(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-550672
(P2023-550672A)
(43)公表日　令和5年12月5日(2023.12.5)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*39/395*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	ＳＺＮＡ	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*31/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/20		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ	*13/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12		
Ａ６１Ｐ	*13/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/10		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全47頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-576508(P2022-576508)
(86)(22)出願日　令和3年6月11日(2021.6.11)
(85)翻訳文提出日　令和5年2月9日(2023.2.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/036923
(87)国際公開番号　WO2021/252835
(87)国際公開日　令和3年12月16日(2021.12.16)
(31)優先権主張番号　63/038,433
(32)優先日　令和2年6月12日(2020.6.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　519341441
ヴェラ セラピューティクス， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４００５，ブリスベーン，マリーナ ブールバード ８０００，スイート １２０
(71)出願人　504389991
ノバルティス アーゲー
スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ ３５
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(72)発明者　アベンド，ヨハンナ，アール．
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ポリオーマウイルス中和抗体の投薬

(57)【要約】
ポリオーマウイルス感染を処置するためのポリオーマウイルス中和抗体の投与レジメン、ならびに関連した方法および医薬組成物が提供される。

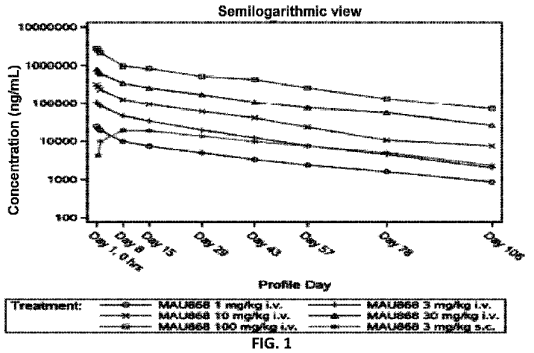


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
それを必要とするヒト対象におけるＢＫまたはＪＣポリオーマウイルス感染の処置のための投与レジメンであって、
（ａ）前記ポリオーマウイルスのＶＰ１タンパク質と特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片の投薬量を前記対象へ非経口的に投与するステップ；
（ｂ）前記対象において前記抗体またはその抗原結合性断片の血清中または組織中濃度を測定するステップ；および
（ｃ）血清中または組織中トラフ（trough）濃度（Ｃｔｒｏｕｇｈ）が約３～８６０μｇ／ｍＬ未満に降下する前に、前記抗体またはその抗原結合性断片のさらなる投薬量を投与するステップ
を含み、
前記投与レジメンが、前記抗体またはその抗原結合性断片の前記血清中または組織中濃度を、処置の間中、前記Ｃｔｒｏｕｇｈより上に維持する、投与レジメン。
【請求項２】
（ｉ）（ｃ）における前記Ｃｔｒｏｕｇｈが血漿についてのものであり、前記投与レジメンが、血漿中Ｃｔｒｏｕｇｈが約１５０～８６０μｇ／ｍＬ未満に降下する前に前記さらなる投薬量を投与するステップを含み；
（ｉｉ）（ｃ）における前記Ｃｔｒｏｕｇｈが腎組織についてのものであり、前記投与レジメンが、腎組織における前記Ｃｔｒｏｕｇｈが約２３．５～１２０μｇ／ｍＬ未満に降下する前に前記さらなる投薬量を投与するステップを含み；または
（ｉｉｉ）（ｃ）における前記Ｃｔｒｏｕｇｈが膀胱組織についてのものであり、前記投与レジメンが、膀胱組織における前記Ｃｔｒｏｕｇｈが約３～１０μｇ／ｍＬ未満に降下する前に前記さらなる投薬量を投与するステップを含む、
請求項１に記載の投与レジメン。
【請求項３】
前記抗体またはその抗原結合性断片が、
それぞれ配列番号６～８の相補性決定領域（ＣＤＲ）V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、およびV_HＣＤＲ３配列を含む重鎖可変（V_H）領域；ならびに
それぞれ配列番号９～１１のV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、およびV_LＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変（V_L）領域、
ならびにＶＰ１タンパク質と特異的に結合するそれらのバリアント
を含む、請求項１または２に記載の投与レジメン。
【請求項４】
前記V_H領域が、配列番号１２と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一の配列を含み、任意選択で、前記V_H配列が、任意選択でＶ５Ｑ、Ｇ９Ｐ、Ｔ１０Ｇ、Ｎ３０Ｓ、Ｎ３０Ｋ、およびＮ３０Ｑの１つまたは複数から選択される、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの変化をフレームワーク領域に有し；ならびに
前記V_L領域が、配列番号１３と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一の配列を含み、任意選択で、前記V_L配列が、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの変化をフレームワーク領域に有する、
請求項３に記載の投与レジメン。
【請求項５】
前記V_H領域が、配列番号１２を含むか、それからなるか、またはそれから本質的になり、前記V_L領域が、配列番号１３を含むか、それからなるか、またはそれから本質的になる、請求項２または３に記載の投与レジメン。
【請求項６】
前記投与レジメンが、前記対象においてＢＫウイルス遺伝子型またはＪＣウイルスを同定するステップを含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の投与レジメン。

【請求項７】
前記ポリオーマウイルス感染が、遺伝子型Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、およびＩＶの１つまたは複数から選択されるＢＫウイルスを含み、または前記ポリオーマウイルス感染がＪＣウイルスを含む、請求項１～６のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項８】
前記対象が免疫低下している、請求項１～７のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項９】
前記対象が、移植手順、任意選択で器官移植または細胞に基づいた移植手順を、まさに受けようとしており、受けている最中であり、または受けたことがある、請求項１～８のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項１０】
前記移植手順が腎臓移植および造血細胞移植（ＨＣＴ）から選択される、請求項９に記載の投与レジメン。
【請求項１１】
前記対象が、ＢＫウイルス関連腎症、ＢＫウイルス関連出血性膀胱炎、およびＪＣウイルス関連進行性多巣性白質脳症から選択される状態を有し、または有するリスクがある、請求項１～１０のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項１２】
（ａ）における前記投薬量が、約１～約１００ｍｇ／ｋｇもしくは約１０～３０ｍｇ／ｋｇ、または約１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、３５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ、８０ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１００ｍｇ／ｋｇであり、任意選択で、前記投薬量が静脈内または皮下に投与される、請求項１～１１のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項１３】
（ｃ）における前記さらなる投薬量が、（ａ）における投薬量と同じまたは異なり、任意選択で、約１～約１００ｍｇ／ｋｇもしくは約１０～３０ｍｇ／ｋｇ、または約１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、３５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ、８０ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１００ｍｇ／ｋｇであり、任意選択で、前記投薬量が静脈内または皮下に投与される、請求項１～１２のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項１４】
前記ポリオーマウイルス感染がＢＫウイルス遺伝子型Ｉを含み、かつ、ここで、
前記Ｃ$_{trough}$における前記組織中濃度、任意選択で腎組織中濃度が、前記抗体またはその抗原結合性断片のＥＣ$_{50}$の約２６１８倍から約３７７５倍まで、約１３，０６１倍までの範囲であり；または
前記Ｃ$_{trough}$における前記組織中濃度、任意選択で膀胱組織中濃度が、前記抗体またはその抗原結合性断片のＥＣ$_{50}$の約５００倍から約６９２倍まで、約１０００倍までの範囲であり、
前記ＥＣ$_{50}$が約０．００９±０．０１０μｇ／ｍＬである、
請求項１～１３のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項１５】
前記ポリオーマウイルス感染がＢＫウイルス遺伝子型ＩＩを含み、かつ、ここで、
Ｃ$_{trough}$における前記組織中濃度、任意選択で腎組織中濃度が、前記抗体またはその抗原結合性断片のＥＣ$_{50}$の約５８９倍から約８４９倍まで、約２９４２倍までの範囲（例えば、約６００倍、７００倍、８００倍、９００倍、１０００倍、１５００倍、２

０００倍、２５００倍、３０００倍）であり；または
　C_{trough}における前記組織中濃度、任意選択で膀胱組織中濃度が、前記抗体またはその抗原結合性断片のEC_{50}の約１００倍から約１５６倍まで、約２００倍までの範囲であり、
　前記EC_{50}が約０．０４０±０．０２５μｇ／ｍＬである、
請求項１～１３のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項１６】
　前記ポリオーマウイルス感染がＢＫウイルス遺伝子型ＩＩＩを含み、かつ、ここで、
　前記C_{trough}における前記組織中濃度、任意選択で腎組織中濃度が、前記抗体またはその抗原結合性断片のEC_{50}の約２５３倍から約３６５倍まで、約１２６５倍までの範囲であり；または
　前記C_{trough}における前記組織中濃度、任意選択で膀胱組織中濃度が、前記抗体またはその抗原結合性断片のEC_{50}の約５０倍から約６７倍まで、約１００倍までの範囲（例えば、約５０倍、５５倍、６０倍、６５倍、７０倍、７５倍、８０倍、８５倍、９０倍、９５倍、または１００倍）であり、
　前記EC_{50}が約０．０９３±０．０５７μｇ／ｍＬである、
請求項１～１３のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項１７】
　前記ポリオーマウイルス感染がＢＫウイルス遺伝子型ＩＶを含み、かつ、ここで、
　前記C_{trough}における前記組織中濃度、任意選択で腎組織中濃度が、前記抗体またはその抗原結合性断片のEC_{50}の約１１２２倍から約１６１８倍まで、約５６０４倍までの範囲であり；または
　前記C_{trough}における前記組織中濃度、任意選択で膀胱組織中濃度が、前記抗体またはその抗原結合性断片のEC_{50}の約１００倍から約２９７倍まで、約５００倍までの範囲であり、
　前記EC_{50}が約０．０２１±０．０２０μｇ／ｍＬである、
請求項１～１３のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項１８】
　前記ポリオーマウイルス感染がＪＣウイルスを含み、前記C_{trough}における前記組織中濃度が、前記抗体またはその抗原結合性断片のEC_{50}の少なくとも約２９倍から約１１０倍まで、約１５８倍まで、約５４７倍までであり、前記EC_{50}が約０．２１５±０．１３０μｇ／ｍＬである、請求項１～１３のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項１９】
　（ａ）と（ｂ）との間の時間が、約または少なくとも約１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１４日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日、２１日、２２日、２３日、２４日、２５日、２６日、２７日、２８日、２９日、もしくは３０日、もしくは１週、２週、３週、４週、５週、６週、７週、もしくは８週、もしくは１ヶ月、２ヶ月、もしくは３ヶ月、または約１日以下、２日以下、３日以下、４日以下、５日以下、６日以下、７日以下、８日以下、９日以下、１０日以下、１１日以下、１２日以下、１３日以下、１４日以下、１４日以下、１６日以下、１７日以下、１８日以下、１９日以下、２０日以下、２１日以下、２２日以下、２３日以下、２４日以下、２５日以下、２６日以下、２７日以下、２８日以下、２９日以下、もしくは３０日以下、もしくは１週以下、２週以下、３週以下、４週以下、５週以下、６週以下、７週以下、もしくは８週以下、もしくは１ヶ月以下、２ヶ月以下、もしくは３ヶ月以下である、請求項１～１８のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項２０】
　（ｂ）前記対象において血清中または組織中レベルを、約３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１４日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日、２１日、２２日、２３日、２４日、２５日、２６日、２７日、２８日、２９日、もしくは３０日に１回、または約１週、２週、３週、４週、５週、６週

、７週、もしくは８週に１～３回、または約１ヶ月、２ヶ月、もしくは３ヶ月に１～６回、測定するステップを含む、請求項１～１９のいずれか一項に記載の投与レジメン。

【請求項２１】

（ａ）と（ｃ）との間の時間が、約または少なくとも約１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１４日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日、２１日、２２日、２３日、２４日、２５日、２６日、２７日、２８日、２９日、もしくは３０日、もしくは１週、２週、３週、４週、５週、６週、７週、もしくは８週、もしくは１ヶ月、２ヶ月、もしくは３ヶ月、または約１日以下、２日以下、３日以下、４日以下、５日以下、６日以下、７日以下、８日以下、９日以下、１０日以下、１１日以下、１２日以下、１３日以下、１４日以下、１４日以下、１６日以下、１７日以下、１８日以下、１９日以下、２０日以下、２１日以下、２２日以下、２３日以下、２４日以下、２５日以下、２６日以下、２７日以下、２８日以下、２９日以下、もしくは３０日以下、もしくは１週以下、２週以下、３週以下、４週以下、５週以下、６週以下、７週以下、もしくは８週以下、もしくは１ヶ月以下、２ヶ月以下、もしくは３ヶ月以下である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の投与レジメン。

【請求項２２】

前記抗体またはその抗原結合性断片の血清中の循環濃度の少なくとも１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、または２０％、またはそれ以上が感染器官に浸透する、請求項１～２１のいずれか一項に記載の投与レジメン。

【請求項２３】

前記感染器官が膀胱または腎臓または中枢神経系（ＣＮＳ）である、請求項２２に記載の投与レジメン。

【請求項２４】

前記抗体またはその抗原結合性断片の平均クリアランスが約０．０７６０～０．０９９６ｍＬ／日／ｋｇである、請求項１～２３のいずれか一項に記載の投与レジメン。

【請求項２５】

前記抗体またはその抗原結合性断片の平均分布体積が約４９．８～８１．９ｍＬ／ｋｇである、請求項１～２４のいずれか一項に記載の投与レジメン。

【請求項２６】

それを必要とするヒト対象においてＢＫまたはＪＣポリオーマウイルス感染を処置するための方法であって、

前記ポリオーマウイルスのＶＰ１タンパク質と特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片の投薬量を前記対象に非経口的に投与するステップを含み、前記投薬量が、約１０～３０ｍｇ／ｋｇ、または約１０ｍｇ／ｋｇ、１１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、１３ｍｇ／ｋｇ、１４ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、１６ｍｇ／ｋｇ、１７ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇ、１９ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２１ｍｇ／ｋｇ、２２ｍｇ／ｋｇ、２３ｍｇ／ｋｇ、２４ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、２６ｍｇ／ｋｇ、２７ｍｇ／ｋｇ、２８ｍｇ／ｋｇ、２９ｍｇ／ｋｇ、もしくは３０ｍｇ／ｋｇである、方法。

【請求項２７】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、

それぞれ配列番号６～８の相補性決定領域（ＣＤＲ）V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、およびV_HＣＤＲ３配列を含む重鎖可変（V_H）；ならびに

それぞれ配列番号９～１１のV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、およびV_LＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変（V_L）領域、

ならびに前記ＶＰ１タンパク質と特異的に結合するそれらのバリアント

を含む、請求項２６に記載の方法。

【請求項２８】

前記V_H領域が配列番号１２と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一の配列を含み、任意選択で、前記V_H配列が、任意

選択でＶ５Ｑ、Ｇ９Ｐ、Ｔ１０Ｇ、Ｎ３０Ｓ、Ｎ３０Ｋ、およびＮ３０Ｑの１つまたは複数から選択される、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの変化をフレームワーク領域に有し；ならびに

前記V_L領域が配列番号１３と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一の配列を含み、任意選択で、前記V_L配列が、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの変化をフレームワーク領域に有する、

請求項２７に記載の方法。

【請求項２９】

前記V_H領域が、配列番号１２を含むか、それからなるか、またはそれから本質的になり、前記V_L領域が、配列番号１３を含むか、それからなるか、またはそれから本質的になる、請求項２７または２８に記載の方法。

【請求項３０】

前記ポリオーマウイルス感染が、遺伝子型Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、およびＩＶの１つまたは複数から選択されるＢＫウイルスを含む、請求項２６～２９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３１】

前記ポリオーマウイルス感染がＪＣウイルスを含む、請求項２６～３０のいずれか一項に記載に方法。

【請求項３２】

前記対象が免疫低下している、請求項２６～３１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３３】

前記対象が、移植手順、任意選択で器官移植または細胞に基づいた移植手順を、まさに受けようとしており、受けている最中であり、または受けたことがある、請求項２６～３２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３４】

前記移植手順が腎臓移植および造血細胞移植（ＨＣＴ）から選択される、請求項３３に記載の方法。

【請求項３５】

前記対象が、ＢＫウイルス関連腎症、ＢＫウイルス関連出血性膀胱炎、およびＪＣウイルス関連進行性多巣性白質脳症から選択される状態を有し、または有するリスクがある、請求項２６～３４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３６】

前記抗体またはその抗原結合性断片の血清中の循環濃度の少なくとも１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、または２０％、またはそれ以上が感染器官に浸透する、請求項２６～３５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３７】

前記感染器官が膀胱または腎臓である、請求項３６に記載の方法。

【請求項３８】

前記抗体またはその抗原結合性断片の平均クリアランスが約０．０７６０～０．０９９６ｍＬ／日／ｋｇである、請求項２６～３７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３９】

前記抗体またはその抗原結合性断片の平均分布体積が約４９．８～８１．９ｍＬ／ｋｇである、請求項２６～３８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４０】

１０～３０ｍｇ／ｋｇの投薬量が、インビトロまたはエクスビボのウイルスアッセイにおいて測定された場合、ＢＫまたはＪＣポリオーマウイルスに対する前記対象の血清による最適な中和活性（IC_{50}）を与える、請求項１～３９のいずれか一項に記載の投与レジメンまたは方法。

【請求項４１】

前記対象においてＢＫまたはＪＣウイルス血症および／またはウイルス尿症を、任意選択で、対照または抗体もしくはその抗原結合性断片での処置前に対して、約または少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、２００％、３００％、４００％、５００％、１０００％、２０００％、３０００％、４０００％、または５０００％、またはそれ以上、低下させる、請求項１～４０のいずれか一項に記載の投与レジメンまたは方法。

【請求項４２】

前記対象において１つまたは複数のＢＫまたはＪＣウイルス関連症状、任意選択で、霧視もしくは他の視覚変化、褐色もしくは赤色尿、排尿痛、腎機能の低下、排尿困難、咳、感冒、呼吸困難、発熱、筋肉痛、筋力低下、および／または発作から選択される１つまたは複数の症状、任意選択で、尿管狭窄、または間質性腎炎などの腎臓炎症を低下させまたは改善する、請求項１～４１のいずれか一項に記載の投与レジメンまたは方法。

【請求項４３】

ヒスチジン、糖類、任意選択でスクロース、およびポリオール、任意選択でポリソルベートを含む医薬組成物において前記抗体またはその抗原結合性断片を投与するステップを含む、請求項１～４２のいずれか一項に記載の投与レジメンまたは方法。

【請求項４４】

約１０～３０ｍｇ／ｋｇの投薬量での非経口投与のために製剤化され、かつそれぞれ配列番号６～８の相補性決定領域（ＣＤＲ）V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、およびV_HＣＤＲ３配列を含む重鎖可変（V_H）、ならびにそれぞれ配列番号９～１１のV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、およびV_LＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変（V_L）領域を含む、抗体またはその抗原結合性断片；ならびに

ヒスチジン、糖類、任意選択でスクロース、およびポリオール、任意選択でポリソルベートを含む医薬的に許容される担体

を含む、医薬組成物。

【請求項４５】

前記V_H領域が、配列番号１２と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一の配列を含み、任意選択で、前記V_H配列が、任意選択でＶ５Ｑ、Ｇ９Ｐ、Ｔ１０Ｇ、Ｎ３０Ｓ、Ｎ３０Ｋ、およびＮ３０Ｑの１つまたは複数から選択される、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの変化をフレームワーク領域に有し；ならびに

前記V_L領域が、配列番号１３と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一の配列を含み、任意選択で、前記V_L配列が、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの変化をフレームワーク領域に有する、

請求項４４に記載の医薬組成物。

【請求項４６】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、約１０ｍｇ／ｋｇ、１１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、１３ｍｇ／ｋｇ、１４ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、１６ｍｇ／ｋｇ、１７ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇ、１９ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２１ｍｇ／ｋｇ、２２ｍｇ／ｋｇ、２３ｍｇ／ｋｇ、２４ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、２６ｍｇ／ｋｇ、２７ｍｇ／ｋｇ、２８ｍｇ／ｋｇ、２９ｍｇ／ｋｇ、または３０ｍｇ／ｋｇの投薬量での非経口投与のために製剤化されている、請求項４４または４５に記載の医薬組成物。

【請求項４７】

静脈内投与のために製剤化されている、請求項４４～４６のいずれか一項に記載に医薬組成物。

【請求項４８】

皮下投与のために製剤化されている、請求項４４～４６のいずれか一項に記載に医薬組成物。

【請求項４９】

それを必要とするヒト対象においてＢＫまたはＪＣポリオーマウイルス感染を処置する

ことにおける使用のための、請求項４４～４８のいずれか一項に記載に医薬組成物。
【請求項５０】
前記ポリオーマウイルス感染が、遺伝子型Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、およびＩＶの１つまたは複数から選択されるＢＫウイルスを含む、請求項４９に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項５１】
前記ポリオーマウイルス感染がＪＣウイルスを含む、請求項４９または５０に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項５２】
前記対象が免疫低下している、請求項４９～５１のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項５３】
前記対象が、移植手順、任意選択で器官移植または細胞に基づいた移植手順を、まさに受けようとしており、受けている最中であり、または受けたことがある、請求項４９～５２のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項５４】
前記移植手順が腎臓移植および造血細胞移植（ＨＣＴ）から選択される、請求項５３に記載の使用のための医薬組成物。
【請求項５５】
前記対象が、ＢＫウイルス関連腎症、ＢＫウイルス関連出血性膀胱炎、およびＪＣウイルス関連進行性多巣性白質脳症から選択される状態を有し、または有するリスクがある、請求項４９～５４のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
この出願は、全体が参照により本明細書に組み入れられている、２０２０年６月１２日に出願された米国仮特許出願第６３／０３８，４３３号明細書の優先権を主張する。
【０００２】
配列表に関する言明
この出願に関連した配列表は、紙コピーの代わりにテキスト形式で提供され、参照により本明細書に組み入れられている。配列表を含有するテキストファイルの名前は、ＡＭＰＸ＿００３＿０１ＷＯ＿ＳＴ２５．ｔｘｔである。テキストファイルは、約２４ＫＢであり、２０２１年６月４日に作成され、ＥＦＳ－Ｗｅｂを介して電子的に提出される予定である。
【０００３】
背景
技術分野
本開示は、ポリオーマウイルス感染を処置するための、ポリオーマウイルス中和抗体の投与レジメン（dosing regimen）ならびに関連した方法および医薬組成物に関する。
【０００４】
先行技術の説明
ＢＫウイルスおよびＪＣウイルスなどのポリオーマウイルスは、広範に分布し、世界中で約７５～９０％の有病率である。最初の感染後、そのウイルスは、たいていの人々において潜伏したままであるが、移植片拒絶を防止するための免疫抑制療法から免疫低下している移植患者を含む、免疫低下患者（immunocompromised patient）において再活性化が起こり得る。
【０００５】
例えば、腎臓移植レシピエントにおいて、ＢＫウイルスの再活性化は、ＢＫウイルス血症をもたらし得、それは、不可逆性腎臓損傷および移植片生着不全の主な原因であるＢＫＶ関連腎症を生じ得る。現在の標準治療は、免疫抑制を低下させることであり、それは移

植器官の活性免疫系拒絶のかなりのリスクをもつ。また、造血細胞移植（ＨＣＴ）レシピエントにおけるＢＫウイルスの再活性化は、ＢＫＶ関連出血性膀胱炎（数週間から数カ月間、続き、長期入院をもたらし得る、激痛を伴う状態）を引き起こし得る。出血性膀胱炎についての現在の治療は、一般的に対症的であり、それには、麻薬性鎮痛薬、水分補給、および利尿が挙げられる。多くの患者はまた、膀胱洗浄、血餅除去、輸血、ステント留置、および腎瘻造設を必要とする。現在、ＢＫウイルス感染についての承認された処置はない。

【０００６】

ＭＡＵ８６８は、全ての４つのＢＫＶ血清型を強力に中和するヒトモノクローナル抗体（免疫グロブリンＧ、ＩｇＧ１／λアイソタイプのサブクラス）である（例えば、Ｐ８Ｄ１１として、国際公開第２０１７／０４６６７６号パンフレット参照）。それは、新しい標的細胞との結合およびその感染の促進に関与する、ウイルスカプシドタンパク質（ＶＰ１）上の立体構造エピトープを認識する。ＭＡＵ８６８はまた、近縁のＪＣウイルス（進行性多巣性白質脳症の原因）に対する中和活性を有する。この中和抗体は、腎移植患者において、ウイルス性同種移植片喪失の最も頻度の高い原因を回避することにより、合併症を最小限にし、かつまた、臨床医が現在、直面する免疫抑制療法レジメンをかなり単純化することができた。同様に、ＨＣＴレシピエントにおけるＢＫウイルス関連出血性膀胱炎の処置または防止は、有意な罹患率および死亡率を伴う合併症ならびに急性移植片対宿主病を排除しまたは低下させることができた。

【０００７】

しかしながら、ポリオーマウイルス中和抗体の投薬（dosing）を最適化する必要性が当技術分野において存在する。

【発明の概要】

【０００８】

簡単な要旨

本開示の実施形態は、それを必要とするヒト対象におけるＢＫまたはＪＣポリオーマウイルス感染の処置のための投与レジメンであって、

（ａ）ポリオーマウイルスのＶＰ１タンパク質と特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片の投薬量（dosage）を対象へ非経口的に投与するステップ；

（ｂ）対象において抗体またはその抗原結合性断片の血清中または組織中濃度を測定するステップ；および

（ｃ）血清中または組織中トラフ（trough）濃度（C_{trough}）が約３～８６０μｇ／ｍＬ未満に降下する前に、抗体またはその抗原結合性断片のさらなる投薬量を投与するステップ

を含み、投与レジメンが、抗体またはその抗原結合性断片の血清中または組織中濃度を、処置の間中、C_{trough}より上に維持する、投与レジメンを含む。

【０００９】

いくつかの実施形態において：

（ｉ）（ｃ）におけるC_{trough}は血漿についてのものであり、投与レジメンは、血漿中C_{trough}が約１５０～８６０μｇ／ｍＬ未満に降下する前に、さらなる投薬量を投与するステップを含む；

（ｉｉ）（ｃ）におけるC_{trough}は腎組織についてのものであり、投与レジメンは、腎組織におけるC_{trough}が約２３．５～１２０μｇ／ｍＬ未満に降下する前に、さらなる投薬量を投与するステップを含む；または

（ｉｉｉ）（ｃ）におけるC_{trough}は膀胱組織についてのものであり、投与レジメンは、膀胱組織におけるC_{trough}が約３～１０μｇ／ｍＬ未満に降下する前に、さらなる投薬量を投与するステップを含む。

【００１０】

いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片は、

それぞれ配列番号の６～８の相補性決定領域（ＣＤＲ）V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、お

よびＶ$_H$ＣＤＲ３配列を含む重鎖可変（Ｖ$_H$）領域；ならびに
それぞれ配列番号の９～１１Ｖ$_L$ＣＤＲ１、Ｖ$_L$ＣＤＲ２、およびＶ$_L$ＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変（Ｖ$_L$）領域、
ならびにＶＰ１タンパク質と特異的に結合するそれらのバリアント
を含む。

【００１１】

いくつかの実施形態において：
Ｖ$_H$領域は、配列番号１２と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一の配列を含み、任意選択で、Ｖ$_H$配列は、任意選択でＶ５Ｑ、Ｇ９Ｐ、Ｔ１０Ｇ、Ｎ３０Ｓ、Ｎ３０Ｋ、およびＮ３０Ｑの１つまたは複数から選択される、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの変化（alteration）をフレームワーク領域に有し；ならびに
Ｖ$_L$領域は、配列番号１３と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一の配列を含み、任意選択で、Ｖ$_L$配列は、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの変化をフレームワーク領域に有する。

【００１２】

いくつかの実施形態において、Ｖ$_H$領域は、配列番号１２を含むか、それからなるか、またはそれから本質的になり、Ｖ$_L$領域は、配列番号１３を含むか、それからなるか、またはそれから本質的になる。

【００１３】

いくつかの実施形態において、投与レジメンは、対象においてＢＫウイルス遺伝子型またはＪＣウイルスを同定するステップを含む。いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス感染は、遺伝子型Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、およびＩＶの１つまたは複数から選択されるＢＫウイルスを含み、またはポリオーマウイルス感染はＪＣウイルスを含む。

【００１４】

いくつかの実施形態において、対象は、免疫低下している（immuno-compromised）。いくつかの実施形態において、対象は、移植手順、任意選択で器官移植または細胞に基づいた（cell-based）移植手順を、まさに受けようとしており、受けている最中であり、または受けたことがある。いくつかの実施形態において、移植手順は、腎臓移植および造血細胞移植（ＨＣＴ）から選択される。いくつかの実施形態において、対象は、ＢＫウイルス関連腎症、ＢＫウイルス関連出血性膀胱炎、およびＪＣウイルス関連進行性多巣性白質脳症から選択される状態を有し、または有するリスクがある。

【００１５】

いくつかの実施形態において、（ａ）における投薬量は、約１～約１００ｍｇ／ｋｇもしくは約１０～３０ｍｇ／ｋｇ、または約１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、３５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ、８０ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１００ｍｇ／ｋｇであり、任意選択で、投薬量は、静脈内または皮下に投与される。いくつかの実施形態において、（ｃ）におけるさらなる投薬量は、（ａ）における投薬量と同じまたは異なり、任意選択で、約１～約１００ｍｇ／ｋｇもしくは約１０ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ、または約１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、３５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ、８０ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１００ｍｇ／ｋｇであり、任意選択で、投薬量は、静脈内または皮下に投与される。

【００１６】

いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス感染は、ＢＫウイルス遺伝子型Ｉを

含み、かつ、ここで、
C_{trough}における組織中濃度、任意選択で腎組織中濃度が、抗体またはその抗原結合性断片のEC_{50}の約２６１８倍から約３７７５倍まで、約１３，０６１倍までの（from about 2618 to about 3775 to about 13,061-fold）範囲であり；または
C_{trough}における組織中濃度、任意選択で膀胱組織中濃度が、抗体またはその抗原結合性断片のEC_{50}の約５００倍から約６９２倍まで、約１０００倍までの範囲であり、
EC_{50}が約０．００９±０．０１０μｇ／ｍＬである。
【００１７】
いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス感染は、ＢＫウイルス遺伝子型ＩＩを含み、かつ、ここで、
C_{trough}における組織中濃度、任意選択で腎組織中濃度が、抗体またはその抗原結合性断片のEC_{50}の約５８９倍から約８４９倍まで、約２９４２倍までの範囲（例えば、約６００倍、７００倍、８００倍、９００倍、１０００倍、１５００倍、２０００倍、２５００倍、３０００倍）であり；または
C_{trough}における組織中濃度、任意選択で膀胱組織中濃度が、抗体またはその抗原結合性断片のEC_{50}の約１００倍から約１５６倍まで、約２００倍までの範囲であり、
EC_{50}が約０．０４０±０．０２５μｇ／ｍＬである。
【００１８】
いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス感染は、ＢＫウイルス遺伝子型ＩＩＩを含み、かつ、ここで、
C_{trough}における組織中濃度、任意選択で腎組織中濃度が、抗体またはその抗原結合性断片のEC_{50}の約２５３倍から約３６５倍まで、約１２６５倍までの範囲であり；または
C_{trough}における組織中濃度、任意選択で膀胱組織中濃度が、抗体またはその抗原結合性断片のEC_{50}の約５０倍から約６７倍まで、約１００倍までの範囲（例えば、約５０倍、５５倍、６０倍、６５倍、７０倍、７５倍、８０倍、８５倍、９０倍、９５倍、または１００倍）であり、
EC_{50}が約０．０９３±０．０５７μｇ／ｍＬである。
【００１９】
いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス感染は、ＢＫウイルス遺伝子型ＩＶを含み、かつ、ここで、
C_{trough}における組織中濃度、任意選択で腎組織中濃度が、抗体またはその抗原結合性断片のEC_{50}の約１１２２倍から約１６１８倍まで、約５６０４倍までの範囲であり；または
C_{trough}における組織中濃度、任意選択で膀胱組織中濃度が、抗体またはその抗原結合性断片のEC_{50}の約１００倍から約２９７倍まで、約５００倍までの範囲であり、
EC_{50}が約０．０２１±０．０２０μｇ／ｍＬである。
【００２０】
いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス感染は、ＪＣウイルスを含み、C_{trough}における組織中濃度が、抗体またはその抗原結合性断片のEC_{50}の少なくとも約２９倍から約１１０倍まで、約１５８倍まで、約５４７倍まで（at least about 29 to about 110 to about 158 to about 547-fold）であり、EC_{50}が約０．２１５±０．１３０μｇ／ｍＬである。
【００２１】
いくつかの実施形態において、（ａ）と（ｂ）との間の時間は、約または少なくとも約１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１４日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日、２１日、２２日、２３日、２４日、２５日、２６日、２７日、２８日、２９日、もしくは３０日、もしくは１週、２週、３週、４週、５週、６週、７週、もしくは８週、もしくは１ヶ月、２ヶ月、も

しくは３ヶ月、または約１日以下、２日以下、３日以下、４日以下、５日以下、６日以下、７日以下、８日以下、９日以下、１０日以下、１１日以下、１２日以下、１３日以下、１４日以下、１４日以下、１６日以下、１７日以下、１８日以下、１９日以下、２０日以下、２１日以下、２２日以下、２３日以下、２４日以下、２５日以下、２６日以下、２７日以下、２８日以下、２９日以下、もしくは３０日以下、もしくは１週以下、２週以下、３週以下、４週以下、５週以下、６週以下、７週以下、もしくは８週以下、もしくは１ヶ月以下、２ヶ月以下、もしくは３ヶ月以下である。ある特定の投与レジメンは、（ｂ）対象において血清中または組織中レベルを、約３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１４日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日、２１日、２２日、２３日、２４日、２５日、２６日、２７日、２８日、２９日、もしくは３０日に１回、または約１週、２週、３週、４週、５週、６週、７週、もしくは８週に１～３回、または約１ヶ月、２ヶ月、もしくは３ヶ月に１～６回、測定するステップを含む。いくつかの実施形態において、（ａ）と（ｃ）との間の時間は、約または少なくとも約１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１４日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日、２１日、２２日、２３日、２４日、２５日、２６日、２７日、２８日、２９日、もしくは３０日、もしくは１週、２週、３週、４週、５週、６週、７週、もしくは８週、もしくは１ヶ月、２ヶ月、もしくは３ヶ月、または約１日以下、２日以下、３日以下、４日以下、５日以下、６日以下、７日以下、８日以下、９日以下、１０日以下、１１日以下、１２日以下、１３日以下、１４日以下、１４日以下、１６日以下、１７日以下、１８日以下、１９日以下、２０日以下、２１日以下、２２日以下、２３日以下、２４日以下、２５日以下、２６日以下、２７日以下、２８日以下、２９日以下、もしくは３０日以下、もしくは１週以下、２週以下、３週以下、４週以下、５週以下、６週以下、７週以下、もしくは８週以下、もしくは１ヶ月以下、２ヶ月以下、もしくは３ヶ月以下である。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片の血清中の循環濃度（serum, circulating concentration）の少なくとも１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、または２０％、またはそれ以上が、感染器官に浸透する（penetrate）。いくつかの実施形態において、感染器官は、膀胱または腎臓または中枢神経系（ＣＮＳ）である。

【００２２】

いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片の平均クリアランス（mean clearance）は、約０．０７６０～０．０９９６ｍＬ／日／ｋｇである。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片の平均分布体積（mean volume of distribution）は、約４９．８～８１．９ｍＬ／ｋｇである。

【００２３】

それを必要とするヒト対象においてＢＫまたはＪＣポリオーマウイルス感染を処置するための方法であって、ポリオーマウイルスのＶＰ１タンパク質と特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片の投薬量を対象に非経口的に投与するステップを含み、投薬量が、約１０～３０ｍｇ／ｋｇ、または約１０ｍｇ／ｋｇ、１１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、１３ｍｇ／ｋｇ、１４ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、１６ｍｇ／ｋｇ、１７ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇ、１９ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２１ｍｇ／ｋｇ、２２ｍｇ／ｋｇ、２３ｍｇ／ｋｇ、２４ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、２６ｍｇ／ｋｇ、２７ｍｇ／ｋｇ、２８ｍｇ／ｋｇ、２９ｍｇ／ｋｇ、もしくは３０ｍｇ／ｋｇである、方法もまた含まれる。

【００２４】

いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片は、
それぞれ配列番号６～８の相補性決定領域（ＣＤＲ）V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、およびV_HＣＤＲ３配列を含む重鎖可変（V_H）；ならびに
それぞれ配列番号９～１１のV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、およびV_LＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変（V_L）領域、

ならびにＶＰ１タンパク質と特異的に結合するそれらのバリアント
を含む。
【００２５】
いくつかの実施形態において：
V_H領域は、配列番号１２と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一の配列を含み、任意選択で、V_H配列は、任意選択でＶ５Ｑ、Ｇ９Ｐ、Ｔ１０Ｇ、Ｎ３０Ｓ、Ｎ３０Ｋ、およびＮ３０Ｑの１つまたは複数から選択される、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの変化をフレームワーク領域に有し；ならびに
V_L領域は、配列番号１３と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一の配列を含み、任意選択で、V_L配列は、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの変化をフレームワーク領域に有する。
【００２６】
いくつかの実施形態において、V_H領域は、配列番号１２を含むか、それからなるか、またはそれから本質的になり、V_L領域は、配列番号１３を含むか、それからなるか、またはそれから本質的になる。
【００２７】
いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス感染は、遺伝子型Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、およびＩＶの１つまたは複数から選択されるＢＫウイルスを含む。いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス感染はＪＣウイルスを含む。
【００２８】
いくつかの実施形態において、対象は、免疫低下している。いくつかの実施形態において、対象は、移植手順、任意選択で器官移植または細胞に基づいた移植手順を、まさに受けようとしており、受けている最中であり、または受けたことがある。いくつかの実施形態において、移植手順は、腎臓移植および造血細胞移植（ＨＣＴ）から選択される。いくつかの実施形態において、対象は、ＢＫウイルス関連腎症、ＢＫウイルス関連出血性膀胱炎、およびＪＣウイルス関連進行性多巣性白質脳症から選択される状態を有し、または有するリスクがある。
【００２９】
いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片の血清中の循環濃度の少なくとも１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、または２０％、またはそれ以上が、感染器官に浸透する。いくつかの実施形態において、感染器官は、膀胱または腎臓である。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片の平均クリアランスは、約０．０７６０～０．０９９６ｍＬ／日／ｋｇである。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片の平均分布体積は、約４９．８～８１．９ｍＬ／ｋｇである。いくつかの実施形態において、１０～３０ｍｇ／ｋｇの投薬量が、インビトロまたはエクスビボのウイルスアッセイにおいて測定された場合、ＢＫまたはＪＣポリオーマウイルスに対する対象の血清による最適な中和活性（IC_{50}）を与える。
【００３０】
いくつかの実施形態において、投与レジメンまたは方法は、対象においてＢＫまたはＪＣウイルス血症および／またはウイルス尿症を、任意選択で、対照または抗体もしくはその抗原結合性断片での処置前に対して、約または少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、２００％、３００％、４００％、５００％、１０００％、２０００％、３０００％、４０００％、または５０００％、またはそれ以上、低下させる。
【００３１】
いくつかの実施形態において、投与レジメンまたは方法は、対象において１つまたは複数のＢＫまたはＪＣウイルス関連症状、任意選択で、霧視（blurred vision）もしくは他の視覚変化、褐色もしくは赤色尿、排尿痛、腎機能の低下、排尿困難、咳、感冒、呼吸

困難、発熱、筋肉痛、筋力低下、および／または発作（seizure）から選択される１つまたは複数の症状、任意選択で、尿管狭窄、または間質性腎炎などの腎臓炎症を低下させまたは改善する。いくつかの実施形態において、投与レジメンまたは方法は、ヒスチジン、糖類（サッカリド（saccharide））、任意選択でスクロース、およびポリオール、任意選択でポリソルベートを含む医薬組成物において抗体またはその抗原結合性断片を投与するステップを含む。

【００３２】

約１０～３０ｍｇ／ｋｇの投薬量での非経口投与のために製剤化され、かつそれぞれ配列番号６～８の相補性決定領域（ＣＤＲ）V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、およびV_HＣＤＲ３配列を含む重鎖可変（V_H）、ならびにそれぞれ配列番号９～１１のV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、およびV_LＣＤＲ３配列を含む軽鎖可変（V_L）領域を含む、抗体またはその抗原結合性断片；ならびに
ヒスチジン、糖類、任意選択でスクロース、およびポリオール、任意選択でポリソルベートを含む医薬的に許容される担体
を含む医薬組成物もまた含まれる。

【００３３】

いくつかの実施形態において、V_H領域は、配列番号１２と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一の配列を含み、任意選択で、V_H配列は、任意選択でＶ５Ｑ、Ｇ９Ｐ、Ｔ１０Ｇ、Ｎ３０Ｓ、Ｎ３０Ｋ、およびＮ３０Ｑの１つまたは複数から選択される、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの変化をフレームワーク領域に有し；ならびに
V_L領域は、配列番号１３と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一の配列を含み、任意選択で、V_L配列は、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの変化をフレームワーク領域に有する。

【００３４】

いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片は、約１０ｍｇ／ｋｇ、１１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、１３ｍｇ／ｋｇ、１４ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、１６ｍｇ／ｋｇ、１７ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇ、１９ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２１ｍｇ／ｋｇ、２２ｍｇ／ｋｇ、２３ｍｇ／ｋｇ、２４ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、２６ｍｇ／ｋｇ、２７ｍｇ／ｋｇ、２８ｍｇ／ｋｇ、２９ｍｇ／ｋｇ、または３０ｍｇ／ｋｇの投薬量での非経口投与のために製剤化されている。ある特定の組成物は、静脈内投与のために製剤化されている。いくつかの組成物は、皮下投与のために製剤化されている。

【００３５】

いくつかの実施形態は、それを必要とするヒト対象においてＢＫまたはＪＣポリオーマウイルス感染を処置することにおける使用のための、本明細書に記載された医薬組成物を含む。いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス感染は、遺伝子型Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、およびＩＶの１つまたは複数から選択されるＢＫウイルスを含む。いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス感染はＪＣウイルスを含む。いくつかの実施形態において、対象は免疫低下している。いくつかの実施形態において、対象は、移植手順、任意選択で器官移植または細胞に基づいた移植手順を、まさに受けようとしており、受けている最中であり、または受けたことがある。いくつかの実施形態において、移植手順は、腎臓移植および造血細胞移植（ＨＣＴ）から選択される。いくつかの実施形態において、対象は、ＢＫウイルス関連腎症、ＢＫウイルス関連出血性膀胱炎、およびＪＣウイルス関連進行性多巣性白質脳症から選択される状態を有し、または有するリスクがある。

【図面の簡単な説明】

【００３６】

【図１】図１は、静脈内または皮下投与後のＭＡＵ８６８への曝露の時間経過を示す。

【図２】図２は、患者血清からのＭＡＵ８６８のエクスビボ血清中和活性を、それの血清中濃度に対して示す。ＢＫＶＥＣ$_{50}$＝インビトロ感染を５０％、中和するのに必要とさ

れる血清の体積。
【発明を実施するための形態】
【００３７】
詳細な説明
他に規定がない限り、本明細書で用いられる全ての技術的および科学的用語は、本開示が属す技術分野の当業者により一般的に理解されているのと同じ意味をもつ。本明細書に記載されたものと類似した、または等価的に類似した、または等価の任意の方法、材料、組成物、試薬、細胞が、本開示の主題の実施または試験に用いることができるが、好ましい方法および材料が記載されている。この明細書に引用された全ての刊行物および参考文献（例えば、特許および特許出願が挙げられるが、それらに限定されない）は、あたかも各個々の刊行物または参考文献が具体的かつ個々に示されて、完全に示されているように参照により本明細書に組み入れられているかのように、全体が参照により本明細書に組み入れられている。この出願が優先権を主張するいかなる特許出願もまた、刊行物および参考文献について上で記載された様式で、全体が参照により本明細書に組み入れられている。
【００３８】
組換えＤＮＡ、オリゴヌクレオチド合成、ならびに組織培養および形質転換（例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション）について標準技術が用いられ得る。酵素反応および精製技術は、製造会社の仕様書に従って、または当技術分野において一般的に達成されているように、または本明細書に記載されているように、実施され得る。これらを始めとする、関連技術および手順は一般的に、当技術分野においてよく知られた通常の方法に従って、ならびに本明細書を通して引用および議論されている様々な一般的なおよびより特定的な参考文献に記載されているように、実施され得る。特定的な定義が提供されていない限り、本明細書に記載された、分子生物学、分析化学、合成有機化学、ならびに医薬および薬化学の関連で利用される命名法、ならびにそれらの実験手順および技術は、当技術分野においてよく知られた、および一般的に用いられるものである。組換えテクノロジー、分子生物学、微生物学、化学合成、化学分析、医薬的調製、製剤、および送達、ならびに患者の処置について、標準技術が用いられ得る。
【００３９】
本開示の目的のために、以下の用語が下記で定義される。
【００４０】
冠詞「１つの（a）」および「１つの（an）」は、その冠詞の文法的対象の１つまたは１つより多く（すなわち、少なくとも１つ）を指すように本明細書で用いられる。例として、「１つの要素（an element）」は、「１つの要素（one element）」、「１つまたは複数の要素（one or more elements）」、および／または「少なくとも１つの要素（at least one element）」を含む。
【００４１】
「約」とは、参照の量（quantity）、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量（amount）、重量、または長さに対して１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、または１％ほど変化する量（quantity）、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量（amount）、重量、または長さを意味する。
【００４２】
用語「抗原」は、抗体などの選択的結合性物質により結合されることができ、および追加として、その抗原のエピトープと結合する能力がある抗体を産生するために動物に用いられることができる、分子または分子の一部分を指す。抗原は、１つまたは複数のエピトープを有し得る。本明細書で用いられる場合、用語「抗原」は、適切な条件下で、その物質に対する免疫応答を誘導することができ、かつその免疫応答の産物と反応することができる物質を含む。例えば、抗原は、抗体（液性免疫応答）もしくは感作されたＴリンパ球（ヘルパーＴ細胞または細胞媒介性免疫応答）または両方により認識され得る。抗原は、

可溶性物質、例えば毒素および外来タンパク質、または微粒子、例えば細菌および組織細胞であり得る；しかしながら、抗原決定基（エピトープ）として知られたタンパク質または多糖分子の一部分のみが、抗体またはリンパ球上の特異的な受容体と結合する。より広くには、用語「抗原」は、その物質が免疫原性であるかどうかに関わらず、抗体が結合し、または抗体が望まれる任意の物質を含む。そのような抗原について、抗体は、いかなる免疫応答とも関係なく、組換え方法により同定され得る。

【００４３】

「アンタゴニスト」は、別の作用物質または分子の生理的作用に干渉しまたは別なふうに低下させる生物学的構造または化学物質を指す。場合によっては、アンタゴニストは、他方の作用物質または分子と特異的に結合する。完全なおよび部分的なアンタゴニストが含まれる。

【００４４】

「アゴニスト」は、別の作用物質または分子の生理的作用を増加させまたは増強する生物学的構造または化学物質を指す。場合によっては、アゴニストは、他方の作用物質または分子と特異的に結合する。完全なおよび部分的なアゴニストが含まれる。

【００４５】

本明細書で用いられる場合、用語「アミノ酸」は、天然に存在するアミノ酸と天然に存在しないアミノ酸の両方、加えて、アミノ酸類似体および模倣体を意味することを意図される。天然に存在するアミノ酸には、タンパク質生合成中に利用される２０個の（Ｌ）－アミノ酸、加えてその他、例えば、４－ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デスモシン、イソデスモシン、ホモシステイン、シトルリン、およびオルニチンなどが挙げられる。天然に存在しないアミノ酸には、例えば、当業者に知られている、（Ｄ）－アミノ酸、ノルロイシン、ノルバリン、ｐ－フルオロフェニルアラニン、エチオニン、およびその他同種類のものが挙げられる。アミノ酸類似体には、天然に存在するアミノ酸および天然に存在しないアミノ酸の改変型が挙げられる。そのような改変には、例えば、アミノ酸上の化学基および部分の置換もしくは置き換え、またはアミノ酸の誘導体化によることが挙げられ得る。アミノ酸模倣体には、例えば、参照アミノ酸に特有の電荷および電荷スペーシングなどの機能的に類似した性質を示す有機構造が挙げられる。例えば、アルギニン（ＡｒｇまたはＲ）を模倣する有機構造は、類似した分子空間に位置し、かつ天然に存在するＡｒｇアミノ酸の側鎖のｅ－アミノ基と同じ程度の可動性を有する、正電荷部分を有する。模倣体はまた、アミノ酸またはアミノ酸官能基の最適なスペーシングおよび電荷相互作用を維持するために制約された構造を含む。当業者は、どんな構造が機能的等価のアミノ酸類似体およびアミノ酸模倣体を構成するかを知っており、または決定することができる。

【００４６】

本明細書で用いられる場合、用語「抗体」は、無傷のポリクローナルまたはモノクローナル抗体だけでなく、その断片（ｄＡｂ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ）、一本鎖（ＳｃＦｖ）、その合成バリアント、天然に存在するバリアント、必要とされる特異性の抗原結合性断片を有する抗体部分を含む融合タンパク質、ヒト化抗体、キメラ抗体、必要とされる特異性の抗原結合性部位または断片（エピトープ認識部位）を含む免疫グロブリン分子の任意の他の改変された立体配置も包含する。抗体（およびその抗原結合性断片）のある特定の特徴および特性は、本明細書でより詳細に記載されている。

【００４７】

抗体または抗原結合性断片は、本質的に任意の型であり得る。当技術分野においてよく知られているように、抗体は、免疫チェックポイント分子などの標的との、免疫グロブリン分子の可変領域に位置する少なくとも１つのエピトープ認識部位を通しての、特異的結合の能力がある免疫グロブリン分子である。

【００４８】

本明細書で用いられる場合、用語「抗原結合性断片」は、目的の抗原と結合する免疫グロブリン重鎖および／または軽鎖の少なくとも１つのＣＤＲを含有するポリペプチド断片

を指す。この点において、本明細書に記載された抗体の抗原結合性断片は、標的分子と結合する抗体由来のV_HおよびV_L配列の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つ全てのＣＤＲを含み得る。

【００４９】

抗体およびその抗原結合性断片の結合特性は、当技術分野においてよく知られた方法（Davies et al., Annual Rev. Biochem. 59:439-473, 1990参照）を用いて定量化することができる。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片は、標的分子、例えば、ＶＰ１タンパク質またはそのエピトープもしくは複合体と、約≦10^{-7}Ｍであり、または約10^{-7}Ｍから約10^{-8}Ｍまでの範囲である平衡解離定数（an equilibrium dissociation constant that is about or ranges from about ≦10^{-7} M to about 10^{-8} M）を以て、特異的に結合する。いくつかの実施形態において、平衡解離定数は、約≦10^{-9}Ｍであり、または約10^{-9}Ｍから約≦10^{-10}Ｍまでの範囲である（is about or ranges from about ≦10^{-9} M to about ≦10^{-10} M）。ある特定の実例的な実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片は、約または少なくとも約０．０１ｎＭ、０．０５ｎＭ、０．１ｎＭ、０．２ｎＭ、０．３ｎＭ、０．４ｎＭ、０．５ｎＭ、０．６ｎＭ、０．７ｎＭ、０．８ｎＭ、０．９ｎＭ、１ｎＭ、２ｎＭ、３ｎＭ、４ｎＭ、５ｎＭ、６ｎＭ、７ｎＭ、８ｎＭ、９ｎＭ、１０ｎＭ、１１ｎＭ、１２ｎＭ、１３ｎＭ、１４ｎＭ、１５ｎＭ、１６ｎＭ、１７ｎＭ、１８ｎＭ、１９ｎＭ、２０ｎＭ、２１ｎＭ、２２ｎＭ、２３ｎＭ、２４ｎＭ、２５ｎＭ、２６ｎＭ、２７ｎＭ、２８ｎＭ、２９ｎＭ、３０ｎＭ、４０ｎＭ、もしくは５０ｎＭ、または約０．０１ｎＭ未満、０．０５ｎＭ未満、０．１ｎＭ未満、０．２ｎＭ未満、０．３ｎＭ未満、０．４ｎＭ未満、０．５ｎＭ未満、０．６ｎＭ未満、０．７ｎＭ未満、０．８ｎＭ未満、０．９ｎＭ未満、１ｎＭ未満、２ｎＭ未満、３ｎＭ未満、４ｎＭ未満、５ｎＭ未満、６ｎＭ未満、７ｎＭ未満、８ｎＭ未満、９ｎＭ未満、１０ｎＭ未満、１１ｎＭ未満、１２ｎＭ未満、１３ｎＭ未満、１４ｎＭ未満、１５ｎＭ未満、１６ｎＭ未満、１７ｎＭ未満、１８ｎＭ未満、１９ｎＭ未満、２０ｎＭ未満、２１ｎＭ未満、２２ｎＭ未満、２３ｎＭ未満、２４ｎＭ未満、２５ｎＭ未満、２６ｎＭ未満、２７ｎＭ未満、２８ｎＭ未満、２９ｎＭ未満、３０ｎＭ未満、４０ｎＭ未満、もしくは５０ｎＭ未満の（それが特異的に結合する）標的分子に対する親和性（ＫｄまたはＥＣ$_{50}$）を有する。

【００５０】

抗体などの分子は、それが、特定の細胞、物質、または特定のエピトープと、それが別の細胞または物質またはエピトープと反応または会合するより、より頻繁に、より迅速に、より長い持続時間で、および／またはより高い親和性で、反応または会合するならば、「特異的結合」または「優先的結合」を示すと言われる。抗体は、それが他の物質またはエピトープと結合するより、例えば統計的に有意な量だけ、より高い親和性、結合活性で、より迅速に、および／またはより長い持続時間で、結合するならば、標的分子またはエピトープと「特異的に結合する」または「優先的に結合する」。典型的には、特異的結合を示す分子のペアの一方のメンバーは、その分子のペアの他方のメンバーの特定の空間的および／または極性組織化と特異的に結合し、それゆえに、それと相補的である、それの表面上のエリアまたは空洞を有する。したがって、ペアのメンバーは、お互いに特異的に結合する性質を有する。例として、特異的なエピトープと特異的または優先的に結合する抗体は、その特異的なエピトープを、その抗体が他のエピトープと結合するより、より高い親和性、結合活性で、より迅速に、および／またはより長い持続時間で、結合する抗体である。それはまた、この定義を、例えば、第１の標的と特異的または優先的に結合する抗体（または部分もしくはエピトープ）が、第２の標的と特異的または優先的に結合してもよいし、そうでなくてもよいと読むことにより、理解される。その用語はまた、例えば、抗体が、いくつかの抗原によって保有される特定のエピトープに対して特異的である場合にも適用でき、その場合、抗原結合性断片またはドメインを保有する特異的な結合メンバーは、そのエピトープを保有する様々な抗原と結合することができる；例えば、それは、共通のエピトープを共有する複数の種由来の標的抗原のいくつかの異なる型と交差反応

性であり得る。

【００５１】

免疫学的結合は、一般的に、免疫グロブリン分子と、その免疫グロブリンが特異的である抗原との間に起こる非共有結合性相互作用、例えば、例としてかつ非限定的に、静電気的、イオン性、親水性、および／または疎水性の引力または反発力、立体的力、水素結合、ファン・デル・ワールス力の結果としての相互作用、ならびに他の相互作用を指す。免疫学的結合性相互作用の強度または親和性は、相互作用の解離定数（Ｋｄ）に関して表現することができ、その場合、より小さいＫｄがより高い親和性を表す。選択されたポリペプチドの免疫学的結合特性は、当技術分野においてよく知られた方法を用いて定量化することができる。一つのそのような方法は、抗原結合性部位／抗原の複合体形成および解離の速度を測定することを必要とし、その場合、それらの速度は、複合体パートナーの濃度、相互作用の親和性、および両方の方向における速度に等しく影響する幾何学的パラメータに依存する。したがって、「オン速度定数」（Ｋｏｎ）と「オフ速度定数」（Ｋｏｆｆ）の両方は、濃度ならびに会合および解離の実際の速度の計算により決定することができる。Ｋｏｆｆ／Ｋｏｎの比は、親和性と関係しない全てのパラメータの解除を可能にし、したがって、解離定数Ｋｄに等しい。本明細書で用いられる場合、用語「親和性」は、２つの作用物質の可逆性結合についての平衡定数を含み、ＫｄまたはＥＣ$_{50}$として表現される。抗体のエピトープに対する親和性などの結合性タンパク質のリガンドに対する親和性は、例えば、約１００ナノモル濃度（ｎＭ）から約０．１ｎＭまで、約１００ｎＭから約１ピコモル濃度（ｐＭ）まで、または約１００ｎＭから約１フェムトモル濃度（ｆＭ）までであり得る。本明細書で用いられる場合、用語「結合活性」は、２つまたはそれ以上の作用物質の複合体の希釈後の解離に対する抵抗性を指す。いくつかの実施形態において、親和性は、最大半量効果濃度（ＥＣ$_{50}$）に関して表現され、それは、ベースラインと特定の曝露時間後の最大値との中間における応答を誘導する、本明細書に開示されているような抗体などの作用物質の濃度を指す。ＥＣ$_{50}$は、一般的に、抗体の効力の尺度として用いられる。

【００５２】

抗体は、当業者に知られた様々な技術のいずれかにより調製され得る。例えば、Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988参照。目的のポリペプチドに特異的なモノクローナル抗体は、例えば、Kohler and Milstein, Eur. J. Immunol. 6:511-519, 1976の技術およびそれの改良点を用いて、調製され得る。ヒト抗体を発現するためにマウスなどのトランスジェニック動物を利用する方法もまた含まれる。例えば、Neuberger et al., Nature Biotechnology 14:826, 1996；Lonberg et al., Handbook of Experimental Pharmacology 113:49-101, 1994；およびLonberg et al., Internal Review of Immunology 13:65-93, 1995参照。特定の例には、ＲＥＧＥＮＥＲＥＸ（登録商標）によるＶＥＬＯＣＩＭＭＵＮＥ（登録商標）プラットフォームが挙げられる（例えば、米国特許第６，５９６，５４１号明細書参照）。

【００５３】

抗体はまた、ファージディスプレイまたは酵母ディスプレイライブラリーの使用により作製または同定することができる（例えば、米国特許第７，２４４，５９２号明細書；Chao et al., Nature Protocols. 1:755-768, 2006参照）。利用可能なライブラリーの非限定的例には、クローン化または合成ライブラリー、例えば、ヒト抗体レパートリーの構造多様性が、７個の重鎖可変領域遺伝子および７個の軽鎖可変領域遺伝子により表されている、ヒトコンビナトリアル抗体ライブラリー（ＨｕＣＡＬ）が挙げられる。これらの遺伝子の組合せは、マスターライブラリーにおいて４９個のフレームワークを生じる。これらのフレームワーク上に超可変性遺伝子カセット（ＣＤＲ＝相補性決定領域）を重ねることにより、莫大なヒト抗体レパートリーが再現され得る。軽鎖可変領域をコードするヒトドナー由来の断片、重鎖ＣＤＲ－３をコードするヒトドナー由来の断片、重鎖ＣＤＲ－１における多様性をコードする合成ＤＮＡ、および重鎖ＣＤＲ－２における多様性を

コードする合成ＤＮＡを用いてデザインされたヒトライブラリーも含まれる。使用に適した他のライブラリーは、当業者に明らかだろう。

【００５４】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されているような抗体およびその抗原結合性断片は、ＣＤＲへ支えを提供しかつお互いに対するＣＤＲの空間的関係を限定する重鎖フレームワーク領域（ＦＲ）セットおよび軽鎖フレームワーク領域（ＦＲ）セットの間にそれぞれ挿入された重鎖ＣＤＲセットおよび軽鎖ＣＤＲセットを含む。本明細書で用いられる場合、用語「ＣＤＲセット」は、重鎖または軽鎖のＶ領域の３つの超可変領域を指す。重鎖または軽鎖のＮ末端から始めると、これらの領域は、それぞれ、「ＣＤＲ１」、「ＣＤＲ２」、および「ＣＤＲ３」と表示される。したがって、抗原結合性部位は、重鎖Ｖ領域および軽鎖Ｖ領域のそれぞれ由来のＣＤＲセットを含む６つのＣＤＲを含む。単一のＣＤＲ（例えば、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、またはＣＤＲ３）を含むポリペプチドは、本明細書で、「分子認識単位」と呼ばれる。いくつかの抗原－抗体の複合体の結晶解析は、ＣＤＲのアミノ酸残基が、結合した抗原と広範な接触を形成し、その最も広範な抗原接触が重鎖ＣＤＲ３とであることを実証している。したがって、その分子認識単位が、主に、抗原結合性部位の特異性に関与している。

【００５５】

本明細書で用いられる場合、用語「ＦＲセット」は、重鎖Ｖ領域または軽鎖Ｖ領域のＣＤＲセットのＣＤＲの骨組みを作る４つのフランキングアミノ酸配列を指す。一部のＦＲ残基は、結合した抗原に接触し得る；しかしながら、ＦＲは、Ｖ領域を抗原結合性部位へとフォールドすることに主に関与し、特に、ＦＲ残基がＣＤＲと直接隣接している。ＦＲ内において、ある特定のアミノ残基およびある特定の構造的特徴は、非常に高度に保存されている。この点において、全てのＶ領域配列は、約９０個のアミノ酸残基の内部ジスルフィドループを含有する。Ｖ領域が結合性部位へとフォールドされた時、ＣＤＲは、抗原結合性表面を形成する突出したループモチーフとしてディスプレイされる。（正確なＣＤＲアミノ酸配列に関係なく）ＣＤＲループのある特定の「カノニカル」構造へとフォールドされる形に影響する、ＦＲの保存された構造的領域があると一般的に認識されている。さらに、ある特定のＦＲ残基は、抗体重鎖および軽鎖の相互作用を安定化する非共有結合性ドメイン間接触に関与することが知られている。

【００５６】

免疫グロブリン可変ドメインの構造および位置は、Kabat, E. A. et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest. 4th Edition. US Department of Health and Human Services. 1987およびその更新情報への参照により決定され得る。

【００５７】

モノクローナル抗体が、エピトープの選択的結合に関与する（天然に存在する、および天然に存在しない）アミノ酸で構成されている、均一な抗体集団を指す「モノクローナル」抗体もまた含まれる。モノクローナル抗体は、非常に特異的であり、単一のエピトープに対して方向づけられている。用語「モノクローナル抗体」は、無傷のモノクローナル抗体および完全長モノクローナル抗体だけでなく、その断片（例えば、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ）、一本鎖（ＳｃＦｖ）、そのバリアント、抗原結合性部分を含む融合タンパク質、ヒト化モノクローナル抗体、キメラモノクローナル抗体、ならびに必要とされる特異性およびエピトープと結合する能力をもつ抗原結合性断片（エピトープ認識部位）を含む、免疫グロブリン分子の任意の他の改変型立体配置もまた包含する。抗体の供給源またはそれが作製される様式（例えば、ハイブリドーマ、ファージ選択、組換え発現、トランスジェニック動物による）に関して制限されることは意図されない。その用語は、免疫グロブリン全体、加えて、「抗体」の定義の下、上で記載された断片などを含む。

【００５８】

タンパク質分解性酵素パパインは、優先的にＩｇＧ分子を切断して、いくつかの断片を生じ、その断片のうちの２つ（Ｆ（ａｂ）断片）はそれぞれ、無傷の抗原結合性部位を含

む共有結合性ヘテロダイマーを構成する。酵素ペプシンは、ＩｇＧ分子を切断して、いくつかの断片を提供することができ、その断片には、両方の抗原結合性部位を含むＦ（ａｂ’）２断片が挙げられる。ある特定の実施形態による使用のためのＦｖ断片は、ＩｇＭ、ごくまれにＩｇＧまたはＩｇＡの免疫グロブリン分子の優先的タンパク質分解性切断により生成され得る。しかしながら、Ｆｖ断片は、より一般的には、当技術分野において知られた組換え技術を用いて導き出される。Ｆｖ断片は、天然の抗体分子の抗原認識および結合能力の大部分を保持する、抗原結合性部位を含む非共有結合性ＶＨ：：ＶＬヘテロダイマーを含む。Inbar et al., PNAS USA. 69:2659-2662, 1972；Hochman et al., Biochem. 15:2706-2710, 1976；および Ehrlich et al., Biochem. 19:4091-4096, 1980参照。

【００５９】

ある特定の実施形態において、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）抗体が企図される。例えば、カッパボディ（Ill et al., Prot. Eng. 10:949-57, 1997）；ミニボディ（Martin et al., EMBO J 13:5305-9, 1994）；ダイアボディ（Holliger et al., PNAS 90: 6444-8, 1993）；またはＪａｎｕｓｉｎｓ（Traunecker et al., EMBO J 10: 3655-59, 1991；およびTraunecker et al., Int. J. Cancer Suppl. 7:51-52, 1992）が、所望の特異性を有する抗体を選択することに関して本出願の教示に従って、標準分子生物学技術を用いて調製され得る。

【００６０】

一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）ポリペプチドは、ペプチドをコードするリンカーによって連結されたＶＨコード遺伝子およびＶＬコード遺伝子を含む遺伝子融合体から発現する共有結合性ＶＨ：：ＶＬヘテロダイマーである。Huston et al.（PNAS USA. 85(16):5879-5883, 1988）。抗原結合性部位の構造と実質的に類似した３次元構造へとフォールドする、抗体Ｖ領域由来の天然で凝集された（しかし、化学的に分離された）軽鎖ポリペプチドおよび重鎖ポリペプチドをｓｃＦｖ分子へ変換するために化学構造を識別するいくつかの方法が記載されている。例えば、Ｈｕｓｔｏｎらの米国特許第５，０９１，５１３号明細書および第５，１３２，４０５号明細書；ならびにＬａｄｎｅｒらの米国特許第４，９４６，７７８号明細書参照。

【００６１】

ある特定の実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片は、ヒト化される。これらの実施形態は、非ヒト種からの免疫グロブリンに由来した抗原結合性部位、ならびにヒト免疫グロブリンの構造および／または配列に基づいた分子の残りの免疫グロブリン構造を有する、一般的には組換え技術を用いて調製された、キメラ分子を指す。抗原結合性部位は、定常ドメイン上へ融合した完全な可変ドメインか、または可変ドメインにおける適切なフレームワーク領域上へグラフトされたＣＤＲのみかのいずれかを含み得る。エピトープ結合性部位は、野生型であり得、または１つもしくは複数のアミノ酸置換によって改変され得る。これは、ヒト個体における免疫原としての定常領域を除去するが、外来の可変領域に対する免疫応答の可能性は残存する（LoBuglio et al., PNAS USA 86:4220-4224, 1989；Queen et al., PNAS USA. 86:10029-10033, 1988；Riechmann et al., Nature. 332:323-327, 1988）。抗体のヒト化のための実例的な方法には、米国特許第７，４６２，６９７号明細書に記載された方法が挙げられる。

【００６２】

別のアプローチは、ヒト由来定常領域を与えることだけでなく、ヒト型へできる限り近づくようにそれらを再形成するために、可変領域を改変することにもまた焦点を合わせる。所定の種において相対的に保存され、かつ推定上、相補性決定領域（ＣＤＲ）についてのスキャフォールドを与える４つのフレームワーク領域（ＦＲ）により隣接された、重鎖と軽鎖の両方の可変領域が問題のエピトープに応答して変化しかつ結合能を決定する３つの相補性決定領域（ＣＤＲ）を含有することは知られている。非ヒト抗体が特定のエピトープに関して調製された時、その可変領域は、ヒト抗体に存在するＦＲ上に非ヒト抗体に由来したＣＤＲをグラフトすることにより、「再形成されて」または「ヒト化されて」、

改変され得る。このアプローチの様々な抗体への適用は、Sato et al., Cancer Res. 53:851-856, 1993；Riechmann et al., Nature 332:323-327, 1988；Verhoeyen et al., Science 239:1534-1536, 1988；Kettleborough et al., Protein Engineering. 4:773-3783, 1991；Maeda et al., Human Antibodies Hybridoma 2:124-134, 1991；Gorman et al., PNAS USA. 88:4181-4185, 1991；Tempest et al., Bio/Technology 9:266-271, 1991；Co et al., PNAS USA. 88:2869-2873, 1991；Carter et al., PNAS USA. 89:4285-4289, 1992；およびCo et al., J Immunol. 148:1149-1154, 1992により報告されている。いくつかの実施形態において、ヒト化抗体は、全てのＣＤＲ配列を保存する（例えば、マウス抗体由来の全ての６つのＣＤＲを含有するヒト化マウス抗体）。他の実施形態において、ヒト化抗体は、最初の抗体に対して変化している１つまたは複数のＣＤＲ（１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ）を有し、そのＣＤＲはまた、最初の抗体由来の１つまたは複数のＣＤＲに「由来した」１つまたは複数のＣＤＲと呼ばれる。

【００６３】

ある特定の実施形態において、抗体は「キメラ」抗体である。この点に関して、キメラ抗体は、異なる抗体の異種性Ｆｃ部分と作動可能に連結されたまたは別なふうに融合された抗体の抗原結合性断片で構成される。ある特定の実施形態において、Ｆｃドメインまたは異種性Ｆｃドメインはヒト起源である。ある特定の実施形態において、Ｆｃドメインまたは異種性Ｆｃドメインはマウス起源である。他の実施形態において、異種性Ｆｃドメインは、親抗体とは異なるＩｇクラス由来であり得、そのクラスには、ＩｇＡ（サブクラスＩｇＡ１およびＩｇＡ２を含む）、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ（サブクラスＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４を含む）、およびＩｇＭが挙げられる。さらなる実施形態において、異種性Ｆｃドメインは、異なるＩｇクラスの１つまたは複数に由来のＣＨ２およびＣＨ３ドメインで構成され得る。ヒト化抗体に関して上記で述べられているように、キメラ抗体の抗原結合性断片は、本明細書に記載された抗体のＣＤＲの１つもしくは複数のみ（例えば、本明細書に記載された抗体の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＣＤＲ）を含み得、または可変ドメイン全体（ＶＬ、ＶＨ、または両方）を含み得る。

【００６４】

本明細書で用いられる場合、疾患または有害反応を発生する「リスクがある」対象は、本明細書に記載された処置方法の前に、検出可能な疾患または疾患の症状を有している場合もあるし、有していない場合もあり、検出可能な疾患または疾患の症状を示している場合もあるし、示していない場合もある。「リスクがある」とは、本明細書に記載されているような、および当技術分野において知られた、疾患の発生に相関する測定可能なパラメータである、１つまたは複数のリスク因子を対象が有することを意味する。これらのリスク因子の１つまたは複数を有する対象は、これらのリスク因子の１つまたは複数をもたない対象より、疾患または有害反応を発生する高い確率を有する。

【００６５】

「生体適合性の」は、一般的には、細胞または対象の生物学的機能に害がなく、かつアレルゲン性および疾患状態を含む、容認できない毒性を少しも生じないだろう、材料または化合物を指す。

【００６６】

用語「結合」は、２つの分子間の、例えば、塩架橋および水架橋などの相互作用を含む、共有結合性、静電気的、疎水性、およびイオン性、ならびに／または水素結合の相互作用による直接的会合を指す。

【００６７】

用語「バイオアベイラビリティ」は、患者へ投与された所定量の作用物質（例えば、抗体）の全身アベイラビリティ（例えば、血液／血漿中レベル）を指す。バイオアベイラビリティは、投与された剤形から全身循環に達する時間（速度）と総量（割合）の両方の測定値を示す絶対項である。

【００６８】
この開示を通して、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、語「含む（comprise）」、「含む（comprises）」、および「含むこと（comprising）」は、述べられたステップまたは要素またはステップもしくは要素の群の包含を意味するが、任意の他のステップまたは要素またはステップもしくは要素の群の排除を意味するものではないと理解される。
【００６９】
「からなること（consisting of）」とは、その句「からなること（consisting of）」に続くものは何でも含み、かつそれらに限定されることを意味する。したがって、句「からなること（consisting of）」は、列挙された要素が必要とされまたは必須であること、および他の要素が存在し得ないことを示す。「から本質的になること（consisting essentially of）」とは、その句の後に列挙されたいかなる要素も含み、かつ列挙された要素についての本開示に特定化された活性または作用に干渉せずまたは寄与しない他の要素に限定されることを意味する。したがって、句「から本質的になること（consisting essentially of）」は、列挙された要素は必要とされまたは必須であるが、他の要素は任意選択であり、それらが、列挙された要素の活性または作用に著しく影響するかどうかに依存して、存在する場合もあるし存在しない場合もあることを示す。
【００７０】
抗体の関連における用語「エフェクター機能」は、例えば、古典的補体経路の活性化、またはＦｃ受容体の会合を通してなど、免疫系の他のアームと会合するその抗体の能力を指す。補体依存性経路は主に、Ｃ１複合体内のＣ１ｑ（C1q with the C1 complex）の、クラスター化抗体Ｆｃドメインとの相互作用により駆動される。抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）は主に、それ自体標的細胞と結合しているＩｇＧのＦｃ領域と結合するエフェクター細胞（ナチュラルキラー細胞、マクロファージ、単球、および好酸球）の表面上のＦｃ受容体（ＦｃＲ）の相互作用により駆動される。Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）は、抗体媒介性（液性）免疫応答を細胞性エフェクター機能へ接続する重要な免疫制御受容体である。全てのクラスの免疫グロブリンに対する受容体が同定されており、ＦｃγＲ（ＩｇＧ）、ＦｃεＲＩ（ＩｇＥ）、ＦｃαＲＩ（ＩｇＡ）、ＦｃμＲ（ＩｇＭ）、およびＦｃδＲ（ＩｇＤ）を含む。白血球上に見出される、ヒトＩｇＧに対する受容体の少なくとも３つのクラス：ＣＤ６４（ＦｃγＲＩ）、ＣＤ３２（ＦｃγＲＩＩａ、ＦｃγＲＩＩｂ、およびＦｃγＲＩＩｃ）、およびＣＤ１６（ＦｃγＲＩＩＩａおよびＦｃγＲＩＩＩｂ）がある。ＦｃγＲＩは、高親和性の受容体（ナノモル濃度範囲ＫＤ）として分類され、一方、ＦｃγＲＩＩおよびＦｃγＲＩＩＩは、低～中の親和性（マイクロモル濃度範囲ＫＤ）である。Ｆｃ結合により、シグナル伝達経路が、トリガーされ、その結果、標的細胞の破壊を仲介する、溶解性酵素、パーフォリン、グランザイム、および腫瘍壊死因子などの様々な物質の分泌を生じる。ＡＤＣＣエフェクター機能のレベルは、ヒトＩｇＧサブタイプによって異なる。これは、アロタイプおよび特異的なＦｃｖＲに依存するが、簡単に言えば、ＡＤＣＣエフェクター機能は、ヒトＩｇＧ１およびＩｇＧ３について「高く」、ＩｇＧ２およびＩｇＧ４について「低い」。
【００７１】
用語「エンドトキシンフリー」または「実質的にエンドトキシンフリー」は、エンドトキシンの多くても痕跡量（例えば、対象に臨床的に有害な生理的効果を生じない量）、好ましくはエンドトキシンの検出不可能な量を含有する組成物、溶媒、および／または容器を一般的には指す。エンドトキシンは、ある特定の微生物、例えば、細菌、典型的には、グラム陰性細菌に関連した毒素であるが、エンドトキシンは、リステリア・モノサイトゲネス（Listeria monocytogenes）などのグラム陽性細菌に見出され得る。最もよく見られるエンドトキシンは、様々なグラム陰性細菌の外膜に見出されるリポ多糖（ＬＰＳ）またはリポオリゴ糖（ＬＯＳ）であり、それは、これらの細菌が疾患を引き起こす能力において中心的な病原性特徴を表す。ヒトにおける少量のエンドトキシンは、いくつかある有害な生理的効果の中でも、発熱、血圧の低下、ならびに炎症および凝固の活性化を生じ

得る。

【００７２】

したがって、医薬的な製造において、薬剤製造物および／または薬物容器からエンドトキシンの大部分または全ての痕跡を除去することが望ましい場合が多く、少量でもヒトにおいて有害効果を引き起こす可能性があるからである。この目的のために、脱パイロジェンオーブンが用いられ得、たいていのエンドトキシンを破壊するのに、３００℃を超す温度が典型的には必要とされるためである。例として、シリンジまたはバイアルなどの主なパッケージング材料に基づいて、２５０℃のガラス温度と３０分間の保持時間の組合せが、エンドトキシンレベルの３ｌｏｇ低下を達成するのに十分な場合が多い。エンドトキシンを除去する他の方法が企図され、それには、本明細書に記載されているような、および当技術分野において知られた、例えば、クロマトグラフィーおよび濾過方法が挙げられる。

【００７３】

エンドトキシンは、当技術分野において知られた日常的技術を用いて検出することができる。例えば、リムルスアメボサイトライセート（Limulus Amoebocyte Lysate）アッセイ（カブトガニ由来の血液を利用する）は、エンドトキシンの存在を検出するための非常に感度の高いアッセイである。この検査において、非常に低いレベルのＬＰＳが、リムルスライセートの検出可能な凝固を、この反応を増幅する強力な酵素カスケードにより、引き起こすことができる。エンドトキシンはまた、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）により定量化することができる。実質的にエンドトキシンフリーであるために、エンドトキシンレベルは、活性化合物の１ｍｇあたり約０．００１ＥＵ未満、０．００５ＥＵ未満、０．０１ＥＵ未満、０．０２ＥＵ未満、０．０３ＥＵ未満、０．０４ＥＵ未満、０．０５ＥＵ未満、０．０６ＥＵ未満、０．０８ＥＵ未満、０．０９ＥＵ未満、０．１ＥＵ未満、０．５ＥＵ未満、１．０ＥＵ未満、１．５ＥＵ未満、２ＥＵ未満、２．５ＥＵ未満、３ＥＵ未満、４ＥＵ未満、５ＥＵ未満、６ＥＵ未満、７ＥＵ未満、８ＥＵ未満、９ＥＵ未満、または１０ＥＵ未満であり得る。典型的には、１ｎｇのリポ多糖（ＬＰＳ）は、約１～１０ＥＵに対応する。

【００７４】

「エピトープ」は、抗体の可変領域の結合性ポケットまたはパラトープと結合性相互作用を形成する能力がある、抗原または他の高分子のその部分を含む。そのような結合性相互作用は、ＣＤＲの１個または複数のアミノ酸残基との分子間接触として顕在化し得る。エピトープは、直鎖状ペプチド配列であり得、または不連続なアミノ酸配列で構成され得る（すなわち、「立体構造的な」または「断続的な」）。したがって、エピトープは、抗原、例えば、ＶＰ１ポリペプチドの一次構造に関して連続的または不連続的であり得る。結合性タンパク質は、１つまたは複数のアミノ酸配列を認識することができる；したがって、エピトープは、１つより多い異なるアミノ酸配列を定義し得る。特定の実施形態において、エピトープは、参照配列または本明細書に記載された標的分子（例えば、表Ｖ１参照）の約または少なくとも約３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、もしくは２０個、または約３個以下、４個以下、５個以下、６個以下、７個以下、８個以下、９個以下、１０個以下、１１個以下、１２個以下、１３個以下、１４個以下、１５個以下、１６個以下、１７個以下、１８個以下、１９個以下、もしくは２０個以下の連続したアミノ酸（すなわち、直鎖状エピトープ）または不連続なアミノ酸（すなわち、立体構造エピトープ）を含むか、それらからなるか、またはそれらから本質的になる。結合性タンパク質により認識されるエピトープは、当業者によく知られたペプチドマッピングおよび配列分析技術により決定することができる。

【００７５】

用語「最大半量効果濃度」または「ＥＣ$_{50}$」は、ベースラインとある特定の曝露時間後の最大値との中間における応答を誘導する、本明細書に開示されているような作用物質（例えば、抗体）の濃度を指す；したがって、段階的用量反応曲線のＥＣ$_{50}$は、最大効

果の５０％が観察される化合物の濃度を表す。ＥＣ$_{50}$はまた、インビボでの最大効果の５０％を得るために必要とされる血漿中濃度を表す。例えば、ある場合では、ＥＣ$_{50}$は、ウイルス感染が５０％、中和される、抗体の濃度である。同様に、「ＥＣ$_{90}$」は、最大効果の９０％が観察される作用物質または組成物の濃度を指す。例えば、ある場合では、ＥＣ$_{90}$は、ウイルス感染が９０％、中和される、抗体の濃度である。「ＥＣ$_{90}$」は、「ＥＣ$_{50}$」およびヒル傾きから計算することができ、またはそれは、当技術分野における日常的知識を用いて、データから直接的に決定することができる。いくつかの実施形態において、作用物質（例えば、抗体）のＥＣ$_{50}$は、約０．０１ｎＭ未満、０．０５ｎＭ未満、０．１ｎＭ未満、０．２ｎＭ未満、０．３ｎＭ未満、０．４ｎＭ未満、０．５ｎＭ未満、０．６ｎＭ未満、０．７ｎＭ未満、０．８ｎＭ未満、０．９ｎＭ未満、１ｎＭ未満、２ｎＭ未満、３ｎＭ未満、４ｎＭ未満、５ｎＭ未満、６ｎＭ未満、７ｎＭ未満、８ｎＭ未満、９ｎＭ未満、１０ｎＭ未満、１１ｎＭ未満、１２ｎＭ未満、１３ｎＭ未満、１４ｎＭ未満、１５ｎＭ未満、１６ｎＭ未満、１７ｎＭ未満、１８ｎＭ未満、１９ｎＭ未満、２０ｎＭ未満、２５ｎＭ未満、３０ｎＭ未満、４０ｎＭ未満、５０ｎＭ未満、６０ｎＭ未満、７０ｎＭ未満、８０ｎＭ未満、９０ｎＭ未満、１００ｎＭ未満、２００ｎＭ未満、または５００ｎＭ未満である。いくつかの実施形態において、作用物質は、約１ｎＭ以下のＥＣ$_{50}$値を有する。

【００７６】

用語「最大半量阻害濃度」または「ＩＣ$_{50}$」は、ベースライン対照と最大可能なシグナルとの中間（５０％）におけるシグナルを誘導する、本明細書に記載された作用物質（例えば、抗体）の濃度を指す。例えば、ある場合では、ＩＣ$_{50}$は、ＶＰ１抗原上の利用可能な結合性部位の５０％が占有される、抗体の濃度である。

【００７７】

抗体などの作用物質の「半減期」は、作用物質がそれの薬理的、生理的、または他の活性を、生物体の血清もしくは組織への投与の時点におけるそのような活性に対してまたは任意の他の規定された時点に対して、半分失うのにかかる時間を指し得る。「半減期」はまた、作用物質の量または濃度が、生物体の血清もしくは組織への投与の時点におけるそのような量もしくは濃度に対してまたは任意の他の規定された時点に対して、生物体の血清または組織へ投与された開始量の半分だけ、低下するのにかかる時間を指し得る。半減期は、血清および／または任意の１つもしくは複数の選択された組織中で測定することができる。

【００７８】

用語「調節すること」および「変化させること」は、典型的には対照に対して統計的に有意なまたは生理的に有意な量または程度で、「増加させること」、「増強すること」、または「刺激すること」、加えて、「減少させること」または「低下させること」を含む。「増加した」、「刺激された」、または「増強された」量は、典型的には、「統計的に有意な」量であり、組成物なし（例えば、作用物質の非存在）または対照組成物により産生される量の１．１倍、１．２倍、１．５倍、２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、１５倍、２０倍、３０倍、４０倍、５０倍、６０倍、７０倍、８０倍、９０倍、１００倍、またはそれ以上（例えば、５００倍、１０００倍）（間にある全ての整数および範囲を含む。例えば、１．５、１．６、１．７、１．８など）である増加を含み得る。「減少した」または「低下した」量は、典型的には、「統計的に有意な」量であり、組成物なし（例えば、作用物質の非存在）または対照組成物により産生される量の１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または１００％減少（間にある全ての整数および範囲を含む）を含み得る。比較および「統計的に有意な」量の例は、本明細書に記載されている。

【００７９】

「中和」は、ウイルス遺伝子発現の非存在により示されるような、宿主細胞のウイルス

感染の阻害を指す。いずれの一つの理論にも囚われるつもりはないが、特定の抗体による中和の機構は、ウイルスカプシドタンパク質の細胞表面受容体との相互作用をブロックすること、またはウイルスゲノムの宿主細胞の核への送達前の侵入および輸送プロセスの任意のステージの破壊を含み得る。

【００８０】

用語「ポリペプチド」、「タンパク質」、および「ペプチド」は、交換可能に用いられ、いかなる特定の長さにも制限されない、アミノ酸のポリマーを意味する。用語「酵素」は、ポリペプチドまたはタンパク質の触媒を含む。その用語は、ミリストイル化、硫酸化、グリコシル化、リン酸化、およびシグナル配列の付加または欠失などの改変を含む。用語「ポリペプチド」または「タンパク質」は、アミノ酸の１つまたは複数の鎖を意味し、各鎖が、ペプチド結合によって共有結合性に連結されたアミノ酸を含み、かつそのポリペプチドまたはタンパク質が、非共有結合性に連結されたおよび／またはペプチド結合によって共有結合性に互いに連結された複数の鎖を含み、天然タンパク質、すなわち、天然に存在しかつ具体的には非組換え細胞または遺伝子操作されたもしくは組換え細胞により産生されるタンパク質の配列を有し得、ならびに天然タンパク質のアミノ酸配列を有する分子または天然配列からの欠失、それへの付加、および／または１個もしくは複数のアミノ酸の置換を有する分子を含み得る。ある特定の実施形態において、ポリペプチドは、１つまたは複数の組換えＤＮＡ分子（典型的には、そうでなければ細胞において見出されないだろう、異種性ポリヌクレオチド配列またはポリヌクレオチド配列の組合せから構成されている）を含む組換え細胞により産生される、「組換え」ポリペプチドである。

【００８１】

本明細書で言及される、用語「単離された」ポリペプチドまたはタンパク質は、対象タンパク質が、（１）それが、典型的には天然で一緒に見出される少なくともいくつかの他のタンパク質を含まないこと、（２）同じ源由来、例えば同じ種由来の他のタンパク質を本質的に含まないこと、（３）異なる種由来の細胞により発現すること、（４）それが天然で付随しているポリヌクレオチド、脂質、糖質、もしくは他の材料の少なくとも約５０パーセントから分離されていること、（５）「単離されたタンパク質」が天然で付随しているタンパク質の部分を、（共有結合性または非共有結合性相互作用により）付随していないこと、（６）それが天然で付随していないポリペプチドと、（共有結合性または非共有結合性相互作用により）作動可能に付随していること、または（７）天然で存在しないことを意味する。そのような単離されたタンパク質は、ゲノムＤＮＡ、ｃＤＮＡ、ｍＲＮＡ、もしくは他のＲＮＡによりコードされ得、または合成起源であり得（ｏｆ ｍａｙ ｂｅ ｏｆ ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ ｏｒｉｇｉｎ）、またはそれらの任意の組合せであり得る。ある特定の実施形態において、単離されたタンパク質は、それの使用（治療、診断、予防、研究、または他の使用）に干渉するだろう、それの天然環境で見出されるタンパク質もしくはポリペプチドまたは他の夾雑物を実質的に含まない。用語「単離された抗体」は、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を含む。しかしながら、１つの抗原と特異的に結合する単離された抗体は、他の抗原との交差反応性を有する場合がある。さらに、単離された抗体は、他の細胞材料および／または化学物質を実質的に含み得ない。

【００８２】

用語「ポリヌクレオチド」および「核酸」は、ｍＲＮＡ、ＲＮＡ、ｃＲＮＡ、ｃＤＮＡ、およびＤＮＡを含む。その用語は、典型的には、少なくとも１０塩基長の、リボヌクレオチドかもしくはデオキシリボヌクレオチドか、またはいずれかの型のヌクレオチドの改変型かのいずれかのヌクレオチドのポリマー型を指す。その用語は、ＤＮＡの一本鎖型および二本鎖型を含む。用語「単離されたＤＮＡ」および「単離されたポリヌクレオチド」および「単離された核酸」は、特定の種の全ゲノムＤＮＡを含まずに、単離されている分子を指す。したがって、ポリペプチドをコードする単離されたＤＮＡセグメントは、１つまたは複数のコード配列を含有するＤＮＡセグメントがさらに実質的に、そのＤＮＡセグメントが得られる種の全ゲノムＤＮＡから離れて単離され、またはそれを含まずに精製されていることを指す。

【００８３】
ある特定の実施形態において、組成物における任意の所定の作用物質（例えば、抗体）の「純度」が定義され得る。例として、ある特定の組成物は、例としてかつ決して限定することなく、化合物を分離、同定、および定量化するために生化学および分析化学において頻繁に用いられる周知の型のカラムクロマトグラフィーである高速液体クラマトグラフィー（ＨＰＬＣ）により測定された場合、タンパク質に基づいてまたは重量－重量に基づいて、その間の全ての小数および範囲を含めて、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％純粋であるポリペプチド作用物質などの作用物質を含み得る。

【００８４】
用語「参照配列」は一般的に、別の配列が比較されることになっている核酸コード配列またはアミノ酸配列を指す。名前によって記載されたものならびに表および配列表に記載されたものを含む、本明細書に記載された全てのポリペプチドおよびポリヌクレオチド配列は、参照配列として含まれる。

【００８５】
ある特定の実施形態は、本明細書に記載されたポリペプチド（例えば、抗体）およびそれをコードするポリヌクレオチドの生物学的活性のある「バリアント」および「断片」を含む。「バリアント」は、参照ポリペプチドまたはポリヌクレオチドに対して、１つまたは複数の置換、付加、欠失、および／または挿入を含有する（例えば、表および配列表を参照）。バリアントポリペプチドまたはポリヌクレオチドは、本明細書に記載されているような参照配列と少なくとも約５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上の配列同一性または類似性または相同性を有し、かつその参照配列の活性を実質的に保持する、アミノ酸またはヌクレオチド配列を含む。参照配列からなる配列、または１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個、１６個、１７個、１８個、１９個、２０個、３０個、４０個、５０個、６０個、７０個、８０個、９０個、１００個、１１０個、１２０個、１３０個、１４０個、１５０個、もしくはそれ以上のアミノ酸もしくはヌクレオチドの付加、欠失、挿入、もしくは置換により参照配列と異なりかつその参照配列の活性を実質的に保持する配列もまた含まれる。ある特定の実施形態において、付加または欠失は、Ｃ末端および／またはＮ末端の付加および／または欠失を含む。

【００８６】
本明細書で用いられる場合、用語「配列同一性」、または例えば、「と５０％同一の配列」を含む用語は、配列が、比較のウィンドウにわたって、１ヌクレオチドずつに基づいてまたは１アミノ酸ずつに基づいて、同一である程度を指す。したがって、「配列同一性のパーセンテージ」は、比較のウィンドウにわたって２つの最適にアラインメントされた配列を比較し、同一の核酸塩基（例えば、Ａ、Ｔ、Ｃ、Ｇ、Ｉ）または同一のアミノ酸残基（例えば、Ａｌａ、Ｐｒｏ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｐｈｅ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ、Ｈｉｓ、Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ、Ｃｙｓ、およびＭｅｔ）が両方の配列に存在する位置の数を決定して、一致した位置の数を生じ、その一致した位置の数を、比較のウィンドウにおける位置の総数（すなわち、ウィンドウサイズ）で割り、その結果に１００を掛けて、配列同一性のパーセンテージを生じることにより計算され得る。比較ウィンドウをアラインメントするための配列の最適なアラインメントは、アルゴリズム（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｐａｃｋａｇｅ Ｒｅｌｅａｓｅ ７．０におけるＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＦＡＳＴＡ、およびＴＦＡＳＴＡ、Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ、５７５ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｄｒｉｖｅ Ｍａｄｉｓｏｎ、Ｗｉｓ．、ＵＳＡ）のコンピュータによる実行によりまたは精査により行われ得、最良のアラインメント（すなわち、結果として、比較ウィンドウにわたる最も高いパーセンテージ相同性を生じる）は、選択された様々な方法のいずれかにより作成され得る。例えばAltschul et al., Nucl. Acids Res. 2

5:3389, 1997により開示されているように、ＢＬＡＳＴファミリーのプログラムへも照会され得る。

【００８７】

用語「溶解度」は、本明細書に提供された作用物質（例えば、抗体）の、液体溶媒中に溶解して、均一な溶液を形成する性質を指す。溶解度は、典型的には、溶媒の単位体積あたりの溶質の質量（溶媒１ｋｇあたり溶質のｇ、１ｄＬ（１００ｍＬ）あたりのｇ、ｍｇ／ｍｌなど）、容積モル濃度、重量モル濃度、モル分率、または濃度の他の類似した記載のいずれかにより、濃度として表現される。溶媒量あたりに溶解することができる溶質の最大平衡量は、温度、圧力、ｐＨ、および溶媒の性質を含む、特定化された条件下でのその溶媒中のその溶質の溶解度である。ある特定の実施形態において、溶解度は、生理的ｐＨまたは他のｐＨ、例えば、ｐＨ５．０、ｐＨ６．０、ｐＨ７．０、ｐＨ７．４、ｐＨ７．６、ｐＨ７．８、またはｐＨ８．０（例えば、約ｐＨ５～８）で測定される。ある特定の実施形態において、溶解度は、水、またはＰＢＳもしくはＮａＣｌ（$NaPO_4$含むまたは含まない）などの生理的バッファー中で測定される。具体的な実施形態において、溶解度は、相対的に低いｐＨ（例えば、ｐＨ６．０）で、かつ相対的に高い塩（例えば、５００ｍＭ　ＮａＣｌおよび１０ｍＭ　$NaPO_4$）で、測定される。ある特定の実施形態において、溶解度は、血液または血清などの生物学的流体（溶媒）中で測定される。ある特定の実施形態において、温度は、約室温（例えば、約２０℃、２１℃、２２℃、２３℃、２４℃、２５℃）または約体温（３７℃）であり得る。ある特定の実施形態において、作用物質は、室温または３７℃において、少なくとも約０．１ｍｇ／ｍｌ、０．２ｍｇ／ｍｌ、０．３ｍｇ／ｍｌ、０．４ｍｇ／ｍｌ、０．５ｍｇ／ｍｌ、０．６ｍｇ／ｍｌ、０．７ｍｇ／ｍｌ、０．８ｍｇ／ｍｌ、０．９ｍｇ／ｍｌ、１ｍｇ／ｍｌ、２ｍｇ／ｍｌ、３ｍｇ／ｍｌ、４ｍｇ／ｍｌ、５ｍｇ／ｍｌ、６ｍｇ／ｍｌ、７ｍｇ／ｍｌ、８ｍｇ／ｍｌ、９ｍｇ／ｍｌ、１０ｍｇ／ｍｌ、１１ｍｇ／ｍｌ、１２ｍｇ／ｍｌ、１３ｍｇ／ｍｌ、１４ｍｇ／ｍｌ、１５ｍｇ／ｍｌ、１６ｍｇ／ｍｌ、１７ｍｇ／ｍｌ、１８ｍｇ／ｍｌ、１９ｍｇ／ｍｌ、２０ｍｇ／ｍｌ、２５ｍｇ／ｍｌ、３０ｍｇ／ｍｌ、４０ｍｇ／ｍｌ、５０ｍｇ／ｍｌ、６０ｍｇ／ｍｌ、７０ｍｇ／ｍｌ、８０ｍｇ／ｍｌ、９０ｍｇ／ｍｌ、または１００ｍｇ／ｍｌの溶解度を有する。

【００８８】

「対象」または「それを必要とする対象」または「患者」または「それを必要とする患者」は、ヒト対象などの哺乳動物対象を含む。

【００８９】

「実質的に」または「本質的に」は、ほとんど全体的にまたは完全にということ、例として、ある所定の量の９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上を意味する。

【００９０】

「統計的に有意な」とは、その結果が偶然生じたようなことはありそうにないことを意味する。統計的有意性は、当技術分野において知られた任意の方法により決定することができる。有意性の一般的に用いられる尺度には、ｐ値が挙げられ、それは、帰無仮説が真実ならば、観察された事象が生じるだろう頻度または確率である。得られたｐ値が有意水準より小さいならば、帰無仮説は棄却される。単純事例において、有意水準は、０．０５以下のｐ値において定義される。

【００９１】

「治療反応」は、１つまたは複数の治療剤の投与に基づいた症状の改善（持続するかどうかに関わらず）を指す。

【００９２】

本明細書で用いられる場合、用語「治療的有効量」、「治療的用量」、「予防的有効量」、または「診断的有効量」は、投与後の所望の生物学的応答を誘発するのに必要とされる作用物質（例えば、抗ポリオーマウイルス抗体）の量である。

【００９３】

本明細書で用いられる場合、対象（例えば、ヒトなどの哺乳動物）または細胞の「処置」は、個体または細胞の自然経過を変化させようとして用いられる任意の型の介入である。処置には、非限定的に、医薬組成物の投与が挙げられ、処置は、予防的にか、または病的事象の開始もしくは病原体との接触の後にかのいずれかで、実施され得る。「予防的」処置も含まれ、それは、処置されることになっている疾患もしくは状態の進行の速度を低下させること、その疾患もしくは状態の発症を遅らせること、またはそれの発症の重症度を低下させることを目的とし得る。「処置」または「予防」は、必ずしも、疾患もしくは状態またはその関連した症状の完全な根絶、治癒、または防止を示すとは限らない。

【００９４】

用語「野生型」は、集団において最も頻繁に観察される遺伝子または遺伝子産物を指し、したがって、恣意的に、その遺伝子の「正常な」または「野生型」の形にデザインされる。

【００９５】

この明細書における各実施形態は、明確に別なふうに言及されない限り、あらゆる他の実施形態に適用され得る。

【００９６】

上記で述べられているように、本開示の実施形態は、１つまたは複数のポリオーマウイルス中和抗体、加えてその抗原結合性断片の投与レジメンおよび最適な投薬量に関する。

【００９７】

例えば、ある特定の実施形態は、それを必要とするヒト対象におけるＢＫまたはＪＣポリオーマウイルス感染の処置のための投与レジメンであって、

（ａ）ポリオーマウイルスのＶＰ１タンパク質と特異的に結合するポリオーマウイルス中和抗体またはその抗原結合性断片の投薬量を対象に非経口的に投与するステップ；

（ｂ）対象において抗体またはその抗原結合性断片の血清中または組織中レベルを測定するステップ；および

（ｃ）血清中または組織中トラフ濃度（Ｃｔｒｏｕｇｈ）が約３～８６０μｇ／ｍＬ未満に降下する前に抗体またはその抗原結合性断片のさらなる投薬量を投与するステップ

を含み、投与レジメンが、処置の間中、抗体またはその抗原結合性断片の血清中または組織中濃度をＣｔｒｏｕｇｈより上に維持する、投与レジメンに関する。

【００９８】

「トラフ濃度」または「Ｃｔｒｏｕｇｈ」は、次の投薬量の投与前の、作用物質の最も低い血清中または組織中濃度を指す。定期的投与について、Ｃｔｒｏｕｇｈは、典型的には、例えば、最適なウイルス中和活性を維持しかつ過剰投与を回避するために、次の投与量の投与の直前に測定される。

【００９９】

ある特定の実施形態において、ステップ（ｃ）におけるＣｔｒｏｕｇｈは、血漿について決定され、その投与レジメンは、血漿中Ｃｔｒｏｕｇｈが約１５０～８６０μｇ／ｍＬ、または約１５０μｇ／ｍＬ、１６０μｇ／ｍＬ、１７０μｇ／ｍＬ、１８０μｇ／ｍＬ、１９０μｇ／ｍＬ、２００μｇ／ｍＬ、２１０μｇ／ｍＬ、２２０μｇ／ｍＬ、２３０μｇ／ｍＬ、２４０μｇ／ｍＬ、２５０μｇ／ｍＬ、２６０μｇ／ｍＬ、２７０μｇ／ｍＬ、２８０μｇ／ｍＬ、２９０μｇ／ｍＬ、３００μｇ／ｍＬ、３１０μｇ／ｍＬ、３２０μｇ／ｍＬ、３３０μｇ／ｍＬ、３４０μｇ／ｍＬ、３５０μｇ／ｍＬ、３６０μｇ／ｍＬ、３７０μｇ／ｍＬ、３８０μｇ／ｍＬ、３９０μｇ／ｍＬ、４００μｇ／ｍＬ、４１０μｇ／ｍＬ、４２０μｇ／ｍＬ、４３０μｇ／ｍＬ、４４０μｇ／ｍＬ、４５０μｇ／ｍＬ、４６０μｇ／ｍＬ、４７０μｇ／ｍＬ、４８０μｇ／ｍＬ、４９０μｇ／ｍＬ、５００μｇ／ｍＬ、５１０μｇ／ｍＬ、５２０μｇ／ｍＬ、５３０μｇ／ｍＬ、５４０μｇ／ｍＬ、５５０μｇ／ｍＬ、５６０μｇ／ｍＬ、５７０μｇ／ｍＬ、５８０μｇ／ｍＬ、５９０μｇ／ｍＬ、６００μｇ／ｍＬ、６１０μｇ／ｍＬ、２０μｇ／ｍＬ、６３０μｇ／ｍＬ、６４０μｇ／ｍＬ、６５０μｇ／ｍＬ、６６０μｇ／ｍＬ、６７０μｇ／ｍＬ、６８０μｇ／ｍＬ、６９０μｇ／ｍＬ、６００μｇ／ｍＬ、７１０μｇ／ｍＬ、７２０

μｇ／ｍＬ、７３０μｇ／ｍＬ、７４０μｇ／ｍＬ、７５０μｇ／ｍＬ、７６０μｇ／ｍＬ、７７０μｇ／ｍＬ、７８０μｇ／ｍＬ、７９０μｇ／ｍＬ、８００μｇ／ｍＬ、８１０μｇ／ｍＬ、８２０μｇ／ｍＬ、８３０μｇ／ｍＬ、８４０μｇ／ｍＬ、８５０μｇ／ｍＬ、もしくは８６０μｇ／ｍＬ未満に降下する前に、さらなる投薬量を投与することを含む。

【０１００】

いくつかの実施形態において、ステップ（ｃ）におけるＣｔｒｏｕｇｈは、特定の組織、例として、腎組織または膀胱組織についてのものである。単に例示を目的として、抗体またはその抗原結合性断片の血漿中濃度は、腎組織中濃度（例えば、腎臓Ｃｔｒｏｕｇｈは血漿Ｃｔｒｏｕｇｈの約１３．７％である）または膀胱組織中濃度（例えば、膀胱Ｃｔｒｏｕｇｈは、血漿Ｃｔｒｏｕｇｈの約１％である）を決定するために用いることができる。

【０１０１】

いくつかの実施形態において、ステップ（ｃ）におけるＣｔｒｏｕｇｈは、腎組織について決定され、その投与レジメンは、腎組織中のＣｔｒｏｕｇｈが約２３．５～１２０μｇ／ｍＬ、または約２３．５μｇ／ｍＬ、２５μｇ／ｍＬ、３０μｇ／ｍＬ、３５μｇ／ｍＬ、４０μｇ／ｍＬ、４５μｇ／ｍＬ、５０μｇ／ｍＬ、５５μｇ／ｍＬ、６０μｇ／ｍＬ、６５μｇ／ｍＬ、７０μｇ／ｍＬ、７５μｇ／ｍＬ、８０μｇ／ｍＬ、８５μｇ／ｍＬ、９０μｇ／ｍＬ、９５μｇ／ｍＬ、１００μｇ／ｍＬ、１０５μｇ／ｍＬ、１１０μｇ／ｍＬ、１１５μｇ／ｍＬ、または１２０μｇ／ｍＬ未満に降下する前にさらなる投薬量を投与することを含む。これらを始めとする関連した実施形態のいくつかにおいて、対象は、ＢＫウイルス関連腎症を有し、または有するリスクがある。

【０１０２】

いくつかの実施形態において、ステップ（ｃ）におけるＣｔｒｏｕｇｈは、膀胱組織について決定され、その投与レジメンは、膀胱組織中のＣｔｒｏｕｇｈが約３～１０μｇ／ｍＬ、または約３μｇ／ｍＬ、３．５μｇ／ｍＬ、４μｇ／ｍＬ、４．５μｇ／ｍＬ、５μｇ／ｍＬ、５．５μｇ／ｍＬ、６μｇ／ｍＬ、６．５μｇ／ｍＬ、７μｇ／ｍＬ、７．５μｇ／ｍＬ、８μｇ／ｍＬ、８．５μｇ／ｍＬ、９μｇ／ｍＬ、９．５μｇ／ｍＬ、または１０μｇ／ｍＬ未満に降下する前にさらなる投薬量を投与することを含む。これらを始めとする関連した実施形態のいくつかにおいて、対象は、ＢＫウイルス関連出血性膀胱炎を有し、または有するリスクがある。

【０１０３】

別々にか、または本明細書に記載された投与レジメンの一部としてかのいずれかで実施されるいくつかの実施形態は、１つまたは複数のポリオーマウイルス中和抗体、加えてその抗原結合性断片の最適な投薬量に関する。例として、ある特定の実施形態は、それを必要とするヒト対象においてＢＫまたはＪＣポリオーマウイルス感染を処置するための方法であって、ポリオーマウイルスのＶＰ１タンパク質と特異的に結合するポリオーマウイルス中和抗体またはその抗原結合性断片の投薬量を対象に非経口的に投与するステップを含み、投薬量が、約１０～３０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１０ｍｇ／ｋｇ、１１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、１３ｍｇ／ｋｇ、１４ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、１６ｍｇ／ｋｇ、１７ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇ、１９ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２１ｍｇ／ｋｇ、２２ｍｇ／ｋｇ、２３ｍｇ／ｋｇ、２４ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、２６ｍｇ／ｋｇ、２７ｍｇ／ｋｇ、２８ｍｇ／ｋｇ、２９ｍｇ／ｋｇ、もしくは３０ｍｇ／ｋｇ、または約１０～１５ｍｇ／ｋｇ、１０～２０ｍｇ／ｋｇ、１０～２５ｍｇ／ｋｇ、１５～２０ｍｇ／ｋｇ、１５～２５ｍｇ／ｋｇ、１５～３０ｍｇ／ｋｇ、２０～３０ｍｇ／ｋｇ、もしくは２５～３０ｍｇ／ｋｇである、方法に関する。

【０１０４】

用語「ＢＫＶ」または「ＢＫウイルス」は、ポリオーマウイルス科（Polyomaviridae）、オルトポリオーマウイルス属（Orthopolyomavirus）のメンバーを指す。ポリオーマウイルスは、およそ５，０００塩基対のゲノムを有する、正二十面体の無エンベロープの二本鎖ＤＮＡウイルスである。それらは、直径がおよそ４０～４５ｎＭである（Ben

nett et al., Microbes and Infection. 14:672-683, 2012）。「ＪＣＶ」または「ＪＣウイルス」は、ポリオーマウイルス科（Polyomaviridae）、オルトポリオーマウイルス属（Orthopolyomavirus）のメンバーを指す。ＪＣＶはＢＫＶと近縁であり、同様に、およそ５，０００塩基対のゲノムを有する、正二十面体の無エンベロープの二本鎖ＤＮＡウイルスである。それらは、直径がおよそ４０～４５ｎＭである（Johne et al., Arch. Virol. 156:1627-1634, 2011）。

【０１０５】

上記で述べられているように、抗体またはその抗原結合性断片は、ポリオーマウイルスのＶＰ１タンパク質と特異的に結合する。用語「ＶＰ１」は、主要なポリオーマウイルスカプシドサブユニットタンパク質を指す。「ＶＰ１五量体」は、ＶＰ１の５つの単量体で構成される。例示的なＶＰ１タンパク質は、下記の表Ｖ１に提供されている。

【０１０６】

【表１】

表 V1. VP1 タンパク質配列

種類	配列	配列番号
VP1 BKV 遺伝子型 I	MAPTKRKGECPGAAPKKPKEPVQVPKLLIKGGVEVLEVKTGVDAITEVECF LNPEMGDPDENLRGFSLKLSAENDFSSDSPERKMLPCYSTARIPLPNLNED LTCGNLLMWEAVTVQTEVIGITSMLNLHAGSQKVHEHGGGKPIQGSNFHFF AVGGDPLEMQGVLMNYRTKYPEGTITPKNPTAQSQVMNTDHKAYLDKNNAY PVECWIPDPSRNENTRYFGTFTGGENVPPVLHVTNTATTVLLDEQGVGPLC KADSLYVSAADICGLFTNSSGTQQWRGLARYFKIRLRKRSVKNPYPISFLL SDLINRRTQRVDGQPMYGMESQVEEVRVFDGTERLPGDPDMIRYIDKQGQL QTKML	1
VP1 BKV 遺伝子型 II	MAPTKRKGECPGAAPKKPKEPVQVPKLLIKGGVEVLEVKTGVDAITEVECF LNPEMGDPDDNLRGYSLKLTAENAFDSDSPDKKMLPCYSTARIPLPNLNED LTCGNLLMWEAVTVKTEVIGITSMLNLHAGSQKVHENGGGKPVQGSNFHFF AVGGDPLEMQGVLMNYRTKYPQGTITPKNPTAQSQVMNTDHKAYLDKNNAY PVECWIPDPSRNENTRYFGTYTGGENVPPVLHVTNTATTVLLDEQGVGPLC KADSLYVSAADICGLFTNSSGTQQWRGLARYFKIRLRKRSVKNPYPISFLL SDLINRRTQKVDGQPMYGMESQVEEVRVFDGTEQLPGDPDMIRYIDRQGQL QTKMV	2
VP1 BKV 遺伝子型 III	MAPTKRKGECPGAAPKKPKEPVQVPKLLIKGGVEVLEVKTGVDAITEVECF LNPEMGDPDDHLRGYSQHLSAENAFDSDSPDKKMLPCYSTARIPLPNLNED LTCGNLLMWEAVTVKTEVIGITSMLNLHAGSQKVHENGGGKPVQGSNFHFF AVGGDPLEMQGVLMNYRTKYPQGTITPKNPTAQSQVMNTDHKAYLDKNNAY PVECWIPDPSKNENTRYFGTYTGGENVPPVLHVTNTATTVLLDEQGVGPLC KADSLYVSAADICGLFTNSSGTQQWRGLARYFKIRLRKRSVKNPYPISFLL SDLINRRTQKVDGQPMYGMESQVEEVRVFDGTEQLPGDPDMIRYIDRQGQL QTKMV	3
VP1 BKV 遺伝子型 IV	MAPTKRKGECPGAAPKKPKEPVQVPKLLIKGGVEVLEVKTGVDAITEVECF LNPEMGDPDNDLRGYSLRLTAETAFDSDSPDRKMLPCYSTARIPLPNLNED LTCGNLLMWEAVTVKTEVIGITSMLNLHAGSQKVHENGGGKPIQGSNFHFF AVGGDPLEMQGVLMNYRTKYPEGTVTPKNPTAQSQVMNTDHKAYLDKNNAY PVECWIPDPSRNENTRYFGTYTGGENVPPVLHVTNTATTVLLDEQGVGPLC KADSLYVSAADICGLFTNSSGTQQWRGLPRYFKIRLRKRSVKNPYPISFLL SDLINRRTQRVDGQPMYGMESQVEEVRVFDGTEQLPGDPDMIRYIDRQGQL QTKMV	4
VP1 JCV	MAPTKRKGERKDPVQVPKLLIRGGVEVLEVKTGVDSITEVECFLTPEMGDP DEHLRGFSKSISISDTFESDSPNKDMLPCYSVARIPLPNLNEDLTCGNILM WEAVTLKTEVIGVTTLMNVHSNGQATHDNGAGKPVQGTSFHFFSVGGEALE LQGVVFNYRTKYPDGTIFPKNATVQSQVMNTEHKAYLDKNKAYPVECWVPD PTRNENTRYFGTLTGGENVPPVLHITNTATTVLLDEFGVGPLCKGDNLYLS AVDVCGMFTNRSGSQQWRGLSRYFKVQLRKRRVKNPYPISFLLTDLINRRT PRVDGQPMYGMDAQVEEVRVFEGTEELPGDPDMMRYVDRYGQLQTKML	5

【０１０７】

ある特定の実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片は、表Ｖ１から選択され

た１つまたは複数のＶＰ１タンパク質と特異的に結合する。特定の実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号１～５に示されたＶＰ１タンパク質のそれぞれと、特異的に結合し、または交差反応する、すなわち、それは、ＢＫＶ血清型Ｉ～ＩＶおよびＪＣウイルスの全部に由来のＶＰ１と結合する。特定の実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片は、ＢＫＶ血清型Ｉ～ＩＶおよびＪＣウイルスの全部を中和し、または別なふうに、その複製を低下させもしくは阻害する。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片は、ＶＰ１における１個、２個、または３個の限定された接触残基、例えば、ＶＰ１のＹ１６９、Ｒ１７０、およびＫ１７２のいずれか１つまたは複数を含むＶＰ１立体構造エピトープと特異的に結合する。

【０１０８】

いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片は、１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）配列、例えば、V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、およびV_HＣＤＲ３配列を含む重鎖可変（V_H）領域、ならびにV_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、およびV_LＣＤＲ３配列などの１つまたは複数のＣＤＲ配列を含む軽鎖可変（V_L）領域によって特徴づけられ、またはそれらを含む。例示的なV_H、V_HＣＤＲ１、V_HＣＤＲ２、V_HＣＤＲ３、V_L、V_LＣＤＲ１、V_LＣＤＲ２、およびV_LＣＤＲ３配列は、下記の表Ａ１および表Ａ２に提供されている。

【０１０９】

【表２】

表 A1. CDR 配列

種類	配列	配列番号
	MAU868	
V_HCDR1	GFTFNNYWMT	6
V_HCDR2	NIKKDGSEKYYVDSVRG	7
V_HCDR3	VRSGRYFALDD	8
V_LCDR1	GGDNIGSRPVH	9
V_LCDR2	DDSNRPS	10
V_LCDR3	QVWSSSTDHP	11

【０１１０】

【表３】

表 A2: VH および VL 配列

種類	配列	配列番号
	MAU868	
重鎖可変領域(V_H)	QVQLVESGGTLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFNNYWMT**WVRQAPGKGLEWV A**NIKKDGSEKYYVDSVRG**RFTISRDNAKNSLFLQMNSLRPEDTAVYFC AT**VRSGRYFALDD**WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	12
軽鎖可変領域(V_L)	QSVLTQPPSVSVAPGKTARITC**GGDNIGSRPVH**WYQQKPGQAPILVVY **DDSNRPS**GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYC**QVWSSSTDH P**FGGGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	13

【０１１１】

したがって、ある特定の実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片は、表Ａ１

から選択されたＶ$_{H}$ＣＤＲ１、Ｖ$_{H}$ＣＤＲ２、およびＶ$_{H}$ＣＤＲ３配列を含むＶ$_{H}$領域、ならびにポリオーマウイルスＶＰ１タンパク質（例えば、表Ｖ１から選択された）と特異的に結合する、そのバリアント；ならびに表Ａ１から選択されたＶ$_{L}$ＣＤＲ１、Ｖ$_{L}$ＣＤＲ２、およびＶ$_{L}$ＣＤＲ３配列を含むＶ$_{L}$領域、ならびにポリオーマウイルスＶＰ１タンパク質（例えば、表Ｖ１から選択された）と特異的に結合する、そのバリアントを含む。ある特定の実施形態において、ＣＤＲ配列は、以下の通りである：Ｖ$_{H}$ＣＤＲ１、Ｖ$_{H}$ＣＤＲ２、およびＶ$_{H}$ＣＤＲ３配列は、それぞれ配列番号６～８を含み、Ｖ$_{L}$ＣＤＲ１、Ｖ$_{L}$ＣＤＲ２、およびＶ$_{L}$ＣＤＲ３配列は、それぞれ配列番号９～１１を含み、ポリオーマウイルスＶＰ１タンパク質と特異的に結合するそのバリアントも挙げられる。ＣＤＲ領域の１つまたは複数、例えば、本明細書に記載されたＶ$_{H}$ＣＤＲ１、Ｖ$_{H}$ＣＤＲ２、Ｖ$_{H}$ＣＤＲ３、Ｖ$_{L}$ＣＤＲ１、Ｖ$_{L}$ＣＤＲ２、および／またはＶ$_{L}$ＣＤＲ３配列の１つまたは複数において、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つ全部の変化を有するバリアントが含まれる。例示的な「変化」には、アミノ酸置換、付加、および欠失が挙げられる。

【０１１２】

ある特定の実施形態において、Ｖ$_{H}$配列は、表Ａ２から選択される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一であり、例えば、Ｖ$_{H}$配列が、１つまたは複数のフレームワーク領域において１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの変化を有する場合が挙げられる。いくつかの実施形態において、Ｖ$_{L}$配列は、表Ａ２から選択される配列と少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一であり、例えば、Ｖ$_{L}$配列が、１つまたは複数のフレームワーク領域において１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの変化を有する場合が挙げられる。特定の例には、Ｖ５Ｑ、Ｇ９Ｐ、Ｔ１０Ｇ、Ｎ３０Ｓ、Ｎ３０Ｋ、およびＮ３０Ｑから選択される１つまたは複数の置換が挙げられる。いくつかの実施形態において、抗体または抗原結合性断片のＶ$_{H}$およびＶ$_{L}$配列は以下の通りである：Ｖ$_{H}$配列が、配列番号１２を含むか、それからなるか、またはそれから本質的になり、Ｖ$_{L}$配列が、配列番号１３を含むか、それからなるか、またはそれから本質的になる。具体的な実施形態において、抗体はＭＡＵ８６８（Ｐ８Ｄ１１も同様）である。

【０１１３】

いくつかの投与レジメンまたは方法は、ポリオーマウイルス感染を有する対象を、例えば、ＢＫもしくはＪＣウイルス尿症またはＢＫもしくはＪＣウイルス血症を同定することにより、診断することを含む。いくつかの実施形態において、投与レジメンは、対象においてＢＫウイルス遺伝子型またはＪＣウイルスを同定または診断するステップを含む。いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス感染は、遺伝子型Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、およびＩＶの１つまたは複数から選択されるＢＫウイルスを含む。いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス感染は、ＢＫウイルス遺伝子型Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、またはＩＶの１つのみを含む。いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス感染は、ＢＫウイルス遺伝子型Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、および／またはＩＶの２つ、３つ、または４つ全部を含む。いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス感染は、ＪＣウイルスを、単独でまたはＢＫウイルス遺伝子型Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、および／もしくはＩＶの任意の１つ、２つ、３つ、もしくは４つと組み合わせて、含む。ウイルス血症、ウイルス尿症、およびＢＫウイルス遺伝子型、ならびにＪＣウイルスを同定、診断、または測定する方法は、当技術分野において知られており、それには、リアルタイムＰＣＲ、高分解能融解分析（ＨＲＭＡ）、および他の技術が挙げられる（例えば、Luo et al., J Virol. 83:2285‐2297, 2009；Gambarino et al., Mol Biotechnol. 49:151-8, 2011；Matsuda et al., J Med Virol. 83:2128-34, 2011；およびToan et al., Transplantation Proceedings. 51:2683-2688, 2019参照）。

【０１１４】

いくつかの実施形態において、対象は、感染性疾患と闘う対象の免疫系能力が有意に低下しまたは完全に存在しない状態を指す、「免疫低下」しており、または「免疫不全」を有する。いくつかの実施形態において、免疫不全は、続発性または後天性であり、手術、

傷害、または様々な作用物質、例えば、器官もしくは細胞移植に関係した免疫抑制薬、グルココルチコイド、化学療法剤、および疾患修飾性抗リウマチ薬での処置、または重金属、殺虫剤、もしくは石油化学製品などの環境毒素への曝露の結果である。処置関連の態様について、用語「免疫抑制」は、より一般的には、免疫系の機能を減少させることの有益な効果および潜在的に有害な効果を指し、一方、用語「免疫不全」は主に、感染のリスクの増加の有害効果を指す。場合によっては、続発性免疫不全は、特定の疾患または状態により引き起こされる。例には、多くの型の癌、特に、骨髄および血液細胞の癌（例えば、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫）、ならびにある特定の慢性感染が挙げられる。免疫不全はまた、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）により引き起こされる、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）の特徴でもある。様々なホルモン性および代謝性障害もまた、免疫不全を引き起こし得、それには、貧血症、甲状腺機能低下症、および高血糖症が挙げられる。場合によっては、免疫不全は、加齢、例えば、対象が約または少なくとも約６０歳、６５歳、７０歳、７５歳、８０歳、８５歳、９０歳、９５歳、または１００歳である場合に関係している。場合によっては、免疫不全は、対象における遺伝的障害に起因する、原発性または先天性である。

【０１１５】

免疫不全の例には、液性免疫不全（Ｂ細胞欠損症または機能障害を含む）が挙げられ、それは、一般的には、低ガンマグロブリン血症（１つまたは複数の型の抗体の減少）および／または無ガンマグロブリン血症（全てのまたはほとんどの抗体産生の欠如）；例えばＴ細胞数の低下または遅延型過敏症皮膚テストにより特徴づけられる、Ｔ細胞欠損症；好中性顆粒球数の減少（好中球減少症と呼ばれる）などの顆粒球の数の減少（顆粒球減少症、または存在しないならば、無顆粒球症）および個々の顆粒球の機能の減少を含む顆粒球欠損症；脾臓機能の欠如により特徴づけられる無脾症；ならびに補体系の機能の低下により特徴づけられる補体欠損症により特徴づけられる。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、対象は、移植手順、例えば、器官移植または細胞に基づいた移植手順をまさに受けようとしているか、受けている最中であるか、または受けたことがあるかである。器官移植の例には、腎臓（kidney）（または腎の（renal））、心臓、肝臓、肺、膵臓、腸、胸腺、および子宮移植が挙げられる。細胞に基づいた移植の例には、とりわけ、同系、自家、および同種造血細胞移植（ＨＣＴ）などの造血細胞移植（ＨＣＴ）が挙げられる。特定の実施形態において、移植は、同種移植片の移植、すなわち、同じ種の２つの遺伝的に同一ではないメンバー間での器官、組織、または細胞の移植である。いくつかの実施形態において、対象は、移植手順に関係した免疫抑制治療に関連し、またはそれにより引き起こされる免疫不全を有する。

【０１１７】

いくつかの実施形態において、対象は、ＢＫまたはＪＣウイルス感染の１つまたは複数の症状を有する。例として、ある場合には、対象は、霧視もしくは他の視覚変化、褐色もしくは赤色尿、排尿痛、腎機能の低下、排尿困難、咳、感冒、呼吸困難、発熱、筋肉痛、筋力低下、および／または発作のいずれか１つまたは複数を有する。そのような症状は、例えば、尿管狭窄、間質性腎炎、またはより一般的には、腎臓炎症から生じ得る。

【０１１８】

特定の実施形態において、対象は、ＢＫウイルス関連腎症、ＢＫウイルス関連出血性膀胱炎、およびＪＣウイルス関連進行性多巣性白質脳症（ＰＭＬ）から選択される状態を有し、または有するリスクがある。用語「ＢＫＶ腎症」または「ＢＫウイルス関連腎症」または「ＢＫＶＡＮ」は、主に腎尿細管上皮における、ウイルス細胞変性変化およびウイルス遺伝子発現により特徴づけられる、ＢＫウイルスの溶解性感染に起因する炎症性間質性腎症を指す。「出血性膀胱炎」または「ＢＫウイルス関連出血性膀胱炎」は、典型的には排尿障害、血尿、および出血を含む下部尿路症状により限定される、膀胱の炎症を指す。「ＪＣウイルス関連ＰＭＬ」は、しばしば多数の場所で（多巣性）、脳の白質の進行性損傷または炎症により特徴づけられる、まれで、しばしば致死的な、ウイルス疾患を指す。

【０１１９】
上記で述べられているように、ポリオーマウイルス感染を処置する方法を含む、本明細書に記載された投与レジメンは、例えば、抗体の血清中または組織中Ｃｔｒｏｕｇｈを最小限レベルまたは最小範囲内に維持する投与レジメンを達成するために、対象において、ポリオーマウイルス中和抗体またはその抗原結合性断片の血清中または組織中レベルをモニターまたは測定するステップを含む。いくつかの実施形態において、（ａ）の投薬量投与ステップと（ｂ）のモニターまたは測定するステップとの間の時間は、約または少なくとも約１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間、１０日間、１１日間、１２日間、１３日間、１４日間、１４日間、１６日間、１７日間、１８日間、１９日間、２０日間、２１日間、２２日間、２３日間、２４日間、２５日間、２６日間、２７日間、２８日間、２９日間、もしくは３０日間、もしくは１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、もしくは８週間、もしくは１ヶ月間、２ヶ月間、もしくは３ヶ月間、または約１日間以下、２日間以下、３日間以下、４日間以下、５日間以下、６日間以下、７日間以下、８日間以下、９日間以下、１０日間以下、１１日間以下、１２日間以下、１３日間以下、１４日間以下、１４日間以下、１６日間以下、１７日間以下、１８日間以下、１９日間以下、２０日間以下、２１日間以下、２２日間以下、２３日間以下、２４日間以下、２５日間以下、２６日間以下、２７日間以下、２８日間以下、２９日間以下、もしくは３０日間以下、もしくは１週間以下、２週間以下、３週間以下、４週間以下、５週間以下、６週間以下、７週間以下、もしくは８週間以下、もしくは１ヶ月間以下、２ヶ月間以下、もしくは３ヶ月間以下である。いくつかの実施形態は、（ｂ）対象において血清中または組織中レベルを、約３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１４日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日、２１日、２２日、２３日、２４日、２５日、２６日、２７日、２８日、２９日、もしくは３０日に１回、または約１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、もしくは８週間に１回、３回、または約１ヶ月、２ヶ月、もしくは３ヶ月に１～６回、測定するステップを含む。

【０１２０】
ある特定の実施形態は、対象におけるポリオーマウイルスに関して、抗体またはその抗原結合性断片の血清中または組織中ＥＣ$_{50}$に対して（relative to the than the serum or tissue EC$_{50}$）、規定レベルより下に血清中または組織中Ｃｔｒｏｕｇｈが降下する前に、抗体またはその抗原結合性断片のさらなる投薬量を投与するステップを含む。すなわち、本明細書に提供された投与レジメンおよび方法のいくつかは、ポリオーマウイルスのＥＣ$_{50}$に対する最小限レベルまたは範囲内にＣｔｒｏｕｇｈを維持する。

【０１２１】
例えば、いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス感染はＢＫウイルス遺伝子型Ｉを含み、Ｃｔｒｏｕｇｈにおける組織中濃度、例えば、腎組織中濃度が、抗体またはその抗原結合性断片のＥＣ$_{50}$の約２６１８倍から約３７７５倍まで、または約１３，０６１倍までの範囲（例えば、約２６００倍、３０００倍、３５００倍、４０００倍、４５００倍、５０００倍、４５００倍、５０００倍、５５００倍、６０００倍、６５００倍、７０００倍、７５００倍、８０００倍、８５００倍、９０００倍、９５００倍、１０，０００倍、１０，５００倍、１１，０００倍、１１，５００倍、１２，０００倍、１２，５００倍、または１３，０００倍）であり、ＥＣ$_{50}$が約０．００９±０．０１０μｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス感染はＢＫウイルス遺伝子型Ｉを含み、Ｃｔｒｏｕｇｈにおける組織中濃度、例えば、膀胱組織中濃度は、抗体またはその抗原結合性断片のＥＣ$_{50}$の約５００倍から約６９２倍まで、または約１０００倍までの範囲（例えば、約５００倍、６００倍、７００倍、８００倍、９００倍、または１０００倍）であり、ＥＣ$_{50}$が約０．００９±０．０１０μｇ／ｍＬである。

【０１２２】
ある特定の実施形態において、ポリオーマウイルス感染はＢＫウイルス遺伝子型ＩＩを含み、Ｃｔｒｏｕｇｈにおける組織中濃度、例えば、腎組織中濃度は、抗体またはその抗

原結合性断片のＥＣ$_{50}$の約５８９倍から約８４９倍まで、または約２９４２倍までの範囲（例えば、約６００倍、７００倍、８００倍、９００倍、１０００倍、１５００倍、２０００倍、２５００倍、３０００倍）であり、ＥＣ$_{50}$が約０．０４０±０．０２５μｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス感染はＢＫウイルス遺伝子型ＩＩを含み、Ｃｔｒｏｕｇｈにおける組織中濃度、例えば、膀胱組織中濃度は、抗体またはその抗原結合性断片のＥＣ$_{50}$の約１００倍から約１５６倍まで、または約２００倍までの範囲（例えば、約１１０倍、１２０倍、１３０倍、１４０倍、１５０倍、１６０倍、１７０倍、１８０倍、１９０倍、または２００倍）であり、ＥＣ$_{50}$が約０．０４０±０．０２５μｇ／ｍＬである。

【０１２３】

いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス感染はＢＫウイルス遺伝子型ＩＩＩを含み、Ｃｔｒｏｕｇｈにおける組織中濃度、例えば、腎組織中濃度は、抗体またはその抗原結合性断片のＥＣ$_{50}$の約２５３倍から約３６５倍まで、または約１２６５倍までの範囲（例えば、約２５０倍、３００倍、３５０倍、４００倍、４５０倍、５００倍、５５０倍、６００倍、６５０倍、７００倍、７５０倍、８００倍、８５０倍、９００倍、９５０倍、１０００倍、１１５０倍、１２００倍、１２５０倍、１３００倍）であり、ＥＣ$_{50}$が約０．０９３±０．０５７μｇ／ｍＬである。いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス感染はＢＫウイルス遺伝子型ＩＩＩを含み、Ｃｔｒｏｕｇｈにおける組織中濃度、例えば、膀胱組織中濃度は、抗体またはその抗原結合性断片のＥＣ$_{50}$の約５０倍から約６７倍まで、または約１００倍までの範囲（例えば、約５０倍、５５倍、６０倍、６５倍、７０倍、７５倍、８０倍、８５倍、９０倍、９５倍、または１００倍）であり、ＥＣ$_{50}$が約０．０９３±０．０５７μｇ／ｍＬである。

【０１２４】

ある場合には、ポリオーマウイルス感染はＢＫウイルス遺伝子型ＩＶを含み、Ｃｔｒｏｕｇｈにおける組織中濃度、例えば、腎組織中濃度は、抗体またはその抗原結合性断片のＥＣ$_{50}$の約１１２２倍から約１６１８倍まで、または約５６０４倍までの範囲（例えば、約１１００倍、１２００倍、１５００倍、２０００倍、２５００倍、３０００倍、３５００倍、４０００倍、４５００倍、５０００倍、５５００倍、６０００倍）であり、ＥＣ$_{50}$が約０．０２１±０．０２０μｇ／ｍＬである。ある場合には、ポリオーマウイルス感染はＢＫウイルス遺伝子型ＩＶを含み、Ｃｔｒｏｕｇｈにおける組織中濃度、例えば、膀胱組織中濃度は、抗体またはその抗原結合性断片のＥＣ$_{50}$の約１００倍から約２９７倍まで、または約５００倍までの範囲（例えば、約１００倍、１５０倍、２００倍、２５０倍、３００倍、３５０倍、４００倍、または５００倍）であり、ＥＣ$_{50}$が約０．０２１±０．０２０μｇ／ｍＬである。

【０１２５】

ある場合には、ポリオーマウイルス感染はＪＣウイルスを含み、Ｃｔｒｏｕｇｈにおける組織中濃度は、抗体またはその抗原結合性断片のＥＣ$_{50}$の少なくとも約２９倍から約１１０倍まで、約１５８倍まで、約５４７倍まで（例えば、２０倍、３０倍、４０倍、５０倍、６０倍、７０倍、８０倍、９０倍、１００倍、１１０倍、１２０倍、１３０倍、１４０倍、１５０倍、２００倍、２５０倍、３００倍、３５０倍、４００倍、４５０倍、５００倍、５５０倍、６００倍）であり、ＥＣ$_{50}$が約０．２１５±０．１３０μｇ／ｍＬである。

【０１２６】

ＢＫウイルス遺伝子型またはＪＣウイルスに対するポリオーマウイルス中和抗体のＥＣ$_{50}$およびＣｔｒｏｕｇｈレベルは、当技術分野における日常的技術により決定することができる。例えば、Ｃｔｒｏｕｇｈレベルは、いくつかある技術の中でもとりわけ、比色検出を用いる確証されたサンドイッチＥＬＩＳＡに基づいたアッセイにより測定することができ、ＥＣ$_{50}$は、エクスビボでの細胞に基づいたアッセイにおいて測定することができる（例として、実施例２参照）。

【０１２７】

インビボ使用について、上記で述べられているように、ヒト疾患の処置について、本明細書に記載された抗体、その抗原結合性断片、および他の作用物質は、一般的に、投与前に１つまたは複数の医薬的または治療的組成物へ組み入れられる。

【０１２８】

したがって、ある特定の実施形態は、本明細書に記載されているような、ポリオーマウイルス中和抗体またはその抗原結合性断片の治療的有効量または用量を含む医薬的または治療的組成物に関する。場合によっては、本明細書に記載された医薬的または治療的組成物は、ポリオーマウイルス中和抗体またはその抗原結合性断片を、医薬的または生理的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて、含む。ある特定の実施形態において、担体は、ヒスチジンおよび／もしくはグリシン、スクロースなどの糖、ならびに／またはポリソルベートなどのポリオールを含む。具体的な実施形態において、担体は、ヒスチジン、スクロース、およびポリソルベートを含む。

【０１２９】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載された医薬組成物は、当技術分野において知られているように、凝集物を有意に形成することはなく、所望の溶解度を有し、および／またはヒトにおける使用に適している免疫原性プロファイルを有する。したがって、いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス中和抗体またはその抗原結合性断片を含む組成物は、例えば動的光散乱により測定される場合、約５０％、４５％、４０％、３５％、３０％、２５％、２０％、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、もしくは１％、または約５０％未満、４５％未満、４０％未満、３５％未満、３０％未満、２５％未満、２０％未満、１５％未満、１４％未満、１３％未満、１２％未満、１１％未満、１０％未満、９％未満、８％未満、７％未満、６％未満、５％未満、４％未満、３％未満、２％未満、もしくは１％未満の凝集物を有する。いくつかの組成物は、凝集していない抗体またはその抗原結合性断片の見かけの分子量に関して少なくとも約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、または約９５％単分散性であるポリオーマウイルス中和抗体またはその抗原結合性断片を含む。

【０１３０】

組成物の投与は、非経口的および経腸的投与を含む様々な異なる経路によって達成され得る。非経口投与の例には、静脈内、皮下、くも膜下腔内、硬膜外、脳内、脳室内、鼻腔内、筋肉内、動脈内、および吸入の投与が挙げられる。経腸投与の例には、経口または直腸投与が挙げられる。特定の実施形態は、例えば注入ポンプもしくは携帯型注入装置による、ＩＶ注入による、例えば、静脈内ボーラス注射による、静脈内注入による（例えば、およそ１０～９０分間、または約１０分間、２０分間、３０分間、４０分間、５０分間、６０分間、７０分間、８０分間、もしくは９０分間にわたる）、または増大性もしくは連続的静脈内投与による、投与を含む。

【０１３１】

処置の正確な投薬量および期間は、処置されることになっている疾患との相関関係であり、知られた試験プロトコールを用いて経験的に、または当技術分野において知られたモデル系において組成物を試験して、それから外挿することにより、決定され得る。対照臨床試験もまた実施され得る。投薬量はまた、軽減されるべき状態の重症度によって変化し得る。医薬組成物は、一般的に、望ましくない副作用を最小限にしながら、治療的に有用な効果を発揮するように製剤化および投与される。組成物は、１回、投与され、またはいくつかのより少ない用量へ分割されて、時間間隔をあけて投与され得る。任意の特定の対象について、具体的な投与レジメン（dosage regimen）は、その個体の必要性に従って、時間と共に調整され得る。

【０１３２】

本開示のある特定の実施形態による治療的または医薬組成物は、それに含有される活性成分が、その組成物の対象または患者への投与により、生物学的に利用可能であることを可能にするように、製剤化される。対象または患者へ投与される組成物は、１つまたは複

数の用量単位の形をとり得る。そのような剤形を調製する実際の方法は、当業者に知られており、または明らかであろう；例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)参照。投与され得る組成物は、典型的には、目的の疾患または状態の処置のための、本明細書に記載された作用物質の治療的有効量を含有する。

【０１３３】

ある特定の実施形態において、ポリオーマウイルス中和抗体またはその抗原結合性断片の投薬量、例えばステップ（ａ）における投薬量は、約１～約１００ｍｇ／ｋｇ、または約１０～３０ｍｇ／ｋｇ、または約１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、３５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ、８０ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１００ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態において、ステップ（ｃ）におけるさらなる投薬量は、（ａ）における投薬量と同じまたは異なり、例えば、約１～約１００ｍｇ／ｋｇ、または約１０～３０ｍｇ／ｋｇ、または約１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、３５ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ、６０ｍｇ／ｋｇ、７０ｍｇ／ｋｇ、８０ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１００ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態において、（ａ）と（ｃ）の間の時間は、約または少なくとも約１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間、１０日間、１１日間、１２日間、１３日間、１４日間、１５日間、１５日間、１７日間、１８日間、１９日間、２０日間、２１日間、２２日間、２３日間、２４日間、２５日間、２６日間、２７日間、２８日間、２９日間、もしくは３０日間、もしくは１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、もしくは８週間、もしくは１ヶ月間、２ヶ月間、もしくは３ヶ月間、または約１日間以下、２日間以下、３日間以下、４日間以下、５日間以下、６日間以下、７日間以下、８日間以下、９日間以下、１０日間以下、１１日間以下、１２日間以下、１３日間以下、１４日間以下、１５日間以下、１５日間以下、１７日間以下、１８日間以下、１９日間以下、２０日間以下、２１日間以下、２２日間以下、２３日間以下、２４日間以下、２５日間以下、２６日間以下、２７日間以下、２８日間以下、２９日間以下、もしくは３０日間以下、もしくは１週間以下、２週間以下、３週間以下、４週間以下、５週間以下、６週間以下、７週間以下、もしくは８週間以下、もしくは１ヶ月間以下、２ヶ月間以下、もしくは３ヶ月間以下である。

【０１３４】

いくつかの実施形態において、ポリオーマウイルス中和抗体またはその抗原結合性断片の投薬量は、約１０～３０ｍｇ／ｋｇ、または約１０～２５ｍｇ／ｋｇ、１０～２０ｍｇ／ｋｇ、１０～１５ｍｇ／ｋｇ、１５～３０ｍｇ／ｋｇ、１５～２５ｍｇ／ｋｇ、１５～２０ｍｇ／ｋｇ、２０～３０ｍｇ／ｋｇ、もしくは２５～３０ｍｇ／ｋｇ、または約１０ｍｇ／ｋｇ、１１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、１３ｍｇ／ｋｇ、１４ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、１６ｍｇ／ｋｇ、１７ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇ、１９ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２１ｍｇ／ｋｇ、２２ｍｇ／ｋｇ、２３ｍｇ／ｋｇ、２４ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、２６ｍｇ／ｋｇ、２７ｍｇ／ｋｇ、２８ｍｇ／ｋｇ、２９ｍｇ／ｋｇ、もしくは３０ｍｇ／ｋｇである。ある場合には、１０～３０ｍｇ／ｋｇの投薬量が、インビトロまたはエクスビボのウイルスアッセイにおいて測定された場合、ＢＫまたはＪＣポリオーマウイルスに対する対象の血清による最適な中和活性（IC_{50}）を提供する（例えば、図２参照。その場合、中和活性は３０ｍｇ／ｋｇの用量まで増加し、最大中和活性が、＞１０ｍｇ／ｋｇ～＜３０ｍｇ／ｋｇの用量において達成されたことを証明している）。ＢＫまたはＪＣウイルス複製を測定するための例示的なインビトロまたはエクスビボアッセイには、例えば、Abend et al. (J Virol. 81(1):272‐279, 2007)およびLow e

t al. (Virology. 323:182-8, 2004)に記載されているような、一次腎近位尿細管上皮（ＲＰＴＥ）細胞培地中で成長および維持された一次腎近位尿細管上皮（ＲＰＴＥ）細胞の使用が挙げられる。具体的な実施形態において、投薬量は静脈内または皮下に投与される。

【０１３５】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載された投与レジメンおよび方法は、１つまたは複数の薬物動態学的プロファイルにより特徴づけられる（表Ｅ２を含む、実施例を参照）。例として、ポリオーマウイルス中和抗体またはその抗原結合性断片の投与後、抗体またはその抗原結合性断片の血清中の循環濃度の少なくとも１％、２％、３％、４％、５％、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、または２０％、またはそれ以上が、感染器官、すなわち、ＢＫウイルスまたはＪＣウイルスに感染した器官の間質腔に浸透する。感染器官の例には、膀胱、腎臓、および脳が挙げられる。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片の平均クリアランスは、約０．０７６０～０．０９９６ｍＬ／日／ｋｇである。いくつかの実施形態において、抗体またはその抗原結合性断片の平均分布体積は、約４９．８～８１．９ｍＬ／ｋｇである。

【０１３６】

併用療法もまた含まれ、例えば、ポリオーマウイルス中和抗体またはその抗原結合性断片が、免疫抑制剤などの追加の作用物質と組み合わせて投与される。したがって、ある特定の医薬的または治療的組成物は、追加の作用物質、例えば、免疫抑制剤をさらに含む。免疫抑制剤の例には、一リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、プリン合成阻害剤、カルシニューリン阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ミコフェノール酸モフェチル（ＭＭＦ）、ミコフェノール酸ナトリウム、アザチオプリン、タクロリムス、シロリムス、およびサイクロスポリンが挙げられる。

【０１３７】

本明細書に記載された併用療法は、ポリオーマウイルス中和抗体またはその抗原結合性断片および追加の作用物質を含む単一の医薬的投薬製剤（pharmaceutical dosage formulation）の投与、加えて、ポリオーマウイルス中和抗体またはその抗原結合性断片および追加の作用物質、それぞれを、それ自体別々の医薬的投薬製剤中に含む組成物の投与を含み得る。例えば、ポリオーマウイルス中和抗体もしくはその抗原結合性断片および追加の作用物質は、単回投与の組成物中で一緒に、対象に投与され得、または各作用物質が、別々の投薬製剤として投与され得る。例として、ポリオーマウイルス中和抗体またはその抗原結合性断片および追加の治療剤は、食塩水もしくは他の生理的に許容される溶液中などの単一の非経口投薬組成物において一緒に対象へ投与され得、または各作用物質が、別々の非経口投薬製剤として投与され得る。別々の投薬製剤が用いられる場合、組成物は、本質的に同じ時間に（すなわち、同時に）、または別々にずらされた時間に（すなわち、逐次的に）かつ任意の順番で、投与され得る。併用療法は、全てのこれらのレジメンを含むと理解される。

【０１３８】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載された処置の投与レジメン（dosage regimen）および方法は、対象においてＢＫまたはＪＣウイルス血症および／またはウイルス尿症を、例えば、対照に対して（例えば、組成物なしまたはポリオーマウイルス中和抗体もしくはその抗原結合性断片での処置前に対して）、約または少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、２００％、３００％、４００％、５００％、１０００％、２０００％、３０００％、４０００％、または５０００％、またはそれ以上、低下させる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載された処置の投与レジメンまたは方法は、対象において１つまたは複数のＢＫまたはＪＣウイルス関連症状、例えば、霧視もしくは他の視覚変化、褐色もしくは赤色尿、排尿痛、腎機能の低下、排尿困難、咳、感冒、呼吸困難、発熱、筋肉痛、筋力低下、および／または発作などの症状を低下させまたは改善する。

【実施例】
【０１３９】
[実施例１]
ＭＡＵ８６８（ＢＫウイルスに対する広域中和抗体）の前臨床特徴づけ
ＭＡＵ８６８のインビトロ結合活性およびウイルス中和活性を特徴づけるためにアッセイを実施した。結合親和性を、溶液平衡滴定アッセイを用いて、決定した。一次腎近位尿細管上皮細胞（ＲＰＴＥ）におけるＢＫＶ感染の中和を、免疫蛍光に基づいたハイコンテントイメージングアッセイを用いてＴＡｇ発現細胞を定量化することにより評価した。ＭＡＵ８６８に対する感受性が低下したＢＫＶ抵抗性関連バリアント（ＲＡＶ）の出現を、ＲＰＴＥおよびＨＥＫ－２９３細胞においてＢＫＶ遺伝子型ＩおよびＩＶに関する２つの長期選択研究で調べた。ＶＰ１五量体と結合したＭＡＵ８６８一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）を用いて、結晶研究を行った。
【０１４０】
ＭＡＵ８６８は、４つの主要なＢＫＶ遺伝子型に対してｐＭ結合親和性およびｎＭ未満の中和活性を有し、EC_{50}およびEC_{90}値が、それぞれ、０．００９μｇ／ｍｌから０．０９３μｇ／ｍｌまで（０．０６２～０．６４５ｎＭ）および０．１０２～４．１６０μｇ／ｍｌ（０．７０８～２８．８６５ｎＭ）の範囲である（例えば、下記の表Ｅ１参照）。
【０１４１】
【表４】

表 E1. BKV 遺伝子型にわたる MAU868 のインビトロ結合親和性および中和活性

遺伝子型	KD (pM)	EC_{50} (μg/mL)
BKV 遺伝子型 I*	5.8 ± 1.8	0.009 ± 0.010
BKV 遺伝子型 II	2.8 ± 0.6	0.040 ± 0.025
BKV 遺伝子型 III	8.4 ± 3.7	0.093 ± 0.057
BKV 遺伝子型 IV*	4.1 ± 1.3	0.021 ± 0.020

* BKV 血清型 I および IV は、全体的な血清有病率の約 95%を占める。

データは、レプリケート(KD について n=4; EC50 について n=3)にわたる算術的平均 ± 標準偏差として提示されてる。

【０１４２】
試験された最高濃度（５００μｇ／ｍｌ）まで、細胞毒性は観察されなかった。ＭＡＵ８６８はまた、臨床分離株または高度に蔓延しているＶＰ１遺伝子多型、およびＪＣウイルス（近縁ポリオーマウイルス）由来のＶＰ１配列を含有するように構築されたＢＫＶバリアントを強力に中和した。ＭＡＵ８６８の存在下で最長１８２日間の間、ＢＫＶの連続継代後、ＲＡＶは同定されなかった。２．６６Å解像度におけるＶＰ１五量体との複合体におけるＭＡＵ８６８の結晶構造は、ＢＫＶ分離株にわたって厳密に保存され、かつＭＡＵ８６８の広域スペクトル活性および抵抗性に対するそれの高いバリアに関与するＶＰ１における３つの接触残基（Ｙ１６９、Ｒ１７０、Ｋ１７２）を含む立体構造エピトープを同定した。残基Ｙ１６９、Ｒ１７０、またはＫ１７２における二重または三重のアラニン置換を有するＢＫＶバリアントは生育不能であった。
【０１４３】
インビトロでの抵抗性に対する高いバリアと組み合わされた強力な広域スペクトル抗ウイルス活性は、ＢＫＶ関連疾患の処置または防止のための第１位の治療剤としてのＭＡＵ８６８についての潜在能力を実証している。
【０１４４】
[実施例２]
ＭＡＵ８６８のヒトにおける研究

無作為化、盲検、プラセボ対照、単回投与漸増用量研究を、米国において単一施設で行った。被験者、研究者、およびスポンサーに対して盲検化した。無作為化プラセボ対照盲検単回投与漸増用量デザインにおいて、ＭＡＵ８６８を健康な成人にｉ．ｖ．（１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、および１００ｍｇ／ｋｇ）またはｓ．ｃ．（３ｍｇ／ｋｇ）投与した。各ｉ．ｖ．コホートは、５人の対象（４人のＭＡＵ８６８：１人のプラセボ）であった；ｓ．ｃ．コホートは、８人の対象（６人のＭＡＵ８６８：２人のプラセボ）であった。対象を、２４時間、続いて、１０６日間、日常的安全性モニタリングおよび薬物動態学的（ＰＫ）評価に関して観察した。

【０１４５】

ＭＡＵ８６８の血清中濃度を、比色検出を用いる確証されたサンドイッチＥＬＩＳＡに基づいたアッセイにより決定した。ＭＡＵ８６８血漿中濃度－時間データを、ＷｉｎＮｏｎｌｉｎを用いる標準ノンコンパートメント方法を用いて分析して、曝露の典型的な測定値（ＡＵＣ、Ｃｍａｘ、Ｔｍａｘ、排出半減期）を得た。用量比例性を、ｌｏｇ変換用量に対するｌｏｇ変換ＣｍａｘおよびＡＵＣの回帰により調べた。

【０１４６】

血清のエクスビボ中和活性を、用量投与前および用量投与の４週間後に、一次腎近位尿細管上皮（ＲＰＴＥ）細胞培地中で成長および維持された一次腎近位尿細管上皮（ＲＰＴＥ）細胞を用いて、測定した。

【０１４７】

３３人の対象が本研究を完了した。有害事象は軽度でまれであった；１人より多い対象において生じた有害事象は、鼻閉（３人、９．１％）、中咽頭の痛み（３人、９．１％）、および注射部位の出血（ｓ．ｃ．注射後の出血斑；２人、６．１％）を含んだ。注入反応はなかった。有害事象または抗薬物抗体の発生により研究を中断した対象はなかった。

【０１４８】

例示的なＰＫ特性は、図１および下記の表Ｅ２に示されている。

【０１４９】

【表５】

表 **E2.** 処置群による MAU868 へのインビボ曝露の概要

パラメータ	1 mg/kg i.v. (n=4)	3 mg/kg i.v. (n=4)	10 mg/kg i.v. (n=4)	30 mg/kg i.v. (n=4)	100 mg/kg i.v. (n=4)	3 mg/kg s.c. (n=6)
C_{max} (μg/mL)	24.7 ± 2.77	105 ± 7.92	316 ± 14.2	791 ± 271	2740 ± 353	20.1 ± 4.94§
AUC_{last}* (μg*時間/mL)	9880 ± 2680	39500 ± 8310	115000 ± 13600	332000 ± 47400	1060000 ± 38400	22700 ± 6330
$t_{1/2}$ (日)	30.4 ± 11.4	24.8 ± 5.21	22.9 ± 1.80	26.1 ± 3.68	24.7 ± 8.54	30.0 ± 7.25
C_{trough}^ (μg/mL)	4.94 ± 1.35	19.4 ± 5.02	59.9 ± 11.0	171 ± 127	510 ± 146	136 ± 367

データは算術的平均 (arithmetic mean) ± 標準偏差として提示されている。

§皮下投与後の C_{max} は、用量投与後の 7 日目から 14 日目の間で生じた。

*AUC_{last} = それぞれ個々の被験者における最後の測定可能な濃度までの、血清中濃度対時間曲線下の面積。処置群にわたる AUClast は、計算された AUCinf の≧90%を表し、研究サンプリング期間が、両方の投与経路後の MAU868 への曝露の期間を特徴づけるのに十分であったことを示唆している。

^C_{trough} = (4 週間ごとの投与レジメンと仮定して) 29 日目に測定された血清中濃度。

【０１５０】

ＭＡＵ８６８　ＰＫは、２３～３０日間の半減期を含んだ。ＡＵＣおよびＣｍａｘは、用量比例性であり、９８８０μｇ＊時間／ｍＬから１０６０００００μｇ＊時間／ｍＬまで、および２４．７～２７４０μｇ／ｍＬの範囲であり、ＦｃＲｎ飽和の証拠はなかった。実質的な曝露を推定するために血管外分布について調整された２９日目の血漿中ＭＡＵ８６８濃度は、最高インビトロＥＣ$_{50}$（０．０９３μｇ／ｍＬ）のおよそ７～７５１倍であった。ｉ．ｖ．投与後、ＭＡＵ８６８の平均クリアランスは、０．０７６０ｍＬ／日／ｋｇから０．０９９６ｍＬ／日／ｋｇの間の範囲であった；平均分布体積は、４９．８ｍＬ／ｋｇから８１．９ｍＬ／ｋｇの間の範囲であった。両方の投与経路について、ＡＵＣおよびＣｍａｘについての変動係数は、それぞれ、≦２８％および≦３４％であった。ｓ．ｃ．注射後のバイオアベイラビリティは５７．６％であった。血清の最大エクスビボ中和活性は、用量＞１０ｍｇ／ｋｇについて達成され（図２参照）、１０～３０ｍｇ／ｋｇ投与範囲において最適であるように思われた。

【０１５１】

ＭＡＵ８６８は安全でかつ許容性が良かった。ＰＫデータは、例えば、最小限Ｃｔｒｏｕｇｈをモニターしかつ規定することにより、投与レジメンが、ＭＡＵ８９８の最適な血清／組織中濃度を維持することの証拠となり、エクスビボ中和活性は、ＢＫＶ疾患の処置または防止のための最適な治療範囲がどこにあるかを示唆する。

【図面】

【図１】

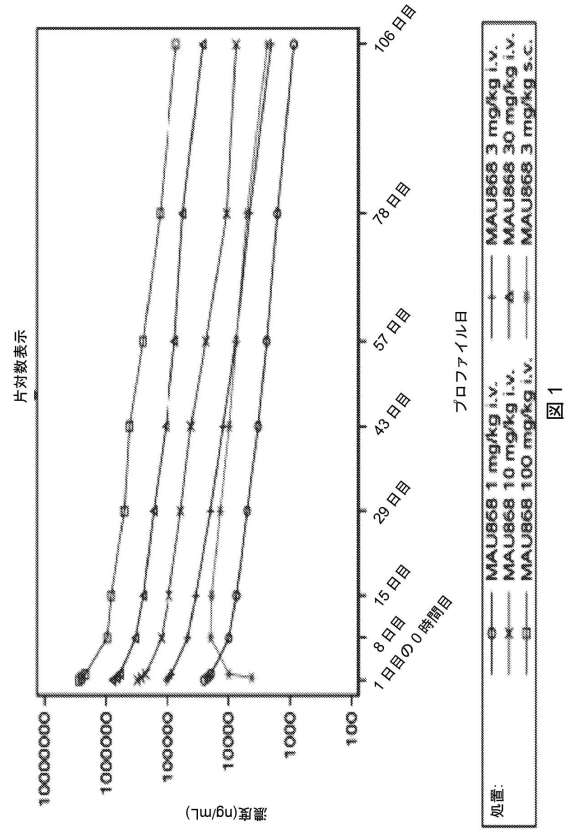


図１

【図２】

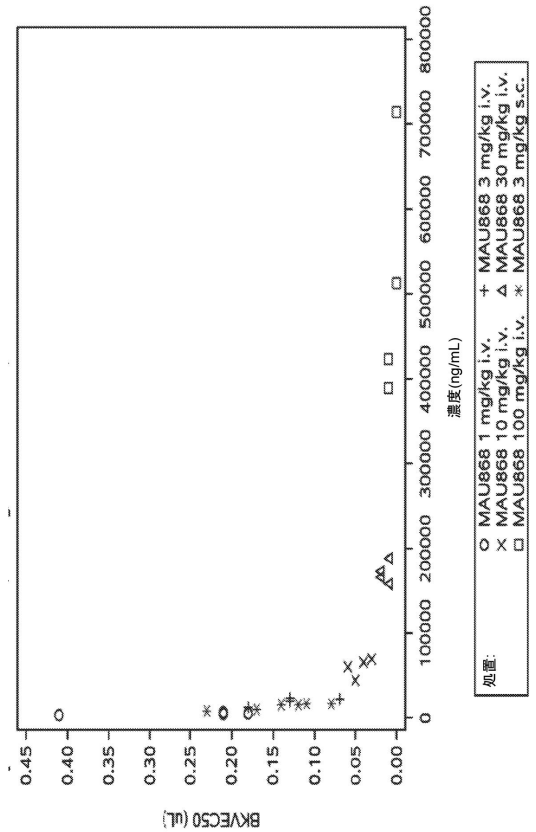


図２

【配列表】

<u>２０２３５５０６７２０００００１．ａｐｐ</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/36923

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 39/42, A61K 45/06, A61P 31/20, A61P 13/12, A61P 13/10 (2021.01)
CPC - C07K 16/084, C07K 2317/20, C07K 2317/56, C07K 2317/76, C07K 2317/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 2017/0088605 A1 (ABEND et al.) 30 March 2017 (30.03.2017) Abstract; Claim 25; para [0276]; para [0294]; p74, SEQ ID NO:14; p78, SEQ ID NO:24	26-29 --- 1-4
Y	US 2020/0155673 A1 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.) 21 May 2020 (21.05.2020) Abstract; para [0007]; para [0008]; para [0009]	1-4

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 October 2021 (24.10.2021)	NOV 12 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/36923

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:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/36923

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-25, 30-43, 47-55
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
---Please see continuation in first extra sheet ----------

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-4, 26-29

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/36923

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

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I, Claims 1-4, 26-29, directed to a method and dosing regimen for treatment of a BK or JC polyomavirus infection in a human subject in need thereof.

Group II, claims 44-46, directed to a pharmaceutical composition.

The inventions listed as Groups I and II do not relate to a single special technical feature under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special technical features

Group I has the special technical feature of a method and dosing regimen for treatment of a BK or JC polyomavirus infection in a human subject in need thereof, that is not required by Group II.

Group II has the special technical feature of a pharmaceutical composition, that is not required by Group I.

Common technical features

Groups I and II share the technical features of including:

a dosing regimen for treatment of a BK or JC polyomavirus infection in a human subject in need thereof, comprising
(a) parenterally administering to the subject a dosage of an antibody, or an antigenbinding fragment thereof, which specifically binds to a VP1 protein of the polyomavirus;
(b) measuring serum or tissue concentration of the antibody, or antigen-binding fragment thereof, in the subject; and
(c) administering a further dosage of the antibody, or antigen-binding fragment thereof, before the serum or tissue trough concentration (Ctrough) falls below about 3-860 ug/mL; wherein the dosing regimen maintains the serum or tissue concentration of the antibody, or antigen-binding fragment thereof, above the Ctrough throughout the treatment;

a method for treating a BK or JC polyomavirus infection in a human subject in need thereof, comprising parenterally administering to the subject a dosage of an antibody, or an antigenbinding fragment thereof, which specifically binds to a VP1 protein of the polyomavirus, wherein the dosage is about 10-30 mg/kg, or about 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, or 30 mg/kg;

a pharmaceutical composition, comprising:
an antibody, or antigen-binding fragment thereof, which is formulated for parenteral administration at a dosage of about 10-30 mg/kg, and which comprises a heavy chain variable (Vu) that comprises complementary determining region (CDR) VHCDR1, VHCDR2, and VHCDR3 sequences of SEQ ID NOs: 6-8, respectively, and a light chain variable (VL) region that comprises VLCDR1, VLCDR2, and VLCDR3 sequences of SEQ ID NOs: 9-11, respectively; and a pharmaceutically-acceptable carrier that comprises histidine, a saccharide optionally sucrose, and a polyol optionally a polysorbate.

However, these shared technical features are previously disclosed by US 2017/0088605 A1 to Abend et al., (hereinafter 'Abend').

----please see continuation on next sheet ----------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/36923

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

--------continued from previous sheet ----------

Abend teaches a method for treating a BK or JC polyomavirus infection in a human subject in need thereof, comprising parenterally administering to the subject a dosage of an antibody, or an antigen-binding fragment thereof, which specifically binds to a VP1 protein of the polyomavirus, wherein the dosage is about 10-30 mg/kg, or about 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, or 30 mg/kg; (Abstract - 'The present invention relates to anti-VP1 antibodies, antibody fragments, and their uses for the prevention and treatment of polyoma virus infection and associated diseases.'; Claim 25 - 'A method of neutralizing a BK virus or JC virus infection comprising administering via injection or infusion to a patient in need an effective amount of the antibody or the pharmaceutical composition of claim 1 or claim 19.'; para [0276] - 'Optimal dosing schedules can be calculated from measurements of drug accumulation in the body of the patient and will vary depending on the relative potency of an individual antibody or antibody fragment (e.g., antigen binding fragment). In certain aspects, dosage is from 0.01 mg to 10 mg (e.g., 0.01 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, or 10 mg) per kg of body weight, and can be given once or more daily, weekly, monthly or yearly.').

Abend further teaches a dosing regimen for treatment of a BK or JC polyomavirus infection in a human subject in need thereof, comprising
(a) parenterally administering to the subject a dosage of an antibody, or an antigen-binding fragment thereof, which specifically binds to a VP1 protein of the polyomavirus;
(b) measuring serum or tissue concentration of the antibody, or antigen-binding fragment thereof, in the subject; and
(c) administering a further dosage of the antibody, or antigen-binding fragment thereof, before the serum or tissue trough concentration (Ctrough) falls below a threshold level; wherein the dosing regimen maintains the serum or tissue concentration of the antibody, or antigen-binding fragment thereof, above the Ctrough throughout the treatment (Claim 25; para [0276] - 'Optimal dosing schedules can be calculated from measurements of drug accumulation in the body of the patient and will vary depending on the relative potency of an individual antibody or antibody fragment (e.g., antigen binding fragment). In certain aspects, dosage is from 0.01 mg to 10 mg (e.g., 0.01 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, or 10 mg) per kg of body weight, and can be given once or more daily, weekly, monthly or yearly. ... The treating physician can estimate repetition rates for dosing based on measured half-life and concentrations of the antibody in bodily fluids or tissues.'; para [0290] - 'For the antibodies described herein, the dosage administered to a patient may be 0.0001 mg/kg to 100 mg/kg of the patient's body weight. ...'; para [0291] - 'Doses of the antibodies then can be repeated and the administrations may be separated by at least 1 day, 2 days, 3 days, 5 days, 10 days, 15 days, 30 days, 45 days, 2 months, 75 days, 3 months, or at least 6 months.'); and a pharmaceutical composition, comprising said antibody and a carrier comprising histidine, saccharide (e.g. sucrose) and a polyol (e.g. polysorbate) (para [0282] - 'To prepare pharmaceutical or sterile compositions including anti-VP1 antibodies, the antibodies of the present disclosure are mixed with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient'; para [0285] - 'In this publication, the pharmaceutical carrier was comprised of histidine and/or glycine, a saccharide (e.g. sucrose) and a polyol (e.g. polysorbate).').

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

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

NOTE, continuation of Item 4 above: claims 5-25, 30-43, 47-55 are held unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/18*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18	
Ａ６１Ｋ	*47/10*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10	
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26	
Ｃ０７Ｋ	*16/08*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/08	
Ｃ１２Ｎ	*15/13*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/13	

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

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４６０８，エメリービル，シロン ウェイ ５３００，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド内

(72)発明者 クナップ，マーク

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４６０８，エメリービル，シロン ウェイ ５３００，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド内

(72)発明者 コバックス，スティーブン，ジェイ．

アメリカ合衆国 ニュー ジャージー州 ０７９３６，イースト ハノーバー，ワン ヘルス プラザ，ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレイション内

(72)発明者 パティック，エイミー，ケイ．

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４５０１，アラメダ，ユニオン ストリート １４１８

(72)発明者 トラジアイ，エリザベッタ

スイス国，４００２ バーゼル，ポストファッハ，ノバルティス ファーマ アーゲー内

Ｆターム（参考） 4C076 AA12 BB13 BB16 CC01 CC17 CC35 DD38 DD60 DD67 EE23 FF70
4C085 AA14 BA76 CC23 EE01 EE05 EE07 GG02 GG04
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 DA76 EA20 FA74