

(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2013-525420
(P2013-525420A)

(43) 公表日 平成25年6月20日 (2013.6.20)

| | | |
|-------------------------------------|------------------|-------------|
| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
| A 6 1 K 39/395 (2006.01) | A 6 1 K 39/395 N | 4 C 0 8 5 |
| A 6 1 P 1/16 (2006.01) | A 6 1 K 39/395 S | |
| A 6 1 P 31/14 (2006.01) | A 6 1 K 39/395 U | |
| A 6 1 P 31/20 (2006.01) | A 6 1 P 1/16 | |
| | A 6 1 P 31/14 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁) 最終頁に続く | | |

(21) 出願番号 特願2013-506803 (P2013-506803)
 (86) (22) 出願日 平成23年4月29日 (2011.4.29)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年12月25日 (2012.12.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2011/051900
 (87) 国際公開番号 W02011/135544
 (87) 国際公開日 平成23年11月3日 (2011.11.3)
 (31) 優先権主張番号 61/329,554
 (32) 優先日 平成22年4月29日 (2010.4.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

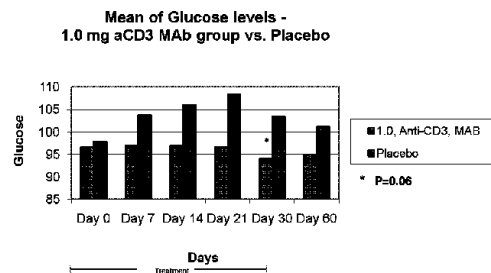
(71) 出願人 512277943
 ナスバックス リミテッド
 イスラエル国 ネスージオナ, サイエンス
 パーク キリヤット ワイツマン, アイ
 シュタイン ストリート 18
 (71) 出願人 512277596
 ハダシット メディカル リサーチ サー
 ビス アンド ディベロップメント カン
 パニー リミテッド
 イスラエル国 エルサレム 91120
 ピーオービー 12000 ハダサー
 アイン ケレム
 (74) 代理人 100077012
 弁理士 岩谷 龍

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗CD3免疫分子療法により肝炎を治療する方法および組成物

(57) 【要約】

抗CD3免疫分子を含む、対象の肝炎を治療する方法
 または組成物。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象に抗CD3免疫分子を経口投与または経粘膜投与することを含む、対象における肝炎の治療ならびに/または肝炎の進行阻止および/もしくは発症遅延のための方法。

【請求項 2】

肝炎の治療ならびに/または肝炎の進行阻止および/もしくは発症遅延を目的として対象に経口投与または経粘膜投与するための抗CD3免疫分子の使用。

【請求項 3】

肝炎の治療ならびに/または肝炎の進行阻止および/もしくは発症遅延に適した用量の経口投与または経粘膜投与に適した抗CD3免疫分子を含む医薬組成物。

10

【請求項 4】

前記肝炎が肝臓の炎症を含む、先行する請求項のいずれか1項に記載の方法、使用または組成物。

【請求項 5】

前記肝炎の原因が、感染病原体；毒素；肥満または糖尿病に関連した任意の肝疾患、および肥満または糖尿病により悪化した任意の肝疾患；炎症性腸疾患に関連した肝疾患；ならびに血管障害に関連した肝疾患からなる群より選択される、請求項4に記載の方法、使用または組成物。

【請求項 6】

前記肝炎の原因が、ウイルス性の感染病原体および非ウイルス性の感染病原体からなる群より選択される、請求項5に記載の方法、使用または組成物。

20

【請求項 7】

前記肝炎の原因が、A型、B型、C型、D型およびE型肝炎ウイルス、ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタイン-バールウイルス、黄熱病ウイルス、HIV（ヒト免疫不全ウイルス）ならびにアデノウイルスからなる群より選択される、請求項6に記載の方法、使用または組成物。

【請求項 8】

前記肝炎の原因がC型肝炎ウイルスである、請求項7に記載の方法、使用または組成物。

【請求項 9】

前記肝炎の原因が、トキソプラズマ、レプトスピラ、Q熱およびロッキー山紅斑熱からなる群より選択される、請求項6に記載の方法、使用または組成物。

30

【請求項 10】

前記肝炎の原因がアルコールもしくは薬剤からなる群より選択されるか、または前記肝炎が任意の薬物性肝障害(DILI)に関連する、請求項6に記載の方法、使用または組成物。

【請求項 11】

前記肝炎の原因が、肥満および糖尿病の一方または両方に関連する、請求項6に記載の方法、使用または組成物。

【請求項 12】

前記肝炎の原因が、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、主因または単因としての高脂血症、およびNASHと併発している高脂血症から選択される1以上である、請求項11に記載の方法、使用または組成物。

40

【請求項 13】

前記肝炎の原因がNASHである、請求項12に記載の方法、使用または組成物。

【請求項 14】

前記抗CD3免疫分子を用いた治療により、糖負荷試験(GTT)、恒常性モデル評価(HOMA指数)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)量、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)量、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT)量、総コレステロール量、低密度リポタンパク質(LDL)量またはLDLとHDL(高

50

密度リポタンパク質)との比率、トリグリセリド量および肝生検により診断される脂肪性肝炎からなる群より選択される評価系によって測定されるNASH関連パラメーターが改善する、請求項13に記載の方法、使用または組成物。

【請求項15】

経口投与または経粘膜投与が、肺、頬側、鼻、鼻腔、舌下、直腸または膣を経由する投与から選択される1以上を含む、先行する請求項のいずれか1項に記載の方法、使用または組成物。

【請求項16】

前記抗CD3免疫分子が抗CD3抗体を含む、先行する請求項のいずれか1項に記載の方法、使用または組成物。

10

【請求項17】

前記抗CD3抗体が、抗体全体またはその活性断片からなる群より選択される分子を含む、請求項16に記載の方法、使用または組成物。

【請求項18】

前記抗CD3抗体が、マウスモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体、ヒトモノクローナル抗体およびキメラ型モノクローナル抗体からなる群より選択される、請求項17に記載の方法、使用または組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、肝炎を治療する方法および組成物に関し、特に、抗体などの抗CD3免疫分子の経口投与または経粘膜投与により肝炎を治療する方法および組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

抗体を用いて抗原特異的T細胞レセプター(TCR)を介したシグナル伝達を誘導する免疫療法の手法は、自己免疫疾患および炎症性疾患を改善させることが実証されているが、これはおそらく自己抗原に対する免疫応答を調節することによるものであると考えられる。上記のレセプターの一例がCD3(分化抗原群3)である。特に、非経口投与による抗CD3モノクローナル抗体(mAb)療法は、NODマウスにおける糖尿病発症の予防および阻止(Chatenoudら, J. Immunol. 158: 2947-2954 (1997); Belgithら, Nat. Med. 9: 1202-1208 (2003))ならびに1型糖尿病を患う対象の治療(Heroldら, N. Engl. J. Med. 346(22): 1692-1698 (2002))に効果的であること、さらに細胞性免疫に関与する1型ヘルパ-T細胞(Th1)を選択的に抑制する作用によりリスラットの実験的アレルギー性脳脊髄炎(EAE)を改善させること(Tranら, Intl. Immunol. 13(9): 1109-1120 (2001))が示されている。FDAは、移植後の移植片拒絶反応を治療するための静脈内注射剤として、マウス抗CD3モノクローナル抗体であるオルソクローンOKT3(ムクモナブ-CD3; オルソ・バイオテック・プロダクツ社、ニュージャージー州ブリッジウォーター)を承認した(Chatenoud, Nat. Rev. Immunol. 3: 123-132 (2003))。

30

40

【0003】

Howard Weinerらに付与された米国特許第7,883,703号(この特許は、本明細書に完全に記載されているのと同様に、参照により本明細書に組み込まれる)に記載されているように、経口投与または経粘膜投与した抗CD3抗体は、自己免疫疾患の治療にも有用である。1つの仮説に限定されるものではないが、経口投与または経粘膜投与によるこの治療の成功は、粘膜免疫系における制御性T細胞(Treg)の活性化によるものであり、これが望ましくない免疫系作用の改善またはダウンレギュレーションにつながり、その結果、自己免疫疾患および炎症性疾患の病態が改善または少なくとも緩和されると考えられる。抗CD3モノクローナル抗体の投与経路として、全身投与より経

50

口投与または経粘膜投与が優れている点としては、全身投与に関連する重篤な有害事象および全身性の免疫抑制を回避できる点が挙げられる。また、これらの投与経路では制御性T細胞の増加およびエフェクター細胞の抑制も起こり、これによって炎症性疾患が緩和される。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

先行技術は、経口投与または経粘膜投与による抗CD3免疫分子療法により肝炎を治療する方法または組成物について教示も示唆もしていない。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、少なくともいくつかの実施形態において、経口投与または経粘膜投与による抗CD3免疫分子療法により肝炎を治療する方法および組成物を提供することによって、先行技術の限界を克服するものである。本明細書において、肝炎の「治療」には、肝炎の進行阻止および/または発症遅延も包含される。

【0006】

「経口投与または経粘膜投与による免疫分子療法」は、活性を有する抗CD3免疫分子を経口投与または経粘膜投与（あるいはそれらの併用）することを意味する。このような抗CD3免疫分子は、好ましくは、抗CD3抗体を含んでもよく、例えば、抗体全体またはその活性断片（例えば、F(ab')₂、scFvなど）を含んでもよいが、これらに限定されない。本明細書において、限定することを意図せず単に説明を目的として、抗CD3抗体について記載する場合があるが、そのような記載は、経口投与または経粘膜投与に適したあらゆる抗CD3免疫分子を意味する場合があることを理解されたい。

【0007】

「肝炎」は、肝臓のあらゆる炎症を意味する。肝炎の原因としては、感染病原体（A型、B型、C型、D型、E型などの肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス（HSV）などのヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタイン-バールウイルス、およびその他のウイルス（黄熱病ウイルス、HIV（ヒト免疫不全ウイルス）、アデノウイルスなど）；ならびにトキソプラズマ、レプトスピラ、Q熱、ロッキー山紅斑熱などの非ウイルス性の感染病原体；または肝炎を引き起こすあらゆる感染病原体を含むが、これらに限定されない）；毒素（あらゆる有害物質、または過剰摂取により肝毒性を示すあらゆる物質、例えばアルコールもしくは薬剤（例えば、あらゆる薬物性肝障害（DILI）の起因薬剤が挙げられ、肝障害を誘発するアセトアミノフェンなどの薬剤が含まれる））；肥満および糖尿病の一方または両方が原因で発症または悪化する非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）；炎症性腸疾患に関連した肝疾患；主因または単因としての高脂血症、およびNAFLDと併発している高脂血症；ならびに血管障害の結果としての肝炎；あるいは他の原因による肝炎が挙げられるが、これらに限定されない。

【0008】

本発明の少なくともいくつかの実施形態において、抗CD3抗体などの抗CD3免疫分子の経口投与または経粘膜投与、例えば以下に限定されないが、肺、頬側、鼻、鼻腔、舌下、直腸または膣を経由した投与により肝炎を治療する方法が提供される。本発明における肝炎は、任意の単独要因により発症するものでも、任意の複合要因により発症するものでもよく、該要因としては、例えば本明細書に記載のものが挙げられる。

【0009】

本発明における肝炎の原因は、以下に限定されないが、C型肝炎ウイルス（HCV）またはNAFLDであることが好ましく、そのような実施形態において、本発明の方法は、HCVまたはNAFLDが原因の肝炎の治療を目的として抗CD3免疫分子を経口投与または経粘膜投与することを特徴とする。

【0010】

少なくともいくつかの実施形態において、抗CD3抗体（またはその他の任意の抗CD

10

20

30

40

50

3免疫分子)を含む、経口投与または経粘膜投与に適した肝炎治療用医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、肺、頬側、鼻、鼻腔、舌下、直腸または膈を経由する投与に適している。いくつかの実施形態において、抗CD3抗体は、マウスモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体、ヒトモノクローナル抗体およびキメラ型モノクローナル抗体からなる群より選択される。いくつかの実施形態において、経口投与に適した本発明の組成物は、液体経口製剤および固形経口製剤より選択される形態であり、例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、散剤、ペレット剤、顆粒剤、サシェに封入される散剤、腸溶性錠剤、腸溶性ビーズ、カプセル封入散剤、カプセル封入ペレット剤、カプセル封入顆粒剤および腸溶性ソフトゲルカプセルからなる群より選択される形態である。いくつかの実施形態において、本発明における経口製剤は徐放経口製剤である。

10

【0011】

いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、さらに賦形剤および/または担体を含む。いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、さらなる活性成分または非活性成分をさらに含む。

【0012】

別の態様において、本発明は、肝炎の治療を目的として抗CD3抗体を対象に提供する方法を提供する。この態様における肝炎の治療方法は、経口投与した際に肝炎および炎症の改善につながる用量の抗CD3抗体を消化管経由で送達するのに適した経口製剤を対象に投与することを含みうる。

20

【0013】

さらに別の態様において、本発明は、肝炎の治療を目的として抗CD3抗体を対象に提供する方法を提供する。この態様における方法は、経口投与した際にTreg細胞の発生促進ひいては肝炎の改善につながる(ただし、1つの仮説に限定されるものではない)用量の抗CD3抗体を消化管経由で送達するのに適した経口製剤を対象に投与することを含む。

【0014】

あるいは、上記の態様における肝炎の治療方法は、経粘膜投与した際にTreg細胞の発生促進ひいては肝炎の改善につながる(ただし、ここでも1つの仮説に限定されるものではない)用量の抗CD3抗体を粘膜経由で送達するのに適した経粘膜製剤を対象に投与することを含みうる。

30

【発明の効果】

【0015】

本発明は、少なくともいくつかの実施形態において、肝炎、例えば、HCVなどのウイルスが原因の肝炎および/またはNASHが原因の肝炎および/またはその他の原因により発症する肝炎などに対する治療有効性を提供するとともに、それ以外の複数の利点も提供する。公知の治療法に対するそのような利点として、以下が挙げられるが、これらに限定されない。第1に、経口投与または経粘膜投与はより簡単に実施でき、一般に大多数の対象は、非経口投与(例えば、静脈内投与、すなわち注射)より経口投与または経粘膜投与を好む。これは、長期治療に伴う針および針刺しが不要であるという理由からであり、その結果、対象のコンプライアンスが向上する。第2に、経口投与または経粘膜投与は、当該抗体の長期投与が容易である。第3に、経口投与または経粘膜投与は、非経口投与に関連する有害な副作用および疼痛(注射部位疼痛など)を回避または軽減することができる。第4に、経口投与または経粘膜投与は、当該抗体の非経口投与に関連する全身性の免疫抑制およびサイトカインストームなどの重篤な副作用を回避することができる。その他の利点としては、経口投与または経粘膜投与には高度な訓練を受けた人材を要しないことからコストを削減できること、さらに、被験者にとっても、鋭利な針を使用する医療従事者にとっても安全性に対する懸念が軽減されることが挙げられるが、これらに限定されない。限定することを意図しないが、ある状況下においては、抗CD3抗体の経口投与または経粘膜投与により、非経口投与より低用量で、しかも非経口投与による副作用が現れる

40

50

ことなく炎症および/または自己免疫疾患が緩和される。

【0016】

さらに、経口投与または経粘膜投与した抗体は、疾病の発症前、疾病の進行過程、疾病のピーク時のいずれにおいても効果を示す可能性があるのに対して、非経口投与した抗体は、疾病の発症後のみ効果を示すと一般に考えられている (Chatenoudら, J. Immunol. 158: 2947-2954 (1997); Tranら, Int. Immunol. 13: 1109-1120 (2001))。

【0017】

別段の定めがない限り、本明細書で使用する技術用語および科学用語はすべて、本発明が属する技術分野において通常の技能を有する者が一般に理解しているものと同じ意味を有する。本発明の実施または試験において、本明細書に記載のものと類似または同等の方法および材料を用いることは可能であるが、好適な方法および材料は以下に記載されるものである。本明細書において言及されるすべての刊行物、特許出願、特許およびその他の参考資料は、それぞれ参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。ただし、矛盾が生じる場合には、定義を含めて本明細書に従うものとする。また、本明細書に記載の材料、方法および実施例は、単なる例示に過ぎず、限定を意図するものではない。

【0018】

本発明のその他の特徴および利点は、下記の詳細な説明および請求項から明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0019】

本発明について、単なる例示としての添付図面を参照しながら説明する。添付図面の詳細を具体的に参照するに当たって、図中の詳細部分はほんの一例であり、本発明の好ましい実施形態を例示的に説明するために記載しているに過ぎず、本発明の本質および概念的な態様を捉える上で最も有用でありかつ理解しやすいと思われる説明を提供するために提示していることを強調しておく。この点に関して、本発明の構造的な詳細部分を、本発明の基本的な理解に必要な程度を越えて詳細に示すつもりはないが、添付図面および説明から、複数示した本発明の形態をどのように具体化して実施するかは当業者には明らかであろう。

【0020】

【図1】平均血中グルコース量に関する図である。

【図2】糖負荷試験におけるAUC(曲線下面積)の平均変化量に関する図である。

【図3】AST量に関する図である。

【図4】CD4⁺LAP⁺細胞群の変化率(%)に関する図である。

【図5】TGF量の変化率(%)に関する図である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明は、少なくともいくつかの実施形態において、抗CD3抗体の経口投与または経粘膜投与により肝炎を治療する方法、および抗CD3抗体の経口投与または経粘膜投与に適した組成物を提供する。

【0022】

上述した通り、肝炎は肝臓のあらゆる炎症を意味する。本明細書においては、肝炎の原因を治療するために、該原因として挙げられるNASHおよびHCV(これらに限定されない)の2つについてさらに詳細に説明する。

【0023】

NASHは、炎症および損傷を伴う肝臓の脂肪蓄積を特徴とするが、これはアルコールの過剰摂取を原因とするものではない。しかし、NASHは重症となる場合があり、肝硬変および肝線維症にも至る可能性がある。NASHは、肥満および糖尿病が原因で引き起こされる疾患であり、両方の症状を患う患者においては増悪する。しかし、NASHは、そのいずれの症状もない患者においても発症する場合がある。1つの仮説に限定されるも

10

20

30

40

50

のではないが、NASHは、インスリン抵抗性、脂肪細胞による有毒な炎症性タンパク質（サイトカイン）の分泌および/または肝細胞内部の酸化ストレス（細胞の変質）が原因で引き起こされる場合もある。現在のところ、NASHに効果的な治療法はない。

【0024】

C型肝炎ウイルス（HCV）は、肝炎ウイルスの1種（その他のものとしては、A型、B型、D型、E型などが挙げられる）である。HCVは、フラビウイルス科ヘパシウイルス属に属し、エンベロープを持つ小型（直径40～60ナノメートル）の一本鎖RNAウイルスである。このウイルスは急速に変異するため、エンベロープタンパク質の変化により免疫系を潜り抜ける可能性がある。HCVには、少なくとも6つの主要な遺伝子型と50種類を超えるサブタイプが存在する。

10

【0025】

HCVは、米国における慢性肝疾患の最も重要な原因の1つである。急性ウイルス性肝炎の約15%、慢性肝炎の60～70%、ならびに肝硬変、末期肝疾患および肝癌の最大50%がHCVを原因とするものである。これら後者の急性的局面は、HCVに急性感染した後の慢性C型肝炎が原因であるが、これが肝硬変（線維症に至る）、肝不全および肝癌を引き起こす可能性がある。

【0026】

本明細書に記載の通り、肝炎の治療は、経口投与による抗CD3免疫分子療法で行ってもよく、経粘膜投与による抗CD3免疫分子療法で行ってもよい。経口製剤が有用性を有するためには、活性物質が生体内で利用可能であることが必要である。経口投与された薬剤の生物学的利用率は、消化管全体を通しての薬物吸収性、消化管における薬剤の安定性、および初回通過効果などの多くの要因に影響される。したがって、活性物質を経口で効果的に送達するためには、活性物質が腸壁を透過して粘膜固有層に到達するよう胃内腔および腸管腔を通過する際に十分な安定性を有することが必要である。しかし、多くの薬剤は、腸管で速やかに分解する傾向または腸管吸収性が低い傾向があるため、そのような場合は薬剤を投与する方法として経口投与は効果的ではない。驚くべきことに、抗CD3抗体は経口投与が可能であるだけでなく、いくつかの側面においては、正の免疫調節活性の視点や実用的な観点から経口投与が非経口投与より優れていると考えられる。

20

【0027】

免疫系においては、一連の解剖学上異なるコンパートメントを区別することができ、それぞれのコンパートメントは、ひとまとまりの特定の体内組織に存在する病原体に反応するよう特別に構成されている。第1のコンパートメントとしての末梢コンパートメントは、末梢リンパ節および脾臓を含み、組織に侵入する抗原または血液中に拡散する抗原に反応する。第2のコンパートメントとしての粘膜免疫系は、ほとんどの病原体の侵入口となる粘膜表面近くに存在する。粘膜免疫系は、抗原特異的な寛容機構を進化させて、食品抗原および有益な共生微生物に対する有害な免疫応答が起こらないようにしている。有益な共生微生物とは、宿主と共生しながら、消化管より侵入する病原性生物を探知して死滅させるような微生物を指す。一般的に、腸管関連リンパ組織（GALT）は他の部位に存在するリンパ組織とは異なり、GALTが刺激されると選択的に制御性T細胞（Treg）が誘導される。抗CD3免疫分子（抗CD3抗体など）は腸管関連リンパ組織に速やかに取り込まれ、CD4+CD25-LAP+Tregを誘導する。腸管リンパ組織の細胞は主にTGF- α およびIL-10を分泌し、腸管では制御性細胞が賦活化される機会や頻度が高い。

30

40

【0028】

1つのコンパートメント内で誘導された免疫応答は、主として、そのコンパートメント内に限局されている。リンパ球は、各コンパートメントの組織内で特異的に発現されるリガンド（アドレシンとして知られている）と結合するホーミングレセプターを発現することによって、個々のコンパートメント内に限局している。興味深いことに、粘膜コンパートメントで誘導された寛容性は末梢コンパートメントにも伝達されて適用される。例えば、卵白アルブミン（強力な非経口抗原）を経口摂取させた後、卵白アルブミンをアジュバ

50

ントと共に注射で長期間投与しても、末梢コンパートメント、粘膜コンパートメントのいずれにおいても抗体応答が誘導されない。一方、経口寛容は全身性の寛容である。経口寛容は腸管で誘導されるが、末梢性寛容も結果として生じる。

【0029】

1つの仮説に限定されるものではないが、経口投与された抗CD3免疫分子は粘膜免疫系を賦活化する。上述した通り、腸管は寛容を誘導する独特の環境を有している。抗CD3抗体を経口投与する場合、寛容を誘導するのに必要な用量は非経口投与する場合より少なく、しかも全身性の免疫抑制およびその他の重篤な副作用を起こさずに寛容が誘導される。さらに、経口投与した抗体は、疾病の発症前、疾病の進行過程、疾病のピーク時のいずれにおいても効果を示す可能性があるのに対して、非経口投与した抗体は、疾病の発症後のみ効果を示す。

10

【0030】

医薬組成物

経口投与に適した医薬組成物は、一般に固形製剤（例えば錠剤）または液体製剤（例えば液剤、懸濁液剤、乳剤またはエリキシル剤）である。

【0031】

固形製剤は、有効成分の規定用量の計量および投与が容易であり、特に対象が自宅で投与できるなど投与が簡便であるため、望ましい。

【0032】

液体製剤もまた、対象が必要量の有効成分を簡単に服用することができる。液体製剤は、飲料として調製してもよく、または例えば経鼻胃チューブなどを用いて投与するものとして調製してもよい。

20

【0033】

液体の経口医薬組成物は、一般に、活性物質を溶解または分散させて該組成物の対象への投与を可能にするのに適当な溶媒系または担体系を必要とする。適当な溶媒系とは、活性物質に適合し、対象に無毒なものである。一般に、液体の経口製剤には水性溶媒が用いられる。

【0034】

経口組成物は、消化管系による（例えば胃内の胃液による）活性物質の分解、溶出または失活が抑制または回避されるよう製剤化することもできる。例えば、経口組成物は、そのままの状態を通過して腸管内で溶解するように、つまり腸溶性組成物として製剤化することもできる。

30

【0035】

当該技術分野における通常の技能を有する者であれば、経口製品の応用の長い歴史を通じて確立されてきた公知の医薬品製造方法を応用することにより、本明細書に記載の医薬組成物を調製できることは容易に理解できるだろう。このような製剤は、医薬分野において周知の方法で対象に投与することができる。したがって、本発明の方法の実施には、別段の指示がない限り、医薬品製剤設計学、医薬品開発学および薬理学を含む薬科学ならびに高分子化学を含む有機化学の慣用的な手法を用いるものとする。したがって、これらの手法は、当該技術分野における通常の技能を有する者の技量の範囲内にあり、文献で十分に説明されているものである（一般に例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy（薬学の科学と実践）、第19版（1995）、Alfonso R. Gennaro編：マック出版社（ペンシルベニア州イーストン）を参照のこと。以下、Remingtonの文献は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

40

【0036】

抗CD3免疫分子

抗CD3免疫分子は、例えば、いかなる抗CD3抗体を含んでもよい。抗CD3抗体はCD3に特異的であればいかなる抗体であってもよい。本明細書における「抗体」は、免疫グロブリン分子、またはタンパク質化学および組換えDNA工学の公知の手法により容

50

易に得られる、免疫グロブリン分子の免疫学的活性部位、すなわち抗原結合部位を意味する。免疫グロブリン分子の免疫学的活性部位としては、例えば、CD3と結合する能力を持つF(ab)フラグメントおよびF(ab')₂フラグメントが挙げられるが、これらに限定されない。このようなフラグメントは、市販品として入手可能であり、また当該技術分野で公知の方法によっても得ることができる。例えば、F(ab)₂フラグメントは、ペプシンなどの酵素で抗体を処理することにより調製することができる。ペプシンは、通常、1つのF(ab)₂フラグメントとFc部分由来の多数の低分子ペプチドとを生成させる非特異的エンドペプチダーゼである。得られたF(ab)₂フラグメントは、ジスルフィド結合で結合した2つのFabユニットで構成されている。Fcフラグメントは広範囲にわたって分解されており、透析、ゲルろ過またはイオン交換クロマトグラフィーによってF(ab)₂から分離させることができる。F(ab)フラグメントは、パバインを用いることにより調製することができる。パバインは、還元剤の存在下でIgG分子をほぼ同じサイズの3つのフラグメント(2つのFabフラグメントと1つのFcフラグメント)に分解する非特異的チオールエンドペプチダーゼである。Fcフラグメントを得ることが目的である場合は、50,000DaのFcフラグメントが得られるパバインを酵素として選択する。F(ab)フラグメントは、例えば、プロテインA/Gを用いるアフィニティー精製などによってFcフラグメントを除去することにより単離できる。F(ab)フラグメントの生成用に多くのキットが市販されており、例として、ImmunoPure IgG1 FabおよびF(ab')₂調製キット(ピアスバイオテクノロジー社、イリノイ州ロックフォード)が挙げられる。さらに、例えばバイオエクスプレス社(ニューハンプシャー州ウェストレバノン)が提供する、抗原結合フラグメントを生成するための商業的に利用可能なサービスを利用することもできる。

10

20

30

40

50

【0037】

本発明に係る抗体は、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、組換え抗体(例えば、キメラ抗体、脱免疫化抗体またはヒト化抗体)、完全ヒト抗体、非ヒト抗体(例えばマウス抗体)、一本鎖抗体のいずれであってもよい。

【0038】

いくつかの実施形態において、本発明に係る抗体はエフェクター機能を有し、補体を固定することができる。いくつかの実施形態において、本発明に係る抗体は、Fcレセプターへの結合能を有していないか、有していても減弱している抗体である。例えば、本発明に係る抗CD3抗体は、例えばFcレセプター結合領域の変異または欠失などにより、Fcレセプターへの結合を支持できないアイソタイプもしくはサブタイプ、フラグメント、またはその他の変異体でありうる。本発明に係る抗体は毒素または造影剤と結合することができる。

【0039】

多くの抗CD3抗体が公知であり、例として、OKT3(Δ口モナブ/オルソクローンOKT3(登録商標)、オルソ・バイオテック社、ニュージャージー州ラリタン;米国特許第4,361,549号);hOKT3Y1(Heroldら,N.E.J.M.346(22):1692-1698(2002));HuM291(Nuvion(登録商標)、プロテイン・デザイン・ラズ社、カリフォルニア州フリーモント);gOKT3-5(Alegreら,J.Immunol.148(11):3461-8(1992));1F4(Tanakaら,J.Immunol.142:2791-2795(1989));G4.18(Nicollisら,Transplantation 55:459-468(1993));145-2C11(Davignonら,J.Immunol.141(6):1848-54(1988));ならびにFrenkenら,Transplantation 51(4):881-7(1991)、米国特許第6,491,911号、同特許第6,406,696号および同特許第6,143,297号に記載の抗体が挙げられるが、これらに限定されない。しかし、本発明の方法および組成物には、適切であればいかなる抗CD3抗体を使用してもよい。

【0040】

このような抗体の作製方法もまた公知である。CD3全長タンパク質またはCD3の抗原ペプチド断片は、免疫抗原として使用することも、その他の免疫抗原（例えば細胞、細胞膜調製物など、具体的には、米国特許第4,361,549号および第4,654,210号に記載されているような、E-ロゼット陽性の精製正常ヒト末梢性T細胞）を用いて作製した抗CD3抗体の同定に使用することもできる。本発明に係る抗CD3抗体は、機能性を維持するために、CD3の任意のドメインまたは領域に存在するエピトープと結合することができる。

【0041】

キメラ抗体は、異なる2種の抗体、一般的には異なる2つの生物種に由来する抗体のそれぞれの一部を含む。一般に、このような抗体は、ヒトの定常領域とヒト以外の種の変領域（例えばマウスの可変領域）とを含む。例えば、マウス/ヒトキメラ抗体は、マウス由来の親抗体が持つ結合特性と、ヒト定常領域に付随するエフェクター機能とを示すことが報告されている。例えば、Cabillyら、米国特許第4,816,567号；Shoemakerら、米国特許第4,978,745号；Beaversら、米国特許第4,975,369号；およびBossら、米国特許第4,816,397号を参照されたい。これらの文献はすべて、参照により本明細書に組み込まれる。一般に、これらのキメラ抗体は、まず既存のマウスハイブリドーマから抽出したDNAからゲノム遺伝子ライブラリーを調製することにより構築される（Nishimuraら、Cancer Research 47:999(1987)）。次いで、このライブラリーをスクリーニングして、適切な抗体フラグメント組換えパターンを示す、重鎖と軽鎖の両方の可変領域遺伝子を得る。あるいは、上記のハイブリドーマから抽出したRNAから調製したcDNAライブラリーをスクリーニングする方法や、ポリメラーゼ連鎖反応により上記の可変領域を得る方法を使用してもよい。次いで、クローニングした可変領域遺伝子を、適切な重鎖または軽鎖のヒト定常領域遺伝子のカセット（クローニングしたもの）を含む発現ベクターに挿入する。得られたキメラ遺伝子は、選択した細胞株（例えばマウス骨髄腫細胞株）で発現させることができる。このようなキメラ抗体は、ヒトに対する治療法において使用されている。

【0042】

ヒト化抗体は当該技術分野において公知である。一般的には、「ヒト化」により、もとの抗体分子が持つ抗原結合特性を完全に保持しつつも免疫原性が減弱した抗体が得られる。もとの抗体が持つ抗原結合特性をすべて保持するために、その結合部位の構造は、「ヒト化」抗体において忠実に再現されなければならない。これは、ヒト由来のフレームワーク領域に非ヒト抗体の結合部位を移植することにより達成することが可能である。具体的には、下記の方法が挙げられる：(a)ヒト定常領域に非ヒト可変ドメイン全体を移植してキメラ抗体を生成する（Morrissonら、Proc. Natl. Acad. Sci., USA 81:6801(1984)；MorrissonおよびOi, Adv. Immunol. 44:65(1988)）（このようなキメラ抗体は、リガンド結合特性を保持しているが、同時に非ヒト可変ドメインの免疫原性も保持している）；(b)重要なフレームワーク残基を保持しているまたは保持していないヒトフレームワーク領域およびヒト定常領域に、非ヒト相補性決定領域(CDR)のみを移植する（Jonesら、Nature 321:522(1986)；Verhoeyenら、Science 239:1539(1988)）；または(c)非ヒト可変ドメイン全体を移植し（リガンド結合特性を維持するため）、その露出残基を慎重に置換して（抗原性を減弱させるため）、該可変ドメインをヒト様の表面で「覆い隠す」（Padlan, Molec. Immunol. 28:489(1991)）。

【0043】

しかし、少なくともいくつかの実施形態における本発明の抗体を経口または経粘膜の投与経路で使用する場合、このようなヒト化や免疫原性の減弱化は必須ではないかもしれない。

【0044】

10

20

30

40

50

本発明に係る抗CD3抗体は一本鎖抗体であってもよい。一本鎖抗体(scFV)は工学的に作製することができる(例えば、Colcherら, Ann. N. Y. Acad. Sci. 880:263-80(1999); およびReiter, Clin. Cancer Res. 2:245-52(1996)を参照のこと)。一本鎖抗体は二量化または多量化することにより、標的である同一のCD3タンパク質の異なるエピトープに対して特異性を有する多価抗体を生成することができる。いくつかの実施形態においては、例えば、参照により本明細書に組み込まれるAbbsら, Ther. Immunol. 1(6):325-31(1994)に記載されているように、抗体は一価である。

【0045】

抗CD3抗体を用いた医薬組成物

本明細書に記載の抗CD3抗体を配合して、経口投与または経粘膜投与、例えば服用、吸入または吸収(例えば、鼻、鼻腔、肺、頬側、舌下、直腸または膣を経由する投与)に適した医薬組成物とすることができる。このような組成物は、不活性の希釈剤または食用の担体を含みうる。治療のための経口投与を目的として、活性化化合物(例えば抗CD3抗体)に賦形剤を配合して調製することが可能であり、これを固形または液体(ゲルを含む)の形態で使用する。経口用抗CD3抗体組成物も、賦形剤を用いて調製することができる。このような組成物の一部として、薬学的に許容される結合剤を含みうる。経口投与により対象の粘膜に治療上効果的な抗CD3抗体量を提供する、抗CD3抗体を含む経口製剤が提供される。経粘膜投与により対象の粘膜に治療上効果的な抗CD3抗体量を提供する、抗CD3抗体を含む経粘膜製剤もまた提供される。治療のための経粘膜投与を目的として、活性化化合物(例えば抗CD3抗体)に、吸入または吸収による投与(例えば、鼻腔用スプレー、点鼻薬、肛門坐剤または膣坐剤による投与)に適した賦形剤または担体を配合することができる。

【0046】

固形経口製剤としては、例えば、錠剤(例えばチュアブル錠)、カプセル剤、カプレット剤、散剤、ペレット剤、顆粒剤、サシェに封入される散剤、腸溶性錠剤、腸溶性ビーズおよび腸溶性ソフトゲルカプセルが挙げられるが、これらに限定されない。また、各層に異なる薬剤を含むことができる多層錠剤も固形経口製剤に含まれる。固形製剤には、カプセル封入散剤、カプセル封入ペレット剤およびカプセル封入顆粒剤も含まれる。これらの散剤、ペレット剤および顆粒剤は、例えば、消化管における高い安定性または所望の放出速度が得られるように、例えば適当なポリマーまたは慣用のコーティング材料によって、コーティングされていてもよい。

【0047】

さらに、これらの散剤、ペレット剤または顆粒剤を含むカプセル剤自体がコーティングされていてもよい。錠剤またはカプレット剤に割線を入れて、必要に応じて用量を容易に調整できるよう分割しやすくしてもよい。

【0048】

本発明の製剤は、1投与当たり1治療用量を送達する(例えば、1つの錠剤が1用量に相当する)ことを意図した単位剤形であってもよい。このような剤形は、当業者に周知の調剤法により調製することができる(Remington's Pharmaceutical Sciences(レミントンの薬科学)、第18版(1990)、マック出版社、ペンシルベニア州イーストンを参照のこと)。

【0049】

一般的な経口製剤は、慣用の医薬配合技術に従い、有効成分と少なくとも1種の賦形剤とを組み合わせ十分に混合することによって調製することができる。賦形剤は、投与に望ましい製剤形態によって種々の形態をとりうる。固形経口製剤(例えば、散剤、錠剤、カプセル剤およびカプレット剤)における使用に適した賦形剤としては、例えば、デンプン類、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤および崩壊剤が挙げられるが、これらに限定されない。液体経口製剤における使用に適した賦形剤の例としては、水、グリコール、油、アルコール、香料、保存料および着色料が挙げられるが、これ

10

20

30

40

50

らに限定されない。

【0050】

錠剤およびカプセル剤は、簡便な医薬組成物および経口製剤であり、いずれの製剤にも固形賦形剤が用いられる。所望であれば、錠剤は、標準的な水性または非水性のコーティング手法によりコーティングされていてもよい。このような製剤は、任意の調剤法により調製することができる。一般に、医薬組成物および製剤は、有効成分と、液体担体、微粉固体担体またはその両方とを均一かつ十分に混合し、次いで、必要であれば、得られた混合物を所望の形態に成形することにより調製される。

【0051】

1つの例として、錠剤は、圧縮成形または鋳型成形により調製することができる。圧縮成形による錠剤は、例えば、粉末もしくは顆粒などの流動的な形態をした有効成分（例えば抗CD3抗体）、またはこれに任意で賦形剤を混合したものを適当な機器を用いて圧縮することにより調製することができる。鋳型成形による錠剤は、例えば、粉末状の抗CD3抗体化合物と、例えば不活性の液体希釈剤などとの湿潤混合物を適当な機器の鋳型に入れて成形することにより調製することができる。

10

【0052】

本発明の経口製剤に使用可能な賦形剤としては、結合剤、充填剤、崩壊剤および滑沢剤が挙げられるが、これらに限定されない。医薬組成物および製剤における使用に適した結合剤としては、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプンまたはその他のデンプン、トラガントゴムまたはゼラチン、アラビアゴムなどの天然ゴムおよび合成ゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、その他のアルギン酸塩、トラガント粉末、グアーガム、セルロースおよびその誘導体（例えば、エチルセルロース、セルロースアセテート、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリジノン、メチルセルロース、糊化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば2208、2906、2910）、微結晶セルロースならびにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0053】

微結晶セルロースの好適な形態としては、AVICEL PH-101、AVICEOPH-103、AVICEL RC-581およびAVICEOPH-105（FMC社、American Viscose Division、Avicel Sales、ペンシルベニア州マーカスフックから入手可能）として販売されている材料ならびにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。具体的な結合剤としては、微結晶セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムとの混合物が挙げられ、これはAVICEOPH-103として販売されている。好適な無水または低水分の賦形剤や添加剤としては、AVICEL PH-103およびデンプン1500が挙げられる。

30

【0054】

本明細書に開示された医薬組成物および製剤における使用に適した充填剤の例としては、タルク、炭酸カルシウム（例えば顆粒状または粉末状）、微結晶セルロース、粉末セルロース、デキストレート（dextrans）、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、糊化デンプンおよびこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の医薬組成物および製剤における結合剤または充填剤の含有量は、通常、本発明の医薬組成物または製剤に対して約50～99重量%である。

40

【0055】

水性環境に接した場合に崩壊する錠剤を提供するために、崩壊剤を本発明の医薬組成物および経口製剤または経粘膜製剤に使用することができる。錠剤中の崩壊剤の含有量が多すぎると、該錠剤が保管中に崩壊するおそれがあり、含有量が少なすぎると、所望の速度または所望の条件下で該錠剤が崩壊しない場合がある。

【0056】

したがって、本明細書に記載の医薬組成物および固形経口製剤の成形には、有効成分の放出に不利となる変化をもたらすような極度に多い量でも少ない量でもない十分な量の崩

50

壊剤を使用すべきである。崩壊剤の使用量は製剤の種類によって異なるが、当該技術分野における通常の技能を有する者であれば容易に分かるものである。医薬組成物および製剤は、通常約0.5～15重量%、好ましくは約1～5重量%の崩壊剤を含む。

【0057】

本発明の医薬組成物および経口製剤または経粘膜製剤に使用可能な崩壊剤としては、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、プリモゲル(Primogel)、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボドン、ポラクリリンカリウム、デンプン、グリコール酸ナトリウム、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、その他のデンプン類、糊化デンプン、その他のデンプン類、クレー、その他のアルギン、その他のセルロース、ゴム類およびこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0058】

本発明の医薬組成物および製剤に使用可能な滑沢剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムまたはステロート(Sterotes)、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、その他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、硬化植物油(例えば、ピーナッツ油、綿実油、ひまわり油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油)、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリル酸エチル、寒天およびこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。その他の滑沢剤としては、例えば、サイロイドシリカゲル(AEROSILE 200:W・R・グレース社(メリーランド州ボルティモア)製)、合成シリカの凝固エアロゾル(デグサ社(テキサス州プラノ)販売)、CAB-O-SIL(発熱性二酸化ケイ素製品:キャボット社(マサチューセッツ州ボストン)販売)およびこれらの混合物が挙げられる。滑沢剤を使用する場合は、通常、滑沢剤を配合する医薬組成物または製剤の約1重量%未満の量が用いられる。コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤も用いることができる。

20

【0059】

本発明の医薬組成物および経口製剤または経粘膜製剤は、有効成分の溶出速度を抑制する1以上の化合物をさらに含むことができる。したがって、本明細書に記載の経口製剤は、即時放出製剤にも持続放出製剤にも加工することができる。即時放出製剤は、極めて短時間で、例えば数分から数時間以内に抗CD3抗体を放出するものであってよい。持続放出製剤は、数時間にわたって、例えば最大24時間または所望であればそれ以上の時間にわたって抗CD3抗体を放出するものであってよい。いずれの場合も、送達が行われている間、実質的に所定の速度が維持されるように送達を制御することができる。いくつかの実施形態において、固形経口製剤は、例えば、保管中または消化管において高い安定性が維持されるように(特に酸性pHである胃内を通過できるように)、または薬物放出が制御されるように、ポリマー性またはその他の公知のコーティング材料でコーティングされていてもよい。これらの実施形態で用いられるこのようなコーティング技術およびコーティング材料は当該技術分野において周知である。このような化合物(本明細書において「安定化剤」と称する)としては、アスコルビン酸および塩の緩衝剤などの酸化防止剤が挙げられるが、これらに限定されない。腸溶性コーティングを施すためには、例えば、セル

30

40

【0060】

経口投与用または経粘膜投与用の液体製剤は、もう1つの簡便な剤形であり、この製剤

50

には溶媒が用いられる。いくつかの実施形態において、溶媒は、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）などの緩衝液である。液体経口製剤は、有効成分と適当な溶媒とを組み合わせ、液体中に有効成分を含む液剤、懸濁液剤、シロップ剤、乳剤またはエリキシル剤とすることにより調製することができる。この液剤、懸濁液剤、シロップ剤、乳剤およびエリキシル剤は、その他の添加剤を含んでもよく、該添加剤としては、グリセリン、ソルビトール、プロピレングリコール、糖類またはその他の甘味料、香料および安定化剤が挙げられるが、これらに限定されない。香料としては、ペパーミント、サリチル酸メチルおよびオレンジ香料が挙げられるが、これらに限定されない。

【0061】

甘味料としては、糖類、アスパルテーム、アセスルファム - K、サッカリン、シクラミン酸ナトリウムおよびキシリトールが挙げられる。

10

【0062】

経口投与した抗CD3抗体が対象の胃内で酸性pHの影響を受けて失活するのを抑えるために、本発明に係る免疫グロブリンと同時に制酸剤を投与することができる。制酸剤を用いることにより、この薬剤を用いなければ保持される消化管の酸性が中和される。したがって、いくつかの実施形態において、本発明に係る抗CD3抗体は、例えば水酸化アルミニウムもしくは水酸化マグネシウムといった制酸剤（MAALOX制酸剤またはMYLANTA制酸剤など）、シメチジンもしくはラニチジンなどのH2遮断薬、またはオメプラゾールなどのベンゾイミダゾール系に属する化合物などのプロトンポンプ阻害薬と共に経口投与される。当該技術分野の技能を有する者であれば、抗CD3抗体と共に投与される制酸剤の用量が、使用する個々の制酸剤によって決定されることは十分に理解できるだろう。制酸剤が液状のMYLANTA制酸剤である場合、15~30ml、例えば約15mlのMYLANTA制酸剤を投与することができる。H2遮断薬であるシメチジンを使用する場合は、1日当たり約400~800mgのシメチジンを使用することができる。プロトンポンプ阻害薬を使用する場合は、1日当たり約10~40mgのプロトンポンプ阻害薬を使用することができる。

20

【0063】

本明細書に記載のキットは、経口用抗CD3抗体組成物を、即時投与可能な調製済の液体経口製剤として含んでもよく、また、溶媒で再構成することにより液体経口製剤を提供できる固形医薬組成物として含んでもよい。本発明のキットが、抗CD3抗体組成物を、溶媒で再構成することにより液体製剤（例えば経口投与用または経鼻投与用）を提供できる固形医薬組成物として含む場合、該キットは再構成用の溶媒を含んでいてもよい。この場合、構成用または再構成用の溶媒を有効成分と組み合わせることにより、有効成分を含む液体経口製剤が提供される。通常、有効成分はこのような溶媒に溶解可能で、該溶媒に溶けて溶液になる。溶媒としては、例えば水、非水性の液体、および非水性成分と水性成分との組み合わせが挙げられる。適当な非水性成分としては、油類；エタノールなどのアルコール；グリセリン；ならびにポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールなどのグリコールが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、溶媒はPBSである。

30

【0064】

吸入により投与する場合は、経粘膜用抗CD3抗体化合物を、適当な噴射剤（例えば二酸化炭素などのガス）を含む加圧容器または加圧式ディスペンサー、すなわち噴霧吸入器から噴射されるエアゾルスプレーの形態で送達することができる。このような方法としては、米国特許第6,468,798号に記載のものが挙げられる。

40

【0065】

抗CD3抗体化合物はまた、経直腸もしくは経膣送達用の坐剤（例えばカカオバターおよびその他のグリセリドなどの慣用の坐剤基剤と組み合わせたもの）もしくは停留浣腸剤、または経鼻もしくは経肺送達用の噴霧剤の形態にも調製することができる。

【0066】

本発明の一実施形態において、経口用または経粘膜用の抗CD3抗体組成物は、抗CD

50

3 抗体の速やかな体外への排泄を防ぐ担体（例えばインプラントおよびマイクロカプセル封入送達システムなどの徐放剤形）を用いて調製される。例えばエチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸などの生体適合性を有する生分解性ポリマーを使用することができる。このような剤形は標準的な手法により調製することができる。上記の材料は、アルザ社およびノバ・ファーマシューティカルズ社から市販品としても入手可能である。リボソーム懸濁液（感染細胞を標的とする、ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を用いたリボソームを含む）も、薬学的に許容される担体として使用することができる。このようなリボソーム懸濁液は、例えば米国特許第 4, 5 2 2, 8 1 1 号に記載されているような、当業者に公知の方法により調製することができる。

10

【0067】

このような抗 CD 3 抗体組成物の用量、毒性および治療有効性は、細胞培養物（例えば、抗 CD 3 抗体を経粘膜投与した動物から採取した細胞の培養物）または実験動物を用いた標準的な薬学的手法により判断することができる。該手法としては、例えば、LD₅₀（実験群の 50% が死亡する用量）および ED₅₀（実験群の 50% が治療効果を示す用量）を測定する手法が挙げられる。毒性と治療効果との用量比を治療指数といい、治療指数は LD₅₀ / ED₅₀ の比として表わされる。治療指数の高い組成物が好ましい。有害な副作用を示す抗 CD 3 抗体組成物を使用することも可能だが、その場合は、考えられる損傷を最小限にして副作用を軽減するために、患部組織を標的とする該化合物の送達システムを慎重に設計する必要がある。

20

【0068】

細胞培養物（例えば、抗 CD 3 抗体を経粘膜投与した動物から採取した細胞の培養物）および動物実験から得られたデータは、ヒトに適用される用量範囲を定める際に使用することができる。抗 CD 3 抗体組成物の用量は、ほとんどまたは全く毒性を示さない ED₅₀ を含む、粘膜で利用可能な濃度の範囲内にあることが好ましい。この用量は、使用する剤形および利用する投与経路によって、上記の範囲内で変化する。本明細書に記載の方法に使用される任意の経口用または経粘膜用の抗 CD 3 抗体組成物に関して、その治療上効果的な用量は、まず細胞培養物（例えば、抗 CD 3 抗体を経粘膜投与した動物から採取した細胞の培養物）を用いた評価系から推定することができる。また用量は、適当な動物モデルにおける有効性に基づいて、動物実験により定めることもできる。このような情報を用いることにより、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定することができる。

30

【0069】

本明細書に定義した通り、抗 CD 3 抗体の治療上効果的な量（すなわち有効用量）は、選択した抗体、送達方法および治療対象の症状によって決定される。例えば、単回用量として約 1 ~ 1000 μg / kg を投与してもよく、いくつかの実施形態においては、約 5、10、50、100 または 500 μg / kg を投与してもよい。いくつかの実施形態（例えば対象が小児の場合）において、約 1 ~ 100 μg / kg、例えば約 25 μg / kg または 50 μg / kg の抗 CD 3 抗体を投与することができる。本発明に係る抗 CD 3 抗体組成物は、1日1回以上から週に1回以上（例えば1日1回も含まれる）の頻度で投与することができる。本発明に係る経口用または経粘膜用の抗 CD 3 抗体組成物は、例えば、約 10 ~ 14 日またはそれ以上の期間投与することができる。当業者であれば、対象を効果的に治療する上で必要な投与量および投与時期は、特定の要因の影響を受ける可能性があることは十分に理解できるだろう。上記の要因としては、疾病または疾患の重症度、疾病または疾患の種類、過去に行った治療、対象の一般的な健康状態および / または年齢、現在患っているその他の疾病ならびに治療効果の持続性が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0070】

さらに、治療上効果的な量の化合物を用いる対象の治療は、単回処置を含むものであってもよく、連続した複数の処置を含むものであってもよい。

【0071】

50

また、本発明に係る経口用または経粘膜用の抗CD3抗体組成物は、肝炎の治療に有用な1以上の治療薬を含むこともできる。このような治療薬としては、例えば、本明細書に記載の感染症の治療に適した抗CD3抗体以外の抗体、抗ウイルス剤またはその他の感染病原体に対する薬剤（インターフェロン - 2bなど）；および糖尿病の治療に適した任意の薬剤（インスリン、スルホニル尿素剤（例えばメグリチニドおよびナテグリニド）、ピグアニド、チアゾリジンジオンおよび - グルコシダーゼ阻害剤を含むが、これらに限定されない）ならびに食事改善療法または運動改善療法が挙げられる。

【0072】

本発明の医薬組成物は、投与に関する説明書と共に、容器、箱またはディスペンサーに収容されていてもよい。

【0073】

治療方法

本発明の種々の実施形態において、本明細書に記載の経口用および経粘膜用の抗CD3抗体組成物は、肝炎に関連する疾患を治療（先に記載した通り、該疾患の進行阻止および/または発症遅延を含む）するために、対象に投与することができる。該疾患としては、感染病原体（A型、B型、C型、D型、E型などの肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス（HSV）などのヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス（CMV）、エプスタイン-バーウイルス、およびその他のウイルス（黄熱病ウイルス、HIV（ヒト免疫不全ウイルス）、アデノウイルスなど）；ならびにトキソプラズマ、レプトスピラ、Q熱、ロッキーマン山紅斑熱などの非ウイルス性の感染病原体；または肝炎を引き起こす可能性のあるあらゆる感染病原体を含むが、これらに限定されない）；毒素（あらゆる有害物質、または過剰摂取により毒性を示すあらゆる物質、例えばアルコールもしくは薬剤（例えば、あらゆる薬物性肝障害（DILI）の起因薬剤が挙げられ、肝障害を誘発するアセトアミノフェンなどの薬剤が含まれる））；肥満および糖尿病の一方または両方が原因で発症する非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）；炎症性腸疾患に関連した肝疾患；主因または単因としての高脂血症、およびNASHと併発している高脂血症；ならびに血管障害の結果としての肝炎；あるいは他の原因による肝炎が挙げられるが、これらに限定されない。

【0074】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、肝炎の臨床マーカーの1以上を改善させるのに十分な経口用または経粘膜用の抗CD3組成物を投与することを含む。臨床マーカーとしては、例えば、肝硬変および/もしくは肝線維症の緩和もしくは改善、または少なくともそれらの進行の抑制もしくは阻止が挙げられる。

【0075】

サイトカイン放出症候群（CRS）は、抗CD3抗体の非経口投与後に認められるものであるが、抗CD3抗体の経口投与には付随しないと考えられている。しかし、本発明の方法は、対象におけるCRSの兆候および症状の有無を、特に、最初の数回の投与後、さらに治療中断後の治療再開時にモニターすることを含む。このような方法は、抗CD3抗体の経口投与または経粘膜投与の安全性を判断する上で特に有用である。CRSは、関節痛、筋肉痛、発熱、悪寒、低酸素症、悪心および嘔吐を伴い、重度のCRSは肺水腫および窒息を引き起こす場合がある。いくつかの実施形態において、本発明の方法は、抗CD3抗体組成物を任意の用量で投与する前に、対象の体温を約37.8（華氏100度）未満に下げることを含む。

【0076】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、体液量過剰、コントロールされていない高血圧または非代償性心不全の臨床所見に関して対象をスクリーニングすることを含む。いくつかの実施形態において、本発明の方法は、体液量過剰、コントロールされていない高血圧、非代償性心不全のいずれかの所見を有する対象に経口用または経粘膜用の抗CD3抗体を投与しないことを含む。いくつかの実施形態において、本発明の方法は、対象の肺機能を評価すること、および正常な胸部X線像を示さない対象には抗CD3抗体を投与しないことを含む。いくつかの実施形態において、本発明の方法は、CD3 + T細胞ク

10

20

30

40

50

リアランスおよび/または抗CD3抗体の血漿濃度をモニターすること、ならびにそれに
 応じて経口用または経粘膜用の抗CD3組成物の用量を調整することを含む。

【0077】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、対象にメチルプレドニゾロンコハク酸
 ナトリウムを8.0mg/kg投与することを含み、例えば、経口用または経粘膜用の抗
 CD3抗体組成物を投与する1~4時間前に静脈などを經由して該化合物を投与する。い
 いくつかの実施形態において、本発明の方法は、経口用または経粘膜用の抗CD3組成物の
 投与前、投与と同時に、または投与後に、対象に抗炎症剤（例えばアセトアミノフェンま
 たは抗ヒスタミン薬）を投与することを含みうる。

【0078】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、対象における抗CD3抗体に対する抗
 体を評価および/またはモニターすること、ならびに該対象の抗CD3抗体に対する抗体
 の抗体価が約1:1000を超えた場合は、経口用または経粘膜用の当該抗CD3抗体組
 成物の投与を中止することを含む。

【0079】

いくつかの実施形態において、経口用または経粘膜用の抗CD3抗体組成物の投与は、
 本明細書に記載の1以上の第2の治療手段と並行して行われる。

【0080】

いくつかの実施形態において、上記治療方法は、治療前、治療中および/または治療後
 に対象の肝機能をモニターすることを含んでいてもよい。肝機能は、公知の任意の評価系
 または検査によって評価してもよい。該評価系または検査としては、血液検査（アラニン
 アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、
 -グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）および/またはこれらの測定項目
 の任意の比率から選択される1以上を測定する検査を含むが、これに限定されない）およ
 び/または肝生検（例えば針生検であってもよい）が挙げられるが、これらに限定されな
 い。

【0081】

いくつかの実施形態においては、対象は自己免疫疾患および/または糖尿病を有してい
 なくてもよい。

【実施例】

【0082】

下記の実施例において、本発明のいくつかの実施形態をさらに説明するが、これらの実
 施例は請求項に記載の本発明の範囲を限定するものではない。

【0083】

<実施例1>

NASHの治療 - 前臨床評価

経口投与による抗CD3免疫分子（この非限定的な実施例においては抗CD3抗体（a
 CD3））の有効性をob/obマウスを用いて証明した。すなわち、このマウスにおい
 て、抗CD3抗体の投与により脂肪性肝炎（脂肪肝）が緩和されることが明らかとなった
 （Yaron Ilanら；“Induction of regulatory T
 cells decreases adipose inflammation and
 alleviates insulin resistance in ob/ob
 mice”；PNAS, 2010, May 25; 107(21): 9765-70, 電
 子出版日2010年5月5日）。

【0084】

方法

マウス

8~10週齢のC57BL/6(B6)マウス、ob/obマウスおよびCD1d-/
 -マウスは、ジャクソン研究所（米国メイン州バーハーバー）から購入した。マウスは病
 原体不在の動物施設で飼育した。

10

20

30

40

50

【0085】

抗体および試薬

ハムスター抗マウスCD3抗体(クローン145-2C11)およびラット抗TGF-
抗体は、BIO X CELL(ニューハンプシャー州ウエストレバノン)から購入した。また、対照のハムスターIgGは、ジャクソン・イムノリサーチ・ラボラトリーズ社(米国ペンシルベニア州)から購入した。in vitro刺激用抗CD3抗体(クローン145-2C11)およびFACS染色用試薬は、BDファーマーゲン社(米国カリフォルニア州)から購入した: CD16/CD32(FcBlock); FITC結合、PE結合またはAPC結合抗CD4抗体(L3T4); およびPE結合抗CD25抗体(PC61)。アフィニティー精製したビオチン化ヤギ抗LAPポリクローナル抗体およびストレプトアビジンAPCは、R&Dシステムズ社(米国ミネソタ州)から購入した。死細胞の染色に用いる7-AADは、シグマ・アルドリッチ社(米国ミズーリ州)から購入した。

10

【0086】

経口投与および注射

ステンレススチール製の18G経口ゾンデ(トーマス・サイエンティフィック社、米国ニュージャージー州)を用いて、胃内挿管法により全量0.2mlをマウスに経口投与した。リン酸緩衝生理食塩水(PBS)、またはそれぞれエタノールに溶解してPBSで乳化した、ハムスターアイソタイプ対照抗体(IC、5mg/投与)もしくは抗CD3抗体(5mg/投与)を、1日1回、5日間連続でマウスに経口投与した。

20

【0087】

組織学的検査

肝臓、膵臓および筋肉は、対照マウスまたは処置マウスから摘出した後、4%ホルマリン液に浸漬して、パラフィン包埋を行った。各臓器5切片ずつ準備した。各組織はヘマトキシリンエオジンで染色し、肝臓切片はオイルレッドO(oil-red-o)でさらに染色した。すべての切片を病理医が盲検的に評価した。

【0088】

脂肪組織、肝酵素、コレステロールおよび血中グルコースの分析

マウス(4匹/群)にPBSまたは抗CD3(5μg)を5日間連続で経口投与した。最終投与から72時間後に、生殖腺周囲の白色脂肪を回収し、脂肪のパラフィン切片をH&Eで染色した。40倍の拡大倍率で組織像を撮影した。また、最終投与(6匹/群)から72時間後に、腸間膜リンパ節の周囲または近傍に存在する白色脂肪を用いて脂肪細胞を単離した。脂肪細胞は、CD11bおよびF4/80またはCD4に対する蛍光抗体で染色し、次いで固定と膜透過処理を行って、Foxp3に対する抗体で染色した。生殖腺周囲脂肪から単離した脂肪細胞のRNAを用いて、RT-PCRによりIL-10、TNF-
およびTGF- の3種のサイトカインの発現量を調べた。CD4+T細胞は、PBSまたは抗CD3を投与したマウスの脾臓から負の選択により単離し、1:1の比率で対照マウスの脂肪細胞と5日間共培養した。CD4+T細胞を正の選択により共培養物から除去し、残った脂肪細胞からRNAを抽出し、このRNAを用いてRT-PCRによりサイトカイン発現量を調べた。肝酵素であるASTおよびALTならびにコレステロールは、
ブリガム・アンド・ウーマンズ病院の臨床生化学検査室にて、セラライザー(Serialyzer)システムを用いて盲検的に(in a bind-folded fashion)測定した。血中グルコース量は、Diasstix試験紙を用いて、メーカー(フィッシャー・サイエンティフィック社)のプロトコールに従って測定した。

30

40

【0089】

統計分析

統計学的有意性は、スチューデントの両側t検定により評価した。3群以上を比較する場合は、一元配置分散分析を用いて差の分析を行った。P値が0.05未満である場合に有意と見なした。

【0090】

50

結果o b / o b マウスにおける経口投与した抗 C D 3 によるグルコース、肝酵素およびコレステロールの低下

o b / o b マウスに抗 C D 3 を 1 日 5 μ g の用量で 5 日間連続して経口投与し、10 日後に血中グルコース、肝酵素および脂質の量をそれぞれ測定した。試験用量は、動物モデルを用いた抗 C D 3 に関する過去の試験（データ示さず）を基準とした。表 1 に示すように、抗 C D 3 投与動物の血中グルコース（316 mg %）は、P B S を投与した対照動物（367 mg %）より低かった。

【0091】

【表 1】

10

ob/obマウスにおける経口投与した抗CD3によるグルコース量および肝酵素量の低下

| | PBS | 抗CD3 |
|---------------|----------|----------|
| グルコース (mg%) | 367 + 62 | 316 + 48 |
| AST (U/l) | 416 + 58 | 296 + 44 |
| コレステロール (mg%) | 218 + 39 | 219 + 37 |

【0092】

20

o b / o b マウス（5 匹 / 群）に抗 C D 3 を 1 日 5 μ g の用量で 5 日間連続して経口投与し、10 日後に血中グルコース、肝酵素および脂質の量をそれぞれ測定した。

【0093】

抗 C D 3 投与動物の血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（A S T）量（296 U / l）は、対照動物（416 U / l）より低かった。血清コレステロール量は、P B S 投与マウス（218 mg %）より抗 C D 3 投与マウス（219 mg %）の方が低かった。抗 C D 3 群と対照群とでマウスの体重の変化は見られなかった。上述した通りに抗 C D 3 のアイソタイプ対照抗体を投与した場合には、何ら作用は認められなかった。

【0094】

経口投与した抗 C D 3 による肝臓の脂肪蓄積および膵臓肥大の抑制

30

上記の代謝的作用を確認した後、膵臓、肝臓および筋肉の病理分析により、o b / o b マウスにおける経口投与した抗 C D 3 の作用を調べた。それらの結果より、膵臓肥大および肝臓の脂肪蓄積が抑制されることが示された。

【0095】

< 実施例 2 >

N A S H の治療 - 臨床試験

経口投与による抗 C D 3 免疫分子療法（a C D 3）の安全性、有効性および免疫調節を、グルコースの代謝変化を伴う非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）患者を対象とした臨床試験において評価した。N A S H 患者には、1 ヶ月間にわたって 1 日当たり 0（プラセボ群）、0.2、1.0 または 5.0 mg の用量の a C D 3 モノクローナル抗体を服用

40

【0096】

方法

a C D 3 の安全性は、報告されている有害事象（A E）に関して対象をモニターすること、安全性に関する種々の臨床検査の結果を解釈すること、さらに a C D 3 投与群における有害事象の発生頻度および発生パターンをプラセボ群と比較することにより評価した。種々の臨床検査には、一般的な血液化学検査、肝臓機能および腎臓機能、C D 3、C D 4 および C D 8 を含む免疫学的安全性マーカーの量、ならびに白血球（W B C）分画を含む

50

全血球計算（CBC）が含まれる。免疫調節の変化は、T細胞が分泌したサイトカイン量の変化、ならびにTregの細胞表面マーカーおよびその他の免疫系マーカーの量を通してモニターした。有効性は、NASH患者では標準値から逸脱することが知られている、1以上の有効性バイオマーカーを基準とした。該有効性バイオマーカーとしては、糖負荷試験（GTT）、恒常性モデル評価（HOMA指数）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）、総コレステロール、低密度リポタンパク質（LDL）およびトリグリセリドが挙げられる。針生検により実施される肝生検を除くこれらすべての免疫調節および有効性の評価が、aCD3治療期間中および期間後に患者から採取した血液サンプルに対して、確立された利用可能な技術を用いて容易に実施されることは注目すべき点である。

10

【0097】

免疫調節および有効性に関する評価は、各対象のaCD3治療前の有効性パラメーターの数値とaCD3治療中および治療後のそれらの数値とを比較するとともに、3つのaCD3投与群のうち1群以上における免疫調節および有効性パラメーターの全体的な変化をプラセボ群と比較することにより決定された。統計学的評価は、各投与群とプラセボ群との平均値をt検定により比較する集団解析とともに、各投与群とプラセボ群とで個々のパラメーターにおいて10%以上の改善が見られた対象の数をt検定により比較する個別解析により実施した。

20

【0098】

結果

安全性：

本実施例の免疫療法は、血液学的検査、血液化学検査および一般的な身体的兆候により評価したところ、3つの用量群のいずれにおいても投与薬物に関連した副作用や全身的愁訴は認められず、極めて安全で、忍容性も良好であることが明らかになった。免疫療法の実施中、免疫学的安全性の指標であるCD3陽性細胞、CD4陽性細胞、CD8陽性細胞のいずれの血中量も、実験群とプラセボ群との間で変化は見られなかった。対象の一部では、投与したモノクローナル抗体に対する抗体の血清濃度の上昇が見られた。得られた安全性データは、健康な対象に対して実施した経口抗CD3免疫療法による第I相試験の安全性データと一致している。

30

【0099】

有効性バイオマーカー：

本実施例の免疫療法により、抗CD3を服用した群ではプラセボ群とは異なり、複数の臨床パラメーターにおいて正の傾向が見られた。これらの傾向のいくつかは、群のサンプルサイズが極めて小さいにもかかわらず統計学的に有意であった。このような有効性に対する正の傾向は、2種の肝酵素（ALT、AST）の血中量の減少、およびGTTにおけるグルコース代謝の改善であった。これは、NASHまたはメタボリック症候群を患う対象、および2型糖尿病またはグルコース代謝変化を患う対象にとって、好ましい結果である。30日後に免疫療法を終了したが、有効性に対する正の傾向のうちいくつかは、60日後まで持続した。

40

【0100】

免疫調節マーカー：

本実施例の免疫療法は、LAP+制御性T細胞を誘導し、患者の一部では、この作用が概ね60日後まで持続した。当該モノクローナル抗体を服用した群の対象ではこのような免疫調節マーカーの上昇が認められたが、プラセボを服用した群の対象ではこのような上昇は認められなかった。その他の免疫調節作用としては、免疫系に影響を与える天然分子であるサイトカイン、特にTGF β の誘導傾向が見られた。TGF β は、経口抗CD3免疫療法におけるLAP+Tregの誘導に必要であることが前臨床試験において示されている。

【0101】

50

有効性バイオマーカーおよび免疫調節の改善例を図1～5に示す。これらの図は、患者の投与前（0日後）から投与後（30日後）までの変化に関する。図1は、平均血中グルコース量に関する。平均血中グルコース量は免疫療法を受けた患者の方が低値であった（したがって、より制御されていた）。図2は、糖負荷試験におけるAUC（曲線下面積）の平均変化量に関する。ここでも、免疫療法を受けた患者において改善結果が得られた。図3はAST量に関する。ここでも、免疫療法を受けた患者において改善結果が得られた。図4は、CD4⁺LAP⁺細胞群の量の変化率（%）に関し、図5は、TGF量の変化率（%）に関する。ここでも、免疫療法を受けた患者において改善結果が得られた。

【0102】

<実施例3>

C型肝炎の治療

aCD3の有効性を、C型肝炎ウイルス（HCV）が原因の慢性肝臓感染症の患者を対象とした臨床試験において評価する。慢性HCV患者は、慢性HCVのための許諾製品であるインターフェロン（IFN）による治療を受けている可能性がある。対象は、IFNの継続的な投薬を受けている患者、または有効性の欠如もしくは忍容性の低さが理由でIFN治療の中止に至りIFN治療が成功しなかった患者である。臨床試験は、IFN治療を受けている慢性HCV患者、またはIFN治療を中止した慢性HCV患者を対象に実施される。慢性HCV患者は、例えば、1～6ヶ月またはそれ以上の期間、1日1回から週に1回の服用頻度で、0（プラセボ群）、0.2、1.0または5.0mgなどの用量のaCD3を服用する。上記以外の服用期間、服用頻度および服用量でも、当該疾病もしくは症状の治療、またはそれらの進行阻止および/もしくは発症遅延に有用な場合があることに留意されたい。aCD3の安全性は、報告されている有害事象（AE）に関して対象をモニターすること、安全性に関する種々の臨床検査の結果を解釈すること、さらにaCD3投与群における有害事象の発生頻度および発生パターンをプラセボ群と比較することにより評価する。種々の臨床検査には、一般的な血液化学検査、肝臓機能および腎臓機能、ならびに白血球分画を含む全血球計算が含まれてもよい。有効性は、慢性HCV患者では標準値から逸脱することが知られている、HCVのリボ核酸（RNA）量、ALT量、AST量、GGT量および肝生検から選択される1以上のパラメーターの改善を基準とする。針生検により実施される肝生検を除くこれらすべての有効性の評価が、aCD3治療期間中および期間後に患者から採取した血液サンプルに対して容易に実施されることは注目すべき点である。有効性に関する評価は、各対象のaCD3治療前の有効性パラメーターの数値とaCD3治療中および治療後のそれらの数値とを比較するとともに、3つのaCD3投与群のうち1群以上における有効性パラメーターの全体的な変化をプラセボ群と比較することにより決定される。

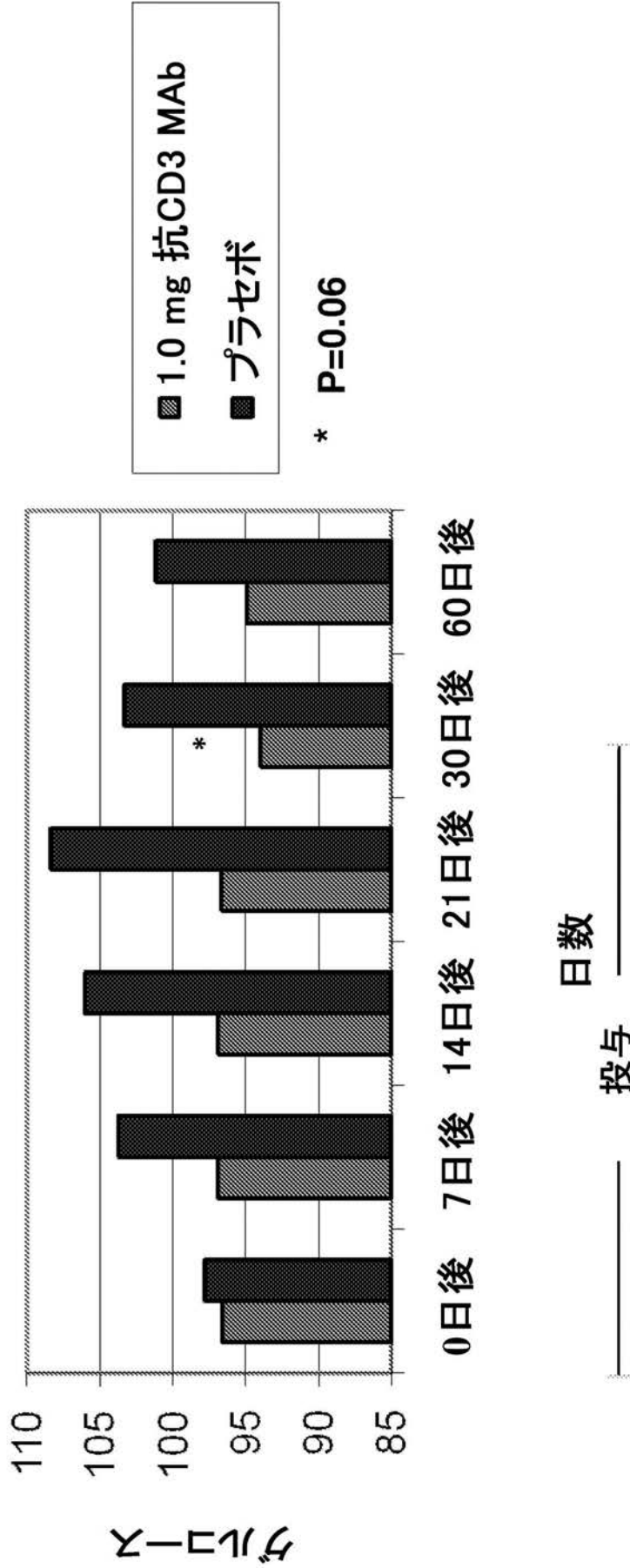
【0103】

その他の実施形態

詳細な説明と共に本発明について記載してきたが、当然のことながら、先の説明は例示を目的としたものであり、本発明の範囲を限定するものではなく、本発明は添付の請求項の範囲によって定義されるものである。個々の実施形態、個々の副次的な実施形態および/または任意の実施形態の個々の構成要素を任意で1以上組み合わせてもよい。その他の態様、利点および変更は、下記の請求項の範囲に含まれる。

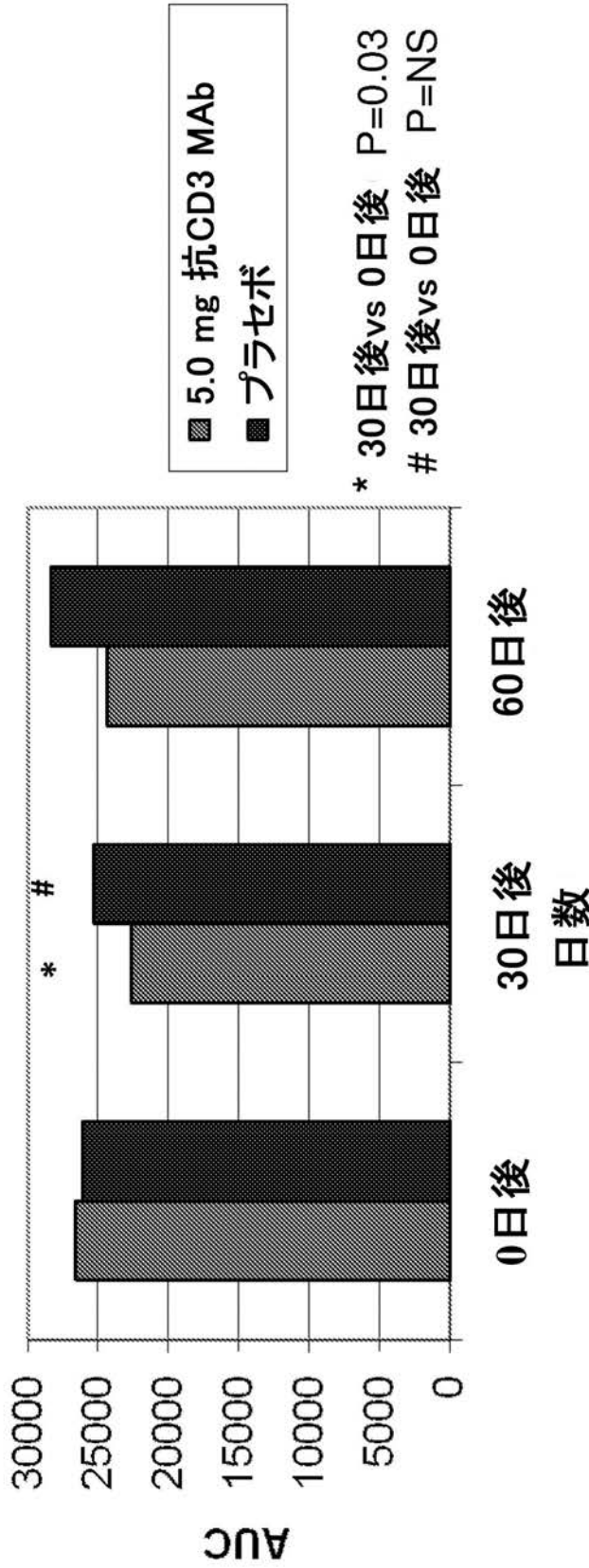
【 図 1 】

平均グルコース量—
aCD3 MAb 1.0 mg群とプラセボ群



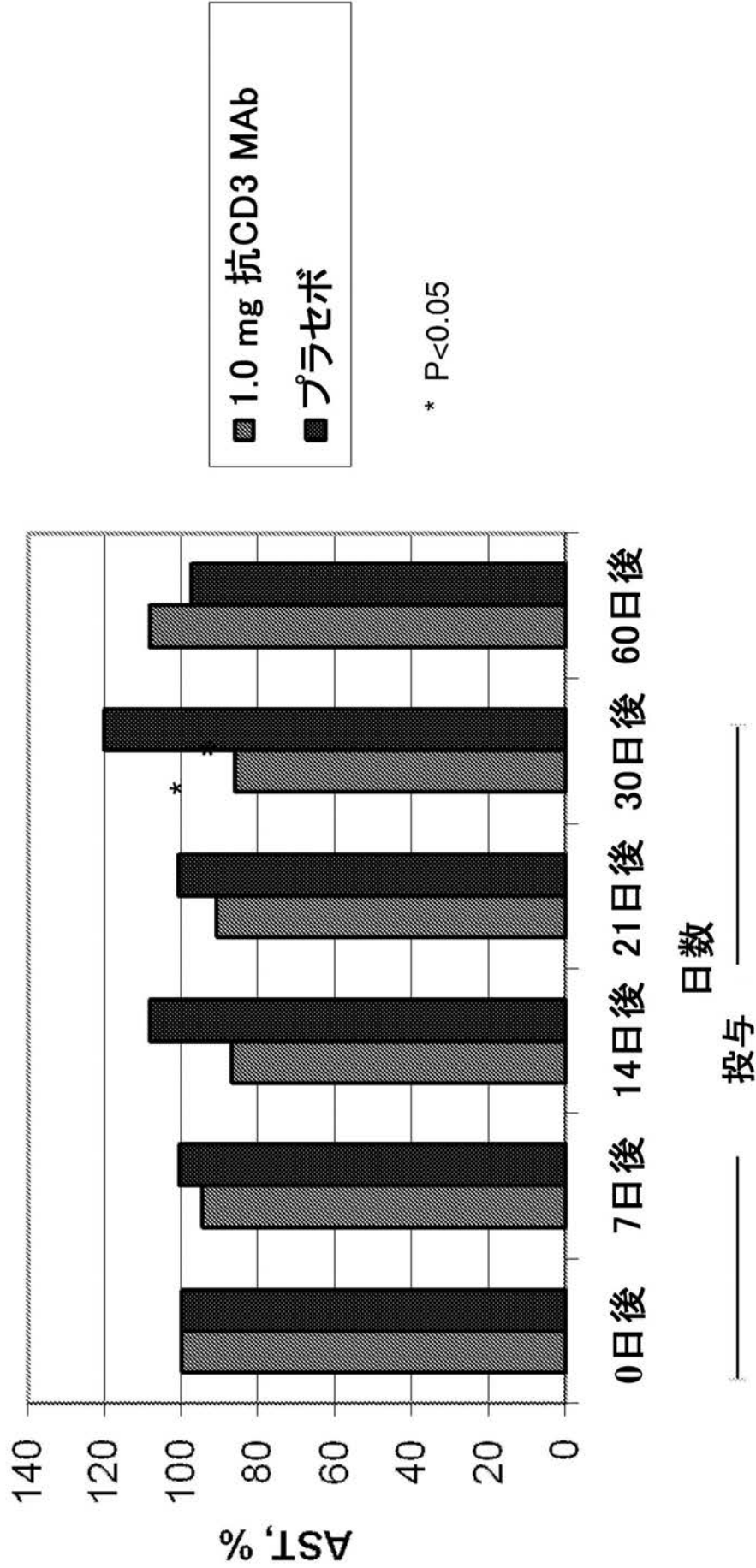
【 図 2 】

糖負荷試験におけるAUCの平均変化量—
aCD3 MAb 5 mg群とプラセボ群



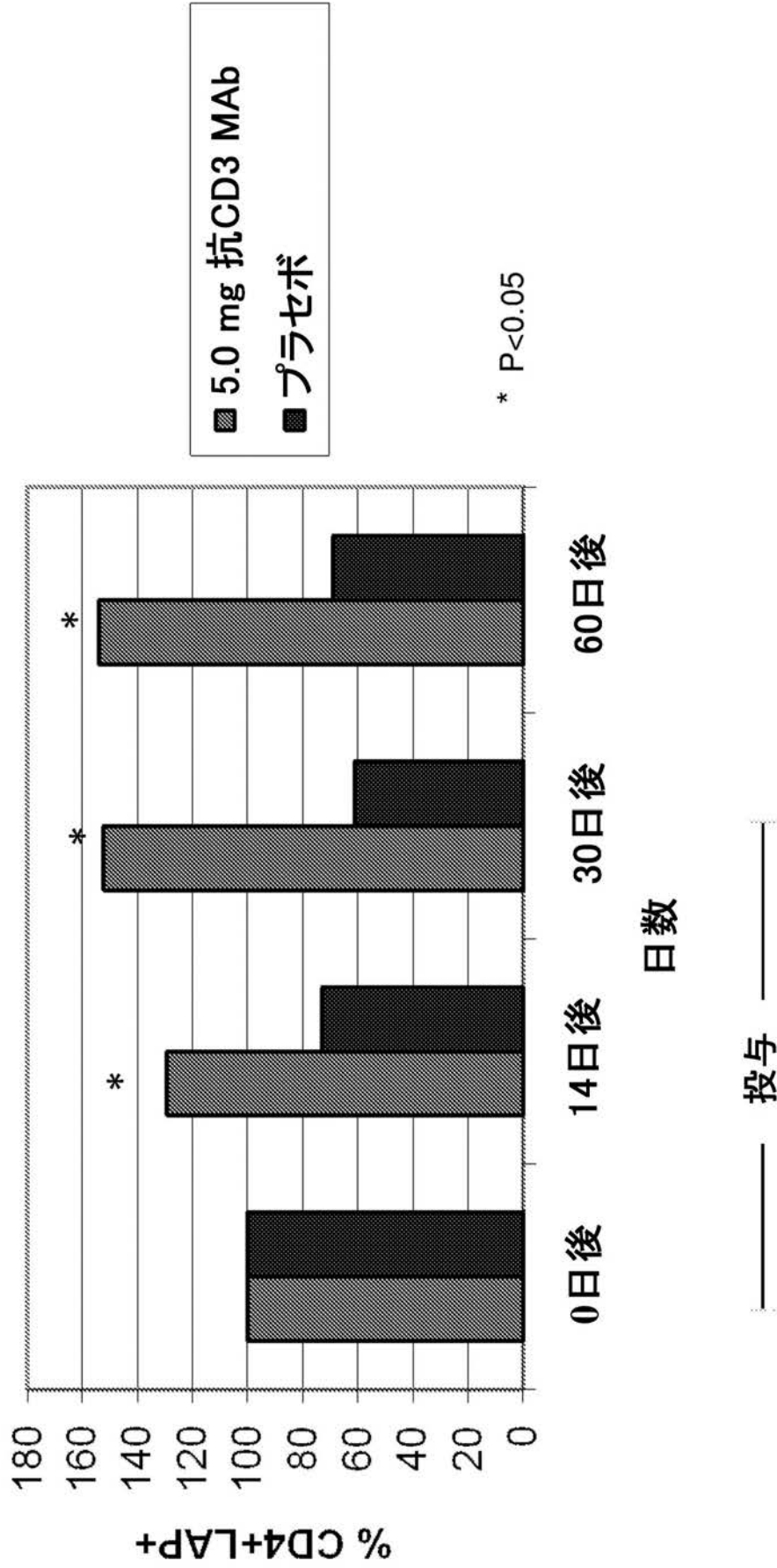
【 図 3 】

AST値の変化率(%) —
aCD3 MAb 1.0 mg群とプラセボ群



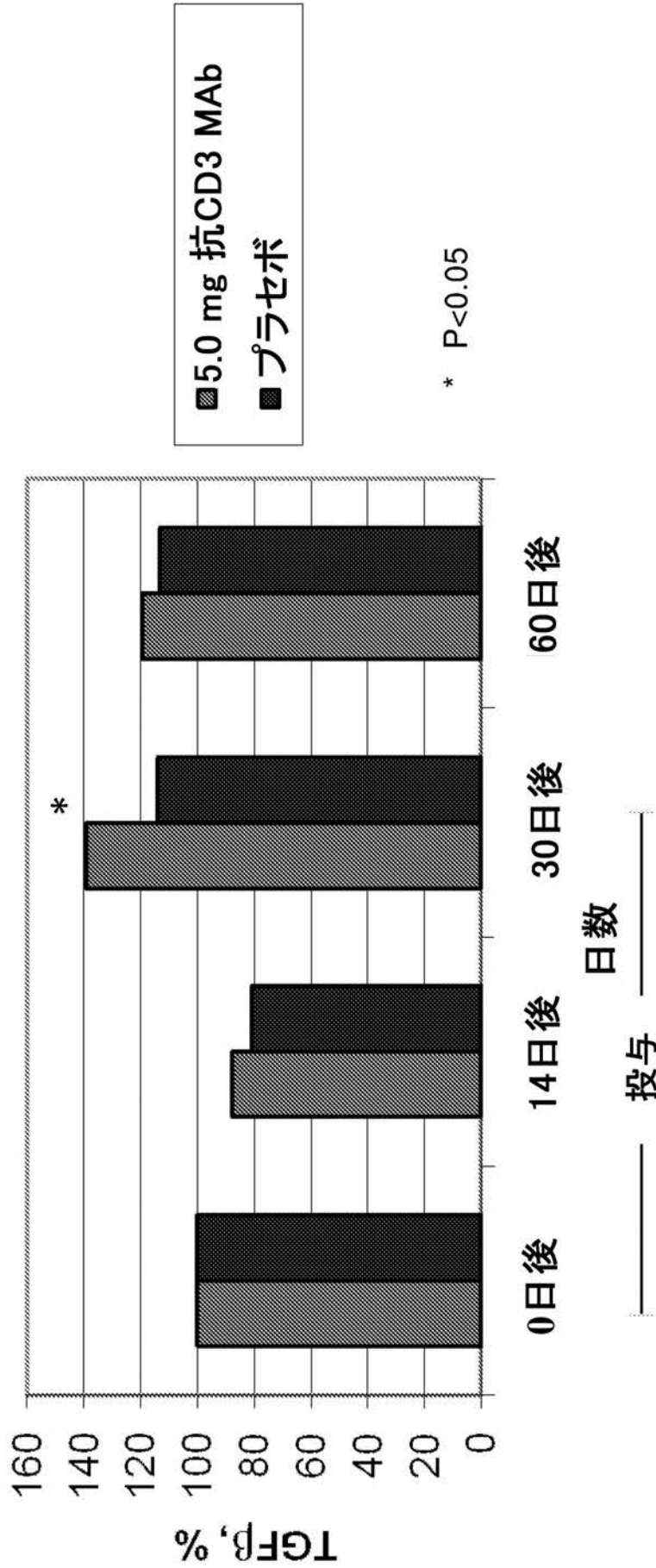
【 図 4 】

CD4+LAP+細胞 (CD4細胞群) の変化率 (%)
— aCD3 MAb 5.0 mg 群とプラセボ群



【 図 5 】

TGFβ値の変化率(%)
aCD3 MAb 5.0 mg群とプラセボ群



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International application No PCT/IB2011/051900 |
|---|

| | | |
|--|---|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/28 A61P1/16 ADD. | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K | | |
| 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 practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | ORENBUCH-HARROCH E ET AL: "41 ORAL ADMINISTRATION OF ANTI CD3-MONOCLONAL ANTIBODIES PROMOTES CD4+CD25+ LAP+ AND NKT LAP+ REGULATORY T LYMPHOCYTES AND AMELIORATES HEPATITIS BY INHIBITING CASPASE 3-MEDIATED APOPTOSIS", JOURNAL OF HEPATOLOGY, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, COPENHAGEN, DK, vol. 50, 1 April 2009 (2009-04-01), page S18, XP026495654, ISSN: 0168-8278, DOI: 10.1016/S0168-8278(09)60043-X [retrieved on 2009-04-01] the whole document ----- -/-- | 1-6, 15-18 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. |
| * Special categories of cited documents : | | |
| <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | | <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> |
| Date of the actual completion of the international search 19 October 2011 | | Date of mailing of the international search report 07/11/2011 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Domingues, Helena |

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2006)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2011/051900

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | ORENBUCH-HARROCH EFRAT ET AL: "PROMOTION OF THE EXPRESSION OF LAP ON NKT LYMPHOCYTES BY ORAL ADMINISTRATION OF ANTI CD3 MONOCLONAL ANTIBODIES ALLEVIATES IMMUNE MEDIATED HEPATITIS: A NOVEL METHOD FOR INDUCTION OF REGULATORY T CELLS", HEPATOLOGY, vol. 50, no. 4, Suppl. S, October 2009 (2009-10), page 863A, XP009153179, & 60TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-THE-STUDY-OF-LIVER-DISEASES; BOSTON, MA, USA; OCTOBER 30 -NOVEMBER 03, 2009 ISSN: 0270-9139 the whole document | 1-6, 15-18 |
| Y | WO 2009/090656 A2 (HADASIT MED RES SERVICE [IL]; BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL [US]; ILAN YAR) 23 July 2009 (2009-07-23) pages 37,38; examples 1-8 | 1-18 |
| Y | WO 01/37860 A1 (UNISEARCH LTD [AU]; HE XIAO YAN [AU]; HALL BRUCE MILNE [AU]; HODGKINSO) 31 May 2001 (2001-05-31) page 3, line 5, paragraph 1 page 6, line 6, paragraph 1 page 15, line 17, paragraph 2 page 16, paragraph 3 | 1-18 |
| Y | WO 2005/048935 A2 (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL [US]; WEINER HOWARD [US]; SAYEGH MOHAMED H []) 2 June 2005 (2005-06-02) examples 1-20 | 1-18 |
| Y | OCHI H ET AL: "New immunosuppressive approaches: Oral administration of CD3-specific antibody to treat autoimmunity", JOURNAL OF NEUROLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHING CO, AMSTERDAM, NL, vol. 274, no. 1-2, 15 November 2008 (2008-11-15), pages 9-12, XP025504753, ISSN: 0022-510X, DOI: 10.1016/J.JNS.2008.07.027 [retrieved on 2008-09-18] the whole document | 1-18 |

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International application No PCT/IB2011/051900 |
|---|

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | YOUNOSSEI Z M: "Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis", ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 28, no. 1, July 2008 (2008-07), pages 2-12, XP002661670, ISSN: 0269-2813 page 3 pages 5-7 | 1-18 |
| Y,P | ----- YANG ROLAND ET AL: "MONOCLONAL ANTI-CD3 TREATMENT FOR TYPE 2 AUTOIMMUNE HEPATITIS IN AN EXPERIMENTAL MODEL", HEPATOLOGY, vol. 52, no. 4, Suppl. S, October 2010 (2010-10), page 614A, XP009153213, & 61ST ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-THE-STUDY-OF-LIVER-DISEASES; BOSTON, MA, USA; OCTOBER 29 -NOVEMBER 02, 2010 ISSN: 0270-9139 the whole document | 1-18 |
| Y,P | ----- ILAN YARON ET AL: "Induction of regulatory T cells decreases adipose inflammation and alleviates insulin resistance in ob/ob mice", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 107, no. 21, May 2010 (2010-05), pages 9765-9770, XP002661672, ISSN: 0027-8424 the whole document ----- | 1-18 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2011/051900

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 2009090656 A2 | 23-07-2009 | AU 2009205265 A1 | 23-07-2009 |
| | | CA 2712404 A1 | 23-07-2009 |
| | | EP 2242513 A2 | 27-10-2010 |
| | | US 2011200617 A1 | 18-08-2011 |
| ----- | | | |
| WO 0137860 A1 | 31-05-2001 | AT 442157 T | 15-09-2009 |
| | | AU 1506501 A | 04-06-2001 |
| | | CA 2429394 A1 | 31-05-2001 |
| | | EP 1379270 A1 | 14-01-2004 |
| | | US 7744863 B1 | 29-06-2010 |
| ----- | | | |
| WO 2005048935 A2 | 02-06-2005 | AU 2004291107 A1 | 02-06-2005 |
| | | CA 2545806 A1 | 02-06-2005 |
| | | EP 1687066 A2 | 09-08-2006 |
| | | JP 2007511529 A | 10-05-2007 |
| | | US 2011165177 A1 | 07-07-2011 |
| | | US 2005196395 A1 | 08-09-2005 |
| ----- | | | |

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 31/20

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 イラン, ヤロン

イスラエル国 エルサレム 9 6 4 0 0 0 4 0 ヨシュア ビツァー ストリート 4

(72) 発明者 エリス, ロナルド

イスラエル国 エルサレム 9 2 5 4 1 ハポーツィム ストリート 2 8 / 2

Fターム(参考) 4C085 AA14 CC02 CC23 DD63 EE01 GG08 GG10