

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2018-149269

(P2018-149269A)

(43) 公開日 平成30年9月27日(2018.9.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A61M 31/00 (2006.01)	A61M 31/00	4C066
A61L 29/16 (2006.01)	A61L 29/16	4C081
A61K 31/65 (2006.01)	A61K 31/65	4C086
A61K 31/4164 (2006.01)	A61K 31/4164	4C161
A61K 31/43 (2006.01)	A61K 31/43	4C206

審査請求 有 請求項の数 32 O L 外国語出願 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-6679 (P2018-6679)  
 (22) 出願日 平成30年1月18日(2018.1.18)  
 (31) 優先権主張番号 62/447,726  
 (32) 優先日 平成29年1月18日(2017.1.18)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 517261028  
 マックイ メディカル ファンデーション  
 ザ プレスビュテロス チャーチ イン  
 タイワン マックイ メモリアル ホス  
 ピタル  
 台湾、10449、タイペイ シティ、ゾ  
 ンシャン ノース ロード、セクション  
 2、ナンバー 92  
 (74) 代理人 110000383  
 特許業務法人 エビス国際特許事務所  
 (72) 発明者 劉 泰成  
 台湾台北市林森南路128号7樓  
 Fターム(参考) 4C066 AA05 BB10 CC05 DD11 FF02  
 LL30  
 4C081 AC08 BA17 CE01 DA03 DC15  
 最終頁に続く

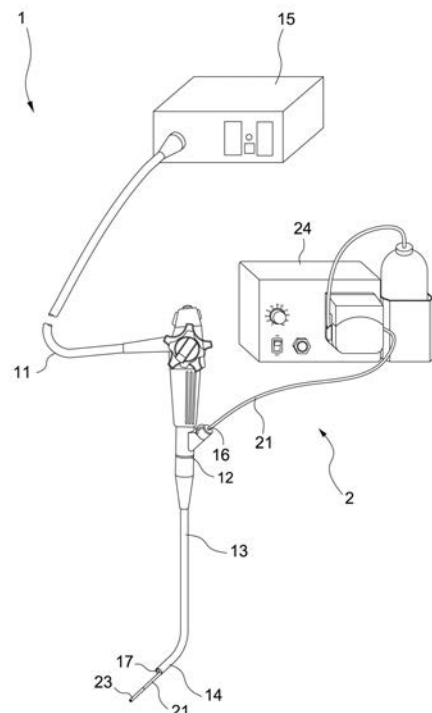
(54) 【発明の名称】 消化管感染症に対する管腔内治療システム

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】内視鏡検査手順を行う間にヘリコバクター・ピロリを根絶するための抗生物質及び/又は抗菌剤の複合体と共に使用される消化管感染症を治療するのに迅速且つ有効な管腔内治療システムを提供する。

【解決手段】ヘリコバクター・ピロリ感染症を治療するシステムと、内視鏡装置1に対する薬剤ディスペンサー2とを備え、薬剤ディスペンサーが、ポンプ24と、ポンプに接続されたカテーテル21と、カテーテルに接続されたノズル23とを有する構成とする。

【選択図】 図1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

消化管感染症の治療に使用される内視鏡装置に対する薬剤ディスペンサーであって、  
 薬剤を送り出すためのポンプと、  
 前記ポンプから送り出される薬剤を運ぶように一方の端部が前記ポンプに接続されたカ  
 テーテルと、  
 前記カテーテルの他方の端部に接続されたノズルと、  
 を備え、  
 前記カテーテルが、前記内視鏡装置の操作部に形成された開口部を介して前記内視鏡装  
 置の作業チャンネルへと伸び、前記作業チャンネルを通過した後、前記内視鏡装置の湾曲部の  
 端部に形成された開口部から外へと伸びる、薬剤ディスペンサー。

10

## 【請求項 2】

前記ポンプが 0 . 1 3 M P a ~ 7 0 M P a の範囲の圧力を提供する、請求項 1 に記載の  
 薬剤ディスペンサー。

## 【請求項 3】

前記薬剤が灌注剤、抗生物質、又は抗菌剤である、請求項 1 に記載の薬剤ディスペンサ  
 ー。

## 【請求項 4】

前記ノズルが端面に複数の開口を有する、請求項 1 に記載の薬剤ディスペンサー。

## 【請求項 5】

前記ノズルが端面及び側面に複数の開口を有する、請求項 1 に記載の薬剤ディスペンサ  
 ー。

20

## 【請求項 6】

前記カテーテルが 5 0 c m ~ 3 5 0 c m の範囲の全長を有する、請求項 1 に記載の薬剤  
 ディスペンサー。

## 【請求項 7】

前記カテーテルが 0 . 5 m m ~ 5 m m の範囲の外径を有する、請求項 1 に記載の薬剤デ  
 ィスペンサー。

## 【請求項 8】

被験体の消化管に 1 以上の薬剤を投薬するシステムであって、  
 内視鏡装置と、  
 薬剤ディスペンサーと、  
 を備え、  
 前記内視鏡装置が、  
 導光デバイスと、  
 前記導光デバイスに接続された操作部と、  
 前記操作部に接続された挿入チューブと、  
 前記挿入チューブに接続された湾曲部と、  
 前記操作部、前記挿入チューブ及び前記湾曲部内に形成された作業チャンネルと、  
 を有し、  
 前記作業チャンネルが、前記操作部に形成された開口部と、前記湾曲部の端部に形成され  
 た開口部とを有し、  
 前記薬剤ディスペンサーが、  
 薬剤を送り出すポンプと、  
 前記ポンプから送り出される薬剤を運ぶように一方の端部が前記ポンプに接続されたカ  
 テーテルと、  
 前記カテーテルの他方の端部に接続されたノズルと、  
 を有し、  
 前記カテーテルが、前記操作部に形成された開口部を介して作業チャンネルへと伸び、前  
 記作業チャンネルを通過した後、前記湾曲部の端部に形成された開口部から外へと伸びるシ

30

40

50

ステム。

【請求項 9】

前記ポンプが 0 . 1 3 M P a ~ 7 0 M P a の範囲の圧力を提供する、請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 10】

前記薬剤が灌注剤、抗生物質又は抗菌剤である、請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 11】

前記ノズルが端面に複数の開口を有する、請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 12】

前記ノズルが端面及び側面に複数の開口を有する、請求項 8 に記載のシステム。

10

【請求項 13】

前記カテーテルが 5 0 c m ~ 3 5 0 c m の範囲の全長を有する、請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 14】

前記カテーテルが 0 . 5 m m ~ 5 m m の範囲の外径を有する、請求項 8 に記載のシステム。

【請求項 15】

胃粘膜表面に対して高親和性を有するポリマーに連結された又は胃粘膜表面に対して高親和性を有する任意の溶液と混合された、抗生物質又は抗菌剤を含む、抗生物質又は抗菌剤の複合体。

20

【請求項 16】

3 c p ~ 1 0 0 0 0 c p の粘度を有する、請求項 15 に記載の抗生物質又は抗菌剤の複合体。

【請求項 17】

前記複合体の抗生物質又は抗菌剤が、ペニシリン、ビスマス化合物、マクロライド、テトラサイクリン、ニトロイミダゾール、キノロン、リンコサミド、セファロスポリン、リファブチン、フラゾリドン、それらの任意の薬学的に許容可能な塩、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項 15 に記載の抗生物質又は抗菌剤の複合体。

【請求項 18】

前記ペニシリンが、ナフシリン、アンピシリン、アモキシシリン、バカンピシリン、ヘタシリン、ペニシリン G、ペニシリン V、フェネチシリン、プロピシリン、メチシリン、オキサシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メタンピシリン、ピバンピシリン、タランピシリン、カルペニシリン、カルフェシリン、カリンダシリン、スルベニシリン、チカルシリン、アズロシリン、メズロシリン、ピペラシリン、アパルシリン、テモシリン、メシリナム、ピブメシリナム、それらの任意の薬学的に許容可能な塩、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項 17 に記載の抗生物質又は抗菌剤の複合体。

30

【請求項 19】

前記ビスマス化合物が、次没食子酸ビスマス、タンニン酸ビスマス、リン酸ビスマス、三臭化石炭酸ビスマス、次クエン酸ビスマス、アルミン酸ビスマス、酸化ビスマス、サリチル酸ビスマス、次炭酸ビスマス、次硝酸ビスマス、それらの混合物、それらの任意の薬学的に許容可能な塩、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項 17 に記載の抗生物質又は抗菌剤の複合体。

40

【請求項 20】

前記マクロライドが、ミオカマイシン、ロキタマイシン、ジリスロマイシン、ロサリマイシン、エリスロマイシン、スピラマイシン、オレアンドマイシン、トリアセチルオレアンドマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、ジョサマイシン、キタサマイシン、ミデカマイシン、フルリスロマイシン、アジスロマイシン、それらの任意の薬学的に許容可能な塩、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項 17 に記載の抗生物質又は抗菌剤の複合体。

50

## 【請求項 2 1】

前記テトラサイクリンが、メタサイクリン、クロルテトラサイクリン、塩酸テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン、デメクロサイクリン、ミノサイクリン、それらの任意の薬学的に許容可能な塩、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項 1 7 に記載の抗生物質又は抗菌剤の複合体。

## 【請求項 2 2】

前記ニトロイミダゾールが、メトロニダゾール、オルニダゾール、チニダゾール、ニモラゾール、オルニダゾール、それらの任意の薬学的に許容可能な塩、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項 1 7 に記載の抗生物質又は抗菌剤の複合体。

## 【請求項 2 3】

前記キノロンが、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、エノキサシン、フレロキサシン、レボフロキサシン、ナジフロキサシン、ルフロキサシン、ロメフロキサシン、ペフロキサシン、アミフロキサシン、スパルフロキサシン、トスフロキサシン、オフロキサシン、それらの任意の薬学的に許容可能な塩、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項 1 7 に記載の抗生物質又は抗菌剤の複合体。

## 【請求項 2 4】

前記リンコサミドが、リンコマイシン、クリンダマイシン、それらの任意の薬学的に許容可能な塩、又はそれらの任意の組み合わせである、請求項 1 7 に記載の抗生物質又は抗菌剤の複合体。

## 【請求項 2 5】

前記セファロスポリンが、セファレキシン、ピブセファレキシン、セファロチン、セフプロジル、セファゾリン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファトリジン、セファクロル、セフラジン、第 2 世代及び第 3 世代のセファロスポリン、関連化合物、セファマイシン、それらの任意の薬学的に許容可能な塩、又はそれらの任意の組み合わせであり、

前記第 2 世代及び第 3 世代のセファロスポリンが、セファマンドール、セフロキシム、セフロキシムアキセチル、セフォニシド、セフォラニド、セフォチアム、セフォタキシム、セフメノキシム、セフォジジム、セフチゾキシム、セフィキシム、セフジニル、セフェタメトピボキシル、セフポドキシムプロキセチル、セフチブテン、セフタジジム、セフォペラゾン、セフピラミド、セフスロジン、セフェピム、セフピロム、又はセフトリアキソンであり、

前記関連化合物が、ラタモキセフを含むオキシセファロスポリンであり、

前記セファマイシンが、セフォキシチン、セフメタゾール、セフォテタン、セフペラゾン、又はセフミノックスである、請求項 1 7 に記載の抗生物質又は抗菌剤の複合体。

## 【請求項 2 6】

アモキシシリン、クラリスロマイシン及びメトロニダゾールを含む混合物である、請求項 1 7 に記載の抗生物質又は抗菌剤の複合体。

## 【請求項 2 7】

被験体の消化管感染症を治療する方法であって、

( i ) 請求項 8 に記載のシステムを準備する工程と、

( i i ) 前記システムの内視鏡装置を含む医療デバイスを使用して、抗生物質及び / 又は抗菌剤、又は、抗生物質及び / 又は抗菌剤の複合体を消化管に投与する工程と、を含む、方法。

## 【請求項 2 8】

前記工程 ( i ) の前に、被験体にプロトンポンプ阻害薬又はカリウムイオン競合型アシッドブロッカー ( P - C A B ) を舌下投与する工程 ( i - 1 ) を含む、請求項 2 7 に記載の方法。

## 【請求項 2 9】

前記工程 ( i i ) の前に、前記被験体の消化管に粘液溶解剤を投与する工程 ( i - 2 ) を更に含む、請求項 2 7 に記載の方法。

## 【請求項 3 0】

10

20

30

40

50

前記粘液溶解剤が、アセチルシステイン、アンブロキシソール、カルボシステイン、エルドステイン、メチステイン、又はドルナーゼアルファである、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記工程 ( i i ) の前に、被験体に対して感染部位を標的とする指示薬を投与する工程 ( i - 3 ) を更に含む、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 32】

前記工程 ( i - 3 ) の指示薬が、尿素、アンモニア、二酸化炭素、pH 指示薬、又は H . ピロリに対する任意の細菌表面結合剤及び / 又は細菌構造結合剤である、請求項 31 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、消化管感染症を治療する新規な管腔内治療システムに関する。特に、本発明は、消化管感染症の有効な治療に対する抗生物質及び / 又は抗菌剤の複合体と内視鏡検査デバイスとの併用を提供する。

【背景技術】

【0002】

消化管感染症は、様々な微生物によって引き起こされる可能性がある。例えば、ヘリコバクター・ピロリ ( *Helicobacter pylori* : H . ピロリ ) は、らせん形のグラム陰性微好気性細菌であり、ヒト胃粘膜の粘液層内に生息して、胃及び十二指腸球部の粘膜表面に定着する。極端に低い pH のため、胃は他のほとんど微生物にとって厳しい環境である。H . ピロリが胃で繁殖する能力は、その病原体が成育することができる環境を作り出すために胃酸を中和するウレアーゼの産生等、その防御機構に起因すると考えられてきた。この生物は、高粘性溶液によって運動性を増強する 2 本 ~ 7 本の極単毛性の有鞘鞭毛を持つ。この細菌のウレアーゼ、運動性、及び胃上皮への付着能は、胃環境で生存し、増殖することを可能とする主な要因である。

20

【0003】

疫学的調査は、H . ピロリがヒトで最も一般的な慢性細菌感染症を引き起こすことを示した。控えめに見積もって世界人口の約 50 % が H . ピロリに感染していることが示されている。H . ピロリは、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃腺癌、及び粘膜関連リンパ組織 ( M A L T ) リンパ腫を引き起こすことが現在知られている。特に、胃癌の発症率がより高い症候性患者又は無症候性個体において内視鏡検査が指示される。H . ピロリの根絶は、消化不良症状の改善、消化性潰瘍性疾患の再発の減少、及び胃癌の予防に通じる可能性がある。しかしながら、患者の 15 % ~ 20 % が第一選択の標準根絶療法に失敗し、第二選択の救援療法を必要とすると推定される。患者の約 15 % ~ 30 % は第二選択療法に失敗し、最終的に第三選択療法を受ける。近年、H . ピロリ感染の根絶率は、抗生物質耐性株の蔓延の増加により世界的に減少している。

30

【0004】

H . ピロリ感染症を治すことができる単独の薬物はない。H . ピロリ感染症に対する現在の治療は、主に 7 日間 ~ 14 日間のプロトンポンプ阻害剤 ( P P I ) と 1 種 ~ 3 種の経口抗生物質との組み合わせからなる。研究は、既知の経口抗感染症薬を単独で使用することは、特殊な胃環境と、H . ピロリにおいて抗生物質耐性の割合が増加していることから、H . ピロリを根絶するには不十分であることを示した。多くの経口抗生物質が *in vivo* で H . ピロリの生育を抑制し得るものの、実際には胃粘膜の粘液層における抗生物質濃度が不十分であり、胃粘液層への抗体の浸透は効果が十分ではない。より高い根絶率を達成するため、大半の治療レジメンは 14 日間に亘る幾つかの経口医薬の摂取を含む。しかしながら、患者のコンプライアンス、副作用及び薬剤耐性は、それらの適用可能性及び効能を更に制限する。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50

## 【0005】

上述の制限を考慮して、抗生物質耐性の蔓延を制御できなくなる前に、消化管感染症を治療するためにH.ピロリを根絶する、適切で新たな治療システム及び代替戦略の開発が急務である。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0006】

本発明は、抗生物質及び/又は抗菌剤の複合体の投与を含む新規な管腔内治療システム、並びに内視鏡検査手順を行う間の細菌感染症の併用治療方法を開発する。この新規治療システムの使用により、従来の抗生物質の頻回投薬レジメンはもはや必要ではない。それに代わって、本発明の1回分の治療薬の投与は短時間で細菌感染症を根絶することができる。

10

## 【0007】

本発明は、薬剤を送り出すポンプと、ポンプに接続されたカテーテルと、カテーテルに接続されたノズルとを備える内視鏡装置に対する薬剤ディスペンサーを提供する。カテーテルは、操作部の開口部を介して内視鏡装置の操作部へと伸び、挿入チューブを通過した後、内視鏡装置の湾曲部の端部の開口部から外へと伸びる。

## 【0008】

また、本発明は、被験体の消化管に1以上の薬剤を投薬するシステムを提供する。このシステムは、内視鏡装置と薬剤ディスペンサーとを備える。内視鏡装置は、導光デバイスと、導光デバイスに接続された操作部と、操作部に接続された挿入チューブと、挿入チューブに接続された湾曲部とを備える。操作部は、挿入チューブと湾曲部とを接続するための開口部を有する。薬剤ディスペンサーは、薬剤を送り出すポンプと、ポンプに接続されたカテーテルと、カテーテルに接続されたノズルとを備える。カテーテルは操作部へと伸び、挿入チューブを通過した後、湾曲部の端部の開口部から外へと伸びる。

20

## 【0009】

本発明は、担体に架橋された又は担体と混合された抗生物質及び/又は抗菌剤を含む、抗生物質及び/又は抗菌剤の複合体であって、特定の粘度を提供して胃粘膜表面に対する高親和性を付与する、複合体を更に提供する。

## 【0010】

また、本発明は、(i)本発明のシステムを準備する工程と、(ii)本発明のシステムを使用して抗生物質及び/又は抗菌剤、又は抗生物質及び/又は抗菌剤の複合体を消化管に投与する工程とを含む被験体の消化管感染症を治療する方法を提供する。

30

## 【0011】

本発明を更に理解するため、実例と共に以下の実施形態を提供して本発明の理解を促すが、添付の図面は参照のため提供されるにすぎず、実例は本発明の範囲を何ら限定するものではない。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0012】

【図1】本発明の実施形態による被験体の消化管に1以上の薬剤を投薬するシステムの斜視概略図である。

40

【図2A】本発明の実施形態によるノズルの拡大図である。

【図2B】図2Aに開示されるノズルの使用状態を示す図である。

【図3A】本発明の別の実施形態によるノズルの拡大図である。

【図3B】図3Aに開示されるノズルの使用状態を示す図である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0013】

本発明は、消化管感染症の併用治療に対し、抗生物質及び/又は抗菌剤の複合体と共に、内視鏡、投薬送達アプリケーション、プロトンポンプ阻害剤、限局化及び灌注(irrigation: 洗浄)スプレーデバイス等の医療デバイスを利用する、新規な管腔内治療システムを提供する。本発明の治療システム又は方法を使用することにより、従来の抗生物質の頻回投

50

薬レジメンの必要がなくなる。内視鏡検査の手順を行う間に、1回分の治療薬の投与を完了してH.ピロリを根絶することができる。

【0014】

別段の規定がない限り、本明細書で使用される全ての技術的及び科学的な用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。修飾形態及び変形形態は本発明の趣旨及び範囲に包含されると理解されることから、本明細書に記載されるものに類似する又はそれらと等価なあらゆる方法及び材料を本発明の実施又は試験に使用することができる。

【0015】

別段の定めがない限り、数量を特定していないもの("a" or "an")は1以上を意味する。

【0016】

本明細書で使用される、「薬学的に許容可能な担体」の用語は、被験体に対して無毒である、有効成分以外の医薬製剤中の成分を指す。薬学的に許容可能な担体として、限定されないが、緩衝液、賦形剤、安定剤又は防腐剤が挙げられる。

【0017】

本明細書で使用される「被験体」の用語は、脊椎動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトを指す。哺乳動物として、限定されないが、ヒト、家畜、競技用動物(sport animals)、及び愛玩動物が挙げられる。

【0018】

本明細書で使用される「有効量」の用語は、有益な又は所望の結果をもたらすのに十分な量を指す。有効量を1回以上の投与で投与することができる。本発明では、有効量は、疾患状態を改善する、安定化する、逆転する、進行を遅くする若しくは遅延する、又はその疾患を根絶するのに十分な量である。

【0019】

本明細書で使用される「治療」、「治療すること」、「治療する」等の用語は、一般に、所望の薬理的及び/又は生理学的な効果を得ることを指す。その効果は、疾患及び/又は疾患に起因する有害作用に対して部分的又は完全な安定化又は治癒の点で治療的であってもよい。

【0020】

図1は、本開示の実施形態による、被験体の消化管に1以上の薬剤を投薬するシステムの斜視概略図である。図1に示されるように、かかるシステムは内視鏡装置1と、薬剤ディスプレイ2とを備える。内視鏡装置1は、被験体の内視鏡画像をキャプチャするために使用され、ワークステーション15に接続される。かかるワークステーション15は、内視鏡装置1に観察光を供給する光源デバイスと、内視鏡装置1によってキャプチャされた内視鏡画像に対して画像処理を行うプロセッサデバイスと、画像処理を経てプロセッサデバイスから出力された内視鏡画像を表示するディスプレイデバイスと、入力操作を受ける入力デバイスとを備える。内視鏡装置1は、導光デバイス11と、操作部12と、挿入チューブ13と、湾曲部14とを備える。導光デバイス11の一方の端部はワークステーション15に接続され、導光デバイス11の他方の端部は操作部12に接続されている。導光デバイス11が操作部12を通して挿入チューブ13に接続するように、操作部12は挿入チューブ13に更に接続されている。さらに、内視鏡装置は、操作部12、挿入チューブ13及び湾曲部14の内部空間に形成された作業チャネルを備える。作業チャネルは、操作部12に形成された開口部16と、湾曲部14の端部に形成された別の開口部17とを有する。内視鏡装置1は当該技術分野において知られており、また本発明では、医薬(複数の場合もある)を送達するために任意の医療デバイスを使用することができる。薬剤ディスプレイ2は、ポンプ24と、カテーテル21と、ノズル23とを備える。ポンプ24は、1以上の灌注剤、抗生物質及び/又は抗菌剤を被験体の消化管に送り出すために使用される。一実施形態では、プースターポンプ24は、治療に応じて、及び/又は患者の状態に応じて調整可能な所望の圧力を提供することができる。一実施形態では、ポ

10

20

30

40

50

ンプは、 $0.13\text{ MPa} \sim 70\text{ MPa}$ 、より好ましくは $0.17\text{ MPa} \sim 50\text{ MPa}$ 、最も好適には $0.86\text{ MPa} \sim 17.2\text{ MPa}$ の範囲の圧力を提供する。

【0021】

カテーテル21の一方の端部はポンプ24に接続される。カテーテル21は操作部12に形成された開口部16を介して作業チャンネルへと伸び、作業チャンネルを通過した後、湾曲部14の端部に形成された開口部17から外へと伸びる。カテーテル21は、ポンプ24から送り出される薬剤（複数の場合もある）を運ぶために使用される。一実施形態では、カテーテルの全長は、 $50\text{ cm} \sim 350\text{ cm}$ 、より好ましくは $100\text{ cm} \sim 250\text{ cm}$ 、最も好適には $150\text{ cm} \sim 230\text{ cm}$ の範囲である。カテーテルの外径は、 $0.5\text{ mm} \sim 5\text{ mm}$ 、より好ましくは $1.2\text{ mm} \sim 3.7\text{ mm}$ 、最も好適には $1.6\text{ mm} \sim 2.8\text{ mm}$ の範囲である。

10

【0022】

ノズル23は、湾曲部14の端部の開口部17から外へと伸びるカテーテル21の他方の端部に接続されている。ノズル23は、胃内部の粘膜表面に灌注し、カテーテル21から運ばれる薬剤（複数の場合もある）を胃表面に投薬するのに使用される。

【0023】

かかるシステムを使用する間、操作者である医師は、内視鏡装置1によって患者の胃を検査し、同時に薬剤ディスペンサー2によって胃に薬剤を投薬することができる。操作者である医師は、内視鏡装置1の操作部12を利用して挿入チューブ13及び湾曲部14を制御し、患者の胃を検査することができる。操作者である医師は、治療しなければならない胃表面の領域を見つけると、ポンプ24を始動させてカテーテル21に薬剤（複数の場合もある）を送り出し、ノズル23へと薬剤（複数の場合もある）を運ぶことができる。ノズル23は、湾曲部14の端部から実質的に突き出ている、患者の胃の内部に挿入され、ノズル23から噴霧される薬剤を治療の必要がある領域に直接的且つ正確に投薬することができる。

20

【0024】

幾つかの実施形態では、ノズル23は、液体、ゲル、エマルジョン等の種々の形態で薬剤を運ぶことが可能な異なるデザインを有し、また粘性液体も種々のパターンの用途で投与され得る。図2Aを参照すると、ノズル23は、その端面及び側面に配置された複数の開口231を有する。かかる構造は、薬剤（複数の場合もある）が側面及び端面の両方から噴霧されることを可能とする（図2Bを参照されたい）。このように、ノズル23は、より大きな面積に対して薬剤を均等に噴霧することができる。さらに、図3Aを参照すると、ノズル23はその端面にのみ配置された複数の開口232を有する。かかる構造は、薬剤が端面のみから噴霧されることを可能とする（図3Bを参照されたい）。このように、ノズル23は、治療の必要がある特定の領域に対して薬剤を噴霧することができ、また、治療を必要としない領域への薬剤の噴霧を回避することができる。しかしながら、一実施形態では、開口を切り替えるため（すなわち、開口231を開口232へ、又は開口232を開口231へ）、切り替え可能なデバイスが存在する。

30

【0025】

別の態様では、本発明は、担体に架橋された又は担体と混合された抗生物質及び/又は抗菌剤を含む抗生物質及び/又は抗菌剤の複合体を提供する。この複合体は、特定の粘度を提供して、胃粘膜表面に対する高い親和性を付与する。幾つかの実施形態では、複合体は、限定されないが、約 $3\text{ cp} \sim 10000\text{ cp}$ の粘度を有する。幾つかの実施形態では、粘度は、約 $10\text{ cp} \sim 800\text{ cp}$ 、約 $10\text{ cp} \sim 600\text{ cp}$ 、約 $10\text{ cp} \sim 500\text{ cp}$ 、約 $10\text{ cp} \sim 400\text{ cp}$ 、約 $10\text{ cp} \sim 300\text{ cp}$ 、約 $10\text{ cp} \sim 200\text{ cp}$ 、約 $10\text{ cp} \sim 100\text{ cp}$ 、約 $20\text{ cp} \sim 800\text{ cp}$ 、約 $20\text{ cp} \sim 600\text{ cp}$ 、約 $20\text{ cp} \sim 500\text{ cp}$ 、約 $20\text{ cp} \sim 400\text{ cp}$ 、約 $30\text{ cp} \sim 800\text{ cp}$ 、約 $30\text{ cp} \sim 600\text{ cp}$ 、約 $30\text{ cp} \sim 500\text{ cp}$ 、約 $30\text{ cp} \sim 400\text{ cp}$ 、約 $40\text{ cp} \sim 1000\text{ cp}$ 、約 $40\text{ cp} \sim 800\text{ cp}$ 、約 $40\text{ cp} \sim 600\text{ cp}$ 、約 $40\text{ cp} \sim 500\text{ cp}$ 、約 $40\text{ cp} \sim 400\text{ cp}$ 、約 $40\text{ cp} \sim 300\text{ cp}$ 、約

40

50

40cp ~ 約200cp、約40cp ~ 約100cp、約50cp ~ 約1000cp、約50cp ~ 約800cp、約50cp ~ 約600cp、約50cp ~ 約500cp、又は約50cp ~ 約400cpの範囲である。

【0026】

かかる担体の例は、胃粘膜表面に対して高親和性を有する物質であり、様々なデンプン（ジャガイモデンプン、コーンスターチ、タピオカデンプン、エンドウデンプン等）、加工デンプン、スクラルファート、カラギーナン、ローカストビーンガム、コンニャク（konjac）、グアーガム、アレンガム（allen gum）、アラビアガム、アルギン酸塩、アカシアガム、キトサン、又はポリマー（ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフト共重合体、HPMC、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルキルセルロースエーテル、Carbopolポリマー等）、及びそれらの混合物の群から選択される。

10

【0027】

本発明によれば、抗生物質及び/又は抗菌剤は、胃粘膜表面に対して高親和性を有するポリマーに連結されるか、又は任意の溶液と混合されて、抗生物質及び/又は抗菌剤の複合体を形成する。この複合体は、消化管の細菌又は微生物を根絶することができるように、抗生物質及び/又は抗菌剤が消化管粘膜表面に留まる時間を延長し得る。

【0028】

幾つかの実施形態において、複合体の抗生物質又は抗菌剤としては、特に限定されるものではないが、ペニシリン、ビスマス化合物、マクロライド、テトラサイクリン、ニトロイミダゾール、キノロン、リンコサミド、セファロスポリン、リファブチン、フラゾリドン、それらの任意の薬学的に許容可能な塩、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

20

【0029】

幾つかの実施形態において、ペニシリンとしては、特に限定されるものではないが、ナフシリン、アンピシリン、アモキシシリン、バカンピシリン、ヘタシリン、ペニシリンG、ペニシリンV、フェネチシリン、プロピシリン、メチシリン、オキサシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メタンピシリン、ピバンピシリン、タランピシリン、カルペニシリン、カルフェシリン、カリンダシリン、スルベニシリン、チカルシリン、アズロシリン、メズロシリン、ピペラシリン、アパルシリン、テモシリン、メシリナム、ピブメシリナム、それらの任意の薬学的に許容可能な塩、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

30

【0030】

幾つかの実施形態において、ビスマス化合物としては、特に限定されるものではないが、次没食子酸ビスマス、タンニン酸ビスマス、リン酸ビスマス、三臭化石炭酸ビスマス、次クエン酸ビスマス、アルミン酸ビスマス、酸化ビスマス、サリチル酸ビスマス、次炭酸ビスマス、次硝酸ビスマス、それらの混合物、それらの任意の薬学的に許容可能な塩、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0031】

幾つかの実施形態において、マクロライドとしては、特に限定されるものではないが、ミオカマイシン、ロキタマイシン、ジリスロマイシン、ロサリマイシン（rosarimycin）、エリスロマイシン、スピラマイシン、オレアンドマイシン、トリアセチルオレアンドマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、ジョサマイシン、クタサマイシン、ミデカマイシン、フルリスロマイシン、アジスロマイシン、それらの任意の薬学的に許容可能な塩、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

40

【0032】

幾つかの実施形態において、テトラサイクリンとしては、特に限定されるものではないが、メタサイクリン、クロルテトラサイクリン、塩酸テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ドキシサイクリン、デメクロサイクリン、ミノサイクリン、それらの任意の薬学的に許容可能な塩、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

50

## 【 0 0 3 3 】

幾つかの実施形態において、ニトロイミダゾールとしては、特に限定されるものではないが、メトロニダゾール、オルニダゾール、チニダゾール、ニモラゾール、オルニダゾール、それらの任意の薬学的に許容可能な塩、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

## 【 0 0 3 4 】

幾つかの実施形態において、キノロンとしては、特に限定されるものではないが、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、エノキサシン、フレロキサシン、レボフロキサシン、ナジフロキサシン、ルフロキサシン、ロメフロキサシン、ペフロキサシン、アミフロキサシン、スパルフロキサシン、トスフロキサシン、オフロキサシン、それらの任意の薬学的に許容可能な塩、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

10

## 【 0 0 3 5 】

幾つかの実施形態において、リンコサミドとしては、特に限定されるものではないが、リンコマイシン、クリンダマイシン、それらの任意の薬学的に許容可能な塩、又は前述のものの任意の組み合わせが挙げられる。

## 【 0 0 3 6 】

幾つかの実施形態において、セファロスポリンとしては、特に限定されるものではないが、セファレキシン、ピブセファレキシン (pivcephalexin)、セファロチン、セフプロジル、セファゾリン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファトリジン、セファクロル、セフラジン、第2世代及び第3世代のセファロスポリン、関連化合物、セファマイシン、それらの任意の薬学的に許容可能な塩、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。ここで、第2世代及び第3世代のセファロスポリンとしては、セファマンドール、セフロキシム、セフロキシムアキセチル、セフォニシド、セフォラニド、セフォチアム、セフォタキシム、セフメノキシム、セフォジジム、セフチゾキシム、セフィキシム、セフジニル、セフェタメトピボキシル、セフポドキシムプロキセチル、セフチブテン、セフタジジム、セフォペラゾン、セフピラミド、セフスロジン、セフェピム、セフピロム、又はセフトリアキソン等が挙げられる。また、関連化合物としては、ラタモキセフを含むオキシセファロスポリン (oxycephalosporin) 等が挙げられる。また、セファマイシンとしては、セフォキシチン、セフメタゾール、セフォテタン、セフペラゾン、又はセフミノックス等が挙げられる。

20

30

## 【 0 0 3 7 】

一実施形態では、抗生物質及び/又は抗菌剤は、アモキシシリンと、クラリスロマイシンと、メトロニダゾールとを含む混合物である。幾つかの実施形態では、アモキシシリン、クラリスロマイシン及びメトロニダゾールの量は、それぞれ、約30% (重量/重量) ~ 70% (重量/重量)、約5% (重量/重量) ~ 40% (重量/重量)、及び約10% (重量/重量) ~ 50% (重量/重量) である。一実施形態では、アモキシシリン、クラリスロマイシン及びメトロニダゾールの量は、それぞれ、約45% (重量/重量) ~ 55% (重量/重量)、約10% (重量/重量) ~ 20% (重量/重量)、及び約20% (重量/重量) ~ 40% (重量/重量) である。

## 【 0 0 3 8 】

幾つかの実施形態では、抗菌剤としては、特に限定されるものではないが、プロバイオティクス、漢方薬、ライラック茶 (lilac tea)、プロッコリーの成分、それらの任意の薬学的に許容可能な栄養補助食品、又は前述のものの任意の組み合わせが挙げられる。

40

## 【 0 0 3 9 】

別の態様では、本発明は、

( i ) 本発明のシステムを準備する工程と、

( i i ) 本発明のシステムを使用して、消化管に抗生物質及び/又は抗菌剤、又は、抗生物質及び/又は抗菌剤の複合体を投与する工程と、

を含む、被験体の消化管感染症を治療する方法を提供する。

## 【 0 0 4 0 】

50

一実施形態では、上記方法は、工程(i)の前に、被験体に対してプロトンポンプ阻害剤を舌下投与する工程(i-1)を含む。別の実施形態では、上記方法は、工程(ii)の前に、被験体の消化管に粘液溶解剤を投与する工程(i-2)、及び/又は被験体の感染部位を標的とする指示薬を投与する工程(i-3)を更に含む。

【0041】

一実施形態では、工程(i-1)は、プロトンポンプ阻害剤、又はボノプラザン等のカリウムイオン競合型アシッドブロッカー(P-CAB)の被験体への投与を含む。かかる投与は、胃酸産生の長期的な減少を引き起こすことができるため、H.ピロリの生育に不利な胃のpH値の増加が可能となる。幾つかの実施形態では、プロトンポンプ阻害剤としては、特に限定されるものではないが、オメプラゾール、ランソプラゾール、デクスランソプラゾール、レボランソプラゾール、エソメプラゾール、パントプラゾール、及びラベプラゾールが挙げられる。更なる実施形態では、プロトンポンプ阻害剤はランソプラゾールである。幾つかの実施形態では、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー(P-CAB)としては、特に限定されるものではないが、ボノプラザンが挙げられる。

10

【0042】

一実施形態では、工程(i-2)は、H.ピロリが曝され得るように、灌注して胃粘液を除去するための被験体の消化管への粘液溶解剤の投与を含む。粘液溶解剤は濃い粘液を溶解することができる薬剤である。幾つかの実施形態では、粘液溶解剤としては、特に限定されるものではないが、アセチルシステイン、アンブロキシソール、カルボシステイン、エルドステイン、メチステイン、及びドルナーゼアルファが挙げられる。更なる実施形態では、粘液溶解剤はアセチルシステインである。工程(i-2)は、胃粘液を除去し、胃粘膜表面のH.ピロリを曝すための被験体の消化管への粘液溶解剤の投与を指す。一実施形態では、工程(i-2)で使用される内視鏡装置内のチューブのノズルは、シャワーノズルである。これに関連して、水又はアルカリ性水(pH9.0)中で起泡性のアセチルシステインを使用して、胃粘液を除去する。

20

【0043】

一実施形態では、工程(i-3)は、被験体への、感染部位を標的とする指示薬の投与を含む。例えば、ウレアーゼはH.ピロリの代謝及び病原性において主要なものであり、胃粘膜での定着に必要である。したがって、ウレアーゼを標的として使用することができる。ウレアーゼ活性は多くの方法によって特定され得る。知られているように、ウレアーゼは尿素を炭酸アンモニウムに変換し、その後、炭酸アンモニウムはアンモニア及び二酸化炭素へと分解される。結果的に、H.ピロリの存在を検出する試験は、尿素及び指示薬、すなわちpH上昇がある場合に变色するpH指示薬を含む組成物に胃の物質の試料を接触させる工程を含む。ウレアーゼが胃の物質中に存在する場合、ウレアーゼが尿素を分解し、更なる分解の後にアンモニアの形成をもたらし、pH指示薬を变色させる。また、H.ピロリのウレアーゼ活性は、被験体への尿素の経口投与の後、吐き出される二酸化物及びアンモニアのモニタリングによって検出され得る。米国特許第4,748,113号、及び米国特許出願第20030082664号は、ウレアーゼ活性に対する試験を開示しており、これらは引用することにより本明細書の一部をなす。

30

【0044】

幾つかの実施形態では、工程(i-3)は、H.ピロリの表面抗原(複数の場合もある)又は任意の構造(複数の場合もある)を標的とする指示薬の投与を含む。抗H.ピロリ表面抗原としては、特に限定されるものではないが、H.ピロリIgGが挙げられる。

40

【0045】

工程(ii)は、被験体の胃への抗生物質及び/又は抗菌剤の複合体の投与を指す。一実施形態では、工程(ii)で使用される内視鏡装置のチューブのノズルは、スプレーノズルである。これに関し、アモキシシリンが細菌(H.ピロリ等)を殺傷するのに使用される。

【0046】

本発明のシステム、抗生物質及び/又は抗菌剤、並びに方法は、多剤耐性細菌に対する

50

治療に使用され得る。一実施形態では、細菌はH.ピロリである。

【0047】

本発明を、以下の実施例を参照することによってより詳細に説明するが、本発明はそれらに限定されるものと解釈されないことを理解されたい。

【実施例】

【0048】

本発明の臨床研究

事前に根絶療法を受けていないH.ピロリ感染を有する10名の患者を登録した。管腔内治療の前に、プロトンポンプ阻害薬(タケプロン)を2錠、患者に舌下投与した。本発明のシステムを使用して、胃粘膜にアセチルシステイン(12mg/ml)溶液を灌注して胃粘膜上の酸及び粘液を除去した。灌注前とその後のpHレベルを測定した。灌注後、胃液の酸性度をおよそpH5.0に十分制御することができた。アセチルシステインの総適用量は140mg/kg未満であった。その後、アモキシシリン、メトロニダゾール、クラリスロマイシン、スクレートゲル(sucrate gel)及び蒸留水を混合して複合体を形成した。この複合体は約50cp~5000cpの粘度を有し、胃粘膜表面に対する高い親和性を付与した。複合体の粘度を以下に示す。

10

【0049】

【表1】

表A：速度：50RPM；スピンドル：S31

スクレートゲル (%)	粘度 (cp)
57.4	345
57.7	346.8
59	354
58.03333	348.6

20

【0050】

【表2】

表B：速度：100RPM；スピンドル：S31

スクレートゲル (%)	粘度 (cp)
57.3	172.2
58	174
56.9	170.7
57.4	172.3

30

【0051】

【表3】

表C：速度：50RPM；スピンドル：S18

スクレートゲル (%)	粘度 (cp)
86.1	51.66
85.9	51.54
86.1	51.66
86.03333	51.62

40

【0052】

上記の複合体を、本発明のシステムを使用して、できる限り均等に胃粘膜の表面及び十二指腸球部の十二指腸粘膜に投薬した。治療を15分以内に完了することができた。治療から6週間後に行った尿素呼気試験によって確認したところ、上記の管腔内治療後、9名

50

の患者のH．ピロリ感染が根絶された（90％）。

【0053】

【表4】

患者番号	灌注時間 (分：秒)	複合体投与時間 (分：秒)	合計治療時間 (分：秒)
1	00：06：44	00：04：13	00：10：57
2	00：07：07	00：04：39	00：11：46
3	00：05：17	00：04：32	00：09：49
4	00：05：45	00：04：33	00：10：18
5	00：06：46	00：05：46	00：12：32
6	00：07：40	00：05：20	00：13：00
7	00：05：23	00：05：58	00：11：21
8	00：06：25	00：04：45	00：11：10
9	00：03：08	00：04：58	00：08：06
10	00：05：45	00：04：52	00：10：37

10

【0054】

治療からおよそ3ヶ月後～6ヶ月後、全ての根絶患者において便のH．ピロリ抗原検査も陰性を示し、H．ピロリ感染症が再発せず、H．ピロリが患者の腸に存在しないことを示した。

20

【0055】

【表5】

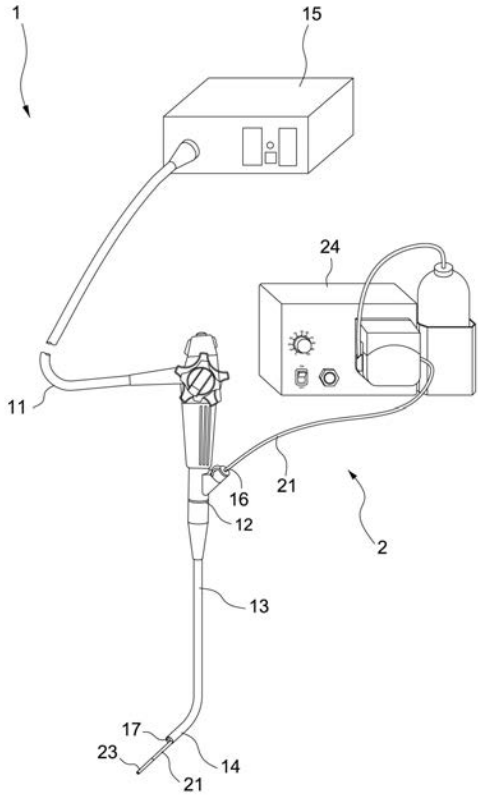
患者番号	3ヶ月後～6ヶ月後の便の H．ピロリ抗原
1	陰性
3	陰性
4	陰性
5	陰性
6	陰性
7	陰性
8	陰性
9	陰性
10	陰性

30

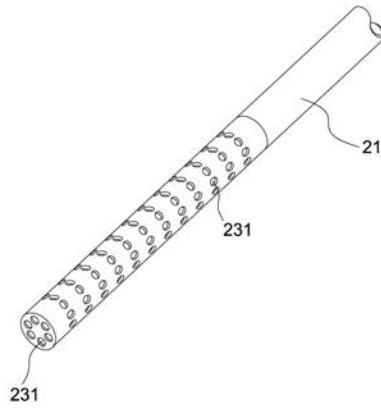
【0056】

本実施例は、本発明が、現時点で単回の投薬レジメンによって直ちにH．ピロリ感染を根絶することができた有効で安全な唯一の治療システムであることを確認する。

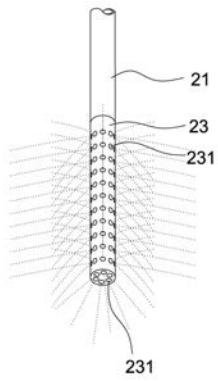
【 図 1 】



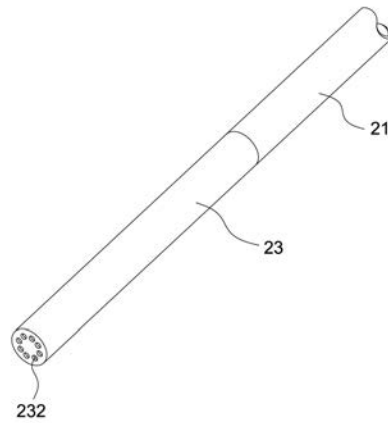
【 図 2 A 】



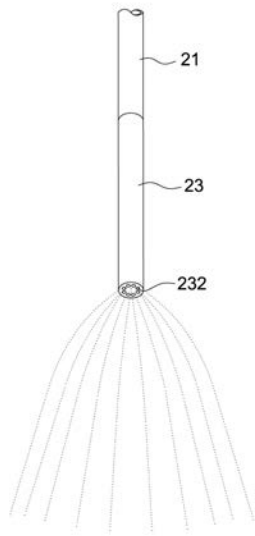
【 図 2 B 】



【 図 3 A 】



【 図 3 B 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K	31/7048 (2006.01)	A 6 1 K	31/7048	
A 6 1 K	31/7056 (2006.01)	A 6 1 K	31/7056	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/545 (2006.01)	A 6 1 K	31/545	
A 6 1 K	31/29 (2006.01)	A 6 1 K	31/29	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 B	1/018 (2006.01)	A 6 1 B	1/018	5 1 5
A 6 1 B	1/12 (2006.01)	A 6 1 B	1/12	5 2 3

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA10 BC38 BC50 CA03 CC04 CC10 CC13 DA29  
 EA02 EA12 GA07 GA12 MA56 NA05 NA10 ZA66 ZB35  
 4C161 AA01 GG15 HH04 JJ06  
 4C206 AA01 AA02 AA10 JB08 NA05 NA10 ZA66 ZB35

【外国語明細書】

2018149269000001.pdf

2018149269000002.pdf

2018149269000003.pdf

2018149269000004.pdf

专利名称(译)	胃肠道感染的腔内治疗系统		
公开(公告)号	<a href="#">JP2018149269A</a>	公开(公告)日	2018-09-27
申请号	JP2018006679	申请日	2018-01-18
[标]发明人	劉泰成		
发明人	劉 泰成		
IPC分类号	A61M31/00 A61L29/16 A61K31/65 A61K31/4164 A61K31/43 A61K31/7048 A61K31/7056 A61K31/496 A61K31/545 A61K31/29 A61P1/04 A61P1/00 A61P31/04 A61B1/018 A61B1/12		
CPC分类号	A61L29/16 A61B1/015 A61B1/018 A61B1/2736 A61K31/4164 A61K31/43 A61K31/4439 A61K31/7048 A61L2300/404 A61L2300/406 A61M25/007 A61M25/0662 A61P31/04		
FI分类号	A61M31/00 A61L29/16 A61K31/65 A61K31/4164 A61K31/43 A61K31/7048 A61K31/7056 A61K31/496 A61K31/545 A61K31/29 A61P1/04 A61P1/00 A61P31/04 A61B1/018.515 A61B1/12.523		
F-TERM分类号	4C066/AA05 4C066/BB10 4C066/CC05 4C066/DD11 4C066/FF02 4C066/LL30 4C081/AC08 4C081/BA17 4C081/CE01 4C081/DA03 4C081/DC15 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/AA10 4C086/BC38 4C086/BC50 4C086/CA03 4C086/CC04 4C086/CC10 4C086/CC13 4C086/DA29 4C086/EA02 4C086/EA12 4C086/GA07 4C086/GA12 4C086/MA56 4C086/NA05 4C086/NA10 4C086/ZA66 4C086/ZB35 4C161/AA01 4C161/GG15 4C161/HH04 4C161/JJ06 4C206/AA01 4C206/AA02 4C206/AA10 4C206/JB08 4C206/NA05 4C206/NA10 4C206/ZA66 4C206/ZB35		
优先权	62/447726 2017-01-18 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

迅速和有效的内腔中，以治疗与抗生素和/或抗微生物剂复合物用于根除幽门螺杆菌胃肠道感染，同时执行内窥镜检查程序甲提供治疗系统。和用于治疗幽门螺杆菌感染的药物分配器2的内窥镜装置1的系统，并且，药物分配器是一个泵24，连接到泵的导管21，其连接到所述导管并且喷嘴23配置有。

