(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-500791
(P2023-500791A)
(43)公表日　令和5年1月11日(2023.1.11)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04		
Ａ６１Ｐ	*11/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/16		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全61頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-522802(P2022-522802)
(86)(22)出願日　令和2年10月15日(2020.10.15)
(85)翻訳文提出日　令和4年6月15日(2022.6.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/055709
(87)国際公開番号　WO2021/076712
(87)国際公開日　令和3年4月22日(2021.4.22)
(31)優先権主張番号　62/990,020
(32)優先日　令和2年3月16日(2020.3.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/017,966
(32)優先日　令和2年4月30日(2020.4.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/915,209
最終頁に続く

(71)出願人　515182554
オフィレックス インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４９２５ コルテ マデラ パラダイス ドライブ ５６４３ ナンバー２
(74)代理人　100158920
弁理士　上野 英樹
(72)発明者　レヴィン， マシュー， アール．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４９２５， コルト マデラ， パラダイス ドライブ ５６４３ ＃２
(72)発明者　カーター， レベッカ
アメリカ合衆国 フロリダ ３２５７９，シャリマー， サンセット ベイ コート ９０８
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　敗血症及び敗血症様症候群の早期管理及び防止

(57)【要約】
本発明は、ＰＬＡ２阻害剤及び／又はメタロプロテアーゼ阻害剤、特にそれらと抗生物質の組み合わせによって、敗血症、全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）などの急性炎症性症候群、炭疽病及び重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（ＳＡＲＳ又はＳＡＲＳ－ＣｏＶ２）、新生児急性呼吸促迫症候群（新生児ＡＲＤＳ）を治療する組成物及び方法に関する。実施形態では、ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ、メチルバレスプラジブ、ＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ及びＬＹ４３３７７１であり、メタロプロテアーゼ阻害剤は、プリノマスタット、バチマスタット、マリマスタット又はボリノスタットである。

FIGURE 1

TABLE 1

Parameter	Score per field		
	0	1	2
Neutrophils in the alveolar space	None	1–5	>5
Neutrophils in the interstitial space	None	1–5	>5
Proteinaceous debris filling the airspaces	None	1	>1
Alveolar septal thickening	<2×	2×–4×	>4×

【特許請求の範囲】
【請求項１】
炎症性症候群のリスクにさらされた負傷した患者又は対象が、敗血症、敗血性ショック、急性炎症性症候群（医原性かどうかにかかわらず）、又は急性呼吸促迫症候群のうちの１つを引き起こす可能性を低減する方法であって、前記患者又は対象に、有効量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤を、単独で又は少なくとも１つの抗生物質と組み合わせて投与することを含む、方法。
【請求項２】
前記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ラセミ混合物又はエナンチオマーとしてのＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸、ＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸）、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記メタロプロテアーゼ阻害剤は、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、ドキシサイクリン、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
前記ＰＬＡ２阻害剤及び／又は前記メタロプロテアーゼ阻害剤は、少なくとも１つの抗生物質と組み合わされる、請求項１から３のいずれかに記載の方法。
【請求項５】
前記抗生物質は、ペナム、カルボキシルペニシリン、セファロスポリン、モノバクタム、カルバペネム、フルオロキノリン、マクロライド又はそれらの混合物からなる群から選択される、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
患者又は対象における創傷治癒を改善し、及び／又は敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群のうちの１つ以上を阻害し、改善し、若しくはその可能性を低減するために、外傷又は火傷を負った患者又は対象を治療する方法であって、前記患者又は対象に、有効量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又はメタロプロテアーゼ阻害剤を、有効量の少なくとも１つの抗生物質と組み合わせて投与することを含む、方法。
【請求項７】
前記患者又は対象に少なくとも２つの抗生物質を投与することを含む、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記抗生物質は、少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤と共投与される、請求項６又は７に記載の方法。
【請求項９】
前記抗生物質は、少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤と共投与される、請求項６から８のいずれかに記載の方法。
【請求項１０】
前記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ラセミ混合物又はエナンチオマーとしてのＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸、ＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸）、ダラプラジブ、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である、請求項６から９のいずれかに記載の方法。
【請求項１１】

前記メタロプロテアーゼ阻害剤は、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、ドキシサイクリン、それらの薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物である、請求項６から１０のいずれかに記載の方法。

【請求項１２】

早期敗血症を含む敗血症の患者又は対象を治療する方法であって、必要とする前記患者又は対象に、有効量の少なくとも１つの抗生物質と、有効量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又はメタロプロテアーゼ阻害剤とを投与することを含む、方法。

【請求項１３】

前記患者又は対象に少なくとも２つの抗生物質を投与することを含む、請求項１２に記載の方法。

【請求項１４】

前記抗生物質は、少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤と共投与される、請求項１２又は１３に記載の方法。

【請求項１５】

前記抗生物質は、少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤と共投与される、請求項１２から１４のいずれかに記載の方法。

【請求項１６】

前記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ラセミ混合物又はエナンチオマーとしてのＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸、ＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸）、ダラプラジブ、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である、請求項１２から１５のいずれかに記載の方法。

【請求項１７】

前記メタロプロテアーゼ阻害剤は、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、ドキシサイクリン、それらの薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物である、請求項１２から１６のいずれかに記載の方法。

【請求項１８】

患者又は対象を敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群のうちの１つ以上のリスクにさらす外傷又は火傷を負った前記患者又は対象から採取した１つ以上の血液試料を保存するための方法であって、該方法は、前記血液試料を、それぞれ単独である、両方を合わせた、又は有効量の少なくとも１つの抗生物質と組み合わせた、有効量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼと組み合わせることを含む、方法。

【請求項１９】

前記血液サンプルは、少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤と組み合わされる、請求項１８に記載の方法。

【請求項２０】

前記抗生物質は、少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤と組み合わされる、請求項１８又は１９に記載の方法。

【請求項２１】

前記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ラセミ混合物又はエナンチオマーとしてのＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸、ＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸）、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である、請求項１８から２０のいずれかに記載の方法。

【請求項２２】
前記メタロプロテアーゼ阻害剤は、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、ドキシサイクリン、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である、請求項１８から２１のいずれかに記載の方法。
【請求項２３】
患者又は対象を敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群のうちの１つ以上のリスクにさらす外傷又は火傷を負った前記患者又は対象から採取した１つ以上の血液試料を含む組成物であって、それぞれ単独である、両方を合わせた、又は有効量の少なくとも１つの抗生物質と組み合わせた、有効量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼと組み合わせた、組成物。
【請求項２４】
前記血液試料は、少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤と組み合わされる、請求項２３に記載の組成物。
【請求項２５】
前記組成物は、少なくとも１つの抗生物質と、少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤とを含む、請求項２３又は２４に記載の組成物。
【請求項２６】
前記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ラセミ混合物又はエナンチオマーとしてのＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸、ＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸）、ダラプラジブ、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である、請求項２３から２５のいずれかに記載の組成物。
【請求項２７】
前記メタロプロテアーゼ阻害剤は、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、ドキシサイクリン、それらの薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物である、請求項２３から２６のいずれかに記載の組成物。
【請求項２８】
敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群のうちの１つ以上のリスクのある又はこれらの１つ以上を患う患者又は対象の治療において使用する医薬組成物であって、有効量の少なくとも１つの抗生物質を、有効量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼと組み合わせて含む、医薬組成物。
【請求項２９】
少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤を含む、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３０】
少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤を含む、請求項２８又は２９に記載の組成物。
【請求項３１】
前記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ラセミ混合物又はエナンチオマーとしてのＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸、ＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸）、ダラプラジブ、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である、請求項２８から３０のいずれかに記載の組成物。
【請求項３２】
前記メタロプロテアーゼ阻害剤は、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）

、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、ドキシサイクリン、それらの薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物である、請求項２８から３１のいずれかに記載の組成物。

【請求項３３】

ＣＯＶＩＤ－１９／サイトカイン放出症候群のリスクのある患者におけるＣＯＶＩＤ－１９／サイトカイン放出症候群の可能性を阻害又は低減する方法であって、前記リスクのある患者に少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤を投与することを含む、方法。

【請求項３４】

前記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ラセミ混合物としてのＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸、ＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸）、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である、請求項３３に記載の方法。

【請求項３５】

前記メタロプロテアーゼ阻害剤は、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、ドキシサイクリン、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である、請求項３３又は３４に記載の方法。

【請求項３６】

前記ＰＬＡ２阻害剤及び／又は前記メタロプロテアーゼ阻害剤は組み合わされる、請求項１から３のいずれかに記載の方法。

【請求項３７】

必要とする患者における胎便吸引症候群を含む新生児急性呼吸促迫症候群（新生児ＡＲＤＳ）を治療する方法であって、前記患者に少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤を投与することを含む、方法。

【請求項３８】

前記ＰＬＡ２阻害剤が、ＬＹ３１５９２０、ＬＹ３３３０１３、鏡像異性的に濃縮された種として若しくはラセミ混合物としてのＡＺＤ２７１６、又はそれらの混合物である、請求項３７に記載の方法。

【請求項３９】

前記新生児ＡＲＤＳが胎便吸引症候群（ＭＡＳ）である、請求項３７又は３８のいずれかに記載の方法。

【請求項４０】

炭疽病又は重症急性呼吸器症候群コロナウイルス感染症（ＳＡＲＳ又はＳＡＲＳ－ＣｏＶ２）のリスクのある又はそれらを患う患者又は対象を治療する方法であって、該患者又は対象における敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群の予期せぬ阻害、改善及び／又は回避を提供するために、有効量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又はメタロプロテアーゼ阻害剤、並びに任意で少なくとも１つの抗生物質を投与することを含む、方法。

【請求項４１】

前記患者又は対象に、前記ＰＬＡ２阻害剤及び／又は前記メタロプロテアーゼ阻害剤と組み合わせて少なくとも２つの抗生物質を投与することを含む、請求項４０に記載の方法。

【請求項４２】

少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤が前記患者に投与される、請求項４０又は４１に記載の方法。

【請求項４３】

少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤が前記患者又は対象に投与される、請求項４０から４２のいずれかに記載の方法。
【請求項４４】
前記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ラセミ混合物又はエナンチオマーとしてのＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸、ＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸）、ダラプラジブ、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である、請求項４０から４３のいずれかに記載の方法。
【請求項４５】
前記メタロプロテアーゼ阻害剤は、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、ドキシサイクリン、それらの薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物である、請求項４０から４４のいずれかに記載の方法。
【請求項４６】
前記ＰＬＡ２阻害剤及び前記メタロプロテアーゼ阻害剤が共投与される、請求項１から１７及び３３から４５のいずれかに記載の方法。
【請求項４７】
前記ＰＬＡ２阻害剤及び前記メタロプロテアーゼ阻害剤が合わせて使用される、請求項１８から２２のいずれかに記載の方法。
【請求項４８】
少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤を含む、請求項２３から３２のいずれかに記載の組成物。
【請求項４９】
前記メタロプロテアーゼ阻害剤がプリノマスタットである、請求項１から２２及び３３から４５のいずれかに記載の方法。
【請求項５０】
前記ＰＬＡ２阻害剤が、バレスプラジブ、メチルバレスプラジブ、ＡＺＤ２７１６（ラセミ混合物又は「Ｒ」エナンチオマーとして）、それらの薬学的に許容される塩又はそれらの混合物である、請求項２３から３２のいずれかに記載の組成物。
【請求項５１】
前記ＰＬＡ２阻害剤が、バレスプラジブ、メチルバレスプラジブ、ＡＺＤ２７１６（ラセミ混合物又は「Ｒ」エナンチオマーとして）、それらの薬学的に許容される塩又はそれらの混合物である、請求項１から２２及び３３から４５のいずれかに記載の方法。
【請求項５２】
前記ＰＬＡ２阻害剤が、バレスプラジブ、メチルバレスプラジブ、ＡＺＤ２７１６（ラセミ混合物又は「Ｒ」エナンチオマーとして）、それらの薬学的に許容される塩又はそれらの混合物である、請求項２３から３２のいずれかに記載の組成物。
【請求項５３】
治療的に有効な量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤、少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤、又はそれらの混合物を、抗生物質と組み合わせて含む、医薬組成物。
【請求項５４】
前記抗生物質は、ペナム、カルボキシルペニシリン、セファロスポリン、モノバクタム、カルバペネム、フルオロキノリン、マクロライド又はそれらの混合物である、請求項５３に記載の組成物。
【請求項５５】
前記抗生物質は、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、ペニシリンＧ、ドキシサイクリン、クロラムフェニコール、オフロキサシン、又はそれらの混合物である、請求項５３に記載の組成物。
【請求項５６】

前記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ラセミ混合物又はエナンチオマーとしてのＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸、ＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸）、ダラプラジブ、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である、請求項５３から５５のいずれかに記載の組成物。

【請求項５７】

前記メタロプロテアーゼ阻害剤は、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、ドキシサイクリン、それらの薬学的に許容される塩、又はそれらの混合物である、請求項５３から５６のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【０００１】

本出願は、２０１９年１０月１５日出願の米国仮特許出願第６２／９１５，２０９号、２０２０年３月１６日出願の米国仮特許出願第６２／９９０，０２０号、及び２０２０年４月３０日出願の米国仮特許出願第６３／０１７，９６６の優先権の利益を主張するものであり、これら３つの出願全ての全内容は、参照により本出願に援用される。

【技術分野】

【０００２】

本発明は、患者又は対象における抗生物質の性能を向上させるための並びに敗血症及び／又は全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）の診断の確認の前後の転帰を改善するための、ＰＬＡ２及びメタロプロテアーゼ阻害剤による、敗血症、及びＳＩＲＳなどの急性炎症性症候群の診断前治療を含む早期治療に関する。追加の実施形態は、毒素、外傷、又は基底膜若しくは他の損傷による創傷治癒の遅延によって引き起こされる、創傷及び病変の治療のための方法及び組成物を含む。更なる実施形態は、医薬組成物及び血液試料組成物を含む組成物に向けられる。更なる実施形態では、本発明は、ＬＹ３１５９２０、ＬＹ３３３０１３、及び関連するｓＰＬＡ２阻害剤が、特に有効なＣＯＶＩＤ－１９／サイトカイン放出症候群の治療薬－予防薬であることを示す実施形態に向けられる。実施形態では、上記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ（ラセミ混合物としての３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸）、及びＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル）オキシ酢酸）、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である。実施形態では、上記メタロプロテアーゼ阻害剤は、プリノマスタット、バチマスタット、マリマスタット、又はボリノスタットであり、これらは単独で又は感染症、炎症状態、並びに細菌性創傷、ウイルス性創傷、毒物（ｖｅｎｏｍ）によって誘発される創傷、火傷、並びに様々な要因によって巨視的及び微視的規模で発生する外傷性創傷を含む創傷状態の治療のための好ましいｓＰＬＡ２阻害剤と組み合わされて投与される（多くの場合には、プリノマスタットが最適なメタロプロテアーゼである）。創傷、急性腎障害（ＡＫＩ）、炭疽菌の致死因子毒素関連合併症、ＡＲＤＳ、胎便吸引症候群を含む新生児及び小児急性呼吸促迫症候群（新生児／小児ＡＲＤＳ）の迅速な治療の方法も開示されており、ラセミ混合物又はその立体異性体、多くの場合には単独の若しくはメタロプロテアーゼ阻害剤（例えばプリノマスタット）と組み合わされたラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとしての、あるいは上皮に関連する結合組織に影響を及ぼす傷害又は毒素に起因するものなどの創傷の治癒を促進するための組成物としての、ＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸に、特に注意が払われている。

【背景技術】

【０００３】

基底層膜、上皮、及び内皮の維持及び／又は迅速な治癒は、身体のほとんど全ての器官

及び組織系の健全性の基礎である。これらの層は、ほとんど全ての組織及び器官の基本構造を形成する。これらの層の破壊又は機能の喪失は、免疫機能、肺系、消化器系、腎系、外皮系、及び循環器系の発病につながる。全体として、これらの実験は、上皮層及び内皮層の両方でのこの重要な構造の維持が、細胞、全身、及び全生物の機能の有意な改善につながり、その機能が、ｓＰＬＡ２阻害剤とメタロプロテアーゼ阻害剤との組み合わせに関連する組成物及びキット（個別及び組み合わせ）によって、予想外かつ独自に保護及び治療されることを示す。

【０００４】

敗血症の病院前救急医療において、及び早期目標指向型療法（ＥＧＤＴ）において、近年、敗血症及び急性炎症性症候群の改善及び／又は防止のために、重篤な火傷及び／又は外傷性損傷を負った患者又は対象に抗生物質をより早期に投与することが求められている。このアプローチの主な問題は、このアプローチの利点に議論の余地があり、また段階的縮小が困難であることだけでなく、医療補助員及びファーストレスポンダーが、敗血症及びＳＩＲＳに関連する兆候及び／又は症状を特定する技能を有し得るものの、高度な診断及び治療施設に近接しているために精度が限定され、研究室での正しい試料の採取（例えば血液培養物）及び正しい抗生物質の選択が危険にさらされることである。敗血症／ＳＩＲＳに関連する生理学的障害の緩和のためのアプローチは、患者、特にこのようなアプローチを疾患の進行の極めて早期に実施できる場合には、これらの患者の初期の安定化、治療、及び最終的な予後にとって有益となる。更にこのようなアプローチは、遠隔地及び低資源環境、並びに戦地において、並びに感染症、敗血症、及びＳＩＲＳのリスクが高い結果となる重篤な火傷及び／又は傷害を負うことが多い軍人の治療において、特に有用な利点を有する。

【０００５】

負傷した軍人は極めて多くの場合に、プロロングド・フィールド・ケア（ＰＦＣ）による、敗血症及び／又はＳＩＲＳのリスクにさらされているが、これは患者、多くの場合は負傷した患者を、この負傷した患者の更なる治療に適切な医療施設への退避を待機する病院前環境に保持することに対処する軍隊にとっての懸案事項である。効果的な事前診断オプションの軍事上の利益は相当なものである。

【０００６】

軍事医療システムは、負傷した患者の治療において、治療の５つの段階又は役割で構成されている。

役割１－最前線、典型的には自己救急／仲間の救護、及びＴＣＣＣ（戦術的戦傷救護）に向けられる。小部隊の衛生兵もこのレベルで活動する。

役割２－小さな救急医療ステーション、高度な外傷管理、及び役割１で開始された蘇生の継続を含む緊急医療処置に向けられる。患者の安定化。

役割３－作戦展開地の軍医療施設（ＭＴＦ）（例えばアフガニスタンのカンダハール診療所）を対象とし、全てのカテゴリの患者に、蘇生、初期の創傷の手術、特殊手術（一般、整形外科、ひ尿生殖器、胸部、ＥＮＴ、脳神経外科）、及び術後治療を含む治療を提供するためのスタッフ及び設備が整っている。

役割４－多数の専門家を擁する米国の地域病院又は強力な海外病院（例えばドイツのランツシュトゥール病院）。

役割５－米国を拠点とする大規模なＤｏＤ又はＶＡ病院。

【０００７】

恐らく想像されるように、軍／戦闘環境での外傷からの転帰は、より高いレベルの治療までの輸送時間に大きく左右される。現在、従来の軍隊の治療に対処するために、軍は上述の役割１から役割３に戻る輸送を極めて効率的なものにしており、時間が大幅に短縮されている。これにより、転帰の改善、及び罹患率／死亡率の低減という非常にポジティブな結果が得られている。しかしながらこのような最良の場合のシナリオにおいてさえ、急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）及び他の後遺症につながる敗血症の、外傷からのリスクは高い。特定の抗生物質による長期治療が標準的である。

【０００８】
しかしながら、米国特殊作戦軍（ＵＳＳＯＣＯＭ）及び他の衛生兵部隊は、役割１の救護の段階で作業を行い、また、ピックアップを求めた時点から輸送及び避難に最大７２時間（又はそれ以上）かかる、十分に支援されていない地域で作業を行う。これにより、衛生兵が戦場での外傷を処置する必要がある時間が長くなり、負傷した患者にとってのリスクが大幅に高まる。
【０００９】
発生し得る主要な問題の１つは、特に傷害のタイプが持続し得るものである場合の、敗血症につながる感染症である。軍は感染症の治療方法を模索してきたが、治療前の診断か、又は創傷の戦場及び創面切除を伴う、衛生兵の手元にある一般的な抗生物質による療法かの必要性に戻り続けている。戦場にいるＵＳＳＯＣＯＭの衛生兵が処置できる診断法はほとんど又は全く存在せず、また衛生兵は広域スペクトル抗生物質しか携帯しておらず、これらはほとんどの場合には、敗血症を引き起こす複数の感染症に対して高価がない。
【００１０】
本発明は、感染症由来の毒素の影響を防止又は緩和するための抗生物質の投与を支援し、また、高レベルの治療を可能にする、及び／又は最前線の衛生兵が患者を処置することができるようにする治療レジメンへの、ＰＬＡ２／ＭＰ阻害剤の追加に向けられる。
【００１１】
本発明者らは驚くべきことに、感染症に関連する炎症の防止及び改善、並びに患者における敗血症の可能性の軽減に特に使用するための、炎症状態の治療に関連する重要な発明を実現した。病院前救護では、救急隊員が現場で抗生物質を投与する時点よりも早期に抗生物質を投与するようになった。これは、病院前環境においてだけではなく、受け入れ施設においても、多くの重要な治療タイミングの問題を引き起こしている。本発明を用いると、敗血症のリスクにさらされた患者における壊滅的な治療の失敗の可能性を改善及び／又は低減するための診断前治療を提供でき、これは長期に亘って満たされていない必要性を満たすものである。
【００１２】
本発明は特に、本明細書に記載されているような以下の概念に関する。バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチル－バレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、並びに（ＡＺＤ２７１６－Ｒ、Ｓ、Ｒ及びＳ異性体のラセミ混合物、又は同一シリーズからのＡＺＤ化合物４）、並びにＬＹ４３３７７１などのカルバゾールなどの、ｓＰＬＡ２阻害剤の早期使用は、ｓＰＬＡ２の上昇を防止及び軽減し、患者の診断前ケアを改善及び簡略化するために十分に患者を安定化し、創傷の治癒を促進し、患者を安定化して血液培養物の完全性を保存し、抗生物質の前の血液培養物の汚染を低減し、抗生物質の能力を改善する。
【００１３】
敗血症及び関連症候群（例えばＳＩＲＳ）の早期認識及び治療の必要については非常に多くの記述があるが、焦点は抗菌薬による早期治療に当てられている。これは特に、抗菌薬が、病院前及び受け入れ先の救急部門の職員が利用することができる介入に関連するためである。未解決の問題は、ＥＧＤＴの問題が、診断の前に担当者が最初に使用するのに最適な抗生物質が何かだけでなく、
１．輸液剤及び抗生物質の誤用／過剰使用及びタイミング；並びに
２．病院前環境で採取された血液培養物／試料の破壊／適切性
に関連する結果でもある。
【００１４】
本発明は、病院前又は入院初期環境における疑わしい又は確認された敗血症症候群の影響を安全に緩和することによって、病院前及び診断前の輸液剤及び抗生物質の限界に対処し、１）利用可能な抗生物質のパネルからの時期尚早な選択の必要性を排除し、一方で更に、誤った又は次善の抗生物質の選択の結果を緩和し；２）受け入れ施設での培養及び試験のために血液の完全性を保存し；３）バイタルサインの保存によって、輸液剤管理などの重要な領域での柔軟性を向上させる。

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１５】
満たされていない本発明の必要性
１．初期の抗生物質は、感染症、急性炎症、及びこれらの後遺症の転帰の鍵であり、
ａ．抗生物質の選択は、低資源環境では困難であり、また最適な診断前抗生物質又は抗ウイルス薬の選択は、受け入れ先の診療所又は病院施設でさえも困難又は不可能である場合がある。
ｂ．不適切な／次善の抗生物質又は抗ウイルス薬の選択は、不良な転帰、過剰使用、又は血液培養物の破壊をもたらす場合がある。
ｃ．抗生物質治療を補助して、限られた抗生物質の可用性を維持するための、抗生物質耐性微生物の治療の支援のための小分子抗毒素療法。
ｄ．病院前の担当者及び入院前の患者が、生理学的パラメータを上昇前に改善するため、又は感染症若しくは生物剤に対する炎症反応の進行を止めるための、単一の薬剤、薬剤混合物、又は共投与用の複数の薬剤を有していれば、治療のためのプロトコルを簡略化でき、疾患又は治療を複雑化することなく安全性を高めることができる。
ｅ．ｓＰＬＡ２及びメタロプロテアーゼ阻害剤の予防的使用、早期使用、及び抗生物質より前の使用は、抗生物質の能力を改善でき、患者を安定化しながら不適切な抗生物質の使用の発生率を緩和及び低減でき、戦争などにおいて職務上の曝露リスクがある民間人及び兵員のための生体防御剤としての効用も有することができ、また、それ自体で治療的効力を有することができる（例えば、ｓＰＬＡ２阻害のためのバレスプラジブ／メチル－バレスプラジブ／ＡＺＤ２７１６並びに関連化合物、及び／又はメタロプロテアーゼ阻害のための、例えばプリノマスタット、バチマスタット、マリマスタット、ボリノスタット）。
ｆ．このような薬剤は、生体防御のために大量備蓄でき、また、疑わしい感染症及びＳＩＲＳ、例えば、
ｉ．肺炎、溶血性尿毒症症候群、腸管毒素原性大腸菌、尿路感染症、創傷感染症、炭疽菌の致死因子などの感染症由来毒素、ボツリヌス症、並びに海洋性感染症（例えばビブリオ及びマイコバクテリウム）によって引き起こされるものなどの他のタイプの菌血症（これらは急速に広がり、セファロスポリンなどの不適切な抗生物質が投与されることが多い）
ｉｉ．エボラなどの、診断前のウイルス感染症
によってコミュニティ内に誘発されるものに対する早期対応の一部として、低コストで救急車に、また病院に、備蓄できる。
ｇ．キノロン（例えばシプロフロキサシン、レボフロキサシン）などの、結合組織を弱める抗生物質の安全性及び有用性を向上させる。
ｈ．ｓＰＬＡ２が、感染症又は全身性炎症反応症候群に関連する炎症状態の進行においてピークに達すると考えられる時点より前に、抗生物質の能力を改善し、輸液剤管理及びＥＧＤＴの他の要素を改善する。
ｉ．火傷、外傷、毒素、毒物からの創傷の管理及び治癒、並びに皮膚移植の受容及び治癒を改善する。
ｊ．ＣＡＲ－Ｔ療法、及び改変免疫系細胞に基づく他の細胞ベースの免疫療法の注入に関連する合併症を低減する。
ｋ．他のＰＬＡ２阻害剤（例えばｃＰＬＡ２、ｉＰＬＡ２、Ｌｐ－ＰＬＡ２）及びメタロプロテアーゼ阻害剤と組み合わせることによって、望ましくない炎症反応及び組織分解反応を、調整された又は予防的な様式で低減する。
ｌ．内因性ｓＰＬＡ２又はメタロプロテアーゼ阻害などの望ましい特性を既に有している抗生物質（例えばドキシサイクリン、プリノマスタット、マリマスタットバチマスタット）と組み合わせることによって、感染症による、外傷による、又は血液癌などの状態に対する炎症誘発性治療（例えばＣＡＲ－Ｔ療法）の結果としての、炎症性症候群のリス

クにさらされた患者のための、病院前及び入院初期環境における最適な抗生物質の選択のリストを絞り込むことができる。

ｍ．メタロプロテアーゼ阻害剤は予想外にも、ＡＲＤＳ及び創傷治癒においてそれ自体で単剤として、特に驚くべきことにはＡＲＤＳにおいてｓＰＬＡ２阻害剤との併用で、一般的な用途を有する可能性がある。

【００１６】

ＡＲＤＳの治療に関して、ＩＩ型上皮細胞（Ｔ２Ｃ）によって産生される肺サーファクタントは、重要な肺保護剤及び機械的潤滑剤であり、これはその機能に重要なリン脂質、トリグリセリド、コレステロール、及び脂肪酸を含む複数の種類の脂質を含有する。これは、肺の自然適応免疫反応において重要な役割を果たし、また表面張力の低減によって、肺機能において重要な役割を果たす。肺サーファクタントの宿主防御特性としては、サーファクタントの成分と病原体（ウイルス、細菌）又はその産物（例えばエンドトキシン、ウイルス糖タンパク質）との直接相互作用；（オプソニン又は活性リガンドとしての）サーファクタント成分による食作用の刺激；免疫担当細胞の走化性の影響；並びにマクロファージによるサイトカイン放出及び反応性酸素産生の調節が挙げられる。親水性サーファクタントアポタンパク質ＳＰ－Ａ及びＳＰ－Ｄは、微生物の攻撃に対する自然免疫反応において、異なる機能を有する。更に、サーファクタント脂質は、リンパ球、顆粒球、及び肺胞マクロファージの活性化、増殖、及び免疫反応を含む、多様な免疫細胞機能を抑制し、溶菌を促進することさえできる。肺サーファクタントによるこの最初の防御線が機能しなくなると、上皮細胞及び自然免疫細胞で発現される、生殖細胞系にコードされた一連のパターン認識受容体（ＰＲＲ）に依存する自然免疫系が活性化される。トル様受容体（ＴＬＲ）は、ＰＲＲの４つの主要な種類のうちの１つを構成し、これらのＰＲＲは、病原体由来の、進化的に保存された分子構造のセンサーである。ほとんどのＴＬＲは細胞表面で発現され、そこで細胞成分及びウイルスタンパク質と相互作用する。（４７）肺組織では、ｓＰＬＡ２は、脂質メディエータの放出と、肺サーファクタントの代謝回転におけるその直接的な役割による肺の機械的機能とによる、正常な炎症反応のメディエータである。肺ｓＰＬＡ２は、サーファクタントの代謝による肺機能の重要なメディエータであり、薄いが極めて重要であるこれらの流体面に存在するサーファクタントタンパク質の恒常性及び再循環において、重要な役割を果たす。重要なことに、肺胞内のｓＰＬＡ２レベルが上昇すると、サーファクタントの異化作用が発生して、ＴＮＦ－α、ＴＮＦ－β、及びＩＬ－６を含む因子が更に放出される。炎症及びサーファクタント破壊のこれらのサイクルは、損傷に対する自然免疫反応が致命的に不適合なものとなる点まで、相乗的に作用する。

【００１７】

コロナウイルス疾患２０１９（ＣＯＶＩＤ－１９）は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）によって引き起こされる感染性疾患である。コロナウイルスは主に、咳、くしゃみ、及び会話によって、互いに近接している人々の間で広がる。ＣＯＶＩＤ－１９は上気道（副鼻腔、鼻、及び喉）、並びに下気道（気管及び肺）に影響を及ぼし得る。肺はＣＯＶＩＤ－１９によって最も影響を受ける器官である。というのは、このウイルスは、肺胞上皮ＩＩ型細胞（Ｔ２Ｃ）に豊富に存在し、また肺胞毛細血管内皮細胞で大量に発現される受容体である、アンジオテンシン変換酵素２（ＡＣＥ２）を介して、宿主細胞にアクセスするためである。現在の緊急の関心対象となっているのは、世界的に流行しているＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症によって、急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）の発生率及び死亡率が異常に高くなっていることである。ＡＲＤＳは、直接的又は間接的な生理学的又は身体的損傷に由来する肺不全の、恐ろしい、生命を脅かす、治療が困難な臨床的複合物である。重度のＣＯＶＩＤ－１９患者は全身性炎症の兆候及び症状を頻繁に示し、これはトル様受容体によって仲介されて、ｓＰＬＡ２、インターロイキン６（ＩＬ－６）、及び腫瘍壊死因子アルファ（ＴＮＦ－α）が関与する調節不全のフィードバックループによって促進される可能性がある。ｓＰＬＡ２の全身性過剰発現は、サーファクタントの分解及びサイトカインの過剰発現をもたらし得る感染症によって発生する恐れがあり、これはＡＲＤＳの発症につながる。ＡＲＤＳは、身体的、生理学的、及び感染

性の損傷、例えば鈍的外傷、圧外傷、及びＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症を含む感染症による損傷に関連する。ＡＲＤＳの発症に関連する最も一般的な臨床傷害は、細菌性及びウイルス性肺炎である。肺が感染症、外傷、又は炎症状態によって損傷すると、炎症経路が活性化される。下気道におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症の過程において、サーファクタントを産生する肺胞上皮Ｔ２Ｃに対する損傷は、結果として生じるＣＯＶＩＤ－１９の全体的な重症度を悪化させる可能性がある。肺サーファクタントによってもたらされる炎症反応及び自然免疫バリアは、自然免疫反応及び適応免疫反応におけるその役割と共に、病原体の除去に役立つことができるが、過剰な炎症は、肺胞の損傷、保護性のサーファクタントの喪失、内皮及び上皮の透過性の上昇に寄与する恐れがあり、これは肺水腫及び肺コンプライアンスの低下をもたらす。分子レベルでは、ｓＰＬＡ２は、肺におけるサーファクタント及びタンパク質レベルの恒常性に重要な役割を果たす。急性呼吸器ウイルス感染など、病態生理学的影響が増大している事象の間、ｓＰＬＡ２の上昇は、過剰な炎症と、サーファクタントのリン脂質及び関連するタンパク質の、それが形成される速度より速い速度での酵素分解とをもたらす。これは、保護性のサーファクタント層の喪失とそれに続く肺胞の損傷、内皮及び上皮の透過性の上昇、デブリの蓄積、肺の自然及び適応免疫機能の低下、並びに機能する肺組織の幅広い喪失、肺組織の弾力性の喪失、そして重症の場合はＡＲＤＳに寄与する。上昇したｓＰＬＡ２レベル、又は調節不全のホスホリパーゼ活性は、肺胞細胞に対する上昇したｓＰＬＡ２の細胞傷害効果によって、又はｓＰＬＡ２がサーファクタントを分解できることによって、肺が直接損傷されることによる、ＭＯＦの発症をもたらす可能性がある。またｓＰＬＡ２は、多様な炎症誘発性分子（例えばプロスタサイクリン、トロンボキサンＡ２、ロイコトリエン）の産生によって、器官の損傷を誘発する可能性もある。結果としてもたらされる肺水腫、及び肺コンプライアンスの低下は、肺胞、及びこれらの気嚢を保護するために必要なサーファクタント生成細胞を、更に損傷する。水腫性流体が肺の間質腔及び気腔に蓄積した場合には、臨床転帰には、低酸素血症、ガス交換障害、酸塩基平衡障害、二酸化炭素排出の減少、そして最終的には呼吸不全が含まれる。炎症及び肺組織喪失の更なるサイクルが生じ、これにより、ＡＲＤＳに特徴的な連続した機能不全の免疫反応が発生する。肺の微小血管及びサーファクタントバリアの破壊に加えて、組織の透過性の上昇も新たな過剰炎症のサイクルにつながる可能性があり、これにより、連続した、上方制御された機能不全の免疫反応が発生する。ＡＲＤＳは、サイトカイン及び組織因子の発現の上昇による凝固異常と更に関連している。この症候群においてｓＰＬＡ２が果たす役割は多因子性であると思われる。というのは、ｓＰＬＡ２が炎症を引き起こすだけでなく、肺胞上皮を覆って表面張力の低下による肺胞の崩壊を防止する物質であるサーファクタントを損傷させることができるためである。

【００１８】

新生児及び小児におけるサーファクタントの機能不全は、典型的には非常に複雑で統制の取れた機構で再循環される肺サーファクタントが調節不全となる際に、役割を果たすことができる。サーファクタントの代謝回転は、ＩＩ型細胞、マクロファージ、及び肺胞の内層によって行われる。肺胞によって分泌される、アポタンパク質を豊富に含む活性サーファクタント凝集物は、肺胞表面の周期的変化によって、タンパク質が不足した不活性形態へと変換され、ＩＩ型細胞及び肺胞マクロファージによって除去される状態となる。ＳＰはラメラ体によってサーファクタントと共に再分泌され、その一方でエンドサイトーシスされたリン脂質は再循環されて、ＩＩ型細胞によって再分泌される。このプロセスは、新生児（特に早産児）において、成人又は肺に損傷がある人よりも遅くなる。早産児及び満期産児の病的状態及び死亡は、酸化、タンパク質分解、及び阻害によるサーファクタント複合物の分解の促進に続いて発生する、サーファクタントの不完全な代謝によるものである。

【００１９】

早産児の呼吸窮迫症候群（ＲＤＳ）は、生後すぐに発生し、無呼吸、チアノーゼ、呻吟、吸気性喘鳴、鼻翼呼吸、摂食不良、及び多呼吸を伴う。これは病的状態の最も一般的な原因の１つであり、世界中で発生しているが、男性にわずかに多い。成熟した肺と比較し

て、ＲＤＳは、サーファクタントの体積が少なく、サーファクタントが含有する不飽和ホスファチジルコリン種、ホスファチジルグリセロール、及びサーファクタントタンパク質の割合が低いことを特徴とする。ＲＤＳの肺の組織病理学的所見は、肺胞拡張不全、肺胞及び間質性水腫、並びに歪んだ小気道のびまん性硝子膜を示す。ＲＤＳに関連する発症率、重症度、及び死亡率は、出生前コルチコステロイド及び出生後サーファクタント補充療法によって大幅に低減され、サーファクタント療法はＲＤＳに罹患した早産児の管理における標準的な治療となっている。

【００２０】

胎便吸引症候群（ＭＡＳ）は、罹患率及び死亡率の上昇を伴う周産期呼吸窮迫の重要な原因であり、米国では毎年推定２５，０００人の新生児に影響を及ぼしている。胎児の苦痛は、羊水又は胎児の胎便染色によって示される。生理学的には、胎児の呼吸は気道から羊水への流体の移動に関連している。しかしながら、胎児の苦痛によって、羊水及び胎便がより大きな気道内へと吸引され始め、これは子宮内でのあえぎにつながる。胎便は、サーファクタントの繊維状構造を破壊して、その表面吸着速度を低下させることが分かっている。細胞数の増加、並びに炎症誘発性サイトカインＩＬ－１β、ＩＬ－６、及びＩＬ－８の存在を特徴とする炎症反応は、生後６時間という早い時期にＭＡＳと関連していることが分かっている。ＭＡＳによって誘発される急性肺損傷は、気道閉塞、間質性肺炎、肺高血圧症、換気－血流不均衡、アシドーシス、及び低酸素血症を特徴とする。インビトロ研究によって、胎便ＰＬＡ２が、肺胞膜からのサーファクタントの競合的置換によるサーファクタント活性の阻害を仲介することが実証されている。ＰＬＡ２はまた、肺胞毛細血管膜に損傷を与え、ＤＰＰＣの加水分解によって放出される遊離脂肪酸及びリゾＰＣによる、好中球の肺内滞留を誘発することが知られている。サーファクタントのボーラス補充又は希釈後の外来性の補充は、低酸素血症を反転させ、気胸を低減し、酸素療法及び機械的換気の期間を削減し、入院期間を削減し、体外式膜型人工肺（ＥＣＭＯ）の必要性を低減することが示されている。しかしながら、様々な治療レジメン、即ち、希釈したサーファクタントを用いた標準的な気管支肺胞洗浄（ＢＡＬ）、又は希釈したサーファクタント及び１回の早期のデキサメタゾンによるＢＡＬを利用した比較研究では、一方の療法が他方より優れていることは実証されず、これはこの形態の肺損傷の不均質な性質に関連している可能性がある。別のランダム化試験では、サーファクタントによる洗浄を受けた乳児は、ボーラス群と比較して、酸素化が大幅に改善され、平均気道内圧が低下し、動脈－肺胞間に酸素張力勾配が生じる。しかしながらこの研究では、一酸化窒素吸入、補助換気、又は入院の期間について有意差は示されなかった。

【００２１】

ＡＲＤＳは、急性肺損傷（ＡＬＩ）、及び急性肺炎症の症候群の重症の形態として定義され、突然の発症、ガス交換障害、静的コンプライアンスの低下、及び非静水圧性肺水腫を特徴とする。小児ＡＲＤＳの発生率は、高所得国で高くなっている。小児は生後１年以内において特に脆弱であり、感染症がＡＲＤＳの最も一般的な原因である。主にリスクのあるグループは、ウイルス性肺炎を発症する慢性肺疾患の未熟児、免疫不全症候群の年長の小児、及び小児悪性腫瘍の小児である。急性事象の特徴は、肺胞毛細血管バリアの透過性の上昇を伴う、Ｉ型肺胞細胞及び内皮への傷害であり、これにより、タンパク質を豊富に含む水腫性流体が肺胞に流入し、肺胞腔からの流体の除去が減少する。宿主の細菌及び走化性因子は、好中球を気道に引きつけ、これにより肺胞上皮細胞が、酵素及びサイトカインの発現によって更に損傷する。ＩＩ型上皮細胞への傷害は、サーファクタントの産生の減少につながり、結果として肺胞が崩壊する。ＡＲＤＳの臨床診断の確立には、以下の４つの臨床基準を満たす必要がある。（ｉ）急性疾患発症；（ｉｉ）胸部レントゲン写真での両側肺浸潤；（ｉｉｉ）１８ｍｍＨｇ未満の肺動脈楔入圧、又は左心房高血圧の臨床的エビデンスの欠如；及び（ｉｖ）２００未満の、動脈酸素分圧（ＰａＯ２）と吸気酸素濃度（ＦｉＯ２）との比率。（６２）対照的に、最初の３つの基準を満たすもののＰａＯ２／ＦｉＯ２比が２００～３００である患者は、ＡＬＩに罹患したものと定義される。小児年齢グループにおけるＡＲＤによる死亡率は、新たな治療法の導入にもかかわらず、依

然として高いままである。ＳＰ－Ｃサーファクタントを用いた治療の努力は効果がなく、ＡＬＩに罹患した低年齢の小児におけるカルファクタント（Ｉｎｆａｓｕｒｆ（登録商標））の使用は、人工呼吸器使用日数の短縮、及び生存率の上昇に効果的であった。ＡＲＤＳ患者におけるサーファクタント損傷／喪失の役割は認識されており、いくつかの臨床試験によって裏付けられているように、サーファクタント補充によって、小児の原発性直接ＡＲＤにおける臨床転帰は改善されるようである。新生児ＡＲＤＳの発生率及び死亡率は、新生児ＡＲＤＳネットワークからの予備データによると、小児のものと極めて類似している。

【００２２】

炭疽病の病因菌であるＢａｃｉｌｌｕｓ　ａｎｔｈｒａｃｉｓは、胞子の耐久性と、栄養成長期の致死性毒血症との組み合わせを理由として、複数の国家及びテロリストによって生物兵器として開発されてきた。このグラム陽性菌は、有害な環境条件に対して耐性を有する胞子を形成し、牧草地で何十年も生存できる。胞子は少数であっても、摂取又は吸入されると発芽して、爆発的な栄養成長、及びその結果としての毒血症を確立し、これは通常宿主にとって致命的となる。主要な病毒性因子は、致死因子（ＬＦ）として知られる、分泌性亜鉛依存性メタロプロテアーゼ毒素であり、これはシグナル伝達経路の破壊、細胞の破壊、及び循環ショックによって、宿主にとって致命的なものとなる。亜鉛メタロプロテアーゼは、ＨＥＸＸＨモチーフ周辺のアミノ酸配列内の固有のシグネチャーに基づいて、以下の５つの異なるファミリーグループに分類される。テルモリシン、アスタシン、セラチア、マトリキシン、並びにヘビ毒、炭疽菌及び大腸菌関連酵素を含むレプロリシンメタロプロテアーゼ。後ろの４つのファミリーは、拡張された亜鉛結合部位ＨＥＸＸＨＸＸＧＸＸＨを有し、ここでは、テルモリシンでのより遠いグルタミン酸の代わりに、３番目のヒスチジンが、３番目の亜鉛リガンドとして機能する。なお、重要な亜鉛結合モチーフは以下の通りである。炭疽菌の致死因子（ＬＦ）及びガラガラヘビ毒を含む多くの亜鉛メタロプロテアーゼ中に見られる、亜鉛結合モチーフＨＥＸＸＨ（ここでＨ＝ヒスチジン、Ｅ＝グルタミン酸、及びｘ＝いずれかのアミノ酸である）。

ＨＥＸＸＨ－亜鉛結合メタロプロテアーゼの一般的なモチーフ

ＨＥＦＧＨ－炭疽菌の致死因子の保存された亜鉛結合部位

ＨＥＭＧＨ－亜鉛結合ガラガラヘビ毒メタロプロテアーゼ中

【００２３】

よって本発明者らは、炭疽菌ＬＦのモデルとしてガラガラヘビ毒を使用した。自然に獲得された炭疽菌又は兵器化された炭疽菌に対する唯一の既存の治療的介入は、抗生物質治療であり、これは感染後早期に、そして患者が軽度のインフルエンザ様症状しか呈していないかもしれないときに、行わなければならない。治療の遅延は、それが数時間であっても、感染した患者の生存率を大幅に低下させる。現在、医師は炭疽菌感染を排除するための抗生物質の選択肢を複数有しているが、感染進行中のＬＦ仲介型毒血症及び組織破壊、又は抗生物質によって細菌を排除した後でも持続する残留毒血症に対する療法の選択肢はなく、ヒドロキサム酸ＭＰ阻害剤を調査するための過去の試みは、細胞培養物では好ましい結果が得られたものの、満足な結果をもたらしていない。炭疽病の原因菌であるＢａｃｉｌｌｕｓ　ａｎｔｈｒａｃｉｓは、その病原性を、２つの分泌性毒素の作用によって示す。Ｂ．　ａｎｔｈｒａｃｉｓは、炭疽菌致死毒素（ＬＴ）及び水腫毒素（ＥＴ）を構成する３つのタンパク質を産生する。３つのタンパク質：タンパク質保護抗原（ＰＡ）、致死因子（ＬＦ）、及び水腫因子（ＥＦ）の組み合わせである、２つの部分からなるＬＴ及びＥＴは、この細菌の重要な病毒性因子である。ＰＡは、ＬＦ（プロテアーゼ）又はＥＦ（アデニル酸シクラーゼ）を細胞内に移行させる、両方の毒素に共通する受容体結合成分である。感染からの保護には、ＰＡに対する免疫化で十分である。ＩＩＡ型分泌性ホスホリパーゼＡ２（ｓＰＬＡ２－ＩＩＡ）は、特にマクロファージによって産生され、特にグラム陽性細菌に対する強力な抗菌活性を有する。研究者らは既に、ｓＰＬＡ２－ＩＩＡが発芽したＢ．　ａｎｔｈｒａｃｉｓ胞子及びカプセル化された桿菌の両方を死滅させることを示している。研究によって、ｓＰＬＡ２－ＩＩＡが炭疽菌に対する宿主防御において

主要な役割を果たす可能性があることが実証されている。反対にこの細菌は、肺胞マクロファージによるｓＰＬＡ２－ＩＩＡ発現の阻害によって、宿主免疫系を少なくとも部分的に無効化できる。従って文献からは、ｓＰＬＡ２の単独での使用から離れてＭＰ阻害剤と組み合わせて使用することは、炭疽菌毒素の影響を治療する目的と合わせては考えられていないことが教示されている。これらの長いヒドロキサム酸ペプチドは、インビトロで極めて強力なＬＦ阻害剤であるが、ＬｅＴｘによるマクロファージ殺滅を阻害するその活性は比較的弱く、μＭレベルの濃度が必要である。培養細胞でどのような効力が観察されるかが、ｐｏｌｙＡｒｇ配列によるフリンの弱い阻害に少なくとも部分的に起因する可能性があることを示唆するエビデンスが存在する。調査によって、ヒドロキサム酸基がＬＦとの長期間のインキュベーションによって加水分解しやすく、より弱いＬＦ阻害剤に変換されることが分かっており、これは細胞内での低い効力の潜在的な説明である。従って、本発明者らが、メタロプロテアーゼ阻害剤であるプリノマスタットが、吸引症候群及び化学的刺激物によるものなどの直接誘発性ＡＲＤＳ、並びに炭疽病などの疾患（これらは全て、メタロプロテアーゼとｓＰＬＡ２の正常な及び調節不全のプロセスとの間に複雑な相互作用を有する）に共通するタイプの組織学的所見及び内皮／上皮タイプの所見を伴う、重症の急性肺損傷及びＡＲＤＳを誘発するために十分な用量のＬＰＳ／オレイン酸（ＬＰＳ／ＯＡ）を投与されたマウスの治療に、それ自体で又はＡＺＤ２７１６との組み合わせで有効であることを発見したのは、驚くべきことである。

【００２４】

投与方法及び投与時期に応じて、ＬＦ阻害剤（ＬＦＩ）が、マクロファージ内でＬＦによって提供されるタンパク質分解保護を遮断して、その細胞が感染の早期に胞子を排除できるようにすることができる（これは炭疽菌の意図的な放出が疑われる場合には予防的に使用されることができる）か、又はより可能性のあるものとして、ＬＦＩを用いて活動性感染中のＬＦの後期の影響を遮断し、宿主の生存可能性を高めることが考えられる。この後者の側面は、抗生物質を用いた補助療法において確実に使用される。

【００２５】

重要なことに、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチル－バレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ（ラセミ混合物又はその立体異性体、好ましくはラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとしての、３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸）、及びＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸）などのｓＰＬＡ２阻害剤の、治療剤としての可能性が、本発明によって裏付けられる。メタロプロテアーゼもまた本発明での使用について裏付けられる。重要なメタロプロテアーゼ阻害剤としては、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、ドキシサイクリンが挙げられるが、これらの薬剤は、これらの生命を脅かす疾患及び状態の治療、又はその治療においてこれらの化合物の単独若しくは組み合わせから予期せぬ利益が得られる可能性のある状態を、防止する、緩和する、若しくは反転させることができる、単独若しくは組み合わせでの使用のタイミングについて、認識又は実現されていない。例としては、新生児から成人までのＡＲＤＳタイプの病状及び／又は状態；炭疽病による肺及び腎臓の損傷の防止及び／又は改善；並びに創傷及び非治癒性潰瘍、並びに不適応な宿主反応又は残留毒素によって引き起こされる（例えばヘビによる）残留トキシドロームの、治癒の促進が挙げられる。

【課題を解決するための手段】

【００２６】

本発明は、生命を脅かす炎症性症候群に感染するリスクにさらされた負傷した患者又は対象が、その感染によって、敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）などの急性炎症性症候群のうちの１つ以上を引き起こすことになる可能性を低減するための、有効量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤の、単独での又は好ましくは少なくとも１つの抗生物質と組み合わせての使用に向けられる。これらの組成物及び方法

は、炭疽病（Ｂａｃｉｌｌｕｓ　ａｎｔｈｒａｃｉｓ）及びコロナウイルス感染症（特に重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（例えばＳＡＲＳ又はＳＡＲＳ－ＣｏＶ２）を含む）などの炎症性症候群に関連する、又はこれらの炎症性症候群の二次的影響を有する、病状及び状態の治療においても有用である。実施形態では、上記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチル－バレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ（ラセミ混合物又はその立体異性体、好ましくはラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとしての、３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸）、及びＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル）オキシ酢酸）、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である。実施形態では、上記メタロプロテアーゼ阻害剤は特に、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、及びドキシサイクリン、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である。

【００２７】

１つの実施形態では、本発明は、生命を脅かす炎症性症候群のリスク（特に感染症に起因するものを含む）にさらされた負傷した患者又は対象が、敗血症、敗血性ショック、急性炎症性症候群（医原性かどうかにかかわらず）、又は急性呼吸促迫症候群のうちの１つを引き起こす可能性を低減する方法に向けられ、その方法は、上記患者又は対象に、有効量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤を、単独で又は少なくとも１つの抗生物質と組み合わせて投与することを含む。本発明は、重傷や、炭疽病及びＳＡＲＳ／ＳＡＲＳ－ＣｏＶ２感染症を含む炎症性症候群をもたらす可能性のある感染症の治療に、特に有用である。

【００２８】

１つの実施形態では、本発明は、患者又は対象を敗血症；敗血性ショック；皮膚移植を含む創傷治癒の遅延又は不良；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群のうちの１つ以上のリスクにさらす重傷又は重度の火傷を負った患者又は対象に、感染症を治療するための有効量の抗生物質を、有効量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤と組み合わせて投与することに向けられる。実施形態では、上記方法は、少なくとも２つの抗生物質と、少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤とを投与することを含む。本発明によると、有効量の少なくとも１つの抗生物質並びに少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤の共投与は、敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群の予期せぬ阻害、改善、又は回避を、リスクにさらされた患者又は対象において提供することが発見された。実施形態では、上記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸（ラセミ混合物又はその立体異性体、好ましくはラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとして））、及びＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸）、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である。実施形態では、上記メタロプロテアーゼ阻害剤は特に、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、及びドキシサイクリン、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である。

【００２９】

１つの実施形態では、本発明は、早期敗血症を含む敗血症、又は他の炎症性症候群が疑われる患者又は対象を治療すること、あるいは必要とする上記患者又は対象に、有効量の少なくとも１つの抗生物質と、有効量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤とを投与することに向けられる。実施形態では、上記方法は、少なくとも２つの抗生物質と、少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は

少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤とを投与することを含む。本発明によると、有効量の少なくとも１つの抗生物質並びに少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤の共投与は、敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群の予期せぬ防止、阻害、改善、又は回避を、リスクにさらされた患者又は対象において安全に提供することが発見された。実施形態では、上記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸（ラセミ混合物として又はその立体異性体として、好ましくはラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとして））、及びＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸）、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である。実施形態では、上記メタロプロテアーゼ阻害剤は特に、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、及びドキシサイクリン、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である。

【００３０】

１つの実施形態では、本発明は、炭疽菌又は重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（ＳＡＲＳ及びＳＡＲＳ－ＣｏＶ２）感染症に罹患した患者を治療することに向けられ、必要とする患者又は対象における敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群のうちのいずれか１つ以上の可能性を低減する及び／又は影響を改善若しくは阻害するために、必要とする患者又は対象に、有効量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤を、少なくとも１つの抗生物質又は他の治療剤と任意で組み合わせて投与することを含む。

【００３１】

実施形態では、本発明は、患者又は対象を敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群のうちの１つ以上のリスクにさらす重傷又は重度の火傷を負った患者又は対象から採取した１つ以上の血液試料を保存するための方法にも向けられ、その方法は、上記血液試料を、それぞれ単独である、両方を合わせた、又は有効量の少なくとも１つの抗生物質と組み合わせた、有効量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼと組み合わせることを含む。実施形態では、上記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸（ラセミ混合物又はその立体異性体、好ましくはラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとして））、及びＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸）、それらの薬学的に許容可能な塩又は混合物である。実施形態では、上記メタロプロテアーゼ阻害剤は特に、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、及びドキシサイクリン、それらの薬学的に許容可能な塩又は混合物である。

【００３２】

実施形態では、本発明は、敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）、溶血性尿毒症症候群（ＨＵＳ）、及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群のうちの１つ以上を、必要とする患者又は対象において改善する、阻害する、又はその可能性を低減するための医薬組成物に向けられ、その組成物は、有効量の少なくとも１つの抗生物質と、少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤との組み合わせを含む。実施形態では、上記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸（ラセミ混合物又はその立体異性体、好ましくはラセミ混合物の「Ｒ

」エナンチオマーとして））、及びＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸）、それらの薬学的に許容可能な塩、それらの立体異性体、又はそれらの混合物である。実施形態では、上記メタロプロテアーゼ阻害剤は特に、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、及びドキシサイクリン、それらの薬学的に許容可能な塩又は混合物である。炭疽菌に関連する場合では、上記抗生物質は、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、ペニシリンＧ、ドキシサイクリン、クロラムフェニコール、オフロキサシン、及びそれらの混合物である。

【００３３】

実施形態では、本発明は、患者又は対象を敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群のうちの１つ以上のリスクにさらす重傷又は重度の火傷を負った患者又は対象から採取した１つ以上の血液試料を、それぞれ単独である、両方を合わせた状態である、又は有効量の少なくとも１つの抗生物質と組み合わせた状態である有効量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼと組み合わせて含む組成物に向けられる。実施形態では、上記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸（ラセミ混合物又はその立体異性体として、好ましくはラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとして））、及びＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸）、それらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、又は混合物である。実施形態では、上記メタロプロテアーゼ阻害剤は特に、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、及びドキシサイクリン、それらの薬学的に許容可能な塩又は混合物である。

【００３４】

本発明は、敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群のうちの１つ以上を、必要とする患者又は対象において大幅に改善する、阻害する、又はその可能性を低減するために、上記方法及び組成物を用いて、重症の火傷又は傷害を有する患者又は対象を（更なる診断を行わずに）治療し得ることによって、当該技術分野の長年の必要性を満たす。

【００３５】

更なる実施形態では、本発明は新生児ＡＲＤＳの治療にも関する。新生児ＡＲＤＳには、死亡率が高く、承認された治療が存在しない、生命を脅かす類の新生児ＡＲＤＳである胎便吸引症候群（ＭＡＳ）が含まれる。胎便吸引症候群（ＭＡＳ）は、サーファクタントを損傷することが知られている。サーファクタント機能が損傷を受け、これは肺での通気と関連し、これらの変化の結果としてサーファクタントのナノ構造も損傷を受けることが知られている。新生児ＡＲＤＳは、他の形態の成人及び小児ＡＲＤＳと共通のいくつかの特性を有し、そのことはサーファクタント（ブタの及び合成の）又は患者の予備治療と、ＬＹ３１５９２０、ＡＺＤ２７１６（ラセミ混合物若しくはその立体異性体、好ましくはラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとして）又はこれらの混合物などのＩＶ　ｓＰＬＡ２阻害剤との組み合わせなどの新たなサーファクタント保護及び抗炎症戦略の開発を支援する。あるいは、好ましい実施形態では、これらの薬剤は、気管内投与で、又は経口胃管を介して（ＬＹ３３３０１３、ＡＺＤ２７１６（ラセミ混合物又はその立体異性体、好ましくはラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとして））、投与されることができる。参照により本出願に援用されるGiordanetto et al., Med. Chem. Lett. 2016, 7, 884-889の「Compound 9」を参照されたい。標的外の影響は、ＬＹ３１５９２０又はＬＹ３３３０１３のキラル分離によって最小限にされることができる。この戦略の独自の特徴には、サイトカイン産生の減少とサーファクタントの保存との組み合わせが含まれる。ＭＡＳ又は新生児ＡＲＤＳにおいてこれらの重要な臨床効果を同時にもたらすことができる薬剤戦略は、他に存在しない。

【００３６】
新生児及び小児への応用に加えて、用量、形態、キャリア（例えばｓＰＬＡ２阻害剤を搬送するサーファクタント）、全ての投与経路、タイミング、及び体重に基づいた投薬を含むこの戦略を、原因を問わずＡＲＤＳに罹患した成人患者に適用することができ、抗ウイルス剤、抗生物質、及びヘパリン、低分子量ヘパリン又はステロイドなどの抗凝固剤と組み合わせることができる。抗体をベースとした生物反応修飾物質とは異なり、合成小分子阻害剤は優れた組織浸透性を有し、好中球の硬化を防止する。
【００３７】
好ましい実施形態では、立体異性体又はラセミ混合物としてのＬＹ３１５９２０、ＡＺＤ２７１６が組み合わされる。あるいは、好ましい実施形態では、これらの薬剤は、気管内投与で、又は経口胃管を介して（ＬＹ３３３０１３、ＡＺＤ２７１６（ラセミ混合物又はその立体異性体、好ましくはラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとして））投与されることができ（参照により本出願に援用されるGiordanetto et al., Med. Chem. Lett. 2016, 7, 884-889の「Compound 9」を参照されたい）、この優れた組織浸透性及び短い半減期を提供することで、結核又は肝炎の再活性化のリスクが、患者及び多くの人々を中期及び慢性の免疫抑制の肺及び全身疾患のリスクにさらす長半減期抗体療法によるものよりも低いリスクとなるようにする。
【００３８】
好ましい実施形態では、（ラセミ混合物又はその立体異性体としての）ＬＹ３１５９２０、ＡＺＤ２７１６が組み合わされる。あるいは、好ましい実施形態では、これらの薬剤は、気管内投与で、又は経口胃管を介して（ＬＹ３３３０１３、ＡＺＤ２７１６（ラセミ混合物又はその立体異性体、好ましくはラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとして））投与されることができ（参照により本出願に援用されるGiordanetto et al.の「Compound 9」）、一度に複数の疾患に対する治療となるという独自の特徴を有することができ、これは貧しい人々に影響を及ぼし、また低中所得国における純粋な兵役、科学的業務、又は兵役、科学的業務、民間業務の組み合わせを伴う遠く前方の軍事及び遠征活動に影響を及ぼす。
【００３９】
本発明は、少なくとも以下の６つの懸案事項に関して技術水準を高める。
１）タイミング－有益な効果のために、特に患者又は対象における調節不全の又は外因性のｓＰＬＡ２及びＭＰ活性の前に使用する。
２）抗生物質の効果を強化する。
３）抗生物質の選択／能力及び輸液剤管理の柔軟性を改善する。
４）ＣＡＲ－Ｔ（及び他の細胞ベースの療法）の炎症性事象を防止する。
５）内因性毒素、及び炭疽菌の致死因子などの外因性毒素による細胞傷害を防止する。
６）創傷の治癒を改善する。
【００４０】
以下に示される項において、本発明を更に詳細に説明する。
【図面の簡単な説明】
【００４１】
【図１】表１は、米国胸部学会（ＡＴＳ）の研究会報告書（Aeffner et al. Tox Path, 43:1074-1092, 2015）に基づく、マウスの肺損傷の比較のためにモデル化されたＡＲＤＳの特徴及び評価システムを示す。表１からのＡＴＳ基準の特徴を示すスライドを、図１及び２として提示する。
【図１Ａ】ＬＰＳ／ＯＡの組み合わせによって誘発されたＡＲＤＳに罹患したマウスにおける、表１にまとめられたような肺胞の病理の特徴を示す。
【図１Ｂ】正常な肺胞の特徴と、ＬＰＳ／ＯＡの組み合わせによって誘発されたＡＲＤＳに罹患したマウスにおける表１にまとめられたような肺胞の病理の特徴を示す。
【図２】経鼻投与のＡＺＤ２７１６が、２４及び４８時間時点において、経鼻投与で適用されたＬＰＳ／ＯＡによる肺胞の損傷を保護及び低減することを示す。経鼻投与のＡＺＤ

２７１６は、Ａ）２４時間（Ｎ＝３頭／グループ）及びＢ）４８時間（Ｎ＝２頭／グループ）時点において、経鼻投与で適用されたＬＰＳ／ＯＡによる肺胞の損傷を保護及び低減する。分析ごとに最低２５個の高倍率視野（ＨＰＦ）。＊は、ｐ＜０．０５であることを示す。ＡＴＳ研究会の評価システム（表１）に基づくと、経鼻投与のＡＺＤ２７１６は、Ｂｌａｃｋ－６マウスを、ＬＰＳ／ＯＡの組み合わせによって誘発される肺損傷及びＡＲＤＳから保護した。処置された動物は、２４及び４８時間において、無気力で頻呼吸の対照に比べて活発で、警戒心が強く、反応が鋭敏であった。２４時間時点でのマウスの録音は、肺の表面張力の低下、及び肺コンプライアンスの上昇を明確に示し、これは肺サーファクタントの保存を示す（以下の図３を参照）。

【図３】経鼻投与されたＡＺＤ２７１６によるＡＲＤＳからの保護を実証するマウスの合成した肺オージオグラムを示し、処置されたマウス（小音量）と未処置のマウス（大音量）との間で～１０ｄＢの差があることを実証する。また、マウスの体内に流体が溜まると、マウスの肺は重く硬くなり、これによって肺の拡張能力は低下し、呼吸仕事量が増大して肺胞が突然拡張する時に有響音が発生する。これは、サーファクタントの産生を担うＩＩ型上皮細胞によるサーファクタントの分解又は回復の抑制に起因する。音声ファイルの測定は、ＩＮ　ＬＰＳ／ＯＡ混合物に曝露された未処置のマウスと処置されたマウスとの間におよそ１０ｄｂの差を示した。対照動物と処置動物の間では、最大から－３８．５ｄｂ（処置済み、小音量）、及び最大から－２９．７ｄｂ（対照、大音量）。

【図４】表２は、プリノマスタットが炭疽菌の致死因子阻害剤よりも優れた効能を有することを示す。IC_{50}はマイクロモル（μＭ）濃度として報告され、効能での測定と同一のアッセイにおいて、マリマスタット及びバチマスタットの性能が良～優であるかにかかわらず、その後の研究のための被験物質として選択された。プリノマスタットは、炭疽菌の致死因子阻害剤を含む他のヒドロキサム酸メタロプロテアーゼ阻害剤よりも効果があった。複数の毒物が、肺炭疽病及び全身性炭疽病に見られる細胞の変化に類似したＡＲＤＳ及び腎臓損傷を引き起こし得る。亜鉛メタロプロテアーゼは、ＨＥＸＸＨモチーフ周辺のアミノ酸配列内の固有のシグネチャーに基づいて、テルモリシン、アスタシン、セラチア、マトリキシン、及びレプロリシンメタロプロテアーゼの５つの異なるファミリーグループに分類される。後ろの４つのファミリーは、拡張された亜鉛結合部位ＨＥＸＸＨＸＸＧＸＸＨを有し、ここではテルモリシンでのより遠いグルタミン酸の代わりに、３番目のヒスチジンが、３番目の亜鉛リガンドとして機能する。更に、以下が強調される。　ＨＥＸＸＨ－亜鉛結合メタロプロテアーゼの一般的なモチーフ　ＨＥＦＧＨ－炭疽菌の致死因子の保存された亜鉛結合部位　ＨＥＭＧＨ－亜鉛結合ガラガラヘビ毒メタロプロテアーゼにおける　プリノマスタットはこの理由から、マウスの肺損傷及びＡＲＤＳの研究のために、並びにそれに続くＥＣＩＳの研究において選択されて、ｓＰＬＡ２阻害剤と組み合わされた。これらの実施形態について、プリノマスタットがこれらの他の阻害剤よりも高い効能を有する理由についての説明は不明であり、プリノマスタットは、炭疽菌の致死因子である毒性メタロプロテアーゼによって引き起こされるような毒素損傷に効果がある治療剤として想定されていなかった。プリノマスタットは、炭疽菌の致死因子阻害剤よりも高い効能を有することはこれまでに報告されていないが、表２に見られるように明らかにより効果がある。「ｚｉｎｃｉｎ」類のメタロプロテアーゼとも称される、天然の炭疽菌の致死因子の活性に類似したヒメガラガラヘビ毒メタロプロテアーゼ活性に対する炭疽菌の致死因子阻害剤の高い効能（表２）を理由として、炭疽菌の致死因子阻害剤に対し、ヒメガラガラヘビ毒を代用物として使用した（図６、８）。

【図５】経口プリノマスタット及び経口ＡＺＤ２７１６の両方が、４８時間時点において、ＬＰＳ／ＯＡによって誘発されたＡＲＤＳからマウスを救い、損傷を低減することを示す。予期せぬことに、プリノマスタットで処置されたマウスは、臨床的に最も活発で、警戒心が強く、反応が鋭敏であったが、これはＡＲＤＳと、炭疽病などの疾患の両方の治療に、重要な意味を有している。これらの結果は、ＬＰＳ／ＯＡによって誘発されたＡＲＤＳからマウスを救う際に、臨床的及び組織病理学的所見をより良好にするＡＺＤ２７１６及びプリノマスタットの両方の能力を示す。プリノマスタットで処置されたマウスは、驚

くべきことに、ＡＺＤ２７１６で処置されたマウスよりも臨床的に良好であり（プリノマスタット＞ＡＺＤ２７１６＝プリノマスタット＋ＡＺＤ２７１６対照）、これは炭疽菌、他の合胞体形成性ウイルス及び細菌病原体、並びにこれらの産生された毒素（例えば炭疽菌の致死因子、メタロプロテアーゼ）の治療における特定の可能性を示す。これらの２つの薬剤の組み合わせは、ＡＲＤＳの２つの主要な要素（肺水腫に関連する肺胞内浸潤及びタンパク質沈着）の転帰を大幅に改善し、これらの薬剤の単独及び組み合わせについて、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に関連するＡＲＤＳ及びＳＩＲＳ、並びに例えばメタロプロテアーゼ及びｓＰＬＡ２の両方に依存して肺組織に侵入し、広範囲の炎症（ＳＩＲＳ）をもたらす、炭疽菌によって引き起こされるＡＲＤＳなどの、致死的状態を治療する可能性を示す。肺毛細血管漏出、炎症、出血の有意な防止は、内皮細胞層及び上皮細胞層の両方の保存を示唆する。

【図６】毒液の毒素が、ＥＣＩＳ（図７～１２）によって定量化可能な細胞の傷害及び剥離をもたらすことを示し、それは腎臓、肺及び皮膚を含む身体全体に亘って上皮表面に見られるものに相当する。

【図７】均衡したメタロプロテアーゼ／ｓＰＬＡ２含有毒物（毒素：A. contortrix laticinctus毒全体）からの上皮細胞の救助を示す。

【図８】均衡したメタロプロテアーゼ／セリンプロテアーゼを含有するがｓＰＬＡ２含有量が低い毒物（毒素：ヒメガラガラヘビ毒全体）からの上皮細胞の救助を示す。ヒメガラガラヘビ毒は炭疽菌の致死因子の代用物として使用され、プリノマスタットはコンパレータであるヒドロキサム酸阻害剤として使用されている。

【図９】抵抗によって測定されたように、ＡＺＤ２７１６がバレスプラジブと同様に、ｓＰＬＡ２の含有量が高い毒物毒素の存在下で、細胞機能及び細胞間結合の完全性を保存することを示す（毒素：Ｃ．　ｓｃｕｔｕｌａｔｕｓ毒全体）。

【図１０】バレスプラジブが、上述の図９のＡＺＤ２７１６と同様に、複数の毒物属及び地域に亘って上皮細胞を回復及び安定化することを示す（毒素：Ｃ．　ｓｃｕｔｕｌａｔｕｓ及びＤａｂｏｉａ　ｒｕｓｓｅｌｌｉ、パキスタン）。バレスプラジブは、上述の図９のＡＺＤ２７１６と同様に、複数の毒物属及び地域に亘って上皮細胞を回復及び安定化する。その結果として、バレスプラジブは、腎機能や、肺、皮膚若しくは消化管などの他の器官系での似たような構造を、ウイルス感染、炭疽菌などの微生物、及び毒物などの損傷の原因から保存して回復させることが証明される。上段：抵抗及び静電容量の関数として示される生データ（左から右）。下段：左から右に、バレスプラジブが細胞間付着（抵抗）及び細胞生存率（静電容量）を回復及び安定化することを示す累積データ。Ｃ．　ｓｃｕｔｕｌａｔｕｓ毒（北米）、４つの用量、それぞれＮ＝２；Ｄ．　ｒｕｓｓｅｌｌｉ（パキスタンの変種）、２つの用量濃度、それぞれＮ＝２。バレスプラジブ：０．０５ｍｇ／ｍｌ及び０．０１ｍｇ／ｍＬ、２つの用量の間には反応の有意差はないため、反応はまとめられた。陰性対照：Ｎ＝２、培地のみでの腎臓上皮（ｖｅｒｏ）細胞。

【図１１】低用量のプリノマスタット＋バレスプラジブが、慢性創傷及び非治癒性潰瘍の原因となる酵素と同様の酵素を含有するガラガラヘビ毒の存在下で、損傷を防止して創傷の治癒を促進することを示す。低用量のプリノマスタット＋バレスプラジブは、慢性創傷及び非治癒性潰瘍の原因となる酵素と同様の酵素を含有するガラガラヘビ毒の存在下で、損傷を防止して創傷の治癒を促進する。創傷は、全てのウェルを流れる電流によって形成された。＋対照細胞（上の線）：大きな標準偏差、並びに細胞死及び基底膜からの剥離の指標である静電容量の増大によって、治癒の不安定性が実証されている。通常使用されるものよりも低用量のバレスプラジブ及びプリノマスタットのいずれかを単独で用いて処置した細胞は予期せぬ創傷治癒をもたらし、損傷していない対照細胞に匹敵する（それぞれ中央及び下）。Ｂ．迅速な毒性を示す用量のＥｃｈｉｓ　ｏｃｅｌｌａｔｕｓ毒の存在下において、プリノマスタット、及び低用量のプリノマスタットとバレスプラジブの組み合わせは、いずれも毒物の継続的な存在下でも細胞結合の緊密さを向上させ、Ｅｃｈｉｓ種による急性の毒性及び創傷治癒について、並びに一般的な細胞傷害の治癒において、有用である。これら両方の研究において、薬剤は毒物への曝露後に適用された。上皮細胞につ

いての同様の変化は、ＡＲＤＳにおいて、並びにメタロプロテアーゼ及び／又はｓＰＬＡ２仲介経路を介して炭疽菌によって引き起こされる感染などの感染の腎臓及び肺への影響において観察される。
【図１２】低用量のバレスプラジブ＋プリノマスタットが、毒素（毒物：Sistrurus miliarius barbouri, National Natural Toxin Research Groupから入手した毒全体）の存在下において、毒物への曝露後に電気的創傷形成を追加した場合でさえ、創傷治癒速度を促進することを示す。通常使用されるものよりも低用量のバレスプラジブ及びプリノマスタットのいずれかを単独で用いて処置した細胞は、予想外の相乗的な創傷治癒速度をもたらした。迅速な毒性を示す用量のＳ．　ｍｉｌｉａｒｉｕｓ毒の存在下において、プリノマスタット、及び低用量のプリノマスタットとバレスプラジブの組み合わせは、いずれも毒物の継続的な存在下でも細胞結合の緊密さを向上させ、それは急性の毒性及び創傷治癒のための代用システムである。上皮細胞についての同様の変化は、ＡＲＤＳにおいて、並びにメタロプロテアーゼ及び／又はｓＰＬＡ２仲介経路を介して炭疽菌によって引き起こされる感染などの感染の腎臓及び肺への影響において観察される。創傷治癒速度は、Ａ）細胞間結合の緊密さ（抵抗）の回復の促進、及びＢ）細胞生存率の回復、をもたらすバレスプラジブとプリノマスタットの組み合わせによって実証されるように、予想外に迅速であった。Ｏ＝プリノマスタット。これは、多数の創傷治癒治療薬にとって、予想外の幅広い重要性を有している。
【発明を実施するための形態】
【００４２】
本発明を説明するために、本明細書全体を通して以下の用語を使用する。ある用語が本明細書において具体的に定義されていない場合には、その用語は、当業者によるその用語の使用と一致して使用されているものと理解される。
【００４３】
値の範囲が提供されている場合、文脈からそうでないことが明確に規定されていない限り、その範囲の上限と下限との間の、下限の単位の１／１０までの各中間値、及び言及されている範囲内の他のいずれかの言及されている値又は中間値が、本発明に含まれる。これらのより小さな範囲に独立して含まれ得る、これらのより小さな範囲の上限及び下限もまた、言及されている範囲内の特に除外された限界を条件として、本発明に含まれる。言及されている範囲がこれらの限界値のうちの一方又は両方を含む場合、含まれているこれらの限界値のいずれか又は両方を除外した範囲も、本発明に含まれる。１つ以上のマーカッシュ形式の基において置換基が可能である場合には、安定した結合を形成する置換基のみが使用可能であると理解される。
【００４４】
異なる定義がされていない限り、本明細書において使用される全ての技術的及び科学的用語は、本発明が属する分野の当業者が一般に理解する意味と同一の意味を有する。本明細書に記載されているものと同様又は同等であるいずれの方法及び材料も本発明の実施又は試験に使用されることができるが、ここでは好ましい方法及び材料について説明する。
【００４５】
本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される、単数形「ａ」「ａｎ」及び「ｔｈｅ」は、文脈からそうでないことが明確でない限り、複数についての言及を含む。
【００４６】
更に、以下の用語は、下記の定義を有するものとする。
【００４７】
用語「患者」又は「対象」は、本明細書全体を通して、予防的治療（予防）を含む治療が施される動物、一般的には哺乳類、特に飼育動物及び好ましくはヒトを含む哺乳類について記述する文脈の中で使用される。ヒト患者などの特定の動物に固有の感染症、状態、又は病状の治療に関しては、「患者」の用語はこの特定の動物を指す。ほとんどの場合、患者又は対象は一方又は両方の性のヒト患者である。
【００４８】

用語「化合物」は本明細書において、あらゆる立体異性体（ジアステレオマーを含む）、個々の光学異性体（化合物ＡＺＤ２７１６に関するものを含むエナンチオマー）又はラセミ混合物、薬学的に許容可能な塩、及びプロドラッグ形態を含む、本明細書で開示されているいずれかの特定の化合物又は生物活性剤を記載するものとして使用される。本明細書では、「化合物」の用語は安定な化合物を指す。文脈中でのその使用の範囲内において、用語「化合物」は、本明細書の他の箇所に記載されているように、単一の化合物又は複数の化合物の混合物を指す場合がある。

【００４９】

用語「有効な」は本明細書において、他に指定のない限り、その用語の使用の文脈の範囲内で使用される場合には、所望の結果を生じる又は実現する化合物又は成分の量を記載するものとして使用され、その結果が、感染症及び／又は病状の予防及び／又は治療のいずれに関連するものであるかを問わない。用語「有効な」は、本出願の他の箇所に記載又は他の箇所で使用される、他のいずれかの有効量又は有効濃度の用語（用語「治療的に有効な」を含む）を包含する。

【００５０】

本明細書において使用される場合、用語「薬学的に許容可能な」は、塩の形態を含む、化合物、組成物が、疾患の重症度及び治療の必要性に照らして過度に有害な副作用を伴わずに、本明細書に記載の治療を達成するために、対象への投与に好適であることを意味する。

【００５１】

用語「治療する、処置する」、及び「治療、処置」などはまた、本明細書において文脈内で使用される場合、本発明に従って治療（例えば改善、阻害、重症度の低減、治癒など）が可能ないずれかの病状又は状態のリスクにさらされた患者に利益を提供する、いずれかの行為を指す。本明細書において使用される場合、「処置」は、主に治療的処置を包含するが、処置の文脈に応じて、予防的処置及び治療的処置の両方を包含する場合もある。用語「予防」は、文脈内で使用される場合、本明細書での他の箇所に記載されている病状若しくは状態の治療の文脈内において、発症の可能性を低減する、又は場合によっては、発症の重症度を低減することを意味する。

【００５２】

用語「共投与」は、少なくとも２つの化合物又は組成物を、これら２つ以上の化合物それぞれの有効量又は有効濃度が任意の時点で患者の体内で確認できるように、患者に同時に投与することを意味する。本発明による化合物は患者に同時に共投与されてもよいが、この用語は、共投与された化合物又は組成物の全ての有効濃度が任意の時点で対象の体内で確認される限り、２つ以上の薬剤の同時の投与及び異なる時点での投与の両方を含む。治療される患者又は対象の具体的な病態に対処するために、本発明による化合物は、１つ以上の追加の生物活性剤と共に投与されてもよい。

【００５３】

用語「防止」は、本発明による１つ以上の化合物又は組成物の、単独での又は別の薬剤と組み合わせての投与又は共投与の結果として、状態又は病状の発生の「可能性を低減する」ことを意味するために文脈内で使用される。したがって、用語「防止」は、定性的尺度の文脈で使用され、本明細書での他の箇所に記載されているような状態又は病状の発生の可能性を低減するための本発明による化合物の使用が絶対的なものではなく、このような防止が必要な患者又は対象の集団内における発生の可能性を低減するその化合物の能力を反映することが理解される。

【００５４】

用語「敗血症」は、感染症を複雑化する臨床症候群を記載するために使用される。これは、感染から離れた組織で発生する炎症の兆候（血管拡張、白血球蓄積、微小血管透過性の上昇）を特徴とする。全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）もまた、非感染性の損傷（例えば急性膵炎、肺挫傷）を複雑化する臨床症候群である。敗血症及びＳＩＲＳの発症及び進行に関する理論は、炎症性メディエータの大量かつ制御されていない放出によって、広

範な組織傷害につながる一連の事象が開始される可能性を含む、炎症反応の調節不全に焦点を合わせたものである。この反応は多臓器機能障害症候群（ＭＯＤＳ）につながる可能性があり、これはこれらの症候群に関連する高い死亡率の原因である。

【００５５】

敗血症は典型的には細菌感染に関連し、全身炎症状態（ＳＩＲＳ）、及び既知の又は疑わしい感染の存在を特徴とする。身体は、血液、尿、肺、皮膚、又は他の組織に存在する細菌に対して、免疫系によってこの炎症反応を発症し得る。敗血症は「血液中毒」又は「腐敗症」とも呼ばれる。重症の敗血症は、全身性の炎症反応に、感染症と、少なくとも１つの器官の不全の存在が加わったものである。「腐敗症」（菌血症と呼ばれる場合もある）は、病原性微生物が血流中に存在する状態を指し、これは敗血症につながる。

【００５６】

敗血症は、身体が、血流を介して拡散する重症の感染症と戦っている、生命を脅かす状態である。患者が「敗血症状態」になると、この患者の血圧が下がる傾向があり、これは生体組織及び器官の血液灌流の循環不良及び欠如につながり、ショックをもたらす。このショック状態は、感染症がショックの原因である場合には、血液欠乏又は他の原因によるショックと区別するために、敗血性ショックと呼ばれることが多い。敗血症及び敗血性ショックは、身体の固有の防御系の結果として、又は感染した病原体によって作られた毒性物質によって、発生し得る。敗血症の生存率は、患者の基礎疾患、診断がなされる速さ、感染を引き起こす微生物、及び患者の年齢に左右される。

【００５７】

米国では、敗血症は、非冠状動脈ＩＣＵ患者で２番目に多い死因であり、疾病管理予防センターからのデータによると、全体で１０番目に多い死因である（１位は心臓病）。敗血症は一般的なものであり、高齢、免疫不全、及び重病の患者ではより危険である。敗血症は全ての入院の１～２％で発生し、集中治療室（ＩＣＵ）の病床使用率の２５％をも占める。敗血症は世界中の集中治療室での主な死因であり、死亡率は、敗血症での２０％から、重症の敗血症での４０％、敗血性ショックでの＞６０％の範囲である。

【００５８】

敗血性ショックは、重症の感染症及び敗血症の結果として組織灌流及び酸素供給が低下することによって引き起こされる救急疾患であるが、微生物は全身的であることも、特定の部位に局所的であることもある。敗血性ショックは、多臓器機能障害症候群（以前は多臓器不全として知られていた）及び死亡を引き起こす恐れがある。敗血性ショックの最も一般的な患者は、小児、免疫不全の人、及び高齢者であるが、これはこのような人々の免疫系が、健康な成人の免疫系ほど有効に感染症に対処できないためである。多くの場合に、敗血性ショックに罹患した患者は集中治療室で治療される。敗血性ショックの死亡率はおよそ２５％～５０％である（米国特許出願第２０１４０１６２９７８号を参照）。最適なＥＧＤＴの詳細の多くは未解決のままであり、議論の的である。本発明は、ＥＧＤＴのタイミング及びプロトコルの柔軟性の複数の重要な要素を解決又は緩和して、複雑な重病の及び重症の患者のこの長期に亘って満たされなかった必要性について、患者の治療に新規の重要な進歩をもたらす。

【００５９】

敗血症患者の適切な管理は、敗血症が認められた後の治療の実施の遅延によって、複雑となることが多い。適切な抗生物質療法の実施が１時間遅れる毎に、死亡率は大幅に上昇する。

【００６０】

本明細書において文脈中で使用される場合、「敗血症」は、上述の全ての敗血症の状態、状況及び臨床症状を含み、例えば「敗血症」は、全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）、腐敗症、及び敗血性ショックを含むがこれらに限定されない。

【００６１】

用語「初期敗血症」は、完全な敗血症状態の発生前の、敗血症の初期段階を記載するために使用される。初期敗血症の兆候を認識し、治療が開始されていない場合には、感染症

は急速に、多くの場合に数時間で広がり得るので、直ちに治療を求めることが重要である。敗血症は、体内の感染症が血流に入って全身に広がると発生し、これは潜在的に致死的状態である敗血性ショックにつながる可能性がある。敗血症の最も初期の兆候のうちのいくつかとしては、高熱、虚脱感、心拍上昇、呼吸促迫、又は呼吸困難が挙げられる。専門家は、敗血症を疑って診断するために、一般的には少なくとも２つの症状を探す。診断された感染症も、これらの症状のうちの１つである。

【００６２】

感染源が体表である場合、初期敗血症の最も顕著な兆候の１つは、その領域から出て感染した四肢を移動する赤色の筋の存在である。しかしながら全ての感染が体表のものではないため、初期敗血症の他の兆候を認識することも重要である。

【００６３】

感染症は、徐々に上昇する発熱を示すことが多いが、これは深部体温の測定なしでは明らかにならない場合がある。発熱が上昇すると、筋肉痛及び脱力感が現れることがあり、また関節に痛みを感じることもある。この発熱は悪寒を引き起こす場合もあり、めまいや震えを感じる人もおり、これは対応する血圧低下を伴う。

【００６４】

悪寒及び発熱と共に、初期敗血症の兆候には、心拍上昇及び呼吸促迫が含まれることも多い。どれだけリラックスして深呼吸しようとしても、呼吸及び心拍を遅くすることができないことがある。これらの症状は、感染症が体内で進行するに従って悪化する。初期敗血症の兆候は典型的には短時間しか持続しない。これらの兆候に抗生物質を用いた緊急治療で対処しない場合、他の更に深刻な症状がすぐに現れることになる。

【００６５】

個体によっては、赤色の筋に加えて皮膚に発疹を発症する。この発疹は、身体のどこにでも現れる可能性がある。更に、一般に尿排出量が大幅に減少するが、これは器官の機能が低下している症状であり、極めて危険である。精神状態も変化する可能性があり、混乱及び動揺を来たすこともある。敗血症のこれらの初期症状が改善するか様子を見るのではなく、可能な限り迅速に緊急治療を受けること、この場合は少なくとも１つの抗生物質と少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又はメタロプロテアーゼ阻害剤との組み合わせを投与することが重要である。これは、身体のいずれの傷害又は感染症も必ず気遣うこと、切り傷及び擦り傷を十分に洗浄すること、及び抗生物質を処方された場合に抗生物質を全て服用して、広がる前に全ての感染が確実に無くすことの、もう１つの理由である。

【００６６】

用語「敗血症の可能性」は、敗血症を生じるおそれがある感染症に関連した傷害を含む、広範囲の火傷及び／又は重傷を負った患者又は対象を記載するために使用され、感染症につながる可能性のある複数の火傷及び／又は傷害を負ったいずれかの患者又は対象を含む。

【００６７】

用語「重度の火傷」又は「広範囲の火傷」は、敗血症、又は全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）若しくは関連する炎症性症候群などの急性炎症性症候群を引き起こす恐れがある感染症にかかる可能性がある、あるいはそのような感染症になるであろう患者又は対象を記載するために使用される。火傷の種類と共に火傷の重症度を、火傷の治療レジメンを計画して本発明による治療を提供する前に評価することが重要である。火傷の重症度は、多くの場合に必要な回復時間、及び火傷患者が瘢痕化又は生理学的機能の支障若しくは変化などの永続的な影響を受けることになるかどうかの指標となる。更に重要なことに、火傷の重症度は、患者又は対象が感染すること、従って敗血症、又は全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）などの急性炎症性症候群の可能性が大幅に上昇することの指標となり得る。重度の火傷は、典型的には火傷の総体表面積（ＴＢＳＡ）を測定することによって分類される。このシステムは、患者の身体の残りの部分と比べて、火傷した皮膚の割合を測定する。小児は身体の大きさが小さいため、同一の大きさの火傷でも、小児のＴＢＳＡは成人よりも高くなる。Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｂｕｒｎ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎは、ＴＢＳＡの測

定及び重度の火傷の診断に関するガイドラインを定めている。

【００６８】

火傷は、典型的には３つの主要なカテゴリに分類される。成人では、ＴＢＳＡが１０％以下の火傷は軽度の火傷に分類される。小児では、軽度の火傷で測定されるＴＢＳＡは５％以下である。中等度の火傷は、成人のおよそ１０～２０％の範囲に及び得る。小児では、中等度の火傷はおよそ５～１０％の範囲に及び得る。軽度及び中等度の火傷は、多くの場合に最終的な敗血症及び／又は急性炎症性症候群につながるような感染症を発生させないが、患者又は対象を注意深く監視し、感染のリスクのエビデンスがある場合には本発明に従って治療しなければならない。大きな又は重度の火傷で測定されるＴＢＳＡは、成人で２０％超、小児で１０％超である。患者又は対象の大きな又は重度の火傷は、患者又は対象を本発明に従って治療するべきであることを明らかに示す。

【００６９】

重度の火傷は、例えば高温の液体又はガス、裸火及び高温表面などの熱的なもの；例えば硫酸及び漂白剤などの強酸又は強塩基などの化学的なもの；高電圧曝露、電気アーク、及び照明などの電気的なもの；紫外光、マイクロ波、Ｘ線又は核降下物などの電離放射線などの放射によるものを含むがこれらに限定されない、多数の原因によって引き起こされ得る。重度の火傷は、偶発的なもの又は意図的なもの（特に小児及び／若しくは高齢者による）であり得る。

【００７０】

用語「外傷性損傷」又は「創傷」は、感染の特定できるリスクを有する、又は他の理由で治癒できない、重篤又はそのような程度の性質であるいずれかの傷害を記載するために使用される。外傷性損傷は、突然発症して、直ちに医師の診察が必要となる重症度の身体的傷害を指し得る。初期の小さな損傷（例えば引っかき傷又は擦り傷）及び即時の重傷（例えば自動車の衝突による傷害又は爆傷）は、「ショック外傷」と呼ばれる全身性ショックを引き起こす恐れがあり、生命及び四肢を救うために蘇生及び介入が必要になる場合がある。外傷性損傷は、多様な鈍的過程、貫通過程、及び火傷過程の結果である。これらは、自動車の衝突、スポーツでの傷害、落下、自然災害、及び自宅、路上、又は職場で発生し得る他の多数の身体的傷害を含む。微視的傷害は、治療を受けないと深刻な傷害又は疾患につながる恐れがある（例えば破傷風）。

【００７１】

大外傷に関して、外傷性損傷を引き起こす多くの事故は、病院の救急科で適切に処置されることができる。更に重度で複数の外傷性損傷は、救急隊員によって外傷速報（Ｔｒａｕｍａ　Ａｌｅｒｔ）としてトリアージされる場合がある。レベル１の外傷速報は、患者の差し迫った医学的必要性の、迅速な身体的評価に基づく決定である。外傷速報の基準に基づいて、最初の対応者は患者を最も適切な病院に搬送する。

【００７２】

米国の外傷ガイドラインは１９７６年に初めて確立され、現在では効率的で洗練された外傷ネットワークが、生活している場所、仕事をしている場所、旅行している場所を問わず、私たち全てに役立っている。病院は、提供できる治療及び提供する量、都市部であるか地方であるかに基づいて、レベルＩ、ＩＩ、ＩＩＩ、又はＩＶ外傷センターとして認定及び指定される。外傷システムは、大規模な死傷及び災害の状況に対応するように設計される。レベルＩのセンターは、最適な資源及び能力、スタッフ及び専門家による最高レベルの治療を２４時間体制で提供し、国の基準以上であることを確実にするために継続的に監視されている。外傷センターはそれぞれのＥＭＳシステムと緊密に連携しているため、治療は病院前の段階で開始される。

【００７３】

典型的には、外傷速報に該当するとみなされる重傷患者は蘇生エリアに搬送されるが、この蘇生エリアは、従来の救急科よりも手術室のように見えることがある。この環境で、高度な技術を有する専門的な外傷チームが、最先端の救急蘇生室で即座に救命処置を提供する準備をしている。調査は、一般に「ゴールデンアワー」として知られる適切な時点で

、すなわち大きな多系統外傷の発生後６０分以内に、適切な場所に到着することが重要であることを示している。成人及び小児の外傷外科医、外傷スタッフ、及び資源は、毎日２４時間週７日体制で、この独自のレベルの対応を提供するために準備及び専念しているため、重傷患者の生存の可能性は最大限に高く、また負傷による後遺障害は最小限である。

【００７４】

レベルＩの施設の外傷蘇生エリアでの治療に続いて、患者は、手術、集中治療室、又は外傷看護フロアに進むことができ、ここでは病院の全ての資源及び設備を真に集学的に利用することができる。レベルＩＩ～ＩＶのセンターに搬送された患者は、その病院に留まる場合も、必要に応じてより高いレベルの治療に移される場合もある。

【００７５】

外傷性損傷のいくつかの一般的な種類としては、特に外傷性脳損傷、脊髄損傷、脊椎骨折、切断、顔面外傷、音響外傷、震盪、圧挫損傷、骨折損傷、顎骨折、頭蓋骨骨折、切り傷、穿刺創傷、裂傷、肺の虚脱、火傷、心筋挫傷、電気的傷害、血液量減少性ショック、くも膜下出血、及び硬膜下血腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７６】

傷害重傷度スコア（ＩＳＳ）は、外傷の重傷度を評価するための確立された医療スコアである。これは、外傷後の死亡率、罹患率、及び入院時間と相関している。これは、大外傷の用語の定義に使用される。ＩＳＳは身体の全領域の各傷害を、例えば頭頸部、顔面、胸部、腹部／骨盤、体表である６つの身体領域において、その相対的重傷度に従って、例えば軽度、中等度、深刻、重傷、危険、最高である６点の順序尺度で分類する。

【００７７】

用語「全身性炎症反応症候群」又は「ＳＩＲＳ」は、重度の炎症又は感染症による身体の全身性反応によって引き起こされる炎症性症候群を記載するために使用される。これは、高熱及び心拍上昇、並びに異常な血中白血球レベルを特徴とする。ＳＩＲＳの症状は、反応の引き金となる因子、及び患者の根本的な素因に応じて大きく異なる。一般的な兆候の一部としては、高熱、悪寒、及び炎症に基づく限局痛が挙げられる。ＳＩＲＳの診断基準の一部としては、以下が挙げられる。

・血中白血球レベルが非常に高いか又は非常に低い。１リットルあたり１２，０００まで上がること又は４，０００未満になることもある。

・高熱及び悪寒。体温は１００．４Ｆまで上昇する場合もあれば、９６Ｆ未満となる場合もある。

・心拍上昇

・呼吸促迫。

【００７８】

ＳＩＲＳは、重度の感染症、虚血、又は手術後の影響によって引き起こされることがある。感染症は、細菌、ウイルス、又は他の微生物（真菌若しくは寄生虫）を原因として発生し得る。感染症は、敗血症から蜂窩織炎、糖尿病性足感染症に至るまで、どのようなものであってもよい。ＳＩＲＳは、脱水症、火傷、自己免疫障害、免疫療法、急性虚血、及び心筋梗塞のような非感染状態、並びに出血性ショックにより発症することもある。稀ではあるが、ＳＩＲＳは、溶血性尿毒症症候群（ＨＵＳ）、貧血、腎不全、呼吸不全、胃炎、及び異常な電解質レベルのような潜在的合併症を引き起こし得る。

【００７９】

ＳＩＲＳの治療方法は、症状及び患者の健康状態に基づく。一部の患者は、ＳＩＲＳの兆候が全くないまま、重度の感染症により敗血症の兆候を示すことがある。心筋梗塞又は呼吸不全の場合には、可能な場合は緊急治療をＩＣＵで行うことができる。

【００８０】

昇圧剤又は同様の薬剤を静脈内注射することによって、患者の血圧を正常値まで回復させることができる。胆嚢炎又は虫垂破裂のような外科的状態を原因としてＳＩＲＳが発症した場合には、適した外科的処置が始められる。感染症の根本原因が細菌である場合には、抗生物質が投与される。同様に、原因がウイルス感染であると医師が確認した場合には

、静脈を介して抗ウイルス剤を注射する。本発明では、ＳＩＲＳの治療において、これらの薬剤をＰＬＡ２及び／又はメタロプロテアーゼ阻害剤と組み合わせる。血糖値を注意深く監視し、必要に応じて血糖値を安定させるためにインスリン療法が行われる。

【００８１】

本発明では、少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤と組み合わせた少なくとも１つの抗生物質の投与を用いて、重傷又は重度の火傷を負った患者が、本明細書に記載されているように、敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群へと進行することになる感染症にかかる可能性を低減する。

【００８２】

本発明で使用されることができる抗生物質には、例えば広域スペクトルβ－ラクタム系抗生物質若しくは広域スペクトルカルバペネム、又はそれらの混合物などの広域スペクトル抗生物質が挙げられ、これらは単独で又はフルオロキノロン、マクロライド、若しくはアミノグリコシドと組み合わされて使用されることができる。一般に、敗血症の治療には抗生物質の組み合わせは推奨されない場合があるが、ショックがなく免疫不全の人には、抗細菌活性を広げるためにその組み合わせを使用するのでない限り、使用可能である。抗生物質の選択は、感染症、敗血症の抑制、そして最終的には患者の生存率が決まる点で、重要である。抗生物質は、多くは診断を行ってから約１時間以内に（例えば１０分、１５分、２０分、３０分、４０分、４５分、５０分、６０分、７５分、又は９０分以内に）使用開始することが推奨されるが、この時間はもう少し長くてもよい。いくつかの実施形態では、抗生物質並びにＰＬＡ２阻害剤及び／又はメタロプロテアーゼ阻害剤は、即座に、又は患者若しくは対象での火傷又は傷害の重傷度が評価されたらすぐに、使用開始される。

【００８３】

重度の敗血症及び敗血性ショックについては、患者又は対象が初期敗血症を含む敗血症に罹患していることが最初に示された時に、広域スペクトル抗生物質（多くの場合２つのこのような抗生物質）を、ＰＬＡ２阻害剤及び／又はメタロプロテアーゼと組み合わせて、患者又は対象に静脈内投与するか、又は静脈内及び経口投与する。抗生物質には、例えば広域スペクトルペニシリン誘導体（ペナム）であるアモキシシリン及びアンピシリン、カルボキシルペニシリン（例えばカルベニシリン及びチカルシリン）、全て広域スペクトルであるセフィキシム、ドキシサイクリン、セフォタキシム、セフポドキシム、セフタジジム、セフトリアキソン、セフジニル、セフタロリンフォサミルなどのセファロスポリン（セフェム）、モノバクタム（例えばアズトレオナム、チゲモナム、カルモナム、及びノカルジシンＡ）などの、広い適用範囲を有するβ－ラクタム系抗生物質；並びにカルバペネム（例えばドリペネム、ファロペネム、イミペネム、メロペネム、エルタペネム、パニペネム、ラズペネム、テビペネム、チエナマイシン、又はシラスタチン／イミペネム）；フルオロキノロン（例えば特にシプロフロキサシン、レボフロキサシン、フレロキサシン、ロメフロキサシン、ナジフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、ペルフロキサシン、ルフロキサシン、バロフロキサシン、グレパフロキサシン、パズフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシン、ガレノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、モキシフロキサシン、クリナフロキサシン、シタフロキサシン、プルリフロキサシン、ベシフロキサシン、デラフロキサシン、及びオゼノキサシン）；マクロライド（例えばアジスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、フィダキソマイシン、テリスロマイシン、カルボマイシンＡ、ジョサマイシンＡ、キタサマイシン、ミデカマイシン／酢酸ミデカマイシン、オレアンドマイシン、ソリスロマイシン、スピラマイシン、トロレアンドマイシン及びロキシスロマイシン、そしてテリスロマイシン、セスロマイシン及びソリスロマイシンを含む関連するケトライド）が含まれ、これらはそれぞれ単独で又は組み合わせて使用され得る。

【００８４】

炭疽菌の場合には、好ましい抗生物質には、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、

モキシフロキサシン、ペニシリンＧ、ドキシサイクリン、クロラムフェニコール、オフロキサシン、及びそれらの混合物が含まれる。

【００８５】

分泌性ホスホリパーゼＡ２阻害剤及びホスホリパーゼＡ２（ＰＬＡ２）阻害剤を含む用語である「ＰＬＡ２阻害剤」は、遊離脂肪酸及びリゾリン脂質を得るためのｓｎ－２位のリン脂質の加水分解を触媒するリパーゼ酵素の阻害剤である。PLA_2は、膜からの少なくとも３つの重要な脂質メディエータ、即ちアラキドン酸、血小板活性化因子、及びリゾホスファチジン酸の放出及び／又は形成に寄与する。ＰＬＡによる膜リン脂質からのアラキドン酸の放出は、細胞内でのエイコサノイド産生抑制の重要なステップであると考えられる。PLA_2酵素は通常、細胞質ゾルPLA_2（ｃPLA_2）、分泌型PLA_2（ｓＰＬＡ２）、及びカルシウム非依存性PLA_2（ｉPLA_2）に分類される。毒物（例えば、ヘビ毒）ＰＬＡ２は、分泌物（即ちｓＰＬＡ２）である。分類は、分子量、カルシウム要件、構造的特徴、基質特異性、及び機能的役割に基づく。Ray, et al., “Phospholipase A_2 in Airway Disease: Target for Drug Discovery,” Journal of Drug Discovery and Therapeutics 1 (8) 2013, 28-40を参照。

【００８６】

ＰＬＡ２阻害剤は、様々な供給源において特定されており、炎症性疾患の治療のための潜在的な治療薬として研究されている。Magrioti, Victoria, and George Kokotos. “Phospholipase A2 inhibitors as potential therapeutic agents for the treatment of inflammatory diseases.” Expert opinion on therapeutic patents 20.1 (2010): 1-18）、及びDennis, Edward A., et al. “Phospholipase A2 enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention”を参照。本発明で使用されることができるｓＰＬＡ２阻害剤としては、限定するものではないが、ＬＹ３１５９２０及びＳ５９２０（バレスプラジブ）、ＬＹ３３３０１３及びＳ－３０１３、ＡＺＤ２７１６－Ｒ，Ｓ（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸、ラセミ混合物として）及びＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸）、ＬＹ３１１７２７、ＢＭＳ１８１１６２、ＹＭ２６５６７、バリアビリン、ＳＢ２０３３４７、Ｓ－２４７４（メチルインドキサム）、並びにインドキサムが挙げられる。いくつかの実施形態では、１つ以上のPLA_2阻害剤はバレスプラジブ及び／又はメチルバレスプラジブである。

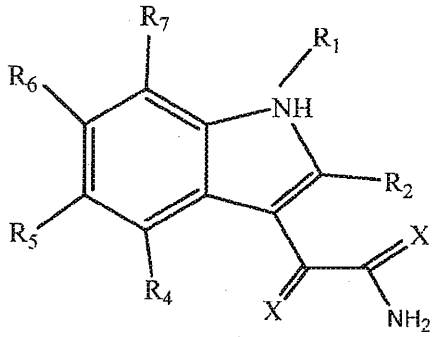
【００８７】

限定するものではないが、他の１Ｈ－インドール－３－グリオキシルアミドなどの他のＰＬＡ２阻害剤も、毒物の影響の治療に有用である。本開示により導かれた当業者は、広域スペクトルの毒物に対して有効な、及び／又は毒物の特定のサブセット（例えば特定の種のヘビ、若しくは例えば特定の種類の無脊椎動物由来の毒物）に適合された、ＰＬＡ２阻害剤及び治療用の組み合わせを特定することができる。

【００８８】

更なる好ましいｓＰＬＡ２阻害剤は、以下の化学構造による化合物で表される、米国特許第５，６５４，３２６号（参照によりその全体が本出願に援用される）に記載されているもの、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくは多形体を含む。

【化１】

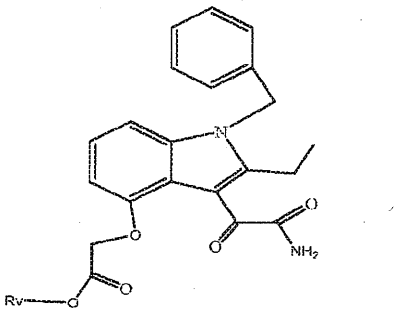


ここでＸは、Ｏ又はＳ、好ましくはＯであり、
Ｒ１は、Ｃ７－Ｃ２０アルキル、Ｃ７－Ｃ２０アルケニル、Ｃ７－Ｃ２０アルキニル、炭素環式ラジカル（好ましくはベンジル若しくはエチルフェニル基）、又は複素環式ラジカルであり、
Ｒ２は、水素、ハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）、Ｃ１－Ｃ３アルキル（好ましくはエチル）、又はＣ３－Ｃ４シクロアルキルであり、
Ｒ４は、Ｈ又は－Ｏ－（ＣＨ２）ｍ－Ｃ（Ｏ）ＯＲｖ基であり、ここでｍは１～３（好ましくは１）、ＲｖはＨ又はＣ１－Ｃ３アルキル基、好ましくはＣＨ３であり、
Ｒ５、Ｒ６、及びＲ７は、Ｈである。

【００８９】

本発明で使用するための、特定の好ましいｓＰＬＡ２阻害剤化合物（バレスプラジブ及びメチルバレスプラジブ）は、以下の化学構造で表される。

【化２】



ここでＲｖはＨ（バレスプラジブ）若しくはメチル（メチルバレスプラジブ）、又はそれらの薬学的に許容可能な塩である。この化合物は、プロドラッグ形態、即ちＣ１－Ｃ６アルキルエステル、Ｃ２－Ｃ７アクリロキシアルキルエステル、又はＣ３－Ｃ９アルキルオキシカルボニルオキシアルキルエステル（それぞれＲ４に形成される）として使用される場合もある。本発明で使用するためのこれらの化合物、及び他の関連する化合物は、Ｂａｃｈ，ｅｔ ａｌ.による米国特許第５，６５４，３２６号に記載されており、この文献は参照によりその全体が本出願に援用される。

【００９０】

更なるＰＬＡ２阻害剤としては、例えばバレスプラジブモフェチル、Ｎ－アセチルシステイン、ＬＹ３２９７２２（ナトリウム［３－アミノオキシアリール－１－ベンジル－２－エチル－６－メチル－１Ｈ－インドール－４－イルオキシ］酢酸）、オクナフラボン（天然のバイオフラボノイド）、ＢＰＰＡ（５－（４－ベンジルオキシフェニル）－４Ｓ－（７－フェニルヘプタノイルアミノ）ペンタン酸、及びｐ－ブロモフェナシルブロミド（ｐ－ＢＰＢ）、並びにシンドン（ｓｙｎｄｏｎｅ）によって誘導体化された他のベンゾフェノンオキシムが挙げられる。特定の実施形態では、本発明で使用するためのｓＰＬＡ２

阻害剤は、以下からなる群から選択される。｛９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；θ－ベンジル－δＪ－ジメトキシ－Ｓ－テトラヒドロカルバゾール－カルボン酸ヒドラジド；９－ベンジル－５，７－ジメトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－４－カルボキサミド；［９－ベンジル－４－カルバモイル－７－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－５－イル］オキシ酢酸；［９－ベンジル－４－カルバモイル－７－メトキシカルバゾール－５－イル］オキシ酢酸；メチル［９－ベンジル－４－カルバモイル－７－メトキシカルバゾール－５－イル］オキシ酢酸；９－ベンジル－７－メトキシ－５－シアノメチルオキシ－Ｓ－テトラヒドロカルバゾール－カルボキサミド；９－ベンジル－７－メトキシ－５－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル－メチル）オキシ）－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－４－カルボキサミド；｛９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイル－２－メチル－カルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（３－フルオロフェニル）メチル］－５－カルバモイル－２－メチルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（３－メチルフェニル）メチル］－５－カルバモイル－２－メチルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイル－２－（４－トリフルオロメチルフェニル）－カルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；９－ベンジル－５－（２－メタンスルホンアミド）エチルオキシ－７－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－４－カルボキサミド；９－ベンジル－４－（２－メタンスルホンアミド）エチルオキシ－２－メトキシカルバゾール－５－カルボキサミド；９－ベンジル－４－（２－トリフルオロメタンスルホンアミド）エチルオキシ－２－メトキシカルバゾール－５－カルボキサミド；９－ベンジル－５－メタンスルホンアミドイルメチルオキシ－７－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－４－カルボキサミド；９－ベンジル－４－メタンスルホンアミドイルメチルオキシ－カルバゾール－５－カルボキサミド；［５－カルバモイル－２－ペンチル－９－（フェニルメチル）カルバゾール－４－イル］オキシ酢酸；［５－カルバモイル－２－（１－メチルエチル）－９－（フェニルメチル）カルバゾール－４－イル］オキシ酢酸；［５－カルバモイル－９－（フェニルメチル）－２－［（トリ（－１－メチルエチルＪｓｉｌｙＯオキシメチルｌカルバゾール＾－イルｌオキシ酢酸；［５－カルバモイル－２－フェニル－９－（フェニルメチル）カルバゾール－４－イル］オキシ酢酸；［５－カルバモイル－２－（４－クロロフェニル）－９－（フェニルメチル）カルバゾール－４－イル］オキシ酢酸；［５－カルバモイル－２－（２－フリル）－９－（フェニルメチル）カルバゾール－４－イル］オキシ酢酸；［５－カルバモイル－９－（フェニルメチル）－２－［（トリ（－１－メチルエチルＪｓｉｌｙＯオキシメチルｌカルバゾール＾－イルｌオキシ酢酸；｛９－［（２－フルオロフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２－トリフルオロメチルフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２－ベンジルフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（１－ナフチルｊメチルｌ－δ－カルバモイルカルバゾール＾－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２－シアノフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（３－シアノフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（３，５－ジメチルフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（３－ヨードフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２－クロロフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２，３－ジフルオロフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２，６－ジフルオロフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２，６－ジクロロフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２－ビフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２－ビフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸メチルエステル；［９－ベンジル－４－カルバモイル－１，２，３，４－テトラヒドロカルバ

ゾール－５－イル］オキシ酢酸；｛９－［（２－ピリジル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（３－ピリジル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；［９－ベンジル－４－カルバモイル－８－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－５－イル］オキシ酢酸；［９－ベンジル－５－カルバモイル－１－メチルカルバゾール－４－イル］オキシ酢酸；［９－ベンジル－４－カルバモイル－８－フルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－５－イル］オキシ酢酸；［９－ベンジル－４－カルバモイル－８－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－５－イル］オキシ酢酸；［５－カルバモイル－９－（フェニルメチル）－２－［［（プロペン－３－イル）オキシ］メチル］カルバゾール－４－イル］オキシ酢酸；［５－カルバモイル－９－（フェニルメチル）－２－［（プロピルオキシｊメチルｌカルバゾリルｌオキシ酢酸；９－ベンジル－７－メトキシ－５－（（カルボキサミドメチルオキシ－テトラヒドロカルバゾール－カルボキサミド；９－ベンジル－７－メトキシ－Ｓ－シアノメチルオキシ－カルバゾール－カルボキサミド；９－ベンジル－７－メトキシ－５－（（１Ｈ－テトラゾール－５－イル－メチル）オキシ）－カルバゾール－４－カルボキサミド；９－ベンジル－７－メトキシ－５－（（カルボキサミドメチル）オキシ）－カルバゾール－４－カルボキサミド；［９－ベンジル－４－カルバモイル－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－５－イル］オキシ酢酸；｛９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイル－２－メチル－カルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（３－フルオロフェニル）メチル］－５－カルバモイル－２－メチルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（３－メチルフェニル）メチル］－５－カルバモイル－２－メチルカルバゾール－４－イルｊオキシ酢酸；｛９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイル－２－（４－トリフルオロメチルフェニル）－カルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；９－ベンジル－５－（２－メタンスルホンアミド）エチルオキシ－７－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－４－カルボキサミド；９－ベンジル－４－（２－メタンスルホンアミド）エチルオキシ－２－メトキシカルバゾール－５－カルボキサミド；９－ベンジル－４－（２－トリフルオロメタンスルホンアミド）エチルオキシ－２－メトキシカルバゾール－５－カルボキサミド；９－ベンジル－５－メタンスルホンアミドイルメチルオキシ－７－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－４－カルボキサミド；９－ベンジル－４－メタンスルホンアミドイルメチルオキシ－カルバゾール－５－カルボキサミド；［５－カルバモイル－２－ペンチル－９－（フェニルメチル）カルバゾール－４－イル］オキシ酢酸；［５－カルバモイル－２－（１－メチルエチル）－９－（フェニルメチル）カルバゾール－４－イル］オキシ酢酸；［５－カルバモイル－９－（フェニルメチル）－２－［（トリ（－１－メチルエチルＪｓｉｌｙＯオキシメチルｌカルバゾリルオキシ酢酸；［５－カルバモイル－２－フェニル－９－（フェニルメチル）カルバゾール－４－イル］オキシ酢酸；［５－カルバモイル－２－（４－クロロフェニル）－９－（フェニルメチル）カルバゾール－４－イル］オキシ酢酸；［５－カルバモイル－２－（２－フリル）－９－（フェニルメチル）カルバゾール－４－イル］オキシ酢酸；［５－カルバモイル－９－（フェニルメチル）－２－［（トリ（－１－メチルエチルＪｓｉｌｙＯオキシメチルｌカルバゾール－イルｌオキシ酢酸；｛９－［（３－フルオロフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（３－クロロフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（３－フェノキシフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２－フルオロフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２－トリフルオロメチルフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２－ベンジルフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（３－トリフルオロメチルフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（１－ナフチルｊメチルｌ－δ－カルバモイルカルバゾール－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２－シアノフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（３－シアノフェニル）メチル

］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２－メチルフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（３－メチルフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（３，５－ジメチルフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（３－ヨードフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２－クロロフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２，３－ジフルオロフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２，６－ジフルオロフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２，６－ジクロロフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（３－トリフルオロメトキシフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２－ビフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（２－ビフェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸メチルエステル；［９－ベンジル－４－カルバモイル－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－５－イル］オキシ酢酸；｛９－［（２－ピリジル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；｛９－［（３－ピリジル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル｝オキシ酢酸；［９－ベンジル－４－カルバモイル－８－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－５－イル］オキシ酢酸；［９－ベンジル－５－カルバモイル－１－メチルカルバゾール－４－イル］オキシ酢酸；［θ－ベンジル＾－カルバモイル－δ－フルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－５－イル］オキシ酢酸；［θ－ベンジル－δ－カルバモイル－１－フルオロカルバゾール－４－イル］オキシ酢酸；［９－ベンジル－４－カルバモイル－８－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－５－イル］オキシ酢酸；［９－ベンジル－５－カルバモイル－１－クロロカルバゾール－４－イル］オキシ酢酸；［９－［（シクロヘキシル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル］オキシ酢酸；［９－［（シクロペンチル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル］オキシ酢酸；［５－カルバモイル－９－（フェニルメチル）－２－（２－チエニル）カルバゾール－４－イル］オキシ酢酸；［５－カルバモイル－９－（フェニルメチル）－２－［［（プロペン－３－イル）オキシ］メチル］カルバゾール－４－イル］オキシ酢酸；［５－カルバモイル－９－（フェニルメチル）－２－［（プロピルオキシｊメチルｌカルバゾール－イルｌオキシ酢酸；９－ベンジル－７－メトキシ－５－（（カルボキサミドメチルオキシ－テトラヒドロカルバゾール－カルボキサミド；９－ベンジル－７－メトキシ－δ－シアノメチルオキシ－カルバゾール－カルボキサミド；９－ベンジル－７－メトキシ－５－（（１Ｈ－テトラゾール－５－イル－メチル）オキシ）－カルバゾール－４－カルボキサミド；９－ベンジル－７－メトキシ－５－（（カルボキサミドメチル）オキシ）－カルバゾール－４－カルボキサミド；［９－ベンジル－４－カルバモイル－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－５－イル］オキシ酢酸；（Ｒ，Ｓ）－（９－ベンジル－４－カルバモイル－１－オキソ－３－チア－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－５－イル）オキシ酢酸；（Ｒ，Ｓ）－（９－ベンジル－４－カルバモイル－３－チア－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－５－イル）オキシ酢酸；２－（４－オキソ－５－カルボキサミド－９－ベンジル－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル）酢酸クロリド；［Ｎ－ベンジル－１－カルバモイル－１－アザ－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－８－イル］オキシ酢酸；４－メトキシ－６－メトキシカルボニル－１０－フェニルメチル－６，７，８，９－テトラヒドロピリド［１，２－ａ］インドール；（４－カルボキサミド－９－フェニルメチル－４，５－ジヒドロチオピラノ［３，４－ｂ］インドール－５－イル）オキシ酢酸；３，４－ジヒドロ－４－カルボキサミドｌ－５－メトキシ－９－フェニルメチルピラノ［３，４－ｉｂ］インドール；２－［（２，９ビス－ベンジル－４－カルバモイル－１，２，３，４－テトラヒドロ－ベータカルボリン－５－イル）オキシ］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（２－メチルベンジル）－９／－／－ピリド［

３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（３－メチルベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（４－メチルベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（４－ｔｅｒｔ－ブチルベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－ペンタフルオロベンジル－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（２－フルオロベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（３－フルオロベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（４－フルオロベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（２，６－ジフルオロベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（３，４－ジフルオロベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（２，５－ジフルオロベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｊｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（３，５－ジフルオロベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（２，４－ジフルオロベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（２，３－ジフルオロベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［２－（トリフルオロメチル）ベンジル］－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［２－（トリフルオロメチル）ベンジル］－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［３－（トリフルオロメチル）ベンジル］－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［２，４－ビス（トリフルオロメチル）ベンジル］－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（ａ－メチルナフチル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（ｂ－メチルナフチル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（３，５－ジメチルベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（２，４－ジメチルベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（２－フェニルベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（３－フェニルベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（４－フェニルベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（１－フルオレニルメチル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（２－フルオロ－３－メチルベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（３－ベンゾイルベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（２－フェノキシベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（３－フェノキシベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（４－フェノキシベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボ

キサミド－９－［３－［２－（フルオロフェノキシ）ベンジル］］－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［３－［４－（フルオロフェノキシ）ベンジル］］－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ベンジル］－９／－／－ピリド［３，４－£＞］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）ベンジル］－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル］－９Ｈ－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル］－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ベンジル］－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ベンジル］－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［２－フルオロ－６－（トリフルオロメチル）ベンジル］－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（２，３，６－トリフルオロベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（２，３，５－トリフルオロベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（２，４，５－トリフルオロベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（２，４，６－トリフルオロベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（２，３，４－トリフルオロベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（３，４，５－トリフルオロベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［３－（トリフルオロメトキシル）ベンジル］－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［４－（トリフルオロメトキシル）ベンジル］－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［４－メトキシ（テトラフルオロ）ベンジル］－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（２－メトキシベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（３－メトキシベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（４－メトキシベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（４－エチルベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（４－イソプロピルベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（３，４，５－トリメトキシベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（３，４－メチレンジオキシベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（４－メトキシ－３－メチルベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（３，５－ジメトキシベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（２，５－ジメトキシベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（４－エトキシベンジル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（シクロヘキシルメチル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸

；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（シクロペンチルメチル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－エチル－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（１－プロピル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（２－プロピル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（１－ブチル）－９Ｈ－ピリド［３，４－］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（２－ブチル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－イソブチル－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［２－（１－フェニルエチル）］－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［３－（１－フェニルプロピル）］－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－［４－（１－フェニルブチル）］－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（１－ペンチル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；２－［４－オキソ－５－カルボキサミド－９－（１－ヘキシル）－９／－／－ピリド［３，４－ｉｂ］インドリル］酢酸；４－［（９－ベンジル－４－カルバモイル－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－６－イル）オキシ］酪酸；３－［（９－ベンジル－４－カルバモイル－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－θ－ｙＯオキシｌプロピルホスホン酸；２－［（９－ベンジル－４－カルバモイル－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－６－イル）オキシ］メチル安息香酸；３－［（９－ベンジル－４－カルバモイル－７－ｎ－オクチル－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－６－イル）オキシ］プロピルホスホン酸；４－［（９－ベンジル－４－カルバモイル－７－エチル－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－６－イル）オキシ］酪酸；３－［（９－ベンジル－４－カルバモイル－７－エチル－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－６－イル）オキシ］プロピルホスホン酸；３－［（９－ベンジル－４－カルバモイル－７－エチル－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－６－イル）オキシ］プロピルホスホン酸；（Ｓ）－（＋）－４－［（９－ベンジル－４－カルバモイル－７－エチル－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－６－イル）オキシ］酪酸；４－［９－ベンジル－４－カルバモイル－６－（２－シアノエチル）－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－６－イル］オキシ酪酸；４－［９－ベンジル－４－カルボキサミド－７－（２－フェニルエチル）－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－６－イル］オキシ酪酸；４－［９－ベンジル－４－カルボキサミドカルバゾール－６－イル］オキシ酪酸；メチル２－［（９－ベンジル－４－カルバモイル－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－６－イル）オキシ］安息香酸メチル；４－［９－ベンジル－４－カルバモイル－７－（２－シアノエチル）－１，２，３，４－テトラヒドロカルバゾール－６－イル］オキシ酪酸；９－ベンジル－７－メトキシ－５－シアノメチルオキシ－テトラヒドロカルバゾール－カルボキサミド；［９－ベンジル－４－カルバモイル－８－メチル－カルバゾール－５－イル］オキシ酢酸；及び［θ－ｂｅｎｚｙＭ－カルバモイル－カルバゾール－δ－イル］オキシ酢酸、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ誘導体、ラセミ体、互変異性体、若しくは光学異性体。

【００９１】

直接的及び間接的なＰＬＡ$_2$阻害剤としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイルメチル，４－４－グアニジノベンゾイルオキシ－酢酸フェニル（カモスタット、カモステート）、若しくはエチル－ｐ［６－グアニジノヘキサノイルオキシ］－安息香酸メタンスルホン酸（ガベキサート）；及びメチルアラキドニルフルオロリン酸（ＭＡＦＰ）、ピロキシフェン、ＯＮＯ－ＲＳ－０８２、１－［３－（４－オクチルフェノキシ）－２－オキソプロピル］インドール－５－カルボン酸、１－［３－（４－オクチルフェノキシ）－２－オキソプロピル］インドール－６－カルボン酸、アラキドニルトリフルオロメチルケトン、Ｄ６０９、４－｛３－［５－クロロ－２－（２－｛（［（３，４－ジクロロベンジル）スルホ

ニル］アミノ｝エチル）－１－（ジフェニルメチル）－１Ｈ－インドール－３－イル］プロピル｝安息香酸（ＷＡＹ－１９６０２５）、エフィプラジブ、４－｛２－［５－クロロ－２－（２－｛［（３，４－ジクロロベンジル）スルホニル］アミノ｝－エチル）－１－（ジフェニルメチル）－１Ｈ－インドール－３－イル］エトキシ｝安息香酸、エコプラジブ、（Ｅ）－Ｎ－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－［Ｎ－（ビフェニル－２－イルメチル）－Ｎ－２－メチルプロピルアミノ］－１－［２－（２，－４－ジフルオロベンゾイル）ベンゾイル］ピロリジン－２－イル］メチル－３－［４－（２，４－ジオキソチアゾリジン－５－イリデンメチル）フェニル］アクリルアミド（ＲＳＣ－３３８８）、ベルベリン、グルタミン、ダラプラジブからなる群から選択されるロイコトリエン合成阻害剤；又はそれらの薬学的に許容可能な塩も挙げられる。

【００９２】

「メタロプロテアーゼ阻害剤」としては、限定するものではないが、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、及びドキシサイクリンが挙げられる。本発明で使用されることができる他のメタロプロテアーゼ阻害剤としては、限定するものではないが、ＴＡＰＩ－２、ＴＡＰＩ－１、ＥＧＴＡ、ＥＤＴＡ、ホスホラミドン、ＴＡＰＩ－０、ルテオリン、アレンドロネート、タノマスタット、イロマスタット、プリノマスタット、ナファモスタット、コラゲナーゼ阻害剤１、Ｒｏ－３２－３５５５、ラクトビオン酸、ｏ－フェナントロリン、エコチン、４－エピ－クロルテトラサイクリン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、又は更なる有益な抗菌効果を有する関連抗生物質、ｎ－ダンシル－ｄ－フェニルアラニン、２０［Ｒ］ギンセノシドＲｈ２、Ｐｒｏ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－ヒドロキサム酸、ｇｍ６００１、アクチノニン、ａｒｐ－１００、ＭＭＰ９阻害剤Ｉ、ＭＭＰ２阻害剤Ｉ、ＳＢ－３ＣＴ、チオルファン（ＤＬ）、４－エピ－デメクロサイクリン、メタクリル酸亜鉛、フナレノン、並びにそれらの類似体、誘導体、薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、溶媒和物、及び多形体、並びにそれらの混合物が挙げられる。

【００９３】

予期せぬことに、本明細書に記載の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又はメタロプロテアーゼ阻害剤と、本明細書に記載の１つ以上抗生物質との併用は、負傷した患者又は対象が、感染のリスクにさらされるか又は感染して、この感染によって、敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）などの急性炎症性症候群のうちの１つ以上を引き起こすことになる可能性を改善、阻害、及び／又は低減するために特に有効であることが分かった。

【００９４】

用語「新生児ＡＲＤＳ（ｎｅｏ－ｎａｔａｌ　ＡＲＤＳ）」は、一般的な臨床的に重要な疾患を記載するために使用され、新生児の死亡及び障害の主因の１つである。新生児ＡＲＤＳの病因及び発症機序は複雑である。これは、様々な病理学的因子に関連する肺サーファクタント（ＰＳ）の欠如によって引き起こされる、急性肺炎症性疾患である。新生児ＡＲＤＳを他の疾患と区別するのは困難であることが多い。本発明以前には、この疾患の具体的な治療法は存在せず、呼吸支援、ＰＳ置換、体外式膜型人工肺、栄養支援、及び輸液剤管理が主な治療戦略である。用語「胎便吸引症候群」又はＭＡＳは、死亡率が高く、承認された治療が存在しない、生命を脅かす類の新生児ＡＲＤＳである。胎便吸引症候群（ＭＡＳ）は、サーファクタントに損傷を与えることが知られている。サーファクタントの機能が損傷を受け、これは肺の通気と関連し、これらの変化の結果としてサーファクタントのナノ構造も損傷を受けることが知られている。胎便は、新生児の最初の糞便又は便である。胎便吸引症候群は、新生児が出産の頃に胎便と羊水との混合物を肺に吸い込むと発生する。新生児の重篤な疾患及び死亡の主因である胎便吸引症候群は、出生の約５％～１０％で発生する。これは典型的には、分娩中に胎児にストレスがかかる場合、特に乳児が出産予定日を過ぎた場合に発生する。本発明までは、胎便吸引症候群又はＭＡＳに対する有効な治療法は知られていなかった。

【００９５】

多くの場合に本発明により、本明細書で開示されている有効量の抗生物質と、本明細書の他の箇所に記載されている全て有効量である１つ以上のＰＬＡ２阻害剤及び／又はメタロプロテアーゼ阻害剤を組み合わせて含む医薬組成物は、薬学的有効量のキャリア、添加剤、又は賦形剤と組み合わされて、本発明の更なる態様を示す。これらは、少なくとも１つの追加の任意選択の生物活性剤、特に治療される患者又は対象の追加の症状に対処するために使用されることができる薬剤と、組み合わせて使用されることができる。

【００９６】

本発明の組成物は、１つ以上の薬学的に許容可能なキャリアを用いて従来の方法で製剤されることができ、徐放性製剤で投与されることもできる。これらの医薬組成物で使用されることができる、薬学的に許容可能なキャリアとしては、限定するものではないが、イオン交換剤；アルミナ；ステアリン酸アルミニウム；レシチン；ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質；リン酸などの緩衝物質；グリシン；ソルビン酸；ソルビン酸カリウム；飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物；水；硫酸プロラミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの塩又は電解質；コロイダルシリカ；三ケイ酸マグネシウム；ポリビニルピロリドン；セルロースベースの物質；ポリエチレングリコール；カルボキシメチルセルロースナトリウム；ポリアクリレート；ろう；ポリエチレン－ポリオキシプロピレンブロックポリマー；ポリエチレングリコール；及び羊毛脂肪が挙げられる。

【００９７】

本発明の組成物は、経口投与、気管内投与、非経口投与、吸入スプレーによる投与、局所投与、直腸投与、経鼻投与、頬内投与、膣内投与、又は移植されたリザーバを介した投与が可能である。本明細書において使用される場合、用語「非経口」は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内、及び頭蓋内の、注射又は注入技法を含む。好ましくは、組成物は経口（口若しくは鼻から胃への挿管を介したものを含む）、腹腔内、又は静脈内投与される。

【００９８】

本発明の組成物の無菌注射形態は、水性、安定化された液体又は油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて、当該技術分野での公知技術に従って製剤されることができる。滅菌注射調製物は、非毒性の非経口投与に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射溶液又は懸濁液、例えば１，３－ブタンジオール中の溶液であってもよい。用いることができる許容可能なビヒクル及び溶媒としては、水、リンゲル液、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。更に、滅菌された不揮発油が、溶媒又は懸濁媒体として従来より用いられている。この目的のために、合成モノグリセリド又は合成ジグリセリドを含む、いずれの低刺激の不揮発油を用いてもよい。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、オリーブ油又はひまし油などの天然の薬学的に許容可能な油と同様に、特にそのポリオキシエチル化バージョンにおいて、注射剤の調製に有用である。これらの油溶液又は懸濁液は、スイス薬局方に記載のアルコール又は同様のアルコールなどの、長鎖アルコール希釈剤又は分散剤もまた含有してもよい。

【００９９】

本発明の医薬組成物は、カプセル、錠剤、水性懸濁液又は溶液を含むがこれらに限定されない、経口投与に許容されるいずれかの剤形で経口投与されることができる。経口用錠剤の場合には、一般に使用されるキャリアとしては、乳糖及びコーンスターチが挙げられる。典型的には、ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も添加される。カプセル形態の経口投与については、有用な希釈剤としては、乳糖及び乾燥コーンスターチが挙げられる。経口用に水性懸濁液が必要な場合には、有効成分を乳化剤及び懸濁剤と組み合わせる。必要に応じて、特定の甘味料、香料、又は着色料を添加してもよい。

【０１００】

あるいは、本発明の医薬組成物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与されることができる。これらは、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、従って直腸内で溶融して薬剤を放出する、好適な被刺激性賦形剤と薬剤を混合することによって調製されることがで

きる。このような材料としては、カカオバター、蜜蝋、及びポリエチレングリコールが挙げられる。

【０１０１】

本発明の医薬組成物は、特に皮膚内又は皮膚上に生じる皮膚細菌感染症又は他の疾患を治療するために、局所投与されることもできる。好適な局所用製剤は、これらの領域又は器官それぞれについて容易に調製される。下部腸管への局所投与は、直腸坐剤製剤（上記を参照）で、又は好適な浣腸製剤で行われることができる。局所投与に許容される経皮パッチを使用することもできる。

【０１０２】

局所投与の場合には、医薬組成物を、１つ以上のキャリア中に懸濁若しくは溶解させた有効成分を含有する好適な軟膏に配合してもよく、又はマイクロニードルパッチで投与してもよい。本発明の化合物の局所投与のためのキャリアとしては、限定するものではないが、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろう、及び水が挙げられる。

【０１０３】

あるいは、医薬組成物を、１つ以上の薬学的に許容可能なキャリア中に懸濁若しくは溶解させた有効成分を含有する、好適なローション又はクリームに配合することができる。好適なキャリアとしては、限定するものではないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水が挙げられる。

【０１０４】

眼科用の場合には、医薬組成物を、塩化ベンザルコニウムなどの保存料を用いた又は用いない、等張性のｐＨ調製された滅菌生理食塩水中の微細化懸濁液として、又は好ましくは等張性のｐＨ調製された滅菌生理食塩水中の溶液として、製剤することができる。あるいは眼科用の場合には、医薬組成物をワセリンなどの軟膏に配合することができる。

【０１０５】

本発明の医薬組成物は、経鼻エアロゾル又は吸入によって投与されることもできる。このような組成物は、医薬製剤の分野での公知技術に従って調製され、ベンジルアルコール若しくは他の好適な保存料、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／又は他の従来の可溶化剤若しくは分散剤を用いて、生理食塩水中の溶液として調製されることができる。

【０１０６】

単一の剤形の製造のためにキャリア材料と組み合わせることができる本発明の医薬組成物中の化合物の量は、治療される宿主及び疾患、特定の投与方法に応じて異なる。好ましくは、その組成物は単独で、又は病原体、特に細菌（多くの場合にグラム陰性細菌）感染症、若しくはその二次的影響若しくは状態を治療するために使用されることができる少なくとも１つの追加の化合物と組み合わされて、約０．０５ミリグラム～約７５０ミリグラム以上、より好ましくは約１ミリグラム～約６００ミリグラム、更に好ましくは約１０ミリグラム～約５００ミリグラムの有効成分を含有するようにして製剤される。

【０１０７】

本明細書での他の箇所に記載されているような特定の病状又は状態、特に細菌感染症、特にグラム陰性細菌感染症について、必要とする患者又は対象を治療する方法は、治療的に有効な量の、本明細書に記載の新規の化合物のうちの１つ以上と、任意で本発明による少なくとも１つの追加の生物活性剤（例えば追加の抗生物質）とを含む、有効量の医薬組成物の投与を含む。単一の剤形の製造のためにキャリア材料と組み合わせることができる、本発明の治療方法で使用される有効成分の量は、治療される宿主、特定の投与方法に応じて異なる。例えば上記組成物は、治療有効用量として約０．０１、０．１、１、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、若しくは１００ｍｇ／ｋｇ（患者の体重）／日若しくはこれらの間の、又はいくつかの実施形態では、１００ｍｇ／ｋｇ超、１１０ｍｇ／ｋｇ超、１２０ｍ

ｇ／ｋｇ超、１３０ｍｇ／ｋｇ超、１４０ｍｇ／ｋｇ超、１５０ｍｇ／ｋｇ超、１６０ｍｇ／ｋｇ超、１７０ｍｇ／ｋｇ超、１８０ｍｇ／ｋｇ超、１９０ｍｇ／ｋｇ超、２００ｍｇ／ｋｇ超、若しくは２５０ｍｇ／ｋｇ超の新規の化合物を、これらの組成物を与えられる患者に投与できるようにして製剤されることができる。

【０１０８】

いずれかの特定の患者に対する具体的な用量及び治療レジメンは、用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、排泄率、薬剤の組み合わせ、並びに治療を行う医師の判断、及び治療される特定の疾患又は状態の重症度に左右されることも理解される。

【０１０９】

細菌感染症に罹患した患者又は対象（例えばヒト）は、この患者（対象）に、任意で薬学的に許容可能なキャリア又は希釈剤中の、有効量の本発明による化合物（その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は多形体を含む）を、単独で又は他の既知の抗生物質若しくは医薬品、好ましくは細菌感染症の治療を支援できるか若しくは感染症に関連する二次的影響及び状態を改善できる薬剤と組み合わせて投与することにより、治療されることができる。この治療は、当該技術分野で公知の他の従来の療法と併せて行われることもできる。

【０１１０】

本発明の化合物は、単独で又は本明細書に記載の他の薬剤と組み合わされて、いずれかの適切な経路によって、例えば経口で、非経口で、静脈内に、皮内に、皮下に、又は局所的に、液体、クリーム、ゲル、若しくは固体の形態で、又はエアロゾルの形態によって、投与されることができる。

【０１１１】

この活性化合物は、治療される患者に深刻な毒性の影響を引き起こすことなく、所望の採るべき療法に対する治療的に有効な量を患者に送達するための十分な量の薬学的に許容可能なキャリア又は希釈剤に含まれる。本明細書に記載の全ての状態に対する活性化合物の好ましい用量は、１日あたり、レシピエント／患者の体重１ｋｇに対して約１０ｎｇ～３００ｍｇ／ｋｇ、好ましくは０．１～１００ｍｇ／ｋｇ、より一般的には１日あたり０．５～約２５ｍｇ／ｋｇである。典型的な局所用量は、好適なキャリア中で約０．０１～３重量％となる。

【０１１２】

便利なことに、本発明の化合物は、単位剤形あたり１ｍｇ未満、１ｍｇ～３０００ｍｇ、好ましくは５～５００ｍｇの有効成分を含有する単位剤形を含むがこれに限定されない、いずれかの好適な単位剤形で投与される。約２５～２５０ｍｇの経口用量が便利であることが多い。

【０１１３】

有効成分は好ましくは、約０．００００１～３０ｍＭ、好ましくは約０．１～３０μＭの活性化合物のピーク血漿中濃度を達成するように投与される。これは例えば、任意で生理食塩水若しくは水性媒体中の有効成分の溶液若しくは製剤の静脈内注射によって、又は有効成分のボーラス投与によって、達成されることができる。経口投与も、活性剤の有効な血漿中濃度をもたらすのに適している。

【０１１４】

薬物組成物中の活性化合物の濃度は、薬剤の吸収率、分散率、不活性化率、及び排泄率、並びに当業者に公知の他の因子に左右される。用量の値は、軽減される状態の重症度によっても変わることに留意されたい。更に、いずれかの特定の対象に対して、個人の必要性及び組成物を投与する又は組成物の投与を指導する人物の専門的な判断に従って、具体的な投薬レジメンが経時的に調整されるべきであること、並びに本明細書に記載の濃度範囲は単なる例であり、本発明の組成物の範囲又は実用を制限することを意図したものではないことが理解される。有効成分は、１回で投与されても、又は様々な時間間隔で投与されるように複数のより小さな用量に分割されてもよい。

【０１１５】
経口用組成物は一般に、不活性希釈剤又は食用キャリアを含む。その組成物はゼラチンカプセルに封入されても、圧縮して錠剤にされてもよい。経口治療投与の目的のために、活性化合物又はそのプロドラッグ誘導体は、賦形剤と組み合わせて錠剤、トローチ、又はカプセルの形態で使用されることができる。薬学的適合性を有する結合剤、及び／又は補助材料を、上記組成物の一部として含めることができる。
【０１１６】
錠剤、丸剤、カプセル、トローチ、サシェなどは、以下の成分又は同様の性質の化合物のうちのいずれかを含有することができる。微結晶セルロース、トラガカントガム、若しくはゼラチンなどの結合剤；デンプン若しくは乳糖などの賦形剤；アルギニン酸、プリモゲル、若しくはコーンスターチなどの分散剤；ステアリン酸マグネシウム若しくはステロテスなどの潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；ショ糖若しくはサッカリンなどの甘味料；又はペパーミント、サリチル酸メチル、若しくはオレンジ香料などの香料。投薬単位形態がカプセルである場合には、これは上述の種類の材料に加えて、脂肪油などの液体キャリアを含有することができる。更に、投薬単位形態は、投薬単位の物理的形態を変える他の様々な材料、例えば砂糖、シェラック、又は腸溶剤のコーティングを含有することができる。
【０１１７】
活性化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハース、チューインガムなどの成分として投与されることができる。シロップは、活性化合物に加えて、甘味料としてのショ糖、特定の保存料、染料、着色料、香料を含有してもよい。
【０１１８】
活性化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、所望の作用を妨げない他の活性材料、又は所望の作用を補助する材料、例えば他の抗癌剤、抗生物質、抗真菌剤、抗炎症剤、又は抗ウイルス性化合物と混合することもできる。本発明の特定の好ましい態様では、本発明による１つ以上のキメラ抗体動員化合物は、本明細書の他の箇所に記載されているような別の抗癌剤及び／又は別の生物活性剤と共投与される。
【０１１９】
非経口、皮内、皮下、又は局所適用に使用される溶液又は懸濁液は、以下の成分を含むことができる。注射用の水、生理食塩水、不揮発油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒などの滅菌希釈剤；ベンジルアルコール又はメチルパラベンなどの抗細菌剤；アスコルビン酸又は亜硫酸水素などの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤；酢酸、クエン酸、又はリン酸などの緩衝剤；及び塩化ナトリウム又はデキストロースなどの、張性を調整するための化学物質。非経口用調製物は、ガラス又はプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ、又は複数回投与用バイアルに封入されることができる。
【０１２０】
静脈内投与の場合には、好ましいキャリアは生理食塩水又はリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）である。
【０１２１】
一実施形態では、活性化合物は、インプラント及びマイクロカプセル化送達システムを含む、制御放出性及び／又は徐放性製剤などの、身体からの急速な排除に対して化合物を保護するキャリアを用いて調製される。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などの、生分解性かつ生体適合性のポリマーを使用することができる。このような製剤の調製方法は、当業者に明らかである。
【０１２２】
リポソーム懸濁液又はコレストソームも、薬学的に許容可能なキャリアであり得る。これらは、例えば米国特許第４，５２２，８１１号（参照によりその全体が本出願に援用さ

れる）に記載されているような、当業者に公知の方法に従って調製されることができる。例えばリポソーム製剤は、適切な１つ以上の脂質（例えばステアロイルホスファチジルコリン、アラカドイルホスファチジルコリン、及びコレステロール）を無機溶媒中に溶解させた後にこれを蒸発させて、容器の表面に乾燥した脂質の薄膜を残すことによって調製されることができる。続いて、活性化合物の水溶液を容器に導入する。その後、容器を手で振り混ぜて、容器の側壁から脂質材料を遊離させて脂質凝集物を分散させることにより、リポソーム懸濁液を形成する。

【実施例】

【０１２３】

研究者には知られていないが、研究のために出荷された群れの幼齢のブタは、ブタレンサ球菌（Ｓ．　ｓｕｉｓ）の予防接種を受けていなかった。ブタレンサ球菌は、ブタにとって致命的な細菌であり、また疾患に罹患した動物又はその菌が定着した動物にさらされた場合に、人間に致死を引き起こす可能性もある細菌である。１頭の幼齢のブタ（Ｓｕｓ　ｄｏｍｅｓｔｉｃｕｓ）は、主な蘇生実施の１２時間後に発熱した後に衰弱し、安楽死させられた。病理学者はすぐに異常に高い細菌負荷に気付いたが、これは顕微鏡検査で視覚的に明らかであった。組織及びカテーテル先端を培養して、Ｓ．　ｓｕｉｓ感染を確認した。医薬自体も培養したが、細菌汚染は検出されなかった。実験的な毒物投与のための群れの生存メンバーに投与された単独のＬＹ３１５９２０及び単回用量の抗生物質で治療された２頭目の幼齢のブタは、非治癒用量の抗生物質で研究期間の最後に計画通りに安楽死させるまで、１００時間以上生存した。剖検では、このブタはＳ．　ｓｕｉｓ感染の有意なエビデンスを有していたものの、最初の動物がタイパン毒による実験的な毒物投与の結果でなく、腐敗症で死亡したことに気付いたことに続いて、抗生物質だけ投与されたことが注目された。

【０１２４】

更なる例：ＣＯＶＩＤ－１９及び炭疽菌を含むウイルス及び細菌

コロナウイルスによって引き起こされるものなどの感染症（例えばＳＡＲＳ、ＭＥＲＳ、ＣＯＶＩＤ－１９、炭疽菌などの細菌、真菌、又は同時感染及び二次感染症）の重症例では、免疫系が過剰反応して肺細胞、神経組織を攻撃し始める場合があり、これには内皮損傷が付随するか又は先行し、これらは全て、ＭＰ及びｓＰＬＡ２活性、並びに他の炎症性種のホスホリパーゼ及びサイトカインの不適応な上昇をもたらす。肺は体液及び瀕死の細胞で閉塞し、これによって呼吸が困難になり、また神経学的合併症が発生し、かなりの割合の感染症が（ＳＡＲＳ、ＭＥＲＳ、及びＣＯＶＩＤ－１９などの重度のコロナウイルス症候群、又は二次細菌性肺炎を伴う若しくは伴わないインフルエンザで観察されるように）ＡＲＤＳ及び死亡につながり得る。

【０１２５】

コロナウイルスＳＡＲＳ－ＣｏＶ及びＭＥＲＳ－ＣｏＶは、例えば、２５～４４歳のグループで６％、４５～６４歳のグループで１５％、更に高齢のグループでは最高５０％超の、ｓＰＬＡ２に関連する年齢依存性の死亡率を有する。[1]本発明者らは、予期せぬことに、これらの薬剤の単独又は組み合わせでの早期投与によって、生存者に長期肺障害をもたらし得る急性肺炎症及び細胞傷害から生じる深刻な結末の前触れとなるｓＰＬＡ２及びメタロプロテアーゼの上昇が中断及び／又は実質的に阻害されることに気付いた。可能であれば、ｓＰＬＡ２及びＭＰ阻害剤は、感染症、又はその結果としての炎症、肺、血管、神経、及び腎臓の後遺症が重症化する前に、経口投与されるべきである。以下の実施例は、この分析に関連する。

【０１２６】

実施例１：

医療従事者又は現場の作業員は、病院外又は病院内環境において不確定の呼吸器疾患である患者又は新たに確認された高死亡率のコロナウイルス若しくは炭疽菌の大流行に遭遇し、感染性病原体を疑う。高リスクの職業環境及び患者から医療従事者への感染のリスクを理由として、ウイルスによって誘発される炎症反応のより生命を脅かす結果の前触れと

なる、感染の初期症状又は兆候を予防又は無効化するために、経口生体利用可能なＭＰ及び／又はＰＬＡ２阻害剤が、抗ウイルス剤と共に又はこれを用いずに、またアジスロマイシン（抗生物質）などのメタロプロテアーゼ抑制性抗生物質と共に又はこれを用いずに投与される。治療は、重度の兆候若しくは症状の発生前に、又は予防的に開始されることができ、これにより感染の比較的重度でない結果がもたらされて、集中治療及び人工呼吸器が回避される。この患者又は医療は、疾患、又は高リスクの職業上の曝露／高リスクの接触曝露の持続期間に亘って、完全に経口薬で維持されることができる。

【０１２７】

実施例２：

患者は、ウイルス又は細菌仲介型の炎症反応を有し、これは静脈内投薬及び集中治療を必要とする。患者はＡＲＤＳ、神経学的後遺症を有する場合も有さない場合もあるが、医薬品の静脈内注入が必要となる十分な疾患状態にある。ＭＰ及び／又はＰＬＡ２阻害剤の静脈内注入は、不適応なＭＰ及び／又はＰＬＡ２関連炎症性及び細胞傷害反応の抑制により、急性度、及び集中的な資源への依存を低減する。この患者は、安定化した後、ＭＰ及び／又はＰＬＡ２阻害剤の経口製剤へと移行することができ、これにより再発、及び長期の肺、血管、又は神経学的損傷のリスクが低減される。

【０１２８】

実施例３：

Ｂａｃｉｌｌｕｓ　ａｎｔｈｒａｃｉｓのエアロゾルの放出に起因する１９７９年のスヴェルドロフスク事件からの、文書化されている吸入性炭疽病の４１人の事例での系統的研究が実施された。呼吸機能は、縦隔拡張、大量の胸水貯留、並びに肺へのＢ．　ａｎｔｈｒａｃｉｓの血行性及び逆行性リンパ管拡散（これは結果として肺炎を伴う）によって損なわれた。これらの病理学的知見は、吸入された胞子の縦隔リンパ節への輸送を示す過去の実験研究と一致しており、縦隔リンパ節での発芽及び成長は、局所病変及び全身拡散につながり、結果として水腫毒素及び致死性毒素の影響による水腫及び細胞死をもたらす。吸入、気管内投与、ＩＶ、又は経口での、ＭＰ又はｓＰＬＡ２阻害剤を用いた組み合わせ又は単剤アプローチは、ヒト及び非ヒト種において予防的及び治療的なものである。毒性メタロプロテアーゼ「ｚｉｎｃｉｎ」及び関連する毒性メタロプロテアーゼ、並びにホスホリパーゼに曝露されたｖｅｒｏ（サバンナモンキー）細胞培養物は、細胞結合の完全性を保護するという、ｓＰＬＡ２及びメタロプロテアーゼ阻害の効力を実証している。

【０１２９】

更なる例

方法

マウス研究：およそ２０グラムのＣ５７ＢＬ／６マウスを、標準的なノーズコーン手順で、プロピレングリコール／イソフルランを用いて麻酔した。保護の研究：対照（図１Ａ、１Ｂ、及び図２）：５０μＬの１：１：１：１のＬＰＳ（Ｏ５５：Ｂ５）：オレイン酸（ＯＡ）：ＰＢＳ：エタノールの混合物を、麻酔科で経鼻投与（ＩＮ）で注入され、マウスを観察のために回復させた。処置された動物は、５０μＬの１：１：１：１のＬＰＳ（Ｏ５５：Ｂ５）：オレイン酸（ＯＡ）：ＡＺＤ２７１６：エタノールを、同じ方法で投与された。投与されるＡＺＤ２７１６の最終用量は、およそ５ｍｇ／ｋｇであった。肺の音の録音をｉＰｈｏｎｅ（登録商標）　１０を用いて作製し、ピークからのｄＢ距離を単位とする振幅分析のために転送した（図３）。救助の研究：（図５）も同様に実施したが、薬剤は、単独で又は１０ｍｇ／ｋｇ（プリノマスタット及び／若しくはＡＺＤ２７１６）の８％アラビアガム中に混合して、１０ｍｌ／ｋｇの体積で、上述のような麻酔下でのＩＮ毒素注入（７５μＬ　ＩＮ）の５分後に、湾曲したステンレス鋼製強制経口投与針を介して、投与された。

【０１３０】

組織学及び解釈：２４又は４８時間後に、プロピレングリコール／イソフルランを用いた強麻酔下でマウスを安楽死させた後に、頸椎脱臼、並びに肺及び腎臓の迅速な切開を行った。肺は１０％中性緩衝ホルマリンで膨張させ、腎臓は被嚢に切れ込みを入れた後、１

０％中性緩衝ホルマリンに直接投入した。組織をヘマトキシリン及びエオシンでのマウント及び染色のために、ＩＤＥＸＸ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓに送った。染色済み肺切片の顕微鏡検査を実施し、Aeffner et al. Tox Path, 43:1074-1092, 2015に記載されているようなＡＴＳ基準に基づいて、肺の各部にスコアを割り当てた。スライドのＩＤタグを左肺の左側に向け、無気肺組織の外側での微調整を用いて視野を切り替えることにより、最低２５個の高倍率視野を検査した。統計：スコアを平均し、スチューデントｔ検定を適用した（両側、タイプＩＩ、ｐ＜０．０５を有意と見なす）。

【０１３１】

酵素アッセイ：クサリヘビ、コブラ、及びナミヘビ毒ＭＰ酵素活性が最適化された。ＭＰ活性を決定するための実験は、ＭＰの検証済み基質（ＤＱゼラチン）を使用し、アッセイを、ＥｎｚＣｈｅｋゼラチナーゼアッセイ製造元の指示に従って実施した。これらのキットは、－２０℃で保管するという指定のとおりに保存された。ＰＢＳはＭＰアッセイの場合の緩衝液であり、吸光度は４９５ｎｍで測定される。ＭＰの基質はＤＱゼラチンであり、アッセイは、ＥｎｚＣｈｅｋゼラチナーゼアッセイ製造元の指示に従って実施される。段階希釈された阻害剤の様々な用量による吸光度を比較することによって用量反応曲線を構築し、これらを対照と比較することにより、各毒物－薬剤ペアに関する、及び各毒物のＭＰ活性に対する影響についての薬剤の直接比較に関する、IC_{50}を決定した（図４、表２）。

【０１３２】

細胞培養及び電気的細胞基質インピーダンスセンシング（ＥＣＩＳ）研究：

図６～１２：細胞培養物及びＥＣＩＳ研究のために、ｖｅｒｏ上皮細胞（ＣＣＬ－８１）を、ダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）に、５％　ＥｑｕａＦＥＴＡＬ（ＥＦ）（Ａｔｌａｓ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ（米国フォートコリンズ））（ＥＦ－ＤＭＥＭ）、並びに１００単位／ｍＬのペニシリン及び１００μｇ／ｍＬのストレプトマイシン（Ｐｅｎ－Ｓｔｒｅｐ）を補充したもので培養し（Maghalaes, et al., Insect Biochem. Mol. Biol., 2019, 111, 103169を参照）、創傷形成能の有無にかかわらず、通常の８又は９６ウェルプレート及びＥＣＩＳプレート（９６ウェル）上にプレーティングした。一部の研究では、細胞を剥離から保護する薬物の能力を評価するために、毒物と薬物を事前に混合した。他の研究では、ｖｅｒｏ細胞を毒物に曝露して５～１５分後に細胞を毒物から救助する薬剤の能力を評価するために、毒物を最初に適用した後で薬剤を適用した。典型的には、試料は、様々な濃度の毒物、薬剤、複数の薬剤の組み合わせで、陰性対照（培地中で増殖した細胞）を用いて、二重に調査された。細胞創傷形成プロトコルは、使用した特定のプレートモデルに関して製造元が事前に設定した推奨事項に基づくものであった。毒物及び薬剤を計量し、ＰＢＳ中の１０ｍｇ／ｍＬのストック（毒物）、又は滅菌水中の２．５若しくは１ｍｇ／ｍＬのストック（薬剤）へと希釈した後、ウェル内で使用される最終濃度の２倍で細胞培地と混合し、最終的な体積は２ｍＬ又は２５０μＬとなった。

【０１３３】

ＥＣＩＳ－Ｚθは、リアルタイムの細胞の挙動及び移動を、金箔電極を介して監視する、インビトロシステムである。細胞膜は本質的に絶縁体として作用する。その結果、電流は、細胞の不在化では無制限に流れ、細胞の単層が確立されると制限される。電流の変化はインピーダンス（Ｚ）として測定され、これは異なる複数の周波数において、細胞挙動及び移動の２つの側面への洞察を与えるものである。低周波数（＜１０，０００Ｈｚ）では、細胞体は、基底外側に、又は細胞境界の間の細胞間空間を通るように、電流を流す。従って抵抗（Ｒ）が低周波数で測定され、これはバリアの完全性に関する情報を提供する。対照的に、細胞膜によってもたらされる妨害は、高周波数（＞１０，０００Ｈｚ）では相対的に小さいため、電流は細胞体を通って容量的に流れる。静電容量（Ｃ）は、細胞による電極被覆率の尺度であり、細胞の移動、及び傷害後の細胞単層の破壊の指標である。ＥＣＩＳは、細胞単層を機械的に破壊することによって、再現性のある創傷形成モデルを作成することもできる。ＥＣＩＳのセットアップは、電極によって生成される光電流パル

スを使用して細胞単層に創傷を形成するために使用されることができる。傷害の重傷度は、電流のレベル及び印加期間に左右される。傷害を負った細胞又は死細胞は電極表面から剥離し、これは電極の静電容量の急激な上昇及び抵抗の低下として測定される。続いてこのシステムはその通常の動作に戻り、これに続く、隣接する細胞が移動して露出した電極を満たして細胞単層を再確立する時の回復を監視する。Gu, et al., Biosensors, (Basel), 2018, Oct. 11, 8(4), 90を参照。

【０１３４】

創傷及び火傷、炭疽菌メタロプロテアーゼ毒素（致死因子）によって促進される合併症、ＡＲＤＳ、胎便吸引症候群を含む新生児及び小児急性呼吸促迫症候群（新生児／小児ＡＲＤＳ）の治療の促進を達成するための方法及び組成物について、上述の実験に基づいて説明した。上述の実験は、特に以下の観察結果を証明するものである。

１．経口プリノマスタット単独では、予想外にも、ＬＰＳ－オレイン酸によって誘発されるＡＲＤＳの治療について全ての阻害剤を上回ったが、ｓＰＬＡ２阻害及びメタロプロテアーゼ阻害の組み合わせによる追加の利益が存在する。

２．ＡＺＤ２７１６を単独で局所的に（気道に）適用することによって、ＬＰＳ－オレイン酸によって誘発されるＡＲＤＳ、特に肺水腫を幼齢の（～１９～２０ｇの）マウスにおいて予防し、該マウスを救助できた。これは、新生児及び小児ＡＲＤＳの治療に重大な影響を及ぼす。

３．低用量のプリノマスタット＋バレスプラジブは、細胞培養物における、培養組織の救助、及び実験的に傷害を負わせた組織の創傷治癒の促進の両方を強化した。

【０１３５】

参考文献

1. Abraham E, Naum C, Bandi V, Gervich D, Lowry S, Wunderink R, et al. Efficacy and safety of LY315920Na/S-5920, a selective inhibitor of 14-kDa group IIA secretory phospholipase A2. Crit Care Med.2003.

2. Alejandro Piris Gimenez, Yong-Zheng Wu, Miguel Paya, Christophe Delclaux, Lhousseine Touqui, and Pierre L. Goossens. High Bactericidal Efficiency of Type IIA Phospholipase A2 against Bacillus anthracis and Inhibition of Its Secretion by the Lethal Toxin. J. Immunol 2004; 173:521-530.

3. Becker AB, Roth RA. An unusual active site identified in a family of zinc metalloendopeptidases. Proc Natl Acad Sci U S A.1992;89(9):3835-3839. doi:10.1073/pnas.89.9.3835.

4. Bode W, Gomis-Ruth FX, Stockler W. Astacins, serralysins, snake venom and matrix metalloproteinases exhibit identical zinc-binding environments (HEXXHXXGXXH and Met-turn) and topologies and should be grouped into a common family, the 'metzincins'. FEBS Lett.1993 Sep 27;331(1-2):134-40. doi: 10.1016/0014- 5793(93)80312-i. PMID: 8405391.

5. De Luca D, Piastra M, Tosi F, Pulitano S, Mancino A, Genovese O, et al. Pharmacological Therapies for Pediatric and Neonatal ALI/ARDS: An Evidence- Based Review. Curr Drug Targets.2012.

6. De Luca D, Vendittelli F, Trias J, Fraser H, Minucci A, Gentile L, et al. Surfactant and Varespladib Co-Administration in Stimulated Rat Alveolar Macrophages Culture. Curr Pharm Biotechnol.2013.

7. De Luca D, Capoluongo E, Rigo V. Secretory phospholipase A2 pathway in various types of lung injury in neonates and infants: A multicentre translational study. BMC Pediatr.2011.

8. Dennis EA, Cao J, Hsu YH, Magrioti V, Kokotos G. Phospholipase A2 enzymes: Physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention. Chemical Reviews.2011.

9. Friebe S, van der Goot FG, Burgi J. The Ins and Outs of Anthrax Toxin. Toxins (Basel).2016 Mar 10;8(3):69. doi: 10.3390/toxins8030069. PMID: 26978402; PMCID: PMC4810214.
10. Furue S, Kuwabara K, Mikawa K, Nishina K, Shiga M, Maekawa N, et al. Crucial role of group IIA phospholipase A2 in oleic acid-induced acute lung injury in rabbits. Am J Respir Crit Care Med.1999.
11. Giordanetto F, Pettersen D, Starke I, Nordberg P, Dahlstrom M, Knerr L, Selmi N, Rosengren B, Larsson LO, Sandmark J, Castaldo M, Dekker N, Karlsson U, Hurt- Camejo E. Discovery of AZD2716: A Novel Secreted Phospholipase A2 (sPLA2) Inhibitor for the Treatment of Coronary Artery Disease. ACS Med Chem Lett.2016 Aug 9;7(10):884-889.
12. Goldberg AB, Turk BE. Inhibitors of the Metalloproteinase Anthrax Lethal Factor. Curr Top Med Chem.2016;16(21):2350-8.
13. Gomis-Ruth FX, Kress LF, Bode W. First structure of a snake venom metalloproteinase: a prototype for matrix metalloproteinases/collagenases. EMBO J. 1993;12(11):4151-4157.
14. Hooper NM. Families of zinc metalloproteases. FEBS Lett.1994 Oct 31;354(1):1-6. doi: 10.1016/0014-5793(94)01079-x. PMID: 7957888.
15. Jiang W, Bond JS. Families of metalloendopeptidases and their relationships. FEBS Lett.1992 Nov 9;312(2-3):110-4. doi: 10.1016/0014-5793(92)80916-5. PMID: 1426239.
16. Klimpel KR, Arora N, Leppla SH. Anthrax toxin lethal factor contains a zinc metalloprotease consensus sequence which is required for lethal toxin activity. Mol Microbiol.1994 Sep;13(6):1093-100. doi: 10.1111/j.1365-2958.1994.tb00500.x. PMID: 7854123.
17. Liu,S, Moayeri,M. and Leppla,S.H. Anthrax lethal and edema toxins in anthrax pathogenesis. Trends Microbiol.22 (6), 317-325 (2014).
18. Magrioti V, Kokotos G. Phospholipase A2 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases: A patent review (2010-present). Expert Opinion on Therapeutic Patents.2013.
19. Piris-Gimenez A, Paya M, Lambeau G, Chignard M, Mock M, Touqui L, Goossens PL. In vivo protective role of human group IIa phospholipase A2 against experimental anthrax. J Immunol.2005 Nov 15;175(10):6786-91. doi: 10.4049/jimmunol.175.10.6786. PMID: 16272335.
20. Rawlings ND, Barrett AJ. Evolutionary families of peptidases. Biochem J.1993 Feb 15;290 (Pt 1)(Pt 1):205-18. doi: 10.1042/bj2900205. PMID: 8439290; PMCID: PMC1132403.
21. Raymond B, Leduc D, Ravaux L, et al. Edema toxin impairs anthracidal phospholipase A2 expression by alveolar macrophages. PLoS Pathog. 2007;3(12):e187. doi:10.1371/journal.ppat.0030187.
22. Santos AA, Browning JL, Scheltinga MR, Lynch EA, Brown EF, Lawton P, et al. Are events after endotoxemia related to circulating phospholipase A2? Ann Surg.1994.
23. Shoop WL, Xiong Y, Wiltsie J, Woods A, Guo J, Pivnichny JV, Felcetto T, Michael BF, Bansal A, Cummings RT, Cunningham BR, Friedlander AM, Douglas CM, Patel SB, Wisniewski D, Scapin G, Salowe SP, Zaller DM, Chapman KT, Scolnick EM, Schmatz DM, Bartizal K, MacCoss M, Hermes JD. Anthrax lethal factor inhibition. Proc Natl Acad Sci U S A.2005 May 31;102(22):7958-63.
24. Sims K. Kochi, Giampietro Schiavo, Michele Mock, Cesare Montecucc

o, Zinc content of the Bacillus anthracis lethal factor, FEMS Microbiology Letters, Volume 124, Issue 3, December 1994, Pages 343-348.
25. Sohail HA, Gutierrez JM, Mebs D, Rowan EG, Sohail M, Warrell DA. Venoms, poisons and toxins: evolution and impact of amazing molecules. J Venom Res. 2020;10:1-6. Published 2020 Jan 12.
26. Sweeney DA, Cui X, Solomon SB, Vitberg DA, Migone TS, Scher D, Danner RL, Natanson C, Subramanian GM, Eichacker PQ. Anthrax lethal and edema toxins produce different patterns of cardiovascular and renal dysfunction and synergistically decrease survival in canines. J Infect Dis. 2010 Dec 15;202(12):1885-96. doi: 10.1086/657408. Epub 2010 Nov 10. PMID: 21067373; PMCID: PMC3061475.

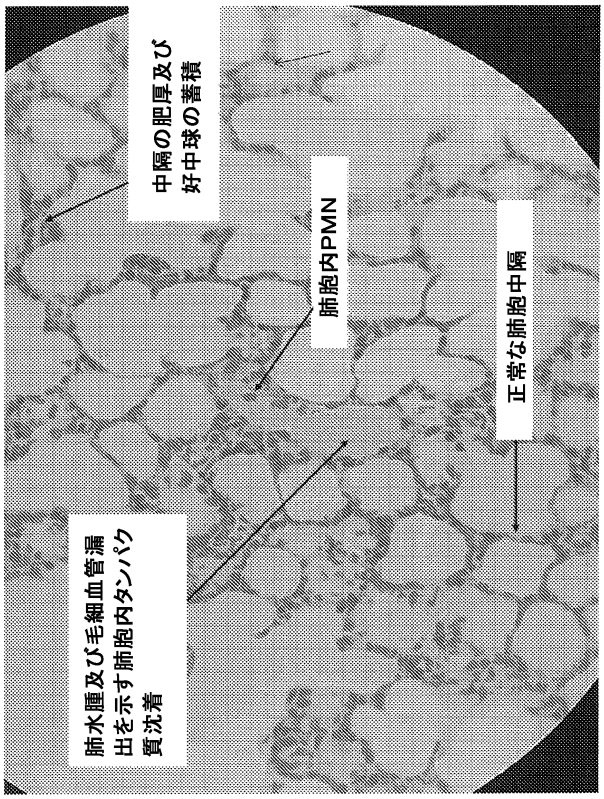
【図面】

【図１】

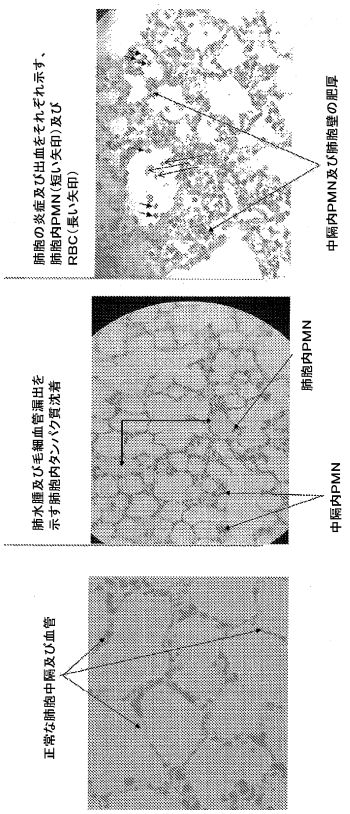
表１

	視野ごとのスコア		
パラメータ	0	1	2
肺胞腔中の好中球	無し	1–5	>5
間質腔中の好中球	無し	1–5	>5
気腔を埋めるタンパク質性デブリ	無し	1	>1
肺胞中隔の肥厚	<2×	2×–4×	>4×

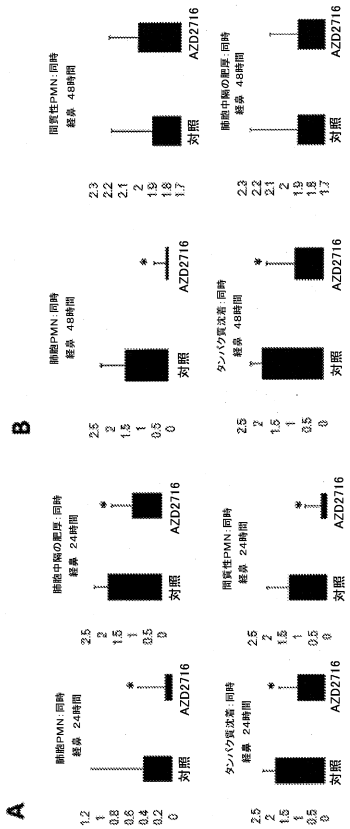
【図１Ａ】



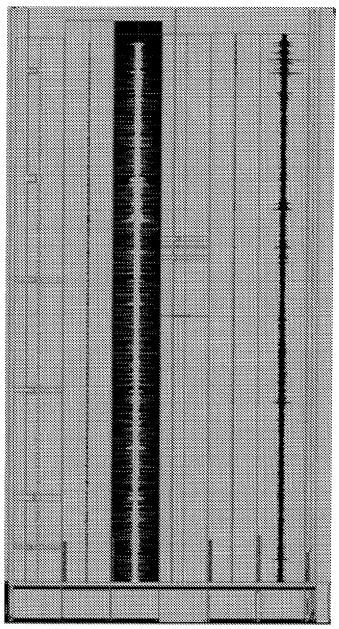
【図１Ｂ】



【図２】



【図３】

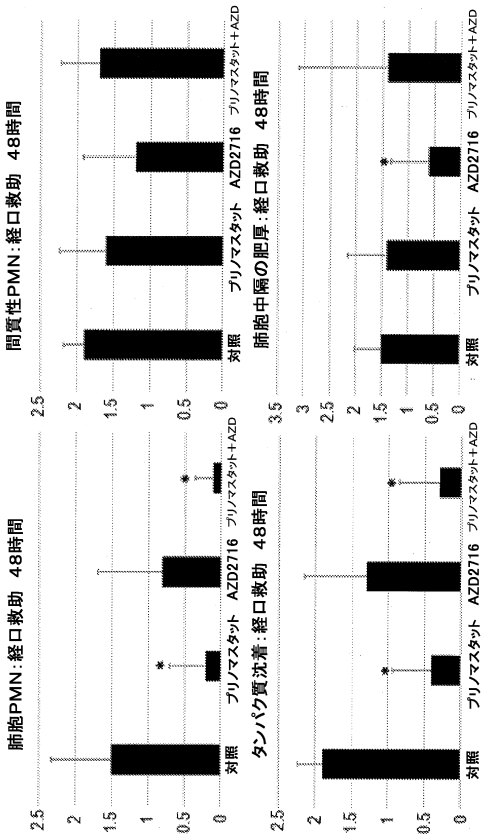


【図４】

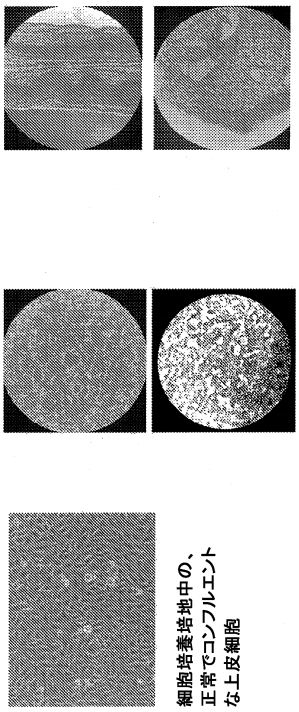
表２

ヘビ種 及び 地域	プリノマスタット	バチマスタット	マリマスタット	炭疽菌致死因子阻害剤
Agkistrodon contortrix laticinctus（アメリカマムシ、米国）	0.02	0.12	0.23	不確定
Agkistrodon piscivorus conanti（フロリダヌママムシ、米国）	0.01	0.04	0.16	不確定
Agkistrodon piscivorus（ヒガシヌママムシ）	0.002	0.005	0.025	8.8
Bitis arietans（パフアダー、アフリカ）	0.002	0.005	0.009	38
Bothrops atrox（カイサカ、ラテンアメリカ）	0.01	0.16	0.2	0.4
Crotalus adamanteus（ヒガシダイヤガラガラヘ	0.008	0.045	0.06	1.1
Crotalus atrox（ニシダイヤガラガラヘビ、米国）	0.175	0.35	0.4	1.3
Crotalus helleri（太平洋岸ガラガラヘビ、米国）	0.005	0.02	0.02	0.09
Crotalus viridis（プレーリーガラガラヘビ、米国）	0.003	0.007	0.01	0.6
Dispholidus typus（ブームスラング、アフリカ）	0.002	0.005	0.008	0.3
Echis carinatus sochureki（カーペットバイパー、インド）	0.01	0.06	0.1	9.4
Echis pyramidum（エジプトコギリヘビ、アフリカ）	0.008	0.03	0.10	2.0
Gloydius b. brevicaudus（韓国産のマムシ、アジア）	0.003	0.01	0.03	3.1
Sistrurus barbieri miliarius（カロライナヒメガラガラヘビ、米国）	0.0002	0.001	0.002	0.01
Trimeresus elegans（サキシマハブ、アジア）	0.024	0.09	0.2	8.9
Vipera ammodytes（ハナダカクサリヘビ、ヨーロッパ／中東）	0.014	0.05	0.2	4403
Vipera berus（ヨーロッパクサリヘビ、ヨーロッパ／ユーラシア）	0.14	0.1	0.2	2.7

【図５】



【図６】

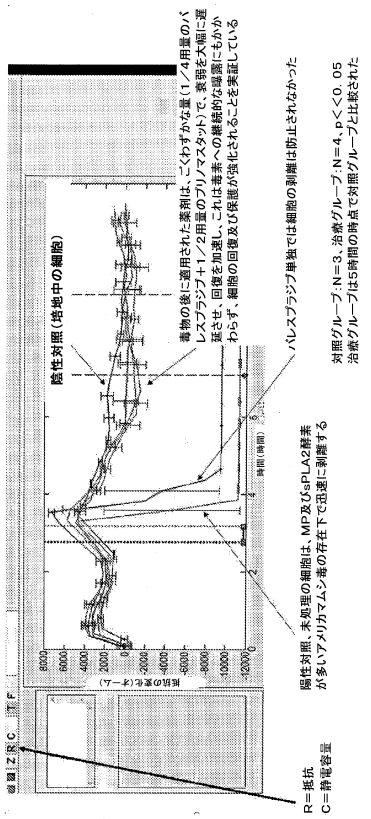


ガラガラヘビ毒全体（上）及びアメリカマムシ毒全体（下）に曝露された、細胞培養培地中の上皮細胞は、毒性MP及びsPLA2活性の結果として、凹窩の形成、収縮、及び初期剥離を示す

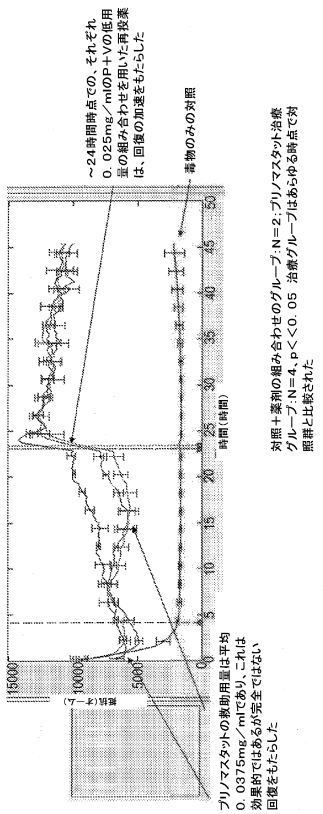
細胞培養培地中の、正常でコンフルエントな上皮細胞

ガラガラヘビ毒全体（上）及びアメリカマムシ毒全体（下）に曝露された、細胞培養培地中の上皮細胞は、毒性MP及びsPLA2活性の結果として、ARDS及び急性腎臓損傷時に発生するものと同様の剥離を示す

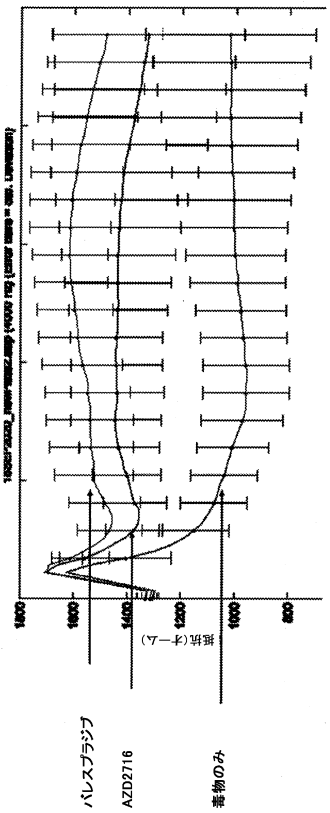
【図７】



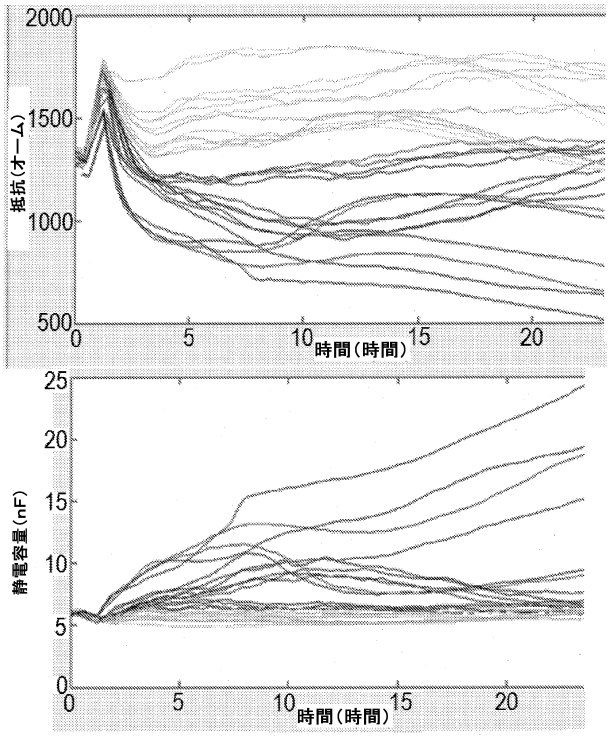
【図８】



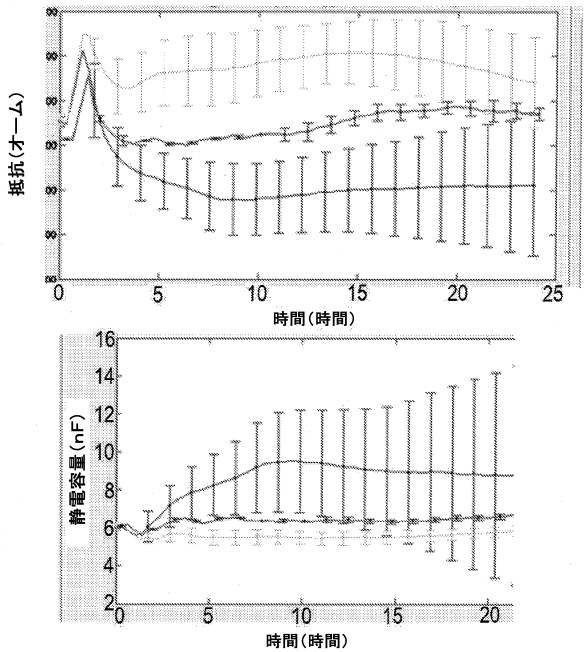
【図９】



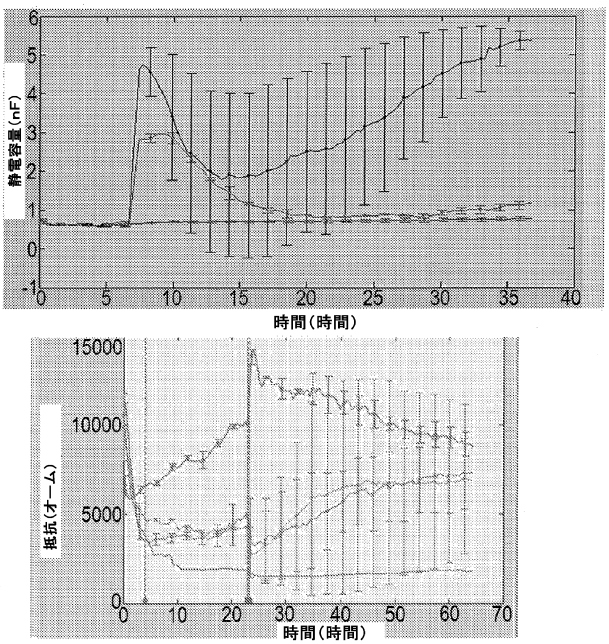
【図１０（１）】



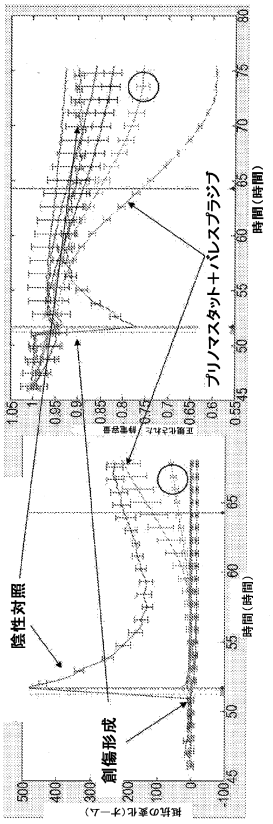
【図１０（２）】



【図１１】



【図１２】



【手続補正書】
【提出日】令和４年７月２０日(２０２２.７.２０)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００２】
本発明は、患者又は対象における抗生物質の性能を向上させるための並びに敗血症及び／又は全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）の診断の確認の前後の転帰を改善するための、ＰＬＡ２及びメタロプロテアーゼ阻害剤による、敗血症、及びＳＩＲＳなどの急性炎症性症候群の診断前治療を含む早期治療に関する。追加の実施形態は、毒素、外傷、又は基底膜若しくは他の損傷による創傷治癒の遅延によって引き起こされる、創傷及び病変の治療のための方法及び組成物を含む。更なる実施形態は、医薬組成物及び血液試料組成物を含む組成物に向けられる。更なる実施形態では、本発明は、ＬＹ３１５９２０、ＬＹ３３３０１３、及び関連するｓＰＬＡ２阻害剤が、特に有効なＣＯＶＩＤ－１９／サイトカイン放出症候群の治療薬－予防薬であることを示す実施形態に向けられる。実施形態では、上記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ＡＺＤ２７１６（ラセミ混合物又はその立体異性体、多くの場合にラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとしての（Ｒ）－３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２－メチルプロピオン酸）、ＡＺＤ化合物４　（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸）、及びＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル）オキシ酢酸）、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である。実施形態では、上記メタロプロテアーゼ阻害剤は、プリノマスタット、バチマスタット、マリマスタット、又はボリノスタットであり、これらは単独で又は感染症、炎症状態、並びに細菌性創傷、ウイルス性創傷、毒物（ｖｅｎｏｍ）によって誘発される創傷、火傷、並びに様々な要因によって巨視的及び微視的規模で発生する外傷性創傷を含む創傷状態の治療のための好ましいｓＰＬＡ２阻害剤と組み合わされて投与される（多くの場合には、プリノマスタットが最適なメタロプロテアーゼである）。創傷、急性腎障害（ＡＫＩ）、炭疽菌の致死因子毒素関連合併症、ＡＲＤＳ、胎便吸引症候群を含む新生児及び小児急性呼吸促迫症候群（新生児／小児ＡＲＤＳ）の迅速な治療の方法も開示されており、ラセミ混合物又はその立体異性体、多くの場合には単独の若しくはメタロプロテアーゼ阻害剤（例えばプリノマスタット）と組み合わされたラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとしての、あるいは上皮に関連する結合組織に影響を及ぼす傷害又は毒素に起因するものなどの創傷の治癒を促進するための組成物としての、ＡＺＤ２７１６（（Ｒ）－３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２－メチルプロピオン酸）に、特に注意が払われている。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２５】
重要なことに、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチル－バレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ＡＺＤ２７１６（ラセミ混合物又はその立体異性体、好ましくはラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとしての、（Ｒ）－３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２－メチルプロピオン酸）、ＡＺＤ化合物４　（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸）、及びＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾー

ル－４－イル）オキシ酢酸）などのｓＰＬＡ２阻害剤の、治療剤としての可能性が、本発明によって裏付けられる。メタロプロテアーゼもまた本発明での使用について裏付けられる。重要なメタロプロテアーゼ阻害剤としては、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、ドキシサイクリンが挙げられるが、これらの薬剤は、これらの生命を脅かす疾患及び状態の治療、又はその治療においてこれらの化合物の単独若しくは組み合わせから予期せぬ利益が得られる可能性のある状態を、防止する、緩和する、若しくは反転させることができる、単独若しくは組み合わせでの使用のタイミングについて、認識又は実現されていない。例としては、新生児から成人までのＡＲＤＳタイプの病状及び／又は状態；炭疽病による肺及び腎臓の損傷の防止及び／又は改善；並びに創傷及び非治癒性潰瘍、並びに不適応な宿主反応又は残留毒素によって引き起こされる（例えばヘビによる）残留トキシドロームの、治癒の促進が挙げられる。

【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２６】
本発明は、生命を脅かす炎症性症候群に感染するリスクにさらされた負傷した患者又は対象が、その感染によって、敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）などの急性炎症性症候群のうちの１つ以上を引き起こすことになる可能性を低減するための、有効量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤の、単独での又は好ましくは少なくとも１つの抗生物質と組み合わせての使用に向けられる。これらの組成物及び方法は、炭疽病（Ｂａｃｉｌｌｕｓ　ａｎｔｈｒａｃｉｓ）及びコロナウイルス感染症（特に重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（例えばＳＡＲＳ又はＳＡＲＳ－ＣｏＶ２）を含む）などの炎症性症候群に関連する、又はこれらの炎症性症候群の二次的影響を有する、病状及び状態の治療においても有用である。実施形態では、上記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチル－バレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ＡＺＤ２７１６（ラセミ混合物又はその立体異性体、好ましくはラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとしての、（Ｒ）－３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイル［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２－メチルプロピオン酸）、ＡＺＤ化合物４　（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸）、及びＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル）オキシ酢酸）、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である。実施形態では、上記メタロプロテアーゼ阻害剤は特に、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、及びドキシサイクリン、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である。

【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２８】
１つの実施形態では、本発明は、患者又は対象を敗血症；敗血性ショック；皮膚移植を含む創傷治癒の遅延又は不良；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群のうちの１つ以上のリスクにさらす重傷又は重度の火傷を負った患者又は対象に、感染症を治療するための有効量の抗生物質を、有効量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤と組み合わせて投与することに向けられる。実施形態では、上記方法は、少なくと

も２つの抗生物質と、少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤とを投与することを含む。本発明によると、有効量の少なくとも１つの抗生物質並びに少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤の共投与は、敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群の予期せぬ阻害、改善、又は回避を、リスクにさらされた患者又は対象において提供することが発見された。実施形態では、上記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ＡＺＤ２７１６（（Ｒ）－３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２－メチルプロピオン酸、ラセミ混合物又はその立体異性体、好ましくはラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとして）、ＡＺＤ化合物４　（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸）、及びＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル）オキシ酢酸）、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である。実施形態では、上記メタロプロテアーゼ阻害剤は特に、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、及びドキシサイクリン、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である。

【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２９】
１つの実施形態では、本発明は、早期敗血症を含む敗血症、又は他の炎症性症候群が疑われる患者又は対象を治療すること、あるいは必要とする上記患者又は対象に、有効量の少なくとも１つの抗生物質と、有効量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤とを投与することに向けられる。実施形態では、上記方法は、少なくとも２つの抗生物質と、少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤とを投与することを含む。本発明によると、有効量の少なくとも１つの抗生物質並びに少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤の共投与は、敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群の予期せぬ防止、阻害、改善、又は回避を、リスクにさらされた患者又は対象において安全に提供することが発見された。実施形態では、上記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ＡＺＤ２７１６（（Ｒ）－３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２－メチルプロピオン酸、ラセミ混合物又はその立体異性体、好ましくはラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとして）、ＡＺＤ化合物４　（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸）、及びＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル）オキシ酢酸）、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である。実施形態では、上記メタロプロテアーゼ阻害剤は特に、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、及びドキシサイクリン、それらの薬学的に許容可能な塩、又はそれらの混合物である。

【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３１】

実施形態では、本発明は、患者又は対象を敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群のうちの１つ以上のリスクにさらす重傷又は重度の火傷を負った患者又は対象から採取した１つ以上の血液試料を保存するための方法にも向けられ、その方法は、上記血液試料を、それぞれ単独である、両方を合わせた、又は有効量の少なくとも１つの抗生物質と組み合わせた、有効量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼと組み合わせることを含む。実施形態では、上記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ＡＺＤ２７１６（（Ｒ）－３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイル［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２－メチルプロピオン酸、ラセミ混合物又はその立体異性体、好ましくはラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとして）、ＡＺＤ化合物４　（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸）、及びＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル）オキシ酢酸）、それらの薬学的に許容可能な塩又は混合物である。実施形態では、上記メタロプロテアーゼ阻害剤は特に、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、及びドキシサイクリン、それらの薬学的に許容可能な塩又は混合物である。

【手続補正７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３２】
実施形態では、本発明は、敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）、溶血性尿毒症症候群（ＨＵＳ）、及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群のうちの１つ以上を、必要とする患者又は対象において改善する、阻害する、又はその可能性を低減するための医薬組成物に向けられ、その組成物は、有効量の少なくとも１つの抗生物質と、少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼ阻害剤との組み合わせを含む。実施形態では、上記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ＡＺＤ２７１６（（Ｒ）－３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイル［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２－メチルプロピオン酸、ラセミ混合物又はその立体異性体、好ましくはラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとして）、ＡＺＤ化合物４　（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸）及びＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル）オキシ酢酸）、それらの薬学的に許容可能な塩、それらの立体異性体、又はそれらの混合物である。実施形態では、上記メタロプロテアーゼ阻害剤は特に、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、及びドキシサイクリン、それらの薬学的に許容可能な塩又は混合物である。炭疽菌に関連する場合では、上記抗生物質は、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、ペニシリンＧ、ドキシサイクリン、クロラムフェニコール、オフロキサシン、及びそれらの混合物である。

【手続補正８】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３３】
実施形態では、本発明は、患者又は対象を敗血症；敗血性ショック；全身性炎症反応症候群（ＳＩＲＳ）及び／又は急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む急性炎症性症候群の

うちの１つ以上のリスクにさらす重傷又は重度の火傷を負った患者又は対象から採取した１つ以上の血液試料を、それぞれ単独である、両方を合わせた状態である、又は有効量の少なくとも１つの抗生物質と組み合わせた状態である有効量の少なくとも１つのＰＬＡ２阻害剤及び／又は少なくとも１つのメタロプロテアーゼと組み合わせて含む組成物に向けられる。実施形態では、上記ＰＬＡ２阻害剤は、バレスプラジブ（ＬＹ３１５９２０）、メチルバレスプラジブ（ＬＹ３３３０１３）、ＡＺＤ２７１６（（Ｒ）－３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２－メチルプロピオン酸、ラセミ混合物又はその立体異性体、好ましくはラセミ混合物の「Ｒ」エナンチオマーとして）、ＡＺＤ化合物４　（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸）、及びＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル）オキシ酢酸）、それらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、又は混合物である。実施形態では、上記メタロプロテアーゼ阻害剤は特に、プリノマスタット、ＢＢ－９４（マリマスタット）、ＢＢ－２５１６（バチマスタット）、ボリノスタット、セフィキシム、及びドキシサイクリン、それらの薬学的に許容可能な塩又は混合物である。

【手続補正９】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００８６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００８６】
　ＰＬＡ２阻害剤は、様々な供給源において特定されており、炎症性疾患の治療のための潜在的な治療薬として研究されている。Magrioti, Victoria, and George Kokotos. “Phospholipase A2 inhibitors as potential therapeutic agents for the treatment of inflammatory diseases.” Expert opinion on therapeutic patents 20.1 (2010): 1-18）、及びDennis, Edward A., et al. “Phospholipase A2 enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention”を参照。本発明で使用されることができるｓＰＬＡ２阻害剤としては、限定するものではないが、ＬＹ３１５９２０及びＳ５９２０（バレスプラジブ）、ＬＹ３３３０１３及びＳ－３０１３、ＡＺＤ２７１６（（Ｒ）－３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２－メチルプロピオン酸、ラセミ混合物として）、ＡＺＤ化合物４　（３－（５’－ベンジル－２’－カルバモイルビフェニル－３－イル）プロパン酸）及びＬＹ４３３７７１（（９－［（フェニル）メチル］－５－カルバモイルカルバゾール－４－イル）オキシ酢酸）、ＬＹ３１１７２７、ＢＭＳ１８１１６２、ＹＭ２６５６７、バリアビリン、ＳＢ２０３３４７、Ｓ－２４７４（メチルインドキサム）、並びにインドキサムが挙げられる。いくつかの実施形態では、１つ以上のＰＬＡ$_2$阻害剤はバレスプラジブ及び／又はメチルバレスプラジブである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 2020/055709

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(see extra sheet)
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)
A61K 31/00-31/65, A61K 33/0-33/30, A61K 38/00-38/55, A61K 45/00-45/06, A61P 11/00, A61P 29/00, A61P 31/00
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 practicable, search terms used)
Espacenet, PatSearch, PAJ, WIPO, USPTO, RUPTO

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016/069813 A1 (APT THERAPEUTICS, INC.) 06.05.2016, claims 1, 6, 9, 13, 14, 22, 23, 26, 27, 31, [0002], [0017], [0018], [0029], [0076], [0078]	1-3, 6-8
Y	ABRAHAM, E. et al. Efficacy and safety of LY315920Na/S-5920, a selective inhibitor of 14-kDa group IIA secretory phospholipase A2, in patients with suspected sepsis and organ failure. Critical Care Medicine, 2003, 31(3), pp. 718-728. doi:10.1097/01.ccm.0000053648.42884.89	1-3, 6-8, 12-14, 18-20, 23-25, 29
Y	Michele M. Castro et al. Matrix metalloproteinase inhibitor properties of tetracyclines: Therapeutic potential in cardiovascular diseases. Pharmacological Research, 2011, 64, pp. 551-560	1-3, 6-8, 12-14, 18-20, 23-25, 30
X	WO 2016/081826 A2 (OPHIREX, INC) 14.07.2006, claims 45, 46, p, 33, [0004], p. 39, line 1, p. 45, [0003], p. 54, [0002], pp. 57-59	53
Y		2-3, 28-30, 41-42, 54-56

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 January 2021 (25.01.2021)	04 February 2021 (04.02.2021)
Name and mailing address of the ISA/RU: Federal Institute of Industrial Property, Berezhkovskaya nab., 30-1, Moscow, G-59, GSP-3, Russia, 125993 Facsimile No: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37	Authorized officer K. Savchenko Telephone No. 8(499)240-25-91

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 2020/055709

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LIANG S.Y. et al. Empiric antimicrobial therapy in severe sepsis and septic shock: optimizing pathogen clearance Curr Infect Dis Rep, 2015 Jul, 17(7), p. 7, chapter "Combination therapy", p. 493. PMID: 26031965, doi: 10.1007/s11908-015-0493-6	7-8, 12-14, 18-20, 23-25, 28-30
Y	WO 2016/022433 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 11.02.2016 claims 3-5, p. 1, lines 11-12, 21-22, p. 3, lines 18-31, p. 4, line 32-p. 5, line 2, p. 23, line 31-p. 24, line 4, p. 25, table 1	18-20, 23-25
X	National Guidelines for Clinical Management and Treatment of COVID-19. April 3rd, 2020, Version 2. Prepared and Reviewed by National committee for Management of COVID-19 Cases. United Arab Emirates Ministry of Health & Prevention [online], [retrieved on 12.12.2020]. Retrieved from <https://www.dha.gov.ae/en/HealthRegulation/Documents/COVID%20National%20Guidelines%20FINAL%2018%20March.pdf>	33
Y		34-35
Y	VIJAY R. et al. Critical role of phospholipase A2 group IID in age-related susceptibility to severe acute respiratory syndrome-CoV infection. J Exp Med. 2015 Oct 19; 212(11): 1851-1868. PMID: 26392224	34
Y	PHILLIPS J.M. et al. Neurovirulent Murine Coronavirus JHM.SD Uses Cellular Zinc Metalloproteases for Virus Entry and Cell-Cell Fusion. Journal of Virology, 2017, V. 91, I. 8, e01564-16, pp. 1-20. doi: 10.1128/JVI.01564-16	35
X	ANGERT R.M. et al. CC10 Reduces Inflammation in Meconium Aspiration Syndrome in Newborn Piglets. PEDIATRIC RESEARCH, 2007, Vol. 62, No. 6, 2007, p. 684-688	37
Y		38-39
Y	DE LUCA, D. et al. Varespladib Inhibits Secretory Phospholipase A2 in Bronchoalveolar Lavage of Different Types of Neonatal Lung Injury. The Journal of Clinical Pharmacology, 2012, 52(5), 729–737. doi:10.1177/0091270011405498	38-39, 41-42
X	US 2007/231334 A1 (KEN ALIBEK et al.) 04.10.2007, claims 11-13, 17-21, 26, 28, 31-33, example 7, fig. 5A-5C	40
Y		41-42, 54-56
Y	SHEN L.W. et al. TMPRSS2: A potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections. Mini-review, Biochimie, 2017, V. 142, pp. 1-10 https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.07.016	41-42

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 2020/055709

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4, 5, 9-11, 15-17, 21, 22, 26, 27, 31, 32, 36, 43-52, 57
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Classification of subject matter

International application No.
PCT/US 2020/055709

A61K 31/16 *(2006.01)*
A61K 31/195 *(2006.01)*
A61K 31/403 *(2006.01)*
A61K 31/405 *(2006.01)*
A61K 31/541 *(2006.01)*
A61K 31/546 *(2006.01)*
A61K 31/65 *(2006.01)*
A61K 33/30 *(2006.01)*
A61K 38/55 *(2006.01)*
A61K 45/06 *(2006.01)*
A60P11/00 *(2006.01)*
A60P29/00 *(2006.01)*
A61P31/00 *(2006.01)*

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｋ	*31/4045(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/06		
Ａ６１Ｋ	*31/541 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4045		
		Ａ６１Ｋ	31/541		

(32)優先日　令和1年10月15日(2019.10.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
Ｆターム（参考）　4C084 AA17 AA20 AA24 MA02 MA13 MA16 MA17 MA23 MA24 MA28 MA31 MA35 MA37 MA52 MA55 MA56 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA601 ZA602 ZB111 ZB112 ZB322 ZB351 ZB352 ZC202 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC13 BC88 GA08 GA10 MA01 MA02 MA03 MA04 MA13 MA16 MA17 MA23 MA24 MA28 MA31 MA35 MA37 MA52 MA55 MA56 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA60 ZB11 ZB32 ZB35 ZC20 ZC75