

【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1月17日(2013.1.17)

【公表番号】特表2012-509873(P2012-509873A)
 【公表日】平成24年4月26日(2012.4.26)
 【年通号数】公開・登録公報2012-017
 【出願番号】特願2011-537436(P2011-537436)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/475 (2006.01)
 A 6 1 K 38/00 (2006.01)
 A 6 1 K 38/21 (2006.01)
 A 6 1 K 36/18 (2006.01)
 A 6 1 K 31/352 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/02 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 C 0 7 K 16/24 (2006.01)
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 31/475
 A 6 1 K 37/02
 A 6 1 K 37/66 G
 A 6 1 K 35/78 C
 A 6 1 K 31/352
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 3/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 35/00
 C 0 7 K 16/24 Z N A
 C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成24年11月22日(2012.11.22)

【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】

I L - 6 関連疾患と診断された患者において、悪液質、虚弱、疲労、および/または発

熱を予防または治療するための治療レジメンの利用のための薬剤であって、前記患者に抗IL-6抗体または抗体フラグメントを投与し、それによって前記患者の悪液質、虚弱、疲労、および/または発熱が予防または改善されることと、悪液質、虚弱、疲労、および/または発熱を評価するために前記患者を監視することと、を含み、前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントは、未変化(intact)のヒトIL-6ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27、Ab28、Ab29、Ab30、Ab31、Ab32、Ab33、Ab34、Ab35、またはAb36を含む抗IL-6抗体、およびIL-6に特異的に結合するそのキメラ、ヒト化、単鎖抗体またはフラグメントと同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し、および/または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合する、薬剤。

【請求項2】

前記抗IL-6抗体は、未変化のヒトIL-6ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ab1と同一の線状または立体構造エピトープに結合し、および/または同一の線状または立体構造エピトープへの結合に対して競合する、請求項1に記載の薬剤。

【請求項3】

前記抗IL-6抗体は、それぞれ、配列番号657の可変重鎖および配列番号709の可変軽鎖、またはその変異体を含み、前記可変重鎖および/または軽鎖配列は、1つ以上の変異を含み、前記変異は、前記変異を欠く抗IL-6抗体と比較して、IL-6抗体結合に実質的に影響を及ぼさない、請求項1に記載の薬剤。

【請求項4】

前記抗IL-6抗体は、それぞれ、配列番号657の可変重鎖および配列番号709の可変軽鎖を含む、請求項3に記載の薬剤。

【請求項5】

前記抗IL-6抗体は、それぞれ、配列番号588および配列番号586に含まれる重鎖および軽鎖定常領域をさらに含む、請求項3または4に記載の薬剤。

【請求項6】

前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントは、未変化のヒトIL-6ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab1、Ab13、Ab14、Ab15、Ab16、Ab17、Ab18、Ab19、Ab20、Ab21、Ab22、Ab23、Ab24、Ab25、Ab26、Ab27、Ab28、Ab29、Ab30、Ab31、Ab32、Ab33、Ab34、Ab35、またはAb36を含む抗IL-6抗体、およびIL-6に特異的に結合するそのキメラ、ヒト化、単鎖抗体またはフラグメントと同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合する、請求項1に記載の薬剤。

【請求項7】

前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントは、未変化のヒトIL-6ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、Ab1と同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合する、請求項6に記載の薬剤。

【請求項8】

前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントは、未変化のIL-6ポリペプチドまたはその抗体フラグメント上で、Ab1によって特異的に結合される、同一の線状または立体構造エピトープに特異的に結合し、前記エピトープは、天然ヒトIL-6ポリペプチドの全長に及ぶ重複線状ペプチドフラグメントを使用するエピトープマッピングによって確認される時に、それぞれ、アミノ酸残基37~51、アミノ酸残基70~84、アミノ酸残基169~183、アミノ酸残基31~45、および/またはアミノ酸残基58~72を含むものから選択される、IL-6フラグメントに含まれる1つ以上の残基を含む、請求項1のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 9】

前記抗 I L - 6 抗体または抗体フラグメントは、各可変軽鎖および可変重鎖領域に、A b 1、A b 2、A b 3、A b 4、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 15、A b 16、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20、A b 21、A b 22、A b 23、A b 24、A b 25、A b 26、A b 27、A b 28、A b 29、A b 30、A b 31、A b 32、A b 33、A b 34、A b 35、または A b 36 を含む抗 I L - 6 抗体に含有されるものと同一である少なくとも 2 つの相補性決定領域 (C D R) を含む、請求項 1 のいずれかに記載の 薬剤。

【請求項 10】

前記抗 I L - 6 抗体または抗体フラグメントは、各可変軽鎖および可変重鎖領域に、A b 1 に含有されるものと同一である少なくとも 2 つの相補性決定領域 (C D R) を含む、請求項 9 に記載の 薬剤。

【請求項 11】

前記抗 I L - 6 抗体または抗体フラグメント中の前記 C D R の全てが、A b 1、A b 2、A b 3、A b 4、A b 5、A b 6、A b 7、A b 8、A b 9、A b 10、A b 11、A b 12、A b 13、A b 14、A b 15、A b 16、A b 17、A b 18、A b 19、A b 20、A b 21、A b 22、A b 23、A b 24、A b 25、A b 26、A b 27、A b 28、A b 29、A b 30、A b 31、A b 32、A b 33、A b 34、A b 35、または A b 36 を含む抗 I L - 6 抗体に含有される C D R と同一である、請求項 9 に記載の 薬剤。

【請求項 12】

前記抗 I L - 6 抗体または抗体フラグメント中の前記 C D R の全てが、A b 1 に含有される C D R と同一である、請求項 9 に記載の 薬剤。

【請求項 13】

前記抗 I L - 6 抗体または抗体フラグメントは、脱グリコシル化される、請求項 1 に記載の 薬剤。

【請求項 14】

前記 A b 1 抗体または抗体フラグメントは、エフェクター機能、半減期、タンパク質分解、および / またはグリコシル化を変化させるために修飾された F c 領域を含有する、請求項 1 のいずれかに記載の 薬剤。

【請求項 15】

前記 A b 1 抗体または抗体フラグメントは、ヒト、ヒト化、単鎖、またはキメラ抗体である、請求項 1 のいずれかに記載の 薬剤。

【請求項 16】

前記抗 I L - 6 抗体または抗体フラグメントは、ウサギ (親) 抗 I L - 6 抗体に由来するヒト化抗体である、請求項 15 に記載の 薬剤。

【請求項 17】

前記抗 I L - 6 抗体または抗体フラグメントの可変軽鎖領域および可変重鎖領域内のフレームワーク領域 (F R) は、それぞれ、修飾されていないか、または前記親ウサギ抗体の対応する F R 残基で、前記可変軽鎖または重鎖領域内の最大限で 2 つまたは 3 つのヒト F R 残基を置換することによって修正された、ヒト F R であり、前記ヒト F R は、ヒト生殖細胞系列抗体配列のライブラリに含有される他のヒト生殖細胞系列抗体配列と比較して、前記対応するウサギ可変重鎖または軽鎖領域との高レベルの相同性に基づいて前記ライブラリから選択された、ヒト可変重鎖および軽鎖抗体配列に由来する、請求項 16 に記載の 薬剤。

【請求項 18】

前記 A b 1 抗体または抗体フラグメントは、多くとも約 4 週間に一度の頻度で、前記被験者に投与される、請求項 1 に記載の 薬剤。

【請求項 19】

前記 A b 1 抗体または抗体フラグメントは、多くとも約 8 週間に一度の頻度で、前記被

験者に投与される、請求項 18 に記載の薬剤。

【請求項 20】

前記 A b 1 抗体または抗体フラグメントは、多くとも約 12 週間に一度の頻度で、前記被験者に投与される、請求項 19 に記載の薬剤。

【請求項 21】

前記 A b 1 抗体または抗体フラグメントは、多くとも約 16 週間に一度の頻度で、前記被験者に投与される、請求項 20 に記載の薬剤。

【請求項 22】

前記抗体は、A b 1 と同一の C D R または図 34 ~ 37 に含まれる可変重鎖および軽鎖抗体配列のうちのいずれかを含む、請求項 18 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 23】

前記抗体は、配列番号 657 もしくは配列番号 709 の可変重鎖および可変軽鎖配列、または図 34 ~ 37 に含まれる可変重鎖および可変軽鎖抗体配列のうちのいずれかを含む、請求項 22 に記載の薬剤。

【請求項 24】

前記抗体は、それぞれ、配列番号 588 および配列番号 586 の重鎖定常および軽鎖定常配列をさらに含む、請求項 22 または 23 に記載の薬剤。

【請求項 25】

前記患者の悪液質、虚弱、疲労、および / または発熱は、2 回の連続した抗 I L - 6 抗体投与の全期間中、改善されたままである、請求項 18 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 26】

前記患者は、棘細胞腫、腺房細胞癌、聴神経腫、末端性黒子性黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性リンパ性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、成熟急性骨髄芽球性白血病、急性骨髄樹状細胞白血病、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、アダマンチノーマ、腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、副腎皮質癌、成人 T 細胞白血病、侵襲性 N K 細胞白血病、エイズ関連癌、エイズ関連リンパ腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、肛門癌、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺癌、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫様横紋筋様腫瘍、基底細胞癌、基底細胞型癌腫、B 細胞白血病、B 細胞リンパ腫、ペリニ管癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨肉腫、骨腫瘍、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、プレナー腫瘍、気管支腫瘍、細気管支肺胞癌腫、褐色腫、パーキットリンパ腫、未知の原発部位の癌、カルチノイド腫瘍、癌腫、上皮内癌、陰茎癌、未知の原発部位の癌腫、癌肉腫、キャスルマン病、中枢神経系胚芽腫、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫、子宮頸癌、胆管癌、軟骨腫、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛腫、脈絡叢乳頭腫、慢性リンパ球性白血病、慢性単球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、慢性好中球性白血病、透明細胞腫瘍、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚 T 細胞性リンパ腫、デゴス病、隆起性皮膚線維肉腫、皮様嚢腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、胎生期癌、内胚葉洞腫瘍、子宮内膜癌、子宮内膜子宮癌、子宮内膜性腫瘍、腸疾患関連 T 細胞リンパ腫、上衣芽細胞腫、上衣細胞腫、類上皮肉腫、赤白血病、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング腫瘍ファミリー、ユーイング肉腫ファミリー、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、乳房外ページェット病、卵管癌、封入奇形、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、胆嚢癌、胆嚢癌、神経節膠腫、神経節細胞腫、胃癌、胃リンパ腫、消化管癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、胚細胞腫、妊娠性絨毛癌、妊娠性絨毛腫瘍、骨巨細胞腫、多形性膠芽腫、神経膠腫、大脳膠腫症、グロムス腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、ヘアリー細胞白血病、ヘアリー細胞白血病、頭頸部癌、頭頸部癌、心臓癌、血管芽細胞腫、血管周囲細胞腫、血管肉腫、血液学的悪性腫瘍、肝細胞癌、肝脾 T 細胞リンパ腫、遺伝性乳 - 卵巣癌症候群、ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、視床下部膠腫、炎症性乳癌、眼内黒色腫、島細胞癌、島細胞

胞腫、若年性骨髄単球性白血病、カボジ肉腫、カボジ肉腫、腎臓癌、クラッキン腫瘍、クルッケンベルグ腫瘍、喉頭癌、喉頭癌、悪性黒子型黒色腫、白血病、白血病、口唇癌および口腔癌、脂肪肉腫、肺癌、黄体腫、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ性白血病、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、悪性線維性組織球腫、骨悪性線維性組織球腫、悪性神経膠腫、悪性中皮腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性横紋筋様腫瘍、悪性トリトン腫瘍、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、縦隔腫瘍、甲状腺髄様癌、髄芽細胞腫、髄芽細胞腫、髄様上皮腫、黒色腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、中皮腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部癌、転移性尿路上皮癌、ミューラー管混合腫瘍、単球性白血病、口腔癌、粘液性腫瘍、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、菌状息肉腫、骨髄異形成疾患、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、骨髄性肉腫、骨髄増殖性疾患、粘液腫、鼻腔癌、上咽頭癌、鼻咽腔癌、新生物、神経線維腫症、神経芽細胞腫、神経芽細胞腫、神経纖維腫、神経腫、結節型黒色腫、非ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、非黒色腫皮膚癌、非小細胞肺癌、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性顆粒細胞腫、視神経鞘膜腫、口腔癌、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、骨肉腫、卵巣癌、卵巣癌、上皮性卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、乳房パジェット病、パンコースト腫瘍、膵臓癌、膵臓癌、甲状腺乳頭癌、乳頭腫、傍神経節腫、副鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、血管周囲類上皮細胞腫瘍、咽頭癌、褐色細胞腫、中間分化型松果体実質腫瘍、松果体芽細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、胸膜肺芽腫、多胚芽腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性肝細胞癌、原発性肝臓癌、原発性腹膜癌、原始神経外胚葉腫瘍、前立腺癌、腹膜偽粘液腫、直腸癌、腎細胞癌、第15染色体上のNUT遺伝子に関連する気道癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒターランスフォーメーション、仙尾部奇形腫、唾液腺癌、肉腫、シュワン細胞腫、脂腺癌、二次腫瘍、精上皮腫、漿液腫、セルトリライディッチ細胞腫瘍、性索間質腫瘍、セザリー症候群、印環細胞癌、皮膚癌、小青色円形細胞腫瘍、小細胞癌腫、小細胞肺癌、小細胞リンパ腫、小腸癌、軟部組織肉腫、ソマトスタチン産生腫瘍、煤煙性疣贅、脊髄腫瘍、脊髄腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、胃癌、表在拡大黒色腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、表層上皮性間質性腫瘍、滑膜肉腫、T細胞急性リンパ性白血病、T細胞大型顆粒リンパ球性白血病、T細胞白血病、T細胞リンパ腫、T細胞前リンパ球性白血病、奇形腫、末端リンパ腺癌、睾丸癌、莢膜細胞腫、咽喉癌、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺癌、腎盂および尿管の移行上皮癌、移行上皮癌、尿膜管癌、尿道癌、泌尿生殖器腫瘍、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫、腔癌、ヴァーナーモリソン症候群、疣状癌、視経路神経膠腫、外陰癌、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、ウィルムス腫瘍、またはそれらの任意の組み合わせから選択される癌と診断されている、請求項1に記載の薬剤。

【請求項27】

前記癌は、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、胆管癌、中皮腫、キャッスルマン病、腎細胞癌、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項26に記載の薬剤。

【請求項28】

前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントは、配列番号3、18、19、22、38、54、70、86、102、117、118、123、139、155、171、187、203、219、235、251、267、283、299、315、331、347、363、379、395、411、427、443、459、475、491、507、523、539、555、571、652、656、657、658、661、664、665、668、672、676、680、684、688、691、692、704、または708を含むV_Hポリペプチド配列、および2、20、21、37、53、69、85、101、119、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570、647、651、660、666、667、671、675、679

、683、687、693、699、702、706、もしくは709を含むV_Lポリペプチド配列、またはその変異体を含み、前記V_HまたはV_Lポリペプチドの前記フレームワーク残基(FR残基)の1つ以上は、別のアミノ酸残基と置換され、その結果、ヒトIL-6に特異的に結合する抗IL-6抗体または抗体フラグメントになっている、請求項1に記載の薬剤。

【請求項29】

前記FR残基の1つ以上は、前記V_HまたはV_Lポリペプチドに含有される前記相補性決定領域(CDR)が由来した、親ウサギ抗IL-6抗体の前記対応する部位に存在するアミノ酸と、または保存的アミノ酸置換によって置換される、請求項28に記載の薬剤。

【請求項30】

前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントはヒト化される、請求項28に記載の抗体。

【請求項31】

前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントはキメラである、請求項28に記載の抗体。

【請求項32】

前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントは、ヒトFcをさらに含む、請求項31に記載の抗体。

【請求項33】

前記ヒトFcは、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgG5、IgG6、IgG7、IgG8、IgG9、IgG10、IgG11、IgG12、IgG13、IgG14、IgG15、IgG16、IgG17、IgG18、またはIgG19に由来する、請求項32に記載の薬剤。

【請求項34】

前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントは、配列番号3、18、19、22、38、54、70、86、102、117、118、123、139、155、171、187、203、219、235、251、267、283、299、315、331、347、363、379、395、411、427、443、459、475、491、507、523、539、555、571、652、656、657、658、661、664、665、668、672、676、680、684、688、691、692、704、708、2、20、21、37、53、69、85、101、119、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570、647、651、660、666、667、671、675、679、683、687、693、699、702、706、もしくは709または図34~37のうちのいずれか1つに含有される可変重鎖および可変軽鎖配列のうちのいずれかのポリペプチド配列の1つ以上に対して、少なくとも90%の配列相同性を有するポリペプチドを含む、請求項1に記載の薬剤。

【請求項35】

前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントは、少なくとも約22日間の排出半減期を有する、請求項1に記載の薬剤。

【請求項36】

前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントは、少なくとも約25日間の排出半減期を有する、請求項35に記載の薬剤。

【請求項37】

前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントは、少なくとも約30日間の排出半減期を有する、請求項36に記載の薬剤。

【請求項38】

前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントは、化学療法薬剤と共投与される、請求項1に記載の薬剤。

【請求項 39】

前記化学療法薬剤は、VEGFアンタゴニスト、EGFRアンタゴニスト、プラチン、タキソール、イリノテカン、5-フルオロウラシル、ゲムシタピン、ロイコボリン、ステロイド、シクロホスファミド、メルファラン、ピンカアルカロイド、マスチン、チロシンキナーゼ阻害剤、放射線治療、性ホルモンアンタゴニスト、選択的アンドロゲン受容体モジュレータ、選択的エストロゲン受容体モジュレータ、PDGFアンタゴニスト、TNFアンタゴニスト、IL-1アンタゴニスト、インターロイキン、IL-12Rアンタゴニスト、毒素結合モノクローナル抗体、腫瘍抗原特異的モノクローナル抗体、Erbbitux(商標)、Avastin(商標)、ペルツズマブ、抗CD20抗体、Rituxan(登録商標)、オクレリズマブ、オフアツムマブ、DXL625、Herceptin(登録商標)、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項38に記載の薬剤。

【請求項 40】

前記化学療法薬剤は、JAK1、JAK2、JAK3、またはSYKの阻害剤を含む、請求項39に記載の薬剤。

【請求項 41】

前記インターロイキンは、IL-12およびIL-2を含む、請求項39に記載の薬剤。

【請求項 42】

前記ピンカアルカロイドは、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、または酒石酸ピノレルピンを含む、請求項39に記載の薬剤。

【請求項 43】

前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントは、検出可能ラベルまたは治療薬に、直接的または間接的に付着される、請求項1に記載の薬剤。

【請求項 44】

前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントは、Ab1またはそのフラグメントである、請求項1に記載の薬剤。

【請求項 45】

本発明の実施形態では、疾患または状態は、癌、関節リウマチ、エイズ、心臓病、脱水症、栄養障害、鉛曝露、マラリア、呼吸器疾患、老齢、甲状腺機能低下症、結核、下垂体機能低下症、神経虚弱症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、腎疾患、脾性疾患、強直性脊椎炎、成長障害(成長停滞)、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項1に記載の薬剤。

【請求項 46】

治療レジメンが、悪液質関連因子、虚弱関連因子、疲労関連因子、および/または発熱関連因子の他のアンタゴニストを含む薬剤の利用をさらに含む、請求項1に記載の薬剤。

【請求項 47】

悪液質関連因子、虚弱関連因子、疲労関連因子、および/または発熱関連因子は、腫瘍壊死因子アルファ、インターフェロンガンマ、インターロイキン1アルファ、インターロイキン1ベータ、インターロイキン6、タンパク質分解誘導因子、白血病抑制因子、またはそれらの任意の組み合わせから選択される、請求項45に記載の薬剤。

【請求項 48】

治療レジメンが、大麻、ドロナビノール(Marinol(商標))、ナビロン(Cesamet)、カンナビジオール、カンナビクロメン、テトラヒドロカンナビノール、サティベックス、酢酸メゲストロール、またはそれらの任意の組み合わせから選択される他の抗悪液質剤を含む薬剤の利用をさらに含む、請求項1に記載の薬剤。

【請求項 49】

治療レジメンが、5-HT3受容体アンタゴニスト、アジョワン、アリザブリド、抗コリン薬、抗ヒスタミン剤、アプレピタント、ベンゾジアゼピン系薬、カンナビクロメン、カンナビジオール、カンナビノイド、カンナビス、カソピタント、クロルプロマジン、シ

クリジン、デキサメタゾン、デキサメタゾン、ジメンヒドリナート（Gravol（商標））、ジフェンヒドラミン、ドラセトロン、ドンペリドン、ドーパミンアンタゴニスト、ドキシラミン、ドロナビノール（Marinol（商標））、ドロペリドール、エメトロール、ショウガ、グラニセトロン、ハロペリドール、ヒドロキシジン、ヒヨスチン、ロラゼパム、メクリジン、メトクロプラミド、ミダゾラム、ムシモール、ナビロン（セサメット）、nk1受容体アンタゴニスト、オndanセトロン、パロノセトロン、ペパーミント、フェネルガン、プロクロルペラジン、プロマコット、プロメタジン、ペンタジン、プロポフォル、サティベックス、テトラヒドロカンナビノール、トリメトベンズアミド、トロピセトロン、ナンドロロン、スチルベストロール、サリドマイド、レナリドミド、グレリンアゴニスト、ミオスタチンアンタゴニスト、抗ミオスタチン抗体、選択的アンドロゲン受容体モジュレータ、選択的エストロゲン受容体モジュレータ、アンジオテンシンA I Iアンタゴニスト、ベータ2アドレナリン受容体アゴニスト、ベータ3アドレナリン受容体アゴニスト、またはそれらの任意の組み合わせから選択される制吐または鎮吐剤を含む薬剤の利用をさらに含む、請求項1に記載の薬剤。

【請求項50】

治療レジメンが、患者の体温の評価手段をさらに含む、請求項1に記載の薬剤。

【請求項51】

治療レジメンが、前記抗IL-6抗体の投与前に前記患者の体温を測定する手段、および前記患者の体温が約38°C以上である場合に、前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントを投与する手段をさらに含む、請求項1に記載の薬剤。

【請求項52】

治療レジメンが、前記抗IL-6抗体の投与前の24時間以内に前記患者の体温を測定する手段、および前記患者の体温測定が発熱があったことを示す場合に、前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントを投与する手段をさらに含む、請求項1に記載の薬剤。

【請求項53】

治療レジメンが、前記抗IL-6抗体の投与前に前記患者の体重を測定する手段、および前記患者の体重が約30日間以内に約5%以上減少した場合に、または前記患者の除脂肪体重インデックスが約17kg/m²未満（男性患者）または約14kg/m²未満（女性患者）である場合に、前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントを投与する手段をさらに含む、請求項1に記載の薬剤。

【請求項54】

治療レジメンが、前記抗IL-6抗体の投与前に前記患者の筋力を測定する手段、および前記患者の筋力が約30日間以内で約20%以上減少した場合に、前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントを投与する手段をさらに含む、請求項1に記載の薬剤。

【請求項55】

前記患者において、悪液質、衰弱、疲労、および/または発熱における長期改善をもたらす、請求項1に記載の薬剤。

【請求項56】

前記患者の体重が、前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントの投与の約4週間以内に約1キログラム上昇する、請求項1に記載の薬剤。

【請求項57】

治療レジメンが、前記患者の悪液質が、抗IL-6抗体投与の約4週間以内に、測定可能な程度に改善する結果となる、請求項1に記載の薬剤。

【請求項58】

治療レジメンが、前記患者の悪液質を前記患者の全体重、除脂肪体重、除脂肪体重指数、および/または四肢の除脂肪体重の測定によって評価する手段を含む、請求項57に記載の薬剤。

【請求項59】

前記患者の体重測定は、前記患者の腫瘍および/または血管外液貯留の前記推定体重を考慮しないもの（差し引いたもの）である、請求項58に記載の薬剤。

【請求項 60】

治療レジメンが、前記患者の疲労は、抗 I L - 6 抗体投与の約 8 週間後に、測定可能な程度に改善されたままである結果となる、請求項 57 に記載の薬剤。

【請求項 61】

治療レジメンが、前記患者の衰弱は、抗 I L - 6 抗体投与の約 2 週間以内に、測定可能な程度に改善される結果となる、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 62】

治療レジメンが、前記患者の疲労は、抗 I L - 6 抗体投与の約 12 週間後に、測定可能な程度に改善されたままである結果となる、請求項 61 に記載の薬剤。

【請求項 63】

治療レジメンが、前記患者の疲労は、抗 I L - 6 抗体投与の約 1 週間以内に、測定可能な程度に改善される結果となる、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 64】

治療レジメンが、前記患者の疲労を、F A C I T - F F S 試験によって測定する手段を含む、請求項 63 に記載の薬剤。

【請求項 65】

治療レジメンが、前記患者の F A C I T - F F S スコアは、少なくとも約 10 ポイント改善される結果となる、請求項 64 に記載の薬剤。

【請求項 66】

治療レジメンが、前記患者の疲労は、抗 I L - 6 抗体投与の約 12 週間後に、測定可能な程度に改善されたままである結果となる、請求項 63 に記載の薬剤。

【請求項 67】

治療レジメンが、前記患者の発熱は、抗 I L - 6 抗体投与の約 1 週間以内に、測定可能な程度に改善される結果となる、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 68】

治療レジメンが、前記患者の疲労は、抗 I L - 6 抗体投与の約 12 週間後に、測定可能な程度に改善されたままである結果となる、請求項 67 に記載の薬剤。

【請求項 69】

治療レジメンが、前記患者の生存率が改善される結果となる、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 70】

治療レジメンが、前記患者の生活の質が改善される結果となる、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 71】

L - 6 抗体は、それぞれ、配列番号 657 の可変重鎖および配列番号 709 の可変軽鎖、もしくは図 34 - 37 に含有される可変重鎖および軽鎖配列のいずれか、または前述のいずれかの変異体を含み、前記可変重鎖および / または軽鎖配列の前記変異体は、そのような変異を欠く抗 I L - 6 抗体と比較して、I L - 6 抗体結合に実質的に影響を及ぼさない、1 つ以上の前記変異を含む、請求項 26 ~ 70 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 72】

前記抗 I L - 6 抗体は、それぞれ、配列番号 657 の可変重鎖および配列番号 709 の可変軽鎖を含む、請求項 71 に記載の薬剤。

【請求項 73】

前記抗 I L - 6 抗体は、それぞれ、配列番号 588 および配列番号 586 に含まれる重鎖および軽鎖定常領域をさらに含む、請求項 71 に記載の薬剤。

【請求項 74】

前記抗 I L - 6 抗体は、それぞれ、配列番号 588 および配列番号 586 に含まれる重鎖および軽鎖定常領域をさらに含む、請求項 72 に記載の薬剤。

【請求項 75】

前記抗 I L - 6 抗体は、図 34 ~ 37 に含有される前記ヒト化抗体に含有される前記 C D R の全てを含有する、請求項 1 ~ 74 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 76】

前記抗 I L - 6 抗体は、配列番号 6 5 7 および配列番号 7 0 9 の可変重鎖および軽鎖配列を含有する、請求項 1 ~ 7 4 のいずれか 1 項に記載の薬剤。