

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-502983

(P2017-502983A)

(43) 公表日 平成29年1月26日(2017.1.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 B 0 6 3
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02	4 B 0 6 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 B 0 6 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 4
C 1 2 N 5/0781 (2010.01)	C 1 2 N 5/0781	4 C 0 8 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 90 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-546192 (P2016-546192)	(71) 出願人	516099635
(86) (22) 出願日	平成26年10月2日 (2014. 10. 2)		スリ テクノロジーズ エルティエディー
(85) 翻訳文提出日	平成28年5月27日 (2016. 5. 27)		.
(86) 国際出願番号	PCT/IL2014/050870		イスラエル国 ラモトーハシャビム ハブ
(87) 国際公開番号	W02015/049688		ロシム ストリート 1 0
(87) 国際公開日	平成27年4月9日 (2015. 4. 9)	(74) 代理人	100105050
(31) 優先権主張番号	61/885, 511		弁理士 鷲田 公一
(32) 優先日	平成25年10月2日 (2013. 10. 2)	(72) 発明者	サリエル アビラム
(33) 優先権主張国	米国 (US)		イスラエル国 ラモトーハシャビム ハブ
			ロシム ストリート 1 0 / 1
		(72) 発明者	ホフマン イラン
			イスラエル国 オラニット ハラケフェト
			ストリート 2 5
		F ターム (参考)	4B063 QA01 QA18 QQ08 QR48 QS10
			QS33
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 不均一な腫瘍を処置するための患者特異的免疫療法

(57) 【要約】

治療、特にがんに対する患者特異的免疫療法の分野において、改善された治療法が提供される。投与される抗腫瘍抗体の同一性および用量が判定され、個々の患者の状態、疾患および／または処置の進行に対して動的に調整され、したがって、不均一な腫瘍の処置に特に有利であり得る抗がん性処置が提供される。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

疾患の処置を必要とする患者における疾患の処置のための医薬組成物を適応的に製造する方法であって、

前記患者の前記疾患に対応する現在の疾患状態、および、前記疾患状態の要因の間で測定された区分化に基づく、前記疾患状態に対して治療効果を有する医薬成分を含むモデルを決定するステップと、

標的疾患状態を生成するように、前記現在の疾患状態に対して作用する前記医薬成分の組成を計算するステップと、

前記計算された組成に基づいて前記患者のための処置組成物を処方するステップと、

前記標的疾患状態と、前記処方の投与後の前記患者の新たな疾患状態との間の差に基づいて前記モデルを調整するステップと、

前記計算するステップおよび処方するステップを繰り返すステップと、を含む、方法。

【請求項 2】

前記繰り返すステップは、処方および前記処方による後続の処置を少なくとも 4 回反復するために前記計算するステップおよび処方するステップを繰り返すステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記調整するステップは、前記成分に対する前記疾患の反応の生物学的な正しさを改善するステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記疾患状態は、複数の構成要素を含み、医薬成分に対する疾患構成要素の反応に関する前記モデルの正確性は、少なくとも 20 % 不正確である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記調整するステップは、前記モデルにおける疾患構成要素の数を調整するステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記繰り返すステップは、前記調整するステップを繰り返すステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記処置組成物を前記患者に提供するステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記計算するステップは、組成物の処方以外の治療構成要素を計算するステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記計算するステップは、前記組成物を用いた処置によって引き起こされる患者の健康状態の変化を考慮に入れる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記方法は、ユーザによって、処置に応答した前記患者の健康な状態と疾患状態との間のトレードオフを選択するステップを含み、前記計算するステップは、前記選択されたトレードオフを使用する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記計算するステップは、患者状態、疾患状態および前記処置の間の相互作用を考慮に入れる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記計算するステップは、行列×ベクトルまたは行列×行列の乗算を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記疾患状態はベクトルとして記憶される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記計算するステップは、複数の入力複数の相互に依存する出力を生成するMIMOモデルを使用する、請求項1に記載の方法。

【請求項15】

前記計算するステップは、前記処置によって引き起こされる細胞の死または阻害に加えて、前記疾患の前記処置に対する反応後の、前記疾患の将来の状態を予測するステップを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項16】

前記計算するステップは、少なくとも前記標的状态に近づいている状態を求めて状態空間を探索することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項17】

前記調整するステップは、疾患と処置との間の相互作用のモデルを調整するステップを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項18】

前記調整するステップは、前記モデルの疾患状態部分を変化させるステップを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項19】

前記医薬成分はがんの治療のための免疫化合物を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項20】

前記モデルは、前記がんにおいて、処置に対する感受性が異なる、複数の異なる細胞型集団を想定する、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記モデルは、20種類未満の異なる集団型を含む、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記モデルは、少なくとも4種類の異なる集団型を含む、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

前記免疫化合物は、前記患者から得られるB細胞によって産生される抗体の結合選択性に対応する結合選択性を有する、請求項19に記載の方法。

【請求項24】

前記免疫化合物は、複数の不死化抗体産生細胞クローンによって生成される、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

前記患者から得られる腫瘍細胞に選択的に結合し、一方で選択的に、悪性でないヒト細胞または組織には実質的に結合しない抗体を産生するクローンを同定するために、前記複数の抗体産生細胞クローンをスクリーニングするステップを含む、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

プールされたクローンを得るために、前記個々の抗体産生細胞クローンを結合するステップを含み、各プールされたクローンは、免疫グロブリン可変ドメインにおける遺伝的相同性、および、前記抗体産生細胞クローンから分泌される抗体の抗原特性からなる群から選択される少なくとも1つのパラメータに関して、前記プールされたクローン内の前記抗体産生細胞と実質的に同様である、1つまたは複数の個々の抗体産生細胞クローンからなる、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

各前記個々の抗体産生細胞クローンは、前記抗体産生細胞クローンから分泌される前記抗体の、前記抗体のそれぞれの抗原に対する結合感受性および結合選択性からなる群から選択される少なくとも1つのパラメータに関して、前記プールされたクローン内の前記抗体産生細胞と実質的に同様である、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

各前記個々の抗体産生細胞クローンは、前記抗体産生細胞クローンから分泌される前記抗体のアイソタイプ、前記抗体産生細胞クローンの増殖速度および前記抗体産生細胞クロー

10

20

30

40

50

ーンの抗体分泌速度からなる群から選択される少なくとも1つのパラメータに関して、前記プールされたクローン内の前記抗体産生細胞と実質的に同様である、請求項26に記載の方法。

【請求項29】

前記複数のプールされたクローンに対応する複数の抗体調製物を得るために、各プールされたクローンから別個に抗体を産生するステップと、

前記患者から得られる腫瘍細胞に選択的に結合する一方で、選択的に、悪性でないヒト細胞または組織に実質的に結合しない抗体の調製物を同定するために、前記複数の抗体調製物を分析するステップと、を含む、請求項26に記載の方法。

【請求項30】

前記方法は、前記がんの感受性を判定するステップを含み、*in vivo*で前記患者の前記腫瘍に局在する免疫化合物の調製物を選択するために、前記免疫化合物の同定された調製物を分析するステップを含む、請求項19に記載の方法。

【請求項31】

前記感受性を判定するステップは、前記免疫化合物の前記同定された調製物の相対的な腫瘍局在画分を判定するステップを含む、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

免疫化合物の前記同定された調製物に対応する、前記患者内の個々の腫瘍クローンの相対量、および、任意で、悪性度を評価することによって、現在の生命状態を判定するステップを含む、請求項30に記載の方法。

【請求項33】

前記選択するステップは、所定用量の同定された免疫化合物調製物を含む医薬組成物を提供するステップを含み、前記組成物中の異なる調製物の用量比は、前記細胞型集団の相対的な生命状態に相関する、請求項19に記載の方法。

【請求項34】

前記細胞型集団は、前記患者における個々の腫瘍クローンの集団を含む、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

前記生命状態は、前記個々の腫瘍クローンの相対数である、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

前記生命状態は、各腫瘍クローンの相対悪性度である、請求項34に記載の方法。

【請求項37】

前記用量比は、各免疫化合物調製物の前記相対的な腫瘍局在画分に逆相関する、請求項33に記載の方法。

【請求項38】

前記細胞型集団はがん性細胞型を含む、請求項20に記載の方法。

【請求項39】

前記細胞型集団はがん腫瘍の部位に見られる非がん性細胞型を含む、請求項20に記載の方法。

【請求項40】

組成物を前記選択するステップは、複数の前記免疫化合物の間の用量比を判定するステップを含む、請求項20に記載の方法。

【請求項41】

前記標的疾患状態は、前記複数の細胞型の第1の細胞型の生命状態が、前記複数の細胞型の第2の細胞型の生命状態に対して所定レベルを下回って低減することを防止するように選択される、請求項20に記載の方法。

【請求項42】

前記免疫化合物は、前記患者に投与される前に抗がん性物質に抱合される抗体を含む、請求項20に記載の方法。

【請求項43】

10

20

30

40

50

複数の細胞型を含む処置標的に対して処置組成を補正する方法であって、

前記処置標的の第2の細胞型が低減するときに前記処置標的の第1の細胞型の処置が正常に機能しないことを判定するステップと、

前記第1の細胞型に対して、前記第2の細胞型の前記低減の度合いを低減するように、前記処置組成物の構成要素を調整するステップと、を含む、方法。

【請求項44】

前記判定するステップを繰り返す前に、前記組成物を前記患者に投与するステップを含む、請求項43に記載の方法。

【請求項45】

前記判定するステップおよび前記調整するステップは、第1の細胞型の2つ以上の型および／または第2の細胞型の2つ以上の型について判定することを含む、請求項43に記載の方法。

10

【請求項46】

請求項1の方法によって製造された医薬組成物。

【請求項47】

各々が請求項1に記載の方法によって製造された医薬組成物を使用する複数回の投与を含む処置プロトコルを記憶している、コンピュータ可読媒体。

【請求項48】

請求項1～43のいずれか一項に記載の方法を実行するのに使用するための、請求項1の前記計算するステップを実施するように構成されている装置。

20

【請求項49】

がんの処置を必要とする患者におけるがんの前記処置のための医薬組成物を適応的に製造する方法であって、

前記患者の複数の細胞型集団の各々について、

現在の生命状態、および

前記患者の免疫系に由来する複数の免疫化合物の各々に対する感受性を判定するステップと、

前記患者に投与されるときに、前記現在の生命状態を、対応する標的生命状態に変化させるために、前記判定するステップに基づいて、計算される前記免疫化合物の組成を選択するステップと、

30

反復的に、

前記選択された組成を前記患者に投与するステップと、

前記生命状態を再判定するステップと、

前記投与後の前記生命状態の変化に基づいて、前記判定された感受性を調整するステップと、

前記免疫化合物の組成を再選択するステップであって、前記再選択するステップは、前記患者に投与されるときに、前記再判定された生命状態を、対応する標的生命状態に変化させるために、前記再判定するステップおよび調整するステップに基づいて前記組成物を計算するステップを含む、免疫化合物の組成物を再選択するステップと、を含む、方法。

【請求項50】

40

前記複数の4～10種類の細胞型である、請求項49に記載の方法。

【請求項51】

前記再選択は、さらなる処置および／または将来の健康もしくは疾患状態に対する細胞型集団特性の変化の効果を推定することを含む、請求項49に記載の方法。

【請求項52】

がんの処置を必要とする患者におけるがんの前記処置のための医薬組成物を適応的に製造する方法であって、

前記患者の健康状態の変化および患者の疾患状態の変化の一方または両方に基づいて動的モデルの予測を調整するステップを含み、

前記モデルの予測は、医薬組成物記述、ならびに、前記患者への投与時に前記医薬組成

50

物によって生成される新たな健康状態および新たな疾患状態の一方または両方の形態であり、

前記モデルはまた、前記記述されている医薬組成物が、前記健康状態の変化および前記疾患状態の変化の一方または両方を生成するように投与されるようにも調整される、方法。

【請求項 5 3】

免疫系による抗体産生を適応的に増強する方法であって、
抗原に対して特異的な抗体の可用性の修正を決定するステップと、
前記決定するステップに基づいて、前記抗原に対して特異的な抗体を供給するステップと、を含む、方法。

10

【請求項 5 4】

前記決定するステップに応答して、前記可用性の少なくとも 100 倍の量で、前記抗原に対する抗体を供給するステップを含む、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記決定するステップに応答して、複数の抗原に対する抗体を供給するステップを含む、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記供給するステップは、前記免疫系の反応時間の増大を補償するステップを含む、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 57】

がんの処置を必要とする患者におけるがんの前記処置のための医薬組成物を製造するための方法であって、

(a) 前記患者から腫瘍細胞の試料を得るステップと、
(b) 前記患者から B 細胞を得るステップと、
(c) 複数の不死化抗体産生細胞クローンを提供するステップであって、産生される抗体は、前記患者から得られる前記 B 細胞によって産生される抗体の結合選択性に対応する結合選択性を有する、複数の不死化抗体産生細胞クローンを提供するステップと、

(d) 前記患者から得られる前記腫瘍細胞に選択的に結合し、一方で選択的に、悪性でないヒト細胞または組織には実質的に結合しない抗体を産生するクローンを同定するために、前記複数の抗体産生細胞クローンをスクリーニングするステップと、

(e) プールされたクローンを得るために、ステップ (d) において同定された前記個々の抗体産生細胞クローンを結合するステップであって、各プールされたクローンは、グループ (i) のパラメータの少なくとも 1 つに関して、ならびに、任意でさらにグループ (i i) および (i i i) のパラメータの少なくとも 1 つに関して、前記プールされたクローン内の前記抗体産生細胞と実質的に同様である 1 つまたは複数の個々の抗体産生細胞クローンからなる、個々の抗体産生細胞クローンを結合するステップと、

(f) 前記複数のプールされたクローンに対応する複数の抗体調製物を得るために、各プールされたクローンから別個に抗体を産生するステップと、

(g) 前記患者から得られる腫瘍細胞に選択的に結合する一方で、選択的に、悪性でないヒト細胞または組織に実質的に結合しない抗体の調製物を同定するために、前記複数の抗体調製物を分析するステップと、

(h) *in vivo* で前記患者内の前記腫瘍に局在する抗体の調製物を選択するために、および、任意で、各抗体調製物の相対的な腫瘍局在画分を判定するために、ステップ (g) において同定された前記抗体調製物を分析するステップと、

(i) 各抗体調製物に対応する、前記患者内の個々の腫瘍クローンの相対量、および、任意で、悪性度を評価するステップと、

(j) 所定用量の、ステップ (h) において同定された前記抗体調製物を含む医薬組成物を提供するステップであって、前記組成物中の異なる調製物の用量比は、前記患者内の前記個々の腫瘍クローンの相対量に相関し、任意でさらに、各腫瘍クローンの相対悪性度に相関し、任意でさらに、各抗体調製物の相対的な腫瘍局在画分に逆相関する、医薬組成物

20

30

40

50

を提供するステップと、を含み、

前記抗体は任意で、前記患者に投与される前に抗がん性物質に抱合され、

グループ (i) の前記パラメータは、免疫グロブリン可変ドメインにおける遺伝的相同性、および、前記抗体産生細胞クローンから分泌される前記抗体の抗原特異性からなる群から選択され、

グループ (i i) の前記パラメータは、前記抗体産生細胞クローンから分泌される前記抗体の、前記抗体のそれぞれの抗原に対する結合感受性および結合選択性からなる群から選択され、

グループ (i i i) の前記パラメータは、前記抗体産生細胞クローンから分泌される前記抗体のアイソタイプ、前記抗体産生細胞クローンの増殖速度および前記抗体産生細胞クローンの抗体分泌速度からなる群から選択される、方法。

【請求項 5 8】

前記不死化抗体産生細胞はハイブリドーマ細胞である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

ステップ (c) は、複数のハイブリドーマを生成するために、ステップ (b) において得られた前記 B 細胞を、不死化細胞と融合することによって実行される、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 0】

ステップ (a) ~ (j) の継続時間は、最大約 3 カ月である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 1】

ステップ (b) において得られた前記 B 細胞は、前記 B 細胞が前記腫瘍細胞に免疫学的に感作されることを可能にする条件下で、ステップ (c) の前に、ステップ (a) において得られた前記腫瘍細胞を用いて培養される、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記腫瘍細胞は、ステップ (d) および／またはステップ (g) の前に、1 週間超にわたって培養下で増殖されない、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 3】

がんの処置を必要とする患者におけるがんを処置するための方法であって、請求項 5 7 に規定されているようにがんの前記処置のための医薬組成物を製造するステップを含み、
(k) 前記組成物を前記患者に投与するステップと、
(l) 前記患者内の前記個々の腫瘍クローンの量、および、任意で、悪性度を判定するステップと、

(m) 前記個々の腫瘍クローンの量および／または悪性度の変化に従って各抗体調製物の投与用量を調整するために、少なくともステップ (k) ~ (l) を所定の間隔を置いて繰り返すステップと、をさらに含む、方法。

【請求項 6 4】

用量調整は、適応制御アルゴリズムを使用して実施される、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記所定の間隔は 2 ~ 5 週間である、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 6】

ステップ (l) はステップ (k) に後続して実施される、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 7】

ステップ (l) はステップ (k) の 2 ~ 5 週間後に実施される、請求項 6 6 に記載の方法。

【請求項 6 8】

がんの処置のための薬剤の調製に適した抗体を分泌する不死化抗体産生細胞クローンを提供する方法であって、前記方法は、

(a) 腫瘍細胞に選択的に結合し、一方で選択的に、悪性でないヒト細胞または組織には実質的に結合しない抗体を産生する個々の抗体産生細胞クローンを同定するために、複数

10

20

30

40

50

の不死化抗体産生細胞クローンをスクリーニングするステップと、

(b) プールされたクローンを得るために、ステップ (a) において同定された前記個々の抗体産生細胞クローンを結合するステップであって、各プールされたクローンは、グループ (i) のパラメータの少なくとも 1 つに関して、任意でさらにグループ (i i) のパラメータの少なくとも 1 つに関して、および、任意でさらに (i i i) のパラメータの少なくとも 1 つに関して、前記プールされたクローン内の前記抗体産生細胞と実質的に同様である 1 つまたは複数の個々の抗体産生細胞クローンからなる、個々の抗体産生細胞クローンを結合するステップと、を含む、方法。

【請求項 69】

各プールされたクローン内の前記個々の抗体産生細胞クローンは、グループ (i) の前記パラメータに関して、および、任意でさらにグループ (i i) のパラメータの少なくとも 1 つに関して、他のプールされたクローンの抗体産生細胞と実質的に同様でない、請求項 68 に記載の方法。

【請求項 70】

各プールされたクローン内の前記個々の不死化抗体産生細胞クローンは、さらにグループ (i i i) の前記パラメータに関して、他のプールされたクローンの抗体産生細胞と実質的に同様でない、請求項 68 に記載の方法。

【請求項 71】

前記不死化抗体産生細胞はハイブリドーマ細胞である、請求項 66 に記載の方法。

【請求項 72】

がんの処置のための医薬組成物を調製するための方法であって、請求項 68 に記載の不死化抗体産生細胞クローンを提供するステップを含み、

(c) 複数のプールされたクローンに対応する複数の抗体調製物を得るために、各プールされたクローンから別個に抗体を産生するステップと、

(d) 所定用量の前記抗体調製物を含む医薬組成物を提供するステップであって、前記組成物中の異なる調製物の用量比は、前記組成物を必要とする患者内の各抗体調製物に対応する腫瘍クローンの相対的割合に対応し、任意でさらに、各腫瘍クローンの相対悪性度に対応する、医薬組成物を提供するステップとをさらに含む、方法。

【請求項 73】

請求項 57 および 72 のいずれか一項に記載の方法によって製造される医薬組成物。

【請求項 74】

請求項 57 および 72 のいずれか一項に記載の方法によって製造される医薬組成物を使用するための処置プロトコルが記憶されている、コンピュータ可読媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、そのいくつかの実施形態において、がん治療の分野に関し、より詳細には、がんに対する患者特異的免疫療法に関する。

【背景技術】

【0002】

免疫系は、2つの個別の部分、すなわち、自然系および適応系を含む。自然系は、宿主に、感染症に対する直接的で包括的な防護を与える細胞およびメカニズムを含む。適応系は、自然系によって活性化され、宿主が、特定の病原体を認識し、主に記憶B細胞および記憶T細胞を使用することによって、この重要な情報を将来の攻撃に備えて保持または記憶することができるようにする、高度に分化した細胞から構成される。

【0003】

B細胞は、抗体の産生（体液性免疫）に関与するリンパ球である。がん細胞抗原に対して特異的なモノクローナル抗体（mAb）が、標的薬、または、重大な生物相互作用の阻害剤のいずれかとして、治療に有用である可能性がある。細胞傷害性T細胞は、直接的細胞間相互作用によってウイルスに感染した細胞または腫瘍細胞を認識して攻撃し、それら

10

20

30

40

50

を破壊するTリンパ球のサブグループである。これらの細胞を*ex vivo*で増幅することが、個別的なT細胞療法の基本である。

【0004】

免疫系を利用して腫瘍をなくす試みが説明されており、そのような試みには、腫瘍特異的T細胞の数を増大させるためのワクチン接種、または、腫瘍退縮を促進するためのエフェクタT細胞の養子免疫伝達が含まれている(Dudley et al., 2003; Finn et al., 2003)。しかしながら、前臨床試験においては相当の成功を収めているにもかかわらず、免疫療法を臨床診療に移行するにあたっては、成功の達成において問題に直面している。

【0005】

10

従来、治療抗体は、広範囲の悪性細胞の一般的な共通項に特有の非常に特異的な標的に対して開発されている。それらの共通項は経時的に、また集団にわたって分散しており、したがって、特定の疾病事象の詳細が曖昧になる。たとえば、ハーセプチンは、その腫瘍がHER2タンパク質を過剰発現し、自身の転移性疾患に対する1つまたは複数の化学療法レジメンを受けている、転移性乳がんを患う患者の治療のための単剤として認められたヒト化マウスモノクローナルAbである。また、たとえば、リツキシマブは、正常なB細胞および悪性B細胞の表面上に見られるタンパク質であるCD20に選択的に結合するヒト化モノクローナル抗体であり、B細胞非ホジキンリンパ腫を患う患者において循環B細胞の数を低減するために使用される。

【0006】

20

従来の免疫療法治療に不足している点は、少なくとも2つの問題から導き出されている。第1に、個人間での腫瘍の多型性の結果として、抗体感受性および特異性が変動し、これが治療効果の低減に寄与する。第2に、単一の腫瘍抗原を標的化することによって、他の抗原変異体を有するがん細胞が選択的に優先される。ほとんどのがんは、一定の遺伝変種によっては引き起こされず、それらのノーマルカウターパート(normal counterpart)とは定性的または定量的のいずれかで異なる一連の遺伝的変異体によって引き起こされる。

【0007】

腫瘍細胞特異的抗原を認識するmAbの分離は一般的に、標的ヒト細胞株を用いたマウス免疫処置によって実施され、その後、多数のハイブリドーマのスクリーニングが行われる。このプロセスは細胞反応性抗体を生成するが、多くの広範に発現したヒト抗原はマウス免疫系には異物として認識されるため、組織または疾患特異的ヒト抗原の発見には準最適である。ヒト免疫レパートリーは、マウスの免疫レパートリーとは異なる傾向にあり、また、ヒト免疫系は、ほとんどの通常のヒト抗原に対して耐性がある。この理由から、*in vivo*で生成されるヒトmAbを用いたスクリーニングによって、疾患特異的細胞表面抗原をより容易に同定することができることが示唆されている。先行する研究は、がん患者における免疫反応を論証しており、腫瘍反応性mAbが、血漿、腫瘍所属リンパ節、および腫瘍組織自体から成熟B細胞を分離することによって同定されている(Aoki et al., 2005、Imahayashi et al., 2000、Roth et al., 2004、Bandlein et al., 2002)。

30

40

【0008】

そのような研究は、がん患者が、患者の腫瘍によって発現される抗原に対して向けられる免疫反応を自然に生じるが、それにもかかわらずがんが増殖し続けることを示している。この理由は、腫瘍微小環境が、様々な免疫抑制戦略を呈することによって、抗腫瘍応答の有効性を制限することが可能であることに由来する(Drake et al., 2006)。腫瘍が免疫破壊を回避する多くのメカニズムが存在し、これは、治療的腫瘍免疫を生成するために克服すべき要因である(Rabinovich et al., 2007、Disis et al., 2005)。

【0009】

多くの研究は、実験、診断および治療の目的で、がん患者から分離される抗体を含むヒ

50

ト自然抗体を分離および使用することを対象としている (Vollmers and Brandlein, 2002、Vollmers and Brandlein, 2007、Vollmers and Brandlein, 2008、Vollmers and Brandlein, 2009、Schwartz-Albiez et al., 2008、Schwartz-Albiez et al., 2009)。分離された抗体は、腫瘍由来の抗体 (標的) を同定するために使用されており、これらの抗原は後に、新たな汎用抗がん剤を開発する鍵となり、IgMクラスに属し、翻訳後修飾細胞表面レセプタ上の炭水化物に向けられるものと特徴付けられている。

【0010】

Biotherapeutics Inc. に譲渡されている特許文献1は、悪性腫瘍を処置するための患者特異的細胞傷害性試薬を製造する方法を対象とし、当該方法は、腫瘍細胞調製物を提供するために腫瘍由来の細胞を処理および増殖するステップと、腫瘍細胞に対して選択的な抗体を産生するために上記腫瘍細胞調製物に対してBリンパ球を免疫化するステップと、複数のハイブリドーマを形成するために、上記免疫Bリンパ球を融合パートナー細胞と融合するステップと、上記腫瘍細胞に対して選択的な抗体の産生のための上記複数のハイブリドーマの各々を試験するステップと、複数の上記ハイブリドーマのうち、上記選択的な抗体を産生するものを分離するために、複数の上記ハイブリドーマをクローニングするステップと、上記腫瘍細胞の実質的にすべてと反応するモノクローナル抗体カクテルを産生するために、上記モノクローナル抗体を組み合わせるステップと、腫瘍を処置するための免疫抱合体試薬を生成するために、上記モノクローナル抗体カクテル中の各上記モノクローナル抗体を、腫瘍細胞にとって毒性である物質と結合するステップとを含む。腫瘍細胞に対する位置特定および有効性について、上記免疫抱合体溶液を試験するステップと、上記免疫抱合体溶液を、腫瘍に対する治療用量において施与するステップとをさらに含む、がん性腫瘍を生物学的に処置する方法も開示されている。

【0011】

患者特異的免疫療法を生成するBiotherapeutics Inc. の試行は、治療のために選択された患者が死亡し、かつ／または、腫瘍サイズの低減もしくは他の相当の臨床反応を示さなかったため、不首尾なものとして記載されている (McIntosh, 1990, Marantz Henig, 1986)。この処置は、抗体の開発および産生に約一年がかかると報告されている、このプロセスの長さ起因して、侵襲性の強いがんに苦しんでいるほとんどのがん患者にとって適切でない場合があることが、さらに開示されている (Marantz Henig, 1986)。

【0012】

Arius Research Inc. に譲渡されている特許文献2は、個々の患者からがん性組織試料を得るステップと、上記組織試料の細胞に対して向けられた抗体を産生するステップと、上記産生された抗体に、がん性細胞に対して向けられる増大した度合いの細胞毒性を発現する一方で、同時に、上記個人の組織試料の非がん性細胞に対しては相対的に毒性を示さない抗体のサブセットを同定するように設計されている細胞毒性分析を直に受けさせるステップであって、それによって、上記抗体サブセットは、上記がん性細胞に対しては細胞毒性を有し、基本的に、正常な細胞に対しては無害であるものと特徴付けられる個々にカスタマイズされた抗がん抗体のグループを規定する、細胞毒性分析を直に受けさせるステップと、からなる、がん性疾患を処置するのに有用である個々にカスタマイズされた抗がん抗体を選択するための方法を対象とする。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】欧州特許第0222360号明細書

【特許文献2】米国特許第6,180,357号明細書

【非特許文献】

【0014】

10

20

30

40

50

【非特許文献1】Anderson AR, Weaver AM, Cummings P T, Quaranta V. Tumor morphology and phenotypic evolution driven by selective pressure from the microenvironment. Cell. 2006 Dec 1; 127 (5) : 905-15

【非特許文献2】Gonzalez-Garcia I, Sole RV, Costa J. Metapopulation dynamics and spatial heterogeneity in cancer; Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Oct 1; 99 (20) : 13085-9

【非特許文献3】Maley CC, Galipeau PC, Finley JC, Wongsurawat VJ, Li X, Sanchez CA, et al. Genetic clonal diversity predicts progression to esophageal adenocarcinoma. Nat Genet. 2006 Apr; 38 (4) : 468-73

【非特許文献4】Shibata D. Clonal diversity in tumor progression. Nat Genet. 2006 Apr; 38 (4) : 402-3)

【発明の概要】

【0015】

本発明のいくつかの実施形態の原理によれば、患者の腫瘍特異的抗体のレパートリーが同定され、同じ患者に再び投与するために、抗体は増殖および大量生産される。

【0016】

本発明のいくつかの実施形態において、投与される抗腫瘍抗体の組成および用量が決定され、個々の患者の状態、疾患および処置の進行に対して動的に調整される治療法が提供される。潜在的な利点のために、本発明の実施形態は、投与される処置の各成分の性質および用量を設計および調整するための数学アルゴリズムおよび／またはコンピュータプログラムの使用を含み、したがって、疾患の各段階において患者を苦しめる様々な腫瘍クロンを標的化した、有効な患者特異的かつ疾患特異的ながんの処置を可能にする。

【0017】

いくつかの実施形態において、短期間で、腫瘍特異性および選択性を増大させて、患者に対する適切ながん処置を臨床的に使用し、かつ／または、当該処置を産業規模で調製するための治療方法が提供される。本発明の特定の実施形態は、本発明の方法において使用可能である薬剤の調製に適切な抗体を分泌する不死化抗体産生細胞のクローンを提供するための方法を含む。

【0018】

本発明のいくつかの実施形態に係わる、疾患の処置を必要とする患者における疾患の処置のための医薬組成物を適応的に製造する方法であって、患者の疾患に対応する現在の疾患状態、および、疾患状態の要因の間で測定された区分化に基づく、疾患状態に対して治療効果を有する医薬成分を含むモデルを決定するステップと、標的疾患状態を生成するように、現在の疾患状態に対して作用する上記医薬成分の組成を計算するステップと、計算された組成に基づいて上記患者のための処置組成物を処方するステップと、標的疾患状態と、上記処方の投与後の患者の新たな疾患状態との間の差に基づいてモデルを調整するステップと、上記計算するステップおよび処方するステップを繰り返すステップと、を含む方法が提供される。

【0019】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記繰り返すステップは、処方および当該処方による後続の処置を少なくとも4回反復するために上記計算するステップおよび処方するステップを繰り返すステップを含む。

【0020】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記調整するステップは、上記成分に

対する上記疾患の反応の生物学的な正しさを改善するステップを含む。

【0021】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記疾患状態は、複数の構成要素を含み、医薬成分に対する疾患構成要素の反応に関する上記モデルの正確性は、少なくとも20%不正確である。

【0022】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記調整するステップは、上記モデルにおける疾患構成要素の数を調整するステップを含む。

【0023】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記繰り返すステップは、上記調整するステップを繰り返すステップを含む。

10

【0024】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記方法は、上記処置組成物を上記患者に与えるステップを含む。

【0025】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記計算するステップは、組成物の処方以外の治療構成要素を計算するステップを含む。

【0026】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記計算するステップは、上記組成物を用いた処置によって引き起こされる患者の健康状態の変化を考慮に入れる。

20

【0027】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記方法は、ユーザによって、処置に応答した上記患者の健康な状態と疾患状態との間のトレードオフを選択するステップを含み、上記計算するステップは、上記選択されたトレードオフを使用する。

【0028】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記計算するステップは、患者状態、疾患状態および上記処置の間の相互作用を考慮に入れる。

【0029】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記計算するステップは、行列×ベクトルまたは行列×行列の乗算を含む。

30

【0030】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記疾患状態はベクトルとして記憶される。

【0031】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記計算するステップは、複数の入力複数の相互に依存する出力を生成するMIMOモデルを使用する。

【0032】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記計算するステップは、上記処置によって引き起こされる細胞の死または阻害に加えて、上記疾患の上記処置に対する反応後の、上記疾患の将来の状態を含む。

40

【0033】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記計算するステップは、少なくとも上記標的状态に近づいている状態を求めて状態空間を探索することを含む。

【0034】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記調整するステップは、疾患と処置との間の相互作用のモデルを調整するステップを含む。

【0035】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記調整するステップは、モデルの疾患状態部分を変化させるステップを含む。

【0036】

50

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記医薬成分はがんの治療のための免疫化合物を含む。任意で、上記モデルは、上記がんにおいて、処置に対する感受性が異なる、複数の異なる細胞型集団を想定する。任意でまたは代替的に、上記モデルは、20種類未満の異なる集団型を含む。任意でまたは代替的に、上記モデルは、少なくとも4種類の異なる集団型を含む。

【0037】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記免疫化合物は、上記患者から得られるB細胞によって産生される抗体の結合選択性に対応する結合選択性を有する。任意で、上記免疫化合物は、複数の不死化抗体産生細胞クローンによって生成される。任意で、上記方法は、患者から得られる腫瘍細胞に選択的に結合し、一方で選択的に、悪性でないヒト細胞または組織には実質的に結合しない抗体を産生するクローンを同定するために、複数の抗体産生細胞クローンをスクリーニングするステップを含む。任意で、上記方法は、プールされたクローンを得るために、個々の抗体産生細胞クローンを結合するステップを含み、各プールされたクローンは、免疫グロブリン可変ドメインにおける遺伝的同一性、および、上記抗体産生細胞クローンから分泌される抗体の抗原特性からなる群から選択される少なくとも1つのパラメータに関して、プールされたクローン内の抗体産生細胞と実質的に同様である、1つまたは複数の個々の抗体産生細胞クローンからなる。任意で、各上記個々の抗体産生細胞クローンは、上記抗体産生細胞クローンから分泌される抗体の、それらのそれぞれの抗原に対する結合感受性および結合選択性からなる群から選択される少なくとも1つのパラメータに関して、プールされたクローン内の抗体産生細胞と実質的に同様である。任意でまたは代替的に、各上記個々の抗体産生細胞クローンは、上記抗体産生細胞クローンから分泌される抗体のアイソタイプ、抗体産生細胞クローンの増殖速度および上記抗体産生細胞クローンの抗体分泌速度からなる群から選択される少なくとも1つのパラメータに関して、プールされたクローン内の抗体産生細胞と実質的に同様である。

【0038】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記方法は、複数のプールされたクローンに対応する複数の抗体調製物を得るために、各プールされたクローンから別個に抗体を産生するステップと、上記患者から得られる腫瘍細胞に選択的に結合する一方で、選択的に、悪性でないヒト細胞または組織に実質的に結合しない抗体の調製物を同定するために、複数の抗体調製物を分析するステップと、を含む。

【0039】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記方法は、上記がんの感受性を判定するステップを含み、*in vivo*で上記患者の腫瘍に局在する免疫化合物の調製物を選択するために、上記免疫化合物の同定された調製物を分析するステップを含む。任意で、上記感受性を判定するステップは、上記免疫化合物の上記同定された調製物の相対的な腫瘍局在画分を判定するステップを含む。任意でまたは代替的に、現在の生命状態を上記判定するステップは、免疫化合物の上記同定された調製物に対応する、上記患者内の個々の腫瘍クローンの相対量、および、任意で、悪性度を評価するステップを含む。

【0040】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記選択するステップは、所定用量の同定された免疫化合物調製物を含む医薬組成物を提供するステップを含み、組成物中の異なる調製物の用量比は、上記細胞型集団の相対的な生命状態に相関する。任意で、上記細胞型集団は、上記患者における個々の腫瘍クローンの集団を含む。任意で、上記生命状態は、上記個々の腫瘍クローンの相対数である。任意で、上記生命状態は、各腫瘍クローンの相対悪性度である。

【0041】

本発明の例示的な一実施形態において、用量比は、各免疫化合物調製物の相対的な腫瘍局在画分に逆相関する。

【0042】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記細胞型集団はがん性細胞型を含む。

【0043】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記細胞型集団はがん腫瘍の部位に見られる非がん性細胞型を含む。

【0044】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、上記組成物を選択するステップは、複数の上記免疫化合物の間の用量比を判定するステップを含む。

【0045】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、標的疾患状態は、上記複数の細胞型の第1の細胞型の生命状態が、上記複数の細胞型の第2の細胞型の生命状態に対して所定レベルを下回って低減することを防止するように選択される。

【0046】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、免疫化合物は、上記患者に投与される前に抗がん性物質に抱合される抗体を含む。

【0047】

本発明のいくつかの実施形態に係わる、複数の細胞型を含む処置標的に対して処置組成を補正する方法であって、処置標的の第2の細胞型が低減するときに処置標的の第1の細胞型の処置が正常に機能しないことを判定するステップと、上記第1の細胞型に対して、上記第2の細胞型の低減の度合いを低減するように、上記処置組成物の構成要素を調整するステップと、を含む方法が提供される。任意で、上記方法は、上記判定するステップを繰り返す前に、組成物を患者に投与するステップを含む。任意でまたは代替的に、上記判定するステップおよび上記調整するステップは、第1の細胞型の2つ以上の型および／または第2の細胞型の2つ以上の型について判定することを含む。

【0048】

本発明のいくつかの実施形態に係わる、本明細書に記載されているような方法によって製造される医薬組成物が提供される。

【0049】

本発明のいくつかの実施形態に係わる、各々が本明細書に記載されているように製造される医薬組成物を使用する複数の投与を含む処置プロトコルを記憶しているコンピュータ可読媒体が提供される。

【0050】

本発明のいくつかの実施形態に係わる、本明細書に記載されているような方法のいずれかを実行するのに使用するために、本明細書に記載されているような上記計算を実施するように構成されている装置が提供される。

【0051】

本発明のいくつかの実施形態に係わる、がんの処置を必要とする患者におけるがんの処置のための医薬組成物を適応的に製造する方法であって、患者の複数の細胞型集団の各々について、現在の生命状態、および患者の免疫系に由来する複数の免疫化合物の各々に対する感受性を判定するステップと、患者に投与されるときに、現在の生命状態を、対応する標的生命状態に変化させるために、上記判定するステップに基づいて、計算される免疫化合物の組成を選択するステップと、反復的に、選択された組成を患者に投与するステップと、生命状態を再判定するステップと、投与後の生命状態の変化に基づいて、判定された感受性を調整するステップと、免疫化合物の組成を再選択するステップであって、再選択するステップは、患者に投与されるときに、再判定された生命状態を、対応する標的生命状態に変化させるために、上記再判定するステップおよび調整するステップに基づいて組成物を計算するステップを含む、免疫化合物の組成物を再選択するステップと、を含む方法が提供される。任意で、上記複数の細胞型は、4～10の細胞型である。任意でまたは代替的に、上記再選択は、さらなる処置および／または将来の健康もしくは疾患状態に対する細胞型集団特性の変化の効果を推定することを含む。

【0052】

本発明のいくつかの実施形態に係わる、がんの処置を必要とする患者におけるがんの処置のための医薬組成物を適応的に製造する方法であって、患者の健康状態の変化および患者の疾患状態の変化の一方または両方に基づいて動的モデルの予測を調整するステップを含み、モデルの予測は、医薬組成物記述、ならびに、患者への投与時に医薬組成物によって生成される新たな健康状態および新たな疾患状態の一方または両方の形態であり、モデルはまた、記述されている医薬組成物が、上記健康状態の変化および上記疾患状態の変化の一方または両方を生成するように投与されるようにも調整される、方法が提供される。

【0053】

本発明のいくつかの実施形態に係わる、免疫系による抗体産生を適応的に増強する方法であって、抗原に対して特異的な抗体の可用性の修正を決定するステップと、上記決定するステップに基づいて、上記抗原に対して特異的な抗体を供給するステップと、を含む方法が提供される。任意で、上記方法は、上記決定するステップに応答して、上記可用性の少なくとも100倍の量で、上記抗原に対する抗体を供給するステップを含む。任意でまたは代替的に、上記方法は、上記決定するステップに応答して、複数の抗原に対する抗体を供給するステップを含む。任意でまたは代替的に、上記供給するステップは、上記免疫系の反応時間の増大を補償するステップを含む。

【0054】

本発明のいくつかの実施形態に係わる、がんの処置を必要とする患者におけるがんの処置のための医薬組成物を製造するための方法であって、(a) 患者から腫瘍細胞の試料を得るステップと、(b) 上記患者からB細胞を得るステップと、(c) 複数の不死化抗体産生細胞クローンを提供するステップであって、産生される抗体は、上記患者から得られるB細胞によって産生される抗体の結合選択性に対応する結合選択性を有する、複数の不死化抗体産生細胞クローンを提供するステップと、(d) 上記患者から得られる腫瘍細胞に選択的に結合し、一方で選択的に、悪性でないヒト細胞または組織には実質的に結合しない抗体を産生するクローンを同定するために、複数の抗体産生細胞クローンをスクリーニングするステップと、(e) プールされたクローンを得るために、ステップ(d)において同定された個々の抗体産生細胞クローンを結合するステップであって、各プールされたクローンは、グループ(i)のパラメータの少なくとも1つに関して、ならびに、任意でさらにグループ(ii)および(iii)のパラメータの少なくとも1つに関して、プールされたクローン内の抗体産生細胞と実質的に同様である1つまたは複数の個々の抗体産生細胞クローンからなる、個々の抗体産生細胞クローンを結合するステップと、(f) 複数のプールされたクローンに対応する複数の抗体調製物を得るために、各プールされたクローンから別個に抗体を産生するステップと、(g) 上記患者から得られる腫瘍細胞に選択的に結合する一方で、選択的に、悪性でないヒト細胞または組織に実質的に結合しない抗体の調製物を同定するために、複数の抗体調製物を分析するステップと、(h) *in vivo*で上記患者内の腫瘍に局在する抗体の調製物を選択するために、および、任意で、各抗体調製物の相対的な腫瘍局在画分を判定するために、ステップ(g)において同定された抗体調製物を分析するステップと、(i) 各抗体調製物に対応する、上記患者内の個々の腫瘍クローンの相対量、および、任意で、悪性度を評価するステップと、(j) 所定用量の、ステップ(h)において同定された抗体調製物を含む医薬組成物を提供するステップであって、組成物中の異なる調製物の用量比は、上記患者内の個々の腫瘍クローンの相対量に相関し、任意でさらに、各腫瘍クローンの相対悪性度に相関し、任意でさらに、各抗体調製物の相対的な腫瘍局在画分に逆相関する、医薬組成物を提供するステップと、を含み、抗体は任意で、上記患者に投与される前に抗がん性物質に抱合され、グループ(i)のパラメータは、免疫グロブリン可変ドメインにおける遺伝的相同性、および、上記抗体産生細胞クローンから分泌される抗体の抗原特異性からなる群から選択され、グループ(ii)のパラメータは、上記抗体産生細胞クローンから分泌される抗体の、当該抗体のそれぞれの抗原に対する結合感受性および結合選択性からなる群から選択され、グループ(iii)のパラメータは、上記抗体産生細胞クローンから分泌される抗体のアイ

10

20

30

40

50

ソタイプ、抗体産生細胞クローンの増殖速度および上記抗体産生細胞クローンの抗体分泌速度からなる群から選択される、方法が提供される。任意で、上記不死化抗体産生細胞はハイブリドーマ細胞である。任意でまたは代替的に、ステップ(c)は、複数のハイブリドーマを生成するために、ステップ(b)において得られたB細胞を、不死化細胞と融合することによって実行される。

【0055】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、ステップ(a)～(j)の継続時間は、最大約3カ月である。

【0056】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、ステップ(b)において得られたB細胞は、上記B細胞が上記腫瘍細胞に免疫学的に感作されることを可能にする条件下で、ステップ(c)の前に、ステップ(a)において得られた腫瘍細胞を用いて培養される。

【0057】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、腫瘍細胞は、ステップ(d)および／またはステップ(g)の前に、1週間超にわたって培養下で増殖されない。

【0058】

本発明の例示的な実施形態において、がんの処置を必要とする患者におけるがんを処置するための方法であって、本明細書に記載されているようにがんの処置のための医薬組成物を製造するステップを含み、(k)上記組成物を上記患者に投与するステップと、(l)上記患者内の上記個々の腫瘍クローンの量、および、任意で、悪性度を判定するステップと、(m)上記個々の腫瘍クローンの量および／または悪性度の変化に従って各抗体調製物の投与用量を調整するために、少なくともステップ(k)～(l)を所定の間隔を置いて繰り返すステップと、をさらに含む方法が提供される。任意で、用量調整は、適応制御アルゴリズムを使用して実施される。任意でまたは代替的に、上記所定の間隔は2～5週間である。任意でまたは代替的に、ステップ(l)はステップ(k)に後続して実施される。任意でまたは代替的に、ステップ(l)はステップ(k)の2～5週間後に実施される。

【0059】

本発明のいくつかの実施形態に係わる、がんの処置のための薬剤の調製に適した抗体を分泌する不死化抗体産生細胞クローンを提供する方法であって、(a)腫瘍細胞に選択的に結合し、一方で選択的に、悪性でないヒト細胞または組織には実質的に結合しない抗体を産生する個々の抗体産生細胞クローンを同定するために、複数の不死化抗体産生細胞クローンをスクリーニングするステップと、(b)プールされたクローンを得るために、ステップ(a)において同定された個々の抗体産生細胞クローンを結合するステップであって、各プールされたクローンは、グループ(i)のパラメータの少なくとも1つに関して、任意でさらにグループ(ii)のパラメータの少なくとも1つに関して、および、任意でさらにグループ(iii)のパラメータの少なくとも1つに関して、プールされたクローン内の抗体産生細胞と実質的に同様である1つまたは複数の個々の抗体産生細胞クローンからなる、個々の抗体産生細胞クローンを結合するステップと、を含む方法が提供される。任意で、各プールされたクローン内の個々の抗体産生細胞クローンは、グループ(i)のパラメータに関して、および、任意でさらにグループ(ii)のパラメータの少なくとも1つに関して、他のプールされたクローンの抗体産生細胞と実質的に同様でない。任意でまたは代替的に、各プールされたクローン内の個々の不死化抗体産生細胞クローンは、さらにグループ(iii)のパラメータに関して、他のプールされたクローンの抗体産生細胞と実質的に同様でない。任意でまたは代替的に、上記不死化抗体産生細胞はハイブリドーマ細胞である。

【0060】

本発明のいくつかの実施形態に係わる、がんの処置のための医薬組成物を調製するための方法であって、請求項68に記載の不死化抗体産生細胞クローンを提供するステップを含み、(c)複数のプールされたクローンに対応する複数の抗体調製物を得るために、各

プールされたクローンから別個に抗体を産生するステップと、(d) 所定用量の抗体調製物を含む医薬組成物を提供するステップであって、組成物中の異なる調製物の用量比は、当該組成物を必要とする患者内の各抗体調製物に対応する腫瘍クロンの相対的割合に対応し、任意でさらに、各腫瘍クロンの相対悪性度に対応する、医薬組成物を提供するステップと、をさらに含む方法が提供される。

【0061】

本発明のいくつかの実施形態に係わる、本明細書に記載されている方法のいずれかによって製造される医薬組成物が提供される。

【0062】

本発明のいくつかの実施形態に係わる、本明細書に記載されている方法のいずれかによって製造される医薬組成物を使用するための処置プロトコルを記憶しているコンピュータ可読媒体が提供される。

【0063】

本発明のいくつかの実施形態の一態様によれば、がんの処置を必要とする患者におけるがんの処置のための医薬組成物を製造するための方法であって、(a) 患者から腫瘍細胞の試料を得るステップと、(b) 患者からB細胞を得るステップと、(c) 複数の不死化抗体産生細胞クローンを提供するステップであって、産生される抗体は、患者から得られるB細胞によって産生される抗体の結合選択性に対応する結合選択性を有する、複数の不死化抗体産生細胞クローンを提供するステップと、(d) 患者から得られる腫瘍細胞に選択的に結合し、一方で選択的に、悪性でないヒト細胞または組織には実質的に結合しない抗体を産生するクローンを同定するために、複数の抗体産生細胞クローンをスクリーニングするステップと、(e) プールされたクローンを得るために、ステップ(d)において同定された個々の抗体産生細胞クローンを結合するステップであって、各プールされたクローンは、グループ(i)のパラメータの少なくとも1つに関して、ならびに、任意でさらにグループ(ii)および(iii)のパラメータの少なくとも1つに関して、プールされたクローン内の抗体産生細胞と実質的に同様である1つまたは複数の個々の抗体産生細胞クローンからなる、個々の抗体産生細胞クローンを結合するステップと、(f) 複数のプールされたクローンに対応する複数の抗体調製物を得るために、各プールされたクローンから別個に抗体を産生するステップと、(g) 患者から得られる腫瘍細胞に選択的に結合する一方で、選択的に、悪性でないヒト細胞または組織に実質的に結合しない抗体の調製物を同定するために、複数の抗体調製物を分析するステップと、(h) *in vivo*で患者内の腫瘍に局在する抗体の調製物を選択するために、および、任意で、各抗体調製物の相対的な腫瘍局在画分を判定するために、ステップ(g)において同定された抗体調製物を分析するステップと、(i) 各抗体調製物に対応する、患者内の個々の腫瘍クロンの相対量、および、任意で、悪性度を評価するステップと、(j) 所定用量の、ステップ(h)において同定された抗体調製物を含む医薬組成物を提供するステップであって、組成物中の異なる調製物の用量比は、患者内の個々の腫瘍クロンの相対量に相関し、任意でさらに、各腫瘍クロンの相対悪性度に相関し、任意でさらに、各抗体調製物の相対的な腫瘍局在画分に逆相関する、医薬組成物を提供するステップと、を含み、抗体は任意で、患者に投与される前に抗がん性物質に抱合され、グループ(i)のパラメータは、免疫グロブリン可変ドメインにおける遺伝的相同性、および、抗体産生細胞クローンから分泌される抗体の抗原特異性からなる群から選択され、グループ(ii)のパラメータは、上記抗体産生細胞クローンから分泌される抗体の、当該抗体のそれぞれの抗原に対する結合感受性および結合選択性からなる群から選択され、グループ(iii)のパラメータは、抗体産生細胞クローンから分泌される抗体のアイソタイプ、抗体産生細胞クロンの増殖速度および抗体産生細胞クロンの抗体分泌速度からなる群から選択される、方法が提供される。

【0064】

本発明のいくつかの実施形態によれば、不死化抗体産生細胞はハイブリドーマ細胞である。

10

20

30

40

50

【0065】

本発明のいくつかの実施形態によれば、ステップ（c）は、複数のハイブリドーマを生成するために、ステップ（b）において得られたB細胞を、不死化細胞と融合することによって実行される。

【0066】

本発明のいくつかの実施形態によれば、ステップ（a）～（j）の継続時間は、最大約3カ月である。

【0067】

本発明のいくつかの実施形態によれば、ステップ（b）において得られたB細胞は、B細胞が上記腫瘍細胞に免疫学的に感作されることを可能にする条件下で、ステップ（c）の前に、ステップ（a）において得られた腫瘍細胞を用いて培養される。

10

【0068】

本発明のいくつかの実施形態によれば、腫瘍細胞は、ステップ（d）および／またはステップ（g）の前に、1週間超にわたって培養下で増殖されない。

【0069】

本発明のいくつかの実施形態の一態様によれば、がんの処置を必要とする患者におけるがんを処置するための方法であって、請求項1において定義されているようながんの処置のための医薬組成物を製造するステップを含み、（k）組成物を患者に投与するステップと、（l）患者内の個々の腫瘍クローンの量、および、任意で、悪性度を判定するステップと、（m）個々の腫瘍クローンの量および／または悪性度の変化に従って各抗体調製物の投与用量を調整するために、少なくともステップ（k）～（l）を所定の間隔を置いて繰り返すステップと、をさらに含む方法が提供される。

20

【0070】

本発明のいくつかの実施形態によれば、用量調整は、適応制御アルゴリズムを使用して実施される。

【0071】

本発明のいくつかの実施形態によれば、上記所定の間隔は2～5週間である。

【0072】

本発明のいくつかの実施形態によれば、ステップ（l）はステップ（k）に後続して実施される。

30

【0073】

本発明のいくつかの実施形態によれば、ステップ（l）は、ステップ（k）の2～5週間後に実施される。

【0074】

本発明のいくつかの実施形態の一態様によれば、がんの処置のための薬剤の調製に適した抗体を分泌する不死化抗体産生細胞クローンを提供する方法であって、（a）腫瘍細胞に選択的に結合し、一方で選択的に、悪性でないヒト細胞または組織には実質的に結合しない抗体を産生する個々の抗体産生細胞クローンを同定するために、複数の不死化抗体産生細胞クローンをスクリーニングするステップと、（b）プールされたクローンを得るために、ステップ（a）において同定された個々の抗体産生細胞クローンを結合するステップであって、各プールされたクローンは、グループ（i）のパラメータの少なくとも1つに関して、任意でさらにグループ（i i）のパラメータの少なくとも1つに関して、および、任意でさらにグループ（i i i）のパラメータの少なくとも1つに関して、プールされたクローン内の抗体産生細胞と実質的に同様である1つまたは複数の個々の抗体産生細胞クローンからなる、個々の抗体産生細胞クローンを結合するステップと、を含む方法が提供される。

40

【0075】

本発明のいくつかの実施形態によれば、各プールされたクローン内の個々の抗体産生細胞クローンは、グループ（i）のパラメータに関して、および、任意でさらにグループ（i i）のパラメータの少なくとも1つに関して、他のプールされたクローンの抗体産生細胞

50

胞と実質的に同様でない。

【0076】

本発明のいくつかの実施形態によれば、各プールされたクローン内の個々の不死化抗体産生細胞クローンは、さらにグループ（i i i）のパラメータに関して、他のプールされたクローンの抗体産生細胞と実質的に同様でない。

【0077】

本発明のいくつかの実施形態によれば、不死化抗体産生細胞はハイブリドーマ細胞である。

【0078】

本発明のいくつかの実施形態の一態様によれば、がんの処置のための医薬組成物を調製するための方法であって、請求項12に記載の不死化抗体産生細胞クローンを提供するステップを含み、（c）複数のプールされたクローンに対応する複数の抗体調製物を得るために、各プールされたクローンから別個に抗体を産生するステップと、（d）所定用量の抗体調製物を含む医薬組成物を提供するステップであって、組成物中の異なる調製物の用量比は、当該組成物を必要とする患者内の各抗体調製物に対応する腫瘍クローンの相対的割合に対応し、任意でさらに、各腫瘍クローンの相対悪性度に対応する、医薬組成物を提供するステップと、をさらに含む方法が提供される。

【0079】

本発明のいくつかの実施形態の一態様によれば、方法および16によって生成される医薬組成物が提供される。

【0080】

別途定義されない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および／または科学用語は、当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似または均等な方法および材料を、本発明を实践または試験するのに使用することができるが、下記においては例示的な方法および材料を記載する。矛盾が生じた場合、定義を含め、本明細書が統制する。加えて、材料、方法、および実施例は例示に過ぎず、必ずしも限定であるようには意図されていない。

【0081】

当業者には明らかであろうように、本発明の態様は、システム、方法、またはコンピュータプログラム製品として具現化されることができる。したがって、本発明の諸態様は、本明細書においてはすべて包括的に「回路」、「モジュール」または「システム」と称され得る、全体がハードウェアの実施形態、全体がソフトウェアの実施形態（ファームウェア、常駐ソフトウェア、マイクロコードなどを含む）、または、ソフトウェアの態様とハードウェアの態様とを組み合わせた実施形態を取り得る。さらに、本発明の諸態様は、コンピュータ可読プログラムコードが具現化される任意の1つまたは複数のコンピュータ可読媒体内で具現化されるコンピュータプログラム製品の形態を取り得る。本発明の実施形態の方法および／またはシステムの実施態様は、選択されたタスクを手動、自動、またはそれらの組み合わせで実施または達成することを含んでもよい。その上、本発明の方法および／またはシステムの実施形態の実際の機器および設備に従って、いくつかの選択されたタスクが、オペレーティングシステムを使用する、ハードウェア、ソフトウェアもしくはファームウェアまたはそれらの組み合わせによって実施されてもよい。

【0082】

たとえば、本発明の実施形態に係わる選択されたタスクを実施するためのハードウェアは、チップまたは回路として実装されてもよい。ソフトウェアとして、本発明の実施形態に係わる選択されたタスクは、任意の適切なオペレーティングシステムを使用してコンピュータによって実行される複数のソフトウェア命令として実装されてもよい。本発明の例示的な実施形態において、本明細書に記載されているような方法および／またはシステムの例示的な実施形態に係わる1つまたは複数のタスクは、複数の命令を実行するためのコンピューティングプラットフォームのようなデータプロセッサによって実施される。任意で、データプロセッサは、命令および／もしくはデータを記憶するための揮発性メモリ、

ならびに／または、命令および／もしくはデータを記憶するための不揮発性記憶装置、たとえば、磁気ハードディスクおよび／もしくは取り外し可能媒体を含む。任意で、ネットワーク接続も提供される。ディスプレイおよび／またはキーボードもしくはマウスのようなユーザ入力デバイスも任意で提供される。

【0083】

1つまたは複数のコンピュータ可読媒体の任意の組み合わせが利用されてもよい。コンピュータ可読媒体は、コンピュータ可読信号媒体またはコンピュータ可読記憶媒体とすることができる。コンピュータ可読記憶媒体はたとえば、限定ではないが、電子、磁気、光学、電磁、赤外線、もしくは半導体のシステム、装置、もしくはデバイス、または上記の任意の適切な組み合わせとすることができる。コンピュータ可読記憶媒体のより具体的な例（非排他的なリスト）は、1つまたは複数のワイヤを有する電気接続、ポータブルコンピュータディスク、ハードディスク、ランダムアクセスメモリ（RAM）、読み出し専用メモリ（ROM）、消去可能プログラマブル読み出し専用メモリ（EPROMまたはフラッシュメモリ）、光ファイバ、ポータブルコンパクトディスク読み出し専用メモリ（CD-ROM）、光学記憶デバイス、磁気記憶デバイス、または上記の任意の適切な組み合わせを含む。本明細書の文脈においては、コンピュータ可読記憶媒体を、命令実行システム、装置、もしくはデバイスによって、またはそれらと関連して使用するためのプログラムを含むか、または記憶することができる任意の有形媒体とすることができる。

10

【0084】

コンピュータ可読信号媒体は、コンピュータ可読プログラムコードが具現化されている、たとえばベースバンド内かまたは搬送波の一部としての伝播データ信号を含むことができる。そのような伝播信号は、限定ではないが、電磁、光学、またはそれらの任意の適切な組み合わせを含む、様々な形態のいずれかをとることができる。コンピュータ可読信号媒体は、コンピュータ可読記憶媒体ではなく、命令実行システム、装置、またはデバイスによって、またはそれらと関連して使用するためのプログラムを通信、伝播、または伝送することができる任意のコンピュータ可読媒体とされ得る。

20

【0085】

コンピュータ可読媒体上に具現化されるプログラムコードは、無線、有線、光ファイバケーブル、RFなど、または上記の任意の適切な組み合わせを含むが、これらには限定されない任意の適切な媒体を使用して伝送することができる。

30

【0086】

本発明の諸態様のための動作を実行するためのコンピュータプログラムコードは、Java（登録商標）、Smalltalk、C++などのようなオブジェクト指向プログラミング言語、および、「C」プログラミング言語または同様のプログラミング言語のような従来の手続き型プログラミング言語を含む、1つまたは複数のプログラミング言語の任意の組み合わせで記述されることができる。プログラムコードは、その全体をユーザのコンピュータ上で、部分的にユーザのコンピュータ上で、独立型ソフトウェアパッケージとして、部分的にユーザのコンピュータ上でかつ部分的に遠隔コンピュータ上で、またはその全体を遠隔コンピュータもしくはサーバ上で実行することができる。後者のシナリオにおいて、遠隔コンピュータが、ユーザのローカルエリアネットワーク（LAN）もしくは広域ネットワーク（WAN）を含む任意のタイプのネットワークを通じてユーザのコンピュータに接続されてもよく、または、接続は、外部コンピュータに対して（たとえば、インターネットサービスプロバイダを使用してインターネットを通じて）行われてもよい。

40

【0087】

本発明の実施形態に係わる、方法、装置（システム）およびコンピュータプログラム製品のフローチャートの図および／またはブロック図を参照して、本発明の諸態様を下記に記載する。フローチャートの図および／またはブロック図の各ブロック、ならびに、フローチャートの図および／またはブロック図内の複数のブロックの組み合わせはそれぞれ、コンピュータプログラム製品によって実装されることができることが理解されよう。これらのコンピュータプログラム命令は、汎用コンピュータ、専用コンピュータ、または他の

50

プログラム可能データ処理装置のプロセッサに提供されてマシンを生成することができ、それによって、コンピュータまたは他のプログラム可能データ処理装置のプロセッサを介して実行される命令は、フローチャートの図および／またはブロック図の1つまたは複数のブロックにおいて指定される機能／動作を実施するための手段を作り出す。

【0088】

これらのコンピュータプログラム命令はまた、コンピュータ、他のプログラマブルデータ処理装置、または他のデバイスに特定の様式で機能するように指示することができるコンピュータ可読媒体内に記憶することもでき、当該様式によって、コンピュータ可読媒体内に記憶される命令が、フローチャートもしくはブロック図またはその両方の1つまたは複数のブロックにおいて指定される機能／操作を実施する命令を含む製造品を作り出す。

10

【0089】

コンピュータプログラム命令はまた、コンピュータ、他のプログラマブルデータ処理装置、または他のデバイス上にロードされて、一連の動作ステップが、コンピュータ、他のプログラマブル装置、または他のデバイス上で実行されるようにして、コンピュータで実施されるプロセスを生成することができ、それによって、コンピュータまたは他のプログラマブル装置上で実行される命令が、フローチャートおよび／またはブロック図の1つまたは複数のブロックにおいて指定される機能／操作を実施するためのプロセスを提供する。

【0090】

例示のみを目的として、添付の図面を参照して本発明のいくつかの実施形態を説明する。ここで、特に図面を参照して、図示されている詳細は例としてのものであり、本発明の実施形態の例示的な説明を目的としたものであることを強調しておく。これに関連して、図面とともに取り上げられる記載は、本発明の実施形態をどのように実践することができるかを当業者に明らかにする。

20

【図面の簡単な説明】

【0091】

【図1A】本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、適応的な患者特異的処置計画の循環的な開発、調節、および適用を概略的に示す図である。

【図1B】本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、適応的な患者特異的処置計画の循環的な開発、調節、および適用内のサブループを概略的に示す図である。

30

【図2】本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、処置組成物の初期決定における対応する研究室操作に、数学的表現を概略的に関連付ける図である。

【図3】本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、複数の異なる疾患細胞株、支持細胞型、および／または他の患者細胞に対する処置組成物の複数の異なる分枝の効果を概略的に示す図である。

【図4A】本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、処置組成物の初期決定においてモデル項推定値を、利用可能な研究室データに概略的に関連付ける図である。

【図4B】本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、処置組成物の初期決定においてモデル項推定値を、利用可能な研究室データに概略的に関連付ける図である。

【図5】本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、処置有効性／有害効果測定値、疾患状態、患者活動度を含むデータ入力と、処置決定／調整との間の相互作用の概略フローチャートの図である。

40

【図6】本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、反復的に制御される処置の例示的な時間的経過の間の処置、疾患、および患者事象および状態を概略的に示す図である。

【図7】本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、反復的に制御される処置の例示的な時間的経過の間のクローン細胞型集団の蔓延に応答した処置構成要素の調整および追加を概略的に示す図である。

【図8】本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、反復的に制御される処置の例示的な時間的経過の間のクローン細胞型相互抑制を利用するための処置構成要素の調整を概略的に示す図である。

50

【図 9】本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、がん細胞株に対して特異的に結合するために選択される抗体を含む処置構成要素の適応的に制御される決定および投与の例示的な概略フローチャートの図である。

【発明を実施するための形態】

【0092】

本発明は、そのいくつかの実施形態において、がん治療の分野に関し、より詳細には、がんに対する患者特異的免疫療法に関する。

【0093】

<概説>

明らかに、実効を現すために十分な時間において個々の患者の腫瘍特性および状態に対して特異的に適合されている、がんに対する免疫療法を提供することについて、医療ニーズが満たされていないままである。本発明のいくつかの実施形態において、治療過程全体のいくつかまたはすべての間に、たとえば、複数の腫瘍クローンを含む不均一な腫瘍の処置において、正確で効率的な処置再調整を可能にする動的治療によってこのニーズが提供される。

【0094】

本発明のいくつかの実施形態の広範な態様は、それによって処置が動的に調節される制御論理（たとえば、フィードバックループ）下での、開発、組成、および／または用量の1つまたは複数を含む、疾患処置計画および送達の諸態様の統合に関する。いくつかの実施形態において、調整は、処置の患者に依存するおよび／または疾患特有の効果、特異性および／または進行に従う。

【0095】

いくつかの実施形態において、動的調整の効果は、治療結果を達成するために、免疫系のもののような反応特性が増強されること、および／または、外部手段に置き換えられることである。いくつかの実施形態において、免疫系の要素（たとえば、これらだけではないが、患者B細胞および／またはIgM抗体）がこの増強および／または置換の一部として利用および／または修飾される。いくつかの実施形態において、処置されている同じ患者の免疫系が、免疫系の既存の特異性を選択的に増幅することを可能にする制御論理を含む方法および／またはデバイスを追加することによって拡大される。増幅は、たとえば、利用可能な抗体特異性の濃度（用量）を増大させること、および／または、たとえば、抗体特異性を追加の治療薬に抱合することによって、その特異性と関連付けられる治療効果を増大させることを含む。任意で、選択的増幅によって、たとえば、それ自体の通常の調節によって、および／または、それ自体の疾患（特にがん）の免疫回避特性に起因して見出されるが、自然免疫系内では抑制される免疫反応性の「強制」が可能になる。

【0096】

本発明のいくつかの実施形態の特定の特徴は、外部手段が、所望の免疫増強を計算するコントローラを含むことである。

【0097】

可能性として、この手法は、がんの処置、特に多クローン性がんの処置によく適している。いくつかの実施形態において、多クローン性がんの各クローン株は、個別の処置標的を含む。任意で、処置調整は、集中的な処置のために、利用可能な処置選択肢の標的特異性に対する特定レベルにおける処置のために、および／または、他の標的処置に対する特定レベルの処置のために、1つまたは複数の処置標的を選択することを含む。

【0098】

可能性として、免疫系の増強は、状況に適するように、特に、悪性疾患の生命を脅かす緊急事態に適するように、処置供給、すなわち、抗体、または任意の他の処置、特に、決定可能な費用／利益トレードオフを有する処置の供給を慎重に制御することを可能にする。そのような制御は、処置生成を加速し、処置進行の間の変化に対してより迅速に反応し、かつ／または、危険性／利益トレードオフの情報に基づいた選択を行うことを可能にするなどの利点を与える可能性がある。

【0099】

いくつかの実施形態において、薬物特異性（たとえば、免疫特異性）が、標的化がそれを目的とする疾患（がん性および／もしくはがん支持）の細胞、ならびに／または、概してそれを標的化することが低減および／もしくは回避されるべきである体細胞を含む、患者に由来する標的に対して、患者の身体外で試験される。ex vivoスクリーニングが、患者の処置プログラムの診査部分を並列化することによって、処置を加速する可能性がある。選択された患者状態／疾患状態が培養下で複製され、実際に送達される処置が複製、結合、および／または蓄積することを模索するシナリオを予め規定することを可能にする。複製される状態が、患者／疾患系に対して特異的であり、特に、その系の現在の状態に対して特異的であることが重要である可能性がある。これによって、いくつかの実施形態において、発達していくがん細胞集団および／または細胞自体の発達の変化を受けるエピトープの標的化が可能になる。エピトープが不安定である問題は、処置および／または処置プロファイルを動的に調整することによって対処される可能性がある。

10

【0100】

可能性として、処置スクリーニングに対するex vivo手法は、広範な免疫特異性または他の処置の同時特性化を可能にする。任意で、これは、実際に新たな特異性を（たとえば、個々の免疫特異性をプールすることによって）生成する特異性の間での相互作用を特性化するためのスクリーニングを含む。可能性として、これにより、特定の疾患標的を目的とした処置構成要素間の非線形相互作用であって、特に処置標的に対する効果の増幅のために選択される非線形相互作用が、制御されて導入されることができる。

20

【0101】

一方では処置特異性を動的に決定し、他方では特異性の非線形結合を選択するための選択肢は、がん自体が1つまたは2つの「良好な標的」を提供するための（および／またはそのような標的が発見されるための）要件、たとえば、安定性、非常に高い特異性、および／または標的偏在性の要件を低減する可能性がある。本発明のいくつかの実施形態において、たとえ標的が経時的に変化する場合であっても、および／または、処置の選択圧下であっても、特異的結合活性を認めることができる十分な数の標的があることは、可能性として、治療特異性の動的に適合されたスペクトルを制御して適用することによって効率的な処置を可能にする。

【0102】

特に患者が衰弱している事例において、エネルギーを必要とする免疫系の機能が、少なくとも部分的に外部システムによって引き受けられることも、潜在的な利点である。いくつかの実施形態において、患者の自然免疫系はそれ自体、併用療法の要素（たとえば、化学療法および放射線療法）によって直に損傷を受け、これらの損傷した機能を人工的に補完し、かつ／または、処置の副作用および利点の許容可能な平衡を変化させることが、潜在的な利点である。

30

【0103】

本発明のいくつかの実施形態の広範な態様は、多構成要素処置の組成を計算するための方法およびシステムに関する。

【0104】

いくつかの実施形態において、（標的および／または非標的に対する処置化合物の）特異性、（細胞型および／または患者の生体全体の）感受性、および／または、それらの間での相互作用のex vivo決定は、有効である可能性がある処置を提供するために、計算された選択が行われるデータセットを含む。

40

【0105】

いくつかの実施形態において、計算は、疾患／患者系のモデルに基づいて実施される。いくつかの実施形態において、モデル化は、重み、関数、および／または動特性を、実際の疾患／患者系の要素に明確に対応するモデル項に割り当てることを含む。たとえば、がんの動特性（たとえば、その増殖する傾向）、患者の動特性（たとえば、がん増殖に対抗する能力）、がんの状態（たとえば、その細胞型の分布）、および／または処置構成要素

50

の効果（たとえば、それらがいずれの細胞型に対して特異的であるか、それらの濃度、および、それらの送達動特性）が各々、モデルの特定の項に割り当てられる。いくつかの実施形態において、モデルは、そのような項マッピングに依存することなく、たとえば、機械学習技法を使用することによって判定される関連付けを含む。任意で、機械学習技法が、送達／分析される処置、および、その中で処置操作が行われる系の部分の明確な記述なしに、達成される結果の間の関連付けを発見するために使用される。

【0106】

いくつかの実施形態において、処置ブートストラッピングのプロセスが行われる。任意で、処置前に収集されるデータによって、いくつかのモデルパラメータが最初に決定される。たとえば、がん生検の分析が、可能性として、がん記述ベクトルの構築を可能にし、ベクトルは、がんに見られる複数の細胞型の諸態様に対応する複数のベクトル成分を含む。各がん細胞型、任意でまた、がんに関係するまたは無関係の体細胞型の感受性が、いくつかの実施形態において、処置構成要素（特に、腫瘍標的に選択的に結合し、および／または、免疫系に他の影響を及ぼすことが分かっている免疫化合物）の分離およびスクリーニングの過程にわたって *ex vivo* で判定される。

【0107】

他のデータが、1回または複数回の治療にわたって示される。たとえば、分析によって、免疫化合物の好ましい相対濃度を決定することができるが、送達される処置用量と、（腫瘍において、および／または、非標的組織内で）受け取られる実効用量との間の関係が、潜在的に未決定である（かつ／または、多数の未知のファクタによって修正される）。任意で、モデルが、たとえば、同様に組み合わせられた処置による実効薬量の一般的な知識に基づいて、最初にこのファクタを推定する。処置の過剰投与（有害効果の形態の代償）および投与不足（時間の損失、機会の損失、および／または測定可能反応の不足の形態の代償）の両方に対して代償が払われる可能性があるため、初期の計算は任意で、既知のデータに対する実際の処置反応を迅速にはあるが安全に「位置特定」するために行われる。たとえば、1つまたは複数の初期処置は、有毒な抱合のレベルを低減することなく、かつ／もしくは、低減し、全体的な用量を低減し、かつ／または、免疫化合物が診断画像化において同定されることを可能にするマーカ（たとえば、金属マーカおよび／または放射性マーカ）を用いて免疫化合物が選択的にラベリングされて、免疫化合物を使用して提供される。任意で、一定の濃度範囲にわたって判定される *in vitro* 結合データをその後、*in vivo* の知見に対してマッチングすることができ、スケール係数が迅速に判定されることが可能になる。

【0108】

処置の過程にわたって任意で改良される別のタイプの情報は、処置されるべき疾患を取り巻く系の動特性である。判定された *in vitro* 特異性、および／または、判定された *in vitro* 毒性は、実際にがん内にある細胞の増殖状態を含むファクタ（たとえば、それらの活力）、および／または、患者の生体の状態を通じて、がんの低減に対する効果にマッピングされている可能性がある。いくつかの実施形態において、送達される処置は、任意で、がんのベクトルに、そのようながんおよび患者の動特性の行列を通じて、*in vitro* データから判定されるベクトルの重み、および、最初に推定された動特性を用いて適用されるベクトルとして処理される。この結果の出力は、任意で、（生検、画像化、または他の様態で判定される）新たな測定値からとられる新たながん状態であるとして扱われる。予期（または推定）される結果と、達成される結果との間の誤差は、それ自体がベクトルである。

【0109】

いくつかの実施形態において、誤差ベクトルの意味自体が、さらなる計算による処理を受ける。任意で、ベクトルの選択された成分（概して予期されたように反応されている他の成分）の出現および／または増殖の増大は、新たながん細胞亜型の発生を示す。いくつかの実施形態において、分離およびスクリーニングの試行が、処置の初期段階に対して実施されるものとしての、この亜型に対して選択的な処置の同定のために行われる。任意で

、ともにいくつかの構成要素において予測される変化からの大きな逸脱に対する説明は、患者状態に関係する他のデータから試みられる。たとえば、患者活動度の明らかな悪化は、予測されるようながんの低減に失敗したことの説明になる可能性がある。代替的に、増殖の加速を可能にするがんの状態の変化があるが、これは、亜型変化の発生を隠してしまう可能性がある。

【0110】

付加的にまたは代替的に、特に一連の処置サイクルの始まりにおいて、この変化に対する説明は、可能性として、用量の有効性、患者動特性、および／またはがん動特性の初期の過小評価または過大評価のうちの1つである。任意で、これらの項目の1つまたは複数

10

【0111】

複数の処置サイクルの過程にわたって処置効果の予測をますます正確にすることによって、臨床的状況の重大な変化の早期検出についての潜在的な利点がもたらされる。処置効果の予測に与えることができる確実性が増すほど、処置の結果における任意の意外性がより意味深いものになる。これは、その意外性が、がん／患者系の実際の変化の根拠をなす可能性がより高いためである。本発明のいくつかの実施形態において、計算結果からの逸脱によって検出される特に関連性のある変化は、たとえば、がん細胞亜型のレベルの増大、および／または、有害効果のレベルが予期せず高いことを含む。そのような変化は、絶対的な効果が中性であるか、またはさらには改善するような背景に対してさえ発生する可

20

【0112】

本発明のいくつかの実施形態において、少なくともいくつかの処置サイクルでは、患者に対する処置の効果の、精度の低下した測定（たとえば、少なくとも20%または40%不正確な測定）に基づき得る、質の低下した判定（推定または予測であり得る）が許容される。

30

【0113】

本発明のいくつかの実施形態の特定の特徴は、モデルの適合によって、処置の開始におけるモデルの正確性の不足が補償されることである。

【0114】

本発明のいくつかの実施形態の特定の特徴は、がんモデルが、正確である必要はなく、たとえば、処置に対する細胞型の正確な反応（たとえば、時間、大きさ）に関して少なくとも10%、20%、40%または中程度以上の割合で誤っていてもよいことである。むしろ、反復を使用することによって処置のプロセスが全体として収束することが可能になる。任意で、これによって、不正確であってもよいものとしての感受性の判定、および／または、単一の感受性としての異なる細胞のプールの感受性の判定をより迅速にすることが可能になる。

40

【0115】

本発明のいくつかの実施形態において、計算は、処置の非線形効果の判定を含む。いくつかの実施形態において、計算は、スクリーニングの過程において実施される「ウェットな」計算である。特定のがん細胞クローン系統に対して選択的であることが分かっている抗体を産生するクローン（たとえば、ハイブリドーマクローン）が、任意で、単一の処置の選択肢に統合される。プーリングは標的選択性によって推進されるため、この潜在的な利点は、N個の統合された型の処置クローンが、それらが共通して有する標的に対して超線形的な効果を有することができるという発見である。たとえば、複数の異なる薬剤選択性が組み合わせられて、いずれか1つ単独では効果が閾値下である、生存閾値を下回る細胞

50

型が駆動される。プールされた選択性によって結合されるエピトープとは少なくとも部分的に無関係である非標的が、非線形効果の低下を受け、この結果として、より高い実効的な選択性が達成される可能性がある。処置計算がこのプールされた処置を単一の処置として処理する限り、非線形効果は用量の計算において間接的である。しかしながら、いくつかの実施形態において、標的および／または非標的組織に対する非線形効果について組み合わせる少なくとも2つの処置は別個に維持され、用量について計算される。たとえば、非線形効果は、最初は観測されず、処置の過程において発見される可能性がある。処置の過程におけるそのような効果の発見は、たとえば、共通して標的化されている細胞亜型が予測よりも大きく低減しているという観測を含み得る。任意で、そのような観測は、利用することができる相互作用が存在するか否かを判定する新たな一連の *in vitro* スクリーニングを誘発する。

10

【0116】

非線形効果の使用の別の例において、いくつかの実施形態では、選択性がいくらか重複しない競合する特異性を含む処置に、たとえば、一方に抱合化剤 (conjugating agent) を使用し、他方には使用せずに、異なる有毒性レベルを与える。任意で、有毒性を低下させた処置が、有効に、非標的部位においてより有毒性の高い処置と競合し、それらの部位からの有害効果の正味の発生が低下するように、2つの処置が競合して提供される。任意で、標的部位における競合は、より毒性の高い処置を選好する。可能性として、これによって、標的部位と非標的部位との間の実効的な特異性の差を増大することによって、処置部位における結合について、より毒性の大きい特異性の濃度が増大することが可能になる。

20

【0117】

本発明のいくつかの実施形態の一態様は、複数の処置構成要素の特異性、および、疾患自体によって提示される動的に変化する処置標的に従って決定される処置の形成および反復的更新のためのシステムおよび方法に関する。いくつかの実施形態において、処置プロファイルに従って複数の処置が提供され、プロファイルは、複数の処置構成要素の各々についての、複数の可能性のある処置標的および／または有害効果を受容するものの各々に対する処置構成要素の効果の判定を含む。いくつかの実施形態において、プロファイルは、疾患の状態および当該プロファイルが提示する標的の特定の感受性の変化に従って、反復的に変更および／または再生成される。

30

【0118】

本明細書に記載されている本発明のいくつかの実施形態の特徴の概説において、本発明のいくつかの実施形態が潜在的な利点である疾患と、より一般的に、本発明において組み込まれる概念および原理の両方の例として、がん、がん処置、腫瘍などが参照される。それにもかかわらず、いくつかの実施形態において、処置は、インフルエンザおよび／もしくはHIV感染または自己免疫疾患ならびに／または免疫系に有害効果を及ぼす疾患のような、免疫反応が増加し得る別の疾患のものであることが理解されるべきである。特に、本発明の実施形態は、エピトープ／特異性標的が（患者内および／または集団内で経時的に）変動する疾患に関連して有益である可能性がある。本発明のいくつかの例示的な実施形態において、方法は、可能性として、影響を及ぼしている1つまたは複数の類縁疾患の特定の標的にすでに直に暴露されている特異性のソースを使用することを可能にすることによって、特定の価値をもたらす。

40

【0119】

いくつかの実施形態において、最初に、個々の処置構成要素特性の測度をもたらす試料および／または試験に基づいて、処置選択肢プロファイルが生成される。たとえば、患者試料（健康な細胞および／またはがん性細胞を含む）が、候補処置構成要素に暴露され、暴露の効果が測定される。いくつかの実施形態において、プロファイルは、たとえば、以前処置した患者の集団について分かっている効果に基づいて、他の様態で分かっている、かつ／または、判定されている処置特性を組み込む。処置構成要素は、たとえば、抱合処理ありまたはなしで、患者および／または別の抗体ライブラリから供給される抗体を含む

50

。いくつかの実施形態において、非免疫化合物処置もまた、処置選択肢プロファイルに含まれる。いくつかの実施形態において、使用される非免疫化合物処置は、たとえば、放射線療法、抗生物質、ホルモンおよび／もしくはホルモン作用物質もしくは抗ホルモン物質、化学療法剤、抗ウイルス薬ならびに／または別の処置型を含む治療を含む。

【0120】

本発明のいくつかの実施形態において、プロファイルの生成は、処置構成要素自体の生成を含む。いくつかの実施形態において、抗体は患者から、たとえば、患者のB細胞から供給される。本発明のいくつかの実施形態において、T細胞がソース抗体および／または抗体特異性として使用される。抗体は、たとえば、抗体産生細胞集団に基づいて産生されるハイブリドーマから得られる。いくつかの実施形態において、産生された抗体は、疾患標的化効果について評価され、処置有効性／有害効果についての評価段階に伝搬される。いくつかの実施形態において、評価は、疾患の初期状態によって誘導される。たとえば、がんの最も顕著な細胞型／クローンに対して特異的なハイブリドーマおよび／または抗体は、さらなる評価段階に優先的に伝搬される。いくつかの実施形態において、がん性ではないが、がん増殖に必要とされる細胞型（支持細胞）に対して特異的である抗体処置構成要素が開発される。

【0121】

いくつかの実施形態において、それによって、処置プロファイルの第1のバージョンが、当該処置プロファイルに基づいて患者に供給された処置の効果に従って更新される、処置の繰り返し反復がもたらされる。患者に由来する試料および／または患者の試験が、処置サイクル後に得られる／行われる。プロファイルの最後のバージョンが形成されると、試験／サンプリングの結果が、予測される結果と比較される。いくつかの実施形態において、特に最初の適用を受けて、たとえば、*in vitro*分析結果に基づいて、予測される結果は広範に立案される。予測の相対的に広範な立案は、たとえば、予期される不都合な副作用が*in vivo*ではまだ試験されていないとしても最小限であるように、特定のクローン集団が処置構成要素によって低減されるべきであるという予測を含む。そのような構成要素を含む処置設計は、ある程度まで有効であるが控えめなレベルにおけるものを含み、この予測は、*in vitro*分析において観測される結合および／または他の特性に基づいて立案される可能性がある。

【0122】

後続回の処置投与前に、いくつかの実施形態において、処置のプロファイルは、以前の処置投与の結果として実際に発生したこと、たとえば、有害効果、腫瘍クローン細胞集団変化、ならびに／または、主要部位におけるおよび／もしくは主要部位から離れた、患者内の処置（抗体）分布に関する情報を含むように更新される。いくつかの実施形態において、処置用量自体が、この情報の結果として更新される。相対的に単純な状況は、たとえば、有害効果の危険性が観測されない、部分的に有効であると分かっている構成要素の用量を増加することを含む。任意で、処置効果と有害効果の観測される危険性の両方が考えられる場合、用量レベルが、処置効果と有害効果との間の平衡状態に合わせて最適化される。任意で、平衡、および／または、許容可能な平衡状態の境界条件は、たとえば、患者活動度に基づいて決定される。

【0123】

いくつかの実施形態において、用量（任意で、有害効果および処置効果を平衡させる用量）は、反復手法を通じて見出される。いくつかの実施形態において、*in vivo*抗体分布データが（たとえば、画像化から）利用可能である。任意で、標的／非標的組織に見られる抗体の相対濃度が、*in vitro*で観測される有効性の範囲内で、*in vivo*で観測される効果を位置特定するために使用される。この位置特定はその後、任意で、どの程度の用量の増大が許容可能である可能性があるか、および／または、ますます有効である可能性があるかを判定するために使用される。たとえば、標的（たとえば、腫瘍細胞）と非標的（たとえば、部分的に結合された体細胞）の両方の*in vitro*結合曲線が利用可能である場合、*in vivo*で見られる分布の比が、任意で、同様の比

が見られる結合曲線上の点と比較される。用量投与の上限は任意で、何らかの所定の画分の、たとえば、5%、10%、15%、または別のより大きい、より小さい、またはそれらの中間の値を超える、予測される最大結合が非標的組織において発生しないように設定される。付加的にまたは代替的に、過剰摂取の危険性を低減するために、および／または、標的細胞が除去される割合を制御するために、標的組織に対する閾値が設定される。任意で、最大結合に対する閾値は、たとえば、80%、85%、90%、または別のより大きいもしくはより小さい閾値である。

【0124】

いくつかの実施形態において、用量の調整は、別の規則に従う。たとえば、禁忌が見られない限り、25%、50%、75%、100%、または別のより大きい、より小さい、またはそれらの中間のファクタだけの、各処置サイクル間の用量の増大を可能にするファクタ規則が適用される。任意で、処置増大は、標的に対する結合有効性の増大（および／またはその低減）がもはや観測されないとき、または、用量に依存する有効性増大が、以前の処置に対する一定の相対レベルを下回って、たとえば、以前の有効性に対する20%、15%、10%、5%、または別のより小さい、より大きい、またはそれらの中間の増大ファクタ未満に降下したときに、停止される。付加的にまたは代替的に、用量増大は、腫瘍組織への抗体の分布の増大が、非腫瘍組織における増大よりも速いと観察される間だけ、継続する。付加的にまたは代替的に、用量増大は、処置抗体の非腫瘍組織に対する分布が、最小感受性のレベル、初期検出のレベル、非選択的分布のレベル、または何らかのファクタによる別の選択レベルを上回ることが分かったときに中止される。任意でファクタは、たとえば、2x、4x、8x、または別のより大きい、より小さい、またはそれらの中間のファクタである。

【0125】

いくつかの実施形態において、用量増大は、患者において有害効果、または、予備有害効果（可能性としてそれ自体が有害ではないが、有害効果の方向の変化を示す変化）が観測されたときに停止される。用量増大の中止は、特に、そのような効果が少なくとも部分的に、投与された処置がそれに対して選択的であると分かる組織領域に局在する場合に行われる。

【0126】

いくつかの実施形態において、患者に対する処置有効性および可能性のある有害効果が、1つまたは複数の数学モデル化（および任意で最適化）技法に従ってモデル化される。たとえば、処置有効性は、患者のモデル、および、有害効果に対する制限を含む制限基準に従って最大化するための量として選択される。付加的にまたは代替的に、患者有害効果は、患者のモデル、および、有効性の規定の最小レベルを含む制限基準に従って最小化するための量として選択される。

【0127】

いくつかの実施形態において、系状態（たとえば、がんおよび／または患者の状態）がプロービングによって学習される。たとえば、最初に高レベルの処置が、処置の「パルス」のプロービング後に迅速に低減される。

【0128】

いくつかの事例において、系状態の学習は、2つ以上の処置パルスを使用する。たとえば、一連の処置および／または介入が、それに対する反応に基づいて、患者／疾患系のモデルを決定し、および／または、その1つまたは複数のパラメータを決定するために適用されてもよい。（線形性のような様々な仮定に基づいて）系を推定する様々な方法が当該技術分野において既知であり、他の方法とともに使用されてもよい。任意で、一連の介入が試行されるとき、介入は、患者の安全性、身元と、モデルおよび／または疾患進行の時系列において失われている情報の量の一方または両方に基づいて選択および／または決定される。

【0129】

一例において、パルス系列を使用して系を特性化することができ、たとえば、 $y = A * x$

x ; $A = [y_1 \mid y_2 \mid \cdots y_n] * [x_1 \mid x_2 \mid \cdots x_n]^{-1}$ であり、式中、 y_i は観測ベクトルであり、 x_i は、処置「パルス」をプロービングする伝達ベクトルである。任意で、 $\{x_i\}$ は線形独立であり、この行列は可逆的である（ただし、これらの制約は、他の定式化／方法を使用して緩和することができる）。たとえば、直交基底があってもよく、より詳細には、 $\{x_i\}$ は、 $x_i = (0, 0, 0, \cdots 1, \cdots 0)$ （ i 番目の座標において 1）のような、様々な単位インパルスからなるパルスであってもよい。それらはまた、余弦関数のような、他の線形依存に設定された要素、または、任意の他の適切な組み合わせであるように選択されてもよい。いくつかの事例において、実際に、直交処置は選択することができず、かつ／または、処置を過度に長く遅延させる場合があり、そのため、非直行処置が「プロービング」のために選択され得る。

10

【0130】

別の制御計画において、処置用量は、クローン細胞株における影響を互いに対して漸増させるように調整される。任意で、漸増は、たとえ細胞株の少なくとも 1 つをより急速に低減することが技術的に可能であったとしても、両方の細胞株を同期して低減するように較正される。可能性として、これは、2 つの細胞株が競合しているがんに対して有利であり、一方または両方が、他方を抑制する役割を果たす。同期低減は、細胞株の 1 つが競合の効果から解放されるのを阻害する可能性がある。

【0131】

いくつかの実施形態において、処置および／または有害効果は、線形的にモデル化される。本発明のいくつかの実施形態において、非線形効果は、処置構成要素が、それらの独立した相互作用する効果が可能性として、統計分析および／または非線形モデル化によって区別可能であるように変化するとき、たとえば、処置タイプのコアッセイ (co-assays) によって、および／または、in vivo でもたらされる効果の分析によって、測定される。

20

【0132】

いくつかの実施形態において、各構成要素についての効果の判定は、1 つ以上の共通のスケール、たとえば、細胞および／もしくは細胞型に対する致死性、細胞集団に対する効果、生理学的測度に対する効果、ならびに／または、患者活動度（満足できる生活状態および／または生活の質）に対する効果に対して正規化される。いくつかの実施形態において、共通のスケールは、任意のスケールに従った相対的な有効性および／または有害性を表す。たとえば、腫瘍縮小率が mm/週単位で得られる処置、および、培養細胞死亡率が LD50% で得られる処置は、各測度に対して適切な変換式に従って共通の「有効性」スケールに対して比較するために正規化される。いくつかの実施形態において、そのような較正は、それらの観測される精度に基づいて調整され、調整された較正は再処置後に適用され、適切な処置用量がより正確に判定されることを可能にする。

30

【0133】

いくつかの実施形態において、処置構成要素（たとえば、新たな抗体）が、適応的処置サイクルの過程にわたって開発／スクリーニングされ続ける。これは、がんの発達に対応するための、および、特に、高度に標的化された処置特異性セットに応答して発達するがんの緊急事態に対処するための潜在的な利点である。可能性として、処置のプロセスの定量的性質と半連続的性質の両方が、がんが制御を逃れる前に、検出されるべきがん細胞集団の変化の早期指摘、および、十分に長いリードタイムによって、有効な対抗手段を開発および増幅することを可能にする。

40

【0134】

本発明のいくつかの実施形態において、本明細書に記載されている方法の部分を実施するためのシステムは、たとえば、本明細書に記載されているモデルおよび／またはアルゴリズムの処理を実施するようにプログラムすることによって構成されるコンピュータを備える。

【0135】

いくつかの実施形態において、本発明の諸態様を実施するシステムは、複数の細胞およ

50

び／または組織型についての選択性情報を含む免疫化合物スクリーニングデータを受信し、処置構成要素選択性および／または他の結合情報を、処置されるべき患者の細胞／組織型に関係付けるデータベース（配列、関係データベース、スプレッドシートファイルまたは他の適切なフォーマットとして記憶される）にこのデータを変換するための処理モジュールを備える。任意で、カテゴライズされる処置構成要素は、免疫化合物である。任意で、免疫化合物は、患者自身の免疫細胞、たとえば、B細胞、または他の抗体産生免疫細胞によって産生される抗体の選択性に対応する選択性を有する。

【0136】

スクリーニングデータは、たとえば、分離された免疫化合物調製物および／もしくは培養細胞（任意で患者から採取される細胞）上での免疫化合物生成培養の効果、組織調製物（任意で、患者から採取される組織、たとえば、腫瘍生検材料の組織調製物）における免疫化合物結合の分布、免疫化合物分布の *in vivo* 画像化によって判定される免疫化合物の分布を記述するデータ、または、処置構成要素結合の活性および／もしくはは標的型の関数としての毒性特性を特性化する別の形態のスクリーニングデータを含む。

【0137】

いくつかの実施形態において、本発明の諸態様を実施するシステムは、処置選択モジュールを備える。選択モジュールは、疾患状態、および、処置選択性データベースの初期および／または現在の構成を受け入れるように構成されている。任意で、処置および／もしくはは現在の処置回目標状態が入力として受け入れられ、かつ／または、モジュールの構成によって指定される。任意で、目標状態に近づくことが可能である許容可能なルートに対する1つまたは複数の制約が、処置選択モジュールによって構成され、かつ／または、受け入れられる。任意で、処置選択モジュールは、非処置動特性、たとえば、患者動特性および／またはがん動特性の記述またはモデルを受け入れ、かつ／または、実装する。いくつかの実施形態において、処置選択モジュールは、現在のがん状態、利用可能な処置およびそれらの効果、制約ならびに／または動特性に一致し、利用可能な処置構成要素の組み合わせの投与によって達成することができる状態を探索する。

【0138】

いくつかの実施形態において、本発明の諸態様を実施するシステムは、モデル調整モジュールを備える。モデル調整モジュールは、以前投与した処置計画の予測される（モデル化された）結果と、その後観測／測定されたものとしての実際の結果との間の差を計算するための機能を備える。いくつかの実施形態において、モデル調整モジュールは、更新された疾患状態を記述する入力（任意で、更新された疾患状態は、処置選択モジュールによって使用される疾患状態の構成に関してフォーマット化されている）を受け入れ、また、システムの他のモジュールにとって利用可能なモデル化、測定、および／または分析されたデータ構造をも受け入れる。任意で、調整は、たとえば、モデル化疾患／患者状態を、臨床的状況の観測可能な諸態様により近密に強化するように、動特性、校正ファクタ、または他の情報の推定値を調整するために、モデル化データ構造に対して行われる。

【0139】

いくつかの実施形態において、モデル調整モジュールは、患者／疾患系内の切迫した変化をシグナリングする可能性があるような一定の形態の不一致を認識し、それに従って警告を生成するように構成されている。たとえば、以前処置されていないか、または、処置されたが、その処置が予期せず効果がないことが分かった特定の細胞型の増大によって、がんがその現在の状態から逸脱している可能性が上昇し、すでに利用可能な範囲の可能性に入らない処置に対する調整を可能にするために、追加のスクリーニング作業および／または処置データベースに対する調整を必要とする可能性がある。

【0140】

本発明のいくつかの実施形態において、疾患状態予測器として実装する外部プロセッサが提供される。任意で、疾患状態予測器は、現在の疾患状態に関するデータを採取し、特定の処置組成が提供されるという仮定に基づいて、疾患状態の新たな予測を生成する。いくつかの実施形態において、予測は、特定の処置組成の記述を含む。いくつかの実施形態

10

20

30

40

50

において、予測疾患状態と実際に測定される疾患状態との間の差は、予測がそれに基づく、疾患状態予測器のパラメータを調整するための根拠を含む。

【0141】

本発明のいくつかの実施形態の一態様は、自然免疫系の補助支援のための方法およびシステムに関する。

【0142】

本発明のいくつかの実施形態において、患者の免疫系が、身体外から送達される免疫化合物および／または免疫細胞を供給することによって増強される。たとえば、免疫系の感知能力が使用され、免疫化合物生成が外部からもたらされる。別の例において、感知が外部からもたらされ、必要に応じて免疫化合物を生成するために、免疫系が刺激される。任意でまたは代替的に、免疫系の反応性が増大される。任意でまたは代替的に、免疫系の反応タイプが、たとえば、経時的なおよび／または処置に応答した疾患および／または健康状態の変化の予測に基づいて、所望のレベルおよび／またはタイプの免疫化合物を選択することができる外部論理を使用して増強される。

【0143】

いくつかの実施形態において、患者の免疫系の現在の状態が、たとえば、リンパ液もしくは血液を採取することによって、および／または、白血球分離によって（または、たとえば、患者細胞サンプリングに関連して下記に説明されているような別の方法によって）、1つまたは複数の時点においてサンプリングされ、たとえば、ハイブリドーマ、プールされたハイブリドーマ、および／または抗体のスクリーニングについて下記に説明されているように、1つまたは複数の疾患抗原に対して分析される。

【0144】

任意で、試料中に存在する1つまたは複数の優勢な抗体特異性が、たとえば、下記において患者細胞サンプリング、抗体産生細胞の形成、および抗体産生に関連して説明されているように、（抗体または別の免疫化合物の形態で）患者の外部で産生される。

【0145】

いくつかの実施形態において、外部で生成される免疫化合物が患者に供給される。任意で、患者供給用量が、2つのサンプリング時点の間で測定される、対応する抗体特異性の濃度の差に比例して選択される。任意で、この比例は、少なくとも2つの時点の間の上昇率として表現される差によって決定される。任意でまたは代替的に、この比例は、これらの点の異なる関数を使用して、たとえば、比例積分微分コントローラ（PIDコントローラ）を使用して決定される。

【0146】

任意で、この比例は、細胞集団変化の別のマーカ、たとえば、トレーサの役割を担う細胞、および／または、それらのライフサイクルの特定の段階にある細胞のカウント（たとえば、細胞分裂の最近の完了に関係付けられた因子の発現によって判定される特定の段階）によって決定される。再供給の量を決定するファクタは、たとえば、供給される免疫化合物が、血液（または他の流体および／または身体領域）における既存の対応する抗体特異性の、現在の平均血液（または他の流体および／または身体領域）濃度の約50%である平均血液濃度に達するように設定される。いくつかの実施形態において、供給濃度比は、約10%~20%、15~30%、25%~50%、40%~60%、50%~80%、75%~100%であるか、または、同じ、より大きい、より小さい、および／もしくはそれらの中間の境界を有する別の濃度範囲内にある。いくつかの実施形態において、この構成は、免疫化合物濃度のためのある形態のフィードフォワード制御論理を含む。本発明の例示的な実施形態において、提供される量は、たとえば、患者内にあると推定される免疫化合物の量（たとえば、1、2、4、5、10、20またはそれらの中間のもしくはより大きい数の異なる免疫化合物、および／または、免疫化合物がそれに対して指定される異なる標的）の、3、10、50、100、1000、10、000、100、000倍もしくはそれ以上、または、それらの中間の量である。いくつかの事例において、この提供は、身体の反応の時間および／または大きさの増大を補償し、たとえば、免疫系の衰

弱を補償し、または、実効的な反応時間（どれだけ早く十分な免疫化合物が身体内にあるか）を、たとえば、少なくとも10、5、2のファクタ、または、それらの中間のもしくはより大きいファクタで低減する。

【0147】

いくつかの実施形態において、自然（制御）抗体集団を、供給（入力）した濃度の免疫化合物から化学的に差別化する。たとえば、入力した免疫化合物は、タグに抱合されるか、または、当該免疫化合物が増強する自然特異性の修正された形態を含む。任意で、この差別化は、導入される免疫化合物の背景に対して、自然に生成される信号状態を検出するための根拠として使用される。たとえば、導入される免疫化合物は、免疫特異性の現在のレベルを判定するための分析において免疫標識化合物が結合される結合部位において阻害

10

【0148】

可能性として、抗体の外生的供給が、免疫反応自体によって少なくとも部分的に制御される抗体に従って、患者による進行中の免疫反応の活動を支援する。外生的供給の潜在的な利点は、必要とされる反応の一部分が外部で発現されるため、免疫系の活動における患者のエネルギー投資が低減することである。別の潜在的な利点は、疾患および／または処置によって衰弱している免疫系の機能が補完されることである。自然免疫系の制御信号に依拠し、免疫系の自己調節力を利用し、一方でそれにもかかわらず、その反応性が増強されることが、潜在的な利点である。

【0149】

任意で、フィードバック制御に依拠することに加えて、および／または、その代わりに、フィードフォワード機構が制御に使用される。いくつかの実施形態において、たとえば、衰弱した患者において発生する感染のような相対的に急性の免疫事象の間に、免疫細胞集団が、たとえば、白血球分離によって患者から採取される。任意で、身体外で抗体を産生するために細胞が培養され、患者が当該支援から受益する可能性がある期間の間に細胞の免疫生成物が再導入される。任意で、採取される細胞集団の一部分は、支援治療の一部分として患者に戻される。

20

【0150】

いくつかの実施形態において、たとえば、定型的な抗体提示を有する疾患について、任意の安全なソースから以前に産生された抗体を提供することができる。しかしながら、有害効果の機会を低減するために、基本的に患者自身の抗体の複製である抗体を提供することが、潜在的な利点である。個別のフィードフォワード免疫療法が、一定範囲の疾患時間経過にわたって最も有用である可能性があり、初期抗原結合活性を分離することができた後、初期培養に必要とされる期間の後に、実効的な免疫療法を開始することができる。

30

【0151】

いくつかの実施形態において、免疫化合物の供給の増強は、自家白血球分離に基づく。任意で、一時的に摘出された免疫細胞が身体外で培養され、後に、集団内で測定された変化によって決定される比で身体に戻される。

【0152】

本発明のいくつかの実施形態において、免疫反応が、免疫系を刺激することによって、たとえば、死滅腫瘍細胞を注入することおよび／またはそれらを *in vivo* で殺傷（もしくは他の状態で損傷を与える）ことによって、増大される。任意で、いずれの細胞を *in vivo* で注入および／または殺傷するかは、腫瘍の一般的なアブレーションではなく、本明細書に記載されているような方法に従って選択される。

40

【0153】

本発明のいくつかの実施形態の特定の特徴は、同時に処理されるべき異なる腫瘍細胞の数が相対的に小さいと仮定されることである。本発明の例示的な実施形態において、この仮定は、異なる腫瘍細胞型が腫瘍の異なる領域を占めるため、幾何学的に、2～50種の型、たとえば、7～20種の型、6～15種の型、5～10種の型、もしくは、10～13種の型、または、それらの中間のもしくはより大きい数に限定されるという過程に基づ

50

く（たとえば、非特許文献 1、非特許文献 2、非特許文献 3 および／または非特許文献 4 を参照されたい）。

【0154】

腫瘍は多くの型の細胞を含む場合があることが留意されるべきである。しかしながら、機能的特性、挙動的特性、膜特性、および（処置に対する）感受性特性が著しく異なる細胞に関して、上記の数は任意で使用される（たとえば、効果をモデル化、予測および／または追跡するために）。本発明の例示的な実施形態において、腫瘍が発達するにつれて、新たな細胞型が処置に対して表面化する場合がある。

【0155】

本発明の例示的な実施形態において、上記の過程は、疾患に関するスカラーまたは小さいベクトルの仮定（たとえば、1～3の構成要素）で開始してから、ベクトルサイズを増大させることを実現可能にし、処置が適用され、処置に対する反応が評価される。

【0156】

状態ベクトルは複数の（たとえば、1、2～20、4～15、6～10、8～30またはより小さい、それらの中間のもしくはより大きい数の）非疾患成分、たとえば、患者健康状態／体力成分、危険性成分（たとえば、腎機能障害のような一定の出来事の累積する危険性）、および／またはコスト成分を含むことができることが留意されるべきである。

【0157】

本発明のいくつかの実施形態の特徴は、腫瘍表面型が発達し得るよりも速く、処置を適応させることに関する。たとえば、主要ながん型が、それらのがん型のいずれも主要な型として出現することができないように、同時に攻撃される。本発明のいくつかの実施形態の特徴は、腫瘍の遺伝子型が適応することができるよりも速く、たとえば、新たながん細胞型が処置に抵抗するように発達することができるよりも速く、処置が適応されることである。本発明の例示的な実施形態において、そのタイミングは、既存の細胞型を分析すること、ならびに／または、発達および／もしくは特定の患者および／もしくは疾患のモデルを使用することによって決定される。

【0158】

本発明の例示的な実施形態において、患者腫瘍の抗原性プロファイルを分離し、そのプロファイルに基づいて対応するオリゴクローン処置を生成するプロセスが提供される。不均一な腫瘍の根絶は、任意で、以下のプロセスである。

【0159】

a. 患者から直に腫瘍抗原性プロファイルを導出し、一致する抗体のプールを生成する。

【0160】

b. すべての標的に対して一度に、または、より小さい抗体グループを適用することによって順々に抗体を適用し、新たなプロファイルを検出し、それに対して作用させ、したがって、複数の抗原プロファイルに対して免疫反応を生成する。

【0161】

これに関連して、任意で、悪性腫瘍を定着させ得るクローンの数を評価することが望ましい。理論上は終わりのない遺伝的変異があるが、微小環境の制約および進化的圧力に起因して、実際には、限られた数のクローンのみが一般的に見出される（たとえば、10～13）。

【0162】

患者腫瘍由来抗原に対する「完全な」薬剤開発サイクルを実施し、したがって、個人の腫瘍事象に一致するカスタム設計された薬剤を製造することによって、任意で、最大限の抗原感受性および治療効果を保証することが可能になる。

【0163】

本発明の例示的な実施形態において、成熟 B 細胞が、各患者内の末梢血から分離される。これらの細胞はその後、ヒト骨髄腫細胞に融合することによって不死化されてハイブリッド細胞（ハイブリドーマ）が形成され、患者自身の腫瘍細胞に対する特定のヒト抗体の

10

20

30

40

50

分泌のために培養およびスクリーニングされる。本発明のいくつかの例示的な実施形態において、がん細胞に対して良好に反応することが見出された樹立ハイブリドーマ株が培養され、それらの分泌された抗体が抽出および精製される。

【0164】

本発明の例示的な実施形態において、単一の患者から取り出されるクローンの数を低減することは、同様のクローンを結合してマスタクローンにすることによって達成され、その後、特定の標的に向けられる。

【0165】

本発明のいくつかの例示的な実施形態において、このマスタクローンは、ある固有の変動性を含み、自然に発生する抗原の分散をより良好にカバーすることができる。任意で、クローンは、たとえば、その一連の抗体可変領域から分析されるものとしての、それらの遺伝的相同性によってともにプールされる。

【0166】

本発明の例示的な実施形態において、患者の腫瘍細胞に対して特異的な精製されたモノクローナル抗体は、いくつかの方法のうちの1つまたは複数、たとえば、以下のうちの1つまたは複数において評価される。

【0167】

1. 交差反応性—抗体が、ヒト組織チップに対して試験される（FDA認可プロトコル）。

【0168】

2. 腫瘍生検—抗体の特異的反応が、患者自身の腫瘍生検に対して試験される。

【0169】

3. *in vivo*—抗体が、磁性粒子または放射性標識に抱合され、低用量で患者に投与され、それらの生体内分布および累積がモニタリングされる。

【0170】

本発明の例示的な実施形態において、患者の抗腫瘍処置は、以下の逐次的手順である。

【0171】

最初の処置（たとえば、1回目の反復）において、抗体クローンカクテルが、たとえば、上述したように取り出される情報に基づいて構築され、初期治療用量が患者に投与される。以下の反復の数回または全回は、任意で、以前に収集された情報に基づき、磁性ナノ粒子、放射性分子または細胞傷害性分子に抱合された抗体を含んでもよい。

【0172】

本発明の例示的な実施形態において、処置プロトコルを検索するとき、所望の目標を考慮に入れた最良の処置が検索される。いくつかの事例においては、最良の処置を見出すことができず、かつ／または、合理的に最良であると証明することができず、満足のいくまたは「今のところ最良」な手法が使用される。いくつかの実施形態において、複数（たとえば、2つ～5つまたはそれ以上）の目標が示唆され、達成するためのコストおよび／または可能性は1つであり、示唆される（たとえば、致死率50%未満での治療対80%超の確実性での6カ月）。数学的／系空間を探索する様々な方法が、当該技術分野において既知であり、使用することができる。本発明の例示的な実施形態において、危険性が、たとえば、処置によって影響を受ける構成要素の1つとしてモデル化される。

【0173】

本発明の少なくとも1つの実施形態を詳細に説明する前に、本発明はその応用形態において必ずしも、以下の説明に記載され、かつ／または、図面に示されている構成要素および／または方法の構造および配置の詳細には限定されないことを理解されたい。本発明は、他の実施形態、または、様々な方法で実践もしくは実行されることが可能であることは理解されたい。

【0174】

<反復的処置標的化>

ここで、本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、適応的な患者特異的処置計画

10

20

30

40

50

の循環的な開発、調整、および適用を概略的に示す図 1 A を参照する。

【0175】

本発明のいくつかの実施形態において、処置対象である疾患 101（たとえば、悪性がん）を呈する患者 102 が、試験および／またはサンプリングを受ける。

【0176】

いくつかの実施形態において、研究室操作に使用するための試料 104 が得られる。疾患試料 104 A は、いくつかの実施形態において、疾患自体の諸態様を判定するために得られる。たとえば、腫瘍の試料が得られ、当該試料から、腫瘍のクローンプロファイル（clonal profile）が判定される。クローンプロファイルの判定は、たとえば、腫瘍を構成する複数の異なるクローン型の分離および／または同定を含む。いくつかの実施形態において、クローンプロファイルの判定は、様々なクローン型の蔓延を判定することを含む。他の試料は、たとえば、認識されているおよび／もしくは腫瘍の支持に利用されている腫瘍の部位付近の患者組織、ならびに／または健康な患者の組織の試料を含む。いくつかの実施形態において、腫瘍細胞、支持細胞、および／または健康な細胞の試料は、可能性のある処置候補の効果を分析するのに使用するために指定される。

【0177】

いくつかの実施形態において、処置ソース試料 104 B は、付加的にまたは代替的に、そこから可能性のある処置が導出されることになる細胞を含む。たとえば、試料 104 B は、患者の免疫グロブリン産生細胞、特に B 細胞を含む。いくつかの実施形態において、B 細胞は、可能性のある処置の送達に直にかつ／または修正して使用するための結合可能性のソースとして、抗体産生ハイブリドーマの生成に使用するために指定される。

【0178】

いくつかの実施形態において、状態試料 104 C および状態試験 104 D は、付加的にまたは代替的に、患者および／または患者の疾患の現在の状態を判定するのに役立ち得る他のサンプリングおよび試験を含む。状態試料は、たとえば、血液、尿、および／またはリンパ液のような体液を含み、また可能性として、処置標的評価および／または処置開発のためにも採取される組織生検の試料を含む。

【0179】

状態試験 104 D はまた、たとえば、現在、欠陥および／または臓器機能不全が試料によって示されているか否かを判定するために、たとえば、健康状態全般に関する試料の試験をも含む。いくつかの実施形態において、試験は、ストレス試験に対する反応のような、患者の満足できる生活状態の試験を含む。いくつかの実施形態において、試験は、日常活動レベル、反応性などのような、患者報告および／または医師観察パラメータの発見を含む。いくつかの実施形態において、特に、疾患特異的処置構成要素の最初の開発後、試験 104 D は、それによって処置標的に達する抗体（任意で、磁気的および／または放射線画像上で検出可能な試薬を用いてタグ付けされる抗体）の濃度が判定される試験、たとえば、タグ分布画像化試験を含む。任意で、画像化試験は、非処置標的に達し、当該標的に結合する抗体の濃度を記録し、その濃度において、抗体は、有害効果に寄与する可能性がある。

【0180】

本発明のいくつかの実施形態は免疫分析に依拠するが、他の実施形態は、（限定ではないが）DNA 塩基配列決定法、プロテオーム解析および／または mRNA 分析のような、他の評価方法を使用する。

【0181】

いくつかの実施形態において、試料および試験 104 は、研究室 108 によって処理するための入力を含む。いくつかの実施形態において、研究室処理は、処置生成、処置評価、ならびに、いずれの処置構成要素が患者に、送達されるべきか、および、いずれの用量で送達されるべきかの判定のための、並行してかつ／または逐次的に作動する区別可能な処理ストリームを含む。

【0182】

ここで、本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、適応的な患者特異的処置計画の循環的な開発、調整、および適用の中のサブループを概略的に示す図1Bを参照する。

【0183】

研究室処理の1つのストリームは、いくつかの実施形態において、受け取られる材料に基づく可能性のある処置の開発（ブロック513）を含む。いくつかの実施形態において、これは、免疫細胞試料材料（特にB細胞）の、処置に有用である可能性がある抗体の産生への変換／変形を含む。可能性のある処置の開発は、任意で、標識試薬および／または等張化剤のような他の試薬への、抗体の抱合を含む。ブロック513が含む例示的な操作は、たとえば、下記における抗体産生細胞および抗体を記載した節に関連して説明される。ブロック513が含む例示的な操作はまた、いくつかの実施形態において、下記における本発明の方法における例示的な操作の（c）～（f）に関連して記載されているものにも対応する。

10

【0184】

研究室処理の第2のストリームは、いくつかの実施形態において、利用可能な疾患標的および／または患者の処置関連組織に対して、開発された処置および／または他の利用可能な処置の結合特性および／または他の有効性／有害効果特性を分析することを含む（ブロック514）。ブロック514が含む操作は、たとえば、下記におけるスクリーニングおよびクローンプーリング（clonal pooling）を記載した節に関連して説明される。ブロック514が含む例示的な操作はまた、いくつかの実施形態において、下記における本発明の方法における例示的な操作の（g）～（h）にも関連して説明される。

20

【0185】

処理の第3のストリームは、いくつかの実施形態において、送達されるべき組成、用量、送達手段、スケジュールおよび／または治療の他の態様を含む、処置治療の現在の過程を判定するために、患者および疾患状態に関する情報を、利用可能な処置およびそれらの有効性／有害効果に関する情報と統合することを含む（ブロック520、522）。これらのブロックは、いくつかの実施形態において、下記における特異的がん治療のモデル化および適応制御の節に記載された操作を含む。ブロック520は、いくつかの実施形態において、下記における本発明の方法における例示的な操作の（i）および（l）の計算操作を含む。ブロック522は、いくつかの実施形態において、下記における本発明の方法における例示的な操作の（j）の計算操作を含む。

30

【0186】

これらの処理ストリームは、互いに相互作用し、処置の状態に従って、同期的または非同期的に結果をもたらす。最初のサイクルにおいて、処置が開発され（ブロック513）、評価され（ブロック514）、送達される処理の品質が、処置評価、および、患者／疾患状態の評価（ブロック520）の結果に基づいて判定される（ブロック522）必要があるため、ストリームは、同期的に進行する必要がある。処置は、免疫化合物を含んでもよいことが留意されるべきである。任意でまたは代替的に、他の処置方法が使用される。免疫化合物は、任意で、処置のために本明細書に記載されている反復および／またはモデル化方法を使用して、記載されているような条件でまたは他の様式で処方されてもよい。

40

【0187】

後続の反復において、ブロック520および522は、任意で、ブロック513もしくは514を含むサイクルの側からの追加の入力なしに、または、新たな有効性検証済み処置として利用可能になり、in vitro評価が利用可能になるような（たとえば、ブロック514からの）入力のみを有して通過される。いくつかの実施形態において、ブロック520において判定された処置の結果が、ブロック514へと供給される。たとえば、蔓延しようとしているように観察されるクローン株に影響を与える、部分的に開発されていない処置が、それらがサイクルに導入されるべきである濃度を判定するために、より集中的な分析作業を受ける。いくつかの実施形態において、そこから新たな型の抗体が供給される可能性がある新たな患者B細胞株が、ブロック513へと周期的に受け入れられ

50

る。たとえば、新たな腫瘍細胞株が現れた場合、適切な選択的抗体を求めて患者のB細胞を再スクリーニングすることが、潜在的な利点である。

【0188】

いくつかの実施形態において、第3の処理ストリームのブロック522は、特に、送達されるべき治療の予測される効果（予測される度合いを含む）、より詳細には、2回目またはさらなる回の治療送達、再サンプリングおよび再試験において発生すると予測される限りにおいての、予測される効果の判定を含む。いくつかの実施形態において、送達されるべき処置は、処置トレードオフに関する判定を行うために、ブロック104において（1回目および後続回の処置において）収集された特定の患者依存情報を使用する。

【0189】

処置トレードオフは、たとえば、処置の有益な疾患特異的効果が、処置の有害および／または非特異的効果に対して平衡状態にあることを含む。たとえば、ある抗体は、ある型の体細胞に対するその最も高い選択性よりも、がんクローン株に対してより高い選択性を有することが分かり、これは有用であるが、副作用を引き起こす。抗体結合（および／または抗体に抱合している試薬の効果）はがん細胞を殺傷するが、体細胞型に対する結合も、望ましくない細胞傷害および／または死を引き起こす可能性がある。

【0190】

しかしながら、過度に患者を害することなく、がんを殺傷するのに十分な量で用量が与えられるべきであるという一般的な理解は、正確な用量を決定することを可能にするには不十分である可能性がある。

【0191】

感受性の平衡は患者特有であり得るため、これは可能性として任意の試薬に当てはまる。しかしながら、既知の試薬には、その利用を誘導する一定程度の処置経験がある。エピトープ環境は（標的化されていても、または、偶発的に結合されても）必ずしもすべての患者において同じであるとは限らないため、選択的に結合する試薬は、たとえ既知であるとしても、最適な用量まで正確に滴定することが依然として困難である可能性がある。

【0192】

最後に、用量決定は、たとえば、処置されようとしているまさにその患者の抗体ライブラリから新たに導出されるため、その処置での先行する経験がない場合は特に困難である。しかしながら、本発明のいくつかの実施形態において、ブロック514において決定される *in vitro* 分析結果は、所望の効果対有害効果の平衡が、有効な濃度を有する用量を安全に送達することができるのに十分な確度で判明することを可能にする。

【0193】

いくつかの実施形態において、安全な（たとえいくらか有害である可能性があるとしても）初期用量が決定可能であるが、最適な効果を得るためにこれを超えることができる度合いは、最初は分からない。いくつかの実施形態において、ブロック514における分析によって予測される効果を有する初期用量が与えられることを可能にするトレードオフを、可能性として、当該用量が疾患を処置するのに最適である可能性が低いという予測をもって行うことができる。いくつかの実施形態において、用量の効果は、（たとえば、腫瘍細胞集団の変化の試料／試験104からの測定、および／または、*in vivo*での結合の画像化分析によって）定量的にモニタリングされ、用量は、処置効果と有害効果との平衡をとるために増減される。そのような用量変化は、可能性のある危険性を伴う。本発明の方法を使用することによって、この危険性を低減するための潜在的な利点を提供しながら、濃度を迅速に（たとえば、1または2処置サイクル内で）調整することが可能になる。

【0194】

一例において、原発性疾患標的（細胞株）および最も危険に晒されている体細胞型に対する抗体の結合曲線が、処置調整の初期段階の間に実行される *in vitro* 作業から分かるが、有効な送達においてもたらされる濃度は、最初は分からない。薬物半減期および輸送速度は、たとえば、*in vivo* 環境において、*in vivo* 分析とは非常に

10

20

30

40

50

異なる可能性があり、患者の身体内の異なる送達部位の間ではさらに異なる可能性がある。

【0195】

任意で、最初の安全と仮定される用量が送達され、実際の抗体の送達が測定されることが可能になる。可能性として、これは次いで、判定された *in vitro* 結合曲線に対する *in vivo* 処置の効果を位置特定することを可能にする。この情報から、許容可能な処置用量のより大きい／より迅速な増大を決定することができ、可能性として、少数の追加の処置サイクル、たとえば、追加の1サイクル程度の少ない処置サイクルを達成することができる。

【0196】

「結合曲線」の代わりに、別の *in vitro* 結果、たとえば、LD50%、代謝産物生産の低減、または、処置の効果を分析する別の測度を代用することができることが理解されるべきである。

【0197】

その上、いくつかの実施形態において、有害効果は、急性の危険ではなく、処置に対する慢性暴露に関する危険を含む。本発明のいくつかの実施形態において、持続可能なレベルを上回る可能性があるとして理解される初期用量が与えられ、その後、用量は、患者特異的 *in vitro* 分析および *in vivo* 発見を組み合わせることで適用することによって、短縮されたサイクルにおいて下方調整される。

【0198】

いくつかの実施形態において、トレードオフは、たとえば、処置の資源コストを平衡させることを含む。たとえば、いくつかの実施形態において、処置は、最も重要性が高いと考えられる標的に対する有効性の初期指標に基づいて、開発（たとえば、培養、分析、および／または送達を含む）のために選択される。たとえば、ポリクローナル腫瘍は、80%の第1の細胞型、10%の第2の細胞型を含み、残りの画分は、混合細胞型の間で分散している。たとえ、より下位の集団型に対する選択性を示す抗体が発見され得るとしても、第1の細胞型、および任意で第2の細胞型に労力を集中することが、潜在的な利点である。これは、研究室作業のコストを管理するのに役立つ可能性がある。可能性として、選択される標的の選択的低減はまた、資源集約的である可能性があるだけでなく、患者にとって、自身の権利における義務負担がある可能性がある試験中にも利点をもたらす。たとえば、試験および／またはサンプリングは、可能性として、放射性物質の投与を含み、かつ／または、他の状態で、すでに疾患と処置効果の両方から危険性に晒されている患者にストレスを与える。

【0199】

本発明の方法の有効な使用により直接的に関連することとして、蔓延している集団を選択的に標的化することは、評価すべき変数の数を制限するのに役立つ。たとえば、各クローン型が2つまたは3つの抗体によって標的化される場合、クローン型標的が意図的に制限されると、発生する有害効果の病因を特定することがより容易である可能性があり、調整をより選択的にすることが可能である。逆も真である可能性があることが理解されるべきであり、複数の処置が同じ細胞株を標的化するとき、任意の有害効果の原因をより容易に特定することを可能にするために、それらのサブセットのみを使用することが、潜在的な利点である。

【0200】

本発明のいくつかの実施形態において、行われる別のトレードオフは、腫瘍および／または腫瘍を支持する細胞内で細胞集団平衡を維持することである。たとえば、2つの蔓延しているクローン型のうちの一方が有害性が少ない可能性があり（たとえば、転移する可能性がより低い）、一方でまた、他方のクローン型と競合（抑制）する役割も果たし、他方のクローン型を抑制したままにするのに役立つ。いくつかの実施形態において、抑制クローンの処置は、より危険なクローンの処置よりも攻撃性が低いように、意図的に平衡される。いくつかの実施形態において、たとえば、細胞型の共培養の結果によって、抑制効

10

20

30

40

50

果が決定される。いくつかの実施形態において、処置適用の *in vivo* での観測される効果は、抑制相互作用の可能性を示す。

【0201】

ここで図1Aに戻って参照すると、治療106は、いくつかの実施形態において、患者102に送達されるべき治療組成の様々な反復を含む。適切な時点において、患者102および病原体（がん）101が再びサンプリング／試験され、結果とした新たな回の試料／試験104がもたらされる。いくつかの実施形態において、試料は研究室108のプロセスへと戻される。いくつかの実施形態において、試料は、疾患／処置／患者相互作用の元のモデルにおける誤りの確認および／または検出に使用される（たとえば、図1Bのブロック520）。任意で、モデルが対応して調整される（たとえば、ブロック522）。 10

【0202】

可能性として、処置のより徹底的な調整を必要とする定性的変化に耐えるために、疾患プロセスが観測される。たとえば、新規の優勢なクローンが現れ、かつ／または、患者活動度が、処置自体には無関係である可能性がある、すなわち、予期せぬ有害効果として関連付けられる突然の変化を受ける。そのような観測を受けて、いくつかの実施形態では、疾患を発現および／または分析する研究室プロセスが、新たな試料からの材料を使用して再び開始される。

【0203】

いくつかの実施形態において、初期処置は、予備研究室分析結果および／または処置生成量に基づいて設計され、後続の培養／分析／生成は、処置サイクルのより迅速な反復と並行して、より遅いサイクルにおいて継続される。いくつかの実施形態において、並列研究室作業の結果として、新たな処置選択肢、および／または、処置設計に影響を与える可能性がある予測有効性／有害効果に関する新たな結果がもたらされる。 20

【0204】

これらの事例のいずれにおいても、結果は任意で、補正データおよび／または利用可能になる処置に基づいて新たな処置計画の設計に供給される。

【0205】

いくつかの実施形態において、プロセスは、適切な終点に達するまで、追加のサイクルを通じて継続する。終点は、たとえば、がんの完全摘出または十分なレベルのがんの寛解である。いくつかの実施形態において、処置は継続するが、処置の維持管理レベルへと再調整され、このレベルにおいて、サイクル時間が延長され、かつ／または、処置レベルが低下される。 30

【0206】

< 特定のがん治療のモデル化および適応制御 >

< 初期モデル化および適応的モデル化 >

本発明のいくつかの実施形態によれば、がんクローン（ならびに／または、他の疾患、複数および／または発展しているセットのエピトープが免疫系に提示される特定の疾患）をモデル化し、そのようなモデル化に基づいて適応的処置プロトコルを決定するための方法が提供される。任意で、適応的処置は、患者の自然免疫系を増強する。モデル化プロセスは、任意で、患者由来のがん細胞の複数の特性を分析することによって開始する。モデルは、任意で、たとえば、既知のバイオマーカに関連する、がん細胞の挙動の単純な線形モデルによって開始する。バイオマーカは、たとえば、がん細胞がホルモンおよび他の外部刺激に感受性があるか否か、様々ながん遺伝子の活性の存否、生存率、増殖速度、転移などを含む。 40

【0207】

いくつかの実施形態において、様々なクローンに対する抗体が利用可能になり、スクリーニングされると、モデルは改良される。任意で、これらの抗体に対するがん細胞の反応、たとえば、抗体がアポトーシス、すなわち急速な細胞死または細胞休止（本明細書においては非増殖状態に戻ることとして定義される）を誘発するか否か、が考慮される。任意で、反応は、自然に、または、引き金となる刺激を与えられてのいずれかで、毒性反応を 50

誘発するように構成されている試薬に抱合されている抗体に対するものである。

【0208】

モデルはその後、被検者の処置のために抗体の組み合わせを選択するのに使用されることが好ましい。同じく下記に説明するように、選択され、任意で抱合された抗体を用いた（任意で1つまたは複数の追加の治療法も用いた）処置の後、患者に対する処置の有効性が評価される。評価後、処置は任意で調整される。任意で、方法は、モデルの適合が処置の適合につながり、したがって、治療効果が特定の臨床的状況および患者の要件に対してより近密に調整されるようにするように、反復的に繰り返される。

【0209】

いくつかの実施形態において、「適応制御」（または「適応信号処理」）の原則と称されることが多いものの原則に従って、適合が実施される。適応制御は、一般的に、相当の不確定性を含む可能性がある時間的变化に絶えず対処し、補償することによって、特定の動的システムを制御するための方法として定義される。

10

【0210】

適応制御は、個々の患者におけるがんの首尾よい特異的治療に潜在的な利点である。標的状態、たとえば、患者の健康な状態、または、がんの存在を差し引いた、診断後の初期状態、が選択される。単純化された例において、がん性細胞の活動からもたらされるこの状態からの変化は、最適には、患者が初期の健康な状態に戻るまで、周期的に繰り返し測定および処置されるべきである。いくつかの実施形態において、他の理由から発生する変化、たとえば、処置自体に起因する可能性がある患者活動度の変化、も測定され、適応的処置計画において考慮に入れられる。

20

【0211】

一般的ながんは、表面型および／または遺伝子型の差に基づいて、多面的クローングループの細胞、すなわち、関連するが、複数の区別可能な細胞株を含む細胞を含む。いくつかの実施形態において、このクローングループは、適切な治療を決定するために、たとえば、その集団蔓延および動特性によって表現されるような、その構造に従って対処される。

【0212】

いくつかの実施形態において、クローングループ内の細胞株の間での相互作用も測定され、治療決定において考慮される。たとえば、特定の変異体を抹消することによって、異なるおよび／またはより多くの強毒変異体の増殖の促進がもたらされる可能性がある。いくつかの実施形態において、そのような相互作用は、関連するがんグループの複数の異なる成員、それらの蔓延、活性、および／または、これらの要因のいずれかの変化を正確に分析し、判定することによって判定される。

30

【0213】

適応制御および数学モデル化が実施される他の態様は、いくつかの実施形態において、患者自身の動特性およびこれらの動特性に対する治療の影響を含む。いくつかの実施形態において、患者の動特性は、全体的な患者状態の動特性（たとえば、患者の活動度におおよそ対応するが、これだけではない）、および、がん性増殖が依存する支持機能に關与する、他の正常な患者組織の動特性の組み合わせとして考慮される。

40

【0214】

がんの1つの見方は、元々は正常であった細胞増殖動特性が分岐した形態とするものである。がんにおいて、動的システムとして考えられる患者は、安定した状態から不安定な状態になってしまっている。いくつかの実施形態において、この動的システムは数学的に表現され、安定解までの最適な（表現の仮定の枠組みの中で）経路が探索される。不安定になってしまったシステムは、可能性として、追加の制御メカニズムを通じて安定化することができる。可能性として、追加される制御システムはさらには、不安定性の根本的原因を固定する必要すら取り除く。

【0215】

要約すると、患者、がんおよび処置を共同分析することによって、本発明のいくつかの

50

実施形態においては、3つ以上の相互作用するメタグループとしてそれらを記述することが可能になる。相互作用は分析され、システム（患者）を安定した状況に回復させるために制御が導入される。

【0216】

＜モデルの項として現れる臨床および研究室エンティティ＞

いくつかの実施形態において、この複雑性に対処するために使用されるツールは、行列代数および安定解析を含む。がんクローンおよび他の疾患パラメータが、任意で、状態ベクトルとして記述され、がん、患者、処置の様々な動特性が、1つ以上の状態行列として記述される。

【0217】

いくつかの実施形態において、患者／疾病特性の適応的な患者特異的モデルが作成され（線形項および任意で非線形項を含む）、抗体および／またはモデルに従って構成される他の処置の周期的投与とともに、（測定を通じて）周期的に更新される。モデルは、治癒、寛解、実質的な安定の終点、または別の選択される終点に達するまで適合される。いくつかの実施形態において、正式な「終点」というものの自体はなく、むしろ、安定性が増大するように観察されるとき、サンプリング／処置間隔は、能動的に適合される外部制御ではなく、新たな外乱に対する維持管理および／またはモニタリングの限界まで増大する。

【0218】

上述したようなモデル化プロセスは、がんクローンの初期モデルが、提供される初期データに基づくものとして構築される段階において開始する。がんの時間発展は、たとえば、以下の式において表現される。

【0219】

【数1】

$$\vec{x}_{n+1} = f(\text{patient}_n, \vec{x}_n) \quad \cdot \cdot \cdot \quad (1)$$

式中、

【数2】

$$\vec{x}_n$$

は時刻 n におけるがんクローンの状態を表すベクトルである。この状態は、たとえば、本明細書に記載されているスクリーニングおよび分析の実施例に従って判定される。最初に、これらの方法は、いくつかの実施形態において、各がんクローンに対して特異的な抗体の不在下でのがん細胞の分析に関する。本発明のいくつかの実施形態において、たとえば、以下の様な、患者に対応する式が存在する。

【0220】

【数3】

$$\text{patient}_{n+1} = g(\text{patient}_n, \vec{x}_n) \quad \cdot \cdot \cdot \quad (1B)$$

任意で、各腫瘍クローンの悪性度が、たとえば、各腫瘍クローンの細胞が増殖し、および／または、近傍の組織を侵襲する能力に基づいて判定される。したがって、いくつかの実施形態において、たとえば、上述したように、様々な腫瘍クローンの細胞が分離され、たとえば、生存能力、増殖速度、転移および／または他のバイオマーカを含む特性につい

10

20

30

40

50

て試験される。

【0221】

抗体が利用可能になった後、いくつかの実施形態において、当該クローンに対する抗体を必要とするスクリーニングおよび分析技法がツールとして使用されて、下記に説明するように、たとえば、ベクトル

【数4】

$$\vec{x}_n$$

10

および／または処置有効性に関係する他の推定値の構築／調整に有用な、標識された抗体の生体内分布および累積が判定される。

【0222】

ベクトル

【数5】

$$\vec{x}_n$$

20

内の各クローンが、2つ以上のエントリを有し得ることが理解されるべきであり、たとえば、クローンベクトルは、{蔓延、悪性度、活力}を含む。活力は、たとえば、あるタイプの壊死細胞と、そのタイプのすべての細胞との比として定義される。他の測定可能な量または品質が可能である。例示を単純にするために、以下の説明は、その細胞の数によってクローンを表す単一のスカラーを仮定する。

【0223】

任意で、式は以下のように線形化される。

【0224】

【数6】

$$\vec{x}_{n+1} = A \cdot \vec{x}_n \quad \cdot \cdot \cdot \quad (2)$$

30

式中、Aは、たとえば、患者サイズ、体重、年齢、性別、体力（たとえば、血圧、心拍数、体温、体重増減のようなバイタルサインを測定することによる体力）、疾患重症度、ならびに／または、患者に対して同時に投与または実施されている他の医療処置の性質および／もしくは用量のようなパラメータに従って判定される患者動特性を表す行列である。

【0225】

40

いくつかの実施形態において、行列Aは、患者動特性とがんクローン動特性の両方を記述する。組み合わせ動特性の事例において、行列は、たとえば、 $A = P \cdot C$ と2つに分割することができ、Pは患者動特性であり、Cはがんクローン動特性である。任意でまたは代替的に、 $x_{n+1} = A \cdot x_n + P \cdot patient_n$ または動特性寄与の別の分解が使用される。適切な初期状態が、第1の測定値から仮定される。任意でまたは代替的に、初期状態は、たとえば、患者情報、疾患および／またはベースラインに基づいて、モデルの一部として推定および／またはさらに改良されてもよい。

【0226】

これらの式を表すためのベクトル－行列、行列－行列、ベクトル－（任意の介在するプロセス）－行列、ならびに／または、他の項および／もしくはは演算子形態の特定の選択は

50

、本発明の様々な実施形態の実施の考慮事項であることが理解されるべきである。本明細書において説明されているモデル形態の特定の選択は、それらに関連して説明されている原理の例示であり、限定として意図されてはいない。たとえば、異なる仮定、ならびに／または、より容易な計算および／もしくは感知および／もしくは処置選択肢に対するより良好な一致を可能にする仮定を有するモデルを選択することができる。少なくともいくつかの実施形態において、非線形モデルが、より正確である場合があるため、好適である。他の実施形態において、安定性の保証および／またはモデルの分析はるかにより容易である可能性があることに起因して、線形モデルが好適である場合がある。

【0227】

いくつかの実施形態において、がんクロンが測定され、たとえば、本明細書に記載されているように、それらの性質、カウントなどの明瞭な識別が可能にされる。いくつかの実施形態において、得られた抗体に依拠しない方法が使用される。しかしながら、がんクロンに対する抗体が同定されると、たとえば、以下の様な他の推定方法が可能になる。

【0228】

1. MRI画像化を可能にする、マルチ周波数共役磁気ビーズ

【0229】

2. 針生検および標準的な *ex vivo* 技法によるがん状態の推定

【0230】

行列Aの固有値を分析することによって、または、他の標準的な制御およびシステム理論技法を通じて、モニタリング時間スケールを推定することができる。以下の例に従って、任意で概略推定が実施される。

【0231】

例示的な実施形態において、主要な時間スケールのために6カ月が選択される。たとえば、サンプリングされた基本的に同じがんクロンを処置するために約3カ月後、および／または、さらなる進展が実質的に発生する前に、処置が利用可能である。個々の投薬を含む反復的処置サイクルが、その後、1カ月の時間スケールにおいて進行する。好ましくは、測定は、患者のがんの進行を基本的に完全に判定するように、ナイキスト基準によって、操作の時間スケールの少なくとも2倍速く実施される。それゆえ、上述したいずれかの方法による測定は、2週間ごとに実施されるべきである。これらの時間スケールは、スケールの互いに対する関係の理解を助けるために与えられる。任意で、記載されている時間スケールは、たとえば、3カ月、4カ月、5カ月、8カ月、10カ月、12カ月の主要な時間スケール、または別のより大きい、より小さい、もしくはそれらの中間の時間スケールに従って比例的に調整される。いくつかの実施形態において、時間スケールは、（たとえば、変化速度、変化の頻度、および／または、変化速度の頻度成分の）測定値に従って調整される。いくつかの実施形態において、モデルは、推定によっておよび／または測定に従って調整される1つまたは複数の時間スケール較正ファクタを含む。

【0232】

空間サンプリング分解能要件、すなわち、単一のサンプリングセッションにおいて採取されるべきサンプルの数は、いくつかの実施形態において、腫瘍の状態によって規定される。たとえば、充実性腫瘍は分散がより少なく、従って、必要とするサンプルはより少ない。いくつかの実施形態において、クロンコロニーにおける分散のモデルから、および／または、サンプリングされたクロンの死亡率に関する考察を通じて、試料の数に対する停止基準が得られる。たとえば、患者状況が十分に高い確率で軽減され得る場合、攻撃する高度に優勢なクロンを少数（2～3など）にすることによって、任意でサンプリングが停止される。

【0233】

線形的な患者特異的治療は、以下のように形式化することができる。

【0234】

10

20

30

40

【数 7】

$$\vec{x}_{n+1} = A \cdot \vec{x}_n - B \cdot \vec{u}_n \quad \cdot \cdot \cdot \quad (3)$$

式中、
【数 8】

$$\vec{u}_n$$

10

は制御ベクトルであり、ここでは、抱合があるかまたは抱合がない治療、すなわち、抗体カクテル含有物として解釈され、Bは治療に対する患者および／またはがんの反応である。

【0 2 3 5】

行列Bの「マイナス」符号は、その成分が正であると予測されること、および、がんクローンの動特性がカクテルの影響によって打ち消されると予測されることを反映している。

20

【0 2 3 6】

<研究室データに対する初期モデル状態の関係>

ここで、本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、処置組成物の初期決定においてモデル項推定値を、利用可能な研究室データに概略的に関連付ける図2を参照する。

【0 2 3 7】

本発明のいくつかの実施形態において、式3（図2において式200として繰り返し示されている）の項が、ちょうど説明したように、および／または、図2の要約に記載されているように、利用可能なデータに関係付けられる。行列およびベクトルの文言および表現は、より一般的にがん動特性および制御のモデル化の根拠をなす概念を記述するために、説明の便宜のために選択されていることが理解されるべきである。いくつかの実施形態において、他の形態のがん状態、患者状態、処置効果、および下記に説明されているような他の項の表現が使用される。たとえば、モデルは、いくつかの実施形態において、機械学習の技法によって、明確な行列モデル化なしに抽出される関係を含む。いくつかの実施形態において、モデルの要素は、リスト、配列、データベース表、または計算操作に適切な他の構造の形態で表現および／または操作される。本発明のいくつかの実施形態において、行列の一般的な事例は、より数学的に扱いやすい行列サブタイプ（たとえば、対角行列）、スカラー、ベクトル、または別の形態に単純化することが可能である。可能性として、これによって、一般的な方法の実践により簡便に還元することが可能になる。そのような置換の例および当該置換に対する可能性のある理由付けが、下記に与えられる。

30

【0 2 3 8】

行列A204は、疾患経過の自然に（未処置で）展開する傾向を表すものと考えることができる。任意で、これは疾患動特性の時間局所的な線形近似であり、たとえば、最初がA₀であり、後続の状態A₁ . . . A_nを通じて動的に変化する。その初期状態において、この疾患経過は、すでに言及したように、それ自体を、都合の良いようにがん自体の動特性C₀212と患者の動特性P₀214とに分割することができる。図2において、行列識別子とともに使用されている、前に置かれた上付き文字「+」および「-」は、それぞれがん増殖に寄与する、または、がん増殖を抑制する傾向にある行列を示している。がんの動特性は、「本質的にがんが増殖する傾向」と考えることができ、患者の動特性は、「患者ががん増殖を抑制するために防御する傾向」である。これらの各々は、いくつかの未知のものを含み、実際、たとえそれらの未知のものが取り除かれたとしても、それらの

40

50

間の線は任意に存在する可能性がある。しかしながら、特定のモデル予測に対する変化（予測されるものとしての、または、予測されるものとは異なる）の後の発見の有用な割り当てを可能にする中で、何らかの形態の初期分割を行うための値が発見される。これは、たとえば、反復 n と $n+1$ との間の行列の調整の適用を記載している、下記における図 4 に対する関係において説明される。

【0239】

これらの行列の初期状態の割り当てに有用な入力の一つかの例は上述されている。ここで、追加の例を、図 2 に示すように対する関係において説明する。

【0240】

がん動特性行列 212 について、様々ながん細胞のサイズおよび細胞カウント 232 が、その推定値に対する入力の一形態である。がん検出と処置の開始との間の何らかの遅延がある場合、がん動特性の推定値は可能性として、複数の処置前の時点においてそのようなパラメータを測定することによって、改良することができる。付加的にまたは代替的に、動特性は、たとえば、単一時点が測定基準に、一般的にそのがん型について予測される相対増殖速度の推定値を加えた値に基づいて推定される。いくつかの実施形態において、主要な処置標的はがんベクトル

【数 9】

$$\rightarrow u_n$$

10

20

自体であるが、たとえば、処置行列 B202 を使用することによって相対的により大きい度合いの制御が可能になる限り、がん動特性 212 が、ブロック 234 によって記述されているように低減されることも有利である。一般的に、がんベクトル

【数 10】

$$\rightarrow u_n$$

を小さくすることは、 C_0 の成分の大きさも低減されることに対応する。

30

【0241】

患者動特性 214 の初期推定値は、いくつかの実施形態において、単純にがん動特性 212 に対して機能する単位行列のような、任意の初期値を割り当てることによる。この割り当て方法を使用して、動特性 204 の全体が最初にがんに対して数学的に帰属可能である。代替的に、何らかの他の分割が使用され、たとえば、通常健康な体力を有する概念的な患者に単位行列が割り当てられ、それほど健康ではない患者には、大きさが弱められた行列が割り当てられる。いずれにせよ、行列の大きさの初期割り当ては、依然として、患者動特性 214 と患者活動度、体力、または他の患者状態パラメータ 236 との間の関係を設定する可能性がある。ベクトル

【数 11】

$$\rightarrow u_n$$

40

の成分に対する患者動特性の個々の効果を区別するデータが得られる可能性は低いため、特に処置の初期段階において、 P_0 が、いくつかの実施形態において、 C_0 を修正するスカラー値としてモデル化される。この単純化にもかかわらず、患者動特性 214 をモデルの別個の項として考慮する利点として、処置が成功する機会を有するのに十分に高いレベルに、患者状態が維持されるという基準 238 に焦点を当てることが可能になる。

50

【0242】

本発明のいくつかの実施形態において使用される治療応答性行列 B_{202} は最初は、たとえば、推定応答性行列 Z_0 (有害効果動特性 206)、 T_0 (治療動特性 208)、および／または S_0 (支持細胞処置動特性 210) から構成される。治療動特性 208 は、いくつかの実施形態において、治療カクテルの適用に対するがん記述ベクトル

【数 12】

$$\rightarrow u_n$$

10

の成分の直接の応答性を表す。いくつかの実施形態において、直接の応答性は、たとえば、*in vitro* で利用可能な治療処置、すなわち、がんクローン細胞株ごとの治療 (たとえば、任意で、1 つまたは複数の抱合剤に抱合されている 1 つまたは複数の抗体型) の分析結果に基づいて推定される。

【0243】

推定治療動特性 208 は、いくつかの実施形態において、分析の測度から、

【数 13】

$$\rightarrow x_n$$

20

を記述するのに使用されるがん行列および／またはがん動特性 C について予測される効果レベル 226 に変換するようにスケーリングされた、分析結果 224 のバージョンを含む。

【0244】

本発明のいくつかの実施形態において、別の処置動特性行列成分は、有害効果動特性 206 (Z_0) を含み、これは、たとえば、体細胞に対する分析された処置効果 220 に基づいて推定されるものとしての、がんの特定の支持に関与しない患者の体細胞に対する処置効果 222 を記述する。本発明のいくつかの実施形態において、別の処置動特性行列成分は、支持細胞処置動特性 210 (S_0) を含み、これは、たとえば、腫瘍内に見られる支持細胞型に対する分析された処置効果 228 に基づいて推定されるものとしての、がん性細胞の支持の提供に利用されている非がん性細胞に対する処置効果 230 を記述する。

30

【0245】

<患者体力の制御>

本明細書において、動特性および制御効果のモデル化の記述のいくらかは、がん動特性自体、すなわち、制御を逃れた患者／疾患系の態様に対する制御機構の設計に集中している。しかしながら、本発明のいくつかの実施形態において、制御は、2 つのベクトル、すなわち、疾患制御ベクトル

【数 14】

$$\rightarrow u_n$$

40

(すでに概説した通り) に応じた疾患 (がん) ベクトル

【数 15】

$$\rightarrow x_n$$

50

および、患者活動度ベクトル

【数 1 6】

$$\vec{y}_n$$

(以下のように記述することができる式 3 の治療式に対する体力および形式を含む) に対して同時に行使されているものと考えられる。

【0 2 4 6】

10

【数 1 7】

$$\vec{y}_{n+1} = A' \cdot \vec{y}_n - B \cdot \vec{u}_n \quad \cdot \cdot \cdot \quad (3 B)$$

任意で、患者状態と疾患状態は両方ともベクトル化され、異なる基礎に基づき、B および

【数 1 8】

$$\vec{u}_n$$

20

に使用される個別の制御ベクトルおよび／または動特性行列がある。いくつかの実施形態において、単一のベクトルが、疾患状態と患者状態の両方の成分を含む。

【0 2 4 7】

いくつかの実施形態において、式 3 と 3 B との低減の間の実践するための主要な差は、式 3 と関係付けられる目標は、最終的に

【数 1 9】

$$\vec{x}_{n+1}$$

30

を最小化することであり、一方で、式 3 B と関連付けられる目標は、極端な場合は、死亡に対応する

【数 2 0】

$$\vec{y}_{n+1}$$

の最小化を防止することである。多くの処置について、がん性細胞と体細胞の両方に影響を与える可能性がある処置の適用を経る必要がある。したがって、

40

【数 2 1】

$$\vec{y}$$

は処置の間に低減されると予測されることになるが、この要件は、回復不能および／または許容不可能なレベルの体力に対応するレベルまでは低減されないことである。

【0 2 4 8】

患者動特性行列 P および患者活動度

50

【数 2 2】

$$\vec{y}_n$$

は関連するが、また、同じおよび／または大きく重複するデータから測定可能である可能性はあるが、そのような二重目標モデルにおいては形式的に個別の役割を果たすことが分かる。諒解され得るように、いくつかの実施形態においては、たとえば、コスト考慮事項をも目標（およびベクトル成分）として組み込む、3つ以上の目標がある。

【0 2 4 9】

10

行列 P は、患者の身体のがんに対抗する能力を記述し、

【数 2 3】

$$\vec{y}_n$$

は、患者体力自体を記述する。それにもかかわらず、いくつかの実施形態において、患者体力の制御（維持される体力自体は明らかに治療の成功に重要であるが）は、体力がどのようにがんの制御に影響を与えるかは別個にモデル化される。

【0 2 5 0】

20

代わりに、分割 $A = P \cdot C$ 、または、患者処置危険性についての $x_{n+1} = A \cdot x_n + P \cdot patient_n$ のような別の分割関数を含むものとして考慮される式 3 を含むものとして考慮される式 3 のがん制御モデル、患者動特性行列 P の状態は、活動度ベクトル

【数 2 4】

$$\vec{y}_n$$

の代用としての役割を果たす。これは、たとえば、免疫系の機能のような、疾患に対抗する患者の機能の有効性が、患者の体力の蓄えによって制御されることに留意することによって理由付けされる。

30

【数 2 5】

$$\vec{x}_n$$

を低減することによって、概して、必然的に P の効果が維持され、P が有効である限り、

【数 2 6】

$$\vec{y}$$

40

は許容可能な下限を超えると考えることができる。

【0 2 5 1】

これが当てはまることを前提として、本発明のいくつかの実施形態におけるがん動特性制御のアルゴリズムの基礎の以下の説明は、がんベクトルの低減に焦点を当てる。それにもかかわらず、同じ考慮事項がいくつかの実施形態において、患者体力を制御するために必要に応じて変更されて適用されることが理解されるべきである。たとえば、処置は下記に説明されているように設計されるが、投与される前に、

【数 2 7】

$$\vec{y}_n$$

に対する予測される効果について検証される。

【0 2 5 2】

いくつかの実施形態において、患者の判定には、危険性を考慮する目的で、任意でモデル化が使用されないことも理解されるべきである。付加的にまたは代替的に、疾患制御のためのモデル化ソリューションは、患者状態の判定について検証され、および／または、生成される処置ソリューションが許容される処置用量の別個に確定された判定に匹敵するように、疾患制御モデルの入力／パラメータが、特別に調整される（たとえば、制御ベクトル

10

【数 2 8】

$$\vec{u}$$

の目標となる大きさがより小さく設定される）。

【0 2 5 3】

20

本発明のいくつかの実施形態において、目標処置強度について最適化しながら患者安全性を保証するという二重の目標を含む処置戦略が、以下の説明に従って追従される。

【0 2 5 4】

最初の回の処置において、相対的に低い用量の処置構成要素（たとえば、抗体または治療薬に抱合されている抗体）が送達される。相対的に低い用量は、たとえば、予備 *in vitro* 結果のような分析情報に基づいて、深刻な有害効果を回避するのに十分に低いと予測される用量を含む。好ましくは、低用量はまた、がん状態、患者状態／動特性などに対する測定可能な効果を生成すると予測されるように、十分に高い。任意で、低用量は、がんの処置のために最も有効な用量の予測を下回るように選択される。任意で、低用量は、標的細胞および／または体細胞組織型に対する *in vitro* 分析のような利用可能な分析に基づいて、*in vivo* の測定可能な効果を有すると予測される最低の用量になるように選択される。

30

【0 2 5 5】

いくつかの実施形態において、さらなるサンプリング／試験に基づいて、有害効果および／または処置効果（処置投与後の）、たとえば、細胞カウント、患者体力に対する効果、または、処置投与の効果の他の直接的な測度が判定される。いくつかの実施形態において、抗体結合の分布が画像化され（送達される抗体の一部分が、任意で、この目的でタグ付けされる）、標的がんおよび／または非標的身体領域内に見られる濃度が、可能性の高い治療および／または有害効果の代用として使用される。

【0 2 5 6】

40

本発明のいくつかの実施形態において、処置サイクルは任意で、正フィードバック段階に入る。正フィードバック段階において、初期結果が、依然として安全な投与制限内にあると予測することを可能にする用量まで、用量が1つまたは複数の段階を踏んで増大される。

【0 2 5 7】

< 処置の設計 >

いくつかの実施形態の一態様は、連続する各処置段階（式における各 n ）において

【数 2 9】

$$\overrightarrow{u_n}$$

を一意に定義する手順を提供および決定することに関する。提示を単純にするために、こ
こで

【数 3 0】

$$\overrightarrow{u_n}$$

10

の設計基準の一例を説明する。処置に成功する漸近的な極限において、がんクローンの測
定値、すなわち

【数 3 1】

$$\overrightarrow{x_{n+1}}$$

20

は、消滅するはずである。

【0 2 5 8】

【数 3 2】

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \overrightarrow{x_{n+1}} = 0$$

ここで与えられるアルゴリズム提示は、最初に利用可能な患者／処置／がん情報（たと
えば、細胞培養分析および他の患者状態情報に基づく）が、アルゴリズムの項目を供給し
、処置プロセスをブートストラップするのに十分であるポイントに通じる一連の単純化を
通じて、実施するのはより困難であるが、より一般的な仮定から展開される。この情報の
いくつかの実施形態において、実際の実施態様におけるアルゴリズムは、処置、患者、お
よびがんの間の相互作用に関する、ますます明確に定義された情報が利用可能になるよう
に、提示の順序を逆にする。

30

【0 2 5 9】

仮定される目標条件

【数 3 3】

$$\overrightarrow{x_{n+1}} \approx 0$$

40

から、以下のようなになる。

【0 2 6 0】

【数 3 4】

$$0 = A \cdot \vec{x}_n - B \cdot \vec{u}_n \quad \cdot \cdot \cdot \quad (4)$$

【数 3 5】

$$B \cdot \vec{u}_n = A \cdot \vec{x}_n \quad \cdot \cdot \cdot \quad (5)$$

10

【数 3 6】

$$\vec{u}_n = B^{-1} \cdot A \cdot \vec{x}_n \quad \cdot \cdot \cdot \quad (6)$$

安定であると仮定して（下記参照）、式 6 のように構成されるカクテルによる患者が処
置され、この治療によって、いくつかの実施形態において、がんベクトルが基本的にゼロ
まで低減する。制御理論の観点から、これはナイーブ調整器設計である。ナイーブ設計を
構成する理由は、いくつかの実施形態において、たとえば、以下の 1 つまたは複数に起因
する。

20

- ・ 安定であるという仮定は、この系において十分に保持されないこと、
- ・ 式のいくつかの項は、少なくとも部分的に最初は観測されず、たとえば、目標レベルの
制御をもたらすために、さらなる回の処置および／もしくは観測を必要とすること、
- ・ 確率的または擬似確率的プロセスが、モデル項の 1 つもしくは複数に影響を与える可能
性があること、
- ・ 1 ステップ手法では、十分な強度の処置に欠けること、
- ・ 最初に利用可能な情報の制限の認識、
- ・ 患者危険性を低減する必要があること（「

30

【数 3 7】

$$\vec{y}$$

を最小化すること」に対する抵抗感）、ならびに／または

- ・ がんが知られていないおよび／もしくはより毒性が高い可能性がある状態に「逃げる」
危険性ではなく、好ましい、たとえば、相対的に安定した、がん構成要素の平衡に達する
かもしくはこれを維持することが好ましいこと。

40

【0 2 6 1】

以下の説明は、本発明のいくつかの実施形態に係わる、A および B の様々な構造を論じ
る。本明細書において提示されている式は、制御理論の特定の原理が、一般的に本発明の
方法を使用して疾患処置にどのように適用可能であることを説明する例示であることが理解
されるべきである。より一般的に表現されている本発明のいくつかの実施形態は、特定の
タイプのモデル化または制御には限定されないことも留意される。むしろ、がんを表す多
構成要素系におけるモデル化（たとえば、明確な先験的モデルを用いない機械学習の形態
においてさえも）および制御を使用することによって、問題の制約に適用可能であるよう

50

な、既知である可能性があるタイプのモデル化および／または制御を作成することができる構造がもたらされる。

【0262】

本発明のいくつかの実施形態に見られるさらなる数学的特徴は、たとえば、関連する確率を含む一定範囲の値の中にあるものとしての項／構成要素／測定値が考慮に入れられた、確率的モデル化を含む。本発明のいくつかの実施形態において、モデルの調整は、可能性の高い値範囲、測定値の可能性の高い真値、またはモデルの別の特徴を調整することを含む。

【0263】

Aが対角優位であり、Bが厳密に対角であると仮定すると、以下のようになる。

10

【0264】

【数38】

$$A = A_d + \varepsilon \cdot A_0$$

【数39】

$$B = B_d \quad \cdot \quad \cdot \quad \cdot \quad (7)$$

20

式中、 A_d は対角行列であり、 ε は小さいパラメータであり、 A_0 は

【数40】

$$\frac{1}{\varepsilon}$$

30

によって適切にスケールされているAの非対角部分であり、 B_d は純粋な対角行列である（下記参照）。

【0265】

ちょうど与えられた形態の近似は、たとえば、異なる累乗において ε を使用した小パラメータ近似、および／または、 $A = A_d + A_k$ （ A_d および A_k は任意で同様の大きさ）のような項を含むモデルが、たとえば、フーリエ変換、コサイン変換、もしくは数学的近似の分野から既知である別の変形のような変換に従って分解される近似を含む、本発明のいくつかの実施形態の近似構成要素の、可能性のある方法の範囲から得られる一例に過ぎないことを理解されたい。

40

【0266】

対角行列仮定を使用することは、様々な構成要素の間での相互作用を除去または単純化し、たとえば、二次的なおよび／または別個に処理可能な重要性を有するものとして、そのような相互作用に起因する効果の増大／低減を処理することを含む仮定に対応する。したがって、 A_d の構造は以下のようになる。

【0267】

【数 4 1】

$$A_d = \begin{bmatrix} \alpha_1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \alpha_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \alpha_N \end{bmatrix} \quad \cdot \cdot \cdot \quad (8)$$

式中、 A_d は、すべてのがんクロンの、それ自体のみとの相互作用、すなわち、相互作用しない別個の現象を計上し、一方で、 A_0 は相互作用を計上する。 10

【0 2 6 8】

同様の概念をBの構造に反映することができる。厳密な対角性は、各抗体（本明細書においては抗体クローンとも称される）は他者と相互作用しない。

【0 2 6 9】

【数 4 2】

$$B_d = \begin{bmatrix} \beta_1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \beta_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \beta_N \end{bmatrix} \quad \cdot \cdot \cdot \quad (9) \quad 20$$

式7～9を式6に当てはめると、以下のようになる。

【0 2 7 0】

【数 4 3】

$$\vec{u}_n = B^{-1} \cdot A \cdot \vec{x}_n = B_d^{-1} \cdot (A_d + \varepsilon \cdot A_0) \cdot \vec{x}_n \quad \cdot \cdot \cdot \quad (10)$$

【数 4 4】

30

$$\vec{u}_n = B_d^{-1} \cdot A_d \cdot \vec{x}_n + \varepsilon \cdot B_d^{-1} \cdot A_0 \cdot \vec{x}_n \quad \cdot \cdot \cdot \quad (11)$$

$O(\varepsilon)$ 項を無視することは、より強い線形化要件、たとえば、より短い時間スケールと同様である。これらのより強い要件が満たされたと仮定すると、最終的な結果は以下のようになる。

【0 2 7 1】

40

【数 4 5】

$$\vec{u}_n \approx -B_d^{-1} \cdot A_d \cdot \vec{x}_n \quad \cdot \cdot \cdot \quad (12)$$

または、詳細には以下のようになる。

【0 2 7 2】

【数 4 6】

$$\tilde{u}_n^j = \frac{\alpha_j}{\beta_j} \cdot x_n^j \quad \cdot \cdot \cdot \quad (13)$$

最後の式は、抗体カクテルが決定されるための単純で例示的な設計アルゴリズムであり、カクテル中の各構成要素の量は、クローンの重要性和抗体の有効性との比に比例するはずである。「重要性」および「有効性」は各構成要素および各クローンについて別個に測定され、したがって、カクテルは、クローンコロニーのものとは異なり得る分布から構成される。致死性の高いクローンがそれほど有効ではない抗体によって処置されることによって、抗体の用量が著しくより高くなる。

10

【0273】

本発明のいくつかの実施形態において追加の制限／条件が任意で課されることが理解されるべきである。たとえば、クローン j と k との間で指定の比 $K_{j,k}$ が保持されることを保証するためには、以下の条件が満たされるべきである。

【0274】

【数 4 7】

20

$$\frac{\tilde{u}_n^j}{\tilde{u}_n} = K_{j,k} \quad \cdot \cdot \cdot \quad (13B)$$

また、したがって、

【0275】

【数 4 8】

30

$$K_{j,k} = \frac{\alpha_j \beta_k}{\beta_j \alpha_k} \cdot \frac{x_n^j}{x_n^k} \quad \cdot \cdot \cdot \quad (13C)$$

付加的にまたは代替的に、処置の体細胞（有害）効果 Z が患者動特性 P に影響を与える限り、たとえば、有害効果の（適切に計算された）合計値が P_{n+1} を、閾値を下回って低下させない制限基準関数を定義することができる。たとえば、ノルム（最大、ユークリッド、 L_1 など）の何らかの適切な定義について、下記式が成り立つ。

【0276】

【数 4 9】

40

$$\|(P_n - Z_n)\| > T \quad \cdot \cdot \cdot \quad (13D)$$

上記分析は、時間ドメイン（上述）、または、たとえば、フーリエ、ラプラスもしくは適切なウェーブレット変換、特異値分解、および／もしくは別の変換関数を介した別の適切な変換ドメインにおける、より一般的なクラスの分析の例示である。任意で、用量は、

50

たとえば、細胞株クローン（ならびに／または、他のエピトープ標的および／もしくは結合標的）と、抗体（ならびに／またはより一般的に免疫化合物、および／もしくはより一般的に標的薬物）との組み合わせを含む変換空間表現内で計算される。変換空間内で考察されるとき、処置は、特定のクローンそのものではなく、患者の動的システムの健康でない状態に対して標的化されるものと考えることができる。本発明のいくつかの実施形態において、この動的状況は、静的な比ではなく、時間の関数としての状態の振動のような形態に還元される。これが起こり得る様態の例として、互いに遅延しかつ／または先行する疾患／患者／処置系における相互に影響し合うプロセスがある可能性があり、たとえば、自然免疫反応が展開し、一定の遅延をもって疾患の状態へと減弱する可能性があり、一方で、疾患状態自体が減弱して逆に自然免疫反応へと展開する可能性があることが留意され得る。制御系の動態に寄与する可能性がある別の効果は、処置送達が連続するのではなくパルス状になる可能性である。

10

【0277】

すべてのクローンの致死性が等しいと仮定され、かつすべての抗体の有効性が等しいと仮定される場合、この関係はさらに、比例関係を導くように還元する。

【0278】

【数50】

$$A_{d,s} = \alpha \cdot I$$

20

【数51】

$$B_{d,s} = \beta \cdot I \quad \cdot \cdot \cdot (14)$$

式中、sは「スカラー」を表し、直観的な結果

【数52】

$$\tilde{u}_n^j \propto x_n^j$$

30

をもたらし。

【0279】

【数53】

$$\tilde{u}_n^j = \frac{\alpha}{\beta} \cdot x_n^j \quad \cdot \cdot \cdot (15)$$

40

例として、さらによる単純な投与変形形態を考察する。抗体カクテルの各構成要素の量が、当該抗体カクテルが標的とするクローンの量に比例する。カクテルは、 (α / β) を乗算した、クローンコロニーとほぼ同じ分布であり得る。

【0280】

本発明の例示的な実施形態において、さらなる情報が（たとえば、初期状態が異なる反復回に再使用されるモデル化方法にとって）利用可能になると、初期状態が再推定される

50

。

【0281】

いくつかの実施形態において、初期状態は、先行する状態の終わりにおける、または、それに近い時点における状態であり（またはほぼその状態に基づき）、それによって、初期（ $t = 0$ ）状態は、あまり正確に推定されない場合がある。

【0282】

＜処置の効果およびモデルの更新＞

ここで、本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、複数の異なる疾患細胞株、支持細胞型、および／または他の患者細胞に対する処置組成物の複数の異なる分枝（影響を受ける異なる標的を有する構成要素）の効果を概略的に示す図3を参照する。

10

【0283】

ブロック106において、いくつかの実施形態において、患者102に投与するための治療（たとえば、最初に決定された治療）が示されている。投与されると、処置の複数の構成要素106A、106Bが、身体の様々な点に向かって進み、これは、患者の概略表現内の分岐矢印として表現されている。処置の観点から、この好ましい標的は、がん101自体の細胞、および／または、がん101を直接的に支持する機能を果たす非がん性細胞103を含む。各区画内に見られる形状は、細胞型および／または細胞型の量の変動を示唆しており、各区画内に見られる濃淡は、1つまたは複数の送達される処置構成要素に対する感受性が異なっていることを示唆している。本発明のいくつかの実施形態において、処置構成要素106Bがたとえば、領域102Bにおいて体細胞型に局在することになったときに、有害効果が発生する可能性がある。

20

【0284】

処置の様々な効果が、処置後試験310、たとえば、画像化試験および／もしくは生体機能の試験、ならびに／または、処置後サンプリング312によって測定される。特に、新たな試料312は、がん内の細胞集団の新たな状態に関する情報を含む。たとえば、感受性の高い集団311Cは、非感受性の集団311Bと比較して量が相対的に低減していると見ることができ、感受性が中程度の集団311Aは、中程度に影響を受ける。

【0285】

いくつかの実施形態において、この情報に基づいて、新たながんベクトル

【数54】

30

$$\rightarrow x_{n+1}$$

が構築されて、次の処置の決定を行う根拠が形成される。いくつかの実施形態において、モデルの他の項／表現は、新たに得られた情報に応答して調整される。

【0286】

概して、予測される結果からの逸脱に従って、送達される構成要素の用量を単純に増減することが、直截的なプロセスである。しかしながら、がん状況は動的である可能性があり、いくつかの実施形態において、この動的状況の変化が正確に診断および調整されるように、モデル表現の間での効果の分割を維持および／または改良するための規則に従うことが、有利である可能性がある。

40

【0287】

たとえば、

【数 5 5】

$$\rightarrow x_{n+1}$$

を構成する様々なクローンの間での変化は、処置前にモデル化された変化とは異なる場合がある。これが、処置送達の効果であるか、がんの動的変化の効果であるか、患者の動的変化の効果であるか、誤って較正された処置／有害効果予測の効果であるか、または別の効果であるかについて、完全に信頼できる情報は、少なくとも最初は不十分である場合がある。しかしながら、理に適った帰属規則を適用することによって、さらなる研究および／または処置開発活動を促進する可能性がある異常なおよび／または不明の変化を検出することが可能になる。

10

【0 2 8 8】

ここで、本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、処置組成物の初期決定においてモデル項推定値を、利用可能な研究室データに概略的に関連付ける図 4 A～図 4 Bを参照する。

【0 2 8 9】

いくつかの実施形態において、がん動特性 4 2 0 は、処置計画を決定するために反復 n においてモデル化されたがん動特性を表し、一方で、がん動特性 4 2 6 は、n + 1 においてモデル化されたがん動特性を表す。いくつかの実施形態において、調整に対する主要な入力は、観測がん状態ベクトル

20

【数 5 6】

$$\rightarrow x_n$$

4 3 2 である。がんが 1 つまたは複数の測度 4 3 4（たとえば、サイズ、増殖速度、および／または、壊死細胞と生存細胞との比）によって「より強い」と観測されるか、または、「より弱い」と観測されるかに従って、がん動特性 4 2 6 が任意で調整される。調整は、いくつかの実施形態において、少なくとも何らかの時間間隔内にわたって、さらなる治療の不在下でがんが経験する予測（モデル化）増殖速度に対するものである。処置なしの動特性をより正確に計算するための任意選択の補助方法は、新たな処置を与えることなく、可能性として処置効果減衰時間の外挿を伴って、サイクル間観測を行うことである（処置効果減衰時間自体はそれ自体、いくつかの事例において、たとえば、標的組織内の放射性標識タグ付け抗体分布を画像化することによって、直に測定することができる）。

30

【0 2 9 0】

いくつかの実施形態において、直接がん処置動特性 T_n 4 2 2 および／または支持細胞処置動特性 S_n 4 2 4 は、がんベクトル（モデル）

【数 5 7】

$$\rightarrow x_n$$

および／またはがんを支持する細胞の状態に変化を引き起こすのに一定の効果があったと予測される（支持細胞状態は任意で

40

【数 5 8】

$$\rightarrow x_n$$

の成分として表されるが、ここでは説明を目的として別個に処理されている)。比較ブロック 4 3 6 において、特に処置組成が調整されたばかりである場合に、がんペクトル効果が質において予測されるものと同様であるが、程度においては異なる限り、その差は、処置有効性の較正問題、および、新たな処置動特性行列 (モデル) 4 2 8 に対して行われる対応する調整に帰することができる。いくつかの実施形態において、同様の推論が、予測に一致するまたは一致しない支持細胞 4 4 0 の測度に適用される可能性があり、ブロック 4 3 8 において、次の支持細胞動特性行列 4 3 0 に対する調整が決定される。

10

【0 2 9 1】

しかしながら、処置の履歴からの関連データが得られるようになった場合、行列の間での予測からの変形を分割することを可能にする反復効果があることが諒解され得ることが理解されるべきである。たとえば、がん細胞に影響を与える処置 (したがって、行列 T_n が一定のままであるが、同じ反復回において行われる、支持細胞に選択的に影響を与えると予測される処置 S_n に対して調整が行われる場合、がん細胞株に対する対応する効果が観測される可能性がある。可能性として、これは、支持細胞低減 (処置) 行列および／またはモデルによって、処置効果行列の非線形反復を反映する。

20

【0 2 9 2】

付加的にまたは代替的に、いくつかの実施形態において、がんの最も影響を受けにくい集団に対する変化が、がんの「未処置動態」の代用としての役割を果たすが、がんの固有の動特性は細胞型にわたって可変である可能性があることが理解されるべきである。

【0 2 9 3】

いくつかの実施形態 (図 4 B) において、調整は、処置反復の間に、患者動特性 4 0 2 (P_n) および／または有害効果動特性 4 0 4 (Z_n) のモデル化に対して行われる。たとえば、いくつかの実施形態において、患者活動度および／または他の体力測度 4 1 0 が、患者関連がん動特性の状態の変化を反映するために決定される。いくつかの実施形態においては、変化は可能性として、予測されるか、または、少なくとも驚くには当たらない変化である。留意される変化、たとえば、活動度の増大に従って、4 0 8 における患者動特性 (P_{n+1}) を変化させるための決定 (ブロック 4 1 4) が行われる。

30

【0 2 9 4】

観測される性能変化に対してモデル変化を較正するタスク (本明細書に記載されている他の調整のいくつかの文脈においても行われるタスク) は、任意で、複数回の反復の仮定にわたって管理され、変化は、最初に変化の「符号」 (たとえば、増大／低減)、経験則 (たとえば、「モデル値を相対的に変化させ、予測誤差の相対サイズの逆に従う」)、および／または、同様の事例による蓄積された経験によって誘導される。処置が進行すると、調整は、より直截的な経験が与える制御に対する観測される効果を計上するように増大または低減することができる。

40

【0 2 9 5】

いくつかの実施形態において、たとえば、培養分析観測、および／または、体細胞カウントの観測、観測される体細胞結合レベル、もしくは他のデータに由来する有害効果動特性 4 0 6 (Z_n) の推定値が、前回の処置において実際に観測された動特性に基づいて調整される。たとえば、処置効果が白血球カウントに影響を与える場合、有害効果動特性 4 0 6 (Z_{n+1}) は任意で、ブロック 4 1 2 における、実際に観測される細胞数のわずかな降下が、以前に予測したものとは異なるという判定に対応して調整される。

【0 2 9 6】

他の考慮事項および状況も、モデルパラメータおよび／または処置開発のレベルにおける活動に対する調整を示唆する可能性がある。いくつかの実施形態において、たとえば、

50

単一の処置構成要素の異常値効果（他の構成要素のものと比較して、予測されるよりもはるかに強いまたは弱い帰属可能な効果）が、任意で構成要素依存であると考えられ、モデルにおける調整は、治療自体の推定される有効性に対して行われる。しかしながら、可能性として、そのような結果は、クローン集団の変化（たとえば、標的クローンに取って代わる、以前は区別されていなかった耐性クローンの発生）が検出されていないことを示し、さらなるクローン／処置スクリーニングに対する決定をもたらす。

【0297】

すべての／ほとんどの構成要素の予期せぬ効果が相関される程度まで、がん動特性Cおよび患者動特性Pのいずれかまたは両方にこの差を帰することによって、誤った推定を補正することができる。先行するフィードバックの不在下で（たとえば、初回の処置の後）、初期パラメータは部分的な情報に基づくことが理解されるため、調整は、主として較正調整であると考えることができる。処置サイクルの後の時点において、再調整する必要性は、がんおよび／または患者動特性が実際に変化しているという別の潜在的な意味合いを帯びる。モデルによってまだ説明されていない逸脱によってそのような状態変化を感知することができることは、概して方法の潜在的な利点を含む。これによって、定量的変化が、臨床的状況における外部から明らかな悪化のような定性的変化に変わる前に、定量的変化を早期検出することに基づいて、戦略を転換することが可能になる。

【0298】

A、PおよびCの使用および定義は、本発明のいくつかの実施形態の例示に過ぎず、異なるモデル化が使用される場合は変更（または免除）されてもよいことが留意されるべきである。たとえば、他の箇所において、 $A = P + C$ は、対角および交差項上にPおよびC（たとえば、患者健康状態およびがん発生）を有する大規模行列として意義深いものであり得る。この例において、患者ベクトルおよび主要ベクトルは組み合わせられて1つの大きいベクトルになり、目標関数および制約を、その何らかの（異なる）関数にする。

【0299】

別の例において、少なくともいくつかのベクトル成分が健康状態次元および疾患次元を含む事例をモデル化するために、 $A = P * C$ が使用される。任意で、この動特性行列は、2つの明確に規定された行列の乗算に分解可能である。任意で、目標関数および制約は、状態ベクトルだけでなく、動特性行列も使用する。

【0300】

別の例において、 $A = C_1 * P * C_2$ であり、たとえば、 C_1 は C_2 の転置行列、または、その複素共役の転置行列である。

【0301】

<モデルの反復>

ここで、モデルの数学的展開に移ると、モデルの項における連続的なレベルの単純化が、以下のフローによって逆に反映される。

【0302】

1. クローンおよび抗体の同定およびマッチングが、たとえば、式3の線形化に対応する。項は、最初に単純な仮定によって近似され、その後、より多くの情報が利用可能になるにつれて、ますます洗練されていく。本発明のいくつかの連続的な実施形態において、測定誤差項の確率的モデル化および包含の一方もしくは両方、ならびに／または、当該技術分野において既知の他のモデル化方法が使用される。

【0303】

2. 患者動特性行列Aおよび抗体有効性（処置）行列Bが任意で、制限された利用可能な初期データおよび他の仮定の組み合わせ（式15）によって最初に決定され、式15のカクテル設計によって処理され、その後、処置反復を通じて改良される。これによって単純化プロセスが式8および9へと進展し、式13の分配により処置され、その後、AおよびBが完全に推定され、式6が使用されてカクテルが設計される。

【0304】

3. 患者／がん系は線形ではないため、完全で最終的な処置は基本的にはモデルには含

10

20

30

40

50

まれず、数学的に、これは、絶えず処置される慢性状態の記述である。

【0305】

4. 主要なシステムレベルの影響：モデルは、がんを反映する状態ベクトルの持続的な推定を必要とする。新たなデータが与えられること、モデルが調整されることが好ましい。

【0306】

全体として、モデル化および処置方法は、任意で、並列ループを含むものとして特徴付けることができる。1つのループにおいてクローンが同定され、抗体が得られ、処置が決定されて抗体によって実施され、患者およびがんの状態の状態指定が実施される。その後、同定された処置が提供された用量が調整された後、処置が任意で再び実施される。外側の（より遅い）第2のループにおいて、処置が実施された後、方法は第1のループの開始、すなわち、クローンの同定および抗体の取得に戻る。この絵図は、概して、上記の図1Bの相互作用するループにも対応する。

【0307】

ここで、本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、処置有効性／有害効果測定値、疾患状態、患者活動度を含むデータ入力と、処置決定／調整との間の相互作用の概略フローチャートである図5を参照する。

【0308】

図5は、「並列サイクル」概念の重要な部分の別の見方を含む。フローチャートはブロック510および511において、患者試料、および／または、最近完了した処置投与後の、または、最初の反復における（ $n=1$ ）処置状態を反映した試験結果を受け取ること（たとえば、ブロック104から）によって開始し、試料／試験は最初に提示されるものとしての、患者およびがんの状態を提供する。

【0309】

ブロック512において、いくつかの実施形態では、プロセスは、現在の処置サイクルの性質に応じて分岐または可能性として枝分かれする。最初のサイクルの間、および、その後の通常は1サイクルよりも大きいサイクル間隔において、ブロック513において、たとえば、患者のB細胞試料に由来する抗体産生ハイブリドーマに基づいて、処置選択肢を開発するための作業が行われる。ブロック513における新たな開発は、最初のサイクル後の任意選択である。たとえば、がんにおけるクローン細胞型が利用可能な処置に対するそれらの以前に確立された反応性を変化させていると観察されるとき、処置選択肢の再開発が任意でスケジュールされる。

【0310】

いくつかの実施形態において、ブロック514において処置スクリーニングが実行される。これは、引き続き有効であるかを検証するために、がんクローン株の現在のセットに対してすでに使用されている処置を再スクリーニングすることを含むことができる。任意で、再スクリーニングは、いくつかほどの以前に開発されたが、最初は重要でなかったハイブリドーマ株のいずれが、現在の処置混合物に持ち込まれるべきであることを特定するために実施される。これは、他の細胞株をなくすことに成功し、新たな「最も所望される」候補に集中する余地が残るためであり得る。付加的にまたは代替的に、以前は重要でなかった細胞株が増殖し始め、制御するために調整が必要になる。

【0311】

初回を超える反復（ $n>1$ ）について、他の活動は任意で、開発およびスクリーニングの作業と並行して進行する。ブロック520において、いくつかの実施形態では、試験および試料は、分析のための処置結果として考えられる。分析は、規則、理解、およびアルゴリズムに従って、たとえば、上述したようなものである。ブロック522において、いくつかの実施形態では、処置モデルが実際に得られた処置結果をより正確に計上し、従って、可能性として次の処置回の結果をより正確に予測するように、分析は、処置モデルに対する調整に変換される。

【0312】

10

20

30

40

50

ブロック 516 において、いくつかの実施形態では、調整されたモデルは新たな処置に変換され、これは、利用可能なデータ、モデル化パラメータ、および割り当てられた目標に関して「最適化」され、ブロック 106 による患者に対する投与のために準備される。

【0313】

図 1 B および図 5 の並列ストリーム例は、迅速な処置開発および適合に関連する本発明のいくつかの実施形態の潜在的な利点を示す。特に、処置サイクルの開発および／またはスクリーニングストリームは、患者からのフィードバックのみに基づく反復的な調節よりも広範な、処置適合に対するアプローチを可能にする。実際には、試行錯誤のプロセスの一部が並列化される。アルゴリズム実施の観点から、これによって、利用可能な制限された数の非常に有益な実際の処置サイクルが、多くの代替的な処置および／またはサイクルの中からすでに選択され、予備評価を与えられている処置の評価に使用されることが可能になる。別の観点は、開発および／またはスクリーニングストリームが、粗いレベルで多くの選択肢を評価することができ、一方で、実際の投与が、最良の効果をj得るために、有望な選択肢をどのように調整すべきかに関する情報を提供することである。当然ながら、成功する可能性が高いようにすでに予めスクリーニングされた処置で開始することも有利である可能性があることも理解される。

【0314】

進行中の処置送達と並行して実際の処置送達が行われることによって、粗い評価の仮説の有効性を検証する機会が与えられる。有望な処置が予測される効果を有していないことがより迅速に理解されることによって、リソースを別の処置選択肢により迅速に転換することが可能になる。処置が予測に反している様態（仮定される標的侵入を下回っている、仮定される有害効果を上回っている）を理解することで、この転換が誘導される可能性がある。たとえば、仮定される標的侵入を下回っていることを発見することによって、用量レベルおよび／または送達方法に注意が注がれる可能性がある。仮定される有害効果を上回っている（またはその危険がある）ことで、より低い交差反応性を有する抗体に注意が誘導される可能性がある。これらの特性に対する明確な初期予測の（処置サイクルの迅速な部分の中での）設定と有効性検証の両方を可能にするモデルには、そのような予測からの逸脱がより容易に検出され、処置サイクルの遅い部分の中で労力を誘導することによって可能性として補正されるようにするという利点がある。

【0315】

別の観点から、本方法のプロセスは、制御特性を含む、通常の免疫プロセスを人工的に増強することを含むものとして考えることができる。特定の結合試薬（抗体）が開発、増幅、および可能性として（たとえば、抱合される試薬によって）増強されるだけでなく、それらの試薬はまた、誤った抗体が増幅されることを回避するためにインテリジェントにスクリーニングされ、その後、依然として、不確実性が残っている可能性があるままで、用量自体が引き続き、需要および／または可用性に従ってサイクルを出入りする個々の処置構成要素とともに、適応的に調整される。免疫系は他の様態では独立した高度に制御された系であるが、その免疫系が提供することができない制御機能を提供することによって、適応制御は免疫療法の危険性をいくらか軽減する。

【0316】

<方法の変形形態>

上記で提示された方法は、任意で、推定の収束を可能にし、基本的にゼロ平均測定ノイズかで機能するように設計されている適応アルゴリズムを使用する。アルゴリズムに対する適切な適合によって、より迅速な収束、または、目標実現の異なる選択が可能になり得る。

【0317】

上記ループの連続的な反復を所望の目標（すなわち、悪性細胞の休止または少なくとも均衡状態をもたらすような患者の処置）を誘導するために、単純な収束／発散基準が選択され得る。ベクトル u は x の関数であるため、式 11 に示すように、線形動特性を x の関数に還元することができる。疾患の状態に関して利用可能な情報の全体に従って、非線形

10

20

30

40

50

相互作用がモデル化される可能性があり、かつ／または、より複雑な収束／発散基準が選択されることが理解されるべきである。ここで与えられているモデルは、本発明のいくつかの実施形態において、それによってモデルが選択された目標へと誘導される原理を示す一例である。

【0318】

したがって、式11を式3に挿入すると、以下のようになる。

【0319】

【数59】

$$\vec{x}_{n+1} = (A-R) \cdot \vec{x}_n = (A-R)^2 \cdot \vec{x}_{n-1} = \dots = (A-R)^n \cdot \vec{x}_1 \quad \cdot \cdot \cdot \quad (16)$$

10

非発散基準は以下の通りである。

【0320】

【数60】

$$\|A-R\| < 1 \quad \cdot \cdot \cdot \quad (17)$$

20

この例は、時間局所的なモデルに関係することが強調されるべきである。これは、継続的な発達、新たながんの自然発生などに適するように変更することができる。

【0321】

しかしながら、未処置のがん増殖が加速する、すなわち、

【数61】

$$\|A\| > 1$$

30

の場合、有効な治療のために、処置行列Rはこの状況に対抗しなければならない。たとえば、化学療法は、患者行列Aを深刻に損なうことを代償として、がん状態ベクトル

【数62】

$$\vec{x}_{n+1}$$

を直接的に還元することとして考えることができる。この状況において、処置行列Rは、時として、非生産的である場合さえある。

40

【0322】

がんを患っている患者が、手術、化学療法などによって、がんが事実上治癒する点まで処置される標準的な状況は、再び非存在付近から再開するためだけに、式16においてモデル化され、

【数 6 3】

$$\|A-R\| > 1$$

である場合、任意に小さい動揺が増大および発散することになり、たとえ初期処置に成功したとしても悪化またはさらには死亡につながる。

【0 3 2 3】

10

上述したモデルには、複雑な予測できない系を記述、モニタリングおよび制御するのに有効な方法である、適応線形制御システム理論のツールセットの中で良好に機能するという一般的な利点がある。他のモデル、特に非線形モデルおよび機械学習によって生成されるモデルが、本発明のいくつかの実施形態において使用されてもよいことが留意される。

【0 3 2 4】

たとえば、いくつかの実施形態において、特異的がん治療のための方法であって、
 (a) 患者ががんを特徴付ける異なる抗原型に対処する B 細胞を同定するステップと、
 (b) 同定された B 細胞から複数のハイブリドーマを生成するステップと、
 (c) ハイブリドーマから抗体カクテルを生成するとともに、患者にカクテルを投与するステップであって、カクテル中の各抗体の量は、抗体と関連付けられるがんクローンの相
 対量と、抗体の推定される有効性との比に比例する、生成するとともに投与するステップ
 と、

20

(d) ステップ (a) を繰り返すステップと、

新たな抗原型に対処する B 細胞が同定された場合、ステップ (b) および (c) を繰り返すステップと、

新たな抗原型に対処する B 細胞が同定されなかった場合、ステップ (c) を繰り返すステップと、を含む方法が提供される。

【0 3 2 5】

特定の実施形態において、ステップ (a) が実施される頻度は、ナイキスト基準に従って、ステップ (c) が実施される頻度よりも 2 倍高い。

30

【0 3 2 6】

いくつかの実施形態に存在する、提示されているアルゴリズムに対する別の補正は、有害効果に関連する特定の警告を与えることを含めることである。がんを可能な限り迅速に一掃するよう試行することではなく、初期処置は、有害効果の測定レベルを考慮に入れる、情報に基づいた決定を行うのに必要な情報を取得することを目的とし、これによって、安全性と有効性とを（確立された基準に従って）最適に平衡させるように決定されている点までの、処置レベルにおける正フィードバックの増大がもたらされることが予期される。

【0 3 2 7】

< 例示的な処置過程 >

40

ここで、本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、反復的に制御される処置の例示的な時間的経過の間の処置、疾患、および患者事象および状態を概略的にグラフ化している図 6 を参照する。

【0 3 2 8】

グラフ 6 0 0 は、単純にするために 1 D プロットに還元された 3 つの変数、すなわち、疾患重症度、処置強度、および活動度の時間的経過を表す。黒点は、データが利用される時間的経過に沿った様々な評価点を表す。処置の段階および／または他の要因に従って、評価間隔は、たとえば、数日間、1 週間、2 週間、3 週間、または別のより長い、より短い、もしくはそれらの中間の期間である。グラフ 6 0 0 は、本発明の方法とともに記載されている様々な考慮事項およびメカニズムの操作の配列された例としての役割を果たす

50

めに提供される。

【0329】

すでに提示されているモデル実施形態に関して、

- ・「疾患重症度」は、たとえば、がんベクトル

【数64】

$$\rightarrow x_n$$

10

の大きさ、または、疾患の活性／進行の別の測度に対応する。

- ・「処置強度」は、たとえば、処置ベクトル

【数65】

$$\rightarrow u_n$$

の大きさに対応する。このグラフの目的のために、処置強度の増大は、一般的に、患者状態に対する有害効果のレベルの増大に対応する。

20

- ・「活動度」グラフは、たとえば、概念的なもしくは実際に判定された患者状態ベクトル

【数66】

$$\rightarrow y_n$$

、その「代用」、患者動特性 P_n 、または、患者体力および／もしくは処置の危険性に対する暴露の別の測度に対応する。

30

【0330】

グラフに関連して説明されている特徴は、概して、本発明のいくつかの実施形態の特徴であると理解されるべきであり、

- ・標的治療型の他の治療法との統合、
- ・たとえば、がん応答に従って治療レベルを低減することによる、患者活動度の治療強度との平衡、
- ・新たなクローン型の出現に対するモニタリング、
- ・既存の治療用量の進行中の修正と並行した新たな治療の開発、および／または
- ・治療が成功段階に達したときの、治療の維持管理形態への移行もしくは治療の終了、を含む。

40

【0331】

時系列は、サンプリング時点 610A において開始し、ここで疾病重症度は高く、患者活動度は中程度で、処置はまだ開始していない。いくつかの実施形態において、初期処置は、たとえば、手術または放射線療法のような従来の処置選択肢を用いて間隔 610 の間に行われ、これらの処置の強度は高く、がんおよび患者活動度の両方を弱めるのに効果が強い。患者特異的（抗体由来）処置がサンプリング時点 612 において進行中であり、サンプリング時点 612A と 614A との間に疾患重症度が硬化していることによって初期の成功が明らかであり、疾患状態は降下し続けている。しかしながら、患者の活動度が高いベースライン値に戻っていないという観察における懸案事項について、潜在的な原因が

50

ある。

【0332】

サンプリング時点614Aの後に処置の変更が行われる結果として、処置は次第に攻撃性が低くなっていく。疾患重症度はこの低減にもかかわらず減少し続けることが分かるため、間隔614を通じて処置強度のさらなる低減がスケジュールされ、対応して患者活動度が増大する。しかしながら、サンプリング時点616Aにおいて、得られた試料／試験は、がんの再発の開始を示す。これは、たとえば、処置が抑制に必要とされるレベルを下回って降下していること、新たながんクローンの発現、および／または、既存のクローンが、同時発生しているがんクローン株によって抑制から解放されていることのような、いくつかの理由の1つまたは複数によるものであり得る。

10

【0333】

処置は遅くしか変化していないため、変化が新たな細胞株の突発的発生を示しているという疑いが、ハイブリドーマ開発およびスクリーニング試行を再開することによって調査される。間隔616によって、現在利用可能な抗体の投与のレベルが増大されているが、新たながん状態が強く影響を受けているかは明らかでない。再び、患者活動度が悪影響を受けている。サンプリング時点618Aによって、新たな処置構成要素がスクリーニングされて、患者に供給されている。突発的に発生したクローンの進行が阻止されており、間隔618の間の経過観察は、著しい降下を示している。患者活動度に関する懸案事項を軽減するために、処置強度が再び下げられ、一方で、たとえば、間隔620を通じた継続的な追跡は、がんが継続的に完全な沈静化に向かっていることを示す。グラフの終端において、疾患重症度はほぼなくなるところまで低減しており、一方で、処置強度は、残存がんの制御および／または最終的な残存がんすべての一掃に適した低いレベルに達している。患者活動度は高いレベルに戻っている。

20

【0334】

ここで、本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、反復的に制御される処置の例示的な時間的経過の間のクローン細胞型集団の蔓延に応答した処置構成要素の調整および追加を概略的に示す図7を参照する。

【0335】

本発明のいくつかの実施形態において、疾患制御は、1つまたは複数の最も蔓延している、または、他の状態で最も重要な（たとえば、最も悪性の）クローン細胞株を目標とする。可能性として、これによってリソースが節約されるが、任意の所定の時刻において影響を及ぼしている変数はより少ないため、安定したがん制御を得る目標が直接的に支援される可能性もある。一度にすべての細胞を攻撃しないことに特有の潜在的な危険性が、処置中にがん状態を詳細にモニタリングすることによって、少なくとも部分的に相殺される結果、クローン細胞型が「逃げる」ことが起こった場合に、これを判定し補正を行うことができる。

30

【0336】

グラフに関連して説明されている特徴および概念は、概して、本発明のいくつかの実施形態の特徴であると理解されるべきであり、

- ・治療のためのクローン集団の的を絞った選択、
- ・治療中に標的集団を動的に優先順位付けし直すこと、
- ・以前は無視されていた細胞型に対して、新たな細胞型に対して、および／もしくは、既存の細胞型に利用可能な治療を改善するために、処置の過程の間に新たなクローン選択的治療を動的に開発すること、
- ・患者の満足できる生活状態を維持するために、治療の部分送達を慎重に検討すること、ならびに／または
- ・先行する処置を打ち切る前に、治療を継続することの有効性を検証するための治療遷移、の1つまたは複数を含む。

40

【0337】

グラフ702は、任意にスケールされた軸上にクローン蔓延対時間を示し、グラフ

50

701は、処置強度を示す。グラフ702において、破線703、実線705および点線707は、それぞれクローンA、B、およびCの蔓延を表す。グラフ701において、破線703、実線705A、705Bおよび点線707は、それぞれクローンA、B、およびCに対して特異的な抗体由来治療構成要素の処置強度を表す。705Aおよび705Bは、クローンBに対する2つの異なる抗体処置を表す。

【0338】

処置開発およびスクリーニングの予備処置期間710の後、クローンAおよびBに向けられた抗体成分を含む初期処置混合物が、時刻712において送達される。期間713の間、クローンAの処置は相対的に有効であり、クローンAのレベルが降下するにつれて、処置703のレベルは徐々に先細りになる。一方、クローンBの抑制は、おそらくは結合が弱いことに起因して、または代替的に、たとえば、有害効果を低減するために使用が抑えられていることに起因して、部分的にしか成功していない。

10

【0339】

時刻714において、以前は処置によって無視されていたクローンCの蔓延が上昇し始める。この上昇は、たとえば、主要なクローン集団の健康状態の減少による抑制からの解放、および／または、毒性が増大したクローンCの変種(C')の出現に起因する。クローンC蔓延の上昇715の間、集団の変化は顕著であり、この危険に対処するための処置の開発が開始される。

【0340】

その間、時刻719および719Aにおいて、処置がクローンBに対する新たな処置選択肢に遷移し始める。最初に、処置705Aが低減されるが完全には停止されず、一方で、処置705Bの効果が判定される。処置705BがクローンBの低減を継続する役割を担っていることを証拠が示唆すると、処置705Aの送達が、任意で、時刻718において中断される。処置705Bの有効性は、クローンBの蔓延が低下するにつれて処置を先細りにすることを可能にする。

20

【0341】

クローンCに戻って、時刻716において最終的に処置を送達する準備ができる。処置は、たとえば、集団におけるこのクローンの急速な上昇に関する懸案事項に起因して、攻撃的に開始する。一方、処置は成功し、記述されている処置期間が終了することによって、薬剤送達が著しく先細りになることが可能になる。

30

【0342】

ここで、本発明のいくつかの例示的な実施形態に係わる、反復的に制御される処置の例示的な時間的経過の間のクローン細胞型の相互抑制を利用するための処置構成要素の調整を概略的に示す図8を参照する。

【0343】

がん処置の間に発生する可能性がある状況は、最初小規模ながんクローンが、他のクローン型と共存することによって抑制される結果になることである。たとえば、腫瘍微小環境は、抑制された細胞型がそれをめぐるより不足な競合相手であるリソース（増殖因子または栄養物）が限定的である可能性がある。競合から開放されると、抑制された型自体が増殖して優勢になり、そして処置の標的になる可能性がある。本発明のいくつかの実施形態において、可能性のある競合抑止の状況が、*in vitro*および*in vivo*効果の一方または両方から観測および／または推察され、それに従って、この形態で治療制御から逃れることを防止するために、治療用量が調整される。

40

【0344】

クローン蔓延対時間のグラフ801は、クローンAの時間的経過（実線803）およびクローンBの時間的経過（点線805）を含む。対応する処置強度の時間的経過がグラフ802に示されている。

【0345】

処置は、サンプル点811におけるクローンAが、サンプル点820におけるクローンBよりも優勢な状況によって開始する。任意で処置優先度の対応する差を反映して、クロー

50

ーンAの処置は、時刻820において、クローンBの処置よりもいくらか高い強度で開始する。この戦略は、サンプル点813におけるクローンAならびにサンプル点812におけるクローンBが両方とも最初の蔓延の低減を示していることによって、最初は成功しているように見える。

【0346】

しかしながら、クローンBのサンプル点814は、この傾向における逆転を示しており、一方で、サンプル点815におけるクローンAは、低減し続けている。可能性のある説明は、クローンBが、集団からクローンAが大きく取り除かれていることによって、競合から解放されていることである。時刻821において、処置強度を変更することが決定されており、この時点で、クローンBに対する処置がより強度を増しており、一方で、クローンAの処置は急激に強度が低減している。結果として、クローンAの集団は、サンプル点817へと続く期間を通じて再び上昇し始める。クローンBの集団は直ちには低減しないが、その上昇が減速しており、その後、サンプル点816によって逆転される。

【0347】

この時点で制御のパラメータがより良好に理解されることによって、クローンAに対する処置強度が再び上昇する。サンプル点818および819によって、両方のクローンが制御下にあることが明らかである。がんが沈静化に近づくと、時点823から処置レベルが継続して先細りになることが可能になる。

【0348】

<患者細胞試料>

特定の実施形態によれば、患者のリンパ球および腫瘍細胞の標本が得られ、本発明の方法に使用される。いくつかの実施形態において、本発明の方法は、患者からB細胞を得ることを含む。本明細書における方法は、特にB細胞に関連して説明される。しかしながら、本発明のいくつかの実施形態の態様（特に、モデル化、モデル更新、および、現在モデル化されている状態に基づく処置設計の態様）は、免疫系の他の細胞、たとえば、T細胞に由来する免疫化合物にも適用可能であることが理解されるべきである。

【0349】

特定の実施形態において、患者から得られるB細胞は、たとえば、成熟細胞、記憶細胞または形質細胞である。特定の実施形態によれば、患者は、たとえば、不活性化された自己腫瘍細胞を用いた免疫処置によって、腫瘍特異的抗原に感作され得る。

【0350】

いくつかの実施形態において、B細胞は、当該技術分野において既知の方法を使用して、患者から、たとえば、末梢血、腫瘍組織、またはリンパ液もしくは組織から異なる流体または組織試料として得られてもよい。特定の実施形態によれば、末梢血リンパ球が収集される。得られたB細胞は、当該技術分野において既知であるように、たとえば、密度勾配、蛍光活性化細胞分類（FACS）または磁選によって精製または富化され得る。いくつかの実施形態において、B細胞は白血球分離によって得られる。

【0351】

いくつかの実施形態において、免疫系細胞は、摘出前に行われる1つまたは複数の手順によってより高い活性のために準備される。たとえば、死滅腫瘍細胞を注入することによって、血液および／またはリンパ液中の疾患のエピトープに対して特異的な抗体の濃度が上昇する可能性がある。付加的にまたは代替的に、放射線療法が、がん細胞エピトープに対する免疫系アクセスを促進する可能性があり、また、腫瘍細胞免疫特異性の活性の増強をもたらす可能性もある。

【0352】

いくつかの実施形態において、上記B細胞は、不死化細胞との融合およびハイブリドーマ生成の前に、上記B細胞が上記腫瘍細胞に免疫学的に感作されることを可能にする条件下で腫瘍細胞を用いて培養される。それによって、B細胞は、腫瘍特異的抗体を分泌する記憶細胞または形質細胞を増殖および／または生成するために上記腫瘍細胞に感作される。たとえば、B細胞は、*in vitro*免疫処置に適切なサイトカイン、たとえば、

10

20

30

40

50

インターロイキン-2 (IL-2)、IL-4、および／またはCpGオリゴデオキシヌクレオチド、の存在下で本明細書において詳述されているように腫瘍細胞調製物を用いて培養されてもよい。非限定例として、B細胞は、10%熱不活性化ウシ胎児血清、MDP (10 μg/ml)、IL-2 (10単位/ml)、IL-4 (10 ng/ml)、2-メルカプトエタノール (20 μM) および主要を含有する培地中で5~10日間培養され得る。

【0353】

本発明の特定の任意の実施形態によれば、液滴ベースの微小流体素子を使用して、所望の結合特性を有する抗体を産生するB細胞を分離するために、液滴区分化選択(DCS)技法が使用され得る(たとえば、Koster et al., 2008を参照されたい)。いくつかの実施形態において、このように、腫瘍特異的B細胞を分離することができ(たとえば、本発明の方法の操作(b)の後)、これは、不死化抗体産生細胞を生成するために後続のクローン化またはハイブリドーマ形成に使用することができる(操作(c))。

【0354】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、上記患者から腫瘍細胞の試料を得ることを含む。試料は、抗体スクリーニングのために維持することができ、任意で、細胞の少なくとも一部分が、後続の使用のために低音保存されてもよい。いくつかの実施形態によれば、組織生検または流体試料(たとえば、血液または尿試料)から腫瘍試料を得られ、当該技術分野において既知であるように維持され得る。いくつかの実施形態によれば、腫瘍細胞は、ホルマリン、パラホルムアルデヒドまたは他の適切な固定法を使用して固定することができる。

【0355】

特定の実施形態において、腫瘍細胞は、原発腫瘍または転移病巣からの、充実性腫瘍または血行性転移腫瘍から得ることができる。様々な実施形態において、腫瘍は、限定ではないが、白血病(たとえば、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、慢性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病)、リンパ腫(ホジキン病、非ホジキン病)、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、ならびに非上皮性悪性腫瘍および上皮性悪性腫瘍のような充実性腫瘍(たとえば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮症、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑液腫瘍、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、大腸がん、膵臓がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、扁平上皮がん、基底細胞がん、腺がん、汗腺がん、乳頭がん、脂腺がん、乳頭腺がん、嚢胞腺がん、髄様がん、気管支がん、腎細胞がん、肝臓がん、絨毛種、セミノーマ、胎生期がん、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、子宮がん、精巣がん、肺がん、小細胞肺がん、膀胱がん、上皮性がん、グリオーマ、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、髄膜腫、メラノーマ、神経芽細胞腫、および網膜芽細胞腫)を含んでもよい。いくつかの特定の実施形態によれば、腫瘍は、前立腺腫瘍または乳房の腫瘍である。別の特定の実施形態において、腫瘍は、転移性腫瘍である。

【0356】

有利には、本発明の方法は、いくつかの実施形態において、抗体スクリーニングおよび分離のために、新鮮腫瘍細胞試料を利用する。これらの実施形態によれば、腫瘍細胞は、in vitro変異または遺伝子操作された腫瘍細胞を生成するように、長期間にわたって培養下で伝播されず、むしろ、そこからそれが得られる腫瘍を特徴付ける非変異腫瘍抗原指紋を実質的に維持する。したがって、いくつかの実施形態において、腫瘍細胞は、数日間、たとえば、最大2または3日間の期間にわたって培養下で増殖され得る。いくつかの実施形態において、細胞は、摘出されると、または、腫瘍細胞分離の準備の直後に冷凍され、スクリーニング分析前に解凍されることが好都合である。別の例示的な実施形態において、腫瘍細胞は固定され、腫瘍生細胞培養物ではなく、固定腫瘍細胞を使用してス

クリーニングが実施される。一実施形態において、細胞は、スクリーニングの前に1週間超にわたって培養下で伝播されない。付加的にまたは代替的に、細胞は、1週間またはそれ以上の期間にわたって培養下で維持され得る。

【0357】

<抗体産生細胞>

いくつかの実施形態によれば、本発明の方法は、複数の不死化抗体産生細胞クローンを提供することを含み、産生される抗体は、患者から得られるB細胞の抗体に対応する結合選択性を有する。結果もたらされる細胞は、腫瘍特異的（または腫瘍関連）抗体を産生する適切なハイブリドーマクローンを同定、分離および伝播するためにスクリーニングされる。

10

【0358】

いくつかの実施形態によれば、B細胞は、既知の手順を使用してハイブリドーマを生成するために不死化細胞（たとえば、骨髄腫またはリンパ腫細胞）と融合される。いくつかの実施形態によれば、不死化抗体産生細胞は、既知の組み換え技術を使用して、抗体産生細胞を生成するために、免疫グロブリンコード化配列をシークエンシングおよびクローニングして適切な細胞株にすることによって生成することができる。いくつかの実施形態によれば、EBV誘導性B細胞不死化のような、当該技術分野において既知の他の方法が使用されてもよい。

【0359】

「ハイブリドーマ」という用語は、本明細書において使用される場合、抗体を産生する不死化細胞を指す。いくつかの実施形態において、この用語は、免疫学的ソースに由来する不死化細胞と抗体産生細胞とを融合することによって作成される細胞を指す。ハイブリドーマを作成するために使用される個々の細胞は、限定ではないが、マウス、ラット、ブタ、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、およびヒトを含む、任意の哺乳類ソースに由来することができる。本発明による融合パートナーとして使用される不死化細胞は、ヒトB細胞と融合したときにヒト抗体を産生するのに適した細胞である。この用語はまた、ヒト細胞とマウス骨髄腫細胞株との間の融合の産物であるヘテロハイブリッド骨髄腫融合の子孫がその後、形質細胞と融合するときに生じるトリオーマ細胞株を包含する。さらに、この用語は、たとえば、クアドローマのような抗体を産生する任意の不死化ハイブリッド細胞株を含むように意図されている。本発明の原理によれば、好ましい不死化細胞は、ヒトB細胞と融合したときにヒト抗体を分泌するハイブリドーマを生成するのに特に有効である細胞である。特定の実施形態によれば、ヒト細胞が好ましい。たとえば、特定の実施形態において、B細胞は、ヒト骨髄腫またはリンパ腫細胞、たとえば、MFP-2、Karpas 707HおよびHAB-1細胞、と融合される。

20

30

【0360】

たとえば、B細胞は、複数のハイブリドーマを形成するために、ポリエチレングリコールのような適切な融剤を使用して骨髄腫細胞のような適切な不死化細胞と融合されてもよい。いくつかの実施形態において、電気融合のような、当該技術において既知の追加の融合方法が使用されてもよい。

【0361】

このように調製されたハイブリドーマ細胞は、融合していない親の不死化細胞の増殖または生存を抑制する1つまたは複数の物質を含むことが好ましい適切な培地において播種および増殖される。たとえば、親の不死化細胞が酵素ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPR TまたはHPR T）を欠く場合、ハイブリドーマの培地は一般的に、ヒポキサンチン、アミノプテリン、およびチミジンを含み（HAT培地）、これらの物質は、HGPR T欠乏細胞の増殖を阻害する。

40

【0362】

例示的な不死化細胞は、効率的に融合し、選択された抗体産生細胞による抗体の安定した高レベルの産生を支持しHAT培地のような培地に感受性があるものである。たとえば、ヒト骨髄腫およびマウス-ヒトヘテロ骨髄腫細胞株も、ヒトモノクローナル抗体の産生

50

について記述されている。

【0363】

所望の特異性、親和性、および／または活性の抗体を産生するハイブリドーマ細胞が同定された後、下記に説明するように、限界希釈手順によってクローンがサブクロニングされ得、本発明のいくつかの実施形態は、下記に記載するようにプールされたハイブリドーマクローンを提供するために複数のハイブリドーマを組み合わせることを対象とする。ハイブリドーマクローンは、標準的な方法によって増殖されてもよい。この目的に適切な培地は、たとえば、D-MEMまたはRPMI-1640培地を含む。加えて、ハイブリドーマ細胞は、たとえば、大量の抗体が必要とされるときは、当該技術分野において既知の方法を使用して、動物中の腹水腫瘍として *in vivo* で増殖されてもよい。

10

【0364】

たとえば、ファージ提示ライブラリおよび組み換え抗体技術を使用する、ヒト抗体をスクリーニングおよび産生するための追加の方法が当該技術分野において既知である。たとえば、*in vitro* 免疫処置およびファージ提示法による抗原特異的ヒトモノクローナル抗体の産生が、たとえば *Matsumoto et al.*, 2008 に記載されており、単一細胞RT-PCRおよび発現ベクタクローニングによる単一ヒトB細胞からのモノクローナル抗体の産生が、たとえば *Tiller et al.*, 2008 によって記載されている。本発明は、いくつかの実施形態において、当業者によって、本明細書において詳細に特徴付けられている技法のいくつかに対する均等物として認識され得るそのような代替的な方法を包含する。

20

【0365】

<抗体>

抗体または免疫グロブリンは、ジスルフィド結合によって互いに連結されている2つの重鎖と、2つの軽鎖とを含み、各軽鎖は、「Y」字形状構成になるようにジスルフィド結合によってそれぞれの重鎖に連結されている。各重鎖は、一端に可変領域(VH)を有し、いくつかの定常領域(CH)がそれに後続する。各軽鎖は、一端に可変領域(VL)を有し、他端に定常領域(CL)を有し、軽鎖可変領域は、重鎖の可変領域と整列されており、軽鎖定常領域は、重鎖の第1の定常領域(CH1)と整列されている。軽鎖と重鎖の各対の可変領域が、抗原結合部位を形成する。重鎖のアイソタイプ(γ 、 α 、 δ 、 ϵ または μ)が、免疫グロブリンクラス(それぞれIgG、IgA、IgD、IgEまたはIgM)を決定する。軽鎖は、すべての抗体クラスに見られる2つのアイソタイプ(カッパ、 κ またはラムダ、 λ)のいずれかである。

30

【0366】

様々な抗体が、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体(mAb)のような完全な抗体、および、FabまたはF(ab')₂断片のようなそのタンパク質分解断片の形態で存在する。加えて、キメラ抗体、組み換え抗体および改変抗体ならびにそれらの断片が利用可能である(また、たとえば、本明細書において詳述されているような、免疫測定試薬として使用されてもよい)。

【0367】

「抗原」は、抗体によって高度に選択的に結合されることが可能な分子または分子の一部であり、他の抗原によって誘発され得る多数の抗体とのものではない。抗原の抗体結合部分はエпитープと呼ばれる。

40

【0368】

ハイブリドーマ細胞は、モノクローナル抗体、すなわち、実質的に同質な抗体の集団から得られる抗体を産生する(それによって、集団を含む個々の抗体は、少量で存在し得る、可能性のある自然発生突然変異を除いて同一になる)。一般的に異なる抗原決定基(エпитープ)を対象とする複数の異なる抗体を含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、モノクローナル抗体は特異性が高く、単一のエпитープを対象とする。

【0369】

いくつかの実施形態によれば、本発明による抗がん性薬剤を製造するために使用される

50

抗体調製物は、本明細書において詳述されているように、単一ハイブリドーマクローンからではなく、プールされたハイブリドーマ（または他の不死化抗体産生細胞）クローンから生成される。これらのプールされたクローンは、下記に詳細に説明されているように、単一ハイブリドーマクローンと比較して増強された変動性を含むことができ、それによって、抗体調製物は、モノクローナル抗体調製物と比較してより大きい変動性を有することができる。しかしながら、これらの抗体調製物は、共通の腫瘍細胞に対して特異性を有し、一般的に単一の抗原またはエピトープを対象とし、したがって、一般的にポリクローナル抗体と比較して変動性の程度が低い。

【0370】

本発明は、抗体が各クローンから別個に産生されることを可能にし、したがって、投与される各抗体の量が、種々の処置段階全体を通じて腫瘍の状態に対して決定および調整されることが可能になる。ハイブリドーマクローンまたはサブクローンによって選択された抗体は、たとえば、protein A-Sepharose、ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィ、ゲル電気泳動、透析、または親和性クロマトグラフィのような従来の免疫グロブリン精製手順によって培地、腹水、または他のソースから適切に分離される。たとえば、選択されたハイブリドーマは、抗体産生のために2リットルスピナーフラスコ内で増殖することができる。上清をろ過および濃縮することができ、その後protein A-Sepharose (Pharmacia、ニュージャージー州ピスカタウェイ)を用いて親和性クロマトグラフィが行われる。純度を保証するために、ゲル電気泳動および高性能液体クロマトグラフィによって溶出IgGを検査することができる。緩衝溶液をPBSに交換することができ、OD280によって1.43の減衰係数を使用して濃度を求めることができる。抗体を等分して-80℃で貯蔵することができる。

【0371】

様々な実施形態において、抗体は、種々の段階においてハイブリドーマまたはクローンから産生および精製することができ、たとえば、mAbは、腫瘍との反応性および正常な細胞との交差反応性がないこと（本発明の方法の操作（d））、ならびに、任意でまたクローンプールの割り当て（ステップ（e））に関連し得る抗体の他の特性について試験されるために、各ハイブリドーマの上清から生成される。ハイブリドーマが組み合わされてハイブリドーマクローンが生成された後、各クローンから抗体が産生され、それらがin vitroで所望の特性を保持し、適切なin vivo特性を有することを検証するために、品質保証分析を受ける（操作（f）～（h））。抗体を患者に投与する（操作（h）～（l））前に、当該技術分野において既知の抗体産生方法が、増大した量および／または増大した純度で抗体を産生することを可能にする。品質保証分析は、たとえば、抗体を患者に投与する前に、プロセス全体を通じて繰り返されてもよい。

【0372】

<スクリーニングおよびクローンプーリング>

さらなる実施形態によれば、複数のハイブリドーマ（または抗体産生細胞）が、上記患者から得られる腫瘍細胞に選択的に結合し、一方で選択的に、悪性でないヒト細胞または組織には実質的に結合しない抗体を産生する細胞を同定するために、スクリーニングされる。

【0373】

「選択的結合」、「特異的結合」および／または「特異的に結合する」という用語は、2つの分子（たとえば、抗体および抗原）が、生理学的条件下で相対的に安定している複合体を形成することを指す。特異的（または選択的）結合は、通常は中程度～高容量で低い親和性を有する非特異的結合から区別されるものとしての、高い親和性および低～中程度の容量によって特徴付けられる。一般的に、結合定数 K_A が $10^6 M^{-1}$ よりも高いときに、結合は特異的と考えられる。「選択的に結合する」（または「選択的様式で結合する」）という用語は、本明細書において使用される場合、抗原に対する抗体の結合が、非関連分子の存在によって競合的に抑制されないことをさらに示し得る。

【0374】

有利には、抗体は、上記で規定されたように、*in vitro*で変異したまたは遺伝子操作された腫瘍細胞を産生するように培養下で伝播されなかった、患者から分離された腫瘍細胞に対してスクリーニングされる。したがって、いくつかの実施形態において、スクリーニングは、たとえば、最大2または3日間にわたって培養下で増殖される腫瘍細胞によって実施される。別の実施形態において、細胞は、スクリーニングの前に1週間超にわたって培養下で伝播されない。いくつかの実施形態において、スクリーニングは、培養下で実質的に増殖されなかった腫瘍細胞を用いて、たとえば、（たとえば、ホルマリンまたはパラホルムアルデヒドによって）固定された腫瘍細胞に対して実施される。

【0375】

いくつかの実施形態において、抗体スクリーニング（たとえば、本発明の方法の操作（d）または（g）における）は、限定ではないが、酵素結合免疫吸着法（ELISA）、酵素結合免疫スポット（ELISPOT）技法、放射免疫測定（RIA）および蛍光活性化細胞分類（FACS）を含む、当該技術分野において既知の様々な免疫測定を使用して実施されてもよい。いくつかの実施形態において、本発明の方法は、自動または半自動分析に適しており、複数の抗体の、中程度または高いスループットのスクリーニングを可能にすることができる。たとえば、BiotestのQuickstep（登録商標）ELISA Processor、Maxmat Automated microwell ELISA analyzer（Maxmat S. A.、フランス）、またはDSX（商標）Four-Plate System（Dynex Technologies）が使用されることが好都合であり得る。別の特定の実施形態において、液滴ベースの微小流体素子方法が、高スループットモノクローナル抗体スクリーニングのために使用されてもよい（Koster et al. , 2008）。

【0376】

産生される抗体は、通常のヒト抗原と交差反応しないもの、すなわち、患者の腫瘍細胞と結合し、悪性でないヒト細胞または組織とは実質的に結合しないものを同定するために、いくつかの実施形態に従ってさらに試験される。これは、たとえば、FDAが承認したプロトコルに従って、組織チップ（FDA認可製造業者から購入することができる）を使用して実施されることが好都合であり得る。抗体は、たとえば、上記で詳述したような免疫測定を使用して、患者の腫瘍生検および健康な細胞試料に対して試験されてもよい。

【0377】

いくつかの実施形態によれば、本発明の方法は、抗体を大量に産生する前のクローニングのステップを含み、個々の（モノクローナル）ハイブリドーマ（または抗体産生細胞）がプールされたクローンを得るために組み合わせられ、各クローンは、同様の特性を有する1つまたは複数の個々のハイブリドーマから構成されるオリゴクローンである。様々な実施形態において、適切なクローンを同定し組み合わせるために、ハイブリドーマおよび／またはそれらの分泌する抗体に対して追加の試験が実施される。試験される様々なパラメータに関して実質的に同様であると判定されたハイブリドーマが、単独のクローンに組み合わせられ、後続の伝播、スクリーニングおよび抗体産生に使用され、したがって、効率がよく、コスト効率的で消費時間が少ない方法がもたらされる。

【0378】

いくつかの実施形態によれば、各プールされたクローン内の個々のハイブリドーマは、免疫グロブリン可変領域のそれらの遺伝的相同性に関して実質的に同様の特性を有する。いくつかの実施形態によれば、各プールされたクローン内の個々のハイブリドーマは、それらの抗原特異性に関して実質的に同様の特性を有し、それによって、上記ハイブリドーマから分泌される抗体は、同じ腫瘍細胞に特異的に結合（共局在化）する。いくつかの実施形態において、各プールされたクローン内の個々のハイブリドーマは、同じ腫瘍細胞に共局在化するそれらの能力に関して実質的に同様の特性を有する。いくつかの実施形態において、各プールされたクローン内の個々のハイブリドーマは、（グループ（i）パラメータに属する）抗体の抗原標的を決定する他のパラメータに関して実質的に同様の特性を有する。

【0379】

たとえば、上記ハイブリドーマから分泌される抗体の、同じ腫瘍細胞（たとえば、共通の特性を有する腫瘍細胞の選択された集団によって発現される腫瘍クローンまたは抗原）に結合する能力の判定は、上述したような様々な免疫測定によって実施することができる。好都合には、抗体の特定のがん細胞への共局在化は、たとえば、マルチカラーフローサイトメトリを利用することによって判定することができる。

【0380】

いくつかの実施形態において、ハイブリドーマの遺伝的相同性は、たとえば、超可変領域断片を増幅するためのPCRおよび結果として行われるシークエンシングを使用することによって、免疫グロブリン（Ig）遺伝子の可変領域の配列から判定される。Ig可変領域遺伝子において実質的に相同性であるハイブリドーマが、単一のクローンに組み合わせられる。モノクローナル抗体を符号化するDNAが、従来の手順を使用して（たとえば、モノクローナル抗体の重鎖および軽鎖を符号化する遺伝子に特異的に結合することが可能であるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）容易に分離およびシークエンシングされる。たとえば、様々な実施形態において、Ig可変領域の遺伝的相同性における相当の類似性は、Ig可変領域の少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%または100%の相同性として判定することができる。他の特定の実施形態において、遺伝的相同性は、超可変領域に関して判定される。他の特定の実施形態において、遺伝的相同性は、相補性決定領域（CDR）に関して判定される。

【0381】

いくつかの実施形態によれば、各プールされたクローン内の個々のハイブリドーマは、上記ハイブリドーマから分泌される抗体の、それらのそれぞれの抗原に対する（たとえば、同じ腫瘍細胞に対する）結合感受性および／または結合選択性に関して実質的に同様の特性を有する。いくつかの実施形態において、各プールされたクローン内の個々のハイブリドーマは、（グループ（ii）パラメータに属する）抗体の、それらの抗原標的に対する結合特性を決定する他のパラメータに関して実質的に同様の特性を有する。

【0382】

いくつかの実施形態において、抗体結合選択性（上記で規定）は、従来のように、競合的結合分析によって判定され、フローサイトメトリまたは蛍光顕微鏡法によって分析されてもよい。

【0383】

いくつかの実施形態において、抗体結合感受性（親和性または結合力）は、従来のように、がん細胞の特定の集団上で検出可能なmAbの最小濃度を測定することによって判定され、フローサイトメトリまたは蛍光顕微鏡法によって分析されてもよい。

【0384】

さらなる実施形態によれば、各プールされたクローン内の個々のハイブリドーマは、上記ハイブリドーマから分泌される抗体のアイソタイプ、ハイブリドーマの増殖速度および上記ハイブリドーマの抗体分泌速度に関して実質的に同様の特性を有する。いくつかの実施形態において、各プールされたクローン内の個々のハイブリドーマは、（グループ（ii）パラメータに属する）抗体および／またはそれらのエフェクタ機能の、抗体産生、薬物動態および／または薬力学的特性を決定する他のパラメータに関して実質的に同様の特性を有する。

【0385】

これらのパラメータは当該技術分野において既知の方法によって測定されてもよい。本発明の方法における必要性に応じて、他の分析、たとえば、組織学、多重サイトメトリまたはDuolink（登録商標）のようなin situ近接連結分析、が利用され得る。

【0386】

別の実施形態において、クローングループは、各クローン内の個々のハイブリドーマが

、他のクローンのハイブリドーマと実質的に同様でないように決定される。別の実施形態において、クローングループは、各クローン内の個々のハイブリドーマが、グループ（i）のパラメータに関して、他のクローンのハイブリドーマと実質的に同様でないように決定される。別の実施形態において、クローングループは、各クローン内の個々のハイブリドーマが、グループ（i i）のパラメータの少なくとも1つに関して、他のクローンのハイブリドーマと実質的に同様でないように決定される。別の実施形態において、各クローン内の個々のハイブリドーマは、さらにグループ（i i i）のパラメータに関して、他のクローンのハイブリドーマと実質的に同様でない。

【0387】

いくつかの実施形態において、クローングループは、各プールされたクローン内の個々のハイブリドーマが、グループ（i）のパラメータの少なくとも1つに関して、ならびに、任意でさらにグループ（i i）および（i i i）のパラメータの少なくとも1つに関して、クローン内のハイブリドーマと実質的に同様であるように決定される。

【0388】

いくつかの実施形態において、クローングループは、各クローン内の個々のハイブリドーマが、グループ（i）のパラメータに関して、および、任意でさらにグループ（i i）のパラメータの少なくとも1つに関して、他のクローンのハイブリドーマと実質的に同様でないように決定される。別の実施形態において、各クローン内の個々のハイブリドーマは、さらにグループ（i i i）のパラメータに関して、他のクローンのハイブリドーマと実質的に同様でない。

【0389】

いくつかの実施形態において、プールされたクローンを産生するためにハイブリドーマを組み合わせる結果として、さらなるスクリーニングおよび生成に使用されるクローンの数が（約96ウェルから約20ウェルへ）低減する。特定の実施形態において、プールされたクローンによって産生される抗体内の固有の変動性によって、腫瘍クローン特異的調製が十分な再現性で維持されることを可能にしながら、自然に発生する抗原の分散をカバーする抗体の治療効果を、モノクローナル抗体と比較して増強することが可能になる。いくつかの実施形態において、ハイブリドーマを組み合わせることによって、標的細胞と非標的体細胞との間で増大した選択性の差を生成することが可能になる。たとえば、ハイブリドーマ免疫化合物は、活性に対して超線形的効果を産生するように相互作用する可能性がある。任意で、標的細胞に対するプールの致死選択性を最大化し、かつ／または、非標的体細胞に対する超線形的有害効果を最小化するように、プーリング基準が選択される。

【0390】

上記で確認したパラメータに関するハイブリドーマ間の類似性が相当のものであるか否かを判定すること、および、結果として行われるクローングループの選択は、当業者によって、本明細書に詳述されているように、類似性の高いクローンのみからクローングループ（オリゴクローン）を作製するように実行されてもよい。様々な実施形態において、試験されるパラメータの相当の類似性は、たとえば、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%または100%であってもよい。いくつかの特定の実施形態において、オリゴクローン選択にアルゴリズム法を使用することが好都合であり得る。たとえば、特定の実施形態において、シミュレーションを上回る最適化アルゴリズムが使用されることが好都合であり得る。

【0391】

たとえば、いくつかの実施形態において、第1のパラメータ（たとえば、グループ（i）のパラメータ）に関して同一であるかまたは実質的に同様であると判定されるクローンのみが、第2のパラメータ（たとえば、グループ（i i）または（i i i）のパラメータ）について試験されるように、種々のパラメータが連続して試験される。このプロセスは、試験されるパラメータの1つにおいて実質的に同様でないハイブリドーマクローンを除外するために、追加のパラメータについて反復することができ、残りの試験されるクロー

ンがすべての試験されるパラメータにおいて実質的に同様であるときに完了する。このように同定されたハイブリドーマは、後続の伝播および試験のためにオリゴクローンへとプールされる。このプロセスは、追加のオリゴクローンを同定および産生するために、プールされていないハイブリドーマに対して繰り返されてもよい。

【0392】

いくつかの例示的な実施形態において、ハイブリドーマクローンは、様々なパラメータについて別個に試験され、たとえば、グループ(i)および(ii)のパラメータに関して最大のグループ間変動性を有するクローングループへと事実上割り当てられる。最小のグループ間変動性を得るように、たとえば、各サブグループ内で、グループ(iii)のパラメータに関して実質的に同様であるハイブリドーマのみを保持するように、個々のハイブリドーマは各グループから除外されてもよい。このように同定されたハイブリドーマは、後続の伝播および試験のためにオリゴクローンへとプールされる。

10

【0393】

<医薬組成物および処置最適化>

いくつかの実施形態によれば、同定された抗体は、がんを処置するための薬剤の調製に使用される。さらなる実施形態によれば、腫瘍、抗体および患者の特性に従って組成物中の各抗体調製物の適切な用量を判定するために、追加の分析が実施される。

【0394】

したがって、いくつかの実施形態によれば、本発明の方法は、各抗体調製物に対応する、上記患者内の個々の腫瘍クローンの相対量、および、任意で、悪性度を判定することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、抗体調製物の薬物動態および／または薬力学的特性を判定することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、患者特異的パラメータを判定することを含む。

20

【0395】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、組成物に含まれ得る、*in vivo*で患者内の腫瘍に局在する抗体の調製物を選択するために、同定された抗体調製物を分析することを含む。任意で、各抗体調製物の相対的な腫瘍局在画分が決定され、投与される用量が、それに従って調整される。

【0396】

たとえば、各クローンからの抗体が、画像化増進剤（たとえば、磁気標識、放射性標識または蛍光標識）に抱合され、患者に投与され得る。これらの標識Abの生体内分布および累積が、処置に適切であり得る腫瘍局在抗体を同定するためにモニタリングされ得る。いくつかの実施形態において、標識抗体は、低用量（たとえば、治療量以下の用量）で患者に投与されてもよい。十分な*in vivo*腫瘍局在および適切な*in vivo*安全性を有する抗体調製物を選択するように、有害効果もモニタリングされ得る。

30

【0397】

特定の実施形態において、各Ab調製物の相対的な腫瘍局在画分は、腫瘍局在量（たとえば、腫瘍内のその対応する腫瘍クローンの量に対する）と、非主要関連臓器または組織に局在する量との比として計算される。特定の実施形態において、抗体調製物の対応する量は、各免疫化合物調製物の相対的な腫瘍局在画分に逆相関するように決定される。

40

【0398】

いくつかの実施形態において、抗体調製物の追加の薬物動態／薬力学的特性が測定され、用量および投与計画（たとえば、下記に示すようなAb半減期）を決定するときに考慮に入れられてもよい。

【0399】

いくつかの実施形態において、Ab用量は、各腫瘍クローンを特徴付ける量、悪性度および／または他のパラメータに従って決定および調整される。

【0400】

いくつかの実施形態において、各抗体調製物に対応する上記患者内の個々の腫瘍クローンの相対量の判定は、様々な*in vitro*、*ex vivo*および／または*in v*

50

i v o方法によって実施されてもよい。たとえば、同定された抗体が、様々な免疫測定、たとえば、免疫組織化学、フローサイトメトリにおいて、または、蛍光顕微鏡法を使用することによって、使用されてもよい。いくつかの実施形態において、腫瘍クロンの相対量の判定は、上述したようなi n v i v o画像化方法を使用して実施されることが好都合であり得る。特定の実施形態において、組成物中の種々のA b調製物の容量比は、個々の腫瘍クロンの相対量に相関する。

【0401】

各腫瘍クロンの悪性度が、任意で、各腫瘍クロンの細胞が増殖し、近傍の組織を侵襲する能力に基づいて評価されてもよい。したがって、特定の実施形態において、様々な腫瘍クロンの細胞が分離され、生存能力について（たとえば、トリパンブルーもしくはヨウ化プロピジウムを用いた染色によって、または、アネキシンVキットを使用することによって）、増殖速度について（たとえば、トリチウムチミジン取り込みを測定することによって）、転移について（たとえば、トランスウェル分析を使用して）、および／または、受け入れられる分類に従って各クロンの腫瘍段階もしくは悪性度を判定することによって、試験され得る。特定の実施形態において、悪性度は、腫瘍生存能力および転移を測定することによって判定される。いくつかの実施形態によれば、組成物中の種々のA b調製物の容量比は、各腫瘍クロンの相対悪性度に相関する。

【0402】

いくつかの実施形態において、抗体調製物の量は、限定ではないが、患者のサイズ、体重、年齢、性別、活気（たとえば、血圧、心拍数または体温、体重増減のようなバイタルサインを測定することによる活気）、疾患重症度、ならびに／または、患者に対して同時に投与または実施されている他の医療処置の性質および／もしくは用量を含む患者パラメータに従って決定され得る。たとえば、いくつかの実施形態において、A b用量は、患者の体重に相関する。これらのパラメータは、いくつかの実施形態において、患者活動度を評価するために、個々にかつ／または全体としてもしくは部分的に集合して使用される。いくつかの実施形態において、患者活動度は、気分、エネルギーレベル、および／または活動のレベルのような観測および／または患者報告基準の尺度に応じた、活動度の測度を含む。いくつかの実施形態において、活動度は、患者の満足できる生活状態および／または可能性のある処置副作用に関連する患者危険性の評価に関係する。

【0403】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、所定用量の、本明細書に記載されているように同定された抗体調製物を含む医薬組成物を提供することを含み、組成物中の異なる調製物の用量比は、上記患者内の個々の腫瘍クロンの相対量に相関し、任意でさらに、各腫瘍クロンの相対悪性度に相関し、任意でさらに、各抗体調製物の相対的な腫瘍局在画分に逆相関する。好都合なことには、これらのパラメータに基づくA b用量の決定は、本明細書において詳述されているように、適応制御アルゴリズムを使用して行うことができる。特定の実施形態において、上記用量は、上記組成物が、上記個々の腫瘍クロンの実質的にすべてとi n v i v oで反応するように決定される。

【0404】

医薬組成物は、抗体の投与のために医薬的に許容可能な担体を含むことができる。担体は、それ自体では組成物を受け取る個人にとって有害な抗体の産生を誘発せず、毒性であるべきではない。「担体」という用語は、それによって本発明のA b調製物が投与される、希釈剤、補助剤または添加剤を指す。そのような医薬担体は、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などのような、石油、動物、植物または合成起源のものを含む、水または油のような液体とすることができる。担体は、生理食塩水、アカシアゴム、ゼラチン、デンプン糊、タルク、ケラチン、コロイド状シリカ、尿素などとすることができる。加えて、助剤、安定化剤、増粘剤、平滑剤および着色剤を使用することができる。一実施形態において、被検者に投与されるとき、本発明のA b調製物および医薬的に許容可能な担体は無菌である。本発明のA b調製物が静脈内投与されるときは、水が好ましい担体である。食塩水ならびに水性デキストロースおよびグリセロール溶液も液体担体として、特に注射剤

に利用することができる。適切な医薬担体はまた、デンプン、ブドウ糖、乳糖、ショ糖、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、白垂、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどのような添加剤をも含む。本発明の組成物は、所望される場合、少量の潤滑剤もしくは乳化剤、またはpH緩衝材をも含むことができる。適切な担体は、いくつかの実施形態において、タンパク質、ポリペプチド、リボソーム、多糖、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、高分子アミノ酸、アミノ酸コポリマーおよび不活性ウイルス粒子のような、大型のゆっくりと代謝される高分子から選択することができるが、適切な担体はこれらの例には限定されない。

【0405】

投与のための好ましい形態は、たとえば、例としてボーラス注入法または持続注入による注入または点滴による、非経口投与に適した形態を含む。生成物が注入または点滴のためのものである場合、これは、油性または水性媒体中の懸濁液、溶液または乳液の形態をとることができる、懸濁化剤、防腐剤、安定化剤および／または分散剤のような製剤用剤を含むことができる。代替的に、抗体分子は、適切な滅菌液とともに使用する前に再構成するために、乾燥形態であってもよい。製剤化されると、本発明の組成物は、患者に直に投与されることができる。本発明の実施形態によれば、組成物は、ヒトの患者に投与するのに適合されることが好ましい。

【0406】

本発明の医薬組成物は、抗体の投与について当該技術分野において受け入れられる任意の数の経路によって投与されることができる。組成物の直接送達は、一般的に、注入によって、皮下、腹腔内、静脈内もしくは筋肉内の注入によって達成されるか、または、組織の間質腔に送達される。投与処置は、単回投与スケジュールまたは複数回投与スケジュールとすることができる。現在好ましい実施形態によれば、抗体は静脈内投与される。

【0407】

抗体または抗体断片組成物が消化管を使用する経路によって投与されるべきであるとき、組成物は、抗体を劣化から保護するが、消化管から吸収されると抗体を解放する追加の薬剤を含むことができる。そのような追加の薬剤は、当業者には既知である。

【0408】

別の実施形態において、抗体は任意で、上記患者に投与される前に抗がん性物質に抱合される。たとえば、抱合は、該当する場合は操作(h)または操作(i)においてまたは操作(j)後に同定された抗体に対して実施されてもよい(参照されている操作は、本明細書において下記に提示されている操作のリストに関連する)。様々な実施形態において、抗体は、化学療法薬、毒素、放射性同位体、磁性ナノ粒子ならびに／または処置される腫瘍および患者に適している他の抗がん性物質に抱合され得る。抗体をそのようなエフェクタに付着させるための方法が、当該技術分野では既知である。

【0409】

たとえば、毒素(または細胞毒性タンパク質)は、限定ではないが、リシンA、シュードモナス毒素、ジフテリア毒素、および腫瘍壊死因子を含むことができる。

【0410】

化学療法薬は、DNA、RNA、およびタンパク質合成を含む重要な細胞過程と相互作用することができる。そのような薬剤の例は、限定ではないが、ダウノルビシン、ドキソルビシン、メトトレキサート、パクリタキセル、メルファラン、ビンカルカロイド、エトポシドおよびマイトマイシンCを含む。

【0411】

特定の実施形態において、抗がん性物質は、投与された抗体の局在および分布を(たとえば、放射性同位体または磁性ナノ粒子を使用して)モニタリングするための手段をさらに含んでもよい。

【0412】

放射性同位体の例は、たとえば、Bi、I、Re、およびY等を含む。放射性同位体は

10

20

30

40

50

、放射線療法の技術分野において既知であるように、細胞を局所的に照射することによってそれらの細胞毒性効果を発揮することができ、様々な細胞内損傷をもたらす。

【0413】

ナノ磁気ビーズのような磁性ナノ粒子は、コンピュータ断層撮影（CT）および磁気共鳴映像法（MRI）による視覚化または温熱治療のための活性化の両方が可能である。そのような処置の間、組成物が投与され、Abが腫瘍細胞に結合するために十分な時間が与えられた後、患者は、適切な振幅および周波数の交番磁界の中に置かれ、それによって、腫瘍温度が上昇する。これによって、温度が45℃を上回る場合、壊死によって腫瘍細胞が殺傷され得、または、温度が約42℃に上昇した場合、化学療法の有効性が向上し得る。たとえば、金属粒子または酸化鉄粒子が当該技術分野において既知であり、受け入れられるプロトコルに従って本発明の方法において使用されてもよい。

10

【0414】

いくつかの実施形態において、Abは、当該技術分野において既知であるように、直接的な抗腫瘍効果を発揮するために試験および選択され得る。

【0415】

いくつかの実施形態において、ハイブリドーマ自体が任意で提供される。これによって、処置間の間隔の間に連続的な免疫化合物保護が可能になるという潜在的な利点をもたらされる。ハイブリドーマの際限のない増殖の問題が、任意で、トランス特異的ハイブリドーマ、たとえば、マウスハイブリドーマ、を使用することによって克服され、このハイブリドーマは、任意で、患者自身の免疫系によって経時的に取り除かれ、この補助免疫系は、それ自体、宿主免疫系に対して、当該補助免疫系自体が克服するために与えられるがんよりも脆弱である。

20

【0416】

いくつかの実施形態によれば、本発明は、処置を必要とする患者を処置する方法を提供し、方法は、本発明の医薬組成物を患者に投与することを含む。本明細書において使用される場合、「処置」または「治療」という用語は、ある状態（たとえば、疾患）、その状態の症状を治癒、修復、緩和、軽減、変更、治療、改良、改善、もしくは影響を及ぼし、または、症状の開始、合併症、疾患の生化学的兆候を防止もしくは遅延させ、または、他の状態で、疾患、状態、もしくは不調のさらなる発展を満足できるほど有意に停止もしくは阻害する目的で、活性薬剤を投与することを指す。いくつかの実施形態において、本発明の方法は、がんに苦しめられている患者を処置するために使用される。

30

【0417】

一般的に、たとえば、静脈内に投与される抗体調製物の有効用量は0.01mg/kg～50mg/kg、好ましくは0.1mg/kg～20mg/kg、より好ましくは約1mg/kg～約15mg/kgである。組成物は、患者に個々に投与されることができ、または、他の薬剤、薬物またはホルモンと組み合わせて投与されることができる。いくつかの態様によれば、抗体は、これらの薬剤と抱合することができる。

【0418】

いくつかの実施形態において、抗体分子が短い半減期（たとえば、2～10時間）を有する場合、1日あたり1回または複数回の用量を投与する必要がある。代替的に、抗体分子が長い半減期（たとえば、2～15日）を有する場合、1日あたり1度、1週間あたり1度、またはさらには1カ月もしくは2カ月ごとに1度に用量を与えさえすれば必要に足り得る。

40

【0419】

<本発明の方法における例示的な操作>

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、（a）上記患者から腫瘍細胞の試料を得るステップ、（b）患者からB細胞を得るステップ、（c）複数のハイブリドーマを産生するためにB細胞を不死化細胞と融合するステップ、（d）上記患者から得られる腫瘍細胞に選択的に結合し、一方で選択的に、悪性でないヒト細胞または組織には実質的に結合しない抗体を産生するハイブリドーマを同定するために、複数のハイブリドーマをスク

50

リーニングするステップ、(e) プールされたクローンを得るために、ステップ (d) において同定された個々のハイブリドーマを結合するステップであって、個々のハイブリドーマは、グループ (i) のパラメータの少なくとも 1 つに関して、ならびに、任意でさらにグループ (i i) および (i i i) のパラメータの少なくとも 1 つに関して、クローン内のハイブリドーマと実質的に同様である 1 つまたは複数の個々のハイブリドーマから構成される、個々のハイブリドーマを結合するステップ、(f) 複数のクローンに対応する複数の抗体調製物を得るために、各クローンから別個に抗体を産生するステップ、(g) 上記患者から得られる腫瘍細胞に選択的に結合する一方で、選択的に、悪性でないヒト細胞または組織に実質的に結合しない抗体の調製物を同定するために、複数の抗体調製物を分析するステップ、(h) *in vivo* で上記患者内の腫瘍に局在する抗体の調製物を 10 選択するために、および、任意で、各抗体調製物の相対的な腫瘍局在画分を判定するために、ステップ (g) において同定された抗体調製物を分析するステップ、(i) 各抗体調製物に対応する、上記患者内の個々の腫瘍クローンの相対量、および、任意で、悪性度を判定するステップ、(j) 所定用量の、ステップ (h) において同定された抗体調製物を含む医薬組成物を提供するステップであって、組成物中の異なる調製物の用量比は、上記患者内の個々の腫瘍クローンの相対量に相関し、任意でさらに、各腫瘍クローンの相対悪性度に相関し、任意でさらに、各抗体調製物の相対的な腫瘍局在画分に逆相関し、抗体は任意で、上記患者に投与する前に抗がん性物質に抱合される、医薬組成物を提供するステップ、(k) 上記組成物を上記患者に投与するステップ、(l) 上記患者内の上記個々の腫瘍クローンの量、および、任意で、悪性度を判定するステップ、および／または (m) 20 上記個々の腫瘍クローンの量および／または悪性度の変化に従って各抗体調製物の投与用量を調整するために、少なくともステップ (k) ～ (l) を所定の間隔を置いて繰り返すステップの 1 つまたは複数を含む。

【0420】

任意で、本発明の方法は、処置調整中に追加の腫瘍特異的抗体を同定する操作を含む。たとえば、患者への医薬組成物の投与後、操作 (b) ～ (d) が繰り返されてもよく、新たに同定された A b の抗原特異性が判定され、以前に投与された抗体の抗原特異性と比較される。腫瘍細胞に選択的に結合し、一方で選択的に、悪性でないヒト細胞または組織には実質的に結合しないが、明確な抗原特異性を有する 1 つまたは複数の抗体が同定された場合、操作 (e) ～ (j) が繰り返されてもよい。

【0421】

本出願から特許が満了する有効期間の間、多くの関連するモデル化、予測、免疫化合物、調剤、免疫評価、疾患評価および抗体産生技術が開発されることになることが予測され、関連事項の範囲は、すべてのそのような新規の技術を事前を含むように意図されている。

【0422】

本明細書において使用される場合、「約」という用語は、±10%以内を指す。

【0423】

「備える (comprises)」、「備える (comprising)」、「含む (includes)」、「含む (including)」、「有する (having)」およびそれらの活用は、「限定ではないが、含む」ことを意味する。

【0424】

「～からなる (consisting of)」という用語は、「含み、それに限定される」ことを意味する。

【0425】

「基本的に～からなる (consisting essentially of)」という用語は、組成物、方法または構造が、追加の成分、ステップおよび／または部分を含んでもよいが、その追加の成分、ステップおよび／または部分が、特許請求される組成物、方法または構造の基本的で新規の特性を実質的に変化させない場合に限る。

【0426】

10

20

30

40

50

本明細書において使用される場合、単数形「1つの」(“a”, “an”)および「その」(“the”)は、別途文脈が明確に指示していない限り、複数の参照を含む。たとえば、「化合物(a compound)」または「少なくとも1つの化合物(at least one compound)」という用語は、その混合物を含む、複数の化合物を含んでもよい。

【0427】

「例」および「例示的」という語は本明細書においては、例、事例、または実例としての役割を果たすことを意味するように使用される。「例」または「例示的」として記載されている任意の実施形態は必ずしも、他の実施形態よりも好ましいまたは有利であるとして解釈されるべきではなく、かつ／または、他の実施形態からの特徴の取り込みを除外するものではない。

10

【0428】

「任意で」という語は、本明細書において、「いくつかの実施形態においては提供され、他の実施形態においては提供されない」ことを意味する。本発明の任意の特定の実施形態は、複数の「任意」の特徴を含んでもよいが、そのような特徴が矛盾する場合を除く。

【0429】

本明細書において使用される場合、「方法」という用語は、限定ではないが、化学、薬理学、生物学、生化学および医療の分野の熟練者によって、既知であるか、または、既知の様式、手段、技法および手順から容易に開発される様式、手段、技法および手順を含む、所定のタスクを達成するための様式、手段、技法および手順を指す。

20

【0430】

本明細書において使用される場合、「処置する」という用語は、ある状態の進行を阻止すること、減速させることもしくは逆転させること、状態の臨床的もしくは審美的症状を実質的に改善すること、または、状態の臨床的もしくは審美的症状の発生を実質的に阻害することを含む。

【0431】

本出願全体を通じて、本発明の様々な実施形態は、範囲形式で提示されている場合がある。範囲形式での記述は、簡便で簡潔にするためのものに過ぎず、本発明の範囲に対する柔軟性のない限定として解釈されるべきではない。したがって、範囲の記述は、具体的に開示されているすべての可能性のある部分範囲、および、その範囲内の個々の数値を有するものと考えられるべきである。たとえば、1～6のような範囲の記述は、1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6などのような具体的に開示されている部分範囲、および、その範囲内の個々の数、たとえば、1、2、3、4、5、および6を有するものと考えられるべきである。これは、範囲の広さにかかわらず適用される。

30

【0432】

本明細書において数値範囲が示されているときはいつでも、示されている範囲内の任意の言及されている数値(分数または整数)を含むことが意図されている。第1の指示数と第2の指示数との「間に及ぶ／間の範囲」および第1の指示数「～」第2の指示数「に及ぶ／の範囲」という語句は、本明細書においては交換可能に使用され、第1の指示数および第2の指示数ならびにそれらの間のすべての分数および整数を含むように意図されている。

40

【0433】

その特定の実施形態とともに本発明が記載されてきたが、多くの代替形態、修正形態および変形形態が、当業者には諒解されることが明白である。したがって、添付の特許請求項の精神および広い範囲内に入る、すべてのそのような代替形態、修正形態および変形形態を包含することが意図される。

【0434】

本明細書において言及されているすべての刊行物、特許および特許出願は、あたかも本明細書において、各個々の刊行物、特許または特許出願が参照により本明細書に援用されるものとして具体的かつ個別に指示されているような同じ範囲まで、参照によりその全体

50

が本明細書に援用される。加えて、本出願において任意の参考文献が引用または特定されている場合、これは、そのような参考文献が、本発明に対する従来技術として利用可能であることを承認するものとして解釈されるべきではない。セクション見出しが使用される程度では、それらは必ずしも限定として解釈されるべきではない。

【0435】

特定の配列表が参照されている場合、それらの参照はまた、たとえば、配列決定の誤り、クローニングの誤り、または、塩基置換、塩基欠失もしくは塩基添加において生じる他の変更からもたらされるわずかな配列変異を含むものとしての、その相補的な配列に実質的に対応する配列をも包含するものと理解されるべきであるが、これは、そのような変異の頻度が、50のヌクレオチドのうちの1つ未満、代替的に、100のヌクレオチドのうちの1つ未満、代替的に、200のヌクレオチドのうちの1つ未満、代替的に、500のヌクレオチドのうちの1つ未満、代替的に、1,000のヌクレオチドのうちの1つ未満、代替的に、5,000のヌクレオチドのうちの1つ未満、代替的に、10,000のヌクレオチドのうちの1つ未満であることを条件とする。

【0436】

明瞭にするために、別個の実施形態の文脈において記載されている本発明の特定の特徴はまた、単一の実施形態において組み合わせて提供されてもよいことが諒解される。逆に、簡潔にするために、単一の実施形態の文脈において記載されている本発明の様々な特徴はまた、別個にもしくは任意の適切な部分組み合わせにおいて、または、適切な場合は本発明の任意の他の記載されている実施形態において提供されてもよい。様々な実施形態の文脈において記載されている特定の特徴は、実施形態がそれらの要素なしに動作不能でない限り、それらの実施形態の基本的な特徴と考えられるべきではない。

【0437】

<関連出願>

本発明は、米国特許法第119条(e)項に基づいて、2013年10月2日に出願された米国仮特許出願第61/885,511号の利益を主張し、当該出願の内容はその全体が参照により本明細書に援用される。

【0438】

<参考文献>

Aoki M, Saikawa Y, Hosokawa S, Fukuda K, Kumai K, Kubota T, et al. A novel human monoclonal antibody derived from tumor-infiltrating lymphocytes in lung cancer inhibits cancer cell growth with morphological changes. *Anticancer Res.* 2005 Nov-Dec;25(6B):3791-8

【0439】

Brandlein S, Lorenz J, Ruoff N, Hensel F, Beyer I, Muller J, et al. Human monoclonal IgM antibodies with apoptotic activity isolated from cancer patients. *Hum Antibodies.* 2002;11(4):107-19

【0440】

Disis ML, Lyerly HK. Global role of the immune system in identifying cancer initiation and limiting disease progression. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 10;23(35):8923-5

【0441】

Drake CG, Jaffee E, Pardoll DM. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv Immunol*

10

20

30

40

50

. 2006; 90: 51-81

【0442】

Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive-cell-transfer therapy for the treatment of patients with cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003 Sep; 3(9): 666-75

【0443】

Finn OJ. Cancer vaccines: between the idea and the reality. *Nat Rev Immunol*. 2003 Aug; 3(8): 630-41

10

【0444】

Imahayashi S, Ichiyoshi Y, Yoshino I, Eifuku R, Takenoyama M, Yasumoto K. Tumor infiltrating B-cell-derived IgG recognizes tumor components in human lung cancer. *Cancer Invest*. 2000; 18(6): 530-6

【0445】

Koster et al., Drop-based microfluidic devices for encapsulation of single cells. *Lab Chip*, 2008, 8, 1110-1115

20

【0446】

Marantz Henig. In business to treat cancer. *The New York Times*, November 23, 1986

【0447】

Matsumoto et al., A rapid and efficient strategy to generate antigen-specific human monoclonal antibody by in vitro immunization and the phage display method. *Journal of Immunological Methods* 332 (2008) 2-9

30

【0448】

McIntosh. Providing experimental therapies as a commercial venture fails. *Journal of the National Cancer Institute*. 1990: 84-87

【0449】

Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor E M. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol*. 2007; 25: 267-96

40

【0450】

Rothe A, Klimka A, Tur MK, Pfitzner T, Huhn M, Sasse S, et al. Construction of phage display libraries from reactive lymph nodes of breast carcinoma patients and selection for specifically binding human single chain Fv on cell lines. *Int J Mol Med*. 2004 Oct; 14(4): 729-35

【0451】

Schwartz-Albiez et al. Natural antibodics

50

s, intravenous immunoglobulin and their role in autoimmunity, cancer and inflammation. Clinical and Experimental Immunology, 2009; 158 (Suppl. 1) : 43-50

【0452】

Schwartz-Albiez et al., Cytotoxic natural antibodies against human tumours: An option for anti-cancer immunotherapy? Autoimmunity Reviews 7 (2008) 491-495

【0453】

Tiller et al., Efficient generation of monoclonal antibodies from single human B cells by single cell RT-PCR and expression vector cloning. J Immunol Methods. 2008 January 1; 329 (1-2) : 112-124

【0454】

Vollmers and Brandlein. Natural antibodies and cancer. Journal of Autoimmunity 29 (2007) 295-302

【0455】

Vollmers and Brandlein. Natural antibodies and cancer. New Biotechnology 2009 Volume 25, Number 5 : 294-298

【0456】

Vollmers and Brandlein. Natural Monoclonal Antibodies and Cancer. Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery, 2008, 3, 84-87

【0457】

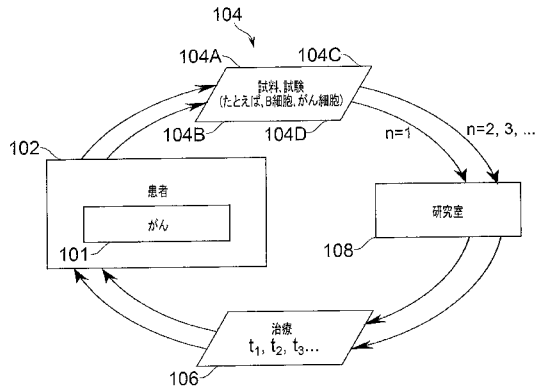
Vollmers and Brandlein. Nature's best weapons to fight cancer. Revival of human monoclonal IgM antibodies. Human Antibodies 11 (2002) 131-142

10

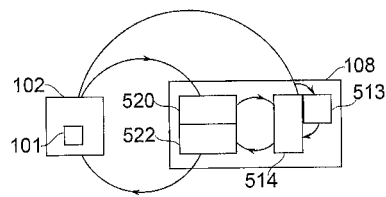
20

30

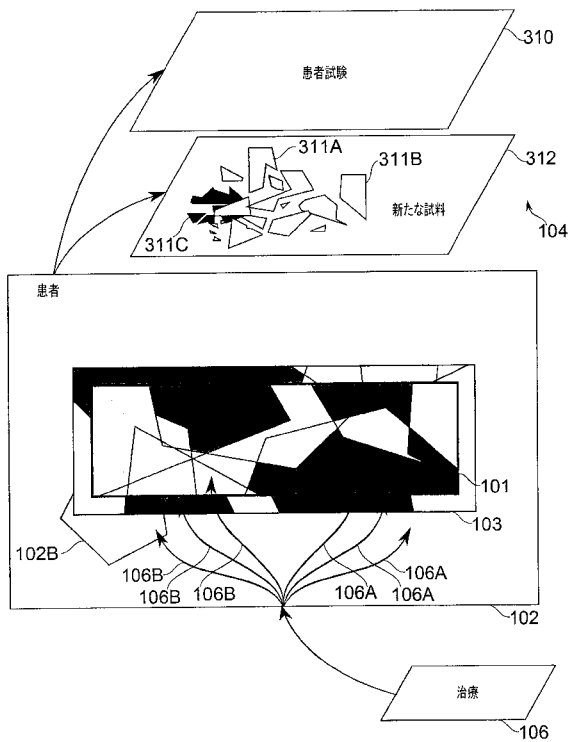
【図 1 A】



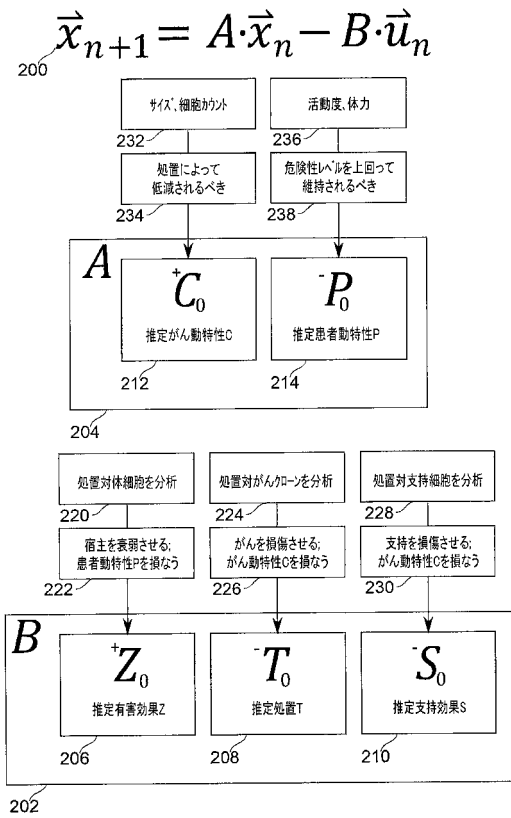
【図 1 B】



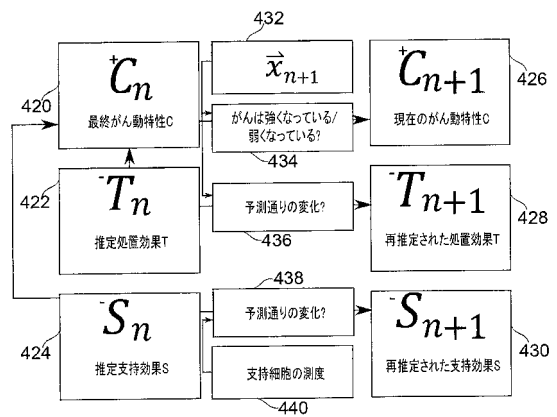
【図 3】



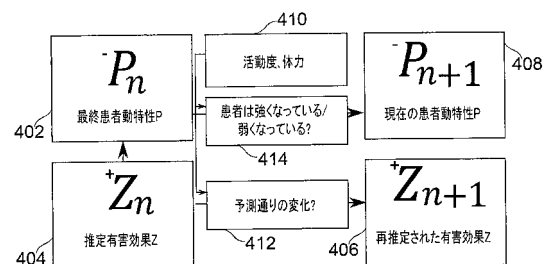
【図 2】



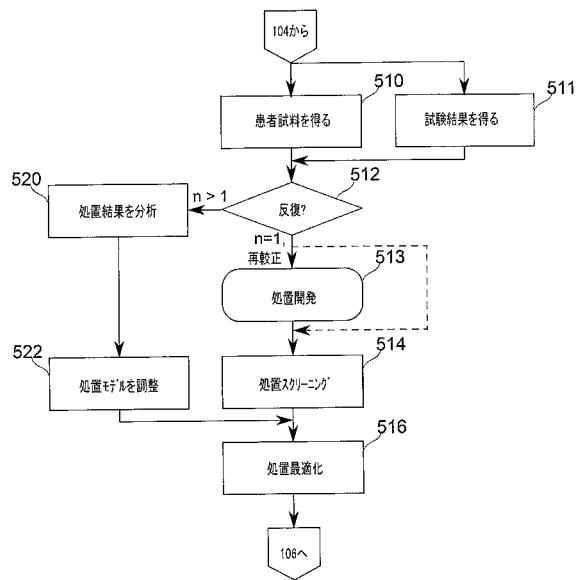
【図 4 A】



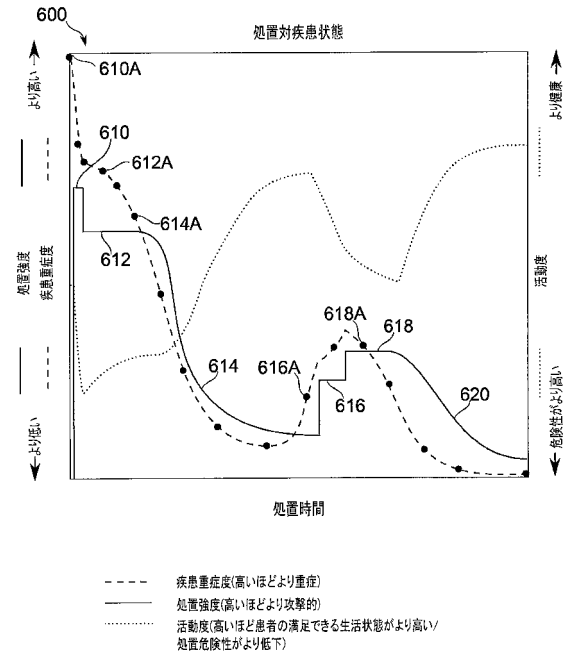
【図 4 B】



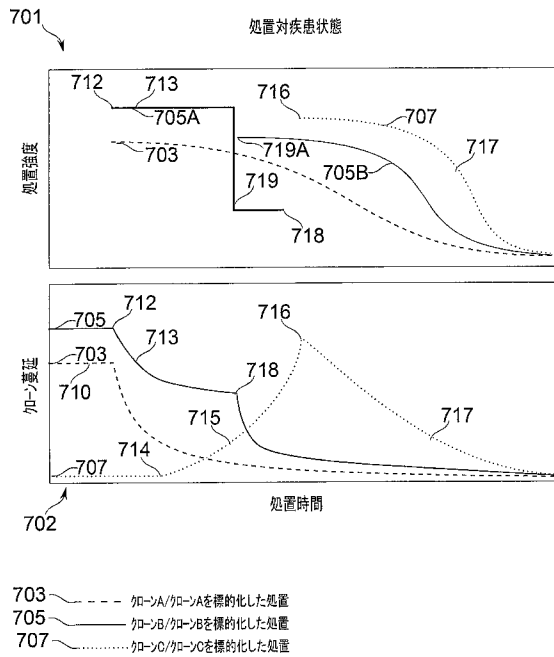
【図 5】



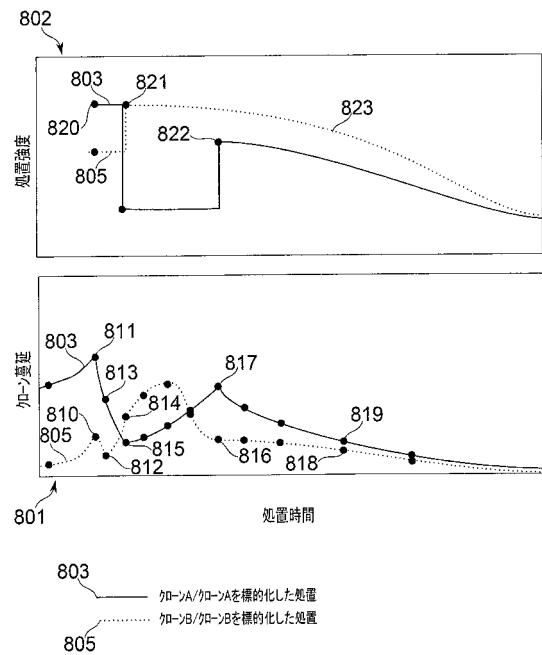
【図 6】



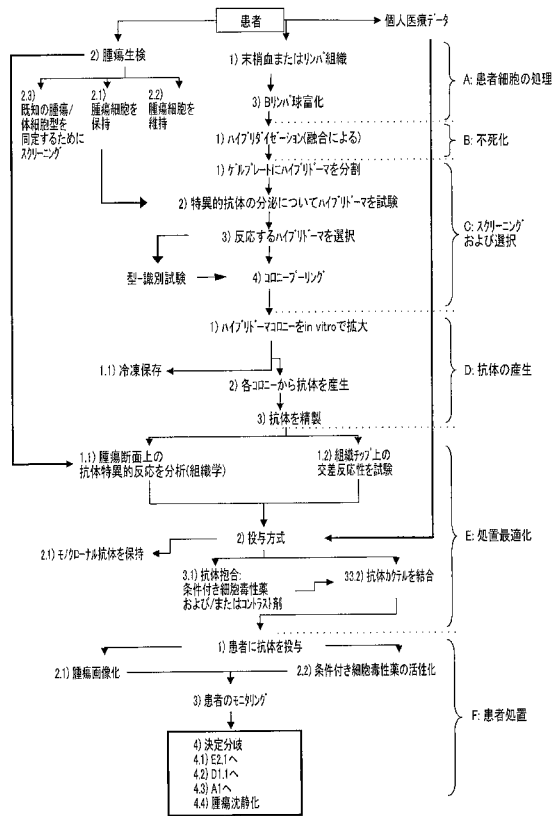
【図 7】



【図 8】



【図 9】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application no.
PCT/IL 14/50870

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - G01N 33/48 (2015.01) CPC - G06F 19/18; G06F 19/24; G06F 19/20; USPC- 702/21 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC- 702/19 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC(8)- G01N 33/48 CPC: G06F 19/18; G06F 19/24; G06F 19/20; USPC- 702/21 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase (PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB, DWPI, TDBD), FreePatentsOnline (US Pat, PgPub, EPO, JPO, WIPO, NPL), GoogleScholar (PL, NPL); search terms: pharmaceutical composition model calculating composition current disease state		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- Y	US 2003/0097220 A1 (Agur et al.) 22 May 2003 (22.05.2003) Abstract, para [0216]-[0236], [0290]-[0294], [0621]-[0622], [0744]-[0755]	1-2, 5-11, 13, 15-22, 38-42, 46-47 3-4, 12, 14, 23-37
Y	US 2007/0111257 A1 (Kohne) 17 May 2007 (17.05.2007) Abstract, para [0008] [0016], [0027], [0064], [0067]	3-4, 33-37
Y	WO 2002/054171 A2 (Stanley et al.) 11 July 2002 (11.07.2002) Abstract, pg 90, ln 1-10; pg 151, ln 1-2, 20-25	12
Y	US 2011/0130850 A1 (Zheng et al.) 02 June 2011 (02.06.2011) Abstract, para [0014], [0029], [0031]	14
Y	US 2011/0300156 A1 (Verploegen et al.) 08 December 2011 (08.12.2011) Abstract, para [0001], [0047], [0071], [0076], [0220], [0315]-[0317]	23-32
A	US 2009/0117111 A1 (Aukerman et al.) 07 May 2009 (07.05.2009) Abstract, para [0003]	1-42, 48-47
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 April 2015 (06.04.2015)		Date of mailing of the international search report 23 APR 2015
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4500 PCT OSP: 571-272-7174

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IL 14/50870

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claim
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 48
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I, claims 1-42, 46-47, directed to a method of producing a pharmaceutical composition by determining a model, calculating a composition, formulating a treatment composition, adjusting the model, repeating said calculating and formulating
Group II, claims 43-45, directed to a method of correcting a treatment composition to a treatment target
Group III, claims 49-51, directed to a method comprising determining for each of a plurality of cell type populations of a patient a current vital state and a susceptibility to each of a plurality of immunocompounds derived from the immune system of the patient
Group IV, Claim 52, directed to a method comprising adjusting predictions of a dynamic model based on one or both of a changing health state and a changing disease state of the patient
Group V, claims 53-58, directed to a method of adaptively augmenting antibody production by an immune system

Continued in the supplemental box

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-42, 46-47

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application no.

PCT/IL 14/50870

Continuation of Box III, LOU:

Group VI, claim 57-74, directed to a method comprising: obtaining a sample of tumor cells from the patient; obtaining B-cells from said patient; providing a plurality of immortal antibody-producing cell clones; screening the plurality of antibody-producing cell clones; combining the individual antibody-producing cell; producing antibodies from each pooled clone separately; assaying the plurality of antibody preparations; assaying the antibody preparations identified; evaluating the relative amount; providing a pharmaceutical composition

The groups of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features (Distinct Technical Features):

The special technical feature of Group I is determining a model, calculating a composition, formulating a treatment composition, adjusting the model, repeating said calculating and formulating, not required in any other group.

The special technical feature of Group II is correcting a treatment composition to a treatment target, determining that treatment of a first cell type of the treatment target is impaired when a second cell type of the treatment target reduces, adjusting a component of said treatment composition to reduce the reduction of said second cell type, relative to said first cell type, not required in any other group.

The special technical feature of Group III is a method comprising determining for each of a plurality of cell type populations of a patient a current vital state and a susceptibility to each of a plurality of immunocompounds derived from the immune system of the patient, not required in any other group.

The special technical feature of Group IV is adjusting predictions of a dynamic model based on one or both of a changing health state and a changing disease state of the patient

The special technical feature of Group V is augmenting antibody production by an immune system, not required in any other group.

The special technical feature of Group VI is obtaining a sample of tumor cells from the patient; obtaining B-cells from said patient; providing a plurality of immortal antibody-producing cell clones; screening the plurality of antibody-producing cell clones; combining the individual antibody-producing cell; producing antibodies from each pooled clone separately; assaying the plurality of antibody preparations; assaying the antibody preparations identified; evaluating the relative amount; providing a pharmaceutical composition, not required in any other group.

Common Technical Features (Features Do Not Make a Contribution Over the Prior Art):

Groups I and III-VI share the technical feature of the preamble that is a method of adaptively producing/formulating a pharmaceutical composition for the treatment of a disease in a patient in need thereof. However, this technical feature is not a unifying technical feature as it does not make a contribution over the prior art in view of an article entitled, The basics of preclinical drug development for neurodegenerative disease indications, by Steinmetz et al. (hereinafter Steinmetz). Steinmetz discloses a method of adaptively producing a pharmaceutical composition for the treatment of a disease in a patient in need thereof (pg 3, col 1, Fig 1).

Groups I-VI share the technical feature of administration of a formulation to a patient. However, this technical feature is not a unifying technical feature as it does not make a contribution over the prior art in view of Steinmetz, which discloses administration of a formulation for the treatment of a disease (pg 4, col 1, para 3-4).

Some of the inventions share the technical feature of a pharmaceutical composition for the treatment of cancer in a patient in need thereof. However, this technical feature is not a unifying technical feature as it does not make a contribution over the prior art in view of an article entitled, Dendrimers as Drug Carriers: Applications in Different Routes of Drug Administration, Cheng et al. (hereinafter Cheng). Cheng discloses administration of a pharmaceutical composition for the treatment of cancer in a patient in need thereof (pg 127, col 1, para 2 to col 2, para 3).

Cheng further discloses a method of adaptively producing/formulating a pharmaceutical composition for the treatment of a disease in a patient in need thereof (pg 124, col 2, para 2 to pg 125, col 1, para 3; Fig 1) comprising dosing and formulation of drugs (pg 127, col 1, Fig 3) clinical and preclinical trials (pg 127, col 1, para 2 to col 2, para 3).

Therefore, Groups I-VI lack unity under PCT Rule 13.2 because the groups of inventions do not share a same or corresponding special technical feature providing a contribution over prior art.

Note:

Claim 46 is unsearchable because it is a dependent claim and is not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a), and therefore not been included with any invention.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
C 1 2 P 21/08 (2006.01) C 1 2 P 21/08

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. S M A L L T A L K

Fターム(参考) 4B064 AG27 CA10 CA20 DA05
4B065 AA90X AB04 AC14 CA25 CA43
4C084 AA17 NA20 ZB261
4C085 AA14 CC23 DD63 EE01