

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成24年12月13日(2012.12.13)

【公表番号】特表2009-532399(P2009-532399A)
 【公表日】平成21年9月10日(2009.9.10)
 【年通号数】公開・登録公報2009-036
 【出願番号】特願2009-503466(P2009-503466)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 K 39/395 N

【誤訳訂正書】

【提出日】平成24年10月29日(2012.10.29)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象における多発性硬化症および/または関節リュウマチの処置のための、ケモカイン受容体CCR2に特異的に結合し、CCR2を発現する単球を枯渇できる抗体を含有する医薬であって、抗体が、D o c - 2 および D o c - 3 から選択され、処置が有効量の前記医薬を用いて行われる、医薬。

【請求項2】

対象が霊長類である、請求項1記載の医薬。

【請求項3】

対象がヒトである、請求項1記載の医薬。

【請求項4】

治療難治性多発性硬化症および/または進行段階にある多発性硬化症の処置のための、請求項1～3のいずれかに記載の医薬。

【請求項5】

治療難治性関節リュウマチおよび/または進行段階にある関節リュウマチの処置のための、請求項1～3のいずれかに記載の医薬。

【請求項6】

処置が、末梢血中のCCR2を発現する単球の95%の枯渇を達成するために必要な用量を超えないように選択される医薬の有効用量を用いて行われる、請求項1～5いずれかに記載の医薬。

【請求項7】

処置が、末梢血中のCCR2を発現する単球の少なくとも20%が枯渇されるように選択される医薬の有効用量を用いて行われる、請求項6に記載の医薬。

【請求項 8】

処置が、血漿中のインターロイキン - 6 (I L - 6) および / またはインターロイキン - 4 (I L - 4) のレベルの 20 倍を超える増加をもたらさないように選択される医薬の有効用量で行われる、請求項 1 ~ 5 いずれかに記載の医薬。

【請求項 9】

医薬の有効量が、0.01 - 20 mg 抗体 / 対象体重 kg / 日に対応するように選択される、請求項 1 ~ 5 いずれかに記載の医薬。

【請求項 10】

抗体が、ヒト化抗体である、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 11】

抗体が、I g G 1 アイソタイプである、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 12】

D o c - 2 および D o c - 3 から選択される抗体を含む、単球を枯渇させるための医薬

。

【請求項 13】

医薬が、請求項 2、3 および 6 ~ 11 のいずれか 1 つ以上にあるように更に規定される、請求項 12 に記載の医薬。

【請求項 14】

対象における多発性硬化症および / または関節リュウマチの処置のための医薬製造のための、D o c - 2 および D o c - 3 から選択される抗体の使用であって、該医薬が対象に有効量で投与される、使用。

【請求項 15】

医薬が、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 つにあるように規定される、請求項 14 に記載の使用。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0046

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0046】

図面の簡単な説明：

図 1

単球枯渇の速度論。MC-21またはアイソタイプコントロール抗体各々の毎日投与 (10 μ g) は、少なくとも5日間、マウス末梢血からのGR1+ 単球の枯渇を導いた。グループあたり5匹のマウスを試験した。血液の消退は、抗体注射約7時間後におきた。GR1+単球とCD19+B細胞 (抗体処置により本質的に影響されない) の比率を基にして、MC-21抗体によるGR1+単球の枯渇を認識できる、これは少なくとも5日間持続する。日、Tag

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0049

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0049】

B.MC-21抗体 (抗CCR2) (10-20 μ g/日 i.p.) の毎日の低用量投与はまた、関節炎がすでに明らかに進行していた場合にも、コラーゲン誘発関節炎モデルにおいて治療上有効であった。抗体MC-67を同じ投薬量でアイソタイプコントロールとして用いた。マウスをコラーゲン (完全または不完全なフロイントのアジュバント各々において200 μ g) を用いて3週間の間隔で2回投与した。関節炎 (スコア3) の明確な徴候の出現後までに、該抗体処置を開始した (0日)。MC-21の投与は該疾患の停止をもたらすが一方で、コントロール群 (MC-67の投与) において該疾患は明らかに進行する。MC-21およびMC-67群の間の相違は有意であっ

た($p < 0.05$ 、日数1-6の間)。0日から計算した関節炎の増加は、MC-67群内で非常に有意であった。MC群内において、関節炎の変化は有意でなかった。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0077

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0077】

コモン・マーモセット(*Callithrix jacchus*)の白血球に対する抗体DOC-1、DOC-2およびDOC-3とCCR2との交差反応を、FACS分析により試験した。このために、コモン・マーモセットの全血液を、CCR2抗体(5 $\mu\text{g/ml}$)またはアイソタイプコントロール抗体(IgG1およびIgG3)の同じ濃度を用いてインキュベートし、PE(フィコエリトリン)-標識した二次抗体(ウサギ(F(ab)₂フラグメント抗マウスIg、R0439、DakoCytomation)に供した。赤血球の溶解後にFACS分析を行った。コモン・マーモセットCCR2へのDOC抗体の結合特異性をさらに証明するために、全血の一部について、CCR2の内在化を、DOC抗体とのインキュベーション前にヒトMCP-1を用いて誘導した。このために、全血液を1 $\mu\text{g/ml}$ MCP-1を用いて30分間37°Cでインキュベーションし、次に上記したようにDOC抗体の結合を試験した。抗体DOC-2およびDOC-3の強力な結合および抗体DOC-1のわずかな弱い結合を、FACSドットプロットのフォワード・サイドワード分散(the forward-sideward scatter)において分示されるべきである単球集団に対して示した。こうして分けられた単球の約50%は、DOC-2、DOC-3およびDOC-1と結合した。MCP-1-ブレインキュベートした白血球を使用した場合には、この結合を完全に失った。アイソタイプコントロール抗体は、単球に対していずれの結合をも示さなかった。単球部分集団を別とすれば、DOC抗体の結合は、非常に少数のさらなる白血球の部分集団に対して発生しただけであり、これはそのフォワード・サイドワード分散を理由とする好塩基性顆粒球として分類されるべきである。DOC抗体により認識される単球集団は一様にCD11b陽性であって、これは抗体クローン(M1/70、ラット抗マウスCD11b)を用いて染色することにより示された。このCD11b抗体は、ヒトCD11bと、そしてコモン・マーモセットCD11bとも交差反応を示した。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0089

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0089】

C57BL/6マウスにおける実験的な自己免疫脳脊髄炎(EAE)：能動免疫付与のために、6-8週齢マウスを、CFA(完全なフロイントアジュバント)(1mg/mlのマイコバクテリウム結核(*Mycobacterium tuberculosis*)を用いて富化した)に乳化したMOG₃₅₋₅₅ペプチド(200 μg)；その後i.v.にて同日および2日後に百日咳毒素(250ng)を皮下に注射した。EAEの臨床的兆候の出現は、一般的に免疫付与後13^hから18^hの間に開始した。次いで、該マウスを、次の基準により一週間に4回神経学的評価を行った：0、視覚的な神経学症状がない；0.5、末梢尾部の柔弱；1、完全な尾部の柔弱；1.5、完全な尾部の柔弱および後脚の衰弱；2、後脚片側の部分的な感覚異常；2.5、後脚の両側の部分的な感覚異常；3、後脚の完全な感覚異常；3.5、後脚の完全な感覚異常および前脚片側の感覚異常；4、四肢の完全な感覚異常；5、死亡。