(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2019-521161
(P2019-521161A)
(43)公表日　令和1年7月25日(2019.7.25)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	U	4C076
A61P 11/00	(2006.01)	A61P	11/00		4C085
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	29/00		4C086
A61P 17/00	(2006.01)	A61P	17/00		
A61P 27/02	(2006.01)	A61P	27/02		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 28 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-502560 (P2019-502560)
(86)(22)出願日　平成29年7月19日 (2017.7.19)
(85)翻訳文提出日　平成31年3月13日 (2019.3.13)
(86)国際出願番号　PCT/IB2017/054360
(87)国際公開番号　WO2018/015897
(87)国際公開日　平成30年1月25日 (2018.1.25)
(31)優先権主張番号　62/365,017
(32)優先日　平成28年7月21日 (2016.7.21)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　バーゼル　リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山　英二
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100186897
弁理士　平川　さやか
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁

最終頁に続く

(54)【発明の名称】肺サルコイドーシスの症状を治療するまたは軽減するためのＩＬ－１β結合抗体カナキヌマブの使用

(57)【要約】
本発明は、対象における肺サルコイドーシスの症状を治療するまたは軽減するための方法であって、約２５ｍｇ～約３００ｍｇのカナキヌマブを投与するステップを含む方法に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象における肺サルコイドーシスの症状を治療するまたは軽減するための方法であって、約２５ｍｇ～約３００ｍｇのカナキヌマブを投与するステップを含む方法。
【請求項２】
前記対象が、治療の前に以下の状態：
ａ．肺機能の低下
ｂ．Ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｏｕｎｃｉｌ（ＭＭＲＣ）Ｄｙｓｐｎｅａ評価での少なくとも１つの呼吸困難
ｃ．肺実質における異常
の少なくとも１つを呈している、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記対象が、治療の前に≦９０％の予測努力肺活量（％ＦＶＣ）を有する、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
前記対象が、治療の前に≦８５％の予測努力肺活量（％ＦＶＣ）を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記対象が、治療の前に≦８０％の予測努力肺活量（％ＦＶＣ）を有する、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記対象が、治療の前と比較して、治療の少なくとも２４週間後、予測努力肺活量（ＦＶＣ）における３％を超える改善を有する、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記対象が、治療の前と比較して、治療の少なくとも２４週間後、スパイロメトリーによって決定されるように肺機能を改善した、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記対象が、治療の前と比較して、治療の少なくとも２４週間後、プレチスモグラフィーによって決定されるように肺機能を改善した、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記対象が、治療の前と比較して、治療の少なくとも２４週間後、一酸化炭素の拡散能（DL_{CO}）によって決定されるように肺機能を改善した、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記対象が、治療の前と比較して、治療の少なくとも１２週間後、以下：
－６分間の歩行距離の増加、
－呼吸困難なしの歩行距離の増加、
－最大歩行距離の増加
のうちの少なくとも１つの、６分間歩行試験（６ＭＷＴ）によって決定される身体活動能力を改善した、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
前記対象が、治療の前と比較して、治療の少なくとも２４週間後、以下：
－６分間の歩行距離の増加、
－呼吸困難なしの歩行距離の増加、
－最大歩行距離の増加
のうちの少なくとも１つの、６分間歩行試験（６ＭＷＴ）によって決定される身体活動能力を改善した、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記対象が、治療の前と比較して、治療の少なくとも２４週間後、実質性異常を減少さ

せた、請求項１～１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
前記実質性異常が、高分解能コンピューター断層撮影（ＨＲＣＴ）によって検出される、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記対象が、治療の前と比較して、治療の少なくとも２４週間後、少なくとも１段階の呼吸困難の前記ＭＭＲＣ評価の改善を経験する、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
カナキヌマブが、月２回、毎月、年４回、２か月ごとに、３か月ごとに、４か月ごとに、５か月ごとに、もしくは6か月ごとにまたは2週間ごとに、４週間ごとに、６週間ごとに、８週間ごとに、１２週間ごとに、１６週間ごとに、２０週間ごとに、もしくは２４週間ごとに投与される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
カナキヌマブが、毎月投与される、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
カナキヌマブが、年４回投与される、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記方法が、約２５、５０、７５、８０、１００、１２５、１５０、１７５、２００、２２５、２５０、２７５、３００ｍｇ、またはその任意の組み合わせのカナキヌマブを投与するステップを含む、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記方法が、約５０ｍｇのカナキヌマブを投与するステップを含む、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記方法が、約８０ｍｇのカナキヌマブを投与するステップを含む、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記方法が、約１５０ｍｇのカナキヌマブを投与するステップを含む、請求項１～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記方法が、約２００ｍｇのカナキヌマブを投与するステップを含む、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
前記方法が、約３００ｍｇのカナキヌマブを投与するステップを含む、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
第１の投与から２週目、４週目、もしくは6週目または2か月もしくは3か月もしくは４か月もしくは5か月もしくは6か月に、約２５ｍｇ～約３００ｍｇのさらなる用量のカナキヌマブを患者に投与するステップをさらに含む、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記さらなる用量が、約５０ｍｇ、約８０ｍｇ、または約１５０ｍｇまたは約３００ｍｇのカナキヌマブである、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
カナキヌマブが、皮下に投与される、請求項１～２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
カナキヌマブが、１０～２００ｍｇ／ｍｌの濃度のカナキヌマブ、スクロース、ヒスチジン、およびポリソルベート８０を含み、製剤のｐＨが、６．１～６．９である還元された製剤で投与される、請求項２６に記載の方法。

【請求項２８】
カナキヌマブが、１０～２００ｍｇ／ｍｌの濃度のカナキヌマブ、マンニトール、ヒスチジン、およびポリソルベート２０またはポリソルベート８０を含み、製剤のｐＨが、６．１～６．９である液体製剤で投与される、請求項２６に記載の方法。
【請求項２９】
カナキヌマブが、充填済みの注射器に含有される液体形態または還元用の凍結乾燥形態で前記患者に投与される、請求項１～２８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
前記充填済みの注射器が、自動注入装置に含有される、請求項２９に記載の方法。
【請求項３１】
前記対象が、グルココルチコイドおよび／またはメトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ヒドロキシクロロキン、もしくはミコフェノラートなどの免疫抑制剤を同時に受けている、請求項１～３０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
対象における肺サルコイドーシスの症状を治療するまたは軽減するのに使用するためのカナキヌマブであって、約２５ｍｇ～約３００ｍｇのカナキヌマブを投与するステップを含むカナキヌマブ。
【請求項３３】
対象における肺サルコイドーシスの症状を治療するまたは軽減するための医薬の製造のためのカナキヌマブの使用であって、約２５ｍｇ～約３００ｍｇのカナキヌマブを投与するステップを含む使用。
【請求項３４】
前記対象が、治療の前に以下の状態：
ａ．肺機能の低下
ｂ．Ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｏｕｎｃｉｌ（ＭＭＲＣ）Ｄｙｓｐｎｅａ評価での少なくとも１つの呼吸困難
ｃ．肺実質における異常
の少なくとも１つを呈している、請求項３２または３３に記載の使用。
【請求項３５】
前記対象が、治療の前に≦９０％の予測努力肺活量（％ＦＶＣ）を有する、請求項３２または３３に記載の使用。
【請求項３６】
前記対象が、治療の前に≦８５％の予測努力肺活量（％ＦＶＣ）を有する、請求項３２または３３に記載の使用。
【請求項３７】
前記対象が、治療の前に≦８０％の予測努力肺活量（％ＦＶＣ）を有する、請求項３２～３４のいずれか一項に記載の使用。
【請求項３８】
前記対象が、治療の前と比較して、治療の少なくとも２４週間後、予測努力肺活量（ＦＶＣ）における３％を超える改善を有する、請求項３２～３７のいずれか一項に記載の使用。
【請求項３９】
前記対象が、治療の前と比較して、治療の少なくとも２４週間後、スパイロメトリーによって決定されるように肺機能を改善した、請求項３２～３７のいずれか一項に記載の使用。
【請求項４０】
前記対象が、治療の前と比較して、治療の少なくとも２４週間後、プレチスモグラフィーによって決定されるように肺機能を改善した、請求項３２～３７のいずれか一項に記載の使用。
【請求項４１】

前記対象が、治療の前と比較して、治療の少なくとも２４週間後、一酸化炭素の拡散能（DL_{CO}）によって決定されるように肺機能を改善した、請求項３２～３７のいずれか一項に記載の使用。

【請求項４２】

前記対象が、治療の前と比較して、治療の少なくとも１２週間後、以下：

－６分間の歩行距離の増加、

－呼吸困難なしの歩行距離の増加、

－最大歩行距離の増加

のうちの少なくとも１つの、６分間歩行試験（６ＭＷＴ）によって決定される身体活動能力を改善した、請求項３２～４１のいずれか一項に記載の使用。

【請求項４３】

前記対象が、治療の前と比較して、治療の少なくとも２４週間後、以下：

－６分間の歩行距離の増加、

－呼吸困難なしの歩行距離の増加、

－最大歩行距離の増加

のうちの少なくとも１つの、６分間歩行試験（６ＭＷＴ）によって決定される身体活動能力を改善した、請求項３２～４１のいずれか一項に記載の使用。

【請求項４４】

前記対象が、治療の前と比較して、治療の少なくとも２４週間後、実質性異常を減少させた、請求項３２～４１のいずれか一項に記載の使用。

【請求項４５】

前記実質性異常が、高分解能コンピューター断層撮影（ＨＲＣＴ）によって検出される、請求項４４に記載の使用。

【請求項４６】

前記対象が、治療の前と比較して、治療の少なくとも２４週間後、少なくとも１段階の呼吸困難の前記ＭＭＲＣ評価の改善を経験する、請求項３２～４５のいずれか一項に記載の使用。

【請求項４７】

カナキヌマブが、月２回、毎月、年４回、第１の投与から２か月ごとに、３か月ごとに、４か月ごとに、５か月ごとに、もしくは６か月ごとにまたは２週間ごとに、４週間ごとに、６週間ごとに、８週間ごとに、１２週間ごとに、１６週間ごとに、２０週間ごとに、もしくは２４週間ごとに投与される、請求項３２～４６のいずれか一項に記載の使用。

【請求項４８】

カナキヌマブが、毎月投与される、請求項３２～４７のいずれか一項に記載の使用。

【請求項４９】

カナキヌマブが、年４回投与される、請求項３２～４８のいずれか一項に記載の使用。

【請求項５０】

前記方法が、約２５、５０、７５、８０、１００、１２５、１５０、１７５、２００、２２５、２５０、２７５、３００ｍｇ、またはその任意の組み合わせのカナキヌマブを投与するステップを含む、請求項３２～４９のいずれか一項に記載の使用。

【請求項５１】

前記方法が、約５０ｍｇのカナキヌマブを投与するステップを含む、請求項３２～５０のいずれか一項に記載の使用。

【請求項５２】

前記方法が、約８０ｍｇのカナキヌマブを投与するステップを含む、請求項３２～５０のいずれか一項に記載の使用。

【請求項５３】

前記方法が、約１５０ｍｇのカナキヌマブを投与するステップを含む、請求項３２～５０のいずれか一項に記載の使用。

【請求項５４】

前記方法が、約２００ｍｇのカナキヌマブを投与するステップを含む、請求項３２～５０のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５５】
前記方法が、約３００ｍｇのカナキヌマブを投与するステップを含む、請求項３２～５０のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５６】
前記第１の投与から２週目、４週目、もしくは６週目または２か月もしくは３か月もしくは４か月もしくは５か月もしくは６か月に、約２５ｍｇ～約３００ｍｇのさらなる用量のカナキヌマブを患者に投与するステップをさらに含む、請求項３２～５５のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５７】
前記さらなる用量が、約５０ｍｇ、約８０ｍｇ、または約１５０ｍｇまたは約３００ｍｇのカナキヌマブである、請求項５６に記載の使用。
【請求項５８】
カナキヌマブが、皮下に投与される、請求項３２～５７のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５９】
カナキヌマブが、１０～２００ｍｇ／ｍｌの濃度のカナキヌマブ、スクロース、ヒスチジン、およびポリソルベート８０を含み、製剤のｐＨが、６．１～６．９である還元された製剤で投与される、請求項５８に記載の使用。
【請求項６０】
カナキヌマブが、１０～２００ｍｇ／ｍｌの濃度のカナキヌマブ、マンニトール、ヒスチジン、およびポリソルベート２０またはポリソルベート８０を含み、製剤のｐＨが、６．１～６．９である液体製剤で投与される、請求項５８に記載の使用。
【請求項６１】
カナキヌマブが、充填済みの注射器に含有される液体形態または還元用の凍結乾燥形態で前記患者に投与される、請求項３２～６０のいずれか一項に記載の使用。
【請求項６２】
前記充填済みの注射器が、自動注入装置に含有される、請求項６１に記載の使用。
【請求項６３】
前記対象が、グルココルチコイドおよび／またはメトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ヒドロキシクロロキン、もしくはミコフェノラートなどの免疫抑制剤を同時に受けている、請求項３２～６２のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、肺サルコイドーシスの症状を治療するまたは軽減するためのカナキヌマブの新規な使用および投与計画に関する。
【背景技術】
【０００２】
慢性サルコイドーシスは、肉芽腫、炎症、および付随する線維性の組織反応の発生によって特徴付けられる全身性疾患である（Ｃｈｅｎ ａｎｄ Ｍｏｌｌｅｒ ２０１１）。どんな器官も病気に冒され得るが、最も共通する疾患の出現は、肺、皮膚、および眼の組織に見出される。サルコイドーシスは、眼球の痛みまたは視力喪失、皮膚病変、鬱血性心不全、心不整脈、神経学的障害、疲労、うつ、高カルシウム血症、腎臓機能障害、および終末器不全（ｅｎｄ ｏｒｇａｎ ｆａｉｌｕｒｅ）に至り得る。
【０００３】
ＩＬ－１βは、損傷、感染、および炎症に応じて、様々な細胞型、特に単核食細胞によって産生される、炎症促進性のサイトカインである。サルコイドーシスにおいて、ＩＬ－１βは、マクロファージおよびＴ細胞による肺胞炎ならびに類上皮細胞肉芽腫の形成の維

持にとって重要な一因となることが示された（Ｈｕｎｎｉｎｇｈａｋｅ　１９８４）。サルコイド肉芽腫内の主な細胞型である類上皮細胞は、ＩＬ－１βを強く発現することが示された（Ｄｅｖｅｒｇｎｅ　ｅｔ　ａｌ．１９９２）。ＩＬ－１βは、インビトロおよびインビボにおいて肉芽腫の形成を誘発し、増強することが知られている（Ｋａｓａｈａｒａ　ｅｔ　ａｌ．１９８９，Ｔｅｒａｏ　ｅｔ　ａｌ．１９９３）。したがって、ＩＬ－１βは、サルコイドーシスについての有望な治療標的に相当する。

【０００４】

サルコイドーシスについて承認された療法はない。コルチコステロイドの使用が、長い間、標準的なケアの内容とされてきており、必要に応じて、多様な未承認の二次的な免疫抑制薬が利用されるが（たとえばメトトレキサート、アザチオプリン）、これらのすべてに、治療に関係する重篤有害事象が伴う（Ｐａｒａｍｏｔｈａｙａｎ　ａｎｄ　Ｌａｓｓｅｒｓｏｎ　２００８，Ｂａｕｇｈｍａｎ　ａｎｄ　Ｎｕｎｅｓ　２０１２）。適応免疫応答を標的にする生物学的療法によるサルコイドーシスでの臨床試験は、期待にこたえていない。肺サルコイドーシス患者についての典型的な臨床経過は、肺高血圧症および線維症を含む罹患および死亡の主要な原因と共に、肺機能における進行性で消耗性の減退によって特徴付けられる（Ｂａｕｇｈｍａｎ　ａｎｄ　Ｌｏｗｅｒ　２０１１）。全体的に、サルコイドーシスを有する患者の生活の質は、大幅に落ちる。したがって、肉芽腫の消失を誘発し、かつ増悪を予防しまたは肺機能を改善し、かつ生活の質を回復させる疾患修飾剤に対する、サルコイドーシスを有する患者において未だ対処されていない医学的な必要性がある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００５】

したがって、一態様では、本発明は、対象における肺サルコイドーシスの症状を治療するまたは軽減するための方法であって、約２５ｍｇ～約３００ｍｇのカナキヌマブを投与するステップを含む方法に関する。

【０００６】

別の態様では、本発明は、対象における肺サルコイドーシスの症状を治療するまたは軽減するための医薬としての使用のためのカナキヌマブであって、約２５ｍｇ～約３００ｍｇのカナキヌマブを投与するステップを含むカナキヌマブに関する。

【０００７】

さらに別の態様では、本発明は、対象における肺サルコイドーシスの症状を治療するまたは軽減するための医薬の製造のためのカナキヌマブの使用であって、約２５ｍｇ～約３００ｍｇのカナキヌマブを投与するステップを含む使用に関する。

【０００８】

本発明のさらなる特徴および利点は、以下の説明から明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【０００９】

サルコイドーシスは、肉芽腫として知られている結節を形成する炎症細胞の異常な集団である。どんな器官も病気に冒され得るが、疾患は、肺サルコイドーシスとして肺に最もよく現れ、肺高血圧症に至り得る。

【００１０】

本発明は、とりわけ、対象における肺サルコイドーシスの症状を治療するまたは軽減するための方法であって、約２５ｍｇ～約３００ｍｇのカナキヌマブを投与するステップを含む方法を提供する。

【００１１】

本発明の任意の方法の一実施形態では、対象は、治療の前に以下の状態の少なくとも１つを呈している：ａ）肺機能の低下、ｂ）Ｍｏｄｉｆｉｅｄ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｃｏｕｎｃｉｌ（ＭＭＲＣ）Ｄｙｓｐｎｅａ評価での少なくとも１つの呼吸困難、およびｃ）肺実質における異常。肺機能は、本発明による方法および使用により、治

療の後に改善するであろう。

【００１２】

カナキヌマブ（ＡＣＺ８８５）は、ＩＬ－１βにより駆動される炎症疾患の治療のために開発されたＩｇＧ１／ｋアイソタイプの完全ヒトモノクローナル抗ヒトＩＬ－１β抗体である。それは、ヒトＩＬ－１βに結合し、したがって、このサイトカインのその受容体との相互作用を遮断するように設計されている。Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）および他の炎症マーカーのレベルを下げる際にカナキヌマブを使用する、ＩＬ－１β媒介性の炎症の拮抗作用は、クリオピリン関連周期症候群（ＣＡＰＳ）および関節リウマチを有する患者において急性期反応を示した。カナキヌマブは、ＩＬ－１β媒介性の炎症を予防し、疾患の進行を停止し、かつ逆転させることによって、肺サルコイドーシスを有する患者において肉芽腫の継続的な形成の危険性を低下させる。カナキヌマブは、商標Ｉｌａｒｉｓ（登録商標）の下で承認されている。カナキヌマブは、その全体が参照によってここに組み込まれる国際公開第０２／１６４３６号パンフレットにおいて開示される。

【００１３】

肺（肺性）機能は、スパイロメトリーおよびプレチスモグラフィーを含むが、これらに限定されない、任意の知られている方法を使用して測定することができる。肺機能のパラメーターは、努力肺活量（ＦＶＣ）、１秒量（ＦＥＶ１）、３秒量（ｆｏｒｃｅｄ ｅｘｐｉｒａｔｏｒｙ ｖｏｌｕｍｅ ｉｎ ｔｈｒｅｅ ｓｅｃｏｎｄｓ）（ＦＥＶ３）、６秒量（ｆｏｒｃｅｄ ｅｘｐｉｒａｔｏｒｙ ｖｏｌｕｍｅ ｉｎ ｓｉｘ ｓｅｃｏｎｄｓ）（ＦＥＶ６）、中間呼気流量（ＦＶＣの２５パーセントが呼出された点からＦＶＣの７５パーセントが呼出された点までの平均流量：ＦＥＦ２５－７５）、ＦＥＶ１／ＦＶＣ、ＦＥＶ３／ＦＶＣ、ＦＥＶ６／ＦＶＣ、および１－（ＦＥＶ３／ＦＶＣ）を含むが、これらに限定されない。

【００１４】

様々な実施形態において、対象は、治療の前に肺機能が低下している。いくつかの実施形態では、対象は、≦９０％の予測努力肺活量を有する。いくつかの実施形態では、対象は、≦８５％の予測努力肺活量を有する。いくつかの実施形態では、対象は、≦８０％の予測努力肺活量を有する。いくつかの実施形態では、対象は、≦７５％の予測努力肺活量を有する。いくつかの実施形態では、対象は、≦７０％の予測努力肺活量を有する。いくつかの実施形態では、対象は、≦６５％の予測努力肺活量を有する。いくつかの実施形態では、対象は、≦６０％の予測努力肺活量を有する。いくつかの実施形態では、対象は、≦５５％の予測努力肺活量を有する。いくつかの実施形態では、対象は、≦５０％の予測努力肺活量を有する。

【００１５】

本明細書において、努力肺活量（ＦＶＣ）は、対象が、最大の吸入をした後に、強制呼出することができる空気の最大量である。予測ＦＶＣは、性別、年齢、身長、および人種によって層別化された正常期待値に対するパーセンテージ（％ＦＶＣ）として表現される。増加は、大規模患者集団に基づく予測ＦＶＣに、コントロール集団において測定されたＦＶＣに、または投与前の個々の対象の予測ＦＶＣ（ベースライン）に基づいて測定することができる。いくつかの実施形態では、本明細書において記載される方法は、対象のベースライン予測ＦＶＣと比較して、予測ＦＶＣを増加させることができる。いくつかの実施形態では、予測ＦＶＣの増加は、気管支拡張薬前ＦＶＣである。いくつかの実施形態では、予測ＦＶＣの増加は、気管支拡張薬後ＦＶＣである。いくつかの実施形態では、予測ＦＶＣの増加は、気管支拡張薬前ＦＶＣおよび気管支拡張薬後ＦＶＣである。

【００１６】

いくつかの実施形態では、本明細書において提供される方法および使用は、少なくとも３％または少なくとも４％または少なくとも５％または少なくとも６％または少なくとも７％または少なくとも８％または少なくとも９％または少なくとも１０％、気管支拡張薬前の予測ＦＶＣを増加させることができる。

【００１７】

本発明のいくつかの実施形態では、気管支拡張薬前の予測ＦＶＣは、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、治療の前と比較して増加する。

【００１８】

いくつかの実施形態では、本明細書において提供される方法および使用は、少なくとも３％または少なくとも４％または少なくとも５％または少なくとも６％または少なくとも７％または少なくとも８％または少なくとも９％または少なくとも１０％、気管支拡張薬後の予測ＦＶＣを増加させることができる。

【００１９】

本発明のいくつかの実施形態では、気管支拡張薬後の予測ＦＶＣは、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、治療の前と比較して増加する。

【００２０】

いくつかの実施形態では、本明細書において提供される方法および使用は、少なくとも３％または少なくとも４％または少なくとも５％または少なくとも６％または少なくとも７％または少なくとも８％または少なくとも９％または少なくとも１０％、気管支拡張薬前および後の予測ＦＶＣを増加させることができる。

【００２１】

本発明のいくつかの実施形態では、気管支拡張薬前および後の予測ＦＶＣは、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、治療の前と比較して増加する。本明細書において提供される方法および使用は、肺サルコイドーシスを有する対象において絶対努力肺活量（ＦＶＣ）を増加させることができる。増加は、大規模患者集団に基づく期待ＦＶＣに、コントロール集団において測定されたＦＶＣに、または投与前の個々の対象のＦＶＣ（ベースライン）に基づいて測定することができる。いくつかの実施形態では、本明細書において記載される方法は、対象のベースラインＦＶＣと比較して、絶対ＦＶＣを増加させることができる。いくつかの実施形態では、絶対ＦＶＣの増加は、気管支拡張薬前ＦＶＣである。いくつかの実施形態では、絶対ＦＶＣの増加は、気管支拡張薬後ＦＶＣである。いくつかの実施形態では、絶対ＦＶＣの増加は、気管支拡張薬前ＦＶＣおよび気管支拡張薬後ＦＶＣである。

【００２２】

いくつかの実施形態では、本明細書において提供される方法および使用は、少なくとも３％または少なくとも４％または少なくとも５％または少なくとも６％または少なくとも７％または少なくとも８％または少なくとも９％または少なくとも１０％、気管支拡張薬前絶対ＦＶＣを増加させることができる。

【００２３】

本発明のいくつかの実施形態では、気管支拡張薬前絶対ＦＶＣは、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、治療の前と比較して増加する。

【００２４】

いくつかの実施形態では、本明細書において提供される方法および使用は、少なくとも３％または少なくとも４％または少なくとも５％または少なくとも６％または少なくとも

７％または少なくとも８％または少なくとも９％または少なくとも１０％、気管支拡張薬後絶対ＦＶＣを増加させることができる。

【００２５】

本発明のいくつかの実施形態では、気管支拡張薬後絶対ＦＶＣは、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、治療の前と比較して増加する。

【００２６】

いくつかの実施形態では、本明細書において提供される方法および使用は、少なくとも３％または少なくとも４％または少なくとも５％または少なくとも６％または少なくとも７％または少なくとも８％または少なくとも９％または少なくとも１０％、気管支拡張薬前および後絶対ＦＶＣを増加させることができる。

【００２７】

本発明のいくつかの実施形態では、気管支拡張薬前および後絶対ＦＶＣは、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、治療の前と比較して増加する。

【００２８】

本明細書において、１秒量（ＦＥＶ１）は、完全吸気のレベルから開始される努力呼気操作（ｆｏｒｃｅｄ　ｅｘｐｉｒａｔｏｒｙ　ｍａｎｅｕｖｅｒ）の最初の１秒間に呼出される容量である。様々な実施形態において、本明細書において提供される方法は、肺サルコイドーシスを有する対象において１秒量（ＦＥＶ１）を増加させることができる。増加は、大規模患者集団に基づく期待ＦＥＶ１に、コントロール集団において測定されたＦＥＶ１に、またはカナキヌマブの投与前の個々の患者のＦＥＶ１（ベースライン）に基づいて測定することができる。

【００２９】

一実施形態では、本発明による使用または方法は、患者のベースラインＦＥＶ１と比較して、ＦＥＶ１を増加させることができる。いくつかの実施形態では、ＦＥＶ１の増加は、気管支拡張薬前ＦＥＶ１である。いくつかの実施形態では、ＦＥＶ１の増加は、気管支拡張薬後ＦＥＶ１である。いくつかの実施形態では、ＦＥＶ１の増加は、気管支拡張薬前および気管支拡張薬後ＦＥＶ１である。いくつかの実施形態では、スパイロメトリー可逆性試験は、肺サルコイドーシスを有する対象に対して実行される。一実施形態では、可逆性（％）は、（ＦＥＶ１（気管支拡張薬後）－ＦＥＶ１（気管支拡張薬前）×１００）／ＦＥＶ１（気管支拡張薬前）として計算される。

【００３０】

「気管支拡張薬」は、本明細書において使用されるように、肺の気管支および細気管支または気道を広げまたは拡張させ、呼吸気道の抵抗を減少させ、かつ肺への送気量を増加させる任意の薬剤を指す。たとえば、気管支拡張薬は、アルブテロール／サルブタモールまたはその他などの短時間作用性および長時間作用性β２アゴニストを含む。

【００３１】

本発明の任意の方法または使用の一実施形態では、気管支拡張薬前ＦＥＶ１は、肺サルコイドーシスを有する対象において、本発明による方法および使用により改善してもよい。気管支拡張薬前ＦＥＶ１は、治療の前と比較して、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、増加する。

【００３２】
一実施形態では、気管支拡張薬後ＦＥＶ１は、肺サルコイドーシスを有する対象において、本発明による方法および使用により改善してもよい。気管支拡張薬後ＦＥＶ１は、治療の前と比較して、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、増加する。
【００３３】
一実施形態では、気管支拡張薬前および気管支拡張薬後ＦＥＶ１は、肺サルコイドーシスを有する対象において、本発明による方法および使用により改善してもよい。気管支拡張薬前および気管支拡張薬後ＦＥＶ１は、治療の前と比較して、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、増加する。
【００３４】
本明細書において、３秒量（ＦＥＶ３）は、完全吸気のレベルから開始される努力呼気操作の最初の３秒間に呼出される容量である。様々な実施形態において、本明細書において提供される方法および使用は、肺サルコイドーシスを有する対象において３秒量（ＦＥＶ３）を増加させることができる。増加は、大規模患者集団に基づく期待ＦＥＶ３に、コントロール集団において測定されたＦＥＶ３に、またはカナキヌマブの投与前の個々の患者のＦＥＶ３（ベースライン）に基づいて測定することができる。
【００３５】
一実施形態では、本発明による使用または方法は、患者のベースラインＦＥＶ３と比較して、ＦＥＶ３を増加させることができる。いくつかの実施形態では、ＦＥＶ３の増加は、気管支拡張薬前ＦＥＶ３である。いくつかの実施形態では、ＦＥＶ３の増加は、気管支拡張薬後ＦＥＶ３である。いくつかの実施形態では、ＦＥＶ３の増加は、気管支拡張薬前および気管支拡張薬後ＦＥＶ３である。
【００３６】
一実施形態では、気管支拡張薬前ＦＥＶ３は、肺サルコイドーシスを有する対象において、本発明による方法および使用により改善してもよい。気管支拡張薬前ＦＥＶ３は、治療の前と比較して、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、増加する。
【００３７】
一実施形態では、気管支拡張薬後ＦＥＶ３は、肺サルコイドーシスを有する対象において、本発明による方法および使用により改善してもよい。気管支拡張薬後ＦＥＶ３は、治療の前と比較して、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、増加する。
【００３８】
一実施形態では、気管支拡張薬前および気管支拡張薬後ＦＥＶ３は、肺サルコイドーシスを有する対象において、本発明による方法および使用により改善してもよい。気管支拡張薬前および気管支拡張薬後ＦＥＶ３は、治療の前と比較して、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２

０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、増加する。本明細書において、６秒量（ＦＥＶ６）は、完全吸気のレベルから開始される努力呼気操作の最初の６秒間に呼出される容量である。様々な実施形態において、本明細書において提供される方法および使用は、肺サルコイドーシスを有する対象において６秒量（ＦＥＶ６）を増加させることができる。増加は、大規模患者集団に基づく期待ＦＥＶ６に、コントロール集団において測定されたＦＥＶ６に、またはカナキヌマブの投与前の個々の患者のＦＥＶ６（ベースライン）に基づいて測定することができる。

【００３９】

一実施形態では、本発明による使用または方法は、患者のベースラインＦＥＶ６と比較して、ＦＥＶ６を増加させることができる。いくつかの実施形態では、ＦＥＶ６の増加は、気管支拡張薬前ＦＥＶ６である。いくつかの実施形態では、ＦＥＶ６の増加は、気管支拡張薬後ＦＥＶ６である。いくつかの実施形態では、ＦＥＶ６の増加は、気管支拡張薬前および気管支拡張薬後ＦＥＶ６である。

【００４０】

一実施形態では、気管支拡張薬前ＦＥＶ６は、肺サルコイドーシスを有する対象において、本発明による方法および使用により改善してもよい。気管支拡張薬前ＦＥＶ６は、治療の前と比較して、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、増加する。

【００４１】

一実施形態では、気管支拡張薬後ＦＥＶ６は、肺サルコイドーシスを有する対象において、本発明による方法および使用により改善してもよい。気管支拡張薬後ＦＥＶ６は、治療の前と比較して、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、増加する。

【００４２】

一実施形態では、気管支拡張薬前および気管支拡張薬後ＦＥＶ６は、肺サルコイドーシスを有する対象において、本発明による方法および使用により改善してもよい。気管支拡張薬前および気管支拡張薬後ＦＥＶ６は、治療の前と比較して、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、増加する。

【００４３】

本明細書において、ＦＥＦ２５－７５は、努力呼気流量２５％－７５％　ＦＥＶ１一秒量である。いくつかの実施形態では、本明細書において記載される方法および使用は、対象のベースラインＦＥＦ２５－７５と比較して、ＦＥＦ２５－７５を増加させることができる。いくつかの実施形態では、ＦＥＦ２５－７５の増加は、気管支拡張薬前ＦＥＦ２５－７５である。いくつかの実施形態では、予測ＦＥＦ２５－７５の増加は、気管支拡張薬後ＦＥＦ２５－７５である。いくつかの実施形態では、ＦＥＦ２５－７５の増加は、気管支拡張薬前ＦＥＦ２５－７５および気管支拡張薬後ＦＥＦ２５－７５である。

【００４４】

本発明のいくつかの実施形態では、気管支拡張薬前のＦＥＦ２５－７５は、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、

少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、治療の前と比較して増加する。

【００４５】

本発明のいくつかの実施形態では、気管支拡張薬後のＦＥＦ２５－７５は、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、治療の前と比較して増加する。

【００４６】

本発明のいくつかの実施形態では、気管支拡張薬前および後のＦＥＦ２５－７５は、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、治療の前と比較して増加する。

【００４７】

本発明の任意の方法または使用の一実施形態では、可逆性は、肺サルコイドーシスを有する対象において、本発明による方法および使用により改善してもよい。可逆性は、治療の前と比較して、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、増加する。

【００４８】

本発明の任意の使用または方法の一実施形態では、対象は、治療の前と比較して、治療の少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、肺機能を改善した。肺機能の改善は、スパイロメトリーおよび／またはプレチスモグラフィーによって決定することができる。

【００４９】

用語「呼吸困難」は、息切れを指し、様々な判定を使用して決定されてもよい。たとえば、Ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｏｕｎｃｉｌ（ＭＭＲＣ）呼吸困難評価、ベースライン呼吸困難インデックス（ＢＤＩ）、Ｂｏｒｇ呼吸困難スコア、および／または酸素必要量ダイヤグラム（ｏｘｙｇｅｎ ｃｏｓｔ ｄｉａｇｒａｍ）（ＯＣＤ）が、使用されてもよい。たとえば、呼吸窮迫を促進する様々な身体活動の程度に基づく、広く使用され、迅速に実施される５段階評価である改良型Ｍｅｄｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｏｕｎｃｉｌ（ＭＭＲＣ）Ｄｙｓｐｎｅａ Ｓｃａｌｅは、判定に使用されてもよく、「０」の評価は、呼吸困難なしを示し、「５」は、重度の呼吸困難を示す。

【００５０】

一実施形態では、本発明の方法のいずれかの使用は、肺サルコイドーシスを有する対象において呼吸困難の重症度を低下させるであろう。ＭＭＲＣ呼吸困難評価で、スコアは、少なくとも１段階、少なくとも２段階、少なくとも３段階、少なくとも４段階、または５段階、減少するであろう。呼吸困難は、治療の前と比較して、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なく

とも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、改善した。

【００５１】

肺サルコイドーシスにおける実質性肺病変は、たとえば高分解能コンピューター断層撮影（ＨＲＣＴ）によって決定することができる。標準的な単純胸部Ｘ線像は、サルコイドーシス患者のための診断および病期分類のプロセスにおいて頻繁に使用される。しかしながら、胸部Ｘ線スコア（Ｓｃａｄｄｉｎｇステージ０－ＩＶ）は、肺の病変の重症度を予測する際の価値が限られており、治験における疾患マーカーとして比較的感度が悪い。ＨＲＣＴ（造影剤なし）は、胸部Ｘ線、さらには従来のＣＴと比較した場合に、肺組織の優れた分解能を提供する。ＨＲＣＴは、正常胸部Ｘ線写真を有する患者において、実質性疾患を検出することができる、すなわち、胸部Ｘ線写真において局所的な異常しか有していない患者において、より広範囲な疾患を実証することができる。実質性疾患は、結節密度、気管支血管束の肥厚または不規則、実質陰影（ｐａｒｅｎｃｈｙｍａｌ　ｏｐａｃｉｔｙ）、実質内結節、すりガラス状陰影の斑状の領域、不規則な線状の陰影、肺胞性の陰影、間質肥厚、実質硬化、空気嚢胞、空気とらえ込み現象、隔壁線および非隔壁線（ｓｅｐｔａｌ　ａｎｄ　ｎｏｎｓｅｐｔａｌ　ｌｉｎｅｓ）、局所的な胸膜肥厚、気管支拡張、末期線維症、リンパ節腫脹、両側肺門リンパ節腫脹、縦隔リンパ節腫脹、ならびに蜂巣状陰影を含むが、これらに限定されない、肉腫様の実質において観察される異常によって特徴付けられる。

【００５２】

本発明による任意の方法のいくつかの実施形態では、実質性肺病変は、治療の前と比較して、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、減少した。

【００５３】

肺サルコイドーシスを有する対象における健康に関連した生活の質は、臨床アウトカム評価、たとえばＴｈｅ　Ｋｉｎｇ’ｓ　Ｓａｒｃｏｉｄｏｓｉｓ　Ｑｕｅｓｔｉｏｎｎａｉｒｅ（ＫＳＱ）およびＦｕｎｃｔｉｏｎａｌ　Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｃｈｒｏｎｉｃ　Ｉｌｌｎｅｓｓ－Ｆａｔｉｇｕｅ（ＦＡＣＩＴ－Ｆ）を使用して決定されてもよい。ＫＳＱは、５つのモジュール：一般的な健康状態（１０項目）、肺（６項目）、医薬（３項目）、皮膚（３項目）、および眼（７項目）からなる柔軟な多臓器健康状態測定法である。総合評点および主要評価項目は、モジュールを組み合わせることによって決定され、個々のモジュールは、病気に冒された健康ドメインを特定する。スコアは、０～１００の範囲にあり、スコアが高いほど、より良好な健康状態を示す。

【００５４】

疲労は、２分の１を超えるサルコイドーシス患者にとって深刻な問題であり、患者らの生活の質が損なわれる主な原因である。ＦＡＣＩＴ－Ｆ自己報告疲労質問票は、サルコイドーシスを含む広く、多様な種類の疾患において、疲労の測定について有効で信頼できることを証明した。ＦＡＣＩＴの最大スコアは、５２であり、スコアが高いほど、より疲労していることを示す。

【００５５】

本発明の任意の使用または方法の一実施形態では、生活の質は、たとえばＫＳＱによって判定される。一実施形態では、肺サルコイドーシスを有する対象のＫＳＱスコアは、治療の少なくとも１２週間後または治療の少なくとも２４週間後、増加する。

【００５６】

本発明の任意の使用または方法の一実施形態では、疲労は、たとえばＦＡＣＩＴ－Ｆによって決定されるように、減少する。一実施形態では、ＦＡＣＩＴ－Ｆスコアによって判定される肺サルコイドーシスを有する対象の疲労は、治療の少なくとも１２週間後または

治療の少なくとも２４週間後、減少する。

【００５７】

肺の機能は、肺拡散能（ＤＬ）を決定することによって判定されてもよく、これは、肺中の空気から肺血管中の赤血球へのガスの移動を測定する。

【００５８】

一実施形態では、一酸化炭素拡散能（DL_{CO}）は、ＡＴＳガイドラインに従って決定される（Ｍａｃｉｎｔｙｒｅ　ｅｔ　ａｌ．２００５）。測定法は、DL_{CO}および肺胞気量（ＶＡ）を含んでいてもよい。DL_{CO}は、息こらえ期間の間の肺からの一酸化炭素の取込を測定することによって決定されてもよい。ＶＡは、ＣＯが分散し、次いで、肺胞毛細管膜を介して移動する肺ガス量の推定値に相当し、DL_{CO}の測定法においてこの推定値を重要なものにしている。ＶＡは、典型的に、不活性トレーサーガス（たとえばアルゴン、メタン、またはヘリウム）の希釈度を計算することによって、ＣＯの取込と同時に測定される。正常な対象では、ＶＡおよびＶＤ（死腔量）の合計は、プレチスモグラフィーによって決定される全肺気量（ＴＬＣ）と厳密に一致する。しかしながら、気道閉塞を有する患者におけるガス混合不良の症例では、トレーサーガスの希釈度は著しく低下し、実際の全胸郭内ガス量に基づいて期待されるものよりも有意に少ないＶＡ値をもたらす。

【００５９】

本発明の任意の方法または使用の一実施形態では、対象は、治療の前と比較して、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、１回呼吸DL_{CO}を改善した。

【００６０】

絶対肺容量は、たとえばプレチスモグラフィーにより測定することができる。絶対肺容量のパラメーターは、機能的残気量（ＦＲＣ）、深吸気量（ＩＣ）、全肺気量（ＴＬＣ）、および残気量（ＲＶ）を含むが、これらに限定されない。プレチスモグラフィー評価は、ｔｈｅ　ＡＴＳ／ＥＲＳ　Ｔａｓｋ　ｆｏｒｃｅ：Ｓｔａｎｄａｒｄｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ　ｏｆ　ｌｕｎｇ　ｖｏｌｕｍｅｓ（Ｗａｎｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．２００５）の推奨に従うべきである。

【００６１】

機能的残気量（ＦＲＣ）は、一回呼吸（ｔｉｄａｌ　ｂｒｅａｔｈｉｎｇ）の間の呼気の終わりに肺中に存在するガスの容量である。深吸気量（ＩＣ）は、ＦＲＣから吸気することができるガスの最大量である。全肺気量（ＴＬＣ）は、最大吸気後の肺中のガスの容量またはすべての容量区分の合計を指す。残気量（ＲＶ）は、最大呼気後に肺中に残っているガスの容量を指す（呼気を開始した肺容量にかかわらず）。

【００６２】

本発明の任意の方法または使用の一実施形態では、対象は、治療の前と比較して、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、機能的残気量（ＦＲＣ）を改善した。

【００６３】

本発明の任意の方法または使用の一実施形態では、対象は、治療の前と比較して、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、深吸気量（ＩＣ）を改善した。

【００６４】
本発明の任意の方法または使用の一実施形態では、対象は、治療の前と比較して、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、全肺気量（ＴＬＣ）を改善した。
【００６５】
本発明の任意の方法または使用の一実施形態では、対象は、治療の前と比較して、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、残気量（ＲＶ）を改善した。
【００６６】
［Ｆ－１８］ＦＤＧ－ＰＥＴは、サルコイドーシスにおける炎症関連代謝活性の増加を検出してもよい。グルコース類似体フルオロデオキシグルコース（ＦＤＧ）は、陽電子放出フッ素－１８により標識し、［Ｆ－１８］ＦＤＧは、炎症の代謝活性を可視化するために、陽電子放出断層撮影（ＰＥＴ）において使用することができる。活性な肉芽腫は、ＦＤＧに対して高い親和性を有するように思われ、高感度の［Ｆ－１８］ＦＤＧ－ＰＥＴイメージングを反映する。サルコイドーシス［Ｆ－１８］ＦＤＧ－ＰＥＴの代謝活性についての判定は、たとえば局所的な結節取込領域（縦隔、肺門）、肺実質における取込の局所的な領域、および／または胸腔外の局所的な取込領域における最大標準化取込値（SUV_{max}）によって、決定することができる。
【００６７】
本発明の任意の方法または使用のいくつかの実施形態では、最大標準化取込値（SUV_{max}）（［Ｆ－１８］－ＦＤＧ－ＰＥＴ）は、治療の前と比較して、治療の少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、減少した。
【００６８】
［Ｆ－１８］ＦＤＧ－ＰＥＴイメージングによって獲得される他のパラメーターは、平均標準化取込値（SUV_{mean}）、ピーク標準化取込値（SUV_{peak}）、および病変の容量を含み得るが、これらに限定されない。
【００６９】
本発明の任意の方法または使用のいくつかの実施形態では、［Ｆ－１８］ＦＤＧ－ＰＥＴによって獲得されるSUV_{mean}は、治療の前と比較して、第１の投与から少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、減少した。
【００７０】
本発明の任意の方法または使用のいくつかの実施形態では、［Ｆ－１８］ＦＤＧ－ＰＥＴによって獲得されるSUV_{peak}は、治療の前と比較して、第１の投与から少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、減少した。
【００７１】

本発明の任意の方法または使用のいくつかの実施形態では、［Ｆ－１８］ＦＤＧ－ＰＥＴによって獲得される病変の容量は、治療の前と比較して、第１の投与から少なくとも４週間後、少なくとも８週間後、少なくとも１２週間後、少なくとも１６週間後、少なくとも２０週間後、少なくとも２４週間後、少なくとも２８週間後、少なくとも３２週間後、少なくとも３６週間後、少なくとも４０週間後、少なくとも４４週間後、少なくとも４８週間後、少なくとも５２週間後、またはそれ以上で、減少した。

【００７２】

本発明による任意の方法の他の実施形態では、バイオマーカーは、可溶性ＩＬ－２受容体（ｓＩＬ－２Ｒ）、インターロイキン－１８（ＩＬ－１８）、インターロイキン－１８結合タンパク質（ＩＬ－１８ｂｐ）、血清アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）、血清アミロイドＡタンパク質、キトトリオシダーゼ（ＣｈＴ）、循環線維細胞、気管支肺胞洗浄液（ＢＡＬ）総細胞数およびＢＡＬ好中球細胞数、ならびにＴｈ－１関連バイオマーカーの血清レベルを含み得るが、これらに限定されない。バイオマーカーは、ベースライン（投与前）および投与後の間を比較して、カナキヌマブに対する応答を判定するための使用することができる。

【００７３】

本明細書において記載される６ＭＷＴは、たとえばＡＴＳ　Ｓｔａｔｅｍｅｎｔ：Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ　ｆｏｒ　ｔｈｅ　Ｓｉｘ－Ｍｉｎｕｔｅ　Ｗａｌｋ　Ｔｅｓｔ，Ａｍ　Ｊ　Ｒｅｓｐｉｒ　Ｃｒｉｔ　Ｃａｒｅ　Ｍｅｄ　Ｖｏｌ　１６６．ｐｐ１１１－１１７，２００２において記載されるように、たとえば、医学界、たとえばＡｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｈｏｒａｔｉｃ　Ｓｏｃｉｅｔｙによって提供される最新実践ガイドラインにおいて定義される最新診療に従って実行される、標準的な運動試験を指す。好ましくは、６ＭＷＴは、前記ＡＴＳ　Ｓｔａｔｅｍｅｎｔ　ｏｆ　２００２に従って実行される。

【００７４】

いくつかの実施形態では、対象の６分間の歩行能力は、本発明による方法および使用により、治療後に改善するであろう。

【００７５】

いくつかの実施形態では、対象の身体活動能力は、治療の前（ベースライン）と比較して、治療の少なくとも５２、３６、２４、または１２週間後、以下のうちの少なくとも１つに関して６分間歩行試験（６ＭＷＴ）によって決定され、改善するであろう：

－好ましくは少なくとも２０ｍ、より好ましくは少なくとも５０ｍ、または少なくとも５％、好ましくは少なくとも１０％、より好ましくは少なくとも１５％、さらにより好ましくは少なくとも２０％の６分間の歩行距離の増加、

－少なくとも５％、好ましくは少なくとも１０％、より好ましくは少なくとも１５％、さらにより好ましくは少なくとも２０％の、呼吸困難のない歩行距離の増加、

－少なくとも５％、好ましくは少なくとも１０％、より好ましくは少なくとも１５％、さらにより好ましくは少なくとも２０％の最大歩行距離の増加。

本明細書において使用されるように、用語「治療する（ｔｒｅａｔ）」、「治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」、および「治療する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」は、肺サルコイドーシスの進行、重症度、および／もしくは継続期間の低下もしくは寛解またはカナキヌマブの投与から結果として生じる、肺サルコイドーシスの１つもしくはそれ以上の症状の、適宜、１つもしくはそれ以上の識別可能な症状の寛解を指す。特定の実施形態では、用語「治療する（ｔｒｅａｔ）」、「治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」、および「治療する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」は、肺サルコイドーシスの少なくとも１つの測定可能な身体的パラメーターの寛解を指し、身体的パラメーターは、患者によって必ずしも識別可能ではない。

【００７６】

本発明の任意の方法または使用の一実施形態では、カナキヌマブは、第１の投与から２週間ごとに、毎月、隔月に（２か月ごと）、年４回（３か月ごと）、半年ごとに、１６週間ごとに、４か月ごとに、５か月ごとに、もしくは６か月ごとに、または４週間ごとに、６週間ごとに、８週間ごとに、１２週間ごとに、１６週間ごとに、２０週間ごとに、２４

週間ごとに投与される。一実施形態では、カナキヌマブは、毎月投与される。
【００７７】
本発明の任意の方法または使用の一実施形態は、第１の投与から２週目、４週目、６週目、８週目、１２週目、１６週目、２０週目、もしくは２４週目または１か月、２か月、３か月、４か月、５か月、もしくは６か月に、約２５ｍｇ～約３００ｍｇのさらなる用量のカナキヌマブを患者に投与するステップをさらに含む。
【００７８】
本発明の任意の方法または使用の一実施形態は、約２５、７５、８０、１００、１２５、１５０、１７５、２００、２２５、２５０、２７５、３００ｍｇ、またはその任意の組み合わせのカナキヌマブを投与するステップを含む。上記に記載される投与レジメンの他の実施形態では、約２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、１３０、１３５、１４０、１４５、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７５、１８０、１８５、１９０、１９５、２００、２０５、２１０、２１５、２２０、２２５、２３０、２３５、２４０、２４５、２５０、２５５、２６０、２６５、２７０、２７５、２８０、２８５、２９０、２９５、３００ｍｇ、またはその任意の組み合わせの用量のカナキヌマブを、投与することができる。上記に記載される方法および使用のいずれかのいくつかの実施形態では、カナキヌマブは、非経口的に、たとえば皮下にまたは静脈内に投与される。好ましくは、カナキヌマブは、皮下に投与される。
【００７９】
非経口的に、たとえば皮下にまたは静脈内に投与される場合、カナキヌマブは、１０～２００ｍｇ／ｍｌカナキヌマブ、スクロース、ヒスチジン、およびポリソルベート８０を含み、製剤のｐＨが、６．１～６．９、好ましくは６．５であるまたは１０～２００ｍｇ／ｍｌカナキヌマブ、２７０ｍＭスクロース、３０ｍＭヒスチジン、および０．０６％ポリソルベート８０を含み、製剤のｐＨが、６．５である還元された製剤で投与することができる。非経口的に、たとえば皮下にまたは静脈内に投与される場合、カナキヌマブは、１０～２００ｍｇ／ｍｌカナキヌマブ、マンニトール、ヒスチジン、およびポリソルベート８０（もしくはポリソルベート２０）を含み、製剤のｐＨが、６．１～６．９、好ましくは６．５であるまたは１０～２００ｍｇ／ｍｌカナキヌマブ、２７０ｍＭマンニトール、２０ｍＭヒスチジン、および０．０４％ポリソルベート８０（もしくはポリソルベート２０）を含み、製剤のｐＨが、６．１～６．９、好ましくは６．５である液体製剤で投与することができる。皮下に投与される場合、カナキヌマブは、液体形態または還元用の凍結乾燥形態で患者に投与することができる。好ましくは、そのような液体製剤は、少なくとも２年間保存することができる充填済みの注射器に含有される。一実施形態では、前記充填済みの注射器は、自動注入装置に含有することができる。そのような自動注入装置は、患者が容易なやり方で液体製剤を皮下に自己投与することを可能にする。
【００８０】
皮下に投与される場合、カナキヌマブは、充填済みの注射器に含有される液体形態または還元用の凍結乾燥形態で患者に投与することができる。一実施形態では、充填済みの注射器は、自動注入装置に含有される。
【００８１】
本発明の任意の方法または使用の別の実施形態では、前記患者は、メチルプレドニソロンもしくはプレドニゾンなどのグルココルチコイドおよび／またはメトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ヒドロキシクロロキン、もしくはミコフェノラートなどの免疫抑制剤を同時に受けてもよい。
【００８２】
一般事項：
本明細書において参照される特許、公開特許出願、刊行物、参考文献、および他の資料はすべて、それらの全体が本明細書において参照によって組み込まれる。
【００８３】

本明細書において使用されるように、本発明の説明に関する用語「１つの（ａ）」および「１つの（ａｎ）」および「その」ならびに類似する指示は、特に指定のない限りまたは文脈によって明らかに否定されない限り、単数および複数の両方を包含することが解釈されたい。複数形が、化合物、塩、およびその他同種のものに使用される場合、これは、１つの化合物、塩、またはその他同種のものもまた意味するように理解される。

【００８４】

用語「または」は、文脈によって明らかに指定されない限り、用語「および／または」を意味するように本明細書において使用されるまたはそれと区別なく使用される。

【００８５】

「約」および「およそ」は、一般に、測定法の性質または精度を考慮に入れると、測定される数量について許容され得る程度の誤差を意味するものとする。誤差の例示的な程度は、与えられた値または値の範囲の２０パーセント（％）以内、典型的には１０％以内、より典型的には５％以内である。投薬量を「約」特定の量と本明細書において記載する場合、実際の投薬量は、指定の量から１０％まで変動することができ、「約」についてのこういった利用は、与えられた投薬形態での詳細な量が、投与される化合物のインビボにおける効果に実質的に影響を与えることなく、様々な理由で、意図される量とわずかに異なっていてもよいことを認めるものである。

【００８６】

用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」および「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」は、特に断りのない限り、それらのオープンエンドの（ｏｐｅｎ　ｅｎｄｅｄ）および非限定的な意味で本明細書において使用される。

【００８７】

本明細書において使用されるように、用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」および「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ）」を包含し、たとえば、Ｘを「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」組成物は、排他的にＸからなって（ｃｏｎｓｉｓｔ）もよいまたはさらなるもの、たとえばＸ＋Ｙを含んで（ｉｎｃｌｕｄｅ）いてもよい。

【００８８】

本明細書において使用されるように、化合物、たとえばＩＬ－１β結合抗体、たとえばカナキヌマブまたは標準治療薬に関する用語「投与する」は、送達の任意のルートによるその化合物の送達を指すために使用される。

【００８９】

本明細書において使用されるように、「本質的に」という語は、「完全に」を除外するものではなく、たとえば、Ｙが「本質的にない」組成物は、Ｙが完全になくてもよい。必要に応じて、「本質的に」という語は、本発明の定義から省略されてもよい。

【００９０】

本明細書において使用されるように、用語「患者」および「対象」は、任意のヒトまたは非ヒト動物を含み、区別なく使用することができる。用語「非ヒト動物」は、すべての脊椎動物、たとえば非ヒト霊長動物、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、雌ウシ、ニワトリ、両生動物、爬虫類動物などの哺乳動物および非哺乳動物を含む。

【００９１】

本明細書において使用されるように、用語「ベースライン」は、カナキヌマブの投与前に与えられたパラメーターまたは患者の状態を表わす。

【００９２】

本発明の範囲を決して限定することを意図するものではないが、本発明は、以下の実施例の説明を介してさらに記載される。

【実施例】

【００９３】

肺サルコイドーシスを有する患者におけるカナキヌマブの効能、安全性、および耐用性を評価するための二重盲検、無作為化、プラセボコントロール、並行群間、非検証的（ｎｏ

ｎ－ｃｏｎｆｉｒｍａｔｏｒｙ）研究
研究により、病歴、放射線学的証拠（たとえばＨＲＣＴ）、スパイロメトリー、およびＭＭＲＣ呼吸困難評価判定によって決定されるように、基礎療法（ｂａｃｋｇｒｏｕｎｄ ｔｈｅｒａｐｙ）にもかかわらず、ベースラインで持続する活性を有する、≧１年の継続期間の実質性病変および組織学的に証明された慢性肺サルコイドーシスの証拠を有する患者を無作為化する。無作為化は、陽性［Ｆ－１８］ＦＤＧ－ＰＥＴ／ＣＴ実質性トレーサー取込（あり／なし）によって層別化する。［Ｆ－１８］ＦＤＧ－ＰＥＴ／ＣＴイメージングはまた、研究無作為化までの次の期間に、治療を変更することなく行われなければならなかった。許容され得る基礎療法は、プレドニゾンもしくは等価物≦１５ｍｇ／日および／または１つだけの免疫抑制剤（たとえばメトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、もしくはヒドロキシクロロキン）の安定したレジメンを含む。

【００９４】
スクリーニング時に適格性判定基準を満たす対象は、注射前に十分なベースラインの臨床判定およびバイオマーカー判定の評価を受ける。安全性評価（ｓａｆｅｔｙ ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ｅｖａｌｕａｔｉｏｎｓ）および肺機能検査を含むベースライン判定は、投薬前に利用できないので、そういった対策のために、適格性判定基準は、スクリーニング結果に基づいて決定する。登録された対象は、ＡＣＺ８８５（カナキヌマブ）またはプラセボのいずれかによる治療を受けるために１：１の比で無作為化する。１日目に、ＡＣＺ８８５による４週間ごと（２８日間）のｓ．ｃ．投薬を３００ｍｇで始める。プラセボ治療アームの患者は、同様のやり方でプラセボを注射する。すべての患者は、治療アームに依存していずれかの研究治療を受ける４週間ごとに、安全性および薬物動態学的な（ＰＫ）チェックのために研究センターに戻る。そのうえ、患者は、肺容量、DL_{CO}による肺機能検査、６ＭＷＴ、および臨床アウトカム判定を含む臨床判定を受ける。

【００９５】
１２週目に、第２の［Ｆ－１８］ＦＤＧ－ＰＥＴ／ＣＴを得る。そのうえ、機能的臨床測定およびバイオマーカー判定をこの時点で行う。最終的な投薬は、２０週目に行い、その後、臨床アウトカムおよびバイオマーカーについての判定を含む２４週目の訪問が続く。２４週目の訪問時には、第２のＨＲＣＴ判定もまた、含まれる。患者は、３２週目に研究の終了（ＥＯＳ）時の訪問のために戻る。

【００９６】
目的：
・２４週目の予測努力肺活量（ＦＶＣ）パーセントにおけるベースラインからの変化によって測定されるように、サルコイドーシス患者の臨床疾患活性に対するＡＣＺ８８５対プラセボの効果を比較すること
・プラセボと比較した、治療の１２週間後の結節（結節取込領域）における［Ｆ－１８］ＦＤＧ－ＰＥＴ最大標準化取込値（ＳＵＶｍａｘ）の減少に対するＡＣＺ８８５の効果を決定すること
・ベースラインと比較した、２４週目の、サルコイドーシスを有する患者における肺機能試験のパラメーター（たとえば絶対ＦＶＣ、ＦＥＶ１、ＦＥＶ１／ＦＶＣ、ＦＥＶ３、ＦＥＶ６、ＦＥＦ２５－７５、ＦＥＶ３／ＦＶＣ、１－（ＦＥＶ３／ＦＶＣ）、ＴＬＣ、ＲＶ、ＲＶ／ＴＬＣ、ＤＬｃｏ、および気管支拡張薬後ＦＥＶ１／可逆性）に対するＡＣＺ８８５対プラセボの効果を決定すること
・盲検の評者によって横に並べて比較することによっておよびＨＲＣＴスコアリングによって測定されるように、最初のＨＲＣＴスキャンと比較した、２４週目の、サルコイドーシスを有する患者のＨＲＣＴに対するＡＣＺ８８５対プラセボの効果を決定すること
・ベースラインと比較した、１２および２４週目の、サルコイドーシスを有する患者の６分間歩行試験（６ＭＷＴ）距離に対するＡＣＺ８８５対プラセボの効果を決定すること
・プラセボと比較した、１２週間後のさらなる［Ｆ－１８］ＦＤＧ－ＰＥＴアウトカム（たとえばＳＵＶｍｅａｎ、ＳＵＶｐｅａｋ、および病変の容量）に対するＡＣＺ８８５の効果を決定すること

【００９７】
高解像度コンピューター連動断層撮影
高解像度コンピューター連動断層撮影（ＨＲＣＴ）は、この研究において、スクリーニングおよび臨床アウトカム測定法の両方に使用する。標準的な単純胸部Ｘ線像は、サルコイドーシス患者のための診断および病期分類のプロセスにおいて頻繁に使用される。しかしながら、胸部Ｘ線スコア（Ｓｃａｄｄｉｎｇステージ０－ＩＶ）は、肺の病変の重症度を予測する際の価値が限られており、治験における疾患マーカーとして比較的感度が悪い。ＨＲＣＴ（造影剤なし）は、胸部Ｘ線、さらには従来のＣＴと比較した場合に、肺組織の優れた分解能を提供する。ＨＲＣＴは、正常胸部Ｘ線写真を有する患者において、実質性疾患を検出することができ、胸部Ｘ線写真において局所的な異常しか有していない患者において、より広範囲な疾患を実証することができる（Ｂａｔｒａ　１９９３，Ｄｒｅｎｔ　ｅｔ　ａｌ．２００３）。
【００９８】
［Ｆ－１８］ＦＤＧ－ＰＥＴ／ＣＴイメージング
ＡＣＺ８８５治療に対して、ＩＬ－１βにより駆動される炎症における有効な減少の早期の証拠を提供するためのＦ－１８］ＦＤＧ－ＰＥＴ／ＣＴイメージング。［Ｆ－１８］ＦＤＧ－ＰＥＴ／ＣＴは、９０～１００％の感度でサルコイドーシスにおける炎症関連代謝活性の増加を検出し、ベースラインと比較した２４週目の［Ｆ－１８］ＦＤＧ－ＰＥＴ／ＣＴの減少は、この時期の間のＦＶＣにおける改善と相関した（Ｋｅｉｊｓｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．２００８，Ｍｉｌｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．２０１２，Ａｄａｍｓ　ｅｔ　ａｌ．２０１４）。
【００９９】
肺機能検査
肺機能検査は、治療に対する患者の応答のさらなる特徴付けを可能にするために、スパイロメトリー（努力肺活量（ＦＶＣ）：絶対ＦＶＣおよびＦＶＣ％（正常期待値に対するパーセンテージとして表現される努力肺活量）ならびに１秒量（ＦＥＶ１）、ＦＥＦ２５－７５、ＦＥＶ１／ＦＶＣ、ＦＥＶ３／ＦＶＣ、１－（ＦＥＶ３／ＦＶＣ）、ＦＥＶ６、プレチスモグラフィー（機能的残気量（ＦＲＣ）、深吸気量（ＩＣ）、全肺気量（ＴＬＣ）、残気量（ＲＶ）、およびＲＶ／ＴＬＣ）、ならびに一酸化炭素拡散能力（$ＤＬ_{ＣＯ}$）および肺胞気量（ＶＡ）を含む。
【０１００】
６分間歩行試験（６ＭＷＴ）
６ＭＷＴ（歩いたメーターでの距離、％での酸素飽和度、毎分の拍動（ｂｐｍ）での心拍数、およびＢｏｒｇ質問票スコアを含む）は、死亡の予測および療法に対する応答のモニターの両方に有用であることが証明された、サルコイドーシス以外に間質性肺疾患を含む、様々な肺疾患を判定するためにますます使われつつある、日常生活動作を反映する、機能的な能力についての実際的で単純な判定である（Ｅｎｒｉｇｈｔ　２００３）。
【０１０１】
臨床アウトカム判定（ＣＯＡ）
間質性肺疾患における健康に関連した生活の質および健康状態は、疾患活性および予後診断の重要なパラメーターである。疾患症状および治療の副作用の両方は、患者の生活の質に影響を与え得る。健康に関連した生活の質は、臨床アウトカム評価（ＣＯＡ）、たとえばＴｈｅ　Ｋｉｎｇ’ｓ　Ｓａｒｃｏｉｄｏｓｉｓ　Ｑｕｅｓｔｉｏｎｎａｉｒｅ（ＫＳＱ）およびＦｕｎｃｔｉｏｎａｌ　Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｃｈｒｏｎｉｃ　Ｉｌｌｎｅｓｓ－Ｆａｔｉｇｕｅ（ＦＡＣＩＴ－Ｆ）によって決定される。
【０１０２】
研究設計
研究により、病歴、放射線学的証拠（たとえばＨＲＣＴ、ＭＲＩ、または胸部Ｘ線検査）、スパイロメトリー、およびＭＭＲＣ呼吸困難評価判定によって決定されるように、基礎療法にもかかわらず、ベースラインで持続する活性を有する、≧１年の継続期間の実質

性病変および組織学的に証明された慢性肺サルコイドーシスの証拠を有するおよそ３８人の患者（３０人の完遂者（ｃｏｍｐｌｅｔｅｒ）が目標）を無作為化する。

【０１０３】

それぞれの対象について、最大４０日間のスクリーニング期間がある。スクリーニングは第１のスクリーニング判定の時から４０日間有効である。投薬の少なくとも８週間後に研究拠点の特定の場所で得られた［Ｆ－１８］ＦＤＧ－ＰＥＴ／ＣＴスキャンは、ＡＣＺ８８５の第１の注射を受ける前のベースライン判定に許容され得る。しかしながら、いかなる先の［Ｆ－１８］ＦＤＧ－ＰＥＴ／ＣＴイメージングはまた、研究無作為化までの次の期間に、治療を変更することなく行われなければならなかった。

【０１０４】

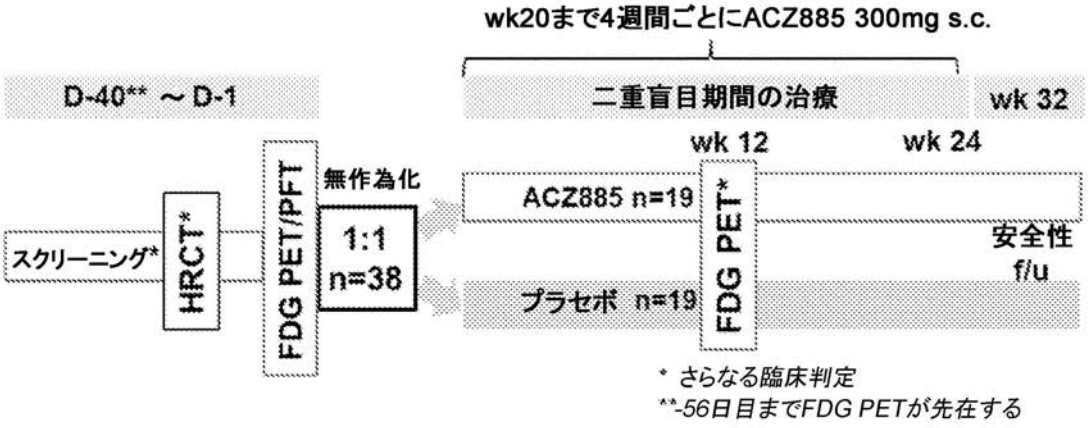
スクリーニング時に適格性判定基準を満たす対象は、注射前に十分なベースラインの臨床判定およびバイオマーカー判定の評価を受ける。安全性評価および肺機能検査を含むベースライン判定は、投薬前に利用できないので、そういった対策のために、適格性判定基準は、スクリーニング結果に基づいて決定する。登録された対象は、ＡＣＺ８８５またはプラセボのいずれかによる治療を受けるために１：１の比で無作為化する。１、２９、５７、８５、１１３、および１４１日目、患者に、３００ｍｇのＡＣＺ８８５または対応するプラセボ治療による投薬をｓ．ｃで実施する。すべての患者は、治療アームに依存していずれかの研究治療を受ける４週間ごとに、安全性および薬物動態学的な（ＰＫ）チェックのために研究センターに戻る。そのうえ、患者は、１、２９、５７、８５、１１３、１４１、および１６９日目に、肺容量、DL_{CO}による肺機能検査、６ＭＷＴ、および臨床アウトカム判定を含む臨床判定を受ける。

【０１０５】

１２週目に、第２の［Ｆ－１８］ＦＤＧ－ＰＥＴ／ＣＴを得る。そのうえ、機能的臨床測定およびバイオマーカー判定をこの時点で行う。最終的な投薬は、２０週目に行い、その後、臨床アウトカムおよびバイオマーカーについての判定を含む２４週目の訪問が続く。２４週目の訪問時には、第２のＨＲＣＴ判定もまた、含まれる。患者は、３２週目に研究の終了（ＥＯＳ）時の訪問のために戻る。

【０１０６】

【表１】



【０１０７】

組み入れ判定基準

本研究への組み入れに適格な肺サルコイドーシス患者は、以下の判定基準をすべて満たさなければならない：

１．あらゆる判定が実行される前に、書面のインフォームドコンセントが得られなければならない。

２．男性および女性の対象の年齢は、１８～８０歳である（１８歳および８０歳を含む）

。
３．対象は、研究に参加するために少なくとも５０ｋｇの体重がなければならない。
４．調査者と十分に対話することができることおよび研究が要求することを理解し、従うことができること。
５．≧１年間の疾患継続期間
６．生検材料（任意の器官）または気管支肺胞洗浄液（リンパ球増加＞１５％、ＣＤ４＋／ＣＤ８＋比＞３．５、ＣＤ１０３＋ＣＤ４＋／ＣＤ４＋比＜０．２）によって実証される臨床的に活性な疾患
患者はまた、以下の判定基準をすべて有していなければならない：
・ＭＭＲＣ呼吸困難評価≧１
・閾値ＦＶＣ　予測の５０～９０％
・スクリーニング時のＨＲＣＴによるまたは過去の放射線医学による証拠（たとえばＣＴ、ＭＲＩ、もしくはＸ線）による実質性肺病変の証拠
参考文献
Ａｄａｍｓ，Ｈ．，Ｋｅｉｊｓｅｒｓ，Ｒ．Ｇ．，Ｋｏｒｅｎｒｏｍｐ，Ｉ．Ｈ．ａｎｄ　Ｇｒｕｔｔｅｒｓ，Ｊ．Ｃ．（２０１４）‘ＦＤＧ　ＰＥＴ　ｆｏｒ　ｇａｕｇｉｎｇ　ｏｆ　ｓａｒｃｏｉｄ　ｄｉｓｅａｓｅ　ａｃｔｉｖｉｔｙ’，Ｓｅｍｉｎ　Ｒｅｓｐｉｒ　Ｃｒｉｔ　Ｃａｒｅ　Ｍｅｄ，３５（３），３５２－６１．
Ｂａｔｒａ，Ｐ．（１９９３）‘Ｒｏｌｅ　ｏｆ　ｈｉｇｈ－ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎ　ＣＴ　ｉｎ　ｔｈｅ　ｄｉａｇｎｏｓｉｓ　ａｎｄ　ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｐｕｌｍｏｎａｒｙ　ｓａｒｃｏｉｄｏｓｉｓ’，Ｓａｒｃｏｉｄｏｓｉｓ，１０（２），９５－７．
Ｂａｕｇｈｍａｎ，Ｒ．Ｐ．ａｎｄ　Ｌｏｗｅｒ，Ｅ．Ｅ．（２０１１）‘Ｗｈｏ　ｄｉｅｓ　ｆｒｏｍ　ｓａｒｃｏｉｄｏｓｉｓ　ａｎｄ　ｗｈｙ？’，Ａｍ　Ｊ　Ｒｅｓｐｉｒ　Ｃｒｉｔ　Ｃａｒｅ　Ｍｅｄ，１８３（１１），１４４６－７．
Ｂａｕｇｈｍａｎ，Ｒ．Ｐ．ａｎｄ　Ｎｕｎｅｓ，Ｈ．（２０１２）‘Ｔｈｅｒａｐｙ　ｆｏｒ　ｓａｒｃｏｉｄｏｓｉｓ：ｅｖｉｄｅｎｃｅ－ｂａｓｅｄ　ｒｅｃｏｍｍｅｎｄａｔｉｏｎｓ’，Ｅｘｐｅｒｔ　Ｒｅｖ　Ｃｌｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌ，８（１），９５－１０３．
Ｃｈｅｎ，Ｅ．Ｓ．ａｎｄ　Ｍｏｌｌｅｒ，Ｄ．Ｒ．（２０１１）‘Ｓａｒｃｏｉｄｏｓｉｓ－－ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　ｐｒｏｇｒｅｓｓ　ａｎｄ　ｃｌｉｎｉｃａｌ　ｃｈａｌｌｅｎｇｅｓ’，Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｒｈｅｕｍａｔｏｌ，７（８），４５７－６７．
Ｄｅｖｅｒｇｎｅ，Ｏ．，Ｅｍｉｌｉｅ，Ｄ．，Ｐｅｕｃｈｍａｕｒ，Ｍ．，Ｃｒｅｖｏｎ，Ｍ．Ｃ．，Ｄ’Ａｇａｙ，Ｍ．Ｆ．ａｎｄ　Ｇａｌａｎａｕｄ，Ｐ．（１９９２）‘Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ　ｏｆ　ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ　ｉｎ　ｓａｒｃｏｉｄ　ｌｙｍｐｈ　ｎｏｄｅｓ：ｐｒｅｆｅｒｅｎｔｉａｌ　ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　ｏｆ　ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－１　ｂｅｔａ　ａｎｄ　ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ－ｇａｍｍａ　ｇｅｎｅｓ’，Ｈｕｍ　Ｐａｔｈｏｌ，２３（３），３１７－２３．
Ｄｒｅｎｔ，Ｍ．，Ｄｅ　Ｖｒｉｅｓ，Ｊ．，Ｌｅｎｔｅｒｓ，Ｍ．，Ｌａｍｅｒｓ，Ｒ．Ｊ．，Ｒｏｔｈｋｒａｎｚ－Ｋｏｓ，Ｓ．，Ｗｏｕｔｅｒｓ，Ｅ．Ｆ．，ｖａｎ　Ｄｉｅｉｊｅｎ－Ｖｉｓｓｅｒ，Ｍ．Ｐ．ａｎｄ　Ｖｅｒｓｃｈａｋｅｌｅｎ，Ｊ．Ａ．（２００３）‘Ｓａｒｃｏｉｄｏｓｉｓ：ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ　ｏｆ　ｄｉｓｅａｓｅ　ｓｅｖｅｒｉｔｙ　ｕｓｉｎｇ　ＨＲＣＴ’，Ｅｕｒ　Ｒａｄｉｏｌ，１３（１１），２４６２－７１．
Ｅｎｒｉｇｈｔ，Ｐ．Ｌ．（２００３）‘Ｔｈｅ　ｓｉｘ－ｍｉｎｕｔｅ　ｗａｌｋ　ｔｅｓｔ’，Ｒｅｓｐｉｒ　Ｃａｒｅ，４８（８），７８３－５．
Ｈｕｎｎｉｎｇｈａｋｅ，Ｇ．Ｗ．（１９８４）‘Ｒｅｌｅａｓｅ　ｏｆ　ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－１　ｂｙ　ａｌｖｅｏｌａｒ　ｍａｃｒｏｐｈａｇｅｓ　ｏｆ　ｐａｔｉｅｎｔｓ　ｗｉｔｈ　ａｃｔｉｖｅ　ｐｕｌｍｏｎａｒｙ　ｓａｒｃｏｉｄｏｓｉｓ’，Ａｍ　Ｒｅｖ　Ｒｅｓｐｉｒ　Ｄｉｓ，１２９（４），５６９－７２．

Kasahara, K., Kobayashi, K., Shikama, Y., Yoneya, I., Kaga, S., Hashimoto, M., Odagiri, T., Soejima, K., Ide, H., Takahashi, T. and et al. (1989) 'The role of monokines in granuloma formation in mice: the ability of interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha to induce lung granulomas', Clin Immunol Immunopathol, 51(3), 419-25.
Keijsers, R. G., Verzijlbergen, J. F., van Diepen, D. M., van den Bosch, J. M. and Grutters, J. C. (2008) '18F-FDG PET in sarcoidosis: an observational study in 12 patients treated with infliximab', Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 25(2), 143-9.
Macintyre, N., Crapo, R. O., Viegi, G., Johnson, D. C., van der Grinten, C. P., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Enright, P., Gustafsson, P., Hankinson, J., Jensen, R., McKay, R., Miller, M. R., Navajas, D., Pedersen, O. F., Pellegrino, R. and Wanger, J. (2005) 'Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung', Eur Respir J, 26(4), 720-35.
Milman, N., Graudal, N., Loft, A., Mortensen, J., Larsen, J. and Baslund, B. (2012) 'Effect of the TNF-alpha inhibitor adalimumab in patients with recalcitrant sarcoidosis: a prospective observational study using FDG-PET', Clin Respir J, 6(4), 238-47.
Paramothayan, S. and Lasserson, T. (2008) 'Treatments for pulmonary sarcoidosis', Respir Med, 102(1), 1-9.
Terao, I., Hashimoto, S. and Horie, T. (1993) 'Effect of GM-CSF on TNF-alpha and IL-1-beta production by alveolar macrophages and peripheral blood monocytes from patients with sarcoidosis', Int Arch Allergy Immunol, 102(3), 242-8.
Wanger, J., Clausen, J. L., Coates, A., Pedersen, O. F., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Crapo, R., Enright, P., van der Grinten, C. P., Gustafsson, P., Hankinson, J., Jensen, R., Johnson, D., Macintyre, N., McKay, R., Miller, M. R., Navajas, D., Pellegrino, R. and Viegi, G. (2005) 'Standardisation of the measurement of lung volumes', Eur Respir J, 26(3), 511-22.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2017/054360

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P11/00 A61K39/00
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 A61P

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 196 476 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 16 June 2010 (2010-06-16)	1,15-18, 26-30, 32,33, 47-50, 58-62
Y	page 4, paragraph 14 page 5, paragraph 17 - paragraph 19 page 6, paragraph 24	1-63

	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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 application or patent 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
11 October 2017	15/11/2017

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Young, Astrid

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2017/054360

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FRANCESCO CASO ET AL: "Caveats and truths in genetic, clinical, autoimmune and autoinflammatory issues in Blau syndrome and early onset sarcoidosis", AUTOIMMUNITY REVIEWS, vol. 13, no. 12, 1 December 2014 (2014-12-01), pages 1220-1229, XP055414727, NL ISSN: 1568-9972, DOI: 10.1016/j.autrev.2014.08.010	1,15,16, 18,32, 33,47, 48,50
Y	page 1227, left-hand column	1-63
Y	DEVERGNE O ET AL: "Production of cytokines in sarcoid lymph nodes: Preferential expression of interleukin-1beta and interferon-gamma genes", HUMAN PATHOLOGY, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 23, no. 3, 1 March 1992 (1992-03-01), pages 317-323, XP026479293, ISSN: 0046-8177, DOI: 10.1016/0046-8177(92)90114-I [retrieved on 1992-03-01] page 322, left-hand column, paragraph 3 - right-hand column abstract	1-63

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2017/054360

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2196476 A1	16-06-2010	AU 2009324371 A1	23-06-2011
		CA 2745938 A1	17-06-2010
		CN 102245639 A	16-11-2011
		CN 104399076 A	11-03-2015
		CO 6361952 A2	20-01-2012
		CY 1117735 T1	17-05-2017
		DK 2376533 T3	27-06-2016
		EC SP11011192 A	31-08-2011
		EP 2196476 A1	16-06-2010
		EP 2376533 A1	19-10-2011
		EP 3072906 A1	28-09-2016
		ES 2579835 T3	17-08-2016
		HK 1159130 A1	14-10-2016
		HR P20160754 T1	12-08-2016
		HU E028408 T2	28-12-2016
		JP 6143416 B2	07-06-2017
		JP 2012511540 A	24-05-2012
		JP 2015231997 A	24-12-2015
		KR 20120009421 A	31-01-2012
		KR 20170044211 A	24-04-2017
		MA 33023 B1	01-02-2012
		MY 157772 A	29-07-2016
		NZ 592918 A	21-12-2012
		PE 03422012 A1	24-04-2012
		PL 2376533 T3	30-09-2016
		PT 2376533 T	13-07-2016
		RU 2011127913 A	20-01-2013
		SM T201600222 B	31-08-2016
		TN 2011000229 A1	17-12-2012
		US 2011236398 A1	29-09-2011
		US 2012315285 A1	13-12-2012
		WO 2010066762 A1	17-06-2010
		ZA 201103362 B	25-01-2012

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 9/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ 25/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ 13/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ 7/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00	
Ａ６１Ｐ 37/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02	
Ａ６１Ｋ 47/26	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26	
Ａ６１Ｋ 47/22	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22	
Ａ６１Ｋ 31/573	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/573	
Ａ６１Ｋ 31/519	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519	
Ａ６１Ｋ 31/52	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/52	
Ａ６１Ｋ 31/42	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/42	
Ａ６１Ｋ 31/4706	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4706	
Ａ６１Ｋ 31/365	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/365	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,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,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(72)発明者 オリバー，ステファン
スイス国 ４００２ バーゼル，ポストファッハ，ノバルティス ファーマ アーゲー内

Ｆターム(参考) 4C076 AA11 AA16 BB16 CC03 DD60 DD67 EE23 FF11 GG06
4C085 AA14 CC23 EE01 GG04
4C086 AA01 BA17 BC28 BC67 CB07 CB09 DA10 MA02 NA05 ZA02
ZA33 ZA36 ZA51 ZA59 ZA81 ZA89 ZB07 ZB11 ZC75