

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-359693

(P2004-359693A)

(43) 公開日 平成16年12月24日(2004.12.24)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/454	A 6 1 K 31/454	4 C 0 5 0
A 6 1 K 9/02	A 6 1 K 9/02	4 C 0 6 3
A 6 1 K 9/06	A 6 1 K 9/06	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/08	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/10	A 6 1 K 9/10	4 C 2 0 4
審査請求 有 請求項の数 7 O L (全 26 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-220584 (P2004-220584)	(71) 出願人	501060806
(22) 出願日	平成16年7月28日 (2004. 7. 28)		ザ・チルドレンズ・メディカル・センター
(62) 分割の表示	特願2001-50214 (P2001-50214)		・コーポレーション
原出願日	平成6年2月24日 (1994. 2. 24)		アメリカ合衆国マサチューセッツ州0221
(31) 優先権主張番号	08/025, 046		5ボストン・ロングウッドアベニュー30
(32) 優先日	平成5年3月1日 (1993. 3. 1)	(74) 代理人	0
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小田島 平吉
(31) 優先権主張番号	08/168, 817	(74) 代理人	100091096
(32) 優先日	平成5年12月15日 (1993. 12. 15)		弁理士 平木 祐輔
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100096183
			弁理士 石井 貞次
(特許庁注：以下のものは登録商標)		(74) 代理人	100118773
1. テフロン			弁理士 藤田 節
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 サリドマイドを有効成分とする医薬品製剤

(57) 【要約】

【課題】 サリドマイドの第二医薬用途発明の提供。

【解決手段】 脈管新生に関連する疾患、例えば、後天性免疫不全症候群を治療するための医薬製剤。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効成分としてサリドマイドを含んでなる、望ましくない脈管形成を治療するための医薬品製剤。

【請求項 2】

サリドマイドが、0.01 から 300 mg/kg/日の量投与されるための、請求項 1 記載の医薬品製剤。

【請求項 3】

経口、局所、直腸、鼻、パッカル錠、舌下、気管内、膣または眼内に投与されるための、請求項 1 または 2 記載の医薬品製剤。

【請求項 4】

非経口、静脈内、筋肉中、皮下または硬膜に投与されるための、請求項 1 または 2 記載の医薬品製剤。

【請求項 5】

サリドマイドが、錠剤、トローチ剤、軟膏、クリーム、ゲル、ペースト、座薬、粉末、スプレー、泡、緩衝剤、溶液、分散物またはペッサリーの形態で投与されるための、請求項 1 または 2 記載の医薬品製剤。

【請求項 6】

錠剤、トローチ剤、軟膏、クリーム、ゲル、ペースト、座薬、粉末、スプレー、泡、緩衝剤、溶液、分散物またはペッサリーが、追加の成分を含んで成る、請求項 5 記載の医薬品製剤。

【請求項 7】

望ましくない脈管形成が、バケット病または後天性免疫不全症候群である請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の医薬品製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はヒトおよび動物の望ましくない脈管形成を防止する方法および組成物に関する。より詳細には本発明は望ましくない脈管形成、特に脈管形成依存症または合併疾患をサリドマイドおよび関連化合物を投与することにより阻止する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本明細書で使用する“脈管形成”とは新しい血管が組織または器官中に生成することを意味する。正常な生理的条件下で、ヒトまたは動物ではきわめて制限された状況でのみ脈管形成が起こる。例えば、脈管形成は通常、損傷治癒、胎児および胚発生ならびに黄体、子宮内膜および胎盤形成で観察される。脈管形成の制御は脈管形成刺激剤および抑制剤で高度に制御された系である。脈管形成の制御は特定の疾患症状を変化させることが判明し、そして多くの場合、疾患に付随する病理学的傷害は制御されていない脈管形成に関連している。

【0003】

制御された、または制御されていない脈管形成は同様に進行すると考えられる。基底膜に囲まれた内皮細胞および周皮細胞は毛細血管を形成する。脈管形成は内皮細胞および白血球が放出する酵素による基底膜の侵食から始まる。血管の管腔に並ぶ内皮細胞は次に基底膜を貫通する。脈管形成刺激物質は内皮細胞が侵食された基底膜をとって移動することを誘導する。移動した細胞はもとの血管からの“新芽(sprout)”を形成し、ここで内皮細胞は有糸分裂および増殖する。内皮新芽部はそれぞれ合流し、そして毛細管ループを形成し、そして新たな血管を形成する。疾患状態では、脈管形成の防止が新しい微細血管系の侵入により引き起こされる傷害を避けることができた。

【0004】

多くの疾患症状、腫瘍転移および内皮細胞による異常増殖では、持続性の制御されてい

10

20

30

40

50

ない脈管形成がおり、そしてこれらの症状に見られる病理学的傷害を支持する。制御されていない脈管形成により起こる悪性の病理学的症状は脈管形成依存性または脈管形成合併症とまとめられる。脈管形成過程を制御することを対象とする治療はこれら疾患の消滅 (abrogation) および緩和を導くことができた。

【0005】

脈管形成により媒介される疾患の例の1つに目の新血管新生疾患がある。この疾患は新たな血管の、網膜または角膜のような目の構造への侵入が特徴である。もっとも通常な症例は失明であるが、およそ20種類の目の疾患に参与している。加齢による黄斑変性では、合併する視覚上の問題は、脈絡膜毛細管が網膜色素上皮の下の繊維血管組織を増殖しているブルシュ膜 (Bruch's membrane) の欠損を通して内に伸びることにより引き起こされる。脈管形成傷害は糖尿病網膜症、未熟網膜症、角膜移植拒絶、新血管緑内障および水晶体後繊維増殖症も合併する。角膜新血管新生症に合併する他の疾患は、限定するわけではないが、流行性角結膜炎、ビタミンA欠乏症、コンタクトレンズ過剰装着、アトピー性角膜炎、上縁角膜炎、翼状片乾性角結膜炎、シジヨグレンズ (sjogrens)、赤鼻、フィレクテヌロシス (phlyectenulosis)、梅毒、ミクロバクテリア (Microbacteria) 感染、脂質変性、化学品火傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染、眼部帯状ヘルペス感染、原虫感染、カボジ肉腫、モーレン潰瘍、テリエン辺縁変性、周縁角質溶解、リウマチ関節炎、狼瘡、多発性動脈炎、外傷、ワグナーズサルコイドーシス、強膜炎、スティーブンのヨハンソン病 (Steven's Johanson disease)、放射状角膜切開および角膜移植拒絶がある。

10

20

【0006】

網膜/脈絡膜新血管新生に合併する疾患には、限定するわけではないが、糖尿病網膜症、黄斑変性、鎌状赤血球貧血、サルコイド、梅毒、弾性繊維仮黄色腫、パケット病 (Page's disease)、血管閉塞症、動脈閉塞症、頸動脈閉塞症、慢性ブドウ膜炎/ヴィトリティス (vitritis)、微生物感染、リム病 (Lyme's disease)、全身性狼瘡エリテマトーデス、未熟網膜症、エーレス病、パケット病、網膜炎または脈絡膜炎を起こす感染、推定眼ヒストプラスマ症、ベスト病 (Best's disease)、近視、オプティックピット (optic pits)、スターガーツ病 (Stargardt's disease)、パースプラニティス (pars planitis)、慢性網膜剥離、ハイパービスコシティー (hyperviscosity) 症候群、トキシオプラスマ症、外傷およびレーザー-後合併症がある。他の疾患には限定するわけではないが、ルベオーシス (アンクル: angleの新血管新生) に合併する疾患、および繊維血管または繊維組織の異常増殖により引き起こされる疾患があり、すべての増殖性硝子体網膜症を含む。

30

【0007】

脈管形成が関与すると思われる別の疾患は、リウマチ関節炎がある。関節の滑膜内層の血管は脈管形成を行う。新しい血管のネットワークの形成に加え、内皮細胞がパンヌス成長および軟骨破壊を導く因子および反応性酸素種を放出する。脈管形成に関与する因子はリウマチ関節炎の慢性的な炎症状態に積極的に貢献し、維持されるのに役立つ。

【0008】

脈管形成に付随する因子は変形性関節症にも役割を果たすことができる。脈管形成-関連因子による軟骨細胞の活性化は関節の破壊に貢献している。後期には、脈管形成因子が新しい骨の形成を促進するだろう。骨の破壊を防止する治療的な介入は疾患の進行を阻止し、そして関節炎にかかっている人の症状を緩和する。

40

【0009】

慢性的な炎症は病理学的な脈管形成にも関与する。潰瘍性大腸炎およびクローン病 (Crohn's disease) のような疾患は、新しい血管が炎症組織内に成長している組織学的変化を示す。バルトネラ症は南米に見られる細菌性の感染であるが、血管内皮細胞の増殖が特徴である慢性状態になることがある。脈管形成に付随する別の病理学的役割はアテローム軟化症に見いだされる。血管の管腔内に形成したプラークは脈管形成刺激活性を有することが示された。

【0010】

50

子供での最も頻繁な脈管形成疾患は血管腫である。ほとんどの場合、腫瘍は良性であり、そして介入無しで退行する。より重篤な場合には、腫瘍が進行し大きな海綿および浸潤性状態になり、そして臨床的な合併症になる。血管腫の全身的状态、血管腫症は死亡率が高い。現在使用されている治療法では治療できない治療 - 耐容性血管腫が存在する。

【0011】

脈管形成はオスラーウェーバー - レンドゥ疾患 (Osler-Weber-Rendu disease)、すなわち遺伝性の出血性毛細管拡張症のような遺伝性疾患に見られる障害の原因でもある。これは血管またはリンパ節管の多くの小さい血管腫が特徴である遺伝性疾患である。血管腫は皮膚および粘膜に見出され、しばしば鼻出血 (鼻血) または胃腸管の出血、そして時々肺または肝の動静脈瘻を持つ。

10

【0012】

脈管形成は充実性腫瘍の形成および転移に顕著である。脈管形成性因子は横紋筋肉腫、網膜芽腫、エウインサルコーマ (Ewing sarcoma)、神経芽腫および骨肉腫のような数種の充実性腫瘍中に見いだされた。腫瘍は栄養を供給し、そして細胞の老廃物を除去するために血液供給無くしては広がることができない。脈管形成が重要な腫瘍には充実性腫瘍および聴覚の神経腫、神経芽腫、トラコーマおよび化膿性肉芽腫のような良性腫瘍がある。脈管形成の防止はこれらの腫瘍の成長を止め、結果として腫瘍の存在による動物への障害を阻止する。

【0013】

脈管形成は白血病、無制限に白血球細胞が増殖する任意の種々の急性および慢性の骨髄の新生物形成疾患のような血液 - 骨腫瘍にも関連し、通常、貧血、血液凝固障害ならびにリンパ節、肝臓および秘蔵の増大を伴うことは注目すべきである。脈管形成は白血病 - 様腫瘍になる骨髄中の異常に役割を果たすと考えられている。

20

【0014】

脈管形成は腫瘍転移の2つの段階で重要である。脈管形成刺激が重要である第一段階は、腫瘍細胞を血液流れに入れ、そして全身に循環できるようにする腫瘍の血管新生である。腫瘍細胞が第一部位から離れ、そして第二の転移部位に定着した後、脈管形成は新しい血管が成長し、拡大する前に起こらなければならない。したがって脈管形成の防止は腫瘍の転移を阻止でき、そしておそらく新生物を第一部位に含む。

【0015】

腫瘍の維持および転移において脈管形成の役割に関する知見は、乳癌の予後徴候を導いた。一次腫瘍中にみられた新生血管形成の量は、浸潤性の乳癌腫中の最も強い新生血管形成の領域の微血管密度を測定することにより決定した。高微細血管密度レベルは腫瘍の再発に相関している。治療手段による脈管形成の制御はおそらく腫瘍の再発を停止することができるだろう。

30

【0016】

脈管形成はまたは再生および損傷治癒のような正常な生理学的プロセスにも関与している。脈管形成は排卵、および受精後の胞胚の着床のような重要な段階でもある。脈管形成の防止は無月経の誘発、排卵遮断または胞胚の着床を防止するためにも使用できる。

【0017】

損傷治癒では、繊維芽の過剰な修復が外科的治療に副作用を及ぼし、そして脈管形成を引き起こすか、または悪化させることがある。癒着は多くの外科の合併症であり、小腸閉塞のような問題を引き起こす。

40

【0018】

脈管形成を防止するための数種類の化合物が使用された (例えば、非特許文献1参照)。プロタミンの毒性からそれを治療的に使用することは制限された。Folkmanらは脈管形成を制御するためへパリンおよびステロイドの使用を開示した (例えば、非特許文献1参照並びに特許文献1および特許文献2参照)。グルコ (gluco) および鉍質コルチコイド活性を欠いているテトラヒドロコルチコイドのようなステロイドが脈管形成抑制剤と判明した。

50

【0019】

ウシ硝子体液由来の4kDa糖タンパク質および軟骨誘導因子(cartilage derived factor)のような動物体内に見いだされる他の因子は、脈管形成を抑制するために使用された。インターフェロンのような細胞性因子は脈管形成を抑制する。例えばインターフェロンまたはヒトインターフェロンは、ヒト腫瘍形成細胞により刺激されるマウス真皮中の腫瘍-誘導脈管形成を抑制することが示された。インターフェロンも異種脾臓細胞により誘発される脈管形成の有力な抑制剤である(例えば、非特許文献2参照)。ヒト組み換えインターフェロン(アルファ/A)は肺の血管腫症、脈管形成-誘導疾患に成功裏に使用されたと報告された(例えば、非特許文献3参照)。

【0020】

脈管形成の抑制に使用された他の薬剤にはアスコルビン酸エーテルおよび関連化合物がある(特許文献3参照)。硫酸化多糖DS4152も脈管形成の抑制を表す(特許文献4参照)。真菌生産物、フマギリンはインビトロでの有力なアンギオスタティック剤(angiostatic agent)である。この化合物はインビボで毒性であるが、合成の誘導体AGM12470はコラーゲンII関節炎を治療するためにインビボで使用された。サリドマイドまたはサリドマイド誘導体をTNF- α の毒性濃度を患者に投与することによりTNF- α の異常濃度を制御することも提案されている(特許文献5参照)。

【特許文献1】米国特許第5,001,116号明細書

【特許文献2】米国特許第4,994,443号明細書

【特許文献3】特開昭58-131978号公報

【特許文献4】特開昭63-119500号公報

【特許文献5】国際特許出願公開第W092/14455号

【非特許文献1】Taylorら、Nature、297:307(1982)

【非特許文献2】Sidkyら、Cancer Research 47:5155-5161(1987)

【非特許文献3】Whiteら、New England J.Med.320:1197-1200(1989)

【発明の開示】

【0021】

上記化合物は局所または注入性の治療のいずれかである。したがって一般的な脈管形成抑制剤として使用することには欠点があり、そして効力を欠いている。例えば過剰な損傷治癒の予防では、体内臓器の手術には体腔中に含まれる様々な構造の切開が含まれる。これらの傷は脈管形成抑制剤の局所的投与を利用できない。局所デリバリーシステムには、内傷には適合しない外傷用の医薬材料が含まれることがよくあり、そして体表上の傷の壊れやすい肉芽組織に対する感染および損傷の危険性が増す。

【0022】

したがって脈管形成を抑制でき、そして容易に投与できる方法および組成物が必要である。簡単で効力のある治療法は経口経路であると思われる。もし脈管形成抑制剤が経口経路から投与できれば、上記に記載した多くの種類の疾患および他の脈管形成依存性病理は容易に治療されうるだろう。最適な投薬は患者みずからが投与することができる状態で配布されうる。

【0023】

本発明により望ましくない脈管形成の抑制に効果がある組成物および方法を提供する。これらの組成物は経口を含む様々な経路で容易に投与することができ、そして生体内部で安全で、かつ脈管形成の抑制する投与量を提供することができる。本発明は哺乳類の望ましくない脈管形成を、抗脈管形成剤を血管新生を抑制するのに十分な投与量で含んで成る組成物を投与することにより治療する方法を提供する。

【0024】

本発明はまたエポキシド基を含む脈管形成阻害剤も含む。これらの脈管形成阻害化合物のみをヒトまたは動物に、あるいはエポキシドヒドロラーゼ阻害剤と一緒に投与することができる。

【0025】

本発明は特に黄斑変性のようなある種の目の新血管新生疾患を治療するために特に有用である。本発明の一部と考える化合物は好ましくは患者に経口投与することができ、そしてそれにより疾患が進行するのを停止する。本発明を使用して治療することができる他の疾患は糖尿病網膜症、緑内障および水晶体後繊維増殖症である。

【0026】

したがって本発明の目的はヒトまたは動物の望ましくない脈管形成を抑制する化合物および方法を提供することである。

【0027】

さらに本発明の別の目的は組成物の経口投与により脈管形成を阻害する化合物を提供することである。

10

【0028】

本発明の別の目的は脈管形成により媒介される疾患を治療することである。

【0029】

さらに本発明の別の目的は黄斑変性の治療を提供することである。

【0030】

さらに本発明の別の目的はすべての増殖性状態を治療することである。

【0031】

さらに本発明の別の目的は糖尿病に付随する状態を含むすべての増殖性硝子体網膜症症状の治療をすることである。

【0032】

さらに本発明の別の目的は充実性腫瘍を治療することである。

20

【0033】

さらに本発明の別の目的は白血病のような血液 - 新生腫瘍を治療するための方法および組成物を提供することである。

【0034】

さらに本発明の別の目的は血管腫を治療するための方法および組成物を提供することである。

【0035】

さらに本発明の別の目的は水晶体後繊維増殖症を治療するための方法および組成物を提供することである。

30

【0036】

さらに本発明の別の目的は乾癬を治療するための方法および組成物を提供することである。

【0037】

さらに本発明の別の目的はカポジ肉腫を治療するための方法および組成物を提供することである。

【0038】

さらに本発明の別の目的はクローン病を治療するための方法および組成物を提供することである。

【0039】

さらに本発明の別の目的は糖尿病網膜症を治療するための方法および組成物を提供することである。

40

【0040】

本発明の他の特徴および利点は以下の好適な態様から明らかになるだろう。

【0041】

本発明のこれらのおよび他の目的は、特徴および利点は以下の開示された態様の詳細な記載および添付の請求の範囲を読むことにより明らかになるだろう。

【0042】

< 発明の具体的な説明 >

本発明は脈管形成により媒介される疾患を治療するための組成物および方法を含む。本

50

発明の1つの態様は本明細書に開示するサリドマイドまたはサリドマイドの代謝物を望ましくない脈管形成の抑制に使用する。本発明は胎児に発生する肢異常を起こし、そして抗-脈管形成活性を有する化合物を含む。本発明はヒトまたは動物に望ましくない脈管形成を治療するための方法を含んでなり、その方法は望ましくない脈管形成を起こしているヒトまたは動物に、抗-脈管形成性の催奇性の有効量を含んで成る組成物を投与する段階を含んで成る。

【0043】

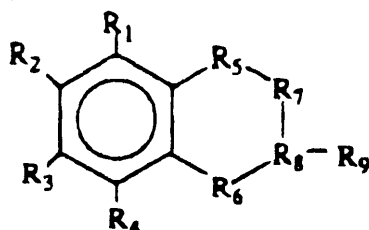
本発明に使用できるサリドマイド及びその類縁化合物は以下の一般式に含まれる化合物を含む。以下の3つの式(A)、(B)または(C)の1つを有する抗-脈管形成性を有する化合物の例：

10

【0044】

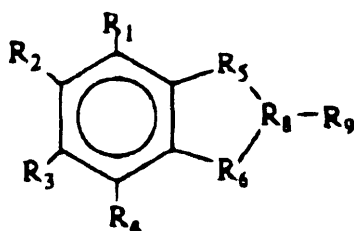
【化1】

A)

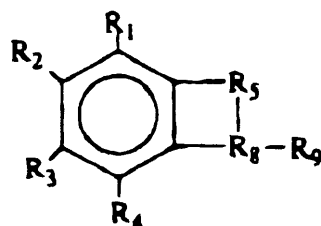


20

B)



C)



30

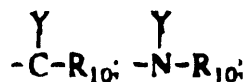
【0045】

上記式A)、B)およびC)においてR₁、R₂、R₃およびR₄は-H; -OH; =O; 直鎖および分枝アルカン、アルケン、アルキン; 環式アルカン、アルケンおよびアルキン; 環式ならびに非環式アルカン、アルケンおよびアルキンの組み合わせ; アルコール、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、エステル、または環式、非環式と組み合わせたエーテル部分、あるいは環式/非環式部分の組み合わせ; アザ; アミノ; -XO_nまたは-O-XO_n [式中、X=Nそしてn=2; X=Sそしてn=2または3; あるいはX=Pそしてn=1-3である]; そしてハロゲンから選択することができ; R₅、R₆、R₇およびR₈はそれぞれ独立して：

40

【0046】

【化2】



【0047】

または - O - (式中、Yは任意であり、そして上記 R₁ の定義と同じである) から選択され；そして R₁₀ は上記 R₁ の定義と同じであるか、または (Yがない場合には) R₁₀ は = O であり；そして R₉ は式 D)、E)、F)、G) または H)：

【0048】

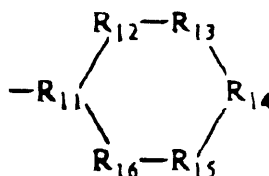
10

【化3】

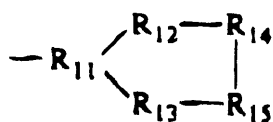
D)



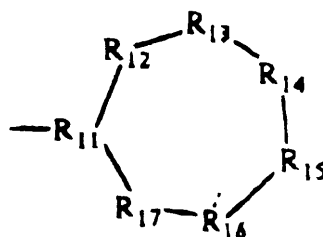
F)



E)



G)



20

【0049】

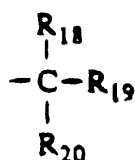
式中、各々の R₁₁ - R₁₇ は (独立して) 上記 R₅ の定義と同じであり、

【0050】

30

【化4】

H)



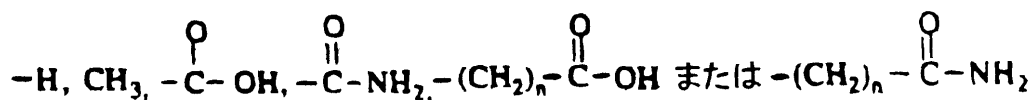
【0051】

式中、R₁₈、R₁₉ および R₂₀ は独立して

40

【0052】

【化5】



【0053】

から選択され、

そして n = 1 - 4 である

を有する部分である。

50

【 0 0 5 4 】

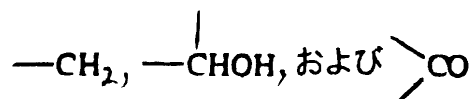
したがって本発明の別の目的は脈管形成を抑制するに十分な投与量の上記化合物を1つを含んで成る治療用組成物を投与することにより哺乳類の脈管形成を抑制することが特徴である。

【 0 0 5 5 】

好適な態様において、式B)の化合物は、 R_5 および R_6 が

【 0 0 5 6 】

【化6】



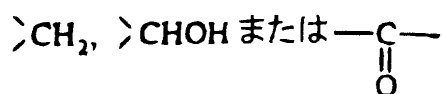
10

【 0 0 5 7 】

から成る群から選択され、そして R_9 は式F)またはH)を有し、そして R_{1-4} および R_{1-6} が

【 0 0 5 8 】

【化7】



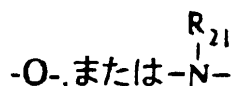
20

【 0 0 5 9 】

から成る群から選択され：そして R_{1-5} は

【 0 0 6 0 】

【化8】



【 0 0 6 1 】

であり、

式中、 R_{21} は - H、- CH₃ または - OH である。

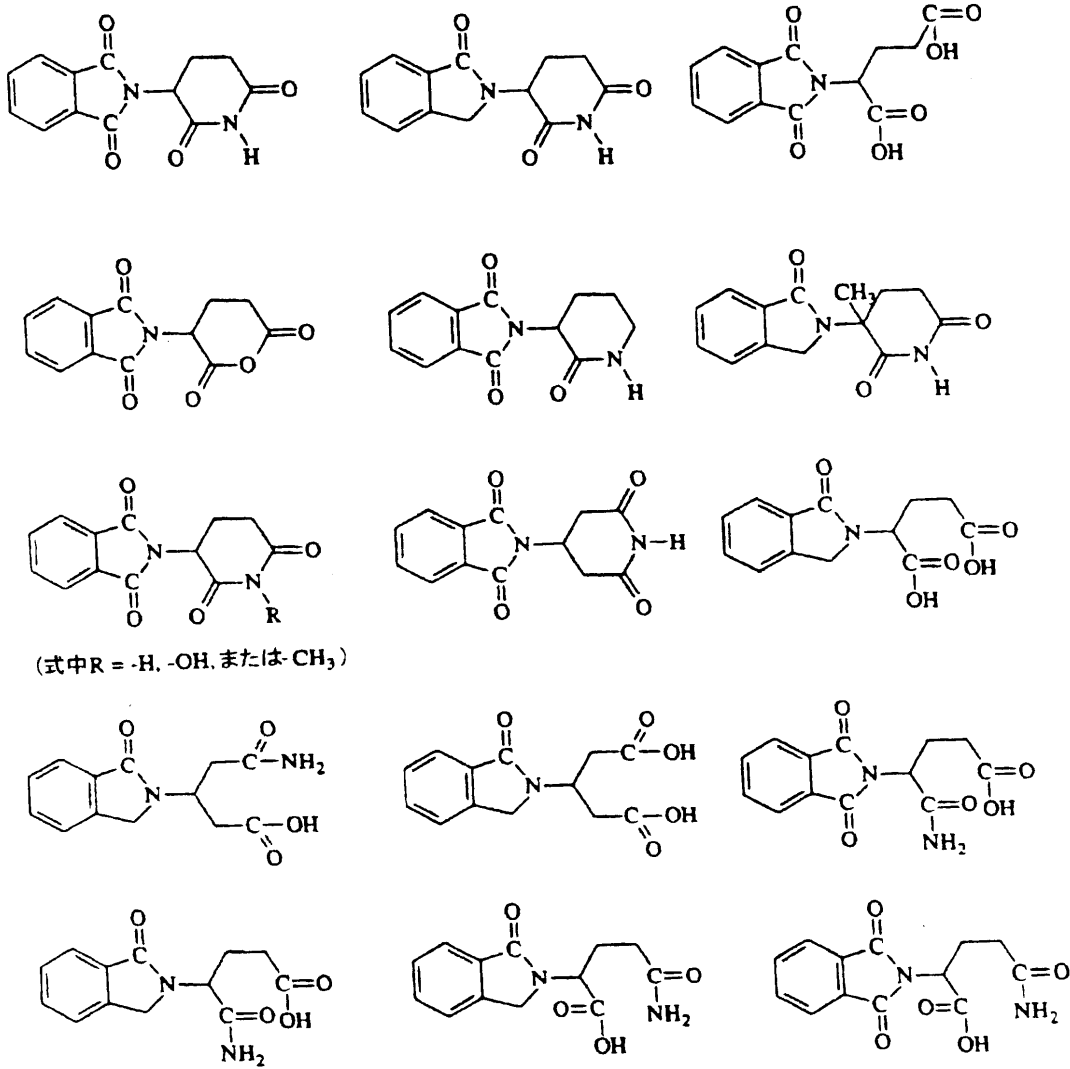
【 0 0 6 2 】

本発明の観点において特に好適な化合物は、サリドマイド、その前駆体、代謝物および類似体を含む。より詳細には類似体にはEM-12、N-フタロイル-DL-グルタミン酸(PGA)またはN-フタロイル-DL-グルタミン酸無水物を含む。限定されるものでないが、この属の化合物を以下に列挙する。

【 0 0 6 3 】

30

【化9】



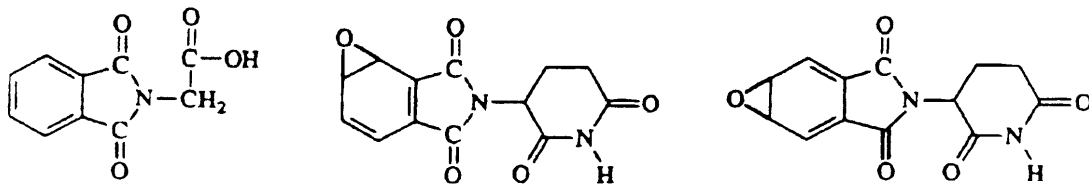
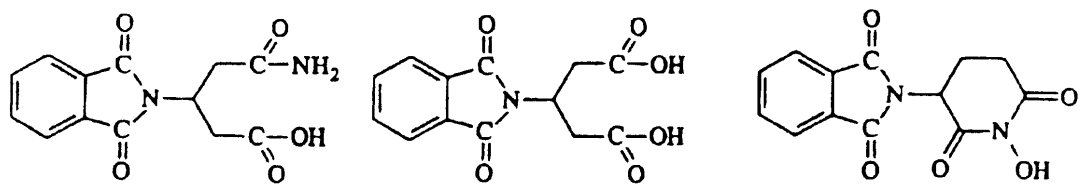
10

20

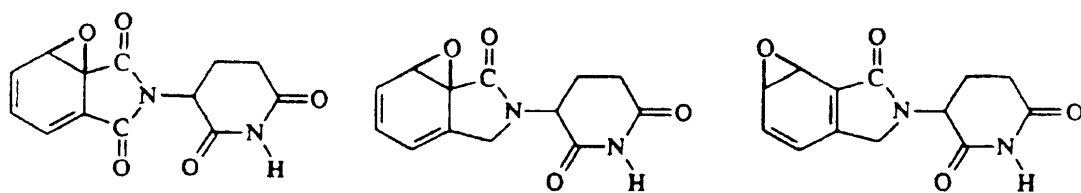
30

【0064】

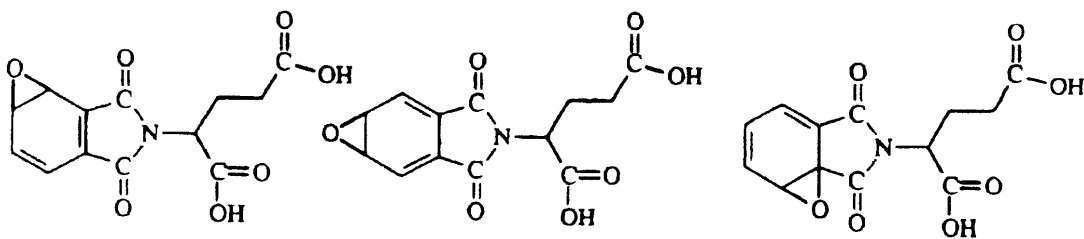
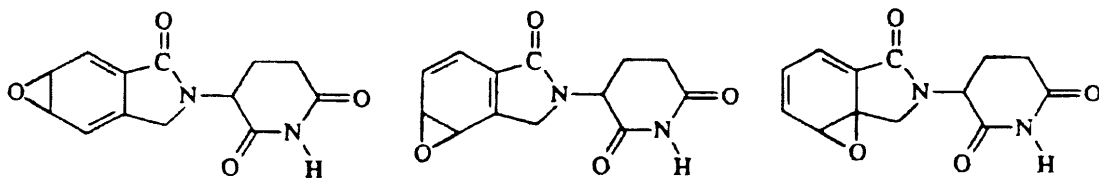
【化 10】



10



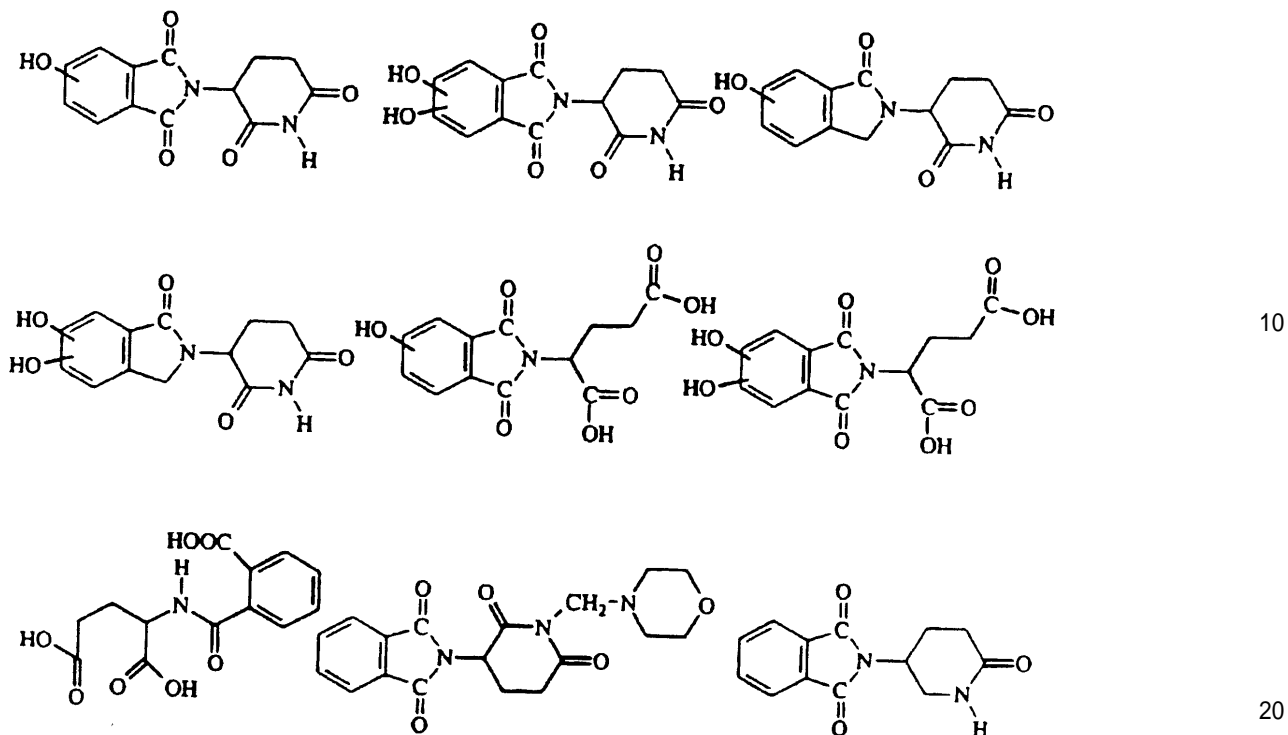
20



30

【 0 0 6 5 】

【化 1 1】

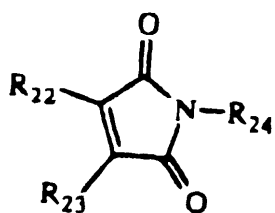


【 0 0 6 6】

以下の式の化合物は抗 - 脈管形成活性を有する：

【 0 0 6 7】

【化 1 2】



【 0 0 6 8】

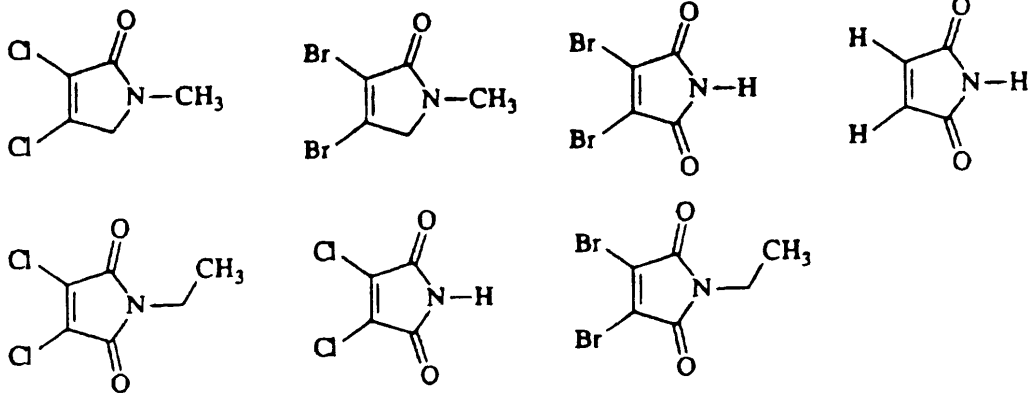
式中、 R_{22} および R_{23} は（独立して）、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2-CH_3$ であり；そして R_{24} は $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2-CH_3$ である。

【 0 0 6 9】

また本発明の別の目的は脈管形成を抑制するに十分な投与量の上記式の化合物を投与することにより哺乳類の脈管形成を抑制することが特徴である。限定されるものでないが、この属の員である具体的な化合物を以下に列挙する。 40

【 0 0 7 0】

【化13】



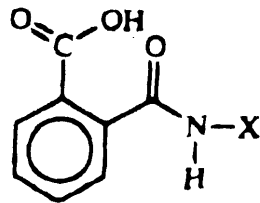
10

【0071】

以下の一般式を有する、サリドマイドの脈管形成抑制加水分解産物を本発明を実施するために使用することができる：

【0072】

【化14】



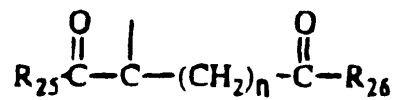
20

【0073】

式中、Xは上記R₆であり、またはXは

【0074】

【化15】



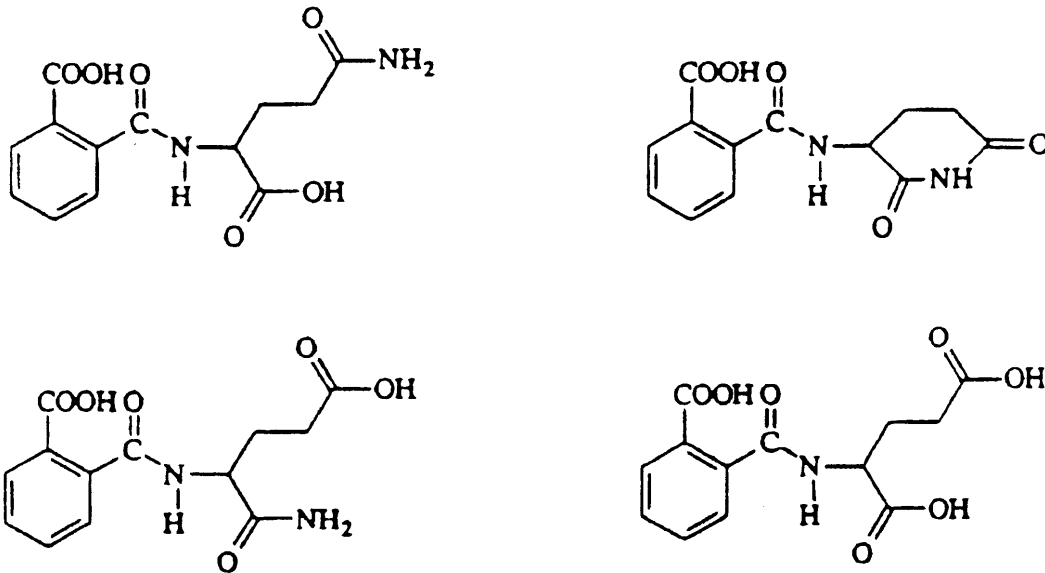
30

【0075】

そしてR₂₅およびR₂₆は独立して、-OH、-HまたはNH₂、そしてn=1から4である。限定されるものでないが、そのような化合物の例を以下に列挙する。

【0076】

【化16】



10

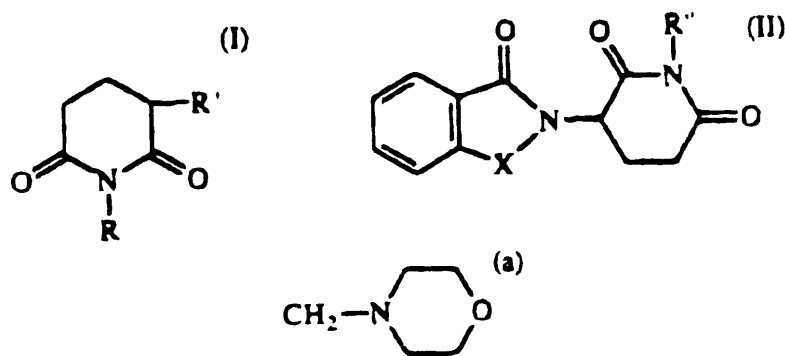
【0077】

以下の一般式を有するそのような抑制化合物は本発明を実施するために使用できる：

【0078】

20

【化17】



30

【0079】

式(I)の化合物において、式中Rは水素、1-6個の炭素原子のアルキル基、フェニル基およびベンジル基から成る群から選択され；そして式中R'はフタリイミド基およびスクシイミド基および式(II)から成る群から選択され、式中XはCH₂またはC=Oであり；R''はH、-CH₂CH₃、-C₆H₅、-CH₂C₆H₅、-CH₂CH=C₆H₅、または(a)およびこれらの化合物(式中、R''がHであり、そしてピペリジノ環またはピペリジノおよびイミド環の両方が加水分解されている)の加水分解産物である。

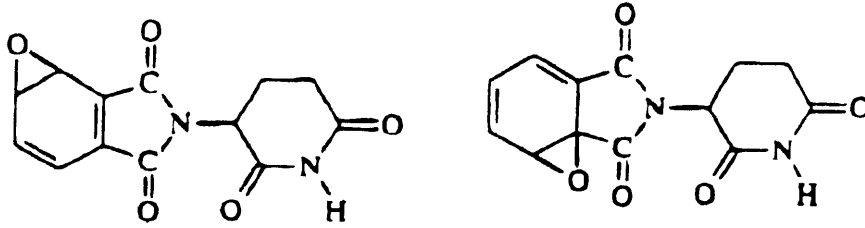
【0080】

40

本発明の一部であると考えられる別の組の化合物はサリドマイド、EM-12およびEM-138のエポキシドである。代表的エポキシド化合物を以下に示す：

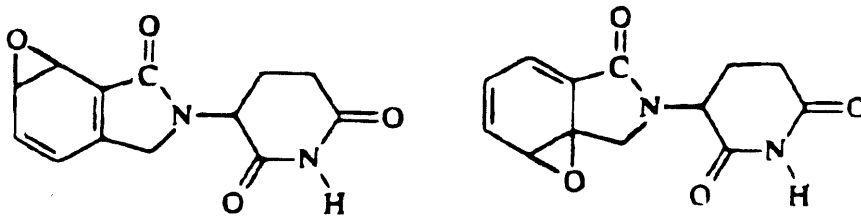
【0081】

【化18】



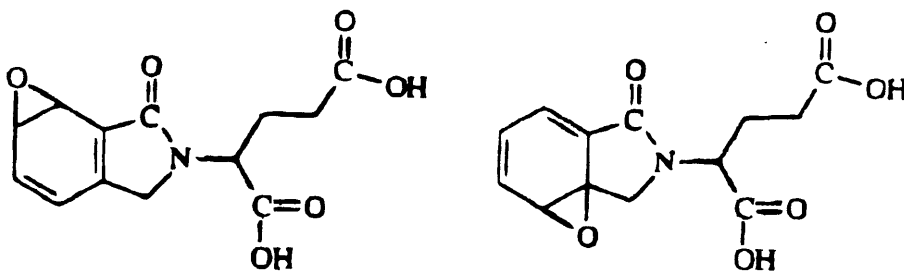
サリドマイドのエポキシド

10



EM12のエポキシド

20



EM138のエポキシド

30

【0082】

40

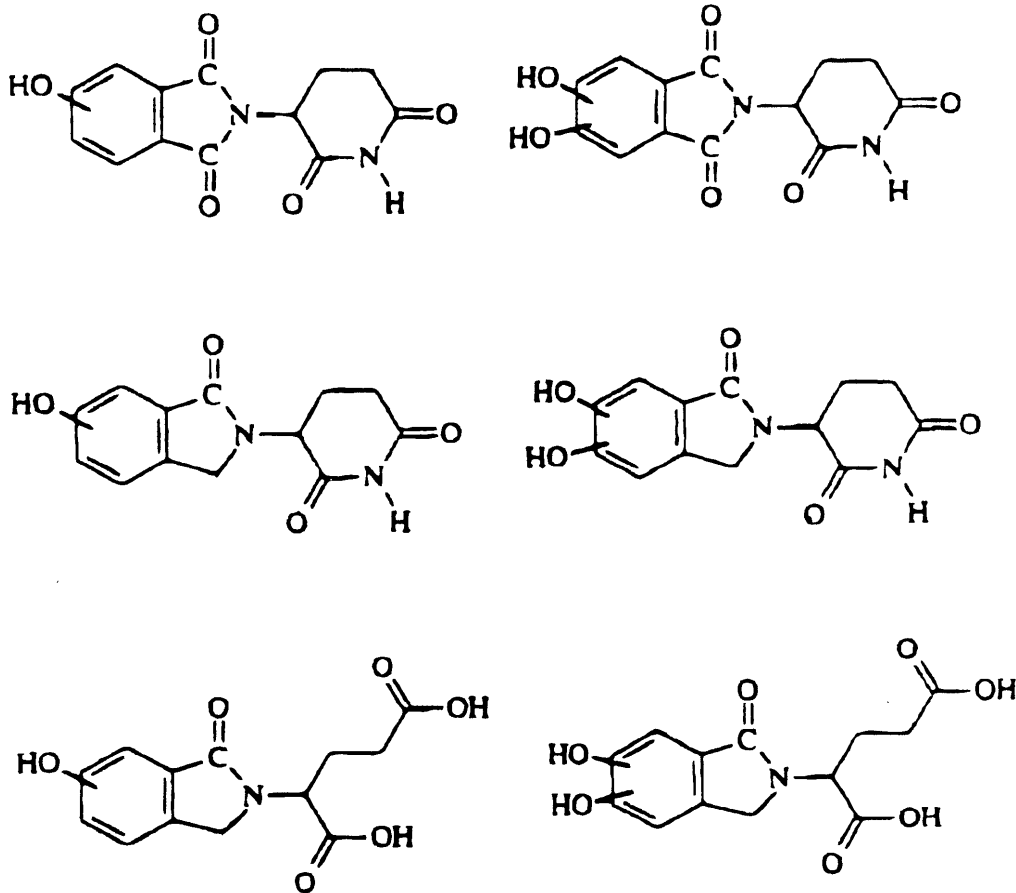
エポキシドはベンゼン環の6, 1位、1, 2位、2, 3位、3, 4位または4, 5位に付くことができる。これらの化合物のすべてが本発明の一部であると考えられる。

【0083】

サリドマイドのエポキシドは以下の化合物に加水分解することができる：

【0084】

【化19】



10

20

【0085】

ヒドロキシル基はベンゼン環の炭素1、2、3、4、5および6であることができる。また2つのヒドロキシル基が上記化合物の炭素1、2、3、5および6上に互いにビスに位置するジヒドロキシル化合物も本発明の一部として考えられる。エポキシド、エポキシドの加水分解物およびサリドマイドの加水分解産物はすべて本発明の一部と考えられる。

30

【0086】

エポキシドはエポキシドヒドロラーゼとして知られている酵素の一群により加水分解されると知られている。エポキシドヒドロラーゼ阻害剤である化合物の種類がある。そのような化合物の例としては、バルプロミド(2-プロピルペンタンアミド)およびバルプル酸(2-プロピルペンタン酸)がある。エポキシドは重要な脈管形成抑制剤であるので、本明細書に述べられた任意の脈管形成抑制化合物とエポキシドヒドロラーゼ阻害剤とを組み合わせ含んで成る組成物は本発明の一部として考えられる。エポキシドヒドロラーゼ阻害剤をヒトまたは動物と一緒に、または連続して投与することができる。エポキシド基は数種の脈管形成抑制剤に共通の重要な置換基である。エポキシドヒドロラーゼ阻害剤をエポキシドを含む任意の脈管形成抑制剤の活性を強化するために使用することは本発明の一部と考える。例えば、エポキシドヒドロラーゼ阻害剤は以下のエポキシド-含有-抗脈管形成化合物と一緒に投与できる：AGM1470、エポニマイシン(Eponimycin)、f/2015、fr/111142およびfr/18487と命名されたスコレコバシディウム アレナリウム(*Scolecobasidium arenarium*)。Oikawa, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* Vol. 81:1070(1971)およびOtsuka, *J. Microbial. Biotech.*, Vol. 1:163(1991)を参照にされたい。

40

【0087】

本発明の態様の一部として、エポキシドヒドロラーゼ阻害剤を含むまたは含まないエポキシド-含有脈管形成抑制剤を、高TNF-レベルまたは毒性レベルのTNF-により媒介される疾患の治療に使用することは本発明の一部として考えられる。TNF-は投

50

与依存性毒性を顕在化するとして認識されて来た。もし低レベルで長期間にわたり存在すると、悪液質を引き起こることがある。悪液質は癌、A I D S の日和見感染、炎症性疾患、寄生疾患、結核および高 I L 投与 - 治療のような慢性疾患の経過において体重の減少および消耗を生じる。エポキシド含有脈管形成抑制剤は、エポキシドヒドロラーゼを含むと含まないとにかかわらず、敗血症ショック、らい病および移植片 対 宿主疾患において有効である。

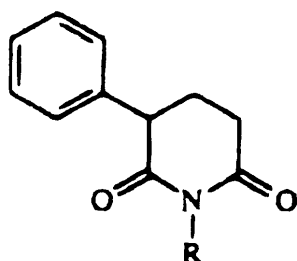
【 0 0 8 8 】

他の態様も本発明の範囲にある。例えば、他の肢異常 - 発生化合物を本発明に使用することができ、例えばそれは 4 - メチルフタル酸、ピリドキシン、パズプレッシン、アセタゾールアミド、または以下の式 (式中 R = H、- O H または - C H ₃) :

10

【 0 0 8 9 】

【 化 2 0 】



20

【 0 0 9 0 】

である。バルブル酸 (2 - プロピルペンタン酸)、レチノイドのような、シス - レチン酸、リファンピンのような他の催奇性化合物も本発明に使用できる。

【 0 0 9 1 】

要約すると、好適な化合物は催奇性のある、より詳細には肢異常を引き起こすサリドマイドならびにサリドマイドの類似体、加水分解化合物、代謝物および前駆体である。しかし、化合物が催奇性作用および本発明の一部である脈管形成抑制作用の両方を有する必要はないと理解すべきである。肢異常 - 発生化合物は Helm, Arzneimittle-forschung, 31(i/6):941-949(1981)の一般的な方法により同定され、それではウサギの子宮中に化合物を暴露した後にプス(pups)を検査する。化合物は一般的に例えばメリーランド州、ベルトビレのアンドリウス薬品から購入することができ、あるいは周知方法により合成することができる。本発明の化合物はエナンチオマーとして存在でき、そしてエナンチオマーのラセミ混合物または単離エナンチオマーはすべて本発明の範囲にあると理解すべきである。

30

【 0 0 9 2 】

本発明の一部と考えられる多くの化合物を上記化合物の光学的に活性なエナンチオマー中で濃縮することができる。特に、Blaschkeは S エナンチオマーがこれら化合物の肢異常 - 発生に不釣り合いな効果をおよぼすことができる原因であることを報告した。一般的に Blaschke, Arzneimittelforschung 29:1640-1642(1979)を参照にされたい。上記記載の文献は光学的に活性な目的化合物の調製物を得るための一般的な方法を記載している。例えば、Shealyら、Chem.Indus.1030(1965);および Casiniら、FarmacoEd.Sci.19:563(1964)を参照にされたい。

40

【 0 0 9 3 】

上記記載の化合物は当該技術分野で周知の製剤法を使用して医薬的に許容できる組成物として提供することができる。このような組成物は標準的経路により投与できる。一般的に、混合物は局所、経皮、経口、直腸または非経口 (例えば静脈、皮下または筋肉中) 経路に投与できる。さらに混合物を生分解性ポリマーに包含して、化合物を持続して放出させることができ、ポリマーは薬剤の運搬が望まれる部位の近くに移植され、例えばそれは腫瘍の部位などである。生分解性ポリマーおよびその使用は、例えば Bremら、J.Neurosci.74:441-446(1991)に詳細に記載されている。

【 0 0 9 4 】

50

化合物の投与量は治療すべき症状、特定の化合物ならびに体重、ヒトおよび動物の状態、ならびに化合物の投与経路のような他の臨床的因子に依存するであろう。本発明はヒトおよび家畜の両方への投与に使用すると理解すべきである。ヒトへの経口投与のためには約0.1から300mg/kg/日の間、好ましくは約0.5から50mg/kg/日の間、さらに一層好ましくは約1から10mg/kg/日の間の投与量で一般的に十分である。

【0095】

組成物には経口、直腸、目、(硝子体内またはイントラカメラル：intracamerallを含む)鼻、局所(頬および舌下を含む)、腔または非経口(皮下、筋肉中、静脈、皮内、気管内および硬膜)投与に適するものである。組成物は都合の良い単位用量状態で与えられ、そして従来の医薬技術を使用して調製できる。そのような技術には有効成分および医薬用キャリアー(1つまたは複数)または賦形剤(1つまたは複数)を混合する工程を含む。一般的に、組成物は均一に、そして直ぐに液体キャリアーの有効成分中に混合されるか、または最終的に固体キャリアーに分割されるか、あるいはその両方で調製され、そして次に必要に応じて生成物を成型する。

10

【0096】

経口投与に適する本発明の組成物はそれぞれが予め定めた量の有効成分を含有するカプセル、カシェ剤または錠剤の別個の単位として；粉末または粒末；水溶液または非-水溶液中の溶液または懸濁液として；または水中油液体乳剤または水中油乳剤として、およびボラス等として与えられる。

【0097】

錠剤は圧縮または成型により場合によっては1つ以上の補助成分と一緒に作成できる。圧縮された錠剤は適当な機械で粉末または粒末のような自由な流状状態の活性成分を場合によっては結合剤、滑剤、不活性希釈剤、保存剤、表面活性剤または分散剤と一緒に圧縮することにより調製することができる。成型された錠剤は適当な機械で不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成型して作成できる。錠剤は場合によっては被覆または刻みをつける(scored)ことができ、そしてその中の有効成分をゆっくりと、または制御して放出させることができる。

20

【0098】

口腔中の局所投与に適する組成物には、通常シュクロースおよびアカシアまたはトラガカントのような芳香の主成分中に組成物を含んで成るトローチ剤；ゼラチンおよびグリセリン、またはシュクロースおよびアカシアのような不活性主成分中に有効成分を含んで成る香錠；および適当な液体キャリアー中で投与される有効成分を含んで成る口中洗浄剤がある。

30

【0099】

皮膚への局所投与に適する組成物は、医薬的に許容できるキャリアー中に投与されるべき成分を含んで成る軟膏、クリーム、ゲルおよびペーストとして与えることができる。好適な局所デリバリーシステムは投与されるべき成分を含む経皮パッチである。

【0100】

直腸投与用の組成物は例えばカカオバターまたはサリチル酸エステルを含んで成る適当な基剤を含む座薬として与えることができる。

40

【0101】

キャリアーが固体である鼻への投与に適する組成物は、例えば20-500ミクロンの粒子サイズを有する粗い粉末を含み、これは鼻から吸うような様式で、すなわち鼻の近くに持って来た粉末を含む容器から鼻の通路を通して迅速な吸入により投与される。キャリアーが液体である投与に適する組成物は、例えば鼻スプレーまたは点鼻薬として、有効成分の水性または油性溶液である。

【0102】

腔への投与に適する組成物は、有効成分に加えて当該技術分野で適当であるキャリアーを含むペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡末またはスプレー組成物である。

50

【0103】

非経口投与に適する組成物には酸化防止剤、緩衝液、抗菌剤および受容者の血液で組成物を等張性にする溶質を含んでもよい水性または非-水性の滅菌輸液；ならびに懸濁液および増粘剤を含んでもよい水性および非-水性の滅菌懸濁液を含む。組成物を単回-投与または多回-投与の容器、例えば密閉アンプルおよびバイアル中に入れることができ、そして例えば使用直前に注入用水のような滅菌水性キャリアーを加えることが必要である凍結-乾燥（凍結乾燥）状態で保存できる。即座に注入する溶液および懸濁液はすでに記載した種類の滅菌粉末、粒末および錠剤から調製することができる。

【0104】

好適な単位投薬組成物は、本明細書中にて上記に記載したような投与成分の、またはその適当な分画の1日の投与量または単位、1日の副-投与量を含むものである。 10

【0105】

特に上述したような成分に加えて、本発明の組成物は組成物の種類に応じて当該技術分野で慣用されている他の薬剤を含むことができ、例えば経口投与に適する芳香剤がある。

【0106】

角膜新血管形成に合併する疾患は本発明により治療することができ、限定するわけではないが、糖尿病網膜症、未熟網膜症、角膜移植拒絶、新血管緑内障および水晶体後繊維増殖症、流行性角結膜炎、ビタミンA欠乏症、コンタクトレンズ過剰装着、アトピー性角膜炎、上縁角膜炎、翼状片乾性角結膜炎、シジヨグレンズ（sjogrens）、赤鼻、フィレクテヌロシス（phlyectenulosis）、梅毒、ミクロバクテリア（Microbacteria）感染、脂質変性、化学火傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染、眼部帯状ヘルペス感染、原虫感染、カボジ肉腫、モーレン潰瘍、テリエン辺縁変性、周縁角質溶解、外傷、リウマチ関節炎、狼瘡、多発性動脈炎、外傷、ワグナーズサルコイドーシス、強膜炎、ステューブンのヨハンソン病（Steven's Johanson disease）、放射状角膜切開および角膜移植拒絶がある。 20

【0107】

本発明により治療することができる網膜/脈絡膜血管新生に合併する疾患は限定するわけではないが、糖尿病網膜症、黄斑変性、鎌状赤血球貧血、サルコイド、梅毒、弾性繊維仮黄色腫、パゲット病（Pagets disease）、血管閉塞症、動脈閉塞症、頸動脈閉塞症、慢性ブドウ膜炎/ヴィトリティス（vitritis）、微生物感染、リム病（Lyme's disease）、全身性狼瘡エリテマトーデス、未熟網膜症、エーレス病、バケット病、網膜炎または脈絡膜炎を起こす感染、推定眼ヒストプラスマ症、ベスツ病、近視、オプティックピット（optic pits）、スターガーツ病（Stargarts disease）、パースプラニティス（pars planitis）、慢性網膜剥離、ハイパービスコシティー（hyperviscosity）症候群、トキシプラスマ症、外傷およびレーザ後合併症がある。他の疾患には限定するわけではないが、ルベオーシス（アングル：angleの血管新生）に合併する疾患、および繊維血管または繊維組織の異状増殖により引き起こされる疾患があり、糖尿病に合併している、またはしていないにかかわらず、すべての増殖性硝子体網膜症を含む。 30

【0108】

本発明により治療できる別の疾患はリウマチ関節炎である。関節の滑膜内層の血管は脈管形成を受ける。新しい血管のネットワークの形成に加え、内皮細胞がパンヌス成長および軟骨破壊を導く因子および反応性酸素種を放出する。脈管形成に関与する因子はリウマチ関節炎の慢性的な炎症状態に積極的に貢献し、維持されるのに役立つ。 40

【0109】

本発明により治療できる別の疾患は血管腫、オスラーウェーバー-レンドゥウ疾患（Osler-Weber-Rendu disease）、遺伝性の出血性毛細管拡張症、充実性またはブロードボーン（Blood borne）腫瘍および後天性免疫不全症候群である。

【0110】

本発明は以下の実施例でさらに説明されるが、これらは本発明の範囲に制限を与えないことを意味していない。反対に本明細書を読んだ後その種々の他の態様、修飾および均等物 50

のへの手段を考えることができるが、これは本発明の精神および/または請求の範囲から逸脱することなく当業者に示唆を与えるものと理解されるべきである。

【実施例1】

【0111】

Crum et al., Science 230:1375以下(1985)により記載のニワトリ胚漿尿膜アッセイを用い、さらなる代謝変換を必要としない化合物を同定する。米国特許第5,001,116号明細書の第7欄にCAMアッセイを記載しているのでこの明細書を参照されたい。その記載事項は引用することにより本明細書の内容となる。簡単に言うと、受精したニワトリ胚を第3又は4日にその殻から取り出し、化合物を含むメチルセルロース円板を漿尿膜上に埋植する。48時間後に胚を調べ、メチルセルロース円板の回りに明瞭な無血管領域が現れていたら、その領域の直径を測定する。

10

【実施例2】

【0112】

ウサギ角膜脈管形成アッセイ

12 µgの組み換えbFGF (Takeda Pharmaceuticals - Japan)を含む110 µlの生理食塩水を40 mgのスクラルファート (Bukh Meditec - Denmark)と混合することによりウサギ角膜内への埋植のためのペレットを形成した;この懸濁液をエタノール中の12%のヒドロロン (Interferon Science) 80 µlに加えた。この混合物の10 µlのアリコートをしてテフロンの栓 (peg) 上にピペットで置き、乾燥させて約17個のペレットを製造した。ペレットを、麻酔された雌のニュージーランド白ウサギの各々の目の角膜のマイクロポケット (micropockets) 中に縁から2 mmにおいて埋植し、続いて角膜の表面上にエリスロマイシン軟膏を局所的に適用した。埋植後2日から毎日、胃洗浄により0.5%のカルボキシメチルセルロースに懸濁した薬剤又は0.5%のカルボキシメチルセルロースのみを動物に供給した。サリドマイドはAndrulus Pharmaceutical (Maryland) から購入し、EM-12及びスピジミド (Supidimide) はGrunenthal GmbH (Germany) の好意により与えられた。動物を1日置きに、同一の角膜専門家により覆面法 (masked manner) でスリットランプにより調べた。角膜の新生血管形成の面積を、十字線を用い、縁からの血管の長さ (L) 及び含まれる縁の時計時 (clock hours) の数 (C) を測定することにより決定した。式: $C / 12 * 3.1416 [r^2 - (r - L)^2]$ を用いて環状帯切片の面積を決定した、ここで $r = 6 \text{ mm}$ 、測定されたウサギ角膜の半径である。血管形成角膜の量の決定に種々の数学的モデルが用いられたが、この式がペレットに向かって成長する新生血管形成の帯の面積の最も正確な近似を与えることが見いだされた。

20

30

【0113】

ウサギ角膜アッセイは、それ自体不活性であるが代謝されて活性化合物を与える化合物を一般的に認識するので好ましいことに注意するのが重要である。下記の実施例IIIにおいて示す通り、サリドマイド関連化合物は催奇形成性物質であることが既知であり、本発明で用いるための候補である。

【実施例3】

【0114】

第8日の半抑制 (median control) のパーセントとして表されるサリドマイド及び関連類似体によるbFGF誘導角膜新生血管形成の障害

bFGF及びスクラルファートを含むペレットを実施例IIに従い、ウサギの両角膜のマイクロポケット内に埋植した。縁から透明な角膜内への血管の内方成長は第2日に初めて気付かれ、この日に処置 (200 mg/kg経口的) を開始した。角膜新生血管形成の面積を第4日から第12日まで測定した。グループ間の比較のために第8日の測定値を用いた。この時点において、血管の退行は見られず、近似最大新生血管形成が見られた。実験間の変動を説明し、非パラメータ法を用いることによるデータの異常な分布 (すなわち局外者 (outliers)) を防ぐために、整列データ (ranked data) を

40

50

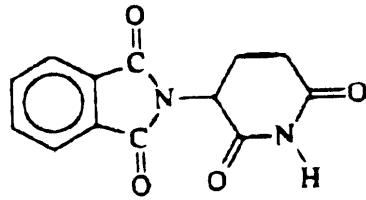
用いた A N O V A を用いて統計学的分析を行った。

【 0 1 1 5 】

調べた化合物は以下の通りであった：

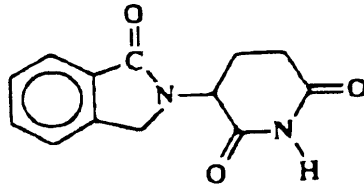
【 0 1 1 6 】

【化 2 1】



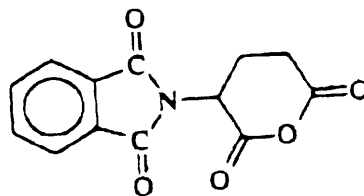
サリドマイド

10



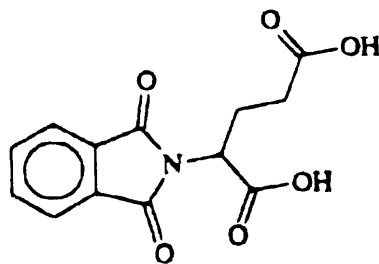
EM-12

20



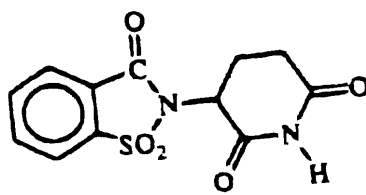
フタロイルグルタミン酸無水物(PGA)

30



フタロイルグルタミン酸(PG酸)

40



スピジミド

【0117】

1回用量(200mg/kg)のサリドマイドを用いた処置は血管形成角膜の面積の阻害を生じ、それは3回の実験において30~51%の範囲であり、半阻害は36%であっ

50

た(図6)($n = 30$ 目、 $p = 0.0001$ 、整列データを用いた2方向(2way)ANOVA)。サリドマイドによる脈管形成の阻害はわずか2回用量の後に見られた(図7)。ウサギは明白な鎮静を示さず、毒性又は体重損失の兆候はなかった。サリドマイドの他の性質を共有している催奇形成性類似体EM-12も阻害性であり、半阻害は42%であった($n = 10$ 目、 $p = 0.002$ 、整列データを用いた1方向ANOVA)。サリドマイドの鎮静性を保持しているサリドマイドの非催奇形成性類似体であるスピジミドは活性を示さなかった(面積、標準の107%、 $n = 10$ 目、標準と統計的差がない)。他の類似体、PGA及びPG酸はサリドマイドより弱い阻害効果を示した(データは示されていない)。サリドマイド-処置動物における血管内方成長の密度も顕著に減少した。

【実施例4】

10

【0118】

ウサギ角膜アッセイにおけるEM-12

実施例IIに記載のウサギ角膜アッセイにおいて、EM-12を100mg/kg/日で調べ、21%阻害を示し、200mg/kg/日においてはアッセイは43%阻害を示した。

【実施例5】

【0119】

CAMにおけるフタロイルグルタミン酸

フタロイルグルタミン酸を上記のCAMアッセイにおいて調べ、控え目な癒痕を有する無血管領域を示した。

20

【実施例6】

【0120】

ウサギ角膜アッセイにおけるフタロイルグルタミン酸

上記のフタロイルグルタミン酸を200mg/kgにおいて調べ、脈管形成の29%阻害を示した。

【実施例7】

【0121】

CAMアッセイにおけるフタロイルグルタミン酸無水物

フタロイルグルタミン酸無水物を上記のCAMアッセイにおいて調べ、無血管領域を示した。

30

【0122】

もちろん前文は本発明の好ましい実施態様のみに関しており、そこにおいて添付の請求の範囲に示される本発明の精神及び範囲から逸脱することなく多数の修正又は変更を行うことができることが理解されなければならない。

【図面の簡単な説明】

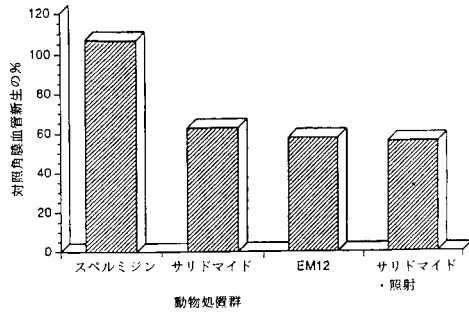
【0123】

【図1】ウサギ角膜モデルの脈管形成を対象とした脈管形成に対するサリドマイドおよびEM12の効果を表すグラフである。

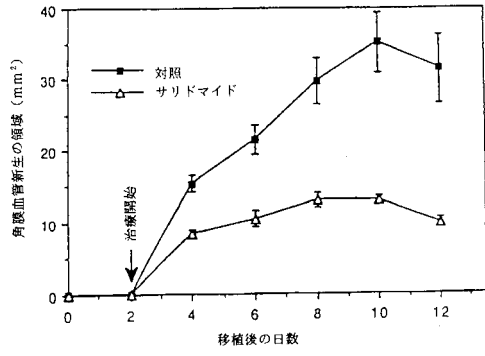
【図2】ウサギ角膜モデルの脈管形成を対象とした角膜血管形成の領域に対するサリドマイドの効果を表すグラフである。

40

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/12	A 6 1 K 9/12	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/14	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/20	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 31/198	A 6 1 K 31/198	
A 6 1 K 31/4035	A 6 1 K 31/4035	
A 6 1 K 31/407	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 7/04	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 7/06	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/08	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/08	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/06	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 27/10	A 6 1 P 27/10	
A 6 1 P 27/14	A 6 1 P 27/14	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/10	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 31/22	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 33/02	A 6 1 P 33/02	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/04	A 6 1 P 37/04	
C 0 7 D 209/46	C 0 7 D 209/46	
C 0 7 D 209/48	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 403/04	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 405/04	C 0 7 D 491/044	
C 0 7 D 491/044	C 0 7 D 491/107	
C 0 7 D 491/107	C 0 7 D 209/48	Z

(72)発明者 ロバート・ダマト

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 7 6 0 1 ランカスター・フォレストロード 9 1 1

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA04 AA08 BB04 CC14 EE01 FF01 GG03 HH01 HH04
 4C063 AA01 BB02 CC11 CC78 DD07 EE01
 4C076 AA01 AA06 AA11 AA16 AA29 AA36 BB01 BB02 BB13 BB16
 BB25 BB27 BB29 BB30 BB31 CC04 CC07 CC09 CC10 CC11
 CC14 CC16 CC18 CC19 CC20 CC27 CC32 CC34 CC35
 4C086 AA01 AA02 BC10 BC11 BC21 BC22 BC73 CB22 GA02 GA07
 GA12 MA01 MA04 MA13 MA17 MA21 MA28 MA31 MA35 MA36
 MA41 MA43 MA52 MA56 MA57 MA59 MA60 MA63 MA65 MA66
 NA14 ZA33 ZA36 ZA39 ZA40 ZA53 ZA55 ZA66 ZA68 ZA89
 ZA96 ZB07 ZB09 ZB15 ZB26 ZB32 ZB33 ZB35 ZB38

4C204	BB01	BB09	CB04	DB30	EB02	EB03	FB23	FB24	GB01	GB26
4C206	AA01	AA02	GA14	GA37	MA01	MA04	MA14	MA17	MA33	MA37
	MA41	MA48	MA51	MA55	MA56	MA61	MA63	MA72	MA76	MA77
	MA79	MA80	MA83	MA85	MA86	NA14	ZA33	ZA36	ZA39	ZA40
	ZA53	ZA55	ZA66	ZA68	ZA89	ZA96	ZB07	ZB08	ZB15	ZB26
	ZB32	ZB33	ZB35	ZB38						