(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-538984
(P2023-538984A)
(43)公表日　令和5年9月13日(2023.9.13)

| (51)国際特許分類 | | FI | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ* | *31/198 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/198 | ４Ｃ０７６ |
| *Ａ６１Ｐ* | *1/16 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 1/16 | ４Ｃ０８４ |
| *Ａ６１Ｐ* | *7/00 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 7/00 | ４Ｃ２０６ |
| *Ａ６１Ｐ* | *7/02 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 7/02 | |
| *Ａ６１Ｐ* | *9/00 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 9/00 | |

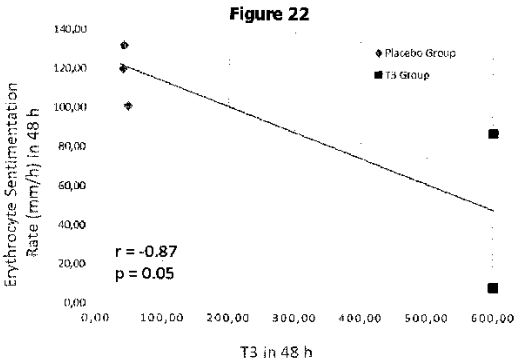
審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全31頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-563957(P2022-563957)
(86)(22)出願日　令和3年4月15日(2021.4.15)
(85)翻訳文提出日　令和4年12月19日(2022.12.19)
(86)国際出願番号　PCT/GR2021/000019
(87)国際公開番号　WO2021/214497
(87)国際公開日　令和3年10月28日(2021.10.28)
(31)優先権主張番号　20200100200
(32)優先日　令和2年4月21日(2020.4.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
ギリシャ(GR)
(31)優先権主張番号　20200100695
(32)優先日　令和2年11月23日(2020.11.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
ギリシャ(GR)
(31)優先権主張番号　20210100216
最終頁に続く

(71)出願人　521258429
ユニファーマ クレオン ツェティス ファーマスーティカル ラボラトリーズ エス エー
ギリシャ共和国、１４５６４ キフィシア アティキス １４番 ケーエルエム ナショナルロード １
(71)出願人　520386992
ツェティ，ユリア
ギリシャ共和国、１４５ ６１ キフィシア アティキス パブロー メラ ストリート １３
(74)代理人　100102532
弁理士　好宮 幹夫
(74)代理人　100194881
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　組織低酸素症及び敗血症の治療に使用するためのＬ－トリヨードチロニン（Ｔ３）を含む医薬組成物

(57)【要約】
本発明は、敗血症、コロナウイルス感染症、癌、重度の外傷、及び／又は心臓及び／又は他の臓器移植の患者における、長期にわたる低酸素症と微小血管機能障害による、炎症反応及び一臓器又は多臓器不全（腎臓、肝臓、脳、肺、心臓、胃腸系、造血系、及び／又は凝固系を含む）の治療に使用するための、Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩を含む組成物に関する。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
敗血症患者における炎症反応又は一臓器もしくは多臓器不全の治療に使用するための、Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、前記組成物は、体重１ｋｇ当たり５～９μｇの範囲のＬ－トリヨードチロニンを、より好ましくは体重１ｋｇ当たり６～８μｇのＬ－トリヨードチロニンを、最も好ましくは体重１ｋｇ当たり７μｇのＬ－トリヨードチロニンを、投与されるものであることを特徴とする医薬組成物。
【請求項２】
腎臓、肝臓、脳、肺、心臓、胃腸系、造血系又は凝固系の治療における、請求項１に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項３】
敗血症、コロナウイルス感染、重傷、癌及び／又は体外臓器保護によって引き起こされた組織低酸素症及び微小血管機能障害の被験者における、請求項１又は請求項２に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項４】
少なくとも３０分、又は少なくとも３時間、又は少なくとも４、６、１２、１８、又は２４時間の敗血症による長期低酸素症の治療における、請求項３に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項５】
三尖弁輪の収縮期変動（ＴＡＰＳＥ）が、１６ｍｍと３０ｍｍの間、好ましくは２０ｍｍと２５ｍｍの間である、右心室収縮機能の治療における、請求項４に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項６】
中心静脈圧の値が１から１０ｍｍＨｇの間、好ましくは３．７から７．４ｍｍＨｇの間で測定される、右心室収縮機能の治療における、請求項４又は請求項５に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項７】
赤血球沈降速度が４８時間にわたって５０％減少し、好ましくは最初の１時間以内に３０ｍｍ未満で測定される、炎症反応及び凝固系機能障害の治療における、請求項４に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項８】
Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩は、注射用溶液として、又は再構成用の凍結乾燥粉末として処方される、請求項１から請求項７のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項９】
Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩は、２～２０μｇ／ｍＬ、好ましくは５～１５μｇ／ｍＬ、最も好ましくは１０μｇ／ｍＬの濃度の注射用溶液の形態である、請求項８に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項１０】
Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩は、０．０８から０．２０μｇ／ｋｇ／ｈ、好ましくは０．１２から０．１６μｇ／ｋｇ／ｈ、最も好ましくは０．１４μｇ／ｋｇ／ｈの速度で、４８時間持続注入により投与される、請求項９に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項１１】
Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩は、０．６μｇ／ｋｇから１．０μｇ／ｋｇ体重、より好ましくは０．７μｇ／ｋｇから０．９μｇ／ｋｇ体重、最も好ましくは０．８μｇ／ｋｇ体重の初期ボーラスとして、その後、０．１０から０．２０μｇ／ｋｇ／ｈ、好ましくは０．１０から０．１４μｇ／ｋｇ／ｈ、最も好ましくは０．１１２μｇ／ｋｇ／ｈのレートで持続注入して２４から７２時間、好ましくは４８時間投与

される、請求項９に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項１２】
７５Ｋｇの被験者は、合計で３７５μｇから６７５μｇのＴ３、好ましくは４５０μｇから６００μｇのＴ３、最も好ましくは合計で５２５μｇのＴ３を静脈内投与される、請求項９から請求項１１のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項１３】
薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項１から請求項１２のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項１４】
１つ又は複数のさらなる活性物質を含む、請求項１から請求項１３のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、敗血症、コロナウイルス感染症、癌、重度の外傷、及び／又は心臓及び／又は他の臓器移植の患者における、長期にわたる低酸素症と微小血管機能障害による、炎症反応及び一臓器又は多臓器不全（腎臓、肝臓、脳、肺、心臓、胃腸系、造血系、及び／又は凝固系を含む）の治療に使用するための、Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩を含む組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
微小血管機能障害は、いくつかの重大な臨床状態において細胞レベルで発生する組織低酸素症の一般的な原因であり、１つ又は複数の重要な臓器の機能障害及び機能不全をもたらす重大な意味を持つ（Dekker NAM, et al. Microvascular Alterations During Cardiac Surgery Using a Heparin or Phosphorylcholine-Coated Circuit. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2020, 34 (4): 912-919）。臓器損傷を引き起こすことが多い、低酸素症の長期化は、正常な臓器血流にもかかわらず、酸素供給と組織需要との間の全身的又は局所的なミスマッチが原因で発生する。この反応は、心拍出量と血液酸素化の両方が正常レベルに回復した場合でも発生することがしばしばある（大循環と微小循環の解離）。
【０００３】
血中乳酸濃度の上昇によって記録されるように、長期にわたる微小血管機能障害と組織低酸素症は、敗血症患者の多臓器不全（腎臓、肝臓、及び心臓の損傷）につながり、これらの患者の死亡率の増加と関連している（Sakr Y, et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. Crit. Care Med. 2004, 32 (9): 1825-31）。低酸素症による高レベルの乳酸は、心臓手術後などの他の重篤な状態にある患者の転帰不良（Maillet JM et al. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. Chest 2003, 123: 1361-6）及び複数の外傷後の損傷（Abramson D et al. Lactate clearance and survival following injury. J. Trauma. 1993, 35: 584-8)とも関連している。
【０００４】
組織低酸素症は、癌細胞の発生においても重要な役割を果たす。低酸素症は、細胞の生存と腫瘍の増殖を促進する。低酸素症の役割は２要素があり、すなわち、急速に増殖する腫瘍に酸素と栄養素を供給するために血管新生を促進すると同時に、がん細胞の生存と増殖を促進する。しかしながら、このような血管新生による血管は、多くの場合、異常で未熟であり、頻繁に体液の血管外遊出を示し、結果として浮腫が生じ、結局は低酸素状態が維持され、そのため、低酸素症と腫瘍増殖の間に悪循環が生じる（Muz et al. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. Hypoxia 2015, 3: 83-92）。これらの発見は、低酸素症に対

処する新しい治療法が、腫瘍の成長と癌細胞の転移を標的とするこの悪循環を断ち切る可能性があることを示唆している。

【０００５】

冠動脈バイパス移植などの心臓手術は、手術後７２時間持続する微小血管灌流障害を伴うことがしばしばある。この微小血管機能障害は、組織低酸素症を引き起こし、術後の心不全の発症に重要な役割を果たし、長期の入院につながる可能性がある。バイパス手術の開始は、毛細血管密度の急激な減少による微小血管灌流の即時の減少にも関連しており、これは、主に全身性炎症反応と内皮機能障害をもたらす血液透析によって引き起こされる。さらに、バイパスは内皮の活性化を促進するため、血管透過性と漏出の増加につながり、浮腫の形成、組織の腫れ、及び低酸素症のさらなる悪化につながる（Dekker NAM, et al. Postoperative microcirculatory perfusion and endothelial glycocalyx shedding following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Anesthesia 2019, 74:609-618）。心臓手術中の微小血管機能障害と組織低酸素症の予防と治療を目的とした新しい治療法は、患者の転帰を改善する上で重要になる可能性がある。

【０００６】

心臓移植の場合など、生命維持に必要な臓器の体外維持が必要な場合には、微小血管機能障害及び組織低酸素症の発生とそれに続く長期的な組織損傷も重要な役割を果たす。一般に、移植症例における心臓の保存は、低温保存液を使用する代わりに、特別な栄養液による温灌流によって達成できる。心臓温灌流は、新しく有望なアプローチであるが、それは、冠動脈灌流が正常に維持されているにもかかわらず長期の微小血管機能障害と組織低酸素症を引き起こすこと、及び、左心室の拡張期及び収縮期の機能障害を引き起こすことがしばしばある。最近の技術的進歩は、グラフト及びインプラント手術並びに心臓手術における心筋虚血の必要性を減少させることにより、生体外での継続的な温血灌流の効果を大幅に改善した。この先駆的な技術を使用した臨床試験では、その安全性と有効性が示されているが、微小血管機能障害、組織の低酸素症、及びその結果としての長期的な組織損傷の発生により、依然として大きな制約を受けている。

【０００７】

敗血症は、感染に対する体の極端な反応と言える複雑な疾患であり、多くの場合、急性の多臓器不全と高い死亡率に関連している。敗血症は、世界で年間２８０万人を超える死亡を引き起こし、医療システムの総入院コストの５～６％を占めている。２０１７年の世界保健機関及び世界保健サミットは、敗血症を世界的な健康上の優先事項として設定し、その予防、診断、治療を改善するための一連の提案と対策を採用した。

【０００８】

ガイドラインに従い、敗血症の治療は診断後できるだけ早く開始する必要がある。最初の１時間以内に、適切な抗生物質を投与し、同時に関連する血液培養サンプルを採取する必要がある。血行動態の安定化は、晶質溶液の投与と、必要に応じて強心・血管作用薬（ノルアドレナリン、ドーパミン、アドレナリン）の使用により、最初の１時間以内に達成する必要がある。しかしながら、大循環の安定化と血液中の酸素の回復にもかかわらず、敗血症は、細胞レベルでの微小血管障害と低酸素による多臓器不全を引き起こすことがしばしばある。大循環の回復にもかかわらず乳酸が蓄積することは、死亡率との関連性が高く、予後を大きく左右する。乳酸値は、細胞レベルの組織虚血と微小循環損傷の両方の重要な指標となる。コルチコステロイドは、敗血症に伴う不適応な炎症反応を阻害する可能性があるが、最近のデータは、生存率に大きな影響を及ぼさないことを示している。したがって、ヒドロコルチゾンは、敗血症による血行動態の不安定性が輸液や血管作用薬で適切に治療できない場合にのみ推奨される。

【０００９】

敗血症は、臓器に二次的な損傷を引き起こす可能性もある。具体的には、敗血症患者の４０－５０％が腎不全、３５％が肝不全、６－９％が二次性呼吸不全、３４％が二次性白血球減少症及び免疫抑制を呈し、心臓、脳、胃腸の二次障害の割合はさまざまである。血

栓症の増加の原因となる凝固系の二次的損傷も報告されている。

【００１０】

敗血症は、細菌性（例えば、肺炎球菌、髄膜炎菌、黄色ブドウ球菌、ヘモフィルス、緑膿菌など）、ウイルス性（例えば、インフルエンザ、エボラ、コクサッキー、SARS-Cov-2など）寄生虫（例えば、住血吸虫、アメーバなど）、真菌（例えば、アスペルギルス、クリプトコッカス、ヒストプラズマなど）などのさまざまな感染症によって引き起こされる可能性がある（O’Brien J.M. et al. Sepsis. Am. J. Med. 2007, 120:1012-1022）。呼吸器系及び腹腔内感染は、泌尿器系、中枢神経系、及び軟部組織又は骨に続く、最も一般的な関連部位である。場合によっては、感染が単に血液中に見つかることもあれば、怪我や火傷を関係することもある（Klouwenberg, PK. Classification of sepsis, severe sepsis and septic shock: the impact of minor variations in data capture and definition of SIRS criteria. Intensive Care Med 2012, 38:811-819）。

【００１１】

敗血症による細胞損傷及び臓器機能障害に関与するメカニズムは完全には解明されておらず、科学研究の活発な分野であり続けている。組織虚血は、全身的又は局所的な酸素輸送と組織要求のバランスの乱れが原因で発生する。したがって、敗血症による多臓器不全の主な理由は、臓器の灌流と酸素化の低下と、安定した全身血行動態の明らかな回復後でも細胞レベルでの低酸素症につながる微小血管機能障害である。

【００１２】

正常又は高い心拍出量を達成することによって、敗血症患者の循環を積極的に回復させた後でも、細胞レベルでの組織灌流には大きな問題が残っていることに言及することが重要である。これは、敗血症による組織の低酸素症が本質的に微小循環の問題であることを示している。実際、微小血管の灌流は敗血症の予後と強く関連している。

【００１３】

いくつかの研究は、患者の回復後最初の数時間で血液中の乳酸クリアランスが不十分であるとして記録される組織低酸素症が、多臓器不全及び死亡率の増加と関連していることを示している（Nguyen, HB et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. J. Inflam. 2010, 7:6）。別の研究では、最初の６時間での乳酸値の改善と、その結果としての７２時間での血中バイオマーカーの改善、及び多臓器不全の改善との間に強い相関があることが示されている。乳酸クリアランスは、微小循環の改善と強く関連していることに留意する必要がある。これらの知見は、組織低酸素症が、多臓器不全における敗血症の病態生理学的メカニズムにおいて重要な役割を果たす主要な因子であり、末期の現象ではないことを示唆している。興味深いことに、重度の敗血症における組織低酸素症は、アポトーシスの増加とも関連している。特に、アポトーシス経路の重要な指標であるカスパーゼ－３は、乳酸クリアランスが増加した患者と比較して、乳酸クリアランスが減少した敗血症患者で７２時間後にはるかに高いことがわかっている。さらに、組織低酸素症は重度の敗血症における前血栓状態の前兆であると考えられ、従って、組織低酸素症に対する何らかの治療は凝固性亢進を逆転させる可能性がある。

【００１４】

さらに、敗血症は身体を強いストレス下に置き、甲状腺ホルモン代謝の変化により、重症度の低い症例では血清Ｔ３値が低下しＴ４値は正常、最も重症の症例では血清Ｔ３値、Ｔ４値ともに低下するなど、重大な生理学的結果をもたらす神経－ホルモン反応を引き起こす。この反応は、非甲状腺疾患症候群（ＮＴＩＳ）として知られており、敗血症患者の生存にとって重要な予後因子であると思われる。この制御低下は、敗血症や心筋梗塞などの重症急性病態で知られており、敗血症では高い死亡率に関連している（Padhi, R. et al. Prognostic significance of nonthyroidal disease syndrome in critically ill adult patients with sepsis. Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci. 2018, 8:165-

１７２）。さらに、生物学的に活性なＴ３の合成を制御するデイオジナーゼ２（ＤＩＯ２）の発現量が低下するように遺伝子操作した実験動物は、敗血症の実験モデルで呼吸不全のレベルが上昇することが示された（Ma, Shwu-Fan et al. Type 2 Deiodinase and Host Responses of Sepsis and Acute Lung Injury Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2011, 45 (6):1203-1211.）。ラットの敗血症モデルにおいて、Ｔ３投与は肺機能及びサーファクタント合成を維持し、サイトカインストームを軽減し、生存率を改善することが明らかになった（Yokoe, T. et al. Triiodothyronine (T3) ameliorates the cytokine storm in rats with sepsis. Crit. Care 2000, 4:59）。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１５】

これまでのところ、敗血症やその他の病的状態による多臓器損傷を抑えることを目標とした、微小血管機能障害や組織低酸素症に対する有効な治療法はない。

【００１６】

特に、敗血症やその他の病的状態、特にコロナウイルス感染による敗血症において、炎症反応の調節や心血管系及び凝固系の機能障害の改善をもたらす微小血管障害及び組織低酸素症に対する有効な治療法はない。

【００１７】

Ｌ－トリヨードチロニン（Ｔ３）は、心拍出量を増加させ、血行動態をサポートすることにより、重症患者向けの薬剤としてすでにテストされている。しかし、Ｔ３が酸素消費量を増加させ低酸素症の悪化につながる可能性があるという広く確立された考えのため、Ｔ３の使用は甲状腺機能低下症の治療にのみ限定されている。この場合でも、レボチロキシンの次の第二の選択肢として慎重に使用される（Kaptein, EM et al. Thyroid hormone therapy for postoperative nonthyroidal diseases: a systematic review and synthesis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010, 95:4526-4534）。さらに、Ｌ－トリヨードチロニン溶液の製品特性概要（Summary of Product Characteristics、ＳｍＰＣ）には、Ｔ３は心血管障害又は狭心症の患者には禁忌であり、冠状動脈性心臓病の患者には極めて慎重に使用することができると記載されていることに留意する必要がある（www.medicines.org.uk/emc/product/2805/smpc#gref）。

【００１８】

なお、指標となる事象発生後の高用量ＴＨの早期投与（急性治療）の潜在的な効果は、分離されたラット心臓標本を使用した虚血再灌流の実験モデルですでに研究されている。したがって、再灌流後に高用量で投与されたT3は、アポトーシスを抑制しながら虚血後の機能回復を改善する［Pantos C, et al. Thyroid hormone improves postischaemic recovery of function while limiting apoptosis: a new therapeutic approach to support hemodynamics in the setting of ischaemia-reperfusion? Basic Res. Cardiol. (2009) 104, 69-77; doi:10.1007/s00395-008-0758-4］。この研究では、３０分間のゼロフロー灌流（急性虚血をシミュレート）及びＴ３（４０μｇ／Ｌ）の有無による６０分間の再灌流のランゲンドルフ灌流ラット心臓モデルにおける再灌流損傷に対するＴ３の影響を調査した。さらに、細胞内キナーゼのリン酸化レベルを、５、１５、及び６０分の再灌流の時間間隔で測定した。Ｔ３が心機能の虚血後の回復を著しく改善すると同時に、再灌流の最初の数分間の急性ｐ３８　ＭＡＰＫ活性化が大幅に低下したことが示された。特に、ｐｈｏｓｐｈｏ－ｐ３８　ＭＡＰＫレベルは、対応する対照ラットと比較して、５分後にＴ３処置ラットにおいて２．３倍低く、１５分後に２．１倍低くＰ＜０．０５であることが見出された。これは、虚血再灌流の臨床環境における血行動態をサポートするのに適した抗アポトーシス作用を有する正の強心薬のパラダイムを構成し得る。

【００１９】

さらに、文献ＷＯ２０２０／１４４０７３は、一次経皮的冠動脈インターベンション（Primary Percutaneous Coronary Intervention、ＰＰＣＩ）を受けている前方又

は前側方のＳＴ上昇型心筋梗塞（ＳＴＥＭＩ）の患者において、再灌流直後に開始して４８時間継続した静脈内高用量Ｔ３治療の効果を報告している。この研究では、左心室（ＬＶ）の容積と形状の変化を評価することにより、梗塞サイズと心臓リモデリングに対するＴ３治療の潜在的な影響も探査する。

【００２０】

驚くべきことに、我々は、Ｔ３を大量に投与することで、甲状腺置換療法を考慮した上で、腎臓、肝臓、心臓、肺、脳、消化管、造血器、凝固系などを含むさまざまな臓器の微小血管機能障害によって引き起こされる組織低酸素症を抑制し、乳酸値を低下させることを見出した。これは、酸素消費量の増加により、甲状腺ホルモンが低酸素症に有害であるという一般的な考えとは対照的である。

【００２１】

本発明では、我々は、甲状腺ホルモンの活性型であるＬ－トリヨードチロニン（Ｔ３）が、高用量において、重要な臓器及び系（特に心血管系、免疫系、凝固系に関する）の様々な重大な病態で、特にコロナウイルス感染によって引き起こされた場合に、発生する微小血管機能障害に関連する組織低酸素症を治療できることを示す強力かつ前例のない証拠を提供する。

【００２２】

参照により本明細書に組み込まれる、優先権文書ＧＲ２０２００１００２００は、コロナウイルスの重症患者への高用量Ｔ３の投与が、低酸素組織の損傷を軽減し、患者の重要臓器の正常な機能を維持するための効果的な治療法であることを示している。

【００２３】

参照により本明細書に組み込まれる優先権文書ＧＲ２０２００１００６９５は、Ｌ－トリヨードチロニンを含む医薬組成物の高用量の投与が、敗血症、コロナウイルス感染症、癌、重傷、又は重要臓器の移植による組織低酸素症及び微小血管機能障害を有する患者における一臓器又は多臓器不全の治療に有益であることを示している。

【００２４】

参照により本明細書に組み込まれる優先権文書ＧＲ２０２１０１００２１６は、Ｌ－トリヨードチロニンを含む医薬組成物の高用量の投与が、特に長期にわたる低酸素症及び敗血症による微小血管機能障害による炎症反応及び心血管不全の治療に有効であることを示している。

【課題を解決するための手段】

【００２５】

本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、敗血症患者における１つ又は複数の重要器官の機能障害を効果的に治療する、という驚くべき観察に基づくものである。本発明は、特に、Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関し、これは、合計して体重１Ｋｇ当たり５μｇ～体重１Ｋｇ当たり９μｇ、好ましくは、体重１Ｋｇ当たり６μｇ～体重１Ｋｇ当たり８μｇ、最も好ましくは体重１Ｋｇ当たり７μｇを、２４～７２時間の初期期間、好ましくは４８時間投与される。

【００２６】

本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、１つ又は複数の臓器の癌を効果的に治療する、という驚くべき観察に基づくものである。

【００２７】

本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、開放性損傷の又は内部損傷を負った患者の１つ又は複数の重要臓器の機能障害を効果的に治療する、という驚くべき観察に基づくものである。

【００２８】

本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、心臓及び／又は他の臓器移植後の患者の１つ又は複数の重要臓器

の機能障害を効果的に治療する、という驚くべき観察に基づくものである。
【００２９】
本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、敗血症による微小血管機能障害及び組織低酸素症を効果的に治療する、という驚くべき観察に基づくものである。
【００３０】
本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、微小血管機能障害による組織低酸素症によって引き起こされる腎不全を効果的に治療する、という驚くべき観察に基づくものである。
【００３１】
本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、微小血管機能障害による組織低酸素症によって引き起こされる肝不全を効果的に治療する、という驚くべき観察に基づくものである。
【００３２】
本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、微小血管機能障害による組織低酸素症によって引き起こされる脳損傷を効果的に治療する、という驚くべき観察に基づくものである。
【００３３】
本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、微小血管機能障害による組織低酸素症によって引き起こされる造血系不全を効果的に治療する、という驚くべき観察に基づくものである。
【００３４】
本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、微小血管機能障害による組織低酸素症によって引き起こされる胃腸障害を効果的に治療する、という驚くべき観察に基づくものである。
【００３５】
本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、微小血管機能障害による組織低酸素症によって引き起こされる呼吸器系障害を効果的に治療する、という驚くべき観察に基づくものである。
【００３６】
本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、微小血管機能障害による組織低酸素症によって引き起こされる心不全を効果的に治療する、という驚くべき観察に基づくものである。
【００３７】
本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、移植や心臓手術のようにストレスにさらされた心臓の微小血管機能障害による組織低酸素症の治療に有効である、という驚くべき観察に基づくものである。
【００３８】
本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、生体外での長期的な心臓や他の臓器の灌流によって引き起こされる微小血管機能障害や組織低酸素症を効果的に治療する、という驚くべき観察に基づくものである。これにより、体外臓器の長期保存が可能になり、移植中の重大な組織損傷を防ぎ、さらに、そうでなければ移植に適さないかもしれない心臓移植の蘇生を可能にする。このことは、移植の全体的な利用可能性にも有益である。
【００３９】
本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、これは、心臓手術中の患者だけでなく、連続温灌流装置での心臓移植の体外長期維持にも有益であり、それにより、微小血管機能障害や心筋組織の低酸素症を回避することができる、という驚くべき観察に基づくものである。

【００４０】
本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、敗血症及び／又はコロナウイルス感染症の重症患者における炎症反応及び多臓器不全を効果的に治療する、という驚くべき観察に基づくものである。
【００４１】
本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、敗血症及び／又はコロナウイルス感染症の重症患者における左右の心室機能の悪化を効果的に治療する、という驚くべき観察に基づくものである。
【００４２】
本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、敗血症及び／又はコロナウイルス感染症の重症患者における右心室収縮機能を改善する、という驚くべき観察に基づくものである。
【００４３】
本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、コロナウイルス感染による単一又は多臓器不全と診断された重症患者において、心肺機能補助からの離脱を容易にする、という驚くべき観察に基づくものである。離脱の成功とは、抜管後の換気補助（機械的補助）又は体外式膜酸素化（ＥＣＭＯ）による補助を４８時間必要としないことと定義される。
【００４４】
本発明はさらに、コロナウイルス病と診断された患者へのＴ３の高用量レジメンの投与と、クロロキン及び／又はコルヒチン及び／又はレムデシビル及び／又はラリメチニブ及び／又はロスマピモドの中から選択される他の活性剤を含む並行治療との組み合わせに関するものである。
【００４５】
これまでのところ、長期にわたる継続的な低酸素状態、すなわち３０分以上、好ましくは３時間以上から数日間、例えば、離脱が成功するか、又は経過観察の終了まで、最大で３０日間の期間の単一臓器又は多臓器の損傷の治療を示唆する先行技術はない。
【００４６】
さらに、コロナウイルス感染によって引き起こされた単一又は多臓器不全を患っている集中治療室の患者に対する高用量Ｔ３治療を示唆する先行技術の考え方は一つもない。
【００４７】
同様に、先行技術には、ＣＯＶＩＤ－１９によって引き起こされた単一又は多臓器不全を患っている集中治療室の患者の高用量Ｔ３治療を示唆する文献はない。
【００４８】
予想外に、コロナウイルス感染症の重症患者への高用量のＴ３投与は、低酸素組織損傷を軽減し、臓器の機能を維持する効果的な治療法であることが判明した。
【００４９】
全体として、本発明は、長期にわたる低酸素臓器灌流条件下での高用量でのＴ３投与が臓器機能を維持するという驚くべき知見に関する。
【００５０】
本発明の別の目的は、コロナウイルス感染症の重症患者における過度の炎症を軽減する高用量のＬ－トリヨードチロニン治療である。
【００５１】
本発明の別の目的は、コロナウイルス感染の重症患者におけるウイルスの侵入及び複製によるウイルス誘発性組織損傷を減少させる高用量のＬ－トリヨードチロニン治療である。
【００５２】
本発明の一つの目的は、コロナウイルス感染症の重症患者における心肺機能の補助からのより早期の離脱を促進するための高用量のＬ－トリヨードチロニン治療である。
【００５３】

本発明の一つの目的は、コロナウイルス感染症の重症患者において、Ｌ－トリヨードチロニンの高用量投与により死亡率を低下させることである。

【００５４】

本発明は、特に、コロナウイルスに起因し、機械的呼吸補助又は体外式膜酸素投与（ＥＣＭＯ）を必要とする重症患者に投与されるＬ－トリヨードチロニンを含む薬剤に関する。

【００５５】

例えば、具体的な実施形態は心臓であり、高用量のＴ３投与が拡張期及び微小血管の機能障害を予防し、収縮力を向上させる。さらに、これらの効果は、抗アポトーシス作用と損傷から組織を保護することに関連する長期間のｐ３８　ＭＡＰＫ活性化の阻害に関連している。

【発明を実施するための形態】

【００５６】

本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、敗血症及び／又はコロナウイルス感染の重症患者の右心室収縮機能を改善し、三尖弁輪の収縮期変動（Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion、ＴＡＰＳＥ）のパラメータが、好ましくは１６ｍｍから３０ｍｍの間、より好ましくは２０ｍｍから２５ｍｍの間となるようにする、という驚くべき観察に基づくものである。ＴＡＰＳＥは、三尖弁環状面からの心エコー図によって容易に測定され、縦軸に沿って右心室機能を評価する。ＴＡＰＳＥは右心室の一般的な機能とよく相関する（Rudski LG et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2010, 23: 685-713）。

【００５７】

本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、敗血症及び／又はコロナウイルス感染の重症患者の右心室収縮機能を改善し、中心静脈圧の値が、好ましくは１から１０ｍｍＨｇの間、最も好ましくは３．７から７．４ｍｍＨｇの間で測定されるようにする、という驚くべき観察に基づくものである。中心静脈圧は心臓の右心房の圧力を反映しており、敗血症患者における体液の状態と組み合わせて右心室機能の有効な指標と考えられている（Reems, M.M. et al. Central venous pressure: principles, measurement, and interpretation. Compend. Contin. Educ. Vet. 2012, 34(1):E1）。

【００５８】

本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、敗血症及び／又はコロナウイルス感染の重症患者において、炎症及び凝固系障害を改善し、国際血液学標準化委員会によって記述された基準法（ICSH recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate. J. Clin. Pathol. 1993, 46 (3): 198-203）で算出される、赤血球沈降速度が４８時間の期間で５０％減少し、最初の１時間以内に好ましくは３０ｍｍ未満と測定されるようにする、という驚くべき観察に基づくものである。赤血球沈降速度は、赤血球が重力によって細長いバイアルの底に沈む速度を測定する簡単な血液検査である。これは、赤血球が１時間以内に移動した距離（ｍｍで）を測定することによって計算される。これは炎症の一般的な指標であり、凝固系の障害によって直接影響を受ける（Harisson, M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. Aust. Prescr. 2015, 38 (3): 93-4）。

【００５９】

赤血球沈降速度の低下は、微小循環の機能にも関連している。微小血管内の血流は、流速が遅いため、粘性せん断力に依存する。したがって、赤血球間の引力（赤血球沈降速度

で表される）が微小血管の流れによって生じるせん断力よりも大きい場合、組織の灌流自体を維持できず、毛細血管の損失につながる。したがって、赤血球沈降速度増加の減少は、血液粘度の改善と微小血管の流れの改善を示す（Cho YI, et al. Hemorheology and microvascular disorders. Korean Circ J. 2011 Jun;41(6):287-95.）。

【００６０】

本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、コロナウイルス感染症の重症患者において、血管内凝固障害及び血栓症を診断する指標となるｄ－ダイマーレベルを上昇させず、低下させる、という驚くべき観察に基づくものである。

【００６１】

本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、組織低酸素症及び敗血症の重症患者の死亡率を低下させる、という驚くべき観察に基づくものである。

【００６２】

本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、組織低酸素症及び敗血症の重症患者において心肺機能の補助からのより迅速な離脱を促進する。

【００６３】

本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、組織低酸素症及び敗血症による重症患者の集中治療室からの早期退室を促進する、という驚くべき観察に基づくものである。

【００６４】

本発明は、本発明で考慮される投薬レジメン（甲状腺置換療法のいかなる考慮よりも高用量のＴ３）の投与が、組織低酸素症及び敗血症による重症患者の早期退院を促進する、という驚くべき観察に基づくものである。

【００６５】

本発明は、敗血症、コロナウイルス感染症、癌、重度の外傷、及び／又は心臓及び／又は他の臓器移植の患者における、長期にわたる組織低酸素症と微小血管機能障害による、炎症反応及び一臓器又は多臓器不全（腎臓、肝臓、脳、肺、心臓、胃腸系、造血系、及び／又は凝固系を含む）の治療に使用するための、Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩を含む組成物に関する。

【００６６】

本発明は、特に、Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、一般的に使用される投与経路のいずれかに従って投与され、例えば、経口、非経口、筋肉内、静脈内、直腸、吸入により投与され、最も好ましくは静脈内に投与されるものに関する。

【００６７】

本発明は、特に、Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、即時投与用の注射可能な溶液として、又は、使用直前に再構成するための凍結乾燥粉末として処方されるものに関する。

【００６８】

本発明は、特に、Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、２～２０μｇＴ３／ｍＬ、好ましくは５～１５μｇＴ３／ｍＬ、より好ましくは７～１２μｇＴ３／ｍＬ、最も好ましくは１０μｇＴ３／ｍＬの範囲の濃度の溶液として静脈内投与されるものに関する。

【００６９】

より好ましい実施形態では、Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、総容量１５ｍＬ中に１５０μｇのＴ３が含まれるバイアル内の１０μｇ／ｍＬの注射用Ｔ３溶液の形態である。

【００７０】

本発明は、特に、Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、活性物質と、糖、ｐＨ調整剤及び溶媒の中で薬学的に許容される賦形剤とを含むものに関する。

【００７１】

より好ましい実施形態では、Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、リオチロニンナトリウム、デキストラン、水酸化ナトリウム１Ｎ溶液及び注射用水を含む。

【００７２】

より好ましい実施形態では、Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、使用直前に注射用水又は０．９％塩化ナトリウム溶液で再構成するための凍結乾燥粉末の形態である。

【００７３】

本発明は、特に、Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、甲状腺機能が十分でない患者（例えば、甲状腺機能低下症又は粘液水腫の患者）の通常の治療よりもはるかに高い用量で投与されるものに関する。

【００７４】

本発明は、特に、Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、合計して体重１Ｋｇ当たり５μｇ～体重１Ｋｇ当たり９μｇ、好ましくは、体重１Ｋｇ当たり６μｇ～体重１Ｋｇ当たり８μｇ、最も好ましくは体重１Ｋｇ当たり７μｇを、２４から７２時間、最適には４８時間投与されるものに関する。理論にとらわれることなく、２４時間の時間がこの治療の有益な効果を達成するための最小時間枠と考えられるが、７２時間を超える時間は追加の有益な効果を提供しない。

【００７５】

本発明によれば、体重６０～８０Ｋｇの被験者は、合計で４２０μｇから５６０μｇのＴ３を静脈内投与されることができる。

【００７６】

より好ましい実施形態では、体重７５Ｋｇの被験者は、合計で３７５μｇから６７５μｇのＴ３、好ましくは合計で４５０μｇから６００μｇのＴ３、最も好ましくは合計で５２５μｇのＴ３を静脈内投与される。

【００７７】

本発明によれば、Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、０．０８から０．２０μｇ／ｋｇ／ｈ、好ましくは０．１２から０．１６μｇ／ｋｇ／ｈ、最も好ましくは０．１４μｇ／ｋｇ／ｈの速度で、４８時間持続注入により被験者に投与される。

【００７８】

本発明によれば、Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、被験者に、０．６μｇ／ｋｇから１．０μｇ／ｋｇ体重の範囲、好ましくは０．８μｇ／ｋｇ体重の初期ボーラスとして、その後、０．１から０．２μｇ／ｋｇ／ｈ、好ましくは０．１から０．１２μｇ／ｋｇ／ｈ、最も好ましくは０．１１２μｇ／ｋｇ／ｈのレートで持続注入して４８時間投与される。

【００７９】

本発明によれば、Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、迅速な作用発現と治療効果を得るために、最初から持続注入としてよりも、好ましくは、初期のボーラスとそれに続く持続注入として被験者に投与される。Ｔ３値を適時に高くすることができないと、この医薬組成物の好ましい効果が相殺されることがある。

【００８０】

本発明は、特に、Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、微小血管機能障害による組織低酸素症の治療に使用するための、短期低酸素症だけでなく、長期低酸素症、すなわち、少なくとも３０分、又は少なくとも３時間、又は少なくとも４、６、１２、１８若しくは２４時間の低酸素症の治療に使用するものに

関する。
【実施例】
【００８１】
本発明は、以下の例示的で非限定的な実施例によってさらに説明される。
【００８２】
［実施例１］　Ｔ３と長期にわたる低酸素症による損傷の防止
単離されたラットの心臓モデルを、生体内での組織低酸素症の非虚血状態をシミュレートするために使用した。この試験では、ラットの心臓を、正常体温下で電解質とグルコースを含む酸素化されたクレブス緩衝液のみで灌流したのみである。正常な灌流にもかかわらず、この臓器は、低酸素状態を作り出す赤血球とヘモグロビンが存在しないため、数時間かけて徐々に重大な機能障害を引き起こす。このように、４時間の低酸素灌流を長時間続けると、正常な心臓（対照群）は徐々に拡張機能障害を起こし、左心室拡張末期圧（ＬＶＥＤＰ）は２０ｍｍＨｇ以上に大幅に上回った（図１）。このようなＬＶＥＤＰの増加は、生体内では肺水腫を引き起こす可能性があることに留意する必要がある。さらに、対照の心臓では左心室発生圧（ＬＶＤＰ）が２５％低下していることから明らかなように、収縮力が低下していた（図２）。
【００８３】
興味深いことに、低酸素灌流の最初の３０分後に高用量（４０μｇ／Ｌ）のＬ－トリヨードチロニン（Ｔ３群）で治療すると、拡張機能障害が軽減され、ＬＶＥＤＰが正常値に維持され、４時間後に収縮力が改善された。さらに、低酸素灌流は、心臓の微小血管機能障害を引き起こし、これは、対照心臓における時間の経過に伴う冠血管の灌流圧の著しい増加としてモニターされた（図３）。しかし、トリヨードチロニンを投与すると、微小血管の機能障害が著しく抑制され、４時間後の灌流圧が低下した（図３）。最も重要なことは、細胞内キナーゼシグナル伝達活性化の分子分析により、プロアポトーシスｐ３８　ＭＡＰＫが４時間の長時間低酸素灌流後に著しく活性化され、Ｔ３投与によりこの活性化が３倍、ｐ＜０．０５で防止されたことが明らかになった（図４）。
【００８４】
特定のｐ３８　ＭＡＰＫ阻害剤が存在し、他の適応症については試験されているが、長期の低酸素性組織傷害については試験されていない。ラリメチニブは、ｐ３８　ＭＡＰＫの選択的な低分子阻害剤である。前臨床試験では、異種移植モデルにおける抗腫瘍活性が、単剤（非小細胞肺、多発性骨髄腫、乳房、神経膠芽腫、及び卵巣）として、及び他の化学療法剤との併用で、実証されている。［Vergote, I., et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1b/2 study of ralimetinib, a p38 MAPK inhibitor, plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer, Gynecologic Oncology, https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.11.006］。ロスマピモドは、マクロファージ、心筋、及び内皮細胞におけるｐ３８　ＭＡＰＫのもう１つの阻害剤候補であり、非ＳＴ上昇型心筋梗塞患者の心筋保護作用を示した［l. K. Newby et al. Losmapimod, a novel p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, in non-ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised phase 2 trial, Lancet (2014) 384, 1187-95］。
【００８５】
以上の結果は、図１～図４を参照すると、よりよく理解できる。
【００８６】
［実施例２］　Ｌ－トリヨードチロニンと心筋、腎臓、肝臓で発生する敗血症における組織低酸素症
【００８７】
心筋、腎臓、及び肝臓で発生する微小血管機能障害による組織低酸素症の治療における高用量のＴ３投与の効果を、１０～１２週齢の雄Ｃ５７ＢＬ／６Ｎマウスを使用した敗血症実験モデルで評価する。動物実験は、施行されているすべての必要な規制に従って実施

された。

【００８８】

組織低酸素症及び微小血管機能障害につながる敗血症時の臨床状態のシミュレーションは、最も広く使用されている盲腸結紮及び穿刺（ＣＬＰ）の臨床モデルに従って実現される。この実験モデルでは、セボフルラン麻酔下で回盲弁の遠位部（盲腸の全長の２５％）を結紮し、単一の２１Ｇ穿刺による穿孔が行われ、糞便内容物の腹膜への漏出を引き起こし、その後の多菌性菌血症と敗血症を引き起こす。盲腸の穿孔は、腹腔内への糞便物質の放出を可能にし、多菌感染によって誘発される悪化した免疫応答を生成する。このモデルでは、敗血症は炎症反応の全身活性化、微小血管機能障害、組織低酸素症、多臓器不全、及び血行動態障害を引き起こし、臨床診療と同様に死に至る。

【００８９】

これらの動物は、集中治療室（ＩＣＵ）の敗血症患者の場合と同様に、８時間ごとの皮下輸液投与、及びブプレノルフィン０．１ｍｇ／ｋｇ及びパラセタモール３００ｍｇ／ｋｇの投与によってサポートされている。すべての動物は、リポ多糖（ＬＰＳ）スコアシートとして知られる修正スコアスケールに基づいて臨床状態を注意深くモニターされる。

【００９０】

動物を２群に分ける：第１群はプラセボを投与し（プラセボ群）、第２群は手術直後に０．３μｇＴ３／ｇ体重の用量を腹腔内投与する（Ｔ３群）。実験動物からの用量をヒトにおける同等の用量に換算するためのガイドラインに基づき（Nair, AB and Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and humans. J Basic Clin Pharma 2016, 7: 27-31）、０．３μｇＴ３／ｇ体重の用量は、７μｇＴ３／Ｋｇ体重の静脈内投与にほぼ対応し、すなわち６０－８０Ｋｇの患者の場合４００から６００μｇＴ３に対応する。この用量は非常に高く、甲状腺機能低下症患者のＴ３治療を超えている。この試験は２つの別々の実験で行われる。最初の実験プロトコルでは、動物の臨床状態と７２時間後の死亡率を調べ、２番目の実験プロトコルでは、１８時間の安楽死後の細胞レベルでの組織低酸素症を調べる。

【００９１】

まず、敗血症患者の臨床診療でも一般的に使用される低酸素症の一般的な指標として、血液サンプル中の乳酸値を測定する（Ｓｉｇｍａ－ＡｌｄｒｉｃｈのＬ－乳酸アッセイキット、ＭＡＫ３２９を使用）。さらに、腎機能の指標として血液中のクレアチニン値を測定する（マウスクレアチニンキットＣａｔ．８０３５０、Ｃｒｙｓｔａｌ　Ｃｈｅｍを使用）。最後に、拡張末期及び収縮末期の容積、駆出率、及びシンプソン則に従って脈容量を評価するために、心エコー分析が行われる。セボフルラン（０．８％）による軽度の麻酔の後、動物を加熱したブランケットに置いた後、心エコー分析を実施した。その後、１４．０ＭＨｚプローブ（ｉ１３Ｌ）を装着したＶｉｖｉｄ７バージョンＰｒｏ超音波システム（ＧＥヘルスケア、ウィスコンシン州ウォーワトサ）を使用して、胸骨縦軸及び横軸に沿って心エコー画像を撮影した。

【００９２】

細胞レベルでの組織低酸素症は、Ｈｙｐｏｘｙｐｒｏｂｅ（登録商標）Ｐｌｕｓ　キットを使用したピモニダゾール投与の標準的な方法に基づいて、４％パラホルムアルデヒド中の凍結固定組織で測定される。ピモニダゾールを溶解し、安楽死の２時間前に６０ｍｇ／ｋｇの用量でマウスに静脈内投与する。パラホルムアルデヒドの心腔内注入後、臓器を固定、除去し、３０％ショ糖溶液で５日間脱水する。その後、臓器をクライオスタットに入れられたＯＣＴ（最適切断温度化合物）に浸し、厚さ２０μｍの切片に切断する。ピモニダゾールは細胞内に拡散し、低酸素細胞（$pO_2$＜１０ｍｍＨｇ）で還元的に活性化され、タンパク質、ペプチド、アミノ酸のスルフヒドリル基と安定した複合体を形成する。その後、これらの複合体は、特定の抗体と特徴的な茶色を呈する色素ＤＡＢ（３，３Ｄ－ジアミノベンジジン）を使用した免疫組織化学法によって検出される。画像を顕微鏡（Ｚｅｉｓｓ　Ａｘｉｏｖｅｒｔ）で撮影し、ＩｍａｇｅＪソフトウェアを使用して自動画像解析を実行し、低酸素領域を定量化した。

【００９３】
敗血症は、プラセボ群の動物の臨床状態を著しく悪化させる。死亡率の増加は、特に最初の２４時間後に観察され、最大７２時間までにすべての動物が死亡する。しかしながら、Ｔ３群では、７２時間で最大２０％の動物が生存し、死亡率の点で著しい改善が見られる（図５）。
【００９４】
敗血症はさらに、１８時間と２４時間の両方でプラセボ群の血中乳酸値を上昇させる。乳酸は嫌気性代謝の既知の産物であり、そのため、低酸素症の重要な一般的指標と考えられている。予想に反して、Ｔ３投与により、１８時間と２４時間の両方で乳酸値が低下した（図６）。
【００９５】
心エコー検査で示されるように、正常な心機能にもかかわらず、乳酸値の上昇が観察されることに言及することが重要である。駆出率、脈容量、心拍数は正常範囲内にあり、試験した２群間に著しい差はなく、大循環レベルでの心拍出量と灌流の両方が正常であることを示している（図７）。
【００９６】
心筋組織の低酸素症の試験では、敗血症のプラセボ群では、陽性である組織が左心室の全組織の平均４％±０．５に達したのに対し、Ｔ３の投与により、組織低酸素症が最大１．５％±０．５、ｐ＝０．０２８まで統計的に有意に減少した（図８）。
【００９７】
腎組織の低酸素症に関しては、敗血症のわずか１８時間後に、プラセボ群の組織低酸素症（特に腎尿細管の領域（外髄質の外側の縞－ＯＳＯＭ、及び外髄質の内側の縞－ＩＳＯＭ）において）が著しく増加し、皮質では減少しているのに対し、Ｔ３投与はこれらの領域（ＯＳＯＭ及びＩＳＯＭ）の組織低酸素症を大幅に減少させることができることが観察された（図９）。
【００９８】
また、血清クレアチニンの増加を観察するためには、腎臓の５０％以上の損傷が必要であるため、１８時間後のクレアチニン値はどの群でも増加しなかった（図１０）。
【００９９】
肝臓組織の低酸素症の試験に関して、予期しない結果が観察されている。具体的には、敗血症の１８時間後に、主に肝静脈領域の周囲に選択的に位置するプラセボ群で組織低酸素症が有意に増加しているのに対し、本発明によるＴ３投与は肝低酸素症の統計的に有意な減少をもたらした（図１１）。
【０１００】
上記の結果は、高用量のＴ３治療が、心拍出量が損なわれる前の実験的敗血症の初期（１８時間以内）に発生する、心臓、肝臓、及び腎臓サンプルの組織低酸素症を防ぐことができることを示している。組織の$pO_2$＜１０ｍｍＨｇを検出するためにピモニダゾール染色が使用された。このレベルを下回る酸素は、病的血管新生を促進し、免疫応答を変化させ、敗血症による損傷の進行を決定する低酸素誘導因子（ＨＩＦ１α）依存性調節機構の活性化をもたらす。したがって、Ｔ３治療は、組織内の正常な酸素レベルの回復を介してＨＩＦ１α依存経路を調節する可能性がある。Ｔ３治療は、おそらく組織低酸素症と微小血管機能障害の予防により、循環乳酸値を大幅に低下させることも示された。ただし、細胞代謝に対するＴ３の好ましい作用も、この効果の原因となる可能性がある。Ｔ３は、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ活性（ＰＤＨ）に対する作用を介して、解糖とグルコース酸化の結合を改善し、$H^+$生成を減少させることができる。ＰＤＨは敗血症時に抑制されることがわかっている（Nuzzo E, et al. Pyruvate dehydrogenase levels are low in sepsis. Crit Care 2015, 19:P33.）。
【０１０１】
以上の結果は、図５～１１を参照すると、よりよく理解できる。
【０１０２】

［実施例３］　ＣＯＶＩＤ－１９感染の重症患者における高用量Ｌ－トリヨードチロニン投与の効果

【０１０３】

この試験（ThySupport, EudraCT: 2020-001623-13）は、ＣＯＶＩＤ－１９感染症により集中治療室（ＩＣＵ）に入院した重症患者の治療に対するＴ３静注の効果検討を目的とした、第ＩＩ相、並行群、前向き、無作為化、二重盲検プラセボ対照試験である。

【０１０４】

特に、ＣＯＶＩＤ－１９による肺感染症と診断され、機械的呼吸補助又はＥＣＭＯを必要とするＩＣＵ患者を指す。実施例３は、この試験の最初の結果に関するものである。

【０１０５】

治療は気管内挿管直後から比較的高用量で開始される。この単回用量（ボーラス）は、０．６μｇ／ｋｇ体重から１．０μｇ／ｋｇ体重の範囲であり、最も好ましくは０．８μｇ／ｋｇ体重である。したがって、患者は、１ｍＬあたり１０μｇのＬ－トリヨードチロニンを含む４．０～８．０ｍＬのＴ３溶液を２～３分間にわたって投与されることができる。この投与量（ボーラス）は静脈内投与が可能である。

【０１０６】

続いて、ボーラス投与後、患者は２４～７２時間、好ましくは４８時間持続注入を受ける。典型的には、患者はＴ３を０．１から０．２μｇ／ｋｇ／ｈ、好ましくは０．１０から０．１２μｇ／ｋｇ／ｈ、最も好ましくは０．１１２μｇ／ｋｇ／ｈの速度で、持続注入下で４８時間投与される。

【０１０７】

最初の持続注入の後、必要に応じて、患者は、機械的支持体からの切断が成功するまで、又は終了モニタリングまで、最大３０日間、０．０２５から０．０８μｇ／ｋｇ／ｈ、好ましくは０．０５６μｇ／ｋｇ／ｈの範囲のＴ３の第２の持続注入を受けることができる。

【０１０８】

血中のＴ３値は、図１２に示すように、投薬レジメンと薬物動態データに基づいて予想されるように増加した。

【０１０９】

しかしながら、本発明に従って投与される高用量のＴ３値は、例えば、高用量Ｔ３投与後最初の４８時間は変化しないままであるｄ－ダイマーのレベルによって示されるように、患者に悪影響を引き起こさない（図１３）。Ｄ－ダイマーは凝固系の活性化の指標であり、敗血症患者の炎症反応に関連している。

【０１１０】

高用量Ｔ３投与の心臓への効果

【０１１１】

高用量のＴ３投与は、有意な頻脈、心房細動、又は心室性不整脈を誘発しなかった（図１４）。高濃度の甲状腺ホルモンは、心房細動などのある種の不整脈を引き起こすだけでなく、心拍数の増加にも関連している。しかしながら、ＴｈｙＳｕｐｐｏｒｔ試験の予備結果は、重度のＣＯＶＩＤ－１９患者におけるそのような影響を支持していない。

【０１１２】

高用量Ｔ３投与は、トロポニン値によって評価される心筋損傷の増加を伴わなかった。ＣＯＶＩＤ－１９患者への高用量Ｔ３の投与は、プラセボを投与された患者と比較してトロポニンを減少させる傾向がある（図１５）。最近の研究に基づくと、心筋損傷はＣＯＶＩＤ－１９患者の死亡率を増加させるため、敗血症に対するＴ３の心臓保護効果は、これらの患者の転帰に関して重要な治療的価値を持つ重要な発見であると思われる。

【０１１３】

高用量のＴ３投与は、トロポニン値の改善、及び左心室駆出率によって評価される左心室の機能の維持に関連している（図１６）。これらの患者の左心室機能は、安定した血行

動態を維持するために重要である。

【０１１４】

高用量のＴ３投与は、右心室（ＲＶ）機能の悪化を引き起こさず、予想外にＲＶ機能を改善した（図１７）。肺への血流を維持するＲＶは、肺実質で発生する組織変化により、敗血症とＣＯＶＩＤ－１９感染の影響を受け、ＲＶが遭遇する抵抗が増加する。さらに、挿管中の機械換気は、肺血管の抵抗をさらに増加させ、右心室の機能を損なう可能性がある。敗血症で生じるこれらの状況は、低酸素症による負荷の増加にＲＶが対応できないことに関連した右心室機能障害を引き起こす可能性がある（右心室－動脈解離）。

【０１１５】

これらのデータによると、右心室負荷の指標である収縮期肺圧（ＰＡＳＰ）は、２つの群間で類似していることがわかった一方、三尖弁輪の収縮期変動（ＴＡＰＳＥ）の測定により評価した右心室の強心状態は、Ｔ３投与後の患者において上昇傾向を示している。さらに、これらの患者は中心静脈圧が低いことを示す。敗血症の右心室機能に対するＴ３の効果は、右心不全が最初の２８日間の高い死亡率と関連していることから、重要な発見である。

【０１１６】

高用量Ｔ３投与は、最初の２４時間の中心静脈圧の増加を伴わず、減少する傾向も示した。（図１８）。この知見は、Ｔ３群の患者における正常な右心室機能に直接関連している。

【０１１７】

高用量Ｔ３投与の腎機能への効果

【０１１８】

クレアチニンは腎機能の重要な指標である。ＣＯＶＩＤ－１９の重症患者におけるクレアチニンの増加は、敗血症による低酸素性腎障害の可能性を示しており、予後不良の指標である。臨床検査では、高用量のＴ３投与により、最初の２４時間はクレアチニン値で示されるように正常な腎機能が維持されることが示されている（図１９）。

【０１１９】

高用量Ｔ３投与の肝機能への効果

【０１２０】

アスパラギン酸アミノトランスアミナーゼ（ＡＳＴ）は、肝機能の重要な指標である。Ｃｏｖｉｄ－１９の重症患者におけるＡＳＴの増加は、敗血症による低酸素性肝障害の可能性を示しており、予後不良の指標である。臨床検査では、最初の２４時間のＡＳＴ測定で示されるように、高用量のＴ３が患者の良好な肝機能を維持することが示されている（図２０）。

【０１２１】

高用量Ｔ３投与の炎症反応に対する効果

【０１２２】

本発明による高用量のＴ３の投与は悪化させず、最初の４８時間における赤血球沈降速度によって示されるように炎症反応を予想外に改善した（図２１）。

【０１２３】

赤血球沈降速度は、炎症と血液レオロジー異常の指標として、依然として有益なパラメータである。赤血球沈降速度は、免疫活性化、血漿粘度の変化、赤血球凝集の促進、微小血管の血流障害などを反映している。興味深いことに、赤血球沈降速度は、血管炎が主な病態生理学的基礎メカニズムの一つである、ＣＯＶＩＤ－１９の重症度と関連していることが示されている（Lapi
ć

I, et al. Erythrocyte sedimentation rate is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. Clin Chem Lab Med. 2020, 58(7):1146-1148）。赤血球沈降速度は、臨床において様々な疾患の薬物療

法をモニターするために有用なパラメータである。ここで、人工呼吸器を付けたＣＯＶＩＤ－１９患者にＴ３を投与すると、赤血球沈降速度が急激に低下したことを示すデータを提供する。さらに、赤血球沈降速度の大きさは、循環血中Ｔ３値と強い相関があった（図２２）。赤血球沈降速度を急激に低下させるＴ３投与の可能性は、これまでに報告されていない。これは、炎症と血液レオロジー異常に対するＴ３の新しい作用を反映している可能性がある。後者は、組織低酸素症に関して生理学的に関連している可能性がある。

【０１２４】

以上の結果は、図１２～２２を参照すると、よりよく理解できる。

【０１２５】

本発明によれば、挿管されたＣＯＶＩＤ－１９患者への高用量のＴ３の投与は安全であり、不整脈、肺塞栓症などの深刻な副作用はない。

【０１２６】

本発明によれば、ＣＯＶＩＤ－１９による敗血症患者への高用量のＴ３の投与は、心筋損傷及び右心室機能を改善すると同時に、炎症反応の減少をもたらす。

【０１２７】

［実施例４］

医師は、被験者の体重に応じたＴ３投与の投与スケジュールの例を示す以下の説明と表を参考にすることができる。

【０１２８】

【表１】
患者の体重に応じた注射用Ｔ３溶液１０μｇ／ｍＬの投与スケジュール

| 患者の体重 | 2～3 分かけてボーラス投与 | 持続注入 | ポンプレート（最初の 48 時間） | ポンプレート（3 日目から終了まで） |
|---|---|---|---|---|
| 66Kg | 5.5 mL (55μg) | 232 mL NaCl 0.9%中 18 mL (180μg) | 10.4 mL/時間 | 5.2 mL/時間 |
| 70Kg | 5.5 mL (55μg) | 231 mL NaCl 0.9%中 19 mL (190μg) | 10.4 mL/時間 | 5.2 mL/時間 |
| 74Kg | 6 mL (60μg) | 230 mL NaCl 0.9%中 20 mL (200μg) | 10.4 mL/時間 | 5.2 mL/時間 |
| 77Kg | 6 mL (60μg) | 229 mL NaCl 0.9%中 21 mL (210μg) | 10.4 mL/時間 | 5.2 mL/時間 |
| 81Kg | 6.5 mL (65μg) | 228 mL NaCl 0.9%中 22 mL (220μg) | 10.4 mL/時間 | 5.2 mL/時間 |
| 85Kg | 7.0mL (70μg) | 227 mL NaCl 0.9%中 23 mL (230μg) | 10.4 mL/時間 | 5.2 mL/時間 |
| 89Kg | 7.0mL (70μg) | 226 mL NaCl 0.9%中 24 mL (240μg) | 10.4 mL/時間 | 5.2 mL/時間 |
| 92Kg | 7.5 mL (75μg) | 225 mL NaCl 0.9%中 25 mL (250μg) | 10.4 mL/時間 | 5.2 mL/時間 |
| >95Kg | 7.5 mL (75μg) | 224 mL NaCl 0.9%中 26 mL (260μg) | 10.4 mL/時間 | 5.2 mL/時間 |

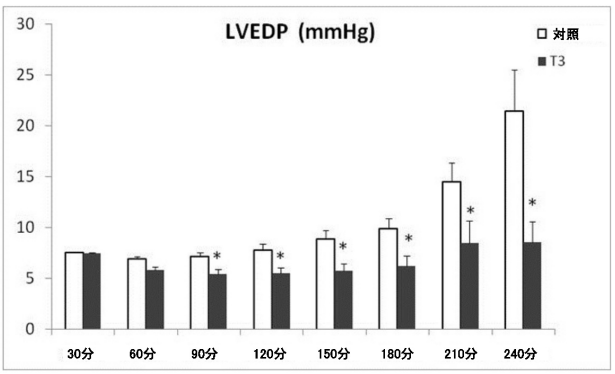
【０１２９】
より具体的な例として、医師は以下を考慮することができる。
【０１３０】
体重７７Ｋｇの患者には、６ｍＬ（６０μｇ）の用量が、呼吸補助開始の６０分以内に２～３分にわたって静脈内にボーラスとして投与される。その後、患者は、次の２４時間のために２１ｍＬの製品（Ｔ３の合計２１０μｇ）の投与を受け、ＮａＣｌ０．９％で希釈し、合計４８時間、１０．４ｍＬ／ｈの定流量でポンプにより投与される。３日目以降、離脱が成功するか、経過観察が終了するまで、患者は、この用量の５０％である１０．５ｍＬ（Ｔ３の合計１０５μｇ）の投与を受け、ＮａＣｌ０．９％で希釈し、５．２ｍＬ／時の定流量でポンプにより投与される。
【０１３１】
この研究におけるトリヨードチロニンは、１バイアルあたり１５ｍＬの総量で１５０μｇのＬ－トリヨードチロニンを含む１０μｇ／ｍＬの注射用Ｔ３溶液の形で使用される。この薬剤は、活性物質リオチロニンナトリウムと、デキストラン７０、ＮａＯＨ１Ｎ及び注射用水を含む他の成分とを含む溶液である。リオチロニンナトリウムはインビトロで合成される。この薬剤は、凍結乾燥された状態で供給され、使用直前に注射用水又は生理食塩水で再構成することもできる。

【０１３２】
【表２】
注射用T3溶液の例

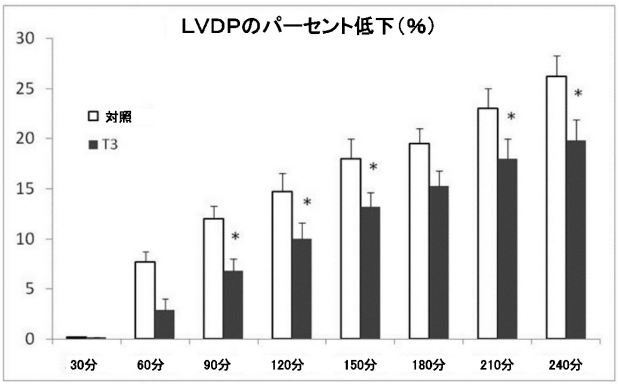
| 番号 | 成分名 | 量 / 1mL |
|---|---|---|
| | 有効成分： | |
| 1. | リオチロニンナトリウム | 10.0 μg |
| | その他の成分: | |
| 1. | デキストラン70 | 60.0 mg |
| 2. | NaOH 1 N | q.s. pH 10 |
| 3. | 注射用水 | qs 1.0 |

【０１３３】
投与量は、呼吸補助の開始直後に開始する０．８μｇ／ｋｇの静脈内ボーラスであり、続いて０．１１２μｇ／ｋｇ／ｈを４８時間静脈内に注入する。３日目以降、離脱が成功するまで、又は経過観察が終了するまで、必要に応じて０．０５６μｇ／ｋｇ／ｈを静脈内投与することができる。
【図面の簡単な説明】
【０１３４】
【図１】通常心臓（対照）及びＴ３処理心臓（Ｔ３）における低酸素臓器灌流条件下での４時間にわたる左心室拡張末期圧（ＬＶＥＤＰ）を示す。*対照に対してp〈0.05
【図２】通常心臓（対照）及びＴ３処理心臓（Ｔ３）における低酸素臓器灌流条件下での４時間にわたる左心室発生圧（ＬＶＤＰ）の低下を示す。*対照に対してp〈0.05
【図３】通常心臓（対照）及びＴ３処理心臓（Ｔ３）における低酸素臓器灌流条件下での４時間にわたる灌流圧を示す。*対照に対してp〈0.05
【図４】通常心臓（対照）及びＴ３処理心臓（Ｔ３）における低酸素臓器灌流条件下でのｐ３８　ＭＡＰＫの活性化を示す。*対照に対してp〈0.05
【図５】（ａ）体重の変化、（ｂ）臨床状態の変化（ＬＰＳスケール）、及び、（ｃ）プラセボ群及びＴ３群における敗血症後の動物の生存率、を示す。
【図６】プラセボ群とＴ３群の、手術前（正常）の乳酸値と、敗血症の１８時間後及び２４時間後の乳酸値を示す。
【図７】心エコー図分析によって示される、プラセボ群及びＴ３群における敗血症誘発の１８時間後の（ａ）左心室駆出率及び（ｂ）脈容量を示す。
【図８】（ａ）ピモニダゾールで標識された組織低酸素症後の心筋組織を示す代表的な顕微鏡画像（茶色、強い画像）を示す。正常組織（対照－左）、ならびにプラセボ（中央）及びＴ３（右）を投与された実験動物からの組織を示す。（ｂ）特殊なソフトウェアによる画像処理後の組織低酸素症の定量化を示す。
【図９】（ａ）腎臓のさまざまな領域（皮質、ＯＳＯＭ、ＩＳＯＭ）において、ピモニダゾール（茶色、強いイメージング）で組織低酸素症を標識した後の腎臓組織を示す代表的な顕微鏡画像を示す。これは、正常な組織（対照－左）、ならびにプラセボ（中央）及びＴ３（右）を投与された実験動物の組織を示す。（ｂ）特殊なソフトウェアによる画像処理後の組織低酸素症の定量化を示す図である。
【図１０】プラセボ群とＴ３群における手術前（正常）ならびに敗血症の１８時間後及び

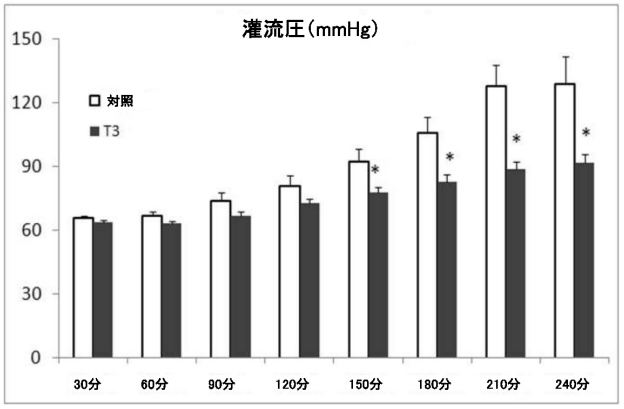
２４時間後の血清クレアチニン値を示す。
【図１１】（ａ）ピモニダゾールで組織低酸素症を標識した後の肝臓組織を示す代表的な顕微鏡画像（茶色、明るい画像）を示す。正常組織：対照－左、ならびに、プラセボ（中央）とＴ３（右）を受けた実験動物の組織。（ｂ）特殊なソフトウェアによる画像処理後の組織低酸素症の定量化を示す。
【図１２】高用量Ｔ３投与後最初の４８時間における各患者の血中Ｔ３値を示す。（患者Ａ３及びＡ４はＴ３が投与され、Ａ１、Ａ２及びＡ５はプラセボが投与された。）
【図１３】高用量Ｔ３投与後最初の４８時間における各患者のｄ－ダイマー値を示す。（患者Ａ３及びＡ４はＴ３が投与され、Ａ１、Ａ２及びＡ５はプラセボが投与された。）
【図１４】高用量Ｔ３投与後最初の４８時間における各患者の心拍数（１分あたりの脈拍数）を示す。（患者Ａ３及びＡ４はＴ３が投与され、Ａ１、Ａ２及びＡ５はプラセボが投与された。）
【図１５】高用量Ｔ３投与後最初の４８時間における各患者のトロポニンＩ値を示す。（患者Ａ３及びＡ４はＴ３が投与され、Ａ１、Ａ２及びＡ５はプラセボが投与された。）
【図１６】高用量Ｔ３投与後最初の４８時間における各患者の左心室駆出率を示す。（患者Ａ３及びＡ４はＴ３が投与され、Ａ１、Ａ２及びＡ５はプラセボが投与された。）
【図１７】高用量Ｔ３投与後４８時間での右心室収縮機能を示す。
【図１８】高用量Ｔ３投与後最初の２４時間における各患者の中心静脈圧を示す。（患者Ａ３及びＡ４はＴ３が投与され、Ａ１、Ａ２及びＡ５はプラセボが投与された。）
【図１９】高用量Ｔ３投与後の最初の２４時間における各患者のクレアチニン値を示す。（患者Ａ３及びＡ４はＴ３が投与され、Ａ１、Ａ２及びＡ５はプラセボが投与された。）
【図２０】高用量Ｔ３投与後最初の２４時間における各患者の肝酵素のレベルを示す。（患者Ａ３及びＡ４はＴ３が投与され、Ａ１、Ａ２及びＡ５はプラセボが投与された。）
【図２１】高用量Ｔ３投与後最初の４８時間における各患者の赤血球沈降速度レベルを示す。（患者Ａ３及びＡ４はＴ３が投与され、Ａ１、Ａ２及びＡ５はプラセボが投与された。）
【図２２】高用量Ｔ３を投与された患者とプラセボを投与された患者との間の赤血球沈降速度を示す。
【図面】
【図１】



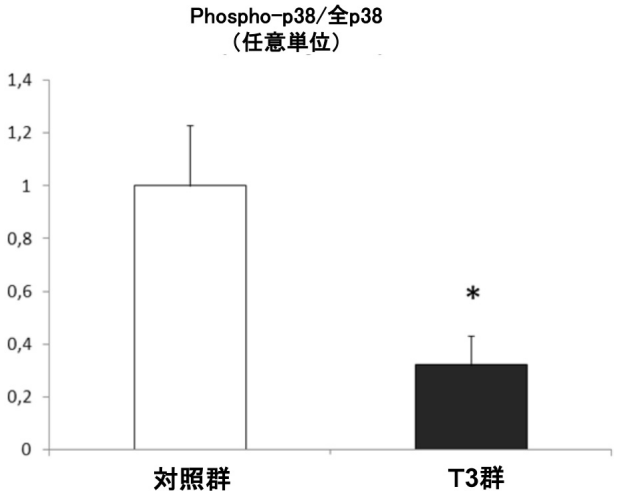

【図２】



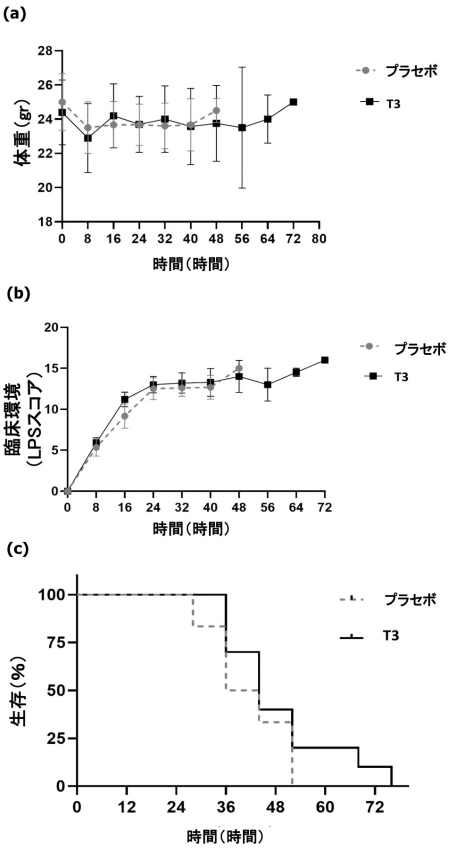
【図３】


灌流圧（mmHg）
150
120
90
60
30
0
対照
T3
*
30分
60分
90分
120分
150分
180分
210分
240分

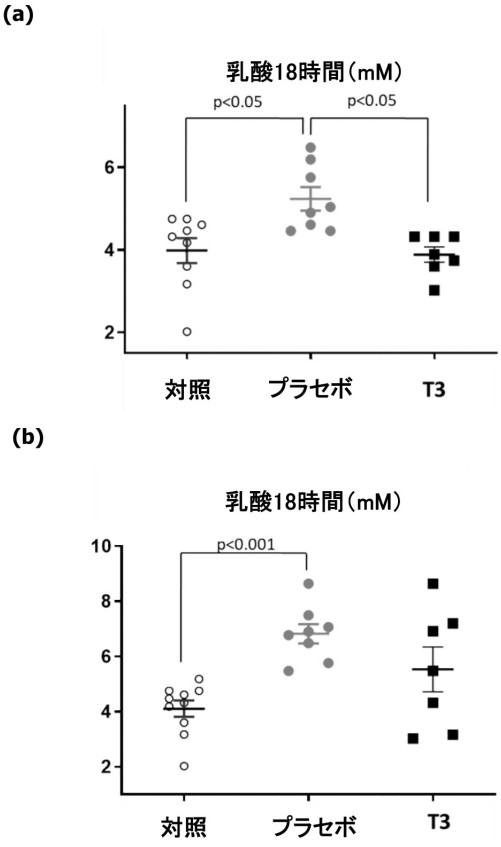
【図４】


Phospho-p38/全p38
（任意単位）
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
*
対照群
T3群

【図５】

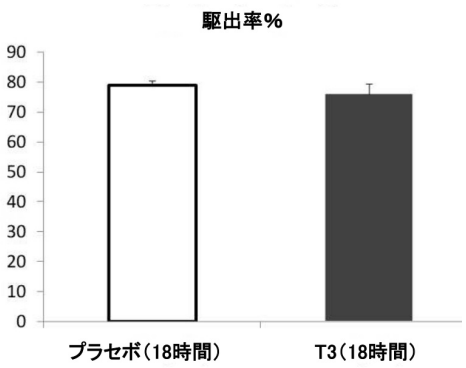

(a)
体重（gr）
時間（時間）
プラセボ
T3
(b)
臨床環境（LPSスコア）
時間（時間）
プラセボ
T3
(c)
生存（%）
時間（時間）
プラセボ
T3

【図６】

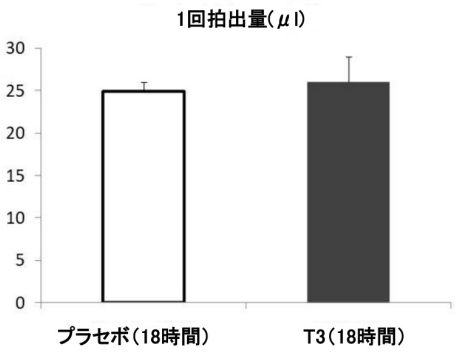

(a)
乳酸18時間（mM）
p<0.05
p<0.05
対照
プラセボ
T3
(b)
乳酸18時間（mM）
p<0.001
対照
プラセボ
T3

【図７】

(a)

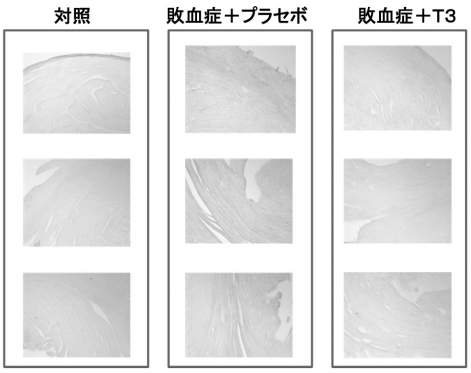



(b)

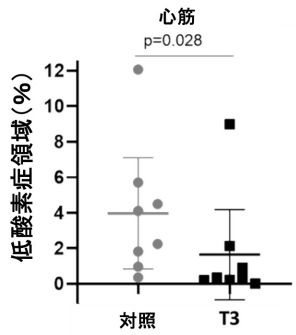



【図８】

(a)

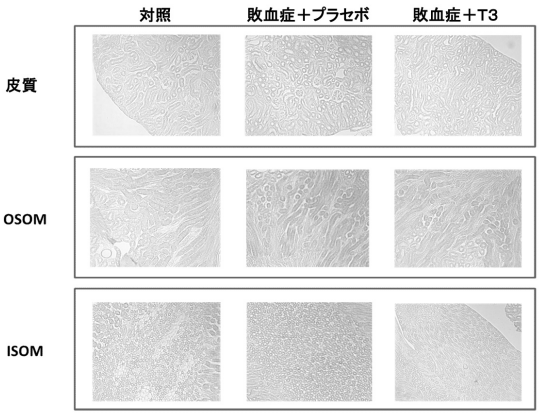



(b)

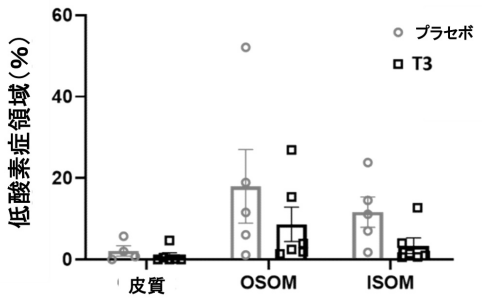



【図９】

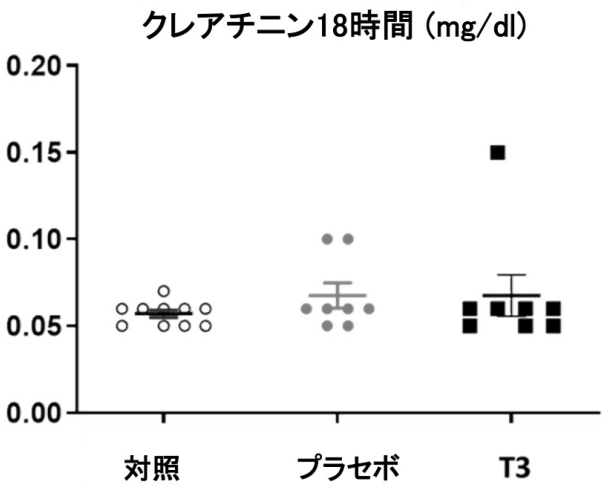
(a)




(b)

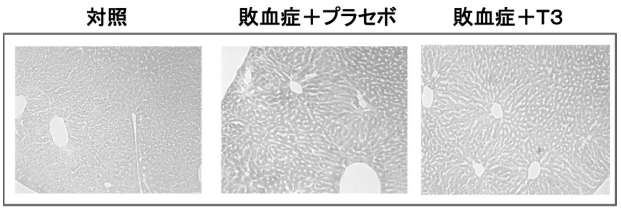



【図１０】

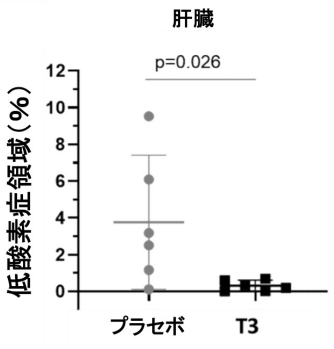


【図１１】

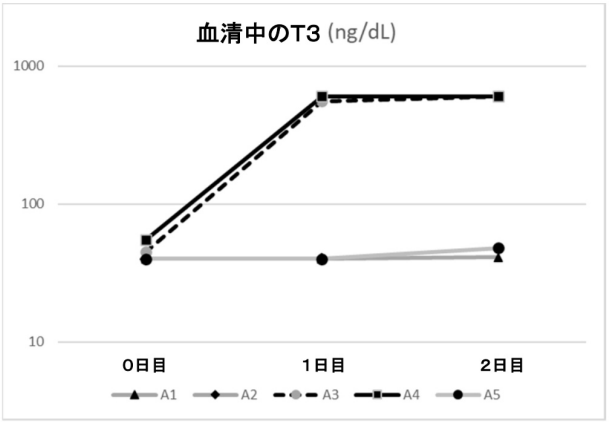
(a)



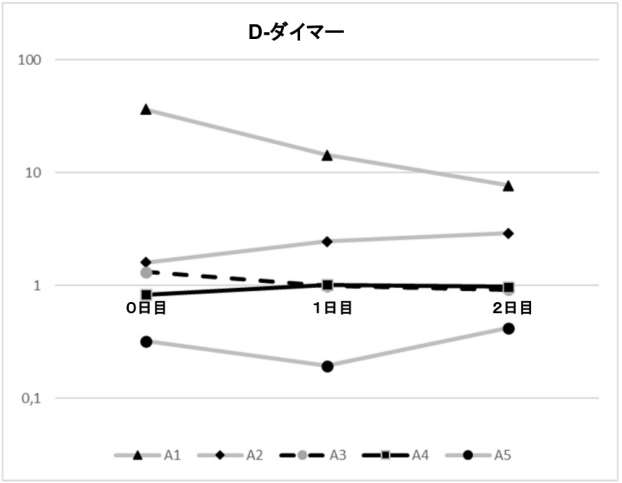

(b)



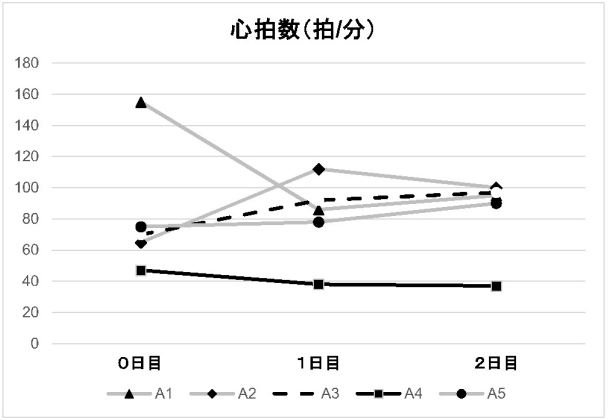

【図１２】



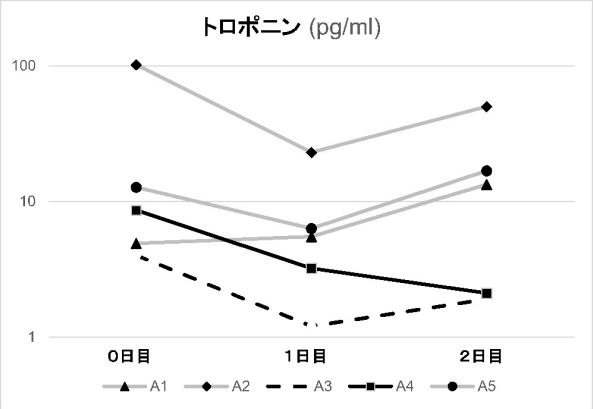

【図１３】



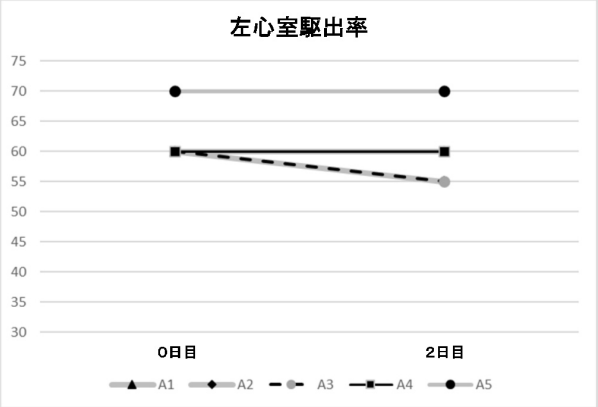

【図１４】



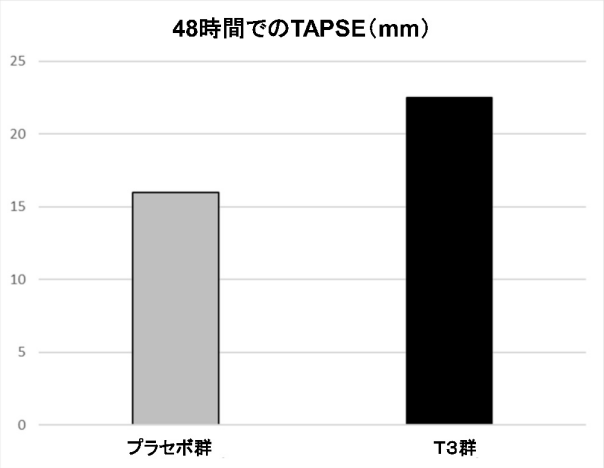
【図１５】



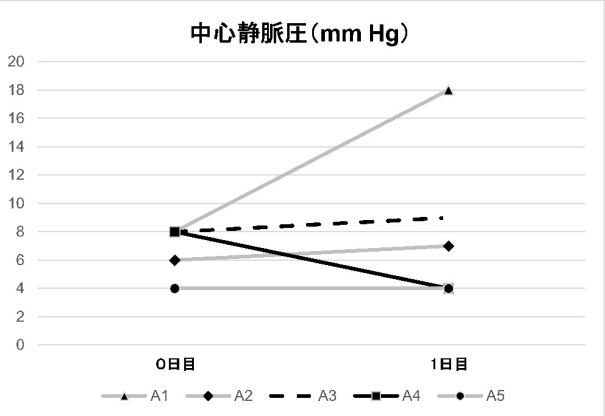

【図１６】



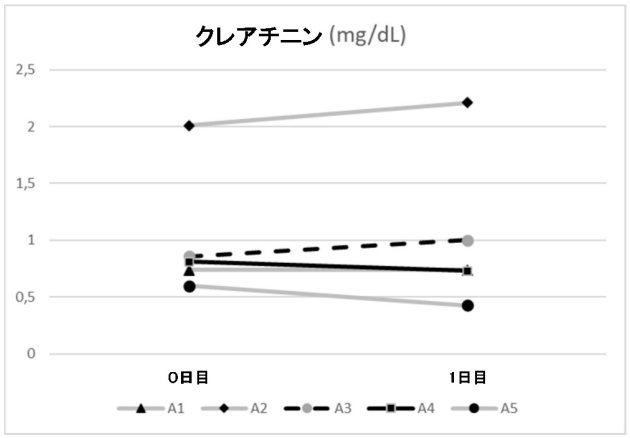

【図１７】



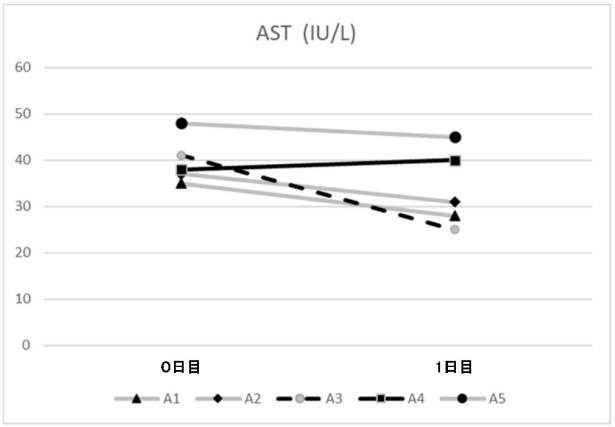

【図１８】



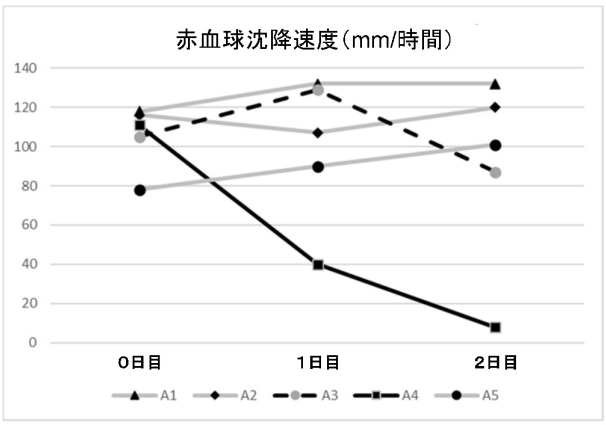
【図１９】



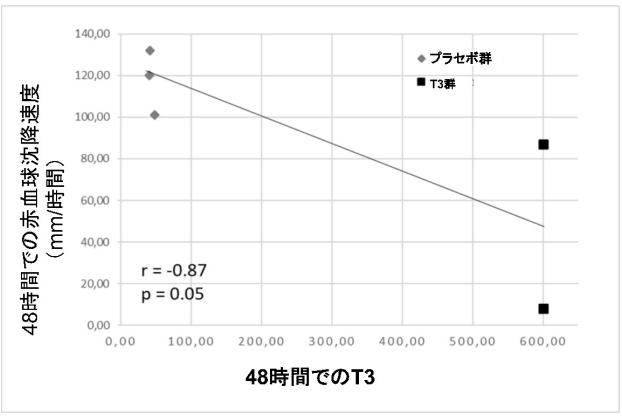

【図２０】




【図２１】




【図２２】



【手続補正書】
【提出日】令和４年２月１６日(２０２２.２.１６)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
敗血症、重傷、癌及び／又は体外臓器保護によって引き起こされた組織低酸素症及び微小血管機能障害の患者における、腎臓、肝臓、脳、心臓、胃腸系、造血系又は凝固系の治療を含む、炎症反応又は一臓器もしくは多臓器不全の治療に使用するための、Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、前記組成物は、体重１ｋｇ当たり５～９μｇの範囲のＬ－トリヨードチロニンを、より好ましくは体重１ｋｇ当たり６～８μｇのＬ－トリヨードチロニンを、最も好ましくは体重１ｋｇ当たり７μｇのＬ－トリヨードチロニンを、投与されるものであることを特徴とする医薬組成物。
【請求項２】
少なくとも３０分、又は少なくとも３時間、又は少なくとも４、６、１２、１８、又は２４時間の敗血症による長期低酸素症の治療における、請求項１に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項３】
三尖弁輪の収縮期変動（ＴＡＰＳＥ）が、１６ｍｍと３０ｍｍの間、好ましくは２０ｍｍと２５ｍｍの間である、右心室収縮機能の治療における、請求項２に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項４】
中心静脈圧の値が１から１０ｍｍＨｇの間、好ましくは３．７から７．４ｍｍＨｇの間で測定される、右心室収縮機能の治療における、請求項２又は請求項３に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項５】
赤血球沈降速度が４８時間にわたって５０％減少し、好ましくは最初の１時間以内に３０ｍｍ未満で測定される、炎症反応及び凝固系機能障害の治療における、請求項２に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項６】
Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩は、注射用溶液として、又は再構成用の凍結乾燥粉末として処方される、請求項１から請求項５のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項７】
Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩は、２～２０μｇ／ｍＬ、好ましくは５～１５μｇ／ｍＬ、最も好ましくは１０μｇ／ｍＬの濃度の注射用溶液の形態である、請求項６に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項８】
Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩は、０．０８から０．２０μｇ／ｋｇ／ｈ、好ましくは０．１２から０．１６μｇ／ｋｇ／ｈ、最も好ましくは０．１４μｇ／ｋｇ／ｈの速度で、４８時間持続注入により投与される、請求項７に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項９】
Ｌ－トリヨードチロニン又はその薬学的に許容される塩は、０．６μｇ／ｋｇから１．０μｇ／ｋｇ体重、より好ましくは０．７μｇ／ｋｇから０．９μｇ／ｋｇ体重、最も好ましくは０．８μｇ／ｋｇ体重の初期ボーラスとして、その後、０．１０から０．２０μｇ／ｋｇ／ｈ、好ましくは０．１０から０．１４μｇ／ｋｇ／ｈ、最も好ましくは０．１

１２μｇ／ｋｇ／ｈのレートで持続注入して２４から７２時間、好ましくは４８時間投与される、請求項７に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項１０】
７５Ｋｇの被験者は、合計で３７５μｇから６７５μｇのＴ３、好ましくは４５０μｇから６００μｇのＴ３、最も好ましくは合計で５２５μｇのＴ３を静脈内投与される、請求項７から請求項９のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項１１】
薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項１から請求項１０のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項１２】
１つ又は複数のさらなる活性物質を含む、請求項１から請求項１１のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物。

【国際調査報告】

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GR2021/000019

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/195 A61P43/00 A61P29/00 A61P31/14
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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | VISVESWARAN GAUTAM K ET AL: "Acute left ventricular dysfunction complicating pregnancy on ECMO: Tri-iodothyronine to the rescue with real time transesophageal echocardiography", JOURNAL OF CARDIOLOGY CASES, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 13, no. 1, 3 November 2015 (2015-11-03), pages 33-36, XP029379207, ISSN: 1878-5409, DOI: 10.1016/J.JCCASE.2015.09.005 | 1-3,8-14 |
| Y | abstract<br>Case report | 4-7 |
| | ----- -/-- | |

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 28 July 2021 | 09/08/2021 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Hörtner, Michael |

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GR2021/000019

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | Anonymous: "Triiodothyronine for the Treatment of Critically Ill Patients With COVID-19 Infection", ClinicalTrials.gov, 16 April 2020 (2020-04-16), pages 1-10, XP055828149, Internet Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04348513 [retrieved on 2021-07-27] the whole document | 1-14 |
| A | LELUBRE CHRISTOPHE ET AL: "Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis", NATURE REVIEWS. NEPHROLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 14, no. 7, 24 April 2018 (2018-04-24), pages 417-427, XP036524925, ISSN: 1759-5061, DOI: 10.1038/S41581-018-0005-7 [retrieved on 2018-04-24] the whole document | 1-14 |
| X,P | IORDANISS MOUROUZIS ET AL: "Triiodothyronine prevents tissue hypoxia in experimental sepsis: potential therapeutic implications", INTENSIVE CARE MEDICINE EXPERIMENTAL, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 9, no. 1, 9 April 2021 (2021-04-09), pages 1-4, XP021289248, DOI: 10.1186/S40635-021-00382-Y | 1-14 |
| Y,P | figure 1 the whole document | 4-7 |

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

フロントページの続き

| (51)国際特許分類 | | | FI | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｐ* | *1/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 1/00 | |
| *Ａ６１Ｐ* | *13/12* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 13/12 | |
| *Ａ６１Ｐ* | *25/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 25/00 | |
| *Ａ６１Ｐ* | *29/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 29/00 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *9/19* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 9/19 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *9/08* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 9/08 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *45/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 45/00 | |

(32)優先日　令和3年3月29日(2021.3.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
ギリシャ(GR)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　小林 俊弘
(72)発明者　コンスタンチノス，パントス
ギリシャ共和国、１５３５１ カンシャ パリーニ タレイアス ストリート １８Ｂ
(72)発明者　ヨルダニス，ムロウジス
ギリシャ共和国、１８１２０ コリダロス アティキス アティナス ストリート １２１－１２３

Ｆターム（参考）　4C076 AA12 AA29 BB13 CC04 CC09 CC11 CC14 CC16 CC17
4C084 AA19 MA17 MA44 NA05 ZA021 ZA361 ZA511 ZA541 ZA661 ZA751 ZA811 ZB111 ZC752
4C206 AA01 AA02 FA53 KA01 MA01 MA04 MA37 MA64 NA14 ZA02 ZA36 ZA51 ZA54 ZA66 ZA75 ZA81 ZB11