

【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28年8月18日(2016.8.18)

【公表番号】特表2015-533787(P2015-533787A)

【公表日】平成27年11月26日(2015.11.26)

【年通号数】公開・登録公報2015-074

【出願番号】特願2015-530076(P2015-530076)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 Z N A D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 K 45/00

C 0 7 K 16/28

【手続補正書】

【提出日】平成28年6月29日(2016.6.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

腫瘍を有する対象にて I L - 6、I L - 1 β 、I L - 8、C C L 2、C X C L 1 0、T N F - α 、C C L 7、C X C L 5、C X C L 9、C X C L 6、M M P - 7、M M P - 2、及び M M P - 9 から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、又は少なくとも10種の因子のレベルを低下させるための医薬の製造における、コロニー刺激因子1受容体(C S F 1 R)を結合する抗体の使用であって、前記医薬が、前記対象に投与するための有効量の前記コロニー刺激因子1受容体(C S F 1 R)を結合する抗体を含み、前記抗体が、コロニー刺激因子1(C S F 1)のC S F 1 Rへの結合を阻止し、且つI L - 3 4のC S F 1 Rへの結合を阻止する、使用。

【請求項2】

前記抗体が、I L - 6、I L - 1 β 、T N F - α 、及びC X C L 1 0から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は4種の因子のレベルを低下させる、請求項1に記載の使用。

【請求項 3】

前記抗体が、I L-6 のレベルを低下させる、請求項 1 又は 2 に記載の使用。

【請求項 4】

I L-6、I L-1 β 、I L-8、C C L 2、C X C L 1 0、T N F- α 、C C L 7、C X C L 5、C X C L 9、C X C L 6、M M P-7、M M P-2、及び M M P-9 から選択される少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、又は少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、又は少なくとも 10 種の因子の高いレベルに関連する腫瘍を治療するための医薬の製造における、C S F 1 R を結合する抗体の使用であって、前記医薬が、前記腫瘍を有する対象に投与するための有効量の前記 C S F 1 R を結合する抗体を含み、前記抗体が、C S F 1 の C S F 1 R への結合を阻止し、且つ I L-3 4 の C S F 1 R への結合を阻止し、前記少なくとも 1 種の因子のレベルを低下させる、使用。

【請求項 5】

前記腫瘍が、I L-6、I L-1 β 、T N F- α 、及び C X C L 1 0 から選択される少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、又は 4 種の因子の高いレベルに関連する、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 6】

前記腫瘍が、I L-6 の高いレベルに関連する、請求項 4 又は 5 に記載の使用。

【請求項 7】

C S F 1 R を結合する抗体の恩恵を得うる腫瘍を有する対象を特定する方法であって、前記抗体が C S F 1 の C S F 1 R への結合を阻止し、且つ I L-3 4 の C S F 1 R への結合を阻止し、前記方法が、前記対象から得られた試料にて I L-6、I L-1 β 、I L-8、C C L 2、C X C L 1 0、T N F- α 、C C L 7、C X C L 5、C X C L 9、C X C L 6、M M P-7、M M P-2、及び M M P-9 から選択される少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、又は少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、又は少なくとも 10 種の因子のレベルを決定することを含み、前記対象における前記少なくとも 1 種の因子の高いレベルは前記対象が C S F 1 R を結合する前記抗体の恩恵を得うることを指し示す、方法。

【請求項 8】

腫瘍を患う対象にて C S F 1 R を結合する抗体への応答性を予測する方法であって、前記抗体が C S F 1 の C S F 1 R への結合を阻止し、且つ I L-3 4 の C S F 1 R への結合を阻止し、前記方法が、前記対象から得られた試料にて I L-6、I L-1 β 、I L-8、C C L 2、C X C L 1 0、T N F- α 、C C L 7、C X C L 5、C X C L 9、C X C L 6、M M P-7、M M P-2、及び M M P-9 から選択される少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、又は少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、又は少なくとも 10 種の因子のレベルを決定することを含み、前記対象における前記少なくとも 1 種の因子の高いレベルは前記対象が C S F 1 R を結合する前記抗体に応答する可能性が高いことを指し示す、方法。

【請求項 9】

腫瘍を治療する方法に使用するための、C S F 1 R を結合し、且つ C S F 1 の C S F 1 R への結合を阻止し、且つ I L-3 4 の C S F 1 R への結合を阻止する抗体を含む、医薬組成物であって、前記方法が、

(a) 前記腫瘍を有する対象から得られた試料にて I L-6、I L-1 β 、I L-8、C C L 2、C X C L 1 0、T N F- α 、C C L 7、C X C L 5、C X C L 9、C X C L 6、M M P-7、M M P-2、及び M M P-9 から選択される少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、又は少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、又は少なくとも 10 種の因子のレベルを決定することと、

(b) 前記対象にて前記少なくとも 1 種の因子のレベルが高いのであれば、有効量の前記 C S F 1 R を結合し、且つ C S F 1 の C S F 1 R への結合を阻止し、且つ I L-3 4 の C S F 1 R への結合を阻止する抗体を前記対象に投与することであって、前記抗体が、I L

－6、IL－1 β 、IL－8、CCL2、CXCL10、TNF－ α 、CCL7、CXCL5、CXCL9、CXCL6、MMP－7、MMP－2、及びMMP－9から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、又は少なくとも10種の因子のレベルを低下させる、こと

を含む、医薬組成物。

【請求項10】

腫瘍を治療する方法に使用するための、CSF1Rを結合し、且つCSF1のCSF1Rへの結合を阻止し、且つIL－34のCSF1Rへの結合を阻止する抗体を含む、医薬組成物であって、前記方法が、

(a) 前記腫瘍を有する対象から得られた試料にてIL－6、IL－1 β 、IL－8、CCL2、CXCL10、TNF－ α 、CCL7、CXCL5、CXCL9、CXCL6、MMP－7、MMP－2、及びMMP－9から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、又は少なくとも10種の因子の高いレベルを検出することと、

(b) 有効量の前記CSF1Rを結合し、且つCSF1のCSF1Rへの結合を阻止し、且つIL－34のCSF1Rへの結合を阻止する抗体を前記対象に投与することであって、前記抗体が、IL－6、IL－1 β 、IL－8、CCL2、CXCL10、TNF－ α 、CCL7、CXCL5、CXCL9、CXCL6、MMP－7、MMP－2、及びMMP－9から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、又は少なくとも10種の因子のレベルを低下させる、こと

を含む、医薬組成物。

【請求項11】

前記抗体が、

(a) 配列番号39の配列を含む重鎖と配列番号46の配列を含む軽鎖とを含む、抗体；

(b) 配列番号15の配列を有する重鎖(HC)CDR1と配列番号16の配列を有するHC CDR2と配列番号17の配列を有するHC CDR3とを含む重鎖、及び、配列番号18の配列を有する軽鎖(LC)CDR1と配列番号19の配列を有するLC CDR2と配列番号20の配列を有するLC CDR3とを含む軽鎖を含む、抗体；ならびに

(c) 配列番号53の配列を含む重鎖と配列番号60の配列を含む軽鎖とを含む、抗体から選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載の使用。

【請求項12】

前記抗体がヒト化抗体である、請求項11に記載の使用。

【請求項13】

前記抗体が、Fab、Fv、scFv、Fab'及び(Fab')₂から選択される、請求項11または12に記載の使用。

【請求項14】

前記有効量が、1.0～10.0mg/kgである、請求項1～6および11～13のいずれか1項に記載の使用。

【請求項15】

前記抗体が、

(a) 配列番号39の配列を含む重鎖と配列番号46の配列を含む軽鎖とを含む、抗体；

(b) 配列番号15の配列を有する重鎖(HC)CDR1と配列番号16の配列を有するHC CDR2と配列番号17の配列を有するHC CDR3とを含む重鎖、及び、配列番号18の配列を有する軽鎖(LC)CDR1と配列番号19の配列を有するLC CDR2と配列番号20の配列を有するLC CDR3とを含む軽鎖を含む、抗体；ならびに

(c) 配列番号53の配列を含む重鎖と配列番号60の配列を含む軽鎖とを含む、抗体から選択される、請求項7または8に記載の方法。

【請求項16】

前記抗体がヒト化抗体である、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記抗体が、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15または16に記載の方法。

【請求項18】

前記有効量が、1.0～10.0mg/kgである、請求項7、8および15～17のいずれか1項に記載の方法。

【請求項19】

前記抗体が、

(a) 配列番号39の配列を含む重鎖と配列番号46の配列を含む軽鎖とを含む、抗体；
(b) 配列番号15の配列を有する重鎖(HC)CDR1と配列番号16の配列を有するHC CDR2と配列番号17の配列を有するHC CDR3とを含む重鎖、及び、配列番号18の配列を有する軽鎖(LC)CDR1と配列番号19の配列を有するLC CDR2と配列番号20の配列を有するLC CDR3とを含む軽鎖を含む、抗体；ならびに
(c) 配列番号53の配列を含む重鎖と配列番号60の配列を含む軽鎖とを含む、抗体から選択される、請求項9または10に記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記抗体がヒト化抗体である、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記抗体が、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19または20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

前記有効量が、1.0～10.0mg/kgである、請求項9、10および19～21のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

一部の実施形態では、CSF1Rを結合する抗体を含む医薬組成物が提供される。一部の実施形態では、本明細書で記載される治療方法のいずれかで使用するためにCSF1Rを結合する抗体及びCSF1Rを結合する抗体を含む組成物が提供される。

[本発明1001]

対象にてIL-6、IL-1 β 、IL-8、CCL2、CXCL10、TNF- α 、CCL7、CXCL5、CXCL9、CXCL6、MMP-7、MMP-2、及びMMP-9から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、又は少なくとも10種の因子のレベルを低下させる方法であって、コロニー刺激因子1受容体(CSF1R)を結合する有効量の抗体を前記対象に投与することを含み、前記抗体はコロニー刺激因子1(CSF1)のCSF1Rへの結合を阻止し、且つIL-34のCSF1Rへの結合を阻止する、方法。

[本発明1002]

IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、及びCXCL10から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は4種の因子のレベルを低下させることを含む、本発明1001の方法。

[本発明1003]

IL-6のレベルを低下させることを含む、本発明1001又は1002の方法。

[本発明1004]

前記対象が、関節リウマチ、若年性特発性関節炎及びキャッスルマン病から選択される状態を有する、本発明1003の方法。

[本発明1005]

TNF- α のレベルを低下させることを含む、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1006]

前記対象が、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、及び潰瘍性大腸炎から選択される状態を有する、本発明1005の方法。

[本発明1007]

IL-1 β のレベルを低下させることを含む、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1008]

前記対象が、関節リウマチ及び若年性特発性関節炎から選択される状態を有する、本発明1007の方法。

[本発明1009]

CXCL10のレベルを低下させることを含む、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1010]

IL-6、IL-1 β 、IL-8、CCL2、CXCL10、TNF- α 、CCL7、CXCL5、CXCL9、CXCL6、MMP-7、MMP-2、及びMMP-9から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、又は少なくとも10種の因子の高いレベルに関連する状態を治療する方法であって、前記状態を持つ対象にCSF1Rを結合する有効量の抗体を投与することを含み、前記抗体がCSF1のCSF1Rへの結合を阻止し、且つIL-34のCSF1Rへの結合を阻止し、前記抗体は前記少なくとも1種の因子のレベルを低下させる、方法。

[本発明1011]

前記状態が、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、及びCXCL10から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は4種の因子の高いレベルに関連する、本発明1010の方法。

[本発明1012]

前記状態が、IL-6の高いレベルに関連する、本発明1010又は1011の方法。

[本発明1013]

前記状態が、関節リウマチ、若年性特発性関節炎及びキャッスルマン病から選択される、本発明1012の方法。

[本発明1014]

前記状態が、TNF- α の高いレベルに関連する、本発明1010～1013のいずれかの方法。

[本発明1015]

前記状態が、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、及び潰瘍性大腸炎から選択される、本発明1014の方法。

[本発明1016]

前記状態が、IL-1 β の高いレベルに関連する、本発明1010～1015のいずれかの方法。

[本発明1017]

前記状態が、関節リウマチ及び若年性特発性関節炎から選択される、本発明1016の方法。

[本発明1018]

前記状態が、CXCL10の高いレベルに関連する、本発明1010～1017のいずれかの方法。

[本発明1019]

前記対象が、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、キャッスルマン病、乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、及び潰瘍性大腸炎、エリテマトーデス及び炎症性腸疾患から選択される状態を有する、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1020]

炎症性関節炎の対象にC S F1Rを結合する有効量の抗体を投与することを含む炎症性関節炎を治療する方法であって、前記抗体がC S F1のC S F1Rへの結合を阻止し、且つI L-34のC S F1Rへの結合を阻止し、前記抗体がI L-6、I L-1 β 、I L-8、C C L2、C X C L10、T N F- α 、C C L7、C X C L5、C X C L9、C X C L6、M M P-7、M M P-2、及びM M P-9から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、又は少なくとも10種の因子のレベルを低下させる、方法。

[本発明1021]

前記抗体が、I L-6、I L-1 β 、T N F- α 、及びC X C L10から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は4種の因子のレベルを低下させる、本発明1020の方法。

[本発明1022]

前記抗体がI L-6のレベルを低下させる、本発明1020又は1021の方法。

[本発明1023]

前記抗体がT N F- α のレベルを低下させる、本発明1020～1022のいずれかの方法。

[本発明1024]

前記抗体がI L-1 β のレベルを低下させる、本発明1020～1023のいずれかの方法。

[本発明1025]

前記抗体がC X C L10のレベルを低下させる、本発明1020～1024のいずれかの方法。

[本発明1026]

前記炎症性関節炎が、関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎及び若年性特発性関節炎から選択される、本発明1020～1025のいずれかの方法。

[本発明1027]

炎症性状態の対象にC S F1Rを結合する有効量の抗体を投与することを含む炎症性状態を治療する方法であって、前記抗体がC S F1のC S F1Rへの結合を阻止し、且つI L-34のC S F1Rへの結合を阻止し、前記抗体がI L-6、I L-1 β 、I L-8、C C L2、C X C L10、T N F- α 、C C L7、C X C L5、C X C L9、C X C L6、M M P-7、M M P-2、及びM M P-9から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、又は少なくとも10種の因子のレベルを低下させる、方法。

[本発明1028]

前記抗体が、I L-6、I L-1 β 、T N F- α 、及びC X C L10から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は4種の因子のレベルを低下させる、本発明1027の方法。

[本発明1029]

前記抗体がI L-6のレベルを低下させる、本発明1027又は1028の方法。

[本発明1030]

前記抗体がT N F- α のレベルを低下させる、本発明1027～1029のいずれかの方法。

[本発明1031]

前記抗体がI L-1 β のレベルを低下させる、本発明1027～1030のいずれかの方法。

[本発明1032]

前記抗体がC X C L10のレベルを低下させる、本発明1027～1031のいずれかの方法。

[本発明1033]

前記炎症性状態が、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、キャッスルマン病、乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、及び潰瘍性大腸炎、エリテマトーデス及び炎症性腸疾患から選択される、本発明1027～1032のいずれかの方法。

[本発明1034]

C D16+障害を持つ対象にC S F1Rを結合する有効量の抗体を投与することを含むC D16+障害を治療する方法であって、前記抗体がC S F1のC S F1Rへの結合を阻止し、且つI L-34のC S F1Rへの結合を阻止し、前記抗体がI L-6、I L-1 β 、I L-8、

CCL2、CXCL10、TNF- α 、CCL7、CXCL5、CXCL9、CXCL6、MMP-7、MMP-2、及びMMP-9から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、又は少なくとも10種の因子のレベルを低下させる、方法。

[本発明1035]

前記抗体が、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、及びCXCL10から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は4種の因子のレベルを低下させる、本発明1034の方法。

[本発明1036]

前記抗体がIL-6のレベルを低下させる、本発明1034又は1035の方法。

[本発明1037]

前記抗体がTNF- α のレベルを低下させる、本発明1034～1036のいずれかの方法。

[本発明1038]

前記抗体がIL-1 β のレベルを低下させる、本発明1034～1037のいずれかの方法。

[本発明1039]

前記抗体がCXCL10のレベルを低下させる、本発明1034～1038のいずれかの方法。

[本発明1040]

前記CD16+障害が、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、キャッスルマン病、乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、及び潰瘍性大腸炎、エリテマトーデス及び炎症性腸疾患から選択される、本発明1034～1039のいずれかの方法。

[本発明1041]

前記抗体がCD16+単球の数を実質的に減らす、本発明1036～1040のいずれかの方法。

[本発明1042]

前記抗体の投与の後にCD16+単球の数が実質的に不変である、本発明1036～1041のいずれかの方法。

[本発明1043]

前記抗体が、IL-6、IL-1 β 、IL-8、CCL2、CXCL10、TNF- α 、CCL7、CXCL5、CXCL9、CXCL6、MMP-7、MMP-2、及びMMP-9から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、又は少なくとも10種の因子のレベルをインビトロで低下させる、本発明1022～1042のいずれかの方法。

[本発明1044]

前記対象が、前記抗体の投与の前に、IL-6、IL-1 β 、IL-8、CCL2、CXCL10、TNF- α 、CCL7、CXCL5、CXCL9、CXCL6、MMP-7、MMP-2、及びMMP-9から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、又は少なくとも10種の因子の高いレベルを有している、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1045]

前記状態がメソトレキセートに耐性である、及び／又は前記対象がメソトレキセート不十分応答者である、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1046]

前記状態がTNF阻害剤に耐性である、及び／又は前記対象がTNF阻害剤不十分応答者である、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1047]

CSF1Rを結合する抗体をメソトレキセート不十分応答者に投与することを含む前記メソトレキセート不十分応答者を治療する方法であって、前記抗体がCSF1のCSF1Rへの結合を阻止し、且つIL-34のCSF1Rへの結合を阻止する、方法。

[本発明1048]

CSF1Rを結合する抗体をTNF阻害剤不十分応答者に投与することを含む前記TNF阻害剤不十分応答者を治療する方法であって、前記抗体がCSF1のCSF1Rへの結合

を阻止し、且つ I L - 34 の C S F 1 R への結合を阻止する、方法。

[本発明1049]

前記不十分応答者が C D 16 + 障害を有する、本発明1047又は1048の方法。

[本発明1050]

前記 C D 16 + 障害が関節リウマチである、本発明1049の方法。

[本発明1051]

前記抗体が C D 16 + 単球の数を実質的に減らす、本発明1047～1050のいずれかの方法。

[本発明1052]

前記抗体の投与の後に C D 16 - 単球の数が実質的に不変である、本発明1047～1051のいずれかの方法。

[本発明1053]

前記抗体の投与の後に前記不十分応答者における I L - 6、I L - 1 β 、I L - 8、C C L 2、C X C L 10、T N F - α 、C C L 7、C X C L 5、C X C L 9、C X C L 6、M M P - 7、M M P - 2、及び M M P - 9 から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、又は少なくとも10種の因子のレベルが低減される、本発明1047～1052のいずれかの方法。

[本発明1054]

C S F 1 R を結合する抗体の恩恵を得うる対象を特定する方法であって、前記抗体が C S F 1 の C S F 1 R への結合を阻止し、且つ I L - 34 の C S F 1 R への結合を阻止し、前記方法が、前記対象にて I L - 6、I L - 1 β 、I L - 8、C C L 2、C X C L 10、T N F - α 、C C L 7、C X C L 5、C X C L 9、C X C L 6、M M P - 7、M M P - 2、及び M M P - 9 から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、又は少なくとも10種の因子のレベルを決定することを含み、前記対象における前記少なくとも1種の因子の高いレベルは前記対象が C S F 1 R を結合する前記抗体の恩恵を得うることを指し示す、方法。

[本発明1055]

炎症性状態を患う対象にて C S F 1 R を結合する抗体への応答性を予測する方法であって、前記抗体が C S F 1 の C S F 1 R への結合を阻止し、且つ I L - 34 の C S F 1 R への結合を阻止し、前記方法が、前記対象にて I L - 6、I L - 1 β 、I L - 8、C C L 2、C X C L 10、T N F - α 、C C L 7、C X C L 5、C X C L 9、C X C L 6、M M P - 7、M M P - 2、及び M M P - 9 から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、又は少なくとも10種の因子のレベルを決定することを含み、前記対象における前記少なくとも1種の因子の高いレベルは前記対象が C S F 1 R を結合する前記抗体に応答する可能性が高いことを指し示す、方法。

[本発明1056]

前記対象がメソトレキセート不十分応答者である、本発明1054又は1055の方法。

[本発明1057]

前記対象が T N F 阻害剤不十分応答者である、本発明1054～1056のいずれかの方法。

[本発明1058]

前記対象が C D 16 + 障害を有する、本発明1054～1057のいずれかの方法。

[本発明1059]

前記対象が関節リウマチを有する、本発明1054～1058のいずれかの方法。

[本発明1060]

前記対象が高いレベルの C D 16 + 単球を有する、本発明1054～1059のいずれかの方法。

[本発明1061]

C S F 1 R を結合する前記抗体を投与することをさらに含む、本発明1054～1060のいずれかの方法。

[本発明1062]

D M A R D、メソトレキセート、T N F阻害剤、抗T N F剤、グルココルチコイド、シクロスポリン、レフルノミド、アザチオプリン、J A K阻害剤、S Y K阻害剤、抗I L－6剤、抗C D20剤、抗C D19剤、抗G M－C S F剤、抗I L－1剤、及びC T L A4剤から選択される少なくとも1つの追加の治療剤を投与することをさらに含む、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1063]

前記少なくとも1つの追加の治療剤が、メソトレキセート、抗T N F－ α 抗体、可溶性T N F受容体、グルココルチコイド、シクロスポリン、レフルノミド、アザチオプリン、J A K阻害剤、S Y K阻害剤、抗I L－6抗体、抗I L－6受容体抗体、抗C D20抗体、抗C D19抗体、抗G M－C S F抗体、及び抗G M－C S F受容体抗体、抗I L－1抗体、I L－1受容体拮抗剤、及びC T L A4－I g融合分子から選択される、本発明1062の方法。

[本発明1064]

炎症性状態を治療する方法であって、

(a) 前記炎症性状態の対象にてI L－6、I L－1 β 、I L－8、C C L2、C X C L10、T N F－ α 、C C L7、C X C L5、C X C L9、C X C L6、M M P－7、M M P－2、及びM M P－9から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、又は少なくとも10種の因子のレベルを決定することと、

(b) 前記対象にて前記少なくとも1種の因子のレベルが高いのであれば、C S F1Rを結合し、且つC S F1のC S F1Rへの結合を阻止し、且つI L－34のC S F1Rへの結合を阻止する有効量の抗体を前記対象に投与することであって、前記抗体が、I L－6、I L－1 β 、I L－8、C C L2、C X C L10、T N F－ α 、C C L7、C X C L5、C X C L9、C X C L6、M M P－7、M M P－2、及びM M P－9から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、又は少なくとも10種の因子のレベルを低下させる、ことを含む、方法。

[本発明1065]

炎症性状態を治療する方法であって、

(a) 前記炎症性状態の対象にてI L－6、I L－1 β 、I L－8、C C L2、C X C L10、T N F－ α 、C C L7、C X C L5、C X C L9、C X C L6、M M P－7、M M P－2、及びM M P－9から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、又は少なくとも10種の因子の高いレベルを検出することと、

(b) C S F1Rを結合し、且つC S F1のC S F1Rへの結合を阻止し、且つI L－34のC S F1Rへの結合を阻止する有効量の抗体を前記対象に投与することであって、前記抗体が、I L－6、I L－1 β 、I L－8、C C L2、C X C L10、T N F－ α 、C C L7、C X C L5、C X C L9、C X C L6、M M P－7、M M P－2、及びM M P－9から選択される少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、又は少なくとも10種の因子のレベルを低下させる、ことを含む、方法。

[本発明1066]

前記抗体はリガンド誘導性C S F1Rリン酸化をインビトロで阻害する、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1067]

前記抗体が、

(a) 配列番号39の配列を含む重鎖と配列番号46の配列を含む軽鎖とを含む、抗体；

(b) 配列番号15の配列を有する重鎖(H C) C D R1と配列番号16の配列を有するH C C D R2と配列番号17の配列を有するH C C D R3とを含む重鎖、及び、配列番号18の配列を有する軽鎖(L C) C D R1と配列番号19の配列を有するL C C D R2と配列番号

20の配列を有するL C C D R 3とを含む軽鎖を含む、抗体；ならびに
(c) 配列番号53の配列を含む重鎖と配列番号60の配列を含む軽鎖とを含む、抗体
から選択される、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1068]

前記抗体がヒト化抗体である、本発明1067の方法。

[本発明1069]

前記抗体が、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、本
発明1067又は1068の方法。

[本発明1070]

前記抗体が、0. 2m g / k g、1m g / k g、3m g / k g又は10m g / k gの用量で投
与される、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1071]

投与の後に、前記対象に由来する血清試料におけるアスパラギン酸アミノトランスフェ
ラーゼ(A S T)及び／又はアラニンアミノトランスフェラーゼ(A L T)のレベルが正
常上限(U L N)の8倍を超えない、本発明1070の方法。

[本発明1072]

投与の後に、前記対象に由来する血清試料におけるクレアチンキナーゼ(C K)のレベ
ルがU L Nの10倍を超えない、本発明1070又は1071の方法。

[本発明1073]

投与の後に、前記対象に由来する血清試料におけるA S T及び／又はA L Tのレベルが
U L Nの3倍を超えず、且つ前記対象に由来する前記血清試料における総ビリルビンがU
L Nの2倍を超えない、本発明1070～1072のいずれかの方法。

[本発明1074]

対象にて関節リウマチを治療する方法であって、コロニー刺激因子1受容体(C S F 1 R)
を結合する有効量の抗体を前記対象に投与することを含み、前記抗体はコロニー刺激因
子1(C S F 1)のC S F 1 Rへの結合を阻止し、且つI L - 34のC S F 1 Rへの結合を阻止
し、前記有効量が0. 2m g / k g、1m g / k g、3m g / k g又は10m g / k gである、
方法。

[本発明1075]

投与の後に、前記対象に由来する血清試料におけるA S T及び／又はA L Tのレベルが
正常上限(U L N)の8倍を超えない、本発明1074の方法。

[本発明1076]

投与の後に、前記対象に由来する血清試料におけるC KのレベルがU L Nの10倍を超え
ない、本発明1074又は1075の方法。

[本発明1077]

投与の後に、前記対象に由来する血清試料におけるA S T及び／又はA L Tのレベルが
U L Nの3倍を超えず、且つ前記対象に由来する前記血清試料における総ビリルビンがU
L Nの2倍を超えない、本発明1074～1076のいずれかの方法。

[本発明1078]

前記抗体はリガンド誘導性C S F 1 Rリン酸化をインビトロで阻害する、本発明1074～1
077のいずれかの方法。

[本発明1079]

前記抗体が、

(a) 配列番号39の配列を含む重鎖と配列番号46の配列を含む軽鎖とを含む、抗体；

(b) 配列番号15の配列を有する重鎖(H C) C D R 1と配列番号16の配列を有するH C

C D R 2と配列番号17の配列を有するH C C D R 3とを含む重鎖、及び、配列番号18の
配列を有する軽鎖(L C) C D R 1と配列番号19の配列を有するL C C D R 2と配列番号
20の配列を有するL C C D R 3とを含む軽鎖を含む、抗体；ならびに

(c) 配列番号53の配列を含む重鎖と配列番号60の配列を含む軽鎖とを含む、抗体
から選択される、本発明1074～1078のいずれかの方法。

[本発明1080]

前記抗体がヒト化抗体である、本発明1079の方法。

[本発明1081]

前記抗体が、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、本発明1079又は1080の方法。