

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-533268

(P2013-533268A)

(43) 公表日 平成25年8月22日(2013.8.22)

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)

F 1

A 61 K 39/395
A 61 K 39/395
A 61 P 3/10
A 61 K 45/00

テーマコード(参考)

4 C 08 4
4 C 08 5
Z N A

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 53 頁)

(21) 出願番号 特願2013-520235 (P2013-520235)
(86) (22) 出願日 平成23年7月15日 (2011.7.15)
(85) 翻訳文提出日 平成25年3月19日 (2013.3.19)
(86) 國際出願番号 PCT/IB2011/002177
(87) 國際公開番号 WO2012/010966
(87) 國際公開日 平成24年1月26日 (2012.1.26)
(31) 優先権主張番号 2011127051
(32) 優先日 平成23年7月1日 (2011.7.1)
(33) 優先権主張国 ロシア (RU)
(31) 優先権主張番号 2010130348
(32) 優先日 平成22年7月21日 (2010.7.21)
(33) 優先権主張国 ロシア (RU)

(71) 出願人 513008959
オレグ イリイチ・エプシテイン
ロシア共和国 127473 モスクワ
ケーブイ. 72 ディー. 3 サモチョク
ニー パー 4
(74) 代理人 100107515
弁理士 廣田 浩一
(74) 代理人 100107733
弁理士 流 良広
(74) 代理人 100115347
弁理士 松田 奈緒子
(72) 発明者 オレグ イリイチ・エプシテイン
ロシア共和国 127473 モスクワ
ケーブイ. 72 ディー. 3 サモチョク
ニー パー 4

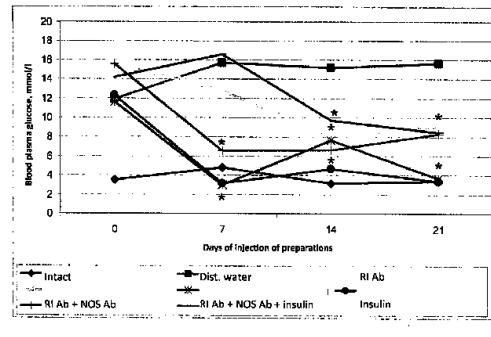
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】糖尿病及び代謝障害を治療する組み合わせ医薬組成物及び方法

(57) 【要約】

本願は、糖尿病及び他の代謝障害に罹っている患者に投与するための医薬組成物であって、a)ヒトインスリン受容体に対する活性化増強型抗体と、b)内皮N O合成酵素に対する活性化増強型抗体とを含む医薬組成物を提供する。

【選択図】図 1



* differences are statistically significant relative to control (distilled water), p < 0.05

FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

a) ヒトインスリン受容体に対する活性化増強型抗体と、b) 内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体とを含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 2】

a) ヒトインスリン受容体 - サブユニットのC末端断片に対する活性化増強型抗体と、b) 内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体とを含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 3】

a) ヒトインスリン受容体に対する活性化増強型抗体と、b) 内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体とを含む医薬組成物であって、前記インスリン受容体の分子が、1つの - サブユニットと1つの - サブユニットとからなることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 4】

薬学的に許容される固体担体と、a) 前記固体担体に浸透させたC12、C30、及びC200ホメオパシー希釈物の混合物の形態であるヒトインスリン受容体 - サブユニットのC末端断片に対する活性化増強型抗体と、b) 前記固体担体に浸透させたC12、C30、及びC200ホメオパシー希釈物の混合物の形態である内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体とを含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 5】

ヒトインスリン受容体に対する抗体が、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、又は天然抗体である請求項1から4のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 6】

ヒトインスリン受容体に対する抗体が、ポリクローナル抗体である請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

ヒトインスリン受容体に対する活性化増強型抗体が、希釈するごとに振とうしながら連続的に100倍希釈することにより調製される請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

内皮NO合成酵素に対する抗体が、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、又は天然抗体である請求項1から4のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 9】

内皮NO合成酵素に対する抗体が、ポリクローナル抗体である請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体が、希釈するごとに振とうしながら連続的に100倍希釈することにより調製される請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

ヒトインスリン受容体が、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14からなる群より選択される配列からなる請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

内皮NO合成酵素が、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22に提供される配列からなる請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

ヒト患者におけるI型糖尿病を治療する方法であって、請求項1から4のいずれかに記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含むことを特徴とする方法。

【請求項 14】

医薬組成物が、投与1回当たり1つの固体剤形で患者に投与される請求項13に記載の

10

20

30

40

50

方法。

【請求項 1 5】

剤形が、錠剤である請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 6】

錠剤が、直接圧縮により得られる請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

錠剤が、1日間に1回～1日間に4回投与される請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 8】

錠剤が、1日間に2回投与される請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 9】

錠剤が、1日間に4回投与される請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 0】

ヒト患者におけるⅠⅠ型糖尿病を治療する方法であって、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含むことを特徴とする方法。

【請求項 2 1】

医薬組成物が、投与1回当たり1つの固体剤形で患者に投与される請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

剤形が、錠剤である請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

錠剤が、直接圧縮により得られる請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

錠剤が、1日間に1回～1日間に4回投与される請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 5】

錠剤が、1日間に4回投与される請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 6】

哺乳類の血糖値を低下させる方法であって、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の医薬組成物を前記哺乳類に投与することを含む方法。

【請求項 2 7】

哺乳類が、ヒトである請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

医薬組成物が、1単位又は2単位の剤形として患者に投与される請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

剤形が、1日間に1回～1日間に4回投与される請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

剤形が、1日間に3回投与される請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

インスリン抵抗性を治療する方法であって、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の医薬組成物を哺乳類に投与することを含む方法。

【請求項 3 2】

哺乳類が、ヒトである請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

医薬組成物が、1単位又は2単位の剤形として患者に投与される請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

剤形が、1日間に1回～1日間に4回投与される請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

剤形が、1日間に3回投与される請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

10

20

30

40

50

インスリン又はⅠ型糖尿病の治療に適した他の追加の医薬を投与することを更に含む請求項13に記載の方法。

【請求項37】

ⅠⅠ型糖尿病の治療に適した追加の医薬を投与することを更に含む請求項20に記載の方法。

【請求項38】

糖尿病又は他の代謝障害に罹っている患者の治療に使用するための医薬組成物であって、ホメオパシーの技術に従って、連続して繰り返し希釈し、得られた溶液をそれぞれ多数回振とうすることによってそれぞれ調製される、a)ヒトインスリン受容体に対する活性化増強型抗体及びb)内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体を提供し；次いで、増強溶液を混合するか、或いは、担体塊に組み合わせた前記溶液を浸透させる又は別々に前記溶液を浸透させることにより組み合わせることによって得られることを特徴とする医薬組成物。

10

【請求項39】

ヒトインスリン受容体に対する活性化増強型抗体が、ヒトインスリン受容体のC末端断片に対する活性化増強型抗体である請求項38に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医学の分野に関し、糖尿病及び他の代謝障害の治療及び予防に使用することができる。

20

【背景技術】

【0002】

糖尿病は、高血糖（血液中における糖濃度が高い）を特徴とする慢性状態である。血糖値が継続的に上昇すると、腎障害、視力喪失、心疾患、及び足部潰瘍等の糖尿病に関連する合併症のリスクが高まる。

30

【0003】

糖尿病には、1型糖尿病と2型糖尿病の2つの主な種類がある。1型糖尿病では、膵臓がインスリンを産生できないために高血糖が生じる。この種の糖尿病は、通常、小児又は青年にみられる。2型糖尿病では、膵臓がインスリンを産生することはできるが、身体の要求を適切に満たすことができない。問題は、身体がインスリンに対して適切に応答せず、その結果、細胞によるグルコースの吸収が低下し、血糖値が異常に上昇することである。長年に亘って膵臓を酷使すると、膵臓は最終的に機能しなくなり、インスリンを産生する能力を失うこともある。こうなると、2型糖尿病の患者にインスリン療法を施すことが必要になる場合がある。

【0004】

膵臓によって産生される天然のホルモンであるインスリンは、グルコースを血流から細胞内部に輸送する。したがって、インスリンの主な役割は、グルコースの細胞への輸送を調節して、血糖値を低下させることである。

40

【0005】

インスリンの作用は、形質膜でみられるヘテロ四量体受容体の活性化を介して制御される。インスリン受容体は、ジスルフィド結合によって結合されている2つの細胞外-サブユニットと2つの膜貫通-サブユニットとで構成される糖タンパク質である（非特許文献1）。-サブユニットは、インスリン結合ドメインを含み、-サブユニットの細胞内部分は、インスリン調節型チロシンタンパク質キナーゼ（ドナー（通常、ATP）からアクセプターへの高エネルギー基の転移を触媒する酵素）を含む。

【0006】

インスリン分子が膵臓の細胞によって放出され、細胞に到達すると、前記インスリン分子は、大部分の細胞の表面上に存在するインスリン受容体に結合する。インスリンが結合すると、インスリン受容体-サブユニットの固有のホスホトランスフェラーゼ機能が

50

活性化されて、多数の細胞内タンパク質のチロシンをリン酸化する。インスリン受容体が活性化されると、リン酸化事象によってグルコースの貯蔵が増加し、結果として血糖値が低下する。

【0007】

最も意欲的な患者において最も注意深くインスリン治療を行った場合でさえも、長期間に亘ってグルコース濃度を有效地に制御することは困難である。したがって、疾患及び代謝障害を治療するための望ましい治療効果を有する新規医薬品が継続的に必要とされている。

【0008】

一酸化窒素 (NO) は、種々の生物学的プロセスのシグナル伝達において作用することが示されている気体分子である。内皮由来のNOは、血管緊張の調節において重要な分子であり、それと血管疾患との関連性は長く認識されてきた。NOは、単球接着、血小板凝集及び血管平滑筋細胞の増殖を含めた、動脈硬化巣の形成に関与することが知られている多くのプロセスを阻害する。内皮NOの別の重要な役割は、血管壁を、それ自体の代謝生成物、並びに脂質及びリポタンパク質の酸化生成物によって誘導される酸化ストレスから防衛することである。アテローム性動脈硬化症の非常に早い段階で内皮の機能不全が生じる。したがって、局所的なNOの利用ができないことが、ヒトにおけるアテローム発生を加速する最終的な一般的な経路になり得る可能性がある。血管内皮におけるその役割に加えて、NOの利用可能性によってリポタンパク質の代謝が調節されることが示されている。NO代謝生成物の血漿中濃度と、血漿中の総コレステロールレベル及び低密度リポタンパク質 [LDL] コレステロールレベルとの間には負の相関が報告されているが、高密度リポタンパク質 [HDL] は高コレステロール血症の被験体における血管の機能を改善する。NOの損失は、疾患の発生にかなりの影響を及ぼす。糖尿病は、主にアテローム動脈硬化性疾患の発生が加速することによって引き起こされる罹患率及び死亡率の上昇を伴う。更に、報告により、糖尿病患者の肺機能が損なわれることが示されている。インスリン抵抗性により気道炎症が導かれることが提唱されている（非特許文献2）。

10

20

30

40

【0009】

一酸化窒素は、内皮でL-アルギニンから一酸化窒素合成酵素 (NO合成酵素) によって合成される。NO合成酵素は、構成型 (cNOS) 及び誘導型 (iNOS) を含めた種々のアイソフォームで生じる。構成型は、正常な内皮細胞、ニューロン及びいくつかの他の組織に存在する。

【0010】

ホメオパシー技術によって増強された極度に希釈された（又は超低）型の抗体の治療効果は、本特許出願の発明者、Dr. Oleg I. Epsteinによって発見された。特許文献1は、ホメオパシーによって活性化された型の前立腺特異的抗原 (PSA) に対する抗体の投与によって、良性前立腺肥大症又は前立腺炎を治療するための医薬を開示している。特許文献2は、ホメオパシーによって増強された型の内皮NO合成酵素に対する抗体を開示する。ホメオパシーによって増強された型の内皮NO合成酵素に対する抗体は、ロシア連邦及び他の国においてImpaza（登録商標）という名称で販売されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】米国特許第7,582,294号明細書

【特許文献2】米国特許第7,700,096号明細書

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Ullrich et al., Nature, 313:756-61, 1985

【非特許文献2】Habib et al., Nitric Oxide Measur

50

ement From Blood To Lungs, Is There A Link? Pak J Physiol 2007;3(1)

【発明の概要】

【0013】

1つの態様では、本発明は、糖尿病及び他の代謝障害に罹っている患者に投与するための医薬組成物であって、a)ヒトインスリン受容体に対する活性化増強型抗体と、b)内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体とを含む医薬組成物を提供する。

【0014】

1つの態様では、本発明は、糖尿病及び他の代謝障害に罹っている患者に投与するための医薬組成物であって、a)ヒトインスリン受容体 - サブユニットのC末端断片に対する活性化増強型抗体と、b)内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体とを含む医薬組成物を提供する。

10

【0015】

1つの変形例では、本発明のこの態様の医薬組成物は、a)ヒトインスリン受容体に対する活性化増強型抗体と、b)内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体とを含み、前記インスリン受容体の分子は、少なくとも1つの - サブユニットと少なくとも1つの - サブユニットとを含む。

【0016】

1つの変形例では、本発明のこの態様の医薬組成物は、固体担体に浸透させたC12、C30、及びC200ホメオパシー希釈物の混合物の形態のヒトインスリン受容体 - サブユニットのC末端断片に対する活性化増強型抗体又はヒトインスリン受容体に対する活性化増強型抗体を含む。次いで、C12、C30、及びC200ホメオパシー希釈物の混合物の形態の内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体を、前記固体担体に浸透させてよい。

20

【0017】

別の変形例では、本発明のこの態様の医薬組成物は、固体担体に浸透させたC12、C30、及びC200ホメオパシー希釈物の混合物の形態の内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体を含む。次いで、C12、C30、及びC200ホメオパシー希釈物の混合物の形態のヒトインスリン受容体 - サブユニットのC末端断片に対する活性化増強型抗体又はヒトインスリン受容体に対する活性化増強型抗体を、前記固体担体に浸透させてよい。

30

【0018】

好ましくは、ヒトインスリン受容体 - サブユニットのC末端断片に対する活性化増強型抗体又はヒトインスリン受容体に対する活性化増強型抗体は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、又は天然抗体であり、より好ましくは、ポリクローナル抗体である。本発明のこの態様の1つの変形例では、ヒトインスリン受容体 - サブユニットのC末端断片に対する活性化増強型抗体又はヒトインスリン受容体に対する活性化増強型抗体は、希釈するごとに振とうしながら連続的に100倍希釈することにより調製される。

【0019】

好ましくは、内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、又は天然抗体であり、より好ましくは、ポリクローナル抗体である。本発明のこの態様の1つの変形例では、内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体は、希釈するごとに振とうしながら連続的に100倍希釈することにより調製される。

40

【0020】

別の態様では、本発明は、I型糖尿病に罹っている患者を治療する方法であって、a)ヒトインスリン受容体に対する活性化増強型抗体と、b)内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体との組み合わせを前記患者に投与することを含む方法を提供する。

【0021】

別の態様では、本発明は、I型糖尿病に罹っている患者を治療する方法であって、a)ヒトインスリン受容体 - サブユニットのC末端断片に対する活性化増強型抗体と、b)

50

内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体との組み合わせを前記患者に投与することを含む方法を提供する。

【0022】

別の態様では、本発明は、ⅠⅠ型糖尿病に罹っている患者を治療する方法であって、a)ヒトインスリン受容体に対する活性化増強型抗体と、b)内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体との組み合わせを前記患者に投与することを含む方法を提供する。

【0023】

別の態様では、本発明は、ⅠⅠ型糖尿病に罹っている患者を治療する方法であって、a)ヒトインスリン受容体 - サブユニットのC末端断片に対する活性化増強型抗体と、b)内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体との組み合わせを前記患者に投与することを含む方法を提供する。

10

【0024】

別の態様では、本発明は、哺乳類の血糖値を低下させる方法であって、a)ヒトインスリン受容体に対する活性化増強型抗体と、b)内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体との組み合わせを前記哺乳類に投与することを含む方法を提供する。

【0025】

別の態様では、本発明は、哺乳類の血糖値を低下させる方法であって、a)ヒトインスリン受容体 - サブユニットのC末端断片に対する活性化増強型抗体と、b)内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体との組み合わせを前記哺乳類に投与することを含む方法を提供する。

20

【0026】

別の態様では、本発明は、哺乳類におけるインスリン抵抗性を治療する方法であって、a)ヒトインスリン受容体に対する活性化増強型抗体と、b)内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体との組み合わせを前記哺乳類に投与することを含む方法を提供する。

【0027】

別の態様では、本発明は、哺乳類におけるインスリン抵抗性を治療する方法であって、a)ヒトインスリン受容体 - サブユニットのC末端断片に対する活性化増強型抗体と、b)内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体との組み合わせを前記哺乳類に投与することを含む方法を提供する。

【0028】

本発明のこの態様の1つの変形例では、ヒトインスリン受容体 - サブユニットのC末端断片に対する活性化増強型抗体又はヒトインスリン受容体に対する活性化増強型抗体の1単位～2単位の剤形と、内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体の1単位～2単位の剤形との投与を提供し、前記剤形は、それぞれ、1日間に1回～1日間に4回投与される。好ましくは、活性化増強型抗体のそれぞれの1単位～2単位の剤形を1日間に2回投与する。

30

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1】ストレプトゾトシン誘導糖尿病のラットの血漿中グルコースレベルに対する被試験調製物の効果を例示する図である。

40

【図2】ストレプトゾトシン誘導糖尿病のラットにおける耐糖能検査における濃度曲線下面積(AUC)の指標に対する、注射の14日目の被試験調製物の効果を例示する図である。

【図3】自然発症性インスリン非依存性糖尿病のラットの血漿中グルコースレベルに対する被試験調製物の効果を例示する図である。

【図4】自然発症性インスリン非依存性糖尿病のラットにおける耐糖能検査における濃度曲線下面積(AUC)の指標に対する、注射の28日目の被試験調製物の効果を例示する図である。

【図5】IR Ab + NOS Ab調製物を摂取したバックグラウンドに対する、1型糖尿病患者におけるグルコース及び糖化ヘモグロビンレベルの動態を例示する図である。

50

【図6】IR Ab + NOS Ab調製物を摂取したバックグラウンドに対する、2型糖尿病患者におけるグルコース及び糖化ヘモグロビンレベルの動態を例示する図である。

【発明を実施するための形態】

【0030】

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

【0031】

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

10

【0032】

「活性化増強型」又は「増強型」という用語はそれぞれ、本明細書において列挙されている抗体に関しては、任意の抗体の最初の溶液のホメオパシーポテンタイゼーション(potentiation)の生成物を示すために使用される。「ホメオパシーポテンタイゼーション」とは、ホメオパシーの方法を用いて最初の関連物質の溶液にホメオパシーポーテンシーを付与することを示す。そのように限定するものではないが、「ホメオパシーポテンタイゼーション」は、例えば、連続した希釈を、外部からの処理、特に(機械的な)振盪と組み合わせて繰り返すことを伴ってよい。言い換えれば、ホメオパシーの技術に従って、抗体の最初の溶液を連続して繰り返し希釈し、得られた溶液をそれぞれ多回、垂直方向に振盪する。溶媒、好ましくは水又は水とエチルアルコールとの混合物中の抗体の最初の溶液の好ましい濃度は、約0.5mg/mLから約5.0mg/mLまでにわたる。各成分、すなわち、抗体溶液を調製するための好ましい手順は、それぞれ100倍単位ホメオパシー希釈物(C12、C30、及びC200)に相当する、抗体の一次マトリックス溶液(母液)を100^{1.2}倍希釈、100^{3.0}倍希釈及び100^{2.0}倍希釈した3種の水希釈物若しくは水-アルコール希釈物の混合物を使用することであるか、或いは、それぞれ100倍単位ホメオパシー希釈物(C12、C30、及びC50)に相当する、抗体の一次マトリックス溶液を100^{1.2}倍希釈、100^{3.0}倍希釈及び100^{5.0}倍希釈した3種の水希釈物若しくは水-アルコール希釈物の混合物を使用することである。ホメオパシーポテンタイゼーションの例は、その全体が参照により明示された目的で本明細書に組み込まれる、米国特許第7,572,441号及び同第7,582,294号に記載されている。特許請求の範囲では「活性化増強型」という用語が使用され、実施例では「超低用量」という用語が使用される。「超低用量」という用語は、ホメオパシーにより希釈され、増強された型の物質の研究及び使用によって創出された技術分野における専門用語になった。「超低用量(ultra-low dose)」又は「超低用量(ultra-low doses)」という用語は、特許請求の範囲において使用される「活性化増強」型という用語を完全に支持し、それと主に同義であるものとする。

20

【0033】

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

30

【0034】

例えば、活性化増強型抗体は、最初の、単離された分子型抗体を、機械的な振盪等の外

40

50

部からの衝撃と併せて連続して多数回希釈することによって調製することができる。濃度低下の過程における外部からの処理は、例えば、超音波、電磁気、又は他の物理的因素に曝露させることによって実現することもできる。その全体が参照により明示された目的で本明細書に組み込まれる V. Schwabe "Homeopathic medicine" M., 1967、米国特許第 7, 229, 648 号及び同第 4, 311, 897 号には、ホメオパシーの技術分野において広く受け入れられているホメオパシー増強の方法であるそのようなプロセスが記載されている。この手順により、最初の分子型抗体の分子濃度が均一に低下する。所望のホメオパシーポーテンシーが得られるまでこの手順を繰り返す。個々の抗体について、所要のホメオパシーポーテンシーは、中間希釈物を所望の薬理学的モデルにおいて生物学的試験に供することによって決定することができる。そのように限定するものではないが、「ホメオパシーポテンタイゼーション」は、例えば、外部からの処理、特に垂直方向の（機械的な）振盪と組み合わせて連続した希釈を繰り返すことと伴ってよい。言い換えれば、ホメオパシーの技術に従って、抗体の最初の溶液を連続して繰り返し希釈し、得られた溶液をそれぞれ多数回、垂直方向に振盪する。溶媒、好ましくは水又は水とエチルアルコールとの混合物中の抗体の最初の溶液の好ましい濃度は、約 0.5 mg / mL から約 5.0 mg / mL にわたる。各成分、すなわち、抗体溶液を調製するための好ましい手順は、それぞれ 100 倍単位ホメオパシー希釈物 C 12、C 30 及び C 200 に相当する、抗体の一次マトリックス溶液（母液）を 100^{1/2} 倍希釈、100^{3/0} 倍希釈及び 100^{2/0} 倍希釈した 3 種の水希釈物若しくは水 - アルコール希釈物の混合物を使用すること、又は、それぞれ 100 倍単位ホメオパシー希釈物 C 12、C 30 及び C 50 に相当する、抗体の一次マトリックス溶液（母液）を 100^{1/2} 倍希釈、100^{3/0} 倍希釈及び 100^{5/0} 倍希釈した 3 種の水希釈物若しくは水 - アルコール希釈物の混合物を使用することである。所望のポーテンシーを得るかの例も、例えば、明示された目的で参照により組み込まれる、米国特許第 7, 229, 648 号及び同第 4, 311, 897 号において提供される。本明細書に記載の「活性化増強」型抗体に適用可能な手順は、下に詳しく記載されている。

【0035】

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

【0036】

また、特許請求された「活性化増強」型抗体は、その生物活性が、最初の出発溶液から残っている分子型抗体が存在することによっては説明することができない溶液又は固体調製物のみを包含する。言い換えれば、「活性化増強」型抗体は、最初の分子型抗体の痕跡を含有してよいことが意図されているが、連続して希釈した後に残った分子型抗体は非常に低濃度であるので、当業者は、認められている薬理学的モデルにおいて観察される生物活性が、いかなる程度の妥当性でも残りの分子型抗体に起因すると考えることができない。本発明は特定の理論に限定されるものではないが、本発明の「活性化増強」型抗体の生物活性は、最初の分子型抗体には起因しない。その中に含まれる最初の分子型抗体の濃度

10

20

30

40

50

が、認められている分析的な技法、例えば、キャピラリー電気泳動及び高速液体クロマトグラフィー等の検出限界を下回る、液体又は固体の形態の「活性化増強」型抗体が好ましい。その中に含まれる最初の分子型抗体の濃度がアボガドロ数未満である液体又は固体の形態の「活性化増強」型抗体が特に好ましい。分子型の治療用物質の薬理学において、薬理学的反応のレベルが、被験体に投与される、又はインピトロで試験される活性薬物の濃度に対してプロットされた用量反応曲線を作成することは一般的である。任意の検出可能な反応を生じる薬物の最小レベルは、閾値用量として公知である。「活性化増強」型抗体は、もしあれば、所与の生物学的モデルにおける分子型抗体の閾値用量を下回る濃度で分子抗体を含有することが具体的に意図されており、それが好ましい。

【0037】

10

本発明は、糖尿病及び他の代謝障害に罹っている患者に投与するための医薬組成物であって、a)ヒトインスリン受容体 - サブユニットのC末端断片に対する活性化増強型抗体又はヒトインスリン受容体に対する活性化増強型抗体と、b)内皮NO合成酵素に対する活性化増強型抗体とを含む医薬組成物を提供する。本明細書で上記で説明したように、組み合わせの個々の成分のそれぞれは、それ独自の個々の医学的使用で一般的に知られている。しかしながら、本特許出願の発明者らは、驚いたことに、組み合わせの投与が、糖尿病及びインスリン抵抗性の患者の治療に有用であり、更に血糖値を低下させることを見出した。出願人がこの理論に縛られている訳ではないが、「促進因子」仮説では、1型糖尿病(DM)及び2型糖尿病は、インスリン抵抗性を特徴とする同一の疾患であり、1型DMを発現するか2型DMを発現するかは、患者の遺伝子型によって決定されると考えられている。この仮説は、自己免疫プロセスの役割を否定するものではないが、その主な役割については疑問を呈している。「促進因子」仮説は、進行速度に従って1型糖尿病と2型糖尿病とを分類する。1型糖尿病は、臨床的病徴の発現の開始よりも早く、病的変化の急速な発現が認められる。前記仮説は、2001年に最初に提唱され、現在では、6つの独立な臨床試験の結果により確認されている(Wilkin, T. J. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type [I] as well as type II diabetes. // International Journal for Obesity. 2009: Vol. 33 - p. 716 - 726を参照されたい)。両種類の糖尿病の発病には、インスリン抵抗性が重要な役割を果たしており、インスリン抵抗性を低下させると、1型糖尿病及び2型糖尿病の両方の臨床経過が緩和される(Cellular mechanisms of insulin resistance. World Congress on Insulin Resistance Syndrome, 2009, Diabetes Care. 2010: Vol. 33, N8, pp. 103 - 108を参照されたい)。インスリンシグナル経路におけるインスリン受容体 - サブユニットの役割は、公知である。インスリンが受容体と結合し、 - サブユニットが活性化した後、前記経路は、ホスファチジルイノシトール3 - キナーゼ(PI3-K)又はMAPキナーゼ(MAP-K)という2つの異なる方向に進行し得る。第1の経路は、インスリンの代謝作用及び抗アボトーシス作用の大部分を認識するために必要であると考えられ、もう一方の経路は、インスリンの非代謝作用、増殖作用、及び有糸分裂作用に関連している。インスリン抵抗性では、PI3-K経路に沿った - サブユニットの活性化と関連している代謝インスリン抵抗性のみが、糖尿病の発現の決定において重要な役割を果たしていることが示されている(Muntoni, S. Muntoni, S. Insulin Resistance: Pathophysiology and Rationale for Treatment, Ann. Nutr. Metab. 2011: Vol. 58, N1, pp. 25 - 36を参照されたい)。請求する医薬組成物は、代謝インスリン抵抗性に対する効果を保証するものである。

【0038】

20

30

40

本発明のこの態様に従った医薬組成物は、液体形又は固体形とすることができます。医薬

50

組成物に含まれる活性化増強型の抗体のそれぞれは、ホメオパシー分野において受け入れられているプロセスを通して、抗体の最初の分子形態から調製する。開始抗体は、例えば、どちらも参考により本明細書に組み込まれている、Immunotechniques, G. Frimel, M., "Meditisyna", 1987, p. 9-33; "Hum. Antibodies. Monoclonal and recombinant antibodies, 30 years after" by Laffly E., Sodoyer R. - 2005 - Vol. 14. - N1-2. P. 33-55において記載されている、既知のプロセスに従って調製されるモノクローナル抗体又はポリクローナル抗体とすることができます。

【0039】

10

モノクローナル抗体は、例えば、ハイブリドーマ技術を用いて得ることができる。プロセスの最初の段階は、ポリクローナル抗血清の調製の過程で既に開発された原理に基づく免疫化を含む。作業の別の段階は、同一の特異性を有する抗体のクローンを生み出すハイブリッド細胞の作製を伴う。それらの別々の単離は、ポリクローナル抗血清の調製の場合と同じ方法を使用して行う。

【0040】

ポリクローナル抗体は、動物の能動免疫化を通して得ることができる。この目的で、例えば、適切な動物（例えばウサギ）に、適切な抗原、即ち、内皮NO合成酵素及びヒトインスリン受容体のサブユニットのC末端断片、又は内皮NO合成酵素及びヒトインスリン受容体のいずれかの一連の注入を与える。動物の免疫系は、既知の様式で動物から採取される、対応する抗体を生み出す。この手順は、単一特異性の抗体を多量に含んだ血清の調製を可能にする。所望であれば、抗体を含有する血清は、例えば、アフィニティークロマトグラフィー、塩析による分画、又はイオン交換クロマトグラフィーを使用して精製することができる。得られた精製抗体濃縮血清を、活性化増強型の抗体を調製するための出発材料として使用することができる。得られた、溶媒、好ましくは水又は水とエチルアルコールとの混合物中の抗体の最初の溶液の好ましい濃度は、約0.5mg/mLから約5.0mg/mLまでにわたる。

20

【0041】

各成分を調製するための好ましい手順は、それぞれ100倍単位ホメオパシー希釈物C12、C30及びC200に相当する、抗体の一次マトリックス溶液を100¹²倍、100³⁰倍及び100²⁰⁰倍に希釈した3種の水-アルコール希釈物の混合物を使用することである。固体剤形を調製するために、固体担体を、ホメオパシーのプロセスによって得られた所望の希釈物で処理する。本発明の組み合わせの固体単位剤形を得るために、担体塊に各希釈物を浸透させる。どちらの浸透の階数も、所望の組み合わせ剤形を調製するために適している。

30

【0042】

好ましい実施形態では、本発明の組み合わせを含む活性化増強型を調製するための出発材料は、動物に產生させた、対応する抗原、即ち、ヒトインスリン受容体 - サブユニットのC末端断片又はヒトインスリン受容体、及び内皮NO合成酵素に対するポリクローナル抗体である。ヒトインスリン受容体 - サブユニットのC末端断片に対する活性化増強型のポリクローナル抗体を得るために、所望の抗原を免疫源として、実験動物、好ましくはウサギに注射することができる。特定の対象ペプチドは、配列の両側に少なくとも約3アミノ酸、通常少なくとも約10アミノ酸を含んでよく、好ましくは、C末端側に少なくとも3アミノ酸を有する。ヒトインスリン受容体の以下の配列が、適切な抗原として特に意図されている。

40

【0043】

ヒトインスリン受容体の - サブユニット全体：

配列番号1

			His	Leu	Tyr										
			28	30											
Pro	Gly	Glu	Val	Cys	Pro	Gly	Met	Asp	Ile	Arg	Asn	Asn	Leu	Thr	
31		35				40								45	
Arg	Leu	His	Glu	Leu	Glu	Asn	Cys	Ser	Val	Ile	Glu	Gly	His	Leu	
46		50				55								60	10
Gln	Ile	Leu	Leu	Met	Phe	Lys	Thr	Arg	Pro	Glu	Asp	Phe	Arg	Asp	
61		65				70								75	
Leu	Ser	Phe	Pro	Lys	Leu	Ile	Met	Ile	Thr	Asp	Tyr	Leu	Leu	Leu	
76		80				85								90	
Phe	Arg	Val	Tyr	Gly	Leu	Glu	Ser	Leu	Lys	Asp	Leu	Phe	Pro	Asn	
91		95				100								105	
Leu	Thr	Val	Ile	Arg	Gly	Ser	Arg	Leu	Phe	Phe	Asn	Tyr	Ala	Leu	
106		110				115								120	20

Val Ile Phe Glu Met Val His Leu Lys Glu Leu Gly Leu Tyr Asn
 121 125 130 135
 Leu Met Asn Ile Thr Arg Gly Ser Val Arg Ile Glu Lys Asn Asn
 136 140 145 150
 Glu Leu Cys Tyr Leu Ala Thr Ile Asp Trp Ser Arg Ile Leu Asp
 151 155 160 165
 Ser Val Glu Asp Asn Tyr Ile Val Leu Asn Lys Asp Asp Asn Glu
 166 170 175 180
 Glu Cys Gly Asp Ile Cys Pro Gly Thr Ala Lys Gly Lys Thr Asn
 181 185 190 195
 Cys Pro Ala Thr Val Ile Asn Gly Gln Phe Val Glu Arg Cys Trp
 196 200 205 210
 Thr His Ser His Cys Gln Lys Val Cys Pro Thr Ile Cys Lys Ser
 211 215 220 225
 His Gly Cys Thr Ala Glu Gly Leu Cys Cys His Ser Glu Cys Leu
 226 230 235 240
 Gly Asn Cys Ser Gln Pro Asp Asp Pro Thr Lys Cys Val Ala Cys
 241 245 250 255
 Arg Asn Phe Tyr Leu Asp Gly Arg Cys Val Glu Thr Cys Pro Pro
 256 260 265 270
 Pro Tyr Tyr His Phe Gln Asp Trp Arg Cys Val Asn Phe Ser Phe
 271 275 280 285
 Cys Gln Asp Leu His His Lys Cys Lys Asn Ser Arg Arg Gln Gly
 286 290 295 300
 Cys His Gln Tyr Val Ile His Asn Asn Lys Cys Ile Pro Glu Cys
 301 305 310 315
 Pro Ser Gly Tyr Thr Met Asn Ser Ser Asn Leu Leu Cys Thr Pro
 316 320 325 330
 Cys Leu Gly Pro Cys Pro Lys Val Cys His Leu Leu Glu Gly Glu
 331 335 340 345
 Lys Thr Ile Asp Ser Val Thr Ser Ala Gln Glu Leu Arg Gly Cys
 346 350 355 360

10

20

30

40

Thr Val Ile Asn Gly Ser Leu Ile Ile Asn Ile Arg Gly Gly Asn
 361 365 370 375
 Asn Leu Ala Ala Glu Leu Glu Ala Asn Leu Gly Leu Ile Glu Glu
 376 380 385 390
 Ile Ser Gly Tyr Leu Lys Ile Arg Arg Ser Tyr Ala Leu Val Ser
 391 395 400 405
 Leu Ser Phe Phe Arg Lys Leu Arg Leu Ile Arg Gly Glu Thr Leu 10
 406 410 415 420
 Glu Ile Gly Asn Tyr Ser Phe Tyr Ala Leu Asp Asn Gln Asn Leu
 421 425 430 435
 Arg Gln Leu Trp Asp Trp Ser Lys His Asn Leu Thr Ile Thr Gln
 436 440 445 450
 Gly Lys Leu Phe Phe His Tyr Asn Pro Lys Leu Cys Leu Ser Glu
 451 455 460 465
 Ile His Lys Met Glu Glu Val Ser Gly Thr Lys Gly Arg Gln Glu 20
 466 470 475 480
 Arg Asn Asp Ile Ala Leu Lys Thr Asn Gly Asp Gln Ala Ser Cys
 481 485 490 495
 Glu Asn Glu Leu Leu Lys Phe Ser Tyr Ile Arg Thr Ser Phe Asp
 496 500 505 510
 Lys Ile Leu Leu Arg Trp Glu Pro Tyr Trp Pro Pro Asp Phe Arg
 511 515 510 525
 Asp Leu Leu Gly Phe Met Leu Phe Tyr Lys Glu Ala Pro Tyr Gln 30
 526 530 535 540
 Asn Val Thr Glu Phe Asp Gly Gln Asp Ala Cys Gly Ser Asn Ser
 541 545 550 555
 Trp Thr Val Val Asp Ile Asp Pro Pro Leu Arg Ser Asn Asp Pro
 556 560 565 570
 Lys Ser Gln Asn His Pro Gly Trp Leu Met Arg Gly Leu Lys Pro 40
 571 575 580 585
 Trp Thr Gln Tyr Ala Ile Phe Val Lys Thr Leu Val Thr Phe Ser

586	590	595	600											
Asp	Glu	Arg	Arg	Thr	Tyr	Gly	Ala	Lys	Ser	Asp	Ile	Ile	Tyr	Val
601	605	610	615											
Gln	Thr	Asp	Ala	Thr	Asn	Pro	Ser	Val	Pro	Leu	Asp	Pro	Ile	Ser
616	620	625	630											
Val	Ser	Asn	Ser	Ser	Ser	Gln	Ile	Ile	Leu	Lys	Trp	Lys	Pro	Pro
631	635	640	645											
Ser	Asp	Pro	Asn	Gly	Asn	Ile	Thr	His	Tyr	Leu	Val	Phe	Trp	Glu
646	650	655	660											
Arg	Gln	Ala	Glu	Asp	Ser	Glu	Leu	Phe	Glu	Leu	Asp	Tyr	Cys	Leu
661	665	670	675											
Lys	Gly	Leu	Lys	Leu	Pro	Ser	Arg	Thr	Trp	Ser	Pro	Pro	Phe	Glu
676	680	685	690											
Ser	Glu	Asp	Ser	Gln	Lys	His	Asn	Gln	Ser	Glu	Tyr	Glu	Asp	Ser
691	695	700	705											
Ala	Gly	Glu	Cys	Cys	Ser	Cys	Pro	Lys	Thr	Asp	Ser	Gln	Ile	Leu
706	710	715	720											
Lys	Glu	Leu	Glu	Glu	Ser	Ser	Phe	Arg	Lys	Thr	Phe	Glu	Asp	Tyr
721	725	730	735											
Leu	His	Asn	Val	Val	Phe	Val	Pro	Arg	Lys	Thr	Ser	Ser	Gly	Thr
736	740	745	750											
Gly	Ala	Glu	Asp	Pro	Arg	Pro	Ser	Arg	Lys	Arg	Arg			
751	755	760	762											

【0044】

ヒトインスリン受容体の - サブユニットの断片：
配列番号2

Leu	Gly	Leu	Tyr	Asn						
					131					
Leu	Met	Asn	Ile	Thr	Arg	Gly	Ser	Val		135
136										

配列番号3

					Lys	Gly	Lys	Thr	Asn
Cys	Pro	Ala	Thr	Val	Ile	Asn	Gly		
196									

10

20

30

40

50

配列番号4

Trp Ser Lys His Asn Leu Thr Ile Thr Gln
 441 445 450
 Gly Lys Leu
 451 453

配列番号5

Asn Val Thr Glu Phe Asp Gly Gln Asp Ala Cys Gly Ser Asn Ser
 541 545 550 555
 Trp Thr Val Val Asp
 556 560

10

配列番号6

Asp Ile Ile Tyr Val
 611 615
 Gln Thr Asp Ala Thr
 616 620

20

配列番号7

Tyr Glu Asp Ser
 702 705
 Ala Gly Glu Cys Cys Ser Cys Pro Lys Thr Asp Ser Gln Ile
 706 710 715 719

30

【 0 0 4 5 】
 ヒトイヌスリン受容体 - サブユニット全体 :

配列番号8

			Ser	Leu	Gly									
			763	765										
Asp	Val	Gly	Asn	Val	Thr	Val	Ala	Val	Pro	Thr	Val	Ala	Ala	Phe
766		770			775				780					
Pro	Asn	Thr	Ser	Ser	Thr	Ser	Val	Pro	Thr	Ser	Pro	Glu	Glu	His
781		785			790			795						
Arg	Pro	Phe	Glu	Lys	Val	Val	Asn	Lys	Glu	Ser	Leu	Val	Ile	Ser
796		800			805			810						
Gly	Leu	Arg	His	Phe	Thr	Gly	Tyr	Arg	Ile	Glu	Leu	Gln	Ala	Cys
811		815			820			825						
Asn	Gln	Asp	Thr	Pro	Glu	Glu	Arg	Cys	Ser	Val	Ala	Ala	Tyr	Val
826		830			835			840						
Ser	Ala	Arg	Thr	Met	Pro	Glu	Ala	Lys	Ala	Asp	Asp	Ile	Val	Gly
841		845			850			855						
Pro	Val	Thr	His	Glu	Ile	Phe	Glu	Asn	Asn	Val	Val	His	Leu	Met
856		860			865			870						
Trp	Gln	Glu	Pro	Lys	Glu	Pro	Asn	Gly	Leu	Ile	Val	Leu	Tyr	Glu
871		875			880			885						
Val	Ser	Tyr	Arg	Arg	Tyr	Gly	Asp	Glu	Glu	Leu	His	Leu	Cys	Val
886		890			895			900						
Ser	Arg	Lys	His	Phe	Ala	Leu	Glu	Arg	Gly	Cys	Arg	Leu	Arg	Gly
901		905			910			915						
Leu	Ser	Pro	Gly	Asn	Tyr	Ser	Val	Arg	Ile	Arg	Ala	Thr	Ser	Leu

10

20

30

916	920	925	930												
Ala	Gly	Asn	Gly	Ser	Trp	Thr	Glu	Pro	Thr	Tyr	Phe	Tyr	Val	Thr	
931	935	940	945												
Asp	Tyr	Leu	Asp	Val	Pro	Ser	Asn	Ile	Ala	Lys	Ile	Ile	Ile	Gly	
946	950	955	960												
Pro	Leu	Ile	Phe	Val	Phe	Leu	Phe	Ser	Val	Val	Ile	Gly	Ser	Ile	
961	965	970	975												10
Tyr	Leu	Phe	Leu	Arg	Lys	Arg	Gln	Pro	Asp	Gly	Pro	Leu	Gly	Pro	
976	980	985	990												
Leu	Tyr	Ala	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Tyr	Leu	Ser	Ala	Ser	Asp	Val	
991	995	1000	1005												
Phe	Pro	Cys	Ser	Val	Tyr	Val	Pro	Asp	Glu	Trp	Glu	Val	Ser	Arg	
1006	1010	1015	1020												
Glu	Lys	Ile	Thr	Leu	Leu	Arg	Glu	Leu	Gly	Gln	Gly	Ser	Phe	Gly	
1021	1025	1030	1035												20
Met	Val	Tyr	Glu	Gly	Asn	Ala	Arg	Asp	Ile	Ile	Lys	Gly	Glu	Ala	
1036	1140	1145	1050												
Glu	Thr	Arg	Val	Ala	Val	Lys	Thr	Val	Asn	Glu	Ser	Ala	Ser	Leu	
1051	1155	1160	1065												
Arg	Glu	Arg	Ile	Glu	Phe	Leu	Asn	Glu	Ala	Ser	Val	Met	Lys	Gly	
1066	1170	1175	1080												30
Phe	Thr	Cys	His	His	Val	Val	Arg	Leu	Leu	Gly	Val	Val	Ser	Lys	
1081	1185	1190	1095												
Gly	Gln	Pro	Thr	Leu	Val	Val	Met	Glu	Leu	Met	Ala	His	Gly	Asp	
1096	1100	1105	1110												
Leu	Lys	Ser	Tyr	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Glu	Asn	Asn	
1111	1115	1120	1125												
Pro	Gly	Arg	Pro	Pro	Pro	Thr	Leu	Gln	Glu	Met	Ile	Gln	Met	Ala	
1126	1130	1135	1140												40
Ala	Glu	Ile	Ala	Asp	Gly	Met	Ala	Tyr	Leu	Asn	Ala	Lys	Lys	Phe	
1141	1145	1150	1155												
Val	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Cys	Met	Val	Ala	His	Asp	

配列番号10

Arg Ile Leu Thr Leu Pro Arg Ser Asn			
1372	1375	1380	
Pro Ser			
13811382			

配列番号11

Lys Asn Gly Arg Ile Leu Thr			
13691370	1375		

10

配列番号12

Gly Gly Lys Lys Asn Gly Arg Ile Leu Thr Leu Pro Arg Ser Asn			
1366	1370	1375	1380
Pro Ser			
13811382			

20

配列番号13

			Asn
			1365
Gly Gly Lys Lys Asn Gly Arg Ile Leu Thr Leu Pro Arg Ser Asn			
1366	1370	1375	1380
Pro Ser			
13811382			

30

【0047】

ヒトインスリン受容体の抗原としての使用も意図されている。このような抗体に適した配列は、以下の通りである。

配列番号14

Met Ala Thr Gly Gly Arg Arg Gly Ala Ala Ala Ala Pro Leu Leu

1 5 10 15

Val Ala Val Ala Ala Leu Leu Leu Gly Ala Ala Gly His Leu Tyr

16 20 25 30

Pro Gly Glu Val Cys Pro Gly Met Asp Ile Arg Asn Asn Leu Thr

31 35 40 45

10

Arg Leu His Glu Leu Glu Asn Cys Ser Val Ile Glu Gly His Leu

46 50 55 60

Gln Ile Leu Leu Met Phe Lys Thr Arg Pro Glu Asp Phe Arg Asp

61 65 70 75
Leu Ser Phe Pro Lys Leu Ile Met Ile Thr Asp Tyr Leu Leu Leu

76 80 85 90
Phe Arg Val Tyr Gly Leu Glu Ser Leu Lys Asp Leu Phe Pro Asn

20

91 95 100 105
Leu Thr Val Ile Arg Gly Ser Arg Leu Phe Phe Asn Tyr Ala Leu

106 110 115 120

Val Ile Phe Glu Met Val His Leu Lys Glu Leu Gly Leu Tyr Asn

121 125 130 135
Leu Met Asn Ile Thr Arg Gly Ser Val Arg Ile Glu Lys Asn Asn

136 140 145 150
Glu Leu Cys Tyr Leu Ala Thr Ile Asp Trp Ser Arg Ile Leu Asp

30

151 155 160 165
Ser Val Glu Asp Asn Tyr Ile Val Leu Asn Lys Asp Asp Asn Glu

166 170 175 180
Glu Cys Gly Asp Ile Cys Pro Gly Thr Ala Lys Gly Lys Thr Asn

181 185 190 195
Cys Pro Ala Thr Val Ile Asn Gly Gln Phe Val Glu Arg Cys Trp

196	200	205	210	
Thr His Ser His Cys Gln Lys Val Cys Pro Thr Ile Cys Lys Ser				
211	215	220	225	
His Gly Cys Thr Ala Glu Gly Leu Cys Cys His Ser Glu Cys Leu				
226	230	235	240	
Gly Asn Cys Ser Gln Pro Asp Asp Pro Thr Lys Cys Val Ala Cys				
241	245	250	255	
Arg Asn Phe Tyr Leu Asp Gly Arg Cys Val Glu Thr Cys Pro Pro				10
256	260	265	270	
Pro Tyr Tyr His Phe Gln Asp Trp Arg Cys Val Asn Phe Ser Phe				
271	275	280	285	
Cys Gln Asp Leu His His Lys Cys Lys Asn Ser Arg Arg Gln Gly				
286	290	295	300	
Cys His Gln Tyr Val Ile His Asn Asn Lys Cys Ile Pro Glu Cys				
301	305	310	315	
Pro Ser Gly Tyr Thr Met Asn Ser Ser Asn Leu Leu Cys Thr Pro				20
316	320	325	330	
Cys Leu Gly Pro Cys Pro Lys Val Cys His Leu Leu Glu Gly Glu				
331	335	340	345	
Lys Thr Ile Asp Ser Val Thr Ser Ala Gln Glu Leu Arg Gly Cys				
346	350	355	360	
Thr Val Ile Asn Gly Ser Leu Ile Ile Asn Ile Arg Gly Gly Asn				
361	365	370	375	
Asn Leu Ala Ala Glu Leu Glu Ala Asn Leu Gly Leu Ile Glu Glu				30
376	380	385	390	
Ile Ser Gly Tyr Leu Lys Ile Arg Arg Ser Tyr Ala Leu Val Ser				
391	395	400	405	
Leu Ser Phe Phe Arg Lys Leu Arg Leu Ile Arg Gly Glu Thr Leu				
406	410	415	420	
Glu Ile Gly Asn Tyr Ser Phe Tyr Ala Leu Asp Asn Gln Asn Leu				40
421	425	430	435	
Arg Gln Leu Trp Asp Trp Ser Lys His Asn Leu Thr Ile Thr Gln				

436	440	445	450	
Gly Lys Leu Phe Phe His Tyr Asn Pro		Lys Leu Cys Leu Ser	Glu	
451	455	460	465	
Ile His Lys Met Glu Glu Val Ser Gly		Thr Lys Gly Arg Gln	Glu	
466	470	475	480	
Arg Asn Asp Ile Ala Leu Lys Thr Asn		Gly Asp Gln Ala Ser	Cys	
481	485	490	495	
Glu Asn Glu Leu Leu Lys Phe Ser Tyr		Ile Arg Thr Ser Phe	Asp	10
496	500	505	510	
Lys Ile Leu Leu Arg Trp Glu Pro Tyr		Trp Pro Pro Asp Phe	Arg	
511	515	510	525	
Asp Leu Leu Gly Phe Met Leu Phe Tyr		Lys Glu Ala Pro Tyr	Gln	
526	530	535	540	
Asn Val Thr Glu Phe Asp Gly Gln Asp		Ala Cys Gly Ser Asn	Ser	
541	545	550	555	
Trp Thr Val Val Asp Ile Asp Pro Pro		Leu Arg Ser Asn Asp	Pro	20
556	560	565	570	
Lys Ser Gln Asn His Pro Gly Trp Leu		Met Arg Gly Leu Lys	Pro	
571	575	580	585	
Trp Thr Gln Tyr Ala Ile Phe Val Lys		Thr Leu Val Thr Phe	Ser	
586	590	595	600	
Asp Glu Arg Arg Thr Tyr Gly Ala Lys		Ser Asp Ile Ile Tyr	Val	
601	605	610	615	
Gln Thr Asp Ala Thr Asn Pro Ser Val		Pro Leu Asp Pro Ile	Ser	30
616	620	625	630	
Val Ser Asn Ser Ser Ser Gln Ile Ile		Leu Lys Trp Lys Pro	Pro	
631	635	640	645	
Ser Asp Pro Asn Gly Asn Ile Thr His		Tyr Leu Val Phe Trp	Glu	
646	650	655	660	
Arg Gln Ala Glu Asp Ser Glu Leu Phe		Glu Leu Asp Tyr Cys	Leu	40
661	665	670	675	
Lys Gly Leu Lys Leu Pro Ser Arg Thr		Trp Ser Pro Pro Phe	Glu	

676	680	685	690												
Ser	Glu	Asp	Ser	Gln	Lys	His	Asn	Gln	Ser	Glu	Tyr	Glu	Asp	Ser	
691	695	700	705												
Ala	Gly	Glu	Cys	Cys	Ser	Cys	Pro	Lys	Thr	Asp	Ser	Gln	Ile	Leu	
706	710	715	720												
Lys	Glu	Leu	Glu	Glu	Ser	Ser	Phe	Arg	Lys	Thr	Phe	Glu	Asp	Tyr	
721	725	730	735												10
Leu	His	Asn	Val	Val	Phe	Val	Pro	Arg	Lys	Thr	Ser	Ser	Gly	Thr	
736	740	745	750												
Gly	Ala	Glu	Asp	Pro	Arg	Pro	Ser	Arg	Lys	Arg	Arg	Ser	Leu	Gly	
751	755	760	765												
Asp	Val	Gly	Asn	Val	Thr	Val	Ala	Val	Pro	Thr	Val	Ala	Ala	Phe	
766	770	775	780												
Pro	Asn	Thr	Ser	Ser	Thr	Ser	Val	Pro	Thr	Ser	Pro	Glu	Glu	His	
781	785	790	795												20
Arg	Pro	Phe	Glu	Lys	Val	Val	Asn	Lys	Glu	Ser	Leu	Val	Ile	Ser	
796	800	805	810												
Gly	Leu	Arg	His	Phe	Thr	Gly	Tyr	Arg	Ile	Glu	Leu	Gln	Ala	Cys	
811	815	820	825												
Asn	Gln	Asp	Thr	Pro	Glu	Glu	Arg	Cys	Ser	Val	Ala	Ala	Tyr	Val	
826	830	835	840												
Ser	Ala	Arg	Thr	Met	Pro	Glu	Ala	Lys	Ala	Asp	Asp	Ile	Val	Gly	30
841	845	850	855												
Pro	Val	Thr	His	Glu	Ile	Phe	Glu	Asn	Asn	Val	Val	His	Leu	Met	
856	860	865	870												
Trp	Gln	Glu	Pro	Lys	Glu	Pro	Asn	Gly	Leu	Ile	Val	Leu	Tyr	Glu	
871	875	880	885												
Val	Ser	Tyr	Arg	Arg	Tyr	Gly	Asp	Glu	Glu	Leu	His	Leu	Cys	Val	
886	890	895	900												40
Ser	Arg	Lys	His	Phe	Ala	Leu	Glu	Arg	Gly	Cys	Arg	Leu	Arg	Gly	
901	905	910	915												
Leu	Ser	Pro	Gly	Asn	Tyr	Ser	Val	Arg	Ile	Arg	Ala	Thr	Ser	Leu	

916	920	925	930												
Ala	Gly	Asn	Gly	Ser	Trp	Thr	Glu	Pro	Thr	Tyr	Phe	Tyr	Val	Thr	
931	935	940	945												
Asp	Tyr	Leu	Asp	Val	Pro	Ser	Asn	Ile	Ala	Lys	Ile	Ile	Ile	Gly	
946	950	955	960												
Pro	Leu	Ile	Phe	Val	Phe	Leu	Phe	Ser	Val	Val	Ile	Gly	Ser	Ile	
961	965	970	975												10
Tyr	Leu	Phe	Leu	Arg	Arg	Gln	Pro	Asp	Gly	Pro	Leu	Gly	Pro		
976	980	985	990												
Leu	Tyr	Ala	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Tyr	Leu	Ser	Ala	Ser	Asp	Val	
991	995	1000	1005												
Phe	Pro	Cys	Ser	Val	Tyr	Val	Pro	Asp	Glu	Trp	Glu	Val	Ser	Arg	
1006	1010	1015	1020												
Glu	Lys	Ile	Thr	Leu	Leu	Arg	Glu	Leu	Gly	Gln	Gly	Ser	Phe	Gly	
1021	1025	1030	1035												20
Met	Val	Tyr	Glu	Gly	Asn	Ala	Arg	Asp	Ile	Ile	Lys	Gly	Glu	Ala	
1036	1140	1145	1050												
Glu	Thr	Arg	Val	Ala	Val	Lys	Thr	Val	Asn	Glu	Ser	Ala	Ser	Leu	
1051	1155	1160	1065												
Arg	Glu	Arg	Ile	Glu	Phe	Leu	Asn	Glu	Ala	Ser	Val	Met	Lys	Gly	
1066	1170	1175	1080												30
Phe	Thr	Cys	His	His	Val	Val	Arg	Leu	Leu	Gly	Val	Val	Ser	Lys	
1081	1185	1190	1095												
Gly	Gln	Pro	Thr	Leu	Val	Val	Met	Glu	Leu	Met	Ala	His	Gly	Asp	
1096	1100	1105	1110												
Leu	Lys	Ser	Tyr	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Glu	Asn	Asn	
1111	1115	1120	1125												
Pro	Gly	Arg	Pro	Pro	Pro	Thr	Leu	Gln	Glu	Met	Ile	Gln	Met	Ala	
1126	1130	1135	1140												40
Ala	Glu	Ile	Ala	Asp	Gly	Met	Ala	Tyr	Leu	Asn	Ala	Lys	Lys	Phe	
1141	1145	1150	1155												
Val	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Cys	Met	Val	Ala	His	Asp	

1156	1160	1165	1170												
Phe	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Asp	Phe	Gly	Met	Thr	Arg	Asp	Ile	Tyr	
1171	1175	1180	1185												
Glu	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Arg	Lys	Gly	Gly	Lys	Gly	Leu	Leu	Pro	Val	
1186	1190	1195	1200												
Arg	Trp	Met	Ala	Pro	Glu	Ser	Leu	Lys	Asp	Gly	Val	Phe	Thr	Thr	
1201	1205	1210	1215												10
Ser	Ser	Asp	Met	Trp	Ser	Phe	Gly	Val	Val	Leu	Trp	Glu	Ile	Thr	
1216	1220	1225	1230												
Ser	Leu	Ala	Glu	Gln	Pro	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Asn	Glu	Gln	Val	
1231	1235	1240	1245												
Leu	Lys	Phe	Val	Met	Asp	Gly	Gly	Tyr	Leu	Asp	Gln	Pro	Asp	Asn	
1246	1250	1255	1260												
Cys	Pro	Glu	Arg	Val	Thr	Asp	Leu	Met	Arg	Met	Cys	Trp	Gln	Phe	
1261	1265	1270	1275												20
Asn	Pro	Lys	Met	Arg	Pro	Thr	Phe	Leu	Glu	Ile	Val	Asn	Leu	Leu	
1276	1280	1285	1290												
Lys	Asp	Asp	Leu	His	Pro	Ser	Phe	Pro	Glu	Val	Ser	Phe	Phe	His	
1291	1295	1300	1305												
Ser	Glu	Glu	Asn	Lys	Ala	Pro	Glu	Ser	Glu	Glu	Leu	Glu	Met	Glu	
1306	1310	1315	1320												30
Phe	Glu	Asp	Met	Glu	Asn	Val	Pro	Leu	Asp	Arg	Ser	Ser	His	Cys	
1321	1325	1330	1335												
Gln	Arg	Glu	Glu	Ala	Gly	Gly	Arg	Asp	Gly	Gly	Ser	Ser	Leu	Gly	
1336	1340	1345	1350												
Phe	Lys	Arg	Ser	Tyr	Glu	Glu	His	Ile	Pro	Tyr	Thr	His	Met	Asn	
1351	1355	1360	1365												
Gly	Gly	Lys	Lys	Asn	Gly	Arg	Ile	Leu	Thr	Leu	Pro	Arg	Ser	Asn	
1366	1370	1375	1380												40
Pro	Ser														
1381	1382														

【0048】

ヒトインスリン受容体の サブユニットの C 末端断片に対する出発ポリクローナル抗体を調製するための例示的な手順は、以下の通り説明することができる。血液試料を採取する 7 日間～9 日間前に、所望の抗原を、ウサギに 1 回～3 回静脈内注射して、ウサギの血流中のポリクローナル抗体のレベルを上昇させる。免疫化したら、抗体レベルを検査するために血液試料を取得する。一般には、可溶性抗原の免疫応答の最大レベルは、抗原を最初に注射した後 40 日間～60 日間以内に実現される。第 1 の免疫化サイクルが達成され

たら、ウサギを30日間のリハビリテーション期間におき、その後、更に1回～3回静脈内注射して再免疫化を実施する。

【0049】

所望の抗体を含有する抗血清を得るために、ウサギから、免疫化されたウサギの血液を採取し、50mLの遠心管に入れる。管の側面に形成された生成物である血餅を木べらで除去し、管の中心の血餅にロッドを入れる。次いで、血液を冷蔵庫に約40°の温度で一晩置く。次の日に、へらの上の上の血餅を除去し、残りの液体を13,000回転で10分間遠心分離する。上清の流体が標的抗血清である。得られた抗血清は一般には黄色である。抗血清に、20%のNaN₃（重量濃度）を最終濃度が0.02%になるまで加え、使用する前に、-20°の温度で凍結した状態で（又は、NaN₃なしで-70°の温度で）保管する。ヒトインスリン受容体のサブユニットのC末端断片に対する標的抗体を抗血清から分離するためには、以下の固相吸収の連続が適している：

10

【0050】

ウサギの抗血清10mLを0.15MのNaClで2倍希釈し、その後、6.26gのNa₂SO₄を加え、混合し、4°で12時間～16時間インキュベートする。沈渣を遠心分離によって除去し、リン酸緩衝液10mL中に希釈し、同じ緩衝液に対して周囲温度で一晩にわたって透析する。沈渣を除去した後、溶液をリン酸緩衝液によって平衡させたDEAE-セルロースカラムに適用する。溶出液の280nmにおける光学濃度を測定することによって抗体画分を決定する。

20

【0051】

単離された粗製の抗体を、アフィニティーコロマトグラフィー法を使用し、得られた抗体を、クロマトグラフィー媒体の不溶性マトリックス上にあるヒトインスリン受容体のサブユニットのC末端断片に付着させることによって精製し、その後濃縮した水性塩類溶液により溶出させる。

30

【0052】

得られた緩衝溶液を、活性化増強型の抗体を調製するために用いるホメオパシー希釈プロセスの最初の溶液として使用する。ヒトインスリン受容体のサブユニットのC末端断片に対する抗原精製ポリクローナルウサギ抗体の最初のマトリックス溶液の好ましい濃度は0.5mg/mL～5.0mg/mL、好ましくは、2.0mg/mL～3.0mg/mLである。

【0053】

内皮NO合成酵素に対するポリクローナル抗体は、アジュバントを使用して、同様の手法によって得られる。内皮NO合成酵素に対するポリクローナル抗体を得るために、免疫源（抗原）として下記配列のウシ内皮NO合成酵素の分子全体を使用することが可能である。

配列番号15

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

10

20

Gln	Val	Phe	Asp	Ala	Arg	Asp	Cys	Ser	Ser	Ala	Gln	Glu	Met	Phe		
196		200						205					210			
Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	His	Ile	Lys	Tyr	Ala	Thr	Asn	Arg	Gly	Asn		
211		215						220					225			
Leu	Arg	Ser	Ala	Ile	Thr	Val	Phe	Pro	Gln	Arg	Ala	Pro	Gly	Arg		
226		230						235					240			
Gly	Asp	Phe	Arg	Ile	Trp	Asn	Ser	Gln	Leu	Val	Arg	Tyr	Ala	Gly		
241		245						250					255			
Tyr	Arg	Gln	Gln	Asp	GLys	er	Val	Arg	Gly	Asp	Pro	Ala	Asn	Val		
256		260						265					270		10	
Glu	Ile	Thr	Glu	Leu	Cys	Ile	Gln	His	Gly	Trp	Thr	Pro	Gly	Asn		
271		275						280					285			
Gly	Arg	Phe	Asp	Val	Leu	Pro	Leu	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Glu		
286		290						295					300			
Ala	Pro	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Pro	Pro	Glu	Leu	Val	Leu	Glu	Val		
301		305						310					315			
Pro	Leu	Glu	His	Pro	Thr	Leu	Glu	Trp	Phe	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu		
316		320						325					330			
Arg	Trp	Tyr	Ala	Leu	Pro	Ala	Val	Ser	Asn	Met	Leu	Leu	Glu	Ile		
331		335						340					345			
Gly	Gly	Leu	Glu	Phe	Ser	Ala	Ala	Pro	Phe	Ser	Gly	Trp	Tyr	Met		
346		350						355					360		20	
Ser	Thr	Glu	Ile	Gly	Thr	Arg	Asn	Leu	Cys	Asp	Pro	His	Arg	Tyr		
361		365						370					375			
Asn	Ile	Leu	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Cys	Met	Asp	Leu	Asp	Thr	Arg		
376		380						385					390			
Thr	Thr	Ser	Ser	Leu	Trp	Lys	Asp	Lys	Ala	Ala	Val	Glu	Ile	Asn		
391		395						400					405			
Leu	Ala	Val	Leu	His	Ser	Phe	Gln	Leu	Ala	Lys	Val	Thr	Ile	Val		
406		410						415					420			
Asp	His	His	Ala	Ala	Thr	Val	Ser	Phe	Met	Lys	His	Leu	Asp	Asn		
421		425						430					435		30	
Glu	Gln	Lys	Ala	Arg	Gly	Gly	Cys	Pro	Ala	Asp	Trp	Ala	Trp	Ile		
436		440						445					450			
Val	Pro	Pro	Ile	Ser	GLys	er	Leu	Thr	Pro	Val	Phe	His	Gln	Glu		
451		455						460					465			
Met	Val	Asn	Tyr	Ile	Leu	Ser	Pro	Ala	Phe	Arg	Tyr	Gln	Pro	Asp		
466		470						475					480			
Pro	Trp	Lys	GLy	Ser	Ala	Thr	Lys	Gly	Ala	Gly	Ile	Thr	Arg	Lys		
481		485						490					495			
Lys	Thr	Phe	Lys	Glu	Val	Ala	Asn	Ala	Val	Lys	Ile	Ser	Ala	Ser		
496		500						505					510			
Leu	Met	Gly	Thr	Leu	Met	Ala	Lys	Arg	Val	Lys	Ala	Thr	Ile	Leu		
511		515						510					525			
Tyr	Ala	Ser	Glu	Thr	Gly	Arg	Ala	Gln	Ser	Tyr	Ala	Gln	Gln	Leu		
526		530						535					540			

Gly	Arg	Leu	Phe	Arg	Lys	Ala	Phe	Asp	Pro	Arg	Val	Leu	Cys	Met	
541			545						550					555	
Asp	Glu	Tyr	Asp	Val	Val	Ser	Leu	Glu	His	Glu	Ala	Leu	Val	Leu	
556			560						565					570	
Val	Val	Thr	Ser	Thr	Phe	Gly	Asn	Gly	Asp	Pro	Pro	Glu	Asn	Gly	
571			575						580					585	
Glu	Ser	Phe	Ala	Ala	Ala	Leu	Met	Glu	Met	Ser	Gly	Pro	Tyr	Asn	
586			590						595					600	
Ser	Ser	Pro	Arg	Pro	Glu	Gln	His	Lys	Ser	Tyr	Lys	Ile	Arg	Phe	
601			605						610					615	
Asn	Ser	Val	Ser	Cys	Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Trp	Arg	Arg	10
616			620						625					630	
Lys	Arg	Lys	Glu	Ser	Ser	Asn	Thr	Asp	Ser	Ala	Gly	Ala	Leu	Gly	
631			635						640					645	
Thr	Leu	Arg	Phe	Cys	Val	Phe	Gly	Leu	GLy	Ser	Arg	Ala	Tyr	Pro	
646			650						655					660	
His	Phe	Cys	Ala	Phe	Ala	Arg	Ala	Val	Asp	Thr	Arg	Leu	Glu	Glu	
661			665						670					675	
Leu	Gly	Gly	Glu	Arg	Leu	Leu	Gln	Leu	Gly	Gln	Gly	Asp	Glu	Leu	
676			680						685					690	
Cys	Gly	Gln	Glu	Glu	Ala	Phe	Arg	Gly	Trp	Ala	Lys	Ala	Ala	Phe	20
691			695						700					705	
Gln	Ala	Ser	Cys	Glu	Thr	Phe	Cys	Val	Gly	Glu	Glu	Ala	Lys	Ala	
706			710						715					720	
Ala	Ala	Gln	Asp	Ile	Phe	Ser	Pro	Lys	Arg	Ser	Trp	Lys	Arg	Gln	
721			725						730					735	
Arg	Tyr	Arg	Leu	Ser	Thr	Gln	Ala	Glu	Gly	Leu	Gln	Leu	Leu	Pro	
736			740						745					750	
Gly	Leu	Ile	His	Val	His	Arg	Arg	Lys	Met	Phe	Gln	Ala	Thr	Val	
751			755						760					765	
Leu	Ser	Val	Glu	Asn	Leu	Gln	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	
766			770						775					780	
Ile	Leu	Val	Arg	Leu	Asp	Thr	Ala	Gly	Gln	Glu	Gly	Leu	Gln	Tyr	30
781			785						790					795	
Gln	Pro	Gly	Asp	His	Ile	Gly	Ile	Cys	Pro	Pro	Asn	Arg	Pro	Gly	
796			800						805					810	
Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Leu	Ser	Arg	Val	Glu	Asp	Pro	Pro	Pro	Pro	
811			815						820					825	
Thr	Glu	Ser	Val	Ala	Val	Glu	Gln	Leu	Glu	Lys	GLys	er	Pro	Gly	
826			830						835					840	
Gly	Pro	Pro	Pro	Ser	Trp	Val	Arg	Asp	Pro	Arg	Leu	Pro	Pro	Cys	
841			845						850					855	
Thr	Leu	Arg	Gln	Ala	Leu	Thr	Phe	Phe	Leu	Asp	Ile	Thr	Ser	Pro	40
856			860						865					870	
Pro	Ser	Pro	Arg	Leu	Leu	Arg	Leu	Leu	Ser	Thr	Leu	Ala	Glu	Glu	
871			875						880					885	

Pro	Ser	Glu	Gln	Gln	Glu	Leu	Glu	Thr	Leu	Ser	Gln	Asp	Pro	Arg	
886		890							895					900	
Arg	Tyr	Glu	Glu	Trp	Lys	Trp	Phe	Arg	Cys	Pro	Thr	Leu	Leu	Glu	
901				905					910					915	
Val	Leu	Glu	Gln	Phe	Pro	Ser	Val	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Leu	Leu	
916				920					925					930	
Leu	Thr	Gln	Leu	Pro	Leu	Leu	Gln	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Ser	Val	Ser	
931				935					940					945	
Ser	Ala	Pro	Asn	Ala	His	Pro	Gly	Glu	Val	His	Leu	Thr	Val	Ala	
946				950					955					960	
Val	Leu	Ala	Tyr	Arg	Thr	Gln	Asp	Gly	Leu	Gly	Pro	Leu	His	Tyr	10
961				965					970					975	
Gly	Val	Cys	Ser	Thr	Trp	Leu	Ser	Gln	Leu	Lys	Thr	Gly	Asp	Pro	
976				980					985					990	
Val	Pro	Cys	Phe	Ile	Arg	Gly	Ala	Pro	Ser	Phe	Arg	Leu	Pro	Pro	
991				995					1000					1005	
Asp	Pro	Tyr	Val	Pro	Cys	Ile	Leu	Val	Gly	Pro	Gly	Thr	Gly	Ile	
1006				1010					1015					1020	
Ala	Pro	Phe	Arg	Gly	Phe	Trp	Gln	Glu	Arg	Leu	His	Asp	Ile	Glu	
1021				1025					1030					1035	
Ser	Lys	Gly	Leu	Gln	Pro	Ala	Pro	Met	Thr	Leu	Val	Phe	Gly	Cys	20
1036				1040					1045					1050	
Arg	Cys	Ser	Gln	Leu	Asp	His	Leu	Tyr	Arg	Asp	Glu	Val	Gln	Asp	
1051				1055					1060					1065	
Ala	Gln	Glu	Arg	Gly	Val	Phe	Gly	Arg	Val	Leu	Thr	Ala	Phe	Ser	
1066				1070					1075					1080	
Arg	Glu	Pro	Asp	Ser	Pro	Lys	Thr	Tyr	Val	Gln	Asp	Ile	Leu	Arg	
1081				1085					1090					1095	
Thr	Glu	Leu	Ala	Ala	Glu	Val	His	Arg	Val	Leu	Cys	Leu	Glu	Arg	
1096				1100					1105					1110	
Gly	His	Met	Phe	Val	Cys	Gly	Asp	Val	Thr	Met	Ala	Thr	Ser	Val	30
1111				1115					1120					1125	
Leu	Gln	Thr	Val	Gln	Arg	Ile	Leu	Ala	Thr	Glu	Gly	Asp	Met	Glu	
1126				1130					1135					1140	
Leu	Asp	Glu	Ala	Gly	Asp	Val	Ile	Gly	Val	Leu	Arg	Asp	Gln	Gln	
1141				1145					1150					1155	
Arg	Tyr	His	Glu	Asp	Ile	Phe	Gly	Leu	Thr	Leu	Arg	Thr	Gln	Glu	
1156				1160					1165					1170	
Val	Thr	Ser	Arg	Ile	Arg	Thr	Gln	Ser	Phe	Ser	Leu	Gln	Glu	Arg	
1171				1175					1180					1185	
His	Leu	Arg	Gly	Ala	Val	Pro	Trp	Ala	Phe	Asp	Pro	Pro	Gly	Pro	
1186				1190					1195					1200	
Asp	Thr	Pro	Gly	Pro											40
1201				1205											

【 0 0 5 4 】

N O合成酵素に対するポリクローナル抗体は、以下の配列のヒトN O合成酵素の分子全体を使用して得ることができる。

配列番号16

Met	Gly	Asn	Leu	Lys	Ser	Val	Ala	Gln	Glu	Pro	Gly	Pro	Pro	Cys
1			5				10						15	
Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Cys	Gly	Lys	Gln	Gly
16			20				25						30	
Pro	Ala	Thr	Pro	Ala	Pro	Glu	Pro	Ser	Arg	Ala	Pro	Ala	Ser	Leu
31								40					45	10
Leu	Pro	Pro	Ala	Pro	Glu	His	Ser	Pro	Pro	Ser	Ser	Pro	Leu	Thr
46								55					60	
Gln	Pro	Pro	Glu	Gly	Pro	Lys	Phe	Pro	Arg	Val	Lys	Asn	Trp	Glu
61								70					75	
Val	GLys	er	Ile	Thr	Tyr	Asp	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Ala	Gln	Gln
76								85					90	20
Asp	Gly	Pro	Cys	Thr	Pro	Arg	Arg	Cys	Leu	GLys	er	Leu	Val	Phe
91								100					105	
Pro	Arg	Lys	Leu	Gln	Gly	Arg	Pro	Ser	Pro	Gly	Pro	Pro	Ala	Pro
106								115					120	
Glu	Gln	Leu	Leu	Ser	Gln	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Gln	Tyr	Tyr
121								130					135	30
Ser	Ser	Ile	Lys	Arg	Ser	GLys	er	Gln	Ala	His	Glu	Gln	Arg	Leu
136								145					150	
Gln	Glu	Val	Glu	Ala	Glu	Val	Ala	Ala	Thr	Gly	Thr	Tyr	Gln	Leu
151								160					165	40

Arg Glu Ser Glu Leu Val Phe Gly Ala Lys Gln Ala Trp Arg Asn
 166 170 175 180
 Ala Pro Arg Cys Val Gly Arg Ile Gln Trp Gly Lys Leu Gln Val
 181 185 190 195
 Phe Asp Ala Arg Asp Cys Arg Ser Ala Gln Glu Met Phe Thr Tyr
 196 200 205 210 10
 Ile Cys Asn His Ile Lys Tyr Ala Thr Asn Arg Gly Asn Leu Arg
 211 215 220 225
 Ser Ala Ile Thr Val Phe Pro Gln Arg Cys Pro Gly Arg Gly Asp
 226 230 235 240
 Phe Arg Ile Trp Asn Ser Gln Leu Val Arg Tyr Ala Gly Tyr Arg
 241 245 250 255 20
 Gln Gln Asp GLy Ser Val Arg Gly Asp Pro Ala Asn Val Glu Ile
 256 260 265 270
 Thr Glu Leu Cys Ile Gln His Gly Trp Thr Pro Gly Asn Gly Arg
 271 275 280 285
 Phe Asp Val Leu Pro Leu Leu Gln Ala Pro Asp Glu Pro Pro
 286 290 295 300 30
 Glu Leu Phe Leu Leu Pro Pro Glu Leu Val Leu Glu Val Pro Leu
 301 305 310 315
 Glu His Pro Thr Leu Glu Trp Phe Ala Ala Leu Gly Leu Arg Trp
 316 320 325 330
 Tyr Ala Leu Pro Ala Val Ser Asn Met Leu Leu Glu Ile Gly Gly
 331 335 340 345 40
 Leu Glu Phe Pro Ala Ala Pro Phe Ser Gly Trp Tyr Met Ser Thr

346	350	355	360		
Glu Ile Gly Thr Arg Asn Leu Cys Asp Pro His Arg Tyr Asn Ile					
361	365	370	375		
Leu Glu Asp Val Ala Val Cys Met Asp Leu Asp Thr Arg Thr Thr					
376	380	385	390		
Ser Ser Leu Trp Lys Asp Lys Ala Ala Val Glu Ile Asn Val Ala					10
391	395	400	405		
Val Leu His Ser Tyr Gln Leu Ala Lys Val Thr Ile Val Asp His					
406	410	415	420		
His Ala Ala Thr Ala Ser Phe Met Lys His Leu Glu Asn Glu Gln					
421	425	430	435		
Lys Ala Arg Gly Gly Cys Pro Ala Asp Trp Ala Trp Ile Val Pro					20
436	440	445	450		
Pro Ile Ser GLys er Leu Thr Pro Val Phe His Gln Glu Met Val					
451	455	460	465		
Asn Tyr Phe Leu Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Gln Pro Asp Pro Trp					
466	470	475	480		
Lys Gly Ser Ala Ala Lys Gly Thr Gly Ile Thr Arg Lys Lys Thr					30
481	485	490	495		
Phe Lys Glu Val Ala Asn Ala Val Lys Ile Ser Ala Ser Leu Met					
496	500	505	510		
Gly Thr Val Met Ala Lys Arg Val Lys Ala Thr Ile Leu Tyr Gly					
511	515	510	525		
Ser Glu Thr Gly Arg Ala Gln Ser Tyr Ala Gln Gln Leu Gly Arg					
526	530	535	540		

Leu Phe Arg Lys Ala Phe Asp Pro Arg Val Leu Cys Met Asp Glu
 541 545 550 555
 Tyr Asp Val Val Ser Leu Glu His Glu Thr Leu Val Leu Val Val
 556 560 565 570
 Thr Ser Thr Phe Gly Asn Gly Asp Pro Pro Glu Asn Gly Glu Ser
 571 575 580 585 10
 Phe Ala Ala Ala Leu Met Glu Met Ser Gly Pro Tyr Asn Ser Ser
 586 590 595 600
 Pro Arg Pro Glu Gln His Lys Ser Tyr Lys Ile Arg Phe Asn Ser
 601 605 610 615
 Ile Ser Cys Ser Asp Pro Leu Val Ser Ser Trp Arg Arg Lys Arg
 616 620 625 630 20
 Lys Glu Ser Ser Asn Thr Asp Ser Ala Gly Ala Leu Gly Thr Leu
 631 635 640 645
 Arg Phe Cys Val Phe Gly Leu GLys er Arg Ala Tyr Pro His Phe
 646 650 655 660
 Cys Ala Phe Ala Arg Ala Val Asp Thr Arg Leu Glu Glu Leu Gly
 661 665 670 675 30
 Gly Glu Arg Leu Leu Gln Leu Gly Gln Gly Asp Glu Leu Cys Gly
 676 680 685 690
 Gln Glu Glu Ala Phe Arg Gly Trp Ala Gln Ala Ala Phe Gln Ala
 691 695 - 700 705
 Ala Cys Glu Thr Phe Cys Val Gly Glu Asp Ala Lys Ala Ala Ala
 706 710 715 720 40
 Arg Asp Ile Phe Ser Pro Lys Arg Ser Trp Lys Arg Gln Arg Tyr

721	725	730	735	
Arg Leu Ser Ala Gln Ala Glu Gly Leu Gln Leu Leu Pro Gly Leu				
736	740	745	750	
Ile His Val His Arg Arg Lys Met Phe Gln Ala Thr Ile Arg Ser				
751	755	760	765	
Val Glu Asn Leu Gln Ser Ser Lys Ser Thr Arg Ala Thr Ile Leu				10
766	770	775	780	
Val Arg Leu Asp Thr Gly Gly Gln Glu Gly Leu Gln Tyr Gln Pro				
781	785	790	795	
Gly Asp His Ile Gly Val Cys Pro Pro Asn Arg Pro Gly Leu Val				
796	800	805	810	
Glu Ala Leu Leu Ser Arg Val Glu Asp Pro Pro Ala Pro Thr Glu				20
811	815	820	825	
Pro Val Ala Val Glu Gln Leu Glu Lys Gly Ser Pro Gly Gly Pro				
826	830	835	840	
Pro Pro Gly Trp Val Arg Asp Pro Arg Leu Pro Pro Cys Thr Leu				
841	845	850	855	
Arg Gln Ala Leu Thr Phe Phe Leu Asp Ile Thr Ser Pro Pro Ser				30
856	860	865	870	
Pro Gln Leu Leu Arg Leu Leu Ser Thr Leu Ala Glu Glu Pro Arg				
871	875	880	885	
Glu Gln Gln Glu Leu Glu Ala Leu Ser Gln Asp Pro Arg Arg Tyr				
886	890	895	900	
Glu Glu Trp Lys Trp Phe Arg Cys Pro Thr Leu Leu Glu Val Leu				40
901	905	910	915	

Glu	Gln	Phe	Pro	Ser	Val	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Leu	Leu	Leu	Thr	
916		920												930	
Gln	Leu	Pro	Leu	Leu	Gln	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Ser	Val	Ser	Ser	Ala	
931		935												945	
Pro	Ser	Thr	His	Pro	Gly	Glu	Ile	His	Leu	Thr	Val	Ala	Val	Leu	
946		950												960	10
Ala	Tyr	Arg	Thr	Gln	Asp	Gly	Leu	Gly	Pro	Leu	His	Tyr	Gly	Val	
961		965												975	
Cys	Ser	Thr	Trp	Leu	Ser	Gln	Leu	Lys	Pro	Gly	Asp	Pro	Val	Pro	
976		980												990	
Cys	Phe	Ile	Arg	Gly	Ala	Pro	Ser	Phe	Arg	Leu	Pro	Pro	Asp	Pro	
991		995												1005	20
Ser	Leu	Pro	Cys	Ile	Leu	Val	Gly	Pro	Gly	Thr	Gly	Ile	Ala	Pro	
1006		1010												1020	
Phe	Arg	Gly	Phe	Trp	Gln	Glu	Arg	Leu	His	Asp	Ile	Glu	Ser	Lys	
1021		1025												1035	
Gly	Leu	Gln	Pro	Thr	Pro	Met	Thr	Leu	Val	Phe	Gly	Cys	Arg	Cys	
1036		1040												1050	30
Ser	Gln	Leu	Asp	His	Leu	Tyr	Arg	Asp	Glu	Val	Gln	Asn	Ala	Gln	
1051		1055												1065	
Gln	Arg	Gly	Val	Phe	Gly	Arg	Val	Leu	Thr	Ala	Phe	Ser	Arg	Glu	
1066		1070												1080	
Pro	Asp	Asn	Pro	Lys	Thr	Tyr	Val	Gln	Asp	Ile	Leu	Arg	Thr	Glu	
1081		1085												1095	40
Leu	Ala	Ala	Glu	Val	His	Arg	Val	Leu	Cys	Leu	Glu	Arg	Gly	His	

1096	1100	1105	1110	
Met Phe Val Cys Gly Asp Val Thr Met Ala Thr Asn Val Leu Gln				
1111	1115	1120	1125	
Thr Val Gln Arg Ile Leu Ala Thr Glu Gly Asp Met Glu Leu Asp				
1126	1130	1135	1140	
Glu Ala Gly Asp Val Ile Gly Val Leu Arg Asp Gln Gln Arg Tyr				10
1141	1145	1150	1155	
His Glu Asp Ile Phe Gly Leu Thr Leu Arg Thr Gln Glu Val Thr				
1156	1160	1165	1170	
Ser Arg Ile Arg Thr Gln Ser Phe Ser Leu Gln Glu Arg Gln Leu				
1171	1175	1180	1185	
Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Ser Asp Thr				20
1186	1190	1195	1200	
Asn Ser Pro				
1201	1203			
【 0 0 5 5 】				
内皮NO合成酵素の以下の配列は、適切な抗体として特に意図されている。				
配列番号17				
Pro Trp Ala Phe				
1192	1195			
配列番号18				
Gly Ala Val Pro				
1189	1192			
配列番号19				
			Arg	30
			1185	
His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro				
1186	1190	1195	1200	
Asp Thr Pro Gly Pro				
1201	1205			
				40

配列番号20

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

配列番号21

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

10

配列番号22

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

【0056】

組み合わせの各成分の活性化増強型は、最初の溶液からホメオパシー・ポテンタイゼーションによって、好ましくは、（最初の溶液から開始する）前の溶液のそれぞれの1部を9部（10倍希釈）、又は99部（100倍希釈）、又は999部（1,000倍希釈）の中性の溶媒で段階希釈することによる比例的な濃度低下の方法を外部からの衝撃方法と併せて用いて調製することができる。外部からの衝撃は、各希釈物を多数回垂直方向に振とうすること（ダイナマイゼーション）を伴うことが好ましい。その後の、所要のポーテンシーレベル、又は希釈因子に至るまでの希釈のそれぞれには別々の容器を使用することが好ましい。この方法は、ホメオパシーの技術分野では広く受け入れられている。例えば、明示された目的で参照により本明細書に組み込まれるV. Schwabe "Homeopathic medicines", M., 1967, p. 14-29を参照されたい。

20

【0057】

例えば、12-100倍希釈物（C12と示される）を調製するために、例えば、3.0mg/mLの濃度のヒトインスリン受容体-サブユニットのC末端断片に対する抗体の最初のマトリックス溶液1部を、中性の、水を含む又は水-アルコールを含む溶媒（好ましくは、15%エチルアルコール）99部中に希釈し、次いで何回も（10回以上）垂直方向に振とうして、第1の100倍単位希釈物（C1と示される）を創出する。第1の100倍希釈物C1から第2の100倍単位希釈物（C2）を調製する。この手順を11回繰り返して第12の100倍単位希釈物C12を調製する。したがって、第12の100倍単位希釈物C12は、異なる容器内で、3.0mg/mLの濃度のヒトインスリン受容体-サブユニットのC末端断片に対する抗体の最初のマトリックス溶液1部を中性の溶媒99部中に12回段階希釈することによって得られる溶液を表し、100倍単位ホメオパシー・希釈物C12に相当する。関連する希釈因子を用いて同様の手順を実施して所望の希釈物C30及びC200を得る。中間希釈物を所望の生物学的モデルにおいて試験して活性を確認することができる。本発明の組み合わせを含む両方の抗体の好ましい活性化増強型は、C12、C30及びC200希釈物の混合物である。活性な物質の種々のホメオパシー・希釈物（主に100倍単位希釈物）の混合物を生物活性のある液体成分として使用する場合、組成物（例えば、C12、C30、C50、C200）の各成分は、上記の手順に従って、最後から二番目の希釈物が得られるまで（例えば、それぞれC11、C29、及びC199まで）別々に調製し、次いで各成分1部を、混合物の組成に従って1つの容器に加え、所要量（例えば、100倍希釈するためには97部）の溶媒と混合する。

40

【0058】

活性な物質を種々のホメオパシー・希釈物、例えば、10倍希釈物及び/又は100倍希

50

釀物 (D 2 0、C 3 0、C 1 0 0 又は C 1 2、C 3 0、C 5 0 など) の混合物として使用することが可能であり、その効率は、希釀物を適切な生物学的モデル、例えば、本明細書の実施例に記載のモデルにおいて試験することによって実験的に決定される。

【0059】

増強及び濃度低下の過程では、垂直方向の振とうを、超音波、電磁場への外部からの曝露又はホメオパシーの技術分野で受け入れられている任意の同様の外部からの衝撃手順と置き換えることができる。

【0060】

好ましくは、本発明の医薬組成物は、液体の形態又は固体単位剤形とすることができます。医薬組成物の好ましい液体形は、好ましくはヒトインスリン受容体 - サブユニットの C 末端断片に対する活性化増強型抗体及び内皮 N O 合成酵素に対する活性化増強型抗体の 1 : 1 の比率での混合物である。好ましい液体担体は、水又は水 - エチルアルコール混合物である。

10

【0061】

本発明の医薬組成物の固体単位剤形は、薬学的に許容される固体担体に、主に 1 : 1 の比率で混合し、液体剤形で用いる、活性化増強型、活性成分の水溶液又は水 - アルコール溶液の混合物を浸透させることによって調製することができる。あるいは、必要な希釀物のそれを継続的に担体に浸透させることができる。どちらの浸透の階数も受け入れられる。

20

【0062】

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

30

【0063】

固体経口形態を調製するために、ラクトースの 1 0 0 μm ~ 3 0 0 μm の顆粒を、ヒスタミンに対する活性化増強型抗体、ヒトインスリン受容体 - サブユニットの C 末端断片に対する活性化増強型抗体及び内皮 N O 合成酵素に対する活性化増強型抗体の水溶液又は水 - アルコール溶液に、ラクトース 5 k g 又は 1 0 k g に対して抗体溶液 1 k g (1 : 5 ~ 1 : 1 0) の比率で浸透させる。浸透を行うために、ラクトース顆粒を、煮沸ベッドプラント (例えば、H u t t l i n G m b H の「H u t t l i n P i l o t l a b 」) 中の流動煮沸ベッド中で染み込ませるための注水に曝露させ、その後、4 0 未満の加熱した空気の流れによって乾燥する。活性化増強型抗体を染み込ませた乾燥顆粒 (1 0 重量部 ~ 3 4 重量部) の推定量をミキサーに入れ、2 5 重量部 ~ 4 5 重量部の「染み込ませていない」純粹なラクトース (処理効率を低下させることなく科学技術的なプロセスの費用を縮小し、それを単純化及び加速するために使用する) と、0 . 1 重量部 ~ 1 重量部のステアリン酸マグネシウム、及び 3 重量部 ~ 1 0 重量部の結晶セルロースと一緒に混合する。得られた錠剤集団を均一に混合し、(例えば、K o r s c h - X L 4 0 0 打錠機において) 直接乾式プレスすることによって錠剤化して、1 5 0 m g ~ 5 0 0 m g 、好ましくは、3 0 0 m g の丸剤を形成する。錠剤化した後、ヒトインスリン受容体 - サブユニットの C 末端断片に対する活性化増強型抗体と内皮 N O 合成酵素に対する活性化増強型抗体の組み合わせの水 - アルコール溶液 (丸剤 1 粒当たり 3 . 0 m g ~ 6 . 0 m g) を染み込ま

40

50

せた丸剤 300 mg を得る。担体に浸透させるために使用する組み合わせの各成分は、100倍単位ホメオパシー希釈物 C12、C30 及び C50、又は 100倍単位ホメオパシー希釈物 C12、C30 及び C200 の混合物の形態である。

【0064】

本発明はいかなる特定の理論にも限定されるものではないが、本明細書に記載の活性化増強型抗体は、分子型抗体を、そのような分子型に帰する生物活性を有するのに十分な量では含有しないと考えられている。本発明の組み合わせの生物活性は、添付の実施例において十分に実証されている。

【0065】

本発明の医薬組成物は、任意の種類の糖尿病に罹っている患者に投与するために用いることができる。

10

【0066】

前記医薬組成物は、高血糖の単剤療法として糖尿病の治療において使用することができ、また、インスリン代替療法に対する付加療法として；及び／又はビグアニド（メトホルミン）、スルホニル尿素（グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジド、グリキドン、グリメピリド）、チアゾリジンジオン（ロシグリタゾン）、- グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース）等の経口血糖降下剤と共に；及び糖尿病の合併症を予防するための糖尿病の付随療法に対する付加療法として複合療法において使用することができる。

【0067】

添付の実施例に示す通り、本発明の組み合わせをかかる患者に投与すると、血糖値が改善される。

20

【実施例】

【0068】

実施例 1

2つの実験的試験により、最初のマトリックス溶液を $100^{1/2}$ 倍、 $100^{3/0}$ 倍、 $100^{2/0}$ 倍に超希釈することによって得られる、抗原に対してアフィニティー精製した超低用量のインスリン受容体 - サブユニットの C 末端断片に対する抗体（ULD の抗 I R）、最初のマトリックス溶液を $100^{1/2}$ 倍、 $100^{3/0}$ 倍、 $100^{2/0}$ 倍に高希釈（hyper-dilution）することによって得られる、抗原に対してアフィニティー精製した超低用量の内皮 NO 合成酵素に対する抗体（ULD の抗 eNOS）、及び超低用量のインスリン受容体 - サブユニットの C 末端断片に対する抗体と超低用量の内皮 NO 合成酵素に対する抗体との組み合わせ（ULD の抗 I R + ULD の抗 eNOS）の効果を調査した。

30

【0069】

世界保健機関（WHO）の基準によれば、糖尿病（I型及びII型）は、血糖値の上昇（高血糖）及び耐糖能障害を特徴とする。後者は、異常なインスリン分泌及び／又は末梢組織のインスリン感受性の低下によって引き起こされ得る。体組織がグルコースを利用する能力の動的評価に基づく耐糖能試験は、体組織の耐糖能障害を評価する高感度法である。

40

【0070】

試験 1

この試験では、雄の Wistar 150 匹（試験開始時の体重 250 g ~ 300 g、3.5 ヶ月齢 ~ 4 ヶ月齢）を用いた。ラット 10 匹をインタクトとした。残りのラットには、ストレプトゾトシンを 50 mg / kg の用量で静脈内注射した（糖尿病の実験モデル）。ストレプトゾトシンを注射した 72 時間後に、血漿中グルコースレベルが 12 mmol / L 以上のラットを選択し、それを 7 群に分け（それぞれラット 20 匹）、21 日間にわたり、蒸留水（1 日当たり 1 kg 当たり 5 mL、1 日 1 回、胃内）、insulin（登録商標）（1 日当たり 1 kg 当たり 8 ユニット、皮下）、Rosiglitazone（登録商標）（1 日当たり 1 kg 当たり 8 mg、1 日 2 回、胃内）、ULD の抗 I R（1 日当たり 1 kg 当たり 5 mL の容積中 1 日当たり 1 kg 当たり 2.5 mL、1 日 1 回、胃内

50

)、U L D の抗 I R + U L D の抗 e N O S (1 日当たり 1 k g 当たり 5 m L 、 1 日 1 回、胃内) 、 同様に、各調製物に対応するレジメンに従って (上記の通り) 、 R o s i g l i t a z o n e (登録商標) と i n s u l i n (登録商標) を一緒に、又は U L D の抗 I R + U L D の抗 e N O S 及び i n s u l i n (登録商標) を与えた。インタクトなラットには、同じ体積の蒸留水を与えた。ラットへの調製物の注射の 7 日目、 14 日目及び 21 日目に、空腹時の血漿中グルコースレベルを、酵素的な方法 (グルコースオキシダーゼ法) を用い、「グルコース F K D 」キット (R u s s i a) を利用して測定した。

【 0071 】

試験の 14 日目 (調製物の投与の 14 日目) に、標準の方法 (D u V i g n e a u d and K a r r , 1925) に従って経口耐糖能検査 (O G T T) を実施した。ラットに、 18 時間水を与えたかった。試験の 60 分前に、ラットに最後の試験物質を与えた。インタクトなラットには、同じ体積の蒸留水を与えた。グルコースを、 50 % w / w の水グルコース溶液 (ラットの体重 1 k g 当たり 1 g) で経口投与した。 0 分、 30 分、 60 分、 90 分、 120 分の時点で、尾静脈由来の血液試料の血清中グルコースを、「 G l u c o s e F K D 」キット (「 P h a r a m a c e u t i c a l a n d c l i n i c a l d i a g n o s t i c s , R u s s i a , w w w . f k d . r u 」) を用いることによって測定した。ある期間にわたって血糖の平均曲線下面積 (A U C) 濃度を算出した。

【 0072 】

ストレプトゾトシンを注射することにより、ラットの血漿中グルコースが、インタクトな動物と比較して相当増加した (18 m m o l / L 対 3.5 m m o l / L 、 p < 0.05) 。 U L D の抗 I R 群では、調製物の注射の 7 日目、 14 日目及び 21 日目に、グルコースレベルは、対照群におけるレベルよりも、平均で 22 % ~ 28 % 低かったが、差異は統計的に有意なレベルには達しなかった。 U L D の抗 I R と抗 e N O S の組み合わせはより効果的であった ; 実験の 14 日目及び 21 日目におけるグルコースレベルの低下は、それぞれ 47 % 及び 42 % であった (対照に対して p < 0.05) 。参考調製物である R o s i g l i t a z o n e によっても、実験の 14 日目及び 21 日目までにグルコースレベルが低減した ; さらに、この効果は、実験の 14 日目においてのみ統計的有意性に達した (36 % 、対照に対して p < 0.05) 。

【 0073 】

インスリンを有効用量 (予備試験において選択された) の 2 分の 1 で注射すると、全ての観察期間においてグルコースレベルが最も有効に低減した (インタクトな対照のレベルに至るまで) (図 1) 。この試験では短時間作用性のインスリンを使用し、それを注射した 1 時間後に血漿中グルコースを測定し、それも 2 分の 1 インスリン用量の血糖値に対する効果に影響を及ぼしたことを考慮するべきである。このバックグラウンドに対して、インスリンとロシグリタゾン又はインスリンと U L D の抗 I R + 抗 e N O S の複合物を組み合わせて使用することの効果がいかなるものかを完全に決定することは不可能である。

【 0074 】

耐糖能障害 (体によるグルコース利用の低下) は、糖尿病の診断及び治療の最も重要な指標の 1 つである。経口耐糖能検査 (調製物の注射の 14 日目) において、インタクトな動物では、複合調製物である U L D の抗 I R + U L D の抗 e N O S 及びインスリンにより、単独で投与した場合の耐糖能を最も有効に増大した。ロシグリタゾンでも同様に、濃度時間曲線下面積が減少した (耐糖能が増大した) が、その有効性は、対照群に対して統計的に有意ではなかった (図 2) 。

【 0075 】

試験 2

この試験では、雄の G o t o - K a k i z a k i ラット 36 匹 (試験開始時の体重 250 g ~ 280 g 、 10 週齢 ~ 12 週齢) を用いた。この系統のラットは、インスリン非依存性糖尿病の自然発症を特徴とする。動物を 3 群に分け (それぞれラット 12 匹) 、蒸留水 (5 m L / k g 、 1 日 1 回、胃内) 、又は U L D の抗 I R (2.5 m L / k g 、 1 日 1

10

20

30

40

50

回、胃内)、又はULDの抗IR+ULDの抗eNOS(5mL/kg、1日1回、胃内)のいずれかを28日間にわたり与えた。調製物を最初に注射する前、及び調製物の注射の4日目、8日目、12日目、16日目、20日目、24日目、28日目に、グルコース分析器(Beckman、Fullerton、California、USA)を利用して血漿中グルコースレベルを測定した。28日目に、耐糖能検査を行った(グルコース、経口投与、1g/kg)。

【0076】

ULDの抗IRを注射することにより、ラットの血漿中グルコースレベルが有意に降下した($p < 0.05$)が、ULDの抗IR+ULDの抗eNOSの複合物を使用することがより効果的であった(対照に対して $p < 0.001$)(図3)。

10

【0077】

結果を、調製物の注射の28日目に行った耐糖能検査のデータによって確認した(図4)。ULDの抗IRを注射することにより、耐糖能が増大した(対照に対するAUCの統計的に有意でない44%の降下)。同時に、ULDの抗IR+ULDの抗eNOSの複合物を注射することによって引き起こされるこのパラメータ(AUC)の低下は、62%であり、これは対照に対して統計的に有意であった($p < 0.05$)。

【0078】

実施例2

各々イソマルトに浸透させたホメオパシー希釈物C12、C30、及びC200の水-アルコール混合物の形態である超低用量のインスリン受容体-サブユニットのC末端断片に対する抗体(ULDの抗IR)と超低用量の内皮NO合成酵素に対する抗体(ULDの抗eNOS)との組み合わせの臨床試験をヒトにおいて実施した。

20

【0079】

1型糖尿病(DM)患者におけるULDの抗IR+ULDの抗eNOSの有効性及び安全性に関する非盲検非比較試験には、重篤な大血管及び微小血管の病理学的徴候を示していない低~中程度の重篤度の1型DMであると診断された患者を組み入れた。臨床試験への参加について告知に基づく患者の自発的同意を得た後、患者が組み入れ/除外基準を満たしているかどうかを確かめる目的で、最初の調査を実施した。試験開始前に2週間の「休薬期間」を設け、その間に患者の検査を実施した(愁訴、空腹時血糖、糖化ヘモグロビン、1日血糖プロファイル、及びリポタンパク質像、並びに現在の治療の有効性及び安全性について評価した)。12週間の試験において、重要なエンドポイントは「休薬期間」の週に測定し、次いで、治療の6週目及び12週目に測定した。4人の患者において、「休薬期間」中及び試験の最後に、CGMSシステムを用いて血糖値を連続的にモニタリングした。連続グルコースモニタリングシステム(CGMS)により、3日間に亘ってグルコースレベルを制御することが可能になる。試験結果は、インスリン療法及び生活習慣に依存して、3日間に亘ってグルコースレベルがどのように変化するかを示す。このデータは、食事、薬の服用、又は身体的負荷に依存して、高血糖又は低血糖の期間を識別するのに役立つ。システムは、グラフ形式で、最低血糖値が2.2mmol/L、最高血糖値が22.2mmol/Lであることに加えて、平均1日血糖値を示す。

30

【0080】

代償不全段階の低~中程度の重篤度の1型DM患者に対して、組み入れ前及び試験中に標準的なインスリン療法を行った:

1. 平均用量12U/日~26U/日の長時間作用型インスリン(Protaphane(登録商標)、Lantus(登録商標))

2. 以下の平均用量の短時間作用型インスリン(Apidra(登録商標)、Novorapid(登録商標)、Actrapid(登録商標))

・朝食時 8U/日~10U/日

・昼食時 8U/日~12U/日

・夕食時 8U/日~13U/日

40

【0081】

50

患者が参加可能であることを確認した後、患者を試験に組み入れ、1型DMの標準的な療法に対する付加療法として、ULDの抗IR+ULDの抗eNOS調製物を投与した。投与レジメンは、1型DMの重篤度及び代償の程度に依存していた。試験に組み入れられた患者に、異なる投与量でULDの抗IR+ULDの抗eNOS調製物による治療を行った：

1. 4人の患者 - 午前8時、午後12時、午後6時、午後10時の1日間に4回、1錠

2. 2人の患者 - 午前8時、午後6時の1日間に2回、1錠

【0082】

3週間目及び8週間目に、1日血糖プロファイルを制御し（8点測定）、患者に電話で連絡した（電話「来診」）。毎週、臨床的評価を実施した。合計で、患者を14週間観察した。

【0083】

6人の患者を試験に組み入れ、そのうちの5人が試験プロトコールに従って試験を完了した。ベースライン時、並びに治療の3週間、6週間、及び12週間後に8点1日グルコースプロファイルによって血糖を評価した。ベースライン時及び治療の12週間後に、糖化ヘモグロビンのレベルを測定した。

【0084】

試験に組み入れられた1型DM患者は全て、試験薬によって6週間治療した後の1日血糖が低下する傾向があることが見出された。8点1日グルコースプロファイルによれば、1型DM患者において平均20%の血糖降下が記録された。治療の12週間後、糖化ヘモグロビンは、ベースライン値に比べて平均10%～15%低下した。

【0085】

全ての患者におけるCGMSシステムを用いた連続グルコースモニタリングの結果によれば、ULDの抗IR+ULDの抗eNOSにより3ヶ月間治療を行うと、平均1日血糖が低下し、最低血糖と最高血糖との差がベースラインの15%～20%減少した。

【0086】

代償不全段階の1型DM患者103番では、予想外に、48%という1日血糖の著しい低下が観察された（1週目 - 8.0 mmol/L、12週目 - 4.8 mmol/L）、これにより、インスリン療法の修正が必要になった（短時間作用型インスリンの日用量を8U/日に減少させた）。平均血糖値及び糖化ヘモグロビンの動態を図5に示す。

【0087】

試験の過程において、重篤な有害事象を含む有害事象は記録されず、これによって、調製物の安全性が証明された。

【0088】

実施例3

各々イソマルトに浸透させたホメオパシー希釈物C12、C30、及びC200の水-アルコール混合物の形態である超低用量のインスリン受容体 - サブユニットのC末端断片に対する抗体（ULDの抗IR）と超低用量の内皮NO合成酵素に対する抗体（ULDの抗eNOS）との組み合わせの臨床試験をヒトにおいて実施した。

【0089】

2型糖尿病（DM）患者におけるULDの抗IR+ULDの抗eNOSの有効性及び安全性に関する非盲検非比較試験には、平均的な治療用量のMetforminが投与されている、重篤な大血管及び微小血管の病理学的徴候を示していない低～中程度の重篤度の2型DMであると診断された患者が組み入れられた。臨床試験への参加について告知に基づく患者の自発的同意を得た後、患者が組み入れ／除外基準を満たしているかどうかを確かめる目的で、最初の調査を実施した。試験に参加できることを確認した際、2型DMの標準的な療法に加えて、1日間に4回Subbettaを1錠患者に投与した。試験開始前に2週間の「休薬期間」を設け、その間に患者の検査を実施した（愁訴、空腹時血糖、糖化ヘモグロビン、1日血糖プロファイル、及びリポタンパク質像、インスリン抵抗指数

10

20

30

40

50

の指標（HOMA - IR）、並びに現在の治療の有効性及び安全性について評価した）。12週間の試験において、重要なエンドポイントは「休薬期間」の週に測定し、次いで、治療の6週間目及び12週間目に測定した。4人の患者において、「休薬期間」中及び試験の最後に、CGMSシステムを用いて血糖値を連続的にモニタリングした。3週目及び8週目に、8点血糖プロファイルを更に制御し、電話「来診」を実施した。毎週、臨床的状態を確認した。合計で、患者を14週間観察した。

【0090】

代償不全段階の2型DM患者11人を試験に組み入れた。1人の患者は、試験中に自発的に脱落した。残りの患者は、治療を続けた。2型DM患者では、8点1日プロファイルデータによれば、6週目までに血糖が平均20%低下すると記録された。12週目には、糖化ヘモグロビンがベースライン値の平均15%～19%低下したと記録されていた。10

【0091】

12週間の過程において、全ての患者で、血液検査のパラメータ（赤血球、ヘモグロビン、白血球、血小板、白血球の割合、ESR）、リボタンパク質像、EKG、肝機能アッセイ（ALT、AST、ビリルビン、及びその割合）は、正常範囲内に留まっていた。HOMA - IR試験によって測定したインスリン抵抗性は、平均して、ベースライン値の17%～19%低下した。

【0092】

12週間の試験過程において、重篤な有害事象を含む有害事象は記録されなかった。これによって、調製物の安全性が証明された。肝機能活性における異常もないことが明らかになった。20

【0093】

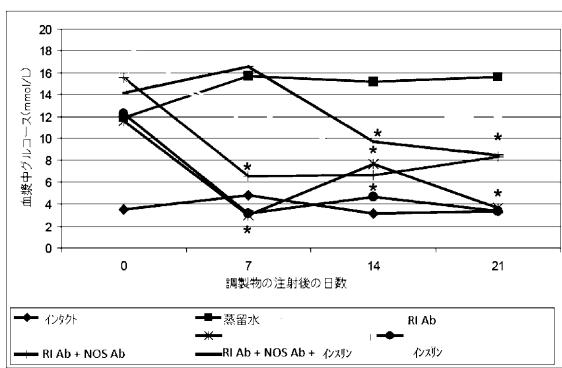
平均血糖値及び糖化ヘモグロビンの動態を図6に示す。

【0094】

実施例4

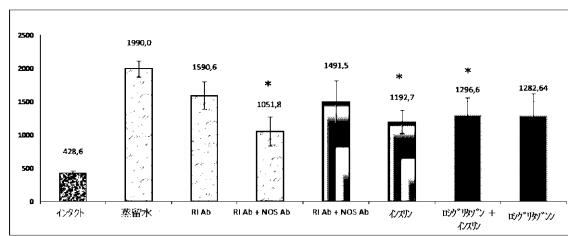
II型糖尿病であると診断された患者X（男性、74歳）に、1日間に2回5mgの用量のManinil（グリベンクラミド、Berlin-Chemie）を投与した。治療を行ったにも関わらず、3年前に踵骨における深在壊死性足部潰瘍が生じた。この患者は、外科病棟に2回入院したが、治療によって著しい改善は得られなかった。水-エタノールホメオパシー希釈物C12、C30、C200の混合物としてイソマルトに浸透させた（超低用量の）インスリン受容体 - サブユニットのC末端に対する抗体（Ab RI）及び内皮NO合成酵素に対する抗体（Ab NOS）の活性化増強型（Ab RI + Ab NOS）を含む請求する医薬組成物（250mgの錠剤）をManinil療法に附加した。1ヶ月間治療した結果、Maninil（登録商標）の用量を1日間に5mg（就寝前に1錠）に減らすことができた。血糖値は、正常値まで低下した（8mmol/L～10mmol/Lから5mmol/L～6mmol/Lに）。所与の療法により、足部潰瘍の発現が以前の状態に戻った。壊死性の塊の潰瘍がきれいになり、表皮化していた。潰瘍のあった箇所を検査したところ、踵骨に皮膚の剥がれた丸い白色の領域（直径3.5cm）が存在していた。30

【図1】

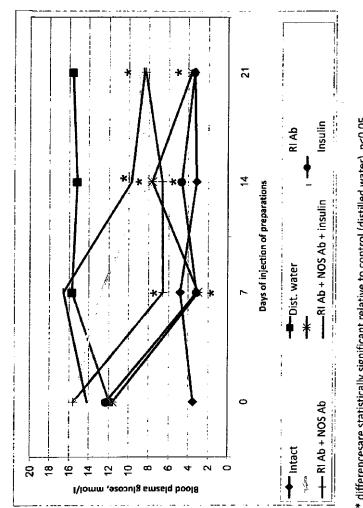


* 対照(蒸留水)に対して統計的に有意な差, p<0.05

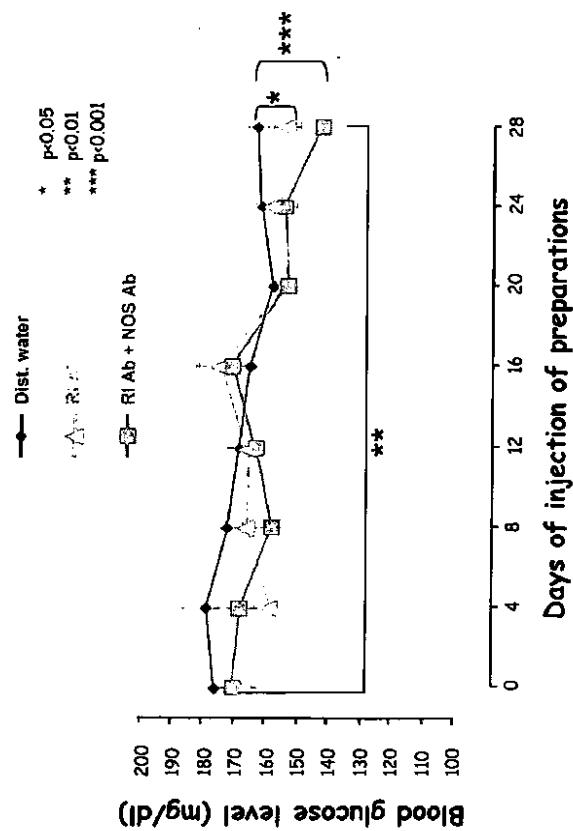
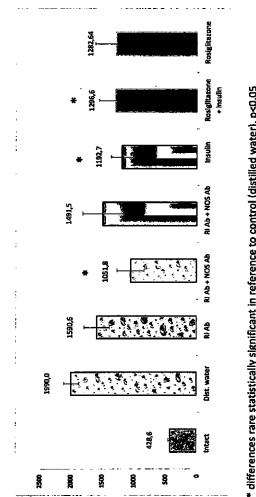
【図2】

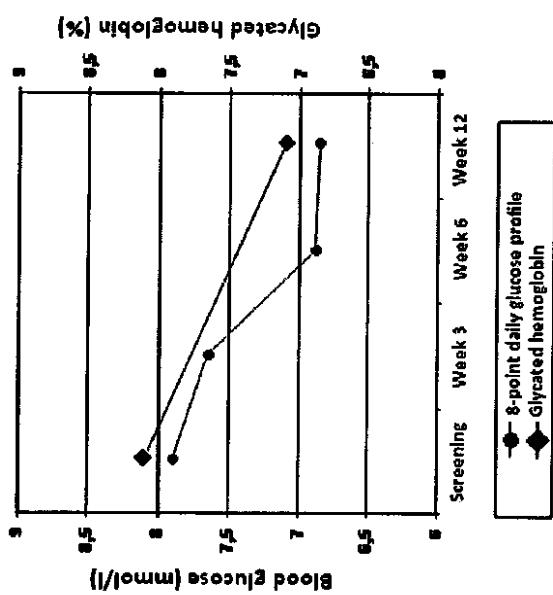
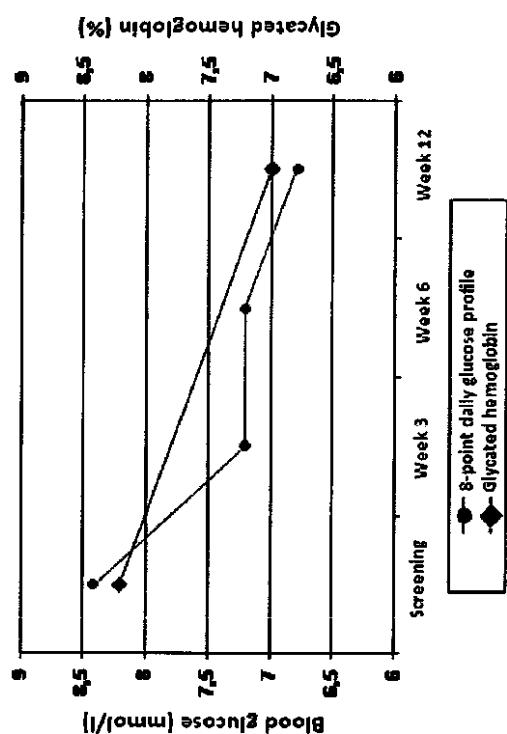
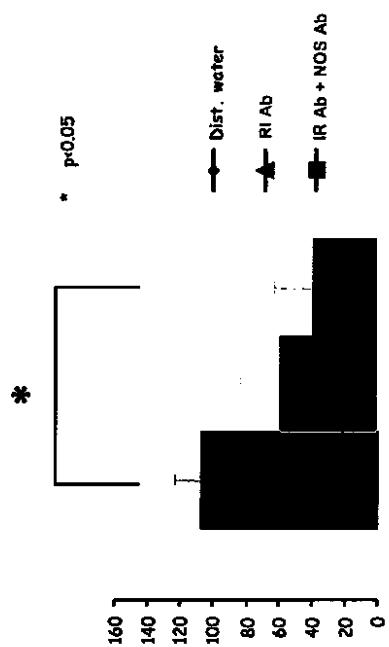


* 対照(蒸留水)に対して統計的に有意な差, p<0.05

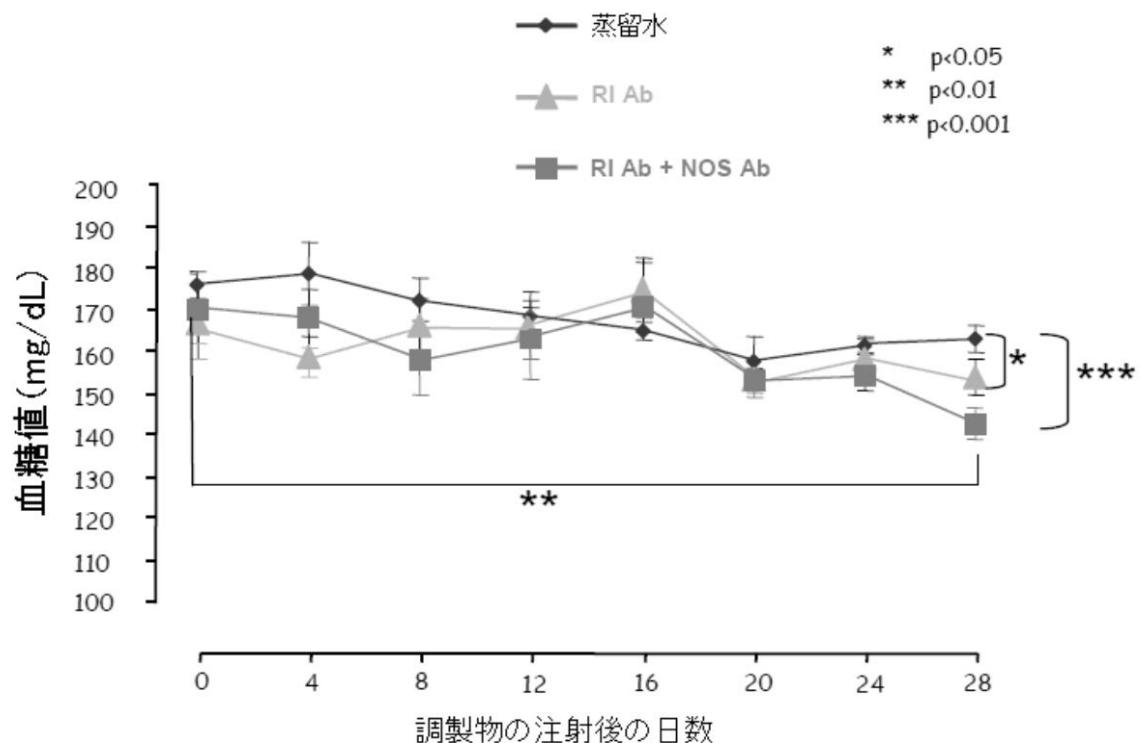


* differences are statistically significant relative to control (distilled water), p<0.05

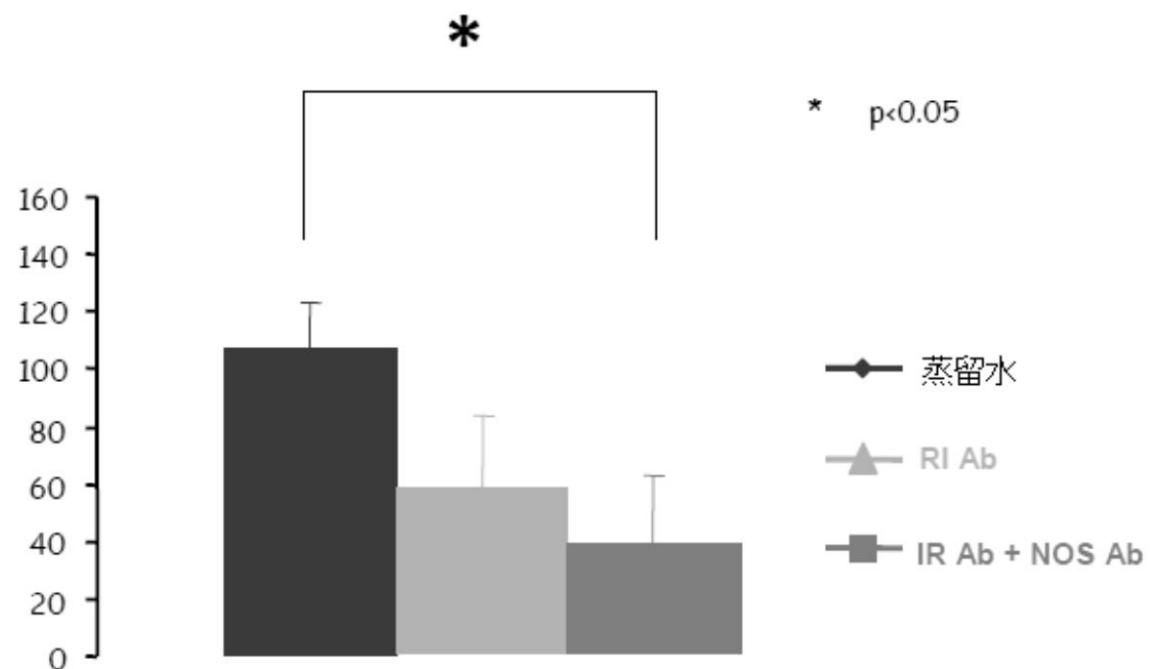




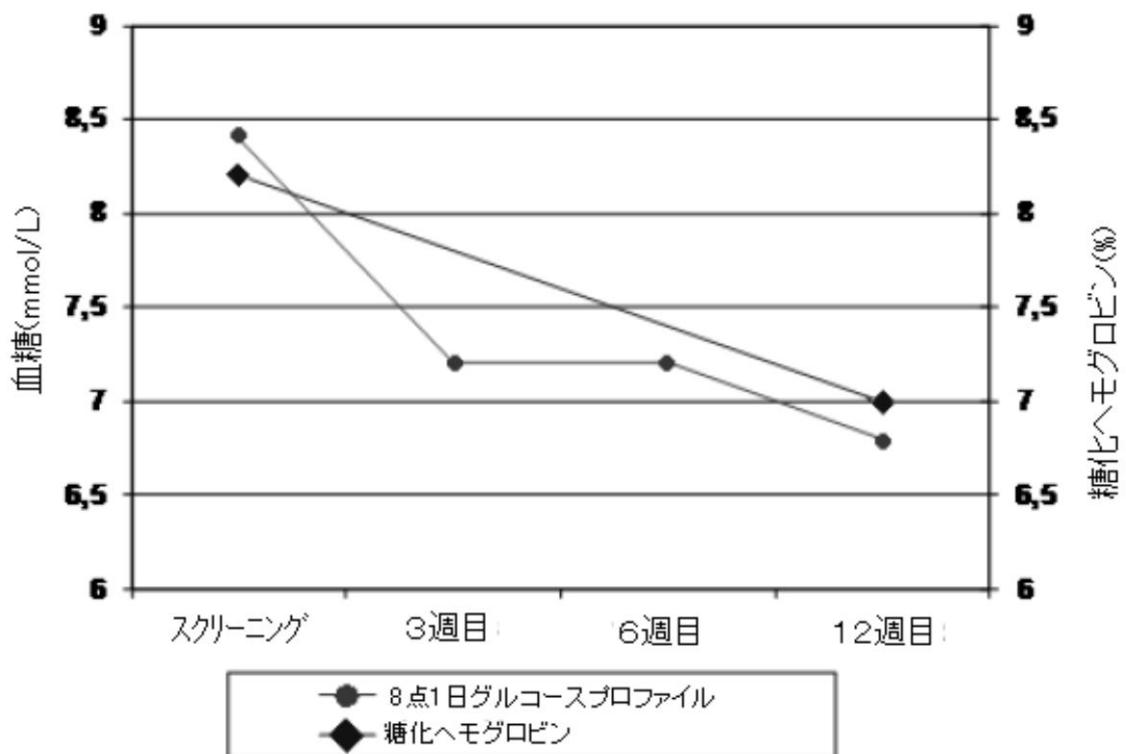
【図3】



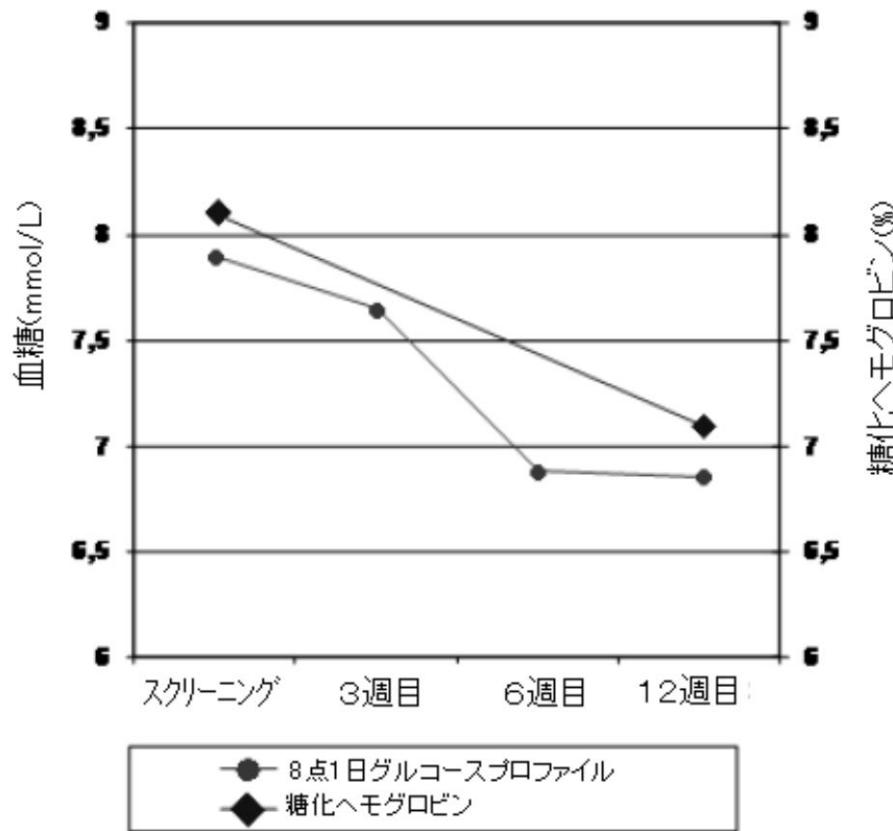
【図4】



【図5】



【図6】



【配列表】

2013533268000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/IB2011/002177									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K41/00 C07K16/28 C07K16/40 ADD.											
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07K											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched											
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category^a</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">EP 2 036 574 A1 (EPSHTEIN OLEG ILLICH [RU]; SERGEEVA SVETLANA ALEXANDROVNA [RU]) 18 March 2009 (2009-03-18) the whole document -----</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-39</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">EP 1 547 612 A1 (EPSHTEIN OLEG ILLICH [RU]; GOLDBERG EVGENY DANILOVICH [RU]; DYGAY ALEX) 29 June 2005 (2005-06-29) the whole document ----- -/-</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-12</td> </tr> </tbody> </table>			Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	EP 2 036 574 A1 (EPSHTEIN OLEG ILLICH [RU]; SERGEEVA SVETLANA ALEXANDROVNA [RU]) 18 March 2009 (2009-03-18) the whole document -----	1-39	X	EP 1 547 612 A1 (EPSHTEIN OLEG ILLICH [RU]; GOLDBERG EVGENY DANILOVICH [RU]; DYGAY ALEX) 29 June 2005 (2005-06-29) the whole document ----- -/-	1-12
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	EP 2 036 574 A1 (EPSHTEIN OLEG ILLICH [RU]; SERGEEVA SVETLANA ALEXANDROVNA [RU]) 18 March 2009 (2009-03-18) the whole document -----	1-39									
X	EP 1 547 612 A1 (EPSHTEIN OLEG ILLICH [RU]; GOLDBERG EVGENY DANILOVICH [RU]; DYGAY ALEX) 29 June 2005 (2005-06-29) the whole document ----- -/-	1-12									
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.									
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report									
27 January 2012		08/02/2012									
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Aguilera, Miguel									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2011/002177

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>E. ERNST: "A systematic review of systematic reviews of homeopathy", BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, vol. 54, no. 6, 1 December 2002 (2002-12-01), pages 577-582, XP55017706, ISSN: 0306-5251, DOI: 10.1046/j.1365-2125.2002.01699.x the whole document</p> <p>-----</p> <p>SHANG A ET AL: "Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy", THE LANCET, LANCET LIMITED, LONDON, GB, vol. 366, no. 9487, 27 August 2005 (2005-08-27), pages 726-732, XP025277623, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67177-2 [retrieved on 2005-08-27] the whole document</p> <p>-----</p>	1-39
A		1-39

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) [April 2005]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2011/002177

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 2036574	A1 18-03-2009	AU 2007261782	A1	27-12-2007
		CA 2654408	A1	27-12-2007
		EA 200802440	A1	30-06-2009
		EP 2036574	A1	18-03-2009
		EP 2395021	A1	14-12-2011
		JP 2009539827	A	19-11-2009
		KR 20090024241	A	06-03-2009
		US 2011008452	A1	13-01-2011
		WO 2007149010	A1	27-12-2007
<hr/>				
EP 1547612	A1 29-06-2005	AU 2002325434	A1	23-02-2004
		EP 1547612	A1	29-06-2005
		UA 76639	C2	15-04-2005
		US 2006165697	A1	27-07-2006
		US 2010209430	A1	19-08-2010
		WO 2004012767	A1	12-02-2004
<hr/>				

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,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

F ターム(参考) 4C084 AA22 MA02 NA05 NA14 ZC351 ZC352 ZC752
4C085 AA13 AA14 CC22 CC23 DD62 EE03 GG08