

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-526022

(P2007-526022A)

(43) 公表日 平成19年9月13日(2007.9.13)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------------------|------------------|-------------|
| A 6 1 M 37/00 (2006.01) | A 6 1 M 37/00 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | 4 C 0 8 5 |
| A 6 1 K 39/395 (2006.01) | A 6 1 K 39/395 N | 4 C 1 6 7 |
| A 6 1 K 38/00 (2006.01) | A 6 1 K 39/395 U | |
| A 6 1 P 25/28 (2006.01) | A 6 1 K 37/02 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く | | |

(21) 出願番号 特願2006-536859 (P2006-536859)
 (86) (22) 出願日 平成16年10月22日 (2004.10.22)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年6月23日 (2006.6.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/035194
 (87) 国際公開番号 W02005/039393
 (87) 国際公開日 平成17年5月6日 (2005.5.6)
 (31) 優先権主張番号 60/514, 137
 (32) 優先日 平成15年10月24日 (2003.10.24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

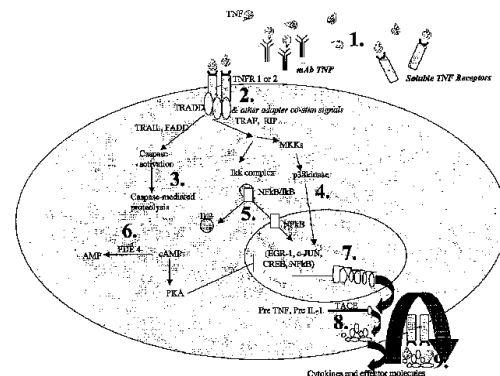
(71) 出願人 591007804
 メドトロニック・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国ミネソタ州55432, ミ
 ネアポリス, メドトロニック・パークウェ
 イ 710
 710 Medtronic Parkwa
 y, Minneapolis, Minne
 sota 55432, U. S. A
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症誘発性媒介物質の産生を減弱することによって神経性障害を処置する技法

(57) 【要約】

神経性障害、神経変性障害、神経精神医学的障害、疼痛、及び脳損傷を処置するために、CNSにおいて腫瘍壊死因子 (TNF) 及び他の炎症誘発性媒介物質を減弱するための方法及びデバイスが述べられる。より詳細には、TNFの産生及び分泌に関連する細胞内信号及び下流効果を標的とするTNF遮断薬剤が述べられる。述べるデバイスは、TNF遮断薬剤を収容することが可能なリザーバ、並びに、デバイスに動作可能に結合し、TNF遮断薬剤を被検者内の標的部位に送達するようになっているカテーテルを備える治療送達デバイスを含む。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医療デバイスであって、
 ポンプと、
 該ポンプに動作可能に結合するリザーバと、
 該リザーバに收容され、C N S 障害を処置するのに有効な量で、患者の標的部位に送達可能な細胞内 T N F 変性剤と、
 前記ポンプに動作可能に結合し、前記細胞内 T N F 変性剤を前記標的部位に送達するように構成されるカテーテルと
 を備える、医療デバイス。

10

【請求項 2】

前記ポンプはプログラム可能なポンプである、請求項 1 に記載の医療デバイス。

【請求項 3】

前記ポンプは定速ポンプである、請求項 1 に記載の医療デバイス。

【請求項 4】

前記ポンプは浸透流ポンプである、請求項 1 に記載の医療デバイス。

【請求項 5】

前記細胞内 T N F 変性剤は、T N F レセプター複合体に対するデスドメイン蛋白の転座又は結合を遮断する薬剤、T N F レセプター複合体に対するデスエフェクタドメイン蛋白の転座又は結合を遮断する薬剤、及び T N F レセプター複合体に対する T N F レセプター関連因子 (T R A F) の転座又は結合を遮断する薬剤、T N F レセプター複合体に対するカスパーゼ動員ドメイン (caspase recruitment domain) 蛋白の転座又は結合を遮断する薬剤、抗アポトーシス剤、キナーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、N F B 阻害剤、I B 阻害剤、I K K 阻害剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、T N F の転写又は転位を遮断する薬剤、及び T A C E 阻害剤から成る群から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医療デバイス。

20

【請求項 6】

前記細胞内 T N F 変性剤は、SangStat の分子、R D P 5 8、エファリズマブ (抗 L F A - 1)、アンテグレン (ナタリズマブ)、C D P 2 3 2、C T L A - 4 I g、リツキシマブ I (抗 C D 2 0 抗体)、X a n e l i m (抗 C D 1 1 b 抗体)、カスパーゼ阻害剤、汎カスパーゼ阻害剤 z - V A D、P r a l n a c a s a n (V X - 7 4 0、Vertex)、炎症標的カスパーゼ - 1 (I C E) の阻害剤、V X - 7 6 5、V X - 7 9 9、C V 1 0 1 3 (Maxim Pharmaceuticals)、I D N 6 5 5 6 (Idun Pharmaceuticals)、I D N 6 7 3 4 (Idun Pharmaceuticals)、A c t i v a s e、R e t a v a s e、T N K アーゼ、M e t a l y s e、テネクテプラーゼ、T N K - t P A、P e x e l i z u m a b、C A B 2、R S R 1 3 (エファプロキシラルナトリウム (Efaproxiral Sodium))、V P 0 2 5、グリベック、ハーセプチン、イレッサ、イマチニブ (S T I 5 7 1)、ハービマイシン A、チルホスチン 4 7、エルブスタチン、ゲニステイン、スタウロスポリン (Staurosporin e)、P D 9 8 0 5 9、S B 2 0 3 5 8 0、C N I - 1 4 9 3、V X - 5 0 / 7 0 2 (V e r t e x / K i s s e i)、S B 2 0 3 5 8 0、B I R B 7 9 6 (Boehringer Ingelheim)、Glaxo の P 3 8 M A P キナーゼ阻害剤、R W J 6 7 6 5 7 (J & J)、U O 1 2 6、G d、S C I O - 4 6 9 (Scios)、R O 3 2 0 1 1 9 5 (Roche)、セミピモド (Semipimod) (Cyotkin e PharmaSciences)、B M S 3 4 5 5 4 1 (I K K - B 阻害剤 (Bristol))、I K K - B 阻害剤である Millennium の N F B、ピロリジンジチオカルバメート (dithiocarbamate) (P D T C) 誘導体、S P C 6 0 0 8 3 9 (Celgene / Serono)、I K K - B 阻害剤、核転座阻害剤、デオキシスベルグアリン (D S G)、P D E - I V 阻害剤、ロフルミラスト、アロフィリン、ペントキシフィリン、A r i f l o (シロミラスト、G S K)、C D C - 8 0 1 (Celgene)、C D - 7 0 8 5 (Celgene)、ロリプラム、プロペノフィリン、T N F アンチセンス分子、I s i s 1 0 4 8 3 8、I s i s 2 3 0 2、T N F m R N A を標的とする s i R N A、マトリクスメタロプロテイナーゼ阻害剤、B M S 5 6 1 3

30

40

50

9 2 (Bristol-Myers Squibb)、 P K F 2 4 2 - 4 8 4 (Novartis)、 P K F 2 4 1 - 4 6 6 (Novartis) 及びアミノピリダジン (M W 0 1 - 0 7 0 C) から成る群から選択される、請求項 5 に記載の医療デバイス。

【請求項 7】

前記カテーテルを介して前記標的部位に送達可能な細胞外 T N F 変性剤をさらに含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の医療デバイス。

【請求項 8】

前記細胞外 T N F 変性剤は前記リザーバに收容される、請求項 7 に記載の医療デバイス。

【請求項 9】

第 2 リザーバをさらに備え、該第 2 リザーバは、前記ポンプに動作可能に結合し、前記細胞外 T N F 変性剤を收容する、請求項 7 に記載の医療デバイス。

【請求項 10】

第 2 ポンプと第 2 リザーバをさらに備え、該第 2 ポンプは該第 2 リザーバに動作可能に結合し、前記カテーテルは、前記第 2 ポンプに動作可能に結合し、前記細胞外 T N F 変性剤を前記標的部位に送達するように構成される、請求項 7 に記載の医療デバイス。

【請求項 11】

前記細胞外 T N F 変性剤は、T N F 融合蛋白、T N F を標的とする抗体、T N F を標的とするモノクローナル抗体、T N F 結合蛋白、可溶性 T N F レセプター、可溶性 P E G 化 (pegylated) T N F レセプター、T N F を標的とする抗体フラグメント、ドミナントネガティブ T N F 変異体、インテグリンアンタゴニスト、アルファ - 4 ベータ - 7 インテグリンアンタゴニスト、細胞接着阻害剤、インターフェロンガンマアンタゴニスト、C T L A 4 - I g アゴニスト / アンタゴニスト、C D 4 0 リガンドアンタゴニスト、抗 I L - 6 抗体、抗 H M G B - 1 抗体、抗 I L 2 R 抗体、抗 I L - 8 抗体、及び抗 I L - 1 0 抗体から成る群から選択される、請求項 7 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の医療デバイス。

【請求項 12】

前記細胞外 T N F 変性剤は、エタネルセプト、インフリキシマブ、D 2 E 7、オネルセプト (onercept)、C D P 8 7 0、C D P 5 7 1、P E G T N F - R 1、D N - T N F、B M S - 1 8 8 6 6 7、トシリツマブ (Chugai)、ダクリツマブ、バシリキシマブ、A B X (抗 I L - 8 抗体)、及び H u M a x I L - 1 5 (抗 I L - 1 5 抗体) から成る群から選択される、請求項 1 1 に記載の医療デバイス。

【請求項 13】

第 2 カテーテルと、第 2 ポンプと、第 2 リザーバとをさらに備え、該第 2 リザーバは、該第 2 ポンプに動作可能に結合し、細胞外 T N F 変性剤を收容し、前記第 2 カテーテルは、前記第 2 ポンプに動作可能に結合し、前記細胞外 T N F 変性剤を第 2 標的部位に送達するように構成され、前記標的部位は前記患者の体内にあり、前記第 2 標的部位は同じか、又は異なる、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の医療デバイス。

【請求項 14】

前記障害に関連するイベントを検出するか、又は、該障害を処置することが可能なセンサをさらに備える、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の医療デバイス。

【請求項 15】

前記センサは前記ポンプに動作可能に結合される、請求項 1 4 に記載の医療デバイス。

【請求項 16】

前記ポンプのパラメータは、前記センサからのデータによって修正することが可能である、請求項 1 5 に記載の医療デバイス。

【請求項 17】

前記センサに動作可能に結合し、検知されたデータを記憶することが可能なメモリをさらに備える、請求項 1 4 に記載の医療デバイス。

【請求項 18】

前記センサは、免疫機能不全 (dysfunctional immune)、又は疾病反応 (sickness resp

10

20

30

40

50

onse)、又は免疫反応が減弱したか若しくは増大したかを検出することが可能である、請求項 14 に記載の医療デバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特に、神経性障害、神経変性障害、神経精神医学的障害、疼痛、及び脳損傷の処置のために、炎症誘発性媒介物質を減弱する医療デバイス及び方法に関する。

【背景技術】

【0002】

神経変性疾患に特有の神経変性及び外傷性脳損傷は、ニューロンの変性又は傷害の最初の原因が消えた時でさえ、進行する場合がある。ニューロン又はグリア細胞によって放出される毒性物質は、ニューロン変性の伝播及び永続化に関わる可能性があると考えられている。ニューロン変性及び脳の他の疾患病態の原因は、腫瘍壊死因子アルファ又はベータ (TNF)、インターロイキン (IL) - 1 ベータ、及びインターフェロン (IFN) - ガンマ等の炎症誘発性サイトカインの毒性特性によると考えられてきた。炎症誘発性サイトカイン、特に、TNF を抑制することを目標とする治療は、慢性疼痛、神経変性障害、外傷性脳損傷、及び異常グリア生理に関連する病態を減弱する場合がある。さらに、炎症誘発性サイトカインの恒常的なレベルを抑制することにより、脳の一定の疾患又は状態の、リスクのある、又は、その早期の段階にある個人に予防的治療を提供し得る。

【0003】

いくつかの TNF 遮断薬剤が、全身投与のために開発されており、慢性関節リウマチ及びクローン病等の末梢の種々の疾患を処置するために認可されている。現在入手可能な遮断薬剤は、可溶性で細胞外 TNF 又は TNF レセプターに作用する。これらの薬剤は、末梢に投与され、血液 - 脳関門に侵入することができない。これらの薬剤は、上述した適応には有効であるが、この種類の TNF 遮断薬剤は、日和見感染症、免疫抑制、及び脱髄性疾患等の重篤な副作用を伴う。さらに、最近の報告では、中枢神経性障害の病歴を有する個人における市販の TNF 遮断薬剤の一部の全身的で、長期継続的な使用について、逆の適応が導かれた。

【0004】

この逆の適応にもかかわらず、神経性障害、及び神経精神医学的障害を処置するためのこうした TNF 遮断薬剤の使用が、最近、提案されている。US 2003/0049256 A1 及び WO 03/2718 A2 (Tobinick) は、神経性又は神経精神医学的障害又は疾患を処置する方法として、鼻腔内及び脊髄周囲 (perispinal) の投与経路を介したサイトカインアンタゴニストの投与を説明する。Tobinick 特許は、TNF 及び他のサイトカインの産生及び細胞分泌に関わる細胞内信号伝達カスケードを遮断するための薬剤の投与を開示していない。Tobinick 特許はまた、細胞外アンタゴニスト、細胞表面レセプターアンタゴニストと、細胞内信号伝達カスケードを標的にする薬剤との組み合わせの投与を開示していない。Tobinick 特許は、デポーと複合体を成す薬剤の投与を開示していない。さらに、脳室内へ又は実質内脳組織へのこうした薬剤の標的投与のための方法又はデバイスが述べられていない。

【0005】

Tobinick が述べる薬剤は、細胞外 TNF 及びその細胞外レセプター又は細胞表面レセプターを遮断することに限定される。Tobinick が説明する TNF 薬剤は、可溶性 TNF とその遮断薬剤で構成される複合体を形成する。末梢において、これらの複合体は、食細胞の除去 (phagocytic clearance) によって分解し、なくなる。この作用のメカニズムは、いくつかの末梢疾患において効果的で且つ治療的である。しかしながら、脳は、これらの同じ排除メカニズムを持たない。したがって、毒性 TNF 分子が、遮断薬剤によって安定化される可能性が非常に高く、脳組織における重大な毒作用がもたらされる可能性がある。Tobinick が開示した方法は、図 1 に提示する TNF 信号伝達の略図の #1 で示される。

【0006】

10

20

30

40

50

さらに、末梢では、現在入手可能な一部の遮断薬剤は、最終的には、TNFレセプターに結合し、TNF産生細胞において、アポトーシス又はプログラムされた細胞死を始動する。これは、活性化された細胞の死が有益であるため、また、これらの細胞が自分自身に補充することができるため、末梢におけるTNF遮断治療の望ましい効果である。しかしながら、これらの同じ薬剤が、中枢神経系(CNS)に適用され、その作用メカニズムが、ニューロンのアポトーシスをもたらすと、有害な影響を生じる可能性がある。ニューロンは、自分自身では実質的に再生することができないため、ニューロンのアポトーシスは、脳にとって有害である。

【0007】

さらに、いくつかの異なる脳細胞タイプは、TNFを産生し、TNFレセプターを発現するため、細胞表面上でのTNFレセプターの無差別の遮断は、標的でない細胞組織の結合をもたらす。この非特異的作用は、脳内に重篤な結果をもたらす場合がある。末梢と比較して、脳組織は、「免疫適格性が」低く、結果として、この非特異的作用は、代償されることができず、悪化した状態をもたらす場合がある。

10

【0008】

TNFは、経膜蛋白か、可溶性蛋白のいずれかとして存在する非糖化ポリペプチドである。TNFは、炎症誘発性分子及びいくつかの接着分子の産生を増加し、炎症カスケードの始動をもたらす。頻繁に、TNF始動カスケードは、細胞、組織、及び器官レベルで有害な影響を及ぼす。TNF合成の抑制は、(1)転写の抑制、(2)mRNA半減期の減少、(3)転位の抑制、及び(4)TNF遺伝子産物の転写の前と後の両方での信号伝達分子の抑制を含むいくつかの手段によって達成することができる。

20

【0009】

TNF信号は、細胞表面上でTNFレセプターに結合することによって始動される。2つのTNFレセプター(TNFR IとTNFR II)が存在する。いくつかの信号伝達イベントが、2つのレセプターの二量体化に続いて起こる。最も特徴のある2つのTNF誘導作用は、アポトーシスとNF κ B活性化である。アポトーシスは細胞死をもたらす。NF κ B活性化は、一連の付加的なイベントを通して、炎症性カスケード(すなわち、I κ B-1, HMGB-1、さらにTNF等)をさらに伝播する種々の他のエフェクタ分子の産生をもたらす。これらの効果は、TNF始動カスケードの「下流効果」と呼ばれる。

【0010】

30

TNFによって始動される下流効果の経路は、種々の生物学的治療薬剤又は小分子治療薬剤を、単独か、又は互いに組み合わせて投与することによって、いくつかの時点で調節することができる。これらの薬剤の多くは、高いTNFによって顕在化する末梢疾患及び状態を処置するために、開発されたか、又は、現在開発中である。しかしながら、脳又は脊髄の標的エリアに対するこれらのタイプの薬剤の投与は、脳損傷、疼痛、神経性障害、神経精神医学的障害、及び神経変性障害に関連する状態を処置又は防止するための方法として、以前に提案されていない。

【0011】

TNF及びTNFレセプターは、アストロサイト、ニューロン、単球、マイクログリア、及び血管によって脳内で発現される。これらの細胞母集団における細胞内TNFカスケードを標的とする生物学的治療薬剤又は小分子治療薬剤は、中枢神経系の疾患及び状態において治療的又は予防的効果を持つ場合がある。

40

【0012】

TNFの産生、放出、及びその後の作用は、広範囲の細胞内信号伝達カスケードに依存する。治療的利益及び予防的利益のための、脳に対する細胞内TNF信号伝達調整薬剤の投与は、以前は述べられていない。さらに、治療的利益及び予防的利益のための、脳に対する細胞内TNF調整薬剤と細胞外TNF調整薬剤との組み合わせの投与は、以前は述べられていない。

簡単な要約

本開示は、TNFの産生及び分泌に関連する、標的細胞内信号及び下流効果について述

50

べ、神経性障害、神経変性障害、神経精神医学的障害、疼痛、及び脳損傷の処置のために、CNSにおいて腫瘍壊死因子(TNF)及び他の炎症誘発性媒介物質を減弱するための方法及びデバイスを述べる。TNF、その信号伝達カスケード、及びその下流媒介物質を遮断することを目的とする、おそらくはより安全で、且つ、より効果的な投与手段、並びに、おそらくはより安全で、且つ、より効果的な薬剤が説明される。これらの薬剤の中には、末梢疾患で使用するための、最近の市販の細胞外TNF遮断薬剤に対する第2世代治療と考えられているものもある。しかしながら、これらの薬剤は、脳又は脊髄での使用のため、又は、CNS障害を処置するために述べられていない。

【0013】

本発明の一実施形態は、炎症誘発性薬剤を必要とする被検者において、炎症誘発性薬剤に関連するCNS障害を処置するシステムを提供する。本システムは、治療用組成物を収容するようになっているリザーバを有するデバイスと、デバイスに結合し、治療用組成物を被検者のCNSに投与するようになっているカテーテルと、治療用組成物のCNS障害処置量とを備える。本システムはまた、センサを含むことができる。センサは、1つ又は複数の注入パラメータ、たとえば、流量及び慢性性を調整するために、デバイスに結合することができる。センサは、免疫機能不全又は疾病反応又は免疫反応が減弱したか、又は、増大したか等を検出することが可能であってもよい。治療用組成物は、CNS障害を処置するのに有効な量の細胞内TNF変性剤(intracellular TNF modifying agent)を含む。治療薬剤は、CNSに直接投与されてもよいし(髄腔内に、脳室内に、実質内に等)、又は、脊髄周辺又は鼻腔内等、末梢に投与されてもよい。

10

20

【0014】

実施形態では、本発明は、細胞外TNF変性剤と細胞内TNF変性剤の組み合わせを含む治療用組成物を投与するためのシステム及び方法を提供する。一実施形態では、細胞外TNF変性剤と細胞内のTNF変性剤の組み合わせを含む治療用組成物を投与するためのシステムは、「制御された投与システム」である。「制御された投与システム」は、薬剤の組み合わせを送達するための、直接的で且つ局所的な投与システムである。制御された投与システムは、デポー或いは浸透流ポンプ又は注入ポンプ等のポンプシステムであることができる。注入ポンプは、埋め込み可能であることができ、プログラム可能なポンプ、定速ポンプ等であることができる。カテーテルは、ポンプに動作可能に接続され、薬剤の組み合わせを被検者の標的組織領域に送達するように構成される。制御された投与システムは、カプセル、微小球、粒子、ゲル、皮膜、マトリクス、オブラート、丸剤等のような製剤(pharmaceutical)デポー(製剤送達組成物)であってもよい。デポーは生体高分子物質を含む。生体高分子物質は、持続的放出性生体高分子物質であってもよい。デポーは、標的部位に、又は、その近くに、一般に、非常に接近して沈着してもよい。

30

【0015】

一実施形態では、本発明は、炎症誘発性薬剤を必要とする被検者において、炎症誘発性薬剤に関連するCNS障害を処置する方法を提供する。本方法は、CNS障害を処置するのに有効な量で細胞内TNF変性剤を被検者に投与することを含む。細胞内TNF変性剤は、被検者のCNSに直接投与されてもよいし、又は、脊髄周辺、鼻腔内、非経口的に等のように、末梢に投与されてもよい。本方法はさらに、CNS障害の処置を改善するために、細胞外TNF変性剤を投与することを含んでもよい。

40

【0016】

本発明の種々の実施形態は、1つ又は複数の利点を提供することができる。たとえば、本明細書で説明するように、細胞内TNFカスケードを標的とすることは、可溶性TNF及びTNFレセプターを標的とすることに比べて、いくつかの利点を有する。細胞内TNF変性剤の使用によって、脳内のTNF及びその下流のエフェクタ分子を遮断するという目標は、大きな効果と特異性を提供し、脳内の可溶性TNF遮断薬剤のおそらくは有害な影響を回避することができる。さらに、いくつかの細胞内TNF変性剤は、正確な細胞内経路に関してより高い選択性を持って、TNFの抑制を指示するために、組み合わせで使用されてもよく、それによって、アポトーシスが回避される。これらの、及び、他の利点

50

は、本明細書に記載される説明を読むことによって、当業者に明らかになるであろう。

発明の詳細な説明

以下の説明では、本発明の一部を成す添付図面が参照され、図面では、本発明のいくつかの特定の実施形態が、図示により示される。本発明の範囲又は精神から逸脱することなく、本発明の他の実施形態が考えられ、作られてもよいことが理解される。したがって、以下の詳細な説明は、制限する意味で考えられるべきではない。

【0017】

本出願書類で使用される全ての科学用語と技術用語は、特に指定しない限り、当該技術分野で一般に使用される意味を有する。本明細書に記載される定義は、本明細書で頻繁に使用される一定の用語の理解を容易にするためであり、本開示の範囲を制限することを意図しない。

【0018】

本発明において、「処置する」、「治療する」等の用語は、進行を回避すること、遅らせること、処置された疾患を防止すること、減弱すること、又は直すことを意味する。

本明細書で使用される「疾患」、「障害」、「状態」等の用語は、被検者の健康に関連するため、交換可能に使用され、これらの用語のそれぞれ又は全てが持っているといみなす意味を有する。

【0019】

本明細書で使用される「被検者」は、処置を受ける哺乳動物を意味する。哺乳動物は、マウス、ラット、猫、モルモット、ハムスター、犬、馬、牛、猿、チンパンジー、及び人を含む。

【0020】

本明細書で使用される「細胞内TNF変性剤」は、TNF炎症性カスケードの信号伝達に関連する細胞内分子に影響を及ぼす薬剤を意味し、抗体及びそのフラグメントを含む、ポリヌクレオチド及びポリペプチド、アンチセンス、低分子干渉RNA (siRNA)、及びリボザイム等の小分子化学薬剤及び生体学的薬剤を含む。細胞内TNF変性剤の非制限的な例は、図1に示すサイト2～8で作用する薬剤を含む。

【0021】

本明細書で使用される「細胞外TNF変性剤」は、TNF細胞表面レセプターにおいてTNFの作用に影響を及ぼす薬剤、並びに、IL-1、IL-6、及びHMG-B1等の、TNF炎症性カスケードと関連する分泌分子の作用に影響を及ぼす薬剤を意味する。細胞外TNF変性剤は、抗体及びそのフラグメントを含む、ポリヌクレオチド及びポリペプチド、アンチセンス、低分子干渉RNA (siRNA)、及びリボザイム等の小分子化学薬剤及び生体学的薬剤を含む。細胞外TNF変性剤の非制限的な例は、図1に示すサイト1と9で作用する薬剤を含む。

【0022】

本明細書で使用される「TNF遮断薬剤」は、TNF、その細胞内炎症性カスケード、及びその関連する分泌薬剤に抑制効果がある任意の薬剤を意味し、細胞内TNF変性剤及び細胞外TNF変性剤を含む。

送達システム

本発明の一実施形態は、治療用組成物を必要とする被検者のCNSに、細胞内TNF信号伝達調整薬剤を含む治療用組成物を送達するシステムを提供する。本システムは、治療送達デバイスと、治療送達デバイスに動作可能に結合するカテーテルを備える。治療送達デバイスは、ポンプデバイスであってもよい。ポンプデバイスの非制限的な例は、浸透流ポンプ、定速ポンプ、プログラム可能なポンプ等を含む。上述したポンプシステムはそれぞれ、TNF遮断薬剤を含む流体組成物を収容するリザーバを備える。カテーテルは、流体が、被検者の1つ又は複数の標的領域にそこを通して送達することができる1つ又は複数の送達領域を備える。ポンプデバイスは、埋め込み可能であってもよいし、又は、被検者の体外に設置されてもよい。

【0023】

10

20

30

40

50

図 2 に示す治療送達デバイス 30 は、TNF 遮断薬剤を含む組成物を収容するリザーバ 12 及びリザーバ 12 に動作可能に結合するポンプ 40 を備える。図 2 に示すカテーテル 38 は、治療送達デバイス 30 に結合する近位端 35 及び被検者に埋め込まれるようになっている遠位端 39 を有する。近位端 35 と遠位端 39 の間、又は、遠位端 39 において、カテーテル 38 は、TNF 遮断薬剤がそこを通して送達されることができる 1 つ又は複数の送達領域（図示せず）を備える。治療送達デバイス 30 は、そこを通して皮下針を挿入して、或る量の TNF 遮断薬剤をリザーバ 12 内に投入することができるポート 34 を有してもよい。治療送達デバイス 30 は、カテーテル 38 の近位端 35 が結合することができるカテーテルポート 37 を有してもよい。カテーテルポート 37 は、リザーバ 12 に動作可能に結合してもよい。カテーテル 38 を治療送達デバイス 30 のカテーテルポート 37 に結合するのに、コネクタ 14 を使用してもよい。治療送達デバイス 30 は、圧送流体の所定の投薬量 (dosage) を患者の標的領域内に排出するように動作してもよい。治療送達デバイス 30 は、流体送達量を制御するようにプログラムされることができるマイクロプロセッサ 42 又は同様なデバイスを含んでもよい。プログラミングは、テレメトリを介して、外部プログラマ/制御ユニットにおいて達成されてもよい。TNF 遮断薬剤を含む制御された流体量は、指定された期間にわたって送達されてもよい。プログラム可能な送達デバイス 30 の使用によって、特定の患者について、異なる投薬量の療法がプログラムされてもよい。さらに、異なる治療用投薬量を、治療を含む流体の異なる組み合わせについてプログラムすることができる。プログラムされた治療送達デバイス 30 は、低投薬量で保存的に始められ、安全因子と効果因子に基づいて、許可されれば、調整され、より積極的な投薬計画になることが可能であることを、当業者は認識するであろう。

【0024】

1 つ又は複数の TNF 遮断薬剤等の、2 つ以上の治療薬剤を投与することが望ましい場合、リザーバ 12 内の流体組成物は、第 2、第 3、第 4 等の治療薬剤を含んでもよい。或いは、デバイス 30 は、治療薬剤を含む付加的な組成物を収容する 2 つ以上のリザーバ 12 を有してもよい。デバイス 30 が 2 つ以上のリザーバ 12 を有する時、ポンプ 40 は、1 つ又は複数のリザーバ 12 から流体を取り出し、取り出した流体をカテーテル 38 に送達してもよい。デバイス 30 は、流体を取り出すリザーバ（複数可）12 を選択するために、ポンプ 40 に動作可能に結合する弁を含んでもよい。さらに、1 つ又は複数のカテーテル 38 は、デバイス 30 に結合してもよい。各カテーテル 38 は、ポンプ 40 の 1 つ又は複数のリザーバ 12 から治療薬剤を送達するようになっていてもよい。カテーテル 38 は、2 つ以上の内腔を有してもよい。各内腔は、デバイス 30 の 1 つ又は複数のリザーバ 12 から治療薬剤を送達するようになっていてもよい。2 つ以上の治療薬剤を送達することが望ましい場合、2 つ以上のデバイス 30 が使用されてもよいことも理解されるであろう。こうした治療送達デバイス、カテーテル、及びシステムは、たとえば、その出願が参照により本明細書に援用される、2003 年 12 月 23 日に出願された「IMPLANTABLE DRUG DELIVERY SYSTEMS AND METHODS」という名称の同時係属中の出願第 10 / 245, 963 号に記載されるものを含む。

【0025】

本発明の一実施形態によれば、細胞内 TNF 変性剤を含む組成物は、被検者の脳脊髄液 6 に直接送達されてもよい。図 3 を参照すると、脳脊髄液 (CSF) 6 は、マジャンディ孔とルシュカ孔を出て、脳幹と小脳の周りに流れる。図 3 のクモ膜下腔 3 内の矢印は、脳脊髄液 6 の流れを示す。クモ膜下腔 3 は、脳脊髄液 6 を含む中枢神経系内の区画である。脳脊髄液 6 は、脳室系において産生され、マジャンディ孔とルシュカ孔を介して、クモ膜下腔 3 と自由に連通する。細胞内 TNF 変性剤を含む組成物は、脳脊髄液 6 にアクセス可能であるどこからでも、患者の脳脊髄液 6 に送達されてもよい。たとえば、組成物は、髄腔内に、又は、脳室内に投与されてもよい。

【0026】

図 4 は、細胞内 TNF 変性剤を含む組成物を髄腔内に送達するようになっているシステムを示す。図 4 に示すように、システム又はデバイス 30 は、患者の皮膚の下に埋め込ま

れてもよい。好ましくは、埋め込みが、患者の活動を妨げることができる限り少ないロケーションに、デバイス30が埋め込まれる。デバイス30を埋め込む1つの適したロケーションは、下腹部の皮下である。本発明の一実施形態によれば、カテーテル38は、カテーテル38の遠位端39が、脊髄のクモ膜下腔3内に位置するように位置決めされてもよく、それによって、カテーテルの送達領域（図示せず）もまたクモ膜下腔3内に位置する。患者の脳脊髄液6内の複数のロケーションへ治療薬剤の送達を指示するために、送達領域は、複数のロケーションに設置することができることが理解されるであろう。カテーテル38の遠位端39及び送達領域（複数可）のロケーションは、治療効果を改善するために調整されてもよい。デバイス30は、図4に示されるが、たとえば、疼痛を処置するために、細胞内TNF変性剤を含む組成物をCSF内に送達することは、ポート34を介してカテーテル38に治療薬剤を投入することによって達成され得る。 10

【0027】

本発明の一実施形態によれば、細胞内TNF変性剤を含む組成物は、被検者の脳組織に、実質内に直接送達されてもよい。治療送達デバイスは、薬剤を脳組織に送達するのに使用されてもよい。カテーテルは、治療送達デバイスに動作可能に結合し、カテーテルの送達領域は、脳の標的領域に、又は、その近くに設置されてもよい。

【0028】

治療薬剤を脳に投与する1つの適したシステムは、本明細書の図5及び図6に示す米国特許第5,711,316号(Elsberry)において説明される。図5を参照すると、システム又は治療送達デバイス10は、患者の皮膚の下部に埋め込まれてもよい。デバイス10は、治療薬剤を含む或る量の組成物を投入するために、皮下針が皮膚を通してその中に挿入されるポート14を有してもよい。組成物は、デバイス10からカテーテルポート20を通してカテーテル22に送達される。カテーテル22は、脳の特定の注入部位(B)に薬剤を送達するために位置決めされる。デバイス10は、Medtronic, Inc. (ミネソタ州ミネアポリス(Minneapolis, Minn))に譲渡された米国特許第4,692,147号(Duggan)に示す同じ番号の付いたデバイスの形態をとってもよい。カテーテル22の遠位端は、従来の定位手術技法(stereotactic surgical technique)によって脳の標的部分内に埋め込まれる遠位端115を有する円筒形の中空管22Aで終わる。端115に関するさらなる詳細は、Dennis Elsberry他の名で1995年4月28日に出願され、本出願と同じ譲受人に譲渡された、「Intraparenchymal Infusion Catheter System」という名称 30
の係属中の米国出願第08/430,960号から得られてもよい。管22Aは、頭蓋骨123の穴を通して外科的に埋め込まれ、カテーテル22は、図1に示すように、頭蓋骨と頭皮125の間に埋め込まれる。カテーテル22は、示すように、埋め込み式デバイス10に接合され、たとえば、カテーテル22をカテーテルポート20にねじ込むことによって、デバイス10に固定されてもよい。

【0029】

図6を参照すると、治療送達デバイス10は、図示するロケーションの人体120内に埋め込まれるか、又は、任意の他の適したロケーションに埋め込まれてもよい。体120は、腕122及び123を含む。カテーテル22は、脳内の両側に埋め込まれている対の管22Aと22B内に分割される。或いは、管22Bは、別個のカテーテル及びポンプから薬剤を供給されてもよい。 40

【0030】

図7を参照すると、治療送達デバイス30はセンサ500を含んでもよい。センサ500は、免疫機能不全又は疾病反応等の炎症性免疫反応に関連するCNS障害、又は、免疫反応が減弱したか、又は、増大したか等の、障害の処置に関連するイベントを検出してもよい。センサ500は、検出されたイベントに関する情報を、センサ信号の形態で、デバイス30のプロセッサ42に中継してもよい。センサ500は、任意の方法によってプロセッサ42に動作可能に接続されてもよい。たとえば、センサ500は、配線又はケーブルによって等、直接的な電気接続によって、プロセッサに接続されてもよい。検知された情報は、処理されるかされないかにかかわらず、デバイス30によって記録され、メモリ 50

(図示せず)に記憶されてもよい。記憶され検知されたメモリは、外部プログラマに中継されてもよく、医師は、中継された情報に基づいて治療に関連する1つ又は複数のパラメータを修正してもよい。或いは、検知された情報に基づいて、プロセッサ42は、治療送達に関連する1つ又は複数のパラメータを調整してもよい。たとえば、プロセッサ42は、TNF遮断薬剤の注入量と注入タイミングを調整してもよい。処置される疾患又は炎症性免疫反応に関連するイベントを検出することが可能な任意のセンサ500が使用されてもよい。好ましくは、センサ500は埋め込み可能である。2つ以上のセンサ500が採用されてもよいことが理解されるであろう。

【0031】

センサ500は、CNS障害又は炎症性免疫反応に関連するポリペプチド、膜電位の変化等の生理的影響、血圧等の臨床反応等を検出してもよい。任意の適したセンサ500が使用されてもよい。一実施形態では、患者内におけるポリペプチド又は他の分子の存在を検出するのにバイオセンサが使用される。任意の知られている、又は、将来開発されるバイオセンサが使用されてもよい。バイオセンサは、たとえば、生物学的信号を電気信号に変換することが可能な、適した物理的変換器(physical transducer)に動作可能に結合した、たとえば、酵素、抗体、レセプター等を有してもよい。或る状況では、検出される分子を可逆的に結合するレセプター又は酵素が好ましい場合がある。一実施形態では、センサ500は、炎症性サイトカインを検出することが可能である。一実施形態では、センサ500は、脳脊髄液内のTNFを検出することが可能である。一実施形態では、センサ500は、たとえば、参照により本明細書にその全体が援用される、「TECHNIQUES OF TREATING EPILEPSY BY BRAIN STIMULATION AND DRUG INFUSION」という名称の米国特許第5,978,702号、又は、参照により本明細書にその全体が援用される、2004年4月15日に出願された「COLLECTING SLEEP QUALITY INFORMATION VIA A MEDICAL DEVICE」という名称の米国特許出願第10/826,925号、又は、2004年4月8日に出願された「DEVICE AND METHOD FOR ATTENUATING AN IMMUNE RESPONSE」という名称の米国特許出願第10/820,677号に記載されるセンサであってもよい。

【0032】

一実施形態では、TNFの脳脊髄レベルが検出される。CSFのサンプルが得られ、サンプル内のTNFレベルが、酵素免疫測定法(Enzyme-Linked Immunoabsorbant Assay)(ELISA)、マイクロチップ、結合蛍光(conjugated fluorescence)等によって検出されてもよい。治療送達デバイスへのフィードバックは、TNF遮断薬剤の注入パラメータを変えるために供給されてもよい。

TNF遮断薬剤

本発明の一実施形態は、細胞内TNF変性剤を含む組成物を被験者に投与することによって、炎症誘発性薬剤に関連するCNS疾患又はCNS障害を処置する方法を提供する。以下の番号を付けた章の説明は、図1の同じ番号を付けた部分に相当する。

1. 細胞外TNF変性剤

細胞内TNF信号伝達調整薬剤ではなく、可溶性TNF阻害剤等の細胞外TNF調整薬剤が、CNS疾患又はCNS障害を処置するために、細胞内TNF信号伝達調整薬剤と組み合わせて使用されてもよい。可溶性TNF阻害剤の例は、融合蛋白(エタネルセプト等)、モノクローナル抗体(インフリキシマブ及びD2E7等)、結合蛋白(onercept等)、抗体フラグメント(CDP870等)、CDP571(人体適応(humanized)モノクローナル抗TNFアルファIgG4抗体)、可溶性TNFレセプタータイプI、PEG化可溶性TNFレセプタータイプI(PEG-TNF-R1)及びDN-TNF等の、及び、Steed等(「Inactivation of TNF signaling by rationally designed dominant-negative TNF variants」Science, 301(5641): 1895-8)によって述べられたものを含む、ドミナントネガティブTNF変異体(variant)を含む。細胞外TNF変性剤は、単独か、又は細胞内TNF信号伝達調整薬剤と組み合わせてかのいずれかで被検者に投与されてもよい。

【0033】

10

20

30

40

50

信号伝達経路が明らかになるにつれて、TNFの特定の細胞内作用を妨げる治療薬剤が、TNF産生を調整するためのより独特の治療手法を提供してもよい。以下の、番号を付けた章の残りは、TNF産生の減弱及び種々の細胞内手法による放出を説明する。

2. 関連する細胞質蛋白の抑制

TNFレセプターによって始動される信号は、TNF/TNFR複合体に補充される付加的な細胞質蛋白によって決定される。これらの細胞質蛋白の補充又は結合を調整する薬剤の投与は、おそらくは、有益な影響が生じることを可能にしながら、TNFの有害な影響を遮断することができる。デスドメイン蛋白、デスエフェクタドメイン蛋白、TNFレセプター関連因子 (TRAF)、及びカスパーゼ動員ドメイン蛋白を含むアポトーシス又はプログラムされた細胞死をもたらす信号を伝播するいくつかの細胞質蛋白が存在する。たとえば、RDP58 (SangStat) は、炎症性腸疾患のために臨床試験中である。RDP58は、TRAFから成る重要な細胞内蛋白複合体を標的とする。次世代のSangStatの分子は、TNF合成を抑制することを目標とし、IBD及び他の末梢疾患のために開発されている。関連する信号伝達分子を抑制する薬剤の他の例は、エファリツマブ (efalizumab) (抗LFA1)、アンテグレン (ナタリツマブ)、CDP232、CTLA-4 Ig、リツキシマブ (抗CD20抗体)、ザネリム (抗CD11b抗体) を含むが、それに限定されない。

【0034】

本発明の実施形態は、デスドメイン蛋白、デスエフェクタドメイン蛋白、TNFレセプター関連因子 (TRAF)、及びカスパーゼ動員ドメイン蛋白の転座又は結合を遮断する薬剤をTNFレセプター複合体に投与することによって、TNFの影響を遮断する方法及びデバイスを提供することによって、TNFの影響を遮断する方法及びデバイスを提供する。これらの薬剤は、標的エリア又は標的細胞タイプに投与されて、TNF信号の伝達カスケードを防止し、それによって、CNS障害を処置することができる。標的送達は、治療送達デバイスと動作可能に結合したカテーテルとを備えるドラッグデリバリーシステムを使用することによって、達成されてもよい。

3. 抗アポトーシス薬剤

いくつかの神経変性疾患の死後の脳組織における広範囲な研究により、アポトーシス細胞死の根拠が明らかになった (Jellinger&Stadelmann, 2001「Problems of cell death in neurodegeneration and Alzheimer's Disease」J. Alzheimers Dis., 3(1):31-40)。アポトーシスの始動信号はTNFであることが多い。TNFは、グリア細胞の活性化及び死、並びに神経細胞死をもたらす、結局神経変性になる下流イベントをトリガする。これらのイベントは、カスパーゼ、TNFR連結 (ligation) による細胞死の誘導にとって重要な基本的なアポトーシス誘導酵素の活性化によって起こる。アポトーシスイベントが起こるのを防止する薬剤は、末梢に投与されると、末梢の疾患において効果を示した。脳における最大の安全性と効果のために、アポトーシス阻害剤は、CNSへの標的送達を必要とするであろう。一実施形態では、ドラッグデリバリーシステムを使用したカスパーゼ阻害剤の標的送達は、実質内である。

【0035】

本発明の実施形態は、汎カスパーゼ阻害剤 z-VAD、Pralnacasan (VX-740、Vertex)、炎症標的カスパーゼ-1 (ICE) の阻害剤、VX-765、VX-799、CV1013 (Maxim Pharmaceuticals)、IDN6556、IDN6734 (Idun Pharmaceuticals、人において研究されている最初の広帯域カスパーゼ阻害剤)、Activase、Retavase、TNKアーゼ (Metalysse、テネクテプラーゼ、TNK-tPA)、Pexelizumab、CAB2、RSR13 (エファプロキシラルナトリウム)、VP025等のアポトーシスを遮断する薬剤を投与することによって、アポトーシスに対するTNF誘導作用を遮断する方法及びデバイスを提供することによって、アポトーシスに対するTNF誘導作用を遮断する方法及びデバイスを提供する。

4. キナーゼ阻害剤/細胞信号伝達阻害剤

この範疇に入る治療は、第2メッセンジャーシステムを処理することが可能である。キナーゼ活性化は、フォスファチジルイノシトール3-キナーゼ及びマイトジェン活性化蛋白キナーゼ (MAPK)、p38MAPK、Src、及び蛋白チロシンキナーゼ (PTK

）を含むエフェクタを含む複数の下流エフェクタに信号伝達する。TNF 効果の信号伝達において、MAPKの下流活性化が特に重要である。チロシンキナーゼ阻害剤の大多数は、充実性腫瘍及びがん細胞を標的とするために開発されてきた。たとえば、チロシンキナーゼ阻害剤PTK787/ZK222584及びGW572016は、それぞれ、悪性中皮腫及び転移性乳がんについて臨床試験中である。グリベック、ハーセプチン、及びイレッサ等のキナーゼは、がん治療において特に普及している標的である。

【0036】

これらの薬剤の多くについて、現在の投与ルートは経口的又は非経口的であるが、脳における薬剤の有効性は、ドラッグデリバリシステムによる標的送達を必要とする場合がある。さらに、細胞内標的薬剤は、より局在化し、且つ、特異的な治療を生成するために、細胞固有のマーカに結合する可能性がある。

10

【0037】

本発明の実施形態は、キナーゼ阻害剤を投与することによって、TNF誘導作用を遮断する方法及びデバイスを提供する。本発明の一実施形態は、ドラッグデリバリシステムによって、特定の脳領域に対してキナーゼ阻害剤の標的送達を可能にする。キナーゼ阻害剤の例は、グリベック、ハーセプチン、イレッサ、イマチニブ(STI571)、ハービマインシンA、チルホスチン47、及びエルブスタチン、ゲニステイン、スタウロスポリン、PD98059、SB203580、CNI-1493、VX-50/702(Vertex/Kissei)、SB203580、BIRB796(Boehringer Ingelheim)、GlaxoのP38MAPキナーゼ阻害剤、RWJ67657(J&J)、UO126、Gd、SCIO-469(Scios)、RO3201195(Roche)、セミピモド(Cytokine PharmaSciences)、又は上述した薬剤の派生物から選択される。結合分子は、特定の疾患状態におけるTNFの増大に対して主に寄与するものであると判定される細胞タイプに応じて、炎症性細胞又は他のレセプター上のクラスター識別子(cluster designator)から成るであろう。たとえば、疼痛における適応のサブスタンスPレセプターである。

20

【0038】

WO2003072135A2は、CNI-1493の脳室内投与が、TNFのLPS誘導放出を著しく抑制することを実証した。しかしながら、神経変性障害において治療的に効果があるために、ドラッグデリバリシステムによる、標的実質内送達が必要とされる。

30

その作用メカニズムが、完全には解明されていないが、炎症性カスケードを抑制する、他のキナーゼ阻害剤もまた、本開示の教示に従って使用されてもよい。こうした1つのキナーゼ阻害剤は、アミノピリダジン(MW01-070C)であり、IL-1b及びINOSの産生を抑えることが示された。Watterson他著(2000)「Discovery of new chemical classes of synthetic ligands that suppress neuroinflammatory responses」Journal of Molecular Neuroscience; 19(1-2): 89-94を参照されたい。

5. NF B 阻害

NF Bは、炎症に必要なサイトカイン及びケモカインの産生に関わる転写因子である。複雑であるが、よく記述されたその信号伝達機能は、いくつかの標的治療機会を可能にする。結局のところ、末梢における炎症性状態/疾患を管理するのに現在使用されるいくつかの薬剤は、NSAIDs、アスピリン、及びコルチコステロイド等のNF Bを間接的に減少させる。しかしながら、それら薬剤の効果の不足及び副作用によって、NF Bを標的とする代替の方法及びより直接的なルートを開発することが必要になった。NF Bを標的とするこれらの直接的な手法は、神経性障害、神経精神医学的障害、又は神経変性障害において使用するために以前は提案されなかった。

40

【0039】

不活性である時、NF Bは、阻害剤蛋白のIカッパB(I B)ファミリーの構成要素が結合した、細胞質内に隔離される。適切な信号が始動される(すなわち、TNFがTNFRに結合する)と、I Bは、プロテオソームに分解し、隔離されない活性化NF Bが残る。これによって、NF B上で核局在化信号(NLS)の暴露及びその後の分子の

50

核への転座が生じる。一旦核内に入ると、NF- κ Bは、転写因子の役目を果たし、TNF及び他の炎症誘発性因子を含むいくつかの遺伝子の転写を生じる。NF- κ B活性化に関わるこれらのステップの任意のステップを抑制するように作用する薬剤は、最終的に、TNFによって始動される破壊的な信号伝達カスケードを抑制する。

【0040】

本発明の実施形態は、NF- κ B及びIKK又はNF- κ B阻害剤を投与することによって、TNF誘導作用を遮断する方法及びデバイスを提供する。一実施形態では、ドラッグデリバリシステムを使用して、脳に送達されるNF- κ B及びIKK又はNF- κ B阻害剤の選択が提供される。阻害剤は、BMS345541 (IKK-B阻害剤、Bristol)、IKK-B阻害剤であるMillenniumのNF- κ B、ピロリジンジチオカルバメート (PDTCT) 誘導体、SPC600839 (Celgene/Serono)、IKK-B阻害剤 (Glaxo)、及びデオキシスベルグアリン (DSG) 等の核転座阻害剤から選択されてもよい。

6. PDE阻害剤

ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害剤は、その破壊を抑制することによってサイクリックAMP (cAMP) レベルを上げる。サイクリックAMPは、TNFの転写を低減することによって、TNFの放出を調節する。いくつかのホスホジエステラーゼ阻害剤、特に、PDE IV阻害剤は、喘息及びCOPDを有する患者を処置するのに使用される時に、TNFを臨床的に低減することが示された。しかしながら、それらを神経性疾患、神経精神医学的疾患、及び神経変性疾患の処置時に使用することは、過去に述べられていない。さらに、本明細書で述べる、プログラム可能なドラッグデリバリシステムを含む標的送達システムにおいてそれらを使用することは、過去に述べられていない。

【0041】

本発明の実施形態は、PDE阻害剤を投与することによって、TNF誘導作用を遮断する方法及び装置を提供する。一実施形態では、治療送達システムを使用して脳に送達されるPDE IV阻害剤を選択することが提供される。阻害剤は、ロフルミラスト、アロフィリン、ペントキシフィリン、Ariflow (シロミラスト、GSK)、CDC-801 (Celgene)、CD-7085 (Celgene)、ロリプラム、プロペノフィリンから選択されてもよい。

7. 核内手法

遺伝子サイレンシング技法 (アンチセンス、siRNA) 及び遺伝子治療手法は、TNFの産生を抑制するか、又は、減少させる別の手段を提供する。遺伝子サイレンシング技法は、TNF遺伝子を直接標的としてもよく、又は、アポトーシス又は上述した他の関連する信号伝達イベントに関わる遺伝子を標的としてもよい (ISIS2302及びGI129471等)。これらの薬剤は、遺伝子コード (gene encoding) TNFの発現を調整するために、独立して、又は、組み合わせて使用されてもよい。crmA遺伝子抑圧技法等の他の核内手法が適用されてもよい。

【0042】

TNFアンチセンス手法は、たとえば、慢性関節リウマチ (ISIS104838)、クローン病 (ISIS2302) の処置のために臨床試験中である。脳の特定期間に対するISIS104838又はISIS2302の標的送達方法は、過去に述べられていない。さらに、本明細書で述べた、プログラム可能治療送達システム等の送達システムを使用したISIS104838又はISIS2302の送達は、述べられていない。WO03/070897「RNA Interference Mediated Inhibition Of TNF And TNF Receptor」は、短い15bpの干渉核酸 (siRNA) 分子を使用して、RNA干渉 (RNAi) によって、敗血症性ショック、慢性関節リウマチ、HIV及びAIDS、乾癬、炎症性障害又は自己免疫障害の発生又は維持に関連するTNFを調整するのに有用な化合物、組成物、及び方法に関する。しかしながら、WO03/070897は、治療送達システムを使用した標的投与ルートに有するこれらの技法の使用を開示していない。

【0043】

本発明の一実施形態は、神経性状態、神経生理学的状態、神経変性状態、脳損傷、及び

疼痛においてTNFの転写又は転位を遮断するために、薬剤の使用を可能にし、その時、薬剤は、標的実質内ドラッグデリバリシステムによって投与され、脳細胞の核に影響を及ぼす。

8. TACE阻害剤

TNFアルファ変換酵素(TNF α converting enzyme)(TACE)は、蛋白質分解切断イベント(proteolytic cleavage event)を通してTNFの可溶性形態を生成する酵素である(26 kDa 17 kDa)。膜結合したTNFと可溶性TNFは共に生物学的に活性であるが、可溶性TNFはより強力であることが報告されている。細胞内TACEを抑制する薬剤は、最終的に、可溶性TNFの量を減少させるであろう。経口投与を通して、関節炎等の全身性炎症性疾患を処置するためのTACEの選択的阻害剤は、現在臨床開発中である。しかしながら、ドラッグデリバリデバイスを使用した、脳に対する標的送達によって、神経性障害、神経精神医学的障害、及び神経変性障害を処置するためのTACE阻害剤の使用は、述べられていない。

10

【0044】

一実施形態では、BMS 561392(Bristol-Myers Squibb)、PKF 242-484、PKF 241-466(Novartis)、又は他のマトリクスメタロプロテイナーゼ阻害剤等のTACEを抑制する薬剤は、神経性障害、神経精神医学的障害、及び神経変性障害を処置するために投与される。

9. TNF阻害-転位後作用

TNF信号伝達カスケードの始動によって、多くの因子の産生の増大がもたらされ、その増大が、その後、パラクリン様式及びオートクリン様式で作用して、TNF並びに他の炎症誘発性薬剤(IL-6、IL-1、HMG-B1)のさらなる産生が誘発される。TNFの下流の信号に作用する細胞外TNF変性剤は、全身性炎症性疾患のために臨床的に開発されている。これらの薬剤の中には、他のエフェクタ分子を遮断するように設計されるものがあり、一方、他の薬剤は、産生をさらに誘発するのに必要とされる細胞相互作用(インテグリン、細胞接着分子等)を遮断する。TNF誘導炎症性カスケードを調整するために脳の外側で薬剤を使用することは、過去に提案されたが、これらの薬剤を、神経性障害、神経精神医学的障害、及び神経変性障害を処置するために、標的ドラッグデリバリシステムを使用して脳に投与することは、述べられていない。

20

【0045】

本発明の一実施形態は、任意のTNF/TNFR複合作用の下流にあるTNF誘導作用を抑制するための薬剤の選択を可能にする。この薬剤は、その後、神経性疾患、神経精神医学的疾患及び神経変性疾患を処置するために、ドラッグデリバリシステムを使用して患者に、たとえば、特定の脳領域に送達される。薬剤は、インテグリンアンタゴニスト、アルファ-4ベータ-7インテグリンアンタゴニスト、細胞接着阻害剤、インターフェロンガンマアンタゴニスト、CTLA4-Igアゴニスト/アンタゴニスト(BMS-188667)、CD40リガンドアンタゴニスト、人体適応抗IL-6 mAb(MRA、トシリツマブ、Chugai)、HMG B-1 mAb(Critical Therapeutics Inc.)、抗IL2 R抗体(ダクリツマブ、バシリキシマブ)、ABX(抗IL-8抗体)、組み換え型人IL-10、HuMax IL-15(抗IL-15抗体)から選択されてもよい。

30

40

投入可能組成物

上述したTNF遮断薬剤は、投入可能組成物として被検者のCNSに投与されてもよい。投入可能組成物は、溶液、懸濁液、分散液等を含む。投入可能溶液又は懸濁液は、合成モノグリセリド又は合成ジグリセリドを含む無菌油(sterile oil)及びオレイン酸を含む脂肪酸等の、適した分散化薬剤、湿潤化薬剤、及び懸濁化薬剤を使用して、当該技術分野で知られている技法(たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Chapter 43, 14th Ed., Mack Publishing Co., ペンシルベニア州イーストン(Easton, Pa.))に従って処方されてもよい。

【0046】

治療薬剤を含む溶液又は懸濁液は、水、生理食塩水、等張生理食塩水、リン酸緩衝生理

50

食塩水等の中で調製されてもよく、任意選択で、無毒性界面活性剤と混合されてもよい。分散液はまた、グリセリン、液体ポリエチレングリコール、DNA、植物油、トリアセチン等、及びそれらの混合物の中で調製されてもよい。貯蔵及び使用という通常の状況下で、これらの製剤(preparation)は、微生物の増殖を防止するために、防腐剤を含んでもよい。投入又は注入に適した製剤投薬の形態は、無菌の水溶液又は分散液、或いは、活性成分を含む無菌粉末を含み、無菌粉末は、無菌の投入可能溶液又は注入可能溶液又は分散液をその場で調製するようになっている。好ましくは、最終的な投薬の形態は、無菌の流体であり、製造及び貯蔵という状況下で安定である。溶液、懸濁液、又は分散液の液体キャリア又は溶媒は、たとえば、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、又は液体ポリエチレングリコール等のようなポリオール、植物油、無毒性グリセリルエステル、及びそれらの適した混合物を含む溶媒又は液体分散媒体であってもよい。溶液、懸濁液、又は分散液の適切な流動性は、リポソームの形成によって、分散液の場合には必要とされる粒子径の維持によって、又は、無毒性界面活性剤の使用によって、維持されてもよい。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、たとえば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル等によって達成することができる。多くの場合、等張薬剤、たとえば、砂糖、緩衝液、又は塩化ナトリウムを含むことが望ましいであろう。吸収を遅延させる薬剤、たとえば、アルミニウムモノステレートヒドロゲル(aluminum monostearate hydrogel)又はゼラチンを組成物内に含むことによって、投入可能組成物の長い吸収をもたらすことができ。シクロデキストラン等の、可溶性を増加させる賦形剤が添加されてもよい。

10

20

【0047】

無菌投入可能溶液は、先に列挙した種々の他の成分を有する適切な溶媒内に、必要な量の治療薬剤を混合することによって、また、必要に応じて、その後滅菌することによって、調製されてもよい。任意の滅菌手段が使用されてもよい。たとえば、溶液は、オートクレーブされるか、又は、ろ過滅菌されてもよい。無菌投入可能溶液の調製のための無菌粉末の場合、好ましい調製方法は、活性成分と、以前に滅菌ろ過した溶液内に存在する任意の付加的な所望の成分とを足したものを生じる、真空乾燥及び凍結乾燥技法である。

製剤デポー

一実施形態では、上記治療薬剤の1つ又は複数が、カプセル、微小球、粒子、ゲル、皮膜、マトリクス、オブラート、丸剤等のような製剤デポー内に設置されてもよい。デポーは生体高分子物質を含んでもよい。生体高分子物質は、持続的放出性生体高分子物質であってもよい。デポーは、たとえば、脊髄周囲腔口ケーション等の標的部位に、又は、その近くに、一般に、非常に接近して沈着してもよい。適した持続的放出性生体高分子物質の例は、ポリ(アルファ-ヒドロキシ酸)、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)(PLGA)、ポリラクチド(PLA)、ポリグリコリド(PG)、ポリ(アルファ-ヒドロキシ酸)のポリエチレングリコール(PEG)共役、ポリオルソエステル、ポリアスピリン、ポリホスファゲン、コラーゲン、スターチ、キトサン、ゼラチン、アルジネート、デキストラン、ビニルピロリドン、ポリビニルアルコール(PVA)、PVA-g-PLGA、PEGT-PBT共重合体(polyactive)、メタクリレート、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)、PEO-PPO-PEO(pluronic)、PEO-PP

30

40

投薬量

本明細書で述べる方法において使用するための有効な投薬量は、特に、有効な全身の投薬量が特定の治療薬剤について知られている時に、当業者によって決めることができる。治療薬剤が、標的方式で供給される場合、投薬量は、一般に、通常の全身投与量の少なくとも90%に減らされてもよい。他の実施形態では、投薬量は、所与の条件及び患者母集団について、通常の全身投与量の少なくとも75%、少なくとも80%、又は少なくとも85%である。投薬量は通常、1日当たり1つ又は複数の治療薬剤の最小量を送達するように計算されるが、毎日の投与は必要とされない。2つ以上の製剤組成物が投与される場

50

合、組成物間の相互作用が考慮され、投薬量が計算される。たとえば、髄腔内投薬量は、標準的な経口投薬量の約 10 % を含むことができる。或いは、髄腔内投薬量は、標準的な経口投薬量の約 10 % ~ 約 25 % の範囲である。

CNS 障害

本発明の実施形態は、細胞内 TNF 変性剤を含む組成物の、CNS 障害を処置するのに有効な量を被検者に投与することによって、炎症誘発性薬剤に関連する CNS 障害を処置するための方法及びデバイスを提供する。炎症誘発性薬剤に関連する CNS 障害は、神経性障害、神経変性障害、神経精神医学的障害、疼痛、及び脳損傷を含む。細胞内 TNF 変性剤は、たとえば、髄腔内 (IT) 送達、脳室内 (ICV) 送達、又は実質内 (IPA) 送達によって、被検者の CNS に直接投与されてもよい。CNS に対する標的送達は、全身性免疫抑圧の可能性及び TNF 遮断薬剤に対する全身性暴露に伴う他のリスク因子を回避する。種々の実施形態では、細胞内 TNF 変性剤はプログラム可能なポンプを使用して CNS に送達され、それによって薬剤が送達されるレート及び時間を制御することが可能になり、且つ所望のように薬剤の送達を停止することができるようになる。種々の実施形態では、細胞内 TNF 変性剤の治療効果を高めるために、細胞外 TNF 変性剤もまた被検者に送達される。

【0048】

処置することができる種々の CNS 障害の例及び障害を処置するための治療薬剤の好ましい送達ロケーションが、以下に記載される。

1. 脳卒中

血液 - 脳関門破壊及び炎症は、脳卒中に続いて、脳内で観測される。炎症プロセスは、少なくとも部分的には、この破壊のせいである。TNF 遮断薬剤は、脳卒中に続いて、長期継続的又は一時的に ICV 投与されてもよい。一実施形態では、TNF 遮断薬剤は、脳卒中による梗塞ロケーションに投与される。梗塞ロケーションは、MRI、或いは、知られているか、又は、将来開発される他の技法によって特定されてもよい。一実施形態では、治療薬剤は、梗塞ロケーションの中大脳動脈又は他の大脳動脈分布部に送達される。こうした送達は、動脈内にカテーテルの送達領域を設置するとともに、送達領域を通して薬剤を送達することによって達成することができる。

【0049】

梗塞部位における、又は、梗塞部位の近くにおける、TNF 遮断薬剤の ICV 送達に加えて、TNF 遮断薬剤は、処置されないままにされる場合、神経変性をもたらす可能性がある、虚血末梢又は境界域において起こる炎症を減弱させるために、梗塞部位周辺のエリアに IPA 送達される。

【0050】

脳卒中に続く片側不全麻痺を受けた患者において起こる変性を減弱するために、TNF 遮断薬剤は、たとえば、後肢の内部皮膜 (posterior limb of internal capsule) に設置されてもよい。

【0051】

さらに、TNF 遮断薬剤は、限定はしないが、脳橋、中脳、髄質等の、脳卒中に続く続発性虚血イベントによって影響を受ける場合がある他の脳領域に送達されてもよい。

脳卒中を処置するために、TNF 遮断薬剤が投与されてもよい、さらなるロケーションは、初期の脳卒中に対して続発する炎症性イベントが起こる可能性があるロケーションを含む。たとえば、中大脳動脈虚血発作 (stroke) は、線条体において特徴的な細胞タイプの特異的損傷を生じる可能性がある。一過性の前脳虚血は、海馬の CA1 ニューロンの遅延した死をもたらす可能性がある。したがって、TNF 遮断薬剤は、虚血発作に続いて、線条体又は海馬に送達されてもよい。

2. アルツハイマー病

アルツハイマー病 (AD) 患者からの脳の微小血管は、高いレベルの炎症誘発性サイトカインを発現することが示されている。脳脈管構造における炎症プロセスは、AD に関連する、プラーク形成、ニューロン細胞死、及び神経変性の一因となる場合がある。それに

10

20

30

40

50

応じて、A Dを患う患者に対するT N F遮断薬剤の標的送達、本明細書で考えられる。

【0052】

一実施形態では、T N F遮断薬剤は、A Dの炎症性反応が主に位置するアミロイドプラークに近接して送達される。T N F遮断薬剤は、A Dに関連する、アミロイドベータペプチド蓄積部位、アミロイドベータプラーク (amyloid beta plaque)、神経原線維変化又は他の病理学的部位にI P A投与されてもよい。たとえば、冒されたエリアは、皮質性又は小脳である場合があり、プラークは、当該技術分野で知られている撮像技法によって観察されてもよい。

【0053】

他のI P A部位は、前脳基底コリン作動性神経系、A Dにおいて変性を受けやすい領域、側頭葉領域の構造、A D患者における認知低下の原因となる領域、特に、海馬、嗅内皮質、及び歯状回を含む。

10

3. てんかん

血液 - 脳関門破壊及び炎症は、発作 (seizure) に続いて脳内で観測される。炎症プロセスは、少なくとも部分的にはこの破壊のせいである。さらに、T N F産生は、発作が誘導するニューロンの損傷中、アップレギュレートされる。一実施形態では、T N F遮断薬剤は、発作エピソードに続いて、長期継続的又は一時的にI C V投与される。一実施形態では、T N F遮断薬剤は、発作焦点にI P A投与される。一実施形態では、T N F遮断薬剤は、特定の発作焦点から離れた、ニューロン損傷を受ける脳のエリアにI P A投与される。たとえば、難治性側頭葉てんかんを患う患者では、海馬のC A 1領域は、炎症プロセスに伴う病態生理学的変化を受け、最終的には、その領域におけるニューロン細胞損失がもたらされる場合がある。したがって、T N F遮断薬剤は、てんかん患者の海馬に投与されてもよい。I P A送達の他の部位は、炎症プロセスの徴候が検出されることが多い、海馬又は扁桃体等の内側側頭葉硬化症 (mesial temporal sclerosis) によって影響を受ける脳領域に関連する。視床核及び視床下核等のてんかん発作性ネットワークにおいて重要な役割を果たすことで知られているC N Sの他の構造もまた標的にされてもよい。

20

4. うつ病

T N F遮断薬剤は、うつ病を患う患者における炎症に関連する脳領域を標的とするために、I C V投与されてもよい。1つの適したI C Vロケーションは、セロトニン作動性ニューロンを含む、外転神経核の背側にある第4脳室床である。

30

【0054】

一実施形態では、T N F遮断薬剤は、視床下部 - 下垂体 - 副腎 (H P A) 軸に関連する脳領域にI P A投与される。その理由は、H P A軸の機能不全が、うつ病を患う患者において一般的だからである。さらに、H P A軸に関連する脳領域の細胞免疫状態は、異常であり、部分的に抑うつ症状の原因であると考えられる。うつ状態の患者に見られることが多いT N F等の炎症誘発性サイトカインの上昇は、H P A軸の正常な機能に影響を与える可能性がある。H P A軸に関連する脳領域の例は、視床下部及び脳下垂体前葉を含むが、それに限定されない。

【0055】

一実施形態では、T N F等の炎症誘発性サイトカインが、セロトニンの循環レベルを低下させる場合があるため、T N F遮断薬剤は、セロトニン産生及び出力に関連する脳領域に送達される。セロトニン産生部位へ制御されて送達されるT N F遮断薬剤は、セロトニン産生を調節するのに役立ち、それによって、うつ病を患う患者のセロトニン産生レベルを調整する。脳内での主なセロトニン産生部位は、背側縫線核である。脳幹の正中線に沿って位置するセロトニンを産生する他の細胞クラスター又は群は、T N F遮断薬剤のI P A送達によって標的にされてもよい。錐体路の腹側表面、縫線核オブスキュラン (obscurans)、舌下神経核のレベルの縫線核、錐体路を囲む顔面神経核のレベルの縫線核、中心灰白質の長手方向f a s i c u l iの上又はその間の、脳橋縫線核、中心縫線核、又は内側毛帯核を含む、主なセロトニン作動性核が標的にされてもよい。

40

5. 疼痛

50

TNF遮断薬剤は、被検者の疼痛を処置するために被検者に投与されてもよい。任意のタイプの疼痛を処置することができる。一実施形態では、疼痛は慢性疼痛である。種々の実施形態では、疼痛は、慢性下肢痛又は慢性背部痛である。TNF遮断薬剤は髄腔内に投与されてもよい。一実施形態では、TNF遮断薬剤は、脊髄周辺に投与され、硬膜外、脊椎に隣接する解剖学的エリア、円板内、皮下、筋肉内、及び腱内投与を含む。一般に、疼痛を処置するために脊髄周辺に投与される薬剤は、脊髄周辺に投与された時に、脊髄内の疼痛線維を囲む脊椎又はくも膜下腔に、所定治療濃度で達するように、疼痛に関連する疼痛線維に解剖学的に十分に接近して投与されるべきである。TNF遮断薬剤は、製剤デポで、又は、カテーテルの送達領域を介して脊髄周辺に投与されてもよい。カテーテルは、治療送達デバイスに動作可能に結合してもよい。疼痛を処置するために、TNF遮断薬剤を送達する最適口ケーションは、当業者によって容易に決定されることができる。慢性の背部痛及び下肢痛の処置のための送達口ケーションの例を、たとえば、2004年3月24日に出願された「INTRATHECAL GABAPENTIN FOR TREATMENT OF PAIN」という名称の米国特許出願第10/807,828号に見出すことができる。本明細書で参照される全ての特許及び出版物は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

10

【0056】

以下の特許及び出版物の教示は、本明細書で述べる種々のデバイスを作り、且つ本明細書で述べる種々の方法を実施するために、本明細書に提示される開示に照らして容易に変更されてもよい。

【0057】

20

【表1】

| |
|--|
| Hirsch 他 (2003)、「パーキンソン病におけるグリア反応とその炎症の役割」(The role of glial reaction and inflammation in Parkinson's disease)、Ann. N. Y. Acad. Sci. ;991:214-28 |
| Ito, H. (2003)、「クローン病に対する抗インターロイキン-6療法」(Anti-interleukin-6 therapy for Crohn's disease)、Curr. Pharm. Des. ;9(4):294-305 |
| WO 03/070897、低分子干渉核酸(s iNA)を利用したTNF及びTNF受容体スーパーファミリーの遺伝子発現抑制を介したRNA干渉(RNA Interference Mediated Inhibition Of TNF And TNF Receptor Superfamily Gene Expression Using Short Interfering Nucleic Acid(siNA)) |
| US 2003/0185826、局所障害を治療するためのサイトカイン拮抗薬(Cytokine antagonists for the treatment of localized disorders) |
| US 6596747、アミン核(amine nucleus)由来の化合物とそれを含む医薬品成分(Compounds derived form an amine nucleus and pharmaceutical compositions comprising same) |
| US 6180355、慢性骨盤痛症候群を診断及び治療する方法(Method for diagnosing and treating chronic pelvic pain syndrome) |
| WO 2003/072135、脳のムスカリン受容体刺激による炎症性サイトカイン産生抑制(INHIBITION OF INFLAMMATORY CYTOKINE PRODUCTION BY STIMULATION OF BRAIN MUSCARINIC RECEPTORS) |
| WO 98/20868、T細胞活性化に付随した疾患を治療するのに有用なグアニルヒドラゾン類(GUANYLHYDRAZONES USEFUL FOR TREATING DISEASES ASSOCIATED WITH T CELL ACTIVATION) |
| WO 2002100330、抗TNF α 抗体を投与する手法(METHODS OF ADMINISTERING ANTI-TNF α ANTIBODIES) |

30

40

【 0 0 5 8 】

【図 1】 T N F 信号伝達の略図である。

【図 2】 患者の脳、脳脊髄液を含む関連する空間、及びくも膜下腔内の脳脊髄液の流れを示す図である。

【図 3】 本発明の一実施形態によるドラッグデリバリシステムを示す図である。

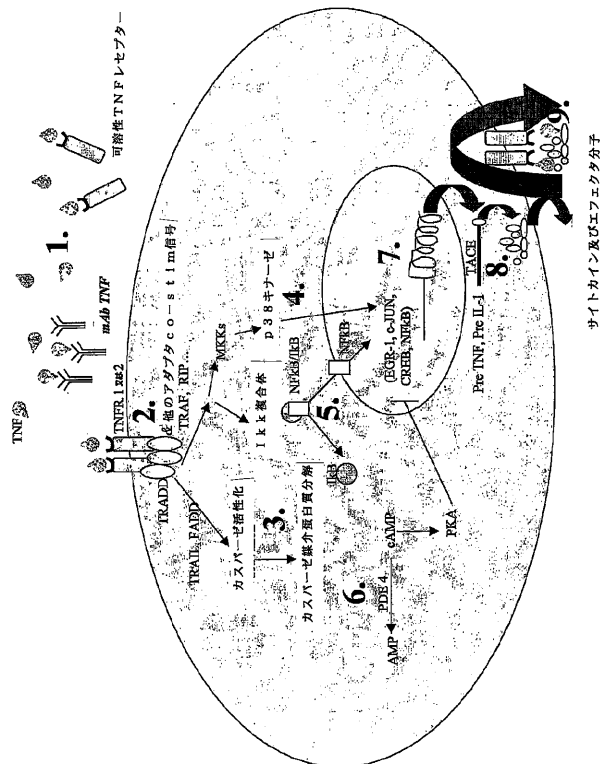
【図 4】 本発明の一実施形態による患者に埋め込まれたドラッグデリバリシステムとカテーテルを示す図である。

【図 5】 本発明の一実施形態による患者に埋め込まれたカテーテルとドラッグデリバリシステムを示す図である。

【図 6】 本発明の一実施形態による患者に埋め込まれたドラッグデリバリシステムとカテーテルを示す図である。

【図 7】 本発明の一実施形態によるセンサを備えるドラッグデリバリシステムを示す図である。

【 図 1 】



【 図 2 】

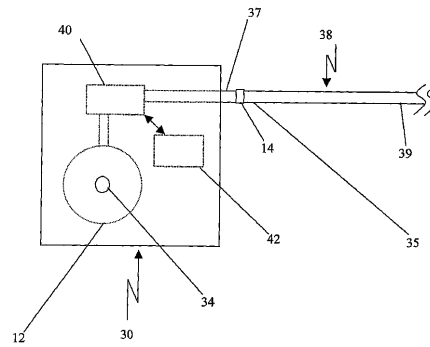


FIGURE 2

【 図 3 】

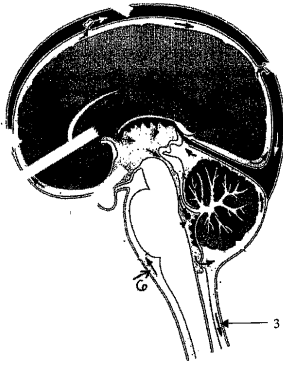


FIGURE 3

【 図 4 】

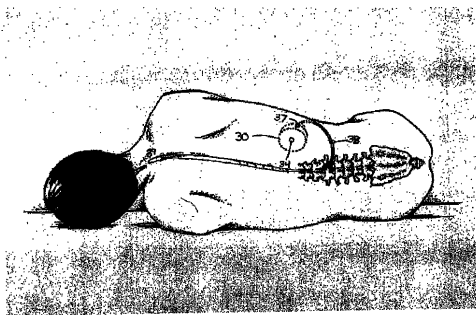
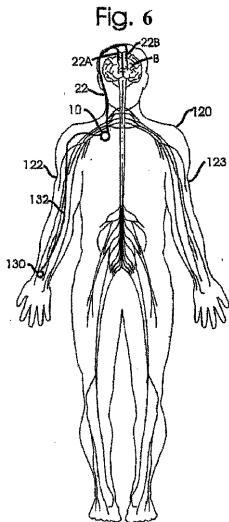
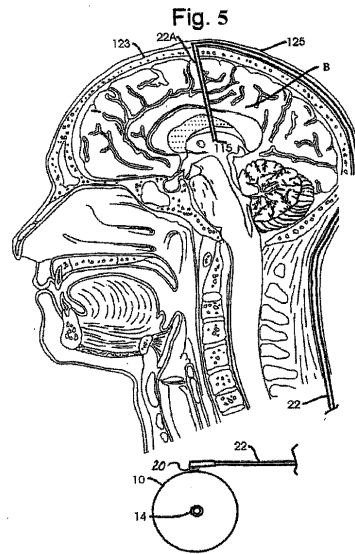


FIGURE 4

【 図 6 】



【 図 5 】



【 図 7 】

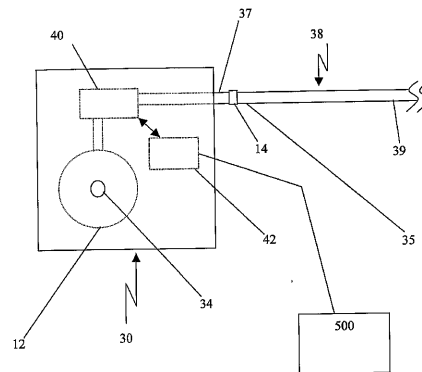


FIGURE 7

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2004/035194

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/68 C07K16/18 A61K39/395 A61M5/142 | | |
|---|--|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61M G01N C07K A61K | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, EMBASE | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | WO 97/42990 A (MEDTRONIC INC [US]) 20 November 1997 (1997-11-20) the whole document | 1-18 |
| Y | WO 02/070007 A (MEDIMMUNE INC [US]) 12 September 2002 (2002-09-12) page 14, lines 28-31 page 131, lines 7-13 page 134, line 30 - page 136, line 27 | 1-18 |
| Y | US 2003/108516 A1 (NI JIAN [US] ET AL) 12 June 2003 (2003-06-12) paragraphs [0022], [0429], [0430] | 1-18 |
| Y | WO 03/083061 A (CENTOCOR INC [US]) 9 October 2003 (2003-10-09) page 4, line 23 - page 5, line 28 page 53, lines 10-30 | 7-13 |
| -/- | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| * Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 15 December 2006 | | Date of mailing of the international search report 02/01/2007 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Ceccarelli, David |

60700160024



16. 3. 2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/035194

2

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | WO 02/074301 A (UNIV PITTSBURGH [US]; NORTH SHORE LONG ISLAND JEWISH [US]; FINK MITCHE) 26 September 2002 (2002-09-26) page 4, lines 23-30 page 6, line 24 - page 7, line 2 | 7-13 |
| A | WO 02/085428 A2 (MICROSOLUTIONS INC [US]) 31 October 2002 (2002-10-31) the whole document ----- | 4 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/035194

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9742990 | A | 20-11-1997 | AU 2746897 A | 05-12-1997 |
| | | | DE 69727221 D1 | 19-02-2004 |
| | | | DE 69727221 T2 | 04-11-2004 |
| | | | EP 0904119 A1 | 31-03-1999 |
| | | | US 5713923 A | 03-02-1998 |
| | | | US 5978702 A | 02-11-1999 |
| WO 02070007 | A | 12-09-2002 | CA 2439852 A1 | 12-09-2002 |
| | | | CN 1507354 A | 23-06-2004 |
| | | | EP 1372720 A1 | 02-01-2004 |
| | | | HU 0303340 A2 | 29-12-2003 |
| | | | JP 2004536786 T | 09-12-2004 |
| | | | MX PA03007878 A | 08-07-2004 |
| | | | NO 20033862 A | 31-10-2003 |
| | | | NZ 528076 A | 30-09-2005 |
| US 2003108516 | A1 | 12-06-2003 | NONE | |
| WO 03083061 | A | 09-10-2003 | AU 2003225976 A1 | 13-10-2003 |
| WO 02074301 | A | 26-09-2002 | CA 2440480 A1 | 26-09-2002 |
| | | | EP 1379230 A1 | 14-01-2004 |
| | | | JP 2004528307 T | 16-09-2004 |
| WO 02085428 | A2 | 31-10-2002 | AU 2002307085 A1 | 05-11-2002 |
| | | | US 2003135202 A1 | 17-07-2003 |
| | | | US 2004249365 A1 | 09-12-2004 |
| | | | US 2002183722 A1 | 05-12-2002 |

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 P 25/04 (2006.01) | | A 6 1 P 25/28 | |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01) | | A 6 1 P 25/04 | |
| | | A 6 1 P 25/00 | |

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100080137

弁理士 千葉 昭男

(74) 代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(72) 発明者 シェイファー, リサ・エル

アメリカ合衆国ミネソタ州 5 5 0 8 2, スティルウォーター, アバークフォンビー・レイン 1 3 6 8

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA17 DA53 NA14 ZA022 ZA082

4C085 AA14 CC23 EE01

4C167 AA75 BB62 CC12 EE07 GG16

| | | | |
|----------------|---|---------|------------|
| 专利名称(译) | 通过减弱促炎介质的产生来治疗神经障碍的技术 | | |
| 公开(公告)号 | JP2007526022A | 公开(公告)日 | 2007-09-13 |
| 申请号 | JP2006536859 | 申请日 | 2004-10-22 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 美敦力公司 | | |
| 申请(专利权)人(译) | 美敦力公司 | | |
| [标]发明人 | シェイファー・リサ・エル | | |
| 发明人 | シェイファー, リサ・エル | | |
| IPC分类号 | A61M37/00 A61K45/00 A61K39/395 A61K38/00 A61P25/28 A61P25/04 A61P25/00 A61B A61K9/22 A61M5/142 A61M5/172 A61M39/02 C07K16/24 G01N33/53 | | |
| CPC分类号 | A61K38/02 A61K38/1709 A61K38/206 A61K38/2066 A61K2039/505 A61M5/14276 A61M5/1723 A61M25/00 A61M39/0208 A61M2205/04 A61M2210/0693 A61P25/00 A61P25/04 A61P25/28 C07K16/241 G01N33/6863 G01N33/6896 G01N33/743 G01N33/948 G01N2333/54 G01N2500/00 | | |
| FI分类号 | A61M37/00 A61K45/00 A61K39/395.N A61K39/395.U A61K37/02 A61P25/28 A61P25/04 A61P25/00 | | |
| F-TERM分类号 | 4C084/AA02 4C084/AA17 4C084/DA53 4C084/NA14 4C084/ZA022 4C084/ZA082 4C085/AA14 4C085/CC23 4C085/EE01 4C167/AA75 4C167/BB62 4C167/CC12 4C167/EE07 4C167/GG16 | | |
| 代理人(译) | 小林 泰 千叶昭夫 | | |
| 优先权 | 60/514137 2003-10-24 US | | |
| 外部链接 | Espacenet | | |

摘要(译)

描述了增强CNS中抗炎作用以治疗神经，神经变性，神经精神病症，疼痛和脑损伤的方法和装置。讨论了靶向IL-10产生和信号转导途径的抗炎增强剂。所描述的装置包括治疗递送装置，其包括能够容纳抗炎增强剂的储库和可操作地连接到装置并适于将药剂递送到受试者体内的目标部位的导管。

