

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-1314

(P2010-1314A)

(43) 公開日 平成22年1月7日(2010.1.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/711 (2006.01)	A 6 1 K 31/711	4 C 0 8 4
A 6 1 K 35/74 (2006.01)	A 6 1 K 35/74 B	4 C 0 8 6
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	4 C 0 8 7
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 有 請求項の数 3 O L (全 10 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-230708 (P2009-230708)	(71) 出願人	503082723
(22) 出願日	平成21年10月2日 (2009.10.2)		バイオニケ ライフ サイエンスーズ インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2000-586369 (P2000-586369) の分割		カナダ ケー8エヌ 5ジェイ2 オンタリオ ベルビール ダンダス ストリート
原出願日	平成11年12月3日 (1999.12.3)		イー. 231
(31) 優先権主張番号	60/110,943	(74) 代理人	100100549
(32) 優先日	平成10年12月4日 (1998.12.4)		弁理士 川口 嘉之
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100090516
			弁理士 松倉 秀実
		(74) 代理人	100106622
			弁理士 和久田 純一
		(74) 代理人	100089244
			弁理士 遠山 勉
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 炎症の治療法

(57) 【要約】

【課題】有害な副作用を起こすことなく炎症を緩和する新規の治療薬を提供することを課題とする。

【解決手段】マイコバクテリウム・フレイ (Mycobacterium phlei) 細胞壁上に保持され複合体化されたマイコバクテリウム・フレイ-DNA及び薬学的に許容可能なキャリアを含む、動物における炎症の治療又は予防のための組成物。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

マイコバクテリウム・フレイ (*Mycobacterium phlei*) 細胞壁上に保持され複合体化されたマイコバクテリウム・フレイ-DNA 及び薬学的に許容可能なキャリアを含む、動物における炎症の治療又は予防のための組成物。

【請求項 2】

IL-10 を誘導することにより、動物における炎症の治療又は予防に効果を発揮することを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記薬学的に許容可能なキャリアは液体キャリアおよび固体キャリアからなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の組成物。 10

【請求項 4】

マイコバクテリウム・フレイ細胞壁上に保持され複合体化されたマイコバクテリウム・フレイ-DNA 及び薬学的に許容可能なキャリアを用いることを特徴とする、動物において炎症を治療又は予防する薬剤の製造方法。

【請求項 5】

前記薬剤は、IL-10 の合成を誘導することにより動物における炎症の治療又は予防に効果を発揮する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記薬学的に許容可能なキャリアは、液体キャリアおよび固体キャリアからなる群から選択される、請求項 4 又は 5 に記載の方法。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願についてのクロスリファレンス)

本出願は、1998 年 12 月 4 日に提出された、米国仮出願第 60/110,943 号に対して優先権を主張する。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、動物の炎症治療に有効であるマイコバクテリア細胞壁 (BCG) 上に保持及び複合体化されたマイコバクテリアデオキシリボ核酸 (B-DNA) に関する。より詳細には、本発明は、動物の炎症治療に有効である *Mycobacterium phlei* 細胞壁 (MCC) 上に保持及び複合体化された *Mycobacterium phlei* (*M. phlei*) デオキシリボ核酸 (M-DNA) に関する。 30

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

炎症は、組織損傷によって引き起こされる複雑な過程である。炎症は損傷および感染に対する防御反応として発症するが、一定の症例 (免疫媒介性炎症、変形性関節症、慢性関節リウマチ、糸球体腎炎、膀胱炎、および大腸炎などが含まれるが、これらに限定されない) ではその炎症自体が問題となる。これらの症例では、炎症反応は持続し、抗炎症剤 (アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬、およびコルチゾンなど)、の投与によって一時的に緩和することしかできない。これらの薬物は、炎症の薬理学的メディエーターの同化作用および活性化に関連する代謝経路に対して作用する。しかし、これらの抗炎症剤は、多数の望ましくない副作用を有し、一定の個体では耐容性を示すことができない。 40

【0004】

したがって、有害な副作用を起こすことなく炎症を緩和する新規の治療薬がなお必要とされている。さらに、このような治療薬は、調製が簡単で比較的安価であるべきであり、その活性は調製物に共通して再現性があるべきであり、その活性は長期間安定であるべきであり、その抗炎症効果は最小中毒量で行われるべきである。 50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

(発明の概要)

本発明は、炎症を有する動物の炎症治療に有効であるマイコバクテリア細胞壁（BCC）上に保持及び複合体化されたマイコバクテリアデオキシリボ核酸（B-DNA）を提供することによって前述の必要性を満たす。より詳細には、本発明は、炎症を有する動物の炎症治療に有効である *Mycobacterium phlei* 細胞壁（MCC）上に保持及び複合体化された *Mycobacterium phlei*（*M. phlei*）デオキシリボ核酸（M-DNA）を提供する。

10

【課題を解決するための手段】

【0006】

MCCは、調製が簡単で比較的安価であり、その活性は調製物に共通して再現性があり、治療において長期間安定しており、反復投与の場合にも副作用を最小にする投薬計画で有効である。

【0007】

MCCを調製するために、*M. phlei*を液体培地で増殖させて回収する。*M. phlei*を破壊し、破壊した*M. phlei*の固体成分を遠心沈降で回収する。固体成分を脱タンパク、脱脂、および洗浄する。無DNAアーゼ試薬を使用して調製の際のM-DNAの分解を最小にする。

20

【0008】

MCCおよび薬学的に許容可能なキャリアを含む組成物を、ヒトを含む動物の炎症の予防、緩和、および排除有効量で投与する。予想外で驚くべきMCCの炎症緩和能力は、MCC自体の副作用が最小である上に、医学分野に長い間存在する実現されていない切実な必要性に対応し、ヒトを含む動物に重要な利点を与える。

【0009】

したがって、本発明の目的は、炎症を有する動物の炎症の治療に有効な組成物および方法を提供することにある。

【0010】

本発明の別の目的は、炎症を有する動物の炎症の緩和に有効な組成物および方法を提供することにある。

30

【0011】

本発明の別の目的は、動物の炎症の予防に有効な組成物および方法を提供することにある。

【0012】

本発明の別の目的は、炎症を有する動物の炎症の排除に有効な組成物および方法を提供することにある。

【0013】

本発明の別の目的は、動物のIL-10合成の刺激に有効な組成物および方法を提供することにある。

40

【0014】

本発明の別の目的は、免疫媒介性炎症を有する動物の免疫媒介性炎症の緩和に有効な組成物および方法を提供することにある。

【0015】

本発明の別の目的は、変形性関節症を有する動物の変形性関節症による炎症の緩和に有効な組成物および方法を提供することにある。

【0016】

本発明の別の目的は、慢性関節リウマチを有する動物の慢性関節リウマチによる炎症の緩和に有効な組成物および方法を提供することにある。

【0017】

50

本発明の別の目的は、糸球体腎炎を有する動物の糸球体腎炎による炎症の緩和に有効な組成物および方法を提供することにある。

【0018】

本発明の別の目的は、大腸炎を有する動物の大腸炎による炎症の緩和に有効な組成物および方法を提供することにある。

【0019】

本発明の別の目的は、膀胱炎を有する動物の膀胱炎による炎症の緩和に有効な組成物および方法を提供することにある。

【0020】

本発明の別の目的は、大量に調製することができる組成物を提供することにある。

10

【0021】

本発明の別の目的は、比較的安価で調製される組成物を提供することにある。

【0022】

本発明の別の目的は、長期間安定である組成物を提供することにある。

【0023】

本発明の別の目的は、長期間その効力が持続する組成物を提供することにある。

【0024】

本発明のこれらおよび他の目的、特徴、および利点は、以下に開示される実施形態の詳細な説明および添付の特許請求の範囲を検討することによって明らかとなろう。

【図面の簡単な説明】

20

【0025】

【図1】カラゲナンの注射から0、24、48、72、および96時間後のマウス足蹠体積に対する、MCCの静脈内、腹腔内、経口、および皮下投与の効果を示す図である。結果は、群あたり8匹のマウスについての平均±SD（垂直の線）である。

【図2】カラゲナン注射から48時間後のマウス足蹠体積に対する、MCCの静脈内、腹腔内、経口、および皮下投与の効果を示す図である。結果は、群あたり8匹のマウスについての平均±SD（垂直の線）である。

【図3】投与から0、3、6、および24時間後のTNF α およびIL-10合成に対する、MCCの腹腔内投与の効果を示す図である。結果は、群あたり4匹のマウスについての平均±SD（垂直の線）である。

30

【図4】投与から6時間後のIL-10合成に対する、MCCの腹腔内、静脈内、および経口投与の効果を示す図である。結果は、群あたり4匹のマウスについての平均±SD（垂直の線）である。

【発明を実施するための形態】

【0026】

（発明の詳細な説明）

本発明は、炎症を有する動物の炎症治療に有効であるマイコバクテリア細胞壁（BCC）上に保持及び複合体化されたマイコバクテリアDNA（B-DNA）を含む。より詳細には、本発明は、炎症を有する動物の炎症治療に有効であるM. phlei細胞壁（MCC）上に保持及び複合体化されたM. phlei DNA（M-DNA）を含む。本発明は、さらに、動物の炎症の予防法および炎症を有する動物の炎症の治療法を含む。

40

【0027】

本明細書中で使用される、「治療する」は、炎症の体積、痛み、または拡大の減少をいう。MCCの抗炎症活性の増加法には、M. phlei細胞壁（MCC）上に保持及び複合体化されたM-DNAの化学的に付加されるか生物工学的に増幅された刺激配列または高次構造、およびMCCの天然または合成キャリアへの複合体化が含まれるが、これらに限定されない。

【0028】

薬学的に許容可能なキャリア（液体キャリアおよび固体キャリアが含まれるが、これらに限定されない）中にMCCを投与する。液体キャリアは、水性キャリア、非水性キャリア

50

またはその両方であって、水性懸濁液、油乳濁液、水入り油乳濁液 (water in oil emulsions)、水入り油入り水乳濁液 (water-in-oil-in-water emulsions)、部位特異的乳濁液、長期耐性乳濁液、粘着性乳濁液、マイクロエマルジョン、ナノエマルジョン、およびリポソームが含まれるが、これらに限定されない。固体キャリアは、生物学的キャリア、化学的キャリア、またはその両方であって、マイクロ粒子、ナノ粒子、ミクロスフェア、ナノスフェア、ミニポンプ、微生物細胞壁抽出物、およびMCCの徐放が可能な生分解性または非生分解性の天然または合成ポリマーを含むがこれらに限定されない。このようなポリマーを、送達を必要とする付近に移植することができる。ポリマーおよびその使用は、例えば、Bremet al. (J. Neurosurg. 74: 441~446、1991) に記載されている。

10

【0029】

好ましい水性キャリアには、無DNアーゼ水、無DNアーゼ生理食塩水、および生理学的に許容可能な無DNアーゼ緩衝液が含まれるが、これらに限定されない。好ましい非水性キャリアには、鉱物油または中性油 (ジグリセリド、トリグリセリド、リン脂質、脂質、油 (多価不飽和脂肪酸と飽和脂肪酸との適切な混合物を含む)、およびその混合物が含まれるがこれらに限定されない) が含まれるが、これらに限定されない。例として、大豆油、カノーラ油、パーム油、オリーブ油、およびマイグリオール (脂肪酸の炭素数が12個と22個との間であり、脂肪酸は飽和でも不飽和でもよい) が含まれるが、これらに限定されない。任意選択的に、荷電脂質またはリン脂質を中性油に懸濁させることができる。

【0030】

例として、MCCを無DNアーゼ滅菌水に懸濁させ、20%出力で5分間超音波処理する (Model W-385 Sonicator, Heat Systems-Ultrasonics Inc.)。任意選択的に、超音波処理したM-DNAを、1流動あたり15,000~30,000 psiでの微量流動化 (microfluidization) によって均質化し (Model M-110Y, Microfluidics, Newton, MA)、オートクレーブ済み蓋付きボトルに移して4℃で保存する。任意選択的に、MCC懸濁液またはM-DNAを、非イオン性またはイオン性ポリマー (ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート (Tween) またはヒアルロン酸など) の添加によって安定化させることができる。

20

【0031】

例として、無DNアーゼホスファチジルコリンを20mlのトリグリセリドに対して1gのリン脂質の比で無DNアーゼトリグリセリド大豆油に添加し、50~60℃に穏やかに加熱して溶解させる。数グラムのMCCを乾燥したオートクレーブ済みコンテナに加え、リン脂質-トリグリセリド溶液を20ml/gのMCC濃度で添加する。懸濁液を、20℃で60分間インキュベートし、1Lの無DNアーゼPBSあたり20mlのMCC懸濁液の比で、無DNアーゼPBSと混合する。混合物を、20%出力で5分間超音波処理する (Model W-385 Sonicator, Heat Systems-Ultrasonics Inc.)。任意選択的に、超音波処理したMCC混合物を、1流動あたり15,000~30,000 psiでの微量流動化によって均質化し (Model M-110Y, Microfluidics)、オートクレーブ済み蓋付きボトルに移して4℃で保存する。

30

40

【0032】

投与あたりのMCCの投与量、投与回数、および投薬計画は、炎症の型、炎症の重症度、炎症の位置、および他の臨床因子 (患者の体格、重量および体調ならびに投与経路など) に依存し、これらを、過度の実験を行わずに標準的な臨床技術を使用して医師が決定することができる。さらに、任意選択的に、in vitroアッセイを用いてMCC投与の至適範囲の同定を援助することができる。

【0033】

好ましくは、MCCの投与量は、約0.00001~100mg/kg/投与、より好ましくは約0.0001~50mg/kg/投与、最も好ましくは約0.001~20mg

50

／k g／投与である。好ましくは、M C C中のM－D N A含有量は、約0．0 0 1と9 0 m g／1 0 0 m g乾燥M C Cとの間、より好ましくは約0．0 1と4 0 m g／1 0 0 m g乾燥M C Cとの間、最も好ましくは約0．1と3 0 m g／1 0 0 m g乾燥M C Cとの間である。また、M C C中のタンパク質含有量は、約2 0 m g／1 0 0 m g乾燥M C C未満であり、抽出可能なM－D N Aは少なくともM C C乾燥重量の約4．5 %であることが好ましい。

【0 0 3 4】

投与経路には、経口、局所、皮下（subcutaneous）、経皮、皮下（subdermal）、筋肉内、腹腔内、膀胱内、動脈内、関節内、静脈内、皮内、頭蓋内、炎症内、眼内、肺内、脊髄内、体腔内の位置、鼻吸入、肺吸入、皮膚への圧痕、およびエレクトロコーポレーション（electrocorporation）が含まれるが、これらに限定されない。投与経路に依存して、投与あたりの体積は、好ましくは約0．0 0 0 1 m l～約1 0 0 m l／投与、より好ましくは約0．0 0 1 m l～約6 0 m l／投与、最も好ましくは約0．0 1 m l～約4 0 m l／投与である。

10

【0 0 3 5】

以下の実施例は、本発明をさらに例示するために役立つが、しかし同時に本発明を限定しない。それに対して、本手段は本発明の精神および／または添付の特許請求の範囲の範囲を逸脱することなく他の実施形態、修正形態、およびその等価物に変更することができ、これらは本明細書中の説明を通読後に当業者が示唆されるであろうことが明確に理解される。

20

【実施例】

【0 0 3 6】

実施例 1

M C Cの調製

国際特許出願 P C T／C A 9 8／0 0 7 4 4（本明細書中で参考として援用される）に記載のように、M C CをM．p h l e iから調製した。

【0 0 3 7】

簡単に述べれば、M C Cを調製するために、M．p h l e iを液体培地中で増殖させて回収した。M．p h l e iを破壊し、破壊したM．p h l e iの固体成分を遠心沈降で回収する。固体成分を、無D Nアーゼトリプシンおよび無D Nアーゼプロナーゼでの脱タンパク、無D Nアーゼ尿素および無D Nアーゼフェノールでの脱脂、および無D Nアーゼ水での洗浄によって改変する。

30

【0 0 3 8】

M C C調製で使用した全ての試薬は、D N Aの保存を向上させるものを選択した。別記しない限り、M C Cを無D Nアーゼ水または薬学的に許容可能な無D Nアーゼ緩衝液中に再懸濁し、超音波処理によって乳化した。L i m u l u s変形細胞溶菌液Q C L－1 0 0 0キット（B i o W h i t t a k e r、W a l k e r s v i l l e、M D）を用いて同定したところ、M C Cはエンドトキシンを含まなかった。

【0 0 3 9】

実施例 2

M．p h l e i以外のマイコバクテリア種由来のB C Cの調製

実施例 1のように、B C Cを、マイコバクテリア種（M．v a c c a e、M．c h e l o n e i、M．s m e g m a t i s、M．t e r r a e、M．d u v a l i i、M．t u b e c u l o s i s、M．b o v i s B C G、M．a v i u m、M．S z u l g a i、M．s c r o f u l a c e u m、M．x e n o p i、M．k a n s a i i、M．g a s t r、M．f o r t u i t o u s、およびM．a s i a t i c u mが含まれるが、これらに限定されない）から調製した。

40

【0 0 4 0】

実施例 3

M C Cの投与および炎症の誘導

50

6.7 mg kg⁻¹ MCCの生理食塩水溶液（実験区）または生理食塩水（コントロール）を、雌CD-1マウス（Charles River、Saint Constant、Quebec、Canada）に以下のように投与した：静脈内投与（0.2 ml）、腹腔内投与（1.0 ml）、後足蹠への皮下投与（0.05 ml）、および摂食用ニードルでの経口投与（0.2 ml）。2時間後、最終体積0.05 mlの1%カラゲナン溶液（Sigma-Aldrich、Mississauga、Ontario、Canada）を、各マウスの後足蹠に注射して炎症を起こさせた。足蹠の腫れをカラゲナン注射から0、3、24、48、72、および96時間後に水置換の測定によって定量した（Filion et al., British Journal of Pharmacology, 122:551~557, 1997）。

10

【0041】

実施例4

MCCの抗炎症効果

カラゲナンで誘導した炎症は、3時間後に検出され、48時間後にピークとなり、72時間後に減少した。MCCの静脈内投与および経口投与は共に、カラゲナン注射から3時間以内に足蹠の炎症（体積）を有意に緩和させた。MCCの静脈内投与（58%緩和）および経口投与（57%緩和）からどちらも48時間後に炎症が最も緩和し、少なくとも72時間持続した（図1および図2）。

【0042】

後足蹠へのカラゲナン注射の2時間前の同後足蹠へのMCCの皮下投与もまた炎症を緩和させた。しかし、これは、カラゲナン注射から24時間後までは明らかではなかった。最大炎症緩和は、40%であり、これは48時間後に認められた（図1および図2）。

20

【0043】

MCCの腹腔内投与による48時間後の炎症の緩和は最小であり、72時間まで実験マウスとコントロールマウスとの間に足蹠体積の相違は認められなかった（図1および図2）。

【0044】

実施例5

MCCによるIL-10誘導

MCCのIL-10およびTNF α 合成誘導能力を評価した。IL-10は、抗炎症性サイトカインである（Isomake et al., Annals of Medicine, 29:499~507, 1997）。TNF α は、炎症誘発性サイトカインである（Shanley et al., Molecular Medicine Today, 1:40~45, 1995）。

30

【0045】

4匹のマウスからなる群に、それぞれ、0.2 mlの6.7 mg kg⁻¹ MCC生理食塩水溶液の静脈内投与（実験区）、1.0 mlの6.7 mg kg⁻¹または50 mg kg⁻¹ MCC生理食塩水溶液の腹腔内投与（実験区）、0.2 mlの6.7 mg kg⁻¹ MCC生理食塩水溶液の経口投与（実験区）、または生理食塩水（コントロール）を行った。マウスの尾静脈から採血し、適切なELISAキット（BioSource、Camarillo, CA）を用いて、MCC投与から0、3、6、および／または24時間後の血清中のIL-10およびTNF α を定量した。

40

【0046】

50 mg kg⁻¹ MCCを腹腔内投与したマウスは、6時間後にピークとなる抗炎症性サイトカインIL-10の有意な増加が認められたが、炎症誘発性サイトカインTNF α の有意な増加は認められなかった（図3）。6.7 mg kg⁻¹ MCCを腹腔内投与または静脈内投与したマウスは、6時間後にIL-10合成の最小増加が認められたが、6.7 mg kg⁻¹ MCCを経口投与したマウスでは6時間後にIL-10合成の有意な増加が認められた（図4）。

【0047】

50

実施例 6

変形性関節症のMCC治療

衰弱した10人の変形性関節症患者に、MCCを1週間に2回4週間静脈投与した。10人中8人の患者に、痛みの有意な緩和および日常的な仕事を行う能力の有意な向上が認められた。

【0048】

実施例 7

大腸炎のMCC治療

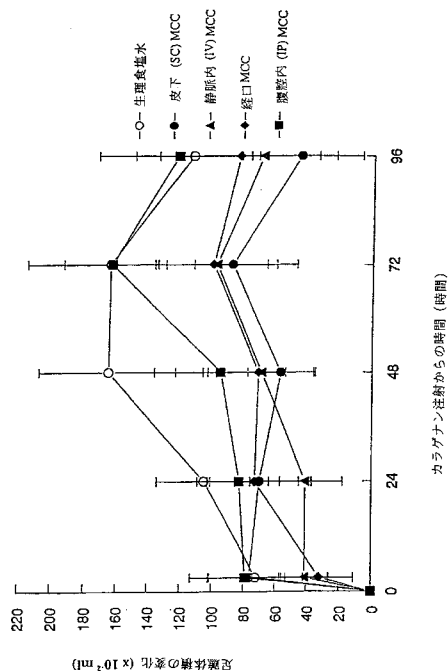
15人の大腸炎患者を、3つの群に分けた。群1の患者に生理食塩水、群2の患者にコルチゾン、群3患者にMCCを1日に1回60日間経口投与した。30日後、群1の患者では、症状の緩和は報告されなかった。群2の患者では、大腸炎の症状の緩和が報告されたが、コルチゾンの副作用を訴えた。群3の患者では、いかなる副作用の訴えもなく大腸炎の症状の緩和が報告された。

【0049】

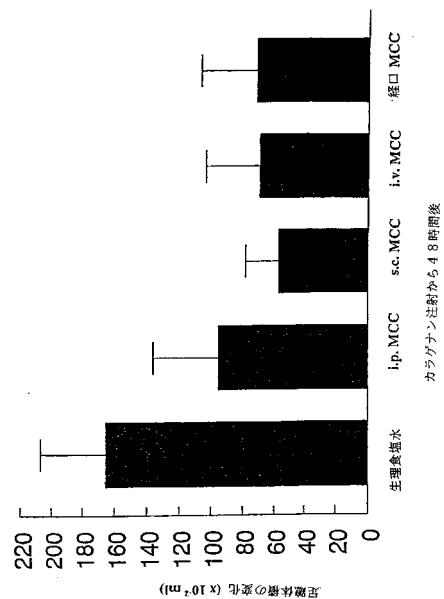
勿論、上記は本発明の好ましい実施形態のみに関し、添付の特許請求の範囲に記載の本発明の精神および範囲を逸脱することなくその多数の修正形態または変更形態を行うことができるものと理解されるべきである。

10

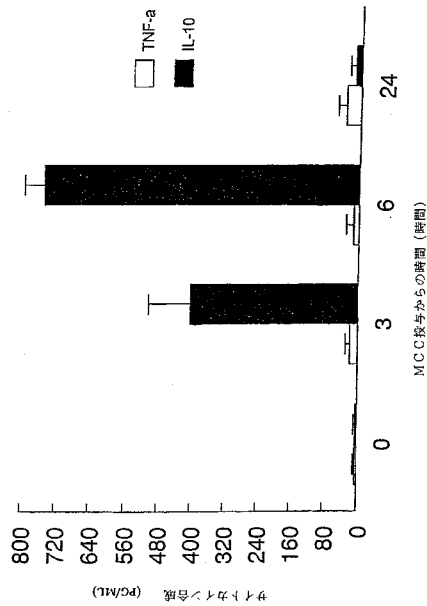
【図 1】



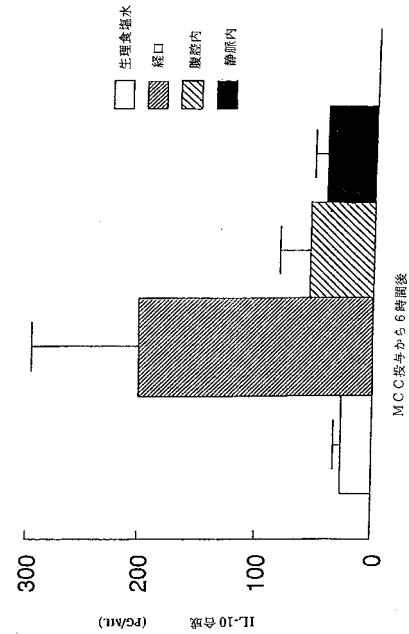
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【手続補正書】

【提出日】平成21年11月2日(2009.11.2)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

マイコバクテリウム・フレイ細胞壁上に保持され複合体化されたマイコバクテリウム・フレイ-DNA及び薬学的に許容可能なキャリアを用いることを特徴とする、動物において炎症を治療又は予防する薬剤の製造方法。

【請求項 2】

前記薬剤は、IL-10の合成を誘導することにより動物における炎症の治療又は予防に効果を発揮する、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記薬学的に許容可能なキャリアは、液体キャリアおよび固体キャリアからなる群から選択される、請求項1又は2に記載の方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
	A 6 1 P 13/10	
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(72)発明者 フィリップス, ニゲル シー.
 カナダ ケベック エイチ9アール 1ジェイ6 ポイントークレア セグニオリィ アベニュー
 1 0 1

(72)発明者 フィリオン, マリオ シー.
 カナダ ケベック エイチ2ジー 1ケイ3 モントリール ゾッティック ストリート 2 3 7
 7

Fターム(参考) 4C084 AA13 NA14 ZA661 ZA681 ZA811 ZA821 ZA961 ZB081 ZB111 ZB151
 ZC021 ZC751
 4C086 AA01 AA02 EA16 MA02 MA04 NA14 ZA66 ZA68 ZA81 ZA82
 ZA96 ZB08 ZB11 ZB15 ZC02 ZC75
 4C087 AA01 AA02 AA03 BC29 CA09 MA02 NA14 ZA66 ZA68 ZA81
 ZA82 ZA96 ZB08 ZB11 ZB15 ZC02 ZC75