

(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2008-511559

(P2008-511559A)

(43) 公表日 平成20年4月17日(2008.4.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 U	4 C 0 8 5
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2007-528648 (P2007-528648)	(71) 出願人	300049958
(86) (22) 出願日	平成17年7月28日 (2005. 7. 28)		バイエル・シエーリング・ファーマ アク
(85) 翻訳文提出日	平成19年2月19日 (2007. 2. 19)		チエンゲゼルシャフト
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/008325		ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3
(87) 国際公開番号	W02006/024354		ベルリン ミューラーシュトラッセ 1 7 8
(87) 国際公開日	平成18年3月9日 (2006. 3. 9)	(74) 代理人	100099759
(31) 優先権主張番号	60/605, 173		弁理士 青木 篤
(32) 優先日	平成16年8月30日 (2004. 8. 30)	(74) 代理人	100077517
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100108903
			弁理士 中村 和広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 T-細胞を調節することによるHIV感染の治療

(57) 【要約】

HIV感染の治療方法は、T-細胞がHIV細胞によりもはや攻撃できないようなT-細胞の枯渇化又はT-細胞の修飾化を用いて調節された方法にて免疫系を遮断できる養生法で、患者に投与することを含む。T-細胞枯渇剤又はT-細胞修飾剤が、単独の薬剤又は「従来の」抗HIV薬剤と組み合わせた薬剤のいずれかにて投与される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の実質的に全てのT-細胞を効果的に殺すT-細胞枯渇剤、又は実質的に全てのT-細胞をHIVが認識するのを防止するT-細胞修飾剤を患者に投与することを含むHIV感染の治療方法。

【請求項 2】

CD3に向けられたモノクローナル抗体を投与することを含む請求項1記載の方法。

【請求項 3】

CD4に向けられたモノクローナル抗体を投与することを含む請求項1記載の方法。

【請求項 4】

CD52に向けられたモノクローナル抗体を投与することを含む請求項1記載の方法。

【請求項 5】

ムロモナブ-CD3(muromonab-CD3)を投与することを含む請求項1記載の方法。

【請求項 6】

アレムツズマブ(alemtuzumab)を投与することを含む請求項1記載の方法。

【請求項 7】

抗胸腺細胞グロブリンを投与することを含む請求項1記載の方法。

【請求項 8】

T-細胞自殺遺伝子形質導入(Tk-遺伝子)を含む請求項1記載の方法。

【請求項 9】

T-細胞枯渇剤又はT-細胞修飾剤を、HIV感染を検出した直後に投与することを含む請求項1記載の方法。

【請求項 10】

前記T-細胞枯渇剤又はT-細胞修飾剤を、HIVが実質的に検出されなくなるまで投与することを含む請求項1記載の方法。

【請求項 11】

前記T-細胞の枯渇化又はT-細胞の修飾化が、HIV感染を検出した直後に開始され、そして約2年間継続されるか、又は実質的にHIV細胞がそれより早く検出されなくなる場合にそれより短期間継続される請求項1記載の方法。

【請求項 12】

抗-HIV治療の後に免疫系を強化するための治療による請求項1～11のいずれか1項記載の方法。

【請求項 13】

抗-HIV治療が、免疫系を強化するための治療と併用される請求項1～12のいずれか1項記載の方法。

【請求項 14】

前記T-細胞の枯渇剤又はT-細胞の修飾剤とG-CSF又はGM-CSFとを組み合わせる投与するか、あるいは前記T-細胞の枯渇剤又はT-細胞の修飾剤を投与した後にG-CSF又はGM-CSFを投与することをさらに含む、請求項1～13のいずれか1項記載の方法。

【請求項 15】

T-細胞枯渇剤を、単一の薬剤又はカクテル薬剤のいずれかで服用される「従来の」抗-HIV治療と組み合わせる投与することを含む、請求項1～14のいずれか1項記載の方法。

【請求項 16】

T-細胞修飾剤を、単一の薬剤又はカクテル薬剤のいずれかで服用される「従来の」抗-HIV治療と、組み合わせる投与することを含む、請求項1～15のいずれか1項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、HIVに感染した患者の治療に関する。本発明は、T-細胞を制御された方法で殺すことにより、又はHIVにより認識できないようにT-細胞を変化させることにより、身

10

20

30

40

50

体の免疫系を遮断させることに関する。T-細胞が殺される時、HIVウイルスは感染したT-細胞と共に殺され、そして生存することができる循環するウイルスの再生成が防止される。「従来」の抗HIV治療をこの方法に追加することで、残存するウイルスを除去することができよう。

【背景技術】

【0002】

他のウイルスと同様HIVは、生きた細胞の助けなく繁殖することができない。HIVは身体の多くの細胞に感染するが、主に標的とする細胞はT-細胞であり、又はより具体的にはCD4ヘルパー細胞である。T-細胞は免疫系に重要な役割を有する、その理由は、共通の、しかし死に至るような感染に身体へ容易に応答するよう支援することである。T-細胞が十分にないと身体の免疫系が、多くの感染に対し身体自体を防御することができない。HIVの生命サイクルにより、直接に身体のT-細胞数の減少が起こり、最終的に感染の危険性が増大することになる。

【0003】

HIVが身体に侵入した後、HIVにとって好ましい宿主細胞と接触する。HIVが宿主細胞の細胞機構を支配し、HIV自体の極めて多くのコピーを再生成する。再生成するために、HIVは多くの段階(step)を終えなければならない。HIVの生命サイクルの各段階において、ウイルスを停止させる薬剤を設計することが理論的に可能である。ウイルスの再生成過程における個々の段階(step)が、現在HIVの感染と戦う利用可能な全ての薬剤の基礎となっている。加えて、HIVによって弱体化され最終的に破壊される身体の免疫系を再構成するため、又は補助的に投与される薬剤により免疫系を改良するための治療が、試みられている。

【0004】

周知のように(たとえば、ACRIA Update 12(1),2002/3)、いったんHIVがT-細胞と接触すると、細胞と融合し且その遺伝物質を細胞内に挿入できるよう、HIVは細胞に吸着する必要がある。吸着(attachment)は、ウイルス表面タンパク質とT-細胞表面の受容体との間を特異的に結合する意味である。通常はこれらの受容体が、細胞と他の細胞との連携を手助けする。

【0005】

特にHIVが、CD4および β -ケモカイン受容体(CCR5かCXCR4のいずれか)の二つの受容体を使用して細胞に結合する。ウイルスの外被糖タンパク質(envelope)の表面で、gp120およびgp41と称する二組のタンパク質(抗受容体)が、CD4およびCCR5/CXCR4に吸着する。

【0006】

現在吸着又は浸入阻害剤は、臨床試験にて研究されている。これらの薬剤は、受容体部位に結合することにより、又は受容体部位を変化させることにより、細胞受容体とウイルス上の抗受容体との間の相互作用を停止させる。遺伝子の突然変異によりこれらの細胞受容体を天然に欠失している人たちは、又は天然のケモカイン(化学的メッセンジャー)により停止された受容体を有する人たちは、HIVによりすぐに感染することではなく、又はAIDSへの進行が極めて遅くなる。さらに現在ワクチンにより身体のこうした受容体の停止を支援できることが、研究されている。

【0007】

吸着が終了するとウイルスの貫通が起こる。貫通により、ウイルスのヌクレオキャプシドが、細胞の細胞質に直接の挿入されることが可能になる。実際にgp120は3つの糖化タンパク質(糖タンパク質)を含み、いったんgp120自身をCD4に結合すると、これら3つのタンパク質が拡張していく。これにより、通常gp120タンパク質によりかくれていたgp41タンパク質が曝され、そしてケモカイン受容体に結合されることになる。いったんこれが起こると、ウイルス・エンベロープと細胞膜とが、直接に接触し特に相互に融合する。

【0008】

融合阻害剤は、gp41とケモカイン受容体との結合を防止する。T20 (enfuvirtide、Fuzeeon)が、gp41の特異的領域に結合しケモカイン受容体への結合を防止する。いったんHIV

10

20

30

40

50

が細胞膜を貫通すると、遺伝子情報(RNA)を細胞内に放出をする。ウイルスのRNAは、ヌクレオチド・キャプシド中に含まれている。ウイルスのRNAをDNAに変換できるよう、ヌクレオチド・キャプシドは、特定部分を溶解する必要がある、それは、HIVの遺伝子物質がT-細胞のコア遺伝子に組み込まれる場合の必要な過程(step)である。

【0009】

HIVのRNAが、逆転写酵素によってDNAに変換される。HIVは逆転写酵素を用いてこの転写を行う。ウイルスの1本鎖RNAが2本鎖DNAに転写されるが、その転写にはHIVを再生成するためには、T-細胞の遺伝子機構を支配するためのHIVの指令が必要となる。逆転写酵素が、この過程(process)を可能にするために細胞の細胞質のヌクレオチドを用いる。

【0010】

逆転写酵素阻害剤は、HIVの逆転写酵素がヌクレオチドを使用することを停止させる。Zerit、Epivir、およびVireadなどのヌクレオシドおよびヌクレオチド類似の逆転写酵素阻害剤(NRTIs)は、T-細胞の細胞質に見出される欠陥性偽ヌクレオチドを含む。増殖DNA鎖にヌクレオチドを組み入れる代わりに、NRTIs中に停止を構築する擬似成分が挿入され、十分な2本鎖DNAの形成を防止する。ビラミン(Viramune)およびススチバ(Sustiva)などの非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤(NNRTIs)が、酵素に付着することにより、逆転写の機能を防止する方法で逆転写を停止する。

【0011】

HIVがRNAからDNAへの変換に成功するには、HIVがそのDNA(プレ・インテグレーション複合体)を細胞内のDNAへ挿入する必要がある。この過程をインテグレーションと称する。ほとんどのヒトの細胞は、DNAを細胞の核内に保持している。インテグレーションを生成するために、新たに形成されたDNAが、核膜を貫通し核内に輸送する必要がある。

【0012】

HIVが、その遺伝子物質を細胞内に輸送するために使用する正確な機構は、まだ明確でないが、HIVにより輸送されたウイルス・タンパク質R(VPR)が、プレインテグレーション複合体の核内へ移行する可能性を容易にする。いったんウイルスRNAが、うまく核膜に架橋しさらに核内に誘導されると、HIVが、インテグレーション酵素を用い2本鎖DNAを、細胞に存在するDNAに挿入する。HIV-プレインテグレーション複合体の核内への輸送を阻害する薬剤、すなわちインテグラーゼ阻害剤が現在臨床試験中である。

【0013】

ウイルスDNAがうまく組み入れられた後、今や宿主細胞がHIVにて潜在的に感染されている。このウイルスDNAはプロウイルスと称する。今やHIVプロウイルスは活性化を待っている状態である。免疫細胞が活性になった時、こうした潜伏していたプロウイルスが覚醒し、さらにHIVの必要成分を生成するように細胞機構に指令する。ウイルスDNAからRNAの2本鎖が、構築され核から輸送される。

【0014】

1本鎖は、プロテアーゼ、逆転写酵素、インテグラーゼ、および構造タンパク質などのHIVのサブユニットに翻訳される。ウイルスRNAを阻害又は変化させる化合物が、潜在的抗ウイルス剤として同定される。いったん種々のウイルスのサブユニットが生成され、そしてプロセッシングされた時に、最終的に新しいウイルスに構成するためには、分離する必要がある。

【0015】

Kaletra、Crixivan、およびViraceptなどのプロテアーゼ阻害剤が、プロテアーゼ酵素に結合し、プロテアーゼ阻害剤がサブユニットの分離又は切断を防止する。切断がうまく完成すると、HIVのサブユニットを組み合わせて新しいビリオン(virions)の中味を形成する。

【0016】

ウイルスの生命サイクルの次の段階において、HIVのサブユニットの構造体が、細胞膜と結合し且膜部分の変形を開始する。これは、形状体の形成を可能にし、ウイルスRNAがヌクレオチドキャプシドの内部に、巻くようにしてしっかりと合わせられる。ウイルスRN

10

20

30

40

50

Aをヌクレオチドキャプシドに封入することを阻害するジンクフィンガー阻害剤が、抗ウイルス薬剤として現在研究されている。

【0017】

ウイルスの生命サイクルの最終段階は、出芽すること(budding)である。この過程においてヌクレオチドキャプシド内に封入された遺伝子物質が、変形した細胞膜と併合し新たなウイルスエンベロープを形成する。ヌクレオチドキャプシドにその遺伝子物質が組み入れられ、そして新たな外被コートが、宿主の細胞膜から生成されると、新たに形成されたHIVが分離されそして生命の循環系に入り、再度全過程の再開が用意される。

【0018】

HIVの生命サイクル期間で、T-細胞、即ちHIVを再生成するための宿主細胞が変形され。さらにおそらく損傷を受けて細胞死が起る。細胞がどのように死ぬかは明らかでないが、多くの案が提示されている。細胞がウイルスにて感染した後、最初に内部シグナルにより細胞に自殺が指令される。即ち計画された細胞死であるアポトーシスは、細胞を殺すことを意図した自殺プログラムであり、ウイルスを含めて殺すことが所望されたものである。

【0019】

第二の可能な細胞死の機構は、HIVの数千の出芽粒子が出芽する時、すなわち細胞から離れる時に、細胞膜に重大な損傷を与え細胞を欠失させることになる。細胞死の他の可能な要因として、細胞が感染されそれを破壊すると、別の免疫系の細胞、すなわちキラー細胞が、認識することである。

【0020】

細胞死のいかなる機構も、身体中のT-細胞が少なくなり、そして極めて大規模で起こるとT-細胞が低下しはじめる。時間が経過するにつれ、身体を防御すべき十分なT-細胞がなくなる。この段階でヒトは、免疫不全症候群(AIDS)となり、健康な免疫系が処置できる感染に対し、容易に感染するようになる。こうした免疫破壊の過程が停止された場合、弱くなった免疫系は、期間経過に伴い特定の損傷を修復することができる。示されているように、HIVを治療する最近の手法として、「ウイルスに戦い、そして免疫系の機能を改良する」が、要約している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0021】

発明の要約

T-細胞の大部分又は全てを殺すか、あるいはHIVに認識されないようT-細胞を変化させることにより、免疫系の遮断がHIVによって行われる前に、本発明は、特定期間、制御された方法で免疫系を遮断することで、その免疫系の破壊を救出という、パラダイムの移行に関する。

【0022】

そうすることでウイルスが再生成のためにT-細胞を使用することができず、さらに感染したT-細胞に封じ込められたウイルスが、T-細胞と共に殺されることになる。さらには、まだT-細胞を感染していない循環するウイルスが、いくらか残っていたとしても、残ったT-細胞に浸入しようとする。ウイルスは、第二又はさらなる治療過程で殺される。

【0023】

さらにたとえば上記のように、HIVおよびHIV感染細胞を除去するために「従来」の抗HIV治療が関与する。ウイルスが実質的に全て殺されるまで治療を継続する。その後免疫系を回復させる。

【0024】

提示された方法の利点は、免疫系を損傷させず遮断させるだけである。HIVは、生存するT-細胞又は新たに生成されるT-細胞が、もはや「正常に」機能しないようそのT-細胞を変化させると共にその免疫系を遮断する、一方でT-細胞の枯渇による遮断は、その免疫系を損傷させることなく、そして治療を中断した後新たに生成されるT-細胞が十分に機能する。しかしながら、T-細胞の正常な数が再度形成されるまでに、ある程度の期間がかかる

10

20

30

40

50

。こうした期間は、T-細胞の枯渇に使用される特定薬剤に依存し、さらにG-CSF又はGM-CSFなどの免疫刺激剤を付加的に使用することにも依存する。

【0025】

機能免疫系の再構成は、これら2種の例(G-CSF又はGM-CSF)に限定されない。技術的に周知なその他の測定法を使用することが可能である。免疫系の治療期間中および免疫系の回復期間中、患者はHIVの感染以外の感染を防止するために注意深く監視され、さらに抗細菌性および抗ウイルス性薬剤により治療される。

【0026】

この予防は当業者に周知であり、ガン、又はT-細胞の枯渇による患者に移植するという治療により、日々の生活が構成される(Semin Hematol.2004 Jul;41(3):224-33,Leuk Lymphoma 2004 Apr;45(4):711-4)。

【0027】

本発明はHIV感染の治療方法に関し、それには、T-細胞を殺すことができるか、又はHIVにより認識されないように、T-細胞を変化させることができる薬剤を患者に投与することを含む。薬剤は、追加的な単一薬剤による治療か又は薬剤をカクテル状にして服用するかのいずれかを用い「従来」の抗HIV治療と組み合わせることができる。

【0028】

本発明によれば、HIVに感染した患者を、T-細胞を殺すことができるか、又はHIVをもはや認識させなくするようなT-細胞の機能を変化させることができる薬剤にて治療する。たとえばこの種の薬剤は、T-細胞上の特定エピトープに結合し、且CD3抗原などの細胞を効果的に殺すモノクローナルである。T3抗原に結合する薬剤は、ムロモナブ(muromonab)-CD3(Orthoclone OKT3)である。別に可能なエピトープはCD52抗原であり、それがB-細胞、T-細胞に見出される。CD52エピトープに結合する抗体の例は、アレムツズマブ(alemtuzumab)(Campath))である。

【0029】

しかしながら本発明は、この種の化合物を限定するものではない。T-細胞上のエピトープは、T-細胞を攻撃し、そしてたとえば何らかの抗体が指向するHIVに、何らかの方法で関係し、T-細胞を殺すことができるいずれかの薬剤として利用することができる。さらに、T-細胞を殺すか、あるいはT-細胞の機能としてHIVにより認識されることを防止できる他の如何なる薬剤を、すなわち個々の作用機構に無関係なT-細胞枯渇剤又はT-細胞機能修飾剤などを使用することができる。

【0030】

他の例としては、抗胸腺細胞グロブリンのATG(チモグロブリン(Thymoglobulin))がある。チモグロブリン(Thymoglobulin)は、T-細胞の枯渇および免疫調節の結果として、免疫抑制を誘導する抗胸腺細胞のラビット免疫グロブリンである。チモグロブリン(Thymoglobulin)は、T-細胞上の重要な受容体を認識する多様な抗体を構成し、そしてT-細胞を非活性化へそしてT-細胞を殺すように誘導する。T-細胞を変化させる薬剤に関し、それら全てが、もはやT-細胞がHIVにより認識されなく、そのためHIVがT-細胞に侵入できなくなるという結果であるかぎり適切である。こうした修飾化の1の実例は、上記又は別の記載の受容体に結合する抗体であり、この場合その結合はT-細胞を殺さないが、HIVがこれらを認識しないようT-細胞を変化させる例である。

【0031】

T-細胞を強力に殺す目的は多様である。たとえば、こうしたT-細胞内のウイルスは、T-細胞と共に殺されることになる。さらにウイルスが再生成するためT-細胞を必要とする。もしT-細胞が利用できない場合ウイルスが再生成することができない。さらにウイルスの再生成サイクルを生存し、その後ウイルスによって損傷又は変化されたT-細胞又は先祖細胞も同様に殺される。ウイルスがすること同様に行う目的は、制御した方法で、そしてウイルスによって誘発される免疫系に何らかの損傷又は深刻な損傷が起こる前に、それを行うことである。

【0032】

10

20

30

40

50

制御された状態でT-細胞を枯渇させた後、免疫系がその免疫機能を十分に回復することが、慢性リンパ球白血病(CLL)又は固形器官の移植などの別の疾患から良く知られている。さらに、T-細胞の枯渇期間に身体が、制御されない感染リスクにて経過することなく取り扱えることが、明らかに確立されている。

【0033】

ムロモナブ(muromonab)-CD3又はアテムツズマブ(alemtuzumab)患者の抗細菌性および抗ウイルス性が共存する治療が確立されており、そして当業者に良く知られている(たとえばTex HeartInst J.1088; 15(2): 102-106を参照)。同様にサイトカイン放出症候群などこの種類の他に予測される副作用が、良くに記載されており、且適切に取り扱うことができる。

10

【0034】

T-細胞の枯渇は、アテムツズマブ(alemtuzumab)又はチモグロブリン(Thymoglobulin)のような薬剤として、広く実証されてきた。アテムツズマブ(alemtuzumab)(Campath))を単独に投与することで、循環するT-細胞を全て殺すことができる。これを図1に明示す(WeinblattらによるArth & Rheum 38(11):1589-1594,1995)。図1に示されているように、T-細胞を十分に回復には、約3ヶ月以上かかる。

【0035】

治療が繰り返された場合、T-細胞の数は、期間の延長中少数かゼロの状態である。それぞれ新たなアテムツズマブ(alemtuzumab)投与に伴い、残存するT-細胞は、細胞を感染させた任意のウイルスと共に殺されることになる。

20

【0036】

そのために継続的な治療過程、又は一連の治療過程によりHIV細胞の集団が、段階的に減少し、そして最終的にゼロになる。アテムツズマブ(alemtuzumab)を、慢性リンパ球白血病(CLL)で全期間として4-12週間継続的に30mgを週3回投与する。アテムツズマブ(alemtuzumab)が、最初の週で10mgを経由し3mgから30mgへ段階的に増大させた後、最終的な投与量を30mgとする。

【0037】

HIVの感染において、慢性リンパ球白血病(CLL)で負荷(load)された腫瘍が、治療の初期段階で大部分の薬剤を投与期間中に取り上げることから、投与容量を少なくして指示することになる。多発性硬化症(MS)においてもアテムツズマブ(alemtuzumab)が研究されており、用量は1日の投与量を10-30mgにて1週間に5回に制限される。多発性硬化症(MS)において、ほぼ1年後に治療が繰り返される。

30

【0038】

チモグロブリン(Thymoglobulin)後のT-細胞の枯渇を、図2に示す(Thymoglobulin Prescribing Informationから取った)。チモグロブリン(Thymoglobulin)を、GVHDの予防にて4時間から6時間にわたって静脈内に浸出させる。典型的な投与量は、1.5-3.75 mg/kgの範囲である。注入が1乃至2週間にわたり日々継続される。薬剤が、治療後数日から数週間免疫細胞を標的とする活性を残している。この計画は、HIV治療の使用に、定まった形態で適用することができる。

【0039】

示されたように、T-細胞枯渇剤および修飾剤が、本発明により定常的に決定できる量および投与形態にて使用することができ、そして他の目的のためこうした薬剤を周知の使用と類似した使用が可能である。HIV細胞を殺す作用をさらに強化するために、治療する幾つかの薬剤を混合して、HIVを殺すか又はHIVの再生成を阻害するかいずれかで、単独の薬剤又は異なった機構を指向する幾つか混合したその他何れかの薬剤を、T-細胞枯渇剤又は修飾剤と共に付加することが可能である。現在HIVの治療は通常カクテル状薬剤から成り、そのカクテル状薬剤は、HIVの増殖における異なる段階(stage)で攻撃する異なる種類の薬剤が含まれる。この治療は、抗T-細胞の治療と組み合わせて、T-細胞の枯渇又は修飾化だけの効果を改良することである。

40

【0040】

50

「従来」の抗HIV治療が追加的に伴う場合と伴わない場合、T-細胞の枯渇又は変化から成る上記治療剤を、ウイルス全体が除去されるまで投与する。次に免疫系を回復させる。免疫系を制御する方法で遮断したことから、新たに生成されるいかなるT-細胞も、十分に機能することになる。免疫系の回復は、この目的のため技術的に知られた薬剤により裏づけられることになろう。例としてG-CSF又はGM-CSFがある。しかしながら、他の適用可能な薬剤又は測定法のいずれも同様に利用できる。

【0041】

さらに詳述することなく、当業者は、これまでの記載事項を用いて、最も拡大した形で本発明を利用することができる。そのため先の好ましい特定の例は、単に図式的に構成されており、どのような内容であれ開示されたリマインダーを限定するものでない。本明細書引用された出願、特許、および刊行物の開示の全体を、本明細書に引用として組み入れられる。

【実施例】

【0042】

実施例1

段階IIは、アテムツズマブ(alemtuzumab)およびレバセット(Reverset)を組み合わせて使用するHIV患者の治療に関し研究する。

研究の設計(Study Design)：

CD4⁺の細胞数 > 50 細胞/mm³、そして血漿 HIV-1 RNA レベル > 5,000 コピー/mlを有する、治療が行われていないHIVに感染した総計30人の個体に、10日間の検査を記載する。2つの治療集団(arm)のうちの一方の対象物をランダム化する。

Reverset：10日間にわたり1日1回200mg、又はReverset：10日間にわたり1日1回200mg プラス 2日毎にアテムツズマブ(alemtuzumab)。

【0043】

アテムツズマブ(alemtuzumab)の最初の投与量は3mgで、二回目の投与量が10mgで、3回目の投与量が30mgである。それ以後いずれの投与量も30mgである。アテムツズマブ(alemtuzumab)を、2時間にわたり静脈注射(IV)にて注入する。選択肢としてアテムツズマブ(alemtuzumab)を皮下注入することができる。

【0044】

研究薬物を2重盲方式で投与する。血漿試料がHIV-1 RNAのプリドーズ(predose)として治療の1,2,4,8,10日目、およびそれ以後の段階で11,14,21,28および38日目に服用された。ウイルスの遺伝子型に対する血漿試料が、治療の最後でおよび追跡検診でベースラインとして取られる。

【0045】

実施例2

ランダム化したマルチセンターが、アテムツズマブ(alemtuzumab)を加えた場合と、又は加えない場合のNRTI(ヌクレオシド逆転写阻害剤)を主力として、Abacavir/ lamivudine (ABC/3TC)FDC (固定容量組み合わせ錠剤)を用いながら、ART(抗レトロウイルス治療)-治療を行っていないHIV-1感染を対象として48時間にわたりLexivaプラスKaletra対ritonavir (Lopinavir/ritonavir)の安全性及び効果を比較する。この研究が前治療を受けなかったHIV感染患者に与えられた、市販のHIV薬剤[PI(プロテアーゼ阻害剤)プラスNRTIs]の安全性及び効果を評価する。

【0046】

全ての対象物を、48週間にわたって計画した12回の臨床訪問でスクリーニングし、そして監視することになる。異常な実験値又は特定の副作用には、研究の過程にわたり追加的な臨床訪問が必要となる。LexivaプラスritonavirアームかKaletraアームのいずれかに追加アームとしてアテムツズマブ(alemtuzumab)が加えられる。アテムツズマブ(alemtuzumab)をLexivaプラスritonavirアームとKaletraアームとの両方に加えた、4つのアーム(集団)の研究が行われた。

【0047】

10

20

30

40

50

より詳細な基本(original)の研究(アレムツズマブ(alemtuzumab)のアームのない)が、NCIから得ることができる。研究番号はNCT100732であり、NML識別番号がNCT00085943であり、そしてその研究が本明細書の引用に組み入れられる。

アレムツズマブ(alemtuzumab)の投与形態が実施例1記載のものに相当する。

【0048】

研究の設計(Study Design)：

段階IIIは、治療(Treatment)、ランダムイズ(Randomized)、オープン・ラベル(Open Label)、活性制御(Active Control)、Parallel Assignment、安全性/性能の研究である。

【0049】

患者の集団：

10

研究として適切な年齢：18歳以上

研究として適切な性：両性

【0050】

包含規定：

何らかの抗レトロウイルス投薬による療養法を開始しなかったHIV感染のヒト。

HIV-1 RNA(ウイルス負荷) > 1,000 c/mL

参加者は、情報の内容を提供する必要がある。

HIVの薬剤で治療する14日以上前日に、薬剤を受けたことがない。

試験基準を満たす実験。

【0051】

20

女性は、性交渉を慎むか又は受け入れ可能な避妊具を使用しなければならない。

指向されたような研究投薬を服用し、検査訪問および48週の試験中の評価のすべてを完了する必要がある。

【0052】

除外規定：

他のHIV治療研究として記載されたこと。

妊娠又は母乳がでること。

【0053】

先の試料は、一般的又は特定の記載された反応物を置換することにより、そして/又は先の試料に使用された反応物に対する本発明の操作条件により、同様に継続的に繰り返すことができる。

30

先の記載から、当業者が、本発明の重要な特徴を容易に確認することができ、そして、種々の用途および条件に適合するため、本発明の種々の変化および修飾を、その精神および範囲を逸脱することなく行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【0054】

【図1】 CAMPATH-1Hの静脈注入の経過による絶対リンパ球数の平均値(ALC)を示す。

【図2】 チモグロブリン(Thymoglobulin)治療の開始から追跡する平均細胞数を示す。

【 図 1 】

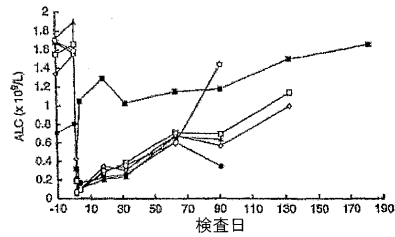


Figure 1. CAMPATH-1Hの静脈注入の経過による平均絶対リンパ球数(ALC)。投与量のコルホートは1mg(■),3mg(●),10mg(▲),30mg(◇),60mg(□), and 100mg(○) CAMPATH-1Hから成る。

【 図 2 】

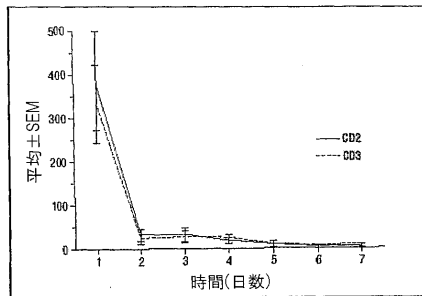


Fig. 2: チモグロブリン(Thymoglobulin)治療の開始から追跡する平均T-細胞数

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/008325

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K39/395 A61K38/00 A61K48/00 A61P31/18

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)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	POMERANTZ ROGER J: "Reservoirs, sanctuaries, and residual disease: the hiding spots of HIV-1." HIV CLINICAL TRIALS. 2003 MAR-APR, vol. 4, no. 2, March 2003 (2003-03), pages 137-143, XP009055969 ISSN: 1528-4336 the whole document	1,2,5,7, 9-11,15, 16
X	WO 01/43779 A (TANOX, INC) 21 June 2001 (2001-06-21) the whole document	1,3,7, 9-11
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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 document 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 (see 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

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2005

Date of mailing of the international search report

07/11/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lechner, O

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/008325

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YANG QUAN-EN: "Eradication of HIV in infected patients: some potential approaches." MEDICAL SCIENCE MONITOR : INTERNATIONAL MEDICAL JOURNAL OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCH. JUL 2004, vol. 10, no. 7, July 2004 (2004-07), pages RA155-RA165, XP002350838 ISSN: 1234-1010 the whole document	1,2,7, 9-16
X	VAN PRAAG R M E ET AL: "OKT3 and IL-2 treatment for purging of the latent HIV-1 reservoir in vivo results in selective long-lasting CD4+ T cell depletion" JOURNAL OF CLINICAL IMMUNOLOGY, vol. 21, no. 3, May 2001 (2001-05), pages 218-226, XP002350839 ISSN: 0271-9142 abstract	1,2,5,7, 9-11,15, 16
X	FRASER CHRISTOPHE ET AL: "Reduction of the HIV-1-infected T-cell reservoir by immune activation treatment is dose-dependent and restricted by the potency of antiretroviral drugs" AIDS (HAGERSTOWN), vol. 14, no. 6, 14 April 2000 (2000-04-14), pages 659-669, XP002350841 ISSN: 0269-9370 the whole document	1,2,5,7, 9-11,15, 16
X	WO 93/08829 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 13 May 1993 (1993-05-13) the whole document	1,2,7, 9-11,15, 16
X	WENDEL T D: "Immunoengineering: A credible mechanism for CAMPATH-1H action in bone marrow and organ transplantation and the implications for treatment of the immune dysfunction AIDS." MEDICAL HYPOTHESES, vol. 60, no. 3, March 2003 (2003-03), pages 360-372, XP002350840 ISSN: 0306-9877 the whole document	1,4,6-16

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/008325

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	COLACO C A L S: "AN ALTERNATIVE STRATEGY FOR THERAPY OF AIDS A CURE?" MEDICAL HYPOTHESES, vol. 32, no. 2, 1990, pages 157-158, XP009055940 ISSN: 0306-9877 the whole document	1-12
A	LIN SHI-LUNG ET AL: "Combinational therapy for potential HIV-1 eradication and vaccination." INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, vol. 24, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 81-88, XP009056030 ISSN: 1019-6439 abstract	1-16
A	WEINBLATT MICHAEL E ET AL: "CAMPATH-1H, a humanized monoclonal antibody, in refractory rheumatoid arthritis: An intravenous dose-escalation study" ARTHRITIS AND RHEUMATISM, vol. 38, no. 11, 1995, pages 1589-1594, XP009056061 ISSN: 0004-3591 cited in the application abstract	1-16
A	YANG QUAN-EN: "Human immunodeficiency virus reservoir might be actively eradicated as residual malignant cells by cytotoxic chemotherapy." MEDICAL HYPOTHESES, vol. 62, no. 3, March 2004 (2004-03), pages 358-363, XP002350843 ISSN: 0306-9877 the whole document	1-16

International Application No. PCT/EP2005 /008325

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 1-16 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.2

Claim 1, 9-16 are unclear in the sense of Art. 6, PCT as far as relating to therapeutic agents only defined by a desirable activity, i.e T-cell depletor that effectively kills essentially all the patient's T-cells or a T-cell modifier that prevents HIV from recognizing essentially all the T-cells. Although these functional features can be tested with the methods disclosed in the present application, the skilled person cannot understand the definition of the claimed subject-matter, because the claimed compounds are not limited by any structural definition and therefore no limits to the number of compounds to be tested for the modulating activity exist. The claim does not provide any criterion to discriminate between known and novel compounds. Thus, the lack of clarity is to such an extent that a meaningful search over the entire scope of said claims cannot be carried out. Consequently, the search and examination has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear in view of the description, namely those parts relating to anti-CD3 Ab (c.f. claim 2, 5), anti-CD4 Ab (c.f. claim 3), anti-CD52 Ab (c.f. claim 4, 6), anti-thymocyte globulin (c.f. claim 7) and thymidine kinase gene (c.f. claim 8), respectively.

Claims 12, 13 are unclear in the sense of Article 6, PCT. The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition (disease), i.e. treatment for strengthening the immune system. The search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear (and/or concise), namely the treatment with G-CSF or GM-CSF (c.f. claim 14).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/008325**Box 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:
Although claims 1-16 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/008325

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0143779	A	21-06-2001	AU 2265701 A	25-06-2001
WO 9308829	A	13-05-1993	NONE	

フロントページの続き

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

(72)発明者 クラウゼ, ベルナー

ドイツ連邦共和国, 1 3 5 0 5 ベルリン, トゥルムファルケンシュトラッセ 3 9 アー

Fターム(参考) 4C084 AA17 NA14 ZC552

4C085 AA14 BB31 BB50 EE01