

(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2013-500988

(P2013-500988A)

(43) 公表日 平成25年1月10日(2013.1.10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 39/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/00	Z 4 C 0 8 4
<b>C 0 7 K 16/16 (2006.01)</b>	C 0 7 K 16/16	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 P 25/34 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/34	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395	D 4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 39/385 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395	N 4 H 0 4 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-523048 (P2012-523048)  
 (86) (22) 出願日 平成22年7月29日 (2010. 7. 29)  
 (85) 翻訳文提出日 平成24年3月12日 (2012. 3. 12)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/043748  
 (87) 国際公開番号 WO2011/014679  
 (87) 国際公開日 平成23年2月3日 (2011. 2. 3)  
 (31) 優先権主張番号 61/230, 301  
 (32) 優先日 平成21年7月31日 (2009. 7. 31)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500175130  
 ナビ バイオフィーマシューティカルズ  
 アメリカ合衆国, 20852 メリーラン  
 ド州, ロックビル, ウィルキンズ ア  
 ベニュー 12276  
 (74) 代理人 100102978  
 弁理士 清水 初志  
 (74) 代理人 100102118  
 弁理士 春名 雅夫  
 (74) 代理人 100160923  
 弁理士 山口 裕孝  
 (74) 代理人 100119507  
 弁理士 刑部 俊  
 (74) 代理人 100142929  
 弁理士 井上 隆一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニコチン中毒を処置するための方法およびキット

(57) 【要約】

ニコチン中毒を処置すること、および、ニコチン離脱の可能性を増加させることに関連する方法およびキットを記載する。ニコチン使用の再発後にニコチン離脱を再確立するための方法およびキットも記載する。本方法およびキットは、(a) ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物の1つまたは複数と、(b) 第二のニコチン免疫原性組成物、第二の抗ニコチン抗体、ニコチン受容体アゴニスト、およびニコチン受容体アンタゴニストからなる群より選択される1つまたは複数の化合物との組み合わせを含む。

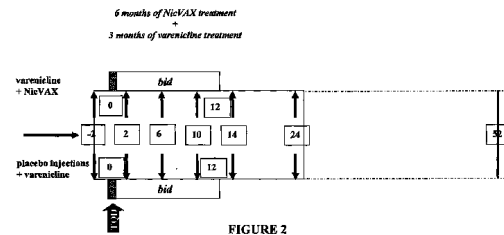
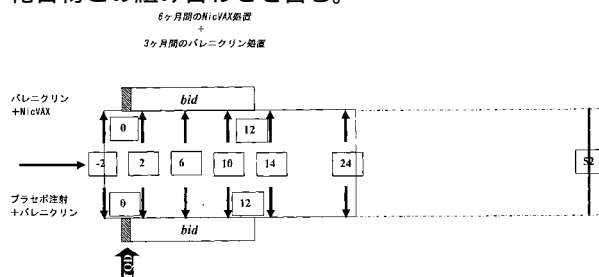


FIGURE 2



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

(a) (i) ニコチン免疫原性組成物と (ii) 抗ニコチン抗体を含む組成物とのうちの1つまたは複数投与することにより、被験者において抗ニコチン抗体の閾値レベルを誘導する工程；および

(b) ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程を被験者に投与する工程を含み、

ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程が完了する時間までに被験者において抗ニコチン抗体の閾値レベルを達成する、被験者においてニコチン中毒を処置するための方法。

10

**【請求項 2】**

工程 (a) が、ニコチン免疫原性組成物の一連過程を被験者に投与することを含み、かつ、工程 (b) が、ニコチン受容体アゴニストの一連過程を被験者に投与することを含む、請求項1記載の方法。

**【請求項 3】**

抗ニコチン抗体の閾値レベルが、少なくとも約6 µg/ml、少なくとも約10 µg/ml、少なくとも約12 µg/ml、少なくとも約15 µg/ml、少なくとも約20 µg/ml、少なくとも約25 µg/ml、少なくとも約30 µg/ml、少なくとも約35 µg/ml、少なくとも約40 µg/ml、少なくとも約45 µg/ml、および少なくとも約50 µg/mlからなる群より選択される、請求項1~2のいずれか一項記載の方法。

20

**【請求項 4】**

工程 (a) が、ニコチン免疫原性組成物の一連過程を被験者に投与することを含み、抗ニコチン抗体の閾値レベルが、被験者が受けたニコチン免疫原性組成物の用量の数に直接的に相関し、2用量までのニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも10 µg/ml、3用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも25 µg/ml、4用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも50 µg/ml、および5またはそれ以上の用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも60 µg/mlからなる群より選択される、請求項1~3のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 5】**

抗ニコチン抗体の閾値レベルが、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程の約6週目から約12週目までに到達される、請求項1~4のいずれか一項記載の方法。

30

**【請求項 6】**

ニコチン免疫原性組成物を、1から6用量のニコチン免疫原性組成物の約6ヶ月の期間にわたる投与を含む一連過程に従って投与する、請求項1~5のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 7】**

工程 (b) が、少なくとも1日用量のニコチン受容体アゴニストの12週間の期間にわたる投与を含む、請求項1~6のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 8】**

ニコチン受容体アゴニストの一連過程 (b) を開始する前にニコチン免疫原性組成物を投与する、請求項2~7のいずれか一項記載の方法。

40

**【請求項 9】**

抗ニコチン抗体を含む組成物を、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程と実質的に同時に投与する工程を含む、請求項1~8のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 10】**

抗ニコチン抗体を含む組成物を、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程の終わり近くで投与する工程を含む、請求項1~8のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 11】**

50

ニコチン免疫原性組成物の一連過程の最初の用量を、ニコチン受容体アゴニストの一連過程の最初の用量より少なくとも2週間前に被験者に投与する、請求項8記載の方法。

【請求項12】

ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの最初の用量投与の約1週間後である中止目標日を選択する工程をさらに含む、請求項1~11のいずれか一項記載の方法。

【請求項13】

被験者の抗ニコチン抗体レベルが少なくとも閾値レベルである中止目標日を選択する工程をさらに含む、請求項1~12のいずれか一項記載の方法。

【請求項14】

ニコチン免疫原性組成物が、適切な担体タンパク質に結合したニコチンハプテンを含むニコチン-担体複合体を含む、請求項1~13のいずれか一項記載の方法。

【請求項15】

ニコチン免疫原性組成物が、適切な担体タンパク質に結合した3'アミノメチルニコチンを含むニコチン-担体複合体を含む、請求項1~14のいずれか一項記載の方法。

【請求項16】

ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストがバレニクリンを含む、請求項1~15のいずれか一項記載の方法。

【請求項17】

工程(a)が、ニコチン免疫原性組成物の一連過程を被験者に投与することを含み、かつ工程(b)が、ニコチン受容体アンタゴニストの一連過程を被験者に投与することを含む、請求項1~16のいずれか一項記載の方法。

【請求項18】

抗ニコチン抗体の閾値レベルが、ニコチン受容体アンタゴニストの有効性が減弱する時間までに被験者において達成される、請求項17記載の方法。

【請求項19】

ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストがブプロピオンを含む、請求項1~18のいずれか一項記載の方法。

【請求項20】

喫煙を止めている被験者における喫煙離脱の持続期間を延長する、喫煙からの長期間の離脱の可能性を増加させる、被験者における喫煙中止を促す、または被験者におけるニコチン離脱の期間に続くニコチン消費の再発を予防するための方法であって、

(a) (i) ニコチン免疫原性組成物と (ii) 抗ニコチン抗体を含む組成物とのうちの1つまたは複数投与することにより被験者において抗ニコチン抗体の閾値レベルを誘導する工程；ならびに

(b) ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程を被験者に投与する工程、を含み、

抗ニコチン抗体の閾値レベルを、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程が完了する時間までに被験者において達成する、前記方法。

【請求項21】

(a) ニコチン免疫原性組成物および抗ニコチン抗体組成物の1つまたは複数の少なくとも1用量；

(b) ニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストの少なくとも1用量；ならびに

(c) ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程が完了する時間までに被験者において抗ニコチン抗体の閾値レベルを達成するように、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物の用量とニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストの用量とを重複する一連過程において被験者に投与するための説明書、

を含む、被験者においてニコチン中毒を処置するためのキット。

10

20

30

40

50

## 【請求項 2 2】

ニコチン免疫原性組成物の少なくとも1用量を含む、請求項21記載のキット。

## 【請求項 2 3】

抗ニコチン抗体組成物の少なくとも1用量をさらに含む、請求項22記載のキット。

## 【請求項 2 4】

(a) ニコチン免疫原性組成物を被験者に投与する工程；  
 (b) 被験者の血清抗ニコチン抗体レベルを測定する工程；および  
 (c) 測定した血清抗ニコチン抗体レベルが閾値レベルを下回っている場合、抗ニコチン抗体を投与する工程、  
 を含む、被験者においてニコチン中毒を処置するための方法。

10

## 【請求項 2 5】

抗ニコチン抗体の閾値レベルが、少なくとも約10 µg/ml、少なくとも約12 µg/ml、少なくとも約15 µg/ml、少なくとも約20 µg/ml、少なくとも約25 µg/ml、少なくとも約30 µg/ml、少なくとも約35 µg/ml、少なくとも約40 µg/ml、少なくとも約45 µg/ml、および少なくとも約50 µg/mlからなる群より選択される、請求項24記載の方法。

## 【請求項 2 6】

抗ニコチン抗体の閾値レベルが、被験者が受けたニコチン免疫原性組成物の用量の数に直接的に相関し、2用量までのニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも10 µg/ml、3用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも25 µg/ml、4用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも50 µg/ml、および5またはそれ以上の用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも60 µg/mlからなる群より選択される、請求項24記載の方法。

20

## 【請求項 2 7】

ニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストを投与する工程をさらに含む、請求項24～26のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 2 8】

(a) ニコチン免疫原性組成物の少なくとも1用量；  
 (b) 抗ニコチン抗体組成物の少なくとも1用量；ならびに、  
 (c) ニコチン免疫原性組成物および抗ニコチン抗体組成物の用量を被験者に投与して、閾値血清抗ニコチン抗体レベルを達成するための説明書  
 を含む、被験者においてニコチン中毒を処置するためのキット。

30

## 【請求項 2 9】

(a) 第一のニコチン免疫原性組成物および第一の抗ニコチン抗体組成物の1つまたは複数を投与する工程；  
 (b) 被験者からの血清中の抗ニコチン抗体のレベルを測定する工程；  
 (c) 測定した血清抗ニコチン抗体レベルが閾値レベルを下回っている場合、(i) 第二のニコチン免疫原性組成物、(ii) 第二の抗ニコチン抗体組成物、ならびに(iii) ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストのうちの、1つまたは複数を投与する工程、  
 を含む、被験者においてニコチン中毒を処置するための方法。

40

## 【請求項 3 0】

工程(a)が、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストを投与することをさらに含む、請求項29記載の方法。

## 【請求項 3 1】

工程(c)の後に、  
 (d) 被験者からの血清中の抗ニコチン抗体のレベルを測定する工程；  
 (e) 測定した血清抗ニコチン抗体レベルが閾値レベルを下回っている場合、(i) ニコチン免疫原性組成物、(ii) 抗ニコチン抗体、ならびに(iii) ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストのうちの、1つまたは複数を投与する工程  
 をさらに含む、請求項29～30のいずれか一項記載の方法。

50

**【請求項 3 2】**

被験者におけるニコチン中毒の処置における使用のための、(a)(i)ニコチン免疫原性組成物と(ii)抗ニコチン抗体組成物とのうちの1つまたは複数、および(b)ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストを含む組み合わせであって、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物を投与して、被験者において抗ニコチン抗体の閾値レベルを誘導し、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程を、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物と同時または連続投与し、かつ、抗ニコチン抗体の閾値レベルを、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程が完了する時間までに被験者において達成する、前記組み合わせ。

10

**【請求項 3 3】**

(a)ニコチン免疫原性組成物と(b)ニコチン受容体アゴニストとを含む、請求項32記載の組み合わせ。

**【請求項 3 4】**

抗ニコチン抗体の閾値レベルが、少なくとも約6 $\mu$ g/ml、少なくとも約10 $\mu$ g/ml、少なくとも約12 $\mu$ g/ml、少なくとも約15 $\mu$ g/ml、少なくとも約20 $\mu$ g/ml、少なくとも約25 $\mu$ g/ml、少なくとも約30 $\mu$ g/ml、少なくとも約35 $\mu$ g/ml、少なくとも約40 $\mu$ g/ml、少なくとも約45 $\mu$ g/ml、および少なくとも約50 $\mu$ g/mlからなる群より選択される、請求項32~33のいずれか一項記載の組み合わせ。

**【請求項 3 5】**

ニコチン免疫原性組成物を含み、抗ニコチン抗体の閾値レベルが、被験者が受けたニコチン免疫原性組成物の用量の数に直接的に相関し、2用量までのニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも10 $\mu$ g/ml、3用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも25 $\mu$ g/ml、4用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも50 $\mu$ g/ml、および5またはそれ以上の用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも60 $\mu$ g/mlからなる群より選択される、請求項32~34のいずれか一項記載の組み合わせ。

20

**【請求項 3 6】**

抗ニコチン抗体の閾値レベルが、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程の約6週目から約12週目までに到達される、請求項32~35のいずれか一項記載の組み合わせ。

30

**【請求項 3 7】**

ニコチン免疫原性組成物を、1から6用量のニコチン免疫原性組成物の約6ヶ月の期間にわたる投与を含む一連過程に従って投与する、請求項32~36のいずれか一項記載の組み合わせ。

**【請求項 3 8】**

ニコチン受容体アゴニストを、少なくとも1日用量のニコチン受容体アゴニストの12週間の期間にわたる投与を含む一連過程に従って投与する、請求項32~37のいずれか一項記載の組み合わせ。

**【請求項 3 9】**

ニコチン免疫原性組成物を、ニコチン受容体アゴニストの一連過程を開始する前に投与する、請求項33~38のいずれか一項記載の組み合わせ。

40

**【請求項 4 0】**

抗ニコチン抗体を、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程と実質的に同時に投与する、請求項32~39のいずれか一項記載の組み合わせ。

**【請求項 4 1】**

抗ニコチン抗体を、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程の終わり近くで投与する、請求項32~39のいずれか一項記載の組み合わせ。

**【請求項 4 2】**

ニコチン免疫原性組成物の最初の用量を、ニコチン受容体アゴニストの一連過程の最初

50

の用量より少なくとも2週間前に被験者に投与する、請求項39記載の組み合わせ。

【請求項43】

ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの最初の用量投与の約1週間後であるように中止目標日を選択する、請求項32～42のいずれか一項記載の組み合わせ。

【請求項44】

被験者の抗ニコチン抗体レベルが少なくとも閾値レベルである時に中止目標日を選択する、請求項32～43のいずれか一項記載の組み合わせ。

【請求項45】

ニコチン免疫原性組成物が、適切な担体タンパク質に結合したニコチンハプテンを含むニコチン-担体複合体を含む、請求項32～44のいずれか一項記載の組み合わせ。

10

【請求項46】

ニコチン免疫原性組成物が、適切な担体タンパク質に結合した3'アミノメチルニコチンを含むニコチン-担体複合体を含む、請求項32～44のいずれか一項記載の組み合わせ。

【請求項47】

ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストがバレニクリンを含む、請求項32～46のいずれか一項記載の組み合わせ。

【請求項48】

ニコチン免疫原性組成物およびニコチン受容体アンタゴニストを含む、請求項32～46のいずれか一項記載の組み合わせ。

20

【請求項49】

抗ニコチン抗体の閾値レベルが、ニコチン受容体アンタゴニストの有効性が減弱する時間までに被験者において達成される、請求項48記載の組み合わせ。

【請求項50】

ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストがブプロピオンを含む、請求項32～48のいずれか一項記載の組み合わせ。

【請求項51】

喫煙を止めている被験者における喫煙離脱の持続期間を延長する、被験者による喫煙からの長期間の離脱の可能性を増加させる、被験者における喫煙中止を促す、または被験者におけるニコチン離脱の期間に続くニコチン消費の再発を予防する際に使用するための、(a)(i)ニコチン免疫原性組成物と(ii)抗ニコチン抗体組成物とのうちの1つまたは複数、および(b)ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニスト、を含む組み合わせであって、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物を投与して、被験者において抗ニコチン抗体の閾値レベルを誘導し、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程をニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物と同時または連続投与し、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程が完了する時間までに被験者において抗ニコチン抗体の閾値レベルを達成する、前記組み合わせ。

30

【請求項52】

ニコチン免疫原性組成物を被験者に投与し、被験者の血清抗ニコチン抗体レベルを測定し、そして、測定した血清抗ニコチン抗体レベルが閾値レベルを下回っている場合、抗ニコチン抗体組成物を被験者に投与する、被験者におけるニコチン中毒の処置における使用のための、ニコチン免疫原性組成物と抗ニコチン抗体組成物とを含む組み合わせ。

40

【請求項53】

抗ニコチン抗体の閾値レベルが、少なくとも約10 µg/ml、少なくとも約12 µg/ml、少なくとも約15 µg/ml、少なくとも約20 µg/ml、少なくとも約25 µg/ml、少なくとも約30 µg/ml、少なくとも約35 µg/ml、少なくとも約40 µg/ml、少なくとも約45 µg/ml、および少なくとも約50 µg/mlからなる群より選択される、請求項52記載の組み合わせ。

【請求項54】

抗ニコチン抗体の閾値レベルが、被験者が受けたニコチン免疫原性組成物の用量の数に

50

直接的に相関し、2用量までのニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも10 µg/ml、3用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも25 µg/ml、4用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも50 µg/ml、および5またはそれ以上の用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも60 µg/mlからなる群より選択される、請求項52記載の組み合わせ。

【請求項55】

ニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストをさらに含む、請求項52~54のいずれか一項記載の組み合わせ。

【請求項56】

ニコチン中毒の処置における使用のための、(a)第一のニコチン免疫原性組成物および第一の抗ニコチン抗体組成物の1つまたは複数、ならびに(b)第二のニコチン免疫原性組成物、第二の抗ニコチン抗体組成物、ならびにニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストを含む、組み合わせであって、第一のニコチン免疫原性組成物および/または第一の抗ニコチン抗体組成物を被験者に投与し、被験者の血清抗ニコチン抗体レベルを測定し、そして、測定した血清抗ニコチン抗体レベルが閾値レベルを下回っている場合、第二のニコチン免疫原性組成物、第二の抗ニコチン抗体組成物、あるいは第二のニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストを被験者に投与する、前記組み合わせ。

【請求項57】

ニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストを第一のニコチン免疫原性組成物および/または第一の抗ニコチン抗体組成物と一緒に投与する、請求項56記載の組み合わせ。

【請求項58】

被験者におけるニコチン中毒の処置のための薬物の製造における、(a)(i)ニコチン免疫原性組成物と(ii)抗ニコチン抗体組成物とのうちの1つまたは複数、および(b)ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニスト、の使用であって、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物を投与して被験者において抗ニコチン抗体の閾値レベルを誘導し、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程をニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物と同時または連続投与し、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程が完了する時間までに被験者において抗ニコチン抗体の閾値レベルを達成する、前記使用。

【請求項59】

(a)がニコチン免疫原性組成物を含み、かつ(b)がニコチン受容体アゴニストを含む、請求項58記載の使用。

【請求項60】

抗ニコチン抗体の閾値レベルが、少なくとも約6 µg/ml、少なくとも約10 µg/ml、少なくとも約12 µg/ml、少なくとも約15 µg/ml、少なくとも約20 µg/ml、少なくとも約25 µg/ml、少なくとも約30 µg/ml、少なくとも約35 µg/ml、少なくとも約40 µg/ml、少なくとも約45 µg/ml、および少なくとも約50 µg/mlからなる群より選択される、請求項58~59のいずれか一項記載の使用。

【請求項61】

(a)がニコチン免疫原性組成物を含み、抗ニコチン抗体の閾値レベルが、被験者が受けたニコチン免疫原性組成物の用量の数に直接的に相関し、2用量までのニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも10 µg/ml、3用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも25 µg/ml、4用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも50 µg/ml、および5またはそれ以上の用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも60 µg/mlからなる群より選択される、請求項58~60のいずれか一項記載の使用。

【請求項62】

10

20

30

40

50

ニコチン免疫原性組成物を、ニコチン受容体アゴニストの一連過程を開始する前に投与する、請求項59～61のいずれか一項記載の使用。

【請求項63】

(a)が抗ニコチン抗体組成物を含み、かつ、抗ニコチン抗体を、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程と実質的に同時に投与する、請求項58～62のいずれか一項記載の使用。

【請求項64】

(a)が抗ニコチン抗体組成物を含み、かつ、抗ニコチン抗体を、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程の終わり近くで投与する、請求項58～62のいずれか一項記載の使用。

【請求項65】

ニコチン免疫原性組成物の最初の用量を、ニコチン受容体アゴニストの一連過程の最初の用量より少なくとも2週間前に被験者に投与する、請求項62記載の使用。

【請求項66】

ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの最初の用量投与の約1週間後であるように中止目標日を選択する、請求項58～65のいずれか一項記載の使用。

【請求項67】

被験者の抗ニコチン抗体レベルが少なくとも閾値レベルである時に中止目標日を選択する、請求項58～66のいずれか一項記載の使用。

【請求項68】

ニコチン免疫原性組成物が、適切な担体タンパク質に結合したニコチンハプテンを含むニコチン-担体複合体を含む、請求項58～67のいずれか一項記載の使用。

【請求項69】

ニコチン免疫原性組成物が、適切な担体タンパク質に結合した3'アミノメチルニコチンを含むニコチン-担体複合体を含む、請求項58～68のいずれか一項記載の使用。

【請求項70】

ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストがバレニクリンを含む、請求項58～68のいずれか一項記載の使用。

【請求項71】

(a)がニコチン免疫原性組成物を含み、(b)がニコチン受容体アンタゴニストを含む、請求項58～70のいずれか一項記載の使用。

【請求項72】

抗ニコチン抗体の閾値レベルが、ニコチン受容体アンタゴニストの有効性が減弱する時間までに被験者において達成される、請求項71記載の使用。

【請求項73】

ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストがブプロピオンを含む、請求項58～72のいずれか一項記載の使用。

【請求項74】

喫煙を止めている被験者における喫煙離脱の持続期間を延長する、被験者による喫煙からの長期間の離脱の可能性を増加させる、被験者における喫煙中止を促す、または被験者におけるニコチン離脱の期間に続くニコチン消費の再発を予防するための薬物の製造における、(a)(i)ニコチン免疫原性組成物と(ii)抗ニコチン抗体組成物とのうちの1つまたは複数、および(b)ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニスト、の使用であって、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物を投与して被験者において抗ニコチン抗体の閾値レベルを誘導し、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程をニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物と同時または連続投与し、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程が完了する時間までに被験者において抗ニコチン抗体の閾値レベルを達成する、前記使用。

【請求項75】

10

20

30

40

50

被験者におけるニコチン中毒の処置のための薬物の製造におけるニコチン免疫原性組成物および抗ニコチン抗体組成物の使用であって、ニコチン免疫原性組成物を被験者に投与し、被験者の血清抗ニコチン抗体レベルを測定し、そして、測定した血清抗ニコチン抗体レベルが閾値レベルを下回っている場合、抗ニコチン抗体組成物を被験者に投与する、前記使用。

【請求項 76】

抗ニコチン抗体の閾値レベルが、少なくとも約10 µg/ml、少なくとも約12 µg/ml、少なくとも約15 µg/ml、少なくとも約20 µg/ml、少なくとも約25 µg/ml、少なくとも約30 µg/ml、少なくとも約35 µg/ml、少なくとも約40 µg/ml、少なくとも約45 µg/ml、および少なくとも約50 µg/mlからなる群より選択される、請求項75記載の使用。

10

【請求項 77】

抗ニコチン抗体の閾値レベルが、被験者が受けたニコチン免疫原性組成物の用量の数に直接的に相関し、2用量までのニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも10 µg/ml、3用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも25 µg/ml、4用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも50 µg/ml、および5またはそれ以上の用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも60 µg/mlからなる群より選択される、請求項75記載の使用。

【請求項 78】

ニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストを被験者に投与する、請求項75~77のいずれか一項記載の使用。

20

【請求項 79】

ニコチン中毒の処置のための薬物の製造における、(a) 第一のニコチン免疫原性組成物と第一の抗ニコチン抗体組成物とのうちの1つまたは複数、ならびに(b) 第二のニコチン免疫原性組成物、第二の抗ニコチン抗体組成物、ならびにニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニスト、の使用であって、第一のニコチン免疫原性組成物および/または第一の抗ニコチン抗体組成物を被験者に投与し、被験者の血清抗ニコチン抗体レベルを測定し、そして、測定した血清抗ニコチン抗体レベルが閾値レベルを下回っている場合、第二のニコチン免疫原性組成物、第二の抗ニコチン抗体組成物、あるいは第二のニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストを被験者に投与する、前記使用。

【請求項 80】

ニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストを、第一のニコチン免疫原性組成物および/または第一の抗ニコチン抗体組成物と投与する、請求項79記載の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、35 U.S.C. § 119(e)の下で、米国仮出願第61/230,301号(2009年7月31日出願)に対する優先権の利益を主張し、その全内容が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

発明の分野

本発明は喫煙中止の分野に関し、喫煙中止のための方法およびキットを提供する。

40

【背景技術】

【0003】

喫煙およびタバコは世界的な医療問題である。世界保健機関は、世界中で今日13億人の喫煙者が存在し、そして毎年5百万件近くのタバコに関連した死亡があると推定している。現在の喫煙パターンが継続すれば、喫煙は2020年までに毎年1千万件程の死亡を引き起こすであろう。米国疾病対策予防センター(CDC)によると、タバコの使用は、米国における唯一の主要な予防可能な死亡原因でありながら、毎年およそ438,000件の死亡に関与している。加えて、喫煙は、およそ1570億ドルの年間の健康関連の経済的損失を招いてい

50

ると推定される。CDCは、米国における4千5百万人の成人喫煙者の間で、70%が止めたいと思っているが、しかし、止めようとする人の中で、12ヶ月後に禁煙を持続しているのは、5パーセントに満たないと推定している。

【0004】

喫煙を止めるまたはタバコ製品を使用することを止めることが困難である1つの理由は、シガレットおよび他のタバコ製品中のニコチンに対する中毒である。ニコチンは、体内への吸入時に、血流中を素速く通り、続いて、血液脳関門を通過することにより脳に達する小さな分子である。一旦、脳に入ると、ニコチンはニコチン受容体に結合し、それは刺激物質（例えばドパミンなど）の放出をもたらし、ポジティブな感覚を喫煙者に与え、これが中毒を招く。

10

【0005】

従って、ニコチン中毒を処置するための方法およびキットについての必要性が残る。

【発明の概要】

【0006】

一部の実施態様に従い、被験者においてニコチン中毒を処置するための方法であって、(a)(i)ニコチン免疫原性組成物および(ii)抗ニコチン抗体を含む組成物の1つまたは複数を投与することにより被験者において抗ニコチン抗体の閾値レベルを誘導すること；ならびに(b)ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程を被験者に投与することを含み、ここで、抗ニコチン抗体の閾値レベルを、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程が完了する時間までに被験者において達成する方法が提供される。喫煙を止めている被験者における喫煙離脱の持続期間を延長する、喫煙からの長期間の離脱の可能性を増加させる、被験者における喫煙中止を促す、または被験者におけるニコチン離脱の期間に続くニコチン消費の再発を予防するための同様の方法も提供する。

20

【0007】

一部の実施態様に従い、(a)ニコチン免疫原性組成物の一連過程を被験者に投与すること；ならびに(b)ニコチン受容体アゴニストの一連過程を被験者に投与することを含み、ここで、一連過程(a)および(b)の相対的タイミングが重複する、方法を提供する。一部の実施態様において、一連過程(a)および(b)の相対的タイミングが、抗ニコチン抗体の最初の閾値レベルを、ニコチン受容体アゴニストの一連過程が完了する時間までに被験者において達成するようにする。一部の実施態様に従い、抗ニコチン抗体を、ニコチン免疫原組成物と併せてまたはその代わりに使用する。

30

【0008】

任意の実施態様において、抗ニコチン抗体の最初の閾値レベルを、少なくとも約6 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約10 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約12 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約15 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約20 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約25 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約30 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約35 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約40 $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約45 $\mu\text{g/ml}$ 、および少なくとも約50 $\mu\text{g/ml}$ からなる群より選択してもよい。他の実施態様において、抗ニコチン抗体の最初の閾値レベルは、被験者により1日当たりに喫煙されるシガレットの数の少なくとも約1.5倍から少なくとも約2.0倍である。被験者にニコチン免疫原性組成物が投与されている任意の実施態様において、抗ニコチン抗体の閾値レベルは、被験者が受けたニコチン免疫原性組成物の用量の数に直接的に相関しうるが、2用量までのニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも10 $\mu\text{g/ml}$ ；3用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも5 $\mu\text{g/ml}$ ；4用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも50 $\mu\text{g/ml}$ 、および5またはそれ以上の用量のニコチン免疫原性組成物を受けた被験者について少なくとも60 $\mu\text{g/ml}$ からなる群より選択される。

40

【0009】

一部の実施態様において、抗ニコチン抗体の最初の閾値レベルは、ニコチン受容体アゴニストの一連過程の約6週目から約12週目までに到達される。

【0010】

50

ニコチン免疫原性組成物を使用した任意の実施態様に従い、ニコチン免疫原性組成物を、1から6用量のニコチン免疫原性組成物の約6ヶ月の期間にわたる投与を含む一連過程に従って投与してもよい。

【0011】

ニコチン受容体アゴニストを使用した任意の実施態様に従い、ニコチン受容体アゴニストの一連過程は、少なくとも1日用量のニコチン受容体アゴニストの12週間の期間にわたる投与を含みうる。

【0012】

一部の実施態様において、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物の一連過程(a)を、ニコチン受容体アゴニストの一連過程(b)を開始する前に開始する。一部の実施態様において、ニコチン免疫原性組成物の一連過程の最初の用量を、ニコチン受容体アゴニストの一連過程の最初の用量より少なくとも2週間前に被験者に投与する。一部の実施態様において、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物の一連過程(a)を、ニコチン受容体アゴニストの一連過程(b)と実質的に同時に開始する。一部の実施態様において、ニコチン受容体アゴニストの一連過程(b)を、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物の一連過程(a)を開始する前に開始する。

10

【0013】

一部の実施態様において、方法は、抗ニコチン抗体を含む組成物を、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程と実質的に同時に投与することを含む。一部の実施態様において、方法は、抗ニコチン抗体を含む組成物を、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程の終わり近くで投与することを含む。

20

【0014】

一部の実施態様において、方法は、ニコチン受容体アゴニストの最初の用量を投与してから約1週間後に、中止目標日を選択することまたは喫煙を止めるために被験者をカウンセリングすることをさらに含む。一部の実施態様において、被験者の抗ニコチン抗体レベルが、少なくとも最初の閾値レベルである場合、中止目標日を選択するか、または、被験者は喫煙を止めるためにカウンセリングを受ける。

【0015】

ニコチン免疫原性組成物を使用した任意の実施態様において、ニコチン免疫原性組成物は、適切な担体タンパク質に結合されたニコチンハプテンを含みうる。一部の実施態様において、ニコチン免疫原性組成物は、適切な担体タンパク質に結合された3'アミノメチルニコチンを含む。一部の実施態様において、担体タンパク質は、組換えエクソプロテインAを含む。

30

【0016】

ニコチン受容体アゴニストを使用した任意の実施態様において、ニコチン受容体アゴニストは、部分的ニコチン受容体アゴニスト(例えばバレニクリン)でありうる。

【0017】

一部の実施態様において、方法は、ニコチン免疫原性組成物の一連過程を被験者に投与すること、および、ニコチン受容体アンタゴニストの一連過程を被験者に投与することを含む。

40

【0018】

ニコチン受容体アンタゴニストを使用した任意の実施態様において、抗ニコチン抗体の閾値レベルが、ニコチン受容体アンタゴニストの有効性が減弱する時間までに被験者において達成されうる。ニコチン受容体アンタゴニストを使用した任意の実施態様において、ニコチン受容体アンタゴニストはプロピオンを含みうる。

【0019】

一部の実施態様に従い、喫煙を止めている被験者における喫煙離脱の持続期間を延長する;被験者における喫煙からの長期間の離脱の可能性を増加させる;被験者における喫煙

50

中止を促す；または被験者におけるニコチン離脱の期間に続くニコチン消費の再発を予防するための方法であって、(a)ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物の一連過程を被験者に投与すること；ならびに(b)ニコチン受容体アゴニストの一連過程を被験者に投与することを含み、ここで、一連過程(a)および(b)の相対的タイミングが重複する、方法を提供する：。

#### 【0020】

一部の実施態様に従い、被験者においてニコチン中毒を処置するための方法であって、(a)ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物の一連過程を被験者に投与すること；ならびに(b)ニコチン受容体アンタゴニストの一連過程を被験者に投与することを含み、ここで、一連過程(a)および(b)の相対的タイミングが重複する、方法が提供される。一部の実施態様に従い、一連過程(a)および(b)の相対的タイミングが、抗ニコチン抗体の最初の閾値レベルを、ニコチン受容体アゴニストの一連過程が完了する時間までに被験者において達成するようにする。一部の実施態様に従い、一連過程(a)および(b)の相対的タイミングが、抗ニコチン抗体の最初の閾値レベルが、ニコチン受容体アンタゴニストの有効性が減弱する時間までに被験者において達成されるようにする。一部の実施態様において、ニコチン受容体アンタゴニストは、部分的ニコチン受容体アンタゴニスト(例えばブプロピオンなど)を含む。

10

#### 【0021】

他の実施態様に従い、(a)ニコチン免疫原性組成物および(b)抗ニコチン抗体を含む組成物を投与することにより被験者において抗ニコチン抗体の閾値レベルを誘導することを含む、被験者においてニコチン中毒を処置するための方法を提供する。一部の実施態様において、これらの方法は、(a)ニコチン免疫原性組成物を投与することおよび被験者の血清抗ニコチン抗体レベルを測定すること、ならびに、(b)測定した血清抗ニコチン抗体レベルが閾値レベルを下回っている場合、抗ニコチン抗体を投与することを含む。さらなる実施態様において、方法は、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストを投与することをさらに含む。

20

#### 【0022】

他の実施態様に従い、(a)第一のニコチン免疫原性組成物および第一の抗ニコチン抗体組成物の1つまたは複数を投与する工程；(b)被験者からの血清中の抗ニコチン抗体のレベルを測定する工程；(c)測定した血清抗ニコチン抗体レベルが閾値レベルを下回っている場合、(i)第二のニコチン免疫原性組成物、(ii)第二の抗ニコチン抗体組成物、ならびに(iii)ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの1つまたは複数を投与する工程を含む、被験者においてニコチン中毒を処置するための方法を提供する。一部の実施態様において、工程(a)は、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストを投与することをさらに含む。一部の実施態様において、方法は、工程(c)の後に、(d)被験者からの血清中の抗ニコチン抗体のレベルを測定すること；(e)測定した血清抗ニコチン抗体レベルが閾値レベルを下回っている場合、(i)ニコチン免疫原性組成物、(ii)抗ニコチン抗体、ならびに(iii)ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの1つまたは複数を投与することをさらに含む。

30

#### 【0023】

一部の実施態様に従い、被験者においてニコチン中毒を処置するための、以下を含むキットを提供する：(a)ニコチン免疫原性組成物および抗ニコチン抗体組成物の1つまたは複数の少なくとも1用量；(b)ニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストの少なくとも1用量；ならびに(c)ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程が完了する時間までに被験者において抗ニコチン抗体の閾値レベルを達成するように、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物の用量ならびにニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストの用量を重複する一連過程において被験者に投与するための説明書。一部の実施態様において、キットは、ニコチン免疫原性組成物の少なくとも1用量を含む。一部の実施態様において、キットは、抗ニコチン抗体組成物の少なくとも1用量を含む。一部の実

40

50

施態様において、キットは、被験者から得られた血清中の抗ニコチン抗体を検出するための薬剤をさらに含む。

【0024】

一部の実施態様に従い、被験者においてニコチン中毒を処置するための、以下を含むキットを提供する：(a)ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物の少なくとも1用量；(b)ニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストの少なくとも1用量；ならびに(c)重複する一連過程においてニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物の用量ならびにニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストの用量を被験者に投与するための説明書。

【0025】

一部の実施態様に従い、被験者においてニコチン中毒を処置するための、以下を含むキットを提供する：(a)ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物の少なくとも1用量；(b)ニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程と併せたニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物の用量を被験者に投与するための説明書。

【0026】

一部の実施態様に従い、被験者においてニコチン中毒を処置するための、以下を含むキットを提供する：(a)ニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストの少なくとも1用量；ならびに(b)ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物の一連過程と併せたニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストの用量を被験者に投与するための説明書。

【0027】

他の実施態様に従い、被験者においてニコチン中毒を処置するための、以下を含むキットを提供する：(a)ニコチン免疫原性組成物の少なくとも1用量；(b)抗ニコチン抗体組成物の少なくとも1用量；ならびに(c)ニコチン免疫原性組成物および抗ニコチン抗体組成物の用量を被験者に投与して、閾値血清抗ニコチン抗体レベルを達成するための説明書。

【0028】

本明細書に記載するキットの一部の実施態様において、説明書は、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物ならびにニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストの被験者への投与の相対的タイミングが、抗ニコチン抗体の最初の閾値レベルが、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程が完了する時間までに被験者において達成されるようにすべきであることを示す。

【0029】

他の実施態様に従い、被験者におけるニコチン中毒の処置における使用のための(a)(i)ニコチン免疫原性組成物および(ii)抗ニコチン抗体組成物の1つまたは複数、ならびに(b)ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストを含む組み合わせであって、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物を投与して、被験者において抗ニコチン抗体の閾値レベルを誘導し、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程を、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物と同時または連続投与し、抗ニコチン抗体の閾値レベルを、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程が完了する時間までに被験者において達成する、組み合わせを提供する。このような組み合わせの特定の実施態様は、本明細書に記載する方法およびキットと類似するものを含む。

【0030】

他の実施態様に従い、喫煙を止めている被験者における喫煙離脱の持続期間を延長する、被験者による喫煙からの長期間の離脱の可能性を増加させる、被験者における喫煙中止を促す、または被験者におけるニコチン離脱の期間に続くニコチン消費の再発を予防する際の使用のための(a)(i)ニコチン免疫原性組成物および(ii)抗ニコチン抗体組成

10

20

30

40

50

物の1つまたは複数、ならびに(b)ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストを含む組み合わせであって、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物を投与して、被験者において抗ニコチン抗体の閾値レベルを誘導し、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程を、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物と同時または連続投与し、抗ニコチン抗体の閾値レベルを、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程が完了する時間までに被験者において達成する、組み合わせを提供する。そのような組み合わせの特定の実施態様は、本明細書に記載する方法およびキットと類似するものを含む。

【0031】

他の実施態様に従い、被験者におけるニコチン中毒の処置における使用のためのニコチン免疫原性組成物および抗ニコチン抗体組成物を含む組み合わせであって、ニコチン免疫原性組成物を被験者に投与し、被験者の血清抗ニコチン抗体レベルを測定し、測定した血清抗ニコチン抗体レベルが閾値レベルを下回っている場合、抗ニコチン抗体組成物を被験者に投与する、組み合わせを提供する。そのような組み合わせの特定の実施態様は、本明細書に記載する方法およびキットと類似するものを含む。

【0032】

他の実施態様に従い、ニコチン中毒の処置における使用のための(a)第一のニコチン免疫原性組成物および第一の抗ニコチン抗体組成物の1つまたは複数ならびに(b)第二のニコチン免疫原性組成物、第二の抗ニコチン抗体組成物、ならびにニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストを含む組み合わせであって、第一のニコチン免疫原性組成物および/または第一の抗ニコチン抗体組成物を被験者に投与し、被験者の血清抗ニコチン抗体レベルを測定し、測定した血清抗ニコチン抗体レベルが閾値レベルを下回っている場合、第二のニコチン免疫原性組成物、第二の抗ニコチン抗体組成物、あるいは第二のニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストを被験者に投与する、組み合わせを提供する。そのような組み合わせの特定の実施態様は、本明細書に記載する方法およびキットと類似するものを含む。

【0033】

他の実施態様に従い、被験者におけるニコチン中毒の処置のための薬物の製造における(a)(i)ニコチン免疫原性組成物および(ii)抗ニコチン抗体組成物の1つまたは複数、ならびに(b)ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの使用であって、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物を投与して、被験者において抗ニコチン抗体の閾値レベルを誘導し、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程を、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物と同時または連続投与し、抗ニコチン抗体組成物の閾値レベルを、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程が完了する時間までに被験者において達成する、使用が提供される。そのような使用の特定の実施態様は、本明細書に記載する方法およびキットと類似するものを含む。

【0034】

他の実施態様に従い、喫煙を止めている被験者における喫煙離脱の持続期間を延長する、被験者による喫煙からの長期間の離脱の可能性を増加させる、被験者における喫煙中止を促す、または被験者におけるニコチン離脱の期間に続くニコチン消費の再発を予防するための薬物の製造における(a)(i)ニコチン免疫原性組成物および(ii)抗ニコチン抗体組成物の1つまたは複数、ならびに(b)ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの使用であって、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物を投与して、被験者において抗ニコチン抗体の閾値レベルを誘導し、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程を、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物と同時または連続投与し、抗ニコチン抗体の閾値レベルを、ニコチン受容体アゴニストまたはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程が完了する時間までに被験者において達成する、使用が提供される。そのような使用の特

10

20

30

40

50

定の実施態様は、本明細書に記載する方法およびキットと類似するものを含む。

【0035】

他の実施態様に従い、被験者におけるニコチン中毒の処置のための薬物の製造におけるニコチン免疫原性組成物および抗ニコチン抗体組成物の使用であって、ニコチン免疫原性組成物を被験者に投与し、被験者の血清抗ニコチン抗体レベルを測定し、測定した血清抗ニコチン抗体レベルが閾値レベルを下回っている場合、抗ニコチン抗体組成物を被験者に投与する、使用が提供される。そのような使用の特定の実施態様は、本明細書に記載する方法およびキットと類似するものを含む。

【0036】

他の実施態様に従い、ニコチン中毒の処置のための薬物の製造における(a)第一のニコチン免疫原性組成物および第一の抗ニコチン抗体組成物の1つまたは複数、ならびに(b)第二のニコチン免疫原性組成物、第二の抗ニコチン抗体組成物、およびニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの使用であって、第一のニコチン免疫原性組成物および/または第一の抗ニコチン抗体組成物を被験者に投与し、被験者の血清抗ニコチン抗体レベルを測定し、測定した血清抗ニコチン抗体レベルが閾値レベルを下回っている場合、第二のニコチン免疫原性組成物、第二の抗ニコチン抗体組成物、あるいは第二のニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストを被験者に投与する、使用が提供される。そのような使用の特定の実施態様は、本明細書に記載する方法およびキットと類似するものを含む。

10

【図面の簡単な説明】

20

【0037】

【図1】2つの異なる各々の用量での2つの異なるワクチン接種スケジュールを評価した臨床試験における被験者の0~52週の間での被験血清抗体レベル( $\mu\text{g/ml}$ )の幾何平均濃度(GMC)を示す。( : 200  $\mu\text{g}$ /スケジュール1; : 400  $\mu\text{g}$ /スケジュール1; : 200  $\mu\text{g}$ /スケジュール2; : 400  $\mu\text{g}$ /スケジュール2)。

【図2】本明細書に記載する方法のプロトコールを例証する。

【発明を実施するための形態】

【0038】

発明の詳細な説明

ニコチン中毒およびニコチン中毒に関連する障害を処置する、喫煙中止を促す、喫煙を止めている被験者における喫煙離脱の持続期間を延長する、長期間の離脱の可能性を増加させる、ニコチン離脱の期間に続くニコチン消費の再発を予防する(例:再発の可能性を低下させる)、および/または再発(本明細書に記載する方法の1つに従って処置されている、最初に離脱を達成した被験者における再発を含む)から被験者を救うために有用な方法およびキットを本明細書に開示する。本明細書に記載する方法およびキットは、ニコチン免疫原性組成物(例:ニコチンワクチン)および/または抗ニコチン抗体および/またはニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストの組み合わせを含む。

30

【0039】

1つの例示的なワクチンは、Nabi Biopharmaceuticalsにより名称NicVAX(登録商標)の下で開発されているニコチン-ハプテン担体複合体ベースのワクチンである。NicVAX(登録商標)ニコチン-ハプテン担体複合体(ならびにそれを含むワクチンおよび免疫原性組成物)が、例えば、米国特許第6,232,082号に記載され、その全内容が参照により本明細書に組み入れられる。他の適切なワクチンが以下に記載される。

40

【0040】

例示的な抗ニコチン抗体およびそれらを含む組成物が、例えば、米国特許第6,232,082号に記載されている。一部の実施態様に従い、抗ニコチン抗体は、ニコチンに特異的に結合するモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、一本鎖抗体、組換え抗体、またはそれらの組み合わせである。加えてまたは代わりに、ニコチンに結合する抗体フラグメントを使用する。一部の実施態様において、抗体またはフラグメントはヒトからであるか、ある

50

いは、完全にまたは部分的にヒト化されている。他の適切な抗体および抗体組成物が以下に記載される。

【0041】

一部の実施態様において、ニコチン受容体アゴニストは部分的受容体アゴニストである。1つの例示的な部分的受容体アゴニストはバレニクリン（現在、CHANTIX（登録商標）またはCHAMPIXとして販売されている）である。他の実施態様において、ニコチン受容体アンタゴニストは非競合アンタゴニストである。1つ例示的な非競合アンタゴニストはプロピオン（現在、ZYBAN（登録商標）として販売されている）である。

【0042】

本明細書において、用語「ニコチン受容体アゴニスト」はニコチンを含まない。

10

【0043】

一部の実施態様において、1つまたは複数の他の喫煙中止薬剤が、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの代替物として、またはそれに加えて使用される。そのような他の喫煙中止薬剤の例は、非限定的に、ニコチンコリン作動性アンタゴニスト（例えばメシルアミンなど）、モノアミノオキシダーゼ阻害剤、グリシンアンタゴニスト、オピエートアンタゴニストおよびアゴニスト、ドパミンD3アンタゴニスト、ニコチンリガンド、ドパミン取り込み阻害剤、カンナビノイド受容体1アンタゴニスト、ニコチンおよび/またはコチニン代謝に關与する酵素（チトクロムP450酵素（例：チトクロムp450 2A6-CYP2A6）、アルデヒドオキシダーゼ、フラビン含有モノオキシゲナーゼ3、アミンN-メチルトランスフェラーゼ、およびUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼを含む）の阻害剤の1つまたは複数を含む。

20

【0044】

一部の実施態様に従い、ニコチン中毒を処置する、喫煙中止を促す、喫煙を止めている被験者における喫煙離脱の持続期間を延長する、長期間の離脱の可能性を増加させる、ニコチン離脱の期間に続くニコチン消費の再発を予防する（例：再発の可能性を低下させる）、かつ/または再発（本明細書に記載する方法の1つに従って処置されている、最初に離脱を達成した被験者における再発を含む）から被験者を救うための方法であって、以下を含む方法を提供する：（a）ニコチン免疫原性組成物の一連過程を被験者に投与すること；ならびに（b）ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの一連過程を被験者に投与すること、ここで、一連過程（a）および（b）の相対的タイミングが重複する。このように、一部の実施態様において、本明細書に記載する方法、組成物、およびキットは、ニコチン免疫原性組成物ならびにニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの組み合わせを用いる。一部の実施態様において、抗ニコチン抗体を、ニコチン免疫原性組成物に加えてまたはその代替物として投与する。本発明者らは、本明細書に記載する組み合わせによって、ニコチン中毒の改善された処置および喫煙中止の促進において予想外の利益が達成されると考える。この改善された効果は、部分的には、各々の成分がニコチン消費および/または中毒の異なる局面に影響を及ぼすとの事実起因しうる。例えば、ニコチン受容体アゴニストおよびアンタゴニストは、中枢で、脳におけるニコチン受容体の部位で作用し、抗ニコチン抗体（直接的に投与されるか、またはニコチン免疫原性組成物により誘導される）は、末梢で、例えば、循環ニコチンに結合して作用する。抗ニコチン抗体（直接的に投与されるか、またはニコチン免疫原性組成物により誘導される）は、脳に達するニコチンの量を低下させる。これは、例えば、ニコチンに対する低下したと相関しうる。さらに、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストと組み合わせたニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の使用によって、効果的であるために要求されるニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの用量が低下しうる。加えて、改善された効果は、成分の投与の相対的タイミング起因しうるが、各々の成分が他の効果を補完および増強する。

30

40

【0045】

ニコチン免疫原性組成物は、被験者において抗ニコチン抗体の産生を誘導する。ニコチンワクチンの背後にある一般的な理論は、それらが、ニコチンに結合するニコチン特異的

50

抗体を誘導し、脳へのその分布を低下させ、ニコチン薬物効果（ニコチン中毒に關与するものを含む）を遮断することである。例えば、Hatsukani et al., Clin. Pharm. & Ther. 78: 456-67 (2005)を参照されたい。同じ効果が、抗ニコチン抗体の直接的な投与により達成することができる。NicVAX（登録商標）を用いた以前の試験では、一旦、抗ニコチン抗体レベルが最初の最小閾値レベルに達すると（それは、典型的には、NicVAX（登録商標）の最初の用量から4週間またはより長く後に生じる）、ニコチンワクチンの有効性が明らかであること、および、抗ニコチン抗体レベルが第二の最小閾値レベルに維持される限り（それは、典型的には、NicVAX（登録商標）の4または5回投与の一連過程から1年またはより長く後にありうる）、それらの影響が持続しうることが明らかになる（以下でより詳細に考察する）。

10

**【0046】**

ニコチン受容体アゴニストおよびアンタゴニストが、ニコチン受容体へのニコチンの効果的な結合を妨げることにより、脳においてニコチン受容体で作用し、それにより、ニコチン消費に由来するポジティブな感情が減弱する。バレニクリンを用いた以前の試験では、その有効性は、一般的に、最初の用量が投与された後1週間明らかであり、投与の一連過程を通して維持され、それは典型的には12週間である。プロピオンを用いた以前の試験では、その有効性は、一般的に、最初の用量が投与された後1週間明らかであり、投与が継続しているにもかかわらず、投与の約6または7週間後に減弱しうることが示される。これらの薬物の処置の反復一連過程がしばしば続く（これらの薬物に關連する副作用によってこれが望ましくなくなるにもかかわらず）。

20

**【0047】**

本明細書に記載する方法に従い、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の一連過程ならびにニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程の相対的タイミングは、被験者において、抗ニコチン抗体の最初の閾値レベルが、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程が完了する時間までに、ならびに/あるいは、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの有効性が減弱しているまたは減弱する時間までに被験者において達成される（例：ニコチン免疫原性組成物によりおよび/または抗ニコチン抗体の投与により誘導される）ようにする。例えば、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の一連過程が、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程が開始される前に開始されうるか、あるいはニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程と実質的に同時に開始されうる。ニコチン免疫原性組成物が、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程/有効性の持続期間と比較して比較的短い期間において抗ニコチン抗体を誘導するか、あるいは、抗ニコチン抗体を投与する場合の実施態様において、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の一連過程が、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程が開始される前に開始されうる。これらの実施態様の各々に従い、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体ならびにニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程の相対的タイミングが重複するか、あるいは、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程が完了する前に、ならびに/あるいは、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの有効性が無効レベルまで減弱する前に、抗ニコチン抗体の最初の閾値レベルが被験者において達成されるようにする（以下でより詳細に考察する）。

30

40

**【0048】**

一部の実施態様に従い、ニコチン中毒を処置する、喫煙中止を促す、喫煙を止めている被験者における喫煙離脱の持続期間を延長する、長期間の離脱の可能性を増加させる、ニコチン離脱の期間に続くニコチン消費の再発を予防する（例：再発の可能性を低下させる）、および/または再発（本明細書に記載する方法の1つに従って処置されている、最初に離脱を達成した被験者における再発を含む）から被験者を救うための方法であって、以下を含む方法を提供する：（a）ニコチン免疫原性組成物の一連過程を被験者に投与すること；および（b）抗ニコチン抗体を被験者に投与すること。ニコチン免疫原性組成物お

50

よび抗ニコチン抗体を投与する相対的タイミングを調整して、所定の時間に血清抗体の閾値レベルを達成することができる。このように、一部の実施態様において、本明細書に記載する方法、組成物、およびキットでは、ニコチン免疫原性組成物および抗ニコチン抗体組成物の組み合わせを用いる。一部の実施態様において、抗ニコチン抗体を、ニコチン免疫原性組成物に加えてまたはその代替物として、ニコチン免疫原性組成物と同じ時間にまたは異なる時間に、例えば、ニコチン免疫原性組成物の用量から1週間またはそれ以上後に投与する。

【0049】

抗ニコチン抗体を使用した実施態様では、ニコチン中毒の改善された処置および喫煙中止の促進における予想外の利益が達成される。この改善された効果は、ニコチン免疫原性組成物単独の使用よりも多くの確実性を伴い、被験者における抗ニコチン抗体の閾値レベルを達成および/または維持することができることに部分的に起因しうる。さらに、抗ニコチン抗体の投与は、血清抗体レベルのほとんど即時の増加をもたらすため、抗ニコチン抗体レベルが閾値レベルを下回っている被験者に、抗ニコチン抗体を投与し、ほとんど瞬時に閾値レベルを達成することができる。このように、例えば、ニコチン免疫原性組成物の投与は、典型的には、血清抗ニコチン抗体レベルにおける漸進的な増加をもたらすが、抗ニコチン抗体の投与を調整することにより、閾値血清抗体レベルをより速く達成することができる。その一方で、抗ニコチン抗体の投与を調整して、ニコチン免疫原性組成物を用いて達成されうる漸進的な増加を模倣することができ、これは、ニコチン禁断症状および/または欲求を低下させるさらなる利点を与えうる。このように、抗ニコチン抗体の投与の特定の一連過程を調整して、特定の被験者の（または標的患者集団の）ニーズを、例えば、被験者が可能な限り早くニコチン消費を中止することができることが重要であるか否か（例えば、癌患者に関してありうるような）、または、より漸進的なアプローチを取ることができるか否か（例えば、禁断症状が有意な懸念である被験者に対してのような）に基づくことにより、満たすことができる。このように、一部の実施態様において、抗ニコチン抗体を、ニコチン免疫原性組成物の投与、抗ニコチン抗体の投与、または両方により被験者において達成する。

【0050】

本明細書に記載する方法に従い、被験者は、1つの抗ニコチン薬剤単独だけを用いて（例、ニコチン免疫原性組成物だけまたは抗ニコチン抗体だけまたはニコチン受容体アゴニストもしくはアンタゴニストだけを用いて）処置された被験者よりも早く喫煙を止め、喫煙を止める被験者の可能性は、組み合わせ処置の1つの成分だけを用いた処置（例、ニコチン免疫原性組成物を用いたが、抗ニコチン抗体またはニコチン受容体アゴニストもしくはアンタゴニストと併用ではない処置、または、ニコチン受容体アゴニストもしくはアンタゴニストを用いたが、ニコチン免疫原性組成物または抗ニコチン抗体ではない処置、または、抗ニコチン抗体を用いたが、ニコチンアゴニストおよび/またはアンタゴニストあるいはニコチン免疫原性組成物と併用ではない処置）での可能性と比較して増加しうる。さらに、本明細書に記載する方法は、喫煙を止めている被験者（方法の1つに従って処置されている、喫煙を止めている被験者を含む）における喫煙離脱の持続期間を延長しうる、長期間の離脱の可能性を増加させうる、および/またはニコチン離脱（方法の1つに従って処置されている、離脱を達成している被験者における離脱を含む）の期間に続くニコチン消費の再発を予防しうる（例、再発の可能性を低下させうる）、および/または再発（方法の1つに従って処置されている、最初に離脱を達成した被験者における再発を含む）から被験者を救いうる。

【0051】

さらに詳細に本発明を記載する前に、以下の定義を提供する。

【0052】

本明細書において、単数だけを指定すると明示的に記載されないかぎり、単数形「a」、「an」、および「the」は単数および複数の両方を指定する。

【0053】

10

20

30

40

50

用語「約」および一般的な範囲の使用は、用語「約」により修飾されるか否かを問わず、包含される数が本明細書において定められる正確な数に限定されず、本発明の範囲から逸脱することなく、引用される範囲内に実質的にある範囲を指すことを意図する。本明細書において、「約」は当業者により理解されうるが、それが使用される文脈上である程度変動しうる。当業者に明らかではない用語の使用が、それが使用される文脈で与えられる場合、「約」は、特定の用語のプラスまたはマイナス10%までを意味しうる。

【0054】

本明細書において、「被験者」または「患者」は互換的に使用され、ニコチン消費を中止するまたは喫煙を止めることを望むある人（喫煙中止処置、ニコチン中毒処置、ニコチンからの離脱の開始もしくは延長、および/またはニコチン消費の再発からの予防もしくはそれからの救助を必要とするある人を含む）を指す。被験者または患者は、シガレットを喫煙するまたは他のタバコ製品を使用するまたはタバコをかむ、または他のニコチン製品を使用するヒト被験者でありうる。そのような被験者は、ニコチンに身体的に中毒になっているならびに/あるいはシガレットを喫煙することまたは他のタバコもしくは他のニコチン製品を使用することに心理学的に中毒になっている場合となっていない場合がある。典型的な被験者は、タバコまたは他のニコチン製品を毎日、例えば、1日に少なくとも1本のシガレット、またはそれ以上を、例えば、少なくとも約5本、少なくとも約10本、少なくとも約15本、少なくとも約20本、またはそれ以上のシガレットを1日当たり（10未満、10~20、20~30、30~40、もしくは40またはそれ以上を含む）喫煙または使用する（または他のタバコもしくはニコチン製品の等価の使用）。他のニコチン製品は、非限定的に、かみタバコ、パイプ、シガー、電子シガレット、および他のニコチン送達デバイスを含む。

10

20

【0055】

本明細書において、「ニコチン免疫原性組成物」は、被験者において抗ニコチン抗体を誘導するまたは被験者において抗ニコチン抗体のレベルを上昇させる組成物（例えばニコチンワクチンなど）を指す。そのような組成物またはワクチンは、一般的には、被験者に投与することが可能である形態であり、抗原性部分に加えて、従来の生理食塩水または緩衝化された水溶液媒質を含みうる。場合により、組成物またはワクチンは、加えて、抗原と比べて、小さなまたは大きな割合で存在しうるアジュバントを含む。「ニコチン免疫原性組成物」は、1つまたは複数のニコチンワクチンまたはニコチン免疫原性組成物の組み合わせ（独立的に、併用的に、または組み合わせで使用される）を含むことができ、そして、2つまたはそれ以上のニコチン抗原を含む、例えば、同じもしくは異なるニコチンハプテン、同じもしくは異なる免疫原性担体、または同じもしくは異なるニコチンハプテン担体複合体を（例えば、異なるリンカーによりまたは異なる部位で結合されることにより）含みうる、多価のニコチンワクチンおよびニコチン免疫原性組成物を含む。

30

【0056】

本明細書において、「血清」は血液または血漿を含む。被験者からの血液のサンプルを使用して、血清抗体レベルを評価することができる。加えてまたは代わりに、被験者からの唾液を使用して、分泌抗体レベルを評価することができる。便宜のために、血清抗体レベルを考察するが、しかし、抗体レベルが、分泌抗体レベルを参照して決定されうることを理解すべきである。さらに、従業者は、日常的な方法論を使用して、対応する分泌抗体レベルを決定することができる。

40

【0057】

本明細書において、用語「効果的な量」は、所望の生物学的効果を実現するために必要または十分な量を指す。組成物の効果的な量は、この選択された結果を達成する量であり、そのような量は、当業者により日常のこととして決定されうる。この用語は、また、「十分な量」と同義である。任意の特定の適用のための効果的な量は、処置されている疾患もしくは状態、投与されている特定の組成物、被験者のサイズ、および/または疾患もしくは状態の重症度などの要因に依存して変動しうる。当業者は、過度の実験を必要とすることなく、特定の組成物の効果的な量を経験的に決定することができる。効果的な量は、

50

実際には、特定の被験者において所望の生物学的効果を実現しない場合があるが、この量は、他の被験者における1つまたは複数の試験に基づき、効果的な量であると決定されていることを理解すべきである。

【0058】

1. ニコチン免疫原性組成物

ニコチン免疫原性組成物（例、ワクチン）が、当技術分野において喫煙中止の援助として開示されている。典型的には、そのような組成物は、抗ニコチン抗体を誘導するために投与されるニコチン-担体複合体を含む。「ニコチン-担体複合体」は、免疫原性分子、または担体に結合されたニコチンハプテン（例、ニコチン分子またはニコチン誘導体）を含む化合物を指定する。そのような結合は、共有結合でありうるが、直接的であるか、またはリンカーもしくは結合部分を介する。ニコチン-担体複合体は、抗ニコチン抗体（例、ニコチンに特異的に結合する抗体）を誘導することが可能である。そのような複合体の例、およびそれらの調製のための方法は、当技術分野において周知である。例えば、米国特許第6,232,082号（Ennifar）、米国特許出願第2007/0129551 A1号（Ennifar）、米国特許第5,876,727号（Swain）、および米国特許第6,932,971号（Bachmann）（ニコチンウイルス様粒子複合体を記載する）を参照されたい。一部の実施態様において、ニコチン-担体複合体は、3'アミノメチルニコチン、例えば、組換えエクソプロテインAに結合された3'アミノメチルニコチンを含む。1つの非限定的なニコチンワクチンは、Nabi Biopharmaceuticals（Rockville, MD）により作製されたNicVAX（登録商標）製品である。

10

20

【0059】

本明細書に記載するニコチン免疫原性組成物は、少なくとも1つのアジュバントを含みうる。本発明に従って使用されるアジュバントは、担体分子の効果を阻害するように選択される。例示的なアジュバントは、ヒトに対して生理学的に許容可能であるもの（ミョウバン、QS-21、サポニン、およびモノホスホリル脂質Aを含む）を含む。

【0060】

本明細書に記載するニコチン免疫原性組成物は、場合により、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含みうる。例示的な賦形剤は、非限定的に、滅菌水、塩溶液（例えば生理食塩水など）、リン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、アルコール、アラビアゴム、植物油、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、マンニトール、炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、粘性パラフィン、脂肪酸エステル、ヒドロキシアルキルセルロース、および緩衝液を含む。本発明に従った使用のために適する他の賦形剤は、当技術分野において公知である。通常の薬学的に許容される賦形剤に加えて、組成物は、純度を保証し、バイオアベイラビリティを増強し、および/または浸透を増加させるための任意の成分を含みうる。

30

【0061】

ニコチン-担体複合体の製剤は、場合により、少なくとも1つの補助薬剤（非限定的に、分散媒質、コーティング、マイクロスフェア、リポソーム、マイクロカプセル、脂質、界面活性剤、潤滑剤、保存剤、および安定剤を含む）を含みうる。ワクチン製剤における使用のために適切な他の補助薬剤が、当技術分野において公知である。

【0062】

ニコチン-担体複合体を含む薬学的組成物は、微生物の寄生および増殖から組成物を保護するために、追加の成分を含みうる。一実施態様において、組成物は、投与の直前に薬学的に許容される希釈剤により再構成される凍結乾燥粉末の形状で製造される。滅菌注射溶液を調製する方法は、当業者に周知であり、非限定的に、乾燥、凍結乾燥、およびスピン乾燥を含む。これらの技術は活性成分の粉末を産出し、任意の追加の賦形剤がその中に取り込まれている。

40

【0063】

一部の実施態様において、ニコチン免疫原性組成物は、徐放性製剤である。そのような実施態様は、ニコチン免疫原性組成物の一連過程が、ニコチン免疫原性組成物の単一用量からなる場合、または一連過程が、ニコチン免疫原性組成物の1、2、3、もしくは4用量だ

50

けから成る場合に特に有用でありうる。

【0064】

免疫原性組成物を、種々の手段（鼻腔内、髄腔内、経口、経皮、皮下、または静脈内投与様式を含む）により投与することができる。ハプテン担体複合体を含む組成物を注射のために使用する場合、ハプテン担体複合体を水溶性の生理食塩水溶液中に薬学的に許容されるpHで溶解することが典型的である。しかし、ハプテン担体複合体の注射懸濁剤を使用することが可能である。

【0065】

ニコチン免疫原性組成物を単一用量中でまたは複数用量中で投与することができる。例えば、ニコチン免疫原性組成物の用量の初回投与に続き、1つまたは複数の「ブースター」のその後の投与が続く。そのようなブースターは抗ニコチン抗体レベルを増加させる。しかし、ニコチン担体複合体の単一用量も特に検討される。本明細書において、ニコチン免疫原性組成物の「一連過程」は、抗ニコチン抗体を誘導するために効果的な任意の数の用量（単一用量または複数用量を含む）を含み、1つのニコチンワクチンまたはニコチン免疫原性組成物だけを使用した一連過程および2つまたはそれ以上の異なるニコチンワクチンまたはニコチン免疫原性組成物を使用した一連過程、および1つまたは複数の多価ニコチンワクチンまたはニコチン免疫原性組成物を使用した一連過程を含む。

【0066】

上に記述する通り、NicVAX（登録商標）を用いた以前の試験では、一旦、抗ニコチン抗体レベルが最初の最小閾値レベルに達すると（それは、典型的には、NicVAX（登録商標）の最初の用量から約4週間またはより長く後に生じる）、例えば、喫煙中止に関連するニコチン免疫原性組成物の有効性が明らかであること、および、抗ニコチン抗体レベルが第二の最小閾値レベルに維持される限り（それは、典型的には、NicVAX（登録商標）の4または5回投与の一連過程から約1年またはより長く後でありうる）、それらの影響が持続しうることが明らかになる。これは、米国特許出願第12/481,420号（2009年6月9日出願）（その全内容が参照によりそのすべてが本明細書に組み入れられる）、および国際特許出願第PCT/US09/47679号（2009年6月9日出願）（その全内容が参照によりそのすべてが本明細書に組み入れられる）により詳細に記載されている。例えば、血清または分泌抗ニコチン抗体レベルが閾値レベルに達する場合、止める試みが成功する可能性が有意に増加することが確認されている。如何なる理論にも拘束されることを望まないが、血清または分泌抗ニコチン抗体レベルが大きいほど、止める試みが成功する可能性が大きくなると考えられる。

【0067】

例示的な最初の最小閾値血清抗体レベルは、少なくとも約6 µg/ml、少なくとも約10 µg/ml、少なくとも約12 µg/ml、少なくとも約15 µg/ml、少なくとも約20 µg/ml、少なくとも約25 µg/ml、少なくとも約30 µg/ml、少なくとも約35 µg/ml、少なくとも約40 µg/ml、少なくとも約45 µg/ml、または少なくとも約50 µg/mlを含み、例えば、少なくとも6 µg/ml、少なくとも10 µg/ml、少なくとも12 µg/ml、少なくとも15 µg/ml、少なくとも20 µg/ml、少なくとも25 µg/ml、少なくとも30 µg/ml、少なくとも35 µg/ml、少なくとも40 µg/ml、少なくとも45 µg/ml、または少なくとも50 µg/mlである。他の実施態様において、最初の最小閾値血清抗ニコチン抗体レベル（µg/ml）は、被験者により1日当たりに喫煙されるシガレットの数の少なくとも約1.5から少なくとも約2.0倍まで、例えば、1日当たりに喫煙されるシガレットの数の1.5~2.0倍などである。他の実施態様において、最初の最小閾値レベルは、被験者が抗ニコチン抗体のレベルの測定前に受けたニコチン免疫原性組成物の用量の数と直接的に相関する。例えば、最初の特定された閾値抗ニコチン抗体レベルが、少なくとも約10 µg/mlから2つの前の用量まで（例えば、少なくとも10から少なくとも25 µg/mlまで）、少なくとも約25 µg/mlから3つの前の用量まで（例えば、少なくとも25から少なくとも50 µg/mlまで）、少なくとも約50 µg/mlから4つの前の用量まで（例えば、少なくとも50から少なくとも75 µg/mlまで）、および少なくとも約60 µg/mlから5つまたはそれ以上の前の用量まで（例えば、少なくとも60から少なくとも75または少なく

10

20

30

40

50

とも100 µg/mlまで)より選択することができる。従業者は、通常の方法論を使用して、対応する分泌抗体レベルを容易に決定することができる。

【0068】

当業者が理解しうる通り、所定のニコチン免疫原性組成物により誘導される抗体のレベルおよび特定の閾値抗体レベルを誘導するために必要な時間は、被験者によって、そしてニコチン免疫原性組成物によって、異なりうる。例えば、ニコチン免疫原性組成物の効力は、特定のハプテン、特定の担体、特定のハプテン-担体複合体、アジュバントが存在するか、そして存在する場合、その効力、および投与の経路に依存しうる。このように、本明細書に提供される投与量ガイドラインは、例示的に過ぎず、所定のニコチン免疫原性組成物の適切な用量は、熟練した従業者により決定されることができる。

10

【0069】

図1は、301人の被験者を用いて行われた無作為化、二重盲検臨床試験における被験者の0~52週の間での被験者の血清抗体レベル(µg/ml)の幾何平均濃度(GMC)を示す。全ての被験者がヘビースモーカーであった。1日当たりに喫煙されるシガレットの平均数は24本であり、1日当たり15本未満のシガレットを喫煙する被験者はいなかった。201人の被験者がNicVAX(登録商標)を用いて処置され、100人がプラセボ処置(リン酸緩衝生理食塩水およびミョウバン)を受けた。2つの投与スケジュールおよびNicVAX(登録商標)の2つの投与量レベルをテストした。スケジュール1の下、50人の被験者に、400 µgまたは200 µgのNicVAX(登録商標)(およびミョウバンアジュバント)を用いて0、6、12、および26週目に静脈内投与された。スケジュール2の下、51人および50人の被験者に、400 µgまたは200 µgのNicVAX(登録商標)(およびミョウバンアジュバント)を用いて0、4、8、16、および26週目に投与された。各々の投与スケジュールについて、50人のプラセボ被験者がPBSおよびミョウバンを受けた。図1に示す通り、スケジュール2ではより高い血清抗体レベルがより早く達成され、スケジュール2の血清抗体レベルは、52週の試験期間を通して、スケジュール1の抗体レベルよりも高いままである( : 200 µg/スケジュール1 ; : 400 µg/スケジュール1 ; : 200 µg/スケジュール2 ; : 400 µg/スケジュール2)。米国特許出願第12/481,420号および第PCT/US09/47679号により詳細に考察されている通り、臨床治験の結果は、より高い濃度の血清抗ニコチン抗体を伴う被験者が、より低い濃度の抗ニコチン抗体を伴う被験者およびプラセボ対照群よりも、より良好な中止率およびより長い連続離脱率を有したことを示す。以下の表は、投与群ごとの、6ヶ月、9ヶ月、および12ヶ月の時間点までに完全離脱を達成した被験者の数およびパーセンテージ(「連続離脱率」)、ならびに処置群および被験者の血清抗体レベル(高対低血清抗体レベル)に基づく12ヶ月間の連続離脱(「喫煙の中止」)の数およびパーセンテージを示す。

20

30

【0070】

(表IA) NicVAX(登録商標)スケジュールごとの6、9、および12ヶ月の連続離脱率

NicVAX (登録商標)	6ヶ月 20週 CAR	9ヶ月 34週 CAR	12ヶ月 44週 CAR
スケジュール2 400 µg	18% (n=9/51) p=0.015	18% (n=9/51) p=0.016	16% (n=8/51) p=0.038
スケジュール2 200 µg	14% (n=7/50) p=0.054	14% (n=7/50) p=0.053	14% (n=7/50) p=0.056
スケジュール1 400 µg	6% (n=3/50) p=0.87	6% (n=3/50) p=0.92	6% (n=3/50) p=0.96
スケジュール1 200 µg	8% (n=4/50) p=0.84	6% (n=3/50) p=0.88	6% (n=3/50) p=0.88
プラセボ	6% (6/100)	6% (6/100)	6% (6/100)

10

20

## 【0071】

(表1B) NicVAX (登録商標) 抗体応答ごとの6、9、および12ヶ月の連続離脱率

	6ヶ月 (19~26週)	12ヶ月 (19~52週)	12ヶ月 44週
NicVAX 高抗体	25% (n=15/61) p=0.02 OR=2.69 (1.14-6.37)	20% (n=12/61) p=0.04 OR=2.64 (1.03-6.79)	18% (n=11/61) p=0.01 OR= 3.84 (1.32-11.20)
NicVAX 低抗体	9% (n=13/140) p=0.46 OR=0.73 (0.31-1.71)	7% (n=10/140) p=0.43 OR=0.68 (0.26-1.76)	7% (n=10/140) p=0.67 OR=1.26 (0.43-3.65)

30

40

## 【0072】

## IA. 抗ニコチン抗体組成物

抗ニコチン抗体組成物も当技術分野において開示されている。本発明に関連して、抗ニコチン抗体組成物を、ニコチン免疫原性組成物の代替物としてまたはそれに加えて使用することができる。例えば、抗ニコチン抗体を被験者に直接的に投与して、血清抗体レベルを提供するか、または、ニコチン免疫原性組成物に反応して達成される血清抗体レベルを補うことができる。抗ニコチン抗体の直接的な投与(「受動免疫化」とも言及される)は、ニコチン免疫原性組成物だけの投与により達成されるよりも、より速く閾値血清抗体レベルに達することを可能にする。加えてまたは代わりに、抗ニコチン抗体の直接投与は、例えば、ニコチン免疫原性組成物が抗ニコチン抗体を被験者において誘導しない、ま

50

たは望まれるよりも低い抗体のレベルを産生する場合、ニコチン免疫原性組成物だけを用いて達成されうるよりも、より高い血清抗体レベルを被験者において達成しうる。

【0073】

抗ニコチン抗体を用いたニコチンワクチンおよび受動免疫化療法の両方の有効性の基礎にある主要な機構は、抗ニコチン抗体のニコチンへの結合であると考えられ、それによって、ニコチンを血液中に捕捉し、それがドパミンの放出を誘導するために十分に高い量で脳に達することを妨げる。抗ニコチン抗体は、ニコチン免疫原性組成物に反応して（例えば、ニコチン免疫原性組成物を用いた能動免疫化に反応して）被験者により自然に産生されることができると、または、被験者に直接的に投与することができる。Pentel et al., *Pharm. Biochem. & Behav.* 65: 191-98 (2000)に報告される実験は、投与された抗体が、薬理学的モデルおよび機能モデルの両方において評価された場合、ニコチンを血液中に捕捉することおよび脳におけるニコチンレベルを低下させることに関して、誘導された抗体と同一に機能することを示している。特に、ラットに投与された免疫化ウサギからの精製抗体は、非免疫化ウサギからのウサギ免疫グロブリン (IgG) を受けたラットと比較して、血液中のニコチンのレベルを有意に増加させることが示された。さらに、脳に達したニコチンの量は、非免疫IgGを受けたものと比較して、免疫抗ニコチン抗体含有IgGを受けた動物において有意に (64%) 低下した。この効果は、また、ニコチン特異的、IgG濃度依存的事であることが示されており、より高い濃度の抗ニコチン抗体が血液中のより多くのニコチンを捕捉し、より多くのニコチンの脳含量を低下させる。

10

20

【0074】

1. 抗ニコチン抗体の調製

本明細書において、用語「抗ニコチン抗体」は、ニコチン (IVIg調製物を含む) に特異的に結合する抗体 (モノクローナルおよびポリクローナル抗体、一本鎖抗体、組換え抗体など) を意味する。ニコチンに特異的に結合する抗体フラグメント (例、Fabフラグメント) も使用することができる。抗体 (例えばモノクローナル抗体など) を産生するためのプロトコールは、当技術分野において周知であり、例えば、Ausubel, et al. (eds.), *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, (Cold Spring Harbor, N.Y.), Chapter 11; *METHODS OF HYBRIDOMA FORMATION* 257-271, Bartal & Hirschaut (eds.), Humana Press, Clifton, N.J. (1988); in Vitetta et al., *Immunol. Rev.* 62: 159-83 (1982); およびRaso, *Immunol. Rev.* 62: 93-117 (1982)に記載されている。特に抗ニコチン抗体を産生するためのプロトコールが、例えば、米国特許第6,518,031号に記載されており、その全内容が参照によりそのすべてが本明細書に組み入れられる。

30

40

【0075】

ポリクローナル抗体を、ニコチン免疫原性組成物に関して上に記載する通りに調製することができる。例えば、ニコチン担体複合体 (場合により、アジュバントと併せて) を、生理学的に許容しうる希釈剤 (例えば生理食塩水など) 中に希釈して、水溶性の組成物を形成する。接種材料 (アジュバントを伴うまたは伴わない) の免疫刺激量を、哺乳動物 (例: ヒト) に投与して、接種された哺乳動物を、次に、抗ニコチン抗体を産生するための十分な期間にわたり維持する。ニコチン - 担体複合体組成物の用量を増大することが、このプロセスをさらに増強しうる。抗体を、動物から採血し、さらなるプロセッシングのために血清または血漿を回収することにより得ることができる。抗体は、ヒトにおいてまたは種々の一般的に使用される動物 (例、ヤギ、霊長類、ロバ、ブタ、ウサギ、ウマ、雌鶏、モルモット、ラット、およびマウス) において、適当な選択、分画、および精製後に調製することができる。

【0076】

抗体は、周知の技術により、例えば、アルコール分画およびカラムクロマトグラフィーにより、または免疫親和性クロマトグラフィーにより; 即ち、クロマトグラフィーカラムパック (Sephadex (商標) など) に抗原を結合すること、抗血清をカラムに通すこと、それにより、特異的な抗体を保持し、他の免疫グロブリン (IgG) および混入物を分離除去

50

し、次にカオトロピック薬剤を用いた溶出により精製抗体を回収する（場合により、抗体をさらに精製する工程が続く）ことにより所望の程度まで採取および単離することができる。この手順は、問題の抗原（例、ニコチンハプテン）に対する抗体力価を発生しているヒトの血清または血漿から所望の抗体を単離する場合に従ってもよく、かくして、ニコチンに結合することが可能である抗体の保持を確実にする。

#### 【0077】

モノクローナル抗体組成物は、検出可能な限度内で、抗原に特異的に結合する抗体の1つの種だけを含む。適切なモノクローナル抗体は、従来技術（例えばハイブリドーマ技術またはファージディスプレイ技術など）を使用して調製することができる。例えば、モノクローナル抗体組成物が産生されるハイブリドーマを形成するために、ミエローマまたは他の自己増殖性細胞株を、抗原を用いて過剰免疫化された哺乳動物の末梢血、リンパ節、または脾臓から得られたリンパ球と融合させる。ミエローマ細胞株は、しばしば、リンパ球と同じ種からである。脾細胞は、典型的には、ポリエチレングリコール1500を使用してミエローマ細胞と融合させる。融合ハイブリッドを、HATに対するそれらの感受性により選択する。本発明の抗体分子を分泌するハイブリドーマを、ELISAを使用して同定することができる。Balb/Cマウス脾臓、ヒト末梢血、リンパ節、または脾細胞を、典型的には、マウスまたはヒトハイブリドーマを調製する際に使用する。適切なマウスミエローマは、ヒポキサンチン・アミノプテリン・チミジン感受性（HAT）細胞株を含む。ヒトモノクローナル抗体産生のための1つの例示的な融合パートナーは、SHM-D33、ATCC（Manassas, VA）より、CRL 1668の指定で入手可能なヘテロミエローマである。完全ヒトモノクローナル抗体またはヒト化モノクローナル抗体は、これらの技術を使用して産生することができる。

10

20

#### 【0078】

本発明に従って有用であるモノクローナル抗体組成物は、抗ニコチン抗体を分泌するハイブリドーマを含む栄養培地を含むモノクローナルハイブリドーマ培養を開始することにより産生することができる。培養は、ハイブリドーマが抗体分子を培地中に分泌するための条件下および十分な時間にわたり維持される。抗体含有培地を次に回収し、抗体を、周知の技術によりさらに単離することができる。

#### 【0079】

あるいは、モノクローナル抗体を、ハイブリドーマ細胞、ファージディスプレイ技術、または他の公知の技術からクローン化し、多量の抗体を発現および産生することができる適切な発現細胞株中に挿入することができる。例示的な細胞株は、チャイニーズハムスター卵巣細胞株（CHO）、昆虫細胞、または他の細胞株を含む。

30

#### 【0080】

モノクローナル抗体組成物を調製する他の方法も検討される（例えば種間融合など）。当業者は、それが、主として、本発明に関連した使用のためのそれらの適合性に影響を及ぼす抗体の抗原特異性であることを理解しうる。例えば、ニコチン免疫原性組成物を用いて処置された個人から得られたヒトリンパ球を、ヒトミエローマ細胞株と融合させて、ニコチンに特異的に結合する抗体の産生についてスクリーニングすることができるハイブリドーマを産生することができる。このように、本明細書に記載するニコチン免疫原性組成物を用いて処置されたヒトは、本明細書に記載する抗体組成物において使用されるモノクローナルまたはポリクローナル抗体のための供給源としての役割を果たすことができる。

40

#### 【0081】

上に記述する通り、本発明に従って有用である抗体組成物は、全抗体、抗体フラグメント、および/または抗体サブフラグメントを含みうる。抗体は、任意のクラス的全免疫グロブリン（例：IgG、IgM、IgA、IgD、IgE）、キメラ抗体、または二重もしくは複数の抗原もしくはエピトープ特異性を伴うハイブリッド抗体でありうる。フラグメントは、F(ab')<sub>2</sub>、Fab'、Fabなど（ハイブリッドフラグメントを含む）でありうる。ニコチンに特異的に結合することにより抗体のように作用する他の免疫グロブリンまたは天然、合成、もしくは遺伝子操作されたタンパク質も使用することができる。特に、Fab分子を、大腸菌

50

(*E. coli*)などの遺伝的に形質転換された宿主において発現させ、構築することができる。ラムダベクターシステムが、先行抗体を生成する被験者のものと等しいか、またはそれを超える潜在的な多様性を伴うFabの集団をこのように発現するために利用可能である。Huse, W. D. et al., *Science* 246: 1275-81 (1989)を参照されたい。

【0082】

抗体組成物は、投与に適した組成物中に抗体を製剤化することにより、例えば、他の任意の薬剤（例えば、ニコチン免疫原性組成物を参照して上に考察される）を含みうる薬学的に許容される賦形剤と組み合わせることにより調製することができる。

【0083】

抗ニコチン抗体を改変して、任意の所望の特性を示すまたは改善すること、例えば、当業者に周知である方法により、安定性またはインビボでの半減期を増加させること、または、単離/精製をより効率的または効果的にすることができる。1つの非限定的で例示的な改変はペグ化を含み、例えば、抗体をポリエチレングリコール部分に結合させて、インビボでの循環/半減期を増加させる。

【0084】

抗ニコチン抗体を、投与のための薬学的組成物中に取り込むことができる。典型的には、そのような組成物は、水溶性の生理食塩水溶液中に薬学的に許容されるpHで抗体を含みうる。しかし、抗体の注射懸濁剤を使用することが可能である。通常、薬学的に許容される賦形剤に加えて、組成物は、純度を保証し、バイオアベイラビリティを増強し、および/または浸透を増加させるための任意の成分（例えば、ニコチン免疫原性組成物について

【0085】

特定の実施態様において、抗ニコチン抗体組成物は、無菌で、保存、流通、および使用に耐えるだけ十分に安定である抗ニコチン抗体を含む薬学的組成物であり、場合により、微生物の寄生および増殖から組成物を保護するために、追加の成分を含みうる。そのような組成物を調製する方法は、当業者に周知であり、非限定的に、真空乾燥、凍結乾燥、およびスピン乾燥を含む。これらの技術がプレミックス中に取り込まれた任意の追加の賦形剤を含む活性成分の粉末を産み出し、それを、次に、使用前に、所望の経路による投与のために製剤化することができる。

【0086】

2. 抗ニコチン抗体の使用

上に記述する通り、本発明に関連して、抗ニコチン抗体組成物を、ニコチン免疫原性組成物の代替物としてまたはそれに加えて、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの使用を伴うまたは伴わずに使用することができる。例えば、抗ニコチン抗体を被験者に直接的に投与して、血清抗体レベルを提供するか、または、ニコチン免疫原性組成物に応答して達成される血清抗体レベルを補うことができる。このように、抗ニコチン抗体の閾値レベルは、ニコチン免疫原性組成物の投与により、抗ニコチン抗体の投与により、またはニコチン免疫原性組成物および抗ニコチン抗体の両方の（同時または連続）投与により達成することができる。抗ニコチン抗体の投与は、血清抗体レベルのほとんど即時の増加をもたらすため、抗ニコチン抗体ならびにニコチン免疫原性組成物ならびに/あるいはニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの投与の相対的タイミングは柔軟であり、特定の被験者および方法に適するように適応させることができる。

【0087】

例えば、一部の実施態様において、被験者にニコチン免疫原性組成物の1つまたは複数の用量を投与し、次に被験者の血清抗ニコチン抗体レベルを測定する；レベルが閾値レベルを下回っている場合、抗ニコチン抗体を被験者に投与して、例えば、閾値レベルを達成することができる。この方法論は、独立した方法として行うことができ、または、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの投与をさらに含む方法と重ねることができる。抗ニコチン抗体を投与すること、血清抗体レベルを測定すること、および追加の抗ニコチン抗体を投与すること（閾値レベルに達していない場合）を含む方法も、ニコ

チン免疫原性組成物の使用を伴わずに行うことができる。例えば、血清抗体レベル（例えば、ニコチン免疫原性組成物により誘導されうるおよび/または抗ニコチン抗体の投与により達成されうる）を測定し、必要な場合、抗ニコチン抗体の投与により閾値レベルに導くことができる。そのような方法は、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストの使用を伴うか、または伴わずに行われうる。一部の実施態様に従い、血清抗ニコチン抗体レベルを、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストを用いた処置の一連過程を始める前；ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストを用いた処置の一連過程の間；ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストを用いた処置の一連過程の終わり近く；または、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストを用いた処置の一連過程の後（喫煙中止または離脱を達成する前または後、ならびに/あるいは、再発の前または後を含む）に閾値レベルに導き、例えば、閾値血清抗体レベルを達成または維持して、ニコチン中毒を処置する、喫煙中止を促す、喫煙を止めている被験者における喫煙離脱の持続期間を延長する、長期間の離脱の可能性を増加させる、ニコチン離脱の期間に続くニコチン消費の再発を予防する（例：再発の可能性を低下させる）、および/または再発（本明細書に記載する方法の1つに従って処置されている、最初に離脱を達成した被験者における再発を含む）から被験者を救う。特定の実施態様において、被験者の抗ニコチン抗体レベルを測定し、そのレベルが閾値レベルを下回っている場合、抗ニコチン抗体を被験者に投与する。このプロセスを、閾値抗体レベルが達成されるまで繰り返すことができる。

10

20

30

40

50

**【0088】**

一部の実施態様において、抗ニコチン抗体を含む組成物を、ニコチン免疫原性組成物と併せて、ニコチン免疫原性組成物の1つまたは複数の用量の投与の、例えば、前、間、または後に投与する。例えば、一部の実施態様において、抗体組成物の1つまたは複数の用量を、ニコチン免疫原性組成物の1つまたは複数の用量の約1ヶ月前、約1週間前、約3日前、または約1日前に投与する。他の実施態様において、抗体組成物の1つまたは複数の用量を、ニコチン免疫原性組成物を用いた処置の一連過程の間に投与する。さらなる実施態様において、抗体組成物の1つまたは複数の用量を、ニコチン免疫原性組成物の1つまたは複数の用量の約1ヶ月後、約2週間後、約1週間後、約3日後、または約1日後に投与する。他の実施態様において、抗体組成物を、既に投与されている、1、2、3またはそれ以上の用量のニコチン免疫原性組成物の後に投与する（例えば、ニコチン免疫原性組成物が、血清抗ニコチン抗体の閾値レベルを誘導するために効果的ではなかった場合、または、ニコチン免疫原性組成物のより短い一連過程が望ましい場合）。例えば、ニコチン免疫原性組成物のブースター用量を投与しうる時はいつでも、抗ニコチン抗体組成物を、ニコチン免疫原性組成物の代わりにまたはそれに加えて投与しうる。上に考察した通り、抗ニコチン抗体を含む組成物を、ニコチン免疫原性組成物の投与に対する任意の時間に、例えば、任意の所定の時間に閾値抗体レベルを達成するために、ニコチン免疫原性組成物と併せて投与することができる。

**【0089】**

一部の実施態様において、抗ニコチン抗体を含む組成物を、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストを用いた処置の一連過程の前、間、または後に、ニコチン免疫原性組成物とは独立的に投与する。例えば、一部の実施態様において、抗ニコチン抗体組成物の1つまたは複数の用量を、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストを用いた処置の一連過程の約1ヶ月前、約1週間前、約3日前、または約1日前に投与する。他の実施態様において、抗ニコチン抗体組成物の1つまたは複数の用量を、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストを用いた処置の一連過程の間に投与する。さらなる実施態様において、抗ニコチン抗体組成物の1つまたは複数の用量を、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストを用いた処置の一連過程の約1ヶ月後、約2週間後、約1週間後、約3日後、または約1日後に投与する。

**【0090】**

一部の実施態様において、抗ニコチン抗体を含む組成物を、ニコチン受容体アゴニスト

またはアンタゴニストを用いた処置の一連過程の前、間、または後に、ニコチン免疫原性組成物を伴わずか、またはそれをさらに併せて（および、上に考察したニコチン免疫原性組成物の投与に対する任意の時間に）投与する。例えば、抗ニコチン抗体を含む組成物を、ニコチン免疫原性組成物の1つまたは複数の用量の投与後（例、2または3用量の後）およびニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストを用いた処置の一連過程の前または間または後に投与することができる。例えば、一部の実施態様において、抗体組成物を、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストと同時に投与する。他の実施態様において、抗体組成物を、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストを用いた処置の一連過程の終わり近くまたは終わりに投与する。一部の実施態様において、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニスト同時の抗体組成物の投与は、成功裏に止める可能性を増加させるが（例：喫煙中止を促す）、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストを用いた処置の一連過程の終わり近くでの抗体組成物の投与は、全ての被験者について再発予防を増強しえて、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストを用いた処置の一連過程の終わりまでにニコチン消費を既に止めている被験者について、例えば、再発を予防するおよび/または喫煙離脱の持続期間を延長することにより、特に有益でありうる。ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストを用いた処置の一連過程の終わり近くまたは終わりでの抗体組成物の投与は、また、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストを用いた処置の一連過程の終わりまでにニコチン消費を止めていなかった被験者について救助を強めうる。

10

20

30

40

50

#### 【0091】

ニコチン免疫原性組成物と併せた抗ニコチン抗体組成物の使用（一部の実施態様に従う）は、例えば、被験者の免疫系がニコチン免疫原性化合物に応答する間にニコチンの効果を軽減することにより、利益を与えうる。上に記述する通り、抗ニコチン抗体の直接的な投与は、ニコチン免疫原性組成物だけの投与により達成されうるよりも、より速く閾値血清抗体レベルに達することを可能にしうる。加えて、上に考察した通り、抗ニコチン抗体の投与を調整して、閾値血清抗体レベルを速く達成することができ、または、ニコチン免疫原性組成物を用いて達成されうる漸進的な増加を模倣することができ、いずれも、特定の被験者または標的患者集団について望まれうる。加えてまたは代わりに、抗ニコチン抗体の直接的な投与は、ニコチン免疫原性組成物だけを用いて達成されうるよりも、より高い血清抗体レベルを被験者において達成しうる（例えば、ニコチン免疫原性組成物が抗ニコチン抗体を被験者において誘導しないか、または望まれるよりも低い抗体のレベルを産生する場合）。

#### 【0092】

抗ニコチン抗体を、任意の適切な経路（例、鼻腔内、経皮、皮下、筋内、または静脈内）により投与することができる。投与された抗体の量は、種々の要因（例えば、患者の体重、年齢、健康全般、抗ニコチン抗体力価、および所望の閾値抗体レベルなど）に依存しうる。一部の実施態様において、適切な量（約1mg/kg未満、約1mg/kg、約10mg/kg、約20mg/kg、約30mg/kg、約40mg/kg、約50mg/kg、約60mg/kg、約70mg/kg、約80mg/kg、約90mg/kg、約100mg/kg、約150mg/kg、約200mg/kg、約300mg/kg、約400mg/kg、または約500 mg/kg（体重）を含む）の抗ニコチン抗体を被験者に投与する。そのような量を単一用量として投与してもよく、または複数用量の間に分割してもよい（例えば、およそ2、4、8、12、18、もしくは24時間あけて、または2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30日間あけて、または1週間当たり1回、2週間毎に1回、3週間毎に1回、4週間毎に1回、5週間毎に1回、6週間毎に1回など）。他の実施態様において、用量を不規則な間隔で投与する。抗体用量は、免疫原性組成物のものと同様のスケジュールで投与することもでき、調整して、閾値抗体レベルを達成することができる。

#### 【0093】

### II. ニコチン受容体アゴニスト

一般的に、ニコチン受容体アゴニストは、ニコチン受容体に結合し、ニコチン分子が同じ受容体を効率的に占有することを妨げ、それにより、脳におけるニコチン媒介性応答を

弱めるまたは遮断することにより作用する。本明細書において、用語「ニコチン受容体アゴニスト」はニコチンを含まない。

【0094】

ニコチン受容体アゴニストの1つの非限定的な例は、バレニクリンであり、IUPAC名称は7,8,9,10-テトラヒドロ-6,10-メタノ-6H-ピラジノ[2,3-h][3]ベンゾアゼピン、(2R,3R)-2,3-ジヒドロキシブタンジオエート(1:1)であり、Pfizerにより商品名CHANTIX(登録商標)(米国外ではCHAMPIXとしても公知である)で販売される。バレニクリンは、4 2ニコチンアセチルコリン受容体サブタイプについて選択的である部分的アゴニストである。バレニクリンは、酒石酸塩として、水に高度に溶解性であるオフホワイトまたはわずかに黄色の固形である粉末である。バレニクリン酒石酸は、361.35ダルトンの分子量を有し、分子式 $C_{13}H_{13}N_3 \cdot C_4H_6O_6$ を有する。バレニクリンの化学構造を以下に示す。

10

【0095】

バレニクリンは、4 2ニコチン受容体に結合し、低レベルアゴニスト(即ち、受容体媒介性活性を刺激するが、しかし、ニコチンよりも有意に低いレベルである)として作用することが示されており、同時に、ニコチンが4 2受容体に結合することを妨げる。バレニクリンは、4 2受容体を活性化して、かくして、中枢神経の中脳辺縁多巴ミン系を刺激するニコチンの能力を遮断し、喫煙により経験される強化および報酬が減弱する。バレニクリンは、また、脳中の他の受容体に作用しうるが、その結合も、また、喫煙中止を援助しうる。

20

【0096】

CHANTIX(登録商標)錠剤は、現在、経口投与のために2つの強度で供給されている:0.5mgカプセルおよび1.0mgカプセル。CHANTIX(登録商標)の現在推奨される用量は、1週間の滴定に続く、1日2回1mgであり、以下の通りである:1~3日目:1日1回0.5mg;4~7日目:1日2回0.5mg;8日目~処置の終わり:1日2回(bid)1mg。CHANTIX(登録商標)処置の一連過程は、一般的に、12週間にわたり継続する。

【0097】

CHANTIX(登録商標)の副作用は、とりわけ、精神神経事象(非限定的に、うつ病、躁病、精神病、幻覚、偏執病、妄想、自殺念慮、自殺未遂、および自殺完遂を含む)、嘔気、傾眠、眩暈、意識消失、集中困難、顔面潮紅、高血圧、血管性浮腫、および皮膚反応を含む。

30

【0098】

単独で使用された場合(例:本発明に従わない)、被験者は、一般的に、CHANTIX(登録商標)を開始した1週間後に喫煙を止めるように指示され、12週間の終わりに成功裏に喫煙を止めている被験者は、CHANTIX(登録商標)を用いた処置の追加の12週間の一連過程に従い、長期間の離脱の可能性を増加させるように助言されうる。

【0099】

2つの独立した試験では、CHANTIX(登録商標)プロピオンおよびプラセボの12週間の一連過程の有効性を比較しており、9~12週間の間での一酸化炭素確認連続離脱率を確認した。

【0100】

(表II)連続離脱率(9~12週間)(95%信頼区間)

試験	バレニクリン (1.0 mg bid)	プロピオン (150 mg SR bid)	プラセボ
試験A	21% (17%, 26%)	16% (12%, 20%)	8% (5%, 11%)
試験B	22% (17%, 26%)	14% (11%, 18%)	10% (7%, 13%)

40

【0101】

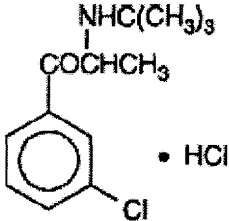
III. ニコチン受容体アンタゴニスト

50

一般的に、ニコチン受容体アンタゴニストは、ニコチン分子がニコチン受容体を効率的に占有することを妨げ、それにより、脳におけるニコチン媒介性応答を弱めるまたは遮断する。

【0102】

ニコチン受容体アンタゴニストの1つの非限定的な例は、塩酸ブプロピオンであり、商品名ZYBAN（登録商標）（Glaxo-Wellcome）で販売される。塩酸ブプロピオンは、また、WELLBUTRIN（登録商標）の名でも販売されており、それは抗うつ剤として処方される。塩酸ブプロピオンは分子式 $C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$ を有し、粉末は白色、結晶性で、水に高度に溶解性である。塩酸ブプロピオンの化学構造を以下に示す。



【0103】

ZYBAN（登録商標）錠剤は、現在、経口投与用の150mgの徐放性錠剤として供給されている。

【0104】

ZYBAN（登録商標）の現在推奨される最高用量は300mg/日であり、1日2回（bid）150mgとして与えられる。現在の投与計画は、最初の3日間にわたり毎日150mg/日での投与を開始し、大半の被験者について、推奨される通常用量300mg/日までの容量増加が続き、被験者は、連続用量の間に少なくとも8時間の間隔を有するようにアドバイスされ、300mg/日を上回る用量は推奨されない。ZYBAN（登録商標）処置の一連過程は、一般的に、7~12週間にわたり継続する。ZYBAN（登録商標）の用量漸減は、処置を中止する際に求められない。

【0105】

ZYBAN（登録商標）の副作用は、とりわけ、うつ病、自殺念慮、自殺未遂、自殺完遂、躁病、精神病、幻覚、偏執病、妄想、発作、発熱、そう痒、発疹、悪心、胃失調、嘔吐、集中困難、頭痛、眩暈、不眠症、激越、高血圧、振戦、および発汗を含む。

【0106】

単独で使用された場合（例：本発明に従わない）、被験者は、通常、ZYBAN（登録商標）を用いた処置の最初の2週間以内に「中止目標日」を設定するように助言される（通常、第二週中）。なぜなら、およそ1週間の処置が、ブプロピオンの定常状態の血液レベルを達成するために要求されるからである。単独で使用された場合、ZYBAN（登録商標）を用いた治療の7週目までに離脱に向けた有意な進展をなさなかった被験者は、成功しそうになく、処置は通常中断される。逆に、処置の7~12週間後に成功裏に止める被験者には、ZYBAN（登録商標）を用いた処置を継続するように助言してもよい。

【0107】

ブプロピオンは、広域スペクトル非競合ニコチン受容体アンタゴニストとして作用し、 $\alpha_2$ 、 $\alpha_1$ 、および  $\gamma$ ニコチンアセチルコリン受容体（nAChR）のニコチンの活性化をある程度の選択性を伴って遮断する。ブプロピオンは、 $\alpha_2$ および  $\alpha_1$ を遮断する際に、 $\gamma$ よりも50倍および12倍、より効果的であることが見出された。ブプロピオンは、また、非ニコチン受容体に作用し、抗不安活性を示し、ノルエピネフリンおよびドパミンのニューロン取り込みの比較的弱い阻害剤であり、モノアミンオキシダーゼまたはセロトニンの再取り込みを阻害しない。

【0108】

試験では、ブプロピオンを摂る被験者では、プラセボと比較して、喫煙を止める可能性が倍になることが実証されている。ブプロピオンは、また、ニコチン欲求およびニコチン禁断症状を低下させることが示されている。以下の表2は、ZYBAN（登録商標）を用いた臨

10

20

30

40

50

床治験での結果を示す。各々の群についてのサンプルサイズは、プラセボについてN=151、100mg/日および150mg/日についてN=153、ならびに300mg/日についてN=156であった。

【0109】

(表III) ZYBAN中止日

4週目から 特定の週まで 離脱	処置群			
	プラセボ	ZYBAN 100mg/日	ZYBAN 150 mg/日	ZYBAN 300 mg/日
7週目 (4週間止める)	17%	22%	27%	36%
12週目	14%	20%	20%	25%
26週目	11%	16%	18%	19%

10

【0110】

#### IV. 他の喫煙中止薬剤

一部の実施態様において、1つまたは複数の他の喫煙中止薬剤が、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの代替物として、またはそれに加えて使用される。そのような他の喫煙中止薬剤の例は、非限定的に、ニコチンコリン作動性アンタゴニスト（例えばメシルアミンなど）、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、グリシンアンタゴニスト、オピエートアンタゴニストおよびアゴニスト、ドパミンD3アンタゴニスト、ニコチンリガンド、ドパミン取り込み阻害剤、カンナビノイド受容体1アンタゴニスト、ニコチンおよび/またはコチニン代謝に關与する酵素（チトクロムP450酵素（例、チトクロムp450 2 A6-CYP2A6）、アルデヒドオキシダーゼ、フラビン含有モノオキシゲナーゼ3、アミンN-メチルトランスフェラーゼ、およびUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼを含む）の阻害剤の1つまたは複数を含む。

20

【0111】

#### V. 組み合わせ治療

上に考察した通り、本発明の方法は、上に記載するニコチン免疫原性組成物（例、ワクチン）および/または抗ニコチン抗体ならびに/あるいは上に記載するニコチン受容体アンタゴニストおよび/またはニコチン受容体アゴニスト（または他の抗ニコチン薬剤）の組み合わせを投与して、ニコチン中毒およびニコチン中毒に關連する障害を処置すること、喫煙中止を促すこと、喫煙を止めている被験者における喫煙離脱の持続期間を延長すること、長期間の離脱の可能性を増加させること、ニコチン離脱の期間に続くニコチン消費の再発を予防する（例、再発の可能性を低下させる）こと、および/または再発（本方法に従って処置されている間での最初に離脱を達成した被験者における再発を含む）から被験者を救うことに関する。一部の実施態様に従い、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物を、独立的に使用された場合に効果的であることが決定されている一連過程において投与する。一部の実施態様に従い、ニコチンアゴニストまたはアンタゴニストを、独立的に使用された場合に効果的であることが確認されている一連過程において投与する。他の実施態様に従い、ニコチンアゴニストまたはアンタゴニストを、独立的に使用された場合に効果的であることが確認されているものより低い投与量で投与する。上に考察した通り、一部の実施態様において、一連過程を、それらが重複するように投与するか、または、異なる治療の効果が重複するように投与する（上および下により詳細に記載する通り）。

30

40

【0112】

ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストあるいは上に記載する他の喫煙中止薬剤のいずれかを、本明細書に記載する方法の特定の実施態様に従い、他の特定の実施態様に従い使用してもよいが、本明細書に記載する方法は、開示する薬剤の1つまたは複数の投与を含まない。例えば、一部の特定の実施態様において、本方法は、以下の1つまたは複数の投与を含まない：バレニクリン；抗うつ剤、例えばブプロピオン（ZYBAN（登録商標）、WELLBUTRIN（登録商標））、フルオキセチン（プロザック、ノルトリプチリン、ドキセピン、デシプラミン、クロミプラミン、イミプラミン、アミトリプチリン、

50

トリミブラミン、フルボキサミン、プロキセチン、セルトラリン、フェネルジン、トラニルシプロミン、アモキサピン、マプロチリン、トラゾドン、ベンラファキシン、またはミルタザピン；(5aS,8S,10aR)-5a,6,9,10-テトラヒドロ、7H,11H-8,10a-メタノピリド[2',3':5,6]ピ-ラノ-[2,3-d]アゼピン(SSR591813)；ニコチン受容体アンタゴニスト、例えばメカミラミン、アマンタジン、ペンピジン、ジヒドロ-ベータ-エリスロイジン、ヘキサメトニウム、エリソジン、クロルイソングダミン、カンシル酸トリメタファン、塩化ツボクラリン、およびd-ツボクラリンなど；またはモノアミンオキシダーゼ阻害剤。

#### 【0113】

一部の実施態様において、ニコチン免疫原性組成物の一連過程は、事前に決定された期間にわたる単一用量または複数用量を含む。一部の実施態様において、例えば、単一用量が使用される場合、ニコチン免疫原性組成物を、徐放性組成物として製剤化してもよい。一部の実施態様において、被験者には、ニコチン免疫原性組成物(ニコチンワクチン)の最初の用量が投与され、1つまたは複数の「ブースター」用量が続く。一部の実施態様において、処置の一連過程は、単一用量、またはニコチンワクチンの初回用量に続く1、2、3、4、5、もしくは6のブースター用量を含みうる。一部の実施態様において、4つのブースター用量を、初回ワクチン接種後に提供する。一部の実施態様において、5つのブースター用量を、初回ワクチン接種後に提供する。処置の一連過程は、最後のブースター用量が提供された際に終わる。第二またはその後の一連過程は、第一のまたは他の以前の連続過程が終わった後、例えば、以前の連続過程の最後の用量から6ヶ月またはより長く後に始めてもよい。加えてまたは代わりに、1つまたは複数のさらなるブースターを、処置の所定の一連過程から6ヶ月またはより長く後、例えば、最後の用量から6ヶ月、1年、18ヶ月、2年、3年、4年、5年またはより長く後に提供してもよい。

10

20

#### 【0114】

投与の一連過程は、単一投与(単一用量)を反映しうる、または、所定の期間、例えば約4週、約6週、約8週、約10週、約12週、約14週、約16週、約18週、約20週、約22週、約24週、約26週(例：約6ヶ月)、約28週、約30週またはより長くおよびうる。一実施態様において、一連過程は、約24~26週の所定の期間(24~26週を含む)、例えば24、25、または26週(例：約6ヶ月、例えば6ヶ月など)に及ぶ。一部の実施態様において、投与量を、処置の一連過程の間に規則的な間隔で投与する。例えば、一部の実施態様において、ブースターを、1週間当たり1回、2週間毎に1回、3週間毎に1回、4週間毎に1回、5週間毎に1回、6週間毎に1回などで処置の一連過程の間に投与する。他の実施態様において、ブースターを、処置の一連過程の間に不規則な間隔で投与する。例えば、一実施態様において、ブースターを、(0時間での最初の用量に対して)4週、8週、16週、および26週目に投与する。別の実施態様において、ブースターを、(0時間での最初の用量に対して)6週、12週および16週、ならびに場合により26週目に投与する。別の実施態様において、ブースターを、(0時間での最初の用量に対して)4週、8週、12週、16週、および26週目に投与する(図2に示す通り)。一部の実施態様において、第二またはその後の投与量のタイミングは、被験者の抗ニコチン抗体のレベルを参照して選択され、米国特許出願第12/481,420号(2009年6月9日出願)(その全内容が参照によりそのすべてが本明細書に組み入れられる)、および国際特許出願第PCT/US09/47679号(2009年6月9日出願)(その全内容が参照によりそのすべてが本明細書に組み入れられる)に記載される通りである。

30

40

#### 【0115】

ブースター用量は、最初の用量と比較して、同じまたは異なる免疫原性組成物を含むことができ(例：例えば、異なる抗原性成分または異なる製剤を含むことにより、あるいは、異なる投与の経路により投与されることにより)、そして、1つまたは複数の異なる免疫原性組成物または多価組成物の使用を含むことができる。一部の実施態様において、ニコチン免疫原性組成物NicVAX(登録商標)を、処置の全一連過程を通して投与する。

#### 【0116】

種々の用量で投与されるニコチン免疫原性組成物の投与量は、被験者に以前に投与された任意のニコチン免疫原性組成物の投与量と同じか、それより多いか、または低くなりう

50

る。特定の投与量は、使用されているニコチン免疫原性組成物によって変動しうる（上に考察した通り）。一部の実施態様において、ニコチン免疫原性組成物は、独立的に使用された場合に効果的であることが確認されている投与量で投与される。一部の実施態様において、用量は、少なくとも約5 µgのニコチンハプテン、例えば5 µgのニコチンハプテンを提供する。一部の実施態様において、用量は、少なくとも約10 µgのニコチンハプテン、例えば10 µgのニコチンハプテンを提供する。一部の実施態様において、用量は、約16 µgニコチンハプテン+/- 5 µgニコチンハプテン（約9~21 µgニコチンハプテンを含む）、および9~21 µgニコチンハプテン（例えば9、10、12、14、16、18、20、または21 µgニコチンハプテンなど）を提供する。上に考察した通り、ニコチン免疫原性組成物の効力は、特定のハプテン、特定の担体、アジュバントが存在するか、存在する場合、その効力、および投与の経路に依存しうる。このように、本明細書に提供される投与量ガイドラインは、例示に過ぎず、所定のニコチン免疫原性組成物の適切な用量は、熟練した従業者により決定されることができる。一部の実施態様において、NicVAX（登録商標）を、各々の免疫化のために、投与される担体タンパク質の量に基づき、約400 µgの用量での処置の所定の一連過程において投与する。一部の実施態様において、NicVAX（登録商標）を、各々の免疫化のために、投与される担体タンパク質の量に基づき、約200 µgの用量での処置の所定の一連過程において投与する。一部の実施態様において、NicVAX（登録商標）を、1つまたは複数の免疫化（全ての免疫化を含む）のために、投与される担体タンパク質の量に基づき、約400 µgより多いまたは約200 µg未満の用量での処置の所定の一連過程において投与する。

10

20

**【0117】**

上に考察した通り、抗ニコチン抗体組成物を、被験者において抗ニコチン抗体のレベルを達成するために、ニコチン免疫原性組成物の代替物としてまたはそれに加えて使用することができる。このように、抗ニコチン抗体組成物の1つまたは複数の用量を、ニコチン免疫原性組成物の一連過程の代わりに投与することができる。あるいは、抗ニコチン抗体組成物の1つまたは複数の用量を、ニコチン免疫原性組成物の一連過程に加えて投与することができる。さらに別の代替物において、抗ニコチン抗体組成物の1つまたは複数の用量を、ニコチン免疫原性組成物の1つまたは複数の用量の代わりに投与ことができ、ニコチン免疫原性組成物の1つまたは複数の用量も投与される。

30

**【0118】**

一般的に、被験者が処置の単一の一連過程内（例：6ヶ月内）に受けるニコチンワクチンの用量が多いほど、および/または抗ニコチン抗体の用量が高いほど、個人の抗体レベルがより高くなり、故に、ニコチン中毒の成功裏の処置、成功裏の喫煙中止、喫煙離脱の持続期間の成功裏の延長、再発の低下した可能性、再発からの救助の増加した可能性、および長期間の離脱の成功裏の達成の増加した可能性の可能性がより大きくなる。

**【0119】**

一部の実施態様に従い、ニコチン受容体アンタゴニストおよび/またはアゴニストを、上に考察した通りに、処置の一連過程（例えば、独立的に使用された場合に効果的であることが決定されている一連過程など）として投与する。例えば、一部の実施態様において、パレニクリンおよび/またはブプロピオンを、毎日（典型的には、1または2の分割用量）、約12週間にわたり投与する。

40

**【0120】**

上に考察した通り、本明細書に記載する方法の一部の実施態様において、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の一連過程は、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程と重複する。他の実施態様において、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の効果は、ニコチン受容体アンタゴニストおよび/またはアゴニストの一連過程と重複する。一般的には、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の一連過程ならびにニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程の相対的タイミングは、抗ニコチン抗体の最初の閾値レベルが、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程が完了する時間ま

50

で、ならびに / あるいは、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの有効性が減弱しているまたは減弱する時間までに被験者において達成される（例：ニコチン免疫原性組成物によりおよび / または抗ニコチン抗体の投与により誘導される）ようにする。上に記述する通り、一部の実施態様において、例示的な最初の閾値血清抗体レベルは、少なくとも約6  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約10  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約12  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約15  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約20  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約25  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約30  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約35  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約40  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約45  $\mu\text{g/ml}$ 、または、少なくとも約50  $\mu\text{g/ml}$  を含み、例えば、少なくとも6  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも10  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも12  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも15  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも20  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも25  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも30  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも35  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも40  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも45  $\mu\text{g/ml}$ 、または少なくとも50  $\mu\text{g/ml}$  などである。他の実施態様において、閾値血清抗ニコチン抗体レベル（ $\mu\text{g/ml}$ ）は、被験者により1日あたりに喫煙されるシガレットの数の少なくとも約1.5から少なくとも約2.0倍まであり、例えば、1日あたりに喫煙されるシガレットの数の1.5~2.0倍である。他の実施態様において、最初の最小閾値レベルは、被験者が抗ニコチン抗体のレベルの測定前に受けたニコチン免疫原性組成物の用量の数と直接的に相関する。例えば、最初の特定された閾値抗ニコチン抗体レベルは、少なくとも約10  $\mu\text{g/ml}$  から2つの前の用量まで（例えば、少なくとも10から少なくとも25  $\mu\text{g/ml}$  まで）、少なくとも約25  $\mu\text{g/ml}$  から3つの前の用量まで（例えば、少なくとも25から少なくとも50  $\mu\text{g/ml}$  まで）、少なくとも約50  $\mu\text{g/ml}$  から4つの前の用量まで（例えば、少なくとも50から少なくとも75  $\mu\text{g/ml}$  まで）、および少なくとも約60  $\mu\text{g/ml}$  から5つまたはそれ以上の前の用量まで（例えば、少なくとも60から少なくとも75または少なくとも100  $\mu\text{g/ml}$  まで）より選択することができる。従業者は、通常の方法論を使用して、対応する分泌抗体レベルを容易に決定することができる。

10

20

30

40

50

#### 【0121】

このように、本明細書に記載する方法の一部の実施態様に従い、ニコチン免疫原性組成物および / または抗ニコチン抗体の一連過程ならびにニコチン受容体アゴニストおよび / またはアンタゴニストの一連過程の相対的タイミングは、抗ニコチン抗体のそのような閾値レベルが、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの一連過程が完了する時間までにおよび / またはニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの有効性（例えば、喫煙中止に関連して）が減弱しているまたは減弱する時間までに被験者において達成されるようにする。例えば、上に考察した通り、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの一連過程は、典型的には、約12週間の持続期間を有する。ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストのそのような一連過程を用いて、ニコチン免疫原性組成物および / または抗ニコチン抗体の一連過程ならびにニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの一連過程の相対的タイミングは、抗ニコチン抗体の最初の閾値レベルが、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの投与の12週目までに（またはそれより早く）、例えば、6週目から12週目まで（ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの投与の6、7、8、9、10、11、または12週目までを含む）、あるいはさらに早く、例えば、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの投与の1、2、3、4、または5週目までに被験者において達成されるように選択されうる。無論、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの投与の一連過程の持続期間を上方または下方に調整する場合、抗ニコチン抗体の最初の閾値レベルの達成のタイミングをそれに従って調整してもよい。上に考察した通り、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの有効性は、プロピオンについて報告されている（プロピオンの場合、投与の約5週目から約7週目までの間に減弱した有効性を示すと報告されている）通り、時として、投与が進行中にもかかわらず、投与のその一連過程にわたり減弱しうる。ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの有効性が投与のその一連過程にわたり減弱する場合、ニコチン免疫原性組成物および / または抗ニコチン抗体の一連過程ならびにニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの一連過程の相対的タイミングは、抗ニコチン抗体の最初の閾値レベルが、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの有効性（例えば、喫煙中止に関連して）が減弱しているまたは減弱する時間までに、例えば、プロピオンの投与の約5週目から約7週目ま

でに被験者において達成されるようにする。

【0122】

一部の実施態様において、ニコチン免疫原性組成物の一連過程を、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの一連過程を開始する前に開始する。他の実施態様において、ニコチン免疫原性組成物の一連過程を、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの一連過程と実質的に同時に開始する。一部の実施態様において、ニコチン免疫原性組成物の一連過程を、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの一連過程を開始した後に開始する。例えば、一実施態様において、ニコチンワクチンの一連過程の最初の用量を、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの最初の用量を投与する2週間またはより長く前に投与する。他の実施態様において、ニコチンワクチンの一連過程の最初の用量を、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの最初の用量と実質的に同時に投与する。図2は、本発明に従った組み合わせ治療の例示的な投与計画を示す。例証する実施態様に従い、ニコチン免疫原性組成物を、-2、2、6、10、14、および24週目（ニコチンアゴニストの投与の一連過程に対して）に6投与量の一連過程において投与し、ニコチンアゴニストを、0週目に開始し、12週間にわたり1日2回の投与量の一連過程において投与する。上に記載する通り、本発明は、また、抗ニコチン抗体を、ニコチンワクチンの代わりに、または、ニコチンワクチンに加えて、これらの期間の任意の1つまたは複数で、あるいは、これらの期間の任意の1つまたは複数の前にまたはそれに続いて投与する方法を含む。

10

【0123】

本明細書に記載する方法の一部の実施態様に従い、抗ニコチン抗体を、単独で、または、ニコチン免疫原性組成物と組み合わせて投与し、抗ニコチン抗体の最初の閾値レベルを達成する。例示的な最初の閾値血清抗体レベルは、上に考察したもの、例えば、少なくとも約6 µg/ml、少なくとも約10 µg/ml、少なくとも約12 µg/ml、少なくとも約15 µg/ml、少なくとも約20 µg/ml、少なくとも約25 µg/ml、少なくとも約30 µg/ml、少なくとも約35 µg/ml、少なくとも約40 µg/ml、少なくとも約45 µg/ml、または、少なくとも約50 µg/mlであり、例えば、少なくとも約6 µg/ml、少なくとも約10 µg/ml、少なくとも約12 µg/ml、少なくとも約15 µg/ml、少なくとも約20 µg/ml、少なくとも約25 µg/ml、少なくとも約30 µg/ml、少なくとも約35 µg/ml、少なくとも約40 µg/ml、少なくとも約45 µg/ml、または少なくとも約50 µg/mlであり、あるいは、被験者により1日当たりに喫煙されるシガレットの数の少なくとも約1.5から少なくとも約2.0倍まで、例えば、1日当たりに喫煙されるシガレットの数の1.5~2.0倍などである閾値血清抗ニコチン抗体レベルを含む。他の実施態様において、最初の最小閾値レベルは、被験者が抗ニコチン抗体のレベルの測定前に受けたニコチン免疫原性組成物の用量の数と直接的に相関する。例えば、最初の特定された閾値抗ニコチン抗体レベルは、少なくとも約10 µg/mlから2つの前の用量まで（例えば、少なくとも10から少なくとも25 µg/mlまで）、少なくとも約25 µg/mlから3つの前の用量まで（例えば、少なくとも25から少なくとも50 µg/mlまで）、少なくとも約50 µg/mlから4つの前の用量まで（例えば、少なくとも50から少なくとも75 µg/mlまで）、および少なくとも約60 µg/mlから5つまたはそれ以上の前の用量まで（例えば、少なくとも60から少なくとも75または少なくとも100 µg/mlまで）より選択することができる。従業者は、通常の方法論を使用して、対応する分泌抗体レベルを容易に決定することができる。

20

30

40

【0124】

先に記述した通り、抗ニコチン抗体の投与は、血清抗体レベルに対する即時に近い効果を有し、そのため、抗ニコチン抗体の投与のタイミングを制御および選択して、特定の方法に関連する特定の被験者のニーズを満たすことができる。上に考察した通り、抗ニコチン抗体の投与を調整して、閾値血清抗体レベルを素速く達成することができ、または、ニコチン免疫原性組成物を用いて達成されうる漸進的な増加を模倣することができ、いずれも、特定の被験者または標的患者集団について望まれうる。

【0125】

本明細書に記載する方法は、さらに、中止目標日を選択すること、または、適切な中止

50

目標日に関して被験者をカウンセリングすることを含みえて、本明細書に記載するキットは、適切な中止目標日に関する説明書を含みうる。一部の実施態様において、中止目標日は、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの最初の用量から約1~2週間後、例えば、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの最初の用量から1週間、2週間またはより長く後、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの最初の用量から約12週間後まで、例えば、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの最初の用量から12週間後までである。一部の実施態様において、中止目標日は、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の最初の用量から約1週間、2週間またはより長く後、例えば、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の最初の用量から1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間またはより長く後、あるいは、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の任意のその後の（ブースター）用量の前、後、または同時の任意の時間である。一部の実施態様において、中止目標日は、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体のその後の用量から約1週間、2週間またはより長く前または後、例えば、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の任意のその後の（ブースター）用量から1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間またはより長く前または後、あるいは、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の任意のさらなるその後の（ブースター）用量の前、後、または同時の任意の時間である。一部の実施態様において、中止目標日は、被験者の抗ニコチン抗体のレベル（ニコチン免疫原性組成物を介して誘導されるおよび/または抗ニコチン抗体の投与を介して達成される）を参照して決定され、米国特許出願第12/481,420号（2009年6月9日出願）（その全内容が参照によりそのすべてが本明細書に組み入れられる）、および国際特許出願第PCT/US09/47679号（2009年6月9日出願）（その全内容が参照によりそのすべてが本明細書に組み入れられる）に記載されている通りであり、例えば、血清ニコチン抗体の閾値レベルの達成と同時である（本明細書に考察する通り）。図2に示す実施態様に従い、中止目標日は、約1週目、例えば、ニコチンアゴニストの一連過程を始めてから約1週間後である。

#### 【0126】

一部の実施態様において、中止目標日は、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の用量の投与に対してタイミングが決められ、例えば、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体のブースター用量の約1週間、2週間またはより長く前または後など、例えば、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の任意のその後の（ブースター）用量から1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間またはより長く前または後、あるいは、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の任意のブースター用量の前、後、または同時の任意の時間である。一部の実施態様において、中止目標日は、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の最近の用量から少なくとも約1週間後、例えば、1週間後などである。一部の実施態様において、中止目標日は、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の次のスケジュールされた用量から少なくとも約1週間前、例えば、1週間前などである。一部の実施態様において、中止目標日は、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の最近の用量から少なくとも約1週間後、ならびに、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の次のスケジュールされた用量から少なくとも約1週間前、例えば、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の最近の用量から少なくとも1週間後ならびにニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の次のスケジュールされた用量から少なくとも1週間前である。他の実施態様において、中止目標日は、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の最近の用量から約2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間またはより長く後ならびに/あるいはニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の次のスケジュールされた用量から約2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間またはより長く前である。例えば、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体を0、4、8、12、16、および26週目に投与する実施態様において、1つまたは複数の中止目標日を、0、2、4、6、10、14、18、および28

週目、または14、18、および28週目に設定してもよい。上に記述する通り、抗ニコチン抗体の投与は、血清抗体レベルに対する即時に近い効果を有するため、中止目標日を、抗ニコチン抗体の投与と同時にるように、または、被験者にとって実際のまたは簡便でありうるように、その直後になるように設定することができる。

【0127】

一部の実施態様において、複数の中止目標日を選択する。

【0128】

特定の実施態様において、被験者の抗ニコチン抗体レベル（例えば血清抗体レベルなど）を、中止目標日の前またはそれと同時に測定し、レベルが閾値レベルを下回っている場合、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体を被験者に投与する。このプロセスを、閾値抗体レベルを達成するまで繰り返し、その時点で中止目標日を設定することができる。これらの実施態様に従い、被験者は、中止目標日の前に抗ニコチン抗体の閾値レベルを達成しているであろう。

10

【0129】

一部の実施態様において、初回の中止目標日は、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの最初の用量から約1~2週間後、例えば、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの最初の用量から1週間または2週間後などである。初回の中止目標日に喫煙を止めない、または再発する被験者について、その後の中止目標日を、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の最初の用量を参照して、あるいは、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の任意のその後の用量を参照して決定してもよく（上に記載する通り）、例えば、最初の用量の約1週間、2週間またはより長く後、あるいは、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体のその後の用量の前または後、例えば、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の最初の用量の1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間またはより長く後、あるいは、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の任意のその後の用量の前または後、あるいは、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の任意のその後の（ブースター）用量と同時などである（上に考察した通り）。一部の実施態様において、その後の中止目標日を、被験者の抗ニコチン抗体のレベルを参照して決定してもよく、米国特許出願第12/481,420号（2009年6月9日出願）（その全内容が参照によりそのすべてが本明細書に組み入れられる）、および国際特許出願第PCT/US09/47679号（2009年6月9日出願）（その全内容が参照によりそのすべてが本明細書に組み入れられる）に記載されている通りであり、例えば、血清ニコチン抗体の閾値レベルの達成と同時にようにする（本明細書に考察する通り）。

20

30

【0130】

このように、本明細書に記載する方法に従い、初回の中止目標日に中止の試みが成功裏でない、または再発する被験者は、それにもかかわらず、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの第二の一連過程を必要とせず成功裏に処置されうる。このように、一部の実施態様において、本明細書に記載する方法は、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニスト処置の単一の一連過程だけ、例えば、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの投与の単一の12週間一連過程などを含む。本発明は、しかし、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの複数の一連過程（同じニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの複数の一連過程ならびに/あるいは異なるニコチン受容体アゴニストおよび/または異なるアンタゴニストを用いた一連過程を含む）を投与する他の実施態様を含む。処置の各々の一連過程は、処置の以前の一連過程と同じか、または異なりうる。処置の一連過程の間での違いの非限定的な例は、一連過程の持続期間、一連過程内の各々の投与を用いて提供される投与量、投与のタイミング、投与される組成物などを含む。

40

【0131】

上に考察した通り、本明細書に記載する方法に従って、被験者は、ニコチン免疫原性組成物単独、抗ニコチン抗体単独、あるいはニコチン受容体アゴニストおよび/またはアン

50

タゴニスト単独を用いて処置された被験者よりも早く喫煙を止めうる。このように、喫煙を止める被験者の可能性は、組み合わせ処置の1つの成分だけを用いた処置（例：ニコチン免疫原性組成物を用いるが、しかし、抗ニコチン抗体またはニコチン受容体アゴニストもしくはアゴニストを用いない処置、あるいは、ニコチン受容体アゴニストもしくはアゴニストを用いるが、しかし、ニコチン免疫原性組成物または抗ニコチン抗体を用いない処置、あるいは、抗ニコチン抗体を用いるが、しかし、ニコチン免疫原性組成物またはニコチン受容体アゴニストもしくはアゴニストを用いない処置）での可能性と比較して増加しうる。さらに、本明細書に記載する方法は、喫煙を止めている被験者（本方法に従って処置されている、喫煙を止めている被験者を含む）における喫煙離脱の持続期間を延長しうる、長期間の離脱の可能性を増加させうる、ニコチン離脱（本方法に従って処置されている、離脱を達成している被験者における離脱を含む）の期間に続くニコチン消費の再発を予防しうる（例：再発の可能性を低下させうる）、および/または再発（本方法に従って処置されている、最初に離脱を達成した被験者における再発を含む）から被験者を救いうる。加えて、本明細書に記載する方法によって、より低い用量のニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの使用が可能となり、本明細書に考察するパラメーター（例えば、喫煙を止める増加した可能性、連続離脱を達成する増加した可能性、および長期間の離脱を達成する増加した可能性）により測定される有効性を依然として達成しうる、あるいは、本来なら成功しそうなない被験者において有効性を達成しうる。

10

20

30

40

50

**【0132】**

本発明は、また、被験者の抗ニコチン抗体レベルを、長期間の離脱を促すためにモニターおよび維持する実施態様を含む（米国特許出願第12/481,420号および第PCT/US09/47679号に記載される通り）。これらの実施態様に従い、被験者の抗ニコチン抗体レベルを、成功裏の中止の試みおよび/または成功裏の離脱の期間の後に評価してもよく、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体のブースターまたはその後の一連過程を投与して、被験者の抗体レベルを第二の最小閾値レベルに維持、またはそれに戻しうる。第二の最小閾値レベルは、最初の閾値レベルと同じ、または異なりうるが、少なくとも約6  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約10  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約12  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約15  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約20  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約25  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約30  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約35  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約40  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも約45  $\mu\text{g/ml}$ 、および少なくとも約50  $\mu\text{g/ml}$ 、または1日当たりに喫煙される被験者のシガレットの数の約1.5~約2.0倍からなる群より選択より独立的に選択され得て、例えば、少なくとも6  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも10  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも12  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも15  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも20  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも25  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも30  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも35  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも40  $\mu\text{g/ml}$ 、少なくとも45  $\mu\text{g/ml}$ 、および少なくとも50  $\mu\text{g/ml}$ 、または1日当たりに喫煙される被験者のシガレットの数の1.5~2.0倍などである。

**【0133】**

一部の実施態様において、本方法は、本明細書に記載する組み合わせ薬物治療と共に抗喫煙カウンセリングを施すことをさらに含む。

**【0134】**

代替の実施態様において、上により詳細に考察した通り、上に記載したようなニコチン免疫原性組成物の使用は、ニコチン免疫原性組成物に加えてまたはその代替の抗ニコチン抗体の投与を含む受動免疫化アプローチにより置換されるか、または補われる。これらの実施態様に従い、抗ニコチン抗体が、処置される被験者の体外で、適切な宿主哺乳動物、例えばヒトなどにおいて生成され（当技術分野において公知の方法に従って）、被験者に投与される。

**【0135】**

例示的な実施態様において、免疫原性組成物を、続けて、免疫原性組成物の1つまたは複数のブースターを被験者に投与する。被験者の血清抗ニコチン抗体レベルをテストし、レベルが閾値レベルを下回っている場合、抗ニコチン抗体組成物の1用量を投与する。抗体組成物の投与に続き、被験者の血清レベルを再びテストする。血清レベルが依然として

閾値を下回っている場合、抗体組成物をさらに1用量、血清レベルが所望の閾値に達するまで投与する。中止目標日を、被験者の血清抗ニコチン抗体レベルが閾値レベルに達する時間と同時に、またはそれに続くように選択することができる（上に考察した通り）。

【0136】

特定の実施態様において、個別化医療アプローチを、被験者の血清抗ニコチン抗体レベルに基づいて提供する。

【実施例】

【0137】

個別化医療 実施例1：ニコチン免疫原性組成物を用いた初回治療

被験者にニコチン免疫原性組成物の一連過程を投与してもよく、最初の血清抗体テスト日を、被験者の血清抗ニコチン抗体レベルが最初の閾値レベルに達すると予想される時間と同時にるように選択する：例えば、上に考察される例示的な最初の閾値血清抗体レベル、例：少なくとも約10 µg/ml、少なくとも約12 µg/ml、少なくとも約15 µg/ml、少なくとも約20 µg/ml、少なくとも約25 µg/ml、少なくとも約30 µg/ml、少なくとも約35 µg/ml、少なくとも約40 µg/ml、少なくとも約45 µg/ml、または、少なくとも約50 µg/ml、あるいは、被験者により1日あたりに喫煙されるシガレットの数の少なくとも約1.5から少なくとも約2.0倍まで、例えば、1日あたりに喫煙されるシガレットの数の1.5~2.0倍などである閾値血清抗ニコチン抗体レベル（µg/ml）などである。他の実施態様において、最初の最小閾値レベルは、被験者が抗ニコチン抗体のレベルの測定前に受けたニコチン免疫原性組成物の用量の数と直接的に相関する。例えば、最初の特定された閾値抗ニコチン抗体レベルが、少なくとも約10 µg/mlから2つの前の用量まで（例えば、少なくとも10から少なくとも25 µg/mlまで）、少なくとも約25 µg/mlから3つの前の用量まで（例えば、少なくとも25から少なくとも50 µg/mlまで）、少なくとも約50 µg/mlから4つの前の用量まで（例えば、少なくとも50から少なくとも75 µg/mlまで）、および少なくとも約60 µg/mlから5つまたはそれ以上の前の用量まで（例えば、少なくとも60から少なくとも75または少なくとも100 µg/mlまで）より選択することができる。従業者は、通常の方法論を使用して、対応する分泌抗体レベルを容易に決定することができる。

【0138】

最初の血清抗体テスト日は、ニコチン免疫原性組成物の最初の用量を投与した数週間後、例えばニコチン免疫原性組成物の最初の用量を投与した2週間またはそれ以上後などでありうる（ニコチン免疫原性組成物の免疫原性効力および最初の閾値血清抗体に依存する）。例えば、ニコチン免疫原性組成物の一連過程が初回用量、それに続く4または5のブースター用量を含む実施態様において、最初の血清抗体テスト日は、最初のブースター用量（第二の絶対用量）を投与する約1週間後になりうる。

【0139】

被験者の血清抗ニコチン抗体レベルが、最初の血清抗体テスト日に最初の閾値レベルを下回っている場合、本方法は、以下の1つまたは複数を含みうる：(i) ニコチン免疫原性組成物をさらに1用量投与すること；(ii) 抗ニコチン抗体を投与すること；あるいは(iii) ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程を投与すること。

【0140】

ニコチン免疫原性組成物をさらに1用量投与する場合、それは、本来の投与スケジュールに従ってまたは改訂された投与スケジュールに従って投与されうる。それによって、次の用量が、本来の投与スケジュールに従うよりも早くまたは遅く提供されることがもたらされうる。例えば、ニコチン免疫原性組成物の次の用量を遅らせることは、増強した免疫応答および/または被験者において達成されるより大きなレベルの抗ニコチン抗体をもたらさう。特定の実施態様において、次の用量は、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間またはより長い期間にわたり遅らせる、例えば1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間またはより長い期間にわたり遅らせる。加えてまたは代わりに、ニコチン免疫原性組成物は、例えば、異なる用量、抗原、またはアジュバントの1つまた

10

20

30

40

50

は複数を含むことにより、あるいは、異なる担体組成物中ではまたは異なる投与の経路のために製剤化されることにより、既に投与されたニコチン免疫原性組成物と同じ、または異なりうる。

【0141】

ニコチン免疫原性組成物をさらに1用量投与する場合、または抗ニコチン抗体組成物を投与する場合、第二の血清抗体テスト日を、中止目標日の選択をさらに援助するために選択してもよい。あるいは、抗ニコチン抗体組成物を投与する場合、用量を、最初の閾値レベルを達成するために選択しうる。その場合において、抗体組成物の投与の日付は、中止目標日になりうる、ならびに/あるいは、被験者は、その日付にまたはその日付後にカウンセリングを受けて、喫煙を止めうる（またはニコチン消費を止めうる）。ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程を投与する場合、中止目標日は、特定のニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストに従って選択してもよく、例えば、ニコチンアゴニストおよび/またはアンタゴニスト（例えばバレニクリンなど）の一連過程を始めた1週間後、あるいは、ニコチンアゴニストおよび/またはアンタゴニスト（例えばバレニクリンなど）の一連過程の間のある他の時間などであり、被験者の血清抗ニコチン抗体レベルのさらなるテストを伴うか、または伴わない。

10

【0142】

被験者の血清抗ニコチン抗体レベルが、最初の血清抗体テスト日に最初の閾値レベルであるか、またはそれを上回っている場合、その日付が中止目標日になりうるか、ならびに/あるいは、被験者は、その日付にまたはその日付後にカウンセリングを受けて、喫煙を止めうる（またはニコチン消費を止めうる）。

20

【0143】

第二の血清抗体テスト日が選択され、そして被験者の血清抗ニコチン抗体レベルが依然として目標閾値レベルを下回っている場合、本方法は、以下の1つまたは複数を含みうる：(i) ニコチン免疫原性組成物をさらに1用量投与すること；(ii) 抗ニコチン抗体を投与すること；あるいは(iii) ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程を投与すること（上に記載する通り）。上に記述する通り、血清抗ニコチン抗体の閾値レベルは、被験者が、抗ニコチン抗体のレベルの測定前に受けたニコチン免疫原性組成物の用量の数に基づいて選択されうる。このように、第二の（またはその後の）血清抗体テスト日についての目標閾値レベルは、第一の（または以前の）血清抗体テスト日についてのものとは異なりうる（特に、被験者に、第一の（または以前の）血清抗体テスト日にまたはその後に、ニコチン免疫原性組成物のさらなる用量が投与された場合）。

30

【0144】

任意の時間に、さらなる治療は、以前に投与されたものと同じでありうるか、または異なりうる（例えば、同じまたは異なるニコチン免疫原性組成物、同じまたは異なる抗体組成物、ならびに/あるいは同じまたは異なるニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニスト、あるいは、これらの1つまたは複数の同じまたは異なる組み合わせ（それらの任意の並べ替えまたは組み合わせで）など）。血清抗体テスト日の選択およびさらなる治療の選択を、血清抗ニコチン抗体の目標閾値レベルに達するまで、または被験者が喫煙を止める（またはニコチン消費を止める）まで、繰り返してもよい。

40

【0145】

被験者の血清抗ニコチン抗体レベルが、第二の（またはその後の）血清抗体テスト日に目標閾値レベルであるか、またはそれを上回っている場合、その日付が中止目標日になりうる、ならびに/あるいは、被験者は、その日付にまたはその日付後にカウンセリングを受けて、喫煙を止めうる（またはニコチン消費を止めうる）。

【0146】

これらの実施態様のいずれかに従い、抗ニコチン抗体組成物を、ニコチン免疫原性組成物の1つまたは複数の用量の代わりに使用することができる（上に記載する通り）。

【0147】

50

## 個別化医療 実施例2：ニコチン免疫原性組成物 & 抗ニコチン薬剤を用いた初回治療

別の実施例として、被験者は、ニコチン免疫原性組成物の一連過程ならびにニコチンアゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程を投与されうる（本明細書に記載する通り）。第一の血清抗体テスト日を、ニコチンアゴニストおよび/またはアンタゴニストを用いた処置の一連過程の間の、被験者の血清抗ニコチン抗体レベルが最初の閾値レベル（例えば、上に考察した、例示的な最初の閾値血清抗体レベルなど）に達すると予想される時間と同時にるように選択する。最初の血清抗体テスト日は、ニコチンアゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程を始める約1週間後、あるいは、ニコチンアゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程の間のある他の時間でありうる（特定のニコチンアゴニストおよび/またはアンタゴニストに応じて適当であるように）。

10

### 【0148】

被験者の血清抗ニコチン抗体レベルが、最初の血清抗体テスト日に最初の閾値レベルを下回っている場合、本方法は、以下の1つまたは複数をさらに含む（上に記載する通り）：(i) ニコチン免疫原性組成物をさらに1用量投与すること；(ii) 抗ニコチン抗体を投与すること；あるいは(iii) ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程を投与すること。上に記載する実施態様の通り、ニコチン免疫原性組成物をさらに1用量投与する場合、それは、本来の投与スケジュールに従ってまたは改訂された投与スケジュールに従って投与されうる。それによって、次の用量が、本来の投与スケジュールに従うよりも早くまたは遅く提供されることがもたらされうる。さらに、ニコチン免疫原性組成物は、既に投与されているニコチン免疫原性組成物と同じでありうるか、または異なりうる（上に記載する通り）。

20

### 【0149】

上に記載する通り、ニコチン免疫原性組成物をさらに1用量投与する場合、または抗ニコチン抗体組成物を投与する場合、第二の血清抗体テスト日を、中止目標日の選択をさらに援助するために選択してもよい。あるいは、抗ニコチン抗体組成物を投与する場合、用量を、最初の閾値レベルを達成するために選択しうる。その場合において、抗体組成物の投与の日付は、中止目標日になりうる、ならびに/あるいは、被験者は、その日付にまたはその日付後にカウンセリングを受けて、喫煙を止めうる（またはニコチン消費を止めうる）。ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程を投与する場合、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストは、以前に投与されたものと同じでありうるか、または異なりうる。さらに、ニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程を投与する場合、中止目標日は、特定のニコチン受容体アゴニストおよび/またはアンタゴニストに従って選択してもよく、例えば、ニコチンアゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程を始めた1週間後、あるいは、ニコチンアゴニストおよび/またはアンタゴニストの一連過程の間のある他の時間などであり、被験者の血清抗ニコチン抗体レベルのさらなるテストを伴うか、または伴わない。

30

### 【0150】

被験者の血清抗ニコチン抗体レベルが、最初の血清抗体テスト日に最初の閾値レベルであるか、またはそれを上回っている場合、その日付が中止目標日になりうる、ならびに/あるいは、被験者は、その日付にまたはその日付後にカウンセリングを受けて、喫煙を止めうる（またはニコチン消費を止めうる）。

40

### 【0151】

上に記載する実施態様の通り、第二の血清抗体テスト日が選択される場合、および被験者の血清抗ニコチン抗体レベルが依然として目標閾値レベルを下回っている場合、本方法は、再び、上に概要を示す同じ選択肢の1つまたは複数を、それらの任意の並べ替えまたは組み合わせでさらに含む。血清抗体テスト日の選択およびさらなる治療の選択を、血清抗ニコチン抗体の最初の閾値レベルに達するまで、または被験者が喫煙を止める（またはニコチン消費を止める）まで、繰り返してもよい。上に記述する通り、血清抗ニコチン抗体の閾値は、被験者が、抗ニコチン抗体のレベルの測定前に受けたニコチン免疫原性組成物の用量の数に基づいて選択されうる。このように、第二のまたはその後の血清抗体

50

テスト日についての目標閾値レベルは、第一のまたは以前の血清抗体テスト日についてのものとは異なりうる（特に、被験者に、第一のまたは以前の血清抗体テスト日にまたはその後、ニコチン免疫原性組成物のさらなる用量が投与された場合）。被験者の血清抗ニコチン抗体レベルが、第二の（またはその後の）血清抗体テスト日に目標閾値レベルであるか、またはそれを上回っている場合、その日付が中止目標日になりうる、ならびに／あるいは、被験者は、その日付にまたはその日付後にカウンセリングを受けて、喫煙を止めうる（またはニコチン消費を止めうる）。

【0152】

これらの実施態様のいずれかに従って、抗ニコチン抗体組成物を、ニコチン免疫原性組成物の1つまたは複数の用量の代わりに使用することができる（上に記載する通り）。

10

【0153】

V. キット

ニコチン中毒およびニコチン中毒に関連する障害を処置する、喫煙中止を促す、喫煙を止めている被験者における喫煙離脱の持続期間を延長する、長期間の離脱の可能性を増加させる、ニコチン離脱の期間に続くニコチン消費の再発を予防する（例：再発の可能性を低下させる）、および／または再発から被験者を救うために有用なキットも本明細書に開示する。

【0154】

一部の実施態様において、キットは、ニコチン免疫原性組成物および／または抗ニコチン抗体組成物の少なくとも1用量、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの少なくとも1用量、ならびに、ニコチン免疫原性組成物および／または抗ニコチン抗体組成物の用量ならびにニコチン受容体アゴニストおよび／またはニコチン受容体アンタゴニストの用量を重複する一連過程において投与するための説明書を含む。

20

【0155】

他の実施態様において、キットは、ニコチン免疫原性組成物および／または抗ニコチン抗体組成物の少なくとも1用量、ならびに、ニコチン受容体アゴニストおよび／またはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程と併せたニコチン免疫原性組成物および／または抗ニコチン抗体組成物の用量を投与するための説明書を含む。

【0156】

他の実施態様において、キットは、ニコチン受容体アゴニストおよび／またはニコチン受容体アンタゴニストの少なくとも1用量、ならびに、ニコチン免疫原性組成物および／または抗ニコチン抗体組成物の一連過程と併せたニコチン受容体アゴニストおよび／またはニコチン受容体アンタゴニストの用量を投与するための説明書を含む。

30

【0157】

他の実施態様において、キットは、(i) ニコチン免疫原性組成物および／または抗ニコチン抗体組成物の一連過程のための1つまたは複数の用量と、(ii) ニコチン受容体アゴニストおよび／またはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程のための1つまたは複数の用量とのうちの1つまたは複数、ニコチン免疫原性組成物および／または抗ニコチン抗体組成物ならびにニコチン受容体アゴニストおよび／またはニコチン受容体アンタゴニストを重複する一連過程において投与するための説明書と共に含む。

40

【0158】

他の実施態様において、キットは以下を含む：(a) (i) ニコチン免疫原性組成物および(ii) 抗ニコチン抗体組成物の1つまたは複数の少なくとも1用量；(b) ニコチン受容体アゴニストおよび／またはニコチン受容体アンタゴニストの少なくとも1用量；ならびに(c) 重複する一連過程においてニコチン免疫原性組成物および／または抗ニコチン抗体組成物の用量ならびにニコチン受容体アゴニストおよび／またはニコチン受容体アンタゴニストの用量を被験者に投与するための説明書。

【0159】

他の実施態様において、キットは、ニコチン免疫原性組成物の少なくとも1用量および抗ニコチン抗体組成物の少なくとも1用量ならびにニコチン免疫原性組成物および／また

50

は抗ニコチン抗体組成物の用量を投与するための説明書を含む。例えば、説明書は、閾値血清抗ニコチン抗体レベルを達成するために、ニコチン免疫原性組成物および抗ニコチン抗体組成物の用量を被験者に投与することを示しうるが、ここで、閾値血清抗ニコチン抗体レベルは上に記載する任意の閾値血清抗ニコチン抗体レベルでありうる。

【0160】

これらの実施態様のいずれかにおいて、説明書は、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物ならびにニコチン受容体アゴニストおよび/またはニコチン受容体アンタゴニストの一連過程の相対的タイミングは、上に記載する通りであり、例えば、抗ニコチン抗体の最初の閾値レベルを、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの一連過程が完了する時間までに、ならびに/あるいは、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの有効性が減弱しているまたは減弱する時間までに被験者において達成されるようにする(上により詳細に考察した通り)ことを示しうる。

10

【0161】

これらの実施態様のいずれかにおいて、キットは、中止目標日(上に記載する通りに選択される任意の1つまたは複数の中止目標日を含む)を選択するための説明書をさらに含みうる。一部の実施態様において、説明書は、中止目標日が、ニコチン受容体アゴニストまたはアンタゴニストの最初の用量から約1~2週間後であるべきことを示す(上に考察した通り)。一部の実施態様において、中止目標日は、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体組成物の最初の用量から約1週間、2週間またはより長く後、あるいは、ニコチン免疫原性組成物および/または抗ニコチン抗体の任意のその後の用量の前、後、または同時である(上に考察した通り)。一部の実施態様において、中止目標日は、被験者の抗ニコチン抗体のレベルを参照して決定される(上に考察した通り)。後の実施態様に、または本明細書に記載する任意の他の実施態様に従い、キットは、被験者の抗ニコチン抗体レベルを評価するために有用な成分および使用のためのさらなる説明書をさらに含みうる(米国特許出願第12/481,420号および国際特許出願第PCT/US09/47679号に記載されている通り)。

20

【0162】

本明細書に記載する方法およびキットの実施態様は、限定することを意図しない。このように、例えば、具体的に記載する実施態様のいずれかを、また、具体的に記載する1つまたは複数の他の実施態様と組み合わせることができる。これらの組み合わせおよび並べ替えの全てが、本発明の部分として検討される。

30

【0163】

以下の具体的な実施例を、例証としてだけ含める。これらの実施例は、本発明の範囲を限定することを決して意図しない。本発明の他の局面は、本発明に係る当業者には明白でありうる。

【0164】

## VI. 実施例

【0165】

### A. NicVAX (登録商標) & パレニクリン

二重盲検、プラセボ対照同時投与試験(追加試験)を、NicVAX(登録商標)およびパレニクリンまたはパレニクリン+ワクチン-プラセボの組み合わせを用いて実施する。試験は、年齢18~65歳の間の600人のヒト被験者(男性および女性の両方)を用いて行う。全ての被験者がヘビースモーカーであり、1日当たり10本未満のシガレットを喫煙する被験者はいない。また、被験者は、過去1年間に3ヶ月にわたり喫煙を止めることに成功していなかったものとする。試験のデザインを図2に示す。

40

【0166】

図2に示す通り、被験者は、2つの治療群の1つに無作為に分けられる。試験の一方の治療群中の被験者は、パレニクリン+NicVAX(登録商標)の組み合わせを受ける。他方の治療群中の被験者は、パレニクリン+ワクチン-プラセボ(リン酸緩衝生理食塩水およびミョウバン)を受ける。

50

## 【0167】

ワクチン接種（NicVAX（登録商標）またはプラセボのいずれか）を、バレニクリンの最初の投与に対して、-2、次に2、6、10、14、および24週目の時間に与える。400 µgのNicVAXを、各々のスケジュールされたワクチン接種時に投与する。最初のワクチンから2週間後、両方の群で、バレニクリン（CHANTIX（登録商標）/CHAMPIX）の1日用量の12週間一連過程が開始される。CHANTIX（登録商標）を、製造者の説明書に従って投与する（即ち、1～3日目：0.5mg1日1回；4～7日目：0.5mg1日2回；8日目～12週の処置の終わり：1mg1日2回）。

## 【0168】

中止目標日（TQD）を、最初のワクチン接種後の3週間、例えば、バレニクリンの最初の用量後1週間に計画する。中止目標日およびカウンセリング計画は、試験の両方の治療群について同一であり、ダブルダミー比較デザインにおいて問題となるバイアスを除去する。

10

## 【0169】

試験の主要臨床エンドポイントは、最初のワクチン接種後19～26週目の間での喫煙からの連続離脱でありうる。副次的エンドポイントは、9～12週目における離脱および/または37～52週目における離脱を含む。

## 【0170】

結果

試験は進行中であるが、盲検試験であるため、結果はまだ得られていない。試験は、NicVAX（登録商標）およびバレニクリンの組み合わせが、バレニクリンまたはNicVAX（登録商標）単独と比較して改善された有効性を提供すること、および、NicVAX（登録商標）を用いたワクチン接種が、バレニクリンを用いて最初に成功裏に処置された被験者について再発を低下させることを示す。

20

## 【0171】

## B. NicVAX（登録商標）&amp; プロピオン

同様の試験を、NicVAX（登録商標）およびプロピオンの組み合わせを用いてデザインし、実施することができる。試験は、NicVAX（登録商標）およびプロピオンの組み合わせが、プロピオンまたはNicVAX（登録商標）単独と比較して改善された有効性を提供すること、および、NicVAX（登録商標）を用いたワクチン接種が、プロピオンを用いて最初に成功裏に処置された被験者について再発を低下させることを示す。

30



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2010/043748
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. A61K39/00	A61K31/137	A61K31/498 A61P25/34
ADD. A61K39/395	C07K16/44	A61K31/465
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) A61K C07K A61P		
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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ROIKO SAMUEL A ET AL: "Combined active and passive immunization enhances the efficacy of immunotherapy against nicotine in rats." THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS JUN 2008 LNKD-PUBMED:18305013, vol. 325, no. 3, June 2008 (2008-06), pages 985-993, XP002605494 ISSN: 1521-0103	1,3-6,9, 10,12, 13, 17-29, 31,32, 34-37, 40,41, 43-46, 48-56, 58,60, 61,63, 64, 66-69, 71-79
Y	the whole document	9,16,23, 40,47,70
	----- -/-	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
*E* earlier document but published on or after the international filing date		*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
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search <b>18 October 2010</b>		Date of mailing of the international search report <b>09/11/2010</b>
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <b>Bumb, Peter</b>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2010/043748
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/136047 A1 (ENNIFAR SOFIANE [US] ET AL ENNIFAR SOFIANE [US] ET AL) 23 June 2005 (2005-06-23)	1-6,8, 10-15, 19-22, 29-37, 39, 41-46, 50,51, 56-62, 64-70, 73,74, 79,80
Y	examples 9-14 page 7, paragraph 68	7,9,16, 23,38, 40,47
A	ROSE JED E: "Disrupting nicotine reinforcement: from cigarette to brain." ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES OCT 2008 LNKD- PUBMED:18991961, vol. 1141, October 2008 (2008-10), pages 233-256, XP002605495 ISSN: 1749-6632 page 249	1-80
Y	BEVINS RICK A ET AL: "Vaccines to combat smoking." EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY APR 2008 LNKD- PUBMED:18352843, vol. 8, no. 4, April 2008 (2008-04), pages 379-383, XP008128015 ISSN: 1744-7682 page 381, left-hand column page 382, left-hand column	16,47,70
A	EBBERT J O ET AL: "Varenicline and bupropion sustained-release combination therapy for smoking cessation" NICOTINE & TOBACCO RESEARCH, CARFAX, ABINGDON, GB LNKD- DOI:10.1093/NTR/NTN031, vol. 11, no. 3, 1 March 2009 (2009-03-01), pages 234-239, XP008127867 ISSN: 1462-2203 [retrieved on 2009-01-01] the whole document	1-80
Y	DALE ET. AL: "Bupropion SR for the treatment of smokeless tobacco use" DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHERS, IR LNKD- DOI:10.1016/J.DRUGALCDEP.2007.02.008, vol. 90, no. 1, 21 June 2007 (2007-06-21), pages 56-63, XP022124711 ISSN: 0376-8716 page 57, paragraph 2.3	7,38

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2010/043748**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.:  
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:

see additional sheet

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 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 Application No. PCT/US2010 /043748

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 2, 7, 8, 11, 14, 15, 33, 38, 39, 42, 59, 62, 65(completely); 1, 3-6, 9, 10, 12, 13, 16, 19-23, 29-32, 34-37, 40, 41, 43-47, 50, 51, 56-58, 60, 61, 63, 64, 66-70, 73, 74, 79, 80(partially)

Combined simultaneous or subsequent administration of (1) a nicotine immunogenic composition or anti-nicotine antibodies and (2) a nicotine receptor agonist for treating nicotine addiction, extending smoking abstinence, etc.

2. claims: 17, 18, 48, 49, 71, 72(completely); 1, 3-6, 9, 10, 12, 13, 16, 19-23, 29-32, 34-37, 40, 41, 43-47, 50, 51, 56-58, 60, 61, 63, 64, 66-70, 73, 74, 79, 80(partially)

Combined simultaneous or subsequent administration of (1) a nicotine immunogenic composition or anti-nicotine antibodies and (2) a nicotine receptor antagonist for treating nicotine addiction, extending smoking abstinence, etc.

3. claims: 24-28, 52-55, 75-78

Combined simultaneous or subsequent administration of of (1) a nicotine immunogenic composition active immunization and (2) anti-nicotine antibody passive immunization.

4. claims: 29, 31, 56, 79(all partially)

(a) Administering a first course of a nicotine immunogenic composition, (b) measuring NicAb serum level and (c) administering a second course of nicotine immunogenic composition.

5. claims: 29, 31, 56, 79(all partially)

(a) Administering a first course of anti-nicotine antibodies, (b) measuring NicAb serum level and (c) administering a second course of anti-nicotine antibodies.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2010/043748

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005136047 \ A1	23-06-2005	NONE	

## 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 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/385
A 6 1 K	31/4995 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/137 (2006.01)	A 6 1 K	31/4995
G 0 1 N	33/53 (2006.01)	A 6 1 K	31/137
		G 0 1 N	33/53 N

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

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100130845

弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ファヒム ラーファト

アメリカ合衆国 フロリダ州 ボカ ラトン サウス オーシャン ブールバード 1180 ア  
パートメント 8エフ

(72)発明者 ファトム アリ

アメリカ合衆国 メリーランド州 ロックビル ローレ ドライブ 1710

(72)発明者 ケスラー ポール

アメリカ合衆国 メリーランド州 ハイガーズタウン アボンレア ヒルズ コート 10604

(72)発明者 カルニック マヒュー

アメリカ合衆国 メリーランド州 ベセスダ ファーンウッド ロード 8610

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 ZC392

4C085 AA02 AA13 EE03

4C086 AA01 AA02 CB09 MA02 MA04 NA05 ZC39

4C206 AA01 AA02 FA27 MA02 MA04 NA05 ZC39

4H045 AA10 AA20 AA30 CA40 DA75 DA76 DA86 EA27 FA74

专利名称(译)	治疗尼古丁成瘾的方法和试剂盒		
公开(公告)号	<a href="#">JP2013500988A</a>	公开(公告)日	2013-01-10
申请号	JP2012523048	申请日	2010-07-29
申请(专利权)人(译)	导航生物制药		
当前申请(专利权)人(译)	导航生物制药		
[标]发明人	ファヒムラーファト ファトムアリ ケスラーポール カルニックマヒュー		
发明人	ファヒム ラーファト ファトム アリ ケスラー ポール カルニック マヒュー		
IPC分类号	A61K39/00 A61K45/00 C07K16/16 A61P25/34 A61K39/385 A61K31/4995 G01N33/53 A61K31/137 A61K39/395		
CPC分类号	A61K31/465 A61K2039/505 A61K39/39583 C07K16/44 A61K31/137 A61K39/0013 A61K31/498 A61K31/4985 A61K45/06 A61P25/30 A61P25/34 A61K2300/00		
FI分类号	A61P25/34 A61K31/137 A61K39/385 A61K39/395.N C07K16/16 G01N33/53.N A61K39/395.D A61K45 /00 A61K39/00.Z A61K31/4995		
F-TERM分类号	4C084/AA19 4C084/MA02 4C084/NA05 4C084/ZC392 4C085/AA02 4C085/AA13 4C085/EE03 4C086 /AA01 4C086/AA02 4C086/CB09 4C086/MA02 4C086/MA04 4C086/NA05 4C086/ZC39 4C206/AA01 4C206/AA02 4C206/FA27 4C206/MA02 4C206/MA04 4C206/NA05 4C206/ZC39 4H045/AA10 4H045 /AA20 4H045/AA30 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/DA86 4H045/EA27 4H045/FA74		
代理人(译)	清水初衷 井上隆一 佐藤俊光 小林智彦 渡边真一 正人大关 五十嵐弘		
优先权	61/230301 2009-07-31 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

描述了与治疗尼古丁成瘾和增加尼古丁戒断的可能性相关的方法和试剂盒。还描述了在重新使用尼古丁后重新建立尼古丁禁欲的方法和试剂盒。

6 months of NicVAX treatment  
+  
3 months of varenicline treatment

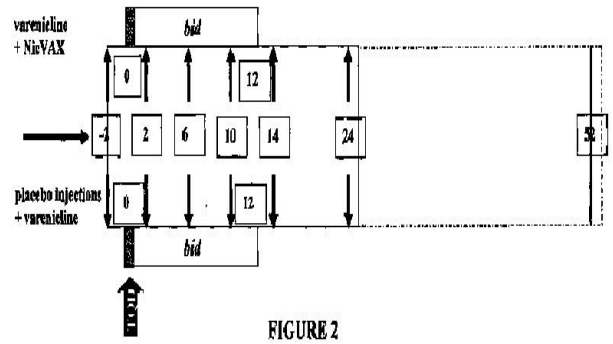


FIGURE 2