

【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 21 年 7 月 9 日 (2009.7.9)

【公表番号】特表 2009-502949 (P2009-502949A)  
 【公表日】平成 21 年 1 月 29 日 (2009.1.29)  
 【年通号数】公開・登録公報 2009-004  
 【出願番号】特願 2008-524146 (P2008-524146)  
 【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 Z N A U  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 9/10 1 0 1  
 A 6 1 P 31/18  
 C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】  
 【提出日】平成 21 年 5 月 19 日 (2009.5.19)  
 【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】

マクロファージ関連疾患を治療するための組成物であって、該組成物は、モノクローナル抗体 R X 1 と、M - C S F への結合に関して 75 % を超えて競合する非マウス抗体を含み、該モノクローナル抗体 R X 1 は、それぞれ配列番号 2 および 4 に示す重鎖および軽鎖アミノ酸配列を含む、組成物。

【請求項 2】

前記非マウス抗体が前記モノクローナル抗体 R X 1 と同じ M - C S F のエピトープに特異的に結合する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記マクロファージ関連疾患がアテローム硬化性疾患である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記マクロファージ関連疾患が H I V 感染に関連する状態である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記非マウス抗体が、配列番号 120 または 121 の少なくとも 4 個連続する残基を含む M - C S F のエピトープに結合する、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記非マウス抗体がモノクローナル抗体である、請求項 1 - 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記非マウス抗体が、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト遺伝子操作抗体、ヒト抗体、または一本鎖抗体である、請求項 1 - 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記非マウス抗体が I g G 抗体である、請求項 1 - 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記非マウス抗体が、配列番号 9 の M - C S F に関して少なくとも  $10^{-7}$  M またはそれ以上の親和性  $K_d$  ( 解離平衡定数 ) を保持する、請求項 1 - 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記非マウス抗体が、配列番号 9 の M - C S F に関して少なくとも  $10^{-8}$  M またはそれ以上の親和性  $K_d$  を保持する、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記非マウス抗体が、配列番号 9 の M - C S F に関して少なくとも  $10^{-9}$  M またはそれ以上の親和性  $K_d$  を保持する、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記非マウス抗体が、配列番号 24 に 90 % 同一なアミノ酸配列を含む、請求項 1 - 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記非マウス抗体が配列番号 24 を含む、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記非マウス抗体が、

( a ) 配列番号 18、21、24、29、32 および 36 から成る群；または

( b ) 配列番号 18、21、24、32、36 および Q A S Q S I G T S I H ( 配列番号 18 ) から成る群

より選択される少なくとも 1 個の配列を含む、請求項 1 - 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記非マウス抗体が、

( a ) 配列番号 18、21、24、29、32 および 36 から成る群；または

( b ) 配列番号 18、21、24、32、36 および Q A S Q S I G T S I H ( 配列番号 18 ) から成る群

より選択される少なくとも 2 個の配列を含む、請求項 1 - 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

前記非マウス抗体が、

( a ) 配列番号 18、21、24、29、32 および 36 から成る群；または

( b ) 配列番号 18、21、24、32、36 および Q A S Q S I G T S I H ( 配列番号 18 ) から成る群

より選択される少なくとも 3 個の配列を含む、請求項 1 - 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記非マウス抗体が、

( a ) 配列番号 18、21、24、29、32 および 36 から成る群；または

( b ) 配列番号 18、21、24、32、36 および Q A S Q S I G T S I H ( 配列番号 18 ) から成る群

より選択される少なくとも 4 個の配列を含む、請求項 1 - 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記非マウス抗体が、

( a ) 配列番号 18、21、24、29、32 および 36 から成る群；または

(b) 配列番号 21、24、32、36 および Q A S Q S I G T S I H (配列番号 \_\_) から成る群より選択される少なくとも5個の配列を含む、請求項1-13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項19】

前記非マウス抗体が、

(a) 配列番号18、21、24、29、32 および 36 ; または

(b) 配列番号18、21、24、32、36 および Q A S Q S I G T S I H (配列番号 \_\_)

の全部を含む、請求項1-13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項20】

前記非マウス抗体が、配列番号16、19、22、27、30 および 34 のうちの1個またはそれ以上をさらに含む、請求項11-18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項21】

前記非マウス抗体が、配列番号17、20、23、28、31 および 35 のうちの1個またはそれ以上をさらに含む、請求項11-18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項22】

前記非マウス抗体が、配列番号18、21、25、29、32 および 37 のうちの1個またはそれ以上をさらに含む、請求項11-18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項23】

前記非マウス抗体が、配列番号18、21、26、29、33 および 38 に示す1またはそれ以上のコンセンサス C D R をさらに含む、請求項11-18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項24】

前記非マウス抗体が、C D R 内の少なくとも1個のアミノ酸がもう1つ別の抗 M - C S F 抗体の対応する C D R の対応する残基によって置換されている C D R を含む、請求項11-23のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項25】

前記非マウス抗体が、配列番号4に示すアミノ酸配列に少なくとも65%相同である可変軽鎖アミノ酸配列を含む、請求項11-24のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項26】

前記非マウス抗体が、配列番号2に示すアミノ酸配列に少なくとも65%相同である可変重鎖アミノ酸配列を含む、請求項11-25のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項27】

前記非マウス抗体が、ヒト抗体配列の1個の定常領域およびヒト抗体配列の1またはそれ以上の重および軽鎖可変フレームワーク領域を含む、請求項1-26のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項28】

前記ヒト抗体配列が、個々のヒト配列、ヒトコンセンサス配列、個々のヒト生殖細胞系配列またはヒトコンセンサス生殖細胞系配列である、請求項27に記載の組成物。

【請求項29】

前記非マウス抗体が I g G 1 定常領域のフラグメントを含む、請求項27に記載の組成物。

【請求項30】

前記非マウス抗体が、抗体依存性細胞毒性または補体依存性細胞毒性活性を低下させる I g G 1 定常領域内の突然変異を含む、請求項29に記載の組成物。

【請求項31】

前記非マウス抗体が I g G 4 定常領域のフラグメントを含む、請求項27に記載の組成物。

【請求項32】

前記非マウス抗体が、半抗体の形成を低下させる I g G 4 定常領域内の突然変異を含む、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記非マウス抗体が、アミノ酸配列

【化 1】

XVXLXEXGXXXXXXXXXXLXLXCXVXDYSITSDYAWNWXQXXXXXXXXLXWMGYISY  
SGSTSNXXLXXIXIXRXXXXXXXXFXLXLXXVXXXDXAXYYCASFDYAHAMDYW  
GXGTXXVXX,

[ 式中、X は任意のアミノ酸である ]

を含む重鎖可変領域を含む、請求項 1 - 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記非マウス抗体が、アミノ酸配列

【化 2】

DVXLXEXGPXXVXPXXLXLXCXVTDYSITSDYAWNWXQXPXXKLEWMGYISYS  
GSTSYNPSLKRIXIXRXTXXNFXLXLXXVXXXDXATYYCASFDYAHAMDYWG  
XTXVXX,

[ 式中、X は任意のアミノ酸である ]

を含む重鎖可変領域を含む、請求項 1 - 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記非マウス抗体が、アミノ酸配列

【化 3】

XVQLQESGPGLVKPSQXLSLTCTVXDYSITSDYAWNWXQFPGXXLEWMGYISYSGS  
TSYNPSLKSRIIXRDTSKNQFLQLNSVTXXDTAXYYCASFDYAHAMDYWGQGT  
XTVSS,

[ 式中、X は任意のアミノ酸である ]

を含む重鎖可変領域を含む、請求項 1 - 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記非マウス抗体が、アミノ酸配列

【化 4】

DVQLQESGPGLVKPSQXLSLTCTVTDYSITSDYAWNWXQFPGXKLEWMGYISYSGS  
TSYNPSLKSRIIXRDTSKNQFLQLNSVTXXDTATYYCASFDYAHAMDYWGQGT  
XTVSS,

[ 式中、X は任意のアミノ酸である ]

を含む重鎖可変領域を含む、請求項 1 - 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記非マウス抗体が、アミノ酸配列

【化 5】

DVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVTDYSITSDYAWNWXQFPGKKLEWMGYISYSGS  
TSYNPSLKSRTISRDTSKNQFLQLNSVTAADTATYYCASFDYAHAMDYWGQGT  
TV  
SS.

を含む重鎖可変領域を含む、請求項 1 - 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記非マウス抗体が、アミノ酸配列

【化 6】

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSDYSITSDYAWNWXQFPGKLEWMGYISYSGS  
TSYNPSLKSRTISRDTSKNQFLQLNSVTAADTAVYYCASFDYAHAMDYWGQGT  
TV  
SS.

を含む重鎖可変領域を含む、請求項 1 - 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 39】

前記非マウス抗体が、アミノ酸配列

## 【化 7】

XIXLXQXXXXXXXXVXXXXXXXXVFXCXAXQSIGTSIHWYXQXXXXXPXLLIKYASEXX  
XXIXXXFXGXGXGXFXLXIXXVXXXDXADYYCQQINSWPTTFGXGTXLXXXXX,

[ 式中、X は任意のアミノ酸である ]

を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 - 32 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 40】

前記非マウス抗体が、アミノ酸配列

## 【化 8】

XIXLXQXPXXLXVXPXXVFXCXASQSIGTSIHWYQQXTXXSPRLLIKYASEXISXI  
PXRFXGXGXGXFXLXIXXVXXXDXADYYCQQINSWPTTFGXGTXLXXXXX,

[ 式中、X は任意のアミノ酸である ]

を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 - 32 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 41】

前記非マウス抗体が、アミノ酸配列

## 【化 9】

XIXLTQSPXXLSVSPGERVXFSCRASQSIGTSIHWYQQXTXXXPRLLIKYASEXXXGIP  
XRFGSGSGTDFTLXIXXVESEDXADYYCQQINSWPTTFGXGTKLEIKRX,

[ 式中、X は任意のアミノ酸である ]

を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 - 32 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 42】

前記非マウス抗体が、アミノ酸配列

## 【化 10】

XIXLTQSPXXLSVSPGERVXFSCRASQSIGTSIHWYQQXTXXXPRLLIKYASEXISGIPX  
RFGSGSGTDFTLXIXXVESEDXADYYCQQINSWPTTFGXGTKLEIKRX,

[ 式中、X は任意のアミノ酸である ]

を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 - 32 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 43】

前記非マウス抗体が、アミノ酸配列

## 【化 11】

XIXLTQSPXXLSVSPGERVXFSCRASQSIGTSIHWYQQXTXXXPRLLIKYASESISGIPX  
RFGSGSGTDFTLXIXXVESEDXADYYCQQINSWPTTFGXGTKLEIKRX,

[ 式中、X は任意のアミノ酸である ]

を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 - 32 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 44】

前記非マウス抗体が、アミノ酸配列

## 【化 12】

EIVLTQSPGTLVSPGERVTFSCRASQSIGTSIHWYQQKTGQAPRLLIKYASESISGIPD  
RFGSGSGTDFTLTISRVESEDFADYYCQQINSWPTTFGQGTKLEIKRT.

を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 - 32 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 45】

前記非マウス抗体が、アミノ酸配列

## 【化 13】

EIVLTQSPGTLVSPGERVTFSCRASQSIGTSIHWYQQKTGQAPRLLIKYASERATGIP  
DRFGSGSGTDFTLTISRVESEDFADYYCQQINSWPTTFGQGTKLEIKRT.

を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 - 32 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 46】

前記非マウス抗体が、アミノ酸配列

## 【化 1 4】

EIVLTQSPGTLSPGERVTFSCRASQSIGTSHWYQQKTGQSPRLIKYASERISGIPD  
RFSGSGSGTDFLTISRVESEDFADYYCQQINSWPTTFGQGTKLEIKRT.

を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 - 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 4 7】

少なくとも 1 個の X が、K a b a t 番号付け法を用いる配列番号 2 または 4 内の同じ対応位置のアミノ酸と同じである、請求項 3 3 - 4 6 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 4 8】

少なくとも 1 個の X が、K a b a t 番号付け法を用いる配列番号 2 または 4 内の同じ対応位置のアミノ酸の保存的置換である、請求項 3 3 - 4 6 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 4 9】

少なくとも 1 個の X が、K a b a t 番号付け法を用いる配列番号 2 または 4 内の同じ対応位置のアミノ酸の非保存的置換である、請求項 3 3 - 4 6 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 5 0】

少なくとも 1 個の X が、K a b a t 番号付け法を用いて、ヒト抗体配列内の同じ対応位置のアミノ酸である、請求項 3 3 - 4 6 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 5 1】

少なくとも 1 個の X が、K a b a t 番号付け法を用いて、ヒトコンセンサス抗体配列内の同じ対応位置のアミノ酸である、請求項 3 3 - 4 6 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 5 2】

前記ヒト抗体配列が、ヒトコンセンサス配列、ヒト生殖細胞系配列、ヒトコンセンサス生殖細胞系配列、または K a b a t におけるヒト抗体配列のいずれか 1 つである、請求項 5 0 に記載の組成物。

## 【請求項 5 3】

前記非マウス抗体が、配列番号 1 1 4、1 1 6 または 1 1 9 に示す重鎖配列のいずれか 1 つを含む、請求項 1 - 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 5 4】

前記非マウス抗体が、配列番号 4 1 または 4 3 に示す重鎖可変領域配列のいずれか 1 つを含む、請求項 1 - 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 5 5】

前記非マウス抗体が、配列番号 4 5、4 7、4 8、5 1、5 3 または 1 3 6 に示す軽鎖配列のいずれか 1 つを含む、請求項 1 - 3 2 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 5 6】

前記非マウス抗体が、配列番号 1 1 4 に示す重鎖配列および配列番号 4 7 に示す軽鎖配列を含む、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 5 7】

前記非マウス抗体が、配列番号 1 1 6 に示す重鎖配列および配列番号 4 7 に示す軽鎖配列を含む、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 5 8】

前記非マウス抗体が、配列番号 1 1 9 に示す重鎖配列および配列番号 4 7 に示す軽鎖配列を含む、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 5 9】

前記非マウス抗体が、配列番号 4 1 または 4 3 に示す可変重鎖アミノ酸配列に少なくとも 6 5 % 同一である可変重鎖アミノ酸配列を含む、請求項 3 3 - 4 6 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 6 0】

前記非マウス抗体が、配列番号 4 1 または 4 3 に示す可変重鎖アミノ酸配列に少なくとも 8 0 % 同一である可変重鎖アミノ酸配列を含む、請求項 5 9 に記載の組成物。

## 【請求項 6 1】

前記非マウス抗体が、配列番号 4 5、4 7、4 8、5 1 または 5 3 に示す可変軽鎖アミノ酸配列に少なくとも 6 5 % 同一である可変軽鎖アミノ酸配列を含む、請求項 3 3 - 4 6 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 6 2】

前記非マウス抗体が、配列番号 4 5、4 7、4 8、5 1 または 5 3 に示す可変軽鎖アミノ酸配列に少なくとも 8 0 % 同一である可変軽鎖アミノ酸配列を含む、請求項 6 1 に記載の組成物。

## 【請求項 6 3】

請求項 3 3 - 3 8、5 3 または 5 9 - 6 0 のいずれかに示す重鎖および請求項 3 9 - 4 6、5 4 または 6 1 - 6 2 のいずれかに示す軽鎖を含む非マウス抗体を含む、組成物。

## 【請求項 6 4】

前記非マウス抗体が少なくとも  $10^{-7}$  の親和性 K d を有する、請求項 1 2 - 6 3 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 6 5】

前記非マウス抗体が少なくとも  $10^{-9}$  の親和性 K d を有する、請求項 6 4 に記載の組成物。

## 【請求項 6 6】

第二治療薬をさらに含む、請求項 1 2 - 6 5 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 6 7】

バイアルまたはビンまたは薬剤充填済み注射器などの容器中に包装された、治療有効量の請求項 1 - 6 5 のいずれか一項に記載の抗体を含むキットであって、該容器に添付または共に包装されたラベルをさらに含み、該ラベルは、該容器の内容物を説明し、マクロファージ関連疾患を治療するための該容器の内容物の使用に関する指示および/または指図を提供する、キット。