

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-537515

(P2023-537515A)

(43)公表日 令和5年9月1日(2023.9.1)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K	41/00 (2020.01)	A 6 1 K 41/00	4 C 1 6 0
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C 2 0 6
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全20頁)	最終頁に続く

  

(21)出願番号	特願2023-509395(P2023-509395)	(71)出願人	514291864
(86)(22)出願日	令和3年8月10日(2021.8.10)		ソレント・セラピューティクス・インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和5年4月6日(2023.4.6)		Sorrento Therapeutics, Inc.
(86)国際出願番号	PCT/US2021/045367		アメリカ合衆国92121カリフォルニア州サンディエゴ、ダイレクターズ・ブレイス4955番
(87)国際公開番号	WO2022/035840	(74)代理人	100078282
(87)国際公開日	令和4年2月17日(2022.2.17)		弁理士 山本 秀策
(31)優先権主張番号	63/064,302	(74)代理人	100113413
(32)優先日	令和2年8月11日(2020.8.11)		弁理士 森下 夏樹
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100181674
(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,	(74)代理人	100181641
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 神経切除による肺炎症性疾患の処置

(57)【要約】

神経切除法による肺炎症性疾患を処置するための方法が開示される。本発明は、例えば、肺炎症性疾患を処置するおよび/または被験体の肺において起こっている神経性炎症プロセスを妨げるための方法であって、前記方法は、化学的切除または高周波切除によって前記被験体の迷走神経、星状神経節、脊髄後角、または胸髄後根神経節を切除する工程を包含する、方法を提供する。本開示は、肺において起こっている神経性炎症プロセスを妨げる救助療法および/またはCOVID-19と関連する肺炎症性疾患を含む、肺炎症性疾患を処置するための方法を提供する。本開示の方法は、例えば、迷走神経、星状神経節、脊髄後角、または胸髄後根神経節における神経線維の切除を含む。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

肺炎症性疾患を処置するおよび/または被験体の肺において起こっている神経性炎症プロセスを妨げるための方法であって、前記方法は、化学的切除または高周波切除によって前記被験体の迷走神経、星状神経節、脊髄後角、または胸髄後根神経節を切除する工程を包含する、方法。

## 【請求項 2】

前記迷走神経が切除される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記星状神経節が切除される、請求項 1 に記載の方法。

10

## 【請求項 4】

前記胸髄後根神経節が切除される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記脊髄後角が切除される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記切除する工程は、高周波切除によるものである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記高周波切除は、約 350 ~ 500 kHz の周波数を有する交流電流の印加を含む、請求項 6 に記載の方法。

20

## 【請求項 8】

前記切除する工程は、化学的切除によるものである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記化学的切除は、有効量の神経破壊剤を、硬膜外に、神経節周囲に、神経節内にまたは局所浸潤によって、前記被験体に投与する工程を包含する、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記神経破壊剤は、フェノール、クロロクレゾール、エタノール、またはグリセロールを含む、請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記神経破壊剤は、高張性塩類溶液を含む、請求項 9 に記載の方法。

30

## 【請求項 12】

前記神経破壊剤は、神経毒を含む、請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 13】

前記被験体は、成人である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記方法は、硬膜外投与を包含する、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 15】

前記方法は、神経節周囲神経ブロックを含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

## 【請求項 16】

前記方法は、神経節内投与を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 17】

前記方法は、局所浸潤を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 18】

前記神経破壊剤は、前記神経破壊剤および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的製剤において投与される、請求項 8 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 19】

前記肺炎症性疾患は、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、肺動脈性高血圧症 (PAH)、慢性炎症性肺疾患、肺線維症、肺血管炎、肺サルコイド

50

ーシス、肺移植と関連する炎症および/もしくは感染症、急性または肺の拒絶および/もしくは機能障害、気管支炎、副鼻腔炎、喘息、嚢胞性線維症、細菌感染症、真菌感染症、寄生生物感染症、ウイルス感染症、閉塞性細気管支炎症候群（BOS）、原発性線毛運動不全症（PCD）、肺胞蛋白症、特発性肺線維症（IPF）、好酸球性肺炎、好酸球性気管支炎、機械換気と関連する炎症および/もしくは感染症、人工呼吸器関連肺炎、アスベスト関連の気道障害もしくは疾患、ダスト関連の気道障害もしくは疾患、珪肺症、または放射線もしくは化学物質関連の気道疾患もしくは障害、あるいはこれらの任意の組み合わせを含む、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

前記肺炎症性疾患は、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を含む、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。 10

【請求項 21】

前記肺炎症性疾患は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）を含む、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

前記肺炎症性疾患は、肺動脈性高血圧症（PAH）を含む、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 23】

前記肺炎症性疾患は、機械換気と関連する炎症および/もしくは感染症ならびに/または人工呼吸器関連肺炎を含む、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。 20

【請求項 24】

前記肺炎症性疾患は、ウイルス性肺炎、インフルエンザ、またはコロナウイルス感染症と関連する、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 25】

前記肺炎症性疾患は、COVID-19 と関連する、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

前記胸髄後根神経節における求心性神経を切除する工程をさらに包含する、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

前記胸髄後根神経節における求心性神経を切除する工程は、緩和的換気療法を支援する、請求項 26 に記載の方法。 30

【請求項 28】

化学的切除または高周波切除は、単一用量において 1 回施される、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 29】

化学的切除または高周波切除は、周期的に施される、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 30】

前記被験体は、肺炎症性疾患を有する、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。 40

【請求項 31】

前記被験体は、肺において起こっている神経性炎症プロセスを有する、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

請求項 1 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の方法における使用のための神経破壊剤または高周波源。

【請求項 33】

請求項 1 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の方法における使用のための医薬の製造のための神経破壊剤または高周波源の使用。

【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、2020年8月11日出願の米国仮特許出願第63/064,302号(本出願は、その全体において参考として援用される)の優先権の利益を主張する。本出願全体を通じて、種々の刊行物、特許、および/または特許出願が参照される。上記刊行物、特許、および/または特許出願の開示は、本開示が関連する分野の技術水準をより十分に説明するために、それらの全体において本出願に参考として援用される。

## 【0002】

## 技術分野

本開示は、肺において起こっている神経性炎症プロセスを妨げる救助療法および/またはCOVID-19と関連する肺炎症性疾患を含む、肺炎症性疾患を処置するための方法を提供する。本開示の方法は、例えば、迷走神経、星状神経節、脊髄後角、または胸髄後根神経節(thoracic dorsal root ganglion)における神経線維の切除を含む。 10

## 【背景技術】

## 【0003】

## 背景

神経切除は、神経組織の一部が、正常なシグナル伝達経路を妨げるために、損傷されるか、破壊されるか、または除去される手順である。旧来から、切除手順は、疼痛を処置するために、または心疾患を有する患者において不整脈を制御するために使用されてきた。

## 【0004】

神経切除は、例えば、硬膜外に、神経節周囲に神経ブロックを介して、神経節内に、または局所浸潤によって送達され得る、神経破壊剤(neurolytic agent)のような化学物質を使用して達成され得る。場合によっては、化学的処置は、超音波画像化を使用してモニターまたは進められ得る。他の場合には、神経切除は、熱を使用して神経損傷を引き起こす高周波切除(RFA)またはパルス状RFAプロセスによって達成され得る。 20

## 【0005】

コロナウイルスは、鳥類、哺乳動物およびヒトにおいて疾患を引き起こすウイルスのグループである。上記疾患としては、呼吸器感染症および腸管感染症が挙げられ、これらは、軽度または致死的であり得る。コロナウイルスは、Nidovirales目、Coronaviridae科、Orthocoronavirinae亜科の中のウイルスである。コロナウイルス属は、トリ伝染性気管支炎ウイルス、ウシコロナウイルス、イヌコロナウイルス、ヒトコロナウイルス299E、ヒトコロナウイルスOC43、マウス肝炎ウイルス、ラットコロナウイルス、およびブタ血球凝集性脳脊髄炎ウイルスを含む。トロウイルス属は、BernesウイルスおよびBredaウイルスを含む。コロナウイルスは、プラス鎖の1本鎖RNAゲノムおよびらせん対称のヌクレオカプシドを有するエンベロープに包まれたウイルスである。コロナウイルスのゲノムサイズは、およそ26~32キロ塩基の範囲に及び、これは、RNAウイルスにしては最大であると考えられる。2019~2020年の中華人民共和国武漢での肺炎大流行は、世界保健機関(WHO)によって2019-nCoVと呼ばれ、SARS-CoV-2としても公知の、コロナウイルス疾患2019またはCOVID-19を引き起こす新規コロナウイルスに端を発したことに注意することは、興味深いことである。 30 40

## 【0006】

急性呼吸窮迫症候群(ARDS)に起因する呼吸不全は、COVID-19疾患と関連する死亡率(53%)の主要原因のうちの1つである(Ruanら(2020) Intensive Care Med Mar 3:10-3)。患者のうちのおよそ10%が、換気補助を伴う集中治療室(ICU)でのケアを必要とし、79%というICU死亡率が報告されている(Huangら(2020) Lancet Vol. 394, Issue 10233, P497-506)。ARDSは、1967年に初めて記載され(Ashbaughら(1967) Lancet 2:319-323)、肺内シ 50

ヤントによって引き起こされる透過性の増大および低酸素血症を生じるびまん性肺微小血管傷害によって特徴づけられる。ARDS進行の最初の2段階（すなわち、発症後12～72時間）は、介入にとって極めて重要な期間である。なぜならその症候群は、開始因子および炎症メディエーターを制御され得る場合には逆転され得るからである。その開始刺激が、敗血症、胃内容物の吸引、多数回輸血、重篤な骨折、熱傷、肺炎または重篤な外傷の決定におけるように既知である場合には、早期診断がまた、促進され得る。ARDSの第3段階へと進むと、肺高血圧が増大し、低酸素血症を代償するために心拍数が増大し、機械換気補助療法が概して必要とされる。病理学的には、好中球浸潤の継続、ならびに単核球、リンパ球および線維芽細胞浸潤の増大に伴って細胞浸潤がより密になる。

#### 【0007】

10

上記疾患の重篤度は、患者が高齢になるほど高くなり、死亡の80%は、60～65歳を超える人々において観察される（CDC COVID-19 Response Team（2020）MMWR Morb Mortal Wkly Rep 69:343-346）。その一方で、感染者が若年になると、感受性が低く、中程度から軽度の症状を示すようである（Wuら（2020）JAMA Published online February 24, 2020）。下気道にいったん罹患すると、呼吸窮迫が非常に急速に進行し、報告される死亡までの時間は、人工呼吸器による緩和的なサポートが利用可能であるにもかかわらず、最初の症状から14日程度と急速である。COVID-19に感染した感受性集団の重篤度および死亡率は、サイトカインストームに関連し、サイトカインストームでは、炎症促進性物質が過大に生成され、短期間に肺の微小環境へと放出されることが提唱されている（Mehtaら（2020）Lancet Vol. 395, Issue 10229, P1033-1034）。

20

新規な生命を救うストラテジーが、急性呼吸窮迫を伴う後の段階のウイルス感染症と関連する高い死亡率を軽減するために切迫して必要とされている。

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0008】

【非特許文献1】Ruanら（2020）Intensive Care Med Mar 3:10-3

【非特許文献2】Huangら（2020）Lancet Vol. 394, Issue 10233, P497-506

30

【非特許文献3】Ashbaughら（1967）Lancet 2:319-323

【非特許文献4】CDC COVID-19 Response Team（2020）MMWR Morb Mortal Wkly Rep 69:343-346

【非特許文献5】Wuら（2020）JAMA Published online February 24, 2020

【非特許文献6】Mehtaら（2020）Lancet Vol. 395, Issue 10229, P1033-1034

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

40

#### 【0009】

#### 要旨

本開示は、神経経路によって刺激される免疫系が増悪させる初期炎症プロセスを誘発する、肺へのウイルス性、細菌性または化学的な損傷を含む肺炎症性疾患を処置するための、神経切除（例えば、星状神経節、迷走神経、脊髄後角、または胸髄後根神経節の神経切除）を含む方法を提供する。

#### 【0010】

実施形態1は、肺炎症性疾患を処置するおよび/または被験体の肺において起こっている神経性炎症プロセスを妨げるための方法であって、化学的切除または高周波切除によって前記被験体の迷走神経、星状神経節、脊髄後角、または胸髄後根神経節を切除する工程

50

を包含する方法である。

【 0 0 1 1 】

実施形態 2 は、前記迷走神経が切除される、実施形態 1 に記載の方法である。

【 0 0 1 2 】

実施形態 3 は、前記星状神経節が切除される、実施形態 1 に記載の方法である。

【 0 0 1 3 】

実施形態 4 は、前記胸髄後根神経節が切除される、実施形態 1 に記載の方法である。

【 0 0 1 4 】

実施形態 5 は、脊髄後角が切除される、実施形態 1 に記載の方法である。

【 0 0 1 5 】

実施形態 6 は、前記切除する工程が高周波切除によるものである、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の方法である。

【 0 0 1 6 】

実施形態 7 は、前記高周波切除が、約 3 5 0 ~ 5 0 0 k H z の周波数を有する交流電流の印加を含む、実施形態 6 に記載の方法である。

【 0 0 1 7 】

実施形態 8 は、前記切除する工程が化学的切除によるものである、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の方法である。

【 0 0 1 8 】

実施形態 9 は、前記化学的切除が、有効量の神経破壊剤を、硬膜外に、神経節周囲に、神経節内にまたは局所浸潤によって、前記被験体に投与する工程を包含する、実施形態 8 に記載の方法である。

【 0 0 1 9 】

実施形態 1 0 は、前記神経破壊剤が、フェノール、クロロクレゾール、エタノール、またはグリセロールを含む、実施形態 9 に記載の方法である。

【 0 0 2 0 】

実施形態 1 1 は、前記神経破壊剤が、高張性塩類溶液を含む、実施形態 9 に記載の方法である。

【 0 0 2 1 】

実施形態 1 2 は、前記神経破壊剤が、神経毒を含む、実施形態 9 に記載の方法である。

【 0 0 2 2 】

実施形態 1 3 は、前記被験体が成人である、実施形態 1 ~ 1 2 のいずれか 1 つに記載の方法である。

【 0 0 2 3 】

実施形態 1 4 は、前記方法が硬膜外投与を包含する、実施形態 1 ~ 1 3 のいずれか 1 つに記載の方法である。

【 0 0 2 4 】

実施形態 1 5 は、前記方法が神経節周囲神経ブロックを含む、実施形態 1 ~ 1 3 のいずれか 1 つに記載の方法である。

【 0 0 2 5 】

実施形態 1 6 は、前記方法が神経節内投与を含む、実施形態 1 ~ 1 3 のいずれか 1 つに記載の方法である。

【 0 0 2 6 】

実施形態 1 7 は、前記方法が局所浸潤を含む、実施形態 1 ~ 1 3 のいずれか 1 つに記載の方法である。

【 0 0 2 7 】

実施形態 1 8 は、前記神経破壊剤が、前記神経破壊剤および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的製剤において投与される、実施形態 8 ~ 1 7 のいずれか 1 つに記載の方法である。

【 0 0 2 8 】

10

20

30

40

50

実施形態 19 は、前記肺炎症性疾患が、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、肺動脈性高血圧症 (PAH)、慢性炎症性肺疾患、肺線維症、肺血管炎、肺サルコイドーシス、肺移植と関連する炎症および/もしくは感染症、急性または肺の拒絶および/もしくは機能障害、気管支炎、副鼻腔炎、喘息、嚢胞性線維症、細菌感染症、真菌感染症、寄生生物感染症、ウイルス感染症、閉塞性細気管支炎症候群 (BOS)、原発性線毛運動不全症 (PCD)、肺胞蛋白症、特発性肺線維症 (IPF)、好酸球性肺炎、好酸球性気管支炎、機械換気と関連する炎症および/もしくは感染症、人工呼吸器関連肺炎、アスベスト関連の気道障害もしくは疾患、ダスト関連の気道障害もしくは疾患、珪肺症、または放射線もしくは化学物質関連の気道疾患もしくは障害、またはこれらの任意の組み合わせを含む、実施形態 1 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の方法である。

10

【0029】

実施形態 20 は、前記肺炎症性疾患が急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) を含む、実施形態 1 ~ 19 のいずれか 1 つに記載の方法である。

【0030】

実施形態 21 は、前記肺炎症性疾患が慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を含む、実施形態 1 ~ 19 のいずれか 1 つに記載の方法である。

【0031】

実施形態 22 は、前記肺炎症性疾患が肺動脈性高血圧症 (PAH) を含む、実施形態 1 ~ 21 のいずれか 1 つに記載の方法である。

【0032】

実施形態 23 は、前記肺炎症性疾患が、機械換気と関連する炎症および/もしくは感染症ならびに/または人工呼吸器関連肺炎を含む、実施形態 1 ~ 22 のいずれか 1 つに記載の方法である。

20

【0033】

実施形態 24 は、前記肺炎症性疾患が、ウイルス性肺炎、インフルエンザ、またはコロナウイルス感染症と関連する、実施形態 1 ~ 23 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0034】

実施形態 25 は、前記肺炎症性疾患が COVID-19 と関連する、実施形態 1 ~ 24 のいずれか 1 つに記載の方法である。

【0035】

実施形態 26 は、胸髄後根神経節における求心性神経を切除する工程をさらに包含する、実施形態 1 ~ 25 のいずれか 1 つに記載の方法である。

30

【0036】

実施形態 27 は、前記胸髄後根神経節における求心性神経を切除する工程が緩和的換気療法を支援する、実施形態 26 に記載の方法である。

【0037】

実施形態 28 は、化学的切除または高周波切除が単一用量において 1 回施される、実施形態 1 ~ 27 のいずれか 1 つに記載の方法である。

【0038】

実施形態 29 は、化学的切除または高周波切除が周期的に施される、実施形態 1 ~ 27 のいずれか 1 つに記載の方法である。

40

【0039】

実施形態 30 は、前記被験体が肺炎症性疾患を有する、実施形態 1 ~ 29 のいずれか 1 つに記載の方法である。

【0040】

実施形態 31 は、前記被験体が、肺において起こっている神経性炎症プロセスを有する、実施形態 1 ~ 30 のいずれか 1 つに記載の方法である。

【0041】

実施形態 32 は、実施形態 1 ~ 31 のいずれか 1 つに記載の方法における使用のための神経破壊剤または高周波源である。

50



に生物学的システムまたはプロセスに関しては、上記用語は、1桁までまたは値の5倍までを意味し得る。特定の値または組成が本開示の中で提供される場合には、別段述べられなければ、「約」または「およそ」の意味は、その特定の値または組成に関して許容可能な誤差範囲内であると想定されるべきである。いくつかの実施形態において、「約」は、述べられた値の10%、5%、2%、1%、または0.5%の範囲内の変動を包含する。

【0048】

数値範囲は、その範囲を定義する数字を包含する。測定されたおよび測定可能な値は、有効数字およびその測定と関連する誤差を考慮に入れて、概算値であることが理解される。また、全ての範囲は、「端点を含まない」のような明示的排除がなければ、その端点を包含すると解釈されるべきである；従って、例えば、「1~10の範囲に及ぶ」は、値1および10、ならびに全ての整数および（適切であれば）1より大きく10より小さい非整数値を包含する。

10

【0049】

「含む、包含する (comprise)」、「含む、包含する (comprises)」、「含む、包含する (comprising)」、「含む、含有する (contain)」、「含む、包含する (contains)」、「含む、包含する (containing)」、「含む、包含する (include)」、「含む、包含する (includes)」および「含む、包含する (including)」の使用は、限定であるとは意図されない。前述の一般的説明および詳細な説明は、例示でありかつ説明であるに過ぎず、教示の限定ではないことの両方が理解されるべきである。上記明細書中で具体的に注記されなければ、種々の構成要素を「含む」を記載する本明細書中の実施形態は、その記載される構成要素「からなる」または「から本質的になる」としても企図される；種々の構成要素「からなる」を記載する本明細書中の実施形態は、その記載される構成要素「を含む」または「から本質的になる」としても企図される；そして種々の構成要素「から本質的になる」を記載する本明細書中の実施形態は、その記載される構成要素「からなる」または「を含む」としても企図される（この交換可能であることは、特許請求の範囲の中でのこれらの用語の使用には該当しない）。

20

【0050】

本明細書で使用される節の見出しは、構成目的に過ぎず、所望の主題を何らかの方法で限定するとは解釈されるべきでない。参考として援用される任意の文献が、本明細書で定義される任意の用語と矛盾する場合には、本明細書が優先する。本教示は、種々の実施形態とともに記載されるが、本教示がそのような実施形態に限定されることは意図されない。対照的に、本教示は、当業者によって理解されるように、種々の代替物、改変、および均等物を包含する。

30

【0051】

定義

本明細書で使用される場合、「切除 (ablation)」または「神経切除 (neural ablation)」とは、生物学的組織の一部（例えば、迷走神経または星状神経節）の除去、破壊、または不活性化に言及し、化学物質によって（化学的切除またはケモアブレーション (chemoablation)）、または電気によって（高周波切除または高周波療法）行われ得る。より明確にするために、例えば、迷走神経または星状神経節の切除は、その完全な破壊に言及するわけではない。

40

【0052】

本明細書で使用される場合、「化学的切除 (chemical ablation)」とは、神経終末においてまたはその付近に、化学物質または化学物質混合物を注射して、神経剥離を引き起こすことをいう。

【0053】

本明細書で使用される場合、「超音波ガイド下硬化療法 (ultrasound-guided sclerotherapy)」とは、超音波画像化を介した観察からのガイダンスを用いて行われる化学的切除をいう。その手順は、正確かつ最小限に侵襲的な処置

50

を可能にする。

【0054】

本明細書で使用される場合、「サイトカインストーム (cytokine storm)」または高サイトカイン血症 (hypercytokinemia) とは、身体が血液へとサイトカインをあまりにも急激に放出する重篤な免疫反応をいう。サイトカインストームは、感染症 (例えば、コロナウイルス感染症) の結果として起こり得る。徴候および症状としては、高熱、炎症 (発赤および腫脹)、ならびに重篤な疲労および悪心が挙げられ得る。サイトカインストームは、重篤または生命を脅かす場合もあり、多臓器不全に至り得る。サイトカインストームは、Sars-CoV-2 ウイルスおよび Covid-19 関連症状と関連した。

10

【0055】

本明細書で使用される場合、「肺炎症性疾患 (pulmonary inflammatory disease)」は、炎症プロセスと関連する急性および慢性の病理的状態をいうために集合的に使用される。肺炎症性疾患の非限定的な例としては、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、肺炎、肺臓炎、気管支炎、肺の感染症、無気肺、炎症性肺傷害 (例えば、化学療法剤 (例えば、プレオマイシン) 誘導性肺傷害) と関連する状態、肺炎誘導性肺傷害、高酸素誘導性肺傷害、アミオダロン誘導性肺臓炎、放射線肺臓炎、塩素ガスまたは煙吸入傷害、閉塞性細気管支炎 / 閉塞性肺炎 (BOOP)、ウイルス性肺炎およびマイコプラズマ肺炎 (例えば、Legionella および CMV 肺)、塵肺症、肺血管炎、肺サルコイドーシス、気道細菌感染症、気道真菌感染症、気道寄生生物感染症、気道ウイルス感染症、機械換気と関連する炎症および / もしくは感染症、人工呼吸器関連肺炎が挙げられる。肺の慢性的な病理的状態の非限定的な例としては、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、肺動脈性高血圧症 (PAH)、嚢胞性線維症、珪肺症、石綿症、喘息、アテローム性動脈硬化症、慢性気管支炎、慢性的な細菌感染症もしくはウイルス感染症に起因する慢性炎症、冠動脈疾患、特発性肺線維症 (IPF)、家族性肺線維症 (FPF)、剥離性間質性肺臓炎 (DIP)、過敏性肺臓炎、間質性肺臓炎、膠原血管病 (collagen vascular disease)、サルコイドーシス、炭坑夫塵肺症、気管支肺形成異常、炎症性偽腫瘍が挙げられる。

20

【0056】

本明細書で使用される場合、「神経性炎症プロセス (neurogenic inflammatory process)」とは、感覚神経の中樞刺激が、血管拡張、血漿遊出、および末梢組織における他の炎症性の変化を引き起こす逆行性インパルスを誘発するプロセスをいう。神経性炎症は、免疫学的事象よりむしろ、末梢神経系 C 線維ニューロンの活性化によって開始される。ニューロン活性は、神経ペプチド放出および元の刺激とは異なる部位において炎症をもたらす。

30

【0057】

本明細書で使用される場合、「硬膜外投与 (epidural administration)」とは、薬物または薬学的製剤を、脊柱管の最も外側部分である硬膜外腔 (「硬膜外腔 (extradural space)」または「硬膜周囲腔 (peridural space) としても公知) へと送達することをいう。それは硬膜 (これは、くも膜、くも膜下腔、脳脊髄液、および脊髄を包む) の外側にある脊柱管 (周囲の椎骨によって形成される) 内の空間である。例えば、硬膜外送達は、神経への直接注射なしの硬膜外腔への送達を含んでいてもよいし、神経組織への硬膜外送達を含んでいてもよい。

40

【0058】

本明細書で使用される場合、「神経ブロック (nerve block)」とは、薬剤 (例えば、薬物療法または神経破壊剤) が神経を通るインパルスの伝達を防止するように、特定の神経または神経束の周りにその薬剤を投与することをいう。

【0059】

本明細書で使用される場合、「神経剥離 (neurolysis)」とは、標的化された神経線維の変性を引き起こすために、神経への物理的因子または化学的因子の適用をい

50

う。神経線維が変性する場合、それは、神経シグナルの伝達の妨害を引き起こす。

【0060】

本明細書で使用される場合、「神経破壊剤 (neurolytic agent)」とは、神経線維を切除するために使用され得る化学物質 (例えば、アルコール、フェノール、グリセロール、アンモニウム塩 (例えば、塩化アンモニウム)、アミノグリコシド (例えば、ストレプトマイシンまたはゲンタマイシン)、クロロクレゾール、高張性塩類溶液、低張性溶液、または神経毒) をいう。

【0061】

本明細書で使用される場合、「神経節周囲投与 (peri-ganglionic administration)」とは、薬物または薬学的製剤を神経節の近傍へと送達することをいう。

10

【0062】

本明細書で使用される場合、「局所浸潤による投与 (administration by local infiltration)」とは、限られた領域中の神経組織に影響を及ぼすように、注射によって薬物または薬学的製剤を送達することをいう。

【0063】

本明細書で使用される場合、「高周波切除 (radiofrequency ablation) (RFA)」とは、高周波療法とも称され、中間周波数の交流電流 (例えば、350 ~ 500 kHz の範囲にある) から生成される熱を使用する切除プロセスをいう。高周波電流は、神経を直接刺激しない。

20

【0064】

本明細書で使用される場合、「星状神経節 (stellate ganglion)」とは、第6頸椎および第7頸椎 (首の最後の椎骨) のレベルにおいて見出される神経 (交感神経) のクラスターをいう。その神経は、椎骨の正面に位置する。これら神経は、交感神経系の一部であり、顔面および腕に供給するが、感情または運動とは関わらない。

【0065】

本明細書で使用される場合、「迷走神経 (vagus nerve)」または「迷走神経 (vagal nerve)」とは、脳神経の中で最長かつ最も複雑であり、脳から顔面および胸郭を経て腹部へと走るX脳神経または第10脳神経をいう。それは混合型の神経であり、副交感繊維を含む。迷走神経は、心臓枝、食道枝、および肺枝を有する。

30

【0066】

本明細書で使用される場合、「脊髄後角」とは、軽い接触、固有感覚、および振動を含む身体からの感覚情報のうちのいくつかのタイプを受容する脊髄の灰白質部分をいう。この情報は、皮膚、骨、および関節のレセプターから感覚ニューロンを経て送られ、その細胞体は、後根神経節にある。

【0067】

本明細書で使用される場合、「胸髄後根神経節 (thoracic dorsal root ganglion)」とは、脊椎の胸部領域に位置する脊髄神経の後根におけるニューロンの集団 (神経節) をいう。後根は、求心性感覚根であり、皮膚、筋、および内臓から脳へと感覚情報を運ぶ。その根は、その相当するニューロンの細胞体から構成される後根神経節において終わる。

40

【0068】

「神経節内投与 (intra-ganglionic administration)」とは、神経節への投与を意味する。神経節内投与は、神経節の中への直接注射によって達成され得、選択的神経根注射 (ここで上記化合物は、神経の周りの結合組織鞘 (connective tissue sleeve) を通り過ぎて、脊柱の直ぐ外側の神経根から神経節に入る) をも含む。

【0069】

用語「有効量 (effective amount)」、「治療上有効な量 (therapeutically effective amount)」もしくは「有効用量 (e

50

ffective dose)」または関連する用語は、交換可能に使用され得、被験体に投与される場合に、コロナウイルス感染症と関連する疾患または障害の測定可能な改善または防止に影響を及ぼすために十分な治療剤の量をいい得る。例えば、有効用量の投与は、コロナウイルスの増殖および/もしくは複製、ならびに/または被験体内でのウイルス感染症の発生を阻害するために十分である。本明細書で提供される治療剤の治療上有効な量は、単独でまたは抗ウイルス剤と組み合わせて使用される場合、上記治療剤の相対的活性に応じて、ならびに処置されている被験体および疾患状態、その被験体の体重および年齢および性別、その被験体における疾患状態の重篤度、投与様式などに応じて変動し、それは、当業者によって容易に決定され得る。1つの実施形態において、治療上有効な量は、処置されるべき被験体のある特定の局面、および処置されるべき障害に依存し、公知の技術を使用して当業者によって確認され得る。さらに、当該分野で公知であるように、年齢、ならびに体重、全般的な健康状態、性別、食事、投与時間、薬物相互作用、および疾患の重篤度に関する調整は必要であり得る。

#### 【0070】

用語「被験体」および「患者」とは、本明細書で使用される場合、ヒトおよび非ヒト動物（脊椎動物、哺乳動物および非哺乳動物が挙げられる）をいう。1つの実施形態において、上記被験体は、ヒト、非ヒト霊長類、サル(simian)、類人猿(ape)、ネズミ科動物（例えば、マウスおよびラット）、ウシ、ブタ、ウマ、イヌ、ネコ、ヤギ、オオカミ、カエル(ranine)または魚類(piscine)であり得る。

#### 【0071】

用語「投与する(administering)」、「投与される(administered)」および文法上の変形は、当業者に公知の種々の方法および送達システムのいずれかを使用する、被験体への治療剤の物理的導入をいう。本明細書で開示される製剤の例示的投与経路としては、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄または他の非経口的投与経路（例えば、注射または注入による）が挙げられる。語句「非経口的投与」とは、本明細書で使用される場合、経腸投与および局所投与以外の、通常は注射による投与様式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ内、病変内、嚢内、眼窩内、心内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、局所浸潤による、硬膜外および胸骨内(intrasternal)の注射および注入、ならびにインビボエレクトロポレーションが挙げられるが、これらに限定されない。1つの実施形態において、上記製剤は、非経口的でない経路を介して（例えば、経口的に）投与される。他の非経口的でない経路としては、局所、表皮、または粘膜の投与経路（例えば、鼻内、膺、直腸、舌下または局所）が挙げられる。投与はまた、例えば、1回、複数回、および/または1もしくはこれより多くの長期間にわたって行われ得る。

#### 【0072】

「処置する(treating)」とは、広く理解されるべきであり、例えば、少なくとも部分的に、肺炎症性疾患と関連する症状を遅らせる、悪化を遅くする、もしくは停止させる、またはこのような症状を改善する(remedying)ことを含む、任意の有益な効果を包含する。処置するはまた、以下で詳細に考察されるように、改善された患者の機能の何らかの形態をもたらすことを包含する。いくつかの実施形態において、処置はまた、処置を受容していない場合に予測される生存と比較して、生存を長期化することを意味する。処置の必要性のある者としては、上記疾患もしくは障害を既に有する者、ならびに上記疾患または障害を有する傾向にある者、または上記疾患もしくは障害を防止すべき者が挙げられる。

#### 【0073】

治療目的に関する「薬学的に受容可能なビヒクル」とは、被験体に投与され得る物理的実施形態である。薬学的に受容可能なビヒクルとしては、丸剤、カプセル剤、カプレット剤(caplet)、錠剤、経口液(oral fluid)、注射液、スプレー、エアロゾル、トローチ、栄養補助食品、クリーム剤、ローション剤、オイル、液剤、パスタ剤、散剤、スチームが挙げられる。またはそれは、液体であり得るが、これらに限定されない。薬

10

20

30

40

50

学的に受容可能なピヒクルの例は、緩衝化等張性溶液（例えば、リン酸緩衝化食塩水（PBS））である。

【0074】

#### 概要

肺へのいくつかのウイルス性の、細菌性のまたは化学的な損傷は、サイトカインストームをもたらす初期炎症プロセスを引き起こすことが観察されている。例えば、COVID-19の臨床徴候は、ウイルス性肺炎において観察されるものと一致しており、それらの両方が、ARDSの発症へと進行し得る。これらの肺の変化は、過剰炎症状態をもたらす全身のおよび局所的両方の免疫応答の原因であるようである。患者における死亡率は、SARS-CoV-2感染症において認められるものに類似のウイルスで駆動されるサイトカインストームに関連していると疑われる。

10

【0075】

サイトカインストームは、例えば、肺では、血漿中の高レベルの炎症マーカー（c反応性タンパク質、血清フェリチン）およびサイトカインレベル（IL-6、IL-2、IL-7、IL-10、GSCF、IP10、MCP1、MIP1A、およびTNF）によって測定されるとおり、重篤な免疫反応の結果である。ICU患者は、ICUに入っていない患者と比較して、IL-2、IL-7、IL-10、GSCF、IP10、MCP1、MIP1A、およびTNFのより高い血漿レベルを有する。これは、高い循環サイトカインレベルの存在が、疾患の重篤度と関連することを示す。従って、より高レベルにおいて炎症カスケードに干渉して（すなわち、炎症促進性遠心路を排除する）、この炎症プロセスの多様式の局面を適切に制御することが必要である。

20

【0076】

罹患率、疾患の重篤度、および死亡率に関連付けられる根底にある生理学的事象は、TRPV1発現ニューロン系（求心性/遠心性ニューロン）の関わりによって説明され得る。TRPV1（一過性レセプター電位カチオンチャネルサブファミリーVメンバー1（transient receptor potential cation channel subfamily V member 1）（パニロイドレセプター-1（Vanilloid receptor-1）（VR1）としても公知））は、侵害受容性一次求心性ニューロンにおいて顕著に発現されるマルチマーカチオンチャネルである（Caterinaら（1997）Nature 389:816-824; Tominaガら（1998）Neuron 21:531-543）。

30

【0077】

心臓および肺を神経支配する二次ニューロンは、2つの経路のうち的一方によって；迷走神経を経て細胞体が下神経節にある脳幹（延髄）へ、および細胞体が後根神経節（DRG）に存在する脊髄へ直接、中枢神経系に入る。求心性ニューロンは、機械的変形、温熱、寒冷、pH、および炎症メディエーターが挙げられるが、これらに限定されない種々の感覚モダリティーに応答する要素から構成される。これらの求心性ニューロンの刺激後の反射作用は、刺激のタイプおよび関わる神経経路に依存する。迷走神経求心路の活性化は、交感神経阻害性かつ抗炎症性である傾向にある一方で、脊髄求心性ニューロンの活性化は、交感神経興奮性かつ炎症促進性である傾向にある。

40

【0078】

迷走神経および脊髄神経求心性繊維はともに、A線維（高い伝導速度）およびC線維（低い伝導速度）軸索から構成される。これらの線維およびそれらの感覚終末は、旧来のNa、KおよびCaチャネルを含むイオンチャネル機能（電位開口型およびリガンド開口型の両方）を媒介する種々の膜レセプターを発現する。カルシウムに高度に透過性の非特異的カチオンチャネルが発現される。これらは、一過性レセプター電位A（Transient Receptor Potential A）（TRPA）および一過性レセプターパニロイド（Transient Receptor Vanilloid）（TRPV）レセプターを含む一過性レセプター電位ファミリー（Transient Receptor Potential family）の少なくとも30のメンバーを含む。T

50

TRPV1レセプターは、末梢において温熱および神経障害性疼痛の感覚を伝達する。TRPV1発現求心性ニューロンの活性化が、サブスタンスP (SP) およびカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) のような神経ペプチドの分泌を引き起こすことは、広く報告されている (Nicolettiら (2012) *Int J Immunopathol Pharmacol* 25 (4) : 849 - 57 ; Bhatia (2010) *Antioxid Redox Signal* 12 (10) : 1191 - 202 ; Fernandesら (2009) *Handb Exp Pharmacol* 194 : 393 - 416 ; Scardinaら (2004) *Minerva Stomatol* 53 (1 - 2) : 21 - 32 ; Harrisonら (2001) *Int J Biochem Cell Biol* 33 (6) : 555 - 76を参照のこと)。感覚終末において放出されたSP (CGRPではない) は、血管上のニューロキニン (NK) 1レセプターに結合し、血管拡張を引き起こし、血管透過性を増大させた。それはタンパク質および流体を喪失させ (血漿遊出)、従って、炎症に寄与する単球および白血球の局部的蓄積を促進する (Robertsら (2004) *Brain Res* 995 (2) : 176 - 83 ; Andrewsら (1989) *Br J Pharmacol* 97 (4) : 1232 - 8 ; and McConalogueら (1998) *Mol Biol Cell* 9 (8) : 2305 - 24を参照のこと)。肺において、これは、肺水腫を引き起こし得、酸素拡散の低減を生じる。

10

#### 【0079】

肺のTRPV1を含む求心性ニューロンの切除が、肺炎症性疾患、例えば、呼吸窮迫症候群 (ARDS) を処置するための治療ストラテジーを提供し得ることは、本明細書で認識される。

20

#### 【0080】

種々の神経破壊剤または高周波切除技術が、後根神経節 (DRG)、脊髄後角 (DH)、または末梢神経終末におけるTRPV1発現ニューロンを切除するために使用され得る。急性肺炎症性疾患を有する患者においてTRPV1陽性神経路に対する切除剤の使用が、本明細書で開示される。肺におけるTRPV1発現ニューロンを標的化するこのような治療アプローチは、炎症および免疫シグナル活性を調節し得、死亡率の低減およびよりよい全体的な転帰をもたらす。

#### 【0081】

使用のための例示的な方法および組成物

30

神経切除手順を使用して、肺において起こっている神経性炎症プロセスを妨げるおよび/または肺炎症性疾患を処置するための組成物、ならびに方法および手順が、本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、上記神経切除は、星状神経節、迷走神経、脊髄後角、または胸髄後根神経節を標的化する。いくつかの実施形態において、上記神経切除は、星状神経節を標的化する。いくつかの実施形態において、上記神経切除は、迷走神経を標的化する。いくつかの実施形態において、上記神経切除は、脊髄後角を標的化する。いくつかの実施形態において、上記神経切除は、胸髄後根神経節を標的化する。いくつかの実施形態において、上記神経切除は、サイトカインストームの進行を遮断し、例えば、従って、免疫系の過剰反応を妨げるかまたは鎮める。

40

#### 【0082】

上記神経切除方法が高周波切除および化学的切除から選択される、肺炎症性疾患を処置するための神経切除法が、本明細書で提供される。肺において起こっている神経性炎症プロセスを妨げるための神経切除法であって、上記神経切除法は高周波切除および化学的切除から選択される方法が、本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、上記切除プロセスは、神経線維の高周波切除である。いくつかの実施形態において、上記切除プロセスは、化学的切除手順である。いくつかの実施形態において、上記切除プロセスは、化学的神経剥離であり、これは、脱構築的線維症 (deconstructive fibrosis) を引き起こし得、次いで、これが交感神経節を混乱させる (効果は、3 ~ 6ヶ月間持続し得る)。いくつかの実施形態において、上記神経線維は、迷走神経、星状

50

神経節、脊髄後角、または胸髄後根神経節に位置する。いくつかの実施形態において、上記神経線維は、迷走神経に位置する。いくつかの実施形態において、上記神経線維は、星状神経節に位置する。いくつかの実施形態において、上記神経線維は、脊髄後角に位置する。いくつかの実施形態において、上記神経線維は、胸髄後根神経節に位置する。

**【0083】**

化学的切除手順を使用して、肺において起こっている神経性炎症プロセスを妨げるおよび/または肺炎症性疾患を処置することにおける使用のための処置方法および組成物であって、ここで神経破壊剤は、硬膜外に、神経節周囲に神経ブロックを介して、神経節内にまたは局所浸潤によって送達される処置方法および組成物が、本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、上記神経破壊剤は、迷走神経、胸髄後根神経節、脊髄後角、または星状神経節における神経線維に送達される。いくつかの実施形態において、上記神経破壊剤は、迷走神経における神経線維に送達される。いくつかの実施形態において、上記神経破壊剤は、星状神経節における神経線維に送達される。いくつかの実施形態において、上記神経破壊剤は、後根神経節における神経線維に送達される。いくつかの実施形態において、上記神経破壊剤は、脊髄後角における神経線維に送達される。種々の実施形態において、神経破壊剤の投与経路は、「化学物質」標的化肺脱神経のために、局所浸潤、胸部硬膜外注射、神経節周囲神経ブロックまたは神経節内注射による投与を含む。1つの実施形態において、神経破壊剤は、局所的切除剤を用いて頸部を経て迷走神経にアクセスし、頸動脈球から低く離れていくことによって、投与される。次いで、神経の位置は、超音波ガイドを使用して確認され得る。1つの実施形態において、神経破壊剤は、星状神経節にアクセスすることによって投与される。

10

20

**【0084】**

いくつかの実施形態において、上記神経破壊剤は、グリセロール、フェノール、エタノールまたは神経毒から選択される。いくつかの実施形態において、上記神経破壊剤は、グリセロールである。いくつかの実施形態において、上記神経破壊剤は、フェノールである。いくつかの実施形態において、上記神経破壊剤は、エタノールである。いくつかの実施形態において、上記神経破壊剤は、神経毒である。

**【0085】**

いくつかの実施形態において、進行したCOVID-19疾患を有する被験体における神経破壊剤の硬膜外、神経節内、または神経節周囲注射は、胸髄後根神経節(DRG)のレベルで求心性神経を切除することによって緩和的換気療法を支援して、生存を増大させる。

30

**【0086】**

本明細書に記載される方法は、上記神経破壊剤が有効である、例えば、迷走神経、星状神経節、脊髄後角、または胸髄後根神経節を切除することができ、PDの処置の必要性のある任意の被験体での使用のためのものである。いくつかの実施形態において、上記神経破壊剤は、切除プロセスに関して代表的であり、神経毒性である用量で投与される。いくつかの実施形態において、2点、3点、または4点神経節周囲神経ブロック技術が使用される。いくつかの実施形態において、2点神経節周囲神経ブロック技術が使用される。いくつかの実施形態において、3点神経節周囲神経ブロック技術が使用される。いくつかの実施形態において、4点神経節周囲神経ブロック技術が使用される。

40

**【0087】**

投与量は、神経線維への投与部位の近さに応じて調節され得る。例えば、投与部位が神経に非常に近いことを確実にするために超音波または神経刺激因子が使用される場合、より低い用量および/または容積が使用され得る。あるいは、神経ブロックは、所望の神経との接触を確実にするために、より大きな容積を使用して達成され得る。著しいことには、TRPV1レセプターに特異的な神経破壊剤は、上記神経破壊剤に感受性であるほど十分なTRPV1レセプターを有しない運動ニューロンのような非標的神経に影響を及ぼさない。

**【0088】**

50

いくつかの実施形態において、上記神経破壊剤は、切除プロセスに代表的な、神経毒性である用量において、薬学的に受容可能なキャリアとともに投与される。いくつかの実施形態において、上記薬学的に受容可能なキャリアは、水を含む。いくつかの実施形態において、上記薬学的に受容可能なキャリアは、ポリソルベート80、ポリエチレングリコール、糖もしくは糖アルコール（例えば、マンニトールまたはデキストロース）、薬学的に受容可能な緩衝液（例えば、リン酸緩衝液）、および/または薬学的に受容可能な塩（例えば、NaCl）のうちのいずれか1つまたはこれより多くを含む。いくつかの実施形態において、上記薬学的に受容可能なキャリアは、エタノールまたはDMSOのような有機溶媒を、例えば、主に水性組成物中での希釈の前に、神経破壊剤を溶解する助剤（aid）として使用される微量または残留構成要素として含む。

10

## 【0089】

製剤中の神経破壊剤の濃度は、意図した用量の速達に適した任意の値であり得る。種々の神経破壊剤の適切な濃度は、当該分野で公知である。例えば、アンモニウム塩（例えば、塩化アンモニウム）は、約2重量%の濃度で送達され得る。エタノールは、約45~100容積%または45~95容積%で送達され得る。フェノールは、約5~15重量%または約5~7重量%で送達され得る。クロロクレゾールは、約2~2.5重量%の濃度で使用され得る。高張性塩類溶液は、重量で約10% NaClの濃度で使用され得る。神経破壊剤の濃度および投与の例示的な考察に関しては、例えば、Swerdlow, Anaesthesia 33:733-40 (1978); Manchikanti, Pain Physician 4:366-73 (2001)を参照のこと。

20

## 【0090】

いくつかの実施形態において、上記神経破壊剤は、単一用量として1回投与され得る。いくつかの実施形態において、上記神経破壊剤は、周期的に投与され得る。いくつかの実施形態において、上記神経破壊剤は、肺炎症性疾患の処置の必要性のある被験体に、上記疾患の重篤度を低減するために必要とされる場合、周期的に投与され得る。

## 【0091】

肺において起こっている神経性炎症プロセスを妨げるおよび/または肺炎症性疾患を処置するための組成物および方法であって、硬膜外、神経節周囲、神経節内注射を介してまたは局所浸潤によって、上記神経破壊剤を被験体に投与する工程を包含する組成物および方法が、本明細書で提供される。1つの実施形態は、ARDSに罹患している哺乳動物被験体を処置する方法を提供する。

30

## 【0092】

いくつかの実施形態において、高周波切除は、単一用量として1回施され得る。いくつかの実施形態において、高周波切除は、周期的に施され得る。いくつかの実施形態において、高周波切除は、肺炎症性疾患の処置の必要性のある被験体に、上記疾患の重篤度を低減するために必要とされる場合、周期的に施され得る。いくつかの実施形態において、高周波切除は、必要な場合に、肺において起こっている神経性炎症プロセスを妨げる必要性のある被験体に周期的に施される。任意の適切な高周波源が、電気を印加して、本明細書で記載される方法において切除を達成するために使用され得る。

## 【0093】

肺において起こっている神経性炎症プロセスを妨げるおよび/または肺炎症性疾患を処置するための方法であって、上記方法は、高周波切除を被験体に施す工程を包含する方法が、本明細書で提供される。1つの実施形態は、ARDSに罹患している哺乳動物被験体を処置する方法を提供する。

40

## 【0094】

例示的な実施形態において、本明細書で開示される神経切除法は、患者の症状を低減するために施され得るか、または上記疾患自体の機序に対抗するために施され得る。これらの治療目的がしばしば関連し、上記処置が種々の要因に基づいて個々の患者のために調節され得ることは、当業者によって理解される。これらの要因としては、患者の年齢、性別または健康状態、肺炎症性疾患の進行、呼吸困難の程度、患者の気道に対する組織損傷の量

50

、患者の喫煙歴、および種々の環境要因（例えば、温度、湿度および大気汚染）が挙げられ、これらは、患者の状態に寄与し得る。患者の治療は、投与量、タイミング、投与経路に応じて、および同時にまたは逐次的に他の治療剤を投与することによって、調節され得る。

【 0 0 9 5 】

本明細書で引用される全ての刊行物の完全な開示は、各々が、本明細書で完全に個々に示されかつ援用されるかのように、それらの全体において本明細書に参考として援用される。

【 0 0 9 6 】

本明細書で開示される実施形態に対する種々の改変および変更は、本開示の範囲および趣旨から逸脱することなく、当業者に明らかになる。例示的な実施形態および例は、例として提供されるに過ぎず、本発明の範囲を限定するとは意図されない。

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/45367

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC - A61B 18/00 (2021.01)  
 CPC - A61B 18/00; A61B 2018/00541

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)  
 See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
 See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 See Search History document

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- Y	US 2018/0042668 A1 (Nuvalra, Inc.) 15 February 2018 (15.02.2018) entire document, especially Figs 1-3, 7-8; para [0013],[0077]-[0099],[0186]	1-2, (6-8)/(1-2) 3-5, 6-8/(3-5), 9-12
Y	US 2018/0147260 A1 (Reflex Medical, Inc.) 31 May 2018 (31.05.2018) entire document, especially Fig 7A; para [0012],[0108]-[0110],[0158],[0270],[0384]-[0385],[0471],[0519],[0538],[0575]	3-5, 6-8/(3-5), 9-12
Y	US 2017/0296506 A1 (Zucker et al.) 19 October 2017 (19.10.2017) entire document, especially Fig 4; para [0067]	5, (6-12)5
A	US 2006/0200121 A1 (Mowery) 07 September 2006 (07.09.2006) entire document	1-12
A	US 8,523,930 B2 (Saunders et al.) 03 September 2013 (03.09.2013) entire document	1-12
A	US 2015/0272656 A1 (Chen) 01 October 2015 (01.10.2015) entire document	1-12
A	US 2012/0265227 A1 (SVERDLIK et al.) 18 October 2012 (18.10.2012) entire document	1-12

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  
 "D" document cited by the applicant in the international application  
 "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  
 25 October 2021

Date of mailing of the international search report  
**NOV 17 2021**

Name and mailing address of the ISA/US  
 Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents  
 P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450  
 Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer  
 Kari Rodriguez  
 Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 21/45367

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- 2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3.  Claims Nos.: 13-33  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

20

30

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
  - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
  - No protest accompanied the payment of additional search fees.

40

## フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/16	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 K 31/05 (2006.01)	A 6 1 K 31/05	
A 6 1 K 31/055 (2006.01)	A 6 1 K 31/055	
A 6 1 K 31/045 (2006.01)	A 6 1 K 31/045	
A 6 1 K 31/047 (2006.01)	A 6 1 K 31/047	
A 6 1 B 18/12 (2006.01)	A 6 1 B 18/12	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N  
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,  
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K  
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N  
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,  
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ナハマ, アレクシス ジー .

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 , サンディエゴ, ディレクターズ プレイス 4 9 5 5

F ターム (参考) 4C084 AA11 AA17 MA55 MA66 NA14 ZA201 ZA341 ZA361 ZA421 ZA591  
ZB081 ZB111 ZB211 ZB321 ZB331 ZB351 ZB371 ZC711  
4C160 KK03 KK70  
4C206 AA01 CA03 CA05 CA17 CA18 KA01 MA01 MA04 MA75 MA86  
NA14 ZA20 ZA34 ZA36 ZA42 ZA59 ZB08 ZB11 ZB21 ZB32 ZB33  
ZB35 ZB37