

【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24年12月20日(2012.12.20)

【公表番号】特表2012-509871(P2012-509871A)

【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2011-537432(P2011-537432)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/14	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
C 0 7 K	16/24	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 0 7 K	14/54	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	9/10	

A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 7/04  
 A 6 1 P 7/06  
 A 6 1 P 17/14  
 A 6 1 P 1/16  
 A 6 1 P 31/12  
 A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 37/08  
 A 6 1 P 31/04  
 C 0 7 K 16/24  
 C 0 7 K 16/46  
 C 1 2 N 15/00 Z N A G  
 C 0 7 K 14/54  
 C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成24年10月22日(2012.10.22)

【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】

患者の生存率または生活の質を改善する治療レジюмеで使用する医薬の調製におけるIL-6アンタゴニストの使用であって、該医薬は、該患者の血清C反応性タンパク質(「CRP」)レベルを減少するものであり、該治療レジюмеは、該治療レジюмеを通じて該患者を監視して、該患者の血清CRPレベルの減少を評価することを含む、使用。

【請求項2】

患者の生存率または生活の質を改善する治療レジюмеで使用する医薬の調製におけるIL-6アンタゴニストの使用であって、該医薬は、該患者の血清アルブミンレベルを増加するものであり、該治療レジюмеは、該治療レジюмеを通じて該患者を監視して、該患者の血清アルブミンレベルの増加を評価することを含む、使用。

【請求項3】

患者の生存率または生活の質を改善する治療レジюмеで使用する医薬の調製におけるIL-6アンタゴニストの使用であって、該医薬は、該患者の血清C反応性タンパク質(「CRP」)レベルを減少し、且つ該患者の血清アルブミンレベルを増加するものであり、該治療レジюмеは、該治療レジюмеを通じて該患者を監視して、該患者の血清C反応性タンパク質(「CRP」)レベルの減少及び血清アルブミンレベルの増加を評価することを含む、使用。

【請求項4】

前記患者は、治療前に高血清CRPレベル及び/又は低血清アルブミンレベルを有する、請求項1から3のいずれかに記載の使用。

【請求項5】

前記患者のグラスゴー予後スコア(Glasgow Prognostic Score、GPS)を改善するための、請求項1から4のいずれかに記載の使用。

【請求項6】

前記 I L - 6 アンタゴニストは、I L - 6、I L - 6 受容体アルファ、g p 1 3 0、p 3 8 M A P キナーゼ、J A K 1、J A K 2、J A K 3、S Y K、またはこれらの任意の組み合わせを標的とする、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の使用。

【請求項 7】

前記 I L - 6 アンタゴニストは、抗 I L - 6 R、抗 g p 1 3 0、抗 p 3 8 M A P キナーゼ、抗 J A K 1、抗 J A K 2、抗 J A K 3、または抗 S Y K 抗体もしくは抗体フラグメントを含む、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 8】

前記小分子は、サリドマイド、レナリドミド、またはこれらの任意の組み合わせを含む、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 9】

前記アンタゴニストは、抗 I L - 6 抗体又は抗体フラグメントを含む、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の使用。

【請求項 10】

前記抗 I L - 6 抗体又は抗体フラグメントは、無傷ヒト I L - 6 ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、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、および I L - 6 に特異的に結合するそのキメラヒト化一本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、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

前記抗 I L - 6 抗体は、それぞれ、配列番号 6 5 7 の可変重鎖及び配列番号 7 0 9 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 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、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 12】

前記抗 I L - 6 抗体は、それぞれ配列番号 5 8 8 および配列番号 5 8 6 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 11 に記載の使用。

【請求項 13】

前記抗 I L - 6 抗体又は抗体フラグメントは、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、及び A b 36 から選択される抗 I L - 6 抗体、または I L - 6 に特異的に結合するそのキメラヒト化一本鎖抗体またはフラグメントの一部又は総ての C D R を含む、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 14】

前記抗 I L - 6 抗体又は抗体フラグメントは、無傷 I L - 6 ポリペプチドまたはそのフラグメント上で、A b 1 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 I L - 6 ポリペプチドの全長に及び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 3 7 ~ 5 1、アミノ酸残基 7 0 ~ 8 4、アミノ酸残基 1 6 9 ~ 1 8 3、アミノ酸残基 3 1 ~ 4 5、および / またはアミノ酸残基 5 8 ~ 7 2 を含包するものから選択される、I L - 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 10 に記載の使用。

【請求項 15】

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 1 3 に記載の使用。

【請求項 1 6】

前記抗 I L - 6 抗体又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 2 0 に記載の使用。

【請求項 1 7】

前記抗 I L - 6 抗体又は抗体フラグメントは、グリコシル化されておらず、且つ / 或い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 0 に記載の使用。

【請求項 1 8】

前記抗 I L - 6 抗体又は抗体フラグメントは、ヒト、ヒト化、一本鎖、またはキメラ抗体である、請求項 1 0 に記載の使用。

【請求項 1 9】

前記ヒト化抗体は、前記抗 I L - 6 抗体又は抗体フラグメントの可変軽鎖領域及び可変重鎖領域内のフレームワーク領域 ( F R ) が、それぞれ、修飾されていないか、或いは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つ又は3つのヒト F R 残基を置換することによって修飾された、ヒト F R であり、該ヒト F R は、ヒト生殖細胞系列抗体配列のライブラリに含ま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 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 0】

前記抗 I L - 6 抗体又は抗体フラグメントは、最大限でも約4週間に一度の頻度で、最大限で約8週間に一度の頻度で、最大限で約12週間に一度の頻度で、又は最大限で約16週間に一度の頻度で、前記患者に投与される、請求項 1 0 に記載の使用。

【請求項 2 1】

前記投与される抗体は、A b 1 と同一の C D R 、図 3 4 ~ 3 7 に示す可変重鎖及び軽鎖抗体配列のうちいずれか、配列番号 6 5 7 又は配列番号 7 0 9 に示す可変重鎖及び可変軽鎖配列、または図 3 4 ~ 3 7 に含まれる可変重鎖及び可変軽鎖抗体配列のいずれかを含む、請求項 1 0 に記載の使用。

【請求項 2 2】

前記抗体は、それぞれ配列番号 5 8 8 及び配列番号 5 8 6 の重鎖定常及び軽鎖定常配列をさらに含む、請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 3】

前記患者の血清 C R P レベルが、2回の連続した前記抗 I L - 6 抗体投与の間の全期間中、減少したままである、および / または血清アルブミンレベルが、上昇したままである、請求項 1 0 ~ 2 2 のいずれかに記載の使用。

【請求項 2 4】

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、皮様囊腫、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、マンツル細胞リンパ腫、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、髓芽細胞腫、髓芽細胞腫、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、リヒタート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ヒ細胞腫瘍、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、表在拡大型黒色腫、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 から 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 25】

前記抗 I L - 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<sub>H</sub> ポリペプチド配列を含み、

更に、配列番号 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<sub>L</sub> ポリペプチド配列、或いは図 34 ~ 37 の V<sub>H</sub> もしくは V<sub>L</sub> 配列のいずれか、又はその変異体をさらに含み、前記 V<sub>H</sub> 又は V<sub>L</sub> ポリペプチド中のフレームワーク残基 ( F R 残基 ) のうちの 1 つ以上は、別のアミノ酸残基と置換され、ヒト I L - 6 に特異的に結合する抗 I L - 6 抗体又は抗体フラグメントになっている、請求項 24 に記載の使用。

【請求項 26】

前記抗 I L - 6 抗体又は抗体フラグメントは、キメラであり、好ましくは I g G 1、I g G 2、I g G 3、又は I g G 4 に由来するヒト F c をさらに含む、請求項 25 に記載の使用。

【請求項 27】

前記抗 I L - 6 抗体又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 又は 709、或いは図 34 ~ 37 のうちのいずれか 1 つに含まれる可変重鎖及び可変軽鎖配列のいずれかに対して、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 10 に記載の使用。

【請求項 28】

前記抗 I L - 6 抗体又は抗体フラグメントは、少なくとも約 22 日間、少なくとも約 25 日間、又は少なくとも約 30 日間の排出半減期を有する、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 29】

前記 I L - 6 アンタゴニストは、化学療法薬剤と共投与される、請求項 1 から 28 のいずれかに記載の使用。

【請求項 30】

前記化学療法薬剤は、V E G F アンタゴニスト、E G F R アンタゴニスト、プラチン、タクソール、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、P D G F アンタゴニスト、T N F

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か、或いはJAK1、JAK2、JAK3、またはSYKの阻害剤を含む、請求項29に記載の使用。

【請求項31】

前記抗IL-6抗体または抗体フラグメントは、検出可能ラベル又は治療薬に、直接的又は間接的に付着される、請求項10から30のいずれかに記載の使用。

【請求項32】

前記IL-6アンタゴニストは、アンチセンス核酸であり、該アンチセンス核酸は、IL-6、IL-6受容体アルファ、gp130、p38MAPキナーゼ、JAK1、JAK2、JAK3、またはSYKをコードする配列の、少なくとも約10個のヌクレオチドを含む、請求項1から4のいずれかに記載の使用。

【請求項33】

前記IL-6アンタゴニストは、IL-6のフラグメント、IL-6受容体アルファ、gp130、p38MAPキナーゼ、JAK1、JAK2、JAK3、SYK、またはそれらの任意の組み合わせを含む配列を有するポリペプチドを含み、半減期増加部分と結合されている、請求項1から4のいずれかに記載の使用。

【請求項34】

前記患者の血清CRPレベルが、少なくとも約5mg/Lである場合に、前記医薬が投与される、請求項1又は3に記載の使用。

【請求項35】

前記患者の血清CRPレベルは、前記IL-6アンタゴニストの投与の1週以内に、約5mg/L未満に減少するか、1mg/Lより下に減少する、請求項34に記載の使用。

【請求項36】

前記患者の血清CRPレベルの長期減少をもたらす、請求項1、3又は10に記載の使用。

【請求項37】

前記IL-6アンタゴニスト投与の21日後、28日後、35日後、42日後、49日後、又は56日後、前記患者の血清CRPレベルは、10mg/Lを下回ったままである、請求項35に記載の使用。

【請求項38】

前記患者の生存率が改善される、請求項1から4のいずれかに記載の使用。

【請求項39】

前記患者の血清アルブミンレベルが約35g/L未満である場合に、前記IL-6アンタゴニストが投与される、請求項2又は3に記載の使用。

【請求項40】

前記患者の血清アルブミンレベルは、前記IL-6アンタゴニストの投与の約5週間以内に、約35g/Lを超えて増加される、請求項39に記載の使用。

【請求項41】

前記患者の血清アルブミンレベルの長期増加をもたらす、請求項2または3に記載の使用。

【請求項42】

IL-6アンタゴニスト投与の42日後、49日後、又は56日後、前記患者の血清アルブミンレベルは、35g/Lを超えたままである、請求項40に記載の使用。

【請求項43】

前記患者の血清アルブミンレベルは、前記IL-6アンタゴニスト投与の約5週間以内に、約5g/L増加される、請求項40に記載の使用。

【請求項44】

前記患者は、関節リウマチ、癌、進行癌、肝疾患、腎疾患、炎症性腸疾患、セリアック病、外傷、熱傷、低血清アルブミンに関連する他の疾病、またはそれらの任意の組み合わせと診断されている、請求項 2 又は 3 に記載の使用。

【請求項 4 5】

前記患者は、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節症、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、クローン病、潰瘍性大腸炎、天疱瘡、皮膚筋炎、多発性筋炎、リウマチ性多発性筋痛、巨細胞性動脈炎、血管炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、川崎病、単離した CNS 血管炎、チャージ-ストラウス動脈炎、顕微鏡的多発性動脈炎、顕微鏡的多発性血管炎、ヘノッホ-シェーンライン紫斑病、本態性クリオグロブリン血症性血管炎、リウマチ性血管炎、クリオグロブリン血症、再発性多発性軟骨炎、ベーチェット病、高安動脈炎、虚血性心疾患、脳梗塞、多発性硬化症、敗血症、ウイルス感染に続発する血管炎、パージャ-病、癌、進行癌、変形性関節症、全身性硬化症、クレスト症候群、ライター症候群、骨パジェット病、シェーグラン症候群、タイプ 1 糖尿病、タイプ 2 糖尿病、家族性地中海熱、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺疾患、悪性貧血、白斑、円形脱毛症、原発性胆汁性肝硬変症、自己免疫性慢性活動性肝炎、アルコール性肝硬変、B および C 型肝炎を含むウイルス性肝炎、他の臓器特異的自己免疫疾患、熱傷、特発性肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性喘息、他のアレルギー性状態、またはそれらの任意の組み合わせと診断されている、請求項 1 又は 3 に記載の使用。

【請求項 4 6】

前記患者は、1 つ以上のスタチンの投与を受けている、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の使用。

【請求項 4 7】

前記 1 つ以上のスタチンは、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シムバスタチン、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 4 5 に記載の使用。

【請求項 4 8】

前記抗 IL - 6 抗体は、図 3 4 ~ 3 7 に示すヒト化抗体 C D R の総てを含有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 4 9】

前記 IL - 6 アンタゴニストは、配列番号 6 5 7 および配列番号 7 0 9、又は図 3 4 ~ 3 7 における可変重鎖及び軽鎖配列の少なくとも 1 つを有する抗 IL - 6 抗体である、請求項 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の使用。