

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-521030

(P2023-521030A)

(43)公表日 令和5年5月23日(2023.5.23)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	4 C 0 7 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全42頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2022-560218(P2022-560218)	(71)出願人	516020271
(86)(22)出願日	令和3年4月5日(2021.4.5)		メディシノバ・インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和4年11月29日(2022.11.29)		MediciNova, Inc.
(86)国際出願番号	PCT/US2021/025732		アメリカ合衆国、92037 カリフォルニア州、ラ・ホヤ、エグゼクティブ・スクエア 4275、スイート・300
(87)国際公開番号	WO2021/207054	(74)代理人	100149076
(87)国際公開日	令和3年10月14日(2021.10.14)		弁理士 梅田 慎介
(31)優先権主張番号	63/005,792	(74)代理人	100119183
(32)優先日	令和2年4月6日(2020.4.6)		弁理士 松任谷 優子
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100173185
(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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く	(74)代理人	100162503
			弁理士 森田 裕
		(74)代理人	100144794
			弁理士 今野 智介
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 イブジラストを用いる、患者におけるマクロファージ遊走性阻止因子の血漿レベルの減少方法

(57)【要約】

開示されるのは、それを必要とする対象におけるマクロファージ遊走性阻止因子の血漿レベルの減少方法であって、対象に、治療有効量のイブジラスト、またはその薬学的塩を投与することを含む、方法である。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

それを必要とする対象におけるマクロファージ遊走性阻止因子の血漿レベルの減少方法であって、前記対象に、治療有効量のイブジラスト、またはその薬学的塩を投与することを含む、方法。

【請求項 2】

イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩が、経口的に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩が、静脈内に投与される、請求項 1 に記載の方法。 10

【請求項 4】

イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩が、皮下注入により投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩が、筋肉内注入により投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩が、吸入により投与される、請求項 1 に記載の方法。 20

【請求項 7】

イブジラスト、または前記薬学的に許容されるその塩が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10日間、またはそれ以上投与される、請求項 1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 8】

イブジラスト、または前記薬学的に許容されるその塩が、少なくとも3か月間投与される、請求項 1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 9】

イブジラスト、または前記薬学的に許容されるその塩が、少なくとも1年間投与される、請求項 1～6のいずれか1項に記載の方法。 30

【請求項 10】

イブジラスト、または前記薬学的に許容されるその塩が、少なくとも2年間投与される、請求項 1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 11】

イブジラスト、または前記薬学的に許容されるその塩が、少なくとも1日1回投与される、請求項 1～10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 12】

イブジラスト、または前記薬学的に許容されるその塩が、1日2回投与される、請求項 1～10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 13】

イブジラスト、または前記薬学的に許容されるその塩の前記治療有効量が、1日当たり0.1mg～720mgである、請求項 1～12のいずれか1項に記載の方法。 40

【請求項 14】

イブジラスト、または前記薬学的に許容されるその塩の前記治療有効量が、1日当たり30mg～200mgである、請求項 1～12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 15】

イブジラスト、または前記薬学的に許容されるその塩の前記治療有効量が、1日40mg～600mgである、請求項 1～12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 16】

イブジラスト、または前記薬学的に許容されるその塩の前記治療有効量が、1日100 50

mg ~ 480 mg である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

イブジラスト、または前記薬学的に許容されるその塩の前記治療有効量が、30 mg / 日、60 mg / 日、90 mg / 日、100 mg / 日、120 mg / 日、150 mg / 日、180 mg / 日、210 mg / 日、240 mg / 日、270 mg / 日、300 mg / 日、360 mg / 日、400 mg / 日、440 mg / 日、480 mg / 日、520 mg / 日、580 mg / 日、600 mg / 日、620 mg / 日、640 mg / 日、680 mg / 日、および 720 mg / 日からなる群から選択される、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

前記治療有効量が、単回用量として投与されるか、または 2 回、3 回もしくは 4 回の用量に分けられる、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

イブジラストが、連続して投与される、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

前記対象が、重症ウイルス誘導性肺炎と診断されるか、またはこれに罹患している、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

前記重症ウイルス誘導性肺炎が、インフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、コロナウイルス、ライノウイルス、アデノウイルス、またはパラインフルエンザウイルスによる感染に関連する、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

コロナウイルスによる前記感染が COVID - 19 である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記対象が、軽症 ~ 重症急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) と診断されるか、またはこれに罹患しており、前記対象は、5 cm H₂O 以上の呼気終末陽圧 (PEEP) ; および 300 mm Hg 未満の PaO₂ / FiO₂ を有する、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

前記対象が、中等症 ~ 重症急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) と診断されるか、またはこれに罹患しており、前記対象は、5 cm H₂O 以上の呼気終末陽圧 (PEEP) ; および 200 mm Hg 未満の PaO₂ / FiO₂ を有する、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記 ARDS が、インフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、コロナウイルス、ライノウイルス、アデノウイルス、またはパラインフルエンザウイルスによる感染に関連する、請求項 23 または請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

コロナウイルスによる前記感染が COVID - 19 である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記対象が、がんと診断されるか、またはこれに罹患している、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 28】

前記がんが：

a . 血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫、縦隔および胸膜のがん、もしくは血管性腫瘍から選択される循環系のがん ;
b . 鼻腔および中耳のがん、副洞のがん、喉頭のがん、気管のがん、気管支および肺のがん、小細胞肺癌 (SCLC) 、非小細胞肺癌 (NSCLC) 、気管支原性癌、扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌、肺胞 (細気管支) 癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫もしくは中皮腫から選択される気道のがん ;

c . 扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫、癌腫、管腺癌、インスリノーマ、グルカ

10

20

30

40

50

ゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ、腺癌、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、または平滑筋腫から選択される胃腸系のがん；

d．腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病、扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌、腺癌、前立腺の肉腫、精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、もしくは脂肪腫から選択される尿生殖路のがん；

e．ヘパトーマ（肝細胞癌）、胆管細胞癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸管ペプチド腫瘍、島細胞腫もしくはグルカゴノーマから選択される肝臓のがん；

f．骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、オステオクロンフロマ（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫もしくは巨細胞腫から選択される骨のがん；

g．原発性 CNS リンパ腫、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎、髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症、星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、脳室上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、乏突起膠腫、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、もしくは肉腫から選択される神経系のがん；

h．子宮内膜癌、子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成、卵巣癌、漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌、顆粒膜 - 莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫、外陰部の扁平上皮癌、外陰部の上皮内癌、外陰部の腺癌、外陰部の線維肉腫、外陰部の黒色腫、腔明細胞癌、腔扁平上皮癌、腔ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管癌、胎盤がん、陰茎がん、前立腺がん、もしくは精巣がんから選択される生殖器系のがん；

i．骨髄性、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、ホジキン病、もしくは非ホジキンリンパ腫から選択される血液系のがん；

j．口唇がん、舌がん、歯肉がん、口腔底がん、口蓋がん、耳下腺がん、唾液腺がん、扁桃がん、中咽頭のがん、上咽頭のがん、梨状陥凹がん、もしくは下咽頭のがんから選択される口腔のがん；

k．悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫もしくはケロイドがんから選択される皮膚のがん；または

l．副腎のがん、神経芽細胞腫、結合組織および軟組織のがん、後腹膜および腹膜のがん、眼がん、眼球内黒色腫、付属器のがん、乳がん、頭部もしくはノおよび頸部がん、肛門がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎のがん、内分泌腺および関連構造のがん、リンパ節の続発性且つ不特定の悪性新生物、呼吸器系および消化器系の続発性悪性新生物もしくは他の部位の続発性悪性新生物から選択されるがん

である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記対象が、微生物感染症と診断されるか、またはこれに罹患している、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 30】

前記微生物感染症が、ウイルス、細菌、真菌、またはこれらの 2 つ以上の任意の組み合わせによって引き起こされる、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記対象が、敗血症と診断されるか、またはこれに罹患している、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

前記対象が、神経変性疾患もしくは障害と診断されるか、またはこれに罹患している、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 33】

10

20

30

40

50

前記神経変性疾患または障害が、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性認知症、ピック病（葉性萎縮）、進行性認知症と他の顕著な神経学的異常とを合併した症候群、ハンチントン病、認知症と運動失調症および/もしくはパーキンソン病の徴候とを合併した多系統萎縮症、進行性核上性麻痺（スティール・リチャードソン・オルゼウスキー）、びまん性レビー小体病、皮質歯状核黒質変性症、ハラールホルデン・スパッツ病、進行性家族性ミオクロヌステんかん、姿勢および運動の異常を徐々に発現する症状、振戦麻痺（パーキンソン病）、線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、捻転ジストニア（捻転痙攣；変形性筋ジストニア）、痙性斜頸および他の限局性ジスキネジア、家族性振戦、ジル・ドゥ・ラ・トゥレット症候群、進行性運動失調症、小脳変性症、脊髄小脳変性症、小脳皮質変性症、オリブ橋小脳萎縮症（OPCA）、脊髄小脳変性症（フリードライヒ運動失調症および関連障害）、中枢自律神経系不全（シャイ・ドレーガー症候群）、感覚の変化を伴わない筋脱力および消耗性症候群（運動ニューロン疾患）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄性筋萎縮症、乳児脊髄性筋萎縮症（ウェルドニヒ・ホフマン）、若年性脊髄性筋萎縮症（ヴォールファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー）、他の形態の家族性脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、遺伝性痙性対麻痺、筋脱力および消耗性と感覚の変化とを合併した症候群（進行性神経性筋萎縮症；慢性家族性ポリニューロパチー）、腓骨筋萎縮症（シャルコー・マリー・トゥース）、肥厚性間質性ポリニューロパチー（デフェリン・ソッタス）、または種々の形態の慢性進行性神経障害、進行性視力低下の症候群、網膜の色素変性（網膜色素変性症）、遺伝性視神経萎縮症（レーベル病）、パーキンソン病および他の錐体外路障害、進行性核上性麻痺（スティール・リチャードソン・オルゼウスキー症候群）、捻転ジストニア（捻転痙攣、変形性筋ジストニア）、限局性ジストニア、運動ニューロン疾患、進行性運動失調症、原発性側索硬化症、伝導ブロックを伴う多巣性運動ニューロパチー、パラプロエイネミアを伴う運動ニューロパチー、運動優位の末梢神経障害、オリブ橋小脳萎縮症、アゾレア（マシャド・ジョセフ）病、家族性進行性神経変性疾患、家族性筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、家族性痙性対麻痺、遺伝性生化学的障害、先天性多発性関節拘縮症、または進行性若年性球麻痺（ファチオ・ロンデ）、幼児期（ウェルドニヒ・ホフマン病）、小児期発症、または青年期（ヴォールファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー病）、家族性HTLV-1脊髄症、孤立性FSP、または複雑性FSP、スーパーオキシドジスムターゼ欠損症、ヘキソサミニダーゼAおよびB欠損症、アンドロゲン受容体突然変異（ケネディ症候群）、ウイルス性疾患およびプリオン病、脊髄症、進行性多巣性白質脳症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、クールー、致死性家族性不眠症、アルパース病、一次性進行性もしくは二次性進行性多発性硬化症、ただし再発性寛解型多発性硬化症ではない、前頭側頭型認知症、ウィルソン病、進行性神経障害性疼痛、脳卒中によって引き起こされる虚血、外傷性脳損傷、もしくは脊髄損傷である、請求項32に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項34】

前記神経変性疾患または障害がALSである、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

前記対象が、自己免疫障害と診断されるか、またはこれに罹患している、請求項1～19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項36】

前記自己免疫障害が、関節リウマチ、IgA腎症、腎疾患に関連する血管性疾患、全身性紅斑性狼瘡（SLE）、ウェゲナー肉芽腫症、再発性多発性軟骨炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、サルコイドーシス、ベーチェット病、フォクト・小柳・原田病、ブドウ膜炎、または特発性肺線維症である、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

イブジラスト、または前記薬学的に許容されるその塩が、患者に投与される唯一の活性剤である、請求項1～36のいずれか1項に記載の方法。

【請求項38】

イブジラスト、または前記薬学的に許容されるその塩が、少なくとも1つの他の活性剤

と共に患者に投与される、請求項 1 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 39】

前記少なくとも 1 つの他の活性剤が化学療法である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記化学療法が、アルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、代謝拮抗剤、抗生物質、プロテアソーム阻害剤、もしくはチロシンキナーゼ阻害剤、またはこれらの 2 つ以上の任意の組み合わせである、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記化学療法が、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) 療法、操作 T 細胞受容体 (TCR) 療法、キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法、もしくはナチュラルキラー (NK) 細胞療法、またはこれらの 2 つ以上の任意の組み合わせである、請求項 39 に記載の方法。

10

【請求項 42】

前記少なくとも 1 つの他の活性剤が、抗生物質、抗 IL-6 剤、および TNF-アルファ阻害剤またはこれらの任意の組み合わせから選択される、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 43】

前記抗 IL-6 剤が、トシリズマブ、シルツキシマブ、サリルマブ、オロキズマブ、エルシリモマブ、クラザキズマブ、シルクマブ、およびレピリマブから選択される、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

前記 TNF-アルファ阻害剤が、エタネルセプト、インフリキシマブ、セルトリズマブ、ゴリムマブ、およびアダリムマブから選択される、請求項 42 に記載の方法。

20

【請求項 45】

前記抗生物質が、ペニシリン、セファロスポリン、マクロライド、フルオロキノロン、スルホンアミド、テトラサイクリン、およびアミノグリコシドから選択される、請求項 40 または請求項 42 に記載の方法。

【請求項 46】

前記対象におけるマクロファージ遊走性阻止因子の前記血漿レベルの減少が、イブジラストの初回用量が投与された後 12 時間以内に観察される、請求項 1 ~ 45 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 47】

前記対象におけるマクロファージ遊走性阻止因子の前記血漿レベルの減少が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 日間、イブジラストの投与後 12 時間以内に観察される、請求項 1 ~ 45 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2020年4月6日に出願された米国特許仮出願第 63 / 005,792 号の利益を主張し、その全容が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

40

【0002】

イブジラストは、虚血性脳卒中または気管支喘息に関連する症状を和らげるために、日本で広く使われてきた。最近の臨床試験では、中枢神経系の炎症性疾患である、多発性硬化症 (MS) の処置におけるその使用が探求されている (News . Medical . Net ; Pharmaceutical News、8月2日、2005年)。この刊行物に開示されるように、この臨床試験では、「再発寛解型 MS」を処置することが期待されたが、進行性多発性硬化症の記述はない。米国特許第 6,395,747 号では、イブジラストは、多発性硬化症の処置として開示されており、これは、一般に、進行性多発性硬化症ではなく、再発性および弛張性の多発性硬化症を意味すると理解される。米国特許出願公開第 20060160843 号は、断続痛および短期疼痛の処置のためのイブジラスト

50

トを開示しているが、これは進行性神経変性疾患に関連する疼痛ではない。しかしながら、米国特許第 9, 314, 452 号は、進行性神経変性疾患である、筋萎縮性側索硬化症の処置としてのイブジラストを開示している。同様に、米国特許第 8, 138, 201 号は、一次性進行性多発性硬化症および/または二次性進行性多発性硬化症のための処置としてのイブジラストを開示している。

【0003】

多くの多様な徴候に対するイブジラストの使用が今日まで報告されている一方、本発明者らの知識が及ぶ限りでは、患者におけるマクロファージ遊走性阻止因子 (MIF) の血漿レベルの減少におけるその使用は、今までほとんど探求されないまま残されている。

【発明の概要】

10

【0004】

一態様では、本明細書に開示されるのは、それを必要とする対象におけるマクロファージ遊走性阻止因子 (MIF) の血漿レベルの減少方法であって、対象に、治療有効量のイブジラスト、またはその薬学的塩を投与することを含む、方法である。

【0005】

いくつかの実施形態では、イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩は、経口的に投与される。いくつかの実施形態では、イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩は、静脈内に投与される。いくつかの実施形態では、イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩は、皮下注入により投与される。いくつかの実施形態では、イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩は、筋肉内注入により投与される。いくつかの実施形態では、イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩は、吸入により投与される。

20

【0006】

いくつかの実施形態では、イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10日間、またはそれ以上投与される。いくつかの実施形態では、イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩は、少なくとも3か月間投与される。いくつかの実施形態では、イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩は、少なくとも1年間投与される。いくつかの実施形態では、イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩は、少なくとも2年間投与される。

【0007】

いくつかの実施形態では、イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩は、少なくとも1日1回投与される。いくつかの実施形態では、イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩は、1日2回投与される。

30

【0008】

いくつかの実施形態では、イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、1日当たり0.1mg~720mgである。いくつかの実施形態では、イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、1日当たり30mg~200mgである。いくつかの実施形態では、イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、1日40mg~600mgである。いくつかの実施形態では、イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、1日100mg~480mgである。いくつかの実施形態では、イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、30mg/日、60mg/日、90mg/日、100mg/日、120mg/日、150mg/日、180mg/日、210mg/日、240mg/日、270mg/日、300mg/日、360mg/日、400mg/日、440mg/日、480mg/日、520mg/日、580mg/日、600mg/日、620mg/日、640mg/日、680mg/日、および720mg/日からなる群から選択される。

40

【0009】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、単回用量として投与されるか、または2回、3回もしくは4回の用量に分けられる。いくつかの実施形態では、イブジラストは、連続して投与される。

【0010】

50

いくつかの実施形態では、対象は、重症ウイルス誘導性肺炎と診断されるか、またはこれに罹患している。いくつかの実施形態では、重症ウイルス誘導性肺炎は、インフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、コロナウイルス、ライノウイルス、アデノウイルス、またはパラインフルエンザウイルスによる感染に関連する。いくつかの実施形態では、コロナウイルスによる感染はCOVID-19である。

【0011】

いくつかの実施形態では、対象は、軽症～重症急性呼吸窮迫症候群（ARDS）と診断されるか、またはこれに罹患しており、対象は、5 cm H₂O以上の呼気終末陽圧（PEEP）；および300 mm Hg未満のPaO₂/FiO₂を有する。いくつかの実施形態では、対象は、中等症～重症急性呼吸窮迫症候群（ARDS）と診断されるか、またはこれに罹患しており、対象は、5 cm H₂O以上の呼気終末陽圧（PEEP）；および200 mm Hg未満のPaO₂/FiO₂を有する。いくつかの実施形態では、ARDSは、インフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、コロナウイルス、ライノウイルス、アデノウイルス、またはパラインフルエンザウイルスによる感染に関連する。いくつかの実施形態では、コロナウイルスによる感染はCOVID-19である。

10

【0012】

いくつかの実施形態では、対象は、がんと診断されるか、またはこれに罹患している。いくつかの実施形態では、がんは：

a. 血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫、縦隔および胸膜のがん、もしくは血管性腫瘍から選択される循環系のがん；

20

b. 鼻腔および中耳のがん、副洞のがん、喉頭のがん、気管のがん、気管支および肺のがん、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、気管支原性癌、扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫もしくは中皮腫から選択される気道のがん；

c. 扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫、癌腫、管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ、腺癌、カルチノイド腫瘍、カボジ（Kaposi）肉腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、または平滑筋腫から選択される胃腸系のがん；

d. 腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病、扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌、腺癌、前立腺の肉腫、精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、もしくは脂肪腫から選択される尿生殖路のがん；

30

e. ヘパトーマ（肝細胞癌）、胆管細胞癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸管ペプチド腫瘍、島細胞腫もしくはグルカゴノーマから選択される肝臓のがん；

f. 骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、オステオクロンフロマ（osteochondroma）（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫もしくは巨細胞腫から選択される骨のがん；

g. 原発性CNSリンパ腫、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎、髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症、星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、脳室上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、乏突起膠腫、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、もしくは肉腫から選択される神経系のがん；

40

h. 子宮内膜癌、子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成、卵巣癌、漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌、顆粒膜-莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫、外陰部の扁平上皮癌、外陰部の上皮内癌、外陰部の腺癌、外陰部の線維肉腫、外陰部の黒色腫、腔明細胞癌、腔扁平上皮癌、腔ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管癌、胎盤がん、陰茎がん、前立腺がん、もしくは精巣がんから選択される生殖系のがん；

i. 骨髄性、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、ホジキン病、もしくは非ホジキンリンパ腫から選択される血

50

液系のがん；

j．口唇がん、舌がん、歯肉がん、口腔底がん、口蓋がん、耳下腺がん、唾液腺がん、扁桃腺がん、中咽頭のがん、上咽頭のがん、梨状陥凹がん、もしくは下咽頭のがんから選択される口腔のがん；

k．悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫もしくはケロイドがんから選択される皮膚のがん；または

l．副腎のがん、神経芽細胞腫、結合組織および軟組織のがん、後腹膜および腹膜のがん、眼がん、眼球内黒色腫、付属器のがん、乳がん、頭部もしくはノおよび頸部がん、肛門がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎のがん、内分泌腺および関連構造のがん、リンパ節の続発性且つ不特定の悪性新生物、呼吸器系および消化器系の続発性悪性新生物もしくは他の部位の続発性悪性新生物から選択されるがん

10

である。

【0013】

いくつかの実施形態では、対象は、微生物感染症と診断されるか、またはこれに罹患している。いくつかの実施形態では、微生物感染症は、ウイルス、細菌、真菌、またはこれらの2つ以上の任意の組み合わせによって引き起こされる。

【0014】

いくつかの実施形態では、対象は、敗血症と診断されるか、またはこれに罹患している。

【0015】

いくつかの実施形態では、対象は、神経変性疾患もしくは障害と診断されるか、またはこれに罹患している。いくつかの実施形態では、神経変性疾患または障害は、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性認知症、ピック病（葉性萎縮）、進行性認知症と他の顕著な神経学的異常とを合併した症候群、ハンチントン病、認知症と運動失調症およびノもしくはパーキンソン病の徴候とを合併した多系統萎縮症、進行性核上性麻痺（スティーラー・リチャードソン・オルゼウスキー）、びまん性レビー小体病、皮質歯状核黒質変性症（c o r t i c o d e n t a t i n i g r a l d e g e n e r a t i o n）、ハラールホルデン・スパッツ病、進行性家族性ミオクロヌステんかん、姿勢および運動の異常を徐々に発現する症状、振戦麻痺（パーキンソン病）、線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、捻転ジストニア（捻転痙攣；変形性筋ジストニア）、痙性斜頸および他の限局性ジスキネジア、家族性振戦、ジル・ドゥ・ラ・トゥレット症候群、進行性運動失調症、小脳変性症、脊髄小脳変性症、小脳皮質変性症、オリブ橋小脳萎縮症（O P C A）、脊髄小脳変性症（フリードライヒ運動失調症および関連障害）、中枢自律神経系不全（シャイ・ドレーガー症候群）、感覚の変化を伴わない筋脱力および消耗性症候群（運動ニューロン疾患）、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、脊髄性筋萎縮症、乳児脊髄性筋萎縮症（ウェルドニッヒ・ホフマン）、若年性脊髄性筋萎縮症（ヴォールファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー）、他の形態の家族性脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、遺伝性痙性対麻痺、筋脱力および消耗性と感覚の変化とを合併した症候群（進行性神経性筋萎縮症；慢性家族性ポリニューロパチー）、腓骨筋萎縮症（シャルコー・マリー・トゥース）、肥厚性間質性ポリニューロパチー（デフェリン・ソッタス）、または種々の形態の慢性進行性神経障害、進行性視力低下の症候群、網膜の色素変性（網膜色素変性症）、遺伝性視神経萎縮症（レーベル病）、パーキンソン病および他の錐体外路障害、進行性核上性麻痺（スティーラー・リチャードソン・オルゼウスキー症候群）、捻転ジストニア（捻転痙攣、変形性筋ジストニア）、限局性ジストニア、運動ニューロン疾患、進行性運動失調症、原発性側索硬化症、伝導ブロックを伴う多巣性運動ニューロパチー、パラプロエイネミア（p a r a p r o e i n e m i a）を伴う運動ニューロパチー、運動優位の末梢神経障害、オリブ橋小脳萎縮症、アゾレア（マシャド・ジョセフ）病、家族性進行性神経変性疾患、家族性筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、家族性痙性対麻痺、遺伝性生化学的障害、先天性多発性関節拘縮症、または進行性若年性球麻痺（ファチオ・ロンデ）、幼児期（ウェルドニッヒ・ホフマン病）、小児期発症、または青年期（ヴォールファルト・クーゲルベルク・ヴェ

20

30

40

50

ランダー病)、家族性HTLV-1脊髄症、孤立性FSP、または複雑性FSP、スーパーオキシドジスムターゼ欠損症、ヘキササミニダーゼAおよびB欠損症、アンドロゲン受容体突然変異(ケネディ症候群)、ウイルス性疾患およびプリオン病、脊髄症、進行性多巣性白質脳症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、クールー、致死性家族性不眠症、アルパーズ病、一次性進行性もしくは二次性進行性多発性硬化症、ただし再発性寛解型多発性硬化症ではない、前頭側頭型認知症、ウイルソン病、進行性神経障害性疼痛、脳卒中によって引き起こされる虚血、外傷性脳損傷、もしくは脊髄損傷である。いくつかの実施形態では、神経変性疾患または障害はALSである。

【0016】

10

いくつかの実施形態では、対象は、自己免疫障害と診断されるか、またはこれに罹患している。いくつかの実施形態では、自己免疫障害は、関節リウマチ、IgA腎症、腎疾患に関連する血管性疾患、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、ウェゲナー肉芽腫症、再発性多発性軟骨炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、サルコイドーシス、ベーチェット病、フォークト・小柳・原田病、ブドウ膜炎、または特発性肺線維症である。

【0017】

いくつかの実施形態では、イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩は、患者に投与される唯一の活性剤である。

【0018】

20

いくつかの実施形態では、イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩は、少なくとも1つの他の活性剤と共に患者に投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの他の活性剤は化学療法である。いくつかの実施形態では、化学療法は、アルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、代謝拮抗剤、抗生物質、プロテアソーム阻害剤、もしくはチロシンキナーゼ阻害剤、またはこれらの2つ以上の任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、化学療法は、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)療法、操作T細胞受容体(TCR)療法、キメラ抗原受容体(CAR)T細胞療法、もしくはナチュラルキラー(NK)細胞療法、またはこれらの2つ以上の任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの他の活性剤は、抗生物質、抗IL-6剤、およびTNF-アルファ阻害剤またはこれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、抗IL-6剤は、トシリズマブ、シルツキシマブ、サリルマブ、オロキズマブ、エルシリモマブ、クラザキズマブ、シルクマブ、およびレピリマブから選択される。いくつかの実施形態では、TNF-アルファ阻害剤は、エタネルセプト、インフリキシマブ、セルトリズマブ、ゴリムマブ、およびアダリムマブから選択される。いくつかの実施形態では、抗生物質は、ペニシリン、セファロスポリン、マクロライド、フルオロキノロン、スルホンアミド、テトラサイクリン、およびアミノグリコシドから選択される。

30

【0019】

いくつかの実施形態では、対象におけるマクロファージ遊走性阻止因子の血漿レベルの減少は、イブジラストの初回用量が投与された後12時間以内に観察される。いくつかの実施形態では、対象におけるマクロファージ遊走性阻止因子の血漿レベルの減少は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10日間、イブジラストの投与後12時間以内に観察される。

40

【発明を実施するための形態】

【0020】

本開示の実践では、特に明記されない限り、当技術分野における化学、生化学、および薬理学の従来的方法を利用する。そのような技術は、文献に十分に説明されている。例えば; A. L. Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., current addition); MorrisonおよびBoyd, Organic Chemistry (Allyn and Bacon, Inc., current addition); J. March, Advanced Organic Chemistry (McGraw Hill, current add

50

ition); Remington: The Science and Practice of Pharmacy、A. Gennaro、Ed.、第20版; FDA's Orange Book、Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics、J. Griffith Hardman、L. L. Limbird、A. Gilman、第11版、2005年、The Merck Manual、第18版、2007年、ならびにThe Merck Manual of Medical Information 2003を参照されたい。

【0021】

本明細書に引用される全ての刊行物は、インターネット論文、FDA Orange Book (FDAのウェブサイトで入手可能)、書籍、ハンドブック、雑誌論文、特許および特許出願を含め、上記であろうと下記であろうと、その全容が参照により本明細書に組み込まれる。 10

【0022】

定義

本開示を詳細に記述する前に、本開示は、添付の記載から明らかなように、特定の投与方式、患者集団などに限定されることはなく、したがって多様であり得ることを理解されたい。

【0023】

本明細書および意図される特許請求の範囲で使用されるとき、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈によってそうでない旨が明確に示されない限り、複数の指示対象を含むことに留意されたい。したがって、例えば、「薬物 (a drug)」への言及は、単数の薬物と同様に2つ以上の同一または異なる薬物を含み、「任意選択の賦形剤 (an optional excipient)」への言及は、単一の任意選択の賦形剤と同様に2つ以上の同一または異なる任意選択の賦形剤などを表す。 20

【0024】

本開示を記述し且つ特許請求する際に、以下の用語は、以下に記載の定義に基づいて使用される。

【0025】

本明細書で使用されるとき、用語「含んでいる (comprising)」または「含む (comprises)」は、組成物および方法が記載された要素を含むが、他のものを除外しないことを意味することを意図する。「から本質的になる (Consisting essentially of)」は、組成物および方法を定義するために使用されるとき、明示された目的のための組み合わせに対して、本質的に重要な他のあらゆる要素を除外することを意味する。したがって、本明細書に定義された要素から本質的になる組成物は、特許請求された発明の基本的且つ新規な特徴 (複数可) に実質的に影響を及ぼさない他の材料またはステップを除外することはない。「からなる (Consisting of)」は、他の原料の微量を超える元素および実質的な方法ステップを除外することを意味する。これらの移行用語のそれぞれにより定義される実施形態は、本発明の範囲内である。ある実施形態が、これらの用語 (例えば、「含んでいる (comprising)」) のうちの1つにより定義されるとき、本開示はまた、「から本質的になる (consisting essentially of)」および「からなる (consisting of)」など、前記実施形態の代替的实施形態を含むことを理解されたい。 30 40

【0026】

「薬学的に許容される賦形剤または担体」は、本開示の組成物に任意選択で含まれてもよく、且つ患者に対して著しく有害な毒性的作用を起こさない賦形剤を表す。

【0027】

「薬学的に許容される塩」は、アミノ酸塩、例えば塩化物、硫酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化物、および硝酸塩などの無機酸を用いて調製された塩、または例えば塩酸塩などの先行するいずれかの対応する無機酸形態から調製された塩、またはリンゴ酸塩、マレ 50

イン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、パラ-トルエンスルホン酸塩、パルモ酸塩、サリチル酸塩およびステアリン酸塩などの有機酸を用いて調製された塩、同様にエストレート、グルセプト酸塩およびラクトピオン酸塩を含むが、これらに限定されない。同様に、薬学的に許容されるカチオンを含有する塩は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム、およびアンモニウム（置換アンモニウムを含む）を含むが、これらに限定されない。

【0028】

本明細書に記載される「活性分子」または「活性剤」は、*in vivo*または*in vitro*で実証され得る薬理的な、しばしば有益な効果をもたらす物質または混合物の任意の薬剤、薬物、化合物、組成物を含む。これには、食物、栄養補充物質、栄養分、栄養補助食品、薬物、ワクチン、抗体、ビタミン、および他の有益な薬剤が含まれる。本明細書で使用されるとき、該用語は、患者に局所的または全身的な効果をもたらす、任意の生理学的または薬理学的な活性物質をさらに含む。特定の実施形態では、活性分子または活性剤は、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩を含み得る。

10

【0029】

「実質的に」または「本質的に」は、ほぼ全てまたは完全に、例えば、ある所与の量の95%以上を意味する。

【0030】

「任意選択の」または「任意選択で」は、それに続いて記載された状況が起こるかもしれず、または起こらないかもしれず、その結果、該記述は、その状況が起きる場合および起きない場合を含むことを意味する。

20

【0031】

用語「対象」、「個体」または「患者」は本明細書で互換的に使用され、脊椎動物、好ましくは哺乳類を表す。哺乳類は、マウス、げっ歯類、ラット、サル、ヒト、家畜、イヌ、ネコ、競技用動物およびペットを含むが、これらに限定されない。

【0032】

本明細書で用いられるとき、組成物または薬剤の「薬理的有効量」または「治療有効量」という用語は、無毒性であるが、進行性神経変性疾患の低減または逆行などの所望の応答をもたらすのに十分な組成物または薬剤の量を表す。必要とされる的確な量は、対象の人種、年齢、および全身状態、処置される状態の重症度、利用される特定の薬物または複数の薬物、投与様式などに応じて対象により変動する。任意の個々の場合における適切な「有効」量は、本明細書に提供される情報に基づいて、通例の試験を使用して当業者により決定され得る。

30

【0033】

用語「約」は、当業者により理解され、且つそれが使用される文脈に応じてある程度変化する。当業者にとって明確ではない用語の使用がある場合、それが使用される文脈を所与として、「約」は、特定の用語のプラスまたはマイナス10%までを意味する。例えば、いくつかの実施形態では、それは、特定の用語のプラスまたはマイナス5%を意味する。特定の範囲は、用語「約」が先行する数値で本明細書に提示されている。用語「約」は、それが先行する厳密な数字、同様に該用語が先行する数字に近いかまたは近似する数字を文字通り支持するために本明細書において使用される。ある数字が、詳細に記載された数字に近いかまたは近似するかどうかを決定する際に、記載されていない近いかまたは近似する数字は、それが提示されている文脈において、詳細に記載された数字の実質的な均等物を規定する数字であってもよい。

40

【0034】

本明細書で使用されるとき、用語「多形膠芽腫」または「膠芽腫」または「悪性神経膠腫」は、当技術分野でよく理解される用語である。いくつかの実施形態では、「多形膠芽腫」または「膠芽腫」または「悪性神経膠腫」は、本明細書で互換的に使用され、星状膠細胞から生じる脳腫瘍を表す。いくつかの実施形態では、膠芽腫は、古典的膠芽腫、前神

50

経性膠芽腫、間葉性膠芽腫または神経性膠芽腫である。いくつかの実施形態では、膠芽腫は古典的膠芽腫である。

【0035】

本明細書で使用されるとき、用語「処置」または「処置すること」は、患者における疾患もしくは状態または関連する障害の任意の処置を意味し、疾患または状態を阻止すること、すなわち、がんにおける悪液質などの臨床症状の発達を停止または抑制すること；および/または疾患または状態を和らげること、すなわち、臨床症状の軽減を起こすこと、例えば、全生存を増加させるかまたは腫瘍負荷を減少させることを含む。

【0036】

いくつかの態様では、処置することという用語は、臨床転帰における改善を表す。用語「臨床転帰」は、治療に対する患者の反応に関する任意の臨床所見または測定値を表す。臨床転帰の非限定的な例として、腫瘍応答（TR）、全生存（OS）、無増悪生存期間（PFS）、無病生存期間、腫瘍再発までの時間（TTR）、腫瘍増殖までの時間（TTP）、相対リスク（RR）、毒性または副作用が含まれる。「全生存」（OS）は、無処置または未処置の個体または患者と比較した平均余命の延長を意図する。「無増悪生存期間」（PFS）または「腫瘍増殖までの時間」（TTP）は、処置中および処置後のがんが成長しない時間の長さを示す。無増悪生存期間は、患者が経験した完全奏効または部分奏効の時間量、同様に患者が経験した安定疾患の時間量を含む。「腫瘍再発」は、本明細書で使用されるとき、且つ国立癌研究所（National Cancer Institute）により定義されるように、通例、がんが検出されなかった一定期間後に再発した（逆戻りした）がんである。がんは、最初の（原発）腫瘍と同一の場所に、または身体中の別の場所に逆戻りすることがある。それはまた再発性がんとも呼ばれる。「腫瘍再発までの時間」（TTR）は、がんの診断の日から、最初の再発の日、死亡、または最後に接触したときに、患者に腫瘍再発がなかった場合の最後の接触までの時間と定義される。患者が再発しなかった場合、TTRは、死亡または最後の追跡調査の時間において打ち切られた。「相対リスク」（RR）は、統計学および数理疫学において、曝露に対する発症の（または疾患の発達の）リスクを表す。相対リスクは、曝露群の非曝露群に対する、発症する可能性の比である。

10

20

【0037】

「処置」または「処置すること」は、疾患の発達を停止させるかまたは症状もしくは複数の症状を逆行させることを含む。臨床転帰における改善の非限定的な例として、より長い生存期間、腫瘍の大きさの減少、腫瘍の大きさの非成長、および/または神経学的症状における悪化の欠如が含まれる。神経学的症状の非限定的な例として、複視、嘔吐、食欲不振、気分および性格における変化、思考し且つ学習する能力における変化、発作、発語困難、ならびに認知障害が含まれる。

30

【0038】

本開示の他の目的、特色および利点は、以下の詳細な説明から明白となるであろう。しかしながら、詳細な説明および特定の実施例は、本開示の特定の実施形態を示している一方、この詳細な説明から、本開示の趣旨および範囲内における様々な変更および修正の形態が当業者にとって明白であるため、例示のみとして示されていることを理解されたい。

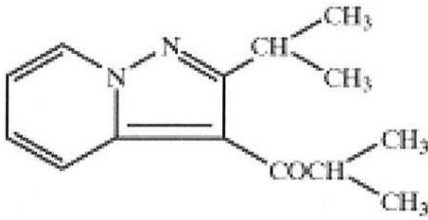
40

【0039】

本開示の方法は、イブジラスト分子の投与に基づく。イブジラストは、以下に示す構造を有する小分子薬（分子量230.3）である。

【0040】

【化1】



【0041】

イブジラストはまた、ChemBank ID 3227、CAS # 50847-11-5、およびBeilstein Handbook Reference No. 5-24-03-00396にも見出される。その分子式は、 $C_{14}H_{18}N_2O$ に相当する。イブジラストはまた、2-メチル-1-(2-(1-メチルエチル)ピラゾロ(1,5-a)ピリジン-3-イル)1-プロパノン; 3-イソブチリル-2-イソプロピルピラゾロ(1,5-a)ピリジン; および1-(2-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-2-メチル-プロパン-1-オンを含む様々な化学名によっても公知である。イブジラストに対する他の同義語として、イブジラストム(Latin)、BRN 0656579、KC-404、およびMN-166が含まれる。その商品名はKetans(登録商標)である。イブジラストは、本明細書で言及されるとき、投与用のその意図される製剤における使用に適切のように、任意のおよび全ての薬学的に許容されるその塩形態、プロドラッグ形態(例えば、対応するケタール)、溶媒和物などを含むことが意図される。

【0042】

イブジラストは、また、環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ(PDE)3A、4、10A1および11A1の選択的阻害剤でもあり(Gibsonら、Eur J Pharmacol 538:39~42ページ、2006年)、トル様受容体4(TLR4)アンタゴニスト活性を有し(Yangら、Cell Death and Disease(2016年)7、e2234; doi:10.1038/cddis.2016.140)、ロイコトリエンD4およびPAFアンタゴニスト活性を有することも報告されている。そのプロファイルは、他のPDE阻害剤および抗炎症剤と比較して、効果的に抗炎症性であり独特と思われる。PDEは、3'炭素上のリン酸エステル結合の加水分解を触媒して、対応する5'-ヌクレオチドリン酸を生じる。したがって、PDEは、環状ヌクレオチドの細胞濃度を調節する。多くのホルモンおよび神経伝達物質に対する細胞外受容体は、環状ヌクレオチドを二次メッセンジャーとして利用するため、PDEはまた、これらの細胞外シグナルに対する細胞応答も調節する。少なくとも8種類のPDEがある: Ca^{2+} /カルモデュリン依存性PDE(PDE1); cGMP刺激性PDE(PDE2); cGMP阻害性PDE(PDE3); cAMP特異的PDE(PDE4); cGMP結合性PDE(PDE5); 光受容体PDE(PDE6); 高親和性、cAMP特異的PDE(PDE7); および高親和性cGMP特異的PDE(PDE9)。イブジラストは、炎症細胞(例えば、膠細胞)に対する作用を介して炎症を抑制するように作用し、炎症促進性媒介物および向神経活性媒介物の放出の両方の抑制をもたらす。イブジラストはまた、炎症促進性サイトカイン(IL-1、TNF-)の産生も抑制し得、且つ抗炎症性サイトカイン(IL-4、IL-10)の産生を増強し得る。前述のものに関する参照文献は、以下の: Obernolte、R.ら、(1993年)「The cDNA of a human lymphocyte cyclic-AMP phosphodiesterase(PDE IV) reveals a multigene family」Gene 129:239~247ページ; Rile、G.ら、(2001年)「Potentiation of ibudilast inhibition of platelet aggregation in the presence of endothelial cells」Thromb. Res. 102:239~

246ページ; Souness, J. E. ら、(1994年)「Possible role of cyclic AMP phosphodiesterases in the actions of ibudilast on eosinophil thromboxane generation and airways smooth muscle tone」Br. J. Pharmacol. 111:1081~1088ページ; Suzumura, A. ら、(1999年)「Ibudilast suppresses TNF.alpha. production by glial cells functioning mainly as type III phosphodiesterase inhibitor in CNS」Brain Res. 837:203~212ページ; Takuma, K. ら、(2001年)「Ibudilast attenuates astrocyte apoptosis via cyclic GMP signaling pathway in an in vitro reperfusion model」Br. J. Pharmacol. 133:841~848ページを含む。CNSのがんの処置に関して、イブジラストは良好なCNS浸透を呈する。(Sanftner ら、Xenobiotica 2009年、39:964~977ページ)。

【0043】

イブジラストはまた、マクロファージ阻止因子(MIF)のp-ヒドキシフェニルピルベート(hydroxyphenylpyruvate)(HPP)トートメラーゼ活性のアロステリック阻害剤であり(Chou ら、PNAS-USA、2010年6月107:11313~8ページ)、それにより、MIFの触媒および化学走性機能を阻害する。イブジラストはまたMIFの血漿レベルを低下させることが本発明者らによって予想外に見出された。MIFのアロステリック阻害と血漿中のMIF濃度の間の公知の関連は存在しないため、MIF血漿レベルのそのような減少は予想外である。しかしながら、MIFは、CD44またはケモカイン受容体CXCR2およびCXCR4との複合体においてCD74の活性化を介して細胞内シグナル伝達に關与するため、イブジラストによるMIF阻害およびMIF血漿レベルの減少の両方が、MIFの炎症促進作用を最小限にすることができる。

【0044】

前述のように、任意の1つまたは複数の本明細書に記載の薬物、詳細にはイブジラストへの言及は、適用可能な場合、任意のおよび全てのエナンチオマー、ラセミ混合物を含むエナンチオマーの混合物、プロドラッグ、薬学的に許容される塩形態、水和物(例えば、一水和物、二水和物など)、溶媒和物、異なる物理的形態(例えば、結晶化固体、非晶質固体)、代謝物などを包含することが意図される。

【0045】

投与方法

上に明示したように、一態様では、本開示は、それを必要とする対象におけるマクロファージ遊走性阻止因子の血漿レベルの減少方法であって、対象に、治療有効量のイブジラスト、またはその薬学的塩を投与することを含む、から本質的になる、またはからなる、方法に関する。そのような投与は、対象における炎症を減弱または逆行させることに効果的である。炎症は、対象がそれと診断されるか、または対象がそれに罹患している、重症肺炎、ARDS、がん、微生物感染症、敗血症、または神経変性疾患もしくは障害に關連する。いくつかの実施形態では、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、1日約0.1mg~720mg、1日約30mg~200mg、1日約40mg~600mg、または1日約100mg~480mgの範囲の1日投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、対象におけるマクロファージ遊走性阻止因子の血漿レベルの減少は、イブジラストの初回用量が投与された後12時間以内に観察される。いくつかの実施形態では、対象におけるマクロファージ遊走性阻止因子の血漿レベルの減少は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10日間、イブジラストの投与後12時間以内に観察される。

【0046】

いくつかの実施形態では、対象は、重症ウイルス誘導性肺炎と診断されるか、またはこれに罹患している。心臓、腎臓、もしくは循環系に不全のリスクがあるとき、または肺が十分な酸素をもはや取り込むことができない場合、肺炎は重症と分類され得る。次に、集中治療における抗生物質注入を用いる処置が、時には人工呼吸またはコルチコステロイドなどの付加的な薬物と共に、通例必要とされる。重症肺炎は、(i) 30呼吸/分以上の呼吸数、250未満の吸気酸素濃度に対する動脈血酸素分圧の比、両側性もしくは多葉性肺炎、90mm Hg以下の収縮期血圧、および60mm Hg以下の拡張期血圧から選択される少なくとも2つの小基準の存在；または(ii) 機械的換気の必要、敗血症性ショックもしくは4時間超の昇圧剤の必要、浸潤物の大きさの48時間以内の50%超の増加、および急性腎不全から選択される1つの大基準の存在を含むと定義され得る。いくつかの実施形態では、重症ウイルス誘導性肺炎は、コロナウイルス感染に関連する。いくつかの実施形態では、コロナウイルス感染はCOVID-19である。

10

【0047】

いくつかの実施形態では、対象は、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)と診断されるか、またはこれに罹患している。軽症ARDSは、200mm Hg~300mm HgのPaO₂/FiO₂によって特徴付けられる。中等症ARDSは、100mm Hg~200mm HgのPaO₂/FiO₂によって特徴付けられる。重症ARDSは、100mm Hg未満のPaO₂/FiO₂によって特徴付けられる。

【0048】

いくつかの実施形態では、対象は、軽症~重症急性呼吸窮迫症候群(ARDS)と診断されるか、またはこれに罹患しており、対象は、5cm H₂O以上の呼気終末陽圧(PEEP)；および300mm Hg未満のPaO₂/FiO₂を有する。いくつかの実施形態では、軽症~重症ARDSは、コロナウイルス感染に関連する。いくつかの実施形態では、コロナウイルス感染はCOVID-19である。

20

【0049】

いくつかの実施形態では、対象は、中等症~重症急性呼吸窮迫症候群(ARDS)と診断されるか、またはこれに罹患しており、対象は、5cm H₂O以上の呼気終末陽圧(PEEP)；および200mm Hg未満のPaO₂/FiO₂を有する。いくつかの実施形態では、中等症~重症ARDSは、コロナウイルス感染に関連する。いくつかの実施形態では、コロナウイルス感染はCOVID-19である。

30

【0050】

いくつかの実施形態では、対象は、がんと診断されるか、またはこれに罹患している。

【0051】

いくつかの実施形態では、がんは：

a. 血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫、縦隔および胸膜のがん、もしくは血管性腫瘍から選択される循環系のがん；

b. 鼻腔および中耳のがん、副洞のがん、喉頭のがん、気管のがん、気管支および肺のがん、小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、気管支原性癌、扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌、肺胞(細気管支)癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫もしくは中皮腫から選択される気道のがん；

40

c. 扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫、癌腫、管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ、腺癌、カルチノイド腫瘍、カボジ(Karposi)肉腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、もしくは平滑筋腫から選択される胃腸系のがん；

d. 腺癌、ウィルムス腫瘍(腎芽腫)、リンパ腫、白血病、扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌、腺癌、前立腺の肉腫、精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、もしくは脂肪腫から選択される尿生殖路のがん；

e. ヘパトーマ(肝細胞癌)、胆管細胞癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸管ペプチド腫瘍、島細胞腫もしくはグルカ

50

ゴノーマから選択される肝臓のがん；

f．骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、オステオクロンフロマ（osteochronfroma）（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫もしくは巨細胞腫から選択される骨のがん；

g．原発性CNSリンパ腫、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎、髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症、星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、脳室上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、乏突起膠腫、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、もしくは肉腫から選択される神経系のがん；

h．子宮内膜癌、子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成、卵巣癌、漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌、顆粒膜-莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫、外陰部の扁平上皮癌、外陰部の上皮内癌、外陰部の腺癌、外陰部の線維肉腫、外陰部の黒色腫、陰明細胞癌、陰扁平上皮癌、陰ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管癌、胎盤がん、陰茎がん、前立腺がん、もしくは精巣がんから選択される生殖器系のがん；

i．骨髄性、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、ホジキン病、もしくは非ホジキンリンパ腫から選択される血液系のがん；

j．口唇がん、舌がん、歯肉がん、口腔底がん、口蓋がん、耳下腺がん、唾液腺がん、扁桃がん、中咽頭のがん、上咽頭のがん、梨状陥凹がん、もしくは下咽頭のがんから選択される口腔のがん；

k．悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫もしくはケロイドがんから選択される皮膚のがん；

l．または副腎のがん、神経芽細胞腫、結合組織および軟組織のがん、後腹膜および腹膜のがん、眼がん、眼球内黒色腫、付属器のがん、乳がん、頭部もしくはノおよび頸部がん、肛門がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎のがん、内分泌腺および関連構造のがん、リンパ節の続発性且つ不特定の悪性新生物、呼吸器系および消化器系の続発性悪性新生物もしくは他の部位の続発性悪性新生物から選択されるがんである。

【0052】

いくつかの実施形態では、対象は、微生物感染症と診断されるか、またはこれに罹患している。いくつかの実施形態では、微生物感染症は、ウイルス、細菌、真菌、またはこれらの2つ以上の任意の組み合わせによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、微生物感染症は、ウイルスによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、微生物感染症は、細菌によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、微生物感染症は、真菌によって引き起こされる。

【0053】

いくつかの実施形態では、対象は、敗血症と診断されるか、またはこれに罹患している。

【0054】

いくつかの実施形態では、対象は、神経変性疾患もしくは障害と診断されるか、またはこれに罹患している。いくつかの実施形態では、神経変性疾患または障害は、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性認知症、ピック病（葉性萎縮）、進行性認知症と他の顕著な神経学的異常とを合併した症候群、ハンチントン病、認知症と運動失調症およびノもしくはパーキンソン病の徴候とを合併した多系統萎縮症、進行性核上性麻痺（スティール・リチャードソン・オルゼウスキー）、びまん性レビー小体病、皮質歯状核黒質変性症、ハラールホルデン・スパッツ病、進行性家族性ミオクローヌステんかん、姿勢および運動の異常を徐々に発現する症状、振戦麻痺（パーキンソン病）、線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、捻転ジストニア（捻転痙攣；変形性筋ジストニア）、痙性斜頸および他の限局性ジスキネジア、家族性振戦、ジル・ドウ・ラ・トゥレット症候群、進行性運動失調症、小脳変性症、脊髄小脳変性症、小脳皮質変性症、オリブ橋小脳萎縮症（OPCA）、脊

10

20

30

40

50

髄小脳変性症（フリードライヒ運動失調症および関連障害）、中枢自律神経系不全（シャイ・ドレーガー症候群）、感覚の変化を伴わない筋脱力および消耗性症候群（運動ニューロン疾患）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄性筋萎縮症、乳児脊髄性筋萎縮症（ウェルドニッヒ・ホフマン）、若年性脊髄性筋萎縮症（ヴォールファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー）、他の形態の家族性脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、遺伝性痙性対麻痺、筋脱力および消耗性と感覚の変化とを合併した症候群（進行性神経性筋萎縮症；慢性家族性ポリニューロパチー）、腓骨筋萎縮症（シャルコー・マリー・トゥース）、肥厚性間質性ポリニューロパチー（デフェリン・ソッタス）、または種々の形態の慢性進行性神経障害、進行性視力低下の症候群、網膜の色素変性（網膜色素変性症）、遺伝性視神経萎縮症（レーベル病）、パーキンソン病および他の錐体外路障害、進行性核上性麻痺（スティール・リチャードソン・オルゼウスキー症候群）、捻転ジストニア（捻転痙攣、変形性筋ジストニア）、限局性ジストニア、運動ニューロン疾患、進行性運動失調症、原発性側索硬化症、伝導ブロックを伴う多巣性運動ニューロパチー、パラプロエイネミアを伴う運動ニューロパチー、運動優位の末梢神経障害、オリブ橋小脳萎縮症、アゾレア（マシヤド・ジョセフ）病、家族性進行性神経変性疾患、家族性筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、家族性痙性対麻痺、遺伝性生化学的障害、先天性多発性関節拘縮症、または進行性若年性球麻痺（ファチオ・ロンデ）、幼児期（ウェルドニッヒ・ホフマン病）、小児期発症、または青年期（ヴォールファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー病）、家族性HTLV-1脊髄症、孤立性FSP、または複雑性FSP、スーパーオキシドジスムターゼ欠損症、ヘキササミニダーゼAおよびB欠損症、アンドロゲン受容体突然変異（ケネディ症候群）、ウイルス性疾患およびプリオン病、脊髄症、進行性多巣性白質脳症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、クーラー、致死性家族性不眠症、アルパース病、一次性進行性もしくは二次性進行性多発性硬化症、ただし再発性寛解型多発性硬化症ではない、前頭側頭型認知症、ウィルソン病、進行性神経障害性疼痛、脳卒中によって引き起こされる虚血、外傷性脳損傷、もしくは脊髄損傷である。いくつかの実施形態では、神経変性疾患または障害はALSである。

【0055】

イブジラスト投与は、製剤を含むイブジラストの様々な送達様式を介して達成されてもよい。イブジラストをベースとする治療製剤の好ましい送達方法として、全身のおよび局所的な送達が含まれる。そのような投与経路として、経口、動脈内、髄腔内、脊髄内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、および吸入の経路が含まれるが、これらに限定されない。

【0056】

より詳細には、本開示のイブジラストをベースとする製剤は、経口、直腸内、経鼻、局所的（経皮、エアロゾル、パッカルおよび舌下を含む）、腔内、腸管外（皮下、静脈内、筋肉内、および皮内を含む）、髄腔内、ならびに肺を限定されることなく含む、任意の好適な経路により治療用に投与されてもよい。いくつかの実施形態では、イブジラストをベースとする製剤は、経口的に投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストをベースとする製剤は、注入を介して投与される。好ましい経路は、当然のことながら、受容者の状態および年齢、処置される特定の症候群、ならびに利用される薬物の特定の組み合わせに応じて変化する。

【0057】

いくつかの実施形態では、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、経口的に投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、注入を介して投与される。

【0058】

本開示のイブジラスト組成物は、2種以上の活性剤を含むとき、イブジラストと、少なくとも1種の付加的な活性剤との組み合わせを含む単一の組み合わせ組成物として投与されてもよい。患者コンプライアンスおよび投与の容易さに関して、患者は、複数の丸剤または剤形を、しばしば1日複数回、処置の持続期間にわたり摂取することを好まないことが多いため、そのような手法が好ましい。あるいは、本開示の組み合わせは、別々の剤形

として投与される。本開示の治療組成物を含む薬物が別々の剤形として投与され且つ同時投与が必要とされる場合には、イブジラストおよび付加的な活性剤のそれぞれは、同時に、任意の順序で連続して、または別々に投与されてもよい。

【0059】

投薬量

治療量は経験的に決定され得、且つ処置される特定の状態、対象、ならびに組成物に含まれるそれぞれの活性剤の有効性および毒性に応じて変化する。投与される実際の用量は、対象の年齢、体重、および全身状態、同様に処置される状態の重症度、医療専門家の判断、ならびに投与される特定の組み合わせに応じて変化する。

【0060】

治療有効量は、当業者により決定され得、それぞれの特定の場合作の必要条件に調節される。一般に、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、約0.1 mg / 日 ~ 720 mg / 日、約40 ~ 600 mg / 日、もしくは約100 ~ 480 mg / 日の合計1日投薬量の範囲で、またはより好ましくは、約1 ~ 240 mg / 日、約30 ~ 240 mg / 日、約30 ~ 200 mg / 日、約30 ~ 120 mg / 日、約1 ~ 120 mg / 日、約50 ~ 150 mg / 日、約60 ~ 150 mg / 日、約60 ~ 120 mg / 日、もしくは約60 ~ 100 mg / 日の間の量で、単回投薬量としてまたは複数回投薬量としてのいずれかで投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、約30 ~ 200 mg / 日で、単回投薬量としてまたは複数回投薬量としてのいずれかで投与される。いくつかの実施形態では、複数回投薬量は、1日当たり2回、3回、または4回の用量を含む。

【0061】

好ましい投薬量として、約20 mg を超えるBIDまたはTIDの投薬量が含まれる。すなわち、好ましい投薬量は、約30 mg / 日、60 mg / 日、90 mg / 日、120 mg / 日、150 mg / 日、180 mg / 日、210 mg / 日、240 mg / 日、270 mg / 日、300 mg / 日、360 mg / 日、400 mg / 日、440 mg / 日、480 mg / 日、520 mg / 日、580 mg / 日、600 mg / 日、620 mg / 日、640 mg / 日、680 mg / 日、および720 mg / 日以上より多い。

【0062】

いくつかの実施形態では、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、少なくとも30 mg / 日、少なくとも40 mg / 日、少なくとも50 mg / 日、少なくとも60 mg / 日、少なくとも70 mg / 日、少なくとも80 mg / 日、少なくとも90 mg / 日、少なくとも100 mg / 日、少なくとも110 mg / 日、少なくとも120 mg / 日、少なくとも130 mg / 日、少なくとも140 mg / 日、少なくとも150 mg / 日、少なくとも160 mg / 日、少なくとも170 mg / 日、少なくとも180 mg / 日、少なくとも190 mg / 日、少なくとも200 mg / 日、少なくとも225 mg / 日、少なくとも250 mg / 日、少なくとも275 mg / 日、少なくとも300 mg / 日、少なくとも325 mg / 日、少なくとも350 mg / 日、少なくとも375 mg / 日、少なくとも400 mg / 日、少なくとも425 mg / 日、少なくとも450 mg / 日、少なくとも475 mg / 日、少なくとも500 mg / 日、少なくとも525 mg / 日、少なくとも550 mg / 日、少なくとも575 mg / 日、少なくとも600 mg / 日、少なくとも625 mg / 日、少なくとも650 mg / 日、少なくとも675 mg / 日、少なくとも700 mg / 日、または少なくとも720 mg / 日である。いくつかの実施形態では、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、少なくとも60 mg / 日である。いくつかの実施形態では、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、少なくとも100 mg / 日である。

【0063】

投薬量および処置される正確な状態に応じて、投与は、1日に1回、2回、3回、または4回であり得、1日から数日間、数週間、数か月間、および数年間にさえわたるコースの間、ならびに患者の生存期間でさえあり得る。例示的な投与レジメンは、少なくとも約

10

20

30

40

50

1週間、約1～4週間、1～3か月間、1～6か月間、1～52週間、1～24か月間、またはより長い期間持続する。いくつかの実施形態では、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30日間投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、3か月以下の間投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、少なくとも3か月間投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、少なくとも6か月間投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、少なくとも1年間投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、少なくとも2年間投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、少なくとも3年間投与される。

10

【0064】

いくつかの実施形態では、治療有効量のイブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、1日当たり単回投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、治療有効量のイブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、1日当たり2回投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、治療有効量のイブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、1日当たり3回投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、治療有効量のイブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、1日当たり4回投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、治療有効量のイブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、連続して投与される。

20

【0065】

いくつかの実施形態では、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、少なくとも1日1回投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、少なくとも1日2回投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、1日1回投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、1日2回投与される。

【0066】

実際の見地から言えば、単位用量の本開示の任意の所与の組成物または活性剤は、臨床医の判断、患者の必要性などに応じて、種々の投与スケジュールで投与され得る。特定の投与スケジュールは、当業者に公知であるか、または通例の方法を試験的に使用して決定され得る。例示的投与スケジュールとして、限定されることなく、1日5回、1日4回、1日3回、1日2回、1日1回、1日おき、週3回、週2回、週1回、月2回、月1回などの投与が含まれる。

30

【0067】

製剤

イブジラストは、1つまたは複数の以下に記載の付加的な成分を任意選択で含有してもよい製剤の組成物で投与されてもよい。

【0068】

賦形剤/担体

イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩に加えて、本開示の組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤または担体をさらに含んでもよい。例示的な賦形剤として、限定されることなく、ポリエチレングリコール(PEG)、PEG 400、(2-ヒドロキシプロピル)-β-シクロデキストリン、水素化ヒマシ油(HCO)、クレモホル、炭水化物、デンプン(例えば、トウモロコシデンプン)、無機塩類、抗菌剤、抗酸化剤、結合剤/充填剤、界面活性剤、滑沢剤(例えば、ステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸マグネシウム)、タルクなどの流動促進剤、崩壊剤、希釈剤、緩衝剤、酸、塩基、フィルムコート、これらの組み合わせなどが含まれる。

40

【0069】

本開示の組成物は、糖、例えばアルジトール、アルドン酸、エステル化糖、および/ま

50

たは糖ポリマーなどの糖誘導体などの1つまたは複数の炭水化物を含んでもよい。特定の炭水化物賦形剤として、例えば：フルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、D-マンノース、ソルボースなどの単糖類；ラクトース、スクロース、トレハロース、セロピオースなどの二糖類；ラフィノース、メレジトース、マルトデキストリン、デキストラン、デンプンなどの多糖類；およびマンニトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、キシリトール、ソルビトール（グルシトール）、ピラノシルソルビトール、ミオイノシトールなどのアルジトールが含まれる。

【0070】

本開示の組成物における使用に好適なものはまた、ナトリウムデンプングリコレートおよび直接圧縮可能な加工デンプンなどのジャガイモおよびトウモロコシをベースとするデンプンである。

10

【0071】

さらに代表的な賦形剤として、クエン酸、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸ナトリウム、硝酸カリウム、リン酸ナトリウム一塩基酸、リン酸ナトリウム二塩基酸、およびこれらの組み合わせなどの無機塩または緩衝剤が含まれる。

【0072】

本開示の組成物はまた、1つまたは複数の抗酸化剤を含有してもよい。抗酸化剤は、酸化を防止するために使用され、それにより、薬物（複数可）または他の調製成分の劣化を防止する。本開示における使用に好適な抗酸化剤として、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、重亜硫酸ナトリウム、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート、メタ重亜硫酸ナトリウム、およびこれらの組み合わせが含まれる。

20

【0073】

付加的な例示的賦形剤として、例えば「Tween 20」および「Tween 80」のようなポリソルベート、ならびにF68およびF88などのプルロニック（これらの両方ともBASF、Mount Olive、N.J.から入手可能）などの界面活性剤、ソルビタンエステル、脂質（例えば、レシチンおよび他のホスファチジルコリン、ならびにホスファチジルエタノールアミンなどのリン脂質）、脂肪酸および脂肪エステル、コレステロールなどのステロイド、ならびにEDTAなどのキレート剤、亜鉛および他のこのような好適なカチオンが含まれる。

30

【0074】

さらに、本開示の組成物は、1つもしくは複数の酸または塩基を任意選択で含んでもよい。使用され得る酸の非限定的な例として、塩酸、酢酸、リン酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、ギ酸、トリクロロ酢酸、硝酸、過塩素酸、リン酸、硫酸、フマル酸、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるこれらの酸が含まれる。好適な塩基の非限定的な例として、限定されることなく、水酸化ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、酢酸アンモニウム、酢酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、クエン酸ナトリウム、ギ酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、フマル酸カリウム、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される塩基が含まれる。

【0075】

組成物中の任意の個々の賦形剤の量は、賦形剤の役割、活性剤成分の必要投薬量、および組成物の特定の必要性に応じて変化する。典型的には、任意の個々の賦形剤の最適量は、通例の試験を介して、すなわち、多様な量の賦形剤（低分量から高分量の範囲）を含有する組成物を調製し、安定性および他のパラメータを検討し、次に著しい有害作用を伴うことなく最適な性能が達成される範囲を決定することにより決定される。

40

【0076】

しかしながら、一般に、賦形剤は、約1重量%～約99重量%、好ましくは約5重量%～約98重量%、より好ましくは約15重量%～約95重量%の賦形剤の量で組成物中に存在する。一般に、本開示のイブジラスト組成物中に存在する賦形剤の量は、以下から選択される：少なくとも約2重量%、5重量%、10重量%、15重量%、20重量%、2

50

5重量%、30重量%、35重量%、40重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%、65重量%、70重量%、75重量%、80重量%、85重量%、90重量%、またはさらに95重量%。

【0077】

他の賦形剤と共に、これらの前述の医薬賦形剤は、「Remington: The Science & Practice of Pharmacy」、第19版、Williams & Williams、(1995年)、「Physician's Desk Reference」、52^{sup}.nd版、Medical Economics、Montvale, N.J. (1998年)、およびKibbe, A.H., Handbook of Pharmaceutical Excipients、3^{sup}.rd版、American Pharmaceutical Association、Washington, D.C.、2000年に記載されている。

10

【0078】

他の活性物質

本開示に基づく製剤(またはキット)は、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩に加えて、1つまたは複数の他の治療活性剤を含有してもよい。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、化学療法を含む。いくつかの実施形態では、化学療法は、アルキル化剤(これらに限定されないが、シクロホスファミド、イホスファミド、ブスルファン、クロラムブシル、メルファラン、テモゾロミド、シスプラチン、カルボプラチン、またはオキサリパチン(oxalipatin)など)、トポイソメラーゼ阻害剤(これらに限定されないが、イリノテカン、トポテカン、エトポシド、テニポシド、アントラサイクリン類、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、またはイダルピシンなど)、有糸分裂阻害剤(これらに限定されないが、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ドセタキセル、またはパクリタキセルなど)、代謝拮抗剤(これらに限定されないが、メトトレキサート、ペメトレキセド、シタラビン、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン、カパシタビン(capacitabine)、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、クラドリビン、またはヒドロキシカルバミドなど)、抗生物質(これらに限定されないが、ブレオマイシン、アクチノマイシンD、またはマイトマイシンなど)、プロテアソーム阻害剤(これに限定されないが、ボルテゾミブなど)、またはチロシンキナーゼ阻害剤(これらに限定されないが、イマチニブまたはエルロチニブなど)、またはこれらの2つ以上の任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、化学療法は、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)療法、操作T細胞受容体(TCR)療法、キメラ抗原受容体(CAR)T細胞療法、またはナチュラルキラー(NK)細胞療法である。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、ホスホジエステラーゼ-3阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、ホスホジエステラーゼ-4阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、マクロファージ阻止因子阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の他の治療剤は、抗生物質、抗IL-6剤、TNF-アルファ阻害剤、またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、抗IL-6剤は、トシリズマブ、シルツキシマブ、サリルマブ、オロキズマブ、エルシリモマブ、クラザキズマブ、シルクマブ、およびレピリマブから選択される。いくつかの実施形態では、TNF-アルファ阻害剤は、エタネルセプト、インフリキシマブ、セルトリズマブ、ゴリムマブ、およびアダリムマブから選択される。いくつかの実施形態では、抗生物質は、ペニシリンまたはアモキシシリンなどのペニシリン類;セファレキシンなどのセファロスポリン類;エリスロマイシン、クラリスロマイシン、およびアジスロマイシンなどのマクロライド類;シプロフロキサシン、レボフロキサシン、およびオフロキサシンなどのフルオロキノロン;co-トリモキサゾールおよびトリメトプリムなどのスルホンアミド;テトラサイクリンおよびドキシサイクリンなどのテトラサイクリン類;ならびにゲンタマイシンおよびトブラマイシンなどのアミノグリコシドから選択される。いくつかの実施形態では、抗生物質は、バンコマイシン、セフェピム、トブラマイシン、アズトレオナム、ピペラシリン、タゾパクタム、メトロニダゾール、ゲンタマイシン、セフトリア

20

30

40

50

キソン、エルタペナム、オキサシリン、ナフシリン、クリンダマイシン、アジスロマイシン、レボフロキサシン、またはこれらの2つ以上の任意の組み合わせである。

【0079】

好ましくは、1つまたは複数の他の治療剤は、イブジラストの作用機序とは異なる作用機序を有する治療剤である。そのような有効成分は、FDA's Orange Book、Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics、J. Griffith Hardman、L. L. Limbird、A. Gilman、第11版、2005年、The Merck Manual、第18版、2007年、およびThe Merck Manual of Medical Information 2003年に列挙されているのを見出すことができる。

10

【0080】

上に提供される投薬量は単なる指針を意図するものであり；イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩との併用療法中に投与される第2の活性剤の正確な量は、当然のことながらそれに合うように調節され、且つ対象とする患者集団、処置される特定の進行性神経障害性疾患の症状また状態、投与される活性剤間の潜在的相乗作用などの因子に依存し、本明細書に提供されるガイダンスに基づいて当業者により容易に決定される。

【0081】

持続性送達製剤

好ましくは、組成物は、安定性を改善し、且つイブジラストまたは薬学的に許容されるその塩の半減期を延長するために製剤化される。例えば、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、制御放出性または延長放出性の製剤で送達されてもよい。制御放出性または延長放出性の製剤は、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩を、担体またはビヒクル中に、例えば、リポソーム、酢酸エチレンビニルコポリマーおよびHytrell（登録商標）コポリマーなどの非吸収性の不透過性ポリマー、ヒドロゲルなどの膨潤性ポリマー、またはコラーゲンなどの吸収性ポリマー、ならびに吸収性縫合糸を作製するために使用されるものなどの特定のポリ酸またはポリエステル中に組み込むことにより調製される。加えて、イブジラストまたは薬学的に許容されるその塩は、カプセル化、微粒子担体に吸着、または関連させることができる。微粒子担体の例として、ポリメチルメタクリレートポリマーから生じるもの、同様にポリ（ラクチド）およびPLGとして公知のポリ（ラクチド-co-グリコリド）から生じる微小粒子が含まれる。例えば、Jefferyら、Pharm. Res.（1993年）10：362～368ページ；およびMcGeerら、J. Microencap.（1996年）を参照されたい。

20

30

【0082】

この目的に好適な延長放出性ポリマーは、当技術分野で公知であり、セルロースエーテルなどの疎水性ポリマーが含まれる。好適なセルロースエーテルの非限定的な例として、エチルセルロース、酢酸セルロースなど；酢酸ポリビニル、ポリアクリル酸エステル、メタクリル酸およびアクリレートのポリマー（pH依存型）などのポリビニルエステル；脂肪酸およびグリセリド、メタクリル酸エステル中性ポリマー、ポリビニルアルコール-無水マレイン酸コポリマーなどの高分子量ポリビニルアルコールおよびワックス；エチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマー；アミノアルキルメタクリレートコポリマー；ならびにこれらの混合物が含まれる。

40

【0083】

送達形態

本明細書に記載されるイブジラストまたは薬学的に許容されるその塩の組成物は、全ての種類の製剤、詳細には、全身的または髄腔内の投与に適した製剤を包含する。経口剤形として、錠剤、トローチ剤、カプセル剤、シロップ剤、経口懸濁剤、乳剤、顆粒剤、およびペレット剤が含まれる。放出性錠剤である。いくつかの実施形態では、経口剤形はカプセル剤である。いくつかの実施形態では、カプセル剤は延長放出性カプセル剤である。

【0084】

50

代替的製剤として、エアゾール剤、経皮吸収型貼付剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、坐剤、散剤、または再構成することが可能な凍結乾燥剤、同様に液体剤が含まれる。例えば注入の前に固体組成物を再構成するのに好適な希釈剤の例として、注入用の静菌水、水中5%のデキストロース、リン酸緩衝食塩水、リンゲル液、生理食塩水、滅菌水、脱イオン水、およびこれらの組み合わせが含まれる。液体医薬組成物に関して、溶液剤および懸濁剤が想定される。好ましくは、本開示のイブジラストまたは薬学的に許容されるその塩の組成物は、経口投与に適したものである。

【0085】

ここで経口送達製剤に注意を向けると、錠剤は、任意選択で1つもしくは複数の副原料または添加剤と共に、圧縮または成形により作製され得る。圧縮錠剤は、例えば、結合剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、ナトリウムデンプングリコレート、架橋ポビドン、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース）および/または界面活性剤もしくは分散剤と任意選択で混合された、粉末または細粒などの自由流動性形態の有効成分を、好適な打錠機中で圧縮することにより調製される。

10

【0086】

成形錠剤は、例えば、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を、好適な打錠機中で成形することにより作製される。錠剤は、任意選択でコーティングされるかまたは割線を入れられてもよく、且つ有効成分の低速または制御放出をもたらすために、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを所望の放出特性を提供するように多様な割合で使用して、製剤化されてもよい。錠剤は、胃よりはむしろ腸部分で放出をもたらすように、薄膜、糖コーティング、または腸溶コーティングなどのコーティングを用いて任意選択で提供されてもよい。錠剤およびカプセル剤の作製のプロセス、装置、ならびにツール（tool）の製造業者は、当技術分野で周知である。

20

【0087】

口における局所投与のための製剤として、一般にスクロースおよびアカシアなどの着香基剤中に有効成分を含むトローチ剤、またはゼラチンおよびグリセリンもしくはスクロースおよびアカシアなどの不活性基剤中に有効成分を含むトラガントおよび香錠が含まれる。

【0088】

局所投与用の医薬組成物はまた、軟膏剤、クリーム剤、懸濁剤、ローション剤、散剤、溶液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアゾール剤または油脂として製剤化されてもよい。

30

【0089】

あるいは、製剤は、貼付剤（例えば、経皮吸収型貼付剤）、または有効成分および任意選択で1つもしくは複数の賦形剤もしくは希釈剤を含浸させた包帯もしくは絆創膏などの包帯材の形態であってもよい。局所製剤は、皮膚または他の患部を介して、数例を挙げるとジメチルスルホキシド、ピサボロール、オレイン酸、ミリスチン酸イソプロピル、およびD-リモネンなどの原料の、吸収または浸透を増強する化合物を付加的に含んでもよい。

40

【0090】

乳剤に関して、油状相は、公知の原料から公知の方式で構成される。この相が、単に1つの乳化剤（あるいは利尿剤として公知）を含み得る一方、少なくとも1つの乳化剤と、脂肪および/または油脂の混合物を含むことが望ましい。親水性の乳化剤は、安定剤として作用する親油性の乳化剤と共に含まれることが好ましい。共に、乳化剤（複数可）は、安定剤（複数可）を伴うかまたは伴わず、いわゆる乳化ワックスを構成し、該ワックスは、油脂および/または脂肪と共に、クリーム製剤の油状分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を構成する。例示的な利尿剤および乳化安定剤として、Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリルおよび硫酸ラウリルナトリウムが含まれる。

50

【0091】

直腸内投与用の製剤は、典型的には、例えばカカオバターまたはサリチレートを含む好適な基剤を用いた坐剤の形態である。

【0092】

腔内投与に好適な製剤は、一般に、坐剤、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤またはスプレー剤の形態をとる。

【0093】

経鼻投与に好適な製剤は、担体が固体であり、例えば約20～約500ミクロンの範囲の粒度を有する粗粉末を含む。そのような製剤は、典型的には、例えば鼻の近くに置かれた粉末の容器から、鼻道を介して迅速吸入により投与される。あるいは、経鼻送達用の製剤は、液体、例えば点鼻スプレー剤または点鼻剤の形態であってもよい。

10

【0094】

吸入用のエアゾール化製剤は、乾燥粉末形態（例えば、乾燥粉末吸入器による投与に好適）であってもよく、または代替的に、例えば噴霧器に使用される液体形態であってもよい。エアゾール化溶液剤の送達用の噴霧器として、AERx（登録商標）（Aradigm）、Ultravent（登録商標）（Mallinkrodt）、およびAcorn II（登録商標）（Marquest Medical Products）が含まれる。本開示の組成物はまた、例えばクロロフルオロカーボンまたはフルオロカーボンのような薬学的に不活性の液体噴射剤中の、本明細書に記載される薬物の組み合わせの溶液剤または懸濁剤が入れている、例えばVentolin（登録商標）定量吸入器のような、加圧された定量吸入器（MDI）を使用して送達されてもよい。

20

【0095】

非経口投与に好適な製剤として、注入に好適な水性および非水性の等張性無菌溶液剤、同様に水性および非水性の無菌懸濁剤が含まれる。

【0096】

本開示の非経口的製剤は、例えばアンプルおよびバイアルのような単位用量または複数回用量の密封された容器に任意選択で入れられ、使用直前に注入用に、例えば水のような無菌の液体担体の添加のみを必要とする、フリーズドライ（凍結乾燥）の状態でもよい。即時調合の注入用の溶液剤および懸濁剤は、既に記載された種類の、無菌の粉剤、顆粒剤および錠剤から調製されてもよい。

30

【0097】

本開示の製剤はまた、非持続放出性製剤と比較すると、薬物の各成分が経時的にゆっくりと放出されるかまたは吸収されるような延長放出性製剤であってもよい。

【0098】

持続放出性製剤は、活性剤のプロドラッグ形態、リポソームもしくはポリマーマトリックス、ヒドロゲルなどの遅延放出性の薬物送達系、またはポリエチレングリコールなどのポリマーと活性剤との共有結合を利用してもよい。

【0099】

詳細には上述の原料に加えて、本開示の製剤は、医薬分野で従来的な、且つ例えば経口投与形態用に利用される特定の種類の製剤のような他の薬剤を任意選択で含んでもよく、経口投与用の組成物はまた、甘味料、増粘剤または着香剤として付加的な薬剤を含んでもよい。

40

【0100】

キット

また本明細書に提供されるのは、本開示の少なくとも1種の組み合わせ組成物を含み、使用説明書を伴うキットである。

【0101】

例えば、各薬物自体が、個々のまたは別々の剤形として投与される場合には、該キットは、本開示の組成物を構成している各薬物に加えてイブジラストを含み、使用説明書を伴う。薬物成分は、包装が、投与用の説明を伴うと考えると、各薬物成分が投与される方式

50

を明確に示している限り、投与に好適な任意の方式で包装されてもよい。

【0102】

例えば、イブジラストおよび1つの他の活性剤を含む例示的なキットに関して、該キットは例えば日ごとなどの任意の適切な期間により構成されてもよい。一例として、1日目に、代表的なキットはイブジラストおよび1つの他の活性剤それぞれの単位投薬量を含み得る。それぞれの薬物が1日2回投与される場合は、キットは、投与タイミングに関する説明書と共に、1日目に対応する、2通りのイブジラストおよび1つの他の活性剤それぞれの単位剤形を含み得る。あるいは、1つまたは複数の薬物が、組み合わせの他の構成薬物と比較して、投与されるタイミングまたは単位剤形の量が異なる場合、それは包装および説明書に反映される。上記に基づく様々な実施形態が容易に想定され得、イブジラストに加えて処置に利用される薬物の特定の組み合わせ、それらの対応する剤形、推奨される投薬量、意図される患者集団などに、当然のことながら依存する。包装は、医薬品の包装に一般に利用される任意の形態であってもよく、異なる色、包装材料、不正開封防止包装、プリアスター包装、防湿剤などの任意の多くの特色を利用してよい。

10

【0103】

本開示は、好ましい特定の実施形態と関連して記載されているが、前述の記載と同様に以下の実施例は、例示することを目的としており、本開示の範囲を限定するものではないことを理解されたい。本開示の範囲内の他の態様、利点および修正の形態は、本開示に関する当業者には明白であろう。

【0104】

本出願において述べられた全ての参考文献は、任意の特許、公開された特許出願、書籍、ハンドブック、雑誌刊行物、またはFDA Orange Bookを含めて、その全容が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0105】

以下の実施例は、本開示の様々な実施形態を例示する目的で示され、いかなる様式においても本開示を限定することを意図するものではない。当業者は、本開示が、目的を実行し、且つ本明細書で述べた目標および利点、同様に本明細書に固有のこれらの目的、目標および利点を得るようにうまく適合されていることを容易に認識するであろう。本実施例は、本明細書に記載される方法と共に、実施形態の現在の代表例であり且つ例示的なものであり、本開示の範囲の限定を意図するものではない。特許請求の範囲により定義される本開示の趣旨の内に包含される変更および他の使用は、当業者に想到されるであろう。

30

【実施例1】

【0106】

COVID-19患者における中等症～重症肺炎/ARDSの処置のためのイブジラストの安全性、忍容性および臨床応答を評価するための第2相、非盲検試験

本試験は、スクリーニング相、続いて処置相および追跡調査(試験終了)相からなる。スクリーニング相に続いて、対象がエントリー基準を満足する場合、対象に、イブジラストを用いる処置を行う。10日の処置相が完了すると、対象に、有害事象の収集および併用薬剤投与のために電話する。

【0107】

初期スクリーニング(スクリーニング相:3日まで)後、対象は、連続して10日間毎日イブジラスト100mg/日(50mg b.i.d)を受ける(処置相)。ICFに署名すると、以下のスクリーニング評定を実施する:組入れ/除外基準の検討、臨床状態を評定する、血漿サイトカインレベル、CRP(C反応性タンパク質)およびPK/バイオマーカー用に採血する。

40

【0108】

処置相の1日目(ベースライン)、イブジラストを用いて対象を処置する。処置相の間に、有害事象および併用薬剤投与に関する情報を収集するために、対象に試験関連評定が行われる。

【0109】

50

有害事象状態を評定するために、患者は、処置終了の電話通話または受診を受ける（試験終了相）。

【0110】

一次転帰：以下の7カテゴリー順序尺度を使用する臨床状態：

- 1．入院せず、正常な活動を再開；
- 2．入院しないが、正常な活動を再開することができない；
- 3．入院するが、酸素補給を必要としない；
- 4．入院し、且つ酸素補給を必要とする；
- 5．入院し、且つ経鼻の高流量酸素療法、非侵襲的機械的換気、またはその両方を必要とする；
- 6．入院し、且つ体外式膜型人工肺、侵襲的機械的換気、またはその両方を必要とする；
- 7．死亡。

10

【0111】

二次転帰：

- ・臨床改善までの時間
- ・ $P a O_2 / F i O_2$ 比
- ・血漿サイトカインレベル（MIF、IL-1ベータ、IL-6など）
- ・CRP（C反応性タンパク質）レベル
- ・機械的換気の発生率
- ・ICU滞在期間
- ・人工呼吸器離脱日数
- ・死亡率
- ・機械的換気の解除までの時間 / 機械的換気の期間
- ・有害事象の発生率

20

【0112】

試験エントリー基準：

組入れ基準

- 1．対象または対象代表による書面または口頭のインフォームドコンセントが得られる
- 2．男性または女性対象年齢18～80歳（両端を含む）
- 3．WHO基準（任意の検体、例えば、血液、呼吸器、便、尿、または任意の他の体液の陽性PCRを含む）を用いて確認されたCOVID-19肺炎
- 4．Berlin Definition a) 5cm H_2O 以上の呼気終末陽圧（PEEP）およびb) 200mm Hg未満の $P a O_2 / F i O_2$ による確認された中等症～重症ARDS
- 5．挿管されていない
- 6．カプセル剤（サイズ4）を嚥下することができる
- 7．試験薬物またはその賦形剤に対する公知のアレルギーがない

30

除外基準

- 1．COVID-19以外の疑われる活動性の細菌、真菌、ウイルスまたは他の感染
- 2．免疫抑制薬または化学治療剤を用いる、公知であるか、または疑われる免疫抑制
- 3．活動性の原発性肺がんまたは肺へ転移性の別の悪性腫瘍
- 4．中等症～重症肝不全
 - a．ALT、AST、総ビリルビン $> 3 \times ULN$
- 5．重症COPD（GOLD Classificationに基づいてステージIIIまたは重症）
- 6．ベースライン肺疾患のための在宅人工呼吸器補助または連続的な家庭 O_2 療法中
- 7．活動性の結核（TB）感染
- 8．24時間未満の平均余命
- 9．既に挿管され、且つ人工呼吸器補助を受けている患者
- 10．女性対象は、スクリーニングまたはベースライン時に授乳中または妊娠中であって

40

50

はならない；

11．試験薬物の吸収、分布、代謝、もしくは排泄に支障をきたし得るか、またはこれらに支障をきたすと試験担当者により判断される、胃もしくは腸手術または任意の他の状態の履歴

12．試験薬物処置の前に5半減期または30日のどちらか長い方の範囲内で治験薬を用いる処置

13．試験担当者の意見で、試験への参加を妨げる任意の他の重篤な病状または異常

【0113】

評価のスケジュール

- ・インフォームドコンセント：スクリーニング相の間
- ・組入れ／除外基準の検討：スクリーニング相の間および処置相の1日目
- ・臨床状態を評価する：スクリーニング相の間；処置相の1～10日目；および追跡調査電話通話／受診
- ・C反応性タンパク質：スクリーニング相の間；処置相の1、3、7、および10日目
- ・PK血液サンプル：スクリーニング相の間；処置相の1、3、5、7、および10日目
- ・バイオマーカー血液サンプル（MIF、IL-1b）：処置相の1～10日目
- ・試験薬物を投与する：処置相の1～10日目
- ・有害事象の検討：処置相の1～10日目；および追跡調査電話通話／受診
- ・併用薬剤投与の検討：処置相の1～10日目

【0114】

対象の呼吸状態は、スクリーニング相の間の初期評価に関して処置終了相までに改善すると予想される。イブジラストを用いる処置は、スクリーニング相の間に測定されるMIF血漿レベルと比較して処置終了相までに対象のMIF血漿レベルを低下させると予想される。IL-1ベータ、IL-6、およびCRPの血漿レベルは、スクリーニング相の間に測定されるそれらのそれぞれのレベルと比較して処置終了相までに減少すると予想される。

【実施例2】

【0115】

筋萎縮性側索硬化症（ALS）を有する対象におけるイブジラストを評価するための多施設、非盲検バイオマーカー試験

これは、6週間のスクリーニング相、36週間の処置相、および最終投与後の追跡調査相4週間を含む多施設、非盲検試験であった。イブジラストを100mg／日の合計1日用量のために50mg b.i.d.経口的に投与した。

【0116】

試験の目的は、(i)24週において陽電子放出断層撮影（PET）画像法により測定される運動皮質および脳幹への[11C]-PBR28取込みに対するイブジラストの影響を測定すること；(ii)血液バイオマーカーにより測定される神経炎症のいくつかのマーカーに対するイブジラストの影響を測定すること；および(iii)安全性および忍容性を評価することであった。

【0117】

スクリーニングされた46人の患者のうち、11個体がスクリーニング不適格であった。合計で35人の登録対象を登録した。35人の登録対象のうち、16人の対象（45.7%）が早期に試験を中止し、19人の対象が試験を終えた。これらの16人の早期試験中止のうち、11人（68.8%）がAEに帰因し、5人（31.2%）が同意撤回に帰因した。

【0118】

試験を終えた19人の対象の血清サンプルを、イブジラストを用いた処置前および処置後のMIFレベルに関して評価した。

・平均（SD）処置前血清MIF = 422，989（233，440）pg/ml

・平均（SD）処置後血清MIF = 300，922（113，843）pg/ml

10

20

30

40

50

・平均 (S E) 変化 / 月 = - 1 9 , 8 4 5 (8 9 3 4) p g / m l (p = 0 . 0 3)

【実施例 3】

【0119】

急性呼吸窮迫症候群 (A R D S) の発達のリスクがある C O V I D - 1 9 対象におけるイブジラストの有効性、安全性、忍容性、バイオマーカー、および P K を評価するためのランダム化、二重盲検、プラセボ対照並行群試験

本試験は、スクリーニング相、続いて処置相および追跡調査相からなっていた。スクリーニング相に続いて、対象が適格性基準を満足した場合、対象に、イブジラストまたはプラセボを用いる処置を行った。対象は、7日間毎日イブジラスト 100 mg / 日 (50 mg b . i . d) またはプラセボを受けた。7日の処置相が完了すると、対象をベースライン後 14日目および 28日目に追跡調査した。

10

【0120】

一次目的は、以下を評価することである：

- ・7日目に呼吸不全がない (すなわち、O₂療法の必要性が低い) 対象の割合により測定される、C O V I D - 1 9 対象におけるイブジラストのプラセボに対する有効性；
- ・7日目に臨床状態 (すなわち、N I A I D 尺度における改善) により測定される、C O V I D - 1 9 対象におけるイブジラストのプラセボに対する有効性；および
- ・C O V I D - 1 9 対象におけるサイトカインレベルに対するイブジラストのプラセボに対する抗炎症効果。

【0121】

二次目的は、以下を評価することである：

- ・C O V I D - 1 9 対象におけるイブジラストのプラセボに対する安全性および忍容性；
- ・14日目に呼吸不全がない (すなわち、O₂療法の必要性が低い) 対象の割合により測定される、C O V I D - 1 9 対象におけるイブジラストのプラセボに対する有効性；
- ・14日目に臨床状態 (すなわち、N I A I D 尺度における改善) により測定される、C O V I D - 1 9 対象におけるイブジラストのプラセボに対する有効性；および
- ・C O V I D - 1 9 対象におけるイブジラストのプラセボに対する薬物動態。

20

【0122】

スクリーニング相 (3日まで)。I C F に署名すると、以下のスクリーニング評価を実施した：組入れ / 除外基準の検討、身体的検査、バイタルサインを評価する、および O₂ 使用、N I A I D 尺度を使用する臨床状態、E C G、以下を含む血漿サイトカイン用に採血する：遊走阻止因子 (M I F)、インターロイキン 1 - ベータ (I L - 1)、インターロイキン 6 (I L - 6)、腫瘍壊死因子 (T N F -)、および C 反応性タンパク質 (C R P)。薬物動態 (P K) サンプル、全血球数 (C B C)、包括的代謝パネル (C M P)、D - ダイマー、および凝固検査もまた引き出された。血清妊娠検査を非閉経女性において行った。受けた、前の薬剤投与の使用を1日目の前の7日間記録した。

30

【0123】

処置相 (7日)。処置相の1日目 (ベースライン)、7日間イブジラスト (経口、50 mg (5カプセル) b . i . d) またはプラセボを用いて、入院した対象を処置した。対象は、身体的検査、バイタルサイン、N I A I D 尺度を使用する臨床状態評価、O₂ 使用、E C G、バイオマーカー、P K、C B C、C M P、D - ダイマーおよび凝固の採血を含む試験関連手順を受け、有害事象および併用薬剤投与に関する情報を記録した。

40

【0124】

追跡調査相。追跡調査相は、2回の受診、14日目 (± 3日) および 28日目 (± 3日) からなっていた。

- ・14日目 (入院患者)：14日目、身体的検査、臨床状態、バイタルサインおよび O₂ 使用、E C G、C B C、C M P、D - ダイマー、および凝固検査、バイオマーカー、A E および コンメッド (c o n m e d) の検討を行い、且つ生存状態を記録した。
- ・28日目 (患者がもはや入院していなかった場合、電話追跡調査) 28日目、臨床状態および生存状態を記録した。

50

【 0 1 2 5 】

試験エントリ－基準：

組入れ基準

- 1 . 対象または対象代表による書面または口頭のインフォームドコンセントが得られる
- 2 . 男性または女性対象年齢 1 8 ~ 8 0 歳 (両端を含む)
- 3 . W H O 基準 (任意の検体 (例えば、血液、呼吸器、便、尿、または任意の他の体液の陽性 P C R を含む) を用いて確認された S A R S - C o V - 2 感染
- 4 . C O V I D - 1 9 肺炎と一貫した異常を有する胸部画像 (ラジオグラフ、C T スキャンまたは肺超音波)
- 5 . 室内空気 (R A) で 9 2 % 以下の S p O ₂、R A で 2 4 呼吸 / 分以上の R R、および / または酸素補給の必要 10
- 6 . 患者を C O V I D - 1 9 に由来するより重症な疾病のリスクがより高い状態にする恐れがある少なくとも 1 つのリスク因子：6 5 歳超の年齢、重篤な基礎心疾患、慢性肺疾患、中等症 ~ 重症喘息、4 0 以上の体重指数または糖尿病
- 7 . 3 5 m g / L 超の C 反応性タンパク質
- 8 . 試験薬物またはその賦形剤に対する公知のアレルギーがない

除外基準

- 1 . C O V I D - 1 9 以外の呼吸不全の疑われる活動性の細菌、真菌、ウイルスまたは他の原因
- 2 . 対象が既に挿管され、且つ人工呼吸器補助を受けている 20
- 3 . 免疫抑制薬または化学治療剤を用いる、公知であるか、または疑われる免疫抑制
- 4 . 活動性の原発性肺がんまたは肺への別の転移性悪性腫瘍
- 5 . 以下により測定される 7 以上の C h i l d - P u g h スコアにより定義される中等症 ~ 重症肝不全 (セクション 1 2 . 4 を参照されたい) :
 - ・ 総ビリルビン
 - ・ 血清アルブミン
 - ・ I N R
 - ・ 腹水症
 - ・ 肝性脳症
- 6 . 以下により定義される異常な C B C : 30
 - ・ 血小板数 < 7 5 , 0 0 0 / m m ³
 - ・ 白血球数 < 2 5 0 0 / m m ³
- 7 . 対象が透析を受けている
- 8 . ベースライン肺疾患のための在宅人工呼吸器補助または連続的な家庭 O ₂ 療法中
- 9 . 活動性の結核 (T B) 感染
- 1 0 . スクリーニング時に授乳中または妊娠中
- 1 1 . 試験薬物の吸収、分布、代謝、もしくは排泄に支障をきたし得るか、またはこれらに支障をきたすと試験担当者により判断される、胃もしくは腸手術または任意の他の状態の履歴
- 1 2 . 試験薬物処置の前に 5 半減期または 3 0 日のどちらか長い方の範囲内で試験薬または適応外薬剤投与を用いる処置 40
- 1 3 . 別の C O V I D - 1 9 臨床試験に参加している
- 1 4 . 試験担当者の意見で、試験への参加を妨げる任意の他の重篤な病状または異常。

【 0 1 2 6 】

一次エンドポイント：

- ・ 7 日目に、減少した酸素需要 (侵襲的機械的換気、非侵襲的換気、高流量酸素、または E C M O、C P A P、B i P A P、鼻カニューレ) の必要により定義されるような、呼吸不全がない対象の割合
- ・ 7 日目の N I A I D の 8 点順序尺度を使用する臨床状態におけるベースラインからの平均変化 50

・ 7日目のN I A I Dの8点順序尺度を使用する臨床状態において少なくとも1ポイント改善した患者の百分率

・ 7日目の遊走阻止因子(M I F)、インターロイキン1-ベータ(I L - 1)、インターロイキン6(I L - 6)、腫瘍壊死因子(T N F -)、およびC反応性タンパク質(C R P)におけるベースラインからの平均変化

【0127】

二次エンドポイント:

・ 7日目および14日目の有害事象の発生率、頻度および重症度

・ 7日目の以下のパラメータのベースラインからの平均変化:

A L Tにおけるベースラインからの平均変化

10

A S Tにおけるベースラインからの平均変化

血清クレアチニンにおけるベースラインからの平均変化

B U Nにおけるベースラインからの平均変化

全血球数におけるベースラインからの平均変化

総ビリルビンにおけるベースラインからの平均変化

D - ダイマーにおけるベースラインからの平均変化

・ 14日目に、減少した酸素需要(侵襲的機械的換気、非侵襲的換気、高流量酸素、またはE C M O、C P A P、B i P A P、鼻カニューレ)の必要により定義されるような、呼吸不全がない対象の割合

・ 14日目および28日目のN I A I Dの8点順序尺度を使用する臨床状態におけるベースラインからの平均変化

20

・ 7日目および14日目の機械的換気/挿管の発生率

・ I C U収容の発生率

・ P K血漿濃度

・ 7、14、28日目の全原因死亡率

【0128】

対象のN I A I D尺度、呼吸状態(酸素需要量、S p O 2、人工呼吸器の使用)を用いて評価される臨床状態は、スクリーニング相の間の初期評価に関して処置終了相までに改善すると予想される。T N F -、I L - 1ベータ、I L - 6、およびC R Pの血漿レベルは、スクリーニング相の間に測定されるそれらのそれぞれのレベルと比較して処置終了相までに減少すると予想される。

30

【0129】

イブジラストを用いる処置は、スクリーニング相の間に測定されるM I F血漿レベルと比較して処置終了相までに対象のM I F血漿レベルを低下させると予想された。イブジラストまたはプラセボのいずれかを用いて処置された8人の患者におけるM I Fの血漿レベルを以下に示す:

【0130】

イブジラスト処置群血漿M I Fレベル(p g / m L)

【表1】

対象	A	B	C	D	平均	SD
処置前	25267	21130	17763	27005	22791.3	3603.1
処置後	14137	19633	5726	8572	12017	5337.2
差	-11130	-1497	-12037	-18433	-10774.3	6050.7

40

【0131】

プラセボ群血漿M I Fレベル(p g / m L)

50

【表 2】

対象	E	F	G	H	平均	SD
処置前	30777	23353	7743	10755	18157	9347.5
処置後	31436	31901	22497	12805	24659.8	7803.3
差	659	8548	14754	2050	6502.8	5617.9

10

【0132】

【表 3】

	イブジラスト	プラセボ
平均(SD)処置前 MIF レベル pg/ml	22791.3 (3603.1)	18157 (9347.5)
平均(SD)処置後 MIF レベル pg/ml	12017 (5337.2)	24699.8 (7803.3)
平均変化 MIF レベル (SD) pg/ml	-110774.3 (6050.7)	6502.8 (5617.9)

20

イブジラスト処置群とプラセボ群の間の M I F レベル (p g / m l) の平均変化の差 = 17277 pg/ml (p 値 = 0 . 00552) 。

【0133】

A 項 . それを必要とする対象におけるマクロファージ遊走性阻止因子の血漿レベルの減少方法であって、対象に、治療有効量のイブジラスト、またはその薬学的塩を投与することを含む、方法。

【0134】

B 項 . イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩が、経口的に投与される、A 項に記載の方法。

30

【0135】

C 項 . イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩が、静脈内に投与される、A 項に記載の方法。

【0136】

D 項 . イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩が、皮下注入により投与される、A 項に記載の方法。

【0137】

E 項 . イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩が、筋肉内注入により投与される、A 項に記載の方法。

40

【0138】

F 項 . イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩が、吸入により投与される、A 項に記載の方法。

【0139】

G 項 . イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10日間、またはそれ以上投与される、A ~ F 項のいずれか1項に記載の方法。

【0140】

H 項 . イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩が、少なくとも3か月間投与される、A ~ F 項のいずれか1項に記載の方法。

50

【0141】

I項．イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩が、少なくとも1年間投与される、A～F項のいずれか1項に記載の方法。

【0142】

J項．イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩が、少なくとも2年間投与される、A～F項のいずれか1項に記載の方法。

【0143】

K項．イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩が、少なくとも1日1回投与される、A～J項のいずれか1項に記載の方法。

【0144】

L項．イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩が、1日2回投与される、A～J項のいずれか1項に記載の方法。

【0145】

M項．イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩の治療有効量が、1日当たり0.1mg～720mgである、A～L項のいずれか1項に記載の方法。

【0146】

N項．イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩の治療有効量が、1日当たり30mg～200mgである、A～L項のいずれか1項に記載の方法。

【0147】

O項．イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩の治療有効量が、1日40mg～600mgである、A～L項のいずれか1項に記載の方法。

【0148】

P項．イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩の治療有効量が、1日100mg～480mgである、A～L項のいずれか1項に記載の方法。

【0149】

Q項．イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩の治療有効量が、30mg/日、60mg/日、90mg/日、100mg/日、120mg/日、150mg/日、180mg/日、210mg/日、240mg/日、270mg/日、300mg/日、360mg/日、400mg/日、440mg/日、480mg/日、520mg/日、580mg/日、600mg/日、620mg/日、640mg/日、680mg/日、および720mg/日からなる群から選択される、A～L項のいずれか1項に記載の方法。

【0150】

R項．治療有効量が、単回用量として投与されるか、または2回、3回もしくは4回の用量に分けられる、A～Q項のいずれか1項に記載の方法。

【0151】

S項．イブジラストが、連続して投与される、A～Q項のいずれか1項に記載の方法。

【0152】

T項．対象が、重症ウイルス誘導性肺炎と診断されるか、またはこれに罹患している、A～S項のいずれか1項に記載の方法。

【0153】

U項．重症ウイルス誘導性肺炎が、インフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、コロナウイルス、ライノウイルス、アデノウイルス、またはパラインフルエンザウイルスによる感染に関連する、T項に記載の方法。

【0154】

V項．コロナウイルスによる感染がCOVID-19である、U項に記載の方法。

【0155】

W項．対象が、軽症～重症急性呼吸窮迫症候群(ARDS)と診断されるか、またはこれに罹患しており、対象は、5cm H₂O以上の呼気終末陽圧(PEEP)；および300mm Hg未満のPaO₂/FiO₂を有する、A～S項のいずれか1項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0156】

X項．対象が、中等症～重症急性呼吸窮迫症候群（ARDS）と診断されるか、またはこれに罹患しており、対象は、5 cm H₂O以上の呼気終末陽圧（PEEP）；および200 mm Hg未満のPaO₂ / FiO₂を有する、W項に記載の方法。

【0157】

Y項．ARDSが、インフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、コロナウイルス、ライノウイルス、アデノウイルス、またはパラインフルエンザウイルスによる感染に関連する、W項またはX項に記載の方法。

【0158】

Z項．コロナウイルスによる感染がCOVID-19である、Y項に記載の方法。

10

【0159】

AA項．対象が、がんと診断されるか、またはこれに罹患している、A～S項のいずれか1項に記載の方法。

【0160】

AB項．がんが：

a．血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫、縦隔および胸膜のがん、もしくは血管性腫瘍から選択される循環系のがん；
b．鼻腔および中耳のがん、副洞のがん、喉頭のがん、気管のがん、気管支および肺のがん、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、気管支原性癌、扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫もしくは中皮腫から選択される気道のがん；

20

c．扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫、癌腫、管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ、腺癌、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、または平滑筋腫から選択される胃腸系のがん；

d．腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病、扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌、腺癌、前立腺の肉腫、精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、もしくは脂肪腫から選択される尿生殖路のがん；

e．ヘパトーマ（肝細胞癌）、胆管細胞癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸管ペプチド腫瘍、島細胞腫もしくはグルカゴノーマから選択される肝臓のがん；

30

f．骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、オステオクロンフロマ（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫もしくは巨細胞腫から選択される骨のがん；

g．原発性CNSリンパ腫、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎、髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症、星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、脳室上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、乏突起膠腫、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、もしくは肉腫から選択される神経系のがん；

h．子宮内膜癌、子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成、卵巣癌、漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌、顆粒膜-莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫、外陰部の扁平上皮癌、外陰部の上皮内癌、外陰部の腺癌、外陰部の線維肉腫、外陰部の黒色腫、腔明細胞癌、腔扁平上皮癌、腔ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管癌、胎盤がん、陰茎がん、前立腺がん、もしくは精巣がんから選択される生殖器系のがん；

40

i．骨髄性、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、ホジキン病、もしくは非ホジキンリンパ腫から選択される血液系のがん；

j．口唇がん、舌がん、歯肉がん、口腔底がん、口蓋がん、耳下腺がん、唾液腺がん、扁桃がん、中咽頭のがん、上咽頭のがん、梨状陥凹がん、もしくは下咽頭のがんから選択さ

50

れる口腔のがん；

k．悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫もしくはケロイドがんから選択される皮膚のがん；または

l．副腎のがん、神経芽細胞腫、結合組織および軟組織のがん、後腹膜および腹膜のがん、眼がん、眼球内黒色腫、付属器のがん、乳がん、頭部もしくはノおよび頸部がん、肛門がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎のがん、内分泌腺および関連構造のがん、リンパ節の続発性且つ不特定の悪性新生物、呼吸器系および消化器系の続発性悪性新生物もしくは他の部位の続発性悪性新生物から選択されるがん

である、A A 項に記載の方法。

【0161】

A C 項．対象が、微生物感染症と診断されるか、またはこれに罹患している、A ~ S 項のいずれか 1 項に記載の方法。

【0162】

A D 項．微生物感染症が、ウイルス、細菌、真菌、またはこれらの 2 つ以上の任意の組み合わせによって引き起こされる、A C 項に記載の方法。

【0163】

A E 項．対象が、敗血症と診断されるか、またはこれに罹患している、A ~ S 項のいずれか 1 項に記載の方法。

【0164】

A F 項．対象が、神経変性疾患もしくは障害と診断されるか、またはこれに罹患している、A ~ S 項のいずれか 1 項に記載の方法。

【0165】

A G 項．神経変性疾患または障害が、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性認知症、ピック病（葉性萎縮）、進行性認知症と他の顕著な神経学的異常とを合併した症候群、ハンチントン病、認知症と運動失調症およびノもしくはパーキンソン病の徴候とを合併した多系統萎縮症、進行性核上性麻痺（スティール・リチャードソン・オルゼウスキー）、びまん性レビー小体病、皮質歯状核黒質変性症、ハラールホルデン・スパッツ病、進行性家族性ミオクロヌステんかん、姿勢および運動の異常を徐々に発現する症状、振戦麻痺（パーキンソン病）、線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、捻転ジストニア（捻転痙攣；変形性筋ジストニア）、痙性斜頸および他の限局性ジスキネジア、家族性振戦、ジル・ドゥ・ラ・トゥレット症候群、進行性運動失調症、小脳変性症、脊髄小脳変性症、小脳皮質変性症、オリブ橋小脳萎縮症（OPCA）、脊髄小脳変性症（フリードライヒ運動失調症および関連障害）、中枢自律神経系不全（シャイ・ドレーガー症候群）、感覚の変化を伴わない筋脱力および消耗性症候群（運動ニューロン疾患）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄性筋萎縮症、乳児脊髄性筋萎縮症（ウェルドニヒ・ホフマン）、若年性脊髄性筋萎縮症（ヴォールファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー）、他の形態の家族性脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、遺伝性痙性対麻痺、筋脱力および消耗性と感覚の変化とを合併した症候群（進行性神経性筋萎縮症；慢性家族性ポリニューロパチー）、腓骨筋萎縮症（シャルコー・マリー・トゥース）、肥厚性間質性ポリニューロパチー（デフェリン・ソッタス）、または種々の形態の慢性進行性神経障害、進行性視力低下の症候群、網膜の色素変性（網膜色素変性症）、遺伝性視神経萎縮症（レーベル病）、パーキンソン病および他の錐体外路障害、進行性核上性麻痺（スティール・リチャードソン・オルゼウスキー症候群）、捻転ジストニア（捻転痙攣、変形性筋ジストニア）、限局性ジストニア、運動ニューロン疾患、進行性運動失調症、原発性側索硬化症、伝導ブロックを伴う多巣性運動ニューロパチー、パラプロエイネミアを伴う運動ニューロパチー、運動優位の末梢神経障害、オリブ橋小脳萎縮症、アゾレア（マシャド・ジョセフ）病、家族性進行性神経変性疾患、家族性筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、家族性痙性対麻痺、遺伝性生化学的障害、先天性多発性関節拘縮症、または進行性若年性球麻痺（ファチオ・ロンデ）、幼児期（ウェルドニヒ・ホフマン病）、小児期発症、または青年期（ヴォールファルト・クーゲルベルク・ヴェランダー病）、家族性 HTLV-1 脊髄症、孤立性 FSP、ま

10

20

30

40

50

たは複雑性 F S P、スーパーオキシドジスムターゼ欠損症、ヘキササミニダーゼ A および B 欠損症、アンドロゲン受容体突然変異（ケネディ症候群）、ウイルス性疾患およびプリオン病、脊髄症、進行性多巣性白質脳症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、クーラー、致死性家族性不眠症、アルパース病、一次性進行性もしくは二次性進行性多発性硬化症、ただし再発性寛解型多発性硬化症ではない、前頭側頭型認知症、ウィルソン病、進行性神経障害性疼痛、脳卒中によって引き起こされる虚血、外傷性脳損傷、もしくは脊髄損傷である、A F 項に記載の方法。

【0166】

A H 項．神経変性疾患または障害が A L S である、A G 項に記載の方法。

【0167】

A I 項．対象が、自己免疫障害と診断されるか、またはこれに罹患している、A ~ S 項のいずれか 1 項に記載の方法。

【0168】

A J 項．自己免疫障害が、関節リウマチ、I g A 腎症、腎疾患に関連する血管性疾患、全身性紅斑性狼瘡（S L E）、ウェゲナー肉芽腫症、再発性多発性軟骨炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、サルコイドーシス、ベーチェット病、フォークト・小柳・原田病、ブドウ膜炎、または特発性肺線維症である、A I 項に記載の方法。

【0169】

A K 項．イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩が、患者に投与される唯一の活性剤である、A ~ A J 項のいずれか 1 項に記載の方法。

【0170】

A L 項．イブジラスト、または薬学的に許容されるその塩が、少なくとも 1 つの他の活性剤と共に患者に投与される、A ~ A J 項のいずれか 1 項に記載の方法。

【0171】

A M 項．少なくとも 1 つの他の活性剤が化学療法である、A L 項に記載の方法。

【0172】

A N 項．化学療法が、アルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、代謝拮抗剤、抗生物質、プロテアソーム阻害剤、もしくはチロシンキナーゼ阻害剤、またはこれらの 2 つ以上の任意の組み合わせである、A M 項に記載の方法。

【0173】

A O 項．化学療法が、腫瘍浸潤リンパ球（T I L）療法、操作 T 細胞受容体（T C R）療法、キメラ抗原受容体（C A R）T 細胞療法、もしくはナチュラルキラー（N K）細胞療法、またはこれらの 2 つ以上の任意の組み合わせである、A M 項に記載の方法。

【0174】

A P 項．少なくとも 1 つの他の活性剤が、抗生物質、抗 I L - 6 剤、および T N F - アルファ阻害剤またはこれらの任意の組み合わせから選択される、A L 項に記載の方法。

【0175】

A Q 項．抗 I L - 6 剤が、トシリズマブ、シルツキシマブ、サリルマブ、オロキズマブ、エルシリモマブ、クラザキズマブ、シルクマブ、およびレピリマブから選択される、A P 項に記載の方法。

【0176】

A R 項．T N F - アルファ阻害剤が、エタネルセプト、インフリキシマブ、セルトリズマブ、ゴリムマブ、およびアダリムマブから選択される、A P 項に記載の方法。

【0177】

A S 項．抗生物質が、ペニシリン、セファロスポリン、マクロライド、フルオロキノロン、スルホンアミド、テトラサイクリン、およびアミノグリコシドから選択される、A N 項または A P 項に記載の方法。

【0178】

A T 項．対象におけるマクロファージ遊走性阻止因子の血漿レベルの減少が、イブジラストの初回用量が投与された後 1 2 時間以内に観察される、A ~ A S 項のいずれか 1 項に

10

20

30

40

50

記載の方法。

【0179】

A U項．対象におけるマクロファージ遊走性阻止因子の血漿レベルの減少が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10日間、イブジラストの投与後12時間以内に観察される、A～AS項のいずれか1項に記載の方法。

【0180】

均等物

本開示は、詳細には特定の実施形態および任意選択の特色により開示されるけれども、本明細書に開示される、実施された本開示の修正、改善および変形の形態は、当業者により用いられ得、そのような修正、改善および変形の形態は、本開示の範囲内であると考えられることを理解されたい。ここに提供される材料、方法、および実施例は、特定の実施形態の代表例であり、例示的なものであり、本開示の範囲の限定を意図するものではない。

10

【0181】

本開示は、広範に且つ包括的に本明細書に記載される。包括的な開示内に入る、より狭い種類および下位の包括的な分類のそれぞれもまた、本開示の一部をなす。これには、削除された物質が詳細には本明細書に記載されるか否かに関わらず、その部類から任意の主題を取り除くという条件付きかまたは消極的な限定を伴い、本開示の包括的な記載が含まれる。

【0182】

加えて、本開示の特色または態様がマーカッシュ語群の表現で記載される場合、当業者は、本開示がまた、マーカッシュ語群の任意の個々の構成員またはサブグループの構成員の表現によっても記載されていることを理解するであろう。

20

【0183】

特許請求の範囲における用語「または」の使用は、代替物のみを表すことが明示的に示されていない限り、または代替物が相互排他的でない限り、たとえ本開示が、代替物のみならびに「および/または」を表すという定義を支持していても、「および/または」を意味するために使用される。

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/025732

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/437 A61K45/06 A61P25/28 A61P31/14 A61P35/00 A61P37/00 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P 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) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/009529 A1 (MEDICINOVA INC [US]; KALAFER MICHAEL E [US] ET AL.) 15 January 2009 (2009-01-15) paragraph [0009] - paragraph [0011]; claims; examples paragraph [0057] - paragraph [0061] paragraph [0078] - paragraph [0079] -----	1-19, 32-34, 37, 38, 46, 47
X	WO 2019/157428 A1 (MEDICINOVA INC [US]) 15 August 2019 (2019-08-15) paragraphs [0072], [0094]; claims 1,4-7,12-16,19-36 ----- -/--	1-19, 27-31, 37-41, 45-47
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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 "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 24 June 2021		Date of mailing of the international search report 02/07/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Pacreu Largo, Marta

1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2021/025732

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 2005/051293 A2 (COMBINATORX INC [US]; JOST-PRICE EDWARD ROYDON [US] ET AL.) 9 June 2005 (2005-06-09)</p> <p>page 68 - page 71; claims 1,4,7,10,25</p> <p>-----</p>	<p>1-6,35, 36,38, 42,44, 46,47</p>
X	<p>CLANCHY FELIX I. L. ET AL: "Ibudilast Inhibits Chemokine Expression in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts and Exhibits Immunomodulatory Activity in Experimental Arthritis", ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY (HOBOKEN), vol. 71, no. 5, 12 April 2019 (2019-04-12), pages 703-711, XP055817114, US ISSN: 2326-5191, DOI: 10.1002/art.40787 Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.1002/art.40787> abstract</p> <p>-----</p>	<p>1,2, 35-38,42</p>
X	<p>YANG DONGJIE ET AL: "Ibudilast, a Phosphodiesterase-4 Inhibitor, Ameliorates Acute Respiratory Distress Syndrome in Neonatal Mice by Alleviating Inflammation and Apoptosis", MEDICAL SCIENCE MONITOR, vol. 26, no. 26, 7 February 2020 (2020-02-07), page 922281, XP055816525, DOI: 10.12659/MSM.922281 Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146065/pdf/medscimonit-26-e922281.pdf> abstract</p> <p>-----</p>	<p>1,23-25</p>
Y	<p>CHO YOONSANG ET AL: "Allosteric inhibition of macrophage migration inhibitory factor revealed by ibudilast", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 107, no. 25 22 June 2010 (2010-06-22), pages 11313-11318, XP009518431, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.1002716107 Retrieved from the Internet: URL:http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1002716107 cited in the application abstract</p> <p>-----</p>	<p>1,23-25</p>
	----- -/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 3

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2021/025732

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KAR NENG LAI ET AL: "Role for macrophage migration inhibitory factor in acute respiratory distress syndrome", THE JOURNAL OF PATHOLOGY, vol. 199, no. 4, 1 April 2003 (2003-04-01) , pages 496-508, XP055068590, ISSN: 0022-3417, DOI: 10.1002/path.1291 abstract	1,23-25
X	----- THIERRY CALANDRA ET AL: "Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity", NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY, vol. 3, no. 10, 1 October 2003 (2003-10-01), pages 791-800, XP055430236, GB ISSN: 1474-1733, DOI: 10.1038/nri1200 page 797 - page 798; table 2	1,31-33, 35
Y	----- ROLAN P ET AL: "Ibudilast: a review of its pharmacology, efficacy and safety in respiratory and neurological disease", EXPERT OPIN PHARMACOTHER, ASHLEY PUBLICATIONS LTD, LONDON, UK, vol. 10, no. 17, 1 December 2009 (2009-12-01), pages 2897-2904, XP009131305, ISSN: 1465-6566, DOI: 10.1517/14656560903426189 page 2897	1,23-25
A	----- ROLAN P ET AL: "Ibudilast: a review of its pharmacology, efficacy and safety in respiratory and neurological disease", EXPERT OPIN PHARMACOTHER, ASHLEY PUBLICATIONS LTD, LONDON, UK, vol. 10, no. 17, 1 December 2009 (2009-12-01), pages 2897-2904, XP009131305, ISSN: 1465-6566, DOI: 10.1517/14656560903426189 page 2897	1,23-25
X,P	----- DHEIR HAMAD ET AL: "Does Macrophage Migration Inhibitory Factor predict the prognosis of COVID-19 disease?", THE JOURNAL OF INFECTION IN DEVELOPING COUNTRIES, vol. 15, no. 03, 31 March 2021 (2021-03-31), pages 398-403, XP055817285, DOI: 10.3855/jidc.14009 Retrieved from the Internet: URL:https://www.jidc.org/index.php/journal/article/download/14009/2485> see Discussion	1,20-26

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/025732

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 2009009529 A1	15-01-2009	AU 2008275148 A1	15-01-2009		
		BR PI0814624 A2	27-01-2015		
		CA 2693697 A1	15-01-2009		
		CA 2970273 A1	15-01-2009		
		CN 101848712 A	29-09-2010		
		DK 2187882 T3	08-04-2013		
		EP 2187882 A1	26-05-2010		
		EP 2567699 A1	13-03-2013		
		ES 2402175 T3	29-04-2013		
		HR P20130057 T1	28-02-2013		
		JP 5468001 B2	09-04-2014		
		JP 2010533193 A	21-10-2010		
		JP 2014062118 A	10-04-2014		
		PL 2187882 T3	31-05-2013		
		PT 2187882 E	17-04-2013		
		TW 200918051 A	01-05-2009		
		US 2009062330 A1	05-03-2009		
		US 2012214839 A1	23-08-2012		
		US 2013217718 A1	22-08-2013		
		US 2014171463 A1	19-06-2014		
		US 2015011581 A1	08-01-2015		
		US 2017014390 A1	19-01-2017		
		US 2017020851 A1	26-01-2017		
		US 2020093805 A1	26-03-2020		
		WO 2009009529 A1	15-01-2009		
		WO 2019157428 A1	15-08-2019	CA 3090887 A1	15-08-2019
				EP 3740205 A1	25-11-2020
US 2019247369 A1	15-08-2019				
US 2021177812 A1	17-06-2021				
WO 2019157428 A1	15-08-2019				
WO 2005051293 A2	09-06-2005	AT 497763 T	15-02-2011		
		AU 2004292445 A1	09-06-2005		
		BR PI0416812 A	06-03-2007		
		CA 2546347 A1	09-06-2005		
		CN 1905870 A	31-01-2007		
		EP 1689390 A2	16-08-2006		
		JP 2007512337 A	17-05-2007		
		KR 20060120208 A	24-11-2006		
		NZ 547389 A	27-11-2009		
		SG 148198 A1	31-12-2008		
		US 2005187203 A1	25-08-2005		
		US 2010210606 A1	19-08-2010		
		WO 2005051293 A2	09-06-2005		
		ZA 200604253 B	31-10-2007		

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/16	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 K 9/72 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/72	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
	A 6 1 P 37/08	

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,N
E,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,K
E,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,N
G,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

弁理士 大木 信人

(74)代理人 100204582

弁理士 大栗 由美

(72)発明者 岩城 裕一

アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州, ラ ホーヤ, ウェスト ミュアランズ ドライブ
1 1 1 0

(72)発明者 松田 和子

アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州, ラ ホーヤ, エグゼクティブ スクエア 4 2 7 5
, スイート 3 0 0, メディシノバ, インコーポレイテッド内

F ターム (参考) 4C076 AA93 BB13 BB15 BB16 BB25 CC01 CC09 CC17 CC27 CC32

CC35 FF70

4C084 AA19 MA13 MA17 MA52 MA66 NA14 ZA02 ZA06 ZA16 ZA36
ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35
ZC01 ZC75

4C085 AA14 BB11 EE01 EE03 GG02 GG03 GG04 GG08 GG10

4C086 AA01 AA02 CB05 CB22 CC04 DA29 MA01 MA02 MA04 MA13
MA17 MA59 MA66 NA14 ZA02 ZA06 ZA16 ZA36 ZA81 ZA89 ZA94
ZA96 ZB07 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZC01 ZC75