

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成25年7月18日 (2013.7.18)

【公表番号】特表2012-528796(P2012-528796A)

【公表日】平成24年11月15日 (2012.11.15)

【年通号数】公開・登録公報2012-048

【出願番号】特願2012-513346(P2012-513346)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/166 (2006.01)

A 6 1 K 31/138 (2006.01)

A 6 1 K 31/502 (2006.01)

A 6 1 K 31/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4422 (2006.01)

A 6 1 K 33/26 (2006.01)

A 6 1 K 31/616 (2006.01)

A 6 1 K 36/18 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/435 (2006.01)

C 0 7 K 16/24 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 Z N A D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 9/10 1 0 3

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/04

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/166

A 6 1 K 31/138

A 6 1 K 31/502

A 6 1 K 31/04

A 6 1 K 31/4422

A 6 1 K 33/26

A 6 1 K 31/616

A 6 1 K 35/78 C

A 6 1 P 9/12

A 6 1 K 31/435

C 0 7 K 16/24

【手続補正書】

【提出日】平成25年5月27日 (2013.5.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片を含む、対象における心血管事象を低減するため
の医薬組成物であって、

該対象が、心血管事象の既往または少なくとも1つの心血管疾患リスク因子の既往を有する対象であり、かつ

該心血管事象が心筋梗塞、脳卒中、心血管死、うっ血性心不全、心停止、急性冠動脈症候群、狭心症または血行再建術である、医薬組成物。

【請求項 2】

対象が、心血管事象の既往を有する対象であり、かつ心血管事象が心筋梗塞、脳卒中、急性冠動脈症候群、狭心症または血行再建術である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 3】

血行再建術が冠動脈の、頸動脈のまたは末梢動脈の血行再建術であり、
冠動脈の、頸動脈のまたは末梢動脈の血行再建術が、任意で、経皮冠動脈介入(PCI)、ステント移植、冠動脈バイパスグラフト術(CABG)、頸動脈血管内膜切除術、末梢血管疾患バイパス術または末梢血管形成術である、請求項1または2記載の医薬組成物。

【請求項 4】

対象が、少なくとも1つの心血管疾患リスク因子の既往をも有する、請求項1乃至3のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 5】

リスク因子が顕性冠動脈心疾患、冠動脈疾患、血栓症、一過性脳虚血発作、左室肥大、動脈硬化症、再狭窄、喫煙もしくは末梢血管疾患であり、または

リスク因子がトリグリセリドの上昇、全身性炎症、高血中リンレベル、高副甲状腺ホルモンレベル、ミクロアルブミン尿症もしくは高ホモシステインレベルであり、または

リスク因子が肥満、高血糖、慢性腎不全、高血中グルコース、慢性腎疾患もしくは代謝症候群であり、または

リスク因子が高血圧、異脂肪血症、高脂血症、総コレステロールの上昇、LDLコレステロールの上昇、もしくは低HDLコレステロールもしくはアテローム性動脈硬化症である、請求項1乃至4のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 6】

対象が、上昇したC反応性タンパク質(CRP)レベルを有するか、

対象が55歳を超えるか、

対象が非高血圧性であるか、

対象が糖尿病を有するか、または

対象が2つもしくはそれ以上のリスク因子の既往を有する、

請求項1または2記載の医薬組成物。

【請求項 7】

リスク因子が2型糖尿病、肥満、高血糖、異脂肪血症、高脂血症、慢性腎不全、高血中グルコース、慢性腎疾患、高血圧、アテローム性動脈硬化症または代謝症候群ではない、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

心血管事象が、心筋梗塞、脳卒中、心停止、うっ血性心不全、心血管死、急性冠動脈症候群、狭心症、顕性冠動脈心疾患、冠動脈疾患、血栓症、一過性脳虚血発作、左室肥大、動脈硬化症、再狭窄、喫煙、末梢血管疾患、トリグリセリドの上昇、全身性炎症、高血中リンレベル、高副甲状腺ホルモンレベル、ミクロアルブミン尿症、高ホモシステインレベル、または血行再建術であり、

血行再建術が、任意で、冠動脈の、頸動脈のまたは末梢動脈の血行再建術であり、

冠動脈の、頸動脈のまたは末梢動脈の血行再建術が、任意で、経皮冠動脈介入(PCI)、

ステント移植、冠動脈バイパスグラフト術(CABG)、頸動脈血管内膜切除術、末梢血管疾患バイパス術または末梢血管形成術である、
請求項7記載の医薬組成物。

【請求項 9】

対象が55歳を超えるか、または対象が2つまたはそれ以上の心血管疾患リスク因子の既往を有する、請求項7または8記載の医薬組成物。

【請求項 10】

心血管事象後の死亡を低減するための抗IL-1 結合抗体またはその結合断片を含む医薬組成物。

【請求項 11】

心血管事象が、心筋梗塞、脳卒中、うっ血性心不全、急性冠動脈症候群、狭心症、もしくは血行再建術であり、

血行再建術が、任意で、冠動脈の、頸動脈のまたは末梢動脈の血行再建術であり、冠動脈の、頸動脈のまたは末梢動脈の血行再建術が、任意で、経皮冠動脈介入(PCI)、ステント移植、冠動脈バイパスグラフト術(CABG)、頸動脈血管内膜切除術、末梢血管疾患バイパス術もしくは末梢血管形成術である、
請求項10記載の医薬組成物。

【請求項 12】

対象が2型糖尿病を有さないか、
対象が心筋梗塞または脳卒中の過去の心血管事象を生き残ってきたか、
対象が非高血圧性であるか、または、
対象が1つまたは複数の心血管疾患リスク因子の既往を有し、
該リスク因子が、任意で、顕性冠動脈心疾患、冠動脈疾患、血栓症、一過性脳虚血発作、左室肥大、動脈硬化症、再狭窄、喫煙、末梢血管疾患、トリグリセリドの上昇、全身性炎症、高血中リンレベル、高副甲状腺ホルモンレベル、ミクロアルブミン尿症、高ホモシステインレベル、肥満、高血糖、慢性腎不全、高血中グルコース、慢性腎疾患、代謝症候群、高血圧、異脂肪血症、高脂血症、総コレステロールの上昇、LDLコレステロールの上昇、または低HDLコレステロールもしくはアテローム性動脈硬化症である、
請求項10記載の医薬組成物。

【請求項 13】

抗IL-1 結合抗体もしくはその結合断片、およびIL-1 抗体若しくは断片以外の少なくとも1つの他の活性薬剤の組み合わせからなる、心血管事象を治療するための医薬組成物であって、

心血管事象が心筋梗塞、脳卒中、うっ血性心不全、急性冠動脈症候群、または狭心症である、医薬組成物。

【請求項 14】

血行再建術後の、患者の再狭窄を低減するための抗IL-1 結合抗体またはその結合断片を含む医薬組成物。

【請求項 15】

血行再建術が冠動脈の、頸動脈のまたは末梢動脈の血行再建術である、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項 16】

抗IL-1 結合抗体もしくはその結合断片、および1つ以上の降圧薬の組み合わせからなる、急性高血圧を治療するための医薬組成物。

【請求項 17】

抗IL-1 抗体または断片以外の少なくとも1つの活性薬剤を組み合わせる、請求項1、2、7、10、または14のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 18】

活性薬剤が、コレステロール低下剤、スタチン、HMG-CoA還元酵素阻害剤、カルシウムチャンネル遮断薬、遮断薬、降圧薬、利尿薬、アスピリン、ナイアシン、アンギオテン

シン変換酵素(ACE)阻害剤、アンギオテンシンII受容体遮断薬、血管拡張薬、抗凝血薬、血小板凝集の阻害剤、血栓溶解薬またはジギタリスである、請求項13または17記載の医薬組成物。

【請求項 19】

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、CRPレベルの減少を達成するのに十分である、請求項1、7、10、13、または15のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 20】

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片がヒトIL-1 に約500 pMまたはそれ以下の解離定数で結合する、請求項1～19のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 21】

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が中和抗体である、請求項1～19のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 22】

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片は、IL-1 のIL-1受容体I (IL-1RI)への結合を実質的に許容するようにIL-1 のエピトープに結合する、請求項1～19のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 23】

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、SEQ ID NO:1の軽鎖可変領域およびSEQ ID NO:2の重鎖可変領域を有する抗体の結合と競合する、請求項1～19のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 24】

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、IL-1 のGlu64を組み入れたエピトープに結合する、請求項1～19のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 25】

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、IL-1 のN末端のアミノ酸番号1-34に結合する、請求項1～19のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 26】

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、1 mg/kgまたはそれ以下の1回または複数回用量で投与されるように製剤化されており、該1回または複数回用量が少なくとも0.01 mg/kgである、請求項1～19のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 27】

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、0.03 mg/kg～1 mg/kgの1回または複数回用量で投与されるように製剤化されている、請求項1～19のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 28】

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、用量/対象体重比とは無関係に、固定用量として投与されるように製剤化されている、請求項1～19のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 29】

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、100 mgまたはそれ以下の抗体または断片の1回または複数回用量、または少なくとも0.5 mgの抗体または断片の1回または複数回用量で投与されるように製剤化されている、請求項26記載の医薬組成物。

【請求項 30】

皮下注射、静脈内注射または筋肉内注射によって投与されるための、請求項1～29のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 31】

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片の初回の用量の投与の後に1回または複数回のその後の用量の投与が行われるための、請求項1～30のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 32】

初回の用量および1回または複数回のその後の用量が、およそ週ごとに1度からおよそ12ヶ月ごとに1度の間隔で投与されるための、請求項31記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0116

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0116】

本明細書によって、例えば、急性心血管疾患または慢性心血管疾患を含む、心血管事象および/または心血管疾患の低減、予防または処置のためになど、ある種の特性(Kd値またはIC₅₀値のような)を有するIL-1 抗体またはその結合断片を用いる方法が提供される場合、これは同様に、これらの方法で用いるための薬物の製造でのそのような抗体またはその断片の使用を包含することを意味するものと理解されるべきである。さらに、本開示はまた、例えば、急性心血管疾患または慢性心血管疾患を含む、心血管事象および/または心血管疾患の低減、予防または処置のためになど、本明細書において提供される方法で用いるための、これらの特性を有するIL-1 抗体またはその結合断片ならびにこれらの抗体またはその断片を含む薬学的組成物を包含する。

[本発明1001]

治療有効量の抗IL-1 結合抗体またはその結合断片を該対象に投与する段階を含む、対象における心血管事象を低減する方法であって、該対象が、心血管事象の既往または少なくとも1つの心血管疾患リスク因子の既往を有する対象であり、かつ該心血管事象が心筋梗塞、脳卒中、心血管死、うっ血性心不全、心停止、急性冠動脈症候群、狭心症または血行再建術である、前記方法。

[本発明1002]

対象が、心血管事象の既往を有する対象であり、かつ心血管事象が心筋梗塞、脳卒中、急性冠動脈症候群、狭心症または血行再建術である、本発明1001の方法。

[本発明1003]

血行再建術が冠動脈の、頸動脈のまたは末梢動脈の血行再建術である、本発明1001または1002の方法。

[本発明1004]

冠動脈の、頸動脈のまたは末梢動脈の血行再建術が経皮冠動脈介入(PCI)、ステント移植、冠動脈バイパスグラフト術(CABG)、頸動脈血管内膜切除術、末梢血管疾患バイパス術または末梢血管形成術である、本発明1003の方法。

[本発明1005]

対象が、少なくとも1つの心血管疾患リスク因子の既往をも有する、本発明1002の方法。

[本発明1006]

リスク因子が頸性冠動脈心疾患、冠動脈疾患、血栓症、一過性脳虚血発作、左室肥大、動脈硬化症、再狭窄、喫煙または末梢血管疾患である、本発明1001または1005の方法。

[本発明1007]

リスク因子がトリグリセリドの上昇、全身性炎症、高血中リンレベル、高副甲状腺ホルモンレベル、ミクロアルブミン尿症または高ホモシステインレベルである、本発明1001または1005の方法。

[本発明1008]

リスク因子が肥満、高血糖、慢性腎不全、高血中グルコース、慢性腎疾患または代謝症候群である、本発明1001または1005の方法。

[本発明1009]

リスク因子が高血圧、異脂肪血症、高脂血症、総コレステロールの上昇、LDLコレステロールの上昇、または低HDLコレステロールもしくはアテローム性動脈硬化症である、本発明1001または1005の方法。

[本発明1010]

対象が、上昇したC反応性タンパク質(CRP)レベルを有する、本発明1001または1002の方法。

[本発明1011]

対象が55歳を超える、本発明1001または1002の方法。

[本発明1012]

対象が非高血圧性である、本発明1001または1002の方法。

[本発明1013]

対象が糖尿病を有する、本発明1001または1002の方法。

[本発明1014]

糖尿病が2型糖尿病である、本発明1013の方法。

[本発明1015]

対象が2つまたはそれ以上のリスク因子の既往を有する、本発明1001または1002の方法

。

[本発明1016]

対象が3つまたはそれ以上のリスク因子の既往を有する、本発明1015の方法。

[本発明1017]

治療有効量の抗IL-1 結合抗体またはその結合断片を投与する段階が、CRPレベルの減少を達成するのに十分である、本発明1001または1002の方法。

[本発明1018]

治療有効量の抗IL-1 結合抗体またはその結合断片を対象に投与する段階を含む、対象における心血管事象後の死亡を低減する方法。

[本発明1019]

心血管事象が心筋梗塞である、本発明1018の方法。

[本発明1020]

心血管事象が脳卒中である、本発明1018の方法。

[本発明1021]

心血管事象がうっ血性心不全である、本発明1018の方法。

[本発明1022]

心血管事象が急性冠動脈症候群である、本発明1018の方法。

[本発明1023]

心血管事象が狭心症である、本発明1018の方法。

[本発明1024]

心血管事象が血行再建術である、本発明1018の方法。

[本発明1025]

血行再建術が冠動脈の、頸動脈のまたは末梢動脈の血行再建術である、本発明1024の方法。

[本発明1026]

冠動脈の、頸動脈のまたは末梢動脈の血行再建術が経皮冠動脈介入(PCI)、ステント移植、冠動脈バイパスグラフト術(CABG)、頸動脈血管内膜切除術、末梢血管疾患バイパス術または末梢血管形成術である、本発明1025の方法。

[本発明1027]

対象が2型糖尿病を有さない、本発明1018の方法。

[本発明1028]

対象が心筋梗塞または脳卒中の過去の心血管事象を生き残ってきた、本発明1018の方法

。

[本発明1029]

心血管事象の発生が心筋梗塞または脳卒中の心血管事象の再発である、本発明1018の方法。

[本発明1030]

対象が1つまたは複数の心血管疾患リスク因子の既往を有する、本発明1018の方法。

[本発明1031]

リスク因子が顕性冠動脈心疾患、冠動脈疾患、血栓症、一過性脳虚血発作、左室肥大、動脈硬化症、再狭窄、喫煙または末梢血管疾患である、本発明1030の方法。

[本発明1032]

リスク因子がトリグリセリドの上昇、全身性炎症、高血中リンレベル、高副甲状腺ホルモンレベル、ミクロアルブミン尿症または高ホモシステインレベルである、本発明1030の方法。

[本発明1033]

リスク因子が肥満、高血糖、慢性腎不全、高血中グルコース、慢性腎疾患または代謝症候群である、本発明1030の方法。

[本発明1034]

リスク因子が高血圧、異脂肪血症、高脂血症、総コレステロールの上昇、LDLコレステロールの上昇、または低HDLコレステロールもしくはアテローム性動脈硬化症である、本発明1030の方法。

[本発明1035]

対象が非高血圧性である、本発明1018の方法。

[本発明1036]

対象が2つまたはそれ以上のリスク因子の既往を有する、本発明1030の方法。

[本発明1037]

対象が3つまたはそれ以上のリスク因子の既往を有する、本発明1036の方法。

[本発明1038]

治療有効量の抗IL-1 結合抗体またはその結合断片を投与する段階が、CRPレベルの減少を達成するのに十分である、本発明1018の方法。

[本発明1039]

少なくとも1つの心血管疾患リスク因子の既往を有する対象における心血管事象を低減する方法であって、治療有効量の抗IL-1 結合抗体またはその結合断片を該対象に投与する段階を含み、かつ該リスク因子が2型糖尿病、肥満、高血糖、異脂肪血症、高脂血症、慢性腎不全、高血中グルコース、慢性腎疾患、高血圧、アテローム性動脈硬化症または代謝症候群ではない、前記方法。

[本発明1040]

リスク因子が2型糖尿病ではない、本発明1039の方法。

[本発明1041]

心血管事象が心筋梗塞である、本発明1039または1040の方法。

[本発明1042]

心血管事象が脳卒中である、本発明1039または1040の方法。

[本発明1043]

心血管事象が心停止である、本発明1039または1040の方法。

[本発明1044]

心血管事象がうっ血性心不全である、本発明1039または1040の方法。

[本発明1045]

心血管事象が心血管死である、本発明1039または1040の方法。

[本発明1046]

心血管事象が急性冠動脈症候群である、本発明1039または1040の方法。

[本発明1047]

心血管事象が狭心症である、本発明1039または1040の方法。

[本発明1048]

心血管事象が血行再建術である、本発明1039または1040の方法。

[本発明1049]

血行再建術が冠動脈の、頸動脈のまたは末梢動脈の血行再建術である、本発明1048の方法。

[本発明1050]

冠動脈の、頸動脈のまたは末梢動脈の血行再建術が経皮冠動脈介入(PCI)、ステント移植、冠動脈バイパスグラフト術(CABG)、頸動脈血管内膜切除術、末梢血管疾患バイパス術または末梢血管形成術である、本発明1049の方法。

[本発明1051]

リスク因子が頸性冠動脈心疾患、冠動脈疾患、血栓症、一過性脳虚血発作、左室肥大、動脈硬化症、再狭窄、喫煙または末梢血管疾患である、本発明1039の方法。

[本発明1052]

リスク因子がトリグリセリドの上昇、全身性炎症、高血中リンレベル、高副甲状腺ホルモンレベル、ミクロアルブミン尿症または高ホモシステインレベルである、本発明1039の方法。

[本発明1053]

対象が、上昇したC反応性タンパク質(CRP)レベルを有する、本発明1039の方法。

[本発明1054]

対象が55歳を超える、本発明1039の方法。

[本発明1055]

対象が2つまたはそれ以上のリスク因子の既往を有する、本発明1039の方法。

[本発明1056]

対象が3つまたはそれ以上のリスク因子の既往を有する、本発明1055の方法。

[本発明1057]

治療有効量の抗IL-1 結合抗体またはその結合断片を投与する段階が、CRPレベルの減少を達成するのに十分である、本発明1039の方法。

[本発明1058]

対象における心血管事象を処置する方法であって、心血管事象が心筋梗塞、脳卒中、うっ血性心不全、急性冠動脈症候群または狭心症であり、治療有効量の抗IL-1 結合抗体またはその結合断片およびIL-1 抗体または断片以外の活性薬剤を含む少なくとも1つの他の薬学的組成物を該対象に投与する段階を含む、前記方法。

[本発明1059]

少なくとも1つの他の薬学的組成物の活性薬剤がコレステロール低下剤、スタチン、HMG-CoA還元酵素阻害剤、カルシウムチャンネル遮断薬、遮断薬、降圧薬、利尿薬、アスピリン、ナイアシン、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、アンギオテンシンII受容体遮断薬、血管拡張薬、抗凝血薬、血小板凝集の阻害剤、血栓溶解薬またはジギタリスである、本発明1058の方法。

[本発明1060]

対象における心血管事象を処置するための方法であって、心血管事象が心筋梗塞、脳卒中、うっ血性心不全、急性冠動脈症候群または狭心症であり、治療有効量の抗IL-1 結合抗体またはその結合断片、および血行再建術を該対象に投与する段階を含む、前記方法。

[本発明1061]

血行再建術が冠動脈の、頸動脈のまたは末梢動脈の血行再建術である、本発明1060の方法。

[本発明1062]

血行再建術後の対象における再狭窄を低減する方法であって、治療有効量の抗IL-1 結合抗体またはその結合断片を該対象に投与する段階を含む、前記方法。

[本発明1063]

血行再建術が冠動脈の、頸動脈のまたは末梢動脈の血行再建術である、本発明1062の方法。

[本発明1064]

治療有効量の抗IL-1 結合抗体またはその結合断片を投与する段階は、CRPレベルの減少を達成するのに十分である、本発明1058、1060または1062のいずれかの方法。

[本発明1065]

対象における急性高血圧を処置する方法であって、治療有効量の抗IL-1 結合抗体またはその結合断片および1つまたは複数の降圧剤を該対象に投与する段階を含む、前記方法

。

[本発明1066]

対象が180/110 mm Hg超のまたはそれと同等の血圧を有する、本発明1065の方法。

[本発明1067]

降圧剤が静脈内に投与される、本発明1065の方法。

[本発明1068]

降圧剤がラベタロール、メトプロロール、ヒドララジン、ニトログリセリン、ニカルジピン、ニトロプルシドナトリウムまたはクレビジピンである、本発明1065の方法。

[本発明1069]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片以外の活性薬剤を含む少なくとも1つの他の薬学的組成物を投与する段階をさらに含む、本発明1001、1002、1018、1039、1060または1062のいずれかの方法。

[本発明1070]

少なくとも1つの他の薬学的組成物の活性薬剤がコレステロール低下剤である、本発明1069の方法。

[本発明1071]

少なくとも1つの他の薬学的組成物の活性薬剤がスタチン、またはHMG-CoA還元酵素阻害剤である、本発明1069の方法。

[本発明1072]

少なくとも1つの他の薬学的組成物の活性薬剤がカルシウムチャンネル遮断薬である、本発明1069の方法。

[本発明1073]

少なくとも1つの他の薬学的組成物の活性薬剤が降圧薬、利尿薬またはアスピリンである、本発明1069の方法。

[本発明1074]

少なくとも1つの他の薬学的組成物の活性薬剤がアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤またはアンギオテンシンII受容体遮断薬である、本発明1069の方法。

[本発明1075]

少なくとも1つの他の薬学的組成物の活性薬剤が血管拡張薬である、本発明1069の方法

。

[本発明1076]

少なくとも1つの他の薬学的組成物の活性薬剤が抗凝血薬または血小板凝集の阻害剤である、本発明1069の方法。

[本発明1077]

少なくとも1つの他の薬学的組成物の活性薬剤が血栓溶解薬である、本発明1069の方法

。

[本発明1078]

少なくとも1つの他の薬学的組成物の活性薬剤がジギタリスである、本発明1069の方法

。

[本発明1079]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片がヒトIL-1 に約500 pMまたはそれ以下の解離定数で結合する、本発明1001～1078のいずれかの方法。

[本発明1080]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片がヒトIL-1 に約50 pMまたはそれ以下の解離定数で結合する、本発明1079の方法。

[本発明1081]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片がヒトIL-1 に約5 pMまたはそれ以下の解離定数

で結合する、本発明1080の方法。

[本発明1082]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が中和抗体である、本発明1001～1078のいずれかの方法。

[本発明1083]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片は、結合抗体または断片がIL-1 のIL-1受容体I (IL-1RI)への結合を実質的に可能にするようなIL-1 エピトープに結合する、本発明1001～1078のいずれかの方法。

[本発明1084]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、IL-1 、IL-1RまたはIL-1Raに検出可能に結合しない、本発明1001～1078のいずれかの方法。

[本発明1085]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、SEQ ID NO:1の軽鎖可変領域およびSEQ ID NO:2の重鎖可変領域を有する抗体の結合と競合する、本発明1001～1078のいずれかの方法。

[本発明1086]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、IL-1 のGlu64を組み入れたエピトープに結合する、本発明1001～1078のいずれかの方法。

[本発明1087]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、IL-1 のN末端のアミノ酸番号1-34に結合する、本発明1001～1078のいずれかの方法。

[本発明1088]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、ヒト化されたものまたはヒトのものである、本発明1001～1078のいずれかの方法。

[本発明1089]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、1 mg/kgまたはそれ以下の抗体または断片の1回または複数回用量で投与される、本発明1001～1078のいずれかの方法。

[本発明1090]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、0.3 mg/kgまたはそれ以下の抗体または断片の1回または複数回用量で投与される、本発明1089の方法。

[本発明1091]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、0.03 mg/kgまたはそれ以下の抗体または断片の1回または複数回用量で投与される、本発明1090の方法。

[本発明1092]

1回または複数回用量が少なくとも0.01 mg/kgの抗体または断片である、本発明1089～1091のいずれかの方法。

[本発明1093]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、0.03 mg/kg～1 mg/kgの1回または複数回用量で投与される、本発明1001～1078のいずれかの方法。

[本発明1094]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、用量/対象体重比とは無関係に、固定用量として投与される、本発明1001～1078のいずれかの方法。

[本発明1095]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、100 mgまたはそれ以下の抗体または断片の1回または複数回用量で投与される、本発明1094の方法。

[本発明1096]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、25 mgまたはそれ以下の抗体または断片の1回または複数回用量で投与される、本発明1095の方法。

[本発明1097]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、10 mgまたはそれ以下の抗体または断片の1回または複数回用量で投与される、本発明1096の方法。

[本発明1098]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、少なくとも0.5 mgの抗体または断片の1回または複数回用量で投与される、本発明1094～1097のいずれかの方法。

[本発明1099]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、1 mg～100 mgの抗体または断片の1回または複数回用量で投与される、本発明1094の方法。

[本発明1100]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片の固定用量が予め充填されたシリンジまたは送達装置を用いて投与される、本発明1094～1099のいずれかの方法。

[本発明1101]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片が、皮下注射、静脈内注射または筋肉内注射によって投与される、本発明1001～1100のいずれかの方法。

[本発明1102]

抗IL-1 結合抗体またはその結合断片の初回の用量の投与の後に1回または複数回のその後の用量の投与が行われる、本発明1001～1101のいずれかの方法。

[本発明1103]

初回の用量および1回または複数回のその後の用量が、およそ週ごとに1度からおよそ12ヶ月ごとに1度の間隔で投与される、本発明1102の方法。

[本発明1104]

初回の用量および1回または複数回のその後の用量が、およそ2週ごとに1度からおよそ6ヶ月ごとに1度の間隔で投与される、本発明1103の方法。

[本発明1105]

初回の用量および1回または複数回のその後の用量が、およそ1ヶ月ごとに1度からおよそ6ヶ月ごとに1度の間隔で投与される、本発明1104の方法。

[本発明1106]

初回の用量および1回または複数回のその後の用量が、およそ1ヶ月ごとに1度からおよそ3ヶ月ごとに1度の間隔で投与される、本発明1105の方法。

[本発明1107]

初回の用量および1回または複数回のその後の用量が、およそ3ヶ月ごとに1度からおよそ6ヶ月ごとに1度の間隔で投与される、本発明1105の方法。