(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2011-52001
(P2011-52001A)
(43)公開日　平成23年3月17日(2011.3.17)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00	4C084
A61K 31/65	(2006.01)	A61K	31/65	4C086
A61P 25/00	(2006.01)	A61P	25/00	
A61K 31/496	(2006.01)	A61K	31/496	
A61P 25/04	(2006.01)	A61P	25/04	

審査請求 未請求　請求項の数 1　ＯＬ　（全 20 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2010-239148 (P2010-239148)
(22)出願日　平成22年10月25日 (2010.10.25)
(62)分割の表示　特願2000-571927 (P2000-571927)の分割
原出願日　平成11年9月23日 (1999.9.23)
(31)優先権主張番号　9803276-6
(32)優先日　平成10年9月25日 (1998.9.25)
(33)優先権主張国　スウェーデン(SE)
(31)優先権主張番号　9803710-4
(32)優先日　平成10年10月29日 (1998.10.29)
(33)優先権主張国　スウェーデン(SE)

(71)出願人　500122824
エイプラス　サイエンス　アーベー
スウェーデン国、エスエー－４１２　５０
イェーテボリ、ガーダトルゲット　１
(74)代理人　100064012
弁理士　浜田　治雄
(72)発明者　オルマーケル，キェル
スウェーデン国、エス－４３１　６６　メルンダール、グスタヴスガータン　３５
(72)発明者　リィデビーク，ビヨルン
スウェーデン国、エス－４１２　６８　イェーテボリ、ラボラトリエトラッペン　６

Ｆターム(参考)　4C084 AA17 NA14 ZA021 ZA081 ZA961
4C086 AA01 AA02 BC50 DA29 GA07 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA08 ZA96

(54)【発明の名称】神経根障害を処置するための所定薬剤の使用

(57)【要約】　（修正有）
【課題】ＴＮＦ－αの放出により生じた脊髄障害を処置するための医薬組成物、並びにこの種の障害の処置方法およびこの種の処置に関する医薬組成物の提供。
【解決手段】活性成分が、メチルプレニゾロンを除くメタロプロテナーゼ抑制剤、化学改質テトラサイクリンを包含するテトラサイクリン等の群から選択される塩基またはその付加塩の形態としての、脊髄盤ＴＮＦ－αを抑制することによるＴＮＦ－αの放出または存在により停止されるＴＮＦ－αおよび化合物の放出によって生ずる神経根障害としての脊髄障害を処置する医薬組成物を作成する際の、ＴＮＦ－α抑制剤の使用。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
－メチルプレニゾロンを除くメタロプロテナーゼ抑制剤、
－化学改質テトラサイクリンを包含するテトラサイクリン、
－キノロン、
－コルチコステロイド、
－タリドマイド、
－ラザロイド、
－ペントキシフィリン、
－ヒドロキサミン酸誘導体、
－炭素環式酸、
－ナプトピラン、
－可溶性サイトキンリセプタ、
－ＴＮＦ－αに対するモノクローナル抗体、
－アムリノン、
－ピモベンダン、
－ベスナリノン、
－ホスホジエステラーゼＩＩＩ抑制剤、
－ラクトフェリンおよびラクトフェリン誘導同族体およびメラトニン
よりなる群から選択される塩基またはその付加塩の形態としての、脊髄盤ＴＮＦ－αを抑制することによるＴＮＦ－αの放出または存在により停止されるＴＮＦ－αおよび化合物の放出によって生ずる神経根障害としての脊髄障害を処置する医薬組成物を作成する際の、ＴＮＦ－α抑制剤の使用。
【請求項２】
活性成分がテトラサイクリン、ドキシサイクリン、リメサイクリン、オキシテトラサイクリン、ミノサイクリンおよび化学改質テトラサイクリン、デジメチルアミノテトラサイクリンよりなる塩基または付加塩の形態から選択される請求項１に記載の使用。
【請求項３】
活性成分がドキシサイクリンである請求項２に記載の使用。
【請求項４】
活性成分がヒドロキサミン酸化合物、炭素環式酸および誘導体、タリドマイド、ラザロイド、ペントキシフィリン、ナプトピラン、可溶性サイトキンリセプタ、ＴＮＦ－αに対するモノクローナル抗体、アムリノン、ピモベンダン、ベスナリノン、ホスホジエステラーゼＩＩＩ抑制剤、メラトニンから選択される塩基または付加塩の形態の請求項１に記載の使用。
【請求項５】
活性成分がノルフロキサシン、オフロキサシン、サイプロフロキサシン、ガチフロキサシン、ペフロキサシン、ロメフロキサシンおよびテマフロキサシンから選択される塩基または付加塩の形態の請求項１に記載の使用。
【請求項６】
活性成分が塩基または付加塩の形態におけるメタロプロテナーゼ抑制剤である請求項１に記載の使用。
【請求項７】
活性成分が塩基または付加塩の形態におけるＴＮＦ－α（たとえばインターフェロン－γ、インターロイキン－１および酸化窒素（ＮＯ））の放出により停止される化合物を抑制する物質からなる請求項１に記載の使用。
【請求項８】
人間を含め哺乳動物におけるＴＮＦ－αの放出によって生じた神経根障害としての脊髄障害の処置方法において、メチルプレドニゾロンを除くメタロプロテナーゼ抑制剤、化学改質テトラサイクリンを含めテトラサイクリン、キノロン、コルチコステロイド、タリド

マイド、ラザロイド、ペントキシフィリン、ヒドロキサミン酸誘導体、炭素環式酸、ナプトピラン、可溶性サイトキンリセプタ、ＴＮＦ－αに対するモノクローナル抗体、アムリノン、ピモベンダン、ベスナリノン、ホスホジエステラーゼＩＩＩ抑制剤、ラクトフェリンおよびラクトフェリン誘導同族体およびメラトニンよりなる群から選択される塩基またはその付加塩の形態のＴＮＦ－α抑制剤の医薬上有効量を投与すること特徴とする脊髄障害の処置方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、神経根障害を処置する医薬組成物を作成する際のＴＮＦ－α抑制剤の使用、並びに神経根障害の処置方法に関するものである。

【背景技術】

【０００２】

本発明の目的は、盤（ｄｉｓｋ）関連サイトキンの阻止により放射性疼痛として腕もしくは脚部に昇りうる（坐骨神経痛）、盤ヘルニア化により誘発された神経根障害を処置する可能性を得ることにある。

【０００３】

盤ヘルニア化は、顕著な疼痛および筋肉機能不全および／従って作業能力の損失を生ぜしめうる面倒な障害である。ヘルニア化は脊椎における任意の盤（ｄｉｓｋ）で生じうるが、腰椎および脳椎におけるヘルニア化が最も一般的である。脳椎における盤ヘルニア化は腕における放射性疼痛および筋肉機能不全を誘発させ、腰椎におけるヘルニア化は脚部における放射状疼痛および筋肉機能不全を誘発しうる。脚部における放射性疼痛は一般に「坐骨神経痛」と称される。盤ヘルニア化は種々異なる程度にトラブルを生ぜしめ、疼痛は１－２ヶ月または重度の場合は６ヶ月まで持続しうる。盤ヘルニア化の結果として生じうる腕もしくは脚部の疼痛は極めて強烈であり、従って病状の期間に際し個人的患者の全生命状態に影響を及ぼしうる。

【０００４】

ＵＳ－Ａ－５，７０３，０９２号はメタロプロテナーゼおよびＴＮＦ抑制剤としてのヒドロキサミン酸化合物および炭素環式酸の、特に関節炎および他の関連炎症病の処置における使用を開示している。神経根障害を処置するこれら化合物の使用は開示も示唆もされていない。

【０００５】

ＵＳ－Ａ－４，９２５，８３３号は、骨蛋白合成および骨粗鬆症の処置を向上させるテトラサイクリンの使用を開示している。

【０００６】

ＵＳ－Ａ－４，６６６，８９７号は、テトラサイクリンによる哺乳動物コラーゲン分解酵素の抑制を解持している。コラーゲン分解活性は過度の骨吸収、腹部病、リュウマチ様関節炎、角膜潰瘍または皮膚もしくは他の結合組織コラーゲンの吸収により証明される。

【０００７】

これら２種の刊行物はいずれも神経根障害またはその処置につき記載していない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００８】

【特許文献１】ＵＳ－Ａ－５，７０３，０９２号
【特許文献２】ＵＳ－Ａ－４，９２５，８３３号
【特許文献３】ＵＳ－Ａ－４，６６６，８９７号

【発明の概要】

【０００９】

今回驚くことに、メチルプレニゾロンを除くメタロプロテナーゼ抑制剤、化学改質テトラサイクリンを含めテトラサイクリン、キノロン、コルチコステロイド、タリドマイド、

ラザロイド、ペントキシフィリン、ヒドロキサミン酸誘導体、ナプトピラン、可溶性サイトキンリセプタ、ＴＮＦ－αに対するモノクローナル抗体、アムリノン、ピモベンダン、ベスナリノン、ホスホジエステラーゼＩＩＩ抑制剤、ラクトフェリンおよびラクトフェリン誘導同族体およびメラトニンよりなる群から選択される塩基もしくはその付加塩の形態における治療上活性量のＴＮＦ－α抑制剤を医薬上許容しうるキャリヤと共に含む医薬組成物を使用することにより神経根障害を処置することができ、或いは神経根障害の徴候を少なくとも軽減させうることが示された。

【００１０】

治療上有効量とは、他の治療用途につきこの種の化合物を使用する際に通常使用される投与量である。これら薬の多くは産業上公知の薬剤（登録商標）である。

【００１１】

この活性を有する化合物はたとえばテトラサイクリン、ドキシサイクリン、リメサイクリン、オキシテトラサイクリン、ミノサイクリンおよび化学改質テトラサイクリン、デジメチルアミノテトラサイクリンのようなテトラサイクリン類、ヒドロキサミン酸化合物、炭素環式酸および誘導体、タリドマイド、ラザロイド、ペントキシフィリン、ナプトピラン、可溶性サイトキンリセプタ、ＴＮＦ－αに対するモノクローナル抗体、アムリノン、ピモベンダン、ベスナリノン、ホスホジエステラーゼＩＩＩ抑制剤、ラクトフェリンおよびラクトフェリン誘導同族体、メラトニン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、サイプロフロキサシン、ガチフロキサシン、ペフロキサシン、ロメフロキサシンおよびテマフロキサシンである。これらは塩基または付加塩の形態で存在することができ、いずれの場合も最も良好な医薬作用を有すると共に医薬上適する組成物にしうる最も良好な性質を有する。

【００１２】

さらに、活性成分は塩基または付加塩の形態におけるインターフェロン－γ、インターロイキン－１および酸化窒素（ＮＯ）のようなＴＮＦ－αの放出により停止された化合物を抑制する物質を含む。

【００１３】

さらに本発明は、神経根障害の徴候を抑制する方法にも関するものである。

【００１４】

ドキソサイクリン、可溶性サイトキン－リセプタおよびモノクローナルサイトキン抗体の作用が検討されており、使用方法および得られる結果を以下開示する。

【００１５】

例

研究設計

ＴＮＦ－α活性を阻止する髄核および各種処置の作用を、免疫組織化学および神経伝達速度の記録を用い実験過程で評価した。

【００１６】

背景データの要約：

髄核により誘発される観察効果のメタ分析は、これら作用が１種の特定サイトキン、すなわち腫瘍壊死因子α（ＴＮＦ（α））に関連しうることを示す。

【００１７】

目的

ブタ髄核細胞におけるＴＮＦ（α）の存在を評価すると共に、ＴＮＦ（α）の阻止が神経根伝達速度の髄核誘発低下をも阻止するかどうかを調べる。

【００１８】

方法

シリーズ－１：

培養された髄核細胞をＴＮＦ（α）のモノクローナル抗体で免疫組織学的に染色した。

【００１９】

シリーズ－２：

髄核を腰椎盤から採取すると共に１３頭のブタにおける肉尾骨馬尾に自家投与した。４頭のブタには１００ｍｇのドキシサイクリンを静脈接種し、５頭のブタにはＴＮＦ－αに対する阻止性モノクローナル抗体を髄核にて局部的に施し、４頭のブタは未処理で残すと共に比較を構成した。投与の３日後、神経根伝達速度を投与帯域にわたり局部的電気刺激により決定した。

【００２０】

シリーズ－３：

１３頭のブタには自家髄核をその肉尾骨馬尾にシリーズ－２と同様に設置した。５頭のブタ（体重２５ｋｇ）にはレミケード（登録商標）（インフリキシマブ）１００ｍｇを術前接種し、８頭のブタにはエンブレル（登録商標）（エタネルセプ）１２．５ｍｇを術前接種し、さらに術後の３日間にわたり１２．５ｍｇで接種した。髄核投与の７日後、神経根伝達速度を投与帯域にわたりシリーズ－２に従い局部的電気刺激により決定した。

【００２１】

結果

シリーズ－１：

ＴＮＦ－αは髄核細胞に存在することが判明した。

【００２２】

シリーズ－２：

ＴＮＦ－αに対する選択的抗体は神経根伝達速度の低下を制限したが、比較シリーズに対し統計上の有意性はなかった。しかしながら、ドキシサイクリンによる処理は伝達速度の髄核誘発低下を顕著に阻止した。

【００２３】

シリーズ－３：

両薬物（インフリキシマブおよびエタネルセプ）は髄核誘発神経障害を効率的に阻止し、通常の平均神経伝達速度がこれら２種の薬物の両者で処理した後に見られた。

【００２４】

結論

先ず最初に特定物質、すなわち腫瘍壊死因子－αを、局部投与後に神経根の髄核誘発作用に関連させた。この物質の作用は他の同様な物質と共に相乗的であるが、この研究のデータは髄核生物学的活性を持続理解するため極めて重要であり、坐骨神経痛の将来の処置手段につき潜在的用途を有する。

【００２５】

盤ヘルニア化にて脊椎神経根を圧縮する生物学上不活性な組織成分として従来考えられていたが、最近では髄核は極めて活性であって厚膜外投与した際に隣接神経根における構造上および機能上の両変化を誘発することが判明した（２４、３７、３８、４１、４２）。かくして、自家髄核は軸索変化および特徴的ミエリン障害（２４、３８、４１、４２）、血管浸透性増大（９、４４）、血管内凝集（２４、３６）を誘発しうる共に、髄核細胞の膜結合構造もしくは物質がこれら作用の原因になる（２４、３７）ことが確立された。さらに、これら作用はメチルプレドニゾロンおよびサイクロスポリンＡ（２、３８）により効率的に阻止されることも判明した。これらデータを重視すれば、これら作用の全てに関連する少なくとも一種のサイトキン、すなわち腫瘍壊死因子α（ＴＮＦ－α）の存在が認識される。ＴＮＦ－αが髄核誘発神経根障害に関与しうるかどうかを評価するため、髄核細胞におけるＴＮＦ－αの存在を評価すると共に、髄核誘発作用がドキシサイクリン、可溶性ＴＮＦ－リセプタおよび選択性モノクローナルＴＮＦ－抗体により阻止されうるかどうかを検討し、後者は髄核に局部的および全身的の両者で投与した。

【００２６】

材料および方法

シリーズ－１：ブタ髄核細胞におけるＴＮＦ－αの存在：

合計１３個の腰骨盤および胸骨盤からの髄核（ＮＰ）を、他の目的につき用いられたブタから得た。ＮＰをＨａｍのＦ１２培地（ギブコ・ＢＲＬ、ペースレー、スコットランド

）で１回洗浄し、次いで遠心分離すると共にハムスのＦ１２培地（０．８ｍｇ／ｍｌ、シグマ・ケミカル・カンパニー、セントルイス、ＭＯ、ＵＳＡ）における５ｍｌのコラゲナーゼ溶液に４０分間にわたり３７℃にて２５ｃｍ２組織培養フラスコで懸濁させた。分離されたＮＰ細胞ペレットを、１％Ｌ－グルタミン２００ｍＭ（ギブコ・ＢＲＬ、ペースレー、スコットランド）と５０μｇ／ｍｌゲンタマイシンサルフェート（ギブコ・ＢＲＬ、ペースレー、スコットランド）と１０％胎児ウシ血清（ＦＣＳ）（ギブコ・ＢＲＬ、ペースレー、スコットランド）とが補充されたＤＭＥＭ／Ｆ１２１：１培地（ギブコ・ＢＲＬ、ペースレー、スコットランド）に懸濁させた。これら細胞を３７℃にて空気中５％CO_2で３～４週間にわたり培養し、次いで組織培養処理ガラススライド（ベクトン・ディキンソン・アンド・カンパニー・ラブウェアー、フランクリン・レークス、ＮＪ、ＵＳＡ）で直接培養した。ガラススライド上にて５日間の後、細胞をその場にアセトンにより１０分間にわたり固定させた。３％H_2O_2（シグマ・ケミカル・カンパニー、セントルイス、ＭＯ、ＵＳＡ）の３０分間にわたる添加およびウシ血清（イミュノピュアＡＢＣ、ペルオキシダーゼ、ネズミＩｇＧ染色キットＮｏ．３２０２８、ピアス、ロックフォード、ＩＬ）の２０分間にわたる添加により不適切な抗原を阻止した後、一次抗体（抗－ブタＴＮＦ－αモノクローナル精製抗体、エンドゲン、ケンブリッジ、ＭＡ、ＵＳＡ）を＋４０℃にて１晩にわたり添加し、１：１０、１：２０および１：４０にて希釈した。比較のためＰＢＳ（燐酸緩衝塩水、メルク、ダルムスタット、ドイツ国）に懸濁されたＢＳＡ（ウシ血清アルブミン、インテルゲン・カンパニー、ニューヨーク、ＵＳＡ）を同様に添加した。翌日、各細胞をＰＢＳにおける１％ＢＳＡで洗浄し、二次抗体（イミュノピュアＡＢＣ、ペルオキシダーゼ、ネズミＩｇＧ染色キットＮｏ．３２０２８、ピアス、ロックフォード、ＩＬ）を３０分間施した。この反応を増進させるため、細胞をアビジン－ビオチン複合体にさらに３０分間にわたり露呈させた（イミュノピュアＡＢＣ、ペルオキシダーゼ、ネズミＩｇＧ染色キットＮｏ．３２０２８、ピアス、ロックフォード、ＩＬ）。次いで各細胞を２０ｍｇのＤＡＢ（３，３－ジアミノゲンジジンテトラヒドロクロライドＮｏ．Ｄ－５９０５、シグマ・ケミカル・カンパニー、セントルイス、ＭＯ、ＵＳＡ）および塩水１０ｍｌにおける０．０３３ｍｌの３％H_2O_2に１０分間露呈させた。各細胞をＰＢＳで洗浄し、一連のエタノールにて脱水し、偏見のない観察者により光学顕微鏡を装着すると共にＴＮＦ－αの存在を示す褐色着色の存在に関し検査した。

【００２７】

シリーズ２：神経生理学的評価：

１３頭のブタ（体重２５～３０ｋｇ）に２０ｍｇ／体重１ｋｇのケタラー（登録商標）（ケタミン５０ｍｇ／ｍｌ、パルケ－デービス、モリス・プレインズ、ニュージャージー）を筋肉内注射すると共に４ｍｇ／体重１ｋｇのハイプノジル（登録商標）（メトミデートクロライド５０ｍｇ／ｍｌ、ＡＢレオ、ヘルシングボルグ、スウェーデン国）と０．１ｍｇ／体重１ｋｇのストレスニル（登録商標）（アザペロン２ｍｇ／ｍｌ、ヤンセン・ファーマスーチカ、ベールセ、ベルギー国）を静脈内注射した。麻酔を２ｍｇ／体重１ｋｇのハイプノジル（登録商標）および０．０５ｍｇ／体重１ｋｇのストレスニル（登録商標）の追加静脈注射により維持した。これらブタにはさらに０．１ｍｇ／体重１ｋｇのテソリッド・ノブム（登録商標）（ジアゼパム、ズメックス、ヘルシングボルグ、スウェーデン）を術後に静脈注射した。

【００２８】

髄核をレトロ腹部経路を介し第５番腰椎盤から採取した（４２）。約４０ｍｇの髄核を第１尾骨椎の肉尾骨馬尾に施した。４頭のブタには処理を施さなかった（処理なし）。４頭の他のブタには１００ｍｇのドキシサイクリン（ビブラマイシン、ファイザー・インコーポレイテッド、ニューヨーク、ＵＳＡ）の塩水１００ｍｌにおける静脈内輸液を１時間にわたり接種した。５頭のブタにおいて、髄核をシリーズ１で用いた抗－ＴＮＦ－α抗体の１００ｇの１．１１ｍｇ／ｍｌ懸濁物と混合した後、施した。

【００２９】

施してから３日間の後、ブタを２０ｍｇ／体重１ｋｇのケタラー（登録商標）の筋肉内

注射および３５ｍｇ／体重１ｋｇのペントタール（登録商標）（チオペンタールナトリウム、アボットラボラトリーズ、シカゴ、ＩＬ）の静脈内注射により再麻酔した。これらブタをレスピレータで換気した。１００ｍｇ／体重１ｋｇのクロラロース（α）－Ｄ（＋）－グルコ－クロラロース（メルク、ダムスタット、ドイツ国）の静脈内ボルス注射および３０ｍｇ／ｋｇ／ｈｒのクロラロースの連続供給により維持した。第四仙骨から第三尾骨椎までの椎弓切除を行った。神経根をスポンゴスタン（登録商標）（フェロサン、デンマーク国）で覆った。局部的組織温度を連続監視すると共に、加熱ポンプにより３７．５～３８．０℃に維持した。

【００３０】

馬尾を、グラスＳＤ９スチミュレータ（グラス・インスツルメント・カンパニー、クインシー、ＭＡ）に接続された２本のＥ２皮下白金針電極により刺激し、馬尾に最初に１０ｍｍの頭蓋骨および／次いで１０ｍｍの尾部に露出領域まで間けつ的にゆっくり置いた。露出神経繊維からの衝撃のみが登録されるよう確保すべく、２つの刺激部位の間における脊椎キャナルから出た神経根を切除した。約１０ｍｍ離間した尾部におけるパラスピナル筋に入れた２本の皮下白金針電極によりＥＭＧを記録した。この手順は再現性があって馬尾神経根の運動神経繊維の機能的測定を示す。ＥＭＧをスーパースコープ・ソフトウエアーおよびマックアジオスＩＩＡＩＤコンバータ（ＧＷインスツルメンツ、ソマービル、ＭＡ）がグラスＰ１８プレアンプリファイアー（グラス・インスツルメント・カンパニー、クインシー、ＭＡ）と一緒に装着されたマッキントッシュＩＩｃｉコンピュータにより可視化させた。２つの記録からのＥＭＧの第１ピーク間における分離間隔を決定すると共に、馬尾における２つの刺激部位間の分離間隔をキャリパーで測定した。２つの刺激部位間における神経伝達速度をかくしてこれら２つの測定値から計算することができた。

【００３１】

神経生理学的分析を行う人間は個々の動物につき実験プロトコールに気が付かず、検討を完結した後にデータを３つの実験群に配置し、これら群間の統計差をスチューデンツ試験により評価した。この実験の実験プロトコールは地方動物研究倫理委員会により承認された。

【００３２】

シリーズ－３：

１３頭のブタには自家髄骨をシリーズ－２と同様な肉尾馬尾に戴置した。５頭のブタ（体重２５ｋｇ）にはヒト／ネズミモノクローナル抗体レミケード（登録商標）（インフリキシマブ、イミュネックス・コーポレイション、シアトル、ＷＡ９８１０１、ＵＳＡ）１００ｍｇを術前に静脈注射し、８頭のブタにはエンブレル（登録商標）（エタネルセプト、セントコールＢ．Ｖ．、ライデン、オランダ国）１２．５ｍｇを術前にｓ．ｃ．投与接種すると共に、さらに術後の３日間にわたり１２．５ｍｇをｓ．ｃ．投与した。髄核投与の７日後に、神経根伝達速度を投与帯域にわたりシリーズ－２に従って局部的電気刺激により決定した。試験を盲倹するため神経生理学的評価を他の試験と並行して行い、分析を行った人間は試験と各特定動物が受けた処理とを知らなかった。シリーズ－３には、髄核または脂肪（比較）投与の７日後における神経伝達速度の予備知識に基づき、処理なし動物を含ませなかった。群、すなわちインフリキシマブおよびエタネルセプト、処理なし髄核（予備データからのプラス比較）と、レトロペリトニアル脂肪（予備データからのマイナス比較）の投与との間の統計上の差をＡＮＯＶＡおよびフィッシャーＰＬＳＤ（５％）を用いて評価した。

【００３３】

結果

シリーズ－１：ブタ髄核細胞におけるＴＮＦ－αの存在：

染色ガラススライドの光学顕微鏡外観の例。「一次抗体」（比較）としてＰＢＳにおけるＢＳＡを用いたセクションには染色が観察されず、不適切な抗原の標識および可視化が存在しないことを確認した。抗－ＴＮＦ－α抗体を１：４０希釈で施した場合、弱い染色のみが存在した。しかしながら、染色は抗体の希釈が減少するにつれ増大した。染色が細

胞のソーマに見られ、これはＴＮＦ－αが細胞質、細胞膜に結合した細胞表面、またはその両者に位置するかどうかを区別することができなかつた。

【００３４】

シリーズ－２：神経生理学的評価：

非改変髄核および処理なしの適用は事前の試験と同様な神経伝達速度の低下を誘発した（表１）のに対し、ドキシサイクリンでの処理はこの低下を完全に阻止した（ｐ＜０．０１スチューデント試験）。抗－ＴＮＦ－α－抗体の局部的投与もこの低下の部分的阻止を誘発したが、ドキシサイクリンほど完全でなく非処理シリーズと統計上有意差がなかった。

【００３５】

シリーズ３：

両薬剤での処理は神経根伝達速度の髄核誘発低下を防止すると思われた。何故なら、これら両処理群の平均神経根伝達速度は事前の試験（表２）に見られるように脂肪投与シリーズの平均伝達に近かったからである。髄核を投与するが、処理なしの場合は両薬剤につき見られるように統計的有意差が存在した：

【００３６】

（表１）

表１：シリーズ－２

処理	n	ＮＣＶ（ｍ／ｓ＋ＳＤ）
局部的抗－ＴＮＦ－α	5	６４±２８
ドキシサイクリン	4	７６±９
処理なし	4	４６±１２

【００３７】

（表２）

表２：シリーズ－３

処理	n	ＮＣＶ（ｍ／ｓ＋ＳＤ）
脂肪＊	5	７６±１１
エンブレル（登録商標）	8	７８±１４
レミケード（登録商標）	5	７９±１５
処理なし＊	5	４５±１９

＊参照番号４２、オルマーカー等、１９９３からのデータ

【００３８】

検討

本試験のデータは、ＴＮＦ－αがブタの髄核細胞に存在しうることを示した。ＴＮＦ－αを局部的投与の選択性モノクローナル抗体により阻止した場合、神経根伝達速度の髄核誘発低下は部分的に阻止されたが、処理なし動物のシリーズと比較して統計上の有意差はなかった。しかしながらドキシサイクリン、インフリキシマブおよびエタネルセプトでの全身的処理を用いてＴＮＦ－αを抑制した場合、神経根伝達速度の低下が顕著に防止された。

【００３９】

近年、自家髄核の局部的投与は隣接神経根を損傷しうることが証明された。従って盤ヘルニア化にて見られる神経根障害は単に神経根の機械的変形のみに基づかず、ヘルニア化した髄核の硬膜存在に関連する未知の「生化学的作用」によっても誘発されうることが明らかとなった。この新規な研究分野は多くの実験的研究をもたらしたが、関与するメカニズムおよび物質は充分知られていない。自家髄核の局部的投与は軸索障害（２４、３７、３８、４０～４２）、ミエリンシースの特徴的障害（２４、３８、４０～４２）、血管浸透性の局部的増大（９、３６、４４）、血管内凝集、神経内血流の低下（４３）、およびロイコタクシス（３６）を誘発させうることが見られた。さらに髄核関連作用はメチルプレドニゾロン（３８）およびサイクロスポリンＡ（２）により効率的に阻止されうるが、インドメタシン（３）およびリドカイン（６９）による効率は若干低いことが見られた。

さらに、これら作用は髄核細胞（３７）により、特に細胞膜に結合した物質もしくは構造体（２５）により媒介されることが了解された。これらデータを重要に考慮すれば、少なくとも１種の特定サイトキンはこれら観察作用（すなわち腫瘍壊死因子－α（ＴＭＦ－α））に関連したことが明らかとなる。ＴＮＦ－αは、主として髄核誘発ミエリン障害（２９、４７、５１、５４、６２、６４、６６、７０）に近似した特徴的ミエリン障害として見られる神経障害（２９、３１、４５、５０、６６）を誘発しうる。さらにＴＮＦ－αは血管浸透性における増大（４７、６６）をも誘発すると共に、凝集をも開始させる（２２、３４、６３）。さらに、ＴＮＦ－αはステロイド（４、８、２１、６１、６８）およびサイクロスポリンＡ（１１、５５、６７、６８）によっても阻止されうる。しかしながら、ＴＮＦ－αに対する阻止作用はＮＳＡＩＤ（１４、１７、２０）によりそれほど顕著でなく、リドカインにより極めて低く或いは反対である（５、３２、４６、６０）。髄核の局部的投与はラットにおける疼痛関連挙動（特に熱ハイパーアルゲシア（２３、４０）をも誘発しうることが最近観察された。さらにＴＮＦ－αはこの種の挙動特徴的変化（１２、３５、５６、６６）にも関連すると共に、一般に神経病（３０、５４、５６、５７）にも関連することが判明した。しかしながら、髄核の細胞におけるＴＮＦ－αの存在可能性を評価した試験は存在しない。

【００４０】

ＴＮＦ－αが神経根伝達速度における髄核誘発低下の観察に関連しえたかどうかを評価するには、先ず最初に髄核細胞にＴＮＦ－αが存在したかどうかを分析する必要があった。データは、ＴＮＦ－αがこれら細胞に存在したことを明らかに示した。ＴＮＦ－αは先駆体（プロ－ＴＮＦ）として生成され、これは膜に結合すると共に亜鉛依存性メタロ－エンドペプチダーゼ（ＴＮＦ－α変換酵素、ＴＡＣＥ）により細胞膜から分離させて活性化される（６、１５、１６、４８、４９）。従って、これは自家髄核細胞の単なる細胞膜の投与が神経伝達速度低下を誘発するという実験的知見に良く関連し、これは作用が膜結合物質により媒介されることを示した。第２に、ＴＮＦ－αの作用は制御的に阻止せねばならかった。先ず最初に、シリーズ－１における免疫組織化学につき使用したと同じ選択的抗体（これはＴＮＦ－αの作用を阻止することも知られる）を投与前の髄核に添加するよう選択する。さらに、ブタをＴＮＦ－αを阻止することが知られたドキシサイクリンで処理するよう選択する（２６、２７、３３、５２、５３）。しかしながら、ドキシサイクリン製剤の低ｐＨに基づき、髄核への局部的添加の代わりに静脈内注射によりブタを処理するよう選択した。何故なら、低ｐＨにおける髄核は髄核の作用を強化することが判明しているからである（３８、３９）。

【００４１】

特定ＴＮＦ－α抑制につき最近開発された２種の薬剤をも、この試験に包含させた。インフリキシマブは、ヒト一定領域とネズミ可変領域とで構成されたキメラモノクローナル抗体であってヒトＴＮＦ－αに特異的に結合する。３日間の観察期間にわたりシリーズ－２で使用したモノクローナル抗体とは異なり、インフリキシマブを自家移植髄核に局部的に投与しなかったが、その代わりに臨床的に推奨される投与量（４ｍｇ／ｋｇ）にて全身的に投与した。エタネルセプトは、ヒトＩｇＧのＦｃ部分よりなるダイマー融合蛋白である。この薬物を、小児科用途につき推奨された投与量（０．５ｍｇ／ｋｇ、１週間２回）に匹敵する投与量にて投与した。

【００４２】

神経伝達速度に関するデータは、低下が全身的処理により完全に阻止されると共に、これらシリーズにおける神経伝達速度が事前の研究からの比較物質（レトロ腹部脂肪）投与の後の伝達速度に近かったことを示した（４２）。髄核への抗－ＴＮＦ－α－抗体の投与も神経伝達速度の低下を部分防止したがドキソサイクリンほど顕著でなく、このシリーズにおける速度は未処理動物でのシリーズにおける速度に対し統計上の有意差がデータの広い偏差に基づき存在しなかった。

【００４３】

局部的抗－ＴＮＦ－α－抗体処理が神経伝達速度の髄核誘発低下を部分的にのみ阻止し

たという事実およびデータの高い標準偏差は恐らく少なくとも３つの異なる説明を有する。第１に、この群内の特定データを見れば、神経伝達速度は２匹の動物にて低く（平均３７．５ｍ／ｓ）かつ３匹の動物で高い（平均８１．３ｍ／ｓ）であることが判明した。従って、抗－ＴＮＦ－α処理シリーズには明確に異なる２群のデータが存在する。これは高い標準偏差の説明となり、阻止作用が３匹の動物にて充分であると共に２匹の動物では不充分であることを示唆する。これら動物における作用の欠如は充分でないＴＮＦ－α分子に関する抗体の量に単に基づき、高投与量の抗体を使用した場合はＴＮＦ－α作用がこれら動物においても阻止されたであろう。次いで、この種のシナリオは、ＴＮＦ－α単独が観察髄核誘発作用の原因となること、およびこれが低過ぎる抗体の量に基づき実験的に証明しえなかったことを理論的に示唆する。

【００４４】

第２に、たとえばドキシサイクリンおよびミノサイクリンのようなテトラサイクリンも多数のサイトキンおよび他の物質を阻止しうることが知られている。たとえば、これらはＩＬ－１（１、２８、５８）、ＩＦＮγ（２７）、ＮＯ－シンテターゼ１およびメタロプロテナーゼ（１、５３、５８）を阻止することができる。特にＩＬ－１およびＩＦＮγはＴＮＦ－αと相乗作用することが知られており、多かれ少なかれ神経毒性であることが知られている（７、１０、１３、１８、１９、５６、５９）。これら物質はステロイドおよびサイクロスポリンＡによって阻止され、これらは髄核誘発作用がこれら物質により阻止されうることを示した（８、６７）髄核誘発神経根障害に対する事前の観察によく対応する。従って、ＴＮＦ－αの選択的阻止は神経作用に対する髄核誘発作用を完全に阻止するには充分でないこと、および他の相乗性物質の同時的阻止も必要であるという可能性も考えられる。たとえば他方において、このシナリオは、ＴＮＦ－αが単に髄核誘発作用の原因となるに過ぎないこと、およびドキシサイクリンによっても阻止される他の相乗性物質も必要であることを示唆する。

【００４５】

第３の説明は、髄核におけるＴＮＦの量が神経根に局在する病理学的連鎖を開始させるのに充分であって血管浸透性および凝集の増大、並びに全身的白血球の再生を含みうる点である。しかしながら、ＴＮＦ－αの主たる含有量を有すると共に、充分な投与量における全身的処理がこれら白血球からの貢献を阻止するのに必要であり、従って神経障害に到るイベントを阻止するのはこれら白血球である。

【００４６】

ＴＮＦ－αは各種の病理学的作用を有する。これはたとえば神経組織および血管のような組織に対する直接的作用を有し、他の病源物質を他の細胞が成形するよう刺激し、さらに炎症細胞および神経組織に局在するシュワン細胞の両者により一層多量のＴＮＦ－αの放出を開始させうる（６５）。従って、少量のＴＮＦ－αでさえこれらプロセスを開始させるのに充分であり、かつサイトキン生成細胞の局部的再生、並びに他のサイトキンおよびＴＮＦ－αの生成および放出におけるその後の増大も存在すると信ずる理由がある。ＴＮＦ－αは従って病理学的プロセスの「発火キー」として作用しうると共に、髄核誘発神経障害の背後にある病理学的連鎖の開始につき重要な役割を演ずる。しかしながら、ＴＮＦ－αの主たる貢献は再生され、凝集し、かつ恐らく血管外滲出した白血球から再生することもでき、この薬理学的阻止の成功は全身的処置によってのみ達成されうる。

【００４７】

結論として、ＴＮＦ－αの正確な役割は実験設定から完全には理解しえないが、特定物質（ＴＮＦ－α）が髄核誘発神経根障害に関連していると初めて結論しうる。この新規な情報は、髄核誘発神経障害の持続的理解、並びにＴＮＦ－αおよび関連物質による坐骨神経痛の処置に関する薬理学的介入の有力な将来の臨床用途の問題を提起するのに極めて重要である。

【００４８】

ブタ髄核細胞におけるＴＮＦ－αの存在は従って免疫組織学的に証明された。局部投与されたモノクローナル抗体によるＴＮＦ－αの阻止は神経根伝達速度の髄核誘発低下を部

分的に制限するのに対し、ドキシサイクリン、インフリキシマブおよびエタネルセプトによる静脈内処置はこの低下を顕著に阻止した。これらデータは始めて１種の特定物質（すなわちＴＮＦ－α）を髄核誘発神経障害に関連させた。

【００４９】

アミノグアニジンは、誘発性酸化窒素シンセターゼを抑制することにより神経根障害にて酸化窒素（ＮＯ）の放出を抑制することを示し、従ってアミノグアニジンはＴＮＦ－αの放出により停止される化合物を阻止する１種の化合物である。

【００５０】

本発明の化合物はたとえば経口的に錠剤、カプセル、糖衣錠もしくはフィルム被覆錠、液体溶液の形態で；経腸的に座薬の形態で；非経口的にたとえば筋肉内または静脈内注射により或いは輸液によるような各種の投与形態にて投与することができる。種々異なる臨床徴候に対する治療方式を病理学の種類に考慮適合させねばならず、通常のように投与のルート、化合物の投与形態、並びに関与する患者の年齢、体重および症状にも適合せねばならない。

【００５１】

経口ルートは一般にこの種の化合物を必要とする全ての症状につき用いられる。緊急の症例では好ましくは静脈注射が挙げられる。これら目的で、本発明の化合物は約２０～約１５００ｍｇ／１日の範囲の投与量にて経口投与することができる。これら投与量は最適治療反応を与えるよう調整しうることは勿論である。

【００５２】

本発明の化合物を医薬上許容しうるキャリヤもしくは希釈剤と組み合わせて含有する医薬組成物の性質は、所望の投与ルートに依存することは勿論である。この組成物は通常の成分にて常法で処方することができる。たとえば本発明の化合物は水溶液もしくは油性溶液もしくは懸濁液、錠剤、ピル、ゼラチンカプセル（硬質もしくは軟質）、シロップもしくはドロップまたは座薬の形態で投与することができる。

【００５３】

すなわち経口投与につき、本発明の化合物を含有する医薬組成物は好ましくは錠剤、ピルもしくはゼラチンカプセルであって活性物質をたとえば乳糖、デキストロース、蔗糖、マニトール、ソルビトール、セルロースのような希釈剤；滑剤、たとえばシリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウムもしくはカルシウムおよび／またはポリエチレングリコールのような希釈剤と一緒に含有し、或いはこれらはさらにたとえば澱粉、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アラビヤゴム、トラガカント、ポリビニルピロリドンのような結合剤；たとえば澱粉、アルギン酸、アルギネート、グリコール酸ナトリウム澱粉、微結晶セルロースのような崩壊剤；たとえば炭酸塩および酸のような起泡剤；染料；甘味料；たとえばレシチン、ポリソルベート、ラウリルサルフェートのような湿潤剤、並びに一般に医薬組成物の処方に用いられる無毒性かつ医薬上不活性な物質と一緒に含有する。この種の医薬組成物は公知方法にて、たとえば混合、粒状化、錠剤化、糖衣もしくは薄膜被覆プロセスによって製造することができる。フィルム形成性化合物は、吸収および最大効果に関し腸管における適正箇所にて放出するよう選択することができる。すなわちｐＨ依存性フィルム形成体を用いてそのまま腸にて吸収させることができ、これにより異なるフタレートを使用し或いはアクリル酸／メタクリル酸誘導体およびポリマーを用いることができる。

【００５４】

経口投与のための液体分散液は、たとえばシロップ、乳液および懸濁液とすることができる。

【００５５】

シロップはキャリヤとして、たとえば蔗糖もしくはグリセリンおよび／またはマンニトールおよび／またはソルビトールと一緒に蔗糖を含有することができる。

【００５６】

懸濁液および乳液はキャリヤとして、たとえばアラビヤゴム、キサンタンゴム、寒天、

アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコールを含有することができる。

【００５７】

筋肉内注射の懸濁液もしくは溶液は活性化合物と一緒に医薬上許容しうるキャリア、たとえば無菌水、オリーブ油、オレイン酸エチル、グリコール（たとえばプロピレングリコール）を含有することができ、所望ならば適量のリドカイン塩酸塩をも含有する。注射効果を低下させるアジュバントも添加することができる。

【００５８】

静脈内注射もしくは輸液用の溶液はキャリヤとしてたとえば無菌水を含有することができ、好ましくは活性化合物の注射分野で使用される無菌等張性塩水溶液、並びにアジュバントをも含有することができる。

【００５９】

座薬は、活性化合物と一緒に医薬上許容しうるキャリア、たとえばココア脂ポリエチレングリコール、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル表面活性剤またはレシチンを含有することができる。

【００６０】

引例

１．Ａ．Ｒ．アミン、Ｍ．Ｇ．アツール、Ｇ．Ｄ．タッカー、Ｐ．Ｄ．パテル、Ｐ．Ｒ．ビイアス、Ｒ．Ｎ．パテル、Ｉ．Ｒ．パテル、Ｓ．Ｂ．アブラムソン。テトラサイクリンの新規な作用メカニズム：酸化窒素合成に対する作用。プロシーディング・ナショナル・アカデミー・サイエンス、ＵＳＡ、１９９６；第９３巻、第１４０１４－９頁。

【００６１】

２．Ｉ．アライ、Ｓ．コンノ、Ｋ．オオタニ、Ｓ．キクチ、Ｋ．オルマーカー。サイクロスポリンＡは脊椎神経根に対する髄核の毒性作用を阻止する。原稿。

【００６２】

３．Ｉ．アライ、Ｇ．Ｐ．マオ、Ｋ．オータニ、Ｓ．コンノ、Ｓ．キクチ、Ｋ．オルマーカー。インドメタシンは隣接神経根における髄核関連作用を阻止する。原稿。

【００６３】

４．Ｒ．Ａ．バウムガルトナー、Ｖ．Ａ．デラモ、Ｍ．Ａ．ビーベン。免疫細胞ラインにおけるサイトキンの合成および放出に関する構成的かつ誘発性メカニズム。ジャーナル・イミュノロジー、１９９６；第１５７巻、第４０８７－９３頁。

【００６４】

５．Ａ．ビダニ、Ｔ．Ａ．ヘミング。肺胞マクロファージにおける細胞質ｐＨ調整および刺激誘発作用剤機能に対するリドカインの作用。ラング、１９９７；第１７５巻、第３４９－６１頁。

【００６５】

６．Ｒ．Ａ．ブラック、Ｃ．Ｔ．ラウチ、Ｃ．Ｊ．コズロスキー、Ｊ．Ｊ．ペスコン、Ｊ．Ｌ．スラック、Ｍ．Ｆ．ウォルフソン、Ｂ．Ｊ．カストナー、Ｋ．Ｌ．ストッキング、Ｐ．レディー、Ｓ．スリニバサン、Ｎ．ネルソン、Ｎ．ボイアニ、Ｋ．Ａ．スクーレー、Ｍ．ゲルハルト、Ｒ．ディビス、Ｊ．Ｎ．フィットナー、Ｒ．Ｓ．ジョンソン、Ｒ．Ｊ．パクストン、Ｃ．Ｊ．マーチ、Ｄ．Ｐ．セレッチ。細胞から腫瘍壊死因子－αを放出させるメタロプロテナーゼ・ディスインテグリン。ネイチャー、１９９７；第３８５巻、第７２９－３３頁。

【００６６】

７．Ｒ．Ｍ．ブルッセ、Ｒ．ダンツアー、Ｋ．Ｗ．ケリー。インターロイキン－１はマウスにおける腫瘍壊死因子－αの挙動作用を媒介するが代謝作用を媒介しない。ヨーロピアン・ジャーナル・ファーマコロジー、１９９１；第２０９巻、第２８１－３頁。

【００６７】

８．Ｒ．ブラットサンド、Ｍ．リンデン。グルココルチコイドによるサイトキン調整；細胞研究におけるメカニズムおよび作用。アリメント・ファーマコロジカル・テラピー、

１９９６；第１０巻、第８１－９０頁。
【００６８】
９．Ｇ．ビレッド、Ｋ．オータニ、Ｂ．ライデビック、Ｋ．オルマーカー。脊椎神経根に対する髄核の表皮投与によるエンドニューラル血管浸透性誘発の急性増加。原稿。
【００６９】
１０．Ｃ．Ｃ．チャオ、Ｓ．ヒュー、Ｌ．エールリッヒ、Ｐ．Ｋ．ピーターソン。インターロイキン－１および腫瘍壊死因子－αは神経毒性を相乗的に媒介する：酸化窒素およびＮ－メチル－Ｄ－アスパルテートリセプタの関与。ブレイン・ビヘビヤ・イミュノロジー、１９９５；第９巻、第３５５－６５頁。
【００７０】
１１．Ｊ．ドーソン、Ｕ．ヒュルテンバッハ、Ａ．マッケンジー。サイクロスポリンＡはＴ－細胞独立メカニズムによりインタロイキン－１βおよび腫瘍壊死因子－αの生体内生産を阻止するがインタロイキン－６を阻止しない。サイトキン、１９９６；第８巻、第８８２－８頁。
【００７１】
１２．Ｊ．Ａ．デレオ、Ｒ．Ｗ．コルバム、Ａ．Ｊ．リックマン。モノニューロパシーの２種の動物モデルにおけるサイトキンおよび成長因子免疫組織化学的脊椎プロフィル。ブレイン・リサーチ、１９９７；第７５９巻、第５０－７頁。
【００７２】
１３．Ｒ．Ａ．ガジエント、Ｋ．Ｃ．クロン、Ｕ．オッテン。インタロイキン－１βおよび腫瘍壊死因子－αは培養ラット星状細胞からの神経成長因子（ＮＧＦ）放出を相乗的に刺激する。ニューロサイエンス・レター、１９９０；第１１７巻、第３３５－４０頁。
【００７３】
１４．Ｒ．ガルシアービクナ、Ｆ．ジアズ－ゴンザレズ、Ｉ．ゴンザレズ－アルバロ、Ｍ．Ａ．デルポゾ、Ｆ．モイリネド、Ｃ．カバナス、Ｒ．ゴンザレズ－アモロ、Ｆ．サンチェズ－マドリド。オキシカム族からの非ステロイド抗炎症性薬物による白血球付着リセプタにおけるサイトキン誘発変化の予防。アルチチス・リューマチズム、１９９７；第４０巻、第１４３－５３頁。
【００７４】
１５．Ａ．Ｊ．ギアリング、Ｐ．ベケット、Ｍ．クリストドウロウ、Ｍ．チャーチル、Ｊ．クレメンツ、Ａ．Ｈ．ダビッドソン、Ａ．Ｈ．デュルムモンド、Ｗ．Ａ．ガロウェイ、Ｒ．ギルバート、Ｊ．Ｌ．ゴードン等。メタロプロテナーゼによる腫瘍壊死因子－α先駆体の処理。ネイチャー、１９９４；第３７０巻、第５５－７頁。
【００７５】
１６．Ｅ．Ｊ．ガゼレ、Ｍ．Ｊ．バンダ、Ｄ．レパート。免疫におけるマトリックス・メタロフロテナーゼ。ジャーナル・イミュノロジー、１９９６；第１５６巻、第１４頁。
【００７６】
１７．Ｅ．ゴンザレズ、Ｃ．デラクルズ、Ｒ．デニコラス、Ｊ．エギロ、Ｇ．ヘレロービューモント。骨化症を有する患者の血液細胞によるサイトキンおよび他の炎症性媒介物の生産に対する非ステロイド抗炎症性薬物の長期作用。エイジェンツ・アクションス、１９９４；第４１巻、第１７１－８頁。
【００７７】
１８．Ｈ．Ｐ．ハルツンク、Ｓ．ユンク、Ｇ．ストール、Ｊ．チーラセク、Ｂ．シュミット、Ｊ．Ｊ．アルチェロス、Ｋ．Ｖ．トイカ。ＣＮＳおよびＰＮＳの脱髄障害における炎症性媒介物。ジャーナル・ニューロイミュノロジー、１９９２；第４０巻、第１９７－２１０頁。
【００７８】
１９．Ａ．ハットリ、Ｓ．イワサルト、Ｋ．ムラセ、Ｍ．ツジモト、Ｍ．サトー、Ｋ．ハヤシ、Ｍ．コーノ。腫瘍壊死因子は、繊維芽細胞における神経成長因子の生産を刺激する際にインタロイキン－１およびインタフェロン－γに対し顕著に相乗性である。ＦＥＢ

Ｓレタース、１９９４；第３４０巻、第１７７－８０頁。
【００７９】
２０．Ｊ．Ｈ．ハーマン、Ｗ．Ｇ．ソウダー、Ｅ．Ｖ．ヘス。人工擬似膜誘発骨吸収の非ステロイド抗炎症性薬物調整、ジャーナル・リウムトリジー、１９９４；第２１巻、第３３８－４３頁。
【００８０】
２１．Ｓ．イワモト、Ｋ．タケダ、インビトロにおけるＴＮＦの可能な細胞毒性メカニズム。ハム・セル、１９９０；第３巻、第１０７－１２頁。
【００８１】
２２．Ｋ．Ｍ．ジュルド、Ｃ．Ｊ．ステフェンス、Ｍ．Ｍ．ブラック、Ｂ．Ｊ．ハント。皮膚脈管炎における内皮細胞活性化。クリニカル・エキスペリメンタル・ダーマトロジー、１９９６；第２１巻、第２８－３２頁。
【００８２】
２３．Ｍ．カワカミ、Ｔ．タマキ、Ｊ．Ｎ．ワインシュタイン、Ｈ．ハシズメ、Ｈ．ニシ、Ｓ．Ｔ．メラー。椎間板の同種移植片により発生する疼痛関連挙動ラットにおける病理メカニズム。スパイン、１９９６；第２１巻、第２１０１－７頁。
【００８３】
２４．Ｓ．カヤマ、Ｓ．コンノ、Ｋ．オルマカー、Ｓ．ヤブキ、Ｓ．キクチ。環状フィブロシスの切除は神経根の形態学的、血管的および機能的変化を誘発する、実験研究。スパイン、１９９６；第２１巻、第２５３９－４３頁。
【００８４】
２５．Ｓ．カヤマ、Ｋ．オルマーカー、Ｋ．ラルソン、Ｅ．ショルグレン－ジャンソン、Ａ．リンダール、Ｂ．ライデビック。培養された自家髄核細胞は脊椎神経根における構造的および機能的変化を誘発する。スパイン、１９９８；第２３巻、第９０頁、第２１５５－５８頁。
【００８５】
２６．Ｍ．クロッペンブルグ、Ｂ．Ｍ．クロッペンブルグ、Ｈ．Ｈ．デルージ－ディユク、Ａ．Ｍ．ミルテンブルグ、Ｍ．Ｒ．ダハ、Ｆ．Ｃ．ブリードベルド、Ｂ．Ａ．ディージマンス、Ｃ．フェルベイジ。テトラサイクリン誘導ミノサイクリンは単細胞およびＴリンパ球によるサイトキン生産に差別的に作用する。アンチミクロビアル・エージェンツ・ケモテラピー、１９９６；第４０巻、第９３４－４０頁。
【００８６】
２７．Ｍ．クロッペンブルグ、Ｃ．Ｌ．フェルベイジ、Ａ．Ｍ．ミルテンブルグ、Ａ．Ｊ．フェルボエーベン、Ｍ．Ｒ．ダハ、Ｂ．Ａ．ディジクマンス、Ｆ．Ｃ．ブリーベルド。Ｔ細胞活性化に対するテトラサイクリンの影響。クリニカル・エキスペリメンタル・イミュノロジー、１９９５；第１０２巻、第６３５－４１頁。
【００８７】
２８．Ｉ．Ｂ．ラムスター、Ｊ．Ｒ．プルマン、Ｒ．Ｓ．セレンチ、Ｊ．Ｔ．グルビック。間隙流体におけるβ－グルクロニダーゼおよびインタロイキン－１βに対するテトラサイクリン繊維療法の作用。ジャーナル・クリニカル・ペリオドントロジー、１９９６；第２３巻、第８１６－２２頁。
【００８８】
２９．Ｐ．Ｐ．リベルスキー、Ｒ．ヤナギハラ、Ｖ．ネルルカール、Ｄ．Ｃ．ガイドウセク。腫瘍壊死因子－α（ＴＮＦ－α）により眼神経にて誘発された病巣の更なる超構造的研究：実験的クロイツフェルド－ヤコブ病との比較。アクタ・ニューロバイオロジカル・エキスペリメント（ワルスズ）、１９９４；第５４巻、第２０９－１８頁。
【００８９】
３０．Ｘ．Ｈ．リン、Ｙ．カシマ、Ｍ．カーン、Ｋ．Ｂ．ヘラー、Ｘ．Ｚ．グー、Ａ．Ａ．サドン。ＡＩＤＳ患者からの眼神経におけるＴＮＦ－αの免疫組織化学的研究。カレント・アイ・リサーチ、１９９７；第１６巻、第１０６４－８頁。

【００９０】
３１．Ｍ．Ｃ．マジカン、Ａ．Ａ．サドン、Ｎ．Ｓ．ラオ、Ｐ．Ｕ．デュゲル、Ｗ．Ｎ．テンフラ、Ｐ．Ｓ．ギル。ウサギにおける腫瘍壊死因子－α（ＴＮＦ－α）誘発眼神経病。ニューロロジカル・リサーチ、１９９６；第１８巻、第１７６－８４頁。
【００９１】
３２．Ａ．マツモリ、Ｋ．オノ、Ｒ．ニシオ、Ｙ．ノセ、Ｓ．ササヤマ。アミオダロンは、ヒト単核細胞による腫瘍壊死因子－αの生産を抑制する：心臓欠陥におけるその作用の可能なメカニズム。サーキュレーション、１９９７；第９６巻、第１３８６－９頁。
【００９２】
３３．Ｓ．ミラノ、Ｆ．アルコレオ、Ｐ．ダゴスチノ、Ｅ．チラリ。テトラサイクリンの腹腔内注射はマウスを致死的エンドトキセミアから保護し、各種の器官における誘発性酸化窒素シンセターゼ並びに血液におけるサイトキンおよびナイトレート分泌を下方調整する。アンチマイクロバイオロジカル・エイジェンツ・ケモテラピー、１９９７；第４１巻、第１１７－２１頁。
【００９３】
３４．Ｐ．ナウロス、Ｄ．ハンドレー、Ｇ．マツエダ、Ｒ．デワール、Ｈ．ゲルラッハ、Ｄ．ブローム、Ｄ．ステム。メトＡフィブロサルコーマにおける腫瘍壊死因子／カテキン誘発血管内フィブリン形成。ジャーナル・エキスペリメンタル・メソッド、１９８８；第１６８巻、第６３７－４７頁。
【００９４】
３５．Ｔ．オカ、Ｙ．ワクガワ、Ｍ．ホソイ、Ｋ．オカ、Ｔ．ホリ。腫瘍壊死因子－αの脳内血管注射はラットにおける熱ハイパーアルゲシアを誘発する。ニューロイミュノモジュレーション、１９９６；第３巻、第１３５－４０頁。
【００９５】
３６．Ｋ．オルマーカー、Ｊ．ブロムキスト、Ｊ．ストロムベルグ、Ｕ．ナンマルク、Ｐ．トムセン、Ｂ．ライデビック。髄核の炎症発生特性。スパイン、１９９５；第２０巻、第６６５－９頁。
【００９６】
３７．Ｋ．オルマーカー、Ｈ．ブリスビー、Ｓ．ヤブキ、Ｃ．ノルドボルグ、Ｂ．ライデビック。神経根構造および機能に対する正常、凍結およびヒアルウロニダーゼ消化の髄核の作用。スパイン、１９９７；第２２巻、第４７１５頁；ディスカッション４７６。
【００９７】
３８．Ｋ．オルマーカー、Ｇ．ビロド、Ｍ．コムフィヨルド、Ｃ．ノルドボルグ、Ｂ．ライデビック。髄核誘発神経根障害に対するメチルプレドニゾロンの作用。スパイン、１９９４；第１９巻、第１８０３－８頁。
【００９８】
３９．Ｋ．オルマーカー、Ｍ．イワブチ、Ｋ．ラルソン、Ｂ．ライデビック。神経根伝達速度に対するインビトロ変性髄核の作用。原稿。
【００９９】
４０．Ｋ．オルマーカー、Ｒ．Ｒ．マイヤース。座骨痛神経の病理学：ヘルニア化髄核の役割および脊椎神経根とＤＲＧとの変形。１９９８；第７８巻、第９－１０５頁。
【０１００】
４１．Ｋ．オルマーカー、Ｃ．ノルドボルク、Ｋ．ラルソン、Ｂ．ライデビック。自家髄核により誘発される脊椎神経根における超構造的変化。スパイン、１９９６；第２１巻、第４１１－４頁。
【０１０１】
４２．Ｋ．オルマーカー、Ｂ．ライデビック、Ｃ．ノルドボルク。自家髄核はブタ馬尾神経根における神経生理学的および組織学的変化を誘発する［コメント参照］。スパイン、１９９３；第１８巻、第１４２５－３２頁。
【０１０２】

４３．Ｋ．オータニ、Ｉ．アライ、Ｇ．Ｐ．マオ、Ｓ．コンノ、Ｋ．オルマーカー、Ｓ．キクチ。髄核誘発神経根障害、血流と神経伝達速度との関係。原稿。
【０１０３】
４４．Ｋ．オータニ、Ｇ．Ｐ．マオ、Ｉ．アライ、Ｓ．コンノ、Ｋ．オルマーカー、Ｓ．キクチ。神経根における血管浸透性における髄核誘発増加。原稿。
【０１０４】
４５．Ｍ．Ｓ．ペトロビッチ、Ｈ．Ｙ．スー、Ｘ．グー、Ｐ．デュガル、Ｋ．Ｂ．ヘラー、Ａ．Ａ．サドン。ウサギ眼神経におけるＴＮＦ－α媒介軸索変性のペントキシフィリン抑圧。ニューロロジカル・リサーチ、１９９７；第１９巻、第５５１－４頁。
【０１０５】
４６．Ｗ．Ｊ．ピッチラー、Ｍ．ザンニ、Ｓ．フォングレイエルズ、Ｂ．シュナイダー、Ｄ．マウリーヘウベグ、Ｔ．ベンドランド。ヒト薬物特異性Ｔ細胞クローンによる高ＩＬ－５産生。インターナショナル・アーカイブ・アレルギー・イミュノロジー、１９９７；第１１３巻、第１７７－８０頁。
【０１０６】
４７．Ｅ．Ｊ．レッドホード、Ｓ．Ｍ．ホール、Ｋ．Ｊ．スミス。腫瘍壊死因子の神経内注射により誘発される血管変化および脱髄化。ブレイン、１９９５；第１１８巻、第８６９－７８頁。
【０１０７】
４８．Ｓ．ロバッチェーガレア、Ｊ．Ｍ．ブルノー、Ｈ．ロベ、Ｖ．モランド、Ｃ．カプデビラ、Ｎ．バートナーガー、Ｓ．チョウアイブ、Ｓ．ローマンーローマン。腫瘍壊死因子－α変換活性の部分精製および特性化。ヨーロピアン・ジャーナル・イミュノロジー、１９９７；第２７巻、第１２７５－８２頁。
【０１０８】
４９．Ｍ．Ｓ．ローゼンダール、Ｓ．Ｃ．コー、Ｄ．Ｌ．ロング、Ｍ．Ｔ．ブルアー、Ｂ．ローゼンツバイク、Ｅ．ヘドル、Ｌ．アンダーソン、Ｓ．Ｍ．パイル、Ｊ．モレランド、Ｍ．Ａ．マイヤース、Ｔ．コーノ、Ｄ．リオンス、Ｈ．Ｓ．リッヒェンスタイン。亜鉛メタロプロテアーゼのＡＤＡＭ族からのプロ腫瘍壊死因子－αプロセス酵素の同定および特性化。ジャーナル・バイオロジカル・ケミストリー、１９９７；第２７０巻、第２４５８８－９３頁。
【０１０９】
５０．Ｇ．セド、Ｍ．ホンテバイリーヨスコビッツ。マクロファージ活性化により誘発される神経病巣。リサーチ・イミュノロジー、１９９２；第１４３巻、第５８９－９９頁。
【０１１０】
５１．Ｋ．Ｗ．セーナジ、Ｃ．Ｓ．レイン。腫瘍壊死因子は、インビトロにおけるミエリンおよびオリゴデントロサイトの損傷を媒介する。アニュアル・ニューロロジー、１９８８；第２３巻、第３３９－４６頁。
【０１１１】
５２．Ｌ．サピラ、Ｙ．ホウリ、Ｖ．バラク、Ａ．ハラビ、Ｗ．Ａ．ソスコイン、Ａ．スタブホルツ。歯周病歯からのセメント抽出物に対するヒト単核反応：テトラサイクリンでの状態調節の作用。ジャーナル・ペリオドントロジー、１９９６；第６７巻、第６８２－７頁。
【０１１２】
５３．Ｌ．シャピラ、Ｙ．ホウリ、Ｖ．バラク、Ｗ．Ａ．ソスコルネ、Ａ．ハラビ、Ａ．スタブホルツ。テトラサイクリンは、インビボにおけるポルヒロモナス・ギンギバリス・リポ多糖類誘発病巣およびインビトロにおけるＴＮＦ－αプロセシングを抑制する。ジャーナル・ペリオドンタル・リサーチ、１９９７；第３２巻、第１８３－８頁。
【０１１３】
５４．Ｍ．Ｋ．シャリエフ、Ｄ．Ａ．イングラム、Ｍ．スワッシュ。循環腫瘍壊死因子

－αは、ギレイン－バーレ症候群における電気診断異常に相関する。アニュアル・ニューロロジー、１９９７；第４２巻、第６８－７３頁。
【０１１４】
５５．Ｃ．Ｓ．スミス、Ｇ．オルテガ、Ｌ．パカー、Ｗ．Ｔ．シアラー。サイクロスポリンＡはヒトＢリンパ球における腫瘍壊死因子－αの誘発を阻止する。バイオケミカル・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーション、１９９４；第２０４巻、第３８３－９０頁。
【０１１５】
５６．Ｃ．ソヌナー、Ｃ．シュミット、Ａ．ジョージ、Ｋ．Ｖ．トイカ。メタロプロテナーゼ抑制剤は、実験的ニューロパシーとのマウスにおける疼痛関連挙動を減少させる。ニューロサイエンス・レターズ、１９９７；第２３７巻、第４５－８頁。
【０１１６】
５７．Ｌ．Ｓ．ソルキン、Ｗ．Ｈ．キシアオ、Ｒ．ワグナー、Ｒ．Ｒ．マイヤース。腫瘍壊死因子－αは、心外性一次アフレント繊維における異所活性を誘発する。ニューロサイエンス、１９９７；第８１巻、第２５５－６２頁。
【０１１７】
５８．Ｊ．スタインマイヤー、Ｓ．ダウフェルト、Ｙ．Ｏ．タイオ。インターロイキン－１処理関節軟骨からのプロテオグリカナーゼに対するテトラサイクリンの薬理作用。バイオケミカル・ファーマコロジー、１９９８；第５５巻、第９３－１００頁。
【０１１８】
５９．Ｇ．ストール、Ｓ．ユング、Ｓ．ヤンダー、Ｐ．バンデルマイデ、Ｈ．Ｐ．ハルツンク。ラット末梢神経系の免疫媒介脱髄化およびワレリヤン変性における腫瘍壊死因子－α。ニューロイミュノロジー、１９９３；第４５巻、第１７５－８２頁。
【０１１９】
６０．Ｙ．タカオ、Ｋ．ミカワ、Ｋ．ニシナ、Ｎ．マエカワ、Ｈ．オバラ。リドカインはウサギにおける高酸素肺障害を減衰させる。アクタ・アネスセシオル・スカジナビア、１９９６；第４０巻、第３１８－２５頁。
【０１２０】
６１．Ｋ．Ｈ．テオ、Ｃ．Ａ．ブラッドレー、Ｊ．ガルト、Ｈ．バロウス。温心臓手術後のサイトキン媒介血管拡張のステロイド抑制。サーキョレーション、１９９５；第９２巻、第ＩＩ３４７－５３頁。
【０１２１】
６２．Ｔ．ツカモト、Ｍ．イシカワ、Ｔ．ヤマモト。インビトロにおけるミエリン生成に対するＴＮＦ－αの抑圧制作用。アクタ・ニューロロジー・スカンジナビア、１９９５；第９１巻、第７１－５頁。
【０１２２】
６３．Ｔ．バンデルポール、Ｐ．Ｍ．ヤンセン、Ｋ．Ｊ．バンジ、Ｍ．Ｂｒ．ウェルボーン、Ｉ．デヨング、Ｃ．Ｅ．ハック、Ｈ．レッチャー、Ｗ．レスラウワー、Ｓ．Ｆ．ラウリー、Ｌ．Ｌ．モイダウアー。腫瘍壊死因子－αは、ｐ５５リセプタに対する作用を介し風船における凝集およびフィブリノリシスの活性化を誘発する。ブラッド、１９９６；第８８巻、第９２２－７頁。
【０１２３】
６４．Ｈ．ビラロヤ、Ｋ．ビオーロ、Ａ．ベンヤウンス－チェノウフィ、Ｎ．バウマン。ルイスラットにおけるミエリン誘発の実験的アレルギーエンファロミエリチス；眼神経および脊椎コードのグリア細胞およびニューロファジにおける脳脊椎液免疫組織化学発現の血清における腫瘍壊死因子－αレベル。ジャーナル・ニューロイミュノロジー、１９９６；第６４巻、第５５－６１頁。
【０１２４】
６５．Ｒ．ワグナー、Ｒ．Ｒ．マイヤース。シュワン細胞は腫瘍壊死因子－αを産生する：障害された非障害神経における発現。ニューロサイエンス、１９９６；第７３巻、第

６２５－９頁。
【０１２５】
６６．Ｒ．ワグナー、Ｒ．Ｒ．マイヤース。ＴＮＦ－αの神経内膜注射は神経病疼痛挙動をもたらす。ニューロレポート、１９９６；第７巻、第２８９７－９０１頁。
【０１２６】
６７．Ｓ．ワサキ、Ｉ．サカイダ、Ｋ．ウチダ、Ｔ．キイヌラ、Ｋ．カヨノ、Ｋ．オキタ。ラットにおける実験誘発急性肝臓障害に対するサイクロスポリンＡの保護作用。リバー、１９９７；第１７巻、第１０７－１４頁。
【０１２７】
６８．Ｂ．Ｋ．ウェルシル、Ｇ．Ｔ．フルタ、Ｊ．Ａ．ラビグネ、Ａ．Ｒ．チョウドフリー、Ｚ．Ｓ．ワング、Ｓ．Ｊ．ガリ。デキサメタソン・サイクロスポリンＡは、多重メカニズムによるマスト細胞－白血球サイトキンカスケードを抑圧する。インターナショナル・アーカイブ・アレルギー・イミュノロジー、１９９５；第１０７巻、第３２３－４頁。
【０１２８】
６９．Ｓ．ヤブキ、Ｙ．カワグチ、Ｋ．オルマーター、Ｂ．ライデビック。髄核誘発神経根障害に対するリドカインの作用。スパイン、１９９８；第２３巻、第２３８３－８９頁。
【０１２９】
７０．Ｊ．ズー、Ｘ．Ｆ．バイ、Ｅ．ミックス、Ｈ．リンク。末梢神経系におけるサイトキンジコトミーは実験的アレルギー神経炎の出現に影響を与える：ＩＬ－１β、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、ＴＮＦ－α、ＴＮＦ－βおよびサイトリズムのためのＭＲＮＡ発現のダイナミックス。クリニカル・イミュノロジカル・イミュノパソロジー、１９９７；第８４巻、第８５－９４頁。

【手続補正書】
【提出日】平成22年11月18日(2010.11.18)
【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】
－メチルプレニゾロンを除くメタロプロテナーゼ抑制剤、
－化学改質テトラサイクリンを包含するテトラサイクリン、
－キノロン、
－コルチコステロイド、
－タリドマイド、
－ラザロイド、
－ペントキシフィリン、
－ヒドロキサミン酸誘導体、
－炭素環式酸、
－ナプトピラン、
－可溶性サイトキンリセプタ、
－ＴＮＦ－αに対するモノクローナル抗体、
－アムリノン、
－ピモベンダン、
－ベスナリノン、
－ホスホジエステラーゼＩＩＩ抑制剤、
－ラクトフェリンおよびラクトフェリン誘導同族体およびメラトニン

よりなる群から選択される塩基またはその付加塩の形態としての、脊髄盤ＴＮＦ－αを抑制することによるＴＮＦ－αの放出または存在により停止されるＴＮＦ－αおよび化合物の放出によって生ずる神経根障害としての脊髄障害を処置する医薬組成物を作成する際の、ＴＮＦ－α抑制剤の使用であって、

活性成分がテトラサイクリン、ドキシサイクリン、リメサイクリン、オキシテトラサイクリン、ミノサイクリンおよび化学改質テトラサイクリン、デジメチルアミノテトラサイクリンよりなる塩基または付加塩の形態から選択され、

前記医薬組成物は、錠剤、ピルもしくはゼラチンカプセルであって活性物質をたとえば乳糖、デキストロース、蔗糖、マニトール、ソルビトール、セルロースのような希釈剤；滑剤、たとえばシリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウムもしくはカルシウムおよび／またはポリエチレングリコールのような希釈剤と一緒に含有し、或いはこれらはさらにたとえば澱粉、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アラビヤゴム、トラガカント、ポリビニルピロリドンのような結合剤；たとえば澱粉、アルギン酸、アルギネート、グリコール酸ナトリウム澱粉、微結晶セルロースのような崩壊剤；たとえば炭酸塩および酸のような起泡剤；染料；甘味料；たとえばレシチン、ポリソルベート、ラウリルサルフェートのような湿潤剤、並びに一般に医薬組成物の処方に用いられる無毒性かつ医薬上不活性な物質と一緒に含有する前記使用。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　19/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/04	