(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6324720号
(P6324720)

(45)発行日　平成30年5月16日(2018.5.16)　(24)登録日　平成30年4月20日(2018.4.20)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	N
A61P 19/02	(2006.01)	A61P	19/02	
A61P 27/02	(2006.01)	A61P	27/02	
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	29/00	

請求項の数 14　(全 14 頁)

(21)出願番号	特願2013-515536(P2013-515536)
(86)(22)出願日	平成23年6月17日(2011.6.17)
(65)公表番号	特表2013-532154(P2013-532154A)
(43)公表日	平成25年8月15日(2013.8.15)
(86)国際出願番号	PCT/US2011/040819
(87)国際公開番号	WO2011/159976
(87)国際公開日	平成23年12月22日(2011.12.22)
審査請求日	平成26年6月12日(2014.6.12)
審判番号	不服2016-11719(P2016-11719/J1)
審判請求日	平成28年8月4日(2016.8.4)
(31)優先権主張番号	61/356,176
(32)優先日	平成22年6月18日(2010.6.18)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　510312617
エックスバイオテク，インコーポレイテッド
ＸＢＩＯＴＥＣＨ，ＩＮＣ．
カナダ　ブリティッシュコロンビア州　ヴイ６イー　２イー９，バンクーバー，スイート　３００，ウェストヘイスティングスストリート　１０５５
(74)代理人　110001302
特許業務法人北青山インターナショナル
(72)発明者　シマール，ジョン
アメリカ合衆国　テキサス州　７８７４４，オースティン，イーストリバーサイドドライブ　８２０１，ビルディング　＃４，スイート　１００

最終頁に続く

(54)【発明の名称】関節炎治療

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ヒト対象における関節炎に関連する炎症病態の少なくとも１つの症状の治療用の薬物の製造における、ヒトＩＬ－１αに特異的に結合する抗体の使用。

【請求項２】

請求項１に記載の使用において、前記少なくとも１つの症状が関節の炎症であることを特徴とする、使用。

【請求項３】

請求項１に記載の使用において、前記少なくとも１つの症状が眼の炎症であることを特徴とする、使用。

【請求項４】

請求項３に記載の使用において、前記炎症がブドウ膜炎であることを特徴とする、使用。

【請求項５】

請求項１に記載の使用において、前記ヒトＩＬ－１αに特異的に結合する抗体がモノクローナル抗体であることを特徴とする、使用。

【請求項６】

請求項５に記載の使用において、前記モノクローナル抗体がＩｇＧｌであることを特徴とする、使用。

【請求項７】

請求項５に記載の使用において、前記モノクローナル抗体が、ＭＡＢｐ１の相補性決定領域をすべて含むことを特徴とする、使用。
【請求項８】
請求項５に記載の使用において、前記モノクローナル抗体が、ＭＡＢｐ１であることを特徴とする、使用。
【請求項９】
請求項１に記載の使用において、前記ヒトＩＬ－１αに特異的に結合する抗体が、注射による投与に適切な医薬組成物中で処方されることを特徴とする、使用。
【請求項１０】
請求項１に記載の使用において、前記ヒトＩＬ－１αに特異的に結合する抗体が、眼への局所投与に適切な医薬組成物中で処方されることを特徴とする、使用。
【請求項１１】
請求項１に記載の使用において、前記関節炎が反応性関節炎であることを特徴とする使用。
【請求項１２】
請求項１に記載の使用において、前記炎症病態の少なくとも１つの症状が疼痛であることを特徴とする使用。
【請求項１３】
請求項１に記載の使用において、前記炎症病態の少なくとも１つの症状が低下した関節の可動性であることを特徴とする使用。
【請求項１４】
請求項９に記載の使用において、投与される前記ヒトＩＬ－１αに特異的に結合する抗体の量が前記ヒト対象における前記抗体の末梢血中濃度を少なくとも４μｇ／ｍＬに上昇させるために十分であることを特徴とする使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本願は、その全体において参照により本明細書中に組み込まれる２０１０年６月１８日出願の米国仮特許出願第６１／３５６，１７６号明細書の優先権を主張する。
【０００２】
発明の分野
本発明は全般的に、免疫学、炎症、関節炎及び医学の分野に関する。より具体的には、本発明は、関節炎の１つ以上の症状を治療するための、インターロイキン－１α（ＩＬ－１α）に特異的に結合する抗体（Ａｂ）の使用に関する。
【背景技術】
【０００３】
米国において身体障害の最大の原因となっている関節炎は、骨関節炎、関節リウマチ、痛風、乾癬性関節炎、化膿性関節炎及び反応性関節炎などの様々な状態の一群である。関節炎は何れのタイプも、患部において疼痛、腫脹、発赤、強張り及び熱感を引き起こす関節の炎症を特徴とする。疼痛及び強張りのために罹患者の可動性が低下するので、関節炎は、間接的に肥満、高コレステロール及び／又は心疾患につながり得る。関節炎はまた、虹彩炎、ブドウ膜炎、口腔潰瘍，消化管の炎症，尿生殖路の炎症及び皮膚創傷などの関節外疾患も引き起こし得る。
【０００４】
関節炎は殆どが治癒を望めず、治療は、多くの場合、例えば、鎮痛薬及び抗炎症剤の投与など、対処療法である。炎症及び疼痛を軽減するために、非ステロイド抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）が使用され得る。ＮＳＡＩＤは、概して有効である一方、腹痛、出血、潰瘍ならびに肝及び腎障害などの副作用を引き起こし得る。コルチコステロイドは炎症及び関節損傷を軽減する点で有効であるが、多くの副作用が起こり得、痣、体重増加、白内障、骨の

菲薄化、糖尿病及び高血圧を含むものも付随する。関節炎を治療するために一般に使用される他の薬物は、メトトレキサート、シクロスポリン、シクロホスファミド、レフルノミド、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン及びミノサイクリンである。これらも肝障害及び免疫抑制などの副作用を引き起こし得る。腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）阻害剤様のエタネルセプト（エンブレル（Ｅｎｂｒｅｌ））、インフリキシマブ（レミケード（Ｒｅｍｉｃａｄｅ））及びアダリムマブ（ヒュミラ（Ｈｕｍｉｒａ））も関節炎の治療に有用である。ＴＮＦ阻害剤の副作用としては、注射部位の反応、心不全、リンパ腫及び感染リスク上昇が挙げられる。

【発明の概要】

【０００５】

本発明は、関節炎に罹患しているヒト対象における、ＩＬ－１αを特異的に標的とする抗体（Ａｂ）の投与によって、その対象においてＣＤ１４＋ＩＬ－１α＋末梢血単球数が減少し、関節及び関節外部位の両方で炎症が顕著に改善し、何より投与部位での疼痛以外は副作用が何ら認められない、という発見に基づく。

【０００６】

従って、本発明は、医薬的に許容可能な担体と、対象における炎症病態の少なくとも１つの症状を軽減するために有効な量の抗ＩＬ－１α抗体と、を含む医薬組成物を対象に投与することによって、ヒト対象における関節炎に関連する炎症病態を治療する方法を特徴とする。この症状は、手首又は肩などの関節の炎症又はブドウ膜炎などの眼の炎症であり得る。本抗ＩＬ－１α抗体は、ＩｇＧ１などのモノクローナル抗体であり得る。本抗ＩＬ－１α抗体は、ＭＡＢｐ１と呼ばれるモノクローナル抗体又はＭＡＢｐ１の１つ以上の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含むモノクローナル抗体であり得る。

【０００７】

本医薬組成物は、皮下、静脈内、筋肉内、眼内注射又は炎症のある関節への直接注射により対象に投与することができる。本抗体はまた、眼に局所的に投与することもできる。本方法において、対象における炎症病態の少なくとも１つの症状を軽減するのに有効な抗ＩＬ－１α抗体量は、対象の抗ＩＬ－１α抗体の末梢血中濃度を少なくとも４μｇ／ｍＬに上昇させるために十分であり得、及び／又は対象のＣＤ１４＋ＩＬ－１α＋末梢血単球数を少なくとも５％減少させるために十分であり得る。

【０００８】

本方法はまた、医薬組成物の投与後に対象の末梢血中のＣＤ１４＋ＩＬ－１α＋単球数を測定する段階も含み得、例えば、対象の末梢血中のＣＤ１４＋ＩＬ－１α＋単球数を測定する段階は、医薬組成物の投与後、少なくとも２回の異なる時点で行われる。

【０００９】

別の局面において、本発明は、医薬的に許容可能な担体と、単球における空胞形成を誘導するために有効な量の抗ＩＬ－１α 抗体と、を含む医薬組成物を対象に投与することによって、対象において単球空胞変性を誘導する方法を特徴とする。

【００１０】

別段の定めがない限り、本明細書中で使用される技術用語は全て、本発明が属する技術分野の熟練者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。一般的に理解される生物学用語の定義は、Ｒｉｅｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｇｌｏｓｓａｒｙ ｏｆ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ：Ｃｌａｓｓｉｃａｌ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ，５ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９１；及びＬｅｗｉｎ，Ｇｅｎｅ Ｖ，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４で見出すことができる。医学用語の一般的に理解される定義は、Ｓｔｅｄｍａｎ’ｓ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ，２７^{ｔｈ} Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，２０００で見出すことができる。

【００１１】

本明細書中で使用される場合、「抗体」又は「Ａｂ」は、免疫グロブリン（Ｉｇ）、同一又は異種Ｉｇの溶液又はＩｇの混合物である。「抗体」はまた、断片及びＩｇの改変体

、例えばＦａｂ、Ｆａｂ’及びＦ（ａｂ’）$_2$断片など；及びｓｃＦｖの、ヘテロ結合型Ａｂならびに、抗原特異性を付与するためにＩｇ由来ＣＤＲを使用する類似の人工分子も指し得る。「モノクローナル抗体」又は「ｍＡｂ」は、１種類のクローンＢ細胞株により発現されるＡｂ又は、特定の抗原の特定のエピトープと免疫反応可能な１種類の抗原結合部位のみを含有するＡｂ分子の集団である。「ポリクローナル抗体」又は「ポリクローナルＡｂ」は、異種Ａｂの混合物である。一般的には、ポリクローナルＡｂには、特定の抗原に結合する無数の様々なＡｂ分子が含まれており、その様々なＡｂのうち少なくとも一部が、その抗原の異なるエピトープと免疫反応する。本明細書中で使用される場合、ポリクローナルＡｂは、２つ以上のｍＡｂの混合物であり得る。

【００１２】

Ａｂの「抗原－結合部分」は、ＡｂのＦａｂ部の可変領域内に含有され、Ａｂに抗原特異性を付与するＡｂの一部分である（即ち、一般的にはＡｂの重鎖及び軽鎖のＣＤＲにより形成される３次元ポケット）。「Ｆａｂ部」又は「Ｆａｂ領域」は、そのＩｇの抗原－結合部分を含有するパパイン消化Ｉｇのタンパク質分解性断片である。「非Ｆａｂ部」は、Ｆａｂ部内ではないＡｂの一部、例えば「Ｆｃ部」又は「Ｆｃ領域」である。Ａｂの「定常領域」は、可変領域の外側のＡｂの一部分である。一般に定常領域内に包含されるのは、Ａｂの「エフェクター部」であり、これは、免疫反応を促進する他の免疫系成分への結合に関与するＡｂの一部分である。従って、例えば、補体成分又はＦｃ受容体に結合する（その抗原－結合部分を介してではなく）Ａｂの部位は、そのＡｂのエフェクター部である。

【００１３】

Ａｂなどのタンパク質分子を指す場合、「精製される」は、このような分子に天然に付随する成分から分離されることを意味する。一般的には、少なくとも約１０重量％（例えば９重量％、１０重量％、２０重量％、３０重量％　４０重量％、５０重量％、６０重量％、７０重量％、８０重量％、９０重量％、９５重量％、９８重量％、９９重量％、９９．９重量％及び１００重量％）、非Ａｂタンパク質又は天然に付随するその他の天然有機分子を含まない場合、Ａｂ又はタンパク質は精製されている。例えばカラムクロマトグラフィー、ポリアクリルアミドゲル電気泳動又はＨＰＬＣ分析などの何らかの適切な方法によって純度を測定することができる。化学合成タンパク質又は、そのタンパク質が天然に存在する細胞タイプ以外のタイプの細胞において産生されるその他の組み換えタンパク質は、「精製されている」。

【００１４】

「結合する（ｂｉｎｄ）」、「結合する（ｂｉｎｄｓ）」又は「と反応する（ｒｅａｃｔｓ　ｗｉｔｈ）」は、ある１つの分子が、試料中で特定の第二の分子を認識し、それに接着するが、試料中の他の分子を実質的に認識しないか又はこれらに接着しないことを意味する。一般に、別の分子に「特異的に結合する」Ａｂは、その他の分子に対して約10^5、10^6、10^7、10^8、10^9、10^{10}、10^{11}又は10^{12}リットル／モルより大きいK_dを有する。

【００１５】

「治療的有効量」は、処置を受けた動物又はヒトにおいて医学的に所望される効果（例えば、疾患又は疾患の症状の改善又は予防）を生じさせることができる量である。

【００１６】

本明細書中に記載のものと類似又は同等の方法及び材料を本発明の実施又は試行において使用することができるが、適切な方法及び材料を以下に記載する。さらに、下記で論じる特定の実施態様は単なる例示であり、限定するものではない。

【図面の簡単な説明】

【００１７】

【図１】図１は、反応性関節炎のヒト対象への投与後のＭＡＢｐ１の薬物動態を示すグラフ及び表である。

【図２】図２は、反応性関節炎のヒト対象へのＭＡＢｐ１の投与後のフローサイトメトリ

ーによる血液分析を示す、一連のグラフ及びヒストグラムである。
【図３】図３は、反応性関節炎のヒト対象へのＭＡＢｐ１の投与後のフローサイトメトリーによる血液分析を示す一連のグラフである。
【発明を実施するための形態】
【００１８】
本発明は、対象において関節炎に関連する症状又は病的過程を治療するための組成物及び方法を包含する。以下で述べる好ましい実施態様は、これらの組成物及び方法の適応を説明する。それでもなお、下記で提供される記載に基づき、これらの実施態様の記載から、本発明の他の局面が生じ得及び／又は実施され得る。
【００１９】
全般的方法
従来の免疫学的及び分子生物学的技術を含む方法を本明細書中で記載する。免疫学的方法（例えば、抗原－Ａｂ複合体の検出及び局在に関するアッセイ、免疫沈降、免疫ブロッティングなど）は、一般に当技術分野で公知であり、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｃｏｌｉｇａｎ ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋなどの、手法に関する専門書に記載されている。分子生物学の技術は、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，２ｎｄ ｅｄ．，ｖｏｌ．１－３，Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．，２００１；及びＣｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．，Ｇｒｅｅｎｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ ａｎｄ Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋなどの専門書に詳細に記載されている。Ａｂに関する手法は、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｂｓ，Ｄｕｂｅｌ，Ｓ．，ｅｄ．，Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，２００７に記載されている。医学的処置の一般的方法は、ＭｃＰｈｅｅ及びＰａｐａｄａｋｉｓ，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｄｉａｇｎｏｓｉｓ ａｎｄ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ２０１０，４９ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｍｅｄｉｃａｌ，２０１０；及びＦａｕｃｉ ｅｔ ａｌ．，Ｈａｒｒｉｓｏｎ’ｓ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｉｎｔｅｒｎａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，１７ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｐｒｏｆｅｓｓｉｏｎａｌ，２００８に記載されている。
【００２０】
関節炎症状の治療
本明細書中に記載の組成物及び方法は、対象における炎症病態の少なくとも１つの症状を軽減するために有効な量の抗ＩＬ－１α 抗体を含む医薬組成物を対象に投与することによって、哺乳動物対象において関節炎に関連する炎症病態を治療するために有用である。この哺乳動物対象は、ヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ヒツジ、ヤギ及びブタを含む、関節炎に罹患しているあらゆる対象であり得る。ヒト対象は、男性、女性、成人、小児、高齢者（６５歳以上）及び他の疾患に罹患している者であり得る。関節炎に関連する特定の症状又は病的過程は、関節（例えば、手首、指［中手骨又は中足骨関節］、肘、肩、臀部、膝、足首、下肢、頸部又は背骨）又は関節外組織（例えば虹彩炎、ブドウ膜炎、口腔潰瘍、消化管の炎症、尿生殖路の炎症又は皮膚創傷）の炎症、疼痛、強張り又は変形であり得る。
【００２１】
ＩＬ－１α を標的とする抗体及びその他の薬剤
ＩＬ－１αに特異的に結合し、対象において関節炎により生じる症状又は病的過程を軽減する何らかの適切なタイプのＡｂを本発明において使用し得る。例えば、使用される抗ＩＬ－１αＡｂは、ｍＡｂ、ポリクローナルＡｂ、ｍＡｂの混合物又はＡｂ断片又はｓｃＦｖなどの改変Ａｂ様分子であり得る。ＡｂのＫａは、好ましくは少なくとも１ｘ１０^{9}Ｍ$^{-1}$以上（例えば９ｘ１０^{10}Ｍ$^{-1}$、８ｘ１０^{10}Ｍ$^{-1}$、７ｘ１０^{10}Ｍ$^{-1}$、６

ｘ１０^{10}Ｍ$^{-1}$、５ｘ１０^{10}Ｍ$^{-1}$、４ｘ１０^{10}Ｍ$^{-1}$、３ｘ１０^{10}Ｍ$^{-1}$、２ｘ１０^{10}Ｍ$^{-1}$又は１ｘ１０^{10}Ｍ$^{-1}$超）である。好ましい実施態様において、本発明は、（ｉ）ヒトＩＬ－１α に対する非常に高い結合親和性を示す抗原－結合可変領域と、（ｉｉ）Ｃ１ｑ結合及びいくつかの様々なＦｃ受容体に対する結合を通じた両補体系活性化において有効である定常領域と、を含む完全ヒトｍＡｂを利用する。ヒトＡｂは、好ましくはＩｇＧ１であるが、ＩｇＭ、ＩｇＡもしくはＩｇＥなどの様々なアイソタイプ又はＩｇＧ２、ＩｇＧ３もしくはＩｇＧ４などのサブクラスなどであり得る。特に有用なｍＡｂの一例は、２００９年６月１日出願の米国特許出願第１２／４５５，４５８号明細書に記載される、ＭＡＢｐ１、ＩＬ－１α－特異的ＩｇＧ１モノクローナル抗体である。他の有用なｍＡｂは、ＭＡＢｐ１の少なくとも１つの、しかし好ましくは全てのＣＤＲを含むものである

【００２２】

ヒトＩＬ－１αに特異的なＩｇを発現するＢリンパ球はヒトにおいて天然に存在するので、ｍＡｂを生成させるための現在のところ好ましい方法は、最初に対象からこのようなＢリンパ球を単離し、次いでそれが培養において継続的に複製され得るように不死化することである。ヒトＩＬ－１α に特異的なＩｇを発現する多数の天然Ｂリンパ球を欠く対象に対して、このようなＢリンパ球数を増加させるために１つ以上のヒトＩＬ－１α 抗原で免疫付与を行い得る。ヒトｍＡｂは、ヒトＡｂ分泌細胞（例えばヒト形質細胞）を不死化することによって調製される。例えば米国特許第４，６３４，６６４号明細書を参照のこと。

【００２３】

代表的な方法において、１名以上の（例えば５、１０、２５、５０、１００、１０００名以上の）ヒト対象に対して、その血中でのこのようなヒトＩＬ－１α－特異的Ａｂの有無についてスクリーニングする。次に、望ましいＡｂを発現する対象をＢリンパ球ドナーとして利用することができる。ある可能な方法において、ヒトＩＬ－１αに特異的なＡｂを発現するＢリンパ球を保持するヒトドナーから末梢血を得る。次に、例えば細胞選別（例えば蛍光活性化細胞選別、「ＦＡＣＳ」；又は磁気ビーズ細胞選別）によって、このようなＢリンパ球を血液試料から単離し、ヒトＩＬ－１αに特異的なＩｇを発現するＢリンパ球を選択する。次に、公知の技術に従い、ウイルス形質転換（例えばＥＢＶを用いて）によって又はヒト骨髄腫などの別の不死化細胞への融合によって、これらの細胞を不死化することができる。次に、限界希釈法によって、この集団内のヒトＩＬ－１αに特異的なＩｇを発現するＢリンパ球を単離することができる（例えばマイクロタイタープレートのウェル中でヒトＩＬ－１αに特異的なＩｇに対して陽性である細胞を選択し、継代培養し、望ましいクローン株を単離できるまでこの過程を繰り返す。）。例えば、Ｇｏｄｉｎｇ，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｂｓ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，ｐｐ．５９－１０３，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８６を参照のこと。ヒトＩＬ－１αに対して少なくともナノモル又はピコモル単位の結合親和性を有するＩｇを発現するクローン細胞株が好ましい。ソルトカット（ｓａｌｔ ｃｕｔｓ）、サイズ排除、イオン交換分離及びアフィニティークロマトグラフィーなどの従来のＩｇ精製手順によって、培養液又は体液（例えば腹水）から、これらのクローン細胞株により分泌されるＭＡｂを精製することができる。

【００２４】

ｍＡｂを直接産生させるためにインビトロ培養で不死化Ｂリンパ球を使用し得るが、ある場合においては、ｍＡｂを産生させるために異種発現系を使用することが望ましいことがある。例えば米国特許出願第１１／７５４，８９９号明細書に記載の方法を参照のこと。例えば、ヒトＩＬ－１αに特異的なｍＡｂをコードする遺伝子をクローニングし、異種宿主細胞（例えばＣＨＯ細胞、ＣＯＳ細胞、骨髄腫細胞及び大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）細胞）での発現のために発現ベクター（例えばプラスミドに基づく発現ベクター）に導入し得る。Ｉｇは、H_2L_2構造の重（Ｈ）及び軽（Ｌ）鎖を含むので、それぞれをコードする遺伝子を個別に単離し、異なるベクター中で発現させることができる。

【００２５】
対象が抗Ａｂ反応を発現する可能性がより高いゆえに一般的にあまり好ましくないが、それぞれの部分が異なる動物種由来（例えばマウスＩｇの可変領域をヒトＩｇ定常領域に融合させる）の抗原－結合分子であるキメラｍＡｂ（例えば「ヒト化」ｍＡｂ）を本発明において使用し得る。当技術分野で公知の方法によってこのようなキメラＡｂを調製することができる。例えば、Ｍｏｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８１：６８５１，１９８４；Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３１２：６０４，１９８４；Ｔａｋｅｄａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３１４：４５２，１９８４を参照のこと。同様に、当技術分野で公知の方法によってＡｂをヒト化することができる。例えば、様々な業者によって又は米国特許第５，６９３，７６２号明細書；同第５，５３０，１０１号明細書；又は同第５，５８５，０８９号明細書に記載のように、望ましい結合特異性を有するモノクローナルＡｂをヒト化することができる。

【００２６】
本明細書中に記載のｍＡｂは、ＶＨ及びＶＬドメインシャッフリング（Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １０：７７９－７８３、１９９２）、超可変領域（ＨＶＲ）及び／又はフレームワーク残基のランダム変異導入法（Ｂａｒｂａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９１：３８０９－３８１３，１９９４；Ｓｃｈｉｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ １６９：１４７－１５５，１９９５；Ｙｅｌｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５５：１９９４－２００４，１９９５；Ｊａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５４（７）：３３１０－９，１９９５；及びＨａｗｋｉｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２６：８８９－８９６，１９９２）などの公知の方法によって、それらの結合特異性を促進するか又は変化させるために親和性成熟が行われ得る。Ａｂをコードするヌクレオチド配列に適切な変化を導入することによって、Ａｂのアミノ酸配列変異体を調製し得る。さらに、ある種の発現系においてｍＡｂの産生を促進させるために、（例えばｍＡｂのアミノ酸配列を変化させずに）ｍＡｂをコードする核酸配列に対する修飾を変化させ得る（例えばイントロン削除及び／又は所定の発現系に対するコドン最適化）。別のタンパク質（例えば別のｍＡｂ）又は非タンパク質分子への複合体化によって、本明細書中に記載のＭＡｂを修飾することができる。例えば、ポリエチレングリコール又はカーボンナノチューブなどの水溶性ポリマーとｍＡｂを複合体化し得る（例えばＫａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０２：１１６００－１１６０５，２００５参照）。米国特許出願第１１／７５４，８９９号明細書参照。

【００２７】
好ましくは、有害な影響を最小限に抑えながら高タイターのヒトＩＬ－１α特異的ｍＡｂを対象に投与できることを確実にするために、本発明のｍＡｂ組成物は、少なくとも０．５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、６０、７０、８０、９０、９５、９６、９７、９８、９９、９９．９重量パーセント以上の純度である（賦形剤を除く）。本発明のｍＡｂ組成物は、１種類のタイプのｍＡｂのみを含んでもよいし（即ち１種類のクローンＢリンパ細胞株から産生されるもの）又は２種類以上（例えば２、３、４、５、６、７、８、９、１０以上）の異なるタイプのｍＡｂの混合物を含んでもよい。

【００２８】
それらの機能を変化させるか又は促進するために、ヒトＩＬ－１α ｍＡｂを細胞毒素などの別の分子と複合体化させ得る。ＩＬ－１αを発現する細胞をより効果的に死滅させるために、ヒトＩＬ－１α特異的ｍＡｂを１つ以上の細胞毒素と複合体化させ得る。本発明での使用のための細胞毒素は、ヒトＩＬ－１α特異的ｍＡｂと複合体化させることができる任意の細胞毒性剤（例えば細胞と接触後に細胞を死滅させることができる分子）であり得る。細胞毒素の例としては、放射性核種（例えば^{35}Ｓ、^{14}Ｃ、^{32}Ｐ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{90}Ｙ、^{89}Ｚｒ、^{201}Ｔｌ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{57}Ｃｕ、^{21}

^{213}Ｂｉ及び^{211}Ａｔ）、共役型放射性核種及び化学療法剤が挙げられるがこれらに限定されない。細胞毒素のさらなる例としては、代謝拮抗剤（例えば５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、メトトレキサート（ＭＴＸ）、フルダラビンなど）、抗微小管剤（例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、タキサン（パクリタキセル及びドセタキセルなど）など）、アルキル化剤（例えばシクロファスファミド（ｃｙｃｌｏｐｈａｓｐｈａｍｉｄｅ）、メルファラン、ビスクロロエチルニトロスウレア（ｂｉｓｃｈｌｏｒｏｅｔｈｙｌｎｉｔｒｏｓｕｒｅａ）（ＢＣＮＵ）など）、白金剤（例えばシスプラチン（別名ｃＤＤＰ）、カルボプラチン、オキサリプラチン、ＪＭ－２１６、ＣＩ－９７３など）、アントラサイクリン（例えばドキソルビシン、ダウノルビシンなど）、抗生物質製剤（例えばマイトマイシン－Ｃ）、トポイソメラーゼ阻害剤（例えばエトポシド、テノポシド及びカンプトテシン）又はその他の細胞毒性剤、例えばリシン、ジフテリア毒素（ＤＴ）、緑膿菌外毒素（ＰＥ）Ａ、ＰＥ４０、アブリン、サポリン、ヤマゴボウウイルスタンパク質、臭化エチジウム、グルココルチコイド、炭疽毒素などが挙げられるがこれらに限定されない。例えば米国特許第５，９３２，１８８号明細書を参照のこと。

【００２９】

上記のＩＬ－１α特異的Ａｂは本発明の使用に好ましいが、一方で、場合によっては、その投与により関節炎の１つ以上の症状が改善される限り、ＩＬ－１αを特異的に標的とするその他の物質を使用し得る。これらのその他の物質には、ＩＬ－１αに特異的に結合する、有機小分子、アプタマー、ペプチド及びタンパク質が含まれ得る。

【００３０】

医薬組成物及び方法

投与方式及び経路ならびに標準的な薬務に基づいて選択される医薬的に許容可能な担体（例えば滅菌生理食塩水）中で本抗ＩＬ－１αＡｂ組成物を動物又はヒトに投与し得る。医薬的に許容可能な担体の一覧ならびに製剤処方は、この分野の標準的な教科書であるＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ及びＵＳＰ／ＮＦで見出すことができる。本組成物及び本組成物を安定化し及び／又は保存するために、及び／又は対象へのそれらの投与を容易にするために取られる他の段階に、他の物質を添加し得る。

【００３１】

例えば、Ａｂ組成物を凍結乾燥し（Ｄｒａｂｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ．１８１：３７，１９９５；及びＰＣＴ／ＵＳ９０／０１３８３参照）；ナトリウム及び塩素イオンを含む溶液中で溶解させ；アルブミン、グルコース、マルトース、スクロース、ソルビトール、ポリエチレングリコール及びグリシンなどの１つ以上の安定化剤を含む溶液中で溶解させ；ろ過し（例えば０．４５及び／又は０．２ミクロンフィルターを用いて）；β－プロピオラクトンと接触させ；及び／又は殺菌剤を含む溶液（例えば界面活性剤、有機溶媒及び界面活性剤と有機溶媒との混合液）中で溶解させ得る。

【００３２】

任意の適切な技術によって動物又はヒトにＡｂ組成物を投与し得る。一般的には、このような投与は非経口（例えば静脈内、皮下、筋肉内又は腹腔内導入）である。本組成物は、例えば、注射又は局所適用によって標的部位（例えば炎症の起こっている関節又はブドウ膜又は結膜）に直接投与することもできる。例えばリポソーム送達又は本組成物を浸み込ませた装置からの拡散といった他の送達方法が当技術分野で公知である。単回ボーラス、複数回の注射で、又は持続注入によって（例えば静脈内で又は腹膜透析によって）本組成物を投与し得る。

【００３３】

治療的有効量は、処置を受けた動物又はヒトにおいて医学的に所望される結果を生じさせることが可能な量である。抗ＩＬ－１α　Ａｂ組成物の有効量は、疼痛及び機能の改善ならびに構造的損傷の予防により評価した場合に関節炎患者において臨床的効果を示す量である。医学の技術分野で周知であるように、任意の１例である動物又はヒトに対する投

与量は、対象の体格、体表面積、年齢、投与しようとする特定の組成物、性別、投与時間及び経路、総体的健康状態及び同時に投与される他の薬物を含む多くの因子に依存する。好ましい用量は、対象のＩＬ－１α Ａｂ抗末梢血中濃度を少なくとも４（例えば少なくとも４、５、６、７、８、９、１０、２０、３０、４０、５０、１００、２００、３００、４００、５００、１０００、２５００又は５０００）μｇ／ｍＬに上昇させるために十分である用量である。Ａｂの適切な投与量は、皮下投与の場合、約０．２から２０（例えば０．５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、５０又は１００）ｍｇ／ｋｇ体重の範囲、眼への局所投与の場合、片目あたり約０．００１から５０（例えば０．００１、０．０１、１、５、１０、１５、２５又は５０）ｍｇの範囲であると予想される。この用量は、繰り返して、例えば毎時、毎日、毎週又は毎月与えられ得る。

【実施例】

【００３４】

実施例１－Ｘｉｌｏｎｉｘ（商標）

Ｘｉｌｏｎｉｘ（商標）は、安定化等張緩衝液（ｐＨ６．４）中の１５ｍｇ／ｍＬ ＭＡＢｐ１の滅菌注射液製剤である。各１０ｍＬのタイプＩホウケイ酸ガラス血清バイアルには、この製剤が５ｍＬ含有され、２０ｍｍの大協精工Ｆｌｕｒｏｔｅｃブチルゴム栓及びフリップオフアルミシールにより密封されている。本製品は５±３℃で保管し、室温に出してもよい。本製剤の正確な組成を下記で示す。

本製剤の組成 (Xilonix™)			
成分	**グレード**	**製造元**	**濃度**
MABp1 抗体	GMP	XBiotech	15 mg/mL
リン酸水素二ナトリウム	薬局方標準	JT Baker	12 mg/mL
クエン酸一水和物	薬局方標準	JT Baker	2 mg/mL
トレハロース.2H2O (高純度・低エンドトキシン)	薬局方標準	Ferro-Pfanstiehl	60 mg/mL
ポリソルベート 80	薬局方標準	JT Baker	0.2 mg/mL
リン酸、pH 調整用	薬局方標準	JT Baker	0.04 mg/mL
注射用水	薬局方標準	Microbix	q.s.

【００３５】

実施例２－ＩＬ－１α－特異的モノクローナル抗体での反応性関節炎の治療

反応性関節炎の４８歳の男性患者に、２００９年６月１日出願の米国特許出願第１２／４５５，４５８号明細書に記載のＩＬ－１α－特異的モノクローナル抗体であるＭＡＢｐ１を総量２２０ｍｇ投与した。本患者は反応性関節炎の病歴が長く、１６歳時に左膝の重篤な炎症のために入院中、ロイター症候群と診断されたことが最初であった。この炎症は解消したが、２０代半ばまで数箇所の関節で周期的に再発した。３５歳までさらなる症状発現はなく、３５歳時に重篤なブドウ膜炎が片側のみに発症し、８週間継続した。このブドウ膜炎は、眼科用コルチコステロイド及び経口ＮＳＡＩＤＳによる管理がうまく行かず、その結果、一部瘢痕化した。本患者はその後、少なくともさらに３回、様々な強度のブドウ膜炎を発症しており、１回はコルチコステロイドの角膜下注射が必要であった。

【００３６】

４８歳の誕生日直前に、本患者の左肩及び手首に重篤な疼痛が発現した。手首には明らかな腫脹及び発赤があり、完全に運動機能を喪失していた。本患者は、肩の激しい疼痛の

ために左腕を約２０°を超えて外転させることができなかった。その日、本患者は、左肩にコルチコステロイドの肩峰下注射を受けた。本患者は、状態が悪化し続け、肩及び手首からの疼痛が持続性になっていると報告し、仕事に集中できず、睡眠が妨げられていることを訴えた。さらに、左眼の疼痛及び刺激感が続き、これにより、ブドウ膜炎の発症が示唆された。報告によると、関節の炎症及びブドウ膜炎が一緒に起こったのはこれが最初であった。本患者は眼科用コルチコステロイド、経口及び局所眼科用ＮＳＡＩＤＳの投与を受けたが、効果はあまり見られなかった。

【００３７】

第０日に（コルチコステロイド肩峰下注射から４２日後）、ＭＡＢｐ１を本患者に皮下注射で４回投与して、総量１１０ｍｇのＭＡＢｐ１（等しい用量で）を送達させた。注射中、疼痛以外の副作用は報告されなかった。注射の直前に静脈穿刺により血液を採取し、２本の５ｍＬヘパリンナトリウム試験管に入れた。既存の内因性抗ＩＬ－１ａ抗体の検出のための酵素連結免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）を用いた血漿分析から、既存の抗体がないことが明らかになった。

【００３８】

第１日に、本患者は、「覚醒時の最初の感覚」となっていた拍動性の疼痛を感じることなくその朝目覚めたことを報告した。それから数日にわたり、運動機能面で明らかな改善があった。注射部位には硬結も発赤もなかった。採血を行い、白血球サブセット及び単球におけるＩＬ－１α発現を評価するためにフローサイトメトリー分析（ＦＡＣＳ）を行った。ＭＡＢｐ１レベルを測定するために及びＭＡＢｐ１に対する薬物動態（ｐＫ）データの回収を開始するために、血漿に対する分析も行った。ＰＢＭＣのＦＡＣＳ分析から、殆どのＣＤ１４＋単球（７２．６％）がＩＬ－１αを発現していたことが明らかになった。ＭＡＢｐ１血漿濃度が３．２μｇ／ｍＬであることが分かった。

【００３９】

第６日に、別の血液試料を採取し、ＦＡＣＳを用いて、ＭＡＢｐ１について分析した。ＭＡＢｐ１により染色されるＣＤ１４＋単球の頻度は４７．３％に低下した。ＭＡＢｐ１の血漿レベルは７μｇ／ｍＬに上昇していた。確認は取っていないが、ＭＡＢｐ１濃度の上昇は、ＭＡＢｐ１の皮下投与のデポー効果を反映すると考えられた。改善があったが、本患者は依然として運動時の著しい圧痛及び疼痛を示しており、先週末からブドウ膜炎が再燃したが、このとき本患者はパーティーに参加し、アルコールを摂取していた。さらなる１１０ｍｇのＭＡＢｐ１を本患者に皮下投与した。

【００４０】

第１４日に、血液試料を採取し、ＦＡＣＳを用いて分析し、血漿に対してｐＫ分析を行った。ＭＡＢｐ１により染色されるＣＤ１４＋単球頻度は、さらに２１．７％に低下した。しかし、ＭＡＢｐ１の血漿レベルも５．８μｇ／ｍＬに低下した。第１回の注射後、ＭＡＢｐ１の血漿レベルがその週にわたり上昇していたので、これは予想外であった。

【００４１】

ＭＡＢｐ１の第１回目の注射からおよそ１ヶ月後、患者を再評価した。運動機能において顕著な改善が見られ、手首の疼痛が消失した。９０°に外転させたときのみ肩の疼痛があった。ＦＡＣＳ分析から、ＭＡＢｐ１により染色されるＣＤ１４＋単球が検出できないことが明らかになった。ＭＡＢｐ１の血漿レベルは１．６μｇ／ｍＬに低下し、このことから、ＭＡＢｐ１に対する半減期が約２週間であることが示唆された。

【００４２】

次の数週間の経過にわたり、本患者は、緩やかではあるが、継続的な運動機能の改善を示した。ブドウ膜炎は完全に解消された。最初のＭＡＢｐ１注射後、本患者が全ての薬物治療の使用を中断したにもかかわらず、この改善が示された。ＭＡＢｐ１の最初の注射からおよそ３ヶ月後、ＭＡＢｐ１により染色されるＣＤ１４＋単球の頻度は治療前のレベルに戻った。血漿中のＭＡＢｐ１レベルは０．０７μｇ／ｍＬに低下した。しかし、本患者は順調に回復し続け、肩の運動機能の改善が継続した。

【００４３】

実施例３－ｈＩＬ－１Ａに対する内因性自己抗体に関する血漿試料のスクリーニング及びＭＡＢｐ１の薬物動態

直接的ＥＬＩＳＡを用いて、ヒトＩＬ－１α（ｈＩＬ－１α）に対する内因性自己抗体に関する血漿試料のスクリーニングのための方法を開発した。この方法は、より高い希釈率の血漿試料を調製したことを除き、投与後のＭＡＢｐ１の薬物動態（ｐＫ）を調べるためにも使用した。

【００４４】

直接的ＥＬＩＳＡには、ポリスチレンマイクロプレートを組み換えヒトＩＬ－１αで被覆することが含まれる。結合させたヒトＩＬ－１Ａは、試験試料から内因性抗ヒトＩＬ－１α抗体を捕捉する。次に、捕捉された内因性抗ヒトＩＬ－１Ａ抗体を検出するためにＨＲＰ標識－Ｆｃ特異的マウス－抗ヒトＩｇＧを使用し、続いてＴＭＢ基質で処理する。ＴＭＢ基質は、ＨＲＰ酵素との反応の際に濃青色の可溶性生成物を生成させる。停止溶液を添加することによって酵素反応を停止させるが、これによって青色生成物が黄色に変色する。マイクロプレートリーダー上で４５０ｎｍにて比色測定を行う。

【００４５】

１試料あたり約５ｍＬの血漿試料が提供される。血漿は分注前に２から８℃に維持し、－８０℃で保存する。試料として使用するために、血漿試料を１：５００、１：１０００及び１：２０００倍に希釈する。２０μｇ／ｍＬ　ＭＡＢｐ１抗体保存液を含有する緩衝液中の陽性対照を、マイクロプレート上で１：５，０００及び１：１０，０００倍希釈液として使用する。緩衝液を陰性対照として使用し、所定の陰性対照血漿は１：１，０００、１：２，０００及び１：５，０００として希釈する。さらなる陽性血漿対照を使用するが、これは、２０μｇ／ｍＬのＭＡＢｐ１抗体を添加した血漿であり、マイクロプレート上で試料に対して１：５，０００及び１：１０，０００として希釈する。

【００４６】

陽性対照値が±２標準偏差以内に入る場合、ＥＬＩＳＡデータを許容可能とみなす。しかし、ＱＣ陽性対照値が±２標準偏差を超える場合、そのＥＬＩＳＡデータは許容可能とみなされず、実験を繰り返す。Ｋａｌｅｉｄａｇｒａｐｈを用いて、標準溶液の対数平均吸収を吸収エラーバーとともに、対数で表された濃度の関数としてプロットする。標準曲線は線形挙動を示すはずである。実施例２に記載の患者から採取した試料の薬物動態分析からの結果を図１で示す。

【００４７】

実施例４－血液系列サブセットのフローサイトメトリー（ＦＡＣＳ）試験

全血液染色及び全血から濃縮された末梢血単核球細胞（ＰＢＭＣ）の染色の両方に対してＦＡＣＳ法を記載する。全血及びＰＢＭＣ染色の両者とも、全試料で行った。このＦＡＣＳ分析により、血液系列サブセット：Ｂ及びＴリンパ球、ＮＫ細胞、単球、好中球及びＩＬ－１α＋細胞の相対的％が判定できるようになる。実施例２に記載の患者から採取した試料のＦＡＣｓ分析からの結果を図２及び３で示す。血液スメアの顕微鏡写真から、投与から３２日後に分析した際、ＭＡＢｐ１投与によって末梢血単球において甚大な空胞変性が引き起こされたことが示された。

【００４８】

実施例５－ＩＬ－１α－特異的モノクローナル抗体によるブドウ膜炎の治療

実施例２に記載のブドウ膜炎の解消から約２ヶ月後、本患者はさらなるブドウ膜炎（主に虹彩炎）を発症した。本患者に対して、コルチコステロイド及び非ステロイド抗炎症点眼剤（ＮＳＡＩＤＳ）を開始した。経口ＮＳＡＩＤＳも使用した。このブドウ膜炎は治療に反応せず、進行した。しかし、関節での併発の根拠はなく、肩の運動機能は改善を示し続けた。本患者の患側の眼にＭＡＢｐ１を局所投与した。１分間に１滴の速度で１０分間にわたり、全部で１０滴、患側の眼にＭＡＢｐ１（１５ｍｇ／ｍＬ溶液）を投与した（０．２５ｍＬ中およそ３．７５ｍｇ）。本患者は、投与中、疼痛を訴えなかった。しかし、数時間後、本患者は不快感及び灼熱感を報告した。経口ＮＳＡＩＤを摂取し、患者は眠った。翌朝、本患者は顕著な改善を報告し、疼痛が軽減し、投与前よりも炎症が緩和されて

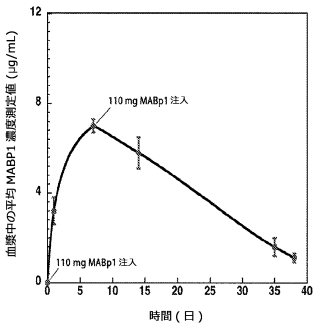
いた。ＭＡＢＰ１点眼剤の１回目の投与から２４時間後、本患者に同じ方式で１０滴投与した。再び不快感及び灼熱感が指摘された。経口ＮＳＡＩＤを摂取させ、再び患者はベッドで休息を取った。このブドウ膜炎そのものは完全に解消した。さらなる投薬は行わなかった。続く４ヶ月にわたり、ブドウ膜炎の再発は認められなかった。

【００４９】

その他の実施態様

本発明の詳細な説明と組み合わせて本発明を説明してきたが、前出の説明は、添付の請求項の範囲により定められる本発明の範囲を例示するものであり、限定するものではないことを理解されたい。他の局面、長所及び変更は次の請求項の範囲内にある。

【図１】



時間 (日)	試料	注射された MABP1 の 血中濃度 (mg)	血漿中の平均 MABP1 濃度測定値 (μg/mL)	血漿中 MABP1 濃度測定値の 標準偏差 (μg/mL)
0	RD019U	0	0.0	0.0
1	RD019S-1	110	3.2	0.6
7	RD019S-2	0	7.0	0.3
14	RD019S-3	110	5.8	0.7
35	RD019S-4	0	1.4	0.2

図１

【図２】

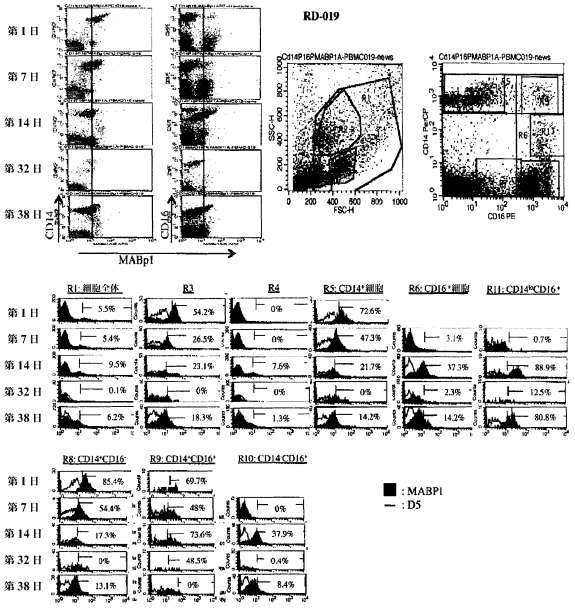


図２

【図３】

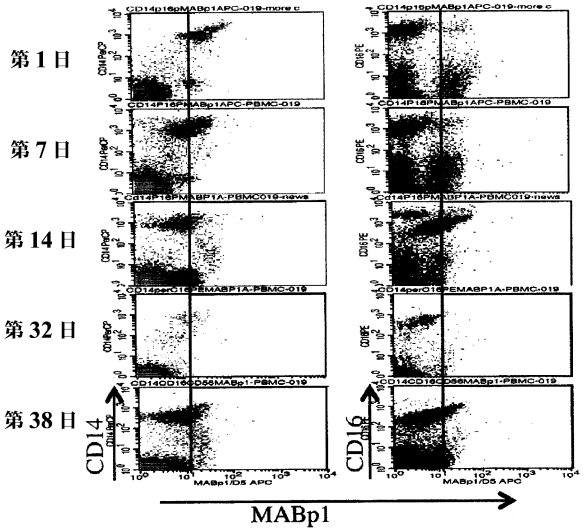


図３

フロントページの続き

合議体
審判長　關　政立
審判官　井上　明子
審判官　大久保　元浩

(56)参考文献　国際公開第２００９／１４８５７５（WO, A1）
国際公開第２０１０／０３０９７９（WO, A2）
Ａｎｎａｌｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｒｈｅｕｍａｔｉｃ　Ｄｉｓｅａｓｅｓ, ２００４年, Ｖｏｌ. ６３, Ｎｏ. ９, ｐ１０４１－１０４５
Ａｎｎａｌｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｒｈｅｕｍａｔｉｃ　Ｄｉｓｅａｓｅｓ, ２００８年, Ｖｏｌ. ６７, Ｎｏ. ９, ｐ１３０５－１３０９
日本内科学会雑誌, ２００８年, Ｖｏｌ. ９７, Ｎｏ. １０, ｐ２４３７－２４４３
眼科プラクティス, ２００７年, Ｖｏｌ. １６, ｐ１４０－１４１
日本眼科学会雑誌, ２００２年, Ｖｏｌ. １０６, 臨時増刊号, ｐ１３７, １７９
Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｃｕｌａｒ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ　ａｎｄ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ, １９９９年, Ｖｏｌ. １５, Ｎｏ. ４, ｐ３５１－３６２
Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｖｉｓｉｏｎ, ２００９年, Ｖｏｌ. １５, ｐ１５４２－１５５２
Ａｒｃｈｉｖｅｓ　ｏｆ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ, ２００５年, Ｖｏｌ. １２３, Ｎｏ. ７, ｐ９５７－９６３
Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ　Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ, １９９６, Ｖｏｌ. ３９, Ｎｏ. ５, ｐ. ７９７－８０９

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
A61K39/00-39/44
ＣＡ（ＳＴＮ）、Ｂｉｏｓｉｓ（ＳＴＮ）、Ｍｅｄｌｉｎｅ（ＳＴＮ）、Ｅｍｂａｓｅ（ＳＴＮ）
ＪＳＴｐｌｕｓ、ＪＭＥＤｐｌｕｓ、ＪＳＴ７５８０