

(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2005-508338

(P2005-508338A)

(43) 公表日 平成17年3月31日(2005.3.31)

(51) Int.Cl.⁷

A61K 39/00
A61P 25/00
A61P 25/24
A61P 25/28
A61P 37/00

F 1

A 61 K 39/00
A 61 P 25/00
A 61 P 25/24
A 61 P 25/28
A 61 P 37/00

H
1 O 1

テーマコード(参考)

4 C 0 8 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 53 頁)

(21) 出願番号 特願2003-532004 (P2003-532004)
(86) (22) 出願日 平成14年10月4日 (2002.10.4)
(85) 翻訳文提出日 平成16年4月2日 (2004.4.2)
(86) 国際出願番号 PCT/US2002/033322
(87) 国際公開番号 WO2003/028668
(87) 国際公開日 平成15年4月10日 (2003.4.10)
(31) 優先権主張番号 60/327,043
(32) 優先日 平成13年10月4日 (2001.10.4)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 60/380,960
(32) 優先日 平成14年5月16日 (2002.5.16)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 504133578
プロテイン セラピューティクス、インク
. .
アメリカ合衆国、アリゾナ州 85747
-9159、ツーソン、スイート 110
O、サウス リタ ロード 9040
(74) 代理人 100092266
弁理士 鈴木 崇生
(74) 代理人 100104422
弁理士 梶崎 弘一
(74) 代理人 100105717
弁理士 尾崎 雄三
(74) 代理人 100104101
弁理士 谷口 俊彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】免疫性疾患を処置するためのガンマグロブリンの使用

(57) 【要約】

本発明は、免疫グロブリンの消化管投与を使って免疫性神経変性疾患を処置する方法に関する。より詳細には、免疫グロブリンの経口投与を使って自閉症スペクトラム障害を処置する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象の免疫性神経変性疾患を処置する方法であって、前記対象における神経変性疾患の改善をもたらすのに十分な量の免疫グロブリン組成物を前記対象に消化管経路で投与するステップを含む方法。

【請求項 2】

前記消化管経路が経口経路、直腸経路、舌下経路および口腔経路からなる群より選択される請求項1の方法。

【請求項 3】

前記消化管経路が経口経路である請求項2の方法。

10

【請求項 4】

前記神経変性疾患が多発性硬化症、自閉症およびアルツハイマー病からなる群より選択される請求項1の方法。

【請求項 5】

前記免疫グロブリン組成物が天然免疫グロブリンまたは組換え免疫グロブリンを含む請求項1の方法。

【請求項 6】

前記免疫グロブリン組成物がヒト免疫グロブリンを含む請求項1の方法。

【請求項 7】

前記ヒト免疫グロブリン組成物がヒト免疫グロブリンGを含む請求項5の方法。

20

【請求項 8】

前記ヒト免疫グロブリン組成物がヒト免疫グロブリンGおよび免疫グロブリンAを含む請求項5の方法。

【請求項 9】

前記ヒト免疫グロブリン組成物がヒト免疫グロブリンAを含む請求項5の方法。

【請求項 10】

前記免疫グロブリン組成物が医薬的に許容できる担体に分散される請求項1の方法。

【請求項 11】

前記免疫グロブリン組成物と一緒に制酸薬を投与することをさらに含む請求項3の方法。

【請求項 12】

対象の自閉症スペクトラム障害を処置する方法であって、前記対象における自閉症スペクトラム障害の改善をもたらすのに十分な量の免疫グロブリン組成物を前記対象に経口投与するステップを含む方法。

30

【請求項 13】

前記免疫グロブリン組成物がヒト免疫グロブリンを含む請求項12の方法。

【請求項 14】

前記ヒト免疫グロブリン組成物がヒト免疫グロブリンGを含む請求項13の方法。

【請求項 15】

前記ヒト免疫グロブリン組成物がヒト免疫グロブリンGおよび免疫グロブリンAを含む請求項13の方法。

40

【請求項 16】

前記ヒト免疫グロブリン組成物がヒト免疫グロブリンAを含む請求項13の方法。

【請求項 17】

前記免疫グロブリン組成物が医薬的に許容できる担体に分散される請求項12の方法。

【請求項 18】

前記免疫グロブリン組成物と一緒に制酸薬を投与することをさらに含む請求項12の方法。

【請求項 19】

前記制酸薬が前記免疫グロブリン組成物の前に投与される請求項18の方法。

【請求項 20】

前記制酸薬が前記免疫グロブリン組成物と同時に投与される請求項18の方法。

50

【請求項 2 1】

免疫性疾患を処置する方法であって、粘膜免疫系を補充するステップを含む方法。

【請求項 2 2】

前記免疫性疾患が自閉症スペクトラム障害である請求項21の方法。

【請求項 2 3】

粘膜免疫系の補充が、胃腸管における免疫グロブリンG、免疫グロブリンAまたはそれらの組合せの量を増加させることを含む、請求項22の方法。

【請求項 2 4】

免疫グロブリンG、免疫グロブリンAまたはそれらの組合せが消化管経路で投与される請求項23の方法。 10

【請求項 2 5】

前記消化管経路が経口経路、直腸経路、舌下経路および口腔経路からなる群より選択される請求項24の方法。

【請求項 2 6】

前記消化管経路が経口経路である請求項25の方法。

【請求項 2 7】

対象の胃腸管における粘膜免疫応答を増強する方法であって、免疫グロブリンG、免疫グロブリンAまたはそれらの組合せを含む組成物を前記対象に投与するステップを含む方法。
。

【請求項 2 8】

前記投与が経口経路、直腸経路、舌下経路および口腔経路からなる群より選択される消化管経路で行われる請求項27の方法。 20

【請求項 2 9】

前記消化管経路が経口経路である請求項28の方法。

【請求項 3 0】

粘膜免疫系の補充が、消化管における天然抗体の存在を増やすことを含む、請求項27の方法。

【請求項 3 1】

前記対象が免疫性疾患を患っている請求項27の方法。

【請求項 3 2】

前記免疫性疾患が関節炎、炎症性腸疾患、皮膚病、内分泌疾患、神経変性疾患および血管疾患からなる群より選択される請求項27の方法。 30

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

本願は2001年10月4日に出願された米国仮特許出願第60/327,043号および2002年5月16日に出願された米国仮特許出願第60/380,960号に基づく優先権を主張する。

【0 0 0 2】

本発明は神経学および免疫学の分野に関する。より詳しくは、本発明は、対象に免疫グロブリン組成物を消化管経路で投与することによって、免疫性神経変性疾患を処置する方法に関する。特に、前記神経変性疾患は自閉症スペクトラム障害である。 40

【背景技術】**【0 0 0 3】****1. 免疫性疾患**

免疫性疾患は、抗体および細胞性免疫によって慢性化する慢性炎症性疾患である。免疫応答は、体内に侵入した異物への攻撃の結果として意図せずに、または偶然にも異物に似ている自己組織を攻撃すること（自己免疫と呼ばれる過程）によって、健康な器官を傷つける。これらの疾患には、多くの形態の関節炎（たとえば慢性関節リウマチおよび乾癬性関節炎）、炎症性腸疾患（たとえば潰瘍性大腸炎およびクローケン病）、内分泌疾患（たとえば1型糖尿病およびグレーブス病）、神経変性疾患（たとえば多発性硬化症、自閉症スペ

クトラム障害、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病、ハンチントン病、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、および慢性特発性脱髓疾患（CID））、ならびに血管疾患（たとえば自己免疫性難聴、全身性血管炎、およびアテローム性動脈硬化症）が含まれる。これらの疾患はよくみられる一般的な疾患であり、社会経済に大きな影響を及ぼしている。

【0004】

現在、治療の最重点は、免疫を抑制し炎症を阻止することに置かれている。しかし免疫反応性および炎症は、微生物病原体および癌に対する宿主防御にとって極めて重要である。したがって現在行われている治療の主な欠点は、感染および癌に対する疾患素因である。現在行われている治療の多くは有効であるが、長期間にわたるそれらの使用は、その毒性のために不可能である場合も多い。

【0005】

免疫性疾患は複雑であり、多因性である。最近の研究により、免疫性疾患は遺伝的疾患素因と環境的誘因の両方を必要とすることが示されている。多くの場合、一次刺激として微生物が関係するとされており、胃腸管はこれらの微生物の一般的な供給源である。自己免疫疾患に関係づけられている微生物には遍在性のものもあり、疾患の発生は罹患しやすい個体の遺伝的性質によって決定されると、現在考えられている。

【0006】

自己免疫の原因に関する大きな手がかりは免疫不全との関係である。最もよくみられる免疫不全はIgA抗体の不在および/または減少である。IgA抗体は重要な宿主防御機構として胃腸管中に分泌される。これらの抗体は、数多くの細菌毒素を中和することにより、我々をこれらの細菌毒素から守っている。IgAが存在する場合でも、自己と微生物の間の外観上の偶発的な類似性と同じ程度に潜行性の機構によって、免疫不全は起こりうる。

【0007】

2. 自閉症スペクトラム障害

自閉症スペクトラム障害（ASD）は複雑な発達障害である。この能力障害は社会的相互作用およびコミュニケーション能力に影響を及ぼす。自閉症を持つ小児および成人は言語コミュニケーション、非言語コミュニケーション、社会的相互作用および余暇活動に困難を伴う。

【0008】

多くのASD小児は一般的な食物タンパク質抗原（Ag）に対して不寛容であるらしく、下痢、便秘、疝痛、胃食道逆流（GER）、およびGI不快感を含むさまざまな胃腸（GI）徴候および胃腸症状を患う。除外食を実施すると、ASD小児の親は、ASD小児のGI症状および異常行動の改善を報告することが多い（Berney, 2001）。

【0009】

GI粘膜は数多くの食物タンパク質に対する免疫寛容の誘導にとって重要である。しかし末梢リンパ器官における寛容誘導は、精巧で複雑な機構によって調節されている（Krauseら, 2000）。GI粘膜における免疫反応性の活性化が調節不全に陥ると、自己反応性T細胞の活性化および自己抗体産生が起こりうる。炎症性腸疾患（IBD）および他の全身性自己免疫障害では腸における微生物感染がしばしば疾患の憎悪を引き起こすことは、よく知られている。免疫寛容を維持するには腸管粘膜免疫系が極めて重要であると言える。

【0010】

何千人の成人献血者から得られるプールガンマグロブリンは、免疫抑制を誘導せずにこれを大量に静脈内投与すると、さまざまな自己免疫障害で、抗炎症作用を発揮することが知られている。ガンマグロブリンの静脈注射（IVIG）は、数多くの直接的作用機序および間接的（免疫調節的）作用機序により、さまざまな薬効を発揮して自己免疫状態を軽減する（KazatchkineおよびKaveri, 2001）。ASD患者の小さい部分集団でIVIGは自閉症の臨床兆候に改善をもたらしたと報告されているが（Guptaら, 1996）、その作用機序はわからなかった。

【0011】

10

20

30

40

50

IVIG投与は多少の改善をもたらしているが、IVIGは高価であり、3~4週間ごとに数時間の長時間注入が必要である。したがって、ASDおよび他の免疫性神経変性疾患を処置するために、より安全で、より便利な治療法を開発する必要がある。

【0012】

本発明は免疫性疾患の処置方法を対象としている。この処置方法では、免疫グロブリンを消化管経路で、たとえば経口経路、直腸経路、舌下経路または口腔経路で投与する。特定の実施態様では、前記免疫性疾患が神経変性疾患、たとえば自閉症スペクトラム障害である。さらにまた、本発明は、神経変性障害に関係するGI兆候の処置も包含する。

【0013】

本発明の一実施態様は、対象の免疫性神経変性疾患を処置する方法であって、前記対象における神経変性疾患の改善をもたらすのに十分な量の免疫グロブリン組成物を前記対象に消化管経路で投与するステップを含む方法である。消化管経路の具体例には、経口経路、口腔経路、直腸経路および舌下経路などがあるが、これらに限るわけではない。特に、前記消化管経路は経口経路である。さらなる実施態様では、前記免疫グロブリン組成物が、制酸薬と一緒に投与される。さらにまた、前記制酸薬は、前記免疫グロブリン組成物の前に、または前記免疫グロブリン組成物と同時に投与される。

【0014】

特定の実施態様では、神経変性疾患が、多発性硬化症、自閉症およびアルツハイマー病からなる群より選択される。さらには、前記免疫グロブリン組成物は、医薬的に許容できる担体中に分散させることができるヒト免疫グロブリンを含む。特に、前記ヒト免疫グロブリンはヒト免疫グロブリンG、免疫グロブリンAまたはそれらの組合せである。

【0015】

もう一つの実施態様は、対象の自閉症スペクトラム障害を処置する方法であって、前記対象における自閉症スペクトラム障害の改善をもたらすのに十分な量の免疫グロブリン組成物を前記対象に消化管経路で投与するステップを含む方法である。

【0016】

さらにまた、もう一つの実施態様は、免疫性疾患を処置する方法であって、粘膜免疫系を補充するステップを含む方法である。前記免疫性疾患は自閉症スペクトラム障害である。特に、前記粘膜免疫系の補充には、胃腸管における免疫グロブリンG、免疫グロブリンAまたはそれらの組合せの量を増加させることが含まれる。さらにまた、特定の実施態様では、前記免疫グロブリンG、免疫グロブリンAまたはそれらの組合せが、対象に消化管経路で投与される。好ましい実施態様では、前記消化管経路が経口経路である。

【0017】

さらにまた、もう一つの実施態様は、対象の胃腸管における粘膜免疫応答を増強する方法であって、免疫グロブリンG、免疫グロブリンAまたはそれらの組合せを含む組成物を前記対象に投与するステップを含む方法である。特に、前記対象は免疫性疾患、たとえば関節炎、炎症性腸疾患、皮膚病、内分泌疾患、神経変性疾患および血管疾患など（ただしこれに限らない）を患っている。特定の実施態様では、前記粘膜免疫系の補充に、消化管における天然抗体の存在を増やすことが含まれる。

【0018】

上記の説明では、以下に記載する本発明の詳細な説明をより良く理解することができるよう、本発明の特徴および技術的利点をかなり大まかに概説した。本発明の特許請求の範囲の主題を形成する本発明のさらなる特徴および利点を以下に説明する。本明細書に開示する概念および特定の実施態様は、本発明の同じ目的を実行するために他の構造を改変または設計する際の根拠として、容易に利用できることを、当業者は理解すべきである。また、そのような等価な構成が、本願特許請求の範囲に記載する本発明の精神および範囲から逸脱しないことを、当業者は理解すべきである。構成および実施方法の両面で本発明に特有であると考えられる新規な特徴は、さらなる目的および利点と共に、以下の説明を読むことで、より良く理解されるだろう。

【0019】

10

20

30

40

50

本発明がより完全に理解されるように、添付の図面を参照しながら、以下の説明を行う。

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

本願が開示する発明には、本発明の範囲および精神から逸脱することなく、さまざまな実施態様および変更が可能であることは、当業者には明白である。

【0021】

A. 定義

特許請求の範囲および/または明細書で「含む」という用語に関連して本願で使用する単語「a」または「an」は、「1つ」を意味しうるが、これは「1つ以上」「少なくとも1つ」および「1つまたは複数」という意味も持つ。 10

【0022】

本願で使用する「消化管経路」という用語は、対象の口から肛門に至る消化管に関する任意の経路と定義される。たとえば、消化管経路には口または口腔、咽頭、食道、胃、小腸、大腸または直腸が含まれるが、これらに限るわけではない。薬物および/または組成物の代表的な消化管投与経路として、経口経路、直腸経路、舌下経路または口腔経路が挙げられるが、これらに限るわけではない。

【0023】

本願で使用する「抗体」という用語は、抗原と結合するための特異的結合部位を持つ血清免疫グロブリンと定義される。すべての抗体は同じ全体構造を持ち、免疫グロブリンと総称されている。したがって、本願で使用する用語「抗体」と「免疫グロブリン」とは可換である。 20

【0024】

本願で使用する用語「自閉症スペクトラム障害」または「ASD」は、臨床特徴に基づいて診断される複雑な発達障害と定義される（米国精神医学会「診断・統計マニュアル」第4版，1994）。しかしその症状はさまざまな環境因子による影響を受けうる。

【0025】

本願で使用する「ガンマグロブリン」という用語は、抗体または免疫グロブリンを含んでいる血清または抗血清のタンパク質画分と定義される。抗血清が抗体または免疫グロブリンの不均一な集団を含むことは、当技術分野ではよく知られている。したがって「ガンマグロブリン」はIgA、IgG、IgD、IgMおよび/またはIgEを含む。 30

【0026】

本願で使用する「免疫性疾患」という用語は、抗体および細胞性免疫によって慢性化する慢性炎症性疾患を指す。免疫性疾患には、たとえば、関節炎（例：慢性関節リウマチおよび乾癬性関節炎）、炎症性腸疾患（例：潰瘍性大腸炎およびクローン病）、内分泌疾患（例：1型糖尿病およびグレーブス病）、神経変性疾患（例：多発性硬化症、自閉症スペクトラム障害、アルツハイマー病、ギラン・バレー症候群、強迫性障害、視神経炎、網膜変性、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病、ハンチントン病、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、および慢性特発性脱髓鞘疾患（CID））、血管疾患（例：自己免疫性難聴、全身性血管炎、およびアテローム性動脈硬化症）、ならびに皮膚病（例：皮膚筋炎、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、強皮症、および血管炎）などが含まれるが、これらに限るわけではない。 40

【0027】

本願で使用する用語「免疫グロブリン」または「Ig」は、抗体として機能する一群の血漿タンパク質と定義される。免疫グロブリンにはIgA、IgG、IgM、IgE、もしくはIgDおよび/またはそれらのサブタイプ、たとえばIgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁またはIgA₂などが含まれる。IgAは、唾液、涙液、母乳、胃腸分泌物ならびに気道および尿生殖管の粘液分泌物などの身体分泌物中に存在する一次抗体として機能する。IgGは最も一般的な循環抗体として機能する。

【0028】

本願で使用する「と一緒に」という用語は、制酸薬の経口投与前、制酸薬の経口投与と実 50

質的に同時、または制酸薬の経口投与後を指す。もちろん、たとえば免疫グロブリンなどの組成物の投与と制酸薬の投与との間に、最初に投与された物質の関連する効果が切れてしまうほど長い間隔を空けることはできない。したがって免疫グロブリン組成物は通常は治療有効時間内に投与される。

【 0 0 2 9 】

本願で使用する「経口投与」という用語は、経口投与、口腔内投与、腸内投与または胃内投与を包含する。

【 0 0 3 0 】

本願で使用する「医薬的に許容できる担体」という用語は、ありとあらゆる溶剤、分散媒、コーティング、抗細菌剤、抗真菌剤、等張化剤、吸収遅延剤などを包含する。そのような媒質および薬剤の医薬活性物質への使用は当技術分野ではよく知られている。通常の媒質または薬剤がいずれも本発明のベクターまたは細胞に適合しない場合を除いて、治療組成物には、その使用が考えられる。組成物には補助活性成分も組み込むことができる。10

【 0 0 3 1 】

本願で使用する「対象」という用語は、本明細書に記載する方法に従って免疫グロブリン組成物が経口投与される任意の哺乳動物対象を意味すると解釈される。特定の一実施態様では、本発明の方法がヒト対象を処置するために使用される。もう一つの実施態様にはヒト小児を処置することが含まれる。

【 0 0 3 2 】

本願で使用する「治療有効時間」という用語は、免疫グロブリン組成物および/または制酸薬が対象内でまだ活性である時間枠を指す。20

【 0 0 3 3 】

本願で使用する「治療有効量」という用語は、当該疾患または状態の症状の改善または矯正をもたらす量を指す。

【 0 0 3 4 】

本願で使用する用語「処置する（こと）」および「処置」は、対象に免疫性神経変性疾患の改善が起こるように治療有効量の免疫グロブリンを前記対象に投与することを指す。改善は、症状の任意の改善または矯正である。改善は、観察可能なまたは測定可能な改善である。したがって、処置は疾患状態を改善しうるが、処置が疾患の完全な治療であるとは限らないことは、当業者には理解される。30

【 0 0 3 5 】

B . 免疫グロブリン組成物の製造

本発明の実施態様では、免疫グロブリン組成物を、対象に消化管経路で対象に投与する。特に、本明細書に開示する免疫グロブリン組成物は、経口投与、口腔内投与、直腸投与または舌下投与することができる。さらにまた、本発明の免疫グロブリン組成物は、吸入によって投与することもできると考えられる。

【 0 0 3 6 】

本発明の実施に適した免疫グロブリン調製物は、さまざまな量のIgA、IgG、IgM、IgE、もしくはIgDおよび/またはそれらのサブタイプ（たとえばIgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁またはIgA₂）を含みうる。本発明の特定の一実施態様では、免疫グロブリン組成物が主としてIgG免疫グロブリン、IgA免疫グロブリン、またはIgG免疫グロブリンとIgA免疫グロブリンの組合せから構成される。さらにまた、免疫グロブリン組成物はIgGもしくはIgAの特定サブタイプまたはそれらの組合せを含みうる。IgGまたはIgAの代表的サブタイプとしては、IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁またはIgA₂が挙げられるが、これらに限るわけではない。より好ましくは、免疫グロブリンはヒト免疫グロブリンである。40

【 0 0 3 7 】

さらにまた、本発明方法の実施には免疫グロブリンの断片も適していると考えられる。免疫グロブリンの断片としては完全な免疫グロブリンの一部分、たとえばFc、Fab、Fab'、F(ab')₂および一本鎖免疫グロブリンなどが挙げられるが、これらに限るわけではない。

【 0 0 3 8 】

本発明に従って使用される免疫グロブリンは、限定されることなく、天然供給源、たとえば血液ならびに身体分泌物、たとえば唾液、涙液、母乳、胃腸分泌物ならびに気道および尿生殖管の粘液分泌物などからの単離および精製によって得ることができる。別の実施態様では、遺伝子改変動物における組換え発現もしくは直接産生または化学合成など、当技術分野で使用されている周知の遺伝子工学技術を使って、免疫グロブリンを組換え生産する。

【0039】

消化管投与用の天然免疫グロブリンの単離は、非経口投与用の免疫グロブリン（たとえば静脈内投与用に製造される免疫グロブリン（IVIGともいう））を製造する際に使用される手法を使って、血液から行われる。通常は、多くの健常ボランティアから血液を収集し、プールする。献血者数は少なくとも約5または10、好ましくは少なくとも約100、より好ましくは少なくとも約1000、さらに好ましくは少なくとも約10,000である。10

【0040】

免疫グロブリンは、数多くの周知の方法により、ヒトプール血液から単離される。そのような方法には、たとえばCohnのアルコール分画（Cohnら，1946；Oncleyら，1949）、分画（Schneiderら，1976）、超遠心（Barundernら，1962）、またはKistlerとNitschmannの方法（1962）、高分子電解質アフィニティー吸着、大規模電気泳動、イオン交換吸着、およびポリエチレングリコール分画などがあるが、これらに限るわけではない。ヒト供給源から免疫グロブリンを分画するどの方法を使っても、本発明の方法を実施する際に使用するのに適した免疫グロブリンが得られる。20

【0041】

ヒトプール血液から分画された免疫グロブリンは、主としてIgGを含むと共に、それより少量のIgAと、さらに少量または痕跡量のIgM、IgE、IgDとを含み、献血者集団に特有な広範囲にわたる抗体特異性およびサブクラス分布を持つ。そのような調製物は、痕跡量の可溶性CD4、CD8およびHLA分子、ならびに血漿に由来する一定のサイトカイン、たとえばTGF- β 、も含みうる。ある特定種類の免疫グロブリンを濃縮するには、追加の製造ステップを使用する。たとえばプロテインGセファロース処理を行うと、IgAを主成分とする調製物が得られる（Leiblら，1996）。また、免疫グロブリン断片の製造には、通常の方法が使用される。そのような方法は、たとえばColiganら「Current Protocols in Immunology」John Wiley & Sons Inc.，ニューヨーク州ニューヨーク（1994）などに記載されている。30

【0042】

免疫グロブリン調製物を本発明の方法での使用にとって安全なものとするために、さらなる製造ステップを使用する。そのようなステップは、IVIGを安全にするためのステップと同じであり、たとえば酵素的修飾（Faheyら，1963；Kneaplerら，1977）、化学修飾（Stephan，1975；Masukoら，1977）、還元およびアルキル化（米国特許第3,903,262号）、スルホン化、構造修飾（Barundernら，1975）、 β -プロピオラクトンによる処理、低pHでの処理（Barandunら，1962；Kobletら，1976）、イオン交換クロマトグラフィーによる精製、溶剤/洗剤による処理、ナノろ過、低温殺菌および滅菌などが挙げられるが、これらに限るわけではない。これらの方法は、たとえばRomerら，1982；Romerら，1990；およびRutter，1994などにも説明されている。40

【0043】

本発明の方法での使用に適した市販免疫グロブリンの一つはSandoglobulin I.V.（登録商標）（Sandoz Pharmaceuticals）であり、これは96%のIgGと、微量のIgAおよびIgMとを含んでいる。もう一つの市販免疫グロブリンはIgAbulin（登録商標）（Immuno AG，オーストリア国ウィーン）であり、これは主としてIgAを含んでいる。さらにもう一つの供給源は、Panglobulin（登録商標）IVIGであり、これは主としてIgGを含むと共に、少量のIgAと痕跡量のIgMとを含んでいる。さらにもう一つの市販品はOral gammである。

【0044】

経口投与用免疫グロブリン組成物の安全基準は、IVIGに関して提案されているものと同じである。たとえば、IVIGの調製物に関する基準は1989年に世界保健機関（WHO）の報告書50

で提案され、製造された免疫グロブリンおよび他の血液製品の安全性を高めるために、1989年に改訂されている。実施される安全性試験には、たとえば滅菌性試験、発熱原試験、B型肝炎抗原試験、抗補体活性試験などを含めることができる。たとえばA.Gardi(1984)などを参照されたい。

【0045】

ヒトプール血液から単離された免疫グロブリンは通常の凍結乾燥法によって粉末にすることが考えられる。凍結乾燥工程に先立って1つ以上の安定化物質を免疫グロブリン調製物に加える。たとえばグリシンおよびリジンなどのアミノ酸、デキストロース、マンノース、ガラクトース、フルクトース、ラクトース、スクロース、マルトース、ソルビトール、マンニトールなどの糖質を含むさまざまな安定化物質が使用される。

10

【0046】

本発明の方法を実施する際に使用される凍結乾燥型の免疫グロブリン調製物は市販もされている。そのような市販品には、たとえばGammagard S/D(登録商標)(Baxter Healthcare)、Sandoglobulin I.V.(登録商標)(Sandoz Pharmaceuticals)、Polygam S/D(登録商標)(American Red Cross)、Venoglobulin(登録商標)-I(Alpha Therapeutic)、VZIG(登録商標)(American Red Cross)、IgAbulin(登録商標)(Immuno AG,オーストリア国ウィーン)およびIntralipoprotein-F(登録商標)(Biostest Pharma GmbH,ドイツ国フランクフルト)などがあるが、これらに限るわけではない。

【0047】

C. 医薬組成物

20

さらに本発明では、経口投与に適した免疫グロブリン調製物または免疫グロブリン組成物が、不活性希釈剤と共に、または不活性希釈剤なしで、医薬的に許容できる担体に入れて提供される。この担体は同化可能で食用に適するべきであり、担体には液状担体、半固体担体(たとえばペースト)または固体担体が含まれる。通常の媒質、薬剤、希釈剤または担体がいずれも受容者にとって、またはそこに含まれる免疫グロブリン調製物の治療有効性にとって有害である場合を除いて、本発明の方法を実施する際に使用される投与可能な免疫グロブリンには、それを使用することが適切である。担体または希釈剤の例として、脂肪、油、水、食塩溶液、脂質、リポソーム、樹脂、結合剤、充填剤など、またはそれらの組合せが挙げられる。

【0048】

30

本発明では、免疫グロブリン組成物を、任意の便利で実用的な方法により、たとえば溶解、懸濁、乳化、混合、封入、吸収などによって、担体と混合する。これらは当業者にとっては日常的な方法である。

【0049】

本発明の特定の一実施態様では、粉末状の免疫グロブリン組成物を、半固体担体または固体担体と十分に混和または混合する。この混合は粉碎などの任意の常法で行うことができる。胃での変性などによって免疫グロブリン組成物が治療活性を失うのを防ぐために、この混合工程で安定剤を加えることもできる。経口投与可能な免疫グロブリン調製物に使用される安定剤の例としては、緩衝剤、胃酸の分泌に対する拮抗薬、グリシンおよびリジンなどのアミノ酸、デキストロース、マンノース、ガラクトース、フルクトース、ラクトース、スクロース、マルトース、ソルビトール、マンニトールなどの糖質、タンパク質分解酵素阻害剤などが挙げられる。

40

【0050】

また、半固体担体または固体担体と混合される免疫グロブリン組成物は、さらに硬殻ゼラチンカプセル剤、軟殻ゼラチンカプセル剤、錠剤または丸剤に製剤化することができる。より好ましくは、ゼラチンカプセル剤、錠剤または丸剤に、腸溶性コーティングを施す。腸溶性コーティングは、pHが酸性である胃または腸上部で免疫グロブリン組成物が変性するのを防ぐ。たとえば米国特許第5,629,001号を参照されたい。小腸に到達すると、そこで塩基性pHがコーティングを溶解して、免疫グロブリン組成物の放出と、特殊化した細胞、たとえば腸上皮細胞およびパイエル板M細胞などによる吸収とを可能にする。

50

【 0 0 5 1 】

本発明の特定の一実施態様では、Panglobulin(登録商標)がゼラチンカプセルに封入される(IgPO, カプセル化Panglobulin(登録商標))。

【 0 0 5 2 】

もう一つの態様では、粉末状免疫グロブリン組成物を、安定剤と共に、または安定剤なしで、たとえば水または食塩溶液などの液状担体と混合する。溶液中に復元されたそのような製剤は市販もされている。そのような市販品には、BayRho-D(登録商標)Full Dose(Bayer Biological)、BahRho-D(登録商標)Mini-Dose(Bayer Biological)、Gamimune N(登録商標), 5%(Bayer Biological)、Gamimune N(登録商標), 5% Solvent/Detergent Treated(Bayer Biological)、Gamimune NO, 10%(Bayer Biological)、Gamimune N 5%(Miles)、Gammagard S/D(登録商標)(Baxter Healthcare)、Isiven V.I. 2.5%(Isiven)、MICRhoGAM(登録商標)(Ortho Diagnostic)、RhoGAM(登録商標)(Ortho Diagnostic)、Sandoglobulin I.V.(登録商標)(Sandoz Pharmaceuticals)、Polysgam S/D(登録商標)(American Red Cross)、Venoglobulin-S(登録商標)5% Solution Solvent Detergent Treated(Alpha Therapeutic)、Venoglobulin-S(登録商標)10% Solution Solvent Detergent Treated(Alpha Therapeutic)、およびIgAbulin(登録商標)(Immuno AG, オーストリア国ウィーン)などがある。10

【 0 0 5 3 】

他の投与形態に適したさらなる製剤として坐剤が挙げられる。坐剤はさまざまな重量および形状を持つ通常は薬用の固体剤形で、直腸、腔または尿道に挿入されるものである。挿入後に坐剤は体腔液中で軟化、融解または溶解する。一般に、坐剤の場合、伝統的な担体として、たとえばポリアルキレングリコール、トリグリセリドまたはそれらの組合せを挙げることができる。いくつかの態様では、たとえば約0.5%～約10%、好ましくは約1%～約2%の範囲の活性成分を含む混合物から、坐剤を形成させることができる。20

【 0 0 5 4 】

別の実施態様として、本発明では、点眼剤、点鼻液または鼻腔スプレー、エアロゾルまたは吸入剤を使用することができる。非限定的な例として、通常、点鼻液は、点滴剤としてはスプレーとして鼻腔に投与するように考えられた水溶液である。点鼻液は、多くの点で鼻汁に似ていて、正常な纖毛運動が維持されるように製造される。したがって、好ましい実施態様では、水性点鼻液は、通常、等張性であるか、または約5.5～約6.5のpHが維持されるように、弱く緩衝剤処理されている。また、眼科用調製物に使用されるような抗微生物保存剤、薬物、または適当な薬物安定剤も、必要に応じて、製剤に含めることができる。30

【 0 0 5 5 】

製剤化したら、その投与製剤に適した方法により、徴候および/または症状の改善または矯正をもたらすのに治療上有効であるような量で、液剤を投与する。製剤は、摂取可能な液剤、薬物放出カプセル剤などのさまざまな剤形で容易に投与される。投与量は処置する対象の状態に応じていくらか変えることができる。いずれにせよ、投与責任者は個々の対象に適した用量を決定することができる。さらに、ヒトに投与する場合、調製物は、FDA生物製剤局の基準が要求する滅菌性基準、発熱原性基準、一般的な安全基準および純度基準を満たす。40

【 0 0 5 6 】**D. 経口免疫グロブリンを使った処置**

本発明では、免疫性疾患が疑われる対象または免疫性疾患を患っている対象を、本発明の免疫グロブリン組成物で処置する。この処置には、対象に免疫性疾患の改善が起こるよう[。]に治療有効量の免疫グロブリン組成物を消化管経路で前記対象に投与することが含まれる。

【 0 0 5 7 】

本発明の免疫性疾患としては、たとえば関節炎(例:慢性関節リウマチおよび乾癬性関節炎)、炎症性腸疾患(例:潰瘍性大腸炎およびクローン病)、内分泌疾患(例:1型糖尿50

病およびグレーブス病)、神経変性疾患(例:多発性硬化症、自閉症スペクトラム障害、アルツハイマー病、ギラン・バレー症候群、強迫性障害、視神経炎、網膜変性、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病、ハンチントン病、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、および慢性特発性脱髓疾患(CID))、血管疾患(例:自己免疫性難聴、全身性血管炎、およびアテローム性動脈硬化症)、ならびに皮膚病(例:皮膚筋炎、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、強皮症、および血管炎)などが挙げられるが、これらに限るわけではない。

【0058】

特定の態様では、自閉症スペクトラム障害(ASD)などの免疫性神経変性疾患が疑われる対象、または自閉症スペクトラム障害(ASD)などの免疫性神経変性疾患を患っている対象を、本発明の免疫グロブリン組成物で処置する。この処置には、対象に自閉症スペクトラム障害(ASD)などの免疫性神経変性疾患の改善が起こるように治療有効量の免疫グロブリン組成物を消化管経路で前記対象に投与することが含まれる。さらにまた、神経変性疾患の処置が、付随するGI症候の処置を包含することも考えられる。

【0059】

改善は、疾患または状態に関係する症状の任意の矯正である。免疫グロブリン組成物の治療効果は、Fc受容体の遮断(Samuelssonら, 2000)、免疫グロブリン組成物中に存在する抗イディオタイプ抗体による自己抗体の中和、抗原に対するB細胞受容体を抗イディオタイプ抗体が結合し、ダウンレギュレーションすることによる自己抗体産生の減少(Dietrichら, 1993)、補体による組織損傷および免疫複合体による組織損傷の軽減、抗炎症性サイトカインの産生量の増加(Prasadら, 1998)、抗原特異的T細胞の増殖の抑制(Aktasら, 2001)、活性化T細胞および活性化B細胞のアポトーシスの誘導(Prasadら, 1998)、微生物毒素の中和、またはそれらの組合せに起因すると考えられる。

【0060】

1. 免疫グロブリンの投与

本発明では、上述した医薬担体のいずれかに含まれている免疫グロブリン組成物を、免疫性疾患が疑われる対象または免疫性疾患を持つ対象に消化管経路で投与する。投与すべき免疫グロブリン組成物の正確な治療有効量は、年齢、体重、疾患重症度およびその治療法への応答に関する個別的な相違を考慮して、医師によって決定される。消化管投与経路としては、経口経路、鼻腔経路、口腔経路、舌下経路または直腸経路が挙げられるが、これらに限るわけではない。より好ましくは、消化管経路は経口経路である。免疫グロブリン組成物の経口投与には、経口投与、口腔内投与、腸内投与または胃内投与が含まれる。本組成物を食品添加物とすることも考えられる。たとえば、摂食前に本組成物を食物に振りかけたり、液体に加えたりする。

【0061】

特定の一実施態様では、免疫グロブリン組成物を、約100mg/日～1000mg/日の用量で、1日に約1回～5回投与する。免疫グロブリン組成物は食事前、食事中または食事後に投与される。さらにもう一つの実施態様では、免疫グロブリン組成物を100～1000mg/日の用量で1日に1回投与する。1日ごとの投与は通常は就寝前に行われる。

【0062】

本発明の方法による処置を受けている個体の胃における免疫グロブリン組成物の不活化の度合いをさらに低下させるには、免疫グロブリン組成物の経口投与の直前または直後に、制酸薬を投与する。制酸薬を免疫グロブリン組成物と同時に投与する場合もある。適切な制酸薬の例には、重炭酸ナトリウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸カルシウム、三ケイ酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、および水酸化アルミニウムゲルなどがあるが、これらに限るわけではない。

【0063】

特定の実施態様では、制酸薬が、市販の水酸化アルミニウムまたは水酸化マグネシウム、たとえばMaalox(登録商標)またはMylanta(登録商標)などである。さらなる特定の実施態様では、制酸薬がシメチジンまたはラニチジンなどのH₂遮断薬である。用量範囲は、

10

20

30

40

50

Mylantaの場合は15ml～30ml、シメチジンの場合は1日あたり400～800mgである。

【0064】

本発明では、1クールの処置を完了するのに必要な時間は医師によって決定され、わずか1日から1週間以上まで変動しうる。好ましい処置クールは2～8週間である。より好ましくは、処置クールは8週間続けられる。患者に対する治療上の利益が維持または延長されるように、医師が決定した必要な頻度で、処置クールを繰り返す。

【0065】

2. 改善の決定

免疫グロブリン組成物を対象に投与した後、その対象を評価して、その処置が対象の改善をもたらすかどうかを決定する。改善は、疾患または状態の徴候または症状の任意の改善または矯正である。10

【0066】

改善は、胃腸徴候または胃腸症状、社会的相互作用、コミュニケーションおよび/または行動などの観察可能な改善である。そのような改善は、臨床分野で使用されている周知の評価システムを使って測定される。改善が測定可能な改善、たとえば免疫学的パラメータであることも考えられる。

【0067】

特定の態様では、本明細書に記載する方法で処置されるASD対象を、観察可能な改善を決定するための標準的な評価システム、たとえば異常行動の評価（例：異常行動チェックリスト（Amanら，1997）；小児自閉症評価尺度（Coniglioら，2001）、小児発達の評価（例：臨床全般印象（Sandlerら，1999）、就学前言語尺度（Dunn-Geierら，2000））、または小児のQTL評価（Collierら，2000）などを使って評価する。ASDで観察される他の臨床症状には、たとえば便通の頻度、便の堅さ、便の色と匂いなどがあるが、これらに限るわけではない。さらにまた、免疫学的パラメータも当技術分野で知られる標準的技術を使って測定される。これらのパラメータには、一般的な食物抗原（グリアジン、カゼイン、-ラクトアルブミン、および -ラクトグロブリン）、LPS、およびMBPに反応して起こるサイトカイン産生、IFN- γ 、TNF- α 、IL-5、IL-1 β 、IL-6、IL-10、sTNFRII、およびIL-12p40、ならびに胃腸管炎症のマーカー（たとえば便中のカルプロテクチンレベル）などがあるが、これらに限るわけではない。20

【0068】

3. 免疫補充療法

胃腸管における選択的免疫不全は多くの自己免疫疾患に対する素因を決定する。このことから見て、胃腸管における免疫不全を免疫補充療法によって修正することができる。ヒト免疫グロブリンは、自己免疫疾患を発症する遺伝的素因を持つ患者には存在しないものを含めて、微生物に対するあらゆる抗体を含んでいる。静脈内投与された免疫グロブリンは胃腸管内にあまり分泌されないので、経口経路などの消化管経路で免疫グロブリンを与える必要がある。たとえば、消化管経路で投与（すなわち経口投与）された免疫グロブリンの大半は胃腸管内で無傷の状態を保ち、細菌、ウイルス、真菌および寄生虫ならびにそれらの産物を中和することができる。30

【0069】

消化管経路で投与された免疫グロブリンは、消化管の粘膜組織中の特殊化した細胞、たとえば腸管リンパ組織中の腸上皮細胞およびバイエル板M細胞などによって吸収され、プロセシングされることで、対象における自己寛容の構築および自己免疫反応の阻止を可能にすると考えられる。さらにまた、投与された免疫グロブリンは、腸免疫グロブリンG受容体、すなわちFc γ Rを結合することができ、そのような結合により、自己免疫障害の調節、すなわちFc γ による免疫調節が開始される。Fc γ によるこの免疫調節は、たとえば自己免疫疾患を持つ（Kobayashiら，2001）ヒトでの炎症および免疫調節に重要な役割を果たす（Haradaら，1997）腸Fc γ RBP、すなわちFc γ 結合タンパク質（Haradaら，1991）や、IgGの異化を防止する（JunghansおよびAnderson，1996）ことによって、一部の自己免疫障害の増加した血清免疫グロブリンの調節に役割を果たす（Bleekerら，2001）腸上皮中のIgG受40

容体FcRn (Israelら , 1997) など (これらに限定されない) を、免疫グロブリンが結合することによって起こりうる。

【 0 0 7 0 】

そこで本発明は、粘膜免疫系を刺激、増強または補充し、自己免疫障害を調節して、免疫性疾患の処置がもたらされるように、免疫グロブリンを消化管経路で投与しようとするものである。

【 0 0 7 1 】

4. 併用処置

処置対象である免疫性疾患の既知の処置方法と組み合わせて免疫グロブリン組成物を投与することも、本発明の範囲に含まれる。たとえばASD患者に、食物タンパク質不寛容のための治療法または行動療法プログラムと組み合わせて、経口免疫グロブリンを投与する。経口免疫グロブリン療法と併用するのに適した治療法を決定することは、当業者の知識で十分に可能である。

【 0 0 7 2 】

E. 実施例

本発明の好ましい実施態様を例証するために、以下に実施例を記載する。下記の実施例で開示する技術は、本発明の実施に際してうまく機能することを本発明者らが見いだした技術に相当し、したがって本発明の好ましい実施の形態を構成するとみなしうることを、当業者は理解すべきである。しかし、ここに開示する特定の実施態様には多くの変更を施すことができ、それでもなお本発明の精神および範囲から逸脱することなく同様のまたは同等の結果が得られることを、本明細書の開示に照らして当業者は理解すべきである。

【 実施例 1 】

【 0 0 7 3 】

経口処置

ASDおよび食物タンパク質不寛容のための基礎治療への追加処置として、対象に、免疫グロブリン組成物を、毎日1回、就寝前に経口投与する。

【 0 0 7 4 】

対象には、IgGおよびIgAを含むカプセル剤を毎日1回、8週間にわたって投与する (420mg/日) 。

【 0 0 7 5 】

8週間後に、下記のパラメータを評価し、その結果を処置前に得た結果と比較する。たとえば、一般的な食物抗原 (グリアジン、カゼイン、 α -ラクトアルブミン、および β -ラクトグロブリン) 、LPS、およびMBPに反応して起こるサイトカイン産生などの免疫学的パラメータを測定する。サイトカインのレベルはタンパク質レベルまたはmRNAレベルで決定される。

【 0 0 7 6 】

測定される他のパラメータには、IFN- γ 、TNF- α 、IL-5、IL-1 β 、IL-6、IL-10、sTNFRII、およびIL-12p40が含まれる。GI管炎症のマーカー、たとえば便中のカルプロテクチンレベルなどを測定する。便通の頻度、便の堅さ、便の色と匂いなどの臨床症状を記録する。

【 0 0 7 7 】

他の評価には、異常行動の評価 (Amanら , 1997) 、小児自閉症評価尺度 (Coniglioら , 2001) 、小児発達の評価 (神経精神医学的評価) 、臨床全般印象 (Sandlerら , 1999) 、就学前言語尺度 (Dunn-Geierら , 2000) 、小児のQTL評価 (Collierら , 2000) が含まれる。

【 0 0 7 8 】

GI管での先天性免疫応答に異常があると、ASDを持つ小児は、一般的な食物タンパク質 (D P) に対する感作を起こしやすくなり、これが慢性GI炎症と、さらには自己免疫状態をもたらす。そこで本発明は、免疫グロブリンを経口投与すれば、さまざまな抗炎症作用および免疫調節作用が発揮されることにより、食物タンパク質および腸内微生物によって誘発されるGI炎症が防止または軽減されると考える。

【 実施例 2 】

10

20

30

40

50

【 0 0 7 9 】

Oralgam(商標)による経口処置

ASDおよび食物タンパク質不寛容のための基礎治療への追加処置として、対象に、免疫グロブリン組成物を、毎日1回、就寝前に経口投与した。

【 0 0 8 0 】

対象には、就寝前に、一回経口量のヒトIgGを、8週間にわたって投与した。一回量はIgGの140mgカプセル剤3粒とした。

【 0 0 8 1 】

処置前(ベースライン)、4週間、8週間、および12週間の時点で、臨床評価を行った。各評価は、身体検査および臨床活動性の評価(GI重症度スコア、医師による全般評価、患者による全般評価、および自閉症行動チェックリスト)からなった。便通の頻度、便の堅さ、便の色と匂いなどの臨床症状を記録した。
10

【 0 0 8 2 】

臨床検査は、尿分析、全血球計算値(CBC)マニュアル分類付き、ウェスタークレイン赤血球沈降速度(ESR)、C反応性タンパク質(CRP)、生化学検査14項目、免疫グロブリン定量値(QIG)、クロストリジウム・ディフィシルに関する便培養、および血清部分の凍結からなった。8週間後に、同じパラメータを評価し、その結果を処置前に得た結果と比較した。

【 0 0 8 3 】

臨床的応答は、GI重症度指標スコアがベースラインから少なくとも4ポイント低下することと定義した。臨床的寛解は、ベースラインから少なくとも4ポイントの全体的改善を示す4以下のGI重症度スコアによって定義した。
20

【 0 0 8 4 】**【表1】**

表1 8週間後の臨床結果

患者	GI重症度	ABC	医師による 全般評価	親による 全般評価	性別	診察
002	11	129	重症	重症	男性-7	ベースライン
	3	111	変化なし	変化なし		30日
	3	111	変化なし	変化なし		60日
003	12	101	重症	中等度	男性-4	
	10	101	わずかに改善	わずかに改善		
	9	75	大きく改善	大きく改善		10
004	11	94	軽度	中等度	男性-4	
	6	94	大きく改善	大きく改善		
	5	72	大きく改善	大きく改善		
005	9	86	中等度	中等度	男性-7	
	7	86	わずかに改善	大きく改善		嘔吐ー中断
006	7	85	重症	重症	男性-3	
	8	90	大きく悪化	大きく悪化		
	3	91	変化なし	変化なし		
007	8	76	軽度	中等度	男性-4	
	9	70	わずかに改善	わずかに改善		
008	60	60	わずかに改善	わずかに改善	男性-7	
	7	94	中等度	中等度		
	3	63	わずかに改善	わずかに改善		
009	1	43	わずかに改善	わずかに改善	男性-3 食欲不振 投薬中断	
	9	110	中等度	中等度		
	6	110	変化なし	変化なし		
010	12	117	中等度	中等度	男性-3	
	2	96	大きく改善	非常に大きく 改善		
	5	96	大きく改善	大きく改善		30
011	11	79	軽度	軽度	男性-3	
	1	61	わずかに改善	わずかに改善		
	3	33	大きく改善	大きく改善		
012	10	80	重症	中等度	男性-7	
	4	85	大きく悪化	大きく悪化		
	1	82	変化なし	変化なし		
013	7	45	中等度	中等度	男性-7	発疹ー中断

【0085】

40

表1および図1は、患者の55%でGI症状が寛解し、患者の78%でGI徵候およびGI症状の改善がみられたことを示している。さらにまた、表2は、ABC平均スコアに、行動の改善を示唆する21.8ポイントの低下が起こったことを示している。

【0086】

【表2】

表2 平均ABC

ABC	平均スコア
ベースライン	95.5
4週間	87.9
8週間	73.7

【0087】

10

したがって、上記のデータから、免疫グロブリンの経口投与は、GI炎症またはGI徴候およびGI症状を防止または軽減し、自閉症行動チェックリスト(ABC)によって決定される総合的行動を改善することが示唆された。

【実施例3】

【0088】

自閉症および関連胃腸問題を処置するための経口ガンマグロブリンの使用

ある対象を2.5歳時に「自閉症」と診断した。この時点で、MRIまたはCNSにより、限局性脱髓が認められた。この対象は、3.75歳の時にも、VZVワクチン接種後に著しい退行を起こした。この著しい退行の症状後に行ったMRIでは、脱髓の増加が認められた。除外食、セクレチン、数多くの栄養補助剤および行動療法を試みたが、限定された応答しか得られなかつた。

【0089】

さらに検査を行ったところ、脳脊髄液(CSF)に自己免疫/炎症状態が認められた。特にこの対象はその血清およびCSF中の抗MBP抗体に対して陽性だった。またこの対象は、炎症誘発性サイトカイン(IL-1、IL-6、IL-12p40、IL-18およびTNF-)および逆調節性サイトカイン(血清中のIL-1ra、TGF-、sTNFRI、およびsTNFRIIレベル)の血清レベルが上昇していることもわかった。さらに重要なことに、これらのサイトカインレベルは、MS患者で見られるように、CSF中で上昇していた。これはCNSにおける自己免疫状態を表す。sTNFRIとsTNFRIIは特に上昇していた。

【0090】

30

処置を行うため、この患者に、1日あたり400mgの免疫グロブリン組成物を、約10ccの水に溶解したPanglobulin(IVIg)の形で、就寝時に経口投与した。

【0091】

6~7週間の処置後に、GI問題および患者の認知発語に改善があった。

(参考文献)

本明細書で言及したすべての特許および刊行物は、本発明が関係する技術分野の当業者の水準を示すものである。すべての特許および刊行物は、個々の刊行物が参照によって本明細書に組み込まれることを個別に明示した場合と同様に、参照によって本明細書に組み込まれるものとする。

【0092】

40

米国特許第3,903,262号

Aktas O.ら, J. Neuroimmunol. 114: 160-167, 2001.

Aman MG.ら, 1997. Am. J. Mental Retard. 101: 521-534.

Barandunら, Vox Sang. 7: 157-174, 1962.

Barundernら, Mong. Allergy 9: 39-60, 1975.

Barundernら, Vox Sang. 7: 157-174, 1962.

Bendtzen K.ら, Immunol. Today 19: 209-211.

Berney TP.ら, 2000. British Journal of Psychiatry. 176: 20-25.

Bleekerら, 2001. Blood 98(10): 3136-42.

Casswallら, 1996. Acta Paediatr 85(9): 1126-8.

50

- Cohnら , J . Am . Chem . Soc . 68 : 459-475 , 1946.
- Coliganら , Current Protocols in Immunology , John Wiley & Sons Inc. , ニューヨーク州ニューヨーク (1994) .
- Coniglio S.J.ら , 2001 . J . Ped . 138 : 649-655.
- Dietrich G.ら , 1993 . Eur . J . Immunol . 23 : 2945-2950.
- Dunn-Geier J.ら , 2000 . Develop Med Child Neurol 42 : 796-802.
- Faheyら , J . Exper . Med . , 118 : 845-868 , 1963.
- Furlano R.ら , 2001 . J . Pediatr . 138 : 366-372.
- Ghetie , V. および E.S. Ward 2000 . Annu Rev Immunol 18 : 739-66.
- Greenberg , P.D.ら , 1996 . J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrov 13(4) : 348-54. 10
- Gupta , S.ら , 1996 . J . Autism Develop . Dis . 26 : 439-452.
- Haradaら , 1991 . Immunology 74(2) : 298-303.
- Haradaら , 1997 . J Biol Chem 272(24) : 15232-41.
- Israelら , 1997 . Immunology 92(1) : 69-74.
- Junghans , R.P. および C.L. Anderson (1996) . Proc Natl Acad Sci USA 93(11) : 5512-6
- .
- Jyonouchiら , 2001 . FASEB J . 15 : A939 (Abst . 726.12) .
- Kazatchkine および Kaveri , N Engl J Med . , 345(10) : 747-55 , 2001.
- Kistler および Nitschmann Vox Sang 7 : 414-424 , 1962.
- Kneaplerら , Vox Sang . 32 : 159-164 , 1977. 20
- Kobletら , Vox Sang . 31 : 141-151 , 1976.
- Krauseら , 2000 . Crit Rev Immunol . 20 : 1-16.
- Leiblら , J . Chromatogr B . Biomed . Appl . 678(2) : 173-180 (1996) .
- Lordら , 2000 . Autism Dev Disord Jun ; 30(3) : 205-23.
- Masukoら , Vox Sang . 32 : 175-181 , 1977.
- Meyerら , 2000 . Joint , Bone , Spine : Revue du Rhumatisme . 67 : 384-392.
- Oncleyら , J . Am . Chem . Soc . , 71 : 541-550 , 1949.
- Prasadら , 1998 . J . Immunol . 161 : 3781-3790.
- Romerら , Vox Sang . 42 : 62-73 , 1982.
- Romerら , Vox Sang . 42 : 74-80 , 1990. 30
- Rutter , J . Neurosurg . Psychiat . 57(Suppl.) : 2-5 , 1994.
- Samuelssonら , 2001 . Science . 291 : 484-486 , 2001.
- Sandlerら , 1999 . N Engl J Med . 341 : 1801-1806.
- Schneiderら , Vox Sang . 31 : 141-151 , 1976.
- Singhら , 1993 . Behavior , Immun . 7 : 97-103.
- Singhら , 1996 . J . Neuroimmunol . 66 : 143-145.
- Singhら , 1997 . Biol . Psychiatry 31 : 753-755.
- Stephan , Vox Sang . 28 : 422-437 , 1975.
- Tiwanaら , 1999 . Infect Immun . 67 : 2769-2775.
- Wakefieldら , 2000 . Am . J . Gastroenterol . 95 : 2285-95. 40
- Xuら , 1998 . Am . J . Pathol . 153 : 1257-1266.
- 本発明およびその利点を詳細に説明したが、これには、本願特許請求の範囲により定義された本発明の精神と範囲から逸脱することなく、さまざまな変更、置換および改変を施すことができると理解すべきである。さらに、本願の範囲は、本明細書に記載したプロセス、機械、製造、組成物、手段、方法およびステップの特定の実施態様に限定されないものとする。当業者には本発明の開示からすぐに理解されるだろうが、既存のまたは今後開発されるプロセス、機械、製造、組成物、手段、方法、またはステップであって、本明細書に記載の対応する実施態様と実質的に同じ機能を果たすか、実質的に同じ結果をもたらすものは、本発明に従って利用することができます。したがって、本願特許請求の範囲は、そのようなプロセス、機械、製造、組成物、手段、方法、またはステップを、その範囲に包 50

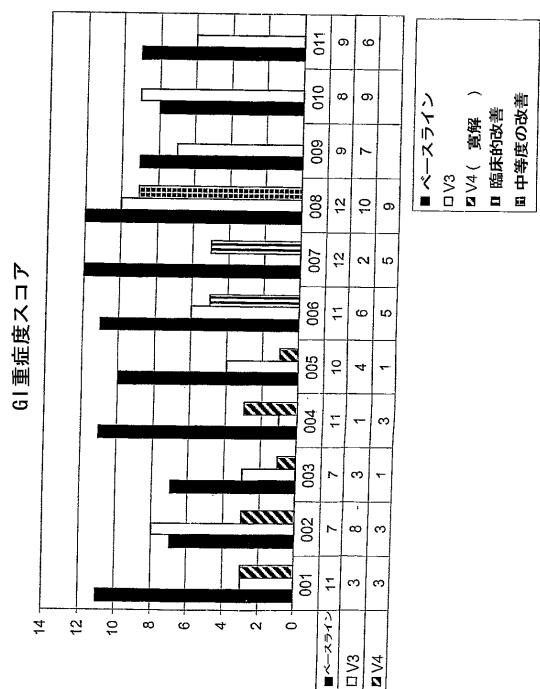
含するものとする。

【図面の簡単な説明】

【0093】

【図1】経口IgG投与後のGI重症度スコアを示す図。

【図1】



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 April 2003 (10.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/028668 A2

(51) International Patent Classification: A61K

[US/US]: 1202 East Chula Vista Road, Tucson, AZ 85718 (US).

ENRIQUEZ, E., Javier [US/US]: 1825 N. Norton Street, Tucson, AZ 85719 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/33322

(22) International Filing Date: 4 October 2002 (04.10.2002)

(74) Agent: ACOSTA, Melissa, W.; Publright & Jaworski L.L.P., 1301 McKinney, Suite 5100, Houston, TX 77010-3095 (US).

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EL, ES, FI, GB, GI, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, L.C, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PII, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) Priority Data:

60/327,043 4 October 2001 (04.10.2001) US
60/380,960 16 May 2002 (16.05.2002) US

(74) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM,

KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BL, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EL, ES, FI, FR, GR, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): PROTEIN THERAPEUTICS, INC. [US/US]: 9040 South Rita Road, Suite 1100, Tucson, AZ 85747-9159 (US).

(72) Inventors; and

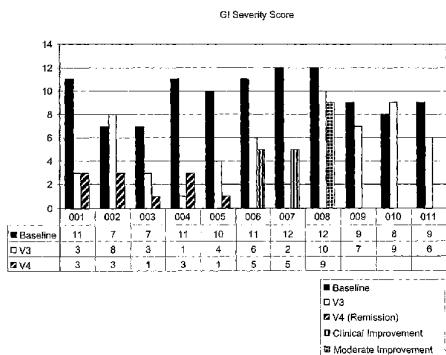
(75) Inventors/Applicants (for US only): BARSTOW, Leon, E. [-US]: 70 Calle Encanto, Tucson, AZ 85716 (US). WEISBARTH, Richard [US/US]: 9621 Luckford Street, Los Angeles, CA 90035 (US). OSTREM, James, A.

[Continued on next page]

(54) Title: THE USE OF GAMMAGLOBULIN FOR THE TREATMENT OF IMMUNE-MEDIATED DISEASES



WO 03/028668 A2



WO (57) Abstract: The present invention relates to the method of treatment for immune-mediated neurodegenerative disease using alimentary administration, of immunoglobulin. More particular, autistic spectrum disorder is treated using oral administration of immunoglobulin.

WO 03/028668 A2**Published:**

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/028668

PCT/US02/33322

**THE USE OF GAMMAGLOBULIN FOR THE TREATMENT OF
IMMUNE-MEDIATED DISEASES**

[0001] This application claims priority to U.S. Provisional Application No. 60/327,043, which was filed on October 4, 2001 and U.S. Provisional Application No. 60/380,960, which was filed on May 16, 2002.

BACKGROUND OF THE INVENTION

A. Field of Invention

[0002] The present invention relates to the fields of neurology and immunology. More particularly, the present invention relates to a method of treating immune-mediated neurodegenerative disease by administering to a subject via an alimentary route an immunoglobulin composition. In particular, the neurodegenerative disease is autistic spectrum disorder.

B. Related Art

1. Immune-mediated diseases

[0003] Immune-mediated diseases are chronic inflammatory diseases perpetuated by antibodies and cellular immunity. The immune response damages healthy organs either inadvertently as a result of attacking foreign substances that have entered the body, or by attacking self tissues that happen to resemble foreign substances, a process called autoimmunity. These diseases include many forms of arthritis (e.g., rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis), inflammatory bowel diseases (e.g., ulcerative colitis and Crohn's disease), endocrinopathies (e.g., type 1 diabetes and Graves disease), neurodegenerative diseases (e.g., multiple sclerosis, autistic spectrum disorder, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Parkinson's disease, Huntington's Disease, Guillain-Barre syndrome, myasthenia gravis, and chronic idiopathic demyelinating disease (CID)), and vascular diseases (e.g., autoimmune hearing loss, systemic vasculitis, and atherosclerosis). These diseases are common and have a major socioeconomic impact.

[0004] Currently, the primary focus of therapy is to suppress immunity and inhibit inflammation. However, immune reactivity and inflammation are critical for host defense against microbial pathogens and cancer. Therefore, the major drawback of current therapies

WO 03/028668

PCT/US02/33322

is the predisposition to infection and cancer. Although many of the current therapies are effective, their prolonged use is often precluded by toxicity.

[0005] Immune-mediated diseases are complex and multifactorial. Recent research indicates that immune-mediated diseases require both a genetic predisposition and an environmental trigger. In many cases microbes have been implicated as a primary stimulus, and the gastrointestinal tract is a common source of these microbes. It is now recognized that some microbes implicated in autoimmune diseases may be ubiquitous, and the development of disease is determined by the genetic makeup of susceptible individuals.

[0006] A major clue to the cause of autoimmunity is its association with immunodeficiency. The most common immunodeficiency is the absence and/or decrease of IgA antibodies. IgA antibodies are secreted into the gastrointestinal tract as an important host defense mechanism. These antibodies protect us from numerous bacterial toxins by neutralizing them. Even in the presence of IgA, immunodeficiency may occur through mechanisms as subtle as a fortuitous similarity in appearance between self and microbe.

2. Autistic spectrum disorder

[0007] Autistic spectrum disorder (ASD) is a complex developmental disability. The disability affects social interaction and communication skills. Children and adults with autism have difficulties with verbal and non-verbal communication, social interactions and leisure activities.

[0008] Many ASD children appear intolerant to common dietary protein antigens (Ag), suffering from a variety of gastrointestinal (GI) signs and symptoms including diarrhea, constipation, colic, gastroesophageal reflux (GER), and GI discomfort. Parents of ASD children frequently report improvement of their GI symptoms as well as their aberrant behavior following implementation of an elimination diet (Berney 2001).

[0009] The GI mucosa is important for inducing immunological tolerance against numerous dietary proteins. However, tolerance induction in the peripheral lymphoid organs is regulated by sophisticated and complex mechanisms (Krause *et al.*, 2000). Dysregulated activation of immune reactivity in the GI mucosa can lead to activation of autoreactive T cells and autoantibody production. It is well known that microbial infection in the gut often precipitates disease exacerbation in inflammatory bowel diseases (IBD) and other systemic

WO 03/028668

PCT/US02/33322

autoimmune disorders. The gut associated mucosal immune system may be crucial to maintain immunological tolerance.

[0010] Pooled gammaglobulin obtained from thousands of adult donors are known to exert anti-inflammatory actions in various autoimmune disorders when given intravenously in a large amount without inducing immunosuppression. Intravenous gammaglobulin (IVIG) exerts various beneficial effects to attenuate autoimmune conditions via numerous direct and indirect (immunomodulatory) mechanisms of action (Kazatchkine and Kaveri, 2001). It has been reported that IVIG improved clinical features of autism in a small subset of ASD patients (Gupta *et al.*, 1996), although the mechanism of its action was unknown.

[0011] Although IVIG administration has resulted in some improvements, IVIG is expensive and requires a prolonged infusion hours every 3-4 weeks. Thus, the development of a safer and more convenient therapy is necessary for the treatment of ASD and other immune-mediated neurodegenerative diseases.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0012] The present invention is directed to a method for treating immune-mediated diseases. The method of treatment involves administration of immunoglobulin via an alimentary route, for example, oral, rectal, sublingual or buccal. In specific embodiments, the immune-mediated disease is a neurodegenerative disease, for example autistic spectrum disorder. Yet further, the present invention also includes treatment of GI manifestations associated with neurodegenerative disorders.

[0013] One embodiment of the present invention is a method of treating an immune-mediated neurodegenerative disease in a subject comprising the step of administering to the subject via an alimentary route an immunoglobulin composition in an amount sufficient to provide an improvement in the neurodegenerative disease in the subject. Specific examples of alimentary routes include, but are not limited to oral, buccal, rectal and sublingual. More particularly, the alimentary route is an oral route. In further embodiments, the immunoglobulin composition is administered in conjunction with an antacid. Yet further, the antacid is administered prior to or simultaneously with the immunoglobulin composition.

[0014] In specific embodiments, the neurodegenerative disease is selected from the group consisting of multiple sclerosis, autism and Alzheimer's disease. Yet further, the

WO 03/028668

PCT/US02/33322

immunoglobulin composition comprises human immunoglobulin that can be dispersed in a pharmaceutically acceptable carrier. More particularly, the human immunoglobulin is human immunoglobulin G, immunoglobulin A or a combination thereof.

[0015] Another embodiment is a method of treating an autistic spectrum disorder in a subject comprising the step of administering to the subject via an alimentary route an immunoglobulin composition in an amount sufficient to provide an improvement in the autistic spectrum disorder in the subject.

[0016] Yet further, another embodiment is a method of treating an immune-mediated disease comprising the step of supplementing a mucosal immune system. The immune-mediated disease is an autistic spectrum disorder. More particularly, supplementing the mucosal immune system comprises increasing the amount of immunoglobulin G, immunoglobulin A or a combination thereof in the gastrointestinal tract. Yet further, in specific embodiments, the immunoglobulin G, immunoglobulin A or a combination thereof is administered to the subject via an alimentary route. In preferred embodiments, the alimentary route is an oral route.

[0017] Still further, another embodiment is a method of enhancing a mucosal immune response in the gastrointestinal tract in a subject comprising the step of administering to the subject a composition comprising immunoglobulin G, immunoglobulin A or a combination thereof. Specifically, the subject suffers from an immune-mediated disease, for example, but not limited to arthritis, inflammatory bowel disease, skin diseases, endocrinopathies, neurodegenerative diseases and vascular diseases. In specific embodiments, supplementing the mucosal immune system comprises increasing the presence of natural antibodies in the digestive tract.

[0018] The foregoing has outlined rather broadly the features and technical advantages of the present invention in order that the detailed description of the invention that follows can be better understood. Additional features and advantages of the invention will be described hereinafter which form the subject of the claims of the invention. It should be appreciated by those skilled in the art that the conception and specific embodiment disclosed can be readily utilized as a basis for modifying or designing other structures for carrying out the same purposes of the present invention. It should also be realized by those skilled in the art that such equivalent constructions do not depart from the spirit and scope of the invention

WO 03/028668

PCT/US02/33322

as set forth in the appended claims. The novel features which are believed to be characteristic of the invention, both as to its organization and method of operation, together with further objects and advantages will be better understood from the following description.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0019] For a more complete understanding of the present invention, reference is now made to the following descriptions taken in conjunction with the accompanying drawing.

[0020] FIG. 1 shows the GI severity score after administration of oral IgG.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0021] It is readily apparent to one skilled in the art that various embodiments and modifications can be made to the invention disclosed in this application without departing from the scope and spirit of the invention.

A. Definitions

[0022] As used herein, the use of the word "a" or "an" when used in conjunction with the term "comprising" in the claims and/or the specification may mean "one," but it is also consistent with the meaning of "one or more," "at least one," and "one or more than one."

[0023] The term "alimentary route" as used herein is defined as any route that pertains to the digestive tube from the mouth to the anus of the subject. For example, the alimentary route includes, but is not limited to the mouth or buccal cavity, pharynx, esophagus, stomach, small intestine, large intestine or rectum. Exemplary alimentary routes of administration of drugs and/or compositions include, but are not limited to oral, rectal, sublingual or buccal.

[0024] The term "antibody" as used herein is defined as a serum immunoglobulin that has specific binding sites to combine with antigens. All antibodies have the same overall structure and are known collectively as immunoglobulins. Thus, as used herein, the terms "antibody" and "immunoglobulin" are interchangeable.

WO 03/028668

PCT/US02/33322

[0025] The term "autistic spectrum disorder" or "ASD", as used herein is defined as a complex developmental disorder diagnosed on the basis of clinical characteristics (Diagnostic and Statistical Manual, 4th Edition, 1994, American Psychiatric Association). However, their condition may be influenced by various environmental factors.

[0026] The term "gammaglobulin" as used herein is defined as the protein fraction of blood serum or antiserum that contains antibodies or immunoglobulins. It is well known in the art that antisera contain heterogeneous collections of antibodies or immunoglobulins. Thus, "gammaglobulin" contains IgA, IgG, IgD, IgM and/or IgE.

[0027] The term "immune-mediated disease" as used herein refers to chronic inflammatory diseases perpetuated by antibodies and cellular immunity. Immune-mediated diseases include, for example, but not limited to, arthritis (*e.g.*, rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis), inflammatory bowel diseases (*e.g.*, ulcerative colitis and Crohn's disease), endocrinopathies (*e.g.*, type 1 diabetes and Graves disease), neurodegenerative diseases (*e.g.*, multiple sclerosis, autistic spectrum disorder, Alzheimer's disease, Guillain-Barre syndrome, obsessive-compulsive disorder, optic neuritis, retinal degeneration, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Parkinson's disease, Huntington's Disease, Guillain-Barre syndrome, myasthenia gravis, and chronic idiopathic demyelinating disease (CID)), vascular diseases (*e.g.*, autoimmune hearing loss, systemic vasculitis, and atherosclerosis), and skin diseases (*e.g.*, dermatomyositis, systemic lupus erythematosus, discoid lupus erythematosus, scleroderma, and vasculitis).

[0028] The term "immunoglobulin" or "Ig", as used herein is defined as a class of plasma proteins, which functions as antibodies. Immunoglobulins include IgA, IgG, IgM, IgE, or IgD and/or their subtypes, for example IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ or IgA₂. IgA functions as the primary antibody that is present in body secretions, such as saliva, tears, breast milk, gastrointestinal secretions and mucus secretions of the respiratory and genitourinary tracts. IgG functions as the most common circulating antibody.

[0029] The term "in conjunction with" as used herein refers to before or prior, substantially simultaneously with or after oral administration of an antacid. Of course, the administration of a composition such as, for example, immunoglobulin, can not precede or follow administration of an antacid by so long an interval of time that the relevant effects of

WO 03/028668

PCT/US02/33322

the substance administered first have expired. Thus, the immunoglobulin composition is usually administered within a therapeutically effective time.

[0030] The term "oral administration" as used herein includes oral, buccal, enteral or intragastric administration.

[0031] The term "pharmaceutically acceptable carrier" as used herein includes any and all solvents, dispersion media, coatings, antibacterial and antifungal agents, isotonic and absorption delaying agents and the like. The use of such media and agents for pharmaceutically active substances is well known in the art. Except insofar as any conventional media or agent is incompatible with the vectors or cells of the present invention, its use in therapeutic compositions is contemplated. Supplementary active ingredients also can be incorporated into the compositions.

[0032] The term "subject" as used herein, is taken to mean any mammalian subject to which an immunoglobulin composition is orally administered according to the methods described herein. In a specific embodiment, the methods of the present invention are employed to treat a human subject. Another embodiment includes treating a human child.

[0033] The term "therapeutically effective time" as used herein refers to a time frame in which the immunoglobulin composition and/or antacid is still active within the subject.

[0034] The term "therapeutically effective amount" as used herein refers to an amount that results in an improvement or remediation of the symptoms of the disease or condition.

[0035] The term "treating" and "treatment" as used herein refers to administering to a subject a therapeutically effective amount of an immunoglobulin composition so that the subject has an improvement in the immune-mediated neurodegenerative disease. The improvement is any improvement or remediation of the symptoms. The improvement is an observable or measurable improvement. Thus, one of skill in the art realizes that a treatment may improve the disease condition, but may not be a complete cure for the disease.

WO 03/028668

PCT/US02/33322

B. Preparation of immunoglobulin compositions

[0036] In embodiments of the present invention, immunoglobulin compositions are administered to a subject via an alimentary route. Specifically, the immunoglobulin compositions disclosed herein may be administered orally, buccally, rectally, or sublingually. Yet further, it is envisioned that the immunoglobulin composition of the present invention can be administered via inhalation.

[0037] An immunoglobulin preparation suitable for practicing the present invention may contain varying amounts of IgA, IgG, IgM, IgE, or IgD and/or their subtypes (e.g., IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ or IgA₂). In a specific embodiment of the present invention, the immunoglobulin composition is made up of predominantly IgG, IgA or a combination of IgG and IgA immunoglobulins. Yet further, the immunoglobulin composition may comprise a specific subtype of IgG or IgA or a combination thereof. Exemplary subtypes of IgG or IgA include, but are not limited to IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ or IgA₂. More preferably, the immunoglobulin is a human immunoglobulin.

[0038] Yet further, it is also contemplated, that fragments of immunoglobulins are also suitable for practicing the methods of the present invention. Fragments of immunoglobulins include, but are not limited to portions of intact immunoglobulins such as Fc, Fab, Fab', F(ab')₂ and single chain immunoglobulins.

[0039] The immunoglobulins used according to the present invention can be obtained through isolation and purification from natural sources, for example, but not limited to blood and body secretions, such as saliva, tears, breast milk, gastrointestinal secretions and mucus secretions of the respiratory and genitourinary tracts. In other embodiments, the immunoglobulins are produced recombinantly using genetic engineering techniques well known and used in the art, such as recombinant expression or direct production in genetically altered animals, or chemical synthesis.

[0040] Isolation of native immunoglobulins for alimentary administration are prepared from blood by employing the procedures that are used in preparing immunoglobulins for parenteral administration, e.g., immunoglobulins prepared for intravenous administration (also called IVIG). Normally, blood is collected and pooled from a number of healthy volunteers. The number of blood donors is at least about 5 or 10;

WO 03/028668

PCT/US02/33322

preferably, at least about 100; more preferably, at least about 1000; yet more preferably, at least about 10,000.

[0041] Immunoglobulins are isolated from the pooled human blood by a number of well-known methods. Such methods include, but are not limited to Cohn's alcohol fractionation (Cohn *et al.*, 1946; Oncley *et al.*, 1949), fractionation (Schneider *et al.*, 1976), ultracentrifugation (Barundern *et al.*, 1962), or the method of Kistler and Nitschmann (1962), polyelectrolyte affinity adsorption, large scale electrophoresis, ion exchange adsorption, and polyethylene glycol fractionation. Any method which fractionates immunoglobulins from a human source is used to obtain immunoglobulins suitable for use in practicing the methods of the present invention.

[0042] Immunoglobulins fractionated from pooled human blood contain predominantly IgG, smaller amounts of IgA, and yet smaller or trace amounts of IgM, IgE, IgD, with a diverse spectrum of antibody specificities and subclass distribution characteristic of the donor population. Such a preparation can also contain trace amounts of soluble CD4, CD8, and HLA molecules and certain cytokines from the plasma *e.g.* TGF- β . Additional preparative steps are used to enrich a particular class of immunoglobulin. For example, protein G sepharose treatment leads to an IgA predominant preparation (Leibl *et al.*, 1996). In addition, conventional methods are employed for producing fragments of immunoglobulins. Such methods are taught by, *e.g.*, Coligan *et al.*, Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons Inc., New York, N.Y. (1994).

[0043] Further preparative steps are used in order to render an immunoglobulin preparation safe for use in the methods of the present invention. Such steps are the same as those for rendering IVIG safe, which include, but are not limited to, enzymatic modification (Fahey *et al.*, 1963; Kneapler *et al.*, 1977), chemical modification (Stephan, 1975; Masuko *et al.*, 1977), reduction and alkylation (U.S. Pat. No. 3,903,262), sulfonation, structural modification (Barundern *et al.*, 1975), treatment with β -propiolactone, treatment at low pH (Barandun *et al.*, 1962; Koblet *et al.*, 1976), purification by ion exchange chromatography, treatment with solvent/detergent, nanofiltration, pasteurization and sterilization. Descriptions of these methods are also be found in, *e.g.*, Romer *et al.*, 1982; Romer *et al.*, 1990; and Rutter, 1994.

WO 03/028668

PCT/US02/33322

[0044] A commercial source of immunoglobulin appropriate for use in the methods of the present invention is Sandoglobulin I.V.® (Sandoz Pharmaceuticals), which contains 96% IgG with traces of IgA and IgM. Another commercial source of immunoglobulin is IgAbulin® (Immuno AG, Vienna, Austria), which contains predominantly IgA. Yet, an additional source is Panglobulin® IVIG, which contains primarily IgG, a small amount of IgA and traces of IgM. Yet further, another commercial source is Oralgam.

[0045] The safety standards of an immunoglobulin composition for oral administration are the same as those proposed for IVIG. For example, standards for the preparation of IVIG were proposed in 1989 in a World Health Organization (WHO) bulletin and updated in 1989 to increase the safety of prepared immunoglobulins and other blood products. Safety tests which are performed may include, e.g., sterility test, Pyrogen test, Hepatitis B antigen test, anticomplementary activity test and the like. See, e.g., A. Gardi (1984).

[0046] It is contemplated that immunoglobulins isolated from pooled human blood are made into powders by conventional freeze-drying (or lyophilization) procedure. One or more stabilizing substances are added to the immunoglobulin preparation prior to the freeze-drying process. A variety of stabilizing substances are employed including, e.g., amino acids such as glycine and lysine, carbohydrates such as dextrose, mannose, galactose, fructose, lactose, sucrose, maltose, sorbitol, mannitol and the like.

[0047] An immunoglobulin preparation in lyophilized form for use in practicing the methods of the present invention are also obtained through commercial sources. Such sources include, but are not limited to: Gammagard S/D® (Baxter Healthcare), Sandoglobulin I.V.® (Sandoz Pharmaceuticals), Polygam S/D® (American Red Cross), Venoglobulin®-I (Alpha Therapeutic), VZIG® (American Red Cross), IgAbulin® (Immuno AG, Vienna, Austria) and Intraglobin-F® (Biotest Pharma GmbH, Frankfurt, Germany).

C. Pharmaceutical Compositions

[0048] Further in accordance with the present invention, the immunoglobulin preparation or composition suitable for oral administration is provided in a pharmaceutically acceptable carrier with or without an inert diluent. The carrier should be assimilable and edible and includes liquid, semi-solid, e.g., pastes, or solid carriers. Except insofar as any conventional media, agent, diluent or carrier is detrimental to the recipient or to the

WO 03/028668

PCT/US02/33322

therapeutic effectiveness of an immunoglobulin preparation contained therein, its use in an administrable immunoglobulin for use in practicing the methods of the present invention is appropriate. Examples of carriers or diluents include fats, oils, water, saline solutions, lipids, liposomes, resins, binders, fillers and the like, or combinations thereof.

[0049] In accordance with the present invention, the immunoglobulin composition is combined with the carrier in any convenient and practical manner, e.g., by solution, suspension, emulsification, admixture, encapsulation, absorption and the like. Such procedures are routine for those skilled in the art.

[0050] In a specific embodiment of the present invention, an immunoglobulin composition in powder form is combined or mixed thoroughly with a semi-solid or solid carrier. The mixing can be carried out in any convenient manner such as grinding. Stabilizing agents can be also added in the mixing process in order to protect the immunoglobulin composition from loss of therapeutic activity through, e.g., denaturation in the stomach. Examples of stabilizers for use in an orally administrable immunoglobulin preparation include buffers, antagonists to the secretion of stomach acids, amino acids such as glycine and lysine, carbohydrates such as dextrose, mannose, galactose, fructose, lactose, sucrose, maltose, sorbitol, manitol, etc., proteolytic enzyme inhibitors, and the like.

[0051] Further, an immunoglobulin composition which is combined with a semi-solid or solid carrier can be further formulated into hard or soft shell gelatin capsules, tablets, or pills. More preferably, gelatin capsules, tablets, or pills are enterically coated. Enteric coatings prevent denaturation of the immunoglobulin composition in the stomach or upper bowel where the pH is acidic. See, e.g., U.S. Pat. No. 5,629,001. Upon reaching the small intestines, the basic pH therein dissolves the coating and permits the immunoglobulin composition to be released and absorbed by specialized cells, e.g., epithelial enterocytes and Peyer's patch M cells.

[0052] In a specific embodiment of the present invention, Panglobulin® is encapsulated in a gelatin capsule (IgPO, encapsulated Panglobulin ®).

[0053] In another embodiment, a powdered immunoglobulin composition is combined with a liquid carrier such as, e.g., water or a saline solution, with or without a stabilizing agent. Such preparations reconstituted in solutions are also obtained through commercial sources. Such commercial sources include BayRho-D® Full Dose (Bayer

WO 03/028668

PCT/US02/33322

Biological), BahRho-D® Mini-Dose (Bayer Biological), Gamimune N®, 5% (Bayer Biological), Gamimune N®, 5% Solvent/Detergent Treated (Bayer Biological), Gamimune NO, 10% (Bayer Biological), Gamimune N 5% (Miles), Gammagard S/D® (Baxter Healthcare), Isiven V.I. 2.5% (Isiven), MICRhoGAM® (Ortho Diagnostic), RhoGAM® (Ortho Diagnostic), Sandoglobulin I.V.® (Sandoz Pharmaceuticals), Polygam S/D® (American Red Cross), Venoglobulin-S® 5% Solution Solvent Detergent Treated (Alpha Therapeutic), Venoglobulin-S® 10% Solution Solvent Detergent Treated (Alpha Therapeutic), and IgAbulin® (Immuno AG, Vienna, Austria).

[0054] Additional formulations which are suitable for other modes of administration include suppositories. Suppositories are solid dosage forms of various weights and shapes, usually medicated, for insertion into the rectum, vagina or urethra. After insertion, suppositories soften, melt or dissolve in the cavity fluids. In general, for suppositories, traditional carriers may include, for example, polyalkylene glycols, triglycerides or combinations thereof. In certain embodiments, suppositories may be formed from mixtures containing, for example, the active ingredient in the range of about 0.5% to about 10%, and preferably about 1% to about 2%.

[0055] In other embodiments, one may use eye drops, nasal solutions or sprays, aerosols or inhalants in the present invention. In a non-limiting example, nasal solutions are usually aqueous solutions designed to be administered to the nasal passages in drops or sprays. Nasal solutions are prepared so that they are similar in many respects to nasal secretions, so that normal ciliary action is maintained. Thus, in preferred embodiments the aqueous nasal solutions usually are isotonic or slightly buffered to maintain a pH of about 5.5 to about 6.5. In addition, antimicrobial preservatives, similar to those used in ophthalmic preparations, drugs, or appropriate drug stabilizers, if required, may be included in the formulation.

[0056] Upon formulation, solutions are administered in a manner compatible with the dosage formulation and in such amount as is therapeutically effective to result in an improvement or remediation of signs and/or symptoms. The formulations are easily administered in a variety of dosage forms such as ingestible solutions, drug release capsules and the like. Some variation in dosage can occur depending on the condition of the subject being treated. The person responsible for administration can, in any event, determine the appropriate dose for the individual subject. Moreover, for human administration,

WO 03/028668

PCT/US02/33322

preparations meet sterility, pyrogenicity, general safety and purity standards as required by FDA Office of Biologics standards.

D. Treatment using oral immunoglobulin

[0057] According to the present invention, a subject that is suspected of an immune-mediated disease or a subject suffering from an immune-mediated disease is treated with the immunoglobulin composition of the present invention. The treatment comprises administering via an alimentary route to a subject a therapeutically effective amount of an immunoglobulin composition so that the subject has an improvement in the immune-mediated disease.

[0058] Immune-mediated diseases of the present invention include, for example, but are not limited to, arthritis (e.g., rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis), inflammatory bowel diseases (e.g., ulcerative colitis and Crohn's disease), endocrinopathies (e.g., type 1 diabetes and Graves disease), neurodegenerative diseases (e.g., multiple sclerosis, autistic spectrum disorder, Alzheimer's disease, Guillain-Barre syndrome, obsessive-compulsive disorder, optic neuritis, retinal degeneration, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Parkinson's disease, Huntington's Disease, Guillain-Barre syndrome, myasthenia gravis, and chronic idiopathic demyelinating disease (CID)), vascular diseases (e.g., autoimmune hearing loss, systemic vasculitis, and atherosclerosis), and skin diseases (e.g., dermatomyositis, systemic lupus erythematosus, discoid lupus erythematosus, scleroderma, and vasculitits).

[0059] In specific embodiments, a subject suspected of an immune-mediated neurodegenerative diseases, such as autistic spectrum disorder (ASD), or a subject suffering from an immune-mediated disease neurodegenerative diseases, such as autistic spectrum disorder (ASD), is treated with the immunoglobulin composition of the present invention. The treatment comprises administering via an alimentary route to a subject a therapeutically effective amount of an immunoglobulin composition so that the subject has an improvement in the immune-mediated disease neurodegenerative diseases, such as autistic spectrum disorder (ASD). Yet further, it is also envisioned that the treatment of neurodegenerative diseases also includes treatment of the associated GI manifestations.

[0060] The improvement is any remediation of the symptoms associated with the disease or condition. The therapeutic effects of an immunoglobulin composition are believed to result from a blockade of Fc-Receptors (Samuelsson *et al.*, 2000), a neutralization of an

WO 03/028668

PCT/US02/33322

autoantibody by anti-idiotype antibodies present in the immunoglobulin composition, binding and down-regulation by anti-idiotype antibodies of the B-cell receptor for an antigen thereby decreasing the autoantibody production (Dietrich *et al.*, 1993), attenuation of complement mediated and immune complex-mediated tissue damage, increasing production of anti-inflammatory cytokine (Prasad *et al.*, 1998), suppression of proliferation of antigen-specific T-cells (Aktas *et al.*, 2001), induction of apoptosis of activated T and B cells (Prasad *et al.*, 1998); neutralization of microbial toxins; or a combination thereof.

1. Administration of immunoglobulin

[0061] In accordance with the present invention, an immunoglobulin composition provided in any of the above-described pharmaceutical carriers is administered via an alimentary route to a subject suspected of or having an immune mediated disease. The precise therapeutically effective amount of immunoglobulin composition to be administered is determined by a physician with consideration of individual differences in age, weight, disease severity and response to the therapy. Alimentary routes of administration include, but are not limited to oral, nasal, buccal, sublingual or rectal. More preferably, the alimentary route is oral. Oral administration of the immunoglobulin composition includes oral, buccal, enteral or intragastric administration. It is also envisioned that the composition is a food additive. For example, the composition is sprinkled on food or added to a liquid prior to ingestion.

[0062] In a specific embodiment, an immunoglobulin composition is administered about one to five times a day at a dose of about 100mg/day-1000mg/day. The immunoglobulin composition is administered before, during, or after a meal. In a further embodiment, an immunoglobulin composition is administered once a day at a dose of 100-1000 mg/day. Daily administration usually occurs before bedtime.

[0063] To further reduce the degree of inactivation of an immunoglobulin composition in the stomach of an individual undergoing treatment according to the methods of the present invention, an antacid is administered just prior or immediately after oral administration of the immunoglobulin composition. An antacid is also given simultaneously with the immunoglobulin composition. Examples of appropriate antacids include, but are not limited to sodium bicarbonate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, calcium carbonate, magnesium trisilicate, magnesium carbonate, and aluminum hydroxide gel.

WO 03/028668

PCT/US02/33322

[0064] In specific embodiments, the antacid is aluminum hydroxide or magnesium hydroxide such as Maalox® or Mylanta®, which are commercially available. In further specific embodiments, the antacid is an H₂ blocker such as Cimetidine or Ranitidine. The dose ranges are between 15 ml and 30 ml for Mylanta, and between 400 and 800 mg per day for Cimetidine.

[0065] In accordance with the present invention, the time needed to complete a course of the treatment is determined by a physician and may range from as short as one day to more than one week. A preferred course of treatment is from 2 to 8 weeks. More preferably, the course of treatment lasts for eight weeks. A course of treatment is repeated as often as necessary, as determined by a physician, in order to maintain or extend the therapeutic benefit to the patient.

2. Determining improvement

[0066] After the immunoglobulin composition is administered to a subject, the subject is evaluated to determine if the treatment results in an improvement of the subject. The improvement is any improvement or remediation of signs or symptoms of the disease or condition.

[0067] The improvement is an observable improvement, such as gastrointestinal signs or symptoms, social interaction, communication, and/or behavior. Such improvements are measured using evaluation systems, which are well known and used in the clinical field. It is also contemplated that the improvement is a measurable improvement, for example, immunological parameters.

[0068] In specific embodiments, an ASD subject that is treated according to the methods described herein is evaluated using standard evaluation systems to determine an observable improvement, for example, evaluation of aberrant behavior (*e.g.*, Aberrant Behavior Check List (Aman *et al.*, 1997); Childhood Autism Rating Scale (Coniglio *et al.*, 2001); evaluation of child development (*e.g.*, Clinical Global Impression (Sandler *et al.*, 1999), Preschool Language Scale (Dunn-Geier *et al.*, 2000)); or QTL assessment for children (Collier *et al.*, 2000). Other clinical symptoms that are observed for ASD include, but are not limited to frequency of bowel movement, stool consistency, color and smells of stools, etc. Yet further, immunological parameters are also measured using standard techniques known in the art. These parameters include, but are not limited to cytokine production in response to

WO 03/028668

PCT/US02/33322

common dietary antigens (gliadin, casein, α -lactoalbumin, and β -lactoglobulin), LPS, and MBP, IFN- γ , TNF- α , IL-5, IL-1 β , IL-6, IL-10, sTNFRII, and IL-12p40, and markers for the gastrointestinal tract inflammation (*e.g.*, calprotectin levels in the stool).

3. Immune replacement therapy

[0069] Selective immunodeficiency in the gastrointestinal tract determines the predisposition to many autoimmune diseases. In view of this, immune deficiency in the gastrointestinal is correctable by immune replacement therapy. Human immunoglobulin contains a full spectrum of antibodies to microbes, including those that are absent in genetically predisposed patients who develop autoimmune disease. Since immunoglobulin administered intravenously is poorly secreted into the gastrointestinal tract, it is necessary to give immunoglobulin via an alimentary route, such as an oral route. Thus, the majority of immunoglobulin given via an alimentary route (*i.e.*, orally) remains intact in the gastrointestinal tract and can neutralize bacteria, viruses, fungi and parasites and their products.

[0070] It is envisioned that immunoglobulins that are administered via an alimentary route are absorbed and processed by specialized cells in the mucosa tissues of the digestive tract, *e.g.*, epithelial enterocytes and Peyer's patch M cells in the gut-associated lymphoid tissue, which permits the establishment of self-tolerance and inhibition of autoimmune reactions in the subjects. Yet further, administered immunoglobulins can bind intestinal immunoglobulin G receptors, *i.e.*, Fc γ R, and such binding initiate modulation of autoimmune disorders, that is, Fc-mediated immunomodulation. This Fc-mediated immunomodulation can occur via immunoglobulin binding of, but not limited to, the intestinal Fc γ RBP, *i.e.*, Fc γ Binding Protein (Harada *et al.*, 1991), which plays an important role in inflammation and immunomodulation in humans (Harada *et al.*, 1997) with autoimmune diseases (Kobayashi *et al.*, 2001); the IgG receptor FcRn in the intestinal epithelium (Israel *et al.*, 1997) which prevents IgG catabolism (Junghans and Anderson, 1996) and thus, has a role in modulating the increased serum immunoglobulin of some autoimmune disorders (Bleeker *et al.*, 2001).

[0071] Thus, the present invention contemplates administering immunoglobulins via an alimentary route to stimulate, enhance or supplement the mucosal immune system and modulate autoimmune disorders resulting in a treatment for immune-mediated diseases.

WO 03/028668

PCT/US02/33322

4. Combination treatments

[0072] It is also well within the scope of the present invention to administer immunoglobulin compositions in combination with a known treatment for the immune-mediated disease that is being treated. For example, oral immunoglobulin is administered to an ASD patient in combination with a therapy for dietary protein intolerance or a behavioral therapy program. It is well within the knowledge of those of skill in the art to determine the appropriate therapies to use in combination with the oral immunoglobulin therapy.

E. Examples

[0073] The following examples are included to demonstrate preferred embodiments of the invention. It should be appreciated by those of skill in the art that the techniques disclosed in the examples which follow represent techniques discovered by the inventor to function well in the practice of the invention, and thus can be considered to constitute preferred modes for its practice. However, those of skill in the art should, in light of the present disclosure, appreciate that many changes can be made in the specific embodiments which are disclosed and still obtain a like or similar result without departing from the spirit and scope of the invention.

Example 1
Oral Treatment

[0074] Subjects are administered the immunoglobulin composition orally once a day before bedtime, as an add-on to their background therapy for ASD and dietary protein intolerance.

[0075] Subjects receive capsules containing IgG and IgA once daily for 8 weeks (420 mg/day).

[0076] After 8 weeks, the following parameters are evaluated and the results are compared to those obtained prior to treatment. Immunological parameters are measured, for example, cytokine production in response to common dietary antigens (gliadin, casein, α -lactoalbumin, and β -lactoglobulin), LPS, and MBP. Cytokine levels are determined at protein and mRNA levels.

[0077] Other parameters that are measured include IFN- γ , TNF- α , IL-5, IL-1 β , IL-6, IL-10, sTNFRII, and IL-12p40. Markers for the GI tract inflammation are measured, such as

WO 03/028668

PCT/US02/33322

calprotectin levels in the stool. Clinical symptoms, such as frequency of bowel movement, stool consistency, color and smells of stools, etc. are documented.

[0078] Other evaluations include, evaluation of aberrant behavior, (Aman *et al.*, 1997), Childhood Autism Rating Scale (Coniglio *et al.*, 2001), Evaluation of Child Development: (Neuropsychiatric assessment), clinical Global Impression (Sandler *et al.*, 1999), Preschool Language Scale (Dunn-Geier *et al.*, 2000), QTL assessment for children (Collier *et al.*, 2000)

[0079] Aberrant innate immune responses in the GI tract make children with ASD more vulnerable to sensitization to common dietary proteins (DP), resulting in chronic GI inflammation and even autoimmune condition. Thus, the present invention envisions that oral administration of immunoglobulins prevents or attenuates GI inflammation induced by dietary protein and intestinal microbes by exerting various anti-inflammatory and immunomodulating actions.

Example 2
Oral Treatment with Oralgam™

[0080] Subjects were administered the immunoglobulin composition orally once a day before bedtime, as an add-on to their background therapy for ASD and dietary protein intolerance.

[0081] Subjects received a single oral dose of human IgG, prior to bedtime, for 8 weeks. The single dose consisted of three 140mg capsules of IgG.

[0082] Clinical assessments were carried out at prior to treatment (baseline), 4 weeks, 8 weeks, and 12 weeks. Each assessment consisted of a physical examination and an assessment of clinical activity (GI severity score, Physician global assessment, Patient global assessment, and Autism Behavior Checklist). Clinical symptoms, such as frequency of bowel movement, stool consistency, color and smells of stools, etc. were documented.

[0083] Laboratory testing consisted of urinalysis, cell blood count (CBC) with manual differential, Westergren erythrocyte sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP), chemistry 14 panel, Quantitative Immunoglobulins (QIGs), a stool culture for

WO 03/028668

PCT/US02/33322

Clostridium difficile, and freezing of a serum aliquot. After 8 weeks, the same parameters were evaluated and the results were compared to those obtained prior to treatment.

[0084] A clinical response was defined as a drop in the GI severity index score of at least 4 points from baseline. A clinical remission was defined by a GI Severity score of ≤ 4 with an overall improvement of at least 4 points from baseline.

WO 03/028668

PCT/US02/33322

[0085] TABLE 1. CLINICAL RESULTS AFTER 8 WEEKS

Patient	GI Severity	ABC	Phys Global	Parent Global	Gender	Visit
002	11	129	Severe	Severe	Male - 7	Baseline
	3	111	No change	No change		30 days
	3	111	No change	No change		60 days
003	12	101	Severe	Moderate	Male - 4	
	10	101	Min. improve	Min. improve		
	9	75	Much impr.	Much impr.		
004	11	94	Mild	Moderate	Male - 4	
	6	94	Much impr.	Much impr.		
	5	72	Much impr.	Much impr.		
005	9	86	Moderate	Moderate	Male - 7	
	7	86	Min. improve	Much impr.	Vomiting - discontinued	
006	7	85	Severe	Severe	Male - 3	
	8	90	Much worse	Much worse		
	3	91	No change	No change		
007	8	76	Mild	Moderate	Male - 4	
	9	70	Min. improve	Min. improve		
	60	Min. improve	Min. improve			
008	7	94	Moderate	Moderate	Male - 7	
	3	63	Min. improve	Min. improve		
	1	43	Min. improve	Min. improve		
009	9	110	Moderate	Moderate	Male - 3	
	6	110	No change	No change	Anorexic, discontinued drug	
010	12	117	Moderate	Moderate	Male - 3	
	2	96	Much impr.	Much impr.		
	5	96	Much impr.	Very much impr.		
011	11	79	Mild	Mild	Male - 3	
	1	61	Min. improve	Min. improve		
	3	33	Much impr.	Much impr.		
012	10	80	Severe	Moderate	Male - 7	
	4	85	Much worse	Much worse		
	1	82	No change	No change		
013	7	45	Moderate	Moderate	Male - 7	
					Rash - discontinued	

[0086] Table 1 and Fig. 1 show that 55% of the patients had remission of GI symptoms and 78% of the patients had improvement of GI signs and symptoms. Yet further, Table 2 shows that there was a 21.8 point decrease in the ABC average score, which suggested an improvement in behavior.

WO 03/028668

PCT/US02/33322

TABLE 2. AVERAGE ABC

ABC	Average Score
Baseline	95.5
4 weeks	87.9
8 weeks	73.7

[0087] Thus, the data suggested that oral administration of immunoglobulins prevented or attenuated GI inflammation or GI signs and symptoms and improved the overall behavior as determined by the Autism Behavior Checklist (ABC).

Example 3**The use of Oral Gammaglobulin for the Treatment of Autism and related Gastrointestinal Problems**

[0088] A subject was diagnosed as "autistic" at the age of 2.5 years. At that time, a MRI or CNS showed localized demyelination. The subject also suffered an additional major regression following a VZV vaccination at age 3.75 years. An MRI following this episode of major regression showed increased demyelination. An elimination diet, secretin, numerous supplements and behavioral therapy have been tried with limited responses.

[0089] Further testing indicated autoimmune/inflammatory condition in the cerebral spinal fluid (CSF). Notably, the subject was positive for anti-MBP antibodies in serum and CSF. The subject was also noted to have elevated serum levels of proinflammatory (IL-1 β , IL-6, IL-12p40, IL-18 and TNF- α) and counter-regulatory cytokines (IL-1ra, TGF- β , sTNFRI, and sTNFRII levels in the serum). More importantly, these cytokine levels were elevated in CSF as like seen in MS patients, indicating autoimmune conditions in the CNS. STNFRI and sTNFRII were notably elevated.

[0090] For treatment, the patient was administered 400 mg of an immunoglobulin composition daily in the form of Panglobulin (IVIg) dissolved in about 10 cc of water and taken orally at bedtime.

[0091] After 6-7 weeks of treatment, the GI problems improved as well as his cognitive speech.

WO 03/028668

PCT/US02/33322

REFERENCES CITED

[0092] All patents and publications mentioned in the specifications are indicative of the levels of those skilled in the art to which the invention pertains. All patents and publications are herein incorporated by reference to the same extent as if each individual publication was specifically and individually indicated to be incorporated by reference.

- U.S. Pat. No. 3,903,262
Aktas O., *et al.*, J. Neuroimmunol. 114:160-167, 2001.
Aman MG., *et al.*, 1997. Am. J. Mental Retard. 101:521-534.
Barandun *et al.*, Vox Sang. 7: 157-174, 1962;
Barundem *et al.*, Mong. Allergy 9: 39-60, 1975
Barundem *et al.*, Vox Sang. 7: 157-174, 1962
Bendtzen K. *et al.*, Immunol. Today 19: 209-211.
Berney TP. *et al.*, 2000. British Journal of Psychiatry. 176:20-25.
Bleeker *et al.*, 2001. Blood 98(10): 3136-42.
Casswall *et al.*, 1996. Acta Paediatr 85(9): 1126-8.
Cohn *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 68:459-475,1946;
Coligan *et al.*, Current Protocols in Immunology. John Wiley & Sons Inc., New York, N.Y.
(1994).
Coniglio S.J. *et al.*, 2001. J. Ped. 138: 649-655.
Dietrich G. *et al.*, 1993. Eur. J. Immunol. 23: 2945-2950.
Dunn-Geier J. *et al.*, 2000. Develop Med Child Neurol 42:796-802.
Fahey *et al.*, J. Exper. Med.,118: 845-868, 1963;
Furlano R. *et al.*, 2001. J. Pediatr. 138: 366-372.
Ghetie, V. and E. S. Ward 2000. Annu Rev Immunol 18: 739-66.
Greenberg, P. D. et. al. 1996. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrov 13(4): 348-54.
Gupta, S. *et al.*, 1996. J. Autism Develop. Dis. 26:439-452.
Harada *et al.*, 1991. Immunology 74(2): 298-303.
Harada *et al.*, 1997. J Biol Chem 272(24): 15232-41.
Israel *et al.*, 1997. Immunology 92(1): 69-74.
Junghans, R. P. and C. L. Anderson (1996). Proc Natl Acad Sci U S A 93(11): 5512-6.
Jyonouchi *et al.*, 2001. FASEB J. 15: A939 (Abst. 726.12).
Kazatchkine and Kaveri, N Engl J Med., 345(10):747-55, 2001.

WO 03/028668

PCT/US02/33322

- Kistler and Nitschmann Vox Sang 7: 414-424, 1962.
Kneapler *et al.*, Vox Sang.32: 159-164, 1977.
Koblet *et al.*, Vox Sang.31: 141-151, 1976
Krause *et al.*, 2000. Crit Rev Immunol. 20:1-16.
Leibl *et al.*, J. Chromatogr B. Biomed. Appl. 678(2): 173-180 (1996).
Lord *et al.*, 2000. Autism Dev Disord Jun;30(3):205-23
Masuko *et al.*, Vox Sang. 32: 175-181, 1977
Meyer *et al.*, 2000. Joint, Bone, Spine: Revue du Rhumatisme. 67: 384-392.
Oncley *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 71: 541-550, 1949
Prasad *et al.*, 1998. J. Immunol. 161: 3781-3790.
Romer *et al.*, Vox Sang. 42: 62-73, 1982;
Romer *et al.*, Vox Sang. 42: 74-80, 1990;
Rutter, J. Neurosurg. Psychiat. 57 (Suppl.): 2-5, 1994
Samuelsson *et al.*, 2001. Science. 291:484-486, 2001.
Sandler *et al.*, 1999. N Engl J Med. 341:1801-1806.
Schneider *et al.*, Vox Sang.31: 141-151, 1976
Singh *et al.*, 1993. Behavior, Immun. 7:97-103.
Singh *et al.*, 1996. J. Neuroimmunol. 66:143-145.
Singh *et al.*, 1997. Biol. Psychiatry 31: 753-755.
Stephan, Vox Sang. 28: 422-437, 1975;
Tiwana *et al.*, 1999. Infect Immun. 67: 2769-2775.
Wakefield *et al.*, 2000. Am. J. Gastroenterol. 95:2285-95.
Xu *et al.*, 1998. Am. J. Pathol. 153:1257-1266.

[0093] Although the present invention and its advantages have been described in detail, it should be understood that various changes, substitutions and alterations can be made herein without departing from the spirit and scope of the invention as defined by the appended claims. Moreover, the scope of the present application is not intended to be limited to the particular embodiments of the process, machine, manufacture, composition of matter, means, methods and steps described in the specification. As one of ordinary skill in the art will readily appreciate from the disclosure of the present invention, processes, machines, manufacture, compositions of matter, means, methods, or steps, presently existing or later to be developed that perform substantially the same function or achieve substantially the same result as the corresponding embodiments described herein can be utilized according to the

WO 03/028668

PCT/US02/33322

present invention. Accordingly, the appended claims are intended to include within their scope such processes, machines, manufacture, compositions of matter, means, methods, or steps.

WO 03/028668

PCT/US02/33322

We claim:

1. A method of treating an immune-mediated neurodegenerative disease in a subject comprising the step of administering to said subject via an alimentary route an immunoglobulin composition in an amount sufficient to provide an improvement in the neurodegenerative disease in said subject.

2. The method of claim 1, wherein said alimentary route is selected from the group consisting of oral, rectal, sublingual and buccal.

3. The method of claim 2, wherein said alimentary route is oral.

4. The method of claim 1, wherein said neurodegenerative disease is selected from the group consisting of multiple sclerosis, autism and Alzheimer's disease.

5. The method of claim 1, wherein said immunoglobulin composition comprises a native immunoglobulin or a recombinant immunoglobulin.

6. The method of claim 1, wherein said immunoglobulin composition comprises human immunoglobulin.

7. The method of claim 5, wherein said human immunoglobulin composition comprises human immunoglobulin G.

8. The method of claim 5, wherein said human immunoglobulin composition comprises human immunoglobulin G and immunoglobulin A.

9. The method of claim 5, wherein said human immunoglobulin composition comprises human immunoglobulin A.

10. The method of claim 1, wherein said immunoglobulin composition is dispersed in a pharmaceutically acceptable carrier.

11. The method of claim 3 further comprises administering an antacid in conjunction with said immunoglobulin composition.

WO 03/028668

PCT/US02/33322

12. A method of treating an autistic spectrum disorder in a subject comprising the step of orally administering to said subject an immunoglobulin composition in an amount sufficient to provide an improvement in the autistic spectrum disorder in said subject.

13. The method of claim 12, wherein said immunoglobulin composition comprises human immunoglobulin.

14. The method of claim 13, wherein said human immunoglobulin composition comprises human immunoglobulin G.

15. The method of claim 13, wherein said human immunoglobulin composition comprises human immunoglobulin G and immunoglobulin A.

16. The method of claim 13, wherein said human immunoglobulin composition comprises human immunoglobulin A.

17. The method of claim 12, wherein said immunoglobulin composition is dispersed in a pharmaceutically acceptable carrier.

18. The method of claim 12 further comprising administering an antacid in conjunction with said immunoglobulin composition.

19. The method of claim 18, wherein said antacid is administered prior to said immunoglobulin composition.

20. The method of claim 18, wherein said antacid is administered simultaneously with said immunoglobulin composition.

21. A method of treating an immune-mediated disease comprising the step of supplementing a mucosal immune system.

22. The method of claim 21, wherein said immune-mediated disease is an autistic spectrum disorder.

23. The method of claim 22, wherein supplementing the mucosal immune system comprises increasing the amount of immunoglobulin G, immunoglobulin A or a combination thereof in the gastrointestinal tract.

WO 03/028668

PCT/US02/33322

24. The method of claim 23, wherein immunoglobulin G, immunoglobulin A or a combination is administered via an alimentary route.

25. The method of claim 24 said alimentary route is selected from the group consisting of oral, rectal, sublingual and buccal.

26. The method of claim 25, wherein said alimentary route is oral.

27. A method of enhancing a mucosal immune response in the gastrointestinal tract in a subject comprising the step of administering to said subject a composition comprising immunoglobulin G, immunoglobulin A or a combination thereof.

28. The method of claim 27, wherein administering is via an alimentary route selected from the group consisting of oral, rectal, sublingual and buccal.

29. The method of claim 28, wherein said alimentary route is oral.

30. The method of claim 27, wherein supplementing the mucosal immune system comprises increasing the presence of natural antibodies in the digestive tract.

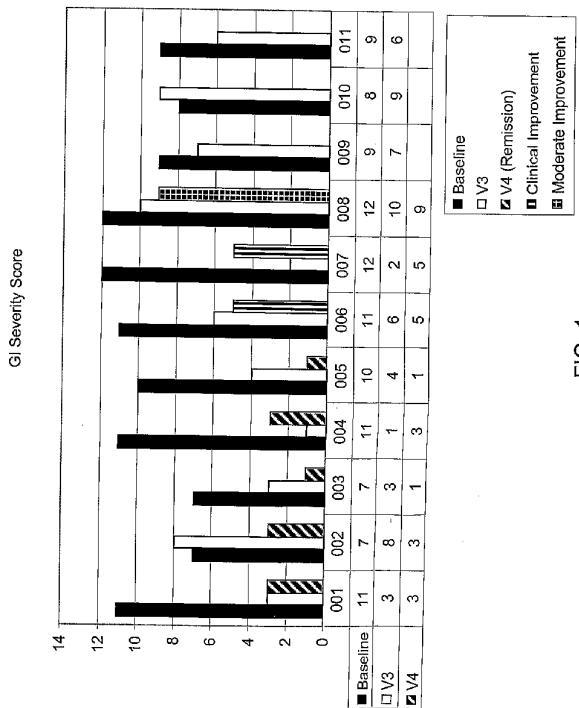
31. The method of claim 27, wherein said subject suffers from an immune-mediated disease.

32. The method of claim 27, wherein said immune-mediated disease is selected from the group consisting of arthritis, inflammatory bowel disease, skin diseases endocrinopathies, neurodegenerative diseases and vascular diseases.

WO 03/028668

PCT/US02/33322

1/1



【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization International Bureau

(43) International Publication Date
10 April 2003 (10.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2003/028668 A3

(51) International Patent Classification? A61K 39/42, 39/00, 39/395, C12P 21/08, C07K 16/28, 19/00

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SL, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/US2002/033322

(22) International Filing Date: 4 October 2002 (04.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/327,043 4 October 2001 (04.10.2001) US

60/380,960 16 May 2002 (16.05.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PROTEIN THERAPEUTICS, INC. [US/US]; 9040 South Rita Road, Suite 1100, Tucson, AZ 85747-9159 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BARSTOW, Leon E. [US/US]; 70 Calle Encanto, Tucson, AZ 85716 (US); WEISBART, Richard [US/US]; 9621 Lockford Street, Los Angeles, CA 90035 (US); OSTREM, James A. [US/US]; 1202 East Chula Vista Road, Tucson, AZ 85718 (US); ENRIQUEZ, F., Javier [US/US]; 1825 N. Norton Street, Tucson, AZ 85719 (US).

(74) Agent: ACOSTA, Melissa, W.; Fulbright & Jaworski L.L.P., 1301 McKinney, Suite 5100, Houston, TX 77010-3095 (US).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,

KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CE, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:

22 July 2004

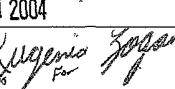
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2003/028668 A3

(54) Title: GAMMAGLOBULIN TREATMENT OF IMMUNE DISORDERS

(57) Abstract: The present invention relates to the method of treatment for immune-mediated neurodegenerative disease using alimentary administration, of immunoglobulin. More particular, autistic spectrum disorder is treated using oral administration of immunoglobulin.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/33322
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : A61K 39/42, 39/00, 39/395; C12P 21/08; C07K 16/28, 19/00 US CL : 424/133.1, 134.1, 135.1, 178.1, 184.1, 204.1, 205.1, 234.1, 274.1 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. : 424/133.1, 134.1, 135.1, 178.1, 184.1, 204.1, 205.1, 234.1, 274.1		
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) 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	SCHENK D. ET AL., Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. NATURE 08 July 1999, Vol. 400, pages 173-177, see Figures 1-2.	1-11
X	DEL GIUDICE-ASCH, G. ET AL. Brief Report: a pilot open clinical trial of intravenous immunoglobulin in childhood autism. J Autism Dev Disord. April 1999, Vol. 29, No. 2, pages 157-160, especially Table I.	12-20
X	PLIOPLYS, A.V. Intravenous immunoglobulin treatment in autism. J Autism Dev Disord. February 2000, Vol. 30, No. 1, pages 73-74, especially page 73. SCHULLER E. ET AL. Long-term treatment of multiple sclerosis with IgG immunotherapy. Pathol Biol (Paris). October 1996, Vol. 44, No. 8, pages 710-715, especially Tables I-III.	12-20 21-26
<input checked="" 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" later document published after the international filing date or priority date and not mentioned with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"B" earlier application or patent published on or after the international filing date		"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"C" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		"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
"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		"&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 09 February 2004 (09.02.2004)	Date of mailing of the international search report 15 JUN 2004	
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. (703)305-3230	Authorized officer Christopher Nichols, Ph.D. Telephone No. 703-308-0196 	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/US02/33322
C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GUPTA S. Immunological treatments for autism. J Autism Dev. Disord. October 2000, Vol. 30, No. 5, pages 475-479, especially page 477.	21-26
A	EGG, R. ET AL. Anti-MOG and Anti-MBP antibody subclasses in multiple sclerosis. Mult Scler. October 2001, Vol. 7, No. 5, pages 285-289, entire document.	1-32
A	ACHIRON, A. ET AL. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. Neurology February 1998, Vol. 50, No. 2, pages 398-402, entire document.	1-32
A	ACHIRON, A. ET AL. Immunoglobulin treatment in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. Mult. Scler. October 2000, Vol. 6, Suppl 2, pages S6-S8 and S33, entire document.	1-32
A,B	RESKE, D. ET AL. The immunomodulatory properties of in vitro immunoglobulins are dose-dependent. Acta Neurol Scand. October 2003, Vol. 108, No. 4, pages 267-273, entire document.	1-32
A,B	DURELLI ET AL. Immunoglobulin treatment of multiple sclerosis: future prospects. Neuro Sci. October 2003, Vol. 24, Suppl. 4, pages S234-S238, entire document.	1-32

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/33322

Continuation of Item 4 of the first sheet:
Title is too long.

GAMMAGLOBULIN TREATMENT OF IMMUNE DISORDERS

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
WEST (JPO, EPO, USPT, PG PUBS, US OCR, DERWENT)
NCBI (PUBMED)
STN (BIOSCIENCE)

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,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,N0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 バーストウ、レオン、イー。

アメリカ合衆国、アリゾナ州 85716、ツーソン、カーレ エンカント 70

(72)発明者 ワイスパート、リチャード

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 90035、ロス アンゼルス、ロックフォード ストリート 9621

(72)発明者 オストリム、ジェイムズ、エイ。

アメリカ合衆国、アリゾナ州 85718、ツーソン、イースト チュラ ビスタ ロード 1202

(72)発明者 エンリケス、エフ.、ジェイヴィア

アメリカ合衆国、アリゾナ州 85719、ツーソン、エヌ.ノートン ストリート 1825

Fターム(参考) 4C085 AA33 BB33 BB36 EE01 GG08