

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】令和3年11月11日(2021.11.11)

【公表番号】特表2020-535140(P2020-535140A)
 【公表日】令和2年12月3日(2020.12.3)
 【年通号数】公開・登録公報2020-049
 【出願番号】特願2020-516827(P2020-516827)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 38/19 (2006.01)
 A 6 1 K 47/68 (2017.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 K 38/17 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 38/19
 A 6 1 K 47/68
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 K 38/17 1 0 0
 A 6 1 K 39/395 Z N A Y

【手続補正書】

【提出日】令和3年9月24日(2021.9.24)

【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】

心臓外傷後症候群(P C I S)を治療する方法における使用のための組成物であって、前記組成物は、インターロイキン-1受容体-Fc融合タンパク質を含み、前記方法は、対照と比較してP C I Sの一つまたは複数の症状を改善、安定化、または低減するのに十分な前記インターロイキン-1受容体-Fc融合タンパク質の治療上有効な用量および治療期間にわたる投与間隔で、治療を必要とする対象に前記組成物を投与するステップを含む、組成物。

【請求項2】

心膜炎を治療する方法における使用のための組成物であって、前記組成物は、インターロイキン-1受容体-Fc融合タンパク質を含み、前記方法は、対照と比較して心膜炎の一つまたは複数の症状を改善、安定化、または低減するのに十分な前記インターロイキン-1受容体-Fc融合タンパク質の治療上有効な用量および治療期間にわたる投与間隔で、治療を必要とする対象に前記組成物を投与するステップを含む、組成物。

【請求項3】

心膜炎が再発性心膜炎である、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

心膜炎が難治性心膜炎である、請求項2に記載の組成物。

【請求項5】

心膜炎が特発性心膜炎である、請求項2に記載の組成物。

【請求項6】

心膜炎が非特発性心膜炎である、請求項2に記載の組成物。

【請求項 7】

心膜炎が再発性特発性心膜炎である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 8】

治療を必要とする対象が、再発性心膜炎を有する、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 9】

治療を必要とする対象が、再発性特発性心膜炎を有する、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 10】

心膜炎が再発性非特発性心膜炎である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 11】

治療を必要とする対象が、再発性非特発性心膜炎を有する、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 12】

対象が難治性特発性心膜炎を有する、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 13】

治療を必要とする対象が、難治性心膜炎を有する、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 14】

治療を必要とする対象が、難治性非特発性心膜炎を有する、請求項 13 に記載の組成物

。

【請求項 15】

対象が、PCIS または心膜炎のための併用療法を受けていない、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

心膜炎が心臓外傷後症候群 (PCIS) に関連する、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 17】

PCIS が、心筋梗塞心膜炎、心膜切開後症候群 (PPS)、および外傷後心膜炎、早発性心筋梗塞後関連心膜炎、遅発性心筋梗塞後心膜炎、非医原性外傷および医原性外傷からなる群から選択される、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

PCIS が、心筋梗塞後心膜炎、心膜切開後症候群 (PPS)、および外傷後心膜炎からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 19】

PCIS が心筋梗塞後心膜炎である、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

心筋梗塞後心膜炎が、早発性心筋梗塞後関連心膜炎である、請求項 18 に記載の組成物

。

【請求項 21】

心筋梗塞後心膜炎が、遅発性心筋梗塞後心膜炎である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

PCIS が外傷後心膜炎である、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 23】

外傷後心膜炎が、非医原性外傷または医原性外傷である、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

対象が、心臓外傷後症候群 (PCIS) に関連する心膜炎を有する、請求項 16 ~ 23 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 25】

心膜炎が成人発症性スティル病に関連する、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 26】

治療を必要とする対象が成人発症性スティル病を有する、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 27】

対象が以下のいずれかから選択される、請求項 2 または 23 に記載の組成物：

(i) 全身性炎症のマーカーのレベルの上昇を伴う症候性対象；

(i i) 炎症性マーカーのレベルの非上昇を伴い、イメージング手法を用いると心膜の炎症が存在する、症候性対象；

(i i i) N S A I D、コルチコステロイド、および/もしくはコルヒチンに抵抗性もしくは不耐性である、(i) もしくは(i i) の対象；

(i v) N S A I D、コルチコステロイド、および/もしくはコルヒチンに依存性の心膜炎を有し、心膜炎の再燃の診断基準を満たすものとなる症状を経験していない対象；

(v) 全身性炎症のマーカーの上昇を伴うかもしくは伴わない P C I S を有する症候性対象；

(v i) N S A I D、コルチコステロイド、および/もしくはコルヒチンに抵抗性もしくは不耐性である、(v) の対象；ならびに/または

(v i i) N S A I D、コルチコステロイド、および/もしくはコルヒチンに依存性の P C I S を有し、P C I S の診断基準、例えば心膜炎の再燃の基準などを満たすものとなる症状を経験しない対象。

【請求項 28】

全身性炎症のマーカーのレベルの上昇が、C R P 1 m g / d L である、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

炎症マーカーのレベルの非上昇が、C R P < 1 m g / d L によって示される、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 30】

イメージング手法が磁気共鳴画像法 (M R I) である、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 31】

投与するステップが皮下投与を含む、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 32】

皮下投与が皮下注射を介する、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 33】

投与するステップが、初回負荷用量と、それに続く少なくとも 1 回の維持用量とを含む、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 34】

初回負荷用量が、少なくとも 1 回の維持用量よりも多い、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 35】

初回負荷用量が、少なくとも 1 回の維持用量の投薬量よりも 2 倍多い投薬量である、請求項 34 に記載の組成物。

【請求項 36】

初回負荷用量が、投薬量の等しい 2 回の注射として送達される、請求項 33 ~ 35 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 37】

治療上有効な用量が、初回負荷用量または維持用量を含む、請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 38】

治療上有効な用量が 320 m g 以上である、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 39】

治療上有効な用量が、320 m g 以上の初回負荷用量を含む、請求項 38 に記載の組成物。

【請求項 40】

初回負荷用量が、各 160 m g の 2 回の注射として送達される、請求項 39 に記載の組成物。

【請求項 41】

治療上有効な用量が 160 m g 以上である、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載の組成物。

成物。

【請求項 4 2】

治療上有効な用量が、160 mg 以上の維持用量を含む、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

治療上有効な用量が、160 mg 以上の初回負荷用量を含む、請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

初回負荷用量が、各 80 mg の 2 回の注射として送達される、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

治療上有効な用量が 80 mg 以上である、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 6】

治療上有効な用量が、80 mg 以上の維持用量を含む、請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

治療上有効な用量が 4 mg / kg 以上である、請求項 1 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 8】

治療上有効な用量が、4 mg / kg 以上の初回負荷用量を含む、請求項 4 6 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

初回負荷用量が 4 . 4 mg / kg 以上である、請求項 4 8 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

初回負荷用量が、各 2 . 2 mg / kg の 2 回の注射として送達される、請求項 4 9 に記載の組成物。

【請求項 5 1】

治療上有効な用量は 2 mg / kg 以上である、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 2】

治療上有効な用量が、2 mg / kg 以上の維持用量を含む、請求項 5 1 に記載の組成物。

【請求項 5 3】

維持用量が 2 . 2 mg / kg 以上である、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 5 4】

治療上有効な用量が、2 mL 以下の体積として送達される、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 5】

投与間隔が週に 1 回である、請求項 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 6】

投与間隔が少なくとも 5 日である、請求項 1 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 7】

投与間隔が 2 週間に 1 回である、請求項 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 8】

投与間隔が 3 週間に 1 回である、請求項 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5 9】

投与間隔が 4 週間に 1 回である、請求項 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6 0】

投与間隔が 5 週間に 1 回である、請求項 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6 1】

治療を必要とする対象が 18 歳以上である、請求項 3 8 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の

組成物。

【請求項 6 2】

初回負荷用量が、各 1 6 0 m g の 2 回の注射として送達され、維持用量が週当たり 1 6 0 m g で送達される、請求項 6 1 に記載の組成物。

【請求項 6 3】

治療を必要とする対象が 1 8 歳未満である、請求項 4 7 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6 4】

治療を必要とする対象が 6 歳から < 1 8 歳である、請求項 6 3 に記載の組成物。

【請求項 6 5】

初回負荷用量が各 2 . 2 m g / k g の 2 回の注射として送達され、維持用量が週当たり 2 . 2 m g / k g で送達される、請求項 6 4 に記載の組成物。

【請求項 6 6】

心膜炎の一つまたは複数の症状が、心膜炎の痛みを評価するための数値評価尺度 (N R S) によって評価される、請求項 1 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6 7】

心膜炎の一つまたは複数の症状が心エコー図によって評価される、請求項 1 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6 8】

心エコー図によって評価された心膜炎の一つまたは複数の症状が、心膜液貯留を含む、請求項 6 7 に記載の組成物。

【請求項 6 9】

心膜炎の一つまたは複数の症状が、心電図 (E C G) によって評価される、請求項 1 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7 0】

E C G によって評価される心膜炎の一つまたは複数の徴候が、広範囲での S T 上昇および / または P R の低下を含む、請求項 6 9 に記載の組成物。

【請求項 7 1】

心膜炎の一つまたは複数の徴候が、発熱および / または心膜摩擦音を含む、請求項 1 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7 2】

心膜炎の一つまたは複数の徴候および症状が、心臓磁気共鳴画像法 (M R I) によって評価される、請求項 1 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7 3】

心膜炎の一つまたは複数の徴候が、C 反応性タンパク質 (C R P) の血中レベルを測定することによって評価される、請求項 1 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7 4】

C R P の血中レベルを測定することは、前記インターロイキン - 1 受容体 - F c 融合タンパク質の初回負荷用量での前記組成物の投与後のいくつかの時点で C R P の血中レベルを測定することを含み、その際に、線形回帰を実施して、ベースラインからの C R P レベルの変化、プラセボ効果について調整されたベースラインからの C R P レベルの変化、または経時的な C R P の血中レベルの傾きを決定する、請求項 7 3 に記載の組成物。

【請求項 7 5】

心膜炎の一つまたは複数の症状が、生活の質の質問票によって評価される、請求項 1 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7 6】

前記組成物を投与することが、心膜炎の痛みの評価のための数値評価尺度 (N R S) に統計的に優位な低下をもたらす、請求項 1 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7 7】

対照が、前記治療前に対象における心膜炎の一つまたは複数の症状を標示する、請求項

1～76のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項78】

前記治療前の対象における心膜炎の一つまたは複数の症状が、1mg/dL超のCRP値を含む、請求項1～77のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項79】

治療を必要とする対象が、心膜炎の指標エピソードを有してきた、請求項1～78のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項80】

心臓病の指標エピソードが、急性心膜炎事象に関する少なくとも二つの基準を満たし、前記基準が、心膜炎性の胸痛、心膜摩擦音、ECG上の新しい広範囲でのSTセグメントの上昇またはPRセグメントの低下、および新しいかまたは悪化した心膜液貯留を含む、請求項79に記載の組成物。

【請求項81】

治療を必要とする対象が、心膜炎の少なくとも一つの再発エピソードを有してきた、請求項1～80のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項82】

治療を必要とする対象が、進行中の心膜炎の症状エピソードを有する、請求項1～81のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項83】

対照が、治療なく同じ病状を有する対照対象における心膜炎の一つまたは複数の症状を標示する、請求項1～82のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項84】

前記組成物の投与が、対象に重篤な有害事象をもたらさない、請求項1～83のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項85】

前記組成物の投与が、注射部位反応、上気道感染、頭痛、悪心、嘔吐、下痢、副鼻腔炎、関節痛、インフルエンザ様症状、腹痛、発熱、ヘルペス、トランスアミナーゼの上昇、上咽頭炎、虚血性視神経症およびそれらの組み合わせからなる群から選択される有害作用をもたらさない、請求項1～84のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項86】

インターロイキン-1受容体-Fc融合タンパク質が、配列番号1のアミノ酸配列を含む、前記請求項1～85のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項87】

インターロイキン-1受容体-Fc融合タンパク質が、配列番号1に少なくとも90%同一のアミノ酸配列を含む、前記請求項1～86のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項88】

インターロイキン-1受容体-Fc融合タンパク質が、ヒトIgG1に由来するCH1ドメインおよびCH2ドメインを含む、請求項82または83に記載の組成物。

【請求項89】

インターロイキン-1受容体-Fc融合タンパク質がリロナセプトである、請求項1～88のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項90】

治療によって、NSAID、コルヒチン、コルチコステロイド、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される併用療法の休止または離脱が可能になる、請求項1～89のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項91】

前記治療によって、1ヶ月超、2ヶ月超、3ヶ月超、4ヶ月超、5ヶ月超、6ヶ月超にわたる併用療法の休止が可能になる、請求項90に記載の組成物。

【請求項92】

NSAIDがイブプロフェンである、請求項90または91に記載の組成物。

【請求項 93】

コルチコステロイドがプレドニゾンである、請求項 90 または 91 に記載の組成物。

【請求項 94】

対象が、コルヒチン抵抗性、コルチコステロイド依存性、コルチコステロイド不耐性、コルチコステロイド不応性、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 ~ 93 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 95】

対象が以下のいずれかから選択される、請求項 94 に記載の組成物：

(i) 全身性炎症のマーカーのレベルの上昇を伴う症候性対象；

(ii) 炎症性マーカーのレベルの非上昇を伴い、イメージング手法を用いると心膜の炎症が存在する、症候性対象；

(iii) NSAID、コルチコステロイド、および/もしくはコルヒチンに抵抗性もしくは不耐性である、(i) もしくは(ii) の対象；

(iv) NSAID、コルチコステロイド、および/もしくはコルヒチンに依存性の心膜炎を有し、心膜炎の再燃の診断基準を満たすものとなる症状を経験していない対象；

(v) 全身性炎症のマーカーの上昇を伴うかもしくは伴わないPCIS を有する症候性対象；

(vi) NSAID、コルチコステロイド、および/もしくはコルヒチンに抵抗性もしくは不耐性である、(v) の対象；ならびに/または

(vii) NSAID、コルチコステロイド、および/もしくはコルヒチンに依存性のPCISを有し、PCISの診断基準、例えば心膜炎の再燃の基準などを満たすものとなる症状を経験しない対象。

【請求項 96】

全身性炎症のマーカーのレベルの上昇が、CRP 1 mg / dL である、請求項 95 に記載の組成物。

【請求項 97】

炎症性マーカーのレベルの非上昇が、CRP < 1 mg / dL によって示される、請求項 95 に記載の組成物。

【請求項 98】

イメージング手法が磁気共鳴画像法(MRI)である、請求項 95 に記載の組成物。

【請求項 99】

心膜炎が再発性心膜炎である、請求項 95 に記載の組成物。

【請求項 100】

心膜炎が難治性心膜炎である、請求項 95 に記載の組成物。

【請求項 101】

心膜炎が特発性心膜炎である、請求項 95 に記載の組成物。

【請求項 102】

心膜炎が非特発性心膜炎である、請求項 95 に記載の組成物。

【請求項 103】

心膜炎が再発性特発性心膜炎である、請求項 95 に記載の組成物。

【請求項 104】

心膜炎が再発性非特発性心膜炎である、請求項 95 に記載の組成物。

【請求項 105】

心膜炎が難治性特発性心膜炎である、請求項 95 に記載の組成物。

【請求項 106】

心膜炎が難治性非特発性心膜炎である、請求項 95 に記載の組成物。

【請求項 107】

前記組成物の投与が、対象に、約 2 mg / dL 未満、約 1.5 mg / dL 未満、約 1 mg / dL 未満、約 0.8 mg / dL 未満、約 0.6 mg / dL 未満、約 0.5 mg / dL 未満、約 0.4 mg / dL 未満、約 0.3 mg / dL 未満、約 0.2 mg / dL 未満、約

0.1 mg/dL未満から選択されるCRPレベルの低減をもたらす、請求項1～106のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項108】

低減されたCRPレベルが約1 mg/dL未満である、請求項107に記載の組成物。

【請求項109】

低減されたCRPレベルが約0.3～1 mg/dLに及ぶ、請求項108に記載の組成物。

【請求項110】

低減されたCRPレベルが0.3 mg/dL未満である、請求項108に記載の組成物。

【請求項111】

CRPレベルが、前記組成物の最初の投与から2週間以内、1週間以内、6日以内、5日以内、4日以内、3日以内、2日以内、または1日以内に、1 mg/dL未満に低減される、請求項1～110のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項112】

CRPレベルが、前記組成物の最初の投与から1週間以内に1 mg/dL未満に低減される、請求項111に記載の組成物。

【請求項113】

CRPレベルが、約2週間超、約4週間超、約1ヶ月超、約2ヶ月超、約3ヶ月超、約4ヶ月超、約5ヶ月超、約6ヶ月超、約8ヶ月超、または約1年超にわたって1 mg/dL未満で維持される、請求項112に記載の組成物。

【請求項114】

CRPレベルが、前記組成物の最初の投与から3週間以内に0.3 mg/dL未満に低減される、請求項111に記載の組成物。

【請求項115】

CRPレベルが、約1週間超、約2週間超、約3週間超、約1ヶ月超、約2ヶ月超、約3ヶ月超、約4ヶ月超、約5ヶ月超、約6ヶ月超、約8ヶ月超、または約1年超にわたって0.3 mg/dLで維持される、請求項114に記載の組成物。

【請求項116】

前記組成物の投与が、NRSスコア2以下の減少をもたらす、請求項1～115のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項117】

NRSスコアが、前記組成物の最初の投与から3週間以内、2週間以内、または1週間以内に、2以下に低減される、請求項116に記載の組成物。

【請求項118】

NRSスコアが、約1週間超、約2週間超、約3週間超、約1ヶ月超、約2ヶ月超、約3ヶ月超、約4ヶ月超、約5ヶ月超、約6ヶ月超、約8ヶ月超、または約1年超にわたって、2以下で維持される、請求項117に記載の組成物。

【請求項119】

前記組成物の投与が、NRSスコア1以下の減少をもたらす、請求項116に記載の組成物。

【請求項120】

NRSスコアが、前記組成物の最初の投与から5週間以内、4週間以内、3週間以内、2週間以内、または1週間以内に、1以下に低減される、請求項119に記載の組成物。

【請求項121】

NRSスコアが、約1週間超、約2週間超、約3週間超、約1ヶ月超、約2ヶ月超、約3ヶ月超、約4ヶ月超、約5ヶ月超、約6ヶ月超、約8ヶ月超、または約1年超にわたって、1以下で維持される、請求項119または120に記載の組成物。

【請求項122】

前記組成物の投与が、対照と比較して心膜液貯留の減少をもたらす、請求項1～121

のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 2 3】

対照が、前記治療前に対象で測定されたベースライン心膜液貯留レベルであるか、または同等の病状を有するがプラセボで治療される対象で測定される心膜液貯留レベルであるか、または治療なく同等の病状を有する対象における心膜液貯留を標示する参照値である、請求項 1 2 2 に記載の組成物。

【請求項 1 2 4】

前記組成物の投与が、心膜液貯留の非存在をもたらす、請求項 1 ~ 1 2 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 2 5】

心膜液貯留の減少または非存在が、約 2 週間超、約 4 週間超、約 1 ヶ月超、約 2 ヶ月超、約 3 ヶ月超、約 4 ヶ月超、約 5 ヶ月超、約 6 ヶ月超、約 8 ヶ月超、または約 1 年超にわたって維持される、請求項 1 1 9 または 1 2 0 に記載の組成物。

【請求項 1 2 6】

前記組成物の投与が、対照と比較して、ECGにより決定される際の対象における心臓導電率の改善をもたらす、請求項 1 ~ 1 2 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 2 7】

ECGにより決定される心機能の改善が、ST上昇および/またはSR低下の低減を含む、請求項 1 2 6 に記載の組成物。

【請求項 1 2 8】

前記組成物の投与が、ECG評価により決定される際の対象における心臓導電率の正常化をもたらす、請求項 1 ~ 1 2 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 2 9】

前記組成物の投与が、対照と比較して、心エコー評価 (ECHO) により決定される際の対象における心膜液貯留の改善をもたらす、請求項 1 ~ 1 2 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3 0】

前記組成物の投与が、ECHO評価により決定される際の対象における心膜液貯留の正常化をもたらす、請求項 1 ~ 1 2 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3 1】

対照が、前記治療前に対象で測定されたベースライン心臓パラメータであるか、または同等の病状を有するがプラセボで治療される対象で測定される心臓機能であるか、または治療なく同等の病状を有する対象における心臓機能を標示する参照である、請求項 1 2 6 ~ 1 3 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3 2】

心臓パラメータの改善または正常化が、約 2 週間超、約 4 週間超、約 1 ヶ月超、約 2 ヶ月超、約 3 ヶ月超、約 4 ヶ月超、約 5 ヶ月超、約 6 ヶ月超、約 8 ヶ月超、または約 1 年超にわたって維持される、請求項 1 2 6 ~ 1 3 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3 3】

前記組成物の投与が、対照と比較して対象におけるQoLスコアの改善をもたらす、請求項 1 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3 4】

QoLスコアの改善が、以下から選択される一つまたは複数の評価を含む、請求項 1 3 3 に記載の組成物：心膜炎の重症度に関する患者の全般的印象 (PGIPS)；心膜炎の活性度に関する医師の全般的評価 (PGA - PA)；36項目短形式健康調査 (SF - 36)；5レベルEuroQoL - 5D (EQ - 5D - 5L)、および不眠症重症度指標 (ISI)。

【請求項 1 3 5】

対照が、前記治療前に対象において決定されるベースラインQoLスコアであるか、または同等の病状を有するがプラセボで治療される対象における参照QoLスコアであるか

、または治療なく同等の病状を有する対象におけるQoLスコアを標示する参照である、請求項133または134に記載の組成物。

【請求項136】

QoLスコアの改善が、5点リッカート尺度において7未満のスコア値を有する臨床的に有意ではない不眠症を標示するISIの低減を含む、請求項133または135に記載の組成物。

【請求項137】

QoLスコアの改善が、前記組成物の最初の投与の日から約2週間超、約4週間超、約1ヶ月超、約2ヶ月超、約3ヶ月超、約4ヶ月超、約5ヶ月超、約6ヶ月超、約8ヶ月超、または約1年超にわたって維持される、請求項133～136のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項138】

前記組成物の投与が、他の標準ケア(SOC)薬剤の非存在下で対象の無再燃生存の期間をもたらす、請求項1～137のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項139】

無再燃期間が、少なくとも1ヶ月、少なくとも5週間、少なくとも6週間、少なくとも7週間、少なくとも8週間、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、または少なくとも1年である、請求項138に記載の組成物。

【請求項140】

心膜切開術後症候群(PPS)を治療する方法における使用のための組成物であって、前記組成物は、インターロイキン-1アンタゴニストを含み、前記方法は、対照に比較して心膜切開術後心膜炎の一つまたは複数の症状を改善、安定化、または低減するのに十分な前記インターロイキン-1アンタゴニストの治療上有効な用量および治療期間にわたる投与間隔で、治療を必要とする対象に前記組成物を投与するステップを含む、組成物。

【請求項141】

インターロイキン-1アンタゴニストが、インターロイキン-1結合タンパク質またはインターロイキン-1受容体結合タンパク質である、請求項140に記載の組成物。

【請求項142】

結合タンパク質が抗体またはその断片である、請求項141に記載の組成物。

【請求項143】

インターロイキン-1アンタゴニストが、インターロイキン-1またはインターロイキン-1受容体アンタゴニスト(IL-1ra)の可溶性受容体である、請求項140に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0055】

上記に記載の全ての実施形態は、本発明の全ての態様に適用可能であることが理解されるものとなる。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

対照に比較して心臓外傷後症候群(PCIS)の一つまたは複数の症状を改善、安定化、または低減するのに十分な治療上有効な用量および治療期間にわたる投与間隔で、治療を必要とする対象にインターロイキン-1受容体-Fc融合タンパク質を投与するステップを含む、PCISを治療する方法。

(項目2)

対照に比較して心膜炎の一つまたは複数の症状を改善、安定化、または低減するのに十分な治療上有効な用量および治療期間にわたる投与間隔で、治療を必要とする対象にイン

ターロイキン - 1 受容体 - Fc 融合タンパク質を投与するステップを含む、心膜炎を治療する方法。

(項目 3)

心膜炎が再発性心膜炎である、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

心膜炎が難治性心膜炎である、項目 2 に記載の方法。

(項目 5)

心膜炎が特発性心膜炎である、項目 2 に記載の方法。

(項目 6)

心膜炎が非特発性心膜炎である、項目 2 に記載の方法。

(項目 7)

心膜炎が再発性特発性心膜炎である、項目 3 に記載の方法。

(項目 8)

治療を必要とする対象が、再発性心膜炎を有する、項目 1 または 2 に記載の方法。

(項目 9)

治療を必要とする対象が、再発性特発性心膜炎を有する、項目 2 に記載の方法。

(項目 10)

心膜炎が再発性非特発性心膜炎である、項目 3 に記載の方法。

(項目 11)

治療を必要とする対象が、再発性非特発性心膜炎を有する、項目 2 に記載の方法。

(項目 12)

対象が難治性特発性心膜炎を有する、項目 2 に記載の方法。

(項目 13)

治療を必要とする対象が、難治性心膜炎を有する、項目 1 または 2 に記載の方法。

(項目 14)

治療を必要とする対象が、難治性非特発性心膜炎を有する、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

対象が、PCIS または心膜炎のための併用療法を受けていない、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 16)

心膜炎が心臓外傷後症候群 (PCIS) に関連する、項目 2 に記載の方法。

(項目 17)

PCIS が、心筋梗塞心膜炎、心膜切開後症候群 (PPS)、および外傷後心膜炎、早発性心筋梗塞後関連心膜炎、遅発性心筋梗塞後心膜炎、非医原性外傷および医原性外傷からなる群から選択される、項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

PCIS が、心筋梗塞後心膜炎、心膜切開後症候群 (PPS)、および外傷後心膜炎からなる群から選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 19)

PCIS が心筋梗塞後心膜炎である、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

心筋梗塞後心膜炎が、早発性心筋梗塞後関連心膜炎である、項目 18 に記載の方法。

(項目 21)

心筋梗塞後心膜炎が、遅発性心筋梗塞後心膜炎である、項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

PCIS が外傷後心膜炎である、項目 18 に記載の方法。

(項目 23)

外傷後心膜炎が、非医原性外傷または医原性外傷である、項目 22 に記載の方法。

(項目 24)

対象が、心臓外傷後症候群 (PCIS) に関連する心膜炎を有する、項目 16 ~ 23 の

いずれか一項に記載の方法。

(項目25)

心膜炎が成人発症性スティル病に関連する、項目2に記載の方法。

(項目26)

治療を必要とする対象が成人発症性スティル病を有する、項目2に記載の方法。

(項目27)

対象が以下のいずれかから選択される、項目2または23に記載の方法：

(i) 全身性炎症のマーカーのレベルの上昇を伴う症候性対象；

(ii) 炎症性マーカーのレベルの非上昇を伴い、イメージング手法を用いると心膜炎が存在する、症候性対象；

(iii) NSAID、コルチコステロイド、および/もしくはコルヒチンに抵抗性もしくは不耐性である、(i)もしくは(ii)の対象；

(iv) NSAID、コルチコステロイド、および/もしくはコルヒチンに依存性の心膜炎を有し、心膜炎の再燃の診断基準を満たすものとなる症状を経験していない対象；

(v) 全身性炎症のマーカーの上昇を伴うかもしくは伴わないPCISを有する症候性対象；

(vi) NSAID、コルチコステロイド、および/もしくはコルヒチンに抵抗性もしくは不耐性である、(v)の対象；ならびに/または

(vii) NSAID、コルチコステロイド、および/もしくはコルヒチンに依存性のPCISを有し、PCISの診断基準、例えば心膜炎の再燃の基準などを満たすものとなる症状を経験しない対象。

(項目28)

全身性炎症のマーカーのレベルの上昇が、CRP 1mg/dLである、項目27に記載の方法。

(項目29)

炎症マーカーのレベルの非上昇が、CRP < 1mg/dLによって示される、項目27に記載の方法。

(項目30)

イメージング手法が磁気共鳴画像法(MRI)である、項目27に記載の方法。

(項目31)

投与するステップが皮下投与を含む、項目1~30のいずれか一項に記載の方法。

(項目32)

皮下投与が皮下注射を介する、項目31に記載の方法。

(項目33)

投与するステップが、初回負荷用量と、それに続く少なくとも1回の維持用量とを含む、項目1~32のいずれか一項に記載の方法。

(項目34)

初回負荷用量が、少なくとも1回の維持用量よりも多い、項目33に記載の方法。

(項目35)

初回負荷用量が、少なくとも1回の維持用量の投薬量よりも2倍多い投薬量である、項目34に記載の方法。

(項目36)

初回負荷用量が、投薬量の等しい2回の注射として送達される、項目33~35のいずれか一項に記載の方法。

(項目37)

治療上有効な用量が、初回負荷用量または維持用量を含む、項目1~36のいずれか一項に記載の方法。

(項目38)

治療上有効な用量が320mg以上である、項目1~37のいずれか一項に記載の方法。

。

(項目39)

治療上有効な用量が、320mg以上の初回負荷用量を含む、項目38に記載の方法。

(項目40)

初回負荷用量が、各160mgの2回の注射として送達される、項目39に記載の方法

。

(項目41)

治療上有効な用量が160mg以上である、項目1～37のいずれか一項に記載の方法

。

(項目42)

治療上有効な用量が、160mg以上の維持用量を含む、項目41に記載の方法。

(項目43)

治療上有効な用量が、160mg以上の初回負荷用量を含む、項目41に記載の方法。

(項目44)

初回負荷用量が、各80mgの2回の注射として送達される、項目43に記載の方法。

(項目45)

治療上有効な用量が80mg以上である、項目1～37のいずれか一項に記載の方法。

(項目46)

治療上有効な用量が、80mg以上の維持用量を含む、項目45に記載の方法。

(項目47)

治療上有効な用量が4mg/kg以上である、項目1～41のいずれか一項に記載の方法。

(項目48)

治療上有効な用量が、4mg/kg以上の初回負荷用量を含む、項目46に記載の方法

。

(項目49)

初回負荷用量が4.4mg/kg以上である、項目48に記載の方法。

(項目50)

初回負荷用量が、各2.2mg/kgの2回の注射として送達される、項目49に記載の方法。

(項目51)

治療上有効な用量は2mg/kg以上である、項目1～37のいずれか一項に記載の方法。

(項目52)

治療上有効な用量が、2mg/kg以上の維持用量を含む、項目51に記載の方法。

(項目53)

維持用量が2.2mg/kg以上である、項目52に記載の方法。

(項目54)

治療上有効な用量が、2mL以下の体積として送達される、項目1～53のいずれか一項に記載の方法。

(項目55)

投与間隔が週に1回である、項目1～54のいずれか一項に記載の方法。

(項目56)

投与間隔が少なくとも5日である、項目1～55のいずれか一項に記載の方法。

(項目57)

投与間隔が2週間に1回である、項目1～54のいずれか一項に記載の方法。

(項目58)

投与間隔が3週間に1回である、項目1～54のいずれか一項に記載の方法。

(項目59)

投与間隔が4週間に1回である、項目1～54のいずれか一項に記載の方法。

(項目60)

投与間隔が5週間に1回である、項目1～54のいずれか一項に記載の方法。

(項目61)

治療を必要とする対象が18歳以上である、項目38～54のいずれか一項に記載の方法。

(項目62)

初回負荷用量が、各160mgの2回の注射として送達され、維持用量が週当たり160mgで送達される、項目61に記載の方法。

(項目63)

治療を必要とする対象が18歳未満である、項目47～53のいずれか一項に記載の方法。

(項目64)

治療を必要とする対象が6歳から<18歳である、項目63に記載の方法。

(項目65)

初回負荷用量が各2.2mg/kgの2回の注射として送達され、維持用量が週当たり2.2mg/kgで送達される、項目64に記載の方法。

(項目66)

心膜炎の一つまたは複数の症状が、心膜炎の痛みを評価するための数値評価尺度(NRS)によって評価される、項目1～65のいずれか一項に記載の方法。

(項目67)

心膜炎の一つまたは複数の症状が心エコー図によって評価される、項目1～65のいずれか一項に記載の方法。

(項目68)

心エコー図によって評価された心膜炎の一つまたは複数の症状が、心膜液貯留を含む、項目67に記載の方法。

(項目69)

心膜炎の一つまたは複数の症状が、心電図(ECG)によって評価される、項目1～65のいずれか一項に記載の方法。

(項目70)

ECGによって評価される心膜炎の一つまたは複数の徴候が、広範囲でのST上昇および/またはPRの低下を含む、項目69に記載の方法。

(項目71)

心膜炎の一つまたは複数の徴候が、発熱および/または心膜摩擦音を含む、項目1～65のいずれか一項に記載の方法。

(項目72)

心膜炎の一つまたは複数の徴候および症状が、心臓磁気共鳴画像法(MRI)によって評価される、項目1～65のいずれか一項に記載の方法。

(項目73)

心膜炎の一つまたは複数の徴候が、C反応性タンパク質(CRP)の血中レベルを測定することによって評価される、項目1～65のいずれか一項に記載の方法。

(項目74)

CRPの血中レベルを測定することは、初回負荷用量のインターロイキン-1受容体-Fc融合タンパク質の投与後のいくつかの時点でCRPの血中レベルを測定することを含み、その際に、線形回帰を実施して、ベースラインからのCRPレベルの変化、プラセボ効果について調整されたベースラインからのCRPレベルの変化、または経時的なCRPの血中レベルの傾きを決定する、項目73に記載の方法。

(項目75)

心膜炎の一つまたは複数の症状が、生活の質の質問票によって評価される、項目1～65のいずれか一項に記載の方法。

(項目76)

インターロイキン-1受容体-Fc融合タンパク質を投与することが、心膜炎の痛みの

評価のための数値評価尺度 (N R S) に統計的に優位な低下をもたらす、項目 1 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 7)

対照が、前記治療前に対象における心膜炎の一つまたは複数の症状を標示する、項目 1 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 8)

前記治療前に対象における心膜炎の一つまたは複数の症状が、1 m g / d L 超の C R P 値を含む、項目 1 ~ 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 9)

治療を必要とする対象が、心膜炎の指標エピソードを有してきた、項目 1 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 0)

心臓病の指標エピソードが、急性心膜炎事象に関する少なくとも二つの基準を満たし、前記基準が、心膜炎性の胸痛、心膜摩擦音、E C G 上の新しい広範囲での S T セグメントの上昇または P R セグメントの低下、および新しいかまたは悪化した心膜液貯留を含む、項目 7 9 に記載の方法。

(項目 8 1)

治療を必要とする対象が、心膜炎の少なくとも一つの再発エピソードを有してきた、項目 1 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 2)

治療を必要とする対象が、進行中の心膜炎の症状エピソードを有する、項目 1 ~ 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 3)

対照が、治療なく同じ病状を有する対照対象における心膜炎の一つまたは複数の症状を標示する、項目 1 ~ 8 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 4)

投与が、対象に重篤な有害事象をもたらさない、項目 1 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 5)

投与が、注射部位反応、上気道感染、頭痛、悪心、嘔吐、下痢、副鼻腔炎、関節痛、インフルエンザ様症状、腹痛、発熱、ヘルペス、トランスアミナーゼの上昇、上咽頭炎、虚血性視神経症およびそれらの組み合わせからなる群から選択される有害作用をもたらさない、項目 1 ~ 8 4 に記載の方法。

(項目 8 6)

インターロイキン - 1 受容体 - F c 融合タンパク質が、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む、前記項目 1 ~ 8 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 7)

インターロイキン - 1 受容体 - F c 融合タンパク質が、配列番号 1 に少なくとも 9 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、前記項目 1 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 8)

インターロイキン - 1 受容体 - F c 融合タンパク質が、ヒト I g G 1 に由来する C H 1 ドメインおよび C H 2 ドメインを含む、項目 8 2 または 8 3 に記載の方法。

(項目 8 9)

インターロイキン - 1 受容体 - F c 融合タンパク質がリロナセプトである、項目 1 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 0)

治療によって、N S A I D、コルヒチン、コルチコステロイド、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される併用療法の休止または離脱が可能になる、項目 1 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 1)

前記治療によって、1ヶ月超、2ヶ月超、3ヶ月超、4ヶ月超、5ヶ月超、6ヶ月超にわたる併用療法の休止が可能になる、項目90に記載の方法。

(項目92)

NSAIDがイブプロフェンである、項目90または91に記載の方法。

(項目93)

コルチコステロイドがプレドニゾンである、項目90または91に記載の方法。

(項目94)

対象が、コルヒチン抵抗性、コルチコステロイド依存性、コルチコステロイド不耐性、コルチコステロイド不応性、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、項目1~93のいずれか一項に記載の方法。

(項目95)

対象が以下のいずれかから選択される、項目94に記載の方法：

(i) 全身性炎症のマーカーのレベルの上昇を伴う症候性対象；

(ii) 炎症性マーカーのレベルの非上昇を伴い、イメージング手法を用いると心膜の炎症が存在する、症候性対象；

(iii) NSAID、コルチコステロイド、および/もしくはコルヒチンに抵抗性もしくは不耐性である、(i)もしくは(ii)の対象；

(iv) NSAID、コルチコステロイド、および/もしくはコルヒチンに依存性の心膜炎を有し、心膜炎の再燃の診断基準を満たすものとなる症状を経験していない対象；

(v) 全身性炎症のマーカーの上昇を伴うかもしくは伴わないPCISを有する症候性対象；

(vi) NSAID、コルチコステロイド、および/もしくはコルヒチンに抵抗性もしくは不耐性である、(v)の対象；ならびに/または

(vii) NSAID、コルチコステロイド、および/もしくはコルヒチンに依存性のPCISを有し、PCISの診断基準、例えば心膜炎の再燃の基準などを満たすものとなる症状を経験しない対象。

(項目96)

全身性炎症のマーカーのレベルの上昇が、CRP 1mg/dLである、項目95に記載の方法。

(項目97)

炎症性マーカーのレベルの非上昇が、CRP < 1mg/dLによって示される、項目95に記載の方法。

(項目98)

イメージング手法が磁気共鳴画像法(MRI)である、項目95に記載の方法。

(項目99)

心膜炎が再発性心膜炎である、項目95に記載の方法。

(項目100)

心膜炎が難治性心膜炎である、項目95に記載の方法。

(項目101)

心膜炎が特発性心膜炎である、項目95に記載の方法。

(項目102)

心膜炎が非特発性心膜炎である、項目95に記載の方法。

(項目103)

心膜炎が再発性特発性心膜炎である、項目95に記載の方法。

(項目104)

心膜炎が再発性非特発性心膜炎である、項目95に記載の方法。

(項目105)

心膜炎が難治性特発性心膜炎である、項目95に記載の方法。

(項目106)

心膜炎が難治性非特発性心膜炎である、項目95に記載の方法。

(項目107)

インターロイキン - 1 受容体 - Fc 融合タンパク質の投与が、対象に、約 2 mg / d L 未満、約 1.5 mg / d L 未満、約 1 mg / d L 未満、約 0.8 mg / d L 未満、約 0.6 mg / d L 未満、約 0.5 mg / d L 未満、約 0.4 mg / d L 未満、約 0.3 mg / d L 未満、約 0.2 mg / d L 未満、約 0.1 mg / d L 未満から選択される CRP レベルの低減をもたらす、項目 1 ~ 106 のいずれか一項に記載の方法。

(項目108)

低減された CRP レベルが約 1 mg / d L 未満である、項目 107 に記載の方法。

(項目109)

低減された CRP レベルが約 0.3 ~ 1 mg / d L に及ぶ、項目 108 に記載の方法。

(項目110)

低減された CRP レベルが 0.3 mg / d L 未満である、項目 108 に記載の方法。

(項目111)

CRP レベルが、インターロイキン - 1 受容体 - Fc 融合タンパク質の最初の投与から 2 週間以内、1 週間以内、6 日以内、5 日以内、4 日以内、3 日以内、2 日以内、または 1 日以内に、1 mg / d L 未満に低減される、項目 1 ~ 110 のいずれか一項に記載の方法。

(項目112)

CRP レベルが、インターロイキン - 1 受容体 - Fc 融合タンパク質の最初の投与から 1 週間以内に 1 mg / d L 未満に低減される、項目 111 に記載の方法。

(項目113)

CRP レベルが、約 2 週間超、約 4 週間超、約 1 ヶ月超、約 2 ヶ月超、約 3 ヶ月超、約 4 ヶ月超、約 5 ヶ月超、約 6 ヶ月超、約 8 ヶ月超、または約 1 年超にわたって 1 mg / d L 未満で維持される、項目 112 に記載の方法。

(項目114)

CRP レベルが、インターロイキン - 1 受容体 - Fc 融合タンパク質の最初の投与から 3 週間以内に 0.3 mg / d L 未満に低減される、項目 111 に記載の方法。

(項目115)

CRP レベルが、約 1 週間超、約 2 週間超、約 3 週間超、約 1 ヶ月超、約 2 ヶ月超、約 3 ヶ月超、約 4 ヶ月超、約 5 ヶ月超、約 6 ヶ月超、約 8 ヶ月超、または約 1 年超にわたって 0.3 mg / d L で維持される、項目 114 に記載の方法。

(項目116)

インターロイキン - 1 受容体 - Fc 融合タンパク質の投与が、NRS スコア 2 以下の減少をもたらす、項目 1 ~ 115 のいずれか一項に記載の方法。

(項目117)

NRS スコアが、インターロイキン - 1 受容体 - Fc 融合タンパク質の最初の投与から 3 週間以内、2 週間以内、または 1 週間以内に、2 以下に低減される、項目 116 に記載の方法。

(項目118)

NRS スコアが、約 1 週間超、約 2 週間超、約 3 週間超、約 1 ヶ月超、約 2 ヶ月超、約 3 ヶ月超、約 4 ヶ月超、約 5 ヶ月超、約 6 ヶ月超、約 8 ヶ月超、または約 1 年超にわたって、2 以下で維持される、項目 117 に記載の方法。

(項目119)

インターロイキン - 1 受容体 - Fc 融合タンパク質の投与が、NRS スコア 1 以下の減少をもたらす、項目 116 に記載の方法。

(項目120)

NRS スコアが、インターロイキン - 1 受容体 - Fc 融合タンパク質の最初の投与から 5 週間以内、4 週間以内、3 週間以内、2 週間以内、または 1 週間以内に、1 以下に低減される、項目 119 に記載の方法。

(項目121)

NRSスコアが、約1週間超、約2週間超、約3週間超、約1ヶ月超、約2ヶ月超、約3ヶ月超、約4ヶ月超、約5ヶ月超、約6ヶ月超、約8ヶ月超、または約1年超にわたって、1以下で維持される、項目119または120に記載の方法。

(項目122)

インターロイキン-1受容体-Fc融合タンパク質の投与が、対照と比較して心膜液貯留の減少をもたらす、項目1~121のいずれか一項に記載の方法。

(項目123)

対照が、前記治療前に対象で測定されたベースライン心膜液貯留レベルであるか、または同等の病状を有するがプラセボで治療される対象で測定される心膜液貯留レベルであるか、または治療なく同等の病状を有する対象における心膜液貯留を標示する参照値である、項目122に記載の方法。

(項目124)

インターロイキン-1受容体-Fc融合タンパク質の投与が、心膜液貯留の非存在をもたらす、項目1~123のいずれか一項に記載の方法。

(項目125)

心膜液貯留の減少または非存在が、約2週間超、約4週間超、約1ヶ月超、約2ヶ月超、約3ヶ月超、約4ヶ月超、約5ヶ月超、約6ヶ月超、約8ヶ月超、または約1年超にわたって維持される、項目119または120に記載の方法。

(項目126)

インターロイキン-1受容体-Fc融合タンパク質の投与が、対照と比較して、ECGにより決定される際の対象における心臓導電率の改善をもたらす、項目1~125のいずれか一項に記載の方法。

(項目127)

ECGにより決定される心機能の改善が、ST上昇および/またはSR低下の低減を含む、項目126に記載の方法。

(項目128)

インターロイキン-1受容体-Fc融合タンパク質の投与が、ECG評価により決定される際の対象における心臓導電率の正常化をもたらす、項目1~127のいずれか一項に記載の方法。

(項目129)

インターロイキン-1受容体-Fc融合タンパク質の投与が、対照と比較して、心エコー評価(ECHO)により決定される際の対象における心膜液貯留の改善をもたらす、項目1~128のいずれか一項に記載の方法。

(項目130)

インターロイキン-1受容体-Fc融合タンパク質の投与が、ECHO評価により決定される際の対象における心膜液貯留の正常化をもたらす、項目1~129のいずれか一項に記載の方法。

(項目131)

対照が、前記治療前に対象で測定されたベースライン心臓パラメータであるか、または同等の病状を有するがプラセボで治療される対象で測定される心臓機能であるか、または治療なく同等の病状を有する対象における心臓機能を標示する参照である、項目126~130のいずれか一項に記載の方法。

(項目132)

心臓パラメータの改善または正常化が、約2週間超、約4週間超、約1ヶ月超、約2ヶ月超、約3ヶ月超、約4ヶ月超、約5ヶ月超、約6ヶ月超、約8ヶ月超、または約1年超にわたって維持される、項目126~131のいずれか一項に記載の方法。

(項目133)

インターロイキン-1受容体-Fc融合タンパク質の投与が、対照と比較して対象におけるQoLスコアの改善をもたらす、項目1~132のいずれか一項に記載の方法。

(項目134)

Q o Lスコアの改善が、以下から選択される一つまたは複数の評価を含む、項目133に記載の方法：心膜炎の重症度に関する患者の全般的印象（P G I P S）；心膜炎の活性度に関する医師の全般的評価（P G A - P A）；36項目短形式健康調査（S F - 36）；5レベルE u r o Q o L - 5 D（E Q - 5 D - 5 L）、および不眠症重症度指標（I S I）。

（項目135）

対照が、前記治療前に対象において決定されるベースラインQ o Lスコアであるか、または同等の病状を有するがプラセボで治療される対象における参照Q o Lスコアであるか、または治療なく同等の病状を有する対象におけるQ o Lスコアを標示する参照である、項目133または134に記載の方法。

（項目136）

Q o Lスコアの改善が、5点リッカート尺度において7未満のスコア値を有する臨床的に有意ではない不眠症を標示するI S Iの低減を含む、項目133または135に記載の方法。

（項目137）

Q o Lスコアの改善が、最初の投与の日から約2週間超、約4週間超、約1ヶ月超、約2ヶ月超、約3ヶ月超、約4ヶ月超、約5ヶ月超、約6ヶ月超、約8ヶ月超、または約1年超にわたって維持される、項目133～136のいずれか一項に記載の方法。

（項目138）

インターロイキン - 1受容体 - F c融合タンパク質の投与が、他の標準ケア（S O C）薬剤の非存在下で対象の無再燃生存の期間をもたらす、項目1～137のいずれか一項に記載の方法。

（項目139）

無再燃期間が、少なくとも1ヶ月、少なくとも5週間、少なくとも6週間、少なくとも7週間、少なくとも8週間、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、または少なくとも1年である、項目138に記載の方法。

（項目140）

対照に比較して心膜切開術後心膜炎の一つまたは複数の症状を改善、安定化、または低減するのに十分な治療上有効な用量および治療期間にわたる投与間隔で、治療を必要とする対象にインターロイキン - 1アンタゴニストを投与するステップを含む、心膜切開術後症候群（P P S）を治療する方法。

（項目141）

インターロイキン - 1アンタゴニストが、インターロイキン - 1結合タンパク質またはインターロイキン - 1受容体結合タンパク質である、項目140に記載の方法。

（項目142）

結合タンパク質が抗体またはその断片である、項目141に記載の方法。

（項目143）

インターロイキン - 1アンタゴニストが、インターロイキン - 1またはインターロイキン - 1受容体アンタゴニスト（I L - 1 r a）の可溶性受容体である、項目140に記載の方法。