(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2023-521634
(P2023-521634A)
(43)公表日　令和5年5月25日(2023.5.25)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/05*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/05	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｐ	*1/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ	*19/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全100頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-559967(P2022-559967)
(86)(22)出願日　令和3年3月15日(2021.3.15)
(85)翻訳文提出日　令和4年11月29日(2022.11.29)
(86)国際出願番号　PCT/AU2021/050226
(87)国際公開番号　WO2021/195691
(87)国際公開日　令和3年10月7日(2021.10.7)
(31)優先権主張番号　2020901030
(32)優先日　令和2年4月2日(2020.4.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
オーストラリア(AU)
(31)優先権主張番号　2020902432
(32)優先日　令和2年7月14日(2020.7.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
オーストラリア(AU)
(31)優先権主張番号　2020903985
最終頁に続く

(71)出願人　522135042
インカネックス・ヘルスケア・リミテッド
オーストラリア国 ２１５３ ニューサウスウェールズ，ノーウェスト，ソレント・サーキット ２０７／１１
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(72)発明者　レイサム，ジョエル・ブラッドリー
オーストラリア国 ２１５５ ニューサウスウェールズ，ノース・ケリーヴィル，
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　炎症状態を処置または予防するための方法および組成物

(57)【要約】
本開示は、カンナビジオール（ＣＢＤ）およびヒドロキシクロロキン（ＨＣＱ）または薬学的に許容されるそれらの塩を含む組成物、ならびに炎症状態の処置または免疫応答の調節のための方法におけるそれらの使用に関する。一実施形態において、本開示は、炎症性腸疾患、関節炎、ならびに炎症性呼吸器状態、例えば慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息、気管支炎、嚢胞性線維症（ＣＦ）、および急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）を含むがこれらに限定されない、炎症状態の処置または予防に有用な方法および組成物に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
炎症状態の処置または予防のための方法であって、それを必要とする対象に、有効量のカンナビジオール（ＣＢＤ）または薬学的に許容されるその塩、および有効量のヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩を投与する工程を含む、方法。
【請求項２】
炎症状態が、炎症性呼吸器状態、炎症性腸疾患、および関節炎からなる群から選択される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
炎症性呼吸器状態が、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息、気管支炎、嚢胞性線維症（ＣＦ）、および急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）からなる群から選択される、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
ＡＲＤＳが、敗血症関連ＡＲＤＳである、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
敗血症関連ＡＲＤＳが、細菌感染、真菌感染、またはウイルス感染により引き起こされる、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
ヒドロキシクロロキンが、約１ｍｇ～約１０００ｍｇの用量で投与される、請求項１から５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
ＣＢＤが、合成化合物である、請求項１から６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
ＣＢＤが、約１ｍｇ～約１５００ｍｇの用量で投与される、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンが、１日２回投与される、請求項１から８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンが、経口投与される、請求項１から９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンが、逐次的に投与される、請求項１から９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンが、同時に投与される、請求項１から９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンが、対象に少なくとも１週間投与される、請求項１から１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンが、対象に１～１０週間投与される、請求項１から１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
炎症状態の処置または予防のための医薬の製造における、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩の使用。
【請求項１６】
ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩を含む組成物。
【請求項１７】
１つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤をさらに含む、請求項１６

に記載の組成物。
【請求項１８】
１用量当たり約１ｍｇ～約１０００ｍｇのヒドロキシクロロキンを含む、請求項１６または請求項１７に記載の組成物。
【請求項１９】
１用量当たり約１ｍｇ～約１５００ｍｇのＣＢＤを含む、請求項１６から１８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２０】
炎症状態の処置または予防における使用のための、請求項１６から１９のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項２１】
炎症状態が、炎症性呼吸器状態、炎症性腸疾患、および関節炎からなる群から選択される、請求項２０に記載の組成物。
【請求項２２】
炎症性呼吸器状態が、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息、嚢胞性線維症（ＣＦ）、および急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）からなる群から選択される、請求項２１に記載の組成物。
【請求項２３】
炎症性呼吸器状態が、ＡＲＤＳである、請求項２２に記載の組成物。
【請求項２４】
ＡＲＤＳが、敗血症関連ＡＲＤＳである、請求項２３に記載の組成物。
【請求項２５】
敗血症関連ＡＲＤＳが、細菌感染、真菌感染、またはウイルス感染により引き起こされる、請求項２４に記載の組成物。
【請求項２６】
炎症状態の処置または予防における使用のための、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩を含むキット。
【請求項２７】
負荷用量および維持用量のための別個の単位剤形でＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンを含む、請求項２６に記載のキット。
【請求項２８】
免疫応答を調節する方法であって、それを必要とする対象に、有効量のＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩を投与する工程を含む、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
[0001]本出願は、それぞれ、２０２０年４月２日に出願されたオーストラリア仮特許出願第２０２０９０１０３０号、２０２０年７月１４日に出願された同第２０２０９０２４３２号、２０２０年１１月２日に出願された同第２０２０９０３９８５号、２０２０年１１月１８日に出願された同第２０２０９０４２６４号、２０２１年２月３日に出願された同第２０２１９００２４１号、および２０２１年２月１０日に出願された同第２０２１９００３２４号の優先権を主張し、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
[0002]本開示は、全体的に、炎症応答を調節するのに有用な方法および組成物に関する。一実施形態において、本開示は、炎症性腸疾患、関節炎、ならびに炎症性呼吸器状態、例えば慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息、気管支炎、嚢胞性線維症（ＣＦ）、および急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）を含むがこれらに限定されない、炎症状態の処置または予防に有用な方法および組成物に関する。

【背景技術】
【０００３】
[0003]炎症状態は、炎症、有害刺激、例えば損傷、自己免疫、または微生物病原体および／もしくはウイルスによる感染への複雑な生物学的応答により特徴付けられる。炎症状態の臨床的特徴は、１つ以上の有害刺激に依存する可能性があるが、典型的には、影響を受けた臓器または組織の発熱、疼痛、発赤、および腫脹に関連する。
【０００４】
[0004]炎症状態は、通常、前炎症性サイトカイン、例えばインターロイキン－１ベータ（ＩＬ－１β）、インターロイキン－６（ＩＬ－６）、腫瘍壊死因子アルファ（ＴＮＦ－α）、インターロイキン－１アルファ（ＩＬ－１α）、インターロイキン－１２（ＩＬ－１２（ｐ７０））、インターフェロンガンマ（ＩＦＮ－γ）、および／またはマクロファージ炎症性タンパク質（ＭＩＰ－１α）のアップレギュレーションに関連し、これは、シグナル伝達経路の範囲を調節して、炎症反応を促進する。前炎症性サイトカインのアップレギュレーションに関連する炎症状態は、関節炎、炎症性腸疾患、疼痛、痛風、線維筋痛、子宮内膜症、アルコール性肝疾患、乾癬／皮膚炎、狼瘡、ならびに炎症性呼吸器状態、例えば急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息、気管支炎、気管支拡張症、サルコイドーシス、および肺炎症を含む。
【０００５】
[0005]炎症性呼吸器状態は、世界中で最も一般的な疾患の１つである。異なる炎症性呼吸器状態が異なる炎症応答を発現するが、いくつかの共有の病理学的特徴がある。例えば、ＣＯＰＤおよびＡＲＤＳに共有する先天的な好中球性炎症もまた、重症喘息を有する一部の患者で観察される。
【０００６】
[0006]ＡＲＤＳは、肺組織に影響を及ぼす炎症状態であり、最も一般的には、敗血症により引き起こされる。ＡＲＤＳは、酸素化不良、肺浸潤物、および発症の激しさにより特徴付けられる（Ｄｉａｍｏｎｄら、２０２０年、Ａｃｕｔｅ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｄｉｓｔｒｅｓｓ Ｓｙｎｄｒｏｍｅ （ＡＲＤＳ），ｉｎ：ＳｔａｔＰｅａｒｌｓ；Ｔｒｅａｓｕｒｅ Ｉｓｌａｎｄ（ＦＬ）：ＳｔａｔＰｅａｒｌｓ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ；２０２０）。ＡＲＤＳは、典型的には、心原性肺水腫のあらゆる証拠がない状態で、毛細血管内皮傷害およびびまん性肺胞障害、両側の肺浸潤物および重度の進行性低酸素血症を含む臨床上の症候を伴う刺激性事象の１週間以内に発生する。ＡＲＤＳを発症すると、患者は、通常、様々な度合いの肺動脈の血管収縮を有し、その後、肺高血圧症を発症し得る。
【０００７】
[0007]ＡＲＤＳは、多くの危険因子を有する。肺の感染または誤嚥に加えて、肺以外の原因は、敗血症、外傷、輸血、溺水、薬物過剰投与、脂肪塞栓症、吸入傷害、および膵炎を含む。これらの胸外の病気および／または傷害は、肺傷害に至る炎症性カスケードを誘発する。
【０００８】
[0008]敗血症関連ＡＲＤＳは、重度の敗血症に起因する合併症であり、血液の感染への全身性の応答である。細菌、真菌、およびウイルスのような任意の生きた微生物は、感染の起源であり得る。敗血症は比較的よく見られ、合衆国で毎年およそ７５０，０００人の成人が発症し、患者のおよそ６％がＡＲＤＳを発症する。ＡＲＤＳと診断された患者の死亡率は高く、急性死亡率は、最適なクリティカルケアにもかかわらず３０％を超える。
【０００９】
[0009]ＡＲＤＳの基礎をなす主要な病態生理学的機構は、抑制されない永続的な炎症であり、浮腫をもたらす。呼吸不全は、肺胞腔から多数の器官を除去し、肺胞内部に高タンパク質の液体の蓄積をもたらす。浮腫は、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１β、およびＩＬ－６を含む前炎症性サイトカインの放出を伴う、びまん性肺胞障害を生じる。好中球は、サイトカインにより肺に動員され、活性化され、活性酸素種およびプロテアーゼのような毒性メ

ディエーターを放出する。広範な遊離ラジカルの生成は、内因性抗酸化剤を凌駕し、酸化的な細胞損傷を引き起こす。ＡＲＤＳの初期相は、肺組織内での液体蓄積で特徴付けられる滲出相と、続く、肺水腫の解消、ＩＩ型肺胞細胞、線維芽細胞および筋線維芽細胞の増殖、ならびに新規のマトリクス沈着で特徴付けられる増殖相である。増殖相は、疾患発症後の７２時間以内に開始し、７日より長く継続する。肺線維症を発症する患者は、６０％近くの死亡率を伴う、肺コンプライアンスの劣化、進行性低酸素、および人工呼吸器依存を呈す（Ｐｉｅｒｒａｋｏｓら、２０１２年、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、４：７～１６頁）。

【００１０】

[0010]敗血症関連ＡＲＤＳの処置に対する現在の標準治療は、機械的換気および酸素補充のような支持療法に限定され、典型的には、任意のこのような処置が利用可能な場合、重度の敗血症を引き起こす潜在的な感染に対する処置と共に同時的に送達される。しかし、ＡＲＤＳの予後を改善する数十年の努力にもかかわらず、治療的処置は現在利用できない。ＡＲＤＳのための処置を開発する従来の試みは、例えば、グルココルチコイド（Ｓｔｅｉｎｂｅｒｇら、２００６年、Ｔｈｅ Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、３５４（１６）：１６７１～１６８４頁）、サーファクタント補充療法、好中球エラスターゼ阻害、抗凝固薬、非ステロイド性抗炎症薬およびスタチン（例えば、Ｂｏｙｌｅら、２０１３年、ＢＭＣ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、１１：１６６頁に総説）を使用する、急性の肺炎症応答の低減、浮腫の逆転、ならびに肺への損傷の制限を目的とする。しかし、残念ながら、薬理学的介入は、ＡＲＤＳの処置に効果的であると証明されていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１１】

[0011]したがって、炎症性腸疾患、関節炎、ならびに炎症性呼吸器状態、例えばＣＯＰＤ、喘息、気管支炎、ＣＦ、およびＡＲＤＳを含む、炎症状態の処置または予防に対する薬理学的アプローチの開発に対する緊急の必要性が依然として存在する。

【課題を解決するための手段】

【００１２】

[0012]本開示の一態様において、炎症状態の処置または予防のための方法であって、それを必要とする対象に、有効量のカンナビジオール（ＣＢＤ）または薬学的に許容されるその塩、および有効量のヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩を投与する工程を含む、方法が提供される。

【００１３】

[0013]本開示の別の態様において、炎症状態の処置または予防のための医薬の製造における、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩の使用が提供される。

【００１４】

[0014]本開示の別の態様において、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩を含む組成物が提供される。

[0015]本開示の別の態様において、炎症状態の処置または予防における使用のための、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩を含む組成物が提供される。

【００１５】

[0016]本開示の別の態様において、炎症状態の処置または予防における使用のための、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩を含むキットが提供される。

【００１６】

[0017]本開示の別の態様において、免疫応答を調節する方法であって、それを必要とする対象に、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンまたは

薬学的に許容されるその塩を投与する工程を含む、方法が提供される。

【図面の簡単な説明】

【００１７】

【図１－１】[0018]図１は、ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンが、腹腔内（ＩＰ）投与に続く敗血症関連ＡＲＤＳに関連する重要な免疫マーカーを調節することができることを示す。（Ａ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｂ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－２（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｃ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１０（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｄ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ７０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｅ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＦＮ－γ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｆ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＴＮＦ－α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｇ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くＤ－ダイマーレベル（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；＋ｐ＜０．０５、対疑似；＊ｐ＜０．０５、対ＣＢＤ用ビヒクル（群２）；＃ｐ＜０．０５、対ヒドロキシクロロキン用ビヒクル（群１０）；１元配置分散分析およびダネット検定。

【図１－２】[0018]図１は、ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンが、腹腔内（ＩＰ）投与に続く敗血症関連ＡＲＤＳに関連する重要な免疫マーカーを調節することができることを示す。（Ａ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｂ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－２（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｃ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１０（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｄ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ７０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｅ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＦＮ－γ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｆ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＴＮＦ－α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｇ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くＤ－ダイマーレベル（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；＋ｐ＜０．０５、対疑似；＊ｐ＜０．０５、対ＣＢＤ用ビヒクル（群２）；＃ｐ＜０．０５、対ヒドロキシクロロキン用ビヒクル（群１０）；１元配置分散分析およびダネット検定。

【図１－３】[0018]図１は、ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンが、腹腔内（ＩＰ）投与に続く敗血症関連ＡＲＤＳに関連する重要な免疫マーカーを調節することができることを示す。（Ａ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｂ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－２（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｃ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１０（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｄ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ７０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｅ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＦＮ－γ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｆ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＴＮＦ－α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｇ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くＤ－ダイマーレベル（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；＋ｐ＜０．０５、対疑似；＊ｐ＜０．０５、対ＣＢＤ用ビヒクル（群２）；＃ｐ＜０．０５、対ヒドロキシクロロキン用ビヒクル（群１０）；１元配置分散分析およびダネット検定。

【図１－４】[0018]図１は、ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンが、腹腔内（ＩＰ）投与に続く敗血症関連ＡＲＤＳに関連する重要な免疫マーカーを調節することができること

を示す。（Ａ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｂ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－２（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｃ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１０（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｄ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ７０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｅ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＩＦＮ－γ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｆ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くマウスＴＮＦ－α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｇ）ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのＩＰ投与（ｘ軸）に続くＤ－ダイマーレベル（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；＋ｐ＜０．０５、対疑似；＊ｐ＜０．０５、対ＣＢＤ用ビヒクル（群２）；＃ｐ＜０．０５、対ヒドロキシクロロキン用ビヒクル（群１０）；１元配置分散分析およびダネット検定。

【図２－１】[0019]図２は、ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンが、経口投与に続く敗血症関連ＡＲＤＳに関連する重要な免疫マーカーを調節することができることを示す。（Ａ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｂ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｃ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－２（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｄ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｅ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－４（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｆ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－５（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｇ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－６（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｈ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－９（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｉ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１０（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｊ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ４０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｋ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ７０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｌ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｍ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１７Ａ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｎ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスエオタキシン（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｏ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｐ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧＭ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｑ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＦＮ－γ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｒ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスケラチノサイト化学誘引物質（ＫＣ）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｓ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＣＰ－１（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｔ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｕ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｖ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＲＡＮＴＥＳ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｗ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＴＮＦ－α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグ

ラフ表示；ｐ＜０．０５、対ビヒクル対照；１元配置分散分析およびダネット検定。
【図２－２】[0019]図２は、ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンが、経口投与に続く敗血症関連ＡＲＤＳに関連する重要な免疫マーカーを調節することができることを示す。（Ａ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｂ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｃ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－２（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｄ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｅ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－４（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｆ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－５（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｇ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－６（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｈ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－９（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｉ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１０（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｊ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ４０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｋ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ７０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｌ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｍ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１７Ａ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｎ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスエオタキシン（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｏ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｐ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧＭ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｑ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＦＮ－γ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｒ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスケラチノサイト化学誘引物質（ＫＣ）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｓ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＣＰ－１（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｔ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｕ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｖ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＲＡＮＴＥＳ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｗ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＴＮＦ－α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；ｐ＜０．０５、対ビヒクル対照；１元配置分散分析およびダネット検定。
【図２－３】[0019]図２は、ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンが、経口投与に続く敗血症関連ＡＲＤＳに関連する重要な免疫マーカーを調節することができることを示す。（Ａ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｂ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｃ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－２（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｄ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｅ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－４（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｆ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－５（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（

Ｇ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－６（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｈ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－９（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｉ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１０（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｊ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ４０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｋ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ７０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｌ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｍ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１７Ａ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｎ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスエオタキシン（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｏ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｐ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧＭ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｑ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＦＮ－γ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｒ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスケラチノサイト化学誘引物質（ＫＣ）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｓ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＣＰ－１（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｔ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｕ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｖ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＲＡＮＴＥＳ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｗ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＴＮＦ－α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；ｐ＜０．０５、対ビヒクル対照；１元配置分散分析およびダネット検定。

【図２－４】[0019]図２は、ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンが、経口投与に続く敗血症関連ＡＲＤＳに関連する重要な免疫マーカーを調節することができることを示す。（Ａ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｂ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｃ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－２（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｄ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｅ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－４（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｆ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－５（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｇ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－６（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｈ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－９（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｉ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１０（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｊ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ４０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｋ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ７０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｌ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｍ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１７Ａ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｎ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスエオタキシン（ｐｇ／ｍＬ；ｙ

軸）のグラフ表示；（Ｏ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｐ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧＭ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｑ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＦＮ－γ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｒ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスケラチノサイト化学誘引物質（ＫＣ）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｓ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＣＰ－１（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｔ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｕ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｖ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＲＡＮＴＥＳ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｗ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＴＮＦ－α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；ｐ＜０．０５、対ビヒクル対照；１元配置分散分析およびダネット検定。

【図２－５】[0019]図２は、ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンが、経口投与に続く敗血症関連ＡＲＤＳに関連する重要な免疫マーカーを調節することができることを示す。（Ａ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｂ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｃ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－２（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｄ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｅ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－４（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｆ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－５（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｇ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－６（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｈ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－９（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｉ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１０（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｊ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ４０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｋ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ７０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｌ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｍ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１７Ａ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｎ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスエオタキシン（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｏ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｐ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧＭ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｑ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＦＮ－γ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｒ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスケラチノサイト化学誘引物質（ＫＣ）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｓ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＣＰ－１（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｔ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｕ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｖ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマ

ウスＲＡＮＴＥＳ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｗ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＴＮＦ－α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；ｐ＜０．０５、対ビヒクル対照；１元配置分散分析およびダネット検定。

【図２－６】[0019]図２は、ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンが、経口投与に続く敗血症関連ＡＲＤＳに関連する重要な免疫マーカーを調節することができることを示す。（Ａ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｂ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｃ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－２（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｄ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｅ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－４（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｆ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－５（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｇ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－６（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｈ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－９（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｉ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１０（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｊ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ４０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｋ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ７０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｌ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｍ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１７Ａ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｎ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスエオタキシン（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｏ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｐ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧＭ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｑ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＦＮ－γ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｒ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスケラチノサイト化学誘引物質（ＫＣ）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｓ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＣＰ－１（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｔ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｕ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｖ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＲＡＮＴＥＳ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｗ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＴＮＦ－α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；ｐ＜０．０５、対ビヒクル対照；１元配置分散分析およびダネット検定。

【図２－７】[0019]図２は、ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンが、経口投与に続く敗血症関連ＡＲＤＳに関連する重要な免疫マーカーを調節することができることを示す。（Ａ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｂ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｃ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－２（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｄ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｅ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩ

Ｌ－４（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｆ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－５（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｇ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－６（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｈ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－９（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｉ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１０（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｊ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ４０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｋ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ７０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｌ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｍ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１７Ａ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｎ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスエオタキシン（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｏ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｐ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧＭ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｑ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＦＮ－γ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｒ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスケラチノサイト化学誘引物質（ＫＣ）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｓ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＣＰ－１（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｔ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｕ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｖ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＲＡＮＴＥＳ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｗ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＴＮＦ－α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；ｐ＜０．０５、対ビヒクル対照；１元配置分散分析およびダネット検定。

【図２－８】[0019]図２は、ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンが、経口投与に続く敗血症関連ＡＲＤＳに関連する重要な免疫マーカーを調節することができることを示す。（Ａ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｂ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｃ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－２（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｄ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｅ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－４（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｆ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－５（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｇ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－６（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｈ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－９（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｉ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１０（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｊ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ４０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｋ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ７０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｌ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｍ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に

続くマウスＩＬ－１７Ａ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｎ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスエオタキシン（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｏ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｐ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧＭ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｑ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＦＮ－γ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｒ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスケラチノサイト化学誘引物質（ＫＣ）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｓ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＣＰ－１（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｔ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｕ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｖ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＲＡＮＴＥＳ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｗ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＴＮＦ－α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；ｐ＜０．０５、対ビヒクル対照；１元配置分散分析およびダネット検定。

【図２－９】[0019]図２は、ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンが、経口投与に続く敗血症関連ＡＲＤＳに関連する重要な免疫マーカーを調節することができることを示す。（Ａ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｂ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｃ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－２（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｄ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｅ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－４（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｆ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－５（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｇ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－６（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｈ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－９（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｉ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１０（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｊ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ４０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｋ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ７０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｌ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｍ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１７Ａ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｎ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスエオタキシン（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｏ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｐ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧＭ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｑ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＦＮ－γ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｒ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスケラチノサイト化学誘引物質（ＫＣ）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｓ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＣＰ－１（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｔ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｕ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキ

シクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｖ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＲＡＮＴＥＳ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｗ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＴＮＦ－α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；ｐ＜０．０５、対ビヒクル対照；１元配置分散分析およびダネット検定。

【図２－１０】[0019]図２は、ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンが、経口投与に続く敗血症関連ＡＲＤＳに関連する重要な免疫マーカーを調節することができることを示す。（Ａ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｂ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｃ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－２（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｄ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｅ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－４（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｆ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－５（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｇ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－６（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｈ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－９（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｉ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１０（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｊ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ４０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｋ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ７０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｌ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｍ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１７Ａ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｎ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスエオタキシン（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｏ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｐ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧＭ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｑ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＦＮ－γ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｒ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスケラチノサイト化学誘引物質（ＫＣ）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｓ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＣＰ－１（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｔ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｕ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｖ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＲＡＮＴＥＳ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｗ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＴＮＦ－α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；ｐ＜０．０５、対ビヒクル対照；１元配置分散分析およびダネット検定。

【図２－１１】[0019]図２は、ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンが、経口投与に続く敗血症関連ＡＲＤＳに関連する重要な免疫マーカーを調節することができることを示す。（Ａ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｂ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｃ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－２（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｄ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキ

シクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｅ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－４（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｆ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－５（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｇ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－６（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｈ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－９（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｉ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１０（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｊ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ４０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｋ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ７０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｌ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｍ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１７Ａ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｎ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスエオタキシン（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｏ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｐ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧＭ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｑ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＦＮ－γ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｒ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスケラチノサイト化学誘引物質（ＫＣ）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｓ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＣＰ－１（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｔ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｕ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｖ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＲＡＮＴＥＳ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｗ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＴＮＦ－α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；ｐ＜０．０５、対ビヒクル対照；１元配置分散分析およびダネット検定。

【図２－１２】[0019]図２は、ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンが、経口投与に続く敗血症関連ＡＲＤＳに関連する重要な免疫マーカーを調節することができることを示す。（Ａ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｂ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｃ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－２（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｄ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｅ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－４（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｆ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－５（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｇ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－６（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｈ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－９（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｉ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１０（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｊ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ４０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｋ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１２（ｐ７０）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｌ）ＣＢＤおよび／また

はヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１３（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｍ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＬ－１７Ａ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｎ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスエオタキシン（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｏ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｐ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＧＭ－ＣＳＦ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｑ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＩＦＮ－γ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｒ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスケラチノサイト化学誘引物質（ＫＣ）（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｓ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＣＰ－１（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｔ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｕ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＭＩＰ－１β（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｖ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＲＡＮＴＥＳ（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；（Ｗ）ＣＢＤおよび／またはヒドロキシクロロキンの経口投与（ｘ軸）に続くマウスＴＮＦ－α（ｐｇ／ｍＬ；ｙ軸）のグラフ表示；ｐ＜０．０５、対ビヒクル対照；１元配置分散分析およびダネット検定。

【図３－１】[0020]図３は、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンが、ＴＮＢＳ誘発性大腸炎を有するマウスの処置に効果的であることを示す。（Ａ）疑似処置した対照マウスでの正常な結腸組織の写真表示；（Ｂ）ビヒクル対照マウス由来の結腸組織の写真表示、＊は、粘膜下浮腫での炎症性細胞浸潤の領域を示す；（Ｃ）ＣＢＤ（１ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の結腸組織の写真表示、＊は、粘膜下浮腫での炎症性細胞浸潤の領域を示す；（Ｄ）ヒドロキシクロロキン（２．５ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の結腸組織の写真表示、＊は、軽度の異常、嚢状（ｃｙｃｔｉｃ）拡張、および異常陰窩の領域を示す；（Ｅ）ＣＢＤ（１ｍｇ／ｋｇ）およびヒドロキシクロロキン（２．５ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の結腸組織の写真表示、＊は、最小限の細胞浸潤の領域を示す。全ての画像は、１００倍の倍率で示され、ヘマトキシリンおよびエオシン（Ｈ＆Ｅ）で染色される。

【図３－２】[0020]図３は、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンが、ＴＮＢＳ誘発性大腸炎を有するマウスの処置に効果的であることを示す。（Ａ）疑似処置した対照マウスでの正常な結腸組織の写真表示；（Ｂ）ビヒクル対照マウス由来の結腸組織の写真表示、＊は、粘膜下浮腫での炎症性細胞浸潤の領域を示す；（Ｃ）ＣＢＤ（１ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の結腸組織の写真表示、＊は、粘膜下浮腫での炎症性細胞浸潤の領域を示す；（Ｄ）ヒドロキシクロロキン（２．５ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の結腸組織の写真表示、＊は、軽度の異常、嚢状（ｃｙｃｔｉｃ）拡張、および異常陰窩の領域を示す；（Ｅ）ＣＢＤ（１ｍｇ／ｋｇ）およびヒドロキシクロロキン（２．５ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の結腸組織の写真表示、＊は、最小限の細胞浸潤の領域を示す。全ての画像は、１００倍の倍率で示され、ヘマトキシリンおよびエオシン（Ｈ＆Ｅ）で染色される。

【図３－３】[0020]図３は、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンが、ＴＮＢＳ誘発性大腸炎を有するマウスの処置に効果的であることを示す。（Ａ）疑似処置した対照マウスでの正常な結腸組織の写真表示；（Ｂ）ビヒクル対照マウス由来の結腸組織の写真表示、＊は、粘膜下浮腫での炎症性細胞浸潤の領域を示す；（Ｃ）ＣＢＤ（１ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の結腸組織の写真表示、＊は、粘膜下浮腫での炎症性細胞浸潤の領域を示す；（Ｄ）ヒドロキシクロロキン（２．５ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の結腸組織の写真表示、＊は、軽度の異常、嚢状（ｃｙｃｔｉｃ）拡張、および異常陰窩の領域を示す；（Ｅ）ＣＢＤ（１ｍｇ／ｋｇ）およびヒドロキシクロロキン（２．５ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の結腸組織の写真表示、＊は、最小限の細胞浸潤の領域を示す。全て

の画像は、１００倍の倍率で示され、ヘマトキシリンおよびエオシン（Ｈ＆Ｅ）で染色される。

【図４－１】[0021]図４は、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンが、肺炎症を有するマウスの処置に効果的であることを示す。（Ａ）疑似処置した対照マウスでの正常な肺組織の写真表示；（Ｂ）ビヒクル対照マウス由来の肺組織の写真表示；（Ｃ）ＣＢＤ（１ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の肺組織の写真表示；（Ｄ）ヒドロキシクロロキン（２．５ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の肺組織の写真表示；（Ｅ）ＣＢＤ（１ｍｇ／ｋｇ）およびヒドロキシクロロキン（２．５ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の肺組織の写真表示；（Ｆ）ＣＢＤ（１０ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の肺組織の写真表示；（Ｇ）ヒドロキシクロロキン（２５ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の肺組織の写真表示；ならびに（Ｇ）ＣＢＤ（１０ｍｇ／ｋｇ）およびヒドロキシクロロキン（２５ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の肺組織の写真表示。全ての画像は、１００倍の倍率で示され、ヘマトキシリンおよびエオシン（Ｈ＆Ｅ）で染色される。矢印は、炎症性細胞浸潤を示す。

【図４－２】[0021]図４は、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンが、肺炎症を有するマウスの処置に効果的であることを示す。（Ａ）疑似処置した対照マウスでの正常な肺組織の写真表示；（Ｂ）ビヒクル対照マウス由来の肺組織の写真表示；（Ｃ）ＣＢＤ（１ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の肺組織の写真表示；（Ｄ）ヒドロキシクロロキン（２．５ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の肺組織の写真表示；（Ｅ）ＣＢＤ（１ｍｇ／ｋｇ）およびヒドロキシクロロキン（２．５ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の肺組織の写真表示；（Ｆ）ＣＢＤ（１０ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の肺組織の写真表示；（Ｇ）ヒドロキシクロロキン（２５ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の肺組織の写真表示；ならびに（Ｇ）ＣＢＤ（１０ｍｇ／ｋｇ）およびヒドロキシクロロキン（２５ｍｇ／ｋｇ）で処置したマウス由来の肺組織の写真表示。全ての画像は、１００倍の倍率で示され、ヘマトキシリンおよびエオシン（Ｈ＆Ｅ）で染色される。矢印は、炎症性細胞浸潤を示す。

【図５－１】[0022]図５は、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンが、コラーゲン誘発性関節炎を有するラットの処置に効果的であることを示す。（Ａ）疑似処置した対照ラットにおける正常な後足の足首の組織の写真表示；（Ｂ）ビヒクル対照ラット由来の後足の足首の組織の写真表示；（Ｃ）ＣＢＤ（１ｍｇ／ｋｇ）で処置したラット由来の後足の足首の組織の写真表示；（Ｄ）ヒドロキシクロロキン（２．５ｍｇ／ｋｇ）で処置したラット由来の後足の足首の組織の写真表示；（Ｅ）ＣＢＤ（１ｍｇ／ｋｇ）およびヒドロキシクロロキン（２．５ｍｇ／ｋｇ）で処置したラット由来の後足の足首の組織の写真表示。全ての画像は、５０倍の倍率で示され、ヘマトキシリンおよびエオシン（Ｈ＆Ｅ）で染色される。

【図５－２】[0022]図５は、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンが、コラーゲン誘発性関節炎を有するラットの処置に効果的であることを示す。（Ａ）疑似処置した対照ラットにおける正常な後足の足首の組織の写真表示；（Ｂ）ビヒクル対照ラット由来の後足の足首の組織の写真表示；（Ｃ）ＣＢＤ（１ｍｇ／ｋｇ）で処置したラット由来の後足の足首の組織の写真表示；（Ｄ）ヒドロキシクロロキン（２．５ｍｇ／ｋｇ）で処置したラット由来の後足の足首の組織の写真表示；（Ｅ）ＣＢＤ（１ｍｇ／ｋｇ）およびヒドロキシクロロキン（２．５ｍｇ／ｋｇ）で処置したラット由来の後足の足首の組織の写真表示。全ての画像は、５０倍の倍率で示され、ヘマトキシリンおよびエオシン（Ｈ＆Ｅ）で染色される。

【図５－３】[0022]図５は、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンが、コラーゲン誘発性関節炎を有するラットの処置に効果的であることを示す。（Ａ）疑似処置した対照ラットにおける正常な後足の足首の組織の写真表示；（Ｂ）ビヒクル対照ラット由来の後足の足首の組織の写真表示；（Ｃ）ＣＢＤ（１ｍｇ／ｋｇ）で処置したラット由来の後足の足首の組織の写真表示；（Ｄ）ヒドロキシクロロキン（２．５ｍｇ／ｋｇ）で処置したラット由来の後足の足首の組織の写真表示；（Ｅ）ＣＢＤ（１ｍｇ／ｋｇ）およびヒドロキシク

ロロキン（２．５ｍｇ／ｋｇ）で処置したラット由来の後足の足首の組織の写真表示。全ての画像は、５０倍の倍率で示され、ヘマトキシリンおよびエオシン（Ｈ＆Ｅ）で染色される。

【発明を実施するための形態】

【００１８】

[0023]他に定義されない限り、本明細書で使用した全ての技術用語および科学用語は、本開示が属する当業者により通常理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似または同等のあらゆる材料および方法も、本発明を実施するのに使用することができる。

【００１９】

[0024]本明細書全体を通して、本文脈が他を必要としない限り、単語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、または「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」もしくは「含んでいる（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」のような変形は、記載した要素または整数または要素もしくは整数の群の包含を示すが、任意の他の要素または整数または要素もしくは整数の群の排除を示さないことは理解されよう。

【００２０】

[0025]成句「～からなっている」とは、成句「～からなっている」に続くものはどれでも含み、これらに限定されることを意味する。ゆえに、成句「～からなっている」は、列挙した要素が、必要または強制的なものであり、他の要素が存在し得ないことを示す。成句「～から本質的になっている」とは、成句の後に列挙した任意の要素を含み、列挙した要素に対して本開示に明記した活性または作用に干渉も寄与もしない他の要素に限定されることを意味する。ゆえに、成句「～から本質的になっている」は、列挙した要素が、必要または強制的なものであるが、他の要素が任意であり、列挙した要素の活性または作用に影響を及ぼすか否かに応じて存在してもしなくてもよいことを示す。

【００２１】

[0026]本明細書で使用した場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、本文脈が他を明確に指示しない限り、複数の態様を含む。ゆえに、例えば、「化合物」への言及は、単一の化合物ならびに２つ以上の化合物を含み、「薬剤」への言及は、１つの薬剤ならびに２つ以上の薬剤を含み、等々である。

【００２２】

[0027]用語「約」は、当業者により理解され、使用される文脈に応じてある程度に変動する。当業者に明らかではない用語の使用である場合、使用される文脈から判断すると、「約」とは、特定の用後の最大で±１０％を意味する。

【００２３】

[0028]本開示は、少なくとも部分的に、カンナビジオール（ＣＢＤ）およびヒドロキシクロロキンの投与が、相乗作用を示して、関節炎、炎症性腸疾患、ならびに急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、嚢胞性線維症（ＣＦ）、喘息、気管支炎、および慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）を含む炎症性呼吸器状態の処置に有用である強力な抗炎症活性を提供することができるという、本発明者の驚くべき発見に根拠をおく。例えば、ＣＢＤとヒドロキシクロロキンとの間の相乗効果は、肺組織への好中球浸潤の軽減が、ＡＲＤＳの増殖相を減らし、肺胞液のクリアランスを促進することの両方を可能にする。さらに、ＣＢＤとヒドロキシクロロキンとの組合せは、大腸炎病変の形成および／または重症度を軽減し、結腸におけるミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）レベル、便粘稠度スコアの低下、および肉眼的損傷の軽減を含む炎症性腸疾患の症状を改善することができ、これにより、炎症性腸疾患を有する患者に対してこの組合せの治療的使用を可能にする。さらに、ＣＢＤとヒドロキシクロロキンとの組合せは、治療効果を惹起しながら、ヒドロキシクロロキンの用量を長期使用に関連する有害作用を最小限にすることができるレベルまで低減することが可能である程度に相乗作用を示すことを示している。

【００２４】

[0029]ゆえに、本明細書に開示される一態様において、炎症状態の処置または予防の

ための方法であって、それを必要とする対象に、有効量のＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩、および有効量のヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩を投与する工程を含む、方法が提供される。

【００２５】

炎症状態

[0030]本明細書で使用した場合、用語「炎症状態」とは、典型的には、炎症、または損傷、自己免疫、もしくは微生物病原体および／もしくはウイルスによる感染のような有害刺激への複雑な生物学的応答により特徴付けられる状態を指す。炎症状態の臨床的特徴は、１つ以上の有害刺激に依存する可能性があるが、典型的には、影響を受けた臓器または組織の発熱、疼痛、発赤、および腫脹により特徴付けられる。炎症状態は、急性または慢性であり得る。

【００２６】

[0031]一実施形態において、炎症状態は、炎症性呼吸器状態、炎症性腸疾患、および関節炎からなる群から選択される。

[0032]一実施形態において、炎症状態は、炎症性呼吸器状態である。

【００２７】

[0033]炎症性呼吸器状態は、当業者に知られており、その実例は、ＡＲＤＳ、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息、気管支炎、気管支拡張症、サルコイドーシス、および嚢胞性線維症（ＣＦ）を含む。

【００２８】

[0034]一実施形態において、炎症性呼吸器状態は、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息、気管支炎、嚢胞性線維症（ＣＦ）、および急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）からなる群から選択される。

【００２９】

[0035]一実施形態において、炎症性呼吸器状態は、ＡＲＤＳである。別の実施形態において、炎症性呼吸器状態は、敗血症関連ＡＲＤＳである。

[0036]一実施形態において、炎症状態は、炎症性腸疾患である。

【００３０】

[0037]用語「炎症性腸疾患」とは、消化管の慢性的な炎症を含む疾患または障害を指す。このような疾患または障害は、当業者に知られており、その実例は、潰瘍性大腸炎およびクローン病を含む。

【００３１】

[0038]一実施形態において、炎症状態は、関節炎である。

[0039]用語「関節炎」とは、典型的には、軟骨の喪失も含み得る関節の炎症により特徴付けられる疾患を指す。このような疾患は、当業者に知られており、その実例は、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬性関節炎、および強直性脊椎炎を含む。

【００３２】

[0040]一実施形態において、関節炎は、関節リウマチである。

[0041]一実施形態において、炎症状態は、ＩＬ－１β、ＩＬ－６、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１α、ＩＬ－１２（ｐ７０）、ＩＦＮ－γ、ＣＸＣＬ－１、ＭＣＰ－１、およびＭＩＰ－１α、またはその組合せからなる群から選択される炎症性サイトカインのレベルでの増加またはアップレギュレーションに関連する。

【００３３】

[0042]一実施形態において、炎症状態は、ＩＬ－１β、ＩＬ－６、およびＴＮＦ－α、またはその組合せからなる群から選択される炎症性サイトカインのレベルでの増加またはアップレギュレーションに関連する。

【００３４】

[0043]ＩＬ－１β、ＩＬ－６、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１α、ＩＬ－１２（ｐ７０）、ＩＦＮ－γ、ＣＸＣＬ－１、ＭＣＰ－１、および／またはＭＩＰ－１αのレベルでの増加またはアップレギュレーションに関連する炎症状態は、当業者に知られており、その実例は

、関節炎（例えば、Ｆｅｌｄｍａｎら、１９９６年、Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、１４：３９７～４４０頁；ＭｃＩｎｎｅｓら、２００７年、Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、７：４２９～４４２頁；Ｔａｎａｋａら、２０１４年、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｅｒｓｐｅｃｔｉｖｅｓ ｉｎ Ｂｉｏｌｏｇｙ、６：ａ０１６２９２～ａ０１６２９５；Ｗｏｏ、２００２年、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ Ｒｅｐｏｒｔｓ、４：４５２～４５７頁；Ｋａｐｏｏｒら、２０１１年、Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ、７：３３～４２頁に記載）、炎症性腸疾患（例えば、Ｎｅｕｒａｔｈ、２０１４年、Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、１４：３２９～３４２頁；ＰａｐａｄａｋｉｓおよびＴａｒｇａｎ、２０００年、Ｔｈｅ Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、５１：２８９～２９８頁に記載）、疼痛（例えば、Ｚｈａｎｇ、２００７年、Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ａｎｅｓｔｈｅｓｉｏｌｏｇｙ Ｃｌｉｎｉｃｓ、４５：２７～３７頁に記載）、痛風（例えば、Ｂｕｓｓｏ、２０１０年、Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ＆Ｔｈｅｒａｐｙ、１２：２０６頁に記載）、線維筋痛（例えば、Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚ－Ｐｉｎｔｏら、２０１４年、Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ、１６１：２００～２０３頁に記載）、子宮内膜症（例えば、ＷｕおよびＨｏ、２００３年、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｒｅｐｒｏｄｕｃｔｉｖｅ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、４９：２８５～２９６頁に記載）、慢性閉塞性肺疾患（例えば、Ｃｈｕｎｇ、２００１年、Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｊｏｕｒｎａｌ、１８：５０ｓ～５９ｓに記載）、喘息（例えば、ＲｉｎｃｏｎおよびＩｒｖｉｎ、２０１２年、Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、８：１２８１～１２９０頁；Ｔｈｏｍａｓ、２００１年、Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ＆Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ、７９：１３２～１４０頁に記載）、アルコール性肝疾患（例えば、ＭｃＣｌａｉｎら、１９９９年、Ｓｅｍｉｎａｒｓ ｉｎ Ｌｉｖｅｒ Ｄｉｓｅａｓｅｓ、２０５～２２０頁；Ｋａｗａｒａｔａｎｉら、２０１３年、Ｍｅｄｉａｔｏｒｓ ｏｆ Ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ、２０１３：４９５１５６に記載）、乾癬／皮膚炎（例えば、Ｊｅｎｓｅｎ、２０１０年、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎｓ ｉｎ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｖｅ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、１１：１２１１～１２２０頁；Ｂａｌｉｗａｇら、２０１５年、Ｃｙｔｏｋｉｎｅ、３１：７８１～７８９頁；Ｔｏｓｈｉｔａｎｉら、１９９３年、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｖｅ Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ、１００：２９９～３０４頁に記載）、ならびに狼瘡（例えば、Ｄａｖｉｓら、２０１１年、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ＆Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、３１：７８１～７８９頁に記載）を含む。

【００３５】

急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）

[0044]用語「急性呼吸窮迫症候群」、「成人呼吸窮迫症候群」、または「ＡＲＤＳ」は、肺胞毛細血管関門の破壊、高タンパク質の浮腫液の肺胞腔への流入、および免疫系刺激による細胞動員により典型的に特徴付けられる炎症状態を指すために、本明細書で互換的に使用することができる。ＡＲＤＳは、直接的な肺傷害、例えば、肺炎、誤嚥、吸入傷害、溺水、肺挫傷、再灌流性肺水腫、および脂肪塞栓症の後に発症し得る。ＡＲＤＳはまた、間接的な肺傷害、例えば、敗血症、重度の外傷、急性膵炎、心肺バイパス、大量の輸血、および薬物過剰投与の過程の間に起こり得る。

【００３６】

[0045]「敗血症関連急性呼吸窮迫症候群」または「敗血症関連ＡＲＤＳ」とは、典型的には、肺の感染症または肺以外の部位での感染症の後に誘発されるＡＲＤＳを指す。感染への異常な宿主応答は、肺の肺胞毛細血管関門の破壊をもたらし、低酸素血症、炎症、および非心原性肺水腫により特徴付けられる肺傷害をもたらす。

【００３７】

[0046]一実施形態において、ＡＲＤＳは、敗血症関連ＡＲＤＳである。

[0047]敗血症関連ＡＲＤＳを起こし得る病原体の種類は、当業者に知られており、そ

の実例は、細菌、例えば、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ；真菌、例えば、Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ ｊｉｒｏｖｅｃｉｉ、Ｃａｎｄｉｄａ ａｌｂｉｃａｎｓ、Ｃａｎｄｉｄａ ｔｒｏｐｉｃａｌｉｓ、Ｃａｎｄｉｄａ ｇｌａｂｒａｔａ；ならびにウイルス、例えば、サイトメガロウイルス、インフルエンザ、単純ヘルペスウイルス－１、呼吸器合胞体ウイルス、パラインフルエンザ、ヒトメタニューモウイルス、エンテロウイルス、およびコロナウイルスを含む。

【００３８】

[0048]一実施形態において、敗血症関連ＡＲＤＳは、細菌感染、真菌感染、またはウイルス感染により引き起こされる。一実施形態において、細菌感染は、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、およびＡｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉの感染からなる群から選択される。一実施形態において、ウイルス感染は、サイトメガロウイルス、インフルエンザ、単純ヘルペスウイルス－１、呼吸器合胞体ウイルス、パラインフルエンザ、ヒトメタニューモウイルス、エンテロウイルス、およびコロナウイルスの感染からなる群から選択される。一実施形態において、真菌感染は、Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ ｊｉｒｏｖｅｃｉｉ、Ｃａｎｄｉｄａ ａｌｂｉｃａｎｓ、Ｃａｎｄｉｄａ ｔｒｏｐｉｃａｌｉｓ、およびＣａｎｄｉｄａ ｇｌａｂｒａｔａの感染からなる群から選択される。

【００３９】

[0049]ＡＲＤＳは、例えば、Ｔｈｅ ＡＲＤＳ Ｄｅｆｉｎｉｔｉｏｎ Ｔａｓｋ Ｆｏｒｃｅ（２０１２年、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ、３０７（２３）：２５２６～２２３４頁）に記載されるベルリン基準を使用して分類され得、これは、５ｃｍ H_2Oの最低レベルでの終末呼気陽圧（ＰＥＥＰ）で測定される場合、動脈血酸素分圧および吸入酸素濃度の比率に基づく。ベルリン基準にしたがって、ＡＲＤＳの重症度は、軽度、中程度、または重度として分類され得る（表１）。

【００４０】

【表１】

表 1. 動脈血酸素分圧および吸入酸素濃度の比(PaO_2:FiO_2)による ARDS の分類

分類	PaO_2:FiO_2
軽度	200mmHg 超 300mmHg 以下 [1]
中程度	100mmHg 超 200mmHg 以下 [2]
重度	100mmHg 以下 [2]

[1] 5 cm H_2O 以上の終末呼気陽圧(PEEP)または持続的気道陽圧(CPAP)を含む人工呼吸器の設定で測定; [2] 5 cm H_2O 以上の PEEP を含む人工呼吸器の設定で測定。

【００４１】

[0050]ベルリン基準に基づくＡＲＤＳの分類はまた、危険因子および危険因子への曝露期間を考慮して行うこともできる（すなわち、危険因子への曝露とＡＲＤＳ発症との間の最大期間が７日間である）。ＡＲＤＳの危険因子は、直接的な危険因子、すなわち、肺炎、胃内容物の誤嚥、吸入傷害、肺挫傷、肺血管炎および溺水、ならびに間接的な危険因子、すなわち、非肺敗血症、多発外傷、膵炎、非心原性ショック、薬物過剰投与および輸血関連の急性肺傷害（ＴＲＡＬＩ）を含む。

【００４２】

[0051]ＡＲＤＳ患者の肺病理生物学の画像形成、およびＡＲＤＳに対する炎症マーカーまたは他のバイオマーカーの測定もまた、ＡＲＤＳの分類に使用され得る。

[0052]好適な画像形成法は当業者に知られており、その実例は、例えば、Ｐｕｙｂａｓｓｅｔら（１９９８年、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ ａｎｄ Ｃｒｉｔｉｃａｌ Ｃａｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、１５８（５）：１６４４～１６５５頁）に記載される、コンピューター断層撮影法（ＣＴ）を含む。同様に、ＡＲＤＳに対する好適な炎症マーカーおよび他のバイオマーカーは当業者に知られており、その実例は、例えば、Ｂｌｏｎｄｏｎｎｅｔら（２０１６年、Ｄｉｓｅａｓｅ Ｍａｒｋｅｒｓ、２０１６：３５１０１３７３）により総説されているバイオマーカーを含む。

【００４３】

[0053]本発明者らは、驚くべきことに、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンが、相乗的に作用して、有害刺激に応答して炎症性サイトカインの生成を阻害することを見出している。本発明者らはまた、驚くべきことに、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンの投与が、（例えば、ＡＲＤＳの症状または重症度を軽減または緩和することにより、特に、急性の肺炎症応答を低減すること、浮腫を逆転すること、および肺への損傷を制限することにより）ＣＯＰＤ、喘息、ＣＦ、およびＡＲＤＳを含む肺炎症に関連する状態を処置することができることを見出している。

【００４４】

カンナビジオール（ＣＢＤ）

[0054]「カンナビジオール」または「ＣＢＤ」は、アサ属（Ｃａｎｎａｂｉｓ）の植物により生成されるカンナビノイドである。ＣＢＤは、ＣＢ１およびＣＢ２受容体のアゴニストでのアンタゴニスト活性を有し、ＣＢ１およびＣＢ２受容体のインバースアゴニストとして作用する。

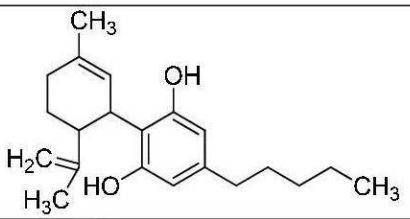
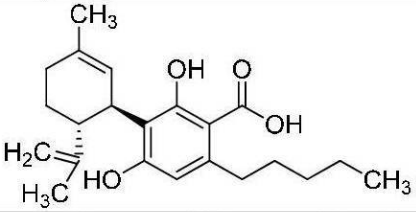
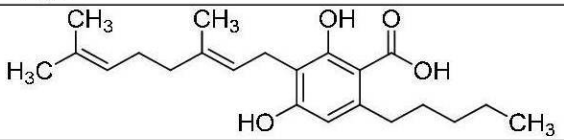
【００４５】

[0055]ＣＢＤは、カンナビジオール酸（ＣＢＤＡ）としてアサ属の植物において合成され、これはＣＢＤに脱炭酸する（表２）。いくつかの脱炭酸が植物内で起こり得る一方、脱炭酸は、典型的には収穫後に起こり、植物材料が熱に曝露することにより増大される（ＳａｎｃｈｅｚおよびＶｅｒｐｏｏｔｅ、２００８年、Ｐｌａｎｔ Ｃｅｌｌ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ、４９（１２）：１７６７～８２頁）。脱炭酸は、通常、植物材料を乾燥および／または加熱することにより達成される。当業者は、ＣＢＤＡの脱炭酸が促進され得る方法に精通しており、その実例は、空気乾燥、燃焼、気化、硬化、加熱、および焼成を含む。脱炭酸されたＣＢＤは、典型的には、直接的または間接的に、ＣＢ１および／またはＣＢ２を含むカンナビノイド受容体に結合する、および／またはカンナビノイド受容体を刺激する。

【００４６】

【表２】

表 2. カンナビジオールおよび関連するカンナビノイド

名称	構造	化学的特性/ $[M+H]^+$ ESI MS
カンナビジオール (CBD)		CBDA の脱炭酸生成物 *m/z* 315.2319
カンナビジオール酸 (CBDA)		*m/z* 359.2217
カンナビゲロール酸 (CBGA)		*m/z* 361.2373

【００４７】

[0056]ＣＢＤは、葉、花、または茎を含む任意の好適な植物部分から抽出することができ、当業者に知られている任意の好適な手段により生成され得る。例えば、ＣＢＤ抽出物は、超臨界もしくは臨海未満のＣＯ$_2$での抽出により、または植物材料の加熱気体での揮発により生成することができる。植物材料由来の抽出ＣＢＤおよび他のカンナビノイドで使用される方法の実例は、米国特許第１０１８９７６２号およびＷＯ２００４／０１６２７７に記載される方法を含む。

【００４８】

[0057]一実施形態において、本明細書に開示されるＣＢＤは、合成化合物である。

[0058]合成したＣＢＤは、汚染物質を大幅に含まない薬学的な開発に特に有用である。ＣＢＤの合成に対するいくつかの方法は当該技術分野で知られており、その実例は、米国特許第１０，０５９，６８２号に記載されるＣＢＤの合成法を含む。

【００４９】

[0059]本開示は、ＣＢＤの薬学的に許容される塩の使用をさらに企図する。ＣＢＤの好適な薬学的に許容される塩は当業者に知られており、その実例は、無機塩基または酸および有機塩基または酸を含む薬学的に許容される非毒性塩基または酸から調製される塩またはエステルを含み、これらは当業者に知られている。

【００５０】

ヒドロキシクロロキン

[0060]「ヒドロキシクロロキン」は、クロロキンの化学的誘導体であり、エチル基の代わりにヒドロキシエチル基を特徴とする。ヒドロキシクロロキンは、通常、商標名「プラケニル（登録商標）」と称されるが、マラリアの処置に効果的であることが知られており、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、およびシェーグレン症候群の処置に対する効能を示している。機能的には、ヒドロキシクロロキンは、抗原提示細胞におけるリソソームｐＨを高め、形質細胞様樹状細胞のｔｏｌｌ様受容体の活性化を阻害または遮断することが示されている。

【００５１】

[0061]本明細書で使用した場合、用語「ヒドロキシクロロキン」は、米国特許第２，

５４６，６５８号に開示される２－［［４－［（７－クロロ－４－キノリニル）アミノ］ペンチル］エチルアミノ］エタノールであるラセミ体ヒドロキシクロロキン、または米国特許第５，３１４，８９４号に開示される単一の鏡像異性体である「（Ｓ）－（＋）ヒドロキシクロロキン」もしくは「（Ｒ）－（－）ヒドロキシクロロキン」のいずれかを含む。この用語は、ヒドロキシクロロキンの遊離形態、または硫酸ヒドロキシクロロキンのような任意の薬学的に許容されるその塩のいずれかに関し得る。

【００５２】

[0062]本開示は、ヒドロキシクロロキンの薬学的に許容される塩の使用をさらに企図する。好適な薬学的に許容される塩は当業者に知られており、その実例は、無機塩基または酸および有機塩基または酸を含む薬学的に許容される非毒性塩基または酸から調製される塩またはエステルを含み、これらは当業者に周知されている。

【００５３】

[0063]一実施形態において、薬学的に許容される塩は、硫酸ヒドロキシクロロキンである。

炎症状態の処置または予防のための方法

[0064]用語「処置する」、「処置している」、「処置」などは、本明細書で互換的に使用して、対象の炎症状態の１つ以上の症状を解放、軽減、緩和、改善、あるいは症状の重症度を抑制することを意味する。用語「処置する」、「処置している」、「処置」などが、本明細書で使用した場合、対象が、炎症状態が消失されるまで、またはもはや明らかでなくなるまで処置されることを示さないことは理解すべきである。前記処置はまた、炎症状態の１つ以上の症状の重症度を軽減することができる。

【００５４】

[0065]用語「予防する」、「予防している」、「予防」などは、本明細書で互換的に使用して、疾患の状態の確立を妨げること、あるいはいかなる場合においても状態または疾患または他の望ましくない症状の発症または進行を予防する、妨害する、遅らせる、廃止する、または逆転することを意味する。

【００５５】

[0066]用語「対象」とは、本明細書で使用した場合、家畜および他の農園動物（例えば、ウシ、ヤギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、およびニワトリ）、芸をする動物（例えば、競走馬）、愛玩動物（例えば、ネコおよびイヌ）、実験室試験動物、ならびにヒトを含む、任意の哺乳動物を指す。一実施形態において、対象はヒトである。

【００５６】

[0067]ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩が、それを必要とする対象に治療有効量で投与されることは理解すべきである。本明細書で使用した場合、用語「治療有効量」または「有効量」とは、典型的には、１つ以上の有益なまたは望ましい治療転帰（例えば、炎症性メディエーターの低減、白血球数および／または好中球浸潤の軽減、急性の肺炎症応答の低減、浮腫の逆転、ならびに肺への損傷の制限）に影響を及ぼすのに十分なＣＢＤの量およびヒドロキシクロロキンの量を指す。前記の有益なまたは望ましい治療転帰は、臨床パラメーターを測定することにより定量化することができ、その実例は、酸素化指数（ＯＩ［F_{IO_2}×平均気道圧×１００）／Pa_{O_2}］）または酸素化飽和指数（Ｄｅｓ　Ｐｒｅｚら（２０１７年、Ｃｈｅｓｔ、１５２（６）：１１５１～１１５８頁）に記載される、ＯＳＩ［F_{IO_2}×平均気道圧×１００）／パルス酸素濃度計による酸素飽和度（S_{pO_2}）］）の測定、Ｔｈｅ　ＡＲＤＳ　Ｄｅｆｉｎｉｔｉｏｎ　Ｔａｓｋ　Ｆｏｒｃｅ（２０１２年、前出）に記載される動脈血酸素分圧および吸入酸素濃度（PaO_2：FiO_2）の比の決定、胸部Ｘ線撮影を使用して両側の肺の不透明度の検出、Ｂｌｏｎｄｏｎｎｅｔら（２０１６年、前出）に記載される免疫学的バイオマーカーのレベルの変化の検出、結腸粘膜および便の分析（便潜血スコアおよび便粘稠度を含む）の内視鏡および組織学的評価を含む。前記の有益なまたは望ましい治療転帰の主観的測定はまた、当該技術分野で知られている臨床機器を使用して行うことができ、これの実例は、肺傷害スコア（ＬＩＳ）（Ｍｕｒｒａ

ｙら、１９８８年、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｄｉｓｅａｓｅ、１３８（３）：７２０頁）、アメリカ－ヨーロッパコンセンサス会議（ＡＥＣＣ）定義（Ｂｅｒｎａｒｄら、１９９４年、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ ａｎｄ Ｃｒｉｔｉｃａｌ Ｃａｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、１４９：８１８～８２４頁）、疾病重症度スコア（例えば、急性生理機能および慢性健康評価ＩＩ（ＡＰＡＣＨＥ ＩＩ）ならびに簡略化指数スコアＩＩ）、ベルリン基準（Ｔｈｅ ＡＲＤＳ Ｄｅｆｉｎｉｔｉｏｎ Ｔａｓｋ Ｆｏｒｃｅ、２０１２年、前出）、クローン病活性指数（ＣＤＡＩ；Ｂｅｓｔら、１９７６年、Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ、７０：４３９～４４４頁）、ならびに潰瘍性大腸炎に対するＭａｙｏスコア（ＵＣ；Ｌｅｗｉｓら、２００８年、炎症性腸疾患、１４：１６６０～１６６６頁）を含む。

【００５７】

[0068]本明細書の他所に記載される定量化法または臨床機器のいずれかにより測定される炎症状態の症状または重症度での変化は、炎症状態の症状または重症度での軽減の大きさを示すために任意の適切な統計的測定を使用して表現することができる。一実施形態において、本明細書に開示される方法は、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンを投与されていない同じ炎症状態を有する対象と比較して、少なくとも１０％、好ましくは少なくとも２０％、好ましくは少なくとも３０％、好ましくは少なくとも４０％、好ましくは少なくとも５０％、好ましくは少なくとも６０％、好ましくは少なくとも７０％、好ましくは少なくとも８０％、好ましくは少なくとも９０％、またはより好ましくは少なくとも１００％、炎症状態の症状または重症度を軽減する。

【００５８】

[0069]有効量は、１回以上の投与で提供され得る。必要とされる正確な量は、処置される炎症状態の性質および重症度、対象の年齢および全身健康、ならびに活性剤が投与される形態のような因子に応じて変動し得る。

【００５９】

[0070]一実施形態において、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩は、約１ｍｇ～約１０００ｍｇ（例えば、１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇ、１５ｍｇ、１６ｍｇ、１７ｍｇ、１８ｍｇ、１９ｍｇ、２０ｍｇ、２１ｍｇ、２２ｍｇ、２３ｍｇ、２４ｍｇ、２５ｍｇ、２６ｍｇ、２７ｍｇ、２８ｍｇ、２９ｍｇ、３０ｍｇ、３１ｍｇ、３２ｍｇ、３３ｍｇ、３４ｍｇ、３５ｍｇ、３６ｍｇ、３７ｍｇ、３８ｍｇ、３９ｍｇ、４０ｍｇ、４１ｍｇ、４２ｍｇ、４３ｍｇ、４４ｍｇ、４５ｍｇ、４６ｍｇ、４７ｍｇ、４８ｍｇ、４９ｍｇ、５０ｍｇ、５１ｍｇ、５２ｍｇ、５３ｍｇ、５４ｍｇ、５５ｍｇ、５６ｍｇ、５７ｍｇ、５８ｍｇ、５９ｍｇ、６０ｍｇ、６１ｍｇ、６２ｍｇ、６３ｍｇ、６４ｍｇ、６５ｍｇ、６６ｍｇ、６７ｍｇ、６８ｍｇ、６９ｍｇ、７０ｍｇ、７１ｍｇ、７２ｍｇ、７３ｍｇ、７４ｍｇ、７５ｍｇ、７６ｍｇ、７７ｍｇ、７８ｍｇ、７９ｍｇ、８０ｍｇ、８１ｍｇ、８２ｍｇ、８３ｍｇ、８４ｍｇ、８５ｍｇ、８６ｍｇ、８７ｍｇ、８８ｍｇ、８９ｍｇ、９０ｍｇ、９１ｍｇ、９２ｍｇ、９３ｍｇ、９４ｍｇ、９５ｍｇ、９６ｍｇ、９７ｍｇ、９８ｍｇ、９９ｍｇ、１００ｍｇ、１０１ｍｇ、１０２ｍｇ、１０３ｍｇ、１０４ｍｇ、１０５ｍｇ、１０６ｍｇ、１０７ｍｇ、１０８ｍｇ、１０９ｍｇ、１１０ｍｇ、１１１ｍｇ、１１２ｍｇ、１１３ｍｇ、１１４ｍｇ、１１５ｍｇ、１１６ｍｇ、１１７ｍｇ、１１８ｍｇ、１１９ｍｇ、１２０ｍｇ、１２１ｍｇ、１２２ｍｇ、１２３ｍｇ、１２４ｍｇ、１２５ｍｇ、１２６ｍｇ、１２７ｍｇ、１２８ｍｇ、１２９ｍｇ、１３０ｍｇ、１３１ｍｇ、１３２ｍｇ、１３１ｍｇ、１３４ｍｇ、１３５ｍｇ、１３６ｍｇ、１３７ｍｇ、１３８ｍｇ、１３９ｍｇ、１４０ｍｇ、１４１ｍｇ、１４２ｍｇ、１４３ｍｇ、１４４ｍｇ、１４５ｍｇ、１４６ｍｇ、１４７ｍｇ、１４８ｍｇ、１４９ｍｇ、１５０ｍｇ、１５１ｍｇ、１５２ｍｇ、１５３ｍｇ、１５４ｍｇ、１５５ｍｇ、１５６ｍｇ、１５７ｍｇ、１５８ｍｇ、１５９ｍｇ、１６０ｍｇ、１６１ｍｇ、１６２ｍｇ、１６３ｍｇ、１６４ｍｇ、１６５ｍｇ、１６６ｍｇ、１６７ｍｇ、１６８ｍｇ、１

６９ｍｇ、１７０ｍｇ、１７１ｍｇ、１７２ｍｇ、１７３ｍｇ、１７４ｍｇ、１７５ｍｇ、１７６ｍｇ、１７７ｍｇ、１７８ｍｇ、１７９ｍｇ、１８０ｍｇ、１８１ｍｇ、１８２ｍｇ、１８３ｍｇ、１８４ｍｇ、１８５ｍｇ、１８６ｍｇ、１８７ｍｇ、１８８ｍｇ、１８９ｍｇ、１９０ｍｇ、１９１ｍｇ、１９２ｍｇ、１９３ｍｇ、１９４ｍｇ、１９５ｍｇ、１９６ｍｇ、１９７ｍｇ、１９８ｍｇ、１９９ｍｇ、２００ｍｇ、２０１ｍｇ、２０２ｍｇ、２０３ｍｇ、２０４ｍｇ、２０５ｍｇ、２０６ｍｇ、２０７ｍｇ、２０８ｍｇ、２０９ｍｇ、２１０ｍｇ、２１１ｍｇ、２１２ｍｇ、２１３ｍｇ、２１４ｍｇ、２１５ｍｇ、２１６ｍｇ、２１７ｍｇ、２１８ｍｇ、２１９ｍｇ、２２０ｍｇ、２２１ｍｇ、２２２ｍｇ、２２３ｍｇ、２２４ｍｇ、２２５ｍｇ、２２６ｍｇ、２２７ｍｇ、２２８ｍｇ、２２９ｍｇ、２３０ｍｇ、２３１ｍｇ、２３２ｍｇ、２３３ｍｇ、２３４ｍｇ、２３５ｍｇ、２３６ｍｇ、２３７ｍｇ、２３８ｍｇ、２３９ｍｇ、２４０ｍｇ、２４１ｍｇ、２４２ｍｇ、２４３ｍｇ、２４４ｍｇ、２４５ｍｇ、２４６ｍｇ、２４７ｍｇ、２４８ｍｇ、２４９ｍｇ、２５０ｍｇ、２５１ｍｇ、２５２ｍｇ、２５３ｍｇ、２５４ｍｇ、２５５ｍｇ、２５６ｍｇ、２５７ｍｇ、２５８ｍｇ、２５９ｍｇ、２６０ｍｇ、２６１ｍｇ、２６２ｍｇ、２６３ｍｇ、２６４ｍｇ、２６５ｍｇ、２６６ｍｇ、２６７ｍｇ、２６８ｍｇ、２６９ｍｇ、２７０ｍｇ、２７１ｍｇ、２７２ｍｇ、２７３ｍｇ、２７４ｍｇ、２７５ｍｇ、２７６ｍｇ、２７７ｍｇ、２７８ｍｇ、２７９ｍｇ、２８０ｍｇ、２８１ｍｇ、２８２ｍｇ、２８３ｍｇ、２８４ｍｇ、２８５ｍｇ、２８６ｍｇ、２８７ｍｇ、２８８ｍｇ、２８９ｍｇ、２９０ｍｇ、２９１ｍｇ、２９２ｍｇ、２９３ｍｇ、２９４ｍｇ、２９５ｍｇ、２９６ｍｇ、２９７ｍｇ、２９８ｍｇ、２９９ｍｇ、３００ｍｇ、３０１ｍｇ、３０２ｍｇ、３０３ｍｇ、３０４ｍｇ、３０５ｍｇ、３０６ｍｇ、３０７ｍｇ、３０８ｍｇ、３０９ｍｇ、３１０ｍｇ、３１１ｍｇ、３１２ｍｇ、３１３ｍｇ、３１４ｍｇ、３１５ｍｇ、３１６ｍｇ、３１７ｍｇ、３１８ｍｇ、３１９ｍｇ、３２０ｍｇ、３２１ｍｇ、３２２ｍｇ、３２３ｍｇ、３２４ｍｇ、３２５ｍｇ、３２６ｍｇ、３２７ｍｇ、３２８ｍｇ、３２９ｍｇ、３３０ｍｇ、３３１ｍｇ、３３２ｍｇ、３３３ｍｇ、３３４ｍｇ、３３５ｍｇ、３３６ｍｇ、３３７ｍｇ、３３８ｍｇ、３３９ｍｇ、３４０ｍｇ、３４１ｍｇ、３４２ｍｇ、３４３ｍｇ、３４４ｍｇ、３４５ｍｇ、３４６ｍｇ、３４７ｍｇ、３４８ｍｇ、３４９ｍｇ、３５０ｍｇ、３５１ｍｇ、３５２ｍｇ、３５３ｍｇ、３５４ｍｇ、３５５ｍｇ、３５６ｍｇ、３５７ｍｇ、３５８ｍｇ、３５９ｍｇ、３６０ｍｇ、３６１ｍｇ、３６２ｍｇ、３６３ｍｇ、３６４ｍｇ、３６５ｍｇ、３６６ｍｇ、３６７ｍｇ、３６８ｍｇ、３６９ｍｇ、３７０ｍｇ、３７１ｍｇ、３７２ｍｇ、３７３ｍｇ、３７４ｍｇ、３７５ｍｇ、３７６ｍｇ、３７７ｍｇ、３７８ｍｇ、３７９ｍｇ、３８０ｍｇ、３８１ｍｇ、３８２ｍｇ、３８３ｍｇ、３８４ｍｇ、３８５ｍｇ、３８６ｍｇ、３８７ｍｇ、３８８ｍｇ、３８９ｍｇ、３９０ｍｇ、３９１ｍｇ、３９２ｍｇ、３９３ｍｇ、３９４ｍｇ、３９５ｍｇ、３９６ｍｇ、３９７ｍｇ、３９８ｍｇ、３９９ｍｇ、４００ｍｇ、４０１ｍｇ、４０２ｍｇ、４０３ｍｇ、４０４ｍｇ、４０５ｍｇ、４０６ｍｇ、４０７ｍｇ、４０８ｍｇ、４０９ｍｇ、４１０ｍｇ、４１１ｍｇ、４１２ｍｇ、４１３ｍｇ、４１４ｍｇ、４１５ｍｇ、４１６ｍｇ、４１７ｍｇ、４１８ｍｇ、４１９ｍｇ、４２０ｍｇ、４２１ｍｇ、４２２ｍｇ、４２３ｍｇ、４２４ｍｇ、４２５ｍｇ、４２６ｍｇ、４２７ｍｇ、４２８ｍｇ、４２９ｍｇ、４３０ｍｇ、４３１ｍｇ、４３２ｍｇ、４３３ｍｇ、４３４ｍｇ、４３５ｍｇ、４３６ｍｇ、４３７ｍｇ、４３８ｍｇ、４３９ｍｇ、４４０ｍｇ、４４１ｍｇ、４４２ｍｇ、４４３ｍｇ、４４４ｍｇ、４４５ｍｇ、４４６ｍｇ、４４７ｍｇ、４４８ｍｇ、４４９ｍｇ、４５０ｍｇ、４５１ｍｇ、４５２ｍｇ、４５３ｍｇ、４５４ｍｇ、４５５ｍｇ、４５６ｍｇ、４５７ｍｇ、４５８ｍｇ、４５９ｍｇ、４６０ｍｇ、４６１ｍｇ、４６２ｍｇ、４６３ｍｇ、４６４ｍｇ、４６５ｍｇ、４６６ｍｇ、４６７ｍｇ、４６８ｍｇ、４６９ｍｇ、４７０ｍｇ、４７１ｍｇ、４７２ｍｇ、４７３ｍｇ、４７４ｍｇ、４７５ｍｇ、４７６ｍｇ、４７７ｍｇ、４７８ｍｇ、４７９ｍｇ、４８０ｍｇ、４８１ｍｇ、４８２ｍｇ、４８３ｍｇ、４８４ｍｇ、４８５ｍｇ、４８６ｍｇ、４８７ｍｇ、４８８ｍｇ、４８９ｍｇ、４９０ｍｇ、４９１ｍｇ、４９２ｍｇ、４９３ｍｇ、４９４ｍｇ、４９５ｍｇ、４９６ｍｇ、４９７ｍｇ、４９８ｍｇ、４９９ｍｇ、５００ｍｇ、５０１ｍｇ、５０２

mg、503mg、504mg、505mg、506mg、507mg、508mg、509mg、510mg、511mg、512mg、513mg、514mg、515mg、516mg、517mg、518mg、519mg、520mg、521mg、522mg、523mg、524mg、525mg、526mg、527mg、528mg、529mg、530mg、531mg、532mg、533mg、534mg、535mg、536mg、537mg、538mg、539mg、540mg、541mg、542mg、543mg、544mg、545mg、546mg、547mg、548mg、549mg、550mg、551mg、552mg、553mg、554mg、555mg、556mg、557mg、558mg、559mg、560mg、561mg、562mg、563mg、564mg、565mg、566mg、567mg、568mg、569mg、570mg、571mg、572mg、573mg、574mg、575mg、576mg、577mg、578mg、579mg、580mg、581mg、582mg、583mg、584mg、585mg、586mg、587mg、588mg、589mg、590mg、591mg、592mg、593mg、594mg、595mg、596mg、597mg、598mg、599mg、600mg、601mg、602mg、603mg、604mg、605mg、606mg、607mg、608mg、609mg、610mg、611mg、612mg、613mg、614mg、615mg、616mg、617mg、618mg、619mg、620mg、621mg、622mg、623mg、624mg、625mg、626mg、627mg、628mg、629mg、630mg、631mg、632mg、633mg、634mg、635mg、636mg、637mg、638mg、639mg、640mg、641mg、642mg、643mg、644mg、645mg、646mg、647mg、648mg、649mg、650mg、651mg、652mg、653mg、654mg、655mg、656mg、657mg、658mg、659mg、660mg、661mg、662mg、663mg、664mg、665mg、666mg、667mg、668mg、669mg、670mg、671mg、672mg、673mg、674mg、675mg、676mg、677mg、678mg、679mg、680mg、681mg、682mg、683mg、684mg、685mg、686mg、687mg、688mg、689mg、690mg、691mg、692mg、693mg、694mg、695mg、696mg、697mg、698mg、699mg、700mg、701mg、702mg、703mg、704mg、705mg、706mg、707mg、708mg、709mg、710mg、711mg、712mg、713mg、714mg、715mg、716mg、717mg、718mg、719mg、720mg、721mg、722mg、723mg、724mg、725mg、726mg、727mg、728mg、729mg、730mg、731mg、732mg、733mg、734mg、735mg、736mg、737mg、738mg、739mg、740mg、741mg、742mg、743mg、744mg、745mg、746mg、747mg、748mg、749mg、750mg、751mg、752mg、753mg、754mg、755mg、756mg、757mg、758mg、759mg、760mg、761mg、762mg、763mg、764mg、765mg、766mg、767mg、768mg、769mg、770mg、771mg、772mg、773mg、774mg、775mg、776mg、777mg、778mg、779mg、780mg、781mg、782mg、783mg、784mg、785mg、786mg、787mg、788mg、789mg、790mg、791mg、792mg、793mg、794mg、795mg、796mg、797mg、798mg、799mg、800mg、801mg、802mg、803mg、804mg、805mg、806mg、807mg、808mg、809mg、810mg、811mg、812mg、813mg、814mg、815mg、816mg、817mg、818mg、819mg、820mg、821mg、822mg、823mg、824mg、825mg、826mg、827mg、828mg、829mg、830mg、831mg、832mg、833mg、834mg、835mg

、８３６ｍｇ、８３７ｍｇ、８３８ｍｇ、８３９ｍｇ、８４０ｍｇ、８４１ｍｇ、８４２ｍｇ、８４３ｍｇ、８４４ｍｇ、８４５ｍｇ、８４６ｍｇ、８４７ｍｇ、８４８ｍｇ、８４９ｍｇ、８５０ｍｇ、８５１ｍｇ、８５２ｍｇ、８５３ｍｇ、８５４ｍｇ、８５５ｍｇ、８５６ｍｇ、８５７ｍｇ、８５８ｍｇ、８５９ｍｇ、８６０ｍｇ、８６１ｍｇ、８６２ｍｇ
、８６３ｍｇ、８６４ｍｇ、８６５ｍｇ、８６６ｍｇ、８６７ｍｇ、８６８ｍｇ、８６９ｍｇ、８７０ｍｇ、８７１ｍｇ、８７２ｍｇ、８７３ｍｇ、８７４ｍｇ、８７５ｍｇ、８７６ｍｇ、８７７ｍｇ、８７８ｍｇ、８７９ｍｇ、８８０ｍｇ、８８１ｍｇ、８８２ｍｇ、８８３ｍｇ、８８４ｍｇ、８８５ｍｇ、８８６ｍｇ、８８７ｍｇ、８８８ｍｇ、８８９ｍｇ、８９０ｍｇ、８９１ｍｇ、８９２ｍｇ、８９３ｍｇ、８９４ｍｇ、８９５ｍｇ、８９６ｍｇ、８９７ｍｇ、８９８ｍｇ、８９９ｍｇ、９００ｍｇ、９０１ｍｇ、９０２ｍｇ、９０３ｍｇ、９０４ｍｇ、９０５ｍｇ、９０６ｍｇ、９０７ｍｇ、９０８ｍｇ、９０９ｍｇ、９１０ｍｇ、９１１ｍｇ、９１２ｍｇ、９１３ｍｇ、９１４ｍｇ、９１５ｍｇ、９１６ｍｇ、９１７ｍｇ、９１８ｍｇ、９１９ｍｇ、９２０ｍｇ、９２１ｍｇ、９２２ｍｇ、９２３ｍｇ、９２４ｍｇ、９２５ｍｇ、９２６ｍｇ、９２７ｍｇ、９２８ｍｇ、９２９ｍｇ、９３０ｍｇ、９３１ｍｇ、９３２ｍｇ、９３３ｍｇ、９３４ｍｇ、９３５ｍｇ、９３６ｍｇ、９３７ｍｇ、９３８ｍｇ、９３９ｍｇ、９４０ｍｇ、９４１ｍｇ、９４２ｍｇ、９４３ｍｇ、９４４ｍｇ、９４５ｍｇ、９４６ｍｇ、９４７ｍｇ、９４８ｍｇ、９４９ｍｇ、９５０ｍｇ、９５１ｍｇ、９５２ｍｇ、９５３ｍｇ、９５４ｍｇ、９５５ｍｇ、９５６ｍｇ、９５７ｍｇ、９５８ｍｇ、９５９ｍｇ、９６０ｍｇ、９６１ｍｇ、９６２ｍｇ、９６３ｍｇ、９６４ｍｇ、９６５ｍｇ、９６６ｍｇ、９６７ｍｇ、９６８ｍｇ、９６９ｍｇ、９７０ｍｇ、９７１ｍｇ、９７２ｍｇ、９７３ｍｇ、９７４ｍｇ、９７５ｍｇ、９７６ｍｇ、９７７ｍｇ、９７８ｍｇ、９７９ｍｇ、９８０ｍｇ、９８１ｍｇ、９８２ｍｇ、９８３ｍｇ、９８４ｍｇ、９８５ｍｇ、９８６ｍｇ、９８７ｍｇ、９８８ｍｇ、９８９ｍｇ、９９０ｍｇ、９９１ｍｇ、９９２ｍｇ、９９３ｍｇ、９９４ｍｇ、９９５ｍｇ、９９６ｍｇ、９９７ｍｇ、９９８ｍｇ、９９９ｍｇ、または１０００ｍｇ）の用量で投与される。

【００６０】

[0071]ゆえに、一実施形態において、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩は、約１ｍｇ～約１０００ｍｇ、好ましくは約１ｍｇ、好ましくは約２ｍｇ、好ましくは約３ｍｇ、好ましくは約４ｍｇ、好ましくは約５ｍｇ、好ましくは約６ｍｇ、好ましくは約７ｍｇ、好ましくは約８ｍｇ、好ましくは約９ｍｇ、好ましくは約１０ｍｇ、好ましくは約１１ｍｇ、好ましくは約１２ｍｇ、好ましくは約１３ｍｇ、好ましくは約１４ｍｇ、好ましくは約１５ｍｇ、好ましくは約１６ｍｇ、好ましくは約１７ｍｇ、好ましくは約１８ｍｇ、好ましくは約１９ｍｇ、好ましくは約２０ｍｇ、好ましくは約２１ｍｇ、好ましくは約２２ｍｇ、好ましくは約２３ｍｇ、好ましくは約２４ｍｇ、好ましくは約２５ｍｇ、好ましくは約２６ｍｇ、好ましくは約２７ｍｇ、好ましくは約２８ｍｇ、好ましくは約２９ｍｇ、好ましくは約３０ｍｇ、好ましくは約３１ｍｇ、好ましくは約３２ｍｇ、好ましくは約３３ｍｇ、好ましくは約３４ｍｇ、好ましくは約３５ｍｇ、好ましくは約３６ｍｇ、好ましくは約３７ｍｇ、好ましくは約３８ｍｇ、好ましくは約３９ｍｇ、好ましくは約４０ｍｇ、好ましくは約４１ｍｇ、好ましくは約４２ｍｇ、好ましくは約４３ｍｇ、好ましくは約４４ｍｇ、好ましくは約４５ｍｇ、好ましくは約４６ｍｇ、好ましくは約４７ｍｇ、好ましくは約４８ｍｇ、好ましくは約４９ｍｇ、好ましくは約５０ｍｇ、好ましくは約５１ｍｇ、好ましくは約５２ｍｇ、好ましくは約５３ｍｇ、好ましくは約５４ｍｇ、好ましくは約５５ｍｇ、好ましくは約５６ｍｇ、好ましくは約５７ｍｇ、好ましくは約５８ｍｇ、好ましくは約５９ｍｇ、好ましくは約６０ｍｇ、好ましくは約６１ｍｇ、好ましくは約６２ｍｇ、好ましくは約６３ｍｇ、好ましくは約６４ｍｇ、好ましくは約６５ｍｇ、好ましくは約６６ｍｇ、好ましくは約６７ｍｇ、好ましくは約６８ｍｇ、好ましくは約６９ｍｇ、好ましくは約７０ｍｇ、好ましくは約７１ｍｇ、好ましくは約７２ｍｇ、好ましくは約７３ｍｇ、好ましくは約７４ｍｇ、好ましくは約７５ｍｇ、好ましくは

約７６ｍｇ、好ましくは約７７ｍｇ、好ましくは約７８ｍｇ、好ましくは約７９ｍｇ、好ましくは約８０ｍｇ、好ましくは約８１ｍｇ、好ましくは約８２ｍｇ、好ましくは約８３ｍｇ、好ましくは約８４ｍｇ、好ましくは約８５ｍｇ、好ましくは約８６ｍｇ、好ましくは約８７ｍｇ、好ましくは約８８ｍｇ、好ましくは約８９ｍｇ、好ましくは約９０ｍｇ、好ましくは約９１ｍｇ、好ましくは約９２ｍｇ、好ましくは約９３ｍｇ、好ましくは約９４ｍｇ、好ましくは約９５ｍｇ、好ましくは約９６ｍｇ、好ましくは約９７ｍｇ、好ましくは約９８ｍｇ、好ましくは約９９ｍｇ、好ましくは約１００ｍｇ、好ましくは約１０１ｍｇ、好ましくは約１０２ｍｇ、好ましくは約１０３ｍｇ、好ましくは約１０４ｍｇ、好ましくは約１０５ｍｇ、好ましくは約１０６ｍｇ、好ましくは約１０７ｍｇ、好ましくは約１０８ｍｇ、好ましくは約１０９ｍｇ、好ましくは約１１０ｍｇ、好ましくは約１１１ｍｇ、好ましくは約１１２ｍｇ、好ましくは約１１３ｍｇ、好ましくは約１１４ｍｇ、好ましくは約１１５ｍｇ、好ましくは約１１６ｍｇ、好ましくは約１１７ｍｇ、好ましくは約１１８ｍｇ、好ましくは約１１９ｍｇ、好ましくは約１２０ｍｇ、好ましくは約１２１ｍｇ、好ましくは約１２２ｍｇ、好ましくは約１２３ｍｇ、好ましくは約１２４ｍｇ、好ましくは約１２５ｍｇ、好ましくは約１２６ｍｇ、好ましくは約１２７ｍｇ、好ましくは約１２８ｍｇ、好ましくは約１２９ｍｇ、好ましくは約１３０ｍｇ、好ましくは約１３１ｍｇ、好ましくは約１３２ｍｇ、好ましくは約１３１ｍｇ、好ましくは約１３４ｍｇ、好ましくは約１３５ｍｇ、好ましくは約１３６ｍｇ、好ましくは約１３７ｍｇ、好ましくは約１３８ｍｇ、好ましくは約１３９ｍｇ、好ましくは約１４０ｍｇ、好ましくは約１４１ｍｇ、好ましくは約１４２ｍｇ、好ましくは約１４３ｍｇ、好ましくは約１４４ｍｇ、好ましくは約１４５ｍｇ、好ましくは約１４６ｍｇ、好ましくは約１４７ｍｇ、好ましくは約１４８ｍｇ、好ましくは約１４９ｍｇ、好ましくは約１５０ｍｇ、好ましくは約１５１ｍｇ、好ましくは約１５２ｍｇ、好ましくは約１５３ｍｇ、好ましくは約１５４ｍｇ、好ましくは約１５５ｍｇ、好ましくは約１５６ｍｇ、好ましくは約１５７ｍｇ、好ましくは約１５８ｍｇ、好ましくは約１５９ｍｇ、好ましくは約１６０ｍｇ、好ましくは約１６１ｍｇ、好ましくは約１６２ｍｇ、好ましくは約１６３ｍｇ、好ましくは約１６４ｍｇ、好ましくは約１６５ｍｇ、好ましくは約１６６ｍｇ、好ましくは約１６７ｍｇ、好ましくは約１６８ｍｇ、好ましくは約１６９ｍｇ、好ましくは約１７０ｍｇ、好ましくは約１７１ｍｇ、好ましくは約１７２ｍｇ、好ましくは約１７３ｍｇ、好ましくは約１７４ｍｇ、好ましくは約１７５ｍｇ、好ましくは約１７６ｍｇ、好ましくは約１７７ｍｇ、好ましくは約１７８ｍｇ、好ましくは約１７９ｍｇ、好ましくは約１８０ｍｇ、好ましくは約１８１ｍｇ、好ましくは約１８２ｍｇ、好ましくは約１８３ｍｇ、好ましくは約１８４ｍｇ、好ましくは約１８５ｍｇ、好ましくは約１８６ｍｇ、好ましくは約１８７ｍｇ、好ましくは約１８８ｍｇ、好ましくは約１８９ｍｇ、好ましくは約１９０ｍｇ、好ましくは約１９１ｍｇ、好ましくは約１９２ｍｇ、好ましくは約１９３ｍｇ、好ましくは約１９４ｍｇ、好ましくは約１９５ｍｇ、好ましくは約１９６ｍｇ、好ましくは約１９７ｍｇ、好ましくは約１９８ｍｇ、好ましくは約１９９ｍｇ、好ましくは約２００ｍｇ、好ましくは約２０１ｍｇ、好ましくは約２０２ｍｇ、好ましくは約２０３ｍｇ、好ましくは約２０４ｍｇ、好ましくは約２０５ｍｇ、好ましくは約２０６ｍｇ、好ましくは約２０７ｍｇ、好ましくは約２０８ｍｇ、好ましくは約２０９ｍｇ、好ましくは約２１０ｍｇ、好ましくは約２１１ｍｇ、好ましくは約２１２ｍｇ、好ましくは約２１３ｍｇ、好ましくは約２１４ｍｇ、好ましくは約２１５ｍｇ、好ましくは約２１６ｍｇ、好ましくは約２１７ｍｇ、好ましくは約２１８ｍｇ、好ましくは約２１９ｍｇ、好ましくは約２２０ｍｇ、好ましくは約２２１ｍｇ、好ましくは約２２２ｍｇ、好ましくは約２２３ｍｇ、好ましくは約２２４ｍｇ、好ましくは約２２５ｍｇ、好ましくは約２２６ｍｇ、好ましくは約２２７ｍｇ、好ましくは約２２８ｍｇ、好ましくは約２２９ｍｇ、好ましくは約２３０ｍｇ、好ましくは約２３１ｍｇ、好ましくは約２３２ｍｇ、好ましくは約２３３ｍｇ、好ましくは約２３４ｍｇ、好ましくは約２３５ｍｇ、好ましくは約２３６ｍｇ、好ましくは約２３７ｍｇ、好ましくは約２３８ｍｇ、好ましくは約２３９ｍｇ、好ましくは約２４０ｍｇ、好ましくは約２４１ｍｇ、好ましくは約２４２ｍｇ、好ましくは約２４３ｍｇ、好ましくは約２４４ｍｇ、好

ましくは約２４５ｍｇ、好ましくは約２４６ｍｇ、好ましくは約２４７ｍｇ、好ましくは約２４８ｍｇ、好ましくは約２４９ｍｇ、好ましくは約２５０ｍｇ、好ましくは約２５１ｍｇ、好ましくは約２５２ｍｇ、好ましくは約２５３ｍｇ、好ましくは約２５４ｍｇ、好ましくは約２５５ｍｇ、好ましくは約２５６ｍｇ、好ましくは約２５７ｍｇ、好ましくは約２５８ｍｇ、好ましくは約２５９ｍｇ、好ましくは約２６０ｍｇ、好ましくは約２６１ｍｇ、好ましくは約２６２ｍｇ、好ましくは約２６３ｍｇ、好ましくは約２６４ｍｇ、好ましくは約２６５ｍｇ、好ましくは約２６６ｍｇ、好ましくは約２６７ｍｇ、好ましくは約２６８ｍｇ、好ましくは約２６９ｍｇ、好ましくは約２７０ｍｇ、好ましくは約２７１ｍｇ、好ましくは約２７２ｍｇ、好ましくは約２７３ｍｇ、好ましくは約２７４ｍｇ、好ましくは約２７５ｍｇ、好ましくは約２７６ｍｇ、好ましくは約２７７ｍｇ、好ましくは約２７８ｍｇ、好ましくは約２７９ｍｇ、好ましくは約２８０ｍｇ、好ましくは約２８１ｍｇ、好ましくは約２８２ｍｇ、好ましくは約２８３ｍｇ、好ましくは約２８４ｍｇ、好ましくは約２８５ｍｇ、好ましくは約２８６ｍｇ、好ましくは約２８７ｍｇ、好ましくは約２８８ｍｇ、好ましくは約２８９ｍｇ、好ましくは約２９０ｍｇ、好ましくは約２９１ｍｇ、好ましくは約２９２ｍｇ、好ましくは約２９３ｍｇ、好ましくは約２９４ｍｇ、好ましくは約２９５ｍｇ、好ましくは約２９６ｍｇ、好ましくは約２９７ｍｇ、好ましくは約２９８ｍｇ、好ましくは約２９９ｍｇ、好ましくは約３００ｍｇ、好ましくは約３０１ｍｇ、好ましくは約３０２ｍｇ、好ましくは約３０３ｍｇ、好ましくは約３０４ｍｇ、好ましくは約３０５ｍｇ、好ましくは約３０６ｍｇ、好ましくは約３０７ｍｇ、好ましくは約３０８ｍｇ、好ましくは約３０９ｍｇ、好ましくは約３１０ｍｇ、好ましくは約３１１ｍｇ、好ましくは約３１２ｍｇ、好ましくは約３１３ｍｇ、好ましくは約３１４ｍｇ、好ましくは約３１５ｍｇ、好ましくは約３１６ｍｇ、好ましくは約３１７ｍｇ、好ましくは約３１８ｍｇ、好ましくは約３１９ｍｇ、好ましくは約３２０ｍｇ、好ましくは約３２１ｍｇ、好ましくは約３２２ｍｇ、好ましくは約３２３ｍｇ、好ましくは約３２４ｍｇ、好ましくは約３２５ｍｇ、好ましくは約３２６ｍｇ、好ましくは約３２７ｍｇ、好ましくは約３２８ｍｇ、好ましくは約３２９ｍｇ、好ましくは約３３０ｍｇ、好ましくは約３３１ｍｇ、好ましくは約３３２ｍｇ、好ましくは約３３３ｍｇ、好ましくは約３３４ｍｇ、好ましくは約３３５ｍｇ、好ましくは約３３６ｍｇ、好ましくは約３３７ｍｇ、好ましくは約３３８ｍｇ、好ましくは約３３９ｍｇ、好ましくは約３４０ｍｇ、好ましくは約３４１ｍｇ、好ましくは約３４２ｍｇ、好ましくは約３４３ｍｇ、好ましくは約３４４ｍｇ、好ましくは約３４５ｍｇ、好ましくは約３４６ｍｇ、好ましくは約３４７ｍｇ、好ましくは約３４８ｍｇ、好ましくは約３４９ｍｇ、好ましくは約３５０ｍｇ、好ましくは約３５１ｍｇ、好ましくは約３５２ｍｇ、好ましくは約３５３ｍｇ、好ましくは約３５４ｍｇ、好ましくは約３５５ｍｇ、好ましくは約３５６ｍｇ、好ましくは約３５７ｍｇ、好ましくは約３５８ｍｇ、好ましくは約３５９ｍｇ、好ましくは約３６０ｍｇ、好ましくは約３６１ｍｇ、好ましくは約３６２ｍｇ、好ましくは約３６３ｍｇ、好ましくは約３６４ｍｇ、好ましくは約３６５ｍｇ、好ましくは約３６６ｍｇ、好ましくは約３６７ｍｇ、好ましくは約３６８ｍｇ、好ましくは約３６９ｍｇ、好ましくは約３７０ｍｇ、好ましくは約３７１ｍｇ、好ましくは約３７２ｍｇ、好ましくは約３７３ｍｇ、好ましくは約３７４ｍｇ、好ましくは約３７５ｍｇ、好ましくは約３７６ｍｇ、好ましくは約３７７ｍｇ、好ましくは約３７８ｍｇ、好ましくは約３７９ｍｇ、好ましくは約３８０ｍｇ、好ましくは約３８１ｍｇ、好ましくは約３８２ｍｇ、好ましくは約３８３ｍｇ、好ましくは約３８４ｍｇ、好ましくは約３８５ｍｇ、好ましくは約３８６ｍｇ、好ましくは約３８７ｍｇ、好ましくは約３８８ｍｇ、好ましくは約３８９ｍｇ、好ましくは約３９０ｍｇ、好ましくは約３９１ｍｇ、好ましくは約３９２ｍｇ、好ましくは約３９３ｍｇ、好ましくは約３９４ｍｇ、好ましくは約３９５ｍｇ、好ましくは約３９６ｍｇ、好ましくは約３９７ｍｇ、好ましくは約３９８ｍｇ、好ましくは約３９９ｍｇ、好ましくは約４００ｍｇ、好ましくは約４０１ｍｇ、好ましくは約４０２ｍｇ、好ましくは約４０３ｍｇ、好ましくは約４０４ｍｇ、好ましくは約４０５ｍｇ、好ましくは約４０６ｍｇ、好ましくは約４０７ｍｇ、好ましくは約４０８ｍｇ、好ましくは約４０９ｍｇ、好ましくは約４１０ｍｇ、好ましくは約４１１

ｍｇ、好ましくは約４１２ｍｇ、好ましくは約４１３ｍｇ、好ましくは約４１４ｍｇ、好ましくは約４１５ｍｇ、好ましくは約４１６ｍｇ、好ましくは約４１７ｍｇ、好ましくは約４１８ｍｇ、好ましくは約４１９ｍｇ、好ましくは約４２０ｍｇ、好ましくは約４２１ｍｇ、好ましくは約４２２ｍｇ、好ましくは約４２３ｍｇ、好ましくは約４２４ｍｇ、好ましくは約４２５ｍｇ、好ましくは約４２６ｍｇ、好ましくは約４２７ｍｇ、好ましくは約４２８ｍｇ、好ましくは約４２９ｍｇ、好ましくは約４３０ｍｇ、好ましくは約４３１ｍｇ
、好ましくは約４３２ｍｇ、好ましくは約４３３ｍｇ、好ましくは約４３４ｍｇ、好ましくは約４３５ｍｇ、好ましくは約４３６ｍｇ、好ましくは約４３７ｍｇ、好ましくは約４３８ｍｇ、好ましくは約４３９ｍｇ、好ましくは約４４０ｍｇ、好ましくは約４４１ｍｇ、好ましくは約４４２ｍｇ、好ましくは約４４３ｍｇ、好ましくは約４４４ｍｇ、好ましくは約４４５ｍｇ、好ましくは約４４６ｍｇ、好ましくは約４４７ｍｇ、好ましくは約４４８ｍｇ、好ましくは約４４９ｍｇ、好ましくは約４５０ｍｇ、好ましくは約４５１ｍｇ、好ましくは約４５２ｍｇ、好ましくは約４５３ｍｇ、好ましくは約４５４ｍｇ、好ましくは約４５５ｍｇ、好ましくは約４５６ｍｇ、好ましくは約４５７ｍｇ、好ましくは約４５８ｍｇ、好ましくは約４５９ｍｇ、好ましくは約４６０ｍｇ、好ましくは約４６１ｍｇ、好ましくは約４６２ｍｇ、好ましくは約４６３ｍｇ、好ましくは約４６４ｍｇ、好ましくは約４６５ｍｇ、好ましくは約４６６ｍｇ、好ましくは約４６７ｍｇ、好ましくは約４６８ｍｇ、好ましくは約４６９ｍｇ、好ましくは約４７０ｍｇ、好ましくは約４７１ｍｇ、好ましくは約４７２ｍｇ、好ましくは約４７３ｍｇ、好ましくは約４７４ｍｇ、好ましくは約４７５ｍｇ、好ましくは約４７６ｍｇ、好ましくは約４７７ｍｇ、好ましくは約４７８ｍｇ、好ましくは約４７９ｍｇ、好ましくは約４８０ｍｇ、好ましくは約４８１ｍｇ、好ましくは約４８２ｍｇ、好ましくは約４８３ｍｇ、好ましくは約４８４ｍｇ、好ましくは約４８５ｍｇ、好ましくは約４８６ｍｇ、好ましくは約４８７ｍｇ、好ましくは約４８８ｍｇ、好ましくは約４８９ｍｇ、好ましくは約４９０ｍｇ、好ましくは約４９１ｍｇ、好ましくは約４９２ｍｇ、好ましくは約４９３ｍｇ、好ましくは約４９４ｍｇ、好ましくは約４９５ｍｇ、好ましくは約４９６ｍｇ、好ましくは約４９７ｍｇ、好ましくは約４９８ｍｇ、好ましくは約４９９ｍｇ、好ましくは約５００ｍｇ、好ましくは約５０１ｍｇ、好ましくは約５０２ｍｇ、好ましくは約５０３ｍｇ、好ましくは約５０４ｍｇ、好ましくは約５０５ｍｇ、好ましくは約５０６ｍｇ、好ましくは約５０７ｍｇ、好ましくは約５０８ｍｇ、好ましくは約５０９ｍｇ、好ましくは約５１０ｍｇ、好ましくは約５１１ｍｇ、好ましくは約５１２ｍｇ、好ましくは約５１３ｍｇ、好ましくは約５１４ｍｇ、好ましくは約５１５ｍｇ、好ましくは約５１６ｍｇ、好ましくは約５１７ｍｇ、好ましくは約５１８ｍｇ、好ましくは約５１９ｍｇ、好ましくは約５２０ｍｇ、好ましくは約５２１ｍｇ、好ましくは約５２２ｍｇ、好ましくは約５２３ｍｇ、好ましくは約５２４ｍｇ、好ましくは約５２５ｍｇ、好ましくは約５２６ｍｇ、好ましくは約５２７ｍｇ、好ましくは約５２８ｍｇ、好ましくは約５２９ｍｇ、好ましくは約５３０ｍｇ、好ましくは約５３１ｍｇ、好ましくは約５３２ｍｇ、好ましくは約５３３ｍｇ、好ましくは約５３４ｍｇ、好ましくは約５３５ｍｇ、好ましくは約５３６ｍｇ、好ましくは約５３７ｍｇ、好ましくは約５３８ｍｇ、好ましくは約５３９ｍｇ、好ましくは約５４０ｍｇ、好ましくは約５４１ｍｇ、好ましくは約５４２ｍｇ、好ましくは約５４３ｍｇ、好ましくは約５４４ｍｇ、好ましくは約５４５ｍｇ、好ましくは約５４６ｍｇ、好ましくは約５４７ｍｇ、好ましくは約５４８ｍｇ、好ましくは約５４９ｍｇ、好ましくは約５５０ｍｇ、好ましくは約５５１ｍｇ、好ましくは約５５２ｍｇ、好ましくは約５５３ｍｇ、好ましくは約５５４ｍｇ、好ましくは約５５５ｍｇ、好ましくは約５５６ｍｇ、好ましくは約５５７ｍｇ、好ましくは約５５８ｍｇ、好ましくは約５５９ｍｇ、好ましくは約５６０ｍｇ、好ましくは約５６１ｍｇ、好ましくは約５６２ｍｇ、好ましくは約５６３ｍｇ、好ましくは約５６４ｍｇ、好ましくは約５６５ｍｇ、好ましくは約５６６ｍｇ、好ましくは約５６７ｍｇ、好ましくは約５６８ｍｇ、好ましくは約５６９ｍｇ、好ましくは約５７０ｍｇ、好ましくは約５７１ｍｇ、好ましくは約５７２ｍｇ、好ましくは約５７３ｍｇ、好ましくは約５７４ｍｇ、好まし

くは約５７５ｍｇ、好ましくは約５７６ｍｇ、好ましくは約５７７ｍｇ、好ましくは約５７８ｍｇ、好ましくは約５７９ｍｇ、好ましくは約５８０ｍｇ、好ましくは約５８１ｍｇ、好ましくは約５８２ｍｇ、好ましくは約５８３ｍｇ、好ましくは約５８４ｍｇ、好ましくは約５８５ｍｇ、好ましくは約５８６ｍｇ、好ましくは約５８７ｍｇ、好ましくは約５８８ｍｇ、好ましくは約５８９ｍｇ、好ましくは約５９０ｍｇ、好ましくは約５９１ｍｇ、好ましくは約５９２ｍｇ、好ましくは約５９３ｍｇ、好ましくは約５９４ｍｇ、好ましくは約５９５ｍｇ、好ましくは約５９６ｍｇ、好ましくは約５９７ｍｇ、好ましくは約５９８ｍｇ、好ましくは約５９９ｍｇ、好ましくは約６００ｍｇ、好ましくは約６０１ｍｇ、好ましくは約６０２ｍｇ、好ましくは約６０３ｍｇ、好ましくは約６０４ｍｇ、好ましくは約６０５ｍｇ、好ましくは約６０６ｍｇ、好ましくは約６０７ｍｇ、好ましくは約６０８ｍｇ、好ましくは約６０９ｍｇ、好ましくは約６１０ｍｇ、好ましくは約６１１ｍｇ、好ましくは約６１２ｍｇ、好ましくは約６１３ｍｇ、好ましくは約６１４ｍｇ、好ましくは約６１５ｍｇ、好ましくは約６１６ｍｇ、好ましくは約６１７ｍｇ、好ましくは約６１８ｍｇ、好ましくは約６１９ｍｇ、好ましくは約６２０ｍｇ、好ましくは約６２１ｍｇ、好ましくは約６２２ｍｇ、好ましくは約６２３ｍｇ、好ましくは約６２４ｍｇ、好ましくは約６２５ｍｇ、好ましくは約６２６ｍｇ、好ましくは約６２７ｍｇ、好ましくは約６２８ｍｇ、好ましくは約６２９ｍｇ、好ましくは約６３０ｍｇ、好ましくは約６３１ｍｇ、好ましくは約６３２ｍｇ、好ましくは約６３３ｍｇ、好ましくは約６３４ｍｇ、好ましくは約６３５ｍｇ、好ましくは約６３６ｍｇ、好ましくは約６３７ｍｇ、好ましくは約６３８ｍｇ、好ましくは約６３９ｍｇ、好ましくは約６４０ｍｇ、好ましくは約６４１ｍｇ、好ましくは約６４２ｍｇ、好ましくは約６４３ｍｇ、好ましくは約６４４ｍｇ、好ましくは約６４５ｍｇ、好ましくは約６４６ｍｇ、好ましくは約６４７ｍｇ、好ましくは約６４８ｍｇ、好ましくは約６４９ｍｇ、好ましくは約６５０ｍｇ、好ましくは約６５１ｍｇ、好ましくは約６５２ｍｇ、好ましくは約６５３ｍｇ、好ましくは約６５４ｍｇ、好ましくは約６５５ｍｇ、好ましくは約６５６ｍｇ、好ましくは約６５７ｍｇ、好ましくは約６５８ｍｇ、好ましくは約６５９ｍｇ、好ましくは約６６０ｍｇ、好ましくは約６６１ｍｇ、好ましくは約６６２ｍｇ、好ましくは約６６３ｍｇ、好ましくは約６６４ｍｇ、好ましくは約６６５ｍｇ、好ましくは約６６６ｍｇ、好ましくは約６６７ｍｇ、好ましくは約６６８ｍｇ、好ましくは約６６９ｍｇ、好ましくは約６７０ｍｇ、好ましくは約６７１ｍｇ、好ましくは約６７２ｍｇ、好ましくは約６７３ｍｇ、好ましくは約６７４ｍｇ、好ましくは約６７５ｍｇ、好ましくは約６７６ｍｇ、好ましくは約６７７ｍｇ、好ましくは約６７８ｍｇ、好ましくは約６７９ｍｇ、好ましくは約６８０ｍｇ、好ましくは約６８１ｍｇ、好ましくは約６８２ｍｇ、好ましくは約６８３ｍｇ、好ましくは約６８４ｍｇ、好ましくは約６８５ｍｇ、好ましくは約６８６ｍｇ、好ましくは約６８７ｍｇ、好ましくは約６８８ｍｇ、好ましくは約６８９ｍｇ、好ましくは約６９０ｍｇ、好ましくは約６９１ｍｇ、好ましくは約６９２ｍｇ、好ましくは約６９３ｍｇ、好ましくは約６９４ｍｇ、好ましくは約６９５ｍｇ、好ましくは約６９６ｍｇ、好ましくは約６９７ｍｇ、好ましくは約６９８ｍｇ、好ましくは約６９９ｍｇ、好ましくは約７００ｍｇ、好ましくは約７０１ｍｇ、好ましくは約７０２ｍｇ、好ましくは約７０３ｍｇ、好ましくは約７０４ｍｇ、好ましくは約７０５ｍｇ、好ましくは約７０６ｍｇ、好ましくは約７０７ｍｇ、好ましくは約７０８ｍｇ、好ましくは約７０９ｍｇ、好ましくは約７１０ｍｇ、好ましくは約７１１ｍｇ、好ましくは約７１２ｍｇ、好ましくは約７１３ｍｇ、好ましくは約７１４ｍｇ、好ましくは約７１５ｍｇ、好ましくは約７１６ｍｇ、好ましくは約７１７ｍｇ、好ましくは約７１８ｍｇ、好ましくは約７１９ｍｇ、好ましくは約７２０ｍｇ、好ましくは約７２１ｍｇ、好ましくは約７２２ｍｇ、好ましくは約７２３ｍｇ、好ましくは約７２４ｍｇ、好ましくは約７２５ｍｇ、好ましくは約７２６ｍｇ、好ましくは約７２７ｍｇ、好ましくは約７２８ｍｇ、好ましくは約７２９ｍｇ、好ましくは約７３０ｍｇ、好ましくは約７３１ｍｇ、好ましくは約７３２ｍｇ、好ましくは約７３３ｍｇ、好ましくは約７３４ｍｇ、好ましくは約７３５ｍｇ、好ましくは約７３６ｍｇ、好ましくは約７３７ｍｇ、好ましくは約７３８ｍｇ、好ましくは約７３９ｍｇ、好ましくは約７４０ｍｇ、好ましくは約７４１ｍｇ

、好ましくは約７４２ｍｇ、好ましくは約７４３ｍｇ、好ましくは約７４４ｍｇ、好ましくは約７４５ｍｇ、好ましくは約７４６ｍｇ、好ましくは約７４７ｍｇ、好ましくは約７４８ｍｇ、好ましくは約７４９ｍｇ、好ましくは約７５０ｍｇ、好ましくは約７５１ｍｇ、好ましくは約７５２ｍｇ、好ましくは約７５３ｍｇ、好ましくは約７５４ｍｇ、好ましくは約７５５ｍｇ、好ましくは約７５６ｍｇ、好ましくは約７５７ｍｇ、好ましくは約７５８ｍｇ、好ましくは約７５９ｍｇ、好ましくは約７６０ｍｇ、好ましくは約７６１ｍｇ、好ましくは約７６２ｍｇ、好ましくは約７６３ｍｇ、好ましくは約７６４ｍｇ、好ましくは約７６５ｍｇ、好ましくは約７６６ｍｇ、好ましくは約７６７ｍｇ、好ましくは約７６８ｍｇ、好ましくは約７６９ｍｇ、好ましくは約７７０ｍｇ、好ましくは約７７１ｍｇ、好ましくは約７７２ｍｇ、好ましくは約７７３ｍｇ、好ましくは約７７４ｍｇ、好ましくは約７７５ｍｇ、好ましくは約７７６ｍｇ、好ましくは約７７７ｍｇ、好ましくは約７７８ｍｇ、好ましくは約７７９ｍｇ、好ましくは約７８０ｍｇ、好ましくは約７８１ｍｇ、好ましくは約７８２ｍｇ、好ましくは約７８３ｍｇ、好ましくは約７８４ｍｇ、好ましくは約７８５ｍｇ、好ましくは約７８６ｍｇ、好ましくは約７８７ｍｇ、好ましくは約７８８ｍｇ、好ましくは約７８９ｍｇ、好ましくは約７９０ｍｇ、好ましくは約７９１ｍｇ、好ましくは約７９２ｍｇ、好ましくは約７９３ｍｇ、好ましくは約７９４ｍｇ、好ましくは約７９５ｍｇ、好ましくは約７９６ｍｇ、好ましくは約７９７ｍｇ、好ましくは約７９８ｍｇ、好ましくは約７９９ｍｇ、好ましくは約８００ｍｇ、好ましくは約８０１ｍｇ、好ましくは約８０２ｍｇ、好ましくは約８０３ｍｇ、好ましくは約８０４ｍｇ、好ましくは約８０５ｍｇ、好ましくは約８０６ｍｇ、好ましくは約８０７ｍｇ、好ましくは約８０８ｍｇ、好ましくは約８０９ｍｇ、好ましくは約８１０ｍｇ、好ましくは約８１１ｍｇ、好ましくは約８１２ｍｇ、好ましくは約８１３ｍｇ、好ましくは約８１４ｍｇ、好ましくは約８１５ｍｇ、好ましくは約８１６ｍｇ、好ましくは約８１７ｍｇ、好ましくは約８１８ｍｇ、好ましくは約８１９ｍｇ、好ましくは約８２０ｍｇ、好ましくは約８２１ｍｇ、好ましくは約８２２ｍｇ、好ましくは約８２３ｍｇ、好ましくは約８２４ｍｇ、好ましくは約８２５ｍｇ、好ましくは約８２６ｍｇ、好ましくは約８２７ｍｇ、好ましくは約８２８ｍｇ、好ましくは約８２９ｍｇ、好ましくは約８３０ｍｇ、好ましくは約８３１ｍｇ、好ましくは約８３２ｍｇ、好ましくは約８３３ｍｇ、好ましくは約８３４ｍｇ、好ましくは約８３５ｍｇ、好ましくは約８３６ｍｇ、好ましくは約８３７ｍｇ、好ましくは約８３８ｍｇ、好ましくは約８３９ｍｇ、好ましくは約８４０ｍｇ、好ましくは約８４１ｍｇ、好ましくは約８４２ｍｇ、好ましくは約８４３ｍｇ、好ましくは約８４４ｍｇ、好ましくは約８４５ｍｇ、好ましくは約８４６ｍｇ、好ましくは約８４７ｍｇ、好ましくは約８４８ｍｇ、好ましくは約８４９ｍｇ、好ましくは約８５０ｍｇ、好ましくは約８５１ｍｇ、好ましくは約８５２ｍｇ、好ましくは約８５３ｍｇ、好ましくは約８５４ｍｇ、好ましくは約８５５ｍｇ、好ましくは約８５６ｍｇ、好ましくは約８５７ｍｇ、好ましくは約８５８ｍｇ、好ましくは約８５９ｍｇ、好ましくは約８６０ｍｇ、好ましくは約８６１ｍｇ、好ましくは約８６２ｍｇ、好ましくは約８６３ｍｇ、好ましくは約８６４ｍｇ、好ましくは約８６５ｍｇ、好ましくは約８６６ｍｇ、好ましくは約８６７ｍｇ、好ましくは約８６８ｍｇ、好ましくは約８６９ｍｇ、好ましくは約８７０ｍｇ、好ましくは約８７１ｍｇ、好ましくは約８７２ｍｇ、好ましくは約８７３ｍｇ、好ましくは約８７４ｍｇ、好ましくは約８７５ｍｇ、好ましくは約８７６ｍｇ、好ましくは約８７７ｍｇ、好ましくは約８７８ｍｇ、好ましくは約８７９ｍｇ、好ましくは約８８０ｍｇ、好ましくは約８８１ｍｇ、好ましくは約８８２ｍｇ、好ましくは約８８３ｍｇ、好ましくは約８８４ｍｇ、好ましくは約８８５ｍｇ、好ましくは約８８６ｍｇ、好ましくは約８８７ｍｇ、好ましくは約８８８ｍｇ、好ましくは約８８９ｍｇ、好ましくは約８９０ｍｇ、好ましくは約８９１ｍｇ、好ましくは約８９２ｍｇ、好ましくは約８９３ｍｇ、好ましくは約８９４ｍｇ、好ましくは約８９５ｍｇ、好ましくは約８９６ｍｇ、好ましくは約８９７ｍｇ、好ましくは約８９８ｍｇ、好ましくは約８９９ｍｇ、好ましくは約９００ｍｇ、好ましくは約９０１ｍｇ、好ましくは約９０２ｍｇ、好ましくは約９０３ｍｇ、好ましくは約９０４ｍｇ、好ましく

は約９０５ｍｇ、好ましくは約９０６ｍｇ、好ましくは約９０７ｍｇ、好ましくは約９０８ｍｇ、好ましくは約９０９ｍｇ、好ましくは約９１０ｍｇ、好ましくは約９１１ｍｇ、好ましくは約９１２ｍｇ、好ましくは約９１３ｍｇ、好ましくは約９１４ｍｇ、好ましくは約９１５ｍｇ、好ましくは約９１６ｍｇ、好ましくは約９１７ｍｇ、好ましくは約９１８ｍｇ、好ましくは約９１９ｍｇ、好ましくは約９２０ｍｇ、好ましくは約９２１ｍｇ、好ましくは約９２２ｍｇ、好ましくは約９２３ｍｇ、好ましくは約９２４ｍｇ、好ましくは約９２５ｍｇ、好ましくは約９２６ｍｇ、好ましくは約９２７ｍｇ、好ましくは約９２８ｍｇ、好ましくは約９２９ｍｇ、好ましくは約９３０ｍｇ、好ましくは約９３１ｍｇ、好ましくは約９３２ｍｇ、好ましくは約９３３ｍｇ、好ましくは約９３４ｍｇ、好ましくは約９３５ｍｇ、好ましくは約９３６ｍｇ、好ましくは約９３７ｍｇ、好ましくは約９３８ｍｇ、好ましくは約９３９ｍｇ、好ましくは約９４０ｍｇ、好ましくは約９４１ｍｇ、好ましくは約９４２ｍｇ、好ましくは約９４３ｍｇ、好ましくは約９４４ｍｇ、好ましくは約９４５ｍｇ、好ましくは約９４６ｍｇ、好ましくは約９４７ｍｇ、好ましくは約９４８ｍｇ、好ましくは約９４９ｍｇ、好ましくは約９５０ｍｇ、好ましくは約９５１ｍｇ、好ましくは約９５２ｍｇ、好ましくは約９５３ｍｇ、好ましくは約９５４ｍｇ、好ましくは約９５５ｍｇ、好ましくは約９５６ｍｇ、好ましくは約９５７ｍｇ、好ましくは約９５８ｍｇ、好ましくは約９５９ｍｇ、好ましくは約９６０ｍｇ、好ましくは約９６１ｍｇ、好ましくは約９６２ｍｇ、好ましくは約９６３ｍｇ、好ましくは約９６４ｍｇ、好ましくは約９６５ｍｇ、好ましくは約９６６ｍｇ、好ましくは約９６７ｍｇ、好ましくは約９６８ｍｇ、好ましくは約９６９ｍｇ、好ましくは約９７０ｍｇ、好ましくは約９７１ｍｇ、好ましくは約９７２ｍｇ、好ましくは約９７３ｍｇ、好ましくは約９７４ｍｇ、好ましくは約９７５ｍｇ、好ましくは約９７６ｍｇ、好ましくは約９７７ｍｇ、好ましくは約９７８ｍｇ、好ましくは約９７９ｍｇ、好ましくは約９８０ｍｇ、好ましくは約９８１ｍｇ、好ましくは約９８２ｍｇ、好ましくは約９８３ｍｇ、好ましくは約９８４ｍｇ、好ましくは約９８５ｍｇ、好ましくは約９８６ｍｇ、好ましくは約９８７ｍｇ、好ましくは約９８８ｍｇ、好ましくは約９８９ｍｇ、好ましくは約９９０ｍｇ、好ましくは約９９１ｍｇ、好ましくは約９９２ｍｇ、好ましくは約９９３ｍｇ、好ましくは約９９４ｍｇ、好ましくは約９９５ｍｇ、好ましくは約９９６ｍｇ、好ましくは約９９７ｍｇ、好ましくは約９９８ｍｇ、好ましくは約９９９ｍｇ、またはより好ましくは約１０００ｍｇの用量で投与される。

【００６１】

[0072]一実施形態において、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩は、前述の用量で１日２回投与される。

[0073]一実施形態において、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩は、少なくとも約１ｍｇの用量で１日２回投与される。

【００６２】

[0074]一実施形態において、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩は、約１ｍｇ～約５００ｍｇの用量で１日２回投与される。

[0075]一実施形態において、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩は、約２００ｍｇ～約４００ｍｇの用量で１日２回投与される。

【００６３】

[0076]一実施形態において、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩は、少なくとも約１ｍｇの負荷用量で１日２回投与される。

[0077]一実施形態において、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩は、約１ｍｇ～約５００ｍｇの負荷用量で１日２回投与される。

【００６４】

[0078]一実施形態において、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩は、約４００ｍｇの負荷用量で１日２回投与される。

[0079]一実施形態において、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩は、少なくとも約１ｍｇの維持用量で１日２回投与される。

【００６５】
[0080]一実施形態において、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩は、約１ｍｇ～約５００ｍｇの維持用量で１日２回投与される。
[0081]一実施形態において、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩は、約２００ｍｇの維持用量で１日２回投与される。
【００６６】
[0082]一実施形態において、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩は、約１ｍｇ～約１５００ｍｇ（例えば、１ｍｇ、２ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１１ｍｇ、１２ｍｇ、１３ｍｇ、１４ｍｇ、１５ｍｇ、１６ｍｇ、１７ｍｇ、１８ｍｇ、１９ｍｇ、２０ｍｇ、２１ｍｇ、２２ｍｇ、２３ｍｇ、２４ｍｇ、２５ｍｇ、２６ｍｇ、２７ｍｇ、２８ｍｇ、２９ｍｇ、３０ｍｇ、３１ｍｇ、３２ｍｇ、３３ｍｇ、３４ｍｇ、３５ｍｇ、３６ｍｇ、３７ｍｇ、３８ｍｇ、３９ｍｇ、４０ｍｇ、４１ｍｇ、４２ｍｇ、４３ｍｇ、４４ｍｇ、４５ｍｇ、４６ｍｇ、４７ｍｇ、４８ｍｇ、４９ｍｇ、５０ｍｇ、５１ｍｇ、５２ｍｇ、５３ｍｇ、５４ｍｇ、５５ｍｇ、５６ｍｇ、５７ｍｇ、５８ｍｇ、５９ｍｇ、６０ｍｇ、６１ｍｇ、６２ｍｇ、６３ｍｇ、６４ｍｇ、６５ｍｇ、６６ｍｇ、６７ｍｇ、６８ｍｇ、６９ｍｇ、７０ｍｇ、７１ｍｇ、７２ｍｇ、７３ｍｇ、７４ｍｇ、７５ｍｇ、７６ｍｇ、７７ｍｇ、７８ｍｇ、７９ｍｇ、８０ｍｇ、８１ｍｇ、８２ｍｇ、８３ｍｇ、８４ｍｇ、８５ｍｇ、８６ｍｇ、８７ｍｇ、８８ｍｇ、８９ｍｇ、９０ｍｇ、９１ｍｇ、９２ｍｇ、９３ｍｇ、９４ｍｇ、９５ｍｇ、９６ｍｇ、９７ｍｇ、９８ｍｇ、９９ｍｇ、１００ｍｇ、１０１ｍｇ、１０２ｍｇ、１０３ｍｇ、１０４ｍｇ、１０５ｍｇ、１０６ｍｇ、１０７ｍｇ、１０８ｍｇ、１０９ｍｇ、１１０ｍｇ、１１１ｍｇ、１１２ｍｇ、１１３ｍｇ、１１４ｍｇ、１１５ｍｇ、１１６ｍｇ、１１７ｍｇ、１１８ｍｇ、１１９ｍｇ、１２０ｍｇ、１２１ｍｇ、１２２ｍｇ、１２３ｍｇ、１２４ｍｇ、１２５ｍｇ、１２６ｍｇ、１２７ｍｇ、１２８ｍｇ、１２９ｍｇ、１３０ｍｇ、１３１ｍｇ、１３２ｍｇ、１３１ｍｇ、１３４ｍｇ、１３５ｍｇ、１３６ｍｇ、１３７ｍｇ、１３８ｍｇ、１３９ｍｇ、１４０ｍｇ、１４１ｍｇ、１４２ｍｇ、１４３ｍｇ、１４４ｍｇ、１４５ｍｇ、１４６ｍｇ、１４７ｍｇ、１４８ｍｇ、１４９ｍｇ、１５０ｍｇ、１５１ｍｇ、１５２ｍｇ、１５３ｍｇ、１５４ｍｇ、１５５ｍｇ、１５６ｍｇ、１５７ｍｇ、１５８ｍｇ、１５９ｍｇ、１６０ｍｇ、１６１ｍｇ、１６２ｍｇ、１６３ｍｇ、１６４ｍｇ、１６５ｍｇ、１６６ｍｇ、１６７ｍｇ、１６８ｍｇ、１６９ｍｇ、１７０ｍｇ、１７１ｍｇ、１７２ｍｇ、１７３ｍｇ、１７４ｍｇ、１７５ｍｇ、１７６ｍｇ、１７７ｍｇ、１７８ｍｇ、１７９ｍｇ、１８０ｍｇ、１８１ｍｇ、１８２ｍｇ、１８３ｍｇ、１８４ｍｇ、１８５ｍｇ、１８６ｍｇ、１８７ｍｇ、１８８ｍｇ、１８９ｍｇ、１９０ｍｇ、１９１ｍｇ、１９２ｍｇ、１９３ｍｇ、１９４ｍｇ、１９５ｍｇ、１９６ｍｇ、１９７ｍｇ、１９８ｍｇ、１９９ｍｇ、２００ｍｇ、２０１ｍｇ、２０２ｍｇ、２０３ｍｇ、２０４ｍｇ、２０５ｍｇ、２０６ｍｇ、２０７ｍｇ、２０８ｍｇ、２０９ｍｇ、２１０ｍｇ、２１１ｍｇ、２１２ｍｇ、２１３ｍｇ、２１４ｍｇ、２１５ｍｇ、２１６ｍｇ、２１７ｍｇ、２１８ｍｇ、２１９ｍｇ、２２０ｍｇ、２２１ｍｇ、２２２ｍｇ、２２３ｍｇ、２２４ｍｇ、２２５ｍｇ、２２６ｍｇ、２２７ｍｇ、２２８ｍｇ、２２９ｍｇ、２３０ｍｇ、２３１ｍｇ、２３２ｍｇ、２３３ｍｇ、２３４ｍｇ、２３５ｍｇ、２３６ｍｇ、２３７ｍｇ、２３８ｍｇ、２３９ｍｇ、２４０ｍｇ、２４１ｍｇ、２４２ｍｇ、２４３ｍｇ、２４４ｍｇ、２４５ｍｇ、２４６ｍｇ、２４７ｍｇ、２４８ｍｇ、２４９ｍｇ、２５０ｍｇ、２５１ｍｇ、２５２ｍｇ、２５３ｍｇ、２５４ｍｇ、２５５ｍｇ、２５６ｍｇ、２５７ｍｇ、２５８ｍｇ、２５９ｍｇ、２６０ｍｇ、２６１ｍｇ、２６２ｍｇ、２６３ｍｇ、２６４ｍｇ、２６５ｍｇ、２６６ｍｇ、２６７ｍｇ、２６８ｍｇ、２６９ｍｇ、２７０ｍｇ、２７１ｍｇ、２７２ｍｇ、２７３ｍｇ、２７４ｍｇ、２７５ｍｇ、２７６ｍｇ、２７７ｍｇ、２７８ｍｇ、２７９ｍｇ、２８０ｍｇ、２８１ｍｇ、２８２ｍｇ、２８３ｍｇ、２８４ｍｇ、２８５ｍｇ、２８６ｍｇ、２８７ｍｇ、２８８ｍｇ、２８９ｍｇ、２９０ｍｇ、２９１ｍｇ、２９２ｍｇ、２９３ｍｇ、２９４ｍｇ、２９５ｍｇ、２９６ｍｇ、２９７ｍｇ、２９８ｍｇ、２９９ｍｇ、３００ｍｇ、３０１ｍｇ、３０２ｍｇ、３０３ｍ

g、３０４ｍｇ、３０５ｍｇ、３０６ｍｇ、３０７ｍｇ、３０８ｍｇ、３０９ｍｇ、３１０ｍｇ、３１１ｍｇ、３１２ｍｇ、３１３ｍｇ、３１４ｍｇ、３１５ｍｇ、３１６ｍｇ、３１７ｍｇ、３１８ｍｇ、３１９ｍｇ、３２０ｍｇ、３２１ｍｇ、３２２ｍｇ、３２３ｍｇ、３２４ｍｇ、３２５ｍｇ、３２６ｍｇ、３２７ｍｇ、３２８ｍｇ、３２９ｍｇ、３３０ｍｇ、３３１ｍｇ、３３２ｍｇ、３３３ｍｇ、３３４ｍｇ、３３５ｍｇ、３３６ｍｇ、３３７ｍｇ、３３８ｍｇ、３３９ｍｇ、３４０ｍｇ、３４１ｍｇ、３４２ｍｇ、３４３ｍｇ、３４４ｍｇ、３４５ｍｇ、３４６ｍｇ、３４７ｍｇ、３４８ｍｇ、３４９ｍｇ、３５０ｍｇ、３５１ｍｇ、３５２ｍｇ、３５３ｍｇ、３５４ｍｇ、３５５ｍｇ、３５６ｍｇ、３５７ｍｇ、３５８ｍｇ、３５９ｍｇ、３６０ｍｇ、３６１ｍｇ、３６２ｍｇ、３６３ｍｇ、３６４ｍｇ、３６５ｍｇ、３６６ｍｇ、３６７ｍｇ、３６８ｍｇ、３６９ｍｇ、３７０ｍｇ、３７１ｍｇ、３７２ｍｇ、３７３ｍｇ、３７４ｍｇ、３７５ｍｇ、３７６ｍｇ、３７７ｍｇ、３７８ｍｇ、３７９ｍｇ、３８０ｍｇ、３８１ｍｇ、３８２ｍｇ、３８３ｍｇ、３８４ｍｇ、３８５ｍｇ、３８６ｍｇ、３８７ｍｇ、３８８ｍｇ、３８９ｍｇ、３９０ｍｇ、３９１ｍｇ、３９２ｍｇ、３９３ｍｇ、３９４ｍｇ、３９５ｍｇ、３９６ｍｇ、３９７ｍｇ、３９８ｍｇ、３９９ｍｇ、４００ｍｇ、４０１ｍｇ、４０２ｍｇ、４０３ｍｇ、４０４ｍｇ、４０５ｍｇ、４０６ｍｇ、４０７ｍｇ、４０８ｍｇ、４０９ｍｇ、４１０ｍｇ、４１１ｍｇ、４１２ｍｇ、４１３ｍｇ、４１４ｍｇ、４１５ｍｇ、４１６ｍｇ、４１７ｍｇ、４１８ｍｇ、４１９ｍｇ、４２０ｍｇ、４２１ｍｇ、４２２ｍｇ、４２３ｍｇ、４２４ｍｇ、４２５ｍｇ、４２６ｍｇ、４２７ｍｇ、４２８ｍｇ、４２９ｍｇ、４３０ｍｇ、４３１ｍｇ、４３２ｍｇ、４３３ｍｇ、４３４ｍｇ、４３５ｍｇ、４３６ｍｇ、４３７ｍｇ、４３８ｍｇ、４３９ｍｇ、４４０ｍｇ、４４１ｍｇ、４４２ｍｇ、４４３ｍｇ、４４４ｍｇ、４４５ｍｇ、４４６ｍｇ、４４７ｍｇ、４４８ｍｇ、４４９ｍｇ、４５０ｍｇ、４５１ｍｇ、４５２ｍｇ、４５３ｍｇ、４５４ｍｇ、４５５ｍｇ、４５６ｍｇ、４５７ｍｇ、４５８ｍｇ、４５９ｍｇ、４６０ｍｇ、４６１ｍｇ、４６２ｍｇ、４６３ｍｇ、４６４ｍｇ、４６５ｍｇ、４６６ｍｇ、４６７ｍｇ、４６８ｍｇ、４６９ｍｇ、４７０ｍｇ、４７１ｍｇ、４７２ｍｇ、４７３ｍｇ、４７４ｍｇ、４７５ｍｇ、４７６ｍｇ、４７７ｍｇ、４７８ｍｇ、４７９ｍｇ、４８０ｍｇ、４８１ｍｇ、４８２ｍｇ、４８３ｍｇ、４８４ｍｇ、４８５ｍｇ、４８６ｍｇ、４８７ｍｇ、４８８ｍｇ、４８９ｍｇ、４９０ｍｇ、４９１ｍｇ、４９２ｍｇ、４９３ｍｇ、４９４ｍｇ、４９５ｍｇ、４９６ｍｇ、４９７ｍｇ、４９８ｍｇ、４９９ｍｇ、５００ｍｇ、５０１ｍｇ、５０２ｍｇ、５０３ｍｇ、５０４ｍｇ、５０５ｍｇ、５０６ｍｇ、５０７ｍｇ、５０８ｍｇ、５０９ｍｇ、５１０ｍｇ、５１１ｍｇ、５１２ｍｇ、５１３ｍｇ、５１４ｍｇ、５１５ｍｇ、５１６ｍｇ、５１７ｍｇ、５１８ｍｇ、５１９ｍｇ、５２０ｍｇ、５２１ｍｇ、５２２ｍｇ、５２３ｍｇ、５２４ｍｇ、５２５ｍｇ、５２６ｍｇ、５２７ｍｇ、５２８ｍｇ、５２９ｍｇ、５３０ｍｇ、５３１ｍｇ、５３２ｍｇ、５３３ｍｇ、５３４ｍｇ、５３５ｍｇ、５３６ｍｇ、５３７ｍｇ、５３８ｍｇ、５３９ｍｇ、５４０ｍｇ、５４１ｍｇ、５４２ｍｇ、５４３ｍｇ、５４４ｍｇ、５４５ｍｇ、５４６ｍｇ、５４７ｍｇ、５４８ｍｇ、５４９ｍｇ、５５０ｍｇ、５５１ｍｇ、５５２ｍｇ、５５３ｍｇ、５５４ｍｇ、５５５ｍｇ、５５６ｍｇ、５５７ｍｇ、５５８ｍｇ、５５９ｍｇ、５６０ｍｇ、５６１ｍｇ、５６２ｍｇ、５６３ｍｇ、５６４ｍｇ、５６５ｍｇ、５６６ｍｇ、５６７ｍｇ、５６８ｍｇ、５６９ｍｇ、５７０ｍｇ、５７１ｍｇ、５７２ｍｇ、５７３ｍｇ、５７４ｍｇ、５７５ｍｇ、５７６ｍｇ、５７７ｍｇ、５７８ｍｇ、５７９ｍｇ、５８０ｍｇ、５８１ｍｇ、５８２ｍｇ、５８３ｍｇ、５８４ｍｇ、５８５ｍｇ、５８６ｍｇ、５８７ｍｇ、５８８ｍｇ、５８９ｍｇ、５９０ｍｇ、５９１ｍｇ、５９２ｍｇ、５９３ｍｇ、５９４ｍｇ、５９５ｍｇ、５９６ｍｇ、５９７ｍｇ、５９８ｍｇ、５９９ｍｇ、６００ｍｇ、６０１ｍｇ、６０２ｍｇ、６０３ｍｇ、６０４ｍｇ、６０５ｍｇ、６０６ｍｇ、６０７ｍｇ、６０８ｍｇ、６０９ｍｇ、６１０ｍｇ、６１１ｍｇ、６１２ｍｇ、６１３ｍｇ、６１４ｍｇ、６１５ｍｇ、６１６ｍｇ、６１７ｍｇ、６１８ｍｇ、６１９ｍｇ、６２０ｍｇ、６２１ｍｇ、６２２ｍｇ、６２３ｍｇ、６２４ｍｇ、６２５ｍｇ、６２６ｍｇ、６２７ｍｇ、６２８ｍｇ、６２９ｍｇ、６３０ｍｇ、６３１ｍｇ、６３２ｍｇ、６３３ｍｇ、６３４ｍｇ、６３５ｍｇ、６３６ｍｇ、

637mg、638mg、639mg、640mg、641mg、642mg、643mg、644mg、645mg、646mg、647mg、648mg、649mg、650mg、651mg、652mg、653mg、654mg、655mg、656mg、657mg、658mg、659mg、660mg、661mg、662mg、663mg、664mg、665mg、666mg、667mg、668mg、669mg、670mg、671mg、672mg、673mg、674mg、675mg、676mg、677mg、678mg、679mg、680mg、681mg、682mg、683mg、684mg、685mg、686mg、687mg、688mg、689mg、690mg、691mg、692mg、693mg、694mg、695mg、696mg、697mg、698mg、699mg、700mg、701mg、702mg、703mg、704mg、705mg、706mg、707mg、708mg、709mg、710mg、711mg、712mg、713mg、714mg、715mg、716mg、717mg、718mg、719mg、720mg、721mg、722mg、723mg、724mg、725mg、726mg、727mg、728mg、729mg、730mg、731mg、732mg、733mg、734mg、735mg、736mg、737mg、738mg、739mg、740mg、741mg、742mg、743mg、744mg、745mg、746mg、747mg、748mg、749mg、750mg、751mg、752mg、753mg、754mg、755mg、756mg、757mg、758mg、759mg、760mg、761mg、762mg、763mg、764mg、765mg、766mg、767mg、768mg、769mg、770mg、771mg、772mg、773mg、774mg、775mg、776mg、777mg、778mg、779mg、780mg、781mg、782mg、783mg、784mg、785mg、786mg、787mg、788mg、789mg、790mg、791mg、792mg、793mg、794mg、795mg、796mg、797mg、798mg、799mg、800mg、801mg、802mg、803mg、804mg、805mg、806mg、807mg、808mg、809mg、810mg、811mg、812mg、813mg、814mg、815mg、816mg、817mg、818mg、819mg、820mg、821mg、822mg、823mg、824mg、825mg、826mg、827mg、828mg、829mg、830mg、831mg、832mg、833mg、834mg、835mg、836mg、837mg、838mg、839mg、840mg、841mg、842mg、843mg、844mg、845mg、846mg、847mg、848mg、849mg、850mg、851mg、852mg、853mg、854mg、855mg、856mg、857mg、858mg、859mg、860mg、861mg、862mg、863mg、
864mg、865mg、866mg、867mg、868mg、869mg、870mg、871mg、872mg、873mg、874mg、875mg、876mg、877mg、878mg、879mg、880mg、881mg、882mg、883mg、884mg、885mg、886mg、887mg、888mg、889mg、890mg、891mg、892mg、893mg、894mg、895mg、896mg、897mg、898mg、899mg、900mg、901mg、902mg、903mg、904mg、905mg、906mg、907mg、908mg、909mg、910mg、911mg、912mg、913mg、914mg、915mg、916mg、917mg、918mg、919mg、920mg、921mg、922mg、923mg、924mg、925mg、926mg、927mg、928mg、929mg、930mg、931mg、932mg、933mg、934mg、935mg、936mg、937mg、938mg、939mg、940mg、941mg、942mg、943mg、944mg、945mg、946mg、947mg、948mg、949mg、950mg、951mg、952mg、953mg、954mg、955mg、956mg、957mg、958mg、959mg、960mg、961mg、962mg、963mg、

964mg、965mg、966mg、967mg、968mg、969mg、970mg、971mg、972mg、973mg、974mg、975mg、976mg、977mg、978mg、979mg、980mg、981mg、982mg、983mg、984mg、985mg、986mg、987mg、988mg、989mg、990mg、991mg、992mg、993mg、994mg、995mg、996mg、997mg、998mg、999mg、1000mg、1100mg、1101mg、1102mg、1103mg、1104mg、1105mg、1106mg、1107mg、1108mg、1109mg、1110mg、1111mg、1112mg、1113mg、1114mg、1115mg、1116mg、1117mg、1118mg、1119mg、1120mg、1121mg、1122mg、1123mg、1124mg、1125mg、1126mg、1127mg、1128mg、1129mg、1130mg、1131mg、1132mg、1133mg、1134mg、1135mg、1136mg、1137mg、1138mg、1139mg、1140mg、1141mg、1142mg、1143mg、1144mg、1145mg、1146mg、1147mg、1148mg、1149mg、1150mg、1151mg、1152mg、1153mg、1154mg、1155mg、1156mg、1157mg、1158mg、1159mg、1160mg、1161mg、1162mg、1163mg、1164mg、1165mg、1166mg、1167mg、1168mg、1169mg、1170mg、1171mg、1172mg、1173mg、1174mg、1175mg、1176mg、1177mg、1178mg、1179mg、1180mg、1181mg、1182mg、1183mg、1184mg、1185mg、1186mg、1187mg、1188mg、1189mg、1190mg、1191mg、1192mg、1193mg、1194mg、1195mg、1196mg、1197mg、1198mg、1199mg、1200mg、1201mg、1202mg、1203mg、1204mg、1205mg、1206mg、1207mg、1208mg、1209mg、1210mg、1211mg、1212mg、1213mg、1214mg、1215mg、1216mg、1217mg、1218mg、1219mg、1220mg、1221mg、1222mg、1223mg、1224mg、1225mg、1226mg、1227mg、1228mg、1229mg、1230mg、1231mg、1232mg、1233mg、1234mg、1235mg、1236mg、1237mg、1238mg、239mg、1240mg、1241mg、1242mg、1243mg、1244mg、1245mg、1246mg、1247mg、1248mg、1249mg、1250mg、1251mg、1252mg、1253mg、1254mg、1255mg、1256mg、1257mg、1258mg、1259mg、1260mg、1261mg、1262mg、1263mg、1264mg、1265mg、1266mg、1267mg、1268mg、1269mg、1270mg、1271mg、1272mg、1273mg、1274mg、1275mg、1276mg、1277mg、1278mg、1279mg、1280mg、1281mg、1282mg、1283mg、1284mg、1285mg、1286mg、1287mg、1288mg、1289mg、1290mg、1291mg、1292mg、1293mg、1294mg、1295mg、1296mg、1297mg、1298mg、1299mg、1300mg、1301mg、1302mg、303mg、1304mg、1305mg、1306mg、1307mg、1308mg、1309mg、1310mg、1311mg、1312mg、1313mg、1314mg、1315mg、1316mg、1317mg、1318mg、1319mg、1320mg、1321mg、1322mg、1323mg、1324mg、1325mg、1326mg、1327mg、1328mg、1329mg、1330mg、1331mg、1332mg、1333mg、1334mg、1335mg、1336mg、1337mg、1338mg、1339mg、1340mg、1341mg、1342mg、1343mg、1344mg、1345mg、1346mg、1347mg、1348mg、1349mg、1350mg、1351mg、1352mg、1353mg、1

３５４ｍｇ、１３５５ｍｇ、１３５６ｍｇ、１３５７ｍｇ、１３５８ｍｇ、１３５９ｍｇ、１３６０ｍｇ、１３６１ｍｇ、１３６２ｍｇ、１３６３ｍｇ、１３６４ｍｇ、１３６５ｍｇ、１３６６ｍｇ、１３６７ｍｇ、１３６８ｍｇ、１３６９ｍｇ、１３７０ｍｇ、１３７１ｍｇ、１３７２ｍｇ、１３７３ｍｇ、１３７４ｍｇ、１３７５ｍｇ、１３７６ｍｇ、１３７７ｍｇ、１３７８ｍｇ、１３７９ｍｇ、１３８０ｍｇ、１３８１ｍｇ、１３８２ｍｇ、１３８３ｍｇ、１３８４ｍｇ、１３８５ｍｇ、１３８６ｍｇ、１３８７ｍｇ、１３８８ｍｇ、１３８９ｍｇ、１３９０ｍｇ、１３９１ｍｇ、１３９２ｍｇ、１３９３ｍｇ、１３９４ｍｇ、１３９５ｍｇ、１３９６ｍｇ、１３９７ｍｇ、１３９８ｍｇ、１３９９ｍｇ、１４００ｍｇ、１４０１ｍｇ、１４０２ｍｇ、１４０３ｍｇ、１４０４ｍｇ、１４０５ｍｇ、１４０６ｍｇ、１４０７ｍｇ、１４０８ｍｇ、１４０９ｍｇ、１４１０ｍｇ、１４１１ｍｇ、１４１２ｍｇ、１４１３ｍｇ、１４１４ｍｇ、１４１５ｍｇ、１４１６ｍｇ、１４１７ｍｇ、１４１８ｍｇ、１４１９ｍｇ、１４２０ｍｇ、１４２１ｍｇ、１４２２ｍｇ、１４２３ｍｇ、１４２４ｍｇ、１４２５ｍｇ、１４２６ｍｇ、１４２７ｍｇ、１４２８ｍｇ、１４２９ｍｇ、１４３０ｍｇ、１４３１ｍｇ、１４３２ｍｇ、１４３３ｍｇ、１４３４ｍｇ、１４３５ｍｇ、１４３６ｍｇ、１４３７ｍｇ、１４３８ｍｇ、１４３９ｍｇ、１４４０ｍｇ、１４４１ｍｇ、１４４２ｍｇ、１４４３ｍｇ、１４４４ｍｇ、１４４５ｍｇ、１４４６ｍｇ、１４４７ｍｇ、１４４８ｍｇ、１４４９ｍｇ、１４５０ｍｇ、１４５１ｍｇ、１４５２ｍｇ、１４５３ｍｇ、１４５４ｍｇ、１４５５ｍｇ、１４５６ｍｇ、１４５７ｍｇ、１４５８ｍｇ、１４５９ｍｇ、１４６０ｍｇ、１４６１ｍｇ、１４６２ｍｇ、１４６３ｍｇ、１４６４ｍｇ、１４６５ｍｇ、１４６６ｍｇ、１４６７ｍｇ、１４６８ｍｇ、１４６９ｍｇ、１４７０ｍｇ、１４７１ｍｇ、１４７２ｍｇ、１４７３ｍｇ、１４７４ｍｇ、１４７５ｍｇ、１４７６ｍｇ、１４７７ｍｇ、１４７８ｍｇ、１４７９ｍｇ、１４８０ｍｇ、１４８１ｍｇ、１４８２ｍｇ、１４８３ｍｇ、１４８４ｍｇ、１４８５ｍｇ、１４８６ｍｇ、１４８７ｍｇ、１４８８ｍｇ、１４８９ｍｇ、１４９０ｍｇ、１４９１ｍｇ、１４９２ｍｇ、１４９３ｍｇ、１４９４ｍｇ、１４９５ｍｇ、１４９６ｍｇ、１４９７ｍｇ、１４９８ｍｇ、１４９９ｍｇ、または１５００ｍｇ）の用量で投与される。

【００６７】

[0083]ゆえに、一実施形態において、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩は、約１ｍｇ～約１５００ｍｇ、好ましくは約１ｍｇ、好ましくは約２ｍｇ、好ましくは約３ｍｇ、好ましくは約４ｍｇ、好ましくは約５ｍｇ、好ましくは約６ｍｇ、好ましくは約７ｍｇ、好ましくは約８ｍｇ、好ましくは約９ｍｇ、好ましくは約１０ｍｇ、好ましくは約１１ｍｇ、好ましくは約１２ｍｇ、好ましくは約１３ｍｇ、好ましくは約１４ｍｇ、好ましくは約１５ｍｇ、好ましくは約１６ｍｇ、好ましくは約１７ｍｇ、好ましくは約１８ｍｇ、好ましくは約１９ｍｇ、好ましくは約２０ｍｇ、好ましくは約２１ｍｇ、好ましくは約２２ｍｇ、好ましくは約２３ｍｇ、好ましくは約２４ｍｇ、好ましくは約２５ｍｇ、好ましくは約２６ｍｇ、好ましくは約２７ｍｇ、好ましくは約２８ｍｇ、好ましくは約２９ｍｇ、好ましくは約３０ｍｇ、好ましくは約３１ｍｇ、好ましくは約３２ｍｇ、好ましくは約３３ｍｇ、好ましくは約３４ｍｇ、好ましくは約３５ｍｇ、好ましくは約３６ｍｇ、好ましくは約３７ｍｇ、好ましくは約３８ｍｇ、好ましくは約３９ｍｇ、好ましくは約４０ｍｇ、好ましくは約４１ｍｇ、好ましくは約４２ｍｇ、好ましくは約４３ｍｇ、好ましくは約４４ｍｇ、好ましくは約４５ｍｇ、好ましくは約４６ｍｇ、好ましくは約４７ｍｇ、好ましくは約４８ｍｇ、好ましくは約４９ｍｇ、好ましくは約５０ｍｇ、好ましくは約５１ｍｇ、好ましくは約５２ｍｇ、好ましくは約５３ｍｇ、好ましくは約５４ｍｇ、好ましくは約５５ｍｇ、好ましくは約５６ｍｇ、好ましくは約５７ｍｇ、好ましくは約５８ｍｇ、好ましくは約５９ｍｇ、好ましくは約６０ｍｇ、好ましくは約６１ｍｇ、好ましくは約６２ｍｇ、好ましくは約６３ｍｇ、好ましくは約６４ｍｇ、好ましくは約６５ｍｇ、好ましくは約６６ｍｇ、好ましくは約６７ｍｇ、好ましくは約６８ｍｇ、好ましくは約６９ｍｇ、好ましくは約７０ｍｇ、好ましくは約７１ｍｇ、好ましくは約７２ｍｇ、好ましくは約７３ｍｇ、好ましくは約７４ｍｇ、好ましくは約７５ｍｇ、好ましくは約７６ｍｇ、好

ましくは約７７ｍｇ、好ましくは約７８ｍｇ、好ましくは約７９ｍｇ、好ましくは約８０ｍｇ、好ましくは約８１ｍｇ、好ましくは約８２ｍｇ、好ましくは約８３ｍｇ、好ましくは約８４ｍｇ、好ましくは約８５ｍｇ、好ましくは約８６ｍｇ、好ましくは約８７ｍｇ、好ましくは約８８ｍｇ、好ましくは約８９ｍｇ、好ましくは約９０ｍｇ、好ましくは約９１ｍｇ、好ましくは約９２ｍｇ、好ましくは約９３ｍｇ、好ましくは約９４ｍｇ、好ましくは約９５ｍｇ、好ましくは約９６ｍｇ、好ましくは約９７ｍｇ、好ましくは約９８ｍｇ、好ましくは約９９ｍｇ、好ましくは約１００ｍｇ、好ましくは約１０１ｍｇ、好ましくは約１０２ｍｇ、好ましくは約１０３ｍｇ、好ましくは約１０４ｍｇ、好ましくは約１０５ｍｇ、好ましくは約１０６ｍｇ、好ましくは約１０７ｍｇ、好ましくは約１０８ｍｇ、好ましくは約１０９ｍｇ、好ましくは約１１０ｍｇ、好ましくは約１１１ｍｇ、好ましくは約１１２ｍｇ、好ましくは約１１３ｍｇ、好ましくは約１１４ｍｇ、好ましくは約１１５ｍｇ、好ましくは約１１６ｍｇ、好ましくは約１１７ｍｇ、好ましくは約１１８ｍｇ、好ましくは約１１９ｍｇ、好ましくは約１２０ｍｇ、好ましくは約１２１ｍｇ、好ましくは約１２２ｍｇ、好ましくは約１２３ｍｇ、好ましくは約１２４ｍｇ、好ましくは約１２５ｍｇ、好ましくは約１２６ｍｇ、好ましくは約１２７ｍｇ、好ましくは約１２８ｍｇ、好ましくは約１２９ｍｇ、好ましくは約１３０ｍｇ、好ましくは約１３１ｍｇ、好ましくは約１３２ｍｇ、好ましくは約１３１ｍｇ、好ましくは約１３４ｍｇ、好ましくは約１３５ｍｇ、好ましくは約１３６ｍｇ、好ましくは約１３７ｍｇ、好ましくは約１３８ｍｇ、好ましくは約１３９ｍｇ、好ましくは約１４０ｍｇ、好ましくは約１４１ｍｇ、好ましくは約１４２ｍｇ、好ましくは約１４３ｍｇ、好ましくは約１４４ｍｇ、好ましくは約１４５ｍｇ、好ましくは約１４６ｍｇ、好ましくは約１４７ｍｇ、好ましくは約１４８ｍｇ、好ましくは約１４９ｍｇ、好ましくは約１５０ｍｇ、好ましくは約１５１ｍｇ、好ましくは約１５２ｍｇ、好ましくは約１５３ｍｇ、好ましくは約１５４ｍｇ、好ましくは約１５５ｍｇ、好ましくは約１５６ｍｇ、好ましくは約１５７ｍｇ、好ましくは約１５８ｍｇ、好ましくは約１５９ｍｇ、好ましくは約１６０ｍｇ、好ましくは約１６１ｍｇ、好ましくは約１６２ｍｇ、好ましくは約１６３ｍｇ、好ましくは約１６４ｍｇ、好ましくは約１６５ｍｇ、好ましくは約１６６ｍｇ、好ましくは約１６７ｍｇ、好ましくは約１６８ｍｇ、好ましくは約１６９ｍｇ、好ましくは約１７０ｍｇ、好ましくは約１７１ｍｇ、好ましくは約１７２ｍｇ、好ましくは約１７３ｍｇ、好ましくは約１７４ｍｇ、好ましくは約１７５ｍｇ、好ましくは約１７６ｍｇ、好ましくは約１７７ｍｇ、好ましくは約１７８ｍｇ、好ましくは約１７９ｍｇ、好ましくは約１８０ｍｇ、好ましくは約１８１ｍｇ、好ましくは約１８２ｍｇ、好ましくは約１８３ｍｇ、好ましくは約１８４ｍｇ、好ましくは約１８５ｍｇ、好ましくは約１８６ｍｇ、好ましくは約１８７ｍｇ、好ましくは約１８８ｍｇ、好ましくは約１８９ｍｇ、好ましくは約１９０ｍｇ、好ましくは約１９１ｍｇ、好ましくは約１９２ｍｇ、好ましくは約１９３ｍｇ、好ましくは約１９４ｍｇ、好ましくは約１９５ｍｇ、好ましくは約１９６ｍｇ、好ましくは約１９７ｍｇ、好ましくは約１９８ｍｇ、好ましくは約１９９ｍｇ、好ましくは約２００ｍｇ、好ましくは約２０１ｍｇ、好ましくは約２０２ｍｇ、好ましくは約２０３ｍｇ、好ましくは約２０４ｍｇ、好ましくは約２０５ｍｇ、好ましくは約２０６ｍｇ、好ましくは約２０７ｍｇ、好ましくは約２０８ｍｇ、好ましくは約２０９ｍｇ、好ましくは約２１０ｍｇ、好ましくは約２１１ｍｇ、好ましくは約２１２ｍｇ、好ましくは約２１３ｍｇ、好ましくは約２１４ｍｇ、好ましくは約２１５ｍｇ、好ましくは約２１６ｍｇ、好ましくは約２１７ｍｇ、好ましくは約２１８ｍｇ、好ましくは約２１９ｍｇ、好ましくは約２２０ｍｇ、好ましくは約２２１ｍｇ、好ましくは約２２２ｍｇ、好ましくは約２２３ｍｇ、好ましくは約２２４ｍｇ、好ましくは約２２５ｍｇ、好ましくは約２２６ｍｇ、好ましくは約２２７ｍｇ、好ましくは約２２８ｍｇ、好ましくは約２２９ｍｇ、好ましくは約２３０ｍｇ、好ましくは約２３１ｍｇ、好ましくは約２３２ｍｇ、好ましくは約２３３ｍｇ、好ましくは約２３４ｍｇ、好ましくは約２３５ｍｇ、好ましくは約２３６ｍｇ、好ましくは約２３７ｍｇ、好ましくは約２３８ｍｇ、好ましくは約２３９ｍｇ、好ましくは約２４０ｍｇ、好ましくは約２４１ｍｇ、好ましくは約２４２ｍｇ、好ましくは約２４３ｍｇ、好ましくは約２４４ｍｇ、好ましくは約２４

５ｍｇ、好ましくは約２４６ｍｇ、好ましくは約２４７ｍｇ、好ましくは約２４８ｍｇ、好ましくは約２４９ｍｇ、好ましくは約２５０ｍｇ、好ましくは約２５１ｍｇ、好ましくは約２５２ｍｇ、好ましくは約２５３ｍｇ、好ましくは約２５４ｍｇ、好ましくは約２５５ｍｇ、好ましくは約２５６ｍｇ、好ましくは約２５７ｍｇ、好ましくは約２５８ｍｇ、好ましくは約２５９ｍｇ、好ましくは約２６０ｍｇ、好ましくは約２６１ｍｇ、好ましくは約２６２ｍｇ、好ましくは約２６３ｍｇ、好ましくは約２６４ｍｇ、好ましくは約２６５ｍｇ、好ましくは約２６６ｍｇ、好ましくは約２６７ｍｇ、好ましくは約２６８ｍｇ、好ましくは約２６９ｍｇ、好ましくは約２７０ｍｇ、好ましくは約２７１ｍｇ、好ましくは約２７２ｍｇ、好ましくは約２７３ｍｇ、好ましくは約２７４ｍｇ、好ましくは約２７５ｍｇ、好ましくは約２７６ｍｇ、好ましくは約２７７ｍｇ、好ましくは約２７８ｍｇ、好ましくは約２７９ｍｇ、好ましくは約２８０ｍｇ、好ましくは約２８１ｍｇ、好ましくは約２８２ｍｇ、好ましくは約２８３ｍｇ、好ましくは約２８４ｍｇ、好ましくは約２８５ｍｇ、好ましくは約２８６ｍｇ、好ましくは約２８７ｍｇ、好ましくは約２８８ｍｇ、好ましくは約２８９ｍｇ、好ましくは約２９０ｍｇ、好ましくは約２９１ｍｇ、好ましくは約２９２ｍｇ、好ましくは約２９３ｍｇ、好ましくは約２９４ｍｇ、好ましくは約２９５ｍｇ、好ましくは約２９６ｍｇ、好ましくは約２９７ｍｇ、好ましくは約２９８ｍｇ、好ましくは約２９９ｍｇ、好ましくは約３００ｍｇ、好ましくは約３０１ｍｇ、好ましくは約３０２ｍｇ、好ましくは約３０３ｍｇ、好ましくは約３０４ｍｇ、好ましくは約３０５ｍｇ、好ましくは約３０６ｍｇ、好ましくは約３０７ｍｇ、好ましくは約３０８ｍｇ、好ましくは約３０９ｍｇ、好ましくは約３１０ｍｇ、好ましくは約３１１ｍｇ、好ましくは約３１２ｍｇ、好ましくは約３１３ｍｇ、好ましくは約３１４ｍｇ、好ましくは約３１５ｍｇ、好ましくは約３１６ｍｇ、好ましくは約３１７ｍｇ、好ましくは約３１８ｍｇ、好ましくは約３１９ｍｇ、好ましくは約３２０ｍｇ、好ましくは約３２１ｍｇ、好ましくは約３２２ｍｇ、好ましくは約３２３ｍｇ、好ましくは約３２４ｍｇ、好ましくは約３２５ｍｇ、好ましくは約３２６ｍｇ、好ましくは約３２７ｍｇ、好ましくは約３２８ｍｇ、好ましくは約３２９ｍｇ、好ましくは約３３０ｍｇ、好ましくは約３３１ｍｇ、好ましくは約３３２ｍｇ、好ましくは約３３３ｍｇ、好ましくは約３３４ｍｇ、好ましくは約３３５ｍｇ、好ましくは約３３６ｍｇ、好ましくは約３３７ｍｇ、好ましくは約３３８ｍｇ、好ましくは約３３９ｍｇ、好ましくは約３４０ｍｇ、好ましくは約３４１ｍｇ、好ましくは約３４２ｍｇ、好ましくは約３４３ｍｇ、好ましくは約３４４ｍｇ、好ましくは約３４５ｍｇ、好ましくは約３４６ｍｇ、好ましくは約３４７ｍｇ、好ましくは約３４８ｍｇ、好ましくは約３４９ｍｇ、好ましくは約３５０ｍｇ、好ましくは約３５１ｍｇ、好ましくは約３５２ｍｇ、好ましくは約３５３ｍｇ、好ましくは約３５４ｍｇ、好ましくは約３５５ｍｇ、好ましくは約３５６ｍｇ、好ましくは約３５７ｍｇ、好ましくは約３５８ｍｇ、好ましくは約３５９ｍｇ、好ましくは約３６０ｍｇ、好ましくは約３６１ｍｇ、好ましくは約３６２ｍｇ、好ましくは約３６３ｍｇ、好ましくは約３６４ｍｇ、好ましくは約３６５ｍｇ、好ましくは約３６６ｍｇ、好ましくは約３６７ｍｇ、好ましくは約３６８ｍｇ、好ましくは約３６９ｍｇ、好ましくは約３７０ｍｇ、好ましくは約３７１ｍｇ、好ましくは約３７２ｍｇ、好ましくは約３７３ｍｇ、好ましくは約３７４ｍｇ、好ましくは約３７５ｍｇ、好ましくは約３７６ｍｇ、好ましくは約３７７ｍｇ、好ましくは約３７８ｍｇ、好ましくは約３７９ｍｇ、好ましくは約３８０ｍｇ、好ましくは約３８１ｍｇ、好ましくは約３８２ｍｇ、好ましくは約３８３ｍｇ、好ましくは約３８４ｍｇ、好ましくは約３８５ｍｇ、好ましくは約３８６ｍｇ、好ましくは約３８７ｍｇ、好ましくは約３８８ｍｇ、好ましくは約３８９ｍｇ、好ましくは約３９０ｍｇ、好ましくは約３９１ｍｇ、好ましくは約３９２ｍｇ、好ましくは約３９３ｍｇ、好ましくは約３９４ｍｇ、好ましくは約３９５ｍｇ、好ましくは約３９６ｍｇ、好ましくは約３９７ｍｇ、好ましくは約３９８ｍｇ、好ましくは約３９９ｍｇ、好ましくは約４００ｍｇ、好ましくは約４０１ｍｇ、好ましくは約４０２ｍｇ、好ましくは約４０３ｍｇ、好ましくは約４０４ｍｇ、好ましくは約４０５ｍｇ、好ましくは約４０６ｍｇ、好ましくは約４０７ｍｇ、好ましくは約４０８ｍｇ、好ましくは約４０９ｍｇ、好ましくは約４１０ｍｇ、好ましくは約４１１ｍｇ、好ましく

は約４１２ｍｇ、好ましくは約４１３ｍｇ、好ましくは約４１４ｍｇ、好ましくは約４１５ｍｇ、好ましくは約４１６ｍｇ、好ましくは約４１７ｍｇ、好ましくは約４１８ｍｇ、好ましくは約４１９ｍｇ、好ましくは約４２０ｍｇ、好ましくは約４２１ｍｇ、好ましくは約４２２ｍｇ、好ましくは約４２３ｍｇ、好ましくは約４２４ｍｇ、好ましくは約４２５ｍｇ、好ましくは約４２６ｍｇ、好ましくは約４２７ｍｇ、好ましくは約４２８ｍｇ、好ましくは約４２９ｍｇ、好ましくは約４３０ｍｇ、好ましくは約４３１ｍｇ、好ましくは約
４３２ｍｇ、好ましくは約４３３ｍｇ、好ましくは約４３４ｍｇ、好ましくは約４３５ｍｇ、好ましくは約４３６ｍｇ、好ましくは約４３７ｍｇ、好ましくは約４３８ｍｇ、好ましくは約４３９ｍｇ、好ましくは約４４０ｍｇ、好ましくは約４４１ｍｇ、好ましくは約４４２ｍｇ、好ましくは約４４３ｍｇ、好ましくは約４４４ｍｇ、好ましくは約４４５ｍｇ、好ましくは約４４６ｍｇ、好ましくは約４４７ｍｇ、好ましくは約４４８ｍｇ、好ましくは約４４９ｍｇ、好ましくは約４５０ｍｇ、好ましくは約４５１ｍｇ、好ましくは約４５２ｍｇ、好ましくは約４５３ｍｇ、好ましくは約４５４ｍｇ、好ましくは約４５５ｍｇ、好ましくは約４５６ｍｇ、好ましくは約４５７ｍｇ、好ましくは約４５８ｍｇ、好ましくは約４５９ｍｇ、好ましくは約４６０ｍｇ、好ましくは約４６１ｍｇ、好ましくは約４６２ｍｇ、好ましくは約４６３ｍｇ、好ましくは約４６４ｍｇ、好ましくは約４６５ｍｇ、好ましくは約４６６ｍｇ、好ましくは約４６７ｍｇ、好ましくは約４６８ｍｇ、好ましくは約４６９ｍｇ、好ましくは約４７０ｍｇ、好ましくは約４７１ｍｇ、好ましくは約４７２ｍｇ、好ましくは約４７３ｍｇ、好ましくは約４７４ｍｇ、好ましくは約４７５ｍｇ、好ましくは約４７６ｍｇ、好ましくは約４７７ｍｇ、好ましくは約４７８ｍｇ、好ましくは約４７９ｍｇ、好ましくは約４８０ｍｇ、好ましくは約４８１ｍｇ、好ましくは約４８２ｍｇ、好ましくは約４８３ｍｇ、好ましくは約４８４ｍｇ、好ましくは約４８５ｍｇ、好ましくは約４８６ｍｇ、好ましくは約４８７ｍｇ、好ましくは約４８８ｍｇ、好ましくは約４８９ｍｇ、好ましくは約４９０ｍｇ、好ましくは約４９１ｍｇ、好ましくは約４９２ｍｇ、好ましくは約４９３ｍｇ、好ましくは約４９４ｍｇ、好ましくは約４９５ｍｇ、好ましくは約４９６ｍｇ、好ましくは約４９７ｍｇ、好ましくは約４９８ｍｇ、好ましくは約４９９ｍｇ、好ましくは約５００ｍｇ、好ましくは約５０１ｍｇ、好ましくは約５０２ｍｇ、好ましくは約５０３ｍｇ、好ましくは約５０４ｍｇ、好ましくは約５０５ｍｇ、好ましくは約５０６ｍｇ、好ましくは約５０７ｍｇ、好ましくは約５０８ｍｇ、好ましくは約５０９ｍｇ、好ましくは約５１０ｍｇ、好ましくは約５１１ｍｇ、好ましくは約５１２ｍｇ、好ましくは約５１３ｍｇ、好ましくは約５１４ｍｇ、好ましくは約５１５ｍｇ、好ましくは約５１６ｍｇ、好ましくは約５１７ｍｇ、好ましくは約５１８ｍｇ、好ましくは約５１９ｍｇ、好ましくは約５２０ｍｇ、好ましくは約５２１ｍｇ、好ましくは約５２２ｍｇ、好ましくは約５２３ｍｇ、好ましくは約５２４ｍｇ、好ましくは約５２５ｍｇ、好ましくは約５２６ｍｇ、好ましくは約５２７ｍｇ、好ましくは約５２８ｍｇ、好ましくは約５２９ｍｇ、好ましくは約５３０ｍｇ、好ましくは約５３１ｍｇ、好ましくは約５３２ｍｇ、好ましくは約５３３ｍｇ、好ましくは約５３４ｍｇ、好ましくは約５３５ｍｇ、好ましくは約５３６ｍｇ、好ましくは約５３７ｍｇ、好ましくは約５３８ｍｇ、好ましくは約５３９ｍｇ、好ましくは約５４０ｍｇ、好ましくは約５４１ｍｇ、好ましくは約５４２ｍｇ、好ましくは約５４３ｍｇ、好ましくは約５４４ｍｇ、好ましくは約５４５ｍｇ、好ましくは約５４６ｍｇ、好ましくは約５４７ｍｇ、好ましくは約５４８ｍｇ、好ましくは約５４９ｍｇ、好ましくは約５５０ｍｇ、好ましくは約５５１ｍｇ、好ましくは約５５２ｍｇ、好ましくは約５５３ｍｇ、好ましくは約５５４ｍｇ、好ましくは約５５５ｍｇ、好ましくは約５５６ｍｇ、好ましくは約５５７ｍｇ、好ましくは約５５８ｍｇ、好ましくは約５５９ｍｇ、好ましくは約５６０ｍｇ、好ましくは約５６１ｍｇ、好ましくは約５６２ｍｇ、好ましくは約５６３ｍｇ、好ましくは約５６４ｍｇ、好ましくは約５６５ｍｇ、好ましくは約５６６ｍｇ、好ましくは約５６７ｍｇ、好ましくは約５６８ｍｇ、好ましくは約５６９ｍｇ、好ましくは約５７０ｍｇ、好ましくは約５７１ｍｇ、好ましくは約５７２ｍｇ、好ましくは約５７３ｍｇ、好ましくは約５７４ｍｇ、好ましくは約５７５ｍ

ｇ、好ましくは約５７６ｍｇ、好ましくは約５７７ｍｇ、好ましくは約５７８ｍｇ、好ましくは約５７９ｍｇ、好ましくは約５８０ｍｇ、好ましくは約５８１ｍｇ、好ましくは約５８２ｍｇ、好ましくは約５８３ｍｇ、好ましくは約５８４ｍｇ、好ましくは約５８５ｍｇ、好ましくは約５８６ｍｇ、好ましくは約５８７ｍｇ、好ましくは約５８８ｍｇ、好ましくは約５８９ｍｇ、好ましくは約５９０ｍｇ、好ましくは約５９１ｍｇ、好ましくは約５９２ｍｇ、好ましくは約５９３ｍｇ、好ましくは約５９４ｍｇ、好ましくは約５９５ｍｇ、好ましくは約５９６ｍｇ、好ましくは約５９７ｍｇ、好ましくは約５９８ｍｇ、好ましくは約５９９ｍｇ、好ましくは約６００ｍｇ、好ましくは約６０１ｍｇ、好ましくは約６０２ｍｇ、好ましくは約６０３ｍｇ、好ましくは約６０４ｍｇ、好ましくは約６０５ｍｇ、好ましくは約６０６ｍｇ、好ましくは約６０７ｍｇ、好ましくは約６０８ｍｇ、好ましくは約６０９ｍｇ、好ましくは約６１０ｍｇ、好ましくは約６１１ｍｇ、好ましくは約６１２ｍｇ、好ましくは約６１３ｍｇ、好ましくは約６１４ｍｇ、好ましくは約６１５ｍｇ、好ましくは約６１６ｍｇ、好ましくは約６１７ｍｇ、好ましくは約６１８ｍｇ、好ましくは約６１９ｍｇ、好ましくは約６２０ｍｇ、好ましくは約６２１ｍｇ、好ましくは約６２２ｍｇ、好ましくは約６２３ｍｇ、好ましくは約６２４ｍｇ、好ましくは約６２５ｍｇ、好ましくは約６２６ｍｇ、好ましくは約６２７ｍｇ、好ましくは約６２８ｍｇ、好ましくは約６２９ｍｇ、好ましくは約６３０ｍｇ、好ましくは約６３１ｍｇ、好ましくは約６３２ｍｇ、好ましくは約６３３ｍｇ、好ましくは約６３４ｍｇ、好ましくは約６３５ｍｇ、好ましくは約６３６ｍｇ、好ましくは約６３７ｍｇ、好ましくは約６３８ｍｇ、好ましくは約６３９ｍｇ、好ましくは約６４０ｍｇ、好ましくは約６４１ｍｇ、好ましくは約６４２ｍｇ、好ましくは約６４３ｍｇ、好ましくは約６４４ｍｇ、好ましくは約６４５ｍｇ、好ましくは約６４６ｍｇ、好ましくは約６４７ｍｇ、好ましくは約６４８ｍｇ、好ましくは約６４９ｍｇ、好ましくは約６５０ｍｇ、好ましくは約６５１ｍｇ、好ましくは約６５２ｍｇ、好ましくは約６５３ｍｇ、好ましくは約６５４ｍｇ、好ましくは約６５５ｍｇ、好ましくは約６５６ｍｇ、好ましくは約６５７ｍｇ、好ましくは約６５８ｍｇ、好ましくは約６５９ｍｇ、好ましくは約６６０ｍｇ、好ましくは約６６１ｍｇ、好ましくは約６６２ｍｇ、好ましくは約６６３ｍｇ、好ましくは約６６４ｍｇ、好ましくは約６６５ｍｇ、好ましくは約６６６ｍｇ、好ましくは約６６７ｍｇ、好ましくは約６６８ｍｇ、好ましくは約６６９ｍｇ、好ましくは約６７０ｍｇ、好ましくは約６７１ｍｇ、好ましくは約６７２ｍｇ、好ましくは約６７３ｍｇ、好ましくは約６７４ｍｇ、好ましくは約６７５ｍｇ、好ましくは約６７６ｍｇ、好ましくは約６７７ｍｇ、好ましくは約６７８ｍｇ、好ましくは約６７９ｍｇ、好ましくは約６８０ｍｇ、好ましくは約６８１ｍｇ、好ましくは約６８２ｍｇ、好ましくは約６８３ｍｇ、好ましくは約６８４ｍｇ、好ましくは約６８５ｍｇ、好ましくは約６８６ｍｇ、好ましくは約６８７ｍｇ、好ましくは約６８８ｍｇ、好ましくは約６８９ｍｇ、好ましくは約６９０ｍｇ、好ましくは約６９１ｍｇ、好ましくは約６９２ｍｇ、好ましくは約６９３ｍｇ、好ましくは約６９４ｍｇ、好ましくは約６９５ｍｇ、好ましくは約６９６ｍｇ、好ましくは約６９７ｍｇ、好ましくは約６９８ｍｇ、好ましくは約６９９ｍｇ、好ましくは約７００ｍｇ、好ましくは約７０１ｍｇ、好ましくは約７０２ｍｇ、好ましくは約７０３ｍｇ、好ましくは約７０４ｍｇ、好ましくは約７０５ｍｇ、好ましくは約７０６ｍｇ、好ましくは約７０７ｍｇ、好ましくは約７０８ｍｇ、好ましくは約７０９ｍｇ、好ましくは約７１０ｍｇ、好ましくは約７１１ｍｇ、好ましくは約７１２ｍｇ、好ましくは約７１３ｍｇ、好ましくは約７１４ｍｇ、好ましくは約７１５ｍｇ、好ましくは約７１６ｍｇ、好ましくは約７１７ｍｇ、好ましくは約７１８ｍｇ、好ましくは約７１９ｍｇ、好ましくは約７２０ｍｇ、好ましくは約７２１ｍｇ、好ましくは約７２２ｍｇ、好ましくは約７２３ｍｇ、好ましくは約７２４ｍｇ、好ましくは約７２５ｍｇ、好ましくは約７２６ｍｇ、好ましくは約７２７ｍｇ、好ましくは約７２８ｍｇ、好ましくは約７２９ｍｇ、好ましくは約７３０ｍｇ、好ましくは約７３１ｍｇ、好ましくは約７３２ｍｇ、好ましくは約７３３ｍｇ、好ましくは約７３４ｍｇ、好ましくは約７３５ｍｇ、好ましくは約７３６ｍｇ、好ましくは約７３７ｍｇ、好ましくは約７３８ｍｇ、好ましくは約７３９ｍｇ、好ましくは約７４０ｍｇ、好ましくは約７４１ｍｇ、好ましくは約

７４２ｍｇ、好ましくは約７４３ｍｇ、好ましくは約７４４ｍｇ、好ましくは約７４５ｍｇ、好ましくは約７４６ｍｇ、好ましくは約７４７ｍｇ、好ましくは約７４８ｍｇ、好ましくは約７４９ｍｇ、好ましくは約７５０ｍｇ、好ましくは約７５１ｍｇ、好ましくは約７５２ｍｇ、好ましくは約７５３ｍｇ、好ましくは約７５４ｍｇ、好ましくは約７５５ｍｇ、好ましくは約７５６ｍｇ、好ましくは約７５７ｍｇ、好ましくは約７５８ｍｇ、好ましくは約７５９ｍｇ、好ましくは約７６０ｍｇ、好ましくは約７６１ｍｇ、好ましくは約７６２ｍｇ、好ましくは約７６３ｍｇ、好ましくは約７６４ｍｇ、好ましくは約７６５ｍｇ、好ましくは約７６６ｍｇ、好ましくは約７６７ｍｇ、好ましくは約７６８ｍｇ、好ましくは約７６９ｍｇ、好ましくは約７７０ｍｇ、好ましくは約７７１ｍｇ、好ましくは約７７２ｍｇ、好ましくは約７７３ｍｇ、好ましくは約７７４ｍｇ、好ましくは約７７５ｍｇ、好ましくは約７７６ｍｇ、好ましくは約７７７ｍｇ、好ましくは約７７８ｍｇ、好ましくは約７７９ｍｇ、好ましくは約７８０ｍｇ、好ましくは約７８１ｍｇ、好ましくは約７８２ｍｇ、好ましくは約７８３ｍｇ、好ましくは約７８４ｍｇ、好ましくは約７８５ｍｇ、好ましくは約７８６ｍｇ、好ましくは約７８７ｍｇ、好ましくは約７８８ｍｇ、好ましくは約７８９ｍｇ、好ましくは約７９０ｍｇ、好ましくは約７９１ｍｇ、好ましくは約７９２ｍｇ、好ましくは約７９３ｍｇ、好ましくは約７９４ｍｇ、好ましくは約７９５ｍｇ、好ましくは約７９６ｍｇ、好ましくは約７９７ｍｇ、好ましくは約７９８ｍｇ、好ましくは約７９９ｍｇ、好ましくは約８００ｍｇ、好ましくは約８０１ｍｇ、好ましくは約８０２ｍｇ、好ましくは約８０３ｍｇ、好ましくは約８０４ｍｇ、好ましくは約８０５ｍｇ、好ましくは約８０６ｍｇ、好ましくは約８０７ｍｇ、好ましくは約８０８ｍｇ、好ましくは約８０９ｍｇ、好ましくは約８１０ｍｇ、好ましくは約８１１ｍｇ、好ましくは約８１２ｍｇ、好ましくは約８１３ｍｇ、好ましくは約８１４ｍｇ、好ましくは約８１５ｍｇ、好ましくは約８１６ｍｇ、好ましくは約８１７ｍｇ、好ましくは約８１８ｍｇ、好ましくは約８１９ｍｇ、好ましくは約８２０ｍｇ、好ましくは約８２１ｍｇ、好ましくは約８２２ｍｇ、好ましくは約８２３ｍｇ、好ましくは約８２４ｍｇ、好ましくは約８２５ｍｇ、好ましくは約８２６ｍｇ、好ましくは約８２７ｍｇ、好ましくは約８２８ｍｇ、好ましくは約８２９ｍｇ、好ましくは約８３０ｍｇ、好ましくは約８３１ｍｇ、好ましくは約８３２ｍｇ、好ましくは約８３３ｍｇ、好ましくは約８３４ｍｇ、好ましくは約８３５ｍｇ、好ましくは約８３６ｍｇ、好ましくは約８３７ｍｇ、好ましくは約８３８ｍｇ、好ましくは約８３９ｍｇ、好ましくは約８４０ｍｇ、好ましくは約８４１ｍｇ、好ましくは約８４２ｍｇ、好ましくは約８４３ｍｇ、好ましくは約８４４ｍｇ、好ましくは約８４５ｍｇ、好ましくは約８４６ｍｇ、好ましくは約８４７ｍｇ、好ましくは約８４８ｍｇ、好ましくは約８４９ｍｇ、好ましくは約８５０ｍｇ、好ましくは約８５１ｍｇ、好ましくは約８５２ｍｇ、好ましくは約８５３ｍｇ、好ましくは約８５４ｍｇ、好ましくは約８５５ｍｇ、好ましくは約８５６ｍｇ、好ましくは約８５７ｍｇ、好ましくは約８５８ｍｇ、好ましくは約８５９ｍｇ、好ましくは約８６０ｍｇ、好ましくは約８６１ｍｇ、好ましくは約８６２ｍｇ、好ましくは約８６３ｍｇ、好ましくは約８６４ｍｇ、好ましくは約８６５ｍｇ、好ましくは約８６６ｍｇ、好ましくは約８６７ｍｇ、好ましくは約８６８ｍｇ、好ましくは約８６９ｍｇ、好ましくは約８７０ｍｇ、好ましくは約８７１ｍｇ、好ましくは約８７２ｍｇ、好ましくは約８７３ｍｇ、好ましくは約８７４ｍｇ、好ましくは約８７５ｍｇ、好ましくは約８７６ｍｇ、好ましくは約８７７ｍｇ、好ましくは約８７８ｍｇ、好ましくは約８７９ｍｇ、好ましくは約８８０ｍｇ、好ましくは約８８１ｍｇ、好ましくは約８８２ｍｇ、好ましくは約８８３ｍｇ、好ましくは約８８４ｍｇ、好ましくは約８８５ｍｇ、好ましくは約８８６ｍｇ、好ましくは約８８７ｍｇ、好ましくは約８８８ｍｇ、好ましくは約８８９ｍｇ、好ましくは約８９０ｍｇ、好ましくは約８９１ｍｇ、好ましくは約８９２ｍｇ、好ましくは約８９３ｍｇ、好ましくは約８９４ｍｇ、好ましくは約８９５ｍｇ、好ましくは約８９６ｍｇ、好ましくは約８９７ｍｇ、好ましくは約８９８ｍｇ、好ましくは約８９９ｍｇ、好ましくは約９００ｍｇ、好ましくは約９０１ｍｇ、好ましくは約９０２ｍｇ、好ましくは約９０３ｍｇ、好ましくは約９０４ｍｇ、好ましくは約９０５ｍｇ

、好ましくは約９０６ｍｇ、好ましくは約９０７ｍｇ、好ましくは約９０８ｍｇ、好ましくは約９０９ｍｇ、好ましくは約９１０ｍｇ、好ましくは約９１１ｍｇ、好ましくは約９１２ｍｇ、好ましくは約９１３ｍｇ、好ましくは約９１４ｍｇ、好ましくは約９１５ｍｇ、好ましくは約９１６ｍｇ、好ましくは約９１７ｍｇ、好ましくは約９１８ｍｇ、好ましくは約９１９ｍｇ、好ましくは約９２０ｍｇ、好ましくは約９２１ｍｇ、好ましくは約９２２ｍｇ、好ましくは約９２３ｍｇ、好ましくは約９２４ｍｇ、好ましくは約９２５ｍｇ、好ましくは約９２６ｍｇ、好ましくは約９２７ｍｇ、好ましくは約９２８ｍｇ、好ましくは約９２９ｍｇ、好ましくは約９３０ｍｇ、好ましくは約９３１ｍｇ、好ましくは約９３２ｍｇ、好ましくは約９３３ｍｇ、好ましくは約９３４ｍｇ、好ましくは約９３５ｍｇ、好ましくは約９３６ｍｇ、好ましくは約９３７ｍｇ、好ましくは約９３８ｍｇ、好ましくは約９３９ｍｇ、好ましくは約９４０ｍｇ、好ましくは約９４１ｍｇ、好ましくは約９４２ｍｇ、好ましくは約９４３ｍｇ、好ましくは約９４４ｍｇ、好ましくは約９４５ｍｇ、好ましくは約９４６ｍｇ、好ましくは約９４７ｍｇ、好ましくは約９４８ｍｇ、好ましくは約９４９ｍｇ、好ましくは約９５０ｍｇ、好ましくは約９５１ｍｇ、好ましくは約９５２ｍｇ、好ましくは約９５３ｍｇ、好ましくは約９５４ｍｇ、好ましくは約９５５ｍｇ、好ましくは約９５６ｍｇ、好ましくは約９５７ｍｇ、好ましくは約９５８ｍｇ、好ましくは約９５９ｍｇ、好ましくは約９６０ｍｇ、好ましくは約９６１ｍｇ、好ましくは約９６２ｍｇ、好ましくは約９６３ｍｇ、好ましくは約９６４ｍｇ、好ましくは約９６５ｍｇ、好ましくは約９６６ｍｇ、好ましくは約９６７ｍｇ、好ましくは約９６８ｍｇ、好ましくは約９６９ｍｇ、好ましくは約９７０ｍｇ、好ましくは約９７１ｍｇ、好ましくは約９７２ｍｇ、好ましくは約９７３ｍｇ、好ましくは約９７４ｍｇ、好ましくは約９７５ｍｇ、好ましくは約９７６ｍｇ、好ましくは約９７７ｍｇ、好ましくは約９７８ｍｇ、好ましくは約９７９ｍｇ、好ましくは約９８０ｍｇ、好ましくは約９８１ｍｇ、好ましくは約９８２ｍｇ、好ましくは約９８３ｍｇ、好ましくは約９８４ｍｇ、好ましくは約９８５ｍｇ、好ましくは約９８６ｍｇ、好ましくは約９８７ｍｇ、好ましくは約９８８ｍｇ、好ましくは約９８９ｍｇ、好ましくは約９９０ｍｇ、好ましくは約９９１ｍｇ、好ましくは約９９２ｍｇ、好ましくは約９９３ｍｇ、好ましくは約９９４ｍｇ、好ましくは約９９５ｍｇ、好ましくは約９９６ｍｇ、好ましくは約９９７ｍｇ、好ましくは約９９８ｍｇ、好ましくは約９９９ｍｇ、好ましくは約１０００ｍｇ、好ましくは約１１００ｍｇ、好ましくは約１１０１ｍｇ、好ましくは約１１０２ｍｇ、好ましくは約１１０３ｍｇ、好ましくは約１１０４ｍｇ、好ましくは約１１０５ｍｇ、好ましくは約１１０６ｍｇ、好ましくは約１１０７ｍｇ、好ましくは約１１０８ｍｇ、好ましくは約１１０９ｍｇ、好ましくは約１１１０ｍｇ、好ましくは約１１１１ｍｇ、好ましくは約１１１２ｍｇ、好ましくは約１１１３ｍｇ、好ましくは約１１１４ｍｇ、好ましくは約１１１５ｍｇ、好ましくは約１１１６ｍｇ、好ましくは約１１１７ｍｇ、好ましくは約１１１８ｍｇ、好ましくは約１１１９ｍｇ、好ましくは約１１２０ｍｇ、好ましくは約１１２１ｍｇ、好ましくは約１１２２ｍｇ、好ましくは約１１２３ｍｇ、好ましくは約１１２４ｍｇ、好ましくは約１１２５ｍｇ、好ましくは約１１２６ｍｇ、好ましくは約１１２７ｍｇ、好ましくは約１１２８ｍｇ、好ましくは約１１２９ｍｇ、好ましくは約１１３０ｍｇ、好ましくは約１１３１ｍｇ、好ましくは約１１３２ｍｇ、好ましくは約１１３３ｍｇ、好ましくは約１１３４ｍｇ、好ましくは約１１３５ｍｇ、好ましくは約１１３６ｍｇ、好ましくは約１１３７ｍｇ、好ましくは約１１３８ｍｇ、好ましくは約１１３９ｍｇ、好ましくは約１１４０ｍｇ、好ましくは約１１４１ｍｇ、好ましくは約１１４２ｍｇ、好ましくは約１１４３ｍｇ、好ましくは約１１４４ｍｇ、好ましくは約１１４５ｍｇ、好ましくは約１１４６ｍｇ、好ましくは約１１４７ｍｇ、好ましくは約１１４８ｍｇ、好ましくは約１１４９ｍｇ、好ましくは約１１５０ｍｇ、好ましくは約１１５１ｍｇ、好ましくは約１１５２ｍｇ、好ましくは約１１５３ｍｇ、好ましくは約１１５４ｍｇ、好ましくは約１１５５ｍｇ、好ましくは約１１５６ｍｇ、好ましくは約１１５７ｍｇ、好ましくは約１１５８ｍｇ、好ましくは約１１５９ｍｇ、好ましくは約１１６０ｍｇ、好ましくは約１１６１ｍｇ、好ましくは約１１６２ｍｇ、好ましくは約１１６３ｍｇ、好ましくは約１１６４ｍｇ、好ましくは約１１６５ｍｇ、

好ましくは約１１６６ｍｇ、好ましくは約１１６７ｍｇ、好ましくは約１１６８ｍｇ、好ましくは約１１６９ｍｇ、好ましくは約１１７０ｍｇ、好ましくは約１１７１ｍｇ、好ましくは約１１７２ｍｇ、好ましくは約１１７３ｍｇ、好ましくは約１１７４ｍｇ、好ましくは約１１７５ｍｇ、好ましくは約１１７６ｍｇ、好ましくは約１１７７ｍｇ、好ましくは約１１７８ｍｇ、好ましくは約１１７９ｍｇ、好ましくは約１１８０ｍｇ、好ましくは約１１８１ｍｇ、好ましくは約１１８２ｍｇ、好ましくは約１１８３ｍｇ、好ましくは約１１８４ｍｇ、好ましくは約１１８５ｍｇ、好ましくは約１１８６ｍｇ、好ましくは約１１８７ｍｇ、好ましくは約１１８８ｍｇ、好ましくは約１１８９ｍｇ、好ましくは約１１９０ｍｇ、好ましくは約１１９１ｍｇ、好ましくは約１１９２ｍｇ、好ましくは約１１９３ｍｇ、好ましくは約１１９４ｍｇ、好ましくは約１１９５ｍｇ、好ましくは約１１９６ｍｇ、好ましくは約１１９７ｍｇ、好ましくは約１１９８ｍｇ、好ましくは約１１９９ｍｇ、好ましくは約１２００ｍｇ、好ましくは約１２０１ｍｇ、好ましくは約１２０２ｍｇ、好ましくは約１２０３ｍｇ、好ましくは約１２０４ｍｇ、好ましくは約１２０５ｍｇ、好ましくは約１２０６ｍｇ、好ましくは約１２０７ｍｇ、好ましくは約１２０８ｍｇ、好ましくは約１２０９ｍｇ、好ましくは約１２１０ｍｇ、好ましくは約１２１１ｍｇ、好ましくは約１２１２ｍｇ、好ましくは約１２１３ｍｇ、好ましくは約１２１４ｍｇ、好ましくは約１２１５ｍｇ、好ましくは約１２１６ｍｇ、好ましくは約１２１７ｍｇ、好ましくは約１２１８ｍｇ、好ましくは約１２１９ｍｇ、好ましくは約１２２０ｍｇ、好ましくは約１２２１ｍｇ、好ましくは約１２２２ｍｇ、好ましくは約１２２３ｍｇ、好ましくは約１２２４ｍｇ、好ましくは約１２２５ｍｇ、好ましくは約１２２６ｍｇ、好ましくは約１２２７ｍｇ、好ましくは約１２２８ｍｇ、好ましくは約１２２９ｍｇ、好ましくは約１２３０ｍｇ、好ましくは約１２３１ｍｇ、好ましくは約１２３２ｍｇ、好ましくは約１２３３ｍｇ、好ましくは約１２３４ｍｇ、好ましくは約１２３５ｍｇ、好ましくは約１２３６ｍｇ、好ましくは約１２３７ｍｇ、好ましくは約１２３８ｍｇ、好ましくは約２３９ｍｇ、好ましくは約１２４０ｍｇ、好ましくは約１２４１ｍｇ、好ましくは約１２４２ｍｇ、好ましくは約１２４３ｍｇ、好ましくは約１２４４ｍｇ、好ましくは約１２４５ｍｇ、好ましくは約１２４６ｍｇ、好ましくは約１２４７ｍｇ、好ましくは約１２４８ｍｇ、好ましくは約１２４９ｍｇ、好ましくは約１２５０ｍｇ、好ましくは約１２５１ｍｇ、好ましくは約１２５２ｍｇ、好ましくは約１２５３ｍｇ、好ましくは約１２５４ｍｇ、好ましくは約１２５５ｍｇ、好ましくは約１２５６ｍｇ、好ましくは約１２５７ｍｇ、好ましくは約１２５８ｍｇ、好ましくは約１２５９ｍｇ、好ましくは約１２６０ｍｇ、好ましくは約１２６１ｍｇ、好ましくは約１２６２ｍｇ、好ましくは約１２６３ｍｇ、好ましくは約１２６４ｍｇ、好ましくは約１２６５ｍｇ、好ましくは約１２６６ｍｇ、好ましくは約１２６７ｍｇ、好ましくは約１２６８ｍｇ、好ましくは約１２６９ｍｇ、好ましくは約１２７０ｍｇ、好ましくは約１２７１ｍｇ、好ましくは約１２７２ｍｇ、好ましくは約１２７３ｍｇ、好ましくは約１２７４ｍｇ、好ましくは約１２７５ｍｇ、好ましくは約１２７６ｍｇ、好ましくは約１２７７ｍｇ、好ましくは約１２７８ｍｇ、好ましくは約１２７９ｍｇ、好ましくは約１２８０ｍｇ、好ましくは約１２８１ｍｇ、好ましくは約１２８２ｍｇ、好ましくは約１２８３ｍｇ、好ましくは約１２８４ｍｇ、好ましくは約１２８５ｍｇ、好ましくは約１２８６ｍｇ、好ましくは約１２８７ｍｇ、好ましくは約１２８８ｍｇ、好ましくは約１２８９ｍｇ、好ましくは約１２９０ｍｇ、好ましくは約１２９１ｍｇ、好ましくは約１２９２ｍｇ、好ましくは約１２９３ｍｇ、好ましくは約１２９４ｍｇ、好ましくは約１２９５ｍｇ、好ましくは約１２９６ｍｇ、好ましくは約１２９７ｍｇ、好ましくは約１２９８ｍｇ、好ましくは約１２９９ｍｇ、好ましくは約１３００ｍｇ、好ましくは約１３０１ｍｇ、好ましくは約１３０２ｍｇ、好ましくは約３０３ｍｇ、好ましくは約１３０４ｍｇ、好ましくは約１３０５ｍｇ、好ましくは約１３０６ｍｇ、好ましくは約１３０７ｍｇ、好ましくは約１３０８ｍｇ、好ましくは約１３０９ｍｇ、好ましくは約１３１０ｍｇ、好ましくは約１３１１ｍｇ、好ましくは約１３１２ｍｇ、好ましくは約１３１３ｍｇ、好ましくは約１３１４ｍｇ、好ましくは約１３１５ｍｇ、好ましくは約１３１６ｍｇ、好ましくは約１３１７ｍｇ、好ましくは約１３１８ｍｇ、好ましくは約１３１９ｍｇ、

好ましくは約１３２０ｍｇ、好ましくは約１３２１ｍｇ、好ましくは約１３２２ｍｇ、好ましくは約１３２３ｍｇ、好ましくは約１３２４ｍｇ、好ましくは約１３２５ｍｇ、好ましくは約１３２６ｍｇ、好ましくは約１３２７ｍｇ、好ましくは約１３２８ｍｇ、好ましくは約１３２９ｍｇ、好ましくは約１３３０ｍｇ、好ましくは約１３３１ｍｇ、好ましくは約１３３２ｍｇ、好ましくは約１３３３ｍｇ、好ましくは約１３３４ｍｇ、好ましくは約１３３５ｍｇ、好ましくは約１３３６ｍｇ、好ましくは約１３３７ｍｇ、好ましくは約１３３８ｍｇ、好ましくは約１３３９ｍｇ、好ましくは約１３４０ｍｇ、好ましくは約１３４１ｍｇ、好ましくは約１３４２ｍｇ、好ましくは約１３４３ｍｇ、好ましくは約１３４４ｍｇ、好ましくは約１３４５ｍｇ、好ましくは約１３４６ｍｇ、好ましくは約１３４７ｍｇ、好ましくは約１３４８ｍｇ、好ましくは約１３４９ｍｇ、好ましくは約１３５０ｍｇ、好ましくは約１３５１ｍｇ、好ましくは約１３５２ｍｇ、好ましくは約１３５３ｍｇ、好ましくは約１３５４ｍｇ、好ましくは約１３５５ｍｇ、好ましくは約１３５６ｍｇ、好ましくは約１３５７ｍｇ、好ましくは約１３５８ｍｇ、好ましくは約１３５９ｍｇ、好ましくは約１３６０ｍｇ、好ましくは約１３６１ｍｇ、好ましくは約１３６２ｍｇ、好ましくは約１３６３ｍｇ、好ましくは約１３６４ｍｇ、好ましくは約１３６５ｍｇ、好ましくは約１３６６ｍｇ、好ましくは約１３６７ｍｇ、好ましくは約１３６８ｍｇ、好ましくは約１３６９ｍｇ、好ましくは約１３７０ｍｇ、好ましくは約１３７１ｍｇ、好ましくは約１３７２ｍｇ、好ましくは約１３７３ｍｇ、好ましくは約１３７４ｍｇ、好ましくは約１３７５ｍｇ、好ましくは約１３７６ｍｇ、好ましくは約１３７７ｍｇ、好ましくは約１３７８ｍｇ、好ましくは約１３７９ｍｇ、好ましくは約１３８０ｍｇ、好ましくは約１３８１ｍｇ、好ましくは約１３８２ｍｇ、好ましくは約１３８３ｍｇ、好ましくは約１３８４ｍｇ、好ましくは約１３８５ｍｇ、好ましくは約１３８６ｍｇ、好ましくは約１３８７ｍｇ、好ましくは約１３８８ｍｇ、好ましくは約１３８９ｍｇ、好ましくは約１３９０ｍｇ、好ましくは約１３９１ｍｇ、好ましくは約１３９２ｍｇ、好ましくは約１３９３ｍｇ、好ましくは約１３９４ｍｇ、好ましくは約１３９５ｍｇ、好ましくは約１３９６ｍｇ、好ましくは約１３９７ｍｇ、好ましくは約１３９８ｍｇ、好ましくは約１３９９ｍｇ、好ましくは約１４００ｍｇ、好ましくは約１４０１ｍｇ、好ましくは約１４０２ｍｇ、好ましくは約１４０３ｍｇ、好ましくは約１４０４ｍｇ、好ましくは約１４０５ｍｇ、好ましくは約１４０６ｍｇ、好ましくは約１４０７ｍｇ、好ましくは約１４０８ｍｇ、好ましくは約１４０９ｍｇ、好ましくは約１４１０ｍｇ、好ましくは約１４１１ｍｇ、好ましくは約１４１２ｍｇ、好ましくは約１４１３ｍｇ、好ましくは約１４１４ｍｇ、好ましくは約１４１５ｍｇ、好ましくは約１４１６ｍｇ、好ましくは約１４１７ｍｇ、好ましくは約１４１８ｍｇ、好ましくは約１４１９ｍｇ、好ましくは約１４２０ｍｇ、好ましくは約１４２１ｍｇ、好ましくは約１４２２ｍｇ、好ましくは約１４２３ｍｇ、好ましくは約１４２４ｍｇ、好ましくは約１４２５ｍｇ、好ましくは約１４２６ｍｇ、好ましくは約１４２７ｍｇ、好ましくは約１４２８ｍｇ、好ましくは約１４２９ｍｇ、好ましくは約１４３０ｍｇ、好ましくは約１４３１ｍｇ、好ましくは約１４３２ｍｇ、好ましくは約１４３３ｍｇ、好ましくは約１４３４ｍｇ、好ましくは約１４３５ｍｇ、好ましくは約１４３６ｍｇ、好ましくは約１４３７ｍｇ、好ましくは約１４３８ｍｇ、好ましくは約１４３９ｍｇ、好ましくは約１４４０ｍｇ、好ましくは約１４４１ｍｇ、好ましくは約１４４２ｍｇ、好ましくは約１４４３ｍｇ、好ましくは約１４４４ｍｇ、好ましくは約１４４５ｍｇ、好ましくは約１４４６ｍｇ、好ましくは約１４４７ｍｇ、好ましくは約１４４８ｍｇ、好ましくは約１４４９ｍｇ、好ましくは約１４５０ｍｇ、好ましくは約１４５１ｍｇ、好ましくは約１４５２ｍｇ、好ましくは約１４５３ｍｇ、好ましくは約１４５４ｍｇ、好ましくは約１４５５ｍｇ、好ましくは約１４５６ｍｇ、好ましくは約１４５７ｍｇ、好ましくは約１４５８ｍｇ、好ましくは約１４５９ｍｇ、好ましくは約１４６０ｍｇ、好ましくは約１４６１ｍｇ、好ましくは約１４６２ｍｇ、好ましくは約１４６３ｍｇ、好ましくは約１４６４ｍｇ、好ましくは約１４６５ｍｇ、好ましくは約１４６６ｍｇ、好ましくは約１４６７ｍｇ、好ましくは約１４６８ｍｇ、好ましくは約１４６９ｍｇ、好ましくは約１４７０ｍ

ｇ、好ましくは約１４７１ｍｇ、好ましくは約１４７２ｍｇ、好ましくは約１４７３ｍｇ、好ましくは約１４７４ｍｇ、好ましくは約１４７５ｍｇ、好ましくは約１４７６ｍｇ、好ましくは約１４７７ｍｇ、好ましくは約１４７８ｍｇ、好ましくは約１４７９ｍｇ、好ましくは約１４８０ｍｇ、好ましくは約１４８１ｍｇ、好ましくは約１４８２ｍｇ、好ましくは約１４８３ｍｇ、好ましくは約１４８４ｍｇ、好ましくは約１４８５ｍｇ、好ましくは約１４８６ｍｇ、好ましくは約１４８７ｍｇ、好ましくは約１４８８ｍｇ、好ましくは約１４８９ｍｇ、好ましくは約１４９０ｍｇ、好ましくは約１４９１ｍｇ、好ましくは約１４９２ｍｇ、好ましくは約１４９３ｍｇ、好ましくは約１４９４ｍｇ、好ましくは約１４９５ｍｇ、好ましくは約１４９６ｍｇ、好ましくは約１４９７ｍｇ、好ましくは約１４９８ｍｇ、好ましくは約１４９９ｍｇ、またはより好ましくは約１５００ｍｇの用量で投与される。

【００６８】

[0084]一実施形態において、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩は、前述の用量で１日２回投与される。

[0085]一実施形態において、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩は、少なくとも約１ｍｇの用量で１日２回投与される。

【００６９】

[0086]一実施形態において、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩は、約１ｍｇ～約５００ｍｇの用量で１日２回投与される。

[0087]一実施形態において、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩は、約５００ｍｇ～約１０００ｍｇの用量で１日２回投与される。

【００７０】

[0088]ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩、ならびにＣＢＤもしくは薬学的に許容されるその塩および／またはヒドロキシクロロキンもしくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、経口的、局所的、非経口的、経皮的、吸入により、鼻腔内的、灌注により、インプラントにより、通気により、眼に局所的、または耳に投与され得る。ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩、ならびにＣＢＤもしくは薬学的に許容されるその塩および／またはヒドロキシクロロキンもしくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、剤形、ならびに従来の非毒性で薬学的に許容される担体、補助剤、およびビヒクルを含有する製剤で投与され得る。製剤は、リポソーム、ナノ粒子、微粒子、ポリマー系、分散体、懸濁液、デバイスにコーティング、粉末、微小球、担体媒介、インプラント、および封止体を含む。一実施形態において、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩、ならびにＣＢＤもしくは薬学的に許容されるその塩および／またはヒドロキシクロロキンもしくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、経口投与される。別の実施形態において、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩、ならびにＣＢＤもしくは薬学的に許容されるその塩および／またはヒドロキシクロロキンもしくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、非経口投与される。

【００７１】

[0089]用語「非経口」は、本明細書で使用した場合、皮下注射、肺または鼻腔への投与用のエアゾール、静脈内、筋肉内、鞘内、頭蓋内の注射または注入技術を含む。本開示はまた、本明細書に記載される処置の新規の方法における使用に好適な局所、経口、および非経口の医薬製剤を提供する。

【００７２】

[0090]好ましい実施形態において、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩、ならびにＣＢＤもしくは薬学的に許容されるその塩および／またはヒドロキシクロロキンもしくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、腹腔内投与される。

【００７３】

[0091]好ましい実施形態において、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩、ならびにＣＢＤもしくは薬学的に許容されるその塩および／またはヒドロキシクロロキンもしくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、経口投与用に製剤化される。

【００７４】

[0092]経口投与に好適な剤形は、当業者に知られており、その実例は、錠剤、水性もしくは油性懸濁剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、散剤、顆粒剤、乳剤、カプセル剤、液剤、シロップ剤、またはエリキシル剤を含む。

【００７５】

[0093]一実施形態において、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩、ならびにＣＢＤもしくは薬学的に許容されるその塩および／またはヒドロキシクロロキンもしくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、液剤、油剤、錠剤、またはカプセル剤の形態である。

【００７６】

[0094]ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩、ヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩、ならびにＣＢＤもしくは薬学的に許容されるその塩および／またはヒドロキシクロロキンもしくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物が、敗血症関連ＡＲＤＳのような炎症状態に関連する症状の改善に好適な１つ以上の他の薬剤と共投与され得ることは、本明細書でさらに企図され、その実例は、抗生物質、抗ウイルス剤、および抗真菌剤を含む。

【００７７】

[0095]本明細書に開示される一態様において、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩を含む組成物が提供される。

【００７８】

[0096]一実施形態において、組成物は、１用量当たり約１ｍｇ～約１０００ｍｇのヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。別の実施形態において、組成物は、１用量当たり約２００ｍｇ～約４００ｍｇのヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

【００７９】

[0097]一実施形態において、組成物は、１用量当たり約１ｍｇ～約１５００ｍｇのＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩を含む。別の実施形態において、組成物は、１用量当たり約５００ｍｇ～約１０００ｍｇのＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩を含む。

【００８０】

[0098]別の実施形態において、組成物は、経口投与用に製剤化される。

[0099]別の実施形態において、組成物は、腹腔内投与用に製剤化される。

[0100]経口投与用のＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンを含む組成物は、薬学的に洗練され、風味の良い調製物を生成するために、甘味剤、着香剤、着色化剤、および保存剤の群から選択される１つ以上の薬剤を含有し得る。好適な甘味料は、スクロース、ラクトース、グルコース、アスパルテーム、またはサッカリンを含む。好適な崩壊化剤は、トウモロコシデンプン、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、キサンタンガム、ベントナイト、アルギン酸、または寒天を含む。好適な着香剤は、ハッカ油、ウインターグリーン油、サクラ、オレンジ、またはラズベリーの香料を含む。好適な保存料は、安息香酸ナトリウム、ビタミンＥ、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、または重亜硫酸ナトリウムを含む。好適な滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、またはタルクを含む。好適な時間遅延剤は、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリンを含む。

【００８１】

[0101]一実施形態において、組成物は、１つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤

、または賦形剤をさらに含む。

[0102]好適な薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤は、当業者に知られており、その実例は、不活性希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、ラクトース、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウム）、造粒剤および崩壊化剤（例えば、トウモロコシデンプンまたはアルギン酸）、結合化剤（例えば、デンプン、ゼラチン、またはアカシア）、潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルク）、ならびに消化管で崩壊および吸収を遅延させ、それにより長期間にわたって持続的に作用する材料（例えば、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリン）を含む。コーティングもまた、米国特許第４，２５６，１０８号、米国特許第４，１６０，４５２号、および米国特許第４，２６５，８７４号に記載される技術を使用して実施して、制御放出用の浸透性治療錠剤を形成することができる。

【００８２】

[0103]本明細書に開示される組成物は、好適な賦形剤、希釈剤、および充填剤を使用するＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｈａｎｄｂｏｏｋ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．、ＮＹ、ＵＳＡ）に記載されるもののような、薬学産業および栄養補強食品産業で周知されている従来の方法にしたがって調製することができる。

【００８３】

[0104]経口投与に好適な組成物は、別個の単位（すなわち、剤形）として提供され得、各々は、散剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤として、水性液体もしくは非水性液体中の液剤もしくは懸濁剤、または乳剤として所定量の組成物の各成分を含有する。

【００８４】

[0105]本明細書の他所に記載される通り、組成物は、投与のための別個の単位剤形として投与用に製剤化され得る。単位剤形は、カプセル剤、錠剤、油液剤または液状液剤に好適であり得る。

【００８５】

[0106]ＣＢＤの経口投与は、効果的な投与経路であることが示されている（Ｍｉｌｌａｒら、２０１８年、Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ、９：１３６５頁により総説）。同様に、ヒドロキシクロロキンの経口投与もまた、生物学的利用能が高い吸収に効果的であることが示されている（Ｔｅｔｔら、１９８９年、Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ、２７：７７１～７７９頁）。

【００８６】

[0107]一実施形態において、組成物は、炎症状態の処置または予防における使用のためである。

[0108]一実施形態において、組成物は、炎症性呼吸器状態の処置または予防における使用のためである。

【００８７】

[0109]一実施形態において、組成物は、ＡＲＤＳ、ＣＯＰＤ、喘息、気管支炎、およびＣＦからなる群から選択される、炎症性呼吸器状態の処置または予防における使用のためである。

【００８８】

[0110]一実施形態において、組成物は、ＡＲＤＳの処置または予防における使用のためである。

[0111]一実施形態において、組成物は、敗血症関連ＡＲＤＳの処置または予防における使用のためである。

【００８９】

[0112]一実施形態において、組成物は、本明細書の他所に記載される通り、細菌感染、真菌感染、またはウイルス感染により引き起こされる敗血症関連ＡＲＤＳの処置または予防における使用のためである。

【００９０】
[0113]一実施形態において、組成物は、炎症性腸疾患の処置または予防における使用のためである。
[0114]一実施形態において、組成物は、関節炎の処置または予防における使用のためである。別の実施形態において、組成物は、関節リウマチの処置または予防における使用のためである。
【００９１】
[0115]本明細書に開示される一態様において、炎症状態の処置または予防のための医薬の製造における、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩の使用が提供される。
【００９２】
[0116]一実施形態において、炎症状態は、炎症性呼吸器状態である。
[0117]一実施形態において、炎症性呼吸器状態は、ＡＲＤＳ、ＣＯＰＤ、喘息、気管支炎、およびＣＦからなる群から選択される。
【００９３】
[0118]一実施形態において、炎症状態は、ＡＲＤＳである。別の実施形態において、ＡＲＤＳは、敗血症関連ＡＲＤＳである。
[0119]別の実施形態において、炎症状態は、炎症性腸疾患である。
【００９４】
[0120]別の実施形態において、炎症状態は、関節炎である。別の実施形態において、関節炎は、関節リウマチである。
[0121]本明細書に開示される方法にしたがって、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩は、単一の組成物として投与され得る、または別個の組成物として共投与され得る。
【００９５】
[0122]一実施形態において、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩は、逐次的に投与される。
[0123]「逐次」投与とは、ＣＢＤとヒドロキシクロロキンの投与との間に間隔があることが意味される。逐次投与の間隔は、数秒、数分、数時間、または数日であり得る。好ましい実施形態において、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンの逐次投与の間隔は、１時間未満、好ましくは３０分未満、最も好ましくは１分未満である。逐次投与は任意の順序であり得る（すなわち、ヒドロキシクロロキンの投与の前のＣＢＤの投与、またはＣＢＤの投与の前のヒドロキシクロロキンの投与）。
【００９６】
[0124]別の実施形態において、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩は、同時に投与される。
[0125]「同時」投与とは、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンが同時に投与されることが意味される。本明細書に開示される方法にしたがって、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンは、単一の組成物または剤形で同時に投与され得る。あるいは、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンは、２つの別個の組成物または剤形として同時に投与され得る。
【００９７】
[0126]いくつかの実施形態において、活性剤の周期的な再投与（逐次的にまたは共投与）は、所望の治療効果を達成するために必要であり得る。ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンの投与の正確な量および速度は、対象の年齢、体重、全身健康、性別、および食事要件のような、いくつかの因子（その例は、本明細書の他所に記載される）、ならびに組成物の投与と組み合わせて使用されるまたは投与と一致して使用される任意の薬物または薬剤に依存する。多分割用量が必要とされる場合、これらは、１時間毎、毎日、毎週、毎月、もしくは他の好適な時間間隔で投与され得る、または用量は、状況の緊急性にしたがって比例的に減少させることができる。
【００９８】

[0127]一実施形態において、ＣＢＤもしくは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンもしくは薬学的に許容されるその塩、またはＣＢＤもしくは薬学的に許容されるその塩および／もしくはヒドロキシクロロキンもしくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、１日２回投与される。

【００９９】

[0128]一実施形態において、ＣＢＤもしくは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンもしくは薬学的に許容されるその塩、またはＣＢＤもしくは薬学的に許容されるその塩および／もしくはヒドロキシクロロキンもしくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、少なくとも１週間投与される。

【０１００】

[0129]一実施形態において、ＣＢＤもしくは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンもしくは薬学的に許容されるその塩、またはＣＢＤもしくは薬学的に許容されるその塩および／もしくはヒドロキシクロロキンもしくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、１～１０週間（例えば、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、または１０週間）対象に投与される。

【０１０１】

[0130]ゆえに、一実施形態において、ＣＢＤもしくは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンもしくは薬学的に許容されるその塩、またはＣＢＤもしくは薬学的に許容されるその塩および／もしくはヒドロキシクロロキンもしくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、１～１０週間、好ましくは約１週間、好ましくは約２週間、好ましくは約３週間、好ましくは約４週間、好ましくは約５週間、好ましくは約６週間、好ましくは約７週間、好ましくは約８週間、好ましくは約９週間、またはより好ましくは約１０週間、対象に投与される。

【０１０２】

[0131]一実施形態において、ＣＢＤもしくは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンもしくは薬学的に許容されるその塩、またはＣＢＤもしくは薬学的に許容されるその塩および／もしくはヒドロキシクロロキンもしくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物は、３～４週間対象に投与される。

【０１０３】

[0132]一実施形態において、対象は、負荷用量のヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩を処置の第１日に、続いてその後の毎日、維持用量を投与されるが、負荷用量は、約１ｍｇ～約１０００ｍｇ、１日２回であり、維持用量は、約１ｍｇ～約１０００ｍｇ、１日２回である。一実施形態において、対象は、負荷用量のヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩を処置の第１日に、続いてその後の毎日、維持用量を投与されるが、負荷用量は、約１ｍｇ～約５００ｍｇ、１日２回であり、維持用量は、約１ｍｇ～約５００ｍｇ、１日２回である。一実施形態において、対象は、負荷用量のヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩を処置の第１日に、続いてその後の毎日、維持用量を投与されるが、負荷用量は、約１ｍｇ、１日２回であり、維持用量は、約１ｍｇ、１日２回である。

【０１０４】

[0133]一実施形態において、対象は、約１ｍｇ～約１５００ｍｇのＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩を、負荷用量のヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩と共に１日２回投与される。別の実施形態において、対象は、約１ｍｇ～約１０００ｍｇのＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩を、負荷用量のヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩と共に１日２回投与される。一実施形態において、対象は、約１ｍｇ～約１５００ｍｇのＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩を、維持用量のヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩と共に１日２回投与される。別の実施形態において、対象は、約５００ｍｇ～約１０００ｍｇのＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩を、維持用量のヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩と共に１日２回投与される。

【０１０５】
[0134]用語「負荷用量」とは、本明細書で使用した場合、より低い維持用量に低下させる前に、処置の開始時に与えられる薬物の最初のより高い用量を指す。
[0135]用語「維持用量」とは、本明細書で使用した場合、投与に続く薬物の維持速度（ｍｇ／ｈ）を指し、これは、定常状態で消失速度と等しい。
【０１０６】
[0136]本明細書に開示される他の実施形態において、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩は、投与のための別個の単位剤形として製剤化される。単位剤形は、経口液剤、カプセル剤、または錠剤の形態に好適であり得る。当業者は、ＣＢＤもしくは薬学的に許容されるその塩および／またはヒドロキシクロロキンもしくは薬学的に許容されるその塩を含む単位剤形が、同じ種類である必要がないことを理解する。ゆえに、本開示の方法は、例えば、液状形態でのＣＢＤおよびカプセル剤または錠剤としてのヒドロキシクロロキンの投与を企図する。
【０１０７】
キット
[0137]本明細書に開示される一態様において、炎症状態の処置または予防における使用のための、ＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩を含むキットが提供される。
【０１０８】
[0138]一実施形態において、キットは、本明細書の他所に記載される通り、負荷用量および維持用量のための別個の単位剤形でＣＢＤまたは薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩を含む。
【０１０９】
免疫応答を調節するための方法
[0139]本明細書に開示される別の態様において、免疫応答を調節するための方法であって、それを必要とする対象に、カンナビジオール（ＣＢＤ）または薬学的に許容されるその塩およびヒドロキシクロロキンまたは薬学的に許容されるその塩を投与する工程を含む、方法が提供される。
【０１１０】
[0140]当業者は、本明細書に開示される方法による免疫応答の変調が、当該技術分野で知られている様々な方法により決定することができることを理解しており、その実例は、例えば処置の前後または処置の間に、対象におけるサイトカイン生成（例えば、レベル、濃度、比）の変化を測定することを含む。用語「変調」は、本明細書で使用した場合、例えば、サイトカインのような炎症性メディエーターのレベル、濃度、および／または比の増減により決定される免疫応答の増減を意味することは理解すべきである。
【０１１１】
[0141]用語「レベル」および「量」は、本明細書で互換的に使用して、定量的量（例えば、モル数または個数）、半定量的量、相対量（例えば、重量％、またはクラス内のモル％、または比）、濃度などを指す。ゆえに、これらの用語は、サンプルにおける炎症性メディエーターを含む絶対的または相対的な量または濃度を包含する。
【０１１２】
[0142]サイトカインのような炎症性メディエーターは、限定されないが、核酸およびタンパク質に基づくアッセイを含む任意の好適な技術を使用して定量化または検出することができる。実例的な核酸に基づくアッセイにおいて、核酸は、標準的方法にしたがって生体サンプルに含有される細胞から単離される（Ｓａｍｂｒｏｏｋら、１９８９年、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ；および、Ａｕｓｕｂｅｌら、１９９４年、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ）。
【０１１３】
[0143]他の実例的な実施形態において、炎症性メディエーターのタンパク質レベルは

、当該技術分野で知られているタンパク質に基づくアッセイを使用して測定することができる。例えば、抗体に基づく技術は、サンプル中の自己抗体のレベルを決定するのに利用することができ、その実例は、イムノアッセイ、例えば酵素結合性免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、免疫組織化学的検査（ＩＨＣ）、およびラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）を含む。

【０１１４】

[0144]一実施形態において、タンパク質発現は、多重化タンパク質発現解析法を使用して測定される。別の実施形態において、多重化タンパク質発現解析法は、タンパク質マイクロアレイまたはＬｕｍｉｎｅｘビーズアレイである。

【０１１５】

[0145]多数のタンパク質の同時検出および／または定量化を可能にするタンパク質捕捉アレイもまた利用することができる。例えば、フィルター膜上の低密度タンパク質アレイ、例えば、汎用タンパク質アレイシステムは、標準的なＥＬＩＳＡ技術およびスキャニング電荷結合素子（ＣＣＤ）検出器を使用する、配列した抗原の画像形成を可能にする。例示的なタンパク質捕捉アレイは、空間的に配置されたタンパク質結合分子（すなわち抗原）を含むタンパク質機能アレイを含み、これは、タンパク質機能アレイを含む抗原に対して特異性を有する自己抗体の広範な並行分析を容易にすることができる。この種の分析の中心は、配列した抗原の正確にフォールディングしたタンパク質の確認の保持である。タンパク質機能アレイは、特異性および許容されるバックグラウンドの必要な特性を有することを示しており、市販されている（例えば、Ｓｅｎｇｅｎｉｃｓ）。タンパク質機能アレイの作製のための様々な方法は報告されている（例えば、Ｇｎｊａｔｉｃら、２００９年、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ、３４１（５０）：１～２頁；ＰＣＴ／ＧＢ０１／００３９５、ＰＣＴ／ＧＢ０２／０５４９９、ＰＣＴ／ＧＢ０３／００３６２を参照のこと）。個別に空間的に異なった機能性タンパク質は、典型的には、支持体表面に結合されるが、これは一般に平面である、または輪郭を有する。通常の物理的支持体は、スライドガラス、シリコン、マイクロウェル、ニトロセルロースまたはＰＶＤＦ膜、ならびに磁気および他のマクロビーズを含む。

【０１１６】

[0146]懸濁液中の粒子はまた、これらが同定のためにコード化され；システムがミクロビーズ（例えば、Ｌｕｍｉｎｅｘ、Ｂｉｏ－Ｒａｄ、およびＮａｎｏｍｉｃｓ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓから入手可能）ならびに半導体ナノクリスタル（例えば、ＱＤｏｔｓ（商標）、Ｑｕａｎｔｕｍ Ｄｏｔｓから入手可能）のためのカラーコーディング、ならびにビーズ（ＵｌｔｒａＰｌｅｘ（商標）、Ｓｍａｒｔｂｅａｄｓから入手可能）およびマルチメタルミクロロッド（Ｎａｎｏｂａｒｃｏｄｅｓ（商標）粒子、Ｓｕｒｒｏｍｅｄから入手可能）のためのバーコーディングを含む場合には、アレイの基礎として使用することができる。ビーズはまた、半導体チップ上の平面アレイにアセンブルすることもできる（例えば、ＬＥＡＰＳ ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙおよびＢｉｏＡｒｒａｙ Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓから入手可能）。粒子が使用される場合、個々のタンパク質捕捉剤（例えば、炎症性メディエーターに対する抗体または炎症性メディエーターに結合するその断片）は、典型的には、個々の粒子に結合して、アレイの空間定義または分離をもたらす。次いで、粒子は、別々だが、並行して、区分けした方法において、例えばマイクロタイタープレートのウェルまたは別個の試験管において、アッセイすることができる。

【０１１７】

[0147]一実例において、患者または対照サンプルは、タンパク質またはペプチド結合に好適な条件下でタンパク質機能アレイに送達され、アレイを洗浄して、アレイからサンプルの未結合の成分または非特異的結合の成分を除去する。次に、アレイは、蛍光標識された抗体でインキュベートされ、サンプル中に存在するアレイ抗原と炎症性メディエーターとの相互作用を検出する。アレイの各特徴部に結合したタンパク質またはペプチドの存在または量は、好適な蛍光検出システムを使用して検出された。アレイの特徴部に結合したタンパク質の量は、蛍光の強度に比例する。ある特定の実施形態において、アレイの対

照特徴部から得られた局所的なバックグラウンド蛍光は、自動的に差し引かれ、アレイの各特徴部に対する相対蛍光ユニット（ｒｆｕ）は記録された。

【０１１８】

[0148]いくつかの実施形態において、タンパク質機能アレイは、Ｌｕｍｉｎｅｘに基づく多重化アッセイで、ビーズに基づく多重化アッセイであり、ビーズは、最初に蛍光色素で染色され、特異的なスペクトルアドレスを生成する。生体分子（例えばオリゴまたは抗体）は、ビーズの表面に接合させて、目的の分析物、すなわち、炎症マーカー、例えばサイトカインを捕捉することができる。次いで、当業者に知られているフローサイトメトリーまたは他の好適な画像化技術は、ビーズの特徴付けならびに分析物の存在の検出に使用することができる。Ｌｕｍｉｎｅｘ技術は、多数のタンパク質、遺伝子、または他の遺伝子発現生成物（例えば、１００以上、２００以上、３００以上、４００以上）が非常に小さいサンプル体積（例えば、９６または３８４ウェルプレートにおいて）を使用して検出することを可能にする。

【０１１９】

[0149]いくつかの実施形態において、炎症性メディエーターのレベルは、ハウスキーピングバイオマーカーに対して正規化することができる。用語「ハウスキーピングバイオマーカー」とは、バイオマーカーまたはバイオマーカーの群（例えば、ポリヌクレオチドおよび／またはポリペプチド）を指し、典型的には、分析されている細胞種または組織での一定のレベルで、評価されている条件にわたって見出される。

【０１２０】

[0150]他の実施形態において、タンパク質アレイを使用して測定される炎症性メディエーターのレベルは、アレイ内およびアレイ間のデータ正規化の両方により正規化することができる。例えば、タンパク質機能アレイ（対照タンパク質由来のデータを除く）における各タンパク質の全てのメジアン相対蛍光ユニット（ｒｆｕ）の中央値全体は計算され、アレイ内正規化は、アレイ上の各タンパク質の四重のスポットのメジアンを、各サンプルにおけるアレイ上の全てのタンパク質の中央値全体で除算することにより達成される。アレイ間正規化は、当該技術分野で知られているバイオインフォマティクス用ソフトウエアのパッケージを使用して達成することができる。例えば、アレイ間正規化は、Ｒのクオンタイル正規化パッケージを使用して達成することができる（Ｂｏｌｓｔａｄら、２００３年、Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ、１９（２）：１８５～１９３頁）。

【０１２１】

[0151]本明細書の他所で記載される通り、サンプル中の炎症性メディエーターのレベルを分析する方法が性質上、定量的、半定量的、または定性的であり得ることは、当業者に理解される。例えば、定量分析は、典型的には、適切な誤差マージ（例えば、平均±標準偏差）以内のサンプルの炎症性メディエーター核酸分子またはタンパク質の濃度または数を提供する。対照的に、半定量分析または定性分析は、典型的には、サンプル中の炎症性メディエーターの相対量の指標を提供する。これは、第１のサンプルの炎症性メディエーターの量と第２のサンプルの炎症性メディエーターの量との比較を含み得、第１と第２のサンプル間の炎症性メディエーターの相対量に関する判断が行われる。

【０１２２】

[0152]比較が参照値に対して行われる場合、サンプルが１つ以上の炎症性メディエーターのレベルに対して評価される様式が、免疫応答がＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンの投与に続いて対象で調節されているか否かを決定する目的で適切な比較が行われることができることを確実にするために参照値が導出される様式と実質的に同一であるべきであることは、当業者に理解される。

【０１２３】

[0153]一実施形態において、免疫応答を調節する方法は、参照レベルに対して、炎症性メディエーターのレベルを低下させる工程を含む。

[0154]一実施形態において、炎症性メディエーターは、サイトカインである。

【０１２４】

[0155]用語「サイトカイン」とは、本明細書で使用した場合、例えば、成長または増殖を含む、細胞の様々な効果を発揮する因子を指し、その実例は、ＩＬ－１β、ＩＬ－２、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２（ｐ７０）、ＩＦＮ－γ、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１α、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－９、ＩＬ－１２（ｐ４０）、ＩＬ－１３、ＩＬ－１７Ａ、エオタキシン、Ｇ－ＣＳＦ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＦＮ－γ、ＫＣ、ＭＣＰ－１（ＭＣＡＦ）、ＭＩＰ－１α、ＭＩＰ－１β、ＲＡＮＴＥＳ、およびＣＸＣＬ－１を含む。

【０１２５】

[0156]一実施形態において、免疫応答を調節する方法は、参照レベルに対して、ＩＬ－１β、ＩＬ－６、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１α、ＩＬ－１２（ｐ７０）、ＩＦＮ－γ、ＣＸＣＬ－１、ＭＣＰ－１、およびＭＩＰ－１αからなる群から選択される炎症性サイトカインのレベルを低下させる工程を含む。

【０１２６】

[0157]一実施形態において、免疫応答を調節する方法は、参照レベルに対して、ＩＬ－１β、ＩＬ－６、およびＴＮＦ－αからなる群から選択される炎症性サイトカインのレベルを低下させる工程を含む。

【０１２７】

[0158]当業者は、本明細書に記載される発明が、具体的に記載されるもの以外の変形および改変が可能であることを理解するであろう。本発明が精神および範囲内に含まれるこのような変形および改変全てを含むことが理解される。本発明はまた、個別でまたは集合的に本明細書に言及または示される工程、特徴、組成物、および化合物の全て、ならびに前記工程または特徴の任意の２つ以上のあらゆる組合せを含む。

【０１２８】

[0159]他に定義されない限り、本明細書で使用した全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する当業者により通常理解されるものと同じ意味を有する。

[0160]本明細書に述べた全ての特許、特許出願、および出版物は、その全体を参照により本明細書に組み込まれる。

【０１２９】

[0161]本明細書で可能にされる様々な実施形態は、以下の非限定例によりさらに説明される。

【実施例】

【０１３０】

材料

活性剤

[0162]カンナビジオール（ＣＢＤ）およびヒドロキシクロロキン（ＨＣＱ）は、Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ Ｔａｉｗａｎ，Ｌｔｄにより購入された。製剤は、表３にまとめられる。

【０１３１】

【表３】

表 3. *in vivo* 分析用の製剤

試験化合物	ビヒクル	溶解性 (a)	色	光保護 (b)	温度(c)	mg/mL
CBD	エタノール:Tween20:生理食塩水 (1:1:18)	I	白色	Y	4°C	10
CBD	エタノール:Tween20:生理食塩水 (1:1:18)	I	淡白色	Y	4°C	5および2.5
CBD	エタノール:Tween20:生理食塩水 (1:1:18)	I	薄白色	Y	4°C	1
CBD	エタノール:Tween20:生理食塩水 (1:1:18)	S	無色	Y	4°C	0.5 および 0.1
CBD	ゴマ油	S	淡黄色	Y	4°C	0.1および1
HCQ	0.9%生理食塩水	S	無色	Y	RT	10, 5, 2.5, 1, 0.5, および 0.1
HCQ	PBS	S	無色	Y	RT	0.2および2
デキサメタゾン	1% Tween80	I	淡白色	N	4°C	1

(a) これは目視観察に基づく。S: 可溶性; I: 不溶性(懸濁または沈殿)。

(b) Y: 配合物は褐色のチューブもしくはバイアル中に保持される、またはアルミニウム箔で覆われる; N: 光からの保護はなし。

(c) RT: 20～25℃の間で新たに調製、保存される; 4℃: 冷蔵庫内で新たに調製、保存される、または氷上に保持される。

【０１３２】

動物

[0163]１９±１ｇの体重の雄のＣ５７ＢＬ／６またはＢＡＬＢ／ｃマウス、および雌のＬｅｗｉｓラットは、ＢｉｏＬａｓｃｏ Ｔａｉｗａｎにより提供された。動物は、使用する前の３日間順応させ、良好な健康であることを確認した。全ての動物は、制御した温度（２０～２４℃）、湿度（３０％～７０％）の衛生的な環境に、１２時間の明／暗サイクルで維持した。滅菌した標準的な実験食餌（ＭＦＧ、Ｏｒｉｅｎｔａｌ Ｙｅａｓｔ Ｃｏ．，Ｌｔｄ．、Ｊａｐａｎ）およびオートクレーブ処理した水道水への自由なアクセスを提供した。動物の収容、実験、および廃棄を含む本作業の全ての側面は、本発明者らのＡＡＡＬＡＣ公認の実験動物施設において、全体的にＧｕｉｄｅ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ ｏｆ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌｓ：第８版（Ｎａｔｉｏｎａｌ Ａｃａｄｅｍｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｄ．Ｃ．，２０１１年）にしたがって実行した。動物のケアおよび使用プロトコルは、Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ Ｔａｉｗａｎ，ＬｔｄでＩＡＣＵＣにより検討承認された。

【０１３３】

化学物質

[0164]０．９％ＮａＣｌ（Ｓｉｎｔｏｎｇ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｉｎｄｕｓｔｒｙ

Ｃｏ．，Ｌｔｄ．、Ｔａｉｗａｎ）、Ｂｉｏ－Ｐｌｅｘマウスサイトカイン Ｔｈ１－７ｐｌｅｘパネル（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、ＵＳＡ）、Ｂｉｏ－Ｐｌｅｘマウスサイトカイン 群Ｉ２３－ｐｌｅｘパネル（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、ＵＳＡ）、リポ多糖（大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）Ｏ５５：Ｂ５、Ｓｉｇｍａ Ｌ－２８８０、ＵＳＡ）、マウスＤ－ダイマー（Ｄ２Ｄ）ＥＬＩＳＡキット（ＭｙＢｉｏＳｏｕｒｃｅ、ＵＳＡ）、リン酸緩衝生理食塩水（Ｓｉｇｍａ、ＵＳＡ）、および注射用水（ＷＦＩ）（Ｔａｉ－Ｙｕ、Ｔａｉｗａｎ）。

【０１３４】

方法

リポ多糖（ＬＰＳ）誘発性敗血症

[0165]１０～２０ｇの体重の雄のＣ５７ＢＬ／６マウスを使用した。ビヒクルおよび活性剤（すなわち、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキン）は、単独でまたは組み合わせて、静脈内（ＩＶ）注射したＬＰＳ（１００μｇ／１００μＬ／マウス）の１時間前に、腹腔内（ＩＰ）投与（表４）または経口投与（表５）した。ＬＰＳ注射の２時間後、血液を心臓穿刺により全てのマウスから採集し、血清を処理し、ＬｕｍｉｎｅｘによるＩＬ－１β、ＩＬ－２、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２（ｐ７０）、ＩＦＮ－γ、およびＴＮＦ－αに対するＴｈ１７－ｐｌｅｘならびにＥＬＩＳＡによるＩＬ－６およびＤ－ダイマー、またはＬｕｍｉｎｅｘによるＩＬ－１α、ＩＬ－１β、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２（ｐ４０）、ＩＬ－１２（ｐ７０）、ＩＬ－１３、ＩＬ－１７Ａ、エオタキシン、Ｇ－ＣＳＦ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＦＮ－γ、ＫＣ、ＭＣＰ－１（ＭＣＡＦ）、ＭＩＰ－１α、ＭＩＰ－１β、ＲＡＮＴＥＳ、およびＴＮＦ－αに対する２３－ｐｌｅｘならびにＥＬＩＳＡによるＩＬ－６のいずれかを使用してバイオマーカーに対してアッセイした。１元配置分散分析と続くダネット検定は、ビヒクルと処置群との間の比較に適用された。ｐ＜０．０５は、有意とみなされる。

【０１３５】

[0166]相乗的な分析に対して、データは、群にわたって最大値に対して各サイトカインに対する値を正規化する前に、疑似処置マウス（すなわちＬＰＳ注射していない）のサイトカインレベルを使用して差し引いたベースラインであった。正規化した値は、相対的阻害を計算するのに使用されたが、１の値は完全な阻害を表し、０の値は阻害なしを表す。相乗効果は、本明細書の他所に記載される統計法を使用して計算された。

【０１３６】

ＬＰＳ誘発性肺炎症

[0167]１０～２０ｇの体重の雄のＣ５７ＢＬ／Ｂ６マウスを使用した。ビヒクルおよび活性剤（すなわち、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキン）は、単独でまたは組み合わせて、ＬＰＳ（約８０ｍｇ／ｋｇ）を気管内投与する１時間前に、腹腔内（ＩＰ）投与した。ＬＰＳ注射の２４時間後、マウスをペントバルビタールで麻酔し、０．５ｍＬのＰＢＳを、気管カニューレを通して２回投与し、その後、およそ０．６ｍＬの気管支肺胞洗浄液（ＢＡＬＦ）を得た。ＢＡＬＦを、ＬｕｍｉｎｅｘによりＩＬ－１β、ＴＮＦ－α、ＭＣＰ－１（ＭＣＡＦ）およびＣＸＣＬ－１に対してアッセイした。１元配置分散分析と続くダネット検定は、ビヒクルと処置群との間の比較に適用された。ｐ＜０．０５は、有意とみなされた。

【０１３７】

[0168]上記に詳述するように誘発された肺炎症を有する動物の別個の試験群において、肺を終了時点で採取し（１つの肺当たり５つの葉）、病理組織学用に１０％中性緩衝ホルマリンで固定した。サンプルを４～６μｍに分割し、ヘマトキシリンおよびエオシン（Ｈ＆Ｅ）で染色して、Ｓｈａｃｋｌｅｆｏｒｄら（２００２年、Ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｉｃ Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ、３０（１）：９３～９６頁）に記載されるように炎症性病変を検査した。簡潔には、スコア０が存在しないことに相当し、スコア５が重度／多数の病変を示す。スコアを、各動物に対して葉について平均し、次いで、各処置群に対して動物について平均した。

【０１３８】
[0169]相乗的な分析に対して、データは、群にわたって最大値に対して各サイトカインに対する値を正規化する前に、疑似処置マウス（すなわちＬＰＳ注射していない）のサイトカインレベルを使用して差し引いたベースラインであった。正規化した値は、相対的阻害を計算するのに使用されたが、１の値は完全な阻害を表し、０の値は阻害なしを表す。相乗効果は、本明細書の他所に記載される統計法を使用して計算された。
【０１３９】
２，４，６－トリニトロベンゼンスルホン酸（ＴＮＢＳ）誘発性大腸炎
[0170]雄のＢＡＬＢ／ｃを、Ａｎｔｏｎｉｏｕら（２０１６年、Ａｎｎａｌｓ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ａｎｄ Ｓｕｒｇｅｒｙ、１１：９～１５頁）に先に記載されるように、５０％エタノール中の２，４，６－トリニトロベンゼンスルホン酸（ＴＮＢＳ）の結腸内投与により誘発される、大腸炎のｉｎ ｖｉｖｏモデルとして使用した。簡潔には、エタノールは、腸関門を破壊し、ＴＮＢＳを結腸タンパク質と相互作用させる。ＴＮＢＳと高分子量タンパク質との相互作用は、これらを免疫原性にし、Ｔｈ１媒介性炎症をもたらすが、これは、一致しない便形成および糞便中の血液を含む症状の原因となる。
【０１４０】
[0171]ビヒクルおよび活性剤（すなわち、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキン）は、単独でまたは組み合わせて、第１日（すなわち、ＴＮＢＳの２４時間前）から開始し、第４日までの４日連続して（第１日～第４日）、１日１回腹腔内（ＩＰ）投与した。ＴＮＢＳ攻撃の日（すなわち、第２日）に、試験物品およびビヒクルをＴＮＢＳの２時間前に与えた。
【０１４１】
[0172]結腸組織は、終了時点で全ての動物で採取した。結腸サンプルは、肛門から０．５、２、および３．５ｃｍで採取し、ホルマリンで固定し、次いでパラフィンブロックに包理した。４マイクロメーターの組織断片を切り出し、Ｄｉｅｌｅｍａｎら（１９９８年、Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、１１４：３８５～３９１頁）の方法にしたがって組織学的分析のためにＨ＆Ｅで染色した。組織学的基準は、粘膜構造の異常、炎症の程度、びらんまたは潰瘍、上皮再生、および疾患プロセスによる関与の百分率を含んだ。スコアリングは、１動物当たり各結腸からの３つの切片を検査することによる観察者の所見に基づいた。大腸炎に対する総スコア（全大腸炎指数）を追加し、０～６０の範囲の組み合わせた組織学的スコアをもたらした。
【０１４２】
[0173]便粘稠度スコア（すなわち、０－正常便、１－軟便だが依然として形成されている便、２－非常に軟便、３－下痢）、便潜血スコア（すなわち、０－ヘモカルト陰性、１－ヘモカルト陽性、２－目に見える便中の血痕、３－直腸出血）、結腸重量、結腸肉眼的損傷スコア（癒着、狭窄、潰瘍／炎症、および壁肥厚の複合体）、ならびに結腸組織のミエロペルオキシダーゼレベルの他のエンドポイント測定もまた評価した。これらのエンドポイントの各々由来のデータは、疑似処置マウス（すなわち、ＴＮＢＳなし）由来の同等の測定および相対減少量として計算された任意の測定での減少量を使用して差し引いたベースラインであった。相乗効果は、本明細書の他所に記載される統計法を使用して計算された。
【０１４３】
コラーゲン誘発性関節炎
[0174]雌のＬｅｗｉｓラットは、尾の基部での皮下注射により第１日にフロインドアジュバントを含むブタのＩＩ型コラーゲン（０．２ｍｇ／０．２ｍＬ／ラット）で攻撃して、関節炎を誘発した。０．１ｍｇ／０．１ｍＬ／ラットでのブースター注射を第７日に投与した。第１６日に、ラットを後足容積に基づいて６つの群に割り当てたが、動物は後足容積の類似の分布をもたらすように群に割り当てた。
【０１４４】
[0175]ビヒクルおよび活性剤（すなわち、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキン）は、

単独でまたは組み合わせて、第１７日から開始し、第３０日まで、すなわちトータルで１４日連続して、１日１回腹腔内（ＩＰ）投与した。

【０１４５】

[0176]疾患は、後足容積を、足容積測定試験装置を用いて、第１日、第７日、第１０日、第１４日、第１６日、第１８日、第２０日、第２２日、第２４日、第２６日、第２８日、および第３０日に表３２に概説されるような定性的重症度スコアシステムを使用して測定することにより評価された。

【０１４６】

[0177]第３０日の終了後、血液を全てのラットから採集し、炎症性サイトカインＩＬ－１β、ＩＬ－６、およびＴＮＦ－αのレベルに対してＥＬＩＳＡにより分析した。両側の後足を採取し、秤量し、病理組織学用にホルマリン固定した。組織を評価して、表３３および３４に記載されるスコアリングマトリクスにしたがって滑膜組織におけるパンヌス形成および単核細胞浸潤により軟骨および骨の破壊を評価した。全組織学スコアは、パンヌス形成および単核細胞浸潤のスコアの合計であり、これらも計算した。

【０１４７】

[0178]相乗的な分析に対して、データは、ビヒクル対照に対して値を正規化する前に、疑似処置マウス（すなわちコラーゲン注射していない）を使用して差し引いたベースラインであった。相乗効果は、本明細書の他所に記載される統計法を使用して計算された。

【０１４８】

ＣＢＤとヒドロキシクロロキンとの組合せの抗炎症活性のｉｎ　ｖｉｔｒｏ分析

[0179]ＣＢＤとヒドロキシクロロキンとの組合せの抗炎症活性を、Ｌｕｍｉｎｅｘに基づくアッセイを使用して細菌のリポ多糖（ＬＰＳ）で刺激されるヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）からのサイトカイン放出を決定することにより評価した。ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンの７つの濃度（薬物対照を含まないものも含む）での９６ウェルマイクロタイタープレートに基づくチェッカーボードアッセイを組み合わせて評価し、薬物－薬物相互作用を決定するのに使用した。簡潔には、２つの独立したドナー由来の凍結ＰＭＢＣを、解凍し、培養培地に希釈し、９６ウェルマイクロタイタープレートに播種し、試験化合物を添加する１時間前に３７℃、５％CO_2でインキュベートした。試験化合物の添加後、細胞を１時間インキュベーターに戻し、その後ＬＰＳをウェルに添加した。プレートを３７℃、５％CO_2で２４時間インキュベートした。２４時間後、細胞培養の上清を除去し、製造者の取扱説明書にしたがってＬｕｍｉｎｅｘ法を使用してサイトカインレベルについて分析した。全ての値は、さらなる分析の前に差し引いたビヒクルバックグラウンドを有する。３個のプレートを、同じドナーからＰＢＭＣを使用して並行して設定した。サイトカイン放出の阻害を、処置なしの対照（すなわち、ＬＰＳで刺激されたもの）に対して決定し、３個の複製について平均した。同一のプレート設定を伴うＡｌｍａｒＢｌｕｅを使用する細胞毒性アッセイを、並行して実行した。

【０１４９】

統計解析

[0180]薬物の相乗効果を、Ｂｌｉｓｓ独立法を使用して決定したが、薬物の組合せの予測効果は、式：

$$E_{pred\ A+B} = (E_A + E_B) - (E_A E_B)$$

を使用して計算する。

【０１５０】

[0181]薬物濃度の各組合せに対する相乗効果の値を、例えば、Ｌｉｕら（２０１８年、Ｓｔａｔｉｓｔｉｃｓ　ｉｎ　Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、１０：１１２～１２２頁）に記載されるＢｌｉｓｓ超過法（観察された阻害と予測した阻害との差）を使用して計算したが、０より大きい値は、相乗効果を示し、値が高いほど、相乗効果が強い。

【０１５１】

用量換算

[0182]本明細書に例示される炎症状態のｉｎ　ｖｉｖｏモデルで使用されるＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンの用量は、当該技術分野で知られている方法を使用して適切なヒトの開始用量に変更する（すなわち、理論的に外挿する）ことができ、その実例は、産業界に対する米国保健福祉省、食品医薬品局（ＦＤＡ）指針、Ｅｓｔｉｍａｔｉｎｇ　ｔｈｅ　Ｍａｘｉｍｕｍ　Ｓａｆｅ　Ｓｔａｒｔｉｎｇ　Ｄｏｓｅ　ｉｎ　Ｉｎｉｔｉａｌ　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｔｒｉａｌｓ　ｆｏｒ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ　ｉｎ　Ａｄｕｌｔ　Ｈｅａｌｔｈｙ　Ｖｏｌｕｎｔｅｅｒｓ（２００５年、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｆｄａ．ｇｏｖ／７２３０９／ｄｏｗｎｌｏａｄで入手可能）を含む。導出された出発用量は、成人の健康なボランティアにおける新規の治療法に対するファーストインヒューマン臨床試験のような常法を使用して安全性および効能に対して試験することができる。

【０１５２】

実施例１

敗血症関連ＡＲＤＳの処置用の例示的な組成物

[0183]本開示による例示的な負荷用量の組成物は、以下の成分を含む：

【０１５３】

【表４】

活性剤	用量範囲
CBD	500 mg – 1000 mg
ヒドロキシクロロキン	400 mg

【０１５４】

[0184]本開示による例示的な維持用量の組成物は、以下の成分を含む：

【０１５５】

【表５】

活性剤	用量範囲
CBD	500 mg – 1000 mg
ヒドロキシクロロキン	200 mg

【０１５６】

[0185]本開示による負荷用量および維持用量の両方の組成物は、１日２回の投与量レジメンにしたがって経口投与用に製剤化される。

実施例２

敗血症関連ＡＲＤＳのｉｎ　ｖｉｔｒｏ処置のための例示的な方法

[0186]本開示によるＡＲＤＳのｉｎ　ｖｉｔｒｏ処置は、敗血症関連ＡＲＤＳの古典的な齧歯類モデルシステムを使用して評価され（例えば、Ｍａｔｕｔｅ－Ｂｅｌｌｏら、２００８年、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ－Ｌｕｎｇ　Ｃｅｌｌｕｌａｒ　ａｎｄ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ、２９５：Ｌ３７９～Ｌ３９９により総説）、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキン、またはＣＢＤおよび／もしくはヒドロキシクロロキンを含む組成物の薬力学を評価する。活性剤の血漿濃度、急性炎症のマーカーの低下、および肺機能の上昇は、これらの方法に対する重要な実験のエンドポイントである。

【０１５７】

実施例３

敗血症関連ＡＲＤＳの処置のための例示的な方法

[0187]本開示による敗血症関連ＡＲＤＳの処置のための例示的な方法は、以下の通りである：

実施例１の組成：負荷用量－処置の１日目の、１日２回の対象への活性剤の経口投与または共投与。

【０１５８】
維持用量－処置の２日目からの、１日２回の対象への活性剤の経口投与または共投与。
[0188]治療の期間は緊急であり、３～４週間を予期している。
【０１５９】
[0189]対象は４つの群に無作為に分けて、以下の通り、敗血症関連ＡＲＤＳの処置に対してＣＢＤおよびヒドロキシクロロキン、またはＣＢＤおよび／もしくはヒドロキシクロロキンを含む組成物の効能および安全性を評価する：
群１：負荷用量：５００ｍｇ～１０００ｍｇのＣＢＤ＋４００ｍｇのヒドロキシクロロキン、１日２回。
【０１６０】
維持用量：５００ｍｇ～１０００ｍｇのＣＢＤ＋２００ｍｇのヒドロキシクロロキン、１日２回。
群２：負荷用量：５００ｍｇ～１０００ｍｇのＣＢＤ＋プラセボ、１日２回。
【０１６１】
維持用量：５００ｍｇ～１０００ｍｇのＣＢＤ＋プラセボ、１日２回。
群３：負荷用量：プラセボ＋４００ｍｇのヒドロキシクロロキン、１日２回。
維持用量：プラセボ＋２００ｍｇのヒドロキシクロロキン、１日２回。
【０１６２】
群４：プラセボ＋プラセボ。
[0190]各試験群の効能は、臨床的な有意性に対する標的の効能（すなわち、急性炎症のマーカーの低下／ＬＩＳの低下＞２０％）に基づいて評価される。
【０１６３】
[0191]ＡＲＤＳは、肺組織内の免疫細胞の蓄積と共に、前炎症性サイトカインの放出に関連する炎症性障害である。このような免疫細胞による前炎症性転写因子（例えばＮＦ－κβ）の生成は、病気の発生の重要な要因である。ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンの投与が、同時に炎症を軽減し、ＡＲＤＳ患者の肺組織の損傷を逆転して効果的にＡＲＤＳを処置し、関連する症状を改善することができる免疫系の調節経路を促進することが予期される。理論または適用の特定の様式に拘束されることなく、ＣＢＤの抗炎症活性は、ＡＲＤＳを処置するために急性肺炎症の応答を低下させる、ヒドロキシクロロキンにより媒介される抗炎症活性および炎症の解消の促進に相乗効果を示す可能性がある。
【０１６４】
実施例４
ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンの腹腔内投与は、ｉｎ　ｖｉｖｏでのＬＰＳ誘発性敗血症への免疫応答を調節する
[0192]ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンは、腹腔内投与に続く５つの異なる投与レベルでマウスにおいてＬＰＳ誘発性敗血症への免疫応答を調節するその能力について評価された。
【０１６５】
[0193]１、５、１０、２５、５０、および１００ｍｇ／ｋｇのＣＢＤの投与は、ビヒクル対照と比較して、ＬＰＳ誘発性Ｄ－ダイマー、ＩＬ－１β、およびＩＬ－１０のレベルで用量依存的増加を示した。さらに、ビヒクル群と比較した場合、１００ｍｇ／ｋｇのＩＰでのＣＢＤは、研究においてＩＬ－１βおよびＩＬ－１０のレベルで有意な（ｐ＜０．０５）増加を示した（表８）。
【０１６６】
[0194]ＩＬ－１β、ＩＬ－２、ＩＬ－１２（ｐ７０）、ＩＦＮ－γ、およびＴＮＦ－αのレベルにおける中程度の減少は、ビヒクル群と比較して、１０ｍｇ／ｋｇ用量のＣＢＤで観察された（表７）。ＩＦＮ－γおよびＴＮＦ－α、またはＩＦＮ－γ単独での中程度の低下はまた、それぞれ２５および５ｍｇ／ｋｇのＣＢＤ用量で観察された（図１、表７）。中間用量だが、低用量でも高用量ではない用量でのサイトカインレベルでの低下は

、ＬＰＳ誘発性サイトカインレベルの低下において、ＣＢＤに対するベル型の用量応答曲線を示す。

【０１６７】

[0195]１、５、１０、２５、５０、および１００ｍｇ／ｋｇのヒドロキシクロロキンの投与はまた、ビヒクル対照と比較して、Ｄ－ダイマーレベルでの用量依存的増加およびＩＬ－１０レベルで有意な（ｐ＜０．０５）増加を示した。さらに、ビヒクル群と比較した場合、５０および１００ｍｇ／ｋｇで与えられたヒドロキシクロロキンは、ＬＰＳ誘発性敗血症のｉｎ　ｖｉｖｏモデルにおいて、ＩＬ－１βおよびＩＬ－２レベルでの有意な（ｐ＜０．０５）低下、ならびにＩＬ－１２（ｐ７０）、ＴＮＦ－α、およびＩＦＮ－γのレベルでの中程度の低下をもたらした（図１、表９）。

【０１６８】

[0196]予期通り、１０ｍｇ／ｋｇ、ＰＯでの陽性対照、デキサメタゾンは、研究でのビヒクル群と比較して、ＩＬ－１β、ＩＬ－２、ＩＬ－１２（ｐ７０）、およびＴＮＦ－αのレベルを有意に（ｐ＜０．０５）低下させた（図１、表１０）。

【０１６９】

[0197]まとめると、これらのデータは、ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンに対する抗炎症用量応答曲線が異なる機構を介して作用する可能性があることを示す。異なる作用方法を伴う薬物は、全体としてこれらの構成部分をより良好に実行する相乗作用的な併用薬物の設計に対する最適な候補である。

【０１７０】

実施例５

ＣＢＤとヒドロキシクロロキンとの組合せの経口投与は、ｉｎ　ｖｉｖｏでのＬＰＳ誘発性敗血症への免疫応答を調節する

[0198]ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンは、単独でおよび組み合わせて、経口投与に続く２つの異なる投与レベルでマウスにおいてＬＰＳ誘発性敗血症への免疫応答を調節するその能力について評価された。

【０１７１】

[0199]経口胃管栄養法（ＰＯ）単独により１０ｍｇ／ｋｇで与えられたＣＢＤまたは２０ｍｇ／ｋｇで与えられたヒドロキシクロロキンは、ビヒクル群と比較して、ＬＰＳ誘発性ＩＬ－１α、ＩＬ－１β、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、およびＩＬ－９放出で中程度の抑制を示した。ＰＯ単独での、１ｍｇ／ｋｇでのＣＢＤまたは２ｍｇ／ｋｇでのヒドロキシクロロキンは、バイオマーカーレベルにほとんど影響していない、または全く影響していない（図２；表１３および１４）。

【０１７２】

[0200]ＰＯにより２ｍｇ／ｋｇで与えられたヒドロキシクロロキンと組み合わせて１ｍｇ／ｋｇで与えられたＣＢＤは、ビヒクル群と比較して、ＩＬ－１α、ＩＬ－２、ＩＬ－４、およびＧＭ－ＣＳＦのレベルでの有意な（ｐ＜０．０５）低下、ならびにＩＬ－１β、ＩＬ－５、ＩＬ－９、ＩＬ－１３、およびＩＦＮ－γでの中程度の効果を示した（図２；表１５および１７）。

【０１７３】

[0201]ＰＯにより２ｍｇ／ｋｇで与えられたヒドロキシクロロキンと組み合わせて１０ｍｇ／ｋｇで与えられたＣＢＤは、ビヒクル群と比較して、ＩＬ－１αレベルでの有意な（ｐ＜０．０５）効果、ならびにＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－９、およびＩＬ－１３のレベルでの中程度の効果を示した（表１６および１８）。さらに、ビヒクル群と比較した場合、ＰＯでの、２０ｍｇ／ｋｇでのヒドロキシクロロキンと組み合わせて１０ｍｇ／ｋｇでのＣＢＤは、ＬＰＳ誘発性敗血症モデルにおいて、ＩＬ－４レベルでの有意な（ｐ＜０．０５）効果、ならびにＩＬ－１α、ＩＬ－１β、ＩＬ－５、ＩＬ－９、ＩＬ－１３およびＩＦＮ－γでの中程度の効果をもたらした（図２；表１６および１８）。

【０１７４】

[0202]予期通り、１０ｍｇ／ｋｇ、ＰＯでの陽性対照、デキサメタゾンは、研究での

ビヒクル群と比較して、ＩＬ－１β、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２（ｐ４０）、ＩＬ－１２（ｐ７０）、ＩＬ－１７Ａ、エオタキシン、ＧＭ－ＣＳＦ、ＭＣＰ－１、ＭＩＰ－１α、ＭＩＰ－１β、ＲＡＮＴＥＳ、およびＴＮＦ－αのレベルを有意に（ｐ＜０．０５）低下させた（図２、表１１および１２）。

【０１７５】

実施例６

ＣＢＤとヒドロキシクロロキンとの組合せは、相乗効果を示して、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの炎症応答を調節する

[0203]ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンは、相乗的に作用して、多数の薬物濃度で炎症性サイトカイン、ＩＬ－１β、ＩＬ－６、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１α、およびＭＩＰ－１αのＬＰＳに誘発された生成を阻害する。ドナー１由来のＰＢＭＣを、０．６３、１．２５、２．５、５、および１０μｇ／ｍＬのヒドロキシクロロキンと組み合わせて５μｇ／ｍＬのＣＢＤで処置し、その結果は表１９に示す。ドナー２由来のＰＢＭＣを、０．６３、１．２５、２．５、５、１０、および２０μｇ／ｍＬのヒドロキシクロロキンと組み合わせて５μｇ／ｍＬのＣＢＤで処置し、その結果は表２０に示す。

【０１７６】

[0204]本明細書に表す値は、未処置対照に対して阻害として表現される、すなわち、０の値は、阻害なしであり、１の値は、関連したサイトカインの放出の完全な阻害である。細胞生存率は、表１９および２０に列挙した処置の全てにおいて８４％を超えた。

【０１７７】

実施例７

ＣＢＤとヒドロキシクロロキンとの組合せは、相乗効果を示して、ｉｎ　ｖｉｖｏでの炎症応答を調節する

[0205]ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンは、相乗的に作用して、多数の薬物濃度で炎症性サイトカイン、ＩＬ－１β、ＩＬ－６、ＩＬ－１２（ｐ７０）、ＩＦＮ－γ、および／またはＴＮＦ－αのＬＰＳに誘発された生成を阻害する（表２１～２４）。

【０１７８】

実施例８

ＣＢＤとヒドロキシクロロキンとの組合せは、相乗効果を示して、肺炎症のｉｎ　ｖｉｖｏモデルでの炎症応答を調節する

[0206]マウスは、ＬＰＳで気管内攻撃されて、ＣＯＰＤのような炎症性呼吸器状態で観察された肺炎症の臨床的側面を反復する様式において、肺炎症を誘発した（例えば、Ｈａｋａｎｎｓｓｏｎら、２０１２年、Ｐｕｌｍｏｎａｒｙ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ＆Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、２５：３９９～４０６頁を参照のこと）。

【０１７９】

[0207]ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンは、相乗的に作用して、ＬＰＳ誘発性肺炎症を有するマウスのＢＡＬＦから測定されたように、多数の薬物濃度で炎症性サイトカイン、ＩＬ－１β、ＩＬ－６、ＴＮＦ－α、ＣＸＣＬ－１、およびＭＣＰ－１の生成を阻害する（表２５～２６）。

【０１８０】

[0208]マウスから採集したＢＡＬＦはまた、自動血液分析器を使用して白血球（ＷＢＣ）数に対しても分析された。細胞数は、疑似処置マウスを使用して正規化し、群にわたって最高値に対して分析された（表２７）。これらのデータは、ＣＢＤとヒドロキシクロロキンとの組合せが、ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのいずれか単独より高い程度で全ＷＢＣ数および好中球レベルを低減したことを示す。

【０１８１】

[0209]ＣＢＤとヒドロキシクロロキンとの組合せはまた、ＬＰＳ誘発性肺炎症を有するマウスの肺における炎症性病変を低減するのと同等の用量で、ＣＢＤまたはヒドロキシクロロキンのいずれか単独より優れていた（表３０および３１；図４）。

【０１８２】

実施例９

ＣＢＤとヒドロキシクロロキンとの組合せは、相乗効果を示して、ｉｎ　ｖｉｖｏで炎症性腸疾患を処置する。

【０１８３】

[0210]ＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンは、相乗的に作用して、結腸組織におけるミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）レベル、便粘稠度スコア、および肉眼的損傷スコアを低減する（表２７）。

【０１８４】

[0211]ＣＢＤとヒドロキシクロロキンとの組合せは、ＴＮＢＳ誘発性大腸炎を有するマウスの遠位の結腸の大腸炎への変化の組織学的分析により評価すると、全大腸炎指数の低下に関して各薬剤単独より優れていたことを示した（表２８）。代表的な染色した切片は、図３に提示される。ＣＢＤとヒドロキシクロロキンとの組合せはまた、単一薬剤としていずれかの薬剤の投与と比較して、結腸重量の体重に対する比を改善した（表２８）。

【０１８５】

実施例１０

ＣＢＤとヒドロキシクロロキンとの組合せは、相乗効果を示して、ｉｎ　ｖｉｖｏで関節炎を処置する

[0212]それぞれ１ｍｇ／ｋｇおよび２．５ｍｇ／ｋｇの用量でのＣＢＤおよびヒドロキシクロロキンは、相乗的に作用して、エンドポイント（すなわち第３０日）でのパンヌス形成および全組織学的スコアと共に、第２４日での臨床スコアおよび足容積を低下させる。臨床スコア、足容積、パンヌス形成、および全組織学的スコアに対するＢｌｉｓｓ超過スコアは、それぞれ０．０５、０．２６、０．３０、および０．０３であった（表３５）。

【０１８６】

[0213]１ｍｇ／ｋｇのＣＢＤと２．５ｍｇ／ｋｇのヒドロキシクロロキンとの組合せは、血清における炎症性サイトカイン、ＩＬ－１βおよびＩＬ－６のレベルの低下において各薬剤単独より優れていたことを示した（表３６；図５）。

【０１８７】

[0214]ヒドロキシクロロキンは、硫酸ヒドロキシクロロキンの形態において関節リウマチの処置に使用されている。しかし、ヒドロキシクロロキンの長期的な使用は、眼毒性および心臓効果（例えば、心筋症およびＱＴ延長（ｐｒｏｌｏｎｇｎａｔｉｏｎ））に関連している。臨床的に、関節リウマチ患者における眼毒性および心臓効果の最も重要な予測因子は、ヒドロキシクロロキンの累積用量である。ＣＢＤのヒドロキシクロロキンの低減を可能にする能力を理解するために、治療効果を保持しながら、２．５ｍｇ／ｋｇのヒドロキシクロロキン（すなわち、低用量ＨＣＱ）と組み合わせて１ｍｇ／ｋｇのＣＢＤを使用して得られた結果を、２５ｍｇ／ｋｇのヒドロキシクロロキン単独（すなわち、高用量ＨＣＱ）と比較した。１ｍｇ／ｋｇのＣＢＤと低用量ＨＣＱとの組合せは、単核細胞浸潤を除いて、全ての評価にわたって関節炎を軽減するのにより効果的または同様に効果的であった（表３７）。これらのデータは、ＣＢＤのヒドロキシクロロキンとの組合せが、治療効能を犠牲にすることなくヒドロキシクロロキンの用量を１０倍低減することが可能になることを示す。

【０１８８】

概要

[0215]集合的に、これらのデータは、ＣＢＤとヒドロキシクロロキンとの組合せが、相乗効果を示して、ｉｎ　ｖｉｔｒｏおよびｉｎ　ｖｉｖｏでの炎症応答を有意に調節することを示す。本明細書に記載される方法は、炎症応答を調節するための方法、敗血症誘発性ＡＲＤＳ、ＣＯＰＤ、喘息およびＣＦのような炎症性呼吸器状態を特徴とする肺炎症、炎症性腸疾患、ならびに関節炎のような炎症状態を処置するための方法で実施されている。これに関して、ＣＢＤとヒドロキシクロロキンとの組合せは、ＩＬ－１βの低減を含む、敗血症誘発性ＡＲＤＳおよび肺炎症の炎症性メディエーターを調節するのに使用する

ことができ、ＩＬ－１βは、ＡＲＤＳ患者の気管支肺胞洗浄液および循環血漿の両方で上昇することが知られている（例えば、Ｍｅｄｕｒｉら、２００９年、Ｃｈｅｓｔ、１３６：１６３１～１６４３頁を参照のこと）。さらに、ＣＢＤとヒドロキシクロロキンとの組合せは、治療効果を惹起しながら、ヒドロキシクロロキンの用量を長期使用に関連する有害作用を最小限にすることができるレベルまで低減することが可能である程度に相乗作用を示すことを示している。

【０１８９】

【表６】

表 4. 活性剤の腹腔内投与用の研究設計

群	試験物品	経路	濃度 mg/mL	投与量		マウス (雄)
				mL/kg	mg/kg	
1	疑似	NA	NA	NA	NA	10
2	処置なし	NA	NA	NA	NA	10
3	CBD 用ビヒクル	IP	NA	10	NA, x 1	10
4	CBD	IP	0.1	10	1, x 1	10
5	CBD	IP	0.5	10	5, x 1	10
6	CBD	IP	1	10	10, x 1	10
7	CBD	IP	2.5	10	25, x 1	10
8	CBD	IP	5	10	50, x 1	10
9	CBD	IP	10	10	100, x 1	10
10	ヒドロキシクロロキン用ビヒクル	IP	NA	10	NA, x 1	10
11	ヒドロキシクロロキン	IP	0.1	10	1, x 1	10
12	ヒドロキシクロロキン	IP	0.5	10	5, x 1	10
13	ヒドロキシクロロキン	IP	1	10	10, x 1	10
14	ヒドロキシクロロキン	IP	2.5	10	25, x 1	10
15	ヒドロキシクロロキン	IP	5	10	50, x 1	10
16	ヒドロキシクロロキン	IP	10	10	100, x 1	10
17	デキサメタゾン	PO	1	10	10, x 1	10

【０１９０】

【表７】

表 5. 活性剤の経口投与用の研究設計

群	試験物品	経路	濃度 mg/mL	投与量		マウス (雄)
				mL/kg	mg/kg	
1	処置なし[b]	NA	NA	NA	NA	10
2	ビヒクル[c]	PO	NA	10	NA, x 1	10
3	デキサメタゾン[d]	PO	1	10	10, x 1	10
4	CBD[c]	PO	0.1	10	1, x 1	10
5	CBD[c]	PO	1	10	10, x 1	10
6	ヒドロキシクロロキン[c]	PO	0.2	10	2, x 1	10
7	ヒドロキシクロロキン[c]	PO	2	10	20, x 1	10
8	低 CBD + 低ヒドロキシクロロキン[c]	PO + PO	0.1 + 0.2	10 + 10	1, x 1 + 2, x 1	10
9	低 CBD + 高ヒドロキシクロロキン[c]	PO + PO	0.1 + 2	10 + 10	1, x 1 + 20, x 1	10
10	高 CBD + 低ヒドロキシクロロキン[c]	PO + PO	1 + 0.2	10 + 10	10, x 1 + 2, x 1	10
11	高 CBD + 高ヒドロキシクロロキン[c]	PO + PO	1 + 2	10 + 10	10, x 1 + 20, x 1	10

[a]18～20 g の体重の雄 C57BL/6J マウスは研究で使用される。

[b]LPS 攻撃、他の処置なし

[c]試験物品(TA)用のビヒクル: (CBD に対してゴマ油およびヒドロキシクロロキン(Hydrosychloroquine)に対して PBS)。試験物品の CBD およびヒドロキシクロロキンの両方は、投与用にゴマ油または PBS で製剤化される。

ビヒクルおよび TA は、単独でまたは組み合わせて、静脈内(IV)注射した LPS(100μg/マウス)の 1 時間前に、経口(PO)投与される。

[d]デキサメタゾン: ビヒクル = 1%Tween 80/水は、LPS の 1 時間前に PO 投与される。

[e]LPS 注射の 2 時間後に、血液を心臓穿刺により全てのマウスから採集し、血清を処理し、IL-1α、IL-1β、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL0-6、IL-9、IL-10、IL-12p40、IL-12p70、IL-13、IL-17A、エオタキシン、G-CSF、GM-CSF、IFN-γ、KC、MCP-1(MCAF)、MIP-1α、MIP-1β、RANTES、および TNF-αに対する 23-plex を使用してバイオマーカーに対してアッセイする。

【０１９１】

【表８－１】

表6. CBDまたはヒドロキシクロロキンのIP投与に続く、LPS誘発性敗血症を有するマウスの免疫マーカーパネルからの結果

群	処置	経路	用量	No.	D-ダイマー (ng/mL)	血清バイオマーカー(pg/mL)					
						IL-1β	IL-2	IL-10	IL-12 (p70)	IFN-γ	TNF-α
1	疑似	NA	NA	1	102.6	13.6	5.6	86.2	378.8	85.4	203.1
				2	27.9	16.8	8.6	115.7	361.1	122.1	323.8
				3	8.8	10.0	5.0	60.3	275.9	65.9	139.6
				4	85.2	9.3	5.3	58.5	219.3	48.3	84.9
				5	17.7	18.1	11.3	135.8	505.5	134.4	322.1
				6	229.7	41.6	22.5	214.4	947.5	289.7	560.4
				7	156.8	17.1	37.6	112.4	362.0	108.7	198.1
				8	48.8	26.9	19.2	181.1	652.5	199.2	376.9
				9	85.3	32.3	10.7	130.1	763.6	191.7	382.9
				10	29.3	20.1	11.6	157.2	625.9	147.3	322.1
				平均	79.2	20.6	13.7	125.2	509.2	139.3	291.4
				SEM	22.1	3.2	3.2	15.9	73.8	22.8	43.9
2	処置なし	NA	NA	1	291.4	52.7	35.6	883.4	492.6	46.5	1418.7
				2	262.6	60.8	30.0	1366.0	566.2	28.1	1589.2
				3	219.4	53.7	34.8	1582.4	807.9	141.7	1532.9
				4	158.6	62.7	35.6	1312.0	788.4	127.2	1859.9
				5	246.6	59.9	36.2	1162.3	643.9	80.5	2396.5
				6	214.6	75.2	47.3	1847.1	1082.9	197.0	1231.8
				7	226.1	58.3	44.3	1615.3	810.8	108.7	1420.6
				8	255.4	73.0	40.4	2032.5	862.0	97.4	1769.0
				9	216.8	43.4	38.2	1096.2	635.4	76.4	1900.6
				10	171.9	51.0	48.5	1380.4	709.9	152.0	2138.6
				平均	226.3†	59.1†	39.1†	1427.8†	740.0†	105.6	1725.8†
				SEM	12.8	3.1	1.9	110.4	53.4	16.1	113.4
3	カンナビジオール用ビヒクル (エタノール: Tween20: 生理食塩水 (1:1:18))	IP	10 mL/kg x1	1	326.6	63.3	34.1	2770.3	839.3	92.4	739.4
				2	263.4	48.7	32.3	1428.6	527.7	42.2	588.8
				3	269.7	44.4	30.9	1465.9	666.8	111.2	685.3
				4	574.1	46.3	34.5	1625.1	456.1	27.7	325.5
				5	497.7	82.9	50.9	2587.2	975.4	52.1	692.7
				6	311.0	51.8	33.3	1873.3	653.4	113.7	987.9
				7	221.2	68.4	39.4	1271.7	780.6	139.1	1171.9
				8	287.4	63.0	40.2	1615.9	766.9	135.3	987.9
				9	399.0	40.0	29.7	1818.4	535.1	87.1	526.8
				10	507.4	54.0	34.8	1894.0	710.8	125.9	663.8
				平均	365.8†	56.3	36.0†	1835.0†	691.2	92.7	737.0†
				SEM	38.5	4.1	2.0	154.8	50.0	12.6	78.9
4	PT# 1236432 カンナビジオール (ICX-1)	IP	1 mg/kg x1	1	358.1	72.5	38.2	2049.6	788.4	129.8	777.4
				2	487.9	28.1	23.1	1172.1	352.3	18.8	293.3
				3	619.4	70.3	39.8	1176.4	1615.0	181.6	1647.7
				4	357.7	41.7	34.8	1367.0	589.2	117.1	640.5
				5	252.8	46.0	37.0	1863.5	589.2	39.5	908.8
				6	261.7	56.5	35.0	2196.2	819.7	93.7	732.2
				7	268.8	36.3	34.1	2438.4	626.9	89.1	588.8
				8	471.0	69.6	35.2	2055.0	702.6	33.8	960.3
				9	243.9	46.3	26.8	3326.5	487.1	28.4	663.8
				10	337.2	34.2	25.2	754.7	345.3	19.1	286.5
				平均	365.8	50.1	32.9	1839.9	691.6	75.1	749.9
				SEM	39.3	5.1	1.8	237.4	114.5	17.7	122.3

【０１９２】

【表８－２】

バイオマーカーの平均±SEM値が決定され、1元配置分散分析と続くダネット検定がビヒクルと処置群との間の比較に適用された。差は、†$p<0.05$、対疑似; *$p<0.05$、対CBD用ビヒクル(群2); #$p<0.05$、対ヒドロキシクロロキン用ビヒクル(群10)で、有意とみなされる。

【０１９３】

【表９－１】

表 7. CBD またはヒドロキシクロロキンの IP 投与に続く、LPS 誘発性敗血症を有するマウスの免疫マーカーパネルからの結果(続き)

群	処置	経路	用量	No.	D-ダイマー (ng/mL)	血清バイオマーカー(pg/mL)					
						IL-1β	IL-2	IL-10	IL-12 (p70)	IFN-γ	TNF-α
5	PT# 1236432 カンナビジオール (ICX-1)	IP	5 mg/kg x1	1	457.2	53.4	37.0	1984.3	657.2	68.3	479.4
				2	507.9	225.5	34.5	2049.7	1334.1	62.5	958.8
				3	426.6	37.2	76.6	758.4	576.1	22.4	437.5
				4	352.3	43.1	32.7	1546.6	526.4	29.8	542.2
				5	316.8	46.0	30.1	1456.1	518.4	49.2	539.2
				6	218.1	30.3	30.3	777.5	416.4	21.0	344.3
				7	321.2	34.5	101.1	957.1	880.8	29.2	703.3
				8	261.2	30.6	65.2	1186.7	710.8	103.6	1104.7
				9	437.2	56.5	32.5	1713.5	574.2	74.0	848.4
				10	418.1	45.4	38.6	1636.0	564.8	63.5	503.9
				平均	371.7	60.2	47.9	1406.6	675.9	52.3	646.2
				SEM	29.3	18.6	7.8	148.4	83.3	8.5	78.7
6	PT# 1236432 カンナビジオール (ICX-1)	IP	10 mg/kg x1	1	371.4	37.3	28.0	1897.1	566.7	97.0	644.1
				2	353.2	44.3	34.1	1739.1	623.1	86.2	835.6
				3	461.2	24.2	23.3	1038.6	341.8	24.7	349.4
				4	428.3	30.9	27.2	1734.2	487.1	49.2	606.6
				5	376.3	27.4	28.9	1304.1	391.3	44.1	732.2
				6	373.7	38.7	30.1	1732.4	467.0	53.2	556.9
				7	368.3	40.0	31.3	1643.4	611.8	91.6	585.2
				8	175.4	63.6	29.1	1113.9	630.7	113.7	761.1
				9	403.4	42.3	28.0	1600.1	505.5	55.5	465.4
				10	260.3	61.8	30.9	1339.5	657.2	79.7	811.9
				平均	357.2	41.0	29.1	1514.2	528.2	69.5	634.8
				SEM	26.1	4.1	0.9	93.0	34.0	8.9	49.1
7	PT# 1236432 カンナビジオール (ICX-1)	IP	25 mg/kg x1	1	473.2	60.8	29.7	2377.8	749.5	33.0	546.2
				2	585.2	73.3	65.6	1968.5	800.1	87.9	775.6
				3	346.1	86.5	30.5	1841.6	623.1	67.1	546.2
				4	296.3	48.7	29.9	1181.2	634.4	123.8	617.3
				5	476.3	77.2	28.9	2339.3	676.3	74.0	532.1
				6	359.4	29.4	48.3	830.5	461.6	40.6	371.7
				7	604.3	44.4	29.3	2787.5	500.0	26.9	395.9
				8	382.1	34.0	33.7	2459.9	699.3	87.1	688.9
				9	466.6	47.5	28.2	1960.5	533.2	53.9	505.7
				10	292.8	27.2	27.8	1531.7	331.2	18.8	251.2
				平均	428.2	52.9	35.2	1927.8	600.9	61.3	523.1
				SEM	35.1	6.6	3.9	192.1	45.4	10.4	48.8
8	PT# 1236432 カンナビジオール (ICX-1)	IP	50 mg/kg x1	1	312.8	46.0	24.4	3167.3	531.4	49.6	486.4
				2	419.9	90.7	28.4	2523.6	591.1	48.4	914.3
				3	421.7	77.6	27.4	1953.8	529.5	45.3	511.0
				4	447.9	71.2	27.6	2330.1	606.1	67.1	594.1
				5	439.4	48.7	27.4	1806.8	490.8	33.7	496.9
				6	325.7	54.3	27.8	1819.6	398.4	50.0	479.4
				7	449.2	28.0	26.2	2871.2	425.4	29.5	822.9
				8	409.2	90.1	38.0	3909.5	695.5	84.6	870.3
				9	219.4	76.6	35.4	1502.5	784.5	120.4	903.3
				10	489.7	56.8	35.0	1928.2	676.3	92.0	739.4
				平均	393.5	64.0	29.8	2381.2	572.9	62.1	681.8
				SEM	25.9	6.5	1.4	236.2	38.7	9.1	58.9

【０１９４】

【表９－２】

バイオマーカーの平均±SEM 値が決定され、1 元配置分散分析と続くダネット検定がビヒクルと処置群との間の比較に適用された。差は、†p<0.05、対疑似; *p<0.05、対 CBD 用ビヒクル(群 2); #p<0.05、対ヒドロキシクロロキン用ビヒクル(群 10)で、有意とみなされる。

【０１９５】

【表１０－１】

表 8. CBD またはヒドロキシクロロキンの IP 投与に続く、LPS 誘発性敗血症を有するマウスの免疫マーカーパネルからの結果 (続き)

群	処置	経路	用量	No.	D-ダイマー (ng/mL)	血清バイオマーカー(pg/mL)					
						IL-1β	IL-2	IL-10	IL-12 (p70)	IFN-γ	TNF-α
9	PT# 1236432 カンナビジオール (ICX-1)	IP	100 mg/kg x1	1	534.2	24.4	24.8	7760.6	672.5	56.3	1047.1
				2	549.7	58.9	14.7	1568.3	425.4	21.0	334.0
				3	494.6	103.4	72.6	3839.3	1438.7	175.5	1000.9
				4	599.3	45.4	26.2	4485.2	548.1	46.1	502.2
				5	517.8	121.4	28.9	6535.1	730.1	79.7	697.9
				6	340.6	91.2	28.0	6591.9	780.6	105.3	537.4
				7	233.7	76.1	24.0	4091.7	496.3	45.3	507.5
				8	322.9	64.6	28.9	4858.2	608.0	75.6	392.4
				9	496.9	127.1	33.5	675.7	636.9	43.4	609.5
				10	595.3	213.5	23.7	4045.1	456.1	25.4	533.9
				平均	468.5	92.6*	30.5	4445.1*	679.3	67.4	616.3
				SEM	39.5	16.9	4.9	693.4	92.0	14.5	75.1
10	硫酸ヒドロキシクロロキン用ビヒクル (0.9%生理食塩水)	IP	10 mL/kg x1	1	463.2	55.4	44.1	773.2	547.1	43.0	978.7
				2	422.6	61.4	42.8	840.9	431.7	41.4	364.9
				3	422.4	44.8	35.2	757.1	469.8	34.5	717.7
				4	352.6	62.2	79.8	1124.4	803.0	115.4	991.6
				5	326.8	60.7	38.0	1195.9	671.5	82.1	1786.3
				6	432.8	56.3	38.8	1515.3	631.6	100.3	1557.7
				7	442.6	51.8	38.4	1436.6	575.1	59.5	540.9
				8	65.6	69.8	42.8	1528.7	941.5	145.1	1875.4
				9	305.7	103.8	32.9	807.7	448.0	38.3	1011.9
				10	424.7	80.3	43.2	802.7	633.5	40.6	1715.0
				平均	365.9†	64.6†	43.6†	1078.2†	615.3	70.0	1154.0†
				SEM	37.3	5.3	4.2	102.2	51.1	12.3	172.1
11	PT# 1236433 硫酸ヒドロキシクロロキン (ICX-2)	IP	1 mg/kg x1	1	432.7	49.0	36.2	1260.1	607.0	68.3	1104.7
				2	420.3	49.5	41.6	1093.7	889.7	92.8	2754.7
				3	286.3	71.5	45.3	1794.0	953.5	131.5	1420.6
				4	462.2	116.4	46.7	594.4	706.0	36.0	1451.0
				5	197.1	51.0	41.6	1562.2	706.0	89.5	1405.4
				6	146.6	77.4	40.8	1581.1	925.5	140.0	1573.0
				7	343.0	64.0	43.2	1742.2	830.5	99.1	1331.6
				8	399.7	46.4	35.2	1975.8	495.4	62.3	537.4
				9	282.7	47.4	42.8	1280.3	795.2	100.7	1108.5
				10	189.1	51.7	27.9	1684.1	591.9	45.2	1515.4
				平均	316.0	62.4	40.1	1456.8	750.1	86.5	1420.2
				SEM	35.7	6.9	1.8	128.6	48.8	10.8	176.3
12	PT# 1236433 硫酸ヒドロキシクロロキン (ICX-2)	IP	5 mg/kg x1	1	257.6	54.9	33.5	1210.0	618.4	74.8	1580.6
				2	329.4	55.7	31.9	707.7	539.7	34.9	910.6
				3	347.0	45.8	66.2	886.4	599.5	74.4	1765.1
				4	236.7	39.1	30.1	749.7	372.6	33.7	453.2
				5	290.4	56.0	36.8	795.4	495.4	35.2	1363.8
				6	305.7	35.8	36.0	1277.2	764.0	120.9	1273.2
				7	364.7	57.5	31.5	1238.1	480.7	53.9	1316.5
				8	332.8	46.1	34.3	1256.4	495.4	40.2	1037.9
				9	343.6	51.7	32.3	692.3	466.1	32.2	1056.4
				10	300.2	66.6	36.8	1489.0	826.5	109.1	1333.5
				平均	310.8	50.9	36.9	1030.2	565.8	60.9	1209.1
				SEM	12.9	2.9	3.3	92.6	44.3	10.4	116.2

【０１９６】

【表１０－２】

バイオマーカーの平均±SEM 値が決定され、1 元配置分散分析と続くダネット検定がビヒクルと処置群との間の比較に適用された。差は、†p<0.05、対疑似; *p<0.05、対 CBD 用ビヒクル(群 2); #p<0.05、対ヒドロキシクロロキン用ビヒクル(群 10)で、有意とみなされる。

【０１９７】

【表１１－１】

表 9. CBD またはヒドロキシクロロキンの IP 投与に続く、LPS 誘発性敗血症を有するマウスの免疫マーカーパネルからの結果 (続き)

群	処置	経路	用量	No.	D-ダイマー (ng/mL)	血清バイオマーカー(pg/mL)					
						IL-1β	IL-2	IL-10	IL-12 (p70)	IFN-γ	TNF-α
13	PT# 1236433 硫酸ヒドロキシクロロキン (ICX-2)	IP	10 mg/kg x1	1	432.1	49.7	33.1	1406.7	565.8	72.0	802.8
				2	269.9	44.0	32.3	1709.2	565.8	56.3	841.1
				3	156.2	49.0	35.2	1558.0	523.0	61.5	719.5
				4	370.8	52.0	31.3	1455.5	597.6	54.7	1590.2
				5	315.2	62.2	39.0	1274.2	877.8	109.9	1830.8
				6	289.3	67.9	37.2	1197.1	736.9	77.2	2782.7
				7	344.1	64.7	39.2	1704.3	830.5	140.4	1906.4
				8	326.0	67.9	33.5	1341.3	648.7	116.2	1611.3
				9	422.0	64.1	35.6	1495.7	744.6	102.0	2351.0
				10	386.4	49.2	29.5	1261.7	408.1	31.4	646.4
				平均	331.2	57.1	34.6	1440.4	649.9	82.2	1508.2
				SEM	25.7	2.9	1.0	56.6	46.3	10.7	233.9
14	PT# 1236433 硫酸ヒドロキシクロロキン (ICX-2)	IP	25 mg/kg x1	1	415.6	61.6	37.4	1665.3	592.0	86.7	719.5
				2	383.1	45.2	33.1	1943.4	506.4	61.5	663.8
				3	293.8	53.0	36.4	1534.2	565.8	69.9	890.4
				4	337.7	56.1	91.1	1766.6	623.2	33.5	584.1
				5	329.3	45.9	25.1	1653.2	537.1	32.9	1992.4
				6	469.0	74.2	35.6	1479.9	610.8	80.1	624.4
				7	383.6	50.0	29.9	1543.3	534.1	65.5	1854.1
				8	288.7	47.7	32.3	2158.9	567.6	67.5	730.4
				9	343.6	55.4	35.2	1479.9	597.6	48.4	1231.8
				10	331.3	53.8	34.3	1930.0	637.3	56.3	850.2
				平均	357.6	54.3	39.0	1715.5#	577.2	60.2	1014.1
				SEM	17.6	2.7	5.9	72.8	13.4	5.7	162.6
15	PT# 1236433 硫酸ヒドロキシクロロキン (ICX-2)	IP	50 mg/kg x1	1	335.7	37.0	27.0	858.1	408.3	28.4	601.2
				2	428.9	40.6	31.9	1729.3	528.6	63.9	1243.1
				3	428.8	43.7	31.1	2624.8	513.8	52.4	806.5
				4	441.7	41.6	34.1	2652.4	565.8	68.3	872.1
				5	320.3	41.1	31.1	1407.3	390.4	43.7	626.2
				6	214.8	52.2	22.7	1733.2	551.6	22.3	1021.2
				7	350.2	50.6	30.3	1154.9	469.8	61.5	1121.5
				8	447.0	32.8	31.5	2581.8	499.1	46.9	701.5
				9	418.9	55.1	31.5	2207.8	629.7	58.7	1640.0
				10	385.1	56.8	33.1	1950.8	663.9	89.1	1693.8
				平均	377.1	45.1#	30.4#	1890.0#	522.1	53.5	1032.7
				SEM	23.1	2.5	1.0	199.8	27.5	6.2	124.6
16	PT# 1236433 硫酸ヒドロキシクロロキン (ICX-2)	IP	100 mg/kg x1	1	397.1	36.4	32.3	1084.6	332.1	33.0	274.7
				2	436.3	36.7	32.7	2344.2	444.3	42.6	636.9
				3	369.0	29.8	22.1	1645.8	665.9	41.8	499.9
				4	398.6	40.6	31.5	1782.4	478.9	57.1	542.7
				5	406.6	71.5	41.2	2087.5	607.0	55.1	1082.4
				6	367.1	39.1	31.1	2623.5	484.4	48.4	1011.9
				7	354.9	40.6	29.9	2584.3	455.2	43.0	1226.2
				8	219.2	41.6	29.9	2972.8	577.0	74.4	850.2
				9	105.2	45.5	32.3	2660.4	510.1	53.2	1540.5
				10	221.6	37.9	39.4	1721.4	504.6	60.3	537.4
				平均	327.6	42.0#	32.2	2150.7#	506.0	50.9	820.3
				SEM	34.1	3.5	1.7	185.6	29.6	3.7	123.9

【０１９８】

【表１１－２】

バイオマーカーの平均±SEM 値が決定され、1 元配置分散分析と続くダネット検定がビヒクルと処置群との間の比較に適用された。差は、†p<0.05、対疑似; *p<0.05、対 CBD 用ビヒクル(群 2); #p<0.05、対ヒドロキシクロロキン用ビヒクル(群 10)で、有意とみなされる。

【０１９９】

【表１２】

表 10. デキサメタゾン(陽性対照)の IP 投与に続く、LPS 誘発性敗血症を有するマウスの免疫マーカーパネルからの結果

群	処置	経路	用量	No.	D-ダイマー (ng/mL)	血清バイオマーカー(pg/mL)					
						IL-1β	IL-2	IL-10	IL-12 (p70)	IFN-γ	TNF-α
17	デキサメタゾン (1%Tween 80/水)	PO	10 mg/kg x1	1	489.6	15.7	19.0	386.6	408.3	63.5	155.7
				2	438.1	9.9	11.8	282.5	174.8	21.7	92.1
				3	279.1	18.7	23.5	808.9	302.6	44.5	199.8
				4	473.8	21.5	25.6	962.6	318.2	50.8	232.9
				5	388.6	26.0	28.2	1655.6	506.4	91.6	305.1
				6	325.4	20.2	26.4	902.4	374.4	59.5	237.8
				7	335.6	21.8	30.3	643.4	401.1	92.0	308.5
				8	273.3	28.7	53.7	972.4	440.7	93.3	335.7
				9	572.2	5.1	9.9	139.7	94.4	18.8	67.4
				10	489.9	25.8	24.0	1055.2	451.6	100.7	303.4
				平均	406.6	19.3*#	25.2#	780.9	347.2*#	63.6	223.8*#
				SEM	32.1	2.3	3.8	139.8	40.7	9.5	29.8

バイオマーカーの平均±SEM 値が決定され、1 元配置分散分析と続くダネット検定がビヒクルと処置群との間の比較に適用された。差は、†p<0.05、対疑似; *p<0.05、対 CBD 用ビヒクル(群 2); #p<0.05、対ヒドロキシクロロキン用ビヒクル(群 10)で、有意とみなされる。

【０２００】

【表１３－１】

表 11. 陽性対照および陰性対照の経口投与に続く、LPS 誘発性敗血症を有するマウスの免疫マーカーパネルからの結果

【０２０１】

【表１３－２】

群	処置	経路	用量	No.	血清バイオマーカー(pg/mL)												
					IL-1α	IL-1β	IL-2	IL-3	IL-4	IL-5	IL-6	IL-9	IL-10	IL-12(p40)	IL-12(p70)	IL-13	IL-17A
1	処置なし	NA	NA	1	110.7	97.9	31.7	40.8	20.9	46.0	32357.7	129.7	1384.3	43111.4	1097.0	526.4	143.7
				2	123.1	84.9	34.3	38.9	20.2	47.4	35800.0	121.9	1327.8	45800.2	1028.5	481.5	122.4
				3	126.5	68.8	31.0	38.2	18.9	43.8	36775.5	127.5	867.2	38784.9	1030.8	460.8	107.9
				4	115.5	71.6	27.6	39.3	22.8	41.7	32947.1	137.4	1120.4	46426.1	1045.0	460.8	116.5
				5	91.8	91.4	32.0	35.3	21.5	51.6	33946.8	129.1	1712.0	41163.4	1156.1	485.6	142.6
				6	157.2	87.2	30.3	37.8	19.4	50.2	34574.0	134.1	1616.2	54634.4	1163.2	444.1	141.7
				7	97.1	73.5	28.6	39.1	20.2	52.3	35674.8	125.8	1193.0	36678.7	1054.4	452.5	101.9
				8	123.8	77.8	31.3	37.8	18.1	36.7	35249.3	127.5	1394.1	48243.2	974.2	448.3	109.5
				9	144.7	95.1	27.6	35.9	20.4	48.8	35475.9	114.0	1826.4	41865.3	1016.6	469.1	100.3
				10	135.1	79.2	31.7	38.7	21.5	52.0	34337.8	151.7	1364.5	42191.1	1125.4	460.8	109.9
				平均	122.6	82.7	30.6	38.2	20.4	47.0	34713.9	129.9	1380.6	43889.9	1069.1	469.0	119.6
				SEM	6.4	3.2	0.7	0.5	0.4	1.6	430.0	3.2	90.3	1624.7	20.0	7.6	5.4
2	ビヒクル(PBS)＋ビヒクル(ゴマ油)	PO＋PO	10 mL/kg＋10 mL/kg	1	134.1	74.5	24.9	36.1	22.0	64.2	32229.9	125.2	1521.8	32260.3	927.0	435.7	97.5
				2	126.6	79.7	26.9	40.4	19.6	62.8	32745.8	127.5	2200.4	33244.0	1047.3	510.2	162.6
				3	80.6	73.5	26.9	33.8	19.4	46.7	30205.4	126.4	1585.1	21811.3	924.6	410.3	107.9
				4	131.0	75.9	26.2	33.6	22.0	63.5	32044.0	146.2	1635.6	21646.4	927.0	401.8	97.1
				5	116.7	74.5	29.6	37.0	19.4	55.1	36251.7	125.8	1658.9	37117.0	945.9	418.8	124.7
				6	134.1	57.0	24.9	30.2	17.3	46.3	28465.0	115.7	803.1	25877.4	842.1	423.1	83.2
				7	126.0	78.3	26.9	38.7	19.4	63.5	35490.7	146.2	1653.1	41799.1	1078.1	502.0	136.0
				8	116.7	73.5	35.9	38.2	20.9	52.7	37581.8	133.0	1274.1	42317.9	844.5	435.7	146.4
				9	162.9	87.7	26.6	40.8	18.6	86.1	33744.9	126.4	2070.1	39557.5	1139.6	460.8	128.8
				10	141.6	75.4	26.2	36.1	18.3	83.1	33531.2	133.0	1960.1	33633.2	922.3	418.8	102.4
				平均	127.0	75.0	27.5	36.5	19.7	62.4	33229.0	130.5	1636.2	32926.4	959.8	441.7	118.6
				SEM	6.7	2.4	1.0	1.0	0.5	4.3	869.4	3.0	127.1	2426.6	30.9	11.9	8.0
3	デキサメタゾン(1%Tween80/水)	PO	10 mg/kg	1	107.5	60.5	23.5	26.4	18.1	49.5	13614.7	127.5	990.7	9858.9	882.2	427.3	86.7
				2	100.2	45.5	21.3	26.6	15.2	43.8	13794.2	105.0	829.4	10181.4	780.8	414.6	82.3
				3	104.7	65.9	28.3	35.9	20.9	50.9	23775.9	131.4	809.4	12338.5	927.0	469.1	103.5
				4	88.8	51.1	24.9	27.2	16.8	45.2	13515.5	119.1	1029.7	10746.7	799.7	410.3	75.0
				5	91.8	44.0	17.7	26.0	14.1	43.8	13246.5	106.7	869.3	8262.6	691.2	367.2	77.8
				6	134.0	60.0	21.0	30.8	15.7	43.8	15822.9	126.4	930.8	10290.7	757.2	393.2	68.0
				7	93.3	50.1	23.5	28.5	16.8	51.6	19602.1	108.4	1216.1	9855.4	747.8	384.6	77.8
				8	137.8	56.6	22.7	24.5	15.7	46.3	7775.4	123.0	769.1	8752.9	700.6	384.6	60.0
				9	115.7	46.0	21.3	27.2	15.7	43.8	16844.6	106.1	926.7	10391.2	662.9	375.9	72.7
				10	114.8	48.1	21.3	26.0	15.2	41.7	13549.6	133.0	1075.7	11737.9	728.9	358.4	76.2

【０２０２】

【表１３－３】

バイオマーカーの平均±SEM値が決定され、1元配置分散分析と続くダネット検定がビヒクルと処置群との間の比較に適用された。差は、*p<0.05、対ビヒクル対照で、有意とみなされる。

【０２０３】

【表１４－１】

表 12. 陽性対照および陰性対照の経口投与に続く、LPS 誘発性敗血症を有するマウスの免疫マーカーパネルからの結果 (続き)

【０２０４】
【表１４－２】

群	処置	経路	用量	No.	血清バイオマーカー(pg/mL)									
					エオタキシン	G-CSF	GM-CSF	IFN-γ	KC	MCP-1	MIP-1α	MIP-1β	RANTES	TNF-α
1	処置なし	NA	NA	1	6858.9	87021.7	334.4	104.5	47989.0	85225.0	3082.1	27019.8	13078.4	2493.0
				2	5503.5	85814.4	333.0	112.0	36954.2	93849.5	2796.7	24909.0	11727.4	1848.7
				3	7846.8	76952.2	276.8	87.4	51074.2	147165.7	2739.0	27093.5	9813.5	1848.7
				4	4892.4	91993.6	303.5	109.8	56305.0	118249.0	3487.0	27536.8	12585.6	2687.9
				5	7456.5	83945.6	331.6	130.1	49145.9	94223.8	3575.0	27710.8	13640.2	2466.7
				6	5317.3	87964.9	306.6	99.2	56380.9	114772.1	3568.7	26478.2	8701.7	2909.7
				7	5742.4	94231.5	302.8	103.4	54310.2	82947.9	2286.6	25723.6	12411.3	1055.5
				8	5488.9	75721.8	306.6	91.7	33198.5	86597.6	2972.8	22340.6	11625.1	1388.8
				9	4686.1	88711.5	298.9	93.8	41288.1	59848.5	3293.1	26847.6	13294.1	1355.1
				10	5163.5	95979.3	308.1	108.8	65380.3	98513.8	3782.8	28067.7	11758.8	2503.5
				平均	5895.6	86833.6	310.2	104.1	49202.6	98139.3	3158.4	26372.8	11863.6	2055.7
				SEM	347.3	2109.1	5.7	3.9	3097.6	7539.1	147.8	537.6	492.0	203.1
2	ビヒクル (PBS) + ビヒクル (ゴマ油)	PO + PO	10 mL/kg + 10 mL/kg	1	5907.2	95048.7	325.1	108.8	39045.0	83252.5	1680.1	21518.5	10107.2	629.1
				2	6112.2	85772.9	306.6	119.4	35738.8	85182.7	1944.6	21442.2	10226.6	731.6
				3	5618.5	53197.3	277.6	113.6	34259.1	73654.7	2065.2	22805.0	9655.0	659.8
				4	6868.4	71351.2	297.4	122.6	39744.6	83293.2	2892.9	26140.5	10994.4	1034.9
				5	5878.2	81763.0	302.0	87.4	30610.4	93428.4	1850.8	20918.5	10264.9	757.2
				6	5693.1	71439.3	277.6	83.1	33207.3	72059.0	1050.5	18607.2	6927.2	429.8
				7	7379.0	96687.3	300.5	99.2	42551.2	101350.5	2637.4	23434.9	12726.3	1267.1
				8	6800.6	90859.9	312.6	97.6	56128.9	90310.9	2257.0	24971.0	12911.6	988.5
				9	6326.6	96284.2	304.3	102.4	33119.6	75506.3	2287.5	21807.4	13116.1	1009.1
				10	5412.3	92297.0	293.5	92.7	30201.3	89478.4	2266.8	23560.1	10414.6	654.7
				平均	6199.6	83470.1	299.7	102.7	37460.6	84751.6	2093.3	22520.5	10734.4	816.2
				SEM	200.7	4499.1	4.6	4.2	2431.1	2940.8	162.3	680.4	587.7	79.1
3	デキサメタゾン (1%Tween80/水)	PO	10 mg/kg	1	1897.5	80385.7	298.9	122.6	27095.8	30898.5	942.0	16077.8	5746.2	404.3
				2	1673.1	83610.2	265.3	106.1	56229.4	35227.8	875.9	16631.5	5942.1	343.2
				3	2186.5	120549.5	305.0	126.9	63380.9	39851.9	1128.3	21435.9	6729.3	447.7
				4	1795.3	75203.5	263.6	96.5	28911.3	35512.9	962.7	16640.7	5190.0	378.9
				5	1694.8	76119.3	244.7	84.2	34560.7	31822.8	736.3	16508.0	4944.7	338.1
				6	1630.3	82259.2	289.6	93.3	43397.2	31109.2	737.2	17180.0	3716.9	371.2
				7	1625.5	89349.8	280.1	100.2	48208.6	31437.6	769.1	16186.3	5330.0	353.4
				8	2499.6	77351.6	287.2	102.4	32678.8	29209.4	690.6	16604.0	5924.8	371.2
				9	1636.2	84934.9	260.3	90.1	23218.4	32757.1	729.5	16798.0	5395.7	322.8
				10	2087.7	85400.7	258.6	97.6	48579.1	40042.2	814.2	17484.5	5847.9	327.9
				平均	1872.6*	85516.4	275.3*	102.0	40626.0	33787.0*	838.6*	17154.7*	5476.8*	365.9*
				SEM	93.8	4142.3	6.2	4.3	4233.4	1192.0	43.6	493.5	251.4	12.1

【０２０５】

【表１４－３】

バイオマーカーの平均±SEM値が決定され、1元配置分散分析と続くダネット検定がビヒクルと処置群との間の比較に適用された。差は、*p<0.05、対ビヒクル対照で、有意とみなされる。

【０２０６】
【表１５－１】

表 13. CBDまたはヒドロキシクロロキンの経口投与に続く、LPS誘発性敗血症を有するマウスの免疫マーカーパネルからの結果

【０２０７】

【表１５－２】

群	処置	経路	用量	No.	血清バイオマーカー(pg/mL)												
					IL-1α	IL-1β	IL-2	IL-3	IL-4	IL-5	IL-6	IL-9	IL-10	IL-12(p40)	IL-12(p70)	IL-13	IL-17A
4	PT#1236432 カンナビジオール (ICX-1) (ゴマ油) + ビヒクル (PBS)	PO + PO	1 mg/kg + 10 mL/kg	1	96.4	77.3	26.9	32.7	18.3	104.7	30320.7	134.1	1592.9	33189.8	922.3	460.8	173.3
				2	114.3	75.0	22.4	32.3	17.0	74.9	33088.3	123.0	2391.7	32716.0	776.1	427.3	108.8
				3	84.7	60.0	27.9	31.5	17.8	53.0	31317.0	130.8	962.9	32439.9	927.0	418.8	94.8
				4	145.8	76.4	23.5	35.3	19.4	50.2	33900.7	138.5	1433.6	40369.5	1108.8	460.8	131.5
				5	121.8	83.9	31.0	38.7	19.6	65.6	32520.7	145.1	1365.5	51645.8	1049.7	452.5	196.0
				6	106.1	68.8	26.9	31.0	19.9	115.4	34460.3	131.9	1458.1	34022.3	910.5	444.1	105.6
				7	97.8	63.9	25.2	31.7	18.3	49.1	34693.0	100.4	1534.5	32036.6	908.1	380.3	86.7
				8	122.1	66.3	24.9	31.5	20.4	134.6	33854.8	141.3	2296.2	24574.4	990.7	477.4	103.0
				9	129.0	79.7	27.6	42.9	22.2	98.0	36833.3	147.3	2024.7	44314.7	1196.4	469.1	118.1
				10	112.8	69.7	25.5	33.6	20.4	55.8	31993.6	135.2	1809.2	34422.9	884.5	393.2	120.2
				平均	113.1	72.1	26.2	34.1	19.3	80.1	33298.2	132.8	1686.9	35973.2	967.4	438.4	123.8
				SEM	5.6	2.4	0.8	1.2	0.5	9.8	592.6	4.3	140.4	2396.8	38.5	10.3	11.0
5	PT#1236432 カンナビジオール (ICX-1) (ゴマ油) + ビヒクル (PBS)	PO + PO	10 mg/kg + 10 mL/kg	1	100.1	68.3	21.3	31.9	18.9	48.8	32263.9	106.1	1600.7	27912.3	922.3	460.8	109.7
				2	109.5	64.9	27.6	32.5	18.3	53.0	31191.7	125.2	1023.6	30401.2	884.5	452.5	115.6
				3	116.4	73.1	25.2	32.7	17.8	55.8	31822.3	123.0	1724.5	33915.4	955.3	410.3	99.8
				4	116.4	77.8	24.9	180.0	20.4	62.8	33114.9	133.0	2136.3	30642.7	861.0	485.6	167.5
				5	108.9	62.4	26.9	32.5	17.8	55.1	32119.8	127.5	1880.9	40515.1	908.1	410.3	98.7
				6	115.7	78.3	23.8	33.2	19.9	55.5	36780.7	106.1	1441.4	35913.7	978.9	452.5	99.4
				7	109.5	53.1	22.0	34.2	16.8	52.7	33988.4	119.1	1686.0	32126.0	825.6	406.1	89.4
				8	124.8	71.6	24.2	35.3	18.3	53.7	32443.3	126.9	1507.1	34364.7	978.9	393.2	102.4
				9	128.1	66.8	24.9	29.6	16.8	67.3	34150.7	116.8	1618.2	33022.0	1002.5	410.3	93.1
				10	116.4	64.9	25.2	33.2	17.3	54.4	33790.6	128.6	1743.8	33828.9	927.0	431.5	98.2
				平均	114.6	68.1	24.6	47.5	18.2	55.9	33166.6	121.2	1636.3	33264.2	924.4	431.3	107.4
				SEM	2.6	2.4	0.6	14.7	0.4	1.7	508.1	2.9	92.1	1088.4	17.8	9.5	7.1
6	PT#1236433 硫酸ヒドロキシクロロキン (ICX-2) (PBS) + ビヒクル (ゴマ油)	PO + PO	2 mg/kg + 10 mL/kg	1	102.7	62.9	32.3	31.9	17.3	50.5	32191.8	119.6	1572.5	34609.7	872.8	384.6	93.1
				2	126.3	71.6	26.2	31.9	18.9	47.7	33818.1	130.2	1171.9	30659.1	922.3	452.5	92.7
				3	143.7	83.0	27.6	34.0	20.7	52.7	34002.2	130.2	1236.2	37626.5	908.1	444.1	110.6
				4	94.8	68.3	26.2	35.7	19.4	52.3	35860.4	138.0	2245.5	31547.7	931.7	444.1	106.0
				5	132.5	73.5	27.3	38.9	18.3	65.6	37023.4	125.2	1843.6	34867.5	1035.5	469.1	102.8
				6	106.6	68.8	29.6	33.2	20.4	51.6	33436.5	163.7	1807.2	33521.3	884.5	393.2	80.2
				7	191.7	101.5	35.0	53.6	21.7	63.5	32581.1	191.6	2567.0	47649.8	1453.3	590.1	108.3
				8	115.9	61.0	22.4	30.6	16.0	50.5	32728.4	96.9	1389.2	29589.7	818.5	349.6	70.6
				9	129.1	90.5	28.3	42.9	26.2	67.0	35961.4	171.2	895.5	49140.3	1239.1	485.6	122.4
				10	100.6	56.1	19.9	27.5	15.2	45.6	30144.3	110.6	1376.4	35710.7	839.7	362.8	76.0
				平均	124.4	73.7	27.5	36.0	19.4	54.7	33774.7	137.7	1610.5	36492.2	990.5	437.6	96.3
				SEM	9.0	4.5	1.4	2.4	1.0	2.4	650.3	9.2	161.9	2127.8	64.1	22.4	5.3

【０２０８】
【表１５－３】

バイオマーカーの平均±SEM 値が決定され、1 元配置分散分析と続くダネット検定がビヒクルと処置群との間の比較に適用された。差は、*p<0.05、対ビヒクル対照で、有意とみなされる。

【０２０９】

【表１６－１】

表 14. CBD またはヒドロキシクロロキンの経口投与に続く、LPS 誘発性敗血症を有するマウスの免疫マーカーパネルからの結果 (続き)

【０２１０】

【表１６－２】

群	処置	経路	用量	No.	血清バイオマーカー(pg/mL)									
					エオタキシン	G-CSF	GM-CSF	IFN-γ	KC	MCP-1	MIP-1α	MIP-1β	RANTES	TNF-α
4	PT#1236432 カンナビジオール (ICX-1) (ゴマ油) + ビヒクル (PBS)	PO + PO	1 mg/kg + 10 mL/kg	1	5890.5	66726.3	289.6	87.4	65140.3	91799.5	1818.9	21746.0	10748.5	782.9
				2	5992.4	92373.1	281.7	79.9	45372.7	83682.0	1811.4	23303.5	10105.7	680.3
				3	7390.4	67794.2	294.3	88.5	41220.8	85607.4	2218.3	23159.1	12188.6	931.9
				4	8743.5	96445.1	304.3	104.5	41153.8	104390.9	2544.0	23762.2	10036.2	1489.9
				5	7491.5	94670.3	318.5	110.4	63934.4	102713.2	1715.1	23959.3	10975.8	798.3
				6	5733.0	68429.9	294.3	103.4	39447.0	58643.8	1601.6	21004.6	9770.4	626.5
				7	4901.2	86895.1	281.7	84.2	41765.0	80497.8	1935.0	21410.6	9502.0	644.5
				8	5562.0	76922.0	289.6	112.0	53776.4	66538.7	2105.0	24978.8	9766.1	603.5
				9	5746.7	109327.8	323.6	114.1	65140.3	127037.0	2805.2	34342.7	13713.2	857.3
				10	5693.1	97770.6	289.6	87.9	54239.9	75899.4	1593.7	20775.0	8913.3	664.9
				平均	6314.4	85735.4	296.7	97.2	51119.1	87681.0	2014.8	23844.2	10572.0	808.0
				SEM	370.2	4716.1	4.6	4.1	3380.1	6299.8	128.2	1247.6	451.8	83.1
5	PT#1236432 カンナビジオール (ICX-1) (ゴマ油) + ビヒクル (PBS)	PO + PO	10 mg/kg + 10 mL/kg	1	6550.4	77698.6	300.5	109.8	25032.0	53357.4	1541.9	18278.2	10031.1	644.5
				2	7653.3	72277.6	286.4	114.1	11471.2	86229.5	2000.7	19850.9	8860.4	821.4
				3	6692.6	79512.9	283.3	107.7	24294.6	80972.5	2161.8	20079.1	10249.9	777.7
				4	5751.0	61682.3	289.6	106.6	32936.7	71146.4	2267.6	21524.8	9571.2	1619.7
				5	6808.3	82495.6	300.5	98.1	50991.7	96341.1	1984.2	21914.7	12049.4	729.0
				6	6446.7	81257.6	273.6	100.8	35497.0	86078.6	2027.1	21794.5	11378.8	788.0
				7	6467.5	95715.6	271.1	60.6	27131.9	89616.2	2012.9	20973.8	12646.2	611.2
				8	7250.2	90592.3	286.4	103.4	27301.2	80142.4	2027.3	21963.6	12204.1	829.1
				9	5598.3	82416.7	270.3	81.5	64198.3	88771.7	3069.4	26787.6	9961.4	1171.5
				10	5662.4	83905.3	294.3	92.7	37592.6	102467.0	2185.0	22678.3	10776.2	593.3
				平均	6488.1	80755.5	285.6	97.5	33644.7	83512.3	2127.8	21584.6	10772.9	858.5
				SEM	213.6	2949.7	3.5	5.1	4702.1	4324.1	121.3	708.3	396.3	99.2
6	PT#1236433 硫酸ヒドロキシクロロキン (ICX-2) (PBS) + ビヒクル (ゴマ油)	PO + PO	2 mg/kg + 10 mL/kg	1	5663.5	97043.9	289.6	94.9	51240.2	84730.0	2187.4	21407.4	9534.1	664.9
				2	6020.0	82528.5	292.7	101.3	32962.7	89742.9	1969.6	22495.1	11009.0	939.6
				3	6527.4	89583.3	291.2	116.2	36357.5	102829.4	3128.9	24640.2	11235.7	788.0
				4	6631.9	92221.1	297.4	107.7	37931.4	93775.0	2414.3	23438.5	11275.7	929.3
				5	6462.5	50988.7	295.8	88.5	40327.5	142168.8	2200.2	29783.5	10765.9	685.4
				6	5253.7	99145.7	291.2	79.9	46234.8	84458.1	2101.7	23374.4	11327.5	772.6
				7	8109.1	100283.2	363.5	158.8	128210.6	125034.4	3179.8	39275.2	14792.8	2023.6
				8	6478.4	72171.5	267.0	89.5	58050.7	76999.9	2303.7	22300.5	10763.5	916.4
				9	7546.2	85565.8	320.0	125.3	50790.0	98567.9	2900.7	38359.8	14825.1	1181.9
				10	5713.0	67955.1	275.2	90.6	32290.7	74507.4	1650.5	21778.3	9726.1	511.5
				平均	6440.6	83748.7	298.4	105.3	51439.6	97281.4	2403.7	26685.3	11525.5	941.3
				SEM	274.3	5005.0	8.5	7.4	8948.3	6781.2	160.6	2157.2	581.0	133.7

【０２１１】

【表１６－３】

バイオマーカーの平均±SEM 値が決定され、1 元配置分散分析と続くダネット検定がビヒクルと処置群との間の比較に適用された。差は、*p<0.05、対ビヒクル対照で、有意とみなされる。

【０２１２】
【表１７－１】

表 15. CBD とヒドロキシクロロキンとの組合せの経口投与に続く、LPS 誘発性敗血症を有するマウスの免疫マーカーパネルからの結果

【０２１３】

【表１７－２】

群	処置	経路	用量	No.	血清バイオマーカー(pg/mL)												
					IL-1α	IL-1β	IL-2	IL-3	IL-4	IL-5	IL-6	IL-9	IL-10	IL-12(p40)	IL-12(p70)	IL-13	IL-17A
7	PT#1236433 硫酸ヒドロキシクロロキン (ICX-2) (PBS) + ビヒクル (ゴマ油)	PO + PO	20 mg/kg + 10 mL/kg	1	114.2	76.4	27.6	37.4	23.5	56.5	34094.9	144.0	2032.3	32423.0	1030.8	550.5	129.7
				2	110.6	57.0	24.2	31.0	15.2	42.7	31578.3	117.4	1588.1	27819.4	856.3	406.1	107.9
				3	115.3	62.9	21.3	37.4	18.9	53.0	32667.6	141.8	1620.1	32880.1	1016.6	427.3	114.9
				4	105.4	67.3	29.0	30.0	16.2	53.7	30848.1	128.6	1606.5	28374.3	785.5	401.8	93.6
				5	103.9	56.1	22.0	34.0	17.3	46.3	29818.7	103.8	869.3	21905.4	875.1	414.6	116.5
				6	91.5	79.2	36.9	35.1	19.4	47.0	33653.7	121.9	1931.5	40418.0	957.6	427.3	197.5
				7	95.5	65.9	29.6	28.5	19.6	50.2	31693.7	114.0	1321.9	24773.5	882.2	410.3	117.2
				8	88.1	54.1	18.4	28.3	16.2	38.8	32417.6	99.2	1498.3	19639.3	842.1	401.8	82.5
				9	118.7	62.0	20.6	28.5	16.8	49.8	32302.2	108.9	1581.2	30441.9	875.1	423.1	100.1
				10	97.8	58.0	19.9	33.2	17.5	50.2	34384.8	139.6	1582.2	31841.6	799.7	388.9	84.8
				平均	104.1	63.9	25.0	32.3	18.1	48.8	32346.0	121.9	1563.1	29051.6	892.1	425.2	114.5
				SEM	3.4	2.7	1.8	1.1	0.8	1.7	455.6	5.1	100.3	1899.9	26.5	14.5	10.4
8	PT#1236432 カンナビジオール (ICX-1) (ゴマ油) + PT#1236433 硫酸ヒドロキシクロロキン (ICX-2) (PBS)	PO + PO	1 mg/kg + 2 mg/kg	1	110.6	77.3	26.2	44.4	20.7	68.0	32520.7	239.0	1763.1	26711.7	1049.7	530.4	99.1
				2	95.4	66.8	21.3	32.3	17.5	48.1	36180.0	112.9	1889.5	37478.7	830.3	384.6	88.5
				3	96.4	55.6	19.2	29.1	15.7	43.8	33257.2	101.0	1339.7	24351.9	832.7	410.3	93.6
				4	79.4	62.9	21.3	27.9	18.6	39.9	29871.3	105.0	1720.7	26898.9	813.8	410.3	85.3
				5	123.3	61.0	23.5	28.1	15.7	46.3	34356.6	98.1	1808.2	26009.3	846.8	388.9	84.8
				6	120.1	61.5	20.6	31.7	15.5	56.5	31926.6	115.2	1256.2	25696.3	799.7	401.8	82.5
				7	114.3	67.8	26.2	31.9	17.3	60.7	34583.5	129.7	2000.0	37756.1	919.9	427.3	158.8
				8	91.7	64.4	19.5	31.7	15.7	48.8	36093.3	130.8	1778.4	27567.2	795.0	401.8	101.9
				9	108.6	63.2	29.2	40.5	16.6	74.4	36949.3	121.6	2227.5	39533.1	1039.7	392.0	108.9
				10	40.3	40.3	11.5	29.5	10.6	29.8	1551.3	87.4	690.1	11560.8	629.6	241.6	82.7
				平均	98.0*	62.1	21.8*	32.7	16.4*	51.6	30729.0	124.0	1647.3	28356.4	855.7	398.9	98.6
				SEM	7.7	3.0	1.5	1.7	0.8	4.2	3313.8	13.5	139.3	2609.1	39.0	22.0	7.3
9	PT#1236432 カンナビジオール (ICX-1) (ゴマ油) + PT#1236433 硫酸ヒドロキシクロロキン (ICX-2) (PBS)	PO + PO	1 mg/kg + 20 mg/kg	1	128.1	76.4	35.3	36.4	20.9	52.7	35446.2	120.0	2554.6	33621.2	1032.3	446.2	176.3
				2	146.2	65.8	31.2	37.6	18.7	55.7	34132.1	116.5	2138.3	31803.2	1039.7	462.7	97.8
				3	125.4	73.9	34.0	38.5	17.9	57.0	35171.1	130.6	1605.4	35151.9	952.9	454.5	133.4
				4	148.8	69.2	30.5	38.0	20.9	58.5	36770.2	118.5	1791.4	31351.9	1017.4	470.8	110.8
				5	108.6	65.8	24.9	53.6	24.3	50.3	36364.8	143.6	1792.3	35664.2	1131.5	470.8	126.1
				6	111.8	83.5	31.9	39.7	17.0	54.2	38513.1	132.1	2059.5	39940.9	1007.5	527.2	99.0
				7	121.4	62.8	30.2	40.9	18.7	73.2	36333.9	120.5	1850.1	46885.9	985.1	446.2	105.7
				8	154.7	72.6	28.5	39.1	18.3	52.7	36098.4	143.1	2034.4	36571.8	997.5	479.0	138.1
				9	155.4	75.1	37.0	58.2	16.2	81.2	31115.3	128.6	1777.8	22172.8	1017.4	404.6	87.5
				10	124.8	58.9	26.0	34.0	14.9	67.2	34150.7	127.1	1747.1	34035.9	977.7	421.4	70.6
				平均	132.5	70.4	31.0	41.6	18.8	60.3	35409.6	128.1	1935.1	34720.0	1015.9	458.3	114.5
				SEM	5.5	2.3	1.2	2.5	0.9	3.2	627.5	3.1	86.1	1996.5	15.3	10.6	9.5

【０２１４】

【表１７－３】

バイオマーカーの平均±SEM 値が決定され、1 元配置分散分析と続くダネット検定がビヒクルと処置群との間の比較に適用された。差は、*p<0.05、対ビヒクル対照で、有意とみなされる。

【０２１５】

【表１８－１】

表 16. CBD とヒドロキシクロロキンとの組合せの経口投与に続く、LPS 誘発性敗血症を有するマウスの免疫マーカーパネルからの結果 (続き)

【０２１６】
【表１８－２】

群	処置	経路	用量	No.	血清バイオマーカー(pg/mL)												
					IL-1α	IL-1β	IL-2	IL-3	IL-4	IL-5	IL-6	IL-9	IL-10	IL-12(p40)	IL-12(p70)	IL-13	IL-17A
10	PT#1236432 カンナビジオール (ICX-1) (ゴマ油) + PT#1236433 硫酸ヒドロキシクロロキン (ICX-2) (PBS)	PO + PO	10 mg/kg + 2 mg/kg	1	87.8	66.6	26.0	37.2	18.3	59.4	33919.2	118.5	1473.7	30660.0	1002.5	413.0	104.1
				2	124.1	62.4	35.3	38.9	17.9	62.4	35951.3	123.6	2064.9	38304.9	950.4	421.4	123.1
				3	96.3	85.6	33.0	25.0	20.2	62.4	31019.1	130.6	2610.4	28993.5	1134.0	503.2	132.0
				4	90.9	58.0	27.8	32.7	16.6	40.4	31989.4	102.1	1710.8	32441.8	794.0	413.0	108.9
				5	123.7	63.2	29.2	36.4	18.1	65.4	33030.8	125.6	1510.4	28257.9	990.1	421.4	104.5
				6	91.5	64.1	26.0	37.6	18.5	37.6	33319.8	124.6	1924.0	29157.0	1002.5	413.0	114.6
				7	88.5	119.1	29.2	37.6	16.2	59.7	35431.4	112.4	1842.9	43968.7	987.6	396.2	87.5
				8	94.4	147.2	30.2	39.3	18.3	62.1	36149.4	128.1	1298.5	37498.1	1079.4	470.8	102.9
				9	101.7	64.5	24.2	38.0	20.0	58.8	34272.1	110.3	2157.0	47127.1	962.8	454.5	118.7
				10	124.1	65.8	27.4	49.5	17.9	62.7	34304.9	112.4	359.3	33355.0	1022.3	392.0	121.9
				平均	102.3*	79.6	28.8	37.2	18.2	57.1	33938.7	118.8	1695.2	34976.4	992.6	429.8	111.8
				SEM	4.9	9.4	1.1	1.9	0.4	3.1	526.4	2.9	191.1	2077.4	28.0	11.2	4.1
11	PT#1236432 カンナビジオール (ICX-1) (ゴマ油) + PT#1236433 硫酸ヒドロキシクロロキン (ICX-2) (PBS)	PO + PO	10 mg/kg + 20 mg/kg	1	96.9	63.2	27.1	35.6	17.0	53.6	31087.2	149.6	2606.9	34097.9	1017.4	425.5	133.8
				2	101.4	68.4	26.4	32.9	16.2	44.1	34039.3	135.1	1806.8	29364.8	883.4	454.5	123.5
				3	128.8	63.2	33.3	35.6	21.3	50.9	32737.1	124.6	2224.9	33340.4	982.6	429.7	103.3
				4	140.7	58.0	25.6	36.0	16.2	53.0	35073.7	133.6	1920.4	30632.0	1007.5	446.2	126.1
				5	112.1	59.8	28.1	36.0	18.7	46.0	33168.1	111.4	1859.1	29474.4	992.6	462.7	125.5
				6	69.5	71.8	25.6	32.1	17.9	70.2	31051.1	128.1	2369.1	26187.7	918.1	413.0	124.5
				7	105.1	52.8	24.6	33.1	15.7	51.8	33946.8	107.3	1208.3	20696.3	918.1	396.2	143.6
				8	98.9	63.2	30.9	36.4	15.7	49.0	33008.8	110.3	1983.3	42987.6	1000.0	370.7	95.2
				9	85.0	53.2	24.2	33.1	14.3	41.7	31475.8	95.8	1355.9	35525.2	828.7	392.0	94.6
				10	102.4	58.9	29.2	32.5	15.3	45.4	35347.6	120.0	2183.8	48344.3	952.9	349.2	103.7
				平均	104.1	61.2	27.5	34.3	16.8*	50.6	33093.5	121.6	1951.8	33065.0	950.1	414.0	117.4
				SEM	6.4	1.9	0.9	0.5	0.6	2.5	489.6	5.0	136.3	2520.8	19.6	11.7	5.4

【０２１７】

【表１８－３】

バイオマーカーの平均±SEM値が決定され、1元配置分散分析と続くダネット検定がビヒクルと処置群との間の比較に適用された。差は、*p<0.05、対ビヒクル対照で、有意とみなされる。

【０２１８】
【表１９－１】

表17. CBDとヒドロキシクロロキンとの組合せの経口投与に続く、LPS誘発性敗血症を有するマウスの免疫マーカーパネルからの結果(続き)

【０２１９】

【表１９－２】

群	処置	経路	用量	No.	血清バイオマーカー(pg/mL)									
					エオタキシン	G-CSF	GM-CSF	IFN-γ	KC	MCP-1	MIP-1α	MIP-1β	RANTES	TNF-α
7	PT#1236433 硫酸ヒドロキシクロロキン (ICX-2) (PBS) + ビヒクル (ゴマ油)	PO + PO	20 mg/kg + 10 mL/kg	1	8798.5	81490.4	318.5	104.5	82230.2	58460.2	2193.0	24734.2	11744.8	823.9
				2	6382.0	65822.8	267.0	85.8	25400.0	70298.3	1829.5	21672.0	10984.7	634.2
				3	8057.8	91495.8	300.5	112.0	40021.3	76570.9	1789.9	20936.9	10808.0	777.7
				4	5968.8	71461.4	262.8	92.7	34371.6	67617.5	1695.2	19578.1	10496.0	685.4
				5	9752.1	75580.0	280.1	103.4	29074.5	57450.6	1497.2	18607.2	6522.9	601.0
				6	8198.6	74122.2	292.7	105.6	41234.3	79241.2	1568.8	20693.1	10902.4	583.0
				7	6861.9	66573.8	291.2	113.0	37954.2	63327.1	1391.2	18533.5	10031.1	511.5
				8	6350.6	79840.4	273.6	101.3	34636.9	60389.9	1418.9	18830.7	9441.6	463.0
				9	5800.1	82259.2	275.2	89.5	48374.6	75462.8	1931.5	22287.2	12045.8	695.7
				10	5531.2	89817.7	267.0	89.5	40743.0	128729.1	1721.4	22505.2	9446.4	521.7
				平均	7170.2	77846.4	282.8	99.7	41404.1	73754.8	1703.7	20836.8	10242.4	629.7
				SEM	454.1	2784.4	5.6	3.1	4981.1	6582.7	78.5	637.8	494.8	37.1
8	PT#1236432 カンナビジオール (ICX-1) (ゴマ油) + PT#1236433 硫酸ヒドロキシクロロキン (ICX-2) (PBS)	PO + PO	1 mg/kg + 2 mg/kg	1	5758.1	84492.6	289.6	115.7	88112.2	84845.4	1493.6	25796.5	10797.7	506.4
				2	6856.7	93246.1	270.3	78.8	62024.5	90755.5	1852.9	24526.2	10259.7	613.7
				3	6601.0	74689.5	262.8	88.5	36420.5	73056.1	1863.9	19891.1	11131.6	606.1
				4	7861.2	71296.2	277.6	91.7	31660.5	85013.7	2152.1	22943.0	9389.8	780.3
				5	6519.8	70552.9	265.3	89.0	28301.1	69926.4	2025.1	21023.2	8977.6	572.8
				6	5583.2	89022.7	278.4	84.2	26565.7	58846.1	2080.5	19106.7	9861.8	511.5
				7	6756.7	79087.2	291.2	97.0	26439.1	90078.3	1868.7	22576.3	10334.5	639.3
				8	6433.8	116712.1	280.9	82.0	41113.7	93675.7	1335.5	21891.9	8471.2	526.8
				9	7893.0	81146.0	295.4	76.9	28192.3	124400.6	2062.4	21746.7	10230.2	683.0
				10	2113.3	10030.8	211.8	66.0	3003.2	9754.5	497.1	4107.6	1462.0	570.2
				平均	6237.7	77027.6	272.3*	87.0	37183.3	78035.2	1723.2	20360.9	9091.6	601.0
				SEM	515.8	8581.3	7.6	4.2	7313.3	9379.2	159.2	1912.3	885.5	26.8
9	PT#1236432 カンナビジオール (ICX-1) (ゴマ油) + PT#1236433 硫酸ヒドロキシクロロキン (ICX-2) (PBS)	PO + PO	1 mg/kg + 20 mg/kg	1	8696.4	72732.3	299.1	96.3	27451.3	78911.7	2051.7	20560.0	10673.4	1059.6
				2	6969.2	83186.3	321.3	104.2	33775.2	95552.4	2032.8	21100.9	12676.9	692.8
				3	8347.6	74645.9	311.4	107.1	30982.1	86214.4	1913.4	19951.8	11071.5	741.9
				4	8787.3	84031.5	319.9	114.0	35295.4	107816.2	1904.6	25946.0	9606.1	808.3
				5	8153.0	83755.3	320.6	114.0	33915.6	84049.4	1865.8	17447.5	12942.7	722.3
				6	5631.1	94064.1	314.3	107.1	25785.4	105790.4	1568.0	17508.8	9810.0	540.8
				7	8069.5	84103.0	326.9	95.8	35009.0	96658.9	2550.2	24213.2	11643.0	864.9
				8	9740.5	88291.7	311.4	98.2	28211.0	106131.0	1853.3	19599.9	11492.4	796.0
				9	6808.2	67057.8	287.9	84.9	28748.4	81569.9	2432.3	26420.1	11213.5	988.0
				10	4982.9	83993.3	307.1	84.9	33813.4	94278.7	1777.0	21312.5	9587.3	560.4
				平均	7618.6	81586.1	312.0	100.6	31298.7	93697.3	1994.9	21406.1	11071.7	777.5
				SEM	471.7	2502.6	3.7	3.3	1107.5	3378.9	93.4	1003.8	375.7	52.4

【０２２０】
【表１９－３】

バイオマーカーの平均±SEM 値が決定され、1 元配置分散分析と続くダネット検定がビヒクルと処置群との間の比較に適用された。差は、*p<0.05、対ビヒクル対照で、有意とみなされる。

【０２２１】

【表２０－１】

表 18. CBD とヒドロキシクロロキンとの組合せの経口投与に続く、LPS 誘発性敗血症を有するマウスの免疫マーカーパネルからの結果 (続き)

【０２２２】
【表２０－２】

群	処置	経路	用量	No.	血清バイオマーカー(pg/mL) エオタキシン	G-CSF	GM-CSF	IFN-γ	KC	MCP-1	MIP-1α	MIP-1β	RANTES	TNF-α
10	PT#1236432 カンナビジオール (ICX-1) (ゴマ油) + PT#1236433 硫酸ヒドロキシクロロキン (ICX-2) (PBS)	PO + PO	10 mg/kg + 2 mg/kg	1	7586.7	75131.6	307.1	105.1	29625.5	73696.1	1760.2	18712.6	8609.2	599.6
				2	6343.3	77229.3	284.9	88.8	28570.6	98165.3	2156.8	23877.9	10801.2	633.9
				3	7445.5	45979.1	277.1	110.1	23995.2	73704.4	1747.8	21654.7	9571.0	619.2
				4	6840.6	69348.4	275.6	89.3	22649.2	68694.9	2018.9	16629.3	9406.9	786.1
				5	8127.9	73254.9	302.8	103.2	27813.1	69437.3	2033.9	18266.7	9217.3	580.0
				6	6379.4	106941.2	317.1	103.7	30151.6	72986.3	2348.1	20070.2	9989.0	840.2
				7	4854.7	72326.5	299.9	109.6	24384.8	100482.8	2149.5	18453.9	11323.2	2086.3
				8	8299.5	78253.1	305.7	108.1	23517.7	83453.5	2415.5	20140.5	13536.7	1986.3
				9	7425.3	74957.8	312.9	89.3	30378.2	96988.7	1794.3	18475.2	11486.5	808.3
				10	9844.4	62970.7	290.9	99.7	28947.7	58116.3	1632.1	19769.4	8533.1	1215.3
				平均	7314.7	73639.3	297.4	100.7	27003.4	79572.5	2005.7	19605.1	10247.4	1015.5
				SEM	424.6	4768.4	4.6	2.7	955.0	4588.7	84.4	641.5	491.4	180.1
11	PT#1236432 カンナビジオール (ICX-1) (ゴマ油) + PT#1236433 硫酸ヒドロキシクロロキン (ICX-2) (PBS)	PO + PO	10 mg/kg + 20 mg/kg	1	8777.2	85467.3	296.9	97.2	27721.9	81012.8	2003.2	18888.5	10042.3	744.4
				2	8654.4	70932.9	278.7	95.3	35124.4	72659.9	1913.4	24671.7	9246.4	739.5
				3	7854.4	72533.4	317.1	91.3	37497.8	94253.5	2644.3	26712.1	10844.3	914.1
				4	8280.0	75427.8	310.0	86.9	32687.0	93034.3	2321.7	22179.9	10663.8	643.7
				5	8580.3	84041.0	298.4	94.3	30078.5	81776.7	1907.4	17238.4	10736.8	594.7
				6	8196.2	71240.7	286.4	90.3	25561.0	73364.6	1950.3	17889.9	9237.9	751.7
				7	10035.8	74784.4	283.3	82.4	18701.6	68450.2	1447.7	16769.2	5990.6	933.8
				8	7046.0	77300.4	287.9	71.5	34290.8	108733.7	1959.4	21851.6	13216.3	786.1
				9	7232.6	68516.2	295.4	77.4	33535.0	103356.3	2444.7	22491.2	11144.8	712.4
				10	7534.4	74615.6	280.2	78.4	46938.8	119828.0	2629.5	20472.8	12642.3	951.1
				平均	8219.1	75486.0	293.4	86.5	32213.7	89647.0	2122.2	20916.5	10376.6	777.1
				SEM	276.6	1743.0	4.0	2.8	2383.0	5411.2	119.7	1037.3	633.7	38.3

【０２２３】

【表２０－３】

バイオマーカーの平均±SEM 値が決定され、1 元配置分散分析と続くダネット検定がビヒクルと処置群との間の比較に適用された。差は、*p<0.05、対ビヒクル対照で、有意とみなされる。

【０２２４】
【表２１】

表 19. ヒト PBMC(ドナー1)における CBD および HCQ による IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-1α、および MIP-1α放出の相乗的阻害

サイトカイン	CBD (μg/mL)	FIE	HCQ (μg/mL)	FIE	予測値	観測値	EOB
IL-1β	5.00	0.38	0.63	0.08	0.43	0.72	0.29
			1.25	0.07	0.42	0.82	0.40
			2.50	0.08	0.43	0.88	0.45
			5.00	0.17	0.48	0.91	0.43
			10.00	0.68	0.80	0.92	0.12
			20.00	0.81	0.88	0.98	0.10
IL-6	5.00	0.08	0.63	0.12	0.19	0.26	0.07
			1.25	0.00	0.08	0.57	0.49
			2.50	0.10	0.17	0.43	0.26
			5.00	0.08	0.15	0.41	0.25
			10.00	0.00	0.08	0.81	0.73
			20.00	0.12	0.19	0.93	0.74
TNF-α	5.00	0.05	0.63	0.00	0.06	0.34	0.28
			1.25	0.08	0.13	0.46	0.33
			2.50	0.05	0.11	0.57	0.47
			5.00	0.02	0.07	0.63	0.56
			10.00	0.04	0.10	0.62	0.52
			20.00	0.30	0.34	0.90	0.57
IL-1α	5.00	0.40	0.63	0.03	0.41	0.66	0.25
			1.25	0.01	0.40	0.80	0.40
			2.50	0.12	0.47	0.85	0.38
			5.00	0.24	0.54	0.89	0.35
			10.00	0.50	0.70	0.88	0.18
			20.00	0.54	0.72	0.96	0.24
MIP-1α	5.00	0.12	2.50	0.00	0.12	0.26	0.14
			20.00	0.00	0.12	0.42	0.30

FIE – フラクション阻害効果; EOB – Bliss 超過

【０２２５】

【表２２】

表 20. ヒト PBMC(ドナー2)における CBD および HCQ による IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-1α、および MIP-1α放出の相乗的阻害

サイトカイン	CBD (μg/mL)	FIE	HCQ (μg/mL)	FIE	予測値	観測値	EOB
IL-1β	5.00	0.13	0.63	0.06	0.19	0.34	0.15
			2.50	0.07	0.19	0.50	0.31
IL-6	5.00	0.09	10.00	0.11	0.19	0.60	0.41
			20.00	0.47	0.52	0.83	0.31
TNF-α	5.00	0.07	5.00	0.02	0.09	0.18	0.09
			10.00	0.18	0.24	0.57	0.33
IL-1α	5.00	0.28	0.63	0.07	0.33	0.51	0.18
			1.25	0.11	0.36	0.61	0.24
			2.50	0.19	0.42	0.62	0.21
			5.00	0.49	0.63	0.74	0.11
			10.00	0.68	0.77	0.89	0.13
			20.00	0.63	0.73	0.92	0.19
MIP-1α	5.00	0.00	10.00	0.00	0.00	0.24	0.24
			20.00	0.00	0.00	0.62	0.62

FIE – フラクション阻害効果; EOB – Bliss 超過

【０２２６】

【表２３】

表 21. 10mg/kg の CBD および 25mg/kg の HCQ の投与に続く *in vivo* での炎症性サイトカイン放出の相乗的阻害

	IL-6	IL-12(p70)	IFN-γ	TNF-α
CBD 10 mg/kg	0.14	0.00	0.00	0.00
HCQ 25 mg/kg	0.17	0.56	0.57	0.33
予測した CBD 10 mg/kg HCQ 25 mg/kg	0.28	0.56	0.57	0.33
観測した CBD 10 mg/kg HCQ 25 mg/kg	0.40	0.79	0.72	0.46
EOB	0.12	0.24	0.15	0.14

EOB – Bliss 超過

【０２２７】

【表２４】

表 22. 10mg/kg の CBD および 100mg/kg の HCQ の投与に続く *in vivo* での炎症性サイトカイン放出の相乗的阻害

	IL-1β	IL-6	IL-12(p70)	IFN-γ	TNF-α
CBD 10 mg/kg	0.34	0.14	0.00	0.00	0.00
HCQ 100 mg/kg	0.01	0.22	0.72	0.74	0.55
予測した CBD 10 mg/kg HCQ 100 mg/kg	0.35	0.33	0.72	0.74	0.55
CBD 10 mg/kg HCQ 100 mg/kg	0.65	0.35	0.87	0.83	0.83
EOB	0.30	0.03	0.15	0.09	0.28

EOB – Bliss 超過

【０２２８】
【表２５】

表 23. 25mg/kg の CBD および 25mg/kg の HCQ の投与に続く *in vivo* での炎症性サイトカイン放出の相乗的阻害

	IL-6
CBD 25 mg/kg	0.03
HCQ 25 mg/kg	0.17
予測した CBD 25 mg/kg HCQ 25 mg/kg	0.19
CBD 25 mg/kg HCQ 25 mg/kg	0.33
EOB	0.15

EOB – Bliss 超過

【０２２９】
【表２６】

表 24. 25mg/kg の CBD および 100mg/kg の HCQ の投与に続く *in vivo* での炎症性サイトカイン放出の相乗的阻害

	IL-6
CBD 25 mg/kg	0.03
HCQ 100 mg/kg	0.22
予測した CBD 25 mg/kg HCQ 25 mg/kg	0.24
CBD 25 mg/kg HCQ 100 mg/kg	0.36
EOB	0.13

EOB – Bliss 超過

【０２３０】

【表２７】

表 25. 1mg/kg の CBD および 25mg/kg の HCQ の投与に続く肺炎症の *in vivo* モデルでの炎症性サイトカイン放出の相乗的阻害

	IL-1β	IL-6	MCP-1	TNF-α
CBD 1 mg/kg	0.03	0.15	0.07	0.23
HCQ 25 mg/kg	0.20	0.08	0.09	0.14
CBD 1 mg/kg HCQ 25 mg/kg	0.34	0.40	0.38	0.39
予測した CBD 1mg/kg HCQ 25 mg/kg	0.22	0.21	0.15	0.34
EOB	0.12	0.19	0.23	0.05

EOB – Bliss 超過

【０２３１】

【表２８】

表 26. 10mg/kg の CBD および 25mg/kg の HCQ の投与に続く肺炎症の *in vivo* モデルでの炎症性サイトカイン放出の相乗的阻害

	CXCL-1
CBD 10 mg/kg	0.14
HCQ 25 mg/kg	0.35
CBD 10 mg/kg HCQ 25 mg/kg	0.51
予測した CBD 10 mg/kg HCQ 25 mg/kg	0.44
EOB	0.06

EOB – Bliss 超過

【０２３２】

【表２９】

表 27. 肺炎症の *in vivo* モデルでの白血球数の相対的減少

	WBC	好中球
CBD 10 mg/kg	0.27	0.25
HCQ 2.5 mg/kg	0.11	0.10
CBD 10 mg/kg HCQ 2.5 mg/kg	0.32	0.30

【０２３３】

【表３０】

表 28. 大腸炎の *in vivo* モデルでの 1mg/kg の CBD および 2.5mg/kg の HCQ の相乗的活性

	MPO	便粘稠度スコア	肉眼的損傷スコア
CBD 1 mg/kg	0.34	0.17	0.10
HCQ 2.5 mg/kg	0.00	0.00	0.05
予測した CBD+HCQ	0.34	0.17	0.15
観測した CBD+HCQ	0.46	0.33	0.17
EOB	0.12	0.17	0.02

EOB – Bliss 超過

【０２３４】

【表３１】

表 29. 大腸炎の *in vivo* モデルでの 1mg/kg の CBD および 2.5mg/kg の HCQ の全大腸炎指数および結腸対体重比の相対的減少

	結腸対体重比	大腸炎指数
CBD 1 mg/kg	0.373	0.25
HCQ 2.5 mg/kg	0.287	0.27
CBD+HCQ	0.393	0.46

【０２３５】

【表３２】

表 30. 肺炎症の *in vivo* モデルでの 1mg/kg の CBD および 2.5mg/kg の HCQ の肺病変スコアの相対的減少

	病変スコアの相対的減少
CBD 1 mg/kg	0.18
HCQ 2.5 mg/kg	0.21
CBD 1 mg/kg + HCQ 2.5 mg/kg	0.31

【０２３６】

【表３３】

表 31. 肺炎症の *in vivo* モデルでの 10mg/kg の CBD および 25mg/kg の HCQ の肺病変スコアの相対的減少

	病変スコアの相対的減少
CBD 10 mg/kg	0.29
HCQ 25 mg/kg	0.37
CBD 10 mg/kg HCQ 25 mg/kg	0.46

【０２３７】

【表３４】

表 32. 関節炎の *in vivo* モデルでの疾患重症度スコアマトリクス

スコア	条件
0	正常
1	足首もしくは手首の軽度だが一定の発赤および腫脹、または影響を受けた指の数にかかわらず個々の指に限定される明らかな発赤および腫脹
2	足首または手首の中程度の発赤および腫脹
3	指を含む足全体の重度の発赤および腫脹
4	多数の関節に関与する最大限に炎症を起こした肢

【０２３８】

【表３５】

表 33. 関節炎の *in vivo* モデルでのパンヌス形成スコアリングマトリクスによる軟骨および骨の破壊

スコア	条件
0	変化なし
1	軽度の変化 - 軟骨内のパンヌス形成
2	中程度の変化 - 軟骨/軟骨下骨へのパンヌス侵襲
3	重度の変化 -軟骨下骨へのパンヌス侵襲

【０２３９】

【表３６】

表 34. 関節炎の *in vivo* モデルでの単核細胞浸潤スコアリングマトリクス

スコア	条件
0	浸潤なし
1	軽度の浸潤
2	中程度の浸潤
3	重度の浸潤

【０２４０】

【表３７】

表 35.関節炎の *in vivo* モデルでの 1mg/kg の CBD および 2.5mg/kg の HCQ の相乗的活性

	臨床スコア第 24 日	足容積第 24 日	パンヌススコア	全組織学スコア
CBD	0.21	0.04	0.07	0.11
HCQ	0.18	0.04	0.07	0.15
予測した CBD + HCQ	0.35	0.07	0.13	0.24
観測した CBD + HCQ	0.40	0.34	0.43	0.28
EOB	0.05	0.26	0.30	0.03

EOB – Bliss 超過

【０２４１】

【表３８】

表 36. 関節炎の *in vivo* モデルでの 1mg/kg の CBD および 2.5mg/kg の HCQ の血清サイトカインレベルの相対的減少

	IL-1β	IL-6
CBD	0.31	0.50
HCQ	0.37	0.51
CBD + HCQ	0.25	0.36

【０２４２】

【表３９】

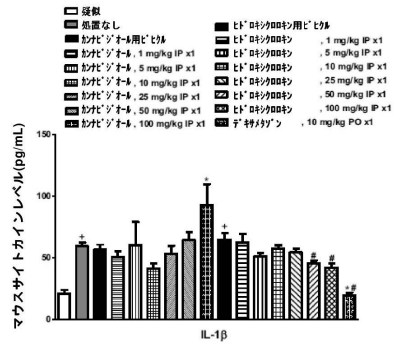
表 37. 関節炎の *in vivo* モデルでの疾患重症度の軽減における高用量 HCQ と 1mg/kg の CBD と組み合わせた低用量 HCQ との比較

	HCQ 25 mg/kg	CBD 1mg/kg + HCQ 2.5 mg/kg
臨床スコア第 24 日	0.21	0.40
臨床スコア第 30 日	0.26	0.31
足容積第 24 日	0.10	0.34
足容積第 30 日	0.20	0.23
パンヌススコア	0.28	0.43
単核細胞浸潤	0.24	0.15
全組織学スコア	0.26	0.28
IL-1B	0.25	0.39
IL-6	0.36	0.72

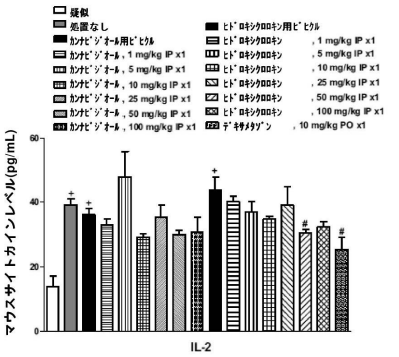
【図面】

【図１－１】

A

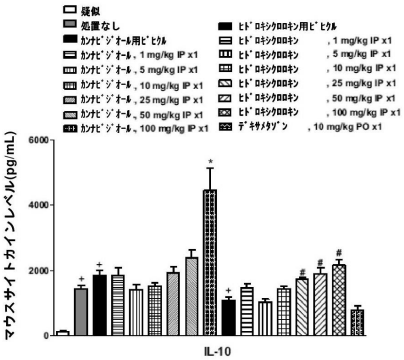


B

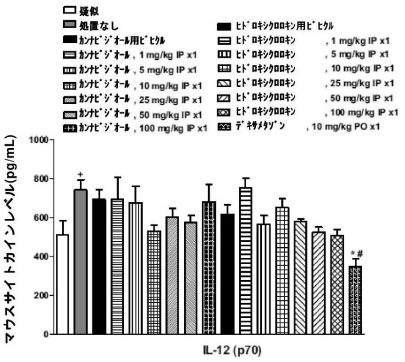


【図１－２】

C

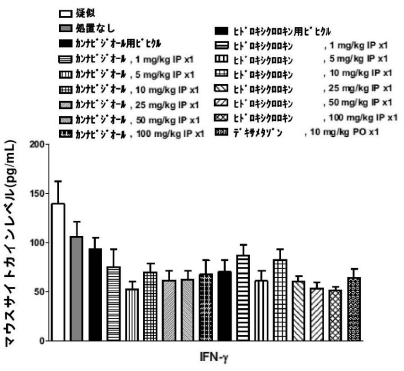


D

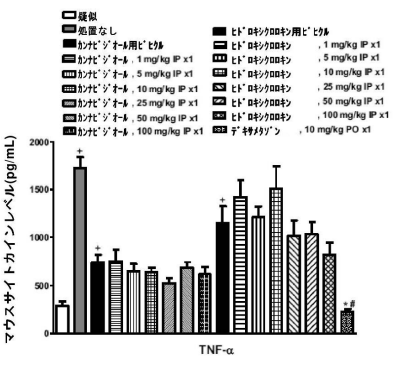


【図１－３】

E

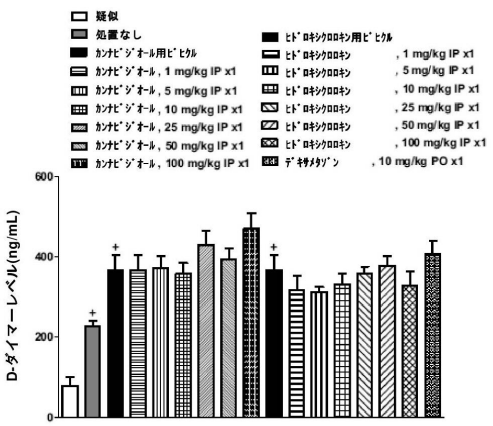


F

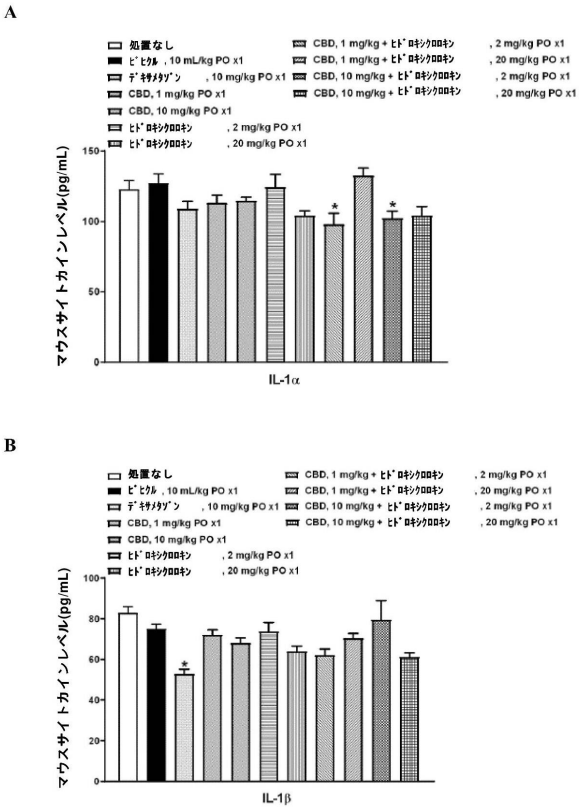


【図１－４】

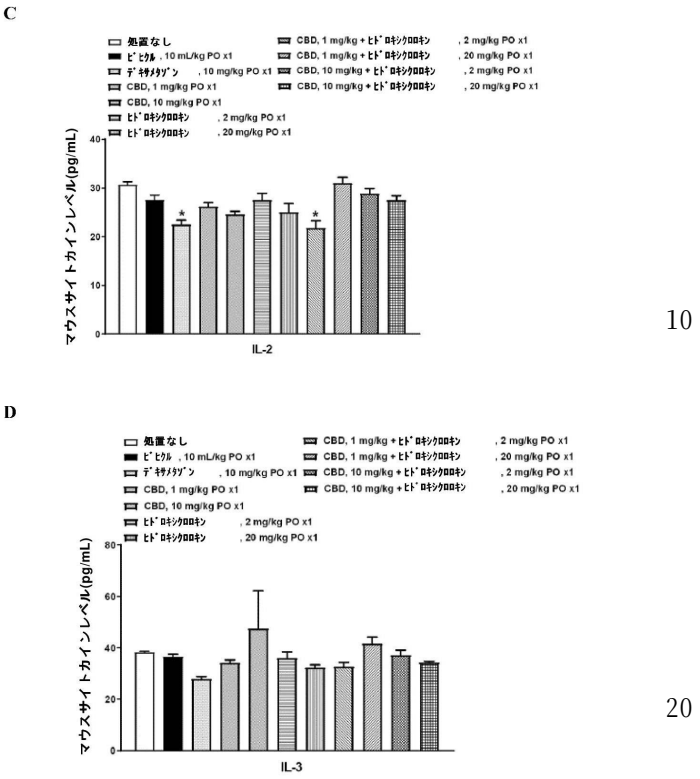
G



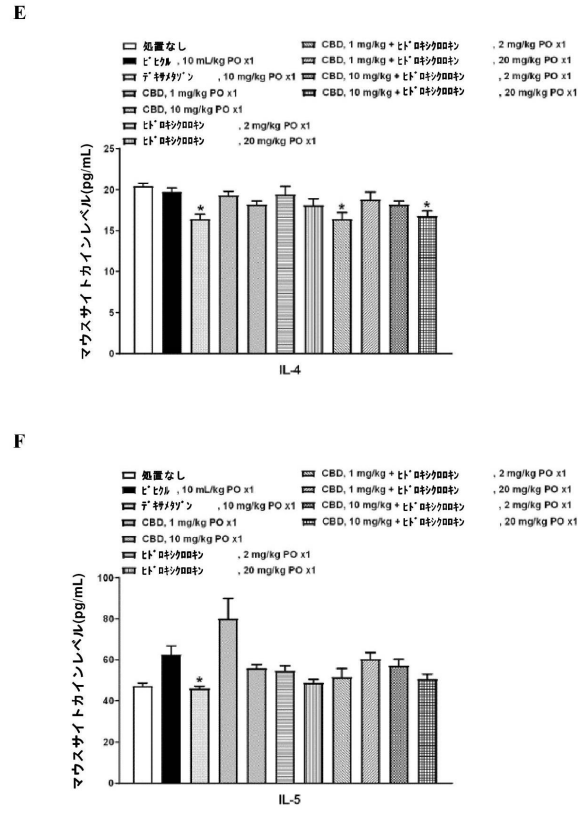
【図２－１】



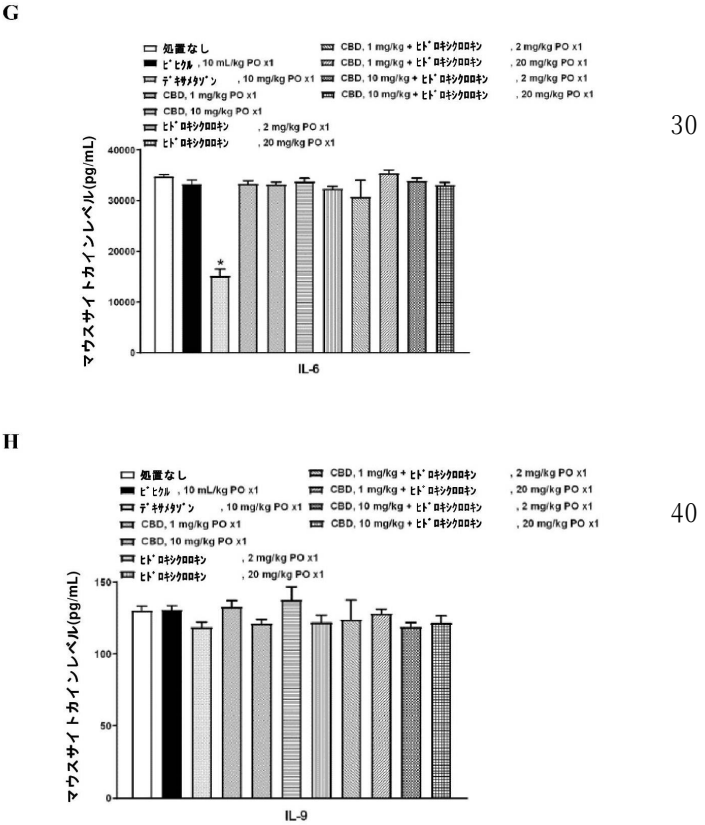
【図２－２】



【図２－３】

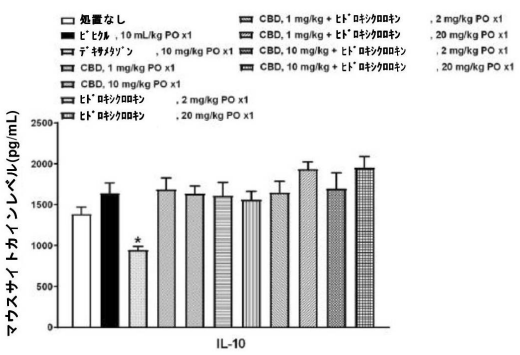


【図２－４】

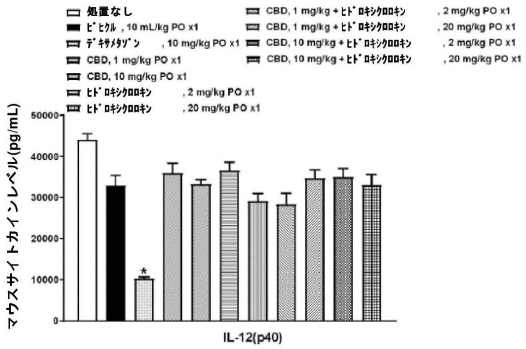


【図２－５】

I

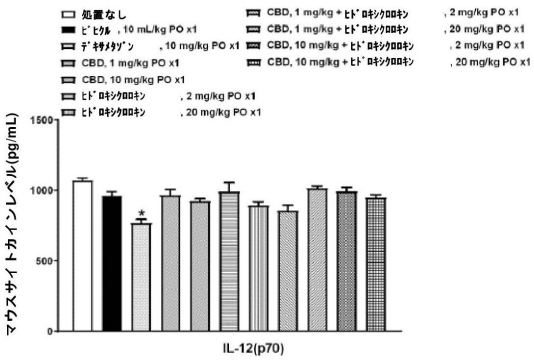


J

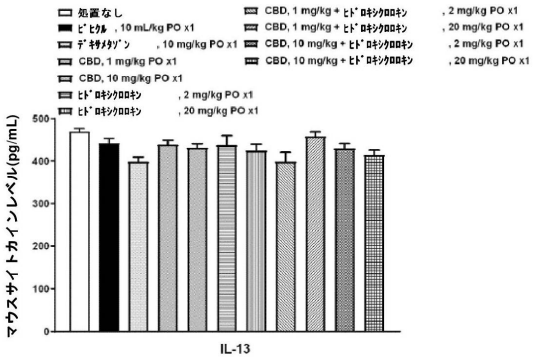


【図２－６】

K

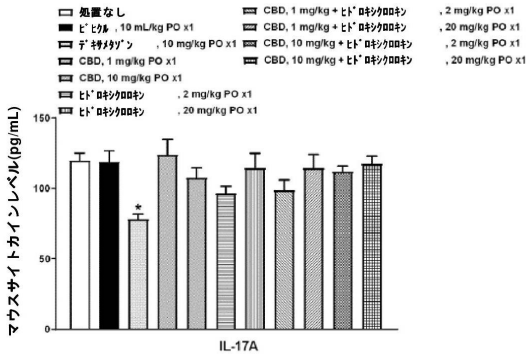


L

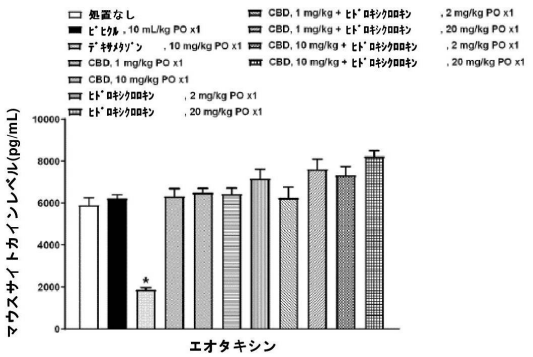


【図２－７】

M

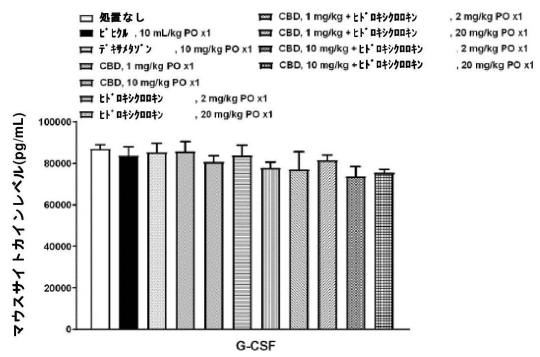


N

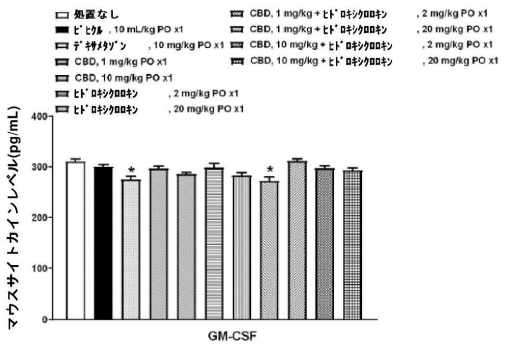


【図２－８】

O

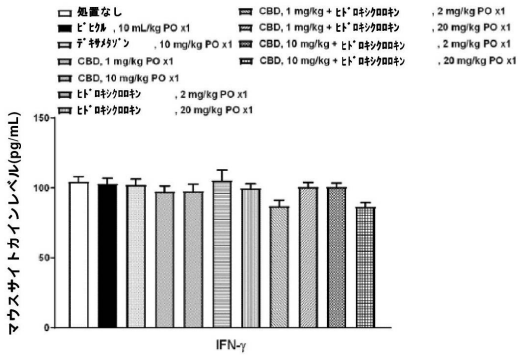


P

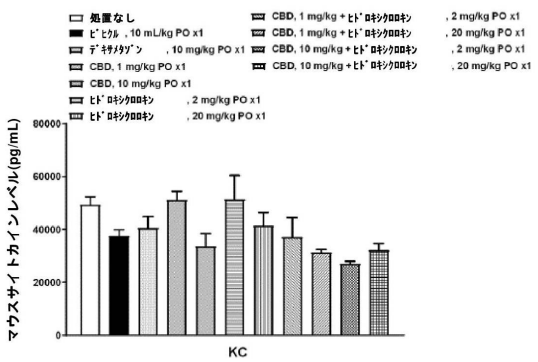


【図２－９】

Q

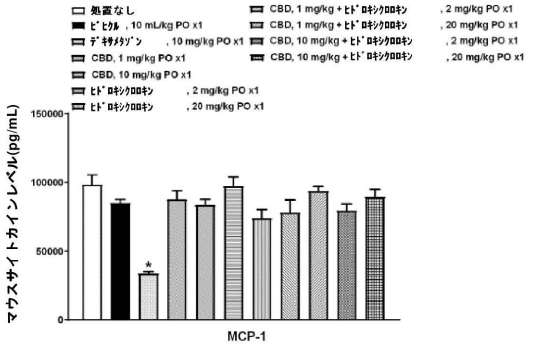


R

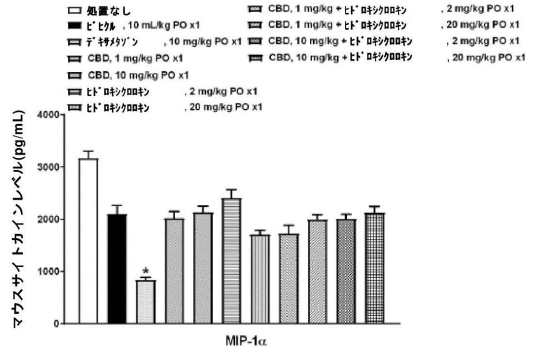


【図２－１０】

S

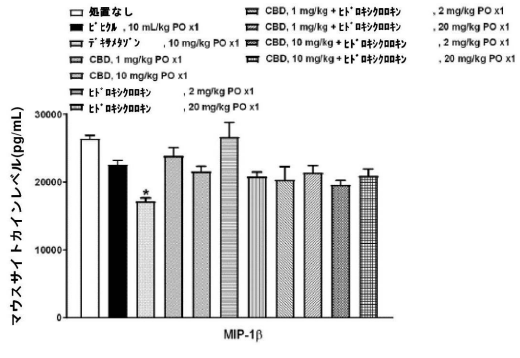


T

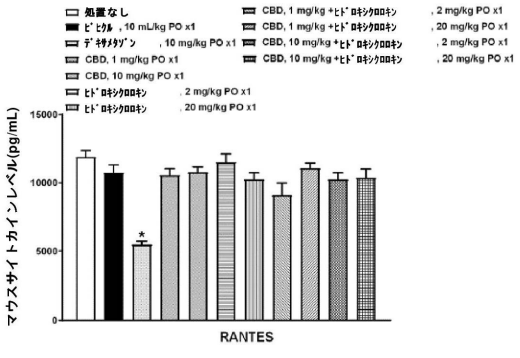


【図２－１１】

U

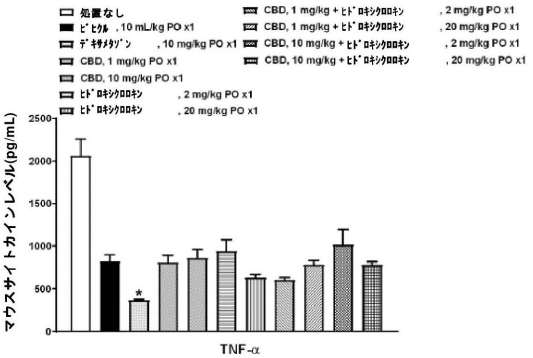


V



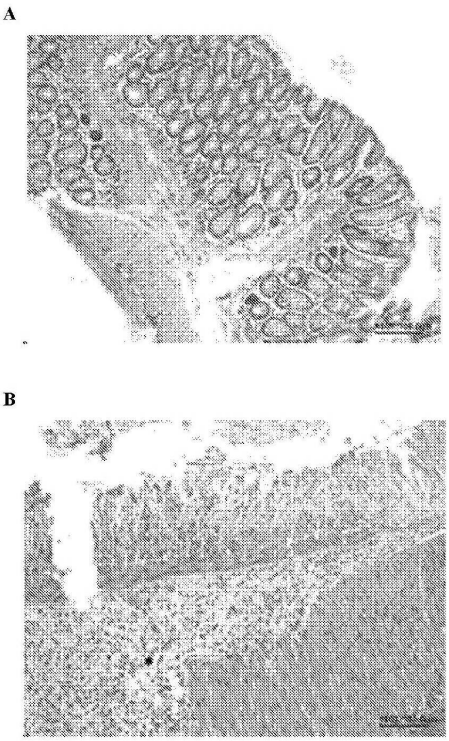
【図２－１２】

W



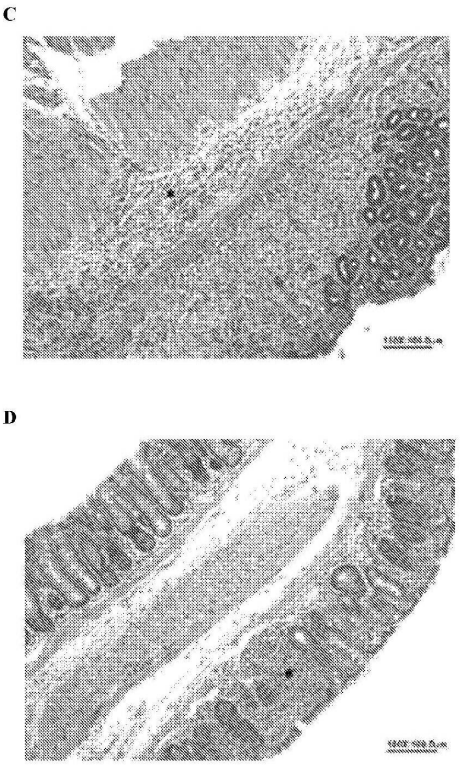
【図３－１】

FIGURE 3



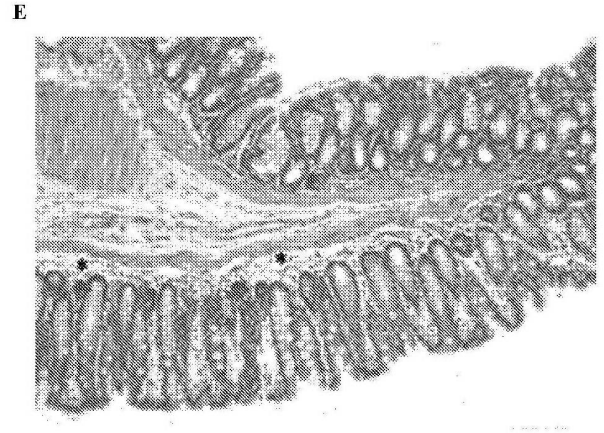
【図３－２】

FIGURE 3 (continued)

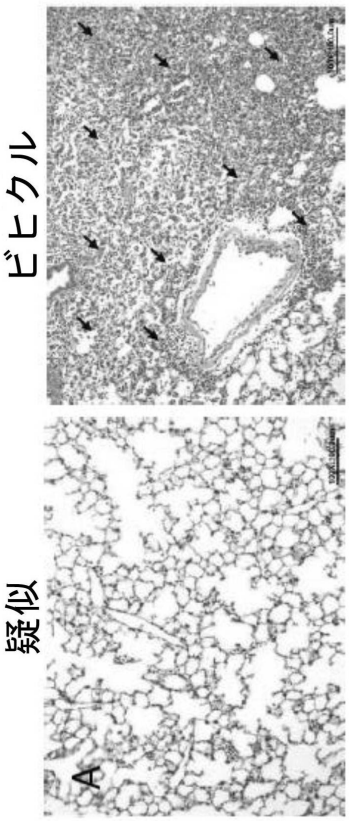


【図３－３】

FIGURE 3 (continued)

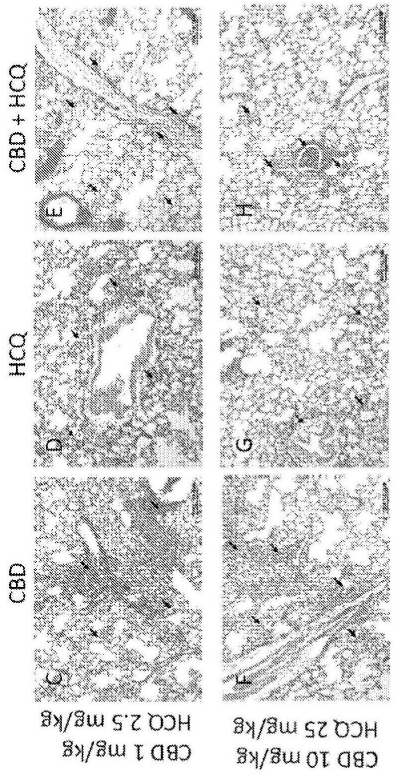


【図４－１】

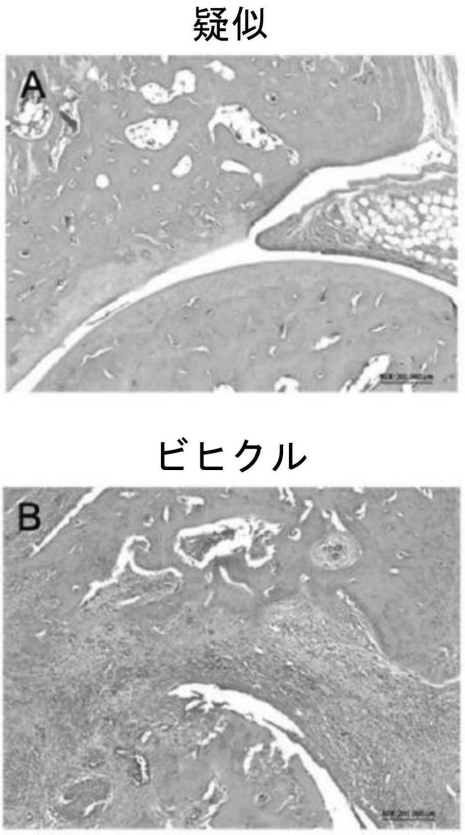


【図４－２】

FIGURE 4 (continued)

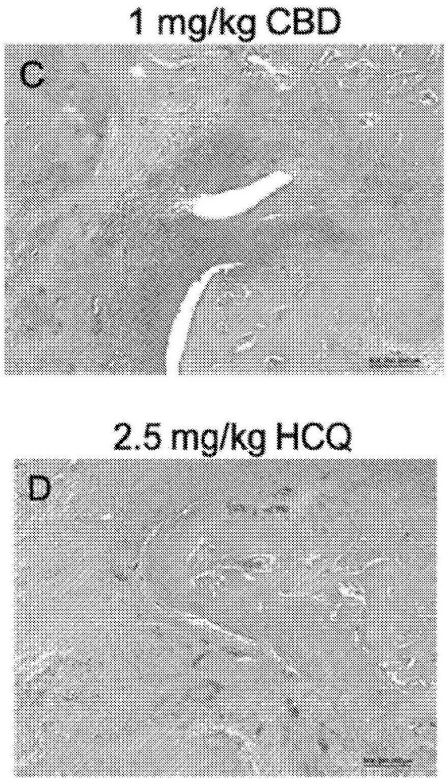


【図５－１】



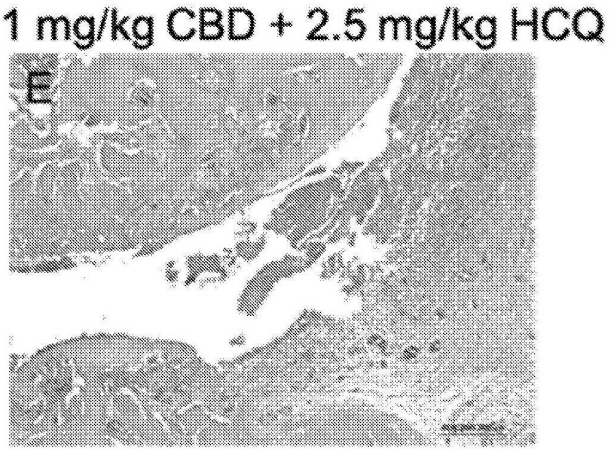
【図５－２】

FIGURE 5 (continued)



【図５－３】

FIGURE 5 (continued)



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2021/050226

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/05 (2006.01) A61K 31/4706 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01) A61P 11/08 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)

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)

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)

PATENW (EPOQUE); CAPLUS, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS (STN); Keywords: IHL-675A, cannabidiol, CBD, 13956-29-1, epidiolex, hydroxychloroquine, plaquenil, plaqenuil, HCQ, 118-42-3, WIN-1258, WIN-1258-2, oxichloroquine, oxychloroquine, oxychlorochine, oxychlorochine, inflammation, IBD, arthritis, chronic obstructive pulmonary disease, COPD, asthma, bronchitis, cystic fibrosis, acute respiratory distress syndrome, ARDS, immune, pain, gout, fibromyalgia, endometriosis, alcoholic liver, psoriasis, dermatitis, lupus, bronchiectasis, sarcoidosis, and like terms

U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov; Keywords: cannabidiol hydroxychloroquine, CBD HCQ

Patentscope, AUSPAT, NOSE, INTESS databases: Inventor and Applicant name searches – INCANNEX; Latham; Agarwal; Bleakley

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C [X] 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 application or patent 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
24 May 2021	24 May 2021
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au	**Authorised officer** Michael Grieve AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262832267

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/AU2021/050226
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SZEFLER, S.J. "Anti-inflammatory drugs in the treatment of allergic disease" The Medical Clinics of North America (1992) Vol.76 No.4, pages 953 to 975 See pages 953, 955, 969	26 and 27
A	See pages 953, 955, 969	1 to 25 and 28
Y	ATALAY, S. et al. "Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol" Antioxidants (January 2020) Vol.9 No.1, pages 1 to 20 See whole document	26 and 27
A	See whole document	1 to 25 and 28
Y	WO 1999/052524 A1 (THE MATHILDA & TERENCE KENNEDY INSTITUTE OF RHEUMATOLOGY et al.) 21 October 1999 See Claims 5, 7, 8; Examples 3 to 5 and 9	26 and 27
A	See Claims 5, 7, 8; Examples 3 to 5 and 9	1 to 25 and 28
X	US 2020/0009078 A1 (TRUETIVA, INC.) 09 January 2020 See Claims 1, 3, 11 to 13, 15; paragraph [0051]	26 and 27
A	See Claims 1, 3, 11 to 13, 15; paragraph [0051]	1 to 25 and 28

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/AU2021/050226

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
WO 1999/052524 A1	21 October 1999	WO 9952524 A1	21 Oct 1999
		AU 3436199 A	01 Nov 1999
		AU 757945 B2	13 Mar 2003
		CA 2328368 A1	21 Oct 1999
		EP 1071417 A1	31 Jan 2001
		EP 1071417 B1	09 Feb 2005
		JP 2002511411 A	16 Apr 2002
		US 6410588 B1	25 Jun 2002
US 2020/0009078 A1	09 January 2020	US 2020009078 A1	09 Jan 2020
		AU 2020298635 A1	28 Jan 2021
		CA 3105390 A1	07 Jan 2021
		US 2020009077 A1	09 Jan 2020
		WO 2021003488 A1	07 Jan 2021

End of Annex

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

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）
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	
A61P	*31/04*	*(2006.01)*	A61P	31/04		
A61P	*31/10*	*(2006.01)*	A61P	31/10		
A61P	*31/12*	*(2006.01)*	A61P	31/12		
A61K	*31/47*	*(2006.01)*	A61K	31/47		

(32)優先日　令和2年11月2日(2020.11.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
オーストラリア(AU)
(31)優先権主張番号　2020904264
(32)優先日　令和2年11月18日(2020.11.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
オーストラリア(AU)
(31)優先権主張番号　2021900241
(32)優先日　令和3年2月3日(2021.2.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
オーストラリア(AU)
(31)優先権主張番号　2021900324
(32)優先日　令和3年2月10日(2021.2.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
オーストラリア(AU)
(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

ハイバリー・ロード ２６
(72)発明者　アガーワル，スダンシュ
オーストラリア国 ３１４２ ビクトリア，トゥーラック，ブルックビル・ロード ５／２
(72)発明者　ブリークレイ，マーク・ロバート
オーストラリア国 ３７５２ ビクトリア，サウス・モラング，セント・マーティンズ・プレイス ３

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 BC28 MA02 MA04 MA52 NA05 NA14 ZA59 ZA68 ZA96 ZB11 ZB32 ZB33 ZB35 ZC75
4C206　AA01 AA02 CA19 KA01 MA02 MA04 MA72 NA05 NA14 ZA59 ZA68 ZA96 ZB11 ZB32 ZB33 ZB35 ZC75