部の半径との間の差よりも小さいことに注目することが重

要である。

【0338】

それぞれの起立部分5200は小形であるが、これらの起立部分5200の数を増やすことができ、各起立部分5200は少量の力をステント7000の異なる部分に加えるので、これにより、ステント7000を配備する力を分配してステント7000の特にその近位端部における損傷を防ぐことができる。前記起立部分5200はまたステント7000をその送達システムの中に装填する途中においてそのステント7000を保護する。本質的に、配備中にステント7000に作用する力と同一の力が装填中においてもそのステント7000に作用する。このステントの長手方向の柔軟性は、反復可能な短縮および正確な配置を確実にこなうために、そのステントが解放または配備される時にできるだけ小さな力をそのステントに加えることを必要としている。本質的に、前記ステント7000の長手方向の移動がその配備中に無いこと、または実質的に減少されてステント圧縮がなくなるか実質的に減少されることが好ましい。したがって、前記の起立部分5200が無ければ、ステント7000の配備時に、前記の圧縮力が前記の送達システムならびにステント7000を圧縮することになる。さらに、この圧縮のエネルギーは配備時に解放されて、ステント7000の正確な配置の可能性を低下させ、ステントの「跳び上がり(jumping)」の可能性の原因になる。一方、起立部分5200が存在すれば、そのステント7000は移動しにくくなり、これにより、圧縮がなくなるか実質的に減少できる。

10

【0339】

一例の代替的で例示的な実施形態において、前記ステントがその送達装置の軸部に位置合わせされると、このステントは加熱可能であり、外部から加圧することによりその送達システムの内側軸部の中に鏡像様の印影(imprint)を作成することができる。さらに、この印影は三次元的な表面を構成し、この表面は前記シースが後退する時にステントがその位置を維持することを可能にする。この三次元的な印影は熱のみ、圧力のみ、または、別の装置により作成可能である。

20

【0340】

前記の医療装置はいずれもその装置のすぐ周辺ではない別の領域への薬物、薬剤および/または化合物の局所的な送達のために利用できる。また、全身系的な薬物送達に付随する合併症の可能性を回避するために、本発明の医療装置は当該医療装置の近くの領域に治療用の薬剤を送達するために利用可能である。例えば、ラパマイシン被覆したステントはそのラパマイシンをそのステントの周囲の組織だけでなくそのステントの上流側およびそのステントの下流側の各領域にも送達することができる。組織の浸透性の程度は前記の薬物、薬剤または化合物、その薬物の濃度およびその薬剤の放出速度を含む多数の要因により決まる。さらに、同一のことが被覆処理された吻合装置においても言える。

30

【0341】

前記の薬物、薬剤および/または化合物/キャリアーまたはビヒクルの各組成物は多数の方法で配合できる。例えば、これらは製造性、被膜の完全性、滅菌性、薬物の安定性、および薬物の放出速度に影響を及ぼす種々の賦形剤および/または配合用の成分を含む付加的な成分または要素を用いて配合できる。本発明の例示的な実施形態において、前記の賦形剤および/または配合用の成分は即時放出用および持続型放出用の両方の薬物溶出プロファイルを達成するために添加できる。これらの賦形剤は酸/塩基性の物質または緩衝剤の成分等のような塩類および/または無機化合物、酸化防止剤、界面活性剤、ポリペプチド、タンパク質、スクロース、グルコースまたはデキストロースを含む炭化水素、EDTA等のようなキレート化剤、グルタチオン(glutathione)またはその他の賦形剤または薬剤を含むことができる。

40

【0342】

前記の医療装置のいずれも薬物、薬剤または化合物を含有している被膜により、または、単に薬物、薬剤または化合物を全く含まない被膜により被覆可能であることに注目することが重要である。加えて、医療装置の全体を被覆することができ、または、医療装置の一部のみを被覆することも可能である。また、前記の被膜は均一にすることもでき、不

50

均一にすることもできる。さらに、この被膜は不連続状であってもよい。

【0343】

前述のように、任意数の薬物、薬剤および/または化合物を任意数の医療装置を介して局所的に送達できる。例えば、ステントおよび吻合装置は前記において詳述されているような種々の病状および身体による反応を治療するための薬物、薬剤および/または化合物を含有している被膜を組み込むことができる。さらに、治療用の投薬量の薬物、薬剤および/または化合物により被覆されているかこれらをその他の方法により組み込むことのできる別の装置は、前記において略説されているステントグラフト、および、腹部大動脈瘤ならびに、例えば、胸部大動脈瘤等の別の動脈瘤を治療するための装置等のようなステントグラフトを利用している装置を含む。

10

【0344】

ステントグラフトは、その名称が意味するように、ステントおよびこのステントに取り付けられたグラフト材料を含む。図24は例示的なステントグラフト800を示している。このステントグラフト800は以下において詳細に説明されているような任意の種類ステントおよび任意の種類グラフト材料を含むことができる。図示の例示的な実施形態において、ステント802は自己拡張式の装置である。典型的な自己拡張式のステントは相互接続されている複数の支柱部の拡張可能な格子構造または網状構造を含む。本発明の好ましい実施形態において、その格子構造は材料の一体のチューブから、例えば、レーザー切断により、作成されている。

【0345】

本発明によれば、前記ステントは多様に構成できる。例えば、このステントは反復式の幾何学的形状を形成している複数の支柱部またはその類似物により構成できる。当業者であれば、ステントが特定の特徴部分を含むことおよび/または特定の1種類以上の機能を行なうことのために構成または適合できること、および代替的な設計がその特徴または機能を実行するために使用可能であること、が認識できる。

20

【0346】

図24において示されている本発明の例示的な実施形態において、前記ステント802の基材または支柱部は少なくとも2つのフープ804に構成することができ、各フープ804は約9つのダイヤモンド形を有するダイヤモンド形状に形成されている多数の支柱部806を含む。さらに、前記ステント802は隣接している各フープを互いに接続するためのジグザグ形状のリング808を含むことができる。これらのジグザグ形状のリング808は多数の代替的な支柱部810により形成可能であり、この場合に、各リングは54個の支柱部を有している。

30

【0347】

ステント802の内表面部または外表面部はグラフト材料により被覆可能であり、当該グラフト材料を支持できる。このようなグラフト材料812は当業者において既知の多数の材料により作成可能であり、織り状の、またはその他の形態のポリエステル、ダクロン(Dacron)(登録商標)、テフロン(Teflon)(登録商標)、ポリウレタン、多孔質ポリウレタン、シリコーン、ポリエチレンテレフタレート(polyethylene terephthalate)、多孔質ポリテトラフルオロエチレン(expanded polytetrafluoroethylene)(ePTFE)および種々の材料の混合物を含む。

40

【0348】

前記グラフト材料812は好ましくは所定の機械的特性を達成するように多様に構成することができる。例えば、このグラフト材料は単一または多数の織り目および/またはブリーツ状のパタンを含むことができ、または、ブリーツを有していてもいなくてもよい。例えば、このグラフト材料は平織り、サテン織りに構成することができ、長手方向のブリーツ、中断されているブリーツ、環状または螺旋状のブリーツ、半径方向に配向されているブリーツ、またはこれらの組み合わせを含むことができる。あるいは、このグラフト材料を編み状または編み組み状にすることも可能である。グラフト材料がブリーツ付きである本発明の実施形態においては、これらのブリーツは連続状または不連続状のいずれでも

50

よい。さらに、各プリーツを長手方向、円周方向、またはこれらの組み合わせの方向に配向できる。

【0349】

図24において示されているように、前記グラフト材料812はその表面に沿って、前記ステントグラフト800の長手軸に対して概ね平行に、延在している長手方向の複数のプリーツ814を含むことができる。これらのプリーツ814はステントグラフト800が、患者の体内に送達される場合等において考えられるように、その中心の回りに潰れることを可能にする。このことは比較的小さな外形の送達システムを提供し、このシステムからの、制御されて一貫している、配備様式を提供している。さらに、このような形態はしわおよびその他の幾何学的な不規則性を最小限に留めると考えられる。さらに、その後に行われる拡張の際に、前記ステントグラフト800はその自然な円筒形の形状を有し、各プリーツ814は均一に、かつ対称形に開く。

10

【0350】

加えて、前記プリーツ814はステントグラフトの製造を容易にすることに役立っており、これらは前記長手軸に平行な方向を示して、これらの線に沿うステントのグラフトに対する取り付けを可能にすることにより、取り付け後におけるそのステントに対するグラフトの偶発的な換れを抑制している。また、グラフトのプリーツ状のエッジ部分だけが前記送達システムの内表面部に対して摩擦を伴って接触するので、ステントグラフト800をその送達システムから押し出すために必要とされる力も減少できる。これらのプリーツ814のさらに別の利点は血液がこれらプリーツ814の各溝の中において概ね均一に凝固して、グラフトの表面上における非対称的な、または大形の凝固物の形成を抑制することにより、塞栓の危険性を減少していることである。

20

【0351】

図24において示されているように、グラフト材料812は1つ以上の、好ましくは複数の半径方向に配向されているプリーツ中断部分816も含むことができる。これらのプリーツ中断部分816は一般的に実質的に円形であり、長手軸に対して垂直に配向されている。これらのプリーツ中断部分816はグラフトおよびステントが選択的な位置において比較的的良好に屈曲することを可能にしている。このような設計により、良好な圧着性および改善された耐換れ性を有するグラフト材料が得られる。

30

【0352】

前記のグラフト材料は編み状または織り状にすることができ、縦編み状または横編み状にすることも可能である。この材料を縦編み状にする場合に、この材料はベロア状またはタオル状の表面を備えることができ、このことは血餅の形成を速めると考えられ、これにより、周囲の細胞構造中へのステントグラフトまたはステントグラフトの部品の一体化が促進できる。

【0353】

グラフト材料は、ポリウレタン接着剤等のような接着剤、ポリフッ化ビニリデン (poly vinylidene fluoride)、ポリプロピレン、ダクロン (Dacron) (登録商標) または任意の他の適当な材料による複数の従来式の縫合糸、超音波溶接、機械的締め込み、および各種ステーブルを含む当業者において知られている多くの構造または方法によりステントまたはその他のグラフト材料に取り付けることができる。

40

【0354】

前記ステント802および/またはグラフト材料812は前記の薬物、薬剤および/または化合物の内の任意のものにより被覆できる。一例の例示的な実施形態において、ラパマイシンが前記の材料および方法の内の任意のものを利用してグラフト材料812の少なくとも一部分に固着できる。また、別の例示的な実施形態においては、ラパマイシンをグラフト材料812の少なくとも一部分に固着させて、ヘパリン (heparin) またはその他の抗血栓性の物質をステント802の少なくとも一部分に固着できる。このような構成により、平滑筋細胞の過剰増殖を最小限にするか実質的に無くすために、ラパマイシンにより被覆されたグラフト材料812を利用することが可能になり、ヘパリン (heparin) に

50

より被覆されたステントは血栓の可能性を実質的に減少できる。

【0355】

使用する特定の1種類以上のポリマーは、そのポリマーを固定する特定の材料により決まる。加えて、特定の薬物、薬剤および/または化合物もまたこのポリマーの選択に影響を及ぼす可能性がある。前述のように、前記の1種類以上のポリマーおよび方法を利用することによりラパマイシンをグラフト材料812の少なくとも一部分に固着できる。また、別の代替的で例示的な実施形態においては、ラパマイシンまたは任意の他の薬物、薬剤および/または化合物が多く既知の方法を利用することによりグラフト材料812中に直接的に含浸できる。

【0356】

さらに別の代替的で例示的な実施形態において、前記ステントグラフトは前記グラフト材料を間に挟んだ状態の2つのステントにより形成可能である。図25は内側ステント902、外側ステント904およびこれらの中に挟まれているグラフト材料906により形成されているステントグラフト900の簡単な図である。これらのステント902, 904およびグラフト材料906は前述の材料と同一の材料により形成できる。前述のように、内側ステント902はヘパリン (heparin) 等のような抗血栓剤または抗凝固剤により被覆することができ、外側ステント904はラパマイシン等のような抗増殖剤により被覆できる。あるいは、グラフト材料906は前述の薬物、薬剤および/または化合物およびこれらの組み合わせの内の任意のものにより被覆でき、または、前記3種類の構成要素の全てを同一または異なる薬物、薬剤および/または化合物により被覆することも可能である。

【0357】

さらに別の代替的で例示的な実施形態において、前記ステントグラフトはグラフトカフス部を含むように変更できる。図26において示されているように、グラフト材料906は外側ステント904の周囲に折り返されてカフス部908を形成することができる。この例示的な実施形態においては、カフス部908にラパマイシンおよびヘパリン (heparin) を含む薬物、薬剤および/または化合物を装填できる。さらに、前記の方法および材料を利用するか、その他の手段により、薬物、薬剤および/または化合物をカフス部908に固着できる。例えば、これら薬物、薬剤および/または化合物をカフス部908の中に捕捉して、グラフト材料906がこれらの薬物、薬剤および/または化合物を溶出する拡散バリアとして作用することができる。選択された特定の材料およびその物理的特性は前記溶出の速度を決定すると考えられる。あるいは、前記カフス部908を形成しているグラフト材料906を1種類以上のポリマーにより被覆して前述のようにその溶出速度を調整することも可能である。

【0358】

ステントグラフトは動脈瘤の治療のために利用できる。動脈瘤は、通常において全身系的なコラーゲンの合成また構造的な欠陥により生じる、動脈壁部における1つ以上の層の異常な拡張である。腹部大動脈瘤は、通常において2つの腸骨動脈の一方または両方の中またはその近くにおいて、または、各腎動脈の近くにおいて存在している、大動脈の腹部における動脈瘤である。この動脈瘤は、例えば、各腎臓の下方における罹患した大動脈の腎下部内に生じる場合が多い。また、胸部大動脈瘤は大動脈の胸部内における動脈瘤である。これらは治療しないままに放置すると、その動脈瘤が破裂して、通常、急速で致命的な出血を生じる。

【0359】

動脈瘤はこれらの位置および一群の動脈瘤の数により分類または類別できる。一般的に、腹部大動脈瘤は5種類の型に分類できる。I型の動脈瘤は各腎動脈と各腸骨動脈との間に存在する単一の拡張部分である。一般的に、I型の動脈瘤においては、その大動脈は各腎動脈とその動脈瘤との間、およびその動脈瘤と各腸骨動脈との間において健康である。

【0360】

IIA型の動脈瘤は各腎動脈と各腸骨動脈との間に存在する単一の拡張部分である。こ

10

20

30

40

50

の I I A 型の動脈瘤においては、その大動脈は各腎動脈とその動脈瘤との間において健康であるが、その動脈瘤と各腸骨動脈との間において健康ではない。換言すれば、この拡張部分は大動脈の分岐部分にまで延在している。また、I I B 型の動脈瘤は3つの拡張部分を含む。これらの内の1つの拡張部分は各腎動脈と各腸骨動脈との間に存在している。前記 I I A 型の動脈瘤と同様に、大動脈はその動脈瘤と各腎動脈との間において健康であるが、その動脈瘤と各腸骨動脈との間において健康ではない。また、他の2つの拡張部分は大動脈の分岐部分と、各外腸骨および各内腸骨の間の各分岐部分との間における、各腸骨動脈の中に存在している。この場合に、これらの腸骨動脈はその腸骨分岐部分と動脈瘤との間において健康である。I I C 型の動脈瘤もまた3つの拡張部分を含む。しかしながら、この I I C 型の動脈瘤においては、各腸骨動脈内の拡張部分はその腸骨分岐部分にまで延在している。

10

## 【0361】

さらに、I I I 型の動脈瘤は各腎動脈と各腸骨動脈との間において存在する単一の拡張部分である。この I I I 型の動脈瘤においては、その大動脈は各腎動脈とその動脈瘤との間において健康ではない。換言すれば、この拡張部分は各腎動脈にまで延在している。

## 【0362】

破裂した腹部大動脈瘤は現在、米国において13番目に多い死因である。腹部大動脈瘤の慣例的な管理は外科バイパス術であり、その関連の部分または拡張した部分の中へのグラフトの配置を伴う。経腹膜的または腹膜後的な方式における合成グラフトによる切除が標準的な治療法であったが、この方法は相当な危険性を伴う。例えば、合併症として、手術時の心筋虚血、腎不全、勃起不能、腸虚血、感染、下肢虚血、麻痺を伴う脊髄損傷、大動脈 - 腸瘻 (aorta-enteric fistula) および死亡が含まれる。腹部大動脈瘤の外科的治療は無症候性の患者において5%、症候性の患者において16~19%という全体的な死亡率を伴い、破裂した腹部大動脈瘤を伴う患者においては50%程度という高い死亡率である。

20

## 【0363】

従来の外科手術に伴う不都合な点は、その死亡率の高さに加えて、大手術による切開部分および腹腔の開口部に伴う長期の回復期間、大動脈に対するグラフトの縫合における困難さ、グラフトを支持して補強する既存の血栓部分の喪失、腹部大動脈瘤を有する多くの患者における手術の不適切さ、および動脈の破裂後の緊急状態における手術の実施に付随する問題を含む。さらに、一般的な回復期間は病院内における1~2週間であり、さらに、合併症がその後生じた場合には、2~3ヶ月またはそれ以上の自宅における回復期間になる。腹部大動脈瘤を有する多くの患者はこれら患者の多くが高齢であるという事実に加えて、別の慢性疾患、例えば、心疾患、肺疾患、肝疾患および/または腎疾患を有しているため、手術の理想的な候補者とは言えない。

30

## 【0364】

動脈瘤の発生は腹部領域に限らない。腹部大動脈瘤は一般に最もよく知られているが、大動脈における別の領域内またはその分岐部分の1つにおける動脈瘤も有りうる。例えば、動脈瘤は胸部大動脈の中に生じる場合がある。腹部大動脈瘤の場合と同様に、胸部大動脈内の動脈瘤の治療に対して広く受け入れられている方法はプロテアーゼ装置によるその動脈瘤部分の置換を含む手術による修復である。このような手術は、前述のように、高い危険性および相当な死亡率および罹患率を伴う大がかりな作業である。

40

## 【0365】

過去5年間に亘り、動脈瘤の、特に、腹部大動脈瘤の、治療のために比較的に低い侵襲性の経皮的な、例えば、カテーテル関連型の技法の開発を目的とした多くの研究が行なわれている。この技法は脈管ステントの開発により容易化されており、これらの脈管ステントはステントグラフトまたは体内グラフト (endograft) を形成するための標準的な薄壁型のグラフト材料と共に使用可能であり、このようなグラフト材料と共に用いられている。このような比較的に低い侵襲性の治療の潜在的な利点は、手術による罹患率および死亡率が減少すること、および病院および集中治療室に滞在している期間が短くなることを含

50

む。

【0366】

ステントグラフトまたは体内プロテーゼは現在において米国食品医薬品局（FDA）により認可されており、市販されている。この送達方法は一般的に総大腿動脈または上腕動脈等のような遠隔の動脈の外科的切開部分を介して得られる脈管接近部分を通して行なわれる高度な血管造影技法を含む。この場合に、適当な寸法の導入装置をガイドワイヤ上に配置する。その後、カテーテルおよびガイドワイヤを動脈瘤の中に通して、ステントグラフトを収容している適当な寸法の導入装置と共に、そのステントグラフトをガイドワイヤに沿って適当な位置まで前進させる。このステントグラフト装置の一般的な配備は、当該ステントグラフトの位置が内側安定化装置により維持されている状態で、外側シースを後退させる必要がある。大抵のステントグラフトは自己拡張式であるが、さらに別の脈管形成方法、例えば、バルーン脈管形成術もステントグラフトの位置を固定するために必要とされる場合がある。さらに、このようなステントグラフトの配置の後に、標準的な血管造影図を得ることが可能になる。

10

【0367】

一般的に6.67mm（20フレンチ（3フレンチ（F）=1mm））よりも大きい前記の各装置の大きな直径により、動脈切開部分の閉鎖は外科手術による修復を必要とする。さらに、一部の方法は動脈瘤を適正に治療するために、または、両方の下肢に対する流れを維持するために、下腹動脈塞栓形成、脈管結紮または外科的バイパス術等のようなさらに別の外科技法を必要とする場合がある。これと同様に、一部の方法は動脈瘤を有効に排除すると共にその漏れを効率的に管理するために、脈管形成術、ステント配備、および塞栓形成等のようなさらに別の高度なカテーテルによる技法を必要とする。

20

【0368】

前記の体内プロテーゼは従来の外科技法に優る著しい改善を示しているが、変化する生物学的な諸条件に対応してこれらの体内プロテーゼ、その使用方法および適用性を改善する必要がある。したがって、腹部大動脈瘤および胸部大動脈瘤を含む動脈瘤を治療するための安全で効果的な別の手段を提供するために、現在において知られている体内プロテーゼおよびこれらの送達システムに伴う多数の問題を解決する必要がある。これらの体内プロテーゼの使用における一つの問題は体内漏れの防止および脈管における通常の流体力学的な力による破裂である。いずれの技法を採用している装置も必要に応じて位置合わせおよび再位置合わせすることが簡単であることが好ましく、急速な液密シールを形成することも好ましく、さらに、動脈瘤のある脈管および分岐している各脈管の両方における通常の血流に対して影響することなく移動を阻止するように固定されていることが当然に好ましい。加えて、前記の技法を採用している装置は分岐状の脈管、曲がりくねっている脈管、急な角度の脈管、部分的に罹患した脈管、石灰化している脈管、異形の脈管、短い脈管および長い脈管の中において固定、密封および維持が可能であることが当然に好ましい。さらに、このことを達成するためには、前記の体内プロテーゼは短期間および長期間に亘る液密シールおよび固定位置を維持しながら伸長可能であり、再構成可能であることが当然に望ましい。

30

【0369】

また、体内プロテーゼはカテーテル、ガイドワイヤおよび開放性の外科的介入の必要性を実質的に無くすその他の装置により経皮的に送達できることも当然に好ましい。したがって、カテーテルの中における体内プロテーゼの直径は重要な要因になる。このことは胸部大動脈のような比較的大きな脈管内における動脈瘤の場合に特に言えることである。

40

【0370】

前述のように、1つ以上のステントグラフトを動脈瘤の治療のために利用することができる。これらのステントグラフトまたは体内プロテーゼは多くの材料および形態を含むことができる。図27は腹部大動脈瘤を治療するための例示的なシステムを示している。このシステム1000は第1のプロテーゼ1002および2つの第2のプロテーゼ1004、1006を有しており、これらプロテーゼは組み合わせの状態動脈瘤1008に対し

50

てバイパス形成している。この図示の例示的な実施形態において、前記システム 1000 の近位側の部分は動脈瘤 1008 の上流側における動脈の部分 1010 内に位置合わせすることができ、当該システム 1000 の遠位側の部分はその動脈または各腸骨動脈 1012, 1014 等のような異なる動脈の下流側部分の中に位置合わせできる。

【0371】

本発明によるシステム内において用いられるプロテーゼは一般的に開口状の近位端部および開口状の遠位端部を有する内部空間または内腔部を定めている相互に連結している複数の支柱部による支持体、ステントまたは格子構造を含む。さらに、この格子構造は内表面部および外表面部も定めている。この格子構造の内表面部および/または外表面部、またはこの格子構造の一部分は少なくとも 1 種類のガasket 材料またはグラフト材料により被覆することができ、または、これを支持することができる。

10

【0372】

本発明の好ましい実施形態において、プロテーゼが拡張状態または膨張状態の位置と未拡張状態または収縮状態の位置との間、およびこの間の任意の位置において移動可能である。本発明の一部の例示的な実施形態において、完全に潰れた状態から完全に拡張した状態のみに移動するプロテーゼを提供することが望ましい場合がある。また、本発明の別の例示的な実施形態において、プロテーゼを拡張した後に、そのプロテーゼを潰すか部分的に潰すことが望ましい場合がある。このような能力は外科医がこれらのプロテーゼを適当に位置合わせするか再位置合わせするために有益である。本発明によれば、前記プロテーゼは自己拡張式にすることができ、または、バルーンまたはその類似物等のような膨張可能な装置により膨張可能にすることもできる。

20

【0373】

図 27 に戻り、前記システム 1000 は腹部大動脈の腎下頸部 1010 内に配備されており、その上流側において、この動脈は第 1 および第 2 の各総腸骨動脈 1012, 1014 に分かれている。図 27 は腎下頸部 1010 内に位置合わせされている第 1 のプロテーゼまたはステントガasket 1002 および 2 つの第 2 のプロテーゼ 1004, 1006 を示しており、これら第 2 のプロテーゼの各近位端部はステントガasket 1002 における近位側部分に係合しており、各遠位端部は各総腸骨動脈 1012 または 1014 の中にそれぞれ延在している。図示のように、第 2 のプロテーゼの各本体部分は動脈瘤 1008 の場所を通過している導管または流体の流路を形成している。本発明の好ましい実施形態において、前記システム 1000 の各部品は動脈瘤が存在している動脈の部分にバイパス形成する流体の流路を定めている。

30

【0374】

前記第 1 のプロテーゼは密封材料または発泡材料を支持する支持基材またはステントを含み、その少なくとも一部分は生物学的な流体の流路を横切って、例えば、血液の流路を横切って位置合わせされている。本発明の好ましい実施形態において、前記第 1 のプロテーゼ、ステントおよび密封部材は半径方向に拡張可能であり、当該プロテーゼにおける近位側部分と当該プロテーゼにおける遠位側部分との間に中空の空間部分を定めている。さらに、この第 1 のプロテーゼは当該プロテーゼを動脈内に位置合わせして固定するための 1 つ以上の構造部分、および少なくとも 1 つの第 2 のプロテーゼ、例えば、バイパスプロテーゼに係合してこれを固定するための 1 つ以上の構造部分も有することができる。

40

【0375】

前記第 1 のプロテーゼにおける支持基材またはステントは多様な材料により形成可能であり、多様な形状に構成することができ、これらの形状および使用方法は当該技術分野において周知である。例示的な従来技術のステントが米国特許第 4,733,665 号 (パルマズ (PalmaZ))、米国特許第 4,739,762 号 (パルマズ (PalmaZ)) および米国特許第 4,776,337 号 (パルマズ (PalmaZ)) において開示されており、これらの特許はそれぞれ参照により本明細書に組み入れられている。

【0376】

本発明の好ましい実施形態において、前記第 1 のプロテーゼのステントはニチノールま

50

たはステンレス・スチール等のような金属または金属合金により形成されている押しつぶし可能で柔軟な自己拡張式の格子構造または基材である。ステンレス・スチールにより形成されている構造体は、例えば、編み組み状の形態に換じる等による所定の様式でこのステンレス・スチールを構成することにより自己拡張式にすることができる。さらに好ましくは、前記ステントは密封材料を支持する管状フレームである。なお、用語「管状 ( tubular ) 」は、本明細書においては、間に中空の空間部分または内腔部を定めている 1 つ以上の側壁部を有している任意の形状を意味しており、その断面形状は一般に円筒形、楕円形、長円形、長方形、三角形または任意の他の形状にすることができる。さらに、この形状はステントまたはプロテーゼに対して押圧できる種々の力の結果として変化させるか変形可能にすることができる。

10

**【 0 3 7 7 】**

前記ステントにより支持される密封材料またはガスケット部材は多様な材料により形成可能であり、多様な形状に構成することができ、これらの形状および使用方法は当該技術分野において周知である。本発明の前記の態様と共に使用するための例示的な材料が米国特許第 4 , 7 3 9 , 7 6 2 号 ( パルマズ ( Palmaz ) ) および米国特許第 4 , 7 7 6 , 3 3 7 号 ( パルマズ ) において開示されており、これらは共に参照により本明細書に組み入れられている。

**【 0 3 7 8 】**

前記の密封材料またはガスケット部材は任意の適当な材料を含むことができる。例示的な材料は好ましくは連続気泡型発泡材料および独立気泡型発泡材料を含むがこれらに限定されない生体耐久性で生体適合性の材料を含む。さらに、例示的な材料はポリウレタン、ポリエチレン、ポリテトラフルオロエチレン ( polytetrafluoroethylene ) 、 およびその他の種々のポリマー材料を含み、好ましくは織り状または編み状であり、ダクロン ( Dacron ) ( 登録商標 ) 等のような柔軟性の構造を提供する。高度に圧縮性の発泡材料が特に好ましく、比較的的良好な送達のために圧着状態の外形に維持できることが好ましい。さらに、この密封材料または発泡材料は好ましくは圧縮状態にあるときに血液に対して実質的に不透過性である。

20

**【 0 3 7 9 】**

前記密封材料は前記ステントの 1 つ以上の表面部分を被覆することができ、そのステントの内壁部または外壁部、または、これらの両方に沿って存在することができ、好ましくは、そのステントの近位端部または近位側部分を横切って延在している。この密封材料は、例えば、前記第 1 のプロテーゼと動脈壁部との間、および当該第 1 のプロテーゼの内腔部の中に 1 つ以上のバイパスプロテーゼを配備した後におけるこれらバイパスプロテーゼの周囲等のような、前記第 1 のプロテーゼの周囲におけるあらゆる血流を防止するために役立つ ( 以下においてさらに詳細に説明されている ) 。

30

**【 0 3 8 0 】**

本発明の好ましい実施形態において、前記密封材料はステントの近位端部の一部をステントの外壁部の少なくとも一部に沿って広がり、これを覆う。

**【 0 3 8 1 】**

本発明の一部の実施形態において、ステントの近位側部分を被覆している密封材料の部分が、ガイドワイヤを位置合わせするために、第 2 のプロテーゼ等のようなシステム部品を位置合わせするために、さらに / または、好ましくは、第 2 のプロテーゼ等のような 1 つ以上のシステム部品に係合するために、1 つ以上の穴、孔、点、スリット、スリーブ、フラップ、弱めスポット、ガイド等を有することが望ましい場合がある。例えば、カバーまたはその類似物として構成されていて穴を有する密封材料がステントの内腔部を部分的に閉塞することができる。

40

**【 0 3 8 2 】**

前記の開口部は主としてその用途に適合するように多様に構成できる。これらの構造は前記第 1 のプロテーゼの中における 1 つ以上の、好ましくは、多数のプロテーゼの適当な横並びの配置を助長し、本発明の一部の実施形態において、この密封材料は完全に配備状

50

態のシステムまたは部品の特定の形状を維持することを補助するために構成または適合できる。さらに、前記の開口部はプロテーゼの配備の前に存在していてもよく、または、配備処置の一部としてプロテーゼの中に形成することもできる。前記開口部の種々の機能が以下の説明により明らかになる。本発明の例示的な実施形態において、前記密封材料は単一の穴を有する発泡体カバーである。

【0383】

前記密封材料は種々のコネクタの内の任意のものにより前記ステントに取り付けることができ、このようなコネクタとしては、ポリフッ化ビニリデン (polyvinylidene fluoride)、ポリプロピレン、ダクロン (Dacron) (登録商標) または任意の他の適当な材料による複数の従来型の縫合糸が含まれる。さらに、前記密封材料をステントに取り付ける別の方法は接着剤、超音波溶接、機械的な締めおよびステーブル等を含む。

10

【0384】

さらに、1つ以上のマーカーステントの内部または上部においてその近位端部と遠位端部との間に随意的に配置することができる。好ましくは、2つ以上のマーカーステントの解剖学的な特徴部分または他のシステム部品に関連して、プロテーゼにおける所与の位置を確認するために、または、そのプロテーゼの所与の位置またはその一部分を確認するために寸法決めおよび/または位置合わせされている。

【0385】

前記第1のプロテーゼは、一般的に動脈瘤の上流側における動脈通路内に配備され、その動脈を開いて拡張すること、前記システムの種々の部品を適正に位置合わせして固定すること、および他の部品との組み合わせにおいて、前記システムまたはその各部分を流体の漏れに対して密封すること、のために機能する。例えば、この密封用のプロテーゼは患者における腹部大動脈瘤と各腎動脈との間の腎下頸部内に配備されて腹部大動脈瘤の治療を補助することができる。

20

【0386】

図27~図29は本発明の例示的な密封用プロテーゼを示している。この密封用プロテーゼ1002は一般的に複数の相互接続している支柱部1018により作成されている円筒形または楕円形の自己拡張型の格子構造、支持体またはステント1016を含む。このステント1016は2つの開口端部、すなわち、近位端部1022と遠位端部1024を有する内部空間部分または内腔部1020を定めている。さらに、1つ以上のマーカーステントの内部または上部においてその近位端部1022と遠位端部1024との間に配置できる。

30

【0387】

前記ステント1016はさらに少なくとも2つの好ましくは(図28において示されているように)8つの互いに離間している長手方向の脚部1028を有することができる。好ましくは、各支柱部1018により形成されているダイヤモンド形状の各頂点1030から延出している脚部が存在している。少なくとも1つの脚部、好ましくは各脚部がその遠位端部に隣接しているフランジ部分1032を有しており、このフランジ部分1032はステント1016がその部分的なまたはほぼ完全な配備の後にその送達装置内に後退することを可能にして、これを適正な位置合わせのために回転または他の様式により再位置合わせできるようにする。

40

【0388】

図29はステントガスケット1002の近位端部1022を被覆している密封材料1034を示している。図29において示されている例示的な実施形態において、密封用プロテーゼ1002は第1の開口部または穴1036および第2の開口部またはスリット1038を有する密封材料1034を含む。このガスケット材料は前記ステントの内部または外部の少なくとも一部分を被覆し、最も好ましくは、そのステントの外部の実質的に全体を被覆する。例えば、ガスケット材料1034はステント1016をその近位端部1022から遠位端部1024まで被覆するが、好ましくは長手方向の各脚部1028を被覆しないように構成できる。

50

## 【0389】

前記密封材料1034は各バイパスプロテゼ1004および1006を配備した後に(図27において示されている)、血液がこれらバイパスプロテゼ1004および1006の周囲に流れること、およびステントガスカート1002自体の周囲に流れること、を妨げるために役立つ。このような実施形態において、前記密封材料1034はステント1016の外部およびステント1016の内部の少なくとも一部分に沿って配置されている圧縮可能な部材またはガスカートである。

## 【0390】

前記第2のプロテゼ1004および1006は図27に関連して説明されているようなステントグラフトを含むことができ、前述のように、薬物、薬剤および/または配合物の内の任意のものにより被覆できる。換言すれば、前記のステントおよび/またはグラフト材料は前述のポリマーおよび方法の内の任意のものを利用することにより前述の薬物、薬剤および/または化合物の内の任意のものにより被覆できる。さらに、前記ステントガスカート1002も前述の薬物、薬剤および/または化合物の内の任意のものにより被覆できる。換言すれば、前記のステントおよび/または密封材料は前述のポリマーおよび方法の内の任意のものを利用することにより前述の薬物、薬剤および/または配合物の内の任意のものにより被覆できる。特に、ラパマイシンおよびヘパリン(heparin)は平滑筋細胞の過剰増殖および血栓症を防止するために重要であると考えられる。また、別の薬物、薬剤および/または化合物も利用可能である。例えば、再内皮化を促進する薬物、薬剤および/または化合物を利用することにより生体内への前記プロテゼの組み込みを容易にすることができる。また、塞栓材料を前記ステントグラフトに組み込むことにより内部漏れの可能性を減少できる。

## 【0391】

腹部大動脈瘤を修復するための前述のシステムが前記システムの一例であることに注目することが重要である。すなわち、ステントグラフトを含む多くの動脈瘤修復システムが適当な薬物、薬剤および/または化合物ならびにこれらの組み合わせにより被覆できる。例えば、胸部大動脈瘤を類似した様式で修復することができる。また、動脈瘤の種類または生体内におけるその位置にかかわらず、前記修復システムを構成している各部品はステントグラフトに関連して前述のような適当な薬物、薬剤および/または化合物により被覆できる。

## 【0392】

動脈瘤、特に腹部大動脈瘤の治療に伴う困難さは内部漏れである。内部漏れは一般にステントグラフトの内腔部の外側であって、当該ステントグラフトにより治療されている動脈瘤嚢または隣接している脈管部分の内部における血流の持続として定義されている。本質的に、これらの内部漏れは2種類の主なメカニズムの内の1つにより生じ、それぞれのメカニズムは多数の可能な様相を有している。第1のメカニズムは動脈瘤嚢または脈管部分の不完全な密封または除外を含む。また、第2のメカニズムは逆流を含む。この種の内部漏れにおいては、動脈瘤嚢の中への血流が開存性の副行脈管、特に腰動脈または下腸間膜動脈からの逆流により逆転する。さらに、この種の内部漏れはステントグラフトの周囲において完全な密封が達成されている場合においても生じる可能性がある。また、内部漏れがステントグラフトの不全、例えば、グラフトの布材における断裂等により発展する可能性もある。

## 【0393】

前記の内部漏れはその型により分類できる。I型の内部漏れはステントグラフトの近位側または遠位側の取り付け部位におけるグラフトの周囲(prigraft)の漏れである。本質的に、この種の内部漏れはステントグラフトの各端部における非効果的または不適当な密封により血流の持続したグラフトの周囲における通路が発展している場合に生じる。このI型の内部漏れには、ステントグラフトの不適正な寸法決め、ステントグラフトの移動、不完全なステントグラフトの拡張および動脈内腔の不規則な形状を含む多数の可能性のある原因がある。また、II型の内部漏れは大動脈における開存性の分岐部分からの動脈

10

20

30

40

50

瘤嚢内への持続した副行状の血流である。本質的に、動脈瘤嚢内における圧力は副行状の分岐部分よりも低く、これにより、血流の逆行が生じる。このようなⅠⅠ型の内部漏れの発生源は副腎動脈、精巣動脈、腰動脈、正中仙骨動脈、下腸間膜動脈および脊髄動脈を含む。また、ⅠⅠⅠ型の内部漏れは腹部大動脈瘤の修復システムまたはその部品、例えば、ステントグラフトの構造的な不全により生じる可能性がある。このⅠⅠⅠ型の内部漏れはまたモジュール式の部品を採用しているシステムにおける連結部分の不全により生じることも有りうる。このⅠⅠⅠ型の内部漏れの発生原因はステントグラフトの布材における断裂、引裂きまたは穴、モジュール式部品の不適正な寸法決め、およびモジュール式部品の制限されている重なりを含む。また、ⅠⅤ型の内部漏れはグラフト材料自体の中を通過する血流である。この血流はグラフト材料をステントに取り付けるためのステーブルまたは縫合糸により生じるグラフト材料の穴またはその布材における小孔を通して流れる。このような穴を通る血流は高度に多孔質なグラフトの布材により一般的に生じる。また、Ⅴ型の内部漏れまたは内部張力は放射線学的に検出可能な内部漏れを伴わない動脈瘤嚢における持続したまたは再発する加圧である。このⅤ型の内部漏れの可能性のある原因は血栓による圧力の伝達、高度に多孔質なグラフト材料、または隣接している大動脈の内腔を含む。

10

#### 【0394】

前述のそれぞれの型の内部漏れに対応する多数の可能な治療の選択肢が存在している。特定の治療の選択肢は主にその内部漏れの原因により決まり、これらの選択肢は必ずしも常に有効であるとは限らない。本発明は内部漏れの発生を無くすか実質的に減少させることを目的としている、本明細書において説明されている例示的な装置等のような、既存の脈管内式腹部大動脈瘤修復用のシステムまたは装置の改良を目的としている。

20

#### 【0395】

前記の改良は腹部大動脈修復システムを構成している種々の部品の少なくとも一部分を、以下において説明されているように、創傷の治癒を促進する薬物、薬剤および/または化合物により被覆する処理を含む。例えば、図27において示されている例示的なシステム1000の各部分は創傷の治癒過程を誘発して促進する1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物により被覆可能であり、これにより内部漏れの危険性が減少または実質的に減少できる。前記2つの第2のプロテーゼ1004および1006のそれぞれの端部および第1のプロテーゼ1002の全体は内部漏れが最も起こりやすい領域であるので、これらを被覆することが特に有利であると考えられる。しかしながら、ステントグラフトの全体、すなわち、グラフト材料およびステントを被覆することは前記の内部漏れの型に応じてその有益性を実証することができる。現行において利用可能な方法により内部漏れを停止することは常に可能であるとは限らないが、本発明による局所的に送達される創傷治癒用の薬剤の使用は急性および慢性の内部漏れを効果的に停止または阻止することに役立つと考えられる。本発明が任意の腹部大動脈瘤修復システムとの組み合わせにおいて、または、漏れが潜在的な問題である任意の別の種類のグラフト部品との組み合わせにおいて利用可能であることに注目することが重要である。また、本発明は前記のⅠ型、ⅠⅠⅠ型、ⅠⅤ型およびⅤ型の内部漏れに関連して利用可能である。

30

#### 【0396】

通常創傷の治癒は本質的に3種類の段階または相において生じ、これらはある程度の重なりを有している。第1の相は細胞移動および炎症である。この相は数日間に亘り継続する。第2の相は新しいコラーゲン合成を伴う2~4週間に亘る線維芽細胞の増殖である。さらに、第3の相は癒痕のリモデリングであり、一般的に1ヶ月~1年に亘り継続する。この第3の相はコラーゲンの架橋および活性コラーゲンの代謝回転を含む。

40

#### 【0397】

前述のように、前記の修復システムを介して修復部位に局所的に送達できる特定の薬物、薬剤および/または化合物が存在しており、この修復システムは創傷の治癒を促進し、この創傷の治癒によりさらに内部漏れの発生が無くなるか実質的に減少できる。例えば、創傷の治癒における早期の増加したコラーゲン生成はその創傷の強度を高める。したがっ

50

て、コラーゲンを前記の修復システムに組み合わせて創傷の強度を高めて血小板の凝集およびフィブリンの形成を促進することができる。加えて、特定の増殖因子を前記の修復システムに組み合わせて血小板の凝集およびフィブリンの形成を促進すると共に創傷の強度を高めることができる。

【0398】

血小板由来増殖因子は有糸分裂を誘発し、結合組織内における増殖のための漿液中における主要なマイトジェンである。また、血小板第4因子はヘパリン (heparin) の中和により血液凝固を促進する血小板放出タンパク質である。これらの血小板由来増殖因子および血小板第4因子は炎症および修復において重要である。これらはヒトの単核細胞、好中球、平滑筋細胞、線維芽細胞および炎症細胞に対して活性である。また、形質転換増殖因子は骨髄による血液細胞の増殖、分裂および成熟を調整するために体内において生成されるポリペプチドホルモンまたは生物学的因子の複合的な系統群の一部である。この形質転換増殖因子は種々の組織および血小板において見出されており、生体内に植え込まれた創傷の空洞の中における全体のタンパク質、コラーゲンおよびDNAの内容物を刺激することが知られている。また、コラーゲンとの組み合わせにおける形質転換増殖因子は創傷の治癒において極めて有効であることが既に示されている。

10

【0399】

血餅が形成し始める時にいつでもその体内において一連の反応が生じる。これらの反応における主要な開始因子は組織因子/VIIa複合体と呼ばれる酵素系である。したがって、組織因子/VIIaは血液凝固の形成を促進するために利用可能であり、それゆえ、創傷の治癒を向上することができる。さらに、血栓の形成を開始することが知られている別の物質はトロンピン、フィブリン、プラスミノゲン活性化開始因子 (plasminogen-activator initiator)、アデノシン二リン酸 (adenosine diphosphate) およびコラーゲンを含む。

20

【0400】

前記修復システムの種々の構成部品との関連における前記の薬物、薬剤および/または化合物の使用は、血餅の形成および創傷の治癒により内部漏れの発生を無くすか実質的に減少させるために利用できる。

【0401】

前記システム1000の各構成部品を含むステントおよび/またはグラフト材料は前述の薬物、薬剤および/または化合物の任意のものにより被覆できる。さらに、前記のこれらの薬物、薬剤および/または化合物は前記の材料および方法の任意のものを利用して前記構成部品の一部またはこれらの構成部品の全てに固定できる。例えば、前記の薬物、薬剤および/または化合物はポリマー基材に組み込むことができ、または、前記システムの構成部品の種々の部分に直接的に固定することも可能である。

30

【0402】

前記の利用可能な特定のポリマーはこのポリマーを固定する特定の材料により決まる。加えて、前記の特定の薬物、薬剤および/または化合物もまた前記ポリマーの選択に影響する可能性がある。

【0403】

前述のように、種々の薬物、薬剤および/または化合物により被覆可能である別の植え込み可能な医療装置は外科ステープルおよび縫合糸を含む。これらの医療装置は種々の状況を治療すること、および/または、その装置の植え込みに対する生体の反応を最小限にするか実質的に起こさせないために前記の薬物、薬剤および/または化合物の任意のものにより被覆できる。

40

【0404】

図30は無被覆状態のまたは裸の状態の外科ステープル3000を示している。このステープル3000は任意の用途に対する必要な強度条件を有する任意の適当な生体適合性の材料により形成できる。一般に、これらの外科ステープルはステンレス・スチールを含む。図31は多数の貫通穴3002を有する外科ステープル3000の例示的な実施形態

50

を示しており、このステープルは好ましくは前述のような1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物を含有している。さらに、これらの1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物はポリマーの混合物を伴うか伴わずに前記の貫通穴3002の中に注入できる。例えば、一例の例示的な実施形態において、前記の貫通穴3002は前記1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物をこれらの穴の中に直接的に注入してこれらの貫通穴3002の寸法に基づく特定の速度で溶出できるように寸法決めすることができる。また、別の例示的な実施形態においては、前記1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物は前記の溶出速度を調整する適当なポリマーと共に混合して、前記の貫通穴3002の中に注入および装填することができる。さらに別の代替的で例示的な実施形態においては、前記1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物は前記の貫通穴3002の中に注入して装填した後にその溶出速度を調整するためのポリマーにより被覆することが可能である。

10

#### 【0405】

図32は外科ステープル3000の例示的な実施形態を示しており、この外科ステープル3000はその表面の全体を実質的に被覆している被膜3004を有している。この実施形態においては、前記1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物は噴霧または浸漬を含む多数の既知の技法により前記ステープル3000に直接的に固着させることができ、または、これら1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物をポリマー基材と共に混合するかその中に組み込んだ後に前記ステープル3000に固定できる。あるいは、前記1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物を前記ステープル3000の表面に直接的に固着させた後に、これらの1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物の層の上に拡散バリアを供給することも可能である。

20

#### 【0406】

多数の薬物、薬剤および/または配合物が種々の状況を治療すること、および/または、前記ステープル3000の植え込みに対する生体の反応を最小限にするか実質的に起こさせないためにその外科ステープル3000と共に使用できるが、好ましい実施形態において、その外科ステープル3000は抗増殖剤により被覆されている。このような装置の利点はその抗増殖剤の被膜が新内膜の過形成に対する予防薬として機能することである。前述のように、新内膜の過形成は、例えば、過形成の発生部位である場合が多い吻合部位、組織対組織または組織対インプラントの部位等のような、身体が損傷であると知覚する部位において発生する場合が多い。この場合に、抗増殖性の物質を含有しているステープルを利用することにより、新内膜の過形成の発生を実質的に減少できるか、または起こさせないことができる。

30

#### 【0407】

ラパマイシンは前記の外科ステープル3000の上かその中において利用できる既知の抗増殖剤であり、前記の高分子材料の任意のものの中に組み込むことができる。このラパマイシンを利用する付加的な利点はその抗炎症薬としての作用である。このような二重の作用は新内膜の過形成を減少するだけでなく炎症も減少するために機能する。本明細書においては、ラパマイシンはラパマイシン、シロリムス、エベロリムス(everolimus)およびFKBP12に結合する全ての類似体、誘導体および共役体、およびその他のイムノフィリン(immunophilins)を含み、MTORの抑制を含むラパマイシンと同一の薬理学的な特性を有する。

40

#### 【0408】

さらに別の代替的で例示的な実施形態において、前記外科ステープル3000は前記の1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物を含む高分子材料等のような材料により作成できる。この特定の実施形態によらず、前記1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物の溶出速度は前述のように調整できる。

#### 【0409】

次に図33において、縫合糸材料4000の一部が示されている。この縫合糸4000は吸収性または非吸収性の両方の縫合糸の作成において一般的に利用されている任意の適当な材料を含むことができる。図示のように、この縫合糸4000は1種類以上の薬物

50

、薬剤および/または化合物による被膜4002を有している。前記外科ステープル3000における被膜の場合と同様に、これら1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物は縫合糸4000に直接的に供給することができ、または、ポリマー基材の中に混入した後に縫合糸4000に固着させることも可能である。さらに、前述のように、これら1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物を縫合糸4000に固着させた後に、拡散バリアまたは上部被膜をこれら1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物に固着させてその溶出または放出の速度を調整することができる。

#### 【0410】

図34は1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物4004を含浸している縫合糸4000の一部分を示している。これら1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物は縫合糸材料4000の中に直接含浸するか、ポリマー基材の中に組み込んだ後に縫合糸材料4000の中に含浸できる。あるいは、前記1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物を縫合糸材料4000の中に含浸した後に高分子材料により被覆することも可能である。

10

#### 【0411】

さらに別の代替的で例示的な実施形態において、上記縫合糸4000は、例えば、1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物を組み込んでいる高分子材料等のような材料により形成できる。例えば、これら1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物をポリマー基材の中に混入した後に押出成形するか浸漬法により形成して上記の縫合糸材料を形成することができる。

20

#### 【0412】

特定の1種類以上のポリマーがこれらを固着する特定の材料に応じて利用されている。加えて、特定の薬物、薬剤および/または化合物もこれらのポリマーの選択に影響を及ぼす可能性がある。なお、ラバマイシンはポリ(フッ化ビニリデン)(poly(vinylidene fluoride)) /ヘキサフルオロプロピレン(hexafluoropropylene)と共に利用可能である。

#### 【0413】

医療装置の生体、特に生体における脈管、の中への導入はその生体による応答を引き起こす。一般的に、医療装置により得られる有益性はこの生体による応答に伴うあらゆる合併症をはるかに超えるものである。内皮化は合成材料により作られている装置の血液に対する適合性を高めるための一例の好ましい様式または手段である。この内皮は全ての血管の内層を形成している内皮細胞の単一の層である。この内皮は血液とその周囲の組織との間の交換を調整し、基底膜、すなわち、上皮および脂肪および筋肉細胞を含むその他の細胞型を結合組織から分離している細胞外基質により囲まれている。

30

#### 【0414】

内皮細胞は心臓、動脈、静脈、毛細管およびこれらの間にある全ての組織を含む脈管系全体の内表面部を被覆または内張りしている。これらの内皮細胞は血液の流れに対する出入りにおける物質の通過および白血球細胞の移動を調整する。比較的に大きな血管は異なる組織の多数の層を含むが、最小の血管は内皮細胞および基底膜により実質的に構成されている。これらの内皮細胞は局所的な必要性に適合するためにそれらの数および配列を変更または調節するための高度な能力を有している。本質的に、内皮細胞の増殖およびリモデリングが無ければ、その血管/組織の網状構造の増殖および修復は不可能になる。

40

#### 【0415】

成育した生体においてさえも、脈管系の全体における内皮細胞は細胞の分裂および移動のための能力を保持している。例えば、静脈または動脈の一部が損傷または疾患により内皮細胞を失っている場合には、その露出している表面を被覆するために隣接の内皮細胞が増殖してその患部に移動する。これらの内皮細胞は内皮細胞を失っている領域を修復するだけでなく、新しい血管を形成することもできる。加えて、本発明に直接的に関連して、新しく形成された内皮細胞はステントおよびその他の類似の装置を含む植え込み可能な医療装置も被覆する。

#### 【0416】

50

前述のように、内皮化は合成材料により作られている装置の血液に対する適合性を高めるための手段であり、それゆえ、生体に対する許容性が高い。特定の医療装置の脈管内のあらゆる場所への導入において、その一例の目標はその医療装置による血栓形成性の減少である。このことは装置に対して特異的であり、例えば、特定の医療装置はその治療および固定のために血栓の形成を必要とする。それゆえ、これらの特異的な医療装置における内皮化は好ましい。自己由来の内皮細胞の供給源は重要であり、それゆえ、医療装置の設計の複雑さに無関係にその医療装置の露出される表面の全体を被覆するために十分な細胞を得るための増幅工程が好ましい。したがって、医療装置を被覆するかそのインプラントの部位に内皮細胞の助長または増殖のための化学薬品、薬剤、薬物、化合物および/または生物学的な要素の導入のための局所的な手段を供給することが好ましいと考えられる。

10

**【 0 4 1 7 】**

一例の例示的な実施形態によれば、ステント等のような、植え込み可能な腔内医療装置を、内皮細胞に選択的に作用する脈管内皮増殖因子 V E G F と共に、前記の様式のいずれかにおいて、固定できる。すなわち、脈管内皮増殖因子およびその種々の関連のイソ型の要素は本明細書において説明されている手段の任意のものにより本明細書において図示および説明されている医療装置の任意のものに対して直接的に固着できる。例えば、V E G F はポリマー基材の中に組み込むことができ、または、医療装置に対して直接的に固着できる。

**【 0 4 1 8 】**

内皮細胞の刺激を助長する別の因子は線維芽細胞増殖因子の系統群における種々の要素を含む。例えば、インテグリンをアップレギュレーションする物質を含む、細胞移動を加速する種々の物質が内皮化を増進できる。また、酸化窒素も内皮化を促進できる。加えて、脈管形成促進剤 (pro-angiogenic agents) も内皮化を刺激できる。

20

**【 0 4 1 9 】**

あるいは、物理的な材料の特性によって前記医療装置に対する内皮細胞の移動を促進する材料により、その医療装置を作成することができる。本質的に、生体は内皮細胞を形成するので、これらの内皮細胞を引き付けるあらゆる材料または被膜が好ましいと考えられる。

**【 0 4 2 0 】**

例えば、ポリマー等のような生体適合性の材料の上部被膜の供給が、例えば、ステントの基部被膜等のような医療装置の基部被膜からの薬事用の薬物、薬剤および/または化合物、またはこれらの組み合わせの治療のための投薬における溶出を調整または制御するために利用できることが当業界において一般に知られている。この基部被膜は一般に 1 種類以上の薬物、薬剤および/または化合物の基材およびポリマー等のような生体適合性の材料を含む。このような溶出に関する調整は前記上部被膜の材料により供給される物理的なバリア、化学的なバリア、または物理的および化学的なバリアの組み合わせのいずれかにより行なわれる。この上部被膜の材料が物理的なバリアとして作用する場合に、その溶出はその上部被膜の厚さを変更することにより調整され、これにより、基部被膜の基材から拡散する薬物、薬剤および/または化合物のための拡散経路が変化する。本質的に、前記基部被膜の基材内の薬物、薬剤および/または化合物は上部被膜の中の隙間の空間部分を通して拡散する。したがって、その上部被膜が厚いほど、その拡散経路が長くなり、逆に、上部被膜が薄いほど、拡散経路が短くなる。前記の基部被膜および上部被膜の両方の厚さが前記医療装置の望まれる全体の外形により制限されることに注目することが重要である。一方、化学的なバリアとして作用する場合には、前記上部被膜は好ましくは前記の拡散を実質的に阻止するか遅延するために前記の薬物、薬剤および/または化合物に対する相溶性が低い材料か、または、これらの薬物、薬剤および/または化合物が放出される前に通り抜ける必要のある化学的なバリアを形成するために前記基部被膜の基材に対して相溶性が低い材料を含む。また、前記の薬物、薬剤および/または化合物の濃度がその拡散速度に対して影響する可能性があるが、この薬物、薬剤および/または化合物の濃度が本明細書において説明されているような必要とされる治療の投薬にある程度において指定さ

30

40

50

れることに注目することが重要である。

【0421】

一例の実施形態において、ステント等のような医療装置はそのステントからのラパマイシンの溶出の調整のための化学的なバリアとして主に作用する高分子材料を利用できる。本明細書においては、ラパマイシンはラパマイシン、シロリムス、エベロリムス (everolimus) および F K B P 1 2 に結合する全ての類似体、誘導体および共役体、およびその他のイムノフィリン (immunophilins) を含み、m T O R の抑制を含むラパマイシンと同一の薬理学的な特性を有する。このような例示的な実施形態において、前記被膜はポリマーのみを含む上部被膜と共に薬物、薬剤および/または化合物およびポリマー基材を含む基部被膜を含む。これらの上部被膜のポリマーおよび基部被膜のポリマーは非混和性か、または非相溶性であり、それゆえ、化学的なバリアを形成する。しかしながら、種々の比較例が、全く同一のポリマーを含むか、または異なる比率で同一の諸成分を含有しているポリマーによる基部被膜および上部被膜により作成されている。なお、前記の主な調整機構は化学的なバリアであるが、前記上部被膜はまた、以下において説明されているような、限定された物理的なバリアも備えることができる。

10

【0422】

前記の例示的な実施形態において、その基部被膜は任意の適当なフルオロポリマーを含むことができ、上部被膜は任意の適当なアクリレートまたはメタクリレートを含むことができる。好ましい実施形態において、前記基部被膜の薬物、薬剤および/または化合物/ポリマー基質は前記において詳細に説明されているようなコポリマーのポリフッ化ビニリデン - コ - ヘキサフルオロプロピレン (polyvinylidene fluoride-co-hexafluoropropylene) (P V D F / H F P) を含む。さらに、この例示的な基部被膜の実施形態において用いられているコポリマーは60重量%のフッ化ビニリデン (vinylidene fluoride) および40重量%のヘキサフルオロプロピレン (hexafluoropropylene) の重量比率でヘキサフルオロプロピレン (hexafluoropropylene) に対して共重合化されているフッ化ビニリデン (vinylidene fluoride) を含有している。一方、上部被膜は、前述のように、任意の適当なアクリレートまたはメタクリレートを含むことができる。さらに、好ましい実施形態において、前記上部被膜のポリマーはポリ - n - ブチルメタクリレート (poly(n-butylmethacrylate)) (P B M A) またはB M Aを含む。

20

【0423】

前記のP V D F / H F P およびB M A は非混和性または非相溶性のポリマーであり、これらは既知の技法により混合または溶液から析出する場合に、相分離を生じる。このような非相溶性により、アクリル系ポリマーの上部被膜が前記基部被膜の基材からのラパマイシン等のような薬物、薬剤および/または化合物の放出に対する化学的なバリア (一次的な機構) および物理的なバリア (二次的な機構) の両方として作用することが可能になる。

30

【0424】

前記のP V D F / H F P の基部被膜およびB M A の上部被膜の組み合わせは、高められた耐久性、増加した潤滑性および改善された溶出速度の調整を含む、別の組み合わせに優る多数の利点を提供する。この場合に、P V D F / H F P は柔軟なポリマーである。このような柔軟なポリマーはステントまたはその他の装置が変形する場合に移動または伝達する傾向があるので比較的耐久性の高い医療装置の被膜を形成する。一方、ポリ (n - ブチルメタクリレート) (poly(n-butylmethacrylate)) またはB M A は比較的弾性の高いポリマーではなくむしろ比較的熱可塑性の高いポリマーであるので、P V D F / H F P よりも剛性が高い。このような比較的剛性の高いポリマーは比較的硬い表面になると考えられ、このような比較的硬い表面は比較的潤滑性の高い表面である。さらに、このようなポリマーの上部被膜の潤滑性は、本明細書において詳細に説明されているように、装置の送達および配備中において重要である。さらに、このような潤滑性の被膜は送達シースの後退を一般的に必要とする自己拡張式のステントの送達において特に有利である。例えば、この被膜が潤滑性でなければ、前記送達シースの後退は内部において含有さ

40

50

れている前記の薬物、薬剤および/または配合物を含む前記の被膜の位置を移動する可能性がある。潤滑性の被膜はまた、配備中におけるステント/バルーンの分離が前記被膜を除去する可能性のあるバルーン拡張式のステントにおいても有利である。フルオロポリマーと共に用いられているアクリル系ポリマーは前述のように優れた化学的および物理的なバリアであり、それゆえ、溶出速度の調整を向上させる。

#### 【0425】

前記の例示的な実施形態における被膜は本明細書において説明されているような多数の植え込み可能な医療装置において利用可能であるが、以下において記載されている例示的な被膜の実施形態はニッケル-チタンの自己拡張式ステントと共に用いられている。

#### 【0426】

次に、図49において、多数のフルオロポリマー/フルオロポリマーおよびフルオロポリマー/アクリル樹脂の被膜調合物についての生体内における薬物放出曲線が示されている。この生体内における方法は基部被膜および上部被膜の両方における多数のポリマー被膜調合物を伴うラパマイシン溶出式ステントの溶出特性の評価に関連している。ブタは脈管内ステントの研究において確立されている動物種であり、適当な調査機関による前記の研究において容認されている。この生体内における調査はサス・スクロファ(Sus Scrofa)種のオスのブタおよびヨークシャー種のブタを用いている。この場合に、コーディス・コーポレーション社(Cordis Corporation)から入手可能なスマート(S.M.A.R.T)(商標)ステントを腸骨動脈および大腿動脈の中に入れて、コーディス・コーポレーション社(Cordis Corporation)から入手可能なパルマズ(PALMAZ)(登録商標)ゲネシス(GENESIS)(商標)ステントを腎動脈の中に入れ、さらに、コーディス・コーポレーション(Cordis Corporation)社から入手可能なサイファー(CYPHER)(商標)ステントを冠状動脈の中に配置した。その後、前記のブタの1/3を2日目、4日目および8日目にそれぞれ安楽死させて、それぞれのステントおよびその周囲の脈管を外植して薬物の含有量について分析した。

#### 【0427】

図49において示されているデータは前記被覆型のスマート(S.M.A.R.T)(商標)ステントからの生体内におけるラパマイシンの放出を示しており、これらのステントは、本明細書において説明されているように、長さが20mmのニッケル-チタンのステントである。このラパマイシンのポリマーに対する重量の比率はそれぞれのPVD F/HFPの基部被膜において30/70であり、ポリエチレン-コ-ビニルアセテート(polyethylene-co-vinylacetate)/ポリ(n-ブチルメタクリレート)(poly(n-butylmethacrylate))(EVA/BMA)の基部被膜において33/67である。曲線4902は167μgのPVD F/HFP(60/40の重量比率のVDF:HFP)の上部被膜と共にPVD F/HFP(60/40の重量比率のVDF:HFP)およびラパマイシンの基部被膜により被覆されているステントにおける溶出の放出速度を示している。また、曲線4904は350μgのPVD F/HFP(85/15の重量比率のVDF:HFP)の上部被膜と共にPVD F/HFP(60/40の重量比率のVDF:HFP)およびラパマイシンの基部被膜により被覆されているステントにおける溶出の放出速度を示している。また、曲線4906は350μgのBMAの上部被膜と共にEVA/BMAおよびラパマイシンの基部被膜(33%のEVA、33%のBMAおよび33%のラパマイシン)により被覆されているステントにおける溶出の放出速度を示している。また、曲線4908は150μgのBMAの上部被膜と共にPVD F/HFP(60/40の重量比率のVDF:HFP)およびラパマイシンの基部被膜により被覆されているステントにおける溶出の放出速度を示している。また、曲線4910は350μgのBMAの上部被膜と共にPVD F/HFP(60/40の重量比率のVDF:HFP)およびラパマイシンの基部被膜により被覆されているステントにおける溶出の放出速度を示している。さらに、曲線4912は490μgのBMAの上部被膜と共にPVD F/HFP(60/40の重量比率のVDF:HFP)およびラパマイシンの基部被膜により被覆されているステントにおける溶出の放出速度を示している。

10

20

30

40

50

## 【0428】

図49において示されているデータは種々の被膜の組み合わせによるラパマイシンの溶出速度についての一つの理解を与えている。P V D F / H F P の上部被膜を伴う P V D F / H F P の基部被膜はこれらの基部被膜および上部被膜が化学的に同一であるので、薬物の溶出に対して程度の低い物理的なバリアおよび効力が最少の化学的なバリアを提供している。一方、E V A / B M A の基部被膜上の B M A の上部被膜は、E V A / B M A の薬物基材の化学的性質と B M A の上部被膜の化学的性質との間の適合性により物理的なバリアを提供している。さらに、この B M A の上部被膜は基部被膜の基材 ( E V A / B M A ) と上部被膜 ( B M A のみ ) の化学的性質における差により溶出に対してわずかに有効性の高いバリアを提供している。しかしながら、ラパマイシンの溶出に対する最も実質的なバリアは、P V D F / H F P の基部被膜の基材および B M A の上部被膜において観察されており、この理由は、互いに非相溶性のポリマーの化学的性質により生じる化学的なバリアのためである。しかしながら、化学的なバリアにおいても、その上部被膜の厚さまたは密度の変化により、薬物の溶出に対するさらに別のレベルの物理的なバリアが提供され、これにより、各曲線 4 9 0 8 , 4 9 1 0 および 4 9 1 2 において示されているような薬剤配合物の放出を調整するための化学的および物理的な両方のバリアを提供する被膜システムが形成できる。

10

## 【0429】

本発明による上部被膜の厚さの変更と共に非相溶性のポリマーの化学的性質を利用する考えは、望まれる作用を達成するための化学的な非相溶性の否定的な態様として通常においては見なされる態様を利用している。曲線 4 9 1 2 において示されているように、3日目における最大の溶出率は 5 0 % よりも実質的に低いが、P V D F / H F P の基部被膜および P V D F / H F P の上部被膜における3日目の最大の溶出率は曲線 4 9 0 2 において示されているように 7 5 % よりも実質的に高い。

20

## 【0430】

前記の場合に、P V D F / H F P ( 6 0 - 4 0 の重量比率の V D F : H F P ) のコポリマーおよび B M A のポリマーの特定の例が示されているが、前記の概念はアクリル系樹脂 ( ポリ ( アルキル ) アクリレート ( poly ( alkyl ) acrylate ) およびポリ ( アルキル ) メタクリレート ( poly ( alkyl ) methacrylate ) ) の系統群における任意のポリマーとの組み合わせにおけるフルオロポリマーの系統群における任意のポリマーに適用できると考えられる。

30

## 【0431】

次に、図50において、図49に関連して前記において説明されている同一のフルオロポリマー/アクリル系樹脂の被膜調合物についての生体外における薬物放出曲線が示されている。この生体外の試験方法において、それぞれのステントは24時間の期間に亘り界面活性剤の媒体の連続的な流れに対して曝されている。この媒体の曝露はそれぞれのステントからの薬物、薬剤および/または化合物(この場合にはラパマイシン)の溶出を生じる。また、この媒体の流れは紫外光/可視光の分光光度計の中を流れており、ステントから溶出するラパマイシンの濃度が時間の関数として決定されている。さらに、同一ロットからのステントにおける薬物含有量のアッセイにより決定される全体の薬物含有量に対比して放出したラパマイシンのフラクションに基づいて計算が行なわれている。

40

## 【0432】

前記の生体外の試験による結果は前記の生体内の試験による結果に類似している。本質的に、各曲線 5 0 0 2 , 5 0 0 4 , 5 0 0 6 , 5 0 0 8 , 5 0 1 0 および 5 0 1 2 を調べることにより、この場合も同様に、ラパマイシンの溶出に対する最も実質的なバリアは P V D F / H F P の基部被膜の基材および B M A の上部被膜において観察されており、この理由は、曲線 5 0 1 2 により示されているように、非相溶性のポリマーの化学的性質に起因する化学的なバリアおよび比較的厚い上部被膜により与えられる物理的なバリアによるためである。

## 【0433】

50

また、P V D F / H F P ( 6 0 / 4 0 の重量比率の V D F : H F P ) の基部被膜の基材および B M A の上部被膜により被覆されているステントが、P V D F / H F P ( 6 0 / 4 0 の重量比率の V D F : H F P ) の基部被膜の基材および P V D F / H F P ( 6 0 / 4 0 の重量比率の V D F : H F P ) の上部被膜により被覆されているステントよりも耐久性が高いことに注目することも重要である。

#### 【 0 4 3 4 】

治療薬、薬剤および/または化合物を溶出する被覆型の植え込み可能な医療装置の設計は多数の設計上の要因を釣り合わせることを必要とする。例えば、植え込み可能な医療装置に対する被膜の付加はその装置の外形を変化させ、このことはさらにその装置の送達に影響を及ぼす可能性がある。さらに具体的に言えば、ステントにおける被膜の付加はそのステントの直径を増大し、このことはさらにその送達を困難にする可能性がある。したがって、前記被膜の厚さを最小限にすると共にその治療薬、薬剤および/または化合物の濃度を高めることが好ましいと考えられる。さらに、この治療薬、薬剤および/または化合物の濃度を高めることはその周囲の組織または血流の中への溶出速度を高める可能性がある。しかしながら、この溶出速度を高めることは早期にその薬物、薬剤および/または化合物を枯渇させる可能性がある。それゆえ、本発明は溶出速度に関する調整を維持して比較的薄型の外形を維持しながら薬物、薬剤および/または化合物の濃度を高めることのできる機構を提供している。本質的に、前記の二層法において上部被膜により与えられる化学的および物理的なバリアは薬物、薬剤および/または化合物の濃度を高めて、好ましくは、比較的薄型の外形を維持し、好ましくは、溶出速度に関する比較的正確な調整を維持するための手段を提供している。

#### 【 0 4 3 5 】

加えて、前記の多層または複数のポリマーの方法が単一層の方法では提供しえない耐久性、柔軟性および潤滑性の利点を提供していることを強調することが重要である。

#### 【 0 4 3 6 】

脈管の疾患は血管を含む種々の領域に影響を及ぼす疾患を含む。例えば、狭窄は通常においてアテローム硬化症/冠状動脈性心疾患 ( C H D ) による生体 ( 例えば、ヒト ) の体内の動脈の内腔の狭窄化または収縮である。また、再狭窄は脈管形成およびステント処理等のような経皮的な介入後における狭窄の再発である。この再狭窄の原因になっているメカニズムは脈管の反跳、陰性脈管リモデリング、血栓の形成および新内膜の過形成による影響の組み合わせを含む。さらに、バルーン脈管形成後の再狭窄が主に脈管リモデリングおよび新内膜の過形成により、ステント処理後の再狭窄が主に新内膜の過形成によること

#### 【 0 4 3 7 】

狭窄および再狭窄に対する治療は多様である。前記 C H D により生じる狭窄は多くの場合に生活の質に影響を及ぼし、その狭窄により卒中、心臓発作、突然死および手足または手足の制動機能の喪失を引き起こす可能性がある。また、血管の再疎通も狭窄および再狭窄に罹患している種々の個人を治療するために必要になる可能性がある。さらに、冠状動脈バイパスは心臓の脈管再生および通常の血流の回復のために利用可能である。また、別の場合に、バルーン脈管形成術が患部の領域の内腔の口径を増大するために行なうことができる。全体的に、これらの治療方法は狭窄に付随する種々の問題に対処するが、これらはまた再狭窄の問題を生じる可能性があり、これらの再狭窄は心疾患の種々の症状の再発および死亡を結果として招く可能性がある。さらに、前記の治療方法は本質的に予防のためではなく、それゆえ、一般に相当な疾患の増悪が発生するまで利用されない。

#### 【 0 4 3 8 】

狭窄の一例がアテローム硬化症である。このアテローム硬化症は中程度または大形の動脈に悪影響を及ぼし、その動脈の内腔を侵食する斑状の ( 断続的な ) 壁内の肥厚により特徴付けられ、その最も深刻な形態において、閉塞を生じる。このアテローム硬化性プラークは細胞内および細胞外の脂質、平滑筋細胞および結合組織基質の蓄積物により構成されている。また、このアテローム硬化症の最も初期の病巣は動脈を被覆する線維質のプラ

クに進展する脂肪の線条である。さらに、アテローム硬化症の脈管は減少した収縮期の拡張 (reduced systolic expansion) および異常波の伝播を有する。このようなアテローム硬化症の治療は通常においてその合併症、例えば、不整脈、心不全、腎不全、発作 (卒中) (stroke)、および抹消動脈の閉塞について考慮されている。

#### 【0439】

特に、アテローム硬化症は動脈が肥厚して硬化する症状であり、一般に、例えば、コレステロール等の脂肪性の物質、細胞残屑、炎症細胞、カルシウムおよびその他の動脈の内膜または内皮における物質の進行性の蓄積により生じると考えられている。このような物質の蓄積は、罹患した動脈壁内の細胞を刺激し、このことはさらに細胞を補充するような別の物質を作り出す可能性がある。

10

#### 【0440】

アテローム硬化症は一般的に幼児期に始まり個々の年齢と共に進行する緩やかで複合的な疾患である。この進行の速度は血液コレステロールの量、糖尿病、肥満、運動不足、高血圧およびタバコの使用を含む多数の要因により影響を受ける可能性がある。また、前記の蓄積物は一般的にプラークと呼ばれ、その影響を受けている動脈を通る血流を著しく減少させるのに十分な程度に増大する可能性がある。

#### 【0441】

本質的に、前記のような種々の物質の堆積、およびこれにより生じる付加的な細胞性の物質または成分の増殖は実質的にその内膜を拡大し、このことはさらにその内腔の断面積を減少させ、この内腔の断面積の減少によりさらに1つ以上の器官への酸素の供給が減少する。また、前記の堆積物またはプラークは破裂して血栓を形成する可能性もあり、これらはその影響を受けている動脈の中の血流を完全に塞ぐか、遊離して体内の別の部分に塞栓物を形成する可能性がある。これらのいずれの場合が生じて、その個人はその影響を受けている動脈が心臓を灌流している場合に心筋梗塞を起こし、その影響を受けている動脈が脳に血液を供給していれば卒中を起こす可能性がある。また、その影響を受けている動脈が手足または付属肢に血液を供給している場合には、壊疽が生じる可能性がある。

20

#### 【0442】

従来知識において、心筋梗塞はアテローム硬化症により形成される深刻な閉塞により生じると考えられている。すなわち、動脈内における脂質の増加およびこれに続く組織反応によりその影響を受けている1つ以上の動脈が狭くなり、このことはさらにアンギナを生じ、最終的に冠状動脈の閉塞、突然の心臓死および血栓性の発作を生じる可能性がある。しかしながら、比較的最近の研究では、アテローム硬化症の理解にある変化が見られる。すなわち、研究者は、最近において、少なくとも一部の冠状動脈疾患が1つの炎症性の過程であり、この炎症がプラークの蓄積または進行および破裂を生じていると考えている。これらの破裂しやすく一般的に不安定プラークと呼ばれているプラークはそれ自体ではその影響を受けている1つ以上の動脈の中の流れを遮断せず、むしろ、膿瘍と同様に、これらは動脈壁部の中に深く入り込んで検出することが困難になる可能性がある。本質的に、これらの不安定プラークは従来血管造影法および/またはX線透視法により見ることができず、これらは一般的に虚血症状を生じない。しかしながら、このような不安定プラークの存在を決定するための技法が以下において論じられているように進歩している。

30

40

#### 【0443】

種々の理由により、前記のいわゆる不安定プラークは比較的侵食または破裂しやすく、血栓形成性の高い塞栓物および露出した組織表面を形成する。したがって、急性の心筋梗塞、突然の心臓死および血栓性の発作の場合の大部分が血栓症を引き起こす不安定なアテローム硬化性プラークの破裂により生じることが今日において認められている。それゆえ、その不安定プラークは他のプラークよりも生命を脅かす可能性が高く、全ての心筋梗塞の内の60~80%程度の原因になる可能性がある。

#### 【0444】

さらに具体的に言えば、前記の不安定プラークはアテローム硬化症の血管内において発現する炎症性の血管病変である。このような不安定プラークは活性な炎症性、細胞の過形

50

成およびさまざまな程度の内腔の閉塞により特徴付けられる。形態学的に、不安定プラークは脈管の内腔に接触して脂質コア (core of lipid) および細胞性の物質を被覆している線維質の被包を含む。これらの不安定プラークは、虚血性の症状を生じる慢性の安定プラークとは対照的に、一般的に閉塞性ではない。この理由のために、これらは容易に検出できない。

#### 【0445】

前記不安定プラークの顕著な特徴は、主にTリンパ球およびマクロファージを含む、相当な炎症性の細胞浸潤を伴う活性な炎症であり、本質的に前記線維質の被包の壁部を消化して、プラークを不安定にし、最終的にプラークの破裂を誘発するタンパク分解性の酵素の発生を引き起こす。このプラークの破裂は流れている血液に対して脂質コアの中の血栓形成性の高い物質を露出させて閉塞性の血栓を急速に発育させる。さらに、この破裂した不安定プラークは、前述のように、急性の冠状動脈および大脳の症候群の主因になる。なお、これらの症状は不安定なアンギナ、心筋梗塞、Q波および非Q波の両方の心筋梗塞、脳卒中および一過性の脳虚血症を含む。換言すれば、前記の破裂した不安定プラークは相当な割合の心臓血管の罹患率および死亡率の原因になる。

#### 【0446】

不安定プラークを検出するための現在において利用可能で有効な技法が欠けているために、この不安定プラークの治療は一般的にそのプラークが破裂して臨床的な症状が発現した後にのみ開始される。現在研究中の検出技法は改良された磁気共鳴画像処理、炎症過程が熱を発生することを前提として動脈壁部の温度を測定する熱センサー、弾性センサー、脈管内超音波、光干渉断層撮影、造影剤、および近赤外および赤外光を含む。比較的良好的な診断方法は破裂する前に不安定プラークの病巣を確認するように進化しているので、危険な臨床症状が生じる前にそれぞれの異なる病巣を治療することが可能になる。しかしながら、この不安定プラークの治療は以下において記載されているように行なわれることが好ましい。

#### 【0447】

活性な不安定プラークにおいて進行している2種類の基本的で生理学的な過程、すなわち、炎症および脂質の蓄積および代謝がある。この炎症は進行中の過程であり、前記線維質の被包の炎症および破裂しやすい不安定な被包の形成を含む。また、脂質の代謝は破裂しやすい柔らかいコレステロールの脂肪性物質を含む活性な脂質プールまたはコアの形成である。また、前記の炎症過程は急性期であり、脂質の代謝は不安定プラークの疾患の慢性期である。

#### 【0448】

脈管の能力を維持するように構成されていて、前記の炎症および脂質代謝の両方の過程を治療するための1種類以上の治療用の物質、薬剤、および/または化合物を含有している多層の被膜構造を有しているステントまたはその他の支持骨格構造が、不安定プラークを効果的に治療するために利用できる。一例の実施形態において、2段階の放出特性を有する被膜を含むステントが前記不安定プラークの急性期および慢性期の両方を治療するために利用できる。例えば、急性期の不安定プラークの疾患に対処するために「高速放出」用および比較的短い全体の持続時間のための被膜構造の中にコルチコステロイド (corticosteroids) 等のような抗炎症性の治療剤、非ステロイド性抗炎症薬、アセチルサリチル酸 (acetylsalicylic acid)、アセトアミノフェン (acetaminophen) およびイブプロフェン (ibuprofen) 等を組み込むことができ、慢性期の不安定プラークの疾患に対処するために「低速放出」用および比較的長い全体の持続時間のための被膜構造の中に脂質低化用または脂質改質用の物質を組み込むことができる。さらに、前記のステント/薬物の構造は最適な生理学的作用のためにその送達プロファイルを調整、調節および/または最適化するための多様な非吸収性または吸収性のポリマーを利用できる。換言すれば、例えば、前記線維質の被包の炎症性の破裂に対処するための高速放出用で抗炎症性の薬物、薬剤および/または化合物、および不安定プラークの脂質プールの大きさおよび組成に影響を及ぼすための低速放出用で脂質低化用または脂質改質用の薬物、薬剤および/または

10

20

30

40

50

化合物等のような、特定の治療用の薬物、薬剤および/または化合物を全ての態様の不安定プラークを治療するために前記ステントと共に利用することが可能である。

【0449】

前記ステントはステンレス・スチールまたはその他の金属合金により構成されているバルーン拡張可能なステント、および/または、ニチノールまたはその他の形状記憶合金により構成されている自己拡張式のステントを含む任意の適当な支持骨格構造を含むことができる。あるいは、前記ステントは生体分解可能なセラミックおよび/またはポリマー等のような非金属材料により作成できる。このような生体分解性のステントは一時的な支持骨格として作用して、最終的に数日間または数週間～数ヶ月および数年の範囲の時間の期間に亘り分解する。このようなステントは送達カテーテルの上に取り付けられて、再狭窄の治療について前記において詳細に説明されているように不安定プラークの病巣の部位に血管の内腔を通して経皮的に送達される。また、このステントは、前述のように、脈管の開通性を維持するように設計されていて、弱くなっているまたは潜在的に弱くなっている線維質の被包に対して構造的な支持を行ないこれが破裂することを防ぐ。前記ステントはまた病巣によるさらなる侵害を予防するための手段も提供する。

10

【0450】

最近の研究において、異なる性ホルモンが脈管の機能における異なる作用を有する可能性があることが見出されている。例えば、循環器系疾患における性別の差は主に女性におけるエストロゲンの保護作用が原因であると考えられており、閉経前の女性は冠状動脈性心疾患の発生率が低い。特に、エストロゲンは脂質プロファイルにおいて良く知られている有益な作用を有する。さらに重要なことは、エストロゲンはアテローム硬化症の1つの重要な要素である脈管の反応性に直接的に影響する可能性がある。最近の疫学研究において、ホルモン補充療法(HRT)が閉経後の女性における冠状動脈疾患の危険性を減少する可能性があることが提唱されている。特に、多くの疫学研究において、エストロゲン補充療法(ERT)が閉経後の女性において心臓を保護できることが提唱されている。さらに、これらのホルモン療法の有益な作用は男性にも適用可能である。しかし、残念ながら、エストロゲンの全身系的な使用は女性に子宮および乳房におけるエストロゲンの過形成作用、および男性における女性化の作用により、制約がある。

20

【0451】

前記の有益な作用のためのメカニズムは多因子性であると考えられる。エストロゲンはアテローム発生性の脂質プロファイルを都合よく変化することが知られており、血管壁部に直接的に作用できる。また、エストロゲンは凝固およびフィブリン溶解性の因子、酸化防止薬の局所的な生成および一酸化窒素およびプロスタグランジン(prostaglandins)等のようなその他の脈管作用性の分子の生成を含む脈管における急速なおよび長期の両方の作用を有することができ、これらの作用の全てが脈管の疾患の進行に対して影響することが知られている。

30

【0452】

さらに、実験の調査により、エストロゲンが男性および女性の両方において直接的にまたはエストロゲン受容体を介して内皮および平滑筋細胞に作用することも提唱されている。このことはアテローム硬化症の過程における多くの段階において抑制作用を有すると考えられる。また、インターベンショナル心臓学に関して、エストロゲンは脈管壁部に対するバルーンによる傷害に対する応答を抑制すると思われる。エストロゲンは、生体内および生体外において内皮細胞を修復し、その成長を促進することが可能である。このような内皮細胞の完全性における初期の回復は一酸化窒素の利用可能性を増大することにより傷害に対する応答の減衰作用の原因になる可能性がある。このことはさらに平滑筋細胞の増殖を直接的に抑制できる。さらに、実証研究により、エストロゲンがバルーンによる傷害に応答する平滑筋細胞の増殖および移動を抑制することが示されている。また、エストロゲンは外膜の線維芽細胞の移動を抑制することも立証されており、このことはさらに陰性リモデリングに作用を及ぼす可能性がある。

40

【0453】

50

したがって、本明細書において説明されている薬物に加えて、エストロゲン、ラパマイシンおよび/またはこれらの組み合わせの局所的なまたは所与の領域に亘る投与が不安定プラークの病巣の治療または安定化において利用可能である。本発明において用いられているエストロゲンは17β-エストラジオール(17 beta-estradiol)(化学記号:  $C_{18}H_{24}O_2$  を有する1,3,5(10)-エストラジエン-3,17β-ジオール(1,3,5(10)-estradien-3,17 beta-diol)として化学的に記載される)、エストロゲン様の活性を有する17β-エストラジオール(17 beta-estradiol)の合成または天然の類似体または誘導体、または2-メトキシエストラジオール(2 methoxy estradiol)等のような17β-エストラジオール(17 beta-estradiol)の生物学的に活性な代謝物質を含むものとする。なお、前記の17β-エストラジオール(17 beta-estradiol)は体内自体において生成される天然のエストロゲンである。したがって、この17β-エストラジオール(17 beta-estradiol)が局所的に、所与の領域に、または全身系的に投与される場合に生体適合性の問題は全く生じない。

#### 【0454】

17β-エストラジオール(17 beta-estradiol)は最も効力の高い女性ホルモンとして一般に見なされている。閉経前の女性が他の個人よりも冠状動脈性心疾患の発生率が低いこと、およびこれらの女性が比較的に多量の17β-エストラジオール(17 beta-estradiol)を生成していることが一般に知られている。また、17β-エストラジオール(17 beta-estradiol)は多数の細胞のメカニズムにより媒介される脈管保護性の作用を生じる天然の脈管保護剤と呼ばれている。さらに、17β-エストラジオール(17 beta-estradiol)が平滑筋細胞の増殖および移動を抑制して、再内皮化を促進し、脈管の傷害後に正常な内皮機能を回復できることが確認されている。加えて、17β-エストラジオール(17 beta-estradiol)は多形態性、すなわち、種々の異なる形態で生じる能力、抗アテローム硬化症性、抗炎症性および酸化防止特性を有することが知られている。

#### 【0455】

したがって、17β-エストラジオール(17 beta-estradiol)は不安定プラークを治療するためにラパマイシンと組み合わせることができる。この不安定プラークの治療は平滑筋の増殖、炎症およびアテローム硬化症を減少するための異なるメカニズムを通して相互作用的に作用する2種類の治療剤の組み合わせられた効果により達成できる。

#### 【0456】

前記ステントとの組み合わせにおいて用いる1種類以上の治療用の薬物、薬剤および/または化合物は好ましくはステント処理において一般的に見られて前述のように再狭窄および装置の故障を引き起こす可能性のある新内膜の過形成を予防することができる。加えて、同一またはさらに付加的な治療用の薬物、薬剤および/または化合物が局所的な炎症を減少して線維質の被包のさらなる侵食を防ぐことによりその病巣を安定化して被覆することが好ましい。これら1種類以上の治療用の薬物、薬剤および/または化合物はステントの各支柱部に供給されるポリマー基材の被膜の中に送達するか、そのステント自体を形成している材料の中に埋め込むことができ、好ましくは前記において簡単に説明されているような2種類の様式の放出速度を利用して、所定の期間に亘り脈管の壁部の中に放出できる。

#### 【0457】

脈管の傷害後の再狭窄を治療することおよび不安定のプラークを治療することの両方において、本明細書において説明されているような薬物、薬剤および/または化合物の局所的な送達に加えて薬物、薬剤および/または化合物のその所与の領域に亘る送達を行なうことが有利であると考えられる。このような所与の領域に供給される薬物、薬剤および/または化合物は局所的に送達される物と同一でもよく、異なってもよい。この所与の領域に亘る送達(regional delivery)は、本明細書においては、ステントおよびその他の植え込み可能な医療装置を含む、本明細書に開示されているような局所的な送達(local delivery)の装置により処理される領域よりも大きな領域に亘る送達を意味する。例え

10

20

30

40

50

ば、注入カテーテルが、例えば、狭窄性または不安定プラークの病巣等のような罹患した部位の近くの多数の部位に1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物の所定の治療の用量または所与の範囲の用量を投与するために利用できる。本質的に、これらの1種類以上の薬物は病巣の遠位側、病巣の近位側、病巣に対して直接的に、またはこれらの任意の組み合わせにおいて投与できる。また、前記の1種類以上の薬物は外膜の注入を含む多数の方法で投与できる。この場合の用量および注入部位の数はその薬物、薬剤および/または化合物の種類、薬物、薬剤および/または化合物の拡散特性、および治療する体内の領域に依存する。実際に、この薬物、薬剤および/または化合物は病巣の近位側および/または遠位側の外膜組織ならびにその病巣の周囲の外膜組織の中に注入された後に、その注入の部位から軸方向および縦方向に分配される。

10

## 【0458】

本明細書において説明されているように、薬物により被覆されているステントは再狭窄および不安定プラークの治療および/または予防において利用できる。これらのステントは本明細書において説明されているような多数の薬物または薬物の組み合わせにより被覆できる。例えば、ラパマイシンの単独または組み合わせはステントまたは植え込み可能な医療装置から局所的に送達できる。このような例示的な実施形態において、同一または異なる薬物をカテーテルに基づく装置を介してその所与の領域に送達することも可能である。本質的に、このカテーテルに基づく装置は局所送達装置に付随する1種類以上の薬物またはこれらとは完全に異なる薬物の付加的な量を送達するために利用できる。このような薬物の所与の領域への送達は比較的が多い投与量および比較的広い適用領域を含む多数の理由により有益になる可能性がある。加えて、特定の薬物はポリマー被膜の中に溶解するか懸濁するよりも注入可能な形態においてさらに有効になる可能性がある。さらに、このような薬物療法は個々の患者に合わせることもできる。

20

## 【0459】

ラパマイシンに加えて、不安定プラークの治療のために所与の領域に送達できる別の薬物はアスピリン (aspirin) およびセレコキシブ (celecoxib) 等のような非ステロイド性抗炎症薬、エストロゲン等のようなステロイド性の薬剤、トログリタゾン (troglitazone) 等のような代謝物質およびエノキサパリン (enoxaparin)、プロブコール (probucol)、ヒルジン (hirudin) およびアポ-A1・ミラノ (apo-A1<sub>MILANO</sub>) 等のような抗凝固剤を含む。したがって、これらの薬物は単独またはラパマイシンとの組み合わせにおいて利用

30

## 【0460】

多数のカテーテルに基づく装置が一定の領域の薬物送達において利用可能である。一例の例示的な実施形態において、この薬物送達装置は介入性の処置または微小針のための微細加工された外科装置を含む。この装置はカリフォルニア州、サン・レアンドロス (San Leandro California) のエンドバイオニクス社 (EndoBionics, Inc.) から入手可能であるエンドバイオニクス・マイクロシリンジ (EndoBionics MicroSyringe) (商標) 注入カテーテルであり、以下のように概ね特徴付けることができる。

## 【0461】

前記の微小針は患者に対する傷害をできるだけ排除するために脈管 (動脈または静脈) の壁部に対して実質的に垂直に挿入される。この微小針が注入部位に置かれるまで、その先端部により動脈または静脈の壁部を傷つけないように逸らして位置合わせされる。具体的に言えば、この微小針は介入中の患者または取り扱い中の医師を傷つけないようにカテーテルに取り付けられているアクチュエータまたはシースの壁部の中に包まれた状態に維持される。その後、注入部位に到達すると、脈管に沿うアクチュエータの移動が終わり、このアクチュエータは、例えば、前記カテーテルが挿入されている、脈管の中心軸に対して実質的に垂直に、微小針を外側に押し出すために調整される。

40

## 【0462】

図72A~図73Bにおいて示されているように、微細加工された外科装置7210はアクチュエータ本体部分7212aおよび中心の長手軸7212bを有するアクチュエー

50

タ7212を含む。このアクチュエータの本体部分は、実質的にその長さに沿って延在している開口部またはスリット7212dを有するC形状の外形を概ね形成している。さらに、微小針7214が、図72Bにおいて示されているように、前記アクチュエータがその不作動状態（収納状態）にある時に、以下においてさらに詳細に論じられているように、前記アクチュエータ本体部分の中に配置されている。一方、この微小針は、図73Bにおいて示されているように、アクチュエータを操作してその作動状態（展開状態）になる時に、アクチュエータ本体部分から外に出る。

【0463】

前記アクチュエータは治療用カテーテル7220におけるリード端部7216およびチップ端部（tip end）7218によりその近位端部7212eおよび遠位端部7212f 10  
においてそれぞれ被包できる。このカテーテルのチップ端部は放射線不透過性の被膜または標識の使用により血管の内側に前記アクチュエータを位置合わせする手段として作用する。また、このカテーテルのチップは前記アクチュエータの遠位端部7212fにおいてシールも形成している。一方、前記カテーテルのリード端部は前記アクチュエータの近位端部7212eにおいて必要な内部連結部分（流体用、機械的、電気的または光学的な連結部分）を形成している。

【0464】

さらに、保持リング7222aおよび7222bが前記アクチュエータの遠位端部および近位端部にそれぞれ配置されている。この場合に、前記カテーテルのチップが保持リング7222aに連結しており、カテーテルのリード端部は保持リング7222bに連結し 20  
ている。これらの保持リングは、パリレン（Parylene）（タイプC、DまたはN）、または、例えば、アルミニウム、ステンレス・スチール、金、チタンまたはタングステン等のような、細い、10～100μm程度の、実質的に剛性の材料により作成されている。これらの保持リングは前記アクチュエータのそれぞれの端部において剛性の実質的にC形状の構造を形成している。さらに、前記カテーテルは、例えば、突合せ溶接または超音波溶接した一体型のポリマーの封入材またはエポキシ等ような接着剤により各保持リングに連結できる。

【0465】

前記アクチュエータ本体部分はさらに各保持リング7222aと7222bとの間に配置されている中央の膨張可能な部分7224を含む。この膨張可能な部分7224は活性化 30  
化用の流体がこの領域に供給される時に速やかに膨張するための内部の開口領域7226を含む。また、この中央部分7224は、例えば、パリレン（Parylene）（タイプC、DまたはN）、シリコン、ポリウレタンまたはポリイミド等のようなポリマーを含む薄い、半剛性または剛性の膨張可能な材料により作成されている。さらに、この中央部分7224は、作動時に、バルーン式装置に幾分似ている状態で膨張する。

【0466】

前記の中央部分はその開口領域7226への活性化用の流体の供給時に約100気圧までの圧力に耐えることができる。この中央部分を作成している材料はこの中央部分がその開口領域7226から前記の活性化用の流体を除去した時にその元の形態および配向（不作動状態）に実質的に復帰することにおいて剛性または半剛性を有している。したがって、この意味において、前記の中央部分は固有の安定な構造を有していないバルーンとはかなり異なっている。 40

【0467】

前記アクチュエータの開口領域7226は前記カテーテルのリード端部からそのアクチュエータの近位端部まで延在している送達用の導管、チューブまたは流体通路7228に連結している。これにより、前記活性化用の流体がこの送達管を介して前記開口領域に供給される。この送達管はテフロン（Teflon）（登録商標）またはその他の不活性なプラスチックにより構成できる。また、前記活性化用の流体は塩水または放射線不透過性の色素の溶液とすることができる。

【0468】

前記微小針 7 2 1 4 は前記中央部分 7 2 2 4 のほぼ中央に配置できる。しかしながら、以下において論じられているように、このことは、特に多数の微小針を使用する場合には、必ずしも必要ではない。この微小針は前記中央部分の外表面部 7 2 2 4 a に固定されている。さらに、この微小針はシアノアクリレート等のような接着剤により前記表面 7 2 2 4 a に固定されている。あるいは、この微小針は金属またはポリマーのメッシュ様の構造体 7 2 3 0 により前記表面 7 2 2 4 a に結合可能であり、この構造体 7 2 3 0 自体が接着剤により表面 7 2 2 4 a に固定されている。このようなメッシュ様の構造体は、例えば、スチール材またはナイロン等により作成できる。

【 0 4 6 9 】

前記微小針は鋭い先端部分 7 2 1 4 a および軸部 7 2 1 4 b を含む。この微小針の先端部分は挿入用のエッジ部分または尖端 (point) を有することができる。また、軸部 7 2 1 4 b は中空にすることができ、先端部分は出口ポート 7 2 1 4 c を有して、薬剤または薬物を患者に注入することを可能にしている。しかしながら、この微小針は別の用途を達成するために神経プローブ等のように構成することも可能であるので、必ずしも中空である必要はない。図示のように、前記微小針は表面 7 2 2 4 a からほぼ垂直に延出している。従って、既に説明されているように、この微小針は脈管の壁部に対する直接的な穿孔または侵入を可能にするためにこの針が挿入される脈管または動脈の軸に対して実質的に垂直に移動する。

【 0 4 7 0 】

前記微小針はさらに薬剤または薬物の供給用の導管、チューブまたは流体通路 7 2 1 4 d を含み、この管により、前記微小針は前記カテーテルのリード端部における適当な流体の相互連結部分において流体と連通した状態となる。さらに、この供給管は前記軸部 7 2 1 4 b に一体に形成することができ、あるいは、例えば、エポキシ等のような接着剤により前記軸部に後で連結される分離している部材片として形成することも可能である。

【 0 4 7 1 】

前記針 7 2 1 4 は 3 0 ゲージまたはそれ以下のスチール針とすることができる。あるいは、この微小針はポリマー、別の金属、金属合金または半導体材料により微細加工製造できる。さらに、この針は、例えば、パリレン (Parylene)、シリコンまたはガラスにより作成可能である。

【 0 4 7 2 】

前記カテーテル 7 2 2 0 は、使用において、動脈または静脈の中を通して挿入され、図 7 4 において示されているように、特定の標的領域 7 2 3 4 に到達するまで、例えば、静脈 7 2 3 2 等の患者の脈管の中を移動する。カテーテルに基づく介入処理において周知のように、前記カテーテル 7 2 2 0 は患者の体内に既に挿入されているガイドワイヤ 7 2 3 6 に追従して移動できる。随意的に、このカテーテル 7 2 2 0 は前記ガイドワイヤを収容している既に挿入されているガイド・カテーテル (図示せず) の経路にしたがって移動することも可能である。いずれの場合においても、前記アクチュエータは中空であり、薄型の外形を有しており、前記ガイドワイヤに適合する。

【 0 4 7 3 】

前記カテーテル 7 2 2 0 の操作中に、このカテーテルを画像処理して標的領域に前記のアクチュエータ 7 2 1 2 および微小針 7 2 1 4 の位置合わせを補助するために X 線透視法または磁気共鳴画像処理 (MRI) 等の周知の方法が利用できる。このカテーテルが患者の体内において誘導されている時に、前記微小針がアクチュエータ本体部分の中に収納または保持された状態に保たれるので、傷害が脈管の壁部に対して全く生じない。

【 0 4 7 4 】

標的領域 7 2 3 4 に位置合わせされた後に、前記カテーテルの移動が終わり、活性化用の流体が前記アクチュエータの開口領域 7 2 2 6 に供給されて、膨張可能な部分 7 2 2 4 が速やかに展開して、微小針 7 2 1 4 がアクチュエータ本体部分 7 2 1 2 a の長手方向の中心軸 7 2 1 2 b に対して実質的に垂直な方向に移動することにより、脈管壁部 7 2 3 2 a が穿孔される。この場合に、微小針がその収納状態から展開状態に移動するために約 1

10

20

30

40

50

0.0 ミリ秒～2秒を要するだけで済む。

【0475】

前記保持リング7222aおよび7222bにおけるアクチュエータの各端部はカテーテル7220に対してそれぞれ強固に固定した状態に維持される。したがって、これらは動作中に変形しない。このアクチュエータは収納された構造として始動するので、そのいわゆる妊娠状態の形態 (pregnant shape) は不安定な湾曲した形態として存在している。このような作動時における不安定性は前記アクチュエータ本体部分の中心軸にほぼ垂直な前記微小針の大きな移動を生じるので、大きな運動量移動を伴わずに脈管壁部の速やかな穿孔が行なえる。この結果、微小な開口部がその周囲の組織に対する極めて小さな損傷を伴って形成できる。また、前記運動量移動が比較的に小さいので、作動中および穿孔中に前記カテーテルおよびアクチュエータの位置を保持するためにごくわずかなバイアス力だけが必要とされる。

10

【0476】

前記微小針は、実際に、脈管周辺の組織7232bならびに脈管組織に入り込むことができる程度の力を伴って速やかに移動する。加えて、前記アクチュエータは作動する前に「留置 (parked)」または停止されているので、脈管壁部の侵入に関する比較的正確な配置および制御が行なえる。

【0477】

前記微小針の作動およびその微小針を介する前記薬剤の標的領域に対する送達の後、前記活性化用の流体が前記アクチュエータの開口領域7226から排出されて、膨張可能な部分7224がその元の収納状態に戻る。このことはまた微小針を脈管壁部から後退させる。この微小針は後退しながら、アクチュエータにより再び収容される。

20

【0478】

前述のように、前記微小針またはその他のカテーテルに基づく送達システムはアテローム硬化性プラークの部位に対する、ラパマイシンを含む1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物の送達のために利用可能である。さらに、この種の所与の領域に亘る送達は単独で、または、同一または異なる薬物が固着されている植え込み可能な医療装置との組み合わせにおいて利用できる。これらの1種類以上の薬物、薬剤および/または化合物は病巣近位側の外膜の空間部分に送達されることが好ましい。

【0479】

本明細書において説明されているように、植え込み可能な医療装置以外の、または、当該装置に加えて、種々の手段による特定の薬物、薬剤および/または化合物の局所的なまたは所与の領域に亘る送達に対する多数の利点が存在する。しかしながら、これらの薬物、薬剤および/または化合物の効力は、ある程度まで、その調合により決まる。

30

【0480】

相当量の界面活性剤、補助溶媒等の補助を伴わずにラパマイシン等のような非水溶性で親油性の (脂質に対して親和性を有してこれらと混合する傾向を有している) 薬物の溶液の投与形態を形成することは一般的に極めて困難である。また、多くの場合に、前記のような賦形剤 (ビヒクルとして作用する不活性な物質)、例えば、トウイーン (Tween) 20および80、クレモフォル (Cremophor) およびポリエチレングリコール (polyethylene glycol) (PEG) は周囲の組織に対してさまざまな程度の毒性を与える。したがって、ジメチルスルホキシド (dimethyl sulfoxide) (DMSO)、N-メチルピロリドン (N-methylpyrrolidone) (NMP) およびエタノール等のような有機性の補助溶媒の使用は溶媒の毒性を低減させるために最少にする必要がある。本質的に、非水溶性の薬物の液体配合物において重要なことは賦形剤と補助溶媒との良好な組み合わせ、および薬物の溶解度の向上と必要な安全性の限界とを釣り合わせるための最終の投与形態における種々の添加物の最適な範囲を見つけることである。

40

【0481】

サイファー (Cypher) (登録商標) およびタクサス (Taxus) (登録商標) 等の薬物溶出式ステントのような最近の薬物溶出式ステントの臨床試行による顕著な結果が示してい

50

るように、ステントの被膜から放出される有力な抗炎症性で抗腫瘍性の薬剤の、長期の局所的な高い濃度および組織における維持が、脈管形成処置に続く新内膜の増殖を実質的に排除できる。このサイファー（Cypher）（登録商標）ステントから放出されるラパマイシンは露出型の金属ステントに比べた場合にステントの植え込み後における再狭窄に対して優れた効力を一貫して示している。しかしながら、分岐されている連結部分、小動脈および既に植え込まれたステントにおける再狭窄を含む局所的な送達または所与の領域に亘る送達のための非ステント型の手法が好都合になる可能性のある臨床的な状況が存在する。したがって、局所的にまたは所与の領域に亘るように送達されることのみを必要として、薬物が主にその良好な親油性および長期に及ぶ組織における保持特性によりその薬理的な機能を発揮するという、有力な治療方法に対する要望が存在していると考えられる。

10

## 【0482】

ラパマイシン等のような有力な治療剤の局所的にまたは所与の領域に送達される溶液は全身系的に送達される薬剤または植え込み可能な医療装置を介して送達される薬剤に優る多数の利点を提供する。例えば、比較的の高い組織における濃度が前記のような薬剤の動脈壁部内への直接的な送達により達成できる。さらに、この送達の位置に応じて、異なる薬物濃度のプロファイルが薬物溶出式のステントの場合よりも達成できる。加えて、局所的にまたは所与の領域に送達される溶液により、ステント等のような永久植え込み型の装置の必要性がなくなり、これにより、炎症反応および長期に及ぶ組織の損傷等のような、前記のような装置に伴う潜在的な副作用が排除できる。しかしながら、前記の局所的にまたは所与の領域に送達される溶液が薬物溶出式のステントまたはその他の被覆型の植え込み可能な医療装置との組み合わせにおいて使用可能であることに注目することが重要である。また、前記のような溶液または液体調合物の別の利点はその液体調合物中における賦形剤の調節によりその薬物の分布および保持のプロファイルまたは特性を容易に変更可能にできるという事実にある。加えて、この液体調合物はその投与形態の保管および貯蔵寿命を改善するために予め包装された多数チャンバー式の注入装置により注入の前に速やかに混合することができる。

20

## 【0483】

本発明の例示的な実施形態によれば、一連の液体調合物が滲出性のバルーンおよびカテーテル式の注入針による、シロリムスおよびCCI-779、ABT-578およびエベロリムス（everolimus）を含むその類似体等のような非水溶性の化合物の局所的なまたは所与の領域に亘る送達のために開発されている。前記のシロリムスおよびその類似体はラパマイシンであり、このラパマイシンは本明細書においては、ラパマイシンおよびFKBP12に結合してラパマイシンと同一の薬理的な諸特性を有する全ての類似体、誘導體および共役体を含む。これらの液体調合物は、前記の薬理的に活性であるが非水溶性である化合物の見かけの溶解度を、水中におけるこれらの化合物の溶解度の限界値に比べて、2桁～4桁だけ、高める。これらの液体調合物は極めて少量のエタノール（一般的に2%未満）等のような有機溶媒および前記の化合物の溶解度を高めるための比較的の多量のポリエチレングリコール（polyethylene glycol）（PEG200、PEG400）およびビタミンE・TGPS（vitamin E TPGS）等のような安全な両親媒性の（無極性で非水溶性の炭化水素の鎖に結合している極性で水溶性の基を有する分子の、または当該分子に関連している）賦形剤の使用に依存している。これらの高度に非水溶性の化合物の液体調合物は室温において安定で容易に流動可能である。さらに、前記のビタミンE・TPGSおよびBHT等のような特定の賦形剤はこれらの酸化防止特性によりシロリムス化合物の保存の安定性を高めるために利用できる。

30

40

## 【0484】

以下において示されている表9は本発明の例示的な実施形態に従う4種類の異なる液体調合物における賦形剤、補助溶媒および薬物のそれぞれの濃度をまとめている。この場合に、それぞれの成分の濃度は液体クロマトグラフィにより決定されており、重量%の値として示されている。表9から分かるように、4mg/mlの濃度のシロリムスが2%のエタノール濃度、25%の水の濃度、および75%のPEG200の濃度を伴って達成され

50

ている。このエタノールの濃度は前記の調合物中において活性な成分になることを避けるために2%以下であることが好ましい。

【0485】

【表9】

	配合物B1	配合物A1
シロリムス (sirolimus) の濃度 (mg/mL)	1.79	1.0
E t O Hの濃度 (%)	3.83	2
H <sub>2</sub> Oの濃度 (%)	7.7	25
PEG200の濃度 (%)	88.5	73

	配合物B1	配合物A1
シロリムス (sirolimus) の濃度 (mg/mL)	2.0	4
E t O Hの濃度 (%)	2.0	2.0
H <sub>2</sub> Oの濃度 (%)	25	25
PEG200の濃度 (%)	75	75

【0486】

前述のように、4 mg/mLのシロリムスを含有している液体調合物が賦形剤としてのPEG200および補助溶媒としてのエタノールおよび水を利用することにより達成できる。このシロリムスの濃度は水中におけるシロリムスの溶解度の約400~約1000倍も高い。すなわち、有効な補助溶媒およびPEG200を含有することにより、高濃度のシロリムスが5~10倍に水により希釈されるまでその溶液から析出し始めない。また、このような高濃度のシロリムスは所与の部位への送達後において有効で高いシロリムスの濃度を維持するために必要である。これらの液体調合物は室温において流動可能であり、多数の送達装置に対して適合性を有している。具体的に言えば、これらの調合物のそれぞれは以下においてさらに詳細に説明されているようなフロリダ州、マイアミ (Miami, Florida) のコーディス・コーポレーション社 (Cordis Corporation) からの商品名クレスセンド (CRESCENDO) (商標) により指定されている注入カテーテル、および前記のブタの調査においてさらに詳細に説明されているカリフォルニア州、サン・レアンドロス (San Leandro, California) のエンドバイオニクス・インコーポレイテッド社 (EndoBionics, Inc.) から入手可能なエンドバイオニクス・マイクロシリンジ (EndoBionics Micro Syringe) (商標) 注入カテーテルを通して有効に注入されている。

【0487】

別の例示的な実施形態において、前記シロリムスの液体調合物は補助溶媒としての水およびエタノール、および賦形剤としてのビタミンE・TPGSを含有している。この液体調合物は以下のプロセスを利用して形成されている。200 mgのシロリムスおよび2 gのエタノールを予め秤量している20 mLのシンチレーションバイアルに加えた。次に、このバイアルをかき混ぜてシロリムスが完全に溶解するまで超音波を当てて分解した。その後、約600 mgのビタミンE・TPGSを前記エタノールおよびシロリムスの溶液に加えた。さらに、このバイアルを透明な黄色味があった溶液が得られるまで再びかき混ぜた。次に、窒素ガスを用いてバイアル中のエタノールの量を約229 mgまで減少させた。さらに、別のバイアルにおいて、300 mgのビタミンE・TPGSを11 mLの精製した水の中にかき混ぜながら溶解した。その後、このビタミンE・TPGSおよび水の溶液をシロリムス、ビタミンE・TPGSおよびエタノールを含有している前記第1のバイアルに加えた。次に、この第1のバイアルを3分間に亘り激しく継続的にかき混ぜた。この結果として得られたシロリムスの溶液は透明であり上部に泡を伴っていた。この泡は室温において放置した後に徐々に消失した。その後、シロリムスのHPLCアッセイにより、最終の溶液中のシロリムス濃度が15 mg/mLであることが分かった。この最終の溶液は2%未満のエタノールの濃度を有しており、この濃度は前述のようにエタノールを不活性な成分として維持するために重要である。したがって、ビタミンE・TPGSをPE

10

20

30

40

50

Gの代わりに使用することはその最終的な調合物中におけるさらに高いシロリムスの濃度を生じている。

【0488】

以下において示されている表10は異なる比率においてエタノール、ビタミンE・TPGSおよび水を利用している幾つかのシロリムスの水性調合物についての組成および視覚による観察結果をまとめている。この表10に含まれているデータにより表されている各溶液はシロリムスとビタミンE・TPGSとの間の比率が変わっていることを除いて前述の手順と実質的に同一の手順により作成されている。

【0489】

【表10】

グループ 番号	シロリムス (sirolimus)(mg)	ビタミンE ・TPGS (mg)	エタノール (mg)	ビタミンE・TPGS を含有している1.33ml の水(mg)	最終溶液の観察
1	202.7	642	230	320	透明
2	205.2	631	260	330	透明
3	201.1	618	260	600	透明
4	204.1	625	260	590	透明
5	203.3	618	250	1400	曇りから透明、 粘性
6	204.5	630	250	1420	透明、粘性

【0490】

5番を除く前記の全ての調製物は室温および冷蔵条件下の両方においてそれぞれ安定な溶液として保たれた。この表10における結果はビタミンE・TPGSが水性溶液中におけるシロリムスの溶解度を高めるために広範囲な濃度において利用可能であることを示している。

【0491】

別の例示的な実施形態において、シロリムスの類似体であるCCI-779の液体調合物がエタノール、ビタミンE・TPGSおよび水を用いて調製されている。この液体調合物は前記の条件と同様の条件下において作成されている。このCCI-779のエタノール中における比較的良好的な溶解度のために、前記2gのシロリムスに対する場合において、200mgのCCI-779を溶解するために0.8gのエタノールしか用いられていない。その後、エタノールの量を約230mgに減少させた後に、300mgのビタミンE・TPGSを含有している11mLの精製水をそのエタノールおよびCCI-779のバイアルに加えた。次に、この混合溶液を3分間に亘りかき混ぜて、透明な溶液を形成した。このCCI-779のHPLCアッセイにより、その最終溶液におけるCCI-779の濃度が15mg/mLであることが分かった。また、この最終溶液中のエタノールの濃度は2%未満だった。したがって、これらの結果は前記のシロリムスにおいて達成されている結果と実質的に同一である。

【0492】

前述のように、多数のカテーテルに基づく送達システムが前記の液体配合物を送達するために利用できる。一例のこのようなカテーテルに基づくシステムはクレスセンド(CRESCENDO)(商標)注入カテーテルである。このクレスセンド(CRESCENDO)(商標)注入カテーテルは、例えば、冠状動脈の脈管に対して選択的にヘパリン(heparin)を加えた塩水および血栓崩壊性の物質等のような、溶液を送達するために適用されている。この注入カテーテルはまた本明細書において説明されているシロリムスの液体の溶液を含む液体調合物の送達のために使用することも可能である。この注入領域はカテーテルの遠位端部分において多数の穴を伴う2つの膨張可能なバルーンにより構成されている領域を含む。また、この注入領域はカテーテルの中に延在している内孔部に連通してその近位側ハブにおけるルア・ポート(Luer port)まで到達している。この場合に、溶液の注入は注入ポートを介して手による注入動作により達成される。前記カテーテルはまたガイドワイヤ内腔部およびX線透視下においてその注入領域の相対位置を標識するために当該領域の中

10

20

30

40

50

心に位置合わせされている放射線不透過性の標識帯域も含む。

【0493】

さらに別の例示的な代替実施形態において、プロブコールは、再狭窄、不安定プラーク、腹部大動脈瘤および発作を治療するために、単独か、またはラパマイシンなどの他の薬物と組み合わせて利用されうる。ラパマイシン、その類似体、誘導体および共役体が、血管形成術の後の再狭窄を治療するのに高い効果があると証明された。ラパマイシンはまた、不安定プラークおよび動脈瘤などの他の脈管疾患の過程に対する有効作用を有しうる。ラパマイシンは、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質 (mammalian target of rapamycin) の抑制を通して、細胞周期のG1期における細胞を抑制することによりリンパ球および平滑筋細胞の増殖を減少するように作用する。哺乳類ラパマイシン標的タンパク質に対するラパマイシンの下流効果により、細胞周期に付随するタンパク質キナーゼの後続の活性が遮断される。ラパマイシンの局所送達は、再狭窄の減少に対して高い効果があるが、新内部過形成 (neointernal hyperplasia) のさらなる減少が、ある特定の患者群に利益を与えるであろう。したがって、ステント被膜内部の、または他の局所薬物送達技術を介する、ラパマイシンと別の抗増殖性薬剤との組み合わせ物はさらに、脈管損傷を含む処置に次ぐ、線維増殖性脈管反応を減少することができる。

10

【0494】

プロブコールは、脈管リモデリングに対して有益な効果を発揮する。本発明にしたがい脈管リモデリングを促進するためにプロブコールを利用することによって、経腔的冠動脈形成術に続く再狭窄、内膜平滑筋細胞過形成、脈管閉塞、または、冠動脈、腸骨大腿動脈、腎動脈もしくは頸動脈に行なわれる経腔的血管形成処置あるいは経腔的アテレクトミー処置に続く再狭窄などの疾患および状態を治療することにおいて好ましい結果が得られうる。

20

【0495】

プロブコールは、本質的には、冠動脈形成術後の再狭窄を減少する従来薬物にすぎない。プロブコールは、弱いコレステロール低下効果および抗酸化特性を有する。最近の研究が、プロブコールは機能性再内皮化 (functional re-endothelialization) を促進することによって抗再狭窄作用を発揮することを指摘している。図89Aおよび図89Bに例示されているように、プロブコールは、確立した酸化防止剤、すなわちブチル化ヒドロキシトルエン (butylated hydroxytoluene) (BHT)、の2つの分子と構造的に同等であるので、プロブコールの抗酸化作用が大いに期待される。プロブコールの抗酸化特性は、酸化過程が関係する、広範囲の脈管疾患に対して潜在的に有用である。そのような酸化過程は、不安定プラーク、心筋梗塞、発作および動脈瘤を含む。

30

【0496】

「酸化仮説 (oxidation hypothesis)」に基づく、動脈内のLDLの酸化は、初期開始事象であり、アテローム発生の一因となる。プロブコールは、低下するコレステロールとは無関係に、抗酸化活性を通して保護機能を発揮しうる。いくつかの研究が、プロブコールは、非ヒト霊長類、およびコレステロール値が固定された状態の (under cholesterol-clamped conditions) ワタナベ高脂血症ウサギにおける、アテローム硬化症、およびLDLの銅誘発体外酸化 (copper-induced ex vivo oxidation) を抑制すること証明した。プロブコールはまた、脈管スーパーオキシド産生を減少させることができ、改善された内皮機能に導くことができる。

40

【0497】

加えて、プロブコールは、生体内および生体外で脈管平滑筋細胞 (VSMCs) の増殖を抑制し、かつプロブコールは、生体外において内皮細胞の増殖を促進する。プロブコールはまた、接着分子の内皮発現をダウンレギュレートすることによる抗炎症性であることが示され、かつ、組織マクロファージ、マクロファージからのインターロイキン1の分泌、および脈管壁部における腫瘍壊死因子の発現を減少させる。

【0498】

これらすべての特性が、好ましくはプロブコールが長期間の間、局所的に送達される場

50

合に、プロブコールを潜在的な、広範囲の脈管疾患のための理想的な薬物候補にしている。ラパマイシンおよびプロブコールは多岐にわたる抗増殖性のメカニズムを通して作用するので、これらの薬剤は、薬物溶出式ステントなどの単一送達機構に組み合わされると、互いの抗再狭窄性の活性を増強し得る可能性がある。プロブコールはまた、プロブコールの強い抗酸化効果により、保管の間、および生体内で使用する間、ラパマイシンの安定性を改善させ得る。

#### 【0499】

本発明は、脈管リモデリングの促進のための方法および装置に関する。本発明により、脈管リモデリングは、薬物、プロブコール；4,4'-([1-メチルエチリデン)ビス(チオ)]ビス[2,6-ビス(1,1-ジメチルエチル)フェノール](4,4'-([1-m ethylethylidene)bis(thio)]bis-[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)phenol])を単独で、または1種類以上の他の治療薬剤との組み合わせ物として、全身的または局所的に投与することによって達成される。プロブコールの調製は、米国特許第3,576,883号に記載されており、また、プロブコールのコレステロール低下薬としての使用も、米国特許第3,862,332号に記載されている。血管造影上の再狭窄および臨床上的再狭窄を抑制するため、すなわち心臓が原因の死、急性心筋梗塞、狭心症の再発または悪化を抑制するための、プロブコールの使用、ならびに陽性脈管リモデリング(positive vascular remodeling)を促進することによる冠動脈血管形成術後の血管再生(冠動脈バイパス手術または再血管形成術)の必要性は、先に記載されていない。本発明の方法により脈管リモデリングを促進するためにプロブコールを使用することによって、バルーン血管形成術、方向性アテレクトミーまたは回転式アテレクトミー、レーザー血管形成術、およびステント植え込み後、に続く再狭窄などの疾患および状態を治療することにおいて、好ましい結果が得られうる。陽性脈管リモデリングを促進することは、冠動脈で行なわれる介入のためのみでなく、これらの処置が任意の脈管構造、すなわち末梢血管(腸骨血管、大腿血管など)、腎動脈、腸間膜動脈、または頸動脈など、で行なわれる場合にも好ましいであろう。さらに、陽性脈管リモデリングを促進することは、冠動脈疾患、末梢血管疾患、腸間膜脈管疾患、脳血管疾患等に見られるような虚血性症候群の患者の長期治療において好ましいであろう。また、陽性脈管リモデリング剤の利益は、慢性動脈高血圧症、心臓移植後、バイパス手術後などの状態の治療にとっても望ましいであろう。

#### 【0500】

5つの小臨床研究が、血管形成術前に開始されたプロブコールは、再狭窄を防ぎ得ると示唆している(Circulation 1991; 84: 11-299 (要約), Clin Ther 1993; 15:374-382, Jpn Heart J 1996; 37:327-32, Am Heart J 1996; 132:23-29, J Am Coll Cardiol 1997; 30:855-62)。最近、我々は、マルチビタミンおよびプロブコール(MVP)無作為臨床試験で、強い抗酸化特性を有する薬物であるプロブコールが、単独で与えられた場合、プラシーボと比較して、血管造影上の内腔損失を68%減少し、セグメント毎の再狭窄率を47%減少し、6ヶ月で血管形成術を繰り返す必要性を58%減少したことを示した。これらの結果は、最近公表され(冠動脈血管形成術後の再狭窄防止におけるマルチビタミンおよびプロブコール:MVP無作為試験の結果。N Engl J Med 1997; 365-372)、この公表は参照によって本明細書に組み込まれる。プロブコールが、組織過形成の抑制を通して、または脈管リモデリングにおける改善を通して、作用したかどうかを、血管造影法単独で明らかにすることは可能ではなかった。このメカニズム問題の解決は、周囲血管形成の期間に適切な標的物を識別すること、かつ本発明による教示のように再狭窄を防ぐためのより効果的な戦略を導くことを、助けるために必要であった。加えて、本発明によって、熟練した施術者が、適切と見なされた場合のステント術などの他の経皮的冠動脈介入と共にプロブコールを使用することができる。

#### 【0501】

一連の血管内超音波検査(IVUS)試験が、MVP試験にかかわる、連続した一連の患者に行なわれた。高解像度で冠動脈の断層撮影像を提供することにより、IVUSが動脈内腔の寸法および動脈壁の寸法における変化の定量的評価を可能にする。それゆえ、我

10

20

30

40

50

々はこの研究で、I V U S 試験追跡調査が体系的に行なわれている患者における、バルーン血管形成術後の冠動脈再狭窄の病態生理を明らかにすること、ならびに冠動脈血管形成術後の組織過形成および脈管リモデリングに対するプロブコールの効果を明らかにすることができた。

#### 【0502】

##### 研究構成および母集団

本発明は、M V P 再狭窄試験による I V U S サブ研究に関する。M V P は、4 つの研究グループを用いた、二重盲検プラシーボ対照無作為臨床試験であった。プロトコルは、モントリオール心臓研究所施設内審査委員会 (the Montreal Heart Institute institutional review board) により認可された。M V P 研究の構成、含包および排除の判断基準は、先に記述されている (N Engl J Med 1997; 365-372)。つまり、待機的冠動脈血管形成術を指示された患者は、予定された処置の少なくとも 30 日前に評価された。適格患者は、文書によるインフォームド・コンセントを提供するように求められた。患者が、少なくとも 1 つの生来の冠動脈に標準バルーン血管形成術を受けるように予定され、かつカリパス測定 (caliper measurements) により 50% 以上の内腔狭小化を示した、少なくとも 1 つの新規 (de novo) の標的障害部位を有した場合、その患者は適格とされた。

#### 【0503】

予定された血管形成術の 30 日前の開始時、患者は、プロブコール単独か、マルチビタミン単独か、プロブコールとマルチビタミンとの組み合わせ物か、またはプラシーボか、のいずれかを受けるように無作為に割り当てられた。プロブコール 500 mg か、または対応するプラシーボが、1 日 2 回投与された。ビタミン E 700 IU、ビタミン C 500 mg および カロチン 30,000 IU からなるマルチビタミン複合体か、または対応するプラシーボもまた、1 錠剤の状態に 1 日 2 回投与された。無作為割当にしたがって、すべての患者が、プロブコール 1000 mg、および / またはビタミン E 2000 IU、および / または対応するプラシーボの追加投与を、血管形成術の 12 時間前に受けた。血管形成術の後、周囲処置合併症 (periprocedural complication) を示さなかった、首尾よく拡張されたすべての患者は、追跡の血管造影術が行なわれるまで、割り当てられた研究投与計画を継続させられた。すべての患者は、1 日 325 mg のアスピリンを与えられ、これは、処置の少なくとも 30 日前に開始し、研究期間の間継続した。バルーン血管形成術は、標準技術にしたがい行なわれた。冠動脈内ニトログリセリン (0.3 mg) (Intracoronary nitroglycerin) が各標的動脈に、拡張前血管造影術と拡張後血管造影術の両方のために、および追跡調査時に、与えられた。的確な角度をつけての造影剤注入の連続が、記録されて、あらゆる血管造影図に使用された。冠動脈造影図 (処置の前後、および最終追跡調査時) が、先に報告されたように冠動脈測定システム (CMS) を用いて共に分析された。患者の追跡調査は、臨床評価、運動負荷トレッドミル試験、血液化学、ピル計数測定および薬物レベル測定、ならびに食事評価および食事指導を含んだ。患者は、5 ヶ月 ~ 7 ヶ月目に、追跡調査の冠動脈造影のために再入院させられた。動脈造影が臨床上的理由により 5 ヶ月目より前に行なわれた患者は、少なくとも 1 つの拡張部位に血管造影上の再狭窄が明確に存在しなかった場合に、5 ヶ月 ~ 7 ヶ月目に血管造影試験を繰り返すために戻った。追跡調査の間、狭心症症状の再発または悪化を伴った患者は、临床上必要とされるように、医学療法または血管再生処置 (再血管形成術または冠状動脈バイパス手術) を用いて治療された。虚血の臨床的根拠なしに血管造影上の再狭窄を示している (追跡調査時、障害部位 > 50%) 患者は、さらなる介入処置を受けなかった。

#### 【0504】

1 つの治療が一次 (血管造影) 有効性エンドポイントに重大な効果を示したので、M V P 研究は、317 人の患者が試験に参加した後、独立監視委員会 (independent monitoring board) によって時期を早めて終了させられた。111 人の患者が、基準時での最終バルーン膨張の後、血管形成部位の I V U S 試験を受け、I V U S 研究のための最初の母集団を構成した。

#### 【0505】

10

20

30

40

50

### IVUS 器具使用および IVUS 試験

IVUS 試験が、30 MHz、3.5 フレンチ (French) 機械式 (1800 rpm) 超音波カテーテル (Boston Scientific, マサチューセッツ州ナティック)、および専用の画像化コンソール (Hewlett Packard、マサチューセッツ州、アンドーバー) を用いて行なわれた (Curr Opin Cardiol 1994; 9:627-633)。6 人の患者において、20 MHz、3.5 フレンチ 64-element IVUS カテーテル (Endosonics, カリフォルニア州プレザントン) を用いて、両試験が行なわれた。IVUS 研究は、まず冠状動脈血管形成後 (最終バルーン膨張後) に行なわれ、その後、追跡調査の血管造影後 (続くあらゆる介入の前に) に行なわれ、常に冠動脈内ニトログリセリン (0.3 mg) の投与が先に行なわれた。IVUS 画像化は、熟練した心臓病専門医によって監視されるが、血管形成術執刀者は、標準的バルーン血管形成術の実施を変えてしまうのを防ぐために超音波結果は知らされなかった。IVUS カテーテルは、拡張された部位の遠位へ、容易に認識できる標認点まで、ほとんどの場合は側枝 (side branch) まで前進させられた。この標認点は、追跡調査の IVUS 試験用に注目され使用された。1 つの血管造影像は、IVUS カテーテルを引き戻し始める前にビデオテープに記録された。誘導カテーテルまでゆっくりと手で引き戻しを行い (約 0.5 mm/秒)、超音波映像は、血管形成部位を含む、進行中の IVUS 呼び掛け信号 (IVUS interrogation) の位置を説明する音声による詳細な実況解説と共に、オフライン分析用に 0.5 インチ (12.7 mm) S-VHS ビデオテープ上に記録された。同時高解像度 X 線透視画像 (Simultaneous high-resolution fluoroscopic images) が、IVUS 変換器の位置を常に知っておくために、引き戻しの間、IVUS 画像化画面上に記録された。執刀者は、主要分枝および選択された小側枝を識別すること、血管形成部位に対する IVUS カテーテルの位置を正確に定めること、および内腔-内膜の境界面の決定を改善することが必要な場合に、標的部位 (例えば、血管形成部位、側枝) で止まることが許され、造影剤注入が行なわれた。ゲイン設定 (Gain settings) は、初期評価の間に注意深く最適化され、最適下限の画質のために必要とされた場合のみ、変えられた。

#### 【0506】

#### 定量的 IVUS 測定

すべての IVUS 画像は、治療割当を知らされていない心臓病専門医によって監督された熟練した技術者によって解釈された。血管形成術後研究および追跡調査研究は、並行して分析された。同一かつ正確な解剖学的スライスが両 IVUS 研究において確実に測定されるように、細心の注意が払われた。X 線透視画像および血管造影像ならびに音声による解説が、血管形成部位および側枝に対する、超音波変換器および IVUS 標認点の軸方向位置を決定するのに使用された。IVUS 標認点 (側枝、静脈、石灰沈着部、繊維沈着) は、1 フレームごとの画像評価を用いて、両研究における解剖学的スライスの照合を可能にするように使用された。一連の分析用に選択された解剖学的断面は、追跡調査時の最小内腔面積を伴う血管形成部位におけるものであった。その後、対応する解剖学的スライスが、血管形成術後研究で識別された。その画像はデジタル化されて、定量的分析が幾何学的計算用にカスタム開発されたソフトウェア (custom-developed software for geometric computations) (NIH Image 1.59) を使用して行なわれた。定量的分析は、内腔面積および外弾性板 (EEM) 内部の面積 (図 90) の測定からなった。外弾性板は、低エコー中膜ゾーン (hypoechoic media zone) と周囲高エコー外膜 (surrounding echobright adventitia) との間の境界として定められた。壁部面積は、EEM 面積と内腔面積との間の差として計算された。プラークが IVUS カテーテルを取り囲んでいる場合、内腔面積はカテーテルの寸法であると仮定した。

#### 【0507】

EEM 面積の測定は、広範囲の石灰沈着部の存在下では、より深い構造の音響陰影 (acoustic shadowing) のために、困難な場合がある。2 つの戦略がこの問題を回避するために使用された (J Am Coll Cardiol 1997; 29:268-274)。冠状動脈の断面が比較的円形であることを考慮すると、EEM レベルの推定は、選択された部位の石灰沈着部の円弧のそ

10

20

30

40

50

れぞれが、外膜周面の60度を超えてシャドウイングしなかった場合に、直接的に行なわれた。加えて、選択された石灰化部位のすぐ近位およびすぐ遠位における解剖学的スライスの研究も、シャドウイングを避けること、およびEEMを正確に識別することが必要な場合に、行なわれた。

#### 【0508】

##### 統計的方法

統計的分析が、基準時試験および追跡調査試験の両方を受けたすべての患者に行なわれた。同じ分析が、適合した (compliant) 患者のみに行なわれた (有効性分析)。測定は、平均値  $\pm$  1 標準偏差 (mean.  $\pm$  1 SD) として報告された。研究グループ内の、内腔面積と、壁部面積と、EEM面積とにおける変化の間の関係は、最小二乗線形回帰分析およびピアソンの相関係数を用いて試験された。IVUS測定は、追跡調査領域での共分散の2方向分析を用いてグループ間で分析され (Fleiss JL. The design and analysis of clinical experiments. New York: John Wiley and Sons, 1986; 186-194)、血管形成術後領域および潜在的な予後因子を制御し、治療効果および相互作用を引き出した。IVUS測定は、同じ患者のセグメント間の潜在的な依存性を考慮に入れて、一般化推定方程式 (GEE) 技術 (Biometrika 1986; 73:13-22) によってセグメントごとに分析された。

#### 【0509】

##### 結果

介入直後の血管形成部位のIVUS試験を受けた107人の患者のうち11人が、異なる理由のため追跡調査研究されなかった。2人の患者は、両IVUS研究を受けたが、広範囲の石灰沈着部が、選択された血管形成部位での定量的IVUS測定を妨げた。したがって、94人の患者が我々の研究の母集団を構成し、以下のように4つのグループに分けられた: 21人がプロブコール単独を受け、25人がマルチビタミン単独を受け、20人がプロブコール+マルチビタミンを受け、28人がプラシーボのみを受けた。4つのグループの選択された人口統計学的な臨床特徴および血管造影特徴が以下の表11に示されている。研究グループ間において、基準時の統計学上有意な差は無かった。6人の患者が、研究薬物に対して適切に適合しなかった (1人はプロブコールグループ、2人がビタミングループ、2人が組合せ処置グループ、そして1人がプラシーボグループ)。また、適合患者のみが評価された場合、グループ間で基準時の差は無かった。

#### 【0510】

##### 再狭窄の自然史: プラシーボグループにおけるIVUS結果

以下に示す表12が、プラシーボ単独グループ、および3つの積極的治療グループのIVUS結果の要約である。プラシーボグループの基準時 (血管形成術直後) では、内腔面積、壁部面積およびEEM面積は、それぞれ  $4.52 \pm 1.39 \text{ mm}^2$ 、 $8.85 \pm 3.01 \text{ mm}^2$ 、および  $13.37 \pm 3.45 \text{ mm}^2$  であった。追跡調査時では、これらの値は、 $3.31 \pm 1.44 \text{ mm}^2$ 、 $10.35 \pm 3.95 \text{ mm}^2$ 、 $13.66 \pm 4.18 \text{ mm}^2$  であった。したがって、追跡調査時の内腔面積は、 $-1.21 \pm 1.88 \text{ mm}^2$  減少し、壁部面積およびEEM面積は、 $1.50 \pm 2.50 \text{ mm}^2$ 、 $0.29 \pm 2.93 \text{ mm}^2$  増加した。内腔面積の変化は、EEM面積の変化 ( $r = 0.53$ 、 $p = 0.002$ ) に、壁部面積の変化 ( $r = -0.13$ 、 $p = 0.49$ ) より強く相関した。

#### 【0511】

##### 組織過形成および脈管リモデリングに対するプロブコールおよびビタミンの効果: 4つの研究グループにおけるIVUS結果

追跡調査時の内腔面積は、プラシーボグループにおいて  $3.31 \pm 1.44 \text{ mm}^2$ 、ビタミン単独では  $3.24 \pm 1.58 \text{ mm}^2$ 、組み合わせ物処置では  $3.85 \pm 1.39 \text{ mm}^2$ 、そしてプロブコール単独では  $4.47 \pm 1.93 \text{ mm}^2$  であった (プロブコール対非プロブコールでは  $p = 0.002$ ; ビタミン対非ビタミンでは  $p = 0.84$ )。追跡調査時の壁部面積は、プラシーボグループでは  $10.35 \pm 3.95 \text{ mm}^2$ 、ビタミン単独グループにおいては  $10.02 \pm 3.40 \text{ mm}^2$ 、組み合わせ物処置では  $8.52 \pm 3.49 \text{ mm}^2$ 、プロブコール単独では  $9.46 \pm 4.36 \text{ mm}^2$  であった (プロブコール対

10

20

30

40

50

非プロブコールでは  $p = 0.27$ 、ビタミン対非ビタミンでは  $p = 0.18$  )。追跡調査時の E E M 面積は、プラシーボのみを受けた患者では  $13.66 \pm 4.18 \text{ mm}^2$ 、ビタミン単独では  $13.26 \pm 3.80 \text{ mm}^2$ 、組み合わせ物処置では  $12.37 \pm 3.70 \text{ mm}^2$ 、そして、プロブコール単独で処置された患者では  $13.93 \pm 4.74 \text{ mm}^2$  であった (プロブコール対非プロブコールでは  $p = 0.005$  ; ビタミン対非ビタミンでは  $p = 0.36$  )。図 9 1 は、すべての研究グループにおける I V U S で観察された、内腔面積および E E M 面積の累積度数曲線を表している。

【 0 5 1 2 】

内腔損失は、プラシーボグループにおいては  $1.21 \pm 1.88 \text{ mm}^2$ 、ビタミン単独では  $0.83 \pm 1.22 \text{ mm}^2$ 、組み合わせ物処置では  $0.25 \pm 1.17 \text{ mm}^2$ 、プロブコール単独を受けた患者では  $0.15 \pm 1.70 \text{ mm}^2$  であった (プロブコール対非プロブコールでは  $p = 0.002$  ; ビタミン対非ビタミンでは  $p = 0.84$  )。壁部面積の変化は、それぞれ  $1.50 \pm 2.50 \text{ mm}^2$ 、 $0.93 \pm 2.26 \text{ mm}^2$ 、 $1.41 \pm 1.45 \text{ mm}^2$ 、および  $1.89 \pm 1.87 \text{ mm}^2$  であった ( $p = \text{NS}$ )。E E M 面積は、追跡調査時、プラシーボグループにおいては  $0.29 \pm 2.93 \text{ mm}^2$ 、ビタミン単独グループでは  $0.09 \pm 2.33 \text{ mm}^2$ 、組み合わせ物処置では  $1.17 \pm 1.61 \text{ mm}^2$ 、そして、プロブコール単独グループでは  $1.74 \pm 1.80 \text{ mm}^2$  増加した (プロブコール対非プロブコールでは  $p = 0.005$  ; ビタミン対非ビタミンでは  $p = 0.36$  )。追跡調査時、少なくとも  $1 \text{ mm}^2$  の E E M 面積の増加は、プラシーボ単独を与えられた患者の  $38.7\%$ 、ビタミン単独グループにおいては  $23.3\%$ 、組み合わせ物処置グループにおいて  $44.0\%$ 、そして、プロブコールを接種した患者の  $72\%$  に起こった (図 9 2 )。表 1 3 は、適合した患者のみでの内腔面積、壁部面積および E E M 面積における変化を示している。

【 0 5 1 3 】

10

20

【表 1 1】

表 1 1

4つの研究グループの基準時における人口統計学的な臨床特徴および血管造影特徴

	プラシーボ 単独	ビタミン単独	プロブコール +ビタミン	プロブコー ル単独
患者	28	25	20	21
年齢(年)(平均値±標準偏差)	59.5 ± 8.8	58.1 ± 11.1	57.1 ± 8.9	56.1 ± 7.8
女性(%)	28.6	8.0	30.0	9.5
元喫煙者(%)	17.9	8.0	25.0	4.8
現在喫煙者(%)	7.1	28.0	15.0	19.1
糖尿病の病歴(%)	7.1	0	20.0	20.0
高血圧症の病歴(%)	42.9	52.0	50.0	14.3
CCS狭心症クラス (CCS angina Class)(%)				
I	0	4.0	10.0	14.3
II	53.6	56.0	65.0	66.7
III	28.6	24.0	10.0	14.3
IV	0	0	0	0
MI前(%)	32.1	52.0	50.0	52.4
CABG前(%)	7.1	0	5.0	0
PTCA前(%)	7.1	8.0	15.0	4.8
罹患した脈管の数(%)				
1	39.3	36.0	44.5	33.3
2	39.3	48.0	25.0	42.9
3	21.4	16.0	30.0	23.8
標的脈管(%)				
左前下行枝	54.8	56.7	33.0	40.0
左回旋枝	16.1	20.0	24.0	36.0
右冠動脈	29.0	23.3	32.0	24.0
最大圧力(平均値±標準偏差)	10.8 ± 2.2	10.8 ± 3.2	10.3 ± 2.7	10.1 ± 2.1
総膨張時間(秒)	513.8 ± 236	496 ± 205	438 ± 209	516 ± 277
動脈に対するバルーン率	1.04 ± 0.17	1.02 ± 0.10	1.06 ± 0.22	1.09 ± 0.11

CABG:冠動脈バイパス移植

MI:心筋梗塞

PTCA:経皮的冠動脈形成術

\*カイ二乗検定に基づき、 $p=0.042$ 

【0514】

10

20

30

## 【表 1 2】

表 1 2  
一連の血管内超音波検査の結果\*

血管形成術後	プラシーボ単独 (n=31)	ビタミン単独 (n=30)	プロブコール & ビタミン (n=25)	プロブコール単独 (n=25)	プロブコール対非プロブコールの p 値	ビタミン対非ビタミンの p 値
内腔面積 (mm <sup>2</sup> )	4.52 ± 1.39	4.08 ± 1.41	4.10 ± 0.95	4.62 ± 1.59	0.7885	0.0544
E E M 面積 (mm <sup>2</sup> )	13.37 ± 3.45	13.17 ± 3.90	11.21 ± 3.25	12.20 ± 4.66	0.0261	0.4258
壁部面積 (mm <sup>2</sup> )	8.85 ± 3.01	9.09 ± 3.28	7.11 ± 2.75	7.57 ± 3.98	0.0071	0.8930
<u>追跡調査</u>						
内腔面積 (mm <sup>2</sup> )	3.31 ± 1.44	3.24 ± 1.58	3.85 ± 1.39	4.47 ± 1.93	0.0022	0.8449
E E M 面積 (mm <sup>2</sup> )	13.85 ± 4.18	13.26 ± 3.80	12.37 ± 3.70	13.93 ± 4.74	0.0055	0.3590
壁部面積 (mm <sup>2</sup> )	10.35 ± 3.95	10.02 ± 3.40	8.52 ± 3.49	9.46 ± 4.36	0.2739	0.1795
<u>P T C A 後</u>						
内腔面積 (mm <sup>2</sup> )	-1.21 ± 1.88	-0.83 ± 1.22	-0.25 ± 1.17	-0.15 ± 1.70	0.0022	0.8449
E E M 面積 (mm <sup>2</sup> )	0.29 ± 2.93	0.09 ± 2.33	1.17 ± 1.61	1.74 ± 1.80	0.0055	0.3590
壁部面積 (mm <sup>2</sup> )	1.50 ± 2.50	0.93 ± 2.26	1.41 ± 1.45	1.89 ± 1.87	0.2739	0.1795

\* G E E 技術を使用したセグメントごとの分析

## 【 0 5 1 5 】

## 【表 1 3】

表 1 3  
適合した患者における有効性分析

	プラシーボ単独 (n=30)	ビタミン単独 (n=28)	プロブコール & ビタミン (n=23)	プロブコール単独 (n=25)	プロブコール対非プロブコールの p 値	ビタミン対非ビタミンの p 値
<u>P T C A 後</u>						
<u>追跡調査</u>						
内腔面積 (mm <sup>2</sup> )	-1.21 ± 1.88	-0.83 ± 1.22	-0.25 ± 1.17	-0.15 ± 1.70	0.0022	0.8449
E E M 面積 (mm <sup>2</sup> )	0.29 ± 2.93	0.09 ± 2.33	1.17 ± 1.61	1.74 ± 1.80	0.0055	0.3590
壁部面積 (mm <sup>2</sup> )	1.50 ± 2.50	0.93 ± 2.26	1.41 ± 1.45	1.89 ± 1.87	0.2739	0.1795

## 【 0 5 1 6 】

要因計画において統計学的に有意な薬物の相互作用は無かった。しかしながら、このような相互作用を検出するための潜在的な力不足 (potential underpowering) を考慮して、各グループを別々に比較し、かつ可能な相互作用のために調整された、事後分析 (post

10

20

30

40

50

-hoc analyses) が行なわれた。結果は、プロブコール単独グループとプラシーボグループとの間のすべての超音波エンドポイントに対して有意にとどまった。

【0517】

プロブコールは、バルーン血管形成術後の冠状動脈再狭窄を防ぐことが示されている第1薬理的介入のうちの1つである。しかしながら、脈管リモデリング剤としてのプロブコールの作用メカニズムおよび有効性が研究されたことはなかった。MVP研究において、プロブコール療法は、血管形成術の30日前に開始し、血管形成術後6ヶ月間単独で与えられ、その結果、プラシーボと比較して、血管造影上の内腔損失が68%減少、セグメントごとの再狭窄率が47%減少、そして血管形成術を繰り返す必要性が58%減少した。プロブコールが、組織過形成の防止、脈管リモデリングの改善、またはその両方を通して作用したかどうかは、血管造影によって適切に取り組みられることができず、IVUSの使用を必要とした。再狭窄に対するよりよい戦略を発展させるためにプロブコールの作用メカニズムを明らかにすることが望ましかった。これらの戦略は、絶対的に必要とされている。実際、プロブコールはMVP研究では血管造影上の内腔損失を劇的に減少させたが、プロブコール単独を与えられた患者のうちの20%を超える患者に再狭窄が依然として起きた。さらに、ステントを用いて発見された有益な結果は、大きな冠状動脈、すなわち直径が3.0mm以上の冠状動脈を有する患者において主に得られた(N Engl J Med 1994; 331:489-495, N Engl J Med 1994; 331:496-5)。BENESTENT試験で無作為化され、かつ小さな脈管(<3.0mm)に行なわれた介入を有する患者のサブセット分析では、より大きい脈管(>3.0mm)を有する患者において注目された利益は見られなかった(Semin Intervent Cardiol 1996; 1:255-262)。ステント装着された母集団において、より小さい脈管寸法が、ステント/脈管のより高い比率、より大きい相対ゲイン指標およびより大きい後続損失指標(a greater relative gain and a greater subsequent loss index)、ならびに処置後6ヶ月以内の有害心臓事象のより高い危険性に関連した。

【0518】

プロブコールがMVP研究においてどのように作用したかを突き止める前に、プラシーボグループにおけるバルーン血管形成術後の内腔損失および再狭窄のメカニズムを明らかにすることが第1に望ましいことであった。これらの対照患者において、壁部面積の増加(平均値:1.50mm<sup>2</sup>)が、内腔面積の減少(-1.21mm<sup>2</sup>)より大きく、EEM面積のわずかな増加(0.29mm<sup>2</sup>)を伴った。しかしながら、内腔面積における変化は、壁部面積における変化よりも、EEM面積における変化によりよく相関した。総合すると、これら結果は、バルーン血管形成術後に起きる組織過形成に対応する脈管リモデリングの方向(拡大(陽性)または収縮(陰性))、および範囲(例えば、不十分または十分な代償性拡大(compensatory enlargement))が、追跡調査時の内腔損失の大きさを決定することを示している。動物試験が、再狭窄の発病におけるリモデリングおよび組織過形成の相対的重要性に様々な結果をもたらした。しかしながら、動物モデルは、動脈外傷に対して異なる増殖応答および血栓形成応答を有し、プラーク量が、血管形成術を必要としているヒトのアテローム硬化性狭窄に見られるものと、かなり異なることが多い。1つの追加制限は、壁部面積およびEEM(または内弾性薄層)面積は、与えられた動物の動脈で、同一方法を用いて連続的に測定されなかったことである。

【0519】

臨床研究は、リモデリングが異なる介入の後にヒトに起こることを明らかにしたが、壁部面積およびEEM面積における相対的变化は様々であった。Mintzらは、介入後の後期内腔損失の73%がEEM面積の減少によって説明されることを観察した(Circulation 1996; 94:35-43)。しかしながら、著者が認めたように、その研究は、異なる介入が行なわれた、一次病巣および再狭窄病巣の混合を含んだ。バルーン血管形成術がごく少数の患者にのみ単独で行なわれ、追跡調査試験が症状の存在によって広く行なわれた。プラーク面積の増加に対する過小評価が、その研究に使用されたカテーテルのより大きな音波サイズ(acoustic size)(すなわち、物理的なカテーテル寸法+中心アーチファクト)によって生じた可能性もある。ここで、SURE研究による予備データが、バルーン血管形成

術直後からバルーン血管形成術後6ヵ月までの内腔損失の大部分 ( $-1.51 \text{ mm}^2$ ) が、EEM面積の減少 ( $-0.46 \text{ mm}^2$ ) によってもたらされたのではないことを明らかに示している (J Am Coll Cardiol 1996; 27:41A)。

#### 【0520】

この研究および他の研究からのデータが、バルーン血管形成術後の内腔損失が不十分または有害な脈管リモデリングおよび組織過形成の組合せによって引き起こされるという結論を支持していることに反して、MVP研究におけるプロブコールは、脈管リモデリングを改善することによって内腔損失を有意に減少させたが、プロブコールは、壁部面積の血管形成術後の増加を修正しなかった。非プロブコール治療患者と比較した場合に、プロブコールを受けた患者は、IVUSによって評価された場合、80%または  $0.79 \text{ mm}^2$  の内腔損失の減少を示した。ブラシーボグループのみと比較した場合、プロブコールが単独で与えられた場合の内腔損失の減少は、88%または  $1.06 \text{ mm}^2$  であった。脈管の代償性拡大における著しい改善が、内腔損失に対するプロブコールの有利な効果の原因であった。ブラシーボを与えられた患者での  $0.29 \text{ mm}^2$  と比較して、プロブコール単独で治療された患者において、血管形成術直後から追跡調査まで  $1.74 \text{ mm}^2$  のEEM面積の拡大があった。これは、プロブコール単独を与えられた患者での脈管拡大において730%の増加を表している。MVPよりも小規模の他の5つの臨床研究も、血管造影術を用いてプロブコールの抗再狭窄効果を観察した (Circulation 1991; 84:11-299 (要約), Clin Ther 1993; 15:374-382, Jpn Heart J 1996; 37:327-32, Am Heart J 1996; 132:23-29, J Am Coll Cardiol 1997; 30:855-62)。加えて、バルーン傷害後のよりよい動脈応答が、動物研究においてプロブコールにより証明された (Circulation 1993; 88:628-637, Proc Natl Acad Sci 1992; 89:11312-11316)。他の抗酸化剤も、血管形成術後の脈管リモデリングを改善することが動物において明確に示された (Arterioscle Thromb Vasc Biol 1995; 15:156-165)。したがって、MVP試験およびこれら他の研究による結果は、再狭窄の病態生理学における、酸化プロセスの中心的役割に対する強力な支持を提供している。損傷を受けた内皮、活性化された血小板、および血管形成部位における好中球 (Mayo Clin Proc 1988; 63:381-389) によって発生させられた酸素フリーラジカルが、内皮機能障害 (Nature 1990; 344:160-162) および低密度リポタンパク質 (LDL) 酸化 (N Engl J Med 1989; 320:915-924) の原因となる連鎖反応を誘起し得る。その後、酸化されたLDLおよび機能障害内皮によって活性化されたマクロファージが、いくつかのサイトカイン、ならびに基質リモデリングおよび平滑筋細胞増殖を促進する増殖因子を放出し得る。メタロプロティナーゼによる基質分解が、血管形成術後の新しい細胞外基質の初期形成より先に起こるか、または付随する (Circ Res 1994; 75:650-658)。メタロプロティナーゼによる基質分解は、平滑筋細胞の遊走および増殖の前の重大な段階でもある (Circ Res 1994; 75:539-545, Biochem J 1992; 288:93-99)。興味深いことに、酸素フリーラジカルは、メタロプロティナーゼを活性化させることによって基質リモデリングを調節できることが、最近証明された (J Clin Invest 1996; 98:2572-2579)。血管形成術後の壁部面積の増加を導く同様の事象、すなわち基質形成および平滑筋細胞増殖は、脈管リモデリングのプロセスにおそらく含まれる。平滑筋細胞の収縮 (Crit Care Med 1988; 16:899-908) は、コラーゲン線維の架橋結合 (J Am Coll Cardiol 1995; 25:516-520) と共に、組織過形成にตอบสนองした代償性脈管拡大を制限することができ、かつ、脈管収縮という結果にさえなりうる。ここでも、コラーゲンの非酵素的架橋結合は、典型的に酸化プロセスを含む (FASEB J 1992; 6:2439-2449)。加えて、脈管寸法における慢性的な流量依存変化 (flow-dependent changes) が、内皮機能障害によって制限されうる (Science 1986; 231:405-407)。

#### 【0521】

いずれの理論に縛られるわけではないが、プロブコールの強力な鎖破壊抗酸化効果 (chain-breaking antioxidant effects) (Am J Cardiol 1986; 57:16H-21) が、内皮機能障害 (J Lipid Res 1991; 32:197-204, N Engl J Med 1995; 332:488-493)、LDL酸化 (J Clin Invest 1986; 77:641-644)、ならびにMVP研究におけるマクロファージおよび

10

20

30

40

50

メタロプロティナーゼの活性化を防いだのかもしれない。これによって、平滑筋細胞の活性化、遊走、増殖、および収縮、ならびに新しいコラーゲンおよび他の線維の基質分解および沈着、を制限することができたのかもしれない。プロブコールの抗酸化効果を通して、平滑筋細胞の収縮、コラーゲンの形成および架橋結合、ならびに内皮機能障害を最終的に制限することによって、プロブコールは、脈管リモデリングを修正でき、脈管をより拡大することが可能となる。プロブコールの低コレステロール血症効果は弱く、単独では有益なMVP結果の原因とは考えられない。しかしながら、インターロイキン1の分泌に対するプロブコールによる特定の抑制 (Am J Cardiol 1988; 62:77B-81B) は、メタロプロティナーゼの分泌を減少させ (Circ Res 1994; 75:181-189)、基質リモデリングを修正したのかもしれない。

10

## 【0522】

臨床的に、および血管造影法により観察されたことと同様に、マルチビタミンは、IVUSエンドポイントに対しては有意な効果を有しなかった。プロブコールが再狭窄を防いだのに対して、なぜマルチビタミンが再狭窄を防がなかったのかは明白ではない。食事指導および喫煙習慣は、すべてのグループにおいて同様であった。プロブコールは単に、ビタミンの組み合わせ物よりも、より強力な抗酸化剤なのかもしれない。この点に関して、MVP患者の単離したリポタンパク質に生体外 (ex vivo) で銅イオンを添加した後 (Free Radic Res Commun 1989; 6:67-75)、LDLにおける共役ジエンを連続的に分光光度計で監視した予備結果は、注目に値する。図93が、基準時、治療開始後1ヶ月、および治療開始後7ヶ月での、4つすべての治療グループのLDL過酸化の誘導期を示している。動脈内膜に閉じ込められたLDLは、非常に複雑な環境に遭遇しているが、酸化耐性アッセイの単純設定と比較すると、我々の結果は、1ヶ月間のプロブコール治療が、ビタミン単独またはプロブコールとビタミンとの組み合わせ物よりも、LDL酸化に対してかなり高い保護を提供した、と示唆しているであろう。マルチビタミンの高投与量での記載された酸化促進効果 (Science 1984; 224:569-73) は、ビタミン単独グループの生体外 (ex vivo) では明らかではなかったが、生体内で役割を果たしたかもしれない可能性を排除しない。代替的に、インターロイキン1、およびコレステロール逆転送へのプロブコールの効果が、この結果の一因となったのかもしれない。

20

## 【0523】

バルーン血管形成術後の内腔損失が、組織過形成にตอบสนองした不十分な脈管リモデリングに起因していることが示されている。我々は、IVUSを用いて、プロブコールが、血管形成術後の脈管リモデリングを改善することによって、ヒトにおける抗再狭窄効果を発揮していることを示した。この開示は、一例として、バルーン血管形成処置を用いた、プロブコールの陽性脈管リモデリング効果を記載している。プロブコール、陽性脈管リモデリング能力を有することを証明された第1の薬理学的薬剤、またはこの事項に対して将来記載される任意の他の同様の薬剤が、動脈壁損傷に関連した、様々な臨床上的状態に有用であろう。そのような状態は生来起源または医原性であろう。特に、生来の状態とは、高血圧性疾患、ならびに冠状動脈、末梢動脈、脳動脈、肺動脈、腎臓への血管供給、および腹腔の任意の他の器官などに影響を及ぼす脈管疾患を含むことができる。プロブコール、または陽性脈管リモデリング剤が有利となりうる医原性状態とは、冠状動脈介入後、すなわちバルーン血管形成術、方向性アテレクトミーもしくは回転式アテレクトミー、レーザー補助血管形成術、放射線治療後、または冠動脈ステント装着、あるいは内膜増殖または陰性脈管リモデリング (収縮) を導くであろう、脈管損傷に関連し得る任意の他の介入、などの状態を含むことができる。陽性脈管リモデリング剤の潜在的な利益は、冠状動脈枝 (coronary tree) に限定されないであろう。腎血管床、頸動脈血管床、椎骨血管床、腸間膜血管床、末梢血管床 (the renal, carotid, vertebral, mesenteric, peripheral vascular bed) における同様の脈管傷害もまた、そのような薬剤から利益を得るであろう。バイパス手術後などの他の状態においては、バイパス用に利用された導管 (静脈または動脈) もまた、脈管リモデリング剤から利益を得るであろう。そのような薬剤は、手術直後のグラフトの発達 (成長) に有利に働くであろう、かつ/または、内膜過形成もしくはアテ

30

40

50

ローム硬化プロセスに起因する閉塞を防ぐであろう。動静脈瘻を介する血液透析で治療される腎不全の患者は、最終的には閉塞するであろう、内膜増殖およびシャントの進行性疾患をたびたび示す。脈管リモデリング剤は有益で、シャントの寿命を延ばし得る。脈管の閉塞およびグラフト損傷を導く可能性のある、臓器移植後、脈管損傷、および内膜増殖は、脈管リモデリング剤の使用から利益を得ることもできる、頻繁に起きる問題である。加えて、脈管リモデリング剤は、原発性肺高血圧症などの状態の患者の治療において役割を果たすことができる。

#### 【0524】

これまで、本発明およびその適用は、脈管系用に記載されてきただけである。これら主張と共に、筋肉壁によって囲まれている構造がその壁部をリモデリング（拡張）させることにより利益を受け、そうすることにより、より大きな導管または腔を作り出すであろう、いかなる状態のためにもそのような薬剤を使用することを含むことが意図される。

10

#### 【0525】

プロブコール、または陽性脈管リモデリング特性を有する薬剤は、全身的または局所的に投与されることができる。全身的投与は、短時間作用性または長時間作用性（ゆっくりとした放出）の送達プロファイルで、経口的（任意の形態の経口送達システム）、皮下（注入、パレット（pallet）、ゆっくりとした放出等）、経皮的（パッチ、クリーム、ゲル等）な、静脈内/動脈内注入（ボラス注入または長期灌流）によって達成され得る。局所送達システムは、プロブコールまたは同様の薬剤を局所的に送達することを意図された任意の装置を含むであろう（すなわち、局所送達カテーテル、被覆されたもしくは含浸されたステント、局所注入装置等）。

20

#### 【0526】

プロブコールが、単独で、または、本明細書に記載された薬物および/もしくは薬剤のいずれかとの組み合わせで、本明細書に記載された装置のいずれかと共に利用されてもよい。

#### 【0527】

糖尿病とは、身体が十分なインスリンを供給しなくなる疾患（1型糖尿病）、または、身体が産生するインスリンを適切に使用することができない疾患（2型糖尿病）である。インスリンは、糖、でんぷん、および他の食物を、通常の細胞活動または機能のためのエネルギーに転換するのに必要とされるホルモンである。健康な個人では、インスリンは、食物および/または飲料を摂取した後、膵臓内に位置するランゲルハンス島の細胞から放出すなわち分泌され、そしてインスリンが身体内の例えば筋肉のインスリン感受性組織に信号を送ることによってグルコースを吸収し、血液中の血中グルコースレベルを低下させる。

30

#### 【0528】

糖尿病と診断された人々の約5～10%が1型糖尿病である。簡単に前述したように、また医術において周知のように、1型糖尿病は、身体が十分な、またはまったくインスリンを供給することができないことに起因する。したがって、十分なインスリンがないので、グルコースが身体の細胞に入って必要とされている代謝燃料を供給することができない。糖尿病と診断された人々の残りの約90～95%は2型糖尿病である。簡単に前述したように、また医術において周知のように、2型糖尿病は、相対的インスリン欠乏と組み合わせさせたインスリン抵抗性に起因する。インスリン抵抗性とは、正常量のインスリンが、筋肉、肝臓および身体内の脂肪細胞から正常なインスリン反応を引き起こすためには不十分である状態のことである。筋肉細胞のインスリン抵抗性はグルコースの取り込みを減じ、肝臓細胞のインスリン抵抗性はグルコースの貯蔵力を減じ、その組み合わせさせた作用が高血中グルコースレベルへと導き、代謝疾患を含む様々な有害な結果となる。脂肪細胞のインスリン抵抗性は、血液中の遊離脂肪酸を増加させて他の有害な結果を引き起こす、貯蔵されているトリグリセリドの加水分解をもたらすことになる。

40

#### 【0529】

アテローム生成性脂質代謝異常、または糖尿病性脂質代謝異常は、高レベルのトリグリ

50

セリド、高レベルの低密度リポタンパク質、および低レベルの高密度リポタンパク質によって特徴付けられるインスリン抵抗性に関連する状態である。高レベルのトリグリセリド、高レベルの低密度リポタンパク質、および低レベルの高密度リポタンパク質がアテローム硬化症、すなわち動脈壁への脂肪の蓄積の一因となる根拠が示唆されている。本質的には、アテローム硬化症は、動脈の内層または内皮の損傷に始まり、プラークの蓄積に続く。このプラークの蓄積は、動脈を構成する細胞を刺激することになりえ、さらなるプラークの蓄積を導く可能性のある物質を生成することにもなりうる。初期の損傷は、少なくとも部分的には、前述した脂質の不均衡により引き起こされる。このプロセスは、内皮の厚さを著しく増加させ、ついにはプラークの蓄積が崩壊する状態まで進展しうる。ひとたびプラークが崩壊すると、凝血塊が形成されて疾患動脈を通る血流が封鎖されうる可能性がある。血流の欠如が主要臓器に起こることがありえ、例えば心臓で起こると心筋梗塞を引き起こし、あるいは、脳で起こると脳卒中を引き起こすことがありうる。

10

#### 【0530】

細胞生物学において、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体、すなわちPPARは、細胞代謝および細胞分化に密接に関係している核転写因子アイソフォームのグループである。現在までに、3タイプのPPARが確認されている。PPARは、肝臓、腎臓、心臓、筋肉中、および脂肪中を含む、特定組織において発現する。PPARは、同じ遺伝子によって転写されるが、3つの形態で存在する。PPAR1は、心臓、筋肉、結腸、腎臓、膵臓、および脾臓を含む、ほぼすべての組織において発現する。PPAR2は、主に脂肪組織において発現する。PPAR3は、マクロファージ、大腸、および白色脂肪組織において発現する。PPARは、脳、脂肪、および皮膚を含む、様々な組織において発現する。

20

#### 【0531】

PPARは、糖尿病、およびインスリン抵抗性の産物である、またはインスリン抵抗性に関連する他の疾患の治療において一般に利用されている、チアゾリジンジオンすなわちTZDの薬剤類の標的である。トログリタゾン、ピオグリタゾン、およびロシグリタゾンを含む、チアゾリジンジオンの化学的分類であるグリタゾンは、体組織中のPPAR受容体を活性化して多くの代謝効果を発揮し、インスリン感受性を高めることで最もよく知られている。一方、グリタゾンはまた、内皮細胞(EC)、平滑筋細胞(SMC)、および炎症細胞を含む脈管組織に位置するPPAR受容体の活性化によって、脈管組織において抗炎症性および抗増殖性の直接的効果を有すると思われる。

30

#### 【0532】

最近10年間に蓄積してきた実験データおよび臨床データが、チアゾリジンジオン(インスリン増感剤)などのPPAR活性化因子は、それらの既知で一般に有効に利用されている代謝効果に加えて、脈管構造における直接的調節機能を発揮する可能性を示唆している。PPARは、簡単に前述したようにすべての脈管細胞において発現し、ここで、PPAR活性化因子は、抗炎症特性およびアテローム産生抑制特性を示す。これによって、PPARリガンドが、アテローム硬化のすべての段階における決定的なプロセスに影響を与えうると示唆される。例えば、チアゾリジンジオンは、脈管のSMCにおける細胞周期(G1/S)を抑制することによって新生内膜形成を抑制しうる。チアゾリジンジオンは、メタロプロテアーゼ(MMP)生成、特に不安定プラーク浸食を引き起こすことがあるMMP9を抑制しうる。チアゾリジンジオンは、脈管の血流を改善しうる。チアゾリジンジオンは、接着分子(ICAMおよびVCAM)がアップレギュレーションすることを抑制することによって炎症を減らしうる。チアゾリジンジオンはまた、内皮細胞(EC)において酸化窒素生成をアップレギュレーションすることもできる(eNOS)。酸化窒素は、血栓症を防ぐのに役立つ、かつ血管拡張剤である。チアゾリジンジオンはまた、インスリン効果を改善する、脂肪細胞によるアディポネクチン生成を増加させることもできる。

40

#### 【0533】

それゆえに、別の例示的实施形態によれば、チアゾリジンジオンは、脈管疾患の局所治

50

療のために単独で、またはmTOR抑制剤を含む1つ以上の薬剤と組み合わせて利用される。この例示的实施形態は、2型糖尿病によって引き起こされた、または2型糖尿病に起因された脈管疾患を患う個人の治療にとって特に効果的でありうる。チアゾリジンジオンは、末梢インスリン抵抗性を低減させて血中グルコースレベルを低下させることによる2型糖尿病の治療において、一般的に利用されている。このタイプの治療には、チアゾリジンジオンの全身送達が含まれる。しかしながら、脈管構造における直接的調節効果または機能を示唆する臨床データに基づいて、チアゾリジンジオンは、再狭窄および不安定プラークを含む脈管疾患の治療のために、はるかに少ない投与量で局所送達されうる。大量反復的投与量に関連したチアゾリジンジオンの全身的毒性は、低投与量での局所適用によって除去することができる。

10

**【0534】**

この例示的实施形態では、ステントなどの植え込み可能医療装置は、ステントまたは他の植え込み可能医療装置に近接する局所領域にチアゾリジンジオンを直接送達するように利用される。好ましくは、チアゾリジンジオンは、ラパマイシンなどのmTOR抑制剤と組み合わせて送達される。本明細書に詳細に記載されるラパマイシンは、再狭窄を効果的に治療するために利用される。本明細書に記載されるように、ラパマイシンは、局所送達のためにステントまたは他の植え込み可能装置に適用される。ラパマイシンは、ステントに直接塗布するか、貯蔵部分内に入れるか、またはポリマー中に混合してからステントに塗布するか、を含む、多くの方法でステントに付着させることができる。本明細書にも記載されるように、ラパマイシンはまた、相乗効果を達成するように同一または異なるメカニズムを介して働く1種類以上の他の薬剤と組み合わせてもよい。

20

**【0535】**

ステントまたは他の植え込み可能医療装置を介するチアゾリジンジオンの局所送達は、全身送達よりも多くの利点を提供する。チアゾリジンジオンの潜在的な全身的毒性は、治療利益を維持しながら、持続性低投与量の直接的局所投与によって排除することができる。加えて、チアゾリジンジオンは、脈管平滑筋細胞においてG1-S期の細胞周期を抑制することによって新生内膜形成を抑制すること、マトロプロテアーゼ(MMP)生成、特に不安定プラーク浸食を引き起こす可能性のあるMMP-9の生成を抑制すること、微小血管の血流を改善すること、接着分子のアップレギュレーションを抑制することによって炎症を低減させること、内皮細胞における酸化窒素生成をアップレギュレーションすること、および、インスリン効果を改善する、脂肪細胞によるアディポネクチン生成を直接的に増加させることを示してきた。したがって、局所送達のための、mTOR抑制剤とチアゾリジンジオンとの組み合わせ物は、2型糖尿病患者における脈管疾患の治療に、相乗効果を提供するであろう。

30

**【0536】**

この例示的实施形態では、2つの治療薬の送達メカニズムは好ましくは、異なる期間に亘って2つの治療薬を放出するように設計されるべきである。好ましい例示的实施形態では、mTOR抑制剤の実質的な部分は、本明細書に記載した理由により、60日間以下の期間に亘り放出されるように構成される。放出持続時間または放出特性は、例えば本明細書に記載されるような上部被膜および非相溶性ポリマーの使用を含む、薬剤濃度および/またはポリマー構成など、本明細書で述べた方法を含む多くの方法によって制御される。一例示的实施形態では、ポリマー媒体が、この媒体を構成するポリマー材料を介するmTOR抑制剤の溶出によって、mTOR抑制剤を放出するように設計される。別の代替例示的实施形態では、生体分解性ポリマー媒体も利用される。この例示的实施形態では、mTOR抑制剤は、ポリマー材料が分解するにつれて放出される。さらに別の代替例示的实施形態では、同一または異なるポリマー材料を含む上部被膜が、所望の溶出速度を達成するために利用されてもよい。

40

**【0537】**

チアゾリジンジオンがmTOR抑制剤とは異なる働きをするため、それらの無数の治療効果が、脈管組織における最適な放出持続時間および放出速度を設計することによって最

50

もよく利用されうる。例えば、チアゾリジンジオンの放出速度は、mTOR抑制剤の放出速度とは異なるように有利に設計されうる。チアゾリジンジオンが細胞機能および細胞代謝の両方を調整することによって働くとする、チアゾリジンジオンは、脈管疾患の急性期および慢性期の両方の治療に有効であろう。したがって、チアゾリジンジオンの放出持続時間または放出速度は、60日よりも長くすべきであり、より好ましくは90日よりも長くすべきであり、さらにより好ましくは180日よりも長くすべきである。チアゾリジンジオンの実質的な量が、脈管疾患の急性期のみならず慢性期も治療するのに可能なほど長い間、装置上に留まることが好ましい。この場合も、この放出速度は、薬剤濃度およびポリマー材料構造を含む多くの方法によって達成されうる。例えば、チアゾリジンジオンおよびmTOR抑制剤は、同一ポリマー材料からできた異なる層に、または、互い接して層をなす異なるポリマーに組み込まれてもよい。さらに別の代替例示的实施形態では、1種類以上の追加の治療薬が、薬剤溶出のための追加のバリアとして装置上に付着させられうる。例えば、ヘパリンまたは他の抗血栓剤が、制御メカニズムとして、かつ、その治療効果のために利用されうる。本明細書に記載される種々のポリマーおよび薬剤は、所望の放出特性を可能にする放出構造体を作り出すために利用されうる。さらに別の代替例示的实施形態では、同一または異なるポリマー材料を含む上部被膜が、所望の溶出速度を達成するために利用されうる。代替的に、非相溶性ポリマーが、本明細書に記載されるような化学的バリアおよび物理的バリアを介して溶出速度を制御するための手段を提供するために利用されうる。

#### 【0538】

図94～図98は、いくつかの基本的な例示的送達構造体を示している。例えば、図94は、単一層9406内の同一ポリマー材料に混合されたmTOR抑制剤9402およびチアゾリジンジオン9404であって、本明細書に記載される方法および材料によってステント9400または他の医療装置に付着した、mTOR抑制剤9402およびチアゾリジンジオン9404を示している。図95は、同一ポリマー材料であるが異なる層9506および9508内のmTOR抑制剤9502およびチアゾリジンジオン9504であって、本明細書に記載される方法および材料によってステント9500または他の医療装置に付着した、mTOR抑制剤9502およびチアゾリジンジオン9504を示している。この例示的実施形態では、チアゾリジンジオン9504は、内層9508内に位置し、この内層は、mTOR抑制剤9502を含む外層9506の下に位置し、したがってチアゾリジンジオン9504の溶出速度を制御することを潜在的に助ける。図96は、異なる層9606および9608内のmTOR抑制剤9602およびチアゾリジンジオン9604であって、各層は異なるポリマー材料を含み、本明細書に記載される方法および材料によってステント9600または他の医療装置に付着した、mTOR抑制剤9602およびチアゾリジンジオン9604を示している。この場合も、mTOR抑制剤含有層9606は、外層であり、したがって内層9608からのチアゾリジンジオン9604の溶出を制御することを潜在的に助ける。図97は、同一ポリマー材料内であるが異なる層9706および9708内のmTOR抑制剤9702およびチアゾリジンジオン9704であって、1種類以上の追加の薬剤または別のポリマー材料の上部被膜9710を備えて、本明細書に記載される方法および材料によってステント9700または他の医療装置に付着した、mTOR抑制剤9702およびチアゾリジンジオン9704を示している。上部被膜9710は、溶出制御、薬剤保護、送達力、および/または治療効果を含む、多くの機能に役立つ。上部被膜9710は、任意の生体適合性材料または治療薬を含みうる。図98は、異なるポリマーを含む異なる層9806および9808内のmTOR抑制剤9802およびチアゾリジンジオン9804であって、1種類以上の追加の薬剤または別のポリマー材料9810の上部被膜を備え、本明細書に記載される方法および材料によってステント9800または他の医療装置に付着した、mTOR抑制剤9802およびチアゾリジンジオン9804を示している。図面が多数の可能な構成のうちのほんの例示的代表にすぎないということに注意することは重要である。

#### 【0539】

治療用の薬物、薬剤、および/または化合物を溶出する、コーティングされた植え込み可能医療装置の設計は、多くの設計的要素の平衡を保たせることが必要である。例えば、植え込み可能医療装置へのコーティングの追加は、装置の特性を変え、それは装置送達に影響を与えることになりうる。より詳細には、ステント上のコーティングの追加は、ステントの直径を増し、送達をより難しくすることになりうる。したがって、コーティングの厚さを最小にし、同時に治療用の薬物、薬剤、および/または化合物の濃度を増加させることが望ましくなりうる。治療用の薬物、薬剤、および/または化合物の濃度を増加させることは、周囲の組織または血流への溶出速度を増加させうる。溶出速度の増加は次いで、薬物、薬剤、および/または化合物を時期尚早に枯渇させうる。したがって、本明細書で記載される種々の設計を利用して、結果として適切な治療放出特性を得るような平衡が達成されうる。前述の原理はまた、チアゾリジンジオン化合物およびmTOR抑制剤の組み合わせ物を含む、多数の薬物を溶出する医療装置の設計に適用される。加えて、そのような組み合わせ薬物装置の設計において考慮されるべきさらなる要素、たとえば潜在的な薬物同士の相互作用、装置における薬物安定性などが存在する。

10

#### 【0540】

利用される特定のポリマーは、そのポリマーが付着する特定の材料によって決まる。加えて、特定の薬物、薬剤、および/または化合物はまた、ポリマーの選択に影響を与える。

#### 【0541】

mTOR抑制剤、シロリムスの濃度は、本明細書に詳細に記載されている。典型的に、長さ18mmの標準的なステントにおいて、シロリムスの量は約50~約150 $\mu$ gの範囲である。チアゾリジンジオンでは、長さ18mmの標準的なステントにおける所望な負荷量は、50~約1mgの範囲である。装置の全体的な大きさ、および装置の送達力を含む、多くの要素に応じて、より多くの量が利用されうる。加えて、本明細書で記載されたように灌流カテーテルなどの他の手段によって、より多くの量が局所送達されうる。

20

#### 【0542】

ステントは、ステンレス鋼あるいはコバルトクロム合金などの他の金属合金から構成されるバルーン拡張型ステント、および/またはニチノールあるいは他の形状記憶金属合金から構成される自己拡張式ステント、を含む任意の適切な骨格構造を含みうる。代替的に、ステントは、生体分解性マグネシウムまたは鉄ベースの金属合金から作られ得る。代替的に、ステントは、生体分解性でありうる、セラミクスおよび/またはポリマーなどの非金属材料から作られ得る。生体分解性ステントは、一時的な骨格構造として働き、いずれは数日または数週から数ヶ月および数年の範囲の期間に亘り溶解するであろう。ステントは、送達カテーテル上に据え付けられ、血管の内腔を通して疾患部位まで経皮的に送達されるであろう。

30

#### 【0543】

前記において図示および説明されている内容は最も実用的で好ましい実施形態であると考えられる事例であるが、これらの説明および図示されている特定の設計および方法からの変形例は当業界における熟練者において自然に考え出され、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく使用可能になることは明らかである。すなわち、本発明は前記において説明および図示されている特定の各構成に限定されず、添付の特許請求の範囲に含まれると考えられる全ての変更例に対して一貫するように構成されていると考えられるべきである。

40

#### 【0544】

##### 〔実施の態様〕

(1) 植え込み可能医療装置において、腔内支持骨格(intraluminal scaffold)と、組み合わせられた第1薬剤および第2薬剤と、を含み、

前記組み合わせられた第1薬剤および第2薬剤は、2型糖尿病患者における脈管疾患を治

50

療するために、協同して前記腔内支持骨格と結合しており、前記第1薬剤は、局所再狭窄を抑制するように構成されたmTOR抑制剤を含み、前記mTOR抑制剤の実質的な部分は、60日間以下の第1期間に亘って放出され、前記第2薬剤は、前記腔内支持骨格に近接する多くの脈管細胞の機能を改善するように構成されたインスリン増感剤を含み、前記インスリン増感剤の治療有効部分は、第2期間の間、留まり、前記第2期間は、前記第1期間よりも長い、

植え込み可能医療装置。

(2) 実施態様1に記載の植え込み可能医療装置において、前記腔内装置は、ステントを含む、植え込み可能医療装置。

(3) 実施態様1に記載の植え込み可能医療装置において、前記インスリン増感剤は、チアゾリジンジオンを含む、植え込み可能医療装置。

(4) 実施態様3に記載の植え込み可能医療装置において、前記チアゾリジンジオンは、グリタゾンを含む、植え込み可能医療装置。

(5) 実施態様4に記載の植え込み可能医療装置において、前記グリタゾンは、トログリタゾンを含む、植え込み可能医療装置。

(6) 実施態様4に記載の植え込み可能医療装置において、前記グリタゾンは、ピオグリタゾンを含む、植え込み可能医療装置。

(7) 実施態様4に記載の植え込み可能医療装置において、前記グリタゾンは、ロシグリタゾンを含む、植え込み可能医療装置。

#### 【図面の簡単な説明】

【0545】

【図1】ステントの外表面部および特徴的な帯域パターンを示している拡張前のステント（両端部が示されていない）の長さに沿う斜視図である。

【図2】本発明による貯蔵部分を有している図1のステントの長さに沿う斜視図である。

【図3】上部被膜が全く配置されていない本発明の被膜から時間の関数として放出されている薬物のフラクションを示しているグラフ図である。

【図4】上部に配置されている上部被膜を含んでいる本発明の被膜から時間の関数として放出されている薬物のフラクションを示しているグラフ図である。

【図5】上部被膜が全く配置されていない本発明の被膜から時間の関数として放出されている薬物のフラクションを示しているグラフ図である。

【図6】ポリ(VDF/HFP)からのラパマイシンの生体内におけるステント放出速度を示しているグラフ図である。

【図7】本発明の第1の例示的な実施形態による、上部に薬物被膜を有する図1のステントの帯域部分の断面図である。

【図8】本発明の第2の例示的な実施形態による、上部に薬物被膜を有する図1のステントの帯域部分の断面図である。

【図9】本発明の第3の例示的な実施形態による、上部に薬物被膜を有する図1のステントの帯域部分の断面図である。

【図10】本発明による固定用フランジおよび取り付け型のステーブル部材を有する吻合装置の例示的なワンピース型の実施形態を示している斜視図である。

【図11】本発明による固定用フランジおよび取り付け型のステーブル部材を有する吻合装置の例示的なワンピース型の実施形態を示している部分断面図である。

【図12】本発明による固定用フランジおよび取り付け型のステーブル部材を有する吻合装置の例示的なワンピース型の実施形態を示している部分断面図である。

【図13】本発明による固定用フランジおよび取り付け型のステーブル部材を有する吻合装置の例示的なワンピース型の実施形態を示している部分断面図である。

【図14】本発明の例示的な実施形態にしたがって、解剖学的構造を連結するための器具の側面図である。

【図15】本発明の例示的な実施形態にしたがって、解剖学的構造のエッジ部分に通されている図14の器具における針部分を示している断面図である。

10

20

30

40

50

【図16】本発明の例示的な実施形態にしたがって、吻合部位の中を通して引き戻されている図14の器具を示している断面図である。

【図17】本発明の例示的な実施形態にしたがって、解剖学的構造の近くに配置されている図14の器具におけるステープルを示している断面図である。

【図18】本発明の例示的な実施形態にしたがって、吻合部位の両側に係合している図14の器具におけるステープルを示している断面図である。

【図19】本発明の例示的な実施形態にしたがって、解剖学的構造を連結するために圧着された後のステープルを示している断面図である。

【図20】本発明による潤滑性の被膜が上部に固定されているバルーンの断面図である。

【図21】本発明による潤滑性の被膜が上部に固定されている図1のステントにおける帯域部分の断面図である。

10

【図22】本発明による潤滑性の被膜を有する送達装置の中における自己拡張式ステントの部分断面図である。

【図23】本発明による改良されたポリマー被膜を有する図1のステントにおける帯域部分の断面図である。

【図24】本発明による例示的なステントグラフトの側面図である。

【図25】本発明によるステントグラフトの別の代替的で例示的な実施形態の部分断面図である。

【図26】本発明によるステントグラフトの別の代替的で例示的な実施形態の部分断面図である。

20

【図27】本発明による完全に配備された状態の大動脈修復システムの正面図である。

【図28】本発明による、明瞭化のために拡張された状態で示されている、第1のプロテーゼにおけるステントの斜視図である。

【図29】本発明によるガasket材料により被覆されているステントを有する第1のプロテーゼの斜視図である。

【図30】本発明による無被覆型の外科ステープルの概略図である。

【図31】本発明による多数の貫通穴を有している外科ステープルの概略図である。

【図32】本発明による外表面部に被膜を有している外科ステープルの概略図である。

【図33】本発明による表面上に被膜を有している縫合糸材料の一部分の概略図である。

【図34】本発明による表面の中に含浸されている被膜を有している縫合糸材料の一部分の概略図である。

30

【図35】本発明にしたがって作成されているステント送達器具の簡略化されている正面図である。

【図36】図35の器具に類似しているが、その内部に装填されているステントを示すために切断されている部分を有している器具の遠位端部の拡大図を示している図である。

【図37】本発明にしたがって作成されている内側軸部の遠位端部の簡略化されている正面図である。

【図38】線38-38に沿う図37の断面図である。

【図39】脈管内への自己拡張式ステントの配備を連続的に示している本発明の器具の部分断面図である。

40

【図40】脈管内への自己拡張式ステントの配備を連続的に示している本発明の器具の部分断面図である。

【図41】脈管内への自己拡張式ステントの配備を連続的に示している本発明の器具の部分断面図である。

【図42】脈管内への自己拡張式ステントの配備を連続的に示している本発明の器具の部分断面図である。

【図43】脈管内への自己拡張式ステントの配備を連続的に示している本発明の器具の部分断面図である。

【図44】本発明にしたがって作成されているステント送達器具のための軸部の簡略化されている正面図である。

50

【図45】本発明によるステント送達器具の軸部およびシースの部分断面図である。

【図46】本発明によるステント送達システムの軸部および改良されたシースの部分断面図である。

【図47】本発明によるステント送達システムの軸部および改良されたシースの部分断面図である。

【図48】本発明によるステント送達システムの改良された軸部の部分断面図である。

【図49】本発明による生体内の試験中において種々のポリマーの被膜から経時的に放出されるラパマイシンのフラクションまたは放出率のグラフ図である。

【図50】本発明による生体外の試験中において種々のポリマーの被膜から経時的に放出されるラパマイシンのフラクションまたは放出率のグラフ図である。

【図51】生体外の細胞培養調査におけるトリコスタチンAを利用している冠状動脈平滑筋の細胞増殖の抑制のグラフ図である。

【図52】本発明による2%のウシ胎児血清により刺激された非同調培養したヒト冠状動脈平滑筋細胞の中におけるミコフェノール酸の濃度の変化によるラパマイシンの抗増殖活性のグラフ図である。

【図53】本発明によるブタの薬物速度調査におけるラパマイシン、ミコフェノール酸、およびポリマーの組み合わせからのラパマイシンの生体内における放出速度のグラフ図である。

【図54】本発明によるブタの薬物速度調査におけるラパマイシン、ミコフェノール酸、およびポリマーの組み合わせからのミコフェノール酸の生体内における放出速度のグラフ図である。

【図55】本発明によるラパマイシンおよびミコフェノール酸の組み合わせからのラパマイシンの生体外における放出速度のグラフ図である。

【図56】本発明によるブタの薬物速度調査におけるラパマイシンおよびミコフェノール酸の両方の生体内における放出速度のグラフ図である。

【図57】本発明による2%のウシ胎児血清により刺激された非同調培養したヒト冠状動脈平滑筋細胞における種々の濃度のクラドリピンを伴うラパマイシンの抗増殖活性のグラフ図である。

【図58】本発明による2%のウシ胎児血清により刺激された非同調培養したヒト冠状動脈平滑筋細胞におけるクラドリピンの抗増殖活性のグラフ図である。

【図59】本発明による室温における25%のエタノール/水の放出媒体中に混入されているPVDf/HFPの基部被膜内における滅菌していないクラドリピンの被膜からのクラドリピンの生体外における放出速度のグラフ図である。

【図60】本発明による室温における25%のエタノール/水の放出媒体中に混入されているPVDf/HFPの基部被膜内における滅菌したクラドリピンの被膜からのクラドリピンの生体外における放出速度のグラフ図である。

【図61】本発明によるブタの薬物速度調査におけるポリマー被膜からのクラドリピンの生体内における放出速度のグラフ図である。

【図62】本発明によるブタの薬物速度調査におけるラパマイシン、クラドリピン、およびポリマーの組み合わせからのラパマイシンの生体内における放出速度のグラフ図である。

【図63】本発明によるブタの薬物速度調査におけるラパマイシン、クラドリピン、およびポリマーの組み合わせからのクラドリピンの生体内における放出速度のグラフ図である。

【図64】本発明による2%のウシ胎児血清により刺激された同調培養したヒト冠状動脈平滑筋細胞における異なる濃度のトポテカンを伴うラパマイシンの抗増殖作用のグラフ図である。

【図65】本発明による2%のウシ胎児血清により刺激された同調培養したヒト冠状動脈平滑筋細胞における異なる濃度のエトポシド(etoposide)を伴うラパマイシンの抗増殖作用のグラフ図である。

10

20

30

40

50

【図 6 6】本発明による 2 % のウシ胎児血清により刺激された同調培養したヒト冠状動脈平滑筋細胞におけるパンゼム (Panzem) (登録商標) の抗増殖作用のグラフ図である。

【図 6 7】本発明による 2 % のウシ胎児血清により刺激された同調培養したヒト冠状動脈平滑筋細胞におけるラパマイシンの抗増殖作用のグラフ図である。

【図 6 8】本発明による 2 % のウシ胎児血清により刺激された同調培養したヒト冠状動脈平滑筋細胞における異なる濃度のパンゼム (Panzem) (登録商標) を伴うラパマイシンの抗増殖作用のグラフ図である。

【図 6 9】本発明によるパンゼム (Panzem) (登録商標) の M T S アッセイのグラフ図である。

【図 7 0】本発明による層状化されているラパマイシン、パンゼム (Panzem) (登録商標)、およびポリマー被膜からのラパマイシンの生体外における放出速度のグラフ図である。

10

【図 7 1】本発明による層状化されているラパマイシン、パンゼム (Panzem) (登録商標)、およびポリマー被膜からのパンゼム (Panzem) (登録商標) の生体外における放出速度のグラフ図である。

【図 7 2 A】本発明による不動作状態における介入処置のための微細加工されている外科装置の概略的な斜視図である。

【図 7 2 B】図 7 2 A の線 7 2 B - 7 2 B に沿う概略図である。

【図 7 2 C】図 7 2 A の線 7 2 C - 7 2 C に沿う概略図である。

【図 7 3 A】本発明による動作状態における介入処置のための微細加工されている外科装置の概略的な斜視図である。

20

【図 7 3 B】図 7 3 A の線 7 3 B - 7 3 B に沿う概略図である。

【図 7 4】患者の脈管の中に挿入されている本発明の微細加工されている外科装置の概略的な斜視図である。

【図 7 5】本発明による、シロリムスとシロスタゾールとの組み合わせ物により被覆されている、ステントの第 1 の例示的な実施形態の概略図である。

【図 7 6】本発明による、第 1 の例示的な、シロリムスとシロスタゾールとの組み合わせ物の、ステント被膜の、生体外における放出速度のグラフ図である。

【図 7 7】本発明による、シロリムスとシロスタゾールとの組み合わせ物により被覆されている、ステントの第 2 の例示的な実施形態の概略図である。

30

【図 7 8】本発明による、第 2 の例示的な、シロリムスとシロスタゾールとの組み合わせ物の、ステント被膜の、生体外における放出速度のグラフ図である。

【図 7 9】本発明による、シロリムスとシロスタゾールとの組み合わせ物により被覆されている、ステントの第 3 の例示的な実施形態の概略図である。

【図 8 0】本発明による、生体外のウシ血液ループモデルの中における、シロリムスとシロスタゾールとの組み合わせ物の薬物溶出式ステントの、抗血栓活性のグラフ図である。

【図 8 1】図 8 3 において示されているステントからの、シロリムスとシロスタゾールとの、生体内における放出速度のグラフ図である。

【図 8 2】図 8 3 において示されているステントからの、シロリムスとシロスタゾールとの、生体外における放出速度のグラフ図である。

40

【図 8 3】本発明による、シロリムスとシロスタゾールとの組み合わせ物により被覆されている、ステントの第 4 の例示的な実施形態の概略図である。

【図 8 4】図 7 5 において示されているステントからの、シロリムスとシロスタゾールとの、生体内における放出速度のグラフ図である。

【図 8 5】図 7 5 において示されているステントからの、シロリムスとシロスタゾールとの、生体外における放出速度のグラフ図である。

【図 8 6】本発明による、P I 3 キナーゼ抑制因子、すなわち、P X - 8 6 7、の構造式である。

【図 8 7】本発明による、P X - 8 6 7 の濃度に対する、冠動脈の平滑筋細胞の抑制率のグラフ図である。

50

【図 8 8】本発明による、PX - 8 6 7 およびシロリムスの濃度に対する、冠動脈の平滑筋細胞の抑制率のグラフ図である。

【図 8 9 A】本発明による、プロブコールの構造の例示である。

【図 8 9 B】本発明による、ブチル化ヒドロキシトルエン (butylated hydroxytoluene) の構造の例示である。

【図 9 0】冠動脈の断層撮影像 (IVUS 研究の単一フレーム) を示している。内腔面積、壁部またはプラーク面積、および外弾性板が識別される。

【図 9 1】すべての研究グループにおける、IVUS によって観察された内腔面積および EEM 面積の累積度数曲線を表している。

【図 9 2】基準時と追跡調査との間での外弾性板表面面積の増大を示している、各治療グループのセグメントの比を示している。下側の棒は、1 mm<sup>2</sup> 以上の成長を示したセグメントの比を表している。

10

【図 9 3】基準時、治療開始後 1 ヶ月、および治療開始後 7 ヶ月での、4 つすべての治療グループの LDL 過酸化の誘導期を示している。

【図 9 4】本発明の第 1 の例示的な実施形態による、2 型糖尿病患者における脈管疾患を治療するための薬物被膜を有する図 1 のステントの帯域部分の断面図である。

【図 9 5】本発明の第 2 の例示的な実施形態による、2 型糖尿病患者における脈管疾患を治療するための薬物被膜を有する図 1 のステントの帯域部分の断面図である。

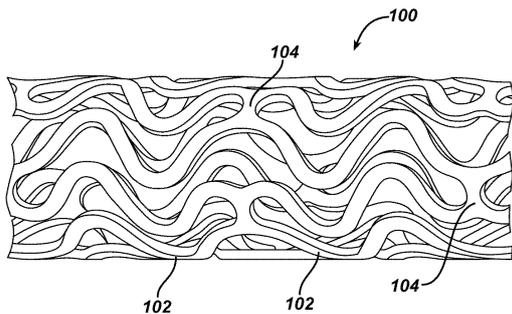
【図 9 6】本発明の第 3 の例示的な実施形態による、2 型糖尿病患者における脈管疾患を治療するための薬物被膜を有する図 1 のステントの帯域部分の断面図である。

20

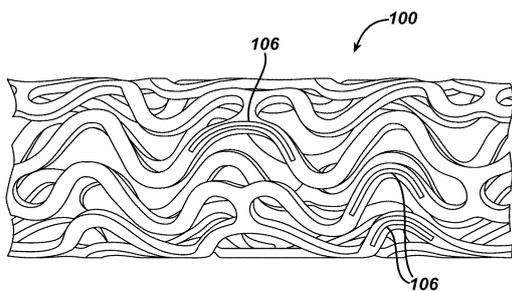
【図 9 7】本発明の第 4 の例示的な実施形態による、2 型糖尿病患者における脈管疾患を治療するための薬物被膜を有する図 1 のステントの帯域部分の断面図である。

【図 9 8】本発明の第 5 の例示的な実施形態による、2 型糖尿病患者における脈管疾患を治療するための薬物被膜を有する図 1 のステントの帯域部分の断面図である。

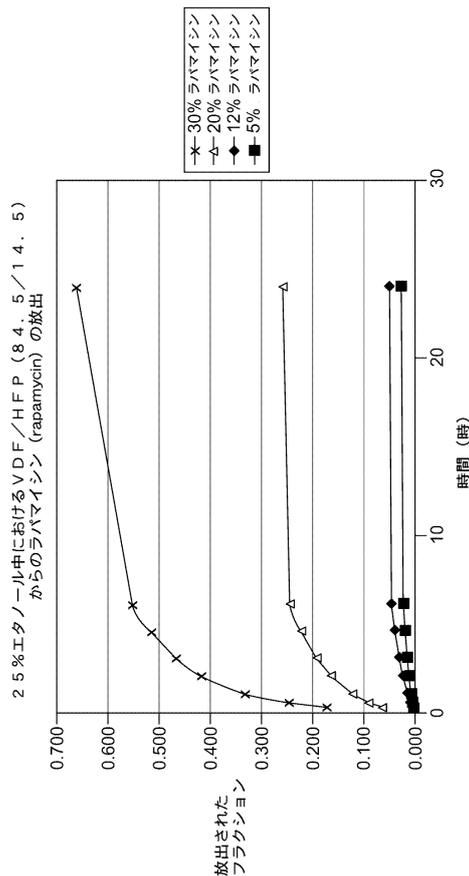
【図 1】



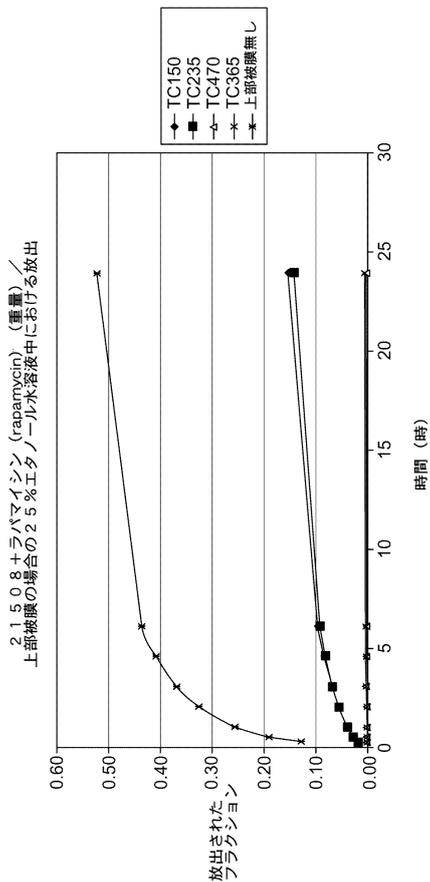
【図 2】



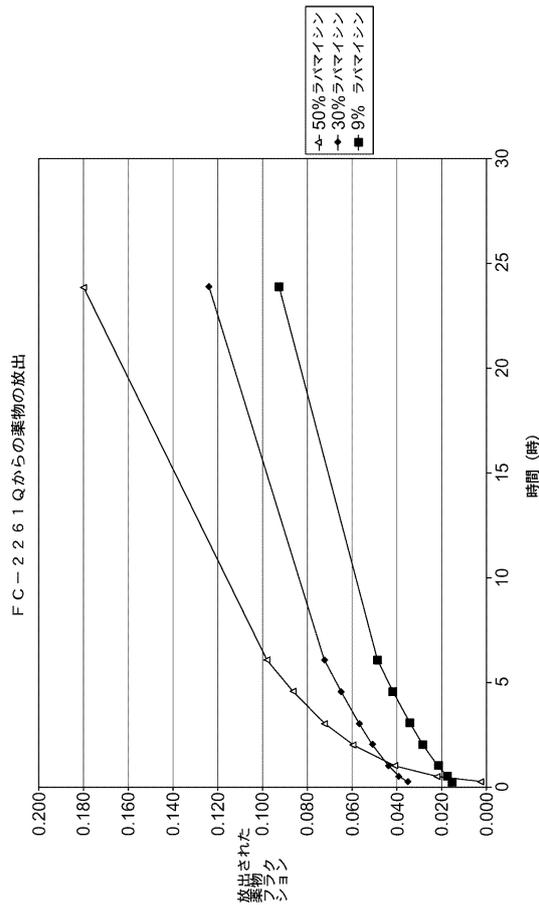
【図 3】



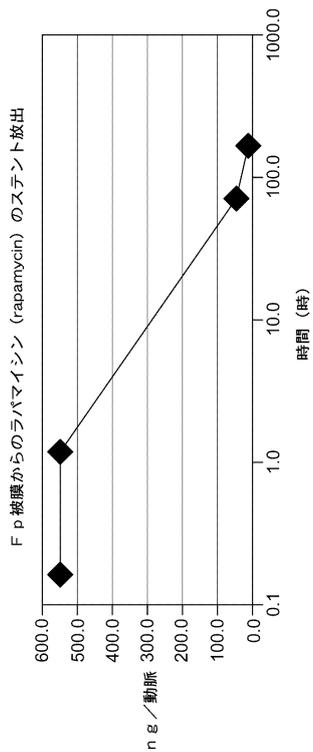
【 図 4 】



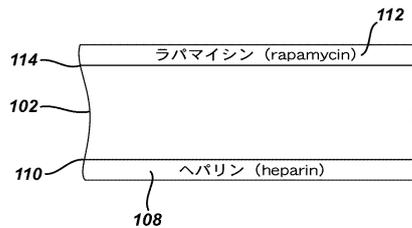
【 図 5 】



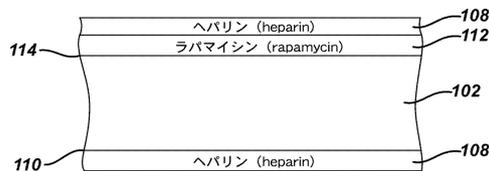
【 図 6 】



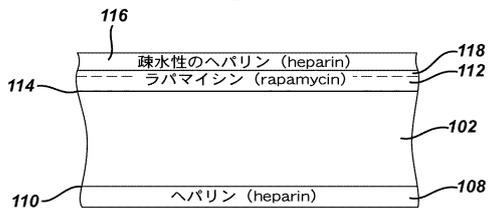
【 図 7 】



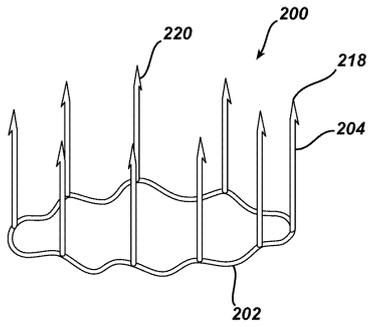
【 図 8 】



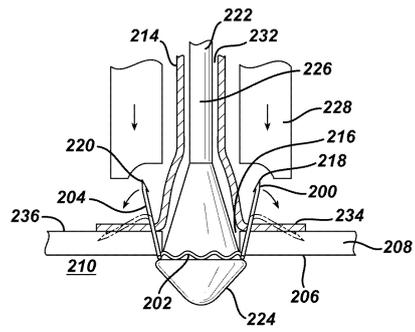
【 図 9 】



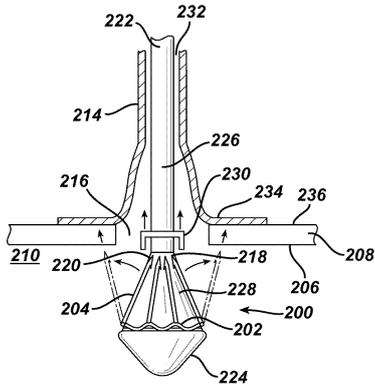
【 図 1 0 】



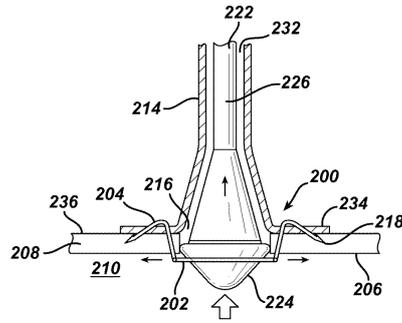
【 図 1 2 】



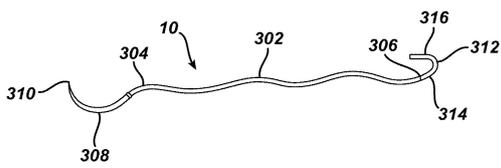
【 図 1 1 】



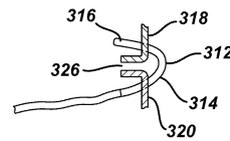
【 図 1 3 】



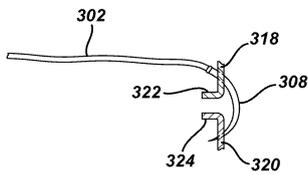
【 図 1 4 】



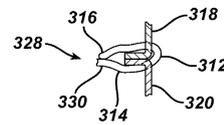
【 図 1 8 】



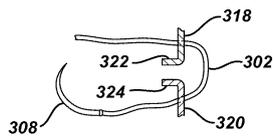
【 図 1 5 】



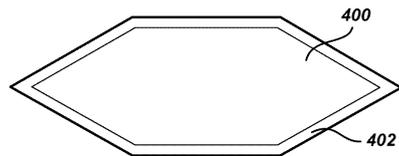
【 図 1 9 】



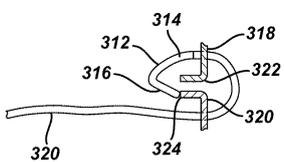
【 図 1 6 】



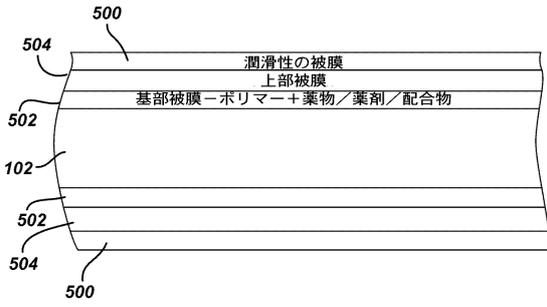
【 図 2 0 】



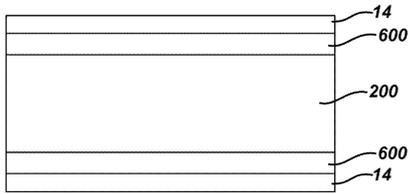
【 図 1 7 】



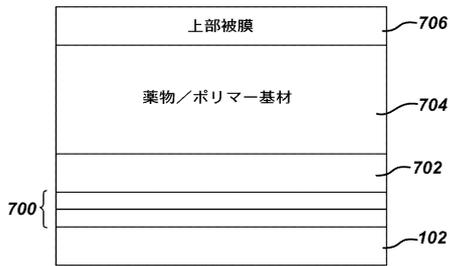
【図21】



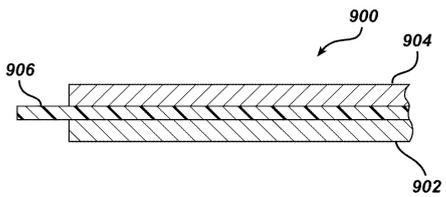
【図22】



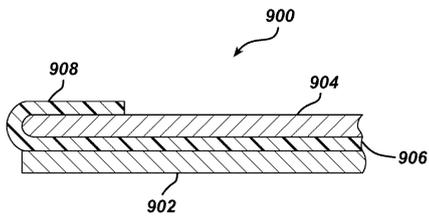
【図23】



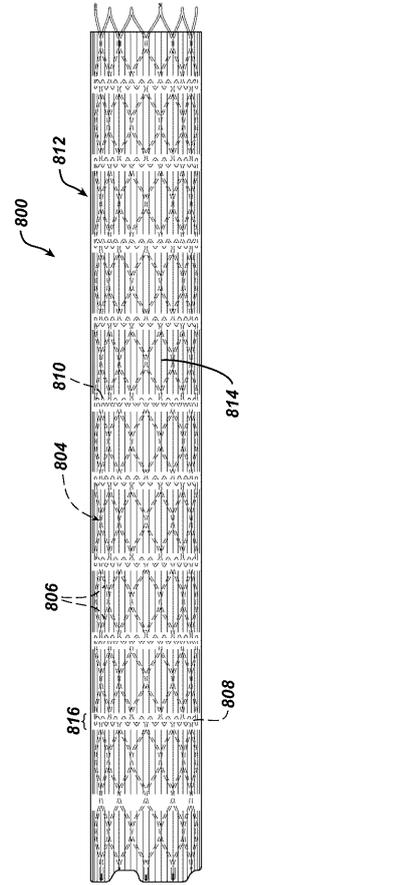
【図25】



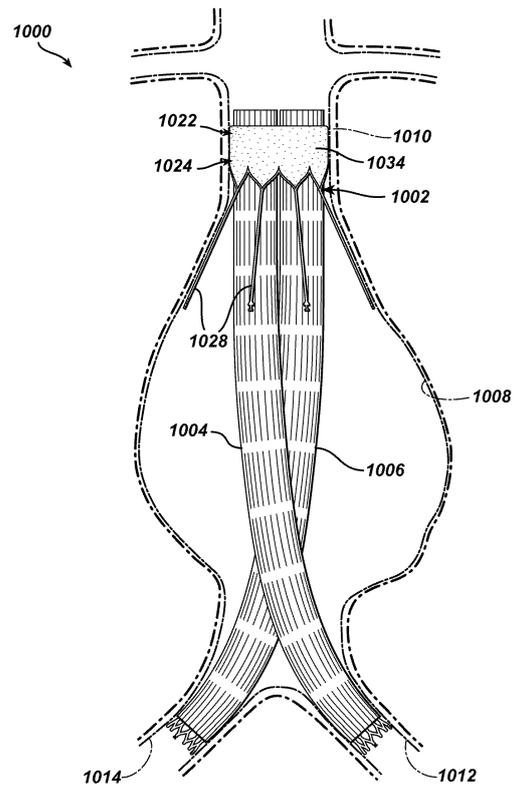
【図26】



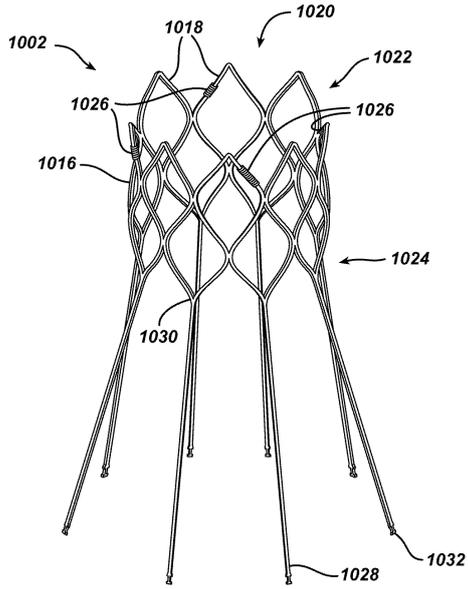
【図24】



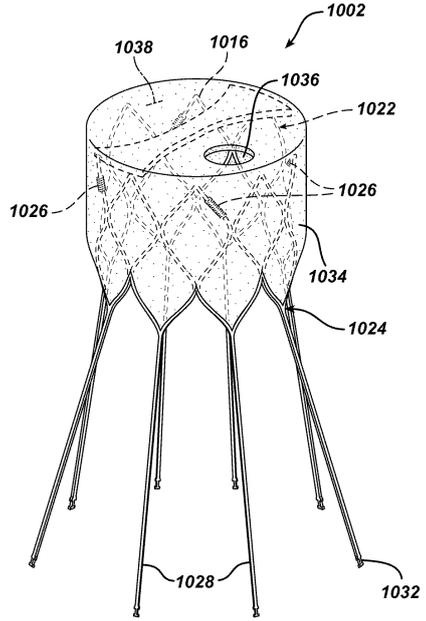
【図27】



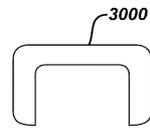
【 図 28 】



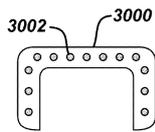
【 図 29 】



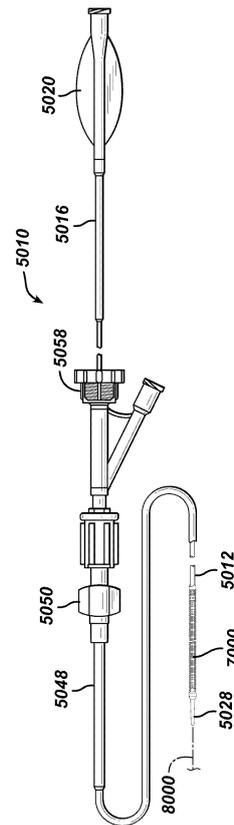
【 図 30 】



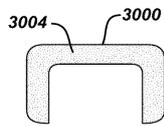
【 図 31 】



【 図 35 】



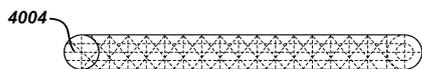
【 図 32 】



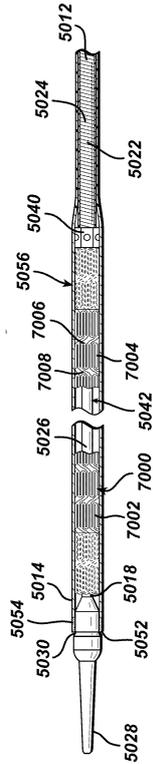
【 図 33 】



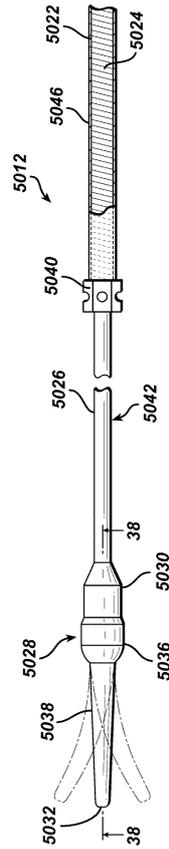
【 図 34 】



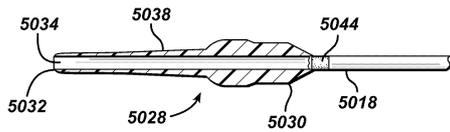
【 図 3 6 】



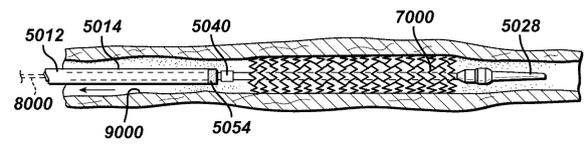
【 図 3 7 】



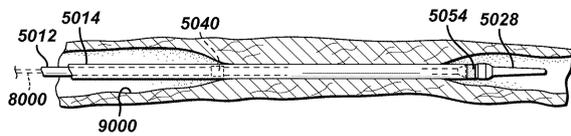
【 図 3 8 】



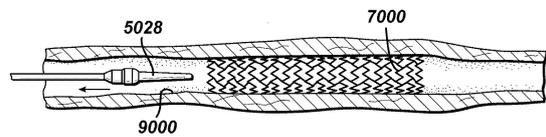
【 図 4 2 】



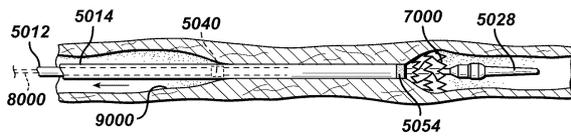
【 図 3 9 】



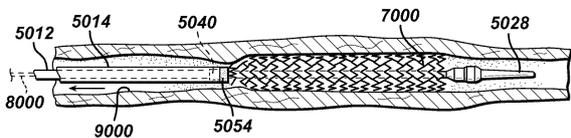
【 図 4 3 】



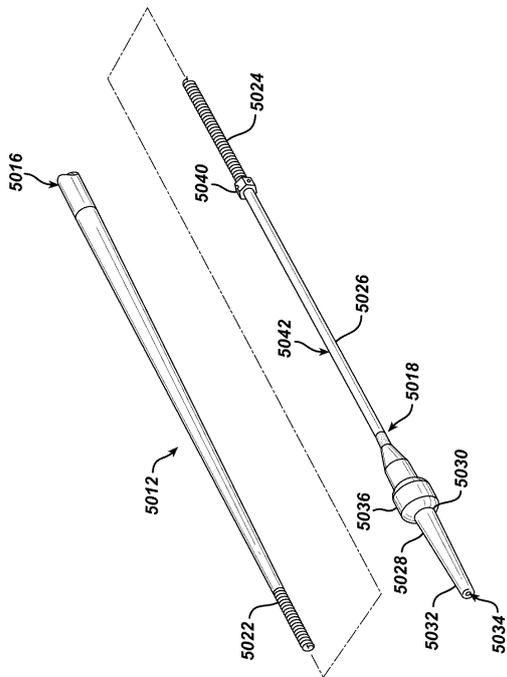
【 図 4 0 】



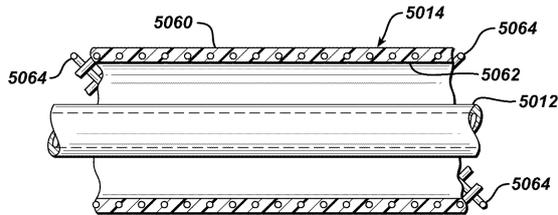
【 図 4 1 】



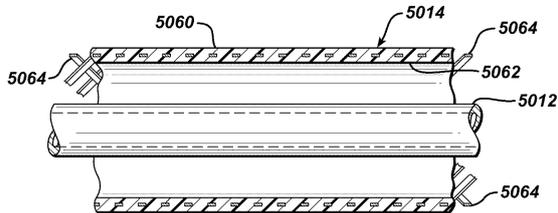
【 図 4 4 】



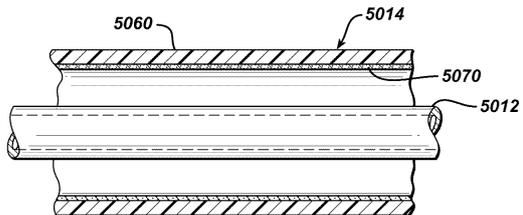
【 図 4 5 】



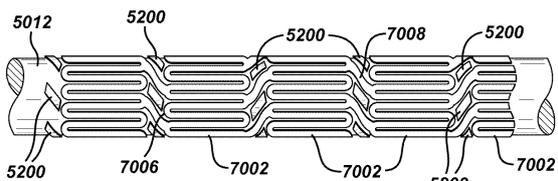
【 図 4 6 】



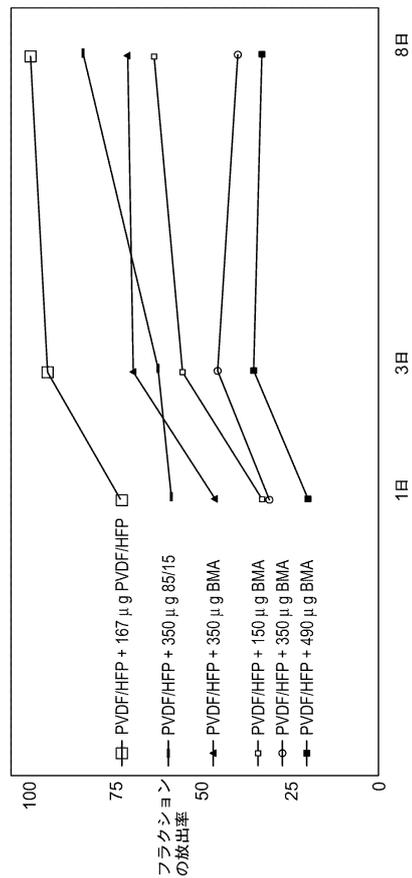
【 図 4 7 】



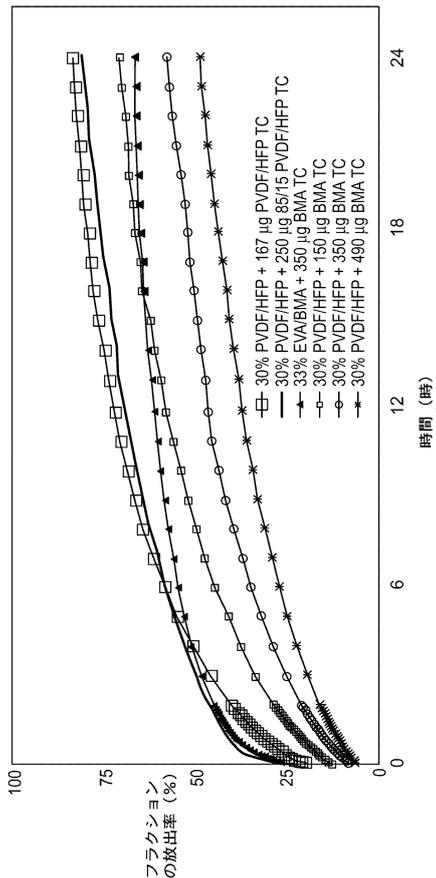
【 図 4 8 】



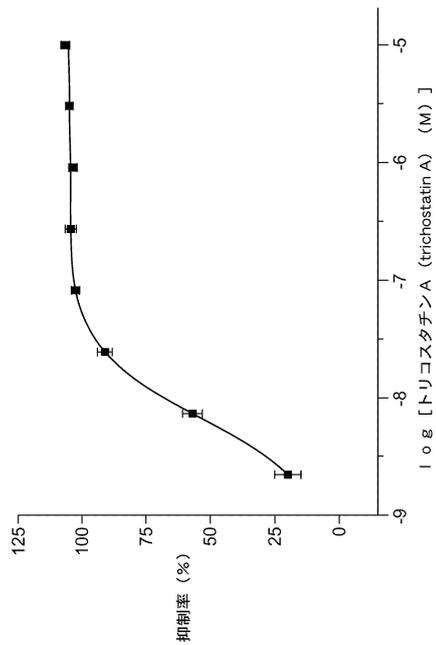
【 図 4 9 】



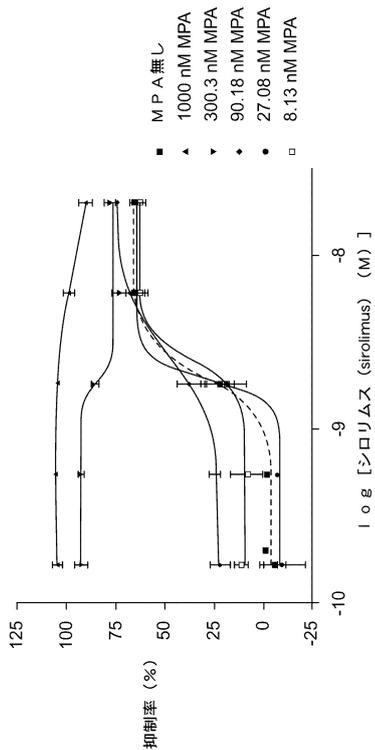
【 図 5 0 】



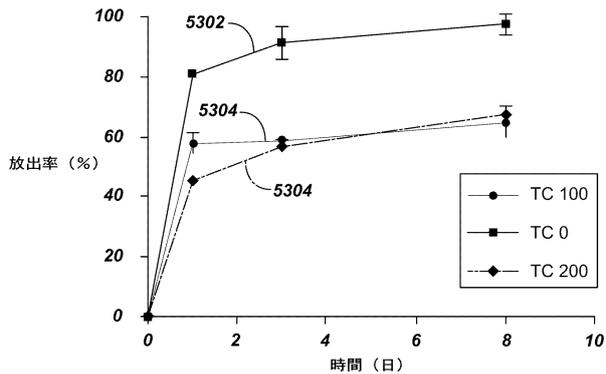
【 図 5 1 】



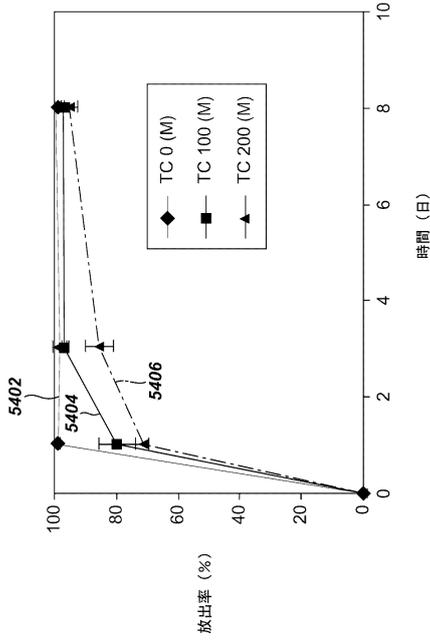
【 図 5 2 】



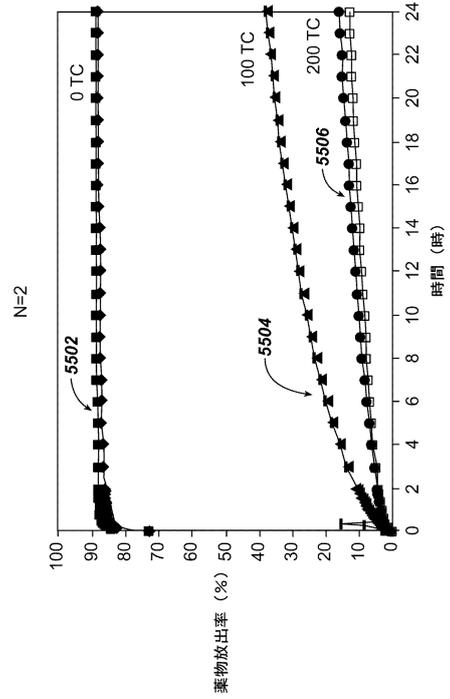
【 図 5 3 】



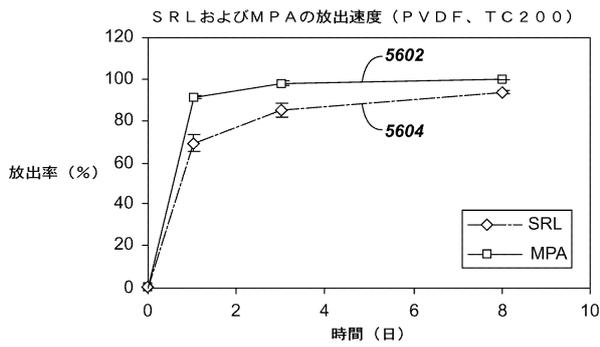
【 図 5 4 】



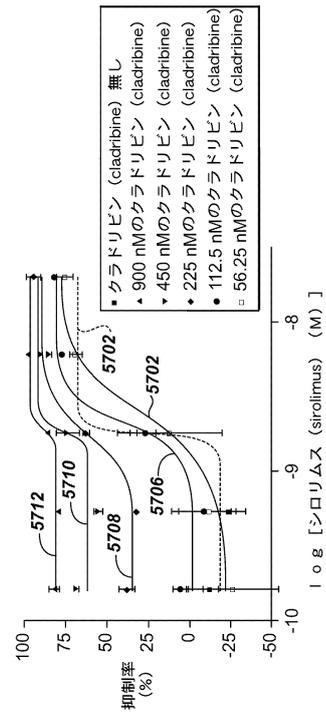
【 図 5 5 】



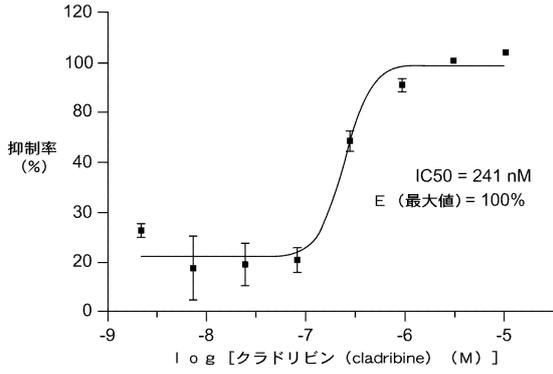
【 図 5 6 】



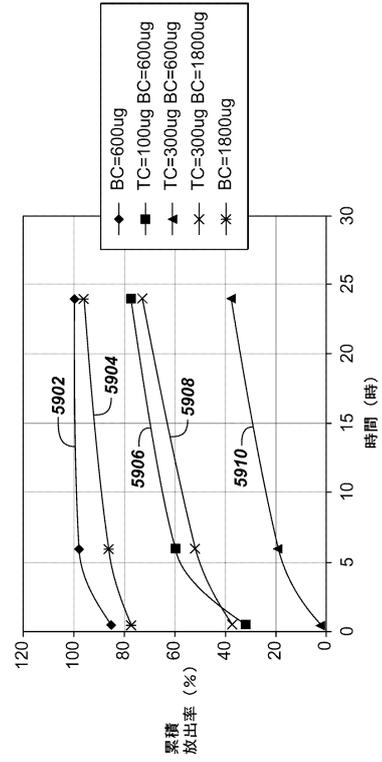
【 図 5 7 】



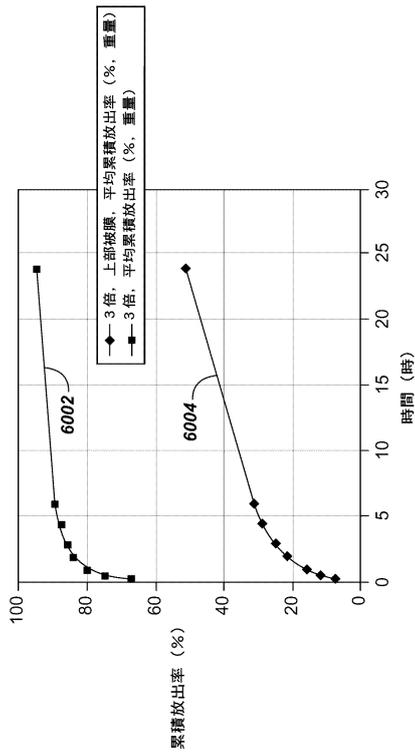
【 図 5 8 】



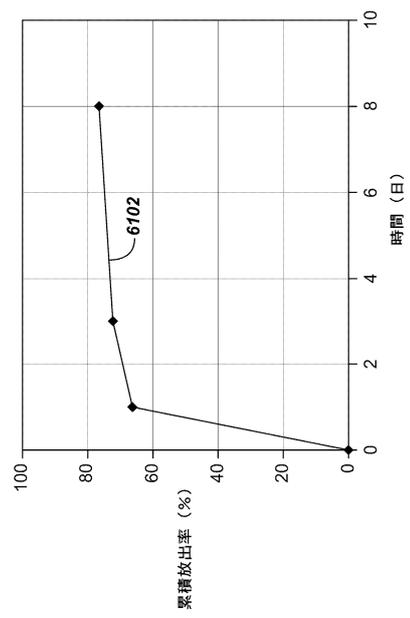
【 図 5 9 】



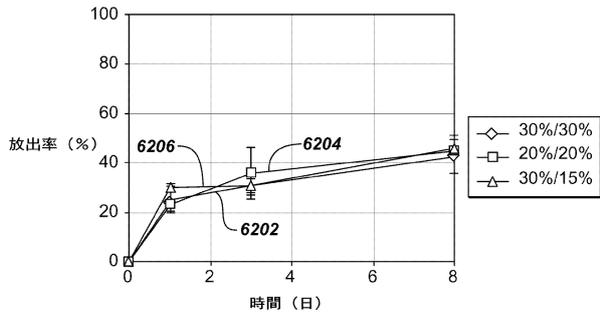
【 図 6 0 】



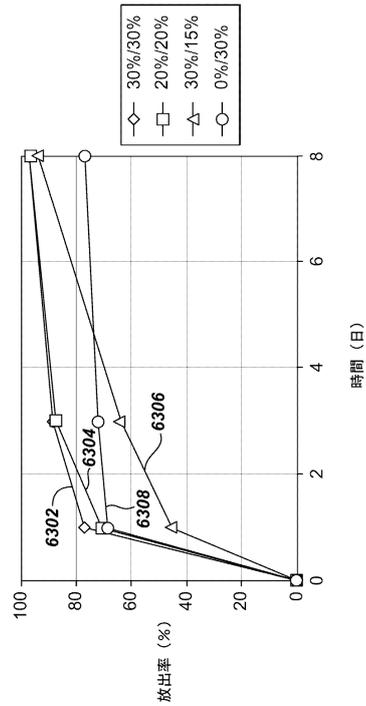
【 図 6 1 】



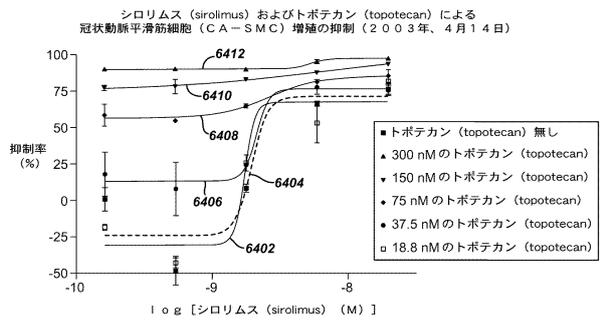
【 図 6 2 】



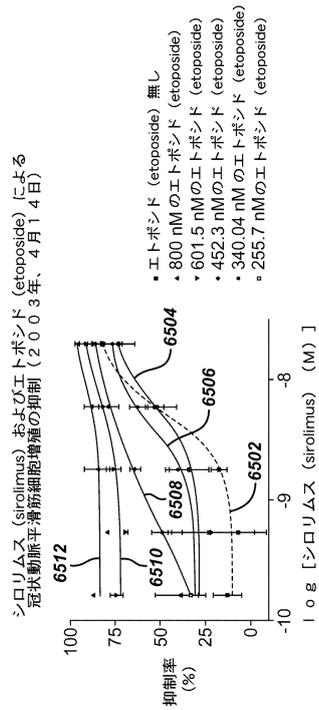
【 図 6 3 】



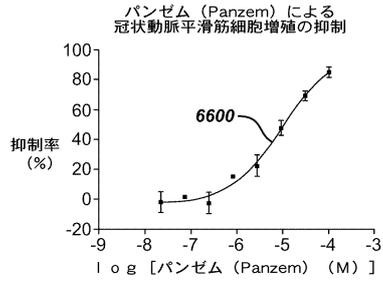
【 図 6 4 】



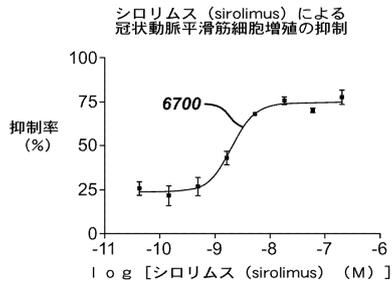
【 図 6 5 】



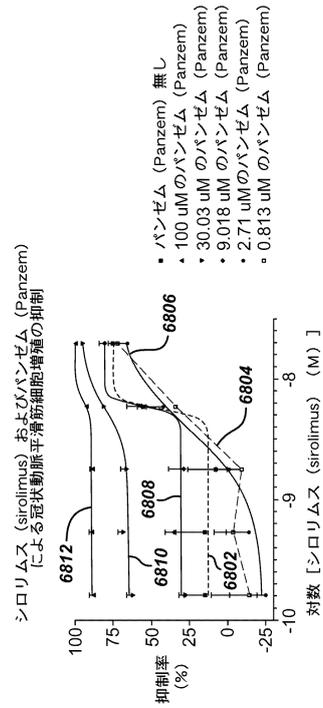
【図66】



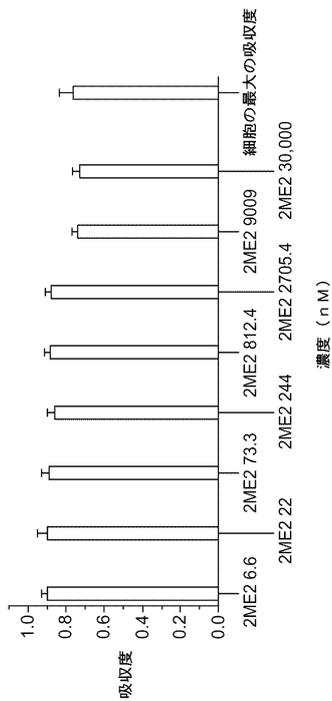
【図67】



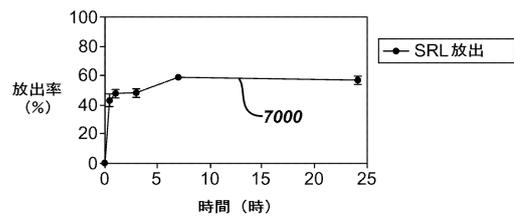
【図68】



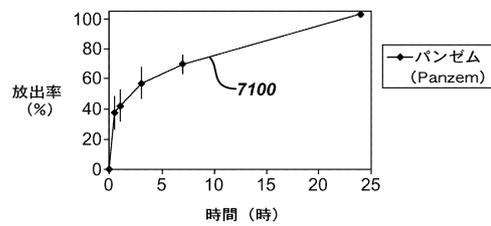
【図69】



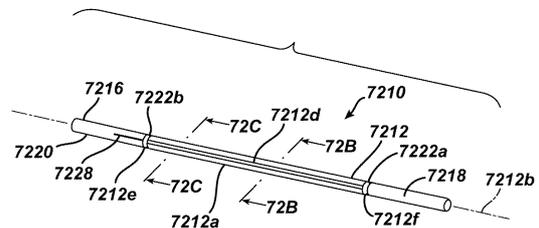
【図70】



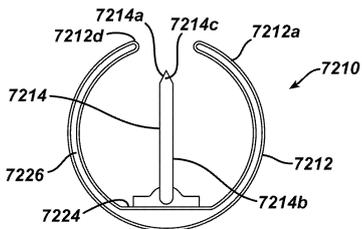
【図71】



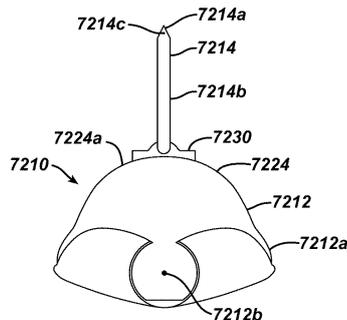
【図72A】



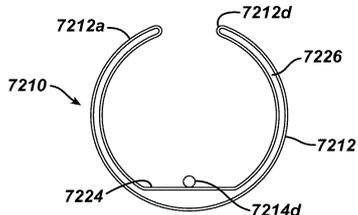
【図72B】



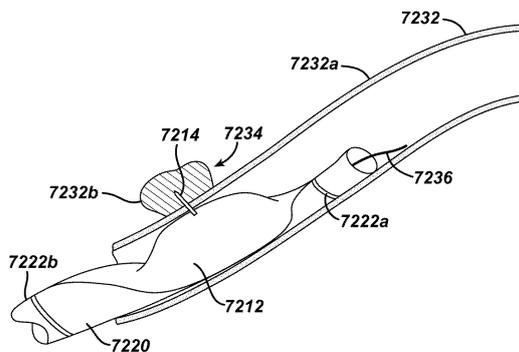
【図73B】



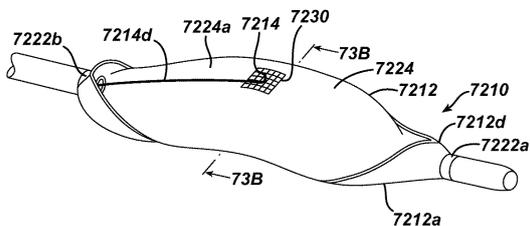
【図72C】



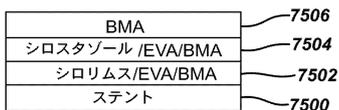
【図74】



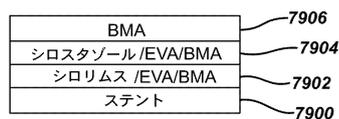
【図73A】



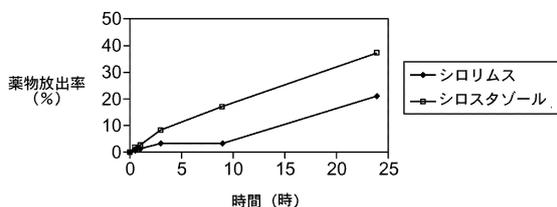
【図75】



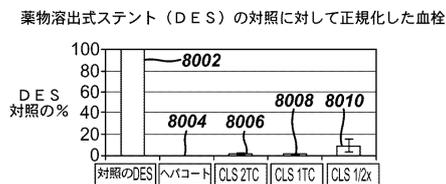
【図79】



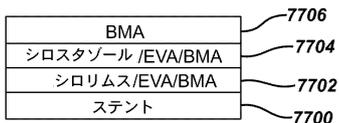
【図76】



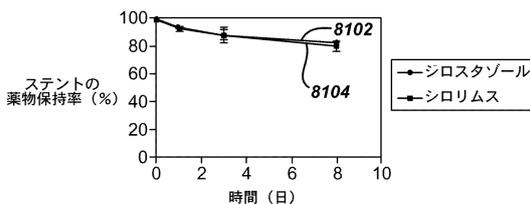
【図80】



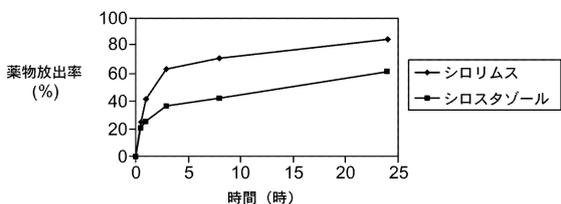
【図77】



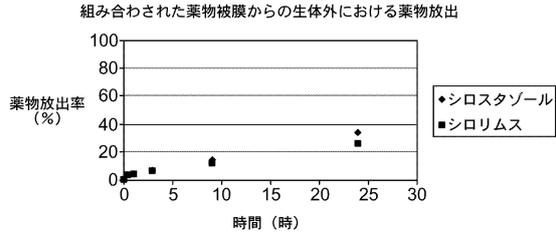
【図81】



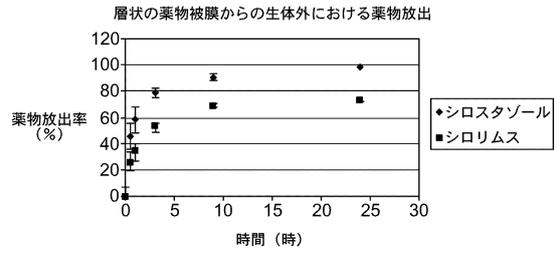
【図78】



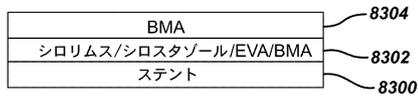
【図 8 2】



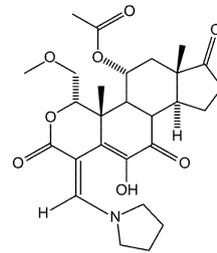
【図 8 5】



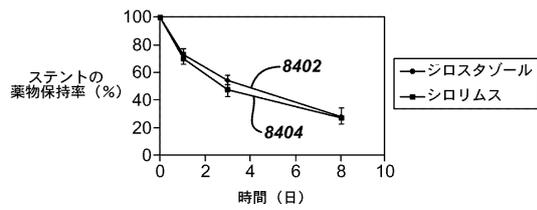
【図 8 3】



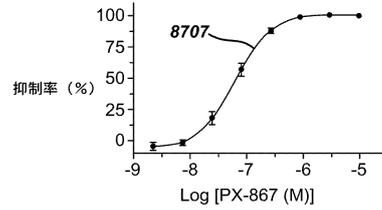
【図 8 6】



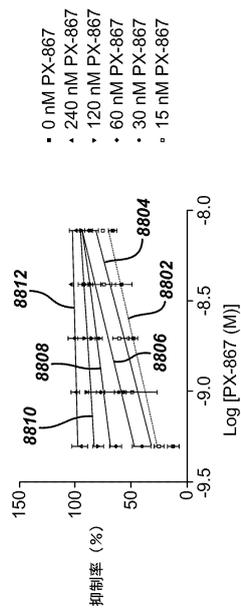
【図 8 4】



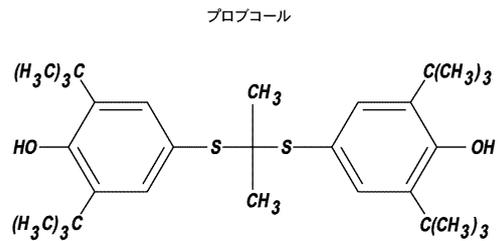
【図 8 7】



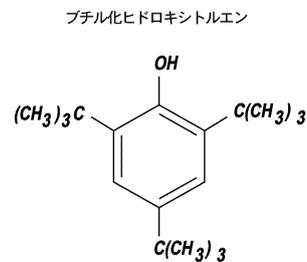
【図 8 8】



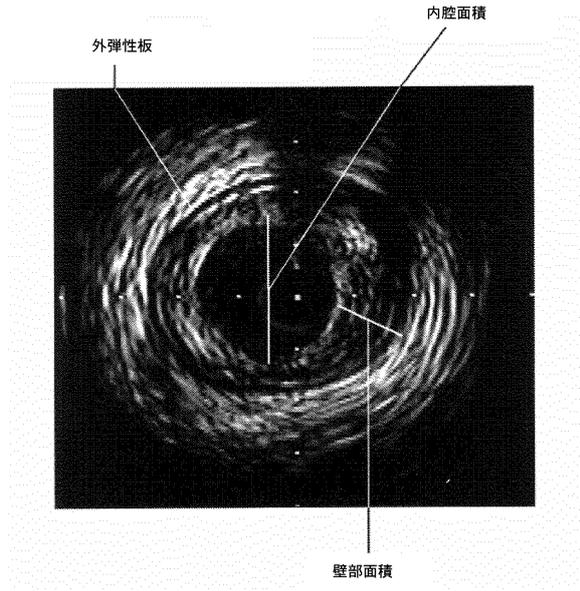
【図 8 9 A】



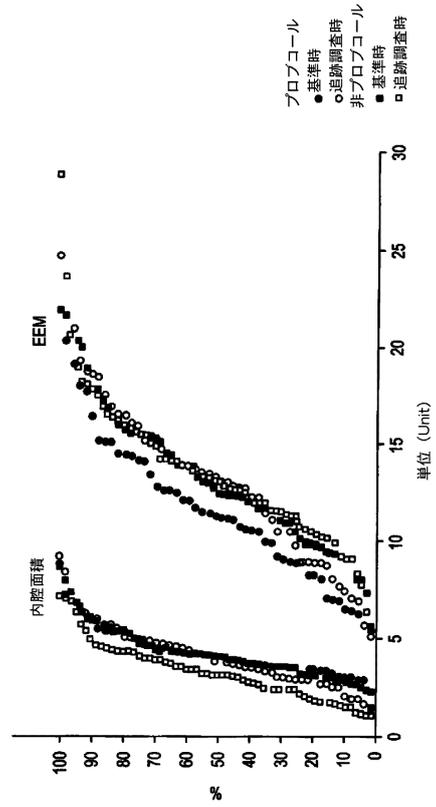
【図 8 9 B】



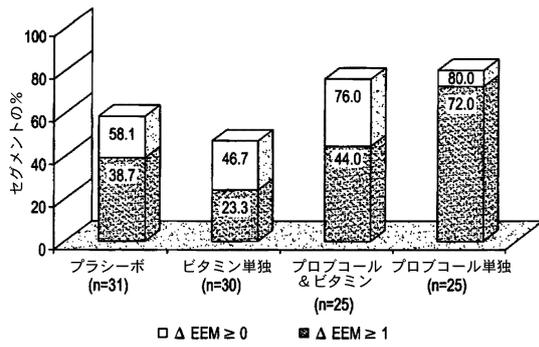
【図90】



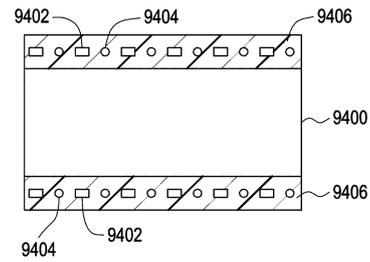
【図91】



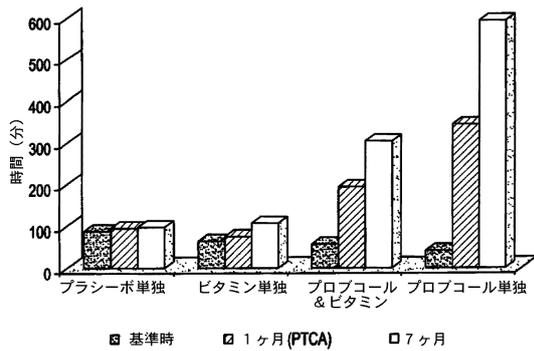
【図92】



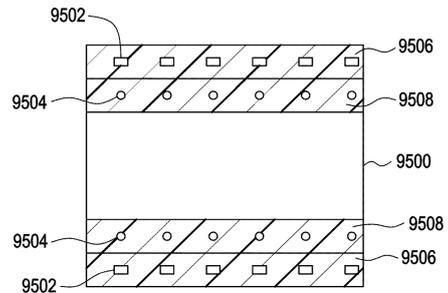
【図94】



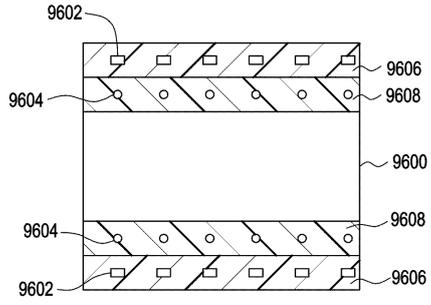
【図93】



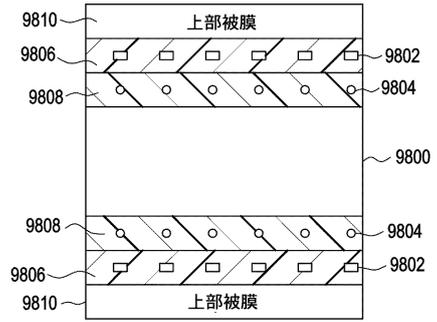
【図95】



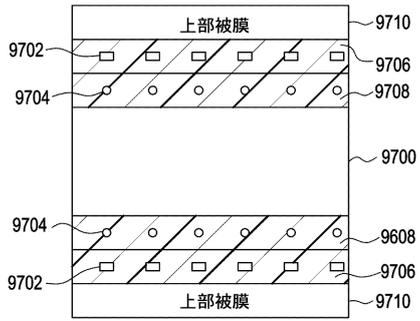
【図96】



【図98】



【図97】



## フロントページの続き

- (72)発明者 アンドリュー・シヨン・キン・ルーク  
アメリカ合衆国、9 4 5 5 2 カリフォルニア州、カストロ・パレー、クレストウッド・ドライブ  
6 5 1 2
- (72)発明者 セオドア・エル・パーカー  
アメリカ合衆国、9 4 5 0 6 カリフォルニア州、ダンビル、ダンヒル・ドライブ 6 3 4
- (72)発明者 ジョナサン・ゼット・ザオ  
アメリカ合衆国、0 8 5 0 2 ニュージャージー州、ベル・ミード、ブライアー・ヒル・コート  
1 2
- (72)発明者 レイ・チャオ  
アメリカ合衆国、1 9 4 2 5 ペンシルベニア州、チェスター・スプリングス、ピアース・ドライブ  
4 1 5

審査官 佐々木 一浩

- (56)参考文献 欧州特許出願公開第0 1 2 3 6 4 7 8 ( E P , A 1 )  
特開2 0 0 7 - 1 0 5 4 6 6 ( J P , A )  
国際公開第2 0 0 7 / 0 9 2 8 3 3 ( W O , A 2 )  
特表2 0 0 6 - 5 0 2 1 3 6 ( J P , A )  
特表2 0 0 7 - 5 0 2 6 3 8 ( J P , A )  
特開2 0 0 4 - 2 6 7 2 8 3 ( J P , A )

## (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 F 2 / 8 2  
A 6 1 L 3 1 / 0 0