

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-526728

(P2017-526728A)

(43) 公表日 平成29年9月14日(2017.9.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/495 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/495	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/47 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/47	
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00	
<b>A 6 1 P 25/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/16	
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-514446 (P2017-514446)  
 (86) (22) 出願日 平成27年9月11日 (2015.9.11)  
 (85) 翻訳文提出日 平成29年5月15日 (2017.5.15)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/049767  
 (87) 国際公開番号 W02016/044095  
 (87) 国際公開日 平成28年3月24日 (2016.3.24)  
 (31) 優先権主張番号 62/050,668  
 (32) 優先日 平成26年9月15日 (2014.9.15)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 513277005  
 インフラマトリー・レスポンス・リサーチ  
 ・インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・931  
 03・サンタ・バーバラ・イースト・ミッ  
 チェルトリーナ・515・スイート・ジー  
 (74) 代理人 100108453  
 弁理士 村山 靖彦  
 (74) 代理人 100110364  
 弁理士 実広 信哉  
 (74) 代理人 100133400  
 弁理士 阿部 達彦

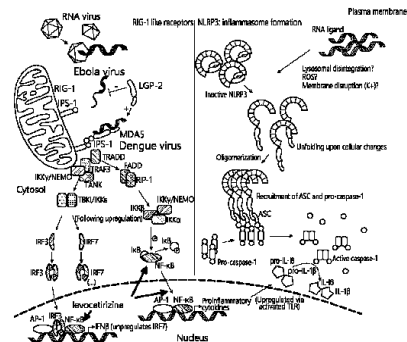
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症介在性状態の治療におけるレボセチリジン及びモンテルカスト

(57) 【要約】

本明細書に記載の実施形態は、体内での炎症応答により悪化されるウイルス及び疾患を治療するための方法及び製剤を含む。方法及び製剤は、必要な患者に有効濃度のレボセチリジン及びモンテルカストを送達するための方法及び製剤を含むが、それらに限定されない。方法及び製剤は、従来の及び/又は改変された放出エレメントを含むことができ、患者への薬物送達のために提供する。

FIG. 1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

炎症介在性状態を有する患者を処置する方法であって、患者に有効量のレボセチリジンとモンテルカストの組合せを投与する工程を含む方法。

## 【請求項 2】

NF B介在性状態を有する患者を処置する方法であって、患者に有効量のレボセチリジンとモンテルカストの組合せを投与する工程を含む方法。

## 【請求項 3】

状態が神経疾患である、請求項1又は2に記載の方法。

## 【請求項 4】

状態が、アルツハイマー病、認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症、及びハンチントン病からなる群から選択される、請求項1又は2に記載の方法。

## 【請求項 5】

状態がウイルス感染症によって引き起こされる、請求項1又は2に記載の方法。

## 【請求項 6】

状態が、エボラウイルス、西ナイルウイルス、黄熱病ウイルス、デングウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス、及びHIVからなる群から選択されるウイルスによって引き起こされる、請求項1又は2に記載の方法。

## 【請求項 7】

レボセチリジンとモンテルカストの組合せが逐次的に投与される、請求項1から6のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 8】

レボセチリジンとモンテルカストの組合せが実質的に同時に投与される、請求項1から6のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 9】

組合せが、経腸、静脈内、腹腔内、吸入、筋肉内、皮下、及び経口からなる経路のうちの1つ又は複数によって患者に投与される、請求項1から8のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 10】

レボセチリジン及びモンテルカストが同じ経路によって投与される、請求項1から9のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 11】

レボセチリジン及びモンテルカストが異なる経路を介して投与される、請求項1から9のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 12】

レボセチリジン及びモンテルカストのうちの1つ又は複数が徐放性組成物として提供される、請求項1から11のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 13】

組合せが、列挙した状態のうちの1つの治療における使用が公知の他の薬剤を更に含む、請求項1から12のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 14】

組合せが、ステロイドを更に含む、請求項1から13のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 15】

アルツハイマー病、認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症、及びハンチントン病からなる群から選択される状態を有する患者を処置する方法であって、患者に有効量のレボセチリジンとモンテルカストの組合せを投与する工程を含む方法。

## 【請求項 16】

エボラウイルス、黄熱病ウイルス、西ナイルウイルス、デングウイルス、ダニ媒介性脳炎、及びHIVからなる群から選択される状態を有する患者を処置する方法であって、患者

10

20

30

40

50

に有効量のレボセチリジンとモンテルカストの組合せを投与する工程を含む方法。

【請求項 17】

炎症介在性状態を有する患者を処置する方法であって、  
炎症介在性状態を有する患者を同定する工程;及び  
患者に有効量のレボセチリジンとモンテルカストの組合せを投与する工程  
を含む方法。

【請求項 18】

炎症介在性状態の治療における使用のためのレボセチリジンとモンテルカストの組合せ  
。

【請求項 19】

ウイルス感染症の治療における使用のためのレボセチリジンとモンテルカストの組合せ  
。

【請求項 20】

ウイルス感染症が、エボラウイルス、黄熱病ウイルス、西ナイルウイルス、デングウイルス、ダニ媒介性脳炎、又はHIVから選択される、請求項18に記載の組合せ。

【請求項 21】

神経変性疾患の治療における使用のためのレボセチリジンとモンテルカストの組合せ。

【請求項 22】

神経変性疾患が、アルツハイマー病、認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症、又はハンチントン病から選択される、請求項20  
に記載の組合せ。

【請求項 23】

炎症介在性状態、ウイルス感染症、又は神経変性疾患の治療のための医薬品の製造のため  
のレボセチリジンとモンテルカストの組合せの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2014年9月15日に出願された米国仮特許出願第62/050668号の優先権を主張す  
るものである。先の出願は、あらゆる目的のため、その全体が参照により本明細書に完全  
に組み込まれる。

【0002】

本開示は、一般に、レボセチリジン及びモンテルカストを使用するウイルス感染症及び  
疾患の治療の分野に関する。

【背景技術】

【0003】

現在、いくつかのウイルスは、重度の急性症状及び死亡の可能性を有するため注目的  
である。例えば、エボラウイルスは、現在有効なワクチン又は対策がない高致死性の出血  
熱を誘発する。エボラは、高い死亡率も保有する。蚊媒介性ウイルスによって引き起こさ  
れる、西ナイル感染症、デング熱、及び黄熱病、並びにダニ媒介性脳炎ウイルスによって  
引き起こされるダニ媒介性疾患であるダニ媒介性脳炎(「TBE」)は、衰弱及び長く続く症  
状を引き起こし、場合によっては死亡にも至る。これらのウイルス感染症はそれぞれ、ウ  
イルス感染症の急性期によって生じる長引く二次的な問題のリスクを保有する。マラリア  
、寄生虫感染症、更に蚊媒介性も、衰弱及び長く続く症状を引き起こし、場合によっ  
ては、死亡に至る。この寄生虫感染症は、感染症の急性期によって生じる長引く二次  
的な問題のリスクを保有する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

アルツハイマー病、認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化

10

20

30

40

50

症(ALS)、前頭側頭型認知症、及びハンチントン病は、進行性の神経疾患及び疾患状態を衰弱する。現在、これらの疾患及び疾患状態の治療は不十分である。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、炎症介在性状態を有する患者を処置する方法に関する。いくつかの実施形態では、本方法は、患者に有効量のレボセチリジンとモンテルカストの組合せを投与する工程を含む。

【0006】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、NF B介在性状態を有する患者を処置する方法に関する。いくつかの実施形態では、本方法は、患者に有効量のレボセチリジンとモンテルカストの組合せを投与する工程を含む。

10

【0007】

上記の、又は本明細書の他の場所で記載される実施形態のいずれも、以下の特徴又は工程のうちの1又は複数を含み得る。いくつかの実施形態では、状態は神経疾患である。

【0008】

いくつかの実施形態では、有効量のモンテルカスト及びレボセチリジンを投与する工程によって治療される状態は、アルツハイマー病、認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症、及びハンチントン病からなる群から選択される状態である。いくつかの実施形態では、状態は、ウイルス感染症によって引き起こされるものである。いくつかの実施形態では、状態は、エボラウイルス、西ナイルウイルス、デングウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス、及びHIVからなる群から選択されるウイルスによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、状態は寄生虫感染症によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、寄生虫感染症はマラリアによって引き起こされる。

20

【0009】

いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは逐次的に投与される。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは実質的に同時に投与される。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、経腸、静脈内、腹腔内、吸入、筋肉内、皮下、及び経口からなる経路のうちの1つ又は複数によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、レボセチリジン及びモンテルカストは同じ経路によって投与される。いくつかの実施形態では、レボセチリジン及びモンテルカストは異なる経路を介して投与される。いくつかの実施形態では、レボセチリジン及びモンテルカストのうちの1つ又は複数は徐放性組成物として提供される。

30

【0010】

いくつかの実施形態では、組合せは、列挙した状態のうちの1つの治療における使用が公知の他の薬剤を更に含む。いくつかの実施形態では、組合せは、ステロイドを更に含む。

【0011】

いくつかの実施形態は、アルツハイマー病、認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症、及びハンチントン病からなる群から選択される状態を有する患者を処置する方法に関する。いくつかの実施形態では、本方法は、患者に有効量のレボセチリジンとモンテルカストの組合せを投与する工程を含む。

40

【0012】

いくつかの実施形態は、エボラウイルス、西ナイルウイルス、デングウイルス、ダニ媒介性脳炎(TBE)、及びHIVからなる群から選択される状態を有する患者を処置する方法に関する。いくつかの実施形態は、マラリアを有する患者を処置する方法に関する。いくつかの実施形態では、本方法は、患者に有効量のレボセチリジンとモンテルカストの組合せを投与する工程を含む。

【0013】

いくつかの実施形態は、炎症介在性状態を有する患者を処置する方法に関する。いくつ

50

かの実施形態では、本方法は、炎症介在性状態を有する患者を同定する工程を含む。いくつかの実施形態では、本方法は、患者に有効量のレボセチリジンとモンテルカストの組合せを投与する工程を含む。

【0014】

いくつかの実施形態は、炎症介在性状態の治療における使用のためのレボセチリジンとモンテルカストの組合せに関する。

【0015】

いくつかの実施形態は、ウイルス感染症の治療における使用のためのレボセチリジンとモンテルカストの組合せに関する。いくつかの実施形態では、ウイルス感染症は、エボラウイルス、西ナイルウイルス、デングウイルス、ダニ媒介性脳炎(TBE)、又はHIVから選択される。いくつかの実施形態は、寄生虫感染症の治療における使用のためのレボセチリジンとモンテルカストの組合せに関する。いくつかの実施形態は、マラリアの治療における使用のためのレボセチリジンとモンテルカストの組合せに関する。

10

【0016】

いくつかの実施形態は、神経変性疾患の治療における使用のためのレボセチリジンとモンテルカストの組合せに関する。いくつかの実施形態では、神経変性疾患は、アルツハイマー病、認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症、又はハンチントン病から選択される。

【0017】

いくつかの実施形態は、炎症介在性状態、ウイルス感染症、又は神経変性疾患の治療のための医薬品の製造のためのレボセチリジンとモンテルカストの組合せの使用に関する。

20

【0018】

いくつかの実施形態は、開示されるNF B介在性状態を有する患者を処置する方法に関する。いくつかの実施形態では、本方法は、患者に有効量のレボセチリジンとモンテルカストの組合せを投与する工程を含む。

【0019】

いくつかの実施形態では、エボラウイルス、西ナイルウイルス、デングウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス(TBE)、及びHIVからなる群から選択されるウイルスによって引き起こされる状態を有する患者を処置するための方法が開示される。いくつかの実施形態では、本方法は、患者に有効量のレボセチリジンとモンテルカストの組合せを投与する工程を含む。

30

【0020】

いくつかの実施形態では、マラリアによって引き起こされる状態を有する患者を処置するための方法が開示される。いくつかの実施形態では、本方法は、患者に有効量のレボセチリジンとモンテルカストの組合せを投与する工程を含む。

【0021】

いくつかの実施形態では、アルツハイマー病、認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症、及びハンチントン病からなる群から選択される状態を有する患者を処置するための方法が開示される。いくつかの実施形態では、本方法は、有効量のレボセチリジンとモンテルカストの組合せを患者に投与する工程を含む。

40

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】炎症カスケードの上方制御において、RNAウイルス、エボラ及びデングによって利用されるNF-kB介在性経路を例示する模式図である。

【図2】NF-kB介在性状態の治療におけるレボセチリジン及びモンテルカストの作用を例示する模式図である。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本明細書に記載のいくつかの例は、ウイルス及び/又は疾患の治療のための医薬品とし

50

てレボセチリジン及びモンテルカストの使用を例示する。いくつかの実施形態では、標的ウイルス及び疾患は、体内でそれらが引き起こす炎症応答によって悪化される。いくつかの実施形態では、体内でそれらが誘発する炎症応答を減らすことにより、ウイルス及び疾患が治療される。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せの使用は、体内の複数の炎症経路を標的とし、炎症を減少し、ウイルス感染症及び疾患の治療を可能にする。本明細書に記載の例は、例示的であり、提示した本発明全体、並びにこれらの発明の様々な態様及び特徴のいかなる制限も意図しない。更に、本明細書で使用される言い回し及び用語は記述の目的のためであり、制限としてみなされるべきではない。本明細書に開示される特徴又は工程は、必須又はなくてはならないものではない。

【0024】

本明細書で使用される場合、「治療」は、広くウイルス又は疾患の急性及び/又は長期効果を緩和することに関する。治療は、進行を遅らせること、期間を短縮すること、ウイルス感染症又は疾患と関連する病原体を減少すること、ウイルス感染症又は疾患と関連する症状を緩和又は軽減すること、ウイルス感染症又は疾患と関連する症状の期間を減少すること、並びに、ウイルス感染症又は疾患と関連する長期若しくは残留効果及び/又は二次的な問題を緩和及び/又は減少することのうちの1つ又は複数を含み得る。

【0025】

特定の理論に縛られることなく、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、体内の複数の重複する及び/又は別々の炎症経路を同時に遮断し、それによりウイルス又は疾患(例えば、神経変性疾患)の治療をもたらすと考えられる。抑制されていない炎症性反応は、体内で免疫能細胞を転換し、そうでなければ有利な抗病原性機能を減じる。問題が悪化すると、病原体(例えば、ウイルス又はミスフォールドタンパク質)を除去する又は炎症応答を軽減するのと対照的に、活性化された細胞は、免疫能細胞を免疫監視機構におけるそれらの役割から転換する更なる炎症性メディエーターを代わりに放出する。これらの議論された炎症応答はウイルス感染症又は神経変性疾患の発生及び進行に寄与する。いくつかの実施形態では、レボセチリジン及びモンテルカストは、ウイルス又は疾患によって誘発される炎症性メディエーターを下方制御することによって作用し、侵略的な病原体を攻撃する体自身の防御を可能にする。いくつかの実施形態では、レボセチリジン及びモンテルカストは更に、ウイルス感染症及び疾患を治療する抗病原体効果を有する。

【0026】

いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、RNAウイルスを処置する方法において使用され得る。いくつかの実施形態では、レボセチリジン及びモンテルカストの組合せは、エボラウイルス、西ナイル感染症、デング熱、黄熱病、TBE、及びHIVからなる群から選択される1つ又は複数のウイルスを処置する方法において使用される。いくつかの実施形態では、レボセチリジン及びモンテルカストによってRNAウイルス(又は他のウイルス)を処置する方法は、体内の複数の炎症性シグナル伝達経路に作用することによって相乗作用を達成する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、寄生虫感染症を治療する方法において使用され得る。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、マラリアを処置する方法において使用される。

【0027】

いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、1又は複数の疾患(例えば、神経変性疾患)を治療する方法において使用され得る。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、及びハンチントン病からなる群から選択される1又は複数の疾患を治療する方法において使用される。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、認知症を治療する方法において使用され得る。

【0028】

レボセチリジンは抗ヒスタミン剤であり、モンテルカストはロイコトリエン受容体アンタゴニストである。レボセチリジンは、強力なH1-抗ヒスタミン剤として、肥満細胞及び

10

20

30

40

50

好塩基球の表面上のH1受容体を下方制御することによって部分的に作用し、発熱、くしゃみ、鼻漏、鼻閉、口蓋のかゆみ、並びに赤目及び涙目のかゆみを含む自然免疫応答の主症状の要因である作用物質であるヒスタミンのIgE介在性放出を遮断する。レボセチリジンは、インビトロで特定のウイルス力価をlog-2まで減少さえする(例えば、ライノウイルス)。モンテルカスト、ロイコトリエン受容体アゴニスト、は高親和性及び高選択性でCysLT1受容体に結合することにより作用し、ロイコトリエンLTD4の生理作用を阻害する(図2参照)。ロイコトリエンは、脂肪性のシグナル伝達分子であり、その効果は気道浮腫、平滑筋収縮、及び炎症過程に関連する変更された細胞活性を含む。ロイコトリエンの過剰産生はウイルス感染症及び神経変性疾患における炎症への明らかな寄与因子である。

#### 【0029】

レボセチリジン及びモンテルカストは異なる薬物分類であり、体内の異なる受容体を標的化する。それらは、体内の異なる受容体を標的化するが、レボセチリジン及びモンテルカストは、異なる分子経路を介してそれらの効果を達成することができる。いくつかの実施形態では、モンテルカストとレボセチリジンの組合せは、相乗作用を達成し、体内のこれらの異なる経路を標的化することによりウイルス感染症及び疾患の経過を短縮する。いくつかの実施形態では、体内の多様な炎症性シグナル伝達経路を標的化し、レボセチリジン及びモンテルカストによるウイルス感染症又は疾患の治療を達成する。いくつかの実施形態では、相乗作用は特定の炎症過程を下方制御することにより達成される。いくつかの実施形態では、モンテルカストとレボセチリジンの組合せの使用は、ウイルス並びに炎症関連疾患及びウイルスの症状、期間、罹患率並びに死亡率のうちの1つ又は複数を減少する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せはウイルス及び/又は疾患の進行速度を減少する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せ療法は、症状/副作用/ウイルス又は疾患過程そのものを改善し、結果として医療費を減らすことにより、生活の質を向上することができる。いくつかの実施形態では、相乗効果は、炎症を治療するレボセチリジンとモンテルカストの組合せの使用において観察され得る。

#### 【0030】

任意の特定の理論に縛られることなく、レボセチリジンとモンテルカストの組合せの効果は、少なくとも部分的には、レボセチリジンとモンテルカストの両方が、好酸球遊走/量に影響するという事実による;好酸球は科学者/臨床医により炎症の1つのホールマークとして考えられる。更に、本明細書の他の場所で議論したように、応答は、少なくとも部分的には、レボセチリジンのtoll様受容体(TLR)への干渉及びモンテルカストの、炎症へのロイコトリエン関連経路への別の干渉に関連し得る。

#### 【0031】

いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、病原体関連分子パターン(PAMP)を介して免疫系を活性化するウイルス及び疾患を治療する方法において使用され得る。PAMPは病原体に担持される分子構造であり、経時的に実質的に保存されている。PAMPは、微生物に広く共有されている糖タンパク質、リポ多糖、プロテオグリカン、及び核酸モチーフを含み、彼らの生存に必須である。PAMPは、自然界において進化的に保存されており、哺乳動物の自然免疫系はそれらを認識するように進化してきた。

#### 【0032】

これらのPAMPの免疫認識は、コードされたタンパク質パターン認識受容体(PRR)を使用して達成される。PRRは、ウイルス(例えばRNAウイルス)等の病原体によって活性化することができ、その時、それらはサイトカイン、ケモカイン、I型インターフェロン(IFN)、及び抗菌タンパク質の転写を上方制御する。この上方制御は、ウイルスに対して防御する体の能力に干渉し得る1つ又は複数の炎症カスケードを開始する。引き起こされた自然免疫メカニズムは、主な神経変性疾患の重要な成分としても現れている。ミクログリア及び脳の他の細胞型は、病原体(例えば、ミスフォールドタンパク質又は異常に局在した核酸)に応答して活性化され得る。これにより、ミクログリアをその生理機能及び有益機能から転用し、炎症性メディエーターの持続的な放出をもたらす。異常な宿主タンパク質による自

10

20

30

40

50

然免疫シグナル伝達経路、特に、NOD、LRR、及びピリンドメイン含有3(NLRP3)インフラマソームの活性化は、多様な神経変性疾患の発達をもたらし得る。慢性的なミクログリアの活性化の間、炎症性メディエーターへの神経細胞の持続的な暴露は、神経細胞の機能不全を引き起こし、細胞死に寄与し得る。慢性的な神経炎症は、神経変性疾患の比較的初期の段階で観察されるため、この過程を駆動するメカニズムを標的化することは治療上の目的のために有用である。

#### 【0033】

いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、自然免疫系を活性化するウイルスを、特定の炎症応答を遮断することにより処置する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、ウイルスを処置する方法において使用されて、PRRを介して自然免疫系を活性化し、並びに/又はサイトカイン、ケモカイン、及びI型インターフェロン(IFN)のうちの1又は複数を含む炎症性因子を上方制御できる。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、サイトカイン、ケモカイン、I型インターフェロン(IFN)、及び抗菌タンパク質のうちの1又は複数を含む炎症性因子を上方制御するウイルスを、これらのウイルスに関連する炎症を減少することにより及び/又はこれらの炎症性因子の上方制御を遮断することにより処置する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、ウイルスを、サイトカイン、ケモカイン、及びI型インターフェロン(IFN)のうちの1又は複数を含む炎症性因子を下方制御することにより処置する。いくつかの実施形態では、上記の作用剤を下方制御することに加え、レボセチリジンとモンテルカストの組合せはウイルスの力価を下げることににより作用する。

10

20

#### 【0034】

いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、自然免疫系を活性化する炎症関連疾患(例えば、神経変性疾患)に寄与する病原体(例えば、ミスフォールドタンパク質)を処置する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、特定の炎症応答を遮断することにより、神経変性疾患を治療する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、PRRを介する免疫系(例えば、適応免疫系及び自然免疫系)の長引く活性化により進行する疾患を治療する方法において使用され得る。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、サイトカイン、ケモカイン、及びI型インターフェロン(IFN)のうちの1又は複数の上方制御を防ぐことにより、並びにこれらの因子に関連する炎症を減少することにより、神経変性疾患を治療する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、サイトカイン、ケモカイン、及びI型インターフェロン(IFN)のうちの1又は複数の下方制御し、神経変性疾患を治療する。いくつかの実施形態では、上記の作用剤の下方制御に加えて、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、神経変性疾患と関連する病原体の減少に寄与する。

30

#### 【0035】

ToI様受容体(TLR)は、感染時の抗ウイルス応答の開始においてかなりの重要性を有するPRRの特定の型である。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、少なくとも部分的にTLRによって操作する自然免疫系のシグナル伝達経路に干渉することによるウイルス及び/又は疾患を治療する方法において使用され得る。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、自然免疫受容体を活性化するRNAウイルス等のウイルス及び神経変性疾患を治療する(RNAウイルス又は神経変性疾患等)。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、TLRを介して免疫応答を活性化するウイルス及び疾患を、TLRの活性化に干渉することにより治療する。

40

#### 【0036】

ヒトでは、TLRは10種類のメンバーを有するファミリーからなる(TLR1、TLR2等)。TLR2、TLR3、TLR4、TLR7及びTLR8はRNAウイルスの構造的な特徴-二本鎖と一本鎖両方-、並びに表面糖タンパク質の認識に重要である。下記のTable 1(表1)は、治療においてレボセチリジンとモンテルカストの組合せが有効であるTLRのいくつかのウイルス標的を説明する

50



【 0 0 3 7 】

【 表 1 】

Table 1. 個々のTLR及びそれらによって認識されるRNAウイルス

受容体	ウイルス	リガンド	
TLR7	A型インフルエンザウイルス	ssRNA	10
	水疱性口内炎ウイルス	ssRNA	
	ヒト免疫不全ウイルス	ssRNA	
	デングウイルス	ssRNA	
	センダイウイルス	ssRNA	
	乳酸脱水素酵素上昇ウイルス	ssRNA	
	マウス乳がんウイルス	ssRNA	
	マウス白血病ウイルス	ssRNA	
TLR8	ヒト免疫不全ウイルス	ssRNA	
TLR3	リオウイルス	dsRNA	20
	呼吸器多核体ウイルス	dsRNA	
	西ナイルウイルス	dsRNA	
	コクサッキーウイルス B3	dsRNA	
	ポリオウイルス	dsRNA	
	A型インフルエンザウイルス	dsRNA	
	プンタトロウイルス	dsRNA	
TLR2	麻疹ウイルス	HA	
	リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス	?	
	C型肝炎ウイルス	コアタンパク質/NS3	
TLR4	呼吸器多核体ウイルス	融合タンパク質	30
	コクサッキーウイルス B4	?	
	マウス乳がんウイルス	エンベロープタンパク質	
	マウス白血病ウイルス	エンベロープタンパク質	

【 0 0 3 8 】

TLRファミリーは、広範なRNAウイルス並びに非RNAウイルス、真菌、寄生虫、及び細菌の認識にも関与する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、炎症がTLRを介して繁殖する炎症関連疾患を治療する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、少なくとも部分的に、TLR7、TLR8、TLR3、TLR2、TLR4及びそれらの組合せからなる群からなる受容体介して活性化される炎症を下方制御することにより、炎症関連疾患又はウイルス感染症を治療する方法において使用される。

【 0 0 3 9 】

全てのTLR認識の一般的な特徴は、3つの主なシグナル伝達経路:活性化されたB細胞の核因子カッパ軽鎖エンハンサー(NF- $\kappa$ B)、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)、及びインターフェロン制御因子(IRF)のうちの1又は複数の活性化である。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、これらの経路のうちの1又は複数の活性化を遮断することにより、ウイルス及び/又は炎症関連疾患を治療する方法において使用される。

【 0 0 4 0 】

NF-κBは、炎症、免疫、細胞増殖、分化、及び生存のスペクトルにわたり中心的役割を果たす。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、NF-κBを介する細胞活性又は炎症応答を誘発するウイルス及び疾患を治療する方法において使用される。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、NF-κB経路による活性化を遮断することによりウイルス及び/又は炎症関連疾患を治療する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、NF-κB経路並びにMAPK経路及びIRF経路からなる群から選択される少なくとも1つの他の細胞シグナル伝達経路によるTLR活性化を遮断することにより、ウイルス及び/又は炎症関連疾患を治療する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、TLRが介在するもの以外の細胞シグナル伝達経路を遮断することにより、ウイルス及び/又は炎症関連疾患を治療する。

10

## 【0041】

MAPKはNF-κBとともにアクチベータータンパク質1を活性化し、IL-1、IL-6、IL-18、及び腫瘍壊死因子(TNF)を含む炎症応答(及び適応免疫応答)に必要な遺伝子の発現を誘導する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、部分的にはMAPK経路の活性化を遮断することにより、ウイルス及び疾患を治療する方法において使用される。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、IL-1、IL-6、IL-18、及び腫瘍壊死因子(TNF)のうちの1又は複数の発現を遮断又は阻害することにより、ウイルス及び疾患を治療する。

## 【0042】

IFNは、抗ウイルス応答の誘導においても中心的な役割を果たし、タンパク質合成、増殖制御、アポトーシス、樹状細胞の成熟、ナチュラルキラー細胞の細胞障害性、及びウイルス特異的細胞障害性Tリンパ球の分化に影響を及ぼすIFN-誘導遺伝子の転写を誘発する。IFNは、ウイルス感染症及び疾患に関連する炎症応答にも関係する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、部分的にはIRF及び/又はIFN経路の活性化を遮断することにより、ウイルス及び/又は炎症関連疾患を治療する。IRF3及びIRF7はI型インターフェロン(IFN)の誘導に必須である。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、部分的にはIRF3及びIRF7のうちの1又は複数の活性化を遮断することによりウイルス及び/又は炎症関連疾患を治療する。

20

## 【0043】

レチノイン酸誘導型遺伝子1(RIG-I)様受容体(RLR)は、人体のほとんどの細胞によって発現される細胞質タンパク質センサーである。RLRは、ほとんどの細胞型においてウイルス感染症の重要なセンサーである。ウイルス複製の間に製造されるウイルスRNA構造に結合すると、N末端におけるシステイン-アスパラギン酸プロテアーゼ(カスパーゼ)-誘引ドメイン(CARD)-様領域の2つのリピートが暴露される。これらは、次いで下流のシグナル伝達事象を誘発するタンパク質を含有する他のCARDと相互作用する。RLRは典型的には細胞において低濃度で見出されるが、ウイルスが検出されるとそれらははるかに高い濃度に上方制御される。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、RLRの活性化を下方制御する方法において使用される。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、部分的には、RLRの活性化を下方制御することによりウイルスを処置する方法において使用される。

30

40

## 【0044】

RLRとして、RIG-Iは、多くの異なるファミリーの広範なウイルスに応答するサイトカイン産生の認識及び開始に重要である。これらのファミリーは、エボラウイルスを含む。認識は、RIG-I介在性シグナル伝達の活性化を防ぐdsRNAリガンドを結合する分泌されたV35として、エボラウイルスV35タンパク質によって拮抗される。以下のTable 2(表2)は、RIG-IのいくつかのRNAウイルス標的を示す。

## 【0045】

## 【表 2】

Table 2. 個々の RLR 及びそれらによって認識される RNA ウイルス

受容体	ウイルス	リガンド	
RIG-I	センダイウイルス	ss/dsRNA	
	ニューキャッスル病ウイルス	ss/dsRNA	
	呼吸器多核体ウイルス	ss/dsRNA	
	麻疹ウイルス	ss/dsRNA	
	ニパウイルス	ss/dsRNA	
	水疱性口内炎ウイルス	ss/dsRNA	10
	狂犬病ウイルス	ss/dsRNA	
	A 型インフルエンザウイルス	ss/dsRNA	
	B 型インフルエンザウイルス	ss/dsRNA	
	エボラウイルス	ss/dsRNA	
	ラッサ熱ウイルス	ss/dsRNA	
	リンパ性脈絡髄膜炎ウイルス	ss/dsRNA	
	リフトバレー熱ウイルス	ss/dsRNA	
	日本脳炎ウイルス	ss/dsRNA	
	C 型肝炎ウイルス	ss/dsRNA	
	西ナイルウイルス	ss/dsRNA	20
	デングウイルス	ss/dsRNA	
ロタウイルス	ss/dsRNA		
MDA5	脳心筋炎ウイルス	dsRNA	
	タイラーウイルス	dsRNA	
	メンゴウイルス	dsRNA	
	狂犬病ウイルス	dsRNA	
	西ナイルウイルス	dsRNA	
	センダイウイルス	dsRNA	
	デングウイルス	dsRNA	30
	ロタウイルス	dsRNA	
	マウス肝炎ウイルス	dsRNA	
マウスノロウイルス 1	dsRNA		

## 【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、RIG-I 経路を介した炎症の活性化を遮断する方法において使用される。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、RIG-I 経路の活性化を遮断することにより、ウイルス(及び/又は神経変性疾患)を処置する。

40

## 【 0 0 4 7 】

メラノーマ分化関連抗原5(MDA5)は、RIG-I と構造的に類似している。それは、RIG-I と類似した IPS-1 を介して サイトカイン 及び I 型 IFN 産生を開始し、脳心筋炎ウイルス、タイラーウイルス、及びメンゴウイルスを含むピコナウイルスへのサイトカイン応答の開始において重要である。MDA5 は、センダイウイルスに対する抗ウイルス活性化において重要であり、西ナイルウイルス、狂犬病ウイルス、デングウイルス、及びロタウイルスに反応する RIG-I と協同的に作用する。Table 2(表2)は、RIG-I 及び MDA5 の既知のウイルス標的のリストを含有する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、下方制御された MDA-5 活性化の方法において使用される。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、MDA-5 経路による炎症応答の活性を下方制御

50

することにより、ウイルス及び/又は炎症関連疾患を治療する方法において使用される。いくつかの実施形態では、上記の方法は持続的に放出される製剤を使用して達成される。いくつかの実施形態では、持続的に放出される製剤はNF- $\kappa$ B経路を標的化する。

【0048】

LGP2(Laboratory of genetics and physiology 2)は別のRLRである。LGP2遺伝子はRIG-I及びMDA5におけるCARDをコードする領域が欠損している。この領域はIPS-1との結合及びしたがって更なるシグナル伝達事象の原因となるため、LGP2は、LGP2のRDとRIG-IのRDの間の相互作用を介したRLRシグナル伝達の負の制御因子であると考えられる。LGP2は、ウイルス感染症への自然免疫応答のモジュレーターであり、LGP2が抗ウイルス遺伝子の発現を開始しない点でPAMPのセンサーではないと仮定される。LGP2は、1つのシナリオでは、ウイルスのdsRNA種と競争的相互作用を介してRIG-Iシグナル伝達を阻害することにより、一方別では、MDA5と複合体化することによってMDA5の長いdsRNA構造を感知する能力を増強することによりモジュレーターの役割を媒介し得る。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、LGP2経路を上方制御することにより炎症を誘発するウイルス及び/又は炎症関連疾患を治療する方法において使用される。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、LGP2経路に干渉することによりウイルス及び/又は炎症関連疾患を治療する方法において使用される。

10

【0049】

インターフェロンプロモーター刺激因子1(IPS-1)は、ミトコンドリアの外膜の細胞質側表面に局在し、このミトコンドリアの関連により更なるシグナル伝達事象を開始する。RIG-IとMDA5の両方は、CARDリピートによってアダプターIPS-1と相互作用する。IPS-1欠損マウスは、RIG-I及びMDA5によって認識される全てのRNAウイルスに応答する炎症性サイトカイン及びI型IFNの産生を損ない、RIG-I及びMDA5からの下流のシグナル伝達におけるIPS-1の重要な役割を示している。IPS-1自身は、シグナル伝達過程におそらく直接関与しないが、IRF3及びNF- $\kappa$ Bの活性化の組織化において役割を果たすようである。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、IRF3及びNF- $\kappa$ B経路の下方制御IPS介在性活性化の方法において使用される。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、IRF3及びNF- $\kappa$ B経路のIPS介在性活性化による炎症応答の活性化を下方制御することによりウイルス及び/又は炎症関連疾患を治療する方法において使用される。

20

30

【0050】

STING(MITAとも呼ばれる)と呼ばれ、ミトコンドリア膜に見出されるIFN遺伝子の別の刺激因子は、ミトコンドリア膜においてRIG-I及びIPS-1と相互作用し、ウイルスの検出においてオルガネラ間の連絡を開始する可能性がある。もしオルガネラの膜においていくつかのウイルスが複製するならば、STING刺激因子は、ウイルスに基づく炎症及び/又は複製に干渉するための標的である。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、STING刺激因子に干渉することによりウイルス及び/又は炎症関連疾患を治療する。

【0051】

IPS-1は、NF- $\kappa$ Bの核移行及びNF- $\kappa$ Bキナーゼ阻害剤(IKK)の活性化をもたらす2つの経路の活性化を調節する(図1参照)。両経路の開始における中心は、TNF受容体関連ドメイン(TRADD)であり、IPS-1に誘引され、下流の分子との相互作用を調節する。IPS-1/TRADD複合体はTRAF3を誘引し、TANK及びIKK/NEMOとともにIKKの活性化を開始する。同様に、この複合体はNF- $\kappa$ B経路の開始のための受容体相互作用タンパク質1(RIP1)を誘引する(Fas関連ドメイン[FADD]との複合体において)。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、これらの経路に干渉することにより、少なくとも部分的にウイルス感染症又は疾患を治療する。図1に示すように、この干渉はNF- $\kappa$ B受容体の特異的に標的化し得る。

40

【0052】

特定の理論に縛られずに、いくつかの実施形態では、作用の細胞メカニズムは少なくとも

50

も部分的には、続いて特定の膜貫通タンパク質(例えば、I-CAM-1)の減少を担う、細胞内タンパク質複合体NF-κB(核因子カッパB)の活性化の減少であると提案される。I-CAM-1、膜貫通タンパク質は、細胞へのいくつかのウイルスの侵入の玄関口であると考えられる(例えばライノウイルス)。ライノウイルスは急性喘息の症例の約50%に見出され、「風邪」の症例の30~50%の原因である。ウイルスの力価の1対数減少は、改善された症状と相関して独立に決定された。更に、レボセチリジンは、好酸球遊走/量を減少し、炎症性メディエーター、IL-4、IL-6、及びIL-8を減少することが示されている。IL-6、シグナル伝達タンパク質は、発熱、外傷への体の応答、及び免疫応答の急性(即時)期を部分的に制御する。自然/適応免疫系の調節によるこれらの同じ効果は、エボラウイルス、デングウイルス、西ナイルウイルス、黄熱病ウイルス、及びTBEウイルスのうちの1又は複数のウイルス力価を減らし得ると考えられる。自然/適応免疫系の調節によるこれらの効果は、例えばマラリアにおける寄生虫のレベルを減らし得るとも考えられる。寄生虫病は好酸球応答と古典的に関連している。モンテルカストに関して、システイニルロイコトリエン(例えば、LTC4、LTD4、LDE4等)は、アラキドン酸代謝の産物である。これらのロイコトリエンは、肥満細胞及び好酸球を含む様々な細胞から放出される。それらはヒトの気道中の受容体並びに好酸球及び特定のミエロイド幹細胞を含む他の炎症性細胞上の受容体に結合する。システイニルロイコトリエンは、喘息及びアレルギー性鼻炎の病態生理学と相関している。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、これらの経路、リガンド、及び/又は受容体に干渉することにより少なくとも部分的に疾患のウイルス感染症を治療する。

10

20

#### 【0053】

いかなる特定の理論にも縛られることなく、RLR(RIG-I様受容体)シグナル伝達が、TLRによっても利用される経路に収束するため、誘導される遺伝子発現も類似し、抗ウイルス炎症応答を始めるためにI型IFN及び炎症性サイトカインの合成及び放出をもたらすと考えられる。RLRシグナル伝達は、正の調節と負の調節両方の精巧なネットワークにおけるユビキチン化、直接的なタンパク質相互作用、及びカスパーゼ活性によって改変される。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、これらの経路と相互作用することにより少なくとも部分的にウイルス感染症又は疾患を治療する。

#### 【0054】

上記のシグナル伝達経路に加えて、RIG-I活性化は、インフラマソーム形成及びシステイン-アスパラギン酸プロテアーゼ1(カスパーゼ-1)活性を誘発し、インターロイキン1(IL-1)等炎症性サイトカインの成熟をもたらし得る。このIPS-1非依存経路はNLRP3によっても使用される。NLR又はNOD様受容体(ヌクレオチド結合オリゴマー化ドメイン含有)は、炎症及びアポトーシス応答を制御する細胞質タンパク質である(NLRP3、NLRC2、NLRC5)。これらの受容体は、抗ウイルス防御において更に重要である。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、これらの経路又はリガンドのうちの1又は複数と相互作用することにより、少なくとも部分的にウイルス感染症又は疾患を治療する。

30

#### 【0055】

NLRP3、NOD様受容体ファミリー、ピリンドメイン含有3は、おそらくリソソーム変性及び膜破壊によって、完全に機能的なIL-1及びIL-18の形成を最終的に媒介する。NLRP3インフラマソームの凝集を開始する特定の刺激は、未だ未解明である。それはNF-κBと共通の経路を共有し、ウイルス侵入の間接センサーであるようである(Table 3(表3)、図1)。

40

#### 【0056】

## 【表 3】

Table 3. 個々の NLR 及びそれらによって認識される RNA ウイルス

受容体	ウイルス	リガンド
NLRP3	A 型インフルエンザ	ウイルス→細胞ストレス?
	センダイウイルス	ウイルス→細胞ストレス?
NLRC2	呼吸器多核体ウイルス	ssRNA
	A 型インフルエンザウイルス	ssRNA
	パラインフルエンザウイルス	ssRNA

10

## 【 0 0 5 7 】

図1は、RIG-1及びNLRP3シグナル伝達経路も示す。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、これらの経路との相互作用により少なくとも部分的に疾患のウイルス感染症を治療する。

## 【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの併用療法は、部分的に、ICAM-1及びIL-6の上方制御を減少する。ICAM-1は、白血球の血管外漏出の確立された経路において、出血の重要なバイオマーカーである。IL-6は死亡率の重要なバイオマーカーである。エボラは、ICAM-1及びIL-6経路によって部分的に作用する極めて毒性の病原体である。エボラウイルス属は5つの異なるウイルス:スーダンウイルス(SUDV)、タイフォレストウイルス(TAFV)、レストンウイルス(RESTV)、エボラウイルス(EBOV)、及びブンディブギョウイルス(BDBV)を含む。エボラは、スーダンウイルスが次に続く最も高い死亡率(25~90%)を有し、アフリカでの風土病となる当面のリスクを有する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、スーダンウイルス(SUDV)、タイフォレストウイルス(TAFV)、レストンウイルス(RESTV)、エボラウイルス(EBOV)、及びブンディブギョウイルス(BDBV)のうちの1又は複数を処置するために有効である。

20

## 【 0 0 5 9 】

エボラウイルスの潜伏期間は、2~21日間であり[世界保健機関]、頭痛、発熱、極度の疲労、及び胃腸苦痛の発症が続く。初期の主要なウイルス標的は、樹状細胞(DC)、血管単核球、及び組織マクロファージである。単核球及びマクロファージの感染症は、炎症性サイトカイン及びケモカインの大量な放出をもたらす。この「サイトカインストーム」は、更なる抗原提示細胞を感染症部位に誘引し、過程を増大する。

30

## 【 0 0 6 0 】

変更された化学的性質は、限定されるものではないが、上昇したAST(アスパラギン酸アミノ基転移酵素-肝臓酵素)、D-ダイマー、血中尿素窒素、及びクレアチニンを含む。血清カルシウム及びアルブミンは、致命的な症例では低い。上昇したシグナル伝達タンパク質は、部分的には、IL-6、IL-8、IL-10及びマクロファージ炎症性タンパク質1 (MIP-1)を含む。急性期のシグナル伝達タンパク質、IL-6及びICAM-1(細胞内接着分子-1)の上昇は、それぞれ死及び出血と相関している。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、これらの経路と相互作用することにより、少なくとも部分的にこれらのウイルス感染症を治療する。

40

## 【 0 0 6 1 】

臨床的に、出血、溢血点(少量の出血)及び斑状丘疹状皮疹は2日と7日の間に頻繁に起こる。死が続く場合があり、血管透過性、播種性血管内透過性、及び出血によって特徴づけられる、大規模な組織損傷及び多臓器系不全によって強調される。エボラと敗血症の両方における凝血障害の減少が生存転帰を改善することが一般に保持される。既存の療法への臨床応答は、それによりウイルスがINF- 及びINF- 応答を拮抗する、複数の戦略によって制限される。エボラの最終段階は、調節不全炎症応答が血管透過性、播種性血管内凝固症候群、及び多臓器系不全をもたらすことによって強調される。いくつかの実施形態では

50

、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、血管透過性、及びエボラ感染症と関係する死によって特徴づけられる、出血、溢血点(少量の出血)、斑状丘疹状皮疹、大規模な組織損傷、多臓器系不全のうちの1つ又は複数を緩和又は減少する。

【0062】

強毒性の生物としてのエボラウイルスは、異なる経路によって自身を維持するように進化してきた。第一に、2つの構造タンパク質、ウイルスタンパク質24(VP24)及びウイルスタンパク質35(VP35)は、脱感作した宿主細胞と協力してIFN- $\alpha$  /  $\beta$  及びIFN- $\gamma$  の効果に作用する。第二に、EBOV糖タンパク質(GP)は、感染した細胞からの出芽を促進し、エピトープマスキング及び立体遮蔽に参加する。生じる高濃度のグリカンは、中和抗体の結合が困難な環境を作り出す。グリカンバリアは病原性に寄与する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、これらの経路又はリガンドのうちの1又は複数への干渉により少なくとも部分的にウイルス感染症を治療する。

10

【0063】

一般に、RIG-1はウイルスRNAによって活性化され、ウイルスの複製を制御するI型IFN応答を誘導する。PACTと呼ばれる細胞のdsRNA結合タンパク質もRIG-1を活性化することができる。近年の科学は、エボラウイルスVP35タンパク質とRIG-1アクチベーターPACTの間の相互拮抗作用が感染症転帰を決定するという概念を指示するようである。述べたように、PACTはRIG-1のC末端と相互作用するが、RIG-1活性化を調節する構造基礎及び生化学基礎は不完全に理解されたままである。

【0064】

高病原性生物としてのエボラは、どちらかといえば多分、疾病率及び死亡率(25~90%)を減少する持続した組織レベルを必要とするのであろう。初期のインフルエンザ様症状は急速に、重度の吐き気、下痢、息切れ、低血圧、出血、及び昏睡状態へと進行する。エボラウイルスの療法の現在の焦点は支持的である。伝統的な方策は、無医地区においてそのような基礎が入手可能であると仮定して、水和及び電解質バランスの維持のための静脈注射用液、グルコースの制御のためのインシュリン、適切な組織飽和度を提供するのに必要な場合の補助酸素、痛み、頭痛及び筋肉痛のための鎮痛薬、並びに副次的な日和見細菌感染症を治療する予防的抗生物質を含む。

20

【0065】

血小板輸血及び新鮮な凍結血漿の使用は、DIC(播種性血管内凝固症候群)の治療のためのケアの標準である。ヘパリンは、低度なDICを患う患者において価値があるかもしれないが、対照臨床試験はない。EBOV(組換えヒト活性化プロテインC、第VIIa因子/組織因子の組換え阻害剤)の非ヒトモデルにおける凝血障害に注目する治療介入は、生存を適度に増加しただけである。近年、スタチンの使用は、炎症を減少し、生存を改善する可能性を示しているが、これらの薬剤のIV型は開発されていない。

30

【0066】

西ナイルウイルスは、蚊によって伝染される感染性ウイルスである。エボラと同様に、現在西ナイルウイルスのワクチンはない。西ナイル感染症の症状(存在する場合)は、典型的には感染後の2~15日の間起こり、発熱、頭痛、疲労、筋肉痛又は疼痛(筋痛)、倦怠感、吐き気、食欲不振、嘔吐及び発疹のうちの1つ又は複数を含み得る。何人かの患者においては、神経疾患が起こり得る。西ナイルウイルスの主な症状により感受性なヒトは、年配者、非常に若い、又は免疫抑制されたヒトである(例えば、免疫抑制剤の摂取又はHIV感染症等既存の医学的状態によって医学的に危険にさらされた等、医学的に誘導された)。脳の炎症を引き起こす西ナイルウイルス脳炎に関連する神経疾患、脳及び脊髄を覆う保護膜である髄膜の炎症を引き起こす西ナイル髄膜炎、脳及びその周りの髄膜の炎症も引き起こす西ナイル髄膜脳炎、並びにポリオに類似した症候群を生じる西ナイル灰白髄炎-脊髄炎症は、急性弛緩性麻痺を引き起こし得る。

40

【0067】

エボラ及び西ナイルのように、現在 Dengue ウイルスのワクチンもない。Dengue 熱(Dengue ウイルスによって引き起こされる)において、症状は典型的にはウイルスに暴露後約3~

50

14日で起こる。症状(存在する場合)は発熱、頭痛(典型的には目の後ろに位置する)、筋肉及び関節痛、発疹、吐き気、嘔吐、口及び鼻の粘膜からの出血、血管からの血漿の漏出(腹部の体液蓄積、循環の喪失、及び臓器機能不全をもたらす)、デングショック症候群、並びに出血熱を含み得る。

【0068】

黄熱病は別の潜在的に致死的な感染性ウイルスである。エボラ、西ナイル、及びデングウイルスと違い、黄熱病はワクチンが存在する。黄熱病の症状は、典型的には黄熱病ウイルスへの暴露後およそ3から6日で起こる。ほとんどの症例は、発熱、頭痛、悪寒、背部痛、疲労、食欲不振、筋肉痛、吐き気、及び嘔吐を含む軽度の感染症のみを引き起こす。しかし、約15%の症例において、人々は、肝臓障害による黄疸、腹痛、並びに口、目、及び胃腸管における出血(血液を含有する嘔吐を引き起こす)を伴う繰り返し生じる発熱による疾患の中毒期に入る。この中毒期は約20%の症例で致死的であり、疾患の全体の死亡率を約3%にする。重度の伝染病の場合には、死亡率は50%を超え得る。

【0069】

ダニ媒介脳炎(TBE)は3つの亜型:(a)ヨーロッパ又は西洋TBC、(b)シベリアTBE、及び(c)極東TBEを有するTBEウイルスによって引き起こされる。TBEは脳(脳炎)、髄膜(髄膜炎)、又は両方(髄膜脳炎)に感染することができ、通常、神経症状の発症後約5から7日で1%から2%の死亡率をもたらす。

【0070】

エボラウイルス、デングウイルス、西ナイルウイルス、黄熱病ウイルス、及びTBEウイルスのそれぞれは、上に示した一般的な炎症経路を有する。強毒生物(エボラウイルス、デングウイルス、西ナイルウイルス、黄熱病ウイルス、及びTBEウイルスのうちの1つ又は複数等)の臨床的に有効な療法は、炎症カスケード内の1つより多くの標的への多角的アプローチを必要とする。認可された及び実績のある臨床モデルとしてのステロイド経路(図2)を使用して、レボセチリジンは、H1受容体においてだけでなく、NF- $\kappa$ Bのレベルでも作用する(図1参照)。同時に、モンテルカストはLTD4受容体で機能し、炎症を相乗的に減少する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、複数の経路で作用することによりこれらのウイルスのうちの1つ又は複数処置する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、異なる炎症経路を同時に破壊することにより相乗効果を提供する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、Tables 1~3(表1~3)のいずれか1つに列挙したウイルスのいずれかを処置する方法において使用される。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、上で名付けた経路の1つによるレボセチリジンの相乗活性及び代替の経路によるモンテルカストの活性により、Tables 1~3(表1~3)のいずれか1つに列挙されたウイルスのいずれかを処置する方法において使用される。

【0071】

マラリアは蚊媒介寄生体である。マラリアの兆候及び症状は、典型的には感染後8~25日で始まるが、予防として抗マラリア剤を接種したヒトでは症状が遅れて起こり得る。全てのマラリア種に共通の疾患の初期症状は、インフルエンザ様症状に類似し、頭痛、発熱、震え、関節痛、嘔吐、溶血性貧血、黄疸、尿中ヘモグロビン、網膜損傷、及び痙攣を含み得る。マラリアの典型的症状は、発作-急激な寒気の周期的な発生に続く震え、次いで熱及び発汗であり、三日熱マラリア原虫(*P. vivax*)及び卵形マラリア原虫(*P. ovale*)感染症では2日ごとに(三日熱)、四日熱マラリア原虫(*P. malariae*)では3日ごとに(四日熱)生じる。熱帯熱マラリア原虫(*P. falciparum*)感染症は、36~48時間ごとの回帰熱、又はあまりはっきりしない及びほぼ連続的な発熱を引き起こし得る。重度のマラリアは、通常、熱帯熱マラリア原虫によって引き起こされる(しばしば熱帯熱マラリアと呼ばれる)。熱帯熱マラリアの症状は、感染後9~30日で生じる。脳性マラリアを患う個体は、姿勢異常、眼振、共同注視麻痺(同じ方向に一緒に動く目の不全)、強直性発作、発作、又は昏睡状態を含む神経症状を頻繁に示す。

【0072】

10

20

30

40

50



マラリア及び他の寄生虫感染症は、上に示したいくつかの炎症経路によっても作用する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、複数の炎症経路に作用することによって1つ又は複数の寄生虫を処置する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、マラリアの処置と同時に異なる炎症経路を破壊することにより相乗効果を提供する。

【0073】

いくつかの実施形態は、自然免疫応答を活性化する、又は免疫応答(例えば、適応免疫応答)によって悪化及び/若しくは引き起こされるウイルス及び疾患の治療のための医薬品としてレボセチリジンとモンテルカストの組合せを提供する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、Toll様受容体(TLR)を介して少なくとも部分的に自然免疫応答を活性化するウイルス及び/又は疾患を治療する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは転写因子のNF-κBファミリー(NF-κB:核因子カッパB)の1つ又は複数の要素の活性化を減らし、治療効果をもたらす。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、NF-κB/toll様受容体及び/又は他の細胞内若しくは細胞外タンパク質複合体(例えば、エキソソーム、ヒストン)の活性化を減少する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、少なくとも部分的にNF-κBによって活性化されるウイルス又は他の疾患を治療する。特定の理論に縛られることなく、レボセチリジン及びモンテルカストの送達(例えば、持続的、断続的、又は別の方法で)は、用量依存的方法でH1受容体の過剰発現によってNF-κBを安定化する。

10

20

【0074】

上で述べたように、自然免疫活性化は神経変性疾患においても役割を果たす。神経変性疾患において、ミクログリア細胞はTLR2、TLR4、及びTLR6を含むPRRの誘発による病原体によって活性化に暴露される。これらの受容体に加えて、いくつかのTLRリガンドがCD36(血小板糖タンパク質4としても公知)、CD14及びCD47等の共受容体にも結合する。損傷関連分子パターン(DAMP)及びPAMPによるTLR及びそれらの共受容体の活性化は、免疫応答を開始する。PAMP及びDAMPによって誘導されるシグナル伝達経路間に強力な重複があるため、ミクログリアは、侵入する病原体とミスフォールド又は異常な内在性分子パターンとを識別することができない場合がある。変性した脳に存在する様々な自己分子-例えば、凝縮したアミロイド-及び-シヌクレイン、変異ハンチンチン(HTT)、変異スーパーオキシドジスムターゼ1(SOD1)、S100A9-S100A8複合体(MRP14-MRP8としても公知)、並びにクロモグラニンA-は免疫受容体を活性化できる。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、これらの受容体のうちの1又は複数を標的化することにより、又はこれらのリガンドのうちの1又は複数を炎症活性の誘導から遮断することにより、神経変性疾患を治療する。

30

【0075】

神経変性疾患の一般的な特徴は、IL-1 及びIL-18を含むインターロイキン-1 (IL-)ファミリーの炎症性サイトカインの過剰産生及び放出である。インフラマソームは、NOD様受容体(NLR)ファミリー又はピリン及びHINドメイン含有タンパク質(PYHIN)ファミリー、アダプタータンパク質ASC及びカスパーゼ1由来のセンサー分子からなる。NOD、LRR、及びピリンドメイン含有3(NLRP3)インフラマソームは、広範な凝集した分子を感知することができるため、急性及び慢性炎症応答の発生に特に重要である。脳において病理学的な役割を有する他のインフラマソーム-AIM2(absent in melanoma 2)、NLRP1、NLRP2等-がある。

40

【0076】

活性化されたミクログリアは、シナプスを再構築する能力の障害と相関し得る表現型変化であるそれらの過程の退縮によって特徴づけられる。この効果は、サイトカイン及びNOの抑制効果とともに、神経変性疾患において損傷したシナプス可塑性に寄与し得る。更に、神経炎症はグリア細胞への神経栄養因子の供給を制限し、神経細胞内タンパク質の操作に重要な生理学的な過程に影響を及ぼすようである。ミクログリア細胞駆動神経炎症は神

50

経細胞に影響を及ぼすだけでなく、疾患組織におけるミクログリアでの有害なフィードバック効果も引き起こし得る。例えば、炎症性メディエーターへの持続的な暴露は、ミスフォールド及び凝集されたタンパク質のミクログリアの食作用を制限する。

【0077】

特定のメカニズムに縛られることなく、アミロイド斑を含む病原体は、ミクログリア細胞においてTLR-2-TLR-6の形成を誘発すると考えられる。TLR-2-TLR-6はインフラマソームの集合をもたらすNF-κBシグナル伝達を増加させる。次いで、インフラマソームは、IL-1、TNF、IL12p40、IL-12、及びIL-23のうちの1つ又は複数を含むサイトカイン及び炎症性因子を産生する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、NF-κBの活性化に干渉することにより、この炎症カスケードを破壊する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、IL-1、TNF、IL12p40、IL-12、及びIL-23のうちの1つ又は複数の放出に干渉することにより、この炎症カスケードを破壊する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、アルツハイマー病、認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症、及びハンチントン病のうちの1つ又は複数と関連した炎症を防ぐ。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、アルツハイマー病、認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症、及びハンチントン病のうちの1つ又は複数の病理学に寄与するサイトカインレベルを減少する。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、ミクログリア細胞活性化によって引き起こされる炎症を遮断する。

10

20

【0078】

レボセチリジンは、ピーク血漿レベルに達するまでの短時間(0.9hr)、定常状態での血漿レベルに達するまでの短時間(40時間)、少ない分配量(0.4L/kg)、及び酸性pHでの第一世代メピラミンの5倍に増強された受容体親和性を提供する(多くの急性炎症性疾患状態はアシドーシス、低い生理的pHと関連する)。レボセチリジンは、24時間で約75%の受容体占有率を有し、市販されている抗ヒスタミン剤の中で最も高い。第二世代の抗ヒスタミン剤の受容体占有率は、皮内丘疹及び発赤研究における薬力学的活性、並びにアレルギー暴露チャンパー研究における有効性と相関するようである。レボセチリジンは、ヒスタミンに誘導された丘疹及び発赤のデータにより効能のある抗ヒスタミン剤として客観的に確立された。例えば、1日当たり5mgのレボセチリジンは、米国において1日当たり180mgの一般的な規定の用量のフェキソフェナジンよりもより効果的である。ヨーロッパでは、成人の用量は1日当たり120mgである。レボセチリジンは、フェキソフェナジンよりも少ない分配量、炎症状態での、フェキソフェナジンよりも高いヒスタミン受容体親和性(低いpH)、及び24時間での生理的用量での、フェキソフェナジンよりも高い受容体占有率を有する。対応する値はTable 4(表4)に示す。

30

【0079】

【表4】

TABLE 4  
フェキソフェナジンとレボセチリジンの比較

	フェキソフェナジン	レボセチリジン
Vd-L/kg	5.6L/kg	0.4L/kg
酸性phにおける受容体親和性	2倍に増加	5倍に増加
24時間でのヒスタミン受容体占有率	約25%	約75%
定常状態レベル	3日	40時間

40

【0080】

ロイコトリエンD<sub>4</sub>は、収縮する気道平滑筋において最も効能のあるシステイニルロイコトリエンである。CysLT<sub>1</sub>等のロイコトリエン受容体は、呼吸樹の細胞(気道平滑筋細胞及び気道マクロファージを含む)にわたって、並びに体内の他の炎症性細胞、特に好酸球及

50

び特定のミエロイド幹細胞で見出される。ロイコトリエンは、好酸球、樹状細胞、及びT細胞の誘引を促進するためにも機能する。好酸球浸潤は炎症のホールマークとして何人かの権威者によって考えられている。

【0081】

モンテルカストは、通年性アレルギー性鼻炎、喘息、季節性アレルギー性鼻炎、及び運動誘発性気管支痙攣の治療のために、USにおいてFDAに認可されている。モンテルカストは、実験的なライノウイルス感染症によって引き起こされる喘息制御又は風邪症状スコアの改善において効果がないことが示された。レボセチリジンとは違い、モンテルカストで処置したライノウイルス感染症個体において、ウイルス排出の減少は観察されず、プラセボ処置した個体と比較して報告された風邪症状スコアにおける有意な差はなかった。二次的転帰の分析は、モンテルカストが、一般的な風邪の感染症によって引き起こされる肺機能の低下及び痰中好酸球の増加に対して保護し得ることを示す。回復期の間、痰中好酸球のパーセンテージはプラセボ群で上昇し、一方でモンテルカスト群はベースラインレベルのままであった。更に、モンテルカスト処置した患者において最大瞬間呼気速度は減少しなかった。モンテルカスト治療は、急性呼吸器多核体ウイルス細気管支炎による患者の呼吸器症状に効果がない。しかし、いくつかの研究は、モンテルカストによる治療が、悪化した喘息症状を伴う日数を減らし、軽度のアレルギー性喘息を有する小児の不定期な医師の訪問、上気道疾病の最初の兆候で得られる反復性喘鳴音を有する小児において症状の適度な減少をもたらしたことを示す。

10

【0082】

モンテルカストは、第二世代の抗ヒスタミン剤、レボセチリジンのように2日より早く定常状態レベルに達する。他の現在入手可能なロイコトリエンモジュレーター、ジロートン及びザフィルカストとは違い、肝機能のルーチンモニタリング試験は必要ない。ワルファリン、テオフィリン、ジゴキシン、テルフェナジン、経口避妊薬、又はプレドニゾンとの薬物相互作用はない。

20

【0083】

アレルギー疾患のため生後6ヵ月まで2つの分子は安全、すなわち米国でFDAに認可されている。それらは、限定されるものではないが、エボラウイルス、デングウイルス、西ナイルウイルス、黄熱病ウイルス、及びTBEウイルスの処置のための既存の治療プロトコールの代わりに又は既存の治療プロトコールと併せて与えることができる。レボセチリジンとモンテルカストは、限定されるものではないが、エボラウイルス、デングウイルス、西ナイルウイルス、黄熱病ウイルス、及びTBEウイルスに関連する炎症の既存の治療プロトコールの代わりに又は既存の治療プロトコールと併せて与えることができる。

30

【0084】

両薬剤は、胎児危険度分類B(Table 5(表5))である。

【0085】

【表 5】

**TABLE 5**  
胎児危険度分類定義

カテゴリー	定義	説明
A	一般的に許容される	妊娠した女性の対照試験で胎児に対するリスクの証拠が示されていない。
B	許容できる可能性がある	動物実験はリスクを示さないが、ヒトの試験が実施されていない、又は動物はマイナーなリスクを示し、ヒトの試験が行われ、リスクを示さなかった、のいずれか。
C	利益がリスクを上回る場合、注意して使用	動物実験はリスクを示し、ヒトの試験は実施されてない、又は動物の試験も人の試験も実施されなかった。
D	安全な薬剤が入手できない場合、生命が危険にさらされている緊急時に使用	ヒトの胎児に対するリスクを示す確かな証拠がある。
X	妊娠中は禁忌	引き起こされるリスクが潜在的な利益を上回る。より安全な代替物が存在する。

10

20

## 【0086】

炎症の既存の治療は、根底にある状態及び症状の性質に注目する。ジフェンヒドラミン(ベナドリル(登録商標))、酸素、エピネフリン、ステロイド、刺激薬、非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDS)、解熱薬、抗生物質、抗真菌薬、及び抗ウイルス薬等、無数の作用剤が一般に用いられる。逆説的に、一般に用いられるNSAIDSは実際ロイコトリエンの産生を増加する。分類としての解熱薬は、メタ分析においてインフルエンザ動物モデルにおいて死亡率を増加することが示された。

## 【0087】

炎症の治療に幅広く使用されるステロイドは、著しく短期及び長期の副作用を有する(able 6(表6))。副鼻腔炎に関連する炎症の治療に関して、鼻用ステロイドは特に、年配者並びに脳卒中及び心臓発作のリスクを減らすために処方されたアスピリン、クロピドグレル、ワルファリンを服用している患者で制限がある。これらの伝統的な「血液希釈剤」を摂取しない患者においてでさえ、鼻用ステロイドスプレーによる自発的な鼻血のリスクは4~22%の間である。鼻血のリスクは薬剤依存的である。鼻血は、55歳多くの患者において重要な考慮すべき事柄である。

30

## 【0088】

【表6】

TABLE 6  
ステロイドの副作用

短期	長期
日和見感染の増加傾向	緑内障
血圧の上昇	白内障
気分変動	高血圧
血糖値の増加	心疾患
眼圧の上昇	糖尿病
水分貯留	肥満
体重増加	呑酸/GERD
うっ血性心不全のリスクの増加	骨粗鬆症
潮紅	筋症
食欲増加	日和見感染の増加傾向
不眠症	クッシング症候群

10

## 【0089】

レボセチリジンの典型的な1日用量は成人で5mgであり、レボセチリジンは以下の有利な特性を示す:i)ピーク血漿レベルに達するまでの短時間-0.9hr;ii)定常状態レベルに達するまでの短時間-40時間;iii)少ない分配量(標的受容体に直接行く);iv)24時間で約75%の高い受容体占有率;v)炎症組織において増加した受容体親和性(酸性pH;第一世代の分子の5倍まで);vi)胎児危険度分類B;vii)他の疾患状態、すなわち通年性アレルギー性鼻炎及び慢性突発性蕁麻疹のため、6ヵ月までFDAに認可された;viii)抗炎症特性;並びにix)免疫学的に変更された抗ウイルス特性。ヒトにおける研究により、最大30mg/日のレボセチリジンの用量が安全に投与され得ることが示された。

20

## 【0090】

ロイコトリエン受容体アンタゴニストであるモンテルカストは、呼吸樹の保護並びに炎症カスケードにおけるメディエーターの遮断に同時に作用する。モンテルカストの典型的な1日用量は成人で10mgであり、モンテルカストは以下の有利な特性を示す:i)モンテルカストは、CysLT<sub>1</sub>受容体におけるLTD<sub>4</sub>の生理作用を阻害する選択的受容体アンタゴニストである;ii)モンテルカストはいかなるアゴニスト活性も産生することなく、CysLT<sub>1</sub>受容体が高い親和性及び選択性で結合する;iii)モンテルカストは急速に吸収される;iv)モンテルカストは3~4時間でピーク血漿濃度に達する;v)経口バイオアベイラビリティ及びモンテルカストのC<sub>max</sub>は標準的な食事によって影響されない;vi)モンテルカストは50mgまでの線形薬物動態を有する;vii)成人において5mgと低い用量は、LTD<sub>4</sub>誘導気管支収縮の実質的な遮断を引き起こす;viii)プラセボ対照クロスオーバー試験において、モンテルカストは抗原チャレンジにより初期の気管支収縮を75%阻害した;ix)モンテルカストは、生後6ヵ月までFDAにより認可される;並びにx)モンテルカストは、ワルファリン、テオフィリン、ジゴキシン、テルフェナジン、経口避妊薬、又はプレドニゾンと薬物相互作用がない。モンテルカストは、22週間及び短期の研究では成人患者に200mg/日まで、並びに臨床的に明らかな副作用なくおよそ1週間、患者に900mg/日までの用量で投与される。

30

40

## 【0091】

したがって、レボセチリジンとモンテルカストの両方は米国で胎児危険度分類Bであり、他の疾患過程に関して生後6ヵ月まで米国でFDAにより認可される。更に、両薬物は1日1回投与のみであり、血液検査のルーチンモニタリングはほとんどの臨床状況に必要なではない。更に両薬物は、他の薬剤と最小限の臨床的に関連する相互作用を示す。本明細書に記載のように、レボセチリジンとモンテルカストの両方[経口的に投与された]は、2日以内に定常状態レベルに達し、急速に相乗的及び補足的な抗炎症効果を産生する。

## 【0092】

50

ここで、本発明者らは、レボセチリジンとモンテルカストの組合せの予期しない相乗効果について記載する。特定の理論に縛られることを望まないが、細胞レベルでのレボセチリジンの薬物動態の詳細な調査は、本明細書の他に開示したこれらの経路を含む、ヒスタミンのIgE介在性放出を超えて広がる特有の炎症特性を明らかにする。レボセチリジンは、少ない分配量(0.4L/kg)、酸性pHでのH1受容体からの長引く溶解時間、純粋なセチリジンの同位体として増強された受容体親和性、及び現在入手可能な任意の抗ヒスタミン剤のうち、最も高い24時間での受容体占有率を示す。そのようなパラメーターは、IL-4、IL-6、IL-8並びに本明細書の他に開示した細胞接着分子及びリガンドを含むがこれに限定されない様々なリガンド及びサイトカインを下方制御することによって炎症効果を与える。後期は細胞間の接着、細胞誘引、ホーミング、及び治癒に關与する誘導可能な免疫グロブリン、インテグリン、及びセレクチンの均質な群である。更に、及び上記のように、レボセチリジンは、in vivoでICAM-1、IL-6、IL-8、TLR3発現を減少し、NF-カッパB活性化はウイルス力価の減少をもたらすことが示された(例えば、ヒトライノウイルス力価はlog2まで)。ウイルス排出の1log減少は、ウイルスに感染した患者においてかなりの臨床的有用性をもたらす。多くのウイルスの血清型は、細胞への侵入の玄関口としてICAM-1を同定する同じ細胞受容体を共有する。レボセチリジンは、ウイルス誘導ICAM-1及びサイトカイン発現並びにウイルス複製を阻害する。実験的に、モンテルカストは、可溶性の血清ICAM-1(sICAM-1)のレベルを減少することが示された。

10

20

30

40

50

#### 【0093】

エボラウイルス、西ナイル感染症、デング熱、黄熱病及び/又はTBEの治療のための未だ対処されていない臨床的必要性がある。特定の理論に縛られることを望まないが、ステロイドモデルは、レボセチリジンがNF-kBのレベルで非IgE介在能において作用し(図2参照)、モンテルカストはCysLT1受容体で作用し炎症を阻害することを示す。いくつかの実施形態では、炎症はLTD4の生理作用を遮断することにより阻害される。両分子は、好酸球及び好中球の量/炎症部位への遊走を減少することが公知である。更に、モンテルカストは、エボラウイルス、西ナイル感染症、デング熱、黄熱病、TBE、アルツハイマー病、認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症、及びハンチントン病を治療する全体的なアプローチに重要な概念である、樹状細胞及びT細胞及び他の炎症関連細胞の誘引も減少する。

#### 【0094】

レボセチリジンプラスモンテルカストの作用は、それぞれ個々の生理メカニズムを超え、アレルギー性鼻炎及び喘息の治療をはるかに超えている。少なくとも部分的に、それはNF-kB、IL-6、ICAM-1、RANTESと相対する免疫学的に変更されたレボセチリジンの抗ウイルス及び抗炎症特性であり、モンテルカストによるLTD4の作用の阻害は、好酸球及び好中球の量/遊走を阻害するレボセチリジンとモンテルカスト両方の能力によって強調され、エボラウイルス、西ナイル感染症、デング熱、黄熱病、TBE、アルツハイマー病、認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症、及びハンチントン病からなる群から選択されるウイルスの処置において相乗作用を付与する。この相乗作用は、限定されるものではないが、エボラウイルス、西ナイル感染症、デング熱、黄熱病、及びTBEを含む無数の急性及び慢性炎症疾患状態における有意に改善された臨床転帰によって反映される。

#### 【0095】

作用メカニズム-炎症経路内の相乗作用

抗ヒスタミン剤、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、NF-kB、IL-6、ICAM-1、IL-4、IL-8、好酸球、RANTES、TLR3、AP-1

転写因子ファミリーとして核因子-kBは、細胞外刺激の著しい多様性への応答の媒介において重要な役割を果たす(本明細書の他を参照)。いくつかの実施形態では、治療有効量のレボセチリジンとモンテルカストの組合せの投与は、エボラウイルス、西ナイル感染症、デング熱、黄熱病、及びTBEのうちの1つ又は複数を含む、上記に開示した状態のそれぞれを治療する方法において使用することができる。いくつかの実施形態では、治療有効量

のレボセチリジンとモンテルカストの組合せの投与は、インフルエンザ(A型及びB型)ウイルス、水疱性口内炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、センダイウイルス、乳酸脱水素酵素ウイルス、マウス乳がんウイルス、マウス白血病ウイルス、レオウイルス科、呼吸器多核体ウイルス、コクサッキーウイルス(B3及びB4)、ポリオウイルス、プンタトロウイルス、麻疹ウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ニューキャッスル病ウイルス、ニパウイルス、狂犬病ウイルス、ラッサ熱ウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、リフトバレー熱ウイルス、日本脳炎ウイルス、ロタウイルス、脳心筋炎ウイルス、タイラーウイルス、メングウイルス、マウス肝炎ウイルス、マウスノロウイルス1、及びパラインフルエンザウイルスのうち1つ又は複数を含む、上記、及び例えばTables 1~3(表1~3)に開示したそれぞれの状態を治療する方法において使用することができる。この転写因子(NF-kB)のファミリーは、炎症、免疫、細胞増殖、分化、及び生存のスペクトルにわたる中心要素である。NF-kBはほぼ全ての細胞型及び組織で発現する。特異的な結合部位はたくさんの遺伝子のプロモーター/エンハンサーに存在する。Table 7(表7)はNF-kB標的遺伝子の注目すべき配列を列挙する。

10

【 0 0 9 6 】

【 表 7 】

Table 7. NF-kB 標的遺伝子
サイトカイン/ケモカイン及びそれらのモジュレーター 免疫受容体 抗原提示に関与するタンパク質 細胞接着分子 急性期タンパク質 ストレス応答遺伝子 細胞表面受容体 アポトーシスの制御因子 増殖因子、リガンド及びそれらのモジュレーター 初期応答遺伝子 転写因子及び制御因子 ウイルス 酵素
ボストン大学生物学部提供

20

30

【 0 0 9 7 】

影響を及ぼす性質の一例、転写因子のNF-kBファミリーはRANTES(ランテス(regulated on activation, normal T cell expressed and secreted))である。免疫応答の「後期」又は適応期において、RANTESは、T細胞活性化の3から5日後に通常発現されるケモカインである。もっぱらNF-kBが介在するRANTESの発現は、好酸球、単核球、脂肪細胞及びリンパ球を攻撃し、好塩基球を活性化し、これらの細胞からのヒスタミン放出を誘導する。

40

【 0 0 9 8 】

選択されたH1受容体アンタゴニスト(例えば、レボセチリジン)は、H1受容体-依存的又は非依存的メカニズム-による核因子カッパ-B(NF-kB)及びアクチベータータンパク質-1(AP-1)活性を阻害する著しい能力を有する。ミゾラスチン及びデスロラタジンによるAP-1及びNF-kB活性の誘導は、ケモカイン、RANTESの腫瘍壊死因子- 産生を減少する、用量依存的な方法でH1受容体の過剰発現を必要とする。ジフェンヒドラミン、プロトタイプ第一世代の抗ヒスタミン剤、H2及びH3受容体アンタゴニストは無効である。

【 0 0 9 9 】

50

ミゾラスチンは、米国で認可されていない。ミゾラスチンのバイオアベイラビリティは高いが、薬物はグルクロン酸抱合を介して主に代謝され、ケトコナゾール及びエリスロマイシンの全身投与は、ミゾラスチンの血漿濃度を適度に増加する。

【0100】

したがって、併用は禁忌である。他の効果のある阻害剤又は肝臓酸化の物質(シトクロムP450/3A4)とミゾラスチンの併用は注意して行われるべきである。通常処方された薬剤のおよそ50%は肝臓のシトクロムP450 3A4又は2D6経路を介して代謝される。

【0101】

ロタジンの長時間作用型三環式代謝物、デスロラタジンは、CYP P450 3A4及び2D6経路によって広く代謝される。27時間の半減期は、低代謝群(コーカサス人の7%及びアフリカ系アメリカ人の20%)では>50時間に増加する。更に、二重盲検の、プラセボ対照クロスオーバー試験では、レボセチリジンは、皮膚の膨疹及び潮紅応答の阻害に8倍有効であった。ミゾラスチンとデスロラタジン両方の薬物動態は、急性及び救命医療におけるそれらの使用を支持しない。

10

【0102】

レボセチリジンは、鼻と肺の両方の気道上皮細胞におけるヒトライノウイルス(HRV)誘導ICAM-1、サイトカイン発現、及びウイルス複製を阻害することが示された。研究室内のH1受容体の過剰発現は、ICAM-1、IL-6、TLR3発現及びNF-κB活性化のHRV誘導上方制御の阻害をもたらす。レボセチリジンが、HRV感染の前、後、又は同時に添加されたかどうかに関係なく、ICAM-1のHRV誘導増加のレベルを減らす。結果は、レボセチリジンICAM-1上方制御の阻害効果における先の研究と一致する。

20

【0103】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は治療が必要な患者の同定を含む。一度同定されると、レボセチリジンとモンテルカストの組合せが一定期間患者に投与される。いくつかの実施形態では、組合せの投与は組合せがもはや必要ではない場合に終了することができる。

【0104】

いくつかの実施形態では、投与の期間は、患者が最初に症状を提示する時に始まり、ウイルス感染症又は疾患状態が制御される又は治癒される時点までの期間を含む(例えば、急性症状が鎮静し、ウイルス力価がベースラインまで減少し、疾患又はウイルスの進行のリスク因子が減少した等)。いくつかの実施形態では、期間は、患者又は医師が、患者がウイルスに暴露されたと考えられる時から患者がそのウイルスから急性感染症を発症するリスクがもはやない時点までにわたる期間を含む。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、慢性疾患の症状を緩和するために与えられ、その組合せは疾患状態の持続期間与えられる(例えば、患者の寿命の間)。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、高い暴露のリスクの間の期間又は疾患が症状を示すであろう期間の間、予防的に投与される。

30

【0105】

いくつかの実施形態では、治療を必要とする患者は、ウイルス感染症に暴露されるリスクがある患者を含む(例えば、感染性の流行が起きている又は過去に起きた地域への旅行による)。いくつかの実施形態では、治療を必要とする患者は、遺伝要因のため又は生活様式の可変性により疾患状態を発症する可能性が高い患者を含み得る(例えば、先の薬物の使用者、脳震盪を生じやすい又は多重の脳震盪を起こしやすい人々、神経疾患を患う家族がいる人々等)。いくつかの実施形態では、リスクのある患者群の患者にとっては、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、30歳、40歳、50歳、60歳、70歳、80歳、90歳又はそれ以上以降、残りの患者の生涯にわたって投与することができる。

40

【0106】

いくつかの実施形態では、患者は哺乳動物のいずれかの種類を含む(例えば、ヒト、ウシ、ヒツジ、ウマ、ネコ、イヌ、ヤギ、げっ歯類等)。

【0107】

50



いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、逐次的に投与される。いくつかの実施形態では、レボセチリジンが最初に投与される。いくつかの実施形態では、モンテルカストが最初に投与される。いくつかの実施形態では、組合せは実質的に同時に投与される。

【0108】

いくつかの実施形態では、実験室モデルにおいて利用されるレボセチリジンのレベルは、臨床背景で安全に達成することができるが、アレルギー及び喘息の治療に使用される標準的な成人の1日用量5mgを超える。いくつかの実施形態では、モンテルカストの投与も、アレルギー及び喘息のための標準的な成人用量10mgを超え、ウイルス感染症の症状及び期間を安全に減少する本発明者らの臨床背景において示される顕著な相乗効果をもたらす。

10

【0109】

いくつかの実施形態では、組合せは、経腸、静脈注射(長時間作用型注射剤、例えば持続放出製剤を含むが、これに限定されない)、腹腔内、吸入、筋肉内(長時間作用型注射剤、皮下及び経口を含むが、これに限定されない)からなる経路のうちの1つ又は複数によって患者に投与される。いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストは同じ経路で投与される。いくつかの実施形態では、レボセチリジン及びモンテルカストは異なる経路で投与される。いくつかの実施形態では、組合せは有効量のレボセチリジンとモンテルカストの組合せを使用して患者へ投与される。

【0110】

いくつかの実施形態では、レボセチリジンとモンテルカストの組合せの投与及び送達は、5日~12ヶ月の間の期間で実施し、持続的な合剤の組織レベルを達成できる。いくつかの実施形態では、レボセチリジン及びモンテルカストの投与及び送達は、少なくとも約1日、5日、10日、20日、30日、50日、100日、200日、300日の期間実施することができ、範囲及び値は前述の値の間及びその他である。いくつかの実施形態では、理論的根拠は、免疫系内の複数の標的でNF-kBを調節する持続的組織レベルを達成することである(H1受容体の一定の過剰発現)。

20

【0111】

いくつかの実施形態では、レボセチリジン及びモンテルカストは、ウイルスを処置する長時間作用型送達形式で提供される。いくつかの実施形態では、レボセチリジン及びモンテルカストは、1日1回又は1日複数回用量で提供される。いくつかの実施形態では、伝統的な経口送達系:フィルムストリップ、二層錠、カプセル、錠剤、ネブライザー療法等は、疾患の経過の速い段階で、すなわち最初の72時間で、少なくとも1日2回のレジメンで投与される場合に利用できる。そうでなければ、吐き気及び下痢の発症、又は全身性の指標:(a)息切れ、(b)低血圧、(c)出血、(d)昏睡のいずれかの明示により、IV(静脈内)、IM(筋肉内)、又はLAI(長時間作用型注射剤)は、転帰(例えばエボラ)の変更を達成できる。

30

【0112】

患者の年齢、体重、BMI(肥満度指数)、及び提示の疾患の重症度によって、投与(経口、IV、IM)又は用量(LAI)は以下の範囲にわたる効果に対して用量設定できる。

レボセチリジン:1.25~30mg/24時間

モンテルカスト:4mg~50mg/24時間 少なくとも5日の期間

40

【0113】

コンピューターモデリングは、臨床症状の性質及び程度によって変わる正確な投与及び送達を可能にする。

【0114】

分子の半減期及び他の薬物動態を考慮して、特に急性期の患者において、1日1回の経口投与は効果的ではない場合がある。そのように、いくつかの実施形態では、治療が困難又は過酷環境において、長時間作用型注射剤が用いられ得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される培地中又は薬学的に許容される培地(例えば、再構成された凍結乾燥粉末)としてレボセチリジン50~100mg及びモンテルカスト100~200mgを含む製剤(例えば、長時間作用型注射剤)を、7日間定常状態レベルを維持するために投与される。いくつかの

50

実施形態では、注射剤は1日当たり5mgと20mgの間のレボセチリジン及び10mgと40mgの間のモンテルカストの経口等価物を患者に送達するように設定される(疾患過程の性質及び程度により;患者の体重、年齢等を考慮に入れて)。いくつかの実施形態では、それぞれ1日当たり5mgと20mgの間のレボセチリジン及び10mgと40mgの間のモンテルカストの適当な投与で、経口投与も使用され得る。分配した1日経口投与が用いられ得る。いくつかの実施形態では、製剤は、約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg又はそれ以上のレボセチリジンを含む。いくつかの実施形態では、製剤は、約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg又はそれ以上のモンテルカストを含む。

#### 【0115】

いくつかの実施形態では、長時間作用型は、短時間でピークに達する注射剤を含む(例えば、約1~3時間以内、又は約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間より短い、それらの値の間の範囲又はその他)。いくつかの実施形態では、長時間作用型注射剤は、長時間ほぼ一定の血漿又はCNSレベルを維持するものである(例えば、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約14日、約21日、約28日又はそれ以上、それらの値の間の範囲又はその他)。いくつかの実施形態では、ほぼ一定の血中濃度は約25ng/mL(両薬物の合わせたプラトー)、約50ng/mL、約150ng/mL、約250ng/mL、約350ng/mL、約450ng/mL、約550ng/mL、約650ng/mL、又はそれ以上(プラス又はマイナス約25~50ng/mL)である。

#### 【0116】

いくつかの実施形態では、経口1日2回投与は、1回目は午前中、2回目は就寝前に、3mg/6mg(それぞれ)の推定比でレボセチリジン及びモンテルカスト受容体を飽和するために使用することができる(例えば、デング熱、黄熱病、及びTBE)。それとは別に、HIVの長時間治療のためには夜に6mg/12mgである。いくつかの実施形態では、先天的なCNS疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ALS)のためには、療法は長時間、数ヵ月から数年、最適な1日用量範囲6~8mg/12~18mgで毎日1日2回であり:レボ/モンテ;毎月から3ヵ月に一度の患者の訪問の効果、6ヵ月間隔での神経精神医学的評価、及び各患者の訪問時のQOLアンケートに対して用量設定した。いくつかの実施形態では、両分子は、0.1mg/kgで血液脳関門を通る。いくつかの実施形態では、少ない(又は多い)投与が使用できる。

#### 【0117】

いくつかの実施形態では、上記の治療はステロイドの投与を更に含む。

#### 【0118】

長時間作用型注射剤におけるレボセチリジン+モンテルカストを別の目的のために再利用するため、技術が進歩した。この概念は、(a)患者が嚥下できない場合、(b)全体的な治療及び管理のための資源が限られている場合、(c)世界的流行の予防のため、並びに(d)生物テロの反作用剤としての使用のために特に有用である。

#### 【0119】

予測モデルソフトウェアは、API(有効活性成分)、賦形剤、所望の放出プロファイル、及び最終環境(身体vCNS)についての既存の情報を得るために使用し、APIを封入する微粒子の製造に使用され、所望の速さで放出することができる製剤を算出することができる。コンピューターメトリクスを使用して、製剤の変動を製造する研究所は、設計段階中に最小限にすることができる。

#### 【0120】

輸送媒体は、注射可能な微粒子、ナノ粒子、マトリックス移植、及びデバイスコーティングを含むが、これに限定されない。放出プロファイルは、一定の割合(用量は、数日間、数週間、又は数ヵ月間所望のプロファイルで放出される)、遅延放出、又は連続的な放出として、設定され得る。いくつかの実施形態では、広範な制御放出系が製剤化され得る。いくつかの実施形態では、輸送媒体は、注射可能な微粒子、ナノ粒子、ペレット、杆体円盤、錠剤、薄膜コーティング、マトリックス移植、デバイスコーティング及びそれらの組合せからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、輸送媒体は、乳酸-グリコール酸共重合体(PLGA)、ポリ酸無水物(PSA、PSA:FAD)、ポリ乳酸(PLA)、ポリオルトエス

10

20

30

40

50

テル(POE)、又はHPMCハイドロゲルのうちの1つ又は複数から製剤化される。放出プロファイルは、一定の割合(数日、数週間、数ヵ月)、遅延放出、及び連続的な放出の間で目的に合わせることができる。

#### 【0121】

認識受容体の順向抑制は、例えば、エボラウイルス(並びに/又は西ナイルウイルス、デングウイルス、ダニ媒介脳炎、HIV、及び黄熱病ウイルス若しくはそれらの対応する受容体の1つ若しくは複数:西ナイルウイルス-少なくともRIG-I、TLR3;デングウイルス-少なくともRIG-I、MDA5、TLR7;TBEウイルス-少なくともTLR3;HIV-少なくともTLR7、TLR8;黄熱病-少なくともTLR7)の治療においてはRig-I様受容体(RLR)が重要な教義である。同様に、病原体認識受容体(PRR)の順向抑制、例えば寄生虫の治療におけるtoll様受容体(例えば、マラリア及びその対応する受容体-少なくともTLR7、TLR9)が効果的である。この概念は、RIG-Iの前もった活性化(又は臨床背景への暴露より前の治療)が、細胞培養においてEBOV力価を最大約1000倍まで減らす観察により支持される。臨床的に、ウイルス血症の大きさは宿主の生存と相関する。致死転帰を有する患者は、高いウイルス負荷、すなわち生存者における $10^3 \sim 10^4$ と比較して約 $10^5 \sim 10^6$ の50%組織培養感染価(TCID<sub>50</sub>/ml)を有する。レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、生物テロ反作用剤として複数の形式で設定することができる。

10

#### 【0122】

TCID<sub>50</sub>/mlは感染性ウイルス力価の測定値である。このエンドポイント希釈アッセイは、感染した宿主の50%を殺傷する又は接種した組織培養細胞の50%で細胞変性効果を生ずるのに必要なウイルスの量を定量する。

20

#### 【0123】

レボセチリジン及びモンテルカストはHIVの治療にも使用することができる:(例えば、HIVレトロウイルス薬剤において間隔変更のない長時間のレボセチリジン+モンテルカスト療法における、著しく改善したCD4細胞数(客観的な測定可能なデータ)を有する及び更に2年間呼吸器感染症のない(すなわち、併用療法は一般的な風邪に対しても予防的である)HIV患者)。

#### 【0124】

上記のウイルス、寄生虫、及び疾患に加えて、レボセチリジンとモンテルカストの組合せは、他のウイルス及び疾患の治療にも使用できる。併用療法は、生活の質を改善する又はウイルス感染症及び疾患を治療するいずれかのNF-κB調節不全の経路に適用できる可能性がある。いくつかの実施形態では、レボセチリジン又はレボセチリジンとモンテルカストの組合せを含む医薬品は、少なくとも部分的にNF-κB経路が介在する状態の治療方法に使用される。

30

#### 【0125】

例えば、いくつかの実施形態は、レボセチリジン又はレボセチリジンとモンテルカストの組合せを含む医薬品を患者に投与することによる、アルツハイマー病、認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症、及びハンチントン病のうちの1つ又は複数の治療に関する。

#### 【0126】

神経科学について検討すると、外傷性脳損傷に供された動物は、最大1年間NF-κBの上昇したレベルを示すことができることが示されている。異常な宿主タンパク質によるNOD、NLRP3インフラソームの活性化は(後者は、EBOV感染症においても存在する)、神経変性疾患の多種多様な発症において共通の工程である。M1様活性化ミクログリア細胞が、結果として生じる弱い神経学的転帰を伴う慢性脳炎症、神経の構造損傷、及び神経機能不全に関与すると解釈すると、TBI動物モデルにおけるLAI療法は、NF-κBによるミクログリア細胞の活性化を減少する。

40

#### 【0127】

筋萎縮性側索硬化症(ALS)のマウスモデルとは別に、古典的なNF-κB活性化は運動神経細胞死を誘導するのに必要であった。ミクログリア細胞活性化の程度は、臨床症状の重症度

50

と明確に相関する。

【実施例】

【0128】

(実施例1)

エボラウイルス

レボセチリジン及びモンテルカストを使用する本発明者らの臨床経験に基づいて、以下の結果は対照試験を使用して見積もられる。

【0129】

エボラウイルスに感染した15~30歳の間の40人の患者(他の併存するウイルス又は疾患過程がない)のコホートが同定される。それぞれの患者は、望ましくは発症の最初の48時間以内にエボラ症状(例えば、頭痛、発熱、疲労、筋肉痛、胃腸管苦痛、及び出血のうちの1つ又は複数)を有するとして同定される。実験群の患者(n=20;「EXPT」)はレボセチリジン及びモンテルカストを受ける。対照群の患者(n=20;「CONT」)はエボラ感染症の従来  
10

【0130】

年齢、性別、人種、身長、体重、BMI(肥満度指数/kg/m<sup>2</sup>)、バイタルサイン、主な医学的問題、薬剤、薬剤に対するアレルギー、タバコ及びアルコール使用、社会歴、並びに以前の手術を初回訪問時に記録し、患者の症状プロファイルを制御された環境で追跡する。

【0131】

可能ならば、適用可能な生活の質のアンケートを患者及び医療提供者が記入する。  
20

【0132】

症状の発症、期間、及び強度を、症状が解消した時間に加えて記録する(時間ゼロ-薬剤の初回投与)。

【0133】

治療場所(例えば、アフリカ)によって、以下の研究及び特別な化学が入手できないことがある。入手できれば、以下の検査が実施される。

【0134】

実験室でのスクリーニング試験は、全血球計算値、包括的な生化学検査、C反応性タンパク質、T及びB細胞リンパ球パネル、胸部X線、EKG、HIV検査、ウイルス培養、ウイルス負荷、血液培養並びに気道の好気性培養からなり、受診時に採取する。  
30

【0135】

分析のため更なる検体を採取する。

7日間、1日1回から2回のレボセチリジン及びモンテルカストの血清レベル;

NF-kB、TLR3、ICAM-1、sICAM-1、RIG-Iのための試料

ケモカイン、サイトカイン、炎症のバイオマーカー、及び凝血障害のバイオマーカーのための試料。これらは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF);GRO ;インターフェロン 2(IFN 2);IFN ;IFN ;IL-10;インターロイキン12p70(IL-12p70);IL12p40;インターロイキン1 (IL-1 );IL-1 ;IL-1受容体アンタゴニスト(IL-1RA);IL-2;IL-4;IL-5;IL-6;IL-8;IFN- -誘導タンパク質10(IP-10);単球走化性タンパク質1(MCP-1)、マクロファージコロニー刺激因子(MCSF);MIP- ;MIP-1 ;可溶性CD40リガンド(sCD40L);可溶性Eセレクトイン(sE-セレクトイン);可溶性Fasリガンド(sFasL);腫瘍壊死因子 (TNF- );血管内皮増殖因子A(VEGF-A);D-ダイマー;組織プラスミノゲンアクチベーター(TPA);プラスミノゲンアクチベーター阻害剤-1(PAI-1);血清アミロイド抗原(SAA);ランテス(RANTES);sVCAM-1;フィブリノーゲン;フェリチン;コルチゾール;組織因子(TF);及びトロンボモジュリンを含むが、これに限定されない。

【0136】

投与量

いくつかの実施形態では、生命にかかわる疾患の治療において、持続的な組織レベルは所望の臨床転帰を達成するためにH1及びロイコトリエン受容体を過飽和するために使用される。上記のマーカーは患者の応答を分析し、更に薬剤のメカニズムを定義するために使  
50

用される。いくつかの実施形態では、上記のサイトカイン、ケモカイン、炎症のバイオマーカー、及び凝血障害のバイオマーカーのうちの1つ又は複数、CONT群に対して加速した速さで正常/非感染レベルに戻る。

【0137】

レボセチリジンは、ピーク濃度は典型的には270ng/ml及び308ng/mlであり、それぞれ単回及び繰り返しの5mgの1日1回経口投与に続く。

【0138】

モンテルカストは、1週間、最大900mg/日までの安全性試験により、薬物動態は経口投与に関して最大50mgまでほぼ線状である。標準の10mg経口投与は、平均AUC2689ng/hr/ml(範囲1521~4595)及び平均Cmax353ng/mlによって示される。

10

【0139】

分子の半減期及び他の薬物動態を考慮すると、特に吐き気及び嘔吐を伴う急性期の患者においては、1日1回経口投与は有効ではない場合がある。そのように、特に治療が困難又は過酷環境において、長時間作用型注射剤が用いられ得る。例えば、薬学的に許容される培地中にレボセチリジン50~100mg及びモンテルカスト100~200mgを含む長時間作用型注射剤(例えば、再構築された凍結乾燥粉末)は、7日間定常状態レベルを維持するために投与される。注射剤は、1日当たり5mgと20mgの間のレボセチリジン及び10mgと40mgの間のモンテルカストの経口等価物を患者に送達するために形成され得る(疾患過程の性質及び程度によって;患者の体重、年齢等を考慮に入れて)。経口投与は同様の血液レベルを達成するのに適した場合にも使用され得る(例えば、毎日、1日2回、1日3回、又はそれ以上)。

20

【0140】

最大90%の死亡率により、プラセボ群を実施することは国際基準(世界保健機関)により非倫理的と考えられる。そのように、10人のEXPT患者は、7日間350ng/mlの範囲でレボセチリジンとモンテルカストの両方の持続的な血漿レベルを送達するために、長時間作用型注射剤製剤(mg/kgベースのコンピューターモデル化)を受ける(EXPT1群)。10人の患者の第二の群は、7日の期間500ng/mlの範囲に血漿レベルを持続するためにより高い用量を受けるが(EXPT2群)、CONT群は従来のエボラ減退治療を受ける。EXPT1及びEXPT2群は、レボセチリジンとモンテルカストの組合せに加えて、従来のエボラ対症療法も受ける。

【0141】

転帰

30

研究の主要エンドポイントは、WHOデータベースから決定されたように、時間ゼロで対照と適合する年齢及び症状と比較した場合の、死亡率の減少割合である。長時間作用型注射剤は、発表された死亡率57~90%に基づいて最大25%まで死亡率を減少することが見出される。用量応答曲線は500ng/mlの範囲の高い平均血清濃度に都合よく傾斜する。IL-6のレベル(レボセチリジンによって弱められる)は直接死亡率と相関する。

【0142】

第二のエンドポイントは:(a)出血の軽減及び(b)臨床的な解消の平均時間である。

【0143】

出血は、出血と死の間に統計学的に有意な差がない独立変数と考えられるが、出血は可溶性ICAM-1(sICAM-1)の濃度と統計学的に相関している。特に、モンテルカストはsICAM-1のレベルを減少することが示されている。

40

【0144】

要約すると、レボセチリジン及びモンテルカストを含有する長時間作用型注射剤によるエボラの治療は、疾患に関連する罹患率及び死亡率を有意に減少する。

【0145】

レボセチリジン及びモンテルカストを受けた患者は、重症度の低い症状を示す。患者は、痛みの強さのスケール(0~10)で、CONT群と比較した場合、EXPT1及びEXPT2群それぞれにおいて、30%及び60%弱い頭痛、並びに40%及び70%弱い疲労を報告する。また、EXPT1及びEXPT2群それぞれにおいて、30%及び50%少ない患者が胃腸管苦痛を示す。EXPT1及びEXPT2群における発熱レベルは、EXPT1群及びEXPT2群それぞれにおいて、投与の2日後CONT群よ

50

り平均2及び3°F低い。完全に回復した患者において、EXPT1及びEXPT2群の患者はそれぞれ、CONT群よりも平均3及び4日早く正常な温度を有する。

【0146】

治療3日目までに、EXPT1及びEXPT2患者におけるウイルス力価は、CONT群よりもそれぞれ平均で25%及び35%低い。完全に回復した患者において、EXPT1及びEXPT2群の患者はそれぞれ、CONT群よりも平均3及び4日早くウイルスフリーである(ウイルス力価の測定により)。

【0147】

14日目のEXPT1及びEXPT2群の死亡率は、CONT群よりもそれぞれ25%及び30%低い。EXPT1及びEXPT2群の生存者のうち、急性感染症から生じる長引く二次的な問題の発生が、それぞれ30%及び40%低い。出血の発生は、CONT群と比較してEXPT1及びEXPT2群においてそれぞれ15%及び25%減少する。出血の重症度は、CONT群と比較してEXPT1及びEXPT2群においてそれぞれ25%及び45%減少する。

10

【0148】

(実施例2)

既存の治療/新規の抗ウイルス薬の補助療法としてのエボラウイルス/レボセチリジン及びモンテルカスト

レボセチリジン及びモンテルカストを使用する本発明者らの臨床経験に基づいて、以下の結果は対照試験を使用して見積もられる。

【0149】

エボラウイルスに感染した15~30歳の間の40人の患者(他の併存するウイルス又は疾患過程がない)のコホートが同定される。それぞれの患者は、望ましくは発症の最初の48時間以内にエボラ症状の発症(例えば、頭痛、発熱、疲労、筋痛、胃腸管苦痛、及び出血の発症のうちの一つ又は複数)を有するとして同定される。

20

【0150】

年齢、性別、人種、身長、体重、BMI(肥満度指数/kg/m<sup>2</sup>)、バイタルサイン、主な医学的問題、薬剤、薬剤に対するアレルギー、タバコ及びアルコール使用、社会歴、並びに以前の手術を初回訪問時に記録し、患者の症状プロファイルを制御された環境で追跡する。

【0151】

可能ならば、適用可能な生活の質のアンケートを患者及び医療提供者が記入する。

30

【0152】

症状の発症、期間、及び強度を、症状が解消した時間に加えて記録する(時間ゼロ-薬剤の初回投与)。

【0153】

治療場所(例えば、アフリカ)によって、以下の研究及び特別な化学が入手できないことがある。

【0154】

実験室でのスクリーニング試験は、全血球計算値、包括的な生化学検査、C反応性タンパク質、T及びB細胞リンパ球パネル、胸部X線、EKG、HIV検査、ウイルス培養、ウイルス負荷、血液培養及び気道の好気性培養からなり、受診時に採取する。

40

【0155】

分析のため更なる検体を採取する。

7日間、1日1回から2回のレボセチリジン及びモンテルカストの血清レベル;

NF-kB、TLR3、ICAM-1、sICAM-1、RIG-Iのための試料;

ケモカイン、サイトカイン、炎症のバイオマーカー、及び凝血障害のバイオマーカーのための試料。これらは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF);GRO ;インターフェロン 2(IFN 2);IFN ;IFN ;IL-10;インターロイキン12p70(IL-12p70);IL12p40;インターロイキン1 (IL-1 );IL-1 ;IL-1受容体アンタゴニスト(IL-1RA);IL-2;IL-4;IL-5;IL-6;IL-8;IFN- -誘導タンパク質10(IP-10);単球走化性タンパク質1(MCP-1)、マクロファージコロニー刺激因子(MCSF);MIP- ;MIP-1 ;可溶性CD40リガンド(sCD40L);可溶性E

50

セレクチン(sE-セレクチン);可溶性Fasリガンド(sFasL);腫瘍壊死因子 (TNF- );血管内皮増殖因子A(VEGF-A);D-ダイマー;組織プラスミノゲンアクチベーター(TPA);プラスミノゲンアクチベーター阻害剤-1(PAI-1);血清アミロイド抗原(SAA);ランテス(RANTES);sVCAM-1;フィブリノーゲン;フェリチン;コルチゾール;組織因子(TF);及びトロンボモジュリンを含むが限定されない。

【0156】

次いで、新規の抗ウイルス薬を含む既存のエボラ薬剤は患者のカルテに記録される。上記のマーカーは患者の応答を分析し、更に薬剤のメカニズムを定義するために使用される。いくつかの実施形態では、上記のサイトカイン、ケモカイン、炎症のバイオマーカー、及び凝血障害のバイオマーカーのうちの1つ又は複数が、CONT群に対して加速した速さで正常/非感染レベルに戻る。

10

【0157】

投与量

最大90%の死亡率により、プラセボ群を実施することは国際基準(世界保健機関)により非倫理的と考えられる。

【0158】

そのような標準又は新規のエボラ療法(実験的又は認可された抗ウイルス薬)は、推奨される用量で投与される(例えば、プリンシドフォビル)。

【0159】

最初の治療群では、患者の半分、すなわち20人には、リボセチリジン及びモンテルカストを含有するLAIなしで、標準的な療法又は抗ウイルス薬(例えば、プリンシドフォビル)を与える。研究の第二の群では、リボセチリジン及びモンテルカストを含有するLAIと併せて標準的な療法又は抗ウイルス薬(例えば、プリンシドフォビル)を与える。薬物療法の期間は、提示がある疾患過程の性質及び程度、又は治療中の合併症の発生に基づき、すなわち、LAI(およそ350ng/mlの持続する血清レベル)が、患者の状態に応じて2から3回の連続投与のために7日間の間隔で必要であり得る。

20

【0160】

薬剤の副作用は、各治療群について記録する。

【0161】

予期されるのは、WHOデータベースからの患者と対比した場合、解決のためのよりロバスタな時間、罹患率及び全体的な死亡率の減少である。更に予期されるのは、より少ない全体的な副作用である(例えば、吐き気、蕁麻疹、血清化学又は血球数の予期せぬ変化、頭痛等)。

30

【0162】

要約すると、レボセチリジンとモンテルカストの組合せを含有するLAIと併せた標準的な療法又は新規の抗ウイルス薬(例えば、プリンシドフォビル)によるエボラの治療は、標準的な療法又は新規の抗ウイルス薬からの副作用の軽減に加えて、療法の有効性を増加する。

【0163】

(実施例3)

西ナイルウイルス

レボセチリジン及びモンテルカストを使用する本発明者らの臨床経験に基づいて、以下の結果は対照試験を使用して見積もられる。

40

【0164】

西ナイルウイルスに感染した20~30歳の間の40人の患者(他の併存するウイルス又は疾患過程がない)のコホートが同定される。それぞれの患者は、望ましくは発症の最初の48時間以内に西ナイルウイルス感染症状(例えば、以下の発熱、頭痛、疲労、筋肉痛又は筋痛(筋痛)、倦怠感、吐き気、食欲不振、嘔吐、及び発疹)を有するとして同定される。実験群の患者(n=20;「EXPT」)はレボセチリジン及びモンテルカスト並びに従来の西ナイル療法を受ける。対照群の患者(n=20;「CONT」)は西ナイルのみを治療する従来の療法を受

50

ける。

【0165】

年齢、性別、人種、身長、体重、BMI(肥満度指数/kg/m<sup>2</sup>)、バイタルサイン、主な医学的問題、薬剤、薬剤に対するアレルギー、タバコ及びアルコール使用、社会歴、並びに以前の手術を初回訪問時に記録し、患者の症状プロファイルを制御された環境で追跡する。

【0166】

可能ならば、適用可能な生活の質のアンケートを患者及び医療提供者が記入する。

【0167】

症状の発症、期間、及び強度を、症状が解消した時間に加えて記録する(時間ゼロ-薬剤の初回投与)。

【0168】

実験室でのスクリーニング試験は、全血球計算値、包括的な生化学検査、C反応性タンパク質、T及びB細胞リンパ球パネル、胸部X線、EKG、HIV検査、ウイルス培養、ウイルス負荷、血液培養並びに気道の好気性培養からなり、受診時に採取する。

【0169】

分析のため更なる検体を採取する:

7日間、1日1回から2回のレボセチリジン及びモンテルカストの血清レベル;

NF-kB、TLR7、RIG-I、MDA5、ICAM-1、sICAM-1のための試料;

ケモカイン、サイトカイン、炎症のバイオマーカー、及び凝血障害のバイオマーカーのための試料。これらは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF);GRO ;インターフェロン 2(IFN 2);IFN ;IFN ;IL-10;インターロイキン12p70(IL-12p70);IL12p40;インターロイキン1 (IL-1 );IL-1 ;IL-1受容体アンタゴニスト(IL-1RA);IL-2;IL-4;IL-5;IL-6;IL-8;IFN- -誘導タンパク質10(IP-10);単球走化性タンパク質1(MCP-1)、マクロファージコロニー刺激因子(MCSF);MIP- ;MIP-1 ;可溶性CD40リガンド(sCD40L);可溶性Eセレクトイン(sE-セレクトイン);可溶性Fasリガンド(sFasL);腫瘍壊死因子 (TNF- );血管内皮増殖因子A(VEGF-A);D-ダイマー;組織プラスミノゲンアクチベーター(TPA);プラスミノゲンアクチベーター阻害剤-1(PAI-1);血清アミロイド抗原(SAA);ランテス(RANTES);sVCAM-1;フィブリノーゲン;フェリチン;コルチゾール;組織因子(TF);及びトロンボモジュリンを含むがこれに限定されない。

【0170】

投与量

いくつかの実施形態では、生命にかかわる疾患の治療において、持続的な組織レベルは所望の臨床転帰を達成するためにH1及びロイコトリエン受容体を過飽和するために使用される。レボセチリジンは、ピーク濃度は典型的には270ng/ml及び308ng/mlであり、それぞれ単回及び繰り返しの5mgの1日1回経口投与に続く。極端な症例では、これは2倍、3倍、その他に増加することができる。軽度の症例では、この量は半分、4分の1、又はその他に減らすことができる。

【0171】

モンテルカストは、1週間、最大900mg/日までの安全性試験により、薬物動態は経口投与に関して最大50mgまでほぼ線状である。標準の10mg経口投与は、平均AUC2689ng/hr/ml(範囲1521~4595)及び平均Cmax353ng/mlによって示される。

【0172】

分子の半減期及び他の薬物動態を考慮すると、特に吐き気及び嘔吐を伴う急性期の患者においては、1日1回経口投与は有効ではない場合がある。そのように、特に治療が困難又は過酷環境において、長時間作用型注射剤が用いられ得る。例えば、任意選択により薬学的に許容される培地中にレボセチリジン50~100mg及びモンテルカスト100~200mgを含む長時間作用型注射剤(例えば、再構築された凍結乾燥粉末)は、7日間定常状態レベルを維持するために投与される。注射剤は、7日間1日当たり5mgと20mgの間のレボセチリジン及び10mgと40mgの間のモンテルカストの経口等価物を患者に送達するために形成され得る(疾患過程の性質及び程度によって;患者の体重、年齢等を考慮に入れる、例えば平均血清

10

20

30

40

50



濃度範囲は500ng/ml)。経口投与は同様の血液レベルを達成するのに適した場合にも使用され得る。

【0173】

研究の主要エンドポイントは、WHOデータベースから決定されたように、時間ゼロで対照と適合する年齢及び症状と比較した場合の、死亡率の減少割合である。長時間作用型注射剤又は経口投与は、発表された死亡率に基づいて最大50%まで脳炎を減少することが見出される。

【0174】

第二のエンドポイントは臨床的な解消の平均時間である。

【0175】

レボセチリジン及びモンテルカストを受けた患者は、重症度の低い症状を示す。患者は、痛みの強さのスケール(0~10)で、CONT群と比較した場合、EXPT群において、頭痛及び筋肉痛は50%弱く、疲労は60%弱いと報告する。また、EXPT群において、40%少ない患者が嘔吐を示す。EXPT群における発熱レベルは、投与2日後のCONT群より平均3°F低い。完全に回復した患者において、EXPT群の患者は、CONT群よりも平均3日早く正常な温度を有する。

10

【0176】

治療4日目までに、EXPT患者におけるウイルス力価は、CONT群よりも平均で35%低い。完全に回復した患者において、EXPT群の患者は、CONT群よりも平均3日早くウイルスフリーである(ウイルス負荷の測定により)。

20

【0177】

EXPT群では、急性感染症から生じる長引く二次的な問題の発生が、20%低い。出血の発生は、CONT群と比較してEXPT群において25%減少する。

【0178】

(実施例4)

西ナイルウイルスケーススタディ

概要

西ナイルウイルスは、現在有効な治療がない蚊媒介性ウイルスである。疾患は、高熱、寒気、倦怠感、頭痛、背部痛、関節痛、筋痛、及び明白な神経学的兆候のない後眼窩痛を伴う、3~6日間続く、急性の、非特異的なインフルエンザ様疾病の急な発症によって特徴づけられる。他の非特異的な特徴は、食欲不振、吐き気、嘔吐、下痢、咳及び咽頭痛を含む。斑状丘疹状皮疹が、およそ50%の症例で報告されている。

30

【0179】

神経疾患は、1~7日間の典型的な前駆症状を伴う、1%より少ない感染した個体で生じる。脊髄の前角の感染症(脊髄炎)によって引き起こされる急性弛緩性麻痺は白灰髄炎の臨床像を示す;麻痺はしばしば非対称であり、髄膜脳炎と関連する場合もあり関連しない場合もある。一度麻痺が確立されると、長期にわたる改善がほとんどないことが文献に記載されている。

【0180】

全体的な症例の入院患者の死亡率は4~14%の範囲である。

40

西ナイルウイルス受容体:RIG-I、TLR3

名前:JN

DOB:1976年3月24日 発症年齢:36

試験日:10月5日

HPI:9月7日に、背部痛及び疲労の発症が先行する西ナイル髄膜炎の病歴がある36歳男性。翌日、彼はニューポートビーチ、カリフォルニアの外来診療を受診し、インフルエンザの症例と推定され、オセルタミビル(タミフル(登録商標))75mg 内服 1日2回×5日間を与えられた。9月11日には症状が進行し、不眠症及び彼の足の左側へ放散する重度の中央下部の背部痛を含んだ。9月12日水曜日、彼は外来診療に戻り、1日2回のイブプロフェン800mgに加えて、痛みのスケール7~8/10のためオキシコドンを与えられた。

50

## 【 0 1 8 1 】

9月14日までに、患者は寒気、筋痛、背部痛、及び疲労を伴う37.8 の微熱を発生した。週末にかけて、彼はベッドから出ることがほとんどできなくなった。9月15日には、彼は別の外来診療を訪れ、ニューポートビーチ、カリフォルニアのホーグ病院の救急部へと搬送された。医師は、シプロフロキサシン500mg 1日2回経口、及び急性前立腺炎の作用診断によりオキシコドンを処方して彼を退院させた。その夜のPM10:30には、彼は吐き気、錯乱状態、及び38.9 の発熱を発症した。9月16日の夕方、彼は救急車でホーグ病院に戻り、西ナイル脳炎の治療が認められた。

## 【 0 1 8 2 】

入院 9月16日～9月21日

10月5日の本発明者らの訪問前2週間にわたり、彼は徐々に回復したが、顕著な疲労、左下肢の極度の衰え、及び腰背部及び左脚におけるスケール4/10の痛みを示し続けた。フレクセル(登録商標)(シクロベンザプリン)を筋弛緩剤として夜に摂取した。理学療法を週に2回の頻度で実施した。

薬剤:フレクセル(登録商標)(シクロベンザプリン)10mg、必要に応じて、マルチビタミン

薬剤に対するアレルギー:なし

更なる主な医学的問題:なし

手術:なし

習慣:

タバコ-吸わない

アルコール-時々使用

職業歴:商業用不動産

## 【 0 1 8 3 】

関連する身体検査:10月5日

VS:正常

体重:188.9#/85.8.5kg、以前は205#/93kg

全般:著しい疲労及び申告年齢以上の衰え、危ない足つきを示す礼儀正しい男性

その他の時間、場所、及びヒト志向

微妙な筋消耗-左脚

左脚及び腰背部痛

耳:鼓膜-グレー

鼻:鼻中隔左湾曲、紅斑なし

喉:2+/4+扁桃腺、急性感染症の証拠なし

首:リンパ節腫脹なし

肺:クリア

Cor:S1、S2別々、文句なし

## 【 0 1 8 4 】

カルテ診査-ホーグ病院入院 9月16日～9月21日

顕著な情報

CPK 803 9月15日(ホーグED)-上昇、正常<300IU/L、不整脈

CXR-正常 9月17日

## 【 0 1 8 5 】

9月17日

腰椎穿刺

CSFタンパク質 108mg/dl 正常12~60 上昇

CSFグルコース 55mg/dl 正常40~70 上昇

CSF WBC 519/cumm 上昇

## 【 0 1 8 6 】

9月20日

10

20

30

40

50

WBC 3.6K/uL 正常4~10 低い\*

【0187】

10月5日

実験室データ

Pacific Diagnostic Laboratories

89 S. パターソン通り

サンタバーバラ、カリフォルニア、カリフォルニア93111

CBC

WBC\* 3.6K/uL 正常 4~10 \*低い;ウイルス感染症と一貫して

Hgb 14.3g/dl 正常:13~17 注:9月21日退院後、白血球数の連続した抑制

10

【0188】

Hct42.2% WBC 2012年9月20日~10月5日

血小板数 173K/uL 正常:150~450

CPK 121IU/L 正常:<300

CRP <4.0mg/L 正常10.0

血沈 4mm/hr 正常0.0~15.0

全IgE 28.3kU/L 正常0~60

西ナイルAb、IgM-陽性

西ナイルAb、IgG-陽性

【0189】

20

評価:疲労、左下肢の極度の衰え、及び痛みを伴う西ナイル脳炎

【0190】

治療:炎症過程を安定化し、回復を増進するレボセチリジン-5mg 経口 就寝前及びモンテルカスト-10mg 経口 夜 ×6ヵ月。電話(10月25日):疲労及び筋肉の衰えの著しい減少により、気分がずっと良く、強い。仕事に復帰。薬剤による副作用なし。

【0191】

翌年の3月の終わりまでレボセチリジン及びモンテルカストを続けるように指示。

【0192】

要約

病院から退院後にレボセチリジン及びモンテルカストにより処置された、確認された西ナイル脳炎の注目すべき症例である。ホーグ記念病院の医師は、完全に回復するには1年かかるであろうと彼に伝えた。彼は副作用なく、3週間で臨床的に回復した。

30

【0193】

西ナイルウイルスは、可変的な症状を有する。入院患者への投与量は変動する:

【0194】

急性疾患の治療投与量

レボセチリジン10~20mg、分割用量1日2回、又は少なくとも350ng/mlの持続的な血清レベルを達成するための注射剤形態、プラス

【0195】

モンテルカスト20~40mg/日、分割用量1日2回、又は少なくとも350ng/mlの持続的な投与を達成するための注射剤形態。

40

【0196】

より多くの総1日用量が脳炎又は髄膜脳炎の治療に必要である。

【0197】

必要な場合、両方の薬剤が0.1mg/kgの用量で血液脳関門を通る。

【0198】

疾患の回復期の治療投与量

本症例で使用した長時間回復用量は、レボセチリジン5mg、経口、及びモンテルカスト10mg、経口、1日1回であった。より重要なCNS病理学はより多い投与量を必要とする。

【0199】

50

## (実施例5)

## デング熱

レボセチリジン及びモンテルカストを使用する本発明者らの臨床経験に基づいて、以下の結果は対照試験を使用して見積もられる。

## 【0200】

デング熱ウイルスに感染した20~30歳の間の40人の患者(他の併存するウイルス又は疾患過程がない)のコホートが同定される。それぞれの患者は、望ましくは発症の最初の48時間以内にデング症状(例えば、頭痛、筋肉及び関節痛、発疹、吐き気、嘔吐、口及び鼻の粘膜からの出血、血管からの血漿の漏出、デングショック症候群、及び出血熱)を有するとして同定される。実験群の患者(n=20;「EXPT」)はレボセチリジン及びモンテルカスト並びに従来のデング熱療法を受ける。対照群の患者(n=20;「CONT」)はデング熱のみを治療する従来の治療を受ける。

10

## 【0201】

年齢、性別、人種、身長、体重、BMI(肥満度指数/kg/m<sup>2</sup>)、バイタルサイン、主な医学的問題、薬剤、薬剤に対するアレルギー、タバコ及びアルコール使用、社会歴、並びに以前の手術を初回訪問時に記録し、患者の症状プロファイルを制御された環境で追跡する。

## 【0202】

可能ならば、適用可能な生活の質のアンケートを患者及び医療提供者が記入する。

## 【0203】

症状の発症、期間、及び強度を、症状が解消した時間に加えて記録する(時間ゼロ-薬剤の初回投与)。

20

## 【0204】

実験室でのスクリーニング試験は、全血球計算値、包括的な生化学検査、C反応性タンパク質、T及びB細胞リンパ球パネル、胸部X線、EKG、HIV検査、ウイルス培養、ウイルス負荷、血液培養並びに気道の好気性培養からなり、受診時に採取する。

## 【0205】

分析のため更なる検体を採取する。

7日間、1日1回から2回のレボセチリジン及びモンテルカストの血清レベル;

NF-kB、TLR3、ICAM-1、sICAM-1、RIG-Iのための試料

ケモカイン、サイトカイン、炎症のバイオマーカー、及び凝血障害のバイオマーカーのための試料。これらは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF);GRO ;インターフェロン 2(IFN 2);IFN ;IFN ;IL-10;インターロイキン12p70(IL-12p70);IL12p40;インターロイキン1 (IL-1 );IL-1 ;IL-1受容体アンタゴニスト(IL-1RA);IL-2;IL-4;IL-5;IL-6;IL-8;IFN- -誘導タンパク質10(IP-10);単球走化性タンパク質1(MCP-1);マクロファージコロニー刺激因子(MCSF);MIP- ;MIP-1 ;可溶性CD40リガンド(sCD40L);可溶性Eセレクトイン(sE-セレクトイン);可溶性Fasリガンド(sFasL);腫瘍壊死因子 (TNF- );血管内皮増殖因子A(VEGF-A);D-ダイマー;組織プラスミノゲンアクチベーター(TPA);プラスミノゲンアクチベーター阻害剤-1(PAI-1);血清アミロイド抗原(SAA);ランテス(RANTES);sVCAM-1;フィブリノーゲン;フェリチン;コルチゾール;組織因子(TF);及びトロンボモジュリンを含むがこれに限定されない。

30

40

## 【0206】

## 投与量

いくつかの実施形態では、生命にかかわる疾患の治療において、持続的な組織レベルは所望の臨床転帰を達成するためにH1及びロイコトリエン受容体を過飽和するために使用される。レボセチリジンは、ピーク濃度は典型的には270ng/ml及び308ng/mlであり、それぞれ単回及び繰り返しの5mgの1日1回経口投与に続く。極端な症例では、これは2倍、3倍、その他に増加することができる。軽度の症例では、この量は半分、又はその他に減らすことができる。

## 【0207】

モンテルカストは、1週間、最大900mg/日までの安全性試験により、薬物動態は経口投

50

与量に関して最大50mgまでほぼ線状である。標準の10mg経口投与量は、平均AUC2689ng/hr/ml(範囲1521~4595)及び平均Cmax353ng/mlによって示される。

【0208】

分子の半減期及び他の薬物動態を考慮すると、特に吐き気及び嘔吐を伴う急性期の患者においては、1日1回経口投与は有効ではない場合がある。そのように、特に治療が困難又は過酷環境において、長時間作用型注射剤が用いられ得る。例えば、薬学的に許容される培地中にレボセチリジン50~100mg及びモンテルカスト100~200mgを含む長時間作用型注射剤(例えば、再構築された凍結乾燥粉末)は、7日間定常状態レベルを維持するために投与される。注射剤は、7日間1日当たり5mgと20mgの間のレボセチリジン及び10mgと40mgの間のモンテルカストの経口等価物を患者に送達するために形成され得る(疾患過程の性質及び程度によって;患者の体重、年齢等を考慮に入れて)。経口投与は同様の血液レベルを達成するのに適した場合にも使用され得る。

10

【0209】

研究の主要エンドポイントは、WHOデータベースから決定されたように、時間ゼロで対照と適合する年齢及び症状と比較した場合の、死亡率の減少割合である。長時間作用型注射剤は、350~500ng/mlの間の平均血清濃度範囲で、発表された死亡率に基づいて最大50%まで死亡率を減少することが見出される。IL-6のレベル(レボセチリジンによって弱められる)は直接死亡率と相関する。

【0210】

第二のエンドポイントは:(a)症状の軽減及び(b)臨床的な解消の平均時間である。

20

【0211】

レボセチリジン及びモンテルカストを受けた患者は、重症度の低い症状を示す。患者は、痛みの強さのスケール(0~10)で、CONT群と比較した場合、EXPT群において、頭痛及び筋肉痛は50%弱く、並びに疲労は70%弱いと報告する。また、EXPT群において、30%少ない患者が嘔吐を示す。EXPT群における発熱レベルは、投与の2日後CONT群より平均3°F低い。完全に回復した患者において、EXPT群の患者は、CONT群よりも平均5日早く正常な温度を有する。

【0212】

治療4日目までに、EXPT患者におけるウイルス力価は、CONT群よりも平均で35%低い。完全に回復した患者において、EXPT群の患者は、CONT群よりも平均5日早くウイルスフリーである(ウイルス力価の測定により)。

30

【0213】

EXPT群では、急性感染症から生じる長引く二次的な問題の発生が、20%低い。出血の発生は、CONT群と比較してEXPT群において25%減少する。出血の重症度は、EXPT群において45%減少する。

【0214】

(実施例6)

黄熱病

レボセチリジン及びモンテルカストを使用する本発明者らの臨床経験に基づいて、以下の結果は対照試験を使用して見積もられる。

40

【0215】

黄熱病ウイルスに感染した20~35歳の間の30人の患者(他の併存するウイルス又は疾患過程がない)のコホートが同定される。それぞれの患者は、望ましくは発症の最初の48時間以内に1つ又は複数の症状(例えば、発熱、頭痛、寒気、背部痛、疲労、食欲不振、筋肉痛、吐き気、嘔吐、吐血、鼻血、歯肉出血、胃腸管出血、及び黄疸)を有するとして同定される。実験群の患者(n=15;「EXPT」)はレボセチリジン及びモンテルカスト並びに従来の黄熱病療法を受ける。対照群の患者(n=15;「CONT」)は黄熱病のみを治療する従来の療法を受ける。

【0216】

年齢、性別、人種、身長、体重、BMI(肥満度指数/kg/m<sup>2</sup>)、バイタルサイン、主な医学

50

的問題、薬剤、薬剤に対するアレルギー、社会歴、タバコ及びアルコール使用、並びに以前の手術を初回訪問時に記録し、患者の症状プロファイルを制御された環境で追跡する。

【0217】

可能ならば、適用可能な生活の質のアンケートを患者及び医療提供者が記入する。

【0218】

症状の発症、期間、及び強度を、症状が解消した時間に加えて記録する(時間ゼロ-薬剤の初回投与)。

【0219】

実験室でのスクリーニング試験は、全血球計算値、包括的な生化学検査、C反応性タンパク質、T及びB細胞リンパ球パネル、胸部X線、EKG、HIV検査、ウイルス培養、ウイルス負荷、血液培養並びに気道の好気性培養からなり、受診時に採取する。

10

【0220】

分析のため更なる検体を採取する。

7日間、1日1回から2回のレボセチリジン及びモンテルカストの血清レベル;

NF-kB、TLR3、ICAM-1、sICAM-1、TLR-7のための試料

ケモカイン、サイトカイン、炎症のバイオマーカー、及び凝血障害のバイオマーカーのための試料。これらは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF);GRO ;インターフェロン 2(IFN 2);IFN ;IFN ;IL-10;インターロイキン12p70(IL-12p70);IL12p40;インターロイキン1 (IL-1 );IL-1 ;IL-1受容体アンタゴニスト(IL-1RA);IL-2;IL-4;IL-5;IL-6;IL-8;IFN- -誘導タンパク質10(IP-10);単球走化性タンパク質1(MCP-1);マクロファージコロニー刺激因子(MCSF);MIP- ;MIP-1 ;可溶性CD40リガンド(sCD40L);可溶性Eセレクトイン(sE-セレクトイン);可溶性Fasリガンド(sFasL);腫瘍壊死因子 (TNF- );血管内皮増殖因子A(VEGF-A);D-ダイマー;組織プラスミノゲンアクチベーター(TPA);プラスミノゲンアクチベーター阻害剤-1(PAI-1);血清アミロイド抗原(SAA);ランテス(RANTES);sVCAM-1;フィブリノーゲン;フェリチン;コルチゾール;組織因子(TF);及びトロンボモジュリンを含むがこれに限定されない。

20

【0221】

投与量

いくつかの実施形態では、生命にかかわる疾患の治療において、持続的な組織レベルは所望の臨床転帰を達成するためにH1及びロイコトリエン受容体を過飽和するために使用される。レボセチリジンは、ピーク濃度は典型的には270ng/ml及び308ng/mlであり、それぞれ単回及び繰り返しの5mgの1日1回経口投与に続く。極端な症例では、これは2倍、3倍、その他に増加することができる。軽度の症例では、この量は半分、4分の1、又はその他に減らすことができる。

30

【0222】

モンテルカストは、1週間、最大900mg/日までの安全性試験により、薬物動態は経口投与量に関して最大50mgまでほぼ線状である。標準の10mg経口投与量は、平均AUC2689ng/hr/ml(範囲1521~4595)及び平均Cmax353ng/mlによって示される。

【0223】

分子の半減期及び他の薬物動態を考慮すると、特に吐き気及び嘔吐を伴う急性期の患者においては、1日1回経口投与は有効ではない場合がある。そのように、特に治療が困難又は過酷環境において、長時間作用型注射剤が用いられ得る。

40

【0224】

例えば、薬学的に許容される培地中にレボセチリジン50~100mg及びモンテルカスト100~200mgを含む長時間作用型注射剤(例えば、再構築された凍結乾燥粉末)は、7日間定常状態レベルを維持するために投与される。注射剤は、7日間1日当たり5mgと20mgの間のレボセチリジン及び10mgと40mgの間のモンテルカストの経口等価物を患者に送達するために形成され得る(疾患過程の性質及び程度によって;患者の体重、年齢等を考慮に入れて)。経口投与は同様の血液レベルを達成するのに適した場合にも使用され得る。

【0225】

50

研究の主要エンドポイントは、WHOデータベースから決定されたように、時間ゼロで対照と適合する年齢及び症状と比較した場合の、死亡率又は症状の減少割合である。長時間作用型注射剤は、350～500ng/mlの間の平均血清濃度レベルで、中毒期の疾患を患う患者に関して発表された死亡率に基づいて最大90%まで死亡率を減少することが見出される。IL-6のレベル(レボセチリジンによって弱められる)は直接死亡率と相関する。

## 【0226】

第二のエンドポイントは臨床的な解消の平均時間である。

## 【0227】

レボセチリジン及びモンテルカストを受けた患者は、重症度の低い症状を示す。患者は、痛みの強さのスケール(0～10)で、CONT群と比較した場合、EXPT群において、頭痛、発熱、寒気及び筋肉痛は40%弱く、並びに疲労は50%弱いと報告する。また、EXPT群において、50%少ない患者が嘔吐を示す。EXPT群における発熱レベルは、投与の2日後CONT群より平均2°F低い。完全に回復した患者において、EXPT群の患者は、CONT群よりも平均4日早く正常な温度を有する。

10

## 【0228】

治療4日目までに、EXPT患者におけるウイルス力価は、CONT群よりも平均で55%低い。完全に回復した患者において、EXPT群の患者は、CONT群よりも平均4日早くウイルスフリーである(ウイルス力価の測定により)。

## 【0229】

EXPT群では、急性感染症から生じる長引く二次的な問題の発生が、50%低い。

20

## 【0230】

(実施例7)

TBE

レボセチリジン及びモンテルカストを使用する本発明者らの臨床経験に基づいて、以下の結果は対照試験を使用して見積もられる。

## 【0231】

TBEウイルスに感染した20～35歳の間の40人の患者(他の併存するウイルス又は疾患過程がない)のコホートが同定される。それぞれの患者は、脳炎又は髄膜炎の2つ又はそれ以上の症状(例えば、発熱、頭痛、倦怠感、吐き気、嘔吐、筋痛、及び繊維束性攣縮)を有するとして同定される。実験群の患者(n=20;「EXPT」)はレボセチリジン及びモンテルカスト並びに従来のTBE療法を受ける。対照群の患者(n=20;「CONT」)はTBEのみを治療する従来の療法を受ける。

30

## 【0232】

年齢、性別、人種、身長、体重、BMI(肥満度指数/kg/m<sup>2</sup>)、バイタルサイン、主な医学的問題、薬剤、薬剤に対するアレルギー、タバコ及びアルコール使用、社会歴、並びに以前の手術を初回訪問時に記録し、患者の症状プロファイルを制御された環境で追跡する。

## 【0233】

可能ならば、適用可能な生活の質のアンケートを患者及び医療提供者が記入する。

## 【0234】

症状の発症、期間、及び強度を、症状が解消した時間に加えて記録する(時間ゼロ-薬剤の初回投与)。

40

## 【0235】

実験室でのスクリーニング試験は、全血球計算値、包括的な生化学検査、C反応性タンパク質、T及びB細胞リンパ球パネル、胸部X線、EKG、HIV検査、ウイルス培養、ウイルス負荷、血液培養並びに気道の好気性培養からなり、受診時に採取する。

## 【0236】

分析のため更なる検体を採取する。

7日間、1日1回から2回のレボセチリジン及びモンテルカストの血清レベル;

NF-kB、TLR3のための試料

ケモカイン、サイトカイン、炎症のバイオマーカー、及び凝血障害のバイオマーカーの

50

ための試料。これらは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF);GRO ;インターフェロン 2(IFN 2);IFN ;IFN ;IL-10;インターロイキン12p70(IL-12p70);IL12p40;インターロイキン1 (IL-1 );IL-1 ;IL-1受容体アンタゴニスト(IL-1RA);IL-2;IL-4;IL-5;IL-6;IL-8;IFN- -誘導タンパク質10(IP-10);単球走化性タンパク質1(MCP-1);マクロファージコロニー刺激因子(MCSF);MIP- ;MIP-1 ;可溶性CD40リガンド(sCD40L);可溶性Eセレクトイン(sE-セレクトイン);可溶性Fasリガンド(sFasL);腫瘍壊死因子 (TNF- );血管内皮増殖因子A(VEGF-A);D-ダイマー;組織プラスミノゲンアクチベーター(TPA);プラスミノゲンアクチベーター阻害剤-1(PAI-1);血清アミロイド抗原(SAA);ランテス(RANTES);sVCAM-1;フィブリノーゲン;フェリチン;コルチゾール;組織因子(TF);及びトロンボモジュリンを含むがこれに限定されない。

10

## 【0237】

## 投与量

いくつかの実施形態では、生命にかかわる疾患の治療において、持続的な組織レベルは所望の臨床転帰を達成するためにH1及びロイコトリエン受容体を過飽和するために使用される。レボセチリジンは、ピーク濃度は典型的には270ng/ml及び308ng/mlであり、それぞれ単回及び繰り返しの5mgの1日1回経口投与に続く。極端な症例では、これは2倍、3倍、その他に増加することができる。軽度の症例では、この量は半分、4分の1、又はその他に減らすことができる。

## 【0238】

モンテルカストは、1週間、最大900mg/日までの安全性試験により、薬物動態は経口投与量に関して最大50mgまでほぼ線状である。標準の10mg経口投与量は、平均AUC2689ng/hr/ml(範囲1521~4595)及び平均Cmax353ng/mlによって示される。

20

## 【0239】

薬学的に許容される培地中にレボセチリジン50~100mg及びモンテルカスト100~200mgを含む長時間作用型注射剤(例えば、再構築された凍結乾燥粉末)は、7日間定常状態レベルを維持するために投与される。注射剤は、7日間1日当たり5mgと20mgの間のレボセチリジン及び10mgと40mgの間のモンテルカストの経口等価物を患者に送達するために形成され得る(疾患過程の性質及び程度によって;患者の体重、年齢等を考慮に入れて)。経口投与は同様の血液レベルを達成するのに適した場合にも使用され得る。

30

## 【0240】

研究の主要エンドポイントは、WHOデータベースから決定されたように、時間ゼロで対照と適合する年齢及び症状と比較した場合の、疾患の後遺症の減少割合である。長時間作用型注射剤は、中毒期の疾患を患う患者に関して発表されたデータに基づいて最大50%まで後遺症を減少することが見出された。レボセチリジン及びモンテルカストを受けた患者は、重症度の低い症状;CONT群に対して、EXPT群において髄膜炎持続期間の平均30%減少、脳炎持続期間の40%減少、髄膜脳炎持続期間の50%減少を示す。

## 【0241】

治療4日目までに、EXPT患者におけるウイルス力価は、CONT群よりも平均で55%低い。完全に回復した患者において、EXPT群の患者は、CONT群よりも平均4日早くウイルスフリーである(ウイルス力価の測定により)。

40

## 【0242】

EXPT群では、急性感染症から生じる長引く二次的な問題(無力症、頭痛、記憶喪失、集中力の低下、不安、及び情緒不安定)の発生が、最大50%低い。

## 【0243】

(実施例8)

## マラリア

レボセチリジン及びモンテルカストを使用する本発明者らの臨床経験に基づいて、以下の結果は対照試験を使用して見積もられる。

## 【0244】

マラリアに感染した20~35歳の間の40人の患者(他の併存するウイルス又は疾患過程が

50



ない)のコホートが同定される。それぞれの患者は、マラリアの症状(例えば、頭痛、発熱、震え、関節痛、嘔吐、溶血性貧血、黄疸、尿中ヘモグロビン、網膜損傷、及び痙攣)のうちの一つ又は複数を有するとして同定される。実験群の患者(n=20;「EXPT」)はレボセチリジン及びモンテルカスト並びに従来のマラリア療法を受ける。対照群の患者(n=20;「CONT」)はマラリアのみを治療する従来の療法を受ける。

【0245】

年齢、性別、人種、身長、体重、BMI(肥満度指数/kg/m<sup>2</sup>)、バイタルサイン、主な医学的問題、薬剤、薬剤に対するアレルギー、タバコ及びアルコール使用、社会歴、並びに以前の手術を初回訪問時に記録し、患者の症状プロファイルを制御された環境で追跡する。

【0246】

可能ならば、適用可能な生活の質のアンケートを患者及び医療提供者が記入する。

【0247】

症状の発症、期間、及び強度を、症状が解消した時間に加えて記録する(時間ゼロ-薬剤の初回投与)。

【0248】

実験室でのスクリーニング試験は、全血球計算値、包括的な生化学検査、寄生虫分析、C反応性タンパク質、T及びB細胞リンパ球パネル、胸部X線、EKG、HIV検査、ウイルス培養、ウイルス負荷、血液培養並びに気道の好気性培養からなり、受診時に採取する。

【0249】

分析のため更なる検体を採取する:

7日間、1日1回から2回のレボセチリジン及びモンテルカストの血清レベル;

NF-kB、TLR3、TLR7、TLR9のための試料;

ケモカイン、サイトカイン、炎症のバイオマーカー、及び凝血障害のバイオマーカーのための試料。これらは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF);GRO ;インターフェロン 2(IFN 2);IFN ;IFN ;IL-10;インターロイキン12p70(IL-12p70);IL12p40;インターロイキン1 (IL-1 );IL-1 ;IL-1受容体アンタゴニスト(IL-1RA);IL-2;IL-4;IL-5;IL-6;IL-8;IFN- -誘導タンパク質10(IP-10);単球走化性タンパク質1(MCP-1);マクロファージコロニー刺激因子(MCSF);MIP- ;MIP-1 ;可溶性CD40リガンド(sCD40L);可溶性Eセレクトリン(sE-セレクトリン);可溶性Fasリガンド(sFasL);腫瘍壊死因子 (TNF- );血管内皮増殖因子A(VEGF-A);D-ダイマー;組織プラスミノゲンアクチベーター(TPA);プラスミノゲンアクチベーター阻害剤-1(PAI-1);血清アミロイド抗原(SAA);ランテス(RANTES);sVCAM-1;フィブリノーゲン;フェリチン;コルチゾール;組織因子(TF);及びトロンボモジュリンを含むがこれに限定されない。

【0250】

投与量

いくつかの実施形態では、生命にかかわる疾患の治療において、持続的な組織レベルは所望の臨床転帰を達成するためにH1及びロイコトリエン受容体を過飽和するために使用される。レボセチリジンは、ピーク濃度は典型的には270ng/ml及び308ng/mlであり、それぞれ単回及び繰り返しの5mgの1日1回経口投与に続く。極端な症例では、これは2倍、3倍、その他に増加することができる。軽度の症例では、この量は半分、4分の1、又はその他に減らすことができる。

【0251】

モンテルカストは、1週間、最大900mg/日までの安全性試験により、薬物動態は経口投与量に関して最大50mgまでほぼ線状である。標準の10mg経口投与量は、平均AUC2689ng/hr/ml(範囲1521~4595)及び平均Cmax353ng/mlによって示される。

【0252】

薬学的に許容される培地中にレボセチリジン50~100mg及びモンテルカスト100~200mgを含む長時間作用型注射剤(例えば、再構築された凍結乾燥粉末)は、7日間定常状態レベルを維持するために投与される。注射剤は、7日間1日当たり5mgと20mgの間のレボセチリジン及び10mgと40mgの間のモンテルカストの経口等価物を患者に送達するために形成され

10

20

30

40

50

得る(疾患過程の性質及び程度によって;患者の体重、年齢等を考慮に入れて)。経口投与は同様の血液レベルを達成するのに適した場合にも使用され得る。

【0253】

研究の主要エンドポイントは、WHOデータベースから決定されたように、時間ゼロで対照と適合する年齢及び症状と比較した場合の、死亡率又は症状の減少割合である。レボセチリジン及びモンテルカストを受けた患者は、重症度の低い症状を示す。

【0254】

レボセチリジン及びモンテルカストを受けた患者は、重症度の低い症状を示す。患者は、痛みの強さのスケール(0~10)で、CONT群と比較した場合、EXPT群において、頭痛、発熱、寒気、及び筋肉痛は20%弱く、疲労は30%弱いと報告する。また、EXPT群において、50%少ない患者が嘔吐を示す。EXPT群における発熱レベルは、投与2日後のCONT群より平均2°F低い。完全に回復した患者において、EXPT群の患者は、CONT群よりも平均4日早く正常な温度を有する。

【0255】

(実施例8)

HIV

HIVは、無数の非特異的な症状を有する単核細胞型症候群として存在し得る一本鎖RNAレトロウイルスである。この一連の症状は、急性レトロウイルス症候群としても公知である。最もよく見られる所見は、発熱、リンパ節腫脹、咽頭痛、発疹、筋痛/関節痛、及び頭痛である。急性HIV感染症に特異的な所見はないが、特定の特徴、特に長引く症状持続期間及び皮膚粘膜潰瘍の存在がその診断を示唆する。

【0256】

存在及び重症度の増加、並びに症状の持続期間は予後不良因子のようである。HIVセロコンバージョン後、急性感染時に存在するそれぞれの更なる症状は全体的な死亡率のリスクの増加と関連する。

【0257】

急性HIV感染症の鑑別診断は、エプスタイン・バー・ウイルス、サイトメガロウイルス(CMV)、トキソプラズマ症、風疹、梅毒、ウイルス性肝炎、びまん性淋菌感染症、及び他の感染症による単核細胞症を含む。

【0258】

急性又は初期のHIV感染症の診断は、特定のHIV血清学的テストパターンの状況でHIVウイルス血症の検出により確立される。初期のHIV感染症は明らかに上昇したHIVのRNAレベルによって特徴づけられ、HIV疾患をモニタリングするために一般に使用されるHIVのRNA(ウイルス負荷)アッセイにより容易に検出できる。急性HIV感染症と一致する症状を有する436人の患者の研究において、急性HIVと診断された54人の患者全てが、1ml当たり100,000コピーより多いRNAレベルを有していた。

【0259】

日和見感染症は、通常後期HIV疾患と関連する。HIVの潜伏保有宿主の根絶は、感染症の治療を目指す新規の介入の焦点である。

【0260】

HIV感染症の自然経過の集団ベース研究は、セロコンバージョン前に主なCD4細胞数はマイクロリットル当たりおよそ1000個の細胞であり、セロコンバージョン後6ヵ月でマイクロリットル当たり780個の細胞に、1年ではマイクロリットル当たり670個の細胞に減少することを提示している。CD4細胞の喪失により、液性免疫が徐々に衰える。後天性免疫不全症候群(AIDS)は、慢性HIV感染症の転帰であり、結果としてCD4細胞の喪失を生じる。AIDSは、マイクロリットル当たり200個より少ないCD4細胞数として定義され、又はCD4細胞数にかかわらずいずれかのAIDSを定義する状態の存在である。AIDSを定義する状態は、免疫抑制のため、より頻繁に又はより重度に起こる日和見疾病である。これらは多くの日和見感染症を含むが、特定の悪性腫瘍並びにはっきりとした代替の病因のない状態も、消耗又は脳症等制御されていないHIV感染症自体と関連すると考えられる。

## 【0261】

この症例は、3年の期間にわたり、レボセチリジン及びモンテルカストによって処置した慢性HIVを患う患者を表す。標準的なレトロウイルス療法の期間中、CD4数は著しく増加した。そこには感染症がない。

## 【0262】

HIV受容体:TLR7、TLR8

名前:GT

DOB:1951年10月16日 初回訪問時の年齢 55歳

初診の日付 2007年1月15日

HPI:患者は、2007年に慢性副鼻腔炎と診断され、もともとはオフィスにいた63歳の男性である。副鼻腔炎歴は、改善の見られないUCLAでの内視鏡洞手術を受けた2000年にさかのぼる。

10

## 【0263】

症状は、1週間当たり2~3回の頻度で起こり、数時間続き、スケール5~6/10で起こる顔面圧迫感、後鼻漏、耳管機能障害、及び頭痛を含んだ。事前のアレルギー検査は、よもぎ及びピーナッツへの実証した感受性を有していた。2007年1月5日サンタバーバラコテージ病院で得た洞のCTスキャンにより、右前頭洞の不透明化及び左前頭洞の骨腫を実証した。初期の医学的管理は毎日のナゾネックス(登録商標)(モメタゾン)、ステロイド鼻スプレー、アレグラ(登録商標)(フェキソフェナジン)及び免疫検査を含んだ。

## 【0264】

レボセチリジンは2007年の10月に開始され、続いて2008年にモンテルカストを追加した。2012年に利用したジェネリックのレボセチリジンは、「商標」になり、薬物動態及びジェネリック製品が遭遇する投与の変化を与えた。

20

## 【0265】

過去の病歴/手術歴

HIV感染症

パーキンソン病

うっ血性心筋症

変性椎間板疾患

置換における甲状腺機能低下

肺塞栓症 9月9日

喘息様気管支炎

手術後の慢性副鼻腔炎状態 2000年

右肩の手術、2004年

左肩の手術、1996年

腰背部痛L5-S1減圧手術 2013年

30

## 【0266】

薬剤

レボセチリジン 1日当たり5mg

モンテルカスト 1日当たり10mg

アスピリン 1日当たり81mg 経口

コザール(登録商標)(ロサルタン) 1日当たり25mg-ARB

カルベジロール 1日2回6.25mg

スピロラクトン 1日当たり25mg

デュラタス(登録商標)(デキストロメトルファン/グアイフェネシン) 10/200 1日1回

テストステロン 毎週200mg IM

エプジコム(登録商標)(ラミブジン300mg/アバカビル600mg) HIVのために毎日

ピラミューン(登録商標)(ネビラピン) HIVのために1日当たり400mg

ナサコート(トリアムシノロン) 1日2回 各鼻孔に2回パフ

アステリン(アゼラスチン) 必要な場合、1日2回 各鼻孔に2回パフ

40

50

ロピニロール 1日当たり3回0.75mg  
 ナンドロロン 1週間当たり200mg IM  
 シアリス 1日当たり5mg  
 アトロベント 必要な場合、各鼻孔に2回パフ  
 カリソプラドール 必要な場合、350mg-筋弛緩剤  
 ヒドロコドン/アセトアミノフェン(10mg/325mg) 痛みのために必要な場合  
 薬剤に対するアレルギー:シプロフロキサシン、コレグ(錯乱状態)  
 習慣  
 タバコ-吸わない  
 アルコール-飲まない  
 職業歴:映画製作会社を退職

10

## 【0267】

システムの審査 2015年3月9日  
 全般:最近は発熱、寒気、又は体重の減少がない  
 HEENT:頭痛、視覚的又は聴覚的な変化なし。慢性副鼻腔炎。  
 肺:喘息様気管支炎歴。最近は、咳、たん、止血、又は喘鳴音なし。  
 心臓血管:うっ血性心筋症  
 胃腸:吐き気、嘔吐、下痢、便秘、G.I.出血歴、又は消化性潰瘍性疾患なし  
 尿生殖器:夜間頻尿、排尿障害、緊急、頻繁、血尿又は流れの減少なし  
 筋骨格:関節痛-肩及び背部  
 皮膚:最近は病変なし  
 内分泌甲状腺疾患。糖尿病なし。  
 神経:TLA、CVA、又はてんかんなし  
 精神医学:不安又はうつ病なし

20

## 【0268】

## 客観的所見

バイタルサイン:体重99.3kg、身長185.4cm、BMI28.89kg/m<sup>2</sup>  
 B/P 140/84、心拍数79及び正常、呼吸数14及び困難なし  
 ENT:  
 耳:グレー鼓膜  
 鼻:開いた前気道、2×3.5cm鼻中隔穿孔、感染症の証拠なし  
 喉:2+扁桃腺、紅斑なし  
 首:JVDの供給なし。正常頸動脈脈、3なし。甲状腺肥大なし。

30

## 【0269】

## 実験室データ

顕著な情報:

2015年4月30日

実験室データ

Pacific Diagnostic Laboratories  
 89 S. パターソン通り  
 サンタバーバラ、カリフォルニア、カリフォルニア93111

40

CBC

WBC<sup>+</sup> 7.0K/uL 正常 4~10

Hgb 15.7g/dl 正常:13~17

Hct 47.9%

血小板数 294K/uL 正常:150~450

包括的な生化学検査-正常

CRP 11.1mg/L 正常<10.0 上昇/非常に心臓病の可能性が高い

2015年5月4日

PCRによるHIV-1 RNA <20コピー/ml 本試験の報告可能な範囲は20~10,000,000である

50

。

2011年7月21日 CD4ヘルパー数 689

2015年 CD4ヘルパー数 >1100

【0270】

評価/要約

規定された複数の主要な医学的問題がある63歳の男性

うっ血性心筋症

HIV

慢性副鼻腔炎

【0271】

レトロウイルス療法/PCRによるHIV-1 RNAにおける変化のない過去3年にわたり、レボセチリジン及びモンテルカストで安定化/改善されたCD4ヘルパー数-正常

【0272】

合間に明らかな感染症なし。注;患者のパーキンソン病もまた、提供されるモンテルカスト及びレボセチリジンの併用投与下で安定化される。

【0273】

レボセチリジン及びモンテルカストを使用するこれらの臨床結果に基づいて、以下の結果は対照試験を使用して見積もられる。レボセチリジン及びモンテルカストの組合せを使用する患者は、HIVの進行の遅れ、HIV症状の減少、日和見感染症の発生の減少、及び生活の質の向上を経験した。

【0274】

(実施例9)

アルツハイマー病

レボセチリジン及びモンテルカストを使用する本発明者らの臨床経験に基づいて、以下の結果は対照試験を使用して見積もられる。

【0275】

アルツハイマー病は、脊髄、運動皮質、及び脳における運動神経細胞に影響を及ぼす進行性及び致死的な神経変性疾患である。高齢者及び60歳前に生じる例外に特徴的な疾患である。発生及び有病率は年齢と指数関数的に増加する。主症状は、記憶障害でありしばしば初発症状である。言語及び視空間技術は比較的初期に影響を受ける傾向にあるが、実行機能及び行動症状の欠損はしばしば疾患経過の後期に現れる。

【0276】

60~70歳の間のアルツハイマー病の60人の患者のコホートが、神経学者と神経精神医学者の両方により同定される。詳細な認知及び一般的神経学的検査は主に、標準化精神状態スケール、特に、ミニメンタルステート検査(MMSE)の使用を備え、その軽度の認知障害を検出する優れた感受性並びに実行機能不全及び言語機能障害への増加した感受性のために、認知症の進行及びモントリオール認知評価検査(MoCA)を文書で証明する。神経生理学的評価は経時的に患者を追跡するためにベースラインを構築する。

【0277】

鑑別診断は、アルツハイマー病後、変性認知症の2番目に一般的な型であり得るレビー小体型認知症(DLB)を含む。レビー小体型認知症をアルツハイマー病と区別するのを助ける臨床的な特徴は、パーキンソン症、認知変動、自律神経失調症、睡眠障害、及び神経遮断薬感受性を伴う幻視の顕著な早期の出現を含む。

【0278】

ルーチン実験室試験は通常、アルツハイマー病の陽性診断に有用ではないが、いくつかの実験室検査(例えば、全血球計算値、包括的な生化学検査、甲状腺機能研究、ビタミンB12)は、他の/寄与する二次原因を除外することを示す。

【0279】

実験群の患者(n=20;「EXPT1」)はレボセチリジン及びモンテルカストを1日1回受ける。実験群の患者(n=20;「EXPT2」)はレボセチリジン及びモンテルカストを1日2回受ける。対

10

20

30

40

50

照群の患者(n=20;「CONT」)はプラセボを受ける。

【0280】

年齢、性別、人種、身長、体重、BMI(肥満度指数/kg/m<sup>2</sup>)、バイタルサイン、主な医学的問題、薬剤、薬剤に対するアレルギー、タバコ及びアルコール使用、社会歴、並びに以前の手術を初回訪問時に記録し、患者の全体の状態を1年にわたり毎月追跡する。

【0281】

分析のため更なる検体を採取する:

毎月のレボセチリジン及びモンテルカストの血清レベル;

研究の開始時及び終了時のNF-κBのための試料;

研究の開始時及び終了時(52週)のケモカイン、サイトカイン、及び炎症のバイオマーカーのための試料。これらは、研究の開始及び終了時に、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF);GRO ;インターフェロン 2(IFN 2);IFN ;IFN ;IL-10;インターロイキン12p70(IL-12p70);IL12p40;インターロイキン1 (IL-1 );IL-1 ;IL-1受容体アンタゴニスト(IL-1RA);IL-2;IL-4;IL-5;IL-6;IL-8;IFN- -誘導タンパク質10(IP-10);単球走化性タンパク質1(MCP-1)、マクロファージコロニー刺激因子(MCSF);MIP- ;MIP-1 ;可溶性CD40リガンド(sCD40L);可溶性Eセレクトイン(sE-セレクトイン);可溶性Fasリガンド(sFasL);腫瘍壊死因子 (TNF- );血清アミロイド抗原(SAA);ランテス(RANTES);コルチゾール;Aタンパク質沈着の分子バイオマーカーのためのCSF;CSF A 42、全tau及びリン酸化tauを含むがこれに限定されない。

10

【0282】

画像:脳のMRI

投与量

「EXPT1」-レボセチリジン5mg 夜に経口、モンテルカスト10mg 夜に経口

「EXPT2」-レボセチリジン:2.5mg 朝に経口、及び5.0mg 夜に経口プラス

モンテルカスト:5mg 朝に経口、及び10mg 夜に経口

「CONT」-プラセボ

20

【0283】

転帰

MMSE及び臨床認知症評価法によって測定された臨床経過は、必ずしも線状である必要はないが、かなりの研究が、患者は、1年のMMSEにおいて5から6ポイントのより急速に減少する少数派(<10%)とともに、各年MMSEにおいて平均で3から3.5ポイント減少することを見出した。

30

【0284】

レボセチリジン及びモンテルカスト(EXPT1及びEXPT2)を受ける患者は、臨床有効性の複数のスケールに基づいて、ベースラインのままである、又は対照群(CONT)よりゆっくりと低下する。

【0285】

レボセチリジン及びモンテルカストの1日2回投与を受ける患者は(EXPT2)、臨床有効性の複数のスケールに基づいて、ベースラインのままである、又は1日当たり1回投与された群((CONT)又は(EXPT1))よりも更によりゆっくりと低下する。EXPT1群はCONT群の率よりも20%低下し、EXPT2群はCONT群の率よりも15%低下する。

40

【0286】

(EXPT1)と(EXPT2)の両方は対照群(CONT)よりも低い中断率を有する(EXPT1及びEXPT2の中断率は、それぞれ、CONT群の40%及び20%である)。

【0287】

要約すると、レボセチリジン及びモンテルカストは、アルツハイマー病患者の群に1年にわたり投与した場合、臨床的悪化率を著しく減少する。

【0288】

(実施例10)

認知症

50

レボセチリジン及びモンテルカストを使用する本発明者らの臨床経験に基づいて、以下の結果は対照試験を使用して見積もられる。

【0289】

認知症(又は老衰)は、人々の日々の機能が影響されるような思考及び記憶する能力の、長期間及びしばしば段階的な減少を引き起こす脳疾患の広範なカテゴリーである。この広範なカテゴリーは、中でもアルツハイマー病、血管性認知症、レビー小体型認知症、及び前頭側頭型認知症を含む(例えば、正常圧水頭症、パーキンソン病、梅毒、及びクロイツフェルト・ヤコブ病等)。他の共通の症状は感情的な問題、言語の問題、及び意欲の減少を含む。診断が存在するためには、人々の通常 of 精神機能からの変化及び年齢によって予期されるよりも大きな減少が存在しなければならない。発生率及び有病率は年齢とともに増加する。主症状は記憶障害でありしばしば初発症状である。言語及び視空間技術は比較的初期に影響を受ける傾向にあるが、実行機能及び行動症状の欠損はしばしば疾患経過の後期に現れる。

10

【0290】

60~70歳の間の認知症の60人の患者のコホートが、神経学者と神経精神医学者の両方により同定される。詳細な認知及び一般的神経学的検査は主に、標準化精神状態スケール、特に、ミニメンタルステート検査(MMSE)の使用を備え、軽度の認知障害を検出するその優れた感受性並びに実行機能不全及び言語機能障害への増加した感受性のために、認知症の進行及びモントリオール認知評価検査(MoCA)を文書で証明する。神経生理学的評価は経時的に患者を追跡するためにベースラインを構築する。

20

【0291】

実験群の患者(n=20;「EXPT1」)はレボセチリジン及びモンテルカストを1日1回受ける。実験群の患者(n=20;「EXPT2」)はレボセチリジン及びモンテルカストを1日2回受ける。対照群の患者(n=20;「CONT」)はプラセボを受ける。

【0292】

年齢、性別、人種、身長、体重、BMI(肥満度指数/kg/m<sup>2</sup>)、バイタルサイン、主な医学的問題、薬剤、薬剤に対するアレルギー、タバコ及びアルコール使用、社会歴、並びに以前の手術を初回訪問時に記録し、患者の全体の状態を1年にわたり毎月追跡する。

【0293】

分析のため、以下を含む更なる検体を採取する:

30

毎月のレボセチリジン及びモンテルカストの血清レベル;

研究の開始時及び終了時のNF-kBのための試料;

研究の開始時及び終了時(52週)のケモカイン、サイトカイン、及び炎症のバイオマーカーのための試料。これらは、研究の開始及び終了時に、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF);GRO ;インターフェロン 2(IFN 2);IFN ;IFN ;IL-10;インターロイキン12p70(IL-12p70);IL12p40;インターロイキン1 (IL-1 );IL-1 ;IL-1受容体アンタゴニスト(IL-1RA);IL-2;IL-4;IL-5;IL-6;IL-8;IFN- -誘導タンパク質10(IP-10);単球走化性タンパク質1(MCP-1)、マクロファージコロニー刺激因子(MCSF);MIP- ;MIP-1 ;可溶性CD40リガンド(sCD40L);可溶性Eセレクトイン(sE-セレクトイン);可溶性Fasリガンド(sFasL);腫瘍壊死因子 (TNF- );血清アミロイド抗原(SAA);ランテス(RANTES);コルチゾール;A

40

【0294】

画像:脳のMRI

投与量

「EXPT1」-レボセチリジン5mg 夜に経口、モンテルカスト10mg 夜に経口

「EXPT2」-レボセチリジン:2.5mg 朝に経口、及び5.0mg 夜に経口

プラスモンテルカスト:5mg 朝に経口、及び10mg 夜に経口

「CONT」-プラセボ

【0295】

50

## 転帰

MMSE及び臨床認知症評価法によって測定された臨床経過は、必ずしも線状である必要はないが、かなりの研究が、患者は、1年のMMSEにおいて5から6ポイントのより急速に減少する少数派(<10%)とともに、各年MMSEにおいて平均で3から3.5ポイント減少することを見出した。

### 【0296】

レボセチリジン及びモンテルカスト(EXPT1及びEXPT2)を受ける患者は、臨床有効性の複数のスケールに基づいて、ベースラインのままである、又は対照群(CONT)よりゆっくりと低下する。レボセチリジン及びモンテルカストの1日2回投与を受ける患者は(EXPT2)、臨床有効性の複数のスケールに基づいて、ベースラインのままである、又は1日当たり1回投与された群((EXPT1)又は(CONT))よりも更によりゆっくりと低下する。EXPT1群はCONT群の率よりも20%低下し、EXPT2群はCONT群の率よりも15%低下する。

10

### 【0297】

(EXPT1)と(EXPT2)の両方は対照群(CONT)よりも低い中断率を有する(EXPT1及びEXPT2の中断率は、それぞれ、CONT群の40%及び20%である)。

### 【0298】

要約すると、レボセチリジン及びモンテルカストは、認知症患者の群に1年にわたり投与した場合、臨床的悪化率を著しく減少する。

### 【0299】

(実施例11)

20

## レビー小体型認知症

レボセチリジン及びモンテルカストを使用する本発明者らの臨床経験に基づいて、以下の結果は対照試験を使用して見積もられる。

### 【0300】

レビー小体型認知症(LBD)は、パーキンソン病と密接に関連する認知症の形態である。レビー小体、神経細胞におけるアルファ-シヌクレイン及びユビキチンタンパク質の凝集塊の存在により解剖学的に特徴づけられ、死後脳の組織学的検査において検出できる。LBDは、主に高齢者に影響を及ぼす進行性の変性認知症であり、人々のベースラインの機能と比較した場合、幻覚、並びに様々な注意力及び警戒をもたらし得る認知機能低下として現れる。LBDの人は、計画できないこと、又は分析的思考若しくは抽象思考の欠如を示し、著しく変動する認知を示す。しばしば、覚醒状態は日によって違い、警戒及び短期記憶は上がったたり下がったりする。REM睡眠行動障害(RBD)は、しばしば患者の世話人によって最初に認識される症状である。RBDは、持続する夢、意図的又は暴力的動作、及びベッドからの落下を伴うはっきりとした夢を含む。はっきりとした及び詳細な画像を伴う持続する又は繰り返し起こる幻視は、しばしば初期の診断症状である。LBD症状は、アルツハイマー疾患及びパーキンソン病と臨床的に重複するが、後者により一般的に関連する。この重複のため、初期のLBDはしばしば誤診される。

30

### 【0301】

60~70歳の間のLBDの60人の患者のコホートが、神経学者と神経精神医学者の両方により同定される。詳細な認知及び一般的神経学的検査は主に、標準化精神状態スケール、特に、ミニメンタルステート検査(MMSE)の使用を備え、軽度の認知障害を検出するその優れた感受性並びに実行機能不全及び言語機能障害への増加した感受性のために、LBDの進行及びモントリオール認知評価検査(MoCA)を文書で証明する。神経生理学的評価は経時的に患者を追跡するためにベースラインを構築する。

40

### 【0302】

実験群の患者(n=20;「EXPT1」)はレボセチリジン及びモンテルカストを1日1回受ける。実験群の患者(n=20;「EXPT2」)はレボセチリジン及びモンテルカストを1日2回受ける。対照群の患者(n=20;「CONT」)はプラセボを受ける。

### 【0303】

年齢、性別、人種、身長、体重、BMI(肥満度指数/kg/m<sup>2</sup>)、バイタルサイン、主な医学

50



的問題、薬剤、薬剤に対するアレルギー、タバコ及びアルコール使用、社会歴、並びに以前の手術を初回訪問時に記録し、患者の全体の状態を1年にわたり毎月追跡する。

【0304】

分析のため、以下を含む更なる検体を採取する：

毎月のレボセチリジン及びモンテルカストの血清レベル；

研究開始時及び終了時のNF-kBのための試料；

研究の開始時及び終了時(52週)のケモカイン、サイトカイン、及び炎症のバイオマーカーのための試料。これらは、研究の開始及び終了時に、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)；GRO；インターフェロン 2(IFN 2)；IFN；IFN；IL-10；インターロイキン12p70(IL-12p70)；IL12p40；インターロイキン1 (IL-1)；IL-1；IL-1受容体アンタゴニスト(IL-1RA)；IL-2；IL-4；IL-5；IL-6；IL-8；IFN-誘導タンパク質10(IP-10)；単球走化性タンパク質1(MCP-1)、マクロファージコロニー刺激因子(MCSF)；MIP-；MIP-1；可溶性CD40リガンド(sCD40L)；可溶性Eセレクチン(sE-セレクチン)；可溶性Fasリガンド(sFasL)；腫瘍壊死因子(TNF-)；血清アミロイド抗原(SAA)；ランテス(RANTES)；コルチゾール；Aタンパク質沈着の分子バイオマーカーのためのCSF；CSF A 42、全tau及びリン酸化tauを含むがこれに限定されない。

10

【0305】

画像：脳のMRI

投与量

「EXPT1」-レボセチリジン5mg 夜に経口、モンテルカスト10mg 夜に経口

20

「EXPT2」-レボセチリジン：2.5mg 朝に経口、及び5.0mg 夜に経口

プラスモンテルカスト：5mg 朝に経口、及び10mg 夜に経口

「CONT」-プラセボ

【0306】

転帰

MMSE及び臨床認知症評価法によって測定された臨床経過は、必ずしも線状である必要はないが、かなりの研究が、患者は、1年のMMSEにおいて5から6ポイントより急速に減少する少数派(<10%)とともに、各年MMSEにおいて平均で3から3.5ポイント減少することを見出した。

30

【0307】

レボセチリジン及びモンテルカスト(EXPT1及びEXPT2)を受ける患者は、臨床有効性の複数のスケールに基づいて、ベースラインのままである、又は対照群(CONT)よりゆっくりと低下する。レボセチリジン及びモンテルカストの1日2回投与を受ける患者は(EXPT2)、臨床有効性の複数のスケールに基づいて、ベースラインのままである、又は1日当たり1回投与された群((EXPT1)又は(CONT))よりも更によりゆっくりと低下する。EXPT1群はCONT群の率よりも10%低下し、EXPT2群はCONT群の率よりも5%低下する。

【0308】

(EXPT1)と(EXPT2)の両方は対照群(CONT)よりも低い中断率を有する(EXPT1及びEXPT2の中断率は、それぞれ、CONT群の40%及び20%である)。

40

【0309】

要約すると、レボセチリジン及びモンテルカストは、LBD患者の群に1年にわたり投与した場合、臨床的悪化率を著しく減少する。

【0310】

(実施例12)

パーキンソン病

レボセチリジン及びモンテルカストを使用する本発明者らの臨床経験に基づいて、以下の結果は対照試験を使用して見積もられる。

【0311】

パーキンソン病(突発性パーキンソン病若しくはパーキンソニズム、無動硬直症候群、又は振戦麻痺としても公知)は主に運動系に影響を及ぼす中枢神経系の変性疾患である。

50

パーキンソン病は、黒質、中脳の領域におけるドーパミン生成細胞の死から明らかになり得る。疾患過程の初期は、ほとんどの明らかな症状は動きに関連する；これらは、震え、硬直、動きの遅さ、歩行及び足取りの困難を含む。後期は、疾患の進行期に一般に生じる認知症とともに思考及び行動異常が生じるが、うつ病は最も一般的な精神症状である。他の症状は、感覚、睡眠、及び情緒障害を含む。パーキンソン病は年配の人々により一般的であり、ほとんどの症例は50歳より後に起こり、若年成人で見られる場合、若年発症パーキンソン病と呼ばれる。

#### 【0312】

主な運動症状は、総称してパーキンソニズム又は「パーキンソン症候群」と呼ばれる。疾患は、初期又は二次的のいずれかであってよい。初期のパーキンソン病は、いくつかの非定型な症例は遺伝的原因を有するが、突発性(公知の原因がない)であり、一方、二次的なパーキンソニズムは公知の原因、例えば毒素によると言われる。多くのリスク及び保護因子が調査されている：最も明らかな証拠は、特定の殺虫剤に暴露された人々におけるパーキンソン病の増加したリスク、及び喫煙者の減少したリスクである。疾患の病理学は、神経細胞(レビー小体)におけるタンパク質の蓄積により、並びに中脳の特定の部位におけるドーパミンの不十分な形成及び活性から特徴づけられる。レビー小体の位置はしばしば個体の症状の発現及び程度に関連する。典型的な症例の診断は、主に、確認のために使用される神経画像等の試験による、症状に基づく。

10

#### 【0313】

40~65歳の間のパーキンソン病の60人の患者のコホートが、神経学者と神経精神医学者の両方により同定される。詳細な運動、認知及び一般的神経学的検査は主に、標準化運動状態スケール、精神状態スケール、特に、ミニメンタルステート検査(MMSE)の使用を備え、軽度の認知障害を検出するその優れた感受性並びに実行機能不全及び言語機能障害への増加した感受性のために、パーキンソン病の進行及びモントリオール認知評価検査(MoCA)を文書で証明する。神経生理学的評価は経時的に患者を追跡するためにベースラインを構築する。

20

#### 【0314】

実験群の患者(n=20;「EXPT1」)はレボセチリジン及びモンテルカストを1日1回受ける。実験群の患者(n=20;「EXPT2」)はレボセチリジン及びモンテルカストを1日2回受ける。対照群の患者(n=20;「CONT」)はプラセボを受ける。

30

#### 【0315】

年齢、性別、人種、身長、体重、BMI(肥満度指数/kg/m<sup>2</sup>)、バイタルサイン、主な医学的問題、薬剤、薬剤に対するアレルギー、タバコ及びアルコール使用、社会歴、並びに以前の手術を初回訪問時に記録し、患者の全体の状態を1年にわたり毎月追跡する。

#### 【0316】

分析のため、以下を含む更なる検体を採取する：

毎月のレボセチリジン及びモンテルカストの血清レベル；

研究の開始時及び終了時のNF-kBのための試料；

研究の開始時及び終了時(52週)のケモカイン、サイトカイン、及び炎症のバイオマーカーのための試料。これらは、研究の開始及び終了時に、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF);GRO ;インターフェロン 2(IFN 2);IFN ;IFN ;IL-10;インターロイキン12p70(IL-12p70);IL12p40;インターロイキン1 (IL-1 );IL-1 ;IL-1受容体アンタゴニスト(IL-1RA);IL-2;IL-4;IL-5;IL-6;IL-8;IFN- -誘導タンパク質10(IP-10);単球走化性タンパク質1(MCP-1)、マクロファージコロニー刺激因子(MCSF);MIP- ;MIP-1 ;可溶性CD40リガンド(sCD40L);可溶性Eセレクトイン(sE-セレクトイン);可溶性Fasリガンド(sFasL);腫瘍壊死因子 (TNF- );血清アミロイド抗原(SAA);ランテス(RANTES);コルチゾール;Aタンパク質沈着の分子バイオマーカーのためのCSF;CSF A 42、全tau及びリン酸化tauを含むがこれに限定されない。

40

#### 【0317】

画像：脳のMRI

50

## 投与量

「EXPT1」-レボセチリジン5mg 夜に経口、モンテルカスト10mg 夜に経口

「EXPT2」-レボセチリジン:2.5mg 朝に経口、及び5.0mg 夜に経口

プラスモンテルカスト:5mg 朝に経口、及び10mg 夜に経口

「CONT」-プラセボ

【0318】

## 転帰

MMSE及び臨床認知症評価法によって測定された臨床経過は、必ずしも線状である必要はないが、かなりの研究が、患者は、1年のMMSEにおいて5から6ポイントより急速に減少する少数派(<10%)とともに、各年MMSEにおいて平均で3から3.5ポイント減少することを見出した。標準化運動試験も実施した。

10

【0319】

レボセチリジン及びモンテルカスト(EXPT1及びEXPT2)を受ける患者は、臨床有効性(認知及び運動)の複数のスケールに基づいて、ベースラインのままである、又は対照群(CONT)よりゆっくりと低下する。レボセチリジン及びモンテルカストの1日2回投与を受ける患者は(EXPT2)、臨床有効性の複数のスケールに基づいて、ベースラインのままである、又は1日当たり1回投与された群((EXPT1)又は(CONT))よりも更によりゆっくりと低下する。EXPT1群はCONT群の率よりも15%低下し(認知及び運動機能の両方)、EXPT2群はCONT群の率よりも5%低下する(認知及び運動機能の両方)。

20

【0320】

(EXPT1)と(EXPT2)の両方は対照群(CONT)よりも低い中断率を有する(EXPT1及びEXPT2の中断率は、それぞれ、CONT群の30%及び20%である)。

【0321】

要約すると、レボセチリジン及びモンテルカストは、パーキンソン病患者の群に1年にわたり投与した場合、臨床的悪化率を著しく減少する。

【0322】

(実施例13)

## ハンチントン病

レボセチリジン及びモンテルカストを使用する本発明者らの臨床経験に基づいて、以下の結果は対照試験を使用して見積もられる。

30

【0323】

ハンチントン病(HD)は、筋の協応性に影響を及ぼす神経変性遺伝性障害であり、精神的退化及び行動症状をもたらす。疾患の症状は、個体及び同じ家族の影響を受けたメンバーの間で変わり得るが、通常予想通りに進行する。初発症状はしばしば、気分又は認知のわずかな問題である。協応性の全体的な欠如及び不安定歩行がしばしば続く。疾患が進行すると、協応しない、ギクシャクした体の動きがより明らかになり、知能の低下及び行動症状を伴う。身体能力は、協応運動が困難になるまで徐々に悪化する。知能は通常認知症まで低下する。肺炎、心疾患、及び落下による人身事故等の合併症は、症状が始まる時点からおよそ20年まで平均余命を減少する。身体症状は、幼少期から年配者までいずれの年齢でも始まる可能性があるが、通常35歳と44歳の間で始まる。疾患は各世代の人生の早い時期に発生し得る。約6%の症例は、21歳より前に運動不能硬直症候群を発症し、それらはより早く進行し、わずかに変化する。変異型は、少年、運動不能硬直、又はウェストファール変異型HDとして分類される。

40

【0324】

30~45歳の間のハンチントン病の60人の患者のコホートが、神経学者と神経精神医学者の両方により同定される。詳細な運動、認知及び一般的神経学的検査は主に、標準化運動状態試験及び精神状態試験を備える。運動、筋肉、及び神経生理学的評価は経時的に患者を追跡するためにベースラインを構築する。

【0325】

実験群の患者(n=20;「EXPT1」)はレボセチリジン及びモンテルカストを1日1回受ける。

50

実験群の患者(n=20;「EXPT2」)はレボセチリジン及びモンテルカストを1日2回受ける。対照群の患者(n=20;「CONT」)はプラセボを受ける。

【0326】

年齢、性別、人種、身長、体重、BMI(肥満度指数/kg/m<sup>2</sup>)、バイタルサイン、主な医学的問題、薬剤、薬剤に対するアレルギー、タバコ及びアルコール使用、社会歴、並びに以前の手術を初回訪問時に記録し、患者の全体の状態を1年にわたり毎月追跡する。

【0327】

分析のため、以下を含む更なる検体を採取する：

HDの遺伝分子検査

毎月のレボセチリジン及びモンテルカストの血清レベル；

研究の開始時及び終了時のNF-κBのための試料；

研究の開始時及び終了時(52週)のケモカイン、サイトカイン、及び炎症のバイオマーカーのための試料。これらは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)；GRO；インターフェロン 2(IFN 2)；IFN；IFN；IL-10；インターロイキン12p70(IL-12p70)；IL12p40；インターロイキン1(IL-1)；IL-1；IL-1受容体アンタゴニスト(IL-1RA)；IL-2；IL-4；IL-5；IL-6；IL-8；IFN-誘導タンパク質10(IP-10)；単球走化性タンパク質1(MCP-1)、マクロファージコロニー刺激因子(MCSF)；MIP-；MIP-1；可溶性CD40リガンド(sCD40L)；可溶性Eセレクトリン(sE-セレクトリン)；可溶性Fasリガンド(sFasL)；腫瘍壊死因子(TNF-)；血清アミロイド抗原(SAA)；ランテス(RANTES)；コルチゾール；を含むがこれに限定されない。

【0328】

画像：脳のMRI

投与量

「EXPT1」-レボセチリジン5mg 夜に経口、モンテルカスト10mg 夜に経口

「EXPT2」-レボセチリジン：2.5mg 朝に経口、及び5.0mg 夜に経口

プラスモンテルカスト：5mg 朝に経口、及び10mg 夜に経口

「CONT」-プラセボ

【0329】

転帰

レボセチリジン及びモンテルカスト(EXPT1及びEXPT2)を受ける患者は、臨床有効性(認知と運動両方)の複数のスケールに基づいて、ベースラインのままである、又は対照群(CONT)よりゆっくと低下する。レボセチリジン及びモンテルカストの1日2回投与を受ける患者は(EXPT2)、臨床有効性の複数のスケールに基づいて、ベースラインのままである、又は1日当たり1回投与された群((EXPT1)又は(CONT))よりも更にゆっくと低下する。EXPT1群はCONT群の率よりも25%低下し(認知と運動機能の両方)、EXPT2群はCONT群の率よりも20%低下する(認知と運動機能の両方)。

【0330】

(EXPT1)と(EXPT2)の両方は対照群(CONT)よりも低い中断率を有する(EXPT1及びEXPT2)の中断率は、それぞれ、CONT群の30%及び20%である)。

【0331】

要約すると、レボセチリジン及びモンテルカストは、ハンチントン病患者の群に1年にわたり投与した場合、臨床的悪化率を著しく減少する。

【0332】

(実施例14)

筋萎縮性側索硬化症(ALS)

レボセチリジン及びモンテルカストを使用する本発明者らの臨床経験に基づいて、以下の結果は対照試験を使用して見積もられる。

【0333】

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、神経細胞の死を含む障害である。ALSは、硬直した筋肉、筋攣縮、及び徐々に悪化する、筋消耗による弱さにより特徴づけられる。これは、会話、

10

20

30

40

50

嚥下、及び場合によっては呼吸の困難をもたらす。約5~10%の症例が、両親から遺伝している。これらの遺伝的な症例の約半分が、2つの特異的な遺伝子の1つによる。近年、ALSは、随意筋を制御する神経細胞の死を伴う繰り返しの頭部損傷と相関する。診断は他の潜在的原因を排除するために行う試験により、人の兆候及び症状に基づく。

#### 【0334】

疾患は、通常約60歳で始まり、遺伝性の症例では約50歳である。発症から死までの平均寿命は3から4年である。10年より長く生存するのは、約10%である。ほとんどの死は呼吸不全による。

#### 【0335】

45歳と60歳の間ALSの60人の患者のコホートが、両医師により同定される。詳細な運動、及び一般的神経学的検査は主に、標準化運動試験(例えば、EMG-筋電図及び神経伝導検査)の使用を備え、ALSの進行を文書で証明する。これは、患者のベースラインを構築する。

10

#### 【0336】

実験群の患者(n=20;「EXPT1」)はレボセチリジン及びモンテルカストを1日1回受ける。実験群の患者(n=20;「EXPT2」)はレボセチリジン及びモンテルカストを1日2回受ける。対照群の患者(n=20;「CONT」)はプラセボを受ける。

#### 【0337】

年齢、性別、人種、身長、体重、BMI(肥満度指数/kg/m<sup>2</sup>)、バイタルサイン、主な医学的問題、薬剤、薬剤に対するアレルギー、タバコ及びアルコール使用、社会歴、並びに以前の手術を初回訪問時に記録し、患者の全体の状態を1年にわたり毎月追跡する。

20

#### 【0338】

分析のため、以下を含む更なる検体を採取する:

毎月のレボセチリジン及びモンテルカストの血清レベル;

研究の開始時及び終了時のNF-kBのための試料;

研究の開始時及び終了時(52週)のケモカイン、サイトカイン、及び炎症のバイオマーカーのための試料。これらは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF);GRO ;インターフェロン 2(IFN 2);IFN ;IFN ;IL-10;インターロイキン12p70(IL-12p70);IL12p40;インターロイキン1 (IL-1 );IL-1 ;IL-1受容体アンタゴニスト(IL-1RA);IL-2;IL-4;IL-5;IL-6;IL-8;IFN- -誘導タンパク質10(IP-10);単球走化性タンパク質1(MCP-1)、マクロファージコロニー刺激因子(MCSF);MIP- ;MIP-1 ;可溶性CD40リガンド(sCD40L);可溶性Eセレクトリン(sE-セレクトリン);可溶性Fasリガンド(sFasL);腫瘍壊死因子 (TNF- );血清アミロイド抗原(SAA);ランテス(RANTES);コルチゾール;を含むがこれに限定されない。

30

#### 【0339】

画像:脳のMRI

投与量

「EXPT1」-レボセチリジン5mg 夜に経口、モンテルカスト10mg 夜に経口

「EXPT2」-レボセチリジン:2.5mg 朝に経口、及び5.0mg 夜に経口

プラスモンテルカスト:5mg 朝に経口、及び10mg 夜に経口

40

「CONT」-プラセボ

#### 【0340】

転帰

レボセチリジン及びモンテルカスト(EXPT1及びEXPT2)を受ける患者は、臨床有効性の複数のスケール及び電気診断試験に基づいて、ベースラインのままである、又は対照群(CONT)よりゆっくりと低下する。レボセチリジン及びモンテルカストの1日2回投与を受ける患者は(EXPT2)、臨床有効性の複数のスケール及び電気診断試験に基づいて、ベースラインのままである、又は1日当たり1回投与された群((EXPT1)又は(CONT))よりも更によりゆっくりと低下する。EXPT1群はCONT群の率よりも25%低下し(臨床及び電気診断試験)、EXPT2群はCONT群の率よりも20%低下する(臨床及び電気診断試験)。

50

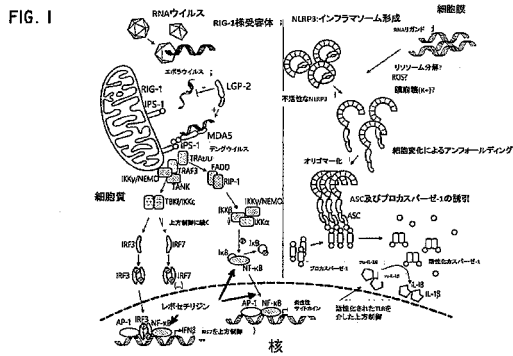
【 0 3 4 1 】

(EXPT1)と(EXPT2)の両方は対照群(CONT)よりも低い中断率を有する(EXPT1及びEXPT2の中断率は、それぞれ、CONT群の30%及び20%である)。

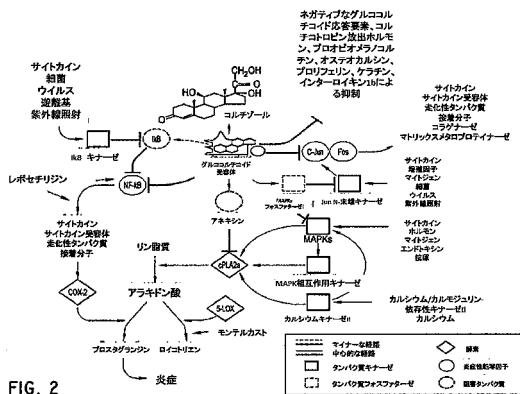
【 0 3 4 2 】

要約すると、レボセチリジン及びモンテルカストは、ALS患者の群に1年にわたり投与した場合、臨床的悪化率を著しく減少する。

【 図 1 】



【 図 2 】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US15/49767												
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(B) - A61K 31/4965 (2015.01) CPC - A61K 31/495; C07D 295/088, 295/096 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(B): A61K 31/4965 (2015.01) CPC: A61K 31/495; C07D 295/088, 295/096; USPC: 514/255.04, 252.1, 247, 183, 1 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) PatSeer; Google; Google Scholar; EBSCO; Entrez Pubmed; Science Direct; inflammation, 'NF-kB', levocetirizine, montelukast, 'viral infection,' 'neurodegenerative disease,' 'Alzheimer's Disease,' 'Ebola,' 'yellow fever,' medicament														
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category*</th> <th style="width: 70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X — Y</td> <td>US 2013/0085124 A1 (MAY, BC) April 4, 2013; abstract; paragraphs [0006], [0007], [0034], [0035], [0059], [0063], [0076], [0080], [0098], [0099]; Claims 1, 12</td> <td>1, 2, 5/1, 5/2, 17-19, 21, 23 3/1, 3/2, 4/1, 4/2, 6/1, 6/2, 15, 16, 20, 22</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2007/0225285 A1 (HUTCHINSON, JH et al.) September 27, 2007; paragraphs [0151], [0205], [0932]</td> <td>3/1, 3/2, 4/1, 4/2, 15, 22</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2013/148366 A1 (DUKE UNIVERSITY) October 3, 2013; paragraphs [0007], [0086]</td> <td>6/1, 6/2, 16, 20</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X — Y	US 2013/0085124 A1 (MAY, BC) April 4, 2013; abstract; paragraphs [0006], [0007], [0034], [0035], [0059], [0063], [0076], [0080], [0098], [0099]; Claims 1, 12	1, 2, 5/1, 5/2, 17-19, 21, 23 3/1, 3/2, 4/1, 4/2, 6/1, 6/2, 15, 16, 20, 22	Y	US 2007/0225285 A1 (HUTCHINSON, JH et al.) September 27, 2007; paragraphs [0151], [0205], [0932]	3/1, 3/2, 4/1, 4/2, 15, 22	Y	WO 2013/148366 A1 (DUKE UNIVERSITY) October 3, 2013; paragraphs [0007], [0086]	6/1, 6/2, 16, 20
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X — Y	US 2013/0085124 A1 (MAY, BC) April 4, 2013; abstract; paragraphs [0006], [0007], [0034], [0035], [0059], [0063], [0076], [0080], [0098], [0099]; Claims 1, 12	1, 2, 5/1, 5/2, 17-19, 21, 23 3/1, 3/2, 4/1, 4/2, 6/1, 6/2, 15, 16, 20, 22												
Y	US 2007/0225285 A1 (HUTCHINSON, JH et al.) September 27, 2007; paragraphs [0151], [0205], [0932]	3/1, 3/2, 4/1, 4/2, 15, 22												
Y	WO 2013/148366 A1 (DUKE UNIVERSITY) October 3, 2013; paragraphs [0007], [0086]	6/1, 6/2, 16, 20												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.														
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 21 December 2015 (21.12.2015)		Date of mailing of the international search report <b>21 JAN 2016</b>												
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774												

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/49767

**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.: 7-14  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**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.:

**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.



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	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 2 1
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 3
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 2
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 K 31/56 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
	A 6 1 P 25/14	
	A 6 1 K 31/56	

(81)指定国 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ブルース・チャンドラー・メイ  
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 3 1 1 1・サンタ・バーバラ・ホリスター・アヴェニュー・  
 5 3 3 3・# 2 0 8

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC28 BC50 DA08 MA02 MA03 MA04 MA52 MA56  
 MA57 MA60 MA63 MA65 NA05 NA06 NA10 NA12 NA14 ZA01  
 ZA02 ZA16 ZA22 ZA94 ZB11 ZB13 ZB33 ZC12 ZC13 ZC55  
 ZC75