

(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2013-536174

(P2013-536174A)

(43) 公表日 平成25年9月19日 (2013.9.19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 Z N A D	4 C 0 8 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 H 0 4 5
A 6 1 P 1/08 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 53 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-520240 (P2013-520240)	(71) 出願人	513008959
(86) (22) 出願日	平成23年7月15日 (2011.7.15)		オレグ イリイチ・エプシテイン
(85) 翻訳文提出日	平成25年3月19日 (2013.3.19)		ロシア共和国 1 2 7 4 7 3 モスクワ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2011/002378		ケーブイ. 7 2 ディー. 3 サモチョク
(87) 国際公開番号	W02012/010974		ニー パー 4
(87) 国際公開日	平成24年1月26日 (2012.1.26)	(74) 代理人	100107515
(31) 優先権主張番号	2011127058		弁理士 廣田 浩一
(32) 優先日	平成23年7月1日 (2011.7.1)	(74) 代理人	100107733
(33) 優先権主張国	ロシア (RU)		弁理士 流 良広
(31) 優先権主張番号	2011127052	(74) 代理人	100115347
(32) 優先日	平成23年7月1日 (2011.7.1)		弁理士 松田 奈緒子
(33) 優先権主張国	ロシア (RU)	(72) 発明者	オレグ イリイチ・エプシテイン
(31) 優先権主張番号	2010130356		ロシア共和国 1 2 7 4 7 3 モスクワ
(32) 優先日	平成22年7月21日 (2010.7.21)		ケーブイ. 7 2 ディー. 3 サモチョク
(33) 優先権主張国	ロシア (RU)		ニー パー 4
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 組み合わせ医薬組成物並びに回転性めまい、動揺病及び自律神経血管ジストニアを治療する方法

(57) 【要約】

本発明は、内皮 NO 合成酵素に対する活性化増強型抗体と、脳特異的タンパク質 S - 1 0 0 に対する活性化増強型抗体とを含む組み合わせ医薬組成物、並びに自律神経血管ジストニア (V V D) 及びその症状を治療するためのその使用に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

a) 脳特異的タンパク質 S - 100 に対する活性化増強型抗体と、b) 内皮 NO 合成酵素に対する活性化増強型抗体とを含むことを特徴とする組み合わせ医薬組成物。

【請求項 2】

脳特異的タンパク質 S - 100 に対する活性化増強型抗体が、ウシ脳特異的タンパク質 S - 100 全体に対するものである請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物。

【請求項 3】

脳特異的タンパク質 S - 100 に対する活性化増強型抗体が、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、又は配列番号 12 を有する脳特異的タンパク質 S - 100 に対するものである請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物。

10

【請求項 4】

内皮 NO 合成酵素に対する活性化増強型抗体が、ウシ NO 合成酵素全体に対するものである請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物。

【請求項 5】

内皮 NO 合成酵素に対する活性化増強型抗体が、ヒト NO 合成酵素全体に対するものである請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物。

【請求項 6】

脳特異的タンパク質 S - 100 に対する活性化増強型抗体が、固体担体に浸透させた C 12、C 30 及び C 50 ホメオパシー希釈物の混合物の形態であり、内皮 NO 合成酵素に対する活性化増強型抗体が、前記固体担体に浸透させた C 12、C 30 及び C 50 ホメオパシー希釈物の混合物の形態である請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物。

20

【請求項 7】

脳特異的タンパク質 S - 100 に対する活性化増強型抗体が、固体担体に浸透させた C 12、C 30 及び C 200 ホメオパシー希釈物の混合物の形態であり、内皮 NO 合成酵素に対する活性化増強型抗体が、前記固体担体に浸透させた C 12、C 30 及び C 200 ホメオパシー希釈物の混合物の形態である請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物。

【請求項 8】

内皮 NO 合成酵素に対する活性化増強型抗体が、固体担体に浸透させた C 12、C 30 及び C 50 ホメオパシー希釈物の混合物の形態であり、脳特異的タンパク質 S - 100 に対する活性化増強型抗体が、前記固体担体に浸透させた C 12、C 30 及び C 50 ホメオパシー希釈物の混合物の形態である請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物。

30

【請求項 9】

内皮 NO 合成酵素に対する活性化増強型抗体が、固体担体に浸透させた C 12、C 30 及び C 200 ホメオパシー希釈物の混合物の形態であり、脳特異的タンパク質 S - 100 に対する活性化増強型抗体が、前記固体担体に浸透させた C 12、C 30 及び C 200 ホメオパシー希釈物の混合物の形態である請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物。

【請求項 10】

脳特異的タンパク質 S - 100 に対する活性化増強型抗体が、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体又は天然の抗体である請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物。

40

【請求項 11】

脳特異的タンパク質 S - 100 に対する活性化増強型抗体が、ポリクローナル抗体である請求項 10 に記載の組み合わせ医薬組成物。

【請求項 12】

脳特異的タンパク質 S - 100 に対する活性化増強型抗体が、希釈するごとに振とうしながら連続的に 100 倍希釈することにより調製される請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物。

【請求項 13】

内皮 NO 合成酵素に対する活性化増強型抗体が、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体又は天然の抗体である請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物。

50

【請求項 14】

内皮 NO 合成酵素に対する活性化増強型抗体が、ポリクローナル抗体である請求項 13 に記載の組み合わせ医薬組成物。

【請求項 15】

内皮 NO 合成酵素に対する活性化増強型抗体が、希釈するごとに振とうしながら連続的に 100 倍希釈することにより調製される請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物を投与することを特徴とする、種々の起源の回転性めまい、動揺病 (k i n e t o s i s) 及び自律神経血管ジストニアを治療する方法。

10

【請求項 17】

請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物を投与することを特徴とする、C C E A C 試験により測定される動揺病 (k i n e t o s i s) を軽減する方法。

【請求項 18】

請求項 1 に記載の組み合わせ医薬組成物を投与することを特徴とする、C C E A C 試験により測定される、自律神経系の不均衡に対する効果を安定化する方法。

【請求項 19】

組み合わせ医薬組成物が 1 つから 2 つの単位剤形で投与され、前記剤形のそれぞれが 1 日 1 回から 1 日 4 回投与される請求項 16 から 18 のいずれかに記載の方法。

【請求項 20】

組み合わせ医薬組成物が 1 つから 2 つの単位剤形で投与され、前記剤形のそれぞれが 1 日 2 回投与される請求項 19 に記載の方法。

20

【請求項 21】

種々の起源の回転性めまい、動揺病 (k i n e t o s i s) 及び自律神経血管ジストニアに罹患している患者の治療において使用するための医薬組成物であって、それぞれ、ホメオパシーの技術に従って、連続して繰り返し希釈し、得られた溶液をそれぞれ多数回振とうすることによって調製した、a) 脳特異的タンパク質 S - 100 に対する活性化増強型抗体及び b) 内皮 NO 合成酵素に対する活性化増強型抗体を提供し、次いで、前記増強溶液を混合することによって組み合わせるか、或いは、担体塊に組み合わせ前記溶液を浸透させる又は前記溶液を別々に浸透させることによって得られたことを特徴とする医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、NO 合成酵素に対する活性化増強型抗体と、タンパク質 S - 100 に対する活性化増強型抗体とを含む組み合わせ医薬組成物、並びに種々の起源の回転性めまい、動揺病 (k i n e t o s i s) 及び自律神経 (v e g e t a t i v e) 血管ジストニアを治療するためのその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

自律神経血管ジストニア (V V D) (同義語: 神経循環性失調症、神経循環無力症、精神自律神経症候群 (p s y c h o v e g e t a t i v e s y n d r o m e)、自律神経症 (v e g e t a t i v e n e u r o s i s)、自律神経機能不全症候群 (v e g e t a t i v e d y s f u n c t i o n s y n d r o m e) (V D S) の症候群; 及び自律 (v e g e t a t i v e、a u t o n o m o u s) 神経系の機能不全を特徴とする多病因性症候群 (p o l y e t i o l o g i c s y n d r o m e) は、生物体内の系 (主に心臓血管系) の大部分に影響を及ぼす機能性 (非器質性) 障害である。V V D の対象の主要な臨床的特性は、視床下部構造のプロセスに関与する病原の特性によって引き起こされる多数の訴え及び種々の症状及び症候群が存在することである。V V D の最も頻度の高い症状は、心臓痛、無力症、神経症性障害、頭痛、睡眠障害、回転性めまい、呼吸器疾患、

40

50

頻脈、四肢冷感 (e x t r e m i t y c o l d n e s s)、自律神経血管性発作、腕の震え、体内振戦 (i n t e r n a l t r e m o r)、心臓恐怖症、筋痛、関節痛、組織腫脹、心臓間欠性 (h e a r t i n t e r m i t t e n c e)、顔の熱感、低度の発熱、及び失神である。

【 0 0 0 3 】

生物の自律神経血管系、呼吸器系及び他の系の調節の障害において顕在化する自律神経の症状はまた、いくつかの病態、例えば、高血圧性疾患、内分泌障害、慢性虚血性心疾患などの構成要素にもなり得る。したがって、自律神経血管ジストニア及び神経循環性失調症は、対象において、自律神経系の身体表現性機能不全 (s o m a t o f o r m d y s f u n c t i o n) に典型的な症状の複合に基づいて突きとめることができる。

10

【 0 0 0 4 】

自律神経血管ジストニアの症状の複合の一部として、頭痛、回転性めまい、頭部及び耳における耳鳴り、前庭器の虚弱、失神及び動揺病 (k i n e t o s i s) の傾向を特徴とする別々に特定された脳血管障害を区別することができる。それが心臓において発生したものが大脳の血管ジストニアであり、その病原性の基礎は、脳の血管緊張、高張性、低張性又は混合特性の調節不全である。

【 0 0 0 5 】

動揺病 (k i n e t o s i s) (同義語 : 動揺病 (m o t i o n s i c k n e s s)、船酔い、空酔い、乗り物酔いなど) は、大体長く続き、加速度が変動する体の動きで現れる動作の疾患である (G r e e k : k y n e s i s - m o t i o n)。動作の協調の障害、回転性めまい、悪心、嘔吐、蒼白、冷汗、血圧の低下、低周波の心拍数が動揺病 (k i n e t o s i s) に典型的である。重篤な場合には、うつ病、無力症、意識清明の障害の可能性もある。しかし、加速を停止した後、動揺病 (k i n e t o s i s) の症状は消失する。動揺病 (m o t i o n s i c k n e s s) の時には、前庭器の異なる受容体が次々に炎症を起こすという事実起因して、小脳がインパルスを受け、それにより頸部、背中、及び四肢の筋肉の種々の群の緊張度の変化が引き起こされ、したがって筋肉の緊張度及び筋肉の動きの協調が非対称になる。動揺病 (k i n e t o s i s) の顕在化は、神経系の交感神経系部分又は副交感神経部分又は前庭分析器 (v e s t i b u l a r a n a l y z e r) の興奮性亢進がある人においてより多く表れる。

20

【 0 0 0 6 】

回転性めまい (めまい発作) の攻撃は、大部分は、交感神経系と副交感神経系との間の機能的な相互作用が、副交感神経系の機能が優位の変化することによって引き起こされる。これらの変化は、内耳における血管運動障害を伴い、血管壁の浸透性が増し、その後前庭器内の内リンパの量が増加する。回転性めまいは、前庭神経及び前庭蝸牛系の機能不全、椎骨 - 脳底系における血液循環の障害、中枢神経系 (C N S) の病態などを含めた、種々の起源の前庭器の損失の典型的な徴候である。動揺病 (k i n e t o s i s) の症状発現としての回転性めまいは、3種類の反応 : 前庭運動 (眼振及び偏視の反応)、前庭感覚 (回転性めまい以外は、眼振 (又は回転後の反応)、保護的な動きであり得る) 及び自律神経 (悪心、嘔吐、多汗、頻脈、熱感、脈拍及び血圧の振動) を含めた他の前庭 - 自律神経障害を伴う。

40

【 0 0 0 7 】

ホメオパシー薬「 A V I A M O R E 」 (特許文献 1) が当技術分野で公知であり、それは植物原料に基づき、移動酔い (t r a n s p o r t s i c k n e s s)、船酔い及び空酔いの形態の動揺病 (m o t i o n s i c k n e s s) (動揺病 (k i n e t o s i s)) の治療及び予防法のために設計される。この薬剤の効率は、ほとんどの場合、あまり高くない。

【 0 0 0 8 】

脳特異的タンパク質 S - 1 0 0 に対する抗血清に基づく向神経薬も公知である (特許文献 2)。

【 0 0 0 9 】

50

種々の起源の回転性めまい、動揺病 (k i n e t o s i s) 及び自律神経血管ジストニアを治療するための所望の治療効果を有する新しい製剤が継続して必要とされている。

【 0 0 1 0 】

ホメオパシーの技術により増強された、極度に希釈された型 (又は超低型) の抗体 (活性化増強型) の治療効果が本特許出願の発明者である Dr . O l e g I . E p s h t e i n により発見されている。米国特許第 7 , 5 8 2 , 2 9 4 号には、ホメオパシーによる活性型の前立腺特異的抗原 (P S A) に対する抗体を投与することによって良性前立腺肥大又は前立腺炎を治療するための医薬品が開示されている。米国特許第 7 , 7 0 0 , 0 9 6 号には、内皮 N O 合成酵素に対するホメオパシーにより増強された型の抗体が開示されている。

10

【 0 0 1 1 】

S - 1 0 0 タンパク質は、主に脳の灰白質において、主にグリア細胞及びシュワン細胞において見いだされる細胞質内の酸性カルシウム結合性タンパク質である。このタンパク質は、2つの免疫学的に別個のサブユニット、アルファ及びベータからなる、いくつかのホモ二量体又はヘテロ二量体のアイソフォームで存在する。S - 1 0 0 タンパク質は、脳卒中の場合と同様に、脳病変及び脳傷害に起因する神経損傷の診断及び評価を補助するものとして使用することが提案されている。非特許文献 1、参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 1 2 】

超低用量の、S - 1 0 0 タンパク質に対する抗体は、抗不安活性、抗無力症活性、抗攻撃性活性、ストレス - 保護活性、抗低酸素活性、抗虚血活性、神経保護活性及び向知性活性を有することが示されている。全て参照により本明細書に組み込まれる、非特許文献 2、非特許文献 3、及び非特許文献 4 を参照されたい。

20

【 0 0 1 3 】

一酸化窒素 (N O) は、種々の生物学的プロセスのシグナル伝達において作用することが示されている気体分子である。内皮由来の N O は、血管緊張の調節において重要な分子であり、それと血管疾患との関連性は長く認識されてきた。N O は、単球接着、血小板凝集及び血管平滑筋細胞の増殖を含めた、動脈硬化巣の形成に関与することが知られている多くのプロセスを阻害する。内皮 N O の別の重要な役割は、血管壁を、それ自体の代謝生成物、及び脂質及びリポタンパク質の酸化生成物によって誘導される酸化ストレスから防御することである。アテローム性動脈硬化症の非常に早い段階で内皮の機能不全が生じる。したがって、局所的な N O の利用ができないことが、ヒトにおけるアテローム発生を加速する最終的な一般的な経路になり得る可能性がある。血管内皮におけるその役割に加えて、N O の利用可能性によってリポタンパク質の代謝が調節されることが示されている。N O 代謝生成物の血漿中濃度と、血漿中の総コレステロールレベル及び低密度リポタンパク質 [L D L] コレステロールレベルとの間には負の相関が報告されているが、高密度リポタンパク質 [H D L] は高コレステロール血症の対象における血管の機能を改善する。N O の損失は、疾患の発生にかなりの影響を及ぼす。糖尿病は、主にアテローム動脈硬化性疾患の発生が加速することによって引き起こされる罹患率及び死亡率の上昇を伴う。更に、報告により、糖尿病患者の肺機能が損なわれることが示されている。インスリン抵抗性により気道炎症が導かれることが提唱されている。非特許文献 5。

30

40

【 0 0 1 4 】

一酸化窒素は、内皮で L - アルギニンから一酸化窒素合成酵素 (N O 合成酵素) によって合成される。N O 合成酵素は、構成型 (c N O S) 及び誘導型 (i N O S) を含めた種々のアイソフォームで生じる。構成型は、正常な内皮細胞、ニューロン及びいくつかの他の組織に存在する。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 5 】

【 特許文献 1 】 露国特許第 2 1 1 3 2 3 0 号明細書 (A 6 1 K 3 5 / 7 8 、 1 9 9 8 年)

50

【特許文献2】露国特許第2156621号明細書(A61K39/395、27.09.2000)

【特許文献3】米国特許第7,582,294号明細書

【特許文献4】米国特許第7,700,096号明細書

【非特許文献】

【0016】

【非特許文献1】Yardan R、Usefulness of S100B Protein in Neurological Disorders、J Pak Med Assoc 61巻、3号、2011年3月

【非特許文献2】Castagne V. R、Antibodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat、J Pharm Pharmacol. 2008年、60巻(3号):309~16頁

【非特許文献3】Epstein O. I、Antibodies to calcium-binding S100B protein block the conditioning of long-term sensitization in the terrestrial snail、Pharmacol Biochem Behav.、2009年、94巻(1号):37~42頁

【非特許文献4】Voronina T. A. R、第8章、Antibodies to S-100 protein in anxiety-depressive disorders in experimental and clinical conditions.「Animal models in biological psychiatry」、Kalueff A. V. N-Y編、「Nova Science Publishers, Inc.」、2006年、137~152頁

【非特許文献5】Habib R、Nitric Oxide Measurement From Blood To Lungs、Is There A Link? Pak J Physiol 2007年;3巻(1号)

【発明の概要】

【0017】

一態様では、本発明は、脳特異的タンパク質S-100に対する活性化増強型抗体と、内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体とを含む組み合わせ医薬組成物を提供する。

【0018】

1つの変形では、本発明は、脳特異的タンパク質S-100に対する活性化増強型抗体と、内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体とを含む組み合わせ医薬組成物であって、抗体が、タンパク質S-100全体又はその断片に対するものである組成物を提供する。

【0019】

1つの変形では、本発明は、脳特異的タンパク質S-100に対する活性化増強型抗体と、内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体とを含む組み合わせ医薬組成物であって、抗体が、NO合成酵素全体又はその断片に対するものである組成物を提供する。

【0020】

1つの変形では、本発明のこの態様の組み合わせ医薬組成物は、固体担体に浸透させた(C12、C30及びC50)又は(C12、C30及びC200)ホメオパシー希釈物の混合物の形態のタンパク質S-100に対する活性化増強型抗体を含む。その後、(C12、C30及びC50)又は(C12、C30及びC200)ホメオパシー希釈物の混合物の形態のNO合成酵素に対する活性化増強型抗体を固体担体に浸透させることができる。

【0021】

1つの変形では、本発明のこの態様の組み合わせ医薬組成物は、固体担体に浸透させた(C12、C30及びC50)又は(C12、C30及びC200)ホメオパシー希釈物

10

20

30

40

50

の混合物の形態のNO合成酵素に対する活性化増強型抗体を含む。その後、(C12、C30及びC50)又は(C12、C30及びC200)ホメオパシー希釈物の混合物の形態のタンパク質S-100に対する活性化増強型抗体を固体担体に浸透させることができる。

【0022】

タンパク質S-100に対する活性化増強型抗体は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体又は天然の抗体であることが好ましく、ポリクローナル抗体であることがより好ましい。本発明のこの態様の1つの変形では、タンパク質S-100に対する活性化増強型抗体は、希釈するごとに振とうしながら連続的に100倍希釈することによって調製される。具体的には、垂直方向の振とうが意図されている。

10

【0023】

NO合成酵素に対する活性化増強型抗体は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体又は天然の抗体であることが好ましく、ポリクローナル抗体であることがより好ましい。本発明のこの態様の1つの変形では、NO合成酵素に対する活性化増強型抗体は、希釈するごとに振とうしながら連続的に100倍希釈することによって調製される。具体的には、垂直方向の振とうが意図されている。

【0024】

別の態様では、本発明は、種々の起源の回転性めまい、動揺病(kinetosis)及び自律神経血管ジストニアを治療する方法であって、脳特異的タンパク質S-100に対する活性化増強型抗体と、内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体とを含む組み合わせ医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。

20

【0025】

1つの変形では、治療方法は、脳特異的タンパク質S-100に対する活性化増強型抗体と、内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体とを含む組み合わせ医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含み、前記組み合わせの前記投与により、CCEAC試験の耐容性によって測定される動揺病(motion sickness)が有意に改善される。

【0026】

1つの変形では、治療方法は、脳特異的タンパク質S-100に対する活性化増強型抗体と、内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体とを含む組み合わせ医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含み、前記組み合わせの前記投与により、CCEAC試験によって測定される、自律神経系の平衡に対する効果の安定化が有意に改善される。

30

【0027】

本発明の1つの変形では、タンパク質S-100に対する活性化増強型抗体の1つから2つの単位剤形及びNO合成酵素に対する活性化増強型抗体の1つから2つの単位剤形の投与が提供され、剤形のそれぞれは1日1回から1日4回投与される。活性化増強型抗体のそれぞれの1つから2つの単位剤形が1日2回投与されることが好ましい。

【発明を実施するための形態】

【0028】

本発明は、添付の特許請求の範囲と関連して定義される。特許請求の範囲に関して、以下の用語解説によって関連する定義がもたらされる。

40

【0029】

「抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、別の分子の特定の空間的な極性の構成に特異的に結合し、それにより、それと相補的であると定義される免疫グロブリンを意味するものとする。特許請求の範囲において列挙されている抗体は、天然、ポリクローナル又はモノクローナルであってよい完全な免疫グロブリン又はその断片を含んでよく、それらとしては、例えば、IgA、IgD、IgE、IgG1、IgG2a、IgG2b及びIgG3、IgMなどの種々のクラス及びアイソタイプを挙げることができる。その断片としては、Fab、Fv及びF(ab')₂、Fab'などを挙げることができる。

50

単数形の「抗体 (a n t i b o d y) 」は、複数形の「抗体 (a n t i b o d i e s) 」を含む。

【 0 0 3 0 】

「活性化増強型」又は「増強型」という用語はそれぞれ、本明細書において列挙されている抗体に関しては、任意の抗体の最初の溶液のホメオパシーポテンタイゼーション (p o t e n t i z a t i o n) の生成物を示すために使用される。「ホメオパシーポテンタイゼーション」とは、ホメオパシーの方法を用いて最初の関連物質の溶液にホメオパシーポテンシーを付与することを示す。そのように限定するものではないが、「ホメオパシーポテンタイゼーション」は、例えば、連続した希釈を、外部からの処理、特に垂直方向の (機械的な) 振とうと組み合わせて繰り返すことを伴ってよい。言い換えれば、ホメオパシーの技術に従って、抗体の最初の溶液を連続して繰り返し希釈し、得られた溶液をそれぞれ多数回、垂直方向に振とうする。溶媒、好ましくは水又は水とエチルアルコールの混合物中の抗体の最初の溶液の好ましい濃度は、約 0 . 5 m g / m L から約 5 . 0 m g / m L までにわたる。各成分、すなわち、抗体溶液を調製するための好ましい手順は、それぞれ 1 0 0 倍単位ホメオパシー希釈物 (C 1 2、C 3 0、及び C 2 0 0) に相当する、抗体の一次マトリックス溶液 (母液) を 1 0 0 ^{1 2} 倍希釈、1 0 0 ^{3 0} 倍希釈及び 1 0 0 ^{2 0 0} 倍希釈した 3 種の水希釈物若しくは水 - アルコール希釈物の混合物を使用すること、又は、それぞれ 1 0 0 倍単位ホメオパシー希釈物 (C 1 2、C 3 0 及び C 5 0) に相当する抗体の一次マトリックス溶液を 1 0 0 ^{1 2} 倍希釈、1 0 0 ^{3 0} 倍希釈及び 1 0 0 ^{5 0} 倍希釈した 3 種の水希釈物若しくは水 - アルコール希釈物の混合物を使用することである。ホメオパシーポテンタイゼーションの例は、その全体が参照により明示された目的で本明細書に組み込まれる、米国特許第 7 , 5 7 2 , 4 4 1 号及び同第 7 , 5 8 2 , 2 9 4 号に記載されている。特許請求の範囲では「活性化増強型」という用語が使用され、実施例では「超低用量」という用語が使用される。「超低用量」という用語は、ホメオパシーにより希釈され、増強された型の物質の研究及び使用によって創出された技術分野における専門用語になった。「超低用量 (u l t r a - l o w d o s e) 」又は「超低用量 (u l t r a - l o w d o s e s) 」という用語は、特許請求の範囲において使用される「活性化増強」型という用語を完全に支持し、それと主に同義であるものとする。

【 0 0 3 1 】

言い換えれば、抗体は、3つの因子が存在すれば、「活性化増強」型又は「増強」型である。第 1 に、「活性化増強」型抗体は、ホメオパシーの技術分野では広く受け入れられている調製プロセスの生成物である。第 2 に、「活性化増強」型抗体は、現代薬理学において広く受け入れられている方法によって決定される生物活性を有さなければならない。第 3 に、「活性化増強」型抗体により示される生物活性は、ホメオパシーのプロセスの最終生成物に分子型抗体が存在することによって説明することができない。

【 0 0 3 2 】

例えば、活性化増強型抗体は、最初の、単離された分子型抗体を、機械的な振とうなどの外部からの衝撃と併せて連続して多数回希釈することによって調製することができる。濃度低下の過程における外部からの処理は、例えば、超音波、電磁気、又は他の物理的因子に曝露させることによって実現することもできる。その全体が参照により明示された目的で本明細書に組み込まれる V . S c h w a b e 「 H o m e o p a t h i c m e d i c i n e s」、M .、1 9 6 7 年、米国特許第 7 , 2 2 9 , 6 4 8 号及び同第 4 , 3 1 1 , 8 9 7 号には、ホメオパシーの技術分野において広く受け入れられているホメオパシー増強の方法であるそのようなプロセスが記載されている。この手順により、最初の分子型抗体の分子濃度が均一に低下する。所望のホメオパシーポテンシーが得られるまでこの手順を繰り返す。個々の抗体について、所要のホメオパシーポテンシーは、中間希釈物を所望の薬理学的モデルにおいて生物学的試験に供することによって決定することができる。そのように限定するものではないが、「ホメオパシーポテンタイゼーション」は、例えば、外部からの処理、特に (機械的な) 振とうと組み合わせて連続した希釈を繰り返すことを伴ってよい。言い換えれば、ホメオパシーの技術に従って、抗体の最初の溶液を

連続して繰り返し希釈し、得られた溶液をそれぞれ多数回、垂直方向に振とうする。溶媒、好ましくは水又は水とエチルアルコールの混合物中の抗体の最初の溶液の好ましい濃度は、約 0.5 mg/mL から約 5.0 mg/mL にわたる。各成分、すなわち、抗体溶液を調製するための好ましい手順は、それぞれ 100 倍単位ホメオパシー希釈物 C 12、C 30 及び C 200 に相当する、抗体の一次マトリックス溶液（母液）を $100^{1/2}$ 倍希釈、 $100^{3/0}$ 倍希釈及び $100^{2/0}$ 倍希釈した 3 種の水希釈物若しくは水 - アルコール希釈物の混合物を使用すること、又は、それぞれ 100 倍単位ホメオパシー希釈物 C 12、C 30 及び C 50 に相当する、抗体の一次マトリックス溶液（母液）を $100^{1/2}$ 倍希釈、 $100^{3/0}$ 倍希釈及び $100^{5/0}$ 倍希釈した 3 種の水希釈物若しくは水 - アルコール希釈物の混合物を使用することである。所望のポテンシーをどのように得るかの例も、例えば、明示された目的で参照により組み込まれる、米国特許第 7, 229, 648 号及び同第 4, 311, 897 号において提供される。本明細書に記載の「活性化増強」型抗体に適用可能な手順は、下に詳しく記載されている。

10

【0033】

ヒト対象のホメオパシー治療に関してはかなりの量の議論がなされてきた。本発明は、「活性化増強」型抗体を得るために、受け入れられているホメオパシーのプロセスに依拠するが、本発明は、活性を証明するためにはヒト対象におけるホメオパシー単独に依拠するのではない。驚くべきことに、本願の発明者は、認められている薬理学的モデルにおいて、出発分子型抗体を連続して多数回希釈することから最終的に得られた溶媒が、標的希釈物中に分子型抗体の痕跡が存在することとは無関係の決定的な活性を有することを発見し、十分に実証した。本明細書で提供される「活性化増強」型抗体を、生物活性について、広く受け入れられている活性の薬理学的モデルにおいて、適切な *in vitro* 実験において、又は適切な動物モデルにおいて *in vivo* で試験した。該実験により、更に以下に提供される、そのようなモデルにおける生物活性の証拠がもたらされた。ヒト臨床試験によって、ヒト療法に首尾よく変換される、動物モデルにおいて観察された活性の証拠ももたらされる。ヒト研究によって、医科学において病的状態として広く認められている特定のヒト疾患又は障害を治療するための、本明細書に記載の「活性化増強」型の利用可能性の証拠ももたらされている。

20

【0034】

また、特許請求された「活性化増強」型抗体は、その生物活性が、最初の出発溶液から残っている分子型抗体が存在することによっては説明することができない溶液又は固体調製物のみを包含する。言い換えれば、「活性化増強」型抗体は、最初の分子型抗体の痕跡を含有してよいことが意図されているが、連続して希釈した後に残った分子型抗体は非常に低濃度であるので、当業者は、認められている薬理学的モデルにおいて観察される生物活性が、いかなる程度の妥当性でも残りの分子型抗体に起因すると考えることができない。本発明は特定の理論に限定されるものではないが、本発明の「活性化増強」型抗体の生物活性は、最初の分子型抗体には起因しない。その中に含まれる最初の分子型抗体の濃度が、認められている分析的な技法、例えば、キャピラリー電気泳動及び高速液体クロマトグラフィーなどの検出限界を下回る、液体又は固体の形態の「活性化増強」型抗体が好ましい。その中に含まれる最初の分子型抗体の濃度がアボガトロ数未満である液体又は固体の形態の「活性化増強」型抗体が特に好ましい。分子型の治療用物質の薬理学において、薬理学的反応のレベルが、対象に投与される、又は *in vitro* で試験される活性薬物の濃度に対してプロットされた用量反応曲線を作成することは一般的である。任意の検出可能な反応を生じる薬物の最小レベルは、閾値用量として公知である。「活性化増強」型抗体は、もしあれば、分子抗体を、所与の生物学的モデルにおける分子型抗体の閾値用量を下回る濃度で含有することが具体的に意図されており、それが好ましい。

30

40

【0035】

本出願で用いた試験を以下に説明する。

【0036】

(1) コリオリによる加速度の連続的累積的效果 (CCEAC) を用いた試験とは、コ

50

リオリの加速度の効果に対する対象の安定性を検出することができ、したがって、対象の動揺病 (motion sickness) に対する感受性の程度を示すことができる試験を指す (Markaryanら、Vestibular selection by the method of continuous cumulative effect of accelerations by Coriolis、Military medical magazine、1966年、9号、59～62頁；Voyenizdat、Research Methodologies In Medical And Flight Inspection、1972年)。

【0037】

試験を実行する順序は以下の通りである：対象は、Barany回転椅子又は電気回転椅子に、回転の軸が体に沿うように座る。眼を閉じる。椅子を180deg/秒の速度で一定に回転させ(2秒当たり回転1回)、5回目の回転の最後に、対象に、頭部を右肩側から左肩側に、又は左肩側から右肩側に、及び背中側に、各方向に垂直方向から30度以上の角度で傾けるように指示する。この屈曲を、全回転期間中に、頸部筋肉を過剰に緊張させず、また、頭部を回転させずに連続的に行う。したがって、肩から肩への頭部の全ての移動を、中間の位置又は一番高い位置で止めることなく2秒間滑らかに行う。傾ける速度は、2秒に対応するメトロノーム又は時間宣告数21及び22によって制御する。試験を実行するために必要な時間は1回目の頭部回転(jactatio capitis)から開始する。

10

【0038】

試験の前に、対象に、試験の間に起こり得るいかなる揺れ、熱感、発熱、唾液分泌、悪心の錯覚の出現も報告するように指示する。試験の前に、対象に、対象が振動動作の速度制御に慣れ、移動時に頭部を正しい位置にできるように、何回か試しに頭部の移動を行うように指示する。

20

【0039】

CCEAC試験を連続的に実行している間の顕著な前庭自律神経障害(蒼白、多汗、悪心、むかつき)の出現が、コリオリ加速度の効果に対する耐容性の限界の基準である。CCEAC試験を開始してから前庭自律神経反応が出現した時間及び、CCEAC試験の実行が完了した後にそれが終わった時間を登録する。コリオリ加速度に対する耐容性についての試験を、1日の前半、食事の2時間以後に、1日1回のみ行った。試験日には、対象は他の影響には長く曝露させなかった(高度チャンバー、遠心分離機など)。

30

【0040】

(2) 前庭自律神経感受性の障害を定量的に評価する方法(Hallie尺度)は、CCEAC試験を実行している間に起こる前庭自律神経症状(浮動性めまい、悪心、発汗、皮膚蒼白、嗜眠状態など)のエビデンスを評価すること(点数で)に基づく。この技術により、コリオリ加速度に対するヒトの耐容性の程度を同定することが可能になる(不十分、可、良及び優)(Quantitative evaluation of disorders of vestibular-vegetative sensibility, Cosmic biology and aeroastromedicine、1981年、3号、72～75頁)。

40

【0041】

(3) 心拍変動(HRV)の試験を用いて、BioCom Wellness ScanシステムでHRVのデータを収集する。このシステムは、AWS、LLCにより開発され、International Standard of European Cardiologists Association and North American Electrophysiology Association(International Task Force consisting of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology、1996年)に従って製作された(Task Force of

50

the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996年;93巻:1043~1065頁)。

【0042】

以下の装置を使用する：

1. オペレーティングシステムのウィンドウズを備えたパーソナルコンピュータ (PC)。
2. フォトプレチスモグラフィHRM-02 (PPG)。
3. イヤセンサー (PPG ear-clip)。
4. ソフトウェアであるBiocom Wellness Scan SoftwareのCD。
5. 電子形式 (PDF) の使用説明書。

【0043】

対象は、自律神経の平衡についての評価の3つの検査：安静時HRVの5分間の記録；呼吸検査；起立検査を受ける。

【0044】

HRV検査の手順

1. 検査を開始する前に、研究者が対象にそれぞれの検査について簡単に説明する。
2. 対象は楽でリラックスした姿勢で座る。
3. イヤセンサーをアルコール溶液でふき、耳たぶに付ける。イヤリングがある場合は検査の前に外さなければならない。
4. 研究者は、実行のために安静時HRVを5分間記録する (短期安静時HRV検査)。
5. 研究者はガイドラインに従って検査を施行する。
6. 検査が完了し、データをデータベースに記録した直後に、研究者は、次の検査を呼吸 (メトロノーム呼吸検査) か起立検査のいずれかから選択する。
7. 研究者はガイドラインに従って呼吸検査又は起立検査を施行する。
8. 検査が完了し、データをデータベースに記録したすぐ後に、検査が適正に施行されたかどうかを決定するために、研究者は実施された検査全ての結果を見直す。
9. データを見直した最後に、検査を終了し、イヤセンサーを対象の耳から外す。

【0045】

安静時HRVの5分間の記録の手順

短期HRV検査を用いて、自律神経系の交感神経枝と副交感神経枝との間の平衡を評価する。これは、誘発性の操作をせず、座位で行うフォトプレチスモグラフィの5分間の記録である。有効なHRVのパラメータを得るために、検査中、試験参加者に少なくとも1分当たり9回の呼吸数でランダムに呼吸するように指示する。次のHRVパラメータを算出する：

【0046】

1. 時間領域のパラメータは以下の通りである：

(a) 1分間当たりの心拍数 (BPM) の単位で測定された心拍数の平均値であるHR。

(b) ミリ秒単位で測定されたビット間隔 (inter-bit interval) の平均値である平均NN。

(c) NN間隔の標準偏差であるSDNN。平方根の下はスペクトル解析のトータルパワーと数学的に等しいので、SDNNは変動性に関する巡回成分の全てを反映する。SDNNの実測値は記録の長さに左右される - より長く記録すると、SDNN値は高くなる。したがって、実際には、異なる時間間隔で算出されたSDNNの値を比較すること

は不可能である。S D N N はミリ秒単位で測定する。

(d) 連続的な N N 間隔間の差異の平方根である R M S - S D 。この指標により、副交感神経による心臓の調節に伴う心拍変動の高周波成分を評価する。R M S - S D はミリ秒単位で測定する。

【 0 0 4 7 】

全ての H R V の時間領域のパラメータを、検査中に記録された正常な洞性心拍数に起因する正常なビート間隔 (N N) に対して算出する。

【 0 0 4 8 】

2 . 周波数領域のパラメータは以下の通りである :

(a) トータルパワー (T P) は、0 H z ~ 0 . 4 H z の範囲のパワースペクトル密度の評価である。この指標は、交感神経の活動がほとんどの付与に寄与する自律神経系 (a u t o n o m i c n e r v o u s s y s t e m) の全体的な活動を反映する。トータルパワーは平方ミリ秒単位 (m s ²) で算出する。

(b) 超低周波 (V L F) は、0 . 0 0 3 3 H z から 0 . 0 4 H z の範囲のパワースペクトル密度である。この指数の生理学的性質は、調節の種々のゆっくりとした機構の全体的活動の指標であることである。V L F は平方ミリ秒単位 (m s ²) で算出する。

(c) 低周波 (L F) は、0 . 0 4 H z から 0 . 1 5 H z の範囲のパワースペクトル密度である。この数値は、交感神経の活動と副交感神経の活動の両方を反映する。これは、H R V の長期記録における交感神経の活動の良い指標である。副交感神経の影響は、呼吸数が 1 分当たり 9 回未満であるときに L F に現れる。L F は平方ミリ秒 (m s ²) の単位で算出する。

(d) 高周波 (H F) は、0 . 1 5 H z から 0 . 4 H z の範囲のパワースペクトル密度である。この指標は副交感神経の活動を反映する。H F は、呼吸によって引き起こされる N N 間隔の変動 (呼吸性洞性不整脈 (R S A) として公知の現象) に対応するので、「呼吸器」成分としても公知である。心拍数は、息を吸い込むときに増加し、息を吐き出す時に減少する。H F は平方ミリ秒 (m s ²) の単位で算出する。

(e) L F / H F 比は、L F と H F の範囲内のパワースペクトルの密度間の比率である。この指標は、交感神経の活動と副交感神経の活動との間の全体的な平衡を反映する。この指数が高値であれば、交感神経の活動が優位であることが示され、最低であれば、副交感神経の活動が優位であることが示される。L F / H F 比は正規化された単位で算出する。

(f) 正規化された低周波 (L F n o r m) は、L F の絶対値と V L F を伴わない T P の比率である。この指数により、パワースペクトル全体における V L F の影響の効果が最小限になり、交感神経による調節の変化が強調される。H L F n o r m は百分率で算出する。

(g) 正規化された高周波 (H F n o r m) は、H F の絶対値と V L F を伴わない T P の比率である。この指数により、パワースペクトル全体における V L F の影響の効果が最小限になり、副交感神経による調節の変化が強調される。H F n o r m は百分率で算出する。

【 0 0 4 9 】

周波数 H R V パラメータは、高速フーリエ変換 (F F T) によって算出したパワースペクトル密度 (P S D) から算出する。

【 0 0 5 0 】

(5) 呼吸検査についての説明。この検査は、自律神経系の副交感神経枝について評価するために設計する。この検査では、副交感神経による心臓調律の調節の正の刺激が与えられる。

【 0 0 5 1 】

この検査中、対象に、均一に 1 分間当たり 6 回の呼吸数で深呼吸するように指示する。検査中、ランダムな呼吸に影響を及ぼす可能性がある、話すこと、咳嗽、ため息などのいかなる事象も排除することが重要である。この干渉は、望ましくない心拍数のゆらぎを引

10

20

30

40

50

き起こす恐れがあり、結果を歪める可能性がある。対象には、スクリーン上に示されている物体の動きに従って1分間呼吸するように指示した。以下の検査パラメータを算出する：

- 1．最小HR (b p m)；
- 2．最大HR (b p m)；
- 3．HRの標準偏差 (b p m)；
- 4．最大HR / 最小HRの平均比率 (E / I比率)；及び
- 5．検査中のHRの最大分散 (b p m)。

【0052】

(6) 起立検査についての説明。この検査を用いて、副交感神経による心臓の調律の調節の効果を評価する。この検査は、対象の体位の変化に基づく。対象は、座位でリラックスしなければならない。心調律を1分間記録した後、対象に、突然動かないようにしながら立ち上がるように指示する。対象は、更に1分間立ったままである。検査全体を通して心調律のモニタリングを続ける。ベースライン及び立ち上がる動作を記録する目的は、体位の変化によって引き起こされる心臓の調律の非定常の移行プロセスを評価することである。心拍数が安定化するまで心拍数をモニターする。以下の試験パラメータを算出する：

- 1．30：15比（立ち上がった後の最初の15秒間の最大心拍数の値と立ち上がった、又は運動反応の後の最初の30秒間の心拍数の最小値の比率、c . u . ）。
- 2．回復後に最大HR値に到達する時間（又は反応時間、秒）。
- 3．HRがベースラインのレベルの75％に到達する時間（又は安定化時間、秒）。
- 4．最小HR値 (b / p / s) 。
- 5．最大HR値 (b / p / s) 。

【0053】

(7) 機能的状態 (WBAM) の自己評価。この試験により、特別なフォームシートを使用することによって決定される3種類の主観的な状態：健康、活動性及び気分 (WBAM) を数値的に特徴付けることが可能になる。フォームシートには、30対の逆の意味の単語が書かれており、その間には評点の尺度がある。自己の状態の主観的評価に応じて、対象は一方の特徴又は別の特徴のエビデンスの程度を7点の尺度で記述する。数字の符号は、：1～2、7～8、13～14、19～20、25～26 - 健康、3～4、9～10、15～16、21～22、27～28 - 活動、5～6、11～12、17～18、23～24、29～30 - 気分について記載している。健康及び気分の結果を処理する際、評価を左から右に7から9まで再度コード化し、活動については右から左に再度コード化する。(Doskinら、The Test Of differentiate Self-esteem Of Functional State、Psychological questions、1973年、6号、141～145頁)。

【0054】

それぞれの特徴（健康、活動性、気分）について、算術平均値、その誤差及び標準偏差を算出する。これにより、主観的な状態を一体化して評価することが可能になる。算術平均値は、機能的状態及び実行能力の直接的な主観的特性であり、特徴の1つの群内の評価の分散量（標準偏差）により、見いだされた結果の有効性について判断することができる。

【0055】

(8) 精神測定的試験。この試験は、Professor V. Yu. RybnikovによるCentral Research Institute of Shipbuilding for Russian Defense Ministryの「Livability and health care of personnel of Navy」により開発されたコンピュータプログラム「OKO」（操作員が操作を制御する）を使用して実施する。

【0056】

以下の精神心理学的パラメータを決定する：

10

20

30

40

50

- ・移動物体に対する反応 (R M O) ;
- ・単純な運動反応の時間 (S M R T) ;
- ・注意の範囲 (R A) ; 及び
- ・注意持続時間 (A S)。

【 0 0 5 7 】

精神心理学的指標の変動性が高いので、測定を何回か実施し、次いで、一連全体の算術平均値を算出する。具体的には、S M R T 評価を 5 0 回、R M O を 2 0 回、R A 及び A S を 5 回繰り返した。2 0 個の値の R M O 試験においても標的に対するヒットの数を算出し、次いで、正確なヒットの百分率を算出した。A S 試験では、試験実行の平均時間、正しい答えの数を、対象が行ったその総数に対する百分率で試験した。

10

【 0 0 5 8 】

指標を統合するために、注意安定度 (A S F) を測定し、正しい答えの百分率を試験実行の平均時間で割り算することによって算出した。

【 0 0 5 9 】

(9) 移動物体に対する反応 (R M O)。移動物体に対する反応により、刺激に対する対象の反応の正確度を決定すること及び大脳皮質における興奮プロセスと抑制プロセスの平衡に関して評価することが可能になる。予め固定した点における物体の急速な動きを止めるために反応の核心が必要である。このために、研究者が遠隔制御でスイッチを入れる電子ストップウォッチを適用することができ、その秒針を、対象が遠隔制御のボタンを押すことにより正確に「 0 」の印のところで止めなければならない。この試験は、P C 上で特別なコンピュータプログラムを使用して実施することもできる。対象の反応は、未熟 - 電子ストップウォッチの針が「 0 」印に到達しなかった、遅延 - 針が「 0 」印を飛び越えた、正確 - 針が「 0 」印上で止まった、であり得る。未熟反応又は遅延反応のそれぞれは、絶対的単位で定量的特性を有する。実施した試験の結果を評価するために、答えの相対的な正確度 (全反応の %) 並びに示されている反応全ての偏差の平均算術値及び平均代数值を算出する (Z h e g l o v ら、The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy . Guidance For Doctors、1990 年、192 頁)。

20

【 0 0 6 0 】

(1 0) 光信号に対する単純な感覚運動反応又は単純な運動反応の時間 (S M R T)。単純な運動反応の時間は、神経のプロセスの強度を特徴付けるための技術である。単純な感覚運動反応では、2 つの精神的行為を区別することができる：知覚力 (反応の感覚的モーメント) 及び反応の動き (運動成分)。S M R T 評価は、従来のやり方で (クロノレフレキシメーター (C h r o n o r e f l e x o m e t e r) を使用して) 並びに特別なコンピュータプログラムを使用して行うことができる。試験の前に、研究者は対象に試験の規則を説明する。次いで、対象に、椅子に座り、テーブルの上のクロノレフレキシメーターの前に手を置き、利き手の指をその対応するボタンに置くように指示する。対象の用意ができたなら、医師 - 研究者がコマンドを与え、3 秒間 ~ 1 0 秒間後にデバイスのスイッチを入れる。対象に課せられた作業は、シグナルが発生した後、できるだけ早くボタンを押すことによって反応し、電球を消すことである。単純な運動反応の時間は、対象が遠隔操作装置 (キーボード又はマウス) 上のボタンを押す前にモニタースクリーン上に特別な物体が出現した時から測定する (ミリ秒単位で)。S M R T は、一般には 5 0 回測定し、その後、指標の平均算術値を決定する。 (Z h e g l o v ら、The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy . Guidance For Doctors、1990 年、192 頁)。

30

40

【 0 0 6 1 】

(1 1) H a r v a r d ステップ検査。これは、有害作用、具体的にはコリオリ加速度の影響に対する心臓血管系の反応を同定することを可能にする機能的検査であり、2 分間の H a r v a r d ステップ検査を用いた (V . L . K a r p m a n ら、1988 年 ;

50

Novicovら、Study methods in physiology of military labour. Guidance、1993年、240頁）。

【0062】

この技術は、スクワットの実行における自律神経のシフト及び体が心拍数を正常化する回復可能性の評価に基づく。

【0063】

ステップ検査の値により、十分激しい筋肉の仕事後の回復プロセスの速度が特徴付けられる。脈拍の回復が速いほど（ $P_2 + P_3 + P_4$ ）の値は小さくなり、したがって、ステップ検査の指数が高くなる。

【0064】

10

運動選手では、通常この指数は非運動選手よりも高くなる。指数は、薬物毒性がある対象では低下することが予想される。同時に、指数の増加は、薬物により体の機能的予備力及び動力学的作用を含めた有害な環境の影響に耐える能力が増大したことを示す。

【0065】

検査は、対象に1分間当たり30回の速度で2分間にわたってスクワットさせて実施する。スクワットの2分後、3分後及び4分後に、それぞれの分の最初の30秒間脈拍を測定する。ステップ検査の指数は次式を使用して算出した：

Harvardステップ検査の指数 = $\frac{*100}{(2 + 3 + 4) * 2}$
 （式中、 $*$ はスクワットした時間（秒）であり；2、3、4は、回復期間の2分、3分及び4分時点の脈拍数であり、 $*$ は掛け算の符号である。

20

【0066】

薬物を、ドライバーを含めた動揺病（motion sickness）になりやすい人に割り当てるという事実に起因して、その安全性を、人による信頼できるオペレーター機能を実行して評価した。操作型の活動の質についての重要な予測因子を決定するために、中枢神経系の機能的状態（例えば、協調及び反応の系、効率の高い活動の細かい運動成分をもたらす系並びに注意の系などの状態）の詳細な試験を実施した。

【0067】

（12）Stange試験。Stange試験の核心は、3回息を吸った後に、完全な深さの3/4まで吸ったところで息を止めることである。試験の前に、対象の鼻をクリップで留めるか、対象が自分の鼻を指で押さえた。対象が息を止めた時間の長さをストップウォッチで記録した。（Zheglovら、The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy. Guidance For Doctors、1990年、192頁）。

30

【0068】

試験は、決定の間に3分間～5分間の間隔で2回行うことができる。試験を、息を止めた時間によって以下の通り評価する：

- ・ 39秒間未満 - 不十分；
- ・ 40秒間～9秒間 - 可；
- ・ 50秒間超 - 良。

40

【0069】

（13）Gench試験。この試験実行の核心は、3回呼吸した後に息を吐いたところで息を止めることである。（Zheglovら、The Retention Of Performance Capability Of Sailing Personnel Of Navy. Guidance For Doctors、1990年、192頁）。腹臥位でGench試験を行う場合、健康な対象における息こらえの持続時間は25秒間～30秒間である。これを歩行段階（30秒間に44m）の後に繰り返すと、息こらえの持続時間は17秒間～22秒間に低下し、体に機能的な欠乏があると、5秒間～15秒間にまで低下する。試験の評価を以下の通り行った：

- ・ 34秒間未満 - 不十分；

50

- ・ 35 秒間 ~ 39 秒間 - 可 ;
- ・ 40 秒間超 - 良。

【 0 0 7 0 】

一態様では、本発明は、a) NO 合成酵素に対する活性化増強型抗体と、b) 脳特異的タンパク質 S - 100 に対する活性化増強型抗体とを含む組み合わせ医薬組成物を提供する。本明細書において上記されている通り、組み合わせの個々の成分のそれぞれは、それ自体の個々の医学的使用について一般に公知である。しかし、本出願の発明者らは、驚いたことに、組み合わせを投与することが、種々の起源の回転性めまい、動揺病 (k i n e t o s i s) 及び自律神経血管ジストニアを治療するために著しく有用であることを発見した。

10

【 0 0 7 1 】

別の態様では、本発明は、脳特異的タンパク質 S - 100 に対する活性化増強型抗体と内皮 NO 合成酵素に対する活性化増強型抗体を同時に、超低用量のアフィニティー精製した抗体の状態では生物に挿入することによって自律神経血管ジストニア及びその症状を治療する方法を提供する。

【 0 0 7 2 】

治療のために、組み合わせ医薬組成物を 1 日 1 回から 1 日 4 回投与し、各投与が 1 つ又は 2 つの組み合わせ単位剤形を含むことが好ましい。

【 0 0 7 3 】

種々の起源の回転性めまい、動揺病 (k i n e t o s i s) 及び自律神経血管ジストニアを治療するための本出願の医薬組成物は、活性成分を、主に 1 : 1 の体積比で含有する。

20

【 0 0 7 4 】

種々の起源の回転性めまい、動揺病 (k i n e t o s i s) 及び自律神経血管ジストニアを治療するために、医薬組成物の成分を別々に投与することができる。しかし、脳特異的タンパク質 S - 100 に対する活性化増強型抗体と、したがって内皮 NO 合成酵素に対する活性化増強型抗体とを含有する 1 つの溶液の形態及び / 又は固体剤形 (錠剤) に組み合わせた成分を同時投与することが好ましい。

【 0 0 7 5 】

更に、種々の起源の回転性めまい、動揺病 (k i n e t o s i s) 及び自律神経血管ジストニアの治療時に、示されている医薬組成物を、そのそれぞれが内皮 NO 合成酵素に対する活性化増強型抗体又は S - 100 タンパク質に対する活性化増強型抗体を含有する、溶液の形態及び固体剤形 (錠剤) の両方で別々に調製した 2 つの薬剤の形態で別々に適用すること (生物体への摂取) 及び同時に適用すること (生物体への摂取) が可能である。

30

【 0 0 7 6 】

医薬製品は主に以下の通りに調製する。

【 0 0 7 7 】

本発明による組み合わせ医薬組成物は、液体の形態であっても固体の形態であってもよい。医薬組成物中に含まれる活性化増強型の抗体のそれぞれは、最初の分子型抗体から、ホメオパシーの技術分野で受け入れられているプロセスによって調製される。出発抗体は、公知のプロセスに従って、例えば、どちらも参照により本明細書に組み込まれる、Immunotechniques、G. Frimel、M.、「Meditsyna」、1987 年、9 ~ 33 頁;「Hum. Antibodies. Monoclonal and recombinant antibodies, 30 years after」、Laffly E.、Sodoyer R.、2005 年、14 巻、1 ~ 2 号、33 ~ 55 頁に記載の通り調製されたモノクローナル抗体、又はポリクローナル抗体であってよい。

40

【 0 0 7 8 】

モノクローナル抗体は、例えば、ハイブリドーマ技術によって得ることができる。このプロセスの最初の段階は、ポリクローナル抗血清の調製の過程においてすでに開発された

50

原理に基づいた免疫化を含む。研究のさらなる段階は、同一の特異性を有する抗体のクローンを生成するハイブリッド細胞の作製を伴う。それらの別々の単離は、ポリクローナル抗血清を調製する場合と同じ方法を使用して実施する。

【0079】

ポリクローナル抗体は、動物の能動免疫によって得ることができる。この目的で、例えば、適切な動物（例えば、ウサギ）に適切な抗原：脳特異的タンパク質 S - 100 及び内皮 NO 合成酵素の一連の注射を受けさせる。動物の免疫系により、対応する抗体が生成し、それを公知の様式で動物から採取する。この手順により、単一特異性の抗体が豊富な血清を調製することが可能になる。

【0080】

所望であれば、抗体を含有する血清は、例えば、アフィニティークロマトグラフィー、塩析による分画、又はイオン交換クロマトグラフィーを使用して精製することができる。得られた精製抗体濃縮血清を、活性化増強型の抗体を調製するための出発材料として使用することができる。得られた、溶媒、好ましくは水又は水とエチルアルコールの混合物中の抗体の最初の溶液の好ましい濃度は、約 0.5 mg/mL から約 5.0 mg/mL までにわたる。

【0081】

各成分を調製するための好ましい手順は、それぞれ 100 倍単位ホメオパシー希釈物 C 12、C 30 及び C 200 に相当する、抗体の一次マトリックス溶液を 100¹² 倍希釈、100³⁰ 倍希釈及び 100²⁰⁰ 倍希釈した 3 種の水 - アルコール希釈物の混合物を使用することである。固体剤形を調製するために、固体担体を、ホメオパシーのプロセスによって得られた所望の希釈物で処理する。本発明の組み合わせの固体単位剤形を得るために、担体集団に各希釈物を浸透させる。どちらの浸透の階数も、所望の組み合わせ剤形を調製するために適している。

【0082】

好ましい実施形態では、本発明の組み合わせを含む活性化増強型を調製するための出発材料は、脳特異的タンパク質 S - 100 に対するポリクローナル抗体及び内皮 NO 合成酵素に対するポリクローナル抗体である。その後の活性化増強型を調製するために 0.5 ~ 5.0 mg/mL の濃度の最初の（マトリックス）溶液を使用する。

【0083】

医薬組成物を調製するために脳特異的タンパク質 S - 100 に対するポリクローナル抗体及び内皮 NO 合成酵素に対するポリクローナル抗体を使用することが好ましい。

【0084】

内皮 NO 合成酵素に対するポリクローナル抗体は、ウサギを免疫化するための免疫原（抗原）としてアジュバント、及び以下の配列のウシ内皮 NO 合成酵素の全分子を使用して得られる。

配列番号 1

10

20

30

Met	Gly	Asn	Leu	Lys	Ser	Val	Gly	Gln	Glu	Pro	Gly	Pro	Pro	Cys
1				5					10					15
Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Cys	Gly	Lys	Gln	Gly
16				20					25					30
Pro	Ala	Ser	Pro	Ala	Pro	Glu	Pro	Ser	Arg	Ala	Pro	Ala	Pro	Ala
31				35					40					45
Thr	Pro	His	Ala	Pro	Asp	His	Ser	Pro	Ala	Pro	Asn	Ser	Pro	Thr
46				50					55					60
Leu	Thr	Arg	Pro	Pro	Glu	Gly	Pro	Lys	Phe	Pro	Arg	Val	Lys	Asn
61				65					70					75
Trp	Glu	Leu	GLys	er	Ile	Thr	Tyr	Asp	Thr	Leu	Cys	Ala	Gln	Ser
76				80					85					90
Gln	Gln	Asp	Gly	Pro	Cys	Thr	Pro	Arg	Cys	Cys	Leu	GLys	er	Leu
91				95					100					105
Val	Leu	Pro	Arg	Lys	Leu	Gln	Thr	Arg	Pro	Ser	Pro	Gly	Pro	Pro
106				110					115					120
Pro	Ala	Glu	Gln	Leu	Leu	Ser	Gln	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Gln
121				125					130					135
Tyr	Tyr	Ser	Ser	Ile	Lys	Arg	Ser	GLys	er	Gln	Ala	His	Glu	Glu
136				140					145					150
Arg	Leu	Gln	Glu	Val	Glu	Ala	Glu	Val	Ala	Ser	Thr	Gly	Thr	Tyr
151				155					160					165
His	Leu	Arg	Glu	Ser	Glu	Leu	Val	Phe	Gly	Ala	Lys	Gln	Ala	Trp
166				170					175					180
Arg	Asn	Ala	Pro	Arg	Cys	Val	Gly	Arg	Ile	Gln	Trp	Gly	Lys	Leu
181				185					190					195
Gln	Val	Phe	Asp	Ala	Arg	Asp	Cys	Ser	Ser	Ala	Gln	Glu	Met	Phe
196				200					205					210
Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	His	Ile	Lys	Tyr	Ala	Thr	Asn	Arg	Gly	Asn
211				215					220					225

10

20

Leu	Arg	Ser	Ala	Ile	Thr	Val	Phe	Pro	Gln	Arg	Ala	Pro	Gly	Arg
226				230					235					240
Gly	Asp	Phe	Arg	Ile	Trp	Asn	Ser	Gln	Leu	Val	Arg	Tyr	Ala	Gly
241				245					250					255
Tyr	Arg	Gln	Gln	Asp	GLys	er	Val	Arg	Gly	Asp	Pro	Ala	Asn	Val
256				260					265					270
Glu	Ile	Thr	Glu	Leu	Cys	Ile	Gln	His	Gly	Trp	Thr	Pro	Gly	Asn
271				275					280					285
Gly	Arg	Phe	Asp	Val	Leu	Pro	Leu	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Glu
286				290					295					300
Ala	Pro	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Pro	Pro	Glu	Leu	Val	Leu	Glu	Val
301				305					310					315
Pro	Leu	Glu	His	Pro	Thr	Leu	Glu	Trp	Phe	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu
316				320					325					330
Arg	Trp	Tyr	Ala	Leu	Pro	Ala	Val	Ser	Asn	Met	Leu	Leu	Glu	Ile
331				335					340					345
Gly	Gly	Leu	Glu	Phe	Ser	Ala	Ala	Pro	Phe	Ser	Gly	Trp	Tyr	Met
346				350					355					360
Ser	Thr	Glu	Ile	Gly	Thr	Arg	Asn	Leu	Cys	Asp	Pro	His	Arg	Tyr
361				365					370					375
Asn	Ile	Leu	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Cys	Met	Asp	Leu	Asp	Thr	Arg
376				380					385					390
Thr	Thr	Ser	Ser	Leu	Trp	Lys	Asp	Lys	Ala	Ala	Val	Glu	Ile	Asn
391				395					400					405
Leu	Ala	Val	Leu	His	Ser	Phe	Gln	Leu	Ala	Lys	Val	Thr	Ile	Val
406				410					415					420
Asp	His	His	Ala	Ala	Thr	Val	Ser	Phe	Met	Lys	His	Leu	Asp	Asn
421				425					430					435
Glu	Gln	Lys	Ala	Arg	Gly	Gly	Cys	Pro	Ala	Asp	Trp	Ala	Trp	Ile
436				440					445					450
Val	Pro	Pro	Ile	Ser	GLys	er	Leu	Thr	Pro	Val	Phe	His	Gln	Glu
451				455					460					465
Met	Val	Asn	Tyr	Ile	Leu	Ser	Pro	Ala	Phe	Arg	Tyr	Gln	Pro	Asp
466				470					475					480
Pro	Trp	Lys	GLy	Ser	Ala	Thr	Lys	Gly	Ala	Gly	Ile	Thr	Arg	Lys
481				485					490					495
Lys	Thr	Phe	Lys	Glu	Val	Ala	Asn	Ala	Val	Lys	Ile	Ser	Ala	Ser
496				500					505					510
Leu	Met	Gly	Thr	Leu	Met	Ala	Lys	Arg	Val	Lys	Ala	Thr	Ile	Leu
511				515					510					525
Tyr	Ala	Ser	Glu	Thr	Gly	Arg	Ala	Gln	Ser	Tyr	Ala	Gln	Gln	Leu
526				530					535					540
Gly	Arg	Leu	Phe	Arg	Lys	Ala	Phe	Asp	Pro	Arg	Val	Leu	Cys	Met
541				545					550					555
Asp	Glu	Tyr	Asp	Val	Val	Ser	Leu	Glu	His	Glu	Ala	Leu	Val	Leu
556				560					565					570
Val	Val	Thr	Ser	Thr	Phe	Gly	Asn	Gly	Asp	Pro	Pro	Glu	Asn	Gly

10

20

30

40

571				575					580					585
Glu	Ser	Phe	Ala	Ala	Ala	Leu	Met	Glu	Met	Ser	Gly	Pro	Tyr	Asn
586				590					595					600
Ser	Ser	Pro	Arg	Pro	Glu	Gln	His	Lys	Ser	Tyr	Lys	Ile	Arg	Phe
601				605					610					615
Asn	Ser	Val	Ser	Cys	Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Trp	Arg	Arg
616				620					625					630
Lys	Arg	Lys	Glu	Ser	Ser	Asn	Thr	Asp	Ser	Ala	Gly	Ala	Leu	Gly
631				635					640					645
Thr	Leu	Arg	Phe	Cys	Val	Phe	Gly	Leu	Gly	Ser	Arg	Ala	Tyr	Pro
646				650					655					660
His	Phe	Cys	Ala	Phe	Ala	Arg	Ala	Val	Asp	Thr	Arg	Leu	Glu	Glu
661				665					670					675
Leu	Gly	Gly	Glu	Arg	Leu	Leu	Gln	Leu	Gly	Gln	Gly	Asp	Glu	Leu
676				680					685					690
Cys	Gly	Gln	Glu	Glu	Ala	Phe	Arg	Gly	Trp	Ala	Lys	Ala	Ala	Phe
691				695					700					705
Gln	Ala	Ser	Cys	Glu	Thr	Phe	Cys	Val	Gly	Glu	Glu	Ala	Lys	Ala
706				710					715					720
Ala	Ala	Gln	Asp	Ile	Phe	Ser	Pro	Lys	Arg	Ser	Trp	Lys	Arg	Gln
721				725					730					735
Arg	Tyr	Arg	Leu	Ser	Thr	Gln	Ala	Glu	Gly	Leu	Gln	Leu	Leu	Pro
736				740					745					750
Gly	Leu	Ile	His	Val	His	Arg	Arg	Lys	Met	Phe	Gln	Ala	Thr	Val
751				755					760					765
Leu	Ser	Val	Glu	Asn	Leu	Gln	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr
766				770					775					780
Ile	Leu	Val	Arg	Leu	Asp	Thr	Ala	Gly	Gln	Glu	Gly	Leu	Gln	Tyr
781				785					790					795
Gln	Pro	Gly	Asp	His	Ile	Gly	Ile	Cys	Pro	Pro	Asn	Arg	Pro	Gly
796				800					805					810
Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Leu	Ser	Arg	Val	Glu	Asp	Pro	Pro	Pro	Pro
811				815					820					825
Thr	Glu	Ser	Val	Ala	Val	Glu	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	er	Pro	Gly
826				830					835					840
Gly	Pro	Pro	Pro	Ser	Trp	Val	Arg	Asp	Pro	Arg	Leu	Pro	Pro	Cys
841				845					850					855
Thr	Leu	Arg	Gln	Ala	Leu	Thr	Phe	Phe	Leu	Asp	Ile	Thr	Ser	Pro
856				860					865					870
Pro	Ser	Pro	Arg	Leu	Leu	Arg	Leu	Leu	Ser	Thr	Leu	Ala	Glu	Glu
871				875					880					885
Pro	Ser	Glu	Gln	Gln	Glu	Leu	Glu	Thr	Leu	Ser	Gln	Asp	Pro	Arg
886				890					895					900
Arg	Tyr	Glu	Glu	Trp	Lys	Trp	Phe	Arg	Cys	Pro	Thr	Leu	Leu	Glu
901				905					910					915
Val	Leu	Glu	Gln	Phe	Pro	Ser	Val	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Leu	Leu
916				920					925					930

Leu Thr Gln Leu Pro Leu Leu Gln Pro Arg Tyr Tyr Ser Val Ser	
931 935 940 945	
Ser Ala Pro Asn Ala His Pro Gly Glu Val His Leu Thr Val Ala	
946 950 955 960	
Val Leu Ala Tyr Arg Thr Gln Asp Gly Leu Gly Pro Leu His Tyr	
961 965 970 975	
Gly Val Cys Ser Thr Trp Leu Ser Gln Leu Lys Thr Gly Asp Pro	
976 980 985 990	
Val Pro Cys Phe Ile Arg Gly Ala Pro Ser Phe Arg Leu Pro Pro	
991 995 1000 1005	
Asp Pro Tyr Val Pro Cys Ile Leu Val Gly Pro Gly Thr Gly Ile	
1006 1010 1015 1020	
Ala Pro Phe Arg Gly Phe Trp Gln Glu Arg Leu His Asp Ile Glu	
1021 1025 1030 1035	
Ser Lys Gly Leu Gln Pro Ala Pro Met Thr Leu Val Phe Gly Cys	
1036 1140 1145 1050	
Arg Cys Ser Gln Leu Asp His Leu Tyr Arg Asp Glu Val Gln Asp	
1051 1155 1160 1065	
Ala Gln Glu Arg Gly Val Phe Gly Arg Val Leu Thr Ala Phe Ser	
1066 1170 1175 1080	
Arg Glu Pro Asp Ser Pro Lys Thr Tyr Val Gln Asp Ile Leu Arg	
1081 1185 1190 1095	
Thr Glu Leu Ala Ala Glu Val His Arg Val Leu Cys Leu Glu Arg	
1096 1100 1105 1110	
Gly His Met Phe Val Cys Gly Asp Val Thr Met Ala Thr Ser Val	
1111 1115 1120 1125	
Leu Gln Thr Val Gln Arg Ile Leu Ala Thr Glu Gly Asp Met Glu	
1126 1130 1135 1140	
Leu Asp Glu Ala Gly Asp Val Ile Gly Val Leu Arg Asp Gln Gln	
1141 1145 1150 1155	
Arg Tyr His Glu Asp Ile Phe Gly Leu Thr Leu Arg Thr Gln Glu	
1156 1160 1165 1170	
Val Thr Ser Arg Ile Arg Thr Gln Ser Phe Ser Leu Gln Glu Arg	
1171 1175 1180 1185	
His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro	
1186 1190 1195 1200	
Asp Thr Pro Gly Pro	
1201 1205	

10

20

30

40

【 0 0 8 5 】

NO合成酵素に対するポリクローナル抗体は、以下の配列のヒト内皮NO合成酵素の全分子を使用して得ることができる：

配列番号 2

Met Gly Asn Leu Lys Ser Val Ala Gln Glu Pro Gly Pro Pro Cys	
1 5 10 15	
Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Cys Gly Lys Gln Gly	
16 20 25 30	

Pro	Ala	Thr	Pro	Ala	Pro	Glu	Pro	Ser	Arg	Ala	Pro	Ala	Ser	Leu
31				35					40					45
Leu	Pro	Pro	Ala	Pro	Glu	His	Ser	Pro	Pro	Ser	Ser	Pro	Leu	Thr
46				50					55					60
Gln	Pro	Pro	Glu	Gly	Pro	Lys	Phe	Pro	Arg	Val	Lys	Asn	Trp	Glu
61				65					70					75
Val	GLys	er	Ile	Thr	Tyr	Asp	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Ala	Gln	Gln
76				80					85					90
Asp	Gly	Pro	Cys	Thr	Pro	Arg	Arg	Cys	Leu	GLys	er	Leu	Val	Phe
91				95					100					105
Pro	Arg	Lys	Leu	Gln	Gly	Arg	Pro	Ser	Pro	Gly	Pro	Pro	Ala	Pro
106				110					115					120
Glu	Gln	Leu	Leu	Ser	Gln	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Gln	Tyr	Tyr
121				125					130					135
Ser	Ser	Ile	Lys	Arg	Ser	GLys	er	Gln	Ala	His	Glu	Gln	Arg	Leu
136				140					145					150
Gln	Glu	Val	Glu	Ala	Glu	Val	Ala	Ala	Thr	Gly	Thr	Tyr	Gln	Leu
151				155					160					165
Arg	Glu	Ser	Glu	Leu	Val	Phe	Gly	Ala	Lys	Gln	Ala	Trp	Arg	Asn
166				170					175					180
Ala	Pro	Arg	Cys	Val	Gly	Arg	Ile	Gln	Trp	Gly	Lys	Leu	Gln	Val
181				185					190					195
Phe	Asp	Ala	Arg	Asp	Cys	Arg	Ser	Ala	Gln	Glu	Met	Phe	Thr	Tyr
196				200					205					210
Ile	Cys	Asn	His	Ile	Lys	Tyr	Ala	Thr	Asn	Arg	Gly	Asn	Leu	Arg
211				215					220					225
Ser	Ala	Ile	Thr	Val	Phe	Pro	Gln	Arg	Cys	Pro	Gly	Arg	Gly	Asp
226				230					235					240
Phe	Arg	Ile	Trp	Asn	Ser	Gln	Leu	Val	Arg	Tyr	Ala	Gly	Tyr	Arg
241				245					250					255
Gln	Gln	Asp	GLy	Ser	Val	Arg	Gly	Asp	Pro	Ala	Asn	Val	Glu	Ile
256				260					265					270
Thr	Glu	Leu	Cys	Ile	Gln	His	Gly	Trp	Thr	Pro	Gly	Asn	Gly	Arg
271				275					280					285
Phe	Asp	Val	Leu	Pro	Leu	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Glu	Pro	Pro
286				290					295					300
Glu	Leu	Phe	Leu	Leu	Pro	Pro	Glu	Leu	Val	Leu	Glu	Val	Pro	Leu
301				305					310					315
Glu	His	Pro	Thr	Leu	Glu	Trp	Phe	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu	Arg	Trp
316				320					325					330
Tyr	Ala	Leu	Pro	Ala	Val	Ser	Asn	Met	Leu	Leu	Glu	Ile	Gly	Gly
331				335					340					345
Leu	Glu	Phe	Pro	Ala	Ala	Pro	Phe	Ser	Gly	Trp	Tyr	Met	Ser	Thr
346				350					355					360
Glu	Ile	Gly	Thr	Arg	Asn	Leu	Cys	Asp	Pro	His	Arg	Tyr	Asn	Ile
361				365					370					375

10

20

30

40

Leu	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Cys	Met	Asp	Leu	Asp	Thr	Arg	Thr	Thr
376				380					385					390
Ser	Ser	Leu	Trp	Lys	Asp	Lys	Ala	Ala	Val	Glu	Ile	Asn	Val	Ala
391				395					400					405
Val	Leu	His	Ser	Tyr	Gln	Leu	Ala	Lys	Val	Thr	Ile	Val	Asp	His
406				410					415					420
His	Ala	Ala	Thr	Ala	Ser	Phe	Met	Lys	His	Leu	Glu	Asn	Glu	Gln
421				425					430					435
Lys	Ala	Arg	Gly	Gly	Cys	Pro	Ala	Asp	Trp	Ala	Trp	Ile	Val	Pro
436				440					445					450
Pro	Ile	Ser	GLys	er	Leu	Thr	Pro	Val	Phe	His	Gln	Glu	Met	Val
451				455					460					465
Asn	Tyr	Phe	Leu	Ser	Pro	Ala	Phe	Arg	Tyr	Gln	Pro	Asp	Pro	Trp
466				470					475					480
Lys	Gly	Ser	Ala	Ala	Lys	Gly	Thr	Gly	Ile	Thr	Arg	Lys	Lys	Thr
481				485					490					495
Phe	Lys	Glu	Val	Ala	Asn	Ala	Val	Lys	Ile	Ser	Ala	Ser	Leu	Met
496				500					505					510
Gly	Thr	Val	Met	Ala	Lys	Arg	Val	Lys	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Gly
511				515					510					525
Ser	Glu	Thr	Gly	Arg	Ala	Gln	Ser	Tyr	Ala	Gln	Gln	Leu	Gly	Arg
526				530					535					540
Leu	Phe	Arg	Lys	Ala	Phe	Asp	Pro	Arg	Val	Leu	Cys	Met	Asp	Glu
541				545					550					555
Tyr	Asp	Val	Val	Ser	Leu	Glu	His	Glu	Thr	Leu	Val	Leu	Val	Val
556				560					565					570
Thr	Ser	Thr	Phe	Gly	Asn	Gly	Asp	Pro	Pro	Glu	Asn	Gly	Glu	Ser
571				575					580					585
Phe	Ala	Ala	Ala	Leu	Met	Glu	Met	Ser	Gly	Pro	Tyr	Asn	Ser	Ser
586				590					595					600
Pro	Arg	Pro	Glu	Gln	His	Lys	Ser	Tyr	Lys	Ile	Arg	Phe	Asn	Ser
601				605					610					615
Ile	Ser	Cys	Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Trp	Arg	Arg	Lys	Arg
616				620					625					630
Lys	Glu	Ser	Ser	Asn	Thr	Asp	Ser	Ala	Gly	Ala	Leu	Gly	Thr	Leu
631				635					640					645
Arg	Phe	Cys	Val	Phe	Gly	Leu	GLys	er	Arg	Ala	Tyr	Pro	His	Phe
646				650					655					660
Cys	Ala	Phe	Ala	Arg	Ala	Val	Asp	Thr	Arg	Leu	Glu	Glu	Leu	Gly
661				665					670					675
Gly	Glu	Arg	Leu	Leu	Gln	Leu	Gly	Gln	Gly	Asp	Glu	Leu	Cys	Gly
676				680					685					690
Gln	Glu	Glu	Ala	Phe	Arg	Gly	Trp	Ala	Gln	Ala	Ala	Phe	Gln	Ala
691				695					700					705
Ala	Cys	Glu	Thr	Phe	Cys	Val	Gly	Glu	Asp	Ala	Lys	Ala	Ala	Ala
706				710					715					720
Arg	Asp	Ile	Phe	Ser	Pro	Lys	Arg	Ser	Trp	Lys	Arg	Gln	Arg	Tyr

10

20

30

40

	721				725				730					735	
Arg	Leu	Ser	Ala	Gln	Ala	Glu	Gly	Leu	Gln	Leu	Leu	Pro	Gly	Leu	
736					740				745					750	
Ile	His	Val	His	Arg	Arg	Lys	Met	Phe	Gln	Ala	Thr	Ile	Arg	Ser	
751					755				760					765	
Val	Glu	Asn	Leu	Gln	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Ile	Leu	
766					770				775					780	
Val	Arg	Leu	Asp	Thr	Gly	Gly	Gln	Glu	Gly	Leu	Gln	Tyr	Gln	Pro	
781					785				790					795	
Gly	Asp	His	Ile	Gly	Val	Cys	Pro	Pro	Asn	Arg	Pro	Gly	Leu	Val	
796					800				805					810	10
Glu	Ala	Leu	Leu	Ser	Arg	Val	Glu	Asp	Pro	Pro	Ala	Pro	Thr	Glu	
811					815				820					825	
Pro	Val	Ala	Val	Glu	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Ser	Pro	Gly	Gly	Pro	
826					830				835					840	
Pro	Pro	Gly	Trp	Val	Arg	Asp	Pro	Arg	Leu	Pro	Pro	Cys	Thr	Leu	
841					845				850					855	
Arg	Gln	Ala	Leu	Thr	Phe	Phe	Leu	Asp	Ile	Thr	Ser	Pro	Pro	Ser	
856					860				865					870	
Pro	Gln	Leu	Leu	Arg	Leu	Leu	Ser	Thr	Leu	Ala	Glu	Glu	Pro	Arg	
871					875				880					885	20
Glu	Gln	Gln	Glu	Leu	Glu	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Pro	Arg	Arg	Tyr	
886					890				895					900	
Glu	Glu	Trp	Lys	Trp	Phe	Arg	Cys	Pro	Thr	Leu	Leu	Glu	Val	Leu	
901					905				910					915	
Glu	Gln	Phe	Pro	Ser	Val	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Leu	Leu	Leu	Thr	
916					920				925					930	
Gln	Leu	Pro	Leu	Leu	Gln	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Ser	Val	Ser	Ser	Ala	
931					935				940					945	
Pro	Ser	Thr	His	Pro	Gly	Glu	Ile	His	Leu	Thr	Val	Ala	Val	Leu	
946					950				955					960	
Ala	Tyr	Arg	Thr	Gln	Asp	Gly	Leu	Gly	Pro	Leu	His	Tyr	Gly	Val	30
961					965				970					975	
Cys	Ser	Thr	Trp	Leu	Ser	Gln	Leu	Lys	Pro	Gly	Asp	Pro	Val	Pro	
976					980				985					990	
Cys	Phe	Ile	Arg	Gly	Ala	Pro	Ser	Phe	Arg	Leu	Pro	Pro	Asp	Pro	
991					995				1000					1005	
Ser	Leu	Pro	Cys	Ile	Leu	Val	Gly	Pro	Gly	Thr	Gly	Ile	Ala	Pro	
1006					1010				1015					1020	
Phe	Arg	Gly	Phe	Trp	Gln	Glu	Arg	Leu	His	Asp	Ile	Glu	Ser	Lys	
1021					1025				1030					1035	
Gly	Leu	Gln	Pro	Thr	Pro	Met	Thr	Leu	Val	Phe	Gly	Cys	Arg	Cys	40
1036					1140				1145					1050	
Ser	Gln	Leu	Asp	His											

Pro Asp Asn Pro Lys Thr Tyr Val Gln Asp Ile Leu Arg Thr Glu
 1081 1185 1190 1095
 Leu Ala Ala Glu Val His Arg Val Leu Cys Leu Glu Arg Gly His
 1096 1100 1105 1110
 Met Phe Val Cys Gly Asp Val Thr Met Ala Thr Asn Val Leu Gln
 1111 1115 1120 1125
 Thr Val Gln Arg Ile Leu Ala Thr Glu Gly Asp Met Glu Leu Asp
 1126 1130 1135 1140
 Glu Ala Gly Asp Val Ile Gly Val Leu Arg Asp Gln Gln Arg Tyr
 1141 1145 1150 1155
 His Glu Asp Ile Phe Gly Leu Thr Leu Arg Thr Gln Glu Val Thr
 1156 1160 1165 1170
 Ser Arg Ile Arg Thr Gln Ser Phe Ser Leu Gln Glu Arg Gln Leu
 1171 1175 1180 1185
 Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Ser Asp Thr
 1186 1190 1195 1200
 Asn Ser Pro
 1201 1203
 【 0 0 8 6 】

10

NO合成酵素に対するポリクローナル抗体を得るために、例えば、以下の配列から選択
 される内皮NO合成酵素の断片を使用することも可能である。

20

配列番号 3

Pro Trp Ala Phe

1192 1195

配列番号 4

Gly Ala Val Pro

1189 1192

配列番号 5

Arg
1185
 His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro
 1186 1190 1195 1200
 Asp Thr Pro Gly Pro
 1201 1205

30

配列番号 6

Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro
11941195
 1200
 Asp Thr Pro Gly Pro
 1201 1205

40

配列番号 7

His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp
 1186 1190 11951196

配列番号 8

His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro
 1186 1190 1195 1200
 Asp Thr Pro Gly Pro
 1201 1205

50

【 0 0 8 7 】

NO合成酵素に対する出発ポリクローナル抗体を調製するための例示的な手順は、以下の通り説明することができる：血液試料を採取する7～9日前に、ウサギに1～3回静脈内注射して、ウサギの血流中のポリクローナル抗体のレベルを上昇させる。免疫化したら、抗体レベルを検査するために血液試料を取得する。一般には、可溶性抗原の免疫応答の最大レベルは、最初に注射した後40～60日以内に実現される。第1の免疫化サイクルが終了した後、ウサギを30日のリハビリテーション期間におき、その後、更に1～3回静脈内注射して再免疫化を実施する。

【 0 0 8 8 】

所望の抗体を含有する抗血清を得るために、ウサギから、免疫化されたウサギの血液を採取し、50mLの遠心管に入れる。管の側面に形成された生成物である血餅を木べらで除去し、管の中心の血餅にロッドを入れる。次いで、血液を冷蔵庫に約4℃の温度で一晩置く。次の日に、へらの上の血餅を除去し、残りの液体を1分当たり13,000回転で10分間遠心分離する。上清の流体が標的抗血清である。得られた抗血清は一般には黄色である。抗血清に、20%の NaN_3 （重量濃度）を最終濃度が0.02%になるまで加え、使用する前に、-20℃の温度で（又は、 NaN_3 を加えずに-70℃の温度で）凍結した状態で保管する。内皮NO合成酵素に対する標的抗体を抗血清から分離するためには、以下の固相吸収の連続が適している：

（a）ウサギの抗血清10mLを0.15Mの NaCl で2倍希釈し、その後、6.26gの Na_2SO_4 を加え、混合し、4℃で約12～16時間インキュベートする；

（b）沈渣を遠心分離によって除去し、リン酸緩衝液10mL中に溶解させ、同じ緩衝液に対して室温で一晩にわたって透析する；

（c）沈渣を遠心分離によって除去した後、溶液を、リン酸緩衝液によって均衡させたDEAE-セルロースのカラムに入れる；

（d）溶出液の280ナノメートルにおける光学濃度を測定することによって抗体画分を決定する。

【 0 0 8 9 】

単離された粗製の抗体を、アフィニティークロマトグラフィー法を使用し、得られた抗体を、クロマトグラフィー媒体の不溶性マトリックス上にある内皮NO合成酵素に付着させることによって精製し、その後濃縮した水性塩類溶液により溶出させる。

【 0 0 9 0 】

得られた緩衝溶液を、活性化増強型の抗体を調製するために用いるホメオパシー希釈プロセスの最初の溶液として使用する。内皮NO合成酵素に対する抗原精製ポリクローナルウサギ抗体の最初のマトリックス溶液の好ましい濃度は0.5～5.0mg/mL、好ましくは、2.0～3.0mg/mLである。

【 0 0 9 1 】

ニューロン及びグリア細胞（星状細胞及び乏突起膠細胞）によって発現される脳特異的S100タンパク質は、直接的に、又は他のタンパク質との相互作用を通じて、学習プロセス及び記憶プロセス、ニューロンの成長及び生存能力、神経組織における代謝プロセスの調節などに影響を及ぼすことを含めた、正常な脳機能を維持するためのいくつかの機能をCNSにおいて果たす。脳特異的タンパク質S-100に対するポリクローナル抗体を得るために、脳特異的タンパク質S-100が使用され、その物理的性質及び化学的性質は、論文M.V. Starostin、S.M. Sviridov、Neurospecific Protein S-100、Progress of Modern Biology、1977年、5巻、170～178頁において説明され、書籍M.B. Shtark、Brain-Specific Protein Antigens and Functions of Neuron、「Medicine」、1985年；12～14頁に見出される。脳特異的タンパク質S-100は、以下の技術によって、雄ウシの脳組織から割り当てられる：

- 特殊な粉碎機を用いて、液体窒素中で凍結させた雄ウシ脳組織を粉末に変化させる；

- 抽出用緩衝液を用いてホモジナイゼーションして、タンパク質を 1 : 3 の比 (重量 / 体積) で抽出する ;
- ホモジネートを 60 で 10 分間加熱し、次いで、氷浴中で 4 まで冷却する ;
- 遠心分離によって、熱不安定性タンパク質を除去する ;
- 硫酸アンモニウム分画を段階的に実施し、沈殿したタンパク質を続いて除去する ;
- pH を 4 . 0 に落とすことによって達成される 100 % 飽和硫酸アンモニウムを用いて S - 100 タンパク質を含有する画分を沈殿させる ; 遠心分離によって、所望の画分を回収する ;
- EDTA 及びメルカプトエタノールを含有する最小限の体積の緩衝液に沈殿物を溶解し、脱イオン水を用いて沈殿物を透析し、凍結乾燥する ;
- 酸性タンパク質を分画した後に、イオン交換媒体、DEAE - セルロース DE - 52、次いで DEAE - セファデックス A - 50 中でのクロマトグラフィーを続ける ;
- セファデックス G - 100 を用いたゲル濾過により、分子量に従って、S - 100 タンパク質を含有する回収し透析した画分を分割する ;
- 精製された S - 100 タンパク質を透析し、凍結乾燥する。

10

【0092】

精製された脳特異的タンパク質 S - 100 の分子量は 21,000 D である。

【0093】

アスパラギン酸及びグルタミン酸が高濃度であるため、脳特異的タンパク質 S - 100 は酸性度が高く、ポリアクリルアミドゲルの不連続緩衝系における電気浸透の間、極端な陽極位置を占め、それにより、それを同定することが容易になる。

20

【0094】

S - 100 タンパク質に対するポリクローナル抗体は、アジュバントを使用して、内皮 NO 合成酵素抗体に関して記載されている方法と同様の方法によって得ることもできる。S - 100 タンパク質の分子全体を、ウサギを免疫化するための免疫原 (抗原) として使用することができる。

ウシ S 100 B (配列番号 9)

Met	Ser	Glu	Leu	Glu	Lys	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Ile	Asp	Val	Phe	
1				5					10					15	
His	Gln	Tyr	Ser	Gly	Arg	Glu	Gly	Asp	Lys	His	Lys	Leu	Lys	Lys	
16				20					25					30	
Ser	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Ile	Asn	Asn	Glu	Leu	Ser	His	Phe	Leu	
31				35					40					45	
Glu	Glu	Ile	Lys	Glu	Gln	Glu	Val	Val	Asp	Lys	Val	Met	Glu	Thr	
46				50					55					60	
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Asp	Gly	Glu	Cys	Asp	Phe	Gln	Glu	Phe	Met	
61				65					70					75	
Ala	Phe	Val	Ala	Met	Ile	Thr	Thr	Ala	Cys	His	Glu	Phe	Phe	Glu	
76				80					85					90	
His	Glu														
91	92														

40

ヒト S 100 B (配列番号 10)

Met	Ser	Glu	Leu	Glu	Lys	Ala	Met	Val	Ala	Leu	Ile	Asp	Val	Phe
1				5					10					15
His	Gln	Tyr	Ser	Gly	Arg	Glu	Gly	Asp	Lys	His	Lys	Leu	Lys	Lys
16				20					25					30
Ser	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Ile	Asn	Asn	Glu	Leu	Ser	His	Phe	Leu
31				35					40					45
Glu	Glu	Ile	Lys	Glu	Gln	Glu	Val	Val	Asp	Lys	Val	Met	Glu	Thr
46				50					55					60
Leu	Asp	Asn	Asp	Gly	Asp	Gly	Glu	Cys	Asp	Phe	Gln	Glu	Phe	Met
61				65					70					75
Ala	Phe	Val	Ala	Met	Val	Thr	Thr	Ala	Cys	His	Glu	Phe	Phe	Glu
76				80					85					90
His	Glu													
91	92													

10

ヒト S 1 0 0 A 1 (配列番号 1 1)

Met	Gly	Ser	Glu	Leu	Glu	Thr	Ala	Met	Glu	Thr	Leu	Ile	Asn	Val
1				5					10					15
Phe	His	Ala	His	Ser	Gly	Lys	Glu	Gly	Asp	Lys	Tyr	Lys	Leu	Ser
16				20					25					30
Lys	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Leu	Gln	Thr	Glu	Leu	Ser	Gly	Phe
31				35					40					45
Leu	Asp	Ala	Gln	Lys	Asp	Val	Asp	Ala	Val	Asp	Lys	Val	Met	Lys
46				50					55					60
Glu	Leu	Asp	Glu	Asn	Gly	Asp	Gly	Glu	Val	Asp	Phe	Gln	Glu	Tyr
61				65					70					75
Val	Val	Leu	Val	Ala	Ala	Leu	Thr	Val	Ala	Cys	Asn	Asn	Phe	Phe
76				80					85					90
Trp	Glu	Asn	Ser											
91			94											

20

ウシ S 1 0 0 A 1 (配列番号 1 2)

Met	Gly	Ser	Glu	Leu	Glu	Thr	Ala	Met	Glu	Thr	Leu	Ile	Asn	Val
1				5					10					15
Phe	His	Ala	His	Ser	Gly	Lys	Glu	Gly	Asp	Lys	Tyr	Lys	Leu	Ser
16				20					25					30
Lys	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Leu	Gln	Thr	Glu	Leu	Ser	Gly	Phe
31				35					40					45
Leu	Asp	Ala	Gln	Lys	Asp	Ala	Asp	Ala	Val	Asp	Lys	Val	Met	Lys
46				50					55					60
Glu	Leu	Asp	Glu	Asn	Gly	Asp	Gly	Glu	Val	Asp	Phe	Gln	Glu	Tyr
61				65					70					75
Val	Val	Leu	Val	Ala	Ala	Leu	Thr	Val	Ala	Cys	Asn	Asn	Phe	Phe
76				80					85					90
Trp	Glu	Asn	Ser											
91			94											

30

40

【 0 0 9 5 】

抗血清を得るために、フロイント完全アジュバントを入れた、運搬剤としてのメチル化雄ウシ血清アルブミンと複合体をなした脳特異的 S - 1 0 0 タンパク質又は S - 1 0 0 タンパク質の混合物（抗原）を調製し、割り当てられた脳特異的タンパク質 S - 1 0 0 に添加し、実験動物の真皮下に注射する。すなわち、ウサギの背中領域に 1 ~ 2 mL の量を注射する。8 日目、15 日目に免疫化を反復して行う。26 日目及び 28 日目に（例えば、

50

耳の静脈から血液試料を採取する。

【0096】

得られた抗血清の力価は1:500~1:1,000であり、神経組織の抽出物と単一の沈降バンドを形成するが、ヘテロロジカルボディ(heterologal body)抽出物とは反応せず、純粋なタンパク質S-100及び神経組織の抽出物のどちらとも単一の沈降素ピークを形成することから、得られた抗血清が単一特異性であることが示唆される。

【0097】

組み合わせの各成分の活性化増強型は、最初の溶液から、ホメオパシーポテンタイゼーションによって、好ましくは、約0.5mg/mLから約5.0mg/mLまでの、溶媒、好ましくは水又は水とエチルアルコールの混合物中の抗体の最初の溶液の濃度から出発して、(最初の溶液から開始する)前の溶液のそれぞれ(最初の溶液から開始する)1部を9部(10倍希釈)、又は99部(100倍希釈)、又は999部(1,000倍希釈-希薄化M)の中性の溶媒に入れて段階希釈することによる比例的な濃度低下の方法を外部からの衝撃と併せて用いて調製することができる。外部からの衝撃は、各希釈物を多数回垂直方向に振とうすること(ダイナマイゼーション)を伴うことが好ましい。その後の、所要のポテンシーレベル、又は希釈因子に至るまでの希釈のそれぞれには別々の容器を使用することが好ましい。この方法は、ホメオパシーの技術分野では広く受け入れられている。例えば、明示された目的で参照により本明細書に組み込まれるV. Schwabe「Homeopathic medicines」、M., 1967年、14~29頁を参照されたい。

10

20

【0098】

例えば、12-100倍希釈物(C12と示される)を調製するために、2.5mg/mLの濃度の脳特異的タンパク質S-100に対する抗体(又は内皮NO合成酵素に対する抗体)の最初のマトリックス溶液1部を、中性の、水を含む又は水-アルコールを含む溶媒(好ましくは、15%エチルアルコール)99部中に希釈し、次いで何回も(10回以上)垂直方向に振とうして、第1の100倍単位希釈物(C1と示される)を創出する。第1の100倍単位希釈物C1から第2の100倍単位希釈物(C2)を調製する。この手順を11回繰り返して第12の100倍単位希釈物C12を調製する。したがって、第12の100倍単位希釈物C12は、異なる容器内で、2.5mg/mLの濃度の脳特異的タンパク質S-100に対する抗体の最初のマトリックス溶液1部を中性の溶媒99部中に12回段階希釈することによって得られる溶液を表し、100倍単位ホメオパシー希釈物C12に相当する。関連する希釈因子を用いて同様の手順を実施して、希釈物C30、C50及びC200を得る。中間希釈物を所望の生物学的モデルにおいて試験して活性を確認することができる。本発明の組み合わせを含む両方の抗体の好ましい活性化増強型は、C12希釈物、C30希釈物、及びC200希釈物の混合物又はC12希釈物、C30希釈物及びC50希釈物の混合物である。活性な物質の種々のホメオパシー希釈物(主に100倍単位希釈物)の混合物を生物活性のある液体成分として使用する場合、組成物(例えば、C12、C30、C50、C200)の各成分は、上記の手順に従って、最後から二番目の希釈物が得られるまで(例えば、それぞれC11、C29、及びC199まで)別々に調製し、次いで各成分1部を、混合物の組成に従って1つの容器に加え、所要量(例えば、100倍希釈するためには97部)の溶媒と混合する。

30

40

【0099】

したがって、超低用量の、脳特異的タンパク質S-100に対する活性化増強型抗体は、マトリックス溶液を、ホメオパシーの技術で調製した100倍単位溶液C12、C30及びC200に相当する 100^{-12} 倍、 100^{-30} 倍及び 100^{-200} 倍に、又は100倍単位溶液C12、C30及びC50に相当する 100^{-12} 倍、 100^{-30} 倍及び 100^{-50} 倍に、極希薄化することによって得られる。

【0100】

活性な物質を、ホメオパシーの技術の他の種々の溶液、例えば、10倍単位及び/又は

50

100倍単位(C12、C30、C100; C12、C30、C50; D20、C30、C100又はD10、C30、M100など)の混合物の形態で使うことが可能性である。効率は実験により定義される。

【0101】

増強及び濃度低下の過程における外部処理は、超音波、電磁気又はホメオパシーの技術分野で受け入れられている任意の他の物理的な影響によって行うこともできる。

【0102】

好ましくは、本発明の医薬組成物は、液体の形態又は固体単位剤形であってよい。好ましい液体の形態の医薬組成物は、内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体とタンパク質S-100に対する活性化増強型抗体の混合物であり、その比率は1:1であることが好ましい。好ましい液体担体は、水又は水とエチルアルコールの混合物である。

10

【0103】

本発明の医薬組成物の固体単位剤形は、薬学的に許容される固体担体に、主に1:1の比率で混合し、液体剤形で用いる、活性化増強型の、活性成分の水溶液又は水-アルコール溶液の混合物を浸透させることを用いて調製することができる。或いは、必要な希釈物のそれぞれを継続的に担体に浸透させることができる。どちらの浸透の順序も許容できる。

【0104】

好ましくは、固体単位剤形の医薬組成物は、活性化増強型抗体の水希釈物又は水-アルコール希釈物を予め染み込ませた薬学的に許容される担体の顆粒から調製する。固体剤形は、錠剤、カプセル剤、ロゼンジ、及びその他を含めた製薬技術分野で公知の任意の形態であってよい。不活性な医薬成分として、医薬品の製造において使用されるグルコース、スクロース、マルトース、デンプン、イソマルトース、イソマルト及び他の単糖、オリゴ糖及び多糖、並びに上記の不活性な医薬成分と、潤滑剤、崩壊剤、結合剤及び着色料を含めた他の薬学的に許容される賦形剤、例えば、イソマルト、クロスボビドン、シクラミン酸ナトリウム、サッカリンナトリウム、無水クエン酸など)との技術的混合物を使用することができる。好ましい担体はラクトース及びイソマルトである。医薬剤形は、標準の医薬賦形剤、例えば、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム及びクエン酸を更に含んでよい。

20

【0105】

固体単位剤形の調製物の例は下に記載されている。経口用の固体形態を調製するために、ラクトースの顆粒100~300µmを、ヒスタミンに対する活性化増強型抗体、内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体及びタンパク質S-100に対する活性化増強型抗体の水溶液又は水-アルコール溶液に、ラクトース5kg又は10kgに対して抗体溶液1kg(1:5~1:10)の比率で浸透させる。浸透に影響を及ぼすために、ラクトース顆粒を、煮沸ベッドプラント(例えば、Huttlin GmbHの「Huttlin Pilotlab」)中の流動煮沸ベッド中で染み込ませるための注水に曝露させ、その後、40未満の加熱した空気の流れによって乾燥する。活性化増強型抗体を染み込ませた乾燥顆粒(10~34重量)の推定量をミキサーに入れ、25~45重量部の「染み込ませていない」純粋なラクトース(処理効率を低下させることなく科学技術的なプロセスの費用を縮小し、それを単純化及び加速するために使用する)と、0.1~1重量部のステアリン酸マグネシウム、及び3~10重量部の結晶セルロースと一緒に混合する。得られた錠剤集団を均一に混合し、(例えば、Korsch-XL400打錠機において)直接乾式プレスすることによって錠剤化して、150~500mg、好ましくは、300mgの丸剤を形成する。錠剤化した後、活性化増強型抗体の組み合わせの水-アルコール溶液(丸剤1粒当たり3.0~6.0mg)を染み込ませた丸剤300mgを得る。担体に浸透させるために使用する組み合わせの各成分は、100倍単位ホメオパシー希釈物、好ましくは、C12、C30及びC200の混合物の形態である。

30

40

【0106】

特許請求された医薬組成物の錠剤1~2錠を1日2~4回投与することが好ましい。

50

【0107】

べき乗のホメオパシーの技術に従って、その後の希釈を外部からの機械的作用 - 希釈するごとに垂直方向に振とうすることと組み合わせて繰り返すことにより調製される（例えば、V. Schwabe「Homeopathic drugs」、M., 1967年、14～29頁を参照されたい）、種々の起源の回転性めまい、動揺病（kinetosis）及び自律神経血管ジストニア）の薬理学的モデル及び／又は臨床的な治療方法においてべき乗の当該技術によって引き起こされる活性を保有する医薬組成物中の脳特異的タンパク質S-100に対する活性化増強型抗体と内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体の組み合わせにより、種々の起源の回転性めまい、動揺病（kinetosis）及び自律神経血管ジストニアの両方の治療の効率の上昇にある適切な（有効な）実験モデル及び臨床的な調査において確認される急な協同治療効果が得られる。記載の技術的な結果は、リガンドとシグマ-1受容体との相互作用の効率に対する影響によって引き起こされるタンパク質S-100に対する抗体の神経保護活性の増強、自律神経安定化作用、それまで露出していなかった脳特異的タンパク質S-100に対する活性化増強型の抗体の特徴が顕在化することによる自律神経の状態の正常化、及び中性可塑性に対する両方の成分の協同的影響によってもたらされ、その結果、毒性作用に対する脳の抵抗性が増大することにより、統合的な活性が改善され、脳の半球間の関連性が回復し、認知障害の排除が容易になり、修復プロセスが刺激され、身体自律神経症状発現（somatic vegetative manifestation）を安定化する機能の回復が加速され、大脳の血流が増加し、また、それぞれ、薬剤の治療範囲の拡大、並びに回転性めまい、動揺病（kinetosis）及び血圧の上昇と低下の両方を伴う自律神経血管ジストニアを含めた種々の起源の自律神経血管ジストニアの治療効率の上昇がもたらされる。更に、示されている薬物及びその成分は鎮静作用及び筋弛緩作用を保有せず、嗜癖及び順応を惹起しない。示されている薬物は、複合療法の成分としても使用することができる。

10

20

【0108】

更に、示されている薬物により、種々の起源の回転性めまい、動揺病（kinetosis）及び自律神経血管ジストニアを治療するために設計される薬剤の種別が広がる。

【0109】

更に、本発明の組み合わせ医薬組成物は、注意欠陥多動性障害、精神器質症候群（psychorganic syndrome）、種々の起源の脳症、脳卒中を含めた神経系の器質性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病を治療するために使用することができる。前記障害を治療するために、組み合わせ医薬組成物は、活性成分を1：1の体積比で含有してよい、したがって、各成分を、それぞれ、100倍単位ホメオパシー希釈物（C12、C30、及びC200）に相当する、 100^{12} 倍希釈、 100^{30} 倍希釈及び 100^{200} 倍希釈した抗体の3種のマトリックス溶液（母液）の混合物、又は、それぞれ、100倍単位ホメオパシー希釈物（C12、C30及びC50）に相当する 100^{12} 倍希釈、 100^{30} 倍希釈及び 100^{50} 倍希釈した抗体の3種のマトリックス溶液の混合物として使用する。特許請求された医薬組成物は、好ましくは、1日に錠剤1～2錠を2～6回（2～4回が好ましい）摂取することが推奨される。

30

40

【0110】

特許請求された医薬組成物並びにその成分は、鎮静作用及び筋弛緩作用（myorelaxant effect）を保有せず、嗜癖及び習慣化を引き起こさない。

【実施例】

【0111】

実施例1

最初のマトリックス溶液（濃度：2.5 mg/mL）を超希釈（ 100^{12} 倍、 100^{30} 倍、 100^{200} 倍）することによって得られ、100倍単位ホメオパシー希釈物C12、C30、C200の混合物（比率：1：1）に相当する、超低用量の、脳特異的タンパク質S-100に対する活性化増強型のポリクローナルアフィニティー精製ウサギ抗体（抗S100）及び内皮NO合成酵素に対する活性化増強型のポリクローナルアフィニ

50

ティー精製ウサギ抗体（抗eNOS）を含有する複合調製物（「ULDの抗S100 + 抗eNOS」）、並びにその成分：最初のマトリックス溶液を超希釈（ $100^{1/2}$ 倍、 $100^{3/10}$ 倍、 $100^{2/10}$ 倍することによって得られ、100倍単位ホメオパシー希釈物C12、C30、C200の混合物に相当する、超低用量の、抗原に対して精製した脳特異的タンパク質S-100に対する活性化増強型のポリクローナルアフィニティー精製ウサギ抗体（「ULDの抗S100」）、並びに、最初のマトリックス溶液を超希釈（ $100^{1/2}$ 倍、 $100^{3/10}$ 倍、 $100^{2/10}$ 倍）することによって得られ、100倍単位ホメオパシー希釈物C12、C30、C200の混合物に相当する、超低用量の、内皮NO合成酵素に対する活性化増強型のポリクローナルウサギ抗体（ULDの抗eNOS）の、標準のリガンドである[^3H]ペンタゾシンとヒト組換え α_1 受容体の結合に対する *in vitro*における効果を、放射性リガンド法を用いて評価した試験。増強蒸留水（ホメオパシー希釈物C12 + C30 + C200の混和物）を試験調製物の対照として使用した。

【0112】

シグマ-1（ σ_1 ）受容体は、中枢神経系の細胞、末梢組織の大部分の細胞、及び免疫成分細胞に局在する細胞内受容体である。これらの受容体は、多くの向精神薬によって引き起こされると考えられている移行を受ける独特の能力を示す。シグマ-1受容体のダイナミクスは、シグマ-1受容体に作用する調製物によってなされる種々の影響と直接関連づけられる。これらの影響としては、活性チャネル、エキソサイトシス、シグナル伝達、原形質膜のリモデリング（ラフトの形成）及び脂質輸送/代謝の調節が挙げられ、これら全てが脳におけるニューロンの可塑性に寄与する可能性がある。シグマ-1受容体が、主要な神経メディエーター系：ノルアドレナリン作動系、セロトニン作動系、ドーパミン作動系、コリン作動系及びNMDAにより調整可能なグルタミン酸効果の全てに対する調節効果を有するというエビデンスがある。シグマ-1受容体は、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病）、精神障害及び情動障害及び脳卒中の病態生理において重要な役割を果たし、また、学習及び記憶のプロセスにも関与する。この点について、薬物の、リガンドとシグマ-1受容体の相互作用の効率に影響を及ぼす能力は、これらの薬物を、特に脳血管疾患を治療するための有効な調製物として考えることを可能にするその薬理活性のスペクトルにおける神経保護成分、抗虚血成分、抗不安成分、抗うつ成分及び抗無力成分の存在を示している。

【0113】

（総結合を測定するための）試験の間、 $20\mu\text{L}$ のULDの抗S100 + 抗eNOS複合調製物又は $10\mu\text{L}$ のULDの抗S100又は $10\mu\text{L}$ のULDの抗NOSをインキュベーション培地に加えた。したがって、複合調製物を試験する際に試験たらいに移したULDの抗S100 + 抗eNOSの量は、単一調製物として試験したULDの抗S100及びULDの抗NOSの量と同一であり、それにより、調製物の効率を、その別々の成分と比較することが可能になる。増強水 $20\mu\text{L}$ 及び $10\mu\text{L}$ をインキュベーション培地に移した。

【0114】

更に、Jurkat細胞株の膜ホモジネート（ヒト白血病性Tリンパ球株） $160\mu\text{L}$ （タンパク質約 $200\mu\text{g}$ ）、及び最後に、トリチウムで標識した放射性リガンド[^3H]ペンタゾシン $20\mu\text{L}$ （ 15nm ）を移した。

【0115】

非特異的な結合を測定するために、標識されていないリガンド - ハロペリドール $20\mu\text{L}$ （ $10\mu\text{M}$ ）を調製物又は増強水の代わりにインキュベーション培地に移した。

【0116】

50mM のトリス-HCl緩衝液（ $\text{pH} = 7.4$ ）中 22°C で120分間インキュベートし、ガラス繊維フィルター（GF/B、Packard）を使用して濾過した後、シンチロメーター（Topcount、Packard）及びシンチレーションブレンド（Microscint 0、Packard）を使用して放射活性を測定した。特異的な結合（試験物又は対照における）を総結合（試験物又は対照における）と非特異的な結合の

差異として算出した。

【 0 1 1 7 】

結果は、対照（蒸留水を対照として使用した）における特異的結合の阻害の百分率（％）として示されている（表 1）

【 0 1 1 8 】

【 表 1 】

試験群	試験たらい 当たりの量	対照における放射性リガンドの 特異的結合の百分率(%)			対照における放射性リガンドの 結合の阻害の百分率(%)
		1回目の試験	2回目の試験	平均	
ULDの抗S100+ 抗eNOS	20 μ L	48.4	35.5	42.0	58.0
ULDの抗S100	10 μ L	67.3	63.1	65.2	34.8
ULDの抗eNOS	10 μ L	147.5	161.1	154.3	-54.3
増強水	20 μ L	98.1	75.8	86.9	13.1
増強水	10 μ L	140.1	106.2	123.2	-23.2

10

表 1：調製物及び増強水の、標準のリガンドである [3 H] ペンタゾシンとヒト組換え型 1 受容体との結合に対する効果

注：対照における特異的な結合の百分率（％）＝（試験中の特異的な結合 / 対照における特異的な結合）× 100％；

対照における特異的な結合の阻害の百分率（％）＝ 100％ - （試験中の特異的な結合 / 対照における特異的な結合）× 100％）

20

【 0 1 1 9 】

50％を超える阻害を反映する結果により被試験化合物の有意な効果が示され、25％から50％までの阻害により、軽度～中程度の効果が確認され、25％未満の阻害は、被試験化合物の効果は有意でなく、バックグラウンドレベルの範囲内であると考えられる。

【 0 1 2 0 】

したがって、この試験モデルにより、ULDの抗S100+抗eNOS複合物調製物が、標準の放射性リガンドである [3 H] ペンタゾシンとヒト組換え 1 受容体の結合を阻害することにおいて、その別々の成分（ULDの抗S100及びULDの抗eNOS）よりも効率的であることが示された；試験たらいに移した、すなわち10 μ LのULDの抗S100により、標準の放射性リガンドである [3 H] ペンタゾシンとヒト組換え 1 受容体の結合が阻害されたが、効果の強さは、ULDの抗S100+抗eNOS複合物調製物の効果の強さよりも劣る；試験たらいに移した、すなわち10 μ LのULDの抗eNOSは、標準の放射性リガンドである [3 H] ペンタゾシンとヒト組換え 1 受容体の結合に対する効果を有さなかった；試験たらいに移した、すなわち、10 μ L又は20 μ Lの増強水は、標準の放射性リガンドである [3 H] ペンタゾシンとヒト組換え 1 受容体の結合に対する効果を有さなかった。

30

【 0 1 2 1 】

実施例 2

以下の調製物を使用した：最初の溶液（濃度 2.5 mg / mL）を 100^{1 2} 倍、100^{3 0} 倍、100^{2 0 0} 倍に超希釈することにより入手し、100倍単位ホメオパシー希釈物 C 1 2、C 3 0、C 2 0 0 の等価混合物である、抗原に対して精製した、超低用量の、脳特異的タンパク質 S - 1 0 0 に対する活性化増強型ポリクローナルウサギ抗体（抗 S - 1 0 0）（ULDの抗 S 1 0 0）の水 - アルコール溶液を浸透させた錠剤（錠剤 1 錠当たり 3 mg）300 mg；最初の溶液（濃度 2.5 mg / mL）を 100^{1 2} 倍、100^{3 0} 倍、100^{2 0 0} 倍に超希釈することによって入手し、100倍単位ホメオパシー希釈物 C 1 2、C 3 0、C 2 0 0 の等価混合物である、超低用量の、脳特異的タンパク質 S - 1 0 0 に対する活性化増強型のポリクローナルアフィニティー精製ウサギ抗体（抗 S - 1 0 0）及び e N O S に対する活性化増強型のポリクローナルアフィニティー精製ウサギ抗体（抗 e N O S）（ULDの抗 S - 1 0 0 + ULDの抗 e N O S）の水 - アルコール溶

40

50

液を浸透させた錠剤（錠剤 1 錠当たり 6 mg）300 mg；最初の溶液（濃度 2.5 mg/mL）を 100¹² 倍、100³⁰ 倍、100²⁰⁰ 倍に超希釈することによって入手し、100 倍単位ホメオパシー希釈物 C12、C30、C200 の等価混合物である、抗原に対して精製した、超低用量の、活性化増強型ポリクロールウサギ抗 eNOS（ULD の抗 eNOS）の水 - アルコール溶液を浸透させた錠剤（錠剤 1 錠当たり 3 mg）300 mg；及びプラセボとして、賦形剤：ラクトース（ラクトース - 水和物） - 267 mg、結晶セルロース - 30 mg、ステアリン酸マグネシウム - 3 mg を含有する錠剤 300 mg。

【0122】

浮動性めまい（回転性めまい）及び他の動揺病（motion sickness）の症状の治療における被試験薬物の有効性を、動揺病（kinetosis）モデル又は種々の前庭自律神経障害によって生じる動揺病（motion disease）/ 動揺病（motion sickness）において評価した。浮動性めまいは、前庭神経及び蝸牛系の機能不全、椎骨 - 脳底動脈系における循環機能障害、中枢神経系（CNS）の病態などを含めた、種々の起源の前庭分析器の病変の典型的な徴候である。動揺病（kinetosis）の症状発現としての浮動性めまいは、3 種類の反応：前庭運動（眼振及び偏視の反応）、前庭感覚（浮動性めまいに加えて、眼振（又は回転後の反応）は、防御的な動きである）及び自律神経（悪心、嘔吐、発汗、動悸、熱感、脈拍及び血圧のゆらぎ）を含む他の前庭自律神経障害を伴う。

【0123】

種々の組成物の抗動揺病性を試験するために、肉体的に健康な対象 - 動揺病（motion sickness）抵抗性の程度が低い（n = 5；33%）又は平均的である（n = 10；67%）15 歳から 60 歳までの男性及び女性（平均 33.3 歳 ± 0.75 歳）15 人からなる並行群において二重盲検プラセボ対照比較試験を行った。第 1 群には、ULD の抗 S100 + 抗 eNOS を与え、第 2 群には ULD の抗 S100 を与え、第 3 群には抗 eNOS を与えた。

【0124】

動揺病（motion sickness）の状態をシミュレートし、被試験薬物の有効性を評価するために最も適し、認められている動揺病（kinetosis）モデル - コリオリによる加速度の連続的累積的效果（CCEAC）を用いた試験を用いた。CCEAC 試験の最初の耐容性は、試験対象全員において 5 分以下であった。動力学的効果（CCEAC）によって惹起した前庭自律神経障害を、対象の検査、前庭自律神経感受性の障害の定量的評価（Hallé 尺度）、心拍変動（HRV）の分析、及び機能的状態の自己評価（WBAM - 健康、活動性、及び気分）を含めた複合診断方法を用いて表した。行った療法の効率の基準として、動力学的影響に対する耐容性及び回復時間の程度のダイナミクス、並びに感覚運動反応（眼振）、HRV 指数（AWS によって開発された Biocom Wellness Scan システム、International Standard of European Cardiologists Association and North American Electrophysiology Association による LLC を用いて）及び WBAM データの指数のエビデンスの変更を評価した。安全性の基準は、治療期間における薬剤摂取に関連づけられる推定有害事象（AE）の特性、エビデンス及び出現の期間；中枢神経系（CNS）の機能の特徴付ける指数についての被試験薬物の影響（移動物体に対する反応（RMO））、単純な運動反応の時間（TSMR）；物理的因子及び機能的因子のダイナミクス（心拍数（HR）、収縮期血圧及び拡張期血圧（SBP、DBP）、Stange 試験；運動耐容性（Harvard ステップ検査の指数）であった。ULD の抗 S - 100 と ULD の抗 eNOS の組み合わせを単回投与した後、及び 7 日間の投与後に安全性を評価した。

【0125】

全ての対象は、試験に参加する前 1 ヶ月の間にはいかなる薬物も摂取しなかった。スクリーニング後に対象を無作為に 4 群に分けた（第 1 群 - ULD の抗 S100 + 抗 eNOS

10

20

30

40

50

、第2群 - U L D の抗 S 1 0 0 、第3群 - U L D の抗 e N O S 、及び第4群 - プラセボ）。

【0126】

試験の1日目に（来診1）対象の最初の機能的状態及び精神心理学的状態を登録し、次いで、対象にU L D の抗体のそれぞれの錠剤を5錠与え、その後、C C E A C 試験を施行した。試験の持続時間を登録した；複合診断検査を利用して自律神経前庭障害、及び動揺病（m o t i o n s i c k n e s s ）に関連するA E を検出した。次の2～6日間は、対象に、処方された薬物の錠剤1錠を1日3回与えた。7日目に（来診2）、対象に1日目（来診1）と同じ投与量を与えた。C C E A C 試験の前後に複合診断試験を行った。試験は、試験クルーが1人の対象のみを扱うように組み立てた。試験は並行的であり、1日の前半に行い、規則の通り、1日に4人、薬物又はプラセボにつき1人が参加した。次の3週間は休薬期間であり、その最後に、各群の対象に新しい薬物又はプラセボを処方した；試験のサイクルを繰り返した（来診1、薬物を一定期間摂取；来診2）。したがって、試験期間中、各対象は、試験の4サイクルに参加した。すなわち、各群に参加した対象はそれぞれ、各サイクル間に3週間の休薬期間を伴った。これにより、研究者が、試験される人の個人的特性の治療効果への影響を一様にすることが可能になった。試験プロトコルに従って被試験薬物の摂取の完全な過程を完了した試験対象全員のデータについて薬物の効率の分析を行った（ $n = 15$ ）。

10

【0127】

被試験薬物の1日摂取のバックグラウンドに対する動力学的影響（C C E A C ）後の動揺病（m o t i o n s i c k n e s s ）の症状（回転性めまい、悪心、不活動性、皮膚蒼白、発汗など）のエビデンスファクターにより、医師 - 研究者によりH a l l e 尺度について評価された自律神経機能不全の症状のエビデンスが全群で有意に異ならなかったことに関する限りは、試験対象全員において、動揺病（m o t i o n s i c k n e s s ）のほぼ同じ状態が増したことが証明された（表2、来診1）。しかし、同様の動揺病（m o t i o n s i c k n e s s ）の症状を引き起こす動力学的影響は4つの群で異なり、試験対象が服用した薬物に左右された（表3、来診1）。U L D の抗 S 1 0 0 + 抗 e N O S 調製物を1日摂取することにより、C C E A C 試験の耐容時間の有意な延長（ 104.10 ± 13.14 秒間対 68.50 ± 6.57 秒間 - U L D の抗 S 1 0 0 群； 75.00 ± 6.79 秒間 - U L D の抗 e N O S 群及び 61.30 ± 3.15 秒間 - プラセボ群）だけでなく、眼振の最短時間（それぞれ 9.90 ± 1.20 秒間対 13.50 ± 1.51 ； 16.10 ± 1.68 及び 13.30 ± 1.12 秒間）及び最大の急速な回復（それぞれ 96.90 ± 13.54 秒間対 194.20 ± 18.45 ； 202.50 ± 21.72 及び 241.70 ± 38.41 秒間）としても顕在化した、抗動揺病効果が最もはっきり導かれた。

20

30

【0128】

一定期間薬物を受けさせた後、来診2の際におよそ同様の指数を登録した。同様の動揺病（m o t i o n s i c k n e s s ）の症状（表2、来診2）を実現するために、U L D の抗 S 1 0 0 + 抗 e N O S 組成物を7日間受けていた対象に最長時間の動力学的衝撃を適用した（表3、来診2）。U L D の抗 S 1 0 0 + 抗 e N O S 組成物の最も著しい抗動揺病効果は、眼振の時間が有意に短いこと（ 9.50 ± 1.38 秒間、 $p < 0.01$ ）及び回復時間の持続時間（ 117.90 ± 15.65 秒間； $p < 0.01$ ）として表れた。U L D の抗 S 1 0 0 単一成分調製物は、C C E A C 試験の耐容性、眼振の回復時間及び回復の指数がプラセボ群で証明された指数より優れていた（表3、来診1及び2）、抗動揺病効果を有したが、U L D の抗 S 1 0 0 の有効性は、U L D の抗 S 1 0 0 + 抗 e N O S 組成物よりも劣った。単一成分調製物であるU L D の抗 e N O S では、C C E A C 試験の結果及びその後の回復時間にプラセボ群との有意差がなかった（表3、来診1及び2）、抗動揺病効果が示されなかった。薬物の1日摂取におけるU L D の抗 S 1 0 0 + 抗 e N O S 群とU L D の抗 S 1 0 0 群のC C E A C 試験の指数の比較分析により、U L D の抗 e N O S を加えることにより、動力学的効果の耐容性が52%まで増大し、眼振時間が2

40

50

7 % 減少し、それが、浮動性めまいの持続時間が 49 % 低下したことを含めた、動力的効果の終了からの回復時間が 50 % まで低下する一因となることが示された。しかし、ULD の抗 eNOS の成分の最大の寄与により、薬物を一定期間摂取することにおいて、組み合わせ調製物 (ULD の抗 S100 + 抗 eNOS 組成物) の有効性が導入され、それは、ULD の抗 S100 群において得られた結果が動力的効果の耐容性及び眼振持続時間の因子 (各パラメータ) で 30 % 超過したことに表れた。更に、ULD の抗 S100 + 抗 eNOS 組成物を摂取した場合に、ULD の抗 S100 単一成分調製物と比較して、CCEAC 試験の耐容性の指数及び眼振の持続時間が来診 2 において来診 1 のデータと比較して効果が増大したことは、これらの指数が 30 % 及び 4 % 変化した (ULD の抗 S100 群では 21 % 及び 0 % であるのに対して) ことによって確認された程度の上昇に表れた。薬物の抗動揺病性の有効性の評価において、薬物の、自律神経系 (autonomic nervous system) (ANS) の安定性、具体的には、その交感神経系と副交感神経系の平衡のシフトに対する、可能性のある影響に特別な注意を払った。この目的で、各来診時に静止状態において、及び機能的検査 (呼吸検査及び起立検査) を実施する際に HRV パラメータを解析した。

【0129】

【表 2】

調製物	Halle 尺度(点)	
	来診1 (1日摂取) (n=15; M±SE)	来診2 (一定期間の摂取) (n=15; M±SE)
ULDの抗S100 + 抗eNOS	12.00±0.63	12.30±0.59
ULDの抗S100	13.30±0.65	12.30±0.46
ULDの抗eNOS	13.10±0.78	12.00±0.55
プラセボ	13.40±0.77	13.30±0.45

表 2 . CCEAC 試験を実施した後の、適用された調製物に応じた Halle 尺度の指数

【0130】

【表 3】

調製物	来診1(1日摂取)		
	CCEAC試験の 耐容性、秒 (n=15; M±SD)	眼振時間、秒 (n=15; M±SD)	回復時間、秒 (n=15; M±SD)
ULDの抗S100+抗eNOS	104.10±13.14 **	9.90±1.20 *	96.90±13.54 ***
ULDの抗S100	68.50±6.57 [×]	13.50±1.51	194.20±18.45 ^{×××}
ULDの抗eNOS	75.00±6.79	16.10±1.68	202.50±21.72 ^{×××}
プラセボ	61.30±3.15	13.30±1.12	241.70±38.41
クラスカル・ワリス検定 ¹ におけるP値	0.0182	0.0658	0.0001
調製物	来診2(一定期間の摂取)		
	CCEAC試験の 耐容性、秒 (n=15; M±SD)	眼振時間、秒 (n=15; M±SD)	回復時間、秒 (n=15; M±SD)
ULDの抗S100+抗eNOS	134.70±20.24 **	9.50±1.38 **	117.90±15.65 **
ULDの抗S100	82.70±10.33	13.50±1.69	167.50±14.72 [×]
ULDの抗eNOS	74.30±9.49 [×]	17.30±2.40 ^{×××}	209.20±21.62 ^{××}
プラセボ	63.70±3.91	15.00±1.47	199.60±31.19
クラスカル・ワリス検定 ¹ におけるP値	0.0341	0.0244	0.0061

注：¹ 群間の有意差を決定するためにクラスカル・ワリス検定を使用した。試験により、群間の比較で互いに対して $p < 0.05$ の有意差が示された場合、マンホイットニー検定を使用した。

* プラセボと比較した有意差、 $p < 0.05$;

* * プラセボと比較した有意差、 $p < 0.01$;

* * * プラセボと比較した有意差、 $p < 0.001$ 。

* ULDの抗S100+抗eNOSと比較した有意差、 $p < 0.05$;

* * ULDの抗S100+抗eNOSと比較した有意差、 $p < 0.01$;

* * * ULDの抗S100+抗eNOSと比較した有意差、 $p < 0.001$

表3. 適用された調製物に応じたCCEAC試験の指数のダイナミクス

【0131】

CCEAC試験の前後の静止状態(座位)におけるHRVの分析(表4)により、試験薬物を受けている対象では、SDNNの速度が増す傾向があったことが検出され、これは、心調律に対する副交感神経の作用により心拍変動が増すことを示している。全治療群において、動力的効果に反応して、自律神経調節の副交感神経成分の活動を特徴付けるRMS-SDの値が増加した。ULDの抗S100+抗eNOS組成物を受けている群及びULDの抗S100を受けている群では、HFの増加が示され、これは同様に、自律神経の平衡が副交感神経性の連係にシフトしたことを示している。したがって、全群においてCCEAC試験を行った後、心拍数に対する副交感神経の作用が増加した。

【0132】

【表4】

パラメータ	来診1(1日摂取)		来診2(一定期間摂取)	
	薬物摂取後	CCEAC試験後	薬物摂取後	CCEAC試験後
ULDの抗S100+抗eNOS群(M±SD)				
SDNN, ミ秒	57.7±5.51	68.2±7.42	59.4±5.03	65.6±4.66
RMSSD, ミ秒	43.1±6.77	51.4±9.22	47.0±6.21	47.6±5.33
TP, ミ秒 ²	979.0±186.06	1678.3±397.11#	1067.2±167.24	1381.0±166.30
LF, ミ秒 ²	437.5±709.6	709.6±178.72	391.9±75.61	588.5±87.48
HF, ミ秒 ²	171.5±51.08	228.4±76.79	206.5±58.32	218.5±43.96
LF/HF, c.u.	4.2±0.82	4.9±0.83	3.3±0.83	4.2±0.91
ULDの抗S100群(M±SD)				
SDNN, ミ秒	60.9±4.62	70.9±5.90	59.1±4.80	68.8±4.87
RMSSD, ミ秒	44.3±5.39	50.6±6.56	42.4±4.63	47.8±5.57
TP, ミ秒 ²	832.2±124.93*	1342.8±217.09	841.4±149.93	1288.0±163.52#
LF, ミ秒 ²	315.2±52.38*	550.9±72.44#	313.6±66.71	540.7±87.57#
HF, ミ秒 ²	151.4±41.19	247.0±69.53#	138.3±38.42	187.1±39.80
LF/HF, c.u.	3.0±0.54	4.0±0.72	2.8±0.53	4.0±0.52
ULDの抗eNOS群(M±SD)				
SDNN, ミ秒	67.4±7.73	78.6±6.14	65.8±8.68	69.0±5.23
RMSSD, ミ秒	53.0±8.86	58.4±7.68	59.6±12.45	52.2±5.30
TP, ミ秒 ²	1307.8±324.24	1841.1±359.79#	1232.3±292.51	1275.4±172.47
LF, ミ秒 ²	576.5±167.07	849.9±194.2#	527.2±167.07	562.1±89.38
HF, ミ秒 ²	313.3±139.90	285.3±65.92	218.9±74.78	216.3±63.72
LF/HF, c.u.	3.6±0.87	3.9±0.82	3.7±1.14	3.8±0.58
プラセボ群(M±SD)				
SDNN, ミ秒	64.6±6.10	75.7±6.42	61.1±6.72	70.8±6.79
RMSSD, ミ秒	50.9±7.74	53.1±6.62	44.6±6.63	44.3±5.31
TP, ミ秒 ²	1062.2±150.02	1917.8±318.96#	898.8±169.62	1418.5±227.59#
LF, ミ秒 ²	440.6±77.30	832.4±181.15	334.8±75.94	611.4±113.64#
HF, ミ秒 ²	253.9±59.95	266.7±61.94	166.0±48.14	174.1±44.96
LF/HF, c.u.	3.4±0.72	5.0±1.33	3.4±0.93	4.8±0.83

注：* プラセボと比較した有意差、 $p = 0.05$ ；

ベースラインのパラメータと比較した有意差、 $p = 0.05$

表4．動力的作用の前後の、試験参加者の静止状態におけるHRVパラメータ
【0133】

移行状態におけるHRVの分析により、ULDの抗S100+抗eNOS組成物を1日摂取することにより、反応時間（ 13.9 ± 1.14 ； $p = 0.05$ ）及び安定化時間（ 24.2 ± 1.28 ； $p = 0.05$ ）がULDの抗S100及びプラセボと比較して増加することが示された（表5）。同因子は、プラセボ群の値を超え、また、動力的効果の後、それにより組み合わせ薬物のANSの反応性に対する正の効果が実証された（体位の変化に対する耐容性の増加）。呼吸検査における最大心拍数と最小心拍数との間の差異が最小であったことにより（表6）、ULDの抗S100+抗eNOS組成物を1日受けた後にANSの2つの系の平衡がよりよくなったことが確認された（1分当たり拍動 25.1 ± 2.66 回、 $p = 0.05$ ）。1週間の治療過程の終わりまでに、ULDの抗S100+抗eNOS組成物を受けている群において、CCEAC試験後のANSの平衡に対する安定化効果（起立検査及び呼吸検査を用いた）も認められた（表5及び6）。

【0134】

【表5】

パラメータ	来診1(1日摂取)		来診2(一定期間摂取)	
	薬物摂取後	CCEAC試験後	薬物摂取後	CCEAC試験後
ULDの抗S100+抗eNOS(M±SD)群				
運動反応, c.u.	1.30 ± 0.06	1.40 ± 0.04	1.30 ± 0.06	1.40 ± 0.06
反応時間, 秒	$13.9 \pm 1.14^{* \times}$	$12.7 \pm 1.24^*$	11.8 ± 0.57	11.7 ± 1.09
安定化時間, 秒	$24.2 \pm 1.28^{* \times}$	$21.9 \pm 1.44^*$	20.6 ± 0.74	$22.4 \pm 1.44^{* \times}$
ULDの抗S100(M±SD)群				
運動反応, c.u.	1.40 ± 0.04	1.30 ± 0.04	1.30 ± 0.04	1.30 ± 0.05
反応時間, 秒	7.60 ± 1.05	10.6 ± 1.55	9.7 ± 1.21	10.0 ± 1.73
安定化時間, 秒	$15.1 \pm 1.16^*$	18.3 ± 1.43	18.0 ± 1.18	18.0 ± 1.80
ULDの抗eNOS(M±SD)群				
運動反応, c.u.	1.30 ± 0.04	1.30 ± 0.04	1.50 ± 0.12	1.30 ± 0.04
反応時間, 秒	8.20 ± 0.94	9.10 ± 1.12	9.2 ± 0.77	8.3 ± 0.70
安定化時間, 秒	16.5 ± 1.02	17.1 ± 1.33	19.0 ± 2.04	16.7 ± 0.98
プラセボ群(M±SD)				
運動反応, c.u.	1.30 ± 0.04	1.30 ± 0.04	1.40 ± 0.06	1.30 ± 0.06
反応時間, 秒	9.5 ± 1.28	8.1 ± 0.90	10.4 ± 1.58	8.8 ± 1.09
安定化時間, 秒	18.3 ± 0.94	16.8 ± 1.09	18.0 ± 1.37	16.5 ± 1.11

注：* プラセボと比較した有意差、 $p = 0.05$ ；

* ULDの抗S100と比較した有意差、 $p = 0.05$

表5．動力的作用の前後の起立検査における、試験の参加者のHRVパラメータ
【0135】

【表 6】

パラメータ	来診1(1日摂取)		来診2(一定期間摂取)	
	薬物摂取後	CCEAC試験後	薬物摂取後	CCEAC試験後
ULDの抗S100+抗eNOS(M±SD)群				
相関 最大HR/最小HR、c.u.	1.5 ± 0.05*	1.5 ± 0.06	1.5 ± 0.05	1.5 ± 0.05
差異 最大HR-最小HR、 1分当たりの拍動数	25.1 ± 2.66*	26.5 ± 2.77	26.5 ± 2.37	24.9 ± 2.24*
ULDの抗S100(M±SD)群				
相関 最大HR/最小HR、c.u.	1.5±0.06	1.6±0.05	1.5±0.04	1.6±0.06
差異 最大HR-最小HR、 1分当たりの拍動数	27.7±2.68	27.2±2.40	25.7±2.24	26.9±2.67
ULDの抗eNOS(M±SD)群				
相関 最大HR/最小HR、c.u.	1.5±0.05	1.5±0.04	1.5±0.06	1.6±0.05
差異 最大HR-最小HR、 1分当たりの拍動数	26.7±2.44	26.2±2.04	27.7±2.47	27.3±2.12
プラセボ群(M±SD)				
相関 最大HR/最小HR、c.u.	1.6±0.07	1.6±0.06	1.5±0.05	1.6±0.05
差異 最大HR-最小HR、 1分当たりの拍動数	31.2±3.06	28.2±2.50	27.7±2.37	29.2±2.44

注：＊プラセボと比較した有意差、 $p < 0.05$

表 6 . 動力学的作用の前後の呼吸検査における、試験の参加者のHRVパラメータ

【0136】

動揺病 (motion sickness) のシミュレーション (CCEAC試験) 後、療法の開始時及び最後に試験の参加者が行った、対象の機能的状態 (健康、活動性、気分) の自己評価の結果により、全ての群の対象に、各パラメータについて「平均」点を与えられたことが示された (表 7)。したがって、薬物摂取のバックグラウンドに対するCCEAC耐容性は申し分なかった。ULDの抗S100+抗eNOS組成物群において、摂取の7日目の終わりまでに、プラセボ群のデータと比較して最も高い成長速度 (10%超) が観察された。

【0137】

10

20

30

40

【表 7】

パラメータ	来診1(1日摂取)	来診2(一定期間摂取)
ULDの抗S100+抗eNOS(M±SE)群		
健康	4.3±0.26	4.6±0.27
活動性	4.2±0.20	4.2±0.22
気分	5.0±0.16	5.2±0.13
ULDの抗S100(M±SE)群		
健康	3.7±0.21	4.3±0.22
活動性	3.6±0.17	4.0±0.19
気分	4.5±0.16	4.9±0.19
ULDの抗eNOS(M±SE)群		
健康	3.9±0.25	4.1±0.26
活動性	3.8±0.25	3.9±0.23
気分	4.4±0.19	4.6±0.19
プラセボ群(M±SE)		
健康	4.0±0.24	4.0±0.24
活動性	3.8±0.20	3.7±0.26
気分	4.3±0.20	4.7±0.24

10

20

表 7 . 試験参加者の機能的状態 (健康 - 活動性 - 気分) の自己評価のパラメータのダイナミクス

【0138】

安全性分析には、この試験に参加した対象全員からのデータを含めた。観察期間中、被試験調製物の良好な耐容性が認められた。薬物を投与したことに関連づけられる有害事象は同定されなかった。試験群の対象全員が試験プロトコルによって確立された期間の治療を完了した；初期の脱落者はいなかった。

【0139】

心拍数の指標、収縮期血圧及び拡張期血圧を含めた理学的検査の結果、並びに、Harvardステップ検査データに従って、対象は、試験期間中にいかなる異常も有することは記録されなかった(表8)。同定された変化は全て、正常範囲を超えなかった。この場合、主観的に対象全員が申し分のない健康を報告した。

30

【0140】

【表 8】

パラメータ	来診1(1日摂取)		来診2(一定期間摂取)	
	薬物摂取後	CCEAC試験後	薬物摂取後	CCEAC試験後
ULDの抗S100+抗eNOS(M±SE)群				
HR (1分当たりの拍動数)	74.6±3.36	68.4±3.67	74.1±3.10	67.7±2.62
収縮期血圧 (mmhg.)	123.4±2.83	125.9±4.08	121.8±2.65	128.3±4.25
拡張期血圧 (mmhg.)	74.0±3.09	79.3±2.62	76.2±2.43	80.3±3.30
ステップ検査指数	-	53.6±2.60	-	52.3±2.09
ULDの抗S100(M±SE)群				
HR (1分当たりの拍動数)	73.5±2.57	69.7±2.78	72.1±2.84	67.7±2.39
収縮期血圧 (mmhg.)	127.5±2.55	133.5±4.77	127.1±2.55	129.9±5.06
拡張期血圧 (mmhg.)	75.5±2.65	82.6±3.31	74.9±2.41	82.3±3.19
ステップ検査指数	-	50.6±1.71	-	53.0±1.63
ULDの抗eNOS(M±SE)群				
HR (1分当たりの拍動数)	76.5±2.59	67.3±1.98	77.3±2.02	70.1±3.23
収縮期血圧 (mmhg.)	127.3±3.14	131.5±5.16	123.5±3.06	129.3±4.13
拡張期血圧 (mmhg.)	75.2±2.24	80.3±2.66	73.9±2.83	81.0±3.22
ステップ検査指数	-	51.8±2.12	-	51.2±2.21
プラセボ群(M±SE)				
HR (1分当たりの拍動数)	74.5±2.78	68.9±3.46	73.9±3.23	72.3±3.58
収縮期血圧 (mmhg.)	125.3±3.30	133.3±4.73	124.3±2.83	126.9±3.95
拡張期血圧 (mmhg.)	76.2±2.15	81.7±2.83	75.4±1.86	79.7±3.03
ステップ検査指数	-	50.0±2.03	-	50.1±1.99

10

20

30

表 8 . 動力学的作用の前後の、試験参加者の物理的なパラメータのダイナミクス及び運動耐容性

【0141】

血行動態のパラメータに加えて、被試験薬物の安全性及びその中枢神経の機能に対する可能性のある負の影響を評価するために、対象において以下の生理的パラメータを検査した：(RMO(移動物体に対する反応)、SMRT(単純な運動反応時間)、RA(注意の範囲)、注意持続時間(S)、及び注意安定度(ASF))。更に、低酸素症に対する耐容性を評価するためにStange試験を行った。

40

【0142】

得られた結果によれば(表9)、薬物の1日摂取又は一定期間摂取のいずれも推定パラメータに対する有意な効果はなかった。感覚と運動の協調の指数(SMRT、RMO)は、どちらの来診時にも、CCEAC試験の前後でプラセボ群の結果と異ならなかった。注意の大きさ及び安定性のような複雑な機能の検査データにより、被試験薬物により、CCEAC試験の前後どちらにおいても、集中力の程度及び注意の移動が変化せず、プラセボ群と異ならなかったことが示された。

【0143】

息こらえを伴う標準の運動試験の分析により、対象の低酸素症への耐容性が増大する傾

50

向が示された（表 9）。息をこらえた場合の S t a n g e 試験の持続時間は、全ての試験薬物を服用した後に増大した。しかし、U L D の抗 S 1 0 0 + 抗 e N O S 組み合わせ組成物を摂取することによってのみ、動力学的効果の後の息こらえの時間が有意に長かった（ベースラインにおいて 68.1 ± 18.8 秒間及び C C E A C 試験後 91.7 ± 27.4 秒間； $p < 0.05$ ）。G e n c h 試験（S t a n g e 試験）を用いた場合にも低酸素症への耐容性の増大が示された（呼気時息こらえ、 $P > 0.05$ ）。

【 0 1 4 4 】

【表 9】

パラメータ	来診1(1日摂取)		来診2(一定期間摂取)	
	薬物摂取後	CCEAC試験後	薬物摂取後	CCEAC試験後
ULDの抗S100+抗eNOS(M±SE)群				
SMRT	257.5±8.67	268.9±10.18	269.6±9.75	279.9±12.24
RMO, c.u.	50.1±3.92	49.5±4.50	47.3±4.86	47.0±3.54
RMO, 標的ヒットの百分率(%)	3.0±0.95	4.5±1.15	5.3±1.58	4.0±1.11
AS, 秒	5.2±0.34	5.2±0.35	5.2±0.41	5.1±0.40
注意の範囲、秒	41.7±2.36	39.9±2.38	38.1±2.17	37.5±2.04
ASF	17.4±1.66	17.2±1.51	18.0±1.71	18.8±1.72
Stange試験	68.1±4.85	91.7±7.07*	71.8±6.02	85.5±9.36
Gench試験	47.1±4.03	50.1±3.94	46.7±3.28	48.1±4.52
ULDの抗S100(M±SE)群				
SMRT	258.9±9.95	282.4±13.56	268.4±11.37	279.1±9.20
RMO, c.u.	58.1±6.40	57.5±6.34	55.1±5.06	53.8±5.02
RMO, 標的ヒットの百分率(%)	3.7±1.50	2.0±0.82	2.3±0.83	5.0±1.69
AS, 秒	6.0±0.40	6.4±0.52	6.2±0.42	6.0±0.41
注意の範囲、秒	42.6±2.68	42.1±2.27	42.7±2.30	41.9±2.52
ASF	14.5±1.16	14.9±1.26	15.3±1.13	15.4±1.18
Stange試験	59.0±4.09	72.6±6.19	64.5±4.93	75.9±5.67
Gench試験	47.1±4.48	49.4±4.69	48.3±4.30	48.8±4.14
ULDの抗eNOS(M±SE)群				
SMRT	257.7±8.49	279.4±14.23	266.7±13.19	275.5±11.44
RMO, c.u.	48.3±3.67	51.9±4.39	52.5±4.79	49.6±4.22
RMO, 標的ヒットの百分率(%)	2.3±0.83	2.0±0.82	3.3±1.26	5.7±1.68
AS, 秒	5.9±0.25	6.0±0.34	5.5±0.24	5.9±0.33
注意の範囲、秒	41.9±2.10	43.8±2.39	41.3±2.00	42.5±2.22
ASF	13.7±1.34	14.8±1.31	15.6±1.24	14.1±1.40
Stange試験	62.5±5.49	69.5±5.09	56.7±3.34	73.1±7.98
Gench試験	43.1±3.51	45.7±3.15	43.4±3.77	45.8±4.03
プラセボ群(M±SE)				
SMRT	267.6±7.64	290.1±11.33	281.1±9.78	263.3±6.85
RMO, c.u.	60.7±8.31	54.1±5.57	51.1±3.69	52.6±5.38
RMO, 標的ヒットの百分率(%)	3.7±1.03	3.7±1.24	3.3±0.93	4.3±1.61
AS, 秒	6.1±0.71	5.7±0.36	5.5±0.32	5.9±0.71
注意の範囲、秒	41.9±2.09	42.4±2.81	41.3±2.18	39.6±2.26
ASF	14.5±1.64	14.5±1.79	15.3±1.55	15.9±1.58
Stange試験	63.7±4.71	67.9±6.90	64.8±5.94	83.0±12.24
Gench試験	44.7±2.52	47.1±3.30	43.7±2.71	47.8±3.78

表 9 . 動力学的作用の前後の、試験参加者の精神心理学的状態のパラメータのダイナミク

ス

【0145】

したがって、実験的な動揺病 (motion sickness) を用いた試験により、ULDの抗S100 + 抗eNOS組み合わせ組成物及びULD-S100単一成分調製物の有効性が実証された。被試験薬物により、動揺病 (motion sickness) の臨床的影響及び生理的影響をシミュレーションした後の、対象の動力的効果に対する安定性が増大し、それが動揺病 (motion sickness) のより軽度の臨床過程及び処置を休止した後の対象の早期回復の一因となっている。更に、組み合わせ組成物 (ULDの抗S100 + 抗eNOS組成物) の抗動揺病効果により、個々の成分の効率が上昇することが示された。実験的な動揺病 (motion sickness) における体の前庭自律神経反応及び知覚反応の制御におけるULDの抗S100 + 抗eNOS組み合わせ組成物の有効性は、一定期間摂取で増大する。ULDの抗eNOSは、単一調製物の形態では動揺病 (motion sickness) に対する保護的な効果を有さないが、ULDの抗S100と組み合わせると、それ自体は薬物の1日摂取と同様に短い一定期間摂取で顕在化する最後の1つの抗動揺病効果を有意に高めることに留意すべきである。薬物の抗動揺病性の重要な成分であるULDの抗S100 + 抗eNOS組成物で、CNSの副交感神経部及び交感神経系の反応性に影響を及ぼすためのものである一過性の過程を調整する最高能力並びに動揺病 (motion sickness) の状態におけるANSの適応力 (体位の急な変化に対する耐容性を増大させること) が観察された。ULDの抗S100 + 抗eNOS組成物及びULDの抗S100単一成分調製物は、オペレーター機能を果たすことを含め、抗動揺病調製物として使用する場合、安全であり、物理的パラメータ及び精神心理学的パラメータに不利な影響を及ぼさない。

10

20

【0146】

ULDの抗S100 + 抗eNOS組み合わせ組成物及びULDの抗S100は、低中度の安定性を有する人に対する予防法及び動揺病 (motion disease) (船酔い、空酔い及び乗り物酔いを含めた) における動揺病 (kinesia) の軽減のために推奨することができる。組み合わせ組成物は高い安全性を有し、専門的活動の質に対する有害作用はない。

【0147】

実施例3

重さ300mgの錠剤を使用して、精神心理学的起源の自律神経機能不全症候群 (VDS) 及びホルモンの不均衡が起源である自律神経機能不全症候群 (VDS) の対象の、ULDの抗S100 + 抗eNOS及びULDの抗S100組み合わせ医薬組成物を用いた治療の有効性を評価した。錠剤に、出発原液 (濃度2.5mg/mL) を100¹²倍、100³⁰倍、100²⁰⁰倍に限外希釈することによって得られ、100倍単位ホメオパシー希釈物C12、C30、C200の混合物に相当する、超低用量 (ULD) の、脳特異的タンパク質S-100に対する活性化増強型のポリクローナルアフィニティー精製ウサギ抗体 (抗S100) 及び内皮NO合成酵素に対する活性化増強型のポリクローナルアフィニティー精製ウサギ抗体 (抗eNOS) (ULDの抗S100 + 抗eNOS) の水-アルコール溶液を含有する医薬組成物を染み込ませた (錠剤1錠当たり6mg)。

30

40

【0148】

参照群には、出発原液 (濃度2.5mg/mL) を100¹²倍、100³⁰倍、100²⁰⁰倍に限外希釈することによって得られ、100倍単位ホメオパシー希釈物C12、C30、C200の混合物に相当する、超低用量の、抗原に対して精製した脳特異的タンパク質S-100に対する活性化増強型ポリクローナルウサギ抗体 (ULDの抗S100) の水-アルコール溶液を染み込ませた重さ300mgの錠剤 (錠剤1錠当たり3mg) を受けている対象を含めた。

【0149】

研究デザインは、精神心理学的起源の自律神経機能不全症候群 (VDS) 及びホルモンの不均衡が起源である自律神経機能不全症候群 (VDS) の対象を治療する場合の、UL

50

Dの抗S100+抗eNOSを含有する薬物及び単独療法としてのULDの抗S100の有効性及び安全性に関する単施設非盲検無作為化比較臨床試験であった。

【0150】

試験には、精神心理学的起源のVDSの対象及びホルモンの不均衡が起源であるVDSの対象12人、23～61歳を登録した。対象の平均年齢は49.25±12.63歳であった。

【0151】

組み入れ基準及び除外基準を用いて対象のコンプライアンスを確認した後、対象を無作為に試験群のうちの1つに入れた：第1群 - ULDの抗S100+抗eNOS群、対象6人（精神心理学的起源のVSDの対象3人及びホルモンの不均衡が起源であるVDSの対象3人）を含んだ。第1群の平均年齢は41.33±12.5歳であった（男性17.7%及び女性82.3%）；第2群 - ULDの抗S100群、対象6人（精神心理学的VSDの対象3人及びホルモンの不均衡が起源であるVDSの対象3人）を含んだ。第2群の対象の平均年齢は57.16±4.35年であった（男性17.7%及び女性82.3%）。

10

【0152】

この試験の間に試験場所への来診を4回行った。治療段階は来診1から来診3まで続けた。来診3（56日目±5）が試験の第1のエンドポイントであり、その後経過観察段階を開始した。経過観察段階は来診4（84日目±5）まで続けた。

【0153】

安全性分析には、この試験に登録された対象全員のデータ（n=12）を含めた。全観察期間の間、対象で良好な薬物耐容性が実証された。有害事象は報告されなかった。1人の対象が来診2に出席せず、分析に含めなかった。他の試験対象は全員、試験プロトコルによって確立された期間内に治療を完了した。この期間が登録される前にこの試験から脱退した対象はいなかった。

20

【0154】

VDSの主要な症状並びに不安及びうつ病性障害（Beckうつ病質問表）に対するULDの抗S100+抗eNOSの効果の評価により、総SF-36質問表スコアの統計的に有意な増加（下位尺度「身体的健康」が38.04±2.44から47.84±1.27へ、p=0.005、下位尺度「精神的健康」-57.88±3.94から72.75±1.64へ、p<0.01）並びにBeckうつ病質問表の総スコアの統計的に有意な減少（11.0±1.4から5.5±1.37へ、p<0.02）として実証された、対象の生活の質の改善が明らかになった。

30

【0155】

主要なVDSの症状並びに不安及びうつ病性障害（Beckうつ病質問表）に対するULDの抗S100の効果の評価により、総SF-36質問表スコアの統計的に有意な増加（下位尺度「身体的健康」、56.107±1.36から70.7±1.39へ、p<0.001）として実証された、生活の質の改善が明らかになった。この群では「身体的健康」下位尺度の総スコアが増加する傾向は報告されなかった。

【0156】

ULDの抗S100群における不安及びうつ病性障害の変化を分析することにより、Beckうつ病質問表の総スコアの統計的に有意な減少（10.5±1.04から5.33±1.5へ、p<0.02）が明らかになった（表10）。

40

【0157】

【表 10】

	SF-36(身体的健康)	SF-36(精神的健康)	Beckうつ病質問表
ULDの抗S100+抗eNOS、 治療前	38.04±2.44	57.88±3.94	11.0±1.4
ULDの抗S100+抗eNOS、 治療後	47.84±1.27*	72.75±1.64**	5.5±1.37***
ULDの抗S100、治療前	46.99±8.09	56.107±1.36	10.5±1.04
ULDの抗S100、治療後	49.17±2.68	70.7±1.39****	5.33±1.5***

* - ベースラインに対する $p = 0.005$

** - ベースラインに対する $p < 0.01$

*** - ベースラインに対する $p < 0.02$

**** - ベースラインに対する $p < 0.001$

10

【0158】

治療後のこれらのパラメータに有意な群間の差異は決定されなかった。試験の計画及び対象の登録の間、群を以下のサブグループに分けた：

1. ULDの抗S100+抗eNOSを単独療法として受ける精神心理学的起源の（慢性のストレス）自律神経機能不全症候群の対象；

2. ULDの抗S100を単独療法として受ける精神心理学的起源の（慢性のストレス）自律神経機能不全症候群の対象；

3. ULDの抗S100+抗eNOSを単独療法として受けるホルモンの不均衡（閉経期の）が起源である自律神経機能不全症候群の対象；

4. ULDの抗S100を単独療法として受けるホルモンの不均衡（閉経期の）が起源である自律神経機能不全症候群の対象。

20

【0159】

データ解析におけるサブグループの傾向は、概括的な群の分析に対応したが、おそらく観察数が少ないことに関連して有意性が低かった（表11、12）。

【0160】

【表 11】

	SF-36(身体的健康)	SF-36(精神的健康)	Beckうつ病質問表
ULDの抗S100+抗eNOS、 治療前	38.5±2.99	57.9±4.42	11.0±2.0
ULDの抗S100+抗eNOS、 治療後	47.99±1.48*	72.75±1.85*	5.33 ±0.57***
ULDの抗S100、治療前	47.39±8.35	56.79±1.23	10.0±1.0
ULDの抗S100、治療後	48.96±3.16	70.71±1.68**	4.66±0.057****

30

* - ベースラインに対する $p < 0.05$

** - ベースラインに対する $p < 0.005$

*** - ベースラインに対する $p = 0.053$

**** - ベースラインに対する $p = 0.01$

表 11 . ホルモンの不均衡（閉経期の）が起源である V D S

【0161】

40

【表 12】

	SF-36(身体的健康)	SF-36(精神的健康)	Beckうつ病質問表
ULDの抗S100+抗eNOS、 治療前	37.57±2.31	57.85±4.39	11.0±1.0
ULDの抗S100+抗eNOS、 治療後	47.69±1.32*	72.73±1.82**	5.66 ±2.08****
ULDの抗S100、治療前	47.39±8.35	55.42±1.31	11.0±1.0
ULDの抗S100、治療後	48.96±3.16	70.69±1.65***	6.0±2.0****

* - ベースラインに対する $p < 0.02$

** - ベースラインに対する $p < 0.05$

50

* * * - ベースラインに対する $p = 0.002$

* * * * - ベースラインに対する $p = 0.082$

表 12 . ホルモンの不均衡 (慢性のストレス) が起源である V D S

【 0 1 6 2 】

動脈圧、統合的な自律神経パラメータ、及び脈拍測定の変動値の変化の群間及び群内の分析では、自律神経平衡指数 (V B I) が減少したことを除いて、統計的に有意な傾向は示されなかった。ほぼ確実に、これは、観察数が不十分であることに関連づけられる。

【 0 1 6 3 】

V B I は、M o 振幅 (モード範囲に対応する心臓間欠期 (C a r d i o i n t e r v a l) の数) 及び変動範囲 (最大 R - R 値と最小 R - R 値の差異) 比として算出される統合的なパラメータである。このパラメータの低下は、自律神経の平衡が交感神経緊張から正常緊張及び迷走神経緊張に置き換えられたこと、すなわち、自律神経系 (v e g e t a t i v e n e r v o u s s y s t e m) (V N S) の副交感神経のセグメントの効果が増強されたことのエビデンスとなる。

【 0 1 6 4 】

ホルモンの不均衡による V D S 群では、U L D の抗 S 1 0 0 + 抗 e N O S サブグループにおいて、V B I が低下する統計的に有意な傾向が認められた。U L D の抗 S 1 0 0 + 抗 e N O S と U L D の抗 S 1 0 0 サブグループの間に統計的に有意な ($P < 0.05$) 差異が認められた (表 1 3) 。

【 0 1 6 5 】

【 表 1 3 】

	治療前のVBI	治療後のVBI
ULDの抗S100+抗eNOS	721.1±38.52	416.86±73.72*#
ULDの抗S100	735.4±58.42	696.26±61.85

* - ベースラインに対する $p < 0.05$

- U L D の抗 S 1 0 0 に対する $p < 0.05$

表 1 3 . ホルモンの不均衡による V D S

【 0 1 6 6 】

したがって、U L D の抗 S 1 0 0 + 抗 e N O S 組み合わせ医薬組成物の臨床試験により、精神心理学的起源の自律神経機能不全症候群 (V D S) の対象及びホルモンの不均衡が起源である自律神経機能不全症候群 (V D S) の対象の生活の質に対する正の効果、対象の不安及びうつ病性障害に対する正の効果が実証された。本発明の組み合わせ医薬組成物の、自律神経系 (v e g e t a t i v e n e r v o u s s y s t e m) に対する正の効果が示された。更に、本発明の組み合わせ医薬組成物の高い耐容性が認められた。有害事象は報告されなかった。

【 0 1 6 7 】

実施例 4

アルツハイマー病 (A D) は、認知機能の低下、記憶力低下、意識の混乱、及び感情の変化を特徴とする神経変性疾患である。この病態の主要な原因は、今日では、脳組織におけるベータ - アミロイドプラークの形成及び神経原線維変化を導くベータアミロイドの蓄積であると考えられている ; A D は、コリン作動系の欠乏も伴う。これは、コリン作動系のアンタゴニストであるスコポラミンを利用する、最も一般的な動物における A D のモデリング法の基礎である。スコポラミンを実験動物 (通常、ラット又はマウス) に注射することにより、学習する能力が妨害され、記憶力が低下する。

【 0 1 6 8 】

ラット及びマウスの認知機能を、モリス水迷路を含めた種々の方法を使用して評価した。この試験の核心は、濁った水が入った容器内に異なるポイントから放した動物に、隠れている固定されたプラットフォームを探させることである。この方法の利点は、研究者が

、記憶力の強度を評価するために（このためにはプラットフォームを取り除いた時に試験を行う）、動物の訓練の過程（動物がどこで水中に入れられたかを問わず、プラットフォームの空間的な配置に関する観念が形成されること）をモニターすることが可能になることである。

【0169】

スコポラミンにより記憶喪失させたラットにおける、貯蔵原液（濃度 2.5 mg/mL ）を 100^{12} 倍、 100^{30} 倍、 100^{200} 倍に超希釈することによって得られ、 100 倍単位ホメオパシー希釈物 C12、C30、C200 に相当する、超低用量（ULD）の、抗原に対して精製した脳特異的タンパク質 S-100 に対する活性化増強型のポリクローナルアフィニティー精製ウサギ抗体（抗 S100）及び内皮 NO 合成酵素に対する活性化増強型のポリクローナルアフィニティー精製ウサギ抗体（抗 eNOS）を含有する本発明の組み合わせ医薬組成物（ULD の抗 S100 + 抗 eNOS）の有効性を試験する。

10

【0170】

スコポラミンにより記憶喪失させたラット（アルツハイマー病のモデル）における ULD の抗 S100 + 抗 eNOS 薬の有効性の試験では、Rj:Wistar (Han) 系の雄のラット 48 匹（体重 $180 \sim 280 \text{ g}$ ）を用いた。4 日間、ラットに、通常の生理食塩水を皮下注射したか（ $n = 12$ 、インタクト）、又はスコポラミンを、 0.5 mg/kg の用量で皮下注射した（ $n = 36$ ）（スコポラミン誘導記憶喪失）。スコポラミン誘導記憶喪失のラットを 3 群に分け、蒸留水（ 7.5 mL/kg 、 $n = 12$ 、対照第 1 群）、又は ULD の抗 S100（ 7.5 mL/kg 、 $n = 12$ 、第 2 群）又は ULD の抗 S100 + 抗 eNOS（ 7.5 mL/kg 、 $n = 12$ 、第 3 群）を、胃内に 9 日間にわたって（スコポラミンを注射する前 4 日間、スコポラミンのバックグラウンドに対して 4 日間、及び最後にスコポラミンを注射した後 1 日）投与した。

20

【0171】

モリス水迷路における訓練セッションを、スコポラミンを注射してから 4 日以内に、被試験薬物を投与した後 60 分間及びスコポラミンを投与した後 30 分間にわたって行った（60 秒間の間隔で 4 回の逐次的な試験）。モリス迷路は、水（ $26 \sim 28^\circ \text{C}$ ）を 30 cm 満たした丸い貯蔵器（直径 150 cm 、高さ 45 cm ）である。容器の縁から 18 cm のところに隠れたプラットフォーム（直径 15 cm ）が 1.5 cm 下の水位に埋もれている。無毒性の色素（例えば、粉乳）を加えることによって濁らせた水により、プラットフォームが見えなくなる。それぞれの試験について、動物を、迷路内の、隠れたプラットフォームからの距離が等しい最初のポイントのうちの 1 つに置き、動物にプラットフォームを見つけさせる。動物が 120 秒間以内にプラットフォームを見つけられなかった場合は、動物をプラットフォーム上に置いて 60 秒間放置してから試験を再開した。順不同の 4 回の試験中、動物は、各開始ポイントから 2 回迷路内を歩き始めた。試験をビデオテープに記録し、次いで、各試験におけるプラットフォームの検索を克服する距離及びプラットフォームを検索する潜伏期間について分析した。5 日目に試験を実施した：プラットフォームを迷路から取り除き、ラットを 60 秒間自由に浮遊させた。プラットフォームがあった場所で費やされた時間を記録した。

30

40

【0172】

スコポラミンを投与することにより、動物の学習能力が有意に悪化した。対照群では、動物がプラットフォームを検索するために費やした時間及び動物がプラットフォームを検索するために泳いだ距離が有意に増加した（表 14、15）。この試験は、対照群の動物の記憶力が悪化したことを示している：この群の動物が、プラットフォームが位置していた場所において費やした時間は、インタクトな動物がそこで費やした時間よりも短かった（表 16）。ULD の抗 S100 を投与することによっては、試験されたパラメータは改善されなかった（表 14、15、16）。ULD の抗 S100 + 抗 eNOS を投与することにより、学習がいくらか改善し、その結果、訓練の 4 日以内にプラットフォーム検索時間の潜伏時間が短縮され（表 14）、踏破距離が短縮され（表 15）、プラットフォーム

50

が位置していた場所で費やされた時間が増えたことに反映される通り、記憶力が改善された（表 1 6）。

【 0 1 7 3 】

【 表 1 4 】

群	訓練			
	1日目	2日目	3日目	4日目
インタ外、n=12	54.7±6.2	30.8±2.8	26.9±5.1	20.5±3.6
対照、n=12	100.1±6.8***	92.4±9.3***	81.4±10.7***	77.7±9.4***
ULDの抗S100、n=12	106.8±7.0	99.3±7.8	95.6±9.0	80.4±11.1
ULDの抗S100 + 抗eNOS、n=12	94.4±7.2	90.7±8.2	78.3±8.6	60.1±10.2

10

*** - インタクトとの差異は有意である、 $p < 0.05$

表 1 4 . プラットフォーム検索の潜伏期間（秒）

【 0 1 7 4 】

【 表 1 5 】

群	訓練			
	1日目	2日目	3日目	4日目
インタ外、n=12	1055.7±94.6	659.5±62.2	564.8±119.3	406.1±61.2
対照、n=12	2587.1±217.2***	2559.6±250.5***	2397.9±312.6	2366.1±293.8***
ULDの抗S100、n=12	2797.2±208.9	2865.2±255.1	2857.0±300.8	2457.4±344.4
ULDの抗S100+抗eNOS、n=12	2434.3±222.8	2529.9±282.7	2344.2±283.0	1905.1±343.7

20

*** - インタクトとの差異は有意である、 $p < 0.05$

表 1 5 . プラットフォームの検索を克服する距離（cm）

【 0 1 7 5 】

【 表 1 6 】

群	試験		
	0秒～30秒	30秒～60秒	0秒～60秒
インタ外、n=12	40.8±4.1	36.8±3.6	38.5±2.6
対照、n=12	18.4±2.8***	18.8±1.9***	18.8±1.7***
ULDの抗S100、n=12	13.3±2.1	21.5±2.6	17.6±1.3
ULDの抗S100 + 抗eNOS、n=12	19.1±4.8	23.8±2.2	21.2±2.5

30

*** - インタクトとの差異は有意である、 $p < 0.05$

表 1 6 . プラットフォームが位置していた場所で費やされた時間（秒）

【 0 1 7 6 】

したがって、アルツハイマー病のモデルにおいて、ULDの抗S100 + 抗eNOS複合物の投与は、ULDの抗S100の投与及びビヒクルの投与と比較するとより有効であった。

【 配列表 】

2013536174000001.app

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2011/002378

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/18 C07K16/40 A61K41/00 A61K39/395 A61P1/08
A61P25/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K A61K 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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/166762 A1 (EPSHTEIN OLEG ILIICH [RU]) 1 July 2010 (2010-07-01) Examples 55A, 62E, 84I, 940, 106F, 195E, 204F, H, I, J and 205	1-21
X	EP 1 466 622 A1 (EPSHTEIN OLEG ILIICH [RU] EPSHTEIN OLEG ILIICH [RU]; SERGEEVA SVETLANA) 13 October 2004 (2004-10-13) Examples 9 and 11	1-21
	----- -/--	

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

* Special categories of cited documents :

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

E earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 February 2012

Date of mailing of the international search report

29/02/2012

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

Luyten, Kattie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2011/002378

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SHANG A ET AL: "Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy", THE LANCET, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 366, no. 9487, 27 August 2005 (2005-08-27), pages 726-732, XP025277623, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67177-2 [retrieved on 2005-08-27] the whole document</p> <p>-----</p>	1-21
A	<p>JONAS WAYNE B ET AL: "A critical overview of homeopathy", ANNALS OF INTERNAL MEDICINE, NEW YORK, NY; US, US, vol. 138, no. 5, 4 March 2003 (2003-03-04), pages 393-399, XP002355318, ISSN: 0003-4819 the whole document</p> <p>-----</p>	1-21
A	<p>VICKERS A J: "CLINICAL TRIALS OF HOMEOPATHY AND PLACEBO: ANALYSIS OF A SCIENTIFIC DEBATE", JOURNAL OF ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY MEDICINE, MARY ANN LIEBERT, NEW YORK, NY, US, vol. 6, no. 1, 1 February 2000 (2000-02-01), pages 49-56, XP008055722, ISSN: 1075-5535 the whole document</p> <p>-----</p>	1-21
A,P	<p>Anonymous: "Vegetovascular dystonia - An Expert Response", www.wemove.org, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 1-1, XP55016887, Retrieved from the Internet: URL:http://www.wemove.org/forum/ubbthreads.php/topics/2071/Vegetovascular_dystonia_An_Exp [retrieved on 2012-01-19] "RESPONSE"</p> <p>-----</p>	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2011/002378

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010166762	A1	01-07-2010	NONE
EP 1466622	A1	13-10-2004	
		AU 2002313947	A1 15-07-2003
		EP 1466622	A1 13-10-2004
		RU 2201255	C1 27-03-2003
		US 2010260742	A1 14-10-2010
		WO 03055519	A1 10-07-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2011/002378

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:
- a. (means)
- ☒ on paper
- ☒ in electronic form
- b. (time)
- ☒ in the international application as filed
- ☐ together with the international application in electronic form
- ☒ subsequently to this Authority for the purpose of search
2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/20 (2006.01)		A 6 1 P 25/02 1 0 3	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 5/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/12	
C 0 7 K 16/18 (2006.01)		A 6 1 P 5/00	
C 0 7 K 16/40 (2006.01)		C 0 7 K 16/18	
		C 0 7 K 16/40	

(31)優先権主張番号 2010130353

(32)優先日 平成22年7月21日(2010.7.21)

(33)優先権主張国 ロシア(RU)

(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, RS, 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

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

1. ウィンドウズ

Fターム(参考) 4C085 AA13 AA14 DD62 DD63 EE01

4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA50 CA40 DA75 DA76 EA21 FA71