(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-518110
(P2025-518110A)
(43)公表日　令和7年6月12日(2025.6.12)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*13/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ	*37/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395 N	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全72頁）　最終頁に続く

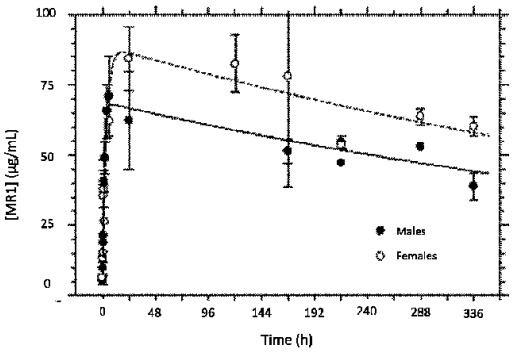
(21)出願番号　特願2024-569817(P2024-569817)
(86)(22)出願日　令和5年5月24日(2023.5.24)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月23日(2025.1.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/067424
(87)国際公開番号　WO2023/230526
(87)国際公開日　令和5年11月30日(2023.11.30)
(31)優先権主張番号　63/365,448
(32)優先日　令和4年5月27日(2022.5.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　524433416
エレドン ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９２６１２ アーバイン マッカーサー ブールバード １９８００ スイート ２５０
(74)代理人　100079108
弁理士　稲葉 良幸
(74)代理人　100109346
弁理士　大貫 敏史
(74)代理人　100117189
弁理士　江口 昭彦
(74)代理人　100134120
弁理士　内藤 和彦
(72)発明者　ペリン，スティーブン エヌ．
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　腎臓疾患又は障害を治療する方法

(57)【要約】
腎臓関連疾患又は障害、及び合併症、例えばバージャー病及び腎臓移植片拒絶を治療するための方法及びキットが本明細書において提供される。試料中のバイオマーカーのレベルを測定することによって治療に対する応答を予測又は測定する方法、並びにバイオマーカーレベルを調節する方法も提供される。

FIG. 1A



【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物での処置に対する、腎臓関連疾患又は障害を有する対象の応答を予測する方法であって、
前記対象から試料を採取すること；
前記試料中に存在する少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度を測定することであって、前記少なくとも１種類のバイオマーカーがＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＩｇＭ、Ｃ３、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＣＤ４０Ｌ、及びＣＤ４０であり；前記少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度から、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物での腎臓関連疾患又は障害の治療に対して、対象が応答性である可能性があることが予測されること；
を含む方法。
【請求項２】
前記腎臓関連疾患又は障害が炎症を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記対象が哺乳類及び／又はヒトである、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記化合物がＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記化合物が抗ＣＤ４０Ｌ抗体又は抗ＣＤ４０抗体である、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記化合物がＡＴ－１５０１又は５ｃ８である、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
前記化合物がＭＲ１である、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
前記腎臓関連疾患又は障害が、大腸炎、薬剤誘発ループス腎炎、ループス腎炎、腎症、慢性腎臓疾患、移植片対宿主疾患、移植免疫応答、腎臓移植、移植片拒絶、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性腎臓疾患、急性腎障害、腎不全、多発性嚢胞腎、血尿、ファブリー病、ループス腎炎、アルポート症候群、ＩｇＭ腎症、間質性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、単純性腎嚢胞、腎臓感染症、腎結石、及びＩｇＡ腎症からなる群から選択される、請求項１に記載の方法。
【請求項９】
前記腎臓関連疾患又は障害が自己免疫疾患であり、前記自己免疫疾患が、全身性エリテマトーデス紅斑、１型糖尿病、重症筋無力症、炎症性腸疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、慢性関節リウマチ、乾癬、アジソン病、クローン病、ぶどう膜炎、多発性硬化症、溶血性貧血、又はグレーヴス病である、請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
前記試料が血液、尿、唾液、又は粘液である、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
前記試料が尿である、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記腎臓関連疾患又は障害を有する対象を治療する方法であって、
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物を治療上有効な用量で投与することを含む、方法。
【請求項１３】
前記腎臓関連疾患又は障害が炎症を含む、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記対象が哺乳類及び／又はヒトである、請求項１２に記載の方法。
【請求項１５】
前記化合物がＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする、請求項１２に記載の方

法。
【請求項１６】
前記化合物が抗ＣＤ４０Ｌ抗体又は抗ＣＤ４０抗体である、請求項１２に記載の方法。
【請求項１７】
前記化合物がＡＴ－１５０１である、請求項１２に記載の方法。
【請求項１８】
前記化合物がＭＲ１又は５ｃ８である、請求項１２に記載の方法。
【請求項１９】
前記化合物が、少なくとも３週間ごとに１回投与される、請求項１２に記載の方法。
【請求項２０】
前記化合物が、２００～１００ｍｇ／ｋｇの用量にて；好ましくは１～２０ｍｇ／ｋｇの用量にて投与される、請求項１２に記載の方法。
【請求項２１】
前記腎臓関連疾患又は障害が、大腸炎、薬剤誘発ループス腎炎、ループス腎炎、腎症、慢性腎臓疾患、移植片対宿主疾患、移植免疫応答、移植片拒絶、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性腎臓疾患、急性腎障害、腎不全、多発性嚢胞腎、血尿、ファブリー病、ループス腎炎、アルポート症候群、ＩｇＭ腎症、間質性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、単純性腎嚢胞、腎臓感染症、腎結石、又はＩｇＡ腎症である、請求項１２に記載の方法。
【請求項２２】
前記腎臓関連疾患又は障害が自己免疫疾患であり、前記自己免疫疾患が、全身性エリテマトーデス紅斑、１型糖尿病、重症筋無力症、炎症性腸疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、慢性関節リウマチ、乾癬、アジソン病、クローン病、ぶどう膜炎、多発性硬化症、溶血性貧血、又はグレーヴス病である、請求項１２に記載の方法。
【請求項２３】
第２の薬学的に有効な化合物を投与することをさらに含む、請求項１２に記載の方法。
【請求項２４】
前記第２化合物が、ＣＤ２８とＣＤ８６又はＣＤ２８とＣＤ８０の相互作用をブロックする、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記第２化合物が、インターロイキン、サイトカイン、及び炎症誘発性マーカーからなる群から選択されるバイオマーカーのうちの少なくとも１つを標的化する、請求項２３に記載の方法。
【請求項２６】
前記第２化合物が、ＣＴＬＡ４－Ｉｇ融合タンパク質、アバタセプト、ベラタセプト、又はガリキシマブである、請求項２３に記載の方法。
【請求項２７】
前記化合物が、経口、非経口、又は局所投与される、請求項１２に記載の方法。
【請求項２８】
前記化合物が非経口投与される、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
前記化合物が、注射によって、最も好ましくは静脈内、筋肉内、又は皮下注射によって投与される、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する前記化合物が：
（ａ）ｉ）配列番号９に記載の配列を含むＣＤＲＨ１ドメイン；
ｉｉ）配列番号１０、１１、１２、１３、又は１４に記載の配列を含むＣＤＲＨ２ドメイン；
ｉｉｉ）配列番号１５に記載の配列を含むＣＤＲＨ３ドメイン；
を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、
（ｂ）ｉ）配列番号１６又は１７に記載の配列を含むＣＤＲＬ１ドメイン；

ｉｉ）配列番号１８又は１９に記載の配列を含むＣＤＲＬ２ドメイン；
ｉｉｉ）配列番号２０に記載の配列を含むＣＤＲＬ３ドメイン；
を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、
を含む抗体である、請求項１２に記載の方法。
【請求項３１】
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する前記化合物が：
（ａ）配列番号１、２、３、又は４に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）；
（ｂ）配列番号５、６、７、又は８に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）；
を含む抗体である、請求項１２に記載の方法。
【請求項３２】
対象における少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度を調節する方法であって：
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物を治療有効量で前記対象に投与することを含み、
前記バイオマーカーが、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４０、Ｃ３、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、及びＩｇＭからなる群から選択される、方法。
【請求項３３】
少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度が、前記化合物の投与後に増加する、請求項３２に記載の方法。
【請求項３４】
少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度が、前記化合物の投与後に減少する、請求項３２に記載の方法。
【請求項３５】
前記化合物の投与後に、少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度が増加し、少なくとも１種類の他のバイオマーカーの濃度が減少する、請求項３２に記載の方法。
【請求項３６】
前記対象が腎臓関連疾患又は障害を有する、請求項３２に記載の方法。
【請求項３７】
前記腎臓関連疾患又は障害が炎症を含む、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
対象が哺乳類及び／又はヒトである、請求項３２に記載の方法。
【請求項３９】
前記化合物がＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする、請求項３２に記載の方法。
【請求項４０】
前記化合物が抗ＣＤ４０Ｌ抗体又は抗ＣＤ４０抗体である、請求項３２に記載の方法。
【請求項４１】
前記化合物がＡＴ－１５０１である、請求項３２に記載の方法。
【請求項４２】
前記化合物がＭＲ１又は５ｃ８である、請求項３２に記載の方法。
【請求項４３】
前記腎臓関連疾患又は障害が、大腸炎、薬剤誘発ループス腎炎、ループス腎炎、腎症、慢性腎臓疾患、移植片対宿主疾患、移植免疫応答、移植片拒絶、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性腎臓疾患、急性腎障害、腎不全、多発性嚢胞腎、血尿、ファブリー病、ループス腎炎、アルポート症候群、ＩｇＭ腎症、間質性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、単純性腎嚢胞、腎臓感染症、腎結石、又はＩｇＡ腎症である、請求項３６に記載の方法。
【請求項４４】
前記腎臓関連疾患又は障害が自己免疫疾患であり、前記自己免疫疾患が、全身性エリテマトーデス紅斑、１型糖尿病、重症筋無力症、炎症性腸疾患、免疫性血小板減少性紫斑病

、慢性関節リウマチ、乾癬、アジソン病、クローン病、ぶどう膜炎、多発性硬化症、溶血性貧血、又はグレーヴス病である、請求項３６に記載の方法。
【請求項４５】
前記化合物が少なくとも３週間ごとに１回投与される、請求項３２に記載の方法。
【請求項４６】
前記化合物が、２００～１００ｍｇ／ｋｇの用量にて；好ましくは１～２０ｍｇ／ｋｇの用量にて投与される、請求項３２に記載の方法。
【請求項４７】
前記化合物が、経口、非経口、又は局所投与される、請求項３２に記載の方法。
【請求項４８】
前記化合物が非経口投与される、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
前記化合物が、注射によって、最も好ましくは静脈内、筋肉内、又は皮下注射によって投与される、請求項４７に記載の方法。
【請求項５０】
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する前記化合物が、
（ａ）ｉ）配列番号９に記載の配列を含むＣＤＲＨ１ドメイン；
ｉｉ）配列番号１０、１１、１２、１３、又は１４に記載の配列を含むＣＤＲＨ２ドメイン；
ｉｉｉ）配列番号１５に記載の配列を含むＣＤＲＨ３ドメイン；
を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、
（ｂ）ｉ）配列番号１６又は１７に記載の配列を含むＣＤＲＬ１ドメイン；
ｉｉ）配列番号１８又は１９に記載の配列を含むＣＤＲＬ２ドメイン；
ｉｉｉ）配列番号２０に記載の配列を含むＣＤＲＬ３ドメイン；
を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、
を含む抗体である、請求項３２に記載の方法。
【請求項５１】
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する前記化合物が：
（ａ）配列番号１、２、３、又は４に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）；
（ｂ）配列番号５、６、７、又は８に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）；
を含む抗体である、請求項３２に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、その全体が参照により組み込まれる、２０２２年５月２７日出願の米国仮特許出願第６３／３６５４４８号への優先権を主張する。
【０００２】
配列表の参照
本出願は、電子形式で配列表と共にファイリングされている。配列表は、２７，０８８バイトのサイズであり、２０２３年５月１日に作成された「ＥＬＤＮ.０１１ＷＯ.ｘｍｌ」のタイトルのファイルとして提供される。配列表の電子形式の情報は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００３】
背景
分野
本開示は、例えば、腎臓関連疾患、障害、又は合併症、例えばバージャー病又は腎移植

などの腎臓関連自己免疫障害を含む、対象における自己免疫障害を治療する方法に関する。１つ又は複数のバイオマーカーのレベルの測定を含む、治療に対する応答を予測及び／又は測定する方法も提供される。実施形態は、１つ又は複数のバイオマーカーのレベルを調節する方法にも関する。

【０００４】

関連技術の説明

腎臓は、対象において血液を濾過し、ミネラル含有量を調節するための必須の臓器である。多くの疾患及び障害が、腎臓と関連し、例えば慢性腎臓疾患（ＣＫＤ）、糖尿病性腎臓疾患、急性腎障害、腎不全、多発性嚢胞腎、血尿、ファブリー病、ループス腎炎、アルポート症候群、ＩｇＭ腎症、間質性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、単純性腎嚢胞、腎臓感染症、腎結石、及びＩｇＡ腎症などが挙げられる。

【０００５】

バージャー病又はＩｇＡＮとも呼ばれるＩｇＡ腎症は、慢性腎臓疾患の１つのタイプである。およそ１０～２０年にわたって、ＩｇＡは、対象の糸球体に蓄積し、その結果、腎臓の濾過システムが遮断される。次に、これによって、免疫システムが活性化し、腎臓の糸球体周囲に全般的炎症が生じる。攻撃的なＩｇＡＮは、肝臓、皮膚、及び循環器系などの他の主要な臓器にも影響を及ぼし得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

個人における重症腎臓疾患は結果として、腎臓の臓器移植の必要性を生じ得る。しかしながら、個体は通常、ＡＢＯ血液型及びクロスマッチ（ヒト白血球抗原－ＨＬＡ）が適合するドナーから提供された腎臓を移植されなければならない。適切な腎臓の移植がたとえ成功したとしても、個人は、その生活の残り期間に、免疫抑制薬を服用し続けなければならない。そうでなければ、免疫反応によって新たな臓器を拒絶するリスクが高くなる。腎臓移植後の可能性のある別の合併症は、移植片対宿主疾患であり、新たに移植された腎臓内部にまだ残存するドナーの白血球が、その新たな宿主を異物として認識し、個体の体細胞を攻撃する。腎臓移植後の合併症の高いリスクは、医学分野において依然としてかなりの障壁のままである。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

概要

ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物での治療に対する、腎臓関連疾患又は障害を有する対象の応答を予測する方法が、本出願において開示される。一部の実施形態において、その方法は、対象から試料を採取すること；及び試料中に存在する少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度を測定することであって、その少なくとも１種類のバイオマーカーがＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＩｇＭ、Ｃ３、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＣＤ４０Ｌ、及びＣＤ４０であり；少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度から、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物での腎臓関連疾患又は障害の治療に対して、対象が応答性である可能性があることが予測されること；を含む。一部の実施形態において、腎臓関連疾患又は障害は炎症を含む。一部の実施形態において、対象は哺乳類及び／又はヒトである。一部の実施形態において、化合物は、ＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする。一部の実施形態において、化合物は、抗ＣＤ４０Ｌ抗体又は抗ＣＤ４０抗体である。一部の実施形態において、化合物はＡＴ－１５０１である。一部の実施形態において、化合物はＭＲ１又は５ｃ８である。一部の実施形態において、腎臓関連疾患又は障害は、大腸炎、薬剤誘発ループス腎炎、ループス腎炎、腎症、慢性腎臓疾患、移植片対宿主疾患、移植免疫応答、腎臓移植、移植片拒絶、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性腎臓疾患、急性腎障害、腎不全、多発性嚢胞腎、血尿、ファブリー病、ループス腎炎、アルポート症候群、ＩｇＭ腎症、間質性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、単純性腎嚢胞、腎臓感染症、腎結石、及びＩｇＡ腎症からなる群から選択される。一部の実施形態において、腎臓関連疾患又は障害は自己免疫

疾患であり、自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス紅斑、１型糖尿病、重症筋無力症、炎症性腸疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、慢性関節リウマチ、乾癬、アジソン病、クローン病、ぶどう膜炎、多発性硬化症、溶血性貧血、又はグレーヴス病である。一部の実施形態において、試料は、血液、尿、唾液、又は粘液である。一部の実施形態において、試料は尿である。

【０００８】

腎臓関連疾患又は障害を有する対象を治療する方法もまた、本明細書で開示される。一部の実施形態において、その方法は、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物を治療上有効な用量で投与することを含む。一部の実施形態において、腎臓関連疾患又は障害は炎症を含む。一部の実施形態において、対象は哺乳類及び／又はヒトである。一部の実施形態において、化合物は、ＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする。一部の実施形態において、化合物は抗ＣＤ４０Ｌ抗体又は抗ＣＤ４０抗体である。一部の実施形態において、化合物はＡＴ－１５０１である。一部の実施形態において、化合物はＭＲ１又は５ｃ８である。一部の実施形態において、化合物は、少なくとも３週間ごとに１回投与される。一部の実施形態において、化合物は、２００～１００ｍｇ／ｋｇの用量で；好ましくは１～２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の実施形態において、腎臓関連疾患又は障害は、大腸炎、薬剤誘発ループス腎炎、ループス腎炎、腎症、慢性腎臓疾患、移植片対宿主疾患、移植免疫応答、移植片拒絶、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性腎臓疾患、急性腎障害、腎不全、多発性嚢胞腎、血尿、ファブリー病、ループス腎炎、アルポート症候群、ＩｇＭ腎症、間質性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、単純性腎嚢胞、腎臓感染症、腎結石、又はＩｇＡ腎症である。一部の実施形態において、腎臓関連疾患又は障害は自己免疫疾患であり、自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス紅斑、１型糖尿病、重症筋無力症、炎症性腸疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、慢性関節リウマチ、乾癬、アジソン病、クローン病、ぶどう膜炎、多発性硬化症、溶血性貧血、又はグレーヴス病である。一部の実施形態において、その方法はさらに、第２の薬学的に有効な化合物の投与を含む。一部の実施形態において、第２化合物はＣＤ２８とＣＤ８６又はＣＤ２８とＣＤ８０の相互作用をブロックする。一部の実施形態において、第２化合物は、インターロイキン、サイトカイン、及び炎症誘発性マーカーからなる群から選択されるバイオマーカーのうちの少なくとも１つを標的化する。一部の実施形態において、第２化合物は、ＣＴＬＡ４－Ｉｇ融合タンパク質、アバタセプト、ベラタセプト、又はガリキシマブである。一部の実施形態において、化合物は、経口、非経口、又は局所投与される。一部の実施形態において、化合物は非経口投与される。一部の実施形態において、化合物は、注射によって、最も好ましくは静脈内、筋肉内、又は皮下注射によって投与される。一部の実施形態において、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する化合物は、（１）配列番号９に記載の配列を含むＣＤＲＨ１ドメイン；（２）配列番号１０、１１、１２、１３、又は１４に記載の配列を含むＣＤＲＨ２ドメイン；及び配列番号１５に記載の配列を含むＣＤＲＨ３ドメイン；を含む重鎖可変領域（V_H）を含み；及び（４）配列番号１６又は１７に記載のＣＤＲＬ１ドメイン；（５）配列番号１８又は１９に記載の配列を含むＣＤＲＬ２ドメイン；及び（６）配列番号２０に記載の配列を含むＣＤＲＬ３ドメイン；を含む軽鎖可変領域（V_L）も含む、抗体である。一部の実施形態において、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する化合物は、配列番号１、２、３、又は４に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（V_H）；及び配列番号５、６、７、又は８に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（V_L）；を含む抗体である。

【０００９】

対象において少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度を調節する方法もまた、本明細書において開示される。一部の実施形態において、その方法は、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物を治療有効量で対象に投与することを含み、そのバイオマーカーは、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４０、Ｃ３、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０及びＩｇＭからなる群から選択される。一部の実施形態において、少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度は、化合物の投与後に増加する。一部の実施形態において、少なくとも１種類のバイオ

マーカーの濃度は化合物の投与後に減少する。一部の実施形態において、化合物の投与後に、少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度は増加し、少なくとも１種類の他のバイオマーカーの濃度が減少する。一部の実施形態において、対象は腎臓関連疾患又は障害を有する。一部の実施形態において、腎臓関連疾患又は障害は炎症を含む。一部の実施形態において、対象は哺乳類及び／又はヒトである。一部の実施形態において、化合物は、ＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする。一部の実施形態において、化合物は抗ＣＤ４０Ｌ抗体又は抗ＣＤ４０抗体である。一部の実施形態において、化合物はＡＴ－１５０１である。一部の実施形態において、化合物はＭＲ１又は５ｃ８である。一部の実施形態において、腎臓関連疾患又は障害は、大腸炎、薬剤誘発ループス腎炎、ループス腎炎、腎症、慢性腎臓疾患、移植片対宿主疾患、移植免疫応答、移植片拒絶、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性腎臓疾患、急性腎障害、腎不全、多発性嚢胞腎、血尿、ファブリー病、ループス腎炎、アルポート症候群、ＩｇＭ腎症、間質性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、単純性腎嚢胞、腎臓感染症、腎結石、又はＩｇＡ腎症である。一部の実施形態において、腎臓関連疾患又は障害は自己免疫疾患であり、自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス紅斑、１型糖尿病、重症筋無力症、炎症性腸疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、慢性関節リウマチ、乾癬、アジソン病、クローン病、ぶどう膜炎、多発性硬化症、溶血性貧血、又はグレーヴス病である。一部の実施形態において、一部の実施形態において、化合物は少なくとも３週ごとに１回投与される。一部の実施形態において、化合物は、２００～１００ｍｇ／ｋｇの用量で；好ましくは１～２０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の実施形態において、化合物は、経口、非経口、又は局所投与される。一部の実施形態において、化合物は非経口投与される。一部の実施形態において、化合物は、注射によって、最も好ましくは静脈内、筋肉内、又は皮下注射によって投与される。一部の実施形態において、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する化合物は、（１）配列番号９に記載の配列を含むＣＤＲＨ１ドメイン；（２）配列番号１０、１１、１２、１３、又は１４に記載の配列を含むＣＤＲＨ２ドメイン；及び（３）配列番号１５に記載の配列を含むＣＤＲＨ３ドメイン；を含む重鎖可変領域（V_H）を含み、及び（４）配列番号１６又は１７に記載の配列を含むＣＤＲＬ１ドメイン；（５）配列番号１８又は１９に記載の配列を含むＣＤＲＬ２ドメイン；及び（６）配列番号２０に記載の配列を含むＣＤＲＬ３ドメイン；を含む軽鎖可変領域（V_L）を含む、抗体である。一部の実施形態において、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する化合物は、配列番号１、２、３、又は４に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（V_H）；及び配列番号５、６、７、又は８に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（V_L）；を含む抗体である。

【図面の簡単な説明】

【００１０】

図面の簡単な説明

【図１Ａ】線形濃度（Ｙ）軸を用いた、時間の経過によるＭＲ１濃度を示す。

【図１Ｂ】ｌｏｇ濃度（Ｙ）軸を用いた、時間の経過によるＭＲ１濃度を示す。

【図２】対照群及び処置群に関する、４０日目に開始してピーク体重到達までの平均体重測定値のグラフである。

【図３】対照群及び処置群に関する、ピーク体重から死亡までの日平均体重測定値を示す。

【図４】コックス比例ハザードモデルによって計算される対照群及び処置群に関するカプラン・マイヤー生存プロット（Kaplan Meier Survival Plot）を示す。

【図５Ａ】対照群及びＭＲ１処置群に関する、４０日目に開始してピーク体重到達までの平均体重測定値のグラフである。

【図５Ｂ】対照群及びＭＲ１処置群に関する、ピーク体重から死亡までの日平均体重測定値を示すグラフである。

【図５Ｃ】対照群及びＭＲ１処置群における神経学的スコア２への進行までの時間に基づく、疾患発症までの時間を示す。

【図５Ｄ】対照群及びＭＲ１処置群に関する、ピーク体重から死亡までの日平均体重測定

値を示す。
【図６】ＪＢ５抗体（●，破線）、ｈｕ５ｃ８抗体（■－実線）、及び対照ＣＴＬＡ４－ＩｇＧ１（▼）の、ヒトＣＤ４０Ｌへの相対的結合性を示すグラフである。
【図７】ｈｕ５ｃ８及びＪＢ５　ＶＬ領域（配列番号１）、ｈｕ５ｃ８及びＪＢ５　ＶＨ領域（配列番号２）、Ｆｃ領域（配列番号３）、ＪＢ５　Ｆｃ領域（配列番号４）、ＪＢ５－Ｒ２８Ｋ　ＶＬ領域（配列番号５）、ＪＢ５－Ｋ７４Ｒ　ＶＨ領域のアミノ酸配列（配列番号６）、及びＪＢ５軽鎖アミノ酸配列（配列番号７）を提供する。
【図８】抗ＣＤ４０Ｌ抗体ＪＢ５をコードする軽鎖合成ヌクレオチド配列（配列番号８）を提供し、大文字は合成遺伝子のエクソンを表し、小文字は合成遺伝子のイントロン配列を表し、及び抗ＣＤ４０Ｌ抗体ＪＢ５の重鎖アミノ酸配列（配列番号９）も提供する。
【図９】抗ＣＤ４０Ｌ抗体ＪＢ５の重鎖をコードする合成核酸配列（配列番号１０）を提供し、大文字は合成遺伝子のエクソンを表し、小文字は合成遺伝子のイントロン配列を表す。
【図１０】抗ＣＤ４０Ｌ抗体ＪＢ５－Ｒ２８Ｋのアミノ酸配列（配列番号１１）、抗ＣＤ４０Ｌ抗体ＪＢ５－Ｒ２８Ｋの軽鎖をコードする合成核酸配列（配列番号１２）を提供し、大文字は合成遺伝子のエクソンを表し、小文字は合成遺伝子のイントロン配列を表し、及び抗ＣＤ４０Ｌ抗体ＪＢ５－Ｋ７４Ｒの重鎖アミノ酸配列（配列番号１３）も提供する。
【図１１】抗ＣＤ４０Ｌ抗体ＪＢ５－Ｋ７４Ｒの重鎖をコードする合成核酸配列（配列番号１４）を提供し、大文字は合成遺伝子のエクソンを表し、小文字は合成遺伝子のイントロン配列を表す。
【図１２】抗ＣＤ４０Ｌ抗体ＪＢ５の重鎖及び軽鎖のＣＤＲのアミノ酸配列（それぞれ、配列番号１５～２０）、並びにｈｕ５Ｃ８重鎖のアミノ酸配列（配列番号２１）を提供する。
【図１３Ａ】抗ＣＤ４０Ｌ抗体５ｃ８に対する１６抗体クローンのランク付けされた力価を示す棒グラフである。ランク付け力価は、ＩＣ５０クローン／５ｃ８のＩＣ５０×１００である。
【図１３Ｂ】抗ＣＤ４０Ｌ抗体ＡＴ－１５０１に対する１６抗体クローンのランク付け力価を示す棒グラフである。ランク付け力価は、ＩＣ５０クローン／ＡＴ－１５０１のＩＣ５０×１００である。
【図１４Ａ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１４Ｂ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１４Ｃ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１４Ｄ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１４Ｅ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１４Ｆ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１４Ｇ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１４Ｈ】ＡＴ－１５０１及び５ｃ８の結合曲線を示す。
【図１４Ｉ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１４Ｊ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１４Ｋ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を

示す。
【図１４Ｌ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１４Ｍ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１４Ｎ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１４Ｏ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１４Ｐ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１４Ｑ】５ｃ８に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１５Ａ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１５Ｂ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１５Ｃ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１５Ｄ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１５Ｅ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１５Ｆ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１５Ｇ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１５Ｈ】ＡＴ－１５０１及び５ｃ８の結合曲線を示す。
【図１５Ｉ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１５Ｊ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１５Ｋ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１５Ｌ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１５Ｍ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１５Ｎ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１５Ｏ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１５Ｐ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１５Ｑ】ＡＴ－１５０１に関する結合曲線と共に、クローンそれぞれからの抗体の結合曲線を示す。
【図１６Ａ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、ＦｃγＲＩへの結合を示すグラフである。有意な結合を有する唯一の抗体は５ｃ８抗体である。
【図１６Ｂ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、

ＦｃγＲＩへの結合を示すグラフである。有意な結合を有する唯一の抗体は５ｃ８抗体である。
【図１７Ａ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、ＦｃγＲＩＩａへの結合を示すグラフである。有意な結合を有する唯一の抗体は５ｃ８抗体である。
【図１７Ｂ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、ＦｃγＲＩＩａへの結合を示すグラフである。有意な結合を有する唯一の抗体は５ｃ８抗体である。
【図１８Ａ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、ＦｃγＲＩＩＩａへの結合を示すグラフである。抗体のいずれも、ＦｃγＲＩＩＩａへの有意な結合を示さなかった。
【図１８Ｂ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、ＦｃγＲＩＩへの結合を示すグラフである。抗体のいずれも、ＦｃγＲＩＩＩａへの有意な結合を示さなかった。
【図１８Ｃ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、ＦｃγＲＩＩＩｂへの結合を示すグラフである。抗体のいずれも、ＲＩＩＩｂへの有意な結合を示さなかった。
【図１８Ｄ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、ＦｃγＲＩＩＩｂへの結合を示すグラフである。抗体のいずれも、ＲＩＩＩｂへの有意な結合を示さなかった。
【図１９Ａ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、Ｃ１ｑへの結合を示すグラフである。Ｃ１ｑへの有意な結合を有する唯一の抗体は５ｃ８抗体であった。
【図１９Ｂ】抗体クローンのうちの８つ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの、Ｃ１ｑへの結合を示すグラフである。Ｃ１ｑへの有意な結合を有する唯一の抗体は５ｃ８抗体であった。
【図２０Ａ】腎臓移植から１２週間後の、ヒト対象におけるＩｇＡＮ関連炎症誘発性マーカーの変化についてのグラフである。「＊」は０．０５～０．０１のｐ値を有するデータ示し；「＊＊」は０．０１～０．００１のｐ値を有するデータ示し；「＊＊＊」は０．００１未満のｐ値を有するデータ示す。プロットされたデータは、ＩｇＡＮ関連炎症誘発性マーカーＩｇＡ（図２０Ａ）に関するデータである。
【図２０Ｂ】プロットされたデータは、ＩｇＥ（図２０Ｂ）に関するデータである。
【図２０Ｃ】プロットされたデータは、ＣＤ４０Ｌ（図２０Ｃ）に関するデータである。
【図２０Ｄ】プロットされたデータは、Ｃ３（図２０Ｄ）に関するデータである。
【図２１Ａ】腎臓移植から１２週間後の、ヒト対象における一般的移植の炎症誘発性マーカーの変化についてのグラフである。「＊」は０．０５～０．０１のｐ値を有するデータ示し；「＊＊」は０．０１～０．００１のｐ値を有するデータ示し；「＊＊＊」は０．００１未満のｐ値を有するデータ示す。プロットされたデータは、一般的移植関連炎症誘発性ＣＸＣＬ９（図２１Ａ）に関するデータである。
【図２１Ｂ】プロットされたデータは、ＣＸＣＬ１０（図２１Ｂ）に関するデータである。
【図２１Ｃ】プロットされたデータは、ＩｇＭ（図２１Ｃ）に関するデータである。
【図２１Ｄ】プロットされたデータは、Ｃ３（図２１Ｄ）に関するデータである。
【図２２】試験デザインの非制限的実施例の図、並びに実施例２で論述される、第１ｂ相及び第２相臨床試験のデータアウトプットを示す。
【図２３】実施例２で論述される、第１ｂ相臨床試験で用いられる最初の４名の参加者のデモグラフィックス（ｄｅｍｏｇｒａｐｈｉｃｓ）を示す。
【図２４】実施例２で論述される、腎臓移植及び処置後の患者における時間の経過による腎機能の変化（ｅＧＦＲレベルによりモニターされる）の非制限的な実施例を示す。
【図２５】実施例２で論述される、ヒトの参加者全体でのｅＧＦＲレベルの非制限的実施

例の分布、及び移植片喪失（graft loss）のコックス比例ハザードモデルを示す。
【発明を実施するための形態】
【００１１】
詳細な説明
以下の詳細な説明において、本明細書の一部を形成する添付の図面が参照される。図面において、文脈で特に指定がない限り、同様な記号によって通常、同様な構成要素が識別される。詳細な説明、図面、及び特許請求の範囲に記載の例証的な実施形態は、限定的であることを意味するものではない。他の実施形態が用いられ得て、本明細書に示す主題の精神又は範囲から逸脱することなく、他の変更が加えられ得る。一般に本明細書に記述され、及び図面で説明される、本開示の態様は、多種多様な構成で配置し、置換し、組み合わせ、分離し、及びデザインすることができ、そのすべてが本明細書において明確に企図されることは容易に理解されるだろう。本明細書に記載のすべての参考文献は、その全体が参照により本明細書に、及び本明細書で参照される具体的な開示について、明示的に組み込まれる。
【００１２】
本開示は、ＣＤ４０とＣＤ４０リガンド（ＣＤ４０Ｌ）の相互作用をブロックする化合物を治療有効量で投与することによって、例えば、腎臓疾患、障害、又は合併症などの腎臓と関連する自己免疫障害など、自己免疫障害を有する患者を治療する方法を記述する。本開示は、ＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする化合物を、ＣＤ２８とＣＤ８６又はＣＤ２８とＣＤ８０の相互作用をブロックする化合物と同時投与することによって、患者を治療する方法もまた記述する。
【００１３】
特に定義されていない限り、本明細書で使用されるすべての技術的及び科学的用語は、当業者によって通常理解される意味と同じ意味を有する。本明細書で参照されるすべての特許、特許出願、公開出願及び他の出版物は、別段の指定がない限り、その全体が参照により組み込まれる。本明細書における用語の定義が複数ある場合には、別段の指定がない限り、このセクションの用語が支配的である。
【００１４】
具体的に例示される以外の、出発原料、生物学的及び化学的材料、生物学的及び化学的試薬、合成方法、精製方法、分析方法、アッセイ法、及び生物学的方法を、過度な実験に頼ることなく、本開示の実施において用いることができることは、当業者には理解されよう。いずれかのかかる材料及び方法の当技術分野で既知のすべての機能的等価物は、本開示内容に包含されることが意図される。
【００１５】
本明細書で使用される、「１つ」又は「１種類」は、１つ又は複数を意味し得る。
【００１６】
本明細書で使用される、「約」又は「およそ」という用語は、当業者によって理解されるその通常の意味を有し、したがって、値は、値の決定に用いられる方法の誤差の固有の変動、又は複数の決定の中に存在する変動を含むことを意味する。
【００１７】
接続詞「又は」の使用は、「のうちの少なくとも１つ」と区別なく使用される。例えば、組成物がＡ又はＢを含む場合、その方法は、Ａ及びＢのうちの少なくとも１つを含まなければならないが、ＡとＢの両方もまた、含み得る。同様に、「Ａ、Ｂ、Ｃ又はＤ」を含む組成物は、Ａ、Ｂ、Ｃ又はＤのグループのうちの少なくとも１つを含まなければならないが、Ａ、Ｂ、Ｃ又はＤのすべて、又はいずれかの組み合わせもまた含み得る。
【００１８】
アミノ酸置換は、本来のアミノ酸、指定される配列のアミノ酸及び置換アミノが同定される規則によって示され、例えば、Ｃ１１Ｓは、ポリペプチド配列の１１位のシステインがセリンで置換されていることを示す。
【００１９】

ヒト化抗体は、ヒトにおいて天然に産生される抗体バリアントに対するその類似性を高めるように、そのタンパク質配列が修飾されている、非ヒト種から産生される抗体である。「ヒト化」のプロセスは、ヒトに投与されるために開発されたモノクローナル抗体（例えば、抗癌薬として開発された抗体）に適用される。

【００２０】

現在、非ヒト動物で作られた抗体からの関連するＣＤＲの、ヒト抗体「足場」への挿入によって、非ヒト抗体をヒト化することは一般的である。ヒト化抗体の「直接的」作成は、適切なＣＤＲコーディングセグメント（所望の結合特性を担う）をヒト抗体「足場」に挿入することによって達成することができる。これは、適切なベクターを使用して哺乳類細胞で発現させる組換えＤＮＡ法によって達成される。つまり、抗体がマウス（又は他の非ヒト）において所望の特性を有するように開発された後、その抗体をコードするＤＮＡを単離し、ベクターにクローニングし、配列を決定することができる。その後、抗体のＣＤＲに相当するＤＮＡ配列を決定することができる。所望のＣＤＲの正確な配列が分かった時点で、ヒト抗体バリアントのためのＤＮＡを含有する構築物に適切に、これらの配列を挿入するための戦略を考案することができる。足場への挿入の前に、例えば、特異性が高められるように、ＣＤＲが変更されてもよい。

【００２１】

ヒト抗体という用語は、ヒトによって産生される抗体の配列に相当するアミノ酸配列を保有する抗体、及び／又はヒト抗体を作製する任意の技術を用いて作製されている抗体を意味する。ヒト抗体のこの定義によって、非ヒト抗原結合性残基を含むヒト化抗体は明確に除外される。

【００２２】

本明細書で使用される「バリアント」という用語は、野生型配列の修飾形又は改変形として定義され、例えば、その場合、１つ又は複数のアミノ酸が、機能に実質的に影響を及ぼさない他のアミノ酸又は非アミノ酸で置換され得る。いくつかの実施形態において、バリアントは、少なくとも１つのアミノ酸残基に関して改変された側鎖を含有し得る。

【００２３】

本明細書で使用される「抗原」という用語は、抗体の産生を刺激することができ、それらと特異的に結合することができる実体（ｅｎｔｉｔｙ）、及び／又は免疫系応答を誘発する実体として定義される。例えば、細胞表面タンパク質又はその特定の直鎖状若しくは非直鎖状部分である。本明細書でその用語は、「Ａｇ」と略され得る。

【００２４】

「抗原結合性抗体断片」とは、インタクト抗体が結合する、抗原に結合するインタクト抗体の一部を含むインタクト抗体以外の分子を意味する。抗体断片の例としては、限定されないが、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆｄ断片、ｄＡｂ断片、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆ（ａｂ’）２；二重特異性抗体；トリアボディ（ｔｒｉａｂｏｄｙ）；直鎖状抗体；単鎖抗体分子（例えば、ｓｃＦｖ）；及び抗体断片から形成される多重特異性抗体、抗体の超可変領域を模倣するアミノ酸残基からなる最小認識単位（例えば、ＣＤＲ３ペプチドなどの単離された相補性決定領域（ＣＤＲ））が挙げられる。本出願に開示される抗原結合性断片は抗原ＣＤ４０Ｌに結合する。

【００２５】

抗体の抗原結合性断片は一般に、少なくとも１つの可変ドメインを含む。可変ドメインは、いずれかのサイズ又はアミノ酸組成であり得て、一般に、１つ又は複数のフレームワーク配列を有するフレームに隣接するか、又はフレーム内にある、少なくとも１つのＣＤＲを含む。ＶＬドメインと会合したＶＨドメインを有する抗原結合性断片では、ＶＨドメイン及びＶＬドメインは、適切な配置で互いに対して位置し得る。例えば、可変領域は二量体であり得て、ＶＨ－ＶＨ、ＶＨ－ＶＬ又はＶＬ－ＶＬという二量体を含有し得る。その代わりに、抗体の抗原結合性断片は、単量体ＶＨドメイン又はＶＬドメインを含有し得る。

【００２６】

単離抗体としては、抗体の各アーム又は抗原結合性断片が異なる標的又はエピトープに結合する、二重特異性抗体が挙げられる。

【００２７】

「完全長抗体」、「インタクト抗体」及び「全抗体」という用語は、本明細書において区別なく使用され、天然の抗体構造に実質的に類似の構造を有するか、又はＦｃ領域を含有する重鎖を有する抗体を意味する。

【００２８】

「５ｃ８」とは、ＣＤ４０Ｌに結合し、及び受入番号ＨＢ１０９１６を有するＡＴＣＣから入手可能であり、米国特許第５，４７４，７７１号に記載される、ハイブリドーマによって産生されるマウス抗ヒト抗体を意味する。「ｈｕ５ｃ８」とは、５ｃ８のヒト化バージョンを意味し、その配列はKarpusas, et al.,Structure vol.9, pp 321-329,(2001)に開示されている。

【００２９】

「特異的に結合する」という用語等は、抗体又はその抗原結合性断片が、生理学的条件下にて比較的安定な抗原との複合体を形成することを意味する。特異的結合は、平衡解離定数（ＫＤ）約３０００ｎＭ以下（つまり、ＫＤが小さいほど結合が強いことを意味する）、約２０００ｎＭ以下、約１０００ｎＭ以下、約５００ｎＭ以下、約３００ｎＭ以下、約２００ｎＭ以下、約１００ｎＭ以下、約５０ｎＭ以下、約１ｎＭ以下、又は約０．５ｎＭを特徴とし得る。

【００３０】

特定の抗原又はエピトープに対する特異的結合は、例えば、少なくとも約1×10^{-4}Ｍ、少なくとも約1×10^{-5}Ｍ、少なくとも約1×10^{-6}Ｍ、少なくとも約1×10^{-7}Ｍ、少なくとも約1×10^{-8}Ｍ、少なくとも約1×10^{-9}Ｍ、その代わりとして少なくとも約1×10^{-10}Ｍ、少なくとも約1×10^{-11}Ｍ、少なくとも約1×10^{-12}Ｍ、又はそれ以上の、抗原又はエピトープに対するＫＤを有する抗体によって示され得て、ＫＤは特定の抗体－抗原相互作用の平衡解離定数を示す。通常、抗原に特異的に結合する抗体は、その抗原又はエピトープと比べて対照分子に対して、２０倍、５０倍、１００倍、５００倍、１０００倍、５，０００倍、１０，０００倍、又はそれ以上のＫＤを有する。また、特定の抗原又はエピトープに対する特異的結合は、例えば、対照と比べてエピトープに対して少なくとも２０倍、５０倍、１００倍、５００倍、１０００倍、５，０００倍、１０，０００倍、又はそれ以上の抗原又はエピトープに対するＫａを有する抗体によって示され得て、Ｋａとは、特定の抗体－抗原相互作用の会合速度を意味する。

【００３１】

「中和抗体」という用語は、ＣＤ４０Ｌの生物活性を阻害及び／中和することができる抗体、例えば、ＣＤ４０ＬへのＣＤ４０Ｌの結合を阻害又は予防又は低減し、したがってＣＤ４０Ｌにより誘因されるシグナル伝達経路を阻害若しくは低減し、及び／又はＣＤ４０ＬへのＣＤ４０Ｌの結合を阻害若しくは低減する、抗ＣＤ４０Ｌ抗体又はその抗原断片を包含する。

【００３２】

「アンタゴニスト（antagonistic）抗体」又は「アンタゴニスト（antagonist）抗体」という用語は、本明細書において等しく使用され、上記の中和抗体について説明されるように、ＣＤ４０Ｌの生物学的シグナル伝達活性を阻害及び／又は中和することができる抗体を包含する。

【００３３】

本明細書で用いられている用語及び表現は、限定するためではなく、説明のための用語として使用されており、示され、且つ説明される特徴の等価物又はその一部を除外するための、かかる用語及び表現の使用での意図はないが、本明細書に開示の方法及び組成物の範囲内で様々な修正が可能であることが認識される。したがって、本開示の態様が、好ましい実施形態、例示的実施形態、及び任意の特徴が含まれ得る様々な実施形態によって具体的に開示されているが、本明細書に開示される概念の修飾及び変更が当業者によって加

えられ得ることが理解されるべきである。かかる修飾及び変更は、添付の特許請求の範囲に記載され、及び添付の特許請求の範囲によって定義され得る、本開示の実施形態の範囲内であるとみなされる。

【００３４】

本明細書では、ポリペプチド又はアミノ酸配列間の同一性パーセントに言及する。２つの配列間の同一性パーセントは、配列によって共有される同一位置の数の関数であり、ギャップ数及び各ギャップ長さを考慮に入れ、２つの配列の最適アラインメントのために導入する必要がある。同一性は、「局所的同一性」又は「全体的同一性」として測定することができる。局所的同一性とは、ポリペプチド間の配列関連性の程度を意味し、かかる配列の文字列間の一致によって決定される。全体的同一性とは、参照ポリペプチドの全長と比較した、ポリペプチドの配列関連性の程度を意味する。別段の指定がない限り、本明細書で使用される、同一性とは、全体的同一性を意味する。本開示の目的では、ギャップペナルティ１２、ギャップ伸長ペナルティ４、及びフレームシフトギャップペナルティ５のBlossum 62スコアマトリックスを使用したNeedleman and Wunsch ((1970) J. Mol. Biol. 48:444-453)アルゴリズムを用いて、全体的同一性のパーセンテージが計算される。例えば、ＧＣＧソフトウェアパッケージのＧＡＰプログラムなど、Needleman and Wunschアルゴリズムが組み込まれた公的に利用可能なソフトウェアプログラムが多数ある。

【００３５】

ＣＤ４０Ｌは、ＣＤ１５４、ｇｐ３９、Ｔ－ＢＡＭ、５ｃ８抗原、又はＴＮＦ関連活性化タンパク質（ＴＲＡＰ）としても知られる。

【００３６】

本明細書全体を通して、文脈で特に必要とされない限り、「含む（comprise）」「含む（comprises）」、及び「含む（comprising）」という単語は、指定の工程若しくは要素、又は工程若しくは要素のグループの包含を意味するが、他のいずれかの工程若しくは要素、又は工程若しくは要素のグループの排除を意味するわけではないことを理解されよう。「からなる（consisting of）」とは、「からなる（consisting of）」というフレーズに続く何でも、を含むことを意味し、及びそのレーズに続く何でも、に限定される。したがって、「からなる（consisting of）」というフレーズは、挙げられる要素が必要とされるか、又は必須であること、及び他の要素が存在し得ないことを意味する。「から本質的になる（consisting essentially of）」とは、フレーズの後に挙げられる要素を含むことを意味し、挙げられる要素に関する開示内容に指定の活性若しくは作用に干渉しない、又は寄与する、他の要素に限定される。したがって、「から本質的になる（consisting essentially of）」というフレーズは、挙げられる要素が必要とされるか、又は必須であることを示すが、他の要素は任意であり、及び挙げられる要素の活性若しくは作用に実質的に影響するか否かに応じて、存在してもよいし、又は存在しなくてもよい。

【００３７】

本明細書で使用される「機能」及び「機能性」という用語は、本明細書に鑑みて理解される、その明白な、及び通常の意味を有し、生物学的、酵素的、又は治療的機能を意味する。

【００３８】

本明細書で使用される、いずれかの所定の物質、化合物、又は物質の「収率」という用語は、本明細書に鑑みて理解される、その明白な、及び通常の意味を有し、予想される総量に対する物質、化合物、又は材料の実際の総量を意味する。例えば、物質、化合物、又は材料の収率は、期待される総量の８０、８１、８２、８３、８４、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％、期待される総量の約８０、８１、８２、８３、８４、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％、期待される総量の少なくとも８０、８１、８２、８３、８４、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１０

０％、期待される総量の少なくとも約８０、８１、８２、８３、８４、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％、期待される総量の８０、８１、８２、８３、８４、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％以下、期待される総量の約８０、８１、８２、８３、８４、８５、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、又は１００％以下であり、数値間のすべての小数を含む。収率は、反応若しくはプロセスの効率、不要な副反応、分解、投入物質、化合物、若しくは材料の品質、又は製造工程中の所望の物質、化合物若しくは材料の損失によって影響を受ける場合がある。

【００３９】

本明細書で使用される、「単離された」という用語は、本明細書に鑑みて理解される、その明白な、及び通常の意味を有し、（１）最初に生成された時（天然で、及び／又は実験セッティングで生成されるかどうかにかかわらず）にそれと会合された成分の少なくとも一部から分離されている、及び／又は（２）人の手によって生成、調製、及び／又は製造されている、物質及び／又は実体を意味する。単離された物質及び／又は実体は、それらが最初に会合されていた他の成分から１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９８％、９９％で、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、約９５％、約９８％、約９９％で、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９８％、９９％で、少なくとも約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、約９５％、約９８％、約９９％で、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９８％、９９％以下で、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、約９５％、約９８％、約９９％以下で、実質的に１００％で、又は１００％（前述の値を含む、及び／又は前述の値をまたがる範囲）で分離され得る。一部の実施形態において、単離される作用物質（ａｇｅｎｔ）は、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％の純度であり、約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％の純度であり、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％の純度であり、少なくとも約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％の純度であり、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以下の純度であり、又は約８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以下の純度であり、実質的に１００％の純度、又は１００％の純度である（前述の値を含む、及び／又は前述の値をまたがる範囲）。本明細書で使用される、「単離された」物質は、「純粋」であり得る（例えば、他の成分を実質的に含有しない）。本明細書で使用される、「単離細胞」という用語は、多細胞生物又は組織に含有されない細胞を意味し得る。

【００４０】

「単離されたタンパク質」又は「単離されたポリペプチド」という用語（例えば、単離された抗体又は単離された抗原結合性断片）は、その起源又は由来によって、その天然状態ではそれに付随する、天然に会合された成分と会合していない、タンパク質又はポリペプチド；同一種由来の他のタンパク質を実質的に含まないタンパク質又はポリペプチド；異なる種由来の細胞によって発現されるタンパク質又はポリペプチド；若しくは天然で存在しないタンパク質又はポリペプチドである。したがって、化学的に合成されるポリペプチド、又はそれが天然に生じる細胞と異なる細胞系で合成されるポリペプチドは、その天然に会合された成分から「単離されている」。タンパク質は、当技術分野でよく知られているタンパク質精製技術を用いて単離することによって、天然に会合された成分を実質的に含有しないようにすることもできる。

【００４１】

本明細書で使用される、「生体内で（in vivo）」は、本明細書に鑑みて理解される、その明白な、及び通常の意味と考えられ、及び組織抽出物若しくは死んだ生物と対照的に、生きている生物、通常、動物、ヒトなどの哺乳動物、及び植物、又はこれらの生きている生物を構成する生細胞内の方法の実行を意味する。

【００４２】

本明細書で使用される、「生体外で（ex vivo）」は、本明細書に鑑みて理解される、その明白な、及び通常の意味と考えられ、及び天然条件の変更がほとんど加えられていない、生きている生物外の方法の実施を意味する。

【００４３】

本明細書で使用される、「インビトロ（in vitro）」は、本明細書に鑑みて理解される、その明白な、及び通常の意味と考えられ、及び例えば、ペトリ皿又は試験管における生物学的条件外の方法の実施を意味する。

【００４４】

本明細書で使用される、「核酸」、「核酸分子」又は「ヌクレオチド」とは、ポリヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド、例えばデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）又はリボ核酸（ＲＮＡ）、オリゴヌクレオチド、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）により産生される断片、及びライゲーション、切断、エンドヌクレアーゼ作用、エキソヌクレアーゼ作用のいずれかにより、及び合成的産生により産生される断片を意味する。核酸分子は、天然ヌクレオチド（ＤＮＡ及びＲＮＡなど）又は天然ヌクレオチドの類似体（例えば、天然ヌクレオチドの鏡像異性体型）、又は両方の組み合わせであるモノマーで構成され得る。修飾ヌクレオチドは、糖部位において、及び／又はピリミジン若しくはプリン塩基部位において変更を有し得る。糖の修飾としては、例えば、ハロゲン、アルキル基、アミン、及びアジド基での１つ又は複数のヒドロキシル基の置換が挙げられ、若しくはエーテル又はエステルとして官能基化され得る。さらに、糖部位全体が、アザ糖及び炭素環式糖類似体など、立体的及び電子的に類似の構造で置換され得る。塩基部位における修飾の例としては、アルキル化プリン及びピリミジン、アシル化プリン若しくはピリミジン、又は他の既知の複素環式置換が挙げられる。核酸モノマーは、リン酸ジエステル結合又はかかる結合の類似体によって連結することができる。リン酸ジエステル結合の類似体としては、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホロセレノエート、ホスホロジセレノエート、ホスホロアニロチオエート、ホスホロアニリデート（phosphoranilidate）、ホスホロアミダート等が挙げられる。「核酸分子」という用語は、ポリアミド主鎖に結合された天然又は修飾核酸塩基を含む、いわゆる「ペプチド核酸」も包含する。核酸は一本鎖又は二本鎖のいずれかであり得る。

【００４５】

本明細書で使用される、「ペプチド」、「ポリペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、本明細書に鑑みて理解される、その明白な、及び通常の意味を有し、及びペプチド結合により連結されたアミノ酸で構成される巨大分子を意味する。ペプチド、ポリペプチド、及びタンパク質の多くの機能は当技術分野で公知であり、限定されないが、酵素、構造、輸送、防御、ホルモン、又はシグナル伝達が挙げられる。ペプチド、ポリペプチド、及びタンパク質は、常にではないが、しばしば、核酸鋳型を用いてリボソーム複合体により生物学的に産生されるが、化学的合成も利用可能である。核酸鋳型を操作することによって、ペプチド、ポリペプチド、及びタンパク質の変異、例えば置換、欠失、トランケーション、付加、重複、又は複数のペプチド、ポリペプチド、若しくはタンパク質の融合が実施され得る。複数のペプチド、ポリペプチド、若しくはタンパク質のこれらの融合は、同じ分子において隣接して、若しくは例えば、リンカー、反復配列、エピトープ、若しくはタグの間に、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１５０、２００、若しくは３００塩基長である、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５

０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１５０、２００、若しくは３００塩基長である、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１５０、２００、若しくは３００塩基長である、少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１５０、２００、若しくは３００塩基長である、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１５０、２００、若しくは３００以下の塩基長である、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１５０、２００、若しくは３００以下の塩基長又は前述の長さのいずれか２つにより定義される範囲内のいずれかの長さの塩基長である他のいずれかの配列の間に、余分なアミノ酸と連結され得る。本明細書で使用される、ポリペプチドの「下流」という用語は、本明細書に鑑みて理解される、その明白な、及び通常の意味を有し、及び先の配列のＣ末端の後にある配列を意味する。本明細書で使用される、ポリペプチドの「上流」という用語は、本明細書に鑑みて理解される、その明白な、及び通常の意味を有し、及び後の配列のＮ末端の前にある配列を意味する。

【００４６】

本明細書で使用される、「遺伝子」という用語は、本明細書に鑑みて理解される、その明白な、及び通常の意味を有し、及びタンパク質又は機能性ＲＮＡをコードする核酸の一部を一般に意味し；しかしながら、その用語は任意に、調節配列を包含する。「遺伝子」という用語は、遺伝子調節配列（例えば、プロモーター、エンハンサー等）及び／又はイントロン配列を含み得ることは、当業者によって理解されよう。遺伝子の定義は、タンパク質をコードしないが、ｔＲＮＡ及びｍｉＲＮＡなどの機能性ＲＮＡ分子をコードする核酸の言及を含むことはさらに理解されよう。場合によっては、遺伝子は、転写、又はメッセージ産生又は組成に関与する調節配列を含む。他の実施形態において、遺伝子は、タンパク質、ポリペプチド、又はペプチドをコードする転写配列を含む。本明細書に記載の専門用語を踏まえて、「単離された遺伝子」は、他の天然遺伝子、調節配列、ポリペプチド、又はペプチドコード配列等の、他のかかる配列から実質的に離れて単離された、転写核酸（１つ又は複数）、調節配列、コード配列等を含み得る。この点で、「遺伝子」という用語は、転写されたヌクレオチド配列、及びその相補的配列を含む核酸を意味するために簡潔に使用される。当業者によって理解されるように、「遺伝子」というこの機能的用語は、両方のゲノム配列、ＲＮＡ若しくはＤＮＡ配列、又は遺伝子の非転写部分の核酸セグメントを含む、より小さな操作された核酸セグメント、限定されないが、遺伝子の非転写プロモーター若しくはエンハンサー領域などを含む。より小さな操作遺伝子核酸セグメントが発現し得て、又は核酸操作技術を用いて、タンパク質、ポリペプチド、ドメイン、ペプチド、融合タンパク質、変異体及び／又はその類のものを発現するように適応され得る。

【００４７】

本明細書で使用される「個人」、「対象」、「宿主」又は「患者」という用語は、当業者によって理解される、その通常の意味を有し、したがってヒト又は非ヒト哺乳動物を含む。「哺乳動物」という用語は、その通常の生物学的意味で使用される。したがって、それは具体的に、限定されないが、霊長類、例えばサル（Simian）（チンパンジー、類人猿（ape）、サル（monkey））、ヒト、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウサギ、イヌ、ネコ、げっ歯類、ラット、マウス、又はモルモットを含む。

【００４８】

本明細書に開示される寸法（dimension）及び値は、記載の正確な数値に厳密に制限

されると理解すべきではない。代わりに、別段の指定がない限り、かかる各寸法は、記載の値、及びその値周囲の機能的に等しい範囲のどちらも意味することが意図される。例えば、「２０ｍｍ」と開示される寸法は、「約２０ｍｍ」を意味することが意図される。

【００４９】

以下の略語が本明細書で使用される：スーパーオキシドジスムターゼ１（ＳＯＤ１）；Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）；主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）抗原提示細胞（ＡＰＣ）；リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、相補性決定領域（ＣＤＲ）。「ＩＰ」は腹腔内を意味し、「ＩＶ」は静脈内を意味する。

【００５０】

Ｒ１は、マウスＣＤ４０リガンドに結合するハムスターモノクローナル抗体である。本明細書で使用される「野生型」とは、非遺伝子導入マウスを意味する。本明細書で使用される「小分子」とは、２０００ダルトン未満の分子量を有する化合物を意味する。本明細書で使用される「処置（治療）」又は「処置（治療）する」は、予防的及び治療的処置を含む。「治療有効量」というフレーズは、特定の対象又は対象母集団において、単独での、又は別の医薬品若しくは処置と組み合わせての投与によって、処置される障害若しくは症状を抑制、又は改善させるのに十分な、化合物又はその薬剤として許容される塩の量を意味する。

【００５１】

作用薬（agent）、例えば医薬製剤の「有効量」とは、所望の治療的又は予防的結果を達成するのに、必要な投薬量及び期間にて、有効な量を意味する。

【００５２】

「親和性」とは、分子の単一結合部位（例えば、抗体）とその結合パートナー（例えば、抗原）との非共有結合的相互作用の総和の強さを意味する。特に指定がない限り、本明細書で使用される、「結合親和性」とは、結合対のメンバー（例えば、抗体及び抗原）間での１：１相互作用を反映する固有の結合親和性を意味する。そのパートナーＹに対する分子Ｘの親和性は一般に、抗体とその抗原との間の平衡解離定数（ＫＤ）、k_{off}／k_{on}比によって表され得る。ＫＤ及び親和性は反比例する。Ｋ値は、抗体の濃度（特定の実験に必要な抗体の量）に関係し、ＫＤ値が低いほど（濃度が低いほど）、抗体の親和性は高くなる。親和性は、本明細書に記載の方法など、当技術分野で公知の一般的な方法によって測定され得る。結合親和性を測定するための具体的な、説明的及び例示的な実施形態は、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、BIAcore（登録商標）装置（GE Healthcare Europe GmbH, Glattbrugg, Switzerland）での表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）によって、検体としてヒトＣＤ４０リガンドポリペプチドを使用して、タンパク質Ａ結合ＣＭ５研究グレードセンサーチップ（GE Healthcare Europe GmbH, Glattbrugg, Switzerland；ＢＲ－１０００－１４）上に抗体を捕捉することにより測定され得る。他の方法としては、ラジオイムノアッセイ、及び結合平衡除外法が挙げられる。結合平衡除外法は、抗原／抗体相互作用に関する平衡解離定数、並びに会合及び解離速度定数を測定することができる汎用イムノアッセイプラットフォームである。

【００５３】

ＴＭＢは、３，３’、５，５’－テトラメチルベンジジンの略語である。

【００５４】

本明細書で使用される「ＣＤＲドメイン」とは、フランキング配列を含む、又は含まない抗体相補性決定領域を意味する。

【００５５】

「エフェクター機能」とは、抗体アイソタイプによって異なる、抗体のＦｃ領域に起因する生物活性を意味する。抗体エフェクター機能の例としては、Ｃ１ｑ結合性及び補体依存性細胞障害（ＣＤＣ）；Ｆｃ受容体結合；抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）；食細胞活動；細胞表面受容体（例えば、Ｂ細胞受容体）のダウンレギュレーション；及びＢ細胞活性化が挙げられる。１つのエフェクター機能は、限定されないが、Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）（例えば、ＩｇＧ受容体Ｉａ（ＦＣγＲＩａ）の高親和性Ｆｃ領域（ＣＤ６４）、低親和

性免疫グロブリンγＦｃ領域受容体ＩＩａ（ＦＣγＲＩＩａ）（ＣＤ３２）、低親和性免疫グロブリンγＦｃ領域受容体ＩＩＩａ（ＦＣγＲＩＩＩＡ）（ＣＤ１６ａ）、低親和性免疫グロブリンγＦｃ領域受容体ＩＩＩｂ（ＦＣγＲＩＩＩｂ）（ＣＤ１６ｂ）などの、タンパク質に結合する、抗体のＦｃ若しくは定常領域の能力である。抗体及びその抗原結合性断片がＦｃドメインを有する、一部の実施形態において、Ｆｃドメインは、１つ又は複数のＦｃエフェクター機能を低減又は排除するために操作されている。好ましい実施形態において、Ｆｃドメインは、血小板活性化及び／又は血小板凝集、及び血栓塞栓症の付随するリスクを低減又は排除するために操作されている。

【００５６】

候補化合物の同定

共刺激経路は、他の相互作用と共に、Ｔ細胞上のＣＤ４０Ｌ（ＣＤ１５４、ｇｐ３９、Ｔ－ＢＡＭ、５ｃ８抗原、ＣＤ４０ＣＲ及びＴＲＡＰとしても知られる）への、Ｂ細胞上のＣＤ４０の結合を含む。ヒトＣＤ４０は、成熟Ｂ細胞、並びにマクロファージ、樹状細胞、線維芽細胞及び活性化内皮細胞上で発現される。ＣＤ４０：ＣＤ４０Ｌ結合の遮断は、Ｉ型ヘルパーＴ細胞応答の発生を促進すると考えられる。

【００５７】

これらの相互作用をブロックし、共刺激シグナルを阻害する化合物を使用して、研究の有意な物質（ｂｏｄｙ）によって、移植及び自己免疫の前臨床モデルにおけるＣＤ４０Ｌ、ＣＤ８０又はＣＤ８６のうちの１つ又は複数をブロックする免疫調節作用が実証されている。ブロッキング抗体又はＣＤ４０Ｌ－Ｉｇのアデノウイルス発現を用いたＣＤ４０Ｌ機能のブロッキングによって、３０～９０日、同種移植生存期間が向上する。ＡＰＣ上のＣＤ８０／ＣＤ８６を、ＣＴＬＡ４－Ｉｇ又はＣＴＬＡ４－Ｉｇのアデノウイルス発現で一過的にブロックする同様な研究によって、同種移植生存期間が向上する。これらのモデルにおける移植片拒絶は一過性であり、移植片拒絶は時間が経つにつれて起こる。より長い期間の移植片拒絶の阻止は、ＣＴＬＡ４－Ｉｇで共刺激経路をブロックすること、及び抗ＣＤ４０Ｌ抗体でＡＰＣのＣＤ４０Ｌ活性化をブロックすること、の両方によって達成することができる。

【００５８】

マウスにおけるＣＤ４０Ｌに対するブロッキング抗体又はＣＤ４０Ｌの遺伝子欠失によって、ＣＤ４０Ｌが、実験的アレルギー性脳脊髄炎（ＥＡＥ）の前臨床モデル、多発性硬化症、コラーゲン誘発関節炎及び全身性エリテマトーデスのモデルにおいて疾患進行、生存期間、及びサロゲートマーカーを改善することが実証されている。ＣＤ４０：ＣＤ４０Ｌ結合の遮断は、マクロファージの炎症誘発性活性の多くを仲介する、一酸化窒素を生成するマクロファージの能力を低減すると思われる。

【００５９】

かかる研究から、ＣＤ４０：ＣＤ４０Ｌ相互作用のブロッキング及び／又はＣＤ２８：ＣＤ８０若しくはＣＤ２８：ＣＤ８６相互作用のブロッキングは免疫応答を調節し得ると思われる。

【００６０】

免疫組織化学データは、遺伝子発現データとよく相関することが示され、これらのデータから、Ｇ９３Ａマウスにおいて疾患進行中の抗原提示細胞浸潤性骨格筋としてマクロファージが同定される。

【００６１】

Ｇ９３Ａ及び野生型動物からの腓腹筋中の潜在的な抗原提示細胞の存在及び所在を決定するために、Ｇ９３Ａ及び野生型マウスから１１０日目に収集された腓腹筋組織で免疫組織化学が実施された。採取直後に、組織をＯＣＴに包埋した。凍結切片をＨ＆Ｅ染色し、ミエリンに対する抗体（抗Ｓ１００ｂ抗体）、又はＴ造血細胞系統に対する抗体、例えばＴ細胞（抗ＣＤ３抗体）、Ｂ細胞（ＣＤ４５Ｒ　ｐａｎ　Ｂ細胞抗体）、及びマクロファージ（抗ＣＤ１１ｂ抗体）に対する抗体とハイブリダイズした。１１０日目に、ＣＤ１１ｂ陽性マクロファージの浸潤があり、マクロファージは、骨格筋を神経支配する神経の軸

索に局在化すると思われる。マクロファージの局在は、筋全体にわたって分散されず、炎症は、筋委縮又は筋繊維再構築が原因ではないと示唆される。

【００６２】

１１０日目に骨格筋における単球系細胞のその同一性を確認するため、及び非単球系細胞と比べてこれらの細胞の関連性を明らかにするために、マクロファージ系統に対して特異的な抗体のパネルで更なる免疫組織化学が実施された。抗Ｓ１００ｂ抗体を用いて、骨格筋を神経支配するミエリン関連軸索を標識した。マクロファージ特異的抗体（抗ＣＤ１１ｂ抗体、抗ＣＤ８６抗体及び抗ＭＡＣ１抗体）のすべてが、Ｇ９３Ａマウスの骨格筋を神経支配する神経の軸索にマクロファージを局在化し、野生型動物の軸索にはマクロファージは存在しなかった。マクロファージの局在は、筋肉を神経支配する神経に特異的であり、筋肉の筋繊維にマクロファージは存在しなかった。

【００６３】

遺伝子発現データから、共刺激経路と関連する遺伝子は、脊髄及び骨格筋の両方において疾患進行中に一時的に増加していることが示唆される。骨格筋へのマクロファージ浸潤のタイミングを特徴付けるために、Ｇ９３Ａマウスにおいて６０、８０、及び１００日目から、腓腹筋切片標本で免疫組織化学が実施された。６０日目にマクロファージ浸潤及び軸索への局在の証拠はなかった。マクロファージは８０日目に明らかとなり、骨格筋について上述の筋肉を神経支配する軸索に１１０日目に局在した。マクロファージの数は８０日目から１００日目の間に増加し、マクロファージの集積は、骨格筋を神経支配する軸索に特異的であった。

【００６４】

マクロファージ浸潤の増加を定量化するために、Ｇ９３Ａ動物５匹及び野生型動物５匹からの代表切片を抗ＣＤ８６抗体とハイブリダイズし、１０，０００平方ミクロン当たりのマクロファージ数をカウントした。野生型動物におけるマクロファージの数は、６０日、８０日及び１１０日時点で同じであった。マクロファージは、８０～１００日の間に一時的に骨格筋に蓄積し、野生型骨格筋中にはほとんどマクロファージが存在しない。

【００６５】

まとめると、免疫組織化学データは、遺伝子発現データと非常によく相関し、Ｇ９３Ａマウスモデルにおいて疾患進行中に抗原提示細胞浸潤性骨格筋としてマクロファージが同定される。予想外の知見は、クロファージ浸潤が、ミエリン及びマクロファージに対する抗体で標識化することにより局在化されるように、骨格筋を神経支配する軸索に特異的に標的化されると思われることである。

【００６６】

サンドイッチ形式でのマトリックスマッチ、非競合的酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）を用いて、マウスＣＤ４０Ｌ対して向けられたＭＲ１の組織レベルが決定された。７点標準曲線が、各プレート上に含まれた。ＰＢＳ希釈溶液中にスパイクされた精製ＭＲ１を使用して、標準物質を調製した。ＰＢＳ希釈溶液は、組織溶解産物から生じる非特異的な作用に対して補正するために、未知の試料の等しい希釈度にて正常マウス組織とマッチングされたマトリックスである。

【００６７】

メス及びオスのＧ９３Ａマウスの両方において投与（１０ｍｇ／ｋｇ，ＩＰ）後２週間にわたって薬物動態解析のために、８４の血漿試料が採取された。

【００６８】

消失半減期はメス（２３日）及びオス（２２日）で類似しており、マウスにおける典型的なマウスＩｇＧ２ベースの抗体に関する半減期に類似していた。抗ハムスター抗体応答の徴候は見られなかった。

【００６９】

メスは、オスよりもＭＲ１のやや小さい分布容積を示し、したがって同じ用量１０ｍｇ／ｋｇを投与した場合に、より高い血漿レベルを示す。オスは、より速いクリアランス及びより高い分布容積を示す。このように、同様な血漿レベルを達成するために、オスは、

より高い用量を必要とするだろう。図１Ａは、線形濃度（Ｙ）軸を用いて時間の経過によるＭＲ１濃度を示す。図１Ｂは、ｌｏｇ濃度（Ｙ）軸を用いて、時間の経過によるＭＲ１濃度を示す。

【００７０】

メスのＧ９３Ａマウス３６匹は同腹子（litter matched）であり、研究グループに無作為化された。Ｇ９３Ａマウス１８匹をＭＲＩ処置群に入れ、他のＧ９３Ａマウス１８匹を対照群に入れた。研究日数は出生からの日数に基づく。

【００７１】

ＭＲ１　５６μｇの単回注射が５０日目に腹腔内（ＩＰ）投与された。ボーラス注入に続いて、ＭＲ１　１８μｇの毎週の維持注射が、ＩＰ注射によって投与された。用量は賦形剤（リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ，ｐＨ７．３））中で総体積２００μｌに調製された。対照動物にＰＢＳ２００μｌを投与した。５４日目に開始し、研究の経過全体を通して動物を毎日モニターし、毎日の体重測定を行った。

【００７２】

変異型ＳＯＤ１遺伝子導入動物は、新生児として正常な体重（ＢＷ）の特徴を示し、成人期への非遺伝子導入動物と比較して正常に体重が増加する。導入遺伝子における遺伝的突然変異の性質及び変異型導入遺伝子のコピー数に応じて、体重減少は、成体動物において明らかとなり、死亡するまで続く。処置群及び対照群における体重減少の分析は、疾患の発症及び進行速度に対する推定の治療効果への洞察を提供することができる。体重に対するＭＲ１処置の影響を評価するために、２つの概略（summary）パラメーター：（１）研究の開始から、疾患発症に対する影響を反映し得るピーク体重の到達までの、ＢＷの変化；（２）疾患進行に対する影響を反映し得る、ピーク体重から死亡までのＢＷの変化；が調べられる。

【００７３】

４０日目からピーク体重到達の、比較用ＭＲ１処置群及び対照群の生存時間（time-to-event（イベントが起こるまでの時間））曲線を図２に示す。対照群についてのピーク体重までの時間中央値は、５１日であったＭＲ１処置群と比較して５０日であった。ログランク（log rank）及びウィルコクソン（Wilcoxon）統計学的モデル、コックス比例ハザード、又はパラメトリック統計的検定を用いて、カプラン・マイヤー（Kaplan Meier）法によって解析された場合に、この差は有意ではなかった。

【００７４】

ピーク体重から死亡までの時間の、比較用ＭＲ１処置群及び対照群の生存時間曲線を図３に示す。ピーク体重から死亡までの時間は、ＭＲ１処置動物において統計学的に有意に、１５日後だった。対照動物は、ピーク体重に到達した直後に死ぬリスクが、ＭＲ１処置動物よりも、２．４～４．７倍高い。対照群におけるピーク体重から死亡までの時間中央値は２６日であったのに対して、ＭＲ１処置群では４１日であった。この実施例において解析それぞれの有意性が、有意性をより良く評価するためにいくつかの方法で計算された。いくつかのアプローチを用いて解析した場合に、その遅れは統計学的に有意である（カプラン・マイヤー，ログランクｐ＝０．０１１０及びウィルコクソン，ｐ＝０．００６９；コックス比例ハザードモデルｐ＝０．０５１５１；パラメトリック統計モデル，ｐ＝０．０１２２）。体重データに基づいて、ＭＲ１は、Ｇ９３Ａマウスモデルにおける疾患の発症に対する影響が少ないと思われるが、ピーク体重から死亡までの体重減少の速度の減速に劇的な効果を有する。

【００７５】

処置された動物の生存期間は、対照動物よりも１３日遅かった。ピーク体重から死亡までの時間の、比較用ＭＲ１処置及び対照群の生存時間曲線を図４に示す。対照群の生存期間中央値は１２８日であり、ＭＲ１処置群の生存期間中央値は１４１日であった。対照動物は、ＭＲ１よりも早く死ぬリスクが２．８～３．２倍高かった。いくつかのアプローチを用いて解析した場合、その遅れは統計学的に有意である（カプラン・マイヤー，ログランク（ｐ＝０．００４０）及びウィルコクソン検定（ｐ＝０．０１０９）；コックス比例

ハザードモデル（ｐ＝０．００６０）；パラメトリック解析（ｐ＝０．００４９）。

【００７６】

メスのＧ９３Ａマウス６０匹及びオスのＧ９３Ａマウス３６匹は同腹子であり、処置群又は対照群にランダムに割り当てられた。メスのマウス３０匹及びオスのマウス１８匹を、５０日目に開始するＭＲ１で処置した。研究日数は出生からの日数に基づく。

【００７７】

メス又はオスのそれぞれにおいて、５０日目にＭＲ１　５．２２ｍｇ／ｋｇ又は６．７５ｍｇ／ｋｇの単回ボーラス注射を腹腔内に投与した。ボーラス注射に続いて、メスに、ＭＲ１　１ｍｇ／ｋｇを毎週注射し、オスには、ＩＰ注射によりＭＲ１　１．３４ｍｇ／ｋｇを毎週注射した。用量は賦形剤（リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ，ｐＨ７．３））中で総体積２００μｌに調製された。対照動物にＰＢＳ２００μｌを投与した。体重、及び上述の安楽死基準について、動物をモニターした。

【００７８】

４０日目からピーク体重に達するまでの時間の、比較用ＭＲ１処置及び対照群の生存時間曲線を図５Ａに示す。対照群のピーク体重までの時間中央値は、５３日であったＭＲ１処置群と比較して４９日であった。ログランク及びウィルコクソン統計学的モデル、コックス比例ハザード、又はパラメトリック統計的検定を用いて、カプラン・マイヤー法によって解析された場合に、この差は有意ではなかった。

【００７９】

ピーク体重から死亡までの時間の、比較用ＭＲ１処置群及び対照群の生存時間曲線を図５Ｂに示す。ピーク体重から死亡までの時間は、ＭＲ１処置動物において統計学的に有意に６日遅かった。対照群におけるピーク体重から死亡までの時間中央値は２９日であったのに対して、ＭＲ１処置群では３５日であった。この実施例において解析それぞれの有意性が、有意性をより良く評価するためにいくつかの方法で計算された。いくつかの統計学的モデル：カプラン・マイヤー，ログランク（ｐ＝０．０４１３）及びウィルコクソン（ｐ＝０．０７３２）；及びコックス比例ハザードモデル（ｐ＝０．０４６０）を用いて解析した場合に、その遅れは統計学的に有意であった。体重データに基づいて、ＭＲ１は、Ｇ９３Ａマウスモデルにおける疾患の発症に対する影響が少ないと思われるが、ピーク体重から死亡までの体重減少の速度の減速に劇的な効果を有する。

【００８０】

ＭＲ１群及び対照群動物が神経学的スコア２に進行した日齢、並びに神経学的スコア２での日数を図５Ｃに示す。対照群におけるスコア２に到達した時間は１１３日であり、ＭＲ１処置群では１２１日である。神経学的スコアデータに基づいて、ＭＲ１は、Ｇ９３Ａマウスモデルにおいておよそ８日、疾患発症を遅らせ、いくつかの統計学的モデル：カプラン・マイヤー，ログランク（ｐ＝０．００３８）及びウィルコクソン（ｐ＝０．００１７）；及びコックス比例ハザードモデル（ｐ＝０．００１０）を用いて解析した場合、その遅れは統計学的に有意である。

【００８１】

処置動物の生存期間は、対照動物よりも９日遅かった。対照群の生存期間中央値は１２４日であり、ＭＲ１処置群の生存期間中央値は、図５Ｄに示すように１３３日であった。いくつかの統計学的モデル：カプラン・マイヤー，ログランク（ｐ＝０．００４３）及びウィルコクソン検定（ｐ＝０．００４０）；及びコックス比例ハザードモデル（ｐ＝０．００３０）を用いて解析した場合、その遅れは統計学的に有意である。

【００８２】

本明細書に記載の実施例及び実施形態は、単に説明的な目的のためであり、それに照らして様々な修正又は変更が当業者に提案され、及び本出願の精神及び範囲、並びに添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれることが理解される。

【００８３】

目的の抗体の重鎖及び軽鎖をコードする核酸配列が、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞など哺乳動物細胞での発現に適するようにデザインされた。次いで、核酸が人

工的に合成され、標準分子生物学技術を用いて抗体発現ベクターBPJPuroにライゲートされた。BPJPuroは、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞における免疫グロブリンの選択可能な、及び安定な発現に対して最適化される二重（dual）遺伝子哺乳類発現ベクターである。次いで、そのベクターがＣＨＯ細胞にトランスフェクトされ、適切なトランスフェクタントが選択された。

【００８４】

同様に、配列番号９のアミノ酸配列を有する重鎖をコードする核酸（配列番号１０）、及び配列番号７のアミノ酸配列を有する軽鎖をコードする核酸（配列番号８）が合成され、抗体発現ベクターBPJPuroにライゲートされた。

【００８５】

重鎖及び軽鎖をコードする、得られた発現ベクターが、リポソーム仲介トランスフェクションを用いてＣＨＯ系（CHO SA, Cellectis SA, Paris, France）にトランスフェクトされた。安定なトランスフェクタントが、ピューロマイシン選択によって単離され、サブクローニングされて、クローン細胞系が提供された。候補細胞系を血清不含懸濁培養液に適応し、ＩｇＧ産生及び力強い成長のためにスクリーニングした。細胞系のうちの１つを選択し、ＪＢ５と名付け、細胞系をパイロット規模バイオリアクターで培養し、逐次濃縮、タンパク質Ａ／Ｇアフィニティークロマトグラフィー、及びサイズ排除クロマトグラフィーによって、条件培地から抗体ＪＢ５を精製した。

【００８６】

３部構成のサンドイッチＥＬＩＳＡアッセイを用いて、親抗体ｈｕ５ｃ８に対してＪＢ５抗体の結合キネティクスを決定した。ＰＢＳ２５０μｌでの３回洗浄を用いて、すべての洗浄を行った。ＪＢ５又はｈｕ５ｃ８抗体（２μｇ／ｍｌ）１００μｌ／ウェルで、９６ウェルポリスチレンプレートを４℃にて１６時間被覆した。プレートを洗浄し、次いで２％ウシ血清アルブミン／ＰＢＳで室温にて１時間ブロックした。プレートを洗浄し、組換えヒトＣＤ４０Ｌタンパク質（Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, California, USA）を、２０００ｎｇ／ｍｌで開始する２倍希釈によって滴定されたプレートに添加した。結合及び洗浄後、ビオチン標識ヤギ抗ヒトＣＤ４０Ｌポリクローナル抗体（２００ｎｇ／ｍｌ）１００μｌ及びストレプトアビジン－ホースラディッシュペルオキシダーゼ抱合体１００μｌを１００ｎｇ／ｍｌにて使用して、結合されたＤ４０Ｌタンパク質を検出した。chromagen TMB（３，３’，５，５’－テトラメチルベンジジン）で比色定量検出を実施し、４５０ｎｍでの吸収の分光光度法分析を実施した。得られた結合曲線（図６）から、ＪＢ５（●）は、親抗体ｈｕ５ｃ８（■）に対して非常に類似のＣＤ４０Ｌ結合を有することが分かる。ＪＢ５と同じＦｃドメインを有する対照タンパク質ＣＴＬＡ４－ＩｇＧ１（▼）は、有意な結合を示さなかった。ｈｕ５ｃ８及びＪＢ５に関するＥＣ５０計算値はそれぞれ、１１４ｎＭ及び１３７ｎＭであった。ＪＢ５－Ｒ２８Ｋ及びＪＢ５－Ｋ７４Ｒは、ＪＢ５と類似の結合を示した。

【００８７】

５ｃ８又はＡＴ－１５０１（テゴプルバートとしても知られる，ＣＤ４０リガンドを阻害するヒト化モノクローナル抗体）に対するすべての１６クローンからの抗体のＣＤ４０Ｌ結合を比較するために、結合アッセイを２クローンを使用して実施し、５ｃ８及びＡＴ－１５０１は同じ９６ウェルアッセイプレートで行われた。３部構成のサンドイッチＥＬＩＳＡアッセイを用いて、参照抗体５ｃ８－１９及びＡＴ－１５０１と比較して、本開示の抗体の結合レベルを決定した。９６ウェルポリスチレンプレートを、ＰＢＳ中で２μｇ／ｍｌ用いて、組換えヒトＣＤ４０Ｌ（BioLegendカタログ番号５９１７０６）で被覆し、Costar９６ウェルハーフエリア高結合アッセイプレート（Corning 3690）に５０μｌ／ウェルを添加し、４℃で一晩インキュベートした。プレートを（１×）ＰＢＳ／１．０％ＢＳＡ（１４０μｌ／ウェル）で室温にて１時間ブロックして、バックグラウンド結合を防いだ。５Ｃ８又はＡＴ１５０１（２μｇ／ｍｌから、逐次２倍希釈）の結合曲線を添加し（５０μｌ／ウェル）、室温で１時間インキュベートした。プレートを洗浄し、ＨＲＰ－（Ｆａｂ２）ロバ抗ヒトＩｇＧ（Ｆｃ特異的）（Jackson Immuno.709-036

-098）と共に希釈度１：１０，０００（５０μｌ／ウェル）にて室温で１時間インキュベートした。プレートを洗浄し、ＴＭＢ基質（Surmodics BioFX TMBW-1000-01）を添加した（５０μｌ／ウェル）。２NH_2SO_4　２５μｌを用いて、発色現像を室温で５分後に止める。SoftMax Pro 6.2.2プログラムを使用して、Molecular Devices SpectraMax M5プレートリーダーでプレートを読み取り、４５０ｎｍで吸光度を決定する。

【００８８】

相対的ＣＤ４０Ｌ結合能を以下の通りに計算した：［ＩＣ５０（クローン）／ＩＣ５０（５ｃ８又はＡＴ－１５０１）×１００％］。５ｃ８に対する１６クローンのランク付けされた力価（potency）を図１３Ａに示し、ＡＴ－１５０１に対するランク付けされた力価を図１３Ｂに示す。得られた結合曲線を図１４Ａ～１４Ｑ（５ｃ８に対する１６クローンの比較，図１４ＨはＡＴ－１５０１と５ｃ８の比較を示す）及び図１５Ａ～１５Ｑ（ＡＴ－１５０１に対する１６クローンの比較，図１５ＨはＡＴ－１５０１と５ｃ８の比較を示す）に示す。各クローンのＩＣ５０、ＬＣＬ、ＵＣＬ及び相対力価を表１（５ｃ８との比較）及び表２（ＡＴ－１５０１との比較）に示す。

【００８９】

【表１】

表 1:

図面番号	クローン	IC50	LCL	UCL	相対力価
14A	16-3	0.022	0.017	0.026	46
	5c8	0.047	0.040	0.054	
14B	8-3	0.036	0.028	0.043	51
	5c8	0.070	0.062	0.078	
14C	12-4	0.020	0.013	0.027	47
	5c8	0.042	0.038	0.046	
14D	8-4	0.036	0.030	0.041	51
	5c8	0.070	0.062	0.078	
14E	13-2	0.020	0.013	0.027	48
	5c8	0.041	0.038	0.045	
14F	4-4	0.037	0.029	0.045	51
	5c8	0.072	0.064	0.081	
14G	17-1	0.028	0.023	0.033	63
	5c8	0.044	0.036	0.053	
14H	AT-1501	0.049	0.043	0.056	95
	5c8	0.052	0.046	0.058	
14I	5-3	0.055	0.047	0.063	76
	5c8	0.072	0.064	0.081	
14J	6-6	0.065	0.059	0.070	106
	5c8	0.061	0.054	0.068	
14K	18-2	0.041	0.036	0.046	92
	5c8	0.044	0.036	0.053	
14L	10-4	0.075	0.065	0.086	113
	5c8	0.067	0.058	0.076	
14M	10-1	0.079	0.070	0.089	119
	5c8	0.067	0.058	0.076	
14N	7-5	0.102	0.094	0.111	168
	5c8	0.061	0.054	0.068	

【００９０】

【表２】

図面番号	クローン	IC50	LCL	UCL	相対力価
14O	15.4	0.063	0.056	0.069	133
	5c8	0.047	0.040	0.054	
14P	11-5	0.092	0.071	0.112	177
	5c8	0.052	0.046	0.058	
14Q	15-1	0.081	0.073	0.089	163
	5c8	0.050	0.046	0.053	

【００９１】

【表３】

表 2:

図面番号	クローン	IC50	LCL	UCL	相対力価
15A	12-4	0.020	0.013	0.027	45
	AT-1501	0.044	0.039	0.049	
15B	8-3	0.036	0.028	0.043	59
	AT-1501	0.060	0.053	0.068	
15C	13-2	0.020	0.013	0.027	45
	AT-1501	0.044	0.038	0.049	
15D	8-4	0.036	0.030	0.041	59
	AT-1501	0.060	0.053	0.068	
15E	16-3	0.022	0.017	0.026	48
	AT-1501	0.045	0.039	0.051	
15F	4-4	0.037	0.029	0.045	60
	AT-1501	0.062	0.054	0.070	
15G	17-1	0.028	0.023	0.033	66
	AT-1501	0.042	0.035	0.050	
15H	5c8	0.052	0.046	0.058	105
	AT-1501	0.049	0.043	0.056	
15I	5-3	0.055	0.047	0.063	89
	AT-1501	0.062	0.054	0.070	
15J	10-4	0.075	0.065	0.086	115
	AT-1501	0.066	0.056	0.076	
15K	18-2	0.041	0.036	0.046	96
	AT-1501	0.042	0.035	0.050	
15L	10-1	0.079	0.070	0.089	121
	AT-1501	0.066	0.056	0.076	
15M	6-6	0.065	0.059	0.070	132
	AT-1501	0.049	0.047	0.051	
15N	11-5	0.092	0.071	0.112	174
	AT-1501	0.053	0.050	0.056	

【００９２】

【表４】

図面番号	クローン	IC50	LCL	UCL	相対力価
15O	15-4	0.063	0.056	0.069	139
	AT-1501	0.045	0.039	0.051	
15P	7-5	0.102	0.094	0.111	210
	AT-1501	0.049	0.047	0.051	
15Q	15-1	0.081	0.073	0.089	159
	AT-1501	0.051	0.046	0.055	

【００９３】
１６ＶＨ／ＶＬ抗体クローンは、２つの変異Ｐ２３８Ｓ及びＮ２９７Ｇ（配列番号２１）を有するＩｇＧ１Ｆｃで作成された。これらの抗体クローンは、ヒトＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩａ及びＦｃγＲＩＩＩａへの結合に対するＦｃエフェクター機能についてアッセイされた。
【００９４】
抗ＣＤ４０Ｌ抗体（ネガティブコントロールとして含まれるアバタセプト）を（１×）ＰＢＳ中で２μｇ／ｍｌに希釈し、５０μｌ／ウェルをCostar ９６ウェルハーフエリア高結合アッセイプレート（Corning 3690）に添加して４℃で一晩インキュベートした。プレートを（１×）ＰＢＳ／１．０％ＢＳＡ（１４０μｌ／ウェル）で室温にて１時間ブロックして、バックグラウンド結合を防いだ。組換えヒトＦｃγＲＩ、ＩＩａ、ＩＩＩａ及びＩＩＩｂ（５μｇ／ｍｌから、逐次２倍希釈）の結合曲線を添加し（５０μｌ／ウェル）、室温で１時間インキュベートした。プレートを洗浄し、マウス抗ヒトＣＤ１６（抗ＦｃＲＩＩＩ）；ＣＤ３２（抗ＦｃＲＩＩａ）又はＣＤ６４（抗ＦｃＲＩ）（eBioSciences/Invitrogen 14-0168-82;16-0329-81;14-0649-82）と共に２μｇ／ｍｌ（５０μｌ／ウェル）にて室温で１時間インキュベートした。プレートを洗浄し、ＨＲＰ－（Ｆａｂ２）ヤギ抗マウスＩｇＧ（Ｆｃ特異的）（Jackson Immuno. 116-036-071）と共に希釈度１：１０，０００にて室温で１時間インキュベートした。プレートを洗浄し、ＴＭＢ基質（Surmodics BioFX TMBW-1000-01）を添加した（５０μｌ／ウェル）。２Ｎ H_2SO_4（２５μｌ／ウェル）を用いて、発色現像を室温で５分後に止めた。SoftMax Pro 6.2.2プログラムを使用して、Molecular Devices Spectra Max M5プレートリーダーでプレートを読み取り、４５０ｎｍで吸光度を決定した。
【００９５】
図面に見られるように、本出願に開示のクローンは３つのＦｃ受容体への結合にネガティブであり、５ｃ８はＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩａには結合するが、ＦｃγＲＩＩＩａ又はＦｃγＲＩＩＩｂには結合しなかった。図１６Ａ及び１６Ｂのそれぞれが、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの結合曲線と比較される、８つの抗体クローンについてのＦｃγＲＩａへの結合を示す。図１７Ａ及び１７Ｂはそれぞれ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの結合曲線と比較される、８つの抗体クローンについてのＦｃγＲＩＩａへの結合を示す。図１８Ａ及び１８Ｂはそれぞれ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの結合曲線と比較される、８つの抗体クローンについてのＦｃγＲＩＩＩａへの結合を示す。図１８Ｃ及び１８Ｄはそれぞれ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの結合曲線と比較される、８つの抗体クローンについてのＦｃγＲＩＩＩｂへの結合を示す（図１６Ａ、１７Ａ、１８Ａ及び１８Ｂは、抗体クローン４－４、５－３、６－６、７－

５、８－３、８－４、１０－１及び１０－４からの結果を示す；図１６Ｂ、１７Ｂ、１８Ｃ及び１８Ｄは、抗体クローン１１－５、１２－４、１３－２、１５－１、１５－４、１６－３、１７－１及び１８－２からの結果を示す）。

【００９６】

抗ＣＤ４０Ｌ抗体（ネガティブコントロールとして含まれるアバタセプト）を（１×）ＰＢＳ中に２μｇ／ｍｌに希釈し、５０μｌ／ウェルをCostar ９６ウェルハーフエリア高結合アッセイプレート（Corning 3690）に添加して４℃で一晩インキュベートした。プレートを（１×）ＰＢＳ／１．０％ＢＳＡ（１４０μｌ／ウェル）で室温にて１時間ブロックして、バックグラウンド結合を防いだ。１０μｇ／ｍｌから逐次２倍希釈の天然ヒトＣ１ｑタンパク質（Abcam ab96363）の結合曲線を室温で１時間添加した（５０μｌ／ウェル）。プレートを洗浄し、ＨＲＰ－ヒツジ抗ヒトＣ１ｑ（Abcam ab46191）を希釈度１：４００にて添加し（５０μｌ／ウェル）、室温で１時間インキュベートした。プレートを洗浄し、ＴＭＢ基質（Surmodics BioFX TMBW-1000-01）を添加した（５０μｌ／ウェル）。２Ｎ H_2SO_4（２５μｌ／ウェル）を用いて、発色現像を室温で５分後に止めた。SoftMaxPro 6.2.2プログラムを使用して、Molecular Devices SpectraMax M5プレートリーダーでプレートを読み取り、４５０ｎｍで吸光度を決定した。

【００９７】

図面で見られるように、本開示のすべての１６抗体クローンからの抗体はＣ１ｑへの結合に対してネガティブであったのに対して、５ｃ８は有意な結合を示した。図１９Ａ及び１９Ｂはそれぞれ、５ｃ８、ＡＴ－１５０１及びアバタセプトの結合曲線と比較される、８つの抗体クローンについてのＣ１ｑへの結合を示す。図１９Ａは、抗体クローン４－４、５－３、６－６、７－５、８－３、８－４、１０－１及び１０－４からの結果を示し；図１９Ｂは、抗体クローン１１－５、１２－４、１３－２、１５－１、１５－４、１６－３、１７－１及び１８－２からの結果を示す。

【００９８】

遺伝子発現データが共刺激因子経路の関与を示したため、ＭＲＩの有効性がＧ９３Ａモデルで評価された。ＭＲ１はＣＤ４０Ｌに結合し、したがって、免疫応答に関係する共刺激経路に関与するＣＤ４０のその相互作用がブロックされる。その両方が強い免疫学的構成要素（immunologic component）を有する、慢性関節リウマチ及び移植片対宿主疾患の治療に、ＭＲ１が効果的であることが文献に報告されている。慢性関節リウマチは自己免疫疾患であり、宿主の身体が移植組織に対して活発な免疫応答を開始した場合、移植片対宿主疾患が生じる。

【００９９】

本開示による方法は、ＣＤ４０ＬとＣＤ４０の相互作用をブロックし、及び／又はＣＤ２８とＣＤ８０の相互作用をブロックし、及び／又はＣＤ２８とＣＤ８６の相互作用をブロックする化合物を、患者に投与することによって、腎臓関連疾患、障害又は合併症などの腎臓関連自己免疫障害など、自己免疫障害を有する患者を治療する方法を含む。一部の実施形態において、その方法は、ＣＤ４０ＬとＣＤ４０の相互作用をブロックする化合物を患者に投与することによって、大腸炎、薬剤誘発ループス腎炎、ループス腎炎、腎症、慢性腎臓疾患、移植片対宿主疾患、腎臓の移植、移植免疫応答、移植片拒絶、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性腎臓疾患、急性腎障害、腎不全、多発性嚢胞腎、血尿、ファブリー病、ループス腎炎、アルポート症候群、ＩｇＭ腎症、間質性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、単純性腎嚢胞、腎臓感染症、腎結石、又はＩｇＡ腎症を有する患者を治療することを含む。一部の実施形態において、その方法は、抗ＣＤ４０Ｌ抗体を投与することによって、患者を治療することを含む。一部の実施形態において、その方法は、自己免疫疾患を有する患者を治療することを含む。自己免疫疾患の非制限的な例としては、全身性エリテマトーデス紅斑、１型糖尿病、重症筋無力症、炎症性腸疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、慢性関節リウマチ、乾癬、アジソン病、クローン病、ぶどう膜炎、多発性硬化症、溶血性貧血、及びグレーヴス病が挙げられる。

【０１００】
本明細書で提供される治療化合物は、ＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする化合物を含む。例えば、多くの動物研究には、ＣＤ４０：ＣＤ４０Ｌ結合を妨げることができる作用物質（agent）が説明されている（例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第２００５１５８３１４号及び米国特許第７１７３０４６号参照）。多くの抗ＣＤ４０Ｌ抗体が作成されており、及び特徴付けられている（例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Bristol-Myers Squibbへの米国特許第５，８７６，９５０号参照）。本開示の方法において有用な抗ＣＤ４０Ｌ抗体としては、限定されないが、ＭＲ１、Taconic（Hudson, NY）及びBD Biosciences（SanJose, CA）から入手可能なハムスターモノクローナル抗体；５ｃ８，米国特許第５，４７４，７７１号（参照により本明細書に組み込まれる）に記載のヒト化抗体；ハムスターヒトキメラ抗体，ＩＤＥＣ１３１／Ｅ６０４０は、マウスモノクローナル抗体クローン２４－３１のＣＤＲと共にヒトγ－１重鎖及びヒトカッパ軽鎖を含むヒト化モノクローナル抗体であり、Ancellから入手可能である（カタログＸ３５３－０２０,Bayport, Minn.）；ＡＢＩ７９３；Ｓｇｎ－４０；ＩｍｘＭ９０（Immunex）；ＩｍｘＭ９１（Immunex）；ＩｍｘＭ９２（Immunex）；及びＧｅｎｚｙｍｅ（Cambridge, Mass.，カタログ番号８０－３７０３－０１）から市販されている抗ＣＤ４０Ｌ　ｍＡｂ；が挙げられる。また、PharMingen（San Diego，カタログ番号３３５８０Ｄ）から抗ＣＤ４０Ｌ　ｍＡｂも市販されている。本開示による実施形態は、抗ＣＤ４０Ｌ抗体など、ＣＤ４０Ｌに結合することができるいずれかの化合物を治療有効量で投与することを含む、腎臓関連自己免疫疾患、障害、又は合併症を有する患者を治療する方法を包含する。一実施形態は、その方法は、腎臓関連自己免疫疾患、障害、又は合併症を有する患者を治療することを含み、ＭＲ１、５ｃ８、ＩＤＥＣ１３１／Ｅ６０４０、クローン２４－３１、ＡＢＩ７９３、ＩｍｘＭ９０、ＩｍｘＭ９１、ＩｍｘＭ９２、又はＳｇｎ－４０から選択される抗ＣＤ４０Ｌ抗体を治療有効量で投与することを含む。一実施形態において、抗体は５ｃ８である。別の実施形態において、抗体はＭＲ１である。

【０１０１】
一部の実施形態において、腎臓関連疾患、障害、又は合併症は、ＣＤ４０ＬとＣＤ４０の相互作用をブロックする化合物を患者に投与することによる、大腸炎、薬剤誘発ループス腎炎、ループス腎炎、腎症、慢性腎臓疾患、移植片対宿主疾患、腎臓の移植、移植免疫応答、移植片拒絶、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性腎臓疾患、急性腎障害、腎不全、多発性嚢胞腎、血尿、ファブリー病、ループス腎炎、アルポート症候群、ＩｇＭ腎症、間質性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、単純性腎嚢胞、腎臓感染症、腎結石、又はＩｇＡ腎症である。一部の実施形態において、患者を治療する方法は、抗ＣＤ４０Ｌ抗体を投与することによる方法である。一部の実施形態において、その方法は、自己免疫疾患を有する患者を治療することを含む。自己免疫疾患の非制限的な例としては、全身性エリテマトーデス紅斑、１型糖尿病、重症筋無力症、炎症性腸疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、慢性関節リウマチ、乾癬、アジソン病、クローン病、ぶどう膜炎、多発性硬化症、溶血性貧血、及びグレーヴス病が挙げられる。一部の実施形態において、抗ＣＤ４０Ｌ抗体はＭＲ１である。一部の実施形態において、抗ＣＤ４０Ｌ抗体は５ｃ８である。

【０１０２】
一部の実施形態において、治療の方法は、治療有効量の抗ＣＤ４０抗体を投与することを含む。一部の実施形態において、抗ＣＤ４０Ｌ化合物は、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆ（ａｂ’）、単鎖抗体、ポリペプチド、ポリペプチドの融合構築物等である。一部の実施形態において、化合物は、ＣＤ４０：ＣＤ４０Ｌ相互作用をブロックすることができる小分子化合物である。一部の実施形態において、これらの化合物としては、ＢＩＯ３４１７、又はＣＤ４０：ＣＤ４０Ｌ相互作用をブロックする能力を有する、米国特許第７，１７３，０４６号に開示される化合物のいずれかが挙げられる。

【０１０３】
ＣＤ４０：ＣＤ４０Ｌ相互作用をブロックする化合物は、他の化合物と併せて投与され

得る。したがって、一部の実施形態において、本明細書に記載の患者を治療する方法は、ＣＤ８０とＣＤ２８の相互作用をブロックする化合物と併せて、ＣＤ４０ＬとＣＤ４０の相互作用をブロックする化合物を投与することを含む。一部の実施形態において、その方法は、ＣＤ８６とＣＤ２８の相互作用をブロックする化合物と併せて、ＣＤ４０ＬとＣＤ４０の相互作用をブロックする化合物を投与することを含む。一部の実施形態において、ＣＤ８０とＣＤ２８の相互作用をブロックする化合物は、ガリキシマブ、又はＨ１ｆ１＆ｈ３ｄ１、又は１６Ｃ１０、又は７Ｃ１０である。一部の実施形態において、ＣＤ８６とＣＤ２８の相互作用をブロックする化合物は、34バタセプト又はベラタセプトなどのＣＴＬＡ４－Ｉｇタンパク質抱合体である。本開示による実施形態は、ＣＤ８０とＣＤ２８の相互作用をブロックする化合物と併せてＣＤ４０ＬとＣＤ４０の相互作用をブロックする化合物を投与すること、或いはＣＤ８６とＣＤ２８の相互作用をブロックする化合物と併せてＣＤ４０ＬとＣＤ４０の相互作用をブロックする化合物を治療有効量で投与することを含む、腎臓関連疾患、障害、又は合併症を含む、腎臓関連自己免疫障害などの自己免疫障害を有する患者を治療する方法であって、腎臓関連疾患、障害又は合併症が、ＣＤ４０ＬとＣＤ４０の相互作用をブロックする化合物を患者に投与することによる、大腸炎、薬剤誘発ループス腎炎、ループス腎炎、腎症、慢性腎臓疾患、移植片対宿主疾患、腎臓の移植、移植免疫応答、移植片拒絶、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性腎臓疾患、急性腎障害、腎不全、多発性嚢胞腎、血尿、ファブリー病、ループス腎炎、アルポート症候群、ＩｇＭ腎症、間質性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、単純性腎嚢胞、腎臓感染症、腎結石、又はＩｇＡ腎症である、方法も含む。一部の実施形態において、その方法は、抗ＣＤ４０Ｌ抗体を投与することを含む。一部の実施形態において、その方法は、自己免疫疾患を有する患者を治療することを含む。自己免疫疾患の非制限的な例としては、全身性エリテマトーデス紅斑、１型糖尿病、重症筋無力症、炎症性腸疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、慢性関節リウマチ、乾癬、アジソン病、クローン病、ぶどう膜炎、多発性硬化症、溶血性貧血、及びグレーヴス病が挙げられる。一部の実施形態において、ＣＤ４０ＬとＣＤ４０の相互作用をブロックする化合物はＭＲ１であり、ＣＤ２８とＣＤ８６、又はＣＤ２８とＣＤ８０の相互作用をブロックする化合物はアバタセプト、ガリキシマブ又はベラタセプトである。一部の実施形態において、ＣＤ４０ＬとＣＤ４０の相互作用をブロックする化合物は５ｃ８である。一部の実施形態において、その方法は、アバタセプト又はベラタセプトと併せてＭＲ１を治療有効量で投与することを含む。一部の実施形態において、その方法は、アバタセプト又はベラタセプトと併せて５ｃ８を治療有効量で投与することを含む。

【０１０４】

腎臓関連自己免疫疾患、障害、及び病状

本開示は、腎臓関連自己免疫疾患、障害、及び／又は病状を含む、１種又は複数種の自己免疫疾患を有する対象の治療に関する。一部の実施形態において、自己免疫疾患は腎臓関連疾患、障害、又は病状である。一部の実施形態において、腎臓関連疾患、障害、又は病状は、腎臓移植後の合併症である。一部の実施形態において、腎臓関連疾患、障害、又は病状は腎移植片拒絶である。一部の実施形態において、腎臓関連疾患、障害、又は病状は移植片対宿主病である。一部の実施形態において、腎臓関連疾患、障害、又は病状は慢性腎臓疾患である。一部の実施形態において、腎臓関連疾患、障害、又は病状は腎症である。一部の実施形態において、腎臓関連疾患、障害、又は病状はＩｇＡ腎症である。一部の実施形態において、腎臓関連疾患、障害、又は病状は腎臓の自己免疫疾患である。一部の実施形態において、腎臓関連疾患、障害、又は病状は炎症であるか、又は炎症を伴う。

【０１０５】

ＣＤ４０又はＣＤ４０Ｌを標的化する、本明細書に開示の化合物は、腎臓が損なわれる、いずれかの疾患、障害、又は病状に対して使用され得ると理解されるだろう。腎臓関連疾患、障害、及び病状の非制限的な例としては：大腸炎、薬剤誘発ループス腎炎、ループス腎炎、腎症、慢性腎臓疾患、移植片対宿主疾患、腎臓の移植、移植免疫応答、移植片拒絶、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性腎臓疾患、急性腎障害、腎不全、多発性嚢胞腎、

血尿、ファブリー病、ループス腎炎、アルポート症候群、ＩｇＭ腎症、間質性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、単純性腎嚢胞、腎臓感染症、腎結石、ＩｇＡ腎症、全身性エリテマトーデス紅斑、１型糖尿病、重症筋無力症、炎症性腸疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、慢性関節リウマチ、乾癬、アジソン病、クローン病、ぶどう膜炎、多発性硬化症、溶血性貧血、グレーヴス病、アブデルハルデン・カウフマン・リグナック症候群（腎症シスチン蓄積症）、腹部コンパートメント症候群、アセトアミノフェン誘発腎毒性、急性腎不全／急性腎障害、運動後急性腎不全（ＡＬＰＥ）、腎性低尿酸血、急性葉性ネフロニア、急性リン酸腎症、急性腎尿細管壊死、アデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ欠損症、アデノウイルス腎炎、アラジル症候群、アルカプトン尿症、アルポート症候群、アルストレム症候群、アミロイドーシス、心内膜炎及び他の感染症に関連するＡＮＣＡ血管炎、血管筋脂肪腫、アナボリックステロイド乱用、鎮痛薬腎症、神経性食欲不振及び腎臓疾患、アンギオテンシン抗体及び巣状分節状糸球体硬化症、抗凝血物質関連腎症、抗リン脂質症候群、抗ＬＲＰ２腎症、抗刷子縁腎症、抗ＴＮＦ－α治療関連糸球体腎炎、ＡＰＯＬ１変異、見かけの鉱質コルチコイド過剰症候群、アリストロキン酸腎症、漢方薬腎症、バルカン風土病腎症、尿管の動静脈奇形及びフィステル、非定型溶血性尿毒症症候群、常染色体優性低カルシウム血症、バルデー・ビードル（Bardet-Biedl）症候群、バーター（Bartter）症候群、バスソルト及び急性腎障害、ビールポトマニア、ビート尿、β－サラセミア腎疾患、胆汁円柱腎症、バート・ホッグ・デュベ症候群、自然腎におけるＢＫポリオーマウイルス腎症、膀胱破裂、膀胱括約筋筋失調、膀胱タンポナーデ、ボディービルダーの糸球体症、ボーダークロッサーズ（Border-Crossers）腎症、バーボンウイルス及び急性腎障害、ＢＲＡＳＨ症候群、急性腎機能不全、バイエッタ（Byetta）及び腎不全、Ｃ１ｑ腎症、Ｃ３糸球体症、Ｃ４糸球体症、ＣＡＫＵＴ（腎臓及び尿管の先天性異常）、腎杯憩室、カルシニューリン阻害剤腎毒性、Callilepsis Laureola中毒、カンナビノイド悪阻急性腎不全、毛細血管漏出症候群、カルコノイド（Carconoid）症候群及び腎不全、心腎症候群、カルフィルゾミブ誘発腎障害、ＣＦＨＲ５腎症、糸球体症を伴うシャルコー・マリー・トゥース病、コレステロール塞栓、チャーグ・ストラウス症候群、乳び尿、繊毛病、シスプラチン腎毒性、寒冷利尿、コリスチン腎毒性、コラーゲン線維症性糸球体症、虚脱性糸球体症、ＣＭＶに関連する脱性糸球体症、併用抗レトロウイルス（ｃＡＲＴ）関連腎症、先天性副腎皮質過形成、１７－α－ヒドロキシラーゼ／７　２０－リアーゼ欠損症、腎臓及び尿路（ＣＡＫＵＴ）先天性異常、先天性ネフローゼ症候群、うっ血性腎不全、コノレナル症候群（メインザー・サルディノ症候群又はサルディノ・メインザー疾患）、造影剤腎症、硫酸銅中毒、コロナウイルス（ＣＯＶＩＤ－１９）関連腎不全及び腎臓疾患、皮質壊死、クリゾチニブ関連急性腎障害、Crying Kidneys、クリオクリスタルグロブリン血症、クリオグロブリン血症、クリスタルグロブリン誘発腎症、結晶蓄積性組織球症、嚢胞性腎臓疾患、後天性嚢胞性腎臓疾患、限局性腎不全、シスチン尿症、シスチン蓄積症、ダサチニブ誘発ネフローゼ域タンパク尿、デフェラシロクス（Exjade）腎毒性、膜性増殖性糸球体腎炎（ＭＰＧＮ２型）、デント病（Ｘ染色体連鎖劣性腎結石症）、ＤＨＡ結晶質腎症、不均衡症候群、糖尿病性腎臓疾患、びまん性メサンギウム硬化症、利尿、ジリンマメ中毒（Djenkolism）、重複腎盂尿管、ＥＡＳＴ症候群、異所性腎臓、浮腫、腫脹、末期腎臓疾患、エルドハイム・チェスター病、ファブリー病、家族性低カルシウム高カルシウム血症、ファンコニ症候群、フレーザー症候群、フィブロネクチン糸球体症、細線維性糸球体腎炎及びイムノタクトイド糸球体症、細線維性糸球体腎炎、コンゴー、フレーリー症候群、体液過剰（Fluid Overload）、血液量過多、巣状分節状糸球体硬化症、巣状硬化、巣状糸球体硬化症、完全心ブロックを伴う巣状分節状糸球体硬化症（家族性）、ギャロウェイ・モワト（Galloway-Mowat）症候群、腎臓関与を有する巨細胞（側頭）動脈炎、妊娠高血圧、ギテルマン症候群、糸球体疾患、糸球体尿細管逆流、糸球体腎炎、糖尿、グッドパスチャー症候群、グリーンスムージークレンズ（Green Smoothie Cleanse）腎症、ＨＡＮＡＣ症候群、ハーボニー（Harvoni）（レジパスビル・ソホスブビル）誘発腎障害、毛髪染料摂取及び急性腎障害、ハンタウイルス感染症ポドサイトパチー、熱ストレス腎症、血尿（尿中の血液）、溶血性尿毒症症候群（ＨＵＳ）、非

定型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、血球貪食症候群、出血性膀胱炎、腎症候性出血熱（ＨＦＲＳ、ハンタウイルス腎疾患、韓国型出血熱、流行性出血熱、流行性ネフロパシー）、ヘモジデリン尿症、発作性夜間血色素尿症及び溶血性貧血に関連するヘモジデローシス、肝性糸球体症、肝中心静脈閉塞症、類洞閉塞症候群、Ｃ型肝炎関連腎疾患、肝細胞核因子１β関連腎疾患、肝腎症候群、ハーブサプリメント及び腎臓疾患、高地腎障害症候群、高血圧及び腎臓疾患、ＨＩＶ関連免疫複合体腎臓疾患（ＨＩＶＩＣＫ）、ＨＩＶ関連腎症（ＨＩＶＡＮ）、ホロコースト（Holocaust）腎臓疾患、ＨＮＦ１Ｂ関連常染色体優性尿細管間質性腎臓疾患、馬蹄腎（腎臓の融合）、ハンナー潰瘍、親水性ポリマー塞栓、ヒドロキシクロロキン誘発腎リン脂質症、高アルドステロン症、高カルシウム血症、高カリウム血症、高マグネシウム血症、高ナトリウム血症、高シュウ酸尿症、高リン酸血症、低カルシウム血症、低補体血症性じんま疹様血管炎症候群、低カリウム血症、低カリウム血症誘発腎機能不全、低カリウム血性周期性四肢麻痺、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン血症、高血圧症、高血圧、一遺伝子性、アイス・ティー腎症、イホスファミド腎毒性、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４腎症、浸水利尿（immersion diuresis）、免疫チェックポイント療法関連間質性腎炎、インフリキシマブ関連腎疾患、間質性膀胱炎、膀胱痛症候群、間質性腎炎、間質性腎炎、カリオメガリック（Karyomegalic）、アイブマーク症候群、ＪＣウイルス腎症、ジュベール症候群、ケタミン関連膀胱機能不全、腎臓ベースの免疫疾患、腎結石、腎結石症、軽鎖が原因の腎結石、木村病、紅茶キノコ毒性、腎鉛中毒症及び鉛関連腎毒性、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症（ＬＣＡＴ欠損症）、レプトスピラ症腎疾患、軽鎖沈着疾患、モノクローナル免疫グロブリン沈着疾患、軽鎖近位尿細管症、リドル症候群、ライトウッド－アルブライト症候群、リポタンパク質糸球体症、リチウム腎毒性、ＬＭＸ１Ｂ変異原因遺伝性ＦＳＧＳ、ロイン疼痛血尿、ループス、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、ループス腎炎、抗好中球細胞質抗体血清陽性を有するループス腎炎、ループスポドサイトパチー、ループス様腎炎、ループス腎炎、ライム病関連糸球体腎炎、リジン尿性蛋白不耐症、リゾチーム腎症、マラリア腎症、悪性疾患関連腎疾患、悪性高血圧、マラコプラキア、マルファン症候群及び腎臓疾患、マキットリック－ホイーロック症候群、外尿道口狭窄症、延髄性嚢胞性腎臓疾患、ウロモジュリン関連腎症、若年性尿酸過剰血症腎症１型、延髄性海綿腎、巨大尿管、ＭＥＬＡＳ症候群、膜性増殖性糸球体腎炎、膜性腎症、球状体を有する膜性腎症、マスクされたＩｇＧカッパ沈着（Masked IgG Kappa Deposit）を有する膜様糸球体症、メソアメリカ腎症、代謝性アシドーシス、代謝性アルカローシス、メトトレキサート関連腎不全、顕微鏡的多発性血管炎、ミルク・アルカリ症候群、微少変化型疾患、腎に重要なモノクローナル免疫グロブリン異常症、タンパク異常血症、洗口剤毒性、ＭＵＣ１腎症、多嚢胞性異形成腎、多発性骨髄腫、骨髄増殖性腫瘍及び糸球体症、爪‐膝蓋骨症候群、ＮＡＲＰ症候群、腎石灰沈着症、ネフロスチン（Nephrocystin）－１遺伝子欠失及びＥＳＲＤ、腎性全身性繊維症、ネフロスチン－１遺伝子欠失が原因のネフロン癆、腎下垂症（遊走腎、腎臓の下垂）、ネフローゼ症候群、神経因性膀胱、結節性糸球体硬化症、非淋菌性尿道炎、ナットクラッカー症候群、寡巨大糸球体症、口顔面指症候群、オロト酸尿症、起立性低血圧、起立性タンパク尿、浸透圧利尿、浸透圧ネフローゼ、卵巣過剰刺激症候群、シュウ酸腎症、ページ腎、乳頭壊死、乳頭腎症候群（腎コロボーマ症候群、孤立性低形成腎）、腹膜－腎症候群、ＰＯＥＭＳ症候群、後部尿道弁、足細胞陥入糸球体症、感染後糸球体腎炎、連鎖球菌感染後糸球体腎炎、感染後糸球体腎炎、非定型感染後糸球体腎炎（ＩｇＡ優位）、模倣ＩｇＡ腎症、結節性多発動脈炎、多発性嚢胞腎、後部尿道弁、閉塞性後利尿、子癇前症、プロポフォール注入症候群、モノクローナルＩｇＧ沈着を有する増殖性糸球体腎炎（Ｎａｓｒ疾患）、プロポリス（蜜蝋）関連腎不全、タンパク尿（尿中のタンパク質）、偽性アルドステロン症、偽性低重炭酸イオン血症、偽性副甲状腺機能低下症、偽ポルフィリン症、乾癬及び腎臓疾患、肺腎症候群、紫色採尿バッグ症候群、腎盂腎炎（腎臓感染症）、膿腎、放射線腎症、リフィーディング症候群、逆流性腎症、急速進行性糸球体腎炎、ＲＥＮ変異が原因の常染色体優性尿細管間質性腎臓疾患、腎膿瘍、腎周囲膿瘍、腎欠損、腎弓状静脈微小血栓関連急性腎障害、腎動脈動脈瘤、腎動脈解離、特発性腎動

脈狭窄、腎細胞癌、腎臓嚢胞、運動誘発急性腎不全を有する腎性低尿酸血、腎臓梗塞、腎性骨ジストロフィー、腎尿細管性アシドーシス、レニン変異及び常染色体優性尿細管間質性腎臓疾患、レニン分泌腫瘍（傍糸球体細胞腫瘍）、リセット浸透圧スタット、大静脈後尿管、後腹膜線維症、横紋筋融解、肥満学的外科手術に関連する横紋筋融解、慢性関節リウマチ関連腎疾患、ルカパリブ関連クレアチニン上昇、サルコイドーシス腎疾患、土曜夜急性腎障害、住血吸虫症及び糸球体疾患、シムケ免疫性骨形成不全、強皮症腎、蛇状腓骨多嚢胞腎症候群、エクスナー症候群、セザリー症候群、鎌状赤血球腎症、シェーグレン症候群及び腎疾患、スリランカ農夫腎臓疾患、スターフルーツ腎毒性、腎移植、造血細胞移植後の腎臓疾患、幹細胞移植に関連する腎臓疾患、ＴＡＦＲＯ症候群、経口摂取量減少（Ｔｅａ ａｎｄ Ｔｏａｓｔ）低ナトリウム血症、テノフォビル誘発腎毒性、菲薄基底膜病、良性家族性血尿、モノクローナル免疫グロブリン異常症を伴う血栓性微小血管障害、トレンチ腎炎、常染色体優性血栓性微小血管障害及びＣＫＤ、三角炎、結節性硬化症、結節性硬化症（ＴＳＣ）及び常染色体優性多発性嚢胞腎（ＡＤＰＫＤ）（ＴＳＣ２／ＰＫＤ１隣接遺伝子症候群）、尿細管形成不全、免疫複合体尿細管間質性腎炎、腫瘍溶解症候群、尿毒症、尿毒症性視神経症、尿管炎嚢胞、尿管瘤、尿道小丘、尿道狭窄、尿失禁、尿路感染症、尿路閉塞症、尿生殖器瘻、血管運動腎症、膀胱小腸瘻、膀胱尿管逆流、フォンヒッペルリンドウ病、ワルデンストレームマクログロブリン血症糸球体腎炎、ヴェグナー肉芽腫症、多発性血管炎を有する肉芽腫症、ワンダーリッヒ（Ｗｕｎｄｅｒｌｉｃｈ）症候群、ツェルウェガー症候群、及び脳肝腎症候群が挙げられる。

【０１０６】

医薬組成物及び投与方法

上記の疾患のいずれかを治療するために、本開示の方法に従って使用される医薬組成物は、１種又は複数種の生理学的に許容される担体を使用して従来の手法で製剤化され得る。薬剤として許容される担体は、投与される特定の組成物によって、及び組成物の投与に用いられる特定の方法によって一部決定される。したがって、本開示の方法において有用な化合物の、多種多様な適切な製剤が存在する（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２０ｔｈ ｅｄ．，Ｇｅｎｎａｒｏ ｅｔ ａｌ．Ｅｄｓ．，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ａｎｄ Ｗｉｌｋｉｎｓ，２０００参照）。

【０１０７】

経口投与に適した製剤としては、例えば、固形、半固形及び液体システム、例えば錠剤；多粒子若しくはナノ粒子を含有するソフト又はハードカプセル、液体、又は粉末；トローチ剤（液体充填剤など）；チュアブル（ｃｈｅｗ）；ゲル；急速分散剤形；フィルム；オビュール剤；スプレー剤；及び頬粘膜／粘膜付着性パッチが挙げられる。

【０１０８】

非経口投与に適した製剤としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、及び意図するレシピエントの血液と製剤を等調性にする溶質を含有し得る、水性及び非水性、等張性滅菌注射溶液、並びに懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤、及び保存剤を含有し得る水性及び非水性滅菌懸濁液が挙げられる。

【０１０９】

本開示に従って、化合物は、治療される疾患のタイプ及び化合物自体の性質に応じて異なり得る、いずれかの適切な手段によって投与することができる。例えば、化合物は、経口、非経口、局所投与され得る。抗体などのタンパク質に関して、投与経路としては、好ましくは、非経口投与、例えば、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下投与が挙げられる。好ましくは、非経口投与は、注射によって、最も好ましくは静脈内、筋肉内、又は皮下注射によって施される。投与される量は、様々な因子、例えば臨床症状、個体の体重、及び他の薬物が投与されているか否かに応じて異なる。適切な剤形、投薬量、及び投与経路の決定は、薬学及び医学分野の当業者のレベル内にあり、以下に記述されることを理解されたい。

【０１１０】

抗ＣＤ４０Ｌ抗体又はその抗原結合性断片を含有する例示的な医薬組成物において、組

成物は、静脈内又は皮下投与用の、抗ＣＤ４０Ｌ抗体又はその抗原結合性断片の滅菌、保存剤不含溶液として製剤化される。使い捨て、プレフィルドペンとして、例えば、約１ｍＬを含有する使い捨てプレフィルドガラスシリンジとして、又は施設使用（institutional use）の使い捨てバイアルとして、製剤が供給され得る。好ましくは、抗ＣＤ４０Ｌ抗体又はその抗原結合性断片を含有する医薬組成物は透明又は無色であり、ｐＨ約５．０～約６．９、好ましくはｐＨ約５．０～約６．５、またより好ましくは約５．０～約６．０の範囲のｐＨを有する。種々の実施形態において、医薬組成物を含む製剤は、再構成し、対象に投与される場合、溶液１ｍＬ当たりに、抗ＣＤ４０Ｌ抗体又はその抗原結合性断片を約５００ｍｇ～約１ｍｇ、又は約４００ｍｇ～約１０ｍｇ、又は約３００ｍｇ～約３０ｍｇ又は約２００ｍｇ～約５０ｍｇ含有し得る。

【０１１１】

治療のための投与計画の選択は、実体（entity）の血清若しくは組織代謝回転率、症状のレベル、実体の免疫原性、及び生物学的マトリックスにおける標的細胞の到達性、患者の全身の健康状態、患者の病歴などのいくつかの因子に応じて異なる。好ましくは、投与計画によって、副作用の許容可能なレベルと一致する、患者に送達される治療剤の量が最小限に抑えられる。したがって、送達される生物製剤（biologic）の量は、特定の実体及び処置される病状の重症度に一部依存する。適切な剤形、投薬量、及び投与経路の決定は、薬学及び医学分野の当業者のレベル内にあることを理解されたい。

【０１１２】

用量及び曝露レベル

本開示の医薬製剤は、抗ＣＤ４０Ｌ抗体又はその抗原結合性断片約０．００１～約２００ｍｇ／ｋｇ、例えば、抗ＣＤ４０Ｌ抗体又はその抗原結合性断片の静脈内注射約０．００１～約１００ｍｇ／ｋｇ、又は約０．００１～約５０ｍｇ／ｋｇ、又は約０．００１～約１０ｍｇ／ｋｇを含有し得て、ボーラスとして投与され得て、抗体用量の残りは静脈内注射によって投与され得る。抗ＣＤ４０Ｌ抗体又はその抗原結合性断片の所定の用量が、例えば１時間ないし２時間～５時間の時間にわたって投与され得る。

【０１１３】

更なる実施形態において、用量の一部は、ボーラスの形態で皮下注射及び／又は注入によって、及び残りは抗体製剤の注入によって投与される。一部の例示的な用量において、抗体製剤は、抗ＣＤ４０Ｌ抗体又はその抗原結合性断片の静脈内注射約０．００１～約２００ｍｇ／ｋｇ、例えば約０．００１～約１００ｍｇ／ｋｇ、又は約０．００１～約５０ｍｇ／ｋｇ、又は約０．００１～約１０ｍｇ／ｋｇの範囲の用量で皮下投与され得る。一部の実施形態において、用量は、ボーラスとして投与され得て、抗体用量の残りは、皮下又は静脈内注射によって投与され得る。抗ＣＤ４０Ｌ抗体又はその抗原結合性断片の所定の用量は、例えば１時間、又は２時間、又は３時間、又は４時間又は５時間、又はそれ以上の間にわたって投与され得る。

【０１１４】

併用療法

本明細書に記載の抗体又はその抗体断片が、単独で（単独療法）、又は併用して、つまり他の作用物質と併せて投与され得る。例えば、一実施形態において、併用療法は、１種又は複数種の更なる治療薬を含み得る。別の実施形態において、併用療法は、追加の治療薬（抗体又はその抗体断片から本質的になる）を含み得る、又は含み得ない標準治療を包含する。

【０１１５】

付加的又は併用投与（同時投与）は、本明細書に記載の抗体又はその抗原結合性断片のいずれか、及び同じ若しくは異なる剤形での１つ又は複数の作用物質の同時投与、若しくはポリペプチド及び１つ又は複数の作用物質の別々の投与（例えば、逐次投与）を含む。かかる同時又は逐次投与の結果、好ましくは、処置された患者に同時にポリペプチドと１つ又は複数の作用物質が同時に存在する。

【０１１６】

キット及び製造物品

本明細書に記載の抗体又はその抗体結合性断片、及び使用説明書を備えるキットがさらに提供される。キットは通常、所定の量で試薬と、キットの内容の使用目的を示すラベル説明書及びラベルとのパッケージされた組み合わせを含む。ラベル及び説明書という用語は、キット上に、若しくはキットと共に供給される材料の文書又は記録を含み、又はその製造、輸送、販売、又は使用中のいずれの時点でもキットに付随する。それは、薬学的又は生物学的製品の製造、使用又は販売を規制する政府機関によって定められた形態をとり得て、その通知は、ヒトへの投与又は獣医学的用途に対して製造、使用又は販売の機関による承認を反映する。ラベル又は説明書は、広告ちらし及びパンフレット、パッケージ材料、及び音声又はビデオ説明書も包含し得る。

【０１１７】

抗ＣＤ４０Ｌ抗原結合性分子

本明細書で提供される一部の実施形態は、血小板活性化を防ぐために修飾されたＦｃドメインと共に、ｈｕ５ｃ８の可変軽鎖及び可変重鎖ＣＤＲ配列を有するヒトＩｇＧ１コンセンサスフレームワークを含む、抗ＣＤ４０Ｌ抗体ｈｕ５ｃ８の修飾型である抗体に関する。

【０１１８】

表３は、本出願に参照される配列番号の内容を提供する（及び、図７～１２に示す）。

【０１１９】

【表５】
表3:

配列番号:	配列の説明
1	軽鎖可変領域アミノ酸配列 (hu5c8 及び JB5)
2	重鎖可変領域アミノ酸配列 (hu5c8 及び JB5)
3	Fc領域アミノ酸配列 (hu5c8)
4	JB5 Fc領域アミノ酸配列
5	JB5-R28K 軽鎖可変領域アミノ酸配列
6	JB5-K74R 重鎖可変領域アミノ酸配列
7	JB5 軽鎖アミノ酸配列
8	JB5 軽鎖核酸配列
9	JB5 重鎖アミノ酸配列
10	JB5 重鎖核酸配列
11	JB5-R28K 軽鎖アミノ酸配列
12	JB5-R28K 軽鎖合成遺伝子核酸配列
13	JB5-K74R 重鎖アミノ酸配列
14	JB5-K74R 重鎖合成遺伝子核酸配列
15	JB5 可変軽鎖アミノ酸配列のCDR-1
16	JB5 可変軽鎖アミノ酸配列のCDR-2
17	JB5 可変軽鎖アミノ酸配列のCDR-3
18	JB5 可変重鎖アミノ酸配列のCDR-1
19	JB5 可変重鎖アミノ酸配列のCDR-2
20	JB5 可変重鎖アミノ酸配列のCDR-3
21	Hu5c8 重鎖アミノ酸配列

【０１２０】
一実施形態（実施形態Ａ）は、ＣＤ４０Ｌに結合し、及び軽鎖及び重鎖を含む単離抗体であり、その軽鎖は、配列番号１と少なくとも９０％、又は少なくとも９１％、又は少なくとも９２％、又は少なくとも９３％、又は少なくとも９４％、又は少なくとも９５％、又は少なくとも９６％又は少なくとも９７％、又は少なくとも９８％又は少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含み、及びその重鎖は、重鎖可変領域及びＦｃ領域を含み、重鎖可変領域は、配列番号２と少なくとも９０％、又は少なくとも９１％、又は少なくとも９２％、又は少なくとも９３％、又は少なくとも９４％、又は少なくとも９５％、又は少なくとも９６％、又は少なくとも９７％、又は少なくとも９８％、又は少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、及びＦｃ領域は、配列番号３と少なくとも少なくとも９０％、又は少なくとも９１％、又は少なくとも９２％、又は少なくとも９３％、又は少なくとも９４％、又は少なくとも９５％、又は少なくとも９６％、又は少なくとも９７％、又は少なくとも９８％、又は少なくとも９９

％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、そのＦｃ領域は、Ｃ１１Ｓ、Ｃ１４Ｓ、及びＰ２３Ｓからなる群から選択される１つの置換又は置換の組み合わせを含む。

【０１２１】

別の実施形態（実施形態Ｂ）は、実施形態Ａによる単離抗体であり、Ｆｃ領域がさらに、アミノ酸置換Ｃ５Ｓを含む。

【０１２２】

実施形態Ａ及びＢの変形形態において、抗体は、置換Ｔ３３Ｗ、Ｓ２６Ｄ、及びＱ２７Ｅのいずれも含まない軽鎖可変領域を含む。

【０１２３】

実施形態Ａ及びＢの他の変形形態において、軽鎖可変領域は置換Ｒ２８Ｋを含む。

【０１２４】

実施形態Ａ及びＢの一部の変形形態において、重鎖及び軽鎖のＣＤＲは、表４に示す配列を有する。

【０１２５】

【表６】

表 4:

CDR1 軽鎖	ISCRASQRVSSSTYSYMH (配列番号15)
CDR2 軽鎖	YASNLES (配列番号16)
CDR3 軽鎖	QHSWEIPPT(配列番号17)
CDR1 重鎖	SYYMY (配列番号18)
CDR2 重鎖	EINPSNGDTNFNEKFKS (配列番号19)
CDR3 重鎖	SDGRNDMDS(配列番号20)

【０１２６】

実施形態Ａ及びＢのさらに他の変形形態において、軽鎖可変領域は、アミノ酸配列ＩＣＲＲＡＳＱＲＶＳＳＳＴＹＳＹＭＨ（配列番号１５）を含む。また他の実施形態において、軽鎖可変領域は、アミノ酸配列ＩＣＲＲＡＳＱＲＶＳＳＳＴＹＳＹＭＨ（配列番号１５）、及びアミノ酸配列ＹＡＳＮＬＥＳ（配列番号１６）及びＱＨＳＷＥＩＰＰＴ（配列番号１７）の一方又は両方を含む。

【０１２７】

実施形態Ａ及びＢの一部の変形形態において、軽鎖可変領域は、配列番号１のアミノ酸配列を含む。さらに他の実施形態において、軽鎖可変領域は、配列番号１のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態において、軽鎖は、配列番号７のアミノ酸配列から本質的になる。他の実施形態において、軽鎖は、配列番号７のアミノ酸配列からなる。また他の実施形態において、軽鎖は、配列番号１１のアミノ酸配列を含む。また他の実施形態において、軽鎖は、配列番号１１のアミノ酸配列から本質的になる。また他の実施形態では、軽鎖は、配列番号１１のアミノ酸配列からなる。

【０１２８】

実施形態Ａ及びＢの他の実施形態において、抗体は、置換Ｔ３０Ｈ、Ｙ３３Ｗ、又はＳ５４Ｎのいずれも含まない重鎖可変領域を含む。実施形態Ａ及びＢの抗体の一部の実施形態において、軽鎖可変領域は、置換Ｔ３３Ｗ、Ｓ２６Ｄ、及びＱ２７Ｅのいずれも含まない。実施形態Ａ及びＢの他の実施形態において、軽鎖可変領域は置換Ｔ３３Ｗ、Ｓ２６Ｄ、及びＱ２７Ｅのいずれも含まず、重鎖可変領域は置換Ｔ３０Ｈ、Ｙ３３Ｗ、又はＳ５４Ｎのいずれも含まない。

【０１２９】

実施形態Ａ及びＢの他の変形形態において、重鎖可変領域は置換Ｋ７４Ｒを含む。一実施形態において、重鎖可変領域は、アミノ酸配列ＳＹＹＭＹ（配列番号１８）、ＥＩＮＰＳＮＧＤＴＮＦＮＥＫＦＫＳ（配列番号１９）、及びＳＤＧＲＮＤＭＤＳ（配列番号２０）のうちの１つ又はいずれかの組み合わせを含む。

【０１３０】

別の実施形態において、重鎖可変領域は配列番号２のアミノ酸配列を含む。また別の実施形態において、重鎖可変領域は、配列番号２のアミノ酸配列から本質的になる。さらに別の実施形態において、重鎖可変領域は配列番号２のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態において、重鎖可変領域は、配列番号６のアミノ酸配列を含む。また他の実施形態において、重鎖可変領域は、配列番号６のアミノ酸配列から本質的になる。さらに他の実施形態において、重鎖可変領域は、配列番号６のアミノ酸配列からなる。

【０１３１】

本明細書で提供される一部の実施形態は、軽鎖が配列番号１のアミノ酸配列を含み、及び重鎖が配列番号９のアミノ酸配列からなる、単離抗体に関する。

【０１３２】

本明細書で提供される一部の実施形態は、軽鎖が配列番号７のアミノ酸配列からなり、及び重鎖が配列番号９のアミノ酸配列からなる、単離抗体に関する。

【０１３３】

本明細書で提供される一部の実施形態は、軽鎖可変領域が配列番号５のアミノ酸配列を含み、及び重鎖が配列番号９のアミノ酸配列からなる、単離抗体に関する。

【０１３４】

さらに別の実施形態は、軽鎖が配列番号１１のアミノ酸配列からなり、及び重鎖が配列番号９のアミノ酸配列からなる、単離抗体である。

【０１３５】

また別の実施形態は、軽鎖が配列番号７のアミノ酸配列からなり、及び重鎖が配列番号１３のアミノ酸配列からなる、単離抗体である。

【０１３６】

別の実施形態は、軽鎖が配列番号１１のアミノ酸配列からなり、及び重鎖が配列番号１３のアミノ酸配列からなる、単離抗体である。

【０１３７】

本出願の一部の実施形態は、ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌを標的化する化合物の処置を用いた、対象におけるバイオマーカーの修飾に関する。一部の実施形態において、バイオマーカーは、ＣＤ４０／ＣＤ４０活性に関与するタンパク質である。一部の実施形態において、バイオマーカーはＣＤ４０である。一部の実施形態において、バイオマーカーはＣＤ４０Ｌである。一部の実施形態において、バイオマーカーはＮＦＬである。一部の実施形態において、バイオマーカーは炎症誘発性マーカーであるか、又は炎症に関連する。一部の実施形態において、バイオマーカーはサイトカイン及び／又はインターロイキンである。一部の実施形態において、バイオマーカーは、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＣＤ４０Ｌ、Ｃ３、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、及び／又はＩｇＭのうちの１つ又は複数である。

【０１３８】

一部の実施形態において、ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌを標的化する化合物での処置によって、１つ又は複数のバイオマーカーの濃度が増加する。一部の実施形態において、ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌを標的化する化合物での処置によって、１つ又は複数のバイオマーカーの濃度が減少する。一部の実施形態において、ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌを標的化する化合物での処置によって、少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度が増加し、少なくとも１種類の他のバイオマーカーの濃度が減少する。一部の実施形態において、少なくとも１種類のバイオマーカーのベースラインレベルは、ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌを標的化する化合物での処置に対する、腎臓関連疾患、障害、又は病状を有する対象の応答の予測因子としての役割を果たす。

【０１３９】

本明細書に提供される一部の実施形態はさらに、以下に列挙される代案において説明される。

【０１４０】

１．ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物での処置に対して、腎臓関連疾患又は障害を有する対象の応答を予測する方法であって、

対象から試料を採取すること；

試料中に存在する少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度を測定することであって、少なくとも１種類のバイオマーカーが、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＩｇＭ、Ｃ３、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＣＤ４０Ｌ、及びＣＤ４０であり；少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度から、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物での腎臓関連疾患又は障害の治療に対して、対象が応答性である可能性があることが予測されること；を含む方法。

【０１４１】

２．腎臓関連疾患又は障害が炎症を含む、代案１の方法。

【０１４２】

３．対象が哺乳類及び／又はヒトである、代案１又は２に記載の方法。

【０１４３】

４．化合物がＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする、代案１～３のいずれか一つに記載の方法。

【０１４４】

５．化合物が抗ＣＤ４０Ｌ抗体又は抗ＣＤ４０抗体である、代案１～４のいずれか一つに記載の方法。

【０１４５】

６．化合物がＡＴ－１５０１又は５ｃ８である、代案１～５のいずれか一つに記載の方法。

【０１４６】

７．化合物がＭＲ１である、代案１～６のいずれか一つに記載の方法。

【０１４７】

８．腎臓関連疾患又は障害が、大腸炎、薬剤誘発ループス腎炎、ループス腎炎、腎症、慢性腎臓疾患、移植片対宿主疾患、移植免疫応答、腎臓移植、移植片拒絶、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性腎臓疾患、急性腎障害、腎不全、多発性嚢胞腎、血尿、ファブリー病、ループス腎炎、アルポート症候群、ＩｇＭ腎症、間質性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、単純性腎嚢胞、腎臓感染症、腎結石、及びＩｇＡ腎症からなる群から選択される、代案１～７のいずれか一つに記載の方法。

【０１４８】

９．腎臓関連疾患又は障害が自己免疫疾患であり、その自己免疫疾患が、全身性エリテマトーデス紅斑、１型糖尿病、重症筋無力症、炎症性腸疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、慢性関節リウマチ、乾癬、アジソン病、クローン病、ぶどう膜炎、多発性硬化症、溶血性貧血、又はグレーヴス病である、代案１～８のいずれか一つに記載の方法。

【０１４９】

１０．試料が血液尿、唾液、又は粘液である、代案１～９のいずれか一つに記載の方法。

【０１５０】

１１．試料が尿である、代案１０の方法。

【０１５１】

１２．腎臓関連疾患又は障害を有する対象を治療する方法であって、ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物を治療上有効な用量で投与することを含む、方法。

【０１５２】

１３．腎臓関連疾患又は障害が炎症を含む、代案１２の方法。

【０１５３】

１４．対象が哺乳類及び／又はヒトである、代案１２又は１３に記載の方法。

【０１５４】
１５．化合物がＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする、代案１２～１４のいずれか一つに記載の方法。
【０１５５】
１６．化合物が抗ＣＤ４０Ｌ抗体又は抗ＣＤ４０抗体である、代案１２～１５のいずれか一つに記載の方法。
【０１５６】
１７．化合物がＡＴ－１５０１である、代案１２～１６のいずれか一つに記載の方法。
【０１５７】
１８．化合物がＭＲ１又は５ｃ８である、代案１２～１７のいずれか一つに記載の方法。
【０１５８】
１９．化合物が少なくとも３週間ごとに１回投与される、代案１２～１８のいずれか一つに記載の方法。
【０１５９】
２０．化合物が、２００～１００ｍｇ／ｋｇの用量にて；好ましくは１～２０ｍｇ／ｋｇの用量にて投与される、代案１２～１９のいずれか一つに記載の方法。
【０１６０】
２１．腎臓関連疾患又は障害が、大腸炎、薬剤誘発ループス腎炎、ループス腎炎、腎症、慢性腎臓疾患、移植片対宿主疾患、移植免疫応答、移植片拒絶、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性腎臓疾患、急性腎障害、腎不全、多発性嚢胞腎、血尿、ファブリー病、ループス腎炎、アルポート症候群、ＩｇＭ腎症、間質性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、単純性腎嚢胞、腎臓感染症、腎結石、又はＩｇＡ腎症である、代案１２～２０のいずれか一つに記載の方法。
【０１６１】
２２．腎臓関連疾患又は障害が自己免疫疾患であり、自己免疫疾患が、全身性エリテマトーデス紅斑、１型糖尿病、重症筋無力症、炎症性腸疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、慢性関節リウマチ、乾癬、アジソン病、クローン病、ぶどう膜炎、多発性硬化症、溶血性貧血、又はグレーヴス病である、代案１２～２１のいずれか一つに記載の方法。
【０１６２】
２３．第２の薬学的に有効な化合物を投与することをさらに含む、代案１２～２２のいずれか一つに記載の方法。
【０１６３】
２４．第２化合物が、ＣＤ２８とＣＤ８６又はＣＤ２８とＣＤ８０の相互作用をブロックする、代案２３の方法。
【０１６４】
２５．第２化合物が、インターロイキン、サイトカイン、及び炎症誘発性マーカーからなる群から選択されるバイオマーカーのうちの少なくとも１つを標的化する、代案２３の方法。
【０１６５】
２６．第２化合物が、ＣＴＬＡ４－Ｉｇ融合タンパク質、アバタセプト、ベラタセプト、又はガリキシマブである、代案２３の方法。
【０１６６】
２７．化合物が、経口、非経口、又は局所投与される、代案１２～２６のいずれか一つに記載の方法。
【０１６７】
２８．化合物が非経口投与される、代案２７の方法。
【０１６８】
２９．化合物が、注射によって、最も好ましくは静脈内、筋肉内、又は皮下注射によって投与される、代案２８の方法。

【０１６９】
３０．ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する化合物が：
（ａ）ｉ）配列番号９に記載の配列を含むＣＤＲＨ１ドメイン；
ｉｉ）配列番号１０、１１、１２、１３、又は１４に記載の配列を含むＣＤＲＨ２ドメイン；
ｉｉｉ）配列番号１５に記載の配列を含むＣＤＲＨ３ドメイン；
を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、
（ｂ）ｉ）配列番号１６又は１７に記載の配列を含むＣＤＲＬ１ドメイン；
ｉｉ）配列番号１８又は１９に記載の配列を含むＣＤＲＬ２ドメイン；
ｉｉｉ）配列番号２０に記載の配列を含むＣＤＲＬ３ドメイン；
を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、
を含む抗体である、代案１～２９のいずれか一つに記載の方法。
【０１７０】
３１．ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する化合物が：
（ａ）配列番号１、２、３、又は４に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）；
（ｂ）配列番号５、６、７、又は８に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）；
を含む抗体である、代案１～３０のいずれか一つに記載の方法。
【０１７１】
３２．対象における少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度を調節する方法であって：
ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０に対する化合物を治療有効量で対象に投与することを含み、
バイオマーカーが、ＩｇＡ、ＩｇＥ、ＣＤ４０Ｌ、ＣＤ４０、Ｃ３、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、及びＩｇＭからなる群から選択される、方法。
【０１７２】
３３．少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度が、化合物の投与後に増加する、代案３２の方法。
【０１７３】
３４．少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度が、化合物の投与後に減少する、代案３２の方法。
【０１７４】
３５．化合物の投与後に、少なくとも１種類のバイオマーカーの濃度が増加し、少なくとも１種類の他のバイオマーカーの濃度が減少する、代案３２の方法。
【０１７５】
３６．対象が腎臓関連疾患又は障害を有する、代案３２～３５のいずれか一つに記載の方法。
【０１７６】
３７．腎臓関連疾患又は障害が炎症を含む、代案３６の方法。
【０１７７】
３８．対象が哺乳類及び／又はヒトである、代案３２～３７のいずれか一つに記載の方法。
【０１７８】
３９．化合物がＣＤ４０とＣＤ４０Ｌの相互作用をブロックする、代案３２～３８のいずれか一つに記載の方法。
【０１７９】
４０．化合物が抗ＣＤ４０Ｌ抗体又は抗ＣＤ４０抗体である、代案３２～３９のいずれか一つに記載の方法。
【０１８０】
４１．化合物がＡＴ－１５０１である、代案３２～４０のいずれか一つに記載の方法。

【０１８１】
４２．化合物がＭＲ１又は５ｃ８である、代案３２～４１のいずれか一つに記載の方法。
【０１８２】
４３．腎臓関連疾患又は障害が、大腸炎、薬剤誘発ループス腎炎、ループス腎炎、腎症、慢性腎臓疾患、移植片対宿主疾患、移植免疫応答、移植片拒絶、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性腎臓疾患、急性腎障害、腎不全、多発性嚢胞腎、血尿、ファブリー病、ループス腎炎、アルポート症候群、ＩｇＭ腎症、間質性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、単純性腎嚢胞、腎臓感染症、腎結石、又はＩｇＡ腎症である、代案３６～４２のいずれか一つに記載の方法。
【０１８３】
４４．腎臓関連疾患又は障害が自己免疫疾患であり、自己免疫疾患が、全身性エリテマトーデス紅斑、１型糖尿病、重症筋無力症、炎症性腸疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、慢性関節リウマチ、乾癬、アジソン病、クローン病、ぶどう膜炎、多発性硬化症、溶血性貧血、又はグレーヴス病である、代案３６～４３のいずれか一つに記載の方法。
【０１８４】
４５．化合物が少なくとも３週間ごとに１回投与される、代案３２～４４のいずれか一つに記載の方法。
【０１８５】
４６．化合物が、２００～１００ｍｇ／ｋｇの用量にて；好ましくは１～２０ｍｇ／ｋｇの用量にて投与される、代案３２～４５のいずれか一つに記載の方法。
【０１８６】
４７．化合物が、経口、非経口、又は局所投与される、代案３２～４６のいずれか一つに記載の方法。
【０１８７】
４８．化合物が非経口投与される、代案４７の方法。
【０１８８】
４９．化合物が、注射によって、最も好ましくは静脈内、筋肉内、又は皮下注射によって投与される、代案４７の方法。
【０１８９】
５０．ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する化合物が：
（ａ）ｉ）配列番号９に記載の配列を含むＣＤＲＨ１ドメイン；
ｉｉ）配列番号１０、１１、１２、１３、又は１４に記載の配列を含むＣＤＲＨ２ドメイン；
ｉｉｉ）配列番号１５に記載の配列を含むＣＤＲＨ３ドメイン；
を含む重鎖可変領域（ＶＨ）と、
（ｂ）ｉ）配列番号１６又は１７に記載の配列を含むＣＤＲＬ１ドメイン；
ｉｉ）配列番号１８又は１９に記載の配列を含むＣＤＲＬ２ドメイン；
ｉｉｉ）配列番号２０に記載の配列を含むＣＤＲＬ３ドメイン；
を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）と、
を含む抗体である、代案３３～４９のいずれか一つに記載の方法。
【０１９０】
５１．ＣＤ４０Ｌ又はＣＤ４０を標的化する化合物が：
（ａ）配列番号１、２、３、又は４に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）；
（ｂ）配列番号５、６、７、又は８に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）；
を含む抗体である、代案３２～５０のいずれか一つに記載の方法。
【実施例】
【０１９１】

実施形態はさらに、以下の実施例において定義される。これらの実施例は単に実例として示されることを理解されたい。上記の考察及びこれらの実施例から、必須の特徴を当業者は確認することができ、その精神及び範囲から逸脱することなく、実施形態の種々の変更及び修正を加えて、種々の用途及び条件にそれを適応させることができる。したがって、本明細書に示し、及び記載されることに加えて、実施形態の修正形態は、上述の説明から当業者には明らかであるだろう。かかる修正形態は、添付の特許請求の範囲内にあることも意図される。本明細書に記載の各参考文献の開示内容は、その全体が参照により、及び本明細書で参照される開示に関して、本明細書に組み込まれる。

【０１９２】

実施例１

腎臓移植での臨床試験

ＩｇＡＮ（バージャー病）を有するヒト対象４名に腎臓移植し、１２週間モニターした。その１２週の終わりに、尿試料を各対象から採取した。次いで、腎臓移植前に各対象の尿中のレベルと比較して、これらの試料を炎症誘発性マーカーの変化についてスクリーニングした。

【０１９３】

ＩｇＡＮ相関炎症誘発性マーカーＩｇＡ、ＩｇＥ、ＣＤ４０Ｌ、及びＣ３は、１２週後に患者において著しく減少した（図２０Ａ～２０Ｄ）。さらに、全身性（general）移植炎症誘発性マーカーＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＩｇＭ、及びＣ３が１２週後に減少した（図２１Ａ～２１Ｄ）。健康な腎臓を移植した場合に、対象においてＣＤ４０Ｌ及びＣＤ４０Ｌ相関タンパク質が大きく減少すると仮定すると、本明細書に開示される化合物など、ＣＤ４０Ｌ標的化化合物でのその後の治療が、対象における回復及び炎症の低減の促進に役立ち得ると思われる。

【０１９４】

実施例２

第１Ｂ相ヒト臨床試験

参加者１２名までの５２週、単回投与レベル研究に臨床試験を拡大した。試験デザインの詳細は図２２に示す通りである。タクロリムスの代わりとして、ミコフェノール酸、コルチコステロイド、及びテゴプルバートを含む、ＡＴＧ誘導療法＋ＣＮＩ不含維持療法を用いて、免疫抑制療法が参加者に施される。薬物を以下の通りに投与した：

【０１９５】

ｒＡＴＧ：４つの用量に対して１．５ｍｇ／ｋｇ／ＩＶ投与（合計６ｍｇ／ｋｇ）。血管再生前に最初の用量を開始し、残りの３回用量（合計４．５ｍｇ／ｋｇ）は、ラベル付けされた説明書と一致する移植後５～１０日以内である。

【０１９６】

コルチコステロイド：標準治療に従って、移植後２８日まで毎日プレドニゾン５ｍｇ（又は等価物）に漸減される。

【０１９７】

ＭＭＦ：ＢＩＤ又はＭＰＳ１０００ｍｇ：ＢＩＤ７２０ｍｇ

【０１９８】

テゴプルバート：１、３、７、１４、２１、２８日目に、その後２１日ごとに、ＩＶ注入により２０ｍｇ／ｋｇ。

【０１９９】

試験のために選択された最初の参加者４名は女性２名、男性２名、年齢６０～７７歳であった（図２３）。これらの参加者はそれぞれ腎臓移植を受け、続いて上述のように投薬された。推算糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）を用いて、次の１２０日間、腎機能をモニターした（図２４～２５）。図２５に示すように、４つの異なる時点でテゴプルバートを投与した。今までのところ、腎機能は大幅に向上しており、低ハザード比であった。

【０２００】

本明細書で使用されるセクションの表題は、組織化の目的のためであり、記載の主題を

制限すると決して解釈されるべきではない。本出願に記載のすべての文献及び同様な資料、限定されないが、特許、特許出願、記事、書籍、学術論文、及びインターネットのウェブページは、本明細書に具体的に参照される開示内容など、いずれかの目的のためにその全体が参照により明確に組み込まれる。組み込まれる参考文献における用語の定義が、本発明の教示で提供される定義と異なると思われる場合、本発明の教示で提供される定義がコントロールすべきである。わずかな、及び軽微な逸脱が本明細書における本発明の教示の範囲内となるように、本発明の教示で考察される温度、濃度、時間等の前に「約」が存在することを理解されよう。

【０２０１】

本明細書に記載の実施形態は、特定の実施形態及び実施例の文脈に開示されているが、本開示は、具体的に開示される実施形態を超えて、他の代替の実施形態、及び／又は開示内容及びその明らかな修正形態及び等価物の使用に及ぶことは当業者であれば理解されよう。さらに、本実施形態のいくつかの変形形態が詳細に示され、記述されているが、本開示の範囲内にある他の修正形態は、本開示に基づいて当業者には容易に理解されよう。実施形態の具体的な特徴及び態様の様々なコンビネーション又はサブコンビネーションが作られ得て、本開示の範囲内に依然としてあり得ることも企図される。開示の実施形態の様々な特徴及び態様は、様々なモード又は実施形態を形成するために、互いに組み合わせることができる、又は互いに置き換えることができることを理解されたい。したがって、本開示の範囲は、上述の開示される特定の実施形態によって制限されるべきではないことが意図される。

【０２０２】

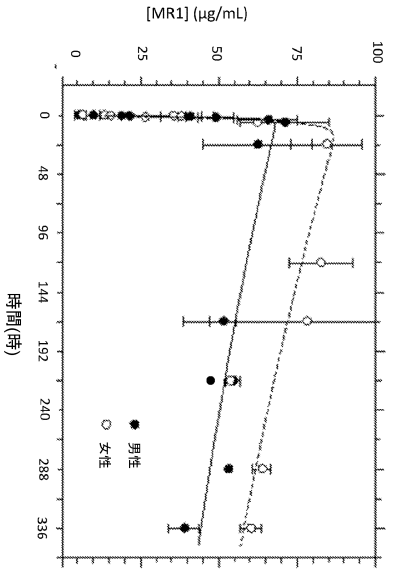
しかしながら、本開示の精神及び範囲内の様々は変更及び修正は当業者には明らかとなるであろうことから、好ましい実施形態を示すこの詳細な説明は、単なる実例として示されることを理解されたい。

【０２０３】

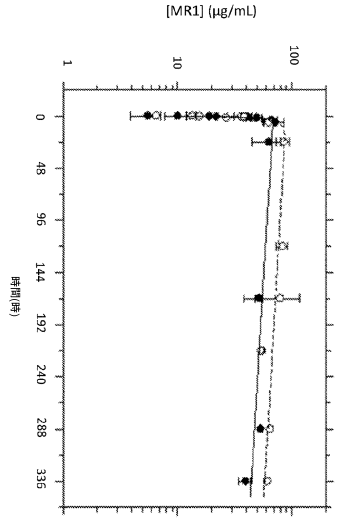
本明細書に示す説明で使用される専門用語は、限定的又は制限的に解釈されることを意図しない。むしろ、専門用語は単に、システム、方法、及び関連する構成要素の実施形態の詳細な説明と組み合わせて用いられている。さらに、実施形態は、いくつかの新たな特徴を含み得て、そのただ１つも、その望ましい特性の原因ではなく、又は本明細書に記載される実施形態の実施に必須であると考えられない。

【図面】

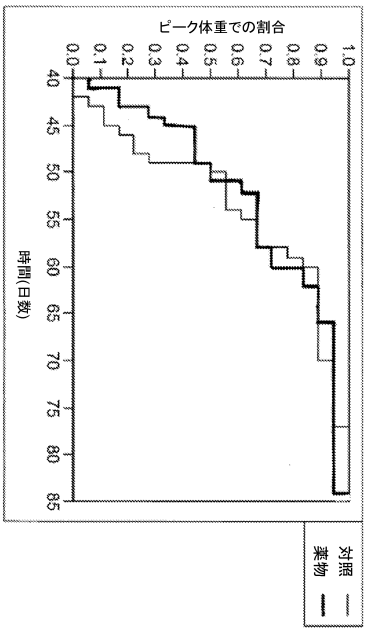
【図１Ａ】



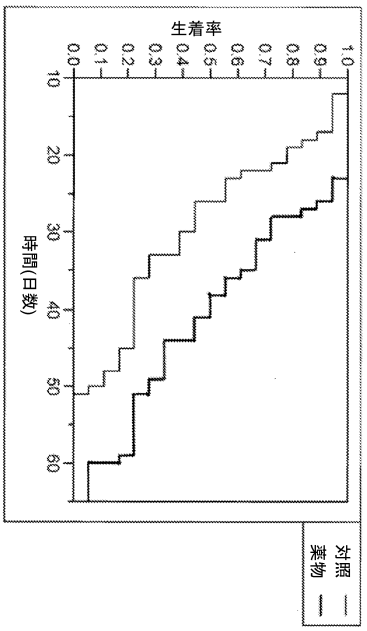
【図１Ｂ】



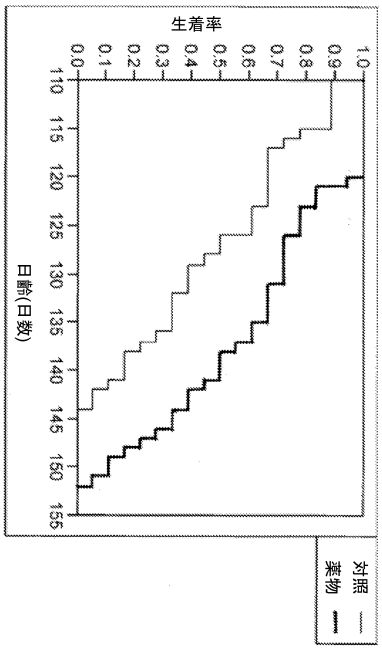
【図２】



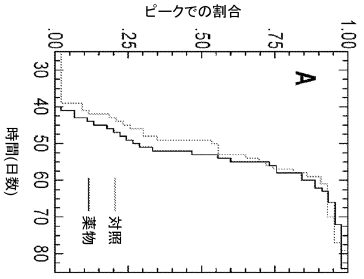
【図３】



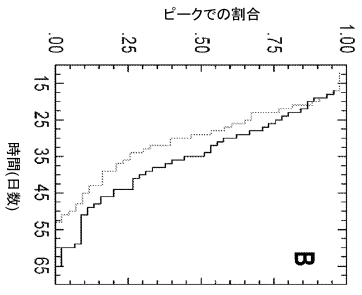
【図４】



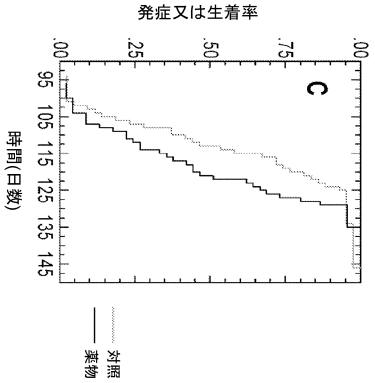
【図５Ａ】



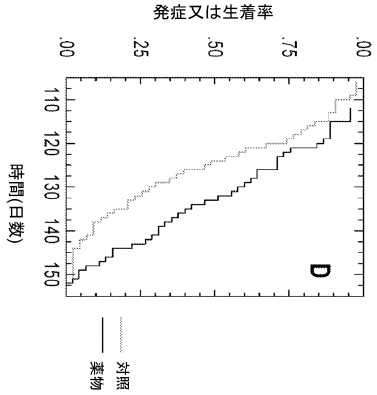
【図５Ｂ】



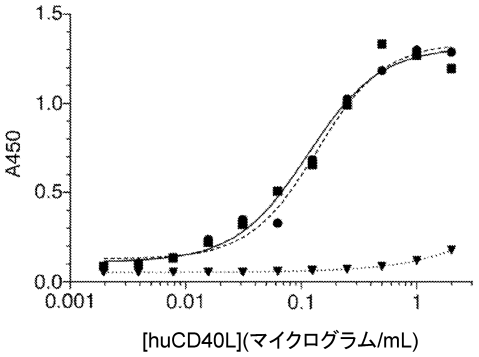
【図５Ｃ】



【図５Ｄ】



【図６】



【図７】

配列番号	説明	配列
1	Hu5c8及びJB5 VL領域	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASQRVSSSTYSYMHWYQQKPGQPPKL LIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFATYYCQHSWEIPP TFGGGTKLEIK
2	Hu5c8及びJB5 VH領域	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYYMYWVKQAPGQGLEWIGE INPSNGDTNFNEKFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRSD GRNDMDSWGQGTLVTVSS
3	Fc領域	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
4	JB5 Fc領域	EPKSSDKTHTSPPSPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
5	JB5-R28K VL領域	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASQKVSSSTYSYMHWYQQKPGQPPKL LIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFATYYCQHSWEIPP TFGGGTKLEIK
6	JB5-K74R VH領域	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYYMYWVKQAPGQGLEWIGE INPSNGDTNFNEKFKSKATLTVDRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRSD GRNDMDSWGQGTLVTVSS
7	JB5軽鎖アミノ酸配列	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASQRVSSSTYSYMHWYQQKPGQPPKL LIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFATYYCQHSWEIPP TFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC

【図８】

配列番号	説明	配列
8	JB軽鎖核酸配列	GACATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCCGTGTCCCCCGGCGA GAGGGCCACCATCTCCTGCAGGGCCTCCCAGAGGGTGTCCTCCTCCACCT ACTCCTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCCCCCCAAGCTG CTGATCAAGTACGCCTCCAACCTGGAGTCCGGCGTGCCCGCCAGGTTCTC CGGCTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCTCCGTGGAGC CCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACTCCTGGGAGATCCCCCCC ACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGgaaatcaaaCGTACGGTGGCTGCACC ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTG CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTA CAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGT CACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGTTAGTGA
9	JB5重鎖アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYYMYWVKQAPGQGLEWIGE INPSNGDTNFNEKFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRSD GRNDMDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSSDKTHTSPPSPAPELLGGSSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図９】

配列番号	説明	配列
10	JB重鎖 核酸 配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAGGTGGTGAAGCCCGGCGCCTC CGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACATCTTCACCTCCTACTACA TGTACTGGGTGAAGCAGGCCCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGAG ATCAACCCCTCCAACGGCGACACCAACTTCAACGAGAAGTTCAAGTCCAA GGCCACCCTGACCGTGGACAAGTCCGCCTCCACCGCCTACATGGAGCTGT CCTCCCTGAGGTCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCAGGTCCGAC GGCAGGAACGACATGGACTCCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTC CTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCA AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCAGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAATCGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGg *tgagaggccagcacagggagggagggagtgtctgctggaagccaggctcagc* *gctcctgcctggacgcatcccggctatgcagccccagtccagggcagcaa* *ggcaggcccgtctgcctcttcacccgaggcctctgcccgccccactca* *tgctcagggagagggtcttctggctttttccccaggctctgggcaggcac* *aggctagtggccctaacccaggccctgcacacaaggggcagggtgctgg* *gctcagacctgccaagagccatatccgggaggaccctgccctgacctaa* *gcccaccccaaaggccaaactctccactccctcagctcggacaccttctc* *tcctcccagattccagtaactcccaatcttctctctgcagAGCCCAAATC* TAGTGACAAAACTCACACAAGCCCACCGAGCCCAGgtaagccagcccagg *cctcgccctccagctcaaggcgggacaggtgccctagagtagcctgcatc* *cagggacaggccccagccgggtgctgacacgtccacctccatctcttcct* *cag*CACCTGAACTCCTGGGGGGATCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAG CCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGgtgggacccgtgggggtg *cgagggccacatggacagaggccggctcggcccaccctctgccctgagag* *tgaccgctgtaccaacctctgtccctacag*GGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGG CTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA *taatga*

【図１０】

配列番号	説明	配列
11	JB5-R28K軽鎖 アミノ酸 配列	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASQKVSSSTYSYMHWYQQKPGQPPKL LIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFATYYCQHSWEIPP TFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
12	JB5-R28K軽鎖 核酸 配列	GACATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCCGTGTCCCCCGGCGA GAGGGCCACCATCTCCTGCAGGGCCTCCCAGAAGGTGTCCTCCTCCACCT ACTCCTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCCCCCAAGCTG CTGATCAAGTACGCCTCCAACCTGGAGTCCGGCGTGCCCGCCAGGTTCTC CGGCTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCTCCGTGGAGC CCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACTCCTGGGAGATCCCCCCC ACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGgaaatcaaaCGTACGGTGGCTGCACC ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTG CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTA CAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGT CACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGTTAGTGA
13	JB5-K74R重鎖 アミノ酸	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYYMYWVKQAPGQGLEWIGE INPSNGDTNFNEKFKSKATLTVDRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRSD GRNDMDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSSDKTHTSPPSPAPELLGGSSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

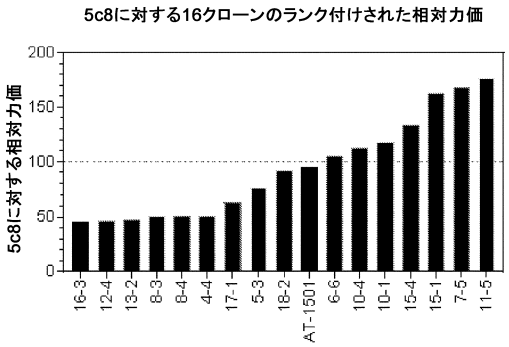
【図１１】

配列番号	説明	配列
14	JB5-K74R重鎖 核酸 配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAGGTGGTGAAGCCCGGCGCCTC CGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACATCTTCACCTCCTACTACA TGTACTGGGTGAAGCAGGCCCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGAG ATCAACCCCTCCAACGGCGACACCAACTTCAACGAGAAGTTCAAGTCCAA GGCCACCCTGACCGTGGACAGGTCCGCCTCCACCGCCTACATGGAGCTGT CCTCCCTGAGGTCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCAGGTCCGAC GGCAGGAACGACATGGACTCCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGTC CTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCA AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCAGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGG CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGg *tgagaggccagcacagggagggagggagtgtctgctggaagccaggctcagc* *gctcctgcctggacgcatcccggctatgcagccccagtccagggcagcaa* *ggcaggcccctgtctgcctcttcacccgaggcctctgcccgccccactca* *tgctcagggagagggtcttctggctttttccccaggctctgggcaggcac* *aggctagtggccctaacccaggccctgcacacaaggggcagggtgctgg* *gctcagacctgccaagagccatatccgggaggaccctgccctgacctaa* *gcccaccccaaaggccaaactctccactccctcagctcggacaccttctc* *tcctcccagattccagtaactcccaatcttctctctgcagAGCCCAAATC* TAGTGACAAAACTCACACAAGCCCACCGAGCCCAGgtaagccagcccagg *cctcgccctccagctcaaggcgggacaggtgccctagagtagcctgcatc* *cagggacaggccccagccgggtgctgacacgtccacctccatctcttcct* *cag*CACCTGAACTCCTGGGGGGATCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAG CCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGgtgggacccgtgggggtg *cgagggccacatggacagaggccggctcggcccaccctctgccctgagag* *tgaccgctgtaccaacctctgtccctacag*GGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGG CTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA *taatga*

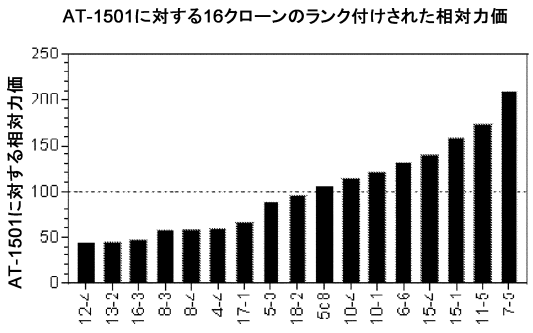
【図１２】

配列番号	説明	配列
15	JB5 CDR-L1	ISCRASQRVSSSTYSYMH
16	JB5 CDR-L2	YASNLES
17	JB5 CDR-L3	QHSWEIPPT
18	JB5 CDR-H1	SYYMY
19	JB5 CDR-H2	EINPSNGDTNFNEKFKS
20	JB5 CDR-H3	SDGRNDMDS
21	Hu5c8重鎖	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYYMYWVKQAPGQGLEWIGEINPSNGDTNFNEKFK SKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRSDGRNDMDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

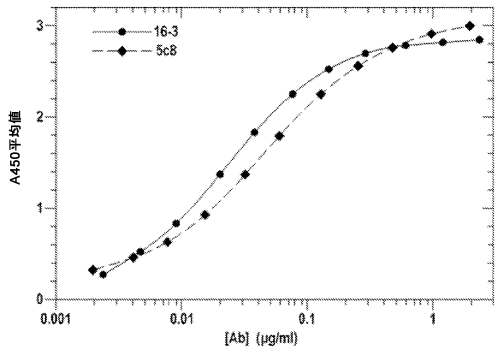
【図１３Ａ】



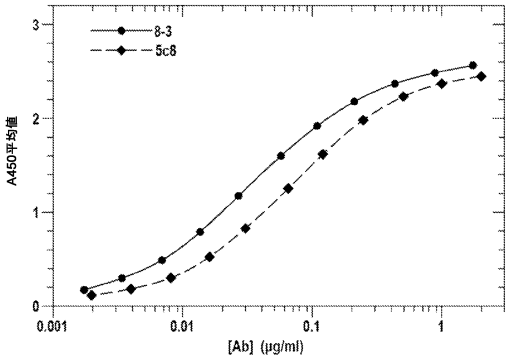
【図１３Ｂ】



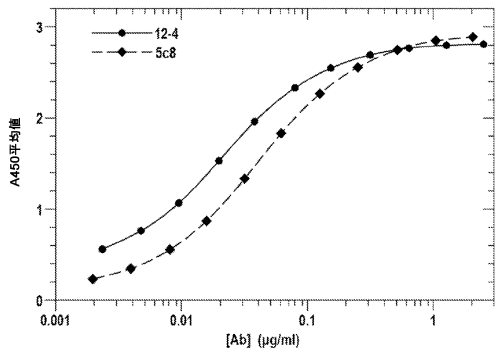
【図１４Ａ】



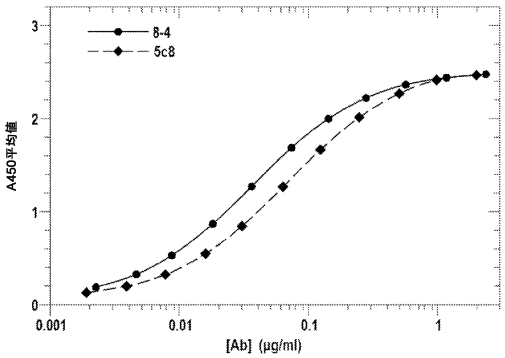
【図１４Ｂ】



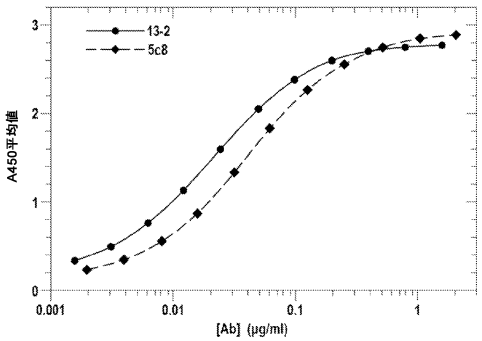
【図１４Ｃ】



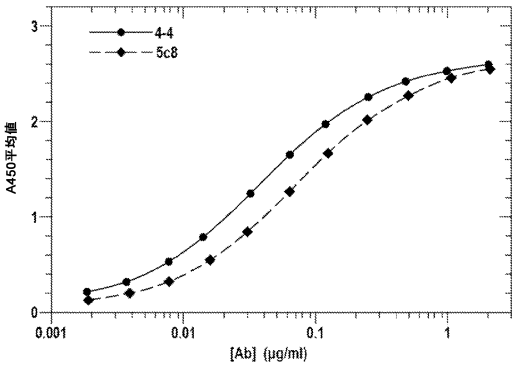
【図１４Ｄ】



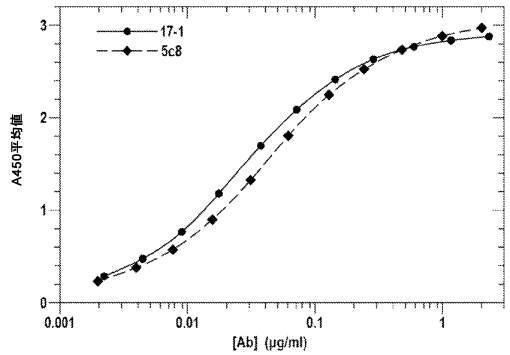
【図１４Ｅ】



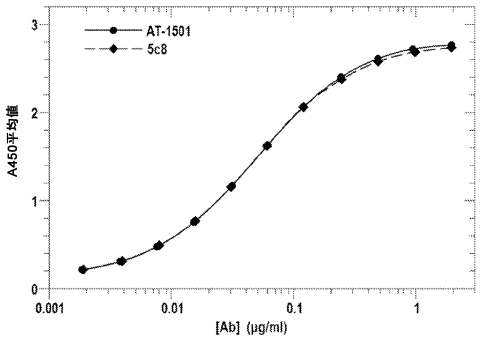
【図１４Ｆ】



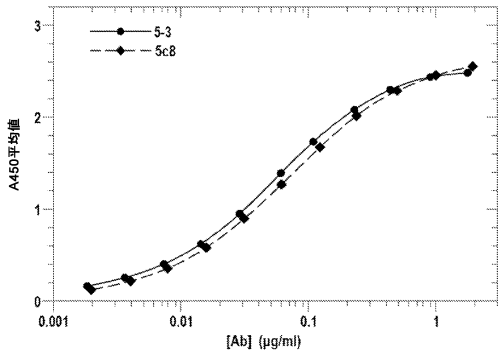
【図１４Ｇ】



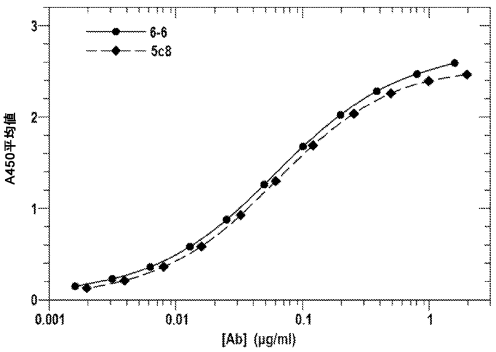
【図１４Ｈ】



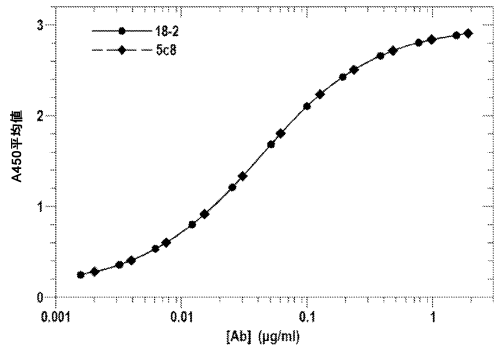
【図１４Ｉ】



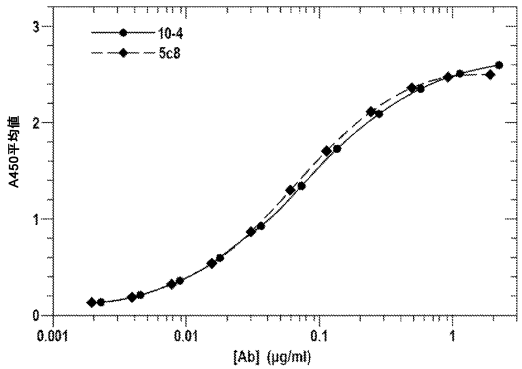
【図１４Ｊ】



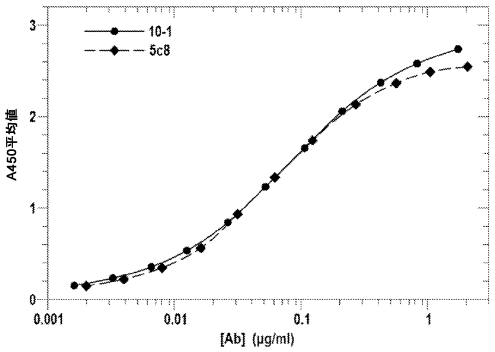
【図１４Ｋ】



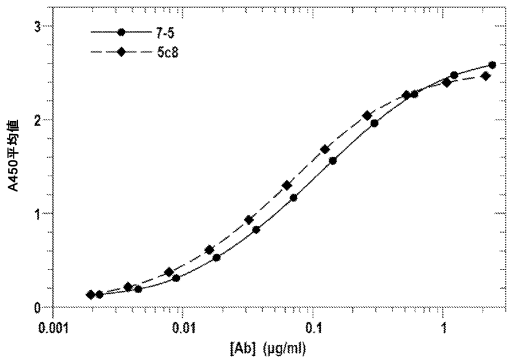
【図１４Ｌ】



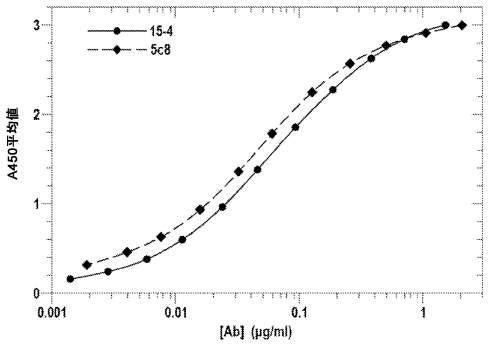
【図１４Ｍ】



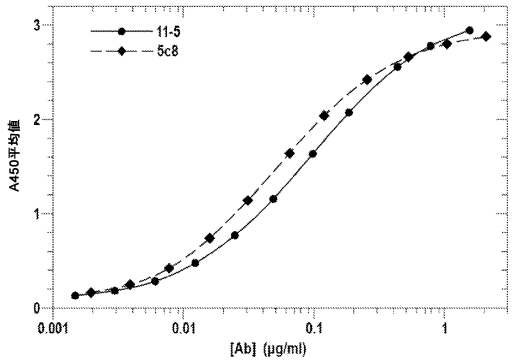
【図１４Ｎ】



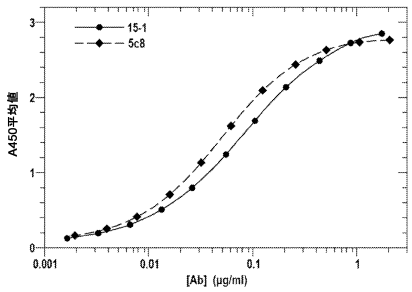
【図１４Ｏ】



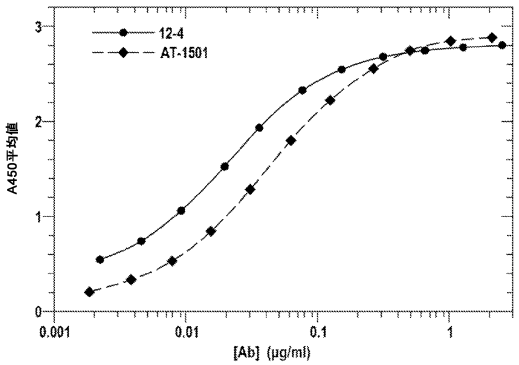
【図１４Ｐ】



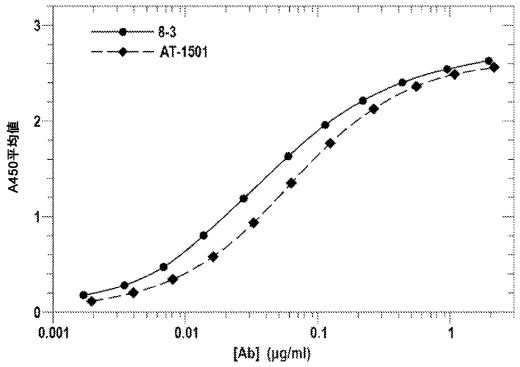
【図１４Ｑ】



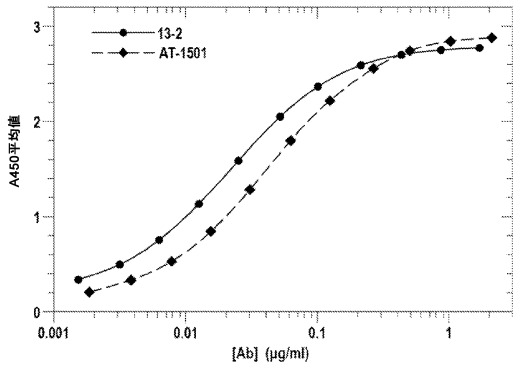
【図１５Ａ】



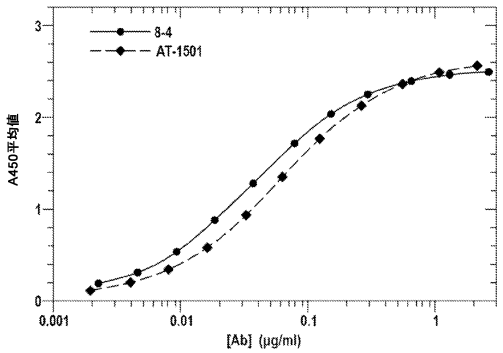
【図１５Ｂ】



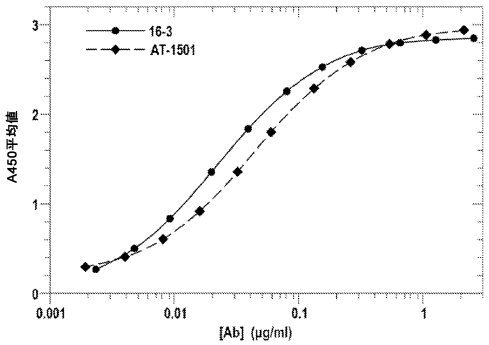
【図１５Ｃ】



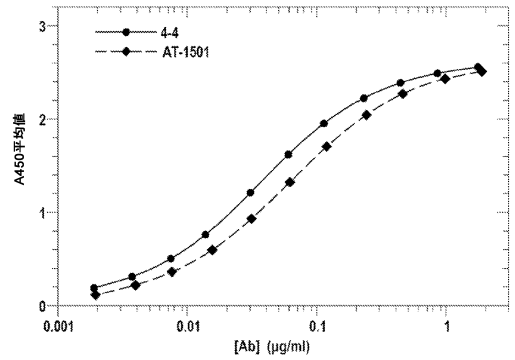
【図１５Ｄ】



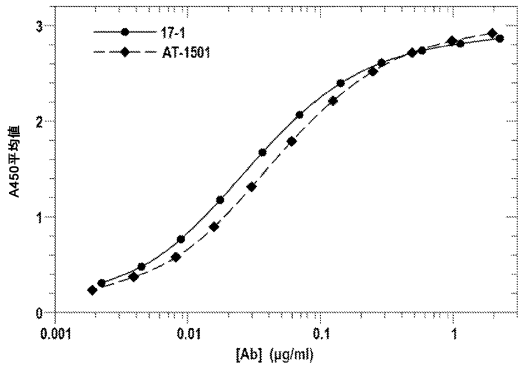
【図１５Ｅ】



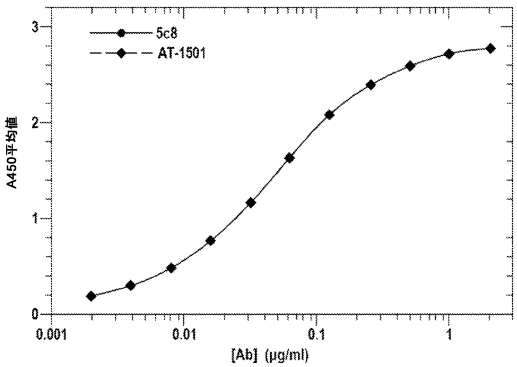
【図１５Ｆ】



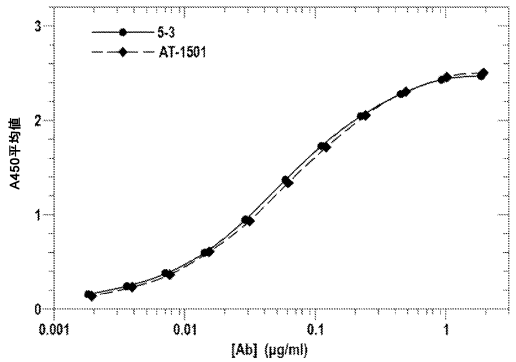
【図１５Ｇ】



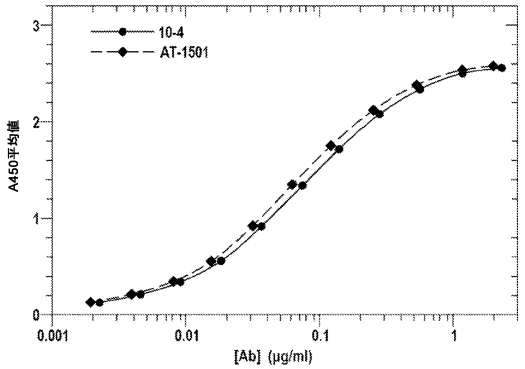
【図１５Ｈ】



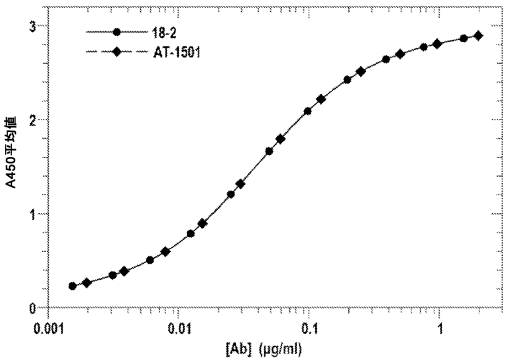
【図１５Ｉ】



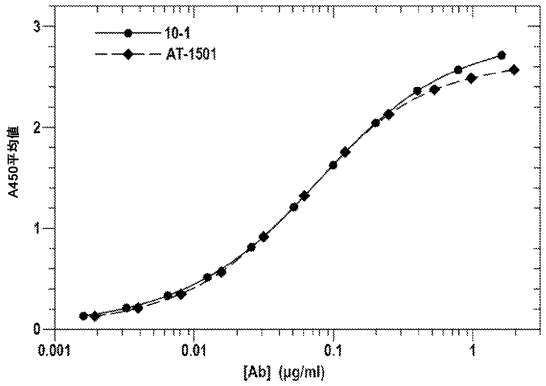
【図１５Ｊ】



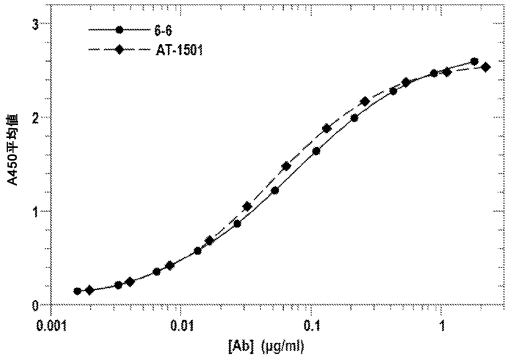
【図１５Ｋ】



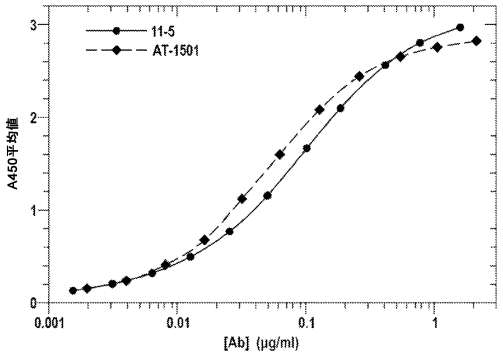
【図１５Ｌ】



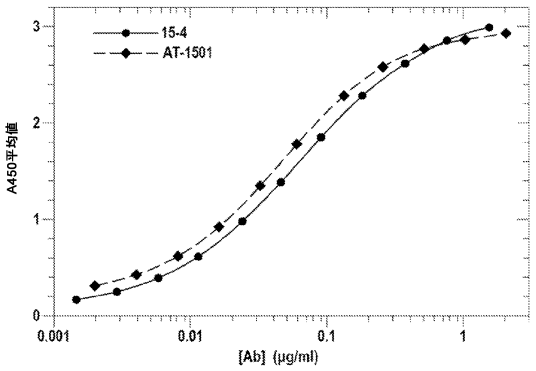
【図１５Ｍ】



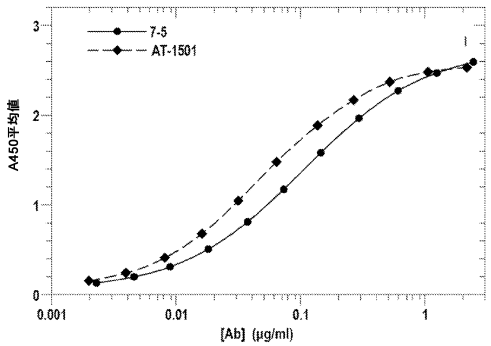
【図１５Ｎ】



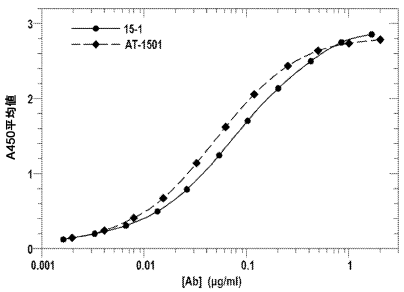
【図１５Ｏ】



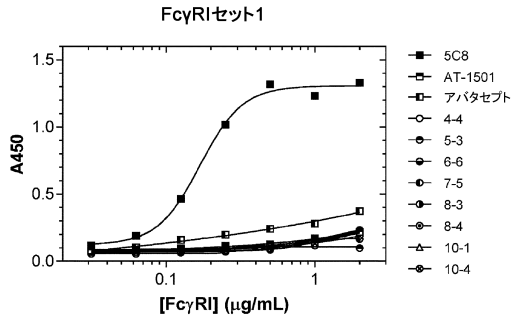
【図１５Ｐ】



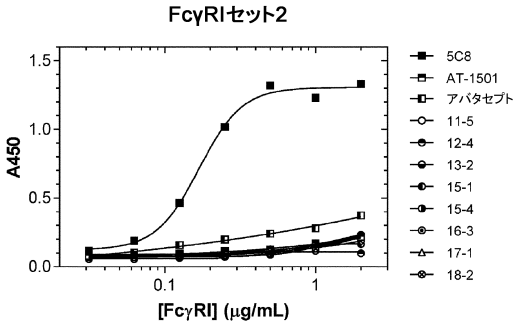
【図１５Ｑ】



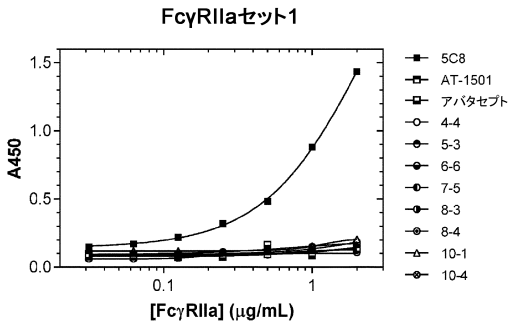
【図１６Ａ】



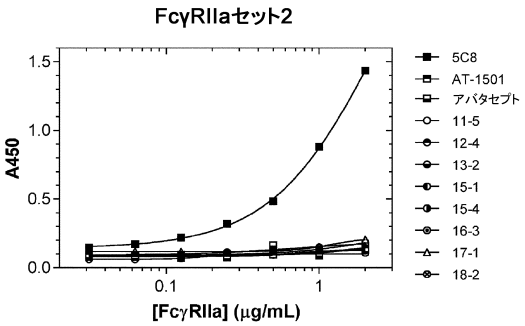
【図１６Ｂ】



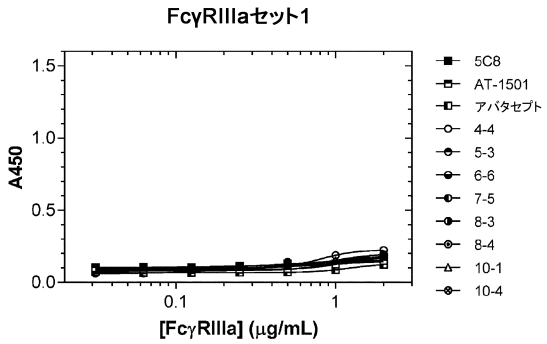
【図１７Ａ】



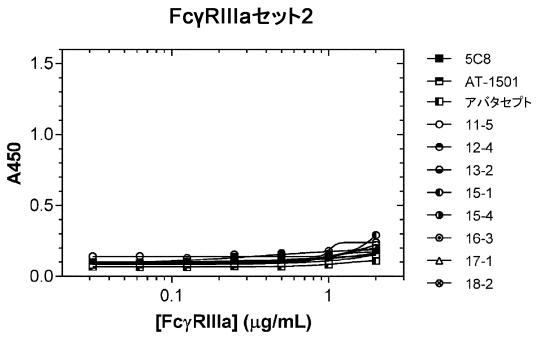
【図１７Ｂ】



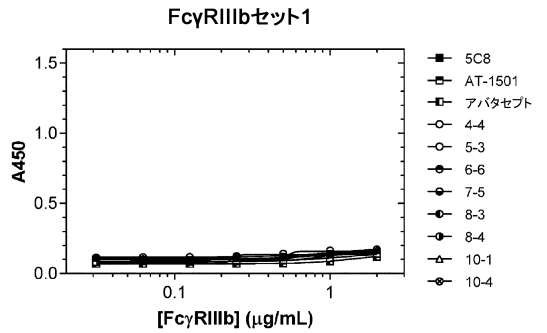
【図１８Ａ】



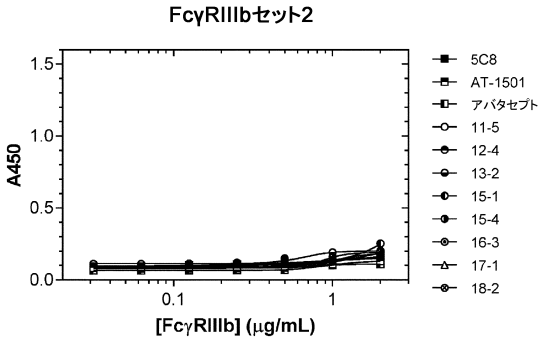
【図１８Ｂ】



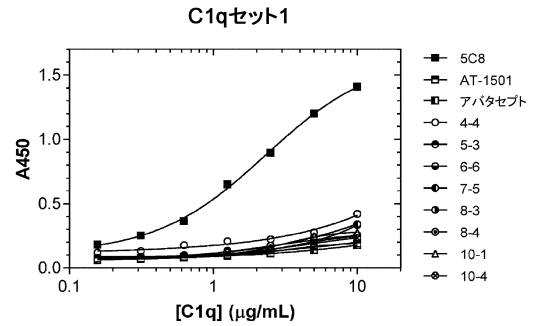
【図１８Ｃ】



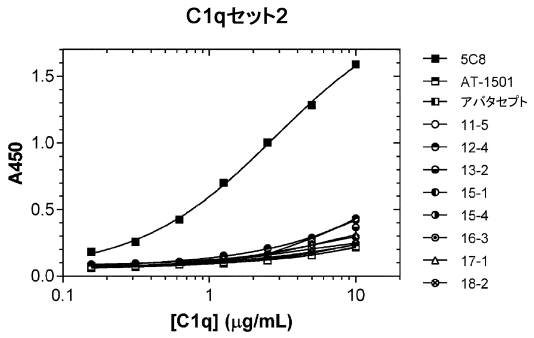
【図１８Ｄ】



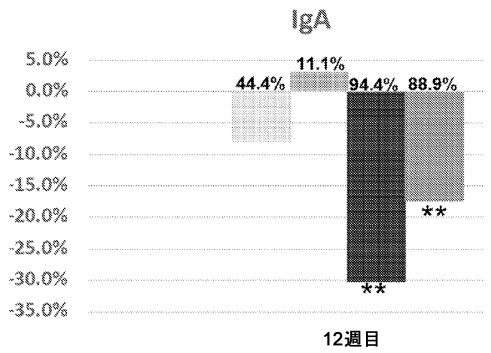
【図１９Ａ】



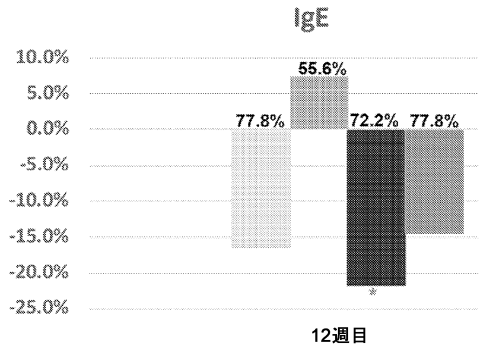
【図１９Ｂ】



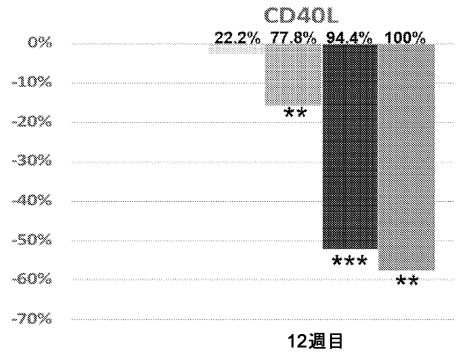
【図２０Ａ】



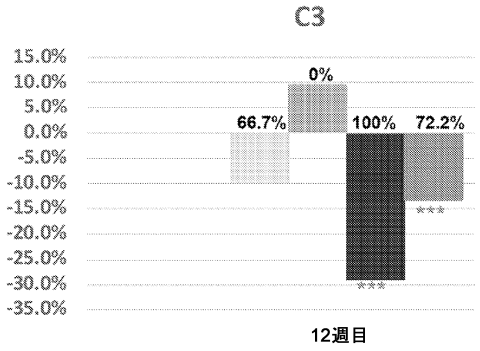
【図２０Ｂ】



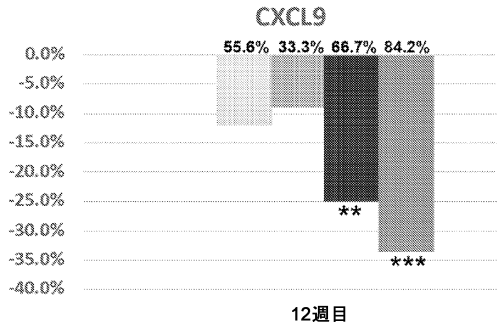
【図２０Ｃ】



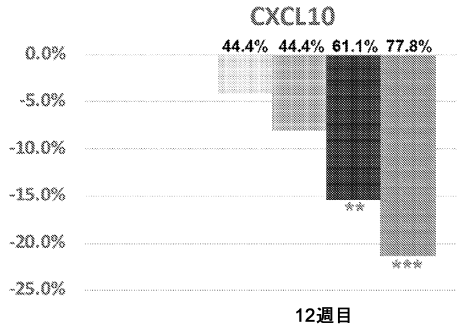
【図２０Ｄ】



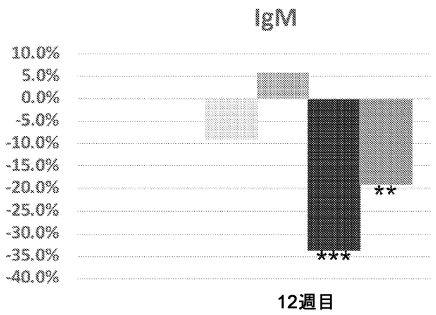
【図２１Ａ】



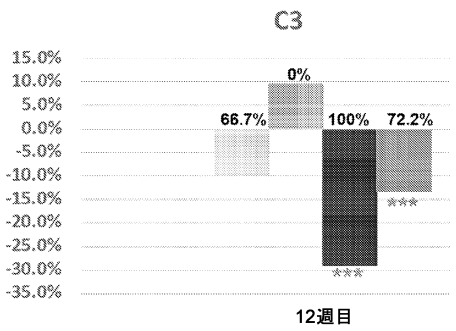
【図２１Ｂ】



【図２１Ｃ】



【図２１Ｄ】



【図２２】

研究	デザイン	計画されたデータの作成
第1b相 (進行中)	・ 52週、非盲検、単回投与レベル研究 ・ カナダ、イギリス、及びオーストラリアにおいて腎臓移植を受ける参加者12名まで ・ タクロリムスの代わりとして、ミコフェノール酸、コルチコステロイド、及びテゴプルバートを含む、ATG誘導療法+CNI不含維持療法を用いた免疫抑制療法	・ **プライマリーエンドポイント** » 安全性及び忍容性 » PK/PD ・ **セカンダリーエンドポイント** » 移植片機能(eGFR) » 参加者及び移植片生着 » 生検で確認された急性拒絶反応(BPAR) » 移植片バイオプシーの免疫細胞浸潤 » 腎臓損傷及び拒絶リスクのバイオマーカー測定
第2相「BESTOW」 (2023年半ばの開始が予想される)	・ 52週、ヘッド・トゥー・ヘッド(head-to-head)優越性研究 ・ 米国及び他の国々で腎移植を受ける、およそ120名の参加者(60/アーム) ・ 参加者は、ATG誘導療法+コフェノール酸及びコルチコステロイドの漸減を含む維持免疫抑制療法の一部としてテゴプルバート又は有効な比較物(comparator)、タクロリムスのいずれかを投与される。	・ **プライマリーエンドポイント** » 移植片機能(eGFR) » 安全性及び忍容性 ・ **セカンダリーエンドポイント** » 参加者及び移植片生着 » 生検で確認された急性拒絶反応(BPAR) » 移植片バイオプシーの免疫細胞浸潤 » 移植後発症糖尿病(NODAT)の割合 » 腎臓損傷及び拒絶リスクのバイオマーカー測定

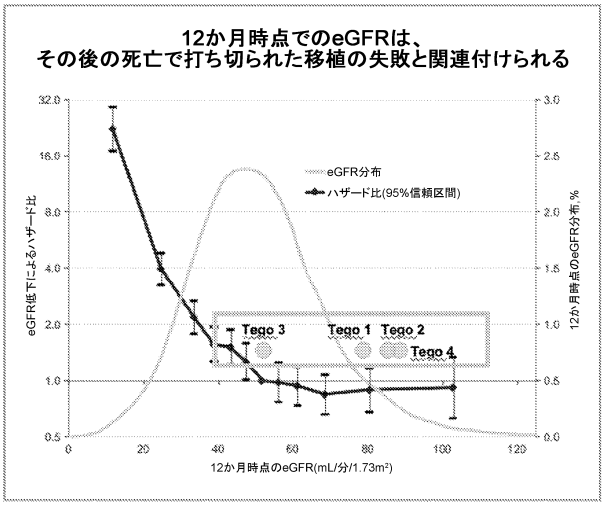
【図２３】

参加者	1	2	3	4
年齢(年)	60	77	62	68
性別	女性	女性	男性	男性
人種				
身長(cm)	165	161	191	
体重(kg);BMI	62; 23	61; 24	87; 24	
基礎状態	PCKD	T1D	PCKD	T1D
透析	なし	あり	なし	あり
ドナータイプ	生存	死亡	生存	生存
ドナー情報				
年齢	40	42	51	57
性別	男性	女性	女性	男性
人種	白人	白人	白人	白人
身長(cm)	182	160	160	175
体重(kg);BMI	113; 34	68; 27	65; 25	81;26.4
死亡原因		低酸素症の二次的な脳死		
冷虚血時間		17.22		3.3

【図２４】

	ベースライン	4週目	12週目	24週目	36週目
対象1	9	96	96	80	77***
対象2	10	85	79	85**	
対象3	12	49	54*		
対象4	9	88			
平均	***10***	***77***	***76***	***82***	

【図２５】



【配列表】

<u>２０２５５１８１１０００００００１．ｘｍｌ</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/67424

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. C07K 16/28 (2023.01)
ADD. G01N 33/68, A61P 13/12, G01N 33/53 (2023.01)

CPC - INV. C07K 16/2878
ADD. G01N 33/564, G01N 33/50, C12Q 2600/118

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)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

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 2017/0269075 A1 (BIOGEN MA INC.) 21 September 2017 (21.09.2017) Claim 2; Claim 3; Claim 43; para [0007]; para [0008]; para [0165]; para [0179]; para [0269]; para [0271]; para [0276]; para [0352-0353]; para [0372]	1-5, 10-11 --- 8
Y	US 2019/0359725 A1 (ABBVIE INC) 28 November 2019 (28.11.2019) Abstract; para [0053]	8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
17 September 2023	NOV 14 2023
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 Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/67424

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as fi led.

   b. ☐ furnished subsequent to the international fi ling date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),

      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/67424

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. ☐ Claims Nos.:
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.:
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:
--Please see continuation in first extra sheet ----------

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.:
1-5, 8, 10-11, limited to anti-CD40 antibody and colitis

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.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/67424

Continuation of Box No. III. Observations where unity of invention is lacking.

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. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+, Claims 1-11, directed to a method of predicting the response of a subject with a kidney-related disease or disorder to treatment with a compound against CD4OL or CD40. The method will be searched to the extent that the method encompasses wherein the compound is an anti-CD4OL antibody, wherein the kidney-related disease or disorder is selected from the group consisting of colitis (note, these are the first claimed compound and disorder for the inventive method). The first named invention was determined based on the first claimed compound and disorder (claims 5 and 8) for the inventive method embodiment. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. It is believed that claims 1-5, 8, 10-11 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that the method encompasses wherein the compound is an anti-CD4OL antibody, wherein the kidney-related disease or disorder is selected from the group consisting of colitis. Additional method(s) comprising additional agent(s) and/or disease(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected method(s) comprising additional agent(s) and/or disease(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be a method comprising wherein the compound is an anti-CD4OL antibody, wherein the kidney-related disease or disorder is selected from the group consisting of systemic lupus erythematous (claims 1-5, 9-11).

Group II+, claims 12-31, directed to a method treating a subject with a kidney-related disease or disorder. Group II+ will be searched upon payment of additional fees. The method may be searched, for example, to encompass wherein the compound is an anti-CD4OL antibody comprising (a) a heavy chain variable region (VH) having the amino acid sequence as set forth in SEQ ID NO: 1 comprising CDRH1-3 domains of SEQ ID Nos:9, 10 and 15, respectively, and a light chain variable region (VL) having the amino acid sequence as set forth in SEQ ID NO: 5 comprising CDRL1-3 domains of SEQ ID Nos:16, 18 and 20, respectively:
wherein the kidney-related disease or disorder is selected from the group consisting of colitis for an additional fee and election as such. It is believed that claims 12-16, 19-21, 27-31 read on this exemplary invention. Additional method(s) comprising additional antibody sequence(s), agent(s) and/or combination(s) thereof and/or disease(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected method(s) comprising additional antibody sequence(s), agent(s) and/or combination(s) thereof and/or disease(s). Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the"+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Another exemplary election would be a method wherein the compound is AT-1501 and wherein the kidney-related disease or disorder is selected from the group consisting of systemic lupus erythematous (claims 12-15, 17, 19-20, 22, 27-29).

Group III+, claims 32-51, directed to a method of modulating the concentration of at least one biomarker in a subject. Group III+ will be searched upon payment of additional fees. The method may be searched, for example, to encompass wherein the compound is an anti-CD4OL antibody comprising (a) a heavy chain variable region (VH) having the amino acid sequence as set forth in SEQ ID NO: 1 comprising CDRH1-3 domains of SEQ ID Nos:9, 10 and 15, respectively, and a light chain variable region (VL) having the amino acid sequence as set forth in SEQ ID NO: 5 comprising CDRL1-3 domains of SEQ ID Nos:16, 18 and 20, respectively:
wherein the kidney-related disease or disorder is selected from the group consisting of colitis for an additional fee and election as such. It is believed that claims 32-40, 43, 45-51 read on this exemplary invention. Additional method(s) comprising additional antibody sequence(s), agent(s) and/or disease(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected method(s) comprising additional antibody sequence(s), agent(s) and/or disease(s). Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the"+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Another exemplary election would be a method wherein the compound is AT-1501 and wherein the kidney-related disease or disorder is selected from the group consisting of systemic lupus erythematous (claims 32-39, 41, 44-49).

The inventions listed as Groups I+, II+ and III+ do not relate to a single special technical feature 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

The inventions of Groups II+ and III+ each include the special technical feature of a unique amino acid sequence. Each amino acid sequence comprises a unique peptide, and is considered a distinct technical feature.
Additionally,
Group I+ has the special technical feature of a method of predicting the response of a subject with a kidney-related disease or disorder to treatment with a compound against CD4OL or CD40, that is not required by Groups II+ and III+. Group I+ does not require administration of a compound to a subject, required for Groups II+ and III+.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/67424

Continuation of Box No. III. Observations where unity of invention is lacking.

Group II+ has the special technical feature of a method treating a subject with a kidney-related disease or disorder, that is not required by Groups I+ and III+. Group II+ requires administration of a second agent, not required by Group III+. Group II+ does not require a measurement of a biomarker level, required for Group I+ and III+.

Group III+ has the special technical feature of a method of modulating the concentration of at least one biomarker in a subject, that is not required by Groups I+ and II+. Group III+ does not require administration of a second agent, required by Group II+. Group III+ requires alteration of a biomarker level, not required by Group II+.

Common technical features

Groups I+, II+ and III+ share the technical features of including:
treatment of a subject with a kidney-related disease or disorder with a compound against CD40L or CD40.

However, these shared technical features are previously disclosed by prior art, as discussed below.

Group I+ inventions additionally share the technical features of including:
a method of predicting the response of a subject with a kidney-related disease or disorder to treatment with a compound against CD40L or CD40, the method comprising:
collecting a sample from the subject;
measuring a concentration of at least one biomarker present in the sample, wherein the at least one biomarker is CXCL9, CXCL10, IgM, C3, IgA, IgE, CD40L, and CD40;
wherein the concentration of the at least one biomarker is predictive that the subject is likely to be responsive to treatment of the kidney-related disease or disorder with a compound against CD40L or CD40.

Group III+ inventions additionally share the technical features of including:
method of modulating the concentration of at least one biomarker in a subject, the method comprising:
administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound against CD40L or CD40,
wherein the biomarkers are selected from the group consisting of: IgA, IgE, CD40L, CD40, C3, CXCL9, CXCL10, and IgM.

However, these shared technical features are made obvious by US 2017/0269075 A1 to Biogen MA Inc., (hereinafter 'Biogen') in view of US 2019/0359725 A1 to AbbVie Inc. (hereinafter 'AbbVie').

Biogen teaches treatment of a subject with a kidney-related disease or disorder with a compound against CD40L or CD40 (Claim 4 - 'A method of treating or preventing lupus in a subject,'; Claim 6 - 'The method or use of any of claims 3-5, wherein the lupus therapy comprises one or more of: a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID); an antimalarial drug (e.g., hydroxychloroquine); a corticosteroid (e.g., a glucocorticoid); an immunosuppressant (e.g., azathioprine, mycophenolate mofetil, or methotrexate); an intravenous immunoglobulin; an anti-TWEAK antibody; an anti-CD40L antibody; an anti-CD40 antibody;').
Biogen further teaches a method of predicting the response of a subject with a kidney-related disease or disorder to treatment with a compound against CD40L or CD40, the method comprising:
collecting a sample from the subject; measuring a concentration of at least one biomarker present in the sample, wherein the at least one biomarker is CXCL9, CXCL10, IgM, C3, IgA, IgE, CD40L, and CD40;
wherein the concentration of the at least one biomarker is predictive that the subject is likely to be responsive to treatment of the kidney-related disease or disorder with a compound against CD40L or CD40 (para [0007] - 'The present invention provides, at least in part, methods, systems and kits for the identification, assessment and/or treatment of a subject having lupus, e.g., SLE. In one embodiment, the methods and kits include the step of detecting and/or quantifying disease progression in the subject (e.g., a subject with lupus). In one embodiment, Applicants evaluated the relationship between six transcriptional signatures or proteins, which were independently predictive of future disease activity in subjects with SLE. It was discovered, at least in part, that after controlling for sex, race, and other biomarkers, only a subset of the transcriptional signatures or biomarkers was independently predictive of long-term lupus disease progression, e.g., over a 1 year period.'; para [0269] - 'IFN gamma-induced genes that can be included in the calculation of the IFN-gamma gene signature include, e.g., AIM2; CD74; CXCL10; CXCL9; GBP2; GBP4; GBP5; HLA-DMA; HLA-DRA; HLA-DRB4; HLA-DRB6; IL18BP; INDO/IDO1; IRF1; LOC400759; PSMB10; RARRES3; SERPINB2; TNFRSF14; and/or WARS.'; para [0271] - 'Analysis of levels of expression and/or activity of gene products correlated with the disease progression of lupus has led to the identification of one, two, or all three of BAFF, TWEAK, and neutrophil and interferon gene signatures. For example, the present invention provides methods for evaluation of expression level of one, two, or all three BAFF and genes that comprise the neutrophil and/or interferon gene signature, and TWEAK protein expression or activity.').

Biogen further teaches a method of modulating the concentration of at least one biomarker in a subject, the method comprising:
administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound against CD40L or CD40, wherein the biomarkers are selected from the group consisting of: IgA, IgE, CD40L, CD40, C3, CXCL9, CXCL10, and IgM (para [0007] - 'The present invention provides, at least in part, methods, systems and kits for the identification, assessment and/or treatment of a subject having lupus, e.g., SLE. In one embodiment, the methods and kits include the step of detecting and/or quantifying disease progression in the subject (e.g., a subject with lupus). In one embodiment, Applicants evaluated the relationship between six transcriptional signatures or proteins, which were independently predictive of future disease activity in subjects with SLE. It was discovered, at least in part, that after controlling for sex, race, and other biomarkers, only a subset of the transcriptional signatures or biomarkers was independently predictive of long-term lupus disease progression, e.g., over a 1 year period.'; para [0269] - 'IFN gamma-induced genes that can be included in the calculation of the IFN-gamma gene signature include, e.g., AIM2; CD74; CXCL10; CXCL9; GBP2; GBP4; GBP5; HLA-DMA; HLA-DRA; HLA-DRB4; HLA-DRB6; IL18BP; INDO/IDO1; IRF1; LOC400759; PSMB10; RARRES3; SERPINB2; TNFRSF14; and/or WARS.'; para [0271] - 'Analysis of levels of expression and/or activity of gene products correlated with the disease progression of lupus has led to the identification of one, two, or all three of BAFF, TWEAK, and neutrophil and interferon gene signatures. For example, the present invention provides methods for evaluation of expression level of one, two, or all three BAFF and genes that comprise the neutrophil and/or interferon gene signature, and TWEAK protein expression or activity.'). Biogen does not teach colitis.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/67424

Continuation of Box No. III. Observations where unity of invention is lacking.

AbbVie teaches treatment of colitis using anti-CD40 antibody (Abstract - 'The present invention encompasses antagonist anti-CD40 antibodies and antigen-binding portions thereof. Specifically, the invention relates to humanized anti-CD40 antibodies. In certain embodiments, antibodies of the invention neutralize human CD40 (hCD40) activity. Antibodies, or antibody portions, of the invention are useful for detecting CD40 and for inhibiting CD40 activity, e.g., in a human subject suffering from a disorder in which CD40 activity is detrimental.'; para [0053] - 'In a further embodiment, the disorder is selected from ... ulcerative colitis'). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art that the method of Biogen could also be applied for the treatment and prognosis of colitis according to AbbVie.

As the technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

Therefore, Group I+, II+ and III+ inventions lack unity under PCT Rule 13 because they do not share the same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
G01N	*33/53*	*(2006.01)*	G01N	33/53	D	
C07K	*16/28*	*(2006.01)*	C07K	16/28	ZNA	

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９２６１２ アーバイン マッカーサー ブールバード １９８００ スイート ２５０

Ｆターム（参考） 4C084 AA17 MA52 MA66 NA14 ZA811 ZA812 ZB081 ZB082 ZB111 ZB112
4C085 AA13 AA14 BB11 EE01 GG02 GG03 GG04 GG08
4H045 BA10 DA76 EA20 EA50 FA74