(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2012-508774
(P2012-508774A)
(43)公表日　平成24年4月12日(2012.4.12)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 45/06	(2006.01)	A61K	45/06	ZNA	4C084
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	121	4C085
A61K 31/436	(2006.01)	A61K	31/436		4C086
A61K 31/706	(2006.01)	A61K	31/706		
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	N	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 58 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2011-536540 (P2011-536540)
(86)(22)出願日　平成21年11月13日 (2009.11.13)
(85)翻訳文提出日　平成23年6月22日 (2011.6.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2009/064470
(87)国際公開番号　WO2010/057047
(87)国際公開日　平成22年5月20日 (2010.5.20)
(31)優先権主張番号　61/114,385
(32)優先日　平成20年11月13日 (2008.11.13)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　511084902
エマージェント　プロダクト　デベロップメント　シアトル，　エルエルシー
アメリカ合衆国　ワシントン　９８１２１，　シアトル，　フォース　アベニュー　２４０１，　スイート　１０５０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＣＤ３７免疫治療薬併用療法およびその使用

(57)【要約】
本開示は、ＣＤ３７特異的結合分子（例えば、ＣＤ３７特異的ＳＭＩＰまたは抗体）を、同時または順次に行うことができる、ｍＴＯＲ阻害剤（例えば、ラパマイシンおよびその誘導体または類似体）またはホスファチジルイノシトール３キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤（例えば、ｐ１１０δ特異的阻害剤）と組み合わせて使用して、リンパ腫、癌腫または骨髄腫などのＢ細胞関連過剰増殖疾患を治療または予防するための方法を提供する。別の態様において、本開示は、非ホジキンリンパ腫を治療するためのキットを提供し、このキットは（ａ）単位投与量のＣＤ３７特異的結合分子および（ｂ）単位投与量のｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤を含む。

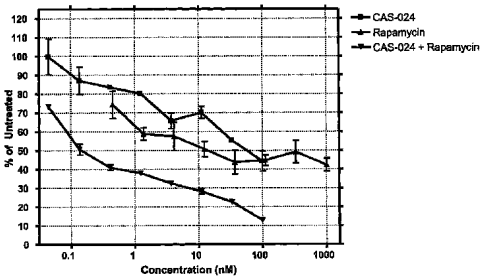

Fig. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
異常Ｂ細胞活性に関連する疾患もしくは障害を有するか、または有することが疑われる被験体において、Ｂ細胞の数を減少させるか、または前記疾患もしくは障害を治療する方法であって、治療有効量のＣＤ３７特異的結合分子および治療有効量のｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤で被験体を治療することを含む、方法。
【請求項２】
前記被験体にｍＴＯＲ阻害剤を投与することを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記ｍＴＯＲ阻害剤がシロリムス、テムシロリムスまたはトルキニブである、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記ｍＴＯＲ阻害剤がデホロリムス、エベロリムス、タクロリムス、ゾタロリムス、クルクミンまたはファルネシルチオサリチル酸である、請求項２に記載の方法。
【請求項５】
前記被験体にＰＩ３Ｋ阻害剤を投与することを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記ＰＩ３Ｋ阻害剤がＰ１１０δ特異的阻害剤である、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記ＣＤ３７特異的結合分子が、ＣＤ３７特異的抗体もしくはその抗原結合部分、またはＳＭＩＰタンパク質である、請求項１から６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記ＣＤ３７特異的結合分子が、ヒト化抗体もしくはその抗原結合部分、またはヒト化ＳＭＩＰタンパク質である、請求項１から６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記ＣＤ３７特異的結合分子が、配列番号６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５２、６０、８０、８２、８４、８６または８８に示されるアミノ酸配列を含むヒト化ＣＤ３７特異的ＳＭＩＰタンパク質である、請求項１から６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記ＣＤ３７特異的結合分子が、配列番号２５３に示されるアミノ酸配列を含むヒト化ＣＤ３７特異的ＳＭＩＰタンパク質である、請求項１から６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
前記ＣＤ３７特異的結合分子は、その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８、またはそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むヒト化ＣＤ３７特異的抗体である、請求項１から６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記ＣＤ３７特異的結合分子が、配列番号２５３に示されるアミノ酸配列を有するＳＭＩＰタンパク質を含み、前記ｍＴＯＲ阻害剤がシロリムスまたはテムシロリムスである、請求項２に記載の方法。
【請求項１３】
前記ＣＤ３７特異的結合分子は、その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８、またはそれぞれ配列番号３０９および３１０を含む抗体を含み、前記ｍＴＯＲ阻害剤がシロリムス、テムシロリムスまたはトルキニブである、請求項２に記載の方法。
【請求項１４】
前記ＣＤ３７特異的結合分子および前記ｍＴＯＲ阻害剤または前記ＰＩ３Ｋ阻害剤が順次投与される、請求項１から１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】

前記ＣＤ３７特異的結合分子および前記ｍＴＯＲ阻害剤または前記ＰＩ３Ｋ阻害剤が同時に投与される、請求項１から１３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１６】

前記ＣＤ３７特異的結合分子および前記ｍＴＯＲ阻害剤または前記ＰＩ３Ｋ阻害剤が一緒に処方される、請求項１５に記載の方法。

【請求項１７】

前記ＣＤ３７特異的結合分子が非経口投与され、前記ｍＴＯＲ阻害剤または前記ＰＩ３Ｋ阻害剤が経口投与される、請求項１から１３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１８】

前記異常Ｂ細胞活性に関連する障害または疾患が、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）（バーキットリンパ腫、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆体Ｂリンパ芽球性白血病およびマントル細胞リンパ腫を含む）、毛様細胞性白血病、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、ＣＤ３７＋樹状細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）の結節外辺縁帯域Ｂ細胞リンパ腫、結節辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、静脈内大細胞型Ｂ細胞リンパ腫および原発性滲出性リンパ腫などのＢ細胞リンパ腫もしくは白血病；自己抗体生成によって特徴づけられる疾患、例えば、特発性炎症性筋障害、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、重症筋無力症、グレーヴズ病、Ｉ型真性糖尿病、抗腎糸球体基底膜疾患、急速進行性糸球体腎炎、バージャー病（ＩｇＡ腎症）、全身性紅斑性狼瘡（ＳＬＥ）、クローン病、潰瘍性大腸炎、特発性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、抗リン脂質抗体症候群、視神経脊髄炎、多発性硬化症、自己免疫疾患、皮膚筋炎、多発性筋炎もしくはワルデンシュトレームマクログロブリン血症；またはＢ細胞系路に関連する不適切なＴ細胞刺激によって特徴づけられる疾患である、請求項１から１７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１９】

前記被験体が、染色体転座ｔ（１１；１４）（ｑ１３；ｑ３２）またはサイクリンＤ１過剰発現をさらに有する、請求項１から１７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２０】

前記異常Ｂ細胞活性に関連する障害または疾患がマントル細胞リンパ腫である、請求項１９に記載の方法。

【請求項２１】

非ホジキンリンパ腫を治療するためのキットであって、

（ａ）単位投与量のＣＤ３７特異的結合分子と、

（ｂ）単位投与量のｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤と

を含むキット。

【請求項２２】

ＴＲＵ－０１５、リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブなどのＣＤ２０特異的結合分子；サイトカイン；ケモカイン；成長因子；ベンダムスチンなどの化学治療薬；または放射線治療薬をさらに含む、請求項２１に記載のキット。

【請求項２３】

（ａ）ＣＤ３７特異的結合分子と、

（ｂ）ｍＴＯＲ阻害剤またはホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤と

を含む組成物。

【請求項２４】

ｍＴＯＲ阻害剤を含む、請求項２３に記載の組成物。

【請求項２５】

前記ｍＴＯＲ阻害剤がシロリムス、テムシロリムスまたはトルキニブである、請求項２４に記載の組成物。

【請求項２６】
前記ｍＴＯＲ阻害剤がデホロリムス、エベロリムス、タクロリムス、ゾタロリムス、クルクミンまたはファルネシルチオサリチル酸である、請求項２に記載の組成物。
【請求項２７】
ＰＩ３Ｋ阻害剤を含む、請求項２３に記載の組成物。
【請求項２８】
前記ＰＩ３Ｋ阻害剤がｐ１１０δ特異的阻害剤である、請求項２７に記載の組成物。
【請求項２９】
前記ＣＤ３７特異的結合分子が、ＣＤ３７特異的抗体もしくはその抗原結合部分、またはＳＭＩＰタンパク質である、請求項２３から２８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３０】
前記ＣＤ３７特異的結合分子が、ヒト化抗体もしくはその抗原結合部分、またはヒト化ＳＭＩＰタンパク質である、請求項２３から２８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３１】
前記ＣＤ３７特異的結合分子が、配列番号６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５２、６０、８０、８２、８４、８６または８８に示されるアミノ酸配列を含むヒト化ＣＤ３７特異的ＳＭＩＰタンパク質である、請求項２３から２８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３２】
前記ＣＤ３７特異的結合分子が、配列番号２５３に示されるアミノ酸配列を含むヒト化ＣＤ３７特異的ＳＭＩＰタンパク質である、請求項２３から２８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３３】
前記ＣＤ３７特異的結合分子は、その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８、またはそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むヒト化ＣＤ３７特異的抗体である、請求項２３から２８のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項３４】
前記ＣＤ３７特異的結合分子が、配列番号２５３に示されるアミノ酸配列を有するＳＭＩＰタンパク質を含み、前記ｍＴＯＲ阻害剤がシロリムス、テムシロリムスまたはトルキニブである、請求項２４に記載の組成物。
【請求項３５】
前記ＣＤ３７特異的結合分子は、その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８、またはそれぞれ配列番号３０９および３１０を含み、前記ｍＴＯＲ阻害剤がシロリムス、テムシロリムスまたはトルキニブである、請求項２４に記載の組成物。
【請求項３６】
ＴＲＵ－０１５、リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブなどのＣＤ２０特異的結合分子；サイトカイン；ケモカイン；成長因子；ベンダムスチンなどの化学治療薬；または放射線治療薬をさらに含む、請求項２３から３５のいずれか一項に記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
この出願は、米国特許法§１１９（ｅ）の下、２００８年１１月１３日に出願された米国仮特許出願第６１／１１４，３８５号（この仮出願は、その全体が本明細書に参考として援用される）の利益を主張する。
【０００２】
配列表に関する説明
本出願に関連する配列表は、紙原稿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込まれている。配列表を含むテキストファイルの名称は、９１０１８０＿４

１８ＰＣ＿ＳＥＱＵＥＮＣＥ＿ＬＩＳＴＩＮＧ．ｔｘｔである。テキストファイルは、３２４ＫＢであり、２００９年１１月１３日に作成されており、ＥＦＳ－Ｗｅｂを介して明細書の出願と同時に電子的に提出されている。

【０００３】

技術分野

本開示は、全般的には、Ｂ細胞障害を治療するための組成物および方法を提供し、より具体的には、リンパ腫、癌腫または骨髄腫などのＢ細胞関連過剰増殖疾患を治療または予防する上で相乗的に作用する、それらの組成物を含むｍＴＯＲ阻害剤またはホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤と組み合わせたＣＤ３７特異的結合分子の使用を提供する。

【背景技術】

【０００４】

関連分野の説明

ヒト免疫系は、全般的に、侵入外来物質および病原体から体を保護する。免疫系の１つの構成要素は、外来物質または病原体に結合し、場合によってはその破壊を媒介することによって体を保護する抗体を生成するＢ細胞とも呼ばれるＢリンパ球である。しかし、場合によっては、免疫系の機能が失われる可能性があり、疾患が引き起こされる。例えば、Ｂ細胞の無制御増殖を含む多くの癌、自己免疫疾患および炎症性疾患が存在する。

【０００５】

Ｂ細胞をそれらの細胞表面上の分子、例えばＣＤ３７によって特定することができる。ＣＤ３７は、Ｂ前駆細胞または血漿細胞上でなく正常な抗体生成Ｂ細胞上に強く発現される細胞表面抗原のテトラスパニン膜貫通ファミリーに属する、高度にグリコシル化された４０～５２ｋＤａタンパク質である。正常なＢ細胞に加えて、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）および毛様細胞白血病を含むＢ細胞由来のほぼすべての悪性腫瘍がＣＤ３７発現に対して陽性である（非特許文献１；非特許文献２；非特許文献３）。

【０００６】

いくつかのＣＤ３７特異的免疫療法が開発された。ＣＤ３７に特異的なＩｇＧ１マウスモノクローナル抗体ＭＢ－１が、^{131}Ｉで標識され、ＮＨＬの治療における臨床試験で試験された（非特許文献４；非特許文献５；非特許文献６；非特許文献７および非特許文献８参照）。ＭＢ－１抗体は、抗体依存性細胞毒（ＡＤＣＣ）などのＦｃエフェクター機能が欠如しており、裸のＭＢ－１抗体は、インビボ異種移植片モデルにおいて腫瘍成長を阻害しなかった（非特許文献９）。加えて、別のマウスモノクローナル抗ＣＤ３７であるＧ２８－１に結合したアドリアマイシンを有する免疫共役体がマウスに投与され、細胞内放出されるアドリアマイシンでインターナライズされることが示された（非特許文献１０参照）。ＣＤ３７に誘導される小モジュラー免疫医薬（ＳＭＩＰ（商標））品と呼ばれる改変融合タンパク質は、ヒトにおいて現在試験されている（例えば、特許文献１および特許文献２；特許文献３参照）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【特許文献１】米国特許出願公開第２００３／０１３３９３９号明細書
【特許文献２】米国特許出願公開第２００７／００５９３０６号明細書
【特許文献３】国際公開第２００９／１２６９４４号

【非特許文献】

【０００８】

【非特許文献１】Ｍｏｏｒｅら、Ｊ．　Ｐａｔｈｏｌ．（１９８７年）１５２巻：１３頁
【非特許文献２】ＭｅｒｓｏｎおよびＢｒｏｃｈｉｅｒ、Ｉｍｍｕｎｏｌ．　Ｌｅｔｔ．（１９８８年）１９巻：２６９頁
【非特許文献３】Ｆａｕｒｅら、Ａｍ．　Ｊ．　Ｄｅｒｍａｔｏｐａｔｈｏｌ．（１９９

０年）１２巻：１２２頁
【非特許文献４】Ｐｒｅｓｓら、Ｊ．　Ｃｌｉｎ．　Ｏｎｃｏｌ．（１９８９年）７巻：１０２７頁
【非特許文献５】Ｂｅｒｎｓｔｅｉｎら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．（１９９０年）（増刊）５０巻：１０１７頁
【非特許文献６】Ｐｒｅｓｓら、Ｆｒｏｎｔ．　Ｒａｄｉａｔ．　Ｔｈｅｒ．　Ｏｎｃｏｌ．（１９９０年）２４巻：２０４頁
【非特許文献７】Ｐｒｅｓｓら、Ａｄｖ．　Ｅｘｐ．　Ｍｅｄ．　Ｂｉｏｌ．（１９９１年）３０３巻：９１頁
【非特許文献８】Ｂｒｏｗｎら、Ｎｕｃｌ．　Ｍｅｄ．　Ｂｉｏｌ．（１９９７年）２４巻：６５７頁
【非特許文献９】Ｂｕｃｈｓｂａｕｍら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．（１９９２年）５２巻：６４７６頁
【非特許文献１０】Ｂｒａｓｌａｗｓｋｙら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．（１９９１年）３３巻：３６７頁

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００９】
抗体ベースの治療に対して広範な研究が実施されてきたが、当該技術分野では、Ｂ細胞関連障害または疾患を治療するための代替のまたは改良された組成物が依然として必要とされている。
【課題を解決するための手段】
【００１０】
本開示は、Ｂ細胞を減少させるか、または異常Ｂ細胞活性に関連する疾患もしくは障害を治療するためのＣＤ３７特異的結合分子およびｍＴＯＲもしくはＰＩ３Ｋ阻害剤の組合せ使用のための方法、組成物およびキットを提供する。
【００１１】
一態様において、本開示は、異常Ｂ細胞活性に関連する疾患もしくは障害を有するか、または有することが疑われる被験体において、Ｂ細胞の数を減少させるか、または該疾患もしくは障害を治療する方法であって、治療有効量のＣＤ３７特異的結合分子および治療有効量のｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤で被験体を治療する（すなわち、それを被験体に投与する）ことを含む方法を提供する。請求項２から２０に記載され、本明細書に記載されるさらなる方法が提供される。
【００１２】
別の態様において、本開示は、非ホジキンリンパ腫を治療するためのキットであって、（ａ）単位投与量のＣＤ３７特異的結合分子および（ｂ）単位投与量のｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤を含むキットを提供する。請求項２２に記載され、本明細書に記載されるさらなるキットが提供される。
【００１３】
別の態様において、本開示は、（ａ）ＣＤ３７特異的結合分子および（ｂ）ｍＴＯＲまたはホスファチジルイノシトール３キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤を含む組成物を提供する。請求項２４から３６に記載され、本明細書に記載されるさらなる組成物が提供される。
【図面の簡単な説明】
【００１４】
【図１】図１は、Ｒｅｃ－１細胞の成長に対するＣＡＳ－０２４およびラパマイシンの組合せ効果を示す。両分子は、等しい濃度で使用された。
【図２】図２は、ＳＵ－ＤＨＬ－６細胞の成長に対するＣＡＳ－０２４およびラパマイシンの組合せ効果を示す。両分子は、等しい濃度で使用された。
【図３】図３Ａおよび３Ｂは、Ｒｅｃ－１およびＳＵ－ＤＨＬ－６細胞系に対する組合せ指数（ＣＩ）プロットを示す。ＣＩ値は、（Ａ）効果レベルおよび（Ｂ）全効果範囲にわ

たる平均ＣＩ±９５％信頼区間についてプロットされたＣＡＳ－０２４とラパマイシンの相互作用を示す。
【図４】図４は、ＳＵ－ＤＨＬ－６細胞の成長に対するＣＡＳ－０２４およびテムシロリムスの組合せ効果を示す。両分子は、等しい濃度で使用された。
【図５】図５は、Ｒｅｃ－１細胞の成長に対するＣＡＳ－０２４およびテムシロリムスの組合せ効果を示す。両分子は、等しい濃度で使用された。
【図６】図６は、効果レベルについてのＳＵ－ＤＨＬ－６細胞系に対するＣＡＳ－０２４とテムシロリムスとの組合せのＣＩプロットを示す。
【図７】図７は、効果レベルについてのＲｅｃ－１細胞系に対するＣＡＳ－０２４とテムシロリムスとの組合せのＣＩプロットを示す。
【図８】図８は、Ｒｅｃ－１およびＳＵ－ＤＨＬ－６細胞系に対するＣＡＳ－０２４とテムシロリムスとの組合せのＣＩプロットを示す。ＣＩ値は、全効果範囲にわたる平均ＣＩ±９５％信頼区間を表す。
【図９】図９は、効果レベルについてのＳＵ－ＤＨＬ－６細胞に対するＣＡＳ－０２４とＬＹ２９４００２に対するＣＩプロットである。それらの値は、３つの独立した実験の平均である。
【発明を実施するための形態】
【００１５】
本開示は、癌などの特定の疾患または障害に関連したＢ細胞を減少させるための、ＣＤ３７特異的結合分子およびｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤の組合せ使用のための組成物および方法を提供する。この組合せの意外な結果は、これらの化合物が相乗的に作用して、Ｂ細胞の減少を大きくすることである。関連する態様において、本開示は、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）などのＢ細胞リンパ腫または慢性リンパ性白血病などのＢ細胞白血病などの異常Ｂ細胞活性に関連する疾患を有するか、または有することが疑われる個体を治療するための方法を提供する。
【００１６】
本開示をより詳細に記載する前に、本明細書に使用される特定の用語の定義を示すことが、その理解に役立ち得る。さらなる定義は、本開示全体を通じて記載される。
【００１７】
本明細書において、任意の濃度範囲、百分率範囲、比率範囲、または整数範囲は、他に指定される場合を除いて、記載の範囲内の任意の整数の値、および適切であればその端数（整数の１０分の１および１００分の１など）を含むと理解される。また、ポリマーサブユニット、サイズまたは厚さなどの任意の物理的特徴に関して本明細書に記載される任意の数字は、他に指定される場合を除いて、記載の範囲内の任意の数字を含むと理解される。本明細書に使用されているように、「約」は、他に指定される場合を除いて、指定の範囲、値または構造の±２０％を指す。本明細書に使用されている「不定冠詞（ａ）」および「不定冠詞（ａｎ）」は、列挙された構成要素の「１つまたは複数」を指すと理解されるべきである。代替（例えば「または（ｏｒ）」）の使用は、代替の１つ、両方またはその任意の組合せを指すと理解されるべきである。本明細書に使用されているように、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」および「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」という用語は、同義で使用される。加えて、本明細書に記載の構造体および置換基の様々な組合せから誘導される個々の化合物または化合物群は、各化合物または化合物群が個々に記載されているのと同程度で本出願により開示されていることが理解されるべきである。したがって、特定の構造体または特定の置換基の選択は、本開示の範囲内である。
【００１８】
本開示による「結合ドメイン（ｂｉｎｄｉｎｇ　ｄｏｍａｉｎ）」または「結合領域（ｂｉｎｄｉｎｇ　ｒｅｇｉｏｎ）」は、例えば、生体分子（例えばＣＤ３７）、または同一もしくは異なる分子の複数の複合体、または集合体、または凝集体を特異的に認識し、それに結合する能力を有する任意のタンパク質、ポリペプチド、オリゴペプチドまたはペプチドであってよい。例示的な結合ドメインは、単鎖抗体可変領域（例えば、ドメイン抗

体、ｓＦｖ、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ）を含む。ウェスタンブロット、ＥＬＩＳＡまたはＢｉａｃｏｒｅ（登録商標）分析を含めて、特定の標的を特異的に結合させる本開示の結合ドメインを特定するための様々なアッセイが公知である。

【００１９】

本開示の結合ドメインおよびそれらの融合タンパク質は、それらが、例えば、約$10^{5}M^{-1}$、$10^{6}M^{-1}$、$10^{7}M^{-1}$、$10^{8}M^{-1}$、$10^{9}M^{-1}$、$10^{10}M^{-1}$、$10^{11}M^{-1}$、$10^{12}M^{-1}$または$10^{13}M^{-1}$以上の親和性またはK_a（すなわち、１／Ｍの単位の特定の結合相互作用の平衡結合定数）で標的分子を結合させる場合に、試験サンプルに存在する他の構成要素を有意に結合させることなく、標的を「特異的または選択的に結合させること」を含めて、所望の程度で結合させることが可能であり得る。「高親和性」結合ドメインは、少なくとも$10^{7}M^{-1}$、少なくとも$10^{8}M^{-1}$、少なくとも$10^{9}M^{-1}$、少なくとも$10^{10}M^{-1}$、少なくとも$10^{11}M^{-1}$、少なくとも$10^{12}M^{-1}$、少なくとも$10^{13}M^{-1}$以上のK_aの結合ドメインを指す。「低親和性」結合ドメインは、$10^{7}M^{-1}$まで、$10^{6}M^{-1}$まで、$10^{5}M^{-1}$まで、またはそれ未満のK_aの結合ドメインを指す。代替的に、親和性をＭの単位（例えば10^{-5}Ｍから10^{-13}Ｍ）の特定の結合相互作用の平衡解離定数（K_d）として定義することができる。本開示による結合ドメインポリペプチドおよび融合タンパク質の親和性を、従来の技術を使用して容易に測定することができる（例えば、Ｓｃａｔｃｈａｒｄら、（１９４９年）、Ａｎｎ．　Ｎ．Ｙ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　５１巻：６６０頁；および米国特許第５，２８３，１７３号、同第６，４６８，６１４号またはその同等物参照）。

【００２０】

「ＣＤ３７特異的結合分子」という用語は、他のタンパク質と比較してヒトＣＤ３７タンパク質抗原（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号ＥＡＷ５２４６７．１、ＥＡＷ５２４６８．１、ＢＡＧ６２６３３．１、ＢＡＨ１４７１９．１、ＢＡＧ６２８７７．１、ＮＰ００１７６５．１およびＮＰ００１０３５１２０．１参照）に優先的に結合し、少なくとも約$10^{6}M^{-1}$（例えば、少なくとも約$10^{7}M^{-1}$、$10^{8}M^{-1}$、$10^{9}M^{-1}$、$10^{10}M^{-1}$、$10^{11}M^{-1}$、$10^{12}M^{-1}$または$10^{13}M^{-1}$）のＫａで結合するタンパク質、ポリペプチド、オリゴペプチドまたはペプチドを指す。

【００２１】

「ＣＤ３７特異的結合ドメイン」という用語は、ＣＤ３７の結合に直接関与するＣＤ３７特異的結合分子の部分またはドメインを指す。ＣＤ３７特異的結合ドメインは、それ自体が（すなわち、ＣＤ３７特異的結合分子の他の部分を含まずに）、少なくとも約$10^{6}M^{-1}$（例えば、少なくとも約$10^{7}M^{-1}$、$10^{8}M^{-1}$、$10^{9}M^{-1}$、$10^{10}M^{-1}$、$10^{11}M^{-1}$、$10^{12}M^{-1}$または$10^{13}M^{-1}$）のＫａでＣＤ３７に結合する。ＣＤ３７特異的結合ドメインは、それ自体がＣＤ３７特異的結合分子として十分であり得る。例示的なＣＤ３７特異的結合ドメインは、モノクローナル抗体Ｇ２８－１、ＩＰＯ２４、ＷＲ１７、ＭＢ３７１、ＨＨ１またはＨＤ２８の可変ドメインまたはＣＤＲなどの抗ＣＤ３７抗体可変ドメインまたはＣＤＲに基づくことができるＣＤ３７特異的ｓｃＦｖおよびＦａｂ断片を含む。

【００２２】

抗体技術の当業者によって理解される用語は、本明細書においてそうでないことが明記される場合を除いて、当該技術分野で取得された意味がそれぞれ与えられる。抗体は、抗原結合可変ドメイン、ヒンジ領域、およびエフェクター機能を媒介する定常領域を有することが公知である。「抗体」という用語は、ジスルフィド結合によって相互接続された少なくとも２つの重（Ｈ）鎖および２つの軽（Ｌ）鎖を含む完全抗体、ならびに標的分子を結合させる能力を有するか、または保持する完全抗体の抗原結合部分を指す。モノクローナル抗体またはその抗原結合部分は、非ヒト抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体であってよい。免疫グロブリン構造および機能は、例えば、Ｈａｒｌｏｗら編、Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：　Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ、第１４章（Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ、Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂ

ｏｒ、１９８８年）に概説されている。

【００２３】

例えば、「ＶＬ」および「ＶＨ」という用語は、それぞれ抗体の軽および重鎖の可変結合ドメインを指す。可変結合ドメインは、「相補性決定領域」（ＣＤＲ）および「フレームワーク領域」（ＦＲ）として公知の個別の十分に画定された小領域で構成される。より具体的には、抗体の各ＶＨおよびＶＬドメインは、ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４の順序でアミノ末端からカルボキシル末端まで配列された３つのＣＤＲおよび４つのＦＲで構成される。

【００２４】

重および軽鎖可変ドメインを、リンカーアミノ酸配列を介して互いに融合させて、「単鎖可変断片」（ｓｃＦｖ）を形成することができる。「可変ドメインリンカー」は、得られたポリペプチドが、同じ軽および重鎖可変領域を有する抗体と同じ標的分子に対して特異的な結合親和性を保持するように、２つの可変ドメインの相互作用に適合するスペーサー機能を提供する、重鎖可変ドメインと軽鎖可変ドメインの間に介在し、重鎖可変ドメインを軽鎖可変ドメインと接続するか、または軽鎖可変ドメインを重鎖可変ドメインと接続する約５から約３５個のアミノ酸（例えば（$Gly_nSer)_m$（ｎおよびｍは、１から６の数から独立して選択される整数であり、好ましくは、ｎは４であり、ｍは３、４または５である））のアミノ酸配列である。

【００２５】

抗体は、典型的にはＦａｂ部分と定常領域の間に位置するヒンジ配列を有する（ただし、ヒンジの下部は、定常領域のアミノ末端部分を含むことができる）。背景として、免疫グロブリンヒンジは、Ｆａｂ部分が空間を移動できるように可動性スペーサーとして作用する。結晶学的試験によれば、ＩｇＧヒンジドメインを、機能的および構造的に、上部ヒンジ領域、コアまたは中央ヒンジ領域および下部ヒンジ領域の３つの領域に細分することができる（Ｓｈｉｎら、（１９９２年）、Ｉｍｍｕｎｏｌ．　Ｒｅｖ．　１３０巻：８７頁）。例示的な上部ヒンジ領域は、ＩｇＧ１に見いだされるＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴ（配列番号２６３）、ＩｇＧ２に見いだされるＥＲＫＣＣＶＥ（配列番号２７０）、ＩｇＧ３に見いだされるＥＬＫＴＰＬＧＤＴＴ　ＨＴ（配列番号２７１）またはＥＰＫＳＣＤＴＰＰＰ（配列番号２７２）およびＩｇＧ４に見いだされるＥＳＫＹＧＰＰ（配列番号２７３）を含む。例示的な中央またはコアヒンジ領域は、ＩｇＧ１およびＩｇＧ２に見いだされるＣＰＰＣＰ（配列番号２７４）、ＩｇＧ３に見いだされるＣＰＲＣＰ（配列番号２７５）およびＩｇＧ４に見いだされるＣＰＳＣＰ（配列番号２７６）を含む。ＩｇＧ１、ＩｇＧ２およびＩｇＧ４抗体は、それぞれ単一の上部および中央ヒンジを有すると思われるが、ＩｇＧ３は、１つがＥＬＫＴＰＬＧＤＴＴＨＴＣＰＲＣＰ（配列番号２７７）であり、３つがＥＰＫＳＣＤＴＰＰＰＣＰＲＣＰ（配列番号２７８）である４つのヒンジを縦列で有する。

【００２６】

ＩｇＡおよびＩｇＤ抗体は、ＩｇＧ様コア領域を欠いていると思われ、ＩｇＤは、２つの上部ヒンジ領域を縦列で有すると思われる（例えば、ＥＳＰＫＡＱＡＳＳＶＰＴＡＱＰＱＡＥＧＳＬＡＫＡＴＴＡＰＡＴＴＲＮＴ、配列番号２７９およびＧＲＧＧＥＥＫＫＫＥＫＥＫＥＥＱＥＥＲＥＴＫＴＰ、配列番号２８０参照）。ＩｇＡ１およびＩｇＡ２抗体に見いだされる例示的な野生型上部ヒンジ領域は、それぞれＶＰＳＴＰＰＴＰＳＰＳＴＰＰＴＰＳＰＳ（配列番号２８１）およびＶＰＰＰＰＰ（配列番号２８２）である。

【００２７】

ＩｇＥおよびＩｇＭ抗体は、対照的に、典型的なヒンジ領域を欠き、その代わりにヒンジ様特性を有するＣＨ２ドメインを有する。ＩｇＥおよびＩｇＭの例示的な野生型ＣＨ２上部ヒンジ様配列は、それぞれ配列番号２８３（ＶＣＳＲＤＦＴＰＰＴＶＫＩＬＱＳＳＳＤＧＧＧＨＦＰＰＴＩＱＬＬＣＬＶＳＧＹＴＰＧＴＩＮＩＴＷＬＥＤＧ　ＱＶＭＤＶＤＬＳＴＡＳＴＴＱＥＧＥＬＡＳＴＱＳＥＬＴＬＳＱＫＨＷＬＳＤＲＴＹＴＣＱＶＴＹＱＧＨＴＦＥ　ＤＳＴＫＫＣＡ）および配列番号２８４（ＶＩＡＥＬＰＰＫＶＳＶＦＶＰＰＲＤ

ＧＦＦＧＮＰＲＫＳＫＬＩＣ　ＱＡＴＧＦＳＰＲＱＩＱＶＳＷＬＲＥＧＫＱＶＧＳＧＶＴＴＤＱＶＱＡＥＡＫＥＳＧＰＴＴＹＫＶＴＳＴＬＴＩ　ＫＥＳＤＷＬＧＱＳＭＦＴＣＲＶＤＨＲＧＬＴＦＱＱＮＡＳＳＭＣＶＰ）に示される。

【００２８】

本明細書に使用されているように、「野生型免疫グロブリンヒンジ領域」は、抗体の重鎖に見いだされる、ＣＨ１ドメインとＣＨ２ドメインの間に介在し、ＣＨ１ドメインとＣＨ２ドメインを接続する（ＩｇＧ、ＩｇＡおよびＩｇＤの場合）か、またはＣＨ１ドメインとＣＨ３ドメインの間に介在し、ＣＨ１ドメインとＣＨ３ドメインを接続する（ＩｇＥおよびＩｇＭの場合）天然の上部および中央ヒンジアミノ酸配列を指す。

【００２９】

本明細書に使用されているように、「改変免疫グロブリンヒンジ領域」は、（ａ）３０％までのアミノ酸変化（例えば、２５％まで、２０％まで、１５％まで、１０％まで、または５％までのアミノ酸置換または欠失）を有する野生型免疫グロブリンヒンジ領域、または（ｂ）約５個のアミノ酸（例えば、約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個または２０個のアミノ酸）から約１２０個までのアミノ酸の長さを有し（好ましくは、約１０から約４０個のアミノ酸、または約１５から約３０個のアミノ酸、または約１５から約２０個のアミノ酸、または約２０から約２５個のアミノ酸の長さを有し）、約３０％までのアミノ酸変化（例えば、約２５％、２０％、１５％、１０％、５％、４％、３％、２％もしくは１％までのアミノ酸置換もしくは欠失またはそれらの組合せ）を有し、配列番号２７４～２７６に示されるＩｇＧコアヒンジ領域を有する野生型免疫グロブリンヒンジ領域の部分を指す。

【００３０】

加えて、抗体は、定常領域を含む。「ＣＬ」という用語は、「免疫グロブリン軽鎖定常領域」または「軽鎖定常領域」、すなわち抗体軽鎖の定常領域を指す。「ＣＨ」という用語は、抗体イソタイプに応じて、ＣＨ１、ＣＨ２およびＣＨ３（ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＧ）またはＣＨ１、ＣＨ２、ＣＨ３およびＣＨ４ドメイン（ＩｇＥ、ＩｇＭ）にさらに分割可能である「免疫グロブリン重鎖定常領域」または「重鎖定常領域」を指す。定常領域ドメインの一部は、抗体のＦｃ領域（「断片結晶性」領域）を構成し、エフェクター機能（抗体依存性細胞媒介細胞毒性（ＡＤＣＣ）、抗体依存性細胞食作用（ＡＤＣＰ）、補体依存性細胞毒性（ＣＤＣ）および補体固定など）、Ｆｃ受容体（例えばＣＤ１６、ＣＤ３２、ＦｃＲｎ）、Ｆｃ受容体への結合（例えば、ＣＤ１６、ＣＤ３２、ＦｃＲｎ）、インビボの長半減期、タンパク質Ａ結合、および恐らくはさらに胎盤移行に関与する（Ｃａｐｏｎら、（１９８９年）、Ｎａｔｕｒｅ　３３７巻：５２５頁参照）。

【００３１】

例示的な野生型ヒトＣＨ２ドメインは、配列番号２８５～２９３に示され、野生型ヒトＣＨ３ドメインは、配列番号２９４～３０２に示され、野生型ヒトＣＨ４ドメインは、配列番号３０３および３０４に示される。「改変免疫グロブリン定常領域」は、野生型定常領域に対する配列同一性が少なくとも７５％（例えば、８０％、８２％、８４％、８６％、８８％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または９９．５％）の免疫グロブリン定常領域を指す。例えば、「改変免疫グロブリンＣＨ２領域」または「改変ＣＨ２領域」は、野生型免疫グロブリンＣＨ２領域（例えばヒトＣＨ２）に対する配列同一性が少なくとも７５％（例えば、８０％、８２％、８４％、８６％、８８％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または９９．５％）のＣＨ２領域を指す。同様に、「改変免疫グロブリンＣＨ３領域」または「改変ＣＨ３領域」は、野生型免疫グロブリンＣＨ３領域（例えばヒトＣＨ３）に対する配列同一性が少なくとも７５％（例えば、８０％、８２％、８４％、８６％、８８％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または９９．５％）のＣＨ３領域を指す。

【００３２】

本明細書に使用されている「配列同一性」は、配列をアラインし、必要であれば最大の配列同一性率を達成するためにギャップを導入し、保存的置換を配列同一性の一部として考慮しない場合の、別の基準ポリペプチド配列におけるアミノ酸残基と同一であるある配列におけるアミノ酸残基の比率を指す。配列同一性率の値は、パラメータをデフォルト値に設定して、Ａｌｔｓｃｈｕｌら、（１９９７年）、「Ｇａｐｐｅｄ ＢＬＡＳＴ ａｎｄ ＰＳＩ－ＢＬＡＳＴ：ａ ｎｅｗ ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎ ｄａｔａｂａｓｅ ｓｅａｒｃｈ ｐｒｏｇｒａｍｓ」、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ． ２５巻：３３８９～３４０２頁に規定されているようにＮＣＢＩ ＢＬＡＳＴ ２．０ソフトウェアによって生成される。

【００３３】

一部の実施形態において、改変免疫グロブリン領域またはドメインは、野生型免疫グロブリンドメインの保存的アミノ酸置換のみを含む。一部の他の実施形態において、改変免疫グロブリンドメインは、野生型免疫グロブリンドメインの非保存的アミノ酸置換のみを含む。さらに他の実施形態において、改変免疫グロブリンドメインは、保存的および非保存的アミノ酸置換の両方を含む。

【００３４】

「保存的置換」は、当該技術分野において、１つのアミノ酸を、類似の特性を有する別のアミノ酸に置換することと認識される。例示的な保存的置換が当該技術分野で周知である（例えば、ＰＣＴ公開第ＷＯ９７／０９４３３号、１０頁；Ｌｅｈｎｉｎｇｅｒ、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第２版、Ｗｏｒｔｈ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｃ．ＮＹ：ＮＹ（１９７５年）、７１～７７頁；Ｌｅｗｉｎ、Ｇｅｎｅｓ ＩＶ、Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ、ＮＹおよびＣｅｌｌ Ｐｒｅｓｓ、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ、ＭＡ（１９９０年）、８頁参照）。一部の実施形態において、保存的置換は、ロイシンからセリンへの置換を含む。

【００３５】

本明細書に使用されている「誘導体」という用語は、親化合物と構造的に類似しており、親化合物から（実際に、または理論的に）誘導可能な化合物の化学的または生物学的に修飾された形を指す。一般に、「誘導体」は、親化合物が「誘導体」を生成する出発物質であり得るのに対して、親化合物が、「類似体」を生成する出発物質として使用され得るとは限らないという点で「類似体」と異なる。

【００３６】

「小モジュラー免疫医薬（ＳＭＩＰ（商標））タンパク質またはポリペプチド」は、そのアミノからカルボキシ末端に、（ｉ）標的分子を特異的に結合させる結合ドメイン、（ｉｉ）リンカーポリペプチド（例えば、免疫グロブリンヒンジまたはその誘導体）ならびに（ｉｉｉ）（ａ）ＩｇＧ、ＩｇＡまたはＩｇＤの免疫グロブリンＣＨ２ポリペプチドおよび免疫グロブリンＣＨ３ポリペプチド、または（ｂ）ＩｇＭまたはＩｇＥの免疫グロブリンＣＨ３ポリペプチドおよび免疫グロブリンＣＨ４ポリペプチドを含む単鎖融合タンパク質を指す（米国特許公開第２００３／０１３３９３９号、同第２００３／０１１８５９２号および同第２００５／０１３６０４９号；ならびにＰＣＴ公開第ＷＯ２００５／０１７１４８号参照）。

【００３７】

「ＰＩＭＳタンパク質」は、結合領域が融合タンパク質のカルボキシ末端に位置する逆転ＳＭＩＰ分子である。ＰＩＭＳタンパク質を作製するための構造および方法がＰＣＴ公開第ＷＯ２００９／０２３３８６号および米国特許出願公開第２００９／０１４８４４７号に記載されており、ＣＤ３７結合ドメインを含むことができるその構造は、参照により本明細書に組み込まれている。例示的なＰＩＭＳ分子は、抗体から誘導された定常小領域（例えば、ＣＨ２ドメインおよびＣＨ３ドメインを含む領域）、リンカーペプチド（例えば、ＣＤ分子幹領域またはその機能性変異体）および結合ドメイン（例えばＣＤ３７）をアミノ末端からカルボキシ末端方向に含む単鎖ポリペプチドである。一部の実施形態において、ＰＩＭＳは、定常小領域と結合ドメインの間のリンカーペプチドと同一であっても

異なっていてもよい、定常小領域のアミノ末端（例えば免疫グロブリンヒンジ領域）に配置される第２のリンカーペプチドをさらに含む。

【００３８】

「ＳＣＯＲＰＩＯＮタンパク質」は、免疫グロブリンまたは免疫グロブリン様分子からの可変領域を含む２つの結合ドメインを含む融合タンパク質である。ＳＣＯＲＰＩＯＮタンパク質を作製するための構造および方法がＰＣＴ公開第ＷＯ２００７／１４６９６８号および米国特許出願公開第２００９／０１７５８６７号に記載されており、ＣＤ３７結合ドメインを含むことができるその構造は、参照により本明細書に組み込まれている。例示的なＳＣＯＲＰＩＯＮタンパク質は、アミノ末端からカルボキシ末端に、（ａ）免疫グロブリンまたは免疫グロブリン様分子からの可変領域を含む第１の結合ドメイン、（ｂ）第１のリンカーペプチド、（ｃ）エフェクター機能を提供する免疫グロブリン定常小領域、（ｄ）第２のリンカーペプチド、ならびに（ｅ）免疫グロブリンまたは免疫グロブリン様分子からの可変領域を含む第２の結合ドメインを含む、エフェクター機能を有する単鎖多価または多特異的結合タンパク質である。一部の実施形態において、第１および第２の結合ドメインは、同じ標的（例えばＣＤ３７）を結合させる。一部の他の実施形態において、第１および第２の結合ドメインは、異なる標的を結合させる。

【００３９】

本明細書に使用されているように、他に示される場合を除いて、免疫グロブリン分子または免疫グロブリン領域もしくはドメインを含む融合タンパク質の可変領域におけるアミノ酸残基の位置は、Ｋｏｂａｔ番号付け規約（Ｋａｂａｔ、Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ、第５版、Ｂｅｔｈｅｓｄａ, ＭＤ：Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ（１９９１年））に従って番号付けされ、免疫グロブリン分子の定常領域におけるアミノ酸残基の位置は、ＥＵ命名法（Ｗａｒｄら、１９９５年Ｔｈｅｒａｐ、Ｉｍｍｕｎｏｌ． ２巻：７７～９４頁；Ｋｏｂａｔ、前出）に従って番号付けされる。

【００４０】

「Ｂ細胞関連障害または疾患」または「異常Ｂ細胞活性に関連する疾患または障害」は、異常Ｂ細胞活性、または異常Ｂ細胞活性もしくは正常な過程、適正な過程または予定された過程から逸脱した活性に関連する（例えば、それを引き起こすか、またはそれに起因する）疾患または障害を指す。例えば、Ｂ細胞関連障害または疾患は、損傷された、または欠陥のあるＤＮＡまたは他の細胞構成要素を有するＢ細胞の不適切な増殖を含むことができる。異常Ｂ細胞活性は、不適切に高レベルのＢ細胞分裂、または不適切に低レベルのＢ細胞アポプトシス、またはその両方によって特徴づけられる細胞増殖を含むことができる。当該疾患は、癌性または非癌性、良性または悪性にかかわらず、例えば、Ｂ細胞、Ｂ細胞群または組織の単一または複数の局部異常増殖を有することができる。Ｂ細胞関連障害または疾患は、自己抗体の生成、または正常なレベルで生成されるとより望ましい抗体の過剰生成などの異常抗体生成を含むこともできる。本明細書において、異常Ｂ細胞活性は、特定のＢ細胞小集団で起こり、他の小集団では起こらず、またはＴ細胞に対する不適切な抗原提供、または他のＢ細胞経路などによるＴ細胞の不適切な刺激を含むことができる。

【００４１】

「治療」または「治療すること」は、療法的治療または予防／防止的治療を指す。療法的治療は、治療を受ける個体における疾患の少なくとも１つの症候を改善すること、または個体における進行性疾患の悪化を遅らせること、またはさらなる関連症候もしくは疾患の発生を防止すること、またはそれらの組合せを行うことができる。

【００４２】

特異的結合分子（例えば、ＣＤ３７特異的結合分子）または化合物（例えば、ｍＴＯＲ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤）の「治療有効量（または投与量）」または「有効量（または投与量）」は、治療されている疾患の１つまたは複数の症候の改善、進行性疾患の悪化の遅

延、さらなる関連症候または疾患の発生の防止、またはそれらの任意の組合せをもたらすのに十分な化合物または化合物の組合せの量を指す。

【００４３】

「異常Ｂ細胞活性に関連する疾患を有するか、または有する疑いがある被験体」は、疾患もしくは障害の症候が異常Ｂ細胞活性もしくはＢ細胞増殖によって引き起こされ得るか、または異常Ｂ細胞活性によって悪化し得るか、またはＢ細胞活性の調節によって軽減され得る被験体（ヒトおよび別の動物）である。当該疾患の例としては、Ｂ細胞悪性疾患もしくはＢ細胞癌（例えば、Ｂ細胞リンパ腫、Ｂ細胞白血病またはＢ細胞骨髄腫）、自己抗体生成（例えば自己免疫疾患）または炎症によって特徴づけられる疾患、またはＴ細胞に対する不適切なＢ細胞抗原提供によって引き起こされるか、またはＢ細胞を含む他の経路によって引き起こされる不適切なＴ細胞刺激によって特徴づけられる疾患が挙げられる。

【００４４】

ＣＤ３７特異的結合分子

本明細書に記載の組合せ治療に有用なＣＤ３７特異的結合分子は、ＣＤ３７特異的結合ドメインを含む。ＣＤ３７特異的結合ドメインを単独で、あるいは抗ＣＤ３７抗体もしくはその抗原結合断片、抗ＣＤ３７抗体Ｆａｂ部分もしくは$(Fab)_2$部分、抗ＣＤ３７単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）、抗ＣＤ３７ＳＭＩＰタンパク質、抗ＣＤ３７ＰＩＭＳタンパク質または抗ＣＤ３７ＳＣＯＲＰＩＯＮタンパク質などの形を含む骨格で使用することができる。

【００４５】

本発明に有用な免疫グロブリンベースのＣＤ３７特異的結合ドメインは、本明細書に記載される当該技術分野で公知のもの、または当該技術分野で公知の様々な方法によって生成されるものを含む（例えば、米国特許第６，２９１，１６１号および同第６，２９１，１５８号参照）。例えば、ＣＤ３７特異的結合ドメインを、ＣＤ３７に特異的に結合するＦａｂ断片についてＦａｂファージライブラリーをスクリーニングすることによって特定することができる（Ｈｏｅｔら、（２００５年）、Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２３巻：３４４頁）。例えば便利な系（例えば、マウス、ＨｕＭＡｂマウス（登録商標）、ＴＣマウス（商標）、ＫＭ－マウス（登録商標）、ラマ、ヒツジ、ニワトリ、ラット、ハムスター、ラビット等）において免疫源としてＣＤ３７を使用する雑種細胞発生のための伝統的な手法を使用して、当該ＣＤ３７特異的結合ドメインを有する抗ＣＤ３７抗体を発生させることができる。

【００４６】

さらなる結合ドメインの源は、ヒト、齧歯類、トリおよびヒツジを含む様々な種のＣＤ３７特異的抗体可変ドメイン（抗体、ｓＦｖ、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、または可溶性ＶＨドメインもしくはドメイン抗体として形式化できる）を含む。ドメインを結合させるさらなる源は、ラクダ、ヒトコブラクダまたはラマのラクダ科（Ｇｈａｈｒｏｕｄｉら、（１９９７年）、ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ ４１４巻：５２１頁；Ｖｉｎｃｋｅら、（２００９年）、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２８４巻：３２７３頁；およびＨａｍｅｒｓ－Ｃａｓｔｅｒｍａｎら、（１９９３年）、Ｎａｔｕｒｅ、３６３巻：４４６頁；およびＮｇｕｙｅｎら、（１９９８年）、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、２７５巻：４１３頁）、ナースサメ（Ｒｏｕｘら、（１９９８年）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．（ＵＳＡ）９５巻：１１８０４頁）、斑点ラットフィッシュ（Ｎｇｕｙｅｎら、（２００２年）、Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｅｔｉｃｓ、５４巻：３９頁）またはヤツメウナギ（Ｈｅｒｒｉｎら、（２００８年）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．（ＵＳＡ）１０５巻：２０４０頁およびＡｌｄｅｒら、（２００８年）、Ｎａｔｕｒｅ Ｉｍｍｕｎｏｌ．９巻：３１９頁）などの他の種の抗体の可変ドメインを含む。これらの抗体は、明らかに、重鎖可変領域のみを使用して抗原結合領域を形成することができる。すなわち、これらの機能的抗体は、重鎖のみのホモ二量体である（「重鎖抗体」と称する）（Ｊｅｓｐｅｒｓら、（２００４年）、Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２２巻：１１６１頁；Ｃｏｒｔｅｚ－Ｒｅｔａｍｏｚｏら、（２００４年）、Ｃａｎｃｅ

ｒ Ｒｅｓ． ６４巻：２８５３頁；Ｂａｒａｌら、（２００６年）、Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄ． １２巻：５８０頁およびＢａｒｔｈｅｌｅｍｙら、（２００８年）、Ｊ． Ｂｉｏｌ． Ｃｈｅｍ． ２８３巻：３６３９頁）。

【００４７】

ＣＤ３７特異的結合ドメインの他の代替源は、ランダムペプチドライブラリーをコードする配列、または代替的な非抗体骨格のループ領域における多様な改変アミノ酸をコードする配列、例えば、フィブリノゲンドメイン（例えば、Ｗｅｉｓｅｉら、（１９８５年）、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３０巻：１３８８頁参照）、クニツドメイン（例えば、米国特許第６，４２３，４９８号参照）、アンキリン反復タンパク質（Ｂｉｎｚら、（２００３年）、Ｊ． Ｍｏｌ． Ｂｉｏｌ． ３３２巻：４８９頁およびＢｉｎｚら、（２００４年）、Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ２２巻：５７５頁）、フィブロネクチン結合ドメイン（Ｒｉｃｈａｒｄｓら、（２００３年）、Ｊ． Ｍｏｌ． Ｂｉｏｌ． ３２６巻：１４７５頁；Ｐａｒｋｅｒら、（２００５年）、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ． Ｄｅｓ． Ｓｅｌ． １８巻：４３５頁およびＨａｃｋｅｌら、（２００８年）、Ｊ． Ｍｏｌ． Ｂｉｏｌ． ３８１巻：１２３８頁）、システイン－ノットミニタンパク質（Ｖｉｔａら、（１９９５年）、Ｐｒｏｃ． Ｎａｔ’ｌ． Ａｃａｄ． Ｓｃｉ． （ＵＳＡ） ９２巻：６４０４頁；Ｍａｒｔｉｎら、（２００２年）、Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ． ２１巻：７１頁およびＨｕａｎｇら、（２００５年）、Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ １３巻：７５５頁）、テトラトリコペプチド反復ドメイン（Ｍａｉｎら、（２００３年）、Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ１１巻：４９７頁およびＣｏｒｔａｊａｒｅｎａら、（２００８年）、ＡＣＳ Ｃｈｅｍ． Ｂｉｏｌ．３巻：１６１頁）、ロイシンリッチ反復ドメイン（Ｓｔｕｍｐｐら、（２００３年）、Ｊ． Ｍｏｌ． Ｂｉｏｌ． ３３２巻：４７１頁）、リポカリンドメイン（例えば、ＰＣＴ公開第ＷＯ２００６／０９５１６４号、Ｂｅｓｔｅら、（１９９９年）、Ｐｒｏｃ． Ｎａｔ’ｌ． Ａｃａｄ． Ｓｃｉ． （ＵＳＡ） ９６巻：１８９８頁およびＳｃｈｏｅｎｆｅｌｄら、（２００９年）、Ｐｒｏｃ． Ｎａｔ’ｌ． Ａｃａｄ． Ｓｃｉ． （ＵＳＡ） １０６巻：８１９８頁）、Ｖ様ドメイン（例えば、米国特許出願公開第２００７／００６５４３１号参照）、Ｃ型レクチンドメイン（例えば、ＺｅｌｅｎｓｋｙおよびＧｒｅａｄｙ（２００５年）、ＦＥＢＳ Ｊ． ２７２巻：６１７９頁；Ｂｅａｖｉｌら、（１９９２年）、Ｐｒｏｃ． Ｎａｔ’ｌ． Ａｃａｄ． Ｓｃｉ． （ＵＳＡ） ８９巻：７５３頁およびＳａｔｏら、（２００３年）、Ｐｒｏｃ． Ｎａｔ’ｌ． Ａｃａｄ． Ｓｃｉ． （ＵＳＡ） １００巻：７７７９頁）、mAb^2またはＦｃａｂ（商標）（例えば、ＰＣＴ公開第ＷＯ２００７／０９８９３４号；同第ＷＯ２００６／０７２６２０号参照）、または他（Ｎｏｒｄら、（１９９５年）、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ． ８巻：６０１頁；Ｎｏｒｄら、（１９９７年）、Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ． １５巻：７７２頁；Ｎｏｒｄら、（２００１年）、Ｅｕｒ． Ｊ． Ｂｉｏｃｈｅｍ． ２６８巻：４２６９頁；およびＢｉｎｚら、（２００５年）、Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ． ２３巻：１２５７頁）を含む。

【００４８】

一部の実施形態において、ＣＤ３７特異的結合ドメインは、抗ＣＤ３７モノクローナル抗体のＶＨから誘導された、またはそれに基づくＶＨドメインを含む。さらなる実施形態において、ＣＤ３７特異的結合ドメインは、抗ＣＤモノクローナル抗体のＶＬから誘導された、またはそれに基づくＶＬドメインを含む。さらなる実施形態において、ＣＤ３７特異的結合ドメインは、それぞれ単一抗ＣＤ３７モノクローナル抗体または少なくとも２つの異なる抗ＣＤ３７モノクローナル抗体からのＶＨおよびＶＬから誘導された、またはそれらに基づくＶＨドメインおよびＶＬドメインを含む。好適な実施形態において、ＶＨおよびＶＬドメインは、モノクローナル抗体Ｇ２８－１（それぞれ配列番号２４１および２３６）またはモノクローナル抗体もしくはＳＭＩＰタンパク質ＣＡＳ－０２４（それぞれ配列番号２４５および２３８）からのドメインである。

【００４９】

一部の実施形態において、ＣＤ３７特異的結合ドメインは、それぞれ独立して、１つまたは複数の親抗ＣＤ３７モノクローナル抗体のそれぞれ野生型ＶＨおよびＶＬドメインと比較すると、１つまたは複数の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０の）アミノ酸挿入、１つまたは複数の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０の）アミノ酸欠失、１つまたは複数の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０の）アミノ酸置換（例えば保存的アミノ酸置換）、あるいはそれらの組合せを含むように改変されたＶＨおよびＶＬドメインを含む。挿入、欠失または置換は、各ＣＤＲがゼロ、または多くとも１つ、２つもしくは３つの変化を含むこと、および改変ＶＨドメイン、ＶＬドメインもしくはその両方を含むＣＤ３７結合ドメインが、野生型結合ドメインと同様の、またはそれを超える親和性でＣＤ３７を特異的に結合させることができることを前提として、アミノもしくはカルボキシ末端または各ドメインもしくは両ドメインの両末端を含むＶＨドメイン、ＶＬドメインまたはその両方におけるいずれの箇所であってもよい。

【００５０】

免疫グロブリンＶＬおよびＶＨドメインを含むＣＤ３７特異的結合ドメインは、全部で２つ、３つ、４つ、５つ、または好ましくは６つのＣＤＲ（すなわち、ＶＬで３つおよびＶＨで３つ）を含むことになる。当該ＣＤＲは、ヒトまたは非ヒトＣＤＲ、あるいはＣＤＲ毎に多くとも１つ、２つまたは３つのアミノ酸変化を含むその変異体であってよい。一部の実施形態において、ＣＤ３７特異的結合ドメインは、（ａ）軽鎖ＣＤＲ１、軽鎖ＣＤＲ２および軽鎖ＣＤＲ３を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに（ｂ）重鎖ＣＤＲ１、重鎖ＣＤＲ２および重鎖ＣＤＲ３を含む重鎖可変ドメインを含む。

【００５１】

例示的なＣＤＲは、配列番号６１（ＲＡＳＥＮＶＹＳＹＬＡ）、配列番号６２（ＲＴＳＥＮＶＹＳＹＬＡ）、配列番号３１１（ＫＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡ）または配列番号３１２（ＲＡＳＳＳＩＶＹＭＨ）に示される軽鎖のＣＤＲ１；配列番号６３（ＧＹＮＭＮ）、配列番号３１３（ＧＹＳＦＴＤＦＮＭＹ）または配列番号３１４（ＧＦＴＦＲＳＹＧＭＳ）に示される重鎖のＣＤＲ１；配列番号６４（ＦＡＫＴＬＡＥ）、配列番号３１５（ＷＡＳＴＲＨＴ）または配列番号３１６（ＤＴＳＫＬＡＳ）に示される軽鎖のＣＤＲ２；配列番号６５（ＮＩＤＰＹＹＧＧＴＴＹＮＲＫＦＫＧ）、配列番号３１７（ＹＩＤＰＹＮＧＤＴＴＹＮＱＫＦＫＧ）または配列番号３１８（ＳＩＮＳＤＧＧＳＴＹＹＰＤＶＫＧ）に示される重鎖のＣＤＲ２；配列番号６６（ＱＨＨＳＤＮＰＷＴ）、配列番号３１９（ＱＱＨＹＳＴＰＬＴ）または配列番号３２０（ＨＱＲＳＳＹＰＴＴ）に示される軽鎖のＣＤＲ３；配列番号６７（ＳＶＧＰＦＤＹ）、配列番号６８（ＳＶＧＰＦＤＳ）、配列番号６９（ＳＶＧＰＭＤＹ）、配列番号３２１（ＧＰＮＷＶＡＭＤＹ）または配列番号３２２（ＧＧＡＬＩＶＴＳＤＡＭＤＹ）に示される重鎖のＣＤＲ３を含む。好適な軽鎖ＣＤＲ１は、配列番号６１（ＲＡＳＥＮＶＹＳＹＬＡ）であり、好適な軽鎖ＣＤＲ３は、配列番号６８（ＳＶＧＰＦＤＳ）または配列番号６９（ＳＶＧＰＭＤＹ）を含む。さらなる例示的なＣＤＲが、（軽鎖ＣＤＲ１配列について）配列番号１２８～１３７、（重鎖ＣＤＲ２配列について）１３８および１３９、ならびに（重鎖ＣＤＲ３配列について）２１３および２１５～２１９に示される。さらなる例示的なＣＤＲをＰＣＴ公開第ＷＯ２００９／１２６９４４に見いだすことができ、それらのＣＤＲは、参照により本明細書に組み込まれている。

【００５２】

さらなる実施形態において、ヒトＣＤ３７に特異的な結合ドメインは、非ヒト、ヒト化またはヒトドメインである免疫グロブリンＶＬおよびＶＨドメインを含む。本明細書に使用されているように、「ヒト化ＣＤ３７特異的結合ドメイン」は、ヒトＣＤ３７に特異的な結合ドメインを形成し、それぞれ少なくとも１つ、２つ、３つ、または好ましくは４つのヒトフレームワーク領域を有する非ヒト免疫グロブリンＶＬおよびＶＨドメインを含む結合ドメインを指す。

【００５３】

「ヒトフレームワーク領域」は、免疫グロブリン可変ドメインに存在するヒトフレームワーク領域（ＦＲ）を指し、これは、（ｉ）天然微生物系または体細胞配列からのヒトＦ

Ｒ、（ｉｉ）対応するＦＲ位置に非ヒトアミノ酸に対応する約５０％未満（例えば、好ましくは、約４５％未満、４０％未満、３０％未満、２５％未満、２０％未満、１５％未満、１０％未満、５％未満または１％未満）のアミノ酸を有する改変ヒトＦＲ、または（ｉｉｉ）免疫性が低減されるように、対応するＦＲ位置にヒトアミノ酸に対応する少なくとも約５０％（例えば、少なくとも約５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％）のアミノ酸を有する改変非ヒトアミノ酸であってもよい。

【００５４】

例示的なヒトＦＲは、配列番号１４０～１４６（ヒト重鎖ＦＲ１）、配列番号１４７、１５０および１５１（ヒト重鎖ＦＲ２）、配列番号１５４～１６０（ヒト重鎖ＦＲ３）、配列番号１６１～１６３、１６８および１６９（ヒト重鎖ＦＲ４）、配列番号１７０～１７２、１７５および１７７～１８１（ヒト軽鎖ＦＲ１）、配列番号１８２、１８４～１８８および１９１（ヒト軽鎖ＦＲ２）、配列番号１９４～１９８、２０３および２０５（ヒト軽鎖ＦＲ３）および配列番号２０６～２１０（ヒト軽鎖ＦＲ４）に示される。さらなる例示的なＦＲ領域を、本明細書に提供されるＣＤ３７特異的ＳＭＩＰタンパク質、例えば、ＣＡＳ－００１、ＣＡＳ－００２、ＣＡＳ－００３およびＣＡＳ０２４（それぞれ配列番号２４８、２４９、２５０および２５３）に見いだすことができる。

【００５５】

一部の実施形態において、ＣＤ－３７特異的結合ドメインは、そのアミノ末端からカルボキシル末端に、ヒト重鎖ＦＲ１、配列番号６３に示される重鎖ＣＤＲ１、ヒト重鎖ＦＲ２、配列番号６５に示される重鎖ＣＤＲ２、ヒト重鎖ＦＲ３、配列番号６７、６８または６９に示される重鎖ＣＤＲ３、およびヒト重鎖ＦＲ４を含むヒト化重鎖可変領域を含む。さらなる実施形態において、ＣＤ３７特異的結合ドメインは、そのアミノ末端からカルボキシル末端に、配列番号１４４に示されるヒト重鎖ＦＲ１、配列番号６３に示される重鎖ＣＤＲ１、配列番号１５１に示されるヒト重鎖ＦＲ２、配列番号６５に示される重鎖ＣＤＲ２、配列番号１５８に示されるヒト重鎖ＦＲ３、配列番号６７、６８または６９に示される重鎖ＣＤＲ３、ならびに配列番号１６１に示されるヒト重鎖ＦＲ４を含むヒト化重鎖可変領域を含むか、それらから本質的になるか、またはそれらからなる。さらなる例示的なヒト化軽鎖は、配列番号２４２～２４５に示され、本明細書に提供されるヒト化ＣＤ３７特異的ＳＭＩＰタンパク質における軽鎖を含む。

【００５６】

さらなる実施形態において、軽鎖または重鎖可変ドメインのみがヒト化ドメインである。例えば、ＣＤ３７特異的結合ドメインは、ヒト化軽鎖可変ドメイン（すなわち、少なくとも１つのヒトＦＲを含む軽鎖可変領域）および非ヒト重鎖可変鎖領域（例えばマウスまたはラット）を含むことができる。代替的に、ＣＤ３７特異的結合ドメインは、非ヒト軽鎖可変ドメイン（例えばマウスまたはラット）およびヒト化重鎖可変鎖ドメイン（すなわち、少なくとも１つのＦＲを含む重鎖可変領域）を含むことができる。両種類のＣＤ３７特異的結合ドメインを「ハイブリッドヒト－非ヒトＣＤ３７特異的結合ドメイン」または「キメラＣＤ３７特異的結合ドメイン」と呼ぶことができる。

【００５７】

一部の実施形態において、ＣＤ３７特異的結合ドメインは、ｓｃＦｖ断片の形である。好適な実施形態において、ＣＤ３７特異的結合ドメインは、可変ドメインリンカーを介して互いに接合された軽鎖可変ドメインおよび重鎖可変ドメインを含むヒトまたはヒト化ＣＤ３７特異的ｓｃＦｖである。さらなる実施形態において、軽鎖および重鎖可変ドメインの両方がヒト化ドメインであり、配列番号２３８に示されるヒト化軽鎖可変ドメインおよび配列番号２４５に示されるヒト化重鎖可変ドメインの両方を含むことができる。さらなる実施形態において、ｓｃＦｖの軽鎖または重鎖可変ドメインのみがヒト化ドメインである。

【００５８】

好適な実施形態において、ヒト化ＣＤ３７特異的ｓｃＦｖにおけるＶＬドメインのカル

ボキシル末端は、可変ドメインリンカーを介してＶＨドメインのアミノ末端に結合される。したがって、得られたｓｃＦｖは、そのアミノ末端からそのカルボキシル末端に、ＶＬドメイン、可変ドメインリンカーおよびＶＨドメインを有する。別の好適な実施形態において、ヒト化ＣＤ３７特異的ｓｃＦｖにおけるＶＨドメインのカルボキシル末端は、可変ドメインリンカーを介してＶＬドメインのアミノ末端に結合される。したがって、得られたｓｃＦｖは、そのアミノ末端からそのカルボキシル末端に、ＶＨドメイン、可変ドメインリンカーおよびＶＬドメインを有する。好適な実施形態において、ｓｃＦｖのＶＨおよびＶＬドメインは、モノクローナル抗体Ｇ２８－１（それぞれ配列番号２４１および２３６）からのドメイン、またはモノクローナル抗体もしくはＳＭＩＰタンパク質ＣＡＳ－０２４（それぞれ配列番号２４５および２３８）からのドメインであり、可変ドメインリンカーは、約５から約３５個のアミノ酸、好ましくは約１５から約２５個のアミノ酸を有する。

【００５９】

一部の実施形態において、ＶＨおよびＶＬドメインまたはＶＬおよびＶＨドメインを接合する可変ドメインリンカーは、本明細書に記載される（Gly_nSer）ファミリーに属するものである。例えば、可変ドメインリンカーは、（$Gly_nSer)_m$（ｎおよびｍは、１から６の整数から独立して選択される整数であってよい）を含む。一部の好適な実施形態において、ｎは４であり、ｍは１、２、３、４、５または６であり、より好ましくは、ｎは４であり、ｍは３、４または５である。さらなる実施形態において、ＧｌｙまたはＳｅｒ以外の１つまたは２つのアミノ酸がアミノ末端、カルボキシル末端または両末端に存在し得る。一部の他の実施形態において、（$Gly_nSer)_m$の１つまたは複数のアミノ酸をＧｌｙまたはＳｅｒ以外のアミノ酸で置換することができる。（$Gly_4Ser)_5$配列を有する例示的な可変ドメイン結合配列は、配列番号２２９に示される。さらなる例示的な可変ドメイン結合配列は、配列番号２２５から２２８に示される。

【００６０】

一部の実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子または結合ドメインは、ヒトＣＤ３７タンパク質への結合をめぐって、Ｇ２８－１モノクローナル抗体（ｍＡｂ）、ＣＡＳ－０２４ｍＡｂまたはＣＡＳ－０２４ＳＭＩＰタンパク質と競合する。本明細書に使用されているように、「結合で競合する」とは、標的分子に特異的な結合分子による標的分子への結合が、同じ標的に特異的な別の結合分子の存在によって抑制または阻害されること、すなわち２つの異なる抗ＣＤ３７抗体などの２つの異なる結合分子が同一または類似の抗原結合部位またはエピトープに結合することができるか（例えば逐次的または立体配置的）、あるいは近隣の抗原結合部位またはエピトープへの結合を立体阻害できることを意味する。例えば、ＣＤ３７へのＧ２８－１ｍＡｂ結合は、ＣＡＳ－０２４ＳＭＩＰタンパク質の不在下でのＧ２８－１ｍＡｂによるＣＤ３７の結合と比較すると、ＣＡＳ－０２４ＳＭＩＰタンパク質の存在下で抑制される（すなわち、ＣＡＳ－０２４は、ＣＤ３７への結合をめぐってＧ２８－１ｍＡｂと競合している）。ＰＣＴ公開第ＷＯ２００７／０１４２７８号の実施例２およびＰＣＴ公開第ＷＯ２００９／１２６９４４号の実施例４～６に記載されているアッセイなどの競合結合アッセイが当該技術分野で公知であり、それらを使用して、所定のＣＤ３７特異的結合ドメインまたはＣＤ３７特異的結合分子が、ＣＤ３７への結合をめぐってＧ２８－１ｍＡｂ、ＣＡＳ－０２４ｍＡｂまたはＣＡＳ－０２４ＳＭＩＰタンパク質と競合することが可能であるかどうかを判断することができる。

【００６１】

本開示のＣＤ３７特異的結合分子は、ＣＤ３７特異的結合ドメインをＦｃ領域の免疫グロブリンコンスタントに接合するヒンジまたはリンカーポリペプチドを含むことができる。本明細書に使用されているように、「ヒンジ領域」、「ヒンジ」、「ヒンジポリペプチド」または「リンカーポリペプチド」は、（ａ）野生型免疫グロブリンヒンジ領域；（ｂ）改変免疫グロブリンヒンジ領域；（ｃ）免疫グロブリンスーパーファミリー構成要素のドメイン間領域に基づく、またはそれから誘導されるペプチド；（ｄ）分化団（ＣＤ）分子幹領域またはその機能的変異体；または（ｅ）ＩＩ型メンブレンタンパク質のファミリ

ーであるＣ型レクチンの幹領域（例えば、その配列が参照により本明細書に組み込まれているＰＣＴ出願公開第ＷＯ２００７／１４６９６８号に示されている例示的なレクチンの幹領域配列、例えば、配列番号１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８７、２８９、２９７、３０５、３０７、３０９～３１１、３１３～３３１、３４６、３７３～３７７、３８０または３８１参照）、あるいはそれらの機能的変異体を指す。

【００６２】

一部の実施形態において、ヒンジ領域は、野生型免疫グロブリンヒンジ領域、例えば、ＩｇＧヒンジ、ＩｇＡヒンジ、ＩｇＤヒンジ、ＩｇＥヒンジ、あるいは少なくとも１つのＩｇＧ１コアヒンジ領域を含むその機能的断片（例えば、４から２０または５から１５アミノ酸長）である。一部の好適な実施形態において、ヒンジ領域は、ヒトＩｇＧ１、ヒトＩｇＧ２、ヒトＩｇＧ３、ヒトＩｇＧ４、またはその機能的変異体から選択される抗体ヒンジ領域であってよい。いくつかの実施形態において、ヒンジ領域は、野生型ヒト免疫グロブリンヒンジ領域またはその機能的変異体である。当該実施形態の例示的なヒンジは、配列番号９０に示される野生型ヒトＩｇＧ１ヒンジ領域、配列番号１１５に示される野生型ヒトＩｇＡ１ヒンジ、配列番号１１６に示される野生型ヒトＩｇＡ２ヒンジ、配列番号１１８に示される野生型ヒトＩｇＧ３ヒンジ、配列番号２５８に示されるヒトＩｇＧ３ヒンジの一部、および配列番号１２７に示されるヒトＩｇＤヒンジである。一部の実施形態において、融合タンパク質構造設計の一部として、１つまたは複数のアミノ酸残基を野生型免疫グロブリンヒンジ領域のアミノまたはカルボキシ末端に加えることができる。当該アミノ酸残基は、「接合アミノ酸」と称する（例えば、配列番号２３１～２３５参照）。

【００６３】

一部の実施形態において、ヒンジ領域は、改変野生型ＩｇＧ免疫ヒンジ領域などの改変（変異）野生型免疫グロブリンヒンジ領域である。例えば、野生型ヒトＩｇＧ１ヒンジ領域は、３つのシステイン残基を含む。最Ｎ末端システインは、第１のシステインであるのに対して、ヒンジ領域における最Ｃ末端システインは、第３のシステインである。一部の実施形態において、変異ヒトＩｇＧ１ヒンジ領域は、セリンで置換された第１、第２または第３のシステインの１つ、好ましくは第２のシステインを含むヒトＩｇＧ１ヒンジ領域などの２つのシステイン残基のみを有する。一部の他の実施形態において、変異ヒトＩｇＧ１ヒンジ領域は、１つのシステイン残基、好ましくは第３のシステインのみを有する。一部の実施形態において、ヒトＩｇＧ１ヒンジ領域における第３のシステインに対するプロリンＣ末端は、例えば、セリンによって置換されている。例示的な変異ヒトＩｇＧ１ヒンジ領域は、配列番号９２、９４、１０２、１０４、２５５、２５６、１０６、１０８、２５７、９６、１１０、１１２、９８および１００に示される。ヒトＩｇＧ３ヒンジ領域の例示的な変異部分は、配列番号１２０、１２６、２５９～２６１、１２２および１２４に示される。一部の実施形態において、融合タンパク質構造設計の一部として、１つまたは複数のアミノ酸残基を変異免疫グロブリンヒンジ領域のアミノまたはカルボキシ末端に加えることができる。当該修飾ヒンジ領域の例は、配列番号２３１から２３５にイタリック体に示される。

【００６４】

一部の実施形態において、ヒンジ領域は、野生型ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤおよびＩｇＥヒンジなどの野生型免疫グロブリンヒンジ領域に対して少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６

％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％の同一性を有する配列を含むか、または有する。

【００６５】

代替的なヒンジまたはリンカー配列を、ＩｇＶ様またはＩｇＣ様ドメインを接続する細胞表面受容体の部分から作製することができる。細胞表面受容体が複数のＩｇＶ様ドメインを縦列で含むＩｇＶ様ドメインの間の領域、および細胞表面受容体が複数の縦列ＩｇＣ様領域を含むＩｇＣ様ドメインの間の領域を接続領域またはリンカーペプチドとして使用することも可能である。ＩｇＶ様ドメインとＩｇＣ様ドメインの間またはＩｇＣ様ドメインもしくはＩｇＶ様ドメインの間のドメイン間領域の代表的なヒンジまたはリンカー配列は、ＣＤ２、ＣＤ４、ＣＤ２２、ＣＤ３３、ＣＤ４８、ＣＤ５８、ＣＤ６６、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ９６、ＣＤ１５０、ＣＤ１６６およびＣＤ２４４に見いだされる。さらなる代替的なヒンジをＣＤ６９、ＣＤ７２およびＣＤ１６１などの非免疫グロブリンスーパーファミリー構成要素からのＩＩ型受容体のジスルフィド含有領域から作製することができる。

【００６６】

一部の実施形態において、ヒンジまたはリンカー配列は、２から１５０個のアミノ酸、５から６０個のアミノ酸、２から４０個のアミノ酸を有し、好ましくは８～２０個のアミノ酸を有し、より好ましくは１２～１５個のアミノ酸を有し、主として軟質であってよいが、より硬質の特性を与えるか、または最小のβシート構造を有する主としてα螺旋構造を含むこともできる。好ましくは、ヒンジおよびリンカー配列は、血漿および血清中で安定であり、タンパク質分解切断に対して抵抗性を有する。一部の実施形態において、ＩｇＧ１上部ヒンジ領域における第１のリシンは、タンパク質分解切断を最小限に抑えるように変異され、好ましくは、リシンはメチオニン、トレオニン、アラニンまたはグリシンで置換されるか、または除去される。例示的なリンカーをコードする核酸配列は、配列番号８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０５、１０７、１０９、１１１、１１７、１１９、１２１、１２３および１２５に示される。

【００６７】

本開示のＣＤ３７特異的結合分子は、抗体から誘導される定常小領域、例えば、ＩｇＧ、ＩｇＡまたはＩｇＤのＣＨ２およびＣＨ３領域ならびにＩｇＭまたはＩｇＥのＣＨ３およびＣＨ４領域を含むことができる。

【００６８】

ＣＤ３７特異的結合分子の一部を形成するＣＨ２ドメインは、特定の免疫グロブリンクラスまたはサブクラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２またはＩｇＤ）に基づくか、またはそれらから誘導されるか、あるいは（ヒト、マウス、ラットおよび他の哺乳類を含む）様々な種から誘導される野生型または改変免疫グロブリンＣＨ２ドメインであってよい。一部の実施形態において、ＣＨ２ドメインは、それぞれ配列番号２８５、２９０～２９２および２８６～２８８に示されるヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２またはＩｇＤの野生型ＣＨ２ドメインなどの野生型ヒト免疫グロブリンＣＨ２ドメインである。一部の好適な実施形態において、ＣＨ２ドメインは配列番号２８５に示される野生型ヒトＩｇＧ１　ＣＨ２ドメインである。一部の実施形態において、ＣＨ２ドメインは、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２またはＩｇＤ抗体の野生型ＣＨ２ドメインに基づくか、またはそれらから誘導される改変ＣＨ２ドメインなどの改変ヒト免疫グロブリンＣＨ２ドメインである。例えば、改変ＣＨ２ドメインは、１つ、２つ、３つ、４つ、５つまたは６つ以上の変異を２３４～２３８、２５３、２５５～２５８、２９０、２９７、３１０、３１８、３２０、３２２、３３１および３３９の位置に有するヒトＩｇＧ１　ＣＨ２ドメインであってよい（位置は、ＥＵ番号付けに従って番号付けされている）。一部の実施形態において、改変ＣＨ２ドメインは、（ｉ）位置２９７のアスパラギンにおけるアミノ酸置換；（ｉｉ）位置２３４～２３８における１つまたは複数のアミノ酸置換または欠失；（ｉｉｉ）位置２５３、３１０、３１８、３２０、３２２または３３１における少なくと

も１つのアミノ酸置換または欠失；（ｉｖ）位置２９７のアスパラギンにおけるアミノ酸置換および位置２３４～２３８における１つまたは複数の置換または欠失；（ｖ）位置２９７のアスパラギンにおけるアミノ酸置換および位置２５３、３１０、３１８、３２０、３２２または３３１における少なくとも１つの置換または欠失；（ｖｉ）位置２３４～２３８における１つまたは複数のアミノ酸置換または欠失、および位置２５３、３１０、３１８、３２０、３２２または３３１における少なくとも１つのアミノ酸置換または欠失、あるいは（ｖｉ）位置２９７のアスパラギンにおけるアミノ酸置換、位置２３４～２３８における１つまたは複数のアミノ酸置換または欠失、および位置２５３、３１０、３１８、３２０、３２２または３３１における少なくとも１つのアミノ酸置換または欠失を含む。例えば、一部の実施形態において、改変ＣＨ２ドメインは、位置２９７にアルカリ置換を有するヒトＩｇＧ１　ＣＨ２ドメインである。一部の他の実施形態において、改変ＣＨ２ドメインは、位置２３５、３１８、３２０および３２２にアラニン置換を有するヒトＩｇＧ１　ＣＨ２ドメイン（すなわちＬ２３５Ａ、Ｅ３１８Ａ、Ｋ３２０ＡおよびＫ３２２Ａ置換を有するヒトＩｇＧ１　ＣＨ２ドメイン）（配列番号３０５）である。一部の他の実施形態において、改変ＣＨ２ドメインは、位置２３４、２３５、２３７、３１８、３２０および３２２の位置にアラニン置換を有するヒトＩｇＧ１　ＣＨ２ドメイン（すなわち、Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、Ｇ２３７Ａ、Ｅ３１８Ａ、Ｋ３２０ＡおよびＫ３２２Ａ置換を有するヒトＩｇＧ１　ＣＨ２ドメイン）（配列番号３０６）である。上記位置における変異は、ＡＤＣＣ活性、ＡＤＣＰ活性、Ｆｃ受容体結合または補体固定を低減または排除することができる。

【００６９】

ＣＤ３７特異的結合分子の一部を形成するＣＨ３ドメインは、（ヒト、マウス、ラットおよび他の哺乳類を含む）様々な種の特定の免疫グロブリンクラスまたはサブクラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＭ）からの野生型免疫グロブリンＣＨ３ドメインまたはその改変免疫グロブリンＣＨ３ドメインであってよい。特定の実施形態において、ＣＨ３ドメインは、それぞれ配列番号２９４、２９９～３０１、２９５～２９８および３０２に示されるヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤ、ＩｇＥまたはＩｇＭの野生型ＣＨ３ドメインなどの野生型免疫グロブリンＣＨ３ドメインである。一部の好適な実施形態において、ＣＨ３ドメインは、配列番号２９４に示される野生型ヒトＩｇＧ１　ＣＨ３ドメインである。一部の実施形態において、ＣＨ３ドメインは、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤ、ＩｇＥまたはＩｇＭの野生型ＣＨ３ドメインに基づくか、またはそれから誘導される改変ＣＨ３ドメインなどの改変ヒト免疫グロブリンＣＨ３ドメインである。例えば、改変ＣＨ３ドメインは、位置Ｈ４３３およびＮ４３４に１つまたは２つの変異を有するヒトＩｇＧ１　ＣＨ３ドメインであってよい（位置は、ＥＵ番号付けに従って番号付けされている）。当該位置の変異は、補体固定に関与し得る。一部の他の実施形態において、改変ＣＨ３ドメインは、ヒトＩｇＧ１　ＣＨ３ドメインであってよいが、位置Ｆ４０５またはＹ４０７に１つまたは２つのアミノ酸置換を有する。当該位置におけるアミノ酸は、別のＣＨ３ドメインとの相互作用に関与する。

【００７０】

ＣＤ３７特異的結合分子の一部を形成するＣＨ４ドメインは、ＩｇＥまたはＩｇＭ分子からの野生型免疫グロブリンＣＨ４ドメインまたはその改変免疫グロブリンＣＨ４ドメインであってよい。一部の実施形態において、ＣＨ４ドメインは、それぞれ配列番号３０３および３０４に示されるヒトＩｇＥおよびＩｇＭ分子の野生型ＣＨ４ドメインなどの野生型ヒト免疫グロブリンＣＨ４ドメインである。一部の実施形態において、ＣＨ４ドメインは、ＩｇＥまたはＩｇＭ　Ｆｃ領域に関連することが公知である免疫活性を増強または低下させる変異を有するヒトＩｇＥまたはＩｇＭ分子のＣＨ４ドメインに基づく、またはそれから誘導される改変ＣＨ４ドメインなどの改変ヒト免疫グロブリンＣＨ４ドメインである。

【００７１】
一部の実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子の定常小領域は、ＣＨ２、ＣＨ３および／またはＣＨ４ドメインの組合せ（すなわち、ＣＨ２、ＣＨ３およびＣＨ４から選択される１つを超える定常サブドメイン）を含む。例えば、定常小領域は、ＣＨ２およびＣＨ３ドメインまたはＣＨ３およびＣＨ４ドメインを含むことができる。定常小領域を形成する複数の定常サブドメインは、同じ免疫グロブリン分子（例えば、配列番号２４６に示されるヒトＩｇＧ１　ＣＨ２およびＣＨ３から形成された定常小領域）、あるいは同じクラスまたはサブクラスの免疫グロブリン分子に基づくか、またはそれらから誘導され得る。代替的に、複数の定常サブドメインは、異なる免疫グロブリン分子、あるいは異なるクラスまたはサブクラスの免疫グロブリン分子に基づくか、またはそれらから誘導され得る。例えば、一部の実施形態において、定常小領域は、ヒトＩｇＭ　ＣＨ３ドメインおよびヒトＩｇＧ１　ＣＨ３ドメインの両方を含む。
【００７２】
一部の好適な実施形態において、定常小領域は、野生型ヒトＩｇＧ１　ＣＨ２ドメインおよび野生型ヒトＩｇＧ１　ＣＨ３ドメインを含む。一部の他の好適な実施形態において、定常小領域は、定常小領域が免疫活性、例えば、ＡＤＣＣ、ＡＤＣＰ、ＣＤＣ、Ｆｃ受容体結合、またはそれらの任意の組合せを促進しないように、（例えば、Ｎ２９７にアミノ酸変異を有し、Ｎ２９７にアミノ酸変異を、そして位置２３４～２３８に少なくとも１つのさらなるアミノ酸変異を有し、または位置２３４、２３５、２３７、３１８、３２０および３２２にアミノ酸変異を有する）改変ヒトＩｇＧ１　ＣＨ２ドメインおよび野生型ヒトＣＨ３ドメインを含む。他の実施形態において、改変ヒトＩｇＧ１　ＣＨ２ドメインは、ＡＤＣＣ、ＡＤＣＰ、ＣＤＣ、Ｆｃ受容体結合、またはそれらの任意の組合せなどの免疫活性を向上させることが当該技術分野で公知の変異を有することができる。一部の他の好適な実施形態において、定常小領域は、野生型ヒトＩｇＭ　ＣＨ３ドメインおよび野生型ヒトＩｇＭ　ＣＨ４ドメイン、または野生型ヒトＩｇＥ　ＣＨ３ドメインおよび野生型ヒトＩｇＥ　ＣＨ４ドメインを含む。
【００７３】
一部の実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子は、１つまたは複数のさらなる領域を含むことができる。当該さらなる領域は、発現ＣＤ３７特異的結合分子の分泌のためのアミノ末端におけるリーダー配列、識別もしくは精製を目的としたそのカルボキシ末端における末尾配列（例えば、６－ヒスチジンタグまたはＦＬＡＧエピトープを含む検出または精製のためのエピトープタグ）、あるいは特異的発現系の使用に起因するさらなるアミノ酸残基であってよい。本開示の例示的なリーダーペプチドは、天然のリーダー配列、または配列番号２２３および２２４に示されるものなどの他の配列を含む。
【００７４】
一部の実施形態において、融合タンパク質は、（免疫グロブリン可変ドメインとリンカーポリペプチドの間、結合ドメインとリンカーポリペプチドまたはヒンジの間、リンカーポリペプチドまたはヒンジと免疫グロブリンＣＨ２領域ポリペプチドの間、あるいは免疫グロブリンＣＨ２領域ポリペプチドと免疫グロブリンＣＨ３領域ポリペプチドの間などの）２つのドメインの間に１個または数個（例えば２～８個）のアミノ酸残基を有することができ、当該アミノ酸残基は、融合タンパク質の構築物設計によって得られる（例えば、単鎖ポリペプチドをコードする核酸分子の構築時の制限酵素部位の使用によって得られるアミノ酸残基）。本明細書に記載されているように、当該アミノ酸残基は、「接合アミノ酸」または「接合アミノ酸残基」と称することができる。
【００７５】
本明細書に使用されているように、タンパク質は、タンパク質の他の部分（例えば、アミノもしくはカルボキシ末端における、または２つのドメインの間のアミノ酸）が併せてタンパク質の長さの多くとも２０％（例えば、多くとも１５％、１０％、８％、６％、５％、４％、３％、２％または１％）に寄与し、ＣＤ３７に対する親和性、またはＢ細胞の数を減少させる能力などのタンパク質活性に実質的に影響を及ぼさない（すなわち活性を

５０％超、例えば、４０％超、３０％超、２５％超、２０％超、１５％超、１０％超または５％超は低下させない）のであれば、１つのドメイン（例えば、ＣＤ３７特異的結合ドメイン）またはいくつかのドメイン（例えば、ＣＤ３７特異的結合ドメイン、リンカーポリペプチド、免疫グロブリンＣＨ２領域および免疫グロブリンＣＨ３領域）「から本質的になる」。一部の実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子は、ＣＤ３７特異的結合ドメイン、免疫グロブリンヒンジポリペプチド、免疫グロブリンＣＨ２領域ポリペプチドおよび免疫グロブリンＣＨ３領域ポリペプチドから本質的になるＳＭＩＰタンパク質である。当該分子は、分子のアミノもしくはカルボキシ末端に、または２つの異なるドメインの間（例えば、結合ドメインとヒンジポリペプチドの間、ヒンジポリペプチドと免疫グロブリンＣＨ２領域ポリペプチドの間、および／または免疫グロブリンＣＨ２領域ポリペプチドと免疫グロブリンＣＨ３領域ポリペプチドの間）に接合アミノ酸をさらに含むことができる。

【００７６】

一部の実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子は、当該技術分野で公知のものを含む抗ＣＤ３７抗体である。例示的な抗ＣＤ３７抗体は、第３回ＨＬＤＡ研究会においてＣＤ３７抗原を特徴づけるのに使用されたＨＤ２８、Ｇ２８－１、ＨＨ１、ＢＩ１４、ＷＲ１７およびＦ９３Ｇ６を含む（ＬｉｎｇおよびＭａｃＬｅｎｎａｎ、３０２～３３５頁、Ｌｅｕｃｏｃｙｔｅ Ｔｙｐｉｎｇ ＩＩＩ．Ｗｈｉｔｅ Ｃｅｌｌ Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ Ａｎｔｉｇｅｎｓ、Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ、１９８７年参照）。記載された他のＣＤ３７特異的抗体は、ＲＦＢ－７、Ｙ２９／５５、ＭＢ－１、Ｍ－Ｂ３７１、Ｍ－Ｂ３７２およびＩＰＯ－２４を含む（これらのすべての抗体が単一ＣＤ３７エピトープを認識することを見いだしたＭｏｌｄｅｎｈａｕｒｅｒ（２０００年）、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｒｅｇｕｌ．Ｈｏｍｅｏｓｔ．Ａｇｅｎｔｓ １４巻：２８１頁参照）。Ｓｃｈｗａｒｔｚ－Ａｌｂｉｅｚら（Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４０巻：９０５頁、１９８８年）は、エピトープがＣＤ３７の炭水化物部分に位置する可能性が高いことに注目している。別のＣＤ３７特異的抗体はＳＢ３である（Ｂｉｏｓｙｓ）一部の好適な実施形態において、これらの抗ＣＤ３７抗体のいずれもが、本明細書に記載のｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤と併用されるキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの抗原結合タンパク質である。

【００７７】

好適な実施形態において、本開示のＣＤ３７結合タンパク質ドメインは、抗体の抗原結合部分であるか、またはＣＤ３７に特異的に結合する免疫グロブリン可変ドメインを含む。抗体の例示的なＣＤ３７抗原結合部分は、（ｉ）ＶＬ、ＶＨ、ＣＬおよびＣＨ１ドメインからなる一価断片である断片抗原結合（Ｆａｂ）部分；（ｉｉ）ヒンジ領域におけるジスルフィド架橋によって結合された２つのＦａｂ断片を含む二価断片であるＦ（ａｂ’）２断片；（ｉｉｉ）ＶＨおよびＣＨ１ドメインからなるＦｄ断片；（ｉｖ）抗体の単一アームからのＶＬおよびＶＨドメインからなるＦｖ断片、（ｖ）ＶＨドメインからなるドメインＡｂ断片（Ｗａｒｄら、（１９８９年）、Ｎａｔｕｒｅ ３４１巻：５４４頁）；（ｖｉ）５～３５アミノ酸リンカーによって接合されたＶＬおよびＶＨドメインからなる単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）（例えば、Ｈｕｓｔｏｎら、（１９８８年）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５巻：５８７９頁；Ｓｈａｎら、（１９９９年）、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６２巻：６５８９頁参照）、および（ｖｉｉ）単離ＣＤＲを含む。

【００７８】

一部の実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子は、ＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドである。例えば、ＣＤ３７特異的結合分子は、そのアミノからカルボキシ末端に、（ａ）ＣＤ３７特異的結合ドメイン、（ｉｉ）ヒンジ領域またはリンカーポリペプチド、（ｉｉｉ）（ａ）ＩｇＧ、ＩｇＡまたはＩｇＤの免疫グロブリンＣＨ２ポリペプチドおよびＩｇＧ、ＩｇＡまたはＩｇＤの免疫グロブリンＣＨ３ポリペプチド、あるいは（ｂ）ＩｇＭまたはＩｇＥの免疫グロブリンＣＨ３ポリペプチドおよびＩｇＭまたはＩｇＥの免疫

グロブリンＣＨ４ポリペプチドを含むＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドであってよい。ＣＤ３７特異的結合ドメイン、リンカーポリペプチド、免疫グロブリンＣＨ２ポリペプチド、免疫グロブリンＣＨ３ポリペプチド、免疫グロブリンＣＨ４ポリペプチドは、本明細書に記載されている通りである。

【００７９】

例示的なＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドは、配列番号２または２５３に示される配列を含む。さらなる例示的なＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドは、ＰＣＴ公開第ＷＯ２００５／０１７１４８号に記載されており、例えば、（１）Ｇ２８－１　ｓｃＦｖ、すべての３つのシステイン残基、およびヒトＩｇＧ１ヒンジ領域における第３のシステインに対するプロリンカルボキシル末端がセリン残基に変異された改変ヒトＩｇＧ１ヒンジ、ならびに野生型ヒトＩｇＧ１　ＣＨ２およびＣＨ３ドメインを含むＧ２８－１　ｓｃＦｖ（ＳＳＳ－Ｓ）Ｈ　ＷＣＨ２　ＷＣＨ３；（２）Ｇ２８－１　ｓｃＦｖ、ヒトＩｇＡヒンジの一部、ならびにヒトＩｇＧ１　ＣＨ２およびＣＨ３ドメインを含むＧ２８－１　ｓｃＦｖ　ＩｇＡＨ　ＷＣＨ２　ＷＣＨ３；（３）Ｇ２８－１　ｓｃＦｖ、すべての３つのシステイン残基およびヒンジ領域における第３のシステインに対するプロリンカルボキシル末端がセリン残基に変異された改変ヒトＩｇＧ１ヒンジ、ならびにヒトＩｇＧ１　ＣＨ２およびＣＨ３ドメインを含み、重鎖可変領域の位置１１におけるロイシンがセリンで置換されたＧ２８－１　ｓｃＦｖ　ＶＨＬ１１Ｓ（ＳＳＳ－Ｓ）Ｈ　ＷＣＨ２　ＣＨ３；（４）Ｇ２８－１　ｓｃＦｖ、第２および第３の位置のシステイン残基ならびに第３のシステインに対するプロリンカルボキシル末端がセリン残基で置換された改変ヒトＩｇＧ１ヒンジ、ならびにヒトＩｇＧ１　ＣＨ２およびＣＨ３ドメインを含み、重鎖可変領域の位置１１におけるロイシンがセリンで置換されたＧ２８－１　ｓｃＦｖ　ＶＨＬ１１Ｓ（ＣＳＳ－Ｓ）Ｈ　ＷＣＨ２　ＣＨ３；（５）Ｇ２８－１　ｓｃＦｖ、第２の位置のシステイン残基および第３の位置におけるシステインに対するプロリンカルボキシル末端がセリン残基で置換された改変ヒトＩｇＧ１ヒンジ、ならびにヒトＩｇＧ１　ＣＨ２およびＣＨ３ドメインを含み、重鎖可変領域の位置１１におけるロイシンがセリンで置換されたＧ２８－１　ｓｃＦｖ　ＶＨＬ１１Ｓ（ＣＳＣ－Ｓ）Ｈ　ＷＣＨ２　ＣＨ３；（６）Ｇ２８－１　ｓｃＦｖ、ヒンジ領域における第１および第２のシステイン残基がセリン残基に変異された改変ヒトＩｇＧ１ヒンジ、ならびにヒトＩｇＧ１　ＣＨ２およびＣＨ３ドメインを含み、重鎖可変領域の位置１１におけるロイシンがセリンで置換されたＧ２８－１　ｓｃＦｖ　ＶＨ１１Ｓ（ＳＳＣ－Ｐ）Ｈ　ＷＣＨ２　ＣＨ３；（７）Ｇ２８－１　ｓｃＦｖ、第１および第３のシステイン残基ならびにヒンジ領域における第３のシステインに対するプロリンカルボキシル末端がセリン残基に変異された改変ヒトＩｇＧ１ヒンジ、ならびにヒトＩｇＧ１　ＣＨ２およびＣＨ３ドメインを含み、重鎖可変領域の位置１１におけるロイシンがセリンで置換されたＧ２８－１　ｓｃＦｖ　ＶＨ１１Ｓ（ＳＣＳ－Ｓ）Ｈ　ＷＣＨ２　ＷＣＨ３；（８）Ｇ２８－１　ｓｃＦｖ、ヒンジ領域における第３のシステイン残基がセリンで置換された改変ヒトＩｇＧ１ヒンジ、ならびにヒトＩｇＧ１　ＣＨ２およびＣＨ３ドメインを含み、重鎖可変領域の位置１１におけるロイシンがセリンで置換されたＧ２８－１　ｓｃＦｖ　ＶＨＬ１１Ｓ（ＣＣＳ－Ｐ）Ｈ　ＷＣＨ２　ＷＣＨ３；（９）Ｇ２８－１　ｓｃＦｖ、第１のシステインがセリンで置換された改変ヒトＩｇＧ１ヒンジ、ならびにヒトＣＨ２およびＣＨ３ドメインを含み、重鎖可変領域の位置１１におけるロイシンがセリンで置換されたＧ２８－１　ｓｃＦｖ　ＶＨＬ１１Ｓ（ＳＣＣ－Ｐ）Ｈ　ＷＣＨ２　ＷＣＨ３；（１０）Ｇ２８－１　ｓｃＦｖならびにマウスＩｇＥ　ＣＨ２、ＣＨ３およびＣＨ４領域を含み、重鎖可変領域の位置１１におけるロイシンがセリンで置換されたＧ２８－１　ｓｃＦｖ　ＶＨ　Ｌ１１Ｓ　ｍＩｇＥ　ＣＨ２　ＣＨ３　ＣＨ４；（１１）Ｇ２８－１　ｓｃＦｖ、マウスＩｇＡヒンジ、および野生型ＩｇＡ　ＣＨ２、および４つのカルボキシアミノ酸ＧＴＣＹを欠く切断ＩｇＡ　ＣＨ３ドメイン（配列番号２６５）を含むＧ２８－１　ｓｃＦｖ　ＶＨ　Ｌ１１Ｓ　ｍＩｇＡ　ＷＩｇＡＣＨ２　Ｔ４ＣＨ３；（１２）Ｇ２８－１　ｓｃＦｖならびにヒトＩｇＥ　ＣＨ２、ＣＨ３およびＣＨ４領域を含み、重鎖可変領域の位置１１におけるロイシンがセリンで置換されたＧ２８－１　ｓｃＦ

ｖ ＶＨＬ１１Ｓ ｈｌｇＥ ＣＨ２ ＣＨ３ ＣＨ４；（１３）Ｇ２８－１ ｓｃＦｖ、ヒトＩｇＡヒンジの一部、野生型ＩｇＡ ＣＨ２、および４つのカルボキシアミノ酸ＧＴＣＹを欠く切断ＩｇＡ ＣＨ３ドメイン（配列番号２６５）を含み、重鎖可変領域の位置１１におけるロイシンがセリンで置換されたＧ２８－１ ｓｃＦｖ ＶＨＬ１１Ｓ ｈｌｇＡＨ ＷｌｇＡＣＨ２ ＴＣＨ３であり、それらのすべてが参照により本明細書に組み込まれている。

【００８０】

好適な実施形態において、ＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドは、ヒト化ＣＤ３７特異的結合ドメインを含む。一部の実施形態において、ヒト化ＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドは、配列番号２または２５３に示されるポリペプチドに対して少なくとも７０パーセント（例えば、少なくとも７０％、７２％、７４％、７６％、８０％、８２％、８４％、８５％、８６％、８８％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％）の同一性を示し、ＣＤ３７を特異的に結合させる。例示的なヒト化ＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドは、リーダー配列を除く配列番号６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５２、８０、８２、８４、８６、８８、２２２および２６２、ならびに配列番号２４７～２５４および２６６～２６９からなる群から選択される任意のアミノ酸配列を含むか、またはそれから本質的になるか、またはそれからなる。本明細書に提供される例示的なヒト化ＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドをコードする単離核酸分子は、配列番号５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２１、２３、２５、２７、２９、３１、３３、３５、３７、３９、４１、４３、４５、４７、５１、７９、８１、８３、８５、８７および２２１を含むものを含む。

【００８１】

好適な実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子は、配列番号２５３に示されるアミノ酸配列を含むか、またはそれからなる。別の好適な実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子は、配列番号２５３に示されるアミノ酸配列から本質的になる。さらに別の好適な実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子は、配列番号２５３に示されるアミノ酸配列からなる。

【００８２】

一部の実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子は、ＣＤ３７特異的ＰＩＭＳポリペプチドである。例えば、ＣＤ３７特異的ＰＩＭＳポリペプチドは、そのアミノからカルボキシ末端方向に、抗体から誘導された定常小領域（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＡまたはＩｇＤのＣＨ２ドメインおよびＣＨ３ドメインを含む領域、あるいはＩｇＭまたはＩｇＥのＣＨ３ドメインおよびＣＨ４ドメインを含む領域）、リンカーペプチドならびにＣＤ３７特異的結合ドメイン（ヒト化ＣＤ３７特異的結合ドメインを含む）を含むことができる。一部の実施形態において、ＣＤ３７特異的ＰＩＭＳポリペプチドは、定常小領域とＣＤ３７特異的結合ドメインの間のリンカーペプチドと同じであってもなくてもよい第２のリンカーペプチドをさらに含むことができる。ＣＤ３７特異的結合ドメイン、リンカーポリペプチド、免疫グロブリンＣＨ２ポリペプチド、免疫グロブリンＣＨ３ポリペプチド、免疫グロブリンＣＨ４ポリペプチドは、本明細書に記載されている通りである。

【００８３】

一部の実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子は、ＣＤ－３７特異的ＳＣＯＲＰＩＯＮポリペプチドである。例えば、ＣＤ３７特異的ＳＣＯＲＰＩＯＮタンパク質は、アミノ末端からカルボキシ末端に、（ａ）、免疫グロブリンまたは免疫グロブリン様分子からの可変ドメインを含む第１の結合ドメイン、（ｂ）第１のヒンジまたはリンカーペプチド、（ｃ）エフェクター機能を提供する免疫グロブリン定常小領域、（ｄ）第２のヒンジまたはリンカーペプチド、ならびに（ｅ）免疫グロブリンまたは免疫グロブリン様分子からの可変ドメインを含む第２の結合ドメインを含み、第１の結合ドメイン、第２の結合ドメインまたは第１および第２の結合ドメインの両方がヒトＣＤ３７に特異的に結合する、エフェクター機能を有する単鎖多価結合タンパク質であってよい。ＣＤ３７特異的結合ドメ

イン、ヒンジまたはリンカーポリペプチド、ならびに免疫グロブリン定常小領域は、本明細書に記載されている通りである。

【００８４】

さらなる実施形態において、本開示のＣＤ３７特異的結合分子の免疫グロブリンＦｃ領域（例えばＣＨ２、ＣＨ３および／またはＣＨ４領域）は、免疫グロブリン基準配列に対して改変されたグリコシル化パターンを有することができる。例えば、様々な遺伝子技術のいずれかを採用して、グリコシル化部位を形成する１つまたは複数の特定のアミノ酸残基、例えばＣＨ２ドメインのＮ２９７（ＥＵ番号付け）を改変することができる（Ｃｏら、（１９９３年）、Ｍｏｌ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　３０巻：１３６１頁；Ｊａｃｑｕｅｍｏｎら、（２００６年）、Ｊ．　Ｔｈｒｏｍｂ．　Ｈａｅｍｏｓｔ．　４巻：１０４７頁；Ｓｃｈｕｓｔｅｒら（２００５年）、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．　６５巻：７９３４頁；Ｗａｒｎｏｃｋら（２００５年）、Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．　Ｂｉｏｅｎｇ．　９２巻：８３１頁参照）。代替的に、本開示の融合タンパク質を生成する宿主細胞を、改変グリコシル化パターンを生成するように改変することができる。例えば、当該技術分野で公知の１つの方法は、例えば、ＡＤＣＣを増大させる二等分された非フコシル化変異体の形の改変グリコシル化を提供する。それらの変異体は、オリゴ糖変性酵素を含む宿主細胞における発現に起因する。代替的に、ＢｉｏＷａ／Ｋｙｏｗａ　ＨａｋｋｏのＰｏｔｅｌｌｉｇｅｎｔ技術は、本開示のグリコシル化分子のフコース含有量を減少させると考えられる。１つの公知の方法において、ＧＤＰフコースの生成を介して免疫グロブリンＦｃ領域のグリコシル化パターンを改変する組換え免疫グロブリン生成のためのＣＨＯ宿主細胞が提供される。

【００８５】

代替的に、化学的技術を用いて、本開示の融合タンパク質のグリコシル化パターンを改変する。例えば、様々なグリコシダーゼおよび／またはマンノシダーゼ阻害剤は、ＡＤＣＣ活性を増大させ、Ｆｃ受容体結合を増大させ、グリコシル化パターンを修飾する１つまたは複数の所望の効果を提供する。一部の実施形態において、本開示のＣＤ３７特異的結合分子を発現する細胞を、前記宿主細胞によって生成される免疫糖タンパク質分子のＡＤＣＣを増大させる濃度で炭水化物変性剤を含む培地で成長させ、前記炭水化物変性剤を８００μＭ未満の濃度とする。好適な実施形態において、これらの多特異性融合タンパク質を発現する細胞を、１００～８００μＭ、例えば、１００μＭ、２００μＭ、３００μＭ、４００μＭ、５００μＭ、６００μＭ、７００μＭまたは８００μＭの濃度のカスタノスペルミンまたはキフネンシン、好ましくはカスタノスペルミンを含む培地で成長させる。カスタノスペルミンなどの炭水化物変性剤を用いてグリコシル化を改変するための方法は、米国特許出願第２００９／００４１７５６号またはＰＣＴ公開第ＷＯ２００８／０５２０３０号に示されている。

【００８６】

本開示は、Ｂ細胞を減少させるか、または異常Ｂ細胞活性に関連する疾患もしくは障害を治療するための、本明細書に記載されているか、または当該技術分野で公知であるＣＤ３７特異的結合分子のいずれかと組み合わせたｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤の使用を提供する。

【００８７】

ｍＴＯＲ阻害剤

背景として、（癌などの）過剰増殖性疾患は、異常細胞シグナル伝達に起因し得る。例えば、ラパマイシン（「ｍＴＯＲ」）の哺乳類標的は、タンパク質キナーゼのＰＩ３Ｋファミリーと相同性を有する触媒ドメインを有する大きなマルチドメインセリン／トレオニンキナーゼである。（ＦＫ５０６結合タンパク質１２ラパマイシン関連タンパク質１またはＦＲＡＰとしても公知である）ｍＴＯＲは、アポプトシスを阻害し、栄養物およびエネルギー量ならびに酸化還元状態のセンサとして機能するＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ経路の下流の重要なシグナル伝達中間体分子である（例えば、Ｔｏｋｕｎａｇａら、（２００４年）、Ｂｉｏｃｈｅｍ．　Ｂｉｏｐｈｙｓ．　Ｒｅｓ．　Ｃｏｍｍｕｎ．　３１３巻：４４３頁；

Ｇｒｕｎｗａｌｄら、（２００２年）、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ． ６２巻：６１４１頁；Ｓｔｏｌｏｖｉｃｈら、（２００２年）、Ｍｏｌ． Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ． ２２巻：８１０１頁参照）。ｍＴＯＲは、細胞成長、細胞増殖、細胞運動、細胞生存、タンパク質合成および転写に関与すると思われる（例えば、ＨａｙおよびＳｏｎｅｎｂｅｒｇ、（２００４年）、Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ． １８巻：１９２６頁；Ｂｅｅｖｅｒｓら、（２００６年）、Ｉｎｔ． Ｊ． Ｃａｎｃｅｒ １１９巻：７５７頁参照）。ｍＴＯＲ経路の調節不全は、様々なヒト疾患プロセス、形質転換Ｂ細胞を含む様々なヒト疾患プロセス、特に様々な種類の癌（Ｂｅｅｖｅｒｓら、２００６年）に対する寄与要因であることが示唆される（Ｗｌｏｄａｒｓｋｉら、（２００５年）、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ． ６５巻：７８００頁；Ｌｅｓｅｕｘら、（２００６年）、Ｂｌｏｏｄ １０８巻：４１５６頁参照）。ｍＴＯＲ経路は、未分化星状細胞腫、腎細胞癌腫および多発性骨髄腫に関与することも示唆された。

【００８８】

ｍＴＯＲは、２つの複合体、すなわちｍＴＯＲ複合体１（ｍＴＯＲＣ１）およびｍＴＯＲ複合体２（ｍＴＯＲＣ２）で細胞に存在する（Ｗｕｌｌｓｃｈｌｅｇｅｒら、（２００６年）、Ｃｅｌｌ１２４巻：４７１頁）。ｍＴＯＲＣ１は、ｍＴＯＲ、ｍＴＯＲの調節性関連タンパク質（Ｒａｐｔｏｒ）、哺乳類ＬＳＴ８／Ｇタンパク質βサブユニット様タンパク質（ｍＬＳＴ８／ＧβＬ）およびＰＲＡＳ４０で構成される。この複合体は、栄養物／エネルギー／酸化還元センサとして機能し、タンパク質合成を制御することによりｍＴＯＲの古典的な特徴によって特徴づけられる。

【００８９】

ｍＴＯＲＣ１は、少なくとも２つのタンパク質、すなわちＰ７０Ｓ６キナーゼ１および真核生物初発因子４Ｅ（ｅＩＦ４Ｅ）結合タンパク質１である４Ｅ－ＢＰ１の活性を調節する。ｍＴＯＲＣ１は、ｐ７０Ｓ６キナーゼ１のセリン３８９およびトレオニン４１２をリン酸化する。このリン酸化を、ホスホセリン３８９残基に特異的な抗体を用いて成長因子処理細胞の全細胞抽出物にて検出することができる。ｍＴＯＲＣ１は、４Ｅ－ＢＰ１の少なくとも４つの残基をリン酸化することも証明された。

【００９０】

ｍＴＯＲＣ２は、ｍＴＯＲ、ｍＴＯＲのラパマイシン不感応性随伴種（Ｒｉｃｔｏｒ）、ＧβＬ、および哺乳類ストレス活性化タンパク質キナーゼ相互作用タンパク質（ｍＳＩＮ１）で構成される。ｍＴＯＲＣ２は、Ｆ－アクチンストレス繊維、パラキシリン、ＲｈｏＡ、Ｒａｃ、Ｃｄｃ４２およびタンパク質キナーゼＣα（ＰＫＣα）のその刺激を介して細胞骨格の重要な調節剤として機能することも証明された。それは、セリン残基４７３においてセリン／トレオニンタンパク質キナーゼＡＫＴ／ＰＫＢをリン酸化する。

【００９１】

本明細書に使用されているように、「ｍＴＯＲ阻害剤」という用語は、その基質（例えば、Ｐ７０Ｓ６キナーゼ１、４Ｅ－ＢＰ１、ＡＫＴ／ＰＫＢおよびｅＥＦ２）の少なくとも１つに対するセリン／トレオニンタンパク質キナーゼ活性などのｍＴＯＲの少なくとも１つの活性を阻害する化合物またはリガンドを指す。当業者は、ラパマイシンまたは類似体またはその誘導体などの化合物がｍＴＯＲ阻害剤であるかどうかを容易に判断することができる。当該化合物またはリガンドを特定する具体的な方法は、例えば米国特許出願第２００３／０００８９２３号に開示されている。

【００９２】

一部の実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤は、ｍＴＯＲＣ１の少なくとも１つの活性を阻害する。さらなる実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤は、ｍＴＯＲＣ２の少なくとも１つの活性を阻害する。さらなる実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤は、ｍＴＯＲＣ１の少なくとも１つの活性およびｍＴＯＲＣ２の少なくとも１つの活性を阻害する。一部の実施形態において、ｍＴＯＲ阻害剤は、ｐ７０ｓ６キナーゼのセリン３８９またはトレオニン４１２のリン酸化を阻害することによりＧ１からＳへの細胞周期の進行を阻止することによって細胞再生を阻害する化合物またはリガンドである。

【００９３】
好適なｍＴＯＲ阻害剤、すなわちラパマイシン（ＵＳＡＮ一般名はシロリムス（ｓｉｒｏｌｉｍｕｓ）である）が米国特許第３，９２９，９９２号に記載されている。一部の実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子を含む組成物をラパマイシン（シロリムス）、テムシロリムス（ｔｅｍｓｉｒｏｌｉｍｕｓ）、デホロリムス（ｄｅｆｏｒｏｌｉｍｕｓ）、エベロリムス（ｅｖｅｒｏｌｉｍｕｓ）、タクロリムス、ゾタロリムス（ｚｏｔａｒｏｌｉｍｕｓ）、クルクミンまたはファルネシルチオサリチル酸などのｍＴＯＲと組み合わせるか、または併用することができる。
【００９４】
本明細書に使用されているように、「ラパマイシン類似体またはその誘導体」という用語は、ｍＴＯＲ阻害特性を保持しながらも化学的または生物学的に修飾することができる、米国特許出願公開第２００３／０００８９２３号に定義されているラパマイシンコア構造（ラパマイシンコア構造は参照により本明細書に組み込まれている）を有する化合物を含む。当該誘導体は、ラパマイシンのエステル、エーテル、オキシム、ヒドラゾンおよびヒドロキシルアミン、ならびにラパマイシンコア構造上の官能基が例えば還元または酸化によって修飾された化合物を含む。当該化合物の薬学的に許容し得る塩もラパマイシン誘導体であると考えられる。
【００９５】
ラパマイシンのエステルおよびエーテルの具体的な例は、ラパマイシン核の４２および／または３１位におけるヒドロキシル基のエステルおよびエーテル、ならびに（２７－ケトンの化学的還元後の）２７位におけるヒドロキシル基のエステルおよびエーテルである。オキシム、ヒドラゾンおよびヒドロキシルアミンの具体的な例は、（４２－ヒドロキシル基の酸化後の）４２位におけるケトンおよびラパマイシン核の２７－ケトンのオキシム、ヒドラゾンおよびヒドロキシルアミンである。
【００９６】
ラパマイシンの実施例４２および／または３１エステルおよびエーテルの例は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている以下の特許に開示されている。アルキルエステル（米国特許第４，３１６，８８５号）、アミノアルキルエステル（米国特許第４，６５０，８０３号）；フッ素化エステル（米国特許第５，１００，８８３号）；アミドエステル（米国特許第５，１１８，６７７号）；カルバメートエステル（米国特許第５，１１８，６７８号）；シリルエーテル（米国特許第５，１２０，８４２号）、アミノエステル（米国特許第５，１３０，３０７号）；アセタール（米国特許第５５１，４１３号）；アミノジエステル（米国特許第５，１６２，３３３号）；スルホン酸および硫酸エステル（米国特許第５，１７７，２０３号）；エステル（米国特許第５，２２１，６７０号）；アルコキシエステル（米国特許第５，２３３，０３６号）；Ｏ－アリール、－アルキル、－アルケニルおよびアルキニルエーテル（米国特許第５，２５８，３８９号）；カルボン酸エステル（米国特許第５，２６０，３００号）；アリールカルボニルおよびアルコキシカルボニルカルバメート（米国特許第５，２６２，４２３号）；カルバメート（米国特許第５，３０２，５８４号）；ヒドロキシエステル（米国特許第５，３６２，７１８号）；ヒンダードエステル（米国特許第５，３８５，９０８号）；複素環式エステル（米国特許第５，３８５，９０９号）；ジェム二置換エステル（米国特許第５，３８５，９１０号）；アミノアルカノン酸エステル（米国特許第５，３８９，６３９号）；ホスホリルカルバミン酸エステル（米国特許第５，３９１，７３０号）；カルバミン酸エステル（米国特許第５，４１１，９６７号）；カルバミン酸エステル（米国特許第５，４３４，２６０号）；アミジノカルバミン酸エステル（米国特許第５，４６３，０４８号）；カルバミン酸エステル（米国特許第５，４８０，９８８号）；カルバミン酸エステル（米国特許第５，４８０，９８９号）；カルバミン酸エステル（米国特許第５，４８９，６８０号）；ヒンダードＮ－オキシドエステル（米国特許第５，４９１，２３１号）；ビオチンエステル（米国特許第５，５０４，０９１号）；Ｏ－アルキルエーテル（米国特許第５，６６５，７７２号）；およびラパマイシンのＰＥＧエステル（米国特許第５，７８０，４６２号）。

【００９７】
ラパマイシンの２７－エステルおよびエーテルは、その全体が参照により本明細書に組み込まれている米国特許第５，２５６，７９０号に開示されている。
【００９８】
ラパマイシンのオキシム、ヒドラゾンおよびヒドロキシルアミンの例は、参照により本明細書に組み込まれている米国特許第５，３７３，０１４号、同第５，３７８，８３６号、同第５，０２３，２６４号および同第５，５６３，１４５号に開示されている。これらのオキシム、ヒドラゾンおよびヒドロキシルアミンの製造は、上記特許に開示されている。４２－オキソラパマイシンの製造は、参照により本明細書に組み込まれている米国特許第５，０２３，２６３号に開示されている。
【００９９】
「そのラパマイシン類似体または誘導体」の範囲内の他の化合物は、例えば国際公開第９８／０２４４１号およびそれに引用されている参考文献において「ラパログ」と称し、例えば国際公開０１／１４３８７号およびそれに引用されている参考文献において「エピラパログ」と称する化合物および化合物類を含む。
【０１００】
「ラパマイシン誘導体」の範囲内の別の化合物は、Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ ｈｙｇｒｏｓｃｏｐｉｃｕｓによって生成されるマクロライド抗生物質から誘導される４－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシンであるエベロリムス（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）である。エベロリムスは、Ｃｅｒｔｉｃａｎ（登録商標）、ＲＡＤ－００１およびＳＤＺ－ＲＡＤとしても公知である。別の好適なｍＴＯＲ阻害剤は、抗増殖薬であるゾタロリムス（Ａｂｂｏｔｔ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）である。ゾタロリムスは、ｍＴＯＲの阻害に起因する静菌効果により平滑筋細胞増殖を阻害すると考えられる。別の好適なｍＴＯＲ阻害剤は、Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ ｔｓｕｋｕｂａｅｎｓｉｓ土壌菌から単離されるマクロライドラクトン免疫抑制薬であるタクロリムスである。タクロリムスは、ＦＫ５０６、ＦＲ９００５０６、フジマイシン、Ｌ６７９９３４、ツクバエノライド、ＰＲＯＴＯＰＩＣ（登録商標）およびＰＲＯＧＲＡＦ（登録商標）としても公知である。他の好適なｍＴＯＲ阻害剤は、ＡＰ－２３６７５、ＡＰ－２３５７３およびＡＰ－２３８４１（Ａｒｉａｄ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）を含む。
【０１０１】
好適なラパマイシン誘導体は、エベロリムス、ＣＣＩ－７７９（３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）－２－メチルプロピオン酸のラパマイシン４２－エステル；米国特許第５，３６２，７１８号）；７－エピ－ラパマイシン；７－チオメチル－ラパマイシン；７－エピ－トリメトキシフェニル－ラパマイシン；７－エピ－チオメチル－ラパマイシン；７－デメトキシ－ラパマイシン；３２－デメトキシ－ラパマイシン；２－デスメチル－ラパマイシン；および４２－Ｏ－（２－ヒドロキシ）エチルラパマイシン（米国特許第５，６６５，７７２号）を含む。
【０１０２】
米国２００８／０２１４５９６に示されている式Ａの例示的なｍＴＯＲ阻害剤化合物（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）は、参照により本明細書に組み込まれている。式Ａの化合物は、例えば、ＰＣＴ公開第ＷＯ９４／０９０１０号、同第ＷＯ９５／１６６９１号、同第ＷＯ９６／４１８０７号、同第ＷＯ９９／１５５３０号および米国特許第５，３６２，７１８号にも開示されており、それらの化合物は、参照により本明細書に組み込まれている。これらの参考文献に記載されている手順を用いて、これらの化合物を製造することができる。
【０１０３】
さらなるｍＴＯＲ阻害剤は、ＴＯＲＣ１およびＴＯＲＣ２阻害剤を含む。例えば、ＯＳＩ－０２７（ＯＳＩ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）は、小分子ＴＯＲＣ１／ＴＯＲＣ２阻害剤である。ＯＳＩ－０２７は、ＴＯＲＣ１およびＴＯＲＣ２シグナル伝達複合体の両方を阻害して、この経路を介する異常細胞シグナル伝達の完全な切断の可能性を提供する。さらに、トルキニブス（ｔｏｒｋｉｎｉｂ）、ＡＴＰ競合ｍＴＯＲキナーゼドメイ

ン阻害剤ならびにｍＴＯＲＣ１およびｍＴＯＲＣ２の両方の阻害剤を本開示によるＣＤ３７特異的結合分子と併用することもできる。例示的なトルキニブスは、ＰＰ２４２およびＰＰ３０（Ｆｅｌｄｍａｎ、（２００９年）、ＰＬｏＳ Ｂｉｏｌｏｇｙ ７巻：３７１頁参照）ならびにトリン１（Ｔｈｏｒｅｅｎら、（２００９年）、Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８４巻：８０２３頁）を含む。

【０１０４】

ＰＩ３Ｋ阻害剤

ホスホイノシチド３－キナーゼ（ＰＩ３－キナーゼまたはＰＩ３Ｋ）は、ホスファチジルイノシトール（ＰｔｄＩｎｓまたはＰＩ）のイノシトール環の３位ヒドロキシル基をリン酸化することが可能な関連細胞内単一変換酵素のファミリーである。これらの酵素は、ホスファチジルイノシトール－３－キナーゼとしても公知である。一次構造、調節およびインビトロ脂質基質特異性に基づいて、ホスホイノシトール－３－キナーゼファミリーを３つの異なるクラス、すなわちクラスＩ、クラスＩＩおよびクラスＩＩＩに分類することができる（Ｌｅｅｖｅｒｓら、（１９９９年）、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐ．Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．１１巻：２１９頁参照）。

【０１０５】

クラスＩのＰＩ３Ｋは、３－リン酸ホスファチジルイノシトール（ＰＩ（３）Ｐ）、（３，４）－ビスリン酸ホスファチジルイノシトール（ＰＩ（３，４）$Ｐ_2$）および（３，４，５）－トリリン酸ホスファチジルイノシトール（ＰＩ（３，４，５）$Ｐ_3$）の生成に関与する。ＰＩ３Ｋは、Ｇタンパク質結合受容体およびトリオシンキナーゼ受容体によって活性化される。クラスＩのＰＩ３Ｋは、調節および触媒サブユニットで構成されるヘテロ二量体分子である。それらは、配列類似性によりＩＡおよびＩＢ部分集合体にさらに分類される。クラスＩＡのＰＩ３Ｋは、ｐ１１０α、βまたはδ触媒サブユニットに結合した５つの調節性ｐ８５α、ｐ５５α、ｐ５０α、ｐ８５βまたはｐ５５γの１つで構成される。最初の２つのｐ１１０イソ型（αおよびβ）は、すべての細胞に発現されるが、ｐ１１０δは主として白血球に発現される。ｐ１１０δは適応性免疫系と並行して進化することが示唆された。調節ｐ１０１および触媒ｐ１１０γサブユニットは、ＩＢ型ＰＩ３Ｋを含む。

【０１０６】

ＰＩ３Ｋは、細胞成長、増殖、分化、運動、生存および細胞内輸送を含む多様な細胞機能群に関連づけられた。これらの機能の多くは、タンパク質キナーゼＢ（ＰＫＢ、ａｋａＡＫＴ）を活性化させるクラスＩのＰＩ３Ｋの能力に関連する。クラスＩＡのＰＩ３Ｋｐ１１０αは、多くの癌において変異され、これらの変異の多くは、キナーゼをより活性にする。ＰＩ３Ｋシグナル伝達をアンタゴナイズする$ＰｔｄＩｎｓ（３，４，５）Ｐ_3$ホスファターゼＰＴＥＮは多くの腫瘍に存在しない。したがって、ＰＩ３Ｋ活性は、細胞の形質転換および癌の発生に寄与する。ｐ１１０αは、細胞生存に役割を果たすことができるのに対して、ｐ１１０βは、細胞増殖を促進する上でより重要であり得ることが報告によって示唆されている（Ｂｅｎｉｓｔａｎｔら、（２０００年）、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ １９巻：５０８３頁参照）。ｐ１１０δおよびｐ１１０γイソ型は、免疫応答の異なる側面を調節する（Ｒｏｍｍｅｌ、（２００７年）、Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．７巻：１９１頁；Ｒｕｃｋｌｅら、（２００７年）、Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．５巻：９０３頁）。イソ型ｐ１００γは、炎症およびアレルギーのモジュレータとして主要な役割を果たすことが示唆され（Ｗｙｍａｎｎら、（２００３年）、Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｔｒａｎｓ．３１巻：２７５頁）、イソ型ｐ１００δは、完全ＢおよびＴ細胞抗原受容体シグナル伝達に重要であることが示唆された（Ｏｋｋｅｎｈａｕｇら、（２００２年）、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２９７巻：１０３１頁）。ＰＩ３Ｋは、インシュリンシグナル伝達経路の主要構成要素でもある。

【０１０７】

クラスＩＩのＰＩ３Ｋは、３つのイソ型（Ｃ２α、Ｃ２βおよびｃ２γ）を含むが、クラスＩおよびＩＩＩと異なり、調節性タンパク質を含まない。クラスＩＩのＰＩ３Ｋは、

ＰＩからのＰＩ（３）ＰおよびＰＩ（３，４）$Ｐ_2$の生成を触媒する。Ｃ２αおよびＣ２βは、体全体に発現されるが、Ｃ２γの発現は、肝細胞に限定される。クラスＩのＰＩ３Ｋと類似のクラスＩＩのＰＩ３Ｋを、受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）、サイトカイン受容体およびインテグリンを介する外的刺激によって活性化することができるといういくつかの証拠が示され、癌、治傷およびインシュリンシグナル伝達におけるその役割が示唆された。

【０１０８】

クラスＩＩＩのＰＩ３Ｋは、ＰＩからＰＩ（３）Ｐのみを生成するが、触媒（Ｖｐｓ３４）および調節（ｐ１５０）サブユニットを有するヘテロ二量体として存在するため構造がクラスＩとより類似している。クラスＩＩＩのＰＩ３Ｋは、主として、タンパク質およびベシクルの輸送、食胞成熟ならびに自食作用に関与すると思われる（Ｆａｌａｓｃａら、（２００７年）、Ｂｉｏｃｈｅｍ．　Ｓｏｃ．　Ｔｒａｎｓ．　３５巻：２１１頁）。

【０１０９】

ＰＩ３Ｋによって生成される様々な３－リン酸化ホスホイノシチド（例えば、ＰｔｄＩｎｓ３Ｐ、ＰｔｄＩｎｓ（３，４）Ｐ２、ＰｔｄＩｎｓ（３，５）Ｐ２およびＰｔｄＩｎｓ（３，４，５）Ｐ３）は、ＰＸドメイン、プレックストリン相同性ドメイン（ＰＨドメイン）、ＦＹＶＥドメインおよび他のホスホイノシチド結合ドメインを含むシグナル伝達タンパク質の組合せ群を、直接的な脂質－タンパク質相互作用を介して様々な細胞膜に補充するメカニズムにて機能する（Ｆｒｕｍａｎら、（１９９８年）、Ａｎｎｕ．　Ｒｅｖ．　Ｂｉｏｃｈｅｍ．　６７巻：４８１頁；Ｈａｗｋｉｎｓら、（２００６年）、Ｂｉｏｃｈｅｍ．　Ｓｏｃ．　Ｔｒａｎｓ．　３４巻：６４７頁）。例えば、ＡＫＴは、細胞膜に転位されるためにＰｔｄＩｎｓ（３，４，５）Ｐ３（または「ＰＩＰ３」）分子の形成を必要とするため、ＰＩ３－キナーゼ活性の結果として活性化される。次いで、ＰＩＰ３において、ＡＫＴは、ホスホイノシチド依存性タンパク質キナーゼ１（ＰＤＰＫ１）と呼ばれる別のキナーゼによってリン酸化されることによって、活性化される。「ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ」シグナル伝達経路は、非常に多様な細胞活性、最も顕著には細胞増殖および生存に必要とされることが証明された。

【０１１０】

ＡＫＴおよびＰＤＫ１に加えて、別の関連セリントレオニンキナーゼＳＧＫは、ＰＩ３－キナーゼ活性の結果として生成されるＰＩＰ３分子に結合する。ＰＩ３Ｋは、長期的増強作用（ＬＴＰ）に関与することも示唆された。ＰＩ３Ｋ経路は、また、ｍＴＯＲ、ＧＳＫ３βおよびＰＳＤ－９５を含む他の多くのタンパク質を下流に補充する。

【０１１１】

本明細書に使用されているように、「ＰＩ３Ｋ阻害剤」という用語は、その基質の少なくとも１つに対するクラスＩ、ＩＩまたはＩＩＩのＰＩ３Ｋの少なくとも１つの活性を阻害する化合物（例えば、３－リン酸ホスファチジルイノシトール（ＰＩ（３）Ｐ）、（３，４）－ビスリン酸ホスファチジルイノシトール（ＰＩ（３，４）$Ｐ_2$）または（３，４，５）－トリリン酸ホスファチジルイノシトール（ＰＩ（３，４，５）$Ｐ_3$）を生成するためのリン酸化ホスファチジルイノシトール）を指す。当業者は、ワートマニンまたはＬＹ２９４００２などの化合物がＰＩ３Ｋ阻害剤であるかどうかを容易に判断することができる。当該化合物またはリガンドを識別する具体的な方法は、例えば、米国特許第５，８５８，７５３号；同第５，８８２，９１０号；および同第５，９８５，５８９号、Ｊａｃｋｓｏｎら、（２００５年）、Ｎａｔ．　Ｍｅｄ．　１１巻：５０７頁、Ｐｏｍｅｌら、（２００６年）、Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．　４９巻：３８５７頁；Ｐａｌａｎｋｉら、（２００７年）、Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．　５０巻：４２７９頁に開示されており、それらの方法は、参照により本明細書に組み込まれている。

【０１１２】

一部の実施形態において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、クラスＩのＰＩ３Ｋの活性を阻害する。例えば、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、ｐ１１０α、ｐ１１０β、ｐ１１０γまたはｐ１１０δを阻害することができる。好適な実施形態において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、未処理のｐ１１０γ

またはｐ１１０δと比較して、ｐ１１０γまたはｐ１１０δの活性を阻止または抑制する。一部の実施形態において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、クラスＩＩのＰＩ３Ｋの活性を阻害する。例えば、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、ＰＩ３Ｋ－Ｃ２α、ＰＩ３Ｋ－Ｃ２βまたは ＰＩ３Ｋ－Ｃ２γを阻害することができる。一部の実施形態において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、クラスＩＩＩのＰＩ３Ｋ、Ｖｐｓ３４の活性を阻害する。

【０１１３】

一部の実施形態において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、特定のＰＩ３Ｋイソ型に対して選択的または特異的である。阻害剤は、特定のＰＩ３Ｋイソ型を他のＰＩ３Ｋイソ型より効果的に阻害する場合に、特定のＰＩ３Ｋイソ型に対して「選択的」または「特異的」である。例えば、特定のＰＩ３Ｋイソ型に対して特異的な阻害剤は、特定のＰＩ３Ｋイソ型に対するIC_{50}が他のＰＩ３Ｋイソ型に対するIC_{50}の多くとも約１／１０（例えば、多くとも約１／２０、１／３０、１／４０、１／５０、１／６０、１／８０、１／１００、１／２００、１／３００、１／４００、１／５００、１／６００、１／８００または１／１０００）であり得る。例えば、ｐ１１０δ特異的阻害剤は、ｐ１１０δに対するIC_{50}値が他のＰＩ３Ｋイソ型（例えば、ｐ１１０α、ｐ１１０βまたはｐ１１０γ）に対するIC_{50}の多くとも約１／１０であり得る。

【０１１４】

好適な実施形態において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、ｐ１１０α、ｐ１１０β、ｐ１１０γまたはｐ１１０δに対して特異的である。一部の実施形態において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、２つ以上のクラスまたはサブクラスのＰＩ３Ｋを阻害する。一部の実施形態において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、ｍＴＯＲ阻害剤でもある。

【０１１５】

好適なＰＩ３Ｋ阻害剤は、ＬＹ２９４００２（２－モルホリン－４－イル－８－フェニルクロメン－４－オン）またはワートマニンである。ＬＹ２９４００２およびワートマニンの両方がＰＩ３Ｋに対する広範な阻害剤であり、ｍＴＯＲを阻害することもできる。ＣＤ３７特異的結合分子との組合せ治療に有用なＰＩ３Ｋ阻害剤は、ＰＸ－８６６などのワートマニン誘導体を含む（Ｉｈｌｅら、Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ ３：７６３巻～７２頁、２００４年参照）。

【０１１６】

本開示に有用な例示的なｐ１１０γ特異的阻害剤は、フラン－２－イルメチレンチアゾリジンジオン（ＡＳ－２５２４２４）（Ｐｏｍｅｌら、２００６年、前出参照）および３，３’－（２，４－ジアミノプテリジン－６，７－ジイル）ジフェノール（Ｐａｌａｎｋｉら、前出参照）を含む。本開示に有用な例示的なｐ１１０δ特異的阻害剤は、ＩＣ４８６０６８およびＩＣ８７１１４（ＩＣＯＳ Ｃｏｒｐ．、現Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ）ならびにＣＡＬ－１０１およびＣＡＬ－２６３（Ｃａｌｉｓｔｏｇａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）を含む。ＣＤ３７特異的結合分子と併用することができる別のＰＩ３Ｋ阻害剤は、ｐ１１０δおよびｐ１１０β阻害を有するＰＩ３Ｋ阻害剤であるＣＡＬ－１２０（Ｃａｌｉｓｔｏｇａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）である。ＣＤ３７特異的結合分子と併用することができる別の例示的なＰＩ３Ｋ阻害剤は、ｐ１１０αおよびＰ１１０δ選択的阻害剤であるＧＤＣ－０９４１ビスメシレート（２－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（４－メタンスルホニル－ピペラジン－１－イルメチル）－４－モルホリン－４－イル－チエノ［３，２－Ｄ］ピリミジン、ビメシレート塩）である。

【０１１７】

さらなるＰＩ３Ｋ阻害剤は、ＰＣＴ公開第ＷＯ２００９／０５９０３０に開示されているピラゾール誘導体、国際公開第２００９／０６８４８２号に開示されているアミノトリアゾール誘導体、国際公開第２００９／０４０５５２号に開示されているイミダゾチアジアゾール化合物、国際公開第２００９／０６４８０２号に開示されているｐ１１０δに対して特異的な融合ピリミジン－４－オン化合物、国際公開第２００９／０６６０８４号に開示されている、ｐ１１０αを阻害するモルホリノ－ピリミジン化合物、国際公開第２０

０９／０４２６０７号に開示されている４－ピリミジン－４－イル－モルホリン誘導体、国際公開第２００９／０３６０８２号に開示されている４－モルホリン－４－イル－チエノピリミジン化合物、国際公開第２００９／０５５４１８号に開示されているピリドスルホンアミド誘導体、国際公開第２００９０３９１４０号に開示されている、ｐ１１０αおよび／またはｐ１１０γを阻害するピリドピリミジン誘導体、国際公開第２００９０４６４４８号に開示されている、ｐ１１０αを阻害する複素環式誘導体、国際公開第２００８／１５２３９４号および国際公開第２００８／１５２３９０号に開示されているｐ１１０δに対して特異的なフラノピリミジンおよびゾロピリミジン、国際公開第２００８／１５２３８７号に開示されているｐ１１０δに対して特異的なキナゾリン化合物、国際公開第２００９／０４５１７５号に開示されているピリミジン置換プリン誘導体、国際公開第２００９／０５２１４５号に記載されているチエノピリミジンおよびピラゾロピリミジン化合物、国際公開第２００９／０７０５２４号に開示されているイミダゾロピリミジン、ピロロピリミジンおよびピラゾロピリミジン類似体、国際公開第２００８／１３８８３４号に開示されている置換イミダゾピリダジン、国際公開第２００９／０５３７１５号に開示されているｐ１１０δに対して選択的なチエノピリミジン誘導体、国際公開第２００９／０５３７１６号に開示されているｐ１１０δに対して選択的なプリン誘導体、国際公開第２００９／０４５１７４号に開示されている２－（モルホリン－４イル）置換プリン誘導体、米国特許第６，５１８，２７７号および同第６，８００，６２０号および米国出願公開第２００５／０２６１３１７号に開示されているＰＩ３Ｋδ（ｐ１１０δ）阻害剤、ならびにＢＧＴ２２６、ＸＬ７６５およびＢＥＺ２３５（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）を含む。

組合せおよび医薬組成物

本開示は、ｍＴＯＲ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤またはそれらの任意の組合せを有するＣＤ３７特異的結合分子を含む組合せおよび医薬組成物を提供する。

【０１１８】

一部の実施形態において、本開示は、ＣＤ３７特異的結合分子およびｍＴＯＲ阻害剤を提供する。ＣＤ３７特異的結合分子は、ＣＤ３７特異的抗体、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、ＳＭＩＰ、ＰＩＭＳおよびＳＣＯＲＰＩＯＮポリペプチドを含む、本明細書に提供されるか、または当該技術分野で公知であるいずれか１つであってよい。ｍＴＯＲ阻害剤は、当該技術分野で公知であるか、または本明細書に提供されるいずれか１つであってよい。例えば、一部の実施形態において、本開示の組合せまたは組成物は、ＣＤ３７特異的抗体またはＳＭＩＰタンパク質、およびシロリムス、テムシロリムス、デホロリムス、エベロリムス、タクロリムス、ゾタロリムス、クルクミンまたはファルネシルチオサリチル酸から選択されるｍＴＯＲ阻害剤を含む。他の好適な実施形態において、該組成物は、その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８、またはそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、あるいは配列番号６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５２、６０、８０、８２、８４、８６、８８または２５３を含むＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドを含む。

【０１１９】

一部の好適な実施形態において、本開示の組合せまたは組成物は、（１）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにシロリムス、（２）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにテムシロリムス、（３）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにエベロリムス、（４）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにデホロリムス、（５）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにＰＰ２４２、あるいは（６）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにＰＰ３０を含む。一部の他の好適な実施形態において、本開示の組合せまたは組成物は、（１）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにシロ

リムス、（２）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにテムシロリムス、（３）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにエベロリムス、（４）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにデホロリムス、（５）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにＰＰ２４２、あるいは（６）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにＰＰ３０を含む。他の好適な実施形態において、本開示の組合せまたは組成物は、（１）配列番号２５３を含むＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドおよびシロリムス、（２）配列番号２５３を含むＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドおよびテムシロリムス、（３）配列番号２５３を含むＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドおよびエベロリムス、（４）配列番号２５３を含むＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドおよびデホロリムス、（５）配列番号２５３を含むＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドおよびＰＰ２４２、あるいは（６）配列番号２５３を含むＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドおよびＰＰ３０を含む。

【０１２０】

さらなる実施形態において、本開示は、ＣＤ３７特異的結合分子およびＰＩ３Ｋ阻害剤を提供する。ＣＤ３７特異的結合分子は、ＣＤ３７特異的抗体、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、ＳＭＩＰ、ＰＩＭＳおよびＳＣＯＲＰＩＯＮポリペプチドを含めて、本明細書に提供されるいずれか１つであってよい。ＰＩ３Ｋ阻害剤は、当該技術分野で公知であるか、本明細書に提供されるいずれか１つであってよい。例えば、一部の実施形態において、本開示の組合せまたは組成物は、本開示の組合せまたは組成物は、ＣＤ３７特異的抗体またはＳＭＩＰタンパク質、ならびにＬＹ２９４００２、ワートマニン、ｐ１１０γ特異的阻害剤およびｐ１１０δ特異的阻害剤から選択されるＰＩ３Ｋ阻害剤を含む。これらの実施形態のいくつかにおいて、該組成物は、その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８、またはそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、あるいは配列番号６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５２、６０、８０、８２、８４、８６、８８または２５３を含むＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドを含む。

【０１２１】

一部の実施形態において、本開示の組合せまたは組成物は、（１）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにＬＹ２９４００２、（２）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにｐ１１０γ特異的阻害剤、（３）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにｐ１１０δ特異的阻害剤を含む。一部の他の実施形態において、本開示の組成物は、（１）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにＬＹ２９４００２、（２）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにｐ１１０γ特異的阻害剤、（３）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにｐ１１０δ特異的阻害剤を含む。一部のさらなる実施形態において、本開示の組成物は、配列番号２５３およびＬＹ２９４００２、または配列番号２５３およびｐ１１０γ特異的阻害剤、または配列番号２５３およびｐ１１０δ特異的阻害剤を含むＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドを含む。

【０１２２】

一部の実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子およびｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤は、溶液または懸濁液で処方される。当該製剤において、ＣＤ３７特異的結合分子とｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤とのモル比は、１：１０００から１０００：１、例えば、１：１０００から１：５００、１：５００から１：１００、１：１００から１：１０、１：１０から１：１、１：５から５：１、１：１から１０：１、１０：１から１：１０、１０：１から１００：１、１００：１から５００：１または５００：１から１０

００：１の範囲であってよい。

【０１２３】

医薬組成物は、好ましくは、１つまたは複数の薬学的に許容し得る担体を含む。「薬学的または薬理学的に許容し得る」という語句は、以下に記載されるように、当該技術分野で周知の経路を使用して投与されたときにアレルギーまたは他の有害な反応をもたらさない分子体および組成物を指す。「薬学的に許容し得る担体」は、あらゆる臨床的に有用な溶媒、懸濁媒体、コーティング、抗菌および抗真菌薬、等張および吸収遅延薬等を含む。加えて、化合物は、水または一般的な有機溶媒との溶媒和物を形成することができる。当該溶媒和物も企図される。

【０１２４】

本開示の医薬組成物に使用できる好適な薬学的に許容し得る担体は、水、薬学的に許容し得る有機溶媒、コラーゲン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリルナトリウム、アルギン酸ナトリウム、水溶性デキストラン、カルボキシメチルデンプンナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、エチルセルロース、キサンタンゴム、アラビアゴム、カゼイン、ゼラチン、寒天、ジグリセリン、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ワセリン、パラフィン、ステアリルアルコール、ステアリン酸、ヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）、マンニトール、ソルビトール、ラクトースおよび薬学的に許容し得る界面活性剤などを含む。使用される担体は、本開示の剤形に応じて上記の物質またはそれらの組合せから適宜選択されるが、それらに限定されない。

【０１２５】

医薬組成物の製剤は、選択される投与経路に応じて異なる（例えば、液剤、乳剤、錠剤）。液剤または乳剤については、好適な担体は、例えば、食塩水および緩衝媒体を含む水性またはアルコール／水溶液、エマルジョンあるいは懸濁液を含む。非経口媒体は、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロースおよび塩化ナトリウム、乳酸加リンゲルまたは不揮発油を含むことができる。静脈内媒体は、様々な添加剤、防腐剤、または液体、栄養物もしくは電解質補充液を含むことができる。

【０１２６】

様々な水性媒体、例えば、水、緩衝水、０．４％食塩水、０．３％グリシンまたは水性懸濁液は、活性化合物（例えば、ＣＤ３７特異的結合分子およびｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤）と水性懸濁液の製造に好適な賦形剤との混合物を含むことができる。当該賦形剤は、懸濁剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアカシアゴムである。分散剤または湿潤剤は、天然ホスファチド、例えば、レシチン、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチル－エネオキシセタノール、またはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレート、またはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導された部分エステルとの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビトールモノオレートであってよい。水性懸濁液は、１つまたは複数の防腐剤、例えば、エチル、またはｎ－プロピル、ｐ－ヒドロキシベンゾエートを含むこともできる。

【０１２７】

結合分子、阻害剤または組合せ組成物を貯蔵のために凍結乾燥させ、使用前に好適な担体で再構成することができる。この技術は、従来の免疫グロブリンに有効であることが証明された。任意の好適な凍結乾燥および再構成技術を採用することができる。凍結乾燥および再構成は、様々な程度の抗体活性低下を招き得ること、および使用量を調整して補償しなければならないことを当業者なら理解するであろう。

【０１２８】

水を添加することによって水性懸濁液を製造するのに好適な分散性粉末および顆粒は、

活性化合物と、分散または湿潤剤、懸濁剤および１つまたは複数の防腐剤との混合物を与える。好適な分散または湿潤剤および懸濁剤は、以上に既に挙げられたものによって例示される。

【０１２９】

一部の実施形態において、本開示の医薬組成物は、経口投与に好適な形、例えば丸剤、カプセル剤、液剤または懸濁液の形であってよい。当該製剤は、経口製剤を製造するための当該技術分野で公知の任意の方法によって製造され、甘味料、香料、着色剤および防腐剤を含む１つまたは複数の薬剤を含むことができる。錠剤の形の場合は、該組成物は、錠剤賦形剤、例えば充填剤または希釈剤（例えば、炭酸カルシウムもしくはナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムもしくはナトリウム）、崩壊剤（トウモロコシデンプンもしくはアルギン酸）、結合剤（例えば、デンプン、ゼラチンもしくはアカシア）、滑剤、潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸もしくはタルク）、粘着防止剤、香料または着色剤を含むことができる。

【０１３０】

これらの製剤におけるＣＤ３７特異的結合分子またはｍＴＯＲもしくはＰＩ３Ｋ阻害剤の濃度は、広い範囲、例えば、約０．５重量％未満、通常は約１重量％または少なくとも約１重量％から１５もしくは２０重量％程度までであってよく、主として、選択される特定の投与方式に従って、液体容量、粘度等に基づいて選択されることになる。非経口注射のための典型的な医薬組成物を、１ｍＬの無菌緩衝水および５０ｍｇの抗体を含むように構成することが可能である。静脈内注入のための組成物を、２５０ｍｌの無菌リンゲル液および１５０ｍｇの抗体を含むように構成することが可能である。非経口投与可能な組成物を製造するための実際の方法は、当業者に公知または明らかであり、例えばＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ、第１５版、Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｅａｓｔｏｎ、Ｐａ．（１９８０年）により詳細に記載されている。

【０１３１】

医薬組成物は、無菌注射可能水性、油性懸濁液、分散液、または無菌注射可能溶液もしくは分散液の即時調合のための無菌粉末の形であってよい。以上に挙げられた好適な分散または湿潤剤および懸濁剤を使用して、公知の技術により懸濁液を調製することができる。無菌注射可能製剤は、例えば１，３－ブタンジオールなどの無毒性の非経口投与に許容し得る希釈剤または溶媒による無菌注射可能液または懸濁液であってもよい。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール等）、それらの好適な混合物、植物油、リンゲル溶液および等張性塩かナトリウム溶液を含む溶媒または分散媒体であり得る。加えて、無菌不揮発油は、溶媒または懸濁媒体として従来使用されている。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意のブランドの不揮発油を採用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射薬の製造に使用される。

【０１３２】

いずれの場合も、剤形は、無菌でなくてはならず、容易なシリンジ注入性が存在する程度に流動的でなければならない。例えば、レシチンなどのコーティングを使用すること、分散液の場合は必要な粒径を維持すること、および界面活性剤を使用することによって適正な流動性を維持することができる。それは、製造および貯蔵条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの微生物の汚染作用から保護されなければならない。微生物の作用の防止を様々な抗菌剤または抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸またはチメロサル等によって果たすことができる。多くの場合、等張剤、例えば糖または塩化ナトリウムを含むことが望ましい。注射可能組成物の長時間吸収を、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを組成物に使用することによって果たすことができる。

【０１３３】

投与に有用な組成物を、取込みまたは吸収エンハンサを用いて調製してそれらの効果を

向上させることができる。当該エンハンサは、例えば、サリチレート、グリココレート／リノレート、グリコレート、アプロチニン、バシトラクチン、ＳＤＳおよびカプレート等を含む。例えば、Ｆｉｘ（Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．、８５巻：１２８２～１２８５頁、１９９６年）およびＯｌｉｙａｉおよびＳｔｅｌｌａ（Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．、３２巻：５２１～５４４頁、１９９３年）を参照されたい。

【０１３４】

加えて、本開示において使用されることが企図される組成物の親水性および疎水性の特性を十分に均衡させることによって、インビトロおよび特にインビボ用途に対するそれらの利用性を向上させるのに対して、当該均衡を欠く他の組成物は、実質的により利用性が低い。具体的には、本開示において使用されることが考えられる組成物は、体での吸収および生体適合性を可能にする水性媒体への適切な溶解度を有しながら、化合物が細胞膜を横断して推定作用部位に達することを可能にする脂質への溶解度を有する。したがって、考えられる抗体組成物は、それらを目標抗原活性の部位に送達できる場合に最も効果的である。

【０１３５】

静脈内注入に好適なＣＤ３７特異的結合分子の例示的な組成物は、ＣＤ３７特異的抗体（例えば、その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８またはそれぞれ配列番号３０９および３１０を含む抗体）を約０．５から約２５ｍｇ／ｍｌ、例えば、約０．５から約２．５ｍｇ／ｍｌ、約２．５から約１０ｍｇ／ｍｌおよび約１０から約２５ｍｇ／ｍｌの濃度範囲で含む。

【０１３６】

皮下投与に好適なＣＤ３７特異的結合分子の例示的な組成物は、ＣＤ３７特異的抗体（例えば、その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８またはそれぞれ配列番号３０９および３１０を含む抗体）を約２５から約２５０ｍｇ／ｍｌ、例えば、約２５から約１００ｍｇ／ｍｌ、および約１００から約２５０ｍｇ／ｍｌの濃度範囲で含む。

【０１３７】

静脈内注入に好適なＣＤ３７特異的結合分子の例示的な組成物は、ＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチド（例えば、配列番号２５３を含むＳＭＩＰポリペプチド）を約０．５から約２５ｍｇ／ｍｌ、例えば、約０．５から約２．５ｍｇ／ｍｌ、約２．５から約１０ｍｇ／ｍｌおよび約１０から約２５ｍｇ／ｍｌの濃度範囲で含む。

【０１３８】

皮下投与に好適なＣＤ３７特異的結合分子の例示的な組成物は、ＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチド（例えば、配列番号２５３を含むＳＭＩＰポリペプチド）を約２５から約２５０ｍｇ／ｍｌ、例えば、約２５から約１００ｍｇ／ｍｌ、および約１００から約２５０ｍｇ／ｍｌの濃度範囲で含む。

【０１３９】

ｍＴＯＲ阻害剤の例示的な組成物は、経口投与に好適な０．１から５ｍｇ／ｍｌ（例えば１ｍｇ／ｍｌ）の濃度範囲のラパマイシンを含む溶液である。ｍＴＯＲ阻害剤の別の例示的な組成物は、経口投与に好適な０．１から５ｍｇ（例えば、０．１から０．５ｍｇ、０．５から１ｍｇ、１から２ｍｇ、２から３ｍｇ、または３から５ｍｇ；あるいは０．２５、０．５、１または２ｍｇ）のラパマイシンを含む錠剤である。ｍＴＯＲ阻害剤の別の例示的な組成物は、約０．１から約１０ｍｇ／ｍｌ（例えば、０．１から０．５ｍｇ／ｍｌ、０．５から１ｍｇ／ｍｌ、１から５ｍｇ／ｍｌまたは５から１０ｍｇ／ｍｌ；または約０．５、１または２ｍｇ／ｍｌ）の濃度範囲のラパマイシンを含む経口溶液である。ｍＴＯＲ阻害剤の別の例示的な組成物は、１から５０ｍｇ／ｍｌ（例えば、１から５ｍｇ／ｍｌ、５から１０ｍｇ／ｍｌ、１０から２０ｍｇ／ｍｌ、２０から３０ｍｇ／ｍｌまたは３０から５０ｍｇ／ｍｌ；あるいは５、１０または２５ｍｇ／ｍｌ）の濃度範囲のテムシロリムスを含む溶液である。当該組成物を、静脈内注入を介する投与の前にさらに希釈することができる。ｍＴＯＲ阻害剤の別の例示的な組成物は、経口投与に好適な１から２５

ｍｇ（例えば、１から２．５ｍｇ、２．５から５ｍｇ、５から１０ｍｇまたは１０から２５ｍｇ、あるいは１、２．５、５、１０、１５、２０または２５ｍｇ）のエベロリムスを含む錠剤である。ＰＩ３Ｋ阻害剤の他の例示的な組成物は、ＣＡＬ－１０１、ＣＡＬ－１２０およびＣＡＬ－２６３の経口製剤である。当該経口製剤は、約５０ｍｇから約５００ｍｇ、例えば約５０ｍｇから約１００ｍｇ、約１００ｍｇから約２００ｍｇ、約２００ｍｇから約３００ｍｇ、約３００ｍｇから約４００ｍｇおよび約４００ｍｇから約５００ｍｇを含むことができる。

【０１４０】

治療方法

本開示は、異常Ｂ細胞活性に関連する疾患もしくは障害（例えば、Ｂ細胞癌および自己免疫または炎症性疾患）を有するか、または有することが疑われる被験体において、Ｂ細胞の数を減少させるか、または該疾患または障害を治療するための方法を提供する。該方法は、ＣＤ３７特異的結合分子およびｍＴＯＲ阻害剤、ＣＤ３７特異的結合分子およびＰＩ３Ｋ阻害剤、またはそれらの任意の組合せを用いて被験体を治療することを含む。ＣＤ３７特異的結合分子（例えば、抗ＣＤ３７抗体またはＳＭＩＰタンパク質）とｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤との組合せは、Ｂ細胞の数を減少させるか、または異常Ｂ細胞活性に関連する疾患もしくは障害を治療するために相乗的に作用することができる。

【０１４１】

相乗的に作用する２つ以上の化合物は、化合物の複合効果が、単独で投与された場合の各化合物の個々の効果の合計を上回るように相互作用する（例えば、Ｂｅｒｅｎｂａｕｍ、Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．、改訂版４１巻：９３頁、１９８９年参照）。例えば、ＣＤ３７特異的ＳＭＩＰと別の薬剤または化合物との相互作用を様々な機構的および経験的モデルによって分析することができる（例えば、Ｏｕｚｏｕｎｏｖら、Ａｎｔｉｖｉｒ．、改訂版５５巻：４２５頁、２００２年参照）。薬剤の組合せの相互作用を分析するために広く使用されている手法は、薬剤（d_a、d_b）の組合せがグラフ上の点によって表され、その軸が個々の薬剤の投与量軸であるアイソボール（アイソボログラムとも称する等効果曲線）の構造を採用する（Ｏｕｚｏｕｎｏｖら、前出参照；Ｔａｌｌａｒｉｄａ、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒａｐ．２９８巻：８６５頁、２００１年をも参照）。

【０１４２】

当該技術分野で公知の薬物間相互作用（アンタゴニズム、加算性、相乗性）を分析するための別の方法は、単独および組み合わせて投与される化合物のIC_{50}値の推定値を与える半有効量の原理に従う組合せ指数（ＣＩ）の測定を含む（例えば、Ｃｈｏｕ．ＩｎＳｙｎｅｒｇｉｓｍ ａｎｄ Ａｎｔａｇｏｎｉｓｍ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ、編：Ｃｈｏｕ ａｎｄ Ｒｉｄｅｏｕｔ．Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ Ｃａｌｉｆ．、６１～１０２頁、１９９１年；ＣａｌｃｕＳｙｎ（商標）ソフトウェア参照）。１未満のＣＩ値は、相乗的活性を表し、１に等しいＣＩ値は、加算的活性を表し、１を超えるＣＩ値は、アンタゴニズムを表す。

【０１４３】

さらに別の例示的な方法は、独立効果法である（ＰｒｉｔｃｈａｒｄおよびＳｈｉｐｍａｎ、Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｒｅｓ．１４巻：１８１頁、１９９０年；ＰｒｉｔｃｈａｒｄおよびＳｈｉｐｍａｎ、Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｔｈｅｒａｐｙ １巻：９頁、１９９６年；ＭａｃＳｙｎｅｒｇｙ（商標）ＩＩソフトウェア、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｍｉｃｈｉｇａｎ、Ａｎｎ Ａｒｂｏｒ、Ｍｉｃｈ）。ＭａｃＳｙｎｅｒｇｙ（商標）ＩＩソフトウェアは、計算加算表面を観察データと比較して、統計的に推定化合物相互作用を超える領域（相乗）または推定化合物相互作用を下回る領域（アンタゴニズム）を（数値の形で）表す示差的プロットを生成することによって、化合物相互作用の三次元（３－Ｄ）調査を可能にする。例えば、ＣＤ３７特異的結合分子およびｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤を含む組成物は、相乗ピークの容量によって計算される、もたらされた相乗性の容量が好ましくは加算効果（すなわち、加算された単独の各薬剤の効果）より約１５

％大きく、加算効果より約５０％大きく、好ましくは約２倍から１０倍大きく、あるいは好ましくは約３倍から５倍大きい場合に相乗的活性を有するか、または相乗効果を有すると考えられる。

【０１４４】

さらなる実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子およびｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤を、Ｂ細胞悪性疾患またはＢ細胞癌の治療において相乗的に作用するように投与することができる。例示的なＢ細胞悪性疾患またはＢ細胞癌は、Ｂ細胞リンパ腫、例えば様々な形のホジキン病、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）または中枢神経系リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、白血病、例えば、前リンパ球性白血病、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、毛様細胞性白血病および慢性筋芽細胞性白血病および骨髄腫（多発性骨髄腫など）を含む。さらなるＢ細胞癌は、小リンパ球性リンパ腫、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫（ワルデンシュトレームマクログロブリン血症を含む）、辺縁帯リンパ腫（脾臓辺縁帯リンパ腫および結節辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫を含む）、形質細胞骨髄腫／形質細胞腫、骨の孤立性形質細胞腫、骨外形質細胞腫、結節辺縁帯リンパ腫、粘膜関連（ＭＡＬＴ）リンパ組織の結節外辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、形質転換大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、静脈内大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、バーキットリンパ腫／白血病、悪性の可能性が不確定なＢ細胞増殖、リンパ腫様肉芽腫症および移植後リンパ増殖性障害を含む。

【０１４５】

一部の実施形態において、本開示の化合物、組成物または組合せを使用して治療することができるＢ細胞悪性疾患は、バーキットリンパ腫である。バーキットリンパ腫（または「バーキットＢ細胞悪性疾患」または「バーキット腫瘍」または「バーキット型悪性リンパ腫」）は、リンパ系（特にＢリンパ球）の癌である。それを３つの主たる臨床的変種、すなわち地方病性、散発性および免疫不全関連変種に分類することができる。

【０１４６】

本開示の化合物、組成物または組合せを用いて治療することができる非バーキットＢ細胞悪性疾患は、Ｂ細胞慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）／小リンパ球性リンパ腫、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、リンパ形質細胞性リンパ腫（ワルデンシュトレームマクログロブリン血症を含むが、それに限定されない）、辺縁帯リンパ腫（脾臓辺縁帯リンパ腫、結節辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、および粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）形の結節外辺縁帯域Ｂ細胞リンパ腫を含むが、それらに限定されない）、毛様細胞性白血病、形質細胞性骨髄腫／形質細胞腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、形質転換大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、静脈内大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫および非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）を含む。

【０１４７】

本開示の組成物および組合せ治療は、自己抗体生成によって特徴づけられる障害（例えば自己免疫疾患）の治療にも有用である。自己免疫疾患は、関節炎、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、骨関節炎、多発性軟骨炎、乾癬性関節炎、乾癬、皮膚炎、多発性筋炎／皮膚筋炎、封入体筋炎、炎症性筋炎、中毒性表皮壊死症、全身性強皮症および硬化症、ＣＲＥＳＴ症候群、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、呼吸困難症候群、髄膜炎、脳炎、ブドウ膜炎、大腸炎、糸状体腎炎、アレルギー状態、湿疹、喘息、Ｔ細胞の浸透および慢性炎症性応答を含む状態、アテローム硬化症、自己免疫心筋炎、白血球粘着因子欠乏症、全身性紅斑性狼瘡（ＳＬＥ）、亜急性皮膚紅斑性狼瘡、狼瘡、若年発症糖尿病、多発性硬化症、アレルギー性脳脊髄炎、神経髄膜炎、リウマチ熱、Ｓｙｎｄｅｎｈａｍ舞踏病、サイトカインおよびＴリンパ球に媒介される急性および遅延型過敏症に関連する免疫反応、結核、類肉腫症、ウェジナー肉芽腫およびチャーグ・ストラウス病を含む肉芽腫、顆粒球減少症、血管炎（過敏症血管炎／脈管炎、ＡＮＣＡおよびリウマチ様血管炎を含む

）、再生不良性貧血、ダイアモンドブラックファン貧血、自己免疫溶血性貧血（ＡＩＨＡ）を含む免疫溶血性貧血、悪性貧血、赤芽球癆（ＰＲＣＡ）、第ＶＩＩＩ因子欠乏症、血友病Ａ、自己免疫好中球減少症、汎血球減少症、白血球減少症、白血球漏出性出血を含む疾患、中枢神経系（ＣＮＳ）炎症性障害、多臓器傷害症候群、重症筋無力症、抗原抗体複合体媒介疾患、抗腎糸球体基底膜疾患（ａｎｔｉ－ｇｌｏｍｅｒｕｌａｒ ｂａｓｅｍｅｎｔ ｍｅｍｂｒａｎｅ ｄｉｓｅａｓｅ）、抗リン酸脂質抗体症候群、アレルギー性神経炎、ベーチェット病、カストルマン症候群、グッドパスチャー症候群、ランバート・イートン能無力性症候群、レイナウド症候群、シェーグレン症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、固体臓器移植拒絶、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、天疱瘡様水疱、天疱瘡、自己免疫多腺性内分泌障害、血清陰性脊椎関節症、ラウテル病、スティッフマン症候群、巨大細胞関節炎、免疫複合体腎炎、ＩｇＡ腎症、ＩｇＭ多発性神経障害またはＩｇＭ媒介神経障害、特発性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、血栓性血小板減少性紫斑病（ＴＴＰ）、ヘーノホ・シェーンライン紫斑病、自己免疫血小板減少症、自己免疫睾丸炎および卵巣炎を含む睾丸および卵巣の自己免疫疾患、一次甲状腺機能低下症；自己免疫甲状腺炎を含む自己免疫内分泌疾患、慢性甲状腺炎（ハシモト甲状腺炎）、亜急性甲状腺炎、特発性甲状腺機能低下症、アジソン病、グレーヴズ病、自己免疫多腺症候群（または多腺性内分泌障害症候群）、インシュリン依存性真性糖尿病（ＩＤＤＭ）およびシーハン症候群とも呼ばれるＩ型糖尿病；自己免疫肝炎、リンパ球性間質肺炎（ＨＩＶ）、閉鎖性気管支梢炎（非移植）対ＮＳＩＰ、ギラン・バレー症候群、大形血管炎（リウマチ性多発筋痛および巨大細胞（タカヤス）関節炎を含む）、中形血管炎（カワサキ病および結節性多発性動脈炎を含む）、結節性多発性動脈炎（ＰＡＮ）強直性脊椎炎、バージャー病（ＩｇＡ腎症）、急速進行性糸状体腎炎、一次胆汁性肝硬変、腹腔鵞口瘡（グルテン性腸症）、寒冷グロブリン血症、肝炎に関連する寒冷グロブリン血症、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、冠動脈疾患、家族性地中海熱、微視的多発性血管炎、コーガン症候群、ウィスコット・オールドリッチ症候群および閉塞性血栓血管炎、自己免疫甲状腺疾患（グレーヴズ病およびハシモト甲状腺炎）、シェーグレン症候群、ならびに皮膚筋炎（ＤＭ）および多発性筋炎（ＰＭ）を含む特発性炎症性筋炎（ＩＩＭ）を含む。

【０１４８】

本開示の組成物または組合せ治療は、好ましくは、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）（バーキットリンパ腫、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆体Ｂリンパ芽球性白血病（ｐｒｅｃｕｒｓｏｒ Ｂ－ｌｙｍｐｈｏｂｌａｓｔｉｃ ｌｙｍｐｈｏｍａ）およびマントル細胞リンパ腫を含む）、毛様細胞性白血病、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、ＣＤ３７＋樹状細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（ｌｙｍｐｈｏｐｌａｓｍａｃｙｓｔｉｃ ｌｙｍｐｈｏｍａ）、脾臓辺縁帯リンパ腫（ｓｐｌｅｎｉｃ ｍａｒｇｉｎａｌ ｚｏｎｅ ｌｙｍｐｈｏｍａ）、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）の結節外辺縁帯域Ｂ細胞リンパ腫、結節辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ｎｏｄａｌ ｍａｒｇｉｎａｌ ｚｏｎｅ Ｂ－ｃｅｌｌ ｌｙｍｐｈｏｍａ）、縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ｍｅｄｉａｓｔｉｎａｌ （ｔｈｙｍｉｃ） ｌａｒｇｅ Ｂ－ｃｅｌｌ ｌｙｍｐｈｏｍａ）、静脈内大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ｉｎｔｒａｖａｓｃｕｌａｒ ｌａｒｇｅ Ｂ－ｃｅｌｌ ｌｙｍｐｈｏｍａ）および原発性滲出性リンパ腫などのＢ細胞リンパ腫または白血病を治療するために使用される。

【０１４９】

さらに、本開示の組成物または組合せ治療は、好ましくは、自己抗体生成によって特徴づけられる疾患、例えば、特発性炎症性筋障害（ｉｄｉｏｐａｔｈｉｃ ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ ｍｙｏｐａｔｈｙ）、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、重症筋無力症、グレーヴズ病、Ｉ型真性糖尿病、抗腎糸球体基底膜疾患、急速進行性糸球体腎炎、バージャー病（ＩｇＡ腎症）、全身性紅斑性狼瘡（ＳＬＥ）、クローン病、潰瘍性大腸炎、特発性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、抗リン脂質抗体症候群、視神経脊髄炎、多発性硬化症、自己免疫疾患、皮膚筋炎、多発性筋炎またはワルデンシュトレームマクログロブリン血

症を治療するために使用される。他の好適な実施形態において、本開示の組成物または組合せ治療は、Ｂ細胞経路に関連する不適切なＴ細胞刺激によって特徴づけられる疾患を治療するために使用される。

【０１５０】

一部の場合において、遺伝子病変は、特定の癌に関連づけられるか、またはその原因であり得る。例えば、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）は、ｔ（１１；１４）（ｑ１３；ｑ３２）転位に密に関連することが細胞遺伝学的分析によって明らかになった（Ｒｉｍｏｋｈら、Ｇｅｎｅｓ Ｃｈｒｏｍｏ. Ｃａｎｃｅｒ ２巻：２２３頁（１９９０年）；Ｌｅｒｏｕｘら、Ｂｒ. Ｊ. Ｈａｅｍａｔｏｌ. ７７巻：３４６頁（１９９１年）；Ｖａｎｄｅｎｂｅｒｇｈｅら、Ｂｒ. Ｊ. Ｈａｅｍａｔｏｌ ８１巻：２１２頁（１９９２年））。この転位は、免疫グロブリン重鎖遺伝子（ＩＧＨ）をＢＣＬ－１座と並列させることで、ＣＣＮＤ１遺伝子を上方制御し、その結果としてサイクリンＤ１を過剰発現させる（ｄｅ Ｂｏｅｒら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ. ５３巻：４１４８頁（１９９３年）；ｄｅ Ｂｏｅｒら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ １０巻：１８３３頁（１９９５年））。サイクリンＤ１の過剰発現は、ＭＣＬの患者の１００％に存在すると考えられるが、ｔ（１１；１４）（ｑ１３；ｑ３２）は、７０％から７５％にしか見いだされない（Ｌｅｒｏｕｘら、１９９１年；Ｖａｎｄｅｎｂｅｒｇｈｅら、１９９２年）。加えて、他の癌におけるこの転位の頻度は、Ｂ前リンパ球性白血病、形質細胞性白血病および繊毛リンパ腫を有する脾臓リンパ腫において１０～２０％であり、慢性リンパ性白血病および多発性骨髄腫において２～５％である（Ｈｕｒｅｔ、Ａｔｌａｓ Ｇｅｎｅｔ. Ｃｙｔｏｇｅｎｅｔ. Ｏｎｃｏｌ、Ｈａｅｍａｔｏｌ. （１９９８年５月））。さらなる実施形態において、本開示の組成物は、染色体転座ｔ（１１；１４）（ｑ１３；ｑ３２）またはサイクリンＤ１過剰発現に関連するマントル細胞リンパ腫または多発性硬化症を治療するために使用される。

【０１５１】

本開示の方法は、ＣＤ３７特異的結合分子を投与する工程およびｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤を投与する工程を含む。一部の実施形態において、化合物の組合せを同じ薬学的に許容し得る担体にて一緒に、または個別に（ただし同時に）投与することができる。他の実施形態において、ＣＤ３７免疫治療薬およびｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤を任意の順序および任意の組合せで順次的に（例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日または７日の間隔；１週間、２週間、３週間または４週間の間隔等で）投与することができる。

【０１５２】

結合分子、阻害剤または組合せ組成物を経口投与、局所投与、経皮投与、非経口投与、吸入スプレー、膣投与、直腸投与、頭蓋内注射、またはそれらの任意の組合せにより投与することができる。個別に投与する場合は、ＣＤ３７特異的阻害剤およびｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤を同じ経路または異なる経路によって投与することができる。例えば、一実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子を非経口投与し、ｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤を経口投与し、それらを同時または順次投与することができる。本明細書に使用されている「非経口」という用語は、皮下注射、静脈内、筋肉内、嚢内注射または注入技術を含む。静脈内、皮膚内、筋肉内、乳房内、腹腔内、クモ膜下腔内、眼球後、肺内注射による投与および／または特定部位における外科移植も考えられる。一般に、組成物は、発熱性物質、ならびに受給者にとって有害であり得る他の不純物を本質的に含まない。特に静脈内注射または注入が、ＣＤ３７特異的結合分子を投与するのに好適である。

【０１５３】

一実施形態において、投与は、部位への直接的な注入によって、あるいは製剤を内部に送達することができる持続送達または持続放出気孔を介して、治療を必要とする癌の部位または患部組織において実施される。例えば、生分解性微小球体またはカプセル、あるいは組成物の持続送達が可能な他の生分解性ポリマー構造（例えば、可溶性ポリペプチド、

抗体または阻害剤）を癌の近くに移植される本開示の製剤に含めることができる。

【０１５４】

医薬組成物を患者の複数の部位に送達することができる。複数の投与を同時に、または一定時間にわたって行うことができる。場合によっては、医薬組成物の連続的な流れを与えることが有益である。さらなる投与を定期的に、例えば時間毎、日毎、週毎または月毎に投与することができる。

【０１５５】

本開示の結合分子、阻害剤または組成物および組合せは、１つまたは複数の結合分子、阻害剤またはその任意の組合せを含むことができる。結合分子、阻害剤、または組合せおよび組成物を、ステロイドまたはアセトアミノフェンによる前処理などのさらなる治療薬とともに投与することも本開示に考慮される。本開示に考慮されるさらなる治療薬を以下のパラグラフに列挙する。

【０１５６】

さらなる治療薬は、Ｂ細胞関連分子であってよい。本開示に考慮される他のＢ細胞関連分子や、ＣＤ３７でないＢ細胞表面分子に結合する結合分子を含む。Ｂ細胞関連分子は、ＣＤ１９（Ｂリンパ球性表面抗原Ｂ４またはＬｅｕ－１２とも呼ばれるＢリンパ球性抗原ＣＤ１９）、ＣＤ２０（ＣＤ２０特異的結合分子は、ＴＲＵ－０１５、リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ）、ＣＤ２１、ＣＤ２２（Ｌｅｕ－１４、Ｂリンパ球性細胞粘着分子またはＢＬ－ＣＡＭとも呼ばれるＢ細胞受容体ＣＤ２２）、ＣＤ２３、ＣＤ４０（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー５、ＣＤ４０Ｌ受容体またはＢｐ５０とも呼ばれるＢ細胞表面抗原ＣＤ４０）、ＣＤ８０（活性化Ｂ７－１抗原、Ｂ７、Ｂ７－１またはＢＢ１とも呼ばれるＴリンパ球活性化抗原ＣＤ８０）、ＣＤ８６（活性化Ｂ７－２抗原、Ｂ７０、ＦＵＮ－１またはＢＵ６３とも呼ばれるＴリンパ球活性化抗原ＣＤ８６）、ＣＤ１３７（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー９とも呼ばれる）、ＣＤ１５２（細胞毒性Ｔリンパ球タンパク質４またはＣＴＬＡ－４とも呼ばれる）、Ｌ６（膜間４スーパーファミリーメンバー１、膜成分表面マーカー１またはＭ３Ｓ１とも呼ばれる腫瘍関連抗原Ｌ６）、ＣＤ３０（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー８、ＣＤ３０Ｌ受容体またはＫｉ－１とも呼ばれるリンパ球活性化抗原ＣＤ３０）、ＣＤ５０（細胞間粘着分子－３（ＩＣＡＭ３）またはＩＣＡＭ－Ｒとも呼ばれる）、ＣＤ５４（細胞間粘着分子－１（ＩＣＡＭ１）またはライノウィルス主要群とも呼ばれる）、Ｂ７－Ｈ１（活性化Ｔ細胞、Ｂ細胞および骨髄細胞によって発現され、ＰＤ－Ｌ１とも呼ばれる免疫阻害性受容体に対するリガンド；Ｄｏｎｇら、「Ｂ７－Ｈ１、ａ ｔｈｉｒｄ ｍｅｍｂｅｒ ｏｆ ｔｈｅ Ｂ７ ｆａｍｉｌｙ、ｃｏ－ｓｔｉｍｕｌａｔｅｓ Ｔ－ｃｅｌｌ ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ ａｎｄ ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－１０ ｓｅｃｒｅｔｉｏｎ」、Ｎａｔ． Ｍｅｄ．、５巻：１３６５～１３６９頁、（１９９９年）参照、ＣＤ１３４（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー４、ＯＸ４０、ＯＸ４０Ｌ受容体、ＡＣＴ３５抗原、またはＴＡＸ転写活性化糖タンパク質１受容体とも呼ばれる）、４１ＢＢ（４－１ＢＢリガンド受容体、Ｔ細胞抗原４－１ＢＢまたはＴ細胞抗原４－１ＢＢまたはＴ細胞抗原ＩＬＡ）、ＣＤ１５３（腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー８、ＣＤ３０リガンドまたはＣＤ３０－Ｌとも呼ばれる）、ＣＤ１５４（腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー５、ＴＮＦ関連活性化タンパク質、ＴＲＡＰまたはＴ細胞抗原Ｇｐ３９）、またはＴｏｌｌ受容体等を含む。

【０１５７】

サイトカインおよび成長因子は、本開示に考慮されるさらなる治療薬であり、ＴＮＦ、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、ＩＬ－１１、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１４、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７、ＩＬ－１８、ＩＦＮ、Ｇ－ＣＳＦ、Ｍｅｇ－ＣＳＦ、ＧＭ－ＣＳＦ、トロンボポエチン、幹細胞因子およびエリスロポエチンの１種または複数種を含む。本開示による医薬組成物または組合せは、他の公知のアンギオポエチン、例えば、Ａｎｇ－１、Ａｎｇ－２、Ａｎｇ－４、Ａｎｇ－Ｙおよび／またはヒトアンギオポエチン様

ポリペプチドおよび／または血管内皮成長因子（ＶＥＧＦ）を含むこともできる。本開示の医薬組成物に使用される成長因子は、アンギオゲニン、骨形態形成タンパク質－１、骨形態形成タンパク質－２、骨形態形成タンパク質－３、骨形態形成タンパク質－４、骨形態形成タンパク質－５、骨形態形成タンパク質－６、骨形態形成タンパク質－７、骨形態形成タンパク質－８、骨形態形成タンパク質－９、骨形態形成タンパク質－１０、骨形態形成タンパク質－１１、骨形態形成タンパク質－１２、骨形態形成タンパク質－１３、骨形態形成タンパク質－１４、骨形態形成タンパク質－１５、骨形態形成タンパク質受容体ＩＡ、骨形態形成タンパク質受容体ＩＢ、脳誘導神経栄養因子、毛様体好中球因子、毛様体好中球因子受容体α、サイトカイン誘発好中球走化因子１、サイトカイン誘発好中球走化因子２α、サイトカイン誘発好中球走化因子２β、β内皮細胞成長因子、エンドセリン１、上皮成長因子、内皮誘導好中球誘引物質、線維芽成長因子４、線維芽成長因子５、線維芽成長因子６、線維芽成長因子７、線維芽成長因子８、線維芽成長因子８ｂ、線維芽成長因子８ｃ、線維芽成長因子９、線維芽成長因子１０、酸性線維芽成長因子、塩基性線維芽成長因子、膠細胞系誘導好中球因子受容体α１、膠細胞系誘導好中球因子受容体α２、成長関連タンパク質、成長関連タンパク質α、成長関連タンパク質β、成長関連タンパク質γ、ヘパリン結合上皮成長因子、肝細胞成長因子、肝細胞成長因子受容体、インシュリン様成長因子Ｉ、インシュリン様成長因子受容体、インシュリン様成長因子ＩＩ、インシュリン様成長因子結合タンパク質、ケラチノサイト成長因子、白血球阻害因子、白血球阻害因子受容体α、神経成長因子、神経成長因子受容体、ニューロトロフィン－３、ニューロトロフィン－４、胎盤成長因子、胎盤成長因子２、血小板誘導内皮細胞成長因子、血小板誘導成長因子、血小板誘導成長因子Ａ鎖、血小板誘導成長因子ＡＡ、血小板誘導成長因子ＡＢ、血小板誘導成長因子Ｂ鎖、血小板誘導成長因子ＢＢ、血小板誘導成長因子受容体α、血小板誘導成長因子受容体β、前Ｂ細胞成長刺激因子、幹細胞因子、幹細胞因子受容体、形質転換成長因子α、形質転換成長因子β、形質転換成長因子β１、形質転換成長因子β１．２、形質転換成長因子β２、形質転換成長因子β３、形質転換成長因子β５、潜在形質転換成長因子β１、形質転換成長因子β結合タンパク質Ｉ、形質転換成長因子β結合タンパク質ＩＩ、形質転換成長因子β結合タンパク質ＩＩＩ、腫瘍壊死因子受容体Ｉ型、腫瘍壊死因子受容体ＩＩ型、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性体受容体、血管内皮成長因子およびキメラタンパク質、ならびにそれらの生体または免疫活性断片を含む。

【０１５８】

さらなる治療薬として考慮される化学治療薬の例は、アルキル化剤、例えば窒素マスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファランおよびクロラムブシル）：ニトロソ尿素（例えば、カルムスチン（ＢＣＮＵ）、ロムスチン（ＣＣＮＵ）およびセムスチン（メチル－ＣＣＮＵ））；エチレンイミンおよびメチル－メラミン（例えば、トリエチレンメラミン（ＴＥＭ）、トリエチレンチオホスホルアミド（チオテパ）およびヘキサメチルメラミン（ＨＭＭ、アルトレタミン））；スルホン酸アルキル（例えばブスルファン）；およびトリアジン（例えば、デカバジン（ＤＴＩＣ））；抗代謝物質、例えば葉酸類似体（例えば、メトトレキセート、トリメトレキセートおよびペメトレキセド（多標的アンチホレート））；ピリミジン類似体（５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、フルオロデオキシウリジン、ゲムシタビン、シトシンアラビノシド（ＡｒａＣ、シタラビン）、５－アザシチジンおよび２，２’－ジフルオロデオキシシチジンなど）；プリン類似体（例えば、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、アザチオプリン、２’－デオキシコホルマイシン（ペントスタチン）、エリトロヒドロキシノニルアデニン（ＥＨＮＡ）、リン酸フルダラビン、２－クロロデオキシアデノシン（クラドリビン、２－ＣｄＡ））；カムプトテシン（ＣＰＴ）、トポテカンおよびイリノテカンなどのＩ型トポイソメラーゼ阻害剤；エピポドフィロトキシンなどの天然物（例えば、エトポシドおよびテニポシド）；ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチンおよびビノレビン）；アクチノマイシンＤ、ドキソルビシンおよびブレマイシンなどの抗腫瘍抗生物質；５－ブロモデオジウリジン、５－ヨードデオキシウリジンおよびブロモデオキシシチジンなどの放射線増感剤；シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラ

チンなどのプラチナ配位錯体；ヒドロキシ尿素などの置換尿素；Ｎ－メチルヒドラジン（ＭＩＨ）およびプロカルバジンなどのメチルヒドラジン誘導体；ならびにベンダムスチンなどの二官能価化合物（プリン類似体およびアルキル化剤）を含む。

【０１５９】

自己免疫疾患の治療のために本開示に考慮されるさらなる治療薬は、治療されている個体の免疫系を抑制または遮断するように作用する免疫抑制薬と呼ばれる。免疫抑制薬は、例えば、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、鎮痛薬、グルココルチコイド、関節炎の治療のための疾患調節抗リウマチ薬（ＤＭＡＲＤ）、または生体応答調節剤を含む。ＤＭＡＲＤ銘柄における組成物は、ＲＡに加えて多くの他の自己免疫疾患の治療にも有効である。

【０１６０】

例示的なＮＳＡＩＤは、イブプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、ＶｉｏｘｘおよびｃｅｌｅｂｒｅｘなどのＣｏｘ－２阻害剤、ならびにシアル化物からなる群から選択される。例示的な鎮痛薬は、アセトアミノフェン、オキシコドン、塩酸プロポルキシフェンのトラマドールからなる群から選択される。例示的なグルココルチコイドは、コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロンまたはプレドニゾンからなる群から選択される。例示的な生体応答調節剤は、細胞表面マーカー（例えば、ＣＤ１９、ＣＤ２０等）に向けられる分子、サイトカイン阻害剤、例えばＴＮＦアンタゴニスト（例えば、エタネルセプト（Ｅｎｂｒｅｌ（登録商標）、アダリムマブ（Ｈｕｍｉｒａ（登録商標）およびインフリキシマブ（Ｒｅｍｉｃａｄｅ（登録商標））、ケモカイン阻害剤、粘着分子阻害剤を含む。生体応答調節剤は、モノクローナル抗体ならびに組換え形の分子を含む。例示的なＤＭＡＲＤは、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、メトトレキセート、ペニシラミン、レフルノミド、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、ゴールド（経口（オーラノフィン）および筋肉内）およびミノサイクリンを含む。好適な実施形態において、本開示のｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤組成物または組合せを含む抗ＣＤ３７は、メトトレキセートとともに使用される。

【０１６１】

ｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤組成物または組合せを含むＣＤ３７特異的結合分子およびさらなる治療薬を同じ製剤で調製および投与することができることが考えられる。代替的に、薬剤の各々を個別の製剤として並行して（例えば、同時に、または互いに数分以内に）、順次（各薬剤の投与の間に少なくとも数時間から１日または１週間以上の間隔をおいて）、あるいはそれらの方式を組み合わせて投与する。

【０１６２】

別の態様において、さらなる治療薬を結合分子、阻害剤または組合せ組成物の投与の前に投与する。前投与は、結合分子、阻害剤または組合せ組成物による治療の１０分以上、数時間または１週間の範囲内でのさらなる治療薬の投与を指す。さらなる治療薬を、結合分子組成物の投与に続いて投与することがさらに考えられる。後続投与は、結合分子、阻害剤または組合せ組成物治療または投与後１０分以上、数時間または数週間の範囲内での投与を示すことを意図する。

【０１６３】

結合分子をさらなる治療薬と組み合わせて投与し、さらなる治療薬がサイトカインまたは成長因子、あるいは化学治療薬である場合は、投与は、放射線治療薬または放射線治療を含むこともできることがさらに考えられる。抗体組成物と組み合わせて投与される放射線治療は、治療医による判断に従って、かつ癌の治療を受けている患者に典型的に与えられる投与量で投与される。

【０１６４】

本開示の組合せおよび医薬組成物（例えば、ＣＤ３７特異的結合分子、ｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤、あるいはさらなる治療薬を含む組合せまたは組成物）は、医療実施基準に合致した方式（例えば、量、スケジュールおよび経路）で投薬および投与される

。この文脈において考慮される要因は、治療されている特定の障害または疾患、特定のＣＤ３７特異的結合分子、特定のｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤、（存在すれば）特定のさらなる治療薬、治療されている特定の哺乳類、個々の患者の臨床的条件、送達の部位、投与方法、投与スケジュールおよび医療実務者に公知の他の要因を含む。

【０１６５】

本開示の医薬組成物を単一投与量または複数投与量で投与することができる。標準的な投与量応答試験を、最初に動物モデル、次いで臨床試験に使用して、特定の疾患状態および患者集団に対する最適な投与量を決定することができる。

【０１６６】

概して、ＣＤ３７特異的結合分子、ｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤、あるいはさらなる治療薬の初期治療有効量は、例えば静脈内注射または注入あるいは皮下注射を介して投与する場合は、患者の体重１ｋｇ当たり約０．１から１０００ｍｇ、例えば、患者の体重１ｋｇ当たり約０．１から１ｍｇ、約１から１０ｍｇ、約１０～５０ｍｇ、約５０～１００ｍｇ、約１００～５００ｍｇまたは約５００から１０００ｍｇの範囲であってよい。本開示による組合せ治療に使用される場合のＣＤ３７特異的結合分子およびｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤の有効量は、単独で使用される場合の対応する量より少ない。特定のＣＤ３７特異的結合分子、特定のｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤、あるいは特定のさらなる治療薬の吸収、分布、代謝および分泌を含む薬物動態学的（ＰＫ）および薬力学的（ＰＤ）特性に応じて、ＣＤ３７特異的結合分子、ｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤、あるいはさらなる治療薬の投与を、毎週、毎月、３ヶ月毎、６ヶ月毎、毎年または２年毎に同じ投与量、または初期投与量と異なる投与量（例えば、初期投与量の３倍、２倍、３分の２、半分、３分の１、４分の１）で繰り返すことができる。

【０１６７】

経口投与される場合のＣＤ－３７特異的結合分子、ｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤、あるいはさらなる治療薬の投与量は、ＣＤ３７特異的結合分子、ｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤、あるいはさらなる治療薬が０．１から１０００ｍｇの範囲、例えば、０．１から１ｍｇ、１から１０ｍｇ、１０から５０ｍｇ、５０から１００ｍｇ、１００から５００ｍｇまたは５００～１０００ｍｇの範囲であってよい。特定のＣＤ３７特異的結合分子、特定のｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤、あるいは特定のさらなる治療薬の吸収、分布、代謝および分泌を含む薬理的（ＰＫ）および薬物（ＰＤ）特性に応じて、投与物を毎日２回、毎日１回、毎週１回、毎月１回、またはそれより多いか、もしくは少ない頻度で投与することができる。

【０１６８】

結合分子、阻害剤または組合せ組成物の投与は、治療薬の単一投与後にＢ細胞数を少なくとも２０％減少させる。一実施形態において、Ｂ細胞数を少なくとも約２０、約３０、約４０、約５０、約６０、約７０、約８０、約９０または約１００％減少させる。Ｂ細胞の減少は、正規範囲の下限を下回る絶対Ｂ細胞計数の減少として定義される。Ｂ細胞の回復は、対象の基線値または正規範囲の例えば７０％、８０％、９０％までの絶対Ｂ細胞計数の復帰として定義される。さらに、本開示の結合分子、阻害剤または組合せ組成物の投与は、治療されている疾患または障害において所望の臨床効果をもたらす。

【０１６９】

いくつかの実施形態において、Ｂ細胞癌の患者は、本開示による治療を受け、当該技術分野で周知であり、広く使用されており、かつ以下に記載されている臨床基準に基づいて、腫瘍サイズの減少、主要数の減少または疾患症候の改善などの治療に対する全体的に有益な応答を示す。

【０１７０】

例示的な臨床基準は、癌のクラスを「無痛性」および「攻撃性」リンパ腫の臨床範疇に分類した米国国立癌研究所（ＮＣＩ）によって提供される。無痛性リンパ腫は、細胞学的「等級」に分類される濾胞細胞リンパ腫、びまん性小リンパ球性リンパ腫／慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、リンパ形質細胞性／ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、辺

縁帯リンパ腫および毛様細胞白血病を含む。攻撃性リンパ腫は、びまん性混合および大細胞型リンパ腫、バーキットリンパ腫／小切れ込み核細胞型びまん性リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫およびＡＩＤＳ関連リンパ腫を含む。場合によっては、攻撃性および濾胞性リンパ腫の場合は国際予後診断指数（ＩＰＩ）が使用される。ＩＰＩにおいて考慮すべき要因は、年齢（６０歳未満対６０歳超）、血清ラクテートデヒドロゲナーゼ（正常値対高値）、パフォーマンスステータス（０または１対２～４）（以下の定義参照）、疾患状態（ＩまたはＩＩ対ＩＩＩまたはＩＶ）および結節部外介入（０または１対２～４）を含む。２つ以上のリスク要因を有する患者は、無再発の可能性および５年の全体生存が５０％未満である。

【０１７１】

攻撃性ＩＰＩにおけるパフォーマンスステータスは、以下のように定義される。等級内訳：０：疾患前のすべてのパフォーマンスを制限なく遂行することが可能である；１：物理的に激しい活動が制限されるが、歩行でき、軽作業または座業性の作業、例えば軽い家事、事務作業を遂行することが可能である；２：歩行でき、すべてのセルフケアが可能であるが、覚醒時間の５０％以上にわたって作業活動を実施することが不可能である；３：ごく限られたセルフケアが可能であり、覚醒時間の５０％を超える時間にわたって寝床または椅子で過ごす；４：完全に不能であり、セルフケアを実施することが不可能で、全面的に寝床または椅子で過ごす；および５：死亡（Ｔｈｅ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｎｏｎ－Ｈｏｄｇｋｉｎ’ｓ Ｌｙｍｐｈｏｍａ Ｐｒｏｇｎｏｓｔｉｃ Ｆａｃｔｏｒｓ Ｐｒｏｊｅｃｔ． Ａ ｐｒｅｄｉｃｔｉｖｅ ｍｏｄｅｌ ｆｏｒ ａｇｇｒｅｓｓｉｖｅ ｎｏｎ－Ｈｏｄｇｋｉｎ’ｓ ｌｙｍｐｈｏｍａ．Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ． ３２９巻：９８７～９４頁、１９９３年参照）。

【０１７２】

一般に、リンパ腫の等級は、低い等級のリンパ腫が、通常、結節疾患として存在し、しばしば無痛性であり、成長が遅いという基準を臨床的に評価される。中および高等級の疾患は、通常、大形結節外バルキー腫瘍を有するはるかに大きな疾患として存在する。

【０１７３】

Ａｎｎ Ａｒｂｏｒ分類体系を使用して、腫瘍、特に非ホジキンリンパ腫の進行を測定することもできる。さらなる詳細については、Ｔｈｅ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｎｏｎ－Ｈｏｄｇｋｉｎ’ｓ Ｌｙｍｐｈｏｍａ Ｐｒｏｇｎｏｓｔｉｃ Ｆａｃｔｏｒｓ Ｐｒｏｊｅｃｔ： Ａ ｐｒｅｄｉｃｔｉｖｅ ｍｏｄｅｌ ｆｏｒ ａｇｇｒｅｓｓｉｖｅ ｎｏｎ－Ｈｏｄｇｋｉｎ’ｓ ｌｙｍｐｈｏｍａ、Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ．Ｊ．Ｍｅｄ．（１９９３年）３２９巻：９８７頁を参照されたい。国立癌研究所と共同で開発されたＮＨＬの評価のためのＣｈｅｓｏｎ基準（Ｃｈｅｓｏｎら、Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ． １９９９年、１７巻：１２４４頁；Ｇｒｉｌｌｏ－Ｌｏｐｅｚら、Ａｎｎ Ｏｎｃｏｌ． ２０００年、１１巻：３９９頁）によれば、疾患および疾患関連症候のすべての検出可能な臨床およびＸ線撮影形跡が完全に消え、すべてのリンパ節が正常な大きさに戻り、脾臓の大きさが退縮し、骨髄からリンパ腫がなくなると完全応答が得られる。同様の基準が、様々な他の形の癌または過剰増殖性疾患について開発されており、当業者にとって容易に利用可能である。例えば、ＣＬＬを評価するための基準について記載しているＣｈｅｓｏｎら、Ｃｌｉｎ Ａｄｖ Ｈｅｍａｔｏｌ Ｏｎｃｏｌ．、２００６年、４巻：４～５頁；ＡＭＬに対する基準を記載しているＣｈｅｓｏｎら、Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ．２００３年、２１巻：４６４２～９頁；脊髄形成異常性症候群に対する基準について記載しているＣｈｅｓｏｎら、Ｂｌｏｏｄ ２０００年、９６巻：３６７１～４頁を参照されたい。

【０１７４】

一態様において、本開示による方法の治療効果は、応答の程度によって測定され、例えば、部分的応答は、その本来のサイズの半分未満への腫瘍の減少と定義づけられる。完全応答は、臨床またはＸ線撮影評価によって確認される疾患の完全解消と定義づけられる。一実施形態において、本開示により治療を受けた個体は、治療に対して少なくとも部分的

な応答を示す。別の実施形態において、未確認完全応答は、患者が、疾患の完全な消失を示し、脾臓のサイズが退縮するが、リンパ節の退縮が７５％を超えており、骨髄が不確定である場合に得られる。未確認完全応答は、患者応答に対する基準を満たし、上回る。全体応答は、全体的な腫瘍付加の少なくとも５０パーセントの減少と定義づけられる。

【０１７５】

別の態様において、Ｂ細胞癌を有する患者における治療応答は、治療を受けていない患者と比較して疾患進行の緩慢化として顕在する。緩慢化した疾患進行または上記要因のいずれかの測定を、骨スキャン、ＣＴスキャン、ガリウムスキャン、リンパ管撮影法、ＭＲＩ、ＰＥＴスキャンおよび超音波等を含む当該技術分野で周知の技術を使用して実施することができる。

【０１７６】

一部の実施形態において、Ｂ細胞の数を減少させるか、あるいは異常Ｂ細胞活性に関連する疾患または障害を有するか、または有することが疑われる被験体における当該疾患または障害を治療する方法は、ＣＤ３７特異的結合分子とｍＴＯＲ阻害剤との組合せを用いて被験体を治療することを含む。例えば、該方法は、ＣＤ３７特異的結合分子およびシロリムス、テムシロリムス、デホロリムス、エベロリムス、タクロリムス、ゾタロリムス、クルクミンまたはファルネシルチオサリチル酸から選択されるｍＴＯＲ阻害剤を、それを必要とする被験体に投与することを含むことができる。上記実施形態のいくつかにおいて、ＣＤ３７特異的結合分子は、ＣＤ３７特異的抗体またはＣＤ３７特異的結合分子である。

【０１７７】

さらなる実施形態において、ＣＤ３７特異的分子は、その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８またはそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体である。さらなる実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子は、配列番号６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５２、６０、８０、８４、８６、８８または２５３に示されるアミノ酸配列を含むＳＭＩＰポリペプチドなどのＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドである。一部の好適な実施形態において、該組合せは、（１）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにシロリムス、（２）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにテムシロリムス、（３）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにエベロリムス、（４）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにデホロリムス、（５）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにＰＰ２４２、あるいは（６）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにＰＰ３０を含む。一部の他の好適な実施形態において、該組合せは、（１）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにシロリムス、（２）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにテムシロリムス、（３）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにエベロリムス、（４）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにデホロリムス、（５）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにＰＰ２４２、あるいは（６）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにＰＰ３０を含む。他の好適な実施形態において、該組合せは、１）配列番号２５３を含むＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドおよびシロリムス、（２）配列番号２５３を含むＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドおよびテムシロリムス、（３）配列番号２５３を含むＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドおよびエベロリムス、（４）配列番号２５３を含むＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドおよびデホロリムス、（５）配列番号２５３を含むＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプ

チドおよびＰＰ２４２、あるいは（６）配列番号２５３を含むＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドおよびＰＰ３０を含む。

【０１７８】

一部の他の実施形態において、Ｂ細胞の数を減少させるか、あるいは異常Ｂ細胞活性に関連する疾患または障害を有するか、または有することが疑われる被験体における当該疾患または障害を治療する方法は、ＣＤ３７特異的結合分子とＰＩ３Ｋ阻害剤との組合せを用いて被験体を治療することを含む。例えば、該方法は、ＣＤ３７特異的結合分子およびＬＹ２９４００２、ワートマニン、ｐ１１０γ特異的阻害剤またはｐ１１０δ特異的阻害剤から選択されるＰＩ３Ｋ阻害剤を、それを必要とする被験体に投与することを含むことができる。上記実施形態のいくつかにおいて、ＣＤ３７特異的結合分子は、ＣＤ３７特異的抗体またはＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドである。

【０１７９】

さらなる実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子は、その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８またはそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体である。さらなる実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子は、配列番号６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５２、６０、８０、８４、８６、８８または２５３に示されるアミノ酸配列を含むＳＭＩＰポリペプチドなどのＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドである。一部の好適な実施形態において、該組合せは、（１）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにＬＹ２９４００２、（２）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにｐ１１０γ特異的阻害剤、（３）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにｐ１１０δ特異的阻害剤を含む。一部の他の好適な実施形態において、本開示の組合せは、（１）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにＬＹ２９４００２、（２）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにｐ１１０γ特異的阻害剤、（３）その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、ならびにｐ１１０δ特異的阻害剤を含む。他の好適な実施形態において、該組合せは、配列番号２５３に示されるアミノ酸配列とＰＩ３Ｋ阻害剤ＬＹ２９４００２、または配列番号２５３とｐ１１０γ特異的阻害剤、または配列番号２５３とｐ１１０δ特異的阻害剤を含むＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドである。

【０１８０】

一部の好適な実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子（例えば、その軽鎖および重鎖がそれぞれ配列番号３０７および３０８、またはそれぞれ配列番号３０９および３１０を含むＣＤ３７特異的抗体、あるいは配列番号２５３を含むＣＤ３７特異的ＳＭＩＰ）を、１日から１８０日（例えば、１から７日、１から１４日、１から３０日、１から６０日、１から９０日、１から１２０日、１から１５０日；あるいは毎日、毎週、毎月、２ヶ月毎、３ヶ月毎、４ヶ月毎、５ヶ月毎または６ヶ月毎）の範囲の投与の間隔で、投与毎に被験体の体重１ｋｇ当たり約０．０３ｍｇから約２０ｍｇ（例えば、０．０３から０．１ｍｇ、０．１から０．５ｍｇ、０．５から２．５ｍｇ、２．５から５ｍｇ、５から７．５ｍｇ、７．５から１０ｍｇ、１０から１２．５ｍｇ、１２．５から１５ｍｇ、１５から１７．５ｍｇまたは１７．５から２０ｍｇ）の範囲の投与量で投与する。一部の好適な実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子を、（例えば、例えば静脈内注入または注射を介して）静脈内投与する。一部の他の好適な実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子を皮下投与する。

【０１８１】

一部の好適な実施形態において、ラパマイシンをＣＤ特異的結合分子と組み合わせてｍＴＯＲ阻害剤として使用する。ラパマイシンを、１日目の１から１５ｍｇ（例えば、１から２．５ｍｇ、２．５から５ｍｇ、５から７．５ｍｇ、７．５から１０ｍｇ、１０から１

２．５ｍｇまたは１２．５から１５ｍｇ、あるいは約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４または１５ｍｇ）の初期投与量に続いて、０．２から５ｍｇ（例えば、０．２から０．５ｍｇ、０．５から１ｍｇ、１から２ｍｇ、２から３ｍｇ、３から４ｍｇまたは４から５ｍｇ；あるいは０．２、０．４、０．５、０．６、０．８、１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、４．５または５ｍｇ）の投与量を毎日維持することによって経口投与することができる。一部の実施形態において、ラパマイシンを、１日目の６ｍｇの初期投与量に続いて、２ｍｇの投与量を毎日維持することによって経口投与する。一部の他の実施形態において、ラパマイシンを、１日目の１５ｍｇまでの初期投与量に続いて、５ｍｇの投与量を毎日維持することによって経口投与する。

【０１８２】

一部の好適な実施形態において、テムシロリムスをＣＤ３７特異的結合分子と組み合わせてｍＴＯＲとして使用する。テムシロリムスを、静脈内注入を介して、約１から２５ｍｇ（例えば、１から２．５ｍｇ、２．５から５ｍｇ、５から７．５ｍｇ、７．５から１０ｍｇ、１０から１２．５ｍｇ、１２．５から１５ｍｇ、１５から２０ｍｇまたは２０から２５ｍｇ、あるいは約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４または２５ｍｇ）の投与量で１週間に１回投与することができる。一部の実施形態において、テムシロリムスを、３０～６０分にわたって２５ｍｇの投与量で静脈内注入を介して１週間に１回投与する。

【０１８３】

一部の好適な実施形態において、エベロリムスを、ＣＤ３７特異的結合分子と組み合わせてｍＴＯＲ阻害剤として使用する。エベロリムスを約１から約１０ｍｇ（例えば、１から２．５ｍｇ、２．５から５ｍｇ、５から７．５ｍｇまたは７．５から１０ｍｇ；あるいは１、２、２．５、３、４、５、６、７、７．５、８、９または１０ｍｇ）の投与量で毎日経口投与することができる。一部の実施形態において、エベロリムスを５ｍｇの投与量で毎日経口投与する。一部の実施形態において、エベロリムスを１０ｍｇの投与量で毎日経口投与する。

【０１８４】

一部の好適な実施形態において、ＣＡＬ－１０１、ＣＡＬ－１２０またはＣＡＬ－２６３をＣＤ３７特異的結合分子とともにＰＩ３Ｋ阻害剤として使用する。ＣＡＬ－１０１、ＣＡＬ－１２０またはＣＡＬ－２６３を約１０から約５００ｍｇ（例えば、１０から２５ｍｇ、２５から５０ｍｇ、５０から７５ｍｇ、７５から１００ｍｇ、１００から１５０ｍｇ、１５０から２００ｍｇ、２００から２５０ｍｇ、２５０から３００ｍｇ、３００から３５０ｍｇ、３５０から４００ｍｇ、４００から４５０ｍｇまたは４５０から５００ｍｇ；あるいは１０、２０、２５、３０、４０、５０、６０、７０、７５、８０、９０、１００、１２５、１５０、１７５、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０または５００ｍｇ）の範囲の投与量で毎日２回または１回経口投与することができる。一部の実施形態において、ＣＡＬ－１０１を投与毎に５０ｍｇ、１００ｍｇ、２００ｍｇまたは３５０ｍｇの投与量で毎日２回経口投与する。

【０１８５】

ＣＤ３７特異的結合分子およびｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤が相乗的に所望の効果を発揮する（例えば、Ｂ細胞を減少または枯渇させるか、あるいは臨床的改善を達成する）ために、ＣＤ３７特異的結合分子およびｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤が、治療される被験体に同時に存在することが好ましい。一部の好適な実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子は、ｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤を投与した同一日に初期投与される。一部の他の好適な実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子は、ｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤の初期投与の前の３０日（例えば、１、２、３、４、５、６、７、１０、１４、２１または３０日）以内に初期投与される。一部のさらなる好適な実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子は、ｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤の初期投与後の３０日（例えば、１、２、３、４、５、６、７、１０、１４、２１または３０

日）以内に初期投与される。

【０１８６】

キット

さらなる態様として、本開示は、本開示の方法を実行するためのそれらの使用を促進するように梱包された本開示の方法に有用な１つまたは複数の化合物または組成物を含むキットを含む。最も単純な実施形態において、当該キットは、本開示の方法を実行するための化合物または組成物の使用を説明するラベルが容器に添付されるか、または梱包体に含められた密閉ボトルまたは容器などの容器で梱包された本開示の方法の実行に有用な本明細書に記載の化合物または組成物を含む。好ましくは、該化合物または組成物を単位剤形で梱包する。キットは、好適な投与経路により組成物を投与するか、またはスクリーニングアッセイを実行するのに好適なデバイスをさらに含む。キットは、本開示の方法における結合分子組成物の使用を説明するラベルを含むことができる。

【０１８７】

一部の実施形態において、本開示のキットは、それらを同時にまたは順次的に投与する説明書を含む、または含まない、単位投与量、または独立単位投与量として互いに別々に梱包された、ＣＤ３７特異的結合分子およびｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤を含む。例えば、マントル細胞リンパ腫を治療するのに好適な本開示のキットは、別々に梱包された、ＣＤ３７特異的結合分子（例えば、ＣＤ３７特異的抗体またはＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチド）の単位投与量およびｍＴＯＲ阻害剤の単位投与量を含むことができる。一部の実施形態において、キットは、別の個別の容器にさらなる治療薬（例えば、ＣＤ２０特異的結合分子（ＴＲＵ－０１５、リツキシマブ、オファツムマブまたはオクレリズマブなど）、サイトカイン、ケモカイン、成長因子、化学治療薬または放射線治療薬）をさらに含むことができる。

【０１８８】

一部の他の実施形態において、ＣＤ３７特異的結合分子およびｍＴＯＲ阻害剤またはＰＩ３Ｋ阻害剤を処方する。得られた製剤を単位投与または複数投与容器で梱包することができ、使用直前に注射用水などの無菌液体媒体を添加することのみを必要とする凍結乾燥条件で貯蔵することができる。

【実施例】

【０１８９】

（実施例１）

ＣＤ３７特異的結合分子

様々なＣＤ３７特異的結合タンパク質を、本明細書に提供される例示的な成分を用いて作製することができる。例えば、ＣＤ３７特異的抗体またはＳＭＩＰ分子を作製することができ、これらの分子はキメラ分子、ヒト化分子またはヒト分子であり得る。より具体的には、好適な軽鎖可変領域ＣＤＲは、配列番号２３６～２４０および２４７～２５４に見いだされ、好適な重鎖可変ドメインＣＤＲは、配列番号２４１～２４５および２４７～２５４を含む。また、好適な軽鎖および重鎖可変領域は、それぞれ配列番号２３６～２４０および配列番号２４１～２４５に示される。好適な軽鎖および重鎖可変領域を配列番号２４７～２５４に見いだすこともできる。好適な可変ドメインリンカーは、配列番号２２５～２２９を含み、好適なヒンジは、配列番号２３０～２３５を含む。

【０１９０】

好適なＣＤ３７特異的ＳＭＩＰポリペプチドは、配列番号６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、４０、４２、４４、４６、４８、５２、８０、８２、８４、８６、８８、２２２および２６２（ただし、リーダー配列を除く）ならびに配列番号２４７～２５４および２６６～２６９を含む。特に好適な実施形態は、ヒトＣＤ３７に結合する組換え４８３アミノ酸単鎖融合タンパク質であるＣＡＳ－０２４［Ｇ２８－１ＶＨ（Ｍ９９Ｆ、Ｙ１０２Ｓ）－ＶＬ（Ｔ２５Ａ）ｓｃＦｖ（ＳＳＣ－Ｐ）Ｈ　ＷＣＨ２　ＷＣＨ３］である。結合ドメインは、重鎖ＣＦＲ３および軽鎖ＣＤＲ１に変異を含むＧ２８－１抗体可変領域ＣＤＲに基づくヒト化ｓ

ｃＦｖを含む。可変ドメインは、修飾上部およびコアＩｇＧ１ヒンジ領域（これらのヒンジ領域に見いだされる３つのシステインの最初の２つがセリンでそれぞれ置換されている）のアミノ末端に対する３アミノ酸接合（ＧＤＱ）を介して接続された（$Ｇ_{4}Ｓ)_{5}$（２５アミノ酸）配列（配列番号２２９）によって結合される。ヒンジのカルボキシ末端は、$ＩｇＧ_{1}$のＣＨ２およびＣＨ３ドメインを含むエフェクタードメインに縮合される。ＣＡＳ－０２４のアミノ酸配列は配列番号２５３に示される。

【０１９１】

ＣＤ３７特異的ＳＭＩＰ分子の好適な例示的な構成要素部分は、発現および輸送に使用されるが、配列番号２２３および２２４に示される細胞から排出されると成熟融合タンパク質から除去されるリーダー配列；軽鎖および重鎖可変ドメインを接合して、配列番号２２５～２２９に示されるｓｃＦｖ結合ドメインを形成するのに使用されるリンカー配列、ｓｃＦｖ結合ドメインを、配列番号２３０～２３５に示されるエフェクタードメインに接合するのに使用されるヒンジ；配列番号２３６～２４０に示される軽鎖可変領域；配列番号２４１～２４５に示される重鎖可変領域；およびエフェクタードメインを含むとともに、ＣＡＳ－０２４融合タンパク質を含む特定のＣＤ－３７特異的ＳＭＩＰ分子が配列番号２４７～２５３に示される。

【０１９２】

（実施例２）

ＣＤ３７特異的ＣＡＳ－０２４とラパマイシンの組合せによる成長阻害

ＣＡＳ－０２４［Ｇ２８－１ＶＨ（Ｍ９９Ｆ、Ｙ１０２Ｓ）－ＶＬ（Ｔ２５Ａ）ｓｃＦｖ（ＳＳＣ－Ｐ）ＨＷＣＨ２　ＷＣＨ３］が実施例１に記載されている。（リーダー配列を含む）ＣＡＳ－０２４をコードするヌクレオチド配列は、配列番号２２１に示される。ラパマイシン（Ｓｉｇｍａ、ミズーリ州Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ）をＤＭＳＯに溶解させ、使用まで－２０℃で貯蔵した。使用したＣＤ３７を発現する人細胞系は、Ｒｅｃ－１（マントル細胞リンパ腫細胞系）およびＳＵ－ＤＨＬ－６（びまん性大細胞型リンパ腫細胞系）（いずれもＤＳＭＺ、ドイツＢｒａｕｎｓｃｈｗｅｉｇから入手）であった。

【０１９３】

Ｒｅｃ－１およびＳＵ－ＤＨＬ－６細胞を９６ウェルプレートにて１００μＬ媒体中$１×１０^{4}$細胞／ウェルで仕込んだ。細胞を、抗ヒトＩｇＧ　Ｆ（ａｂ）’２とともにプレインキュベートした様々な濃度のＣＡＳ－０２４（濃度については図１および２参照）で処理し、プレートをラパマイシンの逐次的希釈物の存在下で３７℃、５％$ＣＯ_{2}$にて９６時間にわたってインキュベートした。各ウェルにおける最終容量は１５０μＬであった。インキュベート後、プレートを室温まで冷却し、１００μＬ／ウェルのＡＴＰｌｉｔｅ検出試薬（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、マサチューセッツ州Ｂｏｓｔｏｎ）で標識した。アッセイは、生細胞に対するマーカーとして細胞ＡＴＰを測定する。Ｔｏｐｃｏｕｎｔ　ＮＸＴ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、マサチューセッツ州Ｗａｌｔｈａｍ）プレートリーダーを使用するルミネセンスの検出によってサンプルを分析した。プリズム（バージョン４．０、グラフパッドソフトウェア、カリフォルニア州Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ）の４－パラメータ曲線適合を使用してデータを換算し、未処理培養物と比較して５０％の阻害をもたらす濃度として$ＩＣ_{50}$を定めた。

【０１９４】

これらの化合物が相乗的に作用するかどうかを判断するために、半有効／組合せ指数（ＣＩ）法をデータ解析に使用した（ＣｈｏｕおよびＴａｌａｌａｙ）。所定の投与量における各薬物組合せに割り当てられた数値は、異なる薬物組合せ同士の定量的薬物／薬物相互作用比較を可能にする。ＣＩ値は、相互作用を３つの範疇、すなわち相乗性、加算性およびアンタゴニズム（それぞれＣＩ＜１．０、＝１、または＞１．０）に分ける。標識およびデータ換算後、カルクシムソフトウェアパッケージを使用してＣＩ値を求めた（Ｂｉｏｓｏｆｔ（登録商標）、英国Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ）。

【０１９５】

ＣＤ３７結合分子とｍＴＯＲ阻害剤ラパマイシンとの組合せは、Ｒｅｃ－１（図１）お

よびＳＵ－ＤＨＬ－６（図２）細胞成長をいずれかの化合物単独より強く阻害した。実際、ＣＡＳ－０２４およびラパマイシンの実測ＣＩは、細胞成長阻害において驚くほど相乗性が強かった（図３参照）。

【０１９６】

（実施例３）

ＣＤ３７特異的ＣＡＳ－０２４とテムシロリムスの組合せによる成長阻害

ＣＡＳ－０２４と別のｍＴＯＲ阻害剤、テムシロリムスとの組合せのＲｅｃ－１およびＳＵ－ＤＨＬ－６細胞成長に対する効果ならびにＣＩを、実施例２に記載されている方法を使用して測定した。使用したＣＡＳ－０２４およびテムシロリムスの濃度を図４および５に示す。

【０１９７】

それらの結果は、ＣＡＳ－０２４とテムシロリムスとの組合せが、ＳＵ－ＤＨＬ－６（図４）およびＲｅｃ－１（図５）細胞成長をいずれかの化合物単独より強く阻害したことを示している。実測ＣＩ値は、ＣＡＳ－０２４とテムシロリムスとの組合せがＳＵ－ＤＨＬ－６およびＲｅｃ－１細胞成長を相乗的に阻害したことを示している（図６～８）。

【０１９８】

（実施例４）

ＣＤ３７特異的ＣＡＳ－０２４とＬＹ２９４００２の組合せによる成長阻害

ＣＡＳ－０２４とＰＩ３Ｋ阻害剤、ＬＹ２９４００２との組合せのＲｅｃ－１およびＳＵ－ＤＨＬ－６細胞成長に対する効果ならびにＣＩを、実施例２に記載されている方法を使用して測定した。使用したＣＡＳ－０２４およびＬＹ２９４００２の濃度範囲は、それぞれ２から０．２ｎＭおよび５０から０．４μＭである。

【０１９９】

それらの結果は、ＣＡＳ－０２４とＬＹ３９４００２との組合せがＳＵ－ＤＨＬ－６およびＲｅｃ－１細胞成長を相乗的に阻害したことを示している（図９）。

【０２００】

上記様々な実施形態を組み合わせて、さらなる実施形態を提供することができる。本明細書に引用され、かつ／またはアプリケーションデータシートに列挙されている米国特許、米国特許出願効果、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許文献のすべてが、全面的に参照により本明細書に組み込まれている。必要であれば、様々な特許、出願および文献のコンセプトを採用してさらなる実施形態を提供するために実施形態の態様を修正することができる。

【０２０１】

以上の詳細な説明に鑑みて、これらおよび他の変更を実施形態に加えることができる。概して、以下の特許請求の範囲において、使用される用語は、特許請求の範囲を明細書および特許請求の範囲に開示される具体的な実施形態に限定するものと見なされるべきでなく、当該特許請求の範囲が与えられる同等物の全範囲とともにすべての可能な実施形態を含むものと見なされるべきである。よって、特許請求の範囲は、本開示によって限定されない。

【図１】

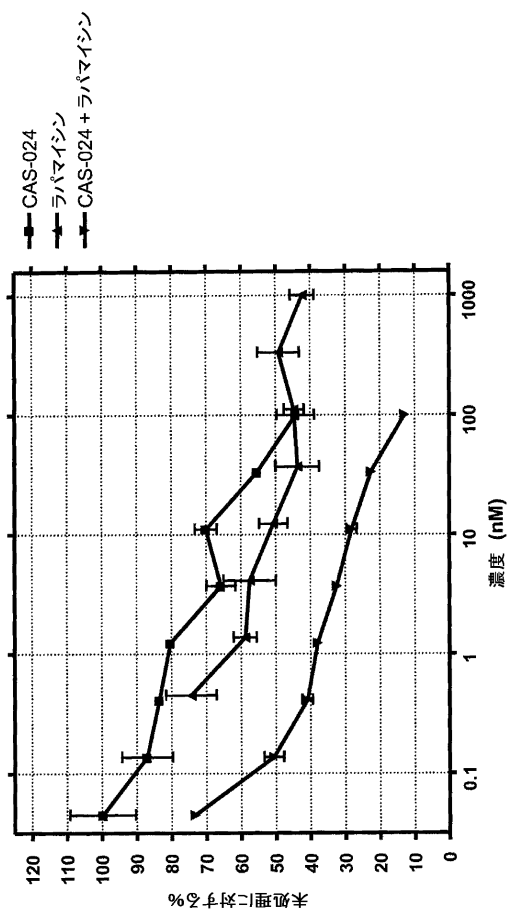

Fig. 1

【図２】

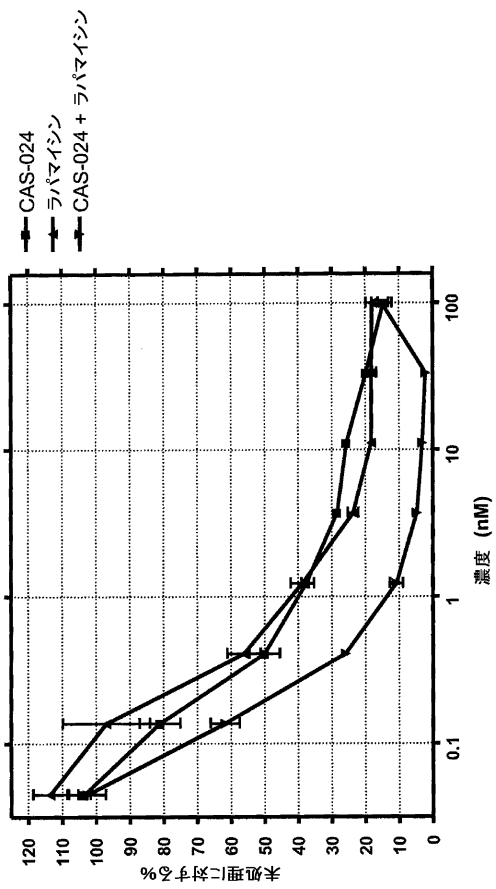

Fig. 2

【図３】

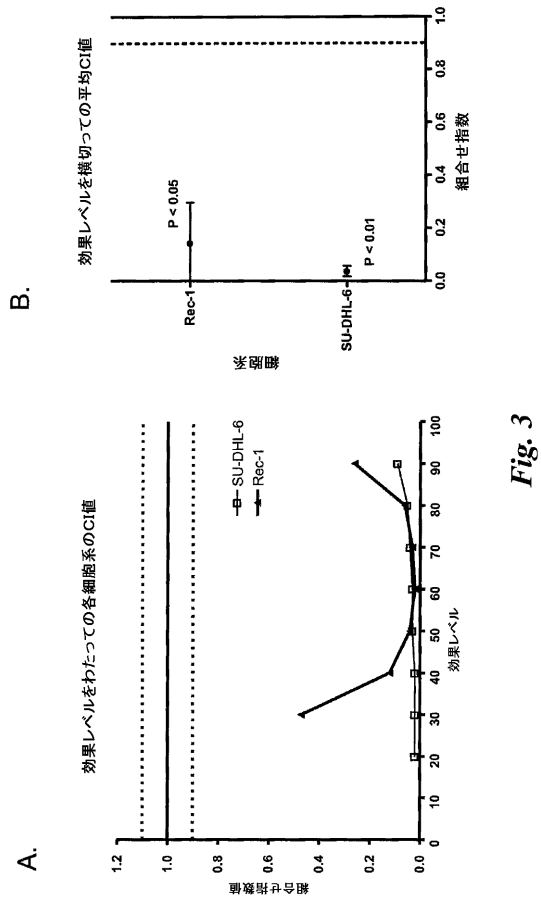

Fig. 3

【図４】

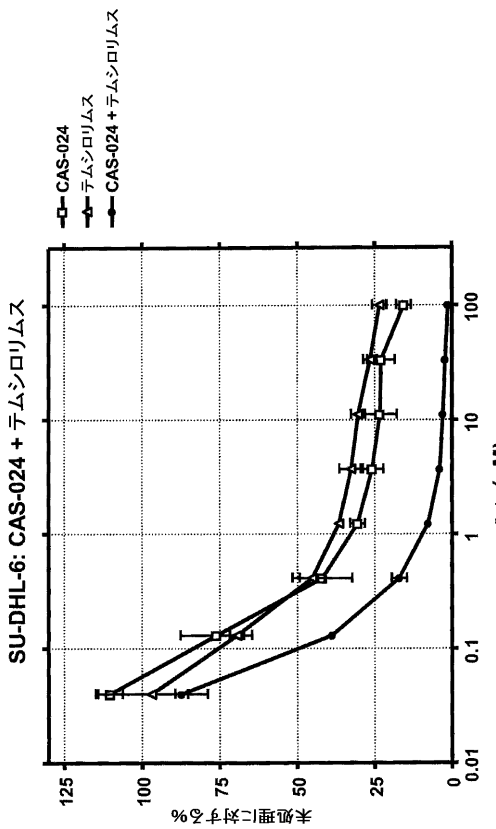

Fig. 4

【図５】

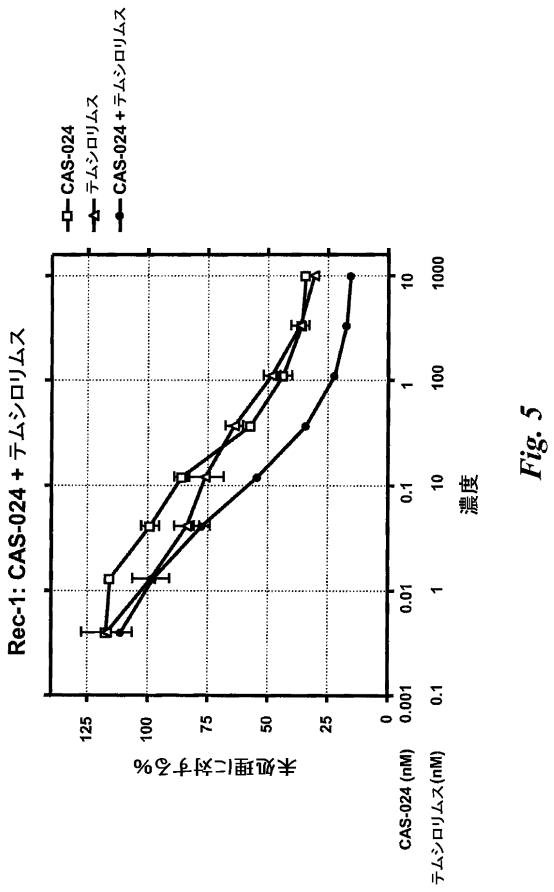

Fig. 5

【図６】

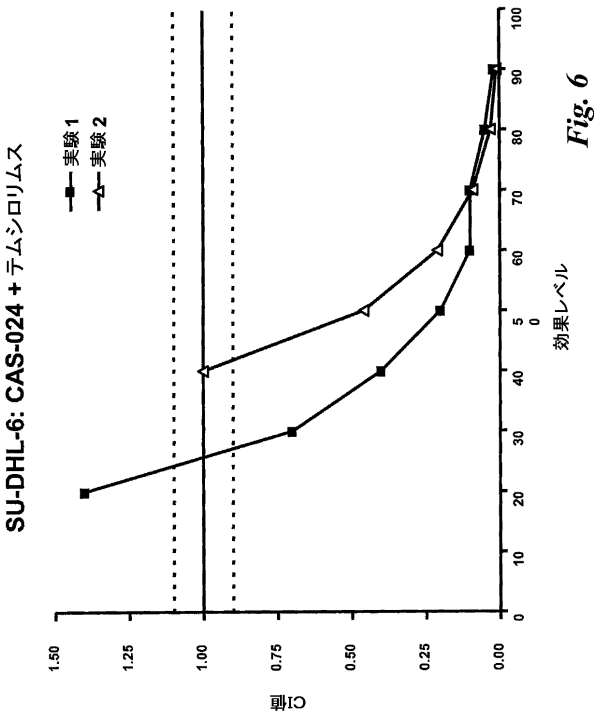

Fig. 6

【図７】

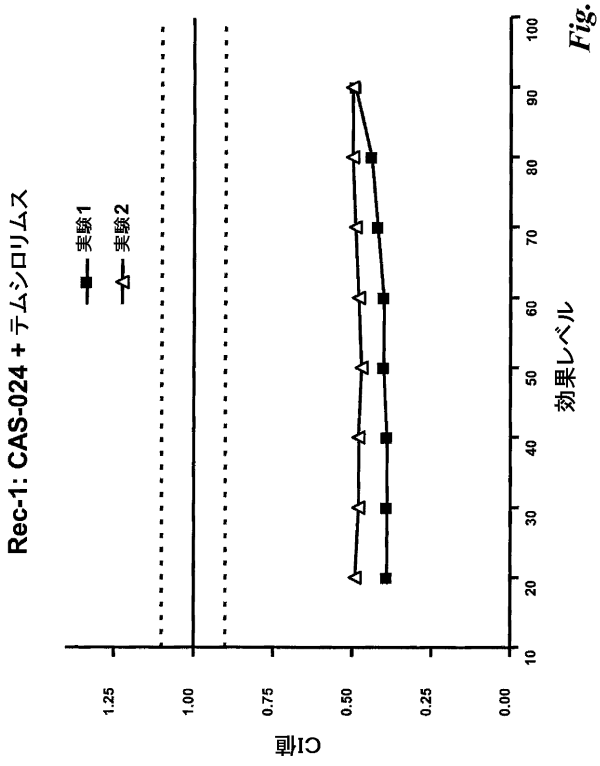

Fig. 7

【図８】

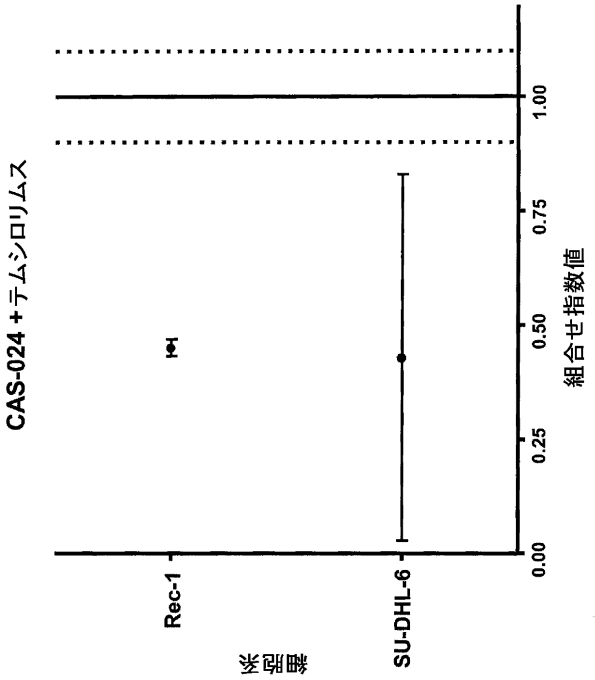

Fig. 8

【図９】

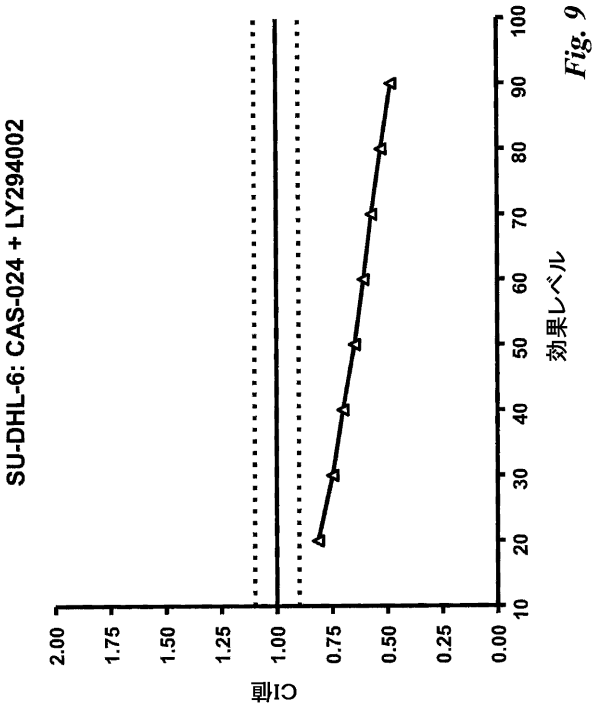

Fig. 9

【配列表】
2012508774000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/064470

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/395 C07K16/28 A61K31/436

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)
A61K C07K

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 practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/106622 A2 (PHILADELPHIA CHILDREN HOSPITAL [US]; GRUPP STEPHAN A [US]; BROWN VALER) 24 December 2003 (2003-12-24) the whole document	1-36
Y	US 2007/059306 A1 (GROSMAIRE LAURA S [US] ET AL) 15 March 2007 (2007-03-15) the whole document	1-36
Y	ZHAO XIAOBIN ET AL: "Targeting CD37-positive lymphoid malignancies with a novel engineered small modular immunopharmaceutical" BLOOD, vol. 110, no. 7, October 2007 (2007-10), pages 2569-2577, XP2543677 ISSN: 0006-4971 the whole document	1-36

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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
"E" earlier document 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
15 February 2010	02/03/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Kalsner, Inge

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/064470

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HARITUNIANS T ET AL: "Antiproliferative activity of RAD001 (everolimus) as a single agent and combined with other agents in mantle cell lymphoma" LEUKEMIA (BASINGSTOKE), vol. 21, no. 2, February 2007 (2007-02), pages 333-339, XP002568686 ISSN: 0887-6924 the whole document	1-36
Y	TAMBURINI JEROME ET AL: "Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition activates phosphatidylinositol 3-kinase/Akt by up-regulating insulin-like growth factor-1 receptor signaling in acute myeloid leukemia: rationale for therapeutic inhibition of both pathways" BLOOD, vol. 111, no. 1, January 2008 (2008-01), pages 379-382, XP002568687 ISSN: 0006-4971 the whole document	1-36
Y	THOMAS DECKER ET AL: "A pilot trial of the mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitor RAD001 in patients with advanced B-CLL" ANNALS OF HEMATOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 88, no. 3, 14 August 2008 (2008-08-14), pages 221-227, XP019707891 ISSN: 1432-0584 the whole document	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/064470

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03106622 A2	24-12-2003	AU 2003247483 A1	31-12-2003
US 2007059306 A1	15-03-2007	US 2009214539 A1	27-08-2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　38/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395　Ｔ	
Ａ６１Ｐ　35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	37/02	
Ａ６１Ｐ　37/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ　21/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/04	
Ａ６１Ｐ　19/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00	
Ａ６１Ｐ　29/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ　21/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00　１０１	
Ａ６１Ｐ　3/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/04	
Ａ６１Ｐ　13/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ａ６１Ｐ　1/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ　25/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ　17/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ　35/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	
		Ａ６１Ｐ	35/02	

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

(72)発明者　サーベニー，　チャールズ　ジー.
アメリカ合衆国　ワシントン　９８１１５，　シアトル，　ノースイースト　９１エスティー　ストリート　３３９
(72)発明者　トンプソン，　ピーター　エー.
アメリカ合衆国　ワシントン　９８００７，　ベルビュー，　ノースイースト　３０ティーエイチ　プレイス　１４０７５

Ｆターム(参考)　4C084 AA23 BA44 DA27 MA02 NA05 NA06 ZB091 ZB261
4C085 AA13 AA14 CC03 CC23
4C086 AA01 AA02 CB22 EA04 MA02 MA04 NA05 NA06 ZA66 ZA81
ZA89 ZA94 ZA96 ZB08 ZB09 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27 ZC35
ZC75