

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-517356
(P2025-517356A)

(43)公表日 令和7年6月5日(2025.6.5)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68		4 C 0 7 6
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	4 C 0 8 5
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08		4 C 0 8 6
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12		4 H 0 4 5
A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全88頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-568250(P2024-568250)	(71)出願人	521166814
(86)(22)出願日	令和5年5月17日(2023.5.17)		タラック セラピューティクス, インク.
(85)翻訳文提出日	令和7年1月14日(2025.1.14)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0
(86)国際出願番号	PCT/US2023/067146		1 0, パーリンゲーム, マルコム ロ
(87)国際公開番号	WO2023/225577		ード 8 6 6, スイート 1 0 0
(87)国際公開日	令和5年11月23日(2023.11.23)	(74)代理人	110002077
(31)優先権主張番号	63/343,506		園田・小林弁理士法人
(32)優先日	令和4年5月18日(2022.5.18)	(72)発明者	ワン, ホン アイ.
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0
(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		1 0, パーリンゲーム, マルコム ロ
	最終頁に続く		ード 8 6 6, スイート 1 0 0, シー
			／オー タラック セラピューティクス,
			インク.
		(72)発明者	バーミンガム, キャンディー ナー ワイ
			リー
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗 C D 2 2 抗体オリゴヌクレオチドコンジュゲートを使用したがんの治療方法

(57)【要約】
本開示は、抗 C D 2 2 抗体ーオリゴヌクレオチドコンジュゲートを使用した、がんを治療するための方法を提供する。
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

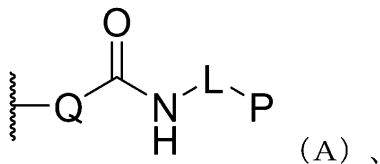
【請求項 1】

個体におけるがんを治療する方法であって、抗CD22抗体（Ab）と免疫調節オリゴヌクレオチド（P）とを含むコンジュゲートを、 $0.1\text{ mg/kg} \sim 60\text{ mg/kg}$ の用量で前記個体に投与することを含み、

前記Abは、2つの抗体軽鎖、2つの抗体重鎖、及び2つのQタグペプチド（Q）を含み、前記2つのQタグペプチドの各々は、アミノ酸配列RPGFGPP（配列番号49）を含み、ここで、1つのQタグペプチドは、前記2つの抗体重鎖の各々のC末端に連結され、前記2つのQタグペプチドのうちの一方は、前記Qタグペプチドのグルタミン残基とのアミド結合、及び式（A）に示されるリンカー（L）を介して前記免疫調節オリゴヌクレオチドに連結され、

10

【化 1】



式中、

【化 2】

20

~~~~~

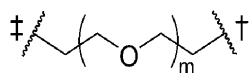
は、Qの前記抗体（Ab）への結合点を示し、

ここで前記Abの各重鎖は、配列番号113のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号115のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号116のアミノ酸配列を含むCDR3を含み、前記Abの各軽鎖は、配列番号117のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号119のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号120～122からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、

ここで前記リンカーLは、

30

## 【化 3】



であり、

式中、mは、24であり、

## 【化 4】

~~~~~ †

40

は、前記オリゴヌクレオチドPへの結合点を示し、

【化 5】

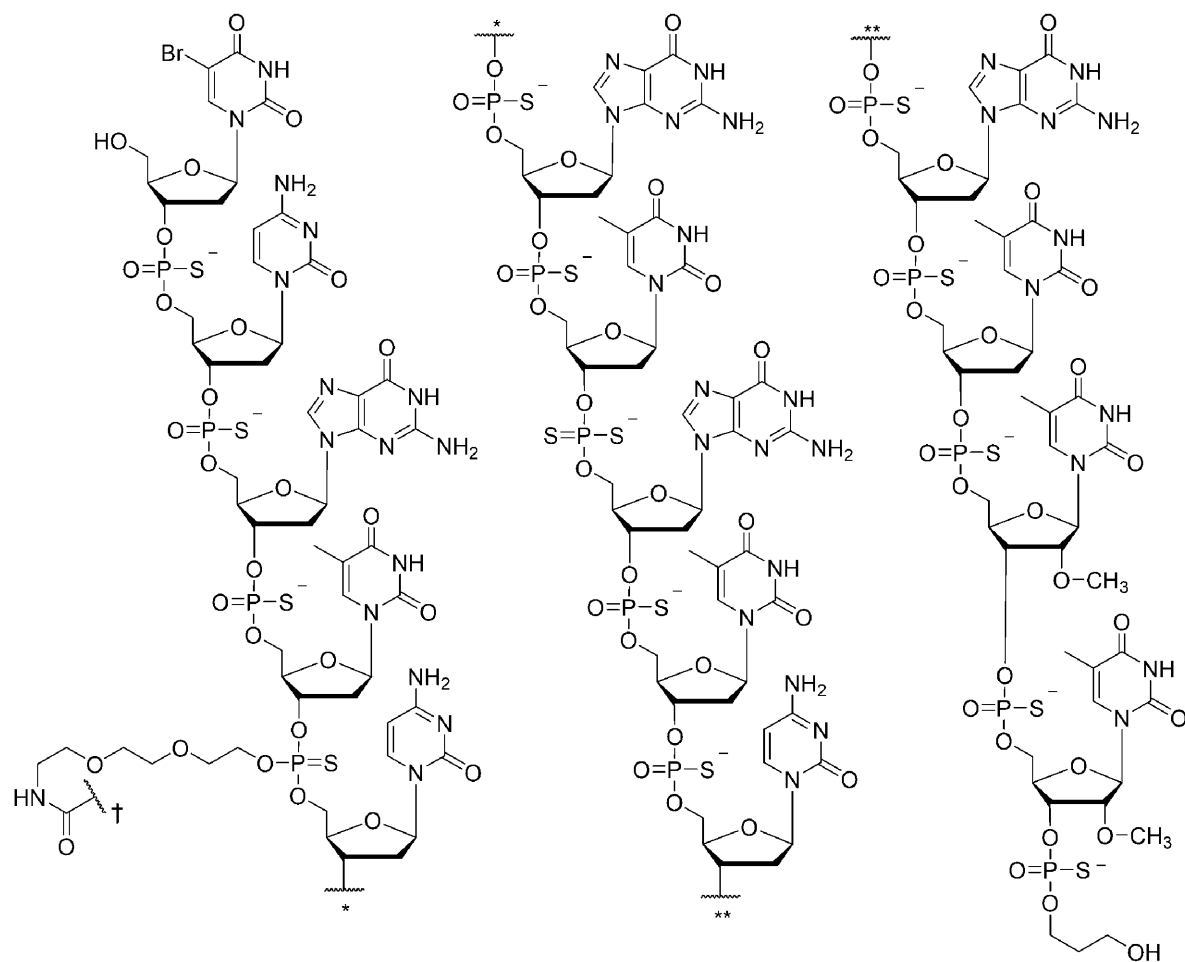
~~~~~ †

は、前記Qタグの前記グルタミン残基への結合点を示し、

ここで前記オリゴヌクレオチドPは、構造：

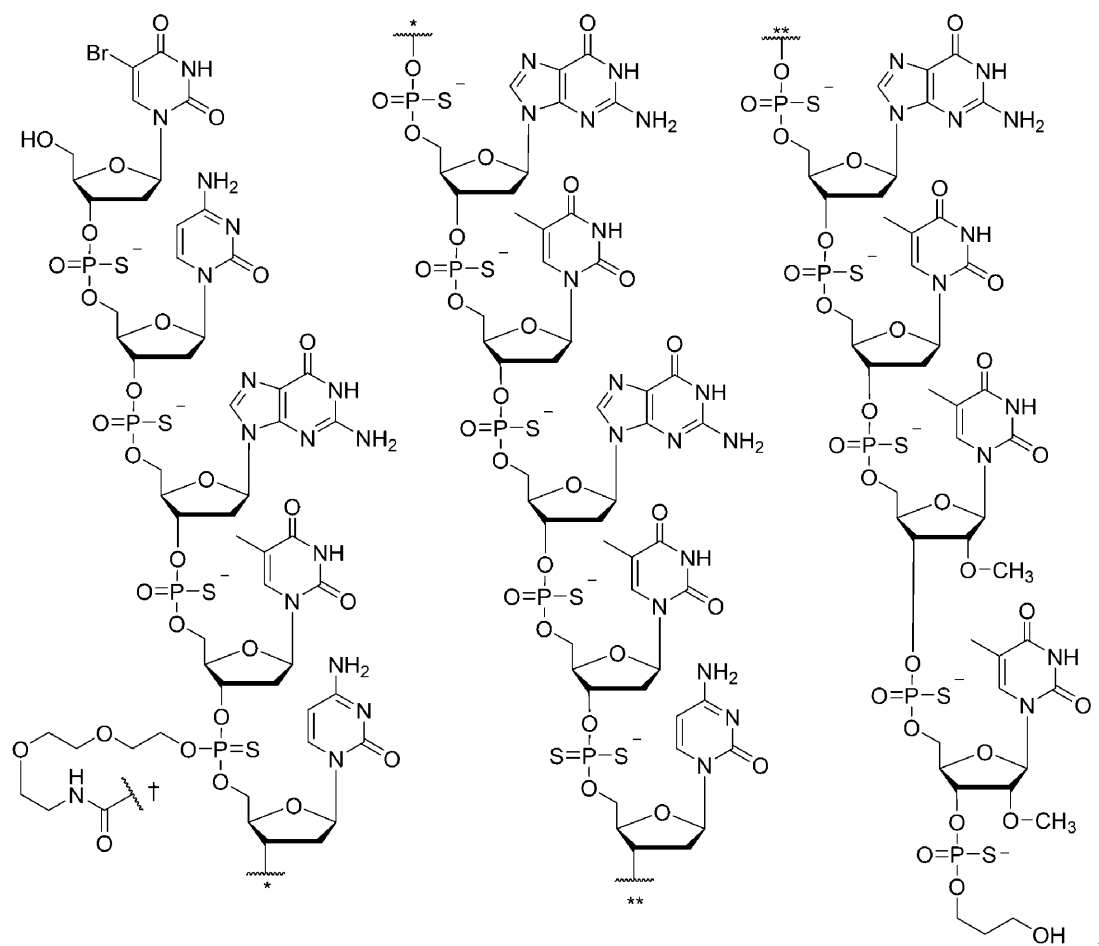
50

【化 6】



もしくは

## 【化 7】



10

20

またはその薬学的に許容される塩を含み、  
式中、

30

## 【化 8】

~~~~ \* 及び ~~~~ \*\*

は、前記オリゴヌクレオチド内の結合点を示し、

【化 9】

~~~~ †

は、前記リンカー L への結合点を示す、前記方法。

40

## 【請求項 2】

前記個体が、手術不可能、局所進行性、転移性、及び／または再発性の固形腫瘍を有する、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

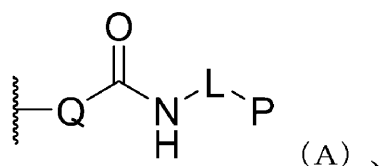
前記個体が、皮膚黒色腫、乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、腎細胞癌（RCC）、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、メルケル細胞癌、肝細胞癌（HCC）、子宮頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌、子宮内膜癌、胃食道腺癌、及び胆管癌からなる群から選択されるがんを有する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

個体におけるがんを治療する方法であって、抗 CD22 抗体（Ab）と免疫調節オリゴ

50

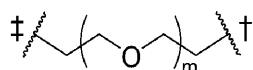
ヌクレオチド（P）とを含むコンジュゲートを、前記個体に投与することを含み、前記個体は、手術不能、局所進行性、転移性、及び／または再発性の固形腫瘍を有し、  
 前記 A b は、2つの抗体軽鎖、2つの抗体重鎖、及び2つの Q タグペプチド（Q）を含み、  
 前記 2つの Q タグペプチドの各々は、アミノ酸配列 R P Q G F G P P（配列番号 49）  
 を含み、ここで、1つの Q タグペプチドは、前記 2つの抗体重鎖の各々の C 末端に連結され、  
 前記 2つの Q タグペプチドのうちの一方は、前記 Q タグペプチドのグルタミン残基との  
 アミド結合、及び式（A）に示されるリンカー（L）を介して前記免疫調節オリゴヌクレオチドに連結され、  
 【化 10】



式中、  
 【化 11】

~~~~~

は、Q の前記抗体（A b）への結合点を示し、
 ここで前記 A b の各重鎖は、配列番号 113 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 115 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 116 のアミノ酸配列を含む C D R 3
 を含み、前記 A b の各軽鎖は、配列番号 117 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 119 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 120～122 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R 3 を含み、
 ここで前記リンカー L は、
 【化 12】



であり、
 式中、m は、24 であり、
 【化 13】

~~~~~ †

は、前記オリゴヌクレオチド P への結合点を示し、  
 【化 14】

~~~~~ †

は、前記 Q タグの前記グルタミン残基への結合点を示し、
 ここで前記オリゴヌクレオチド P は、構造：

10

20

30

40

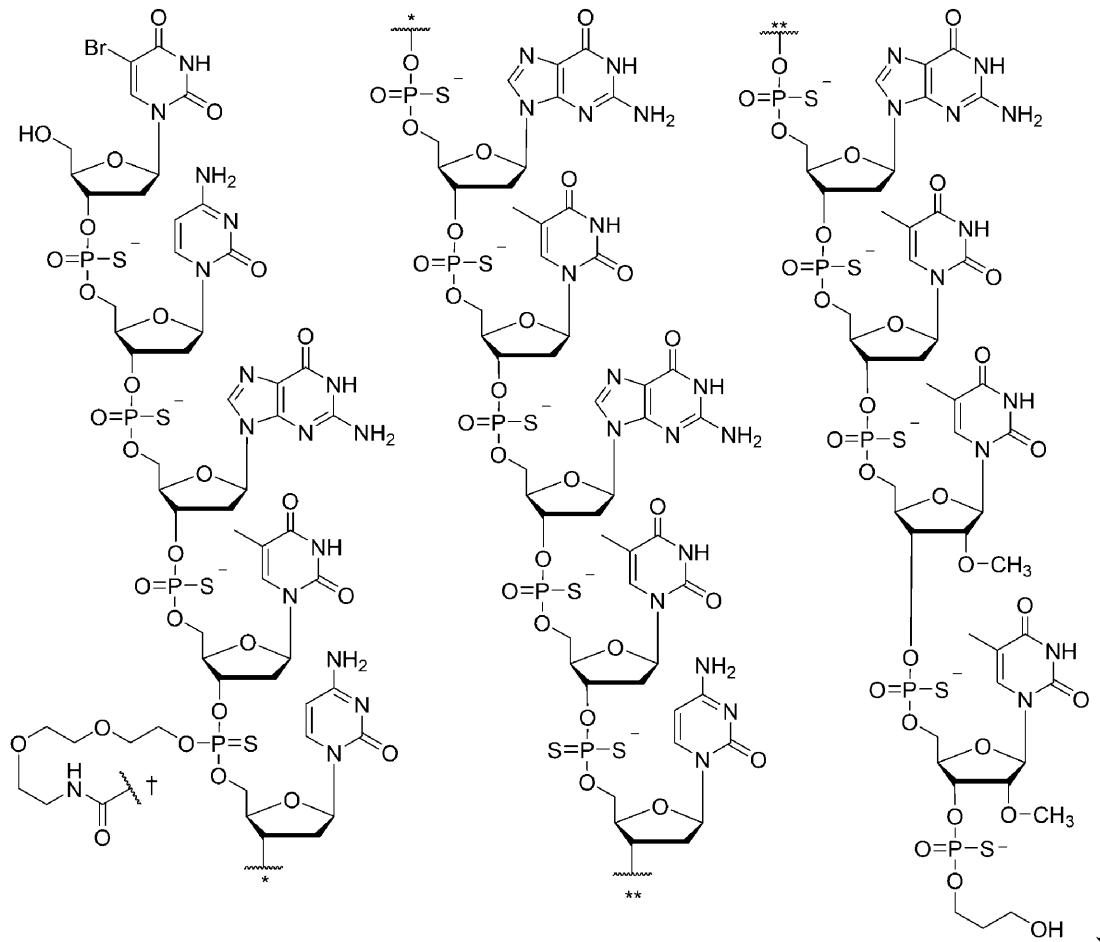
50

10



30

【化 1 6】



10

20

またはその薬学的に許容される塩を含み、
式中、

30

【化 1 7】

〜 * 及び 〜 **

は、前記オリゴヌクレオチド内の結合点を示し、

【化 1 8】

〜 †

は、前記リンカー L への結合点を示す、前記方法。

40

【請求項 5】

前記個体が、皮膚黒色腫、乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、腎細胞癌（RCC）、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、メルケル細胞癌、肝細胞癌（HCC）、子宮頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌、子宮内膜癌、胃食道腺癌、及び胆管癌からなる群から選択されるがんを有する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記コンジュゲートが、 $0.1 \text{ mg/kg} \sim 60 \text{ mg/kg}$ の用量で前記個体に投与される、請求項 4 または請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記個体が、標準的治療で進行した、及び／または標準的治療に対して不寛容である固

50

形腫瘍を有する、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記コンジュゲートが、0.1、0.3、1.0、3.0、10.0、30.0、または 60.0 mg/kg の用量で前記個体に投与される、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記コンジュゲートが、2 週間毎に 1 回、前記対象に投与される、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記 A b の各重鎖が、配列番号 113 のアミノ酸配列を含む CDR1、配列番号 115 のアミノ酸配列を含む CDR2、及び配列番号 116 のアミノ酸配列を含む CDR3 を含み、前記 A b の各軽鎖が、配列番号 117 のアミノ酸配列を含む CDR1、配列番号 119 のアミノ酸配列を含む CDR2、及び配列番号 120 のアミノ酸配列を含む CDR3 を含み、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 11】

前記 A b の各重鎖が、配列番号 113 のアミノ酸配列を含む CDR1、配列番号 115 のアミノ酸配列を含む CDR2、及び配列番号 116 のアミノ酸配列を含む CDR3 を含み、前記 A b の各軽鎖が、配列番号 117 のアミノ酸配列を含む CDR1、配列番号 119 のアミノ酸配列を含む CDR2、及び配列番号 121 のアミノ酸配列を含む CDR3 を含み、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 12】

前記 A b の各重鎖が、配列番号 113 のアミノ酸配列を含む CDR1、配列番号 115 のアミノ酸配列を含む CDR2、及び配列番号 116 のアミノ酸配列を含む CDR3 を含み、前記 A b の各軽鎖が、配列番号 117 のアミノ酸配列を含む CDR1、配列番号 119 のアミノ酸配列を含む CDR2、及び配列番号 122 のアミノ酸配列を含む CDR3 を含み、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

前記 A b の各重鎖が、配列番号 65 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

前記 A b の各軽鎖が、配列番号 73 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1～9、及び 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 15】

前記 A b の各軽鎖が、配列番号 87 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1～9、及び 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

前記 Q タグペプチドを含む前記 A b の各重鎖が、配列番号 179 または 180 のアミノ酸配列を含み、前記 A b の各軽鎖が、配列番号 181 または 182 のアミノ酸配列を含み、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

前記 Q タグペプチドを含む前記 A b の各重鎖が、配列番号 179 のアミノ酸配列を含み、前記 A b の各軽鎖が、配列番号 181 のアミノ酸配列を含む、請求項 16 に記載の方法。

40

【請求項 18】

前記 Q タグペプチドを含む前記 A b の各重鎖が、配列番号 179 のアミノ酸配列を含み、前記 A b の各軽鎖が、配列番号 182 のアミノ酸配列を含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

前記 Q タグペプチドを含む前記 A b の各重鎖が、配列番号 180 のアミノ酸配列を含み、前記 A b の各軽鎖が、配列番号 181 のアミノ酸配列を含む、請求項 16 に記載の方法。

50

。

【請求項 20】

前記 Q タグペプチドを含む前記 A b の各重鎖が、配列番号 180 のアミノ酸配列を含み、前記 A b の各軽鎖が、配列番号 182 のアミノ酸配列を含む、請求項 16 に記載の方法

。

【請求項 21】

前記個体が、ヒトである、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

前記コンジュゲートが、

(a) 30 mg / mL の濃度の前記コンジュゲート、

(b) 20 mM のクエン酸塩、

(c) 150 mM の L - アルギニン、

(d) 50 mM の NaCl、及び

(e) 0.02 % (w / v) のポリソルベート 80、を含む製剤中で投与され、

前記製剤は、pH 6.5 である、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 23】

前記コンジュゲートが、前記個体に静脈内投与される、請求項 1～22 のいずれか 1 項に記載の方法。

【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、2022 年 5 月 18 日出願の米国仮出願第 63 / 343,506 号の優先権利益を主張するものであり、この仮出願は、その全体において参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

電子形式の配列表の参照

電子形式の配列表 (186492001040 seq list. xml、サイズ：319,072 バイト、及び作成日：2023 年 5 月 3 日) の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0003】

本開示は、概して、抗 CD22 抗体 - オリゴヌクレオチドコンジュゲートを使用したがんを治療するための方法に関する。

【背景技術】

【0004】

免疫介在性がんの排除は、自然免疫系 (例えば、樹状細胞、マクロファージ、骨髄由来サブレッサー細胞) 及び適応免疫系 (すなわち、B 細胞、細胞傷害性 T 細胞、制御性 T 細胞) の協調を必要とする。現在のゴールドスタンダードながん治療としては、免疫チェックポイント遮断療法 (抗 PD-1、抗 CTLA-4) の投与が挙げられるが、これらの療法は、患者の最大 30 % にのみ効果的であり、がん患者の 10～30 % に重篤な、さらには致命的な副作用を伴う可能性がある。また、そのような治療法は、主に T リンパ球の活性を増加させるように特異的に作用し、それによって協調免疫応答の重要性を無視する。したがって、がんの排除への可能な免疫関与の広い範囲を利用する、安全かつ効果的な治療に対する必要性が依然として存在する。

【発明の概要】

【0005】

一態様において、本明細書で提供されるのは、個体におけるがんの治療方法であり、当該方法は、抗 CD22 抗体 (A b) と免疫調節オリゴヌクレオチド (P) とを含むコンジュゲートを、0.1 mg / kg ～ 60 mg / kg の用量で個体に投与することを含み、A b は、2 つの抗体軽鎖、2 つの抗体重鎖、及び 2 つの Q タグペプチド (Q) を含み、2 つ

10

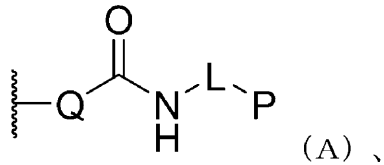
20

30

40

50

の Q タグペプチドの各々は、アミノ酸配列 R P Q G F G P P（配列番号 49）を含み、ここで、1つの Q タグペプチドは、2つの抗体重鎖の各々の C 末端に連結され、2つの Q タグペプチドのうちの一方は、Q タグペプチドのグルタミン残基とのアミド結合、及び式（A）に示されるリンカー（L）を介して免疫調節オリゴヌクレオチドに連結され、
【化 1】



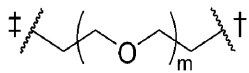
10

式中、
【化 2】

~~~~~

は、Q の抗体（A b）への結合点を示し、A b の各重鎖は、配列番号 113 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 115 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 116 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含み、A b の各軽鎖は、配列番号 117 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 119 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 120 ~ 122 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R 3 を含み、リンカー L は、  
【化 3】

20



であり（式中、m は、24 であり、  
【化 4】

~~~~~ †

30

は、オリゴヌクレオチド P への結合点を示し、
【化 5】

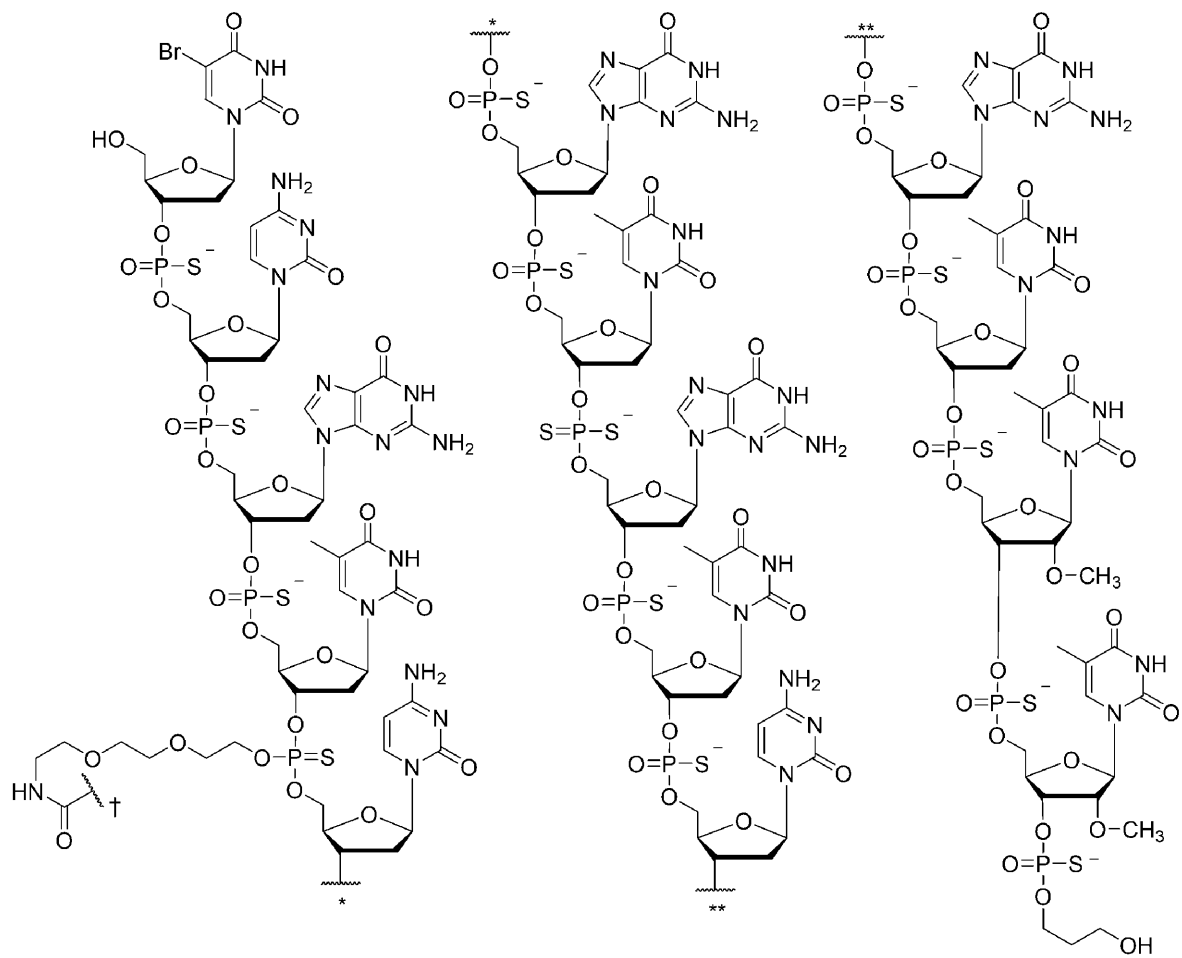
~~~~~ †

は、Q タグのグルタミン残基への結合点を示す）；オリゴヌクレオチド P は、構造：

40

50

【化 6】



10

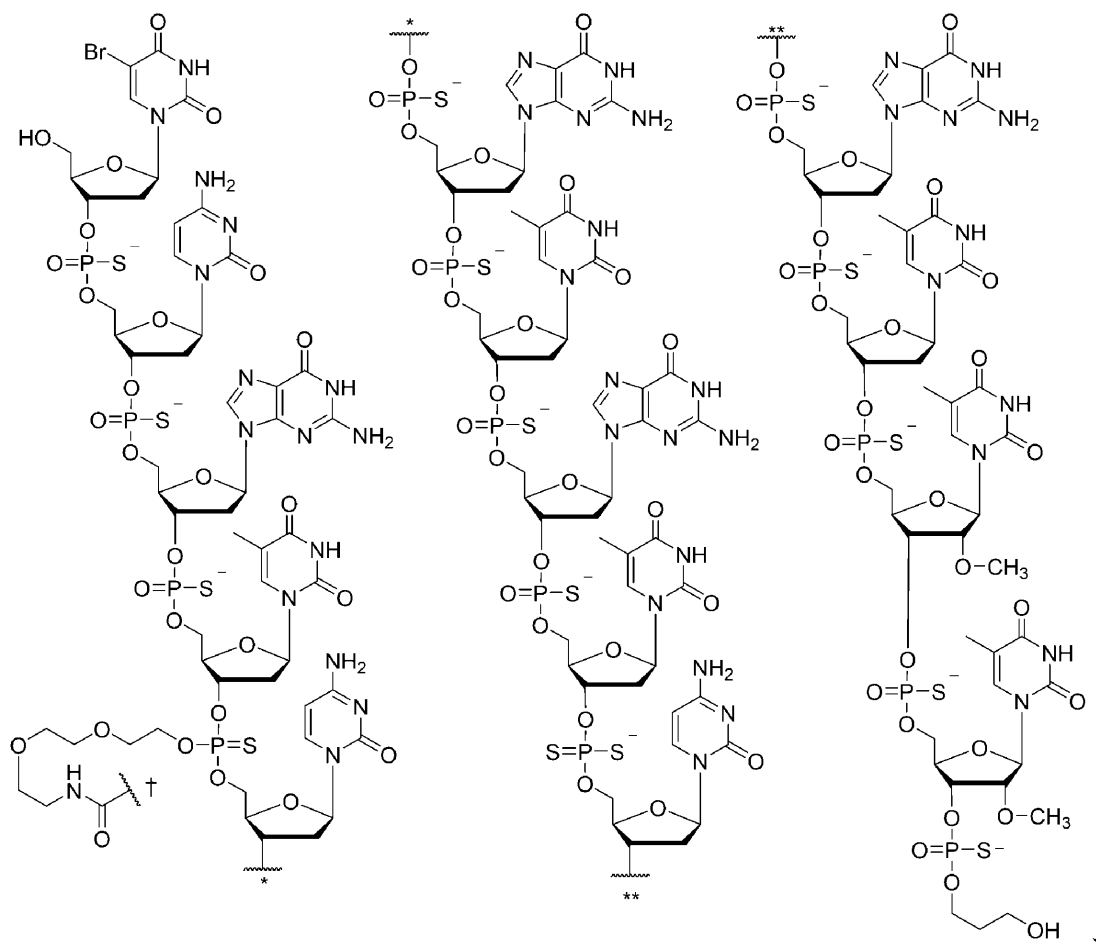
20

30

40

50

## 【化 7】



10

20

またはその薬学的に許容される塩を含み、  
式中、

30

## 【化 8】

〜 \* 及び 〜 \*\*

は、オリゴヌクレオチド内の結合点を示し、

## 【化 9】

〜 †

は、リンカー L への結合点を示す。

40

## 【0006】

いくつかの実施形態では、個体は、手術不可能、局所進行性、転移性、及び／または再発性の固形腫瘍を有する。いくつかの実施形態では、個体は、皮膚黒色腫、乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、腎細胞癌（RCC）、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、メルケル細胞癌、肝細胞癌（HCC）、子宮頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌、子宮内膜癌、胃食道腺癌、及び胆管癌からなる群から選択されるがんを有する。

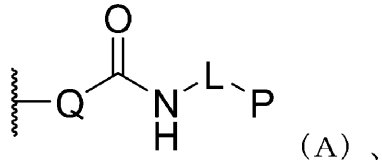
## 【0007】

一態様において、本明細書で提供されるのは、個体におけるがんの治療方法であり、当該方法は、抗CD22抗体（Ab）と免疫調節オリゴヌクレオチド（P）とを含むコンジュゲートを個体に投与することを含み、個体は、手術不可能、局所進行性、転移性、及び

50

／または再発性の固形腫瘍を有し、A bは、2つの抗体軽鎖、2つの抗体重鎖、及び2つのQタグペプチド（Q）を含み、2つのQタグペプチドの各々は、アミノ酸配列R P Q G F G P P（配列番号49）を含み、ここで、1つのQタグペプチドは、2つの抗体重鎖の各々のC末端に連結され、2つのQタグペプチドのうちの一方は、Qタグペプチドのグルタミン残基とのアミド結合、及び式（A）に示される式リンカー（L）を介して免疫調節オリゴヌクレオチドに連結され、

【化10】



10

式中、

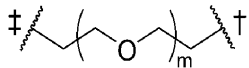
【化11】

~~~~~

は、Qの抗体（A b）への結合点を示し、A bの各重鎖は、配列番号113のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号115のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号116のアミノ酸配列を含むCDR3を含み、A bの各軽鎖は、配列番号117のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号119のアミノ酸配列を含むCDR2、及び配列番号120～122からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDR3を含み、リンカーLは、

20

【化12】



であり（式中、mは、24であり、

【化13】

~~~~~ †

30

は、オリゴヌクレオチドPへの結合点を示し、

【化14】

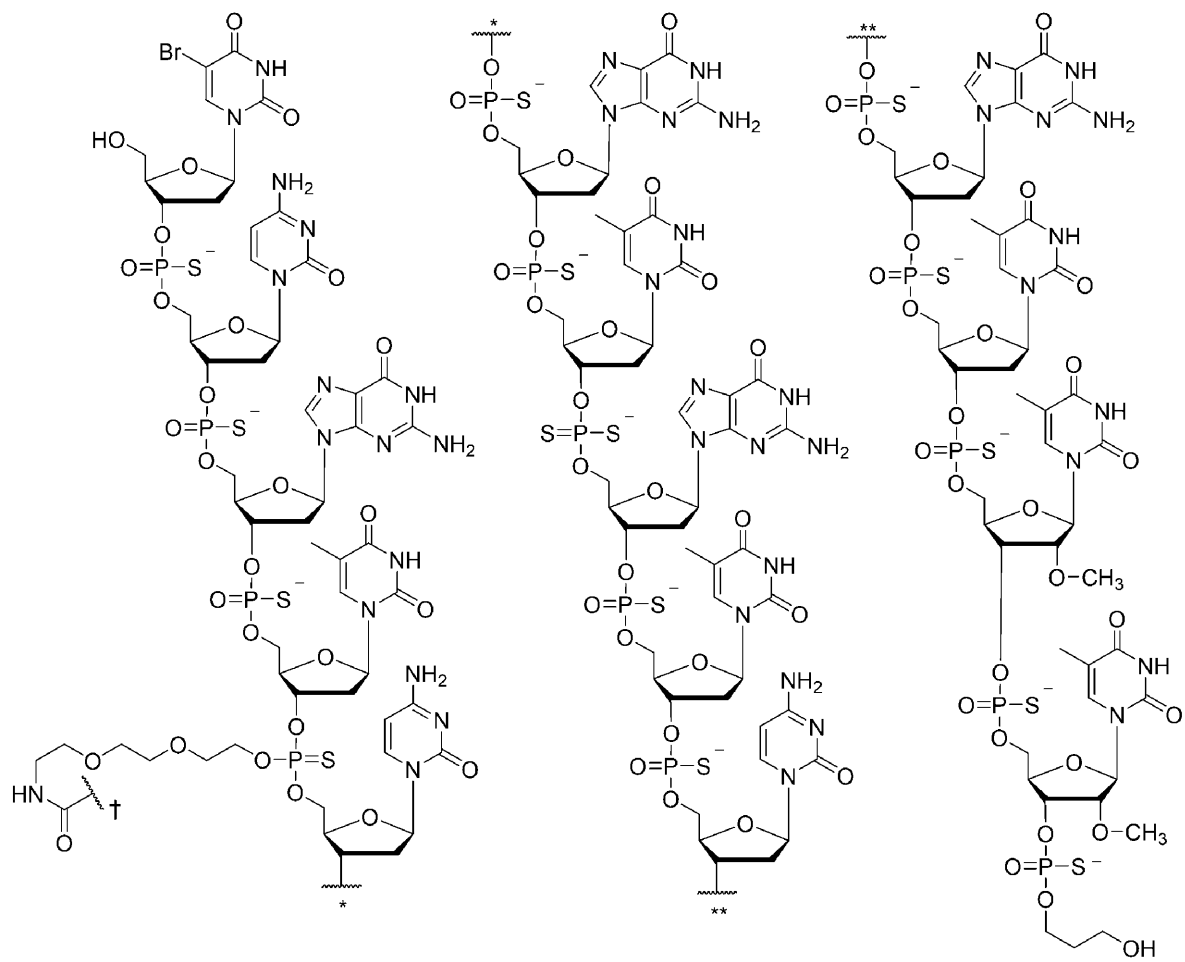
~~~~~ ‡

は、Qタグのグルタミン残基への結合点を示す）；オリゴヌクレオチドPは、構造：

40

50

【化 1 5】



10

20

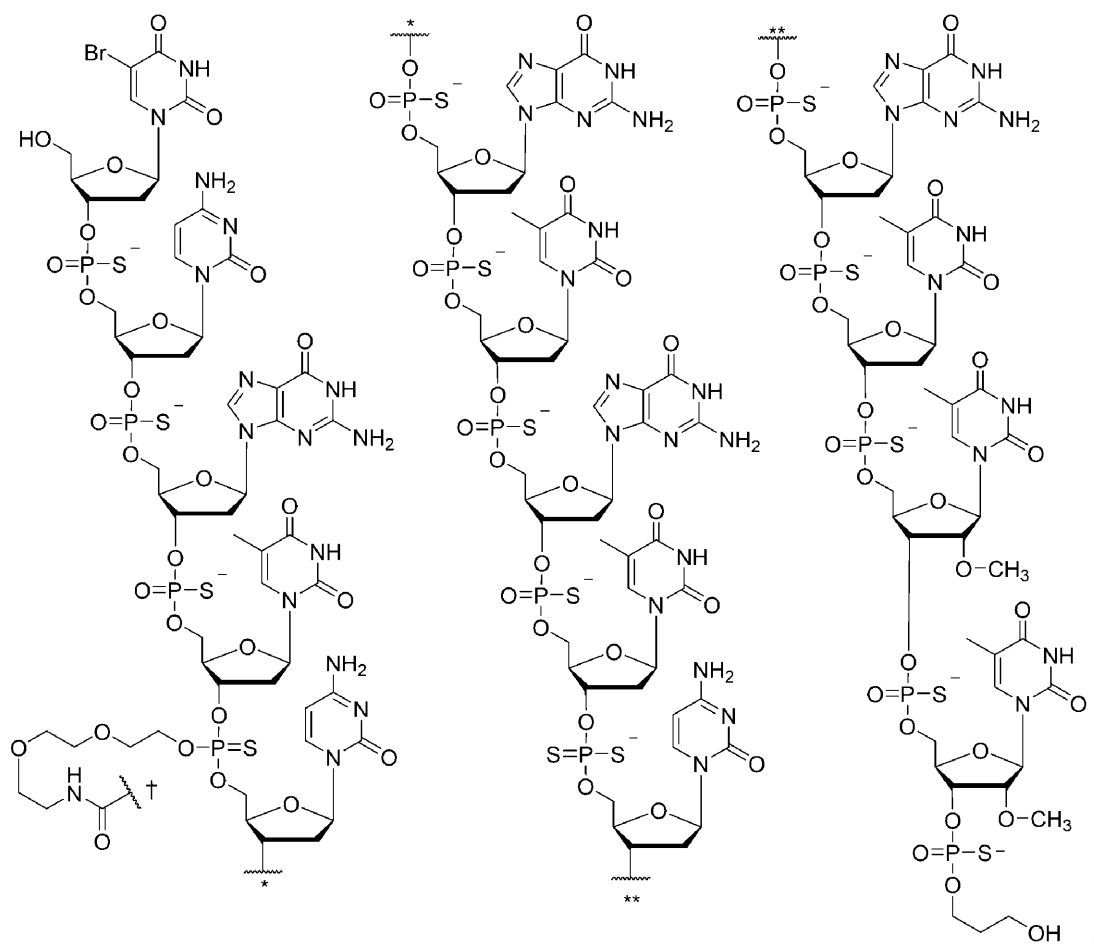
もしくは

30

40

50

【化 1 6】



10

20

またはその薬学的に許容される塩を含み、
式中、

30

【化 1 7】

~~~~ \* 及び ~~~~ \*\*

は、オリゴヌクレオチド内の結合点を示し、

## 【化 1 8】

~~~~ †

は、リンカー L への結合点を示す。

40

【0008】

いくつかの実施形態では、個体は、皮膚黒色腫、乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、腎細胞癌（RCC）、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、メルケル細胞癌、肝細胞癌（HCC）、子宮頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌、子宮内膜癌、胃食道腺癌、及び胆管癌からなる群から選択されるがんを有する。一部の実施形態では、コンジュゲートは、0.1 mg / kg ~ 60 mg / kg の用量で個体に投与される。

【0009】

本明細書に記載の実施形態のいずれかによるいくつかの実施形態では、個体は、標準的治療で進行した、及び／または標準的治療に対して不寛容である固形腫瘍を有する。一部の実施形態では、コンジュゲートは、0.1、0.3、1.0、3.0、10.0、30

50

． 0、または 60． 0 mg / kg の用量で個体に投与される。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、個体に 2 週間毎に 1 回投与される。いくつかの実施形態では、A b の各重鎖は、配列番号 1 1 3 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含み、A b の各軽鎖は、配列番号 1 1 7 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 1 9 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 1 2 0 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む。いくつかの実施形態では、A b の各重鎖は、配列番号 1 1 3 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含み、A b の各軽鎖は、配列番号 1 1 7 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 1 9 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む。いくつかの実施形態では、A b の各重鎖は、配列番号 1 1 3 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含み、A b の各軽鎖は、配列番号 1 1 7 のアミノ酸配列を含む C D R 1、配列番号 1 1 9 のアミノ酸配列を含む C D R 2、及び配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含む C D R 3 を含む。いくつかの実施形態では、A b の各重鎖は、配列番号 6 5 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、A b の各軽鎖は、配列番号 7 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、A b の各軽鎖は、配列番号 8 7 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、Q タグペプチドを含む A b の各重鎖は、配列番号 1 7 9 または 1 8 0 のアミノ酸配列を含み、A b の各軽鎖は、配列番号 1 8 1 または 1 8 2 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Q タグペプチドを含む A b の各重鎖は、配列番号 1 7 9 のアミノ酸配列を含み、A b の各軽鎖は、配列番号 1 8 1 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Q タグペプチドを含む A b の各重鎖は、配列番号 1 7 9 のアミノ酸配列を含み、A b の各軽鎖は、配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Q タグペプチドを含む A b の各重鎖は、配列番号 1 8 0 のアミノ酸配列を含み、A b の各軽鎖は、配列番号 1 8 1 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Q タグペプチドを含む A b の各重鎖は、配列番号 1 8 0 のアミノ酸配列を含み、A b の各軽鎖は、配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、個体は、ヒトである。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、30 mg / mL の濃度のコンジュゲート、20 mM のクエン酸塩、150 mM の L - アルギニン、50 mM の NaCl、及び 0． 02 % のポリソルベート 80 (w / v) を含む製剤で投与され、製剤は、pH 6． 5 である。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、個体に静脈内投与される。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 0 】

本出願は、添付図面と併せて以下の詳細な説明を参照することにより理解することができる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 1 】

【 図 1 】 各重鎖の C 末端 (D A R 1 を有する) に融合された操作された Q タグ (R P Q G F G P P、配列番号 4 9) との例示的な抗体 : C p G コンジュゲートの概略図を示す。

【 図 2 A 】 抗 C D 2 2 - C p G コンジュゲートでの治療後の患者における末梢 B 細胞での細胞表面 C D 2 2 発現のレベルを示す。

【 図 2 B 】 示される用量での抗 C D 2 2 - C p G コンジュゲートによる 1 日目治療前 (C 1 D 1 前)、1 日目の 3 時間後 (左端の 3 時間)、2 日目 (C 1 D 2)、8 日目 (C 1 D 8)、第 2 の用量の投与の 15 時間前 (すなわち、第 2 のサイクル、C 1 D 15 前)、第 2 の用量の投与の 3 時間後 (右側の 3 時間)、第 2 のサイクル中 16 日目 (C 2 D 16)、及び第 2 のサイクル中 22 日目、(C 2 D 22) の患者の末梢 B 細胞における細胞表面 C D 2 2 発現のレベルを示す。

【 図 3 A 】 示される用量での患者における、抗 C D 2 2 - C p G コンジュゲートでの治療後のナイーブ B 細胞における C D 8 6 発現を示す。

【 図 3 B 】 示される用量での患者における、抗 C D 2 2 - C p G コンジュゲートでの治療

後のメモリーB細胞におけるCD86発現を示す。

【図3C】示される用量及びタイムポイントでの患者における、抗CD22-CpGコンジュゲートでの治療後のナイーブB細胞におけるCD86発現を示す。

【図4】0.1mg/kg、0.3mg/kg、または1mg/kgのコンジュゲートを投与した後の患者における経時的な抗CD22-CpGコンジュゲート（TRAAC）の濃度を示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

以下の説明は、例示的な方法、パラメータなどについて記載する。しかしながら、かかる説明は、本開示の範囲を限定することを意図せず、むしろ代表的実施形態の説明として提供されると理解されるべきである。

【0013】

本明細書で提供されるのは、抗CD22抗体及び免疫調節オリゴヌクレオチドを含むコンジュゲートを投与することを含む、固形腫瘍を治療する方法である。いくつかの実施形態において、がんは、進行性または転移性固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、0.1mg/kg～60mg/kgの用量で個体に投与される。

【0014】

CD289とも呼ばれるToll様受容体9（TLR9）は、病原体関連分子パターン（PAMP）を認識して、病原体の非存在下で免疫応答に関与する膜貫通及び細胞質内パターン認識受容体である。TLR9は、樹状細胞（DC）、Bリンパ球、マクロファージ、ナチュラルキラー細胞、及び他の抗原提示細胞を含めた免疫細胞によって発現される重要な受容体である。TLR9の活性化は、これらの免疫細胞において活性化、成熟、増殖、及びサイトカイン産生をもたらす細胞内シグナル伝達カスケードを引き起こし、したがって自然免疫及び適応免疫を架橋及び調整する。Martinez-Campos et al., Viral Immunol. 2016, 30, 98-105; Notley et al., Sci. Rep. 2017, 7, 42204。従って、新規TLR9アゴニスト化合物の同定は、自然免疫及び適応免疫の両方を活性化し、潜在的な抗がん治療薬として機能する可能性がある。

【0015】

天然TLR9アゴニストには、非メチル化シトシン-グアニンジヌクレオチド（CpG）含有オリゴデオキシヌクレオチド（CpG ODN）が含まれる。CpG ODNは多くの場合、血清中での分解を受けやすく、したがってCpG ODNの薬物動態は、治療薬としてのそれらの開発における制限因子の1つになり得る。さらに、CpG ODNは、PAMP関連の毒性を増加させ得る不均一な組織分布を示す。これらの欠点（複数可）は、特定の疾患の治療のために標的化部分にCpG ODNをコンジュゲートすること、例えば、抗がん治療のために抗CD22抗体にコンジュゲートすることによって克服することができる。実際、CD22は、抗CD22-CpGコンジュゲートと複合体を形成して内部移行し、それによってTLR9アゴニストを送達して抗がん免疫応答を刺激する腫瘍浸潤B細胞（TIB）を含むB細胞での発現が限定される、膜貫通シアロ糖タンパク質受容体である。前臨床マウス腫瘍モデルは、抗CD22-CpGコンジュゲートがB細胞においてTLR9経路を活性化して、免疫活性化、サイトカイン産生、抗原提示、及び抗腫瘍効果を増加させることを示した。しかしながら、ヒトがん患者におけるこの薬物化合物の安全性及び有効性を評価する必要がある。

【0016】

I. 定義

別途定義されない限り、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、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で言及されるすべての特許、出願、公開された出願及び他の刊行物は、それらの全体が参照により組み込まれる。このセクションにおいて示される定義が、本明細書において参照により組み込まれる特許、出願、または他の刊行物において示される定義に反する場

10

20

30

40

50

合、またはそうでなければ矛盾する場合、このセクションにおいて示される定義は、参照により本明細書に組み込まれる定義よりも優先される。

【0017】

明確性のため、別々の実施形態の文脈で記載される本開示の所定の特徴はまた、単一の実施形態において組み合わせで提供され得ることが理解される。逆に、簡潔性のため、単一の実施形態の文脈で記載される本開示の様々な特徴はまた、別々に、または任意の好適な副次的組み合わせで提供され得る。特定の方法ステップ、試薬、または条件に関連する実施形態のすべての組み合わせは、本開示によって具体的に包含され、ありとあらゆる組み合わせが個別にかつ明確に開示されたかのように本明細書に開示される。

【0018】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「an」、及び「the」には、文脈が別途明らかに示さない限り、複数の指示対象が含まれる。特許請求の範囲は、いかなる任意の要素も除外するように作成され得ることがさらに留意される。このように、この記述は、特許請求の範囲の要素の記述に関連して「単独で」、「のみ」等の排他的な用語の使用、または「否定的」な限定の使用のための先行的基礎として機能することが意図されている。

【0019】

本出願を通じて、文脈に別段の指示がない限り、式(A)の化合物への言及には、それらのイオン形態、多形、疑似多形、非晶質形態、溶媒和物、共結晶、キレート、異性体、互変異性体、酸化物(例えば、N-オキシド、S-オキシド)、エステル、プロドラッグ、同位体、及び/または保護された形態が含まれる。いくつかの実施形態では、式(A)の化合物への言及には、それらの多形、溶媒和物、共結晶、異性体、互変異性体、及び/または酸化物が含まれる。いくつかの実施形態では、式(A)の化合物への言及には、それらの多形、溶媒和物、及び/または共結晶が含まれる。いくつかの実施形態では、式(A)の化合物への言及には、それらの異性体、互変異性体、及び/または酸化物が含まれる。いくつかの実施形態では、式(A)の化合物への言及には、それらの溶媒和物が含まれる。

【0020】

本明細書で使用される、「免疫調節ポリヌクレオチド」または「免疫調節オリゴヌクレオチド」という用語は、総計6〜50個の連続したヌクレオシドを含有するポリヌクレオチド構築物を表す。免疫調節ポリヌクレオチドは、例えば、NFκBを含むがこれらに限定されない細胞内シグナル伝達経路(複数可)の活性の変化、活性化マーカーの発現の変化、または、(例えば、免疫調節ポリヌクレオチドが送達されなかった別の免疫細胞(例えば、抗原提示細胞)と比較して)免疫調節ポリヌクレオチドが送達された免疫細胞(例えば、抗原提示細胞)、もしくは免疫調節ポリヌクレオチドが送達された免疫細胞(例えば、抗原提示細胞)と相互作用する免疫細胞(直接細胞-細胞相互作用、及び、例えば、免疫調節ポリヌクレオチドが送達された細胞から分泌された1つ以上のサイトカインからの直接刺激)における少なくとも1つの炎症性サイトカインまたは少なくとも1つのI型インターフェロンの分泌の変化より決定される、自然免疫応答を調節することができる。

【0021】

本明細書で使用される、「免疫刺激ポリヌクレオチド」または「免疫刺激オリゴヌクレオチド」という用語は、例えば、NFκBなどの細胞内シグナル伝達経路(複数可)の活性の増加、活性化もしくは機能の細胞表面マーカー(複数可)のレベルの増加、または、(例えば、免疫調節ポリヌクレオチドが送達されなかった別の免疫細胞(例えば、抗原提示細胞)と比較して)免疫調節ポリヌクレオチドが送達された免疫細胞(例えば、抗原提示細胞)、もしくは免疫調節ポリヌクレオチドが送達された免疫細胞(例えば、抗原提示細胞)と相互作用する免疫細胞(直接細胞-細胞相互作用、及び、例えば、免疫調節ポリヌクレオチドが送達された細胞から分泌された1つ以上のサイトカインからの直接刺激)における少なくとも1つの炎症性サイトカインまたは少なくとも1つのI型インターフェロンの分泌の増加により決定される、免疫応答を活性化することができる免疫調節ポリヌク

10

20

30

40

50

レオチドを表す。

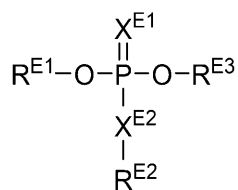
【0022】

「ポリヌクレオチド」及び「オリゴヌクレオチド」という用語は、本明細書では互換的に使用され得ることを理解されたい。「免疫調節ポリヌクレオチド」、「免疫刺激ポリヌクレオチド」、「免疫抑制ポリヌクレオチド」、及び「コンジュゲート」という用語は、それぞれ、免疫調節ポリヌクレオチド、免疫刺激ポリヌクレオチド、免疫抑制ポリヌクレオチド、及びコンジュゲートの塩を包含することが、さらに理解されよう。例えば、「免疫調節ポリヌクレオチド」、「免疫刺激ポリヌクレオチド」、「免疫抑制ポリヌクレオチド」、及び「コンジュゲート」という用語は、リン酸、チオリン酸、またはジチオリン酸のプロトン化中性形態（ $P-XH$ 部分、式中、 X は O または S である）、及びリン酸、チオリン酸、またはジチオリン酸の脱プロトン化イオン形態（ $P-X^-$ 部分、式中、 X は O または S である）の両方を包含する。したがって、水素として R^{E1} 、 R^{E2} 、及び R^{E3} のうちの1つ以上を有すると記載されるリン酸エステル及びリン酸ジエステルは、リン酸、チオリン酸、またはジチオリン酸が脱プロトン化イオン形態で存在する塩を包含することを理解されたい。さらに、免疫調節ポリヌクレオチド、免疫刺激ポリヌクレオチド、免疫抑制ポリヌクレオチド、及び／またはオリゴヌクレオチド（例えば、 CpG オリゴヌクレオチド）を指す「遊離」、「裸の」、及び「コンジュゲートされていない」という用語は、本明細書で互換的に使用され得る。

【0023】

本明細書で使用される、「リン酸トリエステル」という用語は、3つの価数すべてが非水素置換基で置換されているリン酸エステルを指す。リン酸トリエステルは、リン酸、チオリン酸、またはジチオリン酸；ヌクレオシド（複数可）、または脱塩基スペーサー（複数可）、及び／またはホスホリル基（複数可）への1つまたは2つの結合；ならびに生体可逆基；非生体可逆群；補助部分；コンジュゲーション基；標的化部分、及び任意選択で1つ以上（例えば、1～6）の補助部分に結合したリンカーからなる群から独立して選択される1つまたは2つの基からなる。末端リン酸トリエステルは、ヌクレオシドを含有する基への1つの結合と、生体可逆基、非生体可逆群、補助部分、コンジュゲーション基、ホスホリル基、ならびに標的化部分、及び任意選択で1つ以上（例えば、1～6）の補助部分に結合したリンカーからなる群から独立して選択される2つの基とを含む。いくつかの実施形態では、末端リン酸トリエステルは、標的化部分、及び任意選択で1つ以上（例えば、1～6）の補助部分に結合した1つまたは0個のリンカーを含有する。ヌクレオシド間リン酸トリエステルは、ヌクレオシド含有基への2つの結合を含む。リン酸トリエステルは、以下の構造の基：

【化19】



であり得、式中、

X^{E1} 及び X^{E2} の各々は、独立して、 O または S であり、

R^{E1} 及び R^{E3} の各々は、独立して、ヌクレオシド；脱塩基スペーサーの糖類似体；生体可逆基；非生体可逆群；補助部分；コンジュゲーション基；標的化部分に結合したリンカー；標的化部分及び1つ以上（例えば、1～6）の補助部分に結合したリンカー；または式 $-P(=X^{E1})(-X^{E2}-R^{E2}A)-O-$ の基におけるリン原子への結合であり、

（式中、 $R^{E2}A$ は、水素；生体可逆基；非生体可逆群；補助部分；コンジュゲーション基；標的化部分に結合したリンカー；または標的化部分及び1つ以上（例えば、1～6つ

）の補助部分に結合したリンカーである）、

R^{E2} は、生体可逆基；非生体可逆群；補助部分；コンジュゲーション基；標的化部分に結合したリンカー；または標的化部分及び1つ以上（例えば、1～6つ）の補助部分に結合したリンカーであるが、

但し、 R^{E1} 及び R^{E3} のうちの少なくとも1つは、少なくとも1つのヌクレオシドを含有する基への結合である。

【0024】

R^{E1} 及び R^{E3} の両方が少なくとも1つのヌクレオシドを含有する基への結合である場合、リン酸トリエステルは、ヌクレオシド間リン酸トリエステルである。 R^{E1} 及び R^{E3} のうちの一方のみがヌクレオシドを含有する基への結合である場合、リン酸トリエステルは、末端リン酸トリエステルである。

10

【0025】

本明細書で使用される場合、「アミノ酸」という用語は、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、 γ -アミノ酸、及び δ -アミノ酸を含むがこれらに限定されない、任意のアミノ酸（標準的及び非標準的アミノ酸の両方）を指す。好適なアミノ酸の例には、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸塩、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、及びバリンが挙げられるが、これらに限定されない。好適なアミノ酸の追加例には、オルニチン、ヒプシン、2-アミノイソ酪酸、デヒドロアラニン、ガンマーアミノ酪酸、シトルリン、ベーターアラニン、アルファエチルグリシン、アルファプロピルグリシン、及びノルロイシンが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0026】

「抗体」、「免疫グロブリン」、及び「Ig」という用語は、本明細書で互換的に使用され、最も広い意味で使用され、具体的には、例えば、個々のモノクローナル抗体（アゴニスト、アンタゴニスト、中和抗体、完全長または無傷のモノクローナル抗体を含む）、ポリエピトープ特異性またはモノエピトープ特異性を有する抗体組成物、ポリクローナルまたは一価抗体、多価抗体、少なくとも2つの無傷の抗体から形成される多重特異性抗体（例えば、所望の生物活性を示す限り二重特異性抗体）、一本鎖抗体、及び抗体の断片を対象とする。抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、及び／または親和性成熟抗体、ならびに他の種、例えば、マウス及びウサギに由来する抗体であってもよい。

30

【0027】

「抗体」という用語は、ポリペプチドの免疫グロブリンクラス内のB細胞のポリペプチド産物を含むように意図されており、特定の抗原に結合することができ、2つの同一のポリペプチド鎖の対で構成され、各対は、1本の重鎖（約50～70 kDa）及び1本の軽鎖（約25 kDa）を有し、各鎖の各アミノ末端部分は、約100～約130またはそれを超えるアミノ酸の可変領域を含み、各鎖の各カルボキシ末端部分は、定常領域を含む。Borrebaeck (ed.) (1995) *Antibody Engineering*, Second Ed., Oxford University Press.; Kuby (1997) *Immunology*, Third Ed., W. H. Freeman and Company, New Yorkを参照のこと。抗体としてはまた、合成抗体、モノクローナル抗体、組み換え抗体、多特異性抗体（二重特異性抗体を含む）、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ化抗体、キメラ抗体、細胞内抗体、抗イディオタイプ（抗-Id）抗体、及びその機能的断片も挙げられるがこれらに限定されない。機能的断片とは、当該断片が由来する抗体の結合活性の一部または全部を保持する抗体重鎖または軽鎖ポリペプチドの部分の指す。抗体の機能的断片の非限定的な例としては、一本鎖Fv (scFv)（例えば、単一特異性または二重特異性を含む）、Fab断片、F(ab')断片、F(ab)₂断片、F(ab')₂断片、ジスルフィド結合Fv (sdFv)、Fd断片、Fv断片、scRv-Fc、ナノボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、及びミニボディが挙げられる。いくつかの実施形態では、抗体は、エフェクター機能が低

40

50

減しているか、または除去されているFcバリエーションを含む。特に、本明細書に提供する抗体としては、免疫グロブリン分子及び免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、例えば、抗原に結合する抗原結合部位（例えば、1つ以上の抗CD56抗体または抗SIRPα抗体の相補性決定領域（CDR））を含む抗原結合ドメインまたは分子が挙げられる。かかる抗体断片は、例えば、Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York (1989); Myers (ed.), *Molecular Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference*, New York: VCH Publisher, Inc.; Huston et al., *Cell Biophysics* 1993, 22, 189-224; Pluckthun and Skerra, *Meth. Enzymol.* 1989, 178, 497-515; 及び Day, *Advanced Immunochimistry*, Second Ed., Wiley-Liss, Inc., New York, NY (1990) に記載されている。本明細書に提供する抗体は、免疫グロブリン分子の任意のタイプのもの（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及びIgY）、任意のクラスのもの（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2）、または任意のサブクラスのもの（例えば、IgG2a及びIgG2b）であり得る。

10

【0028】

用語「抗原」とは、抗体が選択的に結合することができる所定の標的を指す。標的抗原は、ポリペプチド、炭水化物、核酸、脂質、ハプテン、もしくはその断片、または他の天然に存在するもしくは合成の化合物であり得る。一実施形態では、標的抗原は、ポリペプチドである。

20

【0029】

用語「抗原結合断片」、「抗原結合ドメイン」、及び「抗原結合領域」は、抗原（例えば、ポリペプチド、炭水化物、核酸、脂質、ハプテン、もしくはその断片、または他の天然に存在するもしくは合成の化合物）と相互作用するアミノ酸残基を含む抗体の部分をし、結合剤に抗原（例えば、相補性決定領域（CDR））に対するその特異性及び親和性を与える。

【0030】

特定のポリペプチド標的上の特定のポリペプチドまたはエピトープに「特異的結合」、「特異的に結合する」、または「それに特異的な」という用語は、例えば、少なくとも約 10^{-4} M、少なくとも約 10^{-5} M、少なくとも約 10^{-6} M、少なくとも約 10^{-7} M、少なくとも約 10^{-8} M、少なくとも約 10^{-9} M、少なくとも約 10^{-10} M、少なくとも約 10^{-11} M、または少なくとも約 10^{-12} Mの標的に対する解離定数（ K_d ）を有する分子によって示され得る。一実施形態では、「特異的結合」という用語は、分子が他のポリペプチドまたはポリペプチドエピトープに実質的に結合することなく、特定のポリペプチドまたは特定のポリペプチド上のエピトープに結合する結合を指す。

30

【0031】

4本鎖の抗体単位は、2本の同一の軽（L）鎖及び2本の同一の重（H）鎖からなるヘテロテトラマーの糖タンパク質である。IgGの場合、該4本鎖単位は、一般に約150,000ダルトンである。各L鎖は、1つの共有ジスルフィド結合によってH鎖と連結されているが、2本のH鎖は、該H鎖のアイソタイプに応じて、1つ以上のジスルフィド結合によって互いに連結される。各H鎖及びL鎖はまた、一定間隔の鎖内ジスルフィド架橋を有する。各H鎖は、N末端に可変ドメイン（VH）を有し、続いて、α及びγ鎖の各々については3つの定常ドメイン（CH）、ならびにμ及びεアイソタイプについては4つのCHドメインを有する。各L鎖は、N末端に可変ドメイン（VL）を有し、続いてその反対側の端部に定常ドメイン（CL）を有する。VLは、VHと整列しており、CLは、重鎖の第1の定常ドメイン（CH1）と整合している。特定のアミノ酸残基が、軽鎖及び重鎖の可変ドメイン間の界面を形成すると考えられている。VHとVLが一緒に対を形成

40

50

することで、単一の抗原結合部位が形成される。異なるクラスの抗体の構造及び特性については、例えば、Basic and Clinical Immunology, 8th edition, Stites et al. (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, page 71 and Chapter 6を参照のこと。

【0032】

「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は、一般に軽鎖または重鎖のアミノ末端に位置する抗体の軽鎖または重鎖の一部を指し、重鎖では約120～130個のアミノ酸長、軽鎖では約100～110個のアミノ酸長を有し、特定の抗原に対する各特定の抗体の結合及び特異性に使用される。重鎖の可変領域は、「VH」と称される場合がある。軽鎖の可変領域は、「VL」と称される場合がある。「可変」という用語は、該可変領域のある特定のセグメントが、抗体間で広範囲に配列が異なるという事実を指す。V領域は、抗原結合を媒介し、特定の抗体のその特定の抗原に対する特異性を決める。しかしながら、可変性は、可変領域の110個のアミノ酸の範囲にわたって均一に分布しているわけではない。代わりに、該V領域は、フレームワーク領域（FR）と呼ばれる可変性の低い（例えば、比較的不变の）、約15～30個のアミノ酸のストレッチからなり、より可変性の大きい（例えば、極度の可変性）「超可変領域」と呼ばれる各々約9～12個のアミノ酸長の短い領域によって分離される。重鎖及び軽鎖の可変領域は各々、4つのFRを含み、主としてβシート構造をとり、3つの超可変領域で接続され、これらがβシート構造を接続する、及び場合によってはその一部を形成するループを形成する。各鎖における超可変領域は、FRによって、他方の鎖の超可変領域と近接して保持されており、抗体の抗原結合部位の形成に寄与している（例えば、Kabata et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991を参照のこと）。定常領域は、抗原に対する抗体の結合に直接関与しないが、様々なエフェクター機能、例えば、該抗体の抗体依存性細胞傷害性（ADCC）及び補体依存性細胞傷害性（CDC）における関与を示す。可変領域は、異なる抗体間で配列が大きく異なる。配列の可変性はCDRに集中している一方、可変領域の可変性の低い部分は、フレームワーク領域（FR）と呼ばれる。軽鎖及び重鎖のCDRは、抗体と抗原との相互作用を主として担う。特定の実施形態では、可変領域は、ヒト可変領域である。

【0033】

「Kabataの可変領域残基ナンバリング」または「Kabataのアミノ酸位置のナンバリング」という用語、及びそのバリエーションは、Kabata et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)における抗体の編成の重鎖可変領域または軽鎖可変領域に使用されるナンバリングシステムを指す。この番号付けシステムを使用して、実際の直鎖状アミノ酸配列は、可変ドメインのFRまたはCDRの短縮またはそれへの挿入に対応するより少ないアミノ酸または追加のアミノ酸を含有し得る。例えば、重鎖可変ドメインは、H2の残基52の後に1つのアミノ酸挿入（Kabataに従うと残基52a）を含み得、また重鎖FR残基82の後に複数の挿入された残基（例えば、Kabataに従うと残基82a、82b及び82cなど）を含み得る。残基のKabataナンバリングは、特定の抗体に対して、抗体の配列と「標準の」Kabataによって番号付けされた配列との相同領域での整列によって決定され得る。Kabataナンバリングシステムは、一般に、可変ドメイン内の残基（およそ、軽鎖の残基1～107及び重鎖の残基1～113に相当）を指す場合に使用される（例えば、Kabata et al., Sequences of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda

、M d . (1 9 9 1)) 。 「 E U ナンバリングシステム」または「E U インデックス」は、一般に、免疫グロブリン重鎖定常領域内の残基に言及する際に使用される（例えば、K a b a t e t a l (上 記 参 照) で 報 告 され ている E U インデックス）。 「 K a b a t に 従 う E U インデックス」は、ヒト I g G 1 E U 抗体の残基の番号を指す。他のナンバリング方式は、例えば、A b M 、 C h o t h i a 、 C o n t a c t 、 I M G T 、 及 び A H o n に よ っ て 説 明 され ている。

【 0 0 3 4 】

「無傷の」抗体とは、抗原結合部位、ならびにC L ならびに少なくとも重鎖定常領域、C H 1 、 C H 2 、 及 び C H 3 を 含 む 抗 体 である。定常領域には、ヒト定常領域またはそのアミノ酸配列バリエーションが含まれ得る。好ましくは、無傷抗体は、1つ以上のエフェクター機能を有する。

10

【 0 0 3 5 】

用語「抗体断片」は、インタクトな抗体の一部分、好ましくは、インタクトな抗体の抗原結合領域または可変領域を指す。抗体断片の例としては、F a b 、 F a b ' 、 F (a b ') 2 、 及 び F v 断 片 ； ダ イ ア ボ デ ィ 及 び ジ ー ダ イ ア ボ デ ィ (例 え ば 、 H o l l i g e r e t a l . , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . 1 9 9 3 , 9 0 , 6 4 4 4 - 8 ; L u e t a l . , J . B i o l . C h e m . 2 0 0 5 , 2 8 0 , 1 9 6 6 5 - 7 2 ; H u d s o n e t a l . , N a t . M e d . 2 0 0 3 , 9 , 1 2 9 - 1 3 4 ; W O 9 3 / 1 1 1 6 1 ; 及 び 米 国 特 許 第 5 , 8 3 7 , 2 4 2 号 及 び 同 第 6 , 4 9 2 , 1 2 3 号 参 照) ； 一 本 鎖 抗 体 分 子 (例 え ば 、 米 国 特 許 第 4 , 9 4 6 , 7 7 8 号 ； 同 第 5 , 2 6 0 , 2 0 3 号 ； 同 第 5 , 4 8 2 , 8 5 8 号 、 及 び 同 第 5 , 4 7 6 , 7 8 6 号 参 照) ； 二 重 可 変 ド メ イ ン 抗 体 (例 え ば 、 米 国 特 許 第 7 , 6 1 2 , 1 8 1 号 参 照) 、 単 一 可 変 ド メ イ ン 抗 体 (s d A b) (例 え ば 、 W o o l v e n e t a l . , I m m u n o g e n e t i c s 1 9 9 9 , 5 0 , 9 8 - 1 0 1 S t r e l t s o v e t a l . , P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . 2 0 0 4 , 1 0 1 , 1 2 4 4 4 - 1 2 4 4 9 参 照) ； ならびに抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられるがこれらに限定されない。

20

【 0 0 3 6 】

抗体の「機能的断片」、「結合断片」、または「抗原結合断片」という用語は、無傷の抗体に起因する生物学的機能の少なくとも1つを示す分子を指し、機能は、少なくとも標的抗原への結合を含む。

30

【 0 0 3 7 】

「重鎖」という用語は、抗体に関して使用される場合、約50～70 k D a のポリペプチド鎖を指し、アミノ末端部分は、約120～130個またはそれを超えるアミノ酸の可変領域を含み、カルボキシル末端部分は、定常領域を含む。該定常領域は、該重鎖定常領域のアミノ酸配列に基づいて、アルファ (α) 、デルタ (δ) 、イプシロン (ε) 、ガンマ (γ) 、及びミュー (μ) と呼ばれる5つの異なるタイプ (例 えば 、 ア イ ソ タ イ プ) のいずれかであり得る。異なる重鎖は、サイズの点で異なる。すなわち、α、δ、及びγは、約450個のアミノ酸を含み、μ及びεは、約550個のアミノ酸を含む。軽鎖と組み合わせた場合、これらの異なるタイプの重鎖は、5種の周知のクラス (例 えば 、 ア イ ソ タ イ プ) の抗体、すなわち、それぞれ、I g A 、 I g D 、 I g E 、 I g G 、 及 び I g M を 生 じ 、 4 つ の I g G の サ ブ ク ラ ス 、 す な わ ち 、 I g G 1 、 I g G 2 、 I g G 3 、 及 び I g G 4 が 含 ま れ る 。 重 鎖 は 、 ヒ ト 重 鎖 であり得る。

40

【 0 0 3 8 】

「軽鎖」という用語は、抗体に関して使用される場合、約25 k D a のポリペプチド鎖を指し、そのアミノ末端部分は、約100～約110個またはそれを超えるアミノ酸の可変領域を含み、カルボキシル末端部分は定常領域を含む。軽鎖のおおよその長さは、211～217個のアミノ酸である。該定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カップ (κ) またはラムダ (λ) と呼ばれる2つの異なるタイプが存在する。軽鎖アミノ酸配列は当該技術分野では周知である。軽鎖は、ヒト軽鎖であり得る。

50

【0039】

本明細書で使用される、「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均質な抗体の集団から得られる抗体を指し、例えば、該集団を構成する個々の抗体は、少量で存在する場合がある、起こり得る自然に生じる突然変異を除いて同じであり、各モノクローナル抗体は、通常、抗原の単一のエピトープを認識する。特定の実施形態では、本明細書で使用される「モノクローナル抗体」は、単一のハイブリドーマまたは他の細胞によって産生される抗体であり、抗体は、例えば、ELISAまたは他の当該技術分野で周知の抗原結合アッセイまたは競合結合アッセイによって特定されるベータクロトのみに結合する。「モノクローナル」という用語は、抗体を作製するためのいかなる特定の方法にも限定されない。例えば、本開示で有用なモノクローナル抗体は、Kohler et al., Nature 1975, 256, 495によって最初に記載されたハイブリドーマ法によって調製される場合もあれば、細菌、真核動物または植物細胞における組み換えDNA法を用いて作製される場合もある（例えば、米国特許第4,816,567号参照）。「モノクローナル抗体」はまた、例えば、Clackson et al., Nature 1991, 352, 624-628及びMarks et al., J. Mol. Biol. 1991, 222, 581-597に記載されている技術を使用したファージ抗体ライブラリから単離され得る。クローン性細胞株及びそれによって発現されるモノクローナル抗体を調製するための他の方法が、当該技術分野で周知である（例えば、Chapter 11 in: Short Protocols in Molecular Biology, (2002) 5th Ed., Ausubel et al., eds., John Wiley and Sons, New Yorkを参照）。モノクローナル抗体を産生する例示的な方法は、本明細書の実施例に提供される。

【0040】

非ヒト（例えば、マウス）抗体の「ヒト化」形態は、ヒト免疫グロブリン（例えば、レシピエント抗体）を含むキメラ抗体であり、ここでは、天然のCDR残基が、非ヒト種、例えば、所望の特異性、親和性、及び能力を有するマウス、ラット、ウサギ、または非ヒト霊長類の対応するCDRに由来する残基（例えば、ドナー抗体）で置き換えられている。場合によっては、ヒト免疫グロブリンの1つ以上のFR領域の残基は、対応する非ヒト残基によって置き換えられる。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体またはドナー抗体には見られない残基を含み得る。これらの修飾は、抗体性能をさらに改良するために行われる。ヒト化抗体の重鎖または軽鎖は、少なくとも1つ以上の可変領域の実質的にすべてを含むことができ、ここでは、CDRのすべてまたは実質的にすべては、非ヒト免疫グロブリンのものに相当し、FRのすべてまたは実質的にすべては、ヒト免疫グロブリン配列のものである。ある特定の実施形態では、ヒト化抗体は、免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも一部、通常は、ヒト免疫グロブリンのものを含む。さらなる詳細については、Jones et al., Nature 1986, 321, 522-525; Riechmann et al., Nature 1988, 332, 323-329; Presta, Curr. Opin. Biotechnol. 1992, 3, 394-398; Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1992, 89, 4285-4289; 及び米国特許第6,800,738号、同第6,719,971号、同第6,639,055号、同第6,407,213号、及び同第6,054,297号を参照されたい。

【0041】

「ヒト抗体」は、ヒトによって産生される抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有する抗体及び／または本明細書で開示されるようなヒト抗体を作製するための技術のいずれかを使用して作製された抗体である。ヒト抗体のこの定義は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を具体的に除外する。ヒト抗体は、ファージ提示ライブラリ（Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol. 1991, 227, 381; Marks et al., J. Mol. Biol. 1991, 222, 581）及び酵母提示ライブラリChao et al., Nature Protocols 20

06, 1, 755-768)を含めた当該技術分野で周知の様々な技術を用いて産生することができる。ヒトモノクローナル抗体の作製には、Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner et al., *J. Immunol.* 1991, 147, 86-95に記載されている方法も利用可能である。また、van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 2001, 5, 368-374も参照されたい。ヒト抗体は、抗原投与に応答してかかる抗体を産生するように改変されているが、その内因性遺伝子座は無効にされたトランスジェニック動物、例えば、マウスに抗原を投与することによって調製することができる(例えば、XENOMOUSE (商標)技術については、Jakobovits, *Curr. Opin. Biotechnol.* 1995, 6, 561-566; Bruggemann and Taussing, *Curr. Opin. Biotechnol.* 1997, 8, 455-458; ならびに米国特許第6,075,181号及び同第6,150,584号を参照)。また、ヒトB細胞ハイブリドーマ技術により産生されるヒト抗体については、例えば、Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 3557-3562を参照されたい。

10

20

30

40

50

【0042】

「CDR」とは、免疫グロブリン(Igまたは抗体)のVHのβシートフレームワークの非フレームワーク領域内の3つの超可変領域(H1、H2またはH3)のうちの1つ、または該抗体のVLのβシートのフレームワークの非フレームワーク領域内の3つの超可変領域(L1、L2またはL3)のうちの1つを指す。したがって、CDRは、フレームワーク領域の配列内に散在する可変領域配列である。CDR領域は当業者に周知であり、例えば、Kabatによって、抗体可変(V)ドメイン内で最も超可変性の領域として定義されている。Kabat et al., *J. Biol. Chem.* 1977, 252, 6609-6616; Kabat, *Adv. Protein Chem.* 1978, 32, 1-75。CDR領域の配列はまた、Chothiaによって、保存されたβシートフレームワークの一部ではない残基として構造的に定義されており、したがって、異なるコンフォメーションに適応することができる。Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 1987, 196, 901-917。どちらの用語も当該技術分野ではよく認識されている。CDR領域の配列は、AbM、Contact、及びIMGTによっても定義されている。標準的な抗体可変領域内のCDRの位置は、多数の構造の比較によって特定されている。Al-Lazikani et al., *J. Mol. Biol.* 1997, 273, 927-948; Morea et al., *Methods.* 2000, 20, 267-279。超可変領域内の残基の数は抗体によって異なるため、該標準的な位置に対する追加の残基には、慣例的に、該標準的な可変領域の付番スキームにおける残基番号の次に、a、b、c等で付番される。Al-Lazikani et al., *supra* (1997)。かかる命名法も同様に当業者には周知である。

【0043】

本明細書で使用される、「超可変領域」、「HVR」、または「HV」という用語は、配列が超可変、及び／または、構造的に明確なループを形成する抗体可変領域の領域を指す。一般に、抗体は6つの超可変領域を含み、このうち3つがVHにあり(H1、H2、H3)、3つがVLにある(L1、L2、L3)。複数の超可変領域の描写が使用されており、本明細書に包含される。Kabat相補性決定領域(CDR)は、配列可変性に基づくものであり、最も一般的に使用されている(例えば、Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)参照)。Chothiaは、代わりに、構造的ループの位置について言及している。例えば、Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 1987, 196, 901-917を参照のこと。Kabat付番規則を用いて付番した場合、Choth

i a C D R - H 1 ループの末端は、ループの長さに応じて H 3 2 と H 3 4 の間で異なる（これは、K a b a t 付番スキームが H 3 5 A と H 3 5 B に挿入を配置するためであり、3 5 A も 3 5 B も存在しない場合、このループは 3 2 で終わり、3 5 A のみが存在する場合、このループは 3 3 で終わり、3 5 A 及び 3 5 B の両方が存在する場合、このループは 3 4 で終わる）。A b M の超可変領域は、K a b a t の C D R と C h o t h i a の構造的ループの中間を表し、O x f o r d M o l e c u l a r の A b M 抗体モデリングソフトウェアによって使用される（例えば、M a r t i n , i n A n t i b o d y E n g i n e e r i n g , V o l . 2 , C h a p t e r 3 , S p r i n g e r V e r l a g 参照）。「c o n t a c t」の超可変領域は、利用可能な複合体結晶構造の分析に基づいている。これら超可変領域または C D R の各々に由来する残基を以下に示す。

10

【0044】

本明細書における「F c 領域」という用語は、例えば、天然配列 F c 領域、組み換え F c 領域、及び変異体 F c 領域を含む、免疫グロブリン重鎖の C 末端領域を定義するために使用される。免疫グロブリン重鎖の F c 領域の境界は様々であり得るが、ヒト I g G 重鎖 F c 領域は、通常、アミノ酸残基の位置 C y s 2 2 6 または P r o 2 3 0 から、そのカルボキシル末端まで及ぶものと定義される。F c 領域の C 末端のリジン（E U 番号付けシステムに従って残基 4 4 7）は、例えば、抗体の生成もしくは精製の間に、または抗体の重鎖をコードする核酸を遺伝子組み換え操作することによって除去され得る。したがって、インタクト抗体の組成物は、すべての K 4 4 7 残基が除去された抗体集団、K 4 4 7 残基が除去されていない抗体集団、及び K 4 4 7 残基を有する抗体と有しない抗体との混合物を有する抗体集団を含み得る。

20

【0045】

用語「D A R」は、オリゴヌクレオチド-抗体コンジュゲートの薬物-抗体比、より具体的には、免疫調節ポリヌクレオチド-抗体比を指す。いくつかの事例では、例えば、オリゴヌクレオチド-抗体コンジュゲートは、1 の D A R を有するものとして、または D A R 1 コンジュゲートとして本明細書で記載され得、ここで、オリゴヌクレオチド-抗体比は、1 : 1 である。他の事例では、例えば、オリゴヌクレオチド-抗体コンジュゲートは、2 の D A R を有するものとして、または D A R 2 コンジュゲートとして本明細書で記載され得、ここで、オリゴヌクレオチド-抗体比は、2 : 1 である。

【0046】

本明細書で使用される場合、用語「含む（i n c l u d i n g）」、「含有する（c o n t a i n i n g）」、及び「含む（c o m p r i s i n g）」は、それらのオープンで非限定的な意味で使用され、本明細書に記載される本発明の態様及び実施形態が、態様及び実施形態「からなる」ならびに／または「から本質的になる」を含むこともまた理解される。

30

【0047】

用語「約」が明白に使用されるかそうでないかにかかわらず、本明細書で提供されるすべての量は、実際の所与の値を指すことを意味し、それはまた、そのような所与の値についての実験及び／または測定条件による均等及び近似を含む、当該技術分野における通常の技術に基づいて合理的に推測されるであろうそのような所与の値に対する近似を指すことを意味することが理解される。

40

【0048】

本明細書で使用される場合、「担体」は、用いられる投与量及び濃度でそれに曝露されている細胞または哺乳動物に非毒性の薬学的に許容される担体、賦形剤、または安定剤を含む。多くの場合、生理学的に許容される担体は、p H 緩衝水溶液である。生理学的に許容される担体の非限定的な例としては、リン酸、クエン酸、及び他の有機酸などの緩衝剤；アスコルビン酸が含まれる酸化予防剤；低分子量（約 1 0 残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、もしくはリジンなどのアミノ酸；グルコース、マンノース、もしくはデキストリンが含まれる単

50

糖類、二糖類、及び他の炭水化物；EDTAなどのキレート剤；マンニトールもしくはソルビトールなどの糖アルコール；ナトリウムなどの塩形成性対イオン；及び／またはTWEEN（商標）、ポリエチレングリコール（PEG）、及びPLURONICS（商標）などの非イオン性界面活性剤が挙げられる。

【0049】

本明細書で使用される場合、物質の「有効量」または「治療有効量」という用語は、少なくとも、特定の障害の測定可能な改善（例えば、治療エンドポイントに向かうなど）または予防をもたらすのに必要な最小濃度である。本明細書における有効量は、患者の病状、年齢、性別、及び体重などの因子、ならびに個体における所望の反応を誘発する物質の能力によって異なり得る。また有効量は、治療上有益な効果が処置の任意の毒性または有害作用を上回るものである。がんに関して、有効量は、腫瘍の縮小を引き起こし、及び／または腫瘍の成長速度を低下させる（例えば、腫瘍成長を抑圧する）か、またはがんにおける他の望ましくない細胞増殖を阻止または遅延させるか、または応答クライテリアの特定の閾値に達するのに十分な量を含む。いくつかの実施形態では、有効量は、がんの発症を遅延させるのに十分な量である。いくつかの実施形態では、有効量は、再発を予防または遅延させるのに十分な量である。いくつかの実施形態では、有効量は、個体における再発率を低下させるのに十分な量である。有効量は、1回以上の投与で投与することができる。薬物または組成物の有効量は、(i) 癌細胞の数を低減させる；(ii) 腫瘍サイズを低減させる；(iii) 末梢器官への癌細胞の浸潤を阻害、抑制、ある程度減速、好ましくは、停止させる；(iv) 腫瘍転移を阻害する（すなわち、ある程度減速、好ましくは、停止させる）；(v) 腫瘍の成長を阻害する；(vi) 腫瘍の発生及び／または再発を予防または遅延させる；(vii) 腫瘍の再発率を低下させる；及び／または(viii) がんに関連する症状のうちの1つ以上をある程度緩和し得る。有効量は、1回以上の投与で投与することができる。本開示の目的に関しては、薬物、化合物、または医薬組成物の有効量は、予防的または治療的治療を直接または間接的に達成するのに十分な量である。臨床状況において理解されるように、有効量の薬物、化合物、または医薬組成物は、別の薬物、化合物、または医薬組成物と組み合わせ得られても、または得られなくともよい。したがって、「有効量」は1つ以上の治療薬の投与に関連するとみなされてよく、単剤は1つ以上の他の薬剤と組み合わせ得る望ましい結果が達成される可能性がある、または達成される場合に、有効量で投与されているとみなされてよい。

【0050】

「添付文書」は、適応症、使用法、投与量、投与、禁忌症、パッケージングされた産物と組み合わせられる他の薬に関する情報、及び／またはかかる薬の使用に関する警告等を含む、薬の商用のパッケージに通例含まれる指示に関する情報を含む、薬の商用のパッケージに通例含まれる指示書を指す。

【0051】

「タンパク質」、「ポリペプチド」、及び「ペプチド」という用語は、本明細書において任意の長さのアミノ酸のポリマーを指すために使用される。ポリマーは、直鎖状であっても分岐状であってもよく、修飾アミノ酸を含んでもよく、非アミノ酸によって中断されていてもよい。これらの用語は、自然に、または介入、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、もしくは任意の他の操作または修飾、例えば、標識成分とのコンジュゲーションにより修飾されたアミノ酸ポリマーも包含する。典型的には、本明細書で使用するためのタンパク質は、少なくとも約5～20 kDa、代替的に少なくとも約20～100 kDa、または少なくとも約100 kDaの分子量を有する。例えば、アミノ酸（例えば、非天然アミノ酸等を含む）の1つ以上の類似体を含むタンパク質、ならびに当該技術分野で周知の他の修飾もこの定義に含まれる。

【0052】

「薬学的に許容可能な塩」とは、非毒性であり、生物学的に忍容性であり、そうでなければ対象への投与に生物学的に好適である塩形態である。一般に、Berge et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66, 1を参照のこと。特定の薬学的に許容

可能な塩は、過度の毒性、刺激、またはアレルギー反応を伴うことなく対象の組織との接触に薬理的に有効で好適であるものである。薬学的に許容可能な塩には、限定されないが、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等と形成された；または有機酸、例えば、酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸等と形成された酸付加塩が含まれる。これらの塩は、無機または有機酸に由来し得る。薬学的に許容可能な塩の非限定的な例には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1, 4-ジオエート、ヘキシン-1, 6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、プロピルスルホン酸塩、ベシル酸塩、キシレンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 γ -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、及びマンデル酸塩が含まれる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオンによって置き換えられた場合；または有機塩基と配位結合した場合に形成される。薬学的に許容可能な有機非毒性塩基に由来する塩には、限定されないが、第1級、第2級、及び第3級アミン、天然に存在する置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂を含む置換アミン、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トロメタミン、トリメタルニン、ジシクロヘキシルアミン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-エチルグルカミン、N-メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂、アミノ酸、例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン等の塩が含まれる。薬学的に許容可能な塩基付加塩の例には、無機塩基、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩等に由来するものが含まれる。いくつかの実施形態では、有機非毒性塩基は、L-アミノ酸、例えば、L-リジン及びL-アルギニン、トロメタミン、N-エチルグルカミン及びN-メチルグルカミンである。許容される無機塩基には、限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが含まれる。他の好適な薬学的に許容可能な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985に見られる。

10

20

30

40

50

【0053】

「溶媒和物」は、溶媒と化合物の相互作用により形成される。好適な溶媒には、例えば、水及びアルコール（例えば、エタノール）が含まれる。溶媒和物には、一水和物、二水和物、及び半水和物のような、化合物の水に対する任意の比率を有する水和物が含まれる。

【0054】

「対象」、「患者」、または「個体」は、ヒトである。個体は、男性または女性であり得、幼児、少年、青年、成人、及び高齢者の対象を含む任意の適切な年齢であり得る。

【0055】

用語「がん」または「腫瘍」は、制御されない増殖、不死性、転移能、急速な成長及び増殖速度、ならびにある特定の特質的な形態学的特徴など、がんを引き起こす細胞の典型的な特質を保有する細胞の存在を指す。がん細胞は、多くの場合、固形腫瘍の形態であり、これは、腫瘍塊に基づいて、例えば、CATスキャン、MRIイメージング、X線、超音

波、または触覚などの手順によって検出可能である、及び／または患者から得られる試料における1つ以上のがん特異的抗原の発現により検出可能である。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、測定可能な大きさを有する必要はない。がん細胞はまた、液体腫瘍の形態でもあり得、このがん細胞は、動物内で単独で存在するか、または播種し得る。本明細書で使用される場合、「播種性腫瘍」及び「液体腫瘍」という用語は、互換的に使用され、白血病及びリンパ腫、ならびに他の血液細胞癌を含むが、これらに限定されない。

【0056】

「がん再発 (recurrence)」及び「がん再発 (relapse)」という用語は互換的に使用され、寛解後の徴候、症状、または疾患の再発を指す。再発性がん細胞は、原発性腫瘍の同じ部位に、または二次性がん等の別の場所に再出現し得る。がん細胞は、原発性がんと同じ疾患形態または異なる疾患形態で再出現し得る。例えば、いくつかの実施形態では、原発性がんは固形腫瘍であり、再発性がんは液体腫瘍である。他の実施形態では、原発性がんは液体腫瘍であり、再発性がんは固形腫瘍である。さらに他の実施形態では、原発性がん及び再発性がんは両方とも固形腫瘍であるか、または両方とも液体腫瘍である。いくつかの実施形態では、再発性腫瘍は、原発性腫瘍によっても発現される少なくとも1つの腫瘍関連抗原を発現する。

【0057】

本明細書で使用される「難治性がん」という用語は、治療に応答しないがん、例えば、治療（例えば、免疫療法による治療）の開始時に抵抗性であるがん、または治療中に抵抗性になり得るがんを指す。「応答する」、「応答」、または「応答性」という用語は、例えば、腫瘍サイズの縮小または腫瘍増殖の阻害の意味で、抗がん応答を指す。これらの用語はまた、例えば、再発までの時間の増加（第1の事象としての第2の原発性がん、または再発の証拠のない死亡として第1の再発センシングまでの期間）または全生存期間の増加（治療から何らかの原因による死亡までの期間）によって反映される予後の改善も指し得る。応答する、または応答を有するとは、刺激に曝露されたときに有益なエンドポイントが達成されることを意味する。あるいは、陰性症状または有害症状が、刺激への曝露で最小化、緩和、または減弱される。腫瘍または対象が好ましい応答を示す可能性を評価することは、腫瘍または対象が好ましい応答を示さない（すなわち、応答の欠如を示すか、または非応答性である）可能性を評価することに相当することが理解されよう。

【0058】

本明細書で使用される場合、がんには、黒色腫、乳癌、肺癌、気管支癌、結腸直腸癌、前立腺癌、膵臓癌、胃癌、卵巣癌、膀胱癌、脳もしくは中枢神経系癌、末梢神経系癌、食道癌、子宮頸癌、子宮内膜癌または子宮内癌、口腔癌または咽頭癌、肝臓癌、腎臓癌、精巣癌、胆道癌、小腸癌または虫垂癌、唾液腺癌、甲状腺癌副腎癌、骨肉腫、軟骨肉腫、血液組織の癌、B細胞癌、例えば、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、重鎖疾患、例えば、アルファ鎖疾患、ガンマ鎖疾患、及びミュー鎖疾患、良性モノクローナル血栓症、及び免疫細胞性アミロイドーシスなどが含まれるが、これらに限定されない。本発明によって包含される方法に適用可能ながんの種類その他の非限定的な例としては、ヒト肉腫及び癌腫、例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨形成肉腫、脊髄腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑液腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、結腸直腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂漏性腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、肝臓癌、絨毛膜癌、体細胞腫、胚芽腫、ウェルムス腫瘍、子宮頸癌、骨癌、脳腫瘍、精巣癌、肺癌、小細胞肺癌腫、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経鞘腫、乏突起細胞腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫；白血病、例えば、急性リンパ球性白血病及び急性骨髄球性白血病（骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性、及び赤血球）；慢性白血病（慢性骨髄細胞性（顆粒球性）白血病及び慢性リンパ性白血病）、及び真性多血症、リンパ腫（ホジキン病及び非ホジキン病）、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、及び重

10

20

30

40

50

鎖疾患が挙げられる。いくつかの実施形態では、がんは、本質的に上皮性であり、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、婦人科癌、腎臓癌、喉頭癌、肺癌、口腔癌、頭頸部癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、または皮膚癌が含まれるが、これらに限定されない。他の実施形態では、がんは、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、または肺癌である。さらに他の実施形態では、上皮癌は、非小細胞肺癌、非乳頭状腎細胞癌、子宮頸癌、卵巣癌（例えば、高悪性度漿液性卵巣癌）、または乳房癌である。上皮癌は、漿液性、子宮内膜剤、粘液性、明細胞癌、プレナー癌、または未分化癌を含むがこれらに限定されない他の種々の方法で特徴づけることができる。

【0059】

本明細書で使用される「がん療法」または「がん治療剤」という用語は、抗腫瘍効果を発揮することができるか、または抗腫瘍活性を有することができる療法または薬剤を指す。このような抗腫瘍効果または抗腫瘍活性は、腫瘍細胞の増殖、生存率、または転移活性の速度の低下として示され得る。抗腫瘍活性を示す可能な方法は、治療中に生じる異常細胞の増殖速度の低下、または腫瘍サイズの安定性もしくは縮小を示すことである。このような活性は、異種移植モデル、同種移植モデル、MMTVモデル、及び抗腫瘍活性を調査するための当該技術分野で周知の他の既知モデルを含むがこれらに限定されない、許容されるインビトロまたはインビボ腫瘍モデルを使用して評価することができる。

【0060】

「治療する」、「治療すること」、及び「治療」という用語は、ある病態、障害、もしくは疾患、またはその病態、障害、もしくは疾患に関連する1つ以上の症状の緩和または抑止；あるいはその病態、障害、もしくは疾患自体の原因（複数可）を軽減または根絶することを包含することを意味する。いくつかの実施形態では、がんの治療は、完全奏効（CR）または部分奏効（PR）をもたらす。いくつかの実施形態では、がんの治療は、CR、PR、または不変（SD）をもたらす。例示的なCR、PR、及びSDの基準が本明細書に提供されている。

【0061】

本明細書で使用される、「予防する」「予防すること」「予防」とは、病態、障害、もしくは疾患、及び／またはその付随する症状の発症を遅延及び／または排除する方法；対象が、病態、障害、もしくは疾患を獲得するのを阻止する方法、または、対象が、病態、障害、もしくは疾患を獲得するリスクを低下させる方法を意味する。

【0062】

「任意選択」または「任意選択で」とは、その後に記載される事象または状況が起ってもよいし、または起こらなくてもよいこと、及び、その記載が、事象または状況が起こる場合及びそれが起こらない場合を含むことを意味する。例えば、「任意選択で置換されているアルキル」は、本明細書で定義される「アルキル」及び「置換アルキル」の両方を包含する。1以上の置換基を含有する任意の基に関して、そのような基は、立体的に非実際的であり、合成的に実現不可能であり、及び／または本質的に不安定である任意の置換または置換パターンを導入することは意図されていないことが当業者によって理解される。また、基または部分が場合により置換されている場合、本開示には、基または部分が置換されている実施形態と、基または部分が非置換である実施形態の両方が含まれることも理解されよう。

【0063】

用語「Qタグ」は、本明細書で使用される場合、 $-NH_2$ アミンを含有する化合物とのトランスグルタミナーゼ媒介反応の際に、ポリペプチドの部分含有するコンジュゲートを提供するグルタミン残基を含有するポリペプチドの部分を指し、グルタミン残基は、化合物に結合したアミドを含むように修飾された側鎖を含む。Qタグは、当該技術分野で周知である。Qタグの非限定的な例は、LLQGG（配列番号172）、GGGLLQGG（配列番号173）、RPQGF（配列番号47）、及びRPQGF GPP（配列番号49）である。いくつかの実施形態では、Qタグは、抗体の重鎖のC末端に結合する。いくつかの実施形態では、Qタグは、抗体の軽鎖に結合する。いくつかの実施形態では、Qタ

10

20

30

40

50

グは、天然に存在する。例えば、N 2 9 7 から N 2 9 7 A への変異は抗体の Q 2 9 5 を露出させ、そこでコンジュゲーションが起こり得るナンバリングは、例えば、E d e l m a n , G . M . e t a l . , P r o c . N a t l . A c a d . U S A , 6 3 , 7 8 - 8 5 (1 9 6 9) 及び K a b a t , E . A . e t a l . , S e q u e n c e s o f p r o t e i n s o f i m m u n o l o g i c a l i n t e r e s t . 5 t h E d i t i o n - U S D e p a r t m e n t o f H e a l t h a n d H u m a n S e r v i c e s , N I H p u b l i c a t i o n n ° 9 1 - 3 2 4 2 , p p 6 6 2 , 6 8 0 , 6 8 9 (1 9 9 1) に列挙される E U インデックスに従う)。いくつかの実施形態では、Q タグは、抗体の F c ドメイン内にある。

【0064】

II. がんの治療方法

本明細書で提供されるのは、抗 C D 2 2 抗体及び免疫調節オリゴヌクレオチド（例えば、C p G オリゴヌクレオチド）を含むコンジュゲートを投与することを含む、個体におけるがんの治療方法である。いくつかの実施形態において、がんは、腫瘍、例えば、進行性または転移性固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、腫瘍は、手術不能、局所進行性、転移性、または再発性の組織学的または細胞学的に立証された固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、固形腫瘍を有する個体に投与され、個体におけるがんは、進行しているか、または個体は、標準的治療に不寛容であるか、または標準的治療が利用できないがんを有する。いくつかの実施形態では、治療されるがんは、皮膚黒色腫、乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌（N S C L C）、腎細胞癌（R C C）、頭頸部扁平上皮癌（H N S C C）、メルケル細胞癌、肝細胞癌（H C C）、子宮頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌、子宮内膜癌、胃食道腺癌、または胆管癌である。いくつかの実施形態では、治療されるがんは、トリプルネガティブ乳癌、黒色腫、卵巣癌、または結腸癌である。いくつかの実施形態では、治療されるがん由来の腫瘍組織は、P D - L 1 の存在またはレベルについて試験される。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、0 . 1 m g / k g ~ 6 0 m g / k g（例えば、0 . 1、0 . 3、1 . 0、3 . 0、1 0 . 0、3 0 . 0、または 6 0 . 0 m g / k g）の用量で個体に投与される。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、0 . 1 ~ 1 m g / k g、1 ~ 1 0 m g / k g、1 0 ~ 3 0 m g / k g、または 3 0 ~ 6 0 m g / k g の用量で個体に投与される。いくつかの実施形態では、投与される用量は、0 . 1 m g / k g である。いくつかの実施形態では、投与される用量は、0 . 3 m g / k g である。いくつかの実施形態では、投与される用量は、1 . 0 m g / k g である。いくつかの実施形態では、投与される用量は、3 . 0 m g / k g である。いくつかの実施形態では、投与される用量は、1 0 . 0 m g / k g である。いくつかの実施形態では、投与される用量は、3 0 . 0 m g / k g である。いくつかの実施形態では、投与される用量は、6 0 . 0 m g / k g である。いくつかの実施形態では、用量は、Q 1 W（毎週）投与されるか、または約 7 日に 1 回投与される。いくつかの実施形態では、用量は、Q 2 W（隔週）投与されるか、または約 1 4 に 1 回投与される。いくつかの実施形態では、用量は、Q 3 W（3 週間ごと）に、または約 2 1 日に 1 回投与される。いくつかの実施形態では、用量は、Q 4 W（4 週間ごと）、約 2 8 日に 1 回、または約 1 か月に 1 回投与される。いくつかの実施形態では、用量は、治療の過程で個体に 1 回、2 回、3 回、4 回、5 回、または 5 回超投与される。いくつかの実施形態では、個体は、ヒトである。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、個体に静脈内（I V）投与される。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、3 0 m g / m L の濃度のコンジュゲート、2 0 m M のクエン酸塩、1 5 0 m M の L - アルギニン、5 0 m M の N a C l、及び 0 . 0 2 % のポリソルベート 8 0（w / v）を含む製剤で投与され、製剤は、p H 6 . 5 である。

【0065】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療は、個体において完全奏効（C R）をもたらす。いくつかの実施形態では、C R は、すべての非結節性標的病変の消失、及び標的病変として割り当てられた任意の病的リンパ節の短軸の 1 0 m m 未満の減少を指す。

【0066】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療は、個体において部分奏効（PR）をもたらす。いくつかの実施形態では、PRは、ベースラインの直径の合計を基準として、すべての標的病変の直径の合計の少なくとも30%の減少を指す。

【0067】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療は、個体において不変（SD）をもたらす。いくつかの実施形態では、SDは、PRまたはCR（例えば上記のもの）に適格とするには不十分な標的病変の収縮、及び進行性疾患（PD）に適格とするには標的病変（複数可）の不十分な増加を指す。いくつかの実施形態では、PDは、ベースライン時またはベースライン後に記録されたすべての標的病変の直径の最小合計、及び絶対値を示す合計を基準として、測定されたすべての標的病変の直径の合計の少なくとも20%の増加、ならびに合計が少なくとも5mmの絶対増加を示すことを指す。

10

【0068】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、手術不可能、局所進行性、転移性、及び／または再発性のがん（例えば、固形腫瘍）を治療するために使用される。

【0069】

いくつかの実施形態では、局所進行性または進行性がんとは、近くの組織またはリンパ節にのみ広がっているがんを指す。例えば、局所進行性乳癌の場合、がんは、乳房の皮膚もしくは胸部の下部筋肉を浸潤し得るか、または複数の局所リンパ節（腓腹部または鎖骨の上下の軟組織に位置するもの）を浸潤し得る。第2の例は、肺癌であり、局所進行性肺癌は、がんが気道、胸壁、または肺を包囲する膜（胸膜）に増殖した場合である。

20

【0070】

いくつかの実施形態では、転移性がんとは、体の離れた部分（複数可）に広がったがんを指す。例えば、転移性乳癌が拡散する最も一般的な場所は、骨、肺、脳、及び肝臓である。第2の例は、転移性肺癌であり、がんが脳、骨、肝臓、副腎、肺の他の部分または他の肺に広がっている。

【0071】

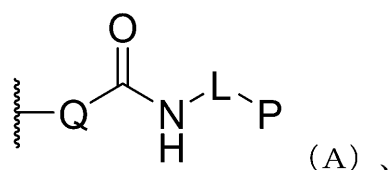
いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療されるがん（例えば、固形腫瘍）は、組織学的及び／または細胞学的に立証されている。

【0072】

いくつかの実施形態では、本明細書の免疫調節オリゴヌクレオチド-抗体コンジュゲートにおいて、オリゴヌクレオチド及び抗体は、連結部分を介して一緒に結合している。いくつかの実施形態では、図1に示すように、1つの抗体は、1つのオリゴヌクレオチド（DAR1）にコンジュゲートすることができる。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチド-抗体コンジュゲートは、抗体またはその抗原結合断片と1つ以上の免疫調節オリゴヌクレオチド（P）とを含むコンジュゲートであり、抗体または抗原結合断片は、少なくとも1つのグルタミン残基を含む1つ以上のQタグペプチド（Q）と連結し、各免疫調節オリゴヌクレオチドは、Qタグペプチドのグルタミン残基とのアミド結合、及び式（A）：

30

【化20】



40

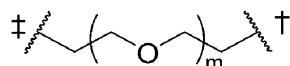
に示されるリンカー（L）を介してQタグペプチドに連結されているか、または立体異性体、2つ以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、またはそれらの2つ以上の互変異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは水和物であり、式中、

50

【 0 0 7 4 】

【 0 0 7 5 】 20

【化 2 2】



【化 2 3】

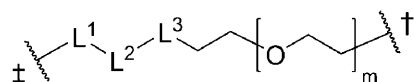


【化 2 4】



【 0 0 7 6 】

【化 2 5】



【化 2 6】



は、オリゴヌクレオチド P への結合点を示し、
【化 27】

~~~~~ ‡

は、Q タグのグルタミン残基への結合点を示す。いくつかの実施形態では、 $L^1$  は、不在である。いくつかの実施形態では、 $L^1$  は、非置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 $L^1$  は、独立して、非置換  $C_{1\sim6}$  アルキルである。いくつかの実施形態では、各  $L^1$  は、メチルまたはエチルである。いくつかの実施形態では、 $L^1$  は、独立して、置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 $L^1$  は、独立して、非置換  $C_{1\sim6}$  アルキルである。いくつかの実施形態では、 $L^1$  は、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、カルボニルアルコキシ、アシルアミノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シアノ、アジド、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、及びオキソからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換された  $C_{1\sim6}$  アルキルである。

10

【0077】

いくつかの実施形態では、 $L^2$  は、不在である。いくつかの実施形態では、 $L^2$  は、非置換または置換アルキルである。

20

【0078】

いくつかの実施形態では、 $L^3$  は、不在である。いくつかの実施形態では、 $L^3$  は、リンカー部分である。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、非置換または置換アルキルである。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、独立して、非置換  $C_{1\sim6}$  アルキルである。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、メチルまたはエチルである。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、独立して、置換アルキルである。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、独立して、置換  $C_{1\sim6}$  アルキルである。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、カルボニルアルコキシ、アシルアミノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シアノ、アジド、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、及びオキソからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換された  $C_{1\sim6}$  アルキルである。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、アミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、グリシン、アラニン、グルタミン酸、及びプロリンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、リンカーはメチルである。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、 $-R^5C(O)R^6NHR^7-$  であり、式中、 $R^5$  及び  $R^7$  は、独立して、存在しないか、または非置換もしくは置換アルキルであり、 $R^6$  は、アミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、グリシン、アラニン、グルタミン酸、及びプロリンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、 $-R^3C(O)NHR^4-$  であり、式中、 $R^3$  及び  $R^4$  は、独立して、存在しないか、または非置換もしくは置換アルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^3$  はメチレンであり、 $R^4$  は、 $-(CH_2)_4-$  である。いくつかの実施形態では、 $R^3$  はメチレンであり、 $R^4$  は存在しない。複数のオリゴヌクレオチド（すなわち、 $p=2$ ）の場合、2 つの  $L^1$  は異なるかまたは同じであり得、2 つの  $L^2$  は異なるかまたは同じであり得、2 つの  $L^3$  は、異なるかまたは同じであり得る。

30

40

【0079】

いくつかの実施形態では、 $m$  は、約 3 ~ 10、約 10 ~ 15、約 15 ~ 20、約 20 ~ 25、約 25 ~ 30、約 5 ~ 16、約 15 ~ 30、約 15 ~ 25、または約 20 ~ 30 である。いくつかの実施形態では、 $m$  は、20、21、22、23、24、または 25 であ

50

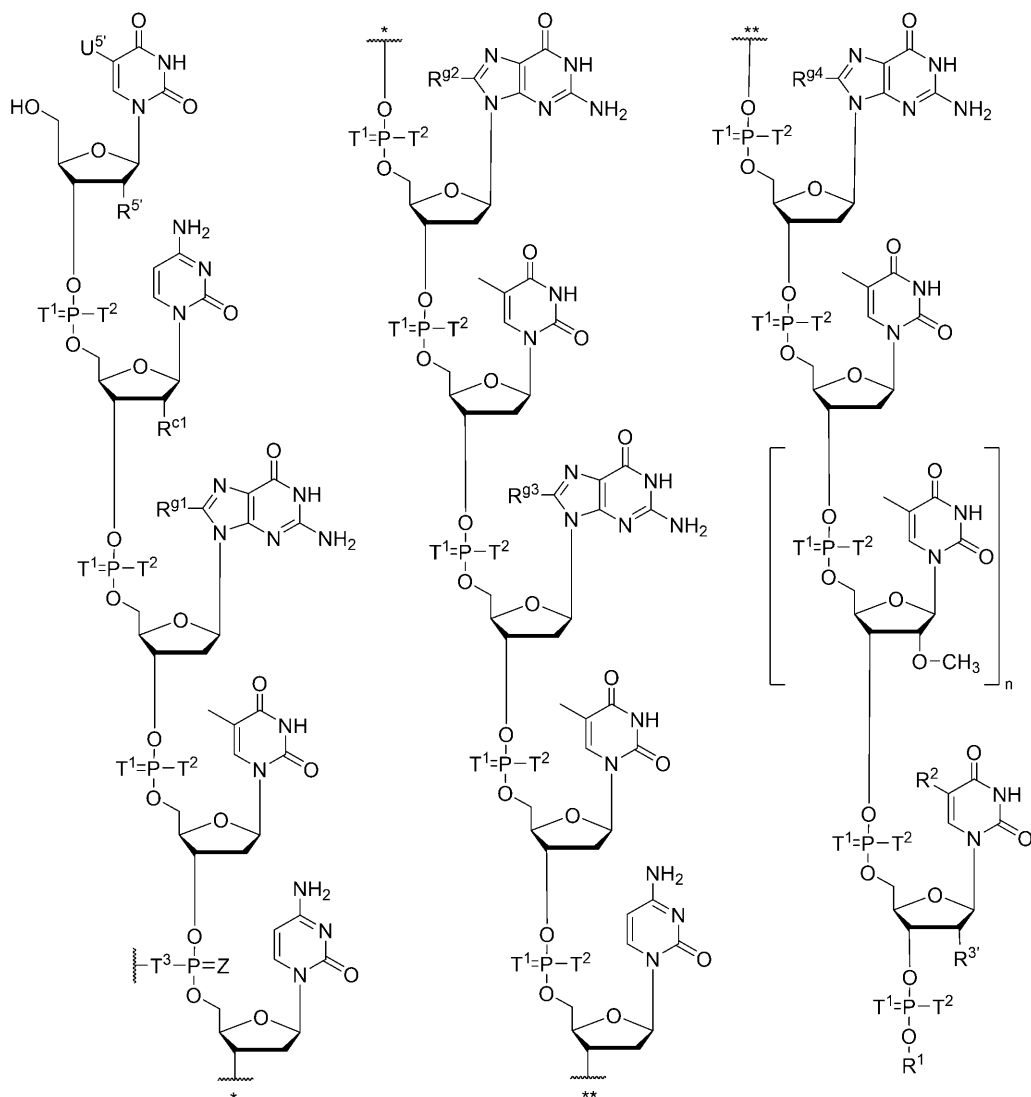
る。

【0080】

免疫調節オリゴヌクレオチド

いくつかの実施形態では、免疫調節オリゴヌクレオチドは、構造：

【化28】



10

20

30

またはその薬学的に許容される塩を含み、  
式中、

【化29】

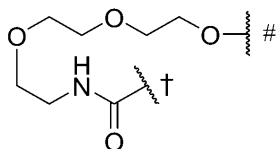
〜\*及び〜\*\*

は、オリゴヌクレオチド内の結合点を示し、  
各  $T^1$  は、独立して、OまたはSであり、  
各  $T^2$  は、O<sup>-</sup>またはS<sup>-</sup>であり、  
 $T^3$  は、基

40

50

【化 3 0】



であり、式中、

【化 3 1】



10

は、L への結合点を示し、

【化 3 2】



は、オリゴヌクレオチドの残部への結合点を示し、

Z は、O または S であり、

U<sup>5'</sup> は、-H またはハロゲンであり、

20

R<sup>5'</sup> は、-H またはメトキシであり、R<sup>C1</sup> は、-H またはメトキシであり、R<sup>g1</sup>、R<sup>g2</sup>、R<sup>g3</sup>、及び R<sup>g4</sup> は、H またはオキソであり、R<sup>3'</sup> は、メトキシであり、R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub>~4-アルキレン-ヒドロキシであり、R<sup>2</sup> は、-H またはメチルであり、

n は、0~2 の整数である。

【0081】

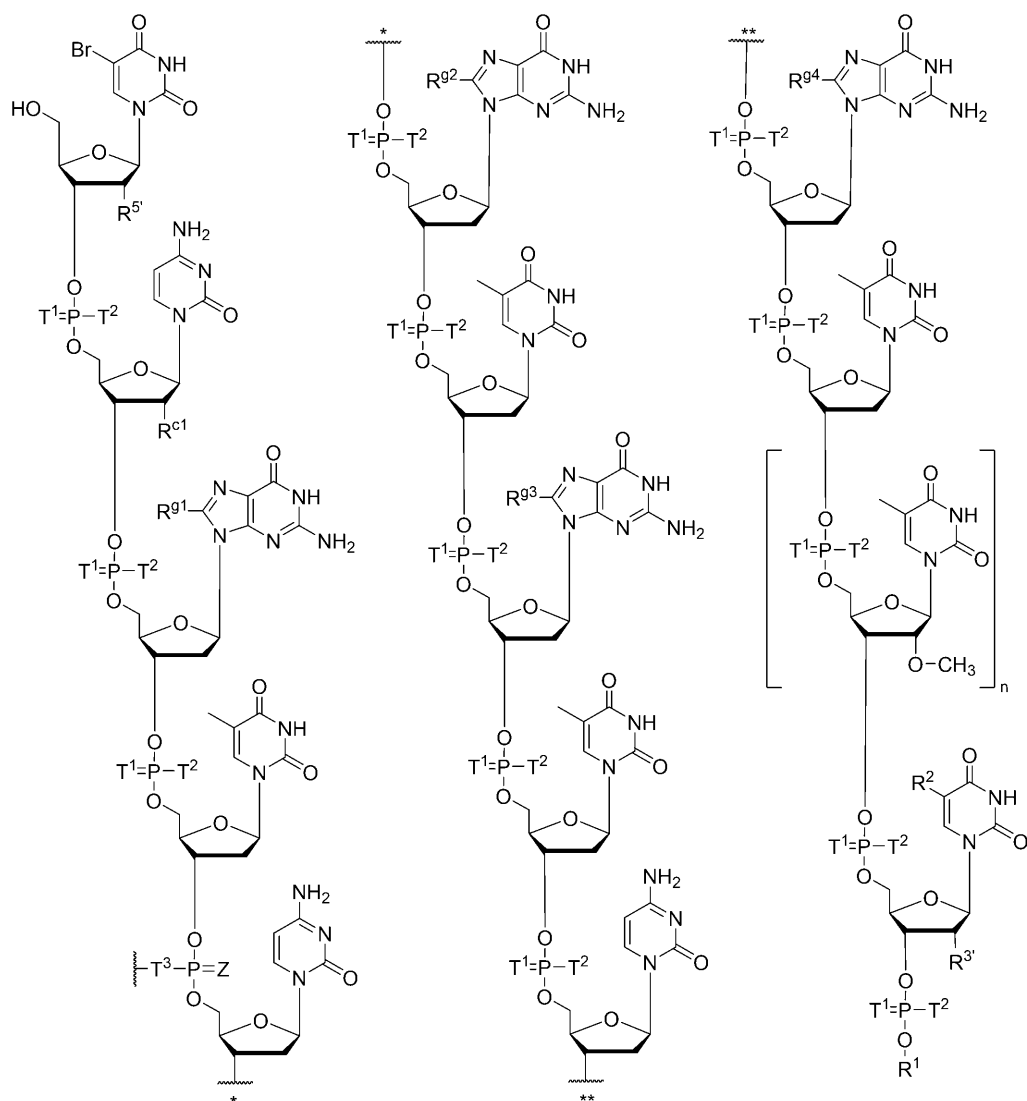
他の実施形態では、免疫調節オリゴヌクレオチドは、構造：

30

40

50

## 【化 3 3】



10

20

30

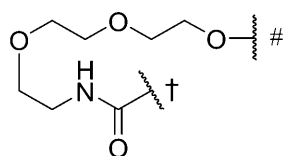
またはその薬学的に許容される塩を含み、  
式中、

## 【化 3 4】

〜 \* 及び 〜 \*\*

は、オリゴヌクレオチド内の結合点を示し、  
各 T<sup>1</sup> は、独立して、O または S であり、  
各 T<sup>2</sup> は、O<sup>-</sup> または S<sup>-</sup> であり、  
T<sup>3</sup> は、基

## 【化 3 5】



であり、式中、

40

50

【化 3 6】

~~~~ ↑

は、L への結合点を示し、

【化 3 7】

~~~~ #

は、オリゴヌクレオチドの残部への結合点を示し、

10

Z は、O または S であり、

$R^5$  は、-H またはメトキシであり、

$R^{C1}$  は、-H またはメトキシであり、

$R^{g1}$ 、 $R^{g2}$ 、 $R^{g3}$ 、及び  $R^{g4}$  は、H またはオキソであり、

$R^3$  は、メトキシであり、

$R^1$  は、 $C_{1\sim4}$ -アルキレン-ヒドロキシであり、

$R^2$  は、-H またはメチルであり、

n は、0 ~ 2 の整数である。

【0082】

さらに他の実施形態では、免疫調節オリゴヌクレオチドは、構造：

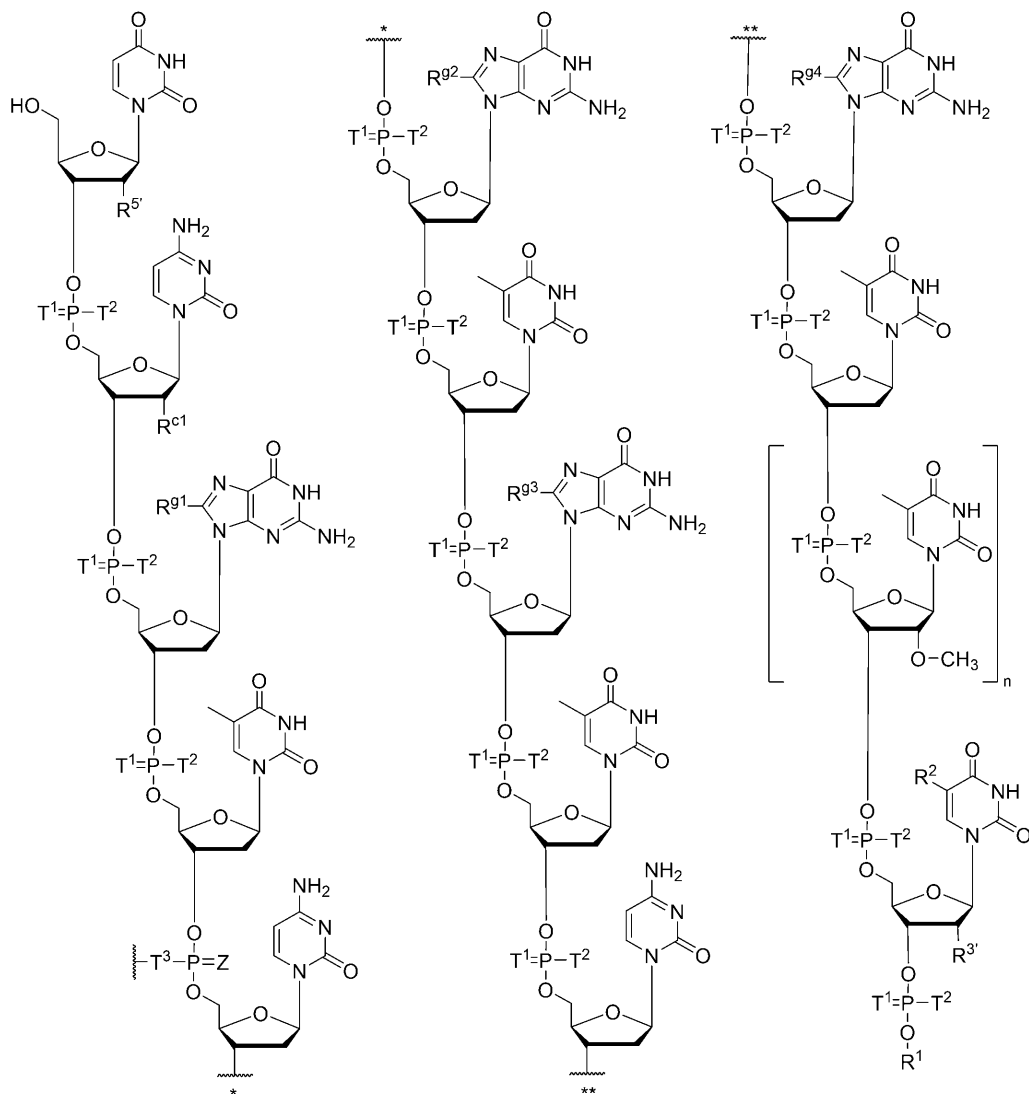
20

30

40

50

## 【化 3 8】



10

20

30

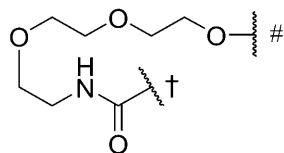
またはその薬学的に許容される塩を含み、  
式中、

## 【化 3 9】

〜 \* 及び 〜 \*\*

は、オリゴヌクレオチド内の結合点を示し、  
各  $T^1$  は、独立して、O または S であり、  
各  $T^2$  は、O<sup>-</sup> または S<sup>-</sup> であり、  
 $T^3$  は、基

## 【化 4 0】



であり、式中、

40

50

【化 4 1】

~~~~~ †

は、L への結合点を示し、

【化 4 2】

~~~~~ #

は、オリゴヌクレオチドの残部への結合点を示し、

10

Z は、O または S であり、

$R^5$  は、-H またはメトキシであり、

$R^{c1}$  は、-H またはメトキシであり、

$R^{g1}$ 、 $R^{g2}$ 、 $R^{g3}$ 、及び  $R^{g4}$  は、H またはオキソであり、

$R^3$  は、メトキシであり、

$R^1$  は、 $C_{1\sim4}$ -アルキレン-ヒドロキシであり、

$R^2$  は、-H またはメチルであり、

n は、0 ~ 2 の整数である。

【0083】

いくつかの実施形態では、免疫調節オリゴヌクレオチドは、表 A に示されるオリゴヌクレオチド配列、またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、免疫調節オリゴヌクレオチドは、表 A に示されるオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、免疫調節オリゴヌクレオチドは、表 A に示されるオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、免疫調節オリゴヌクレオチド (P) プラスリンカーは、配列番号 34 ~ 35 からなる群から選択されるオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、免疫調節オリゴヌクレオチド (P) プラスリンカーは、配列番号 34 のオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、免疫調節オリゴヌクレオチド (P) プラスリンカーは、配列番号 35 のオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、免疫調節オリゴヌクレオチド (P) は、配列番号 14 ~ 25、141 ~ 152、及び 162 からなる群から選択されるオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、免疫調節オリゴヌクレオチド (P) は、配列番号 14 ~ 25、141 ~ 152、及び 162 からなる群から選択されるオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、免疫調節オリゴヌクレオチド (P) は、配列番号 14 ~ 25、141 ~ 152、及び 162 からなる群から選択されるオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩を含む。

20

30

表 A. 修飾オリゴヌクレオチド

40

50



【表 1 - 1】

| 配列番号 | 修飾オリゴヌクレオチド配列<br>(5'→3')                                         | 化合物 # |
|------|------------------------------------------------------------------|-------|
| 3    | <u>u</u> scsgstscsgstsgstscsgst <b>T</b> -c3                     | 1.1b  |
| 4    | <u>u</u> scsg <b>g</b> stscsgstsgstscsgst <b>t</b> -c3           | 2.1b  |
| 5    | <u>u</u> scsgstscsg <b>g</b> stsgstscsgst <b>t</b> -c3           | 2.2b  |
| 6    | <u>u</u> scsgstscsgstsg <b>g</b> stscsgst <b>t</b> -c3           | 2.3b  |
| 7    | <u>u</u> scsgstscsgstsgstscsg <b>g</b> st <b>t</b> -c3           | 2.4b  |
| 8    | <u>u</u> scsgstscsgstsgstscsgst <b>t</b> -c3                     | 3.1b  |
| 9    | <u>u</u> scsgstscsgstsgstscsgst <b>st</b> -c3                    | 3.2b  |
| 10   | <u>u</u> scsgstscsgstsgstscsgst <b>stst</b> -c3                  | 3.3b  |
| 11   | <u>u</u> scsgstscsgstsgstscsgst <b>t</b> -c3                     | 4.1b  |
| 12   | <u>u</u> scsgstscsgstsgstscsgst <b>st</b> -c3                    | 4.2b  |
| 13   | <u>u</u> scsgstscsgstsgstscsgst <b>st</b> -c3                    | 4.3b  |
| 14   | <u>u</u> scs2 <b>g</b> stscsgstsgstscsgst <b>t</b> -c3           | 5.1a  |
| 15   | <u>u</u> scsgs2 <b>t</b> scsgstsgstscsgst <b>t</b> -c3           | 5.2a  |
| 16   | <u>u</u> scsgstscs2 <b>g</b> stsgstscsgst <b>t</b> -c3           | 5.3a  |
| 17   | <u>u</u> scsgstscsgs2 <b>t</b> sgstscsgst <b>t</b> -c3           | 5.4a  |
| 18   | <u>u</u> scsgstscsgstsgstscsgst <b>t</b> -c3                     | 5.5a  |
| 19   | <u>u</u> scsgstscsgstsgs2 <b>t</b> scsgst <b>t</b> -c3           | 5.6a  |
| 20   | <u>u</u> scsgstscsgstsgstscsgst <b>t</b> -c3                     | 5.7a  |
| 21   | <u>u</u> scsgstscsgstsgstscs2 <b>g</b> st <b>t</b> -c3           | 5.8a  |
| 22   | <u>u</u> scsgstscsgstsgstscsgs2 <b>t</b> <b>t</b> -c3            | 5.9a  |
| 23   | <u>u</u> scsgstscsgstsgstscsgst2 <b>t</b> -c3                    | 5.10a |
| 24   | <u>u</u> scsgstscsgstsgstscsgst <u>u</u> s2-c3                   | 5.11a |
| 25   | <u>u</u> scs2 <b>g</b> stscsgstsgstscsgst <u>u</u> s2-c3         | 5.12a |
| 26   | <u>u</u> scsgs2 <b>t</b> scsgstsgstscsgst <b>t</b> -c3           | 6.1b  |
| 27   | <u>u</u> scsgstscsgstsgstscsgst <b>t</b> -c3                     | 6.2b  |
| 28   | <u>u</u> scsgs2 <b>t</b> scsgstsgstscsgst <b>t</b> -c3           | 6.3b  |
| 29   | <u>u</u> scs2 <b>g</b> stscsgstsgstscsgst <b>t</b> -c3           | 7.1b  |
| 30   | <u>u</u> scsgstscsgstsgs2 <b>t</b> scsgst <b>t</b> -c3           | 7.2b  |
| 31   | <u>u</u> scs2 <b>g</b> stscsgstsgs2 <b>t</b> scsgst <b>t</b> -c3 | 7.3b  |
| 32   | <u>u</u> scsgstscs2 <b>g</b> stsgstscsgst <b>t</b> -c3           | 7.4b  |
| 33   | <u>u</u> scsgstscsgs2 <b>t</b> sgstscsgst <b>t</b> -c3           | 7.5b  |
| 34   | <u>u</u> scsgstscsgstsgstscsgst <b>t</b> -c3                     | 7.6b  |
| 35   | <u>u</u> scsgstscsgstsgstscsgst <b>t</b> -c3                     | 7.7b  |
| 36   | <u>u</u> scs2 <b>g</b> stscsgstsgstscsgst <b>t</b> -c3           | 7.8b  |
| 37   | <u>u</u> scsgs2 <b>t</b> scsgstsgstscsgst <b>t</b> -c3           | 7.9b  |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

|     |                                         |        |
|-----|-----------------------------------------|--------|
| 38  | <u>uscsgstscsgstsgstscs2gststst</u> -c3 | 7.10b  |
| 130 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 8.1b   |
| 131 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 9.1b   |
| 132 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 9.2b   |
| 133 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 9.3b   |
| 134 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 9.4b   |
| 135 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 10.1b  |
| 136 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 10.2b  |
| 137 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 10.3b  |
| 138 | <u>uscsgstscsgstsgstscsgstst</u> -c3    | 12.1b  |
| 139 | <u>uscsgstscsgstsgstscsgstst</u> -c3    | 12.2b  |
| 140 | <u>uscsgstscsgstsgstscsgstst</u> -c3    | 12.3b  |
| 141 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 13.1a  |
| 142 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 13.2a  |
| 143 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 13.3a  |
| 144 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 13.4a  |
| 145 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 13.5a  |
| 146 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 13.6a  |
| 147 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 13.7a  |
| 148 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 13.8a  |
| 149 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 13.9a  |
| 150 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 13.10a |
| 151 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 13.11a |
| 152 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 13.12a |
| 153 | <u>uscsgstscsgstsgstscsgstst</u> -c3    | 14.1b  |
| 154 | <u>uscsgstscsgstsgstscsgstst</u> -c3    | 14.2b  |
| 155 | <u>uscsgstscsgstsgstscsgstst</u> -c3    | 14.3b  |
| 156 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 15.1b  |
| 157 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 15.2b  |
| 158 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 15.3b  |
| 159 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 15.4b  |
| 160 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 15.5b  |
| 161 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 15.6b  |
| 162 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 15.7a  |
| 163 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3            | 15.7b  |

【表 1 - 3】

|     |                              |        |
|-----|------------------------------|--------|
| 164 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3 | 15.8b  |
| 165 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3 | 15.9b  |
| 166 | uscsgstscsgstsgstscsgstst-c3 | 15.10b |

10

20

30

40

50

## 【表 2】

\* u : 5-ブロモ-2'-デオキシウリジン

g : 8-オキソ-7, 8-ジヒドロ-2'-デオキシグアノシン

u : 5-ブロモ2'-OMeウリジン

c : 2'-OMe-シチジン

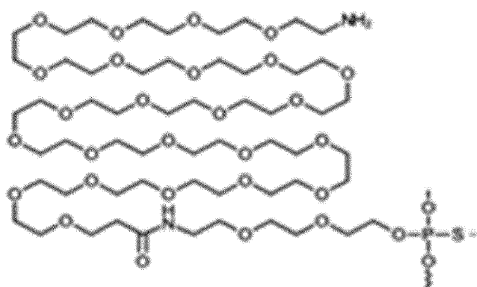
t : 2'-OMe-チミジン

u : 2'-OMe-ウリジン

u : 2'-デオキシウリジン

T : 2'-OMOEチミジン

t s : リン酸トリエステルリンカー-PEG<sub>24</sub>-NH<sub>2</sub>

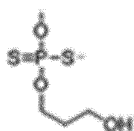
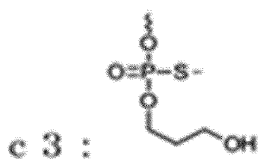


チミジンに続く、

t s : チミジンに続くリン酸トリエステルリンカー、  
小文字 : 2'-デオキシヌクレオチド

s : チオリン酸結合

s 2 : ジチオリン酸結合



s 2 - c 3 :

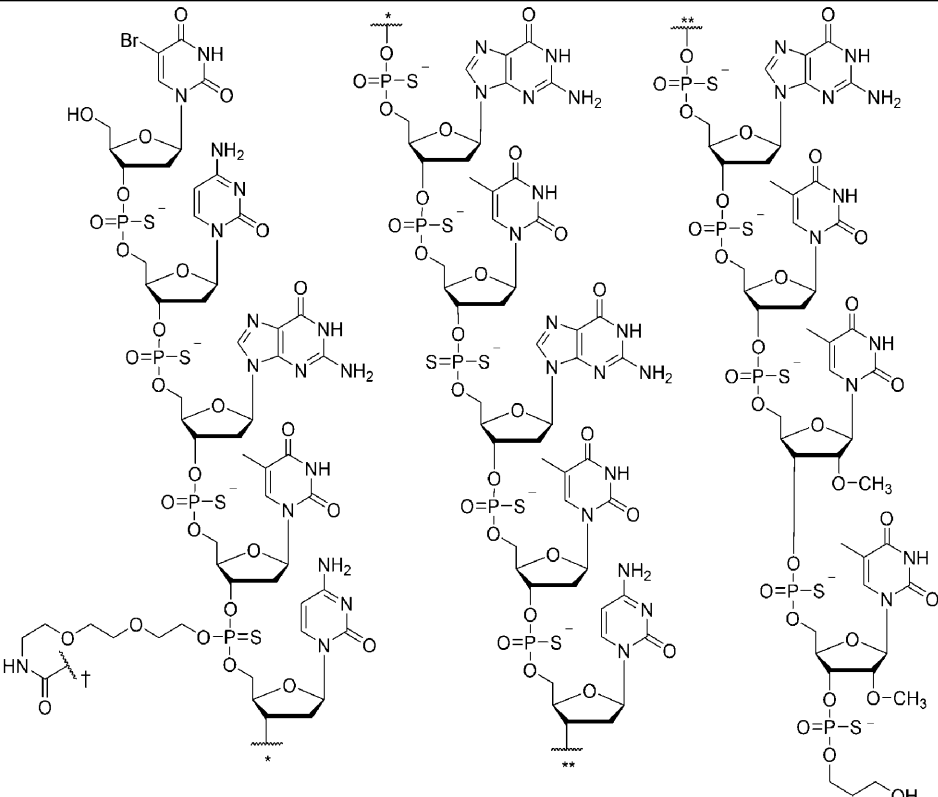
## 【0084】

いくつかの実施形態では、免疫調節オリゴヌクレオチド（例えば、CpGオリゴヌクレオチド）は、表Aに示されるオリゴヌクレオチド配列（化合物番号が「a」で終わる）、またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、免疫調節オリゴヌクレオチド（例えば、CpGオリゴヌクレオチド）は、表9のオリゴヌクレオチドからなる群から選択されるオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、免疫調節オリゴヌクレオチド（例えば、CpGオリゴヌクレオチド）は、表9のオリゴヌクレオチドからなる群から選択されるオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、免疫調節オリゴヌクレオチド

(例えば、C p Gオリゴヌクレオチド)は、化合物7. 6 aもしくは化合物7. 7 a、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、免疫調節オリゴヌクレオチド(例えば、C p Gオリゴヌクレオチド)は、化合物7. 7 a、またはその薬学的に許容される塩である。

表9. 修飾オリゴヌクレオチド構造(−PEG<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>を含む)

【表3−1】

| 化合物 #  | 構造                                                                                  |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 7. 6 a |  |

10

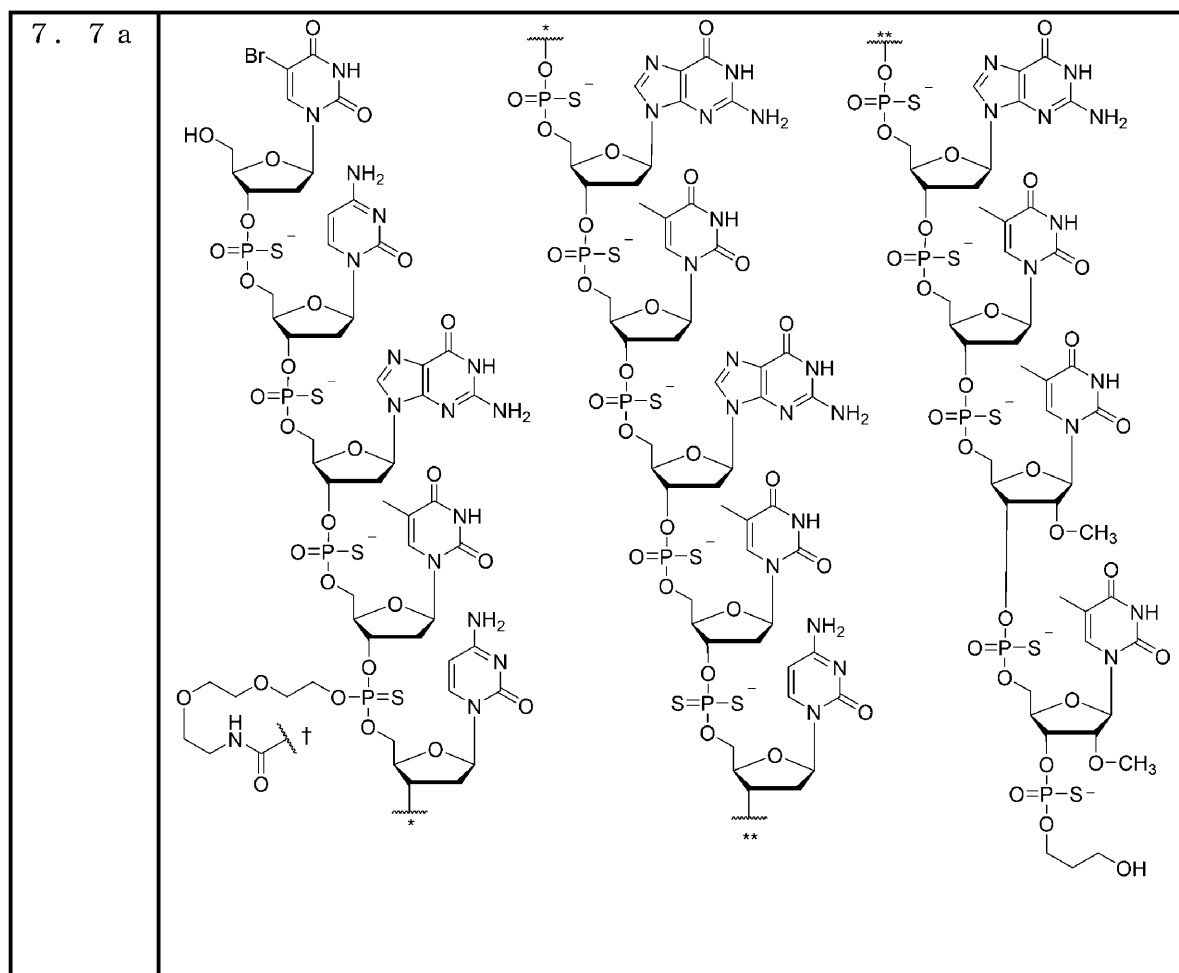
20

30

40

50

【表 3 - 2】



~~~~ \* 及び ~~~~ \*\* は、オリゴヌクレオチド内の結合点を示し、~~~~ † は、リンカー L への結合点を示す。

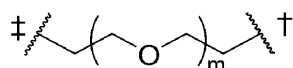
【0085】

いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、連結部分への結合のために化学タグで官能化される。いくつかの実施形態では、化学タグは、オリゴヌクレオチドのヌクレオシド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、化学タグは、5'ヌクレオシド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、化学タグは、3'ヌクレオシド間結合に結合される。いくつかの実施形態では、各ヌクレオシド間結合は、チオリン酸結合である。いくつかの実施形態では、各ヌクレオシド間結合は、ジチオリン酸結合である。いくつかの実施形態では、化学タグは、オリゴヌクレオチドの3'末端よりも5'末端に近い。いくつかの実施形態では、化学タグは、核酸塩基に結合される。

【0086】

式(A)のいくつかの実施形態では、リンカー L は、構造

【化43】



を有する基であり、式中、m は 2 4 であり、

10

20

30

40

50

【化 4 4】



は、オリゴヌクレオチド P への結合点を示し、

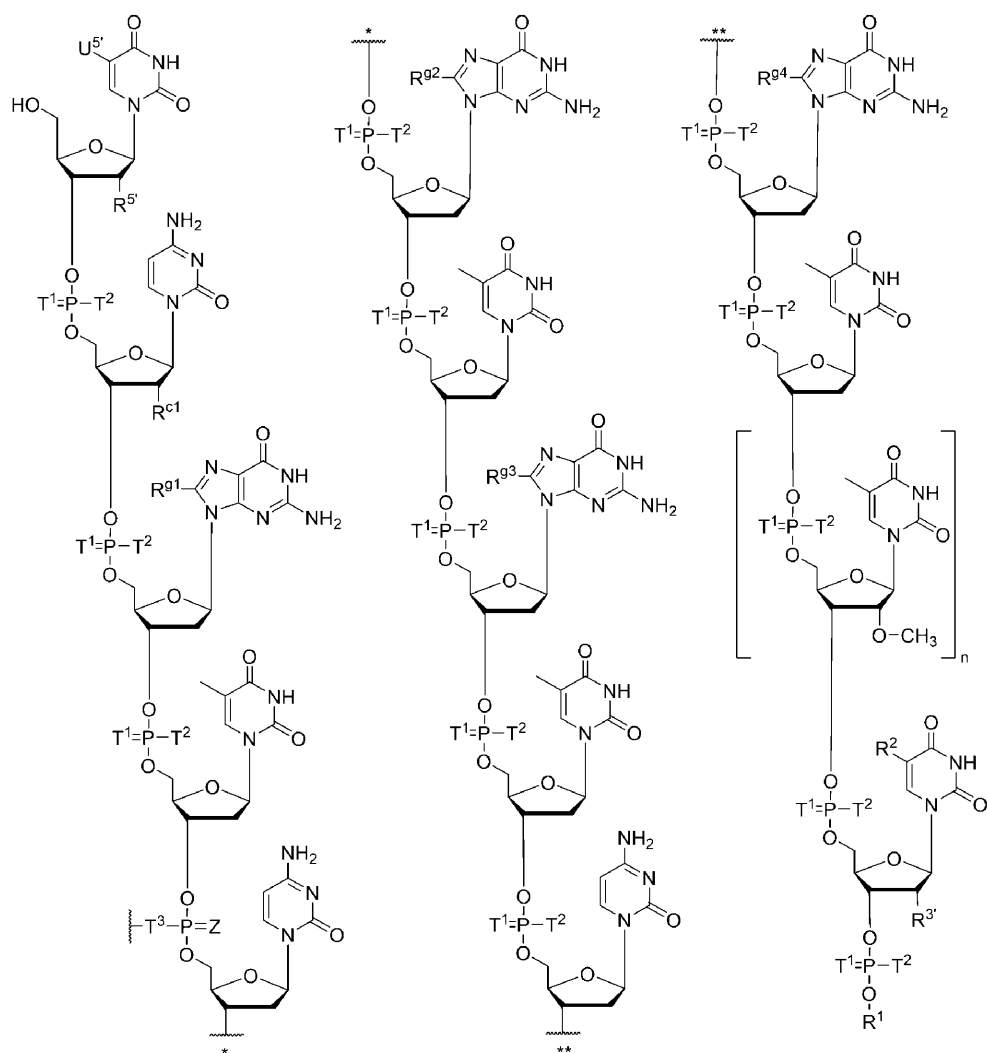
【化 4 5】



は、Q タグのグルタミン残基への結合点を示し、オリゴヌクレオチド P は、構造：

10

【化 4 6】



20

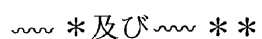
30

40

を有し、

式中、

【化 4 7】



は、オリゴヌクレオチド内の結合点を示し、

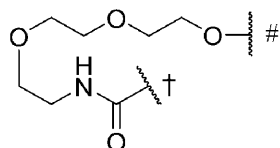
各 T^1 は、独立して、O または S であり、

各 T^2 は、O⁻ または S⁻ であり、

T^3 は、基

50

【化 4 8】



であり、式中、

【化 4 9】



10

は、L への結合点を示し、

【化 5 0】



は、オリゴヌクレオチドの残部への結合点を示し、

Z は、O または S であり、

U^5 は、-H またはハロゲンであり、

R^5 は、-H またはメトキシであり、

R^{c1} は、-H またはメトキシであり、

R^{g1} 、 R^{g2} 、 R^{g3} 、及び R^{g4} は、H またはオキソであり、

R^3 は、メトキシであり、

R^1 は、 $C_{1\sim4}$ -アルキレン-ヒドロキシであり、

R^2 は、-H またはメチルであり、

n は、0 ～ 2 の整数である。

【0087】

いくつかの実施形態では、リンカーオリゴヌクレオチド L-P は、表 A に示されるオリゴヌクレオチド配列、またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、リンカーオリゴヌクレオチド L-P は、表 10 に示される化合物、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、リンカーオリゴヌクレオチド L-P は、化合物 7.6b もしくは化合物 7.7b、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、リンカーオリゴヌクレオチド L-P は、化合物 7.6b、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、リンカーオリゴヌクレオチド L-P は、化合物 7.7b、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、リンカーオリゴヌクレオチド L-P は、配列番号 34 のオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、リンカーオリゴヌクレオチド L-P は、配列番号 35 のオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、リンカーオリゴヌクレオチド L-P は、配列番号 3 ～ 13、26 ～ 38、130 ～ 140、153 ～ 161、及び 163 ～ 166 からなる群から選択されるオリゴヌクレオチド、またはその薬学的に許容される塩を含む。

表 10. 修飾オリゴヌクレオチド構造 (-PEG₂NHCOPEG₂4NH₂を含む)

20

30

40

50

| 化合物
| 構造 |
|-----------|--|
| 7. 6
b | <p>The image displays three chemical structures of branched nucleotide polymers, likely representing different components of a viral genome or a synthetic polymer. Each structure is composed of ribose, phosphate, and pyrimidine/nucleoside units.</p> <ul style="list-style-type: none"> Left Structure: A branched polyphosphate with a terminal 2'-hydroxyethyl group and a 2'-phosphate group. The structure is labeled with a dagger symbol (†) and an asterisk (*). Middle Structure: A branched polyphosphate with a terminal 2'-phosphate group and a 2'-phosphate group. The structure is labeled with an asterisk (*). Right Structure: A branched polyphosphate with a terminal 2'-phosphate group and a 2'-phosphate group. The structure is labeled with two asterisks (**). |

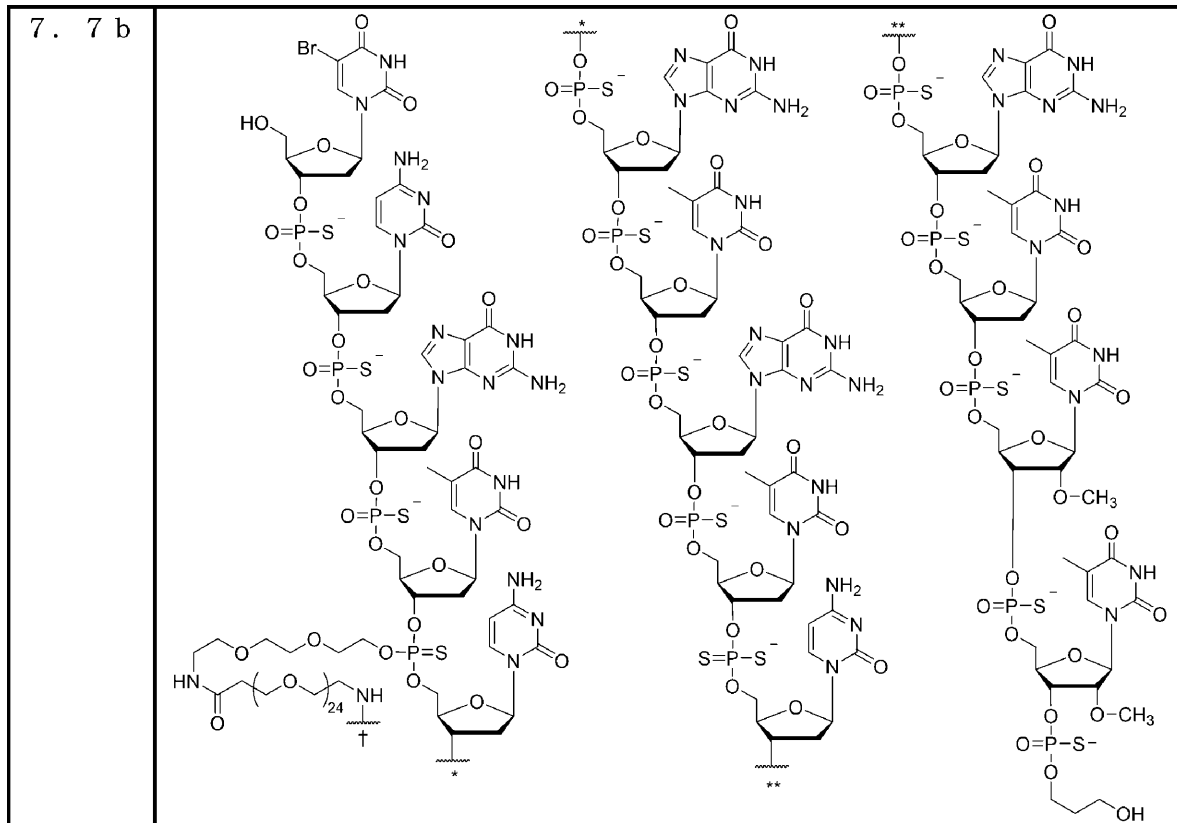
20

30

40

50

【表 4 - 2】



~~~~ \* 及び ~~~~ \*\* は、オリゴヌクレオチド内の結合点を示し、~~~~ † は、リンカー L への結合点を示す。

## 【0088】

## Q タグを含む抗 CD 22 抗体

いくつかの実施形態では、本開示のオリゴヌクレオチドは、抗 CD 22 抗体にコンジュゲートされている。いくつかの実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1 つ以上の Q タグを介して抗体にコンジュゲートされている。いくつかの実施形態では、Q タグは、コンジュゲートの残部に連結されたグルタミン残基を含む。先行実施形態のいずれかと組み合わせてもよい、本態様のなおもさらなる実施形態では、各 Q タグは、独立して、配列番号 39 ~ 55 からなる群から選択されるペプチド配列を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、各 Q タグは、独立して、表 3 のペプチド配列からなる群から選択されるペプチド配列を含むか、またはそれである。本態様の他の実施形態では、各 Q タグは、独立して、配列番号 40 ~ 55 からなる群から選択されるペプチド配列を含むか、またはそれである。さらに他の実施形態では、各 Q タグは、独立して、配列番号 47 ~ 49 からなる群から選択されるペプチド配列を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、Q タグは、LLQG G (配列番号 172)、GGGL LQG G (配列番号 173)、RPQG F (配列番号 47)、または RPQG F GPP (配列番号 49) を含む。いくつかの実施形態では、Q タグは、ペプチド配列 RPQG F (配列番号 47) を含む。特定の実施形態では、ペプチド配列 RPQG F (配列番号 47) を含む Q タグは、RPQG F (配列番号 47)、RPQG F PP (配列番号 48)、及び RPQG F GPP (配列番号 49) からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Q タグは、ペプチド配列 RPQG F GPP (配列番号 49) を含む。

## 【0089】

いくつかの実施形態では、Q タグは、表 3 に示される 1 つ以上の配列を含む。

## 【表 5】

表 3. Q タグペプチド配列

| 配列番号 | ペプチド配列                      |
|------|-----------------------------|
| 3 9  | L S L S P G L L Q G G - O H |
| 4 0  | W P A Q G P T               |
| 4 1  | W P Q G P T                 |
| 4 2  | W A P Q G P T               |
| 4 3  | W A Q G P T                 |
| 4 4  | T P G Q A P W               |
| 4 5  | P N P Q L P F               |
| 4 6  | R P Q Q F                   |
| 4 7  | R P Q G F                   |
| 4 8  | R P Q G F P P               |
| 4 9  | R P Q G F G P P             |
| 5 0  | R P R P Q Q F               |
| 5 1  | L S Q S K V L G             |
| 5 2  | W G G Q L L                 |
| 5 3  | W A L Q R P H Y S Y P D     |
| 5 4  | W A L Q R P Y T L T E S     |
| 5 5  | W A L Q G P Y T L T E S     |

10

20

## 【0090】

本開示の特定の態様は、C D 2 2 及び抗 C D 2 2 抗体に関する。いくつかの実施形態では、C D 2 2 はヒト C D 2 2 を指し、抗体はヒト C D 2 2 に結合する。C D 2 2 はシグレック-2としても知られており、C D 2 2 遺伝子及びポリペプチド配列（例えば、ヒト遺伝子及びポリペプチド配列）は、当該技術分野で周知である。例えば、N C B I 遺伝子 I D 番号 9 3 3 及び N C B I 参照配列受託番号 N P \_ 0 0 1 1 7 2 0 2 8 を参照のこと。本明細書で提供される抗 C D 2 2 抗体のいずれも、本開示のコンジュゲート及び方法における使用が見出される。

30

## 【0091】

いくつかの実施形態では、本開示の抗体またはコンジュゲートは、表 4 に示される単一抗体の 1、2、または 3 つの C D R を含む V H ドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗体またはコンジュゲートは、表 4 に示される単一抗体の 3 つの C D R を含む V H ドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗体またはコンジュゲートは、表 4 に示される単一抗体の 1、2、または 3 つの C D R を含む V L ドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗体またはコンジュゲートは、表 4 に示される単一抗体の 3 つの C D R を含む V L ドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗体またはコンジュゲートは、表 4 に示される単一抗体の 1、2、または 3 つの C D R を含む V H ドメイン、及び表 4 に示される単一抗体の 1、2、または 3 つの C D R を含む V L ドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗体またはコンジュゲートは、表 4 に示される単一抗体の 3 つの C D R を含む V H ドメイン、及び表 4 に示される単一抗体の 3 つの C D R を含む V L ドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗体またはコンジュゲートは、配列番号 1 1 3 の配列を含む C D R - H 1、配列番号 1 1 5 の配列を含む C D R - H 2、及び配列番号 1 1 6 の配列を含む C D R - H 3 を含む、V H ドメインを含む。

40

50

いくつかの実施形態では、本開示の抗体またはコンジュゲートは、配列番号 114 の配列を含む CDR-H1、配列番号 189 の配列を含む CDR-H2、及び配列番号 116 の配列を含む CDR-H3 を含む、VH ドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗体またはコンジュゲートは、配列番号 117 の配列を含む CDR-L1、配列番号 119 の配列を含む CDR-L2、及び配列番号 120 の配列を含む CDR-L3 を含む、VL ドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗体またはコンジュゲートは、配列番号 118 の配列を含む CDR-L1、配列番号 177 の配列を含む CDR-L2、及び配列番号 120 の配列を含む CDR-L3 を含む、VL ドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗体またはコンジュゲートは、配列番号 117 の配列を含む CDR-L1、配列番号 119 の配列を含む CDR-L2、及び配列番号 121 の配列を含む CDR-L3 を含む、VL ドメインを含む。いくつかの実施形態では、本開示の抗体またはコンジュゲートは、配列番号 117 の配列を含む CDR-L1、配列番号 119 の配列を含む CDR-L2、及び配列番号 122 の配列を含む CDR-L3 を含む、VL ドメインを含む。いくつかの実施形態において、本開示の抗体またはコンジュゲートは、配列番号 113 の配列を含む CDR-H1、配列番号 115 の配列を含む CDR-H2、及び配列番号 116 の配列を含む CDR-H3 を含む、VH ドメインと、配列番号 117 の配列を含む CDR-L1、配列番号 119 の配列を含む CDR-L2、及び配列番号 120 の配列を含む CDR-L3 を含む、VL ドメインと、を含む。いくつかの実施形態において、本開示の抗体またはコンジュゲートは、配列番号 113 の配列を含む CDR-H1、配列番号 115 の配列を含む CDR-H2、及び配列番号 116 の配列を含む CDR-H3 を含む、VH ドメインと、配列番号 117 の配列を含む CDR-L1、配列番号 119 の配列を含む CDR-L2、及び配列番号 121 の配列を含む CDR-L3 を含む、VL ドメインと、を含む。いくつかの実施形態において、本開示の抗体またはコンジュゲートは、配列番号 113 の配列を含む CDR-H1、配列番号 115 の配列を含む CDR-H2、及び配列番号 116 の配列を含む CDR-H3 を含む、VH ドメインと、配列番号 117 の配列を含む CDR-L1、配列番号 119 の配列を含む CDR-L2、及び配列番号 122 の配列を含む CDR-L3 を含む、VL ドメインと、を含む。

10

20

30

40

50

【表 6 - 1】

表 4. 抗 CD 2 2 抗体の CDR 配列

| 抗体   | CDR-H1                     | CDR-H2                      | CDR-H3                          | CDR-L1                   | CDR-L2            | CDR-L3                       |
|------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------|------------------------------|
| RH1  | GFAF<br>SIYD<br>(配列番号 113) | ISSG<br>GGTT<br>(配列番号 115)  | ARHSGYGTH<br>WGVLFAY (配列番号 116) | —                        | —                 | —                            |
| RH2  | GFAF<br>SIYD<br>(配列番号 113) | ISSG<br>GGTT<br>(配列番号 115)  | ARHSGYGTH<br>WGVLFAY (配列番号 116) | —                        | —                 | —                            |
| RH3  | GFTF<br>SSYE<br>(配列番号 114) | ISSS<br>GSTI<br>(配列番号 1189) | ARHSGYGTH<br>WGVLFAY (配列番号 116) | —                        | —                 | —                            |
| RH4  | GFAF<br>SIYD<br>(配列番号 113) | ISSG<br>GGTT<br>(配列番号 115)  | ARHSGYGTH<br>WGVLFAY (配列番号 116) | —                        | —                 | —                            |
| RL1  | —                          | —                           | —                               | QDI<br>HGY<br>(配列番号 117) | YTS<br>(配列番号 119) | QQGN<br>TLPW<br>T (配列番号 120) |
| RL1' |                            |                             |                                 | QDI<br>HGY<br>(配列番号 117) | YTS<br>(配列番号 119) | QQGA<br>TLPW<br>T (配列番号 121) |

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

|            |   |   |   |                                 |                          |                                     |
|------------|---|---|---|---------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| RL<br>1' , |   |   |   | QDI<br>HGY<br>(配列<br>番号1<br>17) | YTS<br>(配列<br>番号1<br>19) | QQGS<br>TLPW<br>T (配列<br>番号12<br>2) |
| RL2        | — | — | — | QDI<br>HGY<br>(配列<br>番号1<br>17) | YTS<br>(配列<br>番号1<br>19) | QQGN<br>TLPW<br>T (配列<br>番号12<br>0) |
| RL3        | — | — | — | QSI<br>SSY<br>(配列<br>番号1<br>18) | AAS<br>(配列<br>番号1<br>77) | QQGN<br>TLPW<br>T (配列<br>番号12<br>0) |
| RL4        | — | — | — | QDI<br>HGY<br>(配列<br>番号1<br>17) | YTS<br>(配列<br>番号1<br>19) | QQGN<br>TLPW<br>T (配列<br>番号12<br>0) |
| RL5        | — | — | — | QDI<br>HGY<br>(配列<br>番号1<br>17) | YTS<br>(配列<br>番号1<br>19) | QQGN<br>TLPW<br>T (配列<br>番号12<br>0) |

10

20

30

## 【0092】

特定の実施形態では、抗CD22抗体は、以下の表5に示すVH及びVLを含む抗体である。

40

50

【表 7 - 1】

表 5. 抗CD22抗体の配列

| 名称                   | ドメイン | 配列番号: | 配列                                                                                                                                                  |
|----------------------|------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RFB4                 | VH   | 56    | EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCA<br>ASGFAFSIYDMSWVRQTPEKRLE<br>WVAYISSGGGTYYPD TVKGRFT<br>ISRDN AKNTLYLQMSS LKSEDTA<br>MYYC ARHSGYGSSSYGVLFAYWGQ<br>GTLVTVSS |
| RFB4                 | VL   | 57    | DIQMTQTSSLSASLGDRVTISC<br>RASQDISNYLNWYQQKPDGTVKL<br>LIYYTSILHSGVPSRFSGSGSGT<br>DYSLTISNLEQEDFATYFCQQGN<br>TLPWTFGGG TKLEIK                         |
| epr at<br>uzuma<br>b | VH   | 58    | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK<br>ASGYTFTSYWLHWVRQAPGQGLE<br>WIGYINPRNDYTEYNQNFKD KAT<br>ITADESTNTAYMELSSLRSEDTA<br>FYFCARRDITTFYWGQGTTVTVS<br>S           |
| epr at<br>uzuma<br>b | VL   | 59    | DIQLTQSPSSLSASVGDRVTMSC<br>KSSQSVLYSANHKNYLAWYQQKP<br>GKAPKLLIYWASTRESGVPSRFS<br>GSGSGTDFTLTISSLQPEDIATY<br>YCHQYLSSWTFGGG TKLEIK                   |
| m971                 | VH   | 60    | QVQLQQSGPGLVKPSQTL SLTCA<br>ISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRG<br>LEWLGR TYYSK WYNDYAVSVKS<br>RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPE<br>DTAVYYCAREVTGDLEDAFDIWG<br>QGTMTVTVSS |

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

|         |    |     |                                                                                                                                                  |
|---------|----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| m 9 7 1 | VL | 6 1 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC<br>RASQTIWSYLNWYQQRP GKAPNL<br>LIYAASSLQSGVPSRFSGRGSGT<br>DFTLT ISSLQAEDFATYYCQQSY<br>SIPQTFGQGTKLEIK                    |
| 1 0 F 4 | VH | 6 2 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA<br>ASGYEFSRSWMNWVRQAPGKGLE<br>WVGRIYPGDGDTNYS GKFKGRFT<br>ISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTA<br>VYYCARDGSSWDWYFDVWGQGTL<br>VTVSS    |
| 1 0 F 4 | VL | 6 3 | MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT<br>CRSSQSI VHSVGNTFLEWYQQKP<br>GKAPKLLIYKVS NRFSGVPSRFS<br>GSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATY<br>YCFQGSQFPYTFGQGTKVEIK             |
| RH 1    | VH | 6 4 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA<br>ASGFAFSIYDMSWVRQAPGKGLE<br>WVAYISSGGGTYYYPDTVKGRFT<br>ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA<br>VYYCARHSGYGTHWGVLFAYWGR<br>GTLVTVSS  |
| RH 2    | VH | 6 5 | QVQLLES GGGGVVQPGGSLRLSCA<br>ASGFAFSIYDMNWVRQAPGKGLE<br>WVSAISSGGGTYYADSVKGRFT<br>ISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA<br>VYYCARHSGYGTHWGVLFAYWGR<br>GTLVTVSS |
| RH 3    | VH | 6 6 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA<br>ASGFTFSSYEMNWVRQAPGKGLE<br>WVSYISSSGSTIYYADSVKGRFT<br>ISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA<br>VYYCARHSGYGTHWGVLFAYWGR<br>GTLVTVSS  |

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

|     |    |    |                                                                                                                                                 |
|-----|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RH4 | VH | 67 | QVQLQESGPGGLVKPSDTLSLTCT<br>VSGFAFSIYDMSWIRQPPGKGLE<br>WIAYISSGGGTTYYNPSLKSRT<br>ISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA<br>VYYCARHSGYGTHWGVLFAYWGR<br>GTLVTVSS |
| RL1 | VL | 68 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTC<br>RASQDIHGYNWYQQKPGKAPKL<br>LIYYTSLIHSGVPSRFSGSGSGT<br>DFTLTISLQPEDFATYFCQQGN<br>TLPWTFGGGTKLEIK                       |
| RL2 | VL | 69 | DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTC<br>RASQDIHGYNWYQQKPGKAPKL<br>LIYYTSSSLQSGVPSRFSGSGSGT<br>DFTLTISLQPEDFATYFCQQGN<br>TLPWTFGGGTKLEIK                      |
| RL3 | VL | 70 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTC<br>RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKL<br>LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT<br>DFTLTISLQPEDFATYFCQQGN<br>TLPWTFGGGTKLEIK                      |
| RL4 | VL | 71 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC<br>RASQDIHGYNWYQQKPGQAPRL<br>LIYYTSLIHSGIPARFSGSGPGT<br>DFTLTISLEPEDFAVYFCQQGN<br>TLPWTFGGGTKLEIK                       |
| RL5 | VL | 72 | DIVMTQTPLSLSVTPGGQPASISC<br>RASQDIHGYNWYQQKPGQSPQL<br>LIYYTSLIHSGVPDRFSGSGSGT<br>DFTLKI SRVEAEDVGVYFCQQGN<br>TLPWTFGGGTKLEIK                    |

10

20

30

40

50

## 【0093】

いくつかの実施形態では、抗CD22抗体またはコンジュゲートは、表6に示されるVHドメイン及び表7に示されるVLドメインを含む。例えば、いくつかの実施形態では、抗CD22抗体またはコンジュゲートは、配列番号64～67からなる群から選択される配列を含むVHドメインと、配列番号68～91からなる群から選択される配列を含むVLドメインとを含む。いくつかの実施形態では、抗CD22抗体またはコンジュゲートは、配列番号65の配列を含むVHドメインと、配列番号73または87の配列を含むVLドメインとを含む。いくつかの実施形態では、抗CD22抗体またはコンジュゲートは、配列番号65の配列を含むVHドメインと、配列番号73の配列を含むVLドメインとを含む。いくつかの実施形態では、抗CD22抗体またはコンジュゲートは、配列番号65の配列を含むVHドメインと、配列番号87の配列を含むVLドメインとを含む。



【表 8】

表 6. 抗CD 2 2 抗体VH配列。

| 名称   | 配列                                                                                                                                           | 配列番号 |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| RH 1 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFS<br>IYDMSWVRQAPGKGLEWVAYISSGGGGTTY<br>PDTVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED<br>TAVYYCARHSGYGTHWGVLFAYWGRGTLVT<br>VSS | 6 4  |
| RH 2 | QVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFAFS<br>IYDMNWVRQAPGKGLEWVSAISSGGGGTTY<br>ADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAED<br>TAVYYCARHSGYGTHWGVLFAYWGRGTLVT<br>VSS | 6 5  |
| RH 3 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS<br>SYEMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYY<br>ADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAED<br>TAVYYCARHSGYGTHWGVLFAYWGRGTLVT<br>VSS | 6 6  |
| RH 4 | QVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCTVSGFAFS<br>IYDMSWIRQPPGKGLEWIAYISSGGGGTTY<br>NPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD<br>TAVYYCARHSGYGTHWGVLFAYWGRGTLVT<br>VSS  | 6 7  |

10

20

30

40

50

【表 9 - 1】

表 7. 抗CD 2 2 抗体VL配列。

| 名称                 | 配列                                                                                                                       | 配列番号 |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| RL 1               | DIQMTQSPSSSLASVGDRTITCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSSLHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQ<br>GNTLPWTFGGGTKLEIK    | 6 8  |
| RL 2               | DIQMTQSPSSSVSASVGDRTITCRASQDIH<br>GYLAWYQQKPGKAPKLLIYYTSSLQSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ<br>GNTLPWTFGGGTKLEIK   | 6 9  |
| RL 3               | DIQMTQSPSSSLASVGDRTITCRASQSIS<br>SYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ<br>GNTLPWTFGGGTKLEIK    | 7 0  |
| RL 4               | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGQAPRLLIYYTSSLHSGIPA<br>RFSGSGPGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQ<br>GNTLPWTFGGGTKLEIK  | 7 1  |
| RL 5               | DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGQSPQLLIYYTSSLHSGVPD<br>RFSGSGSGTDFTLTKISRVEAEDVGVYFCQQ<br>GNTLPWTFGGGTKLEIK | 7 2  |
| RL 1<br>N 9 2<br>A | DIQMTQSPSSSLASVGDRTITCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSSLHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQ<br>GATLPWTFGGGTKLEIK    | 7 3  |
| RL 1<br>N 9 2<br>C | DIQMTQSPSSSLASVGDRTITCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSSLHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQ<br>GCTLPWTFGGGTKLEIK    | 7 4  |
| RL 1<br>N 9 2<br>D | DIQMTQSPSSSLASVGDRTITCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSSLHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQ<br>GDTLPWTFGGGTKLEIK    | 7 5  |

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

|                 |                                                                                                                         |    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| RL1<br>N92<br>E | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSILHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQ<br>GETLPWTFGGQGTKLEIK | 76 |
| RL1<br>N92<br>F | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSILHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQ<br>GFTLPWTFGGQGTKLEIK | 77 |
| RL1<br>N92<br>G | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSILHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQ<br>GGTLPWTFGGQGTKLEIK | 78 |
| RL1<br>N92<br>H | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSILHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQ<br>GHTLPWTFGGQGTKLEIK | 79 |
| RL1<br>N92<br>I | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSILHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQ<br>GITLPWTFGGQGTKLEIK | 80 |
| RL1<br>N92<br>K | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSILHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQ<br>GKTLPWTFGGQGTKLEIK | 81 |
| RL1<br>N92<br>L | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSILHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQ<br>GLTLPWTFGGQGTKLEIK | 82 |
| RL1<br>N92<br>M | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSILHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQ<br>GMTLPWTFGGQGTKLEIK | 83 |
| RL1<br>N92<br>P | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSILHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQ<br>GPTLPWTFGGQGTKLEIK | 84 |

10

20

30

40

50

【表 9 - 3】

|                 |                                                                                                                         |    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| RL1<br>N92<br>Q | DIQMTQSPSSSLASVGDRVITTCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSLHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQ<br>GQTLPWTFGGGTKLEIK  | 85 |
| RL1<br>N92<br>R | DIQMTQSPSSSLASVGDRVITTCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSLHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQ<br>GRTL PWTFGGGTKLEIK | 86 |
| RL1<br>N92<br>S | DIQMTQSPSSSLASVGDRVITTCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSLHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQ<br>GSTLPWTFGGGTKLEIK  | 87 |
| RL1<br>N92<br>T | DIQMTQSPSSSLASVGDRVITTCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSLHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQ<br>GTTLPWTFGGGTKLEIK  | 88 |
| RL1<br>N92<br>V | DIQMTQSPSSSLASVGDRVITTCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSLHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQ<br>GVTLPWTFGGGTKLEIK  | 89 |
| RL1<br>N92<br>W | DIQMTQSPSSSLASVGDRVITTCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSLHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQ<br>GWTLPWTFGGGTKLEIK  | 90 |
| RL1<br>N92<br>Y | DIQMTQSPSSSLASVGDRVITTCRASQDIH<br>GYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSLHSGVPS<br>RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQ<br>GYTLPWTFGGGTKLEIK  | 91 |

10

20

30

## 【0094】

いくつかの実施形態では、抗CD22抗体またはコンジュゲートは、表6に示されるVHドメイン、及び表8Aに示される重鎖定常ドメイン配列を含む重鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗CD22抗体またはコンジュゲートは、表7に示されるVLドメイン、及び表8Aに示される軽鎖定常ドメイン配列を含む重鎖を含む。

40

50

## 【表 10 - 1】

表 8 A. 抗体定常ドメイン配列。

| 名称                         | 配列番号 | 配列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I g G 1 野生型                | 9 2  | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA<br>ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL<br>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT<br>KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP<br>ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY<br>VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR<br>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ<br>VYTLPPSREE<br>MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE<br>WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS<br>FFLYSKLTVDKSRW<br>QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPG |
| I g G 1 __AAA__N2<br>9 7 A | 9 3  | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA<br>ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL<br>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT<br>KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP<br>EAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY<br>VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR<br>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ<br>VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK<br>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT<br>TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR<br>WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK<br>SLSLSPG     |

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 2】

| 名称                        | 配列番号 | 配列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I g G 1 __AAA             | 9 4  | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA<br>ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL<br>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT<br>KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP<br>EAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY<br>VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR<br>VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ<br>VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK<br>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT<br>TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR<br>WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK<br>SLSLSPG         |
| I g G 1 __AAA+S－<br>t a g | 9 5  | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA<br>ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL<br>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT<br>KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP<br>EAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY<br>VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR<br>VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ<br>VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK<br>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT<br>TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR<br>WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK<br>SLSLSPGRPQGFGPP |

10

20

30

40

50

【表 10 - 3】

| 名称                   | 配列番号 | 配列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I g G 1 __ N 2 9 7 A | 9 6  | A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A<br>A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L<br>T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V<br>T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T<br>K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P A P<br>E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R<br>T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y<br>V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y A S T Y R<br>V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S<br>N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q<br>V Y T L P P S R E E<br>M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E<br>W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S<br>F F L Y S K L T V D K S R W<br>Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S<br>L S L S P G |
| I g G 1 __ D 2 6 5 A | 9 7  | A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A<br>A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L<br>T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V<br>T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T<br>K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P A P<br>E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R<br>T P E V T C V V V A V S H E D P E V K F N W Y<br>V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R<br>V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S<br>N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q<br>V Y T L P P S R E E<br>M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E<br>W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S<br>F F L Y S K L T V D K S R W<br>Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S<br>L S L S P G |

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 4】

| 名称                                 | 配列番号 | 配列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I g G 1 __N 2 9 7 A /<br>D 2 6 5 A | 9 8  | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA<br>ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL<br>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT<br>KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP<br>ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVAVSHEDPEVKFNWY<br>VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR<br>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ<br>VYTLPPSREE<br>MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE<br>WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS<br>FFLYSKLTVDKSRW<br>QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPG   |
| I g G 2                            | 9 9  | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA<br>ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL<br>TSGVHTFPAVLQSSG<br>LYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCN<br>VDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECP<br>PCPAPPVAGPSVFL<br>FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD<br>VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK<br>TKPREEQFNSTFRV<br>VSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSN<br>KGLPAPIEKTISKTKGQPREPQV<br>YTLPPSREEMTKNQ<br>VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG<br>QPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYS<br>KLTVDKSRWQQGNV<br>FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP<br>G |

10

20

30

40

50



【表 1 0 – 5】

| 名称                         | 配列番号  | 配列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I g G 2 D a                | 1 0 0 | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA<br>ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL<br>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNT<br>KVDKTVERKCCVECPPCPAPPVA<br>GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV<br>TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS<br>LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGL<br>PSSIEKTI SKTKGQPREPQVYTL<br>PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP<br>SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPM<br>LDSDGSSFLLYSKLTVDKSRWQQG<br>NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL<br>SPG |
| I g G 2 D a __N 2 9 7<br>A | 1 0 1 | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA<br>ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL<br>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNT<br>KVDKTVERKCCVECPPCPAPPVA<br>GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV<br>TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQFASTFRVVS<br>LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGL<br>PSSIEKTI SKTKGQPREPQVYTL<br>PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP<br>SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPM<br>LDSDGSSFLLYSKLTVDKSRWQQG<br>NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL<br>SPG |

【表 1 0 - 6】

| 名称                    | 配列番号  | 配列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I g G 2__N 2 9 7 A    | 1 0 2 | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA<br>ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL<br>TSGVHTFPAVLQSSG<br>LYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCN<br>VDHKPSNTKVDKTVERKCCVECP<br>PCPAPPVAGPSVFL<br>FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD<br>VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK<br>TKPREEQFASTFRV<br>VSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSN<br>KGLPAPIEKTISKTKGQPREPQV<br>YTLPPSREEMTKNQ<br>VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG<br>QPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYS<br>KLTVDKSRWQQGNV<br>FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP<br>G |
| I g G 2D a__D 2 6 5 A | 1 0 3 | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA<br>ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL<br>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNT<br>KVDKTVERKCCVECPPCPAPPVA<br>GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV<br>TCVVVAVSHEDPEVQFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSV<br>LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGL<br>PSSIEKTISKTKGQPREPQVYTL<br>PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS<br>DIAVEWESNGQPENNYKTTPPM<br>LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG<br>NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL<br>SPG         |

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 7】

| 名称                                | 配列番号  | 配列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I g G 4__S 2 2 8 P                | 1 0 4 | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA<br>ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL<br>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT<br>KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL<br>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE<br>VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG<br>VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS<br>VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG<br>LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYT<br>LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP<br>VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE<br>GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS<br>LSLG |
| I g G 4__S 2 2 8 P__<br>D 2 6 5 A | 1 0 5 | ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA<br>ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL<br>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT<br>KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL<br>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE<br>VTCVVVAVSQEDPEVQFNWYVDG<br>VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS<br>VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG<br>LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYT<br>LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY<br>PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP<br>VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE<br>GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS<br>LSLG |

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 8】

| 名称                                 | 配列番号  | 配列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I g G 4 _ S 2 2 8 P ,<br>L 2 3 5 E | 1 0 6 | A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A<br>A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L<br>T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V<br>T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T<br>K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F E<br>G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E<br>V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G<br>V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S<br>V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G<br>L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T<br>L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y<br>P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P<br>V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E<br>G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S<br>L S L G |
| I g G 4 _ S 2 2 8 P ,<br>N 2 9 7 A | 1 0 7 | A S T K G P S V F P L A P C S R S T S E S T A<br>A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L<br>T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V<br>T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K P S N T<br>K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F L<br>G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E<br>V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G<br>V E V H N A K T K P R E E Q F A S T Y R V V S<br>V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G<br>L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T<br>L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y<br>P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P<br>V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E<br>G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S<br>L S L G |

10

20

30

40

50

【表 10-9】

| 名称                           | 配列番号 | 配列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I g G 1 __w t + S - t<br>a g | 178  | ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA<br>ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL<br>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT<br>KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP<br>ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY<br>VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR<br>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ<br>VYTLPPSREE<br>MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE<br>WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS<br>FFLYSKLTVDKSRW<br>QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS<br>LSLSPGRPQGFGPP |
| ヒトKappa                      | 108  | RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA<br>SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA<br>LQSGNSQESVTEQDSKDYSTYSL<br>STLTLTKADYEKKHKVYACEVTHQ<br>GLSSPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| ヒトLambd a IGL<br>C1          | 109  | GQPKANPTVTLFPPSSEELQANK<br>ATLVLCLISDFYPGAVTVAWKADG<br>SPVKAGVETTKPSKQSNKYAAS<br>SYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHE<br>GSTVEKTVAPTECS                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| ヒトLambd a IGL<br>C2          | 110  | GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK<br>ATLVLCLISDFYPGAVTVAWKADS<br>SPVKAGVETTTTPSKQSNKYAAS<br>SYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHE<br>GSTVEKTVAPTECS                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

## 【0095】

いくつかの実施形態では、抗CD22抗体またはコンジュゲートは、表8Bに示される重鎖（Qタグを含む）と、表8Bに示される軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、抗CD22抗体またはコンジュゲートは、配列番号179または180の配列を含む重鎖と、配列番号181または182の配列を含む軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、抗CD22抗体またはコンジュゲートは、配列番号179の配列を含む重鎖と、配列番号181の配列を含む軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、抗CD22抗体またはコンジュゲートは、配列番号179の配列を含む重鎖と、配列番号182の配列を含む軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、抗CD22抗体またはコンジュゲートは、配列番号180の配列を含む重鎖と、配列番号181の配列を含む軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、抗CD22抗体またはコンジュゲートは、配列番号180の配列を含む重鎖と、配列番号182の配列を含む軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、抗CD22抗体また

はコンジュゲートは、2つの重鎖（各々が、配列番号179または180の配列を含む）と、2つの軽鎖（各々が、配列番号181または182の配列を含む）とを含む。いくつかの実施形態では、抗CD22抗体またはコンジュゲートは、2つの重鎖（各々が、配列番号179の配列を含む）と、2つの軽鎖（各々が、配列番号181の配列を含む）とを含む。いくつかの実施形態では、抗CD22抗体またはコンジュゲートは、2つの重鎖（各々が、配列番号179の配列を含む）と、2つの軽鎖（各々が、配列番号182の配列を含む）とを含む。いくつかの実施形態では、抗CD22抗体またはコンジュゲートは、2つの重鎖（各々が、配列番号180の配列を含む）と、2つの軽鎖（各々が、配列番号181の配列を含む）とを含む。いくつかの実施形態では、抗CD22抗体またはコンジュゲートは、2つの重鎖（各々が、配列番号180の配列を含む）と、2つの軽鎖（各々が、配列番号182の配列を含む）とを含む。

10

【表11-1】

表8B. 抗CD22抗体配列（重鎖上のC末端Qタグを含む）

| 重鎖                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 軽鎖                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| QVQLLES GGGVVP GGS LRLS<br>CAASGF AFSI YDMNWVRQAPG<br>KGLEWVSAISSGGGTTYADS<br>VKGRFTISRDN AKNSLYLQMN<br>SLRAEDTAVYYCARHSGYGT<br>H WGVLFA YWGRGTLVTVSSAST<br>KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA<br>LGCLVKDYFPEPVT VSWNSGA<br>LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS<br>SVVTV PSSSLGTQTYICNVNH<br>KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT<br>CPPCPAPELLGGPSVFLFPPK<br>PKDTLMISRTPEVTCVVDVS<br>HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK<br>TKPREEQYNSTYRVVSVLTVL<br>HQDWLNGKEYKCKVSNKALPA<br>PIEKTISKAKGQPREPQVYTL<br>PPSREEMTKNQVSLTCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKT<br>TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK<br>SRWQQGNVFSCSVMHEALHNH<br>YTQKSLSLSPGRPQGFGPP（配<br>列番号179） | DIQMTQSPSSLSASVGD<br>RVTITCRASQDIHGYNL<br>WYQQKPGKAPKLLIYYT<br>SILHSGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTISSLQPEDFAT<br>YFCQQGATLPWTFGQGT<br>KLEIKRTVAAPSVFIFP<br>PSDEQLKSGTASVVCLL<br>NNFYPREAKVQWKVDNA<br>LQSGNSQESVTEQDSKD<br>STYSLSSSTLTLSKADYE<br>KHKVYACEVTHQGLSSP<br>VTKSFNRGEC（配列番号18<br>1） |

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| QVQLLES GGGVVP GGSLRLS<br>CAASGFAFSIYDMNWVRQAPG<br>KGLEWVSAISSGGGTYYADS<br>VKGRFTISRDNANKNSLYLQMN<br>SLRAEDTAVYYCARHSGYGTH<br>WGVLFAYWGRGTLVTVSSAST<br>KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA<br>LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA<br>LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS<br>SVVTVPSSSLGTQTYICNVNH<br>KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT<br>CPPCPAPEAAGAPSVFLFPPK<br>PKDTLMISRTPEVTCVVDVS<br>HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK<br>TKPREEQYNSTYRVVSVLTVL<br>HQDWLNGKEYKCKVSNKALPA<br>PIEKTISKAKGQPREPQVYTL<br>PPSREEMTKNQVSLTCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKT<br>TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK<br>SRWQQGNVFSCSVMHEALHNH<br>YTQKSLSLSPGRPQGFGPP (配<br>列番号180) | DIQMTQSPSSLSASVGD<br>RVTITCRASQDIHGYNL<br>WYQQKPGKAPKLLIYYT<br>SILHSGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTITSSSLQPEDFAT<br>YFCQQGATLPWTFGQGT<br>KLEIKRTVAAPSVFIFP<br>PSDEQLKSGTASVVCLL<br>NNFYPREAKVQWKVDNA<br>LQSGNSQESVTEQDSKD<br>STYSLSSSTLTLSKADYE<br>KHKVYACEVTHQGLSSP<br>VTKSFNRGEC (配列番号18<br>2) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

10

20

【0096】

いくつかの実施形態では、表 1 1 によるコンジュゲート（例えば、コンジュゲート A ～ F）が、本開示の方法にて使用される。

30

【表 1 2】

表 1 1. 例示的な抗CD22抗体-CpGオリゴヌクレオチドコンジュゲート。

| コンジュゲート | VH         | VL         | 重鎖定<br>常ドメ<br>イン | リンカー<br>-CpG | Qタグ        |
|---------|------------|------------|------------------|--------------|------------|
| A       | 配列番号<br>65 | 配列番号<br>73 | 配列番号<br>92       | 配列番号<br>34   | 配列番号<br>49 |
| B       | 配列番号<br>65 | 配列番号<br>87 | 配列番号<br>92       | 配列番号<br>35   | 配列番号<br>49 |
| C       | 配列番号<br>65 | 配列番号<br>87 | 配列番号<br>94       | 配列番号<br>35   | 配列番号<br>49 |
| D       | 配列番号<br>65 | 配列番号<br>87 | 配列番号<br>94       | 配列番号<br>34   | 配列番号<br>49 |
| E       | 配列番号<br>65 | 配列番号<br>73 | 配列番号<br>96       | 配列番号<br>34   | 配列番号<br>47 |
| F       | 配列番号<br>65 | 配列番号<br>87 | 配列番号<br>92       | 配列番号<br>35   | 配列番号<br>47 |

40

50

## 【0097】

## I I I . キット

本明細書に記載の方法のいずれかにおいて使用するための上記のコンジュゲートを含むキットも本明細書で提供される。

## 【0098】

別の態様では、キットはさらに、製剤の調製及び投与のための適切な説明書、製剤の副作用、ならびに任意の他の関連情報を含むがこれらに限定されない添付文書を含む。説明書は、印刷物、ビデオテープ、コンピュータ可読ディスク、光ディスク、またはインターネットベースの説明書への指示を含むがこれらに限定されない任意の適切なフォーマットであり得る。

10

## 【0099】

別の態様では、本明細書に記載の状態に罹患しているか、またはその影響を受けやすい個体を治療するためのキットが提供され、当該キットは、投与量の明細書に開示される組成物または製剤を含む第1の容器と、使用のための添付文書とを含む。容器は、当該技術分野で周知であり、静脈内製剤の保存及び送達に適切であるもののいずれかであり得る。特定の実施形態では、キットは、個体に投与される製剤の調製のために薬学的に許容される担体、希釈剤、アジュバントなどを含む第2の容器をさらに含む。

## 【0100】

別の態様では、長期間、例えば、1～3日、1～5日、1週間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間、1サイクル、2サイクル、3サイクル、4サイクル、5サイクル、6サイクル、7サイクル、8サイクルまたはそれ以上などの長期間、個体に対して効果的な治療を提供するのに十分な投与量の明細書に記載の組成物（その医薬組成物を含む）を含むキットも提供され得る。

20

## 【0101】

いくつかの実施形態では、キットは、複数用量も含み得、医薬組成物及び使用説明書、薬局（例えば、病院薬局及び調剤薬局）における保管及び使用に十分な量で包装され得る。ある特定の実施形態では、キットは、投与量の明細書に開示される少なくとも1つの組成物を含み得る。

## 【実施例】

## 【0102】

本開示の主題は、限定としてではなく、本発明の例として提供される以下の実施例を参照することによって、よりよく理解されるであろう。

30

## 【0103】

実施例1：進行性または転移性固形腫瘍患者における抗CD22-CpGコンジュゲートの安全性、忍容性、薬物動態、予備的有効性、及び薬力学を評価するための非盲検用量漸増試験

本試験で使用する抗CD22抗体（Ab）及び免疫調節オリゴヌクレオチドを含むコンジュゲート（「抗CD22-CpGコンジュゲート」とも呼ばれる）は、Toll様受容体（TLR）アゴニスト抗体コンジュゲート（TRAAC）であり、全身投与を介して標的免疫細胞にTLR9活性を送達するように設計される。抗CD22-CpGコンジュゲートは、本明細書に記載されるQタグペプチドを介してC末端で抗CD22抗体に特異的にコンジュゲートされたTLR9アゴニストオリゴヌクレオチド（14-mer）部位を含む。前臨床マウス腫瘍モデルは、抗CD22-CpGコンジュゲート治療がB細胞においてTLR9経路を活性化して、免疫活性化、サイトカイン産生、抗原提示、及び抗腫瘍効果を増加させることを示した。本試験は、進行性または転移性固形腫瘍患者における抗CD22-CpGコンジュゲート治療の安全性、忍容性、薬物動態、予備的有効性、及び薬力学を試験するように設計された。

40

## 【0104】

いくつかの実施形態では、表11に示すように、コンジュゲートA～Fのうちの1つを投与した。

50



## 【0105】

抗CD22-CpGコンジュゲートCを、 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ から開始して、おおよそ90分にわたる静脈内注入によって、患者に2週間ごと(Q2W)に投与した。第1の投与を受けた後の最初の1週間は、毎日の体温及びCRS症状について患者をモニタリングした。患者を28日間モニタリングして、用量制限毒性(DLT)の目標率25%にて、DLTが生じないことを確認した。また、29日目～60日目では、すべての患者を遅発性DLTについてモニタリングした。DLTまたはグレード2以上のサイトカイン放出症候群(CRS)がない場合、次の患者群を、28日間のモニタリングで次の用量の $0.3\text{mg}/\text{kg}$  Q2Wに漸増させた。このプロセスを継続させ、1用量当たり約3倍増加させた(すなわち、用量1= $0.1\text{mg}/\text{kg}$ 、用量2= $0.3\text{mg}/\text{kg}$ 、用量3= $1.0\text{mg}/\text{kg}$ 、用量4= $3.0\text{mg}/\text{kg}$ )。追加の漸増は、用量5= $10.0\text{mg}/\text{kg}$ 、用量6= $30.0\text{mg}/\text{kg}$ 、及び任意選択で用量7=最大 $60.0\text{mg}/\text{kg}$ である。DLTまたはグレード2以上のCRSが観察された場合、その後の用量レベルの増加は最大2倍となる(例えば、用量1= $0.1\text{mg}/\text{kg}$ でDLTが観察された場合、最大用量2= $0.2\text{mg}/\text{kg}$ )。用量レベル7は任意であり、 $60\text{mg}/\text{kg}$ を超えず、他の用量コホートから収集した利用可能な安全性、薬物動態、及び有効性のデータに依存する。3+3設計ランインを伴うバイジアン最適間隔(BOIN)設計を適用して、用量レベルに対する用量漸増/漸減の決定を通知した。最大耐用量(MTD)を決定するために、最大30人の患者を用量漸増段階に登録することができる。さらなる評価のために最も理想的な用量を確認するため、または推奨される第2相用量(RP2D)を同定するために、少なくとも2つの用量最適化コホートをMTDと同等以下の用量レベルで登録する。用量漸増及び用量最適化段階には合計100人の患者が登録され得るが、但し、任意の初期の安全性懸念を評価するために、最大5人の患者を特定の用量で最初に登録し、最初の患者と後続の患者との間で48時間の間隔を置いて開始する。

## 【0106】

本試験には、スクリーニング期間、治療期間、及びフォローアップ期間が含まれた。すべての患者は最大28日間のスクリーニングを完了した。治療期間中、治療中止基準が満たされるまで、患者に抗CD22-CpGコンジュゲートを隔週(Q2W)で投与した。次いで、患者はフォローアップ期間に入り、最大2年間、または試験中止基準が満たされるまで継続される。

## 【0107】

採用基準：

- (a) 年齢(18歳以上)、
- (b) 性別(すべて)、
- (c) 以下のがんの手術不能、局所進行性、転移性、または再発性の組織学的または細胞学的に立証された固形腫瘍：
  - (i) 皮膚黒色腫、
  - (ii) 乳癌、
  - (iii) 卵巣癌、
  - (iv) 結腸直腸癌、
  - (v) 非小細胞肺癌(NSCLC)、
  - (vi) 腎細胞癌(RCC)、
  - (vii) 頭頸部扁平上皮細胞癌腫(HNSCC)、
  - (viii) メルケル細胞癌腫、
  - (ix) 肝細胞癌(HCC)、
  - (x) 子宮頸部扁平上皮癌、
  - (xi) 尿路上皮癌、
  - (xii) 子宮内膜癌、
  - (xiii) 食道胃腺癌；及び
  - (xiv) 胆管癌腫、

(d) 患者は、RECIST v 1. 1 で定義される、少なくとも 1 つの測定可能な病変を有しなければならない

(e) インフォームドコンセントに署名した日に 18 歳以上の成人男性または女性患者。

(f) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンスステータス (PS) が 0 または 1、

(g) 適切な臓器機能の実証。

【0108】

除外基準：

(a) 本試験で治療されるもの以外の悪性疾患の既往歴、または進行中の悪性疾患、

(b) 既知の脳転移または頭蓋外膜疾患、

(c) 試験薬の初回用量前 7 日以内に、長期全身性ステロイド療法 ( $> 10 \text{ mg} / \text{日の}$  プレドニゾンまたは同等物) または任意の免疫抑制療法を受けている、

(d) 過去 2 年間の全身治療を必要とする進行中の自己免疫疾患、

(e) 以前の免疫療法で薬物関連と考えられたグレード 3 以上の免疫介在性有害事象の既往、

(f) HIV-1 または HIV-2 による感染症 (ただし、HIV が良好に制御されており、ウイルス量が検出できない場合を除く) ; B 型肝炎の感染症 (ただし、疾患が検出できない場合を除く) ; C 型肝炎の感染 (ただし、疾患は良好に制御され、ウイルス量がごくわずかである場合を除く)、

(g) 全身療法を必要とする進行中の感染症、

(h) 過去 6 か月以内の重大な心血管疾患、

(i) 試験薬の初回投与から 4 週間以内のいずれかのタイプの全身性抗がん療法の投与；

(j) 試験薬の初回投与から 4 週間以内に治験化合物またはデバイスを用いた介入臨床試験に現在または以前に参加、

(k) 試験薬の初回投与から 2 週間以内に骨転移に対する放射線療法、4 週間以内に任意の他の放射線療法、

(l) 試験薬の初回投与から 2 週間以内に大きな外科手術、

(m) 試験薬の初回投与から 4 週間以内に任意の生ワクチン、または試験薬の初回投与から 2 日以内に他のワクチンの接種、

(n) 以前の TLR9 アゴニストまたは抗 CD 22 抗体による治療、

(o) 試験療法またはその類似体の成分に対する既知の過敏性、

(p) 任意の病態療法、検査室異常、または試験に参加することによって対象をリスクにさらす、試験の結果を混乱させる、または試験の全期間にわたる患者の参加を妨げる他の状況の既往または現在のエビデンス、及び

(q) 試験の要件への協力を妨げる既知の精神障害または物質乱用障害。

【0109】

主要評価項目には、第 2 相拡大試験に推奨される用量を同定するために、抗 CD 22 - CpG コンジュゲートの用量レベルを増加させることの安全性及び忍容性の解析が含まれる。この評価項目には、28 日用量制限毒性 (DLT)、有害事象 (AE)、及び臨床検査値異常のアセスメントが含まれる。AE は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCICTCAE) v 5. 0 に従って、種類、頻度、及び重症度によって特徴付けられ、臨床検査値異常は、CTCAE v 5. 0 によって評価される。

【0110】

副次評価項目には、以下が含まれる：

(a) 血清濃度 ( $C_{\text{max}}$ )、血漿中濃度がピークに達するまでの最短時間 ( $T_{\text{max}}$ )

、曲線下面積 (AUC)、薬物クリアランス (CL)、及びデータが許す限りの半減期 ( $t_{1/2}$ ) などの薬物動態パラメータを含む、抗 CD 22 - CpG コンジュゲートの単回及び複数回用量の薬物動態の特性評価、

(b) 抗CD22-CpGコンジュゲートの免疫原性の評価、及びこの抗CD22-CpGコンジュゲートに対する抗薬物抗体の発生率の評価、及び

(c) 全コホートについて、RECISTv1.1及びiRECISTによる最良の全奏効率(ORR)、ならびに奏効期間(DOR)及び臨床的利益率によって評価した、ならびにRECISTv1.1とGynecologic Cancer Intergroup(GCIG)CA-125ORR及びDOR基準の組み合わせによって卵巢癌患者について評価した、予備的抗腫瘍活性の評価。奏効基準を以下の表E1～E2Cに示す。

【0111】

試験評価項目には、以下が含まれる：

(a) 無増悪生存期間(PFS)及び全生存期間(OS)などの他の有効性結果の特性評価、

(b) 末梢血中のB細胞でのCD22発現の測定を介した抗CD22-CpGコンジュゲートによる標的の結合の程度 of 特性評価、

(c) 血清中の可溶性免疫因子の投与前及び投与後の定量を含む、全身性可溶性免疫因子に対する抗CD22-CpGコンジュゲートの影響の探索、

(d) B細胞上の表現型マーカーのレベル及び末梢血中のリンパ球数を含めた、免疫細胞マーカーに対する抗CD22-CpGコンジュゲートの薬力学的効果の評価、及び

(e) (i) 腫瘍変異量(TMB)、ならびに(ii)PD-L1及び他の免疫調節マーカーを含むがこれらに限定されない薬力学的マーカーの投与前及び投与後レベルを含む、腫瘍組織における薬力学的マーカーに対する抗CD22-CpGコンジュゲートの影響の探索。

【表13】

表E1. 標的病変の評価のための奏効基準。

| 奏効基準      | 標的病変の評価                                                                                                                                |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 完全奏効(CR)  | すべての非結節性標的病変の消失。さらに、標的病変として割り当てられた任意の病的リンパ節は、短軸が10mm未満に減少していなければならない。 <sup>1</sup>                                                     |
| 部分奏効(PR)  | ベースラインの直径の合計を基準とした、すべての標的病変の直径の合計における少なくとも30%の減少。                                                                                      |
| 進行性疾患(PD) | ベースライン時またはベースライン後に記録されたすべての標的病変の最小直径の合計を基準とした、測定されたすべての標的病変の直径の合計の少なくとも20%の増大。20%の相対的増加に加え、合計は、少なくとも5mmの絶対的増加も示さなければならない。 <sup>2</sup> |
| 不変(SD)    | PRまたはCRに適格とされるのに十分な収縮も、PDに適格とされる病変の増加もない。                                                                                              |
| 未知(UNK)   | 進行は文書化されておらず、1つ以上の標的病変は評価されていないか、またはベースラインとは異なる方法を使用して評価されている。                                                                         |

<sup>1</sup> 非結節性病変が標的病変の一部である場合、CRのSODはゼロになり得ない

<sup>2</sup> 初期CRの後、すべての非結節性標的病変が依然として存在せず、かつすべての結節性病変のサイズが10mm未満の場合、PDを割り当てることはできない。この場合、標的病変応答はCRである。

10

20

30

40

【表 1 4】

表 E 2 A. 全がん奏効の評価。頭字語は表 E 1 を参照のこと。

| 標的病変    | 非標的病変                      | 新病変     | 客観的状态 |
|---------|----------------------------|---------|-------|
| C R     | C R                        | 無し      | C R   |
| C R     | 非 C R / 非 P D <sup>3</sup> | 無し      | P R   |
| C R     | 不定または欠測                    | 無し      | P R   |
| P R     | 非 C R / 非 P D、不定または欠損      | 無し      | P R   |
| S D     | 非 C R / 非 P D、不定または欠損      | 無し      | S D   |
| 不定または欠測 | 非 P D                      | 無し      | 不定    |
| P D     | いずれか                       | 有りまたは無し | P D   |
| いずれか    | P D                        | 有りまたは無し | P D   |
| いずれか    | いずれか                       | 有り      | P D   |

<sup>3</sup> C R または P D のいずれの基準も満たされていない。

認められたすべての退行は、最初に奏効基準が満たされてから 4 週間以上後、または次の腫瘍評価時に確認する必要がある。

10

20

30

40

50

【表 15 - 1】

表E 2 B. i R E C I S Tを使用したタイムポイントレスポンスの割り当て。頭字語は表E 1を参照のこと。

|                                                                                            | タイムポイントレスポンス<br>(任意のカテゴリで以前に i U P D 無し) | タイムポイントレスポンス (任意のカテゴリで以前に i U P D 有り <sup>4)</sup> )                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 標的病変: i C R ; 非標的病変: i C R<br>新病変: 無し                                                      | i C R                                    | i C R                                                                                                                                                      |
| 標的病変: i C R ; 非標的病変:<br>非 i C R / 非 i U P D ; 新病変: 無し                                      | i P R                                    | i P R                                                                                                                                                      |
| 標的病変: i P R ; 非標的病変:<br>非 i C R / 非 i U P D ; 新病変: 無し                                      | i P R                                    | i P R                                                                                                                                                      |
| 標的病変: i S D ; 非標的病変:<br>非 i C R / 非 i U P D ; 新病変: 無し                                      | i S D                                    | i S D                                                                                                                                                      |
| 標的病変: 変化無し、または最後のタイムポイントから減少した i U P D ; 非標的病変: 変化無し、または最後のタイムポイントから減少した i U P D ; 新病変: 有り | 該当なし                                     | 新病変が以前に同定され、それらのサイズが増加 (新病変標的の測定値の合計で 5 mm 以上、または新病変非標的の増加が増加) または数が増加した場合、新規病変で i C P D が確認される; 最後タイムポイントから新病変 (サイズまたは数) に変化が見られない場合、割り当ては i U P D のままである |

10

20

30

40

50

【表 15 - 2】

|                                          |      |                                                                                                                                       |    |
|------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 標的病変：iSD、iPR、iCR；非標的病変：iUPD；病変：無し        | iUPD | 非標的疾患のサイズがさらに増加することに基づいてiCPDが確認されない限り、iUPDのままである（明確な進行に関してはRECIST v 1.1基準を満たす必要はない）。                                                  |    |
| 標的病変：iUPD；非標的病変：非iCR／非iUPD、またはiCR；新病変：無し | iUPD | 測定値の合計が5mm以上さらに増加することに基づいてiCPDが確認されない限り、iUPDのままである；それ以外の場合、割り当てはiUPDのままである                                                            | 10 |
| 標的病変：iUPD；非標的病変：iUPD；新病変：無し              | iUPD | 以前に同定された標的病変iUPDの測定値の合計が5mm以上または非標的病変iUPDがさらに増加することに基づいてiCPDが確認されない限り、iUPDのままである（事前の評価では明確な進行を示す必要はない）                                |    |
| 標的病変：iUPD；非標的病変：iUPD；新病変：有り              | iUPD | 以前に同定された標的病変iUPDの測定値の合計が5mm以上、以前に同定された非標的病変iUPD（明確である必要はない）さらに増加することに基づいて、または以前に同定された新病変のサイズもしくは数が増加することに基づいてiCPDが確認されない限り、iUPDのままである | 20 |
| 標的病変：非iUPDまたは進行；非標的病変：非iUPDまたは進行；新病変：有り  | iUPD | 以前に奥底された新病変のサイズまたは数が増加することに基づいてiCPDが確認されない限り、iUPDのままである                                                                               | 30 |

<sup>4</sup>このタイムポイントの直前の評価で以前に同定される。「i」は、iRECISTを使用し、割り当てられた免疫応答を示す。

略語：iCR＝完全奏効、iPR＝部分奏効、iSD＝不変、iUPD＝未確認の進行；非iCR／非iPD＝CRもPDも満たしていない基準；iCPD＝確認された進行；RECIST＝固形腫瘍における奏効評価基準。

【表 16】

表E2C. 初期の測定可能な疾患を有し、かつCA-125によって評価可能な患者における全奏効（CA-125とRECISTの両方の基準を組み合わせたもの）。頭字語は表E1を参照のこと。

| 標的病変 <sup>5</sup>                    | 非標的病変 <sup>6</sup> | 新病変     | CA-125      | 全最良奏効 | このカテゴリでの最良のRECIST奏効もまた、少なくとも28日間確認及び維持する必要がある。 |
|--------------------------------------|--------------------|---------|-------------|-------|------------------------------------------------|
| CR                                   | CR                 | 無し      | 正常          | CR    |                                                |
| CR                                   | 非CR<br>非PD         | 無し      | PDではない      | PR    |                                                |
| CR                                   | CR                 | 無し      | PRが正常ではない   | PR    |                                                |
| PR                                   | 非PD                | 無し      | PDではない      | PR    |                                                |
| NE                                   | 非PD                | 無し      | PR          | PR    |                                                |
| PDまたはCA-125から28日超の新規PR <sup>7</sup>  |                    |         | PR          | PR    |                                                |
| SD                                   | 非PD                | 無し      | PR          | PR    |                                                |
| SD                                   | 非PD                | 無し      | PRまたはPDではない | SD    |                                                |
| PDまたはCA-125から28日以下の新規PR <sup>7</sup> |                    |         | PR          | PD    |                                                |
| PD                                   | いずれか               | 有りまたは無し | いずれか        | PD    |                                                |
| NE                                   | PD                 | 有りまたは無し | いずれか        | PD    |                                                |
| NE                                   | いずれか               | 有り      | いずれか        | PD    |                                                |
| NE                                   | いずれか               | 有りまたは無し | PD          | PD    |                                                |

10

20

30

<sup>5</sup>標的病変には、RECISTによって定義される測定可能な病変が最大5つ含まれる。

<sup>6</sup>非標的病変には、RECISTによる測定不可能な腹水及び腹腔肥厚が含まれる。

<sup>7</sup>RECISTに従って、PDから28日超のCA-125奏効を有する患者は、最良の奏効に従ってPRとみなされるが、RECISTPDがCA-125奏効から28日以内の場合はPDとみなされる。

最良のRECIST奏効には、少なくとも28日間の確認及び維持も必要とする。

40

## 【0112】

## 実施例2：CD22標的結合

投与した抗CD22-CpGコンジュゲートがCD22標的（CD22）結合を示しかつ維持する能力を評価した。実施例1のプロトコルを使用して、抗CD22-CpGコンジュゲートCを、およそ90分にわたり、0.1mg/kg（患者1名）、0.3mg/kg（患者1名）、1mg/kg（患者7名）、または3mg/kg（患者4名）で、隔週（Q2W）の静脈内注入として患者に投与した。末梢全血（PB）を、サイクル1で、1日目（C1D1前）に第1の用量の前、投与の3時間後（C1D13時間）、その後2日目（C1D2）、8日目（C1D8）、15日目第2の用量（C1D15前）の投与前に採取し、ならびにその後のサイクルのタイムポイントで採取した。

50

## 【0113】

PB由来のCD19<sup>+</sup>B細胞を、Naviosフローサイトメーター（Beckman Coulter）またはCytoFLEX LXサイトメーター（Beckman Coulter）を使用して蛍光活性化細胞選別（FACS）解析によって、CD22の表面発現について解析した。データ解析は、WinList（Verity Software）またはFlowLogicソフトウェアのいずれかを使用して行った。B細胞は、CD45<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>リンパ球として同定された。細胞表面CD22発現のMolecules of Equivalent Soluble Fluorochrome（MESF）値を、製造元の推奨に従ってSpheroTech Rainbow Calibration Beads URCP-38-2K（SpheroTech）を使用して決定した。GraphPad Prismソフトウェアを使用してデータを集計した。データを、投薬前の値からのCD22細胞表面発現の平均変化率 $\pm$ 標準偏差（SD）として表した。

10

## 【0114】

図2Aに示されるように、末梢B細胞上の細胞表面CD22発現レベルは、抗CD22-CpGコンジュゲートの投与後に減少した。より高い用量は、細胞表面CD22の投与前レベルへの復帰速度がより遅いことによって示されるように、標的の関与が延長する傾向があった。0.3mg/kg及び1mg/kgの用量にある患者を第2の投与サイクル後に再評価した。図2Bは、0.3mg/kg及び1mg/kgの用量レベルの抗CD22-CpGコンジュゲートが、1回目及び4回目の用量の投与時に同様のレベルの標的結合を示したことを実証する。3mg/kgのより高い用量レベルの、抗CD22-CpGコンジュゲートでは、データは、コンジュゲートが、第2の治療のサイクル（4用量、隔週投与2サイクル）の前及び第2の治療サイクルを通じて標的結合を維持したことを示す。

20

## 【0115】

## 実施例3：B細胞活性化

抗CD22-CpGコンジュゲートの投与に応答したB細胞の活性化を評価した。実施例2で患者から回収したPB由来のB細胞を、Naviosフローサイトメーター（Beckman Coulter）またはCytoFLEX LXサイトメーター（Beckman Coulter）のいずれかを使用してFACS解析によってCD86の発現を測定することによって、活性化について解析した。データ解析は、WinList（Verity Software）またはFlowLogicソフトウェアのいずれかを使用して行った。ナイーブB細胞をCD45<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>として同定し、メモリーB細胞をCD45<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>として同定した。CD86発現は、CD86を発現するナイーブ及びメモリーB細胞の割合を基にゲーティングすることによって導出した。GraphPad Prismソフトウェアを使用してデータを集計し、投薬前からのマーカー発現の倍率変化として表した。

30

## 【0116】

図3A及び3Bに示すように、抗CD22-CpGコンジュゲートのすべての用量が、CD86発現の増加によって示されるB細胞の活性化を誘発した。図3Cは、第2の投与サイクル（4用量、隔週投与2サイクル）後のB細胞の活性化の証拠を提供する。

40

## 【0117】

## 実施例4：薬物動態

抗CD22-CpGコンジュゲートの薬物動態を、実施例2の0.1、0.3、及び1mg/kgを投与された患者におけるコンジュゲートの濃度を測定することによって評価した。コンジュゲートを検出するために、ヒトCD22ECD（TNT9、Tallac Therapeutics）リガンド結合形式及び電気化学発光（ECL）技術を使用するMesoScale Discoveries（MSD）アッセイを使用した。コンジュゲートを、ビオチンコンジュゲートアンチセンスオリゴ（一次検出剤）、及びSulfo-TAG-標識ストレプトアビジンを使用して検出した。Read Buffer

50



Tを添加した後の電気化学発光シグナルを、MSDSector Imagerプレートリーダーで読み取った。結果を、表E 4及び図4に示す。

【表 1 7】

表E 3. 抗CD 2 2－C p Gコンジュゲートの薬物動態

| 容量<br>(m g<br>／k<br>g) | N | C <sub>max</sub><br>(μ g／m<br>L) | AUC <sub>last</sub><br>(h＊μ g<br>／mL) | C <sub>L</sub> (m<br>L／h／<br>k g) | V <sub>z</sub> (mL<br>／k g) | T <sub>1／2</sub> (h) |
|------------------------|---|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 0．1                    | 1 | 1．7 4                            | 6．0 1                                 | 1 6．2                             | 1 2 0                       | 5．1                  |
| 0．3                    | 1 | 5．0 4                            | 4 4．9                                 | 6．1 5                             | 5 8．7                       | 6．6 2                |
| 1                      | 3 | 1 9．6<br>(4．9 3)                 | NA                                    | NA                                | NA                          | NA                   |

平均（SD）として提示する1 m g／k gでのC m a x

【0 1 1 8】

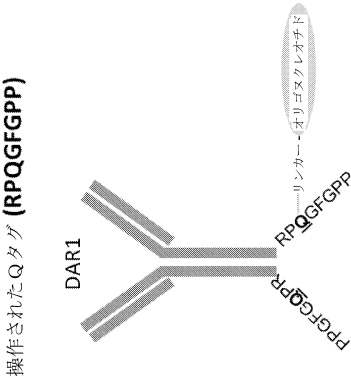
コンジュゲートのC<sub>max</sub>の増加は、0．1 m g／k g用量と1 m g／k g用量との間でおおよそ用量比例性であった。AUCの増加は、0．1及び1 m g／k g用量で用量比例よりも大きかった。サンプルを全抗体についてアッセイしたときに、同様の傾向が観察された。

【0 1 1 9】

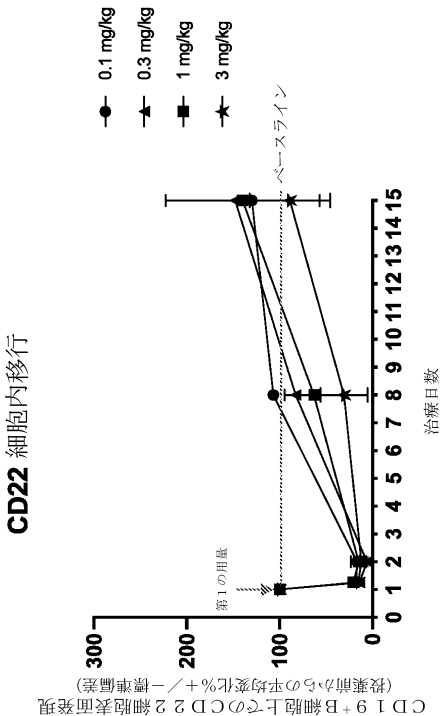
本出願の時点で、8人の評価可能な対象のうち3人が、実施例1の基準に従って安定した疾患を示した。これらの対象は、0．3、1、及び3 m g／k gの用量レベルにあった。

【図面】

【図 1】



【図 2 A】



10

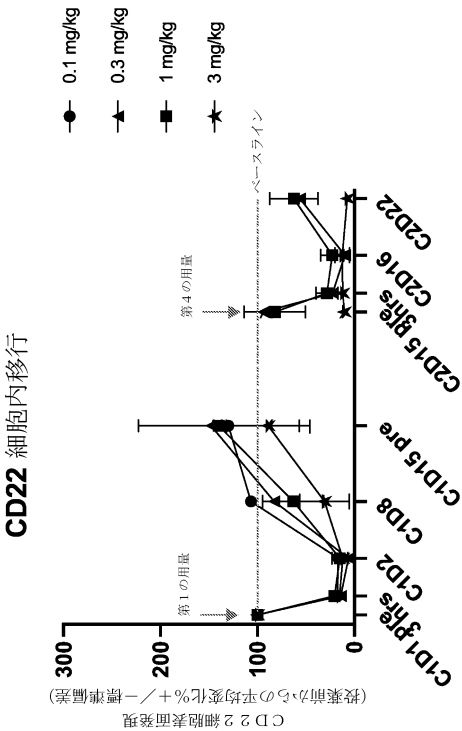
20

30

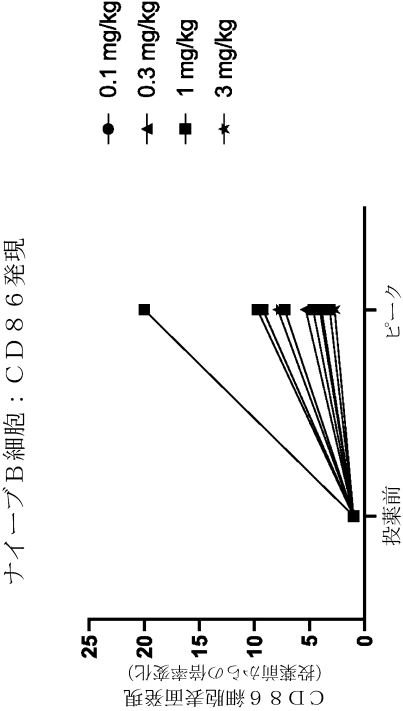
40

50

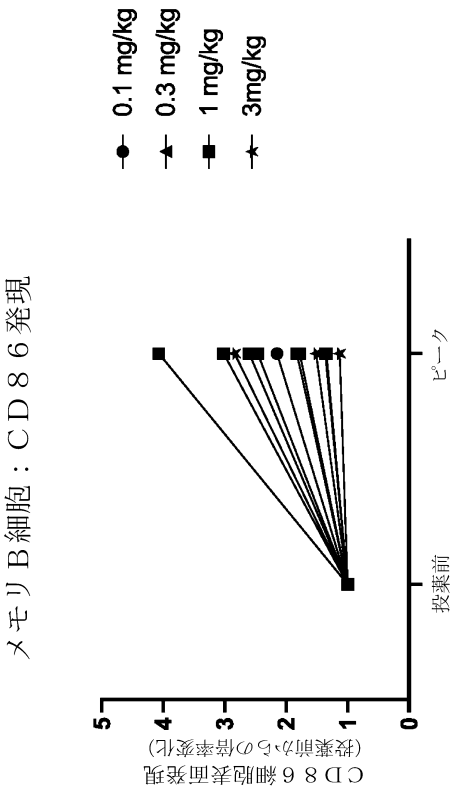
【図 2 B】



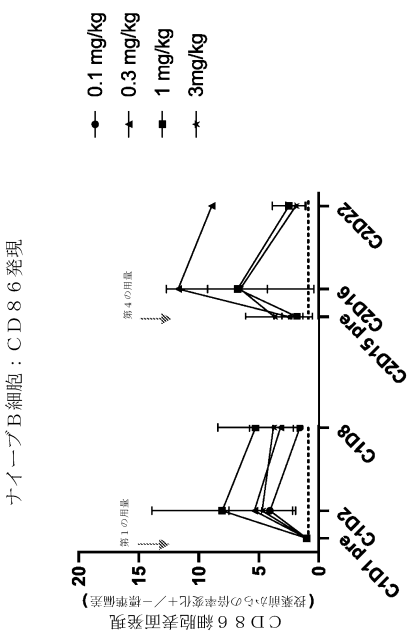
【図 3 A】



【図 3 B】



【図 3 C】



10

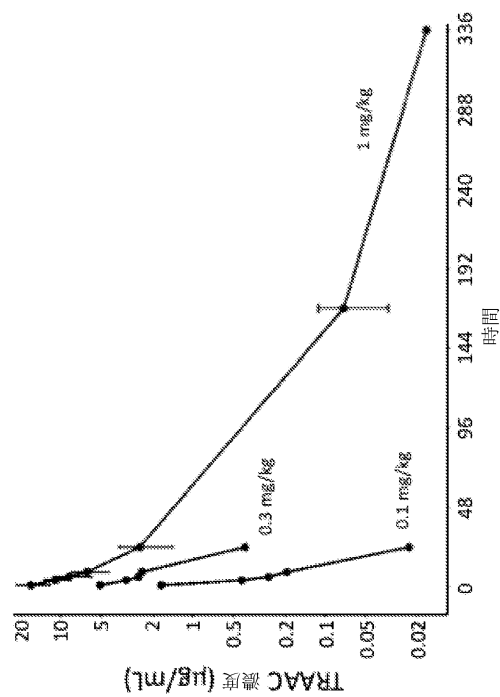
20

30

40

50

【 図 4 】



【 配列表 】

2025517356000001.xml

## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                    | International application No.<br>PCT/US2023/067146                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br><b>A61K 47/68 (2017.01) A61K 39/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01) C12N 15/117 (2010.01)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                    |                                                                                                                                          |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                    |                                                                                                                                          |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                    |                                                                                                                                          |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                    |                                                                                                                                          |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                    |                                                                                                                                          |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>DATABASES: MEDLINE, EPODOC, WPIAP, PATENW (EPODOC, WPIAP and all English language full text databases), CAPLUS, BIOSIS, EMBASE, GENOMEQUEST (nucleic acid and protein databases). KEYWORDS: CD22, Siglec 2, antibody, immunoglobulin, linked, fused, conjugated immune modulating oligonucleotide, CPG, Q tag, RPQGFPGP as well as synonyms and similar terms. SEQ ID NOs: 113, 115, 116 and 117, 119, 120-122 relating to the CDRs of the anti-CD22 antibody and SEQ ID NO. 46 relating to the Q-tag peptide. Applicant and/or Inventor searches of the patent and non-patent literature was performed in DOCDB and DWPI, PubMed, and in internal databases provided by IP Australia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                    |                                                                                                                                          |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                    |                                                                                                                                          |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No.                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Documents are listed in the continuation of Box C                                  |                                                                                                                                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                    |                                                                                                                                          |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"D" document cited by the applicant in the international application earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"E" 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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                    |                                                                                                                                          |
| Date of the actual completion of the international search<br>28 August 2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                    | Date of mailing of the international search report<br>28 August 2023                                                                     |
| Name and mailing address of the ISA/AU<br>AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA<br>Email address: pct@ipaaustralia.gov.au                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                    | Authorised officer<br>Monica Graham<br>AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>(ISO 9001 Quality Certified Service)<br>Telephone No. +61 2 6283 3179 |

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | International application No. |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | PCT/US2023/067146             |
| Category*                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Relevant to claim No.         |
| X                                                     | WO 2021/174091 A1 (TALLAC THERAPEUTICS, INC) 02 September 2021<br>(D1: see abstract, paragraphs [0012], [0025]-[0026], [0035], [0054], [0056], [0064]-[0066], [0068], [0173]-[0176], [0292]-[0293], [0396]-[0409], [0419]-[0420], [0426], and claims; Q tag sequence SEQ ID NO. 46, CpG oligonucleotide SEQ ID NO. 34 and 35; heavy chains SEQ ID NO. 64, 65, 67, 179, 180 and light chains SEQ ID NO. 68, 69, 71, 72, 73, 87, 181, 182). | 1-23                          |
| A                                                     | WO 2022/040173 A1 (TALLAC THERAPEUTICS INC) 24 February 2022<br>(D2: see abstract, paragraphs [0009]-[0014], [0020], [0180], Example 3 and claims).                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1-23                          |
| A                                                     | WO 2020/081744 A1 (TOLLNINE INC.) 23 April 2020<br>(D3: see abstract, paragraphs [0011]-[0015], [00284] and claims)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1-23                          |
| P,X                                                   | WO 2023/028511 A1 (TALLAC THERAPEUTICS INC) 02 March 2023<br>(D4: see Example 16, Figure 18A & 18B, CpG oligonucleotide SEQ ID NO. 35, Q tag SEQ ID NO. 49, heavy chain SEQ ID NO. 112 and light chain SEQ ID NO. 113).                                                                                                                                                                                                                   | 1-23                          |
| <p>Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)</p>     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                               |

10

20

30

40

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/US2023/067146**

**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 filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13<sup>ter</sup>.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:
- SEQ ID NOs: 113, 115, 116 and 117, 119, 120-122 relating to the CDRs of the anti-CD22 antibody and SEQ ID NO. 46 relating to the Q-tag peptide was searched.

10

20

30

40

50

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                           |                   | International application No. |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|------------------|
| Information on patent family members                                                                                                                                                                                                                                  |                   | PCT/US2023/067146             |                  |
| This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. |                   |                               |                  |
| Patent Document/s Cited in Search Report                                                                                                                                                                                                                              |                   | Patent Family Member/s        |                  |
| Publication Number                                                                                                                                                                                                                                                    | Publication Date  | Publication Number            | Publication Date |
| WO 2021/174091 A1                                                                                                                                                                                                                                                     | 02 September 2021 | WO 2021174091 A1              | 02 Sep 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | AR 121433 A1                  | 08 Jun 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | AU 2021226023 A1              | 15 Sep 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | BR 112022017136 A2            | 11 Oct 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | CA 3169523 A1                 | 02 Sep 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | CN 115427458 A                | 02 Dec 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | EP 4110830 A1                 | 04 Jan 2023      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | IL 295759 A                   | 01 Oct 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | JP 2023515566 A               | 13 Apr 2023      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | KR 20220162130 A              | 07 Dec 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | TW 202146056 A                | 16 Dec 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | US 2022380768 A1              | 01 Dec 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | US 2023130194 A1              | 27 Apr 2023      |
| WO 2022/040173 A1                                                                                                                                                                                                                                                     | 24 February 2022  | WO 2022040173 A1              | 24 Feb 2022      |
| WO 2020/081744 A1                                                                                                                                                                                                                                                     | 23 April 2020     | WO 2020081744 A1              | 23 Apr 2020      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | AU 2019360216 A1              | 13 May 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | BR 112021007294 A2            | 27 Jul 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | CA 3116880 A1                 | 23 Apr 2020      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | CN 113660955 A                | 16 Nov 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | EA 202191036 A1               | 18 Aug 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | EP 3866858 A1                 | 25 Aug 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | IL 282282 A                   | 31 May 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | JP 2022508825 A               | 19 Jan 2022      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | KR 20210102204 A              | 19 Aug 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | MX 2021004365 A               | 06 Jul 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | SG 11202103805S A             | 28 May 2021      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   | US 2022096649 A1              | 31 Mar 2022      |
| WO 2023/028511 A1                                                                                                                                                                                                                                                     | 02 March 2023     | WO 2023028511 A1              | 02 Mar 2023      |
| End of Annex                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                               |                  |
| Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.<br>Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)                                                                                               |                   |                               |                  |

10

20

30

40

50

フロントページの続き

| (51)国際特許分類 |                  | F I     | テーマコード (参考) |       |
|------------|------------------|---------|-------------|-------|
| A 6 1 K    | 47/02 (2006.01)  | A 6 1 K | 47/02       |       |
| A 6 1 K    | 47/26 (2006.01)  | A 6 1 K | 47/26       |       |
| A 6 1 P    | 35/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 35/00       |       |
| C 0 7 K    | 16/28 (2006.01)  | C 0 7 K | 16/28       | Z N A |
| C 1 2 N    | 15/117 (2010.01) | C 1 2 N | 15/117      | Z     |
| A 6 1 K    | 31/712 (2006.01) | A 6 1 K | 31/712      |       |

,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,C O,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,I R,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,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 9 4 0 1 0, パーリンゲーム, マルコム ロード 8 6 6, ス  
イト 1 0 0, シー／オー タラック セラピューティクス, インク.

|            |       |                                                   |
|------------|-------|---------------------------------------------------|
| F ターム (参考) | 4C076 | AA12 AA95 BB13 CC27 DD09 DD23 DD43 DD51 EE41 EE59 |
|            | 4C085 | AA14 BB12 CC23 EE01 GG02                          |
|            | 4C086 | AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 MA17 MA65 NA05 NA14 ZB26 |
|            | 4H045 | AA11 AA30 BA09 DA76 EA20                          |