

明 細 書

発明の名称：

呼吸不全等による低酸素状態の対象を処置することに用いる医薬組成物
技術分野

[0001] 本発明は、呼吸不全等による低酸素状態の対象を処置することに用いる医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 人工呼吸支援は、肺炎や急性呼吸窮迫症候群などの重症疾患による呼吸不全の臨床管理において重要な役割を果たしている。機械的人工呼吸は、世界的に最も一般的に使用されている短期的な生命維持技術である^{1, 2}。人工肺は、体外式膜型人工肺（Extracorporeal Membrane Oxygenation: ECMO）とも呼ばれ、機械換気に耐えられない重症の呼吸不全患者などの人工呼吸器に代わるアプローチであり、一般的には一時的な緩和療法として使用されている³。しかし、最近のSARS-CoV-2パンデミックは、人工呼吸器と人工肺の臨床的ニーズを圧倒しており、利用可能な装置が決定的に不足しており、世界中の患者の命を危険にさらしている。Yangらによる小規模な研究では、重症SARS-CoV-2患者を対象に異なる治療法の臨床的特徴と転帰を比較したところ、ECMOを受けた6人の患者のうち5人（83%）が死亡した^{4, 5}。さらに、ECMOは多額の人的資源を必要とし、多額の医療費が必要である。ECMOの他の合併症としては、発作、虚血性脳卒中、頭蓋内出血、脳死などの神経学的合併症があり、ECMOを受けている患者では出血が最も一般的な合併症である³。現在のところ、他の効果的な留置型呼吸器は存在しないため、重度の呼吸不全に対する支持療法を開発する必要がある。

[0003] 低酸素状態を改善することは、呼吸不全を改善するための最も重要な要素である。分子酸素は、ミトコンドリアのATP生産と生物の大半のための多数の細胞内生化学反応のための不可欠な主要な基質である⁶。注目すべきは、

いくつかのユニークな非哺乳類だけでなく、いくつかの哺乳類の種は、低酸素環境下で適応し、生き残るために進化してきた。これらの種は、肺やエラ以外の器官に付属的な呼吸機構を必要とする。例えば、カエル亜種は呼吸に皮膚を使用し、ドジョウ (*Misgurnus anguillicandatus*)、ナマコ、コリドラス、および *Tetragnatha praeedonia* は呼吸に腸を使用し、ハダカデバネズミはフルクトース駆動の解糖を使用している⁷⁻¹⁰。興味深いことに、ドジョウは通常、標準的な酸素環境下では気管支呼吸を行うが、低酸素環境下では、生存のために腸の後部を補助的な呼吸部位に切り替える。長期間の低酸素環境下で生活している場合、ドジョウや他の種はまた、彼らの抗酸化システムと免疫防御¹¹を強化しながら、トランスポーターと血管化遺伝子を変更することにより、腸呼吸に彼らの腸の消化機能を変換する。

発明の概要

- [0004] 本発明によれば、呼吸不全等による低酸素状態の対象を処置することに用いる医薬組成物が提供される。
- [0005] 本発明者らによれば、粘膜剥離した腸管（好ましくは、大腸内、より好ましくは直腸内の腸管）から酸素ガスを吸収させることによって、対象の血中酸素分圧を改善することができることが明らかとなった。本発明者らによればまた、酸素を溶存するパーフルオロカーボン溶液を腸管（好ましくは、大腸内、より好ましくは直腸内）に投与することにより、対象の腸管の粘膜の剥離をしなくても、当該対象の血中酸素分圧を改善することができることが明らかとなった。この方法を中等度から重症の急性呼吸窮迫症候群 (*Acute Respiratory Distress Syndrome: ARDS*) のモデル動物に適用して、動脈血酸素飽和度および静脈内酸素分圧を改善することに成功した。本発明者らによればさらに、パーフルオロカーボン溶液を腸管（好ましくは、大腸内、より好ましくは直腸内）に投与することにより、対象の血中二酸化炭素分圧の低下を誘発できることが明らかとなった。酸素を溶存するパーフルオロカーボンを直腸内投与すると、その対

象の血中酸素分圧を上昇させると共に、血中二酸化炭素分圧を低下させることも可能であった。

[0006] 本発明によれば以下の発明が提供される。

(1) 酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む、腸管内投与用の医薬組成物。

(2) 低酸素血症を処置することに用いるための、上記(1)に記載の医薬組成物。

(3) 呼吸不全の対象に投与される、上記(1)または(2)に記載の医薬組成物。

(4) 対象の血液に酸素を供給することに用いるための、上記(1)～(3)のいずれかに記載の医薬組成物。

(5) 上記(1)～(4)のいずれかに記載の医薬組成物を含む、腸管内投与用の投与デバイス。

(6) 酸素ガスを含む、腸管内投与用のガス形態の医薬組成物。

(7) 腸管が、粘膜除去された腸管またはパーフルオロカーボンで少なくとも部分的に被覆された腸管である、上記(6)に記載の医薬組成物。

(8) 上記(6)または(7)に記載の医薬組成物を含む、腸管内投与用の投与デバイス。

(9) 酸素を溶解したパーフルオロカーボンを投与するための投与制御装置であって、前記酸素を溶解したパーフルオロカーボンまたは酸素を管に送出するための送出部と対象の血中の酸素飽和度および／または腸管内圧力に基づいて送出部による送出の速度を制御する制御部とを備えた、投与制御装置。

(10) 血中酸素モニターからの酸素飽和度および／または腸管内圧力に関する情報を受信する受信部をさらに備えた上記(9)に記載の投与制御装置。

(11) 対象の血中の酸素飽和度に基づいて送出部による送出の速度を制御する制御部を備え、

(A) 受信部で受信した酸素飽和度に関する情報に基づいて、酸素飽和度が所定の値未満（または以下）となった場合に制御部は、送出の速度を高める信号を送出部に送信する、および／または

(B) 受信部で受信した酸素飽和度に関する情報に基づいて、酸素飽和度が所定の値以上となった場合（または所定の値を超えた場合）に制御部は、送出の速度を低下させる信号を送出部に送信する、請求項 9 または 10 に記載の投与制御装置。

(12) 対象の腸管内圧に基づいて送出部による送出の速度を制御する制御部を備え、

(C) 受信部で受信した腸管内圧に関する情報に基づいて、腸管内圧が所定の値未満（または以下）となった場合に、制御部は、送出の速度を高める信号の送出部への送信を停止する、または送出の速度を低下させる信号を送出部に送信する、上記 (9) ～ (11) のいずれかに記載の投与制御装置。

(13) 酸素ガスを投与するための投与制御装置であって、前記酸素を溶解したパーフルオロカーボンまたは酸素を管に送気するための送気部と対象の血中の酸素飽和度および／または腸管内圧力に基づいて送気部による送気のを速度を制御する制御部とを備えた、投与制御装置。

(14) 血中酸素モニターからの酸素飽和度および／または腸管内圧力に関する情報を受信する受信部をさらに備えた上記 (13) に記載の投与制御装置。

(15) 対象の血中の酸素飽和度に基づいて送気部による送気のを速度を制御する制御部を備え、

(A) 受信部で受信した酸素飽和度に関する情報に基づいて、酸素飽和度が所定の値未満（または以下）となった場合に制御部は、送気のを速度を高める信号を送気部に送信する、および／または

(B) 受信部で受信した酸素飽和度に関する情報に基づいて、酸素飽和度が所定の値以上となった場合（または所定の値を超えた場合）に制御部は、送気のを速度を低下させる信号を送気部に送信する、上記 (13) または (1

4) に記載の投与制御装置。

(16) 対象の腸管内圧に基づいて送気部による送気のを速度を制御する制御部を備え、

(C) 受信部で受信した腸管内圧に関する情報に基づいて、腸管内圧が所定の値未満（または以下）となった場合に、制御部は、送気のを速度を高める信号の送気部への送信を停止する、または送気のを速度を低下させる信号を送気部に送信する、上記(13)～(15)のいずれかに記載の投与制御装置。

[0007] 本発明によれば以下の発明が提供される。

(1A) 酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む、経口投与、経胃瘻投与、経鼻経管投与または大腸内投与用の医薬組成物。

(2A) 低酸素血症を処置することに用いるための、上記(1A)に記載の医薬組成物。

(3A) 呼吸不全の対象に投与される、上記(1A)または(2A)に記載の医薬組成物。

(4A) 対象の血液に酸素を供給することに用いるための、上記(1A)～(3A)のいずれかに記載の医薬組成物。

(5A) 上記(1A)～(4A)のいずれかに記載の医薬組成物を含む、大腸内投与用の投与デバイス。

(6A) 酸素ガスを含む、経口投与、経鼻経管投与、経胃瘻投与または大腸内投与用のガス形態の医薬組成物であって、

大腸が、粘膜除去された大腸またはパーフルオロカーボンで被覆された大腸である、医薬組成物。

(7A) 酸素ガスを含む、ガス形態の組成物であって、投与前にパーフルオロカーボンに溶解され、経口投与、経胃瘻投与または大腸内投与される、組成物。

(8A) 投与前に酸素ガスと混合され、経口投与、経鼻経管投与、経胃瘻投与、または大腸内投与される、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物

。

(9 A) 酸素ガスを含む、ガス形態の組成物であって、粘膜除去された大腸またはパーフルオロカーボンで被覆された大腸を有する対象に対して大腸内投与することに用いるための、組成物。

(10 A) 直腸内投与用の、上記(1 A)～(4 A)および(6 A)～(9 A)のいずれかに記載の組成物。

(11 A) 経口投与用、経鼻経管投与用、または経胃瘻投与用の、上記(1 A)～(4 A)および(6 A)～(9 A)のいずれかに記載の組成物。

(12 A) 対象の血中二酸化炭素分圧を低下させることに用いるための、上記(1 A)～(4 A)および(6 A)～(11 A)のいずれかに記載の組成物。

(13 A) 酸素ガスを含むガス形態の組成物とパーフルオロカーボンを含む組成物とを含む、大腸内投与用の組成物の用事調整キット。

(14 A) 対象の血中酸素分圧を上昇させることに用いるための、上記(13 A)に記載の用事調整キット。

(15 A) 対象の血中二酸化炭素分圧を低下させることに用いるための、上記(13 A)または(14 A)に記載の用事調整キット。

(16 A) 上記(1 A)～(4 A)および(6 A)～(12 A)のいずれかに記載の組成物を含む、大腸内投与用の投与デバイス。

(17 A) 酸素を溶解したパーフルオロカーボンまたは酸素を経口投与、経胃瘻投与、経鼻経管投与または大腸内投与するための投与制御装置であって、前記酸素を溶解したパーフルオロカーボンまたは酸素を管に送出するための送出部と対象の血中の酸素飽和度および大腸の腸管内圧力に基づいて送出部による送出の速度を制御する制御部とを備えた、投与制御装置。

(18 A) 血中酸素モニターからの酸素飽和度および大腸の腸管内圧力に関する情報を受信する受信部をさらに備えた上記(17 A)に記載の投与制御装置。

(19 A) 対象の血中の酸素飽和度に基づいて送出部による送出の速度を制

御する制御部を備え、

(A) 受信部で受信した酸素飽和度に関する情報に基づいて、酸素飽和度が所定の値未満（または以下）となった場合に制御部は、送出の速度を高める信号を送出部に送信する、および／または

(B) 受信部で受信した酸素飽和度に関する情報に基づいて、酸素飽和度が所定の値以上となった場合（または所定の値を超えた場合）に制御部は、送出の速度を低下させる信号を送出部に送信する、上記（17A）または（18A）に記載の投与制御装置。

(20A) 対象の大腸の腸管内圧に基づいて送出部による送出の速度を制御する制御部をさらに備え、

(C) 受信部で受信した大腸の腸管内圧に関する情報に基づいて、当該腸管内圧が所定の値未満（または以下）となった場合または送液中に当該腸管内圧が上昇した場合に、制御部は、送出の速度を高める信号の送出部への送信を停止する、または送出の速度を低下させる信号を送出部に送信する、上記（17A）～（19A）のいずれかに記載の投与制御装置。

(21A) 対象に酸素を投与する方法であって、

酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む医薬組成物を当該対象に経口投与、経鼻経管投与または大腸内投与することを含む、方法。

(22A) 上記（21A）に記載の方法であって、

投与制御装置を用いて、投与量を制御しながら酸素を溶解したパーフルオロカーボンを前記対象に経口投与、経鼻経管投与、経胃瘻投与または大腸内投与することを含み、

前記投与制御装置は、酸素を溶解したパーフルオロカーボンまたは酸素を投与するための投与制御装置であって、前記酸素を溶解したパーフルオロカーボンまたは酸素を管に送出するための送出部と対象の血中の酸素飽和度および／または大腸の腸管内圧力に基づいて送出部による送出の速度を制御する制御部とを備える、

方法。

(23A) 大腸が、直腸である、上記(22A)または(23A)に記載の方法。

(24A) 上記(1A)～(4A)および(6A)～(12A)のいずれかに記載の組成物であって、

投与制御装置を用いて、投与量を制御しながら酸素を溶解したパーフルオロカーボンを実記対象に経口投与、経鼻経管投与、経胃瘻投与または大腸内投与するためのものであり、

前記投与制御装置は、酸素を溶解したパーフルオロカーボンまたは酸素を投与するための投与制御装置であって、前記酸素を溶解したパーフルオロカーボンまたは酸素を管に送出するための送出部と対象の血中の酸素飽和度および／または大腸の腸管内圧力に基づいて送出部による送出の速度を制御する制御部とを備える、

医薬組成物。

[0008] (25A) 酸素ガスを大腸(好ましくは直腸)に投与するための投与制御装置であって、酸素を管に送気するための送気部と対象の血中の酸素飽和度および／または大腸(好ましくは直腸)の腸管内圧力に基づいて送気部による送気の速度を制御する制御部とを備えた、投与制御装置。

(26A) 血中酸素モニターからの酸素飽和度および／または大腸(好ましくは直腸)の腸管内圧力に関する情報を受信する受信部をさらに備えた上記(25A)に記載の投与制御装置。

(27A) 対象の血中の酸素飽和度に基づいて送気部による送気の速度を制御する制御部を備え、

(A) 受信部で受信した酸素飽和度に関する情報に基づいて、酸素飽和度が所定の値未満(または以下)となった場合に制御部は、送気の速度を高める信号を送気部に送信する、および／または

(B) 受信部で受信した酸素飽和度に関する情報に基づいて、酸素飽和度が所定の値以上となった場合(または所定の値を超えた場合)に制御部は、送気の速度を低下させる信号を送気部に送信する、上記(25A)または(

26A)に記載の投与制御装置。

(28A)対象の大腸(好ましくは直腸)の腸管内圧に基づいて送気部による送気のを速度を制御する制御部を備え、

(C)受信部で受信した大腸(好ましくは直腸)の腸管内圧に関する情報に基づいて、当該腸管内圧が所定の値未満(または以下)となった場合に、制御部は、送気のを速度を高める信号の送気部への送信を停止する、または送気のを速度を低下させる信号を送気部に送信する、上記(25A)～(27A)のいずれかに記載の投与制御装置。

[0009] (29A)ヒトに対して経口投与される、酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む医薬組成物。

(30A)ヒトに対して経鼻経管投与される、酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む医薬組成物。

(31A)ヒトに対して経胃瘻投与される、酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む医薬組成物。

(32A)ヒトに対して大腸内投与される、酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む医薬組成物。

(33A)パーフルオロカーボンが、50%以上、好ましくは60%以上、より好ましくは70%以上、さらに好ましくは80%以上、さらにより好ましくは90%以上、とりわけ好ましくは95%以上の酸素飽和度を有する、上記(29A)～(32A)のいずれかに記載の医薬組成物。

(34A)投与が、投与デバイスによる投与である、上記(29A)～(33A)のいずれかに記載の医薬組成物。

(35A)パーフルオロカーボンが、大気下で維持されたパーフルオロカーボンである、上記(29A)～(34A)のいずれかに記載の医薬組成物。

(36A)パーフルオロカーボンが、大気下におけるよりも増加した酸素の溶解量を有する、例えば、酸素をさらに溶解させてから用いられ得る、上記(29A)～(34A)のいずれかに記載の医薬組成物。

(37A)ヒトが、低酸素血症を有する、上記(29A)～(36A)のい

ずれかに記載の医薬組成物。

(38A) ヒトが、45 Torrを超える血中二酸化炭素分圧を有する、上記(29A)～(37A)のいずれかに記載の医薬組成物。

(39A) ヒトが、呼吸不全を有する、上記(29A)～(38A)のいずれかに記載の医薬組成物。

(40A) ヒトが、呼吸不全を伴う肺炎を有する、(39A)に記載の医薬組成物。

(41A) ヒトが、喘息を有する、上記(29A)～(39A)のいずれかに記載の医薬組成物。

(42A) ヒトが、慢性閉塞性肺疾患(COPD)を有する、上記(29A)～(39A)のいずれかに記載の医薬組成物。

(43A) ヒトが、表1に記載のいずれかの疾患を有する、上記(29A)～(39A)のいずれかに記載の医薬組成物。

[0010] 本発明によれば以下の発明が提供される。

(1B) 酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む、経口投与、経鼻経管投与、または直腸内投与用の医薬組成物。

(2B) 低酸素血症を処置することに用いるための、上記(1B)に記載の医薬組成物。

(3B) 呼吸不全の対象に投与される、上記(1B)または(2B)に記載の医薬組成物。

(4B) 対象の血液に酸素を供給することに用いるための、上記(1B)～(3B)のいずれかに記載の医薬組成物。

(5B) 上記(1B)～(4B)のいずれかに記載の医薬組成物を含む、直腸内投与用の投与デバイス。

(6B) 酸素ガスを含む、経口投与、経鼻経管投与または直腸内投与用のガス形態の医薬組成物であって、

直腸が、粘膜除去された直腸またはパーフルオロカーボンで被覆された直腸である、医薬組成物。

(7 B) 酸素ガスを含む、ガス形態の組成物であって、投与前にパーフルオロカーボンに溶解され、経口投与または直腸内投与される、組成物。

(8 B) 投与前に酸素ガスと混合され、経口投与、経鼻経管投与、経胃瘻投与、または大腸内投与される、上記(1 B)～(4 B)のいずれかに記載の組成物。

(9 B) 酸素ガスを含む、ガス形態の組成物であって、粘膜除去された直腸またはパーフルオロカーボンで被覆された直腸を有する対象に対して直腸内投与することに用いるための、組成物。

(10 B) 直腸内投与用の、上記(1 B)～(4 B)および(6 B)～(9 B)のいずれかに記載の組成物。

(11 B) 経口投与用または経鼻経管投与用の、上記(1 B)～(4 B)および(6 B)～(9 B)のいずれかに記載の組成物。

(12 B) 対象の血中二酸化炭素分圧を低下させることに用いるための、上記(1 B)～(4 B)および(6 B)～(11 B)のいずれかに記載の組成物。

(13 B) 酸素ガスを含むガス形態の組成物とパーフルオロカーボンを含む組成物とを含む、直腸内投与用の組成物の用事調整キット。

(14 B) 対象の血中酸素分圧を上昇させることに用いるための、上記(13 B)に記載の用事調整キット。

(15 B) 対象の血中二酸化炭素分圧を低下させることに用いるための、上記(13 B)または(14 B)に記載の用事調整キット。

(16 B) 上記(1 B)～(4 B)および(6 B)～(12 B)のいずれかに記載の組成物を含む、直腸内投与用の投与デバイス。

(17 B) 酸素を溶解したパーフルオロカーボンまたは酸素を経口投与、経鼻経管投与または直腸内投与するための投与制御装置であって、前記酸素を溶解したパーフルオロカーボンまたは酸素を管に送出するための送出部と対象の血中の酸素飽和度および直腸の腸管内圧力に基づいて送出部による送出の速度を制御する制御部とを備えた、投与制御装置。

(18B) 血中酸素モニターからの酸素飽和度および直腸の腸管内圧力に関する情報を受信する受信部をさらに備えた上記(17B)に記載の投与制御装置。

(19B) 対象の血中の酸素飽和度に基づいて送出部による送出の速度を制御する制御部を備え、

(A) 受信部で受信した酸素飽和度に関する情報に基づいて、酸素飽和度が所定の値未満（または以下）となった場合に制御部は、送出の速度を高める信号を送出部に送信する、および／または

(B) 受信部で受信した酸素飽和度に関する情報に基づいて、酸素飽和度が所定の値以上となった場合（または所定の値を超えた場合）に制御部は、送出の速度を低下させる信号を送出部に送信する、上記(17B)または(18B)に記載の投与制御装置。

(20B) 対象の直腸の腸管内圧に基づいて送出部による送出の速度を制御する制御部をさらに備え、

(C) 受信部で受信した直腸の腸管内圧に関する情報に基づいて、当該腸管内圧が所定の値未満（または以下）となった場合または送液中に当該腸管内圧が上昇した場合に、制御部は、送出の速度を高める信号の送出部への送信を停止する、または送出の速度を低下させる信号を送出部に送信する、上記(17B)～(19B)のいずれかに記載の投与制御装置。

(21B) 対象に酸素を投与する方法であって、

酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む医薬組成物を当該対象に経口投与、経鼻経管投与または直腸内投与することを含む、方法。

(22B) 上記(21B)に記載の方法であって、

投与制御装置を用いて、投与量を制御しながら酸素を溶解したパーフルオロカーボンを前記対象に経口投与、経鼻経管投与または直腸内投与することを含む、

前記投与制御装置は、酸素を溶解したパーフルオロカーボンまたは酸素を投与するための投与制御装置であって、前記酸素を溶解したパーフルオロカ

ーボンまたは酸素を管に送出するための送出部と対象の血中の酸素飽和度および／または直腸の腸管内圧力に基づいて送出部による送出の速度を制御する制御部とを備える、

方法。

(23B) 直腸が、直腸である、上記(22B)または(23B)に記載の方法。

(24B) 上記(1B)～(4B)および(6B)～(12B)のいずれかに記載の組成物であって、

投与制御装置を用いて、投与量を制御しながら酸素を溶解したパーフルオロカーボンを実記対象に経口投与、経鼻経管投与または直腸内投与するためのものであり、

前記投与制御装置は、酸素を溶解したパーフルオロカーボンまたは酸素を投与するための投与制御装置であって、前記酸素を溶解したパーフルオロカーボンまたは酸素を管に送出するための送出部と対象の血中の酸素飽和度および／または直腸の腸管内圧力に基づいて送出部による送出の速度を制御する制御部とを備える、

医薬組成物。

[0011] (25B) 酸素ガスを直腸に投与するための投与制御装置であって、酸素を管に送気するための送気部と対象の血中の酸素飽和度および／または直腸（好ましくは直腸）の腸管内圧力に基づいて送気部による送気のを速度を制御する制御部とを備えた、投与制御装置。

(26B) 血中酸素モニターからの酸素飽和度および／または直腸の腸管内圧力に関する情報を受信する受信部をさらに備えた上記(25B)に記載の投与制御装置。

(27B) 対象の血中の酸素飽和度に基づいて送気部による送気のを速度を制御する制御部を備え、

(A) 受信部で受信した酸素飽和度に関する情報に基づいて、酸素飽和度が所定の値未満（または以下）となった場合に制御部は、送気のを速度を高め

る信号を送気部に送信する、および／または

(B) 受信部で受信した酸素飽和度に関する情報に基づいて、酸素飽和度が所定の値以上となった場合（または所定の値を超えた場合）に制御部は、送気のを速度を低下させる信号を送気部に送信する、上記（25B）または（26B）に記載の投与制御装置。

(28B) 対象の直腸の腸管内圧に基づいて送気部による送気のを速度を制御する制御部を備え、

(C) 受信部で受信した直腸の腸管内圧に関する情報に基づいて、当該腸管内圧が所定の値未満（または以下）となった場合に、制御部は、送気のを速度を高める信号の送気部への送信を停止する、または送気のを速度を低下させる信号を送気部に送信する、上記（25B）～（27B）のいずれかに記載の投与制御装置。

[0012] (29B) ヒトに対して経口投与される、酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む医薬組成物。

(30B) ヒトに対して経鼻経管投与される、酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む医薬組成物。

(31B) ヒトに対して直腸内投与される、酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む医薬組成物。

(32B) パーフルオロカーボンが、50%以上、好ましくは60%以上、より好ましくは70%以上、さらに好ましくは80%以上、さらにより好ましくは90%以上、とりわけ好ましくは95%以上の酸素飽和度を有する、上記（29B）～（31B）のいずれかに記載の医薬組成物。

(33B) 投与が、投与デバイスによる投与である、上記（29B）～（32B）のいずれかに記載の医薬組成物。

(34B) パーフルオロカーボンが、大気下で維持されたパーフルオロカーボンである、上記（29B）～（33B）のいずれかに記載の医薬組成物。

(35B) パーフルオロカーボンが、大気下におけるよりも増加した酸素の溶解量を有する、例えば、酸素をさらに溶解させてから用いられ得る、上記

(29B) ~ (33B) のいずれかに記載の医薬組成物。

(36B) ヒトが、低酸素血症を有する、上記(29B) ~ (35B) のいずれかに記載の医薬組成物。

(37B) ヒトが、45 Torr を超える血中二酸化炭素分圧を有する、上記(29B) ~ (36B) のいずれかに記載の医薬組成物。

(38B) ヒトが、呼吸不全を有する、上記(29B) ~ (37B) のいずれかに記載の医薬組成物。

(39B) ヒトが、呼吸不全を伴う肺炎を有する、(38B) に記載の医薬組成物。

(40B) ヒトが、喘息を有する、上記(29B) ~ (38B) のいずれかに記載の医薬組成物。

(41B) ヒトが、慢性閉塞性肺疾患(COPD)を有する、上記(29B) ~ (38B) のいずれかに記載の医薬組成物。

(42B) ヒトが、表1に記載のいずれかの疾患を有する、上記(29B) ~ (38B) のいずれかに記載の医薬組成物。

図面の簡単な説明

[0013] [図1A] イソフルラン麻酔下の成体ドジョウ、ドジョウ腸の全体像と断面図を示す。

[図1B] イソフルラン麻酔下のマウス、マウス腸の全体像と断面像を示す。

[図1C] 腸管ガス換気(IGV)後の正常なドジョウ後腸とマウス腸のヘマトキシリン染色を示す。腸管腔と微小血管の距離が対照群に比べて近いことが示される。

[図1D] マウスの擦り切れた遠位腸からのVegfaおよびAnxa1遺伝子の定量的RT-PCR解析の結果を示す。データは、前腸のコントロール処理時の値の倍数で表される。値は平均±SE (n=3)。差はANOVAおよびTukey post hoc検定で分析した。対対照処置での* $p < 0.05$ 。

[図1E] 粘膜剥離なし、IGVなしのマウスのhypoxyprobe™によ

る免疫化学染色の結果を示す。当該染色は、重度の低酸素下での腸管上皮領域に *hypoxyprobe*TM 陽性細胞が豊富に存在していることを示した。粘膜剥離と腸ガス換気 (IGV) で重度の低酸素下に置かれたマウス腸では、腸管上皮領域に弱い *hypoxyprobe*TM 陽性細胞が存在し、治療効果と低酸素領域の改善が認められた。P I : 後腸。

[図2] 全身酸素化による腸管ガス換気による致死的低酸素血症の処置結果を示す。パネル A は、8 % の臨界低酸素下でのコントロール群、腸管ガス換気群、粘膜剥離された腸管ガス換気群 (IGV) の生存率を示す。パネル B は、腸管ガス換気による下大静脈内の酸素分圧を示す。パネル C は、腸管換気を伴う心臓左心室の酸素分圧を示す。

[図3] O_2 負荷した PFC の腸管内投与により粘膜剥離なしで致死的な低酸素血症を処置した結果を示す。パネル A は、実験手順の模式図を示す。パネル B は、マウスの行動追跡と写真撮影の実験手順の模式図を示す。歩行距離は、対照群に比べて治療群で統計的に増加した (対照群、 0.408 ± 1.02 cm、治療群、 3.34 ± 4.05 cm、 $P < 0.0001$)。パネル C は、フルオロカーボン療法による下大静脈内の酸素化の改善を示す。パネル D は、パーフルオロカーボンを用いた腸管ガス換気療法 (腸液換気療法) による低酸素下の心臓左室の酸素化の改善を示す。

[図4A] 様々な腸管換気プロトコルによる低酸素血症の処置の結果を示す。腸管ガス換気および粘膜剥離の有りまたは無しの条件下における酸素の静脈分圧を示す。中等度の機械的粘膜剥離を伴う腸管ガス換気の圧力値は、粘膜剥離なしの腸管ガス換気群に比べて有意に高い値であった (PvO_2 52.0 ± 7.88 mmHg および 38.4 ± 11.3 mmHg、 $p = 0.042$)。

[図4B] 腸管腔と筋状粘膜の間の距離を示す。

[図4C] マウスの粘膜剥離した遠位腸からの *Spon1* および *Glud1* 遺伝子の定量的 RT-PCR 分析を示す。データは、前腸のコントロール処理での値の倍数として表される。値は平均 $\pm$ SE ($n = 3$) で示される。コント

ロール群といずれの治療群との間にも統計的差はなかった。

[図4D] *hypoxyprobe*TMを用いた推定スコアを示す。

[図4E] 純粋な酸素でバブリングしたパーフルオロカーボン（PFC）の酸素分圧の経時的变化を示す。120分後のパーフルオロカーボン中の酸素の平均圧力は、 438 ± 19.9 mmHgであった。

[図5] 一般的なイチジク型容器を備えた浣腸の模式図を示す。

[図6] 一般的なジャバラ型容器を備えた浣腸の模式図を示す。

[図7] 本発明の腸内留置型チューブに対して投与する投与デバイスの模式図を示す。

[図8] 本発明の送液および送気の両方を同時に行うことができる投与デバイスの模式図を示す。

[図9] 腸管換気プロトコルによる低酸素血症の処置の結果を示す。図9においては、研究グレードのPFCと臨床グレードのPFCとの効果が比較されている。

[図10] 下大静脈または門脈を結紮の有無の、腸管換気プロトコルによる血液の酸素供給に対する効果を示す。

[図11] ゲル化したPFCを用いた腸管換気プロトコルによる低酸素血症の処置の結果を示す。

[図12A] 急性呼吸窮迫症候群（ARDS）ブタモデルの肺の外観と組織像を示す。

[図12B] 急性呼吸窮迫症候群（ARDS）ブタモデルに対する腸管換気プロトコルによる処置の結果を示す。

[図13] PFCとしてパーフルブロン（PFB）を用いた腸管換気プロトコルによる低酸素血症の処置の結果を示す。

[図14A] バブリングしたPFCを経口投与したマウスの腸管が、PFDにより膨張していることを示す。

[図14B] PFCを経口投与したマウスの腸管からPFCを回収できることを示す。

[図14C]酸素を溶解したPFCを経口投与したマウスの左室血中の酸素分圧の向上、および二酸化炭素分圧の低下を示す。

発明の詳細な説明

- [0014] 本明細書では、「対象」は、哺乳動物、特に、霊長類、例えば、ヒト、四足動物、例えば、イヌ、ネコ、ハムスター、モルモット、ウマ、ウシ、ヒツジ、ブタ、ラクダ、ヤギ、および鳥類、例えばトリである。対象は、特にヒトである。
- [0015] 本明細書では、「パーフルオロカーボン」とは、炭化水素の水素原子をすべてフッ素原子で置換した分子である。パーフルオロカーボンは、直鎖アルキル、分岐アルキル、およびシクロアルキルを含み得る。パーフルオロカーボンは、1以上の炭素原子が、O、N、およびSからなる群から選択される原子によって置き換えられていてもよい。パーフルオロカーボン(PFC)は、酸素溶解性が高いことで知られる。パーフルオロカーボンは、常温において液体であり得る。パーフルオロカーボンは、水と比較して約20倍以上の酸素ガスを溶存させ得る。
- [0016] 本明細書では、「酸素」は、 O_2 である。酸素ガスは、液体パーフルオロカーボンに対して高い溶解性を示す。大気中では、通常は、酸素は約21%を占める。
- [0017] 本明細書では、「酸素療法」は、対象における呼吸不全を改善することを目的として対象に酸素を供給する処置をいう。
- [0018] 本明細書では、「呼吸不全」は、動脈血ガスが異常な値を示し、それがために生体が正常な機能を営みえない状態と定義される。そのうち、低酸素性呼吸不全(低酸素血症)は、室内気吸入時の動脈血酸素分圧(PaO_2)が60 mmHg(約8,000 Pa)以下となる呼吸器系の機能障害、またはそれに相当する異常状態を意味する。呼吸不全は、I型呼吸不全とII型呼吸不全に大別される。I型呼吸不全は、 PaO_2 が45 mmHg(約6,000 Pa)以下である呼吸不全であり、II型呼吸不全は、 PaO_2 が45 mmHg(約6,000 Pa)を越える呼吸不全である。なお、準呼吸不全は、P

a O₂が60 mmHg（約8,000 Pa）を越え、70 mmHg（約9,333 Pa）以下である状態をいう。1 mmHgは、1 Torrと等しく、または101,325/760 Paと等しい。呼吸不全は、例えば、肺炎（例えば、インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、コロナウイルス、および水痘ウイルスなどによるウイルス性肺炎やインフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌、および肺炎球菌などによる細菌性肺炎、マイコプラズマ、およびクラミジアなどの微生物による非定型肺炎）によって起こり得る。

[0019] 本明細書では、「ガス」とは、気体を意味する。ガスは、ガス形態または液体に溶解した形態を取りうる。但し、本明細書では、断りの無い限り、ガスは、ガス形態の気体を意味する。

[0020] 本明細書では、「酸素を含む液体」とは、O₂を溶解した液体を意味する。

[0021] 本明細書では、「腸管」とは、小腸および大腸を意味する。大腸は、結腸および直腸を含む。本明細書では、大腸内投与、および直腸内投与は、大腸または直腸に穴を開けて体外から投与することを除外しないが、好ましくは肛門を経由した投与であり得る。大腸内投与または直腸内投与は、好ましくは、浣腸デバイスなどの投与デバイスを用いて投与され得る。また、大腸内投与または直腸内投与は、経人工肛門投与（例えば、ストマ経由）であってもよい。

[0022] 本明細書では、経口投与とは、口を経由した投与である。経口投与は、特に限定されないが、通常の経口投与により行うことができる。投与はまた、経鼻経管投与、例えば、経鼻挿入型デバイス（例えば、経鼻経管チューブ等）により行うことができる。経鼻経管投与では、胃に経鼻経管チューブを到達させ、投与物を胃に直接的に投与することができる。

[0023] 本発明の第一の側面によれば、酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む、経口投与用、経鼻経管投与、経胃瘻投与、または腸管内投与用の医薬組成物（特に、大腸内投与用の医薬組成物、より好ましくは直腸内投与用の医薬組成物）が提供される。この側面では、医薬組成物は、液体形態である。以下、本明細書において、腸管内投与用の医薬組成物に関する説明は、経口

投与用、経鼻経管投与用、および経胃瘻投与用の医薬組成物にも適用され得る。

[0024] パーフルオロカーボンは、常温において液体である。パーフルオロカーボンおよびその他の高度レベルにフッ素化された液体は、気体に対する高い親和力を有し、例えば、水よりも20倍以上多く酸素を溶解することができる。PFC液体はまた不活性で毒性はないか低い(Riess, (1984) Artificial Organs, 8: 34-56)。哺乳動物は、長期にわたる影響なしに、酸素化されたパーフルオロカーボンによって呼吸することができ、その後、空気呼吸に戻ることができる(Modell 他、(1970) Federation Proc., 29: 1731-1739; Modell 他、(1976) Chest, 69: 79-81)。ここで、酸素化されたパーフルオロカーボンとは、パーフルオロカーボンの液体に対して酸素バブリングをすることによって、酸素を溶存したパーフルオロカーボンを指す。本発明で使用されるフルオロカーボン分子は直鎖状もしくは分枝鎖状の、または環式の構造を含む種々の構造を有することができる(Riess, (1984) Artificial Organs, 8: 34-56)。好適には、フルオロカーボンは約2、3、4、または5個の炭素原子から約10、12、または14個の炭素原子までを有する。本発明において用いられ得るフルオロカーボン類としては多くのものが挙げられ、パーフルオロカーボンは、パーフルオロカーボンはある程度の不飽和性を有していてもよく、そして臭素または水素原子を有していてもよく、或いはそれらはアミン誘導体であってもよいが、フルオロカーボン類のすべての水素がフッ素で置換されていることが好ましい。フルオロカーボン類にはビス(F-アルキル)エタン類、例えば $C_4F_9=CH_4CF_9$ (時には「F-44E」と表される)、 $i-C_3F_9=CHC_6F_{13}$ (「F-i36E」)、および $C_6F_{13}CH=CHC_6CF_{13}$ (「F-66E」); 環式フルオロカーボン類、例えば $C_{10}F_{18}$ (「F-デカリン」、「パーフルオロデカリン」または「FDC」)、F-アダマンタン (「FA」)、F-メチルアダマン

タン（「FMA」）、F-1,3-ジメチルアダマンタン（「FDMA」）、F-ジ-もしくはF-トリメチルビスクロ[3,3,1]ノナン（「ノナン」）；過フッ素化されたアミン類、例えばF-トリプロピルアミン（「FTPA」）およびF-トリブチルアミン（「FTBA」）、F-4-メチルオクタヒドロキノリジン（「FMOQ」）、F-n-メチルデカヒドロイソキノリン（「FMIQ」）、F-n-メチルデカヒドロキノリン（「FHQ」）、F-n-シクロヘキシルプロリジン（「FCHP」）およびF-2-ブチルテトラヒドロフラン（「FC-75」もしくは「RM101」）、パーフルオロブタン、パーフルオロプロパン、パーフルオロペンタン、パーフルオロヘキサン、パーフルオロヘプタン、またはパーフルオロオクタンが含まれる。線状および分枝鎖状の両方の異性体も意図される。他の適当なフルオロカーボン類は、臭素化されたパーフルオロカーボン類、例えば1-ブromoヘプタデカフルオロオクタン（ $C_8F_{17}Br$ 、「PFOB」、パーフルブロンまたはペルフルブロン）、1-ブromoペンターデカフルオロヘキサン（ $C_6F_{13}Br$ 、「PFHB」）、から選択できる。他の臭素化されたフルオロカーボン類はLongの米国特許第3,975,512号に開示されている。非フッ素置換基を有するフルオロカーボン類、例えば塩化パーフルオロオクチル、水素化パーフルオロオクチル、並びに異なる数の炭素原子、例えば6-12個の炭素原子、を有するものも意図される。本発明に従い意図される他のフルオロカーボン類には、パーフルオロアルキル化されたエーテル類またはポリエーテル類、例えば $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_2OCF(CF_3)_2$ 、 $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_3OCF(CF_3)_2$ 、 $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)F$ 、 $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_2F$ 、 $(C_3F_{13})_2O$ が含まれる。さらに、（化合物が室温で液体である限り）、フルオロカーボン-炭化水素化合物、例えば、一般式 $C_nF_{2n+1}C_{n'}F_{2n'+1}$ 、 $C_nF_{2n+1}OC_{n'}F_{2n'+1}$ 、または $C_nF_{2n+1}CF=CHC_{n'}F_{2n'+1}$ 〔式中、 n および n' は同一もしくは異なるものであり、約1～約10である〕を有する化合物。そのような化合物には、例えば、 $C_8F_{17}C_2H_5$ および $C_6F_{13}C$

$\text{H}=\text{C H C}_6\text{H}_{13}$ が包含される。

[0025] 本発明のある好ましい態様では、パーフルオロカーボン（PFC）は、例えば、パーフルオロオクタン、パーフルオロブチルパーフルオロテトラヒドロフラン、パーフルオロ-1-イソプロポキシヘキサン、パーフルオロ-1,4-ジイソプロポキシブタン、およびオクタデカフルオロデカヒドロナフタレンからなる群から選択される1以上である。他のまたはさらなる態様では、組成物中のPFCは、パーフルオロデカリン（PFD； $\text{C}_{10}\text{F}_{18}$ ）、パーフルブロン（PFB； $\text{C}_8\text{BrF}_{17}$ ）、パーフルオロ-1,3-ジメチルシクロヘキサン、FC-75、パーフルオロオクタン及びパーフルオロ-オクチルブロミドから選択される。いくつかの態様では、PFCは、パーフルオロデカリン、パーフルオロ-1,3-ジメチルシクロヘキサンまたはFC-75などのシクロアルキル基を有するPFCであるか、または、それを含む。

[0026] 本発明によれば、腸管内投与用の医薬組成物は、有効量の酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含有する。ここで有効量とは、腸管内投与（好ましくは、大腸内投与、より好ましくは直腸内投与）されたときに、インタクトな腸管の粘膜から酸素を血中に送り込み、血中の酸素分圧（例えば、動脈内、静脈内、肺動脈内、肺静脈内、または左室内もしくは右室内）を上昇させる量である。

[0027] 本発明によれば、酸素を溶解したパーフルオロカーボンは、血中酸素分圧よりも高い酸素分圧を有する。ヒト成人において酸素分圧100 mmHgでは酸素飽和度は98%程度であり、酸素分圧80 mmHgでは酸素分圧は95%程度であり、酸素分圧60 mmHgでは90%程度である。したがって、酸素を溶解したパーフルオロカーボンは、例えば、100 mmHg以上、150 mmHg以上、200 mmHg以上、または250 mmHg以上の酸素分圧を有していることが好ましい。これにより、腸管ガス換気を、パーフルオロカーボンを用いて達成できると期待できる。ある好ましい態様では、パーフルオロカーボンには、人工的に酸素を溶解させることができる。例え

ば、パーフルオロカーボンへの酸素の溶解は、パーフルオロカーボン溶液に対して酸素ガスをバブリングすることによっても実施し得る。例えば、パーフルオロカーボン中の酸素濃度が飽和するか、飽和酸素濃度の50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上となるまで酸素ガスをバブリングすることができる。バブリングは、パーフルオロカーボン溶液に対して酸素ガスをバブリングする装置を用いて行ってもよい。上記飽和濃度は、室温、かつ大気圧下での濃度とする。例えば、本発明によれば、酸素ガスを含む、ガス形態の組成物（医薬組成物）は、投与前にパーフルオロカーボンに溶解され、その後、対象の腸内に投与され得る。本発明によれば、例えばまた、パーフルオロカーボンを含む医薬組成物は、酸素を溶解しており、または、好ましくは投与前に酸素を溶解され、その後、対象の腸内（好ましくは大腸内、特に直腸内）に投与され得る。または、有効量の酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含有する医薬組成物が提供され、対象の腸内に投与され得る。

[0028] 本発明によれば、例えばまた、パーフルオロカーボンを含む医薬組成物は、酸素を溶解しており、または、好ましくは投与前に酸素を溶解され、その後、対象に経口投与され得る。または、有効量の酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含有する医薬組成物が提供され、対象に経口投与され得る。

[0029] 本発明によれば、例えばまた、パーフルオロカーボンを含む医薬組成物は、酸素を溶解しており、または、好ましくは投与前に酸素を溶解され、その後、対象に経鼻経管投与され得る。または、有効量の酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含有する医薬組成物が提供され、対象に経鼻経管投与され得る。経鼻経管投与は、胃中への投与であり得る。

[0030] ある好ましい態様では、パーフルオロカーボンは、大気（酸素濃度約21%）下において250 mmHg以上の酸素分圧を有し、したがって、大気下で維持された（または大気下で酸素を溶存させた）パーフルオロカーボンは、本発明に用い得る。

[0031] 本発明の腸管内投与用の医薬組成物（好ましくは、大腸内投与用の医薬組

成物、より好ましくは直腸内投与用の医薬組成物）が、対象の腸管内（好ましくは、大腸内）に投与されると、パーフルオロカーボンに溶存した酸素が腸管の粘膜を透過して、血中に溶存酸素を移行させる。これにより、対象の血中酸素分圧が改善される。従って、本発明の腸管内投与用の医薬組成物（好ましくは、大腸内投与用の医薬組成物、より好ましくは直腸内投与用の医薬組成物）は、低酸素血症を処置することに用いられ得る。医薬組成物の投与対象は、例えば、動脈血酸素飽和度が90以下、85以下、80以下、75以下、70以下、65以下、または60以下である患者であり得る。また、本発明の腸管内投与用の医薬組成物（好ましくは、大腸内投与用の医薬組成物、より好ましくは直腸内投与用の医薬組成物）が、対象の腸管内（好ましくは、大腸内）に投与されると、血中に溶解したガス（特に、二酸化炭素）がパーフルオロカーボンに吸着され、血中の二酸化炭素濃度が低下する。したがって、本発明の本発明の腸管内投与用の医薬組成物（好ましくは、大腸内投与用の医薬組成物、より好ましくは直腸内投与用の医薬組成物）は、血中ガス濃度（特に、血中二酸化炭素濃度）を低下させることに用いられ得る。医薬組成物の対象は、例えば、動脈血二酸化炭素分圧（ P_{aCO_2} ）が $>45\text{ mmHg}$ である患者であり得る。喘息や慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの気道が閉塞する病態を伴う疾患では、二酸化炭素を十分に排泄できず、血中二酸化炭素分圧が上昇しうる。したがって、本発明の医薬組成物は、これらの血中二酸化炭素分圧（例えば、 45 mmHg を超える）の上昇を伴う疾患（または状態）を処置することに用いることができる。ある態様では、本発明の腸管内投与用の医薬組成物は、単回投与、複数回投与、または連続投与をされうる。連続投与は、投与したPFCを回収しながら新しいPFCを投与することにより行ってもよい。二酸化炭素分圧を低下させることに用いる場合には、PFCは更なる酸素化をされていなくてもよい。

[0032] また、低酸素血症は、呼吸不全の対象において誘発される。従って、本発明の腸管内投与用の医薬組成物（好ましくは、大腸内投与用の医薬組成物、より好ましくは直腸内投与用の医薬組成物）は、対象において、呼吸不全を

処置することに用いられ得る。また、本発明の腸管内投与用の医薬組成物（好ましくは、大腸内投与用の医薬組成物、より好ましくは直腸内投与用の医薬組成物）は、呼吸不全を有する対象において、低酸素血症を処置することに用いられ得る。このように、本発明の腸管内投与用の医薬組成物（好ましくは、大腸内投与用の医薬組成物、より好ましくは直腸内投与用の医薬組成物）は、対象の血液に酸素を供給することに用いるためのものであり得る。

[0033] 第一の側面の医薬組成物は、投与対象の腸管を粘膜剥離することを必要としない。

[0034] 本発明の腸管内投与用の医薬組成物は、液体の製剤である。本発明の腸管内投与用の医薬組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含んでもよい。

[0035] ある態様では、酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む医薬組成物は、ヒトに対して経口投与され得る。ある態様では、酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む医薬組成物は、ヒトに対してその胃に経鼻経管投与され得る。ある態様では、酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む医薬組成物は、ヒトに対して直腸内投与され得る。ある好ましい態様では、投与は、ヒトの血中酸素分圧を上昇させ、および／または血中二酸化炭素分圧を低下させうる。

[0036] ある態様では、酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む医薬組成物は、大気中で維持されたパーフルオロカーボンであり得、ヒトに対して経口投与され得る。ある態様では、酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む医薬組成物は、酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む医薬組成物は、大気中で維持されたパーフルオロカーボンであり得、ヒトに対してその胃に経鼻経管投与され得る。ある態様では、酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む医薬組成物は、大気中で維持されたパーフルオロカーボンであり得、酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む医薬組成物は、ヒトに対して直腸内投与され得る。ある好ましい態様では、投与は、ヒトの血中酸素分圧を上昇させ、および／または血中二酸化炭素分圧を低下させうる。

- [0037] ある態様では、酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む医薬組成物は、人工的に酸素化されている。好ましい態様では、人工的な酸素化はパーフルオロカーボンを含む液体に対する酸素バブリングにより行われ得る。ある態様では、このような医薬組成物は、ヒトに対して経口投与され得る。ある態様では、このような医薬組成物は、ヒトに対してその胃に経鼻経管投与され得る。ある態様では、このような医薬組成物は、ヒトに対して直腸内投与され得る。ある好ましい態様では、投与は、ヒトの血中酸素分圧を上昇させ、および／または血中二酸化炭素分圧を低下させうる。
- [0038] ある好ましい態様では、パーフルオロカーボンは、パーフルオロデカリンであり得る。ある好ましい態様では、パーフルオロカーボンは、パーフルブロンであり得る。
- [0039] 本発明の腸管内投与用の医薬組成物は、腸管投与用の投与デバイス（好ましくは、大腸内投与用の投与デバイス、より好ましくは、直腸内投与用の投与デバイス）に搭載されていてもよい。腸管投与用の投与デバイス（好ましくは、大腸内投与用の投与デバイス、より好ましくは、直腸内投与用の投与デバイス）は、イチジク型容器を有する浣腸（例えば、図5参照）またはジャバラ型容器を有する浣腸（例えば、図6参照）であり得る。
- [0040] 図5に示されるように、イチジク型容器を有する浣腸10は、ノズル1とイチジク型容器2を有する。本発明の腸管内投与用の医薬組成物（好ましくは、大腸内投与用の医薬組成物、より好ましくは直腸内投与用の医薬組成物）は、イチジク型容器2の内部に保存されている。イチジク型容器を有する浣腸10は、ノズル1中に逆流防止弁をさらに備えていてもよい。イチジク型容器を有する浣腸10は、使用時には、使用者が弾力性を有するイチジク型容器2をつまんでその内容物を腸管内に押し出すことができる。
- [0041] 図6に示されるように、ジャバラ型容器を有する浣腸20は、ノズル21とジャバラ型容器23を有し、好ましくは、逆流防止弁22を備えている。本発明の腸管内投与用の医薬組成物（好ましくは、大腸内投与用の医薬組成物、より好ましくは直腸内投与用の医薬組成物）は、ジャバラ型容器23の

内部に保存されている。ジャバラ型容器を有する浣腸20は、使用時には、使用者が弾力性を有するジャバラ型容器23をつまんでその内容物を腸管内（好ましくは、大腸内、より好ましくは直腸内）に押し出すことができる。

[0042] このように、本発明によれば、本発明の医薬組成物は、腸管内投与用の投与デバイス（好ましくは、大腸内投与用の投与デバイス、より好ましくは、直腸内投与用の投与デバイス）として製剤化され得る。本発明は、本発明の医薬組成物を含む、腸管投与用の投与デバイス（好ましくは、大腸内投与用の投与デバイス、より好ましくは、直腸内投与用の投与デバイス）が提供される。

[0043] また、本発明の医薬組成物は、腸管（例えば大腸内、好ましくは直腸内）に留置されたチューブを有する投与用デバイス（例えば、Elemental Diet Tube（EDチューブ）、マーゲンチューブおよびイレウス管などの経鼻挿入型のチューブを備えた投与用デバイス、および、イレウス管などの経肛門挿入型のチューブを備えた投与用デバイスを用いて対象に投与することができる。また、本発明の医薬組成物は、胃瘻を通して胃に直接投与されてもよい。胃瘻を通しての投与（経胃瘻投与）は、胃瘻チューブなどを用いて行うことができる。また、大腸内投与または直腸内投与は、経人工肛門投与（例えば、ストマ経由）であってもよい。

[0044] また、本発明の第二の側面では、酸素ガスを含む、腸管投与用（好ましくは、大腸内投与用より好ましくは直腸内投与用）のガス形態の医薬組成物が提供される。本発明の腸管投与用（好ましくは、大腸内投与用より好ましくは直腸内投与用）のガス形態の医薬組成物は、パーフルオロカーボンを含まない。本発明の腸管投与用（好ましくは、大腸内投与用より好ましくは直腸内投与用）のガス形態の医薬組成物は、対象に腸管内投与したときに、当該対象の血中酸素分圧を改善するのに十分な濃度および量の酸素を含む。ガス形態の医薬組成物は、本発明の医薬用途に適したガス組成を有する。

[0045] 第二の側面による本発明の医薬組成物は、粘膜除去された腸管（好ましくは、大腸、特に遠位腸、または直腸）を有する対象に好ましく投与され得る。

。ここで粘膜除去とは、腸管の少なくとも一部（すなわち、医薬組成物が接触する部分の全体またはその一部）において粘膜除去または剥離がなされていることを意味する。これにより、パーフルオロカーボンを用いずに、ガスの形態で酸素を腸管から投与して、対象の血中酸素分圧を向上させることができる。

[0046] 粘膜除去は、対象の年齢、体重、伸長、性別等に鑑みて医師が適宜処置し得る。

[0047] 第二の側面による本発明の医薬組成物は、PFCで腸管（好ましくは大腸、より好ましくは直腸）を被覆した対象に好ましく投与され得る。ここでPFCで腸管（好ましくは、大腸）を被覆するとは、腸管（好ましくは大腸、より好ましくは直腸）の少なくとも一部（すなわち、医薬組成物が接触する部分の全体またはその一部）がPFCで被覆されていることを意味する。PFCを腸管（好ましくは大腸、より好ましくは直腸）表面に被覆した上で、酸素を腸管に送り込むことで、酸素はPFCに溶解込む。そして、第一の側面による本発明の医薬組成物と類似した作用を発揮して、対象の酸素飽和度を向上させる効果が期待できる。この側面において、パーフルオロカーボンを含む、大腸内投与用の組成物が好ましく用いられ得、対象の腸管をパーフルオロカーボンで被覆することができる。

[0048] 第二の側面による本発明の医薬組成物は、低酸素血症を処置することに用いられ得る。第二の側面による本発明の医薬組成物は、低酸素虚血を処置することに用いられ得る。

[0049] また、低酸素血症は、呼吸不全の対象において誘発される。従って、第二の側面による本発明の医薬組成物は、対象において、呼吸不全を処置することに用いられ得る。また、第二の側面による本発明の医薬組成物は、呼吸不全を有する対象において、低酸素血症を処置することに用いられ得る。このように、第二の側面による本発明の医薬組成物は、対象の血液に酸素を供給することに用いるためのものであり得る。

[0050] 第二の側面による本発明の医薬組成物は、有害にならない限り、酸素以外

に窒素などの他の気体を含んでいてもよい。

[0051] 第二の側面による本発明の医薬組成物は、腸管（好ましくは大腸、より好ましくは直腸）に留置されたチューブを有する投与用デバイス（例えば、Elemental Diet Tube（EDチューブ）、マーゲンチューブおよびイレウス管などの経鼻挿入型のチューブを備えた投与用デバイス、および、イレウス管などの経肛門挿入型のチューブを備えた投与用デバイスを用いて対象に投与することができる。また、本発明の医薬組成物は、胃瘻を通して胃に直接投与されてもよい。胃瘻を通しての投与（経胃瘻投与）は、胃瘻チューブなどを用いて行うことができる。また、大腸内投与または直腸内投与は、経人工肛門投与（例えば、ストマ経由）であってもよい。

[0052] 第一の側面および／または第二の側面による本発明の医薬組成物を投与するためには、腸管に留置されたチューブを有する投与制御装置30を用いることができる。投与制御装置30は、図7に示されるように、本発明の医薬組成物を（送出部31に向けて）管に送出するための送出部31と患者の血中の酸素飽和度に基づいて送出部31による送出の速度を制御する制御部32とを備えていることができる。血中の酸素飽和度は、当業者に知られる様々な方法（例えば、赤色光および赤外光を指先に照射して指先を透過した光における吸収波長から動脈血中の酸素飽和度を測定する測定器を用いることができる）が知られている。したがって、本発明によれば、本発明の医薬組成物を管に送出するための送出部31と患者の血中の酸素飽和度に基づいて送出部31による送出の速度を制御する制御部32とを備えた、本発明の医薬組成物の投与制御装置（以下、「本発明の投与制御装置」という）が提供される。

[0053] 本発明の投与制御装置は、血中酸素モニターからの酸素飽和度に関する情報を受信する受信部33をさらに備えている。受信部33で受信した酸素飽和度に関する情報に基づいて、酸素飽和度が所定の値未満（または以下）となった場合に制御部32は、送出の速度を高める信号を送出部31に送信し得る。受信部33で受信した酸素飽和度に関する情報に基づいて、酸素飽和

度が所定の値以上となった場合（または所定の値を超えた場合）に制御部 32 は、送出の速度を低下させる信号を送出部 31 に送信し得る。また、本発明の投与制御装置において、受信部 33 は、腸管内圧（特に大腸内の腸管内圧）に関する情報をさらに受信してもよい（ここで、酸素飽和度に関する情報の受信部と腸管内圧に関する情報の受信部が別体である場合を除外しない）。腸管内圧が規定値よりも大きくなった場合または送液中に腸管内圧が上昇し始めた場合には、受信部 33 が受信した腸管内圧の情報に基づいて、制御部 32 は、送出速度を高める信号の送出部への送信を停止する、または送出速度を低下させる信号を送出部 31 に送信し得る。また、腸管内圧が規定値よりも小さくなった場合には、制御部 32 は、送出速度を上昇させる信号を送出部 31 に送信し得る。あるいは、送出速度を高める信号を受信した送出部 31 は、送出速度を向上させるように構成され得る。ここで、制御部 32 は、対象の酸素飽和度および／または腸管内圧との関係から、送出部 31 に送出速度を高める信号を送るか、送出速度を低下させる信号を送るかを決定することができる。また、送出速度を低下させる信号を受信した送出部 31 は、送出速度を低下させるように構成され得る。受信部 33 は、血中酸素モニターと物理的にケーブル等により連結され、ケーブル等を通して信号を受信してもよいし、または、酸素モニターからの信号を電波信号を介して受信してもよい。送出部 31 からは送出口 34 を経由して本発明の医薬組成物が投与制御装置から駆出される。駆出された医薬組成物は、管を備えた投与デバイスもしくは、送出口を接続可能な投与デバイスを介して腸内に投与され得る。通常投与デバイスは、投与制御装置とは別体に構成され、使用時に投与制御装置と連結されて用いられ得る。このようにして、本発明の投与制御装置 30 は、対象の血中の酸素飽和度を一定以上に保つように、および／または、対象の腸管内圧を一定値以下に保つように、作動させることができる。なお、適切な血中酸素飽和度および腸管内圧は、医師が適宜決定することができ、通常は、腸管内圧が一定以上になった場合または当該腸管内圧が上昇した場合（または上昇しはじめた場合）には、酸素飽和度が規定値以下

であっても医薬の腸管内投与速度を増加させることは好ましくない。本発明では、上記のような本発明の投与制御装置の作動方法もまた提供される。投与デバイスは、大腸内の腸管内圧を測定するセンサーを備えていてもよく、センサーによる測定値は、上記投与制御装置の受信部33に送信され得る。ある好ましい態様では、腸管は大腸、より好ましくは直腸である。

[0054] 酸素飽和度に関する所定の値は、例えば、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、または90%以上の値とすることができ、例えば、91%以上、92%以上、93%以上、94%以上、95%以上または96%以上の値とすることができる。

[0055] 本発明の投与制御装置30は、本発明の医薬組成物を格納できる格納部35を有していてもよい。送液部31は、格納部35に格納された医薬を送液口（または送気口）34を経由して投与デバイスから駆出することができる。送液口（または送気口）34には、例えば、腸管（好ましくは大腸、より好ましくは直腸）に留置されたチューブを有する投与用デバイスを接続して用いることができる。格納部35は、投与デバイス内に図示されているが、必ずしもデバイス内に含まれる必要は無く、デバイスと連結されていさえすればよい。また、投与デバイス30は、格納部35を備えている必要はなく、例えば、本発明の医薬組成物を含む容器（例えば、保存容器）カートリッジを格納部35として投与デバイスに接続して用いてもよい。この場合、本発明の医薬組成物を含む容器（例えば、保存容器）カートリッジ内の医薬が消費されると、新しい医薬組成物を含む容器カートリッジに差し替えられることとなる。あるいは、医薬は、酸素ガスとパーフルオロカーボンとを混合することによって、用事調製され、格納部35に供給されてもよい。

[0056] 対象は、第一の側面による本発明の医薬組成物と第二の側面による本発明の医薬組成物のいずれか、または両方を投与され得る。この場合、第一の側面による本発明の医薬組成物と第二の側面による本発明の医薬組成物とは同時に投与されても、逐次的に投与されてもよい。逐次的に投与される場合には、第一の側面による本発明の医薬組成物が先に投与され、その後第二の側

面による本発明の医薬組成物が投与されてもよいし、第二の側面による本発明の医薬組成物が先に投与され、その後第一の側面による本発明の医薬組成物が投与されてもよい。あるいは、第一の側面による本発明の医薬組成物と第二の側面による本発明の医薬組成物との投与を含む投与サイクルが実施されてもよい。なお、第一の側面による本発明の医薬組成物が先に投与され、その後第二の側面による本発明の医薬組成物が投与される場合には、第一の側面による本発明の医薬組成物中のPFCが腸管内壁（好ましくは大腸内壁、より好ましくは直腸内壁）を被覆している間に、第二の側面による本発明の医薬組成物を腸管内投与（好ましくは大腸内投与、より好ましくは直腸内投与）することで、第二の側面による本発明の医薬組成物による効果を高めることができる。

[0057] 第一の側面による本発明の医薬組成物と第二の側面による本発明の医薬組成物の両方を腸管に留置されたチューブを介して投与用デバイスによって投与する場合には、図8に示されるように、チューブ41と、チューブを直腸内に固定するためのバルーン42と、液体投与用ポート43と、ガス投与用ポート44と、直腸内の排泄物等を回収するための回収容器45とを備える投与デバイス40を用いることができる。投与デバイス40は、腸内の圧力を調整するための圧力調整ポート46を有していてもよい。圧力調整ポート46は、バルブによって腸内の圧力を適正に制御することができる。そのような投与デバイスとしては、例えば、フレキシシールのような液体および気体を同時投与可能なデバイスを用いることができる。バルーンは、挿入時には体積が小さくっており、チューブ41が挿入された後に、空気等により膨らませることができる。

[0058] 投与デバイス40を用いれば、第一の側面による本発明の医薬組成物と第二の側面による本発明の医薬組成物を同時にまたは逐次的に対象に投与することができる。

[0059] 当業者であれば、患者の血中酸素分圧や酸素飽和度に基づいて本発明の医薬組成物の投与量や投与時間を適宜調整することができるであろう。また、

当業者であれば、その他の呼吸不全の処置に用いられる人工呼吸器およびECMOなどを併用することもできる。

[0060] 本発明のさらなる側面では、

対象に酸素を投与する方法であって、

当該対象に酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む、腸管内投与用の医薬組成物（例えば、第一の側面の医薬組成物）を投与することを含む、方法が提供される。好ましい態様では、酸素は、対象の腸管内、特に、大腸または直腸に投与される。

[0061] 本発明のさらなる側面では、

低酸素血症を、その必要のある対象において処置する方法であって、

当該対象に酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む、腸管内投与用の医薬組成物（例えば、第一の側面の医薬組成物）を投与することを含む、方法が提供される。好ましい態様では、酸素は、対象の腸管内、特に、大腸または直腸に投与される。

[0062] この側面において、対象は、例えば、以下の表 1 に記載の疾患を有し得る。

[表1]

表1：酸素投与の対象となり得る対象が有する疾患の例

疾患領域	対象となる疾患
内科的疾患	市中肺炎、誤嚥性肺炎、院内肺炎、COVID-19 肺炎 (特に、対象疾患となる急性呼吸不全を来す重症肺炎、急性呼吸窮迫症候群の患者数は年間 3 万人)
救急・麻酔/集中治療領域疾患	挿管困難症となりうる病態： ・感染症（感染性咽頭頭蓋炎、肺炎など） ・腫瘍（喉頭腫瘍、縦隔腫瘍） ・外傷（異物、脊椎損傷、頭蓋底骨折など） ・頭頸部の関節の異常（関節リウマチなど） ・その他（肥満、甲状腺機能低下症など）
肺移植適応疾患	・特発性肺動脈性肺高血圧症 (患者数 2014 年 2299 人) ・特発性肺線維症（患者数約 15000 人） ・慢性閉塞性肺疾患（2014 年 26 万 1 千人） ・気管支拡張症（約 25000 人）など

- [0063] 本発明のさらなる側面では、
呼吸不全を、その必要のある対象において処置する方法であって、
当該対象に酸素を溶解したパーフルオロカーボンを含む、腸管内投与用の
医薬組成物（例えば、第一の側面の医薬組成物）を投与することを含む、方
法が提供される。好ましい態様では、酸素は、対象の腸管内、特に、大腸ま
たは直腸に投与される。
- [0064] 本発明のある態様では、呼吸不全は、I 型呼吸不全であり得る。ある態様
では、呼吸不全は、肺炎であり得る。ある態様では、肺炎は、例えば、感染
症による肺炎であり得、コロナウイルス感染症（例えば、SARS-CoV
-2 によるウイルス感染症）による肺炎であり得る。
- [0065] 本発明のさらなる側面では、
対象において血中二酸化炭素分圧を低下させる方法であって、
腸管の粘膜が除去された対象の腸管に、パーフルオロカーボンまたは酸素

を溶解したパーフルオロカーボン（例えば、第一の側面の医薬組成物）を投与することを含む、方法が提供される。好ましい態様では、腸管は、大腸または直腸であり得る。

[0066] 本発明のさらなる側面では、
対象に酸素を投与する方法であって、
腸管の粘膜が除去された対象の腸管に、酸素ガス（例えば、第二の側面の医薬組成物）を投与することを含む、方法が提供される。好ましい態様では、酸素は、対象の大腸または直腸に投与される。

[0067] 本発明のさらなる側面では、
低酸素血症を、その必要のある対象において処置する方法であって、
腸管の粘膜が除去された対象の腸管に、酸素ガス（例えば、第二の側面の医薬組成物）を投与することを含む、方法が提供される。好ましい態様では、腸管は、大腸または直腸であり得る。

[0068] 本発明のさらなる側面では、
呼吸不全を、その必要のある対象において処置する方法であって、
腸管の粘膜が除去された対象の腸管に、酸素ガス（例えば、第二の側面の医薬組成物）を投与することを含む、方法が提供される。好ましい態様では、腸管は、大腸または直腸であり得る。

[0069] 本発明のある態様では、呼吸不全は、1型呼吸不全であり得る。本発明のある態様では、酸素ガス（例えば、第二の側面の医薬組成物）を投与することを含む本発明の方法は、対象の腸管の粘膜を除去することをさらに含んでもよい。好ましい態様では、腸管は、大腸または直腸であり得る。

[0070] 本発明のさらなる側面では、
対象において血中二酸化炭素分圧を低下させる方法であって、
腸管の粘膜がパーフルオロカーボンで被覆された対象の腸管に、酸素ガス（例えば、第二の側面の医薬組成物）を投与することを含む、方法が提供される。好ましい態様では、腸管は、大腸または直腸であり得る。

[0071] 本発明のさらなる側面では、

対象に酸素を投与する方法であって、

腸管の粘膜がパーフルオロカーボンで被覆された対象の腸管に、酸素ガス（例えば、第二の側面の医薬組成物）を投与することを含む、方法が提供される。好ましい態様では、酸素は、対象の大腸または直腸に投与される。

[0072] 本発明のさらなる側面では、

低酸素血症を、その必要のある対象において処置する方法であって、

腸管の粘膜がパーフルオロカーボンで被覆された対象の腸管に、酸素ガス（例えば、第二の側面の医薬組成物）を投与することを含む、方法が提供される。好ましい態様では、腸管は、大腸または直腸であり得る。

[0073] 本発明のさらなる側面では、

呼吸不全を、その必要のある対象において処置する方法であって、

腸管の粘膜がパーフルオロカーボンで被覆された対象の腸管に、酸素ガス（例えば、第二の側面の医薬組成物）を投与することを含む、方法が提供される。好ましい態様では、腸管は、大腸または直腸であり得る。

[0074] 本発明のある態様では、呼吸不全は、1型呼吸不全であり得る。本発明のある態様では、酸素ガス（例えば、第二の側面の医薬組成物）を投与することを含む本発明の方法は、対象の腸管の粘膜をパーフルオロカーボンにより被覆することをさらに含んでもよい。好ましい態様では、腸管は、大腸または直腸であり得る。

[0075] 本発明のさらなる側面では、

対象において血中二酸化炭素分圧を低下させる方法であって、

腸管の粘膜がパーフルオロカーボンで被覆された対象の腸管に、酸素ガス（例えば、第二の側面の医薬組成物）を投与することを含む、方法が提供される。好ましい態様では、腸管は、大腸または直腸であり得る。

[0076] 上記において、腸管の粘膜の被覆は、全体的または部分的であり得る。腸管は、特に直腸であり得、被覆は、直腸の粘膜の全体または部分的になされ得る。

[0077] 本発明のさらなる側面では、上記方法において用いるための、酸素ガスを

含む組成物が提供され得る。

[0078] 本発明のさらなる側面では、上記方法において用いるための、パーフルオロカーボンを含む組成物が提供され得る。

[0079] 本発明のさらなる側面では、上記方法において用いるための、酸素ガスを溶解したパーフルオロカーボンを含む組成物が提供され得る。

[0080] 本発明のさらなる側面では、酸素を溶解したパーフルオロカーボンの、腸管内投与用（好ましくは大腸内投与用、より好ましくは直腸内投与用）の医薬組成物の製造における使用が提供される。本発明の腸管内投与用（好ましくは大腸内投与用、より好ましくは直腸内投与用）の医薬組成物は、低酸素血症を処置することに用いられ得る。また、本発明の腸管内投与用（好ましくは大腸内投与用、より好ましくは直腸内投与用）の医薬組成物は、対象において、呼吸不全を処置することに用いられ得る。また、本発明の腸管内投与用（好ましくは大腸内投与用、より好ましくは直腸内投与用）の医薬組成物は、呼吸不全を有する対象において、低酸素血症を処置することに用いられ得る。このように、本発明の腸管内投与用（好ましくは大腸内投与用、より好ましくは直腸内投与用）の医薬組成物は、対象の血液に酸素を供給することに用いるためのものであり得る。

[0081] 本発明のさらなる側面では、腸管内投与用（好ましくは大腸内投与用、より好ましくは直腸内投与用）の酸素を溶解したパーフルオロカーボンが提供される。本発明の酸素を溶解したパーフルオロカーボンは、低酸素血症を処置することに用いられ得る。また、本発明の酸素を溶解したパーフルオロカーボンは、対象において、呼吸不全を処置することに用いられ得る。また、本発明の酸素を溶解したパーフルオロカーボンは、呼吸不全を有する対象において、低酸素血症を処置することに用いられ得る。このように、本発明の酸素を溶解したパーフルオロカーボンは、対象の血液に酸素を供給することに用いるためのものであり得る。

[0082] 本発明のさらなる側面では、腸管内投与用（好ましくは大腸内投与用、より好ましくは直腸内投与用）のガス形態の医薬組成物の製造における酸素ガ

スの使用が提供される。本発明の腸管内投与用（好ましくは大腸内投与用、より好ましくは直腸内投与用）のガス形態の医薬組成物は、低酸素血症を処置することに用いられ得る。また、本発明の腸管内投与用（好ましくは大腸内投与用、より好ましくは直腸内投与用）のガス形態の医薬組成物は、対象において、呼吸不全を処置することに用いられ得る。また、本発明の腸管内投与用（好ましくは大腸内投与用、より好ましくは直腸内投与用）のガス形態の医薬組成物は、呼吸不全を有する対象において、低酸素血症を処置することに用いられ得る。また、本発明の腸管内投与用（好ましくは大腸内投与用、より好ましくは直腸内投与用）のガス形態の医薬組成物は、対象において血中二酸化炭素分圧を低下させることに用いられ得る。このように、本発明の腸管内投与用（好ましくは大腸内投与用、より好ましくは直腸内投与用）のガス形態の医薬組成物は、対象の血液に酸素を供給することに用いるためのものであり得る。

[0083] 本発明のさらなる側面では、腸管内投与用（好ましくは大腸内投与用、より好ましくは直腸内投与用）の酸素ガスが提供される。本発明の酸素ガスは、低酸素血症を処置することに用いられ得る。また、本発明の酸素ガスは、対象において、呼吸不全を処置することに用いられ得る。また、本発明の酸素ガスは、呼吸不全を有する対象において、低酸素血症を処置することに用いられ得る。このように、本発明の酸素ガスは、対象の血液に酸素を供給することに用いるためのものであり得る。

[0084] 本発明の第一の側面および第二の側面の医薬組成物は、対象の血中酸素分圧を 60 mmHg 以上に保つように対象に投与することができる。本発明の第一の側面および第二の側面の医薬組成物は、対象に 1 日 1 回、または複数回投与することができる。本発明の第一の側面および第二の側面の医薬組成物は、人工呼吸器および人工肺（例えば、体外膜式人工肺）による人工呼吸と併用することができる。

実施例

[0085] [方法]

動物

C57BL/6Jマウスは、SLC（静岡、日本）から購入した。これらのマウスは、12時間の明暗サイクルと水と食物への自由なアクセスを持つ病原体のない環境で飼育された。すべての動物飼育および実験は、機関および国のガイドライン（文部科学省）に準拠して実施し、京都大学の動物飼育委員会（認可番号：Med Kyō 19583）の承認を得た。

[0086] 腸内ガスの換気

大腸に純粋な酸素を直接投与する腸管ガス換気（IGV）システムを設計した。まず、6種類の腸管擦過法を初期評価した（表1参照）。マウスを8グループに無作為に割り付けた（表1）。グループ1、シャム（ $n=3$ ）；グループ2、非擦過（ $n=3$ ）；グループ3、2%デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）を5日間経口投与（ $n=5$ ）；グループ4、2%DSSを5日間腸管投与（ $n=5$ ）。グループ5は、2%DSSを5日間経口投与し、その後、塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）を腸管あたり1回注入した（ $n=6$ ）；グループ6は、軽度の機械的粘膜剥離（ $n=10$ ）；グループ7は、中等度の機械的粘膜剥離（ $n=10$ ）；およびグループ8は、重度の機械的粘膜剥離（ $n=5$ ）であった。グループ1～グループ8については、ケタミン（ $80\sim100\text{ mg/kg}$ ）とキシラジン（ 10 mg/kg ）の麻酔下で皮膚切開を行い、採血を行った。腸内に4cmの範囲で大腸あたりの純粋な酸素を投与し、グループ2～8では下大静脈内の酸素量を推定した。また、グループ1については静脈ガスの分析を行い、グループ5についてはbFGF注射後3日後の静脈ガスの分析を行った。機械的グループでは、麻酔下（表1参照）で腸粘膜の擦過を行い、歯間ブラシを用いた機械的なブラッシングを所定の時間、腸の長さに亘って誘導した。グループ9～グループ11では、人工換気（換気 $500\mu\text{l/回}$ 、呼吸レート $100\sim120$ 呼吸/分、ピープ $2\text{ cmH}_2\text{O}$ ）を行った。マウスを3グループに無作為に割り付けた。グループ9、シャムグループ（ $n=10$ ）；グループ10、非擦過性腸管ガス換気グループ（非擦過性IGVグループ、 $n=7$ ）；グループ11

、粘膜擦過性腸管ガス換気グループ（中等度擦過性 IGV グループ、 $n = 1$ ）の 3 グループに無作為に割り付けた。

[0087] [表2]

表 2 : 各グループの一覧

		IGV	ILV	粘膜剥離	追加の条件	FiO ₂	気道換気	評価	図番号
IGV	グループ1 (Sham)	-	-	-	-	0.21	-	静脈酸素化 (IVC), histopathology	1C, 4A
	グループ2	+	-	-	-	0.21	-	静脈酸素化 (IVC)	4A
	グループ3	+	-	化学的	経口DSS	0.21	-	静脈酸素化 (IVC)	4A
	グループ4	+	-	化学的	直腸DSS	0.21	-	静脈酸素化 (IVC)	4A
	グループ5	+	-	化学的	経口DSS + bFGF	0.21	-	静脈酸素化 (IVC)	4A
	グループ6	+	-	機械的	軽度の粘膜剥離	0.21	-	静脈酸素化 (IVC)	4A
	グループ7	+	-	機械的	中等度の粘膜剥離	0.21	-	静脈酸素化 (IVC), histopathology	1C, 4A, 4B
	グループ8	+	-	機械的	重度の粘膜剥離	0.21	-	静脈酸素化 (IVC)	4A
	グループ9 (Sham)	-	-	-	-	0.21	+	静脈酸素化 (IVC)	2B
	グループ10	+	-	-	-	0.21	+	静脈酸素化 (IVC)	2B
	グループ11	+	-	機械的	軽度の粘膜剥離	0.21	+	静脈酸素化 (IVC)	2B
ILV	グループ12	-	+	-	PFC (120 min)	0.21	+	静脈酸素化 (IVC)	3C
呼吸不全 モデル	グループ13	-	-	-	-	0.1	+	動脈酸素化 (左室)	2C
	グループ14	+	-	機械的	軽度の粘膜剥離	0.1	+	動脈酸素化 (左室)	2C
	グループ15	-	-	-	-	0.08	+	生存率	2A
	グループ16	+	-	-	-	0.08	+	生存率	2A
	グループ17	+	-	機械的	軽度の粘膜剥離	0.08	+	生存率	2A
	グループ18	-	+	-	PFC (60 min)	0.1	+	動脈酸素化 (左室)	3D
	グループ19	-	+	-	PFC (120 min)	0.1	+	動脈酸素化 (左室)	3D

[0088] 腸管ガス換気（腸液換気）

液体パーフルオロカーボン（PFC）¹²⁻¹⁶を用いて腸管ガス換気（ILV）システムを開発した。マウスをシャムグループ（グループ9、 $n = 10$ ）と腸管ガス換気グループ（グループ12、 $n = 12$ ）の2グループに無作為に割り付けた。腸管ガス換気（ILV）は、PFC（オクタデカフルオロデカヒドロナフタレン、和光純薬、大阪府、日本）に純粋な酸素を45分間バブリングして酸素を溶解させた。1 mLのPFCをマウス腸管経路で投与し、120分後に右腎静脈レベルの下大静脈内の酸素分圧を解析した。

[0089] IGVとILVによる呼吸不全の回復

IGV実験では、動物を2つのグループに無作為に割り付けた（表1）。グループ13、非腸管換気グループ（シャムグループ、 $n = 4$ ）；グループ1

4、粘膜の擦過を伴う腸管ガス換気グループ（中等度の擦過、IGVグループ、 $n=4$ ）。麻酔下で皮膚と気管を切開し、上記のように機械的換気を行った。グループ14については、純粋な酸素を腸管腔内に投与した。また、人工換気の10分後に低酸素（ $F i O_2 = 0.10$ ）をマウスの気道に投与し、低酸素投与の10分後に心臓の左心室の酸素分圧を推定した。生存実験は、 $F i O_2 = 0.10$ が致死量以下であるため $F i O_2 = 0.08$ 条件で行った。動物を3グループに無作為に割り付けた（表1）。グループ15、シャムグループ（ $n=3$ ）；グループ16、腸管ガス換気グループ（非粘膜剥離IGV、 $n=3$ ）；グループ17、粘膜剥離腸管ガス換気グループ（中等度粘膜剥離IGV、 $n=4$ ）の3グループに無作為に割り付けた。グループ15、16、17の間で生存率を比較した。

ILV実験については、マウスをシャムグループ（グループ13、 $n=4$ ）とILVグループ（グループ18、 $n=4$ ；グループ19、 $n=4$ ）の2グループに無作為に割り付けた。PFCは前述のようにマウス腸管を介して与え、60分後と120分後に低酸素吸入下の心臓左心室の酸素分圧を分析した（ $F i O_2 = 0.10$ 、吸入時間；10分）。

[0090] 行動分析

ILVで処理した低酸素マウスの行動改善を分析した。各マウスの移動性は、フィット楕円（セントロイド位置（ x 、 y ））からの2つのパラメータのセットによってモニターした。これらのパラメータを用いて、対照グループと治療グループ（両方とも $n=3$ ）のマウスの歩行距離を20秒ごとに計算した。合計で5分間、各マウスの歩行行動を観察した。治療グループでは上記のように O_2 標識パーフルオロカーボンを使用し、腸管注射から120分後に低酸素吸入（ $F i O_2 = 0.10$ ）を行った（図4A）。

[0091] ヘマトキシリンエオシン染色

ドジョウの成体である*Misgurnus anguillicaudatus*（平均体長約15cm）を株式会社名東水園（愛知県）から購入した。C57BL/6Jマウスおよび成体ドジョウの腸を分析した。マウスの腸は

、非腸管呼吸グループ（グループ1、シャムグループ）、腸管呼吸グループ（グループ2、非粘膜剥離IGVグループ）、粘膜剥離させた腸管呼吸グループ（グループ7、粘膜剥離IGVグループ）の3グループであった。ドジョウでは、腸管呼吸が報告されている後腸について病理組織学的解析を行った。

[0092] 組織学的定量化

マウントされた、ホルマリン固定パラフィン包埋組織から調製したスライドは、ヘマトキシリンとエオジンで染色した。高出力顕微鏡（400×、光学顕微鏡）下で、20個のランダムなフィールドを選択し、各パラメータを盲検でスコア化した。グループ7のサンプルからのスライドについては、5つのランダムな位置で腸管腔と筋状粘膜の間の距離を推定した。各スライドは、経験豊富な病理医および外科医を含む3人の独立した評価者によってスコア化された。

[0093] Hypoxyprobe™による免疫化学的染色

腸呼吸を受ける腸管領域の免疫化学的分析は、Hypoxyprobe™-1キット（HP2-100、Hypoxyprobe社、バーリントン、マサチューセッツ州）を用いて、製造者の指示書¹⁷に従って実施した。簡潔に言えば、Hypoxyprobe™-1溶液を60mg/kg体重の投与量でマウスの腹膜に注入した。腸の切片を10%中性緩衝ホルマリンで固定し、抗原回復（ブロッキング溶液、90℃で20分）を受け、PBST（PBS + 0.1% Triton X-100）で洗浄し、FITC標識抗ピモニダゾールマウスモノクローナル一次抗体に室温で60分間曝露した。さらなるPBST洗浄後、ペルオキシダーゼ標識抗FITCウサギ二次抗体を適用し、光学顕微鏡BX 43（オリンパス株式会社、東京、日本）で可視化した。示したように、各腸管毛に隣接する10個の粘膜上皮細胞のシグナル強度を、陰性細胞（0点）、弱陽性細胞（1点）、強陽性細胞（2点）としてスコア化した。合計5分野を評価し、合計点を算出した。経験豊富な病理医と外科医を含む3人の評価者が、それぞれのスライドを独立して採点し

た。

[0094] RT-qPCR解析

腸の中等度および重度の機械的粘膜剥離に関連する分子変化を評価するために、マウスを、腸粘膜の粘膜剥離後0分、20分、6時間および24時間後に犠牲にした（機械的粘膜剥離ごとに $n=12$ ）。腸管組織を採取し、直ちにRNAを後に保存した（QIAGEN、ヒルデン、ドイツ）。組織からのTotal RNAをFastGene RNA Basic Kit（日本ジェネティクス株式会社、東京）を用いて抽出した。一本鎖cDNAをReverTra Ace qPCR Master Mix with gDNA Remover（東洋紡、大阪、日本）を用いて合成した。定量PCRは、THUNDERBIRD SYBR qPCR Mix（東洋紡、大阪、日本）を用いて、QuantStudio 3 real time PCR system（ThermoFisher Scientific、東京、日本）上で行った。相対定量のために各遺伝子について標準曲線を作成し、各遺伝子の発現量をRn28s遺伝子に正規化した。使用した特異的プライマーは以下の通りである。

Vegfa-F（配列番号1） 5' -AGGCTGCTGTAACGATGAAG-3' および

Vegfa-R（配列番号2） 5' -TCTCCTATGTGCTGGCTTTG-3' ;

Anxa1-F（配列番号3） 5' - CCAGCACTCCAGCTTTCTTT-3' および

Anxa1-R（配列番号4） 5' - TCCGAACGGGAGACCATAAT-3' ;

Spon1-F（配列番号5） 5' - AGAGAACCAGGAGGGAGATAAG-3' および

Spon1-R（配列番号6） 5' - GCCACAGGACAGTTACTCATAAA-3' ;

Glud1-F（配列番号7） 5' - TACCGTTTGAGGTGCTAAAG-3' および

Glud1-R（配列番号8） 5' - CCATAGTGAACCTCCGTGTAAT-3'

[0095] 結果の統計解析

統計解析は、JMP-Pro 14ソフトウェア（米国ノースカロライナ州Cary）を使用して行われた。生存率はKaplan-Meier法を用いて推定し、グループ間の差はlog-rank検定を用いて検定した。シ

shamグループ、非粘膜剥離性腸管ガス換気グループ、および粘膜剥離性腸管ガス換気グループ間の血管内酸素分圧の差を、それぞれWilcoxonの符号付き順位検定で分析した。0.05未満のp値は、統計的に有意であると考えられた。すべてのデータは、平均±標準偏差（SD）として示されている。

[0096] [結果]

腸管ガス換気（IGV）は局所的な低酸素障害を緩和する。

病理組織学的染色分析は、ドジョウの後腸が、腸呼吸能力のために重要と考えられている豊富な毛細血管と赤血球を持っている¹⁸ことを示している。我々は、腸管腔が毛細血管に近いほど呼吸が改善するとの仮説を立て、我々はこの仮説をテストするためにいくつかのマウスモデルを選択した。粘膜下血管へのより効率的な腔内アクセスを可能にするために、我々は、遠位腸（表1、グループ1～8、図1Aおよび1B）を取り巻く上皮を除去するために、多様な化学的および機械的粘膜剥離プロトコルを適用した。これらのうち、適度な機械的粘膜剥離プロトコルは、非粘膜剥離状態と比較して溶存酸素濃度が 13.6 ± 5.66 mmHg増加し、腸管腔との酸素交換を可能にする上で最も効率的であった（図4A）。粘膜剥離IGVグループの腸管腔と筋状粘膜の間の距離は、shamグループに比べて有意に短くなっている。

（粘膜剥離IGV： 151.7 ± 13.7 μ m、sham： 196 ± 17.8 μ m、 $p = 0.012$ 、図4B）。重要なことに、以下のすべてのグループで死亡率が0%であった：shamグループ、粘膜剥離していないグループ、2% DSS経口投与グループ、および中等度の機械的粘膜剥離グループであり、これらの方法が非致死的事であることを実証した。他のグループでは、腸管粘膜剥離の結果として大腸炎または腸管出血による死亡率が16～20%であった。これらの病理組織学的所見は、グループ7のマウスのドジョウの後腸と粘膜剥離した遠位腸（すなわち、直腸）との間に類似性があることを示している（図1C）。

[0097] M. anguillicaudatusでは、孵化後10日目頃から腸の

空気呼吸機能が発達し始める。最近、*M. anguillicaudatus* の後腸の異なる発生段階の RNA-seq 解析を行ったところ、血管化 (VEGFA, SPON1B) や粘膜炎症 (ANXA1) のアップレギュレーションや酸化的リン酸化 (GDH) のダウンレギュレーションなど、腸管呼吸機能の獲得と密接に関連した遺伝子シグニチャーが存在することが明らかになった¹⁸。我々は、マウスのホモログである *Vegfa*, *Spon1*, *Anxa1*, *Glud1* に着目し、腸管内腔の機械的粘膜剥離がマウス遠位腸において同様の遺伝子発現変化を誘導するかどうかを調べた。定量的 RT-PCR 解析は、中等度または重度の粘膜剥離の6時間後と24時間後に *Vegfa* と *Anxa1* は、特に解剖された遠位腸の前方領域で、有意に増加した一方で、*Spon1* と *Glud1* はコントロール（非粘膜剥離）に比べて軽微な変化しか示さないことを示した（図1Dおよび図4C）¹⁸。

[0098] 低酸素による局所組織の生理的変化をさらに評価するために、低酸素処理 ($\text{FiO}_2 = 0.10$) されたマウス (IGVの有または無) を用いて、Hypoxyprobe™-1 キットを用いて腸の免疫化学的染色を行った。IGVと低酸素の非存在下では、シャムマウスの陽性染色細胞（低酸素細胞）は粘膜上皮に限定されていたのに対し、低酸素吸入後は強く陽性の細胞数が増加し、粘膜、粘膜下、結合組織に分布していた（図1E）。対照的に、非粘膜剥離IGVグループおよび粘膜剥離IGVグループでは、低酸素領域に見られる低酸素細胞の数ははるかに少なかった（図1E）。非粘膜剥離IGVグループおよび粘膜剥離IGVグループの病理学的スコアリングは、低酸素吸入下では非IGVグループに比べて有意に低く（粘膜剥離IGV対非粘膜剥離IGV; $p = 0.0001$ 、非粘膜剥離IGV対シャム; $p < 0.0001$ ）、腸管ガス換気により局所的な低酸素障害が有意に緩和されることが実証された（図1Eおよび図4D）。

[0099] 腸管ガス換気による全身酸素化

次に、IGVが全身の酸素化効果を有するかどうかを試験した。まず、致死的な低酸素 ($\text{FiO}_2 = 0.08$ 、表1、グループ15~17) に対するI

GVの生存率の有益性を評価した。低酸素吸入後3000秒(50分)までには、対照グループと粘膜剥離していないグループの生存率は0%であった。驚くべきことに、粘膜剥離IGVグループの50分後の生存率は75%であり、これは対照グループと比較して統計的に有意であった(粘膜剥離IGV、3/4; IGV非粘膜剥離IGV、0/3; シャムグループ、0/3; $P < 0.001$ 、Kaplan-Meier法およびlog-rank検定、図2A)。

[0100] 下大静脈の酸素分圧は、粘膜剥離IGVグループの方がシャムグループよりも統計的に高かった($p = 0.004$)。また、シャムグループ、非粘膜剥離IGVグループ、粘膜剥離IGVグループの酸素分圧は、それぞれ 31.6 ± 7.44 、 32.9 ± 10.6 、 40.3 ± 9.57 mmHgであった(FiO_2 0.21、図2B、グループ9~11)。同様に、低酸素吸入時の心臓左心室の酸素分動脈圧は、粘膜剥離IGVグループの方がシャムグループよりも統計的に高かった($p = 0.030$)。シャムグループと粘膜剥離IGVグループの酸素の圧力レベルは、それぞれ 40.0 ± 2.94 mmHgおよび 63.3 ± 6.94 (FiO_2 0.10、図2C、グループ13~14)であった。以上のことから、腸管ガス換気は、遠位腸の粘膜を粘膜剥離させたときに致死的な低酸素を緩和するのに有効であることが明らかになった。

[0101] 腸管ガス換気の治療効果

酸素化されたパーフルオロカーボン(PFC)液体は、酸素化を改善するために開発された、別名Liquid Ventilation(LV; 液体換気)である。ヒトにおけるその生体適合性のために、液体またはエアゾール中のPFCの肺内適用は、重度の呼吸不全の場合の肺損傷を軽減するために、すでに臨床で利用されている。PFCの粒子径が組織透過性(数 μ m未満の直径を持つ)¹⁹であると考えられることから、我々は、これは遠位腸の機械的な粘膜剥離ベースのアプローチよりも多くの利点を提供するものとして、腸送達方法を介した酸素の不活性キャリアとしてPFCの使用を検討し

た。

- [0102] O_2 を含むPFCを最初に準備した（45分間にわたる毎分1Lの O_2 バブリング；図3A）とPFCの液体は、その後、マウス（グループ12、18、19）、以下、腸管ガス換気（ILV）グループと呼ばれるが、マウスあたり1ミリリットルの総量で腸管（すなわち、直腸）内に注入された。45分間の O_2 バブリング後、PFC内の平均酸素圧は 43.8 ± 1.9 mmHgであった（ $n=3$ 、図4E）。処理したマウスに対する効果を、移動性アッセイによって評価した。要するに、各マウスの歩行距離を計算したところ、低酸素吸入後の O_2 -PFC液注入療法グループ（ O_2 を含むPFCを投与したILVグループ）では対照グループに比べて統計的に増加が見られた（ FiO_2 0.10、対照グループ、20秒あたり 0.408 ± 1.02 cm、 FiO_2 0.10、治療グループ、 3.34 ± 4.05 cm、 $p < 0.0001$ 、図3B）。
- [0103] 再現実験として、250～350gのLEWISラット（オス）を用いコントロール群、I-EVA群（Wako社の研究グレードのパーフルオロデカリン（PFD）を使用）、I-EVA群（F2C社の臨床グレードのパーフルオロデカリンを使用）の3群に分けた。純酸素ガスでバブリングしたパーフルオロデカリンを20ml/kgラットの直腸内に投与して15分、および120分後に麻酔下、21%酸素吸入下で動脈血を採血して酸素分圧を測定した。
- [0104] 次に、20～30gのC57BL6Jマウスを用いコントロール群（生理食塩水投与群）、I-EVA群（酸素化したF2C社のパーフルオロデカリンを使用）の2群に分けた。コントロール群のマウスはケタミン（80～100mg/kg）、およびキシラジン（10mg/kg）を腹腔内投与し麻酔した後、15%の低酸素下吸入をさせ、 SpO_2 が70%台になったところで、酸素化したパーフルオロデカリンを40ml/kg直腸内に投与し、 SpO_2 モニターを用いて呼吸不全の効果を検証した。実験終了後、経腸に投与したパーフルオロデカリンを回収し二酸化炭素濃度を測定し、術前に測定した

パーフルオロデカリンの二酸化炭素濃度と比較した。

[0105] 結果は、図9に示される通りであった。図9に示されるように、投与15分後および120分後のいずれにおいても、生理食塩水の投与群と比較して、酸素化したPFCを投与した群では血中の酸素分圧を向上させる効果が認められた。また、図9に示されるように、血中の二酸化炭素分圧は、投与120分後に、生理食塩水の投与群と比較して、酸素化したPFCを投与した群において有意に低下させる効果が認められた。このことは、PFCは、酸素を溶存させ、血中に補給できる能力を有するだけでなく、血中の二酸化炭素を吸着して血中の二酸化炭素濃度を低下させることができることを示唆するものである。

[0106] 次に、経腸呼吸に関与する血管を調べるために、下大静脈（IVC）または門脈（PV）の血管結紮（Clamp）を行った。具体的には、20～30gのC57BL6Jマウス（オス）を用いコントロール群、門脈クランプ群、大静脈クランプ群の3群に分けた。さらにそれぞれの群マウスを室内気下（21%酸素下）と低酸素下（10%酸素）に分けた。麻酔下、21%酸素吸入下のマウスは純酸素でバブリングしたWako社のパーフルオロデカリンを40ml/kgでマウスの直腸内に投与して投与10分後に大静脈の採血を行い、酸素分圧を測定した。麻酔下、10%酸素吸入下のマウスは純酸素でバブリングしたパーフルオロデカリンを40ml/kgでマウスの直腸内に投与して投与20分後、低酸素吸入10分後に大静脈から採血して酸素分圧を測定した。結果は、図10に示される通りであった。図10に示されるように、PVおよびIVCのいずれの結紮においても大静脈内酸素分圧は低下した。このことから、関与する血管は1つではないことが示唆された。

[0107] さらに、PFCの取扱いを容易にするため、酸素化PFCをゲル化することを試みた。PFCとしては、Wako社のパーフルオロデカリンを用い、赤田善株式会社（本社 大阪市）のスプリングパウダーWOを混合することにより、パーフルオロデカリンのゲル化を試みた。パーフルオロデカリンを原液のみ、原液：生理食塩水を1ml：1ml、または原液：生理食塩水を1

ml : 3 ml で溶かし、さらにスプリングパウダーWOを混ぜたところ、1 : 1 で混ぜたものが直腸投与するのに適度な粘度を有することが明らかになった（スプリングパウダーWO 0.1 g）。スプリングパウダーWOの構成成分はショ糖脂肪酸エステル（65%、乳化剤）、カラギナン（14%、ゲル化剤）、カロンブیینガム（9.1%、ゲル化剤）、キサントガム（7.7%、ゲル化剤）、塩化カリウム2.63%、副剤）、食品素材（1.57%、食品素材）である。投与4時間後、および6時間後に大静脈から採血して酸素分圧を測定した。結果は図11に示される通りであった。図11に示されるように、ゲル化したPFCの経腸投与により、静脈血酸素分圧を向上させた。また、図11に示されるように、ゲル化したPFCの経腸投与により、静脈内二酸化炭素分圧が低下した。このことから、PFCは必要に応じてゲル化してもよいことが示された。

[0108] さらに急性呼吸窮迫症候群（ARDS）ブタモデルを作製し、酸素化PFCの直腸内投与による酸素分圧の改善を検討した。まず、マイクロミニピッグ、食用ブタ（メス）を用いて、ARDSモデルを作製した。40 ml/kgの生理食塩水を気道内に直接投与した。ブタの肺を確認すると、図12Aに示されるように、点線で囲った部分において肺が障害を受けており、それは肺の大部分を占めた。肺組織の組織学的検討をすると、硝子膜の形成、肺胞腔内タンパク質残層の形成、および中隔の肥厚などの肺胞壁の障害が確認された。また、 PaO_2/FiO_2 比が100以下となっており、これらの症状から、ブタは中等度から重症のARDSを発症したと考えられた。

[0109] そこで、このようにして作製されたARDSブタを正中切開にて開腹し、肛門から40 cmのところでパーフルオロデカリン投与用のドレーンを留置した。また肛門側からはパーフルオロデカリン回収用のArgyle™デニス™コロレクタールチューブを留置した。ARDSモデルのブタに20 ml/kgの酸素化したF2C社のパーフルオロデカリンを反復投与し、動脈血酸素飽和度、動脈血酸素分圧、静脈血酸素分圧を測定し、また有害事象の有無については実験終了後にブタの腸管、脾臓、肝臓等を病理組織学的に評価した。

結果は、図12Bに示される通りであった。

- [0110] 図12Bに示されるように、動脈血酸素飽和度 (SpO_2) は、投与により20～25%の改善を認めた。また、酸素分圧は、300mmHg程度の改善を認めた。このことから、肺に障害を有し、これにより呼吸不全となっているブタにおいて、酸素化PFCの直腸内投与の有効性が示された。ブタは、著明なアシドーシスを生じることはなかった。その他、低換気条件下で低酸素かしたブタに対して酸素化PFCを直腸内投与しても酸素飽和度を改善し、血中酸素分圧の改善と、二酸化炭素分圧の低下を誘発させた。
- [0111] 酸素化したパーフルブロンを呼吸不全のマウスに投与する実験を行った。OriGen Biomedical社製のPFB (Perflubron、製品名Liquivent) を酸素バブリングにより酸素化した。20～30gのオスのC57BL6Jマウス (オス) を用いコントロール群 (生理食塩水投与群)、I-EVA群 (酸素化したパーフルブロンを使用) の2群に分けた。コントロール群のマウスはケタミン (80～100mg/kg)、キシラジン (10mg/kg) を腹腔内投与し麻酔した後、15%の低酸素下吸入をさせ、 SpO_2 が70%台になったところで、パーフルブロンを40ml/kg直腸内に投与し、 SpO_2 モニターを用いて呼吸不全の効果を検証した。結果は、図13に示される通りであった。
- [0112] 図13に示されるように、低酸素吸入を開始したマウス群は、その直後から SpO_2 を大きく低下させるが、酸素化PFBの直腸内投与によりその有意な回復を示した (図13のパネルA)。酸素バブリング前のPFB、バブリング後のPFB、および直腸内投与後のPFB中の酸素分圧を測定したところ、PFBは、酸素バブリングによって酸素分圧を向上させた (図13のパネルBおよびC)。このことは、PFBは、好ましく酸素化する能力を有していることを示す。また、PFBは、直腸内投与後にその酸素分圧を低下させた (図13のパネルBおよびC)。このことは、PFBは投与後に腸内で酸素を放出し、少なくともその一部は血中に供給されたことを示す。また、酸素バブリング前のPFB、バブリング後のPFB、および直腸内投与後の

P F B 中の二酸化炭素分圧を測定したところ、直腸内投与後に二酸化炭素分圧が上昇した（図 1 3 のパネル B および C）。このことは、P F B が直腸内で血中に含まれる二酸化炭素を吸着したことを示す。このように、P F B は、直腸内投与によって血液に酸素を供給し、血液から二酸化炭素を排出させる能力を有していた。

[0113] パーフルオロデカリン（P F D）投与による血中 P D F 濃度を、投与 0. 5 時間後、2 時間後、および 2 4 時間後のそれぞれの時点において G C / M S / M S により測定した（ $n = 6$ ）。その結果、投与 0. 5 時間後、2 時間後、および 2 4 時間後のいずれにおいても、検出限界（ $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ ）以下であった。また、P D F 6 回投与後の全身毒性を検討した。血清を分析すると以下表 2 に記載される通りの結果を得た。

[0114]

[表3]

表3：PFD投与後の血清の分析結果

				P value
Substance	Saline	PFD	PFD	
Dose volume(ml/head)	1	1	1.5	
Number of doses (time/day)	6	6	6	
Blood collection time	Day 2	Day 2	Day 2	
Erythrocytes ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	778 $\pm$ 40	752 $\pm$ 24	791 $\pm$ 24	N.S.
Hematocrit (%)	45.7 $\pm$ 2.4	45.0 $\pm$ 1.1	45.6 $\pm$ 1.4	N.S.
Hemoglobin (g/dL)	15.3 $\pm$ 0.8	15.1 $\pm$ 0.7	15.2 $\pm$ 0.6	N.S.
Platelets ($10^4/\mu\text{L}$)	103 $\pm$ 16.1	112 $\pm$ 11.5	123.5 $\pm$ 20.1	N.S.
Leukocytes ($10^2/\mu\text{L}$)	82 $\pm$ 10	102 $\pm$ 18	88 $\pm$ 5	N.S.
Albumin (g/dL)	2.6 $\pm$ 0.1	2.6 $\pm$ 0.1	2.6 $\pm$ 0.1	N.S.
Glucose (mg/dL)	124 $\pm$ 7	123 $\pm$ 22	123 $\pm$ 18	N.S.
Total cholesterol (mg/dL)	62 $\pm$ 10	75 $\pm$ 20	71 $\pm$ 22	N.S.
Tri-glyceride (mg/dL)	25 $\pm$ 15	21 $\pm$ 7	20 $\pm$ 4	N.S.
Urea nitrogen (mg/dL)	14 $\pm$ 2	14 $\pm$ 2	14 $\pm$ 2	N.S.
Creatinine (mg/dL)	0.2 $\pm$ 0.1	0.2	0.3 $\pm$ 0.1	N.S.
AST (U/L)	108 $\pm$ 24	68 $\pm$ 2	72 $\pm$ 5	N.S.
ALT (U/L)	31 $\pm$ 2	24 $\pm$ 3*	25 $\pm$ 1*	*p<0.05
ALP (U/L)	583 $\pm$ 135	470 $\pm$ 112	540 $\pm$ 64	N.S.
CK (U/L)	162 $\pm$ 31	170 $\pm$ 22	196 $\pm$ 12	N.S.
Sodium (mmol/L)	143 $\pm$ 1	143	143 $\pm$ 1	N.S.
Pottasium (mmol/L)	3.4 $\pm$ 0.2	3.6 $\pm$ 0.2	3.6 $\pm$ 0.2	N.S.
Chloride (mmol/L)	104 $\pm$ 1	103 $\pm$ 1	105 $\pm$ 1	N.S.
Calcium (mmol/L)	10.2 $\pm$ 0.4	10.1 $\pm$ 0.1	9.9 $\pm$ 0.3	N.S.

[0115] 表2に示されるように、PFDの直腸内投与による特段の毒性は検出されなかった。

[0116] 低酸素環境下では、下大静脈内の酸素分圧はILVグループの方が対照グループよりも有意に高く（120分、 $p=0.037$ ）、両グループ間の圧力差は $9.40 \pm 3.65 \text{ mmHg}$ であった（図3C）。また、低酸素環境下での心臓左心室の酸素分圧もILVグループの方がILV後60分後のコン

トロールグループよりも有意に高く（図3D）、120分後には両グループ間の圧力差（ 23.8 ± 3.11 mmHg）がより顕著に観察された（ $p = 0.020$ ）。

[0117] 次に、PFC処理後のこのモデルの心臓の心室内酸素分圧を粘膜剥離低酸素モデルと比較した。その結果、低酸素環境下での心臓の心室内酸素分圧は、IGVグループとILVグループで同等であった（IGVグループ： P_{aO_2} 63.3 ± 6.95 mmHg、ILVグループ： P_{aO_2} 63.8 ± 5.59 mmHg、 $p = 0.80$ ）。これらのデータは、低酸素マウスモデルでは、 O_2 を含むPFCの腸管投与で十分に酸素濃度を回復させることができ、腸管（遠位腸）の粘膜剥離は不要であることを示唆している。

[0118] 酸素バブリングしたPFDをマウスに経口投与して、血中の酸素分圧および二酸化炭素分圧に対する影響を調べた。陰性対照としては、生理食塩水を経口投与したマウス群（バブリングPFD経口投与群； $n = 3$ ）を用いた。酸素バブリングしたPFD（バブリングPDF）を経口投与したマウス群（ $n = 3$ ）では、ゾンデを用いて酸素を含むPFD（ $250 \mu\text{L}/匹$ ）の容量を胃に投与し、腸管を観察すると腸管内に透明な液体が含まれていたが、胃には固形物と空気しか含まれていなかった（図14A）。これに対して陰性対象群では、腸管には、バブリングPFD経口投与群と比較して腸管内の内容物の量は少なかった（図14A）。腸管にシリンジを刺して内容物の回収を試みた。すると、（図14B）。バブリングPFD経口投与群では、シリンジ内に、PFDと思われる透明の液体を回収することができた（図14B）。これに対して陰性対象群では、そのような液体の回収はできず、シリンジには何も回収できなかった。これらのことから、経口投与したPDFは、胃を通過し、腸に到達していることが示された。また、腸に到達したPDFは、胃には逆流することはないことが認められた。投与1時間後に、気管切開し、人工呼吸器管理下において室内空気で換気した。開胸して心採血し、得られた血液中の酸素分圧および二酸化炭素分圧をiSTATにより測定した。結果は、図14Cに示される通りであった。図14Cに示されるように、

バグリングPFD経口投与群では、陰性対象群と比較して、血中酸素分圧が上昇する傾向が認められ、また、血中二酸化炭素分圧が低下する傾向が認められた。このことから、酸素を溶解するPFCは、直腸内投与またはでも経口投与でも血中酸素分圧を高め、二酸化炭素分圧を低下させることができることが示された。

[0119] [考察]

本発明は、腸管換気がマウスのI型呼吸不全を改善するという原理実証的アプローチを実証した。I型呼吸不全は最も一般的な呼吸不全の形態であり、酸素の動脈分圧が60mmHg未満であると同時に、ガス変化機能不全により二酸化炭素の分圧が正常または低いことを特徴としている。低酸素吸入は過呼吸と二酸化炭素分圧の低下を引き起こす。呼吸器系は以下の3つの要因に依存している：1. 酸素の濃度または分圧、2. 脂溶性界面活性剤を含む広い肺胞表面を通る酸素の溶解速度、3. 薄い間質組織を通る酸素の効率的な血管への輸送。我々の実験系は、IGVとILVの両方による腸管呼吸機構を適応させ、酸素の分圧を高め、酸素の全身輸送を増加させることで、呼吸不全を改善している。本発明はまた、腸管換気が血中二酸化炭素分圧を低下させることを実証した。これにより、血中二酸化炭素分圧が高まったII型呼吸不全に対する治療戦略を提供するものとなる。このように本発明によれば、PFCは、血中に酸素を供給できると共に血中から二酸化炭素を吸収できるガス交換プラットフォームとして活用されうる。

[0120] 腸管呼吸は、ドジョウ、コリドラス、ナマコ^{7, 20}で報告されているが、哺乳類系では検討されていない。組織病理学的所見では、ドジョウの後腸では粘膜上皮が薄く、血管が豊富であることが示されている。さらに、ドジョウの後腸では血管新生に関連する遺伝子の顕著な増加が見られる^{11, 18, 20-24}。同様に、我々のマウスモデルにおける機械的粘膜剥離は、上皮の菲薄化と急性期に見られる血管新生因子の誘導の両方を可能にした。これらの生理学的特徴と分子シグネチャーが、我々のモデルシステムで観察された効率的な酸素化の重要な要因である可能性が高い。

[0121] P F Cは、血管や気道に直接投与すると、血圧上昇や臓器障害などの副作用がある^{13, 14, 16, 25}。しかし、機械的な粘膜擦過を必要とせず、より臨床的に重要な腸管換気システムを開発するために、我々は液体ベースの酸素担体であるP F Cを採用した。P F Cは、高度に血管を有する腸管領域（例えば、直腸静脈叢を有する直腸）に導入されると、直ぐに組織に浸透し、毛細血管に移動した。予想通り、対照グループと治療グループの酸素分動脈圧の比は約1.6（それぞれ 40.0 ± 2.94 mmHg、 63.8 ± 5.59 mmHg）となり、I型呼吸不全が改善された。この比率の増加は、ヒトへの適用を想定した場合、重度の呼吸不全患者を治療するのに十分である。ヒトの総体液量をマウスの1,000倍と仮定すると、急性呼吸窮迫症候グループなどの重篤な呼吸不全を改善するためには、液体P F Cは1日1～2リットル以上必要であるはずである。例えば、グリセリン浣腸に酸素を添加したP F Cを6～8時間ごとに分割投与して腸管内（特に、大腸内または直腸内）に投与することも考えられる。P F Cは、大気下においても大気から酸素を吸収して酸素を溶存させる。したがって、大気下において維持されたP F Cを直腸に投与することができるであろう。P F Cは、酸素バブリングにより酸素の溶存量を高めてから投与してもよいであろう。また、I G VとI L Vのハイブリッド型の投与形式も、効果的な酸素化手法となりえる。すなわち、液体P F C投与後に、酸素ガスを投与することで、腸管内（特に、大腸内または直腸内）に停留しているP F Cの酸素飽和度を繰り返し高めることが可能であり、これらを反復する処置をくわえることで、P F Cから血液への酸素供給を持続的に改善できるものと期待される。さらには、酸素を含むP F Cの経口投与による酸素供給の可能性および二酸化炭素胃排出の可能性も示された。これにより、より利便性の高い酸素供給の道が拓かれる。

[0122] 参考文献

1. Tobin M, Manthous C. Mechanical Ventilation. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196: P3-P4.
2. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. Mayo Clin Proc 2017; 92: 1382-400.

3. Patel B, Chatterjee S, Davignon S, Herlihy JP. Extracorporeal membrane oxygenation as rescue therapy for severe hypoxemic respiratory failure. *J Thorac Dis* 2019; 11: S1688–S97.
4. Henry BM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *Lancet Respir Med* 2020; 8: e24.
5. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020.
6. Nakazawa MS, Keith B, Simon MC. Oxygen availability and metabolic adaptations. *Nat Rev Cancer* 2016; 16: 663–73.
7. Plaul SE, Barbeito CG, Diaz AO. Histochemical differences along the intestine of *Corydoras paleatus* (Siluriformes: Callichthyidae). *Rev Biol Trop* 2016; 64: 327–40.
8. Bickford D, Iskandar D, Barlian A. A lungless frog discovered on Borneo. *Curr Biol* 2008; 18: R374–5.
9. Woods HA, Lane SJ, Shishido C, Tobalske BW, Arango CP, Moran AL. Respiratory gut peristalsis by sea spiders. *Curr Biol* 2017; 27: R638–R9.
10. Park TJ, Reznick J, Peterson BL, et al. Fructose-driven glycolysis supports anoxia resistance in the naked mole-rat. *Science* 2017; 356: 307–11.
11. Huo D, Sun L, Ru X, et al. Impact of hypoxia stress on the physiological responses of sea cucumber *Apostichopus japonicus*: respiration, digestion, immunity and oxidative damage. *PeerJ* 2018; 6 :e4651.
12. Caridi-Scheible ME, Blum JM. Use of Perfluorodecalin for Bronchoalveolar Lavage in Case of Severe Pulmonary Hemorrhage and Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Report and Review of the Literature. *A A Case Rep* 2016; 7: 215–8.

13. Ferrari RS, Thomaz L, Simoneti LEL, Ulbrich JM, Andrade CF. Effect of vaporized perfluorocarbon on oxidative stress during the cold ischemia phase of lung graft preservation. *J Bras Pneumol* 2019; 45: e20170288.
14. Forgiarini Junior LA, Holand AR, Forgiarini LF, et al. Endobronchial perfluorocarbon reduces inflammatory activity before and after lung transplantation in an animal experimental model. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 193484.
15. Riess JG. Understanding the fundamentals of perfluorocarbons and perfluorocarbon emulsions relevant to in vivo oxygen delivery. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2005; 33: 47-63.
16. Yu Q, Liu K, Su L, Xia X, Xu X. Perfluorocarbon liquid: its application in vitreoretinal surgery and related ocular inflammation. *Biom Res Int* 2014; 2014: 250323.
17. Aguilera KY, Brekken RA. Hypoxia Studies with Pimonidazole in vivo. *Bio Protoc* 2014; 4.
18. Luo W, Cao X, Xu X, Huang S, Liu C, Tomljanovic T. Developmental transcriptome analysis and identification of genes involved in formation of intestinal air-breathing function of Dojo loach, *Misgurnus anguillicaudatus*. *Sci Rep* 2016; 6: 31845.
19. Kuznetsova IN. Stability of perfluorocarbon emulsions and their compatibility with blood serum. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1998; 26: 181-9.
20. Huo D, Sun L, Li X, et al. Differential Expression of miRNAs in the Respiratory Tree of the Sea Cucumber *Apostichopus japonicus* Under Hypoxia Stress. *G3 (Bethesda)* 2017; 7: 3681-92.
21. Huang S, Cao X, Tian X. Transcriptomic Analysis of Compromise Between Air-Breathing and Nutrient Uptake of Posterior Intestine in Loach

- h (*Misgurnus anguillicaudatus*), an Air-Breathing Fish. *Mar Biotechnol* (NY) 2016; 18: 521–33.
22. Fish JE, Cantu Gutierrez M, Dang LT, et al. Dynamic regulation of VEGF-inducible genes by an ERK/ERG/p300 transcriptional network. *Development* 2017; 144: 2428–44.
23. Wang Y, Nakayama M, Pitulescu ME, et al. Ephrin-B2 controls VEGF-induced angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nature* 2010; 465: 483–6.
24. Wilson JM, Moreira-Silva J, Delgado IL, et al. Mechanisms of trans epithelial ammonia excretion and luminal alkalinization in the gut of an intestinal air-breathing fish, *Misgurnus anguillicaudatus*. *J Exp Biol* 2013; 216: 623–32.
25. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 1169–83.