

(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2007-505128
(P2007-505128A)

(43) 公表日 **平成19年3月8日(2007.3.8)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 5
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	A 6 1 K 37/66	G
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00	H
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-526277 (P2006-526277)	(71) 出願人	506083316 エスーセル バイオサイエンシズ、インク
(86) (22) 出願日	平成16年9月10日 (2004. 9. 10)		
(85) 翻訳文提出日	平成18年4月27日 (2006. 4. 27)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/029400		アメリカ合衆国 9 2 5 6 2 カリフォル
(87) 国際公開番号	W02005/025594		ニア、ムリエッタ、イーストマン ドライ
(87) 国際公開日	平成17年3月24日 (2005. 3. 24)		ブ 4 1 7 1 8
(31) 優先権主張番号	60/501, 959	(74) 代理人	100080816 弁理士 加藤 朝道
(32) 優先日	平成15年9月10日 (2003. 9. 10)	(74) 代理人	100098648 弁理士 内田 潔人
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100116528 弁理士 三宅 俊男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 造血を高める方法

(57) 【要約】

【課題】 哺乳類における 1 以上の型の血球欠乏を治療する方法を提供すること。

【解決手段】 治療上有効量の T I S F、又は、T I S F のような C D 4 + 細胞を刺激する化合物を、治療を必要とする哺乳類に投与する。一つの実施形態としては、1 以上の型の血球欠乏を有する哺乳類に対し、哺乳類由来の T I S F を投与する。

【選択図】 図 5

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

赤血球の濃度が好ましい濃度より低いと診断された対象の赤血球産生を刺激する方法であって、前記対象に赤血球数を増加させるのに効果的な量の T - 4 免疫刺激因子 (T I S F) を投与することを含む方法。

【請求項 2】

前記赤血球数の増加の必要性が貧血に起因することを特徴とする請求項 1 の方法。

【請求項 3】

顆粒球の濃度が好ましい濃度より低いと診断された対象の顆粒球産生を刺激する方法であって、前記対象に顆粒球数を増加させるのに効果的な量の T I S F を投与することを含む方法。

10

【請求項 4】

血小板の濃度が好ましい濃度より低いと診断された対象の血小板産生を刺激する方法であって、前記対象に血小板数を増加させるのに効果的な量の T I S F を投与することを含む方法。

【請求項 5】

赤血球の濃度が好ましい濃度より低いと診断された対象の赤血球産生を刺激する方法であって、前記対象に赤血球数を増加させるのに効果的な量の C D 4 + 細胞を刺激する化合物を投与することを含む方法。

【請求項 6】

顆粒球の濃度が好ましい濃度より低いと診断された対象の顆粒球産生を刺激する方法であって、前記対象に顆粒球数を増加させるのに効果的な量の C D 4 + 細胞を刺激する化合物を投与することを含む方法。

20

【請求項 7】

血小板の濃度が好ましい濃度より低いと診断された対象の血小板産生を刺激する方法であって、前記対象に血小板数を増加させるのに効果的な量の C D 4 + 細胞を刺激する化合物を投与することを含む方法。

【請求項 8】

前記 C D 4 + 細胞を刺激する化合物が、 I L 1、 I L 2、 I L 3、 I L 4、 I L 6、 I L 7、 I L 12、インターフェロン、 T N F、抗 C D 3 抗体、 C D 28、及び、スーパー抗原から成る群から選択されることを特徴とする請求項 5 に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記 C D 4 + 細胞を刺激する化合物が、 I L 1、 I L 2、 I L 3、 I L 4、 I L 6、 I L 7、 I L 12、インターフェロン、 T N F、抗 C D 3 抗体、 C D 28、及び、スーパー抗原から成る群から選択されることを特徴とする請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 C D 4 + 細胞を刺激する化合物が、 I L 1、 I L 2、 I L 3、 I L 4、 I L 6、 I L 7、 I L 12、インターフェロン、 T N F、抗 C D 3 抗体、 C D 28、及び、スーパー抗原から成る群から選択されることを特徴とする請求項 7 に記載の方法。

40

【請求項 11】

赤血球濃度が好ましい濃度よりも低い対象を診断し、続いて前記対象に、該対象の赤血球数を増加させるのに効果的な量の T I S F を投与すること、を含む治療プロトコール。

【請求項 12】

顆粒球濃度が好ましい濃度よりも低い対象を診断し、続いて前記対象に、該対象の顆粒球数を増加させるのに効果的な量の T I S F を投与すること、を含む治療プロトコール。

【請求項 13】

血小板濃度が好ましい濃度よりも低い対象を診断し、続いて前記対象に、該対象の血小

50

板数を増加させるのに効果的な量の T I S F を投与すること、を含む治療プロトコール。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本願は、米国特許法 119 条 e 項の下、2003 年 9 月 10 日に出願された米国仮出願第 60/501,959 に対する優先権を主張するが、該仮出願の内容は参照により本願に組み込まれる。

【技術分野】

【0002】

哺乳類の血液は、広範な多様性を有する種々の型の細胞（赤血球、血小板、及び、白血球を含む）を含んでいる。白血球もまた、幾つもの種々の細胞型、特に、リンパ球、単球、並びに、好中球、好酸球及び好塩基球のような幾つかの型の顆粒球、を含む。これら種々の型の細胞は、複合的で且つ重要な哺乳類免疫系の主要な部分を含む。それらのほとんどは、短寿命であり、数時間、数日、数週間、数ヶ月ごとに置き換わらなければならない、そして、それらの全ては骨髄にある単一型の多能性幹細胞の分化増殖によって形成される。

【0003】

単一型の幹細胞が多くの異なった成熟細胞（該成熟細胞はそれら自身増殖できない）を形成するように分化する過程は、造血（血球新生）と呼ばれている。それは、単一型の幹細胞からこれら異なる種類の各々の細胞の前駆型の編成（これは骨髄で起こる）、及び、特定化した細胞への分化増殖（これは原則的には骨髄、脾臓、胸腺、及び、リンパ節で起こる）に、関わる。前記過程は、免疫系が効果的に機能するようにこれら異なった型の全ての細胞間の適切な均衡を維持するように働く複雑なシグナル系によって制御されている。

【0004】

幾つかの疾病状態及び感染は、造血に劇的な影響を及ぼし、その結果、ある型の血球の欠乏をもたらす。例えば、HIV 感染は、しばしば、貧血（赤血球欠乏）、好中球減少（好中球欠乏）、又は、血小板減少症（血小板欠乏）、又は、これらの状態の多様な組み合わせ（汎血球減少症すなわち全ての異なる型の血球の欠乏を含む）を誘発する。N. K. Bana らの Depletion of CD34+CD4+ Cells in Bone Marrow from HIV-1 Infected Individuals, Biol. Blood and Marrow Transplantation, 5 (3), 162-172 (1999) を、参照。また、D. Fuchs らの AIDS, 5 (2), 209-212 (1991) を、参照。同様に、種々の放射線照射や化学療法は、これらの細胞型の 1 つ以上の欠乏によって免疫系を激しく損なうかもしれない。C. L. Mackall, Stem Cells 18, 10-18 (2000) を、参照。例えば、放射線療法は、希少な幹細胞を、高感度且つ驚異的に、ほとんど破壊し得、その結果、血液の細胞成分の急速な再生産が不能となる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

器質性の疾患、感染、又は、治療の何れによって引き起こされたかに関わらず、これら血液の細胞成分の何れかの重篤な欠乏は、直接身体症状（赤血球が欠乏した貧血、又は、血小板が欠乏した出血性障害など）又は二次感染の感受性の大幅な増加をもたらす得る。それゆえ、種々の型の血球欠乏を治療する方法が、癌又はウイルス感染のような他の疾患の治療からもたらされた該欠乏を阻止する方法として、必要とされている。本発明は、1 以上の型の血球濃度における欠乏を示す個体における種々の型の血球レベルを増加させる方法を提供する。

【0006】

T 4 免疫刺激因子（「T I S F」）は、I L - 2 産生を数日間にわたってその必要とされる部位で刺激する能力のために、明白に、免疫ブースト活性（immune-boosting activity）をもたらすことが示されている。米国特許第 5,616,554 を参照。前記分子

は先の特許において、分子量50Kダルトンで等電点6.5のタンパク質として記載されている。本開示においては、この同一の分子が、CD4+(CD4陽性)リンパ球刺激という既知の作用機序によって、おそらく、造血(血球新生)を促進する能力を含むことを証明した。CD4+リンパ球は骨髄におけるすべての血球型(赤血球、血小板及び顆粒球を含む)の産生を調節しているかもしれないとの仮説が立てられている。そのため、CD4リンパ球の欠乏は、化学療法を受けている癌患者、又は、ウイルス若しくはその他の化学的に誘発された状態を含む、免疫易感染性の患者において観察される汎血球減少症を導き得る。

【0007】

先の特許において、TISFの投与は、イヌにおけるジステンパーワクチンの有効性を高め、マウスにおけるインフルエンザウイルスに対する抗体価を高め、及び、ネコ免疫不全ウイルス(FIV)に感染したネコにおいて症状を弱めることが示された。よって、健康な免疫系の有効性を高める能力が示される。現在、TISFは、ある型の血球の欠乏が進行した状態において該血球の産生を刺激する活性を有することも示している。そして、TISFは、現在、ネズミのモデル系において化学療法誘発性血小板欠乏に続く血小板数回復を促進させることが示されている。

10

【0008】

AIDS患者がCD4+リンパ球の顕著な欠乏を受けることはよく知られているが、多くの免疫不全患者が随伴性の貧血、顆粒球減少症、及び血小板減少症を有することも認識されている。事実、腫瘍学において現れたパラダイムでは、癌患者は顕著で慢性のCD4+リンパ球の欠乏を受けている。C. L. Mackall, Stem Cells 18, 10-18(2000)。

20

【0009】

本開示において、その知見は、ネコ免疫不全ウイルス(FIV)及びネコ白血病ウイルス(FeLV)に感染したネコの研究に基づくが、その際TISFの投与によりリンパ球が増加し(本研究の焦点であり米国特許第5,616,554)、赤血球、血小板及び顆粒球も増加する。図1、2、3及び4を参照。これらの予備的な知見に基づいて、化学療法誘発性血小板欠乏のマウスモデルを血小板回復へのTISFの効果を確認するために用いた。T. R. UlrichらによるBlood, 86, 971-71(1995)を、参照。そのデータは、図5において示されている。

【0010】

前記データは、TISFが、化学療法誘発性血小板欠乏の後に、血小板数の回復を促進し得ることを示した。0.1µg/kgから500mg/kgの用量範囲で効果的であるだろうことが予想される。投与経路は、非経口的、腹腔内、局所的又は経口的な経路があり得る。用量管理は、単回、二回又は三回、毎日、一週間毎、隔週又は月毎でもよい。癌患者における汎血球減少症、及び、その他のウイルス若しくは化学的に誘発された免疫不全状態の治療への臨床応用が示唆される。血液学的不全の別の動物モデルにおいて、これらの知見の更なる確認が進行中である。

30

【課題を解決するための手段】

【0011】

一つの態様において、本発明は、1以上の血球型における欠乏を示す対象(被検者)の特定の血球型濃度を増加させる方法を提供する。前記方法は、赤血球、血小板又は白血球の欠乏を有すると診断された対象に、効果的な量のTISF又はTISFのようなCD4+(CD4陽性)細胞を刺激する化合物を投与することを含む。

40

【0012】

一つの実施形態において、本発明は、赤血球欠乏と診断された対象の赤血球産生を刺激する方法を提供する；該方法は、該対象の赤血球数を増加させるのに十分な量のTISF(T-4免疫刺激因子)を該対象に投与することを含む。このような一つの実施形態において、前記対象は貧血に罹患していると診断される。

【0013】

もう一つの実施形態において、本発明は、顆粒球の濃度が好ましい濃度より低いと診断

50

された対象の顆粒球産生を刺激する方法を提供する；該方法は、該対象の顆粒球数を増加させるのに十分な量の T I S F (T - 4 免疫刺激因子) を該対象に投与することを含む。

【 0 0 1 4 】

まだもう一つの実施形態において、本発明は、血小板の濃度が好ましい濃度より低いと診断された対象の血小板産生を刺激する方法を提供する；該方法は、該対象の血小板数を増加させるのに十分な量の T I S F (T - 4 免疫刺激因子) を該対象に投与することを含む。

【 0 0 1 5 】

もう一つの態様において、本発明は、1以上の血球型の濃度において欠乏があると診断された対象の特定の血球型の産生を刺激する方法を提供する。前記方法は、治療の必要のある対象に、効果的な量の T I S F のような C D 4 + 細胞を刺激する化合物を投与することを含む。

10

【 0 0 1 6 】

一つの実施形態において、本発明は、赤血球欠乏と診断された対象の赤血球産生を刺激する方法を提供する；該方法は、該対象の赤血球数を増加させるのに十分な量の C D 4 + 細胞 刺激化合物を該対象に投与することを含む。このような一つの実施形態において、前記対象は貧血に罹患していると診断される。より好ましい実施形態において、前記 C D 4 + 細胞を刺激する化合物は、 I L 1、 I L 2、 I L 3、 I L 4、 I L 6、 I L 7、 I L 12、インターフェロン、 T N F、抗 C D 3 抗体、 C D 2 8、並びに、毒素性ショック症候群毒素 1 (T S S T 1)、連鎖球菌発熱毒 (S P E) 及びブドウ球菌のエンテロトキシンのようなスーパー抗原から成る群から選択される。

20

【 0 0 1 7 】

もう一つの実施形態において、本発明は、顆粒球の濃度が好ましい濃度より低いと診断された対象の顆粒球産生を刺激する方法を提供する；該方法は、該対象の顆粒球数を増加させるのに十分な量の C D 4 + 細胞を刺激する化合物を該対象に投与することを含む。より好ましい実施形態において、前記 C D 4 + 細胞を刺激する化合物は、 I L 1、 I L 2、 I L 3、 I L 4、 I L 6、 I L 7、 I L 12、インターフェロン、 T N F、抗 C D 3 抗体、 C D 2 8、並びに、毒素性ショック症候群毒素 1 (T S S T 1)、連鎖球菌発熱毒 (S P E) 及びブドウ球菌のエンテロトキシンのようなスーパー抗原から成る群から選択される。

30

【 0 0 1 8 】

まだもう一つの実施形態において、本発明は、血小板の濃度が好ましい濃度より低いと診断された対象の血小板産生を刺激する方法を提供する；該方法は、該対象の血小板数を増加させるのに十分な量の C D 4 + 細胞を刺激する化合物を該対象に投与することを含む。より好ましい実施形態において、前記 C D 4 + 細胞を刺激する化合物は、 I L 1、 I L 2、 I L 3、 I L 4、 I L 6、 I L 7、 I L 12、インターフェロン、 T N F、抗 C D 3 抗体、 C D 2 8、並びに、毒素性ショック症候群毒素 1 (T S S T 1)、連鎖球菌発熱毒 (S P E) 及びブドウ球菌のエンテロトキシンのようなスーパー抗原から成る群から選択される。

【 0 0 1 9 】

もう一つの態様において、本発明は、1以上の血球型の濃度において欠乏が存在する対象を治療するための治療プロトコールを提供する。前記プロトコールは、特定の血球型濃度において欠乏が存在している対象を診断し、そして該対象を、該対象の欠乏している血球型の濃度を増加させるのに十分な量の T I S F で治療すること、を含む。

40

【 0 0 2 0 】

一つの実施形態において、本発明は、赤血球濃度が好ましい濃度より低い対象を診断し、続いて該対象に、該対象の赤血球数を増加させるのに十分な量の T I S F を投与すること、を含む治療プロトコールを提供する。本実施形態において、前記対象は貧血対象でもよい。

【 0 0 2 1 】

50

もう一つの実施形態において、本発明は、顆粒球濃度が好ましい濃度より低い対象を診断し、続いて該対象に、該対象の顆粒球数を増加させるのに十分な量のT I S Fを投与すること、を含む治療プロトコールを提供する。

【0022】

まだもう一つの実施形態において、本発明は、血小板濃度が好ましい濃度より低い対象を診断し、続いて該対象に、該対象の血小板数を増加させるのに十分な量のT I S Fを投与すること、を含む治療プロトコールを提供する。

【0023】

上記実施形態の各々の前記対象は、哺乳類である。好ましい実施形態において、前記対象は、イヌ、ウシ又はネコである。前記対象がヒトである実施形態がより好ましい。本発明で使用されるT I S Fは、動物由来又は細胞培養由来でもよい。好ましい実施形態において、T I S Fは米国特許第5,616,554に記載されているような細胞培養法(ここでは、T I S FコードDNAは哺乳類由来である)によって生産される。T I S Fのための好ましい哺乳類はイヌ、ウシ、ネコ又はヒトであり、治療されるべき対象と同種からのDNAより生産したT I S Fを用いるのが大抵は最も好ましい。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0024】

本開示で使用する場合、「造血又は血球新生(hematopoiesis)」とは、幹細胞から新しい血液細胞が形成され、続いて前駆段階を介して成熟血液細胞へと発生していく過程を言う。それには、この過程の調節を含み、成熟血液細胞の未熟前駆体の編成並びに分化過程及びポジティブ及びネガティブセレクションが関わる。

20

【0025】

用語「T I S F」とは、哺乳類ポリペプチド又は哺乳類由来のポリペプチド混合物を言い；新規な存在としてのT I S Fの調製及びその特徴付けは米国特許第5,616,554に記載されており、その全体は参照により本書に組み込まれる。T I S Fは、本書又はその他の参照文献において、時折、E p i t h y m e (商標)及びS C e l e r g i n と呼ばれる。多くの因子が、CD4+リンパ球発生の種々の段階を刺激するものとして記載されている。前記過程の後半段階で通常非応答性の細胞集団を、T I S Fが刺激するのに対し、前記過程の前半段階を刺激する因子が記載されている - 例えばBeardsleyらのPNA S 80:6005(1983)。T I S Fは故に米国特許第5,616,554に記載されているように成熟Tリンパ球の刺激に対して有効的であり、抗ウイルス又は抗癌活性の増加をもたらす。ここでは、赤血球、血小板及び顆粒球から成る群から選択される少なくとも一つの型の血球の欠乏によって特徴付けがなされる状態の治療に対する有効性が開示されている。T I S Fは、そのような欠乏を緩和する必要のある多くの血球型の編成を刺激することにより、これらの状態からの軽減を実現する。

30

【0026】

用語「顆粒球」は、細胞質中の多数の顆粒の存在によって特徴付けられる白血球に分類される任意のメンバーであり、好中球、好酸球及び好塩基球を含む。

【0027】

用語「スーパー抗原」とは、毒素性ショック症候群毒素1(T S S T 1)、連鎖球菌発熱毒(S P E)及びブドウ球菌性エンテロトキシンのような化合物を指し、それらは抗原の非存在下で極めて低濃度(p Mからf M)でT 4細胞を独立に刺激するもので、多数のT 4リンパ球を急速に活性化する。

40

【0028】

T I S Fは宿主動物から精製により得てもよいが、好ましくは米国特許第5,616,554(その全体は参照により本書に組み込む)に記載されている方法のような方法により細胞培養からの精製によって得てもよい。T I S Fはネコ、イヌ又はウシ由来のもでもよく、好ましい実施形態においては、対象に投与されるT I S Fは治療されるべき対象と同種に由来する。T I S Fはネコ、イヌ及びウシ、並びに、ヒトの対象における血液学的疾患の治療に使用してもよい。

50

【0029】

T I S F 又は T I S F のように C D 4 + 細胞を刺激する化合物は、非経口的に、腹腔内に、局所的に、又は、経口的に投与してもよい。非経口的投与がしばしば好適であり、腹腔内投与が時々好適である。T I S F 又は T I S F のように C D 4 + 細胞を刺激する化合物は、医薬的に許容し得る希釈液、賦形剤、安定化剤、可溶化剤、又は、その他の必要とされる薬剤 (pharmaceutically-indicated agents) と混合されてもよく、また、任意的にリポソーム又は徐放性の基質中に組み込まれてもよい。

【0030】

好適な医薬担体及び希釈剤、並びに、医薬製剤の使用に不可欠な物は、「レミントンの製薬科学」(Alfonso Gennaroら編、第17版、Mac k出版、イーストン、ペンシルヴァニア、1985)、U S P / N Fにおけるこの分野における標準的なテキスト、及び、Lachmanらによる「工業製薬学の理論と実践」(第2版、Lea & Febiger、フィラデルフィア、ペンシルヴァニア、1976)に記載されている。直腸及び膣投与の場合、前記組成物は、これらの領域への医薬物質投与に標準的に使用される方法及び担体を用いて投与される。例えば、当業者によって適切であると決定されるような、坐薬、クリーム(例えば、カカオバター)若しくはゼリー、並びに、標準的な膣アプリケーション、スポイト、シリンジ若しくは浣腸器が使用されてもよい。静脈内、筋肉内、腹腔内又はその他の型の注射式投与は、仮に経口又は局所投与の場合に分解されてしまうかもしれないので、とりわけT I S Fに関しては、しばしば有利である；このような投与のための好適な組成物は当業者既知であり、他のポリペプチド医薬組成物に類似させることによって確定してもよい。

10

20

【0031】

本発明の組成物は、臨床的に必要とされる任意の経路によって投与されてよく、そのような投与経路として、粘膜表面からの投与(鼻腔内、経口、眼、胃腸、直腸、膣、又は、尿生殖器を含む)がある。或いは、非経口投与(例えば、静脈内(I V)、皮下、腹腔内又は筋肉内)を使用してもよい。T I S Fはポリペプチドであり、そのため経口又は局所投与では分解されるため、静脈内送達を含む非経口的(注射)方法がしばしば好まれる。その効率的な利用を最大限にするために、T I S Fの静脈内送達がしばしば好ましく、このような送達はその他の栄養素、水和又は治療剤と適切に同時投与されてもよい。静脈内投与のためには、T I S Fは生理的食塩水のような水性又は等張性溶液に溶解されるのが好ましい；前記組成物の安定性を確かなものにするために、リン酸緩衝液を添加してもよい。T I S Fの投与のために好適な組成物の更なる詳細は、活性成分としてポリペプチドを含有する他の医薬組成物に類似させることによるものであり当業者既知である。

30

【0032】

投与されるべきT I S Fの量は、特定の対象及び兆候に依存する：複合的な血球減少症又は汎血球減少症の治療の場合には用量が増加し、単一型の血球欠乏の治療に適切なのはより低い用量である。投与の方式及び頻度も、当業者に認識されているように所望の効果に従って決定され得、また、選択された措置の有効性は対象とする血球濃度をモニターすることにより直ちに確認し得、治療されるべき特定の対象に最適化した措置を可能とする。一般に、T I S Fは、対象の体重k g当たり凡そ1 μ gと500 m gの間の範囲のT I S F量を送達する組成物にて投与されるべきである。好ましい用量は一般に凡そ5 u g / k gと100 m g / k gの間であり、より好ましくは凡そ10 μ g / k gと50 m g / k gの間である。凡そ10 u g / k gから10 m g / k gの用量が、しばしばより好ましい。

40

【0033】

対象の血球欠乏の重症度及び該対象が受けているその他の治療内容を考慮して、当業者によって必要とされる決定の仕方によって投与を繰り返してもよく、又は、静脈内液体送達系を介して対象に連続的に送達してもよい。T I S Fの単回投与は数日間から数週間持続する効果を産むことが証明されている一方で、数時間から数ヶ月の間隔での繰り返し投与が考えられており、この繰り返し投与も本発明の範囲に含まれる。ゆえに、T I S Fは一日に

50

1 から 3 回投与してもよいし、或いは、週に 1 若しくは 2 回、又は月に 1 から 2 回投与してもよい。要求される用量及び要求される治療頻度の決定は、所望の効果が達成されるまで用量及び頻度を調整し得るので当該技術分野の通常の技術の範囲内である。改善は、特定の対象に関する目的の各血球型の血球数決定のための既知技術によって容易にモニターされる。

【0034】

T I S F が、抗ウイルス、抗腫瘍、又は、その他の治療における予測される副作用を軽減するために使用されてもよいことから、H I V タンパク質分解酵素阻害薬及び逆転写酵素阻害薬のような抗レトロウイルス剤、放射線療法、並びに、アルキル化剤、プリンヌクレオシド類似体及び副腎皮質ステロイドのような抗悪性腫瘍剤を含む治療剤（ただしこれらに限定されるものではない）と混ぜてもよいし又は同時投与してもよい。そのため、そのような他の薬剤との併用において T I S F を使用する治療プロトコールにおいて、T I S F とそのような他の薬剤との混合物を含む組成物が考慮される。

10

【0035】

T I S F の投与

T I S F は、非経口的（特に静脈内送達）、経口、局所的、及び、腹腔内投与を含む多様な方法を介して対象に投与されてよい。T I S F の最小有効用量は $1 \mu\text{g} / \text{kg}$ レシピエント対象体重であり；好ましくは少なくとも対象体重 kg あたり凡そ $5 \mu\text{g}$ が該動物に投与され、上限は凡そ $500 \text{mg} / \text{kg}$ である。T I S F は単独又は別の免疫賦活剤との併用で有効に投与されてもよく、また、医薬的に許容し得る担体又は賦形剤に組み込まれていてもよい。また、静脈内投与のために等張液に取り込まれていてもよい。

20

【0036】

ネコ免疫不全ウイルス（F I V）又はネコ白血病（F e L V）に感染したネコの治療に対しては、上述の生成物 1ml を、有利に（advantageously）ネコに注射してもよい。イヌ又はヒトの感染の治療については、治療されるべき特定の対象の質量及び表面積の増加に対して、増加させた用量を調整して使用する。

【0037】

好ましい実施形態を代表する以下の実施例の方法により、より本発明を理解し得るが、これは本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【実施例 1】

30

【0038】

1 から 3 歳の範囲のネコを、カリフォルニア大学デービス校の Janet Yamamoto 博士から得た。ワクチントライアルにおける対象として Petalum 系統の F I V を実験的に感染させた。（Pedersen らの Science 235: 790-93 (1987) を参照、これは参照により本書に組み込まれる。）全てのネコは Yamamoto 博士により F I V 陽性であることが確認されたが、試験施設における生存に関わる疾患症状が存在しないことが証明されている。

【0039】

基本的な試験プロトコールは以下の通りである：

- 1 . ネコを凡そ 2 週間休ませ環境に慣れさせる。
- 2 . リンパ球数、及び / 又は、T 4 / T 8 比のベースラインを決定するために、処置開始前に血液試料を得る。
- 3 . 処置群又は対照群に、ネコを無作為に割り当てる。
- 4 . 精製された又は半精製された形状のネコ T I S F、 1.0ml を、治療群ネコに皮下注射する。
- 5 . 各注射の前に毎週の基礎となる血液試料を得る。臨床的な兆候をモニターし所見を記録する。
- 6 . 処置及び対照動物における F I V 検出試験に用いるため骨髓及び / 又は血液試料を得る（例えば、血液スメアの適切な染色）。

40

【0040】

最初 1 以上の血球型の欠乏と診断されたネコは、T I S F で処置されたが、平均値で統

50

計学的に有意な改善を示し、改善の割合は欠乏が重度である動物で最も大きかった。図1～4を参照。

【実施例2】

【0041】

T. R. UlrichらのBlood 86,971-76 (1995)に概略されている手順を用い、化学療法剤単独で、又は、該薬剤プラスT I S Fとで、マウスを処置した。そして、処置後数日毎に各対象について血小板濃度を定量した。処置4日後、全ての動物は血小板濃度の相当な低下を示し、平均して処置前濃度の半分以下になっていた。続いて、T I S Fを投与されなかった対象は4日目から19日目の間ほとんど変化しなかった。T I S Fで処置された対象は、7日目および13日目の血小板濃度の有意な改善を示し、これらの血小板は治療前の濃度に戻っていた。

10

【0042】

前記本発明の詳細な説明及び好ましい実施形態とりわけ生成組成物及び過程に関して、特定の実施形態のみの実例であるという事が考慮されるべきである。しかしながら、更なる実施形態が当業者によって認識されてもよいことが理解される。本書に記載された実施形態は、それらの更なる実施形態と共に、本発明の範囲内にあることが考慮される。

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1】F I V又はF e L Vの何れかに感染したネコにT I S Fの単回用量を投与した結果をまとめたものであり、図1はリンパ球の増加を示す。リンパ球欠乏を有する動物が、T I S Fの単回投与後に、実質的に改善されていることを示しており、重度の欠乏のある動物で大きな増加が見られる。

20

【図2】F I V又はF e L Vの何れかに感染したネコにT I S Fの単回用量を投与した結果をまとめたものであり、図2は赤血球の増加を示す。赤血球欠乏を有する動物が、T I S Fの単回投与後に、実質的に改善されていることを示しており、重度の欠乏のある動物で大きな増加が見られる。

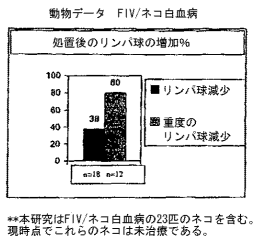
【図3】F I V又はF e L Vの何れかに感染したネコにT I S Fの単回用量を投与した結果をまとめたものであり、図3は顆粒球の増加を示す。顆粒球欠乏を有する動物が、T I S Fの単回投与後に、実質的に改善されていることを示しており、重度の欠乏のある動物で大きな増加が見られる。

30

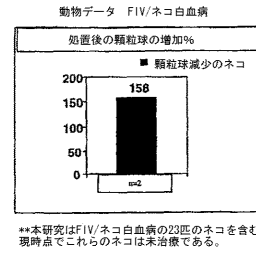
【図4】F I V又はF e L Vの何れかに感染した23匹のネコへのT I S F投与による血小板数の増加を図示している。平均して200%の増加が示されている。

【図5】T. R. UlrichらのBlood 86,971-71(1995)に記載された血小板欠乏が化学療法によって誘発されたマウスにおける、血小板数の低下及び回復を示すグラフ。化学療法に沿ってT I S F (S-Celerginと呼ぶ)を与えられたマウスが凡そ2週間以内に投与前の血小板数レベルまで回復した一方で、T I S Fを与えられていないマウスは19日後でも血小板レベルがほとんど回復していないことが証明されている。

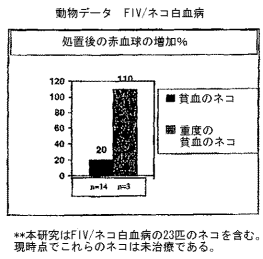
【 図 1 】



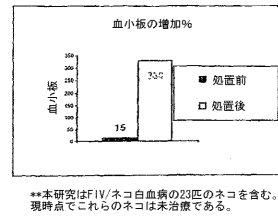
【 図 3 】



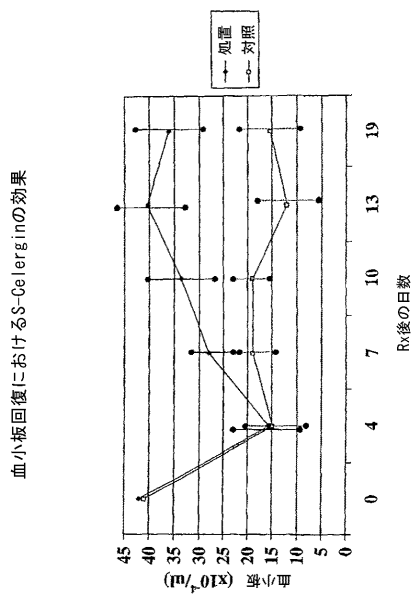
【 図 2 】



【 図 4 】



【 図 5 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/29400 ^a
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : A61K 38/00, 38/19		
US CL : 514/2		
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) U.S. : 514/2		
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) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GANSER, et al. Effects of Recombinant Human Interleukin-3 in Patients With Normal Hematopoiesis and in Patients With Bone Marrow Failure. August 1990, Vol. 76. No. 4, pages 666-676.	6-7, 9-10
Y	SONODA et al. Analysis in serum-free culture of the targets of recombinant human hemopoietic growth factors: Interleukin 3 and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor are specific for early developmental stages. June 1988, Vol. 85., pages 4360-4364.	5, 8
A	US 5616554 (BEARDSLEY et al) 1 April 1997 (1.04.1997), entire document.	1-13
<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	"T"
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"
"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)	"Y"
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z"
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"A"
Date of the actual completion of the international search 11 January 2005 (11.01.2005)		Date of mailing of the international search report 22 FEB 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-8300		Authorized officer Marsha Tsav Telephone No. 571-273-8300 <i>Julien Jackson</i> JL

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US04/29400

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
HighWire Press, EAST (US-PGPUB, USPAT, EPO, JPO), DIALOG
keywords: TISF, hematopoiesis, interleukins and CD4, interleukin-3 and CD4 cells

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テマコード(参考)
A 6 1 P 7/06 (2006.01)		A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)		A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 0 5

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ビアズリー、テリー アール .

アメリカ合衆国 9 2 0 2 6 カリフォルニア、エスコンディド、メサ ライラック ロード 3
2 5 4 7

(72) 発明者 マイダ I I I、アンソニー イー .

アメリカ合衆国 9 4 5 0 6 カリフォルニア、ダンヴィル、イーストブルック コート 8 2 8

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA17 BA01 BA22 BA44 BA50 CA62 DA12 DA13
DA14 DA15 DA16 DA18 DA24 DA25 DA32 DA33 MA17 MA28
MA31 MA52 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA66 NA14 ZA532
ZA552 ZB212
4C085 AA14 AA37 BA13 BA14 BA41 BB11 CC07 CC21 CC24 EE01