

(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2020-507626

(P2020-507626A)

(43) 公表日 令和2年3月12日 (2020.3.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/08 (2019.01)	A 6 1 K 38/08	4 C 0 8 4
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	4 C 0 8 7
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-564370 (P2019-564370)
 (86) (22) 出願日 平成30年2月12日 (2018.2.12)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年9月19日 (2019.9.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2018/017813
 (87) 国際公開番号 W02018/148655
 (87) 国際公開日 平成30年8月16日 (2018.8.16)
 (31) 優先権主張番号 62/457, 279
 (32) 優先日 平成29年2月10日 (2017.2.10)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 519290839
 イノベイト バイオファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 27615 ノース カ
 ロライナ ローリー ハニーカット ロー
 ド 8480 スイート 120
 (71) 出願人 518033299
 ノース カロライナ ステート ユニバー
 シティー
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2
 7606, ローリー, メイン キャンパス
 ドライブ 1021
 (74) 代理人 110000796
 特許業務法人三枝国際特許事務所

最終頁に続く

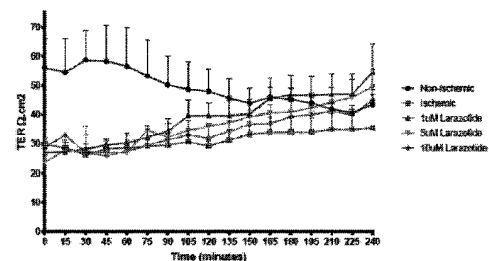
(54) 【発明の名称】 腸上皮の透過性と関連する疾患を治療する組成物及び方法

(57) 【要約】

本発明は、腸管バリア機能障害、及び増加した腸管透過性と関連する疾患を治療する方法を提供する。本発明は、有効量のララゾチドまたはララゾチド誘導体を、それらを必要とする対象または患者へ投与することを伴う。

【選択図】 図 1

FIGURE 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効量のララゾチド、またはララゾチド誘導体を対象へ投与することを備える、壊死性腸炎（NEC）を有する、または壊死性腸炎（NEC）のリスクのある前記対象を治療する方法。

【請求項 2】

有効量のララゾチド、またはララゾチド誘導体を対象へ投与することを備える、虚血性腸状態を有する前記対象を治療する方法。

【請求項 3】

有効量のララゾチド、またはララゾチド誘導体を対象へ投与することを備える、敗血症を有する、または敗血症のリスクのある前記対象を治療する方法。

10

【請求項 4】

有効量のララゾチド、またはララゾチド誘導体を対象へ投与することを備える、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、及び硬変（たとえば、アルコール硬変）から選択される肝臓状態を有する、または非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、及び硬変（たとえば、アルコール硬変）から選択される肝臓状態のリスクのある前記対象を治療する方法。

【請求項 5】

前記 NEC は、ステージ I、ステージ II の NEC、ステージ III の NEC、または進行した NEC である、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記対象は、虚血性大腸炎または腸捻転を有する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 7】

前記虚血性大腸炎は、軽度から中等度である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記虚血性大腸炎は、強度である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記対象は、肝炎、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、高トリグリセライド血症、無ベータリポ蛋白血症、糖原病、Weber-Christian 病、Wolman 病、妊娠性急性脂肪肝、及びリポジストロフィーに起因する脂肪性肝疾患を有する、請求項 4 に記載の方法。

30

【請求項 10】

有効量のララゾチドまたはその塩を投与することを備える、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

有効量のララゾチド誘導体またはその塩を投与することを備える、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記ララゾチドまたは誘導体は、徐放性または放出制御製剤中に投与される、請求項 10 または 11 に記載の方法。

40

【請求項 13】

前記徐放性または放出制御製剤は、0.5 から約 5 mg のララゾチドまたは誘導体を少なくとも約 2 時間にわたり放出する、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記徐放性または放出制御製剤は、少なくとも 1 mg のララゾチドまたは誘導体を含む、請求項 13 に記載の前記方法。

【請求項 15】

前記徐放性または放出制御製剤は、ララゾチドまたは誘導体を少なくとも 210 分の模擬腸液への曝露にわたり放出する、請求項 14 に記載の方法。

50

【請求項 16】

ララゾチドまたは誘導体を含む前記組成物は、小腸へ投与される、請求項 1 から 15 のいずれか 1 項に記載の前記方法。

【請求項 17】

前記ララゾチドまたは誘導体は、十二指腸、空腸、及び回腸のうちの 1 つ以上に放出される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記ララゾチドまたは誘導体は、横行結腸、下行結腸、上行結腸、S 状結腸及び盲腸のうちの 1 つ以上に放出される、請求項 16 または 17 に記載の方法。

【請求項 19】

ララゾチドまたは誘導体を含む前記組成物は、1 日 1 回を上回り投与される、請求項 1 から 18 のいずれか 1 項に記載の前記方法。

10

【請求項 20】

抗生物質療法を施すことをさらに備える、請求項 1 から 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

抗ウイルス療法を施すことをさらに備える、請求項 1 から 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

生菌を投与することをさらに備える、請求項 1 から 19 のいずれか 1 項に記載の前記方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権

本出願は、米国仮出願第 62 / 457, 279 号に優先権、及びこの利益を主張する。

【0002】

本発明は、腸管バリア機能障害と関連する疾患及び障害を治療する組成物及び方法を提供する。

【背景技術】

30

【0003】

腸上皮は、胃腸（GI）管の小腸及び大腸の管腔側を形成し、外部環境と内部環境との間の最大境界面（ 400 m^2 を上回る）を表す細胞層である。腸上皮は、栄養分を吸収すること、ならびに細菌、ウイルス、毒素、及び食物アレルゲンなどの有害な環境物質に対するバリアを提供することの 2 つの重要な機能を有する。

【0004】

腸上皮のバリア特性は、タイトジャンクションとして知られている特殊な細胞膜構造によって調節される。タイトジャンクションにおける変化は、腸管バリア機能の破壊、及び増加した腸管透過性をもたらす可能性がある。インタクトな腸管バリアは、体内に病原、抗原、エンドトキシン、及び他の炎症誘発性物質の浸透を防止するが、腸管不完全性は、それらの侵入を可能にし、局所または全身の炎症及び疾患を引き起こす可能性がある。

40

【0005】

その結果、疾病増悪を治療し、寛解させ、遅くするための腸管バリア機能障害についての有効な治療が必要である。

【発明の概要】

【0006】

本発明は、腸管バリア機能不全、及び増加した腸管透過性と関連する疾患を治療する方法を提供する。本発明は、有効量のララゾチドまたはララゾチド誘導体を、それらを必要とする対象または患者へ投与し、損傷した腸上皮を修復する、及び／または疾患を引き起こす、または悪化させる可能性がある腸管の漏れやすさを減少させることを伴う。

50

【0007】

腸管バリア機能障害、及び増加した腸管透過性は、腸炎（たとえば、壊死性腸炎）、虚血性大腸炎、及び敗血症などの腸疾患、ならびに非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、及び硬変（たとえば、アルコール硬変）を有する肝疾患にわたる、さまざまな疾患と関連付けられうる。

【0008】

さまざまな実施形態において、有効量のララゾチドまたはララゾチド誘導体は、壊死性腸炎または虚血性大腸炎を有する、またはこれらの危険な状態にある対象へ投与される。ララゾチドまたはララゾチド誘導体による治療と同時に、腸管バリア機能の改善は、疾患症状の寛解によって得られることが可能である。

10

【0009】

さまざまな実施形態において、本発明は、肝疾患の治療を提供する。たとえば、いくつかの実施形態において、対象は、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を含むが、これらに限定されない、脂肪性肝疾患を含むことができる。いくつかの実施形態において、腸管バリア機能における改善は、循環に入り、疾患を最終的に悪化させる、または疾患増悪を促進しうるLPSなどの毒素の量を制限する。

【0010】

さまざまな実施形態において、本発明は、競合的阻害剤として作用する可能性がある不活性フラグメントの蓄積を回避する徐放性または放出制御製剤を含む、ララゾチドまたはその誘導体を含む医薬組成物を含む。たとえば、徐放性製剤は、少なくとも約2時間にわたり約0.5から約5mgのララゾチドを送達する、及び／または機能的に放出することができる。いくつかの実施形態において、この組成物は、たとえば、模擬腸液を使用して、決定されることが可能である場合、少なくとも約3時間にわたり少なくとも1mgのララゾチドを放出する。

20

【0011】

さまざまな実施形態において、本発明は、錠剤、丸剤、ペレット、及びカプセルを含み、ペプチドコーティングされた粒子、液体、エマルジョン、またはゲルを含むカプセルを含む、GIへの経口送達用のさまざまな製剤中にララゾチドまたはその誘導体を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、この組成物は、遅延放出粒子、ゲル、または他の生分解性マトリックスを包含するカプセルを含む。

30

【0012】

いくつかの実施形態において、患者は、いくつかの実施形態において、ララゾチド治療と相乗的である、補助治療を受けることができる。いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、抗生物質などの抗菌剤、抗ウイルス剤、及び／または生菌であり、関連したディスバイオシスをララゾチド治療と相乗的な方式において寛解させることが可能である。

【0013】

本発明の他の態様及び実施形態は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0014】

40

【図1】ララゾチド単独で治療される虚血性傷害を受けた組織が未治療の虚血組織と比較して、TERの回復において用量依存性で有意な（ $P < 0.05$ ）増加を示したことを示す。

【図2】ララゾチド単独で治療される虚血性傷害を受けた組織が未治療の虚血組織と比較して、TERの回復において用量依存性で有意な（ $P < 0.05$ ）増加を示したことを示す追加の用量反応試験である。

【図3】ララゾチドの効果がフラグメントGVLVQPG（配列番号：2）及びVLVQPG（配列番号：3）によって遮断されたことを示す。

【図4】ララゾチドの効果がフラグメントGVLVQPG（配列番号：2）及びVLVQPG（配列番号：3）によって遮断されたことを示す。

50

【図 5】バリア機能のララゾチドが誘起した回復が回復している組織にわたるリポ多糖透過性における低下とも関連することを示す。

【図 6】ララゾチドによって治療される組織中のタイトジャンクションシーリングタンパク質オクルディンの増加した局在化を示す。

【図 7 A】虚血組織及び非虚血組織中のポア（漏れ）形成タイトジャンクションタンパク質のクローディン 2 を示す。

【図 7 B】ララゾチドによって治療される組織中のポア（漏れ）形成タイトジャンクションタンパク質のクローディン 2 を示す。

【発明を実施するための形態】

【0015】

10

本発明は、腸管バリア機能障害、及び増加した腸管透過性に関連する疾患を治療するための方法を提供する。本発明は、有効量のララゾチドまたはララゾチド誘導体を、それらが必要とする対象または患者へ投与することを伴う。

【0016】

腸管バリア機能障害、及び増加した腸管透過性は、腸炎（たとえば、壊死性腸炎）、虚血性大腸炎、及び敗血症などの腸疾患、ならびに非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、及び硬変（たとえば、アルコール硬変）を有する肝疾患にわたる、さまざまな疾患と関連付けられうる。

【0017】

20

いくつかの実施形態において、本発明は、壊死性腸炎（NEC）の治療を提供する。壊死性腸炎は、早産児に主にみられる医学的状态であり、粘膜傷害から全層壊死及び穿孔に及ぶ、腸管内壁への可変損傷によって特徴付けられる。壊死性腸炎のその存在及び重症度は、Bell et al., J. Ped. Surg., 15:569 (1980) のステージ分類システム：

ステージI	全身症状-体温不安定性、嗜眠、無呼吸、徐脈 胃腸症状-摂食不良、増加した経管栄養前残留物、嘔吐 (NECの疑い) (胆汁性である、または潜血について検査陽性である可能性がある)、軽度の腹部膨満、便中の潜血 (裂傷なし) 非特異的または正常な放射線学的徴候	
ステージII	上記徴候及び症状に加えて、持続性の潜在的または肉眼での胃腸出血、著しい腹部膨満 イレウスを有する有意な腸管膨満、小腸分離 (腸管壁中の浮腫または腹水)、不変または持続性の「硬直した」腸管ループ、腸壁気腫症、門脈ガス血症を示す腹部X線写真 (明確なNEC) (NEC) 検査変化 (血小板減少症、代謝性アシドーシス)	10
ステージIII	上記の徴候及び症状に加えて、バイタルサインの悪化、敗血症性ショックの証拠、または著しい胃腸出血、低血圧症、著しい腹部膨満、腹膜炎 (進行したNEC) ステージIIについて列挙される知見に加えて気腹を示す腹部X線写真 追加の実験室変化 (代謝性及び呼吸性アシドーシス、播種性血管内凝固)	20

を使用して段階分けされる。さまざまな実施形態において、有効量のララゾチドまたはララゾチド誘導体は、ステージIのNEC (NECの疑い)、またはステージIIのNEC、またはステージIIIのNEC、または進行したNECを有する対象へ投与される。有効量のララゾチドまたはララゾチド誘導体による治療と同時に、疾患症状の寛解によって、腸管バリア機能の改善を得ることが可能である。

【0018】

いくつかの実施形態において、本発明は、関連したショック、敗血症、腸内の凝固形成、及び腸捻転を含む虚血性腸疾患を治療するための組成物及び方法を提供する。虚血性大腸炎は、大腸の炎症及び傷害が不適切な血液供給に起因する医学的状态である。虚血性大腸炎は、高齢者により頻繁に発生する。減少した血流の原因は、全身循環 (たとえば、低血圧)、または血管収縮もしくは血液凝固などの局所的要因における変化を有することが可能である。いくつかの実施形態において、対象は、軽度から中等度の虚血性大腸炎、または他の実施形態において、重度の虚血性大腸炎を有する。

【0019】

さまざまな実施形態において、本発明は、肝疾患の治療を提供する。たとえば、いくつかの実施形態において、対象は、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、または肝炎、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、高トリグリセライド血症、無ベータリポ蛋白血症、糖原病、Weber-Christian病、Wolman病、妊娠性急性脂肪肝、及びリポジストロフィーに起因する脂肪性肝疾患を含むが、これらに限定されない、脂肪性肝疾患を含む。いくつかの実施形態において、腸管バリア機能における改善は、循環に入り、疾患を最終的に悪化させる、または疾患増悪を促進することが可能であるLPSなどの毒素量を制限する。いくつかの実施形態に

において、対象は、N A S Hを有する。

【0020】

実施形態において、本発明は、N A F L Dを有する患者の治療を提供する。N A F L Dは、アルコール乱用の欠如で発生する疾患のスペクトルを表す。脂肪肝（肝臓内の脂肪）の存在によって特徴付けられ、メタボリックシンドローム（肥満症、糖尿病及び高トリグリセライド血症を含む）の肝症状を表す可能性がある。N A F L Dの重症度は、比較的に良性の単独で優勢に大滴性の脂肪肝（すなわち、非アルコール性脂肪肝またはN A F L）から非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）に及ぶ。N A S Hは、脂肪肝の組織学的存在、細胞学的バルーニング、散在した炎症、及び細胞周囲線維症によって特徴付けられる。N A S Hに起因する肝繊維症は、肝臓の硬変、または肝不全へ進行する可能性があり、いくつかの例において、肝細胞癌を引き起こす可能性がある。いくつかの実施形態において、本発明の方法は、本明細書に記載される症状（たとえば、肝硬変または肝繊維症）のいずれかを含む、N A F L DまたはN A S Hの1つ以上の症状を減少させる、寛解させる、または除去する。いくつかの実施形態において、本発明の方法は、N A F L DまたはN A S Hの肝細胞癌への進行を防ぐ、または緩徐にする。

10

【0021】

いくつかの実施形態において、本発明は、肝炎を有する患者の治療のために提供される。例示的な実施形態において、肝炎は、ウイルス、アルコール、薬物、及び同様のものによって引き起こされる可能性がある。実施形態において、本発明は、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、またはE型肝炎を有する患者の治療を提供する。別の実施形態において、本発明は、アルコール性肝炎の治療を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、自己免疫性肝炎の治療を提供する。肝炎の症状は、疲労、インフルエンザ様症状、暗色尿、淡色便、腹痛、食欲不振、未解明の体重減少、及び黄疸を含む。また慢性肝炎は、硬変及び肝細胞癌と関連する。さまざまな実施形態において、本発明の方法は、本明細書に記載される症状のいずれかを含む、肝炎の1つ以上の症状を減少させる、寛解させる、または除去する。

20

【0022】

いくつかの実施形態において、対象は、敗血症を有する、または敗血症のリスクがある。敗血症は、感染への体の反応がそれ自体の組織及び器官へ傷害を引き起こすときに起こる生命を脅かす状態である。腸管バリア機能における改善は、循環に入り、疾患を最終的に悪化させる可能性がある、細菌、及びL P Sなどの毒素の量を制限する。

30

【0023】

さまざまな実施形態において、本発明の方法は、ヒト対象を含む、哺乳類の対象を治療する際に有用である。いくつかの実施形態において、本発明の方法は、小児ヒト対象の治療（壊死性腸炎の予防または治療）に関する。さまざまな実施形態において、小児ヒト対象は、約1週齢から約12歳であることができる。いくつかの実施形態において、小児対象は、壊死性腸炎によって苦しめられる可能性がある、早産児のような乳幼児である。いくつかの実施形態において、早産児は、妊娠期間の37週未満に生まれる。他の実施形態において、小児対象は、正期産児、たとえば、妊娠期間の約37週より後に生まれる乳幼児である。いくつかの実施形態において、小児対象は、出生前仮死、ショック、敗血症、または先天性心疾患のうちの1つ以上を示す可能性がある。さまざまな実施形態において、小児対象は、低い出生時体重の対象である。

40

【0024】

他の実施形態において、本発明の方法は、虚血性腸管状態（たとえば、虚血性大腸炎）、敗血症、または肝疾患の治療のために備える、老齢期ヒト対象を含む成人ヒト対象の治療に関する。

【0025】

さまざまな実施形態において、本発明の方法は、ララゾチドまたはその誘導体によって対象を治療することを備える。ララゾチドは、胃腸（G I）管中のタイトジャンクション完全性を促進するペプチド剤である。ララゾチドは、アミノ酸配列：G l y G l y V

50

al Leu Val Gln Pro Gly (配列番号：1)を含み、GI (たとえば、小腸及び／または大腸)の影響を受けた部分中の全身または標的放出用に製剤化されることが可能である。ララゾチドは、特により低い用量 (たとえば、0.5 mg の用量) でセリアック病の症状を軽減させることに利点を示すように、臨床試験において示されている。その全体が参照により本明細書によって援用される、US 2016/0022760を参照する。より高い用量 (たとえば、1 mg 及び2 mg の用量) は、活性の減衰を示した、またはまったく活性を示さなかった。本開示に従い、N末端グリシン残基を欠くフラグメントを含むララゾチド由来フラグメントを、内腔面の刷子縁内に位置しているアミノペプチダーゼが作製することができると信じられている。たとえば、フラグメントGLVQPG (配列番号：2) 及びVLVQPG (配列番号：3) は、タイトジャンクション制御剤として不活性である。さらに、これら2つのフラグメントを全長ララゾチドと混合させるとき、活性は、完全に消失する。これらの不活性ララゾチドフラグメント (過剰なララゾチドのため) の局所的な蓄積は、ペプチドの機能を実際に競合させ、遮断することができる。これは、低用量のララゾチドが不活性フラグメントを競合させる蓄積を回避することによって最も良く作用する臨床的観察を説明する。したがって、いくつかの実施形態において、放出制御または徐放性製剤を用いて、ララゾチドまたは誘導体の有効性を高める。

【0026】

いくつかの実施形態において、活性剤は、たとえば、アミノ酸置換、欠失、及び／または挿入などの1つ以上のアミノ酸修飾を有する、ララゾチド誘導体である。たとえば、この誘導体は、配列番号：1に関連してアミノ酸欠失、挿入、及び／または置換から独立して選択される、1、2、3、または4つのアミノ酸修飾を有することができる。例示的なララゾチド誘導体は、US 8,785,374、US 8,957,032、及びUS 9,279,807に記載され、これらは、本明細書によってそれらの全体が参照により援用される。いくつかの実施形態において、誘導体は、1つ以上の非遺伝的にコードされたアミノ酸、または1つ以上の (またはすべての) D-アミノ酸を含む。用語「ララゾチド」または「ララゾチド治療」は、タイトジャンクション完全性を促進するララゾチドまたは誘導体による治療を指す。

【0027】

ララゾチドまたは誘導体は、塩として含む、いずれかの適切な形態において投与されることができる。たとえば、ララゾチドまたは誘導体は、酢酸塩として投与されることができる。ララゾチドの塩類は、酢酸塩及び塩酸塩を含み、本明細書によってその全体が参照により援用されるUS 2013/0281384に記載される。それらの全体が参照により本明細書によって援用される、Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977)、及びThe Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use. P. H. Stahl and C. G. Wermuth (eds.), Verlag, Zurich (Switzerland) 2002に列挙されるこれらのような、ペプチドのいずれかの薬学的に許容可能な塩を含む、代替の塩類を用いることができる。

【0028】

さまざまな実施形態において、ララゾチドは、徐放性または放出制御製剤中に投与される。徐放性または放出制御製剤は、競合的阻害剤として機能することができる不活性フラグメントの蓄積を回避する。たとえば、製剤は、0.5から約5 mg のララゾチドもしくは誘導体、または約0.5から約4 mg のララゾチドもしくは誘導体、または約0.5から約3 mg のララゾチドもしくは誘導体、または約0.5から約2 mg のララゾチドもしくは誘導体、または約0.5から約1 mg のララゾチドもしくは誘導体を送達する、及び／または機能的に放出することができる。さまざまな実施形態において、徐放性または放出制御製剤は、少なくとも1 mg、または少なくとも2 mg のララゾチドまたは誘導体を含む。たとえば、製剤は、約1 mg から約5 mg のララゾチドもしくは誘導体、または約

10

20

30

40

50

1 mg から約 3 mg のララゾチドもしくは誘導体を含むことができる。

【0029】

徐放性または放出制御製剤は、少なくとも約 2 時間にわたり、または少なくとも約 2.5 時間にわたり、または少なくとも約 3 時間にわたり、または少なくとも約 4 時間にわたり、または少なくとも約 5 時間にわたりペプチドを機能的に放出することができる。用語「機能的放出」は、ペプチドが腸上皮の細胞と相互作用し、タイトジャンクション会合を促進することが可能であるようなララゾチドまたは誘導体の放出を指す。さまざまな実施形態において、ララゾチドは、ララゾチドを腸液中に異なる時間に、または腸管内の異なる位置に放出する、複数の粒子として製剤化される。他の実施形態において、製剤は、粒子、ゲル、エマルジョン、または生分解性マトリックスからの徐放性を有する、1 つ以上の位置における局所的な徐放性を提供する形態において、ララゾチドを放出する。いくつかの実施形態において、徐放性または放出制御の組成物（たとえば、ペプチド含有粒子、ゲル、エマルジョン、または生分解性マトリックスを含む）は、模擬腸液への曝露の約 5 から約 30 分以内にペプチド放出を開始し始め、ペプチドの放出は、模擬腸液への曝露の少なくとも約 180 分間、または少なくとも約 210 分間、または少なくとも約 240 分間、または少なくとも約 280 分間継続する。放出プロファイルは、たとえば、異なる腸内ポリマーコート、及び／またはこれらのポリマーコートの異なる厚さを有する粒子を使用して、調製されることが可能である。例示的な粒子を本明細書に記載する。

【0030】

1 つの実施形態において、ペプチドを含むこの組成物は、胃液中で、本質的にインタクトのままである、または本質的に不溶性であることができる。胃耐久性コーティングの安定性は、pH 依存性であることが可能である。pH 依存性である遅延放出コーティングは、酸性環境（pH 5 以下）において実質的に安定であり、ほぼ中性からアルカリ性環境（5 を上回る pH）において実質的に不安定である。たとえば、小腸において見出されるように、ほぼ中性からアルカリ性の環境において本質的に分解する、または溶解する、遅延放出コーティングを用いることが可能である。模擬胃液及び模擬腸液の例は、2005 Pharmacopeia 23 NF / 28 USP in Test Solutions に開示されるこれら、及び／または当業者に知られている他の模擬胃液及び模擬腸液、たとえば、酵素を含まずに調製される模擬胃液及び／または腸液を含むが、これらに限定されない。

【0031】

代替に、遅延放出コーティングの安定性は、酵素依存性であることが可能である。酵素依存性である遅延放出コーティングは、特定の酵素を含まない流体中で実質的に安定であり、この酵素を含む流体中で実質的に不安定である。遅延放出コーティングは、適切な酵素を含有する流体中で本質的に分解する、または溶解する。酵素依存性対照は、たとえば、ガラクトマンナンなどの腸管中での酵素への曝露についてのみ活性成分を放出する物質を使用することによってもたらされることが可能である。

【0032】

さまざまな方法を使用して、ララゾチドまたは誘導体を製剤化する、及び／または対象となる位置へ送達することができる。いくつかの実施形態において、ララゾチドまたは誘導体は、全身送達用に製剤化される。他の実施形態において、ララゾチドは、標的送達用に製剤化される。たとえば、本明細書に記載される、これらの組成物は、胃、小腸、大腸及び直腸を含み、それらのすべてのサブセクションを含む胃腸管への標的送達用に製剤化されることができる。影響を受けた領域（複数可）（たとえば、十二指腸、空腸及び回腸、横行結腸、下行結腸、上行結腸、S 状結腸及び盲腸）中にララゾチドまたは誘導体の標的放出によって、GI のさまざまな部分においてタイトジャンクション完全性を改善することが可能である。

【0033】

いくつかの実施形態において、この組成物は、十二指腸、空腸、及び／または回腸のうちの 1 つ以上を含む小腸中に放出するように製剤化される。代替に、または加えて、この

組成物は、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、及び／またはS状結腸のうちの1つ以上を含む大腸中に放出するように製剤化される。たとえば、虚血性大腸炎の治療に関連する実施形態において、ララゾチドまたは誘導体は、大腸への送達を有するように製剤化されることができる。

【0034】

さまざまな実施形態において、この組成物は、徐放性プロファイル、すなわち、長期間にわたる体（たとえば、GI管）内にララゾチドの緩徐放出を有するように製剤化されることができる。さまざまな実施形態において、この組成物は、遅延放出プロファイルを有するように、すなわち、摂取と同時にララゾチドを直ちに放出せず、むしろ組成物が、たとえば、小腸（たとえば、十二指腸、空腸、回腸のうちの1つ以上）及び／または大腸（たとえば、結腸の盲腸、上行、横行、下行またはS状部分、及び直腸のうちの1つ以上）中の放出用に胃腸管中の下部にあるまで放出を延期するように製剤化されることができる。実施形態において、医薬組成物は、たとえば、その内容全体が参照により本明細書によって援用される、米国特許第8,168,594号に記載されるように、遅延放出プロファイルを有するように製剤化される。

【0035】

たとえば、ララゾチドまたは誘導体は、胃液中で安定であり、腸液中で不安定であるため、ペプチドを十二指腸中に実質的に放出する、ララゾチド（または誘導体）コーティングされたビーズを含む経口投与の遅延放出組成物として、患者の十二指腸、空腸、及び回腸へ投与されることができる。この組成物は、患者の空腸中でのペプチドの放出に影響する、pH依存性コーティングを有する第二ビーズ集団をさらに含むことができる。たとえば、第二ビーズ集団は、ビーズがペプチドを十二指腸中に放出した後に約30分、ララゾチドまたは誘導体を放出することができる。この組成物は、患者の回腸中でのペプチドの放出に影響する、pH依存性コーティングを有する第三ビーズ集団をさらに含むことができる。たとえば、第三ビーズ集団は、これらのビーズがペプチドを空腸中に放出した後に少なくとも約30分、ララゾチドまたは誘導体を放出することができる。経口投与の組成物は、カプセルまたは錠剤の形態にあることが可能である。pH依存性コーティングは、いくつかの実施形態において、メタクリル酸及びアクリル酸エチルの1:1のコポリマーであり、層厚は、各ビーズの放出プロファイルを決定する。これらのビーズは、ベースコート、分離層、及びオーバーコート層などの、1つ以上の追加のコーティングを有することができる。

【0036】

例示的な経口投与の組成物において、有効量のララゾチド（たとえば、酢酸塩）は、患者の十二指腸中にララゾチドまたは誘導体を放出することができる第一遅延放出粒子、及び患者の空腸中にララゾチドまたは誘導体を放出することができる第二遅延放出粒子、及び任意選択で患者の回腸中にララゾチドまたは誘導体を放出することができる第三遅延放出粒子中に提供される。各粒子は、コア粒子、このコア粒子上にララゾチドまたは誘導体を含有するコート、及びララゾチドまたは誘導体を含有するこのコート外側に遅延放出コーティング（たとえば、アクリル酸塩及びメタクリル酸塩の1:1のコポリマー）を含むことができる。第一遅延放出粒子は、5を上回るpHを有する模擬腸液への約60分の曝露によって、少なくとも70%のララゾチドまたは誘導体を第一遅延放出粒子中に放出するが、第二遅延放出粒子は、5を上回るpHを有する模擬腸液への約30及び約90分の曝露によって、少なくとも70%のララゾチドまたは誘導体を放出する。第三遅延放出粒子は、模擬腸液への約120分から約240分（たとえば、約120分から約180分）の曝露によって、少なくとも70%のララゾチドまたは誘導体を放出する。

【0037】

結腸への損傷に関与する、いくつかの実施形態において、ララゾチドまたは誘導体は、経口投与の修飾放出の組成物として、患者の結腸へ投与されることができる。さまざまな結腸特異的送達手法を利用することができる。たとえば、修飾放出製剤は、たとえば、その内容全体が本明細書に参照により援用される、Li et al., AAPS Pha

10

20

30

40

50

rmSciTech(2002), 3(4): 1-9に記載されるように、結腸特異的薬物送達システム(CODES)を使用して製剤化されることができる。このようなシステムにおける薬物放出は、pH感受性ポリマーコーティングと結合される結腸マイクロフローラによって引き起こされる。たとえば、この製剤は、3層のポリマー層を含むコア錠剤として設計されることができる。間に挿入されるヒドロキシプロピルメチルセルロースのバリア層に加えて、第一コーティングは、酸可溶性ポリマー(たとえば、EUDRAGIT E)であり、外側コーティングは、腸溶性である。別の実施形態において、結腸送達は、たとえば、ペクチンなどの、結腸中で分解する特異的ポリマーによって、ララゾチドまたは誘導体を製剤化することにより達成されることができる。このペクチンは、亜鉛カチオンなどのカチオンによって、さらにゲル化される、または架橋されることができる。追加の結腸特異的製剤は、圧力制御された薬物送達システム(たとえば、エチルセルロースによって調製される)、及び浸透圧制御された薬物送達システム(すなわち、ORDS-CT)を含むが、これらに限定されない。

【0038】

さまざまな実施形態において、本発明のこれらの組成物は、遅延放出コーティングなどの1つ以上の修飾放出コーティングを使用して、ララゾチドまたは誘導体の有効な、遅延するが実質的な送達をGI管へ提供することができる。たとえば、組成物は、腸溶コーティングされ、それが小腸または大腸に到達するまでララゾチドまたは誘導体の放出を遅延させることが可能である。

【0039】

実施形態において、この組成物は、胃液中で、本質的にインタクトなままであることができる、または本質的に不溶性であることができる。いくつかの実施形態において、遅延放出コーティングの安定性は、pH依存性であることが可能である。pH依存性である遅延放出コーティングは、酸性環境(約5以下のpH)において実質的に安定であり、ほぼ中性からアルカリ性環境(約5を上回るpH)において実質的に不安定である。たとえば、遅延放出コーティングは、小腸(たとえば、十二指腸、空腸、及び回腸のうちの1つ以上)及び/または大腸(たとえば、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、及びS状結腸のうちの1つ以上)に見出されるような、ほぼ中性からアルカリ性環境において本質的に分解する、または溶解することができる。

【0040】

いくつかの実施形態において、遅延放出コーティング(徐放性及び放出制御製剤を含む)は、酸性環境において実質的に安定であり、ほぼ中性からアルカリ性環境において実質的に不安定である腸溶剤を含む。実施形態において、遅延放出コーティングは、胃液中で実質的に安定である腸溶剤を含む。この腸溶剤は、たとえば、メタクリル酸コポリマー、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、及びEUDRAGIT(登録商標)タイプのポリマー(ポリ(メタクリル酸、メタクリル酸メチル)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、トリメリト酸酢酸セルロース、シェラックまたは他の適切な腸溶コーティングポリマー類の溶液類または分散液類から選択されることが可能である。EUDRAGIT(登録商標)タイプのポリマーは、たとえば、EUDRAGIT(登録商標)FS30D、L30D-55、L100-55、L100、L12、5、L12、5P、RL30D、RLPO、RL100、RL12、5、RS30D、RSPO、RS100、RS12、5、NE30D、NE40D、NM30D、S100、S12、5、及びS12、5Pを含む。いくつかの実施形態において、EUDRAGIT(登録商標)FS30D、L30D-55、L100-55、L100、L12、5、L12、5P、RL30D、RLPO、RL100、RL12、5、RS30D、RSPO、RS100、RS12、5、NE30D、NE40D、NM30D、S100、S12、5及びS12、5Pのうちの1つ以上を使用する。腸溶剤は、前述の溶液類または分散液類の組み合わせであることができる。

【0041】

別の実施形態において、遅延放出コーティングは、水溶液中の酵素のpH及び／またはこれらの酵素の存在に関係なく、この水溶液中にあるときに時間関数として分解することができる。このようなコーティングは、非水溶性ポリマーを含むことができる。したがって、水溶液中のその溶解度は、pHに依存しない。用語「pH非依存性の」は、本明細書に使用される場合、ポリマーの水透過性、及び医薬成分を放出するその能力がpHの関数ではない、及び／またはごくわずかにpHに依存するに過ぎないことを意味する。これらのようなコーティングを使用して、たとえば、徐放性製剤を調製することができる。適切な非水溶性ポリマーは、この水溶液のpHに依存しない、水溶性媒体、たとえば、水中で実質的に不溶性である、薬学的に許容可能な非毒性ポリマーを含む。適切なポリマーは、セルロース骨格上のヒドロキシ基のいくつかをアルキル基と置換し、これらのいくつかをアルカノイル基によって修飾する、セルロースエーテル類、セルロースエステル類、またはセルロースエーテルエステル類、すなわち、セルロース誘導体を含むが、これらに限定されない。例は、エチルセルロース、アセチルセルロース、ニトロセルロース、及び同様のものを含む。不溶性ポリマーの他の例は、ラッカー、及びアクリル酸及び／またはメタクリル酸エステルポリマー類、低い第四級アンモニウム量を含むアクリル酸もしくはメタクリル酸のポリマー類もしくはコポリマー類、またはそれらの混合物及び同様のものを含むが、これらに限定されない。不溶性ポリマー類の他の例は、EUDRAGIT RS（登録商標）、EUDRAGIT RL（登録商標）、EUDRAGIT NE（登録商標）、ポリビニルエステル類、ポリビニルアセタール類、ポリアクリル酸エステル類、ブタジエンスチレンコポリマー類、及び同様のものを含む。

10

20

【0042】

いくつかの実施形態において、医薬組成物の安定性は、酵素依存性であることが可能である。酵素依存性である遅延放出コーティングは、特定の酵素を含まない流体中で実質的に安定であり、この酵素を含む流体中で実質的に不安定である。遅延放出コーティングは、適切な酵素を含む流体中で本質的に分解する、または溶解する。たとえば、腸管内の酵素への曝露についてのみ活性成分を放出する物質を使用することによって、酵素依存性対照をもたらすことが可能である。ある特定の実施形態において、この組成物の安定性は、腸内フローラ中に存在する微生物酵素の存在に依存することが可能である。その結果、さまざまな実施形態において、腸内フローラ中に存在する微生物酵素によって遅延放出コーティングを分解する。実施形態において、小腸中に存在する細菌によって遅延放出コーティングを分解する。別の実施形態において、大腸中に存在する細菌によって遅延放出コーティングを分解する。

30

【0043】

また本発明は、複数回用量のララゾチドまたは誘導体を胃腸管沿いに放出する組成物を提供する。たとえば、この組成物及び／または製剤は、複数回用量のララゾチドまたは誘導体を腸管沿いの異なる位置に、異なる時間に、及び／または異なるpHで放出することが可能である。たとえば、複数の粒子タイプまたは複数の層を使用して、このような製剤の全体的な放出プロファイルを調整することができる。たとえば、1つの実施形態において、第一用量のララゾチドまたは誘導体は、たとえば、小腸（たとえば、十二指腸、空腸、回腸のうちの1つ以上）における放出用に製剤化されることができ、第二用量は、たとえば、大腸（たとえば、結腸の盲腸、上行、横行、下行またはS状部分、及び直腸のうちの1つ以上）における遅延放出用に製剤化される。さまざまな実施形態において、この組成物及び／または製剤は、ララゾチドまたは誘導体の少なくとも3回の用量、少なくとも4回の用量、または少なくとも5回の用量を、腸管沿いの異なる位置に、異なる時間に、及び／または異なるpHで放出することができる。

40

【0044】

ララゾチドまたは誘導体は、単位投与量形式（たとえば、錠剤類、カプセル類、または溶液類）で投与されることが可能である。たとえば、ララゾチドまたは誘導体（またはその塩類）は、約0.1mgから約5mgで、または約0.1mgから約2mgで、または約0.25mgから約1mgで、または約0.5mgから約1mgで、または約0.25

50

mg から約 0.75 mg で投与されることが可能である。さまざまな実施形態において、単位用量は、少なくとも 1 mg のララゾチドもしくは誘導体を含む、または少なくとも 1.5 mg もしくは少なくとも 2 mg のララゾチドもしくは誘導体を含む。

【0045】

本発明のある特定の実施形態に従い、1 日 1 回を上回りララゾチドまたは誘導体を投与し、GI タイトジャンクション完全性を促進する。たとえば、ララゾチドまたは誘導体を 1 日約 2 回、1 日約 3 回、1 日約 4 回、または 1 日約 5 回投与することができる。

【0046】

さまざまな実施形態において、ララゾチドまたは誘導体のレジメンを遷延期間に施す。たとえば、ララゾチドまたは誘導体のレジメンを少なくとも約 1 週間、少なくとも約 2 週間、少なくとも約 3 週間、少なくとも約 4 週間、少なくとも約 8 週間、少なくとも約 10 週間、または少なくとも約 12 週間施すことができる。いくつかの実施形態において、ララゾチドまたは誘導体のレジメンを少なくとも約 1 ヶ月間、少なくとも約 2 ヶ月間、少なくとも約 4 ヶ月間、及び少なくとも約 8 ヶ月間施す。たとえば、ララゾチドまたは誘導体のレジメンを少なくとも約 6 ヶ月間施す。

【0047】

いくつかの実施形態において、患者は、補助治療を受けることができ、この補助治療は、いくつかの実施形態において、ララゾチド治療と相乗的であり、ディスバイオシス及び／または小腸細菌過剰増殖を寛解させることを備える。いくつかの実施形態において、抗生物質療法を施した後に、プロバイオティック療法を伴い、ディスバイオシスを管理する。

【0048】

いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、抗生物質などの抗菌剤である。本発明における使用に適している抗生物質は、セファロスポリン系抗生物質類（セファレキシン、セフロキシム、セファドロキシル、セファゾリン、セファロチン、セファクロル、セファマンドール、セフォキシチン、セフprozil、及びセフトピブロール）；フルオロキノロン系抗生物質類（シプロ、レバクイン、フロキサシン（floxin）、テクイン（tequin）、アベロックス（avelox）、及びノルフロックス（norflox））；テトラサイクリン系抗生物質類（テトラサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、及びドキシサイクリン）；ペニシリン系抗生物質類（アモキシシリン、アンピシリン、ペニシリン V、ジクロキサシリン、カルペニシリン、バンコマイシン、及びメチシリン）；モノバクタム系抗生物質類（アズトレオナム）；及びカルバペネム系抗生物質類（エルタペネム、ドリペネム、イミペネム／シラスタチン、及びメロペネム）を含むが、これらに限定されない。

【0049】

いくつかの実施形態において、ウイルス性肝炎を有する患者を含む、対象は、抗ウイルス剤を受容する。例示的な抗ウイルス剤は、アバカビル、アシクロビル、アデホビル、アンプレナビル、アタザナビル、シドホビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エファビレンツ、エルビテグラビル、エムトリシタビン、エンフビルチド、エトラビルン、ファムシクロビル、及びホスカルネットを含むが、これらに限定されない。

【0050】

いくつかの実施形態において、対象は、任意選択で抗生物質療法に続き、生菌を受容する。本発明における使用に適しているプロバイオティクスは、サッカロマイセスブラウディ；ラクトバチルスラムノサス GG；ラクトバチルスプランタルム 299v；クロストリジウムブチリクム M588；クロストリジウムディフィシル VP20621（無毒の C. ディフィシル株）；ラクトバチルスカゼイ、ラクトバチルスアシドフィルス（Bio-K + CL1285）の組み合わせ；ラクトバチルスカゼイ、ラクトバチルスブルガリカス、ストレプトコッカスサーモフィルス（Actimel）の組み合わせ；ラクトバチルスアシドフィルス、ビフィドバクテリウムビフィドゥム（Florajen3）の組み合わせ

；ラクトバチルスアシドフィルス、ラクトバチルスブルガリクスデルブリッキ亜種ブルガリクス、ラクトバチルスブルガリクスカゼイ、ラクトバチルスブルガリクスプラントム、ビフィドバクテリウムロングム、ビフィドバクテリウムインファンティス（*Bifidobacterium infantis*）、ビフィドバクテリウムブレーベ、及びストレプトコッカスサリバリウス亜種サーモフィラス（VSL#3）の組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【実施例】

【0051】

腸上皮タイトジャンクション完全性は、有害な管腔内容物に対してインタクトな腸管バリアを維持するためにきわめて重要である。ララゾチドは、腸上皮タイトジャンクションの会合を促進する。虚血再灌流傷害によって傷害を与えられるブタ粘膜は、腸上皮タイトジャンクションが再会合するまで、異常な透過性である。

【0052】

我々は、虚血傷害を与えられたブタの空腸中でバリア機能の回復を高めるかどうかを評価した。6～8週齢のヨークシャー交雑種ブタを麻酔した後、正中線開腹術、そして腸管腔を結紮することによって回腸へ近位に開始する一連の10cmの腸管ループ作成を伴った。局所腸間膜血管系を結紮し、45分間治療ループを選択したが、他のループを非虚血対照として残した。その後ループを切除し、Ussingチャンバ中でのエキスピボインキュベーション用の調製の際に、酸素を含ませた（95%の O_2 / 5%の CO_2 ）リングル中に筋層から粘膜組織を取り除いた。経上皮電気抵抗（TER）を240分間測定することによって、組織を監視した。240分の回復期間の終わりに、タイトジャンクションタンパク質の組織学的検査、及び免疫蛍光検査の評価のための組織を取った。

【0053】

虚血傷害を与えられた組織は、1マイクロモルのララゾチドの最適な用量によって、ララゾチド単独で治療され、未処置の虚血組織と比較して、用量依存性及び有意な増加（ $P < 0.05$ ）をTERの回復中に示した（図1及び2）。

【0054】

ララゾチドは、1 μM で修復を一貫して刺激するが、0.1または10 μM で修復を刺激しない。この効果は、競合的阻害剤として作用するララゾチドフラグメントの生成にすることができる。たとえば、フラグメントGVLVQPG（配列番号：2）及びVLVQPG（配列番号：3）によってララゾチドのこの効果を遮断した（図3及び4）。これらのフラグメントは、アミノペプチダーゼの存在下で腸管腔中に出現する最初のものであると推定される。

【0055】

また、ララゾチドが誘起したバリア機能の回復は、回復している組織にわたるリポ多糖透過性における低下と関連し（図5）、NASH及び敗血症などのLPS誘起状態と関連する疾患を有する患者に有益である可能性がある。漏れやすい腸粘膜上でのララゾチド機構は、タイトジャンクションシール形成タンパク質のオクルディンの向上した局在性（図6）、及びポア（漏れ）形成タイトジャンクションタンパク質のクローディン2における減少（図7A、B）に基づき、タイトジャンクション上の特異的な作用に関連があるように見える。

【0056】

均等論

本発明は、その特定の実施形態に関して記載されているが、さらなる修正が可能であることを理解し、本出願は、一般に、本発明の原理に従い、そして本発明が関係する当該技術分野内で既知の、または慣例の範囲内にあるような、また上記本明細書中に記載されている本質的な特徴に適用されることができるよう、また添付の特許請求の範囲に従うような、本開示からのこれらのような逸脱を有する、本発明のいずれかの変形、用途、または適応を網羅することを意図される。

【0057】

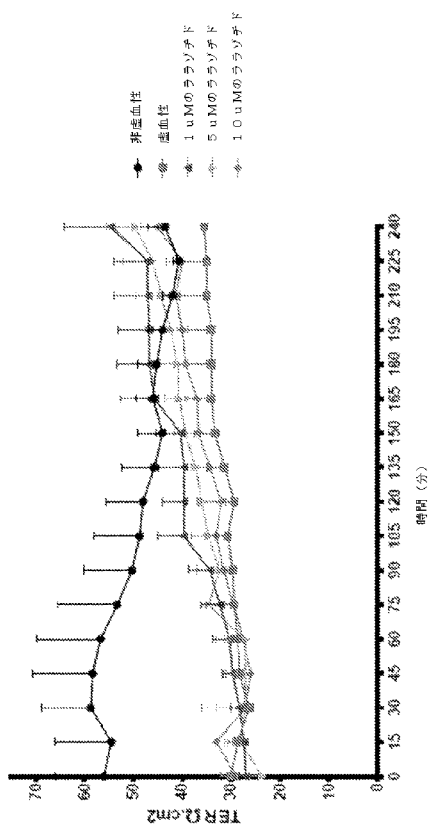
当業者は、日常的な実験のみを使用して、本明細書に具体的に記載される特定の実施形態へ複数の均等物を認識する、または確認することが可能である。これらのような均等物は、以下の特許請求の範囲に包含されることを意図される。

【0058】

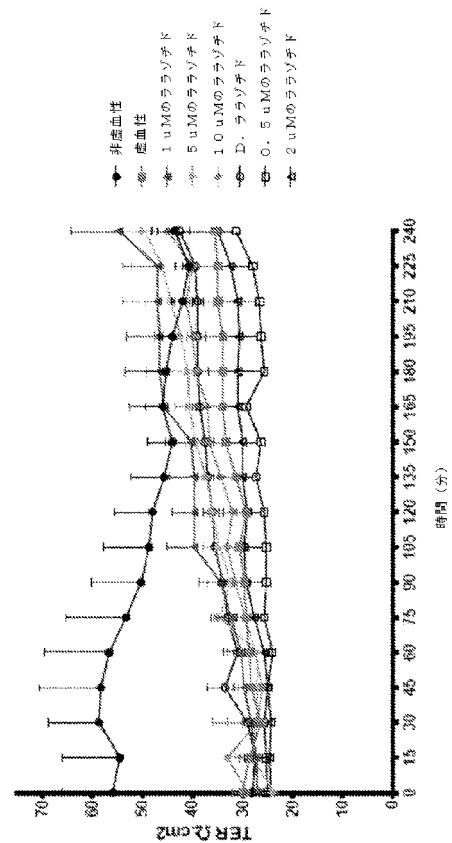
参照による援用

本明細書に参照されるすべての特許及び刊行物は、それらの全体が参照により本明細書によって援用される。

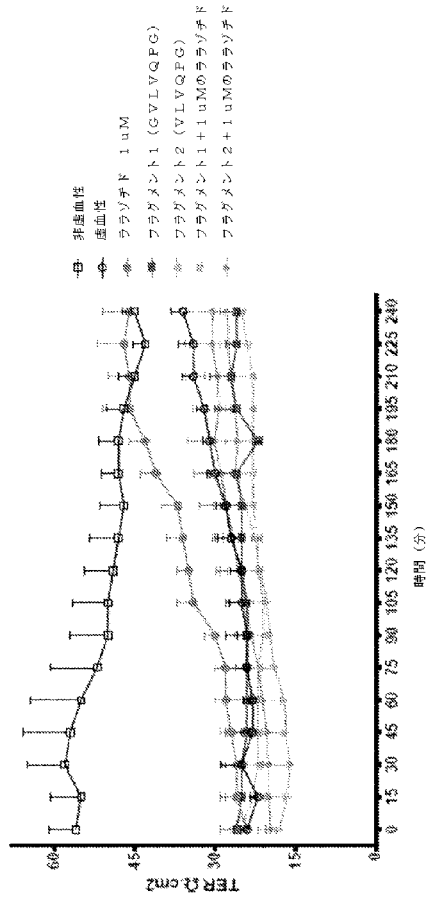
【図 1】



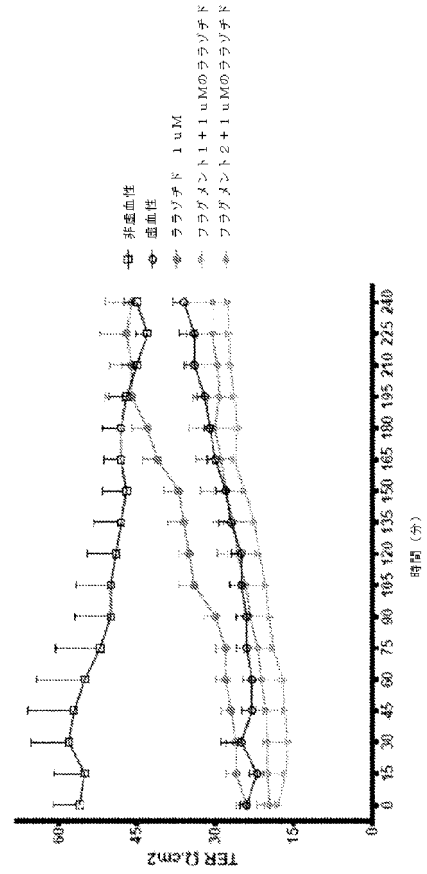
【図 2】



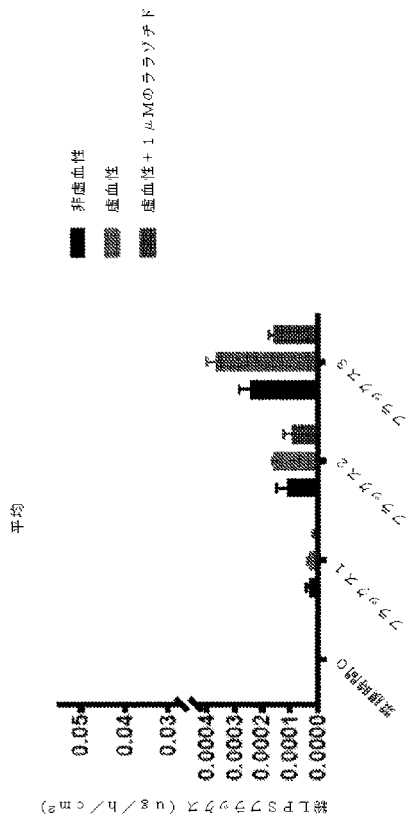
【図 3】



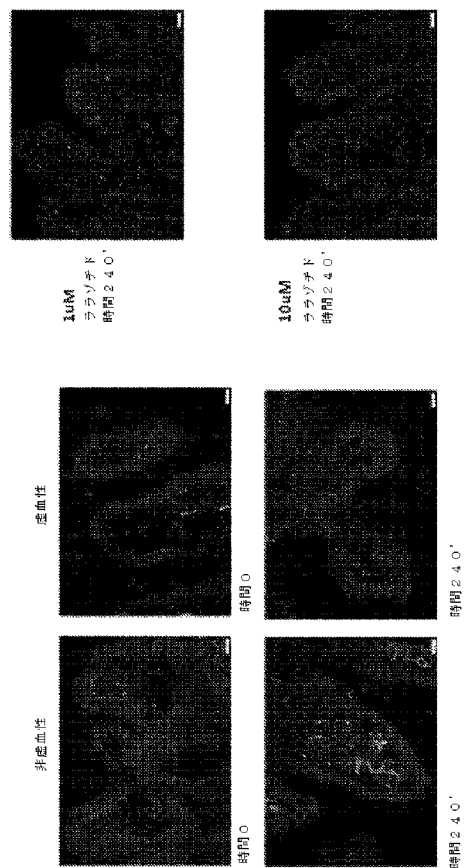
【図 4】



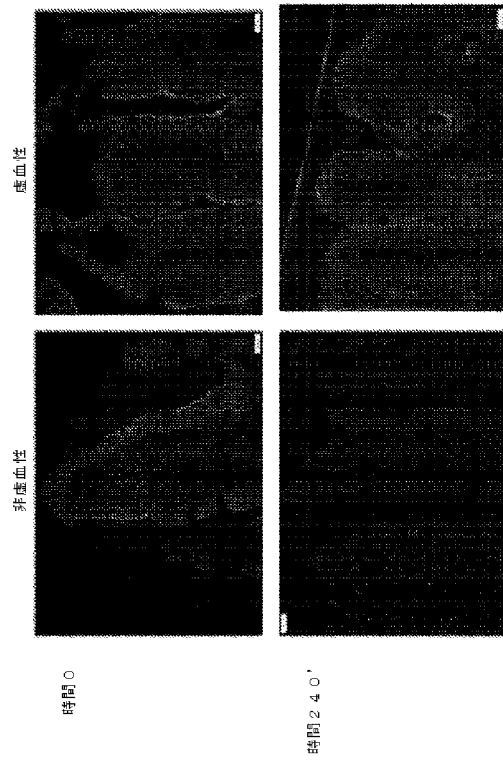
【図 5】



【図 6】

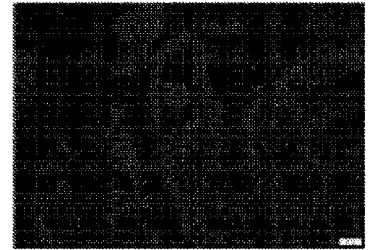


【図 7 A】

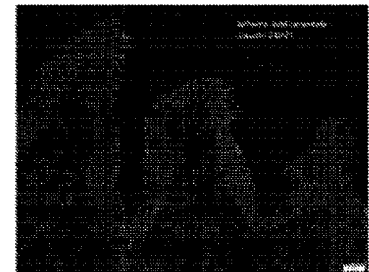


【図 7 B】

ネガティブコントロール
No 1st Ab: DAPI



1 μ M のラゾテド
時間 240'



10 μ M のラゾテド
時間 240'



【配列表】

2020507626000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US18/17813

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 12-22
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US18/17813

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 38/08; A61P 9/10; C07K 7/06 (2018.01)

CPC - A61K 38/08; C07K 7/06

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)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2013/0244935 A1 (BESNER, GE) 19 September 2013; paragraphs [0009], [0016], [0021]-[0022], [0050], [0052]-[0053], [0056], [0083], [0085]	1-3, 5-8, 10/1-3, 10/5-8, 11/1-3, 11/5-8
Y	~ KHALEGHI, S et al., The potential utility of tight junction regulation in celiac disease: focus on larazotide acetate, Therapeutic Advances in Gastroenterology 9(1), pages 37-49, 2016; abstract; page 37, column 2, paragraph 1; page 40, column 2, paragraph 2; page 41, column 1, paragraphs 3-4; page 41, column 2, paragraphs 2-3	1-9, 10/1-9, 11/1-9
Y	WO 2016/011335 A1 (SCHENTAG, J et al.) 21 January 2016; page 1, paragraphs 2-3; page 2, paragraph 1; page 8, paragraph 2; page 80, paragraph 3	4, 9, 10/4, 10/9, 11/4, 11/9
Y	~ TAN, S et al., Berberine Ameliorates Intestinal Mucosal Barrier Damage Induced by Peritoneal Air Exposure, Biological and Pharmaceutical Bulletin 38, pages 122-126, 2015; page 122, column 1, paragraph 1	4, 9, 10/4, 10/9, 11/4, 11/9
Y	~ MONKEMULLER, K et al., Endoscopic Spectrum of Ischemic Colitis, Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy Volume 1, Issue 2, pages 1-6 [pages 346-347], 2013; Retrieved from the Internet: <URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212097113701523 >; page 2, paragraph 2; page 4, paragraphs 2-3 & 6-7; page 5, paragraph 1	6-8, 10/6-8, 11/6-8
Y	US 2011/0275562 A1 (ALKAN, S et al.) 10 November 2011; paragraphs [0012], [0025]-[0027], [0033]-[0034], [0037]	11/1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2018 (26.03.2018)

Date of mailing of the international search report

02 MAY 2018

Name and mailing address of the ISA/

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Shane Thomas

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 35/74 (2015.01)	A 6 1 K 35/74	Z N A A

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 メイダン ジェイ
 アメリカ合衆国 2 7 6 1 5 ノース カロライナ ローリー ハニーカット ロード 8 4 8 0
 スイート 1 2 0 シー／オー イノベイト バイオフィーマシューティカルズ インコーポレ
 イテッド

(72)発明者 ブリクスラガー アンソニー
 アメリカ合衆国 2 7 6 0 7 ノース カロライナ ローリー ウィリアム ムーア ドライブ
 1 0 6 0 シー／オー ノース カロライナ ステート ユニバーシティ カレッジ オブ ベテ
 リナリー メディシン

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA19 BA01 BA08 BA17 BA23 CA04 CA59 DC50 MA02
 MA52 NA05 NA12 NA14 ZA661 ZA662 ZA681 ZA682 ZA751 ZA752
 ZB111 ZB112 ZB332 ZB351 ZB352 ZC751
 4C087 AA01 AA02 BC30 CA09 MA02 NA05 ZA66 ZA68 ZA75 ZB11
 ZB35 ZC75