

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7242696号
(P7242696)

(45)発行日 令和5年3月20日(2023.3.20)

(24)登録日 令和5年3月10日(2023.3.10)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	31/7076 (2006.01)	A 6 1 K	31/7076
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/14
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/06
A 6 1 P	27/16 (2006.01)	A 6 1 P	27/16

F I

請求項の数 22 (全46頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-551992(P2020-551992)
 (86)(22)出願日 平成31年3月26日(2019.3.26)
 (65)公表番号 特表2021-519315(P2021-519315
 A)
 (43)公表日 令和3年8月10日(2021.8.10)
 (86)国際出願番号 PCT/US2019/023977
 (87)国際公開番号 WO2019/191026
 (87)国際公開日 令和1年10月3日(2019.10.3)
 審査請求日 令和4年3月23日(2022.3.23)
 (31)優先権主張番号 62/648,585
 (32)優先日 平成30年3月27日(2018.3.27)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/693,021
 (32)優先日 平成30年7月2日(2018.7.2)

最終頁に続く

(73)特許権者 518294982
 インバーサ, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 オハイオ州 43212
 コロンブス キニア ロード 1275
 (74)代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72)発明者 ロバート シャルウィツ
 アメリカ合衆国 オハイオ州 43209
 ベクスリー ブライデン ロード 2549
 (72)発明者 アンナ コツアキス ルエールマン
 アメリカ合衆国 オハイオ州 45242
 シンシナティ キャロライナズ トレイル
 8300
 審査官 参鍋 祐子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 5'-アデノシンニリン酸リボース(ADPR)の使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

患者におけるRNAウイルス関連疾患又は病態を、治療、管理、又は予防するための医薬組成物であって、5'-アデノシンニリン酸リボース(ADPR)、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を含み；ここで、該患者は、RNAウイルス関連疾患又は病態を有しているか、又はそれを発症するリスクがあり；かつ

該RNAウイルス関連疾患又は病態は、RNAウイルスにより引き起こされ、該RNAウイルスは、ヒト呼吸器合胞体ウイルス(HRSV)である、前記医薬組成物。

【請求項2】

前記RNAウイルス関連疾患又は病態が、眼球上の疾患、結膜炎、角膜炎、角結膜炎、角膜剥離、潰瘍性感染性角膜炎、表層角膜炎、間質性角膜炎、ブドウ膜炎、急性緑内障、眼瞼炎、中耳炎、外耳炎、歯肉炎、粘膜炎、咽頭炎、扁桃炎、鼻炎、副鼻腔炎、喉頭炎、偽膜性喉頭炎、気管炎、気管支炎、細気管支炎、細気管支肺炎、肺炎、喘息憎悪、慢性閉塞性肺疾患の憎悪、肺気腫の憎悪、又は慢性肺疾患の増悪である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記RNAウイルス関連疾患又は病態が、結膜炎、角膜炎、角結膜炎、咽頭炎、扁桃炎、喉頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、気管支炎、細気管支炎、又は肺炎である、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記RNAウイルス関連疾患又は病態が、角膜炎、結膜炎、又は角結膜炎である、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記RNAウイルス関連疾患又は病態が、気管支炎、細気管支炎、又は肺炎である、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記RNAウイルス関連疾患又は病態が、咽頭炎、扁桃炎、副鼻腔炎、又は喉頭炎である、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記医薬組成物が、局所、経口、非経口、経粘膜、又は吸入の投与経路によって投与される、請求項1記載の医薬組成物。

10

【請求項 8】

前記医薬組成物が、吸入投与により投与される、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記局所投与が、前記患者の内部の細胞又は組織表面へ行われる、請求項7記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記局所投与が、エアロゾル化、噴霧、スプレー、経口送達、気管内注入、気管支内、又は気道表面への注入によるものである、請求項9記載の医薬組成物。

20

【請求項 11】

前記局所投与が、外部の細胞又は組織表面へ行われる、請求項7記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記外部の細胞又は組織表面が、皮膚、目、爪、髪、又は耳の表面である、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記医薬組成物が、静脈内、動脈内、又は導管内注入によって投与される、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記医薬組成物が、液剤、懸濁剤、乳剤、マイクロエマルション、ナノエマルション、坐剤、注腸剤、シロップ剤、エリキシル剤、乾燥粉末エアロゾル、液体エアロゾル、錠剤、又は溶解媒体の形態である、請求項1記載の医薬組成物。

30

【請求項 15】

前記溶解媒体が、急速溶解錠剤、フィルム、又はストリップである、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記医薬組成物が、液剤の形態である、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記医薬組成物が、他の医薬との組み合わせで投与される、請求項1~16のいずれか一項記載の医薬組成物。

40

【請求項 18】

前記他の医薬が、抗ウイルス化合物である、請求項17記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記ADPRが、そのナトリウム塩の形態である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記ADPRが、その二ナトリウム塩の形態である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記ADPRが、そのリチウム塩の形態である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記ADPRが、その二リチウム塩の形態である、請求項1記載の医薬組成物。

50

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

(関連する出願の相互参照)

本出願は、2018年3月27日に出願された米国仮特許出願第62/648,585号及び2018年7月2日に出願された米国仮特許出願62/693,021の利益を請求しており、これらの各自は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれている。

【0002】**(1.発明の分野)**

本発明は、RNAウイルスに関連した疾患又は病態、ヘルペスウイルスに関連した疾患又は病態、シルツイン6(Sirt6)に関連した疾患又は病態、Pax6に関連した疾患又は病態、及びp53に関連した疾患又は病態を治療し、管理し、又は予防するための、5'-アデノシン二リン酸リボース(ADPR)、及びその組成物の使用方法に向けられている。

10

【背景技術】**【0003】****(2.発明の背景)**

RNAウイルスは、その遺伝物質としてRNA(リボ核酸)を有するウイルスである。この核酸は通常、1本鎖RNA(ssRNA)であるが、二本鎖RNA(dsRNA)であることもできる。RNAウイルスにより引き起こされる注目に値するヒト疾患は、気管支炎及び細気管支炎(ヒト呼吸器合胞体ウイルスなど)、出血熱(エボラウイルスなど)、重症急性呼吸器症候群(コロナウイルス)、普通感冒(ライノウイルス、パラインフルエンザウイルス、コロナウイルスなど)、インフルエンザ、C型肝炎、西ナイル熱、ポリオ、麻疹、及び後天性免疫不全症症候群(ヒト免疫不全ウイルス)を含む。

20

【0004】

ヒト呼吸器合胞体ウイルス(HRSV)は、免疫コンピテントな個体に加え免疫不全の個体の両方において、良く確立された感染性物質である。HRSVは、1本鎖のマイナス鎖RNAウイルスである。HRSVは典型的には、気道の全ての部分に影響する気道感染症を引き起こす。HRSVは、乳児及び小児における、下部気道疾患、細気管支炎及び肺炎の主要な原因である。米国において、乳児の60%は、それらの最初のRSVの季節に感染し、小児のほぼ全員が、2~3歳までにこのウイルスに感染している。HRSVに感染したヒトのうち2~3%は、細気管支炎を発症し、入院が必要となる。HRSVによる自然感染は、防御免疫を誘導し、これは-可能性としては他の呼吸器ウイルス感染よりももっと-時間経過と共に減弱し、従ってヒトは、複数の回数で感染し得る。時には乳児は、ひとつのHRSVの季節内であっても、2回以上症候性に感染し得る。重症のHRSV感染症が、高齢患者間で認められることが増えている。若年成人は、5~7年毎に再感染し得、症状は典型的には副鼻腔感染症又は感冒のように見える(また感染症は無症候性であり得る)。潜伏期(感染から症状の到来まで)は、4~5日間である。成人に関して、HRSVは、主に軽い症状を生じ、普通感冒及び軽症疾患と区別できないことが多い。米国疾病予防管理センター(CDC)は、HRSVは、米国における1歳以下の小児における、細気管支炎(肺の末梢気道の炎症)及び肺炎の最も一般的な原因であると考えている(Hallらの文献、2009, N. Engl. J. Med., 360(6):588-598; Iwaneらの文献、2013, J. Infect. Dis., 208(Suppl. 3): 2-3; Roseらの文献、2018, Respiratory Syncytial Virus Seasonality - United States, 2014-2017, MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep., 67:71-76)。一部の小児に関して、HRSVは細気管支炎を引き起こし得、これは入院を必要とし、稀には死に至るような、重篤な呼吸器疾患につながる。これは、免疫不全である患者、又は未熟児において起こる傾向が強い。乳児間で一般的な他のHRSV症状は、倦怠、食欲不振又は減退、及び発熱の可能性がある。Falseyの研究に従い(Falseyらの文献、2005, N. Engl. J. Med., 352(17):1749-1759)、ニューヨーク州ロチェスターにおける4回の冬の呼吸器疾患の季節(respiratory season)(1999~2003年)にわたり、年間にHRSV感染症を発症したのは、65歳以上の健常成人(すなわち、COPD又はCHFではない)の平均5.5%(3~7%の範囲)、及び21歳以上の高リスク成人(す

30

40

40

50

なわち、慢性の心臓又は肺疾患と診断された)の4~10%であった。これと同じ集団において、HRSVは、これらの入院の9.6%の原因であった。退院診断を基に、HRSVは、肺炎に関する入院の10.6%、慢性閉塞性肺疾患(COPD)に関する11.4%、喘息に関する7.2%、及びうっ血性心不全(CHF)に関する5.4%を占めた。65歳以上の成人において、疾病予防管理センター(CDC)のデータを基に、HRSV感染症は、米国成人において年間14,000名の死亡を引き起こすと推定される。

【0005】

ヘルペスピリダエは、動物及びヒトにおいて疾患を引き起こすDNAウイルスの大きいファミリーである。このファミリーの一員はまた、ヘルペスウイルスとしても公知である。ヘルペスの名称のギリシャ語の語源は、このウイルス群の典型である、潜伏し、再発する感染症を指す。ヘルペスウイルスは、潜伏感染又は溶解感染を引き起こし得る。少なくとも5種のヘルペスウイルス - 単純ヘルペスウイルス1型及び2型(HSV-1及びHSV-2として公知)、水痘帶状疱疹ウイルス(水痘及び帯状疱疹の原因)、エプスタイン-バーウイルス(単核細胞症及び一部の癌を含むいくつかの疾患に関連)、並びにサイトメガロウイルス - は、ヒト間で極めて蔓延している。成人の90%より多くが、これらの少なくとも1種に感染しており、且つこのウイルスの潜伏型は、ほとんどのヒトにおいて残存している。ヒトに感染することがわかっている9種のヘルペスウイルスが存在している: HSV-1及びHSV-2(同じくHHV1及びHHV2としても公知)、水痘-帯状疱疹ウイルス(VZV、これはそのICTV名により、HHV-3とも称される)、エプスタイン-バーウイルス(EBV又はHHV-4)、ヒトサイトメガロウイルス(HCMV又はHHV-5)、ヒトヘルペスウイルス6A及び6B(HHV-6A及びHHV-6B)、ヒトヘルペスウイルス7(HHV-7)、及びカポジ肉腫-関連ヘルペスウイルス(KSHV、HHV-8としても公知)。

10

【0006】

タンパク質シルツイン6(Sirt6)の減少した活性は、ウイルス性疾患、加齢に起因した疾患、糖尿病、2型糖尿病、呼吸器障害、慢性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息、特発性肺線維症、囊胞性線維症、眼球疾患、糖尿病性網膜症、網膜疾患、網膜剥離、成人黄斑変性、緑内障、肝臓疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性肝炎感染症、神経変性障害(例えば、アルツハイマー病)、認知能減退を生じる障害、脳又は脊髄損傷を生じる外傷、癌、化学療法が誘導したニューロパシー、虚血性又は外傷性事象に関連したニューロパシー、自己免疫疾患、過度の炎症に関連した障害、歯髄炎、ミトコンドリア疾患又は障害、心臓血管疾患、卒中、ストレスに関連した障害、関節炎、変形性関節症、早期分娩、減少した細胞解糖系活性から利益を受ける障害、低酸素症又は虚血に関連した筋肉組織の損傷、血液凝固障害、真菌感染、虚血、脳及び/又は脊髄疾患に関連した慢性疼痛、高血圧、又はそれらの任意の組合せなどの、複数の疾患に関連している。

20

【0007】

PAX6(ペアードボックスタンパク質Pax-6、無虹彩II型タンパク質(AN2)又はオキュロムビン(oculorhombin)としても公知)は、進化の過程で高度に保存された転写因子であり、これは脊椎動物及び無脊椎動物の両方における眼発生の重要な調節因子である。胚発生時に、PAX6タンパク質は、眼(Kroegerらの文献、2010, Human Molecular Genetics, 19(17):3332-3342; Shahamらの文献、2012, Progress in Retinal and Eye Research, 31(5):351-376; Swisaらの文献、Journal of Clinical Investigation, 127(1):230-243; Osumiらの文献、2008, Stem Cells, 26(7):1663-1672)、脳及び脊髄(中枢神経系)、並びに臍臍の形成に関与する遺伝子のスイッチを入れる(活性化する)と考えられている。誕生後、一生を通じて継続されるPAX6発現は、これらの細胞の適切な表現型を維持し、且つ細胞損傷後の化生反応を回避することを補助するのに重要である。ヒトにおいて、PAX6のヘテロ接合性変異は、虹彩の欠損又は形成不全、角膜混濁、中心窩及び視神経の異形成、並びに白内障を含む、様々な眼球発達の異常に関連した状態である、無虹彩の原因である。より最近になって、PAX6の変異は、ペーテルス奇形、中央部角膜混濁(白斑)、角膜内皮(それにレンズが接着している)の局所的欠損、並びに虹彩角膜癒着により特徴づけられる状態につながる。Pax6のヘテロ接合性変異を伴うマウスにおいて、眼

30

40

50

球の欠損は、概してより極端である。ほとんどの症例において、眼は、それらの正常サイズの半分以下(小眼球症)であり、眼球の前房が失われ、網膜は異常に折り畳まれ、レンズは失われているか又は小さく、前囊下白内障を有する。無虹彩の患者の約50～75%は、前青年期又は成人早期において、眼内圧(IOP)の上昇を発症し、これは一般に視神経損傷及び緑内障につながる。IOPは、房水循環システムを介して生じる。房水は、後眼房へ毛様体突起により分泌され、両方とも前房の虹彩角膜角に局在化されている小柱網及びシュレム管を通って眼から流れ出る。無虹彩の動物モデルであるヘテロ接合型Pax6-欠損マウスの研究は、小柱網分化の欠損及びシュレム管の完全な不在を確定した。同様の構造上の欠損は、無虹彩のヒトにおいて認められる、IOPの上昇及び緑内障表現型を良く説明している。

10

【0008】

ヒトの体の細胞は、様々なストレス及びヒトゲノムの完全性への脅威に常に曝されている (Liらの文献、2015, *Journal of Cellular Physiology*, 230(10):2318-2327)。腫瘍抑制タンパク質p53(TP53としても公知)は、アポトーシス細胞死又は細胞周期の停止を誘導することにより、これらの脅威に対する巧みな防御において重要な役割を果たしている。p53はまた、正常な免疫応答及び炎症疾患の調節において重要であることも示されている。これは、代謝、幹細胞維持、受胎、及びウイルスもしくは他の微生物感染に対する反応においても、重要な役割を果たす(Munoz-Fontelaらの文献、2016, *Nature Reviews Immunology*, 16(12):741-750)。ストレスのない状態においては、p53レベル及び活性は、アポトーシス及び老化の経路の致死的活性化を防止するために、低く維持されなければならない(Hauptらの文献、1997, *Nature*, 387(6630):296-299)。しかしDNA損傷及び他のストレッサー時には、p53は、一連の自然免疫、細胞周期、アポトーシス、並びに他の制御遺伝子及び転写遺伝子を誘導するために、その抑制状態から解放される。ユビキチンE3リガーゼMDM2(マウス二重微小染色体2タンパク質)は、DNA損傷を含む様々なp53-活性化物質に対する細胞反応を決定する、p53の最も重要なインヒビターである。MDM2活性は、リン酸化などの、翻訳後修飾により制御される。MDM2活性はまた、p53とのその相互作用に干渉する小分子によるか(Shangary及びWangの文献、2009, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 49:223-241)、又はMDM4(MDMXとしても公知)とのそのヘテロ二量体形成の阻害により(Roxburghらの文献、2012, *Carcinogenesis*, 33(4):791-798)、直接阻害ができる。p53の欠損は、癌の易罹患性、自然免疫の障害、ウイルス感染の易罹患性、細菌感染からの損なわれた回復、創傷治癒障害、増大した白内障形成、血管疾患、及び組織の異常な老化に関連している(Madspacherらの文献、2013, *The Journal of Experimental Medicine*, 210(5):891-904; Wileyらの文献、2011, *Disease Models & Mechanisms*, 4(4):484-495; Tabasの文献、2001, *Circulation Research*, 88(8):747-749; Hirotaらの文献、2010, *Journal of Clinical Investigation*, 120(3):803-815)。

20

【0009】

5'-アデノシン二リン酸リボース(ADPR)は、天然起源の小分子であり、それは市場において入手可能である。先行する研究は、ADPRは、濃度10～1000 μMで、Sirt6を阻害することを示している(Madsenらの文献、2016, *J. Biol. Chem.*, 291(13):7128-7141)。

30

【発明の概要】

【0010】

(3.発明の概要)

患者におけるRNAウイルス関連疾患又は病態を、治療、管理、又は予防する方法であって、該方法が、有効量の5'-アデノシン二リン酸リボース(ADPR)、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体、又はその医薬組成物を患者へ投与することを含み、ここで患者は、RNAウイルス関連疾患又は病態を有しているか、又はそれを発症するリスクがある方法が、本明細書に提供される。

40

50

【 0 0 1 1 】

患者においてヘルペスウイルス関連疾患又は病態を治療、管理、又は予防する方法であって、該方法が、患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体、又はその医薬組成物を投与することを含み、ここで患者は、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態を有しているか、又はそれを発症するリスクがある方法が、本明細書に提供される。

【 0 0 1 2 】

患者においてSirt6欠損に関連した疾患又は病態を治療、管理、又は予防する方法であって、該方法が、患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を投与することを含み、ここで患者は、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態を有しているか、又はそれを発症するリスクがある方法が、本明細書に提供される。一実施態様において、患者においてSirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を治療、管理、又は予防する方法であって、該方法が、患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を投与することを含み；ここで患者は、Sirt6活性を増加することにより、治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を有しているか、又はそれを発症するリスクがある方法が、本明細書に提供される。一態様において、患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、又は多形体を投与することを含む、それを必要とする患者においてSirt6の量及び／又は活性を増加する方法が、本明細書に提供される。別の態様において、患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、又は多形体を投与することを含む、それを必要とする患者においてSirt6の活性を増加する方法が、本明細書に提供される。

10

20

30

40

【 0 0 1 3 】

患者においてPax6欠損に関連した疾患又は病態を治療、管理、又は予防する方法であって、該方法が、患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を投与することを含み；ここで患者は、Pax6欠損に関連した疾患又は病態を有しているか、又はそれを発症するリスクがある方法が、本明細書に提供される。一実施態様において、患者においてPax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を治療、管理、又は予防する方法であって、該方法が、患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を投与することを含み；ここで患者は、Pax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を有しているか、又はそれを発症するリスクがある方法が、本明細書に提供される。一態様において、患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、又は多形体を投与することを含む、それを必要とする患者においてPax6の量及び／又は活性を増加する方法が、本明細書に提供される。別の態様において、患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、又は多形体を投与することを含む、それを必要とする患者においてPax6の活性を増加する方法が、本明細書に提供される。

【 0 0 1 4 】

患者においてp53欠損に関連した疾患又は病態を治療、管理、又は予防する方法であって、該方法が、患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を投与することを含み；ここで患者は、p53欠損に関連した疾患又は病態を有しているか、又はそれを発症するリスクがある方法が、本明細書に提供される。一実施態様において、患者においてp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を治療、管理、又は予防する方法であって、該方法が、患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許

50

容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を投与することを含み；ここで患者は、p53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を有しているか、又はそれを発症するリスクがある方法が、本明細書に提供される。一態様において、患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、又は多形体を投与することを含む、それを必要とする患者においてp53の量及び／又は活性を増加する方法が、本明細書に提供される。別の態様において、患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、又は多形体を投与することを含む、それを必要とする患者においてp53の活性を増加する方法が、本明細書に提供される。

10

【0015】

一実施態様において、RNAウイルス関連疾患又は病態は、HRSV-関連疾患又は病態である。

【0016】

ある種の実施態様において、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患又は病態)は、眼、耳、口、上部気道、又は下部気道の任意の部分に影響を及ぼす疾患又は病態である。一実施態様において、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患又は病態)は、眼球上の疾患、結膜炎、角膜炎、角結膜炎、潰瘍性感染性角膜炎、表層角膜炎、間質性角膜炎、ブドウ膜炎、急性緑内障、眼瞼炎、中耳炎、外耳炎、歯肉炎、粘膜炎、咽頭炎、扁桃炎、鼻炎、副鼻腔炎、喉頭炎、偽膜性喉頭炎、気管炎、気管支炎、細気管支炎、気管支肺炎、肺炎、喘息憎悪、慢性閉塞性肺疾患の憎悪、肺気腫の憎悪、又は慢性肺疾患の増悪から選択されるが、これらに限定されるものではない。

20

【0017】

一実施態様において、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態は、HSV-1-関連疾患又は病態である。

【0018】

ある種の実施態様において、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1-関連疾患又は病態)は、眼、耳、口、上部気道、下部気道、泌尿生殖器、皮膚、脳、肝臓、脾臓、又は神経系の任意の部分に影響を及ぼす疾患又は病態である。一実施態様において、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1-関連疾患又は病態)は、眼球上の疾患、結膜炎、角膜炎、角結膜炎、潰瘍性感染性角膜炎、表層角膜炎、間質性角膜炎、ブドウ膜炎、急性緑内障、眼瞼炎、中耳炎、外耳炎、歯肉炎、粘膜炎、咽頭炎、扁桃炎、鼻炎、副鼻腔炎、喉頭炎、偽膜性喉頭炎、気管炎、気管支炎、細気管支炎、気管支肺炎、肺炎、腔炎、皮膚炎、喘息憎悪、慢性閉塞性肺疾患の憎悪、肺気腫の憎悪、又は慢性肺疾患の増悪から選択されるが、これらに限定されるものではない。

30

【0019】

ある種の実施態様において、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態、或いはSirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、もしくは予防可能な疾患又は病態は、ウイルス性疾患、加齢に起因した疾患、糖尿病、2型糖尿病、呼吸器障害、慢性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息、特発性肺線維症、囊胞性線維症、眼球疾患、糖尿病性網膜症、網膜疾患、網膜剥離、成人黄斑変性、緑内障、肝臓疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性肝炎感染症、神経変性障害(例えば、アルツハイマー病)、認知能減退を生じる障害、脳又は脊髄損傷を生じる外傷、癌、化学療法が誘導したニューロパシー、虚血性又は外傷性事象に関連したニューロパシー、自己免疫疾患、過度の炎症に関連した障害、歯髄炎、ミトコンドリア疾患又は障害、心臓血管疾患、卒中、ストレスに関連した障害、関節炎、変形性関節症、早期分娩、減少した細胞解糖系活性から利益を受ける障害、低酸素症又は虚血に関連した筋肉組織の損傷、血液凝固障害、真菌感染、虚血、脳及び／又は脊髄疾患に関連した慢性疼痛、高血圧、又はそれらの任意の組合せである。

40

【0020】

ある種の実施態様において、Pax6欠損に関連した疾患又は病態、或いはPax6活性を増

50

加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態は、無虹彩、無虹彩に関連した眼疾患、無虹彩が関連した角膜症、円錐角膜、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症、網膜疾患、網膜剥離、急性網膜壞死、ギレスピー症候群、ペーテレス奇形、WAGR症候群、ドライアイ、老眼、近視、緑内障、先天性緑内障、白内障、角膜の損傷又は感染症、角膜炎、角結膜炎、成人黄斑変性、糖尿病性網膜症、眼又は脳手術からの術後回復、輪部幹細胞欠損症、糖尿病、2型糖尿病、神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病など)、認知能減退を生じる障害、小脳性運動失調、嗅覚低下、眼振、聴覚処理障害、記憶障害、自閉症、精神遅滞、脳又は脊髄損傷を生じる外傷、卒中、又はそれらの任意の組合せである。

【0021】

ある種の実施態様において、p53欠損に関連した疾患又は病態、或いはp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態は、ウイルス性疾患、加齢に起因した疾患、糖尿病、2型糖尿病、呼吸器障害、慢性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息、特発性肺線維症、囊胞性線維症、眼球疾患、糖尿病性網膜症、網膜疾患、網膜剥離、成人黄斑変性、緑内障、肝臓疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性肝炎感染症、神経変性障害(例えば、アルツハイマー病及びパーキンソン病)、認知能減退を生じる障害、脳又は脊髄損傷を生じる外傷、癌、化学療法が誘導したニューロパシー、虚血性又は外傷性事象に関連したニューロパシー、自己免疫疾患、過度の炎症に関連した障害、歯髄炎、ミトコンドリアの疾患又は障害、心臓血管疾患、卒中、ストレスに関連した障害、関節炎、変形性関節症、早期分娩、減少した細胞解糖系活性から利益を受ける障害、低酸素症又は虚血に関連した筋肉組織損傷、血液凝固障害、真菌感染、虚血、脳及び/又は脊髄疾患に関連した慢性疼痛、高血圧又はそれらいずれかの組合せである。ある種の実施態様において、p53欠損に関連した疾患又は病態、或いはp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態は、創傷治癒障害、白内障、老眼、又はウイルス感染に続発する癌である。

【0022】

ある種の実施態様において、ADPR又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体は、局所、経口、非経口、経粘膜、又は吸入の投与経路によって投与される。一実施態様において、本明細書記載のADPRは、吸入投与経路により投与される。一実施態様において、本明細書記載のADPRは、局所投与によって投与される。一実施態様において、局所投与は、内部の細胞又は組織表面への投与である。具体的な実施態様において、内部の細胞又は組織表面への局所投与は、気道の任意の表面へのエアロゾル化、スプレー、経口送達、注入又は類似の方法による。別の具体的実施形態では、内部の細胞又は組織表面への局所投与は、消化管(例えば、口から肛門まで)の任意の表面への経口送達、注入又は注腸による。別の具体的実施形態では、内部の細胞又は組織表面への局所投与は、任意の内部器官への非経口の注射又は注入による。別の実施態様において、局所投与は、これらに限定されないが、皮膚、目、爪、髪、又は耳を包含する、外部の細胞又は組織表面へのものである。

【0023】

ある種の実施態様において、本明細書に提供される方法は、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体、並びに賦形剤、希釈剤、又は担体を含有する医薬組成物を、患者へ投与することを含む。

【0024】

具体的実施態様において、本明細書に提供される組成物及び方法において使用するためのADPR化合物は、そのニリチウム塩の形態である。

【0025】

ある種の実施態様において、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体は、他の医薬との組み合わせで投与される。ある種の実施態様において、他の医薬は、抗ウイルス化合物である。

10

20

30

40

50

【0026】

一態様において、本明細書に提供される方法は、(i)ADPR、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体、並びに(ii)1以上の薬学的に許容され得る賦形剤、希釈剤、又は担体を含有する、医薬組成物を投与することを含み；ここで、医薬組成物中のADPRの量は、医薬組成物の約0.001%w/w～約10%w/wの範囲である。ある種の実施態様において、医薬組成物は、ニリチウムADPRを含有する。

【図面の簡単な説明】

【0027】

(4.図面の簡単な説明)

【図1】図1は、ルミネセンス、対、ニリチウムADPR($\text{Li}_2\text{-ADPR}$)濃度のグラフである。ルミネセンスの量は、A549細胞におけるHRSV複製の量を直接定量する。これらの結果は、 $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ の濃度の増加による、HRSV複製の有意な投与量-依存型阻害を示す。阻害パターンは、0日目の初回感染後の1日目及び2日目で類似した。

10

【0028】

【図2】図2は、感染したA549細胞の百分率、対、 $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ 濃度のグラフである。細胞感染は、各細胞における緑色蛍光の存在により決定した。このデータは、 $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ 濃度の増加は、0日目の初回接種後の1日目及び2日目に感染した細胞の百分率の有意な減少を生じることを示している。

【0029】

【図3】図3は、感染した初代ヒト気道上皮細胞の百分率、対、 $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ 濃度のグラフである。細胞感染は、ルシフェラーゼ活性の存在により決定した。このデータは、 $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ 濃度の増加は、0日目の初回接種後の1日目及び3日目に感染した細胞の百分率の有意な減少を生じることを示している。

20

【0030】

【図4】図4は、実施例4において説明したブラーク阻害アッセイからのプレート画像を描く。

【0031】

【図5】図5は、 $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ の存在下での、ゲル(a)及びSirt6脱アセチル化活性の定量的評価(b)を示す。この実施例において、脱アセチル化活性は、総H3ヒストン濃度により除算されたH3K9Acアセチル化(抗-H3K9Ac抗体により示す)の逆数として表す。次にこれは、%へ変換された。

30

【0032】

【図6】図6は、0.01nM～1000nM(0.00001μM～1μM)の間の $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ 濃度による、Sirt6活性化試験の平均結果を示す。

【0033】

【図7】図7は、60μMの $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ と一緒にインキュベーションしたヒト角膜上皮細胞中のSirt6に関するタンパク質濃度の時間依存型の増加を示す。

【0034】

【図8】図8は、60μMの $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ と一緒にインキュベーションしたヒト角膜上皮細胞中のPax6(アイソフォーム5a及び6)並びにサイトケラチン12に関するタンパク質濃度の時間依存型の増加を示す。全てのバンド強度は、「処置なし」に対して計算した。

40

【0035】

【図9】図9は、60μMの $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ と一緒にインキュベーションしたヒト角膜上皮細胞中のp53に関するタンパク質濃度の時間依存型の増加を示す。

【0036】

【図10】図10は、ヘテロ二量体としてMDM2とMDM4の間のタンパク質境界面での(a)、及びMDM2とp53の間のタンパク質結合面での(b)、ADPRのMDM2とのインシリコドッキングの画像を示す。

【0037】

【図11】図11は、肺組織RSV力値(a)、肺組織インターフェロンガンマ(IFN- γ)(b)、並

50

びに肺組織トランスフォーミング増殖因子ベータ(TGF- β)(c)の結果を示す。各図は、対照(リン酸緩衝食塩水)及び0.5%Li₂-ADPR処置したコットンラットからの結果を比較する。組織試料は、RSVによる感染後、処置(1日2回鼻吸入により投与された50 μ L)の5日目に得た。

【0038】

【図12】図12は、A549細胞において行った、HSV-1に対するブラーク阻害に対するLi₂-ADPRの作用を示している。

【発明を実施するための形態】

【0039】

(5.詳細な説明)

10

(5.1 定義)

本明細書において使用するとき、用語「ADPR」は、ADPRも、その薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体をも包含すると理解される。

【0040】

本明細書において使用するとき、用語「用量(単数又は複数)」は、一度に投与される、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体の量を意味する。用量は、一つの単位剤形を含むことができるか、又はその代わりに、一つを超える単位剤形(例えば、単一用量は、二錠を含み得る)を、もしくは、一つ未満の単位剤形(例えば、単一用量は、一錠の1/2を含み得る)さえも含むことができる。

20

【0041】

本明細書において使用するとき、用語「1日用量」は、24時間の期間に投与される、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体の量を意味する。つまり、1日用量は、全てを一度に投与され得(即ち、1日1回の投薬)、又はその代わりに、1日用量投薬は、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体の投与が、1日当たり2回、1日当たり3回、1日当たり4回、1日当たり5回、1日当たり6回、又は1日を通じて連続してにさえ、分けられ得る。

【0042】

30

本明細書において使用するとき、用語「患者」又は「対象者」は、これらに限定されないが、靈長類(例えば、ヒト)、雌牛、羊、山羊、馬、犬、猫、ウサギ、ラット、マウス、猿、鶏、七面鳥、ウズラ、又はモルモット等を包含する哺乳類のような、動物を包含する。一実施態様において、本明細書において使用するとき、用語「患者」又は「対象者」は、哺乳類を意味する。一実施態様において、本明細書において使用するとき、用語「患者」又は「対象者」は、ヒトを意味する。

【0043】

本明細書において使用するとき、「有効量」は、疾患の治療において治療的利益を提供するのに、又は、疾患に伴う症状を遅らせるか又は最少化するのに十分である、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体の量をいう。ある種の実施態様において、疾患は、RNAウイルス関連疾患又は病態である。ある種の実施態様において、疾患は、HRSV-関連疾患又は病態である。ある種の実施態様において、疾患は、ヘルペスウイルスに関連した疾患又は病態(例えば、単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)に関連した疾患又は病態)である。ある種の実施態様において、疾患は、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態、或いはSirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態である。ある種の実施態様において、疾患は、Pax6欠損に関連した疾患又は病態、或いはPax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態である。ある種の実施態様において、疾患は、p53欠損に関連した疾患又は病態、或いはp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態である。

40

50

【0044】

本明細書において使用するとき、用語「予防する (prevent)」、「予防している (preventing)」及び「予防」は、当技術分野において認識されており、RNAウイルス関連疾患又は病態、HRSV-関連疾患又は病態、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態、HSV-1-関連疾患又は病態、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態、もしくはSirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、Pax6欠損に関連した疾患又は病態、もしくはPax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、p53欠損に関連した疾患又は病態、もしくはp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態などの病態との関連で使用するとき、当技術分野で十分に理解されており、且つその組成物を与えられていない患者と比べて、患者において、病状の兆候の頻度を低減するか又は発病を遅らせる化合物の投与を包含する。

10

【0045】

本明細書において使用するとき、用語「治療する (treat)」、「治療している (treating)」及び「治療」は、患者の病態を改善又は安定化させるやり方で、症状、臨床的兆候、及びある病態に潜んでいる病変を覆し、低減し、又は阻止することをいう。用語「治療する」及び「治療」は、また、疾病又はその疾病に関連した症状の根絶又は改善をいう。ある種の実施態様において、そのような用語は、そのような疾患に罹患している患者への本明細書に開示されている化合物の投与の結果として、疾患の蔓延又は悪化を最少化することをいう。ある種の実施態様において、疾患は、RNAウイルス関連疾患又は病態である。ある種の実施態様において、疾患は、HRSV-関連疾患又は病態である。ある種の実施態様において、疾患は、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態である。ある種の実施態様において、疾患は、HSV-1-関連疾患又は病態である。ある種の実施態様において、疾患は、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態、もしくはSirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態である。ある種の実施態様において、疾患は、Pax6欠損に関連した疾患又は病態、もしくはPax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態である。ある種の実施態様において、疾患は、p53欠損に関連した疾患又は病態、もしくはp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態である。

20

【0046】

本明細書において使用するとき、用語「管理する (manage)」、「管理している (managing)」及び「管理 (management)」は、それに罹患した患者の特定の疾患又は病態の再発を防止すること、患者の死亡率を低下させること、及び／又は管理される疾患又は病態に関連した重症度の低下もしくは症状の回避を維持することを包含している。

30

【0047】

本明細書において使用するとき、用語「医薬組成物」は、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患又は病態)、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1-関連疾患又は病態)、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態、Sirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、Pax6欠損に関連した疾患又は病態、Pax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、p53欠損に関連した疾患又は病態、もしくはp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を治療し、管理し、又は予防する際に、使用又は処方された処置に適する組成物をいう。

40

【0048】

本明細書において使用するとき、用語「薬学的に許容され得る塩」は、正当な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等なしに、ヒトの組織と接触させて使用するために適し、且つ妥当な利益／リスク比と釣り合っている、それらの塩をいう。

【0049】

本明細書において使用するとき、そして別段の指示がない限り、用語「約」又は「およそ」は、その分野の当業者によって決定されたある特定の値について、許容できる誤差を

50

意味し、その誤差は、その値がどのように測定され又は決定されたかに、ある程度依拠する。ある種の実施態様において、用語「約」又は「およそ」は、1、2、3、又は4標準偏差内を意味する。ある種の実施態様において、用語「約」又は「およそ」は、所与の値又は範囲の15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.05%、もしくは0.005%以内を意味する。

【0050】

本発明の単数の文字又は限定への全ての言及は、別段の指示がない限り又は言及がなされている文脈によってその反対であることが明らかに暗示されない限り、対応する複数の文字又は限定を包含し、逆もまた同様である。

【0051】

本明細書において使用するとき、方法又は処理工程の全ての組合せは、別段の指示がない限り又は言及された組み合わせがなされる文脈によってその反対であることが明らかに暗示されない限り、任意の順序で実施され得る。

【0052】

本発明の組成物及び方法は、何らかの追加の又は任意の原材料、成分、又は本明細書に記載されもしくはさもなければ本明細書に記載された一般的なタイプの組成物及び方法において有用な限定と共に、本明細書に記載された発明の必須の構成要素及び限定を含み得、そのような構成要素及び限定のみからなり得、又は本質的にそのような構成要素及び限定のみからなり得る。

【0053】

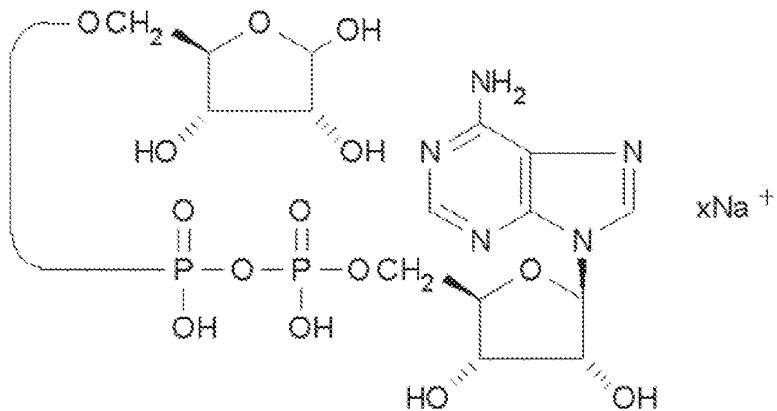
(5.2 5'-アデノシンニリン酸リボース(ADPR))

本明細書において提供される使用及び組成物は、5'-アデノシンニリン酸リボース(ADPR; ADP-リボース; アデノシン5'-(三水素ニリン酸), D-リボースを伴うP'5-エステル; アデノシン5'-(三水素ピロリン酸), D-リボフラノースを伴う5'5-エステル; アデノシン5'ニリン酸, D-リボースエステル; アデノシン5'ピロリン酸, D-リボフラノースを伴う5'5-エステル; リボフラノース, 5-(アデノシン5'ピルホスホリル)-D-リボース; アデノシン5'ジホスホリボース; アデノシンニリン酸リボース; アデノシンジホスホリボース; アデノシンピロリン酸リボース; アデノシンニリン酸リボース)に関する。

【0054】

ADPRは、化学文献で周知の天然起源の小分子である。それは、しばしば、一般式C₁₅H₂₃N₅O₁₄P₂で特徴づけられ、且つ、例えば、下記式(I)の一般構造に対応するナトリウム塩のような様々な塩を包含する：

【化1】



【0055】

ADPRは、化学分野で周知の方法によって、容易に調製され得る。それはまた、精製された原材料として市場で入手可能であり、その一例は、Sigma社又はSigma-Aldrich社から購入することができる。

10

20

30

40

50

【0056】

ADPR化合物は、塩基性窒素含有基が、塩化、臭化及びヨウ化メチル、エチル、プロピル及びブチルのような低級アルキルハロゲン化物；硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル及びジアミルのような硫酸ジアルキル；塩化、臭化及びヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリルのような長鎖ハロゲン化物；臭化ベンジル及びフェネチルのようなアリールアルキルハロゲン化物、並びに多くの他のもののような物質で四級化されている、それらの誘導体をも包含し得る。

【0057】

ADPRの薬学的に許容され得る酸付加塩を形成するために使用され得る酸の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸及びリン酸のような無機酸、並びにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸及びクエン酸のような有機酸を包含する。

10

【0058】

ADPRの最終的な単離及び精製の間に、酸の部分を、薬学的に許容され得る金属イオンの水酸化物、炭酸塩又は重炭酸塩のような、しかしこれらに限定されない適切な塩基と、又はアンモニアと、又は有機一級、二級又は三級アミンと反応させることにより、塩基性付加塩がその場で調製され得る。薬学的に許容され得る塩の非限定例は、リチウム(ニリチウムを含む)、ナトリウム(ニナトリウムを含む)、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、亜鉛、コバルト、及び銅塩等のようなアルカリ金属、アルカリ土類金属、遷移金属又はポスト遷移金属、並びにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン等を含む非毒性四級アンモニア及びアミン・キャプション(captions)に基づく塩を包含する。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンは、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、ピペラジン等を包含する。

20

【0059】

一実施態様において、本明細書において提供される組成物及び方法中での使用のためのADPR化合物は、これらに限定されないが、水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムのようなアルカリ塩基の存在下において、ニコチニアミドアデニンジヌクレオチド(NAD⁺)の加水分解を通じて合成される。そのような実施態様において、このように合成されたADPRは、その、対応する塩基の金属イオンの一又は二塩の形態で単離される。

30

【0060】

具体的な実施態様において、本明細書において提供される組成物及び方法中での使用のためのADPR化合物は、そのナトリウム塩の形態である。一実施態様において、ADPR化合物は、その一ナトリウム塩の形態である。別の実施態様において、ADPR化合物は、そのニナトリウム塩の形態である。

【0061】

別の具体的実施態様において、本明細書において提供される組成物及び方法中での使用のためのADPR化合物は、そのリチウム塩の形態である。一実施態様において、ADPR化合物は、その一リチウム塩の形態である。別の実施態様において、ADPR化合物は、その二リチウム塩の形態である。一実施態様において、ADPR化合物は、1以上のナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、コバルト、及び/又は銅塩の組合せの形態である。

40

【0062】

(5.3 治療、管理及び予防の方法)

本明細書において提供されるのは、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患又は病態)、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1関連疾患又は病態)、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態、Sirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、Pax6欠損に関連した疾患又は病態、Pax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、もしくはp53欠損に関連した疾患又は病態、又はp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予

50

防可能な疾患又は病態を、治療、管理又は予防するための方法であって、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患又は病態)、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1関連疾患又は病態)、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態、Sirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、Pax6欠損に関連した疾患又は病態、Pax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、p53欠損に関連した疾患又は病態、又はp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を有しているか又はそれを発症するリスクがある患者に、ADPR又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体、又はその医薬組成物を投与することを含む方法である。

10

【 0 0 6 3 】

ある種の実施態様において、本明細書において提供されるのは、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患又は病態)、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1関連疾患又は病態)、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態、Sirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、Pax6欠損に関連した疾患又は病態、Pax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、p53欠損に関連した疾患又は病態、又はp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を治療又は予防するための方法であって、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患又は病態)、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1関連疾患又は病態)、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態、Sirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、Pax6欠損に関連した疾患又は病態、Pax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、p53欠損に関連した疾患又は病態、もしくはp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を有しているか又はそれを発症するリスクがある患者に、有効量のADPR又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体、又はその医薬組成物を投与することを含む方法である。

20

【 0 0 6 4 】

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患もしくは病態)を患者において治療、管理、又は予防する方法であり、該方法は、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を患者へ投与することを含み、ここで患者は、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えばHRSV-関連疾患又は病態)を有しているか又はそれを発症するリスクがある。

30

【 0 0 6 5 】

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患又は病態)を患者において治療、管理、又は予防する方法であって、該方法は、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を含有する医薬組成物を患者へ投与することを含み、ここで患者は、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えばHRSV-関連疾患又は病態)を有しているか又はそれを発症するリスクがある。

40

【 0 0 6 6 】

ある種の実施態様において、RNAウイルス関連疾患又は病態は、喘息又は慢性閉塞性肺疾患を含むが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 6 7 】

ある種の実施態様において、RNAウイルス関連疾患又は病態は、RNAウイルスにより引き起こされ、ここでRNAウイルスは、コロナビリダエ科ウイルス、ニューモビリダエ科ウイルス、パラミクソビリダエ科ウイルス、ピコルナビリダエ科ウイルス、又はオルソミクソビリダエ科ウイルスである。ある種の実施態様において、コロナビリダエ科ウイルスは、コロナウイルス又はSARSであり、ニューモビリダエ科ウイルスは、ヒト呼吸器合胞体ウ

50

イルス(HRSV)であり、パラミクソビリダエ科ウイルスは、ヒトパラインフルエンザウイルス、麻疹ウイルス又はムンプスウイルスであり、ピコルナビリダエ科ウイルスは、ライノウイルスであり、及び、オルソミクソビリダエ科ウイルスは、インフルエンザウイルスである。ある種の実施態様において、RNAウイルスは、ニューモビリダエ科ウイルスである。一実施態様において、RNAウイルスは、HRSVである。

【0068】

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患もしくは病態)を有する患者へ、又はRNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患もしくは病態)を発症するリスクのある患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を投与することを含む、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えばHRSV-関連疾患もしくは病態)を治療、管理、又は予防する方法であって、ここでRNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患もしくは病態)は、眼、耳、口、上部気道、又は下部気道に影響を及ぼす疾患又は病態である。一部の実施態様において、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患もしくは病態)は、眼球上の疾患、結膜炎、角膜炎、角結膜炎、角膜剥離、潰瘍性感染性角膜炎、表層角膜炎、間質性角膜炎、ブドウ膜炎、急性緑内障、眼瞼炎、中耳炎、外耳炎、歯肉炎、粘膜炎、咽頭炎、扁桃炎、鼻炎、副鼻腔炎、喉頭炎、偽膜性喉頭炎、気管炎、気管支炎、細気管支炎、気管支肺炎、肺炎、喘息憎悪、慢性閉塞性肺疾患の憎悪、肺気腫の憎悪、又は慢性肺疾患の増悪から選択されるが、これらに限定されるものではない。ある種の実施態様において、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患もしくは病態)は、結膜炎、角膜炎、角結膜炎、咽頭炎、扁桃炎、喉頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、気管支炎、細気管支炎、又は肺炎である。一実施態様において、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患もしくは病態)は、気管支炎、細気管支炎、又は肺炎である。別の実施態様において、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患もしくは病態)は、咽頭炎、扁桃炎、副鼻腔炎、又は喉頭炎である。別の実施態様において、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患もしくは病態)は、角膜炎、結膜炎、又は角結膜炎である。一部の実施態様において、RNAウイルス関連疾患又は病態は、HRSV-関連疾患又は病態である。

【0069】

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1関連疾患もしくは病態)を患者において治療、管理、又は予防する方法であって、該方法は、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を患者へ投与することを含み、ここで患者は、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1関連疾患もしくは病態)を有しているか又はそれを発症するリスクがある。

【0070】

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1関連疾患もしくは病態)を患者において治療、管理、又は予防する方法であって、該方法は、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を含有する医薬組成物を患者へ投与することを含み、ここで患者は、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1関連疾患もしくは病態)を有しているか又はそれを発症するリスクがある。

【0071】

ある種の実施態様において、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態は、喘息又は慢性閉塞性肺疾患を含むが、これらに限定されるものではない。

【0072】

ある種の実施態様において、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態は、眼、皮膚、泌尿生殖器管、脳、神経、神経系、脳、肝臓、脾臓、咽頭、扁桃腺、又は本明細書記載の他の組織に影響を及ぼす疾患又は病態である。

【0073】

10

20

30

40

50

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態を患者において治療、管理、又は予防する方法であって、該方法は、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を患者へ投与することを含み、ここで患者は、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態を有しているか又はそれを発症するリスクがある。

【 0 0 7 4 】

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態を患者において治療、管理、又は予防する方法であって、該方法は、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を含有する医薬組成物を患者へ投与することを含み、ここで患者は、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態を有しているか又はそれを発症するリスクがある。
。

10

【 0 0 7 5 】

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、Sirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を患者において治療、管理又は予防する方法であり、該方法は、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を患者へ投与することを含み、ここで患者は、Sirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を有しているか又はそれを発症するリスクがある。一実施態様において、本明細書に提供される方法は、Sirt6脱アセチル化活性を増加することを含む。別の実施態様において、本明細書に提供される方法は、ヒストン3活性のSirt6脱アセチル化を増加することを含む。別の実施態様において、本明細書に提供される方法は、ヒストン3活性のリジン残基のSirt6脱アセチル化を増加することを含む。別の実施態様において、本明細書に提供される方法は、ヒストン3活性のリジン9(K9)のSirt6脱アセチル化を増加することを含む。
。

20

【 0 0 7 6 】

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、Sirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を患者において治療、管理又は予防する方法であり、該方法は、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を含有する医薬組成物を患者へ投与することを含み、ここで患者は、Sirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を有しているか又はそれを発症するリスクがある。

30

【 0 0 7 7 】

ある種の実施態様において、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態もしくはSirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態は、喘息又は慢性閉塞性肺疾患を包含するが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 7 8 】

ある種の実施態様において、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態もしくはSirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態は、ウイルス性疾患、加齢に起因した疾患、糖尿病、2型糖尿病、呼吸器障害、慢性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息、特発性肺線維症、囊胞性線維症、眼球疾患、糖尿病性網膜症、網膜疾患、網膜剥離、成人黄斑変性、緑内障、肝臓疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性肝炎感染症、神経変性障害(例えば、アルツハイマー病)、認知能減退を生じる障害、脳又は脊髄損傷を生じる外傷、癌、化学療法が誘導したニューロパシー、虚血性又は外傷性事象に関連したニューロパシー、自己免疫疾患、過度の炎症に関連した障害、歯髄炎、ミトコンドリア疾患又は障害、心臓血管疾患、卒中、ストレスに関連した障害、関節炎、変形性関節症、早期分娩、減少した細胞解糖系活性から利益を受ける障害、低酸素症又は虚血に関連した筋肉組織の損傷、血液凝固障害、真菌感染、虚血、脳及び/又は脊髄疾患に関連した慢性疼痛、高血圧、又はそれらの任意の組合せである。

40

50

【 0 0 7 9 】

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を患者へ投与することを含む、それを必要とする患者においてSirt6の量及び／又は活性を増加する方法である。ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を患者へ投与することを含む、それを必要とする患者においてSirt6の活性を増加する方法である。

【 0 0 8 0 】

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、Pax6欠損に関連した疾患又は病態を患者において治療、管理又は予防する方法であって、該方法は、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を患者へ投与することを含み、ここで患者は、Pax6欠損に関連した疾患又は病態を有しているか又はそれを発症するリスクがある。

10

【 0 0 8 1 】

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、Pax6欠損に関連した疾患又は病態を患者において治療、管理又は予防する方法であって、該方法は、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を含有する医薬組成物を患者へ投与することを含み、ここで患者は、Pax6欠損に関連した疾患又は病態を有しているか又はそれを発症するリスクがある。

20

【 0 0 8 2 】

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、Pax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を患者において治療、管理又は予防する方法であって、該方法は、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を患者へ投与することを含み、ここで患者は、Pax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を有しているか又はそれを発症するリスクがある。

【 0 0 8 3 】

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、Pax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を患者において治療、管理又は予防する方法であって、該方法は、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を含有する医薬組成物を患者へ投与することを含み、ここで患者は、Pax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を有しているか又はそれを発症するリスクがある。

30

【 0 0 8 4 】

ある種の実施態様において、Pax6欠損に関連した疾患又は病態、もしくはPax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態は、眼、脳、及び膵臓の疾患を包含するが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 8 5 】

ある種の実施態様において、Pax6欠損に関連した疾患又は病態、もしくはPax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態は、無虹彩、無虹彩に関連した眼疾患、無虹彩が関連した角膜症、円錐角膜、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症、網膜疾患、網膜剥離、急性網膜壞死、ギレスピー症候群、ペーテルス奇形、WAGR症候群、ドライアイ、老眼、近視、緑内障、先天性緑内障、白内障、角膜の損傷又は感染症、角膜炎、角結膜炎、成人黄斑変性、糖尿病性網膜症、眼又は脳手術からの術後回復、輪部幹細胞欠損症、糖尿病、2型糖尿病、神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病など)、認知能減退を生じる障害、小脳性運動失調、嗅覚低下、眼振、聴覚処理障害、記憶障害、自閉症、精神遅滞、脳又は脊髄損傷を生じる外傷、卒中、又はそれらの任意の組合せである。

40

50

【0086】

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を患者へ投与することを含む、それを必要とする患者においてPax6の量及び／又は活性を増加する方法である。ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を患者へ投与することを含む、それを必要とする患者においてPax6の活性を増加する方法である。

【0087】

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、p53欠損に関連した疾患又は病態を患者において治療、管理又は予防する方法であって、該方法は、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を患者へ投与することを含み、ここで患者は、p53欠損に関連した疾患又は病態を有しているか又はそれを発症するリスクがある。

10

【0088】

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、p53欠損に関連した疾患又は病態を患者において治療、管理又は予防する方法であって、該方法は、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を含有する医薬組成物を患者へ投与することを含み、ここで患者は、p53欠損に関連した疾患又は病態を有しているか又はそれを発症するリスクがある。

20

【0089】

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、p53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を患者において治療、管理又は予防する方法であって、該方法は、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を患者へ投与することを含み、ここで患者は、p53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を有しているか又はそれを発症するリスクがある。一実施態様において、本明細書に提供される方法は、MDM2を阻害することによりp53タンパク質濃度を増加することを含む。

【0090】

30

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、p53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を患者において治療、管理又は予防する方法であって、該方法は、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を含有する医薬組成物を患者へ投与することを含み、ここで患者は、p53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を有しているか又はそれを発症するリスクがある。

【0091】

ある種の実施態様において、p53欠損に関連した疾患又は病態、又はp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態は、ウイルス性疾患、加齢に起因した疾患、糖尿病、2型糖尿病、呼吸器障害、慢性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息、特発性肺線維症、囊胞性線維症、眼球疾患、糖尿病性網膜症、網膜疾患、網膜剥離、成人黄斑変性、緑内障、白内障、老眼、肝臓疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性肝炎感染症、神経変性障害(例えば、アルツハイマー病及びパーキンソン病)、認知能減退を生じる障害、脳又は脊髄損傷を生じる外傷、癌、ウイルス感染に続発する癌、化学療法が誘導したニューロパシー、虚血性又は外傷性事象に関連したニューロパシー、自己免疫疾患、過度の炎症に関連した障害、歯髄炎、ミトコンドリアの疾患又は障害、心臓血管疾患、卒中、ストレスに関連した障害、関節炎、変形性関節症、早期分娩、減少した細胞解糖系活性から利益を受ける障害、低酸素症又は虚血に関連した筋肉組織損傷、血液凝固障害、真菌感染、虚血、脳及び／又は脊髄疾患に関連した慢性疼痛、高血圧、創傷治癒障害、

40

50

又はそれらの任意の組合せである。

【 0 0 9 2 】

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を患者へ投与することを含む、それを必要とする患者においてp53の量及び／又は活性を増加する方法である。ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を患者へ投与することを含む、それを必要とする患者においてp53の活性を増加する方法である。

【 0 0 9 3 】

ある種の実施態様において、本明細書に提供されるのは、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患もしくは病態)、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1関連疾患もしくは病態)、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態、Sirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、Pax6欠損に関連した疾患又は病態、Pax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、p53欠損に関連した疾患又は病態、又はp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を有しているか又はそれを発症するリスクがある患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を投与することを含む、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患もしくは病態)、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1関連疾患もしくは病態)、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態、Sirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、Pax6欠損に関連した疾患又は病態、Pax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、p53欠損に関連した疾患又は病態、又はp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を治療、管理、又は予防する方法であって、ここでADPR化合物は、局所、経口、非経口、経粘膜又は吸入の投与経路により投与される。一実施態様において、本明細書記載のADPRは、吸入の投与経路により投与される。一実施態様において、本明細書記載のADPRは、局所投与経路により投与される。一実施態様において、局所投与は、内部の細胞又は組織表面へ行われる。具体的な実施態様において、内部の細胞又は組織表面への局所投与は、気道の任意の表面へのエアロゾル化、スプレー、経口送達、注入又は類似の方法による。別の具体的実施形態において、内部の細胞又は組織表面への局所投与は、消化管(例えば、口から肛門まで)の任意の表面への経口送達、注入、又は注腸による。別の具体的実施形態において、内部の細胞又は組織表面への局所投与は、任意の内部器官への非経口注射又は注入による。別の実施態様において、局所投与は、これらに限定されないが、皮膚、目、爪、髪、又は耳を包含する外部の細胞又は組織表面へのものである。

【 0 0 9 4 】

一実施態様において、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患もしくは病態)は、眼、耳、鼻、口、咽頭鼻部、口腔咽頭部、咽頭、喉頭、気管、気管支、細気管支、肺、及び肺胞を包含するが、これらに限定されるものではない、気道の少なくとも1つの組織の、呼吸器障害又はウイルス感染である。

【 0 0 9 5 】

一実施態様において、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1関連疾患もしくは病態)は、眼、耳、鼻、口、咽頭鼻部、口腔咽頭部、咽頭、喉頭、気管、気管支、細気管支、肺、及び肺胞を包含するが、これらに限定されるものではない、気道の少なくとも1つの組織の、呼吸器障害又はウイルス感染である。

【 0 0 9 6 】

一実施態様において、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態、又はSirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態は、眼、耳、鼻、口、咽頭鼻部、口腔咽頭部、咽頭、喉頭、気管、気管支、細気管支、肺、及び肺胞を包含するが、こ

10

20

30

40

50

れらに限定されるものではない、気道の少なくとも1つの組織の、呼吸器障害又はウイルス感染である。

【0097】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、RNAウイルスに曝された患者において感染症を治療、管理、又は予防する方法である。一実施態様において、本明細書に提供されるのは、HRSV感染症に曝された患者において感染症を治療、管理、又は予防する方法である。具体的実施態様において、ADPRは、その二リチウム塩の形態である。

【0098】

一実施態様において、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患もしくは病態)は、眼疾患である。ある種の実施態様において、眼疾患は、眼の少なくとも1つの組織の微生物感染症、結膜炎、角膜炎、角結膜炎、角膜剥離、潰瘍性感染性角膜炎、表層角膜炎、間質性角膜炎、ブドウ膜炎、急性緑内障、又は眼瞼炎である。具体的な実施態様において、眼疾患は、感染性角結膜炎である。

10

【0099】

一実施態様において、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1関連疾患もしくは病態)は、眼疾患である。ある種の実施態様において、眼疾患は、眼の少なくとも1つの組織の微生物感染症、結膜炎、角膜炎、角結膜炎、角膜剥離、潰瘍性感染性角膜炎、表層角膜炎、間質性角膜炎、ブドウ膜炎、急性緑内障、又は眼瞼炎である。具体的実施態様において、眼疾患は、感染性角結膜炎である。

20

【0100】

一実施態様において、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態又はSirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態は、眼疾患である。ある種の実施態様において、眼疾患は、眼の少なくとも1つの組織の微生物感染症、結膜炎、角膜炎、角結膜炎、角膜剥離、潰瘍性感染性角膜炎、表層角膜炎、間質性角膜炎、ブドウ膜炎、急性緑内障、又は眼瞼炎である。具体的実施態様において、眼疾患は、感染性角結膜炎である。

20

【0101】

一実施態様において、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患もしくは病態)は、炎症により引き起こされる。具体的実施態様において、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患もしくは病態)は、角膜及び/又は結膜の炎症により引き起こされる。具体的実施態様において、RNAウイルス関連疾患又は病態は、肺の炎症により引き起こされる。具体的実施態様において、ADPRは、その二リチウム塩の形態である。

30

【0102】

一実施態様において、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1関連疾患もしくは病態)は、炎症により引き起こされる。具体的実施態様において、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1関連疾患もしくは病態)は、角膜及び/又は結膜の炎症により引き起こされる。具体的実施態様において、ADPRは、その二リチウム塩の形態である。

40

【0103】

一実施態様において、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態又はSirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態は、炎症により引き起こされる。具体的実施態様において、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態又はSirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態は、角膜及び/又は結膜の炎症により引き起こされる。具体的実施態様において、ADPRは、その二リチウム塩の形態である。

40

【0104】

一実施態様において、Pax6欠損に関連した疾患又は病態又はPax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態は、炎症により引き起こされる。具体的実施態様において、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態又はSirt6活性を増加する

50

ことにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態は、角膜及び／又は結膜の炎症により引き起こされる。具体的実施態様において、ADPRは、そのニリチウム塩の形態である。

【0105】

一実施態様において、p53欠損に関連した疾患又は病態又はp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態は、炎症により引き起こされる。具体的実施態様において、p53欠損に関連した疾患又は病態又はp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態は、角膜及び／又は結膜の炎症により引き起こされる。具体的実施態様において、ADPRは、そのニリチウム塩の形態である。

10

【0106】

一実施態様において、投与工程は、ADPR及び金属塩を投与することを含み、ここで、ADPRと金属塩との総量は、一回用量当たり、約0.001mg～約5mgの範囲内である。一実施態様において、各用量は、10μl～200μlである。別の実施態様において、各用量は、20μl～80μlである。

【0107】

一実施態様において、投与工程は、溶液形態の医薬組成物を投与することを含む。一実施態様において、溶液は、1日当たり1～8回、目に投与される。一実施態様において、溶液は、1日当たり1～24回、目に投与される。

【0108】

一実施態様において、当該方法は、さらに、投与工程の前に、少なくとも1ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、又は少なくとも1年、組成物を保存する工程を含む。

20

【0109】

(5.4 組合せ療法)

ある種の実施態様において、ADPR又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体、又はその医薬組成物は、他の医薬との組合せで投与され得る。そのような組合せ療法は、個々の治療成分の、同時の、順次の又は個別の投薬という手段によって達成され得る。加えて、そのような組合せ療法の一成分として投与されるとき、本明細書に開示されているADPR、及び他の医薬は相乗的であり得、その結果、それらの成分のいずれか又は両者の一日用量は、単独療法として通常与えられるいずれかの成分の用量と比べて低減され得る。代わりに、そのような組合せ療法の一成分として投与されるとき、本明細書に開示されているADPR、及び他の医薬は相加的であり得、その結果、それらの成分の各々の一日用量は、単独療法として通常与えられるいずれかの成分の用量と類似であるか又は同じである。

30

【0110】

ある種の実施態様において、他の医薬は、抗ウイルス化合物又は金属塩である。一部の実施態様において、他の医薬は、抗ウイルス化合物である。一部の実施態様において、他の医薬は、アバカビル、アシクロビル(Aciclovir)、アデホビル、アマンタジン、アンプレナビル、アンプリゲン、アルビドール、アタザナビル、ヴァラビル(Balavir)、シドフォビル、ドルテグラビル、ダルナビル(Darunavir)、デラビルジン(Delavirdine)、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エルビテグラビル、エムトリシタビン、エンフビルチド(Enfuvirtide)、エンテカビル、エコリベル、ファムシクロビル、ホミビルセン、ホスアンプレナビル、ホスカルネット、ホスフォネット、ガンシクロビル、イバシタビン、イムノビル、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、I型インターフェロン、II型インターフェロン、I型インターフェロン、インターフェロン、ラミブジン、ロピナビル(Lopinavir)、ロビリド、マラビロック(Maraviroc)、モロキシジン、メチサゾン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネクサビル、ニタゾキサニド、ノルビル(Norvir)、オセルタミビル、ペグインターフェロン-2a、ペンシクロビル、ペラミビル、ブレコナリル、ポドフィロトキシン、ラルテグラビル、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、ピラミジン(Pyramidine)、サキナビル、ソホスブビル、スタブジン、テ

40

50

ラプレビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシリ、チプラナビル(Tipranavir)、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロック、ビダラビン、ビラミジン(Viramidine)、ザルシタビン、ザナミビル、又はジドブジンである。一部の実施態様において、他の医薬は、リバビリン、シドフォビル、アシクロビル、又はガニシクロビルである。具体的実施態様において、他の医薬は、リバビリンである。

【0111】

ある種の実施態様において、他の医薬は、リチウム、亜鉛、コバルト、又は銅塩である。ある種の実施態様において、他の医薬は、安息香酸リチウム、臭化リチウム、塩化リチウム、硫酸リチウム、四ホウ酸リチウム、酢酸リチウム、塩化亜鉛、硫酸亜鉛、臭化亜鉛、塩化コバルト、臭化コバルト、臭化銅($CuBr_2$)、塩化銅($CuCl_2$)又は硫酸銅である。具体的実施態様において、他の医薬は、塩化リチウムである。

10

【0112】

(5.5 用量及び投薬計画)

ある種の実施態様において、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRV-関連疾患又は病態)、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1関連疾患もしくは病態)、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態、Sirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、Pax6欠損に関連した疾患又は病態、Pax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、p53欠損に関連した疾患又は病態、又はp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態は、約0.0001mg/kg～約1000mg/kg、約0.001mg/kg～約100mg/kg、約0.1mg/kg～約10mg/kg、又は約0.1mg/kg～約5.0mg/kgのADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を、本明細書に記載されている疾病又は状態を有しているか又はそれを発症するリスクがある患者に投与することによって治療され得る。

20

【0113】

ある種の実施態様において、この医薬組成物は、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を、約0.00001～100%、例えば0.001～10%、又は0.01%～2重量%含有し得る。

30

【0114】

ある種の実施態様において、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRV-関連疾患もしくは病態)、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1関連疾患もしくは病態)、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態、Sirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、Pax6欠損に関連した疾患又は病態、Pax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、p53欠損に関連した疾患又は病態、又はp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態は、約0.005mg～約1000mg、約0.01mg～約100mg、約0.01mg～約10mg、約0.01mg～約1mg、約0.01mg～約0.1mg、約0.1mg～約10mg、約0.1mg～約5.0mg、0.1mg～約1mgのADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を、本明細書に記載されている疾病又は状態を有しているか又はそれを発症するリスクがある患者に投与することによって治療され得る。一実施態様において、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体の濃度は、約0.05mg/mL～約30mg/mLの範囲内である。別の実施態様において、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体の濃度は、約1mg/mL～約20mg/mLの範囲内である。

40

【0115】

ある種のそのような実施態様において、本明細書に記載されているADPRは、局所的、経口、非経口、経粘膜、又は吸入の投与経路によって投与される。一実施態様において、本明細書記載のADPRは、吸入の投与経路によって投与される。一実施態様において、本

50

明細書記載のADPRは、局所投与によって投与される。一実施態様において、局所投与は、内部の細胞又は組織表面へ行われる。具体的実施態様において、内部の細胞又は組織表面への局所投与は、エアロゾル化、噴霧、スプレー、経口送達、気管内注入、気管支内、又は気道表面への注入による。別の具体的実施形態においては、内部の細胞又は組織表面への局所投与は、消化管(例えば、口から肛門まで)の任意の表面への経口送達、注入又は注腸による。別の具体的実施形態では、内部の細胞又は組織表面への局所投与は、任意の内部器官への非経口の注射又は注入による。別の実施態様において、局所投与は、外部の細胞又は組織表面へ行われる。一実施態様において、外部の細胞又は組織表面は、皮膚、目、爪、髪、又は耳の表面を包含するが、これらに限定されるものではない。具体的実施態様において、本明細書記載のADPRは、約0.05mg/mL～約30mg/mLの範囲の濃度で、局所的に投与される。別の実施態様において、本明細書記載のADPRは、約1mg/mL～約20mg/mLの範囲の濃度で、局所的に投与される。一部の実施態様において、投与は、静脈内、動脈内、又は導管内注入によって行われる。

【0116】

ある種の実施態様において、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患もしくは病態)、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1関連疾患もしくは病態)、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態、又はSirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態は、約0.005mg～約1000mg、約0.01mg～約100mg、約0.01mg～約10mg、約0.01mg～約1mg、約0.01mg～約0.1mg、約0.1mg～約10mg、約0.1mg～約5.0mg、0.1mg～約1mgの一日常用量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を、本明細書に記載されている疾患又は状態を有しているか又はそれを発症するリスクがある患者に投与することによって治療され得る。一実施態様において、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体の濃度は、約0.05mg/mL～約30mg/mLの範囲内である。別の実施態様において、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体の濃度は、約1mg/mL～約20mg/mLの範囲内である。ある種のそのような実施態様において、本明細書に記載されているADPRは、局所的、経口、非経口、経粘膜、又は吸入の投与経路によって投与される。一実施態様において、ADPRは、吸入の投与経路により投与される。一実施態様において、本明細書に記載されているADPRは、局所投与によって投与される。一実施態様において、局所投与は、内部の細胞又は組織表面へ行われる。具体的実施態様において、内部の細胞又は組織表面への局所投与は、気道の任意の表面へのエアロゾル化、スプレー、経口送達、注入又は類似の方法による。別の具体的実施形態において、内部の細胞又は組織表面への局所投与は、消化管(例えば、口から肛門まで)の任意の表面への経口送達、注入又は注腸による。別の具体的実施形態では、内部の細胞又は組織表面への局所投与は、任意の内部器官への非経口の注射又は注入による。別の実施態様において、局所投与は、これらに限定されないが、皮膚、目、爪、髪、又は耳を包含する外部の細胞又は組織表面へのものである。具体的実施態様において、本明細書記載のADPRは、約0.05mg/mL～約30mg/mLの範囲の濃度で局所的に投与される。別の実施態様において、本明細書記載のADPRは、約1mg/mL～約20mg/mLの範囲の濃度で局所的に投与される。

【0117】

RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患もしくは病態)、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1関連疾患もしくは病態)、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態、Sirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、p53欠損に関連した疾患又は病態、又はp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態の治療、管理又は予防のためのADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体の適合性は、本明細書に記載されているアッセイを使用することによって確認され得る。例えば、RNAウイルス(例えば、HRSV)又はヘルペスウイルス(例えば、HS

10

20

30

40

50

V-1)による感染症は、ウイルス培養、抗原検出テスト、又はポリメラーゼ連鎖反応テストによって、診断され得る。

【 0 1 1 8 】

(5.6 医薬組成物)

本明細書に提供されるのは、RNAウイルス関連疾患又は病態(例えば、HRSV-関連疾患もしくは病態)、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態(例えば、HSV-1関連疾患もしくは病態)、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態、Sirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、Pax6欠損に関連した疾患又は病態、Pax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態、p53欠損に関連した疾患又は病態、又はp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態を治療、管理、又は予防するのに有効な、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を含有する医薬組成物である。

【 0 1 1 9 】

一部の実施態様において、医薬組成物は、HRSV-関連疾患又は病態の治療又は予防に有効である。一部の実施態様において、医薬組成物は、HSV-1-関連疾患又は病態の治療又は予防に有効である。一部の実施態様において、医薬組成物は、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態又はSirt6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態の治療又は予防に有効である。一部の実施態様において、医薬組成物は、Pax6欠損に関連した疾患又は病態又はPax6活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態の治療又は予防に有効である。一部の実施態様において、医薬組成物は、p53欠損に関連した疾患又は病態又はp53活性を増加することにより治療可能、管理可能、又は予防可能な疾患又は病態の治療又は予防に有効である。

【 0 1 2 0 】

医薬組成物は、個々の単独の単位剤形の調製に使用され得る。本発明の医薬組成物及び剤形は、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を含有する。本発明の医薬組成物及び剤形は、選択された製品形態を製剤化し又は製造するための、任意の公知の又はさもなければ有効な方法によって調製され得る。例えば、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体は、一般的な賦形剤、希釈剤、又は担体と共に製剤化され得、そして錠剤、カプセル、液剤、懸濁剤、乳剤、マイクロエマルション、ナノエマルション、シロップ剤、エリキシル剤、スプレー、散剤、エアロゾル(例えば、乾燥散剤エアロゾル、液体エアロゾル)、溶解媒体(例えば、急速溶解錠剤、フィルム、もしくはストリップ)、坐剤、軟膏、又は任意の他の適切な剤形に形成され得る。具体的実施態様において、医薬組成物は、液剤の形態である。

【 0 1 2 1 】

適切な賦形剤、希釈剤、又は担体の非限定例は、澱粉、糖類、マンニトール、及びケイ素系誘導体のような充填剤及び增量剤；カルボキシメチルセルロース及び他のセルロース誘導体、アルギン酸塩、ゼラチン、並びにポリビニルピロリドンのような結合剤；グリセリンのような保湿剤；炭酸カルシウム及び重炭酸ナトリウムのような崩壊剤；パラフィンのような溶解遅延剤；四級アンモニウム化合物のような吸収促進剤；アセチルアルコール、グリセロールモノステアレートのような界面活性剤；カオリン及びベントナイトのような吸着用担体；プロピレングリコール及びエチルアルコールのような担体；並びに、タルク、ステアリン酸カルシウム及びマグネシウム、及び固体ポリエチレングリコールのような滑沢剤を含む。

【 0 1 2 2 】

賦形剤の量及びタイプと同様に、剤形中の活性成分(例えば、本明細書に開示されているADPR)の量及び具体的なタイプは、これらに限定されないが、患者に投与されることとなっている経路を含む因子に依存して変わり得る。ある種の実施態様において、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位

10

20

30

40

50

体分子種、もしくは多形体を含む医薬組成物又は剤形の投与は、局所、経口、非経口、経粘膜、又は吸入の経路によることができる。本明細書において使用するとき、用語「非経口」は、硝子体内、眼球内、角膜内、皮下、皮内、静脈内、動脈内のような血管内注射、筋肉内、管腔内及び任意の他の類似の注射又は注入技術を含む。ある種の実施態様において、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体は、例えば錠剤、カプセル、又は液体製剤で、経口投与され得る。ある種の実施態様において、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体は、局所的に投与され得る。ある種の実施態様において、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体は、鼻腔内に又は吸入で投与され得る。

10

[0 1 2 3]

本明細書に記載されている局所投与は、有効量のADPR、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を、これらに限定されないが、皮膚、目、耳、鼻、副鼻腔、口、唇、咽頭、喉頭、喉頭蓋、気管、気管支、細気管支、肺胞、食道、胃、腸、結腸、直腸、肛門、膣、頸部、並びに皮膚、消化管、呼吸器、及び／又は尿生殖器の管の任意の他の部分に関連するものを含む、体の任意の粘膜及び／又は上皮表面に適用することを含む。

20

〔 0 1 2 4 〕

加えて、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体は、活性成分のみを、又は好ましくは腸管の特定の部分において、好ましくはさらに有効性を高めるために延長され又は長い時間にわたって放出する剤形を含む、徐放性又は持続性放出剤形としても製剤化され得る。一実施態様において、本明細書に記載されているADPRは、活性成分のみを、又は好ましくは気道の特定の部分において、好ましくはさらに有効性を高めるために延長され又は長い時間にわたって放出する剤形を含む、徐放性又は持続性放出剤形に製剤化され得る。そのような剤形におけるコーティング、外皮、及び保護基質は、例えば、薬学分野で周知の高分子物質又はワックスから調製され得る。

20

〔 0 1 2 5 〕

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、ADPRを含む医薬組成物であり、ここで医薬組成物中のADPRの量は、医薬組成物の約0.0001%w/w～約100%w/wの範囲内である。一実施態様において、医薬組成物中のADPRの量は、医薬組成物の約0.0001%w/w～約90%w/w、約0.0001%w/w～約80%w/w、約0.0001%w/w～約70%w/w、約0.0001%w/w～約60%w/w、約0.0001%w/w～約50%w/w、約0.0001%w/w～約40%w/w、約0.0001%w/w～約30%w/w、約0.0001%w/w～約20%w/w、又は約0.0001%w/w～約10%w/wの範囲内である。

30

【 0 1 2 6 】

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、ADPRを含む医薬組成物であり、ここにおいて、医薬組成物中のADPRの量は、医薬組成物の約0.001%w/w～約10%w/wの範囲内である。一実施態様において、医薬組成物中のADPRの量は、医薬組成物の約0.001%w/w～約7%w/w、約0.001%w/w～約5%w/w、約0.001%w/w～約3%w/w、約0.001%w/w～約1%w/w、約0.001%w/w～約0.5%w/w、約0.001%w/w～約0.1%w/w、約0.001%w/w～約0.05%w/w、約0.001%w/w～約0.01%w/w、約0.001%w/w～約0.005%w/w、約0.005%w/w～約10%w/w、約0.005%w/w～約7%w/w、約0.05%w/w～約5%w/w、約0.005%w/w～約3%w/w、約0.005%w/w～約1%w/w、約0.005%w/w～約0.5%w/w、約0.005%w/w～約0.1%w/w、約0.005%w/w～約0.05%w/w、約0.005%w/w～約0.01%w/w、約0.01%w/w～約10%w/w、約0.01%w/w～約7%w/w、約0.01%w/w～約5%w/w、約0.01%w/w～約3%w/w、約0.01%w/w～約1%w/w、約0.01%w/w～約0.5%w/w、約0.01%w/w～約0.1%w/w、約0.01%w/w～約0.05%w/w、約0.05%w/w～約10%w/w、約0.05%w/w～約7%w/w、約0.05

40

% w/w ~ 約 5% w/w、約 0.05% w/w ~ 約 3% w/w、約 0.05% w/w ~ 約 1% w/w、約 0.05% w/w ~ 約 0.5% w/w、約 0.05% w/w ~ 約 0.1% w/w、約 0.1% w/w ~ 約 10% w/w、約 0.1% w/w ~ 約 7% w/w、約 0.1% w/w ~ 約 5% w/w、約 0.1% w/w ~ 約 3% w/w、約 0.1% w/w ~ 約 1% w/w、約 0.1% w/w ~ 約 0.5% w/w、約 0.5% w/w ~ 約 10% w/w、約 0.5% w/w ~ 約 7% w/w、約 0.5% w/w ~ 約 5% w/w、約 1% w/w ~ 約 10% w/w、約 1% w/w ~ 約 7% w/w、約 1% w/w ~ 約 5% w/w、約 1% w/w ~ 約 3% w/w、約 3% w/w ~ 約 10% w/w、約 3% w/w ~ 約 7% w/w、約 3% w/w ~ 約 5% w/w、約 5% w/w ~ 約 10% w/w、約 5% w/w ~ 約 7% w/w、又は約 7% w/w ~ 約 10% w/w の範囲である。

【0127】

10

一実施態様において、医薬組成物中のADPRの量は、医薬組成物の約 0.01% w/w ~ 約 10% w/w の範囲である。一実施態様において、医薬組成物中のADPRの量は、医薬組成物の約 0.1% w/w ~ 約 2.5% w/w の範囲である。別の実施態様において、医薬組成物中のADPRの量は、医薬組成物の約 0.5% w/w ~ 約 2% w/w の範囲である。

【0128】

ある種の実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、(i)ニリチウムADPR、又はその溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体、及び(ii)1以上の薬学的に許容され得る賦形剤を含有し；ここで、医薬組成物中のニリチウムADPRの量は、医薬組成物の約 0.001% w/w ~ 約 10% w/w の範囲である。

【0129】

20

一実施態様において、本明細書に提供されるのは、眼、気道、及び/又は消化管の少なくとも1つの組織のRNAウイルスもしくはヘルペスウイルス感染症、又はSirt6欠損に関連した障害の治療及び/又は予防に有効な、眼、気道、及び/又は消化管への局所投与に適した医薬組成物であり、ここで医薬組成物は、ADPRを含み、ここでADPRの量は、医薬組成物の約 0.001% w/w ~ 約 10% w/w の範囲である。

【0130】

一実施態様において、予防は、角膜剥離又は眼球手術後の感染症の予防である。

【0131】

一実施態様において、医薬組成物は、目に対する投与に適する。具体的な実施態様において、目に対する投与に適する医薬組成物は、痛みを和らげる局所麻酔薬をさらに含む。一実施態様において、局所麻酔薬は、プロパラカイン、リドカイン、テトラカイン、又はそれらの組合せである。

30

【0132】

一実施態様において、医薬組成物は、目、気道、脣、頸部、皮膚、又は消化管の組織へのADPRの浸透を増強する浸透促進剤をさらに含む。具体的な実施態様において、浸透促進剤は局所麻酔薬である。

【0133】

40

一実施態様において、医薬組成物は、抗菌性防腐剤をさらに含む。一実施態様において、抗菌性防腐剤は、四ホウ酸ナトリウム、ホウ酸、塩化ベンザルコニウム、チメロサール、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、EDTA、ソルビン酸、オナマー・エム(Onamer M)、又はそれらの組合せである。一実施態様において、医薬組成物中の抗菌性防腐剤の量は、医薬組成物の重量に対して約 0.001% w/w ~ 約 1.0% w/w の範囲内である。具体的実施態様において、医薬組成物は、溶液の形態である。

【0134】

一実施態様において、医薬組成物は、共溶媒/界面活性剤をさらに含む。一実施態様において、共溶媒/界面活性剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート80、プルロニックF68、プルロニックF84、プルロニックP103、シクロデキストリン、チロキサポール、又はそれらの組合せである。一実施態様において、医薬組成物中の共溶媒/界面活性剤の量は、医薬組成物の約 0.01% w/w ~ 約 2% w/w の範囲内である。

50

【0135】

一実施態様において、医薬組成物は、一種以上の増粘剤をさらに含む。一実施態様において、増粘剤は、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、又はそれらの組合せである。一実施態様において、医薬組成物中の増粘剤の量は、医薬組成物の約0.01%w/w～約2%w/wの範囲内である。具体的実施態様において、医薬組成物は、溶液の形態である。

【0136】

一実施態様において、医薬組成物は、液剤、懸濁剤、乳剤、軟膏、クリーム、ゲル、又は制御放出/徐放性製剤の形態である。一実施態様において、医薬組成物は、液剤、懸濁剤、懸濁剤、乳剤、マイクロエマルション、ナノエマルション、シロップ剤、エリキシル剤、乾燥散剤、エアロゾル、液体エアロゾル、錠剤、又は溶解媒体の形態である。一実施態様において、溶解媒体は、迅速に溶解する錠剤、フィルム、又はストリップである。一実施態様において、医薬組成物は、水溶液の形態である。

10

【0137】

(5.6.1 局所眼用製剤)

ある種の実施態様において、上記の医薬製剤は、具体的には目への局所適用に調整され得る。ある種の具体的な実施態様において、本明細書に開示されているのは、局所の眼科用溶液又は懸濁物(点眼薬)として本明細書に記載されているADPRを含む医薬製剤であり、それは、任意にさらに防腐剤及び/又は増粘剤を含む、無菌等張(即ち、pH約3～約8の、約4～約8の、約7～約8の、又は約7.4の)溶液として、一般的に入手可能である。

20

【0138】

本明細書において使用するとき、用語「点眼薬」は、目の外表面に液滴の形態で投与され、且つ脈絡膜、網膜色素上皮、網膜、黄斑、中心窩、視神経及び硝子体液を含む後眼部に局所効果を有する医薬液体製剤を示す。

【0139】

従って、ある種の実施態様において、本明細書に記載されているようなADPRを含む本明細書において提供される医薬製剤は、純水を用いて製剤化され得、且つ生理的pH及び等張となるように調整され得る。pHを維持又は調整するための緩衝剤の例は、これらに限定されないが、酢酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、リン酸緩衝剤及びホウ酸緩衝剤を包含する。等張性調整剤の例は、塩化ナトリウム、マンニトール及びグリセリンである。

30

【0140】

点眼製剤は、その後、任意に、複数の個別の無菌の使い捨てカートリッジであって、各々が単位投薬に適するものに等分されるか、又は、単位投薬のための單一カートリッジに等分される。そのような單一使い捨てカートリッジは、例えば、容器の一端においてそこから容器内容物を分注するために、放射方向で縦軸へ、絞ることができる側壁を有する容器を伴う、円錐形又は円筒形の特定容量のディスペンサであり得る。そのような使い捨て容器は、単位投薬当たり0.3～0.4mLで点眼薬を分注するために使用され得、且つ点眼薬の送達に理想的な適合性がある。

40

【0141】

眼科用点眼薬溶液又は懸濁物は、例えば、点眼器を伴うプラスチックボトルとして、多数回用量形態にも包装され得る。そのような製剤では、容器を開けた後の微生物夾雜を防ぐために、防腐剤が任意に添加される。適切な防腐剤は、これらに限定されないが、四ホウ酸ナトリウム、ホウ酸、塩化ベンザルコニウム、チメロサール、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウム、ソルビン酸、ポリクオタニウム-1、又は当業者に公知の他の物質を包含し、そしてこれらの全ては、本発明における使用のために意図されている。防腐剤含有製剤は、約0.001～約1.0%w/vの防腐剤を含有し得る。

【0142】

50

ある種の実施態様において、ビヒクルの粘度を高め、それによって溶液又は懸濁物の角膜への接触を長引かせて生体利用能を高めるために、眼科用溶液又は懸濁物にポリマーが添加され得る。ある種の実施態様において、そのようなポリマーは、セルロース誘導体(例えば、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースもしくはカルボキシメチルセルロース)、デキストラン70、ゼラチン、ポリオール類、グリセリン、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400、ポリソルベート80、プロピレングリコール、ポリビニルアルコール及びポビドン、又はそれらの組合せから選択される。

【0143】

ある種の実施態様において、本明細書に開示された眼科用溶液又は懸濁物は、シクロデキストリンのような安定化剤／可溶化剤をさらに含み得る。ある種のそのような実施態様において、シクロデキストリンは、-シクロデキストリン、-シクロデキストリン、-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、ジメチル-シクロデキストリン及びジメチル-シクロデキストリンから選択される。

【0144】

ある種の実施態様において、本明細書に記載されたADPRを含む医薬製剤のような本明細書に開示された医薬製剤は、徐放性眼科用溶液又は懸濁物製剤で投与され得る。

【0145】

ある種の実施態様において、本明細書に記載されたADPRを含む医薬製剤のような本明細書に開示された医薬製剤は、目的の場所で薬物レベルを持続するために、ナノ粒子、ナノミセル、リポソーム、マイクロエマルション、生体接着ゲル及びフィブリン封止剤に基づく方法のような、コロイド状剤形のような、しかしこれらに限定されない、目の薬物送達システムを通した投与のために製剤化され得る。他の目の薬物送達システムは、薬剤溶出性コンタクトレンズ、超音波介在薬物送達、目のイオントフォレシス、及び薬剤コーティング極微針を包含する。

【0146】

ある種の実施態様において、投与頻度は非常に多様であり得る。各対象者の必要性及び治療される疾病の重症度に応じて、そのような投与は、6ヶ月毎に1回、5ヶ月毎に1回、4ヶ月毎に1回、3ヶ月毎に1回、2ヶ月毎に1回、1ヶ月に1回、3週間毎に1回、2週間毎に1回、1週間に1回、6日毎に1回、5日毎に1回、4日毎に1回、3日毎に1回、2日毎に1回、又は1日1回生じ得る。

【0147】

ある種の実施態様において、投与の頻度は、各対象者の必要性及び治療される疾病的重症度に応じて非常に多様とされ得、そのような投与は、1週間に約3回から1日に約3回、又は1日に1回もしくは2回というような、1週間に約1回から1日に約10回であり得る。

【0148】

(5.6.2 経鼻投与のための又は吸入のための製剤)

ある種の実施態様において、本明細書において提供される医薬組成物は、経鼻的又は気道への吸入によって投与される。医薬組成物は、加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器(霧状ミストを生じさせるための電気流体力学を使用する噴霧器のようなもの)、又は吸入器を使用する送達のために、単独で又は1,1,1,2-テトラフルオロエタンもしくは1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパンのような適切な噴射剤との組み合わせで、エアロゾル又は溶液の形態で提供され得る。医薬組成物は、単独で又は乳糖もしくはリン脂質のような不活性担体との組み合わせで、吹送のための乾燥粉末として；並びに、点鼻薬として提供され得もする。経鼻用途のために、粉末は、キトサン又はシクロデキストリンを包含する生体接着剤を含み得る。

【0149】

加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器、又は吸入器中での使用のための溶液又は懸濁物は、本明細書において提供される活性成分の分散、可溶化、又は放出延長のために、エタ

10

20

30

40

50

ノール、エタノール水、又は適切な代替剤；溶剤としての噴射剤；及び／又はソルビタントリオレエート、オレイン酸、もしくはオリゴ乳酸のような界面活性剤を含むように製剤化され得る。

【0150】

本明細書において提供される医薬組成物は、約50 μm以下、又は約10 μm以下のような、吸入による送達に適する大きさに微粉化され得る。そのような大きさの粒子は、スパイラル・ジェット・ミリング、流動床ジェット・ミリング、ナノ粒子を形成するための超臨界流体加工、高圧ホモジナイゼーション、又は噴霧乾燥のような、当業者に公知の粉碎方法を使用して調製され得る。

【0151】

吸入器(inhaler)又は吹送器(insufflator)における使用のためのカプセル、ブリスター、及びカートリッジは、本明細書において提供される医薬組成物の粉末混合物；乳糖又は澱粉のような適切な粉末基剤；及び、L-ロイシン、マンニトール、又はステアリン酸マグネシウムのようなパーフォーマンス・モディフィアーを含むように製剤化され得る。乳糖は、無水又は一水和物の形態であり得る。他の適切な賦形剤又は担体は、これらに限定されないが、デキストラン、ブドウ糖、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、蔗糖、及びトレハロースを包含する。吸入／経鼻投与のために本明細書において提供される医薬組成物は、さらに、メントール及びレボメントールのような適切なフレーバー、及び／又はサッカリン及びサッカリンナトリウムのような甘味料を含み得る。

【0152】

(5.6.3 経口製剤)

経口投与に適する医薬組成物は、これらに限定されないが、錠剤(例えば、チュアブル錠)、カプレット、カプセル、及び液剤(例えば、香味つけされたシロップ剤)のような個別の剤形として提供され得る。そのような剤形は、前もって決められた量の活性成分を含み、且つ当業者に周知の調剤学の方法によって調製され得る。

【0153】

本明細書において提供される経口剤形は、従来の医薬配合技術により、密な混合物中の活性成分を少なくとも一種の賦形剤と組み合わせることによって調製される。賦形剤は、投与のために所望される調製物の形態に応じて、広範な形態をとり得る。例えば、経口液体又はエアロゾル剤形における使用に適する賦形剤は、これらに限定されないが、水、グリコール、油類、アルコール類、賦香剤、防腐剤、及び着色剤を包含する。固体の経口剤形(例えば、散剤、錠剤、カプセル剤、及びカプレット)における使用に適する賦形剤の例は、これらに限定されないが、澱粉、糖類、微晶質セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、及び崩壊剤を包含する。

【0154】

一実施態様において、経口剤形は錠剤又はカプセル剤であり、その場合、固体の賦形剤が採用される。別の実施態様において、錠剤は、標準的な水性又は非水性技術によって被覆され得る。そのような剤形は、調剤学の方法のいずれかによって調製され得る。一般的に、医薬組成物及び剤形は、活性成分を、液体担体、微粉砕された固体担体、又はその両者と、均一且つ密に混合調製し、且つ、必要であれば、その後に調製物を所望の体裁に形作ることによって調製される。

【0155】

例えば、錠剤は、圧縮又は成形することによって調製され得る。圧縮錠剤は、任意に賦形剤と混合された、粉末又は顆粒のような自由流動形態の活性成分を、適切な機械内で圧縮することによって調製され得る。

【0156】

本明細書において提供される経口剤形で使用され得る賦形剤の例は、これらに限定されないが、結合剤、充填剤、崩壊剤、及び滑沢剤を包含する。医薬組成物及び剤形における使用に適する結合剤は、これらに限定されないが、トウモロコシ澱粉、馬鈴薯澱粉、又は他の澱粉、ゼラチン、アカシアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン

10

20

30

40

50

酸塩、粉末状トラガント、グアーガムのような天然及び合成ゴム、セルロース及びその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、化澱粉、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、（例えば、No.2208、2906、2910）、微晶質セルロース、及びそれらの混合物を包含する。

【0157】

微晶質セルロースの適切な形態は、これらに限定されないが、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC社のアメリカ・ビスコース部、アヴィセル販売、マーカスフック、ペンシルベニア州から入手可能)として販売されている物質、及びそれらの混合物を包含する。具体的な結合剤は、AVICEL RC-581として販売されている、微晶質セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムとの混合物である。適切な無水又は低湿分賦形剤又は添加剤は、AVICEL-PH-103(商標)及びStarch 1500 LMを包含する。微晶質セルロースの他の適切な形態は、これらに限定されないが、PROSOLV 50、PROSOLV 90、PROSOLV HD90、PROSOLV 90 LMとして販売されている物質のようなケイ化微晶質セルロース、及びそれらの混合物を包含する。

10

【0158】

本明細書において提供される医薬組成物及び剤形における使用に適切な充填剤の例は、これらに限定されないが、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒又は粉末）、微晶質セルロース、粉末化セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、澱粉、化澱粉、及びそれらの混合物を包含する。一実施態様において、医薬組成物中の結合剤又は充填剤は、医薬組成物又は剤形の約50～約99重量%で存在する。

20

【0159】

ある種の実施態様において、充填剤は、これらに限定されないが、エチレンオキシド及びプロピレンオキシドのブロック・コポリマーを包含し得る。そのようなブロック・コポリマーは、POLOXAMER又はPLURONICとして販売され得、且つ、これらに限定されないが、POLOXAMER 188 NF、POLOXAMER 237 NF、POLOXAMER 338 NF、POLOXAMER 437 NF、及びそれらの混合物を包含する。

【0160】

ある種の実施態様において、充填剤は、これらに限定されないが、イソマルト、乳糖、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、エリトリトール、及びそれらの混合物を包含し得る。

30

【0161】

崩壊剤は、組成物において、水性環境に曝された時に崩壊する錠剤を提供するために使用され得る。過剰の崩壊剤を含む錠剤は、保存中に崩壊し得、一方、少なすぎる崩壊剤を含む錠剤は、所望の速度で又は所望の条件下で崩壊し得ない。したがって、活性成分の放出を有害に変えるように過剰ではなく、少なすぎもしない十分な量の崩壊剤が、固体の経口剤形を形成するために使用され得る。使用される崩壊剤の量は、製剤のタイプに基づいて変動し、それは当業者には容易に認識することができる。一実施態様において、医薬組成物は、約0.5～約15重量%の崩壊剤、又は約1～約5重量%の崩壊剤を含む。

【0162】

40

医薬組成物及び剤形において使用され得る崩壊剤は、これらに限定されないが、アガーアガー、アルギン酸、炭酸カルシウム、微晶質セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、澱粉グリコール酸ナトリウム、馬鈴薯又はタピオカ澱粉、他の澱粉、化澱粉、他の澱粉、クレイ、他のアルギン類、他のセルロース類、ゴム類、及びそれらの混合物を包含する。

【0163】

医薬組成物及び剤形において使用され得る流動促進剤は、これらに限定されないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉛油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール類、ステアリン酸、スマル酸ステアリルナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、硬化植物油(例えば、落花

50

生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油)、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、及びそれらの混合物を包含する。追加の流動促進剤は、例えば、サイロイド(syloid)シリカゲル(AEROSIL 200、メリーランド州ボルチモアのW.R. Grace社製)、凝固した合成シリカのエアロゾル(テキサス州PlanoのDegussa社によって市販されている)、CAB-O-SIL(マサチューセッツ州ボストンのCabot社によって販売されている発熱性コロイド状二酸化ケイ素製品)、及びそれらの混合物を包含する。仮に使用するのであれば、流動促進剤は、流動促進剤が組み込まれる医薬組成物又は剤形の約1重量%未満の量で使用され得る。

【0164】

経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容され得る乳剤、マイクロエマルション、溶液、懸濁物、シロップ剤、及びエリキシル剤を包含する。活性成分に加え、液体剤形は、例えば、水又は他の溶剤、可溶化剤、並びにエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油類(特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油)、グリセリン、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタン脂肪酸エステルのような乳化剤、並びにそれらの混合物のような、当分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含有し得る。

【0165】

不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、賦香剤、着色剤、芳香剤、及び防腐剤のようなアジュバントをも含み得る。

【0166】

懸濁物は、活性抑制剤に加えて、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微晶質セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、アガーアガー及びトラガント、並びにそれらの混合物のような懸濁化剤を含有し得る。

【実施例】

【0167】

(6. 実施例)

(6.1 実施例1：A549細胞におけるLi₂-ADPRによるHRSV複製の阻害)

(薬物調製及び取り扱い)：1個のガラスバイアル中にLi₂-ADPRの250mgを、粉末状態で入れ、使用時まで、暗所において-20℃で貯蔵した。実験当日、Li₂-ADPRを、オートクレーブにかけ蒸留し、脱イオン化した水1mlを使用して溶解し、250mg/mlとした。溶解したLi₂-ADPRを、ウイルス成長培地(DMEM、2.5%ウシ胎仔血清及び抗生物質)中に、標的濃度2.7mg/ml、0.9mg/ml、0.3mg/ml、及び0.1mg/mlとなるよう更に希釈した。

【0168】

(接種及び処置)：ウミシイタケルシフェラーゼレポーター遺伝子をコードしているRSVの250pfu(プラーク-形成単位)を使用し、A549細胞を、96-ウェルプレート中において、37℃で2時間接種した。その後、この接種源を、先に説明した標的濃度のLi₂-ADPRを含有する新鮮なウイルス成長培地200μlと置き換え、37℃でインキュベーションした。同じ標的薬物濃度を含有する新鮮な培地を、毎日残りの試料に加えた。感染後24及び48時間で、細胞溶解させ、製造業者(ウミシイタケルシフェラーゼ(Renilla Luciferase)アッセイシステム；Promega)により説明されたように、ルシフェラーゼについてアッセイした。試料を、96-ウェル固体黒色プレートへ移し、ルミネセンスを、PE Wallac Victor 2 1420-012システムマイクロプレートリーダーを用いて定量した。アッセイは、3つ組で行った。データを、GraphPad Prismソフトウェアを用いてプロットした。

【0169】

(結論)：Li₂-ADPRは、A549細胞においてRSV複製を阻害することが可能であった。この作用は、投与量-依存様式であり、最高の薬物濃度(2.7mg/ml；~5倍の差異)を使用した場合に、RSV複製の最大阻害が認められた。同じくRSV複製の阻害は、最低の薬物濃度(0.1mg/ml；~2倍の差異)でも、認められた。

10

20

30

40

50

【0170】

(6.2 実施例2：A549細胞におけるLi₂-ADPRによるHRSV細胞感染の減少)

(画像)：緑色蛍光タンパク質レポーター遺伝子をコードしているRSVの250pfu(plaques-forming units)を用い、実施例1(前記)のように、96-ウェルプレートにおいてA549細胞を接種した。画像を、前記と同時点で毎日撮影した。明視野及び蛍光画像を、EVOS FL AMGデジタル倒立顕微鏡を用い、倍率10×で得た。感染した細胞をカウントした。

【0171】

(結論)：Li₂-ADPRは、HRSVに感染したA549細胞の割合を、有意に減少した。この作用は、投与量-依存様式であり、最高の薬物濃度(2.7mg/ml; ~85%の減少)を使用した場合に、HRSV感染の最大減少が認められた。同じくHRSV複製の阻害は、最低の薬物濃度(0.1mg/ml; ~50%の減少)でも、認められた。

10

【0172】

(6.3 実施例3：初代ヒト気道上皮細胞におけるLi₂-ADPRによるHRSV細胞感染の減少)

(薬物調製及び取り扱い)：1個のガラスバイアル中にLi₂-ADPRの250mgを、粉末状態で入れ、使用時まで、暗所において-20°で貯蔵した。Li₂-ADPRを、オートクレーブにかけ蒸留し、脱イオン化した水1mlを使用して溶解し、250mg/mlとした。溶解したLi₂-ADPRを、ウイルス成長培地(DMEM、2.5%ウシ胎仔血清及び抗生物質)中に、標的濃度2.7mg/ml及び0.9mg/mlとなるよう更に希釈した。

【0173】

(接種及び処置)：ウミシイタケルシフェラーゼレポーター遺伝子をコードしているRSVの250pfu(plaques-forming units)を使用し、ヒト気道上皮(HAE)培養物の頂端膜側へ、37°で2時間接種した。その後、この接種源を取り除き、上記の濃度のLi₂-ADPRを含有する新鮮なHAE成長培地500μlを、培養物の基底膜側へ添加した。培養物を、37°でインキュベーションした。標的薬物濃度を含有する新鮮な培地を、毎日培養物に加えた。データを、GraphPad Prismソフトウェアを用いてプロットした。

20

【0174】

(ウイルス複製 / 播種アッセイ)：接種後24及び72時間で、培養物を細胞溶解し、製造業者(ウミシイタケルシフェラーゼアッセイシステム；Promega)により説明されたように、ルシフェラーゼ活性についてアッセイした。次にこれらを、96-ウェル固形黒色プレートへ移し、ルミネセンスを、PE Wallac Victor 2 1420-012システムマイクロプレートリーダーを用いて定量した。アッセイは、3つ組で行った。

30

【0175】

(結論)：Li₂-ADPRは、HAE培養物において、RSV複製を有意に阻害することが可能であった。この作用は、投与量-依存様式であり、最高の薬物濃度(2.7mg/ml)を使用した場合に、RSV複製の最大阻害が認められた。

30

【0176】

(6.4 実施例4：単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)のKOS株に対するplaques-forming unitsについてのADPR(ナトリウム塩)の作用)

(背景)：1個の100mgバイアル内の5'-アデノシン二リン酸リボースナトリウム塩、Sigma A0752-100mg、ロット番号SLBJ4805V(「試料」)を、注水(irrigation)用の水中に濃度120mg/mlで溶解した。ヘルペスウイルスplaques-forming unitsアッセイを、その日に設定した。溶解された試料の残りは、使用時まで、4°で暗所に配置した。

40

【0177】

(希釈)：試料溶液を、ウイルス成長培地中に1:40で希釈し、最初の試料希釈物3mg/mlとした。特定のウイルス成長培地の中で、5回の追加工程の希釈を行い、1mg/ml、300μg/ml、100μg/ml、30μg/ml、及び10μg/mlとし、表1に従い6-ウェルプレートにラベルを付けた。

【0178】

表1. 試料ラベル

50

【表1】

プレート写真上の試料ラベル	試料濃度
1PR (HSV)	3 mg/ml
2PR (HSV)	1 mg/ml
3PR (HSV)	300 µg/ml
4PR (HSV)	100 µg/ml
5PR (HSV)	30 µg/ml
6PR (HSV)	10 µg/ml

10

【0179】

(アプローチ)：ベロ細胞を、6-ウェルプレートに、 $1 \times 10^5 / \text{cm}^2$ で播種した。18時間後、成長培地を各調製した細胞ウェルから取り除き、各試料希釈物1mLを添加した。37℃で1時間インキュベーションした後、1ウェルにつき、およそ60plaques形成単位のHSV-1のKOS株を添加した。ウイルスを、2時間かけて、細胞へ吸着させ、その後培地を、この単層から吸引し、表1に従う試料希釈物及びアガロースを含有するヘルペス成長培地により置き換えた。37℃で3日間インキュベーションした後、単層を固定し、アガロースを除去し、クリスタルバイオレットにより染色し、plaquesをカウントした。

20

【0180】

plaquesカウントについては表2、及びプレート像については図4を参照されたい。

【0181】

(毒性)：毒性を、以下の基準に対し評価し、且つ表2に記録し、且つ最終日のアッセイの終了時に、細胞単層についての試料の希釈の作用を評価するために使用した。

0 - 細胞傷害性なし

1 - 細胞対照ウェルと比べ細胞はわずかに薄い

2 - 細胞対照ウェルと比べ細胞は中程度に薄く、細胞対照ウェルと比べ細胞の染色強度は中程度に低く、ウイルスplaquesが視認できる

3 - 細胞対照ウェルと比べ細胞は極めて薄いか、細胞は存在せず、細胞対照ウェルと比べ細胞の染色強度は極めて低く、ウイルスplaquesは視認できない。

30

【0182】

(結果)：最高試料希釈物3mg/mlで、plaques数及びplaquesの大きさにおける阻害が存在し、より低い濃度ではより少ない作用が存在した。単層は、固定前の3mg/ml試料希釈物により、顕微鏡下での判断では影響を受けなかったが、アガロース層を払い落とした場合、若干脆く剥離した。

【0183】

表2：HSV-1のplaquesカウント

40

50

【表2】

試料濃度	HSV-1 生plaques数	ベロ細胞における毒性等級
3 mg/ml	39, 47	0
1 mg/ml	51, 42	0
300 µg/ml	56, 51	0
100 µg/ml	51, 54	0
30 µg/ml	57, 35	0
10 µg/ml	60, 46	0
試料なし	64, 56	0
アシクロビル対照 HSV-1		
50 µM	0, 0	0
2 µM	0, 0	0
0.1 µM	56, 53	0

10

20

【0184】

(対照薬)：対照薬物(アシクロビル)及び使用した濃度は、表2に列挙している。

【0185】

(6.5 実施例6.5 Li₂-ADPRによるSirt6活性化)

先行する研究(Panらの文献、2011, J. Biol. Chem., 286(16):14575-14587)は、明確な実体としてのADPRは、Sirt6-依存式ヒストン脱アセチル化反応が、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD⁺)及びタンパク質又はペプチド基質のリジン側鎖に結合したアセチル基からO-アセチル-ADPRを生成する酵素反応時に、形成されることを指摘している。

【0186】

先の知見を維持する上で、先行する報告は、ADPRは、Sirt6脱アセチル化活性を、1mMよりも高い濃度で、阻害することを指摘している(Michishitaらの文献、2008, Nature, 452(7186):492-496を参照しCerep/Eurofinsにより公表されたSirt6アッセイ参照)。加えて、ADPRは、Hst2としても公知の、関連するシルツインの脱アセチル化反応を阻害することが示されている(Khan及びLewisの文献、2005, J. Biol. Chem., 281(17), 11702-11711)。Hst2は、シルツイン2の酵母ホモログであり、これは、その高度の保存及びインビトロにおける触媒活性を考慮し、構造、変異誘発、及び速度論研究の対象となってきた。インビボにおいて、Hst2は、シルツイン2と類似の役割を果たすと思われる。

【0187】

しかし、真核細胞において(Heinerの文献、2006, Biochem. J., 398(2):225-232)、未結合のADPRの濃度は、およそ5 µMであり、且つ核内の濃度(Sirt6タンパク質はほぼ独占的に核内に存在する)は、おそらくかなり低いであろう。

【0188】

先に説明されたことは対照的に、驚くべきことに、1 µMと低濃度のADPRは、Sirt6活性を増大させることが発見された。これは、2セットの試験において明らかにされた。第一の試験のセットは、Sirt6脱アセチル化活性のインビトロ評価のために、ウェスタンプロット法(Rahnasto-Rillaの文献、2016, Methods Mol. Biol., 1436:259-269)を用いて行われた。連続希釈された濃度のLi₂-ADPRを、25 mMトリス-HCl(pH8.0)中の1 µg/ウェルの精製した組換えGST-SIRT6タンパク質、500 µM NAD⁺を含む2 µgの精製した全トリコアヒストンの存在下で、37 °Cで30分間インキュベーションした。アセチル化レ

30

40

50

ベルは、抗-H3K9Ac抗体により検出し、全H3ヒストンに対し正規化した(図5(b))。数値は、最終Li₂-ADPR濃度を1Lあたりのマイクロモル数(μM)で示す。結果は(図5)、0.01～1μMで、Sirt6脱アセチル化活性の活性化が増加し、10μM以上の濃度では活性は変数であることを明らかにしている。

【0189】

この試験は次に、Li₂-ADPR濃度のより低い範囲に焦点をあて繰り返した。この反復試験において、H3K9Acの全H3に対する比(H3K9Ac/H3として図6の垂直軸上に示す)は、0.1及び1μMで有意に減少した。第二の実験は、3回繰り返し(図6)、0.1～1μMの間のLi₂-ADPR濃度は、Sirt6脱アセチル化活性の比を増加させることを決定的に証明した。

【0190】

(6.6 実施例6.6 Sirt6発現)

ウェスタンプロットを使用し、ヒト角膜上皮細胞でのSirt6発現を評価した。

【0191】

(細胞培養)：ヒト角膜上皮細胞(ATCC)を、37℃、5%CO₂下で、集密をわずかに下回る(80～90%)まで成長させた。これらを、無菌リン酸緩衝食塩水(PBS)により2回洗浄し、37℃で、2時間血清飢餓状態とした。血清飢餓培地を吸引し、細胞を、血清飢餓培地中の60μMでの対応するLi₂-ADPR処理液により処理した。これらを、処理液と共に15、30、60又は120分間のいずれかでインキュベーションした。各時点の後、処理液を吸引し、細胞を冷PBSにより2回洗浄した。細胞を、氷冷した細胞溶解緩衝液により溶解し、4℃で30分間、倒立(end-over-end)回転させた。次にこれらを、14,000g、4℃で30分間遠心した。上清を収集し、各試料についての全タンパク質濃度を、分光光度法を用いて測定した。ウェスタンプロットの実行まで、試料を、-20℃で凍結貯蔵した。

【0192】

(ウェスタンプロット)：試料を、2×Laemmli試料緩衝液中に調製し、95℃で5分間煮沸した。タンパク質20μgを、8%トリス-グリシングルの各レーンに装加した。タンパク質を、125Vで、およそ50分間電気泳動させ、次にニトロセルロースへ移した。プロットを、トリス-緩衝食塩水及びポリソルベート20の標準混合液(TBST)中の3%BSA中で室温で1時間ブロックした後、一次抗体(抗-シルツイン6)を、ブロック緩衝液に加え、4℃で一晩インキュベーションした。プロットを、TBSTにより、3回洗浄し、HRP-連結した二次抗体を、1:2000で、室温で40分間添加した。プロットを再度、TBSTにより3回洗浄し、ECL試薬により1分間処理した。画像を、30秒から5分までの範囲で露光し、Chemidoc^{It} Imager(UVP、Upland、CA)により入手した。画像解析は、VisionWorksソフトウェア(UVP、Upland、CA)により行った。

【0193】

ウェスタンプロットの結果は、Sirt6タンパク質濃度は、ベースライン(処理なしレーン)に対して、Li₂-ADPRの60μMとのインキュベーション30分間で155%まで、及び60分間で135%まで、増加したことを明らかにしている。その後Sirt6タンパク質濃度は、2時間までにベースラインへ戻った。これらの結果は、図7に示している。

【0194】

(6.7 実施例6.7 Pax6及びサイトケラチン12の発現)

(細胞培養)：Sirt6発現に関して説明した方法とほぼ同じ方法を用い、Pax6及びサイトケラチン12発現を、ヒト角膜上皮細胞(ATCC)において評価した。細胞を、37℃、5%CO₂下で、集密をわずかに下回る(80～90%)まで成長させた。これらを、無菌リン酸緩衝食塩水(PBS)により2回洗浄し、37℃で、2時間血清飢餓状態とした。血清飢餓培地を吸引し、細胞を、血清飢餓培地中の60μMの対応するLi₂-ADPR処理液により処理した。これらを、処理液と共に15、30、60又は120分間のいずれかでインキュベーションした。各時点の後、処理液を吸引し、細胞を氷冷PBSにより2回洗浄した。細胞を、氷冷した細胞溶解緩衝液により溶解し、4℃で30分間、倒立回転させた。次にこれらを、14,000g、4℃で30分間遠心した。上清を収集し、各試料についての全タンパク質濃度を、分光光度法を用いて測定した。ウェスタンプロットの実行まで、試料を、-20℃で凍結貯蔵した。

10

20

30

40

50

【0195】

(ウェスタンプロット)：試料を、 $2 \times$ Laemmli試料緩衝液中に調製し、95 で5分間煮沸した。タンパク質 $40 \mu\text{g}$ を、8%トリス-グリシングルの各レーンに装加した。タンパク質を、125Vで、およそ50分間電気泳動させ、次にニトロセルロースへ移した。プロットを、トリス-緩衝食塩水及びポリソルベート20の標準混合液(TBST)中の3%BSA中で室温で1時間ブロックした後、一次抗体(抗-Pax6又は抗-サイトケラチン12)を、ブロック緩衝液に加え、4 で一晩インキュベーションした。プロットを、TBSにより、3回洗浄し、HRP-連結した二次抗体を、1:2000で、室温で40分間添加した。プロットを再度、TBSにより3回洗浄し、ECL試薬により1分間処理した。画像を、30秒から5分までの範囲で露光し、ChemiDoc It Imager(UVP、Upland、CA)により入手した。画像解析は、Vision Worksソフトウェア(UVP、Upland、CA)により行った。

10

【0196】

このウェスタンプロットの結果は、Pax6タンパク質(アイソフォーム5a及び6)の濃度は、ベースライン(処理なし)に対し、劇的に増加したことを明らかにしている。アイソフォーム5aに関して、タンパク質濃度は、 $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ の $60 \mu\text{M}$ とのインキュベーション30分間で188%まで、及び60分間で584%まで、増加した。アイソフォーム6に関して、タンパク質濃度は、 $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ の $60 \mu\text{M}$ とのインキュベーション30分間で179%まで、及び60分間で302%まで、増加した。両方のアイソフォームは、2時間でいくらか減少し、アイソフォーム5aはベースラインの206%、及びアイソフォーム6は197%であった。サイトケラチン12も評価した。サイトケラチン12の単量体型及び二量体型の両方は、ベースラインに対し、30、60、及び120分間で増加した。単量体型は、30分間で269%、60分間で789%、及び120分間で505%であった。サイトケラチン12の二量体型は、30分間で139%、60分間で219%、及び120分間で201%であった。これらの結果は、図8に示している。

20

【0197】

(6.8 実施例6.8 ADPRはMDM2を阻害し、これによりp53を増加する)

(細胞培養)：Sirt6発現について説明した方法とほぼ同じ方法を使用し、p53発現を、ヒト角膜上皮細胞(ATCC)において評価した。細胞を、37 、5% CO_2 下で、集密をわずかに下回る(80 ~ 90%)まで成長させた。これらを、無菌リン酸緩衝食塩水(PBS)により2回洗浄し、37 で、2時間血清飢餓状態とした。血清飢餓培地を吸引し、細胞を、血清飢餓培地中の $60 \mu\text{M}$ の対応する $\text{Li}_2\text{-ADPR}$ 処理液により処理した。これらを、処理液と共に15、30、60又は120分間のいずれかでインキュベーションした。各時点の後、処理液を吸引し、細胞を氷冷PBSにより2回洗浄した。細胞を、氷冷した細胞溶解緩衝液により溶解し、4 で30分間、倒立回転させた。次にこれらを、14,000g、4 で30分間遠心した。上清を収集し、各試料についての全タンパク質濃度を、分光光度法を用いて測定した。ウェスタンプロットの実行まで、試料を、-20 で凍結貯蔵した。

30

【0198】

(ウェスタンプロット)：試料を、 $2 \times$ Laemmli試料緩衝液中に調製し、95 で5分間煮沸した。タンパク質 $20 \mu\text{g}$ を、8%トリス-グリシングルの各レーンに装加した。タンパク質を、125Vで、およそ50分間電気泳動させ、次にニトロセルロースへ移した。プロットを、トリス-緩衝食塩水及びポリソルベート20の標準混合液(TBST)中の3%BSA中で室温で1時間ブロックした後、一次抗体(抗-p53)を、ブロック緩衝液に加え、4 で一晩インキュベーションした。プロットを、TBSにより、3回洗浄し、HRP-連結した二次抗体を、1:2000で、室温で40分間添加した。プロットを再度、TBSにより3回洗浄し、ECL試薬により1分間処理した。画像を、30秒から5分までの範囲で露光し、ChemiDoc It Imager(UVP、Upland、CA)により入手した。画像解析は、VisionWorksソフトウェア(UVP、Upland、CA)により行った。

40

【0199】

(結果)：ウェスタンプロットの結果は、p53タンパク質濃度は、ベースライン(処理なしレーン)に比べ、急激に増加したことを明らかにしている。タンパク質濃度は、 $\text{Li}_2\text{-ADPR}$

50

の60 μ Mとのインキュベーション15分間で313%まで、30分間で535%まで、60分間で407%まで、及び120分間で510%まで、増加した。これらの結果を、図9に示している。この結果は、ADPRは、p53のタンパク質濃度を増加させ、その結果p53の活性化を増大することを明確に明らかにした。一旦p53活性化が明らかになった後、ADPRのMDM2への結合を評価した。MDM2は、p53活性化の主要インヒビターであることはわかっており、且つプリン化合物ATP(アデノシン三リン酸)及びADP(アデノシン二リン酸)は、そのリングフィンガードメインにおいてMDM2へ結合することがこれまでに公開されている(Poyurovskyらの文献、2003, Molecular Cell, 12(4), 875-887; 及び、Priestらの文献、2010, Nucleic Acids Research, 38(21), 7587-7598)。MDM2とのADPR結合の分析は、EADock DSSを基にしたタンパク質-小分子ドッキングウェブサービスであるSwissdockを使用して行った(Grosdidierらの文献、2011, Nucleic Acids Research, 39(SUPPL. 2), 270-277)。公入手可能である2種の先に開発されたタンパク質モデルを、ドッキングに使用した。第一の解析は、ADPRの、MDM2-MDMXリングドメインヘテロ二量体へのドッキングを評価した(Linkeらの文献、2008, Cell Death and Differentiation, 15(5), 841-848)。ADPRは、MDM2とMDM4のタンパク質鎖の間の間隙(cleft)へ、うまくドッキングした(図10(a))。最大G(結合の自由エネルギー)は-10.58 kcal/molであり、これは、ADPRは、このヘテロ二量体の活性を阻害し、これによりp53を活性化することができるという仮説と一致した。更に、ADPRは、MDM2とp53の間の境界面で結合することも示された(図10(b))。このモデリングに使用したタンパク質構造は、p53のヘリックストランス活性化ドメインで結合するMDM2の小分子ベンゾジアゼピンジオンインヒビターの分析のために、先に開発された(Grasbergerらの文献、2005, Journal of Medicinal Chemistry, 48(4), 909-912)。ADPRがこれらのタンパク質とドッキングした場合、トランス活性化ドメインの中及び周囲の複数の部位で結合することがわかった。最大G(-8.511 kcal/mol)は、リングフィンガードメインにおける結合に関して認められる値よりも低いが、この知見は、ADPRが、MDM2のp53に対する作用を阻害する可能性をさらに指摘している。

【0200】

(6.9 実施例6.9 Li₂-ADPRは、ウイルス力値を低下させ、且つコットンラットRSV肺感染症におけるサイトカイン反応を変更する)

(方法) : A549細胞及びヒト気道上皮細胞におけるhRSV細胞感染症を軽減することを考慮し、コットンラットにおけるインビオ実験を、RSVA2感染を用いて行った。本試験において、成体雄コットンラット(6~8週齢)を、各群4匹の動物の群に分けた。動物は、血清収集のために予め採血し、識別のために耳にタグを付けた。全ての動物は、1匹の動物につき10⁵ ブラーカー-形成単位(pfu)で、RSV/A2の0.1mLを鼻腔内(intranasal)滴下することにより、感染させた。試験デザインは、下記表に示している。

【表3】

群番号	n	薬物	薬物処置			RSVA2 感染		収集日
			投与量	容積/経路	試験日	量(50 μ L IN)	試験日	
1	4	PBS	BID	50 μ L IN	感染後1時間、その後4日目までBID	1x10 ⁵ pfu	0日目	5日目; 血清及び肺収集
2	4	Li ₂ -ADPR	0.5%溶液、BID	50 μ L IN		1x10 ⁵ pfu	0日目	

動物は、リン酸緩衝食塩水又は0.5% Li₂-ADPRのいずれかの鼻吸入により、1日2回処置した。各処置時に、動物に、50 μ Lを与えた。5日目に、動物を、ウイルス肺力値及びサイトカイン分析のために犠牲にした。インターフェロンガンマ(IFN γ)及びトランスフォーミング増殖因子ベータ(TGF β)の遺伝子発現を、PCRにより分析した。サイトカインmRNAレベルを、ベータアクチンに対して正規化した。

【0201】

10

20

30

40

50

(結果)：5日目に、RSV力値は、Li₂-ADPR処置した動物において低下し(図11(a))、且つそこでは、IFN の増加と共に、TGF の有意な減少が存在した(各々、図11(b)及び11(c)参照)。

【0202】

(6.10 実施例6.10 A549細胞において実行された、Li₂-ADPRのHSV-1に対するブラーク阻害についての作用)

(背景)：Li₂-ADPRを、CD38及びCD157の両方を中程度のレベルで発現することがわかっている、A549細胞におけるHSV-1ウイルスブラーク形成の阻害に対する作用について試験した。同じく、アシクロビルを陽性対照として含めた。

【0203】

Li₂-ADPRは、注入(irrigation)用水の中に100mg/ml又は175mM溶液とするように溶解した。このストック溶液を使用し、被験試料の希釈液を作製した。以下の濃度のLi₂-ADPRを評価した：0.1、0.4、及び1.2mM。アシクロビルは、0.002及び0.05mMで試験した。処置を伴わない対照も、評価した。

【0204】

1mlあたりの標的濃度の試料を、液体ウイルス成長培地中のA549細胞単層へ、2つ組で、1時間添加し、その後HSV-1のMacIntyre株のおよそ100ブラーク形成単位を、各単層に添加した。ウイルスの吸着後、培地を取り除き、単層を、各薬物の希釈液を含む半固体アガロース培地に重ねた。単層を固定し、クリスタルバイオレットにより染色し、ウイルスブラークを可視化した。試験プレートの写真を、画像解析のために、クライアントへ提出した。

【0205】

(結果)：HSV1結果 - 薬物を含まない処置(陰性対照)は、1種の大きさの均等に間が開いたブラークの単層を示した。0.05mMアシクロビルで処置したウェルは、わずかな小さい生き延びた(breakthrough)ブラークを示した。0.002mMアシクロビルで処置したウェルは、より小さいブラークを示したが、未処置のウェルのような数でも大きさでもなかった。0.1mMのLi₂-ADPRで処置したウェルは、未処置のウェルに類似した数及び大きさのブラークを示したが、薬物濃度が0.4mMから1.2mMに増加するにつれ、ブラークの数は減少し、且つブラークの大きさも減少した。図12は、HSV-1に対するブラーク阻害に対するLi₂-ADPRの作用を示している。

【0206】

ブラーク面積の割合(%)は、ImageJ、バージョン1.52iを用いて算出した。Li₂-ADPR及び処置なし対照に関する結果は、以下のようである：

【表4】

Li ₂ -ADPR			処置なし
0.1 mM	0.4 mM	1.2 mM	対照
8.1%	14.3%	4.8%	18.5%
8.3%	7.3%	3.8%	10.9%

【0207】

0.4mMではいくらかの変動が存在したが、Li₂-ADPRの濃度が増加するにつれ、ブラーク面積の割合(%)の明らかな減少が存在した。

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様1)

患者におけるRNAウイルス関連疾患又は病態を、治療、管理、又は予防する方法であつて、該方法が、有効量の5'-アデノシンニリン酸リボース(ADPR)、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を該患者へ投与することを含み；ここで、該患者は、RNAウイルス関連疾患又は病態を有しているか、又はそれを発症するリスクがある、前記方法。

10

20

30

40

50

(態様 2)

前記RNAウイルス関連疾患又は病態が、RNAウイルスにより引き起こされ、ここで該RNAウイルスが、コロナビリダエ科ウイルス、ニューモビリダエ科ウイルス、パラミクソビリダエ科ウイルス、ピコルナビリダエ科ウイルス、もしくはオルソミクソビリダエ科ウイルスである、態様1記載の方法。

(態様 3)

前記コロナビリダエ科ウイルスが、コロナウイルス又はSARSであり；前記ニューモビリダエ科ウイルスが、ヒト呼吸器合胞体ウイルス(HRSV)であり；前記パラミクソビリダエ科ウイルスが、ヒトパラインフルエンザウイルス、麻疹ウイルス又はムンプスウイルスであり；前記ピコルナビリダエ科ウイルスが、ライノウイルスであり、及び、前記オルソミクソビリダエ科ウイルスが、インフルエンザウイルスである、態様2記載の方法。

10

(態様 4)

前記RNAウイルスが、ニューモウイルス科ウイルスである、態様2記載の方法。

(態様 5)

前記RNAウイルスが、HRSVである、態様2記載の方法。

(態様 6)

前記RNAウイルス関連疾患又は病態が、眼球上の疾患、結膜炎、角膜炎、角結膜炎、角膜剥離、潰瘍性感染性角膜炎、表層角膜炎、間質性角膜炎、ブドウ膜炎、急性緑内障、眼瞼炎、中耳炎、外耳炎、歯肉炎、粘膜炎、咽頭炎、扁桃炎、鼻炎、副鼻腔炎、喉頭炎、偽膜性喉頭炎、気管炎、気管支炎、細気管支炎、気管支肺炎、肺炎、喘息憎悪、慢性閉塞性肺疾患の憎悪、肺気腫の憎悪、又は慢性肺疾患の増悪である、態様1記載の方法。

20

(態様 7)

前記RNAウイルス関連疾患又は病態が、結膜炎、角膜炎、角結膜炎、咽頭炎、扁桃炎、喉頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、気管支炎、細気管支炎、又は肺炎である、態様6記載の方法。

(態様 8)

前記RNAウイルス関連疾患又は病態が、角膜炎、結膜炎、又は角結膜炎である、態様7記載の方法。

(態様 9)

前記RNAウイルス関連疾患又は病態が、気管支炎、細気管支炎、又は肺炎である、態様7記載の方法。

30

(態様 10)

前記RNAウイルス関連疾患又は病態が、咽頭炎、扁桃炎、副鼻腔炎、又は喉頭炎である、態様7記載の方法。

(態様 11)

前記投与が、局所、経口、非経口、経粘膜、又は吸入の投与経路によって行われる、態様1記載の方法。

(態様 12)

前記投与が、吸入投与により行われる、態様1記載の方法。

(態様 13)

前記局所投与が、前記患者の内部の細胞又は組織表面へ行われる、態様11記載の方法。

40

(態様 14)

前記局所投与が、エアロゾル化、噴霧、スプレー、経口送達、気管内注入、気管支内、又は気道表面への注入による、態様13記載の方法。

(態様 15)

前記局所投与が、外部の細胞又は組織表面へ行われる、態様11記載の方法。

(態様 16)

前記外部の細胞又は組織表面が、皮膚、目、爪、髪、又は耳の表面である、態様15記載の方法。

(態様 17)

前記投与が、静脈内、動脈内、又は導管内注入によって行われる、態様1記載の方法。

50

(態様 18)

前記患者が、ADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体、及び賦形剤、希釈剤、又は担体を含有する医薬組成物を投与される、態様1記載の方法。

(態様 19)

前記医薬組成物が、液剤、懸濁剤、乳剤、マイクロエマルション、ナノエマルション、坐剤、注腸剤、シロップ剤、エリキシル剤、乾燥粉末エアロゾル、液体エアロゾル、錠剤、又は溶解媒体の形態である、態様18記載の方法。

(態様 20)

前記溶解媒体が、急速溶解錠剤、フィルム、又はストリップである、態様19記載の方法。

10

(態様 21)

前記医薬組成物が、溶液の形態である、態様19記載の方法。

(態様 22)

前記ADPR又はADPRを含有する医薬組成物が、他の医薬との組み合わせで投与される、態様1～21のいずれか一項記載の方法。

(態様 23)

前記他の医薬が、抗ウイルス化合物である、態様22記載の方法。

(態様 24)

前記ADPRが、そのナトリウム塩の形態である、態様1記載の方法。

20

(態様 25)

前記ADPRが、その二ナトリウム塩の形態である、態様1記載の方法。

(態様 26)

前記ADPRが、そのリチウム塩の形態である、態様1記載の方法。

(態様 27)

前記ADPRが、その二リチウム塩の形態である、態様1記載の方法。

(態様 28)

前記ADPRが、1以上のナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、コバルト、及び／又は銅塩の組合せの形態である、態様1記載の方法。

(態様 29)

シルツイン6(Sirt6)の活性をそれを必要とする患者において増加する方法であって、該患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、又は多形体を投与することを含む、前記方法。

30

(態様 30)

患者においてSirt6欠損に関連した疾患又は病態を治療、管理、又は予防する方法であって、該方法が、該患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を投与することを含み；ここで該患者は、Sirt6欠損に関連した疾患又は病態を有しているか、又はそれを発症するリスクがある、前記方法。

(態様 31)

前記疾患又は病態が、ウイルス性疾患、加齢に起因した疾患、糖尿病、2型糖尿病、呼吸器障害、慢性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息、特発性肺線維症、囊胞性線維症、眼球疾患、糖尿病性網膜症、網膜疾患、網膜剥離、成人黄斑変性、緑内障、肝臓疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性肝炎感染症、神経変性障害(例えば、アルツハイマー病)、認知能減退を生じる障害、脳又は脊髄損傷を生じる外傷、癌、化学療法が誘導したニューロパシー、虚血性又は外傷性事象に関連したニューロパシー、自己免疫疾患、過度の炎症に関連した障害、歯髄炎、ミトコンドリア疾患又は障害、心臓血管疾患、卒中、ストレスに関連した障害、関節炎、変形性関節症、早期分娩、減少した細胞解糖系活性から利益を受ける障害、低酸素症又は虚血に関連した筋肉組織の損傷、血液凝固障害、真菌感染、虚血、脳及び／又は脊髄疾患に関連した慢性疼痛、高血圧、又はそれらの任意の組合せである、態様30記載の方法。

40

50

(態様 3 2)

患者においてヘルペスウイルス関連疾患又は病態を治療、管理、又は予防する方法であつて、該方法が、該患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を投与することを含み；ここで該患者は、ヘルペスウイルス関連疾患又は病態を有しているか、又はそれを発症するリスクがある、前記方法。

(態様 3 3)

前記ヘルペスウイルス関連疾患又は病態が、単純ヘルペスウイルス1型(HSV1)又は単純ヘルペスウイルス2型(HSV2)から選択されるヘルペスウイルスにより引き起こされる、態様32記載の方法。

10

(態様 3 4)

Pax6の活性をそれを必要とする患者において増加する方法であつて、該患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を投与することを含む、前記方法。

(態様 3 5)

患者においてPax6欠損に関連した疾患又は病態を治療、管理、又は予防する方法であつて、該方法が、該患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を投与することを含み；ここで該患者は、Pax6欠損に関連した疾患又は病態を有しているか、又はそれを発症するリスクがある、前記方法。

20

(態様 3 6)

前記疾患又は病態が、無虹彩、無虹彩に関連した眼疾患、無虹彩が関連した角膜症、円錐角膜、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症、網膜疾患、網膜剥離、急性網膜壞死、ギレスピー症候群、ペーテルス奇形、WAGR症候群、ドライアイ、老眼、近視、緑内障、先天性緑内障、白内障、角膜の損傷又は感染症、角膜炎、角結膜炎、成人黄斑変性、糖尿病性網膜症、眼又は脳手術からの術後回復、輪部幹細胞欠損症、糖尿病、2型糖尿病、神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病など)、認知能減退を生じる障害、小脳性運動失調、嗅覚低下、眼振、聽覚処理障害、記憶障害、自閉症、精神遅滞、脳又は脊髄損傷を生じる外傷、卒中、又はそれらの任意の組合せである、態様34記載の方法。

(態様 3 7)

MDM2を阻害することにより、それを必要とする患者においてp53の濃度を増加する方法であつて、該患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を投与することを含む、前記方法。

30

(態様 3 8)

患者においてp53欠損に関連した疾患又は病態を治療、管理、又は予防する方法であつて、該方法が、該患者へ、有効量のADPR、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体分子種、もしくは多形体を投与することを含み；ここで該患者は、p53欠損に関連した疾患又は病態を有しているか、又はそれを発症するリスクがある、前記方法。

40

(態様 3 9)

前記疾患又は病態が、ウイルス性疾患、加齢に起因した疾患、糖尿病、2型糖尿病、呼吸器障害、慢性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息、特発性肺線維症、囊胞性線維症、眼球疾患、糖尿病性網膜症、網膜疾患、網膜剥離、成人黄斑変性、緑内障、老眼、白内障、肝臓疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性肝炎感染症、神経変性障害(例えば、アルツハイマー病及びパーキンソン病)、認知能減退を生じる障害、脳又は脊髄損傷を生じる外傷、癌、ウイルス感染に続発する癌、化学療法が誘導したニューロパシー、虚血性又は外傷性事象に関連したニューロパシー、自己免疫疾患、過度の炎症に関連した障害、歯髄炎、ミトコンドリアの疾患又は障害、心臓血管疾患、卒中、ストレスに関連した障害、関節炎、変形性関節症、早期分娩、減少した細胞解糖系活性から利益を受ける障害、低酸素症又は虚血

50

に関連した筋肉組織損傷、血液凝固障害、真菌感染、虚血、脳及び/又は脊髄疾患に関連した慢性疼痛、高血圧、創傷治癒障害、又はそれらの任意の組合せである、態様37記載の方法。

【図面】

【図 1】

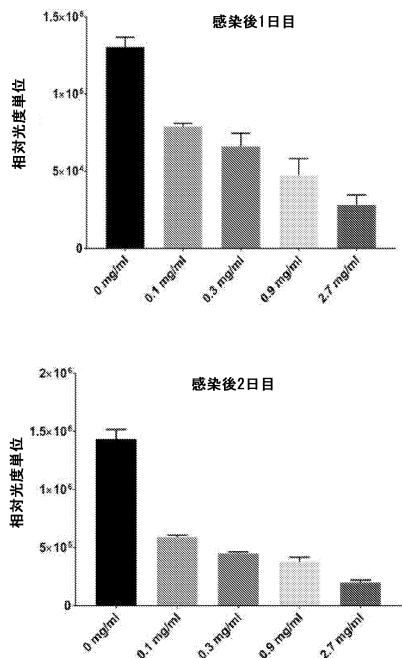


図 1

【図 2】

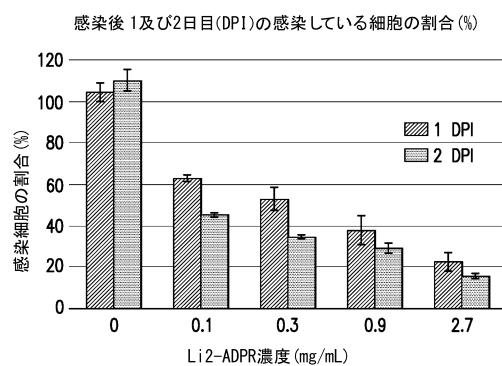


図 2

【図 3】

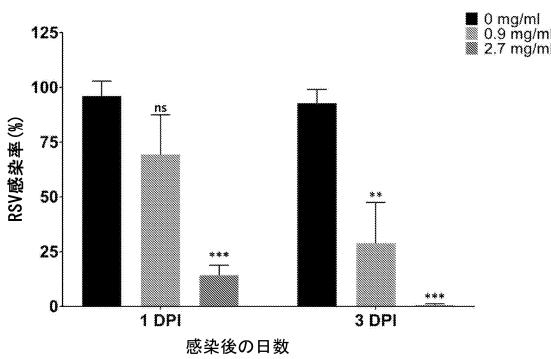


図 3

【図 4】

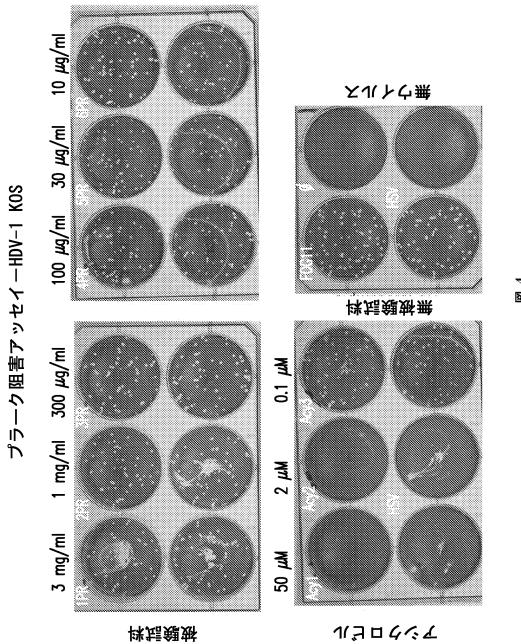


図 4

10

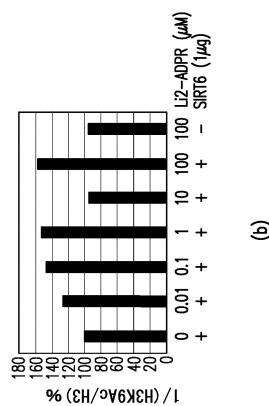
20

30

40

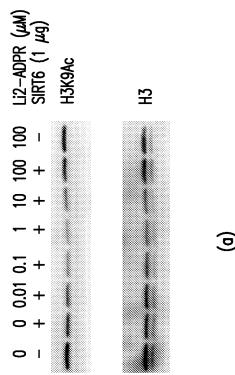
50

【図 5】



(b)

図 5



(a)

図 5

【図 6】

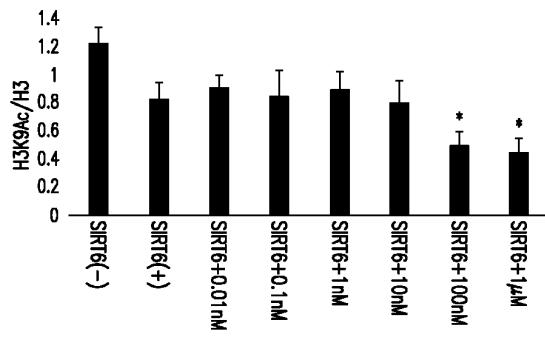


Figure 6

10

20

30

【図 7】

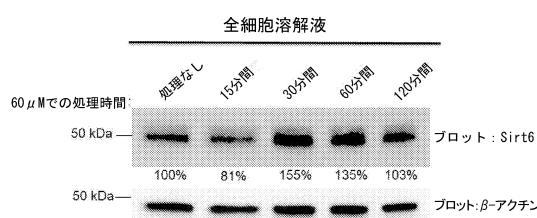


図 7

【図 8】

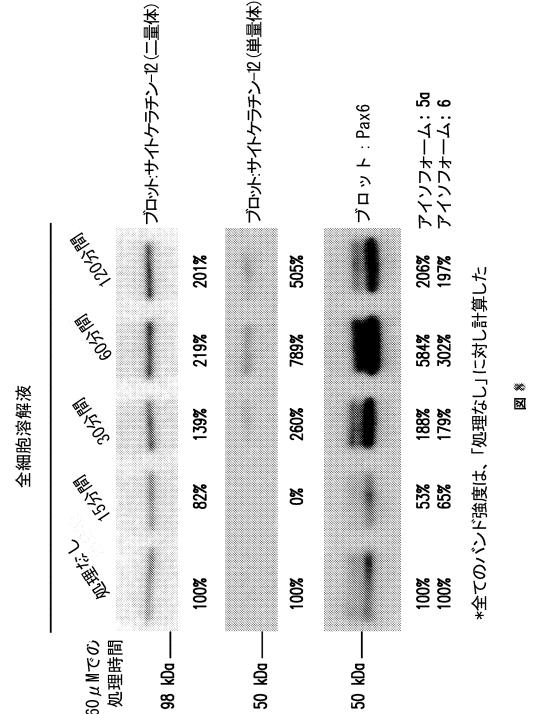
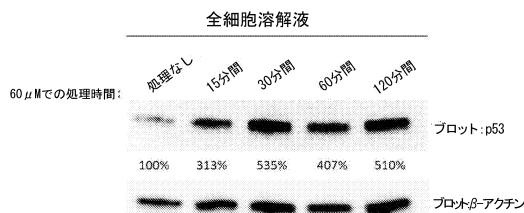


図 8

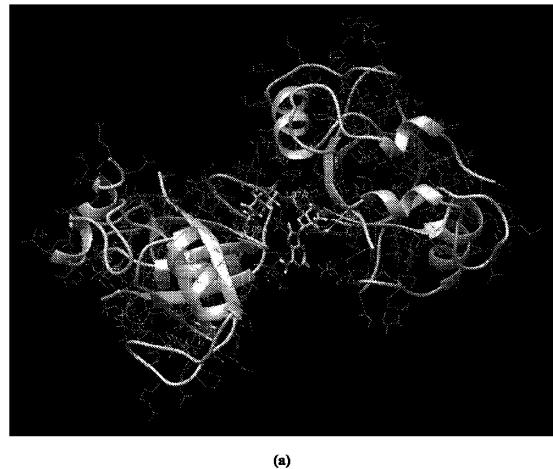
40

50

【図 9】



【図 10 - 1】

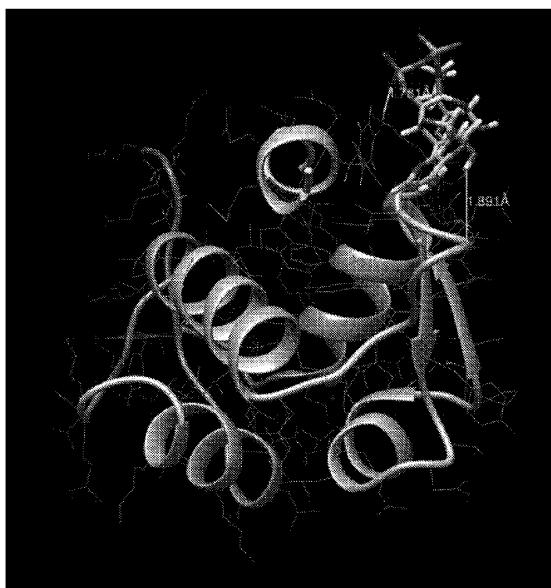


10

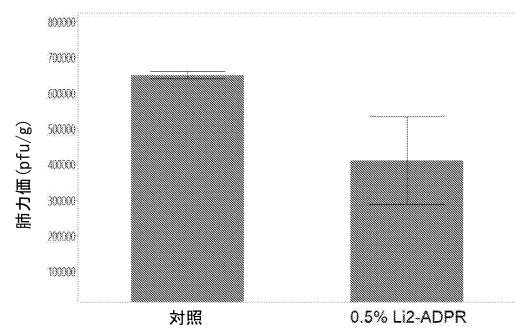
図 9

20

【図 10 - 2】



【図 11 a】



30

(a)

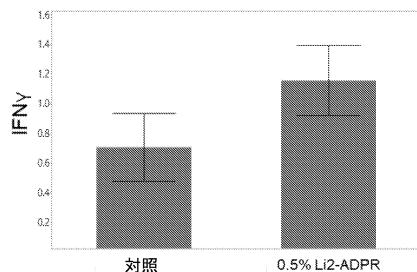
40

Figure 10 (continued)

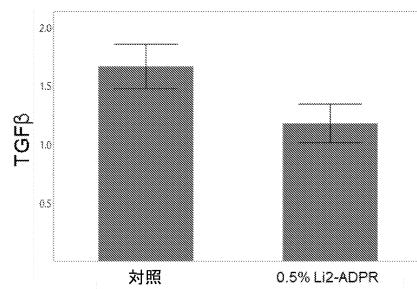
図 11

50

【図 1 1 b - c】



(b)



(c)

【図 1 2】

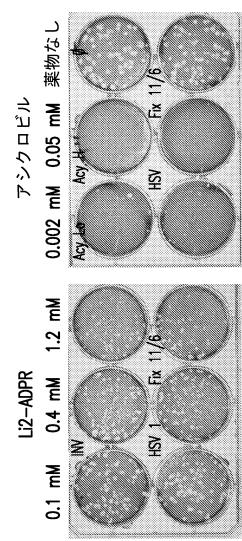


図 12

10

図 11(続き)

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F	I
A 6 1 P	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/04	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 K	9/72	(2006.01)
A 6 1 K	9/12	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	9/70	(2006.01)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(56)参考文献

国際公開第2017/143113 (WO, A1)

特開2005-089450 (JP, A)

特開平04-273826 (JP, A)

Immunology, 2017年12月18日, Vol.154, pp.122-131

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31 / 7076

Capulus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)

JSTPlus / MEDPlus / JST7580 (JDreamIII)