

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-504984

(P2025-504984A)

(43)公表日 令和7年2月19日(2025.2.19)

(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 8 4
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	4 C 2 0 6
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全30頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-545781(P2024-545781)	(71)出願人	516020271 メディシノバ・インコーポレイテッド MediciNova, Inc. 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
(86)(22)出願日	令和5年1月31日(2023.1.31)	(74)代理人	100149076 弁理士 梅田 慎介
(85)翻訳文提出日	令和6年9月17日(2024.9.17)	(74)代理人	100119183 弁理士 松任谷 優子
(86)国際出願番号	PCT/US2023/011931	(74)代理人	100162503 弁理士 今野 智介
(87)国際公開番号	WO2023/150093	(74)代理人	100144794 弁理士 大木 信人
(87)国際公開日	令和5年8月10日(2023.8.10)	(74)代理人	100204582
(31)優先権主張番号	63/305,483		
(32)優先日	令和4年2月1日(2022.2.1)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,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)		

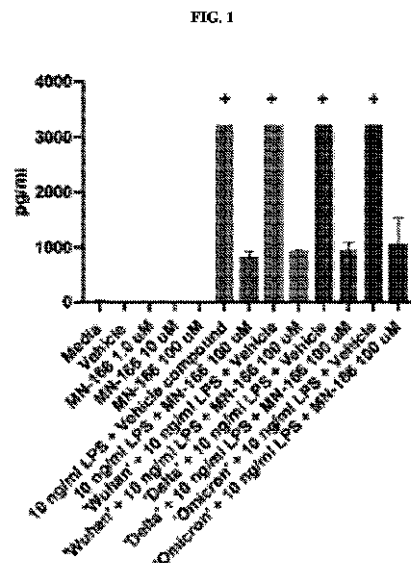
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 COVID後症状の治療における使用のためのイブジラスト

(57)【要約】

COVID後症状の治療を必要とする患者においてCOVID後症状を治療する方法は、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的な塩を患者に投与することを含む。

【選択図】図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

C O V I D 後症状の治療を必要とする患者において C O V I D 後症状を治療する方法であって、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的な塩を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項 2】

前記 C O V I D 後症状が、不安、全身の疼痛または不快感、疲労、不眠症、認知障害、うつ病、息切れ、心的外傷後ストレス障害、関節痛、筋肉痛、胸痛もしくは緊張、動悸、嗅覚または味覚の機能障害、睡眠障害、脱毛、および発疹から選択される 1 つまたは複数を含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記 C O V I D 後症状が認知障害を含み、前記認知障害が記憶喪失および集中力の低下の一方または両方を含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、経口投与される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、静脈内投与される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、皮下注射によって投与される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 7】

イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、筋肉内注射によって投与される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、吸入によって投与される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 日間またはそれを超えて投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 10】

イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、少なくとも 2 ヶ月間投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、毎日少なくとも 1 回投与される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、毎日 2 回投与される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 13】

イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の前記治療有効量が、1 日当たり 0 . 1 m g ~ 7 2 0 m g である、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の前記治療有効量が、少なくとも 3 0 m g / 日である、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の前記治療有効量が、1 日当たり 3 0 m g ~ 2 0 0 m g である、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 16】

イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の前記治療有効量が、毎日 60 mg ~ 600 mg である、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の前記治療有効量が、毎日 100 mg ~ 480 mg である、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の前記治療有効量が、30 mg / 日、40 mg / 日、50 mg / 日、60 mg / 日、90 mg / 日、100 mg / 日、110 mg / 日、120 mg / 日、150 mg / 日、180 mg / 日、190 mg / 日、200 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 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 19】

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、3、もしくは 4 回用量に分割される、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

イブジラストが、継続的に投与される、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の方法

20

【請求項 21】

イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、前記患者に投与される唯一の活性剤である、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、少なくとも 1 つの他の活性剤と共に前記患者に投与される、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記少なくとも 1 つの他の活性剤が、コルチコステロイド、COX-2 (シクロオキシゲナーゼ-2) 阻害剤、NSAID (非ステロイド性抗炎症薬)、SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害剤)、SNRI (セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤)、三環系抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、ベータ-遮断薬、カンナビジオール、ATP (アデノシン三リン酸)、酒石酸イフェンプロジル、ニューロトロピン、ガバペンチン、プレガバリン、ミルタザピン、またはこれらの 2 つ以上の組合せを含む、請求項 22 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、2022年2月1日に出願された米国仮出願第 63 / 305, 483 号の優先権の利益を主張し、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

40

【背景技術】

【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緩和するために日本で広く使用されている。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) の治療におけるその使用が検討されている (News . Medical . Net ; Pharmaceutical News , 2 Aug . 2005)。この刊行物に開示されているように、この臨床試験は「再発寛解型 MS」を治療すると予想されたが、進行性多発性硬化症については言及されていない。米国特許第 6, 395, 747 号では、イブジラストが多発性硬化症の治療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、再発および寛解型の多発性硬化症を意味すると理解されている。米国

50

特許出願公開第20060160843号は、断続的および短期的な疼痛の治療のためのイブジラス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治療として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、原発性進行性多発性硬化症および/または続発性進行性多発性硬化症の治療としてのイブジラストを開示している。

【0003】

いくつかの様々な適応症のためのイブジラストの使用がこれまでに報告されているが、本発明者らの知る限りでは、患者におけるCOVID後症状(「長期COVID」、「COVID後症候群」および「SARS-CoV-2の急性後続発症」としても知られている)の治療におけるその使用は、これまでほとんど未調査のままであった。 10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】米国特許第6,395,747号

【特許文献2】米国特許出願公開第20060160843号

【特許文献3】米国特許第9,314,452号

【特許文献4】米国特許第8,138,201号

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】News . Medical . Net ; Pharmaceutical News , 2 Aug . 2005 20

【発明の概要】

【0006】

一態様では、COVID後症状の治療を必要とする患者においてCOVID後症状を治療する方法であって、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的な塩を患者に投与することを含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる方法が提供される。

【0007】

一部の実施形態では、COVID後症状は、不安、全身の疼痛もしくは不快感、疲労、不眠症、認知障害、うつ病、息切れ、心的外傷後ストレス障害、関節痛、筋肉痛、胸痛もしくは緊張、動悸、嗅覚もしくは味覚の機能障害、睡眠障害、脱毛、または発疹を含み得る。 30

【0008】

一部の実施形態では、COVID後症状は認知障害を含み、認知障害は記憶喪失および集中力の低下の一方または両方を含む。

【0009】

一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、経口投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、静脈内投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、皮下注射によって投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、筋肉内注射によって投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、吸入によって投与される。 40

【0010】

一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、1、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10日間またはそれを超えて投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、少なくとも2ヶ月間投与される。

【0011】

一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、毎日少なくとも1回投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩 50

は、毎日2回投与される。

【0012】

一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、1日当たり0.1mg~720mgである。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、1日当たり30mg~200mgである。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、毎日60mg~600mgである。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、毎日100mg~480mgである。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、30mg/日、40mg/日、50mg/日、60mg/日、90mg/日、100mg/日、110mg/日、120mg/日、150mg/日、180mg/日、190mg/日、200mg/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。

10

【0013】

一部の実施形態では、治療有効量は、単回用量として投与されるか、または2、3、もしくは4回の用量に分割される。一部の実施形態では、イブジラストは継続的に投与される。

【0014】

一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、患者に投与される唯一の活性剤である。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、少なくとも1つの他の活性剤と共に患者に投与される。一部の実施形態では、少なくとも1つの他の活性剤は、コルチコステロイド、COX-2（シクロオキシゲナーゼ-2）阻害剤、NSAID（非ステロイド性抗炎症薬）、SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）、SNRI（セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤）、三環系抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、ベータ-遮断薬、カンナビジオール、ATP（アデノシン三リン酸）、酒石酸イフェンプロジル、ニューロトロピン、ガバペンチン、プレガバリン、ミルタザピン、またはこれらの2つ以上の組合せを含むかまたはそれらからなる。

20

30

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】図1は、ドナー1由来の細胞を使用した、培地、ビヒクル、イブジラスト単独（1、10または100μMで）、ビヒクルを含むLPS、イブジラストを含むLPS、LPSおよびビヒクルを含む「Wuhan」スパイクタンパク質、LPSおよびイブジラストを含む「Wuhan」スパイクタンパク質、LPSおよびビヒクルを含む「Delta」スパイクタンパク質、LPSおよびイブジラストを含む「Delta」スパイクタンパク質、LPSおよびビヒクルを含む「Omicron」スパイクタンパク質、またはLPSおよびイブジラストを含む「Omicron」スパイクタンパク質の存在下でのTNFの濃度を示す。

40

【図2】図2は、ドナー2由来の細胞を使用した、培地、ビヒクル、イブジラスト単独（1、10または100μMで）、ビヒクルを含むLPS、イブジラストを含むLPS、LPSおよびビヒクルを含む「Wuhan」スパイクタンパク質、LPSおよびイブジラストを含む「Wuhan」スパイクタンパク質、LPSおよびビヒクルを含む「Delta」スパイクタンパク質、LPSおよびイブジラストを含む「Delta」スパイクタンパク質、LPSおよびビヒクルを含む「Omicron」スパイクタンパク質、またはLPSおよびイブジラストを含む「Omicron」スパイクタンパク質の存在下でのTNFの濃度を示す。

【図3】図3は、ドナー3由来の細胞を使用した、培地、ビヒクル、イブジラスト単独（1、10または100μMで）、ビヒクルを含むLPS、イブジラストを含むLPS、L

50

PSおよびビヒクルを含む「Wuhan」スパイクタンパク質、LPSおよびイブジラストを含む「Wuhan」スパイクタンパク質、LPSおよびビヒクルを含む「Delta」スパイクタンパク質、LPSおよびイブジラストを含む「Delta」スパイクタンパク質、LPSおよびビヒクルを含む「Omicron」スパイクタンパク質、またはLPSおよびイブジラストを含む「Omicron」スパイクタンパク質の存在下でのTNFの濃度を示す。

【図4】図4は、ドナー2由来の細胞を使用した、培地、ビヒクル、イブジラスト単独（1、10または100 μ Mで）、ビヒクルを含むLPS、イブジラストを含むLPS、LPSおよびビヒクルを含む「Wuhan」スパイクタンパク質、LPSおよびイブジラストを含む「Wuhan」スパイクタンパク質、LPSおよびビヒクルを含む「Delta」スパイクタンパク質、LPSおよびイブジラストを含む「Delta」スパイクタンパク質、LPSおよびビヒクルを含む「Omicron」スパイクタンパク質、またはLPSおよびイブジラストを含む「Omicron」スパイクタンパク質の存在下でのIL-6の濃度を示す。

10

【図5】図5は、ドナー3由来の細胞を使用した、培地、ビヒクル、イブジラスト単独（1、10または100 μ Mで）、ビヒクルを含むLPS、イブジラストを含むLPS、LPSおよびビヒクルを含む「Wuhan」スパイクタンパク質、LPSおよびイブジラストを含む「Wuhan」スパイクタンパク質、LPSおよびビヒクルを含む「Delta」スパイクタンパク質、LPSおよびイブジラストを含む「Delta」スパイクタンパク質、LPSおよびビヒクルを含む「Omicron」スパイクタンパク質、またはLPSおよびイブジラストを含む「Omicron」スパイクタンパク質の存在下でのIL-6の濃度を示す。

20

【図6】ドナー1からの細胞を使用した、培地、ビヒクル、ビヒクルを含む「Omicron」スパイクタンパク質、イブジラスト（1、10または100 μ Mで）を含む「Omicron」スパイクタンパク質（1.0 μ g/ml）、架橋剤およびイブジラスト（1、10または100 μ Mで）を含む「Omicron」スパイクタンパク質（1.0 μ g/ml）、イブジラスト（1、10または100 μ Mで）を含む「Omicron」スパイクタンパク質（5.0 μ g/ml）、架橋剤およびイブジラスト（1、10または100 μ Mで）を含む「Omicron」スパイクタンパク質（5.0 μ g/ml）、LPSおよびBzATPを含む「Omicron」スパイクタンパク質（1.0 μ g/ml）、LPSおよびBzATPを含む「Omicron」スパイクタンパク質（5.0 μ g/ml）、ならびにLPSおよびBzATPの存在下でのTNFの濃度を示す。

30

【図7】ドナー2由来の細胞を使用した、培地、ビヒクル、ビヒクルを含む「Omicron」スパイクタンパク質、イブジラスト（1、10または100 μ Mで）を含む「Omicron」スパイクタンパク質（1.0 μ g/ml）、架橋剤およびイブジラスト（1、10または100 μ Mで）を含む「Omicron」スパイクタンパク質（1.0 μ g/ml）、イブジラスト（1、10または100 μ Mで）を含む「Omicron」スパイクタンパク質（5.0 μ g/ml）、架橋剤およびイブジラスト（1、10または100 μ Mで）を含む「Omicron」スパイクタンパク質（5.0 μ g/ml）、LPSおよびBzATPを含む「Omicron」スパイクタンパク質（1.0 μ g/ml）、LPSおよびBzATPを含む「Omicron」スパイクタンパク質（5.0 μ g/ml）、ならびにLPSおよびBzATPの存在下でのTNFの濃度を示す。

40

【図8】ドナー3由来の細胞を使用した、培地、ビヒクル、ビヒクルを含む「Omicron」スパイクタンパク質、イブジラスト（1、10または100 μ Mで）を含む「Omicron」スパイクタンパク質（1.0 μ g/ml）、架橋剤およびイブジラスト（1、10または100 μ Mで）を含む「Omicron」スパイクタンパク質（1.0 μ g/ml）、イブジラスト（1、10または100 μ Mで）を含む「Omicron」スパイクタンパク質（5.0 μ g/ml）、架橋剤およびイブジラスト（1、10または100 μ Mで）を含む「Omicron」スパイクタンパク質（5.0 μ g/ml）、LPSおよびBzATPを含む「Omicron」スパイクタンパク質（1.0 μ g/ml）、

50

LPSおよびBzATPを含む「Omicron」スパイクタンパク質(5.0 μg/ml)、ならびにLPSおよびBzATPの存在下でのTNFの濃度を示す。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本開示の実践には、別段の指示がない限り、当業者の技術の範囲内で、化学、生化学、および薬理学の従来の方法を用いる。このような技術は、文献で十分に説明されている。例えば、A. L. Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., current addition); Morrison and Boyd, Organic Chemistry (Allyn and Bacon, Inc., current addition); J. March, Advanced Organic Chemistry (McGraw Hill, current addition); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, Ed., 20th Ed.; FDA's Orange Book, Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman, 11th Ed., 2005、The Merck Manual, 18th edition, 2007、およびThe Merck Manual of Medical Information 2003を参照されたい。

【0017】

インターネット記事、FDA Orange Book (FDAのウェブサイトで入手可能)、書籍、ハンドブック、雑誌記事、特許および特許出願を含む本明細書で引用されるすべての刊行物は、上記または下記にかかわらず、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0018】

定義

本開示を詳細に説明する前に、本開示は特定の投与方式、患者集団などに限定されず、したがって、付随する明細書から明らかになるように変更可能であることを理解されたい。

【0019】

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場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、文脈上別段に明確に指示されない限り、複数の指示対象を含むことに留意されたい。よって、例えば、「薬物」への言及は、単一の薬物および2つ以上の同じまたは異なる薬物を含み、「任意選択の賦形剤」への言及は、単一の任意選択の賦形剤および2つ以上の同じまたは異なる任意選択の賦形剤などを指す。

【0020】

本開示の説明および特許請求において、以下の用語は、以下に記載される定義に従って使用される。

【0021】

本明細書で使用される場合、「含む(comprising)」または「含む(comprises)」という用語は、組成物および方法が列挙された要素を含むが、他の要素を除外しないことを意味することを意図している。「から本質的になる」は、組成物および方法を定義するために使用される場合、記載された目的のために組合せにとって本質的に重要な他の要素を除外することを意味するものとする。よって、本明細書で定義される要素から本質的になる組成物は、特許請求される発明の基本的かつ新規な特徴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排除しない。「からなる(consisting of)」は、他の成分および実質的な方法ステップを微量要素を超えて含まないことを意味するものとする。これらの移行用語のそれぞれによって定義される実施形態は、本発明の範囲内である。実施形態がこれらの用語の1つ(例えば、「含む(compri

s i n g)」)によって定義される場合、本開示は、前記実施形態についての「から本質的になる」および「からなる」などの代替の実施形態も含むことを理解されたい。

【0022】

「薬学的に許容される賦形剤または担体」は、任意選択的に、本開示の組成物に含まれてもよく、患者に重大な毒性学的有害作用を引き起こさない賦形剤を指す。

【0023】

「薬学的に許容される塩」には、以下に限定されないが、アミノ酸塩、無機酸で調製された塩、例えば塩化物、硫酸塩、リン酸塩、ニリン酸塩、臭化物および硝酸塩、または前述のいずれかの対応する無機酸形態から調製された塩、例えば塩酸塩など、または有機酸で調製された塩、例えばリンゴ酸塩、マレイン酸塩、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 (p a l m o a t e)、サリチル酸塩およびステアリン酸塩、ならびにエストール酸塩 (e s t o l a t e)、グルセプチン酸塩およびラクトピオン酸塩が含まれる。同様に、薬学的に許容されるカチオンを含有する塩には、以下に限定されないが、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) が含まれる。

10

【0024】

本明細書に記載されている「活性分子」または「活性剤」は、i n v i v oまたはi n v i t r oで実証することができるいくつかの薬理的な、しばしば有益な効果を与える任意の薬剤、薬物、化合物、組成物または混合物を含む。これには、食品、栄養補助食品、栄養剤、栄養補給食品、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場合、これらの用語は、患者において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的に活性な物質をさらに含む。具体的な実施形態では、活性分子または活性剤は、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩を含み得る。

20

【0025】

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

【0026】

「任意選択の」または「任意選択的に」は、続いて記載される状況が生じてもよいし、また生じなくてもよいことを意味し、その結果、その記載は、その状況が起こる場合と、それが起こらない場合とを含む。

30

【0027】

「対象」、「個体」または「患者」という用語は、本明細書で互換的に使用され、脊椎動物、好ましくは哺乳動物を指す。哺乳動物には、以下に限定されないが、マウス、げっ歯類、ラット、サル、ヒト、家畜、イヌ、ネコ、スポーツ動物およびペットが含まれる。

【0028】

本明細書で提供される組成物または薬剤の「薬理的に有効な量」または「治療的に有効な量」という用語は、SARS-CoV-2の急性後続発症からの低減または回復などの所望の応答を提供するための非毒性であるが十分な量の組成物または薬剤を指す。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢および全身状態、治療される状態の重症度、用いられる特定の薬物 (複数可)、投与方式などに応じて、対象ごとに異なる。任意の個々の場合における適切な「有効」量は、本明細書で提供される情報に基づいて、日常的な実験を使用して当業者によって決定され得る。

40

【0029】

「約」という用語は、当業者によって理解され、使用される文脈に応じてある程度変化する。使用される文脈を考慮すると、当業者にとって明確ではない用語が使用される場合、「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、一部の実施形態では、特定の用語のプラスまたはマイナス5%を意味する。ある特定の範囲は、本明細書では、「約」という用語が先行する数値で示されている。「約」という用語は、

50

それが先行する正確な数、およびその用語が先行する数に近いかまたはそれに近似する数の文字通りの裏付けを提供するために本明細書で使用される。ある数が具体的に記載された数に近いかまたはそれに近似する数であるかを判定する際に、近いかまたは近似する記載されていない数は、それが提示される文脈において、具体的に記載された数の実質的な等価物を提供する数であってもよい。

【0030】

本明細書で使用される場合、用語「COVID後症状」または「長期COVID」または「COVID後症候群」または「SARS-CoV-2の急性後続発症」は、COVID-19を引き起こすウイルスによる最初の感染後、数週間または数ヶ月間続き得る新たな症状、再発症状または進行中の症状の1つまたは複数を目指す。このような症状の非限定的な例としては、不安、全身の疼痛または不快感、疲労、不眠症、認知障害（例えば、記憶喪失および集中力の低下）、うつ病、息切れ、心的外傷後ストレス障害、関節痛、筋肉痛、胸痛または緊張、動悸、嗅覚または味覚の機能障害、睡眠障害、脱毛、および発疹が挙げられる。

10

【0031】

本明細書で使用される場合、「治療」または「治療すること」という用語は、患者における状態または関連障害の任意の治療を意味し、状態または関連障害の阻害、すなわち、不安、全身の疼痛または不快感、疲労、不眠症、認知障害、うつ病、息切れ、心的外傷後ストレス障害、関節痛、筋肉痛、胸痛または緊張、動悸、嗅覚または味覚の機能障害、睡眠障害、脱毛、および発疹などの臨床症状の発生の停止または抑制を含む。

20

【0032】

一部の態様では、治療することという用語は、SARS-CoV-2による感染および症状の発症後のイブジラストの投与遅延による臨床成績の改善を目指す。「臨床成績」という用語は、治療に対する患者の反応に関する任意の臨床的観察または測定を目指す。臨床成績の非限定的な例としては、治療に反応した患者における数値符号置換検査、トレイルメイキング検査、レイの聴覚言語学習検査、疲労重症度尺度、7項目一般化不安尺度、もしくは5項目世界保健機関ウェルビーイングスケール、またはこれらの任意の組合せの臨床観察またはそれを使用する評価が挙げられる。

【0033】

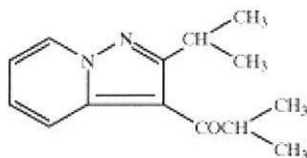
本開示の他の目的、特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、本開示の趣旨および範囲内の様々な変更および修正がこの詳細な説明から当業者に明らかになるため、詳細な説明および具体的な例は、本開示の具体的な実施形態を示すが、例示としてのみ与えられることを理解されたい。

30

【0034】

本開示の方法は、分子であるイブジラストの投与に基づく。イブジラストは、以下に示されている構造を有する低分子薬物（分子量230.3）である。

【化1】



40

【0035】

イブジラストは、ChemBank ID 3227、CAS番号50847-11-5、およびBeilstein Handbook Reference No. 5-24-03-00396にも見られる。その分子式は、C₁₄H₁₈N₂Oに対応する。イブジラストは、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

50

- 3 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 1 - オンを含む様々な化学名でも知られている。イブジラストの他の同義語としては、イブジラストム(ラテン語)、BRN 0656579、KC-404およびMN-166が挙げられる。商品名は、Ketast(登録商標)である。本明細書で言及される場合、イブジラストは、投与のための意図された製剤での使用に適切な、そのありとあらゆる薬学的に許容される塩形態、プロドラッグ形態(例えば、対応するケタール、オキシム、オキシム誘導体、ヒドラゾンまたはセミカルバゾン)、溶媒和物などを含むことを意味する。

【0036】

イブジラストは、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 et al., Eur J Pharmacol 538:39-42, 2006)、toll様受容体-4(TLR4)アンタゴニスト活性を有し(Yang et al., Cell Death and Disease(2016)7, e2234; doi:10.1038/cddis.2016.140)、ロイコトリエンD4およびPAF拮抗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、独特であると思われる。PDEは、3'-炭素上のホスホ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成する。よって、それら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の細胞外受容体は環状ヌクレオチドをセカンドメッセンジャーとして利用するので、PDEはこれらの細胞外シグナルに対する細胞応答も調節する。PDEには少なくとも8つのクラスがある: Ca^{2+} /カルモジュリン依存性PDE(PDE1); cGMP刺激PDE(PDE2); cGMP阻害PDE(PDE3); cAMP特異的PDE(PDE4); cGMP結合PDE(PDE5); 感光体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、グリア細胞)に対する作用を介して炎症を抑制するように作用し、炎症促進性メディエーターと神経活性メディエーターの両方の放出の抑制をもたらす。イブジラストはまた、炎症促進性サイトカイン(IL-1、TNF-)の産生を抑制し得、抗炎症性サイトカイン(IL-4、IL-10)の産生を増強し得る。前述に関連する参考文献には、以下が含まれる: Obernolte, R., et al.(1993)「The cDNA of a human lymphocyte cyclic-AMP phosphodiesterase(PDE IV) reveals a multigene family」Gene 129:239-247; Rile, G., et al.(2001)「Potentiation of ibudilast inhibition of platelet aggregation in the presence of endothelial cells」Thromb. Res. 102:239-246; Souness, J.E., et al.(1994)「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; Suzumura, A., et al.(1999)「Ibudilast suppresses TNF.alpha. production by glial cells functioning mainly as type III phosphodiesterase inhibitor in CNS」Brain Res. 837:203-212; Takuma, K., et al.(2001)「Ibudilast attenuates astrocyte apoptosis via cyclic GMP signaling pathway in an in vitro reperfusion model」Br. J. Pharmacol. 133:841-848。CNSのがんの治療に関して、イブジラストは良好なCNS浸透性を示す。(Sanftner et al Xenobiotica 2009 39

: 964 - 977)。

【0037】

イブジラストは、マクロファージ阻害因子(MIF)のp-ヒドロキシフェニルピルペート(HPP)互変異性酵素活性のアロステリック阻害剤でもあり(Choe et al., PNAS - USA, 2010 June 107: 11313 - 8)、それによって、MIFの触媒機能および走化性機能を阻害する。イブジラストも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濃度との間に既知の関連性がないので、MIF血漿レベルのこのような低下は予想外である。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との複合体におけるCD74の活性化を介した細胞内シグナル伝達

10

【0038】

前述のように、本明細書に記載される薬物のいずれか1つまたは複数、特にイブジラストへの言及は、適用可能な場合、ありとあらゆるエナンチオマー、ラセミ混合物、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、結晶性固体、非晶質固体)、代謝産物などを含むエナンチオマーの混合物などを包含することを意味する。

【0039】

治療方法および投与方法

上記のように、一態様では、本開示は、COVID後症状の治療を必要とする対象においてCOVID後症状を治療する方法であって、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的な塩を対象に投与することを含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる方法を対象とする。このような投与は、対象におけるCOVID後症状を減弱させるかまたは逆転させるのに有効である。COVID後症状は、不安、全身の疼痛または不快感、疲労、不眠症、認知障害、うつ病、息切れ、心的外傷後ストレス障害、関節痛、筋肉痛、胸痛または緊張、動悸、嗅覚または味覚の機能障害、睡眠障害、脱毛、および発疹から選択される1つまたは複数を含む。一部の実施形態では、COVID後症状は、認知障害を含むか、認知障害から本質的になるか、または認知障害からなる。

20

【0040】

別の態様では、方法は、COVID後症状に罹患しているかまたはCOVID後症状と診断された患者において認知障害を治療するために提供され、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的な塩を対象に投与することを含むか、それから本質的になるか、またはそれからなる。

30

【0041】

一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、毎日約0.1 mg ~ 720 mg、毎日約30 mg ~ 200 mg、毎日約60 mg ~ 600 mgまたは毎日約100 mg ~ 480 mgの範囲の1日投与量で投与される。さらなる投与量は、以下で論じられる。

【0042】

イブジラスト投与は、製剤を含むイブジラストの種々の送達様式によって達成され得る。イブジラストベースの治療用製剤の好ましい送達方法には、全身送達および局所送達が含まれる。このような投与経路には、以下に限定されないが、経口、動脈内、髄腔内、脊髄内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内および吸入経路が含まれる。

40

【0043】

より詳細には、イブジラストベースの製剤は、経口、直腸、鼻(吸入を含む)、局所(経皮、エアロゾル、頬側および舌下を含む)、腔、非経口(皮下、静脈内、筋肉内、および皮内を含む)、髄腔内および肺を含むがこれらに限定されない任意の適切な経路によって治療のために投与され得る。一部の実施形態では、イブジラストベースの製剤は、経口投与される。一部の実施形態では、イブジラストベースの製剤は、注射によって投与され

50

る。好ましい経路は、当然のことながら、レシピエントの状態および年齢、治療されている特定の症候群、ならびに用いられる薬物の特定の組合せによって変化する。

【0044】

一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、経口投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、注射によって投与される。

【0045】

イブジラスト組成物は、2つ以上の活性剤を含む場合、イブジラストと少なくとも1つの追加の活性剤との組合せを含む単一の組合せ組成物として投与され得る。患者のコンプライアンスおよび投与の容易さの観点から、このようなアプローチは、患者が治療期間にわたって、多くの場合毎日複数回、複数の丸剤または剤形を服用することを好まないの

10

【0046】

投与量

治療量は経験的に決定することができ、治療される特定の状態、対象、ならびに組成物に含有される各活性剤の有効性および毒性によって変化する。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ならびに治療される状態の重症度、医療専門家の判断、

20

【0047】

治療有効量は、各特定の症例の要件に合わせて調整することができる。一般に、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、約0.1mg/日~720mg/日、約40~600mg/日もしくは約100~480mg/日、またはより好ましくは、約1~240mg/日、約30~240mg/日、約30~200mg/日、約30~120mg/日、約1~120mg/日、約50~150mg/日、約60~150mg/日、約60~120mg/日もしくは約60~100mg/日の量の総1日投与量の範囲であり、単回投与量または複数回投与量のいずれかとして投与される。一部の

30

【0048】

好ましい投与量には、BIDまたはTIDで約20mgを超える投与量が含まれる。すなわち、好ましい投与量は、約30mg/日より多く、60mg/日、90mg/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/日以上である。

【0049】

一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、少なくとも30mg/日、少なくとも40mg/日、少なくとも50mg/日、少なくとも60mg/日、少なくとも70mg/日、少なくとも80mg/日、少なくとも90mg/日、少なくとも100mg/日、少なくとも110mg/日、少なくとも120mg/日、少なくとも130mg/日、少なくとも140mg/日、少なくとも150mg/日、少なくとも160mg/日、少なくとも170mg/日、少なくとも180mg/日、少なくとも190mg/日、少なくとも200mg/日、少なくとも225mg/日、少なくとも250mg/日、少なくとも275mg/日、少なくとも300mg/日、少なくとも325mg/日、少なくとも350mg/日、少なくとも375mg/日、少なくとも400mg/日、少なくとも425mg/日、少なくとも450mg/日、少なく

40

50

とも475mg/日、少なくとも500mg/日、少なくとも525mg/日、少なくとも550mg/日、少なくとも575mg/日、少なくとも600mg/日、少なくとも625mg/日、少なくとも650mg/日、少なくとも675mg/日、少なくとも700mg/日、または少なくとも720mg/日である。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、少なくとも60mg/日である。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、少なくとも100mg/日である。

【0050】

投与量および治療される正確な状態に依存して、投与は、1日～数日、数週間、数ヶ月、さらには数年の時間経過にわたって毎日1回、2回、3回、または4回であり得、さらには患者の生涯にわたるものであり得る。例示的な投与レジメンは、少なくとも約1週間、約1～4週間、1～3ヶ月、1～6ヶ月、1～52週間、1～24ヶ月、またはそれより長い期間続く。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、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。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、2ヶ月またはそれ未満にわたって投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、少なくとも2ヶ月間投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、少なくとも6ヶ月間投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12ヶ月間またはそれを超えて投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10年間またはそれを超えて投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、少なくとも1年間投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、少なくとも2年間投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、1回の単回用量として投与される。

10

20

【0051】

一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、1日当たり単回投与量で投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、1日当たり2回投与量で投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、1日当たり3回投与量で投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、1日当たり4回投与量で投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、継続的に投与される。

30

【0052】

一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、毎日少なくとも1回投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、毎日少なくとも2回投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、毎日1回投与される。一部の実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、毎日2回投与される。

40

【0053】

実際に言えば、本開示の任意の所与の組成物または活性剤の単位用量は、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することができる。具体的な投与スケジュールは、当業者に公知であるか、または日常的な方法を使用して実験的に決定することができる。例示的な投与スケジュールとしては、限定されないが、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回などの投与が挙げられる。

【0054】

製剤

50

イブジラストは、以下に記載されるような1つまたは複数の追加の構成成分を任意選択的に含有し得る製剤の組成物において投与され得る。

【0055】

賦形剤 / 担体

イブジラストまたはその薬学的に許容される塩に加えて、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み得る。例示的な賦形剤としては、限定されないが、ポリエチレングリコール (P E G)、P E G 400、(2 - ヒドロキシプロピル) - シクロデキストリン、硬化ヒマシ油 (H C O)、クレモフォール、炭水化物、デンプン (例えば、コーンスターチ)、無機塩、抗微生物剤、酸化防止剤、結合剤 / 充填剤、界面活性剤、潤滑剤 (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)、滑剤、例えばタルク、崩壊剤、希釈剤、緩衝剤、酸、塩基、フィルムコート、これらの組合せなどが挙げられる。

10

【0056】

本開示の組成物は、1つまたは複数の炭水化物、例えば糖、誘導体化糖、例えばアルジトール、アルドン酸、エステル化糖、および / または糖ポリマーを含み得る。具体的な炭水化物賦形剤としては、例えば、単糖類、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、ソルボースなどが ; 二糖類、例えばラクトース、スクロース、トレハロース、セロビオースなど ; 多糖類、例えばラフィノース、メレチトース、マルトデキストリン、デキストラン、デンプンなど ; およびアルジトール、例えばマンニトール、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が挙げられる。

20

【0057】

本開示の組成物における使用にも好適なのは、ジャガイモおよびトウモロコシベースのデンプン、例えばデンプングリコール酸ナトリウムおよび直接圧縮性修飾デンプンである。

【0058】

さらなる代表的な賦形剤としては、無機塩または緩衝剤、例えばクエン酸、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、一塩基性リン酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウムおよびこれらの組合せが挙げられる。

【0059】

本開示の組成物はまた、1つまたは複数の酸化防止剤を含有してもよい。酸化防止剤は、酸化を防止するために使用され、それにより、薬物または調製物の他の構成成分の劣化を防止する。本開示での使用に好適な酸化防止剤としては、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、亜硫酸水素ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシド酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、およびこれらの組合せが挙げられる。

30

【0060】

さらなる例示的な賦形剤には、界面活性剤、例えばポリソルベート、例えば「Twee n 20」および「Twee n 80」、ならびにプルロニクス、例えばF68およびF88 (いずれもBASF, Mount Olive, N. J. から入手可能である)、ソルビタンエステル、脂質 (例えば、リン脂質、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)、脂肪酸および脂肪酸エステル、ステロイド、例えばコレステロール、ならびにキレート剤、例えばEDTA、亜鉛および他のこのような好適なカチオンが含まれる。一部の実施形態では、界面活性剤は、ポリエチレン化ヒマシ油誘導体 (例えば、Cremophor EL、Kolliphor EL P など) を含み得る。他の非限定的な賦形剤としては、アルコール (例えば、エタノール)、プロピレングリコール、グリデロール、またはポリエチレングリコール (P E G) が挙げられる。

40

【0061】

さらに、本開示の組成物は、任意選択的に1つまたは複数の酸または塩基を含んでもよ

50

い。使用することができる酸の非限定的な例としては、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、およびこれらの組合せからなる群から選択される酸が挙げられる。好適な塩基の非限定的な例としては、限定されないが、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合せからなる群から選択される塩基が挙げられる。

【0062】

組成物中の任意の個々の賦形剤の量は、賦形剤の役割、活性剤構成成分の投与量要件、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、日常的な実験によって、すなわち、様々な量の賦形剤（低～高の範囲）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調べ、次いで、重大な有害作用なしに最適な性能が達成される範囲を決定することによって決定される。

10

【0063】

しかしながら、一般に、賦形剤は、賦形剤の約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～約95重量%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、少なくとも約2重量%、5重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25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%、またはさらには95重量%から選択される。

20

【0064】

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

30

【0065】

他の活性物質

本開示による製剤（またはキット）は、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩に加えて、1つまたは複数の他の治療用活性剤を含有し得る。

【0066】

好ましくは、1つまたは複数の他の治療剤は、イブジラストとは異なる作用機序を保有するものである。FDA's Orange Book, Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman, 11th Ed., 2005、The Merck Manual, 18th edition, 2007、および The Merck Manual of Medical Information 2003に列挙されたこのような活性成分を見出すことができる。

40

【0067】

一部の実施形態では、1つまたは複数の他の治療用活性剤は、コルチコステロイド、COX-2（シクロオキシゲナーゼ-2）阻害剤、NSAID（非ステロイド性抗炎症薬）、SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）、SNRI（セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤）、三環系抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、ベータ-遮断薬、カンナビジオール、ATP（アデノシン三リン酸）、酒石酸イフェンプロジル、ニューロト

50

ロピン、ガバペンチン、プレガバリン、ミルタザピン、またはこれらの2つ以上の組合せである。

【0068】

一部の実施形態では、1つまたは複数の他の治療用活性剤は、1つまたは複数のコルチコステロイドである。コルチコステロイドの非限定的な例としては、コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、ヒドロコルチゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、ハルシノニド、トリアムシノロンアセトニド、ベクロメタゾン、フルオコルトロン、ハロメタゾン、モメタゾン、アルクロメタゾンジプロピオネート、ベタメタゾンジプロピオネート、ベタメタゾンバレレート、プロピオン酸クロベタゾール、酪酸クロベ

10

【0069】

一部の実施形態では、1つまたは複数の他の治療用活性剤は、1つまたは複数のNSAIDである。NSAIDの非限定的な例としては、イブプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナク、メフェナム酸、エトリコキシブ、インドメタシンおよびアスピリン（例えば、高用量アスピリン）が挙げられる。

【0070】

一部の実施形態では、1つまたは複数の他の治療用活性剤は、1つまたは複数のCOX-2阻害剤である。COX-2阻害剤の非限定的な例としては、セレコキシブ、ロフェコキシブおよびバルデコキシブが挙げられる。

20

【0071】

一部の実施形態では、1つまたは複数の他の治療用活性剤は、1つまたは複数のSSRIである。SSRIの非限定的な例としては、シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、ダポキセチン、ボルチオキセチン、フルボキサミンおよびセルトラリンが挙げられる。

【0072】

一部の実施形態では、1つまたは複数の他の治療用活性剤は、1つまたは複数のSNRIである。SNRIの非限定的な例としては、デスペンラファキシン、デュロキセチン、ペンラファキシンおよびレボミルナシプラシブが挙げられる。

【0073】

一部の実施形態では、1つまたは複数の他の治療用活性剤は、1つまたは複数の三環系抗うつ薬である。三環系抗うつ薬の非限定的な例としては、アミトリプチリン、アモキサピン、デシプラミン、ドキシペリン、イミプラミン、ノルトリプチリン、プロトリプチリンおよびトリミプラミンが挙げられる。

30

【0074】

一部の実施形態では、1つまたは複数の他の治療用活性剤は、1つまたは複数の抗ヒスタミン薬である。抗ヒスタミン薬の非限定的な例としては、ジフェンヒドラミン、セチリジン、クロルフェニラミン、シクリジン、ジメンヒドリナート、ドキシルアミン、ヒドロキシジン、メクリジン、カルビノキサミン、シプロヘプタジン、デスロラタジン、エメダスチン、レボセチリジンプロムフェニラミン、クレマスチン、フェキソフェナジンおよびロラタジンが挙げられる。

40

【0075】

一部の実施形態では、1つまたは複数の他の治療用活性剤は、1つまたは複数のベータ遮断薬である。ベータ遮断薬の非限定的な例としては、アテノロール、ベタキソロール、ピソプロロール、エスモロール、アセプトロール、酒石酸メトプロロール、コハク酸メトプロロールおよびネビボロールが挙げられる。

【0076】

上記で提供される投与量は、単に指針であることを意味し、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩との併用療法中に投与される二次活性剤の正確な量は、当然、それに応じて調整され、意図される患者集団、治療される特定の症状または状態、投与される活

50

性剤間の潜在的な相乗効果などの因子に依存し、本明細書で提供される指針に基づいて当業者によって容易に決定されるであろう。

【 0 0 7 7 】

持続送達製剤

好ましくは、組成物は、安定性を改善し、イブジラストまたはその薬学的に許容される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その薬学的に許容される塩は、制御放出製剤または持続放出製剤で送達され得る。制御放出製剤または持続放出製剤は、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩を担体またはビヒクル、例えばリポソーム、非再吸収性の不透過性ポリマー、例えばエチレンビニルアセテートコポリマーおよび Hytreil (登録商標) コポリマー、膨潤性ポリマー、例えばヒドロゲル、または再吸収性ポリマー、例えばコラーゲンおよびある特定のポリ酸またはポリエステル、例えば再吸収性縫合糸を作製するために使用されるものに組み込むことによって調製される。さらに、イブジラストまたはその薬学的に許容される塩は、粒子状担体にカプセル化され得るか、吸着され得るか、または会合され得る。粒子状担体の例としては、ポリメチルメタクリレートポリマーから誘導されるもの、ならびに PLG として知られるポリ(ラクチド)およびポリ(ラクチド-コ-グリコリド)から誘導される微粒子が挙げられる。例えば、Jeffery et al., Pharm. Res. (1993) 10: 362-368; および McGee et al., J. Microencap. (1996) を参照されたい。

10

【 0 0 7 8 】

この目的に好適な持続放出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を含む。好適なセルロースエーテルの非限定的な例としては、エチルセルロース、酢酸セルロースなど; ポリビニルエステル、例えばポリ酢酸ビニル、ポリアクリル酸エステル、メタクリルおよびアクリレートポリマー (pH 非依存型); 高分子量ポリビニルアルコールおよびワックス、例えば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; 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; およびこれらの混合物が挙げられる。

20

【 0 0 7 9 】

送達形態

本明細書に記載のイブジラストまたはその薬学的に許容される塩の組成物は、すべてのタイプの製剤、特に、全身投与または髄腔内投与に適した製剤を包含する。経口剤形としては、錠剤、ロゼンジ剤、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挙げられる。一部の実施形態では、経口剤形は錠剤である。一部の実施形態では、錠剤は持続放出錠剤である。一部の実施形態では、経口剤形はカプセル剤である。一部の実施形態では、カプセル剤は持続放出カプセル剤である。

30

【 0 0 8 0 】

代替的な製剤には、エアロゾル剤、経皮パッチ、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、坐剤、再構成することができる散剤または凍結乾燥剤、ならびに液剤が含まれる。例えば注射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は、注射用静菌水、水中5%のデキストロース、リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル液、生理食塩水、滅菌水、脱イオン水、およびこれらの組合せが挙げられる。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その薬学的に許容される塩の組成物は、経口投与に適したものである。

40

【 0 0 8 1 】

ここで経口送達製剤に転じると、錠剤は、任意選択的に1つまたは複数の補助成分または添加剤と共に、圧縮または成形によって作製することができる。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、デンプン、グリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム) および/または界面活性剤もしくはは

50

分散剤と任意選択的に混合された散剤または顆粒剤などの自由流動形態の活性成分を、好適な打錠機で圧縮することによって調製される。

【0082】

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で成形することによって作製される。錠剤は、任意選択的にコーティングされるかまたは刻み目が付けられてもよく、例えば、所望の放出プロファイルを提供するために様々な割合のヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用して、活性成分の徐放または制御放出をもたらすように製剤化されてもよい。錠剤は、胃以外の腸の部分に放出されるように、薄膜、糖コーティング、または腸溶性コーティングなどのコーティングを任意選択的に備えていてもよい。錠剤およびカプセル剤を作製するためのプロセス、機器、および委託製造業者は、当技術分野で周知である。

10

【0083】

口中での局所投与のための製剤には、一般にスクロースおよびアカシアまたはトラガカントなどの風味付けされた基剤中に活性成分を含むロゼンジ剤、ならびにゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアなどの不活性基剤中に活性成分を含むトローチ剤が含まれる。

【0084】

局所投与のため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、エアロゾル剤または油剤として製剤化され得る。

20

【0085】

あるいは、製剤は、活性成分および任意選択的に1つまたは複数の賦形剤または希釈剤を含浸させたパッチ（例えば、経皮パッチ）または包帯もしくは絆創膏などの手当て用品の形態であり得る。局所製剤は、いくつか例を挙げると、ジメチルスルホキシドピサボロール（dimethylsulfoxidembisabolol）、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、皮膚または他の患部を通る成分の吸収または浸透を増強する化合物をさらに含み得る。

【0086】

エマルジョンでは、油性相は公知の成分から公知の方法で構成される。この相は、単に乳化剤（emulsifier）（乳化剤（emulgent）としても知られる）を含んでもよいが、望ましくは、少なくとも1つの乳化剤と脂肪および/または油との混合物を含む。好ましくは、親水性乳化剤（emulsifier）は、安定剤として作用する親油性乳化剤（emulsifier）と一緒に含まれる。合わせて、安定剤を含むまたは含まない乳化剤（emulsifier）は、いわゆる乳化ワックスを構成し、ワックスは、油および/または脂肪と共に、クリーム製剤の油性分散相を形成するいわゆる乳化軟膏基剤を構成する。例示的な乳化剤（emulgent）および乳剤安定剤としては、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ラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

30

【0087】

直腸投与のための製剤は、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含む坐剤の形態である。

40

【0088】

膣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。

【0089】

担体が固体である経鼻投与に好適な製剤は、例えば約20～約500ミクロンの範囲の粒径を有する粗粉末を含む。このような製剤は、典型的には、例えば、鼻に近接して保持された粉末の容器から、鼻腔通路を介した迅速な吸入によって投与される。あるいは、経鼻送達のための製剤は、液体、例えば、鼻腔スプレーまたは点鼻薬の形態であり得る。

【0090】

50

吸入用のエアロゾル化可能な製剤は、乾燥粉末形態（例えば、乾燥粉末吸入器による投与に好適な）であってもよく、あるいは、例えばネブライザーで使用するための液体形態であってもよい。エアロゾル化溶液を送達するためのネブライザーには、A E R x（登録商標）（A r a d i g m）、U l t r a v e n t（登録商標）（M a l l i n k r o d t）、およびA c o r n I I（登録商標）（M a r q u e s t M e d i c a l P r o d u c t s）が含まれる。本開示の組成物はまた、薬学的に不活性な液体噴射剤、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中に本明細書に記載されている薬物の組合せの溶液または懸濁液を含有する加圧定量吸入器（M D I）、例えばV e n t o l i n（登録商標）定量吸入器を使用して送達され得る。

【0091】

10

非経口投与に好適な製剤には、注射に好適な水性および非水性の等張滅菌溶液剤、ならびに水性および非水性の滅菌懸濁剤が含まれる。

【0092】

本開示の非経口製剤は、単位用量または複数用量の密封容器、例えばアンプルおよびバイアルに任意選択的に含有され、使用直前に滅菌液体担体、例えば注射用水の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存され得る。即時注射溶液剤および懸濁剤は、前述のタイプの滅菌散剤、顆粒剤、および錠剤から調製することができる。

【0093】

本開示の製剤はまた、非持続放出製剤と比較した場合に、各薬物構成成分が経時的にゆっくり放出または吸収されるような持続放出製剤であり得る。持続放出製剤は、活性剤のプロドラッグ形態、遅延放出薬物送達系、例えばリポソームもしくはポリマーマトリックス、ヒドロゲル、またはポリマー、例えばポリエチレングリコールの活性剤への共有結合を用い得る。

20

【0094】

上記で特に言及された成分に加えて、本開示の製剤は、医薬分野で従来の他の薬剤、および例えば経口投与形態のために用いられる特定の種類の製剤を任意選択的に含んでもよく、経口投与のための組成物は、甘味料、増粘剤または香味剤として追加の薬剤を含んでもよい。

【0095】

キット

30

本開示の少なくとも1つの組成物を含有し、使用説明書を伴うキットも本明細書で提供される。

【0096】

一部の実施形態では、キットは、使用説明書を伴って、本明細書に記載の少なくとも1つの組合せ組成物を含有する。例えば、各薬物自体が個別のまたは別個の剤形として投与される事例では、キットは、使用説明書と共に、本開示の組成物を構成する各薬物に加えてイブジラストを含む。薬物構成成分は、包装が、投与のための説明書と一緒に考慮される場合に、各薬物構成成分が投与されるべき様式を明確に示す限り、投与に好適な任意の様式で包装され得る。

【0097】

40

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では、キットは、任意の適切な期間、例えば1日ごとに編成され得る。一例として、1日目には、代表的なキットは、イブジラストおよび1つの他の活性剤のそれぞれの単位投与量を含み得る。各薬物を毎日2回投与する場合、1日目に対応して、イブジラストおよび1つの他の活性剤のそれぞれの2列の単位剤形を、投与タイミングについての説明書と共にキットに含有させてもよい。あるいは、1つまたは複数の薬物が、組合せの他の薬物メンバーと比較して投与される単位剤形のタイミングまたは量が異なる場合、このようなことが包装および説明書に反映されるであろう。上記による様々な実施形態を容易に想定することができ、これらはもちろん、治療のために用いられるイブジラストに加えて、薬物の特定の組合せ、それらの対応する剤形、推奨される投与量、意図される患者集団などに依存するであろう

50

。包装は、医薬品の包装に一般的に用いられる任意の形態であってもよく、異なる色、ラッピング、不正開封防止包装、プリスターパック、乾燥剤などのいくつかの特徴のいずれかを利用してよい。

【0098】

本開示は好ましい具体的な実施形態と併せて説明されているが、前述の説明および以下の例は、本開示の範囲を限定するものではなく例示することを意図していることを理解されたい。本開示の範囲内の他の態様、利点および修正は、本開示が関係する当業者には明らかであろう。

【0099】

任意の特許、公開された特許出願、書籍、ハンドブック、雑誌出版物、またはFDA Orange Bookを含む、本出願で言及されたすべての参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0100】

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与えられており、決して本開示を限定することを意味するものではない。当業者は、本開示が目的を実行し、言及された目標および利点、ならびに本明細書に固有の目的、目標および利点を得るようによく適合されていることを容易に理解するであろう。本実施例は、本明細書に記載の方法と共に、現在実施形態を代表するものであり、例示的なものであり、本開示の範囲に対する限定として意図されるものではない。特許請求の範囲によって定義される本開示の趣旨の範囲内に包含されるその中の変更および他の使用が当業者に想起されるであろう。

20

【実施例】

【0101】

実施例1：COVID後症候群のパイロット研究

【0102】

パイロット研究は、20～40名の患者（女性または男性；18歳以上；6週間を超えて続発症症状を伴うことが確認されたCOVID-19の病歴を有すること）の登録目標で行われる。患者に、イブジラストカプセル剤、20mg～30mg b.i.d.または対応するプラセボカプセル剤b.i.d.を8週間経口投与する。有効性エンドポイントは、以下のうちの1つまたは複数によって評価される：

- ・COVID-19後の機能状態（PCFS）の尺度
- ・疲労重症度尺度（FSS）
- ・数字符号置換検査（DSST）
- ・健康関連の生活の質調査票（SF-36調査票）
- ・認知障害質問票、20項目（PDQ-20）
- ・トレイルメイキング検査パートAおよびB
- ・血清バイオマーカー（例えば、炎症性サイトカインレベル）

30

【0103】

実施例2：多施設臨床試験

【0104】

COVID-19を確認し、3ヶ月を超えて持続する症状を有していた16歳を超える患者800～1000名の多群オープンラベル、プログラマティック、アダプティブランダム化比較試験を行う。標準治療が開始される場合、4～8週間の導入期間が使用されるべきである。アダプティブランダム化は、様々な介入のリアルタイム試験を可能にする。より多くの参加者がより効果的な介入に無作為化されるべきであるが、頻繁な中間解析は、無益性基準が満たされた場合に介入の中止を容易にし、新しい介入を導入して試験することを可能にする。介入は4週間続くものとし、すべての参加者は治療完了後8週間追跡されるものとする。試験は、3つの介入群および標準的なケア群を有することである。学際科学委員会は、進化する証拠に基づいて、試験される介入を決定および優先順位付けする。不安、全身の疼痛または不快感、疲労、不眠症、認知障害、うつ病、息切れ、心的外傷後ストレス障害、関節痛、筋肉痛、胸痛または緊張、動悸、嗅覚または味覚の機能障害、

40

50

睡眠障害、脱毛、および発疹などの症状が評価される。主要アウトカムは、検証された COVID-19 後の機能的状態の尺度 (PCFS) を使用して評価されるべきである (不安および全身の疼痛または不快感などの症状について)。副次アウトカムは、厄介な規模の症状チェックリスト、デポール大学式症状に関する調査票 2 (DePaul Symptom Questionnaire 2)、健康関連の生活の質 (SF36) (疲労、不眠症、認知障害、息切れ、関節痛、筋肉痛、胸痛または緊張、動悸、嗅覚または味覚の機能障害、および睡眠障害などの症状について)、6分歩行試験、および正常な生活への再統合によって評価される。発疹および脱毛は、定期的な物理的評価によって評価されるべきである。心的外傷後障害は、治験中の病歴およびインターバル病歴によって評価されるべきである。

10

【0105】

実施例 3：ヒト単球由来マイクログリアからのスパイクタンパク質に媒介されるサイトカイン放出に対するイブジラストの効果

【0106】

末梢血単核細胞 (PBMC) を 3 名の健康なドナーから単離した。単球を PBMC 集団から精製し、96 ウェルプレートに播種し、サイトカインを添加してマイクログリア (iMDM) に分化させた; M-CSF、GM-CSF、NGF、CCl2 および IL-3 を 37 で 5 日間。

【0107】

iMDM をビヒクル対照 (DMSO、0.1%) またはイブジラスト (1.0、10、100 μ M) と 30 分間プレインキュベートした後、組換え SARS-CoV-2 スパイクタンパク質 (「original [Wuhan]」(Acro Biosystems SPN C52H9)、「Delta」[B.1.617.2] (Acro Biosystems SPN-C52He)、「Omicron」[B.1.1.529] (Acro Biosystems SPD-C522e) (1.0 または 5.0 μ g/mL) を架橋剤 (抗 6X His タグ抗体、Abcam; ab18184) の非存在下または存在下で添加し、さらに 6 時間または 20 時間培養した。陽性対照刺激もまた、LPS (10、100 ng/mL) の添加によって 6 時間または 20 時間実施し、示される場合、BzATP (100 μ M) 刺激を培養期間の最後の 2 時間実施した。

20

【0108】

6 時間後および 20 時間後に、細胞培養上清を回収し、その後、両方とも炎症性サイトカインである IL-6 および TNF のレベルを定量するために -20 で保存した。炎症性サイトカイン、特に IL-6 および TNF は長期 COVID (Schultheis et al. Cell Rep. Med., 2022 June 21, 3(6): 100663) に関連することが知られているので、イブジラストによるこれらのサイトカインレベルの低下は、IL-6 および TNF の上昇によって引き起こされる臨床症状の改善を示唆するであろう。結果を図 1 ~ 図 8 に示す。

30

【0109】

SARS スパイクタンパク質のみによる刺激はサイトカイン放出を誘発しなかった。LPS の添加はサイトカイン放出を惹起した。イブジラストは、「低」濃度 (10 ng/mL) の LPS をスパイクタンパク質 (すべての変異体) と共に添加した場合、IL-6 および TNF レベルを低下させることが観察された。

40

【0110】

スパイクタンパク質と LPS との組合せは、すべてのドナーにおいて TNF レベルを上昇させた。イブジラストは、すべてのドナーにおいて (LPS + スパイクタンパク質) に惹起される TNF のレベルを低下させた。図 1 ~ 図 3 を参照されたい。

【0111】

スパイクタンパク質と LPS との組合せは、ドナー 2 および 3 において IL-6 レベルを上昇させた。イブジラストは、ドナー 2 および 3 における (LPS + スパイクタンパク質) に惹起される IL-6 のレベルを低下させた。ドナー 1 では、LPS 単独で IL-6

50

放出を有意に増強し、さらなるスパイクタンパク質はIL-6放出をさらに増強しなかった。図4～図5を参照されたい。

【0112】

「Omicron」スパイクタンパク質を使用すると、TNFレベルの上昇およびイブジラストによるそれらの低下がある特定の試験条件下で明らかであった。図6～図8を参照されたい。用量依存曲線は、3名すべてのドナーについて、架橋剤およびイブジラスト(1、10または100 μ M)を含む「Omicron」スパイクタンパク質(1.0 μ g/ml)の条件下で、ドナー3について、架橋剤およびイブジラスト(1、10または100 μ M)を含む「Omicron」スパイクタンパク質(5.0 μ g/ml)の条件下で観察される。

10

【0113】

ある特定の実施形態

実施形態1. COVID後症状の治療を必要とする患者においてCOVID後症状を治療する方法であって、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的な塩を患者に投与することを含む、方法。

【0114】

実施形態2. COVID後症状が、不安、全身の疼痛もしくは不快感、疲労、不眠症、認知障害、うつ病、息切れ、心的外傷後ストレス障害、関節痛、筋肉痛、胸痛もしくは緊張、動悸、嗅覚もしくは味覚の機能障害、睡眠障害、脱毛、または発疹から選択される1つまたは複数を含む、実施形態1に記載の方法。

20

【0115】

実施形態3. COVID後症状が認知障害を含み、認知障害が記憶喪失および集中力の低下の一方または両方を含む、実施形態2に記載の方法。

【0116】

実施形態4. イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、経口投与される、実施形態1～3のいずれか1つに記載の方法。

【0117】

実施形態5. イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、静脈内投与される、実施形態1～3のいずれか1つに記載の方法。

【0118】

実施形態6. イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、皮下注射によって投与される、実施形態1～3のいずれか1つに記載の方法。

30

【0119】

実施形態7. イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、筋肉内注射によって投与される、実施形態1～3のいずれか1つに記載の方法。

【0120】

実施形態8. イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、吸入によって投与される、実施形態1～3のいずれか1つに記載の方法。

【0121】

実施形態9. イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10日間またはそれを超えて投与される、実施形態1～8のいずれか1つに記載の方法。

40

【0122】

実施形態10. イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、少なくとも2ヶ月間投与される、実施形態1～8のいずれか1つの方法。

【0123】

実施形態11. イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、毎日少なくとも1回投与される、実施形態1～10のいずれか1つに記載の方法。

【0124】

実施形態12. イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、毎日2回投与される

50

、実施形態 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0125】

実施形態 13 . イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量が、1日当たり 0 . 1 m g ~ 7 2 0 m g である、実施形態 1 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0126】

実施形態 14 . イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量が、少なくとも 3 0 m g / 日である、実施形態 1 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0127】

実施形態 15 . イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量が、1日当たり 3 0 m g ~ 2 0 0 m g である、実施形態 1 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【0128】

実施形態 16 . イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量が、毎日 6 0 m g ~ 6 0 0 m g である、実施形態 1 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0129】

実施形態 17 . イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量が、毎日 1 0 0 m g ~ 4 8 0 m g である、実施形態 1 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0130】

実施形態 18 . イブジラストまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量が、3 0 m g / 日、4 0 m g / 日、5 0 m g / 日、6 0 m g / 日、9 0 m g / 日、1 0 0 m g / 日、1 1 0 m g / 日、1 2 0 m g / 日、1 5 0 m g / 日、1 8 0 m g / 日、1 9 0 m g / 日、2 0 0 m g / 日、2 1 0 m g / 日、2 4 0 m g / 日、2 7 0 m g / 日、3 0 0 m g / 日、3 6 0 m g / 日、4 0 0 m g / 日、4 4 0 m g / 日、4 8 0 m g / 日、5 2 0 m g / 日、5 8 0 m g / 日、6 0 0 m g / 日、6 2 0 m g / 日、6 4 0 m g / 日、6 8 0 m g / 日および 7 2 0 m g / 日からなる群から選択される、実施形態 1 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【0131】

実施形態 19 . 治療有効量が単回用量として投与されるか、または 2、3、もしくは 4 回用量に分割される、実施形態 1 ~ 1 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0132】

実施形態 20 . イブジラストが、継続的に投与される、実施形態 1 ~ 1 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【0133】

実施形態 21 . イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、患者に投与される唯一の活性剤である、実施形態 1 ~ 2 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0134】

実施形態 22 . イブジラストまたはその薬学的に許容される塩が、少なくとも 1 つの他の活性剤と共に患者に投与される、実施形態 1 ~ 2 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0135】

実施形態 23 . 少なくとも 1 つの他の活性剤は、コルチコステロイド、C O X - 2 (シクロオキシゲナーゼ - 2) 阻害剤、N S A I D (非ステロイド性抗炎症薬)、S S R I (選択的セロトニン再取り込み阻害剤)、S N R I (セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤)、三環系抗うつ薬、抗ヒスタミン薬、ベータ - 遮断薬、カンナビジオール、A T P (アデノシン三リン酸)、酒石酸イフェンプロジル、ニューロトロピン、ガバペンチン、プレガバリン、ミルタザピン、またはこれらの 2 つ以上の組合せを含む、実施形態 2 2 に記載の方法。

40

【0136】

均等物

本開示はある特定の実施形態および任意選択の特徴によって具体的に開示されているが、本明細書に開示される具体化された本開示の修正、改善、および変形が当業者によって行われてもよく、このような修正、改善、および変形は本開示の範囲内にあると考えられ

50

ることを理解されたい。本明細書で提供される材料、方法、および例は、ある特定の実施形態を代表するものであり、例示的なものであり、本開示の範囲に対する限定として意図されるものではない。

【0137】

本開示は、本明細書において広く一般的に説明されている。一般的な開示に含まれるより狭い種および垂属の群のそれぞれも、本開示の一部を形成する。これは、切除された材料が本明細書に具体的に記載されているか否かにかかわらず、属から任意の主題を除去するという条件または否定的限定を伴う本開示の一般的な説明を含む。

【0138】

さらに、本開示の特徴または態様がマーカッシュ群に関して記載されている場合、当業者は、本開示がそれによってマーカッシュ群の任意の個々のメンバーまたはメンバーのサブグループに関して記載されていることを認識するであろう。

10

【0139】

特許請求の範囲における「または」という用語の使用は、代替物のみを指すように明示的に示されない限り、または代替物が相互に排他的でない限り、「および/または」を意味するために使用されるが、本開示は、代替物のみおよび「および/または」を指す定義を支持する。

【図面】

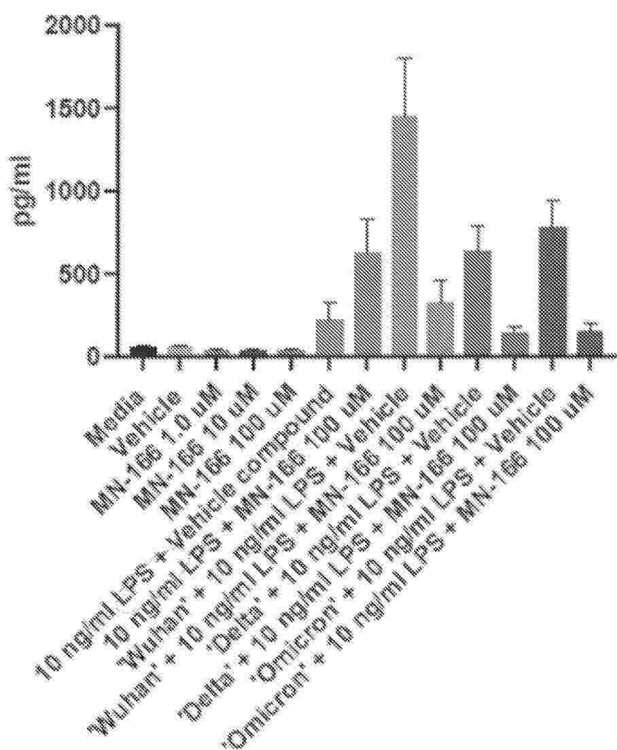
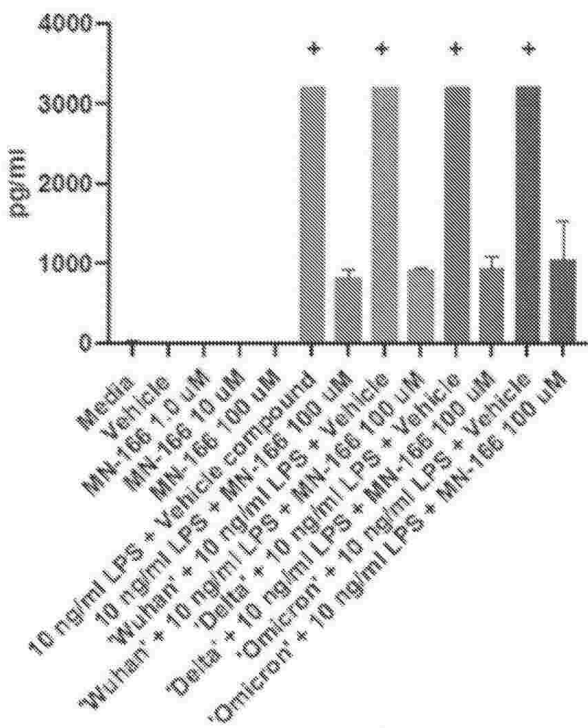
【図1】

【図2】

FIG. 1

FIG. 2

20



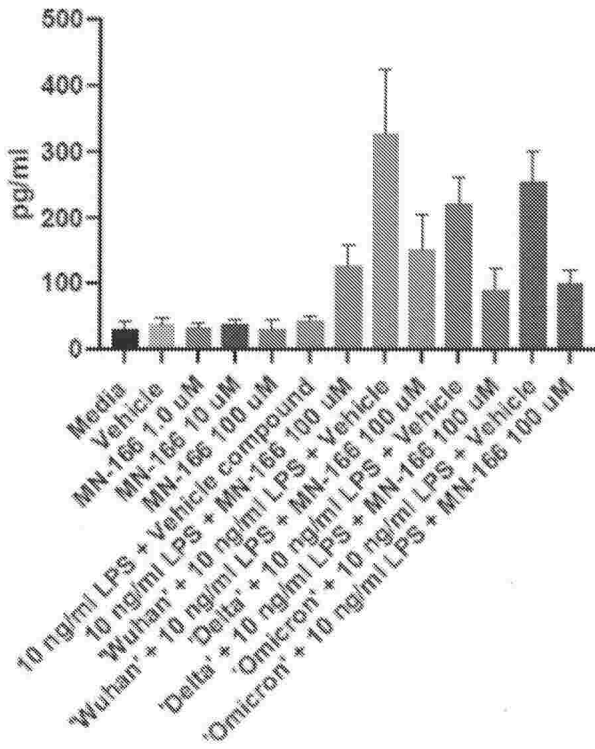
30

40

50

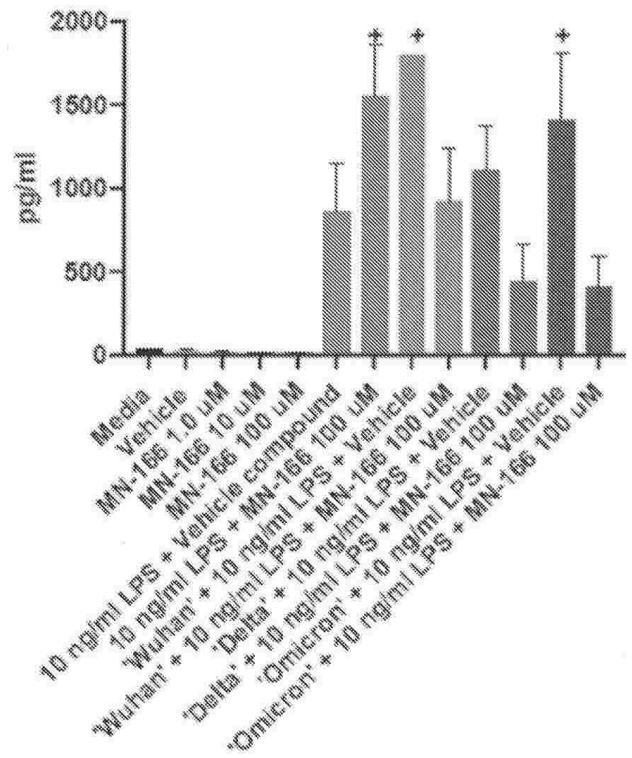
【 図 3 】

FIG. 3



【 図 4 】

FIG. 4

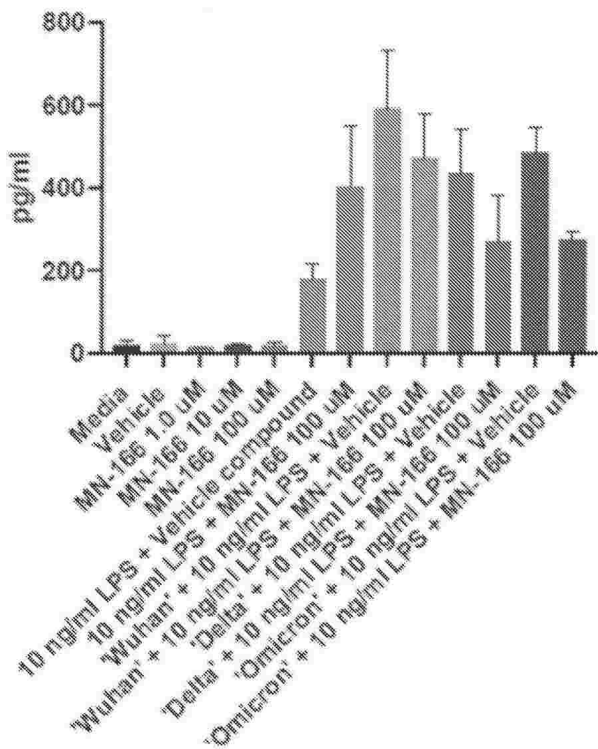


10

20

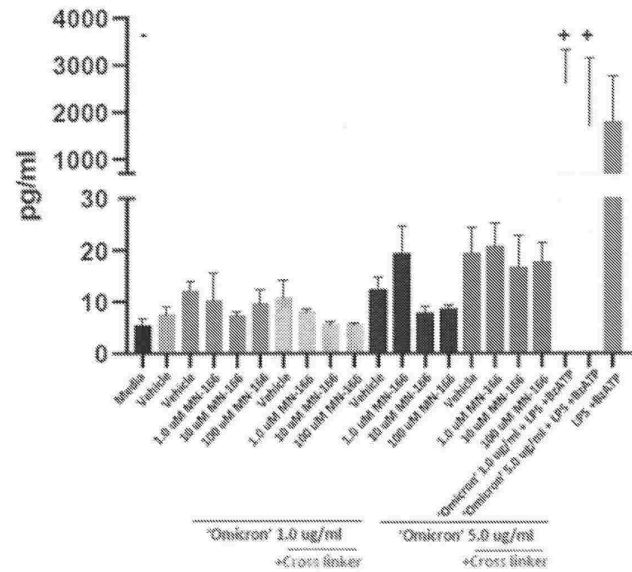
【 図 5 】

FIG. 5



【 図 6 】

FIG. 6



30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/011931

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K31/437	A61K45/06 A61P31/14 A61P25/28
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, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/214475 A1 (AIVIVO LTD [GB]) 28 October 2021 (2021-10-28) page 1, line 26 - page 2, line 23 page 21, line 27 - line 36; table 1; compound 79 claims 1,4-14,27 page 33; table 6; compound 79 -----	1-23
Y	US 2021/308109 A1 (IWAKI YUICHI [US] ET AL) 7 October 2021 (2021-10-07) paragraphs [0004] - [0011] paragraphs [0051], [0052] paragraphs [0057] - [0060]; claims 1-5,9-11; examples 1,3 ----- -/--	1-23
<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	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
13 April 2023	21/04/2023	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Hoff, Philippe	

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/011931

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2009/197823 A1 (BARLOW CAROLEE [US] ET AL) 6 August 2009 (2009-08-06) paragraphs [0010], [0032] paragraphs [0097], [0098], [0395]; example 6 claims 1-3,17-22	1-23
A	WO 2007/142924 A1 (AVIGEN INC [US]; JOHNSON KIRK W [US] ET AL.) 13 December 2007 (2007-12-13) claims 1-13	1-23
X,P	WO 2022/181219 A1 (UNIV KYUSHU NAT UNIV CORP [JP] ET AL.) 1 September 2022 (2022-09-01) paragraphs [0011] - [0014], [0016] paragraphs [0033] - [0035], [0040] - [0041]; claims 1,4-6	1-23
X,P	Nct05513560: "Canadian Adaptive Platform Trial for Long COVID (RECLAIM)", ClinicalTrials.gov archive, 22 August 2022 (2022-08-22), XP093038936, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT05513560?V_1=View#StudyPageTop [retrieved on 2023-04-13] the whole document	1-23

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/011931

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021214475 A1	28-10-2021	NONE	

US 2021308109 A1	07-10-2021	CA 3174413 A1	14-10-2021
		CN 115335049 A	11-11-2022
		EP 4132521 A1	15-02-2023
		US 2021308109 A1	07-10-2021
		WO 2021207054 A1	14-10-2021

US 2009197823 A1	06-08-2009	US 2009197823 A1	06-08-2009
		WO 2010111136 A2	30-09-2010

WO 2007142924 A1	13-12-2007	CA 2653345 A1	13-12-2007
		EP 2026804 A1	25-02-2009
		US 2007281966 A1	06-12-2007
		US 2009221629 A1	03-09-2009
		WO 2007142924 A1	13-12-2007

WO 2022181219 A1	01-09-2022	NONE	

10

20

30

40

50

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 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/195 (2006.01)	A 6 1 K 31/195	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 K 31/197 (2006.01)	A 6 1 K 31/197	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 27/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 K 31/05 (2006.01)	A 6 1 K 31/05	
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	

,MC,ME,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,C O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

2 . S P A N

弁理士 大栗 由美

(74)代理人 100155125

弁理士 池田 直俊

(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) 4C084 AA17 MA02 MA52 MA66 NA14 ZA051 ZA081 ZA151 ZA181 ZA361
ZA591 ZA921 ZA941 ZA961
4C086 AA01 AA02 BC21 CB05 CB11 DA10 MA01 MA02 MA04 MA52
MA66 NA14 ZA05 ZA08 ZA15 ZA18 ZA36 ZA59 ZA92 ZA94 ZA96
4C206 AA01 AA02 CA19 FA01 FA44 MA72 MA86 NA14 ZA05 ZA08
ZA15 ZA18 ZA36 ZA59 ZA92 ZA94 ZA96