

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2011年4月7日(07.04.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/040052 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61K 36/00 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 36/42 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61K 36/399 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/052394

(22) 国際出願日: 2010年2月10日(10.02.2010)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2009-230019 2009年10月1日(01.10.2009) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 学校法人日本大学(NIHON UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1028275 東京都千代田区九段南四丁目8番24号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 桑原正人 (KUWABARA, Masato) [JP/JP]; 〒1028275 東京都千代田区九段南四丁目8番24号学校法人日本大学内 Tokyo (JP). 本庄三知夫 (HONJOH, Michio) [JP/JP]; 〒1028275 東京都千代田区九段南四

丁目8番24号学校法人日本大学内 Tokyo (JP). 川鍋美紀子 (KAWANABE, Mikiko) [JP/JP]; 〒1028275 東京都千代田区九段南四丁目8番24号学校法人日本大学内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 小林浩, 外 (KOBAYASHI, Hiroshi et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目8番7号福岡ビル9階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,

[続葉有]

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR ATOPIC DERMATITIS

(54) 発明の名称: アトピー性皮膚炎の治療薬

図2

AA						
Th2関連疾患						
BB Th主剤の投与方法 (半年1クール) 投与: 各Th剤の併用は禁忌						
Date	Th1 %	Th2 %	Th3 %	Th1剤	抗Th2剤	抗Th3剤
0	78.07	19.23	21.43	CC	DD	投与
19	61.76	27.60	7.14			投与
44	16.67	12.50	13.33		投与	FF
73	53.85	6.10	2.56	FF	投与	FF
99	9.09	0.20	3.70	投与		
110	42.11	0.10	5.26	投与	FF	
140	50.00	0.10	9.09	(薬剤離脱受診から108日:写真)		

GG

AA Th2-RELATED DISEASES

BB METHOD OF ADMINISTRATION OF Th MAIN ACTIVE INGREDIENTS (1 RUN: HALF YEAR);
ADMINISTRATION: COMBINATION OF Th AGENTS IS CONTRAINDICATED

CC Th1 AGENT

DD ANTI-Th2 AGENT

EE ANTI-Th3 AGENT

FF ADMINISTRATION

GG (108 DAYS AFTER STOPPING ADMINISTRATION OF DRUG: PHOTOGRAPHS)

(57) Abstract: Disclosed are: a kit for treating atopic dermatitis in human and an animal; a method for treating atopic dermatitis; and others. Specifically disclosed are: an administration method; and a drug kit in which the monitoring, measurement and evaluation of a TGF-β1-Th3 biological reaction (a Th3 cell), a Th2 biological reaction (both a Th2 cell and a Th9 cell, or any one of the Th cells), a Th1 biological reaction (a Th1 cell and a Tfh cell or a Th1 cytokine) and a cytokine are carried out sequentially to select the quantity of each of the Th agents and the period of administration of each of the Th agents, thereby formulating a therapeutic agent.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2011/040052 A1



GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, 添付公開書類:

NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

本発明は、ヒトと動物のアトピー性皮膚炎の治療用キット及びアトピー性皮膚炎の治療方法等を提供する。本発明のアトピー性皮膚炎の治療用キットは、投与方法とモニタリング TGF- β 1-Th 3 生体反応 (Th3 細胞) -Th2 生体反応 (Th2 細胞と Th9 細胞の両方、あるいはどちらか一方の Th 細胞) -Th1 生体反応 (Th1 細胞と Th17 細胞あるいは Th1 サイトカイン) -サイトカインの順序に測定評価して各 Th 薬剤の量と投与期間を選定して処方する薬剤キットである。

明 細 書

アトピー性皮膚炎の治療薬

5 技術分野

本発明は、アレルギー性疾患の一種であるアトピー性皮膚炎（AD）の治療薬（治療用キット）に関する。詳しくは、哺乳動物のアトピー性皮膚炎の治療薬に関する。また本発明は、アトピー性皮膚炎の治療方法、アトピー性皮膚炎の検出用キット（簡易診断キット）、アトピー性皮膚炎の病態を評価する方法等に関する。

背景技術

アトピー性皮膚炎（AD）は、憎悪や寛解を繰り返す、痒みのある湿疹を主な症状とする皮膚疾患であり、IgEが関与した即時型アレルギーである I 型アレルギーと遅延型アレルギーであるIV型アレルギーとが複合的に関与することにより発症し、その主体はTh2優位と考えられている。また、発明者は発症時におけるTh9細胞とTfh細胞（小胞性Th細胞/Th2生体反応）を推定している。

アトピー性皮膚炎の治療においては、痒みの抑制や炎症の防止を目的として、副腎皮質ホルモンを主とするステロイド剤が広く使用されている。また、ステロイド剤以外では、抗アレルギー剤や抗ヒスタミン剤等の薬剤が、ヒスタミンの遊離抑制あるいはH1受容体の拮抗阻害のために使用されている（“Rullan P et al., “Two cases of chronic atopic dermatitis treated with soluble tumor necrosis factor receptor therapy.”, J. Drugs Dermatol., 2009, Sep;8(9):873-876.” 等参照）。

一方、アトピー性皮膚炎は、食事との関連性があるともいわれている。そのため、食事療法によりアトピー性皮膚炎を緩解させることが試みられている。例えば、食事から植物アレルギーを低減させる方法は、アレルギーを含む食材を食品から除く方法、あるいは他品種の食事を規則的に順次回転させていく方法が提案されている。また、インターフェロン（IFN）などのThサイトカインや、衛生

仮説などを利用した治療法なども挙げられる（“Hanzlikova J et al., “TH1-TH2 response and the atopy risk in patients with reproduction failure.”, Am. J. Reprod. Immunol., 2009, Mar;61(3):213-220.” 及び “Brand U et al., “Allergen-specific immune deviation from a TH2 to a TH1 response induced
5 by dendritic cells and collagen type I.”, J. Allergy Clin. Immunol., 1999, Nov;104(5):1052-1059.” 等参照）。

発明の開示

しかしながら、ステロイド剤の使用には浮腫、高血圧、皮膚亀裂等の副作用を
10 伴うという不都合があり、結果的には酸化コレステロール皮膚炎を誘導し、皮膚の不治を招く。一時的に症状を緩和させることができても投与を止めると症状の再発や悪化が起こり、当該疾患を根本的に治癒させることは困難であった。また、緩解を繰り返し、掻き壊しなどの刺激により臨床的に再発する免疫介在性皮膚疾患である。

15 このような状況下において、従来の療法ではなく、全く異なるアトピー性皮膚炎の治療薬（治療用キット）の開発が望まれていた。

本発明は、上記状況を考慮してなされたもので、以下に示すアトピー性皮膚炎の治療用キット、アトピー性皮膚炎の治療方法、アトピー性皮膚炎の検出用キット、アトピー性皮膚炎の病態を評価する方法等を提供するものである。

20 （１）抗Th3薬及び抗Th2薬（を含むアトピー性皮膚炎の治療用キットであって、哺乳動物に対して、抗Th3薬が投与され、その後抗Th3薬に代えて抗Th2薬が投与されるように用いられることを特徴とする、前記キット。

本発明のAD治療用キットとしては、例えば、さらにTh1調整薬を含むキットであって、抗Th2薬の投与後、抗Th2薬に代えてTh1調整薬が投与されるように
25 用いられるものが挙げられる。

本発明のAD治療用キットとしては、例えば、抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下が認められた後に抗Th2薬が投与されるように用いられるもの、詳しくは、抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下及びTh2生体反応の亢進が認められた後に抗Th2薬が投与されるように用いられるものが挙げられる。

本発明のAD治療用キットとしては、例えば、抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の正常化が認められた後に抗Th2薬が投与され、抗Th2薬の投与開始後、Th2生体反応の低下が認められた後にTh1調整薬が投与されるように用いられるもの、詳しくは、抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下及びTh2生体反応の亢進が認められた後に抗Th2薬が投与され、抗Th2薬の投与開始後、Th2生体反応の低下及びTh1生体反応の低下が認められた後にTh1調整薬が投与されるように用いられるものが挙げられる。

(2) 抗Th3薬及びTh1調整薬を含むアトピー性皮膚炎の治療用キットであって、哺乳動物に対して、抗Th3薬が投与され、その後抗Th3薬に代えてTh1調整薬が投与されるように用いられることを特徴とする、前記キット。

本発明のAD治療用キットとしては、例えば、さらに抗Th2薬を含むキットであって、Th1調整薬の投与後、該Th1調整薬に代えて抗Th2薬が投与されるように用いられるものが挙げられる。

本発明のAD治療用キットとしては、例えば、抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下が認められた後にTh1調整薬が投与されるように用いられるもの、詳しくは、抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下及びTh1生体反応の低下又は亢進が認められた後にTh1調整薬が投与されるように用いられるものが挙げられる。

本発明のAD治療用キットとしては、例えば、抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下が認められた後にTh1調整薬が投与され、Th1調整薬の投与開始後、Th1生体反応の亢進又は低下が認められた後に抗Th2薬が投与されるように用いられるもの、詳しくは、抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下及びTh1生体反応の低下又は亢進が認められた後にTh1調整薬が投与され、Th1調整薬の投与開始後、Th1生体反応の亢進又は低下及びTh2生体反応の亢進が認められた後に抗Th2薬が投与されるように用いられるものが挙げられる。

上記(1)及び(2)のAD治療用キットにおいて、抗Th3薬としては、例えば、靈芝又はその抽出物を有効成分として含む薬剤（単剤も含む）、リンツィー及び抗癌剤が挙げられる。抗Th3薬の投与量は、例えば、1日につき1～120 mg/kg体重となるように用いられる。

上記(1)及び(2)のADの治療用キットにおいて、抗Th2薬としては、例えば、IPD、靈芝又はその抽出物を有効成分として含む薬剤（単剤も含む）が挙げられる。抗Th2薬の投与量と投与期間は、例えば、1日につき0.1～10 mg/kg体重で150日以内となるように用いられる。

- 5 上記(1)及び(2)のAD治療用キットにおいて、Th1調整薬としては、例えば、インターフェロン- γ (IFN- γ)、インターフェロン- α (IFN- α)、南瓜種子又はその抽出物、南蛮毛又はその抽出物、及び桂皮又はその抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を有効成分として含む薬剤（単剤も含む）が挙げられる。Th1調整薬の投与量は、例えば、1日につき1～30 MU (M unit/body) あるいは皮下投与（注射）以外は百分の1となるように用いられる。

上記(1)及び(2)のAD治療用キットにおいて、抗Th3薬、抗Th2薬及びTh1調整薬の投与形態は、例えば、経口投与、皮下投与、静注投与、口腔投与、口腔内投与、舌下投与、歯肉塗布、粘膜投与、噴霧投与が挙げられる。

- 15 上記(1)及び(2)のAD治療用キットにおいて、哺乳動物は、例えば、ヒト及び非ヒト哺乳動物が挙げられ、非ヒト哺乳動物としては、例えば、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、モルモット又はハムスターが挙げられる。

(3) アトピー性皮膚炎を発症している非ヒト哺乳動物に対して、抗Th3薬を投与し、その後抗Th3薬に代えて抗Th2薬を投与することを特徴とする、アトピー性皮膚炎の治療方法。

- 20 本発明の治療方法としては、例えば、さらに、抗Th2薬の後、抗Th2薬に代えてTh1調整薬を投与する方法が挙げられる。

- 本発明の治療方法としては、例えば、抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下が認められた後に抗Th2薬を投与する方法、詳しくは、抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下及びTh2生体反応の亢進が認められた後に抗Th2薬を投与する方法が挙げられる。

本発明の治療方法としては、例えば、抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下が認められた後に抗Th2薬を投与し、抗Th2薬の投与開始後、Th2生体反応の低下が認められた後にTh1調整薬を投与する方法、詳しくは、抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下及びTh2生体反応の亢進が認められた後に抗Th2薬

を投与し、抗Th2薬の投与開始後、Th2生体反応の低下及びTh1生体反応の低下が認められた後にTh1調整薬を投与する方法が挙げられる。

5 本発明の治療方法としては、例えば、抗Th3薬の投与を、Th3生体反応をモニタリングしながら行う方法や、さらに、Th2生体反応をモニタリングしながら行う方法が挙げられる。また、抗Th2薬の投与を、Th2生体反応をモニタリングしながら行う方法や、さらに、Th1生体反応をモニタリングしながら行う方法が挙げられる。また、抗Th1調整薬の投与を、Th1生体反応をモニタリングしながら行う方法が挙げられる。

10 (4) アトピー性皮膚炎を発症している非ヒト哺乳動物に対して、抗Th3薬を投与し、その後抗Th3薬に代えてTh1調整薬を投与することを特徴とする、アトピー性皮膚炎の治療方法。

本発明の治療方法としては、例えば、さらに、Th1調整薬の後、該Th1調整薬に代えて抗Th2薬を投与する方法が挙げられる。

15 本発明の治療方法としては、例えば、抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下が認められた後にTh1調整薬を投与する方法、詳しくは、抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下及びTh1生体反応の低下又は亢進が認められた後にTh1調整薬を投与する方法が挙げられる。

20 本発明の治療方法としては、例えば、抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下が認められた後にTh1調整薬を投与し、Th1調整薬の投与開始後、Th1生体反応の亢進又は低下が認められた後に抗Th2薬を投与する方法、詳しくは、抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下及びTh1生体反応の低下又は亢進が認められた後にTh1調整薬を投与し、Th1調整薬の投与開始後、Th1生体反応の亢進又は低下及びTh2生体反応の亢進が認められた後に抗Th2薬を投与する方法が挙げられる。

25 本発明の治療方法としては、例えば、抗Th3薬の投与を、Th3生体反応をモニタリングしながら行う方法や、さらに、Th1生体反応をモニタリングしながら行う方法が挙げられる。また、抗Th1調整薬の投与を、Th1生体反応をモニタリングしながら行う方法や、さらに、Th2生体反応をモニタリングしながら行う方法が挙げられる。また、抗Th2薬の投与を、Th2生体反応をモニタリングしながら

行う方法が挙げられる。

上記(3)及び(4)のAD治療方法において、抗Th3薬としては、例えば、霊芝若しくはその抽出物を有効成分として含む薬剤（単剤も含む）、リンツィー、抗癌剤が挙げられる。抗Th3薬の投与量は、例えば、1日につき1~120 mg/kg体重と

5 なるように用いられる。

上記(3)及び(4)のAD治療方法において、抗Th2薬としては、例えば、IPD、霊芝又はその抽出物を有効成分として含む薬剤（単剤も含む）が挙げられる。抗Th2薬の投与量は、例えば、1日につき0.1~10 mg/kg体重となるように用いられる。

10 上記(3)及び(4)のAD治療方法において、Th1調整薬としては、例えば、インターフェロン- γ 、インターフェロン- α 、南瓜種子又はその抽出物、南蛮毛又はその抽出物、及び桂皮又はその抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を有効成分として含む薬剤（単剤も含む）が挙げられる。Th1調整薬（Th1サイトカイン/インターフェロン）の投与量は、例えば、1日につき1~30 MU（M unit/body）となるように用いられる。百分の1となるように用いられる。

上記(3)及び(4)のAD治療方法において、抗Th3薬、抗Th2薬及びTh1調整薬の投与形態は、例えば、経口投与、皮下投与、静注投与、口腔投与、口腔内投与、舌下投与、歯肉塗布、粘膜投与、噴霧投与が挙げられる。例えば、1日につき1~30 MU（M unit/body）となるように用いられる。

20 上記(3)及び(4)のAD治療方法において、非ヒト哺乳動物は、例えば、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ウサギ、モルモット又はハムスターが挙げられる。

（5）抗TGF- β 抗体を含むことを特徴とする、アトピー性皮膚炎の検出用キット（簡易診断キット、薬剤（TGF- β 抑制薬剤、抗Th3薬等）使用意思決定用キット）。

25 （6）被験哺乳動物の血漿中のTGF- β を検出し、その検出結果を指標としてアトピー性皮膚炎（AD）の病態を評価する方法（薬剤（TGF- β 抑制薬剤、抗Th3薬等）使用意思の決定方法）。

本発明のADの病態の評価方法において、被験哺乳動物は、例えば、ヒト及び非ヒト哺乳動物が挙げられ、被験非ヒト哺乳動物としては、例えば、イヌ、ネコ、

ウシ、ウマ、モルモット又はハムスターが挙げられる。

なお、本発明においてTGF- β としては、TGF- β 1が好適である。

図面の簡単な説明

- 5 図1は、実施例1の投与順序に準じたアトピー性皮膚炎の治療（ステップ法）における、投薬量とその期間における投薬治療効果の経緯を示す図である。Th1%（=Th1生体反応）、Th2%（=Th2生体反応）及びTh3%（=Th3生体反応）は、それぞれ、Th1、Th2及びTh3の表在型（表現型）生体反応を示しており、Th1サイトカイン、Th2サイトカイン及びTh3サイトカインをそれぞれIFN- γ ⁺、IL-4⁺及びTGF- β 1⁺とし、各細胞数（すなわち「Th cytokine(+)CD4(+)cell」及び「Th cytokine(-)CD4(+)cell」の細胞数）を測定した結果に基づいて下記式により算出される。

$$\text{Th}(\%) = \frac{\text{Th cytokine}(+)\text{CD4}(+)\text{cell}}{\text{Th cytokine}(-)\text{CD4}(+)\text{cell} + \text{Th cytokine}(+)\text{CD4}(+)\text{cell}} \times 100$$

なお、Th%はTh細胞のみの測定値で、薬効投与によって得られた状態、あるいは病態を有しながら改善したり、悪化した各Th%の変化量をTh生体反応として測定した（定義）。

- 20 図2は、実施例1のアトピー性皮膚炎の治療における、投薬治療効果の経緯を示す図である。図1にも示したTh1%、Th2%及びTh3%の推移とともに、Th1調整薬（Th1剤）、抗Th2薬（抗Th2剤）及び抗Th3薬（抗Th3剤）の投与順（Anti-Th3, anti-Th2, adjasumentTh1(IFN)-Therapy.但し、最重症アトピーと免疫不全を呈するヒトと動物のアトピーではTh3増強剤の投与となる。この判断は
- 25 TGF簡易測定キットとTh3生体反応から判断する。ヒトの最重症アトピーの結果を参照）投与時期及び投与期間についても示している。

図3は、実施例1の重症アトピー性皮膚炎の治療における、患者の上腕部の皮膚の外貌の経時変化（治療前及び治療後）を示す図である。アトピー特有の暗赤色のアトピー浸潤所見と治癒時の正常化（白化した肌色）上腕部。

図 4 は、実施例 1 の重症アトピー性皮膚炎の治療における、患者の症状スコア (SCORAD) の経時変化を示す図である。

図 5 A は、実施例 2 のアトピー性皮膚炎の治療 (Anti-Th3, anti-Th2, adjasumentTh1(IFN)-Therapy) の投薬順序に準拠したステップ法) における、
5 投薬治療効果の経緯を示す図である。sTh1(すなわち sTh1% (以下同様))、sTh2(sTh2%) 及び sTh3(sTh3%) は、それぞれ、Th1、Th2 及び Th3 の表在型 (表現型) 生体反応を示しており、Th1 サイトカイン、Th2 サイトカイン 及び Th3 サイトカインをそれぞれ IFN- γ ⁺、IL-4⁺ 及び TGF- β 1⁺ とし、各細胞数 (すなわち「Th cytokine(+)CD4(+)cell」及び「Th cytokine(-)CD4(+)cell」の細胞数) を測定した結果に基づいて、上記図 1 の説明において示した式により算出される。なお、iTh1(iTh1%)、iTh2(iTh2%) 及び iTh3(iTh3%) は、それぞれ、Th1、Th2 及び Th3 の内在型の生体反応を示している。

図 5 B は、実施例 2 のアトピー性皮膚炎の治療における、患者の腕の皮膚の外貌の経時変化 (治療前及び治療後) を示す図である。

15 図 6 は、実施例 3 のアトピー性皮膚炎の治療における、患者の背中 of 皮膚の外貌の経時変化 (治療前及び治療後) を示す図である。

図 7 は、実施例 4 のイヌのアトピー性皮膚炎の治療において用いた投薬方法 (Anti-Th3, anti-Th2, adjasumentTh1(IFN)-Therapy ステップ法) の詳細を示す図である。Th 生体反応は正常より逸脱し、Th2 あるいは Th9 優位の状況であった。

20 図 8 は、実施例 4 のイヌのアトピー性皮膚炎の治療における、イヌの患部の外貌の経時変化 (治療前及び治療後) を示す図である。

図 9 は、実施例 4 のイヌのアトピー性皮膚炎の治療における、イヌの患部の外貌の経時変化 (治療前及び治療後) を示す図である。皮膚改善度のスコア (得点が高いほど重症である) も併記している。

25 図 10 は、実施例 5 に示した最重症アトピー性皮膚炎の検出用キットの概略を示す図である。

図 11 は、成人型最重症型アトピー性皮膚炎の検出用キットを用いて、アトピー性皮膚炎の患者及び健常者 (Control) の血漿中の TGF- β 1 の濃度 (ng/ml) を測定した結果を示す図である。アトピー性皮膚炎患者と健常者とで TGF- β 1 濃

度は統計学的有意性があり（危険率5%水準）、アトピー病態の識別に有効であることが明らかにされた。

図12は、(A)及び(B)とも、本発明のアトピー性皮膚炎の検出用キットの一実施例を示す図である。

- 5 (A)では、陽性と陰性の検出結果を示す例を表している（上側の図は陰性（線が1本）、下側の図は陽性（線が2本））。例えば、陽性の場合、「薬剤を投与して下さい。」、「薬剤を増やして下さい。」又は「薬剤を切り返して下さい。」などの意思決定ができ、陰性の場合、「薬剤を投与する理由はありません。」又は「薬剤の離脱が可能です。」などの意思決定ができる。被験サンプルは、
10 右側の丸い穴状のところに入れる。

(B)は、(A)とは異なる形態の検出用キットであり、抗TGF- β 1抗体を担持したビーズと発色剤が、チューブ上の容器の中に含まれている。サンプルをチューブ内に入れ、発色すれば陽性となる。

- 図13は、成人型最重症アトピー性皮膚炎に対する臨床的効果を示すデータを表した図である。
15

図14は、実施例6における成人型最重症アトピー患者から採取した血漿を、本発明の検出用キットを用いて事前評価した結果を示す図である。結果は陽性であり、その後の治療を開始する意思決定の判断基準となる。

- 図15は、成人型最重症アトピー性皮膚炎に対する各Th生体反応への効果を示す図である。但し、最重症アトピー性皮膚炎なので、初診時のTh3生体反応が低いことが認められる。
20

図16は、成人型最重症アトピー患者の皮膚の異常（アトピー浸潤）を、加療前（左図；初診時）と、最終検査後（右図；初診から74日目の外観所見）について、それぞれ示した図である。

25

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。本発明の範囲はこれらの説明に拘束されることはなく、以下の例示以外についても、本発明の趣旨を損なわない範囲で適宜変更し実施し得る。

なお、本明細書は、本願優先権主張の基礎となる特願2009-230019号明細書（2009年10月1日出願）の全体を包含する。また、本明細書において引用された全ての刊行物、例えば先行技術文献、及び公開公報、特許公報その他の特許文献は、参照として本明細書に組み込まれる。

5

1. 本発明の概要

本発明は、従来の何れの治療とは全く異なる、アトピー性皮膚炎の治療薬（治療用キット）及びその治療方法と、アトピー性皮膚炎の検出用キット（簡易診断キット）等を提供するものである。

10 従来、獲得免疫に関与するヘルパーT（Th）リンパ球は、生産するサイトカインの違いにより、Th1及びTh2をはじめとするいくつかのサブセットに分類されることが知られている。インターフェロン（IFN）- γ 、インターロイキン（IL）-2等を生産するものはTh1細胞といわれ（単にTh1ともいう）、主としてIL-4、IL-5、IL-6、IL-10及びIL-13を生産するものはTh2細胞といわれている（単にTh2ともいう）。また、潜在型トランスフォーミング増殖因子（TGF）- β を高濃度に生産するものはTh3細胞（がん研究者はTr細胞と唱えている）といわれている（単にTh3ともいう）。そして、感染症、癌、自己免疫性疾患及びアレルギー性疾患等の様々な疾患において、Th9あるいはTh17細胞も含め複数のTh反応の強弱やバランスの破綻と疾患との関連性が明らかにされている。

20 本発明者は、多くのアトピー性皮膚炎患者及び健常者並びにそれらの血漿検体を分析することにより、アトピー性皮膚炎が、Th1、Th2及びTh3といった特定のヘルパーT（Th）リンパ球の生体反応が正常でない場合に発症することを発見し、これらTh1、Th2及びTh3の生体反応（表在型（表現型）の各Th生体反応や、内在型の各Th生体反応）を正常値にすることにより、アトピー性皮膚炎を治療及び完治する投薬順序とその投与量と期間を見出した。具体的には、本発明者は、アトピー性皮膚炎を発症している患者においては、TGF- β 1とTh3あるいはそのひとつのTh2生体反応（Th9細胞を含む）優位性及びTh2細胞が亢進しているとともに、Th1生体反応が正常範囲を外れている（正常範囲を下回っていることが多い）という特徴が認められることを発見した。また、本発明者は最重症アトピ

一性皮膚炎あるいはまた著しい免疫抑制（アネルギー）でTh3生体反応が抑制されていることを見出した。アトピー性皮膚炎（AD）の治療方法としては、例えば、まず抗TGF- β 1薬を投与し、最重症と免疫不全の無い患者には抗Th3薬を投与してTh3生体反応を正常範囲内に戻し、次いで、抗Th3薬に代えて抗Th2薬を
5 投与して、Th2生体反応を正常範囲内に戻し、その後、抗Th2薬に代えてTh1調整薬を投与して、Th1生体反応を正常範囲内にする、という特定の投与手順（用法）を備えた方法を用いれば、アトピー性皮膚炎を効果的に治療し完治させ、しかも再発もほぼ完全に防ぐことができることを見出した。このような特定の投与手順（用法）によるアトピー性皮膚炎の治療は、従来の治療とは比較にならない
10 ほど治療効果が格段に高いものであり、長期間又は重度のアトピー性皮膚炎患者及び哺乳動物に対しても高い割合で完治（薬剤脱離達成後3年目になる患者様が
あります）を実現することができる、極めて画期的な治療方法である。

このように、本発明は、アトピー性皮膚炎の治療に関し、従来とは全く異なる着想に基づく効果的且つ画期的な治療方法及び治療薬（治療用キット）を提供す
15 るものである。

2. アトピー性皮膚炎の治療用キット

本発明のアトピー性皮膚炎の治療用キットは、前述したように、最重症アトピー性皮膚炎あるいはまた著しい免疫抑制（アネルギー）でTh3生体反応が抑制されているアトピー性皮膚炎（AD）以外は抗TGF- β 1薬を投与し、抗Th3薬及び
20 抗Th2薬を含み、場合によりさらにTh1調整薬を含む、アトピー性皮膚炎の治療用キットであって、哺乳動物に対して、抗TGF- β 1薬あるいは抗Th3薬が投与され、その後抗Th3薬に代えて抗Th2薬が投与され、場合により、その後抗Th2薬に代えてTh1調整薬が投与されるように用いられることを特徴とする、前記治療
25 用キットである。

また、本発明のアトピー性皮膚炎の治療用キットの別の態様としては、前述したように、抗Th3薬及びTh1調整薬を含み、場合によりさらに抗Th2薬を含む、アトピー性皮膚炎の治療用キットであって、哺乳動物に対して、抗Th3薬が投与され、その後抗Th3薬に代えてTh1調整薬が投与され、場合により、その後Th1

調整薬に代えて抗Th2薬が投与されるように用いられることを特徴とする、前記治療用キットである。

- 5 本発明の治療用キットに含まれる抗Th3薬とは、Th3反応（Th3生体反応）の抑制活性を有する薬剤を意味する。ここで、Th3生体反応とは、アトピー性皮膚炎を発症している個体や正常な個体に抗Th 3 薬を投与した場合のデータプロファイリングによる検査値の臨床的意義を含んだ概念である。すなわち、抗Th3薬は表現型（臨床症状）が消失するまで（表在型（表現型）のTh3%が正常範囲（正常値）に達するまで）投与する。この場合の投与期間は、表在型（表現型）のTh3%により規定され、投与量は、内在型のTh3%により規定される。また、抗
- 10 Th3薬とは、治療阻害因子であるTh3生体反応とTh9細胞に起因するアレルギー反応を抑制する薬剤と定義することもできる。

- なお、上述の通り、本発明の治療用キットにおいては、Th3%を正常範囲内にするために抗Th3薬を用いるが、場合により、抗Th3薬に代えてTh3生体反応増強剤(Th3増強剤)を用いることもできる。例えば、ヒトの重症アトピー（特に
- 15 ヒト最重症アトピー）及び免疫不全（免疫寛容）等の場合や、非ヒト動物における免疫抑制のある脆弱性皮膚炎等の場合は、Th3生体反応が低値であることがあるため、このような場合は、Th3%を正常範囲内にするためにTh3生体反応増強剤を用いることが好ましい。ここで、ヒト最重症アトピーとは、例えば、アトピーの重症度分類のうち、体表面積の36%以上において皮膚紅斑を有する状態と
- 20 定義することができ、臨床的には、脱ステロイド後の湿潤性苔癬化のみられた患者のほとんどが、この重症度分類に該当すると考えられる。また、上記の脆弱性皮膚炎とは、血漿中のTGF- β 1が低値でケラチノイド増殖因子（KGF）の産生がない病理学的に染色性の低下傾向にあるアポトーシスを伴う皮膚の異常と定義される。

- 25 本発明において使用できる抗Th3薬としては、例えば、霊芝又はその抽出物を有効成分として含む薬剤（単剤も含む）（漢方薬霊芝（日産化学）等）、リンツィー、IFN- α 、IL-4、シクロスポリンA（CsA）、FK506、抗癌剤等が好ましく挙げられ、中でも、漢方薬霊芝（日産化学）が好ましい。また、上記Th3生体反応増強剤(Th3増強剤)としては、例えば、亜鉛含有物が好ましく、具体的には

牡蠣の貝殻の粉末等が好ましく挙げられる。

本発明の治療用キットに含まれる抗Th2薬とは、Th2反応（Th2生体反応）の抑制活性を有する薬剤を意味する。ここで、Th2生体反応とは、アトピー性皮膚炎の知慮以上の根本原因の程度差を意味し、薬剤の使用意思決定は、前述した抗
5 Th3薬と同様な使用方法に準じて投与する。また、抗Th2薬とは、アトピーの本態であるTh2細胞とTh9細胞を抑制する薬剤と定義することもできる。

なお、上述の通り、本発明の治療用キットにおいては、Th2%を正常範囲内にするために抗Th2薬を用いるが、場合により、抗Th2薬に代えてTh2生体反応増強剤(Th2増強剤)を用いることもできる。抗Th2薬を投与しようとした際に、
10 Th2%の著しい低下が認められた場合は、上記の通り、抗Th2薬に代えてTh2増強剤を用いる方が効果的であるため、好ましい。

本発明において使用できる抗Th2薬としては、例えば、IPD（大鵬薬品工業；例えばIPD C50、IPD-1151T）、オノン、IFN- γ 、シクロスポリンA（CsA）、FK506、靈芝又はその抽出物を有効成分として含む薬剤（単剤も含む）（漢方
15 薬靈芝（日産化学）等）等が好ましく挙げられ、中でもIPDがより好ましい。また、上記Th2生体反応増強剤(Th2増強剤)としては、例えば、各種核酸（ふぐの白子由来等）、各種ホルモン剤（女性ホルモン、男性ホルモン、環境ホルモン）等が好ましく挙げられる。

本発明の治療用キットに含まれるTh1調整薬としては、限定はされないが、例
20 えば、内在型Th1を増強させ、表在型Th1を抑制する（つまり内在型Th1及び表在型Th1を同時に調整する）薬剤等が好ましく挙げられる。ここで、内在型Th1とは、所謂抗病勢の強度を表し、アトピー性皮膚炎の皮膚症状改善後のアトピー・アレルギー体質の消失とその維持に関与する生体反応を意味する。また、表現型Th1生体反応（測定上はTh1リンパ球の細胞表面での測定値）は皮膚のバリア
25 傷害（測定正常値より高値）の程度を意味する（プロファイリングとして蓄積したデータにより薬剤使用意思決定を行う）。

本発明において使用できるTh1調整薬としては、例えば、INF- γ 、INF- α 、南瓜種子又はその抽出物、南蛮毛又はその抽出物、及び桂皮又はその抽出物を有効成分として含む薬剤（単剤も含む）等が挙げられ、経口・口腔内INF- α 、経

口腸溶剤イヌIFN- γ （皮下投与も可能）等がより好ましく、中でも、IFN- α 、IFN- γ 、BRM剤（日本大学発ベンチャー スノードリーム）及びGe132がさらに好ましい。

5 なお、上記の本発明の治療用キットにおいては、さらに、TGF- β 1抑制剤（抗TGF- β 1剤（抗TGF- β 1薬））を含むものが好ましく挙げられる。抗TGF- β 1剤は、哺乳動物に対して、抗Th3薬が投与される前に、投与することが好ましい。抗TGF- β 1剤としては、例えば、霊芝又はその抽出物を有効成分として含む薬剤（単剤も含む）（漢方薬霊芝（日産化学）等）、各種抗癌剤、リンツィー、IFN- α 、IL-4、シクロスポリンA（CsA）、FK506等が好ましく挙げられる。血漿中のTGF- β 1レベルの評価及びその抑制の確認は、限定はされないが、例えば、
10 後述する本発明のアトピー性皮膚炎の検出用キットを用いて行うことができる。当該検出用キットは、抗TGF- β 1抗体を含むものであり、血漿中のTGF- β 1が一定レベル以下であるかそれを超えるレベルであるかで、陰性及び陽性の判断をすることができる。例えば、ヒトの場合、血漿中のTGF- β 1の濃度が1.5 ng/ml以上、好ましくは2.0 ng/ml以上であると、有意にアトピー性皮膚炎を発症していると評価することができ、同様に、ネコの場合は、1.7 ng/ml以上、イヌの場合は2.0 ng/ml以上の血漿中TGF- β 1濃度の場合、有意にアトピー性皮膚炎を発症していると評価することができるが、抗TGF- β 1剤の投与により、抗Th3薬の投与に先立ち、血漿中TGF- β 1濃度を上記範囲未満にすることが好ましい。

20 本発明の治療用キットの使用対象となる哺乳動物としては、ヒト及び非ヒト哺乳動物のいずれも好ましく挙げられる。ここで、非ヒト哺乳動物としては、例えば、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、ウサギ、モルモット及びハムスター等が挙げられるが、中でも、イヌ、ネコが好ましく、より好ましくはイヌである。

25 本発明の治療用キットが、抗Th3薬（剤）、抗Th2薬（剤）及び場合によりTh1調整薬（剤）を含むものである場合は、対象となる哺乳動物に対して、抗Th3薬（剤）、抗Th2薬（剤）及びTh1調整薬（剤）をそれぞれこの順番で投与することが重要である。他方、本発明の治療用キットが、抗Th3薬（剤）、Th1調整薬（剤）及び場合により抗Th2薬（剤）を含むものである場合は、対象となる哺乳動物に対して、抗Th3薬（剤）、Th1調整薬（剤）及び抗Th2薬（剤）を

それぞれこの順番で投与することが重要である。そのため、アトピーに対して抗Th3薬、抗Th2薬及びTh1調整薬のうちの少なくとも2種を併用する（すなわち同時期に各Th剤を投与する）ことは、本発明の治療用キットの使用態様には含まれない。症状の制禦するアンタゴニストは各Th剤とは別途に用いることができる。

本発明において、各表現型Th生体反応（Thリンパ球の細胞表面で測定）は、薬剤（抗Th3薬、抗Th2薬及びTh1調整薬）の投与期間の指標となり、各内在型Th生体反応（Thリンパ球の細胞質内で測定）は、薬剤の投与量及び薬剤使用意思決定の判断値となる。正常値より高い場合には各抗Th薬（拮抗剤）を投与し、正常値より低い場合には各Th増強剤を、それぞれ投与することができる。アトピー性皮膚炎を発症している個体においては、例えば、Th3生体反応とTh2生体反応が高い場合があるため、その場合は抗Th3薬と抗Th2薬とを順次投与することになる。また、このような生体反応調整剤の他に、各表現型Thの数値を低くするためには臨床症状を形成するヒスタミンなどのアンタゴニスト（ケミカルメ
5
10
15

ディエイター拮抗剤）を投与してもよい。

本発明の治療用キットが、抗Th3薬（剤）、抗Th2薬（剤）及び場合によりTh1調整薬（剤）を含むものである場合は、具体的には、例えば、抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下が認められた後に抗Th2薬が投与されるように用いられることが好ましく、場合により、抗Th2薬の投与開始後、Th2生体反応の低下が認められた後にさらにTh1調整薬が投与されるように用いられることが好ましい。詳しくは、アトピー性皮膚炎を発症している哺乳動物に対して抗Th3薬の投与を開始すると、Th3生体反応が低下し、これによりTh3（%）の値（例えば表在型Th3（%））が正常範囲内となるため、その段階で抗Th3薬の投与から抗Th2薬の投与に切り替える。次いで、抗Th2薬の投与を開始すると、Th2生体
20
25

反応が低下し、これによりTh2（%）の値（例えば表在型Th2（%））が正常範囲内となるため、その段階で抗Th2薬の投与を終了する。その後、場合により、Th1調整薬の投与に切り替えることができるが、抗Th2薬の投与終了時に、Th1生体反応が低下しているか亢進しているかは個々の状況により変動することが考えられるため、Th1調整薬としては、当該状況を考慮して、Th1生体反応を増強

する薬剤を用いるか、Th1生体反応を抑制する薬剤を用いるかを適宜決定することができる。一般的には、抗Th2薬の投与終了時に、Th1生体反応が低下していることが多いため、当該反応を亢進させる薬剤を投与することが好ましい。なお、本発明においては、一旦正常範囲内に調整されたTh3生体反応は、その後の抗Th2薬やTh1調整薬の投与によって大きく影響されることはなく、引き続き正常範囲内（もしくはその近傍）に保持される。同様に、一旦正常範囲内に調整されたTh2生体反応は、その後のTh1調整薬の投与によって大きく影響されることはなく、引き続き正常範囲内（もしくはその近傍）に保持される。

他方、本発明の治療用キットが、抗Th3薬（剤）、Th1調整薬（剤）及び場合により抗Th2薬（剤）を含むものである場合は、具体的には、例えば、抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下が認められた後にTh1調整薬が投与されるように用いられることが好ましく、場合により、Th1調整薬の投与開始後、Th1生体反応の低下又は亢進が認められた後にさらに抗Th2薬が投与されるように用いられることが好ましい。詳しくは、アトピー性皮膚炎を発症している哺乳動物に対して抗Th3薬の投与を開始すると、Th3生体反応が低下し、これによりTh3（％）の値（例えば表在型Th3（％））が正常範囲内となるため、その段階で抗Th3薬の投与からTh1調整薬の投与に切り替える。ここで、抗Th3薬の投与終了時に、Th1生体反応が低下しているか亢進しているかは個々の状況により変動することが考えられるため、Th1調整薬としては、当該状況を考慮して、Th1生体反応を増強する薬剤を用いるか、Th1生体反応を抑制する薬剤を用いるかを適宜決定することができる。一般的には、抗Th3薬の投与終了時に、Th1生体反応が低下していることが多いため、当該反応を亢進させる薬剤を投与することが好ましい。このように、Th1調整薬の投与を開始すると、Th1生体反応が低下又は亢進し、これによりTh1（％）の値（例えば内在型Th1（％）及び表在型Th1（％））が正常範囲内となるため、その段階で抗Th1薬の投与を終了する。その後、場合により、抗Th2薬の投与に切り替えることができる。抗Th2薬の投与を開始すると、Th2生体反応が低下し、これによりTh2（％）の値（例えば表在型Th2（％））が正常範囲内となるため、その段階で抗Th2薬の投与を終了する。なお、本発明においては、一旦正常範囲内に調整されたTh3生体反応は、その後のTh1

調整薬や抗Th2薬の投与によって大きく影響されることはなく、引き続き正常範囲内（もしくはその近傍）に保持される。同様に、一旦正常範囲内に調整されたTh1生体反応は、その後の抗Th2薬の投与によって大きく影響されることはなく、引き続き正常範囲内（もしくはその近傍）に保持される。

- 5 ここで、各Th（％）の正常範囲（正常値）としては、限定はされず、治療対象とする哺乳動物の種類ごとに知られている公知の範囲を採用すればよいが、例えば、ヒトの表在型Th（％）の場合、Th3（％）は2.0～10.0％であることが好ましく、Th2（％）は0.20～1.2％であることが好ましく、Th1（％）は20～60％であることが好ましい。
- 10 また同様に、治療対象の哺乳動物が非ヒト動物である場合の例として、イヌにおける各Th（％）の正常範囲（正常値）は、例えば、表在型Th（％）の場合、Th3（％）は0.1～3.0％であることが好ましく、より好ましくは0.2～3.0％、さらに好ましくは0.5～2.5％であり、Th2（％）は0.1～2.5％であることが好ましく、より好ましくは0.2～2.0％、さらに好ましくは0.4～1.5％であり、Th1（％）は0.3～3.0％であることが好ましく、より好ましくは0.5～2.5％、さらに好ましくは0.5～2.0％である。また、内在型Th（％）の場合、Th3（％）は0.5～4.0％であることが好ましく、より好ましくは0.6～3.5％、さらに好ましくは0.8～2.5％であり、Th2（％）は0.1～2.0％であることが好ましく、より好ましくは0.2～1.5％、さらに好ましくは0.3～1.3％であり、Th1（％）は0.5～4.0％であることが好ましく、より好ましくは0.5～3.5％、さらに好ましくは0.6～2.5％である。
- 15 ）は0.3～3.0％であることが好ましく、より好ましくは0.5～2.5％、さらに好ましくは0.5～2.0％である。また、内在型Th（％）の場合、Th3（％）は0.5～4.0％であることが好ましく、より好ましくは0.6～3.5％、さらに好ましくは0.8～2.5％であり、Th2（％）は0.1～2.0％であることが好ましく、より好ましくは0.2～1.5％、さらに好ましくは0.3～1.3％であり、Th1（％）は0.5～4.0％であることが好ましく、より好ましくは0.5～3.5％、さらに好ましくは0.6～2.5％である。
- 20 ある。

なお、各Th（％）の値（例えば表在型の各Th（％））は、ヘルパーT細胞（Th：CD4SP）と各Thサイトカインとを、Th1（IFN- γ ⁺）、Th2（IL-4⁺）、Th3（TGF- β 1⁺）とし、各細胞数（すなわち「Th cytokine(+)CD4(+)cell」及び「Th cytokine(-)CD4(+)cell」の細胞数）を測定した結果に基づいて下記式により算出することができる。

25 び「Th cytokine(-)CD4(+)cell」の細胞数）を測定した結果に基づいて下記式により算出することができる。

$$\text{Th}(\%) = \frac{\text{Th cytokine}(+)\text{CD4}(+)\text{cell}}{\text{Th cytokine}(-)\text{CD4}(+)\text{cell} + \text{Th cytokine}(+)\text{CD4}(+)\text{cell}} \times 100$$

なお、Th%はTh細胞のみの測定値で、薬効投与によって得られた状態、あるいは病態を有しながら改善したり、悪化した各Th%の変化量をTh生体反応として測定される。細胞数の測定は、例えば、フローサイトメトリー、FACS（
5 fluorescence-activated cell sorter）や簡易キット等を用いて行うことができ、
所望の細胞等のカウント又は存在比の算出を行うことにより測定することができる。

また本発明の治療用キットが、最重症と免疫不全を除くアトピー性皮膚炎を発症している哺乳動物に対して使用される場合は、特に以下の投与態様が好ましい。

10 すなわち、抗Th3薬の投与開始後は、Th3生体反応の低下とともにTh2生体反応の亢進が認められた後に、抗Th2薬が投与されるように用いられることが好ましく、場合により、抗Th2薬の投与開始後は、Th2生体反応の低下とともにTh1生体反応の低下が認められた後に、Th1調整薬が投与されるように用いられてもよい（Anti-Th3, anti-Th2, adjasumentTh1(IFN)-Therapy：ステップ法）。

15 本発明の治療用キットの使用においては、例えば、抗Th3薬、抗Th2薬及びTh1調整薬は、それぞれ、少なくとも2時間投与されるように用いられることが好ましく、より好ましくは少なくとも5日間、さらに好ましくは5～60日間、さらにより好ましくは5～35日間である。また、抗Th3薬、抗Th2薬及びTh1調整薬のそれぞれの投与期間の合計は、180日以下となるように用いられることが好
20 ましく、より好ましくは150日以下、さらに好ましくは108日以下、さらにより好ましくは100日以下である。

本発明の治療用キットにおいて用いる抗Th3薬、抗Th2薬及びTh1調整薬は、各々、前述した具体的な化合物等を有効成分として含み、さらに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物の形態で投与されることが好ましい。ここで、「薬学
25 的に許容され得る担体」とは、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤あるいはその他の添加剤等が挙げられる。そのような担体の1種以上を用いることにより、注射剤、液剤、カプセル剤、懸濁剤、乳剤あるいはシロップ剤等の形態の医薬組成物として調製され得る。このような医薬組成物形態の抗Th3薬、抗

Th2薬及びTh1調整薬は、それぞれ経口的あるいは非経口的に投与することができる。経口投与の態様としては、例えば口腔投与、口腔内投与、舌下投与、歯肉塗布、粘膜投与、噴霧投与などが挙げられる。非経口投与のための投与形態としては、常法により処方される注射剤（皮下投与及び静注投与用の注射剤）や、
5 鼻等による粘膜投与及び噴霧投与などが含まれる。注射剤の場合には、生理食塩水又は市販の注射用蒸留水等の薬学的に許容される担体中に溶解または懸濁することにより製造することができる。なお、Th1調整薬の投与において、特に、低容量INF- γ （インターフェロン- γ ）（通常の1/100用量）や（極）低容量INF- α （インターフェロン- α ）（イヌ遺伝子組み換え型を含む）を投与する場合は、
10 経口投与、具体的には、口腔投与、口腔内投与、舌下投与、歯肉塗布、粘膜投与、噴霧投与が好ましい。

また、抗Th3薬、抗Th2薬及びTh1調整薬の各々の投与量は、限定はされず、適宜設定することができ、対象となる哺乳動物の種類等、例えば対象となる哺乳動物（患者）の年齢、性別、体重及び症状、治療効果、投与方法、処理時間など
15 により異なってもよい。

抗Th3薬の投与量は、限定はされないが、例えば、1日につき1~120mg/kg体重であることが好ましく、より好ましくは1日につき5~110mg/kg体重である。特に、対象となる哺乳動物がヒトである場合は、抗Th3薬の投与量は、1日につき1~120mg/kg体重であることが好ましく、より好ましくは1日につき5~
20 30mg/kg体重である。また、対象となる哺乳動物がイヌ、ネコ等である場合は、抗Th3薬の投与量は、1日につき1~120mg/kg体重であることが好ましく、より好ましくは1日につき5~30mg/kg体重である。実際は活性型TGF- β 1あるいはTh3生体反応の変化によって薬剤の使用意思決定を実施する。

抗Th2薬の投与量は、限定はされないが、例えば、1日につき0.1~10mg/kg
25 体重であることが好ましく、より好ましくは1日につき1~5mg/kg体重である。特に、対象となる哺乳動物がヒトである場合は、抗Th3薬の投与量は、1日につき1~10mg/kg体重であることが好ましく、より好ましくは1日につき2~8mg/kg体重である。また、対象となる哺乳動物がイヌ、ネコ等である場合は、抗Th3薬の投与量は、1日につき3~5mg/kg体重であることが好ましく、より好

ましくは1日につき5～30mg/kg体重である。

Th1調整薬の投与量は、限定はされないが、例えば、1日につき1 MU～30 MUであることが好ましく、より好ましくは1日につき4 MU～10 MUである。

特に、対象となる哺乳動物がヒトである場合は、抗Th3薬の投与量は、1日につ

5 き1～120mg/kg体重であることが好ましく、より好ましくは1日につき5～60mg/kg体重である。また、対象となる哺乳動物がイヌ、ネコ等である場合は、抗Th3薬の投与量は、1日につき1～120mg/kg体重であることが好ましく、より好ましくは1日につき10～30mg/kg体重である。

本発明の治療用キットは、基本的には、Anti-Th3, anti-Th2, adjustment-
10 Th1/P. Therapy（ステップ法）に用い得るキットが好ましい態様として挙げられるが、抗Th3薬、抗Th2薬及びTh1調整薬以外に、他の構成要素を含んでいてもよい。他の構成要素としては、限定はされず、例えば、溶解用又は希釈用等の各種バッファーや使用説明書（使用マニュアル）等を挙げることができる。また、本発明の治療用キットは、抗Th3薬、抗Th2薬及びTh1調整薬等の各構成要素を、
15 すべてまとめて備えたものであってもよいし、少なくとも一部を別個独立に備えたものであってもよく、限定はされない。

3. アトピー性皮膚炎の治療方法

本発明のアトピー性皮膚炎の治療方法は、前述したように、アトピー性皮膚炎
20 を発症している非ヒト哺乳動物に対して、抗Th3薬を投与し、その後抗Th3薬に代えて抗Th2薬を投与し、場合により、その後抗Th2薬に代えてTh1調整薬を投与することを特徴とする、治療方法である。

また、本発明のアトピー性皮膚炎の治療方法の別の態様としては、前述したように、アトピー性皮膚炎を発症している非ヒト哺乳動物に対して、抗Th3薬を投
25 与し、その後抗Th3薬に代えてTh1調整薬を投与し、場合により、その後Th1調整薬に代えて抗Th2薬を投与することを特徴とする、治療方法である。

本発明の治療方法に用いられる抗Th3薬、抗Th2薬及びTh1調整薬の定義説明及び好ましい具体例については、前記2.項における説明が同様に適用できる。

なお、上述の通り、本発明の治療用方法においては、Th3%を正常範囲内にす

るために抗Th3薬を投与するが、場合により、抗Th3薬に代えてTh3生体反応増強剤(Th3増強剤)を投与することもできる。例えば、ヒトの重症アトピー（特にヒト最重症アトピー）及び免疫不全（免疫寛容）等の場合や、非ヒト動物における免疫抑制のある脆弱性皮膚炎等の場合は、Th3生体反応が低値であることがあるため、このような場合は、Th3%を正常範囲内にするためにTh3生体反応増強剤を用いることが好ましい。Th3生体反応増強剤に関する説明及び好ましい具体例については、前記2.項における説明が同様に適用できる。ヒト重症アトピー（特にヒト最重症アトピー）及び脆弱性皮膚炎に関する定義説明についても、前記2.項における説明が同様に適用できる。

- 10 また、上記の本発明の治療方法においては、アトピー性皮膚炎を発症している非ヒト哺乳動物に対して、さらに、TGF- β 1 (TGF- β) 抑制剤（抗TGF- β 1剤（抗TGF- β 1薬））を投与することも好ましい態様として挙げられる。抗TGF- β 1剤の投与は、抗Th3薬を投与する前に行うようにし、具体的には、抗TGF- β 1剤の投与によりTGF- β 1の抑制が確認された後、抗Th3薬を投与することが好ましい。
- 15 血漿中のTGF- β 1レベルの評価及びその抑制の確認は、限定はされないが、例えば、後述する本発明のアトピー性皮膚炎の検出用キットを用いて行うことができる。当該検出用キットは、抗TGF- β 1抗体を含むものであり、血漿中のTGF- β 1が一定レベル以下であるかそれを超えるレベルであるかで、陰性及び陽性の判断をすることができる。例えば、ヒトの場合、血漿中のTGF- β 1の濃度が
- 20 1.5 ng/ml以上、好ましくは2.0 ng/ml以上であると、有意にアトピー性皮膚炎を発症していると評価することができ、同様に、ネコの場合は、1.7 ng/ml以上、イヌの場合は2.0 ng/ml以上の血漿中TGF- β 1濃度の場合、有意にアトピー性皮膚炎を発症していると評価することができるため、抗TGF- β 1剤の投与により、抗Th3薬の投与に先立ち、血漿中TGF- β 1濃度を上記範囲未満にすることが好ましい。
- 25 抗TGF- β 1剤の定義説明及び好ましい具体例については、前記2.項における説明が同様に適用できる。

本発明の治療方法の対象となる非ヒト哺乳動物としては、アトピー性皮膚炎を発症している非ヒト哺乳動物であればよく、限定はされず、例えば、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、マウス、ラット、ウサギ、モルモット及びハ

ムスター等が挙げられ、中でも、イヌやウマが好ましい。なお、本発明の治療方法はヒトにも適用することができる。

本発明の治療方法においては、アトピー性皮膚炎を発症している哺乳動物に対して、抗Th3薬、抗Th2薬及び場合によりTh1調整薬をそれぞれこの順番で投与
5 すること、または抗Th3薬、Th1調整薬及び場合により抗Th2薬をそれぞれこの順番で投与することが重要である。そのため、抗Th3薬、抗Th2薬及びTh1調整薬の少なくとも2種を併用する（すなわち同時期に投与する）ことは、本発明の治療方法の実施態様には含まれない。

本発明の治療方法が、抗Th3薬、抗Th2薬及び場合によりTh1調整薬をそれぞれ
10 れこの順番で投与する場合は、具体的には、例えば、抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下が認められた後に抗Th2薬を投与することが好ましく、場合により、抗Th2薬の投与開始後、Th2生体反応の低下が認められた後にTh1調整薬を投与することが好ましい。詳しくは、アトピー性皮膚炎を発症している哺乳動物に対して抗Th3薬の投与を開始すると、Th3生体反応が低下し、これにより
15 Th3（％）の値（例えば表在型Th3（％））が正常範囲内となるため、その段階で抗Th3薬の投与から抗Th2薬の投与に切り替える。次いで、抗Th2薬の投与を開始すると、Th2生体反応が低下し、これによりTh2（％）の値（例えば表在型Th2（％））が正常範囲内となるため、その段階で抗Th2薬の投与を終了する。その後、場合により、Th1調整薬の投与に切り替えるが、抗Th2薬の投与終了時
20 に、Th1生体反応が低下しているか亢進しているかは個々の状況により変動することが考えられるため、Th1調整薬としては、当該状況を考慮して、Th1生体反応を増強する薬剤を用いるか、Th1生体反応を抑制する薬剤を用いるかを適宜決定することができる。一般的には、抗Th2薬の投与終了時に、Th1生体反応が低下していることが多いため、当該反応を亢進させる薬剤を投与することが好まし
25 い。なお、本発明においては、一旦正常範囲内に調整されたTh3生体反応は、その後の抗Th2薬やTh1調整薬の投与によって大きく影響されることはなく、引き続き正常範囲内（もしくはその近傍）に保持される。同様に、一旦正常範囲内に調整されたTh2生体反応は、その後のTh1調整薬の投与によって大きく影響されることはなく、引き続き正常範囲内（もしくはその近傍）に保持される。

他方、本発明の治療方法が、抗Th3薬（＝抗TGF β 剤）、Th1調整薬及び場合により抗Th2薬をそれぞれこの順番で投与する場合は、具体的には、例えば、アトピーの病態と重症度によるが抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下が認められた後にTh1調整薬を投与することが好ましく、場合により、Th1調整薬の投与開始後、Th1生体反応の低下又は亢進が認められた後に抗Th2薬を投与することが好ましい。詳しくは、アトピー性皮膚炎を発症している哺乳動物に対して抗Th3薬の投与を開始すると、Th3生体反応が低下し、これによりTh3（％）の値（例えば表在型Th3（％））が正常範囲内となるため、その段階で抗Th3薬の投与からTh1調整薬の投与に切り替える。ここで、抗Th3薬の投与終了時に、Th1生体反応が低下しているか亢進しているかは個々の状況により変動することが考えられるため、Th1調整薬としては、当該状況を考慮して、Th1生体反応を増強する薬剤を用いるか、Th1生体反応を抑制する薬剤を用いるかを適宜決定することができる。一般的には、抗Th3薬の投与終了時に、Th1生体反応が低下していることが多いため、当該反応を亢進させる薬剤を投与することが好ましい。このように、Th1調整薬の投与を開始すると、Th1生体反応が低下又は亢進し、これによりTh1（％）の値（例えば内在型Th1（％）及び表在型Th1（％））が正常範囲内となるため、その段階で抗Th1薬の投与を終了する。その後、場合により、抗Th2薬の投与に切り替えることができる。抗Th2薬の投与を開始すると、Th2生体反応が低下し、これによりTh2（％）の値（例えば表在型Th2（％））が正常範囲内となるため、その段階で抗Th2薬の投与を終了する。なお、本発明においては、一旦正常範囲内に調整されたTh3生体反応は、その後のTh1調整薬や抗Th2薬の投与によって大きく影響されることはなく、引き続き正常範囲内（もしくはその近傍）に保持される。同様に、一旦正常範囲内に調整されたTh1生体反応は、その後の抗Th2薬の投与によって大きく影響されることはなく、引き続き正常範囲内（もしくはその近傍）に保持される。

ここで、各Th（％）の正常範囲としては、限定はされず、治療対象とする哺乳動物の種類ごとに知られている公知の範囲を採用すればよいが、例えば、ヒトの表在型Th（％）の場合、Th3（％）は2.0～10.0％であることが好ましく、Th2（％）は0.20～1.2％であることが好ましく、Th1（％）は20～60％である

ことが好ましい。

なお、各Th (%) の値（例えば表在型の各Th (%) ）の算出方法は、前記 2. 項で述べた算出方法と同様である。

また本発明の治療方法が、重症のアトピー性皮膚炎を発症している哺乳動物に
5 対して適用される場合は、特に以下の投与態様が好ましい。すなわち、抗Th3薬の投与開始後は、Th3生体反応の低下とともにTh2生体反応の亢進が認められた後に、抗Th3薬から抗Th2薬に切り替えて投与することが好ましく、場合により、抗Th2薬の投与開始後は、Th2生体反応の低下とともにTh1生体反応の低下が認められた後に、抗Th2薬からTh1調整薬に切り替えて投与してもよい。

10 本発明の治療方法が、抗Th3薬、抗Th2薬及び場合によりTh1調整薬をそれぞれこの順番で投与する場合、抗Th3薬の投与は、Th3生体反応をモニタリングしながら行うことが好ましく、さらにTh2生体反応のモニタリングも併せて行ってもよい。Th3生体反応とTh2生体反応のモニタリングを抗Th3薬の投与と並行して行うことにより、Th3(%)等（例えば表在型Th3(%)等）の値を指標として、抗
15 Th3薬の投与期間や投与量の制御、さらには抗Th3薬から抗Th2薬への投与の切り替え時期などを容易に設定・判断することができ、アトピー性皮膚炎の治療効果をより一層高めることができる。

また同様に、抗Th3薬の投与後に行う抗Th2薬の投与は、Th2生体反応をモニタリングしながら行うことが好ましく、さらにTh1生体反応のモニタリングも併
20 せて行ってもよい。Th2生体反応とTh1生体反応のモニタリングを抗Th2薬の投与と並行して行うことにより、Th2(%)等（例えば表在型Th2(%)等）の値を指標として、抗Th2薬の投与期間や投与量の制御、特に抗Th2薬の投与終了時期（すなわち薬剤離脱達成時期となる場合がある）、さらには場合により行う抗Th2薬からTh1調整薬への投与の切り替え時期などを容易に設定・判断することができ、
25 アトピー性皮膚炎の治療効果をより一層高めることができる。

さらに同様に、抗Th2薬の投与後に行うTh1調整薬の投与は、Th1生体反応をモニタリングしながら行うことが好ましく、Th検査の検査値とスコア得点（CL）をモニタリングしながら行うことがさらに好ましい。また、Th2生体反応及び／又はTh3生体反応のTh検査の検査値とスコア得点（CL）のモニタリングも併

せて行ってもよい。Th1生体反応等のモニタリングをTh1調整薬の投与と並行して行うことにより、Th1生体反応のTh検査の検査値とスコア得点（CL）あるいはTGF- β 1やIL-5を指標として、Th1調整薬の投与期間や投与量の制御、特にTh1調整薬の投与終了時期（すなわち薬剤離脱達成時期）などを容易に設定・判断することができ、アトピー性皮膚炎の治療効果をより一層高めることができる。特に、TGF- β 1（血漿中の濃度）は、アトピー性皮膚炎の病態を評価するパラメータとして使用できるため、上記の設定・判断をより一層容易かつ簡便に行うことができる。

本発明の治療方法が、抗Th3薬（抗TGF薬）、Th1調整薬及び場合により抗Th2薬をそれぞれこの順番で投与する場合、抗Th3薬の投与は、Th3生体反応をモニタリングしながら行うことが好ましく、さらにTh1生体反応以外のモニタリングも併せて行ってもよい。Th3生体反応とTh1生体反応のモニタリングを抗Th3薬の投与と並行して行うことにより、Th3(%)等（例えば表在型Th3(%)等）の値を指標として、抗Th3薬の投与期間や投与量の制御、さらには抗Th3薬からTh1調整薬への投与の切り替え時期などを容易に設定・判断することができ、アトピー性皮膚炎の治療効果をより一層高めることができる。

また同様に、抗Th3薬の投与後に行うTh1調整薬の投与は、Th1生体反応をモニタリングしながら行うことが好ましく、さらにTh2生体反応のモニタリングも併せて行ってもよい。Th1生体反応とTh2生体反応のモニタリングをTh1調整薬の投与と並行して行うことにより、Th1(%)等（例えば内在型及び表在型Th1(%)等）の値を指標として、Th1調整薬の投与期間や投与量の制御、特にTh1調整薬の投与終了時期（すなわち薬剤離脱達成時期となる場合がある）、さらには場合により行うTh1調整薬から抗Th2薬への投与の切り替え時期などを容易に設定・判断することができ、アトピー性皮膚炎の治療効果をより一層高めることができる。

さらに同様に、Th1調整薬の投与後に行う抗Th2薬の投与は、Th2生体反応をモニタリングしながら行うことが好ましく、Th検査の検査値とスコア得点（CL）をモニタリングしながら行うことがさらに好ましい。また、Th1生体反応及び／又はTh3生体反応のTh検査の検査値とスコア得点（CL）のモニタリングも併

せて行ってもよい。**Th2**生体反応等のモニタリングを抗**Th2**薬の投与と並行して行うことにより、**Th2**生体反応の**Th**検査の検査値とスコア得点（CL）あるいは**TGF- β 1**や**IL-5**を指標として、抗**Th2**薬の投与期間や投与量の制御、特に抗**Th2**薬の投与終了時期（すなわち薬剤離脱達成時期）などを容易に設定・判断することができ、アトピー性皮膚炎の治療効果をより一層高めることができる。とくに、**TGF- β 1**（血漿中の濃度 ng/ml）は、アトピー性皮膚炎の病態を評価するパラメータとして使用できるため、上記の設定・判断をより一層容易かつ簡便に行うことができる。

なお、上述したモニタリングにおいては、**Th3**生体反応に代えて又は併行して**Th3**サイトカインである**TGF- β 1**の血中濃度をモニタリングしてもよく、また**Th2**生体反応に代えて又は併行して**Th2**サイトカインである**IL-4**の血中濃度をモニタリングしてもよく、さらに**Th1**生体反応に代えて又は併行して**Th1**サイトカインである**INF- γ** の血中濃度をモニタリングしてもよい。

本発明の治療方法において、上記モニタリングの方法は、限定はされないが、例えば、フローサイトメトリー、FACS（fluorescence-activated cell sorter）や簡易キット等を用いて行うことができ、所望の細胞等のカウント又は存在比の算出を行うことにより血中濃度の評価をすることができる。

本発明の治療方法において用いる抗**Th3**薬、抗**Th2**薬及び**Th1**調整薬の投与日数、投与形態や投与量等については、前記2.項における説明が同様に適用できる。

なお本発明は、哺乳動物（ヒト又は非ヒト哺乳動物）のアトピー性皮膚炎の治療用のキット又は薬剤を製造するための、抗**Th3**薬及び抗**Th2**薬（場合により**Th1**調整薬も含む）の使用、並びに、哺乳動物（ヒト又は非ヒト哺乳動物）のアトピー性皮膚炎を治療するための抗**Th3**薬及び抗**Th2**薬（場合により**Th1**調整薬も含む）の使用も含むものである。また本発明は、別の態様として、哺乳動物（ヒト又は非ヒト哺乳動物）のアトピー性皮膚炎の治療用のキット又は薬剤を製造するための、抗**Th3**薬及び**Th1**調整薬（場合により抗**Th2**薬も含む）の使用、並びに、哺乳動物（ヒト又は非ヒト哺乳動物）のアトピー性皮膚炎を治療するための抗**Th3**薬及び**Th1**調整薬（場合により抗**Th2**薬も含む）の使用も含むものであ

る。

4. アトピー性皮膚炎の検出用キット

- 本発明においては、抗TGF- β 抗体を含むことを特徴とする、アトピー性皮膚炎の検出用キットも提供することができる。本発明者は、皮膚専門医によってアトピー性皮膚炎と診断された患者群と非アトピー群（健常者）の血漿から、TGF- β 値（TGF- β の濃度）を測定し、両群に有意差があることを確認した。具体的には、アトピー性皮膚炎と診断された患者群は、非アトピー群に比べてTGF- β 値が有意に高い値を示すことを見出した。本発明のアトピー性皮膚炎の検出用キット等は、このような知見に基づいて完成された。

- なお、本発明の検出用キットは、アトピー性皮膚炎の診断用キットとしても用いることができる。また、本発明は、抗TGF- β 抗体を含むアトピー性皮膚炎の検出用及び診断用医薬組成物、抗TGF- β 抗体を用いるアトピー性皮膚炎の検出方法及び診断方法、並びに、アトピー性皮膚炎の検出用及び診断用の薬剤を製造するための抗TGF- β 抗体の使用も含むものである。

本発明の検出用キットにおいて、抗TGF- β 抗体は、安定性（保存性）及び使用容易性等を考慮して、溶解した状態で備えられていることが好ましい。

- 本発明の検出用キットは、抗TGF- β 抗体以外に他の構成要素を含むことができる。他の構成要素としては、例えば1次抗体検出用試薬、発色基質、各種バッファー、血漿採取用の各種器機及び容器、抗原抗体反応に使用し得る各種容器、使用マニュアル等を挙げることができる。

- 本発明の検出用キットが、特に、ELISAを利用してTGF- β 1を検出するためのキットである場合は、他の構成要素としては、さらに1次抗体検出用試薬、発色基質等を挙げることができる。また、ウエスタンブロット法を利用してTGF- β を検出するためのキットである場合は、他の構成要素としては、さらに1次抗体検出用試薬、発色基質等を挙げることができる。また、イムノクロマト法（金コロイド法）を利用してTGF- β を検出するためのキットである場合は、金コロイド標識抗体や各種固相化抗体に加え、ニトロセルロースメンブレンやサンプルパッドやコンジュゲートパッド等を備えたテストスティック等を挙げることがで

きる。

本発明の検出用キットは、構成要素として少なくとも前述した抗TGF- β 抗体を備えているものであればよい。従って、アトピー性皮膚炎の検出や診断に必須となる構成要素の全てを、当該抗TGF- β 抗体と共に備えているものであっても

5 よいし、そうでなくてもよく、限定はされない。

本発明の検出用キットに用いる抗TGF- β 抗体（抗TGF- β 1抗体）の作製方法は、限定はされず、公知のポリクローナル抗体及びモノクローナル抗体の作製方法を利用することができる。抗TGF- β 抗体は、限定はされないが、モノクローナル抗体であることが好ましい。

10 本発明の検出用キットを用いて、アトピー性皮膚炎を検出するに当たっては、ヒトの場合、血漿中のTGF- β 1の濃度が1.5 ng/ml以上、好ましくは2.0 ng/ml以上であると、有意にアトピー性皮膚炎を発症していると評価することができる。また同様に、ネコの場合は、1.7 ng/ml以上、イヌの場合は2.0 ng/ml以上の血漿中TGF- β 1濃度の場合、有意にアトピー性皮膚炎を発症していると評価すること
15 ができる。

本発明の検出用キットは、上述したように、血漿中のTGF- β 1の濃度を指標として、アトピー性皮膚炎を検出できることを示したが、当該濃度測定の結果は、前述したアトピー性皮膚炎の治療方法において、抗Th3薬を投与するための薬剤使用意思決定に用いることができる他、アトピー性皮膚炎に対する投薬治療にお
20 いて薬剤離脱達成の判断（完治かどうかなど治療効果の判断）にも用いることができる。

本発明においては、例えば上記検出用キットを用いることにより、被験哺乳動物の血漿中のTGF- β を検出し、その検出結果を指標としてアトピー性皮膚炎の病態を評価する方法を提供することもできる。すなわち、アトピー性皮膚炎の治療前、治療中、治療後のいずれの段階においても、あるいはアトピー性皮膚炎の
25 発症が不明である段階においても、血漿中のTGF- β を検出し、濃度を測定することにより、アトピー性皮膚炎の症状の程度や治療効果の程度を容易に評価することができる。

以下に、実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

本実施例においては、適宜、薬剤キットによる新規アトピー性皮膚炎の治療法“Anti-Th3,anti-Th2,adjustment-Th1/P.Therapy”（ステップ法）を用いた。なお、Anti-Th3、anti-Th2、adjustment-Th1、及びP.Therapyの定義及び説明については以下の通りである。

- ・ Anti-Th3：抗Th3薬

- ・ anti-Th2：抗Th2薬

- ・ adjustment-Th1：Th1調整薬（表在型Th1を抑制し、内在型Th1を増強するという、これら両方同時なので調整薬と定義する。）

- ・ P.Therapy：パルス療法（掻痒感の残った場合に実施する）；イトラコナゾールとして100～200mgを1日1回食直後に経口服用する。なお、年齢及び症状により適宜増減する。ただし、イトラコナゾール注射剤からの切り替えの場合、1回200mgを1日2回（1日用量400mg）食直後に経口服用する。動物では本剤を8mg/kg/SIGの量が適量であるが、3～30mgの量の範囲が好ましい。

〔実施例1〕

重症アトピー性皮膚炎の治療（1）

重症アトピー性皮膚炎はTh2生体反応の検査値がリバウンド（急に数字が高値となること）することが特徴である。重症アトピー性皮膚炎では全ステップの薬剤（Anti-Th3,anti-Th2,adjustment-Th1/P.Therapy）を適応することとなり、Th検査から各Th薬剤やイトラコナゾールの投与量等の薬剤使用意思決定を実施する必要がある。

症例：45歳男性。小児期からアトピー性皮膚炎（AD）で30歳の時に脱ステロイドを行い、全身から浸出液が出て半年間寝たきりであった。皮疹は、3年に1回増悪し、2ヶ月間自宅で静養すると落ち着くことが多かった。

現病歴と現症：いつもなら皮疹が軽快するはずだが、軽快しないため受診した。全身の皮膚が赤黒く、掻爬痕が多発し、皮膚の浸潤が著明であった。抗Th2薬と

してのIPD（大鵬薬品）を使用し、さらにオノン等で2ヶ月間治療したが、これまでの35年の間改善することはなかった。

治療：治療法としてはステップ法（Anti-Th3,anti-Th2,adjustment-Th1/P.Therapy）を実施した。実際にはステップ1として、TGF- β 1のバイオマーカー、表現型Th3生体反応（薬剤の投与期間決定因子）ならびに内在型生体反応（薬剤の投与量決定因子）を基準として、抗Th3薬として漢方・生薬の霊芝（日産化学）を服用させた。抗Th3薬の服用から約2ヶ月後には掻痒は著減し、皮膚におけるアトピー浸潤（苔癬化/皮膚肥厚）も軽快した。その後、Th2生体反応（IgEの産生）の亢進を改善する抗Th2薬としてIPD（大鵬薬品）を約2ヶ月間服用させた。その後、Th1調整薬として経口IFN誘起剤（漢方・生薬の西洋南瓜と南蛮毛を主成分とする合剤：インターフェロンハーブ研究所・スノードリーム）を約1ヶ月間服用させた。図に示したようにステップ3においてはTh1生体反応を正常値範囲内に調整（adjustment-Th1）上述した経口IFN誘起剤を投与した。

本実施例では、患者は約108日で内服の離脱が可能となり、臨床症状の軽快と共にすべてのTh生体反応及びTGF- β 1のバイオマーカーはそれぞれ正常値に近似調整された（図3を参照）。TGF- β 1は、IgE又はTARC（Th2ケモカイン）よりもアトピー性皮膚炎の治療マーカーとして統計的にも有意であった。

以上の治療の結果及び効果を、図1～4に示した。

図1及び図2から分かるように、重症のアトピー性皮膚炎（AD）では、Th2生体反応優位な状況から抗Th3薬の投与により、さらにTh2リバウンド（Th2生体反応が上昇すること）がみられるのが特徴であった。一方、参考まで小児のアトピー性皮膚炎患者ではTh2のリバウンドは観察されなかった。なお、Th2生体反応とは、Th2作動性薬剤を投与した場合の薬効の評価値Th%が変動することをいい、ここでは抗Th2薬の投与によりアトピー患者のTh2生体反応が正常値0.2%に復すること、このことを治療上ではTh2生体反応の短縮という。

また、図3及び図4には、患者の上腕部の皮膚の外貌を示したが、アトピー性皮膚炎の症状スコア（SCORAD）も著しく改善した。本実施例の治療方法は、通常の治療に抵抗性を示す重症ADに対して、これまでの35年間皮膚の間に改善

ことはなかったが、はじめて寛解が可能であった。

〔実施例 2〕

重症アトピー性皮膚炎の治療（2）

- 5 女性の成人型アトピー性皮膚炎患者にあつては Th2 生体反応の一過性の上昇（リバウンド）とラテックスフルーツ症候群（動物のイヌやネコでもあり）を発症するので、この点について治療上注意する必要があつた。

- 10 症例：39 歳女性。臨床経過と現症：両上肢、両下腿、胸、首回り及び顔がざらざらして赤黒くなつていた（図 5 B の左図を参照）。このような症状はステロイド軟膏を外用したが効果なかった。

- 治療：基本的には、実施例 1 の男性の成人型重症アトピー性皮膚炎と同様な治療を実施した。まず、実際的にはステップ 1 として、TGF- β 1 のバイオマーカー、表現型 Th3 生体反応（薬剤の投与期間決定因子）ならびに内在型生体反応（薬剤の投与量決定因子）を基準として抗 Th3 薬として漢方・生薬の霊芝（日産化学）を 5 錠服用させた。投与 2 週間後に掻痒は劇的に減少した。錠剤服用から 45 日後、漢方・生薬霊芝を錠剤から粉薬 1 包（2.5g）を隔日に服用させることに変更した。抗 Th3 薬の粉薬服用から 33 日後、抗 Th2 剤である IPD とオノン（オノン DS：オノンドライシロップ）の服用を完了した。ステップ 3 として Th1 調整薬である IFN 誘起剤 1 g を服用させるよう変更した。
- 15
- 20

以上の治療の結果及び効果を、図 5 A 及び図 5 B に示した。これまでの治療に抵抗性であつたが、本ステップに良く反応し、皮膚の紅皮症は消失した（図 5 B の右図の所見）。

25

〔実施例 3〕

小児アトピー性皮膚炎の治療

小児アトピーは抗 Th3 剤と抗 Th2 剤の第 2 ステップ迄で、アトピー性皮膚炎が完治することがあつた。すべて Th 検査からの検査結果とバイオマーカーに基

づいた薬剤の使用意思決定を実施し、治療立案後加療した。

症例：9歳女性。

- 臨床経過（現病歴）と現症：初診後、5日間、アレグラ（30）2錠と小児用
5 プロトピック（顔と首）中等度の強さのロコイド軟膏、及び強いアンテベート軟膏と保湿剤の混合薬で治療した。しかしながら、改善効果がみられなかった。この際の現症は、全身の皮膚は掻きこわしでただれている状態（赤黒い浸潤性苔癬化）で、重症のアトピー性皮膚炎であった。

- 治療：TGF- β 1（5～10 ng/ml . Th3 サイトカイン/Th3 生体反応と定義した）
10 の実量との関係で、成人型重症アトピー性皮膚炎(TGF- β 1 10～100 ng/ml の閾値)の治療前にあつては統計的優位差があり、当然健常人の平均値（1.23ng/ml (n=105)）よりも統計的有意差のある高値を呈する。そこで、TARC の値が7109 で、アトピー性皮膚炎との皮膚科専門医の診断と当該 Th 検査の結果から治療を実施した。

- 15 具体的には、抗 Th3 薬として靈芝(日産化学)を 37 日間服用させたところ、その後抗 Th2 作用もみられ 40 日目で内服薬からの離脱が可能であった。この理由として、成人の患者様より TGF- β 1 のマーカーの値が低く、Th2 生体反応の上昇（Th2 有意）もあまり高値でないことが指摘される。

- 20 以上の治療の結果及び 37 日目効果（薬剤からの離脱前の所見）を、図 6 に示した。

服用7日後には、体の発赤は信じられないくらいに消失した。患者の来院は不定期でひどくなった時に受診して抗Th3薬を服用して改善した。

- 25 [実施例 4]

イヌのアトピー性皮膚炎の治療

（治療の臨床的概要とヒトの治療への外挿）

下記表 1 に示したように衛生仮説（Th1 サイトカインである IFN の皮下投与による Th1 と Th1 バランスの均衡をはかる）を利用した治療では、治療日数は

90 日程度で、治癒率も 70% 台であった (n=8)。また、不治であったイヌの症例では Th3 生体反応の上昇が観察された。Th3 あるいは Th3 サイトカインで TGF- β 1 がアトピーの治癒阻害因子と統計学的にも判断された。この事証から、TGF- β 1 を治療マーカーとして使用し、薬剤も抗 Th3 薬剤のキットを投与する

5 アトピー性皮膚炎の治療 (Anti-Th3,anti-Th2,adjustment-Th1/P.Therapy ; ステップ法) を発明した。動物のアトピーについて、衛生仮説を利用した従来法と比較して、新規治療法薬剤キットを適用 (ステップ法を実施) したところ、下記表 1 に示したように、治療日数が平均 45.0 日、治癒寛解率が 97.0% と、著しい治療期間の短縮と治癒寛解率 (%) の改善が認められた (n=49)。なお、従来

10 の Th1/Th2 バランス療法を用いた場合 (n=8) は、薬剤投与平均期間は 92.4 日、薬剤離脱達成率は 75.0% という結果であった。

表 1

	薬剤投与期間	薬剤脱離達成率
ステップ療法	45.0	98.0 (n=49)
Th1/2 バランス療法	92.4	75.0 (n=8)

ヒトの基礎的研究として新規治療薬剤キットを用いて加養した 49 症例の平均的効果例を図 8 に示した。この図 8 の左図 (Before) に示すように、脱毛と苔癬化した紅皮症を伴うイヌ (ミニチュア・ダックスフントの成犬) のアトピー性皮膚炎を治療した。

20 治療における投薬方法は、図 7 に示すような 3 段階のステップ法、薬剤キットとしては Anti-Th3,anti-Th2,adjustment-Th1/P.Therapy を用い、ステップ 1 の抗 Th3 薬として漢方・生薬である霊芝 (日産化学)、抗 Th2 薬として IPD (大鵬薬品)、Th1 調整薬として経口腸溶剤 INF- γ (CD4/8 比が高くアネルギーの病態では口腔内 INF- α) を被験動物であるイヌに投与した。

25 以上の新規治療の結果及び効果を、図 8 及び図 9 に平均的効果例として示した。

本実施例の治療により、脱毛を伴うアトピー性皮膚炎がほぼ完治することが分かった。なお、イヌのアトピー性皮膚炎の治療に関しては、本実施例に示すようなステップ法を用いた場合（ $n=49$ ）は、上述したように薬剤投与平均期間は45.0日、薬剤離脱達成率は98.0%と極めて優れた治療効果を示した（表1参照）。

5

〔実施例5〕

アトピー性皮膚炎の検出方法

アトピー性皮膚炎の患者群（Atopy）及び非アトピー群（健常者；Control）から血漿を採取し、イムノクロマト法（金コロイド法）を用いてTGF- β 1の量を測定した。

10

具体的には、ひとあるいは動物用TGF- β 1を抗原とし、図10に示す各種抗体やパッドを使用して、採取した血漿中のTGF- β 1の濃度を測定した。当該方法は、詳しくは、毛細管現象により血漿がメンブレン上を通過する際に、TGF- β 1、標識化抗TGF- β 1抗体及び捕捉抗体の三者によりTGF- β 1複合体が形成され、その標識物の集積を目視で確認する測定方法である。2ストリップ化により測定時間を短縮化することができる（約10分）。なお、測定までの間は凍結保存が必要である。

15

上記イムノクロマト法により血漿中のTGF- β 1の濃度を測定した結果を、図11に示した。ヒトの場合、血漿中のTGF- β 1の濃度が1.5 ng/ml以上であると、有意にアトピー性皮膚炎を発症していると評価することができることが分かった。なお、同様にして、ネコ及びイヌについても測定した結果、ネコは1.7 ng/ml以上、イヌは2.0 ng/ml以上のTGF- β 1濃度の場合、有意にアトピー性皮膚炎を発症していると評価することができることが分かった（図示せず）。

20

本実施例では、血漿中のTGF- β 1の濃度（量）を指標として、アトピー性皮膚炎を検出できることを示したが、当該濃度測定の結果は、抗Th3薬を投与するための薬剤使用意思決定に用いることができる他、アトピー性皮膚炎に対する投薬治療において薬剤離脱達成の判断にも用いることができる。

25

〔実施例6〕

重症アトピー性皮膚炎の治療 (3)

重症アトピーの中でも、特に最重症アトピーの患者は、Th2 生体反応が高値であるが、他のアトピーとは異なり Th1 生体反応は低値（アネルギー）で、Th3 生体反応も低値であることが特徴である（図 1 5 参照）。なお、ここでは、
5 最重症アトピーとは、アトピーの重症度分類のうち、体表面積の 36%以上において皮膚紅斑を有する状態と定義した。臨床的には脱ステロイド後の湿潤性苔癬化のみられた患者のほとんどが、この重症度分類に該当する。

最重症アトピー患者における、成人型最重症アトピー性皮膚炎に対する臨床的
10 効果を示すデータを、図 1 3 に示した。なお、当該患者から採取した血漿を被験サンプルとし、図 1 2 (A)に例示した抗 TGF- β 1 抗体を含むアトピー性皮膚炎検出用簡易キット（ヒト用）を用いて、活性化 TGF- β 1 レベルを測定したところ、図 1 4 に示したように、活性化 TGF- β 1 について陽性であった。しかし、最重症アトピーでは、病態と Th3 生体反応等を考慮した結果、抗 Th3 薬の投与より
15 も Th3 生体反応増強剤(Th3 増強剤) の投与が適当であると判断され、アトピー性皮膚炎を一括りにした時の加療の複雑さを如実に示すものであった。

初診時（0 病日）ではすべての高値を呈し、とくに IgE は 49,370 IU/ml であった。最重症アトピーでは Th3 生体反応が低値であるために、Th3 増強剤（亜鉛含有物：牡蠣の貝殻粉末）を投与した。投与から約 30 日後（09/11/11）で著
20 しい数値の改善がみられた。次いで、30～50 日の間は抗 Th2 剤（IPD）を投与したところ、臨床症状とよく一致して活性化 TGF- β 1（上記検出用簡易キットによる結果）が有意に低下した。

以上ことから、上記検出用簡易キットにより測定された活性化 TGF- β 1 は、アトピーの臨床症状と一致し、治療効果と一致していることが明らかにされた。

25 次に、成人型最重症アトピー性皮膚炎に対する各 Th 生体反応への効果を、図 1 5 に示した。

ヒト用活性化 TGF- β 1 簡易キットで陽性であったが、2 ヶ月後の投薬直前には Th3 生体反応が著しく低値であったので抗 Th3 剤ではなく、Th3 増強剤を投与したところ、2009 年 11 月 11 日（投与 30 日目）には Th3 生体反応（%）は

0.3 から 7.6 の著しい改善がみられた。しかしながら、アトピーであることと成人型最重症あるいは重症型では Th2 生体反応の上昇がみられた。そこで、30～50 日の投与期間にわたり、抗 Th2 剤 (IPD) が投与され、臨床症状は顔面され、痒覚は激減した。ただし、痒覚の発作は残余していた。

- 5 その後、臨床症状は改善され、TGF- β 1 が著しく改善された。このことは臨床症状や薬剤の離脱 (緩解) と一致するマーカーは、TGF- β 1 が治療効果と一致していることが明らかにされた。

図 16 に、本実施例における最重症アトピー患者の皮膚の異常 (アトピー浸潤) を、加療前 (左図; 初診時) と、最終検査後 (右図; 初診から 74 日目の外
10 観所見) について、それぞれ示した。

初診時、皮膚潰瘍等による特徴的な暗赤色の退色がみられ、正常の肌色に復した。初診から 74 日目の外観所見では、初診時でみられた陰部掻痒症や皮膚潰瘍 (掻き壊し) は完全に消失し、苔癬化も著しく改善された。

- 15 瘢痕化: 初診時にみられた掻き壊しによる潰瘍は、74 日目の外観所見では瘢痕を形成して治癒している。また、74 日目の外観所見では、手の甲の中央に大きな瘢痕がみられるが、初診時にはみられなかった掻き壊しであり、Th3 増強剤 (SD: スノードリーム) 投与時の治癒痕と判断された。ケラチノイドの増生による治癒促進効果が著しいことを臨床的に表している。

- 20 掻痒: すべてのデータの改善により、痒覚も皮膚バリア機能の回復と共に改善した。

- 25 苔癬化 (皮膚肥厚): 全身に苔癬化がみられたが、総じて激減した。しかしながら、陰部痒覚症は残余する傾向であった。潰瘍の消失、その後の血管透過性亢進も抑制され、皮膚肥厚も著しく回旋され、手の機能回復も観察された。また、手の甲の浮腫状変化も消失し、靱帯や甲の血管の走行が明瞭に観察された。さらに、苔癬化の改善により指が細くなった用に観察された (図 16)。

産業上の利用可能性

本発明によれば、アトピー性皮膚炎の治療用キット及びアトピー性皮膚炎の治療方法を提供することができる。また、本発明によれば、アトピー性皮膚炎の検

出用キット、アトピー性皮膚炎の病態の評価方法を提供することができる。

本発明の治療用キット及び治療方法は、例えば、45年の長年にわたりアトピー性皮膚炎に罹患していた患者（前出3年間発症無の患者様：本発明者が最初に加療した重症アトピー性皮膚炎）に対しても、画期的な治癒をもたらし完治させることができ、しかも検査数字がすべて一端正常化すれば、再発が認められていないため、アトピー性皮膚炎の治療手段として極めて有用なものである。

また、本発明のアトピー性皮膚炎の検出用キットは、アトピー治療阻害因子の存在検査として、被験者及び被験動物がアトピー性皮膚炎を発症しているかを容易かつ迅速に判定することができる点で極めて有用なもので、図11に示した様に統計学的に有意差がみられた（図11：危険率5%水準）。さらに、当該キットによって検出される血漿中のTGF- β 1の濃度を指標として、本発明のAD治療方法における抗Th3薬を投与するための薬剤使用意思決定を行うことや、アトピー性皮膚炎に対する投薬治療における薬剤離脱達成の判断をすることや、ADの病態の評価をすることができる点でも、本発明のAD検出用キットは極めて有用なものである。

請求の範囲

1. 抗Th3薬及び抗Th2薬を含むアトピー性皮膚炎の治療用キットであって、哺乳動物に対して、抗Th3薬が投与され、その後抗Th3薬に代えて抗Th2薬が
5 投与されるように用いられることを特徴とする、前記キット。
2. さらにTh1調整薬を含むキットであって、抗Th2薬の投与後、抗Th2薬に代えてTh1調整薬が投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1記載のキット。
3. 抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下が認められた後に抗Th2薬が投
10 与されるように用いられる、請求項1又は2記載のキット。
4. 抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下及びTh2生体反応の亢進が認められた後に抗Th2薬が投与されるように用いられる、請求項3記載のキット。
5. 抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の正常化が認められた後に抗Th2薬が投与され、抗Th2薬の投与開始後、Th2生体反応の低下が認められた後に
15 Th1調整薬が投与されるように用いられる、請求項2記載のキット。
6. 抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下及びTh2生体反応の亢進が認められた後に抗Th2薬が投与され、抗Th2薬の投与開始後、Th2生体反応の低下及びTh1生体反応の低下が認められた後にTh1調整薬が投与されるように用いられる、請求項5記載のキット。
- 20 7. 抗Th3薬及びTh1調整薬を含むアトピー性皮膚炎の治療用キットであって、哺乳動物に対して、抗Th3薬が投与され、その後抗Th3薬に代えてTh1調整薬が投与されるように用いられることを特徴とする、前記キット。
8. さらに抗Th2薬を含むキットであって、Th1調整薬の投与後、該Th1調整薬に代えて抗Th2薬が投与されるように用いられることを特徴とする、請求項
25 1記載のキット。
9. 抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下が認められた後にTh1調整薬が投与されるように用いられる、請求項7又は8記載のキット。
10. 抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下及びTh1生体反応の低下又は亢進が認められた後にTh1調整薬が投与されるように用いられる、請求項9

記載のキット。

- 1 1. 抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下が認められた後にTh1調整薬が投与され、Th1調整薬の投与開始後、Th1生体反応の亢進又は低下が認められた後に抗Th2薬が投与されるように用いられる、請求項8記載のキット。
- 5 1 2. 抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下及びTh1生体反応の低下又は亢進が認められた後にTh1調整薬が投与され、Th1調整薬の投与開始後、Th1生体反応の亢進又は低下及びTh2生体反応の亢進が認められた後に抗Th2薬が投与されるように用いられる、請求項11記載のキット。
- 10 1 3. 抗Th3薬が、靈芝若しくはその抽出物を有効成分として含む薬剤及び／又はリンツィーである、請求項1～12のいずれか1項に記載のキット。
- 1 4. 抗Th3薬の投与量が、1日につき1～120 mg/kg体重となるように用いられる、請求項1～13のいずれか1項に記載のキット。
- 1 5. 抗Th2薬が、IPD及び／又は靈芝若しくはその抽出物を有効成分として含む薬剤である、請求項1～6及び8～14のいずれか1項に記載のキット。
- 15 1 6. 抗Th2薬の投与量が、1日につき0.1～10 mg/kg体重となるように用いられる、請求項1～6及び8～15のいずれか1項に記載のキット。
- 1 7. Th1調整薬が、インターフェロン- γ 、インターフェロン- α 、南瓜種子又はその抽出物、南蛮毛又はその抽出物、及び桂皮又はその抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を有効成分として含む薬剤である、請求項2～
- 20 1 6のいずれか1項に記載のキット。
- 1 8. Th1調整薬の投与量が、1日につき1～30 MUとなるように用いられる、請求項2～17のいずれか1項に記載のキット。
- 1 9. 前記投与が、経口投与、皮下投与、静注投与、口腔投与、口腔内投与、舌下投与、歯肉塗布、粘膜投与又は噴霧投与である、請求項1～18のいずれ
- 25 か1項に記載のキット。
- 2 0. 哺乳動物が、ヒト又は非ヒト哺乳動物である、請求項1～19のいずれか1項に記載のキット。
- 2 1. 非ヒト哺乳動物が、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、マウス、ラット、ウサギ、モルモット又はハムスターである、請求項20記載の

キット。

2 2. アトピー性皮膚炎を発症している非ヒト哺乳動物に対して、抗Th3薬を投与し、その後抗Th3薬に代えて抗Th2薬を投与することを特徴とする、アトピー性皮膚炎の治療方法。

5 2 3. さらに、抗Th2薬の後、抗Th2薬に代えてTh1調整薬を投与することを特徴とする、請求項 2 2 記載の方法。

2 4. 抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下が認められた後に抗Th2薬を投与する、請求項 2 2 又は 2 3 記載の方法。

10 2 5. 抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下及びTh2生体反応の亢進が認められた後に抗Th2薬を投与する、請求項 2 4 記載の方法。

2 6. 抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下が認められた後に抗Th2薬を投与し、抗Th2薬の投与開始後、Th2生体反応の低下が認められた後にTh1調整薬を投与する、請求項 2 3 記載の方法。

15 2 7. 抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下及びTh2生体反応の亢進が認められた後に抗Th2薬を投与し、抗Th2薬の投与開始後、Th2生体反応の低下及びTh1生体反応の低下が認められた後にTh1調整薬を投与する、請求項 2 6 記載の方法。

2 8. 抗Th3薬の投与は、Th3生体反応をモニタリングしながら行う、請求項 2 2 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

20 2 9. さらに、Th2生体反応をモニタリングしながら行う、請求項 2 8 記載の方法。

3 0. 抗Th2薬の投与は、Th2生体反応をモニタリングしながら行う、請求項 2 2 ～ 2 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

25 3 1. さらに、Th1生体反応をモニタリングしながら行う、請求項 3 0 記載の方法。

3 2. 抗Th1調整薬の投与は、Th1生体反応をモニタリングしながら行う、請求項 2 3 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

3 3. アトピー性皮膚炎を発症している非ヒト哺乳動物に対して、抗Th3薬を投与し、その後抗Th3薬に代えてTh1調整薬を投与することを特徴とする、ア

トピー性皮膚炎の治療方法。

34. さらに、Th1調整薬の後、該Th1調整薬に代えて抗Th2薬を投与することを特徴とする、請求項33記載の方法。
35. 抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下が認められた後にTh1調整薬を投与する、請求項33又は34記載の方法。
36. 抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下及びTh1生体反応の低下又は亢進が認められた後にTh1調整薬を投与する、請求項35記載の方法。
37. 抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下が認められた後にTh1調整薬を投与し、Th1調整薬の投与開始後、Th1生体反応の亢進又は低下が認められた後に抗Th2薬を投与する、請求項34記載の方法。
38. 抗Th3薬の投与開始後、Th3生体反応の低下及びTh1生体反応の低下又は亢進が認められた後にTh1調整薬を投与し、Th1調整薬の投与開始後、Th1生体反応の亢進又は低下及びTh2生体反応の亢進が認められた後に抗Th2薬を投与する、請求項37記載の方法。
39. 抗Th3薬の投与は、Th3生体反応をモニタリングしながら行う、請求項33～38のいずれか1項に記載の方法。
40. さらに、Th1生体反応をモニタリングしながら行う、請求項39記載の方法。
41. 抗Th1調整薬の投与は、Th1生体反応をモニタリングしながら行う、請求項33～40のいずれか1項に記載の方法。
42. さらに、Th2生体反応をモニタリングしながら行う、請求項41記載の方法。
43. 抗Th2薬の投与は、Th2生体反応をモニタリングしながら行う、請求項34～42のいずれか1項に記載の方法。
44. 抗Th3薬の投与量が、1日につき1～120 mg/kg体重である、請求項22～43のいずれか1項に記載の方法。
45. 抗Th3薬が、靈芝若しくはその抽出物を有効成分として含む薬剤及び／又はリンツィーである、請求項22～44のいずれか1項に記載の方法。
46. 抗Th2薬の投与量が、1日につき0.1～10 mg/kg体重である、請求項22

～32及び34～45のいずれか1項に記載の方法。

47. 抗Th2薬が、IPD及び／又は靈芝若しくはその抽出物を有効成分として含む薬剤である、請求項22～32及び34～45のいずれか1項に記載の方法。

5 48. Th1調整薬の投与量が、1日につき1～30 MUである、請求項23～47のいずれか1項に記載の方法。

49. Th1調整薬が、インターフェロン- γ 、インターフェロン- α 、南瓜種子又はその抽出物、南蛮毛又はその抽出物、及び桂皮又はその抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を有効成分として含む薬剤である、請求項23
10 ～47のいずれか1項に記載の方法。

50. 前記投与が、経口投与、皮下投与、静注投与、口腔投与、口腔内投与、舌下投与、歯肉塗布、粘膜投与又は噴霧投与である、請求項22～49のいずれか1項に記載の方法。

51. 非ヒト哺乳動物が、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ウサギ、モルモット又はハムスターである、請求項22～50のいずれか1項に記載の方法。
15

52. 抗TGF- β 抗体を含むことを特徴とする、アトピー性皮膚炎の検出用キット。

53. 被験哺乳動物の血漿中のTGF- β を検出し、その検出結果を指標としてアトピー性皮膚炎の病態を評価する方法。

20 54. 哺乳動物が、ヒト又は非ヒト哺乳動物である、請求項53記載の方法。

55. 非ヒト哺乳動物が、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、マウス、ラット、ウサギ、モルモット又はハムスターである、請求項54記載の方法。

図1

Anti-Th3,anti-Th2,adjustment-Th1/P.Th1Therapy

Date	Th1 %	Th2 %	Th3 %	TGF- β	TARC**	IgE
0	78.07	19.23	21.43	ND*	ND	10,760
19	61.76	27.60	7.14	ND	ND	8,680
44	16.67	12.50***	13.33	8.30	ND	ND
73	13.45	6.10	2.56	1.40	ND	6,880
99	9.09	0.20	3.70	1.20	2,141	4,802
110	42.11	0.10	5.26	2.10	1,999	4,650
薬剤離脱完了108日目 (別途写真参照)					2,460	3,829

*: not done **: Th2 chemokine

***: 重症アトピーの患者様ではTh2生体反応のリバウンドが必発する

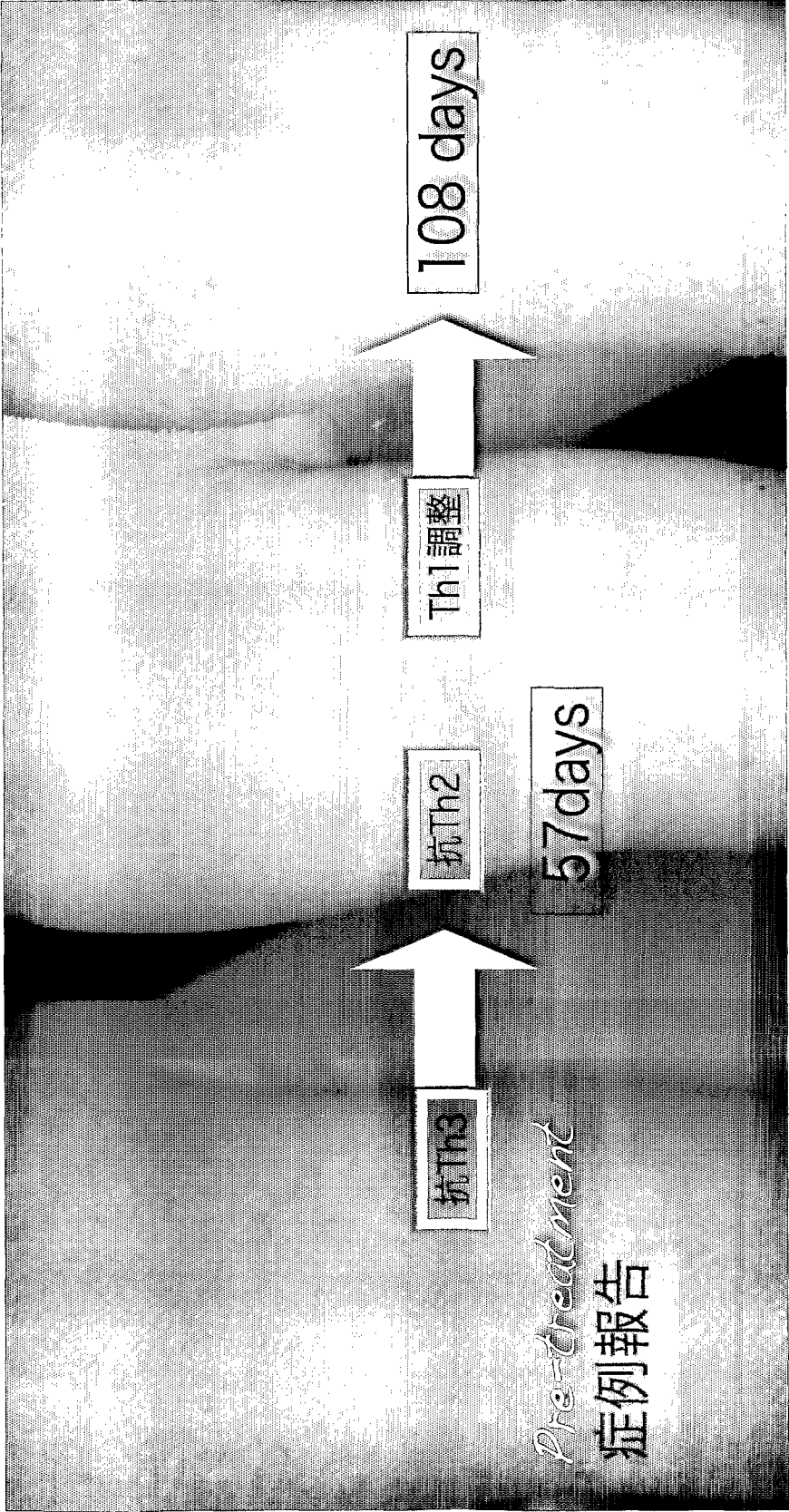
図2

Th2関連疾患

Th主剤の投与方法（半年1クール）投与：各Th剤の併用は禁忌

Date	Th1 %	Th2 %	Th3 %	Th1剤	抗Th2剤	抗Th3剤
0	78.07	19.23	21.43			投与
19	61.76	27.60	7.14			投与
44	16.67	12.50	13.33		投与	
73	53.85	6.10	2.56		投与	
99	9.09	0.20	3.70	投与		
110	42.11	0.10	5.26	投与		
140	50.00	0.10	9.09	(薬剤離脱受診から108日:写真)		

図3



治療後

治療前

図4

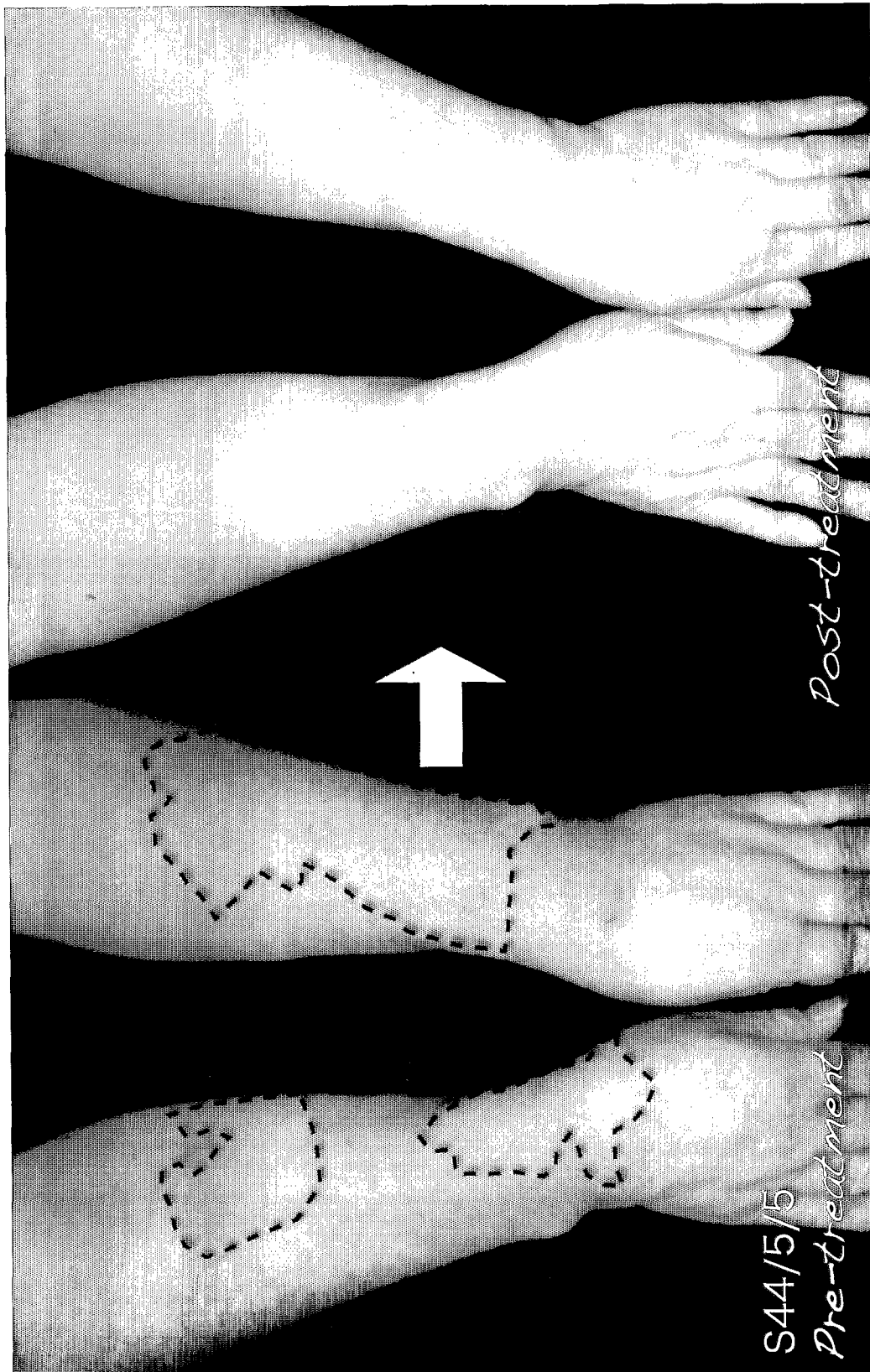
	<i>0-day</i>	<i>57-days</i>	<i>108-days</i>	
痒 覚	4	3	0	✓ 3/10
発 赤	3	2	0	
掻き壊し	3	2	0	
乾 燥	2	1	0	
落 屑	2	1	0	
苔 癬 化	3	1	0	
色素沈着	1	0	0	
合計	18	10	0	

図5A

女性成人アトピー治療の推移と検査結果

sTh1	sTh2	sTh3	iTh1	iTh2	iTh3	TGF	Th剤
70.45	15.73	39.56	72	15.0	36.52		抗Th3
79.41	27.63	26.23	77.5	25.0	29.09		抗Th3
20.00	0.30	12.50	28.6	9.09	16.67		抗Th2
15.38	0.30	6.19	47.4	3.70	6.98	8.30	抗Th2
50.00	0.20	8.70	52.2	0.20	15.86	3.50	Th1

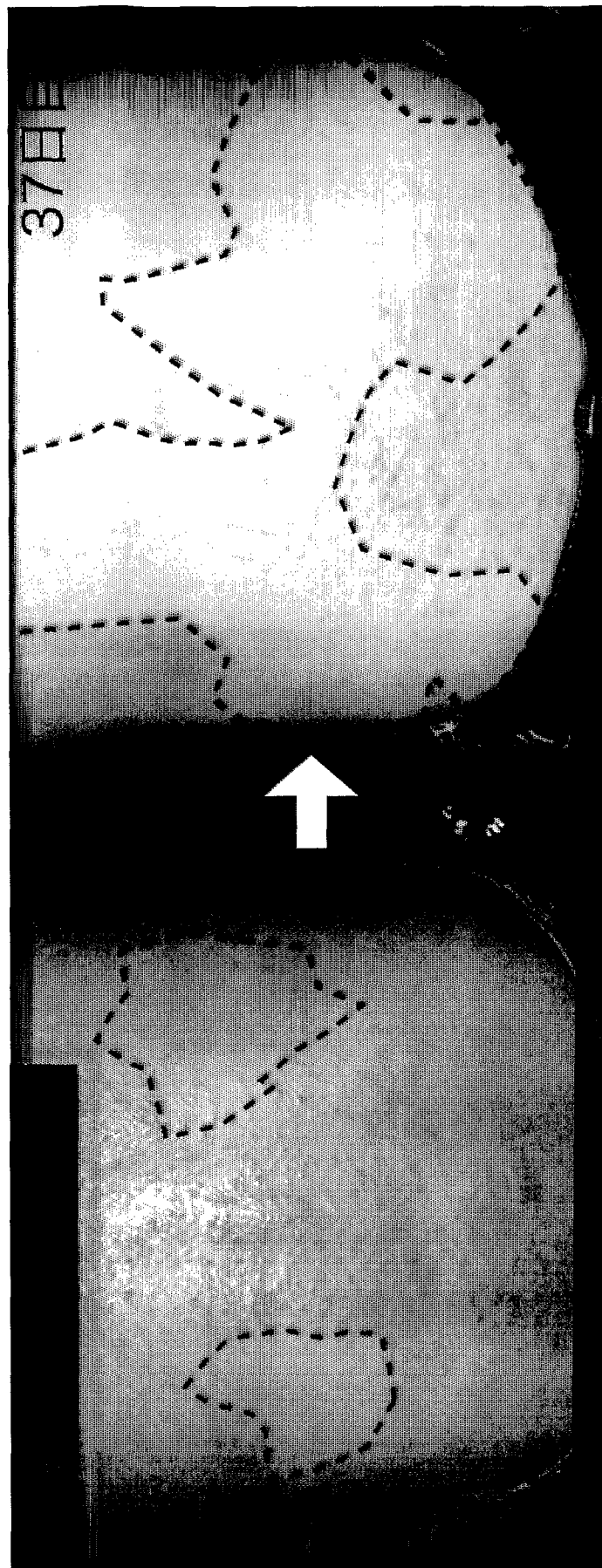
図5B



治療後

治療前

図6



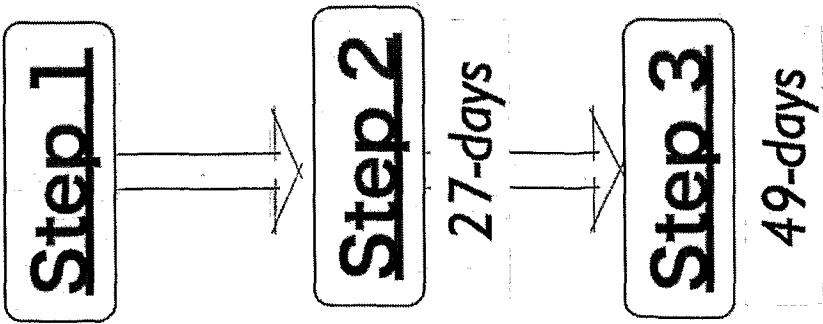
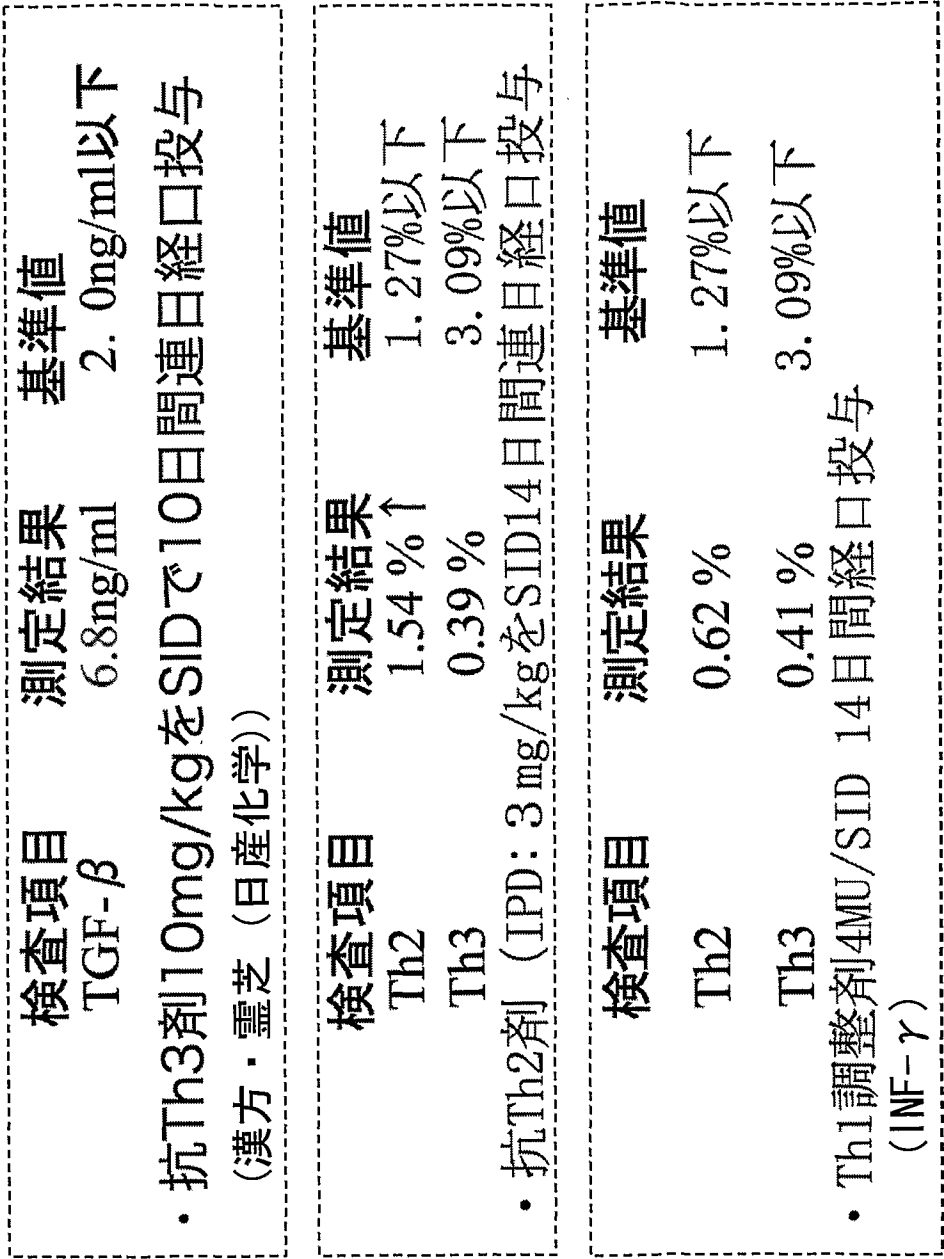
約1ヵ月後 寛解（治療後）
（正常部位を点線で囲んだ）

受診から1週間後（治療前）

特徴的所見：赤黒い皮膚の外貌

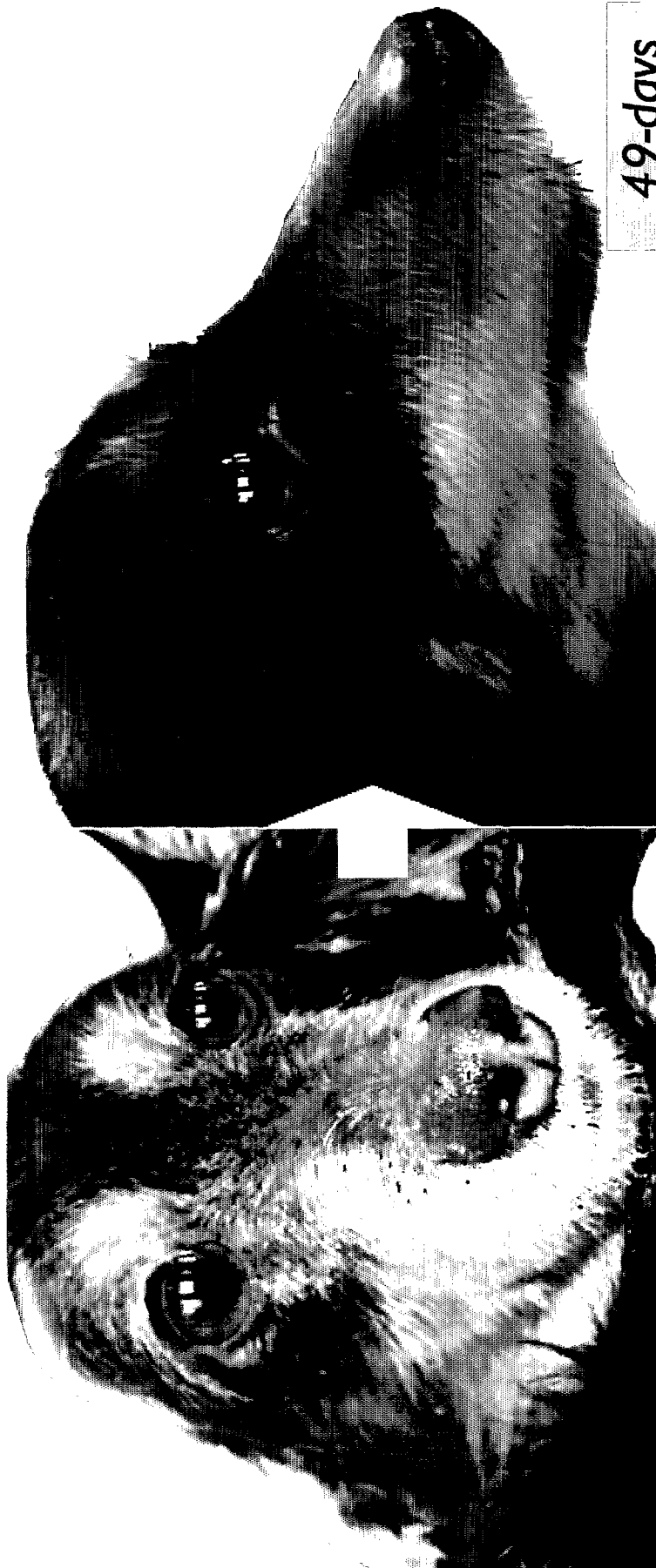
投薬方法（ステップ法）

図7



Anti-Th3, anti-Th2, adjustment-Th1/P. Therapy : ステップ法

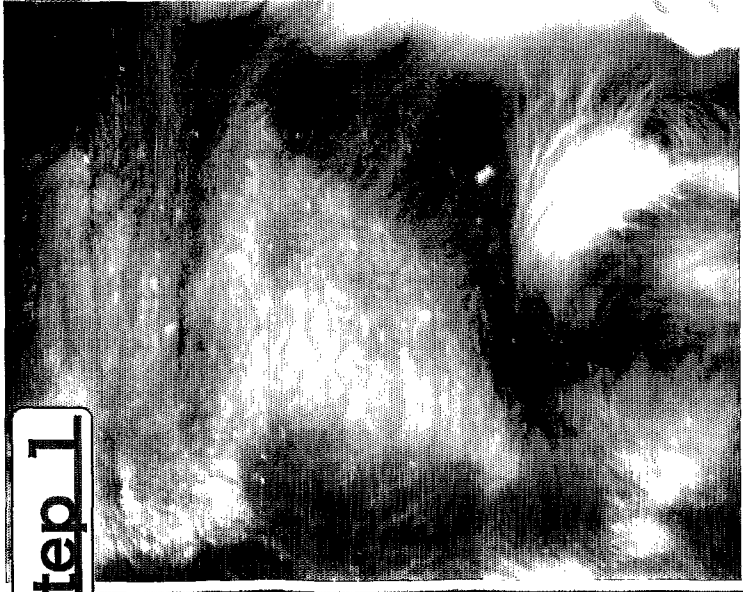
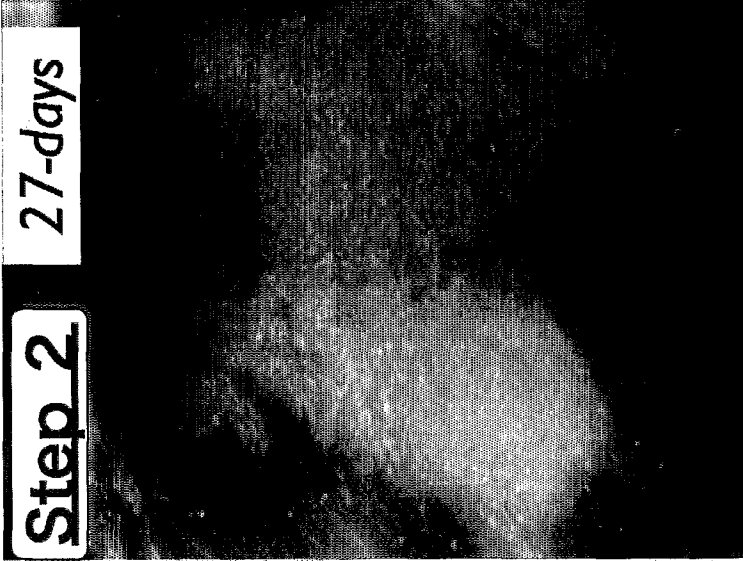
Before → *after*



49-days

図8

図9

Step 1 	Step 2 	Step 3 
CL 18	13	2

CL:皮膚の改善度の得点（得点が高いほど重症であることを意味する）

図10

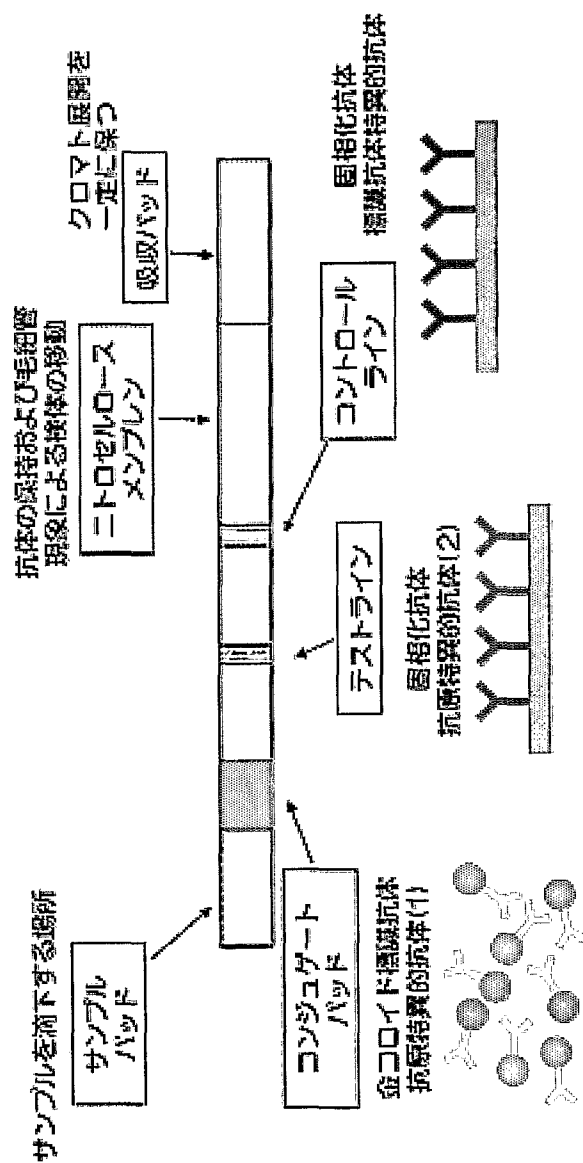


図11

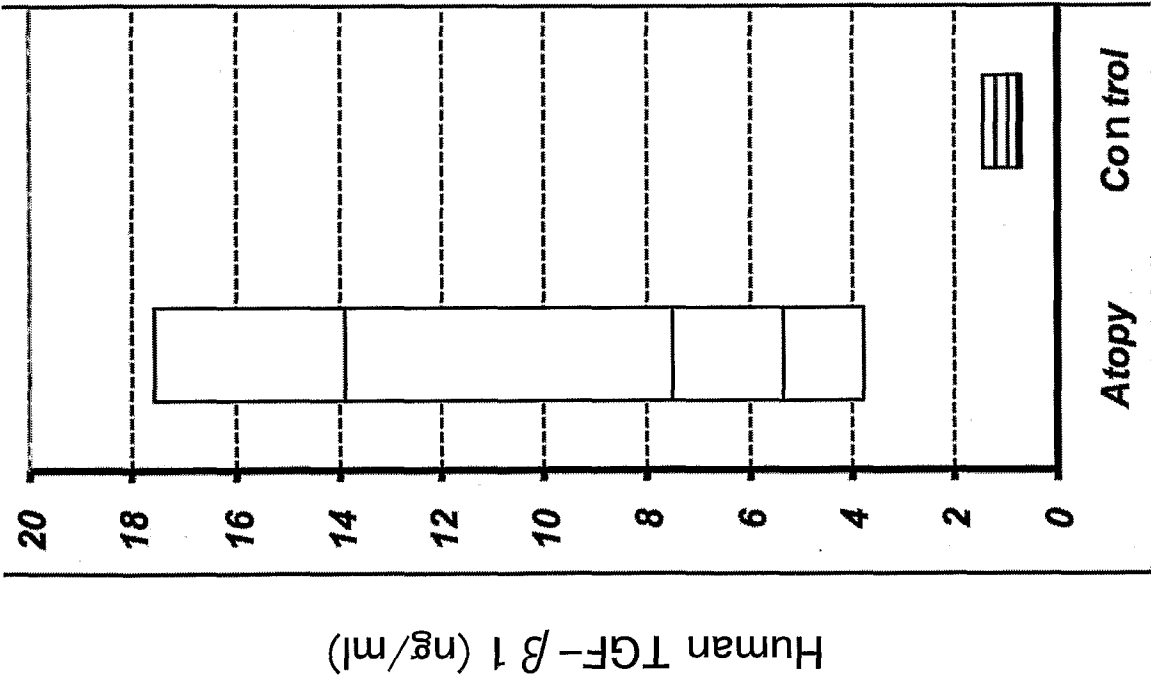
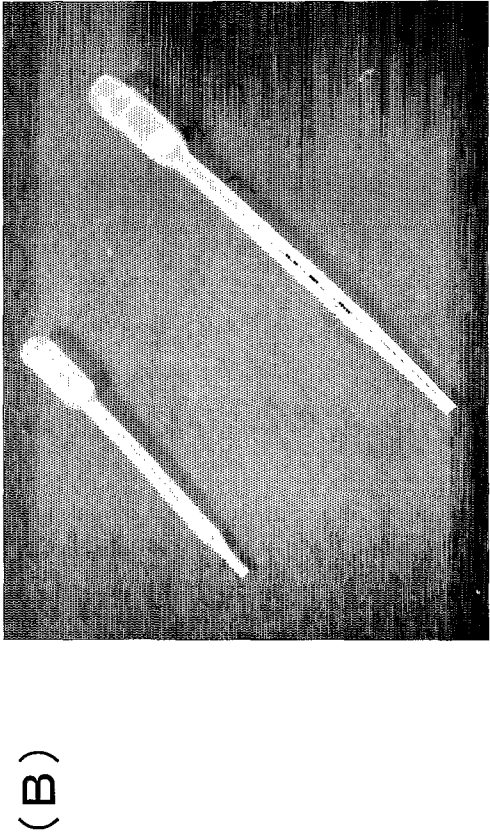
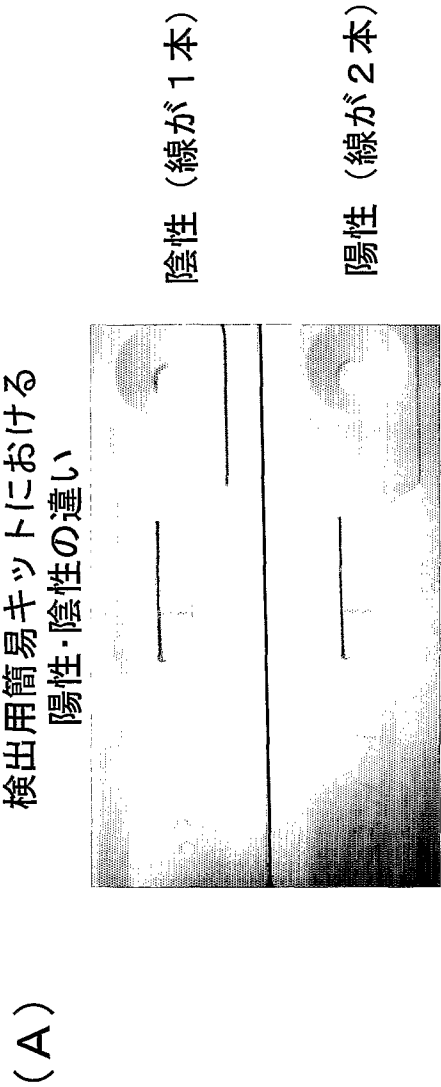


図12



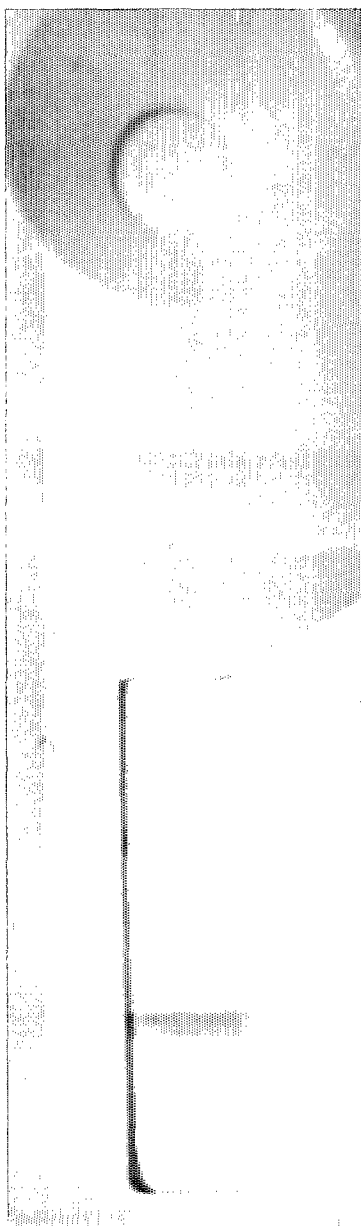
成人型最重症アトピー性皮膚炎に対する臨床的效果

図 13

Date	CD4/8 (-1.6)	iCD4/8 (-2.8)	TGF-β ₁ (-1.01 ng/ml)	TARC (-450 pg/ml)	IgE (-170 IU/ml)
0病日	6.33	4.00	27.0	21,800	49,370
09/11/11	2.54	2.22	—	4,720	40,390
09/12/11	0.30	11.00	5.7	2,940	32,519

* : iはリンパ球を薬剤刺激（幼若化反応）をして得られた数値です。

図14



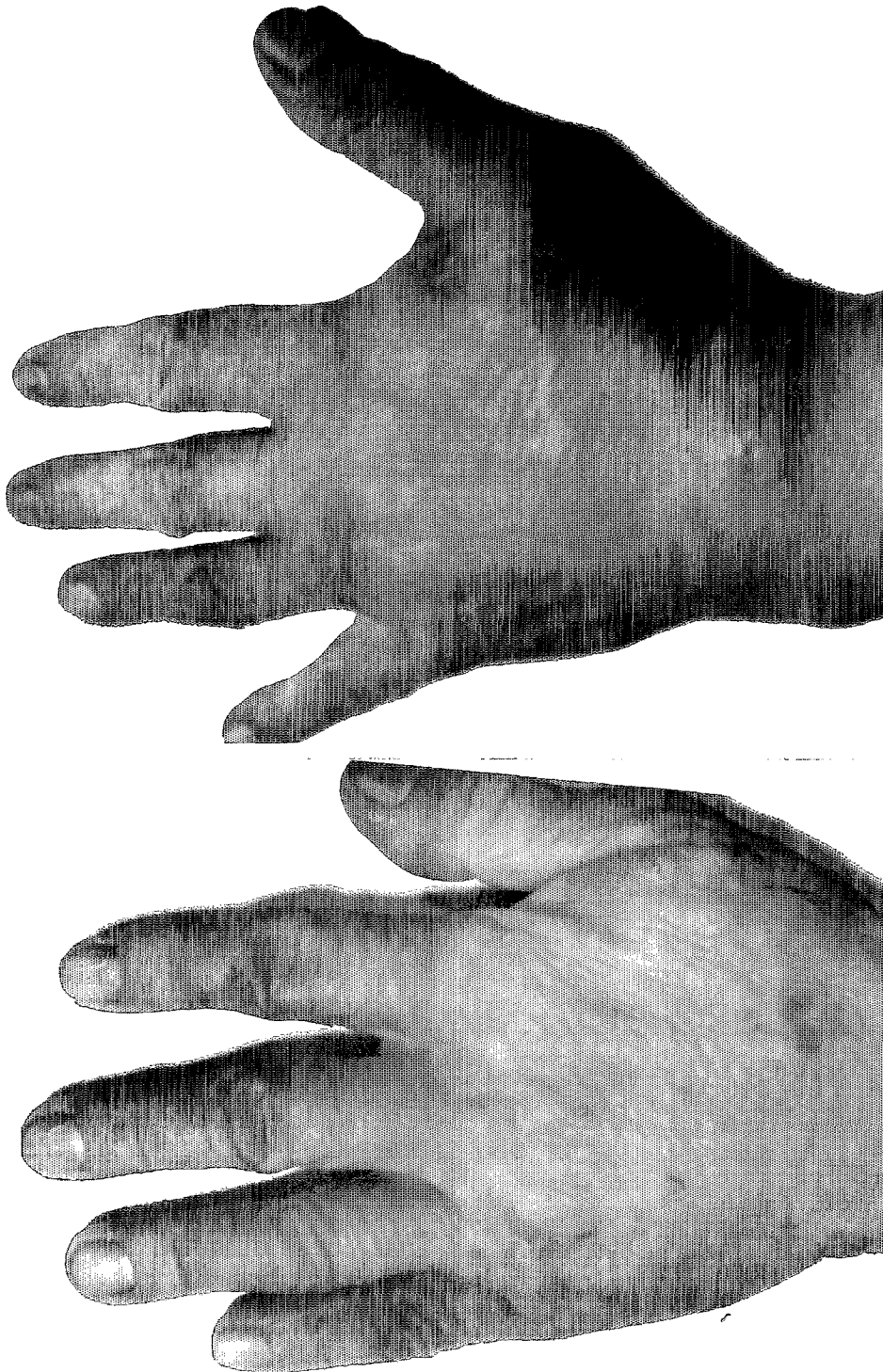
検出結果：陽性

成人型最重症アトピー性皮膚炎に対する
各Th生体反応への効果

Date	Th1%	Th2%	Th3%	i*Th1%	iTh2%	iTh3%
0病日	10.34	0.30	2.86	11.11	8.33	0.30
09/11/11	30.77	-	-	31.82	11.11	7.62
09/12/11	78.26	14.29	3.37	13.33	5.06	1.85
(写真)	74日目					

* : iはリンパ球を薬剤刺激（幼若化反応）をして得られた数値です。また、正常値は別途にご参照下さい。

図16



最終検査後
(初診から74日目の外観所見)

加療前 (初診時)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/052394

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00(2006.01)i, A61K36/00(2006.01)i, A61K36/42(2006.01)i, A61K36/899(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i

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)

A61K45/00, A61K36/00, A61K36/42, A61K36/899, A61K38/00, A61P17/00, A61P37/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Masato KUWABARA et al., "Atopy-sei Hifuen no Chiryoji no Yakubutsu no Shiyo Junjo no Juyosei", Japanese Journal of Allergology, 30 September 2009 (30.09.2009), vol.58, no.8/9, page 1264	1-21, 52
X	JP 2008-214230 A (Makoto KAWASHIMA), 18 September 2008 (18.09.2008),	1, 3, 4, 13, 14, 16, 19-21
Y	entire text; particularly, claim 2 (Family: none)	1-21
Y	Masaru HORIUCHI et al., "Th Paradigm Pattern no Shikkan ni Taisuru Shushokuteki Inshi Toshite no Yakuwari", Japanese Association of Comparative Clinical Medicine Gakujutsu Shukai Koen Yoshishu, 2007, vol.37th, page 14	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 application or patent 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
11 March, 2010 (11.03.10)

Date of mailing of the international search report
23 March, 2010 (23.03.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/052394

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Hidehito SUZUKI, "Allergy no Rinsho ni Yoseru -495- Atopy-sei Hifuen ni Taisuru Suplatast Tosilate (IPD) ni yoru Ko Allergy Sayo", Allergy in Practice, 2008, no.374, pages 504 to 508	1-21
Y	Tadashi TERUI, "Atopy-sei Hifuen ni Okeru Kosankyusei Ensho no Seigyo", Journal of Nihon University Medical Association, 2005, vol.64, no.1, pages 55 to 59	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/052394

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22-51, 53-55
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 22 to 51 pertain to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy and claims 53 to 55 pertain to methods for diagnosis of the same and thus relate to a subject matter on which this International
(Continued to extra sheet)
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions in claims 1 - 21, 52 do not have a special technical feature, since the inventions are described in the document 1 and cannot be considered to be novel.

Document 1: Masato KUWABARA et al., "Atopy-sei Hifuen no Chiryoji no Yakubutsu no Shiyo Junjo no Juyosei", Japanese Journal of Allergology, 30 September 2009 (30.09.2009), vol.58, no.8/9, page 1264

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/052394

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

Searching Authority is not required to carry out a search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61K36/00(2006.01)i, A61K36/42(2006.01)i, A61K36/899(2006.01)i,
A61K38/00(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K45/00, A61K36/00, A61K36/42, A61K36/899, A61K38/00, A61P17/00, A61P37/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 0 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 0 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 0 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE(STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDREAM2)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	桑原正人 他, アトピー性皮膚炎の治療時の薬物の使用順序の重要性, アレルギー, 30 Sep 2009, Vol. 58, No. 8/9, p. 1264	1-21, 52
X	JP 2008-214230 A (川島 眞) 2008.09.18, 全文、特に請求項 2 (ファミリーなし)	1, 3, 4, 13, 14, 16, 19-21
Y		1-21

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 1 . 0 3 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

2 3 . 0 3 . 2 0 1 0

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安川 聡

4 C

3 0 3 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	堀内大 他, Th パラダイムパターンの疾患に対する修飾的因子としての役割, 日本比較臨床医学会学術集会講演要旨集, 2007, Vol. 37th, p. 14	1-21
Y	鈴木秀人, アレルギーの臨床に寄せる-495-アトピー性皮膚炎に対するトシル酸スプラタスト(アイピーディ)による抗アレルギー作用, アレルギーの臨床, 2008, No. 374, p. 504-508	1-21
Y	照井正, アトピー性皮膚炎における好酸球性炎症の制御, 日大医学雑誌, 2005, Vol. 64, No. 1, p. 55-59	1-21

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 22-51, 53-55 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項 2 2 - 5 1 は、手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであり、また、請求項 5 3 - 5 5 は、人体又は動物の体の診断方法に関するものである。したがって、PCT 第 1 7 条(2)(a)(i)及びPCT 規則 3 9. 1 (iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 は、従属請求の範囲であってPCT 規則6. 4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求項 1 - 2 1、5 2に係る発明は、文献 1 に記載されており、新規性が認められないから、特別な技術的特徴を有しない。

文献 1：桑原正人 他，アトピー性皮膚炎の治療時の薬物の使用順序の重要性，アレルギー，30 Sep 2009, Vol. 58, No. 8/9, p. 1264

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。