

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6797801号
(P6797801)

(45) 発行日 令和2年12月9日(2020.12.9)

(24) 登録日 令和2年11月20日(2020.11.20)

(51) Int.Cl.	F I		
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02		
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00		
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 1	
請求項の数 22 (全 94 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2017-533421 (P2017-533421)	(73) 特許権者	515302853
(86) (22) 出願日	平成27年12月21日(2015.12.21)		ファイヴ ブライム セラピューティクス インク
(65) 公表番号	特表2018-501254 (P2018-501254A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 80, サウス サンフランシスコ, オ イスター ポイント ブールヴァード 1 11
(43) 公表日	平成30年1月18日(2018.1.18)	(74) 代理人	110002077
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/067012		園田・小林特許業務法人
(87) 国際公開番号	W02016/106180	(72) 発明者	シコルスキ, ロバート
(87) 国際公開日	平成28年6月30日(2016.6.30)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 80, サウス サンフランシスコ, ト ウー コーポレート ドライブ
審査請求日	平成30年12月20日(2018.12.20)		
(31) 優先権主張番号	62/095, 297		
(32) 優先日	平成26年12月22日(2014.12.22)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/163, 251		
(32) 優先日	平成27年5月18日(2015.5.18)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 P V N S を治療するための抗 C S F 1 R 抗体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト対象における色素性絨毛結節性滑膜炎（P V N S）を治療するための医薬であって、ヒト C S F 1 R に結合する抗体を含み、対象が、少なくとも 1 用量の抗体の投与後に、（a）関節痛の軽減、（b）関節の動きの範囲の増加、及び（c）関節の機能的能力の増加の少なくとも一を経験し、抗体が、2 週間毎に 1 度、1 m g / k g、2 m g / k g、3 m g / k g、又は 4 m g / k g の用量で対象に投与され、かつ抗体が：

a) 配列番号 3 9 の配列を含む重鎖及び配列番号 4 6 の配列を含む軽鎖を含む抗体；

b) 配列番号 1 5 の配列を有する重鎖（H C）C D R 1、配列番号 1 6 の配列を有する H C C D R 2 及び配列番号 1 7 の配列を有する H C C D R 3 を含む重鎖、並びに配列番号 1 8 の配列を有する軽鎖（L C）C D R 1、配列番号 1 9 の配列を有する L C C D R 2 及び配列番号 2 0 の配列を有する L C C D R 3 を含む軽鎖を含む抗体；及び

c) 配列番号 5 3 の配列を含む重鎖及び配列番号 6 0 の配列を含む軽鎖を含む抗体から選択される、医薬。

【請求項 2】

色素性絨毛結節性滑膜炎（P V N S）を有する ヒト対象における痛みを軽減するための医薬であって、ヒト C S F 1 R に結合する抗体を含み、抗体が、2 週間毎に 1 度、1 m g / k g、2 m g / k g、3 m g / k g、又は 4 m g / k g の用量で対象に投与され、かつ抗体が：

a) 配列番号 3 9 の配列を含む重鎖及び配列番号 4 6 の配列を含む軽鎖を含む抗体；

10

20

b) 配列番号 15 の配列を有する重鎖 (H C) C D R 1、配列番号 16 の配列を有する H C C D R 2 及び配列番号 17 の配列を有する H C C D R 3 を含む重鎖、並びに配列番号 18 の配列を有する軽鎖 (L C) C D R 1、配列番号 19 の配列を有する L C C D R 2 及び配列番号 20 の配列を有する L C C D R 3 を含む軽鎖を含む抗体；及び

c) 配列番号 53 の配列を含む重鎖及び配列番号 60 の配列を含む軽鎖を含む抗体から選択される、医薬。

【請求項 3】

抗体が、腫瘍反応と独立に、P V N S 対象における痛みを軽減することができる、請求項 1 又は 2 に記載の医薬。

【請求項 4】

抗 C S F 1 R 抗体が、ヒト C S F 1 及び／又は ヒト I L - 3 4 の ヒト C S F 1 R への結合を遮断する、請求項 1 から 3 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 5】

抗 C S F 1 R 抗体が、ヒト C S F 1 R の リガンド誘導性 リン酸化をインビトロで阻害する、請求項 1 から 4 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 6】

抗体がヒト化抗体である、請求項 1 から 5 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 7】

抗体が h u A b 1 である、請求項 6 に記載の医薬。

【請求項 8】

抗体が、F a b、F v、s c F v、F a b'、及び (F a b')₂ から選択される、請求項 1 から 6 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 9】

抗 C S F 1 R 抗体が、S 2 4 1 P 置換 (E U 番号付け) を有する I g G 4 重鎖定常領域を含む、請求項 1 から 6 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 10】

対象が P V N S を有し、かつ P V N S の腫瘍体積が、C S F 1 R に結合する抗体の少なくとも 2 用量、少なくとも 3 用量、少なくとも 4 用量、少なくとも 5 用量、少なくとも 6 用量、少なくとも 7 用量、少なくとも 8 用量、少なくとも 9 用量又は少なくとも 10 用量の投与後に、少なくとも 30% 又は少なくとも 40% 又は少なくとも 50% 又は少なくとも 60% 又は少なくとも 70% 低減される、請求項 1 又は 4～9 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 11】

P V N S の腫瘍体積が、C S F 1 R に結合する抗体の少なくとも 2 用量、少なくとも 3 用量、少なくとも 4 用量、少なくとも 5 用量、少なくとも 6 用量、少なくとも 7 用量、少なくとも 8 用量、少なくとも 9 用量又は少なくとも 10 用量の投与後に、少なくとも 50% 低減される、請求項 10 に記載の医薬。

【請求項 12】

P V N S の腫瘍体積が、C S F 1 R に結合する抗体の少なくとも 2 用量、少なくとも 3 用量、少なくとも 4 用量、少なくとも 5 用量、少なくとも 6 用量、少なくとも 7 用量、少なくとも 8 用量、少なくとも 9 用量又は少なくとも 10 用量の投与後に、少なくとも 70% 低減される、請求項 10 に記載の医薬。

【請求項 13】

腫瘍体積が、単一関節における腫瘍体積である、請求項 10、11、又は 12 に記載の医薬。

【請求項 14】

単一関節が、股関節及び膝関節から選択される、請求項 13 に記載の医薬。

【請求項 15】

腫瘍体積が、P V N S によって影響を受ける全ての関節の総腫瘍体積である、請求項 10、11、又は 12 に記載の医薬。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

対象に初回用量の抗体を投与する前に、対象が、外科的滑膜切除術、放射線ビーム治療、放射性同位体滑膜切除術、及び関節置換から選択される第1の治療を受けた、請求項1から15の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 17】

PVNSが、第1の治療の後に再発又は進行した、請求項16に記載の医薬。

【請求項 18】

医薬が、外科的滑膜切除術、放射線ビーム治療、放射性同位体滑膜切除術、及び関節置換から選択される治療の前に投与される、又は腫瘍が、切除不能である、請求項1から17の何れか一項に記載の医薬。

10

【請求項 19】

対象が、CSF1R阻害剤による前治療を受けていない、請求項1から18の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 20】

対象が、CSF1R阻害剤による前治療を受けている、請求項1から18の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 21】

CSF1R阻害剤が、PLX3397、イマチニブ、又はニロチニブなどのCSF1Rキナーゼ阻害剤である、請求項20に記載の医薬。

【請求項 22】

抗体の用量が、PVNS対象における痛みを、PVNSについてのOgilvie Harrisスコアに照らし、重篤（0ポイント）からなし（3ポイント）に軽減することができる、請求項2から21の何れか一項に記載の医薬。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

コロニー刺激因子1受容体（CSF1R）に結合する抗体により色素性絨毛結節性滑膜炎（PVNS）を治療する方法が提供される。

【背景技術】

【0002】

コロニー刺激因子1受容体（本明細書ではCSF1Rと呼ばれる；当技術分野ではFMS、FIM2、CFMS、M-CSF受容体及びCD15とも呼ばれる）は、N末端細胞外ドメイン（ECD）及びチロシンキナーゼ活性を有するC末端細胞内ドメインを有する単一通過膜貫通受容体である。CSF1又はインターロイキン34リガンド（本明細書においてIL-34と言及される；Lin et al., Science 320: 807-11 (2008)）のCSF1Rへのリガンド結合は、受容体二量体化、CSF1Rタンパク質チロシンキナーゼ活性の上方制御、CSF1Rチロシン残基のリン酸化及び下流シグナル伝達事象をもたらす。CSF1又はCSF1RによるCSF1R活性化は、単球及びマクロファージ、並びに破骨細胞、樹状細胞及びミクログリアなどの他の単球細胞系統の輸送、生存、増殖及び分化をもたらす。

30

【0003】

色素性絨毛結節性滑膜炎（PVNS）は、コロニー刺激因子-1（CSF1）が過剰発現する反応性炎症及びクローン新生物増殖の両方の特徴を有する滑膜の固形腫瘍である。CSF1遺伝子（1p13）のCOL6A3プロモーター（2q35）への一般的な転座は、PVNS患者の約60%に存在する。転座は、滑膜におけるCSF1の過剰発現を伴う。更に、PVNS患者の約40%は、同定されたCSF1転座がない場合にCSF1過剰発現を有する。PVNS及び反応性滑膜炎の全ての症例におけるCSF1過剰発現の一貫した存在は、滑膜病理学のスペクトラムにおけるCSF1の重要な役割及びCSF1/CSF1R相互作用を治療的に標的化する有用性の両方を示唆している。West et al., 2006, Proc. Natl. Acad. Sci USA, 103: 690-695を参照。

40

50

【0004】

PVNSにおいて、CSF1の過剰発現は滑膜細胞の少数に存在するが、大部分の細胞浸潤物はCSF1Rを発現するがCSF1は発現しない。これは、腫瘍細胞における異常なCSF1発現を伴う腫瘍景観効果 (tumor-landscaping effect) として特徴付けられ、塊を形成する非新生物細胞の異常な蓄積をもたらす。

【0005】

外科手術は、局所化されたPVNSを有する患者のための最適な治療である。再発は患者の8-20%で発生し、多くの場合、再切除により管理されている。びまん性絹腱滑膜巨細胞腫 (TGCT/PVNS又はPVNS/dtTGCT) は、より頻繁に再発する傾向があり (33-50%)、より高悪性度の臨床経過を有する。患者はしばしば症候性であり、生涯にわたって複数の外科手術を必要とする。切除不能な疾患又は複数回の再発を有する患者のために、CSF1R阻害剤を使用する全身療法は、外科手術の遅延又は回避を助け、機能的アウトカムを改善するのに役立ち得る。Ravi et al., 2011, Am. J. Pathol., 179: 240-247を参照。

【0006】

CSF1Rの非特異的阻害剤であるイマチニブ (Imatinib) は、PVNS患者において評価を受けている。ヨーロッパ、オーストラリア、米国の12機関からの29人の患者が含まれていた。年齢の中央値は41歳であり、最も一般的な疾患部位は膝であった (n=17; 59%)。2人の患者が肺及び/又は骨に転移性疾患を有していた。27名の評価可能な患者のうち5名は、19%の全体的な奏効率について、RECIST (固形癌効果判定基準) あたり完全 (n=1) 又は部分 (n=4) の応答を示した。27人の患者のうち20人 (74%) が安定した疾患を有していた。症状の評価が可能な患者22人中16人 (73%) において症状の改善が認められた。症状の改善率が高く、全体的に好ましい安全性プロファイルであったにもかかわらず、10人の患者が毒性又は他の理由で治療を中止した。

【0007】

代わりに、毒性の少ないPVNSの治療が必要である。

【発明の概要】

【0008】

幾つかの実施態様において、CSF1Rに結合する抗体の有効量を被験体に投与することを含む、被験体における滑膜関節及び/又は腱鞘が関与する増殖性障害を治療する方法が提供される。幾つかの実施態様において、増殖性障害は、色素性絨毛結節性滑膜炎 (PVNS)、腱鞘の巨細胞腫 (GCTTS) 及び腱滑膜巨細胞腫 (TGCT)、例えば、びまん性腱滑膜巨細胞腫 (dtTGCT) から選択される。幾つかの実施態様において、障害は、色素性絨毛結節性滑膜炎/びまん性腱滑膜巨細胞腫 (PVNS/dtTGCT) である。幾つかの実施態様において、CSF1Rに結合する抗体の有効量を被験体に投与することを含む、被験体における色素性絨毛結節性滑膜炎 (PVNS) を治療する方法が提供される。

【0009】

幾つかの実施態様において、抗体は、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、又は1ヶ月に1回投与される。幾つかの実施態様において、抗体は、少なくとも1mg/kg、少なくとも2mg/kg、少なくとも3mg/kg、少なくとも4mg/kg、少なくとも5mg/kg、少なくとも6mg/kg、少なくとも7mg/kg、少なくとも8mg/kg、少なくとも10mg/kg、少なくとも12mg/kg、少なくとも15mg/kg、少なくとも16mg/kg、少なくとも20mg/kg、少なくとも30mg/kg、少なくとも40mg/kg、少なくとも50mg/kg、又は少なくとも100mg/kgの用量で投与される。幾つかの実施態様において、抗体は、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg又は4mg/kgの用量で投与される。

【0010】

幾つかの実施態様において、PVNSの腫瘍体積は、CSF1Rに結合する抗体の少な

10

20

30

40

50

くとも2用量、少なくとも3用量、少なくとも4用量、少なくとも5用量、少なくとも6用量、少なくとも7用量、少なくとも8用量、少なくとも9用量又は少なくとも10用量の投与後に、少なくとも30%又は少なくとも40%又は少なくとも50%又は少なくとも60%又は少なくとも70%低減される。幾つかの実施態様において、腫瘍体積は、単一関節における腫瘍体積である。幾つかの実施態様において、単一関節は、股関節及び膝関節から選択される。幾つかの実施態様において、腫瘍体積は、P V N Sによって影響を受ける全ての関節の総腫瘍体積である。幾つかの実施態様において、被験体は、以下の症状の改善の1つ又は複数を経験する：少なくとも1用量の抗体の投与後に、(a) 関節痛の軽減、(b) 関節の動きの範囲の増加、及び(c) 関節の機能的能力の増加。

【0011】

幾つかの実施態様において、初回用量の抗体を投与する前に、被験体は、外科的滑膜切除術、放射線ビーム治療、放射性同位体滑膜切除術、及び関節置換から選択される第1の治療を受けた。幾つかの実施態様において、P V N Sは第1の治療の後に再発又は進行した。幾つかの実施態様において、抗体は、外科的滑膜切除術、放射線ビーム治療、放射性同位体滑膜切除術、及び関節置換から選択される治療の前に投与される。幾つかの実施態様において、腫瘍は切除不能である。幾つかの実施態様において、被験体は、イマチニブ又はニロチニブによる前治療を受けておらず、他の実施態様では、被験体は、イマチニブ又はニロチニブによる前治療を受けている。幾つかの実施態様において、被験体は、C S F 1 R阻害剤による前治療を受けておらず、他の実施態様では、被験体は、C S F 1 R阻害剤による前治療を受けている。

【0012】

本明細書中に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗C S F 1 R抗体の抗体重鎖及び／又は抗体重鎖は、以下に記載の構造を有し得る。

【0013】

本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗C S F 1 R抗体重鎖は、配列番号9, 11, 13及び39から45から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含み得る。本明細書に記載される方法の何れかにおいて、抗C S F 1 R抗体軽鎖は、配列番号10, 12, 14及び46から52から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含み得る。本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗C S F 1 R抗体重鎖は、配列番号9, 11, 13及び39から45から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含み得、抗C S F 1 R抗体軽鎖は、配列番号10, 12, 14及び46から52から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含み得る。

【0014】

本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗C S F 1 R抗体のH C C D R 1、H C C D R 2及びH C C D R 3は、(a) 配列番号15, 16及び17；(b) 配列番号21, 22及び23；並びに(c) 配列番号27, 28及び29から選択される配列のセットを含み得る。本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗C S F 1 R抗体のL C C D R 1、L C C D R 2及びL C C D R 3は、(a) 配列番号18, 19及び20；(b) 配列番号24, 25及び26；並びに(c) 配列番号30, 31及び32から選択される配列のセットを含み得る。

【0015】

本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗C S F 1 R抗体重鎖は、H C C D R 1、H C C D R 2及びH C C D R 3を含み得、H C C D R 1、H C C D R 2及びH C C D R 3は、a) 配列番号15, 16及び17；(b) 配列番号21, 22及び23；並びに(c) 配列番号27, 28及び29から選択される配列のセットを

含み；その軽鎖はLC CDR1、LC CDR2及びLC CDR3を含み得、LC CDR1、LC CDR2及びLC CDR3は、(a) 配列番号18、19及び20；(b) 配列番号24、25及び26；並びに(c) 配列番号30、31及び32から選択される配列のセットを含み得る。

【0016】

本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、(a) 配列番号9と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む重鎖、及び配列番号10と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む軽鎖；(b) 配列番号11と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む重鎖、及び配列番号12と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む軽鎖；(c) 配列番号13と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む重鎖、及び配列番号14と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む軽鎖；(d) 配列番号39と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む重鎖、及び配列番号46と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む軽鎖；(e) 配列番号40と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む重鎖、及び配列番号46と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む軽鎖；(f) 配列番号41と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む重鎖、及び配列番号46と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む軽鎖；(g) 配列番号39と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む重鎖、及び配列番号47と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む軽鎖；(h) 配列番号40と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む重鎖、及び配列番号47と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む軽鎖；(i) 配列番号41と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む重鎖、及び配列番号47と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む軽鎖；並びに(j) 配列番号42と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む重鎖、及び配列番号48と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む軽鎖；(k) 配列番号42と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む重鎖、及び配列番号49と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む軽鎖；(l) 配列番号42と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む重鎖、及び配列番号50と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む軽鎖；(m) 配列番号43と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む重鎖、及び配列番号48と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む軽鎖；(n) 配列番号43と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む重鎖、及び配列番号49と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む軽鎖；(o) 配列番号43と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む重鎖、及び配列番号50と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む軽鎖；(p) 配列番号44と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む重鎖、及び配列番号51と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む軽鎖；(q) 配列番号44と少なくとも95

10

20

30

40

50

%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む重鎖、及び配列番号52と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む軽鎖；(r)配列番号45と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む重鎖、及び配列番号51と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む軽鎖；又は(s)配列番号45と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む重鎖、及び配列番号52と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%又は100%同一である配列を含む軽鎖；を含み得る。

【0017】

10

本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、(a)配列番号15の配列を有する重鎖(HC)CDR1、配列番号16の配列を有するHC CDR2及び配列番号17の配列を有するHC CDR3を含む重鎖、並びに配列番号18の配列を有する軽鎖(LC)CDR1、配列番号19の配列を有するLC CDR2及び配列番号20の配列を有するLC CDR3を含む軽鎖；(b)配列番号21の配列を有する重鎖(HC)CDR1、配列番号22の配列を有するHC CDR2及び配列番号23の配列を有するHC CDR3を含む重鎖、並びに配列番号24の配列を有する軽鎖(LC)CDR1、配列番号25の配列を有するLC CDR2及び配列番号26の配列を有するLC CDR3を含む軽鎖；又は(c)配列番号27の配列を有する重鎖(HC)CDR1、配列番号28の配列を有するHC CDR2及び配列番号29の配列を有するHC CDR3を含む重鎖、並びに配列番号30の配列を有する軽鎖(LC)CDR1、配列番号31の配列を有するLC CDR2及び配列番号32の配列を有するLC CDR3を含む軽鎖；

20

を含み得る。

【0018】

本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、(a)配列番号53の配列を含む重鎖及び配列番号60の配列を含む軽鎖；(b)配列番号53の配列を含む重鎖及び配列番号61の配列を含む軽鎖；又は(c)配列番号58の配列を含む重鎖及び配列番号65の配列を含む軽鎖を含み得る。幾つかの実施態様において、抗体は重鎖及び軽鎖を含み、ここで抗体は、(a)配列番号53の配列からなる重鎖及び配列番号60の配列からなる軽鎖；(b)配列番号53の配列からなる重鎖及び配列番号61の配列からなる軽鎖；又は(c)配列番号58の配列からなる重鎖及び配列番号65の配列からなる軽鎖を含み得る。

30

【0019】

本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体はヒト化抗体であり得る。本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、huAb1、huAb2、huAb3、huAb4、huAb5、huAb6、huAb7、huAb8、huAb9、huAb10、huAb11、huAb12、huAb13、huAb14、huAb15又はhuAb16の何れかであり得る。(図1～2を参照)。本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、Fab、Fv、scFv、Fab'、及び(Fab')₂から選択され得る。本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体はキメラ抗体であり得る。本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、IgA、IgG及びIgDから選択され得る。本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体はIgGであり得る。本明細書に記載される方法の何れかにおいて、抗体はIgG1又はIgG2であり得る。

40

【0020】

本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体はヒトCSF1Rに結合し、かつ／又はカニクイザルCSF1Rに結合し得る。本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、CSF1Rへのリガンド結合

50

を遮断し得る。本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、CSF1R及び／又はIL-34のCSF1Rへの結合を遮断し得る。本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、CSF1Rに対するCSF1及びIL-34の両方の結合を遮断し得る。本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、リガンド誘導CSF1Rリン酸化を阻害し得る。本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、CSF1-及び／又はIL-34-誘導CSF1Rリン酸化を阻害し得る。本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、1nM未満の親和性(K_D)でヒトCSF1Rに結合し得る。本明細書に記載される組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、CSF1又はIL-34の存在下で単球増殖及び／又は生存応答を阻害し得る。

10

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1A-C】図1A-Cは、実施例1で論じたように、ヒト化抗体huAb1からhuAb16の各々に対するヒト化重鎖可変領域のアラインメントを示す。囲み残基は、対応するマウス残基に戻されたヒトアクセプター配列中のアミノ酸である

【図2A-C】図2A-Cは、実施例1で論じたように、ヒト化抗体huAb1からhuAb16の各々に対するヒト化軽鎖可変領域のアラインメントを示す。囲みアミノ酸は、対応するマウス残基に戻されたヒトアクセプター配列中の残基である

【図3】図3は、FPA008としても知られている、抗体huAb1を用いた実施例4及び5に要約された臨床試験の概略図を示す。

20

【発明を実施するための形態】

【0022】

詳細な説明

本発明は、抗CSF1R抗体を被験体に投与することを含む、被験体におけるPVNSの治療の方法を提供する。

【0023】

本明細書で使用される節の見出しは、構成上の目的のためであり、記載する主題を限定するものとして解釈されるべきではない。特許出願及び刊行物を含む、本明細書中に引用される全ての参考文献は、任意の目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

定義

【0024】

他に定義されない限り、本発明に関連して使用される科学技術用語は、当業者によって一般に理解される意味を有するものとする。更に、文脈によって特に要求されない限り、単数形の用語は複数形を含み、複数形の用語は単数形を含むものとする。

【0025】

組み換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、組織培養及び形質転換（例えばエレクトロポレーション、リポフェクション）、酵素反応、及び精製技術に関連して使用される例示的な技術は、当技術分野で周知である。多くのこのような技術及び手順が記載されており、例えば、Sambrook et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))などが挙げられる。更に、化学合成、化学分析、医薬品調製、製剤及び送達、及び患者の治療のための例示的な技術も、当技術分野で周知である。

40

【0026】

本出願において、「又は」の使用は、他に記載がない限り、「及び／又は」を意味する。複数従属請求項の文脈において、「又は」の使用は、1つ以上の先行する独立請求項又は従属請求項を代替としてのみ参照する。また、「要素」又は「構成要素」などの用語は、特段の記載がない限り、1つの単位を含む要素及び構成要素、並びに2つ以上の副次的単位を含む要素及び構成要素の両方を包含する。

50

【0027】

本開示に従って利用される場合、以下の用語は、他に示されない限り、以下の意味を有すると理解されるべきである。

【0028】

「核酸分子」及び「ポリヌクレオチド」という用語は互換的に使用することができ、ヌクレオチドのポリマーを指す。そのようなヌクレオチドのポリマーは、天然及び／又は非天然のヌクレオチドを含み得、限定されないが、DNA、RNA及びPNAを含む。「核酸配列」は、核酸分子又はポリヌクレオチドを含むヌクレオチドの直鎖配列を指す。

【0029】

「ポリペプチド」及び「タンパク質」という用語は、アミノ酸残基のポリマーを指すために互換的に使用され、最小の長さには限定されない。そのようなアミノ酸残基のポリマーは、天然又は非天然のアミノ酸残基を含み得、限定されないが、アミノ酸残基のペプチド、オリゴペプチド、二量体、三量体、及び多量体を含む。全長タンパク質及びその断片の両方がこの定義に包含される。これらの用語はまた、ポリペプチドの発現後修飾、例えば、グリコシル化、シアリル化、アセチル化、リン酸化などを含む。更に、本発明の目的のために、「ポリペプチド」は、タンパク質が所望の活性を維持する限り、天然配列に対する欠失、付加及び置換（天然では一般に保存的）などの改変を含むタンパク質を指す。これらの改変は、部位特異的突然変異誘発のように意図的であってもよく、又はPCR増幅によるタンパク質又はエラーを産生する宿主の突然変異のように偶発的であってもよい。

【0030】

用語「CSF1R」は、本明細書では、N末端リーダー配列を伴うか又は伴わずに、N末端ECD、膜貫通ドメイン、及び細胞内チロシンキナーゼドメインを含む完全長CSF1Rを指す。幾つかの実施態様において、CSF1Rは、配列番号1又は配列番号2のアミノ酸配列を有するヒトCSF1Rである。

【0031】

抗CSF1R抗体に関しては、CSF1及び／又はIL-34などのリガンドの「結合を遮断する」という用語、並びにその文法的変形は、CSF1Rと、CSF1及び／又はIL-34のようなCSF1Rリガンドとの間の相互作用を阻害する能力を指すために使用される。そのような阻害は、例えば、CSF1R上の重複する結合部位、及び／又はリガンド親和性を変化させる抗体によって誘導されるCSF1Rのコンフォメーション変化などに起因して、リガンド結合への直接干渉を含む、任意のメカニズムを介して発生し得る。「機能的」と呼ばれる抗体及び抗体断片は、そのような特性を有することにより特徴付けられる。

【0032】

本明細書で使用する用語「抗体」は、重鎖の少なくとも相補性決定領域(CDR)1、CDR2、及びCDR3並びに軽鎖の少なくともCDR1、CDR2、及びCDR3を含む分子を指し、この分子は抗原に結合することができる。抗体という用語は、Fv、単鎖Fv(scFv)、Fab、Fab'、及び(Fab')₂のような、抗原に結合することができる断片を含む。抗体という用語には、限定されないが、キメラ抗体、ヒト化抗体、及びマウス、ヒト、カニクイザルなどの様々な種の抗体も含まれる。

【0033】

幾つかの実施態様において、抗体は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。幾つかの実施態様において、抗体は、重鎖可変領域と重鎖定常領域の少なくとも一部とを含む少なくとも1つの重鎖、並びに軽鎖可変領域と軽鎖定常領域の少なくとも一部とを含む少なくとも1つの軽鎖を含む。幾つかの実施態様において、抗体は、2つの重鎖を含み、ここで各重鎖は、重鎖可変領域と重鎖定常領域の少なくとも一部とを含み、かつ抗体は、2つの軽鎖を含み、ここで各軽鎖は、軽鎖可変領域と軽鎖定常領域の少なくとも一部とを含む。本明細書中で使用される場合、単鎖Fv(scFv)、又は、例えば、6つのCDR(3つの重鎖CDR及び3つの軽鎖CDR)を含む単一のポリペプチド鎖を含む任意の他の抗体は、重鎖及び軽鎖を有すると考えられる。幾つかのそのような実施態様では、重鎖は、

3つの重鎖CDRを含む抗体の領域であり、軽鎖は、3つの軽鎖CDRを含む抗体の領域である。

【0034】

本明細書で用いられる用語「重鎖可変領域」とは、重鎖CDR1、フレームワーク（FR）2、CDR2、FR3及びCDR3を含む領域を指す。幾つかの実施態様において、重鎖可変領域はまた、FR1の少なくとも一部及び／又はFR4の少なくとも一部を含む。幾つかの実施態様において、重鎖CDR1はKabat残基26から35に対応し、重鎖CDR2はKabat残基50から65に対応し、重鎖CDR3はKabat残基95から102に対応する。例えば、Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987及び1991, NIH, Bethesda, Md.)；及び図1を参照。幾つかの実施態様において、重鎖CDR1はKabat残基31から35に対応し、重鎖CDR2はKabat残基50から65に対応し、重鎖CDR3はKabat残基95から102に対応する。同文献を参照。

10

【0035】

本明細書で使用する用語「重鎖定常領域」は、少なくとも3つの重鎖定常ドメイン、CH1、CH2及びCH3を含む領域を指す。非限定的な例示的な重鎖定常領域には、 γ 、 δ 及び α が含まれる。非限定的な例示的な重鎖定常領域には、 ϵ 及び μ も含まれる。各重鎖定常領域は抗体アイソタイプに対応する。例えば、 γ 定常領域を含む抗体はIgG抗体であり、 δ 定常領域を含む抗体はIgD抗体であり、 α 定常領域を含む抗体はIgA抗体である。更に、 μ 定常領域を含む抗体はIgM抗体であり、 ϵ 定常領域を含む抗体はIgE抗体である。特定のアイソタイプは、更にサブクラスに細分化することができる。例えば、IgG抗体は、限定されないが、IgG1（ γ_1 定常領域を含む）、IgG2（ γ_2 定常領域を含む）、IgG3（ γ_3 定常領域を含む）、及びIgG4（ γ_4 定常領域を含む）抗体を含み；IgA抗体は、限定されないが、IgA1（ α_1 定常領域を含む）及びIgA2（ α_2 定常領域を含む）抗体を含み；IgM抗体は、限定されないが、IgM1及びIgM2を含む。

20

【0036】

幾つかの実施態様において、重鎖定常領域は、抗体に所望の特性を付与する1つ又は複数の突然変異（又は置換）、付加又は欠失を含む。非限定的な例示的な突然変異は、IgG4モチーフCPSCPをCPPCPに変化させるIgG4ヒンジ領域（定常ドメインCH1とCH2との間）におけるS241P突然変異であり、これはIgG1の対応するモチーフに類似している。その突然変異は、幾つかの実施態様では、より安定なIgG4抗体をもたらす。例えば、Angal et al., Mol. Immunol. 30: 105-108 (1993); Bloom et al., Prot. Sci. 6: 407-415 (1997); Schuurman et al., Mol. Immunol. 38: 1-8 (2001)を参照。

30

【0037】

本明細書で使用される用語「重鎖」は、リーダー配列を伴うか又は伴わずに、少なくとも重鎖可変領域を含むポリペプチドを指す。幾つかの実施態様において、重鎖は、重鎖定常領域の少なくとも一部を含む。本明細書で使用される用語「完全長重鎖」は、リーダー配列を伴うか又は伴わずに、重鎖可変領域及び重鎖定常領域を含むポリペプチドを指す。

40

【0038】

本明細書で用いられる用語「軽鎖可変領域」とは、軽鎖CDR1、フレームワーク（FR）2、CDR2、FR3及びCDR3を含む領域を指す。幾つかの実施態様において、軽鎖可変領域はまた、FR1及び／又はFR4を含む。幾つかの実施態様において、軽鎖CDR1はKabat残基24から34に対応し、軽鎖CDR2はKabat残基50から56に対応し、軽鎖CDR3はKabat残基89から97に対応する。例えば、Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987及び1991, NIH, Bethesda, Md.)；及び図1を参照。

【0039】

50

本明細書で使用する用語「軽鎖定常領域」は、軽鎖定常ドメイン C_L を含む領域を指す。非限定的な例示的な軽鎖定常領域は、 λ 及び μ を含む。

【0040】

本明細書で使用する用語「軽鎖」は、リーダー配列を伴うか又は伴わずに、少なくとも軽鎖可変領域を含むポリペプチドを指す。幾つかの実施態様において、軽鎖は、軽鎖定常領域の少なくとも一部を含む。本明細書で使用する用語「完全長軽鎖」は、リーダー配列を伴うか又は伴わずに、軽鎖可変領域及び軽鎖定常領域を含むポリペプチドを指す。

【0041】

本明細書で使用する「キメラ抗体」は、第1の種（マウス、ラット、カニクイザルなど）に由来する少なくとも1つの可変領域及び第2の種（ヒト、カニクイザルなど）に由来する少なくとも1つの定常領域を含む抗体を指す。幾つかの実施態様において、キメラ抗体は、少なくとも1つのマウス可変領域及び少なくとも1つのヒト定常領域を含む。幾つかの実施態様において、キメラ抗体は、少なくとも1つのカニクイザル可変領域及び少なくとも1つのヒト定常領域を含む。幾つかの実施態様において、キメラ抗体は、少なくとも1つのラット可変領域及び少なくとも1つのマウス定常領域を含む。幾つかの実施態様において、キメラ抗体の可変領域の全てが第1の種由来であり、キメラ抗体の定常領域の全てが第2の種由来である。

【0042】

本明細書で使用する「ヒト化抗体」は、非ヒト可変領域のフレームワーク領域の少なくとも1つのアミノ酸がヒト可変領域からの対応するアミノ酸で置換されている抗体を指す。幾つかの実施態様において、ヒト化抗体は、少なくとも1つのヒト定常領域又はその断片を含む。幾つかの実施態様において、ヒト化抗体は Fab 、 $scFv$ 、 $(Fab')_2$ などである。

【0043】

本明細書で使用する「CDR移植抗体」とは、第1（非ヒト）種の相補性決定領域（CDR）が第2（ヒト）種のフレームワーク領域（FR）上に移植されているヒト化抗体を指す。

【0044】

本明細書で使用する「ヒト抗体」は、ヒトにおいて産生される抗体、 $Xenomouse$ （登録商標）のようなヒト免疫グロブリン遺伝子を含む非ヒト動物において産生される抗体、及び抗体レパートリーが、ヒト免疫グロブリン配列に基づいている、ファージディスプレイなどのインビトロ法を用いて選択される抗体を指す。

【0045】

用語「リーダー配列」は、哺乳動物細胞からのポリペプチドの分泌を促進する、ポリペプチドのN末端に位置するアミノ酸残基の配列を指す。リーダー配列は、成熟タンパク質を形成する哺乳動物細胞からのポリペプチドの輸送の際に切断され得る。リーダー配列は、天然又は合成であってもよく、それらは、それらが結合しているタンパク質に対して異種又は相同であってもよい。典型的なリーダー配列は、限定されるものではないが、ヒト軽鎖及び重鎖リーダー配列にそれぞれ対応する、例えば配列番号3及び4のアミノ酸配列などの抗体リーダー配列を含む。非限定的な例示的リーダー配列には、異種タンパク質からのリーダー配列も含まれる。幾つかの実施態様において、抗体はリーダー配列を欠いている。幾つかの実施態様において、抗体は、天然抗体リーダー配列及び異種リーダー配列から選択され得る少なくとも1つのリーダー配列を含む。

【0046】

用語「ベクター」は、宿主細胞中で増殖し得るクローン化ポリヌクレオチド又はポリヌクレオチドを含むように操作され得るポリヌクレオチドを記載するために使用される。ベクターは、以下の要素のうちの1つ又は複数を含み得る：複製起点、目的のポリペプチドの発現を調節する1つ若しくは複数の調節配列（例えば、プロモーター及び／又はエンハンサーなど）、及び／又は1つ若しくは複数の選択マーカー遺伝子（例えば、抗生物質耐

10

20

30

40

50

性遺伝子、及び比色アッセイ、例えばβ-ガラクトシダーゼで使用され得る遺伝子など)。用語「発現ベクター」は、宿主細胞において目的のポリペプチドを発現させるために使用されるベクターを指す。

【0047】

「宿主細胞」は、ベクター又は単離されたポリヌクレオチドのレシピエントであり得る細胞、又はレシピエントであった細胞を指す。宿主細胞は、原核細胞又は真核細胞であり得る。例示的な真核細胞としては、哺乳動物細胞、例えば霊長類動物又は非霊長類動物細胞；真菌細胞、例えば酵母；植物細胞；及び昆虫細胞が含まれる。非限定的な例示的な哺乳動物細胞には、限定されるものではないが、NSO細胞、PER.C6（登録商標）細胞（Crucell）、及び293及びCHO細胞、並びにそれらの誘導体、例えば293-6E及びDG44細胞が含まれる。

10

【0048】

本明細書で使用される用語「単離された」とは、それが典型的に自然界に見出される成分の少なくとも幾つかから分離された分子を指す。例えば、ポリペプチドは、それが産生された細胞の成分の少なくとも幾つかから分離される場合、「単離された」と言及される。ポリペプチドが発現後に細胞によって分泌される場合、それを産生する細胞からポリペプチドを含む上清を物理的に分離することは、ポリペプチドを「単離する」と考えられる。同様に、ポリヌクレオチドは、それが天然に典型的に見出される、より大きなポリヌクレオチド（例えば、DNAポリヌクレオチドの場合、ゲノムDNA又はミトコンドリアDNAなど）の一部ではない場合「単離された」と言及され、又は、例えばRNAポリヌクレオチドの場合には、それが産生された細胞の成分の少なくとも幾つかから分離される。従って、宿主細胞内のベクターに含まれるDNAポリヌクレオチドは、そのポリヌクレオチドがそのベクター中に天然に見出されない限り、「単離された」と言及され得る。

20

【0049】

用語「上昇したレベル」は、本明細書に記載のPVNS又は他の状態に罹患していない一個体又は個体などの対照における同じ組織と比較した、被験体の特定の組織におけるタンパク質の、より高いレベルを意味する。上昇したレベルは、タンパク質の増加した発現、増加した安定性、減少した分解、増加した分泌、減少したクリアランスなどの任意のメカニズムの結果であり得る。

【0050】

30

「減少させる」又は「減少させる」という用語は、被験体の特定の組織におけるタンパク質のレベルを少なくとも10%低下させることを意味する。幾つかの実施態様において、CSF1Rに結合する抗体などの薬剤は、被験体の特定の組織におけるタンパク質のレベルを、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%又は少なくとも90%減少させる。幾つかの実施態様において、タンパク質のレベルは、CSF1Rに結合する抗体などの薬剤と接触させる前のタンパク質のレベルと比較して減少する。

【0051】

40

用語「耐性」は、治療剤に対する耐性の文脈で使用される場合、過去の治療剤の標準用量に対する被験体の応答と比較した、又は治療剤の標準用量に対する、同様の障害を有する同様の被験体の期待される応答と比較した、治療剤の標準用量に対する応答の減少又は応答の欠如を意味する。従って、幾つかの実施態様では、被験体は以前に治療剤を与えられていないが、被験体は治療剤に耐性であり得、又は被験体は、1つ又は複数の以前の機会に薬剤に応答した後に、治療剤に対する耐性を発生させ得る。

【0052】

用語「被験体」及び「患者」は、本明細書においては、ヒトを指すために互換的に使用される。幾つかの実施態様において、限定されないが、げっ歯類、サル、ネコ、イヌ、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、哺乳動物実験動物、哺乳類の家畜、哺乳類のスポーツ動

50

物、及び哺乳類のペットを含む、他の哺乳動物を治療する方法もまた提供される。

【0053】

本明細書で使用される用語「試料」とは、例えば、物理的、生化学的、化学的及び／又は生理学的特性に基づいて特徴付けられ、定量化され、及び／又は同定されるべき、細胞性及び／又は他の分子実体を含む、被験体から得られるか又はそれに由来する組成物を指す。典型的な試料は組織試料である。

【0054】

用語「組織試料」は、被験体の組織から得られた類似細胞の集合を指す。組織試料の供給源は、新鮮な、凍結した、及び／又は保存した臓器又は組織試料又は生検又は吸引物からの固体組織；血液又は任意の血液成分；脊髄液、羊水、腹腔液、滑液又は間質液などの体液；被験体の妊娠期間又は発達の任意の時点からの細胞であり得る。幾つかの実施態様において、組織試料は、滑膜生検組織試料及び／又は滑液試料である。幾つかの実施態様において、組織試料は滑液試料である。組織試料はまた、初代細胞又は培養細胞又は細胞株であり得る。随意で、組織試料は疾患組織／臓器から得られる。組織試料は、防腐剤、抗凝固剤、緩衝剤、固定剤、栄養剤、抗生物質などの本質的に組織と自然に混合されない化合物を含み得る。本明細書で使用される「対照試料」又は「対照組織」は、被験体が治療されている疾患に罹患していないことが知られている、又は信じられている供給源から得られた試料、細胞又は組織を指す。

【0055】

本明細書の目的のために、組織試料の「切片」は、組織試料の一部又は断片、例えば、組織の薄いスライス又は固体組織試料から切り出された細胞を意味する。

【0056】

本明細書で使用される「色素性絨毛結節性滑膜炎」又は「PVNS」という用語は、滑膜が1つ又は複数の関節で肥厚して過成長する状態を指す。局在性PVNSは、一般的に、関節をサポートする腱を含み、かつ／又は関節の1つの領域に発生し、一方びまん性PVNSはより広範であり、関節全体を含む場合がある。びまん性PVNSは、典型的には、股関節及び／又は膝関節のような大きな関節に影響を与えるが、局在性（又は結節性）PVNSは、典型的には、手及び足などのより小さな関節で生じる。良性の増殖（良性腫瘍と呼ばれることもある）が進行し、隣接する骨及び／又は関節炎を損傷することがある。本出願に開示されているPVNSを治療する方法は、滑膜関節及び腱鞘を含む他の増殖性障害、例えば、腱鞘の巨細胞腫（GCTTS）など、及び、びまん性腱滑膜巨細胞腫（dtTGCT）などの腱鞘炎巨細胞腫（TGCT）の治療にも使用することができる。

【0057】

薬剤が、因子の活性（因子がリガンドである場合、1つ以上の受容体へのその結合を含む）を中和し、遮断し、阻害し、抑制し、低減し、かつ／又は干渉する場合、薬剤は因子活性を「拮抗する」。

【0058】

本明細書で使用される「治療」は、治療的処置及び予防的（prophylactic）又は予防的（preventative）手段の両方を指し、この目的は、標的とされた病的状態又は障害を予防又は緩徐化する（軽減する）ことである。特定の実施態様では、用語「治療」は、ヒトを含む哺乳動物における疾患の治療薬の投与又は適用を包含し、疾患又は疾患の進行を阻害すること又は遅延させること；例えば、退縮を引き起こすこと、又は失われた、欠落した、若しくは欠陥のある機能を復元すること若しくは修復すること；非効率的なプロセスを刺激すること；又は重症度を低減させるために疾患のプラトーを引き起こすことによって、疾患を部分的に又は完全に緩和することを含む。用語「治療」はまた、任意の表現型の特徴の重症度を低減させること、及び／又はその特徴の発生率、程度、若しくは可能性を低減することを含む。治療を必要とする者には、既に障害を有する者並びに障害を起こしやすい者又は障害を予防すべき者が含まれる。

【0059】

「有効量」又は「治療的有效量」という用語は、被験体における疾患又は障害を治療す

10

20

30

40

50

るために有効な薬物の量を指す。特定の実施態様では、有効量は、所望の治療的又は予防的結果を達成するために必要な用量及び期間で有効な量を指す。本発明の抗CSF1R抗体の治療的有效量は、個体の疾患状態、年齢、性別、及び体重、及び個体において所望の応答を誘発する抗体又は複数の抗体の能力などの要因に従って変動し得る。治療的有效量は、抗体又は複数の抗体の任意の毒性又は有害な効果を、治療的に有益な効果が上回る量を包含する。幾つかの実施態様において、「有効量」なる表現は、PVNSを治療するために有効な抗体の量を指す。

【0060】

「予防的有效量」は、所望の予防的結果を達成するために必要な用量及び期間で有効な量を指す。典型的には、ただし必ずしもではないが、予防的用量は、疾患の前又は初期段階で被験体において使用されるので、予防的有效量は、治療的有效量未満であろう。

10

【0061】

1つ又は複数の更なる治療剤と「組み合わせて」投与することは、同時(simultaneous)(併用(concurrent))及び任意の順序での連続(consecutive)(逐次(sequential))投与が含まれる。

【0062】

「薬学的に許容される担体」とは、被験体への投与のための「薬学的組成物」と一緒に含む治療剤との使用のための、当技術分野において慣用の非毒性の固体、半固体、又は液体充填剤、希釈剤、カプセル化材料、処方助剤、又は担体を指す。薬学的に許容される担体は、使用される用量及び濃度でレシピエントに対して非毒性であり、製剤の他の成分と適合する。薬学的に許容される担体は、使用される製剤に適切である。例えば、治療剤が経口投与される場合、担体はゲルカプセルであってもよい。治療剤が皮下投与される場合、担体は理想的には皮膚に対して過敏ではなく、注射部位反応を引き起こさない。

20

【0063】

抗CSF1R抗体

抗CSF1R抗体は、ヒト化抗体、キメラ抗体、マウス抗体、ヒト抗体、及び本明細書中で議論される重鎖及び／又は軽鎖CDRを含む抗体を含むが、これらに限定されない。

【0064】

例示的なヒト化抗体

幾つかの実施態様において、CSF1Rに結合するヒト化抗体が提供される。ヒト化抗体は、抗体治療薬に対する免疫応答をもたらすことができ、かつ治療薬の有効性の減少をもたらすことができる、非ヒト抗体に対するヒト免疫応答(例えば、ヒト抗マウス抗体(HAMA)応答)を低減又は排除するため、治療用分子として有用である。

30

【0065】

非限定的な例示的なヒト化抗体は、本明細書に記載のhuAb1からhuAb16を含む。非限定的な例示的なヒト化抗体は、huAb1からhuAb16から選択される抗体の重鎖可変領域及び／又はhuAb1からhuAb16から選択される抗体の軽鎖可変領域を含む抗体も含む。非限定的な例示的なヒト化抗体は、配列番号39～45から選択される重鎖可変領域及び／又は配列番号46～52から選択される軽鎖可変領域を含む。例示的なヒト化抗体は、限定されないが、0301、0302、及び0311から選択される抗体の重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3、並びに／又は軽鎖CDR1、CDR2、及びCDR3を含むヒト化抗体を含む。

40

【0066】

幾つかの実施態様において、ヒト化抗CSF1R抗体は、0301、0302、及び0311から選択される抗体の重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3、並びに／又は軽鎖CDR1、CDR2、及びCDR3を含む。非限定的な例示的なヒト化抗CSF1R抗体は、配列番号15、16、及び17；配列番号21、22、及び23；並びに配列番号27、28、及び29から選択される重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3のセットを含む抗体を含む。また、非限定的な例示的なヒト化抗CSF1R抗体は、配列番号18、19、及び20；配列番号24、25、及び26；並びに配列番号30、31、及び32か

50

ら選択される軽鎖CDR1、CDR2、及びCDR3のセットを含む抗体を含む。

【0067】

非限定的な例示的なヒト化抗CSF1R抗体は、表1の重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3、並びに軽鎖CDR1、CDR2、及びCDR3のセットを含む抗体を含む（配列番号が示される；配列については表8を参照のこと）。表1の各行は、例示的抗体の重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3、並びに軽鎖CDR1、CDR2、及びCDR3を示す。

表1: 重鎖及び軽鎖CDR

Ab	重鎖			軽鎖		
	CDR1 配列番号	CDR2 配列番号	CDR3 配列番号	CDR1 配列番号	CDR2 配列番号	CDR3 配列番号
0301	15	16	17	18	19	20
0302	21	22	23	24	25	26
0311	27	28	29	30	31	32

10

【0068】

更なる例示的なヒト化抗体

幾つかの実施態様において、ヒト化抗CSF1R抗体は、配列番号9、11、13、及び39から45から選択される配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一である可変領域配列を含む重鎖を含み、ここで該抗体はCSF1Rに結合する。幾つかの実施態様において、ヒト化抗CSF1R抗体は、配列番号10、12、14、及び46から52から選択される配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一である可変領域配列を含む軽鎖を含み、ここで該抗体はCSF1Rに結合する。幾つかの実施態様において、ヒト化抗CSF1R抗体は、配列番号9、11、13、及び39から45から選択される配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一である可変領域配列を含む重鎖；及び配列番号10、12、14、及び46から52から選択される配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一である可変領域配列を含む軽鎖を含み；ここで該抗体はCSF1Rに結合する。

20

30

【0069】

本明細書中で使用される場合、特定のポリペプチドが、例えば、アミノ酸配列と少なくとも95%同一であるかどうかは、例えばコンピュータプログラムを用いて決定することができる。特定の配列が、例えば、参照配列と95%同一であるかどうかを決定する場合、同一性のパーセンテージは、参照アミノ酸配列の全長にわたって計算される。

40

【0070】

幾つかの実施態様において、ヒト化抗CSF1R抗体は、本明細書中で議論されるCDRの少なくとも1つを含む。すなわち、幾つかの実施態様では、ヒト化抗CSF1R抗体は、本明細書中で議論される重鎖CDR1、本明細書中で議論される重鎖CDR2、本明細書中で議論される重鎖CDR3、本明細書中で議論される軽鎖CDR1、本明細書中で議論される軽鎖CDR2、及び本明細書中で議論される軽鎖CDR3を含む。更に、幾つかの実施態様において、ヒト化抗CSF1R抗体は、本明細書中で議論されるCDRに基づいて少なくとも1つの突然変異したCDRを含み、ここで突然変異したCDRは、本明

50

細書で論じる C D R に対して 1、2、3、又は 4 個のアミノ酸置換を含む。幾つかの実施態様において、1 つ又は複数のアミノ酸置換は保存的アミノ酸置換である。当業者は、特定の C D R 配列に対して 1 つ又は複数の適切な保存的アミノ酸置換を選択することができ、ここでその適切な保存的アミノ酸置換は、突然変異した C D R を含む抗体の結合特性を有意に変化させるとは予測されない。

【0071】

例示的なヒト化抗 C S F 1 R 抗体はまた、本明細書に記載の抗体と、C S F 1 R への結合について競合する抗体も含む。従って、幾つかの実施態様において、F a b 0301、0302、及び 0311；及びそれらの F a b の二価（すなわち、2 つの重鎖及び 2 つの軽鎖を有する）抗体バージョンから選択される抗体と、C S F 1 R への結合について競合する、ヒト化抗 C S F 1 R 抗体が提供される。

10

【0072】

例示的なヒト化抗体定常領域

幾つかの実施態様において、本明細書に記載のヒト化抗体は、1 つ又は複数のヒト定常領域を含む。幾つかの実施態様において、ヒト重鎖定常領域は、I g A、I g G、及び I g D から選択されるアイソタイプのものである。幾つかの実施態様において、ヒト軽鎖定常領域は、κ 及び λ から選択されるアイソタイプのものである。幾つかの実施態様において、本明細書に記載のヒト化抗体は、ヒト I g G 定常領域を含む。幾つかの実施態様において、本明細書に記載のヒト化抗体は、ヒト I g G 4 重鎖定常領域を含む。幾つかのそのような実施態様において、本明細書に記載のヒト化抗体は、ヒト I g G 4 定常領域における S 2 4 1 P 突然変異を含む。幾つかの実施態様において、本明細書に記載のヒト化抗体は、ヒト I g G 4 定常領域及びヒト κ 軽鎖を含む。

20

【0073】

重鎖定常領域の選択は、抗体がインビボでエフェクター機能を有するか否かを決定することができる。そのようなエフェクター機能は、幾つかの実施態様では、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（A D C C）及び／又は補体依存性細胞傷害（C D C）を含み、抗体が結合している細胞を死滅させる可能性がある。幾つかの腫瘍を処置する方法を含む幾つかの処置方法では、例えば、抗体が腫瘍の維持又は増殖を支持する細胞に結合する場合、細胞死滅が望ましい場合がある。腫瘍の維持又は増殖を支持することができる例示的な細胞としては、限定されないが、腫瘍細胞自身、腫瘍への脈管構造の補充を助ける細胞、リガンドを提供する細胞、増殖因子、又は腫瘍増殖若しくは腫瘍生存を支持若しくは促進するカウンター受容体を含む。幾つかの実施態様において、エフェクター機能が望ましい場合、ヒト I g G 1 重鎖又はヒト I g G 3 重鎖を含む抗 C S F 1 R 抗体が選択される。

30

【0074】

幾つかの治療方法では、エフェクター機能は望ましくない可能性がある。例えば、幾つかの実施態様では、P V N S の治療に使用される抗体がエフェクター機能を有さないことが望ましい場合がある。従って、幾つかの実施態様では、有意なエフェクター機能を欠く抗 C S F 1 R 抗体が P V N S の治療に使用される。幾つかの実施態様において、P V N S の治療のための抗 C S F 1 R 抗体は、ヒト I g G 4 又は I g G 2 重鎖定常領域を含む。幾つかの実施態様において、I g G 4 定常領域は、S 2 4 1 P 突然変異を含む。

40

【0075】

抗体は、任意の方法によってヒト化され得る。ヒト化の非限定的な例示的な方法には、例えば、米国特許第 5 5 3 0 1 0 1 号；5 5 8 5 0 8 9 号；5 6 9 3 7 6 1 号；5 6 9 3 7 6 2 号；6 1 8 0 3 7 0 号；Jones et al., Nature 321: 522-525 (1986)；Riechmann et al., Nature 332: 323-27 (1988)；Verhoeyen et al., Science 239: 1534-36 (1988)；及び米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 1 3 6 5 0 0 号に記載される方法を含む。

【0076】

上記のように、ヒト化抗体は、非ヒト可変領域のフレームワーク領域の少なくとも 1 つのアミノ酸が、ヒトフレームワーク領域の対応する位置のアミノ酸で置換された抗体である。幾つかの実施態様において、非ヒト可変領域のフレームワーク領域の少なくとも 2 つ

50

、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10つ、少なくとも11つ、少なくとも12つ、少なくとも15つ、又は少なくとも20個のアミノ酸が、1つ又は複数のヒトフレームワーク領域内の1つ又は複数の対応する位置からのアミノ酸で置換される。

【0077】

幾つかの実施態様において、置換に使用される対応するヒトアミノ酸の幾つかは、異なるヒト免疫グロブリン遺伝子のフレームワーク領域由来である。すなわち、幾つかのそのような実施態様では、1つ又は複数の非ヒトアミノ酸が、第1のヒト抗体のヒトフレームワーク領域又は第1のヒト免疫グロブリン遺伝子によってコードされるヒトフレームワーク領域由来の対応するアミノ酸で置換されていても良く、1つ又は複数の非ヒトアミノ酸が、第2のヒト抗体のヒトフレームワーク領域又は第2のヒト免疫グロブリン遺伝子によってコードされるヒトフレームワーク領域由来の対応するアミノ酸で置換されていても良く、1つ又は複数の非ヒトアミノ酸が、第3のヒト抗体のヒトフレームワーク領域又は第3のヒト免疫グロブリン遺伝子によってコードされるヒトフレームワーク領域由来の対応するアミノ酸で置換されていても良い。更に、幾つかの実施態様では、単一のフレームワーク領域、例えばFR2における置換に使用される対応するヒトアミノ酸の全てが、同じヒトフレームワーク由来である必要はない。しかし、幾つかの実施態様において、置換に使用される対応するヒトアミノ酸の全てが、同じヒト抗体由来であるか、又は同じヒト免疫グロブリン遺伝子によってコードされる。

【0078】

幾つかの実施態様において、抗体は、1つ又は複数の全フレームワーク領域を対応するヒトフレームワーク領域で置換することによってヒト化される。幾つかの実施態様において、置換される非ヒトフレームワーク領域に対して最高レベルの相同性を有するヒトフレームワーク領域が選択される。幾つかの実施態様において、このようなヒト化抗体はCDR移植抗体である。

【0079】

幾つかの実施態様において、CDR移植に続いて、1つ又は複数のフレームワークアミノ酸がマウスフレームワーク領域の対応するアミノ酸に戻される。このような「逆突然変異」は、幾つかの実施態様において、1つ又は複数のCDRの構造に寄与すると思われる、及び／又は抗原接触に関与している可能性がある、及び／又は抗体の全体的な構造的完全性に関与していると思われる1つ又は複数のマウスフレームワークアミノ酸を保持するようになされる。幾つかの実施態様において、10個以下、9個以下、8個以下、7個以下、6個以下、5個以下、4個以下、3個以下、2個以下、1個、又は0個の逆突然変異がCDR移植後に抗体のフレームワーク領域に対してなされる。

【0080】

幾つかの実施態様において、ヒト化抗体は、ヒト重鎖定常領域及び／又はヒト軽鎖定常領域も含む。

【0081】

例示的なキメラ抗体

幾つかの実施態様において、抗CSF1R抗体はキメラ抗体である。幾つかの実施態様において、抗CSF1R抗体は、少なくとも1つの非ヒト可変領域及び少なくとも1つのヒト定常領域を含む。幾つかの実施態様において、抗CSF1R抗体の可変領域の全ては非ヒト可変領域であり、抗CSF1R抗体の定常領域の全てはヒト定常領域である。幾つかの実施態様において、キメラ抗体の1つ又は複数の可変領域は、マウス可変領域である。キメラ抗体のヒト定常領域は、非ヒト定常領域と同じアイソタイプである必要はなく、もしあれば、それは置き換えられる。キメラ抗体は、例えば、米国特許第4816567号；及びMorrison et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-55 (1984)において議論される。

【0082】

非限定的な例示的なキメラ抗体は、0301、0302、及び0311から選択される

抗体の重鎖及び／又は軽鎖可変領域を含むキメラ抗体を含む。更なる非限定的な例示的なキメラ抗体は、0301、0302、及び0311から選択される抗体の重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3、並びに／又は軽鎖CDR1、CDR2、及びCDR3を含むキメラ抗体を含む。

【0083】

非限定的な例示的なキメラ抗CSF1R抗体は、重鎖及び軽鎖可変領域の以下の対を含む抗体を含む：配列番号9及び10；配列番号11及び12；並びに配列番号13及び14。

【0084】

非限定的な例示的な抗CSF1R抗体は、上に示される表1の重鎖CDR1、CDR2、及びCDR3、並びに軽鎖CDR1、CDR2、及びCDR3のセットを含む抗体を含む。

【0085】

更なる例示的なキメラ抗体

幾つかの実施態様において、キメラ抗CSF1R抗体は、配列番号9、11、13、及び39から45から選択される配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一である可変領域配列を含む重鎖を含み、ここで該抗体はCSF1Rに結合する。幾つかの実施態様において、キメラ抗CSF1R抗体は、配列番号10、12、14、及び46から52から選択される配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一である可変領域配列を含む軽鎖を含み、ここで該抗体はCSF1Rに結合する。幾つかの実施態様において、キメラ抗CSF1R抗体は、配列番号9、11、13、及び39から45から選択される配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一である可変領域配列を含む重鎖；及び配列番号10、12、14、及び46から52から選択される配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一である可変領域配列を含む軽鎖を含み；ここで該抗体はCSF1Rに結合する。

【0086】

幾つかの実施態様において、キメラ抗CSF1R抗体は、本明細書中で議論されるCDRの少なくとも1つを含む。すなわち、幾つかの実施態様では、キメラ抗CSF1R抗体は、本明細書中で議論される重鎖CDR1、本明細書中で議論される重鎖CDR2、本明細書中で議論される重鎖CDR3、本明細書中で議論される軽鎖CDR1、本明細書中で議論される軽鎖CDR2、及び本明細書中で議論される軽鎖CDR3を含む。更に、幾つかの実施態様において、キメラ抗CSF1R抗体は、本明細書中で議論されるCDRに基づいて少なくとも1つの突然変異したCDRを含み、ここで突然変異したCDRは、本明細書で論じるCDRに対して1、2、3、又は4個のアミノ酸置換を含む。幾つかの実施態様において、1つ又は複数のアミノ酸置換は保存的アミノ酸置換である。当業者は、特定のCDR配列に対して1つ又は複数の適切な保存的アミノ酸置換を選択することができ、ここでその適切な保存的アミノ酸置換は、突然変異したCDRを含む抗体の結合特性を有意に変化させるとは予測されない。

【0087】

例示的なキメラ抗CSF1R抗体はまた、本明細書に記載の抗体と、CSF1Rへの結合について競合するキメラ抗体も含む。従って、幾つかの実施態様において、Fab 0301、0302、及び0311；及びそれらのFabの二価（すなわち、2つの重鎖及び2つの軽鎖を有する）抗体バージョンから選択される抗体と、CSF1Rへの結合につ

いて競合する、キメラ抗C S F 1 R抗体が提供される。

【0088】

例示的なキメラ抗体定常領域

幾つかの実施態様において、本明細書に記載のキメラ抗体は、1つ又は複数のヒト定常領域を含む。幾つかの実施態様において、ヒト重鎖定常領域は、I g A、I g G、及びI g Dから選択されるアイソタイプのものである。幾つかの実施態様において、ヒト軽鎖定常領域は、κ及びλから選択されるアイソタイプのものである。幾つかの実施態様において、本明細書に記載のキメラ抗体は、ヒトI g G定常領域を含む。幾つかの実施態様において、本明細書に記載のキメラ抗体は、ヒトI g G 4重鎖定常領域を含む。幾つかのそのような実施態様において、本明細書に記載のキメラ抗体は、ヒトI g G 4定常領域におけるS 2 4 1 P突然変異を含む。幾つかの実施態様において、本明細書に記載のキメラ抗体は、ヒトI g G 4定常領域及びヒトκ軽鎖を含む。

10

【0089】

上記のように、エフェクター機能が望ましいかどうかは、抗体を対象とする特定の治療方法に依存し得る。従って、幾つかの実施態様において、エフェクター機能が望ましい場合、ヒトI g G 1重鎖定常領域又はヒトI g G 3重鎖定常領域を含むキメラ抗C S F 1 R抗体が選択される。幾つかの実施態様において、エフェクター機能が望ましくない場合、ヒトI g G 4又はI g G 2重鎖定常領域を含むキメラ抗C S F 1 R抗体が選択される。

【0090】

例示的なヒト抗体

20

ヒト抗体は、任意の適切な方法によって作製することができる。非限定的な例示的な方法には、ヒト免疫グロブリン遺伝子座を含むトランスジェニックマウスにおいてヒト抗体を作製することが含まれる。例えば、Jakobovits et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 2551-55 (1993); Jakobovits et al., Nature 362: 255-8 (1993); Lonberg et al., Nature 368: 856-9 (1994); 並びに米国特許第5 5 4 5 8 0 7号; 6 7 1 3 6 1 0号; 6 6 7 3 9 8 6号; 6 1 6 2 9 6 3号; 5 5 4 5 8 0 7号; 6 3 0 0 1 2 9号; 6 2 5 5 4 5 8号; 5 8 7 7 3 9 7号; 5 8 7 4 2 9 9号、及び5 5 4 5 8 0 6号を参照。

【0091】

非限定的な例示的な方法はまた、ファージディスプレイライブラリーを用いてヒト抗体を作製することを含む。例えば、Hoogenboom et al., J. Mol. Biol. 227: 381-8 (1992); Marks et al., J. Mol. Biol. 222: 581-97 (1991); 及びPCT公開番号WO 9 9 / 1 0 4 9 4を参照。

30

【0092】

幾つかの実施態様において、ヒト抗C S F 1 R抗体は、配列番号1の配列を有するポリペプチドに結合する。例示的なヒト抗C S F 1 R抗体はまた、本明細書に記載の抗体と、C S F 1 Rへの結合について競合する抗体も含む。従って、幾つかの実施態様において、F a b 0 3 0 1、0 3 0 2、及び0 3 1 1; 及びそれらのF a bの二価(すなわち、2つの重鎖及び2つの軽鎖を有する)抗体バージョンから選択される抗体と、C S F 1 Rへの結合について競合する、ヒト抗C S F 1 R抗体が提供される。

【0093】

40

幾つかの実施態様において、ヒト抗C S F 1 R抗体は、1つ又は複数のヒト定常領域を含む。幾つかの実施態様において、ヒト重鎖定常領域は、I g A、I g G、及びI g Dから選択されるアイソタイプのものである。幾つかの実施態様において、ヒト軽鎖定常領域は、κ及びλから選択されるアイソタイプのものである。幾つかの実施態様において、本明細書に記載のヒト抗体は、ヒトI g G定常領域を含む。幾つかの実施態様において、本明細書に記載のヒト抗体は、ヒトI g G 4重鎖定常領域を含む。幾つかのそのような実施態様において、本明細書に記載のヒト抗体は、ヒトI g G 4定常領域におけるS 2 4 1 P突然変異を含む。幾つかの実施態様において、本明細書に記載のヒト抗体は、ヒトI g G 4定常領域及びヒトκ軽鎖を含む。

【0094】

50

幾つかの実施態様において、エフェクター機能が望ましい場合、ヒト I g G 1 重鎖定常領域又はヒト I g G 3 重鎖定常領域を含むヒト抗 C S F 1 R 抗体が選択される。幾つかの実施態様において、エフェクター機能が望ましくない場合、ヒト I g G 4 又は I g G 2 重鎖定常領域を含むヒト抗 C S F 1 R 抗体が選択される。

【0095】

更なる例示的な抗 C S F 1 R 抗体

例示的な抗 C S F 1 R 抗体は、限定されるものではないが、例えば本明細書に記載の C D R 配列の 1 つ又は複数を含む、マウス抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、キメラ抗体、及び操作された抗体を含む。幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体は、本明細書に記載の重鎖可変領域を含む。幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体は、本明細書に記載の軽鎖可変領域を含む。幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体は、本明細書に記載の重鎖可変領域及び本明細書に記載の軽鎖可変領域を含む。幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体は、本明細書に記載の重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 を含む。幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体は、本明細書に記載の軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 を含む。幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体は、本明細書に記載の重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 並びに本明細書に記載の軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 を含む。

10

【0096】

幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体は、F a b 0301、0302、及び 0311 から選択される抗体の重鎖可変領域を含む。非限定的な例示的な抗 C S F 1 R 抗体は、ヒト化抗体 h u A b 1 から h u A b 16 から選択される抗体の重鎖可変領域を含む抗体も含む。非限定的な例示的な抗 C S F 1 R 抗体は、配列番号 9、11、13、及び 39 から 45 から選択される配列を含む重鎖可変領域を含む抗体を含む。

20

【0097】

幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体は、F a b 0301、0302、及び 0311 から選択される抗体の軽鎖可変領域を含む。非限定的な例示的な抗 C S F 1 R 抗体は、ヒト化抗体 h u A b 1 から h u A b 16 から選択される抗体の軽鎖可変領域を含む抗体も含む。非限定的な例示的な抗 C S F 1 R 抗体は、配列番号 10、12、14、及び 46 から 52 から選択される配列を含む軽鎖可変領域を含む抗体を含む。

【0098】

幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体は、F a b 0301、0302、及び 0311 から選択される抗体の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。非限定的な例示的な抗 C S F 1 R 抗体は、ヒト化抗体 h u A b 1 から h u A b 16 から選択される抗体の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体も含む。非限定的な例示的な抗 C S F 1 R 抗体は、重鎖及び軽鎖可変領域の以下の対を含む抗体を含む：配列番号 9 及び 10；配列番号 11 及び 12；並びに配列番号 13 及び 14；配列番号 39 及び 40；配列番号 41 及び 42；配列番号 43 及び 44；配列番号 45 及び 46；配列番号 47 及び 48；配列番号 49 及び 50；並びに配列番号 51 及び 52。非限定的な例示的な抗 C S F 1 R 抗体はまた、重鎖及び軽鎖の以下の対を含む抗体を含む：配列番号 33 及び 34；配列番号 35 及び 36；並びに配列番号 37 及び 38。

30

【0099】

幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体は、F a b 0301、0302、及び 0311 から選択される抗体の重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 を含む。非限定的な例示的な抗 C S F 1 R 抗体は、配列番号 15、16、及び 17；配列番号 21、22、及び 23；並びに配列番号 27、28、及び 29 から選択される重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のセットを含む抗体を含む。

40

【0100】

幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体は、F a b 0301、0302、及び 0311 から選択される抗体の軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 を含む。非限定的な例示的な抗 C S F 1 R 抗体は、配列番号 18、19、及び 20；配列番号 24、25、

50

及び 26；並びに配列番号 30、31、及び 32 から選択される軽鎖 CDR1、CDR2、及び CDR3 のセットを含む抗体を含む。

【0101】

幾つかの実施態様において、抗 CSF1R 抗体は、Fab 0301、0302、及び 0311 から選択される抗体の重鎖 CDR1、CDR2、及び CDR3、並びに軽鎖 CDR1、CDR2、及び CDR3 を含む。

【0102】

非限定的な例示的な抗 CSF1R 抗体は、上に示される表 1 の重鎖 CDR1、CDR2、及び CDR3、並びに軽鎖 CDR1、CDR2、及び CDR3 のセットを含む抗体を含む。

10

【0103】

更なる例示的な抗体

幾つかの実施態様において、抗 CSF1R 抗体は、配列番号 9、11、13、及び 39 から 45 から選択される配列と少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% 同一である可変領域配列を含む重鎖を含み、ここで該抗体は CSF1R に結合する。幾つかの実施態様において、抗 CSF1R 抗体は、配列番号 10、12、14、及び 46 から 52 から選択される配列と少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% 同一である可変領域配列を含む軽鎖を含み、ここで該抗体は CSF1R に結合する。幾つかの実施態様において、抗 CSF1R 抗体は、配列番号 9、11、13、及び 39 から 45 から選択される配列と少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% 同一である可変領域配列を含む重鎖；及び配列番号 10、12、14、及び 46 から 52 から選択される配列と少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% 同一である可変領域配列を含む軽鎖を含み；ここで該抗体は CSF1R に結合する。

20

30

【0104】

幾つかの実施態様において、抗 CSF1R 抗体は、本明細書中で議論される CDR の少なくとも 1 つを含む。すなわち、幾つかの実施態様では、抗 CSF1R 抗体は、本明細書中で議論される重鎖 CDR1、本明細書中で議論される重鎖 CDR2、本明細書中で議論される重鎖 CDR3、本明細書中で議論される軽鎖 CDR1、本明細書中で議論される軽鎖 CDR2、及び本明細書中で議論される軽鎖 CDR3 を含む。更に、幾つかの実施態様において、抗 CSF1R 抗体は、本明細書中で議論される CDR に基づいて少なくとも 1 つの突然変異した CDR を含み、ここで突然変異した CDR は、本明細書で論じる CDR に対して 1、2、3、又は 4 個のアミノ酸置換を含む。幾つかの実施態様において、1 つ又は複数のアミノ酸置換は保存的アミノ酸置換である。当業者は、特定の CDR 配列に対して 1 つ又は複数の適切な保存的アミノ酸置換を選択することができ、ここでその適切な保存的アミノ酸置換は、突然変異した CDR を含む抗体の結合特性を有意に変化させるとは予測されない。

40

【0105】

例示的な抗 CSF1R 抗体はまた、本明細書に記載の抗体と、CSF1R への結合について競合する抗体も含む。従って、幾つかの実施態様において、Fab 0301、0302、及び 0311；及びそれらの Fab の二価（すなわち、2 つの重鎖及び 2 つの軽鎖を有する）抗体バージョンから選択される抗体と、CSF1R への結合について競合する、抗 CSF1R 抗体が提供される。

【0106】

50

例示的な抗体定常領域

幾つかの実施態様において、本明細書に記載の抗体は、1つ又は複数のヒト定常領域を含む。幾つかの実施態様において、ヒト重鎖定常領域は、I g A、I g G、及びI g Dから選択されるアイソタイプのものである。幾つかの実施態様において、ヒト軽鎖定常領域は、κ及びλから選択されるアイソタイプのものである。幾つかの実施態様において、本明細書に記載の抗体は、ヒトI g G定常領域を含む。幾つかの実施態様において、本明細書に記載の抗体は、ヒトI g G 4重鎖定常領域を含む。幾つかのそのような実施態様において、本明細書に記載の抗体は、ヒトI g G 4定常領域におけるS 2 4 1 P突然変異を含む。幾つかの実施態様において、本明細書に記載の抗体は、ヒトI g G 4定常領域及びヒトκ軽鎖を含む。

10

【0107】

上記のように、エフェクター機能が望ましいかどうかは、抗体を対象とする特定の治療方法に依存し得る。従って、幾つかの実施態様において、エフェクター機能が望ましい場合、ヒトI g G 1重鎖定常領域又はヒトI g G 3重鎖定常領域を含む抗C S F 1 R抗体が選択される。幾つかの実施態様において、エフェクター機能が望ましくない場合、ヒトI g G 4又はI g G 2重鎖定常領域を含む抗C S F 1 R抗体が選択される。

【0108】

例示的な抗C S F 1 R重鎖可変領域

幾つかの実施態様において、抗C S F 1 R抗体重鎖可変領域が提供される。幾つかの実施態様において、抗C S F 1 R抗体重鎖可変領域は、マウス可変領域、ヒト可変領域、又はヒト化可変領域である。

20

【0109】

抗C S F 1 R抗体重鎖可変領域は、重鎖C D R 1、F R 2、C D R 2、F R 3、及びC D R 3を含む。幾つかの実施態様において、抗C S F 1 R抗体重鎖可変領域は、重鎖F R 1及び／又はF R 4を更に含む。非限定的な例示的な重鎖可変領域は、限定されないが、配列番号9、11、13及び39から45から選択されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域を含む。

【0110】

幾つかの実施態様において、抗C S F 1 R抗体重鎖可変領域は、配列番号15、21、及び27から選択される配列を含むC D R 1を含む。

30

【0111】

幾つかの実施態様において、抗C S F 1 R抗体重鎖可変領域は、配列番号16、22、及び28から選択される配列を含むC D R 2を含む。

【0112】

幾つかの実施態様において、抗C S F 1 R抗体重鎖可変領域は、配列番号17、23、及び29から選択される配列を含むC D R 3を含む。

【0113】

非限定的な例示的な重鎖可変領域は、限定されないが、配列番号15、16、及び17；配列番号21、22、及び23；並びに配列番号27、28、及び29から選択されるC D R 1、C D R 2、及びC D R 3のセットを含む重鎖可変領域を含む。

40

【0114】

幾つかの実施態様において、抗C S F 1 R抗体重鎖は、配列番号9、11、13、及び39から45から選択される配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一である可変領域配列を含み、ここで重鎖は、軽鎖とともに、C S F 1 Rに結合する抗体を形成することができる。

【0115】

幾つかの実施態様において、抗C S F 1 R抗体重鎖は、本明細書中で議論されるC D Rの少なくとも1つを含む。すなわち、幾つかの実施態様では、抗C S F 1 R抗体重鎖は、本明細書中で議論される重鎖C D R 1、本明細書中で議論される重鎖C D R 2、及び本明

50

細書中で議論される重鎖 C D R 3 から選択される少なくとも 1 つの C D R を含む。更に、幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体重鎖は、本明細書中で議論される C D R に基づいて少なくとも 1 つの突然変異した C D R を含み、ここで突然変異した C D R は、本明細書で論じる C D R に対して 1、2、3、又は 4 個のアミノ酸置換を含む。幾つかの実施態様において、1 つ又は複数のアミノ酸置換は保存的アミノ酸置換である。当業者は、特定の C D R 配列に対して 1 つ又は複数の適切な保存的アミノ酸置換を選択することができ、ここでその適切な保存的アミノ酸置換は、突然変異した C D R を含む重鎖の結合特性を有意に変化させるとは予測されない。

【0116】

幾つかの実施態様において、重鎖は重鎖定常領域を含む。幾つかの実施態様において、重鎖はヒト重鎖定常領域を含む。幾つかの実施態様において、ヒト重鎖定常領域は、I g A、I g G、及び I g D から選択されるアイソタイプのものである。幾つかの実施態様において、ヒト重鎖定常領域は I g G 定常領域である。幾つかの実施態様において、重鎖はヒト i g G 4 重鎖定常領域を含む。幾つかの実施態様において、ヒト I g G 4 重鎖定常領域は、S 2 4 1 P 突然変異を含む。

10

【0117】

幾つかの実施態様において、エフェクター機能が望ましい場合、重鎖はヒト I g G 1 又は I g G 3 重鎖定常領域を含む。幾つかの実施態様において、エフェクター機能が望ましくない場合、重鎖はヒト I g G 4 又は I g G 2 重鎖定常領域を含む。

【0118】

20

例示的な抗 C S F 1 R 軽鎖可変領域

幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体軽鎖可変領域が提供される。幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体軽鎖可変領域は、マウス可変領域、ヒト可変領域、又はヒト化可変領域である。

【0119】

抗 C S F 1 R 抗体軽鎖可変領域は、軽鎖 C D R 1、F R 2、C D R 2、F R 3、及び C D R 3 を含む。幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体軽鎖可変領域は、軽鎖 F R 1 及び／又は F R 4 を更に含む。非限定的な例示的な軽鎖可変領域は、配列番号 1 0、1 2、1 4、及び 4 6 から 5 2 から選択されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。

【0120】

30

幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体軽鎖可変領域は、配列番号 1 8、2 4、及び 3 0 から選択される配列を含む C D R 1 を含む。

【0121】

幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体軽鎖可変領域は、配列番号 1 9、2 5、及び 3 1 から選択される配列を含む C D R 2 を含む。

【0122】

幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体軽鎖可変領域は、配列番号 2 0、2 6、及び 3 2 から選択される配列を含む C D R 3 を含む。

【0123】

非限定的な例示的な軽鎖可変領域は、限定されないが、配列番号 1 8、1 9、及び 2 0；配列番号 2 4、2 5、及び 2 6；並びに配列番号 3 0、3 1、及び 3 2 から選択される C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のセットを含む軽鎖可変領域を含む。

40

【0124】

幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体軽鎖は、配列番号 1 0、1 2、1 4、及び 4 6 から 5 2 から選択される配列と少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、又は少なくとも 9 9 % 同一である可変領域配列を含み、ここで軽鎖は、重鎖とともに、C S F 1 R に結合する抗体を形成することができる。

【0125】

50

幾つかの実施態様において、抗CSF1R抗体軽鎖は、本明細書中で議論されるCDRの少なくとも1つを含む。すなわち、幾つかの実施態様では、抗CSF1R抗体軽鎖は、本明細書中で議論される軽鎖CDR1、本明細書中で議論される軽鎖CDR2、及び本明細書中で議論される軽鎖CDR3から選択される少なくとも1つのCDRを含む。更に、幾つかの実施態様において、抗CSF1R抗体軽鎖は、本明細書中で議論されるCDRに基づいて少なくとも1つの突然変異したCDRを含み、ここで突然変異したCDRは、本明細書で論じるCDRに対して1、2、3、又は4個のアミノ酸置換を含む。幾つかの実施態様において、1つ又は複数のアミノ酸置換は保存的アミノ酸置換である。当業者は、特定のCDR配列に対して1つ又は複数の適切な保存的アミノ酸置換を選択することができ、ここでその適切な保存的アミノ酸置換は、突然変異したCDRを含む軽鎖の結合特性を有意に変化させるとは予測されない。

10

【0126】

幾つかの実施態様において、軽鎖はヒト軽鎖定常領域を含む。幾つかの実施態様において、ヒト軽鎖定常領域は、ヒトκ軽鎖定常領域及びヒトλ軽鎖定常領域から選択される。

【0127】

例示的な更なるCSF1R結合分子

幾つかの実施態様において、CSF1Rに結合する更なる分子が提供される。そのような分子としては、限定されないが、非カノニカル足場、例えば抗カリン、アドネクチン、アンキリンリピートなどを含む。例えば、Hosse et al., Prot. Sci. 15:14 (2006); Fiedler, M. and Skerra, A., "Non-Antibody Scaffolds," pp.467-499 in Handbook of Therapeutic Antibodies, Dubel, S., ed., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2007を参照。

20

【0128】

抗CSF1R抗体の例示的な特性

幾つかの実施態様において、上記の構造を有する抗体は、1 nM未満の結合親和性 (K_D) でCSF1Rに結合し、CSF1及び／又はIL-34のCSF1Rへの結合を遮断し、CSF1及び／又はIL-34によって誘導されるCSF1Rリン酸化を阻害する。

【0129】

幾つかの実施態様において、抗CSF1R抗体は、CSF1Rの細胞外ドメイン (CSF1R-ECD) に結合する。幾つかの実施態様において、抗CSF1R抗体は、1 nM未満、0.5 nM未満、0.1 nM未満、又は0.05 nM未満のCSF1Rに対する結合親和性 (K_D) を有する。幾つかの実施態様において、抗CSF1R抗体は、0.01と1 nMの間、0.01と0.5 nMの間、0.01と0.1 nMの間、0.01と0.05 nMの間、又は0.02と0.05 nMの間の K_D を有する。

30

【0130】

幾つかの実施態様において、抗CSF1R抗体は、CSF1Rへのリガンド結合を遮断する。幾つかの実施態様において、抗CSF1R抗体は、CSF1のCSF1Rへの結合を遮断する。幾つかの実施態様において、抗CSF1R抗体は、IL-34のCSF1Rへの結合を遮断する。幾つかの実施態様において、抗CSF1R抗体は、CSF1Rに対するCSF1及びIL-34の両方の結合を遮断する。幾つかの実施態様において、リガンド結合を遮断する抗体は、CSF1Rの細胞外ドメインに結合する。幾つかの実施態様において、任意の目的のために参照により本明細書に組み込まれる、例えば、米国特許第8206715号 (B2) の実施例7に記載されるアッセイを使用して、抗体が、CSF1Rへのリガンドの検出可能な結合の量を少なくとも50%減少させる場合、CSF1Rへのリガンド結合を遮断する。幾つかの実施態様において、抗体は、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、又は少なくとも90%、CSF1Rに対するリガンドの検出可能な結合の量を減少させる。幾つかの実施態様において、抗体は、リガンド結合を少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%など遮断するとされている。

40

【0131】

50

幾つかの実施態様において、抗CSF1R抗体は、リガンド誘導性CSF1Rリン酸化を阻害する。幾つかの実施態様において、抗CSF1R抗体は、CSF1誘導性CSF1Rリン酸化を阻害する。幾つかの実施態様において、抗CSF1R抗体は、IL-34誘導性CSF1Rリン酸化を阻害する。幾つかの実施態様において、抗CSF1R抗体は、CSF1誘導性及びIL-34誘導性CSF1Rリン酸化の両方を阻害する。幾つかの実施態様において、任意の目的のために参照により本明細書に組み込まれる、例えば、米国特許第8206715号(B2)の実施例6に記載されるアッセイを使用して、抗体が、検出可能なリガンド誘導性CSF1Rリン酸化の量を少なくとも50%減少させる場合、「リガンド誘導性CSF1Rリン酸化を阻害する」と考えられる。幾つかの実施態様において、抗体は、検出可能なリガンド誘導性CSF1Rリン酸化の量を少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、又は少なくとも90%減少させる。幾つかのそのような実施態様において、抗体は、リガンド誘導性CSF1Rリン酸化を少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%など阻害すると言われている。

10

【0132】

幾つかの実施態様において、抗体は、CSF1及び／又はIL-34の存在下での単球増殖及び／又は生存応答を阻害する。幾つかの実施態様において、任意の目的のために参照により本明細書に組み込まれる、例えば、米国特許第8206715号(B2)の実施例10に記載されるアッセイを使用して、抗体が、CSF1及び／又はIL-34の存在下で単球増殖及び／又は生存応答の量を少なくとも50%減少させる場合、「単球増殖及び／又は生存応答を阻害する」と考えられる。幾つかの実施態様において、抗体は、CSF1及び／又はIL-34の存在下で単球増殖及び／又は生存応答の量を少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、又は少なくとも90%減少させる。幾つかのそのような実施態様において、抗体は、単球増殖及び／又は生存応答を少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%など阻害すると言われている。

20

【0133】

例示的な抗体コンジュゲート

幾つかの実施態様において、抗体は、標識及び／又は細胞傷害性剤にコンジュゲートされる。本明細書で使用される場合、標識は、抗体の検出を容易にする、かつ／又は抗体が結合する分子の検出を容易にする部分である。非限定的な例示的な標識は、限定されないが、放射性同位元素、蛍光基、酵素基、化学発光基、ビオチン、エピトープタグ、金属結合タグなどを含む。当業者は、意図する用途に応じて適切な標識を選択することができる。

30

【0134】

本明細書中で使用される場合、細胞傷害性剤は、1つ又は複数の細胞の増殖能を低減させる部分である。細胞が増殖しにくくなると、例えば、細胞がアポトーシスを受けるか、そうでなければ死滅する、細胞が細胞周期を進行できない、かつ／又は分裂しない、細胞が分化するなどの理由で、細胞は増殖能を低減させる。非限定的な例示的な細胞傷害性剤としては、放射性同位体、毒素、及び化学療法剤が挙げられるが、これらに限定されない。当業者は、意図する用途に応じて適切な細胞傷害性を選択することができる。

【0135】

40

幾つかの実施態様において、標識及び／又は細胞傷害性剤は、インビトロで化学的方法を用いて抗体にコンジュゲートされる。コンジュゲーションの非限定的な例示的な化学的方法は、当技術分野で公知であり、例えば、Thermo Scientific Life Science Research Produces (以前はPierce; Rockford, IL)、Prozyme (Hayward, CA)、SACRI Antibody Services (Calgary, Canada)、AbD Serotec (Raleigh, NC) などから市販されているサービス、方法及び／又は試薬を含む。幾つかの実施態様では、標識及び／又は細胞傷害性剤がポリペプチドである場合、標識及び／又は細胞傷害性剤は、少なくとも1つの抗体鎖を有する同じ発現ベクターから発現され、抗体鎖に融合された標識及び／又は細胞傷害性剤を含むポリペプチドを産生

50

することができる。当業者であれば、目的とする用途に応じて標識及び／又は細胞傷害性剤を抗体にコンジュゲートさせるための適切な方法を選択することができる。

【0136】

例示的なリーダー配列

幾つかの分泌タンパク質を大量に発現及び分泌するためには、異種タンパク質由来のリーダー配列が望ましい場合がある。幾つかの実施態様において、リーダー配列は、軽鎖及び重鎖リーダー配列である配列番号3及び4からそれぞれ選択される。幾つかの実施態様において、リーダー配列が分泌プロセスの間にERにおいて除去されるので、得られる成熟ポリペプチドは変化しないままであり得るという点において、異種リーダー配列を用いることが有利であり得る。異種リーダー配列の付加は、幾つかのタンパク質を発現及び分泌するために必要とされ得る。

10

【0137】

特定の例示的なリーダー配列配列は、例えばシンガポール国立大学生化学部門によって維持されるオンラインリーダー配列データベースに記載されている。Choo et al., BMC Bioinformatics, 6: 249 (2005); 及びPCT公開番号WO 2006/081430を参照。

【0138】

抗体をコードする核酸分子

抗体の1つ又は複数の鎖をコードするポリヌクレオチドを含む核酸分子が提供される。幾つかの実施態様において、核酸分子は、抗体の重鎖又は軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含む。幾つかの実施態様において、核酸分子は、抗体の重鎖をコードするポリヌクレオチド及び軽鎖をコードするポリヌクレオチドの両方を含む。幾つかの実施態様において、第1の核酸分子は、重鎖をコードする第1のポリヌクレオチドを含み、第2の核酸分子は、軽鎖をコードする第2のポリヌクレオチドを含む。

20

【0139】

幾つかの実施態様において、重鎖及び軽鎖は、2つの別個のポリペプチドとして、1つの核酸分子又は2つの別個の核酸分子から発現される。幾つかの実施態様において、例えば、抗体がscFvである場合、単一のポリヌクレオチドは、一緒に連結された重鎖及び軽鎖の両方を含む単一のポリペプチドをコードする。

【0140】

幾つかの実施態様において、抗体の重鎖又は軽鎖をコードするポリヌクレオチドは、翻訳された場合、重鎖又は軽鎖のN末端に位置するリーダー配列をコードするヌクレオチド配列を含む。上で議論されるように、リーダー配列は、天然の重鎖若しくは軽鎖リーダー配列であってもよく、又は別の異種リーダー配列であってもよい。

30

【0141】

核酸分子は、当技術分野で慣用の組み換えDNA技術を用いて構築することができる。幾つかの実施態様では、核酸分子は、選択された宿主細胞における発現に適した発現ベクターである。

【0142】

抗体の発現及び産生
ベクター

40

抗体重鎖及び／又は軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含むベクターが提供される。抗体重鎖及び／又は軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含むベクターもまた提供される。このようなベクターとしては、限定されるものではないが、DNAベクター、ファージベクター、ウイルスベクター、レトロウイルスベクターなどが挙げられる。幾つかの実施態様では、ベクターは、重鎖をコードする第1のポリヌクレオチド配列及び軽鎖をコードする第2のポリヌクレオチド配列を含む。幾つかの実施態様では、重鎖及び軽鎖は、2つの別個のポリペプチドとしてベクターから発現される。幾つかの実施態様では、重鎖及び軽鎖は、例えば、抗体がscFvである場合、単一のポリペプチドの一部として発現される。

【0143】

50

幾つかの実施態様では、第1のベクターは、重鎖をコードする第1のポリヌクレオチドを含み、第2のベクターは、軽鎖をコードする第2のポリヌクレオチドを含む。幾つかの実施態様では、第1のベクター及び第2のベクターは、同様の量（同様のモル量又は類似の質量の量など）で宿主細胞にトランスフェクトされる。幾つかの実施態様では、第1のベクターと第2のベクターが5：1～1：5の間のモル比又は質量比が、宿主細胞にトランスフェクトされる。幾つかの実施態様では、重鎖をコードするベクター及び軽鎖をコードするベクターについて1：1と1：5の間の質量比が使用される。幾つかの実施態様では、重鎖をコードするベクター及び軽鎖をコードするベクターについて1：1と1：2の間の質量比が使用される。

【0144】

10

幾つかの実施態様では、CHO若しくはCHO由来の細胞、又はNS0細胞におけるポリペプチドの発現に最適化されたベクターが選択される。例示的なそのようなベクターは、例えば、Running Deer et al., Biotechnol. Prog. 20:880-889 (2004)に記載される。

【0145】

幾つかの実施態様では、ヒトを含む動物における抗体重鎖及び／又は抗体軽鎖の生体内発現のためにベクターが選択される。幾つかの実施態様では、ポリペプチドの発現は、組織特異的様式で機能するプロモーターの制御下にある。例えば、肝臓特異的プロモーターは、例えば、PCT公開番号WO2006/076288に記載されている。

【0146】

宿主細胞

20

様々な実施態様において、抗体重鎖及び／又は軽鎖は、原核細胞、例えば、細菌細胞において；又は真核細胞において、例えば（酵母のような）真菌細胞、植物細胞、昆虫細胞、及び哺乳動物細胞などにおいて発現され得る。そのような発現は、例えば、当技術分野で公知の手順に従って実施され得る。ポリペプチドを発現するために使用され得る例示的な真核細胞には、限定されないが、COS細胞（COS細胞を含む）；293細胞（293-6E細胞を含む）；CHO細胞（CHO-S及びDG44細胞を含む）；PER.C6（登録商標）細胞（Crucell）；及びNS0細胞が含まれる。幾つかの実施態様において、抗体重鎖及び／又は軽鎖は、酵母において発現され得る。例えば、米国公開番号US2006/0270045（A1）を参照されたい。幾つかの実施態様において、特定の真核宿主細胞は、抗体重鎖及び／又は軽鎖に対する所望の翻訳後修飾を行う能力に基づいて選択される。例えば、幾つかの実施態様では、CHO細胞は、293細胞で産生された同じポリペプチドよりも高いレベルのシアリル化を有するポリペプチドを産生する。

30

【0147】

1つ又は複数の核酸の所望の宿主細胞への導入は、限定されるものではないが、リン酸カルシウムトランスフェクション、DEAE-デキストラン媒介トランスフェクション、カチオン性脂質媒介トランスフェクション、エレクトロポレーション、形質導入、感染などを含む任意の方法によって達成することができる。非限定的な例示的な方法は、例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001)に記載されている。核酸は、任意の適切な方法に従って、所望の宿主細胞において一過性に又は安定的にトランスフェクトされ得る。

40

【0148】

幾つかの実施態様において、任意の適切な方法に従って、ポリペプチドをコードする1つ又は複数の核酸分子で遺伝子操作又はトランスフェクトされた動物において、1つ又は複数のポリペプチドをインビボで産生させることができる。

【0149】

抗体の精製

抗体は、任意の適切な方法によって精製することができる。そのような方法には、親和性マトリックス又は疎水性相互作用クロマトグラフィーの使用が含まれるが、これらに限定されない。適切な親和性リガンドには、抗体定常領域に結合する抗原及びリガンドが含ま

50

まれる。例えば、定常領域に結合し、抗体を精製するために、プロテインA、プロテインG、プロテインA/G、又は抗体アフィニティーカラムを使用することができる。疎水性相互作用クロマトグラフィー、例えばブチル又はフェニルカラムも、幾つかのポリペプチドを精製するのに適している。ポリペプチドを精製する多くの方法が当技術分野で公知である。

【0150】

無細胞抗体産生

幾つかの実施態様において、抗体は無細胞系で産生される。非限定的な例示的な無細胞系は、例えば、Sitaraman et al., Methods Mol. Biol. 498: 229-44 (2009); Spirin, Trends Biotechnol. 22: 538-45 (2004); Endo et al., Biotechnol. Adv. 21: 695-713 (2003)に記載される。

10

【0151】

治療的組成物及び方法

色素性絨毛結節性滑膜炎 (PVNS) 及び他の状態を治療する方法

幾つかの実施態様において、有効量の抗CSF1R抗体を投与することを含む、PVNSを治療するための方法が提供される。幾つかの実施態様において、PVNSはびまん性PVNSである。幾つかの実施態様において、PVNSは股関節及び／又は膝関節にある。幾つかの実施態様において、PVNSは手又は足の関節にある。幾つかの実施態様において、有効量の抗CSF1R抗体を投与することを含む、滑膜関節及び腱鞘を含む他の増殖性障害、例えば腱鞘の巨細胞腫 (GCTTS) 及び腱鞘炎巨細胞腫 (TGCT) などの治療する方法が提供される。幾つかの実施態様において、抗体は、本明細書中に記載される用量で、例えば、少なくとも1mg/kg、少なくとも2mg/kg、少なくとも4mg/kg、少なくとも8mg/kg、少なくとも10mg/kg、少なくとも12mg/kg、少なくとも16mg/kg、少なくとも20mg/kg、少なくとも30mg/kg、少なくとも40mg/kg、少なくとも50mg/kg、又は少なくとも100mg/kgの用量で投与される。幾つかの実施態様において、抗体は、本明細書に記載される用量で、例えば1mg/kg、2mg/kg、又は4mg/kgの用量で投与される。幾つかの実施態様において、抗体は、本明細書に記載される頻度で、例えば、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、又は10週間に1回投与される。幾つかの実施態様において、少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも6回、少なくとも7回、少なくとも8回、少なくとも9回、少なくとも10回、少なくとも11回、又は少なくとも12回の用量を、抗体治療の過程の間に投与することができる。

20

30

【0152】

幾つかの実施態様において、CSF1Rに結合する抗体によるPVNSの治療は、抗体の少なくとも2回、又は少なくとも3回、又は少なくとも4回の投与後に、少なくとも30%、又は少なくとも40%、又は少なくとも50%、又は少なくとも60%、又は少なくとも70%の腫瘍体積スコアの減少をもたらす。腫瘍体積スコアは、例えば、罹患した関節における腫瘍体積を評価するためにMRIを用いて測定することができる。幾つかの実施態様において、腫瘍体積スコアは、1つの罹患した関節において測定される。幾つかの実施態様において、腫瘍体積スコアは、1つ又は複数の罹患した関節における全腫瘍体積として測定される。

40

【0153】

抗CSF1R抗体は、少なくとも1つの追加治療の前に、同時に、及び／又はその後に投与され得る。非限定的な例示的な追加治療は、外科的滑膜切除術、放射線ビーム治療、放射性同位体滑膜切除術、及び関節置換を含む。

【0154】

幾つかの実施態様において、抗CSF1R抗体は、CSF1R及び／又はIL-34のCSF1Rへの結合を遮断し、かつ／又はCSF1及び／又はIL-34によって誘導されるCSF1Rリン酸化を阻害する。幾つかの実施態様において、抗CSF1R抗体は、

50

C S F 1 R 及び I L - 3 4 の C S F 1 R への結合を遮断し、かつ／又は C S F 1 及び／又は I L - 3 4 によって誘導される C S F 1 R リン酸化を阻害する。幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体は、本明細書に記載の h u A b 1 から h u A b 1 6 から選択される抗体の C D R、又はその可変領域を含む。幾つかの実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体は、h u A b 1 の C D R、又はその可変領域を含む。

【0155】

投与の経路及び担体

様々な実施態様において、抗体は、限定されないが、経口、動脈内、非経口、鼻腔内、筋肉内、心臓内、脳室内、気管内、口腔、直腸、腹腔内、皮内、局所、経皮、及び髄腔内を含む種々の経路によって、又は移植若しくは吸入によってインビボで投与され得る。主
10
題の組成物は、限定されないが、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏剤、溶液、坐剤、浣腸剤、注射剤、吸入剤、及びエアゾールを含む、固体、半固体、液体又は気体形態の製剤に製剤化することができる。抗体をコードする核酸分子は、文献（例えば、Tang et al., Nature 356:152-154 (1992)を参照されたい）に記載されているように、金微粒子上にコーティングされ、粒子照射装置又は「遺伝子銃」によって皮内送達され得る。適切な製剤及び投与の経路は、意図される用途に応じて選択され得る。

【0156】

様々な実施態様において、抗体を含む組成物は、多種多様な薬学的に許容される担体を含む製剤で提供される（例えば、Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 20th ed. (2003); Ansel et al.,
20
Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)を参照）。ビヒクル、アジュバント及び希釈剤を含む種々の薬学的に許容される担体が利用可能である。更に、種々の薬学的に許容される補助物質、例えば、P h 調節剤及び緩衝剤、浸透圧調節剤、安定剤、湿潤剤なども利用可能である。非限定的な例示的な担体には、生理食塩水、緩衝化生理食塩水、デキストロース、水、グリセロール、エタノール、及びそれらの組み合わせが含まれる。

【0157】

様々な実施態様では、抗体を含む組成物は、それらを水性又は非水性溶媒中に、例えば、植物性又は他の油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸のエステル、プロピレングリ
30
コールなどの中に、必要に応じて、慣用の添加剤、例えば可溶化剤、等張剤、懸濁化剤、乳化剤、安定剤及び防腐剤とともに、溶解、懸濁又は乳化させることによって、皮下投与を含む注射用に製剤化され得る。様々な実施態様では、組成物は、例えば、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素などのような加圧された許容可能な噴霧剤を使用して、吸入用に製剤化され得る。組成物はまた、様々な実施態様において、生分解性又は非生分解性ポリマーなどの徐放性マイクロカプセルに製剤化することもできる。限定されない例示的な生分解性製剤は、ポリ乳酸-グリコール酸ポリマーを含む。非限定的な例示的な非生分解性製剤には、ポリグリセリン脂肪酸エステルが含まれる。そのような製剤を製造する特定の方法は、例えば、E P 1 1 2 5 8 4 4 A 1 に記載されている。

【0158】

1つ又は複数の容器を含む医薬パック及びキットであって、それぞれが抗体又は抗体の組み合わせの1つ又は複数の用量を含むものも提供される。幾つかの実施態様において、単位用量が提供され、ここで単位用量は、1つ又は複数の追加の薬剤を伴うか又は伴わずに、抗体又は抗体の組み合わせを含む組成物の所定量を含む。幾つかの実施態様において、そのような単位用量は、注射用の単回使用プレフィルドシリンジで供給される。様々な実施態様において、単位用量に含まれる組成物は、生理食塩水、スクロースなど；リン酸塩などの緩衝液を含むことができ；並びに／又は安定かつ効果的なp H範囲内で製剤化され得る。あるいは、幾つかの実施態様では、組成物は、適切な液体、例えば、滅菌水の添加時に再構成され得る凍結乾燥粉末として提供され得る。幾つかの実施態様において、組成物は、限定されないが、スクロース及びアルギニンを含む、タンパク質凝集を阻害する
50

1つ又は複数の物質を含む。幾つかの実施態様において、本発明の組成物は、ヘパリン及び／又はプロテオグリカンを含む。

【0159】

薬学的組成物は、特定の適応症の治療又は予防に有効な量で投与される。治療の有効量は、典型的には、治療されている被験体の体重、彼若しくは彼女の身体若しくは健康状態、治療される状態の広範さ、又は治療される被験体の年齢に依存する。一般に、抗体は、1用量あたり約10 μ g/kg体重から約100 mg/kg体重の範囲の量で投与され得る。幾つかの実施態様において、抗体は、1用量あたり約50 μ g/kg体重から約5 mg/kg体重の範囲の量で投与され得る。幾つかの実施態様において、抗体は、1用量あたり約100 μ g/kg体重から約10 mg/kg体重の範囲の量で投与され得る。幾つかの実施態様において、抗体は、1用量あたり約100 μ g/kg体重から約20 mg/kg体重の範囲の量で投与され得る。幾つかの実施態様において、抗体は、1用量あたり約0.5 mg/kg体重から約20 mg/kg体重の範囲の量で投与され得る。幾つかの実施態様において、抗体は、少なくとも1 mg/kg、少なくとも2 mg/kg、少なくとも4 mg/kg、少なくとも8 mg/kg、少なくとも10 mg/kg、少なくとも12 mg/kg、少なくとも16 mg/kg、少なくとも20 mg/kg、少なくとも30 mg/kg、少なくとも40 mg/kg、少なくとも50 mg/kg、又は少なくとも100 mg/kgの用量で投与される。幾つかの実施態様において、抗体は、1 mg/kg、2 mg/kg、又は4 mg/kgの用量で投与され得る。

10

【0160】

抗体組成物は、必要に応じて被験体に投与され得る。投与頻度の決定は、治療されている状態、治療されている被験体の年齢、治療されている状態の重篤度、治療されている被験体の一般的な健康状態などの考慮に基づいて主治医などの当業者によってなされ得る。幾つかの実施態様において、抗体の有効用量が、被験体に1回以上投与される。様々な実施態様において、抗体の有効用量が、1ヶ月に1回、1ヶ月に1回未満、例えば2ヶ月毎又は3ヶ月毎に投与される。他の実施態様では、抗体の有効用量が、例えば、3週間毎、2週間毎、又は毎週など、1ヶ月に1回以上投与される。幾つかの実施態様において、抗体の有効用量が、1, 2, 3, 4又は5週間に1回投与される。幾つかの実施態様において、抗体の有効用量が、週に2回又は3回投与される。抗体の有効用量は、被験体に少なくとも1回投与される。幾つかの実施態様において、抗体の有効用量は、少なくとも1ヶ月間、少なくとも6ヶ月間、又は少なくとも1年間の期間を含み複数回投与されても良い。

20

30

【0161】

併用療法

抗体は、単独で、又は他の治療様式を伴って投与され得る。それらは、他の治療様式、例えば、外科手術、放射線療法、関節置換、及び／又は別の治療剤の前に、実質的に同時に、又はその後提供され得る。幾つかの実施態様において、PVNSは、手術、放射線療法、関節置換、別の治療薬の投与、又はそれらの組み合わせから選択される治療の後に再発又は進行した。

【0162】

幾つかの実施態様において、抗CSF1R抗体は、外科的滑膜切除術、放射線ビーム治療、放射性同位体滑膜切除術、及び関節置換から選択される少なくとも1つの治療の前に、同時に、又は後に投与される。

40

【実施例】

【0163】

以下に議論される実施例は、本発明の単なる例示であることを意図しており、決して本発明を限定するものと考えるべきではない。実施例は、以下の実験が、実施された実験の全て又は唯一の実験であることを示すことを意図するものではない。使用される数値（例えば、量、温度など）に関して正確さを確保するための努力がなされているが、幾つかの実験誤差及び偏差が考慮されるべきである。他に示さない限り、部は重量部であり、分子

50

量は重量平均分子量であり、温度は摂氏度であり、圧力は大気圧又はそれに近い圧力である。

【0164】

実施例1：ヒト化抗CSF1R抗体

様々なヒト化抗CSF1R抗体が以前に開発された。例えば、PCT公開番号WO2011/140249を参照されたい。

【0165】

親のキメラ抗体の可変領域の配列及びヒトアクセプター可変フレームワーク領域の配列と整列させた、ヒト化重鎖可変領域及びヒト化軽鎖可変領域のそれぞれの配列が、図1（重鎖）及び図2（軽鎖）に示されている。ヒトアクセプター可変フレームワーク領域配列に対するヒト化可変領域配列の変化が囲まれている。各可変領域のCDRの各々が、囲まれた領域に示され、囲まれた配列の上に「CDR」としてラベル付けされている。

【0166】

以下の表8は、抗体huAb1からhuAb16のヒト化重鎖及びヒト化軽鎖の完全配列を示す。これらの抗体のそれぞれのヒト化重鎖及びヒト化軽鎖の名称及び配列番号を表3に示す。

表3: huAb1からhuAb16のヒト化重鎖及び軽鎖

ヒト化抗体	ヒト化HC	配列番号	ヒト化LC	配列番号
huAb1	h0301-H0	53	h0301-L0	60
huAb2	h0301-H1	54	h0301-L0	60
huAb3	h0301-H2	55	h0301-L0	60
huAb4	h0301-H0	53	h0301-L1	61
huAb5	h0301-H1	54	h0301-L1	61
huAb6	h0301-H2	55	h0301-L1	61
huAb7	h0302-H1	56	h0302-L0	62
huAb8	h0302-H1	56	h0302-L1	63
huAb9	h0302-H1	56	h0302-L2	64
huAb10	h0302-H2	57	h0302-L0	62
huAb11	h0302-H2	57	h0302-L1	63
huAb12	h0302-H2	57	h0302-L2	64
huAb13	h0311-H1	58	h0311-L0	65
huAb14	h0311-H1	58	h0311-L1	66
huAb15	h0311-H2	59	h0311-L0	65
huAb16	h0311-H2	59	h0311-L1	66

【0167】

16のヒト化抗体を、以前に記載されているように、ヒト、カニクイザル、及びマウスCSF1R ECDへの結合について試験した。例えば、PCT公開番号WO2011/140249を参照されたい。抗体は、ヒト及びカニクイザルCSF1R ECDの両方

に結合するが、マウスCSF1R ECDには結合しないことが見出された。ヒト化抗体はまた、ヒト及びカニクイザルCSF1Rの両方に対するCSF1及びIL-34の結合を遮断し、CHO細胞で発現されるヒトCSF1RのCSF1誘導性及びIL-34誘導性リン酸化を阻害することも見出された。例えば、PCT公開番号WO 2011/140249を参照されたい。

【0168】

ヒトCSF1R ECDへの結合についての k_a 、 k_d 及び K_D は、以前に決定され、表4に示されている。例えば、PCT公開番号WO 2011/140249を参照されたい。

表4:ヒトCSF1Rに対するヒト化抗体結合親和性

huAb	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	K_d (s^{-1})	K_D (Nm)
huAb 0301-L0H0	3.22×10^6	1.11×10^{-03}	0.35
huAb 0301-L0H1	3.56×10^6	1.22×10^{-03}	0.34
huAb 0301-L0H2	2.32×10^6	6.60×10^{-04}	0.28
huAb 0301-L1H0	3.29×10^6	1.15×10^{-03}	0.35
huAb 0301-L1H1	2.87×10^6	9.21×10^{-04}	0.32
huAb 0301-L1H2	2.95×10^6	7.42×10^{-04}	0.25
huAb 0302-L0H1	3.54×10^6	3.69×10^{-03}	1.04
huAb 0302-L1H1	3.47×10^6	4.04×10^{-03}	1.17
huAb 0302-L2H1	1.60×10^6	9.14×10^{-04}	0.57
huAb 0302-L0H2	3.40×10^6	1.79×10^{-03}	0.53
huAb 0302-L1H2	2.71×10^6	1.53×10^{-03}	0.56
huAb 0302-L2H2	1.84×10^6	8.40×10^{-04}	0.46
huAb 0311-L0H1	1.22×10^6	5.40×10^{-04}	0.44
huAb 0311-L1H1	1.32×10^6	6.64×10^{-04}	0.50
huAb 0311-L0H2	1.34×10^6	4.73×10^{-04}	0.35
huAb 0311-L1H2	1.51×10^6	6.09×10^{-04}	0.40

【0169】

実施例2：抗CSF1R抗体の薬物動態及び薬力学

huAb1の薬物動態(PK)及び毒物動態(TK)は、カニクイザルにおける3回の静脈内(IV)研究で調査されている。試験された用量範囲は、単回投与後に3-150 mg/kg、及び反復投与後に3-150 mg/kgであった。注入時間は30分であった。反復投与研究での投与間隔は1週間に1回であり、各動物は合計4回の投与を受けた。

【0170】

huAb1クリアランスのメカニズムを解明し、単回投与PK研究におけるサルと比較して、GLP毒性研究の回復群のサルで観察された長期曝露のメカニズムをよりよく理解するのを助けるために、SCIDマウスにおいて、キメラ代替抗体の単一及び反復投与PKを研究した。

【0171】

カニクイザルにおけるhuAb1の1回の30分間のIV注入後のPKプロファイルは、標的介在性クリアランスと一致して、急速な分布、続いて、血漿からのhuAb1の加速された枯渇で終了する遅い終末期によって特徴付けられた。

【0172】

この急速な減少は、標的介在性クリアランスに加えて、h u A b 1 抗体に一部起因する可能性がある。しかしながら、A D A 応答を開始する能力を欠いている S C I D マウスにおけるキメラ代替抗体の単回用量投与は、同様のプロファイルを示し、特に低用量で、h u A b 1 の総クリアランスに対する標的介在性クリアランスの寄与を支持していた。

【0173】

観察された最大血漿濃度 (C m a x) は、試験した全ての用量レベルで用量に比例して増加したが、無限に外挿された時間ゼロからの血漿中濃度-時間曲線下面積 (A U C ∞) の増加は、3 m g / k g から 1 0 m g / k g の用量比例よりも大きく、1 0 m g / k g から 1 5 0 m g / k g の用量比例であった。加速された末期の減少の前の半減期 (t 1 / 2) は 1 - 1 2 日の範囲であり、総クリアランスは 0 . 1 4 - 1 . 2 5 m L / h / k g の範囲であった。要約すると、h u A b 1 は、カニクイザルにおいて飽和可能な非線形クリアランスを有する。

10

【0174】

C S F 1 R 阻害によってインビボで調節されることが知られている様々な薬力学 (P D) マーカーに対する h u A b 1 の効果を、3つのカニクイザルの研究で調べた。これらのマーカーには、C S F 1、C D 1 6 + 単球、及び骨吸収マーカーが含まれる。

【0175】

C S F 1 レベル：C S F 1 の血漿又は血清レベルは、h u A b 1 標的結合の尺度である。C S F 1 は、C S F 1 R 媒介性エンドサイトーシス及び細胞内分解を介して、正常な生理学的条件下で、マクロファージ（主に脾臓マクロファージ及び肝臓クッパー細胞）によって循環から除去される。正常個体における C S F 1 の定常状態レベルは < 1 μ g / m l である。h u A b 1 は C S F 1 R に結合し C S F 1 が除去されるのを防ぎ、循環 C S F 1 濃度の大幅かつ急速な増加をもたらし、その後 C S F 1 レベルは約 1 0 μ g / m l の新しい定常状態に達する。パイロット毒性研究において、血漿 C S F 1 及び血漿 h u A b 1 の試料を、カニクイザルにおいて 4 週間週 1 回投与後にトラフで（投与後 7 日）得た。データは、最小の生物学的効果が 5 μ g / m L の h u A b 1 で生じ、半最大応答 (E C 5 0) が 8 μ g / m L の h u A b 1 であることを示している。

20

【0176】

C D 1 6 + 単球：G L P 毒性研究において、C D 1 6 + 単球は、インビボでのこの単球亜集団の増殖及び維持を支持する C S F 1 R 経路と一致して、5 0 m g / k g 又は 1 5 0 m g / k g の h u A b 1 の 4 回の週 1 回の I V 注入を受けたサルで減少した。C D 1 6 + 単球の減少は投薬 1 週間以内に起こり、投薬及び曝露期間を通して持続した。h u A b 1 が消失した後、C D 1 6 + 単球は正常ベースラインレベルに回復した。C D 1 6 - 単球の亜集団は、h u A b 1 の投与によって影響を受けなかった。

30

【0177】

骨吸収マーカー：h u A b 1 を反復投与した後のサルにおいて、骨吸収の血漿及び尿マーカーを評価した。尿 N T x、血漿 C T x 及び T R A P 5 b は全て減少した。効果は h u A b 1 のクリアランス時に可逆的であった。

【0178】

実施例 3：抗 C S F 1 R 抗体による P V N S の治療

h u A b 1 抗体（配列番号 5 3 及び 6 0 のそれぞれ重鎖及び軽鎖可変領域を含む抗体）を、1 m g / k g から 4 m g / k g の範囲の増加用量で P V N S を有する患者に投与する。h u A b 1 は 2 週間ごとに投与される患者は 2 8 日サイクルで治療され、各サイクルは 1 日目と 1 5 日目に 2 回の用量からなる。サイクルを完了した後、患者は次のサイクルで増加した用量を投与され得る。

40

【0179】

症状の改善及び腫瘍体積スコア (T V S) について患者を監視する。h u A b 1 治療の開始前及び開始後に、ベースライン及び治療後の腫瘍組織切除及び滑液を患者から得ることができる。患者は、全体的な応答、免疫関連の応答、及び全生存期間について更に監視

50

される。

【0180】

MRI腫瘍評価は、h u A b 1の初回投与前の28日以内に実施され、次いで初回投与後にある時間間隔で（例えば、4週間、8週間、16週間、24週間、その後は12-16週間）実施される。健康アウトカム（例えば、機能及び症状）の臨床評価もまた、初回投与後4週間ごとに行われる。h u A b 1に対する応答は、測定可能な疾患に関してRECISTを用いて評価される。

【0181】

患者は、最良の全体的腫瘍応答（完全寛解〔CR〕、部分寛解〔PR〕、安定疾患〔SD〕又は進行性疾患〔PD〕）に従って分類され得る。適切であれば、最良の全体的腫瘍応答によって層別化された、患者の頻度、比率、及び正確な95%CIが計算される。少なくとも4週間（28日間）の持続時間を有するCR又はPRの最良の全体的腫瘍応答を有する患者は、客観的腫瘍応答を有するものとして更に分類される。

10

【0182】

患者は、RECIST及び腫瘍体積スコアによって応答について分類される。腫瘍体積スコアは、以下の定義に従って応答を分類する：完全寛解〔（CR）；治療サイクル後に完全に消失した病変〕、部分寛解〔（PR）；ベースラインと比較して体積スコアの $\geq 50\%$ の減少〕、進行性疾患〔（PD）；ベースライン時又は他の訪問時であろうと、治療中の最低スコアと比較して体積の $\geq 30\%$ の増加〕又は安定疾患〔（SD）；スコアに基づく従前の基準の何れかを満たしていない〕。

20

【0183】

応答の持続時間は、全体応答（CR又はPR）の最初の文書化から疾患の進行の最初の文書化までの日数として計算される。

【0184】

実施例4：色素性絨毛結節性滑膜炎（PVNS）／びまん性腱滑膜巨細胞腫（dt-TGCT）を有する患者における第I／II相臨床試験の要約

色素性絨毛結節性滑膜炎（PVNS）及び、びまん性腱滑膜巨細胞腫（dt-TGCT）の一方又は両方を有する患者において、h u A b 1（FPA008としても知られる）を用いて第I／II相臨床試験が実施される。第I相の目的は、患者におけるh u A b 1の推奨用量を決定することであり、第II相は、患者におけるh u A b 1の客観的奏効率（ORR）を推定するために行われる。ORR＝完全寛解（CR）＋部分寛解（PR）。この研究はまた、患者におけるh u A b 1の安全性及び耐性を特徴付けるとともに、応答する患者における応答の持続時間を決定し、患者におけるh u A b 1の薬物動態を評価する。更に、この研究は、CSF1、IL34、TRAP5b、CTX、及び全血CD14⁺/CD16⁺単球サブセットの血清レベルの変化によって測定されるh u A b 1の薬力学を評価し；CSF1、CSF1R及びCD68について免疫組織化学（IHC）により滑膜生検を評価し；h u A b 1濃度及び細胞型の変化について滑液を評価し；そして、PVNS用に特別に開発されたOgilvie-Harrisスコアにより（Ogilvie-Harris, 1992; Rhee, 2010）及びEQ-5D-5Lスコアにより（Rabin, 2001; Herdmann, 2011）測定された機能的アウトカムを評価するであろう。

30

40

【0185】

第I／II相研究は非盲検であり、患者は何れかの相に登録されるが、両方に登録されることはない。患者は28日サイクルで2週間毎にh u A b 1で治療される。治療は1回の28日サイクル後に継続することができる。例えば、初回投与サイクルは、安全性及び薬物動態学的評価のために使用されてもよいが、患者は、例えば、1、2又は3回の、追加の28日サイクルの延長治療期間に、又は疾患の進行まで（24週間前の場合）、許容できない毒性まで、患者若しくは医師の中止の決定まで、又は研究の終了まで参加することができる。

【0186】

第I相では、3人の患者が3つのコホートのそれぞれに登録され、コホートはそれぞれ

50

1 mg/Kg の h u A b 1, 2 mg/Kg の h u A b 1 又は 4 mg/Kg の h u A b 1 を投与された。更なるコホートが追加され得、中間体の 3 mg/Kg の h u A b 1 コホートが追加され得る。最大耐量 (MTD) が第 I 相で同定されたものと仮定して、用量漸増が 4 mg/kg より高く継続する場合、第 I I 相の推奨用量 (RD) は最大耐量 (MTD) である場合とそうでない場合があり得るが、MTD よりも高くはないであろう。第 I I 相研究は、第 I 相の結果から選択される用量、又は 4 mg/kg 以下であると予想される用量に基づく。第 I I 相用量は、安全性、忍容性、客観的奏功、PK、PD 及び非臨床データから外挿された有効曝露の推定値に基づいて同定されるであろう。

【0187】

第 I I 相研究期間は 24 週間であり、30 人の患者が関与する。

10

【0188】

治療された患者は 18 歳以上であり、有資格の外科医又は複数の専門分野の腫瘍委員会によって決定されるように、容認できない機能的喪失又は罹患をもたらすであろう、手術不能な PVNS/dt-TGCT 又は潜在的に切除可能な腫瘍の組織学的に確認された診断を有する。患者は、MRI で RECIST 1.1 によって測定可能な PVNS/dt-TGCT を有し得る。

【0189】

治療された患者は、不耐性のために中断されない限り、抗 CSF1R 抗体又は PLX 3397 による先行治療を受けていない。しかし患者は、イマチニブ又はニロチニブを用いた先行治療を受けている可能性がある。患者は、初回研究用量の投与の前の 12 週間以内に、罹患関節の外科手術を受けていない。

20

【0190】

患者において薬物動態パラメーターが評価されるであろう。以下の PK パラメーターは、適切かつ適用可能な場合、FPA008 の濃度-時間データから導出されるであろう (蓄積率や半減期などの他のパラメーターも計算され得る) : 血清濃度-時間曲線下面積 (AUC) ; 最大血清濃度 (C_{max}) ; 最小血清濃度 (C_{min}) ; クリアランス (CL) ; 定常状態での分布容積 (V_{ss}) 。

【0191】

薬力学的 (PD) パラメーターもまた評価される : 血清-CSF1 及び IL34 リガンド濃度、CTX、及び TRAP 5b 骨吸収マーカー濃度 ; 全血-CD14⁺/CD16⁺ 単球サブセット ; 滑膜 (任意) -CSF1 遺伝子転座について滑膜生検を評価する (以前に行われていない場合) 、ベースライン及び治療滑膜生検で、IHC : CSF1 及び CSF1R について、及び/又は CD68 について ; 滑液 (任意) -h u A b 1 濃度 ; IHC による上記マーカーの細胞成分。

30

【0192】

免疫原性は、例えば、血液試料を採取し、h u A b 1 に対する抗薬物抗体について試料をアッセイすることによって評価される。

【0193】

応答性は、例えば以下のように評価される : 罹患した関節の MRI は、治療の開始後、4、8、及び 16 週間のスクリーニングで (又は治療中止まで) 行われる。MRI ごとの応答は、RECIST 1.1 及び独立した中央放射線医学審査に基づく TVS を使用して評価されるであろう。更に、良好な腫瘍奏効率がある場合、周囲の骨及び他の関節組織の変化は、全臓器 MRI スコア (WORMS) 及び関節リウマチ MRI スコア (RAMRIS) に基づいて評価され得る。スクリーニング、C1D15 (投与前)、C2D1 (投与前)、次いで 24 週間のその後の全てのサイクルの 1 日目 (投与前) に、又は治療が中止されるまで、健康アウトカム (機能、症状) の臨床評価が行われるであろう。治療完了/早期終了時に進行しておらず、研究への参加を継続することに同意した患者は、進行まで 14 (±2) 週ごとに追跡されるべきであり (MRI 及び健康アウトカムの評価)、C1D1 後 52 週間まで、患者は局所療法 (例えば、切除、放射線) を受けるか、又は新たな全身療法が開始される。

40

50

【0194】

有害事象、身体検査、バイタルサイン、12誘導ECG、臨床検査測定の変化を監視することにより、安全性を評価する。

【0195】

全ての分析は記述的であり、用量群及び必要に応じて全体として提示されるであろう。第2相からの患者データは別のグループとして要約されるであろう。RDで投与された全ての患者も要約されるであろう。より低い用量レベルで登録され得る患者の数が少ないため、幾つかの用量レベルを要約のためにまとめることができる。有効性データの欠損値は、欠損として扱われ；有効性のデータは帰属されない。

【0196】

この研究で収集されたデータは、要約表と患者データのリストを使用して提示されるであろう。連続変数は、記述統計値、具体的には平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値、及び最大値を使用して要約されるであろう。カテゴリー的な変数は頻度とパーセンテージで要約されるであろう。95%の信頼区間が必要に応じて提示されるであろう。奏効率及び対応する信頼区間（CI）が、有効性を利用可能にするために使用されるであろう。全体で約33から36人の患者がRDで治療されるであろうことが予想される。表6は、対応する95%信頼区間、並びに様々な症例数及び観察された奏効率についての精度を示す。PKパラメーターは、非コンパートメント分析法を用いて計算されるであろうが、適切であれば区分析法を用いることも可能である。

【0197】

実施例5：色素性絨毛結節性滑膜炎（PVNS）／びまん性腱滑膜巨細胞腫（dt-TGCT）を有する患者における第I／II相臨床試験

1. 序論

1.1. PVNSの背景

色素性絨毛結節性滑膜炎（PVNS）は、コロニー刺激因子-1（CSF1）が過剰発現する反応性炎症及びクローン新生物増殖の両方の特徴を有する滑膜の良性腫瘍である。CSF1遺伝子（1p13）のCOL6A3プロモーター（2q35）への一般的な転座は、PVNS患者の約60%に存在する。転座は、滑膜におけるCSF1の過剰発現を伴う。更に、PVNS患者の約40%は、同定されたCSF1転座がない場合にCSF1過剰発現を有する。PVNS及び反応性滑膜炎の全ての症例におけるCSF1過剰発現の一貫した存在は、滑膜病理学のスペクトラムにおけるCSF1の重要な役割及びCSF1／CSF1R相互作用を治療的に標的化する有用性の両方を示唆している（West,2006）。

【0198】

PVNSにおいて、CSF1の過剰発現は滑膜細胞の少数に存在するが、大部分の細胞浸潤物はCSF1Rを発現するがCSF1は発現しない。これは、腫瘍性細胞における異常なCSF1発現を伴う腫瘍景観効果（tumor-landscaping effect）として特徴付けられ、塊を形成する非新生物細胞の異常な蓄積をもたらす。

【0199】

外科手術は、局所化されたPVNSを有する患者のための最適な治療である。再発は患者の8-20%で発生し、再切除により容易に管理される。PVNS／dt-TGCTはより頻繁に再発する傾向があり（33-50%）、より高悪性度の臨床経過を有する。患者はしばしば症候性であり、生涯にわたって複数の外科手術を必要とする。切除不能な疾患又は複数回の再発を有する患者のために、CSF1R阻害剤を使用する全身療法は、外科手術の遅延又は回避を助け、機能的アウトカムを改善するのに役立つ（Ravi,2011）。

【0200】

CSF1Rの非特異的阻害剤であるイマチニブ（Imatinib）は、29人のPVNS患者において評価を受けている。年齢の中央値は41歳であり、最も一般的な疾患部位は膝であった（n=17；59%）。27名の評価可能な患者のうち5名は、19%の全体的な奏効率について、RECIST（固形癌効果判定基準）あたり完全（n=1）又

10

20

30

40

50

は部分（ $n = 4$ ）の応答を示した。27人の患者のうち20人（74%）が安定した疾患を有していた。症状の評価が可能な患者22人中16人（73%）において症状の改善が認められた。症状の改善率が高く、全体的に好ましい安全性プロファイルであったにもかかわらず、10人の患者が毒性又は他の理由のどちらかのために治療を中止した（Cassier, 2012）。

【0201】

最近、CSF1シグナル伝達の強力な阻害剤に関する2つの研究が、PVNS患者における予備的ではあるが説得力のある臨床活性を示している。CSF1Rキナーゼ阻害剤であるPLX3397、及びCSF1Rを標的とするモノクローナル抗体であるRG7155がPVNS患者において評価されている（Cassier, 2014; Tap, 2014）。両方の研究において、PVNS患者の大部分は、RECIST、FDG-PET、及び／又はMRIによる疾患体積の尺度である総体積スコアに基づく治療に応答した。

10

【0202】

PVNSでは、少数の細胞によるCSF1の過剰発現は、腫瘍塊の大部分を構成するCSF1R発現細胞の動員につながる。FPA008は、CSF1R活性化に拮抗し、腫瘍中のCSF1R発現細胞の減少をもたらす、それによって臨床的利益を提供するべきである。

【0203】

1. 2. FPA008：分子の説明

FPA008とも呼ばれるHuAB1は、ヘミ二量体交換を防止するために、ヒンジ領域に単一のアミノ酸置換を有するヒト化IgG4モノクローナル抗体である。FPA008は、受容体チロシンキナーゼであるヒトコロニー刺激因子1受容体（CSF1R）に対して高い親和性で結合する。

20

【0204】

1. 2. 1. FPA008を用いた非臨床研究

1. 2. 1. 1. CSF1Rシグナル伝達のFPA008阻害

FPA008は、CSF1R（CHO-CSF1R）を過剰発現するように操作された細胞系において、CSF1及びIL34誘導性CSF1Rリン酸化を阻害し、FPA008がリガンド誘導性CSF1Rシグナル伝達経路の活性化を阻害することを実証する。FPA008はまた、CSF1及びIL34誘導性の末梢血単球の増殖／生存をインビトロで阻害し、FPA008がCSF1及びIL34シグナル伝達経路の開始だけでなく、これらのリガンドに対する初代ヒト単球のその後の生理的応答も阻害することを実証した（詳細については、FPA008 Investigator's Brochure [IB]を参照）。

30

【0205】

1. 2. 2. 非臨床薬物動態及び薬力学

1. 2. 2. 1. 薬物動態

FPA008の薬物動態（PK）及び毒物動態（TK）は、カニクイザルにおける4回の静脈内（IV）研究で調査されている。研究された用量範囲は、単回静脈内ボラス投与後に3-150mg/kg、及び反復静脈内ボラス投与後に3-150mg/kgであった。注入時間は30分であった。反復投与研究での投与間隔は1週間に1回であり、各動物は2つの研究において、計4回の投与、1つの研究において計13回の投与を受けた。

40

【0206】

カニクイザルにおけるFPA008の1回のIVボラス投与後のPKプロファイルは、標的介在性クリアランスと一致して、急速な分布、続いて、血漿からのFPA008の加速された枯渇で終了する遅い終末期によって特徴付けられた。

【0207】

この急速な減少は、標的介在性クリアランスに加えて、抗FPA008抗体に一部起因する可能性がある。しかしながら、ADA応答を開始する能力を欠いているSCIDマウ

50

スにおける $cmFPA008$ の単回用量投与は、同様のプロフィールを示し、特に低用量で、 $FPA008$ の総クリアランスに対する標的介在性クリアランスの寄与を支持していた。

【0208】

観察された最大血漿濃度 (C_{max}) は、試験した全ての用量レベルで用量に比例して増加したが、無限に外挿された時間ゼロからの血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC_{∞}) の増加は、 $3mg/kg$ から $10mg/kg$ の用量比例よりも大きく、 $10mg/kg$ から $150mg/kg$ の用量比例であった。加速された終末期の減少の前の半減期 ($t_{1/2}$) は1－12日の範囲であり、総クリアランスは $0.14 - 1.25 mL/h/kg$ の範囲であった。要約すると、 $FPA008$ は、カニクイザルにおいて飽和可能な標的介在性クリアランスを有する。

10

【0209】

1. 2. 2. 2. 薬力学

$CSF1R$ 阻害によってインビボで調節されることが知られている様々な薬力学 (PD) マーカーに対する $FPA008$ の効果を、3つのカニクイザルの研究で調べた (詳細は IB のセクション5. 1. 1. 7に記載されている)。これらのマーカーには、 $CSF1$ 、 $CD16^+$ 単球、及び骨吸収マーカーが含まれる。 $IL34$ は、適切なアッセイの欠如のためにサルにおいて測定されなかった。

【0210】

$CSF1$ レベル： $CSF1$ の血漿又は血清レベルは、 $FPA008$ 標的結合の尺度である。 $CSF1$ は、 $CSF1R$ 媒介性エンドサイトーシス及び細胞内分解を介して、正常な生理学的条件下で、マクロファージ (主に脾臓マクロファージ及び肝臓クッパー細胞) によって循環から除去される (Bartocci, 1987)。正常個体における $CSF1$ の定常状態レベルは $< 1 ng/mL$ である。 $FPA008$ は $CSF1R$ に結合し $CSF1$ が除去されるのを防ぎ、循環 $CSF1$ 濃度の大幅かつ急速な増加をもたらし、その後 $CSF1$ レベルは約 $10 \mu g/mL$ の新しい定常状態に達する。パイロット毒性研究において、血漿 $CSF1$ 及び血漿 $FPA008$ の試料を、カニクイザルにおいて4週間週1回投与後にトラフで (投与後7日) 得た。データは、最小の生物学的効果が $5 \mu g/mL$ の $FPA008$ で生じ、半最大応答 (EC_{50}) が $8 \mu g/mL$ の $FPA008$ であることを示している。 $FPA008$ は $CSF1$ を上昇させるが、 $Five Prime$ はこれらの上昇は影響を与えないと考えており、その理由は以下である：

20

- ・ $CSF1R$ は、それを介して $CSF1$ がシグナルを送る唯一の同定された受容体であり、これは $FPA008$ によって拮抗される。

- ・ $CSF1$ のレベルは、 $FPA008$ のクリアランスと同時に低下する。

- ・ $FPA008$ の存在下で、 $CSF1$ が上昇すると、極端に高濃度の $CSF1$ が $CSF1R$ から $FPA008$ を置換する可能性が、 $FPA008$ 細胞効力アッセイで評価された。データは、 $10 \mu g/mL$ もの高い濃度の $CSF1$ は、 $FPA008$ 効力又は $CSF1R$ シグナル伝達の最大阻害に影響を与えないことを示した。

30

- ・ 前臨床のインビボ研究で $FPA008$ が除去されると、 $CD16^+$ 単球のリバウンド増加は観察されなかった。

40

【0211】

$CD16^+$ 単球： GLP 毒性研究において、 $CD16^+$ 単球は、インビボでのこの単球亜集団の増殖及び維持を支持するために必要な $CSF1R$ 経路と一致して、 $50mg/kg$ 又は $150mg/kg$ の $FPA008$ の4回の週1回の IV 注入を受けたサルで減少した。 $CD16^+$ 単球の減少は投薬1週間以内に起こり、投薬及び曝露期間を通して持続した。 $FPA008$ が消失した後、 $CD16^+$ 単球は正常ベースラインレベルに回復した。 $CD16^-$ 単球の亜集団は、 $FPA008$ の投与によって影響を受けなかった。

【0212】

骨吸収マーカー： $FPA008$ を反復投与した後のサルにおいて、骨吸収の血漿及び尿マーカーを評価した。尿 NTX 、血漿 CTx 及び $TRAP5b$ は全て減少した。効果は F

50

P A 0 0 8 のクリアランス時に可逆的であった。

【0 2 1 3】

1. 2. 3. 非臨床毒性研究及び結果

非臨床毒性研究の詳細は、I B のセクション 5. 3 に与えられる。全ての毒性研究は、F P A 0 0 8 はげっ歯類に対して交差反応性ではないが、カニクイザル及びヒト C S F 1 R に対する類似のインビトロ結合親和性と、ヒトとカニクイザルの組織のパネルを比較する組織交差反応性研究において類似の組織結合プロフィールとを示すため、カニクイザルで実施された。F P A 0 0 8 を用いて 4 つの非臨床的インビボ毒性研究を行った：3、10、30、及び 150 mg / k g の用量を用いた単回用量薬物動態学的（P K）／忍容性研究、3、10、及び 150 mg / k g の 4 回の週 1 回の I V 用量を用いた用量範囲検索反復用量毒性研究、50 mg / k g 及び 150 mg / k g の 4 回の週 1 回の I V 用量を用いた、30 週間の回復期を有する反復投与 G L P 毒性研究、並びに 20、50、100 mg / k g の 13 回の週 1 回の I V 用量を用いた、29 週間の回復期を有する亜慢性反復投与 G L P 毒性研究。

【0 2 1 4】

カニクイザルにおけるインビボ毒性研究では、F P A 0 0 8 は一般的に良好な耐容性を示した。試験記事関連の知見には、臨床観察、血液学及び臨床化学変化、並びに組織学的変化が含まれた。これらの観察の大部分は非有害であるとみなされた。

【0 2 1 5】

1. 2. 3. 1. 眼窩周囲浮腫

最も顕著な身体的所見は、F P A 0 0 8 に長時間暴露した後に見られる可逆性眼窩周囲浮腫であった。浮腫の発症は、曝露レベルとは明確な関係を示さなかったが、薬物の全身クリアランス後に浮腫は消散した。眼窩周囲浮腫は、C S F 1 経路に影響を及ぼす薬剤による既知の副作用である（Ries, 2014）。

【0 2 1 6】

1. 2. 3. 2. 単球枯渇

主要な血液学的変化は、循環 C D 1 6 ⁺ 単球の減少であり、薬力学的（P D）効果と考えられた。減少した細胞数は、循環からの F P A 0 0 8 のクリアランスにより正常化された。

【0 2 1 7】

1. 2. 3. 3. 酵素の上昇

F P A 0 0 8 に関連した臨床化学作用には、可逆的に増加したアラニントランスアミナーゼ（A L T）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（A S T）、及びクレアチンキナーゼ（C K）の血清レベルが含まれる。これらの臨床検査値の異常は、終末期又は回復期の剖検時の肝臓、心臓、又は筋組織の傷害の任意の組織病理学的証拠とは関連してなかった。心筋トロポニン、骨格トロポニン、ミオグロビン、及びアルドラーゼもまた、研究の生存中の部分の間に測定され、これらのパラメーターの何れにも変化は検出されず、肝臓又は筋肉傷害の欠如が更に確認された。血清レベルの上昇は、肝臓クッパー細胞の数の減少による血清からの A L T、A S T、及び C K 分子のクリアランスの減少に起因する（Radi, 2011）。従って、A L T、A S T、及び C K の上昇は、F P A 0 0 8 曝露の非毒性の間接的 P D 効果と考えられる。

【0 2 1 8】

1. 2. 3. 4. 細胞外マトリックスの蓄積

終末期剖検における両方の重要な研究における最も注目すべき組織病理学的知見は、透明な空間による粘膜下コラーゲン繊維の可逆的伸張、及び様々な量の青い粒状細胞外マトリックス（E C M）の観察であった。この知見は、多種多様な組織に存在し、一般的に軽度から軽度の重症度であった。それは、食道で最も顕著に見られた。この変化は、炎症細胞と、又はコラーゲン線維、線維芽細胞、又は増殖の領域内の平滑筋細胞の変性若しくは他の変化の任意の徴候と関連していなかった。機能的 C S F 1 を欠く o p / o p マウスにおいても同様の観察が認められた（Radi, 2009）。この出版物において、著者らは、組織

マクロファージの減少は、マクロファージによるグリコサミノグリカンのクリアランスの減少に起因して、ECMの観察された蓄積を引き起こす可能性がある」と仮定した。グリコサミノグリカン、特にヒアルロン酸は、結合組織において顕著であり、マクロファージによって正常に代謝される(Radi, 2009)。この変化は、FPA008の間接的なPD効果であると考えられる。青い粒状ECMの蓄積が有害であるという証拠はなかった；組織病理学的知見に相関する関連する臨床的観察又は臓器重量の変化はなかった。加えて、ECMにおけるこれらの変化は、薬物を使わない回復期間中に可逆的であり、従って、非有害であると考えられた。

【0219】

1. 2. 3. 5. その他の知見

4週間のGLP研究に独特であったのは、150mg/kgを投与した単独の雌における知見であった。心外膜の軽度の炎症及び心筋細胞の空胞化の終末期犠牲の(terminal sacrifice)顕微鏡的証拠が見られた。この知見の意義は不明であるが、FPA008との関連性を排除することはできない。慢性の軽度の心外膜炎症は、非ヒト霊長類における背景病変であり得る。しかし、細胞の空胞化は、有害な刺激に対する非特異的な細胞応答の初期の兆候であり得る。筋細胞の空胞化は、他の投与された動物の何れにも見つからなかった。この空胞化は変性又は壊死に至らず、記録されたECGに変化をもたらさなかったことに注意することが重要である。回復期又は13週間の毒性研究において、何れの動物においても心臓の変化は検出されなかった。この事象は、4週間の毒性研究において有害な結果であると考えられた。

【0220】

また、4週間の研究では、脾臓臓器の重量が増加し、雌動物における最小から軽度の濾胞過形成の対応する組織病理学的所見が得られた。この知見は、毒性学的に有意でないこと及び非有害であると考えられ、13週間の毒性研究では脾臓過形成は見られなかった。

【0221】

マクロファージが病原体を貪食してそれらを破壊するので(Dale, 2008)、FPA008による治療は、結核菌(Mycobacterium tuberculosis)、リステリア菌(Listeria monocytogenes)、リーシュマニア(Leishmania)、その他などの細胞内病原体に対する感受性の増加したリスクと関連し得る。自発的な感染はこれまでにFPA008の動物実験で指摘されていないが、臨床研究プロトコルは、最もリスクの高い患者に対する除外基準を含むであろう。患者は、研究中に有害事象及び感染について定期的に監視される。

【0222】

1. 2. 3. 6. 要旨

FPA008についての無毒性量(NOAE L)は、カニクイザルに13回の週1回の用量で投与した場合、100mg/kgであると判定された。

【0223】

FPA008による臨床経験

FPA008は、安全性、薬物動態学(PK)、及びPDバイオマーカーを研究するために、現在、3つの部分で設計された、二重盲検、無作為化、プラセボ対照初回ヒト試験で評価されている。第1部では、8人の健常ボランティアが無作為化(3:1)され、0.2、1、3、又は10mg/kgの用量コホートにつきFPA008又はプラセボの単回静脈内注入を受けた。第2部では、8人の健常ボランティアが無作為化(3:1)され、FPA008又はプラセボの2つの用量を14日間隔で1mg/kg又は3mg/kgで受けた。用量漸増の決定は、用量制限毒性(DLT)にDLT期間を過ぎた起因する有害事象を加えた発生率に基づいていた。第3部は、疾患修飾抗リウマチ薬(DMARD)に反応せず、継続してメトトレキサートを服用しているRA患者における3つの用量レベルの非盲検評価からなる。非盲検部分で、用量レベルあたり3人の被験体が、14日間隔で静脈内に投与されるFPA008の2つの用量を受けるであろう。その後、30人の新規被験体が、FPA008又はプラセボの2つの用量レベルのうちの1つにそれぞれ無作為化(2:2:1)され、14日間毎に静脈内投与される3つの用量を受けるであろう。

臨床安全性データは、第3部の患者のためにまだ利用できない。

【0224】

48人の健常ボランティアが第1部と第2部を完了した。これらの被験体のうち36人がFPA008を受け、12人がプラセボを受けた。FPA008は、健常ボランティアで3mg/kgの二重用量まで良好な耐容性を示した。最も一般的なFPA008の治療関連毒性は、顔面腫脹、疲労、及び頭痛とともに、かゆみ、眼瞼浮腫であった。事象は、グレード1又は2であり、自己限定的であった。10mg/kgでは、6名全ての活動性被験体が中程度（グレード2）の眼瞼浮腫又は顔面腫脹を経験し、一部は手足の腫脹、かすみ目、及び体重増加を伴った。事象は最大3ヶ月間持続し、この用量レベルでの長期のPK曝露と一致した。用量制限毒性のプロトコール定義に合致する有害事象はなかった。

10

【0225】

CKの正常上限の6.8倍までの、及び乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）の正常上限の2.2倍までの用量依存的な上昇が1mg/kg以上で認められ；正常上限の2.1倍までのASTの上昇が3mg/kg以上で生じ、用量の増加に伴ってより多くの割合のボランティアで生じ；1人の被験体で10mg/kgで正常上限の1.2倍までのALTの軽度の上昇が生じた。ピーク値は、薬物投与後2-8週間で生じ、典型的には12週間までに正常化した。これらの上昇は、総ビリルビン、CKアイソザイム、又はトロポニンの臨床的徴候／症状又は異常に関連していなかった。それらは可逆的であり、それらのクリアランスの原因となるKupffer細胞のFPA008媒介性阻害のために期待され（Radi, 2011）、組織傷害を表すよりもむしろCSF1Rを阻害する薬理学的効果であると考えられる。

20

【0226】

この研究で観察された有害事象プロファイルは、CSF1R経路を標的とする他の化合物で報告されているものと比較的類似している（Cassier, 2014; Tap, 2014）。

【0227】

FPA008は、試験した用量範囲において飽和可能な標的介在クリアランスを示した。健常ボランティアで観察されるPK特性は、所望の薬物曝露を維持するために、FPA008を、2週間に1回又はそれより少ない頻度で投与することを支持している。CD16⁺単球の減少、骨代謝回転マーカー（CTX、TRAP5b）の減少、並びに血清CSF1及びIL34濃度の用量依存的増加が観察された。

30

【0228】

1.4. リスク・ベネフィット評価

健常ボランティアにおけるFPA008の安全性、PK、及びPDは、一般に、FPA008の非臨床毒性研究に基づいて予測された。毒性研究のより詳細は、IBに与えられる。

【0229】

非臨床毒性研究において、FPA008は、動物において、最大100mg/kgの高用量で、最大13回の週1回の用量で良好な耐容性を示した。PD効果（CSF1及びCD16⁺単球）は、有害事象又は異常な検査所見と関連するものよりもはるかに低い薬物曝露レベルで生じた。

40

【0230】

マウスモデルから、CSF1及びIL34シグナル伝達の中断に関連する薬理学的に媒介される毒性の潜在的リスクを評価する証拠は、CSF1、IL34、又はCSF1Rの欠失が非致死であることを示した。CSF1が欠損したマウスは、骨の破骨細胞の喪失を示し、出生時に幾つかの骨髓細胞の欠損を示し（Yoshida, 1990）；IL34が欠損したマウスは、表皮中のランゲルハンス細胞及び脳の幾つかの領域におけるミクログリアを欠いており（Wang, 2012; Greter, 2012）；CSF1Rが欠損したマウスは、骨粗鬆症、並びにランゲルハンス細胞及びミクログリアの欠損の両方を示す（Hamilton, 2013）。

【0231】

50

F P A 0 0 8 の C S F 1 R への結合は、F i v e P r i m e で実施された実験で示されるようにアゴニスト効果を生じない（詳細は I B で提供される）。更に、F P A 0 0 8 は I g G 4 抗体であり、インビボ試験により、特異的抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（A D C C）又は補体依存性細胞傷害（C D C）活性がないことが確認された。

【0232】

P V N S は、ほとんどの患者の局所的介入によって管理されるが、一部の患者は、手術若しくは他の利用可能な治療法によってうまく管理されない慢性若しくは再発性の疾患に罹患しているか、又はそれらを有する。イマチニブは少数の患者で有効であるが、その有用性を制限する幾つかのオンターゲット及びオフターゲット毒性を有する。特定の C S F 1 R 阻害剤の予備的報告は、F P A 0 0 8 が、衰弱性疾患であり得る非外科的 P V N S の有益な治療法であり得ることを示唆している。

10

【0233】

2. 研究の目的及びエンドポイント

2. 1. 第一の目的

第1相：P V N S / d t - T G C T を有する患者における F P A 0 0 8 の推奨用量（R D）を決定する

【0234】

第2相：P V N S / d t - T G C T を有する患者における F P A 0 0 8 の客観的奏効率（O R R = C R + P R）を評価する

【0235】

20

2. 2. 第二の目的

P V N S / d t - T G C T を有する患者における F P A 0 0 8 の安全性及び忍容性を特徴付ける

【0236】

応答する患者における応答の持続期間を決定する

【0237】

P V N S / d t - T G C T を有する患者における F P A 0 0 8 の薬物動態を評価する

【0238】

2. 3. 探索目的

C S F 1、I L 3 4、T R A P 5 b、C T x、及び全血 C D 1 4 + / C D 1 6 + 単球サブセットの血清レベルの変化によって測定される F P A 0 0 8 の薬力学を評価する

30

【0239】

選択された患者の C S F 1、C S F 1 R 及び C D 6 8 マーカーについて免疫組織化学（I H C）によって滑膜生検を評価する

【0240】

選択された患者の F P A 0 0 8 濃度及び細胞性の変化について滑液を評価する

【0241】

P V N S のために特別に開発された O g i l v i e - H a r r i s スコアにより、及び E Q - 5 D - 5 L スコアにより測定した機能的アウトカムを評価する

【0242】

40

2. 4. 主要研究評価項目

第1相：グレード3及びグレード4の有害事象（A E）の発生率並びに用量制限毒性（D L T）として定義される臨床検査異常

【0243】

第2相：R E C I S T 1. 1 による確認された客観的奏効の発生率

【0244】

2. 5. 副次評価項目

P K パラメーター

【0245】

A E の発生率、臨床検査異常、及び E C G 異常

50

【0246】

RECIST 1.1による応答の持続時間

【0247】

2.6. 探索的評価項目

PDパラメーター

【0248】

PVNSのために特別に開発されたOgilvie-Harrisスコアにより、及びEQ-5D-5Lスコアにより測定した症状及び機能的アウトカム

【0249】

3. 研究の全体的な設計及び計画

10

3.1. 概要

これは第1／2相の研究である。第1相は、FPA008の用量漸増、非盲検、安全性、忍容性、PK、及びPD研究である。患者は研究の第1相又は第2相の何れかに登録されるが、両方に登録されることはない。

【0250】

登録された患者は、28日サイクルで治療される。各サイクルは、1日目と15日目の2用量からなる。

【0251】

3.1.1. スクリーニング期間

全てのスクリーニング評価は、FPA008の最初の注入（付録1）の前に患者が全ての適格基準を満たしていることを確認するために、治験責任医師及び医療モニターによって完了され、再検討されなければならない（付録1）。研究に特有のスクリーニング検査又は手順を行う前に、研究に参加するためのインフォームドコンセントを取得しなければならない。スクリーニング評価は、特に明記しない限り、FPA008の初回投与の前の28日以内に行われるであろう。

20

【0252】

インフォームド・コンセントフォームの署名後及び最初のFPA008用量の投与前に生じる研究手順関連のAEは、この期間中に収集されるであろう。

【0253】

3.1.2. 第1相（用量漸増）

30

用量漸増は、MTD又は最大実現可能用量に達するまで継続し、各コホートには最低3人の患者が登録されるであろう。予想される用量レベル及びスケジュールは以下のとおりである：用量レベル1：1mg/kg q2w；用量レベル2：2mg/kg q2w；用量レベル3：4mg/kg q2w。

【0254】

全ての用量漸増決定は、DLT、全体的な安全性及び忍容性の評価に基づいており、各コホートに登録された最後の患者が最初の治療サイクルを完了した後に行われるであろう。用量漸増の決定は、治験責任医師とスポンサーとの間で合意されるであろう。新しい用量レベルを開始するか、又は既存の用量レベルを増やす前に、治験責任医師とスポンサーが、人口統計、FPA008投薬、併用薬、血液学及び血清化学、並びにAEを含むがこれらに限定されない患者データを再検討する、安全に関するテレビ会議が開催され；協議し、用量漸増又は既存用量レベルを増やすことが適切であるとの合意を文書化する。スポンサーと治験責任医師が、安全性及び薬物動態学的データの再検討に続いて、異なる用量漸増スキームを使用すべきであると合意した場合、これは許可されるであろう。安全性、PK及びPDパラメーターの再検討は、最適な標的曝露に達するために、代替の用量レベル又は用量レジメン（例えば、より少ない頻度での投薬又は負荷用量による）を有するコホートを加える決定を通知することができる。

40

【0255】

次のアルゴリズムが、用量漸増の決定に使用されるであろう。

表1:用量漸増の考慮事項

与えられた用量レベルで DLTを有する患者の数	用量漸増決定規則
0/3	漸増は、次のより高用量のコホートに起きるであろう
1/3	同じコホートに更に3人の患者を登録する
≥ 2/3	登録を停止する。以前に3人しか参加していない場合は、更に3人の患者を、より低い用量レベルで参加させる
1/6	次のコホートを開く
≥ 2/6	登録を停止する。上記と同じ方法で、現在の用量レベルが以前の用量レベルよりも≥50%高い場合、更に3人の患者を、より低い用量レベルで、又は中間の用量レベルで参加させる

10

20

【0256】

MTDは、28日サイクルの1日目及び15日目に投与されたFPA008を受けた患者の33%未満のDLTに関連する最高用量として定義される。これは、通常、更なる研究に推奨される用量(RD)である。しかし、安全性とPKデータの再検討に基づいて、RDはMTDより低くなる可能性がある。MTDに達しておらず、最も評価されたFPA008の用量が良好な耐容性を示す場合は、データは再検討され、更なる用量漸増が正当かどうかを評価する。更なる用量漸増が適切であると考えられる場合には、プロトコルを修正することができる。

30

【0257】

第1相の最中にMTDに達していない場合、又は第1相でのその後の治療サイクルで安全性プロファイルにおいて更なる洞察を提供する場合、RDは、全体的な忍容性、安全性、及びPKに基づいて選択することができる。

【0258】

毒性以外の理由(例えば、疾患の進行又は同意の撤回)で患者が2用量を受けず、サイクル1の安全性及びPK評価を完了しない場合、コホートがサイクル1を通して忍容性について評価可能な少なくとも3人の患者を有するように、追加の患者がコホートに登録されるであろう。そのような議論や決定は全て、用量漸増の意思決定プロセスの一環として文書化されるであろう。

40

【0259】

各患者の開始用量を超える患者内用量漸増は許可されない。

【0260】

有害事象のために患者の用量が減少した場合、AEの解消後並びにスポンサーとの協議及び承認後に、最初に割り当てられた用量への用量漸増が起こり得る。AEがグレード2以上に再発すると、再漸増の機会を持たない恒久的な用量の減少をもたらすであろう。

【0261】

サイクル1(安全性及びPK評価期間)の完了時に、第1相の患者は、サイクル2の1日目から開始される延長治療期間に参加することができる。FPA008は、薬物供給の

50

可用性に制限、又はスポンサーがF P A O O 8を提供することを妨げる可能性のあるその他の問題がないと仮定すると、最大24週間まで、又は疾患の進行（24週間前の場合）、許容できない毒性、患者若しくは医師の中止の決定、死亡、又は研究のスポンサー終了まで、4週間のサイクルで2週間ごとに投与されるであろう。

【0262】

3. 1. 3. 第2相

第2相における登録は、全体的な安全性、忍容性、客観的対応、PK、PD、及び非臨床データから外挿された有効な曝露の推定値に基づいて、RDがCRCによって特定された時点で開始されるであろう。RDは、 $\leq 4 \text{ mg/kg}$ であると予想される。しかし、PVNS/dt-TGCT患者が健常ボランティアに対して異なる薬物曝露を有する可能性がある。MTDが第1相で特定される場合、用量漸増が 4 mg/kg より高く継続する場合、RDはMTDである場合もあれば、そうでない場合もある。例えば、MTDに達していない場合、又はMTDでの曝露が有効性のために必要であると考えられるレベルよりもはるかに高い場合、又はその後の治療サイクルが安全性プロファイルにおいて更なる洞察を提供する場合、RDはMTDよりも高用量ではないが異なる用量であり得る。

10

【0263】

治療は、2週間ごとに24週間まで（12用量以下）又は疾患の進行まで継続する予定である。

【0264】

患者が、MRIにより安定した測定可能な疾患又はそれ以上である安定した又は改善する症状を持っているように見えるが、耐え難い又はグレード3以上の有害事象を抱えて場合、スポンサー契約では25-50%の用量の減少が認められる。

20

【0265】

3. 2. 手順

患者は、安全性評価（DLT及び他のAE、バイタルサイン、ECG、臨床検査）、ECOGパフォーマンスステータス（PS）の決定、及び身体検査を受けるであろう（付録1）。更に、全ての患者のPK及びPD分析のために血液サンプルが収集されるであろう（付録2）。

【0266】

罹患した関節のMRIは、治療の開始後、4、8、及び16週間のスクリーニングで行われる。MRIは、過去6週間以内に既に実施されていない場合、又は腫瘍の進行が以前に決定された場合を除き、30日目（±7日）と90日目（±7日）の治療終了時のフォローアップ訪問時に実施されなければならない。進行しておらず、長期フォローアップを開始した患者は、進行まで、患者が局所治療（例えば、切除、放射線）を受けるまで、又は新しい全身療法が開始されるまで、C1D1後に最大52週間まで、14（±2）週ごとにMRIを受けるべきである。MRIごとの応答は、RECIST 1.1及び独立した中央放射線医学審査に基づくTVSを使用して評価されるであろう。

30

【0267】

健康アウトカム（機能、症状）の臨床評価は、試験薬物の初回投与後4週間ごとに行われるであろう。

40

【0268】

安全性は、AE、並びに身体検査、体重、バイタルサイン、12誘導ECG、及び検査室測定の変化を監視することにより評価されるであろう。AEの評価は、国立がん研究所（NCI）-有害事象の共通用語基準（CTCAE）、バージョン4.03で提供されるガイドラインに従うであろう。研究中に血液試料も、薬物血清濃度、及び抗薬物抗体（ADA）（すなわち、FPAO08に対する抗体応答）の決定のために、スケジュールされた時点で採取されるであろう（付録2）。

【0269】

利用可能なアーカイブ腫瘍組織を有し、オプションのリサーチサンプルインフォームド Consent フォームに署名した患者では、以前に行われていない場合、組織はCSF1遺

50

伝子転座について評価されるであろう（付録1）。更に、CSF1及びCSF1R及びCD68マーカーが決定されるであろう。

【0270】

適用されるオプションのリサーチサンプルインフォームドコンセントフォームに署名した患者の場合、FPA008治療を開始する前及び適格基準が満たされた後に、ベースラインの腫瘍組織切除（ $\geq 0.5\text{ cm}$ から $\leq 2\text{ cm}$ ）及び滑液（該当する場合）が患者から取得されるであろう。ベースライン組織試料は、組織が評価可能かどうかを決定するために病理学者によって再検討されるであろう。スクリーニング組織試料が評価可能である場合、その後の生検は、FPA008のサイクル2、1日目投与の前に行われるであろう（付録1）。

10

【0271】

研究の第1相又は第2相に登録された患者は、28日サイクルで最大24週間まで、又は疾患の進行、許容できない毒性、患者若しくは医師の中止の決定、又は研究のスポンサー終了まで、FPA008による治療を継続することができる。依然として応答（CR、PR又はSD）しながら治療を中止する応答患者は、他の治療法がPVNS/dt-TGCTの治療のために開始されない限り、又は同意が取り消されない限り、応答の持続期間を決定するために、長期フォローアップ期間中に14（ ± 2 ）週間隔でフォローアップスキャンを受けるべきである。

【0272】

全ての患者は、予定された訪問で又は中間期で撤退しているか又は撤退するかにかかわらず、3回の治療終了時のフォローアップ訪問のために診療所に戻るべきである。

20

【0273】

AEは、FPA008の初回用量が投与される時点から、FPA008の最終投与後90日目（ ± 7 日間）まで評価されるであろう（セクション6.2.1.1を参照）。全ての重篤な有害事象（SAE）は、インフォームド・コンセントフォームに署名した後に、最終投与後90日目（ ± 7 日）まで収集されるであろう（セクション6.2.1.1を参照）。

【0274】

3.3. 研究設計の理論的根拠

この研究の第1相構成要素は、PVNS/dt-TGCT患者におけるFPA008の安全性、PK、PD、及び予備的有效性を評価するための用量漸増、非盲検研究である。3+3の用量漸増設計は、新規な抗がん治療の初期段階の試験の標準である。

30

【0275】

第2相構成要素は、応答速度がCSF1Rシグナル伝達経路の他の強力な阻害剤であるPLX3397及びRG.7155について報告されたものと類似していると仮定して、約20%の精度で客観的奏効率を推定するように設計された一段階の試験である。第2相構成要素は、将来の試験のために標的集団におけるFPA008の安全性、PK、及び生物学的影響をより詳細に調査することも可能にするであろう。

【0276】

4. 研究適格性及び撤回基準

40

4.1. 患者と研究センターの計画数

第1相：PVNS/dt-TGCTを有する約12–15人の患者が登録されるであろう。第1相における登録は、MTDに達するまで、又は第2相のためのRDが定義されるまで継続されるであろう。

【0277】

第2相：PVNS/dt-TGCTを有する約30人の患者が登録されるであろう。調査は、北米、ヨーロッパ、アジアの約12の治験センターで実施されるであろう。

【0278】

4.2. 研究参加のための組み入れ基準

第1相又は第2相に登録する患者は、以下の全ての組み入れ基準を満たす必要がある：

50

1. 研究特有の評価の前に、機関審査委員会／独立倫理委員会が承認したインフォームドコンセント形式を理解し署名する
2. 年齢 ≥ 18 歳
3. 資格のある外科医又は多分野の腫瘍委員会によって決定される、許容できない機能的喪失又は罹患率をもたらすであろう手術不能なPVNS／dt-TGCT又は潜在的に切除可能な腫瘍の組織学的に確認された診断（スクリーニング中にCRFに文書化されなければならない）
4. MRIでRECIST1.1によって測定可能なPVNS／dt-TGCT
5. ECOGパフォーマンスステータス ≤ 1
6. 全ての研究手順に従う意思と能力
7. 性的に活発な患者（すなわち、12ヶ月連続の無月経によって定義された閉経を経験していないか、又は永続的な避妊手術をした妊娠可能性のある女性、及び永続的な避妊手術をしていない男性）、2つの効果的な避妊方法を使用する意欲、そのうちの1つは、FPA008の最終投与から6ヶ月まで、物理的障壁法（コンドーム、ペッサリー、又は子宮頸部／ボルト（vault）キャップ）でなければならない。他の効果的な避妊方法は、スクリーニングの少なくとも6ヶ月前に永続的な避妊（子宮摘出及び／又は両側卵巣摘出、又は手術による両側卵管結紮、又は精管切除）である。55歳未満の女性はFSH > 40 であるべきである。妊娠可能性の女性患者は、研究の少なくとも90日前から安定した経口避妊薬治療又は子宮内又はインプラント装置を使用しているか、生き方として性交を避ける必要がある。

10

20

【0279】

これらの組み入れ基準の免除は認められない

【0280】

4. 3. 研究参加のための除外基準
- 第1相又は第2相に登録する患者は、次の何れかの基準が適用される場合、除外される：
 1. 抗CSF1R抗体による先行治療
 2. 不耐性（すなわち、以前のキナーゼ阻害剤に対する非進行性）のために中断されない限り、PLX3397による先行治療；イマチニブ又はニロチニブによる先行治療は可能である
 3. CK及び肝機能検査（ALT、AST、及び総ビリルビンを含む）、スクリーニング時にその地域の臨床検査標準値の範囲外
 4. 以下のように定義される不十分な臓器又は骨髄機能：ヘモグロビン $< 10 \text{ g/dL}$ 、絶対好中球数 $< 1.5 \times 10^9 / \text{L}$ 、血小板数 $< 100 \times 10^9 / \text{L}$ 、血清クレアチニン $> 1.5 \times \text{ULN}$ 、又はクレアチニンクリアランスの計算値 $< 30 \text{ mL/分}$
 5. 初回研究用量投与の前12週間以内の罹患関節の任意の外科手術（実行される場合、ベースライン滑膜生検を除く）
 6. 臨床的に重要な筋肉障害（例えば、筋炎）、最近の未解決の筋肉傷害、又は血清CKレベルを上昇させることが知られている任意の状態の現在又は病歴
 7. 初回研究用量投与の1年前までのうっ血性心不全又は心筋梗塞の病歴
 8. NYHA>クラス2の心機能の低下
 9. 不安定狭心症などの制御されない、又は重大な心臓障害
 10. スクリーニングでのECG上の有意な異常。スクリーニング時に男性のQTcf $> 450 \text{ msec}$ 、又は女性のQTcf $> 470 \text{ msec}$
 11. MRIへの禁忌及び静脈内ガドリニウムベース造影剤の使用
 12. 以前の生物学的薬剤に対する重度のアレルギー性、アナフィラキシー性、又は他の注入関連反応の病歴
 13. FPA008の初回投与の28日前までの何れかの抗がん療法による治療又は治験薬による別の治療的臨床研究への参加
 14. 以前の生物製剤に対するADAの既知の病歴
 15. Tween 20（ポリソルベート20）に対する感受性の既知の病歴

30

40

50

16. 低温殺菌されていない牛乳の定期的な消費、又はリステリア又は他のそのような病原体などの日和見細胞内感染への曝露の既知の重大な危険性。

17. 治療の初日の前28日以内に任意のワクチンを受けた免疫学的ワクチン応答を高めることへのFPA008の効果は知られていない。研究中はインフルエンザ又は他のワクチン接種を行うことがあり得るが、ワクチン接種の安全性と有効性へのFPA008の影響は未知である。

18. 治験責任医師の意見では、患者をCSF1R阻害剤に曝露する危険性がある、慢性の活動的な臨床的に有意な感染（ウイルス性（例えば、HBV、HCV）、細菌性、真菌性、又はその他）の現在未解決の感染又は病歴。

19. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に対する既知の陽性試験

10

20. 活動性TB

21. スクリーニング時の潜伏TBに対する陽性試験（Quantiferon試験）

22. 以前の悪性腫瘍の病歴：

- ・ 治療的に治療された非黒色腫皮膚悪性腫瘍
- ・ insituの子宮頸がん
- ・ 再発の証拠無しに2年以上前に治療的に治療された固形腫瘍

23. 末梢静脈アクセスの欠如又は薬物投与若しくは試験試料の収集を妨害する任意の状態

24. 治験責任医師の意見では、患者の安全性にリスクをもたらしたり、研究参加又は個々の患者の結果の解釈を妨げたりする制御不能な医学的状态又は精神障害

20

25. 研究及びフォローアップ手順の実施及び／又は遵守ができない。

【0281】

これらの除外基準の免除は認められない。

【0282】

4. 4. 患者の離脱及び交替

患者は、治療を中止するか、いつでも研究から撤退する権利を有する。患者は、以下の基準のうちの少なくとも1つが適用されるまで、FPA008治療のサイクル（最大6サイクルまで）を繰り返し続けることができる：

- ・ 患者の要請又は法的に認定された代理人からの要請による同意の撤回
- ・ 患者の基礎疾患の進行
- ・ 患者に許容できない安全上のリスクをもたらすであろう事象
- ・ 臨床状態の評価に有意な程度で影響を及ぼし、治療の中止を要求する併発疾患
- ・ 研究中の任意の時点で陽性妊娠検査
- ・ スポンサー又はその認定代理人の特定の要請（例えば、研究が患者の安全の理由のために終了した場合）。

30

【0283】

FPA008の終了日及び理由は文書化され、治験責任医師は治療終了時のフォローアップ訪問を行うためにあらゆる努力をしなければならない。安全のためFPA008の最終投与から90日間（±7日）患者を追跡する。進行中の重篤な有害事象（SAE）を持つ者は、解消又は安定化のどちらかまで追跡されるであろう。

40

【0284】

早期に中止する患者のデータは、研究データベースの一部として残されるであろう。

【0285】

4. 5. 患者の同定及び登録

患者は書面によるインフォームド・コンセントを提供し、全ての組み入れ基準を満たし、除外基準を満たしてはならない。研究に登録された患者のために、治験責任医師及びスポンサー又はその被指名者によって、組み入れ基準又は除外基準の放棄は認められないであろう。患者に登録する前に、全ての適格基準を満たす必要がある。試験の第1相に適格とされた患者は、最初に利用可能なコホートに登録されるであろう。第2相では、約30人の患者のコホートが登録されるであろう。合計で約42－45人の患者が研究に登録さ

50

れるであろう。

【0286】

治験責任医師は、非適格の知見が誤りとみなされる場合、又は急性の知見が重複試験の適格基準を満たす可能性が高い場合、登録前に適格検査室検査及びバイタル／ECGを繰り返してもよい。

【0287】

5. 研究薬

5. 1. FPA008 製剤

本試験の治験薬はFPA008である。FPA008の治験供給はスポンサー（又は指名人）によって研究センターに提供され、訓練されたヘルスケア専門家による臨床研究で患者に投与されるであろう。

10

【0288】

FPA008 製剤の簡単な説明を以下に示す：

- ・ 処方：FPA008 原体は、20mMのL-ヒスチジン、142mMのLアルギニン、及び0.01%のポリソルベート20を含有するpH6.3緩衝液中の20mg/mLのFPA008からなる。

- ・ どのように供給されるか：FPA008 製剤は、ブチルゴムストッパーとフリップアップアルミシールを備えた5mLのISO6Rタイプ1ガラスバイアルに、無菌で無色の発熱物質を含まない無菌溶液としてIV投与用に供給される。各バイアルには、FPA008の20mg/mL溶液（バイアルあたり約100mg）の最低5mLが含まれている。

20

- ・ 保存条件：2－8℃（36－46°F）。

- ・ FPA008 バイアル及びカートンには、現地の規制に従ってラベルが貼られるであろう。

【0289】

5. 2. 投与

FPA008の用量は、この研究の患者に体重に基づいて投与されるであろう。

【0290】

研究薬剤師（又はその他の責任者）は、投与のための溶液を用意するであろう。患者の体重に基づいてバイアルの数を計算した後、試験薬物が約100mLの0.9%塩化ナトリウム溶液で希釈するであろう。調製したFPA008は、調製後6時間以内（周囲温度）で投与すべきである。FPA008 注入用のIV投与セットは、0.22µmのインラインフィルター又は0.22µmのシリンジフィルターを含まなければならない。FPA008は医学的管理下で、末梢静脈又は中心静脈カテーテルを介して約30分間にわたって静脈内注入で投与されるであろう。

30

【0291】

患者が注入の完了前に注入反応を経験する場合、注入を止めなければならない、患者は、徴候及び症状、並びに局所臨床プロトコールに従って速やかに管理されなければならないであろう。全ての徴候及び症状が解消されれば、注入はより遅い速度で再開され得る。徴候及び症状が改善されない場合は、注入を再開するべきではない。試験薬物注入の終了後、少なくとも1時間、患者は、注意深い観察下で保持されるべきである。

40

【0292】

全てのバイアルは一回のみの使用である。治験薬の調製及び投与に関する指示は、Pharmacy Manualに記載されているであろう。

5. 3. 開始用量及び用量の変更

【0293】

第1相におけるFPA008の開始用量レベル及びコホート間のその後の用量漸増は、セクション3.1.2に記載されている。第2相におけるFPA008の用量は、研究の第1相からのデータの評価によって決定されるであろう。

【0294】

50

5. 3. 1. コホート間の F P A O O 8 の用量漸増

次のコホートへの用量漸増は、前の用量コホートが D L T 期間を完了した後にのみ開始される。C R C 憲章による C R C による用量漸増決定の可能性がある前に、少なくとも 3 人の安全評価可能な患者には、安全性データの 28 日間 (D L T 期間) が利用可能でなければならない。コホート内の患者が適切な安全性データを欠いている場合 (例えば、研究から早期に離脱したりプロトコルのコンプライアンスが低下した状態であるなど)、追加の患者がコホートに登録されるであろう。

【0295】

各連続用量コホートにおける用量漸増は、段階的に進行するであろう。第 1 のコホート又は前の用量コホートについての全ての安全情報は、C R C によって再検討されるであろう。

【0296】

コホート内の 2 人以上の患者において用量制限毒性が生じるまで、用量漸増は継続されるであろう。用量漸増を中止する決定は、M T D 又は適切な薬力学的効果を示す用量レベルに達することに基づいて、スポンサー及び治験責任医師によって共同で行われる。

【0297】

コホート 1 では、3 人の患者が、注入によって与えられる $1 \text{ mg} / \text{kg}$ の F P A O O 8 の開始用量で最初に登録されるであろう。D L T (セクション 5. 3. 3) の発生は、その後のコホートで用量を段階的に増やすかどうかを決定するであろう。

【0298】

用量漸増決定のルールを表 2 に要約する。

表 2: 漸増の決定基準

DLT を有する患者の数	措置
0/3	次のコホートを開く
1/3	同じコホートに更に 3 人を登録する
$\geq 2/3$	登録を停止する。以前に 3 人しか参加していない場合は、更に 3 人の患者を、より低い用量レベルで参加させる
1/6	次のコホートを開く
$\geq 2/6$	登録を停止する。現在の用量レベルが以前の用量レベルよりも $\geq 50\%$ 高い場合、更に 3 人の患者を、より低い用量レベルで、又は中間の用量レベルで参加させる

【0299】

最大耐量

R D の選択は、臨床応答データ並びに P K 及び P D プロファイルに基づく。スポンサーと治験責任医師は、最高計画用量の $4 \text{ mg} / \text{kg}$ に達する前に用量の用量漸増を中止することを決定し得るか、又は安全性、P K、及び P D データが異なる用量レベルの評価を支持する場合、より高い ($> 4 \text{ mg} / \text{kg}$) 若しくは中間 ($3 \text{ mg} / \text{kg}$) 用量を評価する可能性がある。

【0300】

MTDまでの漸増は意図されていないが、しかし、起きる可能性がある。そうであれば、MTDは、計画された28日サイクルの1日目及び15日目に投与されたFPA008を受けた患者の33%未満の、サイクル1におけるDLTに関連する最高用量として定義される。

【0301】

第1相の最中にMTDに達していない場合、又は第1相でのその後の治療サイクルで安全性プロファイルに関して更なる洞察を提供する場合、RDは、全体的な忍容性、PK、及び進行中の臨床評価から外挿された有効な曝露の推定値に応じて選択することができる。

【0302】

10

5. 3. 1. 1. 最低用量レベルでの毒性

1mg/kgの初回用量レベルが予期せずMTDを超えていると判明した場合、どのように進行するかは決定は、安全性、忍容性、及びPKデータに基づいて行われ；治験責任医師とスポンサーの間で合意されるであろう。

【0303】

より低い用量レベルを次のコホートとして選択することができる。

【0304】

5. 3. 2. コホート内の用量漸増

開始用量を超える患者内用量漸増は許可されない。有害事象のために患者の用量が減少した場合、AEの解消後並びにスポンサーとの協議及び承認後に、最初に割り当てられた用量への用量漸増が起り得る。AEがグレード2以上に再発すると、再漸増のない恒久的な用量の減少をもたらすであろう。

20

【0305】

5. 3. 3. 用量制限毒性

DLTは、治療のサイクル1の間に起こる次の事象の何れかとして定義され、FPA008に関連してCRCによる同意を得て治験責任医師によって評価される。適用できる場合、事象はNCICTCAE（バージョン4.03）に従って分類されるであろう。

- ・ 以下を除く任意のグレード ≥ 3 関連事象：
 - ・ 臨床的又は検査上の異常がない場合ALT、AST、又はCKの上昇について、以下のDLT定義が適用される：
 - ・ CKに関連するDLT：CK $> 10 \times$ 正常値の上限（ULN）
 - ・ ALT又はASTに関連するDLT：
 - ・ ALT又はAST $> 8 \times$ ULN
 - ・ ALT又はAST $> 3 \times$ ULN、及び関連する総ビリルビン $> 2 \times$ ULN

30

【0306】

DLT評価期間（サイクル1）中にDLTを経験した第1相の患者は、研究治療から除外されるであろう。DLT評価期間中に用量制限とみなされるサイクル1の後のサイクルで毒性を経験している患者は、研究において研究参加を中止する必要はない。

【0307】

5. 3. 4. 用量変更基準

40

以下のガイドラインに従って、第1相のDLT期間を超えて長期間治療を受けている患者、又は第2相の任意の患者については、用量の減量が許容され得る。これらのガイドラインに該当しない用量の減量又は中断が治験責任医師によって考慮されている場合は、スポンサーとの協議と承認が必要となるであろう。

【0308】

患者は、有害事象又は他の事象のために、2回までの連続した投与（投与の間で6週間まで）を逃すことがあり、療が中断してから6週間以内に、事象が、ベースラインに戻るか、又はグレード1以下になると治験薬を再開する場合がある。有害事象のために6週間以上の追加投薬を省略すると、スポンサーが認めていない限り、患者は研究を中止する必要があるであろう。患者は、予定された休暇のため又は必要に応じて他の個人的な理由の

50

ために逃した用量を含め、研究に参加する過程で用量を逃してもよいが、しかし連続して2回用量以下である。

【0309】

サイクル2、FPA008の1日目の注入は、28日間のDLTウインドウの完了後のみ投与することができる。その後の注入は全て、±3日のウインドウで行うことができる。患者は7日以内にFPA008の2回の用量を有するべきではない。各サイクルの初回投与は各サイクルの1日目と考えられ、治療遅延がない限り、28日ごとにサイクルが繰り返されるであろう。患者は、1日目の治療が最後の治療から6週間以内である限り、次のサイクルの1日目の治療遅延を有することができる。

【0310】

患者が、 $CK > 5 \times ULN$ であるが $< 10 \times ULN$ である上昇を有する場合、付随する徴候、症状、及び更なる検査所見について治験責任医師による評価に基づいて、次回の予定された研究治療は、最後に投与された治療用量から最大28日まで延期されることができる(表3)。

【0311】

ALT又はASTの上昇の場合：

- ・ いつでも、ALT又はASTの上昇が、 $> 3 \times ULN$ であり、 $> 2 \times ULN$ の総ビリルビンの上昇を伴う場合、FPA008は保持されるべきであり、患者は安全性のフォローアップに引き込まなければならない。

- ・ ALT又はASTが、 $> 3 \times ULN$ であるが $< 5 \times ULN$ まで上昇し、ビリルビンは $> 2 \times ULN$ とならない場合、次回の予定された訪問で試験を繰り返す必要があり、ALT又はASTが持続的に高いが、依然として $< 5 \times ULN$ である場合、用量は最大28日まで遅延させることができる。2つの連続用量間の最小間隔は7日未満にすることはできない。

- ・ 患者が、ALT又はASTが $> 5 \times ULN$ であるが $< 8 \times ULN$ である上昇を有する場合、付随する徴候、症状、及び更なる検査所見について治験責任医師による評価に基づいて、次回の予定された研究治療は、最後に投与された治療用量から最大28日まで延期されることができる。

- ・ 患者が研究治療に起因するグレード3以上のALT若しくはASTの有害事象、又は帰属に関係なくALT若しくはASTの上昇が $> 8 \times ULN$ を経験した場合、治験薬を中止し、患者を研究治療から撤退させるべきである。ALT又はASTの上昇が $> 3 \times ULN$ であり、総ビリルビンの $> 2 \times ULN$ の上昇を伴う患者にも治療からの撤退が起こるはずである。

【0312】

CKの上昇の場合：

- ・ CKの上昇 $> 10 \times ULN$ で治療を中止する必要がある

10

20

30

表 3: ALT、AST 及び CK 以外の研究薬物関連事象のための用量遅延及び変更のガイドライン

毒性グレード	FPA008 の用量	投与スケジュール
1	用量の 100%を続ける	遅延無し又は必要な用量の飲み忘れ無し
2	用量の 100%を続ける	遅延無し又は必要な用量の飲み忘れ無し
3	第 1 相: ベースライン又はグレード 1 への回復後に、評価された次のより低い用量レベルで継続してもよい(例えば、グレード 3 の AE が 2mg/kg で起こる場合、患者は 1mg/kg で継続してもよい); 評価された最低用量レベル(すなわち 1mg / kg)であれば、第 2 相用量変更ガイドラインを使用する 第 2 相: ベースライン又はグレード 1 に回復した後に開始用量の 75%を継続する	スポンサーの承認がなくても最大 2 回の用量の飲み忘れが許容される
4	第 1 相: ベースライン又はグレード 1 への回復後に、評価された次のより低い用量レベルで継続してもよい(例えば、グレード 3 の AE が 2mg/kg で起こる場合、患者は 1mg/kg で継続してもよい); 評価された最低用量レベルであれば、第 2 相を使用する 第 2 相: ベースライン又はグレード 1 に回復した後に開始用量の 50-75%を継続する	スポンサーの承認がなくても最大 2 回の用量の飲み忘れが許容される

記：表 3 は、上記の ALT、AST、及び CK 以外の有害事象に適用される。

【0313】

有害事象のために患者の用量が減少した場合、AE の解消後並びにスポンサーとの協議及び承認後に、最初に割り当てられた用量への用量漸増が起こり得る。AE がグレード 2 以上に再発すると、再漸増のない恒久的な用量の減少をもたらすであろう。

【0314】

5. 3. 5. 研究薬物注入中の用量中断

FPA008 の注入は、注入中に何れかの AE ≥ グレード 3 が発生した場合に停止しなければならない。注入中に患者に気管支痙攣又は呼吸困難が起こった場合、注入を中止する必要がある。

【0315】

更に、注入中にそれほどひどくない AE (グレード 1 又は 2) が発生した場合、治験責任医師の裁量で、注入速度を低下又は停止させることができる。グレード 3 以下の重度の AE が 6 時間以内に解消した場合、注入は前回の半分の速度で再開することができる。同

じ A E が再開注入中にいつでも同じ重症度で再び現れる場合、注入を中止し、治験薬の更なる投与はスポンサー（又は被指名人）との協議無しには起こらないであろう。

【0316】

患者が注入反応を経験する場合、注入の間、並びに注入後に30分毎に、最小1時間の間、そして注入反応の解消までの間、患者のバイタルサイン（体温、血圧、脈拍、及び呼吸数）を監視する必要がある。

【0317】

全身性過敏症反応は、医師の直接監督下で、治験拠点で有効な治療プロトコールに従って管理されるべきである。しかし、このようなプロトコールがない場合は、付録6で提供されている標準化された治療プロトコールを使用すべきである。

10

【0318】

5. 4. 盲検化及び盲検解除

盲検化及び盲検解除は、これが非盲検研究であるので適用されない。

【0319】

5. 5. 薬物説明責任

治験責任医師又は適切な資格のあるスタッフは、研究を通じて正確な治験薬説明責任記録を維持する責任がある。

【0320】

治験責任医師は、使用されていない治験薬をスポンサー（又は被指名人）に返却する責任があり、治験責任医師の所持品に供給品が残っていないことを確認しなければならない。研究拠点では、文書化された廃棄手続のスポンサー（又は被指名人）の承認が得られた時点で、サイトポリシーに従って、使用済み又は部分的に使用された治験薬バイアルを破棄することが認められている。研究拠点で受け取り、調剤され、返却され、処分される全ての治験薬の正確な記録は、研究の最中及び完了時に薬物在庫ログを使用して照合され、記録されなければならない。

20

【0321】

5. 6. 治験薬のコンプライアンス

認定された訓練を受けた拠点の担当者のみが F P A 0 0 8 を管理できる。研究要件において訓練された薬局員は、割り付けられた治療の遵守を監視するであろう。F P A 0 0 8 は、訓練された医療従事者により、末梢静脈又は中心静脈カテーテルを介して約30分間にわたって注入されるであろう。投与された研究薬物の記録（日付、開始時刻と終了時刻、及び調製の時間に対して投与される用量）は、患者の電子症例報告書（e C R F）に記録されるであろう。

30

【0322】

5. 7. 併用薬と治療

薬草及びその他の非伝統的な治療薬を含む全ての併用薬は、e C R F において捉えられるべきである。次のパラメーターが収集されるであろう：一般名、投与経路、開始日、停止日、投与量、頻度、及び適応症。併用薬の投与量又はレジメンの変化も、e C R F に記録しなければならない。

【0323】

スクリーニングでは、患者は過去28日間にどのような薬を服用したかを尋ねられるであろう。その後の研究訪問のたびに、患者は、前回の訪問以後の併用薬の変更について質問されるであろう。

40

【0324】

研究を通して、治験責任医師は、以下を除いて、適切な支持療法を提供するために必要と思われる併用薬又は治療を処方することができる。

- ・ 他の実験薬又は装置
- ・ イマチニブ又はニロチニブのような P V N S の治療のための他の全身投薬
- ・ 慢性コルチコステロイド $\geq 10 \text{ mg} / \text{kg}$ プレドニゾン（又は同等物）

【0325】

50

患者が禁止薬物を使用する場合、又は腫瘍切除を受けた場合、スポンサーは、患者が研究から撤退すべきかどうかについての決定のために相談する必要がある。

【0326】

患者は、標準的な診療により決められた鎮痛薬を開始又は継続することができる。必要に応じて輸血が許可される。

【0327】

F P A 0 0 8 の初回投与では、ルーチン的な前投薬は投与されないであろう。患者が吐き気、嘔吐、又はその他の注入関連 A E を発症した場合、その後の F P A 0 0 8 の注入に先立って、治験責任医師の裁量により、患者に制吐薬、ステロイド又は抗ヒスタミン薬を事前に投与することができる。この処置は、機関の標準的な慣習に従って管理され、患者の e C R F において捉えられるべきである。

【0328】

6. 評価のパラメーターと方法

F P A 0 0 8 の安全性は、A E、並びに身体検査（体重を含む）、バイタルサイン、12誘導 E C G、疾患に関連する徴候及び症状、並びに臨床検査室測定の変化を監視することにより評価されるであろう。血液試料は免疫原性について評価されるであろう。

【0329】

6. 1. 腫瘍応答パラメーター

M R I は、スクリーニング（初回投与の前の 28 日以内）、治療の開始後 4、8、及び 16 週間（付録 1）で行われる。再イメージングが予定されている場合、用量投与の 1 週間以内に M R I を完了する必要がある。全ての患者は、腫瘍評価が過去 6 週間以内に実施されていない場合、又は腫瘍の進行が以前に決定された場合を除き、30 日目（±7 日）と 90 日目（±7 日）の治療終了時のフォローアップ訪問時で腫瘍応答パラメーターを評価しなければならない。

【0330】

スクリーニング、C 1 D 1 5（投与前）、C 2 D 1（投与前）、次いで 24 週間のその後の全てのサイクルの 1 日目（投与前）に、又は治療が中止されるまで、健康アウトカム（機能、症状）の臨床評価が行われるであろう。

【0331】

治療終了時のフォローアップ期間後に進行していない患者は、進行まで、患者が局所治療（例えば、切除、放射線）を受けるまで、又は新しい全身療法が開始されるまで、C 1 D 1 後に最大 52 週間まで、14 週間（±2 週間）ごとに追跡されるべきである（セクション 7. 2. 10 を参照）

【0332】

R E C I S T 1. 1 (Eisenhauer, 2009) と放射線学的に測定可能な疾患の T o t a l V o l u m e S c o r e (Tap, 2014) を使用して応答が評価されるであろう。M R I は腫瘍の放射線学的測定に使用されるであろう。

【0333】

びまん性 P V N S の線形測定は、幾つかの要因によって複雑になる。腫瘍は特徴的にアモルファスであり、形状が変動することがあるので、連続線形測定と腫瘍体積の変化との相関は、測定が行われる場所に依存する。しかしながら、特定の位置で腫瘍と隣接組織とのコントラストが乏しいため、これらの測定が正確に行われる場所が限定される。更に、線形測定は、連続的に取得された画像上の断面の面の変動に対して非常に脆弱である。それにもかかわらず、腫瘍学の臨床試験における R E C I S T の長年の伝統を考慮すると、R E C I S T 1. 1 のガイドラインによるように、関節又は腱鞘の 2 つまでの測定可能な腫瘍位置の線形測定は、この研究では参考として使用されるであろう。

【0334】

放射線学的応答も T V S によって評価されるであろう。T V S は、C S F 1 R チロシンキナーゼ阻害剤の治療効果を示す P V N S の最近の研究に用いられている。

【0335】

10

20

30

40

50

P V N S の臨床的影響は、主として、限定された関節周囲及び関節周囲の空間内での腫瘍増殖によって引き起こされる質量効果及び局所的構造損傷に起因すると考えられている。腫瘍の成長は、関節の屈曲を妨げ、また、腫瘍が局所骨及び軟部組織に侵入すると、関節の構造的及び機能的完全性を破壊する可能性がある。従って、P V N S の臨床試験におけるイメージングの目的は、腫瘍体積の変化を監視し、局所組織への関連する損傷を監視することである。

【0336】

びまん性 P V N S の体積定量化は、腫瘍の不規則な形状、腫瘍とその周囲構造との間の不均一なコントラスト、及び静脈内ガドリニウムベースの造影剤による可変増強によって複雑になる。腫瘍の-margin は、特定の場所で描写することが難しく、自動セグメンテーションは信頼性が低く、マニュアルセグメンテーションは主観的となる。ヘモジデリン沈着は、通常、ヘモジデリンの分布が変動し、不均一であり、必ずしも腫瘍に限定されない。実質的にコントラストを改善しない。更に、生存可能な腫瘍を不活性な瘢痕組織又は病巣内及び病巣周囲の液貯留から区別することは困難であり得る。このような状況下では、半定量的順序尺度を用いた視覚的スコアリングは、通常、関節炎の臨床試験における滑膜肥厚評価の経験であるように、体積定量化よりも信頼性が高い。関節炎のための抗炎症療法の評価のために M R I を使用する試験は、半定量的スコアリングに基づいている。

10

【0337】

T V S スケールは、関節によって異なる、最大限に膨張した滑膜腔の推定体積の、又は最大限に膨張した腱鞘（関連する腱の直径の3倍であると仮定）の10%増分に基づいている。従って、最大に膨張した滑膜腔又は腱鞘の体積に等しい腫瘍が10点、その体積の70%の腫瘍が7点、その体積の2倍の腫瘍が20点となるであろう。

20

【0338】

T V S による個々の患者のアウトカムは、以下の基準に従って分類される。

- ・ 完全寛解（C R）：完全に消失した病変
- ・ 部分寛解（P R）：ベースラインと比較して体積スコアの $\geq 50\%$ の減少
- ・ 進行性疾患（P D）：ベースライン時又は他の訪問時の治療中の最低スコアと比較して体積の $\geq 30\%$ の増加
- ・ 安定疾患（S D）：研究中のスコアに基づく従前の基準の何れにも合致しない。

記：F P A 0 0 8 の初回投与から28日（4週間）以内に患者の標準治療の一部として実施された腫瘍評価は、スクリーニング中に繰り返される必要はない。

30

【0339】

6. 2. 安全性パラメーター

6. 2. 1. 検査値

実験的評価は、確立された方法によって各研究現場の実験室で局所的に行われるであろう。研究を開始する前に、治験責任医師は、スポンサー（及び／又は被指名人）に、測定の通常範囲及び単位のリストを提供するであろう。

【0340】

血液試料は、標準的な静脈穿刺法を用いて採取されるべきである。以下の検査値（表5）は、評価のスケジュール（付録1）に従って決定されるであろう。

40

表 5: 実験的評価

血液学: 百分率による完全血液細胞 (CBC): 白血球 (WBC) 血小板 ANC ヘモグロビン 好中球 (%) ヘマトクリット 好酸球 (%) 赤血球 (RBC) 好塩基球 (%) RBC 指数: リンパ球 (%) 平均赤血球容積 (MCV) 単球 (%) 平均赤血球ヘモグロビン (MCH) 平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)	10
検尿: 尿試験紙 (外観、色、pH、比重、ケトン、タンパク質、グルコース、ビリルビン、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、及び潜血) 尿試験紙が陽性 (2+以上) の場合は、顕微鏡検査を行う。	20
臨床化学: アルブミン アルカリホスファターゼ グルコース ALT (SGPT) 乳酸脱水素酵素 (LDH) AST (SGOT) トロポニン (心臓及び骨格) CK アイソザイム (CK 異常の場合) 血液尿素窒素 (BUN) カリウム カルシウム ナトリウム 塩化物 総ビリルビン 二酸化炭素 (CO ₂) 総コレステロール クレアチニン 総タンパク質 直接ビリルビン 尿酸 リン酸 CK (クレアチニンキナーゼ)	30
その他の化学試験: マグネシウム	
凝固: INR APTT PT	40
血清妊娠検査: 妊娠の可能性のある女性に限る。	
他の試験: 抗核抗体 (ANA)	

【 0 3 4 1 】

本研究の目的上、患者の治療管理の変更 (例えば、投与遅延、追加の薬剤又は監視の必要性) につながる異常な検査結果は臨床的に重要であると考えられ、e C R F の A E の

ージに記録されるであろう。S A E基準を満たす値は、S A Eとして報告する必要がある。

【0342】

A Eと薬物療法との関係についての治験責任医師の決定及び実施された対策は、文書化され、e C R Fに記録されるであろう。

【0343】

6. 2. 2. バイタルサイン

バイタルサインには、座位血圧、脈拍、呼吸数、及び体温が含まれるであろう。全てのバイタルサインは、患者が少なくとも5分間休息した後に行われるであろう。バイタルサインは、評価のスケジュール（付録1）に従って実施されるであろう。

10

【0344】

6. 2. 3. 心電図

12誘導E C Gは、評価のスケジュール（付録1）に従って実施されるであろう。治験責任医師は、E C Gを再検討し、この再検討を元の文書に文書化し、研究中に発生した臨床的に重要な変化をe C R FのA Eとして記録する必要がある。

【0345】

6. 2. 4. 妊娠

妊娠は除外基準であり、妊娠可能性のある女性は研究中に妊娠を検討してはならない。F P A 0 0 8の初回投与の前の5日未満の陰性の血清妊娠検査は必須である。生殖可能性のある患者（男性及び女性）は、研究中及び最後の治療後6ヶ月間、2つの効果的な避妊法を実施しなければならない（セクション4. 2）。

20

【0346】

6. 2. 5. 身体検査

身体検査は、評価のスケジュール（付録1）に従って実施されるであろう。

【0347】

身長と体重を含む完全な身体検査がスクリーニングで行われるであろう。イベントのスケジュール（付録1）ごとに完全な身体検査を実施する必要がある。

【0348】

6. 2. 6. 免疫原性

F P A 0 0 8に対する免疫応答として定義される免疫原性は、全患者からの全抗F P A 0 0 8抗体の測定によって評価されるであろう。免疫原性試験は、スクリーニング、確認、及び滴定からなるであろう。

30

【0349】

免疫原性評価のための試料は、付録2に指定された時点で各患者から採取されるであろう。免疫原性試験のための試料は、実験室マニュアルに記載されている指示に従って収集され処理されるであろう。

【0350】

6. 2. 7. E C O Gパフォーマンスステータス

E C O Gパフォーマンスステータスは、スクリーニング時、投与前72時間以内、治療終了時のフォローアップ期間を通じて（付録1）評価されるであろう。

40

【0351】

6. 3. 薬物動態パラメーター

この研究では、血清F P A 0 0 8の測定のための試料は、付録2に概説されるように集められるであろう。サンプリングにより、曝露（A U C）、 C_{max} 、 C_{min} （トラフ濃度）、C L及び V_{ss} の測定が可能になるであろう。蓄積比及び半減期などの他のP Kパラメーターも許容されるデータとして計算することができる。

【0352】

これらの試料は、別の実験室マニュアルに記載されている指示に従って収集され処理されるであろう。

6. 4. 薬力学的パラメーター

50

【0353】

以下の探索的エンドポイントが評価されるであろう（付録2）。

- ・ 血清：C S F 1 及び I L 3 4 リガンド濃度、C T x 及び T R A P 5 b 骨再吸収マーカー濃度
- ・ 全血－C D 1 4 ⁺ / C D 1 6 ⁺ 単球サブセットレベル

【0354】

以下の手順（付録1を参照）は、適用可能なオプション研究インフォームドコンセントフォームに署名した患者にのみ適用される。これらの手順の目的は、炎症（滑膜及び滑液）の局所バイオマーカーの変化に対する F P A 0 0 8 の影響、及び罹患関節（滑液）への F P A 0 0 8 の分布を理解することである。

- ・ 滑膜（任意）
- － 前処置で C S F 1 遺伝子転座について（前に行わなかった場合）滑膜生検を評価する
- － ベースライン及び治療滑膜生検で、以下について I H C ：
 - ・ C S F 1 及び C S F 1 R
 - ・ C D 6 8
 - ・ 滑液（任意）
- － F P A 0 0 8 濃度；I H C による上記マーカーの細胞成分。

【0355】

6. 5. 患者及び臨床医が報告したアウトカムメジャー
スクリーニング、C 1 D 1 5（投与前）、C 2 D 1（投与前）、次いで24週間のその後の全てのサイクルの1日目（投与前）に、又は治療が中止されるまで、及び治療終了時のフォローアップ期間を通じて、健康アウトカム（機能、症状）の臨床評価が行われるであろう。進行しておらず、長期フォローアップを開始した患者は、進行まで、患者が局所治療（例えば、切除、放射線）を受けるまで、又は新しい全身療法が開始されるまで、C 1 D 1 後に最大52週間まで、14週間（±2週間）ごとに追跡されるべきである。次のツールを使用して、症状及び機能的アウトカムに関する探索的エンドポイントデータが収集するであろう。

・ O g i l v i e－H a r r i s（OH）スケール（付録4）：このツールは、P V N S 患者のために特別に開発され（Ogilvie-Harris, 1992）、他の P V N S 刊行物（De P
onti, 2003; Rhee, 2010）において使用されている。このツールの特徴は次のとおりある

- － それは臨床医が報告したアウトカム（C R O）メジャーである
- － それは、4つのドメインのそれぞれについて0－3の間隔スケールに基づいている

- ・ 痛み
- ・ 滑膜炎／滲出
- ・ 関節可動域
- ・ 機能的な能力

－ それは、重度の障害、痛み及び機能喪失を示すスケールの下限（最小スコア＝0）並びに障害のないことを示す高い値（最大スコア＝12）を使用する。スコアは次のように合計して分類できる。

- ・ 不良状態（0－3点）
- ・ 正しい状態（4－6点）
- ・ 良い状態（7－9点）
- ・ 優れた状態（10－12点）
- － 他の場所特有のアウトカム指標（W O M A C、K O O S など）に対して、この研究で選択されており、理由は、

- ・ それは、P V N S の影響を受ける関節において使用することができる
- ・ それは、P V N S の症状（痛み及び滑膜炎／滲出）に対処することにより、P V N

10

20

30

40

50

Sの疾患に特異的である

- ・ それは、回答者の負担が少ない－4つの「質問」
- － しかし、膝のPVNSを有する患者においてのみ公開されており、SF-36又はEQ-5D-5Lスケールのような究極の判断基準のアウトカムメジャーに対して検証されていない。従って、EQ-5D-5Lスケール（患者が報告したアウトカム）もこの研究で使用されるであろう。

- ・ EQ-5D-5L（付録5）：これは、2001年（Rabin）に最初に公開された健康状態のよく知られた一般的な尺度であり、以下の特徴を含む：

- － 複数の国で数多くの病気や慢性疾患に使用されている
- － 患者が報告したアウトカム（CRO）メジャーである
- － 能動的PVNS臨床試験（MC S110、Novartis）における機能評価として使用される

- － 死亡（又は死亡よりも悪い）健康状態に固定されたスケールの下限（最小スコア＝0）及び完全な健康状態に固定された高い値（最大スコア＝100）とする5つのドメインのそれぞれについて0－5の間隔スケールに基づいている：

- ・ （1）運動性
- ・ （2）身の回りの管理
- ・ （3）通常の活動
- ・ （4）痛み／不快感
- ・ （5）不安／うつ病

- － また、VASを使用して、応答者の現在の健康状態を、0＝「最悪の健康状態」、100＝「最高の健康状態」とする20cmの縦線で測定する。
- － それは複数の国で検証され、119言語で利用可能である。回答者の負担はわずか6問で、紙、ウェブ、タブレットなど幾つかのメディアで利用できる。

【0356】

7. 研究行動

7. 1. 患者評価の概要

28日目（4週間）までの最初のスクリーニング期間の後、患者は28日サイクルにおいて2週間（±3日）ごとにFPA008で治療され、FPA008は約30分間にわたって投与されるであろう。全ての評価時点は、指定された期間内に完了されるべきである。患者がインフォームドコンセントに署名する前に行われた評価は、標準治療であることが確認された場合にのみ許容される。

【0357】

詳細な患者評価のスケジュールは付録1及び付録2に示されている。PK、PD、及び免疫原性データのサンプリング及び処理のための指示は、別個のプロトコル特異的実験マニュアルに記載されている。

【0358】

7. 2. 訪問による研究評価と手順

7. 2. 1. スクリーニング期間（－28日目から0日目）

研究に参加することに完全に同意した患者は、FPA008の初回注入の投与の前28日（4週間）以内にスクリーニング評価を受けるであろう（特に明記しない限り）。患者が全ての組み入れ基準を満たし、かつ除外基準に違反していないかどうかを判断するために、以下の手順を実施する（付録1）：

- ・ 書面で署名されたインフォームドコンセントは、研究に特有の手順の前に収集しなければならない

- ・ 完全な医療及び病歴
- ・ 人口統計及びベースライン特性
- ・ バイタルサイン（5分間の休息後の座位血圧、脈拍、呼吸数、及び体温〔℃〕）
- ・ 身長と体重を含む精密身体検査
- ・ ECOGパフォーマンスステータス評価

・ 12 誘導 ECG (スクリーニング時に必要とされ、研究中に臨床的に示された場合)

- ・ 該当する場合は、AE 報告
- ・ 前治療薬及び併用薬の文書化
- ・ クォンティフェロン試験 (潜伏 TB のために)
- ・ 表 5 に概説されているような臨床安全性検査 (ANA を含む)
- ・ Ogilvie-Harris 及び EQ-5D-5L 評価
- ・ 任意のアーカイブ組織
- ・ 任意の滑膜生検
- ・ 任意の滑液吸引液
- ・ 妊娠可能性のある女性のためのサイクル 1 の第 1 日の 5 日前の血清妊娠試験 (β -ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン [β -HCG])

10

・ 放射線イメージング：罹患関節の MRI は、FPA008 の初回注入の前の 28 日以内に行うべきである。MRI が、初回研究注入から 28 日以内に患者の標準治療の一部として実施される場合、結果を文書化したものが提供され、評価に適切であれば繰り返される必要はない。

【0359】

記：研究治療の開始前に患者の適格性を確認するために、プロトコル固有の患者登録用紙をスポンサー (又は被指名人) に提出する必要がある。

【0360】

20

7. 2. 2. 治療の割り当て (投薬割り当て)

これは非盲検研究である。登録番号は、治験責任医師 (又は被指名人) に FAX 又は電子メールで送付されるであろう。スポンサー (又は被指名人) は、特定の cohorts 内で治療された患者数の記録を維持し、新たに登録された患者がどの治療 cohort に割り当てられるかを決定するであろう。

【0361】

7. 2. 3. 第 1 相及び第 2 相：サイクル 1、1 日目

次の手順が行われるであろう。

- ・ FPA008 注入前 (特に明記しない限り、 ≤ 72 時間以内) :
 - － 適格性の確認
 - － スクリーニングからの変化をとらえるために医療及び病歴を更新する
 - － 該当する場合は、AE 報告
 - － 併用薬の再検討
 - － 体重記録
 - － バイタルサイン (5 分間の休息後の座位血圧、脈拍、呼吸数、及び体温 [$^{\circ}\text{C}$])
 - － ECOG パフォーマンスステータス評価
 - － 検尿と ANA を除外した、表 5 に概説されている臨床安全性検査
 - － FPA008 の初回投与の ≤ 5 日前に、妊娠可能性のある女性にのみ血清 β -hCG (地元の研究室で評価) が実施されるであろう。

30

－ 付録 2 に概説されているように、PK、ADA、血清バイオマーカー及び CD14⁺/CD16⁺ 単球試料の採取 (≤ 4 時間以内)。

40

- ・ 研究薬物投与：FPA008 を IV 注入により約 30 分間投与する。
- ・ FPA008 投与後：
 - － 付録 2 に概説されているように、PK、血清バイオマーカー及び CD14⁺/CD16⁺ 単球試料の採取 (± 5 分)。
 - － IV 注入の完了後の以下の時点で、投与後のバイタルサイン (5 分間の休息後の座位心拍数、血圧、呼吸数、及び体温 [$^{\circ}\text{C}$]) :
 - 5 分、15 分、30 分、及び 1 時間
 - － 該当する場合は、AE 報告
 - － 併用薬の再検討

50

【0362】

7. 2. 4. 第1相及び第2相：サイクル1、2日目

付録2に概説されているように、PK、血清バイオマーカー及びCD14⁺/CD16⁺単球試料の採取。

【0363】

該当する場合は、AE報告

【0364】

併用薬の再検討

【0365】

7. 2. 5. 第1相及び第2相：サイクル1、8日目

10

研究患者は8日目（±2日）に研究センターに戻るであろう。治療は行わないであろう。

【0366】

次の評価が完了するであろう。

- ・ バイタルサイン（5分間の休息後の座位血圧、脈拍、呼吸数、及び体温 [°C]）
- ・ ANAを除外した、表5に概説されている臨床安全性検査
- ・ 付録2に概説されているように、PK、血清バイオマーカー、CD14⁺/CD16⁺単球試料の採取。
- ・ 該当する場合は、AE報告
- ・ 併用薬の再検討

【0367】

20

7. 2. 6. 第1相及び第2相：サイクル1、15日目

研究患者は15日目に研究センターに戻り、次の評価が完了するであろう。

- ・ FPA008注入前（特に明記しない限り、≤72時間以内）：
 - － 体重記録
 - － バイタルサイン（5分間の休息後の座位血圧、心拍数、呼吸数、及び体温 [°C]）
 - － 検尿とANAを除外した、表5に概説されている臨床安全性検査
 - － Ogilvie-Harris及びEQ-5D-5L評価
 - － 付録2に概説されているように、PK、ADA、血清バイオマーカー及びCD14⁺/CD16⁺単球試料の採取（≤4時間以内）。
 - － 治療及び病歴の更新
 - － 該当する場合は、AE報告
 - － 併用薬の再検討
- ・ 研究薬物投与：FPA008をIV注入により30分間投与する。
- ・ FPA008投与後：
 - － 注入終了後15分（±5分）のPK試料採取（付録2に概説されているように）
 - － IV注入の完了後の以下の時点で、投与後のバイタルサイン（5分間の休息後の座位心拍数、血圧、呼吸数、及び体温 [°C]）：
 - 5分、15分、30分、及び1時間
 - － 12誘導ECG（PK/PD試料採取後約30分以内）
 - － 該当する場合は、AE報告
 - － 併用薬の再検討

30

40

【0368】

7. 2. 7. 第1相：サイクル1の終了

第1相の患者の場合、サイクル1の終了時に、FPA008を継続して投与することで患者が恩恵を受ける可能性があるためと治験責任医師が判断した場合、延長治療期間への参加が提供される場合がある。

【0369】

患者が延長治療期間（サイクル2以降）を継続している場合は、セクション7. 2. 8に記載されている手順に進む。

50

【0370】

患者がF P A 0 0 8の更なる用量を受ける資格がない場合、患者は治療終了時のフォローアップ訪問のために診療所に戻るであろう。

【0371】

7. 2. 8. 第1相延長治療／第2相サイクル2及びその後のサイクル

第1相延長治療は、第2サイクル、第1日に開始してもよい患者が疾患の進行又は容認できない毒性の何れかを経験する場合、投薬は中止されるであろう。

【0372】

注入の各訪問時に、患者はF P A 0 0 8の各投与後、安全監視のための全投与後評価が完了するまで研究現場に留まること。別途記載がない限り、訪問ごとに以下の評価が行われるであろう（付録1）：

【0373】

7. 2. 8. 1. 第1相及び第2相：サイクル2及びその後のサイクル、1日目
試験薬物の各注入前（特に明記しない限り、 ≤ 72 時間以内）：

- － バイタルサイン（5分間の休息後の座位心拍数、血圧、呼吸数、及び体温〔℃〕）
- － サイクル2、4、及び6での体重を含む精密身体検査
- － E C O Gパフォーマンスステータス評価
- － O g i l v i e－H a r r i s及びE Q－5 D－5 L評価
- － 検尿とA N Aを除外した、表5に概説されている臨床安全性検査
- － 付録2に概説されているように、サイクル2、3、及び5の1日目に、P K、A D A、血清バイオマーカー及びC D 1 4⁺／C D 1 6⁺単球試料の採取（ ≤ 4 時間以内）。
- － ベースラインの腫瘍測定値を評価するために使用されたのと同じ物理的又は放射線学的パラメーターを用いた罹患関節のM R Iは、C 2 D 1、C 3 D 1、及びC 5 D 1の1週間以内に行われるべきである

－ 付録1に概説されているように、用量投与の2日前までの任意の滑膜生検（サイクル2のみ）

－ 付録1に概説されているように、用量投与の2日前までの任意の滑液吸引液（サイクル2のみ）

－ 該当する場合は、A E報告

－ 併用薬の再検討

【0374】

研究薬物投与：F P A 0 0 8をI V注入により約30分間投与する。

【0375】

研究薬物投与後：

－ I V注入の完了後の以下の時点で、投与後のバイタルサイン（5分間の休息後の座位心拍数、血圧、呼吸数、及び体温〔℃〕）：

－ 5分、15分、30分、及び1時間

－ サイクル3及び5の1日目に注入終了後15分（ ± 5 分）のP K試料採取（付録1）

－ 該当する場合は、A E報告

－ 併用薬の再検討

【0376】

7. 2. 8. 2. 第1相及び第2相：サイクル2及びその後のサイクル、15日目

試験薬物の各注入前（特に明記しない限り、 ≤ 72 時間以内）：

－ バイタルサイン（5分間の休息後の座位心拍数、血圧、呼吸数、及び体温〔℃〕）

－ 検尿とA N Aを除外した、表5に概説されている臨床安全性検査

－ 該当する場合は、A E報告

－ 併用薬の再検討

【0377】

研究薬物投与：

- － F P A 0 0 8 を I V 注入により約 3 0 分間投与する。

【0378】

研究薬物投与後：

- － I V 注入の完了後の以下の時点で、投与後のバイタルサイン（5 分間の休息後の座位心拍数、血圧、呼吸数、及び体温 [°C]）：
 - 5 分、1 5 分、3 0 分、及び 1 時間
- － 1 2 誘導 E C G（P K / P D 試料採取後約 3 0 分以内）
- － 該当する場合は、A E 報告
- － 併用薬の再検討

【0379】

7. 2. 9. 治療終了時のフォローアップ期間

患者は、F P A 0 0 8 の最終注入後、約 3 0 日目（± 7 日）、6 0 日目（± 7 日）、及び 9 0 日目（± 7 日）の 3 回、研究センターに戻り、治療終了時のフォローアップ期間を完了するであろう。

【0380】

次の評価が行われるであろう。

- ・ バイタルサイン（5 分間の休息後の座位脈拍、血圧、呼吸数、及び体温 [°C]）
- ・ 3 0 日目（± 7 日）の治療終了時のフォローアップ訪問のみ 1 2 誘導 E C G
- ・ 3 0 日目（± 7 日）の治療終了時のフォローアップ訪問のみ精密身体検査体重は全ての訪問時に記録される
- ・ E C O G パフォーマンスステータス評価
- ・ 表 5 に概説されているような臨床安全性検査（3 0 日目（± 7 日）の治療終了時のフォローアップ訪問のみにて A N A を含む）
- ・ 付録 2 に概説されているように、P K、A D A、血清バイオマーカー及び C D 1 4 + / C D 1 6 + 単球試料の採取。
- ・ 妊娠可能性のある女性の血清 β -h C G（現地の研究室で評価）
- ・ 3 0 日目（± 7 日）と 9 0 日目（± 7 日）の治療終了時のフォローアップ訪問時で罹患関節の M R I、O g i l v i e - H a r r i s、E Q - 5 D - 5 L の評価前の 6 週間以内に行った場合、又は腫瘍の進行が以前に判定された場合は、これらを省略することができる。治療の中止に進んでおらず、研究への参加を継続することに同意した患者は、進行まで 1 4（± 2）週ごとに追跡されるべきであり、C 1 D 1 後 5 2 週間まで、患者は局所療法（例えば、切除、放射線）を受けるか、又は新たな全身療法が開始される。
- ・ 該当する場合は、A E 報告
- ・ 併用薬の再検討

【0381】

7. 2. 10. 長期フォローアップ期間

進行していない患者は、治療終了時のフォローアップ期間を完了した後、長期フォローアップを継続すべきである。患者は、進行まで、患者が局所治療（例えば、切除、放射線）を受けるまで、又は新しい全身療法が開始されるまで、C 1 D 1 後に最大 5 2 週間まで、1 4 週間（± 2 週間）ごとに追跡されるであろう。

【0382】

次の評価が行われるであろう：

- ・ 検尿と A N A を除外した臨床安全性検査
- ・ 付録 2 に概説されているように、P K、A D A、血清バイオマーカー及び C D 1 4 + / C D 1 6 + 単球試料の採取。
- ・ 罹患関節の M R I、O g i l v i e - H a r r i s、E Q - 5 D - 5 L の評価
- ・ 該当する場合、研究治療に関連すると考えられる進行中の有害事象の A E 報告
- ・ 併用治療（局所療法（例えば、切除、放射線）又は新しい全身療法のみ）の報告

【0383】

8. 統計的方法

データベースロックの前に、別個の統計分析計画（S A P）が確定されることになり、以下に概説する分析のための詳細な方法を提供する。

【0384】

計画された分析からの逸脱は、最終的な統合研究報告書に記載され、正当化されるであろう。

【0385】

8. 1. 研究患者

8. 1. 1. 患者の配置

D L T、安全性、有効性、P K、及びP Dについて評価可能な患者の数及びパーセンテージが提示されるであろう。撤退の理由も要約されるであろう。

10

【0386】

8. 1. 2. プロトコールの逸脱

逸脱のタイプによるプロトコール逸脱を有する患者の数とパーセンテージの要約が提供されるであろう。逸脱はデータベースロックの前にS A Pで定義されるであろう。

【0387】

8. 1. 3. 分析集団

以下の分析集団が研究のために定義される：

- ・ 安全集団－F P A 0 0 8 の少なくとも1用量の任意の部分を受けている全ての患者
- ・ D L T評価可能な集団－F P A 0 0 8 の少なくとも2用量を受け、治療のサイクル1を完了したか、又はサイクル1でD L Tを経験した研究の第1相に登録された全ての患者。

20

- ・ P K評価可能な集団－F P A 0 0 8 の少なくとも1用量を受けており、P Kプロファイルの決定のために描かれた適切なP K評価を有する全ての患者。

- ・ 有効性評価可能な集団－適格基準を満たし、F P A 0 0 8 の少なくとも1用量を受け、ベースライン時に測定可能な腫瘍病変を有し、少なくとも1回のベースライン後の疾患評価を有する全ての患者。

- ・ 治療意図集団（I T T）－登録患者全員。ベースライン後に疾患の評価のない患者は、非応答者とみなされるであろう。

【0388】

8. 2. 一般的な考慮事項

30

全ての分析は記述的であり、用量群及び必要に応じて全体として提示されるであろう。第2相からの患者データは別のグループとして要約されるであろう。R Dで投与された全ての患者も要約されるであろう。この研究で収集されたデータは、要約表と患者データのリストを使用して提示されるであろう。連続変数は、記述統計値、具体的には有効な症例の数、算術平均、中央値、標準偏差（S D）、最小値、及び最大値を使用して要約されるであろう。カテゴリー的な変数は頻度とパーセンテージで要約されるであろう。

【0389】

プロトコールに記述されているデータ分析方法を変更するには、プロトコールの主要特徴を変更する場合にのみ、プロトコールの修正が必要であろう。S A Pは、データベースロックの前に確定されるであろう。最終的なS A Pに記載されている方法の変更は、臨床研究報告書に記載され、正当化されるであろう。

40

【0390】

8. 3. 人口統計、ベースライン特性、及び併用薬

人口統計データ、病歴、他のベースライン特性、付随する疾患、及び併用薬は、コホート及び全体として要約されるであろう。研究実施のための基準が満たされているかどうかを判断するために、対応する表とリストが提供されるであろう。これらには、プロトコール逸脱、治験薬の説明責任、及び研究の一般的な実施に影響を与える可能性があるその他のデータの評価が含まれるであろう。

【0391】

8. 4. 治療コンプライアンス

50

治療投与は、用量投与、用量改変又は遅延、累積用量、平均用量、注入回数、及び治療期間を含むコホートによって要約されるであろう。

【0392】

8. 5. 腫瘍応答の分析

患者は、最良の全体的腫瘍応答（完全寛解〔CR〕、部分寛解〔PR〕、安定疾患〔SD〕又は進行性疾患〔PD〕）に従って分類されるであろう。適切であれば、最良の全体的腫瘍応答によって層別化された、患者の頻度、比率、及び正確な95%CIが計算されるであろう。少なくとも4週間（28日間）の持続時間を有するCR又はPRの最良の全体的腫瘍応答を有する患者は、客観的腫瘍応答を有するものとして更に分類されるであろう。客観的腫瘍応答を有する患者のリストが提示されるであろう。

10

【0393】

患者は、RECIST 1.1及び腫瘍体積スコアによって応答について分類されるであろう。腫瘍体積スコアは、以下の定義に従って応答を分類する：完全寛解〔（CR）；研究の終わりまでに完全に消失した病変〕、部分寛解〔（PR）；ベースラインと比較して体積スコアの $\geq 50\%$ の減少〕、進行性疾患〔（PD）；ベースライン時又は他の訪問時であろうと、研究中の最低スコアと比較して体積の $\geq 30\%$ の増加〕又は安定疾患〔（SD）；研究中にスコアに基づく従前の基準の何れかを満たしていない〕。

【0394】

現地での再検討に加えて、全てのMRIスキャンが一元的に再検討され、腫瘍応答の局所的評価と中央評価の間の一致が決定されるであろう。

20

【0395】

応答の持続時間は、全体応答（CR又はPR）の最初の文書化から疾患の進行又は死亡の何れか早いほうまでの最初の最初の文書化までの日数として計算されるであろう。データ分析の時点で生存しており進行していない患者は、腫瘍応答の最終評価の時点で打ち切られるであろう。

【0396】

残存病変の切除が決定されるように適切に応答する患者では、手術の時点で応答の持続期間が打ち切られるであろう。

【0397】

8. 6. 安全性分析

30

安全性分析は、研究の両段階で、そして全ての患者を合わせて別々に実施されるであろう。FPA008少なくとも1用量の任意の部分を受ける全ての患者のデータが、安全性分析に含まれるであろう。AE、臨床検査室情報、バイタルサイン、ECOGパフォーマンスステータス、体重、ECG、及び併用薬／手順は表にされてまとめられるであろう。

【0398】

有害事象は全体的に要約され、重篤な有害事象、中止につながる有害事象、死に至る有害事象、及びNCICCTCAEバージョン4.03のグレード3以上の有害事象について要約されるであろう。

【0399】

体重とバイタルサインは、記述的に要約されるであろう（N、平均、標準偏差、中央値、最小値、最大値）。ECOGパフォーマンスステータスは分類的かつ記述的に要約されるであろう。

40

【0400】

コホート及び全体としての検査値には、患者数と治療のベースライングレードと最大グレードによって分類されたパーセンテージが表示されたシフトテーブルが提供されるであろう。顕著な検査値の変化は、治療においてベースライングレード0からグレード3（非血液学的）又はグレード4（血液学的）へのシフト、又は治療においてベースラインのグレード1からグレード4へのシフトであると定義される。臨床検査値が著しく変化した患者の数とパーセンテージは、コホート及び全体として集計されるであろう。

【0401】

50

8. 7. 有効性の分析

有効性の分析は記述的となるであろう。全体的な応答率は、頻度とパーセンテージで要約されるであろう。CR患者及びPR患者の応答の持続期間は、記述統計値（N、算術平均、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値）により並びに分類的に要約されるであろう。応答と応答の持続期間は、RECIST 1.1を使用して決定されるであろう。Kaplan-Meier法が、応答の持続期間とPFSを要約するために使用されるであろう。

【0402】

8. 8. 薬物動態分析

個々の及び平均（±SD）血清FPA008濃度－時間データが表にされ、用量レベルによってプロットされるであろう。FPA008 PKパラメーターは、Phoenix WinNonLin（Certara LP, St. Louis, MO）での静脈内注入インプットによる非コンパートメント解析（NCA）法を用いて、血清薬物濃度－時間データから計算されるであろう。代わりの方法を考えることもできる。推定される個々の及び平均（±SD）PKパラメーターが表にされ、用量レベルによって要約されるであろう。血清FPA008の濃度－時間データ及び推定PKパラメーターについては、他の記述統計値が報告されることがある。可能であれば、用量比例、薬物蓄積、及び定常状態の達成が評価されるであろう。

【0403】

FPA008曝露に対する免疫原性の影響が評価されるであろう。

【0404】

8. 9. 中間分析

正式な中間分析は計画されていない。

【0405】

安全データはスポンサーとCROによって定期的に再検討されるであろう。第1相では、スポンサー（及び／又は被指名人）と治験責任医師は、用量の漸増又は段階的縮小の前に、各用量コホートの安全性データを再検討するであろう。延長治療期間の有害事象データは、利用可能であれば医療モニターに提示されるであろう。

【0406】

8. 10. 症例数の決定

用量群当たり3人の患者（DLTの場合には6人に症例数を増加する）が、新規の抗がん剤の漸増用量の安全性を決定するために適切であると一般に受け入れられている。DLTが3人の患者のうちの1人に観察された場合、3人の追加の患者が同じ用量レベルで登録されるであろう。用量レベルで治療された3－6人の患者のうち2人がDLTを経験するまで、用量漸増が続くであろう。MTDは、サイクル1の間に患者の33%未満がDLTを経験する最大用量として定義される。MTDが決定された後、FPA008の安全性、PK、PD、及び予備的有效性を更に特徴づけるために、その用量レベルで追加の患者を募集することができる。第1相では、12－15人の患者が登録されることが予想される。

【0407】

PVNS/dt-TGCTを有する患者におけるFPA008のORRを推定する目的のために、約30人の患者が第2相に登録されるであろう。更に、合計で約33から36人の患者が全体でRDに登録されるであろう。以下の表6は、対応する95%CI、並びに様々な症例数及び観察された奏功率についての精度を示すAgresti、1998）。

表 6: 応答者の確率

症例数	観察された奏功率	95% CI	精度(最長片側 CI 長)
30	15/30 (50%)	33.2%から 66.9%	~17%
	16/30 (53%)	36.1%から 69.8%	~17%
	17/30 (57%)	39.2%から 72.6%	~18%
	18/30 (60%)	42.3%から 75.4%	~18%
	19/30 (63%)	45.5%から 78.2%	~17%
	20/30 (67%)	48.7%から 80.9%	~18%
	21/30 (70%)	52.0%から 83.5%	~18%
	22/30 (73%)	55.4%から 86.0%	~18%
	23/30 (77%)	58.8%から 88.5%	~18%
	24/30 (80%)	62.3%から 90.9%	~18%
35	17/35 (49%)	33.0%から 64.4%	~16%
	18/35 (51%)	35.6%から 67.0%	~16%
	19/35 (54%)	38.2%から 69.5%	~16%
	20/35 (57%)	40.8%から 72.0%	~16%
	21/35 (60%)	43.5%から 74.5%	~16%
	22/35 (63%)	46.3%から 76.9%	~17%
	23/35 (66%)	49.1%から 79.2%	~17%
	24/35 (69%)	51.9%から 81.6%	~17%
	25/35 (71%)	54.8%から 83.8%	~16%
	26/35 (74%)	57.8%から 86.0%	~16%
	27/35 (77%)	60.7%から 88.2%	~16%
	28/35 (80%)	63.8%から 90.3%	~16%
40	20/40 (50%)	35.2%から 64.8%	~15%
	21/40 (53%)	37.5%から 67.1%	~15%
	22/40 (55%)	39.8%から 69.3%	~15%
	23/40 (58%)	42.2%から 71.5%	~16%
	24/40 (60%)	44.6%から 73.7%	~15%
	25/40 (63%)	47.0%から 75.8%	~16%
	26/40 (65%)	49.5%から 77.9%	~16%
	27/40 (68%)	51.9%から 80.0%	~16%
	28/40 (70%)	54.5%から 82.0%	~16%
	29/40 (73%)	57.0%から 84.0%	~16%
	30/40 (75%)	59.6%から 86.0%	~16%
	31/40 (78%)	62.3%から 87.9%	~16%
	32/40 (80%)	65.0%から 89.8%	~15%

参考文献

Agresti A, Coull B. Approximate is better than “exact” for interval estimation of binomial proportions. J Am Stat Assoc, 1998;52:119-26.

10

20

30

40

50

- Bartocci A, Mastrogiannis D, Migliorati G, Stockert R, Wolkoff A, Stanley E. Macrophages specifically regulate the concentration of their own growth factor in the circulation. *Proc Natl Acad Sci*, 1987;84:6179-6183.
- Cassier P, Gelderblom H, Stacchiotti S, Thomas D, Maki R, Kroep J, et al. Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis. *Cancer*, 2012;118;1649-55.
- Cassier P, Gomez-Roca C, Italiano A, Cannarile M, Ries C, Brillouet A, et al. Phase 1 study of RG7155, a novel anti-CSF1R antibody, in patients with locally advanced pigmented villonodular synovitis (PVNS). *J Clin Oncol suppl*, 2014;32:5 abstract 10504. 10
- Dale D, Boxer L, Liles W. The phagocytes: neutrophils and monocytes. *Blood*, 2008;112(4):935-45.
- De Ponti A, Sansone V, Malchere M. Result of arthroscopic treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee. *Arthroscopy*, 2003;6:602-7.
- Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009;45:228-247.
- Greter M, Lelios I, Pelczar P, Hoeffel G, Price J, Leboeuf M, et al. Stroma-derived Interleukin-34 controls the development and maintenance of Langerhans cells and the maintenance of microglia. *Immunity*, 2012;37:1050-1060. 20
- Hamilton J, Achuthan A. Colony stimulating factors and myeloid cell biology in health and disease. *Trends in Immunology*, 2013;34:81-89.
- Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*, 2011;20:1727-36.
- Ogilvie-Harris D, McLean J, Zarnett M. Pigmented villonodular synovitis of the knee. The results of total arthroscopic synovectomy, partial arthroscopic synovectomy, and arthroscopic local excision. *J Bone Joint Surg Am*, 1992;74:119-123.
- Rabin R, de Charro F. EQ-5D: A measure of health status of the EuroQoL Group. *Ann Med*, 2001;33:337-343. 30
- Radi Z, Guzman R, Bell R. Increased connective tissue extracellular matrix in the op/op model of osteopetrosis. *Pathobiology*, 2009; 76:199-203
- Radi Z, Koza-Taylor P, Bell R, Obert L, Runnels H, Beebe J, et al. Increased serum enzyme levels associated with Kupffer cell reduction with no signs of hepatic or skeletal muscle injury. *Am J Pathol*, 2011;179: 240-47.
- Ravi V, Wang W-L, Lewis, V. Treatment of tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodular synovitis. *Curr Opin Oncol*, 2011;23:361-6.
- Rhee PC, Sassoon AA, Sayeed SA, Stuart MS, Dahm DL. Arthroscopic treatment of localized pigmented villonodular synovitis: long-term functional results. *Am J Orthop* 2010 Sep;39(9):E90-4. 40
- Ries C, Cannarile M, Hoves S, Benz J, Wartha K, Runza V, et al. Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. *Cancer Cell*, 2014;25:846-59.
- Tap WD, Anthony SP, Chmielowski B et al. A pilot study of PLX3397, a selective colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) kinase inhibitor, in pigmented villonodular synovitis (PVNS). *J Clin Oncol* 2014; 32:5s (suppl; abstr 10503).
- Wang Y, Szretter K, Vermi W, Gilfillan S, Rossini C, Cella M, et al. IL-34 is a tissue-restricted ligand of CSF1R required for the development of Langerhans cells and microglia. *Nat Immunol*, 2012;13:753-762. 50

West R, Rubin B, Miller M, Subramanian S, Kaygusuz G, Montgomery K, et al. A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells. Proc Natl Acad Sci USA, 2006; 103:690-5.

Yoshida H, Hayashi S, Kunisada T, Ogawa M, Nishikawa S, Okamura H, et al. The murine mutation osteopetrosis is in the coding region of the macrophage colony stimulating factor gene. Nature, 1990;345:442-444.

略語及び定義のリスト

A D A	抗薬物抗体	10
A D C C	抗体依存性細胞媒介性細胞傷害	
A E	有害事象	
A L T	アラニントランスアミナーゼ	
A N C	絶対好中球数	
A N O V A	分散分析	
A S T	アスパラギン酸トランスアミナーゼ	
A U C	血清濃度－時間曲線下面積	
β -H C G	β -ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	
B U N	血液尿素窒素	
C B C	全血球数	20
C K	クレアチニンキナーゼ	
C _{m a x}	最大血清濃度	
C _{m i n}	最小血清濃度	
C L	クリアランス	
C O ₂	二酸化炭素（炭酸水素）	
C R	完全寛解	
C R C	コホート審査委員会	
C R O	臨床医が報告したアウトカム	
C R O	医薬品開発業務受託機関	
C S F 1	コロニー刺激因子－1	30
C T	コンピュータ断層撮影	
C T x	コラーゲン I 型 C 末端テロペプチド	
C T C A E	有害事象の共通用語基準	
D L T	用量制限毒性	
d t - T G C T	びまん性腱滑膜巨細胞腫	
e C R F	電子症例報告書	
E C G	心電図	
E C O G	米国東海岸がん臨床試験グループ	
F D A	食品医薬品局	
F N A	穿刺吸引	40
G C P	優良臨床試験基準	
G L P	優良試験所基準	
H I V	ヒト免疫不全ウイルス	
I B	治験責任医師のパンフレット	
I C F	インフォームドコンセントフォーム	
I C H	医薬品規制調和国際会議	
I E C	独立倫理委員会	
I H C	免疫組織化学	
I N D	治験新薬（適用）	
I N R	国際標準化比	50

I R B	機関審査委員会	
I V	静脈内	
L D H	乳酸脱水素酵素	
L V E F	左心室駆出率	
M C H	平均赤血球ヘモグロビン	
M C H C	平均赤血球ヘモグロビン濃度	
M C V	平均赤血球容積	
M R I	磁気共鳴画像法	
M T D	最大耐量	
N C I	国立がん研究所	10
N O A E L	無毒性量	
N T X	N末端テロペプチド	
N Y H A	ニューヨーク心臓協会	
O R R	客観的奏効率	
P D	進行性疾患	
P D	薬力学	
P E T	ポジトロン断層撮影	
P F S	無増悪生存	
P K	薬物動態	
P R	部分寛解	20
P R O	患者が報告したアウトカム	
P S	パフォーマンスステータス	
P T	プロトンビン時間	
P T T	部分 tromboplastin 時間	
P V N S	色素性絨毛結節性滑膜炎	
Q T c	補正 Q T 時間	
R B C	赤血球	
R D	推奨用量	
R E C I S T	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン	
S A E	重篤な有害事象	30
S A P	統計分析計画	
S D	安定疾患	
$t_{1/2}$	半減期	
T B	結核	
T R A P 5 b	酒石酸耐性酸性ホスファターゼ 5 b	
T V S	腫瘍体積スコア	
U L N	正常値の上限	
V_{ss}	定常状態での分布容積	
W B C	白血球	

付録 1: 評価のスケジュール

手順 ^{a, b}	スクリーニング	第1相及び第2相: サイクル1				第1相延長治療期間/第2相サイク ル 2 及びその後のサイクル			治療終了時の フォローアップ 期間 ^s	長期フォ ローアッ プ期間 ^t			
	-28 日目から 0 日目 第0 週	1 日目	2 日目	8 日目	15 日目	1 日目	15 日目						
								第1 週			第2 週	第3 週	≥ 第4 週
インフォームドコンセント	×												
適格基準の再検討/確認	×	×											
医療歴／人口統計	×	×											
身体検査 ^c	×					×			×				
身長及び体重 ^d	×	×			×	×			×				
バイタルサイン ^e	×	×		×	×	×	×		×				
ECOG パフォーマンスステータ ス	×	×				×			×				
スクリーニング検査 ^f	×												
臨床安全性検査 ^g	×	×		×	×	×	×	×	×	×			
12 誘導 ECG ^h	×				×		×	×	×				
罹患関節の MRI ⁱ	×						×		×	×			
血清妊娠検査 ^j	×	×							×				
Ogilvie-Harris/EQ-5D-5L 評価 ^k	×					×	×		×	×			
任意のアーカイブ腫瘍組織 ^l	×												
任意の滑膜生検 ^m	×					×							
任意の滑液のサンプリング ⁿ	×					×							
ADA のサンプリング ^o		×				×	×		×	×			
PK 及び血清バイオマーカーの サンプリング ^o		×	×	×	×	×	×		×	×			
CD14 ⁺ /16 ⁺ 単球のサンプリング ^p		×	×	×	×	×	×		×	×			

10

20

30

40

抗核抗体 (ANA) ^a	×								×		
FPA008 研究薬物投与 ^r		×				×	×		×		
有害事象	×	-----×								×	×
前治療薬／併用薬	×	-----								×	×
		-----×									

10

20

30

40

評価スケジュールの注意点

a. 規定されていない限り、計画された時点から±72時間以内に手順を完了し、FPA008注入の投与日と同期させる。

50

b. 臨床的評価、臨床検査、又は追加の非特定試験は、臨床的に示されていれば、いつでも得ることができる。

c. 完全な身体検査は、治験責任医師が決定したように、特に身体的所見を解消するために、スクリーニング時、サイクル2、4、6の1日目、30日目（±7日）の治療終了時のフォローアップ訪問時に行われるであろう。対象となる身体検査は、AE報告をフォローアップするためにいつでも行われるべきである。

d. 身長は、スクリーニングでのみ記録する必要がある。体重はサイクル1、1日目及び15日目、及びその後のサイクルの1日目及び治療終了時のフォローアップ訪問時に記録される。

e. バイタルサインは、座位での脈拍、血圧、呼吸数、及び体温を含む。投与前及びIV注入完了後、以下の時点：投与後5分、15分、30分、及び1時間で測定する。

f. クォンティフェロン試験（潜伏TBのために）を含むスクリーニング検査、及び妊娠可能な全ての女性（FPA008の初回投与から6ヵ月未満で卵管結紮を受けている者を含む）は血清妊娠検査が行われるであろう。

g. 臨床安全性検査（表5）：

血液学は、百分率によるCBC、血小板、ヘモグロビン、ヘマトクリット、RBC、及びRBC指数を含む。

化学には、CK（クレアチンキナーゼ）、AST（アスパラギン酸トランスアミナーゼ）、ALT（アラニントランスアミナーゼ）、トロポニン（心臓及び骨格）、CKアイソザイム、二酸化炭素、ビリルビン（直接及び合計）、BUN（血液尿素窒素）、カルシウム、塩化物、クレアチニン、グルコース、LDH（乳酸脱水素酵素）、リン酸、カリウム、ナトリウム、マグネシウム、及び該当する場合は血清妊娠が含まれる。臨床的に指示される場合、いつでも追加の試験を受けることができる。

尿検査は、スクリーニング時及び治療終了時のフォローアップ訪問時にのみ行われ、臨床的に指示される場合、いつでも繰り返すことができる。

INR、PTT及びAPTTを含む凝固。

h. ECG記録を、スクリーニング時、全てのサイクルについて15日目に投与後約30分で、及び30日目（±7日）の治療終了時のフォローアップ訪問で取得する。追加のECGはいつでも取得する必要がある、かつ／又は血清CK若しくは心筋トロポニンが上昇している場合；異常（洞性頻拍を除く）である場合は、異常が解消されるか臨床的に安定するまで（臨床的に指示される場合）、ECGを取得する必要がある。可能であれば、各患者のECGは同じ機械から取得されるべきである。変動性を最小限に抑えるために、各ECG評価の前に患者が約5分以上休息状態にあることが重要である。心拍数の変化を防ぐために、各ECGの評価ごとに一貫して体位を維持する必要がある。ECG前の休息及びECG記録中は、周囲の気を散らすもの（テレビ、ラジオ、会話など）を避ける必要がある。

i. 罹患関節のMRIは、スクリーニング中、並びに4（C2D1）週、8（C3D1）週、及び16（C5D1）週の7日以内に行われるであろう。患者は、MRIを、過去6週間以内に既に実施されていない場合、又は腫瘍の進行が以前に決定された場合を除き、30日目（±7日）と90日目（±7日）の治療終了時のフォローアップ訪問時に実施するべきである。進行しておらず、長期フォローアップを開始した患者は、MRIを、進行まで、患者が局所治療（例えば、切除、放射線）を受けるまで、又は新しい全身療法が開始されるまで、C1D1後に最大52週間まで、応答の持続期間中、14週間ごとに（±2週間）MRIを実施すべきである。MRIごとの応答は、RECIST 1.1及び独立した中央放射線医学審査に基づくTVSを使用して評価されるであろう。

j. 妊娠可能な全ての女性（FPA008の初回投与から6ヵ月未満で卵管結紮を受けている者を含む）は、スクリーニング時及び治療終了時のフォローアップ訪問時に血清妊娠検査を受けるであろう。

k. スクリーニング、C1D15（投与前）、C2D1（投与前）、次いで24週間のその後の全てのサイクルの1日目（投与前）に、又は治療が中止されるまで、Ogilv

10

20

30

40

50

i e - H a r r i s、E Q - 5 D - 5 L の評価が行われるであろう。これらは、治療終了時のフォローアップ訪問の前 6 週間以内に行われた場合は省略することができる。進行しておらず、長期フォローアップを開始した患者は、進行まで、患者が局所治療（例えば、切除、放射線）を受けるまで、又は新しい全身療法が開始されるまで、C 1 D 1 後に最大 5 2 週間まで、1 4 週間（± 2 週間）ごとに追跡されるべきである。

l. 利用可能であれば、任意のアーカイブ腫瘍組織がスクリーニングで採取されるであろう。

m. 任意の滑膜生検が、スクリーニング時及び C 2 D 1 用量投与の 2 日前までに採取されるであろう。

m. 任意の滑液吸引液が、スクリーニング時及び C 2 D 1 用量投与の 2 日前までに抽出されるであろう。

o. 血液試料が、P K、A D A、及び P D のために採取されるであろう。採取時間については、付録 2 を参照。

p. 全血が採取され、C D 1 4 + / 1 6 + 単球の分析のために試験施設に一晩で輸送されるであろう。採取時間については、付録 2 を参照。

q. A N A 検査は、スクリーニング時及び 3 0 日目（± 7 日）の治療終了時のフォローアップ訪問で実施されるであろう。

r. F P A 0 0 8 研究薬物は、2 4 週間の 2 8 日サイクルで 2 週間ごと（± 3 日）に投与されるであろう。サイクル 2、F P A 0 0 8 の 1 日目の注入は、2 8 日間の D L T ウィンドウの完了後にのみ投与することができる。その後の注入は全て、± 3 日のウィンドウで行うことができる。患者は 7 日以内に F P A 0 0 8 の 2 回の用量を有するべきではない。各サイクルの初回投与は各サイクルの 1 日目と考えられ、治療遅延がない限り、2 8 日ごとにサイクルが繰り返されるであろう。患者は、1 日目の治療が最後の治療から 6 週間以内である限り、次のサイクルの 1 日目の治療遅延を有することができる。F P A 0 0 8 は約 3 0 分かけて投与されるであろう。

s. 治療期間を完了するか又は早期に終了する全患者について、研究治療の最終投与から 3 0 日目（± 7 日）、6 0 日目（± 7 日）及び 9 0 日目（± 7 日）で実施される。帰属にかかわらず、（重篤な有害事象を含む）全ての有害事象は、研究治療の最終投与から 9 0 日後まで記録されるであろう。進行中の有害事象は、事象がベースライン・グレードに解消され、事象が治験責任医師によって安定であると評価され、観察された変化について満足のゆく説明があり、患者がフォローアップに属していない、又は患者が同意を撤回するまで追跡されるであろう。

t. 進行していない患者は、治療終了時のフォローアップ期間を完了した後、長期フォローアップを継続すべきである。患者は、進行まで、患者が局所治療（例えば、切除、放射線）を受けるまで、又は新しい全身療法が開始されるまで、C 1 D 1 後に最大 5 2 週間まで、1 4 週間（± 2 週間）ごとに追跡されるべきである。

u. 長期フォローアップ期間中は、進行中の有害事象のみが研究治療に関連すると考えられる。

v. 長期フォローアップ期間中は局所治療（例えば、切除、放射線）又は新しい全身療法のみが記録されるであろう。

10

20

30

40

付録 2: 薬物動態、免疫原性、及び薬力学の血液試料採取のための研究フローチャート

研究サイクル	研究日	時点	試料の種類
サイクル1	1 日目 (初回投与)	注入前 ≤ 4 時間	FPA008 PK (血清)
			ADA (血清)
			血清バイオマーカー (血清)
			CD14 ⁺ /CD16 ⁺ (全血)
		注入終了後 15 分 (± 5 分)	FPA008 PK (血清)
			血清バイオマーカー (血清)
		注入終了後 4 時間 (± 5 分)	FPA008 PK (血清)
			血清バイオマーカー (血清)
			CD14 ⁺ /CD16 ⁺ (全血)
	2 日目	注入後 24 時間 (± 2 時間)	FPA008 PK (血清)
			血清バイオマーカー (血清)
			CD14 ⁺ /CD16 ⁺ (全血)
	8 日目	注入後 168 時間 (± 24 時間)	FPA008 PK (血清)
			血清バイオマーカー (血清)
			CD14 ⁺ /CD16 ⁺ (全血)
	15 日目 (2 回目投与)	注入前 ≤ 4 時間	FPA008 PK (血清)
			ADA (血清)
			血清バイオマーカー (血清)
			CD14 ⁺ /CD16 ⁺ (全血)
		注入終了後 15 分 (± 5 分)	FPA008 PK (血清)
サイクル 2	1 日目 (初回投与)	注入前 ≤ 4 時間	FPA008 PK (血清)
			ADA (血清)
			血清バイオマーカー (血清)
			CD14 ⁺ /CD16 ⁺ (全血)
サイクル 3、及び 5 *	1 日目 (初回投与)	注入前 ≤ 4 時間	FPA008 PK (血清)
			ADA (血清)
			血清バイオマーカー (血清)
			CD14 ⁺ /CD16 ⁺ (全血)

10

20

30

40

研究サイクル	研究日	時点	試料の種類
		注入終了後 15 分(±5 分)	FPA008 PK(血清)
治療終了時のフォローアップ及び長期フォローアップ	適用されない	適用されない	FPA008 PK(血清)
			ADA(血清)
			血清バイオマーカー(血清)
			CD14 ⁺ /CD16 ⁺ (全血)

10

*FPA008 を投与しない場合、注入 15 分後の PK 採血は必要ではない。

付録 3: ECOG パフォーマンスステータス

グレード

パフォーマンスステータスの基準

0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる(軽い家事、事務作業)。
2	歩行可能で自分の身の回りのことは全て可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

20

30

付録 4: PVNS のための Ogilvie-Harris スコア

• 痛み

- ☐ 重度(0 点)
- ☐ 中程度(1 点)
- ☐ 軽度(2 点)
- ☐ 無し(3 点)

10

• 滑膜炎/滲出

- ☐ 重度(0 点)
- ☐ 中程度(1 点)
- ☐ 軽度(2 点)
- ☐ 無し(3 点)

• 関節可動域(*正常=150°)

- ☐ >20%喪失(0 点)
- ☐ 10%-20%喪失(1 点)
- ☐ 0%-10%喪失(2 点)
- ☐ 喪失無し(3 点)

20

*例:15° の屈曲又は伸展の喪失= 10%の喪失 $(150-(150-15)/150)=10\%$

• 機能的能力

- ☐ 最小の活動(0 点)
- ☐ 一部の活動(1 点)
- ☐ ほとんどの活動(2 点)
- ☐ 全ての活動(3 点)

30

付録 5: EQ-5D-5L

各項目において、あなたの今日の健康状態を最もよく表している四角1つにチェックを入れてください

運動性

- 歩き回るのに問題はない
- 歩き回るのに少し問題がある 10
- 歩き回るのに中程度の問題がある
- 歩き回るのにかなり問題がある
- 歩き回ることができない

身の回りの管理

- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに問題はない 20
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに少し問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに中程度の問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのにかなり問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをすることができない

ふだんの活動（例：仕事、勉強、家族・余暇活動）

- ふだんの活動を行うのに問題はない 30
- ふだんの活動を行うのに少し問題がある
- ふだんの活動を行うのに中程度の問題がある
- ふだんの活動を行うのにかなり問題がある
- ふだんの活動を行うことができない

痛み/不快感

- 痛みや不快感はない 40
- 少し痛みや不快感がある
- 中程度の痛みや不快感がある
- かなりの痛みや不快感がある

極度の痛みや不快感がある

不安／ふさぎ込み

不安でもふさぎ込んでもいない

少し不安あるいはふさぎ込んでいる

中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる

かなり不安あるいはふさぎ込んでいる

10

極度に不安あるいはふさぎ込んでいる

- ・ 我々は、あなたの健康状態が今日どのように良いか又は悪いかを知りたい。
 - ・ このスケールは0から100まで番号が付けられる。
 - ・ 100はあなたが想像できる最高の健康状態を意味する。
- 0はあなたが想像できる最悪の健康状態を意味する。
- ・ あなたの健康状態が今日どのようなものであるかを示すために、スケール上にXをマークしてください。
 - ・ 今度は、あなたが記入した番号を下の四角に記入してください。

【0408】

20

付録6：全身性過敏症反応の管理

研究薬物を投与するスタッフは、注入後最初の180分間にわたる全身性過敏症反応（例えば、全身性発疹、蕁麻疹、感情麻痺、気管支収縮、動悸）の可能性について、全ての患者を注意深く監視し、喘息の既往歴やアレルギー性注射に対する全身性の反応を有する患者に特に注意を払う必要がある。

【0409】

全ての全身性過敏症の症状は、適切なeCRFのページにおいて捉えられ、過敏症反応によるものであると同定されるであろう。

【0410】

全身性過敏症反応は、治験拠点で有効な治療プロトコルに従って管理されるであろう。そのようなプロトコルがない場合、以下の標準化された処置プロトコルが使用されるであろう：

30

- ・ 治験責任医師の裁量で、臨床的に軽度の反応（例えば、一般的な発疹又はかゆみ、蕁麻疹）は、25から50mgのBenadryl（登録商標）（塩酸ジフェンヒドラミン）で、できるだけ早く治療する。観察期間は、必要に応じて、症状及び兆候が解消又は安定するまで3時間を超えて延長される。臨床的に軽度の反応を経験した患者は、研究薬物を投与し続けてもよい。

- ・ 臨床的に中程度の反応（例えば、低血圧、息切れ、顔面浮腫）は、直ちに治療され、医学的に示された支援的治療処置が始められる（例えば、静脈内注射、コルチコステロイド、昇圧剤、酸素、気管支拡張剤、ジフェンヒドラミン、及びアセトアミノフェン）。バイタルサインは、正常化するまで10分間隔で監視される。観察期間は、必要な場合、症状及び兆候が解消するまで3時間を超えて延長される。臨床的に中程度の反応の場合、患者は研究薬物でそれ以上の治療を受けるべきではない。

40

- ・ 臨床的に重度の反応（例えば、顕著な低血圧、失神、重度の気管支収縮、舌又は喉の腫れ、重大な血管浮腫）は、治験責任医師の直接監督下で直ちに治療され、医学的に示された支援的治療処置が始められる（例えば、静脈内注射、コルチコステロイド、昇圧剤、酸素、気管支拡張剤、ジフェンヒドラミン、及びアセトアミノフェン）。治験責任医師が患者の安全を確保する必要があると考える限り、少なくとも10分間隔でバイタルサイン及びシステムを監視する。臨床的に重度の反応の場合、患者は研究薬物でそれ以上の治療を受けるべきではない。

50

【0411】

これらの臨床分類は、全身過敏症反応を経験した患者の治療を推奨する目的のためである。これらの分類は、e C R F内の全身過敏症の事象の重篤度を評価するためには使用されないであろう。これらの事象の重篤度は、N C I C T C A E v 4. 0 3で提示されている採点方式ごとに文書化されるであろう。

【0412】

この試験の予備データは、1 m g / k gという低用量の治療を受けている患者は、以下に挙げられる、P V N SのO g i l l i v e - H a r r i sスコアに従って幾つかのパラメーターの臨床的改善を実証したことを示している：

- 1) 例えば、重度（0点）から無し（3点）まで痛みを軽減すること、
- 2) 例えば20%以上の喪失から喪失無しまで関節可動域を増すこと、及び
- 3) 例えば、何らかの活動を有することが可能から全ての活動を有することが可能まで、機能的能力を増大させること。

10

治療の改善効果は、治療を受けた患者の少なくとも一部が、洗濯及び更衣動作及び他の身の回りの管理の活動において能力を改善したため、E Q - 5 D - 5 L評価でも見られた。

【0413】

配列の表

表5は、本明細書で議論される特定の配列を提供する。全てのポリペプチド及び抗体配列は、他に指示がない限り、リーダー配列無しで示される。

20

表 5: 配列及び説明

配列番号	記述	配列
1	hCSF1R (完全長、 リーダー 配列無し)	IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGNGSVE WDGPPSPHWT LYSDGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKDPAWPVN VLAQEVVVFE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGKRVMSI SIRLKVQKVI PGPPALTLVP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VLTNLNDQVD FQHAGNYSKV ASNVQKGHST SMFFRVVESA YLNLSSSEQNL IQEVTVGEG NLKVMVEAYP GLQGFNWYTL GPFSDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYQPNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGATHHP PDEFLFTPVV VACMSIMALL LLLLLLLLYK YKQPKYQVR WKIIESYEGN SYTFIDPTQL PYNEKWEFPR NNLQFGKTLG AGAFGKVVEA TAFGLGKEDA VLKVAVKMLK STAHADKEA LMSELKIMSH LGQHENIVNL LGACTHGGPV LVITEYCCYG DLLNFLRRKA EAMLGPSLSP QGDPEGVDY KNIHLEKKYV RRDSGFSSQG VDTYVEMRPV STSSNDSFSE QDLKEDGRP LELRDLLHFS SQVAQGMAFL ASKNCIHRDV AARNVLLTNG HVAKIGDFGL ARDIMNDSNY IVKGNARLPV KWMAPESIFD CVYTVQSDVW SYGILLWEIF SLGLNPYPGI LVNSKFYKLV KDGQMAQPA FAPKNIYSIM QACWALEPTH RPTFQQICSF LQEQAQEDRR ERDYNLPSS SRSGSGSSS SELEEESSSE HLTCCCEQGD AQPLLQPNY QFC
2	hCSF1R (完全長、 +リーダー 一配列)	MGPVLLLLL VATAWHGQGI PVIEPSVPEL VVKPGATVTL RCVGNGSVEW DGPPSPHWL YSDGSSSILS TNNATFQNTG TYRCTEPGD LGGSAIHL VKDPAWPVN LAQEVVVFE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLMR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QSQDYQCSAL MGGRKVMSS IRLKVQKVI GPPALTLVPA ELVRIRGEA QIVCSASSVD VNFDFVLQHN NTKLAIPQQS DFHNNRYQKV LTLNLNDQVD FQHAGNYSKV SNVQKGHSTS MFFRVVESAY LNLSSSEQNL IQEVTVGEGN LKVMVEAYPG LQGFNWYTLG PFSHQPEPK LANATTKDTY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWR ALTFELTLR PPEVSVIWT INGSGTLLCA ASGYQPNVT WLQCSGHTDR CDEAQVLQVW DDPYPEVLSQ EPFHKVTVQS LLTVETLEHN QTYECRAHNS VSGSGWAFI ISAGATHHP DEFFTPVVV ACMSIMALL LLLLLLLLYK KQPKYQVRW KIIESYEGNS YTFIDPTQL PYNEKWEFPR NNLQFGKTLG AGAFGKVVEA AFGLGKEDAV LKVAVKMLK STAHADKEA LMSELKIMSH LGQHENIVNL GACTHGGPV LVITEYCCYG DLLNFLRRKA EAMLGPSLSP QGDPEGVDY KNIHLEKKYV RRDSGFSSQG VDTYVEMRPV STSSNDSFSE QDLKEDGRP LELRDLLHFS SQVAQGMAFL ASKNCIHRDV AARNVLLTNG HVAKIGDFGL ARDIMNDSNY IVKGNARLPV KWMAPESIFD CVYTVQSDVW SYGILLWEIF SLGLNPYPGI LVNSKFYKLV KDGQMAQPA FAPKNIYSIM QACWALEPTH RPTFQQICSF LQEQAQEDRR ERDYNLPSS SRSGSGSSS SELEEESSSE HLTCCCEQGD AQPLLQPNY QFC
5	hCSF1R ECD.506	IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGNGSVE WDGPPSPHWT LYSDGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKDPAWPVN VLAQEVVVFE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGKRVMSI SIRLKVQKVI PGPPALTLVP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VLTNLNDQVD FQHAGNYSKV ASNVQKGHST SMFFRVVESA YLNLSSSEQNL IQEVTVGEG NLKVMVEAYP GLQGFNWYTL GPFSDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYQPNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS

10

20

30

40

		QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAH	
6	hCSF1R ECD.506- Fc	IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGNNGSVE WDGPPSPHWT LYSDGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKDPPARPWN VLAQEVVVFE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVMSI SIRLKVQKVI PGPPALTLVP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VLTNLNDQVD FQHAGNYSCV ASNVQGHST SMFFRVVESA YLNLSSSEQL IQEVTVGEG NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL GPFS DHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYQPNV TWLQCSGHTD RCDEAQLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAHEPK SSDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK	10
7	cynoCSF1 R ECD (リ ーダー配 列を含む)	MGPVLLLLL VVTAWHGQGI PVIEPSGPEL VVKPGETVTL RCVGNNGSVEW DGPISPHWTL YSDGPSSVLT TTNATFQNTR TYRCTEPGDP LGGSAAIHL VKDPPARPWNV LAKEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRLRGRPLLR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QGQDYQCSAL MGSRKVMSIS IRLKVQKVIP GPPALTLVPA ELVRIRGEAA QIVCSASNID VDFDVFLQHN TTKLAIPQRS DFHDNRYQKV LTLSLGQVDF QHAGNYSCVA SNVQGHST MFFRVVESAY LDLSSEQLI QEVTVGEGNL LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSDHQPEPK LANATTKDTY RHTFTLSLPR LKPSEAGRY SFLARNPGGWR ALTFELTLR PPEVSVIWT INSGTLLCA ASGYQPNVT WLQCAGHTDR CDEAQLQVW VDPHPEVLSQ EPFQKVTQVS LLTAETLEHN QTYECRAHNS VGSGSWAFIP ISAGAR	20
8	cynoCSF1 R ECD-Fc (リーダー 配列を含 む)	MGPVLLLLL VVTAWHGQGI PVIEPSGPEL VVKPGETVTL RCVGNNGSVEW DGPISPHWTL YSDGPSSVLT TTNATFQNTR TYRCTEPGDP LGGSAAIHL VKDPPARPWNV LAKEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRLRGRPLLR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QGQDYQCSAL MGSRKVMSIS IRLKVQKVIP GPPALTLVPA ELVRIRGEAA QIVCSASNID VDFDVFLQHN TTKLAIPQRS DFHDNRYQKV LTLSLGQVDF QHAGNYSCVA SNVQGHST MFFRVVESAY LDLSSEQLI QEVTVGEGNL LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSDHQPEPK LANATTKDTY RHTFTLSLPR LKPSEAGRY SFLARNPGGWR ALTFELTLR PPEVSVIWT INSGTLLCA ASGYQPNVT WLQCAGHTDR CDEAQLQVW VDPHPEVLSQ EPFQKVTQVS LLTAETLEHN QTYECRAHNS VGSGSWAFIP ISAGARGSEP KSSDKTHTCP CPAPELLGG PSVFLFPPK KDTLMISRT EVTCTVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSGSFFLY SKLTVDKSRW QGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK	30
3	軽鎖リ ーダー配 列	METDTLLLWV LLLWVPGSTG	40
4	重鎖リ ーダー配 列	MAVLGLLLCL VTFPSCVLS	
9	Fab 0301 重鎖可変 領域	EVQLQDSGPE LVRPGASVKM SCKASGYTFT DNYMIWVKQS HGKSLEWIGD INPYNGGTTF NQKFKGKATL TVEKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTSTVTV SS	

10	Fab 0301 軽鎖可変 領域	NIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQPPKL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEEDAATY YCHLSNEDLS TFGGGTKLEI K
11	Fab 0302 重鎖可変 領域	EIQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFS DFNIHWVKQK PGQGLEWIGY INPYTDVTY NEKFKGKATL TSDRSSSTAY MDLSSLTSED SAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGTSITVS S
12	Fab 0302 軽鎖可変 領域	DVVVTQTPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGGG SRTDFTLTID PVEADDAATY FCQQSKELPW TFGGGTRLEI K
13	Fab 0311 重鎖可変 領域	EIQLQQSGPD LMKPGASVKM SCKASGYIFT DYNMHWWKQN QGKSLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGTTTL TVDKSSSTAY MDLHSLTSED SAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGKGTTTLTV SS
14	Fab 0311 軽鎖可変 領域	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDHNMWY QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIH PVEEEDAATY YCQQGNEDPW TFGGGTRLEI K
15	0301 重鎖 CDR1	GYTFTDNYMI
16	0301 重鎖 CDR2	DINPYNGGTT FNQKFKG
17	0301 重鎖 CDR3	ESPYFSNLYV MDY
18	0301 軽鎖 CDR1	KASQSVDYDG DNYMN
19	0301 軽鎖 CDR2	AASNLES
20	0301 軽鎖 CDR3	HLSNEDLST
21	0302 重鎖 CDR1	GYTFSDFNH
22	0302 重鎖 CDR2	YINPYTDVTY YNEKFKG
23	0302 重鎖 CDR3	YFDGTFDYAL DY
24	0302 軽鎖 CDR1	RASESVDNYG LSFMN
25	0302 軽鎖 CDR2	TASNLES
26	0302 軽鎖 CDR3	QQSKELPWT
27	0311 重鎖 CDR1	GYIFTDYNMH
28	0311 重鎖 CDR2	EINPNNGVVV YNQKFKG
29	0311 重鎖 CDR3	ALYHSNFGWY FDS

10

20

30

40

30	0311 輕鎖 CDR1	KASQSVDDYDG DSHMN	
31	0311 輕鎖 CDR2	TASNLES	
32	0311 輕鎖 CDR3	QQGNEDPWT	
33	cAb 0301 重鎖	EVQLQQSGPE LVRPGASVKM SCKASGYTFT DNYMIWVKQS HGKSLEWIGD INPYNGGTTT NQKFKGKATL TVEKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARES PYFSNLYVMD YWQGQTSVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK	10
34	cAb 0301 輕鎖	NIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSV DGDNYMNWY QQKPGQPPKL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEEDAATY YCHLSNEDLS TFGGGKLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFPYBREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC	20
35	cAb 0302 重鎖	EIQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFS DFNHWWVKQK PGQGLEWIGY INPYTDVTYV NEKFKGKATL TSDRSSSTAY MDLSSLTSED SAVYYCASYF DGTDFYALDY WQGQTSITVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSV VTPSSSLGTK TYTCNVDHKP SNTKVDKRV ESKYGPPCPP PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVVDVSQ DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL LHQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGLK	30
36	cAb 0302 輕鎖	DVVVTQTPAS LAVSLGQRAT ISCRASESD NYGLSFMNWF QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGGG SRTDFTLTID PVEADDAATY FCQQSKELPW TFGGGTRLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFPYBREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC	40
37	cAb 0311 重鎖	EIQLQQSGPD LMKPGASVKM SCKASGYIFT DYNMHWWVKQN QGKSLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGTTTL TVDKSSSTAY MDLHSLTSED SAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGKGTTTLV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK	
38	cAb 0311 輕鎖	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSV DGDSHMNWY QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIH PVEEEDAATY YCQQGNEDPW TFGGGTRLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFPYBREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC	
39	h0301-H0 重鎖可變	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTTT NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED	

	領域	TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGLTVTV SS
40	h0301-H1 重鎖可変 領域	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTTT NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGLTVTV SS
41	h0301-H2 重鎖可変 領域	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWIGD INPYNGGTTT NQKFKGRATL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGLTVTV SS
42	H0302-H1 重鎖可変 領域	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNIHWVRQA PGQGLEWMGY INPYTDVTYVY NEKFKGRVTI TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WGGQGLTVTVS S
43	H0302-H2 重鎖可変 領域	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNIHWVRQA PGQGLEWIGY INPYTDVTYVY NEKFKGRATL TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WGGQGLTVTVS S
44	H0311-H1 重鎖可変 領域	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGLTVTV SS
45	H0311-H2 重鎖可変 領域	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGTTTL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGLTVTV SS
46	h0301-L0 軽鎖可変 領域	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCASQSVD YDGDNYMNWY QKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI K
47	h0301-L1 軽鎖可変 領域	NIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCASQSVD YDGDNYMNWY QKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI K
48	H0302-L0 軽鎖可変 領域	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI K
49	H0302-L1 軽鎖可変 領域	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI K
50	H0302-L2 軽鎖可変 領域	EIVVTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTKVEI K
51	H0311-L0 軽鎖可変 領域	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCASQSVD YGDGSHMNWY QKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI K
52	H0311-L1 軽鎖可変 領域	DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCASQSVD YGDGSHMNWY QKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI K
53	h0301-H0 重鎖	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTTT NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGLTVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT KTYTCNVDPK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLNISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE

10

20

30

40

		NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
54	h0301-H1 重鎖	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTTF NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLNISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
55	h0301-H2 重鎖	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWIGD INPYNGGTTF NQKFKGRATL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLNISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
56	H0302-H1 重鎖	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNIHWVRQA PGQGLEWMGY INPYTDVTYV NEKFKGRVTI TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WQGQTLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSV VTPSSSLGTK TYTCNVDHKP SNTKVDKRV ESKYGPPCPP PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQ DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPSSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK
57	H0302-H2 重鎖	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNIHWVRQA PGQGLEWIGY INPYTDVTYV NEKFKGRATL TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WQGQTLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSV VTPSSSLGTK TYTCNVDHKP SNTKVDKRV ESKYGPPCPP PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQ DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPSSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK
58	H0311-H1 重鎖	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWQGQTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLNISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
59	H0311-H2 重鎖	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGTTTTL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWQGQTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST

10

20

30

40

		SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT KTYTCNVDPK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMSRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPV L DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK	
60	h0301-L0 軽鎖	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHVKYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC	10
61	h0301-L1 軽鎖	NIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHVKYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC	
62	H0302-L0 軽鎖	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHVKYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC	20
63	H0302-L1 軽鎖	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHVKYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC	
64	H0302-L2 軽鎖	EIVVTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHVKYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC	30
65	H0311-L0 軽鎖	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YGDGSHMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHVKYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC	
66	H0311-L1 軽鎖	DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YGDGSHMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL STLTLSKADY EKHVKYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC	40
67	ヒトCSF1	EEVSEYCSHM IGSGLHLSLQ RLIDSQMETS CQITFEFVDQ EQLKDPVCYL KKAFLLVQDI MEDTMRFRDN TPNAIAIVQL QELSLRLKSC FTKDYEEHDK ACVRTFYETP LQLLEKVKNV FNETKNLLDK DWNIFSKNCN NSFAECSSQG HERQSEGS	
68	ヒトIL-34	NEPLEMWPLT QNEECTVTGF LRDKLQYRSR LQYMKHYFPI NYKISVPYEG VFRIANVTRL QRAQVSEREL RYLWVLVSLATESVQDVLL EGHPSWKYLQ EVQTLNLLVQ QGLTDVEVSP KVESVLSLLN APGPNLKLVR PKALLDNCFR VMELLYCSCC KQSSVLNWQD CEVPSPQSCS PEPSLQYAAT QLYPPPPWSP	

		SSPPHSTGSV RPVRAQGEGE LP
69	ヒトアクセ プターA FR1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
70	ヒトアクセ プターA FR2	WVRQAPGQGL EWMG
71	ヒトアクセ プターA FR3	RVTITADKST STAYMELSSL RSED TAVYYC AR
72	ヒトアクセ プターA FR4	WGQGTLVTVS S
73	ヒトアクセ プターB FR1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
74	ヒトアクセ プターB FR2	WVRQAPGQGL EWMG
75	ヒトアクセ プターB FR3	RVTITADKST STAYMELSSL RSED TAVYYC AR
76	ヒトアクセ プターB FR4	WGQGTLVTVSS
77	ヒトアクセ プターC FR1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
78	ヒトアクセ プターC FR2	WVRQAPGQGL EWMG
79	ヒトアクセ プターC FR3	RVTITADKST STAYMELSSL RSED TAVYYC AR
80	ヒトアクセ プターC FR4	WGQGTLVTVS S
81	ヒトアクセ プターD FR1	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC
82	ヒトアクセ プターD FR2	WYQQKPGQAP RLLIY
83	ヒトアクセ プターD FR3	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC
84	ヒトアクセ	FGGGTKVEIK

10

20

30

40

	プターD FR4		
85	ヒトアクセ プターE FR1	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC	
86	ヒトアクセ プターE FR2	WYQQKPGQAP RLLIY	
87	ヒトアクセ プターE FR3	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC	10
88	ヒトアクセ プターE FR4	FGQGTKVEIK	
89	ヒトアクセ プターF FR1	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC	
90	ヒトアクセ プターF FR2	WYQQKPGQAP RLLIY	20
91	ヒトアクセ プターF FR3	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC	
92	ヒトアクセ プターF FR4	FGQGTKVEIK	
93	mCSF1R ECD-Fc	APVIEPSGPE LVVEPGETVT LRCVSNNGSVE WDGPISPYWT LDPESPGSTL TTRNATFKNT GTYRCTELED PMAGSTTIHL YVKDPAHSWN LLAQEVTVVE GQEAVALPCLI TDPALKDSVS LMREGGRQVL RKTVYFFSPW RGFIIRKAKV LDSNTYVCKT MVNGRESTST GIWLKVNVRVH PEPPQIKLEP SKLVRIRGEA AQIVCSATNA EVGFNVILKR GDTKLEIPLN SDFQDNYYKK VRALSLNAVD FQDAGIYSCV ASNDVGTRTA TMNFQVVESA YLNLTSQSL LQEVSVGDSL ILTVHADAYP SIQHYNWTYL GPFFEDQRKL EFITQRAIYR YTFKFLNVRV KASEAGQYFL MAQNKAGWNN LTFELTLRYP PEVSVTWMPV NGSDVLFCDV SGYPQPSVTW MECRGHTDRC DEAAALQVWN DTHPEVLSQK PFDKVIISQ LPIGTLKHNM TYFCKTHNSV GNSSQYFRAV SLGQSKQEPK SSDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLNISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK	30
94	ヒト IgG4 S241P	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSDQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK	40
95	ヒト Igκ	RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG	

		NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC
--	--	--

【図 1 A】

[illegible]

【図 1 B】

[illegible]

【図 1 C】

[illegible]

【図 2 A】

[illegible]

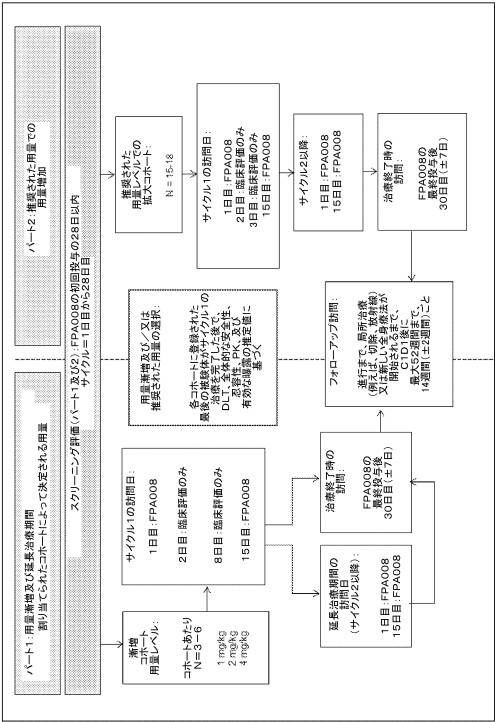
【図 2 B】

Ab ID	1/F	種	CDL2
cAb03101	ヒトαIFN-β	D	19
Ab1	H0301-L0H0	Y	18
Ab2	H0301-L0H1	Y	17
Ab3	H0301-L0H2	Y	16
Ab4	H0301-L1H0	Y	15
Ab5	H0301-L1H1	Y	14
Ab6	H0301-L1H2	Y	13
cAb03102	ヒトαIFN-β	D	12
Ab7	H0301-L0H0	Y	11
Ab8	H0301-L0H1	Y	10
Ab9	H0302-L0H1	Y	9
Ab10	H0302-L0H2	Y	8
Ab11	H0302-L1H0	Y	7
Ab12	H0302-L1H2	Y	6
cAb 0311	ヒトαIFN-β	F	5
Ab13	H0311-L0H1	Y	4
Ab14	H0311-L0H2	Y	3
Ab15	H0311-L1H0	Y	2
Ab16	H0311-L1H2	Y	1

【図 2 C】

[illegible]

【図 3】



【配列表】

0006797801000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 K 16/28 Z N A

(72)発明者 ハンブルトン, ジュリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, トゥー コーポ
レート ドライブ

(72)発明者 サンカール, ニラカンタン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, トゥー コーポ
レート ドライブ

審査官 吉田 知美

(56)参考文献 特表2013-520978 (JP, A)
特表2013-535952 (JP, A)
国際公開第2013/146435 (WO, A1)
Cancer Cell,2014,25(6),p.846-859

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 3 9 / 3 9 5
A 6 1 P 1 9 / 0 2
C 0 7 K 1 6 / 2 8
C a p l u s / M E D L I N E / W P I D S / E M B A S E / B I O S I S (S T N)