

(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2005-532261

(P2005-532261A)

(43) 公表日 平成17年10月27日(2005.10.27)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 39/395</b>	A 6 1 K 39/395	4 C O 8 5
<b>A 6 1 P 1/14</b>	A 6 1 P 1/14	
<b>A 6 1 P 1/16</b>	A 6 1 P 1/16	
<b>A 6 1 P 17/00</b>	A 6 1 P 17/00	
<b>A 6 1 P 17/14</b>	A 6 1 P 17/14	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 29 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2003-564092 (P2003-564092)	(71) 出願人	504000937 エイムスコ・リミテッド
(86) (22) 出願日	平成15年1月28日 (2003.1.28)		イギリス・BN21・4RL・イースト・
(85) 翻訳文提出日	平成16年9月27日 (2004.9.27)		サセックス・イーストボーン・ジルドレッ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2003/000342		ジ・ロード・4 a
(87) 国際公開番号	W02003/064472	(74) 代理人	100064908 弁理士 志賀 正武
(87) 国際公開日	平成15年8月7日 (2003.8.7)	(74) 代理人	100089037 弁理士 渡邊 隆
(31) 優先権主張番号	0201896.8	(74) 代理人	100101465 弁理士 青山 正和
(32) 優先日	平成14年1月28日 (2002.1.28)	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(31) 優先権主張番号	PCT/GB02/03037		
(32) 優先日	平成14年7月2日 (2002.7.2)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 治療

(57) 【要約】

HIV免疫化ヤギ由来の血清組成物は抗HLA抗体を含有し、動物の状態の待機的改善に適している。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

抗HLA抗体含有組成物を投与することを含む、ヒトまたはヒト以外の動物の状態の待機的改善方法。

## 【請求項2】

HIVチャレンジ後のヤギから得た血清組成物を投与することを含む、ヒトまたはヒト以外の動物の状態の待機的改善方法。

## 【請求項3】

ヤギをHIV溶解産物で免疫する、請求項2に記載の方法。

## 【請求項4】

皮膚、爪、毛、筋肉、記憶、共調運動、活力、抑うつ、食欲、性的行動のうちの1つまたは複数を改善させる、請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項5】

前記動物が1つの疾病について、前記組成物の投与により現在治療を受けている、請求項1から4のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項6】

前記動物が1つの疾病について、現在治療を受けていない、請求項1から4のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項7】

前記組成物の複数回投与による、請求項1から6のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項8】

前記組成物の少なくとも5回の投与による、請求項7に記載の方法。

## 【請求項9】

投与間隔が週または月である、請求項7または8に記載の方法。

## 【請求項10】

HIV溶解産物カクテルをヤギに注射すること、このヤギからの血清の抽出物を調製すること、抗HIV抗体ではない1つまたは複数の選択した抗体の存在をチェックすることを含む、薬剤組成物の調製方法。

## 【請求項11】

選択した抗体が抗HLA、抗FAS、抗ドーパミン受容体、抗セロトニン受容体、抗神経成長因子受容体p75、および抗CXCL10から選択された、請求項10に記載の方法。

## 【請求項12】

HIV溶解産物カクテルをヤギに注射すること、このヤギからの血清の抽出物を調製すること、抗HIV中和抗体の不存在を検査することを含む、薬剤組成物の調製方法。

## 【請求項13】

HIV溶解産物カクテルをヤギに注射すること、このヤギからの血清の抽出物を調製すること、動物の状態を一時的に緩和させる活性を検査することを含む、薬剤組成物の調製方法。

## 【請求項14】

HIV溶解産物カクテルをヤギに注射すること、このヤギからの血清の抽出物を調製すること、動物の状態を一時的に緩和させる活性を担う分子を単離することを含む、薬物の同定方法。

## 【請求項15】

HIV溶解産物カクテルをヤギに注射すること、このヤギからの血清の抽出物を調製すること、炎症性成分による疾患の治療での活性を担う分子を単離することを含む、1つの薬物の同定方法。

## 【請求項16】

前記分子がサイトカイン、ホルモンまたは他の生物学的に活性なヤギ由来の分子より選択される、請求項14または15に記載の方法。

## 【請求項17】

10

20

30

40

50

請求項16に記載の方法で同定した分子。

【請求項18】

請求項16に記載の分子を含有する、薬剤組成物。

【請求項19】

ヤギにHIVを投与し、このヤギの血清の抽出物を調製する方法によって得られる抽出物を有効成分として含有する薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は治療に関する。

【背景技術】

【0002】

W097/02839はウイルス感染の抑制、治療および予防に関する。これは、患者のウイルス感染症を治療するための中和抗体を製造する方法であって、

a.哺乳動物をウイルスに曝露して、前記哺乳動物が前記ウイルスに対する中和抗体を産生するようにするステップ、および

b.前記哺乳動物から前記中和抗体を集めるステップ

を含む方法を提供する。

実施例では、HIVウイルスとヤギから得たHIV中和抗体とを混合することにより、AAV2と名づけられたHIVワクチンを得る。

【0003】

W001/60156は、中和抗体および免疫調節増強組成物に関するものである。これは、

抗原に特異的な異種抗体、および

抗原

を含む免疫調節組成物であって、

医薬担体と組み合わせるため、異種抗体は抗原と複合体を形成する組成物を提供する。

実施例はW097/02839の実施例と同様であり、HIVウイルスとヤギから得たHIV中和抗体とを混合して、やはりAAV2と名づけられたHIVワクチンを得る。

【0004】

W002/07760は治療薬に関する。これは、HIV感染を予防するまたはHIVに感染した個人を治療する方法であって、

(1)ヤギ免疫系をHIVに曝露するステップ、

(2)HIVチャレンジ後にヤギから得た抗体を精製するステップ、および

(3)上記ステップ2で得た抗体で個人を治療するステップ

を含む方法を提供する。

【0005】

PCT/GB02/03037は治療薬に関し、HIVチャレンジ後にヤギ血清から調製した組成物からの抗HLA抗体と他の抗体活性の発見について報告している。本PCT出願はPCT/GB02/03037の優先権を主張する。我々は、PCT/GB02/03037の内容を参照して完全に一体化する。

【0006】

PCT/GB02/03037の生成物に基づく予備試験では、HIVチャレンジ後のヤギ由来血清を使用することにより、HIV患者の治療が成功してきた。

【非特許文献1】Sombrook et. al. 'Molecular cloning, A Laboratory Manual', 1989

【非特許文献2】Traugott and Lebon, J.Neurol 1988 April 84257 and Microglia J.Neurol Science 1987 August 8025-37

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0007】

好ましくは、治療には、ヤギで有効な抗体を産生させること、このヤギから血液を採取

10

20

30

40

50

すること、採取した血液のHIV中和能を実証すること、血液から固形物を除去すること、過飽和硫酸アンモニウムまたは他の適切な沈殿剤を用いて沈殿させること、沈殿物を分離すること、適切な水性媒体へ沈殿物を溶解させること、5,000~50,000ダルトン、好ましくは7,000~30,000ダルトン、より好ましくは8,500~15,000ダルトン、特に約10,000ダルトンのカットオフで溶液を透析することを含む方法で得られる血清組成物を使用する。ヤギの免疫化は、筋肉内投与法により可能であるが、皮下または皮内投与などの他の標準的技法も使用可能である。全残渣を使用するならば、精製プロセスは、他の一般的に用いられる分画アクション法(例えば、カプリル酸)により完了することもできる。

【0008】

さらに特定のには、治療では典型的に下記の手法で得たヤギ血清を用いる。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

ヤギ血清作製の例

通常の商用の上清液に懸濁させた溶解HIV-3bウイルスを筋肉内注射によりヤギに接種した。この際、1ml当たり $10^9$ ウイルス粒子の濃度でHIV-3bを筋肉内注射した。このウイルスは、予め、60℃で30分間加熱して死滅させた。初回評価用に、例えば2週間などの適切な間隔後に血液サンプルを採取した。最適の手順では、4週間、毎週ヤギに注射し、6週間目に出血させて試薬を得る。

【0010】

滅菌操作下に約400ccの血液を採取する。針採血の部位を剃毛し、ベータダイナで準備する。18ゲージの針を使用してこの動物から約400ccの血液を採取する。この動物が、有害作用に全く苦しむことなく約400ccの採血に耐えうることに注目する。この動物を殺処分する必要はない。次いで、この動物の血液体積が回復した後約10~14日でこの動物からの再採血が可能である。

20

【0011】

潜在的に有用な抗体の存在を確認した。このような試薬の存在が確認した後、血液を4~6週間の間にヤギから採取し、遠心分離により血清を分離した。次いで、血清300mlをろ過して、大きな血餅と粒子状物質を除去した。次いで、この血清を過飽和硫酸アンモニウム(室温で45%溶液)で処理して、抗体および他の物質を沈殿させた。得られた溶液を5000rpmで5分間遠心分離した後、上清液を除去した。沈殿した免疫グロブリンを、沈殿物の再溶解に十分なリン酸緩衝生理食塩水(「PBS緩衝液」、Sombrook et. al. 'Molecular cloning, A Laboratory Manual', 1989参照)に再度懸濁させた。

30

【0012】

この溶液を、カットオフ分子量10,000ダルトンの膜で透析した。透析はPBS緩衝液中で、4時間ごとに交換して、24時間にわたり実施した。透析は4℃で実施した。

【0013】

24時間透析後、透析バッグの内容物を滅菌ビーカーに移した。単位体積当たりの質量が10mg/mlになるように溶液を調整した。PBSを用いて希釈を行った。次いで、得られた溶液を0.2ミクロンのフィルターを通して滅菌容器内にろ過した。ろ過後、ろ液を一定分量に分けて、1mlの一回投与量とし、使用するまで-22℃で保存した。

40

【0014】

ここで、この試薬はすぐに使用可能である。

【0015】

この手順の変更が可能であり、例えば、硫酸アンモニウムの濃度を変化させるか、または他の試薬に変更することが考えられる。同様に透析におけるカットオフは10,000ダルトンである必要はない。

【0016】

本発明

本発明は、ヒトまたはヒト以外の動物のレシピアントの状態を一時的に緩和させる方法を提供する。

50

## 【0017】

関連した態様では、本発明は、ヒトまたはヒト以外の動物の全身の身体的状態および/または精神的状態を改善する方法を提供する。

## 【0018】

さらに、本発明の方法により、幸福感および/または自尊心を高める治療を提供する。

## 【0019】

本発明は生活の質を改善する手順も提供する。

## 【0020】

特別な態様では、治療対象の状態は、老化過程を示すものか老化過程と関連のあるものが、あるいは健康および幸福を示すものである。

10

## 【0021】

関連する見解として、我々は若返りのプロセスを提供する。このことに関して、本生成物が、皮膚弾性、記憶、視力の改善など高齢に由来すると考えられる状態をしばしば回復させるという所見を、我々は得ている。基本的に、身体の一部を若返らせる。

## 【0022】

1つの態様では、本発明は抗-HLA抗体を含有する組成物を使用する。このことに関して、抗体は天然であっても工学的に作製されたものでもよいし、完全なものでも一部でもよい。したがって、例えば抗HLA抗体はFab断片でもよい。

## 【0023】

関連の態様で、本発明は、HIV溶解産物によるチャレンジ後のヤギ血清から得た血清組成物を用いている。この組成物は、ヤギ血清作製の実施例として公示されている方法により調製することができる。

20

## 【0024】

本発明により待機的に治療できる状態の例として、皮膚、爪、毛、筋肉、記憶、共調運動、活力レベル、抑うつ、食欲、および性的行動がある。

## 【0025】

一般的に、必要とするヒトまたはヒト以外の動物に対してこの組成物を投与することにより、これらの状態の1つまたは複数を著しく改善することができる。1回または複数回の投与を行うことができ、典型的な場合、少なくとも3回、5回またはそれ以上の一連の投与後に利益が観察される。

30

## 【0026】

動物は通常ヒトであり、治療を必要とする何らかの疾患または他の病気を有していても有していなくてもよい。この病気は、本発明で用いた組成物による治療に対して感受性を示すものである。

## 【0027】

したがって、本発明は、ヤギ血清製剤は別にして他の投与を受けているかどうかに関わらず、および治療を受ける病気を呈しているかどうかにも関わらず、ヒトの治療を包含している。

## 【0028】

典型的に、本発明は、適切にチャレンジされたヤギの血液から血清抽出技法により得ることができる活性成分を有する組成物を用いている。この抽出技法は個々の特異的な抗体を分離するために設計されたものではない。特に、本発明は、個々の抗体を得るために徹底的な精製および抽出を必要とすることのない、チャレンジされたヤギの血清からの活性成分の分離を想定している。我々の現時点の考えでは、この活性成分には抗HLA抗体、おそらく協同作用する抗HLA抗体および/またはFAS抗体の混合物が含まれる。毛および皮膚のトーンや色などへの利益、すなわち老化防止作用が観察されており、抗体の点だけでは必ずしも説明できない独特の特性が示唆されている。

40

## 【0029】

現在までに入手可能なデータの全てが、この活性が抗HIV中和抗体に由来するものではないということを示している。したがって、1つの好ましい態様では、我々は、免疫原に

50

よるチャレンジ後のヤギから適切に入手した組成物を提供し、この場合、この組成物には抗HIV中和抗体は含まれない。

【0030】

いかなる理論または仮説による拘束も受けることなく、作用物質は生物学的に活性なヤギ由来の分子を含むと考えられ、この分子はヤギ抗体ではなく、サイトカイン、ホルモン、または不完全な精製プロセスで保持された同じタイプの分子である。

【0031】

活性物質が抗体である場合、抗体は、我々が観察している生理学的作用をin vivoで誘発している1つまたは複数のリガンドもしくは受容体を認識しうると考えられる。

【0032】

ウイルスの増殖に使用するH9リンパ腫細胞株または活性化ヒトPBMCのどちらかに由来するこの関心のある分子が、ウイルスと共存できるかどうかどちらともいえない。本発明でのウイルス性免疫原の役割は不明である。この役割は必要であるかどうかどちらともいえない。必要であるならば、細胞内で警告シグナルを誘発してこの関心のある分子を分泌するか、あるいはこれらの分子(HLAまたはLFA-1など)を結合させて細胞から上清液中に移動させるかのいずれかである。

【0033】

一般的に、ヒト以外の宿主に由来する抗体または血清組成物のヒトへの注射は、禁忌である。強力な免疫応答は通常、異種抗体自体に対して起こる。しかしながら、驚くべきことに、ヤギ血清抽出物を使用すると、他の異種動物タンパク質で予想される免疫反応は誘発されない。ヤギ血清抽出物の注射は、免疫抑制患者および正常人の両方で寛容されている。

【0034】

本発明は具体的には、ヤギへのHIVチャレンジに由来し、おそらく抗HLA活性をはじめとする抗体分子の全体を含む抗体血清抽出物を使用する。理論による束縛を望むことなく、このような方法により顕著な利益が得られると、我々は信じている。このような血清抽出物の投与を受けた患者では、投与から数分以内に顕著な効果がみられた。

【0035】

死滅ウイルスを、明確に識別したヤギに筋肉内注射し、インキュベートする。その後、一定の計測量の血液を採取し、それ相応に調整する。

【0036】

先の試験と一致して、選択したヤギへのHIVウイルスの接種後に異種タンパク質抗原への曝露による免疫応答がみられた。次いで、抽出血清を、ヒトに使用できるようにさらに改変した。

【0037】

治療は0.1ccから10ccまで様々な量の皮下注射により行われ、可能な限り速やかに薬剤がリンパ系に到達するようにデザインされている。本発明での好ましい用量は、通常毎週1mlか、必要であれば両腕に分けて投与する。2週間または3週間ごとの投与が一般的となっており、さらに3カ月ごとの投与も行われる。癌患者では、毎週0.3mlの投与が最善と考える。

【0038】

ほとんどの症例で、3カ月間にわたり4週間毎に1回投与が行われてきた。一般的に以下の所見が得られている。

1. 注射後60分未満で中等度から重度の抑うつが回復にむかった。
2. 一般的に、注射後2時間以内に患者は食欲を取り戻し、積極的に食物を捜し求めた。
3. 初回投与から約2週間以内に、患者の体重は増加を始めた。
4. 独立した臨床検査報告により、初回投与後4~6週間で、ウイルス量とP24値がかなり減少し、CD4とCD8細胞は劇的に増加を続けている。
5. 重大な副作用は観察されなかった。

【0039】

10

20

30

40

50

本薬剤は現行の治療と異なり、患者に厳格な毎時間または毎日の管理の継続を要求せず、毎週または毎月の簡単な注射による投与に依存する。

【0040】

組成物は精製され、本質的に精製血清抽出物のみからなることが好ましい。さらなる変形例では、本生成物は従来の手順、あるいは限定はしないが免疫親和性クロマトグラフィー、塩析沈殿、イオン交換クロマトグラフィー、サイズクロマトグラフィー、親和性クロマトグラフィーを含む任意の他の適切な手順を用いて、また適切もしくは必要であればこれらを組み合わせて精製することもできる。

【0041】

ここに記載したように作製したヤギ血清抽出物は、本発明に従って待機的組成物に製剤化することができる。そのように、本発明は、当該治療に適した、本発明のヤギ由来の試薬を含む薬剤組成物にも関する。本発明の試薬は適切な薬学剤として許容される担体と混合できる。

10

【0042】

薬剤組成物の例には、適切な組成を有するあらゆる固形物(錠剤、丸剤、カプセル、顆粒など)、または経口投与、局所適用、非経口投与などがあり、担体を含むこともある。この組成物を非経口投与する際には、滅菌が必要なことがある。

【0043】

ヒトの高度免疫ヤギ血清に対するアレルギー反応の有無を調べるために、通常、試験用量が用いられる。浮腫、紅斑、および痒みとして発現する中等度の反応の有無を調べるために、皮内注射後30分間待つ。この反応が陰性であった場合、即時型過敏反応が最も起こりやすいという仮説が得られる。しかしながら、アレルギー反応の可能性があるために、アレルギー反応によって患者に対して救命が可能な治療を実施しないということはない。

20

【0044】

本発明の組成物の投与は、静脈内注入、皮下注射、筋肉内注射、経口製剤として、腹腔内投与、および静脈内投与で行われる。特定の製剤、適用様式、特定の位置、治療を受ける宿主と状態により、正確な用量は変化する。年齢、体重、性別、食事、投与時間、排出速度、宿主の状態、併用薬、反応感度、および疾患の感受性など他の要素も考慮すべきである。投与は最大耐用量以内で継続的または定期的実施することができる。

【0045】

多くの場合、患者が死ぬまで連日の投与が求められる既存の薬物とは異なり、典型的な投与は、医師による1週間に1回または1カ月に1回いずれかの簡単な注射による。通常の投与計画は3カ月間にわたり、6カ月、12カ月、2年あるいは万が一当該ウイルスが再出現した際には必要に応じて経過観察処置することが想定されている。

30

【0046】

併用療法を行うために本発明の組成物を、他の薬物とともに使用することもある。他の薬物は、同じ組成物の一部を形成していることもでき、同時投与に際して別個の組成物として使用されることもできる。

【0047】

本発明は、非ヤギ種の保護に使用する試薬を含む保護組成物の作製方法にも及ぶ。この方法には、非ヤギ抗原(例えば、ウイルスまたは異種タンパク質)によるヤギの免疫化、およびこの抗原によるチャレンジ後にヤギから得た血清の抽出物の精製を含む。したがって、この試薬は、免疫原として使用された抗原からヤギ以外の動物を保護するために使用される。

40

【0048】

本発明はさらに、薬剤中にヒトHIVウイルスによるチャレンジ後にヤギから得た血清の抽出物を含む組成物の使用、および医薬品製剤中のヒトHIVウイルスによるチャレンジ後にヤギから得た抗体集団全体を含む組成物の使用に関連している。

【0049】

本発明の組成物は、45%硫酸アンモニウムによる沈殿、-70 °Cでの24時間の凍結、または

50

微量を過のうち1つまたは全ての工程を経て処理されることが、好ましい。

【0050】

1つの態様で、本生成物は狂犬病に対するワクチン接種を受けているヤギから得ることが好ましい。

【0051】

1つの変形形態では、本発明はウマ、ヒツジ、および他の適切な動物に由来する生成物にも及んでいる。この生成物はヤギ由来生成物と同様の手段で製造することができ、抗HLAおよび/または抗FAS活性に関して任意に評価可能である。さらなる変形形態では、この生成物を得るために免疫原としてHIVウイルスを使用する必要はなく、ヒト白血球またはヒト由来細胞株膜抗原を免疫原として使用して効果的な抗体調製物を得る。さらに、抗体を免疫原で置換することができ、したがって、治療組成物はHI物質または白血球を含むことができることを、我々は想定している。

10

【0052】

加熱不活化処理後のもう1つの変形形態では、ウイルス培養で増殖がみられている上清溶液または同様の能力はあるが、培養物の増殖に使用されていない上清溶液もまた、適切な応答を引き起こす免疫原として使用することができる。in vitroでのHIVまたは他のウイルスの増殖に適しているあらゆる上清溶液または他の培地を、効果的な応答を引き起こす許容可能な免疫原を作製するために使用することができる。HIV111bを増殖させるために使用されるPBMCまたは癌不死化細胞株などの細胞増殖培地の上清液を例として挙げる。HIVまたは他の選択したウイルスは、本製剤の作製を目的とした効果的な免疫原の作製において存在する必要はない。

20

【0053】

いかなる理論によっても拘束されることなく、抗HLA活性の存在は本発明の当該生成物の重要な構成成分である、と我々は考えている。本発明の当該生成物中のあらゆる抗体はポリクローナル抗体であり、HLAクラスII抗原およびgp 120抗原のレポーターを認識するか、FASを認識することが好ましい。我々の知見が示唆するところでは、HLAクラスII抗原を有することがより好ましい。我々は抗HLA活性を好むが、他の活性分子が存在する可能性を排除していない。したがって、この点で、本発明の組成物は付加的に生理活性化合物を含むと考えられる。経口投与と注射では同様の作用が得られることを、我々はすでに実証している。IgGは口から血流中に入り込むことはない。このことにより、IgGが唯一の活性成分ではないと、我々は考える。

30

【0054】

免疫原として選択した抗原、好ましくは抗原カクテルを使用することにより、適切な生成物を得ることができる。ある範囲内の様々な抗原の使用により、患者でより強力に応答する抗原の共通構造を認識する抗体を発生させることが可能である。我々は、HIV分離株を選択することにより、構造上のわずかな変形を有するエピトープを得るという仮説を立てる。

【0055】

したがって、我々は、当該血清を作製するために、T細胞単独よりもPBMC中で主に産生される様々なHIVウイルスのカクテルを使用するほうを好む。このカクテルには2、3、4、5、6種もしくはそれよりも多くの種類のウイルスが適切に含まれている。これらのウイルスは溶解産物の形で存在することが好ましい。これは、溶解産物が非感染性で免疫系の内部タンパク質への曝露に役立つためである。好ましい溶解産物の例として、HIV-1分離株91US056、92HT593、92US723、92US657、92US660、および92US714などがある。これらの特別な分離株のうち少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つ全てが、カクテルに含まれれば好ましい。

40

【0056】

したがって、同様の細胞からなるカクテルの使用が可能である(複数のPBMCドナー、複数のT細胞ドナー、複数の活性化神経細胞ドナー)。細胞源が複数であることは、細胞タンパク質範囲を広げることが予想される。このように範囲の拡大が、様々なHLA型などを使

50

用した特許で予想されている改善でみられる相違を緩和する助けとなる。

【0057】

細胞タンパク質は通常、FAS、IP10、NGFp75などの活性免疫原の一部である。しかしながら、これらに限定されない。

【0058】

我々は、免疫原の源として、H9およびPBMCに加えて様々な細胞株と細胞型を使用することを想定している。非常に高いレベルで他の細胞または同様の細胞を発現する他の細胞型は、したがって、生成物の相対的強度を変化させるが、これを使用することができる。これらの異なるタンパク質に対する抗体は、同様の基本的な修飾メカニズムにより作用する。最終的に、我々はMSの改善にこの方法を用いるか、活性化神経細胞を使用する神経成長生成物を用いることもあり得る。この手順により、神経のストレスおよび損傷に専らにかかわる経路を阻害する抗体の産生が可能であり、我々が現在使用しているH9株よりもはるかに優れている。同様の考察が骨変性疾患における活性化骨細胞にあてはまる。

10

【0059】

例えばコンカナバリンA(Con A)を用いた細胞の活性化により利益を得ることができる。例として、Con Aにより高レベルの抗ドーパミン活性が得られる。SHULA(非活性化)は、抗ドーパミンRレベルにおいてO.Dのベースラインを超えて著しくは上昇しない(SHULAはS'sヒト白血球抗原の頭字語である。非活性化型であると考えられる。活性化細胞を刺激してタンパク質産生が行われてきた。非活性化型であるにもかかわらず、試験を行った細胞マーカーに対する抗体は、HIV3Bウイルス溶解産物、およびHIV3Bが増殖する細胞株であるH9細胞単独と同様に著しくSHULAと似ていた)。一方、HIV3B(ヤギ12頭とウサギ1頭の平均値)もそうであった。カクテル中のCon A活性化PBMC細胞においてもドーパミンRレベルの上昇がみられた。

20

【0060】

さらに一般的に、本発明では不活性化細胞タンパク質の使用が可能である。関心のある抗体の作製に使用する未知のタンパク質のいくつかは、不活性化細胞と活性化細胞の両方で発見されている(しかしながら、レベルは十中八九様々である)。この作用の例として、SHULA血清により発見されたFAS量があった。活性化細胞では、異なる活性化法を使用できる。

【0061】

依然としてもう1つの変形形態では、HIVに限定するわけではないが、HIVウイルスのin vitro増殖に適した上清溶液は、PBMCまたは例えばHIV IIIbの増殖に使用する不死細胞株など他の媒地のいずれかのかたちになる。さらに、通常の手順でウイルスを死滅させた場合、ウイルスの誘導を伴わず、他からの影響を受けないであろう。HIVウイルスが存在していないならば、上清溶液は有効な抗体製剤をもたらす。

30

【0062】

このような調製物は、HIV溶解産物から分離したペプチドを含有するタンパク質、合成ペプチド、合成オリゴペプチド、細菌融合タンパク質、および望ましい細胞培養または他の上清の碎片を含有するかこれに似た系統学的に関係のない源に由来するタンパク質/ペプチドを使用しても得ることができる。溶解産物に対する抗体を得て検査することが可能である。

40

【0063】

さらに一般的には、免疫原としてヒト由来の細胞(またはタンパク質カクテル混合物)を使用して有効な抗体を得ることができる。これらのヒト細胞由来の抗体は宿主の種で作製され、最終的に得られた抗体生成物は、ヒトに戻されて使用される。タンパク質カクテル混合物は、元のドナーとレシピエント間で酷似した相同性を示す可能性がある。この相同性により、タンパク質または細胞に関して、例えば、類人猿の神経由来のものがヒトで作用することができるというコンセプトを得ることができる。密接な関係の動物に由来する高度に保存されたタンパク質カクテルには興味を持たれる。

【0064】

50

原細胞の提供者のHLA型とレシピエントのHLA型の間に関係が生じることも予想される。この関係は、観察されている変異性のいくらかを説明することができ、患者にマッチさせるためのフォーミュレーションを選択する際に考慮に入れる。

【0065】

さらに、我々は、体の様々な部分に由来する活性化細胞株または癌細胞株を使用することを想定している。これらには神経性芽腫、膵臓癌、前立腺および扁平上皮癌が含まれる。これらの様々な細胞型で作製された抗体の間にみられるわずかな相違が、非常に異なるプロフィールをもたらすと予想でき、非常に広い意味で、特定の器官系を標的にする助けとなり得る。

【0066】

ヤギに投与した狂犬病ワクチンが、観察された治療効果の原因であるかもしれないことを示す何らかの証拠がある。我々は、ウェールズで入手したヤギから得た3つの異なる血清(正常血清)のプールを含む血清、および狂犬病や他の予防ワクチンを経験したことのないドナーの子ヤギから得た血清をスクリーニングした。これらの動物には活性抗体はなかった。

【0067】

もう1つの変形形態では、*in vitro*での細胞の増殖中に放出された細胞膜成分が、ヤギまたは他の種が抗体応答の対象とする抗原を提供することを、我々は想定している。これはウイルス感染がない場合に起こると考える。

【0068】

我々の現在の理論により拘束されることなく、本発明の抗体は、HIVまたはそのような免疫応答に依存する他の状態により要求される種類の細胞増殖を抑制するように作用すると思われる。したがって、例えば、本発明は多発性硬化症の治療への適応を獲得している。

【0069】

PCT/GB02/03037からヤギ血清から得た抗体の抗HLAおよび抗FAS活性の可能性としての重大性に気付いて、ある範囲のこのようなヤギ血清の予想される有用性を評価することは適切であると考えられる。簡単な分析により、抗HLAおよび/または抗FAS活性の存在を評価でき、患者への投与に適した候補となる血清の確認が可能となる。

【0070】

本発明によれば、血清、特にヤギ血清の調製方法が提供される。この方法には、1つまたは複数、好ましくは少なくとも数種のHIV分離株を動物に投与すること、免疫応答を生じさせること、動物の血液を採取すること、抗HLA抗体および/または抗FAS抗体の存在をモニタリングすること、ヒトへの投与に適した抗HLAおよび/または抗FAS血清を調製することが含まれる。

【0071】

通常、複数の動物が使用されることになり、より高い収率で有効な血清を得られる動物に関して動物の評価を行う。このようなより優れた動物を繁殖させ、特に本発明に適した動物の系統を得る。

【0072】

待機的治療法と同様に、本発明の抗体生成物は、炎症性成分による疾患の治療に有益であり、HIVだけではなく糖尿病、リウマチ性関節炎、神経炎、多発性骨髄腫、結腸直腸癌なども対象となる。

【0073】

我々は、種々のウイルス/細胞調製物で免疫化した様々なヤギから得た血清を調べ、カクテルを注射されたヤギが、HIVエンベロープの多くの潜在性すなわちサイレントの部分に認識する免疫応答を呈することを、示すことができる。これはかなり重要であると考えられる。

【0074】

さらに、本発明は、このような生成物を使用する疾患の治療方法も提供する。

10

20

30

40

50

## 【0075】

本発見の方法は、多発性硬化症、リウマチ性関節症、糖尿病、原発性胆汁性肝硬変、さらに心臓、肺、皮膚、消化管、腎臓、脳、CNSにおよぶ肝硬変性自己免疫およびb型ならびにc型ウイルス自己免疫状態を含む疾患の治療を目的としている。さらに、一般的に、本発明により治療可能と考える状態には、HIV、炎症疾患、自己免疫疾患、軸索または神経損傷が関連の障害が癌、および炎症性成分を伴う他の疾患または状態などがある。

## 【0076】

本血清は、サイトカインおよびケモカインなどの有害なメッセンジャーを分泌する長期に活性化された細胞に関わる疾患に特に適しているようである。これらには、多発性硬化症、神経系の慢性炎症状態の全形態、および慢性炎症病巣と関連のあるウイルス性、細菌性、熱帯性癌などの慢性感染症の全形態、特に肺、脾臓、肝臓、腸、リンパ節、皮膚の状態、特に扁平上皮細胞癌および基底細胞癌が含まれる。脳および脊髄の原発性および続発性腫瘍においても利益が得られると考える。

10

## 【0077】

神経に外傷性の損傷を受けた人々で観察された神経機能の改善は、ニューロン成長因子の特性を示唆し、したがって、外傷、例えばギラン-バレーなどの感染後損傷、悪性病変損傷など、糖尿病と関連する神経障害、アルコール中毒、金属または他の毒素などによる中毒に使用できる。

## 【0078】

本血清による続発性癌活性の低下に関する報告では、直接的抗癌活性が示唆されている。

20

## 【0079】

本発明の特別な態様では、本発明の組成物は、患者の状態の一時的改善を提供するためおよび多発性硬化症などの疾患を治療するための両方に使用される。

## 【0080】

報告されている投与後1時間以内の気分の高揚とともにMS患者の多くで回復がみられたことにより、我々は、神経刺激と可能性としての再生に関与すると考えられるCNSの受容体に対する活性の存在を調べることにした。我々は、多数の抗原に対する活性に関して様々な血清の選別を行い、ドーパミン受容体、セロトニン受容体、神経成長因子受容体P75、およびケモカインCXCL10(IP10)に対する活性を発見した。

30

## 【0081】

したがって、本発明は1つまたは複数のドーパミン受容体、セロトニン受容体、神経成長因子受容体P75、およびケモカインCXCL10(IP10)に対する抗体に対しても及ぶ。これらの抗体活性の1つまたは複数、単独または抗HLAおよび/または抗FAS活性との組み合わせで存在すると考える。

## 【0082】

ドーパミン受容体、セロトニン受容体、神経成長因子受容体P75、またはケモカインCXCL10の1つまたは複数と抗FASおよび/または抗HLA抗体の組み合わせは重要であると考えられ、したがって、本生成物中の存在を確認するために、様々な抗体活性を分析対象とすることもあり得る。

40

## 【0083】

本発明は、通常抗FAS抗体および/または抗HLA抗体とともにドーパミン受容体、セロトニン受容体、神経成長因子受容体P75またはケモカインCXCL10の1つまたは複数を含む組成物、およびこのような組成物を使用した治療法を提供する。

## 【0084】

本血清中の抗クラス2ポリクローナル抗体は直接的だけではなく間接的にも作用すると考えられる。直接的アプローチにより、これらは自己免疫炎症性破壊過程を誘発するペプチドの不適切な提示を妨害することとなる。

## 【0085】

それ以降のメカニズムでは、通常クラス2を発現する細胞上のクラス2と結合することに

50

より、アポトーシスによる細胞死を誘発する。これは、fas Lネットワークを介して誘発される同タイプの経路である。

【0086】

どのように細胞が死滅するか、すなわち、細胞上の抗原に対する免疫反応に関して、アポトーシスによるかネクローシスによるかが極めて重要であると報告されている。MSでは、細胞性免疫が液性免疫よりも支配的であり、液性またはTH2型免疫反応の促進を目的とした治療は、多発性硬化症において好ましいと考える。本血清の投与前後に我々が活性を調査した数名の患者では、その免疫反応は確かに好ましいものに切り替わっている。この好ましい免疫応答には、誘導性サイトカインIL4、IL6、IL10が含まれる。

【0087】

最近の動物データが示唆するところでは、MSの動物モデルは、TH2液性経路の一部であるIL6ファミリーのサイトカインを使用し再有髄化を誘導することにより改善可能である。

10

【0088】

次の点をあげる。

1.MHCクラス2ポリクローナル抗体の障害が、1つを超える活性をおそらく誘発できるとクレームする強い状態が存在する。すなわち上記のように自己のペプチドの適切な提示でロックし、したがって脱髄を引き起こすパラ分泌性動因を遮断する。(パラ分泌性は損傷を増大させる他の細胞からの応答の誘導に対処している)。

【0089】

2.クラス2に結合して、アポトーシスを直接誘導するか、あるいは複数のメカニズムを有する抗体誘導性細胞毒性を誘導する。

20

【0090】

3.炎症性細胞が抗原提示細胞により取り込まれ、免疫系に提示されるという状態で、炎症性細胞に細胞死を起こさせることによる。この状態が、MS病の特徴である脱髄化プラークの再有髄化につながるIL6応答の誘導を含むTH2応答に、免疫バイアスをシフトさせる。  
4.不適当なクラス2を有する細胞株にアポトーシスを誘導するクラス2の機能は、この治療がMACクラス2を過剰表現するこれらの稀な腫瘍型に誘導され得ることを意味している。これらの細胞株に対する抗体がアポトーシスを誘発するということが、最近示されている。我々は、我々の細胞株のいくつかでアポトーシスが増加したことを特筆してきた。

30

【0091】

4.リンパ腫や末期メラノーマには高レベルのHLAクラス2を発現するものもある。したがって、ポリクローナル血清は、現在開発中のモノクローナル療法よりもこれらの腫瘍の治療に優れていると言える。

【0092】

最近の刊行物にはMSの損傷を駆逐する点でのサイトカインの役割を強調しているものもある。これらのサイトカインにはIL1とjagged1と呼ばれる分子を増加すると言われているTGFbetaが含まれる。jagged1はMSプラーク中に優勢であり、再有髄化病巣2においてダウンレギュレーションするものと考えられる。炎症性細胞が、BCL2とaflipタンパク質類をより強力に発現させることにより、細胞死に抵抗性を示すという重要な証拠もある。またこれらはインターフェロンbetaを用いた治療による影響を受けないという重要な証拠もある。保護的BCL2経路を迂回するアポトーシス経路を誘導することは、この血清の活性における重要な構成要素の1つであるかもしれない。

40

【0093】

5.最近、潜在的に重要であるとしてさらに認知されるようになったもう1つの経路が存在し、それは神経系の発達におけるNHC分子(ヒトのHLA)に関して主張された役割である。最初は、免疫学および神経学的原則の両方を無視すると考えられたこの研究は、脳組織上に存在するMHC分子が、脳組織とその環境との相互作用および特に眼の神経発達の調整をどのように決定するかを示す。ロックされた場合、不適切なHLA発現により、数年間にわたり継続した視力障害後に視力が回復した患者の何名かでみられる迅速な再構築と再有

50

髓化を説明できる。

【0094】

6.これらの観察所見は、非特異的であるHIVに関して以前に得られたものを含み、あらゆる慢性感染症にあてはめることができた。これはおそらく慢性炎症プロセスのダウンレギュレーションであると考えられる。

【0095】

7.重度痛風での劇的な改善が、血清投与後にみられている。幸福感の劇的改善および活力レベルの上昇が、これらの患者のほとんどでみられている。

【0096】

8.パーキンソン病患者2名で改善がみられた。これは、おそらく必要な伝達因子の誘導、またはこの疾患に影響を与える物質に対するその抗炎症作用のいずれかによると考えられる。(慢性ヘリコバクター感染症は自明のこととみなされてきた)

【0097】

9.頸動脈病巣を有する患者に対して顕著な作用があり、早期の有棘細胞癌腫と基底細胞癌腫はともに本治療により消散している。これは、積極的な治療なしでは、決して起こりそうもないことである。したがって、アポトーシスとこのような皮膚病巣の消散を引き起こす様々なサイトカイン/ケモカインなどが誘導されて、直接的または間接的に血清作用が発生する。

【0098】

10.患者2名がそのMSとは関係なく、重度に傷ついた神経が再生しているため、神経増殖因子、再ミエリン形成因子の誘導は、それだけで重要である。これは、直接的活性またはIL6など前述の成長因子の間接的誘導のいずれかにより科学的に理解される。抗DR抗体を持つヤギ血清の投与に対する直接的または間接的応答により、上記の特徴の多くを説明することが可能であるにもかかわらず、(そして、他のクラスII型とは対照的に、一般的にDR態様はおそらく非常に重要である。それは、これらが次のリンパ球の応答を阻害するからである。すなわち、ヤギ接種性ヤギ血清が信じがたいほど完全に阻害する応答である。一方、他の抗クラスII抗体の応答は、効率的に近いというものではなかった。

【0099】

他の抗体とは別に、もう1つの非常に重要な作用物質が存在する可能性もあり、先に述べた既知の抗炎症剤の標的にはfossilとIcamが含まれる。

【0100】

ワクチン接種プロセスにより誘導された分子または抗体が、有用な作用を十分に生じさせると考える。

【0101】

このような何らかの抗体が存在するにちがいないという事実は、全患者が最初の注射から15分以内に極めて健康で幸福な感じを体験しているという事実により支持されそうである。このことにより、食欲不振の人々に突然強い食欲をもたらし、したがって、食欲不振および悪液質の人々に有用となり得た。

【0102】

MS病巣に関わる心臓特性は、神経膠星状細胞などのニューロン細胞上でのHLA-DRの不適切な発現である(Traugott and Lebon, J.Neurol 1988 April 84257 and Microglia J.Neurol Science 1987 August 8025-37)。この不適切な発現は、免疫系に対して自己ニューロン抗原をもたらし、また標的としても働くと考えられる。不適切なクラスIIを発現する細胞は、古典的な進行中の炎症応答と関連がある。抗炎症治療が、本質的に再発性緩和型MSを劇的に改善することがよく知られている。ごく最近、サイトカインおよびケモカインのような炎症で生じた産生物が、特にニューロン損傷と脱髄の原因となると考えられる。最近の慢性脱髄疾患のマウスウイルスモデルにおいて、ケモカインCXCL10の中和により、炎症細胞の侵襲、脱髄が抑制され、実際に神経学的機能が改善されることが明らかとなった。このモデルでは、神経学的機能の改善と関連して進行中の脱髄が顕著に抑制された。これは、著しい再有髓化と関連があった。したがって、我々自身のものと同様に両方の古典

10

20

30

40

50

的臨床モデルで得られた所見が示唆するところでは、多発性硬化症でみられる損傷は、二次的進行性MSの臨床特性のように急性および恒久的ではないと考えられ、慢性炎状態は、少なくとも早期では、神経学系の短絡と似ている。恒久的損傷とは対照的である。

【0103】

炎症カスケードは インターフェロンの高レベルと関連がある。この高レベルは、複数のサイトカインとケモカインの作用を引き起こす顕著な炎症応答とともに、神経組織におけるHLAクラスIIの不適切なアップレギュレーションを招くと考えられる。この血清に関するその後の研究により、少なくとも3つの異なる炎症経路に対して活性を有することが明らかとなっている。さらに、投与の前後に血清を提供でき、現在まで投与を受けている全患者が インターフェロンの減少とTH2サイトカイン産生の増加を示している。これは

10

【0104】

検討を要するさらにもう1つの経路がある。それは川下免疫調節作用であり、特定のHLAクラスII分子、および特定のAPC個体群の表面上にある相互関連性の複合体の引き金を引くことにより喚起されるものである。したがって、アポトーシス性除去によるオフエンディングAPC類の身体的損失は別にして、我々は実際に、抗炎症性サイトカインおよび再生増殖因子と修復因子の引き金を引いているのかもしれない。

【0105】

当該ヤギは、ヒトリンパ腫細胞1株の表面に1つの因子を産生する可能性がある。このヒトリンパ腫細胞株は、ごまかしの敵(HIV)に感染した際にその表現型を変化させる。実際、ヤギ体内でのヒトリンパ腫細胞上のあらゆる異物に対する異種型応答の誘導に加えて、これらの細胞は自身の細胞中のHIVの存在に反応して特定の分子(警告様リガンド)を調整することもなかった。

20

【0106】

我々は、多発性硬化症に由来する全身性重度障害の一部として発症した視覚障害を呈する患者を非常に成功裏に治療している。全ての患者がこの障害を発症するとは限らないが、発症している患者では通常数日で消失する、(すなわち)患者は視力を回復する。

【0107】

MS患者でなくても同じタイプの視覚障害を引き起こすようである。

【0108】

組織適合性がいかに脳を形成するかに関するthe Society for Neuroscienceの第32回年次大会の冒頭の一般講演で、研究者であるCarla Shatzは視覚系がいかに確立されるかにつき説明し、免疫認識において最も知られている分子が神経連絡系の形成に関与しているという最新事実につき討論した。

30

【0109】

多くの科学者が脳中の神経連絡をコンピューターの電氣的等価物にたとえている。しかしながら、Shatzはハーバード大学医学部の哺乳類視覚系発生学の専門家であるが、哺乳類の脳における連絡はコンピュータチップにおけるハードウェアのリンクよりも柔軟であることを示している。

【0110】

眼の発生の間に、網膜から外側膝状核(LGN)へのシグナルが中継され、情報処理がなされる脳の視中枢に届く。初期に、一方の眼からの連絡は、LGN内と大脳皮質においてもう一方の眼からの連絡と無作為に混線される。しかしながら、発生初期に、すなわち眼が開く前または機能する前に、網膜ニューロンに隣接するグループが、シグナルのインプットもなしに、波状に興奮する。隣接する網膜ニューロンからの自己インパルスの波が、LGNと大脳皮質中での連絡を強めもするし、一方で、他を弱めるものと考えられる。

40

【0111】

最終結果は、一方の眼からのシグナルに、他の眼からの入力データが層状化したパターンで差し入れられるということである。成熟した脳では、シマウマの白黒のストライプのように個々の眼からの入力データのストライプが並置されるが、混合されることはない。

50

## 【0112】

以前にShatzのグループが明らかにしたところでは、網膜からLGNへの自己インパルスで遮断するならば、正常な成熟したパターンの整った層状化が形成されず、未完成の混合されたパターンが残る。成熟したパターンは、同時に連絡のあるものを弱め、他のものを強化する結果であると、研究者達は結論付けている。しかしながら、この工程に関する正確な分子は依然として大部分が不明である。

## 【0113】

現在Shatzと共同研究者は、主要な組織適合遺伝子複合体クラスI(MHCI)中のタンパク質がこのプロセスに直接的に関与しているという驚くべき発見をしている。以前は、MHC分子が免疫系の単一の範囲に存在すると考えられており、この際にMHC分子が異物抗原をE細胞に提示し、細胞性免疫応答を誘導する。しかしながら、Shatzのグループがマイクロアレイを使用して、網膜からの正常な入力データを有するLGNニューロンに由来するmRNAと連絡が遮断されたLGNニューロン由来のmRNAを比較した際に、MHCI RNAは正常なLGNにのみ存在することが判明した。

10

## 【0114】

Shatzのグループは光学顕微鏡によるデータも持っており、MHCIタンパク質が発生段階の脳と成熟脳との両方のいくつかの領域のシナプスに存在することを示している。

## 【0115】

彼女の現在の仮説では、MHCIタンパク質は、不適切な早期の結合の分解を可能にする「抗膠」である。シナプス後ニューロン膜上に位置して、シナプス前ニューロン上のタンパク質複合体と相互作用しているMHCIタンパク質をイメージするように、彼女は示唆している。この相互作用が、結合強度をとにかくも低下させ、最終的にはその完全除去につながるシグナル性カスケードを開始させると、Shatzは推測している。

20

## 【実施例】

## 【0116】

待機的治療

前記組成物の投与直後に、我々は患者の健康状態の次の改善に注目している。

## 【0117】

## 1.皮膚

皮膚のトーンの改善、外観的に多少若く見える、より若々しい、皮膚の垂れ下がりの消失、創傷治癒がさらに速くなった(歯牙の機能から歯肉までを含めて)、糸様静脈の消失、血管循環に改善がある様子(痔疾軽減の可能性)。

30

## 【0118】

## 2.爪の成長

指の爪と足指の爪の成長がより速く、より強い。

## 【0119】

## 3.毛

成長が速い、毛が柔軟で艶がよい、頭髪がより充実している、毛の喪失部位での多少の再成長の可能性がある。

## 【0120】

## 4.筋緊張

全身的改善、背部痛の軽減。

40

## 【0121】

## 5.記憶と共調運動

全身性の改善。

## 【0122】

## 6.幸福感

幸福の明確な感じ、活力レベルの増加、抗抑うつ作用が特筆される。

## 【0123】

## 7.食欲

50

顕著に増加。

【0124】

8.性的行動

両性でリビドーが増加した。男性では、勃起機能の回復、精液の増加があった。女性では、潤滑性が増加した。

【0125】

このように、好ましい態様で本発明は(1)~(8)の要素の1つもしくは複数を改善する方法を提供している。

【0126】

疾患の治療

(自己投与治療下および/または担当医師の管理下および/または海外での治療下にある)患者は皮下注射により投与を受けている。患者数はカッコ内に示す。

【0127】

患者の状態と観察所見は次の通り、

【0128】

1.癌と増殖(8/9)

末期的病気の患者にとって、病因や担当医師から宣告された予後を超えて寿命が延びる。メラノーマと他のある種の皮膚の前癌状態の消失。

皮脂と他の囊の消失。

線維症の減少(女性)

【0129】

患者AAA(男性)、咽頭癌を呈する英国海兵隊のPT教官(この影響の1つとしてスピーチ障害)、現在はこの状態はなく、日常のフィットネスプログラム(特に、ベンチプレス)を再開しており、海兵隊時代よりもより活発に行っている。

【0130】

患者BBB(女性)、子宮ポリープを有していたが、現在はこの状態はない。

【0131】

患者CCC(男性)、侵食性潰瘍/湿潤性の腫れ物があったが、現在はこの状態はない。

【0132】

2.エイズ/HIV(100+)

健康レベルの維持。二次感染はない(感冒、カンジダ症等)

【0133】

3.多発性硬化症(30)

本疾患は最も綿密に観察されたグループであり、エイズ/HIV以外では最も患者数の多い疾患である。全員が上記リスト(A)に記載の状態の改善を感じている。運動性の増加、共調運動性の改善、および医療介護人への依存をより少なくして「自分自身の世話をする」能力の改善があった。

【0134】

膀胱機能と便通の障害につながる状態の悪化を呈する患者は、膀胱と腸管の正常な機能の著しい回復を報告している。

【0135】

4.運動ニューロン疾患/ALS(筋萎縮性側索硬化症)/筋ジストロフィー(1)

運動性と共調運動性の改善。

【0136】

5.痛風(1~3)

主要な患者は1名であるが、他の状態で治療を受けている他の2名の患者は以前の間欠的な痛風発作について肯定的な報告をしている。

【0137】

6.パーキンソン氏病(3)

共調運動の改善。

10

20

30

40

50

## 【0138】

## 7. リウマチ性関節炎と他の骨/関節の異常(1)

患者はリュウマチ性関節炎の発作の再発の報告をしておらず、また炎症も存在しない。

## 【0139】

他の患者では、骨関節炎性結節の減少および骨粗鬆症症例で骨密度の増加を示す証拠がある。

## 【0140】

## 8. 骨および神経の再成長(2)

2名の患者で、多少の再成長、修復、あるいは部分的な再連絡を暗示すると思われる観察所見の証拠がある。

患者DDDは、椎弓切除術を受けており、第1脊椎骨に重度の損傷があり、以前は杖をついての歩行であり、航空機に乗るには車椅子が必要であった。疼痛があり、運動制限を受けていたが、現在は動けるし無痛である。

## 【0141】

患者EEEはMS患者であり、鼻と損傷を受けた指1本に「感覚」の戻りが観察されている。

## 【0142】

三番目の狭窄患者の状態は軽減した。

## 【0143】

## 9. 視覚/神経連絡系

この治療は、患者2名の白内障除去では有効であったと思われる。網膜萎縮を呈する多くのMS患者で、視覚が失われているか、あるいは1名の患者では長年にわたり盲目状態であったものが、著しい回復を経験している。

## 【0144】

## 10. 糖尿病

2型糖尿病患者は、血糖値の正常化を報告している。

## 【0145】

## 11. 炎症の軽減

本治療は多くの炎症状態を軽減させるものと思われる。これは上記の広範な状態、および下記の特異的な病気に共通する観察所見である。喘息(肺組織の炎症)に関するデータは回収されていないが、患者1名でこの状態が多少軽減していると思われる。多くの重度の喫煙者もまた、呼吸が楽になったとの実感を持っているようである。

## 【0146】

## ヒト以外の動物の治療

動物治療の計画はないが、4名の患者が老齢で疾病状態のペットに経口投与をしており、4例全てがヒトで観察されたものと同様の状態の改善を報告している。

## 【0147】

イヌ症例1、年齢約11歳。状態は癌/疼痛。結果は疼痛軽減と多少の延命。

## 【0148】

イヌ症例2、年齢約15歳。状態は関節炎様の関節で、重度の跛行。結果は運動性のかなりな増大、(疼痛の兆候である)あえぎの減少。

## 【0149】

イヌ症例3、年齢不明。状態は関節炎様の関節で疼痛を伴う。結果は運動性のかなりな増大。

## 【0150】

ネコ症例4、年齢約17歳。状態はるいそう、および毛皮の外皮が貧弱。結果は外皮の質と食欲の回復。

## 【0151】

## 患者のコメント例

患者ZZ

私はMSになって27年間になるが、この11月に治癒の兆しが見えてきたように感じられた

10

20

30

40

50

。生きている間にはそれは見られないと感じたものであった。単にそれを自分で見るであろうが、それはポリオ等のようなワクチンを受けた数人の新しく生まれた赤ちゃんにおいてだけであろうと思っていた、いずれにしてもそれは私の予感であった。去年の10月に何人かの友人から電話があり、私とその計画に参加できると彼らが言うので、私は興奮した。祈りが通じたのだと思った。

【0152】

まさに最初の注射をした直後に私が驚きの結果を得たのだが、私の視力は数分後に改善し始めていた。担当医師と外科で私自身と一緒に座っていたもう一人の人間、そして夫もこれは驚きだと思った。

【0153】

その後私は更に強靱になり、歩行は夢物語のようであり、家の周囲では杖は不要になり、数週間で病院から借りた以前の歩行器も不要となった。そして車椅子はもっと長い歩行をする時以外には、邪魔物となった。

【0154】

私たち夫婦を6回打ちのめしたあの煩わしいウイルスの1つに夫と私が罹った後ですら、実際その時夫は気を失ってしまい、ラジエータに頭をぶつけてしまい、その時のいやなあざが額に残っている。私は手助けがないとほんの少しでもどこにも歩いて出られなかった。これはみな去年の1月に起こったことで、チョット気を弱くしたが直ぐに回復した。この治療がなかったら私は再発していただろうし、非常に惨めだったろうし、病院に送られて、以前のようにステロイド療法を受けていただろうと、実際のところ私は感じている。

【0155】

時間が経つにつれて、私たちには2、3の一時的なささいな出来事はあったが、私は何ら対処はしなかった、というのもこの治療が将来私にしてくれるものが何であるかを知っていたからである。私はこの治療を開始しようとしている人々に電話で話をしてほしいと頼まれることすらあり、今でもそれらの人々と接触をしている。それで私たちは現在の状況を知っており、ささいな出来事が彼らに何時か再び起こるかもしれないということも知っており、彼らにはそれが起こっても心配はいらない、じっと耐えるよう説明することができる。この治療がなくしたと思っていた素晴らしい生活の質を私に取り戻してくれたと神様にかけて正直に話すことができる。これは私と他の多くの人々にとってトンネルの向こうの明かりが本当に現実になったもので、これについての話はどこまでも続けられるが、私に与えられた時間には限りがある。これを読む時間を見出してくれたことに感謝する。

【0156】

患者YY

薬剤服用以来、次のような小さいが明確な改善が起こっている。

- ・その時まで固定状態であった右眼が、再び動く。
- ・膀胱の衰弱状態がほとんど回復した。
- ・もっと活力を得て、日中の疲労感が減少しているように感じる。
- ・平衡感覚はかなり良くなってきているが、まだ不安定である。
- ・再び真っ直ぐに起立することができ、ぐらつかない。
- ・上階に行く際に両足が再び使用できる。登る際はいつもであり、降りる際は頻繁に使用できる。

【0157】

歩行の様子には改善はないが、歩行時間に改善がある。歩行距離はゆっくりであるが長くなっている。

【0158】

備考:薬剤投与を受けていたのは短期間のみであった:最初の注射は11週間前であった。

【0159】

患者XX

私は2002年3月21日以来新規の動物性血清を使用している。MSと診断されており、現在までのところ私に実施可能な唯一の療法はAvonex Interferon beta-1aであった。私の状

10

20

30

40

50

態は歩行困難にまで進行しており、両足のこわばり、尿逼迫と頻尿および便秘があった。このインターフェロンのこれらの状態に対する目に見える作用は確かになかった。

## 【0160】

この血清のまさに最初の適用から、私は杖を遠ざけており、現在も使用は非常に稀である。尿逼迫と頻尿の問題はほとんど消失しており、著しい改善はなかったが、全身の精気は改善された。それはこの治療が私の症候像に大きく前向きな違いをつくったと真に感じているからである。この不快な病気へのこの方向のアプローチの正当性を信じており、全ての関係者にこの治療の有用で劇的な作用を書き留めるように勧める。

## 【0161】

患者 WW

2000年12月から2002年の間、私は入院しており、MS発作のために6回リハビリテーションを受けていた。私の問題は眩暈、平衡感覚の喪失、両足、両脚、両手および背中のおずきであった。両足、両脚、腕と顔の斑状の麻痺、両脚のこわばり、右手内側、左顔面および両眼の単収縮。頭の引張り感覚および正しく歩けない、歩行は数歩までに少なくなることもある。活力は全く無く、抑うつ状態は非常に悪い、いつも眠っており、何にも興味を持たなかった。掴むべき前向きのもは何もなかった。これらが、2000年12月以来私が持ち続けてきた問題である。

## 【0162】

2002年6月19日にその後の私の人生が変わった、血清注射を最初に受けて以来、私はひたすら前進を続けてきた。おずきと斑状の麻痺は減少している。右足にまだおずきはあるが、かつてのようではない。平衡感覚はかなり良くなっており、現在非常に活力でかつてのようには眠っていない。

## 【0163】

1986年に視神経炎の診断を受けてから、右眼瞳孔は拡大していたが、現在は左眼瞳孔のサイズと同じである。6週間前には息子のベッドを実際に整えたり、私のフラットの周りで小さな仕事を始めている。2週間前に買い物に行ったが、これは何カ月もの間で始めてのことである、スーパーマーケットの中に2時間ほど立っていたのも約2年ぶりであった。現在は、水泳に行っている、これは脚の衰弱のために以前には不可能であった。また定期的に友人に会っており、具合の悪い時もあるが数週間と立つほどに頻度は少なくなってきた。

## 【0164】

血清投与を受けるようになってから、私の人生、品位、尊厳が戻ってきて、私の子供たちも再び彼らの母親を取り戻した。

## 【0165】

理学療法士が言うには、私の両脚は約15%強くなっている、ほんの6週間しかたっていないのに。

## 【0166】

患者 VV

私は44歳で、既婚者であり、3人の素晴らしい子供がいる。

## 【0167】

私は、3年前に多発性硬化症との診断を正式に受けている。ほとんどの患者さんと同様に正式に話すと、患者一人の状態が現われると、これらの状態が症候を呼び、実際かなり長い間は予めセットしたようにこれらの状態が出現する。まるで嵐の中にいるように思われた。

## 【0168】

実際私の状態は、更年期を含む多くの超自然的で不思議な菲薄な事項に分類された。私には全てを、この病気に関して情報として当然知っているべき人、および問題となる原因とともにこの病気に対処する事物の欠如のせいには出来ない。実際私はインターフェロンを試してみたが、私には効かなかった。

## 【0169】

10

20

30

40

50

ともかく、診断を受けるまでに、病状は進行し始めていた。2年前私はどん底の絶望状態にあった。両脚の痙攣があり、自分の右足を引きずり、左手を使ってそれを牽引していた。それも私の右手が使用不能であったためである。掴もうとしたり手を伸ばして取ろうとしたりしたものは全て落としてしまった。私は助けがないと何時も、ますます見当識を失い転倒するようになった。私の記憶は会話の只中で正しく機能しなくなり、言葉を喪失してしまい、失望と困惑に襲われた。極度に平易な事柄も思い出さなければならなかった。また最悪なことは、素晴らしい宝物のように大切な記憶をなくしてしまった。ひとつは子供たちの赤ちゃんの日々のものであり、また成長する時代の記憶の殆どである。私の話はそこでフォローされ、私は正しくコミュニケーションが取れない時間も何回かあった。

【0170】

10

食欲は乏しくなり、消耗がひどく、睡眠を非常に必要とし、日中と時によっては1日中就寝せざるを得ないこともあった。時々私も夫も夜間に痙攣に目を覚まされそうで、悪夢を見ることもあった。

【0171】

以前はそのようなことはなかったが、視覚の問題を起こし始めていた。膀胱と腸管への影響はかなりひどかった。生活はよくない方向に劇的に変わっていった。私は世捨て人の生活を送り始めていた。それこそ、外出をしようなどとするのはまるで悪夢のようであった。それがレストラン、映画館等の公共の場所であれば、どこにトイレがあるのかが一見して分かる決まった場所でなければならなかったであろう。段のある建物に行く場合には、何段であるのか、私のような人のためにどんな設備があるのか、交渉しなければならなかった。それは実際には多くは無かったが、気がついた場合には、出席するほど強くないので断らなければならなかったであろう。

20

【0172】

生活は私自身も家族にとってもひどいものであり、彼らは家の中にいるビーストの犠牲者であった。私は正常な親子関係には入って行けなかった。子供たちは心配でうんざりしていた。私が悪循環にあったために、私たちには未来はなく、何の計画も立てられなかった。この病気は結婚生活にも影響し、私が子供たちのために動き回ることができない可能性も出始めてきて、これには本当に心を痛めた。何ら抛り所になりそうなものもなく病気に直面しているので、私が改善の方向にはなかったという事実もまた、私が選んだ在宅看護で最終的には人生を終わるとの生涯設計をはじめていた。それというのも私が自分自身と人生の選択を見失っていたし、ビーストに支配されており、私に残された最後で唯一の選択肢は尊厳であった。

30

【0173】

そして私は命という贈り物に巡り合い、次の人生行路に船出した。その話を聞いた時に正直に言って、私には失う物は無く、試みに同意することには時間はかからなかった。

【0174】

これは生涯で最善の決断となった、私は注射を受け始め、椅子に座わった姿勢から幾分ふらつきながら真っ直ぐに立ち上がることができた。これは通常は不可能なことであった。実際私は這って入って、歩いて出てきた。わたしは興奮でぞくぞくし、喜びの涙に溢れた。注射を継続し、身体内に毎週1回新しい発見があり、失ったものの回復があった。

40

【0175】

2年後の現在、私は完璧に歩行し、立派なスピーチができ、共調運動は素晴らしく、膀胱にも腸管にも問題は無く、十分に食べられ、私の記憶は短期のものも長期のものも徐々に戻ってきはじめた。そして私は宝物である記憶を再生しているところであり、子供たちの過去の完全な日記を心の中に持ち始めている。

【0176】

私の現在の体力は非常に良い状況で、また活力レベルも同様に良い。実際に私は自分の両親の面倒をみており、父は1年前に身体障害者となり、母親も健康状態が優れず、現在私が2世帯を管理しており、さらに多少のボランティア活動の時間も得ている。

【0177】

50

この薬が無かったなら、もしここにいても、私が今どこにいたのか考えるのが恐ろしいということを知っていただきたい。私は自分の人生を取り戻し、家族も同様である。子供たちには母親が戻り、夫には妻が戻った。私どもには将来の設計が可能であり、実際に計画している。今でも感じるのは我々家族が実際に1つの未来を持っていることである。こんなことが可能であるとは夢にも思わなかったが、現実には起きている。私が生き証人である。私は命という贈り物を得た。

【0178】

御伽噺が現実になり、私たちはその後ずっと幸せな生涯を送るであろう。

【0179】

患者UU

IgGをいくつかの方法でのみ使用して、私が注目した観察所見を参照ください。記録のために、私が服用した最大量は4週間サイクルで2.5mgであった。

【0180】

私が提供できる具体的な事柄の特異的な詳細は次の通り

【0181】

何はさておき、両眼下の麻痺病巣は現在管理されている。科学的な興味はさておいて、これはIgGを試みた個人的に最大の理由であった。私は10年間のうち大半を日光に多く晒される屋外で過ごしてきた。その結果、両眼下に長年顕著な落屑と発赤を呈していた。クリームとローションがこの状態を緩和させたものであったが、いつも赤色であった。その時に、私の顔の皮膚は柔らかであった。身体の皮膚は年間のこの時期にしては「乾燥」していないように感じる。毎日の肩へのローションは以前ほど必要ではない。現在も皮膚にローションは使用しているが、この4~5年間とそれほどの相違は無い。

【0182】

学校に行っている子供たちのために米国から英国に1年間に12回旅をして帰宅するにもかかわらず、ひどい風邪をひいたことはなかった。これは単なる幸運か、あるいは生活が適切であるためかもしれないが、本物の「ノックダウン」型の病原菌の感染を期待されていたであろう。私が頻繁に「ニアミス」を犯していたにもかかわらず、直撃は受けていなかったことを特筆してほしい。

【0183】

私はふけを抑えるのに、コールドタールを主成分とするシャンプーの数カ月間の使用を必要としたことがない。普通これは、特に10月から4月の間は日常的に必要なと思われる。私は、コールドタールを主成分とするシャンプーを使用しても、24時間以内に頭皮が痒くなったであろう。この11月にはより軟らかいシャンプーを使っている。さらに、1日忘れても、以前のような「痒み」はない。

【0184】

前立腺液の産生量は増えている。尿の領域の話になると、排尿後に「だらだら続く」尿のしずくが殆どなくなっていることに気付いた。排尿を止めるスピードは20~30歳のころにかなり近づいている。排尿を止めるスピードが遅くなったことには6~7年前に気付いていた。

【0185】

朝の「こわばり」はもうないことに気付いた。今は「柔軟体操」の必要は無い。

【0186】

多少具体性に乏しい観察所見

もっと「活力」で敏捷になっていることに気付く。これはコーヒーを大カップか2杯飲んだのとは異なり、より集中できるように思える。

【0187】

全般的に「幸福」感がある。これは中毒とは違う種類のものであり、むしろ夜に「本当に」熟睡した後の感じに似ている。

【0188】

改善に気付いた最後の部分は、筋肉の張りであるが、これは「投与前後」を実証するこ

10

20

30

40

50

とがむずかしい。現在筋肉の張りは以前よりも長く保持できると思う。例えば、最近の英国への旅行で、朝に走れなかった。通常2朝に1回は走るために外に出る…。この治療により朝の走りの間隔が10日間となった。帰宅して、最初の走りについて嫌な感じが全く無く、実際「ランナーズハイ」があった。午前中に走っていれば、この「ランナーズハイ」を再度感じるには、もうは1~2回以上午前中に走らなければならなかったであろう。

【0189】

8歳の愛犬ボーダーコリー(シープドッグ)であるタランは股関節形成不全であり、現在は股関節の不快感を軽減させるためにリマダイル150mgを服用している。私が自分で訓練した作業用ボーダーコリーであるので、私たちには通常のイヌとヒトの関係よりもはるかに深い相互理解がある。私たちが動物と協力して作業を行うためには、両者の間で一方が何を考えているかを知る必要がある。11月19日水曜日にIgG 15mgを経口投与した。私の事務所で1時間ほど椅子の隣にすわっているときの表情がいつもとわずかに違っており、彼が直ぐに幸福の「感じ」を得ていたと私には言える。3日後に、若いイヌと遊んでいる時に、彼が上半身を捻っており、いつもよりかなり多く回転していることに気付いた。彼はまた加温マットレスに横たわっているのとは違い、家の周囲を私に付いて回ることがかなり多くなった。彼の顔から受ける表情は以前より若く、また以前より「幸福なイヌ」であった。

10

【0190】

この治療が彼の股関節に本当に非常によい助けになっているかどうかは知り得ないが、こわばり等その他の異常に役に立っているものと思われる。こわばりを彼が自分で感じているかどうか、私は気付いていない。また全般的に幸福な感じがあったものと思われる。次の週には、最初の印象が続くかどうか確かめるために、さらに1.5mgを与えようと考えている。

20

【0191】

その他の患者

3年間進行性多発性硬化症であった患者1名が自主的に当該血清を試した。手短にいうと、顕著な臨床的改善を得て、治療開始後6カ月を超えて持続した。客観的な改善は他の2名以上の患者で報告があった。この改善を知ったMS患者仲間として、彼らは治療への参加を求めてきた。治療に先立って、神経科医による正式な機能評価を行うべきであり、また1ヵ月後にもう一度繰り返すことが勧められている。地元の医師に診察してもらい、その経過を資料化してもらっている患者もいた。

30

【0192】

この医師の報告するところでは、一人を除く患者全員がこの治療を受けた後に臨床上顕著な改善を体験している。この改善の多くは、幸福な感じ、活力レベルの増加、および主観的感覚報告の改善と関連がある。神経科医はこれらの患者のうち2名以上で、この群の患者では予期し得ずまたプラセボとみなすことのできない重大な客観的応答を得たことを確認している。

【0193】

さらに、この群の患者では、何らの血清病もないこと、あるいは用量1ml以下の皮下注射の部位に発赤性、炎症性、場合によっては痒みの応答もないことが確認されている。

40

【手続補正書】

【提出日】平成16年9月28日(2004.9.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

患者にヤギから得られる血清組成物を投与することを含む、運動ニューロン疾患を治療する方法。

## 【請求項2】

ヤギから得られる血清組成物を患者に投与することを含む、神経系の慢性炎症状態を治療する方法。

## 【請求項3】

患者にヤギから得られる血清組成物を投与することを含む、リンパ腫を治療する方法。

## 【請求項4】

前記組成物が抗HLA抗体を含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項5】

前記組成物がHIV溶解産物によるチャレンジ後のヤギの血清から得られる、請求項1から4のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項6】

前記組成物をヒト細胞系膜抗原によるチャレンジ後のヤギの血清から得る、請求項1から4のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項7】

前記組成物をヒト白血球によるチャレンジ後のヤギの血清から得る、請求項1から4のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項8】

前記組成物が、個々の特異的な抗原を分離するために設計されたのではない血清抽出技術により適切にチャレンジしたヤギの血液に由来する活性成分を含む、請求項1から7のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項9】

前記組成物が抗HIV中和抗体を含まない、請求項1から8のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項10】

前記組成物を週に1回投与する、請求項1から9のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項11】

前記組成物を4週間に1回投与する、請求項1から9のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項12】

前記組成物を注射で投与する、請求項1から11のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項13】

運動ニューロン疾患の治療用の医薬品の調製における、ヤギから得られる血清組成物の使用。

## 【請求項14】

神経系慢性炎症状態の治療用の医薬品の調製における、ヤギから得られる血清組成物の使用。

## 【請求項15】

リンパ腫の治療用の医薬品の製造における、ヤギから得られる血清組成物の使用。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intel nal Application No PCT/GB 03/00342
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K39/395 A61P31/18 A61P25/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, PAJ, WPI Data, MEDLINE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RIECKMANN P: "IMMUNOMODULATORY THERAPY OF MULTIPLE SCLEROSIS: CURRENT TRIALS AND FUTURE PERSPECTIVES" MOLECULAR SIGNALING AND REGULATION IN GLIAL CELLS. A KEY TO REMYELINATION AND FUNCTIONAL REPAIR, XX, XX, 1997, pages 312-321, XP001056478 page 317	1
Y	WEINER H L ET AL: "THERAPY FOR MULTIPLE SCLEROSIS" NEUROLOGIC CLINICS, XX, XX, vol. 13, no. 1, February 1995 (1995-02), pages 173-196, XP001121805 page 183	1
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> 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 (as specified) *C* 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		Date of mailing of the international search report
18 July 2003		29/07/2003
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  Renggli, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/GB 03/00342
---

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	POLMAN C H: "OTHER IMMUNOMODULATORY THERAPIES IN MULTIPLE SCLEROSIS" BAILLIERE'S CLINICAL NEUROLOGY, LONDON, GB, vol. 6, no. 3, 1997, pages 511-524, XP001006179 ISSN: 0961-0421 page 521 ---	1
A	ARNASON B G W: "IMMUNOLOGIC THERAPY OF MULTIPLE SCLEROSIS" ANNUAL REVIEW OF MEDICINE: SELECTED TOPICS IN THE CLINICAL SCIENCES, ANNUAL REVIEWS INC., PALO ALTO, CA, US, vol. 50, 1999, pages 291-302, XP000885669 ISSN: 0066-4219 page 298 ---	1-19
X	WO 97 02839 A (GKC RESEARCH INC) 30 January 1997 (1997-01-30) cited in the application page 17, lines 10-18 example V ---	2-9, 13-19
X	WO 00 12560 A (DENDREON CORP ;LAUS REINER (US); VIDOVI & CACUTE (US)) 9 March 2000 (2000-03-09) the whole document ---	1
X	SAIFUDDIN M ET AL: "Expression of MHC class II in T cells is associated with increased HIV-1 expression." CLINICAL AND EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY, vol. 121, no. 2, August 2000 (2000-08), pages 324-331, XP002227061 ISSN: 0009-9104 abstract; discussion ---	1
X	WO 96 40941 A (CATERINI JUDITH E ;CONNAUGHT LAB (CA); ANAND NAVEEN N (CA); BARBER) 19 December 1996 (1996-12-19) examples ---	1
X	WO 96 20215 A (OM LAB SA ;LAUENER ROGER PASCAL (CH); DEUTSCHE OM ARZNEIMITTEL GMB) 4 July 1996 (1996-07-04) page 2, line 32-page 3, line 13; page 3, lines 29-31; page 4, lines 3-9; page 5, lines 25-34; examples ---	1
X	WO 98 13066 A (CELLTECH THERAPEUTICS LTD ;SAXTON NINA ELIZABETH (GB); FOULKES ROL) 2 April 1998 (1998-04-02) page 2, lines 17-32; page 4, line 18-page 5, line 24 ---	1
	-/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/GB 03/00342

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 71160 A (ICHIKAWA KIMIHISA ;SERIZAWA NOBUFUSA (JP); SANKYO CO (JP); YOSHIDA) 30 November 2000 (2000-11-30) the whole document & EP 1 180 369 A ( SANKYO COMPANY ) 20 February 2002 (2002-02-20) claims ---	1-19
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199044 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1990-331416 XP002227065 & JP 02 237935 A (BIO KAGAKU KENKYUSH), 20 September 1990 (1990-09-20) abstract ---	1-19
A	JONES-BRANDO LORRAINE V ET AL: "Metabolites of the antipsychotic agent clozapine inhibit the replication of human immunodeficiency virus type 1." SCHIZOPHRENIA RESEARCH, vol. 25, no. 1, 1997, pages 63-70, XP002227062 ISSN: 0920-9964 abstract ---	1-19
A	KUTSCH O ET AL: "Induction of the chemokines interleukin-8 and IP-10 by human immunodeficiency virus type 1 Tat in astrocytes." JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 74, no. 19, October 2000 (2000-10), pages 9214-9221, XP002227063 ISSN: 0022-538X abstract ---	1-19
A	SILVESTRIS FRANCO ET AL: "Autoreactivity in HIV-1 infection: The role of molecular mimicry." CLINICAL IMMUNOLOGY AND IMMUNOPATHOLOGY, vol. 75, no. 3, 1995, pages 197-205, XP002227064 ISSN: 0090-1229 the whole document ---	1-19
P,X	WO 02 07760 A (DAVIS GARY ;ICE BIOLOG LTD (GB)) 31 January 2002 (2002-01-31) the whole document ---	1-19
P,X	WO 03 004049 A (DALGLEISH ANGUS G ;CADOGAN MARTIN (GB); ICE BIOLOG LTD (GB); HEENE) 16 January 2003 (2003-01-16) the whole document -----	1-19

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/GB 03/00342

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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 1-9 are directed to a diagnostic method practised on 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:
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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

Int. Application No  
PCT/GB 03/00342

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9702839	A	30-01-1997	WO 9702839 A1	30-01-1997
WO 0012560	A	09-03-2000	AU 5588099 A WO 0012560 A1 US 2001053360 A1	21-03-2000 09-03-2000 20-12-2001
WO 9640941	A	19-12-1996	WO 9640941 A1 AU 6117896 A BR 9608481 A EP 0833929 A1 JP 11506336 T US 2001014327 A1 CA 2223577 A1 US 6291208 B1	19-12-1996 30-12-1996 31-10-2000 08-04-1998 08-06-1999 16-08-2001 19-12-1996 18-09-2001
WO 9620215	A	04-07-1996	AU 4347696 A BR 9510554 A CA 2208233 A1 CN 1171117 A CZ 9701868 A3 WO 9620215 A2 EP 0800534 A2 HU 77468 A2 JP 10511652 T PL 320922 A1 SK 80697 A3	19-07-1996 29-06-1999 04-07-1996 21-01-1998 18-03-1998 04-07-1996 15-10-1997 28-05-1998 10-11-1998 10-11-1997 10-12-1997
WO 9813066	A	02-04-1998	AU 4314597 A EP 0942750 A1 WO 9813066 A1 JP 2001500892 T	17-04-1998 22-09-1999 02-04-1998 23-01-2001
WO 0071160	A	30-11-2000	AU 761544 B2 AU 4948600 A BR 0010909 A CA 2373992 A1 CN 1364090 T CZ 20014181 A3 EP 1180369 A1 HU 0201333 A2 WO 0071160 A1 JP 2001039892 A NO 20015711 A TR 200103396 T2 US 2002103212 A1	05-06-2003 12-12-2000 19-02-2002 30-11-2000 14-08-2002 13-03-2002 20-02-2002 28-08-2002 30-11-2000 13-02-2001 11-01-2002 22-04-2002 01-08-2002
JP 2237935	A	20-09-1990	NONE	
WO 0207760	A	31-01-2002	AU 7569601 A WO 0207760 A2	05-02-2002 31-01-2002
WO 03004049	A	16-01-2003	WO 03004049 A2	16-01-2003

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 39/02	A 6 1 P 37/06	
G 0 1 N 33/53	A 6 1 P 39/02	
G 0 1 N 33/569	G 0 1 N 33/53	N
	G 0 1 N 33/569	H

(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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, 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, 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, M X, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ジョナサン・ヒーニー

オランダ・NL - 2 2 7 5 ・ピーエックス・ヴォーブルグ・ヴリジバークストラート・2 5

(72) 発明者 アンガス・ジョージ・ダルグレイッシュ

イギリス・サリー・SU 1 2 ・7 P P ・チーム・バードン・レーン・7

(72) 発明者 スタンリー・ディー・ティー・ホワイト

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・0 1 0 3 7 ・ハードウィック・クゼスキ・ロード・3 1 5 ・  
ピーオーボックス・2 3 6

Fターム(参考) 4C085 AA13 BA69 CC08 CC13

专利名称(译)	治疗		
公开(公告)号	<a href="#">JP2005532261A</a>	公开(公告)日	2005-10-27
申请号	JP2003564092	申请日	2003-01-28
[标]申请(专利权)人(译)	艾姆斯科有限公司		
申请(专利权)人(译)	Eimusuko有限公司		
[标]发明人	ジョナサンヒーニー アンガスジョージダルグレイッシュ スタンリーディーティーホワイト		
发明人	ジョナサン・ヒーニー アンガス・ジョージ・ダルグレイッシュ スタンリー・ディー・ティー・ホワイト		
IPC分类号	G01N33/53 A61K39/395 A61P1/14 A61P1/16 A61P17/00 A61P17/14 A61P21/00 A61P25/00 A61P25/02 A61P25/24 A61P29/00 A61P31/18 A61P35/00 A61P37/00 A61P37/06 A61P39/02 C07K16/10 C07K16/24 C07K16/28 G01N33/569		
CPC分类号	A61K2039/505 A61P1/14 A61P1/16 A61P17/00 A61P17/14 A61P21/00 A61P25/00 A61P25/02 A61P25/24 A61P29/00 A61P31/18 A61P35/00 A61P37/00 A61P37/02 A61P37/06 A61P39/02 C07K16/1045 C07K16/24 C07K16/2833 C07K16/286 C07K16/2863 C07K2317/20 C07K2317/73		
FI分类号	A61K39/395.D A61P1/14 A61P1/16 A61P17/00 A61P17/14 A61P21/00 A61P25/00 A61P25/24 A61P29/00 A61P29/00.101 A61P31/18 A61P35/00 A61P37/00 A61P37/06 A61P39/02 G01N33/53.N G01N33/569.H		
F-TERM分类号	4C085/AA13 4C085/BA69 4C085/CC08 4C085/CC13		
代理人(译)	渡边 隆 正和青山 村山彦		
优先权	2002001896 2002-01-28 GB PCT/GB2002/003037 2002-07-02 WO		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

来自HIV免疫山羊的血清组合物含有抗HLA抗体，适用于动物病情的心理改善。

		特許庁 (P2005-53226)	
		(43) 公表日 平成17年10月27日(2005.10.27)	
(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)	
A 61 K 39/395	A 61 K 39/395	4 C 0 8 5	
A 61 P 1/14	A 61 P 1/14		
A 61 P 1/16	A 61 P 1/16		
A 61 P 17/00	A 61 P 17/00		
A 61 P 17/14	A 61 P 17/14		
		審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 29 頁) 最終頁に*	
(21) 出願番号	特願2003-564092 (P2003-564092)	(71) 出願人	504000837
(86) (22) 出願日	平成15年1月28日 (2003.1.28)		エイムスコ・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成16年9月27日 (2004.9.27)		イギリス・BN21・4RL・イースト
(86) 国際出願番号	PCT/GB2003/000342		サセックス・イーストボーン・シルドレ
(87) 国際公開番号	W02003/064472		ジ・ロード・4 a
(87) 国際公開日	平成15年8月7日 (2003.8.7)	(74) 代理人	100064908
(31) 優先権主張番号	0201896.8		弁理士 志賀 正武
(32) 優先日	平成14年1月28日 (2002.1.28)	(74) 代理人	100089037
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 渡邊 隆
(31) 優先権主張番号	PCT/GB02/03037	(74) 代理人	100101465
(32) 優先日	平成14年7月2日 (2002.7.2)		弁理士 青山 正和
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100108453
			弁理士 村山 彦彦
		(74) 代理人	100110364
			弁理士 実広 信哉

(54) 【発明の名称】 治療

最終頁に\*