

(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2021-524449  
(P2021-524449A)

(43) 公表日 令和3年9月13日(2021.9.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 47/68 (2017.01)</b>	A 6 1 K 47/68	4 B 0 6 3
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 Z N A N	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 39/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/00 Z	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 35/28 (2015.01)</b>	A 6 1 K 35/28	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 K 35/17 (2015.01)</b>	A 6 1 K 35/17 Z	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 200 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2020-564541 (P2020-564541)	(71) 出願人 517182365 アーダーセイ セラピューティクス ソシ エテ アノニム
(86) (22) 出願日 令和1年5月22日 (2019.5.22)	スイス連邦, 1066 エパランジュ, ル ート ド ラ コルニッシュ 3ペー
(85) 翻訳文提出日 令和2年11月17日 (2020.11.17)	(71) 出願人 506042265 メディミューン リミテッド
(86) 国際出願番号 PCT/EP2019/063262	イギリス国 シービー21 6ジーエイチ ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, グ ランタ パーク, ミルステイン ビルディ ング
(87) 国際公開番号 W02019/224275	(74) 代理人 100107766 弁理士 伊東 忠重
(87) 国際公開日 令和1年11月28日 (2019.11.28)	(74) 代理人 100070150 弁理士 伊東 忠彦
(31) 優先権主張番号 1808507.6	
(32) 優先日 平成30年5月23日 (2018.5.23)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 英国 (GB)	最終頁に続く
(31) 優先権主張番号 1813067.4	
(32) 優先日 平成30年8月10日 (2018.8.10)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 英国 (GB)	

(54) 【発明の名称】 分子アジュバント

(57) 【要約】

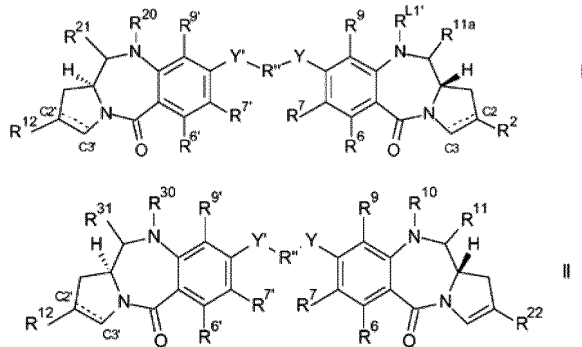
本開示は、障害関連抗原 (D A A) で特徴付けられる障害処置の治療に関し、ワクチン接種方法が開示される。特に、本開示は、D A A で特徴付けられる障害が治療されうる、D A A に対する被験体の免疫応答の誘導又は増強に用いる抗 C D 2 5 A D C 分子アジュバントを記載する。また、本開示は、抗 C D 2 5 A D C によるがん等の病理学的状態の治療に関する開示を伴う、固形腫瘍治療の投与計画も開示される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

被験体の免疫応答を誘導又は増強する方法であって、前記方法は、CD25-ADCを被験体に投与する工程を含み、ここで、前記CD25-ADCは式L-(D<sup>L</sup>)<sub>p</sub>の複合体であり、ここで、D<sup>L</sup>は以下の式I又はII:

## 【化 1】



10

(式中、

Lは、CD25に結合する抗体(Ab)である抗体であり;

C2'とC3'の間が二重結合である場合、R<sup>12</sup>は、以下の:

20

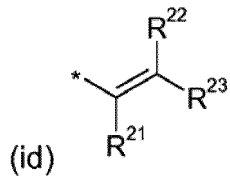
(ia) 場合によっては、ハロ、ニトロ、シアノ、エーテル、カルボキシ、エステル、C<sub>1-7</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>ヘテロシクリル及びビス-オキシ-C<sub>1-3</sub>アルキレンを含む群から選択される1又はそれ以上の置換基により置換される、C<sub>5-10</sub>アリール基;

(ib) C<sub>1-5</sub>飽和脂肪族アルキル;

(ic) C<sub>3-6</sub>飽和シクロアルキル;

(id) 以下の

## 【化 2】



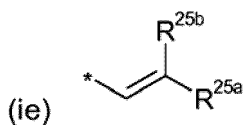
30

であって、ここで、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>及びR<sup>23</sup>各々が、独立して、H、C<sub>1-3</sub>飽和アルキル、C<sub>2-3</sub>アルケニル、C<sub>2-3</sub>アルキニル及びシクロプロピルから選択され、ここで、R<sup>12</sup>基の炭素原子の総数は5個以下であり;

(ie) 以下の

## 【化 3】

40

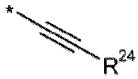


であって、ここで、R<sup>25a</sup>及びR<sup>25b</sup>の一方がHであり、他方が、ハロ、メチル、メトキシ、ピリジル、及びチオフェニルから選択される基によって、場合によっては置換されるフェニルであり;かつ、

(if) 以下の

50

## 【化 4】



であって、ここで、 $R^{24}$  が、 $H$ ； $C_{1-3}$  飽和アルキル； $C_{2-3}$  アルケニル； $C_{2-3}$  アルキニル；シクロプロピル；ハロ、メチル、メトキシ、ピリジル、及びチオフェニルから選択される基によって、場合によっては置換されるフェニル；及びチオフェニルから

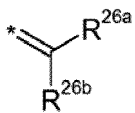
10

選択され；

からなる群から選択され；

$C_{2'}$  と  $C_{3'}$  の間が単結合である場合、 $R^{12}$  は、以下の：

## 【化 5】



であって、ここで、 $R^{26a}$  及び  $R^{26b}$  が、独立して、 $H$ 、 $F$ 、 $C_{1-4}$  飽和アルキル、 $C_{2-3}$  アルケニルから選択され、アルキル及びアルケニル基は、場合によっては、 $C_{1-4}$  アルキルアミド及び  $C_{1-4}$  アルキルエステルから選択される基により置換され；又は、 $R^{26a}$  及び  $R^{26b}$  の一方が  $H$  である場合、他方は、ニトリル及び  $C_{1-4}$  アルキルエステルから選択され；

20

$R^6$  及び  $R^9$  は、独立して、 $H$ 、 $R$ 、 $OH$ 、 $OR$ 、 $SH$ 、 $SR$ 、 $NH_2$ 、 $NHR$ 、 $NRR'$ 、ニトロ、 $Me_3Sn$ 、及びハロから選択され；

ここで、 $R$  及び  $R'$  は、独立して、場合によっては、置換  $C_{1-12}$  アルキル、 $C_{3-20}$  ヘテロシクリル、及び  $C_{5-20}$  アリール基から独立して選択され；

$R^7$  は、 $H$ 、 $R$ 、 $OH$ 、 $OR$ 、 $SH$ 、 $SR$ 、 $NH_2$ 、 $NHR$ 、 $NRR'$ 、ニトロ、 $Me_3Sn$ 、及びハロから選択され；

30

$R''$  は、 $C_{3-12}$  アルキレン基であり、鎖は、1 又はそれ以上のヘテロ原子、例えば  $O$ 、 $S$ 、 $NR^{N2}$ （ここで、 $R^{N2}$  は、 $H$  又は  $C_{1-4}$  アルキルである）、及び/又は芳香環、例えばベンゼン又はピリジンによって中断されてよく；

$Y$ 、 $Y'$  は  $O$ 、 $S$ 、 $NH$  から選択され；

$R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$  は各々、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$  と同じ基から選択され；

上記 [式 I] において、

$RL^{1'}$  は抗体 ( $Ab$ ) に結合するリンカーであり；

$R^{11a}$  は、 $OH$ 、 $OR^A$ （式中、 $R^A$  は  $C_{1-4}$  アルキルである）、及び  $SO_zM$ （式中、 $z$  は 2 又は 3 であり、 $M$  は一価の薬学的に許容されるカチオンである）から選択され；

40

$R^{20}$  と  $R^{21}$  は、結合している窒素原子と炭素原子の間に二重結合を形成するか、又は；

$R^{20}$  は、 $H$  及び  $R^C$  から選択され、ここで  $R^C$  はキャッピング基であり；

$R^{21}$  は、 $OH$ 、 $OR^A$ 、 $SO_zM$  から選択され；

$C^2$  と  $C^3$  との間が二重結合である場合、 $R^2$  は、以下の：

(i a) 場合によっては、ハロ、ニトロ、シアノ、エーテル、カルボキシ、エステル、 $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{3-7}$  ヘテロシクリル及びビス-オキシ- $C_{1-3}$  アルキレンを含む群から選択される 1 又はそれ以上の置換基により置換される、 $C_{5-10}$  アリール基；

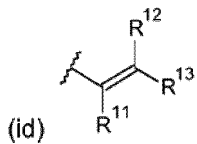
(i b)  $C_{1-5}$  飽和脂肪族アルキル；

50

(c)  $C_{3-6}$  飽和シクロアルキル；

(id) 以下の：

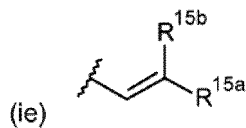
【化 6】



において、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  及び  $R^{13}$  は各々、独立して、H、 $C_{1-3}$  飽和アルキル、 $C_{2-3}$  アルケニル、 $C_{2-3}$  アルキニル、及びシクロプロピルから選択され、ここで、 $R^{12}$  基中の炭素原子の総数は 5 個以下であり；

(ie) 以下の

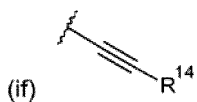
【化 7】



において、 $R^{15a}$  及び  $R^{15b}$  の一方が H であり、他方が、場合によっては、ハロ、メチル、メトキシで置換されてよいフェニル；ピリジル；及びチオフェニルから選択される基から選択され；かつ、

(if) 以下の

【化 8】



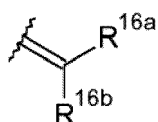
において、 $R^{14}$  が、H； $C_{1-3}$  飽和アルキル； $C_{2-3}$  アルケニル； $C_{2-3}$  アルキニル；シクロプロピル；場合によっては、ハロ、メチル、メトキシで選択される基によって置換され、フェニル；ピリジル；及びチオフェニルから選択される；

からなる群から選択され；

$C^2$  と  $C^3$  が単結合の場合、

$R^2$  は、以下の

【化 9】



であって、ここで、 $R^{16a}$  及び  $R^{16b}$  は、独立して、H、F、 $C_{1-4}$  飽和アルキル、 $C_{2-3}$  アルケニルから選択され、このアルキル及びアルケニル基は、場合によっては、 $C_{1-4}$  アルキルアミド及び  $C_{1-4}$  アルキルエステルから選択される基によって任意に置換され；又は、 $R^{16a}$  及び  $R^{16b}$  の一方が H である場合、他方は、ニトリル及び  $C_{1-4}$  アルキルエステルから選択され；

10

20

30

40

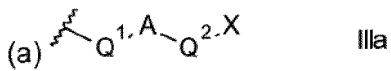
50

上記 [ 式 I I ] の場合は、

$R^{22}$  は、以下の式 I I I a、式 I I I b 又は式 I I I c :

( a ) 式 I I I a は以下の、

【化 1 0】



であって、ここで、A は  $C_{5-7}$  アリール基であり、次の：

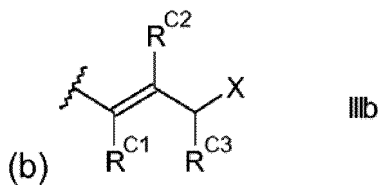
10

( i )  $Q^1$  は単結合であり、 $Q^2$  は単結合及び  $-Z-(CH_2)_n-$  から選択され、ここで、Z は、単結合、O、S 及び NH から選択され、n は 1 ~ 3 であり；

( i i )  $Q^1$  は  $-CH=CH-$  であり、 $Q^2$  は単結合であり；のいずれかであり；

( b ) 式 I I I b は以下の、

【化 1 1】

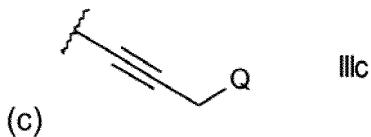


20

であって、ここで、 $R^{C1}$ 、 $R^{C2}$  及び  $R^{C3}$  は、独立して、H 及び非置換  $C_{1-2}$  アルキルから選択され；

( c ) 式 I I I c は以下の、

【化 1 2】

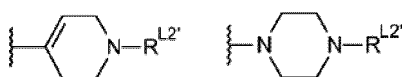


30

であって、ここで、Q は  $O-R^{L2'}$ 、 $S-R^{L2'}$  及び  $NR^N-R^{L2'}$  から選択され、 $R^N$  は、H、メチル及びエチルから選択される；であり、

X は、 $O-R^{L2'}$ 、 $S-R^{L2'}$ 、 $CO_2-R^{L2'}$ 、 $CO-R^{L2'}$ 、 $NH-C(=O)-R^{L2'}$ 、 $NHNH-R^{L2'}$ 、 $CONHNH-R^{L2'}$ 、

【化 1 3】



40

、 $NR^N-R^{L2'}$  を含む群から選択され、ここで、 $R^N$  は、H 及び  $C_{1-4}$  アルキルを含む群から選択され；

$R^{L2'}$  は、抗体 ( Ab ) に結合するリンカーであり；

$R^{10}$  と  $R^{11}$  はともに、結合している窒素原子と炭素原子との間に二重結合を形成するか；又は

50

$R^{10}$  は H であり、 $R^{11}$  は OH、 $OR^A$  及び  $SO_2M$  から選択され；

$R^{30}$  及び  $R^{31}$  は、それらが結合している窒素原子と炭素原子との間に二重結合を形成するか、又は；

$R^{30}$  は H であり、 $R^{31}$  は OH、 $OR^A$  及び  $SO_2M$  から選択される；

で示される、方法。

【請求項 2】

前記免疫応答が、障害関連抗原 (DAA) 特異的免疫応答である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

DAA 特異的免疫応答が、 $CD8+$  T 細胞応答、 $CD4+$  T 細胞応答、又は抗体応答である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

被験体の障害を治療又は予防する方法であって、前記障害は、障害関連抗原 (DAA) で特徴付けられる、請求項 1 に記載の  $CD25-ADC$  を被験体に投与することを含む、方法。

【請求項 5】

被験体の障害を治療又は予防する方法であって、請求項 1 に記載の  $CD25-ADC$  を被験体に投与することを含む、方法。

【請求項 6】

前記  $CD25-ADC$  が DAA と併用して投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 7】

DAA が、1 つの

(a) タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、ペプチド模倣体；

(b) タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、ペプチド模倣体をコードする核酸；

(c) 糖やオリゴサッカライド (oligosaccharide)；

(d) 脂質、リン脂質、リポサッカライド、リポタンパク質；

場合によっては、DAA が細胞表面抗原である、

請求項 2 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

DAA がワクチン組成物の一部として投与され、場合によっては、前記  $CD25-ADC$  が同じワクチン組成物の一部である、請求項 6 又は 7 に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記  $CD25-ADC$  が、前記 DAA 又はワクチン組成物の前に投与される、請求項 7 又は 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 DAA が、腫瘍関連抗原 (TAA) 又は病原体関連抗原 (PAA) である、請求項 2 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記被験体が、障害関連抗原 (DAA) に特徴付けられる障害に罹患するか、罹患が疑われる、と診断されるか、又はそのリスクがある、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 12】

前記被験体が、障害関連抗原 (DAA) に特徴付けられる障害に罹患するか、罹患が疑われる、と診断されるか、又はそのリスクがあることに基づき、治療に選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

以下の工程：

(i) 前記被験体が、障害関連抗原 (DAA) に特徴付けられる障害に罹患するか、罹患が疑われる、と診断されるか、又はそのリスクがあることに基づき、治療に選択される

50

工程；

( i i ) 前記 C D 2 5 - A D C を前記被験体に投与する工程；  
を含む、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記障害が病原体関連障害、又はがん等の増殖性疾患である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記増殖性障害又はがんが、固形腫瘍である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記固形腫瘍が：

( i ) 確立された腫瘍であり、場合によっては、前記確立された腫瘍が、ナイーブな被験体において診断又は同定され；及び / 又は

( i i ) 前記固形腫瘍は、C D 2 5 - v e 腫瘍細胞を含むか、又は C D 2 5 - v e 新生物細胞を含むかからなる；

請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記固形腫瘍が C D 2 5 + v e 浸潤細胞と関連し；

場合によっては、前記固形腫瘍が高レベルの C D 2 5 + v e 浸潤細胞と関連する、請求項 1 5 又は 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記増殖性障害又はがんが、リンパ腫又は白血病である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記被験体が：

( i ) 養子細胞移植を受けた；か、又は、

( i i ) 被験体が養子細胞移植を受けたことに基づいて治療のために選択された；

請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

以下の：

( i ) 養子細胞移植を受けたことに基づいて治療のために被験体を選択する工程；

( i i ) 前記 C D 2 5 - A D C を前記被験体に投与する工程；

を含む、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記養子細胞移植が、骨髄移植である、請求項 1 9 又は 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記被験体が、C D 2 5 - A D C の投与の少なくとも 3 ヶ月前に、C D 2 5 - A D C の投与の少なくとも 6 ヶ月前、少なくとも 1 2 ヶ月前、少なくとも 1 8 ヶ月前、又は少なくとも 2 4 ヶ月前などに、養子細胞移植を受けた、請求項 1 9 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記 C D 2 5 - A D C が、細胞療法と併用して投与される、請求項 1 ~ 5、又は 1 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記 C D 2 5 - A D C が細胞療法の前に投与され、

場合によっては、前記 C D 2 5 - A D C が、細胞治療の 1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日、9 日、1 0 日、1 1 日、1 2 日、1 3 日、又は 1 4 日前に投与される、

請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 2 5】

細胞療法が、幹細胞及び / 又は免疫細胞の投与を含み、

場合によっては、免疫細胞が、C A R - T 細胞、T 細胞、ナチュラルキラー ( N K ) 細

10

20

30

40

50

胞、ナチュラルキラーT細胞（NK T）、リンホカイン活性化キラー（LAK）細胞、又はマクロファージである、

請求項23又は24に記載の方法。

【請求項26】

被験体の障害を治療する方法であって、前記障害が障害関連抗原（DAA）により特徴付けられ、前記方法は、請求項1に記載の前記CD25 - ADCを被験体に投与することを含む方法であって、ここで、前記被験体は：

（i）養子細胞移植を受けているか；又は、

（ii）養子細胞移植を受けた患者に基づいて治療のために選択された、

方法。

10

【請求項27】

さらに、前記被験体が養子細胞移植を受けたことに基づいて、治療のための被験体を選択する工程を含む、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

被験体における細胞療法の効力を高める方法であって、前記方法は、請求項1に記載のCD25 - ADCと併用して細胞療法を投与することを含む、方法。

【請求項29】

被験体を治療する方法であって、前記障害は、障害関連抗原（DAA）により特徴付けられ、前記方法は、細胞療法と併用して、請求項1に記載のCD25 - ADCを前記被験体に投与することを含む方法。

20

【請求項30】

請求項1に記載のCD25 - ADCに伴う治療に適する被験体を選択する方法であって、以下の：

（a）被験体の特定工程：

（i）障害関連抗原（DAA）に特徴付けられる障害に罹患するか、罹患が疑われる、と診断されるか、又はそのリスクがあるか；及び/又は

（ii）養子細胞移植を受けているか；及び/又は、

（iii）細胞療法を伴う治療に選択され；かつ、

（b）請求項1に記載のCD25 - ADCを伴う治療の被験体の選択工程；

を含む、方法。

30

【請求項31】

前記CD25 - ADCが、チェックポイント阻害剤又は他の免疫刺激剤と併用投与される、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

前記CD25 - ADCが、チェックポイント阻害剤又は他の免疫刺激剤投与前、チェックポイント阻害剤又は他の免疫刺激剤投与と同時に、又はチェックポイント阻害剤又は他の免疫刺激剤投与後に投与され得る、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

前記チェックポイント阻害剤が、PD1拮抗薬、PD-L1拮抗薬、GITR作動薬、OX40作動薬、CTLA-4拮抗薬、又は二重特異的T細胞エンゲージ剤（BiTE）である、請求項92又は93に記載の方法。

40

【請求項34】

前記CD25 - ADCが放射線療法と併用して投与される、請求項1～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

前記CD25 - ADCがADCx25、ADCT-301、又はカミダルマブテシリン（Camidanlumab Tesirine）である、請求項1～34のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

## 【 0 0 0 1 】

## 〔 先の出願 〕

本出願は、2018年5月23日に出願された英国特許出願第1808507.6号、2018年8月10日に出願された英国特許出願第1813067.4号、及び2018年11月7日に出願された英国出願第1818152.9号の優先権を主張する。当該3つの優先権書類の開示は、あらゆる目的のために、参照により本出願に援用される。

## 【 0 0 0 2 】

## 〔 技術分野 〕

本開示は、障害関連抗原(DAA)で特徴付けられる障害処置の治療に関し、ワクチン接種方法が開示される。特に、本開示は、DAAで特徴付けられる障害が治療される、DAAに対する被験体の免疫応答を誘導又は増強するのに用いる分子アジュバントを記載する。

10

## 【 背景技術 〕

## 【 0 0 0 3 】

## 〔 ワクチン 〕

ワクチンとは、特定疾患に対する後天性免疫を誘導し、防御(予防ワクチン)を提供し、治療(治療ワクチン)を支援する生物学的製剤である。ワクチンは、通常、以下の二つの主要な成分を含む基本的組成物：1又はそれ以上の原因物質(例えば、腫瘍細胞又は病原性微生物)に由来し、特異性に関与する抗原、及びワクチンの免疫原性及び防御効果を増強するアジュバントがある(非特許文献1)。

20

## 【 0 0 0 4 】

数十年にわたり、ワクチンの研究は、組換えタンパク質やペプチド等の、よく特徴づけられ、高度に精製された抗原の探索に向けて進化してきた；この探索には、過去数年間にわたり、新世代のワクチンのための、明確にされた、強力で安全なアジュバントの導入が含まれてきた(非特許文献2)。アルミニウム塩は、ワクチンアジュバントとして最初に用いられた物質であり、それらは、何十年もの間、予防的ヒトワクチンとして唯一承認されたアジュバントであった。しかし、細胞性免疫の誘導能が比較的弱く、アルミニウムとある種の重篤なワクチン接種後反応との関連性について論争があり(非特許文献3及び4)、代替アジュバントの探索が集中的に研究されている。長年にわたり、新規アジュバントの探索は活発であるが経験的であり、その結果、アジュバント活性が実証された新しい物質が文献で報告されてきた。しかし、安全性への懸念から、MF59及びAS03等のアジュバントで、ヒトワクチン用に認可されたものはほとんどない(非特許文献2及び4)。このため、よく特徴づけられた細胞的及び分子的作用機序がある特定の分子(いわゆる「分子アジュバント」)を用いたワクチンの合理的な設計に向けた傾向が強まっている。

30

## 【 0 0 0 5 】

## 〔 調節性免疫細胞の調節 〕

分子アジュバントアプローチの現在の方向性の1つは、免疫調節ネットワークの標的化である(非特許文献5)。

## 【 0 0 0 6 】

免疫系及びそれがどのように調節されるかについての知識の増加は、免疫系応答の調節において調節機能を有する多くのサブ集団の免疫細胞が存在することを示している。例えば、骨髄系由来サブレッサー細胞(MDSC)及び間葉系間質細胞(MSC)の両方が、エフェクターT細胞応答を含む免疫応答の負の調節を行うことが報告されており、腫瘍増殖の補助に関与している(非特許文献6)。同様に、I型NK細胞は、多くの組織における腫瘍免疫監視のダウンレギュレーションにおいて重要な役割を果たすことが報告されている(非特許文献7及び8)。最後に、いくつかの研究は、マウスモデルにおけるワクチン接種前のTregの枯渇が特定のワクチンに対する免疫応答を増強することを示し、Tregがワクチン誘発性免疫の発生を妨げることを示唆する(非特許文献9及び10)。

40

50

## 【 0 0 0 7 】

## 〔分子アジュバント〕

したがって、免疫調節を標的とした多くの異なる治療戦略が提案され、臨床転帰への影響が検討されている。免疫系に関する知識の増加に支えられ、当該戦略の多くは、ワクチンの有効性に分子アジュバントを利用する。当該分子アジュバントは、通常、ワクチン接種に関連した臨床転帰を改善する目的で免疫系と相互作用する、特徴付けられた細胞的及び分子的メカニズムを有する分子である。例示的な治療戦略としては、メトロノミック化学療法、CD25抗体、CTLA4抗体、抗GITR抗体、抗OX40、PD1経路調節、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ阻害剤、抗LAG3、CCR4拮抗薬、抗FOX P3、TGFの遮断、リステリオリシンO、アデノシン媒介性免疫抑制の遮断、抗血管新生分子、葉酸受容体4抗体、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、TLR調節、及びICOS抗体（非特許文献11で概説）があげられる。

10

## 【 0 0 0 8 】

しかしながら、多くの研究が、Treg調節が有益でないがんモデルの同定（マウス膵臓がんモデル（非特許文献12）、又は免疫寛容の破壊、及び炎症性疾患又は自己免疫プロセスの誘導等の調節性免疫細胞調節のリスクの強調（非特許文献13）であった。当該リスクは、部分的には、調節性免疫細胞を制御する高度に複雑なメカニズムがまだ十分に解明されていないという事実（非特許文献14）と、部分的には、Treg及びエフェクターT細胞（Teff）に共通のシグナル伝達経路の一部を形成するTregシグナル分子（受容体又は他のタンパク質等）を標的とするモジュレーターを用いるものである。確かに、Treg及び活性化T細胞は、いくつかの特徴及びレセプターを共有し、これにより、特異的Treg阻害を意図するいくつかの免疫調節剤の選択性の脆弱性の説明がつく（非特許文献15及び16）。

20

## 【 0 0 0 9 】

その結果、より最近の研究では、有効性と安全性の改善に、複合チェックポイント阻害を用いて、その欠失よりもむしろ調節性免疫細胞機能を阻害する設計戦略がますます焦点を絞って提唱されており（非特許文献15～17）、特異的で有効な分子アジュバントは、当該戦略に不可欠である。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

30

## 【 0 0 1 0 】

【特許文献1】国際公開第2016/083468号

## 【非特許文献】

## 【 0 0 1 1 】

【非特許文献1】Virgil EJC Schijns & Ed C Lavelle (2011) Expert Review of Vaccines, 10:4, 539-550

【非特許文献2】Garcon et al. 2017, Hum. Vac. & Imm. 13:1, pp.19-33

【非特許文献3】Batista-Duharte et al., Toxicol. Lett. 10 (2) (2011) 97 - 105

【非特許文献4】Bonam et al., Trends Pharmacol. Sci.(2017)

【非特許文献5】Davies et al., Methods Mol. Biol. 1494 (2017) 107 - 125

40

【非特許文献6】Bianchi et al. 2011, Histol Histopathol. Jul;26(7):941-51

【非特許文献7】Terabe et al., Nat Immunol 2000;1:515 - 20;

【非特許文献8】Terabe et al., J Exp Med 2005;202:1627 - 33

【非特許文献9】Klages et al., Cancer Res. 70 (20) (2010) 7788 - 7799

【非特許文献10】Fisher et al. Immun. Inflamm. Dis. 5 (1) (2016)16 - 28

【非特許文献11】Batista-Duharte et al., Pharmacological Research 129 (2018) 237 - 250

【非特許文献12】Keenan et al., Gastroenterology 146 (7) (2014) 1784 - 179

【非特許文献13】Bayry et al., Virus disease 25 (1) (2014) 18 - 25; van Elsas et al., Exp. Med. 194(4) (2001) 481 - 489

50

【非特許文献 14】Berod et al., Microbiol. Biotechnol. 5 (2) (2012)260 - 269

【非特許文献 15】Pere et al., Oncoimmunology 1 (3) (2012) 326 - 333;

【非特許文献 16】Ustun et al., Blood118 (19) (2011) 5084 - 5095

【非特許文献 17】Wang et al., Cell Res. 27 (1) (2017) 11 - 37

【発明の概要】

【0012】

本研究の発明者らは、CD25 - ADCをCD25 - ve腫瘍標的細胞があるモデルを含む多くの異なる疾患モデルでの投与による効果を研究した。彼らの観察結果は、特許文献1に記載されるように、ADCによる直接的な標的細胞殺傷と、いわゆる「バースタンダー効果」という間接的な細胞殺傷のいずれかに期待される以上の効果があることを示す。当該観察に基づいて、本発明者らは、Tregs等のAD25 + ve調節性免疫細胞の標的化細胞殺傷に起因して、ADC x 25の有効性が高まる、と推論した。すなわち、本発明者らは、本明細書に記載されるCD25 - ADCに、強力かつ特異的な分子アジュバントとして用途があることを決定した。

10

【0013】

本明細書に記載される治療は、被験体の免疫応答を誘導又は増強するものを含む。特に、特定の態様では、治療は、障害に関連する抗原に対する被験体の免疫応答を誘導又は増強する、障害の治療を含む。いくつかの態様では、本明細書に記載される治療は、CD25 - ADCで免疫調節性細胞を標的化して、免疫応答を増強又は誘導する。当該方法での免疫調節性細胞の標的化は、既存の抗原又は新たに提示された抗原に対する被験体の免疫応答の負の調節を低下させ得る。

20

【0014】

いくつかの態様では、本明細書に記載される治療は、標的細胞への細胞傷害性ADCの結合を介した標的細胞の直接的な殺傷、及び/又は「バースタンダー効果」を介した、細胞傷害性ADCに直接的に結合される細胞の近傍での標的細胞の間接的な殺傷により、免疫応答を増強又は誘導する（例えば、特許文献1を参照）。理論に縛られることを望まないが、標的細胞のこの殺傷は、標的抗原、「ストレンジャーシグナル」、「ネオエピトープ」、及び/又は「危険シグナル」を細胞外環境に放出させて、被験体の免疫系と相互作用することで、さらに刺激しうると考えられている（例えば、非特許文献1参照）。

30

【0015】

従って、一態様では、本開示は、被験体において免疫応答を誘導又は増強する方法を提供し、本方法は、CD25 - ADCを被験体に投与する工程を含む。免疫応答は、CD8 + T細胞応答、CD4 + T細胞応答、抗体応答、又は記憶細胞応答等の障害関連抗原（DAA）特異的免疫応答であり得る。

【0016】

別の態様では、本開示は、被験体にCD25 - ADCを投与することを含む、障害が障害関連抗原（DAA）で特徴付けられる障害を治療又は予防する方法を提供する。

【0017】

ある実施態様では、CD25 - ADCは、DAAと併用して投与される。DAAは、ワクチン組成物の一部として投与されてよく、ここで、CD25 - ADCは、同じワクチン組成物の一部でもある。

40

【0018】

CD25 - ADCは、DAA又はワクチン組成物と併用して投与されてよいが、共投与されてよい。好ましくは、CD25 - ADCは、DAA又はワクチン組成物の投与前に投与される。被験体における調節性免疫細胞の集団の免疫抑制活性又はサイズは、DAA又はワクチン組成物の投与前に少なくとも90%低下しうる。好ましくは、調節性免疫細胞はTreg細胞である。

【0019】

前記DAAは腫瘍関連抗原（TAA）又は病原体関連抗原（PAA）であり得る。前記PAAは、ウイルス、細菌、真菌、原生動物、寄生虫、プリオンタンパク質、又はタンバ

50

ク質凝集体からなる群から選択される病原体由来である。

【0020】

ある場合、被験体は、障害関連抗原（DAA）で特徴付けられる障害に罹患するか、罹患が疑われる、と診断されるか、又はそのリスクがある、と考えられる。ある場合、被験体が、障害関連抗原（DAA）で特徴付けられる障害に罹患するか、罹患が疑われる、と診断されるか、又はそのリスクがあることに基づいて、被験体は治療のために選択される。

【0021】

当該疾患は、がん等の増殖性疾患であってよい。

【0022】

ある場合、増殖性障害又はがんは固形腫瘍であり、CD25 - ve 腫瘍細胞を含み得るか、又はからなり得る。固形腫瘍は、CD25 + ve の浸潤細胞、ある場合、高レベルのCD25 + ve の浸潤細胞と関連しうる。ある場合、固形腫瘍は、膵臓がん、乳がん（トリプルネガティブ乳がんを含む）、結腸直腸がん、胃がん及び食道がん、黒色腫、非小細胞肺癌、卵巣がん、肝細胞がん、腎細胞がん、膀胱がん、及び頭頸部がんからなる群から選択される。

【0023】

ある場合、ホジキンリンパ腫；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、慢性リンパ性リンパ腫（CLL）辺縁帯B細胞リンパ腫（MZBL）等の非ホジキンリンパ腫；及び有毛細胞白血病（HCL）、有毛細胞白血病変異型（HCL - v）、急性骨髄性白血病（AML）、及びフィラデルフィア染色体陽性ALL（Ph + ALL）又はフィラデルフィア染色体陰性ALL（Ph - ALL）等の急性リンパ芽球性白血病（ALL）等の白血病が、増殖性疾患又はがんである。増殖性障害又はがんは、Treg細胞等の調節性免疫細胞のレベルの上昇と関連し得る。

【0024】

被験体は、被験体が骨髄移植等の養子細胞移植を受けたことに基づいて、治療のために選択され得る。前記養子細胞移植は、自家細胞移植又は同種細胞移植であり得、幹細胞移植及び/又は免疫細胞移植であり得る。場合によっては、CD25 - ADCの投与の少なくとも6ヶ月前、少なくとも12ヶ月前、少なくとも18ヶ月前、又は少なくとも24ヶ月前など、CD25 - ADCの投与の少なくとも3ヶ月前に、被験体は養子細胞移植を受けた。

【0025】

前記CD25 - ADCは、細胞療法と併用して投与しうる。好ましくは、CD25 - ADCは、細胞療法の少なくとも7日前等、細胞療法の前に投与される。被験体における調節性免疫細胞集団の免疫抑制活性又はサイズは、細胞療法が投与される前に少なくとも90%減少され得る。好ましくは、調節性免疫細胞はTreg細胞である。細胞療法は、自己細胞、同種細胞、幹細胞、及び/又は免疫細胞の投与を含み得る。

【0026】

好ましくは、投与される細胞は、T細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、ナチュラルキラーT細胞（NKT）、リンホカイン活性化キラー（LAK）細胞又はマクロファージ等の免疫細胞である。免疫細胞はキメラ抗原レセプター（CAR）を発現する。ある実施態様では、免疫細胞はCAR T細胞、例えば、第1世代CAR T細胞、第2世代CAR T細胞、第3世代CAR T細胞、第4世代CAR T細胞、TRUCK、スマートCAR、又はiCARである。

【0027】

もう一つの態様では、本開示はまた、本明細書に開示されるような治療方法で用いる、本明細書に開示されるような抗体 - 薬物結合体化合物を提供する。

【0028】

もう一つの態様では、本開示はまた、本明細書に開示されるような治療方法で用いる、

10

20

30

40

50

本明細書に開示されるような抗体 - 薬物結合体化合物を含む組成物又は薬学的組成物を提供する。

【0029】

もう1つの態様では、本開示はまた、本明細書に開示されるような治療方法で用いる、医薬の調製における本明細書に開示された抗体 - 薬物結合体化合物の使用を提供する。

〔発明を実施するための形態〕

【0030】

本発明者らは、CD25 - ADC、ADC x 25を様々な疾患モデルで投与する効果を研究した。彼らの観察は、特許文献1に記載されるように、ADCによる直接的な標的細胞殺傷といわゆる「パイスタンダー効果」による間接的な細胞殺傷の組み合わせで予想以上の治療の有効性を示した。当該観察に基づき、本発明者らは、Tregs等のAD25 + ve調節性免疫細胞の標的化細胞殺傷に起因して、ADC x 25の有効性が高まると推論した。すなわち、本発明者らは、本明細書に記載されるCD25 - ADCの、強力かつ特異的な分子アジュバントとしての用途を決定した。

10

【0031】

従って、一態様では、本開示は、被験体において免疫応答を誘導又は増強する方法を提供し、本方法は、CD25 - ADCを被験体に投与する工程を含む。

【0032】

別の態様では、本開示は、被験体にCD25 - ADCを投与することを含む、障害が障害関連抗原(DAA)で特徴付けられる障害を治療又は予防する方法を提供する。

20

【0033】

〔免疫応答の誘導又は増強〕

本開示は、被験体において免疫応答を誘導又は増強する方法を提供する。

【0034】

好ましくは、免疫応答は障害関連抗原特異的免疫応答である。すなわち、誘導された又は増強された免疫応答は、DAAによって誘発され、及び/又はDAAを標的とする。

【0035】

例えば、ある実施態様では、DAA特異的免疫応答は、CD8 + ve T細胞(一般にTヘルパー細胞又はTh細胞という)の活性化及び/又は増殖である。DAA特異的Th細胞は、DAAと特異的に結合するT細胞受容体(TCR)を発現する。

30

【0036】

ある実施態様では、DAA特異的免疫応答は、CD4 + ve T細胞(一般に、細胞傷害性T細胞又はTc細胞という)の活性化及び/又は増殖である。DAA特異的Tc細胞は、DAAと特異的に結合するT細胞レセプター(TCR)を発現する。

【0037】

ある実施態様では、DAA特異的免疫応答は、B細胞の活性化及び/又は増殖である。DAA特異的B細胞は、B細胞レセプター(BCR)を発現し、及び/又はDAAと特異的に結合する抗体を分泌する。

【0038】

ある実施態様では、DAA特異的免疫応答は、DAAに特異的に結合する抗体の分泌である。

40

【0039】

ある実施態様では、DAA特異的免疫応答は記憶細胞の生成である。記憶細胞は、記憶T細胞又は記憶B細胞であり得る。記憶T細胞は、記憶Th細胞又は記憶Tc細胞である。DAA特異的記憶細胞は、DAAに特異的に結合する表面受容体を発現する。

【0040】

本明細書中で用いられる用語「免疫応答を誘導又は増強する」は、CD25 - ADCの投与を介して、関連する免疫応答を創出する、又はそのレベルを高めることをいう。増強は、例えば、CD25 - ADCを投与されていない対照被験体又は被験体集団と比較する。

50

## 【 0 0 4 1 】

ある態様では、免疫応答の存在又はレベルは、被験体から採取された試料中の特定の細胞又は分子の力価の測定により評価され得る。例えば、D A A 特異的 T c 細胞応答の存在又はレベルは、被験体から採取された末梢血の試料中の関連細胞の同定及び計数により評価しうる。

## 【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態では、免疫応答の誘導は、C D 2 5 - A D C の投与に続いて、免疫応答のレベルが検出不可能から検出可能なレベルまで高まることを意味する。ある実施態様では、C D 2 5 - A D C の投与が、障害関連抗原 ( D A A ) で特徴付けられる障害を予防し、改善し、及び / 又は治療するのに有効である場合、免疫応答は、benを誘導すると考えられる。予防には、疾患の拡大の抑制若しくは減少、又は疾患に関連する 1 又はそれ以上の症状の発症、発症若しくは進行の抑制若しくは減少が含まれる。本明細書中で用いられる改善とは、可視又は認識可能な障害の症状、又は障害のいかなる他の測定可能な症状の減少をいい得る。

10

## 【 0 0 4 3 】

ある態様では、免疫応答の増強は、C D 2 5 - A D C の投与後、免疫応答のレベルが少なくとも 1 0 %、例えば、少なくとも 2 0 %、少なくとも 3 0 %、少なくとも 4 0 %、少なくとも 4 0 %、少なくとも 5 0 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 1 0 0 %、少なくとも 1 5 0 %、少なくとも 2 0 0 %、少なくとも 3 0 0 %、少なくとも 4 0 0 %、又は少なくとも 5 0 0 % 増加することを意味する。

20

## 【 0 0 4 4 】

ある実施態様では、免疫応答のレベルは、活性化 C D 4 + v e T 細胞の数の測定で評価される。ある態様では、免疫応答のレベルは、N K 細胞、単球、又は樹状細胞等の特定の細胞集団のサイズの測定で評価される。ある実施態様では、免疫応答のレベルは、1 又はそれ以上の特異的抗体の力価、例えば、D A A に特異的な抗体又は抗体の力価の測定により評価される。

## 【 0 0 4 5 】

ある実施態様では、C D 2 5 - A D C を第 2 免疫刺激剤と併用して被験体に投与することで、免疫応答が誘導又は増強される。例えば、C D 2 5 - A D C は、C D 3 / D A A 二重特異的 T 細胞エンゲージ剤 ( B i T E )、抗 C D 4 7 治療薬、P D - 1 インビトール、P D L - 1 インビトール、G I T R 作動薬、O X 4 0 作動薬、又は C T L A - 1 拮抗薬と併用して被験体に投与されてよく、いくつかの実施形態では、単独療法として用いられる第 2 免疫刺激剤は、被験体において有意な免疫応答を誘導しない。

30

## 【 0 0 4 6 】

{ D A A に特徴付けられる疾患の治療 }

本開示は、障害が障害関連抗原 ( D A A ) で特徴付けられる、被験体の障害を治療又は予防する方法を提供する。

## 【 0 0 4 7 】

D A A で特徴付けられる障害には、がん等の増殖性疾患が含まれ、ここで、腫瘍細胞は、( i ) 非腫瘍性細胞上で発現されず、又はより典型的には、( i i ) 非腫瘍性細胞よりも腫瘍性細胞で、高レベルで発現される 1 又はそれ以上の抗原を発現する。当該疾患の例としては、ほとんどの前立腺がん ( D A A = P S M A ) 及び一部の乳がん ( D A A = H E R 2 ) があげられる。

40

## 【 0 0 4 8 】

D A A によって特徴づけられる疾患には、病原体が原因の疾患も含まれ、ここで、病原体は抗原である ( 又は発現する )。当該疾患の例には、ヒトパピローマウイルス ( H P V ; D A A ( s ) = カプシドタンパク質 ) 及びいくつかの乳がん ( D A A = H E R 2 ) があげられる。

## 【 0 0 4 9 】

50

D A Aで特徴付けられる障害のより詳細な考察、及び例示的D A Aの選択は、本明細書の「治療障害」の項目で見出しうる。

【0050】

理論に拘束されることを望まないが、本明細書に記載された治療方法の有効性は、D A Aに対する被験体の免疫応答の誘導及び/又は増強に起因すると考えられる。当該誘導及び/又は増強は、C D 2 5 - A D Cの投与が、免疫調節性細胞の集団(C D 2 5 + v e T r e g細胞等)の免疫抑制活性の低下によると考えられる。調節性細胞の免疫抑制が低下すると、D A Aに対する免疫応答が誘導及び/又は増強されうる。

【0051】

{ T r e g細胞}

T r e gは、C D 4 + v e / C D 2 5 <sup>h i g h</sup> / C D 1 2 7 <sup>l o w</sup> / - [ 3 3 ]の表面発現によって同定され、2つの主要なサブセット：胸腺由来の天然T r e g s ( n T r e g s )と、種々の条件下でナイーブC D 4 + T細胞に由来する誘導、適応又は末梢T r e g s ( p T r e g s )を形成する(Curotto de Lafaille et al., Immunity 30 (2009)626 - 635~)。

【0052】

T r e gには免疫抑制活性があり、より重要なエフェクターT細胞(T e f f s)はT h 1(感染や腫瘍の制御)、T h 2(蠕虫を含む細胞外寄生虫に対するエフェクター)、T h 1 7(粘膜表面での病原体の除去に重要な役割を担う)、C T L(細胞傷害性T細胞)により抑制される。T r e gによる抑制は、細胞間接触、あるいは可溶性メディエーターとサイトカイン(パラクリンシグナル伝達)の2つの方法で行われる。T r e g sの免疫抑制機能には、以下の：

- (1) T G F、I L - 1 0、I L - 3 5等の免疫調節性サイトカインによる阻害；
- (2) グランザイムとパーフォリンの産生によるエフェクター細胞の細胞溶解；
- (3) I L - 2受容体を介した増殖反応の阻害、c A M Pを介した代謝阻害、トリプトファン枯渇、A 2アデノシン受容体又はキヌレニンを介した免疫調節等の代謝阻害；
- (4) その機能及び成熟を調節する樹状細胞との相互作用(非特許文献11; Arce-Sillas, et al., J. Immunol. Res. 2016, 1720827)；

のいくつかの機序の関与が確認されている。

【0053】

{ D A Aを併用しないC D 2 5 - A D Cの投与}

ある態様では、D A Aは、D A Aが併用投与されない。これは、例えば、C D 2 5 - A D Cが投与される場合、D A Aが被験体内に既に存在する実施形態の場合であり得る。例えば、いくつかの態様では、被験体は、D A Aを発現する細胞がある新生物で特徴付けられる増殖性疾患に既患でありうる。この場合、D A Aに対する被験体の免疫応答は、全般的又は新生物の微小環境のいずれかで、免疫調節性細胞の集団によって抑制又は減弱され得る。

【0054】

例えば、本明細書中でより詳解されるように、多数の増殖性障害が、T r e g細胞等の免疫調節性細胞の増加との関連が報告されている。理論に拘束されることを望まないが、免疫調節性細胞の免疫抑制活性を低下させると、D A A発現腫瘍細胞の効果的な「露出」及び被験体の免疫系がそれらを攻撃しうると考えられる。

【0055】

従って、被験体の免疫系の刺激を介したC D 2 5 - A D Cの投与により、広範囲の疾患を有効に治療しうる。

【0056】

{ C D 2 5 - A D CとD A Aの併用投与}

ある実施態様では、D A AはC D 2 5 - A D Cと併用して投与される。

【0057】

D A Aが被験体に投与される態様では、用語「D A A」は、(1)被験体の免疫系が認

10

20

30

40

50

識する形態の抗原自体、及び(2) D A A に特異的な免疫応答を刺激する分子をととも含む。例えば、H I V コアタンパク質 p 2 4 の、p 2 4 ポリペプチド自体は(1)型の D A A である。p 2 4 タンパク質に対する免疫応答は、p 2 4 タンパク質をコードするヌクレオチドを含有する適当なワクチンベクターを被験体に投与しても起こり得るため、p 2 4 をコードするヌクレオチドはタイプ(2)の D A A である。

【0058】

ある態様では、D A A は、「自己」抗原である。例えば、多くの腫瘍関連抗原(T A A )は、新生物細胞上でより高レベルに発現される自己抗原である。

【0059】

ある実施態様では、D A A は「非自己」抗原である。例えば、病原性微生物によって発現される多くの抗原は非自己抗原である。

10

【0060】

〔ワクチン組成物〕

D A A は、ワクチン組成物の一部として投与され得る。

【0061】

好ましくは、ワクチン組成物は、治療有効量の D A A を含む。「治療有効量」とは、D A A で特徴付けられる障害の予防、改善、及び/又は治療に有効な D A A の量をいう。予防には、疾患の拡大の抑制若しくは減少、又は疾患に関連する1又はそれ以上の症状の発症、発症若しくは進行の抑制若しくは減少が含まれる。本明細書で用いられる改善とは、可視又は認識可能な障害の症状、又は障害のいかなる他の測定可能な症状の軽減をいいうる。

20

【0062】

適当なワクチン組成物の例としては、以下があげられる：

- ウイルスベクター化ワクチン、細菌ベクター化ワクチン、又はプラスミド D N A 等のベクター化ワクチン；

- 裸のタンパク質 D A A を含む等の非ベクター化ワクチン

用語「ベクター化ワクチン」は、当技術分野で周知であり、プラスミド D N A 、M V A 等のボックスウイルスの組換え体、複製ワクシニア、家禽痘、アピボックス、非ヒト霊長類アデノウイルスを含むアデノウイルス、水疱性口内炎ウイルスのアルファウイルス、及びサルモネラ、赤痢菌及び B C G 等の細菌ベクターを含む。

30

【0063】

ベクター化ワクチンは、組換えタンパク質 D A A を含んでよく、又はそれをコードする核酸を含んでよい。組換え D A A は、ウイルスベクター中で発現され得る。

【0064】

ウイルスベクターの例としては、M V A 又は N Y V A C 等のワクシニアウイルスベクター、家禽痘又はカナリア痘等のアピボックスベクター(例、A L V A C)、ヘルペスウイルス系ベクター、及びベネズエラ馬脳炎ウイルス(V E E)系ベクターがあげられる。

【0065】

細菌ベクターの例としては、組換え B C G 及び組換えサルモネラ菌及びプラスミド D N A で形質転換されたサルモネラ菌があげられる。

40

【0066】

非ベクター化ワクチンの例としては、リポペプチドとして知られる脂質尾部ペプチド等のキャリア分子、融合タンパク質として又は化学結合によって K L H 等のキャリアタンパク質に融合されたペプチド、及びターゲティングタグ、例えば C 3 d 又は C 4 b 結合タンパク質で修飾された抗原があげられる。あるいは、裸の抗原を投与してよい。

【0067】

ある態様では、ワクチン組成物は、1又はそれ以上のアジュバントをさらに含む。アジュバントは、適用された抗原決定基に対する免疫応答をさらに高めることが当該分野で公知である。用語「アジュバント」及び「免疫刺激剤」は、本明細書中で互換的に用いられ、免疫系の刺激を惹起する1又はそれ以上の物質として定義される。この文脈では、アジ

50

ュバントは、D A A に対する免疫応答の増強に用いられる。

【0068】

適当なアジュバントの例としては、水酸化アルミニウム及び/又はリン酸アルミニウム等のアルミニウム塩；M F 5 9 等のスクアレン - 水エマルジョンを含む油 - エマルジョン組成物（又は水中油型組成物）；Q S 2 1 及び免疫刺激複合体（I S C O M S）等のサポニン組成物（例えば、米国特許第 5, 0 5 7, 5 4 0 号；国際公開第 9 0 / 0 3 1 8 4 号、同 9 6 / 1 1 7 1 1 号、同 2 0 0 4 / 0 0 4 7 6 2 号、同 2 0 0 5 / 0 0 2 6 2 0 号を参照）；モノホスホリル脂質 A（M P L）、3 - O - 脱アシル化 M P L（3 d M P L）、オリゴヌクレオチド、A D P - リポシル化細菌毒素を含む C p G - モチーフ、又はそれらの突然変異体（例えば、大腸菌易熱性エンテロトキシン L T）があげられる。当該毒素 C T など；真核生物タンパク質（例えば、抗原自体又は C D 1 a、C D 3、C D 7、C D 8 0 に対する抗体又はその断片）及びレセプターに対するリガンド C D 4 0 L、G M C S F、G C S F 等、レシピエント細胞との相互作用により免疫応答を刺激する。

10

【0069】

特定の実施形態では、ワクチン組成物は、アジュバントとして、例えば、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、リン酸アルミニウムカリウム、又はそれらの組み合わせの形態で、1 用量あたりのアルミニウム含有量の 0 . 0 5 ~ 5 m g、例えば、0 . 0 7 5 ~ 1 . 0 m g の濃度で、アルミニウムを含む。

【0070】

アジュバントのさらなる例は、非特許文献 2、Hum.Vac. & Imm. 13:1, pp.19-33 非特許文献 1 に記載される。

20

【0071】

ワクチン組成物の投与は、標準的な投与経路を用いて行うことができる。非限定的な実施形態は、非経口投与、例えば、皮内投与、筋肉内投与、皮下投与、経皮投与、又は粘膜投与、例えば、鼻腔内投与、経口投与などを含む。一実施形態では、組成物は筋肉内注射によって投与される。当業者は、ワクチン中の抗原に対する免疫応答の誘導に、組成物、例えばワクチンを投与する様々な可能性を知る。ある態様では、組成物は、筋肉内投与される。

【0072】

D A A 又はワクチン組成物は、相同的又は異種プライム - ブーストレジメンにおいて、プライムとして、又はブーストとして投与され得る。追加免疫ワクチン接種を行う場合、通常、当該追加免疫ワクチン接種は、組成物を被験体に初回投与後、1 週間から 1 年の間、好ましくは 2 週間から 4 ヶ月の間に、同一の被験体に投与される（これは、当該場合には「プライミングワクチン接種」という）。特定の実施態様では、投与は、初回及び少なくとも 1 回の追加免疫投与を含む。

30

【0073】

〔投与順序〕

D A A は、C D 2 5 - A D C 投与前、C D 2 5 - A D C 投与と同時、又は C D 2 5 - A D C 投与後に、被験体に投与され得る。

【0074】

好ましくは、C D 2 5 - A D C は D A A の前に投与される。例えば、C D 2 5 - A D C は、D A A の 1 時間、2 時間、6 時間、1 2 時間、又は 2 4 時間前に投与され得る。C D 2 5 - A D C は、D A A の 1 日前、2 日前、3 日前、4 日前、5 日前、6 日前、又は 7 日前に投与され得る。好ましくは、C D 2 5 - A D C は、D A A の少なくとも 1 日前、さらに好ましくは D A A の少なくとも 2 日前に投与される。

40

【0075】

ある実施態様では、免疫調節性細胞の集団の免疫抑制活性は、D A A の被験体投与前に低下する。ある実施態様では、免疫調節性細胞集団の免疫抑制活性の低下は、集団の一部の殺傷により達成される。ある実施態様では、免疫調節性細胞集団の免疫抑制活性の低下は、細胞を殺傷せずに、一定割合の調節性細胞集団の免疫抑制活性を阻害することで達成

50

される。

【0076】

免疫調節性細胞は、骨髄系由来サブレッサー細胞(MDSC)、間葉系間質細胞(MSC)、II型NK細胞、Treg細胞、又は本明細書で定義される任意の他の免疫調節性免疫細胞であり得る。

【0077】

好ましくは、免疫抑制活性が低下している免疫調節性細胞はTreg細胞である。本明細書中で用いられる用語「Treg」細胞は、調節性T細胞をいう。この細胞集団は、以下の表面マーカー発現パターン：CD4+ve、CD25<sup>high</sup>、CD127<sup>low</sup>によって同定され得る(Yu et al. 2012, Inflammation 35(6), pp.1773-1780参照)。

10

【0078】

ある実施態様では、免疫調節性細胞の集団の免疫抑制活性は、DAAが被験体への投与前に、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも70%、少なくとも90%、少なくとも95%又は少なくとも98%低下する。好ましくは、当該低下は、CD25-ADCの投与前に、同一の被験体におけるレベルに対して測定される。

【0079】

ある実施態様では、免疫調節性細胞の集団の免疫抑制活性は、IL-10、TGF、若しくはIL-35等の阻害性サイトカインのレベルの測定により評価される(Bettini et al., Current opinion in immunology. 2009;21(6):612-618参照)。ある実施態様では、免疫調節性細胞の集団の免疫抑制活性は、LAYN、MADEH1、若しくはCCR8等の特定の遺伝子の発現の測定により評価される(de Simone et al., Immunity. 2016 Nov 15; 45(5): 1135 - 1147を参照)。

20

【0080】

ある実施態様では、免疫調節性細胞の集団のサイズは、DAAの被験体への投与前に、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも70%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも98%減少される。好ましくは、集団サイズの減少は、CD25-ADCの投与に先立って、同一の被験体におけるレベルに対して測定される。

30

【0081】

ある実施態様では、免疫調節性細胞の集団は、例えば、全血、骨髄、リンパ節、脾臓、パイエル板、若しくは扁桃等の代表的な試料上でFACSを用いて、全身的に測定される。ある態様では、免疫調節性細胞の集団は、例えば、腫瘍又は腫瘍微小環境からの採取試料で、局所的に測定される。免疫調節性細胞の局所集団は、例えば、FACS、免疫組織化学又は組織切片の免疫蛍光により測定しうる。あるいは、組織切片にRNAscope(登録商標)等の技術を用いて、生検中の免疫調節性細胞を定量してよい。細胞集団の局所測定は、局所測定が可能な状況(例えば、固形腫瘍)では好ましい。

【0082】

ある実施態様では、CD25-ADCはDAAと同時に投与される。

40

【0083】

ある態様では、投与されるCD25-ADCの用量は、約20µg/kg~80µg/kg、例えば、約20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、又は80µg/kgである。

【0084】

{CD25}

I型膜貫通タンパク質CD25は、活性化T細胞及びB細胞、一部の胸腺細胞、骨髄前駆細胞、及び乏突起膠細胞に存在する。活性化T細胞では、サブユニット及びサブユニット(CD122及びCD132)とヘテロ二量体を形成し、IL-2に対する高親和性レセプターを構成する。このリガンドは活性化T細胞の生存因子であり、IL-2が除

50

去されるとは当該細胞は即死する。

【0085】

B細胞の場合、CD25は、後期プロB細胞及びプレB細胞の発生の初期段階で生理学的に発現する。したがって、このB細胞分化の段階から生じる悪性腫瘍もCD25を発現する可能性がある。肥満細胞病変もCD25陽性であることから、全身性肥満細胞症を決定する重要な診断基準と考えられる。ホジキンリンパ腫では、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫(NLPHL)ではCD25はホジキン/リード-ステルンバーグ細胞では発現しないことが報告されているが、混合細胞型の古典的ホジキンリンパ腫では、同じ細胞型でCD25が様々なレベルで発現する。一般的な発現レベルは、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)での発現レベルよりも低いことが報告されており、これは、当該症例においてCD25腫瘍細胞を示す問題を生じ得る(Levira, Merzら、1995)。

10

【0086】

標的抗原の発現は、非ホジキンリンパ腫のいくつかのB細胞及びT細胞由来のサブタイプ、すなわち、B細胞慢性リンパ性白血病、有毛細胞白血病、小細胞リンパ球性リンパ腫/慢性リンパ性白血病、並びに成人T細胞白血病/リンパ腫及び未分化大細胞リンパ腫についても報告されている。

【0087】

CD25は膜に局在しており、細胞質ではある程度の発現が観察される。可溶性CD25はまた、血清等の細胞の外側で観察され得る。

20

〔抗体療法〕

抗体療法は、がん、免疫学的及び血管新生障害を有する被験体の標的治療として確立されている(Carter, P. (2006) Nature Reviews Immunology 6:343-357)。抗体-薬物結合体(ADC)、すなわち免疫結合体を用いると、細胞毒性剤又は細胞増殖抑制剤、すなわち、がんの治療において腫瘍細胞を殺傷又は阻害する薬剤を局所的に送達し、薬物部分の腫瘍への送達及びそこでの細胞内蓄積を標的とし、一方、当該非結合型薬物の全身投与は、正常細胞において非許容レベルの毒性を生じ得る(Xie et al (2006) Expert. Opin. Biol. Ther. 6(3):281-291; Kovtun et al (2006) Cancer Res. 66(6):3214-3121; Law et al (2006) Cancer Res. 66(4):2328-2337; Wu et al (2005) Nature Biotech. 23(9):1137-1145; Lambert J. (2005) Current Opin. in Pharmacol. 5:543-549; Hamann P. (2005) Expert Opin. Ther. Patents 15(9):1087-1103; Payne, G. (2003) Cancer Cell 3:207-212; Trail et al (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52:328-337; Syrigos and Epenetos (1999) Anticancer Research 19:605-614)。

30

〔CD25 ADC〕

本明細書中で用いられる用語「CD25-ADC」は、抗体成分が抗CD25抗体であるADCをいう。好ましい態様では、CD25-ADCは、以下の段落で特定される構造を有する。

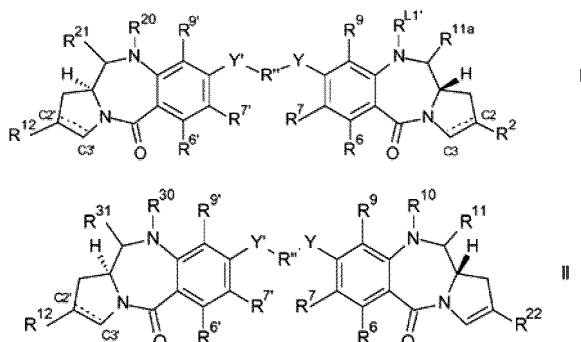
【0088】

1. 式L-(D<sup>L</sup>)<sub>p</sub>の複合体であり、ここで、D<sup>L</sup>は以下の式I又はII:

【0089】

〔化1〕

40



50

(式中、

Lは、CD25に結合する抗体(Ab)である抗体であり；

C2'とC3'の間が二重結合である場合、R<sup>1 2</sup>は、以下の：

(ia) 場合によっては、ハロ、ニトロ、シアノ、エーテル、カルボキシ、エステル、C<sub>1-7</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>ヘテロシクリル及びビス-オキシ-C<sub>1-3</sub>アルキレンを含む群から選択される1又はそれ以上の置換基により置換される、C<sub>5-10</sub>アリール基；

(ib) C<sub>1-5</sub>飽和脂肪族アルキル；

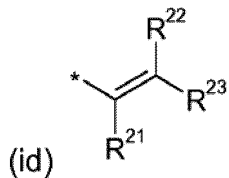
(ic) C<sub>3-6</sub>飽和シクロアルキル；

(id) 以下の

10

【0090】

【化2】



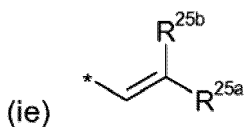
20

であって、ここで、R<sup>2 1</sup>、R<sup>2 2</sup>及びR<sup>2 3</sup>各々が、独立して、H、C<sub>1-3</sub>飽和アルキル、C<sub>2-3</sub>アルケニル、C<sub>2-3</sub>アルキニル及びシクロプロピルから選択され、ここで、R<sup>1 2</sup>基の炭素原子の総数は5個以下であり；

(ie) 以下の

【0091】

【化3】



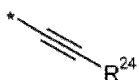
30

であって、ここで、R<sup>2 5 a</sup>及びR<sup>2 5 b</sup>の一方がHであり、他方が、ハロ、メチル、メトキシ、ピリジル、及びチオフェニルから選択される基によって、場合によっては置換されるフェニルであり；かつ、

(if) 以下の

【0092】

【化4】



40

であって、ここで、R<sup>2 4</sup>が、H；C<sub>1-3</sub>飽和アルキル；C<sub>2-3</sub>アルケニル；C<sub>2-3</sub>アルキニル；シクロプロピル；ハロ、メチル、メトキシ、ピリジル、及びチオフェニルから選択される基によって、場合によっては置換されるフェニル；及びチオフェニルから選択され；

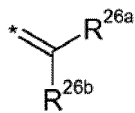
からなる群から選択され；

C2'とC3'の間が単結合である場合、R<sup>1 2</sup>は、以下の：

50

【0093】

【化5】



であって、ここで、 $R^{26a}$  及び  $R^{26b}$  が、独立して、H、F、 $C_{1-4}$  飽和アルキル、 $C_{2-3}$  アルケニルから選択され、アルキル及びアルケニル基は、場合によっては、 $C_{1-4}$  アルキルアミド及び  $C_{1-4}$  アルキルエステルから選択される基により置換され；  
又は、 $R^{26a}$  及び  $R^{26b}$  の一方がHである場合、他方は、ニトリル及び  $C_{1-4}$  アルキルエステルから選択され；

$R^6$  及び  $R^9$  は、独立して、H、R、OH、OR、SH、SR、 $NH_2$ 、NHR、 $NRR'$ 、ニトロ、 $Me_3Sn$ 、及びハロから選択され；

ここで、R及びR'は、独立して、場合によっては、置換  $C_{1-12}$  アルキル、 $C_{3-20}$  ヘテロシクリル、及び  $C_{5-20}$  アリール基から独立して選択され；

$R^7$  は、H、R、OH、OR、SH、SR、 $NH_2$ 、NHR、 $NRR'$ 、ニトロ、 $Me_3Sn$ 、及びハロから選択され；

$R''$  は、 $C_{3-12}$  アルキレン基であり、鎖は、1又はそれ以上のヘテロ原子、例えばO、S、 $NR^{N2}$ （ここで、 $R^{N2}$  は、H又は  $C_{1-4}$  アルキルである）、及び/又は芳香環、例えばベンゼン又はピリジンによって中断されてよく；

Y、Y'はO、S、NHから選択され；

$R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$  は各々、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$  と同じ基から選択され；

上記【式I】において、

$RL^{1'}$  は抗体 (Ab) に結合するリンカーであり；

$R^{11a}$  は、OH、 $OR^A$ （式中、 $R^A$  は  $C_{1-4}$  アルキルである）、及び  $SO_zM$ （式中、zは2又は3であり、Mは一価の薬学的に許容されるカチオンである）から選択され；

$R^{20}$  と  $R^{21}$  は、結合している窒素原子と炭素原子の間に二重結合を形成するか、  
又は；

$R^{20}$  は、H及び  $R^C$  から選択され、ここで  $R^C$  はキャッピング基であり；

$R^{21}$  は、OH、 $OR^A$ 、 $SO_zM$  から選択され；

$C^2$  と  $C^3$  との間が二重結合である場合、 $R^2$  は、以下の：

(ia) 場合によっては、ハロ、ニトロ、シアノ、エーテル、カルボキシ、エステル、 $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{3-7}$  ヘテロシクリル及びビス-オキシ- $C_{1-3}$  アルキレンを含む群から選択される1又はそれ以上の置換基により置換される、 $C_{5-10}$  アリール基；

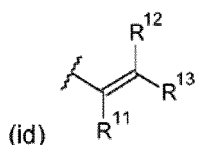
(ib)  $C_{1-5}$  飽和脂肪族アルキル；

(c)  $C_{3-6}$  飽和シクロアルキル；

(id) 以下の：

【0094】

【化6】



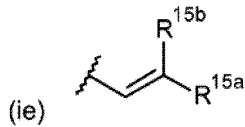
において、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  及び  $R^{13}$  は各々、独立して、H、 $C_{1-3}$  飽和アルキル、 $C_{2-3}$  アルケニル、 $C_{2-3}$  アルキニル、及びシクロプロピルから選択され、ここで、R

<sup>2</sup> 基中の炭素原子の総数は 5 個以下であり；

( i e ) 以下の

【 0 0 9 5 】

【 化 7 】

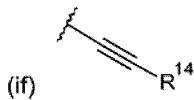


において、 $R^{15a}$  及び  $R^{15b}$  の一方が H であり、他方が、場合によっては、ハロ、メチル、メトキシで置換されてよいフェニル；ピリジル；及びチオフェニルから選択される基から選択され；かつ、

( i f ) 以下の

【 0 0 9 6 】

【 化 8 】



において、 $R^{14}$  が、H； $C_{1-3}$  飽和アルキル； $C_{2-3}$  アルケニル； $C_{2-3}$  アルキニル；シクロプロピル；場合によっては、ハロ、メチル、メトキシで選択される基によって置換され、フェニル；ピリジル；及びチオフェニルから選択される；

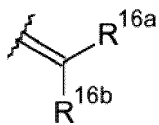
からなる群から選択され；

$C^2$  と  $C^3$  が単結合の場合、

$R^2$  は、以下の

【 0 0 9 7 】

【 化 9 】



であって、ここで、 $R^{16a}$  及び  $R^{16b}$  は、独立して、H、F、 $C_{1-4}$  飽和アルキル、 $C_{2-3}$  アルケニルから選択され、このアルキル及びアルケニル基は、場合によっては、 $C_{1-4}$  アルキルアミド及び  $C_{1-4}$  アルキルエステルから選択される基によって任意に置換され；又は、 $R^{16a}$  及び  $R^{16b}$  の一方が H である場合、他方は、ニトリル及び  $C_{1-4}$  アルキルエステルから選択され；

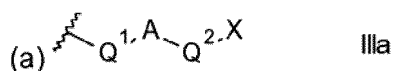
上記 [ 式 I I ] の場合は、

$R^{22}$  は、以下の式 I I I a、式 I I I b 又は式 I I I c：

( a ) 式 I I I a は以下の、

【 0 0 9 8 】

【 化 1 0 】



10

20

30

40

50

であって、ここで、AはC<sub>5</sub> - 7 アリール基であり、次の：

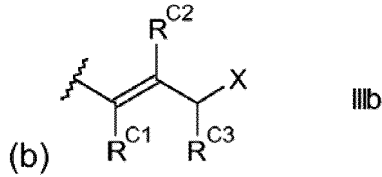
(i) Q<sup>1</sup>は単結合であり、Q<sup>2</sup>は単結合及び - Z - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - から選択され、ここで、Zは、単結合、O、S及びNHから選択され、nは1~3であり；

(ii) Q<sup>1</sup>は - CH = CH - であり、Q<sup>2</sup>は単結合であり；のいずれかであり；

(b) 式 III b は以下の、

【0099】

【化11】



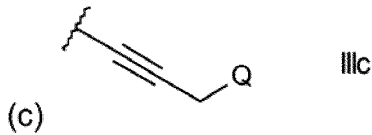
10

であって、ここで、R<sup>C1</sup>、R<sup>C2</sup>及びR<sup>C3</sup>は、独立して、H及び非置換C<sub>1</sub> - 2 アルキルから選択され；

(c) 式 III c は以下の、

【0100】

【化12】



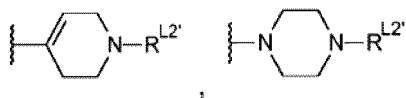
20

であって、ここで、QはO - R<sup>L2'</sup>、S - R<sup>L2'</sup>及びNR<sup>N</sup> - R<sup>L2'</sup>から選択され、R<sup>N</sup>は、H、メチル及びエチルから選択される；であり、

Xは、O - R<sup>L2'</sup>、S - R<sup>L2'</sup>、CO<sub>2</sub> - R<sup>L2'</sup>、CO - R<sup>L2'</sup>、NH - C(=O) - R<sup>L2'</sup>、NHNH - R<sup>L2'</sup>、CONHNH - R<sup>L2'</sup>、

【0101】

【化13】



30

、NR<sup>N</sup>R<sup>L2'</sup>を含む群から選択され、ここで、R<sup>N</sup>は、H及びC<sub>1</sub> - 4 アルキルを含む群から選択され；

R<sup>L2'</sup>は、抗体(Ab)に結合するリンカーであり；

40

R<sup>10</sup>とR<sup>11</sup>はともに、結合している窒素原子と炭素原子との間に二重結合を形成するか；又は

R<sup>10</sup>はHであり、R<sup>11</sup>はOH、OR<sup>A</sup>及びSO<sub>2</sub>Mから選択され；

R<sup>30</sup>及びR<sup>31</sup>は、それらが結合している窒素原子と炭素原子との間に二重結合を形成するか、又は；

R<sup>30</sup>はHであり、R<sup>31</sup>はOH、OR<sup>A</sup>及びSO<sub>2</sub>Mから選択される；

である。

【0102】

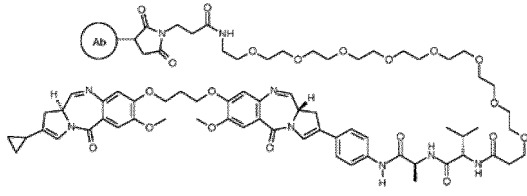
2. 前記結合体は、以下の

【0103】

50

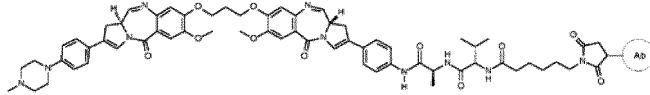
【化 1 4】

ConjA



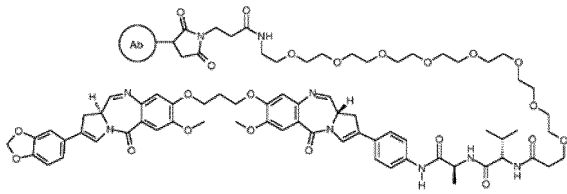
ConjA

ConjB



ConjB

ConjC:



ConjC

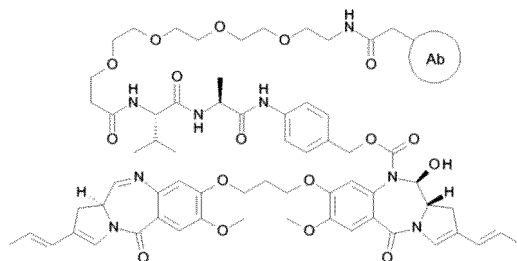
10

【 0 1 0 4】

20

【化 1 5】

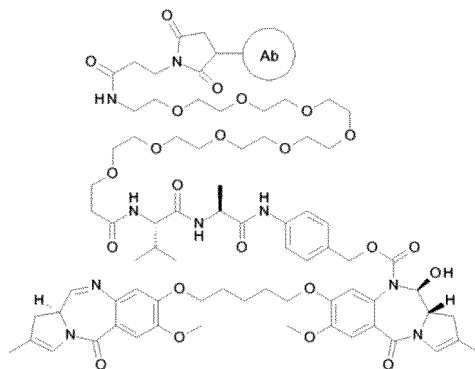
ConjD



ConjD

又は

ConjE:



ConjE

30

40

ではない、上記 1 の結合体。

3 . R<sup>7</sup> が H、OH 及び OR から選択される、上記 1 又は 2 に記載の結合体。

4 . R<sup>7</sup> が C<sub>1</sub> - 4 アルキルオキシ基である、上記 3 に記載の結合体。

5 . Y が O である、上記 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の結合体。

6 . R<sup>8</sup> が C<sub>3</sub> - 7 アルキレンである、上記いずれか 1 項に記載の複合体。

7 . R<sup>9</sup> が H である、上記 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の結合体。

8 . R<sup>6</sup> が H 及びハロから選択される、上記 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の結合体。

50

9. C 2' と C 3' との間に二重結合があり、R<sup>1 2</sup> が C<sub>5-7</sub> アリール基である、上記 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の複合体。

10. R<sup>1 2</sup> がフェニルである、上記 9 に記載の複合体。

11. C 2' と C 3' との間に二重結合があり、R<sup>1 2</sup> が C<sub>8-10</sub> アリール基である、上記 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の複合体。

12. R<sup>1 2</sup> に 1 ~ 3 個の置換基がある、上記 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の複合体。

13. 前記置換基が、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、ビス - オキシ - メチレン、メチル - ピペラジニル、モルホリノ及びメチル - チオフェニルから選択される、上記 9 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の複合体。

14. C 2' と C 3' との間に二重結合があり、R<sup>1 2</sup> が C<sub>1-5</sub> 飽和脂肪族アルキル基である、上記 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の複合体。

10

15. R<sup>1 2</sup> がメチル、エチル又はプロピルである、上記 16 に記載の化合物。

16. C 2' と C 3' との間に二重結合があり、R<sup>1 2</sup> が C<sub>3-6</sub> 飽和シクロアルキル基である、上記 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の複合体。

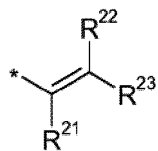
17. R<sup>1 2</sup> がシクロプロピルである、上記 16 に記載の複合体。

【0105】

18. C 2' と C 3' との間に二重結合があり、R<sup>1 2</sup> が以下の式：

【0106】

【化16】



20

の基である、上記 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の複合体。

19. 前記 R<sup>1 2</sup> 基中の炭素原子の総数が 4 以下である、上記 18 に記載の複合体。

20. 前記 R<sup>1 2</sup> 基中の炭素原子の総数が 3 個以下である、上記 19 に記載の複合体。

21. R<sup>2 1</sup>、R<sup>2 2</sup> 及び R<sup>2 3</sup> の 1 つが H であり、他の 2 つの基が H、C<sub>1-3</sub> 飽和アルキル、C<sub>2-3</sub> アルケニル、C<sub>2-3</sub> アルキニル及びシクロプロピルから選択される、上記 18 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の複合体。

30

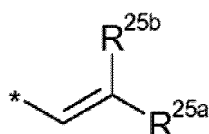
22. R<sup>2 1</sup>、R<sup>2 2</sup> 及び R<sup>2 3</sup> の 2 つが H であり、他方の基が H、C<sub>1-3</sub> 飽和アルキル、C<sub>2-3</sub> アルケニル、C<sub>2-3</sub> アルキニル及びシクロプロピルから選択される、上記 18 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【0107】

23. C 2' と C 3' との間に二重結合が存在し、R<sup>1 2</sup> が以下の式：

【0108】

【化17】



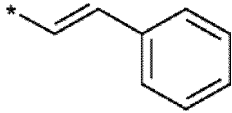
40

の基である、上記 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の複合体。

24. R<sup>1 2</sup> が以下の：

【0109】

【化 18】



の基である、上記 23 に記載の結合体。

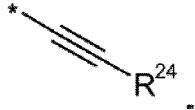
【0110】

25. C2' と C3' との間に二重結合が存在し、R<sup>12</sup> が以下の式

【0111】

10

【化 19】



の基である、上記 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の複合体。

26. R<sup>24</sup> が、H、メチル、エチル、エテニル及びエチニルから選択される、上記 25 に記載の結合体。

27. R<sup>24</sup> が H 及びメチルから選択される、上記 26 に記載の結合体。

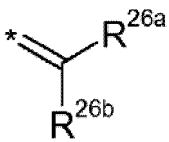
20

【0112】

28. C2' と C3' との間に単結合が存在し、R<sup>12</sup> は以下の式：

【0113】

【化 20】



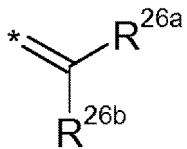
30

であり、かつ R<sup>26a</sup> 及び R<sup>26b</sup> はともに H である、上記 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の複合体。

29. C2' と C3' との間に単結合が存在し、R<sup>12</sup> は以下の式：

【0114】

【化 21】



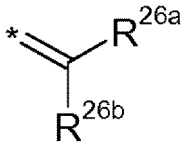
40

であり、かつ R<sup>26a</sup> 及び R<sup>26b</sup> はともにメチルである、上記 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の複合体。

30. C2' と C3' との間に単結合があり、R<sup>12</sup> は以下の式：

【0115】

## 【化 2 2】



であり、かつ  $R^{26a}$  及び  $R^{26b}$  の一方が H であり、他方が  $C_{1-4}$  飽和アルキル、 $C_{2-3}$  アルケニルから選択され、アルキル基及びアルケニル基が場合によっては、置換されていてよい、上記 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の複合体。

10

## 【0116】

## 〔式 I〕

31.  $C_2$  と  $C_3$  との間に二重結合があり、 $R^2$  が  $C_{5-7}$  アリール基である、上記 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の結合体。

32.  $R^2$  がフェニルである、上記 31 に記載の結合体。

33.  $C_2$  と  $C_3$  との間に二重結合があり、 $R^1$  が  $C_{8-10}$  のアリール基である、上記 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の結合体。

34.  $R^2$  に 1 ~ 3 個の置換基がある、上記 31 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の化合物。

35. 前記置換基が、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、ビス-オキシ-メチレン、メチル-ピペラジニル、モルホリノ及びメチル-チオフェニルから選択される、上記 31 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の結合体。

20

36.  $C_2$  と  $C_3$  との間に二重結合があり、 $R^2$  が  $C_{1-5}$  の飽和脂肪族アルキル基である、上記 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の結合体。

37.  $R^2$  がメチル、エチル又はプロピルである、上記 36 に記載の結合体。

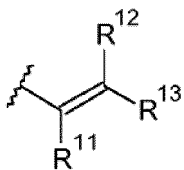
38.  $C_2$  と  $C_3$  との間に二重結合があり、 $R^2$  が  $C_{3-6}$  の飽和シクロアルキル基である、上記 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の結合体。

39.  $R^2$  がシクロプロピルである、上記 38 に記載の結合体。

40.  $C_2$  と  $C_3$  との間に二重結合があり、 $R^2$  が以下の式：

## 【0117】

## 【化 2 3】



の基である、上記 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の結合体。

41. 前記  $R^2$  基中の炭素原子の総数が 4 以下である、上記 40 に記載の結合体。

42. 前記  $R^2$  基中の炭素原子の総数が 3 以下である、上記 41 に記載の複合体。

43.  $R^{11}$ 、 $R^{12}$  及び  $R^{13}$  の 1 つが H であり、他の 2 つの基が H、 $C_{1-3}$  飽和アルキル、 $C_{2-3}$  アルケニル、 $C_{2-3}$  アルキニル及びシクロプロピルから選択される、上記 40 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の複合体。

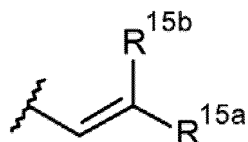
40

44.  $R^{11}$ 、 $R^{12}$  及び  $R^{13}$  の 2 つが H であり、他方の基が H、 $C_{1-3}$  飽和アルキル、 $C_{2-3}$  アルケニル、 $C_{2-3}$  アルキニル及びシクロプロピルから選択される、上記 40 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の複合体。

45.  $C_2$  と  $C_3$  との間に二重結合があり、 $R^2$  が以下の式：

## 【0118】

【化 2 4】



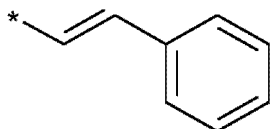
の基である、上記 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の結合体。

4 6 .  $R^2$  が以下の式 :

【0 1 1 9】

10

【化 2 5】



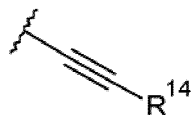
の基である、上記 4 5 に記載の結合体。

4 7 . C 2 と C 3 との間に二重結合があり、 $R^2$  が以下の式 :

【0 1 2 0】

20

【化 2 6】



の基である、上記 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の結合体。

4 8 .  $R^{14}$  が、H、メチル、エチル、エテニル及びエチニルから選択される、上記 4 8 に記載の結合体。

4 9 .  $R^{14}$  が、H 及びメチルから選択される、上記 4 8 に記載の結合体。

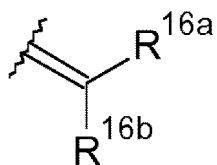
30

【0 1 2 1】

5 0 . C 2 と C 3 との間に単結合が存在し、 $R^2$  は以下の式 :

【0 1 2 2】

【化 2 7】



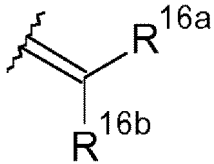
40

の基であり、かつ、 $R^{16a}$  及び  $R^{16b}$  はともに H である、上記 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の結合体。

5 1 . C 2 と C 3 との間に単結合が存在し、 $R^2$  は以下の式 :

【0 1 2 3】

## 【化28】



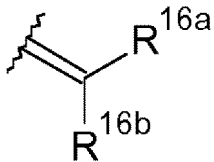
の基であり、かつ、R<sup>16a</sup>及びR<sup>16b</sup>はともメチルである、上記1～30のいずれか1項に記載の複合体。

10

52. C2とC3との間に単結合があり、R<sup>2</sup>は以下の式：

## 【0124】

## 【化29】



20

の基であり、かつ、R<sup>16a</sup>及びR<sup>16b</sup>の一方がHであり、他方がC<sub>1-4</sub>飽和アルキル、C<sub>2-3</sub>アルケニルから選択され、アルキル基及びアルケニル基が場合によっては置換されていてよい、上記1～30のいずれか1項に記載の複合体。

53. R<sup>11a</sup>がOHである、上記1～52のいずれか1項に記載の結合体。

54. R<sup>21</sup>がOHである、上記1～53のいずれか1項に記載の結合体。

55. R<sup>21</sup>がOMeである、上記1～53のいずれか1項に記載の結合体。

56. R<sup>20</sup>がHである、上記1～55のいずれか一項に記載の結合体。

57. R<sup>20</sup>がRCである、上記1～55のいずれか一項に記載の結合体。

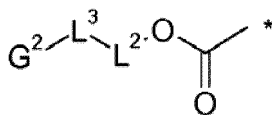
58. R<sup>c</sup>が、Alloc、Fmoc、Boc、Troch、Teoc、Psec、Cbz及びPNZからなる群より選択される、上記57に記載の結合体。

30

60. R<sup>c</sup>が以下の式：

## 【0125】

## 【化30】



(式中、アスタリスクは、N10位置への結合点を示し、G<sup>2</sup>は、終結基であり、L<sup>3</sup>は、共有結合であるか、又は切断可能なリンカーL<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>は、共有結合であるか、又はO

40

C(=O)とともに自己-非修飾性リンカーを形成する)の基である、上記57に記載の結合体。

61. G<sup>2</sup>がAc若しくはMocであるか、又はAlloc、Fmoc、Boc、Troch、Teoc、Psec、Cbz及びPNZからなる群から選択される、上記60に記載の結合体。

62. R<sup>20</sup>及びR<sup>21</sup>が共に、それらが結合している窒素原子と炭素原子との間に二重結合を形成する、上記1～53のいずれか1項に記載の複合体。

## 【式II】

63. R<sup>22</sup>は式IIIIaであり、Aはフェニルである、上記1～30のいずれか一項に

50

記載の結合体。

64.  $R^{22}$  が式 I I a であり、 $Q^1$  が単結合である、上記 1 ~ 30 及び 63 のいずれか 1 項に記載の結合体。

65.  $Q^2$  が単結合である、上記 63 に記載の結合体。

66.  $Q^2$  は  $-Z-(CH_2)_n-$  であり、 $Z$  は O 又は S であり、 $n$  は 1 又は 2 である、上記 63 に記載の結合体。

67.  $R^{22}$  は式 I I I a であり、 $Q^1$  は  $-CH=CH-$  である、上記 1 ~ 30 及び 63 のいずれか 1 項に記載の結合体。

68.  $R^{22}$  が式 I I I b であり、 $R^{C1}$ 、 $R^{C2}$  及び  $R^{C3}$  は、独立して、H 及びメチルから選択される、上記 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の結合体。

69.  $R^{C1}$ 、 $R^{C2}$  及び  $R^{C3}$  が全て H である、上記 68 に記載の結合体。

70.  $R^{C1}$ 、 $R^{C2}$  及び  $R^{C3}$  が全てメチルである、上記 68 に記載の結合体。

71.  $R^{22}$  が式 I I I a 又は式 I I I b であり、 $X$  が  $O-R^{L2'}$ 、 $S-R^{L2'}$ 、 $CO_2-R^{L2'}$ 、 $-N-C(=O)-R^{L2'}$ 、及び  $NH-R^{L2'}$  から選択される、上記 1 ~ 30 及び上記 63 ~ 70 のいずれか 1 項に記載の結合体。

72.  $X$  が  $NH-R^{L2'}$  である、上記 71 に記載の結合体。

73.  $R^{22}$  が式 I I I c であり、 $Q$  が  $NRN-R^{L2'}$  である、上記 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の結合体。

74.  $RN$  が、H 又はメチルである、上記 73 に記載の結合体。

75.  $R^{22}$  が式 I I I c であり、 $Q$  が  $O-R^{L2'}$  又は  $S-R^{L2'}$  である、上記 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の複合体。

76.  $R^{11}$  が OH である、上記 1 ~ 30 及び上記 63 ~ 75 のいずれか 1 項に記載の結合体。

77.  $R^{11}$  が OMe である、上記 1 ~ 30 及び 63 ~ 75 のいずれか 1 項に記載の結合体。

78.  $R^{10}$  が H である、上記 1 ~ 30 及び 63 ~ 77 のいずれか一項に記載の結合体。

79.  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  が結合する窒素と炭素原子との間に二重結合を形成する、上記 1 ~ 30 及び 63 ~ 75 のいずれか 1 項に記載の結合体。

80.  $R^{31}$  が OH である、上記 1 ~ 30 及び 63 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の結合体。

81.  $R^{31}$  が OMe である、上記 1 ~ 30 及び 63 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の結合体。

82.  $R^{30}$  が H である、上記 1 ~ 30 及び 63 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の結合体。

83.  $R^{30}$  及び  $R^{31}$  は、それらが結合する窒素及び炭素原子の間に二重結合を形成する、上記 1 ~ 30 及び 63 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の結合体。

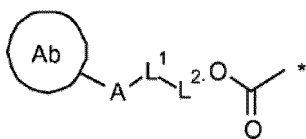
84.  $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ 、及び  $Y'$  が  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、及び  $Y$  と同一である、上記 1 ~ 83 のいずれか 1 項に記載の複合体。

【0126】

85.  $L-R^{L1'}$  又は  $L-R^{L2'}$  が以下の式：

【0127】

【化31】



(式中、アスタリスクは PBD への付着点を示し、Ab は抗体であり、 $L^1$  は切断可能なリンカーであり、A は  $L^1$  を抗体に連結する連結基であり、 $L^2$  は共有結合であり、又は  $OC(=O)$  とともに自己非浸透性リンカーを形成する)

10

20

30

40

50

の基である、上記 1 ~ 84 のいずれか 1 項に記載の複合体。

86.  $L^1$  が酵素切断可能である、上記 85 の複合体。

87.  $L^1$  が連続したアミノ酸配列を含む、上記 85 又は上記 86 の複合体。

88.  $L^1$  が、ジペプチド及びジペプチド中の基 -  $X_1$  -  $X_2$  - を含み、 -  $NH - X_1 - X_2 - CO -$  が、以下の：

- P h e - L y s - 、
- V a l - A l a - 、
- V a l - L y s - 、
- A l a - L y s -
- V a l - C i t - 、
- P h e - C i t - 、
- L e u - C i t - 、
- I l e - C i t - 、
- P h e - A r g - 、
- T r p - C i t -

10

から選択される、上記 87 の複合体。

89. ジペプチド中の基 -  $X_1 - X_2 -$ 、 -  $NH - X_1 - X_2 - CO -$  が以下の：

- P h e - L y s - 、
- V a l - A l a - 、
- V a l - L y s - 、
- A l a - L y s -
- V a l - C i t -

20

から選択される、上記 88 に記載の結合体。

90. 基  $X_1 - X_2$  が、 - P h e - L y s - 、 - V a l - A l a - 又は V a l - C i t - である、上記 89 に記載の複合体。

91. 基  $X_2 - CO$  が  $L^2$  に結合している、上記 88 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の結合体。

92. 基  $NH - X^1 -$  が A に接続される、上記 88 ~ 91 のいずれか 1 項に記載の結合体。

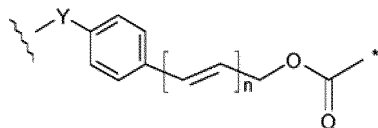
30

93.  $OC(=O)$  とともに  $L^2$  が自己 - 非移動性リンカーを形成する、上記 88 ~ 92 のいずれか 1 項に記載の複合体。

94.  $C(=O)O$  及び  $L^2$  がともに以下の基：

【0128】

【化32】



40

(式中、アスタリスクは PBD への付着点を示し、波線はリンカー  $L^1$  への付着点を示し、Y は NH、O、 $C(=O)NH$  又は  $C(=O)O$  であり、n は 0 から 3 である)

を形成する、上記 93 に記載の結合体。

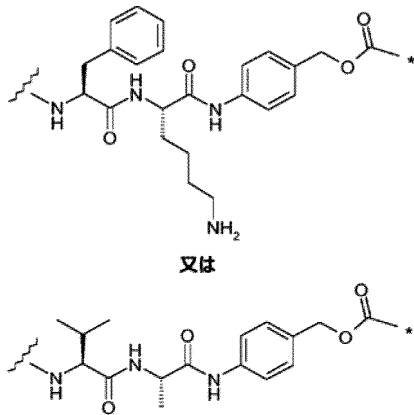
95. Y が NH である、上記 94 に記載の結合体。

96. n が 0 である、上記 94 又は 95 に記載の結合体。

97.  $L^1$  及び  $L^2$  はともに  $OC(=O) -$  と、以下の式：

【0129】

## 【化 3 3】



10

(式中、アスタリスクは P B D への付着点を示し、波線はリンカー L<sup>1</sup> の残りの部分への付着点又は A への付着点を示す)

で選択される基を含む、上記 9 5 に記載の結合体。

9 8 . 波線が A への付着点を示す、上記 9 7 に記載の結合体。

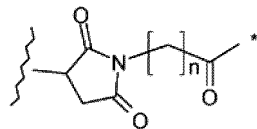
9 9 . 上記 8 5 ~ 9 8 のいずれか 1 項に記載の結合体であって、A は、以下の式 ( i ) :

【 0 1 3 0】

## 【化 3 4】

20

(i)



(式中、アスタリスクは L<sup>1</sup> への付着点、波線は抗体への付着点を示し、n は 0 ~ 6 である)

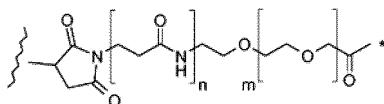
であるか、又は式 ( i i ) :

30

【 0 1 3 1】

## 【化 3 5】

(ii)



(式中、アスタリスクは L<sup>1</sup> への付着点を示し、波線は抗体への付着点を示し、n は 0 又は 1、m は 0 から 3 0 である)

40

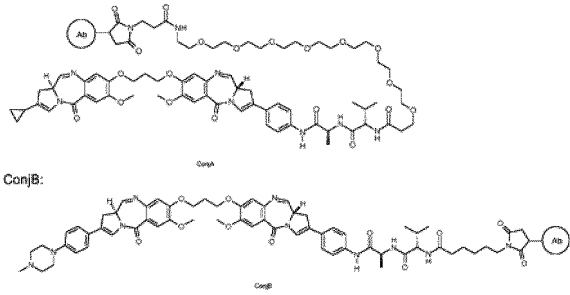
である。

【 0 1 3 2】

1 0 0 . 以下の式 Con j A、Con j B、Con j C、Con j D、又は Con j E:

【 0 1 3 3】

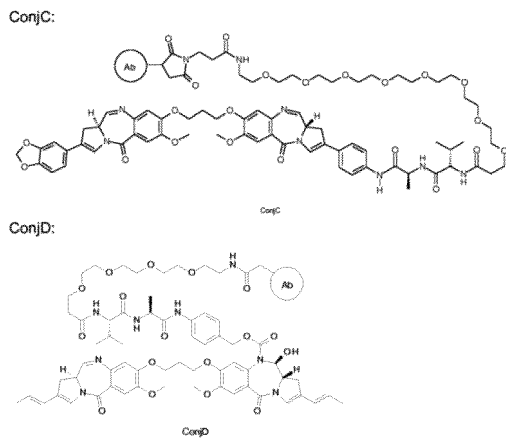
【化 3 6】



10

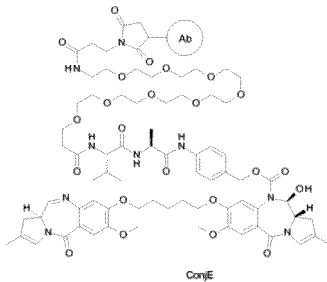
【 0 1 3 4】

【化 3 7】



20

又は ConjE:



30

である、上記 1 の結合体。

【 0 1 3 5】

1 0 1 . 前記抗体が、以下の：

配列番号 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1、配列番号 4 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2、及び配列番号 5 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 がある V H ドメイン；

を含む、上記 1 ~ 1 0 0 のいずれか 1 項に記載の複合体；

1 0 2 . 前記抗体が配列番号 1 の配列を有する V H ドメインを含む、上記 1 ~ 1 0 1 のいずれか 1 項に記載の複合体。

1 0 3 . 前記抗体が以下の：

配列番号 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1、配列番号 7 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2、及び配列番号 8 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 を含む V L ドメイン；

を含む、上記 1 ~ 1 0 2 のいずれか 1 項に記載の複合体。

50

104．前記抗体が配列番号2の配列を有するVLDメインを含む、上記1～103のいずれか1項に記載の複合体。

105．前記抗体が無傷の抗体中にある、上記1～103のいずれか1項に記載の複合体。

106．前記抗体がヒト化、脱免疫、又は再表面化される、上記1～105のいずれか1項に記載の複合体。

107．前記抗体が完全ヒトモノクローナルIgG1抗体、好ましくはIgG1、である上記1～104のいずれか1項に記載の複合体。

108．薬物(D)の抗体(Ab)への薬物負荷(p)が1～約8の整数である、上記1～107のいずれか1項に記載の結合体。

109．pが1、2、3又は4である、上記108に記載の結合体。

110．抗体-薬物結合体化合物の混合物を含み、ここで、抗体-薬物結合体化合物の混合物中の抗体当たりの平均薬物負荷は約2～約5である、上記108に記載の結合体。

【0136】

上記の上記で用いられる用語は、国際公開第2014/05719号で定義されている。

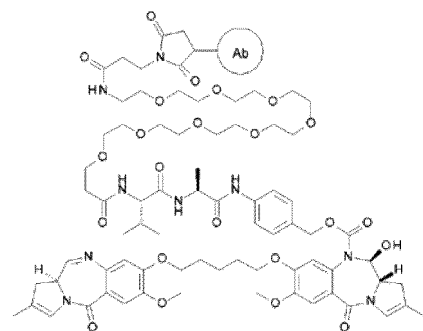
【0137】

〔好ましいCD25-ADC実施形態〕

用語「抗CD25-ADC」は、国際公開第2014/05719号パンフレットに記載されたいかなる実施形態を含んでよい。特に、好ましい態様では、ADCは以下の化学構造：

【0138】

【化38】



(式中、抗体はCD25抗体であり、DARは1～8である)を有する。

【0139】

抗体は、配列番号3のアミノ酸配列を有するVH CDR1、配列番号4のアミノ酸配列を有するVH CDR2、及び配列番号5のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含むVHドメインを含んでよい。

【0140】

ある態様では、抗CD25-ADCの抗体成分は、配列番号3のアミノ酸配列を有するVH CDR1、配列番号4のアミノ酸配列を有するVH CDR2、及び配列番号5のアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む抗体である。ある実施態様では、抗体は、配列番号1の配列を有するVHドメインを含む。

【0141】

抗体は、配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR1、配列番号7のアミノ酸配列を有するVL CDR2、及び配列番号8のアミノ酸配列を有するVL CDR3を含むVLドメインをさらに含み得る。ある実施態様では、抗体は、配列番号2の配列を有するVLドメインをさらに含む。

【0142】

ある実施態様では、抗体は、VHドメイン及びVLドメインを含み、VHドメイン及び

10

20

30

40

50

V Lドメインは、配列番号2と対合する配列番号1の配列を有する。

【0143】

V H及びV Lドメインは、C D 2 5に結合する抗体抗原結合部位を形成するように対合し得る。

【0144】

好ましい態様では、抗体は、V Hドメイン及びV Lドメインを含む無傷の抗体であり、V Hドメイン及びV Lドメインは、配列番号1及び配列番号2の配列を有する。

【0145】

ある実施態様では、抗体は完全にヒトのモノクローナルI g G 1抗体、好ましくはI g G 1, である。

【0146】

ある実施態様では、抗体は国際公開第2004/045512号パンフレット(G e n m a b A / S )に記載されたA B 1 2抗体である。

【0147】

ある態様では、抗体は、以下に記載されるように修飾(又はさらなる修飾)された本明細書に記載される抗体である。ある実施態様では、抗体は、本明細書に開示された抗体のヒト化、脱免疫若しくは再表面化される。

【0148】

本開示の態様と共に用いる、最も好ましい抗C D 2 5 - A D Cは、A D C X 2 5 / A D C T - 3 0 1 / C a m i d a n l u m a b T e s i r i n eであり、A D C x 2 5の構造を以下に記載する。

【0149】

[ A D C x 2 5 ]

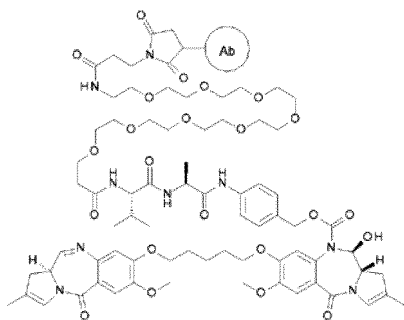
A D C x 2 5は、切断可能なリンカーを介してピロロベンゾジアゼピン(P B D)弾頭に結合したヒトC D 2 5に対するヒト抗体から構成される抗体薬物結合体である。A D C X 2 5の作用機序はC D 2 5の結合に依存する。C D 2 5特異的抗体は、抗体薬物結合体(A D C)を、C D 2 5を発現する細胞に標的化する。結合すると、A D Cは内部に取り込まれ、リソソームに輸送され、そこでプロテアーゼ感受性リンカーが切断され、遊離P B D二量体が標的細胞内に放出される。放出されたP B D二量体は、R N Aポリメラーゼの直接的な阻害又は関連する転写因子の相互作用の阻害のため、配列選択的に転写を阻害する。P B Dダイマーは、D N A二重らせんを歪めず、ヌクレオチド除去修復因子が認識しない共有架橋を産生し、より有効期間が長くなり得る(H a r t l e y 2 0 1 1)。

【0150】

当該化学構造は以下の：

【0151】

【化39】



である。

【0152】

抗体は抗体A B 1 2(H u M a x - T A Cとしても知られる、各々V H及びV L配列がある完全ヒトモノクローナルI g G 1、K抗体)を表す。それは国際公開第2014/0

10

20

30

40

50

5719号 (Conj AB12-E) の記載のように合成され、通常、DAR (薬物対抗体比) が  $2.0 + / - 0.3$  である。

【0153】

〔CD25の結合〕

本明細書中で用いられる「第1標的タンパク質」(FTP)は、好ましくはCD25である。

【0154】

本明細書で用いる「CD25に結合する」とは、抗体が、ウシ血清アルブミン等の非特異的パートナー (BSA, Genbank 受託番号: CAA76847, version no. CAA76847.1 GI:3336842; 記録更新日2011年1月7日、02:30 PM) よりも高い親和性でCD25に結合することを意味する。ある実施態様では、抗体は、生理学的条件で測定した場合、BSAに対する抗体の会合定数より少なくとも2、3、4、5、10、20、50、100、200、500、1000、2000、5000、104、105又は106倍高い会合定数 (Ka) でCD25と結合する。本開示の抗体は、高親和性でCD25に結合しうる。例えば、いくつかの実施形態では、抗体は、 $1 \times 10^{-6}$ 、 $10^{-7}$ 、 $10^{-8}$ 、 $10^{-9}$ 、 $10^{-10}$ 、 $10^{-11}$ 、 $10^{-12}$ 、 $10^{-13}$  又は  $10^{-14}$  以下のような、約  $10^{-6}$  M と等しいか又はそれ未満のKDでCD25に結合しうる。

10

【0155】

ある態様では、CD25ポリペプチドは、Genbank 受託番号: NP\_000408, version no. NP\_000408.1 GI:4557667; 記録更新日2012年9月9日04:59 PMに対応する。一実施形態では、CD25ポリペプチドをコードする核酸は、Genbank 受託番号: NM\_000417, version no. NM\_000417.2 GI:269973860; 記録更新日2012年9月9日04:59 PMに対応する。ある態様では、CD25ポリペプチドは、ユニプロット (UniProt) / Swiss-Prot 受託番号 P01589 に対応する。

20

【0156】

〔CD25 ADCの治療用途〕

例えば、がんの治療における抗CD25抗体 (本明細書ではCD25-ADCという) を含む抗体薬物結合体の効能は公知である (例えば、国際公開第2014/05719号、特許文献1、及び国際公開第2016/166341号を参照のこと)。

【0157】

〔細胞療法との併用〕

一態様では、本明細書に記載される治療は、CAR T細胞療法等の細胞療法と組み合わせられる。理論に拘束されることを望まないが、この態様では、CD25-ADCの投与は、CD25-ADCと併用投与される細胞療法の効果をより高めるために、免疫調節性細胞の集団の免疫抑制活性を低下させるために用いられる。

30

【0158】

好ましくは、CD25-ADCは細胞療法前に投与される。例えば、CD25-ADCは、細胞治療の1時間、2時間、6時間、12時間、又は24時間前に投与しうる。CD25-ADCは、細胞治療の1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、又は14日前に投与され得る。

40

【0159】

好ましくは、CD25-ADCと細胞療法投与との間のギャップは、細胞療法投与前に、CD25-ADCの全身レベルが投与された用量の25%以下 (すなわち、CD25-ADCの半減期の2半減期) に低下するのに十分である。このため、細胞治療中に投与された細胞は、高レベルのCD25-ADCに曝露されない。通常、CD25-ADCは細胞治療の少なくとも7日前に投与される。

【0160】

ある実施態様では、免疫調節性細胞の集団の免疫抑制活性は、細胞療法の被験体への投与前に低下する。ある実施態様では、免疫調節性細胞集団の免疫抑制活性の低下は、集団の一部の殺傷によって達成される。ある実施態様では、免疫調節性細胞集団の免疫抑制活

50

性の低下は、細胞を充填させず、調節性細胞集団の一定割合の免疫抑制活性を阻害して達成される。

【0161】

免疫調節性細胞は、骨髄系由来サプレッサー細胞(MDSC)、間葉系間質細胞(MSC)、II型NK細胞、Treg細胞、又は本明細書で定義されるいかなる他の免疫調節性免疫細胞であり得る。

【0162】

好ましくは、免疫抑制活性が低下している免疫調節性細胞はTreg細胞である。本明細書中で用いられる用語「Treg」細胞は、調節性T細胞をいう。この細胞集団は、以下の表面マーカー発現パターンによって同定され得る：CD4<sup>+</sup>ve, CD25<sup>high</sup>, CD127<sup>low</sup>/- (Yu et al. 2012, Inflammation 35(6), pp.1773-1780参照)。

10

【0163】

ある実施態様では、免疫調節性細胞の集団の免疫抑制活性は、細胞療法の被験体への投与前に、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも70%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも98%低下する。好ましくは、減少は、CD25-ADCの投与前に、同一被験体におけるレベルに対して測定される。

【0164】

ある実施態様では、免疫調節性細胞の集団の免疫抑制活性は、IL-10、TGF、若しくはIL-35等の阻害性サイトカインのレベルを測定して評価される(Bettini et al., Current opinion in immunology. 2009;21(6):612-618参照)。ある実施態様では、免疫調節性細胞の集団の免疫抑制活性は、LAYN、MADEH1、若しくはCCR8等の特定の遺伝子の発現を測定して評価される(de Simone et al., Immunity. 2016 Nov 15; 45(5): 1135 - 1147を参照のこと)。

20

【0165】

ある実施態様では、細胞療法の被験体への投与前に、免疫調節性細胞の集団のサイズは、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも70%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも98%減少される。好ましくは、集団サイズの減少は、CD25-ADCの投与前に、同一被験体におけるレベルに対して測定される。

30

【0166】

ある実施態様では、免疫調節性細胞の集団は、例えば、全血等の代表的試料上でFACSを用いて、全身的に測定される。ある態様では、免疫調節性細胞の集団は、例えば、腫瘍又は腫瘍微小環境から採取された試料において、局所的に測定される。免疫調節性細胞の局所集団は、例えば、組織切片の免疫蛍光によって測定しうる。

【0167】

ある実施態様では、CD25-ADCを細胞治療と同時に投与する。

【0168】

ある実施態様では、細胞療法は、自己細胞の投与を含む。ある実施態様では、細胞療法は、同種異系細胞の投与を含む。

40

【0169】

ある実施態様では、細胞療法は幹細胞の投与を含む。

【0170】

ある実施態様では、細胞療法は免疫細胞の投与を含む。免疫細胞は、細胞傷害性エフェクター細胞であり得る。免疫細胞は、T細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、ナチュラルキラーT細胞(NKT)、リンホカイン活性化キラー(LAK)細胞又はマクロファージであり得る。

【0171】

好ましい態様では、免疫細胞は、以下に記載のように「CAR免疫細胞」である。

【0172】

50

## 〔CAR免疫細胞〕

従来の免疫細胞は、以下に記載され、かつ参照されるCARを発現するように遺伝的に改変され得る。このように改変された免疫細胞を、本明細書中では「CAR免疫細胞」として記載し、本明細書中に記載するような細胞治療での使用に適する。

## 【0173】

CARは、多くの異なる免疫細胞において発現され得る。CARの発現に適した免疫細胞としては、細胞障害性T細胞及びヘルパーT細胞等のT細胞、並びにナチュラルキラー(NK)細胞があげられる。

## 【0174】

好ましい場合には、CAR免疫細胞はT細胞である。この場合、T細胞を発現するCARを、「CAR T細胞」という。

## 【0175】

## 〔CAR〕

本明細書中で用いられる場合、用語「キメラ抗原レセプター」は、CARに関する現在の最新技術を含め、当該技術分野におけるその正常な意味を有する。Hartmann, J., et al., *EMBO Mol. Med.*, 2017, Vol. 9, Issue 9, pp.1183 - 1197// Brudno, JN. & Kochenderfer, JN., 2016, *Blood*, vol.127, no.26, pp.3321-3330 // Zhang and Xu, *J.Hematology & Oncology*, 2017, 10:1, DOI10.1186/s13045-016-0379-6 // 参照が引用される。

## 【0176】

簡潔には、すべてのCARは、細胞外結合ドメイン、ヒンジ領域、膜貫通ドメイン、及び1又はそれ以上の細胞内シグナル伝達ドメインから構成される。腫瘍抗原反応性抗体に由来する一本鎖可変断片(scFv)は、通常、細胞外結合ドメインとして用いられる。すべてのCARは、細胞内シグナル伝達ドメインには、CD3イプシロン鎖ドメインがある。

## 【0177】

抗体と同様に、CARの細胞外結合ドメインは、特異的抗原を認識し、結合しうる。(Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) *Immuno Biology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York). 標的抗原には一般にエピトープという多数の結合部位があり、複数のCAR上の相補性決定領域(CDR)によって認識される。異なるエピトープに特異的に結合する各CARの構造は、異なる。したがって、1つの抗原は1又はそれ以上の対応するCARを有することがある。CARは、全長免疫グロブリン分子又は全長免疫グロブリン分子の免疫学的活性部分、すなわち、被験体とする標的の抗原又はその一部(例えば、scFv)に免疫特異的結合する抗原結合部位を含む分子を含み得、当該標的は、がん細胞を含むが、それらに限定されない。

## 【0178】

CD3鎖に加えて、第2世代及び第3世代のCARは、CD28及び/又は4-1BB等の1又はそれ以上の共刺激ドメインも含む。当該共刺激ドメインは、増殖、サイトカイン分泌、アポトーシスに対する抵抗性、及びCARを発現する細胞のインビボでの持続性を改善する。第3世代CARは、第2世代CARと比較して、エフェクター機能及びインビボでの持続性が改善されている。

## 【0179】

第4世代CAR、いわゆるTRUCK又は外装(armored)CARは、第2世代CARの発現を、サイトカイン、共刺激性リガンド、又は固形腫瘍の細胞外マトリックスを分解する酵素等の抗腫瘍活性を増強する因子と組み合わせる(Chmielewski & Abken, 2015, *Expert Opin Biol Ther* 15, pp.1145 - 1154)。

## 【0180】

安全機能が強化されたさらなる種類のCARが存在する。それには、いわゆるスマートT細胞が含まれ、自殺遺伝子を備えているか、合成制御装置を備えているかのいずれかが、非臨床及び臨床試験の被験体となっている(Zhang & Xu, 前掲)。

## 【0181】

10

20

30

40

50

〔チェックポイント阻害剤との併用〕

一態様では、本明細書に記載のCD25 - ADCをチェックポイント阻害剤と併用投与する。

CD25 - ADCは、チェックポイント阻害剤の前、チェックポイント阻害剤と同時に、又はチェックポイント阻害剤の後に投与され得る。

チェックポイント阻害剤は、例えば、PD1拮抗薬、PD-L1拮抗薬、GITR作動薬、OX40作動薬、又はCTLA-4拮抗薬であり得る。

【0182】

〔PD1拮抗薬〕

プログラム死レセプターI (PD1) は、主に活性化されたT細胞及びB細胞上に発現される免疫抑制レセプターである。そのリガンドとの相互作用は、インビトロ及びインビボの両方でT細胞応答を減衰させることが示される。PD1とそのリガンドの1つであるPD-L1との間の相互作用を遮断すると、腫瘍特異的CD8 + T細胞免疫を増強することが示されており、したがって、免疫系による腫瘍細胞のクリアランスに有用でありうる。

10

【0183】

PD1 (遺伝子Pdcd1によりコードされる) は、CD28及びCTLA-4に関連する免疫グロブリンスーパーファミリーメンバーである。PD1は、そのリガンド (PD-L1及び/又はPD-L2) の結合時に抗原受容体シグナル伝達を負に調節することが示される。マウスPD1の構造及びマウスPD1とヒトPD-L1の共結晶構造が解明された (Zhang, X., et al., (2004) *Immunity* 20: 337-347; Lin, et al., (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105: 3011-6)。PD1及び同様のファミリーメンバーは、リガンド結合に關与するIg可変型 (V型) ドメイン及びシグナル伝達分子の結合に關与する細胞質尾部を含むI型膜貫通糖タンパク質である。PD1の細胞質尾部は、2つのチロシンベースのシグナル伝達モチーフ、ITIM (免疫受容体チロシンベースの阻害モチーフ) 及びITSM (免疫受容体チロシンベースのスイッチモチーフ) を含む。

20

【0184】

ヒトでは、PD1 (腫瘍浸潤リンパ球上) 及び/又はPD-L1 (腫瘍細胞上) の発現が、免疫組織化学によって評価された多くの原発腫瘍生検で認められている。当該組織には、肺、肝臓、卵巣、子宮頸部、皮膚、結腸、神経膠腫、膀胱、乳房、腎臓、食道、胃、口腔扁平上皮細胞、尿路上皮細胞、及び膵臓のがん、並びに頭頸部の腫瘍が含まれる (Brown, J. A., et al., (2003) *J Immunol.* 170: 1257-1266; Dong H., et al., (2002) *Nat. Med.* 8: 793-800; Wintterle, et al., (2003) *Cancer Res.* 63:7462-7467; Strome, S. E., et al., (2003) *Cancer Res.* 63: 6501-6505; Thompson, R.H., et al., (2006) *Cancer Res.* 66: 3381-5; Thompson, et al., (2007) *Clin. Cancer Res.* 13: 1757-61; Nomi, T., et al., (2007) *Clin. Cancer Res.* 13: 2151-7)。さらに注目すべきことに、腫瘍細胞上のPD-L1リガンドの発現は、複数の腫瘍タイプにわたるがん患者の予後不良と相関する (Okazaki and Honjo, (2007) *Int. Immunol.* 19: 813-824で概説)。

30

【0185】

今日まで、多くの研究により、PD1とそのリガンド (PD-L1及びPD-L2) との相互作用が、インビトロ及びインビボでのリンパ球増殖の阻害に関連することが示されている。PD1 / PD-L1相互作用の遮断は、腫瘍特異的T細胞免疫の増強につながる可能性があり、したがって、免疫系による腫瘍細胞のクリアランスに有用である。この問題に取り組む多くの研究が実施された。侵襲性膵がんのマウスモデルでは (Nomi, T., et al. (2007) *Clin. Cancer Res.* 13: 2151-2157)、PD1 / PD-L1遮断の治療効果が示された。PD1又はPD-L1指向性抗体のいずれかを投与すると、腫瘍増殖が有意に阻害された。抗体遮断は、腫瘍への腫瘍反応性CD8 + T細胞の浸潤を効果的に促進し、その結果、IFN $\gamma$ 、グランザイムバンドパーフォリンを含む抗腫瘍エフェクターのアップレギュレーションをもたらされた。さらに、発明者らは、PD1遮断薬を化学療法と効果的に併用すると、相乗効果が得られることを示した。別の研究では、マウスの扁平上皮がんモデルを用いて、PD1又はPD-L1の抗体遮断が腫瘍増殖を有意に阻害した

40

50

(Tsushima, F., et al., (2006) Oral Oneal. 42: 268-274)。

【0186】

「PD1拮抗薬」とは、PD1シグナル伝達の阻害を介して免疫反応を刺激するいかなる化合物又は生物学的分子をも意味する。

【0187】

例えば、PD1活性の増強の程度を調べるために、所定の、例えば、タンパク質、遺伝子、細胞、又は生物を含む試料又はアッセイを、潜在的な活性化剤又は阻害剤で処理し、不活性対照分子で処理した対照試料と比較する。対照試料には100%の相対活性値を割り当てる。抑制は、対照に対する活性値が、約90%以下、通常85%以下、より通常80%以下、最も通常75%以下、一般的には70%以下、より一般的には65%以下、最も一般的には60%以下、通常55%以下、通常は50%以下、より一般的には45%以下、最も一般的には40%以下、好ましくは35%以下、より好ましくは30%以下、さらに好ましくは25%以下、最も好ましくは20%未満である場合に達成される。コントロールに対する活性値が、約110%、一般的には少なくとも120%、より一般的には少なくとも140%、より一般的には少なくとも160%、多くの場合少なくとも180%、より多くの場合少なくとも2倍、最も多くの場合少なくとも2.5倍、通常は少なくとも5倍、より通常は少なくとも10倍、好ましくは少なくとも20倍、より好ましくは少なくとも40倍、及び最も好ましくは40倍より高い場合、活性化が達成される。

10

【0188】

第1標的タンパク質(FTP)を標的とするADCをPD1阻害剤と組み合わせるのは有利である。なぜなら、一方では、ADCはFTP陽性腫瘍細胞を直接死滅させ、他方では、PD1阻害剤は患者自身の免疫系を介してがん細胞を除去するからである。FTP(+)腫瘍細胞に隣接して、FTP(+)腫瘍細胞に近接したFTP陰性腫瘍細胞は、CD25(+)細胞の細胞死後に放出されるPBD-ダイマーのバイスタンダー機構によって潜在的に殺傷される。従って、ADCは腫瘍細胞を直接死滅させる。

20

【0189】

PBD二量体で殺傷された細胞から腫瘍関連抗原が放出されると、免疫系が誘発され、多くの異なる腫瘍型からの腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の大部分に発現するプログラム細胞死タンパク質1(PD1)阻害剤を用いてさらに増強される。PD1経路の遮断は、腫瘍内TREG細胞の数及び/又は抑制活性を減少させることによって、ADCにより殺傷された腫瘍から放出された抗原に対する抗腫瘍免疫応答を増強しうる。

30

【0190】

PD1の主な機能は、感染に対する抗炎症反応時のT細胞の活性を制限し、自己免疫を制限することである。PD1の発現は、T細胞の活性化により誘導され、T細胞の活性化に關与するキナーゼは、T細胞自身のリガンドの1つが結合すると阻害される。したがって、腫瘍環境では、おそらくエフェクター免疫応答をさらに抑制するTREG細胞が多く浸潤しているため、これが主要な免疫抵抗性に変換されうる。この耐性メカニズムは、ADCと併用するPD1阻害剤を用いると緩和される。

【0191】

本開示における二次薬としての使用に適したPD1拮抗薬は、以下の通りである：

40

- a) PD1のリガンド結合パートナーへの結合を阻害するPD1拮抗薬；
- b) PD1のPDL1への結合を阻害するPD1拮抗薬；
- c) PD-1のPDL2への結合を阻害するPD1拮抗薬；
- d) PD-1のPDL1及びPDL2への結合を阻害するPD1拮抗薬；
- e) 抗体である(a)～(d)部分のPD1拮抗薬。

【0192】

本開示における二次薬としての使用に適した特定のPD1拮抗薬は、以下の通りである：

【0193】

## 【表 1】

**a) ペンブロリズマブ (pembrolizumab) (販売名 Keytruda)**

- i. CAS Number → 1374853-91-4  
(see <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. NCBI Pubchem reference → 254741536  
(see <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)
- iii. DrugBank reference → DB09037  
(see <https://www.drugbank.ca/>)
- iv. **固有成分識別子 (UNII)** → DPT003T46P  
(see <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistration/System-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

**b) ニボルマブ (nivolumab) (販売名 opdivo)**

- i. CAS Number → 946414-94-4  
(see <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. DrugBank reference → DB09035  
(see <https://www.drugbank.ca/>)

10

**c) MEDI0680 (旧AMP-514)**

- 以下に記載 : WO2014/055648, WO2015/042246, WO2016/127052, WO2017/004016, WO2012/145493, US8609089, WO2016/007235, WO2016/011160; Int. J. Mol. Sci. 2016 Jul; 17(7): 1151, doi: 10.3390/ijms17071151; and Drug Discov Today, 2015 Sep;20(9):1127-34. doi: 10.1016/j.drudis.2015.07.003.
- 以下の臨床試験も参照 NCT02271945 and NCT02013804 at <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

**d) PDR001 (スパルタリズマブ Spartalizumab)**

- i. CAS Number → 1935694-88-4  
(see <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. **固有成分識別子 (UNII)** → QOG25L6Z8Z

20

【 0 1 9 4 】

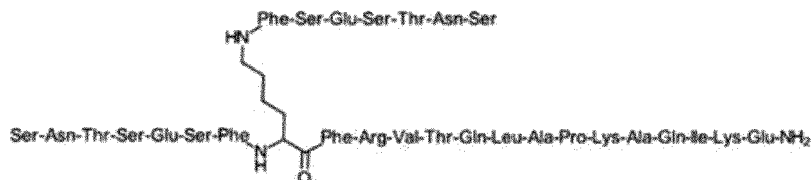
## 【表 2】

(see  
<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

- 以下に記載 WO2016/007235 and WO2016/011160
- NCI thesaurus code → C121625  
 (see <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/> )

### e) カメリズマブ(Camrelizumab)[INCSHR-1210] (インサイト)

- i. CAS Number → 1798286-48-2  
 (see <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. 固有成分識別子(UNII) → 73096E137E  
 (see



or: SNTSESF-NH  
 |  
 SNTSESFKFRVTQLAPKAQIKE-NH<sub>2</sub>

<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>

### f) AUNP12(ペプチド)(Aurigene/PierreFabre)

- i. 国際公報2011/161699の配列番号49「化合物 8」第77頁実施例2に記載
- ii. CAS Number → 1353563-85-5  
 (see <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

### g) ピディリズマブ(Pidilizumab)(CT-01 1)

- i. CAS Number → 1036730-42-3  
 (see <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. 固有成分識別子(UNII) → B932PAQ1BQ  
 (see  
<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

### h) セミプリマブ(Cemiplimab)(IBREGN-2810,SAR-439684)

- i. CAS Number → 1801342-60-8  
 (see <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. 固有成分識別子(UNII) → 6QVL057INT

【 0 1 9 5 】

10

20

30

## 【表 3】

- (see  
<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)
- 以下に記載 WO2016/007235
  - NCIシソーラスコード → C121540  
 (see <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/> )
- i) BGB-A317 (テイスレリズマブTislelizumab)
- i. 以下に記載 US 9,834,606 B2
  - ii. 以下の臨床試験も参照 NCT03209973 (<https://clinicaltrials.gov/>)
  - iii. NCIシソーラスコード C121775  
 (see <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/> )
- j) BGB-108  
 以下に記載 : WO2016/000619 and US8735553
- k) AMP-224  
 以下の臨床試験も参照 NCT02298946, <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

10

ある態様では、PD1ポリペプチドは、Genbank 受託番号. AAC51773, version no. AAC51773.1記録更新日2010年6月23日、09:24 AMに対応する。一実施形態では、PD1ポリペプチドをコードする核酸はGenbank 受託番号. U64863, version no. U64863.1記録更新日: 2010年6月23日、09:24 AMに対応する。ある態様では、PD1ポリペプチドは、ユニプロット/Swiss-Prot 受託番号.Q15116に対応する。

20

## 【0196】

〔PD-L1拮抗薬〕

「PD-L1拮抗薬」とは、PD-L1シグナル伝達の阻害を介して免疫反応を刺激する化合物又は生物学的分子を意味する。

## 【0197】

例えば、PD-L1活性の増強の程度を調べるために、所定の、例えば、タンパク質、遺伝子、細胞、又は生物を含む試料又はアッセイを潜在的な活性化剤又は阻害剤で処理し、不活性な対照分子で処理した対照試料と比較する。対照試料には100%の相対活性値を割り当てる。抑制は、対照に対する活性値が、約90%以下、通常85%以下、より通常80%以下、最も通常75%以下、一般的には70%以下、より一般的には65%以下、最も一般的には60%以下、通常55%以下、通常は50%以下、より一般的には45%以下、最も一般的には40%以下、好ましくは35%以下、より好ましくは30%以下、さらに好ましくは25%以下、最も好ましくは20%未満である場合に達成される。コントロールに対する活性値が、約110%、一般的には少なくとも120%、より一般的には少なくとも140%、より一般的には少なくとも160%、多くの場合少なくとも180%、より多くの場合少なくとも2倍、最も多くの場合少なくとも2.5倍、通常は少なくとも5倍、より通常は少なくとも10倍、好ましくは少なくとも20倍、より好ましくは少なくとも40倍、及び最も好ましくは40倍より高い場合、活性化が達成される。

30

40

## 【0198】

第1標的タンパク質(FTP)陽性リンパ腫及び白血病を標的とするADCをPD-L1阻害剤と併用すると、一方では、ADCがFTP陽性腫瘍細胞を直接殺傷し、他方では、PD-L1阻害剤が患者自身の免疫系を関与させてがん細胞を除去するために有利である。

## 【0199】

FTP(+)腫瘍細胞に隣接して、FTP(+)腫瘍細胞に近接した標的陰性腫瘍細胞は、FTP(+)細胞の細胞死後に放出されるPBD二量体のバイスタンダー機構によって潜在的に殺傷されるであろう。従って、ADCは腫瘍細胞を直接死滅させる。PBD二

50

量体で殺傷された細胞からの腫瘍関連抗原の結果としての放出は、免疫系を誘発し、これは、プログラムされた細胞死タンパク質 1 リガンド阻害剤 ( P D - L 1 、 a k a B 7 - H 1 又は C D 2 7 4 ) を用いてさらに増強される。

【 0 2 0 0 】

P D - L 1 は、一般的に多くの異なるヒト腫瘍由来の腫瘍細胞表面でアップレギュレートされる。腫瘍上に発現された P D 1 リガンドを妨害すると、腫瘍微小環境における免疫阻害が回避され、従って、P D L 1 阻害剤を用いた P D 1 経路の遮断は、A D C によって殺傷された腫瘍から放出された抗原に対する抗腫瘍免疫応答を増強しうる。

【 0 2 0 1 】

第 1 標的タンパク質 ( F T P ) を標的とする A D C を P D 1 阻害剤と組み合わせることは有利である。なぜなら、一方では、A D C は F T P 陽性腫瘍細胞を直接死滅させ、他方では、P D 1 阻害剤は患者自身の免疫系を介してがん細胞を除去するからである。F T P ( + ) 腫瘍細胞に隣接して、F T P ( + ) 腫瘍細胞に近接した F T P 陰性腫瘍細胞は、C D 1 9 ( + ) 細胞又は C D 2 2 ( + ) 細胞の細胞死後に放出される P B D - ダイマーのバスタンダー機構によって潜在的に殺傷される。従って、A D C は腫瘍細胞を直接死滅させる。

10

【 0 2 0 2 】

本開示における二次薬としての使用に適した P D - L 1 拮抗薬には、以下が含まれる：

- a ) P D - L 1 結合拮抗薬である；
- b ) P D - L 1 と P D 1 の結合を阻害する；
- c ) P D - L 1 の B 7 - 1 への結合を阻害する；
- d ) P D 1 と B 7 - 1 の両方への P D - L 1 の結合を阻害する；
- e ) 抗 P D - L 1 抗体である。

20

【 0 2 0 3 】

本開示における二次薬としての使用に適した特定の P D - L 1 拮抗薬は、以下の通りである：

【 0 2 0 4 】

【 表 4 】

**a) アテゾリズマブ (atezolizumab) (MPDL3280A 販売名 Tecentriq)**

- i. CAS Number → 1380723-44-3  
(see <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. DrugBank reference → DB11595  
(see <https://www.drugbank.ca/>)
- iii. **固有成分識別子 (UNII)** → 52CMI0WC3Y  
(see <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistration/System-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

30

【 0 2 0 5 】

## 【表 5】

- b) BMS-936559 / MDX-1105
- i. CAS Number → 1422185-22-5  
(see <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
  - ii. 以下の臨床試験も参照 NCT02028403, <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
  - iii. 国際公報WO2007/005874を参照、抗体配列は特に、以下の：
    - i. 以下を有する抗体：
      - a. VH CDR1 = DYGFS
      - b. VH CDR2 = WITAYNGNTNYAQKLQG
      - c. VH CDR3 = DYFYGMDV
      - d. VL CDR1 = RASQSVSSYLV
      - e. VL CDR2 = DASNRAT
      - f. VL CDR3 = QQRSNWPRT
    - ii. 以下を有する抗体：
      - a. VH CDR1 = TYAIS
      - b. VH CDR2 = GIPIFGKAHYAQKFQG
      - c. VH CDR3 = KFHFVSGSPFGMDV
      - d. VL CDR1 = RASQSVSSYLA
      - e. VL CDR2 = DASNRAT
      - f. VL CDR3 = QQRSNWPT
    - iii. 以下を有する抗体：
      - a. VH CDR1 = SYDVH
      - b. VH CDR2 = WLHADTGITKFSQKFQG
      - c. VH CDR3 = ERIQLWFDY
      - d. VL CDR1 = RASQGISSWLA
      - e. VL CDR2 = AASSLQS
      - f. VL CDR3 = QQYNSYPYT

10

## c) デュルバルマブ (durvalumab) / MEDI4736

- i. CAS Number → 1428935-60-7  
(see <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. 固有成分識別子 (UNII) → 28X28X9OKV  
(see <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)
- iii. VH配列  
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVA  
NIKQDGESEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREG  
GWFGEAFDYWGQGLTVTVSS
- iv. VL配列  
EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPKGQAPRLIYDA  
SSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDFAVYYCQQYGSPLPWTFGQGT  
KVEIK

20

30

【 0 2 0 6 】

## 【表 6】

## d) アヴェルマブ (Avelumab) / MSB0010718C

- i. CAS Number → 1537032-82-8  
(see <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. 固有成分識別子 (UNII) → KXG2PJ551I  
(see <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

40

ある態様では、PD-L1ポリペプチドは、Genbank 受託番号 . AAF25807, version no . AAF25807.1 記録更新日：2010年3月10日午後10:14に対応する。一実施形態では、PD1ポリペプチドをコードする核酸はGenbank 受託番号 . AF177937 記録更新日：2010年3月10日午後10:14に対応する。ある態様では、PD1ポリペプチドは、ユニプロット/Swiss-Prot 受託番号 . Q9NZQ7 に対応する。

【 0 2 0 7 】

50

## 〔 G I T R 作 動 薬 〕

用語「グルココルチコイド誘発性 T N F 受容体」（本明細書中では以下に「 G I T R 」と略する）は、 T N F 受容体スーパーファミリー 1 8 ( T N F R S F 1 8 、 C D 3 5 7 ) 、 T E A S R 、 及 び 3 1 2 C 2 と して も 知 ら れ 、 本 明 細 書 中 で 用 い ら れ る 場 合 、 腫 瘍 壊 死 因 子 / 神 經 成 長 因 子 受 容 体 フ ァ ミ リ ー の メ ン バ ー を い う 。 G I T R は 、 F a s ト リ ガ ー 、 デ キ サ メ タ ゾ ン 処 理 、 又 は U V 照 射 を 含 む 他 の ア ポ ト ー シ ス シ グ ナ ル か ら 細 胞 を 保 護 し な い が 、 細 胞 外 ド メ イ ン に お け る 3 つ の シ ス テ イ ン 偽 リ ピ ー ト を 特 徴 と す る 2 4 1 ア ミ ノ 酸 I 型 膜 貫 通 タ ン パ ク 質 で あ り 、 T 細 胞 受 容 体 誘 導 ア ポ ト ー シ ス を 特 異 的 に 保 護 す る ( N o c e n t i n i , G . , e t a l . ( 1 9 9 7 ) P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 9 4 : 6 2 1 6 - 6 2 2 ) 。

## 【 0 2 0 8 】

G I T R の 活 性 化 は 腫 瘍 及 び ウ イ ル ス 感 染 に 対 す る 抵 抗 性 を 高 め 、 自 己 免 疫 / 炎 症 過 程 に 関 与 し 、 白 血 球 の 血 管 外 遊 出 を 調 節 す る ( N o c e n t i n i 前 掲 ; C u z z o c r e a , e t a l . ( 2 0 0 4 ) J L e u k o c . B i o l . 7 6 : 9 3 3 - 9 4 0 ; S h e v a c h , e t a l . ( 2 0 0 6 ) N a t . R e v . I m m u n o l . 6 : 6 1 3 - 6 1 8 ; C u z z o c r e a , e t a l . ( 2 0 0 6 ) J I m m u n o l . 1 7 7 : 6 3 1 - 6 4 1 ; a n d C u z z o c r e a , e t a l . ( 2 0 0 7 ) F A S E B J 2 1 : 1 1 7 - 1 2 9 ) 。 腫 瘍 マ ウ ス モ デ ル に お い て 、 作 動 薬 G I T R 抗 体 、 D T A - 1 を 拮 抗 薬 C T L A - 4 抗 体 と 組 み 合 わ せ た と ころ 、 以 下 の よ う な 一 部 の 試 験 群 の マ ウ ス に お け る 進 行 期 腫 瘍 の 完 全 な 腫 瘍 退 縮 と い う 相 乗 的 な 結 果 を 示 し た ( K o , e t a l . ( 2 0 0 5 ) J E x p . M e d . 7 : 8 8 5 - 8 9 ) 。

## 【 0 2 0 9 】

3 つ の ス プ ラ イ ス 変 異 が あ る ヒ ト G I T R ( h G I T R ) の 核 酸 及 び ア ミ ノ 酸 配 列 は 公 知 で あ り 、 例 え ば G e n B a n k 受 託 番 号 s . g i : 4 0 3 5 4 1 9 8 [ N M \_ 0 0 5 0 9 2 . 3 ] , g i : 2 3 2 3 8 1 9 0 [ N M \_ 0 0 4 1 9 5 . 3 ] , g i : 2 3 2 3 8 1 9 3 [ N M \_ 1 4 8 9 0 1 . 1 ] , a n d g i : 2 3 2 3 8 1 9 6 [ N M \_ 1 4 8 9 0 2 . 1 ] に 見 い だ す こ と が で き る 。

## 【 0 2 1 0 】

「 G I T R 作 動 薬 」 と は 、 G I T R シ グ ナ ル 伝 達 の 活 性 化 を 介 し て 免 疫 反 応 を 刺 激 す る い か な る 化 合 物 又 は 生 物 学 的 分 子 を 意 味 す る 。 ま た 、 G I T R 結 合 パ ー ト ナ ー で あ る 可 溶 性 G I T R - L タ ン パ ク 質 も 考 え ら れ る 。

## 【 0 2 1 1 】

例 え ば 、 G I T R 活 性 の 増 強 の 程 度 を 調 べ る た め に 、 所 与 の 、 例 え ば 、 タ ン パ ク 質 、 遺 伝 子 、 細 胞 、 又 は 生 物 を 含 む 試 料 又 は ア ッ セ イ を 、 潜 在 的 な 活 性 化 剤 又 は 阻 害 剤 で 処 理 し 、 不 活 性 対 照 分 子 で 処 理 し た 対 照 試 料 と 比 較 す る 。 対 照 試 料 に は 1 0 0 % の 相 対 活 性 値 を 割 り 当 て る 。 抑 制 は 、 対 照 に 対 す る 活 性 値 が 、 約 9 0 % 以 下 、 通 常 8 5 % 以 下 、 よ り 通 常 8 0 % 以 下 、 最 も 通 常 7 5 % 以 下 、 一 般 的 に は 7 0 % 以 下 、 よ り 一 般 的 に は 6 5 % 以 下 、 最 も 一 般 的 に は 6 0 % 以 下 、 通 常 5 5 % 以 下 、 通 常 は 5 0 % 以 下 、 よ り 一 般 的 に は 4 5 % 以 下 、 最 も 一 般 的 に は 4 0 % 以 下 、 好 ま し く は 3 5 % 以 下 、 よ り 好 ま し く は 3 0 % 以 下 、 さ ら に 好 ま し く は 2 5 % 以 下 、 最 も 好 ま し く は 2 0 % 未 満 で あ る 場 合 に 達 成 さ れ る 。 コ ン ト ロ ー ル に 対 す る 活 性 値 が 、 約 1 1 0 % 、 一 般 的 に は 少 な く と も 1 2 0 % 、 よ り 一 般 的 に は 少 な く と も 1 4 0 % 、 よ り 一 般 的 に は 少 な く と も 1 6 0 % 、 多 く の 場 合 少 な く と も 1 8 0 % 、 よ り 多 く の 場 合 少 な く と も 2 倍 、 最 も 多 く の 場 合 少 な く と も 2 . 5 倍 、 通 常 は 少 な く と も 5 倍 、 よ り 通 常 は 少 な く と も 1 0 倍 、 好 ま し く は 少 な く と も 2 0 倍 、 よ り 好 ま し く は 少 な く と も 4 0 倍 、 及 び 最 も 好 ま し く は 4 0 倍 よ り 高 い 場 合 、 活 性 化 が 達 成 さ れ る 。

## 【 0 2 1 2 】

第 1 標 的 タ ン パ ク 質 ( F T P ) 陽 性 リ ン バ 腫 及 び 白 血 病 を 標 的 と す る A D C を G I T R 作 動 薬 と 組 み 合 わ せ る こ と は 、 有 利 で あ る 。 な ぜ な ら 、 一 方 で は 、 A D C は F T P 陽 性 腫 瘍 細 胞 を 直 接 死 滅 さ せ 、 他 方 で は 、 G I T R 作 動 薬 は 患 者 自 身 の 免 疫 系 に 係 わ り 、 が ん 細 胞 を 除 去 す る か ら で あ る 。 F T P ( + ) 腫 瘍 細 胞 に 隣 接 し て 、 F T P ( + ) 腫 瘍 細 胞 に 近 接 し た 標 的 陰 性 腫 瘍 細 胞 は 、 F T P ( + ) 細 胞 の 細 胞 死 後 に 放 出 さ れ る P B D 二 量 体 の バ イ ス タ ン ダ ー 機 構 に よ っ て 潜 在 的 に 殺 傷 さ れ る で あ ろ う 。 し た が っ て 、 A D C は 腫 瘍 を 直 接 死 滅 さ せ る 。 そ の 結 果 、 P B D 二 量 体 で 殺 傷 さ れ た 細 胞 か ら 腫 瘍 関 連 抗 原 が 放 出 さ れ る と 、 免 疫 系 が 誘 発 さ れ 、 こ れ は G I T R 作 動 薬 を 用 い る と さ ら に 増 強 さ れ る 。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 1 3 】

G I T R ( グルココルチコイド誘導性 T N F R 関連タンパク質 ) は、活性化 T 細胞上で一過性に発現し、T - r e g s 上で構成的に高レベルに発現し、活性化後にさらに誘導される。リガンドである G I T R L を介した G I T R の結合は、エフェクター T 細胞と調節性 C D 4 + T 細胞の両方の増殖と機能を刺激する。これは T 細胞の生存を促進し、エフェクター細胞への分化を促進する一方で、抑制を抑制する。したがって、F T P ( + ) 腫瘍を A D C で標的とし、抗原性細胞死を引き起こすことが有益であり、一方、G I T R 作動薬は、より強力で持続性の免疫応答を誘導する。

## 【 0 2 1 4 】

本開示における二次薬としての使用に適した特定の G I T R 作動薬は、以下の通りである：

10

## 【 0 2 1 5 】

## 【 表 7 】

## a) MEDI1873 MedImmune製GITRリガンド融合タンパク

- 質 - WO2016/196792, US20160304607 を参照
- NCIシソーラスコード → C124651  
(see <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser> )
  - 以下の臨床試験も参照 | NCT023126110 at <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
  - See Tighe NJ, Bamber L, Andrews J, et al. MEDI1873, a potent, stabilized hexameric agonist of human GITR with regulatory T-cell targeting potential. *Oncoimmunology*. 2017;6(3):e1280645. doi:10.1080/2162402X.2017.1280645.

20

## 【 0 2 1 6 】

【表 8】

b) INCAGN1876は、グルココルチコイド誘発性TNFR関連タンパク質 (GITR) を標的とするアゴニスト抗体である。Ludwig Cancer Researchとの共同研究で発見。INCAGN1876は共同開発中

以下の臨床試験も参照 NCT02583165 and NCT03277352 at <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

c) Leap Therapeutics社が開発した免疫調節活性を有するヒト化アギルコシル化(Fc不能)IgG1抗GITRmAbであるTRX518  
o配列58、60~63について国際公報2006/105021号を；及び配列1~7については、欧州特許出願公報2175884号を参照のこと

■以下の配列(下線はCDR)を含むVL

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKASQNVGTNVAWYQQKPGQA  
PRLIY\$ASYRYSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDA  
VYYCQQYNTDPLTFGGGTKVEIK

10

■以下の配列(下線はCDR)を含むVH

QVTLRESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGMGVGVWIRQPPG  
KALEWLAHIWWDDDKYYMPSLKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNM  
DPVDATYYCARTRRYFPFAYWGQGLTVTS

QVTLRESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGMGVGVWIRQPPG  
KALEWLAHIWWDDDKYYQPSLKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNM  
DPVDATYYCARTRRYFPFAYWGQGLTVTS

以下の臨床試験も参照 NCT01239134 and NCT02628574 at

<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

NCIシソーラスコード → C95023

(see <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/>)

20

d) GWN323は、複数のタイプのT細胞上に存在するGITRを活性化する抗GITRアゴニストモノクローナル抗体である。GWN323はノバルティスによって開発された。

- See WO2016/196792 を参照
- NCIシソーラスコード → C128028  
(see <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/>)

以下の臨床試験も参照 NCT02740270 at <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

e) ヒト化IgG4抗ヒトグルココルチコイド誘導腫瘍壊死因子受容体(GITR)アゴニストモノクローナル抗体(MoAb)でエフェクター機能が有意に低下したMK-1248

以下の臨床試験も参照 NCT02553499 at <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

- MK-1248のCDRはMK4166と同じである (see Sukumar et al., Cancer Res. 2017)

30

f) ヒト化IgG1抗ヒトグルココルチコイド誘導腫瘍壊死因子受容体(GITR)アゴニストモノクローナル抗体(MoAb)であり、免疫調節活性を有する

(see Sukumar et al., Cancer Res. 2017).

以下の臨床試験も参照 NCT02132754 at <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

- See Sukumar, et al., (2017), Cancer Research. 77. canres.1439.2016.10.1158/0008-5472.CAN-16-1439.

【0217】

【表 9】

- NCIシソーラスコード → 116065  
(see <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/>)

40

g) 抗ヒトグルココルチコイド誘導腫瘍壊死因子受容体(GITR;腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー18;TNFRSF18;CD357)アゴニストモノクローナル抗体BMS-986156

以下の臨床試験も参照 NCT02598960 at <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

- NCIシソーラスコード C132267  
(see <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/>)

6 / 1 0 5 0 2 1 号に記載される。

【 0 2 1 8 】

ある態様では、G I T R ポリペプチドは、Genbank 受託番号、AAD22635, version no. AAD22635.1 記録更新日：2 0 1 0 年 3 月 1 0 日午後 9 時 4 2 分に対応する。一実施形態では、G I T R ポリペプチドをコードする核酸はGenbank 受託番号、AF125304, version no. AF125304.1 記録更新日：2 0 1 0 年 3 月 1 0 日、午後 9 時 4 2 分に対応する。ある態様では、G I T R ポリペプチドは、ユニプロット/Swiss-Prot 受託番号、Q9Y5U5に対応する。

【 0 2 1 9 】

〔 O X 4 0 作動薬 〕

O X 4 0 ( C D 1 3 4 ; T N F R S F 4 ) は、T N F R スーパーファミリーのメンバーであり、抗原特異的プライミングの間に C D 4 及び C D 8 T 細胞によって発現される。O X 4 0 の発現は、T C R / C D 3 架橋後、及び炎症性サイトカインの存在により、ほとんど一過性である。活性化シグナルが存在しない場合、生物学的に適当なレベルで O X 4 0 を発現する成熟 T 細胞サブセットは比較的少ない。最適な「キラー」C D 8 T 細胞応答を生成するには、T 細胞受容体の活性化と共刺激が必要であり、これは O X 4 0 作動薬を用いた O X 4 0 の連結を介して提供しうる。この活性化メカニズムは、T 細胞の分化及び細胞溶解機能を高め、抗腫瘍免疫を高める。したがって、F T P ( + ) 腫瘍を A D C で標的とし、抗原性細胞死を引き起こすことが有益であり、一方、O X 4 0 作動薬は、より強力で持続性の免疫応答を誘導する。

【 0 2 2 0 】

O X 4 0 作動薬は、O X 4 0 作動薬抗体、O X 4 0 L 作動薬断片、O X 4 0 オリゴマー受容体、及び O X 4 0 イムノアドヘンシからなる群より選択され得る。ある態様では、O X 4 0 結合作動薬は、三量体の O X 4 0 L - F c タンパク質である。

【 0 2 2 1 】

ある態様では、O X 4 0 結合作動薬は、O X 4 0 L の 1 又はそれ以上の細胞外ドメインを含む O X 4 0 L 作動薬断片である。ある態様では、O X 4 0 結合作動薬は、ヒト O X 4 0 に結合する O X 4 0 作動薬抗体である。ある態様では、O X 4 0 作動薬抗体は、ヒト O X 4 0 を発現する細胞を枯渇させる。ある態様では、O X 4 0 作動薬抗体は、インビトロでヒト O X 4 0 を発現する細胞を枯渇させる。ある態様では、細胞は、C D 4 + エフェクター T 細胞である。ある態様では、細胞は、T r e g 細胞である。いくつかの態様では、枯渇は、A D C C 及び / 又は食作用による。いくつかの実施形態では、枯渇は A D C C による。ある態様では、O X 4 0 作動薬抗体は、約 1 n M 以下の親和性でヒト O X 4 0 と結合する。ある態様では、O X 4 0 作動薬抗体は、C D 4 + エフェクター T 細胞の増殖を高め、及び / 又は抗ヒト O X 4 0 作動薬抗体で処理する前に、増殖及び / 又はサイトカイン産生と比較して、C D 4 + エフェクター T 細胞によるサイトカイン産生を高める。ある実施態様では、サイトカインは インターフェロンである。いくつかの態様では、O X 4 0 作動薬抗体は、記憶 T 細胞の増殖及び / 又は記憶細胞によるサイトカイン産生を高める。ある実施態様では、サイトカインは インターフェロンである。ある態様では、O X 4 0 作動薬抗体は、T r e g 機能を阻害する。ある態様では、O X 4 0 作動薬抗体は、エフェクター T 細胞機能の T r e g 抑制を阻害する。ある態様では、エフェクター T 細胞機能は、エフェクター T 細胞増殖及び / 又はサイトカイン産生である。ある態様では、エフェクター T 細胞は、C D 4 + エフェクター T 細胞である。いくつかの態様では、O X 4 0 作動薬抗体は、O X 4 0 を発現する標的細胞における O X 4 0 シグナル伝達を高める。いくつかの実施形態では、O X 4 0 シグナル伝達は、N F k B 下流シグナル伝達をモニターして検出される。

【 0 2 2 2 】

「O X 4 0 作動薬」とは、O X 4 0 のシグナル伝達を介して免疫反応を刺激する化合物又は生物学的分子を意味する。

【 0 2 2 3 】

10

20

30

40

50

例えば、OX40活性の増強の程度を調べるために、所定の、例えば、タンパク質、遺伝子、細胞、又は生物を含む試料又はアッセイを、潜在的な活性化剤又は阻害剤で処理し、不活性対照分子で処理した対照試料と比較する。対照試料には100%の相対活性値を割り当てる。抑制は、対照に対する活性値が、約90%以下、通常85%以下、より通常80%以下、最も通常75%以下、一般的には70%以下、より一般的には65%以下、最も一般的には60%以下、通常55%以下、通常は50%以下、より一般的には45%以下、最も一般的には40%以下、好ましくは35%以下、より好ましくは30%以下、さらに好ましくは25%以下、最も好ましくは20%未満である場合に達成される。コントロールに対する活性値が、約110%、一般的には少なくとも120%、より一般的には少なくとも140%、より一般的には少なくとも160%、多くの場合少なくとも180%、より多くの場合少なくとも2倍、最も多くの場合少なくとも2.5倍、通常は少なくとも5倍、より通常は少なくとも10倍、好ましくは少なくとも20倍、より好ましくは少なくとも40倍、及び最も好ましくは40倍より高い場合、活性化が達成される。

10

20

**【0224】**

第1標的タンパク質(FTP)陽性リンパ腫及び白血病を標的とするADCをOX40作動薬と組み合わせることは、有利である。なぜなら、一方では、ADCはFTP陽性腫瘍細胞を直接死滅させ、他方では、OX40作動薬は患者自身の免疫系に携わり、がん細胞を除去するからである。FTP(+)腫瘍細胞に隣接して、FTP(+)腫瘍細胞に近接した標的陰性腫瘍細胞は、FTP(+)細胞の細胞死後に放出されるPBD二量体のバスタンダー機構によって潜在的に殺傷されるであろう。したがって、ADCは腫瘍を直接死滅させる。その結果、PBD二量体で殺された細胞から腫瘍関連抗原が放出されると、免疫系が誘発され、これはOX40作動薬の使用によってさらに増強される。

**【0225】**

本開示における二次薬としての使用に適した特定のOX40作動薬は、以下の通りである：

**【0226】**

## 【表 1 0】

- a) MEDI0562 (aka Tavolixizumab, Tavolimab)
- i. CAS Number → 1635395-25-3  
(see <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
  - ii. **固有成分識別子 (UNII)** → 4LU9B48U4D  
(see <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

以下の臨床試験も参照 NCT02318394 at <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

- **以下に記載** WO2015/095423, WO2015/153514, WO2016/073380 & WO2016/081384
- **NCIシソーラスコード** → C120041  
(see <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/> )

10

- **重鎖配列** :

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTLCAVYGGSFSSGYWNWIRKHPGKGLYIGYISY  
 NGITYHNPSLKSRLTINRDTSKNQYSLQLNSVTPEDTAVYYCARYKYDYDGGHA  
 MDYWGGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT  
 SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  
 VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV  
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK  
 GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF  
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

- **軽鎖配列** :

DIQMTQSPSSLSASVGRVITCRASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSKLH  
 SGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGSALPWTFGQGTKVEIKRT  
 VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES  
 VTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEK

20

- b) MEDI6383 (Efizonerimod alfa)
- i. CAS Number → 1635395-27-5  
(see <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
  - ii. **固有成分識別子 (UNII)** → 1MH7C2X8KE  
(see <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

以下の臨床試験も参照 NCT02221960 at <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

- **以下に記載** WO2015/095423, WO2016/081384, and WO2016/189124
- **NCIシソーラスコード** → C118282  
(see <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/> )

30

## 【 0 2 2 7 】

## 【表 1 1】

## - アミノ酸配列 (国際公開2016/189124の配列番号 17)

ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDITLMSRTPEVTCVVVDVSDQEDPE  
 VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVKS  
 NKGLPSSIEKTKAKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV  
 EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVSFCSVMHEA  
 LHNHYTQKSLSLGLKDKQDQKIEALSSKVQQLERSIGLKDAMADLEQKVMLEMA  
 STQVSHRYPRIQSIVKVFTEYKKEKGFILTSQKEDEIMKVQNNSVIINCDFYLI  
 KGYFSQEVNLSLHYQKDEEPLFQLKKVRSVNSLMVASLTYKDKVYLVNVTDTNTS  
 LDDFHVNGGELILHQNPGFECVL

10

## c) MOXR0916 (RG7888, pogalizumabとしても知られる) ヒト化抗OX40モノクローナル抗体

- i. CAS Number → 1638935-72-4  
(see <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. **固有成分識別子(UNII)** → C78148TF1D  
(see <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistration/System-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)
- iii. **NCIシソーラスコード** → C121376  
(see <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/> )

20

## d) O X 4 0 m A b 2 4 ( 9 B 1 2 )

i. O X 4 0 m A b 2 4 は 9 B 1 2 のヒト化バージョンである。9 B 1 2 は、ヒト O X 4 0 ( C D 1 3 4 ) の細胞外ドメインに対するマウス I g G 1、抗 O X 4 0 m A b である (Weinberg, A.D., et al. J Immunother 29, 575-585 (2006))。

## 【 0 2 2 8 】

i i . O X 4 0 m A b 2 4 の V H 配列は、国際公開第 2 0 1 6 / 0 5 7 6 6 7 号の、配列番号 5 9、V L 配列は、同配列番号 2 9 (配列番号 3 2 は代替 V L ) を参照のこと。

## 【 0 2 2 9 】

## 【表 1 2】

30

**VH配列**

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCAVYGGSFSSGYWNWIRKHPGKGLYIGYI  
 SYNGITYHNPSLKSRTINRDTSKNQYSLQLNSVTPEDTAVYYCARYKYDYD  
 GGHAMDYWGQGLVTVSS

**VL配列**

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTS  
 KLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGSALPWFQGGTK  
 VEIK

## e) INCAGN1949

i. 以下を参照 Gonzalez et al. 2016, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2016-3204

40

ii. 以下の臨床試験も参照 | NCT02923349 at <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

iii. 抗体配列は国際公開2016/179517に記載

i. 特に、抗体は以下の配列を含む：

VH CDR1 → GSAMH  
 VH CDR2 → RIRSKANSYATAYAASVKG  
 VH CDR3 → GIYDSSGYDY  
 VL CDR1 → RSSQSLHNSGNYLD

## 【 0 2 3 0 】

【表 1 3】

VL CDR2 → LGSNRAS  
VL CDR3 → MQALQTPLT

ii. つまり、抗体は以下の配列を含む：

VH →  
EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFGSGSAMHWVRQA  
SGKGLEWVGRIRSKANSYATAYAASVKGRFTISRDDSKNTA  
YMQMNSLKTEDTAVYYCTSGIYDSSGGYDWGQGLTVTVSS  
VL →  
DIVMTQSPLSLPVTPEPAPISCRSSQSLLSNGYNYLDWYL  
KQKPGQSPQLLIYLGSRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE  
AEDVGVVYCMQALQTPITFGGGTKVEIK

g) GSK3174998, ヒトヒgG1アゴニスティック抗OX40モノクローナル抗体 (mAb)  
以下の臨床試験も参照 NCT02528357 at <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

h) PF-04518600 (PF-8600) はOX40タンパク質を標的とする試験中の完全ヒトモノクローナル抗体 (mAb) である。

- 以下を参照 WO 2017/130076 A1

- 以下の臨床試験も参照 NCT02315066 at <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>- NCI

NCIソーラスコード → C121927

(see <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/> )

10

20

ある態様では、OX40ポリペプチドは、Genbank 受託番号CAA53576, version no. CA A53576.1記録更新日2011年2月2日、10:10 AMに対応する。一実施形態では、OX40ポリペプチドをコードする核酸はGenbank 受託番号X75962, version no. X75962.1記録更新日2011年2月2日午前10時10分に対応する。ある態様では、OX40ポリペプチドは、ユニプロット/Swiss-Prot受託番号P43489に対応する。

【0231】

〔CTLA拮抗薬〕

CTLA4 (CD152) は、活性化T細胞上に発現し、CD28媒介T細胞活性化後のT細胞応答を抑制する補助阻害剤として働く。CTLA4は、TCR結合後のナイーブT細胞及び記憶T細胞の初期活性化の振幅を調節し、抗腫瘍免疫及び自己免疫の両方に影響する中枢抑制経路の一部と考えられている。CTLA4はもっぱらT細胞上で発現され、そのリガンドであるCD80 (B7.1) とCD86 (B7.2) の発現は、抗原提示細胞、T細胞、その他の免疫仲介細胞に限られる。CTLA4シグナル伝達経路を遮断する拮抗性抗CTLA4抗体は、T細胞活性化を高めることが報告されている。当該抗体の1つであるイピリムマブは、転移性黒色腫の治療薬として2011年にFDAにより承認された。別の抗CTLA4抗体であるトレメリムマブが進行メラノーマの第III相試験で検証されたが、その時点での患者の全生存期間は標準治療(テモゾロミド又はダカルバジン)と比較して有意に延長しなかった。

30

【0232】

「CTLA4作動薬」とは、CTLA4シグナル伝達の阻害を介して免疫反応を刺激するいかなる化合物又は生物学的分子を意味する。

40

【0233】

例えば、CTLA4活性の増強の程度を調べるために、所定の、例えば、タンパク質、遺伝子、細胞、又は生物を含む試料又はアッセイを、潜在的な活性化剤又は阻害剤で処理し、不活性対照分子で処理した対照試料と比較する。対照試料には100%の相対活性値を割り当てる。抑制は、対照に対する活性値が、約90%以下、通常85%以下、より通常80%以下、最も通常75%以下、一般的には70%以下、より一般的には65%以下、最も一般的には60%以下、通常55%以下、通常は50%以下、より一般的には45%以下、最も一般的には40%以下、好ましくは35%以下、より好ましくは30%以下、さらに好ましくは25%以下、最も好ましくは20%未満である場合に達成される。コ

50

ントロールに対する活性値が、約 110%、一般的には少なくとも 120%、より一般的には少なくとも 140%、より一般的には少なくとも 160%、多くの場合少なくとも 180%、より多くの場合少なくとも 2 倍、最も多くの場合少なくとも 2.5 倍、通常は少なくとも 5 倍、より通常は少なくとも 10 倍、好ましくは少なくとも 20 倍、より好ましくは少なくとも 40 倍、及び最も好ましくは 40 倍より高い場合、活性化が達成される。

【0234】

第 1 標的タンパク質 (FTP) 陽性リンパ腫及び白血病を標的とする ADC を CTLA4 阻害剤と組み合わせることは有利である。なぜなら、一方では、ADC は FTP 陽性腫瘍細胞を直接死滅させ、他方では、CTLA4 阻害剤は患者自身の免疫系を取り込み、がん細胞を除去するからである。FTP (+) 腫瘍細胞に隣接して、FTP (+) 腫瘍細胞に近接した標的陰性腫瘍細胞は、FTP (+) 細胞の細胞死後に放出される PBD 二量体のパイスタンダー機構によって潜在的に殺傷されるであろう。したがって、ADC は腫瘍を直接死滅させる。その結果、PBD 二量体で殺された細胞から腫瘍関連抗原が放出されると、免疫系が誘発され、多くの異なる腫瘍型からの腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) の大部分に発現する CTLA4 阻害剤の使用によってさらに増強される。

10

【0235】

CTLA4 (CD152) の主な機能は、T 細胞活性化の初期段階の振幅を調節することであり、それ自体、腫瘍微小環境において T 細胞共刺激受容体 CD28 の活性を相殺する。したがって、CTLA4 経路を遮断すると、エフェクター CD4 + T 細胞活性の増強が促進される一方、TREG 細胞依存性免疫抑制を阻害しうる。したがって、FTP (+) 腫瘍を ADC で標的とし、抗原性細胞死を引き起こすことが有益であり、一方、CTLA4 遮断は、より強力な免疫応答、持続性応答を誘導する。

20

【0236】

本開示における二次薬としての使用に適した特異的 CTLA4 拮抗薬は、以下の通りである：

【0237】

【表 14】

a) ipilimumab

- i. CAS Number → 477202-00-9  
(see <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. **固有成分識別子 (UNII)** → 6T8C155666  
(see <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)

30

b) Tremelimumab

- i. CAS Number → 745013-59-6  
(see <http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)
- ii. **固有成分識別子 (UNII)** → QEN1X95CIX  
(see <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)
- iii. **VH配列**  
GVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIYDGSNK  
YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPRGATLYYYY  
YGMDEVWGGTQTTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG  
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH [SEQ ID NO. 1]
- iv. **VL配列**  
PSSLSASVGDRTITCRASQSINSYLDWYQKPGKAPKLLIYAASLQSGVP  
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYSTPFTFGPGTKVEIKRTVA  
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYFREAKV [SEQ ID NO. 2]

40

ある態様では、CTLA4 ポリペプチドは、Genbank accession no. AAL07473, version no. AAL07473.1 記録更新日 2010 年 3 月 11 日午前 01:28 に対応する。一実施形態では、CTLA4 ポリペプチドをコードする核酸は、Genbank accession no. AF414120, version no. AF414120.1 記録更新日 2010 年 3 月 11 日午前 01:28 に対応する。

50

ある態様では、OX40ポリペプチドは、ユニプロット/Swiss-Prot accession No. P16410に対応する。

【0238】

〔放射線療法との併用〕

本明細書に記載される治療は、例えば、CD25-ADCを有するTreg細胞等の免疫調節性細胞を標的として、被験体の免疫応答を誘導又は増強するものを含む。当該方法での免疫調節性細胞の標的化により、既存の抗原又は新たに提示された抗原に対する被験体の免疫応答のネガティブ調節が減少しうる。

【0239】

従って、本明細書に記載された治療は、有利には、被験体の免疫応答を誘導又は増強する他の治療と組み合わせうる。この文脈では、前臨床データ及び臨床データは、CD25-ADC投与と放射線療法との併用が有意な臨床的利益をもたらすことを示す。

10

【0240】

この利点は、(a) 抗原発現、抗原プロセッシング、主要組織適合性分子、及び共刺激シグナルのアップレギュレーションを介した腫瘍免疫原性の増大、(b) 免疫刺激に有利にサイトカインバランスをシフトさせることによる(例えば、免疫刺激性サイトカインの産生を増大させて)免疫抑制性腫瘍微小環境の克服、(c) 抗原提示及び免疫エフェクター細胞の腫瘍微小環境への動員(Ko et al., Ther Adv Med Oncol 2018, Vol. 10: 1-11, DOI:10.1177/1758834018768240を参照)を含む、異なるメカニズムの組み合わせにより、免疫学的に「冷」腫瘍を「温」腫瘍に変換する放射線療法の可能性から導き出される。次いで、腫瘍のこの免疫学的変換の効果は、CD25-ADC投与に起因する免疫調節性細胞の枯渇により増幅される。これと一致して、放射線療法及びPD1遮断後の腫瘍の再発及び再増殖は、腫瘍微小環境のTreg再増殖と関連する(Oweida et al., Clin Cancer Res July 24 2018 DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-1038)。

20

【0241】

従って、本明細書に記載の態様では、CD25-ADCは、放射線療法と併用投与される。

【0242】

本明細書中で用いられる用語「放射線療法」又は「放射線療法」は、悪性細胞を制御又は根絶するがん治療の部分としての電離放射線の医学的使用を意味し得る。放射線療法は、治癒的、補助的、又は緩和的治療に用いられる。放射線療法の適当なタイプには、従来の体外照射療法、定位放射線療法(例えば、Axesse、Cyberknife、Gamma Knife、Novalis、Primatom、Synergy、X-Knife、Tomotherapy又はTrilogy)、Intensity-Modulated Radiation Therapy、粒子線療法(例えば、陽子線療法)、密封小線源療法、放射線同位体の照射、術中放射線療法、Auger療法、Volumetric Modified Arch Therapy (VMAT)、Virtual Simulation、3次元原体照射療法、及び強度変調放射線療法がある。

30

【0243】

一実施形態では、放射線療法は、腫瘍を縮小させ、がん細胞を死滅させる高エネルギー放射線を用いる。放射線は、例えば、X線、ガンマ線、又は荷電粒子であり得る。放射線による細胞殺傷態様には、DNA損傷を直接、又は細胞内にフリーラジカルを発生させる、DNA損傷が含まれる。

40

【0244】

放射線は、体外に設置された装置によって照射されることもあれば(体外照射療法)、がん細胞のそばに置かれた放射性物質から照射されることもある(内照射療法、密封小線源治療ともいう)。全身放射線療法の一例では、放射性ヨウ素等の放射性物質が血液中を移動してがん細胞の殺傷に用いられる。

【0245】

50

好ましくは、放射線療法は、放射線の免疫抑制作用を最小限にするように設計されたレジメンで実施される。例えば、前臨床エビデンスは、12～18 Gyを超える高線量の放射線が腫瘍免疫原性を減弱させることを示す (Vanpouille-Box C., et al., Nat Commun 2017; 8: 15618)。さらに、循環リンパ球は特に放射線感受性が高いことが知られており (Yovino S., et al., Cancer Invest 2013; 31: 140 - 144参照)、これは、抗腫瘍免疫応答を刺激することを目的とした放射線療法レジメンが、(1)各治療で曝露される血管系の量、及び(2)治療レジメンにおける曝露回を模倣することを目的とすべきであることを示す。

【0246】

放射線量は、連続して、例えば、総所望の放射線量が照射されるまでの連続した日に、分割され、投与され得る。

【0247】

CD25 - ADCは、放射線治療前、放射線治療と同時に、又は放射線治療後に投与され得る。好ましくは、CD25 - ADCは、放射線療法後、例えば、同日又は放射線療法線量の完了の翌日に投与される。

【0248】

〔治療された疾患〕

本明細書に記載される治療は、被験体の免疫応答を誘導又は増強するものを含む。特に、特定の態様では、治療は、障害に関連する抗原に対する被験体の免疫応答を誘導又は増強して、障害を治療することを含む。

【0249】

いくつかの態様では、本明細書に記載される治療は、PBD薬物部分、即ち、毒素に結合された、即ち、リンカーによって共有結合的に結合された抗体を用いて免疫調節性細胞を標的化して、免疫応答を増強又は誘導する。薬物が抗体に抱合されない場合、PBD薬物には細胞毒性作用がある。従って、PBD薬物部分の生物学的活性は、抗体への結合により、調節される。本開示の抗体 - 薬物結合体(ADC)は、標的組織に有効量の細胞毒性剤を選択的に送達し、それにより、より選択性が高まり、すなわち、より有効量がより低くてすむ。当該方法での免疫調節性細胞の標的化により、既存の抗原又は新たに提示された抗原に対する被験体の免疫応答の負の調節が低下しうる。

【0250】

本明細書に記載される方法は、免疫応答をさらに増強及び/又は誘導するために、他の免疫応答刺激剤と併用して用いられうる。このアプローチは、例えば、単一の免疫刺激剤/方法の使用によっては克服されない高度な免疫抑制状態で有用性を発揮することが期待される。

【0251】

例えば、CD3 / DAA二重特異的T細胞エンゲージ剤(BiTEs)等の分子は、DAAを有する標的細胞に対して細胞傷害性T細胞の細胞殺傷活性を誘導するように機能する。従って、BiTEは、DAA担持細胞に対する免疫反応を刺激する (Zimmerman et al., International Immunology, Volume 27, Issue 1, January 2015, Pages 31 - 37参照)。BiTEのよく知られた例はBlinatumomab (CD3 / CD19 BiTE)であり、CLLやALL等のCD19陽性B細胞系列のがんの治療に用いられる (Robinson et al. Blood 2018 :blood-2018-02-830992を参照)。

【0252】

しかし、BiTEによって刺激された免疫反応は、例えば、(1)高レベルの免疫抑制細胞 (Ellerman, Methods, Volume 154, 1 February 2019, Pages 102-117参照)、及び/又は(2)BiTE自体による免疫調節性細胞の活性化 (Oristka et al. 2015, Oncoimmunology. 2015 Mar; 4(3): e994441参照)によって、抑制され得る。従って、本明細書中に記載された免疫調節性細胞の集団の免疫抑制活性を低下させる方法は、例えば、標的細胞を有するDAAに対する免疫応答をさらに増強するため、BiTEと組み合わせるのが有用であり得る。当該組み合わせは、最初の免疫刺激剤/方法(例えば、BiTE)の

10

20

30

40

50

効力が、T r e g s等のCD25 + v e免疫調節性細胞の集団の免疫抑制活性によって減少する患者集団において特に有用である。

【0253】

いくつかの態様では、本明細書に記載される治療は、標的細胞への細胞傷害性ADCの結合を通じた標的細胞の直接的殺傷、及び/又は「バースタンダー効果」を通じた、細胞傷害性ADCに直接的に結合される細胞の近傍での標的細胞の間接的殺傷により、免疫応答を増強又は誘導する（例えば、特許文献1を参照）。標的細胞の殺傷は、標的抗原、「見知らぬシグナル」、及び/又は「危険シグナル」を細胞外環境へ放出させて、そこで被験体の免疫系と相互作用し刺激しうる（例えば、非特許文献1を参照）。

【0254】

従って、一態様では、本開示は、被験体において免疫応答を誘導又は増強する方法を提供し、本方法は、CD25 - ADCを被験体に投与する工程を含む。免疫応答の誘導又は増強は、本明細書中で記載のように、免疫調節性細胞集団の免疫抑制活性の低下によるものであり得る。

【0255】

1つ態様では、本開示は、被験体にCD25 - ADCを投与することを含む、障害が障害関連抗原（DAA）で特徴付けられる、障害を治療又は予防する方法を提供する。

【0256】

いくつかの態様では、CD25 - ADCは、障害関連抗原と併用投与される。これは、DAAに対する免疫応答を誘導又は増強し、従って、同時投与されたDAAに関連する障害を治療する目的で行われ得る。DAAは、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、ペプチド模倣体、タンパク質をコードする核酸、ポリペプチド、ペプチド、ペプチド模倣体、糖、オリゴサッカライド、脂質、リン脂質、リポサッカライド、又はリポタンパク質であり得る。通常、DAAは、細胞表面抗原であり、これは、その正常な病原性状態で、被験体の免疫系の細胞及び分子に接近しうるように、細胞又は病原体の表面上に見出されることを意味する。

【0257】

さらなる態様では、本明細書に記載のCD25 - ADCが、被験体において免疫応答を誘導若しくは増強する場合の使用、又は障害が障害関連抗原（DAA）で特徴付けられる被験体を治療若しくは予防する場合の使用も提供される。本開示の他の態様は、被験体において免疫応答を誘導若しくは増強するため、又は障害が障害関連抗原（DAA）で特徴付けられる障害を治療若しくは予防するための薬剤の製造において、本明細書に記載されるCD25 - ADCの使用を提供する。

【0258】

当業者は、候補治療が障害関連抗原（DAA）を特徴とする特定の障害を治療するかを容易に決定しうる。例えば、特定の化合物によって提供される活性の評価に好都合に用いられうるアッセイは、以下に記載される。

【0259】

本明細書に記載される治療法は、増殖性障害の治療に用いられうる。用語「増殖性障害」は、インビトロ又はインビボにかかわらず、腫瘍性又は過形成性増殖等の望ましくない過剰又は異常な細胞の望ましくない又は制御されない細胞増殖に関する。

【0260】

増殖状態の例としては、新生物および腫瘍（例えば、組織球腫、神経膠腫、アストロサイトーマ、骨腫）、癌（例えば、肺癌、小細胞肺癌、消化器癌、腸癌、結腸癌、乳癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、肝臓癌、腎臓癌、膀胱癌などが挙げられるが、これらに限定されない、良性、前悪性、および悪性の細胞増殖が挙げられる。肺癌、小細胞肺癌、消化器癌、腸癌、大腸癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、肝臓癌、腎臓癌、膀胱癌、膵臓癌、脳癌、肉腫、骨肉腫、カポジ肉腫、メラノーマなど）、リンパ腫、白血病、乾癬、骨疾患、線維増殖性障害（例えば結合組織のもの）、および動脈硬化症など）。関心のある癌には、白血病および卵巣癌が含まれるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

## 【0261】

いかなるタイプの細胞を治療することができ、これには、肺、消化管（例えば、腸、結腸を含む）、乳房（乳腺）、卵巣、前立腺、肝臓（肝）、腎臓（腎）、膀胱、膵臓、脳、および皮膚が含まれるが、これらに限定されない。

## 【0262】

被験体となる増殖性疾患には、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、慢性リンパ性リンパ腫（CLL）、辺縁帯B細胞リンパ腫（MZBL）、及び白血病（ヘアリー細胞白血病（HCL）、有毛細胞白血病変異型（HCL-v）、急性骨髄性白血病（AML）、及び急性リンパ芽球性白血病（ALL）（フィラデルフィア染色体陽性ALL（Ph+ALL）又はフィラデルフィア染色体陰性ALL（Ph-ALL）など）[Fielding A., Haematologica. 2010 Jan; 95(1): 8-12]等のホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫があるが、これらに限定されない。

10

## 【0263】

特に興味深い増殖性障害には、Treg細胞等の調節性免疫細胞数の増加と関連するものが含まれる。これらには、慢性リンパ性リンパ腫（CLL）、T細胞性急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、及び急性骨髄性白血病（AML）等のB細胞性非ホジキンリンパ腫がある[Niedzwiecki et al., J.Immun.R., Vol.2018, Artilce ID 1292404]。

## 【0264】

古典的ホジキンリンパ腫には、結節硬化型、リンパ球優位型、リンパ球枯渇型及び混合型がある。ホジキンリンパ腫の亜型が定義されていない可能性がある。特定の態様では、本明細書の方法に従って検査された患者は、結節硬化型及び混合細胞型のホジキンリンパ腫を有する。

20

## 【0265】

増殖性疾患は、CD25+ve及びCD25-ve細胞の両方を含む新生物の存在によって特徴づけられる。

## 【0266】

増殖性疾患は、CD25-ve腫瘍細胞からなる新生物の存在を特徴とすることができ、所望により、CD25-ve腫瘍細胞はCD25+ve非腫瘍性細胞（CD25+ve Tregsなど）と関連する。

30

## 【0267】

標的腫瘍又は腫瘍細胞は、固形腫瘍の全部又は部分であることがある。

## 【0268】

固形腫瘍は、CD25+ve腫瘍細胞を含む、又はCD25+ve腫瘍細胞で構成される、非血液学的がんを含む新生物であり得る。固形腫瘍は、CD25+ve細胞（CD25+ve Tregなど）が浸潤した新生物であることがあり、当該固形腫瘍は、CD25の発現を欠くことがある（すなわち、CD25-ve腫瘍細胞を含む、又はCD25-ve腫瘍細胞を含む）。

## 【0269】

例えば、固形腫瘍は、浸潤性調節性T細胞（Treg; Menetrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15-28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1-10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118)等の、浸潤性T細胞が高レベルである腫瘍であり得る。従って、固形腫瘍は、膵臓がん、乳がん（トリプルネガティブ乳がんを含む）、結腸直腸がん、胃がん及び食道がん、黒色腫、非小細胞肺癌ん、卵巣がん、肝細胞がん、腎細胞がん、膀胱、及び頭頸部がんであり得る。

40

## 【0270】

固形腫瘍は、浸潤性調節性T細胞等の浸潤性T細胞が低レベルの腫瘍であることがある。

## 【0271】

あまり好ましくないが、固形腫瘍は、CD25+ve Tregs等のCD25+ve

50

細胞に関連又は浸潤していない腫瘍であってよい。

【0272】

ある実施態様では、腫瘍の高/低/無浸潤T細胞状態は、例えば、試料中のT細胞のFACS分析を用いて、T調節性細胞/Tエフェクターの比率を測定して決定される。ある実施態様では、T-調節性細胞/T-エフェクターの比率が少なくとも20であれば、浸潤T-細胞のレベルは「高い」と決定される。ある実施態様では、T-調節性細胞/T-エフェクターの比率が20未満であれば、浸潤T-細胞のレベルは「低い」と決定される。

【0273】

新生物又は腫瘍細胞は、確立された腫瘍の全部又は部分であることがある。本明細書に記載される「確立された腫瘍」は、例えば、ナイーブ被験体において診断又は同定された固形腫瘍等の腫瘍であり得る。

10

【0274】

ある場合、ナイーブ被験体は、本明細書に記載のように、免疫調節性細胞集団の免疫抑制活性を低下させるために未処理の被験体であり、例えば、抗CD25抗体又はCD25-ADCで処理される。ある場合、ナイーブ被験体は、本明細書で記載のように、まだADCx25で治療されていない被験体である。

【0275】

新生物又は新生物細胞は、循環腫瘍又は循環腫瘍細胞であり得る(CTC; Gupta et al. 2006, Cell. 127 (4): 679 - 95; Rack et al., 2014. Journal of the National Cancer Institute. 106 (5))。CTCは、転移性細胞(すなわち、被験体において転移性腫瘍を確立しうるCTC)であってよく、又はそれを含むことができる。

20

【0276】

本開示の治療法は、種々の増殖性障害の治療に用いられうることが企図される。例示的な状態又は過剰増殖性障害には、良性腫瘍又は悪性腫瘍;白血病、血液学的悪性腫瘍及びリンパ性悪性腫瘍が含まれる。その他には、自己免疫疾患及び移植片対宿主病(GVHD)を含む、ニューロン、グリア、星状細胞、視床下部、腺、マクロファージ、上皮、間質、胞胚腔、炎症、血管新生、及び免疫がある。

【0277】

一般に、治療すべき疾患又は障害は、がん等の過剰増殖性疾患である。本明細書において治療されるがんの例としては、以下があげられるがこれらに限定されない:がん種、リンパ種、芽腫、肉腫及び白血病、又は、リンパ球性悪性腫瘍。当該がんのより特定の例としては、扁平上皮がん(例えば、上皮性扁平上皮がん)、肺がん(小細胞肺がん、非小細胞肺がん、肺腺がん及び肺扁平上皮がん、腹膜がん、肝細胞がん、胃がん(消化管がん、膵がん、膠芽腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝がん、膀胱がん、肝細胞がん、乳がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、子宮内膜がん、唾液腺がん、腎臓がん、前立腺がん、外陰がん、甲状腺がん、肝がん、肛門がん、陰茎がん、並びに頭頸部がん)があげられる。

30

【0278】

本開示の治療法は、腫瘍関連抗原(TAA)で特徴付けられるいかなる増殖性障害の治療に用いられうることが企図される。通常、TAAは、(1)腫瘍細胞上のみで発現されるか、又は(2)非腫瘍細胞(すなわち、正常細胞)と比較して、腫瘍細胞により高いレベルで発現されるかのいずれかである抗原である。TAAはしばしば腫瘍細胞の表面に存在する抗原である。

40

【0279】

〔腫瘍関連抗原〕

いくつかの態様では、TAAは、以下からなる群から選択される:

(1) BMPR1B(骨形成タンパク質受容体型IB)

【0280】

## 【表 1 5】

ヌクレオチド

Genbank accession no. NM\_001203  
 Genbank version no. NM\_001203.2 GI:169790809  
 Genbank record update date: Sep 23, 2012 02:06 PM

ポリペプチド

Genbank accession no. NP\_001194  
 Genbank version no. NP\_001194.1 GI:4502431  
 Genbank record update date: Sep 23, 2012 02:06 PM

相互参照

ten Dijke, P., *et al Science* 264 (5155): 101-104 (1994), *Oncogene* 14 10 (11):1377-1382 (1997); WO2004/063362 (Claim 2); WO2003/042661 (Claim 12); US2003/134790-A1 (Page 38-39); WO2002/102235 (Claim 13; Page 296); WO2003/055443 (Page 91-92); WO2002/99122 (Example 2; Page 528-530); WO2003/029421 (Claim 6); WO2003/024392 (Claim 2; Fig 112); WO2002/98358 (Claim 1; Page 183); WO2002/54940 (Page 100-101); WO2002/59377 (Page 349-350); WO2002/30268 (Claim 27; Page 376); 15 WO2001/48204 (Example; Fig 4); NP\_001194 bone morphogenetic protein receptor, type IB /pid=NP\_001194.1.; MIM:603248; AY065994

10

( 2 ) E 1 6 ( L A T 1 、 S L C 7 A 5 )

## 【 0 2 8 1 】

## 【表 1 6】

ヌクレオチド

Genbank accession no. NM\_003486  
 Genbank version no. NM\_003486.5 GI:71979931  
 Genbank record update date: Jun 27, 2012 12:06 PM

20

ポリペプチド

Genbank accession no. NP\_003477  
 Genbank version no. NP\_003477.4 GI:71979932  
 Genbank record update date: Jun 27, 2012 12:06 PM

相互参照

*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 255 (2), 283-288 (1999), *Nature* 395 (6699):288-291 (1998), Gaugitsch, H.W., *et al* (1992) *J. Biol. Chem.* 267 (16):11267-11273; WO2004/048938 (Example 2); WO2004/032842 (Example IV); WO2003/042661 (Claim 12); WO2003/016475 (Claim 1); WO2002/78524 (Example 2); WO2002/99074 (Claim 19; Page 127-129); WO2002/86443 (Claim 27; Pages 222, 393); WO2003/003906 (Claim 10; Page 293); WO2002/64798 (Claim 33; Page 93-95); WO2000/14228 (Claim 5; Page 133-136); US2003/224454 (Fig 3); 25 WO2003/025138 (Claim 12; Page 150); NP\_003477 solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+system), member 5 /pid=NP\_003477.3 - Homo sapiens; MIM:600182.; NM\_015923.

30

( 3 ) S T E A P 1 ( 前立腺の6回膜貫通上皮抗原 )

## 【 0 2 8 2 】

## 【表 17】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM\_012449  
 Genbank version no. NM\_012449.2 GI:22027487  
 Genbank record update date: Sep 9, 2012 02:57 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_036581  
 Genbank version no. NP\_036581.1 GI:9558759  
 Genbank record update date: Sep 9, 2012 02:57 PM

**相互参照**

*Cancer Res.* 61 (15), 5857-5860 (2001), Hubert, R.S., *et al* (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96 (25):14523-14528; WO2004/065577 (Claim 6); WO2004/027049 (Fig 1L); EP1394274 (Example 11); WO2004/016225 (Claim 2); WO2003/042661 (Claim 12); US2003/157089 (Example 5); US2003/185830 (Example 5); US2003/064397 (Fig 2); WO2002/89747 (Example 5; Page 618-619); WO2003/022995 (Example 9; Fig 13A, 35 Example 53; Page 173, Example 2; Fig 2A); six transmembrane epithelial antigen of the prostate; MIM:604415.

10

( 4 ) 0 7 7 2 P ( C A 1 2 5 、 M U C 1 6 )

## 【 0 2 8 3 】

## 【表 18】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. AF361486  
 Genbank version no. AF361486.3 GI:34501466  
 Genbank record update date: Mar 11, 2010 07:56 AM

20

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAK74120  
 Genbank version no. AAK74120.3 GI:34501467  
 Genbank record update date: Mar 11, 2010 07:56 AM

**相互参照**

*J. Biol. Chem.* 276 (29):27371-27375 (2001); WO2004/045553 (Claim 14); WO2002/92836 (Claim 6; Fig 12); WO2002/83866 (Claim 15; Page 116-121); US2003/124140 (Example 16); GI:34501467;

( 5 ) M P F ( M P F 、 M S L N 、 S M R 、 巨核球増強因子、メソテリン )

30

## 【 0 2 8 4 】

## 【表 19】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM\_005823  
 Genbank version no. NM\_005823.5 GI:293651528  
 Genbank record update date: Sep 2, 2012 01:47 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_005814  
 Genbank version no. NP\_005814.2 GI:53988378  
 Genbank record update date: Sep 2, 2012 01:47 PM

**相互参照**

Yamaguchi, N., *et al Biol. Chem.* 269 (2), 805-808 (1994), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96 (20):11531-11536 (1999), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93 10 (1):136-140 (1996), *J. Biol. Chem.* 270 (37):21984-21990 (1995); WO2003/101283 (Claim 14); (WO2002/102235 (Claim 13; Page 287-288); WO2002/101075 (Claim 4; Page 308-309); WO2002/71928 (Page 320-321); WO94/10312 (Page 52-57); IM:601051.

40

( 6 ) N a p i 3 b ( N A P I - 3 B 、 N P T I I b 、 S L C 3 4 A 2 、 溶質キャリア  
 アファミリー 3 4 ( リン酸ナトリウム ) ) 、  
 メンバー 2 、 I I 型ナトリウム依存性リン酸トランスポーター 3 b )

## 【 0 2 8 5 】

## 【表 2 0】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM\_006424  
 Genbank version no. NM\_006424.2 GI:110611905  
 Genbank record update date: Jul 22, 2012 03:39 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_006415  
 Genbank version no. NP\_006415.2 GI:110611906  
 Genbank record update date: Jul 22, 2012 03:39 PM

**相互参照**

*J. Biol. Chem.* 277 (22):19665-19672 (2002), *Genomics* 62 (2):281-284 (1999), Feild, J.A., *et al* (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 258 (3):578-582; WO2004/022778 (Claim 2); EP1394274 (Example 11); WO2002/102235 (Claim 13; Page 20 326); EP0875569 (Claim 1; Page 17-19); WO2001/57188 (Claim 20; Page 329); WO2004/032842 (Example IV); WO2001/75177 (Claim 24; Page 139-140); MIM:604217.

10

( 7 ) S e m a 5 b ( F L J 1 0 3 7 2 , K I A A 1 4 4 5 , M m . 4 2 0 1 5 , S E M A 5 B , S E M A G , セマフォリン 5 b H l o g , 2 5 セマドメイン、7つのトロンボスポンジン反復 ( 1 型及び 1 型様 ) 、膜貫通ドメイン ( T M ) と短い細胞質ドメイン ( セマフォリン ) 5 B )

【 0 2 8 6 】

## 【表 2 1】

20

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. AB040878  
 Genbank version no. AB040878.1 GI:7959148  
 Genbank record update date: Aug 2, 2006 05:40 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. BAA95969  
 Genbank version no. BAA95969.1 GI:7959149  
 Genbank record update date: Aug 2, 2006 05:40 PM

**相互参照**

Nagase T., *et al* (2000) *DNA Res.* 7 (2):143-150; WO2004/000997 (Claim 1); WO2003/003984 (Claim 1); WO2002/06339 (Claim 1; Page 50); WO2001/88133 (Claim 1; Page 41-43, 48-58); WO2003/054152 (Claim 20); WO2003/101400 (Claim 11); Accession: 30 Q9P283; Genew; HGNC:10737

30

( 8 ) P S C A h l g ( 2 7 0 0 0 5 0 C 1 2 R i k , C 5 3 0 0 0 8 O 1 6 R i k , R I K E N c D N A 2 7 0 0 0 5 0 C 1 2 , R I K E N c D N A 2 7 0 0 0 5 0 C 1 2 遺伝子 )

【 0 2 8 7 】

## 【表 2 2】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. AY358628  
 Genbank version no. AY358628.1 GI:37182377  
 Genbank record update date: Dec 1, 2009 04:15 AM

40

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAQ88991  
 Genbank version no. AAQ88991.1 GI:37182378  
 Genbank record update date: Dec 1, 2009 04:15 AM

**相互参照**

Ross *et al* (2002) *Cancer Res.* 62:2546-2553; US2003/129192 (Claim 2); US2004/044180 (Claim 12); US2004/044179 35 (Claim 11); US2003/096961 (Claim 11); US2003/232056 (Example 5); WO2003/105758 16 (Claim 12); US2003/206918 (Example 5); EP1347046 (Claim 1); WO2003/025148 (Claim 20); GI:37182378.

50

## ( 9 ) E T B R ( エンドセリン B 型受容体 )

【 0 2 8 8 】

【 表 2 3 】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. AY275463

Genbank version no. AY275463.1 GI:30526094

Genbank record update date: Mar 11, 2010 02:26 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAP32295

Genbank version no. AAP32295.1 GI:30526095

Genbank record update date: Mar 11, 2010 02:26 AM

**相互参照**

Nakamuta M., *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* 177, 34-39, 1991; Ogawa Y., *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* 178, 248-255, 1991; Arai H., *et al Jpn. Circ. J.* 56, 1303-1307, 1992; Arai H., *et al J. Biol. Chem.* 268, 3463-3470, 1993; Sakamoto A., Yanagisawa M., *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* 178, 656-663, 1991; Elshourbagy N.A., *et al J. Biol. Chem.* 268, 3873-3879, 1993; Haendler B., *et al J. Cardiovasc. Pharmacol.* 20, s1-S4, 1992; Tsutsumi M., *et al Gene* 228, 43-49, 1999; Strausberg R.L., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 16899-16903, 2002; Bourgeois C., *et al J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 3116-3123, 1997; Okamoto Y., *et al Biol. Chem.* 272, 21589-21596, 1997; Verheij J.B., *et al Am. J. Med. Genet.* 108, 223-225, 2002; Hofstra R.M.W., *et al Eur. J. Hum. Genet.* 5, 180-185, 1997; Puffenberger E.G., *et al Cell* 79, 1257-1266, 1994; Attie T., *et al, Hum. Mol. Genet.* 4, 2407-15 2409, 1995; Auricchio A., *et al Hum. Mol. Genet.* 5:351-354, 1996; Amiel J., *et al Hum. Mol. Genet.* 5, 355-357, 1996; Hofstra R.M.W., *et al Nat. Genet.* 12, 445-447, 1996; Svensson P.J., *et al Hum. Genet.* 103, 145-148, 1998; Fuchs S., *et al Mol. Med.* 7, 115-124, 2001; Pingault V., *et al (2002) Hum. Genet.* 111, 198-206; WO2004/045516 (Claim 1); WO2004/048938 (Example 2); WO2004/040000 (Claim 151); WO2003/087768 (Claim 1); 20 WO2003/016475 (Claim 1); WO2003/016475 (Claim 1); WO2002/61087 (Fig 1); WO2003/016494 (Fig 6); WO2003/025138 (Claim 12; Page 144); WO2001/98351 (Claim 1; Page 124-125); EP0522868 (Claim 8; Fig 2); WO2001/77172 (Claim 1; Page 297-299); US2003/109676; US6518404 (Fig 3); US5773223 (Claim 1a; Col 31-34); WO2004/001004.

## ( 1 0 ) M S G 7 8 3 ( R N F 1 2 4 、 推定タンパク質 F L J 2 0 3 1 5 )

【 0 2 8 9 】

【 表 2 4 】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM\_017763

Genbank version no. NM\_017763.4 GI:167830482

Genbank record update date: Jul 22, 2012 12:34 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_060233

Genbank version no. NP\_060233.3 GI:56711322

Genbank record update date: Jul 22, 2012 12:34 AM

**相互参照**

WO2003/104275 (Claim 1); WO2004/046342 (Example 2); WO2003/042661 (Claim 12); WO2003/083074 (Claim 14; Page 61); WO2003/018621 (Claim 1); WO2003/024392 (Claim 2; Fig 93); WO2001/66689 (Example 6); LocusID:54894.

( 1 1 ) S T E A P 2 ( H G N C \_ \_ 8 6 3 9 、 I P C A - 1 、 P C A N A P 1 、 S T A M P 1 、 S T E A P 2 、 S T M P 、 前立腺がん関連遺伝子 1 、 前立腺がん関連タンパク質 1 、 前立腺 2 の 6 個の膜貫通上皮抗原、 6 回膜貫通前立腺タンパク質 )

【 0 2 9 0 】

10

20

30

40

## 【表 2 5】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. AF455138

Genbank version no. AF455138.1 GI:22655487

Genbank record update date: Mar 11, 2010 01:54 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAN04080

Genbank version no. AAN04080.1 GI:22655488

Genbank record update date: Mar 11, 2010 01:54 AM

**相互参照**

Lab. Invest. 82 (11):1573-1582 (2002)); WO2003/087306; US2003/064397 (Claim 1; Fig 1);  
 WO2002/72596 (Claim 13; Page 54-55); WO2001/72962 (Claim 1; Fig 4B); 35  
 WO2003/104270 (Claim 11); WO2003/104270 (Claim 16); US2004/005598 (Claim 22);  
 WO2003/042661 (Claim 12); US2003/060612 (Claim 12; Fig 10); WO2002/26822 (Claim 23;  
 Fig 2); WO2002/16429 (Claim 12; Fig 10); GI:22655488.

10

( 1 2 ) T r p M 4 ( B R 2 2 4 5 0 、 F L J 2 0 0 4 1 、 T R P M 4 、 T R P M 4  
 B 、 一 過 性 受 容 体 電 位 陽 イ オン 5 チ ャ ン ネ ル 、 サ ブ フ ァ ミ リ ー M 、 メ ン バ ー 4 )

【 0 2 9 1 】

## 【表 2 6】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM\_017636

Genbank version no. NM\_017636.3 GI:304766649

Genbank record update date: Jun 29, 2012 11:27 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_060106

Genbank version no. NP\_060106.2 GI:21314671

Genbank record update date: Jun 29, 2012 11:27 AM

**相互参照**

Xu, X.Z., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98 (19):10692-10697 (2001), *Cell* 109 (3):397-  
 407 (2002), *J. Biol. Chem.* 278 (33):30813-30820 (2003)); US2003/143557 (Claim 4);  
 WO2000/40614 (Claim 14; Page 100-103); WO2002/10382 (Claim 1; Fig 9A);  
 WO2003/042661 (Claim 12); WO2002/30268 (Claim 27; Page 391); US2003/219806 (Claim  
 4); WO2001/62794 (Claim 10 14; Fig 1A-D); MIM:606936.

30

( 1 3 ) C R I P T O ( C R 、 C R 1 、 C R G F 、 C R I P T O 、 T D G F 1 、 奇  
 形 が ん 由 来 増 殖 因 子 )

【 0 2 9 2 】

## 【表 2 7】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM\_003212

Genbank version no. NM\_003212.3 GI:292494881

Genbank record update date: Sep 23, 2012 02:27 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_003203

Genbank version no. NP\_003203.1 GI:4507425

Genbank record update date: Sep 23, 2012 02:27 PM

**相互参照**

Ciccociola, A., *et al EMBO J.* 8 (7):1987-1991 (1989), *Am. J. Hum. Genet.* 49 (3):555-565  
 (1991)); US2003/224411 (Claim 1); WO2003/083041 (Example 1); WO2003/034984 (Claim  
 12); WO2002/88170 (Claim 2; Page 52-53); WO2003/024392 (Claim 2; Fig 58);  
 WO2002/16413 (Claim 1; Page 94-95, 105); WO2002/22808 (Claim 2; Fig 1); US5854399  
 (Example 2; Col 17-18); US5792616 (Fig 2); MIM:187395.

40

( 1 4 ) C D 2 1 ( C R 2 ( 補 体 受 容 体 2 ) 又 は C 3 D R ( C 3 d / エ プ ス タ イ ン バ  
 ー ウ イ ル ス 受 容 体 ) ) 又 は

50

H s . 7 3 7 9 2 )

【 0 2 9 3 】

【 表 2 8 】

ヌクレオチド

Genbank accession no M26004

Genbank version no. M26004.1 GI:181939

Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:47 AM

ポリペプチド

Genbank accession no. AAA35786

Genbank version no. AAA35786.1 GI:181940

Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:47 AM

10

相互参照

Fujisaku *et al* (1989) *J. Biol. Chem.* 264 (4):2118-2125; Weis J.J., *et al J. Exp. Med.* 167, 1047-1066, 1988; Moore M., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 84, 9194-9198, 1987; Barel M., *et al Mol. Immunol.* 35, 1025-1031, 1998; Weis J.J., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83, 5639-5643, 1986; Sinha S.K., *et al* (1993) *J. Immunol.* 150, 5311-5320; WO2004/045520 (Example 4); US2004/005538 (Example 1); WO2003/062401 (Claim 9); WO2004/045520 (Example 4); WO91/02536 (Fig 9.1-9.9); WO2004/020595 (Claim 1); Accession: P20023; Q13866; Q14212; EMBL; M26004; AAA35786.1.

( 1 5 ) C D 7 9 b ( C D 7 9 B 、 C D 7 9 、 I G b ( 免疫グロブリン関連 ) 、  
B 2 9 )

20

【 0 2 9 4 】

【 表 2 9 】

ヌクレオチド

Genbank accession no NM\_000626

Genbank version no. NM\_000626.2 GI:90193589

Genbank record update date: Jun 26, 2012 01:53 PM

ポリペプチド

Genbank accession no. NP\_000617

Genbank version no. NP\_000617.1 GI:11038674

Genbank record update date: Jun 26, 2012 01:53 PM

30

相互参照

*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2003) 100 (7):4126-4131, *Blood* (2002) 100 (9):3068-3076, Muller *et al* (1992) *Eur. J. Immunol.* 22 (6):1621-1625; WO2004/016225 (claim 2, Fig 140); WO2003/087768, US2004/101874 (claim 1, page 102); WO2003/062401 (claim 9); WO2002/78524 (Example 2); US2002/150573 (claim 35 5, page 15); US5644033; WO2003/048202 (claim 1, pages 306 and 309); WO 99/58658, US6534482 (claim 13, Fig 17A/B); WO2000/55351 (claim 11, pages 1145-1146); MIM:147245

( 1 6 ) F c R H 2 ( I F G P 4 、 I R T A 4 、 S P A P 1 A ( ホスファターゼアン  
カータンパク質 5 1 a を含む S H 2 ドメイン ) 、 S P A P 1 B 、 S P A P 1 C )

40

【 0 2 9 5 】

## 【表 3 0】

ヌクレオチド

Genbank accession no NM\_030764  
 Genbank version no. NM\_030764.3 GI:227430280  
 Genbank record update date: Jun 30, 2012 12:30 AM

ポリペプチド

Genbank accession no. NP\_110391  
 Genbank version no. NP\_110391.2 GI:19923629  
 Genbank record update date: Jun 30, 2012 12:30 AM

相互参照

AY358130); *Genome Res.* 13 (10):2265-2270 (2003), *Immunogenetics* 54 (2):87-95 (2002),  
*Blood* 99 (8):2662-2669 (2002), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98 (17):9772-9777 (2001), Xu,  
 M.J., *et al* (2001) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 280 (3):768-775; WO2004/016225  
 (Claim 2); WO2003/077836; WO2001/38490 (Claim 5; Fig 18D-1-18D-2); WO2003/097803  
 (Claim 12);  
 10 WO2003/089624 (Claim 25);: MIM:606509.

10

( 1 7 ) H E R 2 ( E r b B 2 )

## 【 0 2 9 6 】

## 【表 3 1】

ヌクレオチド

Genbank accession no M11730  
 Genbank version no. M11730.1 GI:183986  
 Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:47 AM

20

ポリペプチド

Genbank accession no. AAA75493  
 Genbank version no. AAA75493.1 GI:306840  
 Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:47 AM

相互参照

Coussens L., *et al Science* (1985) 230(4730):1132-1139; Yamamoto T., *et al Nature* 319,  
 230-234, 1986; Semba K., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82, 6497-6501, 1985; Swiercz  
 J.M., *et al J. Cell Biol.* 165, 869- 15 880, 2004; Kuhns J.J., *et al J. Biol. Chem.* 274, 36422-  
 36427, 1999; Cho H.-S., *et al Nature* 421, 756-760, 2003; Ehsani A., *et al* (1993) *Genomics*  
 15, 426-429; WO2004/048938 (Example 2); WO2004/027049 (Fig 11); WO2004/009622;  
 WO2003/081210;  
 WO2003/089904 (Claim 9); WO2003/016475 (Claim 1); US2003/118592; WO2003/008537  
 (Claim 1); WO2003/055439 (Claim 29; Fig 1A-B); WO2003/025228 (Claim 37; Fig 5C);  
 20 WO2002/22636 (Example 13; Page 95-107); WO2002/12341 (Claim 68; Fig 7);  
 WO2002/13847 (Page 71-74); WO2002/14503 (Page 114-117); WO2001/53463 (Claim 2;  
 Page 41-46); WO2001/41787 (Page 15); WO2000/44899 (Claim 52; Fig 7); WO2000/20579  
 (Claim 3; Fig 2); US5869445 (Claim 3; Col 31-38); WO9630514 (Claim 2; Page 56-61);  
 EP1439393 (Claim 7); WO2004/043361 (Claim 7); WO2004/022709; WO2001/00244  
 25 (Example 3; Fig 4); Accession: P04626; EMBL; M11767; AAA35808.1. EMBL; M11761;  
 AAA35808.1

30

抗体

## 【 0 2 9 7 】

【表 3 2】

Abbott: US20110177095

例えば、配列番号 3 (CDR-H1)、配列番号 4 (CDR-H2)、配列番号 5 (CDR-H3)、配列番号 104 及び/又は配列番号 6 (CDR-L1)、配列番号 7 (CDR-L2)、及び配列番号 8 (CDR-L3) のアミノ酸配列を有する CDR と全体的に少なくとも 80% の配列同一性を有する CDR を含む抗体であって、抗 HER2 抗体又は抗 HER2 結合断片は、配列番号 1 の VH 及び配列番号 2 の VL を有する抗体と比較して免疫原性が低下している抗体。

Biogen: US20100119511

例えば、ATCC 受託番号 PTA-10355、PTA-10356、PTA-10357、PTA-10358  
例えば、BIB71F10 (配列番号 11、13)、BIIB69A09 (配列番号 15、17)、BIB67F10 (配列番号 19、21)、BIB67F11 (配列番号 23、25)、BIB66A12 (配列番号 27、29)、BIIB66C01 (配列番号 31、33)、BIB65C10 (配列番号 35、37)、BIB65H09 (配列番号 39、41) 及び BIIB65B03 (配列番号 43、45) からなる群より選択される抗体由来の CDRs、又は前記 CDRs と同一であるか又は 2 つ以下が改変された CDR の 6 つすべての CDR を含む HER2 に結合する精製抗体分子。

10

Herceptin (Genentech) - US6,054,297; ATCC accession no. CRL-10463 (Genentech)

Pertuzumab (Genentech)

US20110117097

例えば、配列番号 15 及び 16、配列番号 17 及び 18、配列番号 23 及び 24、ATCC 受託番号 HB-12215、HB-12216、CRL 10463、HB-12697 を参照のこと。

US20090285837

20

【 0 2 9 8 】

【表 3 3】

US20090202546

for example, ATCC accession numbers: HB-12215, HB-12216, CRL 10463, HB-12698.

US20060088523

— 例えば、ATCC 受託番号 HB-12215、HB-12216

— 例えば、配列番号 3 及び 4 の可変軽及び可変重アミノ酸配列を各々含む抗体。

— 例えば、配列番号 15 及び 23 から選択される軽鎖アミノ酸配列、並びに配列番号 16 及び 24 から選択される重鎖アミノ酸配列を含む抗体

30

US20060018899

— 例えば、ATCC 受託番号: (7C2) HB-12215、(7F3) HB-12216、(4D5) CRL-10463、(2C4) HB-12697;

— 例えば、配列番号 23 のアミノ酸配列を含む抗体、又はその脱アミド化及び/又は酸化された変種。

US2011/0159014

— 例えば、配列番号 1”の超可変領域を含む軽鎖可変ドメインを有する抗体

— 例えば、配列番号 2 の超可変領域を含む重鎖可変ドメインを有する抗体。

40

US20090187007

GlycoTape: TrasGEX antibody <http://www.glycotape.com/pipeline>

For example, see International Joint Cancer Institute and Changhai Hospital Cancer Cent: HMTI-Fc Ab - Gao J., et al *BMB Rep.* 2009 Oct 31;42(10):636-41.

Symphogen: US20110217305

Union Stem Cell & Gene Engineering, China - Liu HQ., et al *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2010 May;26(5):456-8.

【 0 2 9 9 】

【 表 3 4 】

ヌクレオチド

Genbank accession no M18728

Genbank version no. M18728.1 GI:189084

Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:48 AM

ポリペプチド

Genbank accession no. AAA59907

Genbank version no. AAA59907.1 GI:189085

Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:48 AM

相互参照

Barnett T., *et al Genomics* 3, 59-66, 1988; Tawaragi Y., *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* 150, 89-96, 1988; Strausberg R.L., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99:16899-16903, 2002; WO2004/063709; EP1439393 (Claim 7); WO2004/044178 (Example 4); WO2004/031238; WO2003/042661 (Claim 12); WO2002/78524 (Example 2); WO2002/86443 (Claim 27; Page 427); WO2002/60317 (Claim 2); Accession: P40199; Q14920; EMBL; M29541; AAA59915.1. EMBL; M18728.

10

( 1 9 ) M D P ( D P E P 1 )

【 0 3 0 0 】

【 表 3 5 】

ヌクレオチド

Genbank accession no BC017023

Genbank version no. BC017023.1 GI:16877538

Genbank record update date: Mar 6, 2012 01:00 PM

ポリペプチド

Genbank accession no. AAH17023

Genbank version no. AAH17023.1 GI:16877539

Genbank record update date: Mar 6, 2012 01:00 PM

相互参照

*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99 (26):16899-16903 (2002); WO2003/016475 (Claim 1); WO2002/64798 (Claim 33; Page 85- 87); JP05003790 (Fig 6-8); WO99/46284 (Fig 9); MIM:179780.

30

( 2 0 ) I L 2 0 R - a l p h a ( I L 2 0 R a , Z C Y T O R 7 )

【 0 3 0 1 】

## 【表 3 6】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no AF184971

Genbank version no. AF184971.1 GI:6013324

Genbank record update date: Mar 10, 2010 10:00 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAF01320

Genbank version no. AAF01320.1 GI:6013325

Genbank record update date: Mar 10, 2010 10:00 PM

**相互参照**

Clark H.F., *et al Genome Res.* 13, 2265-2270, 2003; Mungall A.J., *et al Nature* 425, 805-811, 2003; Blumberg H., *et al Cell* 104, 9-19, 2001; Dumoutier L., *et al J. Immunol.* 167, 3545-3549, 2001; Parrish-Novak J., *et al J. Biol. Chem.* 277, 47517-47523, 2002; Pletnev S., *et al* (2003) *10 Biochemistry* 42:12617-12624; Sheikh F., *et al* (2004) *J. Immunol.* 172, 2006-2010; EP1394274 (Example 11); US2004/005320 (Example 5); WO2003/029262 (Page 74-75); WO2003/002717 (Claim 2; Page 63); WO2002/22153 (Page 45-47); US2002/042366 (Page 20-21); WO2001/46261 (Page 57-59); WO2001/46232 (Page 63-65); WO98/37193 (Claim 1; Page 55-59); Accession: Q9UHF4; Q6UWA9; Q96SH8; EMBL; AF184971; AAF01320.1.

10

## ( 2 1 ) プレビカン ( B C A N 、 B E H A B )

## 【 0 3 0 2 】

## 【表 3 7】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no AF229053

Genbank version no. AF229053.1 GI:10798902

Genbank record update date: Mar 11, 2010 12:58 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAG23135

Genbank version no. AAG23135.1 GI:10798903

Genbank record update date: Mar 11, 2010 12:58 AM

**相互参照**

Gary S.C., *et al Gene* 256, 139-147, 2000; Clark H.F., *et al Genome Res.* 13, 2265-2270, 2003; Strausberg R.L., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 16899-16903, 2002; US2003/186372 (Claim 11); US2003/186373 (Claim 11); US2003/119131 (Claim 1; Fig 52); US2003/119122 (Claim 1; 20 Fig 52); US2003/119126 (Claim 1); US2003/119121 (Claim 1; Fig 52); US2003/119129 (Claim 1); US2003/119130 (Claim 1); US2003/119128 (Claim 1; Fig 52); US2003/119125 (Claim 1); WO2003/016475 (Claim 1); WO2002/02634 (Claim 1)

30

## ( 2 2 ) E p h B 2 R ( D R T , E R K , H e k 5 , E P H T 3 , T y r o 5 )

## 【 0 3 0 3 】

## 【表 3 8】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM\_004442

Genbank version no. NM\_004442.6 GI:111118979

Genbank record update date: Sep 8, 2012 04:43 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_004433

Genbank version no. NP\_004433.2 GI:21396504

Genbank record update date: Sep 8, 2012 04:43 PM

**相互参照**

Chan, J. and Watt, V.M., *Oncogene* 6 (6), 1057-1061 (1991) *Oncogene* 10 (5):897-905 (1995), *Annu. Rev. Neurosci.* 21:309-345 (1998), *Int. Rev. Cytol.* 196:177-244 (2000); WO2003042661 (Claim 12); WO200053216 (Claim 1; Page 41); WO2004065576 (Claim 1); WO2004020583 (Claim 9); WO2003004529 (Page 128-132); WO200053216 (Claim 1; Page 42); MIM:600997.

10

( 2 3 ) A S L G 6 5 9 ( B 7 h )

## 【 0 3 0 4 】

## 【表 3 9】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. AX092328

Genbank version no. AX092328.1 GI:13444478

Genbank record update date: Jan 26, 2011 07:37 AM

**相互参照**

US2004/0101899 (Claim 2); WO2003104399 (Claim 11); WO2004000221 (Fig 3); US2003/165504 (Claim 1); US2003/124140 (Example 2); US2003/065143 (Fig 60); WO2002/102235 (Claim 13; Page 299); US2003/091580 (Example 2); WO2002/10187 (Claim 6; Fig 10); WO2001/94641 (Claim 12; Fig 7b); WO2002/02624 (Claim 13; Fig 1A-1B); US2002/034749 (Claim 54; Page 45-46); WO2002/06317 (Example 2; Page 320-321, Claim 34; Page 321-322); WO2002/71928 (Page 468-469); WO2002/02587 (Example 1; Fig 1); WO2001/40269 (Example 3; Pages 190-192); WO2000/36107 (Example 2; Page 205-207); WO2004/053079 (Claim 12); WO2003/004989 (Claim 1); WO2002/71928 (Page 233-234, 452-453); WO 01/16318.

30

( 2 4 ) P S C A ( 前立腺幹細胞抗原前駆体 )

## 【 0 3 0 5 】

## 【表 4 0】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. AJ297436

Genbank version no. AJ297436.1 GI:9367211

Genbank record update date: Feb 1, 2011 11:25 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. CAB97347

Genbank version no. CAB97347.1 GI:9367212

Genbank record update date: Feb 1, 2011 11:25 AM

**相互参照**

Reiter R.E., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 1735-1740, 1998; Gu Z., *et al Oncogene* 19, 1288-1296, 2000; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2000) 275(3):783-788; WO2004/022709; EP1394274 (Example 11); US2004/018553 (Claim 17); WO2003/008537 (Claim 1); WO2002/81646 (Claim 1; Page 164); WO2003/003906 (Claim 10; Page 288); WO2001/40309 (Example 1; Fig 17); US2001/055751 (Example 1; Fig 1b); WO2000/32752 (Claim 18; Fig 1); WO98/51805 (Claim 17; Page 97); WO98/51824 (Claim 10; Page 94); WO98/40403 (Claim 2; Fig 1B); Accession: O43653; EMBL; AF043498; AAC39607.1

40

50

( 2 5 ) G E D A

【 0 3 0 6 】

【 表 4 1 】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no AY260763

Genbank version no. AY260763.1 GI:30102448

Genbank record update date: Mar 11, 2010 02:24 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAP14954

Genbank version no. AAP14954.1 GI:30102449

Genbank record update date: Mar 11, 2010 02:24 AM

10

**相互参照**

AP14954 lipoma HMGIC fusion-partnerlike protein /pid=AAP14954.1 - Homo sapiens (human); WO2003/054152 (Claim 20); WO2003/000842 (Claim 1); WO2003/023013 (Example 3, Claim 20); US2003/194704 (Claim 45); GI:30102449;

( 2 6 ) B A F F - R ( B 細胞活性化因子受容体、 B L y S 受容体 3、 B R 3 )

【 0 3 0 7 】

【 表 4 2 】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no AF116456

Genbank version no. AF116456.1 GI:4585274

Genbank record update date: Mar 10, 2010 09:44 PM

20

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAD25356

Genbank version no. AAD25356.1 GI:4585275

Genbank record update date: Mar 10, 2010 09:44 PM

**相互参照**

BAFF receptor /pid=NP\_443177.1 - Homo sapiens: Thompson, J.S., *et al Science* 293 (5537), 2108-2111 (2001); WO2004/058309; WO2004/011611; WO2003/045422 (Example; Page 32-33); WO2003/014294 (Claim 35; Fig 6B); WO2003/035846 (Claim 70; Page 615-616); WO2002/94852 (Col 136-137); WO2002/38766 25 (Claim 3; Page 133); WO2002/24909 (Example 3; Fig 3); MIM:606269; NP\_443177.1; NM\_052945\_1; AF132600

30

( 2 7 ) C D 2 2 ( B 細胞受容体 C D 2 2 - B アイソフォーム、 B L - C A M、 L y b - 8、 L y b 8、 S I G L E C - 2、 F L J 2 2 8 1 4 )

【 0 3 0 8 】

【 表 4 3 】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no AK026467

Genbank version no. AK026467.1 GI:10439337

Genbank record update date: Sep 11, 2006 11:24 PM

40

**ポリペプチド**

Genbank accession no. BAB15489

Genbank version no. BAB15489.1 GI:10439338

Genbank record update date: Sep 11, 2006 11:24 PM

**相互参照**

Wilson *et al* (1991) *J. Exp. Med.* 173:137-146; 30 WO2003/072036 (Claim 1; Fig 1); IM:107266; NP\_001762.1; NM\_001771\_1.

50

( 2 7 a ) C D 2 2 ( C D 2 2 分子 )

【 0 3 0 9 】

【 表 4 4 】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no X52785

Genbank version no. X52785.1 GI:29778

Genbank record update date: Feb 2, 2011 10:09 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. CAA36988

Genbank version no. CAA36988.1 GI:29779

Genbank record update date: Feb 2, 2011 10:09 AM

**相互参照**

Stamenkovic I. et al., *Nature* 345 (6270), 74-77 (1990)??

**Other information**

Official Symbol: CD22

Other Aliases: SIGLEC-2, SIGLEC2

その他の名称 : B細胞受容体 CD 2 2 ; Bリンパ球細胞接着分子 ; B L - C A M ; C D 2 2 抗原 ; T細胞表面抗原 L e u - 1 4 ; シアル酸結合 I g 様レクチン 2 ; シアル酸結合 I g 様レクチン 2

**ANTIBODIES**

G5/44 (Inotuzumab): DiJoseph JF., et al *Cancer Immunol Immunother.* 2005 Jan;54(1):11-24.

Epratuzumab- Goldenberg DM., et al *Expert Rev Anticancer Ther.* 6(10): 1341-53, 2006.

10

20

( 2 8 ) C D 7 9 a ( C D 7 9 A、C D 7 9 )、免疫グロブリン関連、I g ( C D 7 9 B ) と共有結合的に相互作用し、I g M と表面に複合体を形成する B 細胞特異的タンパク質 3 5 分子、B 細胞分化に關与するシグナルを伝達、p I : 4 . 8 4、M W : 2 5 0 2 8 T M : 2 [ P ] 遺伝子染色体 : 1 9 q 1 3 . 2 )

【 0 3 1 0 】

【 表 4 5 】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no NM\_001783

Genbank version no. NM\_001783.3 GI:90193587

Genbank record update date: Jun 26, 2012 01:48 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_001774

Genbank version no. NP\_001774.1 GI:4502685

Genbank record update date: Jun 26, 2012 01:48 PM

**相互参照**

WO2003/088808, US2003/0228319; WO2003/062401 (claim 9); US2002/150573 (claim 4, pages 13-14); WO99/58658 (claim 13, Fig 16); WO92/07574 (Fig 1); US5644033; Ha et al (1992) *J. Immunol.* 148(5):1526-1531; Müller et al (1992) *Eur. J. Immunol.* 22:1621-1625; Hashimoto et al (1994) *Immunogenetics* 40(4):287-295; Preud'homme et al (1992) *Clin. Exp. Immunol.* 90(1):141-146; Yu et al (1992) *J. Immunol.* 148(2) 633-637; Sakaguchi et al (1988) *EMBO J.* 7(11):3457-3464

30

40

( 2 9 ) C X C R 5 ( 活性化される G タンパク質共役受容体であるパーキットリンパ腫受容体 1 ) C X C L 1 3 ケモカインは、リンパ球遊走及び体液性防御において、H I V - 2 感染及びおそらく A I D S、リンパ腫、骨髓腫及び白血病の発症において 1 0 の機能がある ; 3 7 2 アミノ酸 , p I : 8 . 5 4 M W : 4 1 9 5 9 T M : 7 [ P ] 遺伝子染色体 : 1 1 q 2 3 . 3、

【 0 3 1 1 】

## 【表 4 6】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no NM\_001716  
 Genbank version no. NM\_001716.4 GI:342307092  
 Genbank record update date: Sep 30, 2012 01:49 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_001707  
 Genbank version no. NP\_001707.1 GI:4502415  
 Genbank record update date: Sep 30, 2012 01:49 PM

**相互参照**

WO2004/040000; WO2004/015426; US2003/105292 (Example 2); US6555339 (Example 2);  
 WO2002/61087 (Fig 1); WO2001/57188 (Claim 20, page 269); WO2001/72830 (pages 12-  
 13); WO2000/22129 (Example 1, pages 152-153, 15 Example 2, pages 254-256);  
 WO99/28468 (claim 1, page 38); US5440021 (Example 2, col 49-52); WO94/28931 (pages  
 56-58); WO92/17497 (claim 7, Fig 5); Dobner *et al* (1992) *Eur. J. Immunol.* 22:2795-2799;  
 Barella *et al* (1995) *Biochem. J.* 309:773-779

10

( 3 0 ) H L A - D O B ( ペプチドと結合し、20個はCD4 + Tリンパ球に提示するMHCクラスII分子 ( I a 抗原 ) のサブユニット) ; 273アミノ酸、pI : 6 . 56、MW : 30820 . TM : 1 [ P ] 遺伝子 染色体 : 6 p 2 1 . 3 )

## 【 0 3 1 2 】

## 【表 4 7】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no NM\_002120  
 Genbank version no. NM\_002120.3 GI:118402587  
 Genbank record update date: Sep 8, 2012 04:46 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_002111  
 Genbank version no. NP\_002111.1 GI:4504403  
 Genbank record update date: Sep 8, 2012 04:46 PM

**相互参照**

Tonnelle *et al* (1985) *EMBO J.* 4(11):2839-2847; Jonsson *et al* (1989) *Immunogenetics* 29(6):411-413; Beck *et al* (1992) *J. Mol. Biol.* 228:433-441; Strausberg *et al* (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 99:16899-16903; Serenius *et al* (1987) *J. Biol. Chem.* 262:8759-8766; Beck *et al* (1996) *J. Mol. Biol.* 25 255:1-13; Naruse *et al* (2002) *Tissue Antigens* 59:512-519; WO99/58658 (claim 13, Fig 15); US6153408 (Col 35-38); US5976551 (col 168-170); US6011146 (col 145-146); Kasahara *et al* (1989) *Immunogenetics* 30(1):66-68; Larhammar *et al* (1985) *J. Biol. Chem.* 260(26):14111-14119

30

( 3 1 ) P 2 X 5 ( プリン作動性受容体 P 2 X リガンド開口型イオンチャンネル 5、細胞外 ATP によって開閉されるイオンチャンネル、シナプス伝達及び神経新生に關与し、欠損は特発性排尿筋不安定の病態生理に關与しうる寄与する ; 422アミノ酸、pI : 7 . 63、MW : 47206 TM : 1 [ P ] 遺伝子 染色体 : 17 p 1 3 . 3 )

## 【 0 3 1 3 】

40

## 【表 4 8】

ヌクレオチド

Genbank accession no NM\_002561

Genbank version no. NM\_002561.3 GI:325197202

Genbank record update date: Jun 27, 2012 12:41 AM

ポリペプチド

Genbank accession no. NP\_002552

Genbank version no. NP\_002552.2 GI:28416933

Genbank record update date: Jun 27, 2012 12:41 AM

相互参照Le *et al* (1997) *FEBS Lett.* 418(1-2):195-199; WO2004/047749; WO2003/072035 (claim 10);Touchman *et al* (2000) *Genome Res.* 10:165-173; WO2002/22660 (claim 20);

WO2003/093444 (claim 1); WO2003/087768 (claim 1); WO2003/029277 (page 82)

10

( 3 2 ) C D 7 2 ( B 細胞分化抗原 C D 7 2 、 L y b - 2 ) ; 3 5 9 アミノ酸、 p I : 8 . 6 6 、 M W : 4 0 2 2 5 、 T M : 1 5 [ P ] 遺伝子染色体 : 9 p 1 3 . 3 )

【 0 3 1 4 】

## 【表 4 9】

ヌクレオチド

Genbank accession no NM\_001782

Genbank version no. NM\_001782.2 GI:194018444

Genbank record update date: Jun 26, 2012 01:43 PM

20

ポリペプチド

Genbank accession no. NP\_001773

Genbank version no. NP\_001773.1 GI:4502683

Genbank record update date: Jun 26, 2012 01:43 PM

相互参照

WO2004042346 (claim 65); WO2003/026493 (pages 51-52, 57-58); WO2000/75655 (pages

105-106); Von Hoegen *et al* (1990) *J. Immunol.* 144(12):4870-4877; Strausberg *et al* (2002)*Proc. Natl. Acad. Sci USA* 99:16899-16903.

30

( 3 3 ) L Y 6 4 ( リンパ球抗原 6 4 ( R P 1 0 5 ) 、 ロイシン富化リピート ( L R R ) ファミリーの I 型膜タンパク質、 B 細胞の活性化とアポトーシスの調節、機能喪失は全身性エリテマトーデス患者における疾患活動性増進に関与 ; 6 6 1 アミノ酸、 p I : 6 . 2 0 , M W : 7 4 1 4 7 T M : 1 [ P ] 遺伝子 染色体 : 5 q 1 2 )

【 0 3 1 5 】

## 【表 5 0】

ヌクレオチド

Genbank accession no NM\_005582

Genbank version no. NM\_005582.2 GI:167555126

Genbank record update date: Sep 2, 2012 01:50 PM

40

ポリペプチド

Genbank accession no. NP\_005573

Genbank version no. NP\_005573.2 GI:167555127

Genbank record update date: Sep 2, 2012 01:50 PM

相互参照US2002/193567; WO97/07198 (claim 11, pages 39-42); Miura *et al* (1996) *15 Genomics*38(3):299-304; Miura *et al* (1998) *Blood* 92:2815-2822; WO2003/083047; WO97/44452

(claim 8, pages 57-61); WO2000/12130 (pages 24-26).

( 3 4 ) F c R H 1 ( F c 受容体様タンパク質 1 、 C 2 型 I g 様ドメインと I T A M ドメインを含む免疫グロブリン F c ドメインの推定受容体、 B リンパ球の 2 0 の分化に関

50

与しうる；429アミノ酸、pI：5.28、MW：46925 TM：1[P]遺伝子  
染色体：1q21-1q22)

【0316】

【表51】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no NM\_052938

Genbank version no. NM\_052938.4 GI:226958543

Genbank record update date: Sep 2, 2012 01:43 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_443170

Genbank version no. NP\_443170.1 GI:16418419

Genbank record update date: Sep 2, 2012 01:43 PM

10

**相互参照**

WO2003/077836; WO2001/38490 (claim 6, Fig 18E-1-18-E-2); Davis *et al* (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 98(17):9772-9777; WO2003/089624 (claim 8); EP1347046 (claim 1); WO2003/089624 (claim 7).

(35) IRTA2 (免疫グロブリンスーパーファミリー受容体転座関連2、B細胞の発生とリンパ腫形成に関与しうる推定上の免疫レセプター；転座による遺伝子の脱調節はいくつかのB細胞悪性腫瘍で起こる；977アミノ酸、pI：6.88、MW：106468、TM：1[P]遺伝子染色体：1q21)

20

【0317】

【表52】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no AF343662

Genbank version no. AF343662.1 GI:13591709

Genbank record update date: Mar 11, 2010 01:16 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAK31325

Genbank version no. AAK31325.1 GI:13591710

Genbank record update date: Mar 11, 2010 01:16 AM

30

**相互参照**

AF343663, AF343664, AF343665, AF369794, AF397453, AK090423, AK090475, AL834187, AY358085; Mouse:AK089756, AY158090, AY506558; NP\_112571.1; WO2003/024392 (claim 2, Fig 97); Nakayama *et al* (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 277(1):124-127; WO2003/077836; WO2001/38490 (claim 3, Fig 18B-1-18B-2).

(36) TENB2 (TMEFF2、トモレグリン、TPEF、HPP1、TR、成長因子及びホリスタチンのEGF/ヘレグリンファミリーに関連する、推定膜貫通35プロテオグリカン；374アミノ酸)

40

【0318】

【表 5 3】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no AF179274  
Genbank version no. AF179274.2 GI:12280939  
Genbank record update date: Mar 11, 2010 01:05 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAD55776  
Genbank version no. AAD55776.2 GI:12280940  
Genbank record update date: Mar 11, 2010 01:05 AM

**相互参照**

NCBI Accession: AAD55776, AAF91397, AAG49451, NCBI RefSeq: NP\_057276; NCBI Gene: 23671; OMIM: 605734; SwissProt Q9UIK5; AY358907, CAF85723, CQ782436; WO2004/074320; JP2004113151; WO2003/042661; WO2003/009814; EP1295944 (pages 69-70); WO2002/30268 (page 329); WO2001/90304; US2004/249130; US2004/022727; WO2004/063355; US2004/197325; US2003/232350; 5 US2004/005563; US2003/124579; Horie *et al* (2000) *Genomics* 67:146-152; Uchida *et al* (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 266:593-602; Liang *et al* (2000) *Cancer Res.* 60:4907-12; Glynn-Jones *et al* (2001) *Int J Cancer.* Oct 15; 94(2):178-84.

10

( 3 7 ) P S M A - F O L H 1 ( 葉酸ヒドロラーゼ ( 前立腺特異的膜抗原 ) 1 )

【 0 3 1 9 】

【表 5 4】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no M99487  
Genbank version no. M99487.1 GI:190663  
Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:48 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAA60209  
Genbank version no. AAA60209.1 GI:190664  
Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:48 AM

**相互参照**

Israeli R.S., *et al* *Cancer Res.* 53 (2), 227-230 (1993)

**その他の情報**

Official Symbol: FOLH1  
Other Aliases: GIG27, FGCP, FOLH, GCP2, GCPII, NAALAD1, NAALAdase, PSM, PSMA, mGCP

その他の指定: N-アセチル化 $\alpha$ -結合酸性シペプチダーゼ 1; N-アセチル化 $\alpha$ -結合酸性シペプチダーゼ I; NAALADアーゼ I; 細胞増殖阻害遺伝子 27 タンパク質; ホリルポリ $\gamma$ -グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ; グルタミン酸カルボキシラーゼ I I; グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ 2; グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ I I; 膜型グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ; 前立腺特異的膜抗原変異体 F; プテロイルポリ $\gamma$ -グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ配列番号 15 及び 16、配列番号 17 及び 18、配列番号 23 及び 24、ATCC 受託番号 HB-12215、HB-12216、CRL 10463、HB-12697 を参照のこと。

30

抗体

【 0 3 2 0 】

40

## 【表 5 5】

US 7,666,425:

抗体は、ATCC受託番号HB-12101、ATCC受託番号HB-12109、ATCC受託番号HB-12127及びATCC受託番号HB-12126を有するハイブリドームにより産生される。

プロスカン：8H12、3E11、17G1、29B4、30C1及び20F2からなる群より選択されるモノクローナル抗体

(US 7,811,564; Moffett S., et al *Hybridoma (Larchmt)*. 2007

Dec;26(6):363-72).

サイトジェン：モノクローナル抗体7E11-C5 (ATCC受託番号HB 10494) 及び9H10-A4 (ATCC受託番号HB11430) -US5,763,202

グリコミメティクス：NUH2-ATCC受託番号HB9762 (US7,135,301)

ヒューマンゲノムサイエンス：HPRAJ70-ATCC受託番号97131 (US6,824,993) ; American Type Culture Collection (ATCC) 受託番号97131で寄託されたcDNAクローン (HPRAJ70) によりコードされるアミノ酸配列

メダレックス：フコシル残基欠損抗PSMA抗体-米国特許第7,875,278号

10

マウスの抗PSMA抗体としては、3F5.4G6、3D7.1.1、4E10-1.14、3E11、4D8、3E6、3C9、2C7、1G3、3C4、3C6、4D4、1G9、5C8B9、3G6、4C8B9、及びモノクローナル抗体があげられる。3F5.4G6、3D7.1.1、4E10-1.14、3E11、4D8、3E6、3C9、2C7、1G3、3C4、3C6、4D4、1G9、5C8B9、3G6又は4C8B9を分泌するハイブリドームは公に寄託されており、米国特許第6,159,508号に記載される。関連するハイブリドームが公に寄託されており、米国特許第6,107,090号に記載される。さらに、ヒト化のJ591を含むヒト化抗PSMA抗体は、国際公開第02/098897にさらに詳細に記載される。

20

## 【0321】

他のマウス抗ヒトPSMA抗体、例えばmAb 107-1A4 (Wang, S. et al. (2001) *Int. J. Cancer* 92:871-876) and mAb 2C9) 及びmAb 2C9 (Kato, K. et al. (2003) *Int. J. Urol.* 10:439-444) が当技術分野で記載される。

## 【0322】

ヒト抗PSMAモノクローナル抗体の例としては、国際公開第01/09192号及び国際公開第03/064606号、並びに2005年2月18日に出願された米国仮出願第60/654,125号「前立腺特異的膜抗原に対するヒトモノクローナル抗体」に最初に記載されたように単離され、構造的に特徴付けられた4A3、7F12、8C12、8A11、16F9、2A10、2C6、2F5及び1C3抗体があげられる。4A3、7F12、8C12、8A11、16F9、2A10、2C6、2F5及び1C3のV.subHアミノ酸配列を各々、配列番号1~9に示す。4A3、7F12、8C12、8A11、16F9、2A10、2C6、2F5及び1C3のV.subLアミノ酸配列を各々、配列番号10~18に示す。

30

## 【0323】

他のヒト抗PSMA抗体としては、国際公開第03/034903号及び米国特許出願第2004/0033229号に開示される抗体があげられる。

40

## 【0324】

NW Biotherapeutics：受託番号HB12060である3F5.4G6がATCC、ATCC受託番号HB12309である3D7-1.I.、ATCC受託番号HB12310である4E10-1.14、3E11 (ATCC HB12488)、4D8 (ATCC HB12487)、3E6 (ATCC HB12486)、3C9 (ATCC HB12484)、2C7 (ATCC HB12490)、1G3 (ATCC HB12489)、3C4 (ATCC HB12494)、3C6 (ATCC HB12491)、4D4 (ATCC HB12493)、1G9 (ATCC HB12495)、5C8B9 (ATCC HB12492) 及び3G6 (ATCC HB12485) からなる群から選択されるハイブリドーム細胞株 - US 6,150,508 参照。

50

## 【 0 3 2 5 】

PSMA Development Company / Progenics / Cytogen - Seattle Genetics : A T C C 受託番号 P T A - 3 2 5 8 と寄託されたハイブリドーマによって産生された、又は A T C C 受託番号 P T A - 3 3 4 7 と寄託されたハイブリドーマによって産生された m A b 3 . 9 米国特許 7 , 8 5 0 , 9 7 1 号。

## 【 0 3 2 6 】

PSMA Development Company - P S M A 抗体の組成 ( U S 2 0 0 8 0 2 8 6 2 8 4 、 表 1 )

本出願は、2003年3月21日に出願された米国特許出願第10/395,894号(米国特許第7,850,971号)の分割出願である。

10

## 【 0 3 2 7 】

フライブルク大学病院(ドイツ) - m A b s 3 / A 1 2 、 3 / E 7 、 及び 3 / F 1 1 ( Wolf P., et al Prostate. 2010 Apr 1;70(5):562-9)。

## 【 0 3 2 8 】

( 3 8 ) S S T (ソマトスタチン受容体 ; 5つのサブタイプがあることに注意)  
( 3 8 . 1 ) S S T R 2 (ソマトスタチン受容体 2 )

## 【 0 3 2 9 】

## 【 表 5 6 】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no NM\_001050

Genbank version no. NM\_001050.2 GI:44890054

Genbank record update date: Aug 19, 2012 01:37 PM

20

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_001041

Genbank version no. NP\_001041.1 GI:4557859

Genbank record update date: Aug 19, 2012 01:37 PM

**相互参照**

Yamada Y., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89 (1), 251-255 (1992); Susini C., et al Ann Oncol. 2006 Dec;17(12):1733-42

**その他の情報**

Official Symbol: SSTR2

その他の名称 : S R I F - 1 、 S S 2 R 、 ソマトスタチン受容体 2 型

30

( 3 8 . 2 ) S S T R 5 (ソマトスタチン受容体 5 )

## 【 0 3 3 0 】

## 【表 5 7】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no D16827

Genbank version no. D16827.1 GI:487683

Genbank record update date: Aug 1, 2006 12:45 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. BAA04107

Genbank version no. BAA04107.1 GI:487684

Genbank record update date: Aug 1, 2006 12:45 PM

**相互参照**Yamada, Y., et al *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 195 (2), 844-852 (1993)

10

**その他の情報**

Official Symbol: SSTR5

Other Aliases: SS-5-R

**その他の名称：ソマトスタチン受容体サブタイプ5；ソマトスタチン受容体5型**

(38.3) SSTR1

(38.4) SSTR3

(38.5) SSTR4

20

A v B 6 - 両サブユニット ( 3 9 + 4 0 )  
( 3 9 ) I T G A V ( インテグリン、 V ) ;

【 0 3 3 1 】

## 【表 5 8】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no M14648 J02826 M18365

Genbank version no. M14648.1 GI:340306

Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:56 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAA36808

Genbank version no. AAA36808.1 GI:340307

Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:56 AM

30

**相互参照**Suzuki S., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83 (22), 8614-8618 (1986)**その他の情報**

Official Symbol: ITGAV

Other Aliases: CD51, MSK8, VNRA, VTNR

**その他の名称：モノクローナル抗体 L 2 3 0 により同定された抗原；インテグリン α-V；インテグリン αVβ3；インテグリン αV ( ビトロネクチン受容体、αポリペプチド、抗原 C D 5 1 ) ；ビトロネクチン受容体サブユニットα**

40

( 4 0 ) I T G B 6 ( インテグリン、 6 )

【 0 3 3 2 】

## 【表 5 9】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no NM\_000888

Genbank version no. NM\_000888.3 GI:9966771

Genbank record update date: Jun 27, 2012 12:46 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_000879

Genbank version no. NP\_000879.2 GI:9625002

Genbank record update date: Jun 27, 2012 12:46 AM

10

**相互参照**Sheppard D.J., et al *Biol. Chem.* 265 (20), 11502-11507 (1990)**その他の情報**

Official Symbol: ITGB6

その他の名称 : インテグリンβ-6

## 抗体

【0 3 3 3】

20

【表 6 0】

Biogen : 米国特許第7, 943, 742号-ハイブリド-マクロン6. 3G9及び6. 8G6を各々、ATCC受託番号PTA3649及びATCC PTA3645として寄託した。

Biogen : 米国特許第7, 465, 449号-いくつかの態様では、抗体は、ハイブリド-マ6. 1A8、6. 3G9、6. 8G6、6. 2B1、6. 2B10、6. 2A1、6. 2E5、7. 1G10、7. 7G5、又は7. 1C5によって産生された抗体と同じ重鎖ポリペプチド配列及び軽鎖ポリペプチド配列を含む。

Centocor (J&J) : 米国特許第7, 550, 142号 ; 米国特許第7, 163, 681号  
例えば、米国特許第7, 550, 142号-配列番号7及び配列番号8に示されるアミノ酸配列を含むヒト重鎖及びヒト軽鎖可変領域を有する抗体。Seattle Genetics: 15H3 (Ryan MC., et al *Cancer Res* April 15, 2012; 72(8 Supplement): 4630)

30

(41) CEACAM5 (がん胎児性抗原関連細胞接着分子5)

【0 3 3 4】

【表 6 1】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no M17303

Genbank version no. M17303.1 GI:178676

Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:47 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAB59513

Genbank version no. AAB59513.1 GI:178677

Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:47 AM

40

**相互参照**Beauchemin N., et al *Mol. Cell. Biol.* 7 (9), 3221-3230 (1987)**その他の情報**

Official Symbol: CEACAM5

Other Aliases: CD66e, CEA

その他の名称 : 胎便抗原100

50

## 抗体

【 0 3 3 5 】

【 表 6 2 】

AstraZeneca-MedImmune:US 20100330103; US20080057063;  
US20020142359

-例えば、重鎖；CDR1-DNYMH、CDR2-WIDPENGDT E  
YAPKFRG、CDR3-LIYAGYLAMD Y；及び軽鎖CDR1  
-SASSSVTYMH、CDR2-STSNLAS、CDR3-QQRS  
TYPLTの配列を有する相補性決定領域（CDR）を有する抗体

-欧州細胞培養コレクション（E C A C C）寄託番号96022936として寄  
託されたハイブリドーマ806.077

Research Corporation Technologies, Inc.:US5,047,507

Bayer Corporation: US6,013,772

BioAlliance: US7,982,017; US7,674,605

- US 7,674,605

-配列番号1のアミノ酸配列に由来する重鎖可変領域配列、及び配列番号2の  
アミノ酸配列に由来する軽鎖可変領域配列を含む抗体

-配列番号5のアミノ酸配列に由来する重鎖可変領域配列、及び配列番号6の  
アミノ酸配列に由来する軽鎖可変領域配列を含む抗体

Celltech Therapeutics Limited: US5,877,293

The Dow Chemical Company: US5,472,693; US6,417,337; US6,333,405

US5,472,693 - for example, ATCC No. CRL-11215

US6,417,337 - for example, ATCC CRL-12208

US6,333,405 - for example, ATCC CRL-12208

Immunomedics, Inc: US7,534,431; US7,230,084; US7,300,644; US6,730,300;

US20110189085

-軽鎖可変領域のCDRを有する抗体は、CDR1がKASQDVGTSV  
A（配列番号20）を含み、CDR2がWTSTRHT（配列番号21）を  
含み、CDR3がQQSLYRS（配列番号22）を含み；  
当該抗CEA抗体の重鎖可変領域のCDRは、CDR1がTYWMS（配列  
番号23）を含み、CDR2がEIH PDSSTINYAPSLKD（配列  
番号24）を含み、CDR3がLYFGFPWFAY（配列番号25）を含  
む。

US20100221175; US20090092598; US20070202044; US20110064653;

US20090185974; US20080069775.

( 4 2 ) M E T ( m e t がん原遺伝子；肝細胞増殖因子受容体 )

【 0 3 3 6 】

【 表 6 3 】

ヌクレオチド

Genbank accession no M35073

Genbank version no. M35073.1 GI:187553

Genbank record update date: Mar 6, 2012 11:12 AM

ポリペプチド

Genbank accession no. AAA59589

Genbank version no. AAA59589.1 GI:553531

Genbank record update date: Mar 6, 2012 11:12 AM

相互参照

Dean M., et al *Nature* 318 (6044), 385-388 (1985)

その他の情報

Official Symbol: MET

Other Aliases: AUTS9, HGFR, RCCP2, c-Met

その他の名称：HGF受容体、HGF/SF受容体、SF受容体、肝細胞増殖  
因子受容体、metがん原遺伝子チロシンナーゼ、がん原遺伝子c-Met、散在  
因子受容体、チロシンナーゼMet

## 抗体

10

20

30

40

50

【 0 3 3 7 】

【 表 6 4 】

Abgenix/Pfizer: US20100040629

例えば、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション（ATCC）受託番号PTA-5026であるハイブリドーマ13. 3. 2によって産生された抗体；ATCC受託番号PTA-5027のハイブリドーマ9. 1. 2によって産生された抗体；ATCC受託番号PTA-5028のハイブリドーマ8. 70. 2によって産生された抗体；又はATCC受託番号PTA-5029のハイブリドーマ6. 90. 3によって産生された抗体である。

Amgen/Pfizer: US20050054019

例えば、X 2がグルタミン酸であり、X 4がセリンである配列番号2に示されるアミノ酸配列を有する重鎖、及びX 8がアラニンである配列番号4に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含む抗体；配列番号6に示されるアミノ酸配列を有する重鎖、及び配列番号8に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含み、シグナル配列がない、抗体；配列番号10に示されるアミノ酸配列を有する重鎖、及び配列番号12に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を含み、シグナル配列がない、抗体；又は配列番号14に示されるアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号16に示されるアミノ酸配列を有する軽鎖を有し、シグナル配列がない、抗体。

10

Agouron Pharmaceuticals (Now Pfizer): US20060035907

Eli Lilly: US20100129369

Genentech: US5,686,292; US20100028337; US20100016241; US20070129301; US20070098707; US20070092520, US20060270594; US20060134104; US20060035278; US20050233960; US20050037431

米国特許第5, 686, 292号—例えばATCC HB-11894及びATCC HB-11895  
米国特許出願公報第20100016241号—例えば、ATCC HB-11894（ハイブリドーマ1A3. 3. 13）又はHB-11895（ハイブリドーマ5D5. 11. 6）

National Defense Medical Center, Taiwan: Lu RM., et al Biomaterials. 2011

Apr;32(12):3265-74.

20

【 0 3 3 8 】

【 表 6 5 】

Novartis: US20090175860

—例えば、重鎖4687のCDR1、CDR2、及びCDR3の配列を含む抗体であつて、重鎖4687のCDR1、CDR2、及びCDR3の配列が、それぞれ配列番号58の残基26~35、50~65、及び98~102であり、軽鎖5097のCDR1、CDR2、及びCDR3の配列であつて、軽鎖5097のCDR1、CDR2、及びCDR3の配列が、配列番号37の残基24~39、55~61、及び94~100である抗体。

30

Pharmacia Corporation: US20040166544

Pierre Fabre: US20110239316, US20110097262, US20100115639

**Sumsung: US 20110129481**—例えば、受託番号KCLRF-BP-00219又はKCLRF-BP-00223の受託番号を有するハイブリドーマ細胞から産生されたモノクローナル抗体

**Samsung: US 20110104176**—例えば、Accession Number: KCLRF-BP-00220を有するハイブリドーマ細胞によって産生される抗体

University of Turin Medical School: DN-30 Pacchiana G., et al J Biol Chem. 2010 Nov 12;285(46):36149-57

Van Andel Research Institute: Jiao Y., et al Mol Biotechnol. 2005 Sep;31(1):41-54.

40

( 4 3 ) MUC1 ( ムチン 1、関連する細胞表面 )

【 0 3 3 9 】

## 【表 6 6】

ヌクレオチド

Genbank accession no J05581  
 Genbank version no. J05581.1 GI:188869  
 Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:48 AM

ポリペプチド

Genbank accession no. AAA59876  
 Genbank version no. AAA59876.1 GI:188870  
 Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:48 AM

相互参照

Genbler S.J., et al *J. Biol. Chem.* 265 (25), 15286-15293 (1990)

10

その他の情報

Official Symbol: MUC1  
 Other Aliases: RP11-263K19.2, CD227, EMA, H23AG, KL-6, MAM6, MUC-1, MUC-1/SEC, MUC-1/X, MUC1/ZD, PEM, PEMT, PUM  
 その他の名称: D F 3 抗原; H 2 3 抗原; 乳がん関連抗原 D F 3; がん関連ムチン; エピシアリン; Krebs von den Lungen-6; ムチン1、膜貫通; ムチン-1; ビーナッツ反応性尿ムチン; 多型性上皮ムチン; 腫瘍関連上皮ムチン; 腫瘍関連上皮膜抗原; 腫瘍関連ムチン

## 抗体

【0 3 4 0】

【表 6 7】

20

AltaRexQuest Pharma Tech: 米国特許第 6, 7 1 6, 9 6 6 号—例えば、ハイブリドーマ ATCC No PTA-975 によって産生される A i t - 1 抗体

AltaRex- Quest Pharma Tech: US7,147,850

CRT: 5E5 - Sørensen AL., et al *Glycobiology* vol. 16 no. 2 pp. 96-107, 2006; HMF2 - Burchell J., et al *Cancer Res.*, 47, 5476-5482 (1987)

Glycotope GT-MAB: GT-MAB 2.5-GEX (Website:  
<http://www.glycotope.com/pipeline/pankomab-gex>)

Immunogen: US7,202,346

— 例えば、抗体 M J - 1 7 0 : ハイブリドーマ細胞株 M J - 1 7 0 A T C C 受託番号 P T A - 5 2 8 6 ; モノクローナル抗体 M J - 1 7 1 : ハイブリドーマ細胞株 M J - 1 7 1 A T C C 受託番号 P T A - 5 2 8 7 ; モノクローナル抗体 M J - 1 7 2 : ハイブリドーマ細胞株 M J - 1 7 2 A T C C 受託番号 P T A - 5 2 8 8 ; 又はモノクローナル抗体 M J - 1 7 3 : ハイブリドーマ細胞株 M J - 1 7 3 A T C C 受託番号 P T A - 5 3 0 2

30

Immunomedics: US 6,653,104

Ramot Tel Aviv Uni: US7,897,351

Regents Uni. CA: US 7,183,388; US20040005647; US20030077676.

Roche GlycArt: US8,021,856

Russian National Cancer Research Center: Imuteran- Ivanov PK., et al *Biotechnol J.* 2007 Jul;2(7):863-70

Technische Univ Braunschweig: (IIb6, HT186-B7, HT186-D11, HT186-G2, HT200-3A-C1, HT220-M-D1, HT220-M-G8) - Thie H., et al *PLoS One.* 2011 Jan 14;6(1):e15921

40

( 4 4 ) C A 9 ( カルボニックアンヒドラーゼ I X )

【0 3 4 1】

## 【表 6 8】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. X66839

Genbank version no. X66839.1 GI:1000701

Genbank record update date: Feb 2, 2011 10:15 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. CAA47315

Genbank version no. CAA47315.1 GI:1000702

Genbank record update date: Feb 2, 2011 10:15 AM

**相互参照**Pastorek J., et al *Oncogene* 9 (10), 2877-2888 (1994)

10

**その他の情報**

Official Symbol: CA9

Other Aliases: CAIX, MN

その他の名称: CA-IX; P54/58N; RCC関連抗原G250; RCC関連タンパク質G250; 炭酸脱水酵素IX; 炭酸脱水酵素9; 炭酸脱水酵素; 膜抗原MN; pMW1; 腎細胞がん関連抗原G250

## 抗体

## 【0342】

## 【表 6 9】

Abgenix/Amgen: US20040018198

Affibody: Anti-CAIX Affibody molecules

(http://www.affibody.com/en/Product-Portfolio/Pipeline/)

Bayer: US7,462,696

Bayer/Morphosys: 3ee9 mAb - Petru HM., et al *Mol Cancer Ther.* 2012 Feb;11(2):340-9Harvard Medical School: Antibodies G10, G36, G37, G39, G45, G57, G106, G119, G6, G27, G40 and G125. Xu C., et al *PLoS One.* 2010 Mar 10;5(3):e9625

Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences (Bayer) - US5,955,075

- for example, M75- ATCC Accession No. HB 11128 or MN12 - ATCC Accession No. HB 11647

30

Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences: US7,816,493

- 例えば、ハイブリドーマVU-M75から分泌されるM75モノクローナル抗体 (ATCC No. HB11128としてAmerican Type Culture Collectionに寄託された); 又はハイブリドーマV/10-VUから分泌されるV/10モノクローナル抗体 (これはベルギー微生物の国際寄託機関のLaboratorium Moleculaire Biologie-Plasmidencollectie (LMBP) でLMBP 6009CBとして寄託された)。

## 【0343】

40

【表 7 0】

Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences US20080177046; US20080176310; US20080176258; US20050031623

Novartis: US20090252738

**Willex**: 米国特許第 7, 691, 375 号—例えば、ハイブリドーマ細胞株 DSM ASC 2526 によって産生される抗体

Willex: US20110123537; Rencarex: Kennett RH., et al *Curr Opin Mol Ther.* 2003 Feb;5(1):70-5

Xencor: US20090162382

10

( 4 5 ) E G F R v I I I ( 上皮増殖因子受容体 ( E G F R ) 、 転写産物変異体 3 )

【 0 3 4 4 】

【表 7 1】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM\_201283

Genbank version no. NM\_201283.1 GI:41327733

Genbank record update date: Sep 30, 2012 01:47 PM

20

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_958440

Genbank version no. NP\_958440.1 GI:41327734

Genbank record update date: Sep 30, 2012 01:47 PM

**相互参照**

Batra SK., et al *Cell Growth Differ* 1995;6:1251–1259.

抗体 :

30

【 0 3 4 5 】

【表 7 2】

米国特許第 7, 628, 986 号及び同第 7, 736, 644 号 (アムジエン)  
例えば、配列番号 142 及びその変異体からなる群より選択される重鎖可変領域アミノ酸配列、及び配列番号 144 及びその変異体からなる群より選択される軽鎖可変領域アミノ酸配列

米国特許出願公開第 201000111979 号 (アムジエン)

例えば、以下を含む重鎖アミノ酸配列を含む抗体：  
抗体 13. 1. 2 (配列番号 138)、131 (配列番号 2)、170 (配列番号 4)、150 (配列番号 5)、095 (配列番号 7)、250 (配列番号 9)、139 (配列番号 10)、211 (配列番号 12)、124 (配列番号 13)、318 (配列番号 15)、342 (配列番号 16)、及び 333 (配列番号 17) の CDR1 領域のアミノ酸配列からなる群より選択される配列からなる CDR1；  
抗体 13. 1. 2 (配列番号 138)、131 (配列番号 2)、170 (配列番号 4)、150 (配列番号 5)、095 (配列番号 7)、250 (配列番号 9)、139 (配列番号 10)、211 (配列番号 12)、124 (配列番号 13)、318 (配列番号 15)、342 (配列番号 16)、及び 333 (配列番号 17) の CDR2 領域のアミノ酸配列からなる群より選択される配列からなる CDR2；  
抗体 13. 1. 2 (配列番号：138)、131 (配列番号：2)、170 (配列番号：4)、150 (配列番号：5)、095 (配列番号：7)、250 (配列番号：9)、139 (配列番号：10)、211 (配列番号：12)、124 (配列番号：13)、318 (配列番号：15)、342 (配列番号：16) 及び 333 (配列番号：17) の CDR3 領域のアミノ酸配列からなる群より選択される配列からなる CDR3；

40

【 0 3 4 6 】

50

## 【表 7 3】

## 米国特許出願公開第20090240038号 (アムジエン)

例えば、重鎖又は軽鎖ポリペプチドの少なくとも1つを有する抗体は、配列番号：2、配列番号：19、配列番号：142、配列番号：144、及びそれらのいかなる組合せからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む

## 米国特許出願公開第20090175887号 (アムジエン)

例えば、抗体13. 1. 2 (配列番号：138)、131 (配列番号：2)、170 (配列番号：4)、150 (配列番号：5)、095 (配列番号：7)、250 (配列番号：9)、139 (配列番号：10)、211 (配列番号：12)、124 (配列番号：13)、318 (配列番号：15)、342 (配列番号：16) 及び333 (配列番号：17) の重鎖アミノ酸配列からなる群より選択される重鎖アミノ酸配列を有する抗体

10

## 米国特許出願公開第20090156790号 (アムジエン)

例えば、重鎖ポリペプチド及び軽鎖ポリペプチドを有する抗体であって、重鎖ポリペプチド又は軽鎖ポリペプチドの少なくとも1つが、配列番号：2、配列番号：19、配列番号：142、配列番号：144、及びそれらのいかなる組合せからなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む抗体

## 米国特許出願公開第20090155282号、米国特許出願公開第200500059087号及び米国特許出願公開第20050053608号 (アムジエン)

例えば、抗体13. 1. 2の重鎖アミノ酸配列 (配列番号：138)、131 (配列番号：2)、170 (配列番号：4)、150 (配列番号：5)、095 (配列番号：7)、250 (配列番号：9)、139 (配列番号：10)、211 (配列番号：12)、124 (配列番号：13)、318 (配列番号：15)、342 (配列番号：16) 及び333 (配列番号：17) からなる群より選択される抗体重鎖アミノ酸配列

20

## 【0347】

## 【表 7 4】

MR1-1 (US7,129,332; Duke)

例えば、CDR3 VHではS98P-T99Yで、CDR3 VLではF92Wで置換された、配列番号18の配列を有する変異体抗体

30

L8A4, H10, Y10 (Wikstrand CJ., et al *Cancer Res.* 1995 Jul 15;55(14):3140-8; Duke)

US20090311803 (Harvard University)

例えば、抗体重鎖可変領域について配列番号：9、軽鎖可変領域アミノ酸配列について配列番号：3

米国特許出願公開第20070274991号 (EMD72000、別名マツマブ；ハーバード大学)

例えば、軽鎖について配列番号3、重鎖について配列番号9

US6,129,915 (Schering)

例えば、配列番号1、2、3、4、5及び6

40

mAb CH12 - Wang H., et al *FASEB J.* 2012 Jan;26(1):73-80 (Shanghai Cancer Institute).

RAbDMVIII - Gupta P., et al *BMC Biotechnol.* 2010 Oct 7;10:72 (Stanford University Medical Center).

mAb Ua30 - Ohman L., et al *Tumour Biol.* 2002 Mar-Apr;23(2):61-9 (Uppsala University).

Han DG., et al *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2010 Jan;30(1):25-9 (Xi'an Jiaotong University).

( 4 6 ) C D 3 3 ( C D 3 3 分子 )

## 【0348】

50

## 【表 7 5】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. M\_23197  
 Genbank version no. NM\_23197.1 GI:180097  
 Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:47 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAA51948  
 Genbank version no. AAA51948.1 GI:188098  
 Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:47 AM

10

**相互参照**

Simmons D., et al *J. Immunol.* 141 (8), 2797-2800 (1988)

**その他の情報**

Official Symbol: CD33

Other Aliases: SIGLEC-3, SIGLEC3, p67

その他の名称：CD33抗原 (gp67) ; gp67 ; 骨髄系細胞表面抗原  
 CD33 ; シアル酸結合 I g 様レクチン3 ; シアル酸結合 I g 様レクチン

—  
抗体

20

【0349】

【表 7 6】

H195 (Lintuzumab)- Raza A., et al *Leuk Lymphoma.* 2009 Aug;50(8):1336-44; US6,759,045  
 (Seattle Genetics/Immunomedics)

mAb OKT9: Sutherland, D.R. et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 78(7): 4515-4519 1981,  
 Schneider, C., et al *J Biol Chem* 257, 8516-8522 (1982)

mAb E6: Hoogenboom, H.R., et al *J Immunol* 144, 3211-3217 (1990)

US6,590,088 (Human Genome Sciences)

**例えば、配列番号 1 及び 2 及び ATCC 受託番号 97521**

30

US7,557,189 (Immunogen)

**例えば、配列番号：1～3のアミノ酸配列を有する3つのCDRを含む  
 重鎖可変領域、及び配列番号：4～6のアミノ酸配列を有する3つの  
 CDRを含む軽鎖可変領域を含む抗体又はその断片**

( 4 7 ) C D 1 9 ( C D 1 9 分子 )

【0350】

【表 7 7】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM\_001178098  
Genbank version no. NM\_001178098.1 GI:296010920  
Genbank record update date: Sep 10, 2012 12:43 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_001171569  
Genbank version no. NP\_001171569.1 GI:296010921  
Genbank record update date: Sep 10, 2012 12:43 AM

**相互参照**

Tedder TF., et al J. Immunol. 143 (2): 712-7 (1989)

**その他の情報**

Official Symbol: CD19  
Other Aliases: B4, CVID3  
その他の名称: Bリンパ球抗原 CD 19 ; Bリンパ球表面抗原 B 4 ; T細胞表面抗原 Leu - 1 2 ; 分化抗原 CD 1 9

10

抗体

【 0 3 5 1 】

【表 7 8】

Immunogen: HuB4 - Al-Katib AM., et al *Clin Cancer Res.* 2009 Jun 15;15(12):4038-45.

4G7: Kügler M., et al *Protein Eng Des Sel.* 2009 Mar;22(3):135-47

例えば、Knappik, A. et al. *J. Mol Biol* 2000 Feb;296(1):57-86の図 3の配列

AstraZeneca /MedImmune: MEDI-551 - Herbst R., et al *J Pharmacol Exp Ther.* 2010 Oct;335(1):213-22

Glenmark Pharmaceuticals: GBR-401 - Hou S., et al *Mol Cancer Ther* November 2011 10 (Meeting Abstract Supplement) C164

US7,109,304 (Immunomedics)

例えば、h A 1 9 V kの配列 (配列番号 7) 及び h A 1 9 V Hの配列 (配列番号 1 0) を含む抗体

US7,902,338 (Immunomedics)

例えば、配列番号 1 6 (K A S Q S V D Y D G D S Y L N) の軽鎖相補性決定領域 C D R 1、配列番号 1 7 (D A S N L V S) の C D R 2、配列番号 1 8 (Q Q S T E D P W T) の C D R 3、配列番号 1 9 (S Y W M N) の重鎖 C D R 1、配列番号 2 0 (Q I W P G D G D G N Y N G K K G) の C D R 2、配列番号 2 1 (R E T T T V G R Y Y A M D Y) の C D R 3の軽鎖相補性決定領域 C D R 1、及び親マウス抗体の対応するフレームワーク領域配列から置換された 1 又はそれ以上のフレームワーク領域アミノ酸残基を有するヒト抗体フレームワーク (F R) 及び定常領域配列を含み、前記置換された F R 残基が、重鎖可変領域の K a b a t 残基 9 1におけるフェニルアラニンのセリンの置換を含む抗体又はその抗原結合断片

Medarex: MDX-1342 - Cardarelli PM., et al *Cancer Immunol Immunother.* 2010

Feb;59(2):257-65.

MorphoSys /Xencor: MOR-208/XmAb-5574 - Zalevsky J., et al *Blood.* 2009 Apr

16;113(16):3735-43

US7,968,687 (Seattle Genetics)

配列番号 9 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、及び配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む抗体又は抗原結合断片

4G7 chim - Lang P., et al *Blood.* 2004 May 15;103(10):3982-5 (University of Tübingen)

例えば、米国特許出願公開第 2 0 1 2 0 0 8 2 6 6 4 号の図 6 及び配列番号 8 0

Zhejiang University School of Medicine: 2E8 - Zhang J., et al *J Drug Target.* 2010

Nov;18(9):675-8

20

30

40

( 4 8 ) I L 2 R A ( インターロイキン 2 受容体、 ) ; N C B I 参照配列 : N M \_ 0 0 0 4 1 7 . 2 ;

【 0 3 5 2 】

## 【表 79】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM\_000417  
 Genbank version no. NM\_000417.2 GI:269973860  
 Genbank record update date: Sep 09, 2012 04:59 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_000408  
 Genbank version no. NP\_000408.1 GI:4557667  
 Genbank record update date: Sep 09, 2012 04:59 PM

**相互参照**

Kuziel W.A., et al *J. Invest. Dermatol.* 94 (6 SUPPL), 27S-32S (1990)

10

**その他の情報**

Official Symbol: IL2RA  
 Other Aliases: RP11-536K7.1, CD25, IDDM10, IL2R, TCGFR  
**その他の名称: F I L - 2 受容体サブユニットα; I L - 2 - R A ; I L - 2 Rサブユニットα; I L 2 - R A ; T A C抗原; インターロイキン-2受容体サブユニットα; p 5 5**

**抗体**

【0353】

【表 80】

US6,383,487 (Novartis/UCL: Baxilisimab [Simulect])

20

US6,521,230 (Novartis/UCL: Baxilisimab [Simulect])

例えば、抗原結合部位を有する抗体は、配列番号7中のアミノ酸配列を有するCDR1を含む少なくとも1つのドメインを含み、配列番号8中のアミノ酸配列を有するCDR2、及び配列番号9中のアミノ酸配列を有するCDR3;又は前記CDR1、CDR2及びCDR3の配列全体は、配列番号7、8及び9の配列全体と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む。

Daclizumab – Rech AJ., et al *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Sep;1174:99-106 (Roche)

(49) AXL (AXL受容体チロシンキナーゼ)

【0354】

【表 81】

30

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. M76125  
 Genbank version no. M76125.1 GI:292869  
 Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:53 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAA61243  
 Genbank version no. AAA61243.1 GI:29870  
 Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:53 AM

**相互参照**

O'Bryan J.P., et al *Mol. Cell. Biol.* 11 (10), 5016-5031 (1991); Bergsagel P.L., et al *J. Immunol.* 148 (2), 590-596 (1992)

40

**その他の情報**

Official Symbol: AXL  
 Other Aliases: JTK11, UFO  
**その他の名称: A X Lがん遺伝子; A X L形質転換配列/遺伝子; がん遺伝子 A X L ; チロシン-プロテインキナーゼ受容体 U F O**

**抗体**

YW327.6S2 - Ye X., et al *Oncogene.* 2010 Sep 23;29(38):5254-64. (Genentech)

BergenBio: BGB324 (<http://www.bergenbio.com/BGB324>)

(50) CD30 - TNFRSF8 (腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メン

50

バー 8 )

【 0 3 5 5 】

【 表 8 2 】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. M83554  
Genbank version no. M83554.1 GI:180095  
Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:53 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAA51947  
Genbank version no. AAA51947.1 GI:180096  
Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:53 AM

10

**相互参照**

Durkop H., et al *Cell* 68 (3), 421-427 (1992)

**その他の情報**

Official Symbol: TNFRSF8  
Other Aliases: CD30, D1S166E, Ki-1  
その他の名称 : CD30L受容体 ; Ki-1抗原 ; サイトカイン受容体CD30 ; リンパ球活性化抗原CD30 ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー8

20

( 5 1 ) BCMA ( B細胞成熟抗原 ) - TNFRSF17 ( 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー17 )

【 0 3 5 6 】

【 表 8 3 】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. Z29574  
Genbank version no. Z29574.1 GI:471244  
Genbank record update date: Feb 02, 2011 10:40 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. CAA82690  
Genbank version no. CAA82690.1 GI:471245  
Genbank record update date: Feb 02, 2011 10:40 AM

30

**相互参照**

Laabi Y., et al *Nucleic Acids Res.* 22 (7), 1147-1154 (1994)

**その他の情報**

Official Symbol: TNFRSF17  
Other Aliases: BCM, BCMA, CD269  
その他の名称 : B細胞成熟抗原 ; B細胞成熟因子 ; B細胞成熟タンパク質 ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー17

40

( 5 2 ) CT抗原 - CTA ( がん精巢抗原 )

【 0 3 5 7 】

## 【表 8 4】

(52) CT Ags – CTA (Cancer Testis Antigens)

**相互参照**Fratta E., et al. *Mol Oncol.* 2011 Apr;5(2):164-82; Lim SH., et al *Am J Blood Res.* 2012;2(1):29-35.

(53) CD174 (Lewis Y) - FUT3 (fucosyltransferase 3 (galactoside 3(4)-L-fucosyltransferase, Lewis blood group)

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM000149

Genbank version no. NM000149.3 GI:148277008

Genbank record update date: Jun 26, 2012 04:49 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_000140

Genbank version no. NP\_000140.1 GI:4503809

Genbank record update date: Jun 26, 2012 04:49 PM

**相互参照**Kukowska-Latallo, J.F., et al *Genes Dev.* 4 (8), 1288-1303 (1990)**その他の情報**

Official Symbol: FUT3

Other Aliases: CD174, FT3B, FucT-III, LE, Les

その他の名称: ルイスFT; α- (1, 3 / 1, 4) -フコシルトランスフェラーゼ; 血液型ルイスα-4-フコシルトランスフェラーゼ; フコシルトランスフェラーゼ I I I ; ガラクトシド3 (4) - L -フコシルトランスフェラーゼ

10

( 5 4 ) C L E C 1 4 A ( C 型レクチンドメインファミリー 1 4、メンバー A ; G e n b a n k 受託番号 N M 1 7 5 0 6 0 ) 20

## 【 0 3 5 8 】

## 【表 8 5】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM175060

Genbank version no. NM175060.2 GI:371123930

Genbank record update date: Apr 01, 2012 03:34 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_778230

Genbank version no. NP\_778230.1 GI:28269707

Genbank record update date: Apr 01, 2012 03:34 PM

30

**その他の情報**

Official Symbol: CLEC14A

Other Aliases: UNQ236/PRO269, C14orf27, CEG1, EGFR-5

その他の名称: C型レクチンドメインファミリー 1 4のメンバー A ; C I e c T及び E G F様ドメイン含有タンパク質; 上皮成長因子受容体5

( 5 5 ) G R P 7 8 - H S P A 5 ( 熱ショック 7 0 k D a タンパク質 5 ( グルコース 40 調節タンパク質、 7 8 k D a ) )

## 【 0 3 5 9 】

## 【表 8 6】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM005347  
 Genbank version no. NM005347.4 GI:305855105  
 Genbank record update date: Sep 30, 2012 01:42 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_005338  
 Genbank version no. NP\_005338.1 GI:16507237  
 Genbank record update date: Sep 30, 2012 01:42 PM

10

**相互参照**

Ting J., et al *DNA* 7 (4), 275-286 (1988)

**その他の情報**

Official Symbol: HSPA5  
 Other Aliases: BIP, GRP78, MIF2  
 その他の名称 : 78 kDaのグルコース調節タンパク質 ; 小胞体内腔  
 Ca (2+) 結合タンパク質 g r p 7 8 ; 免疫グロブリン重鎖結合タン  
 パク質

20

( 5 6 ) C D 7 0 ( C D 7 0 分子 ) L 0 8 0 9 6

【 0 3 6 0 】

## 【表 8 7】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. L08096  
 Genbank version no. L08096.1 GI:307127  
 Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:54 AM

30

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAA36175  
 Genbank version no. AAA36175.1 GI:307128  
 Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:54 AM

**相互参照**

Goodwin R.G., et al *Cell* 73 (3), 447-456 (1993)

**その他の情報**

Official Symbol: CD70  
 Other Aliases: CD27L, CD27LG, TNFSF7  
 その他の名称 : C D 2 7 リガンド ; C D 2 7 - L ; C D 7 0 抗  
 原 ; K i - 2 4 抗原 ; 表面抗原 C D 7 0 ; 腫瘍壊死因子 (リ  
 ガンド) スーパーファミリーメンバー 7 ; 腫瘍壊死因子リガンドス  
 ーパーファミリーメンバー 7

40

抗体

【 0 3 6 1 】

## 【表 8 8】

## CD70に対するMDX-1411 (Medarex)

h1F6 (Ofnazoglu, E., et al, Clin Cancer Res. 2008 Oct 1;14(19):6171-80; Seattle Genetics)

例えば、米国特許出願公開第20060083736号配列番号1、2、11及び12、並びに図1を参照のこと。

( 5 7 ) 幹細胞特異的抗原

【 0 3 6 2 】

## 【表 8 9】

• 5T4 (下記項目(63)参照)

• CD25 (下記項目(48)参照)

• CD32

○ ポリペプチド

- Genbank accession no. ABK42161
- Genbank version no. ABK42161.1 GI:117616286
- Genbank record update date: Jul 25, 2007 03:00 PM

• LGR5/GPR49

○ ヌクレオチド

- Genbank accession no. NM\_003667
- Genbank version no. NM\_003667.2 GI:24475886
- Genbank record update date: Jul 22, 2012 03:38 PM

○ ポリペプチド

- Genbank accession no. NP\_003658
- Genbank version no. NP\_003658.1 GI:4504379
- Genbank record update date: Jul 22, 2012 03:38 PM

• Prominin/CD133

○ ヌクレオチド

- Genbank accession no. NM\_006017
- Genbank version no. NM\_006017.2 GI:224994187
- Genbank record update date: Sep 30, 2012 01:47 PM

○ ポリペプチド

- Genbank accession no. NP\_006008
- Genbank version no. NP\_006008.1 GI:5174387
- Genbank record update date: Sep 30, 2012 01:47 PM

( 5 8 ) A S G - 5

【 0 3 6 3 】

## 【表 9 0】

**相互参照**

(Smith L.M., et.al AACR 2010 Annual Meeting (abstract #2590); Gudas J.M., et.al. AACR 2010 Annual Meeting (abstract #4393))

**抗体**

抗AGS-5抗体 : M6.131 (Smith, L.M., et.al AACR 2010 Annual Meeting (abstract #2590))

( 5 9 ) E N P P 3 ( エクトヌクレオチドピロホスファターゼ / ホスホジエステラーゼ 3 )

【 0 3 6 4 】

10

20

30

40

## 【表 9 1】

ヌクレオチド

Genbank accession no. AF005632  
 Genbank version no. AF005632.2 GI:4432589  
 Genbank record update date: Mar 10, 2010 09:41 PM

ポリペプチド

Genbank accession no. AAC51813  
 Genbank version no. AAC51813.1 GI:2465540  
 Genbank record update date: Mar 10, 2010 09:41 PM

10

相互参照

Jin-Hua P., et al *Genomics* 45 (2), 412-415 (1997)

その他の情報

Official Symbol: ENPP3  
 Other Aliases: RP5-988G15.3, B10, CD203c, NPP3, PD-I  
 その他の名称: E-NPP 3; dJ1005H11. 3 (ホスホジ  
 エステラーゼ I /ヌクレオチドピロホスファターゼ 3) ; dJ914N  
 13. 3 (ホスホジエステラーゼ I /ヌクレオチドピロホスファターゼ  
 3) ; エクトヌクレオチドピロホスファターゼ /ホスホジエステラーゼ  
 ファミリーメンバー 3 ; gp130RB13-6 ; ホスホジエステラー  
 ゼ I ベータ ; ホスホジエステラーゼ I /ヌクレオチドピロホスファター  
 ゼ 3 ; ホスホジエステラーゼ I ベータ

20

( 6 0 ) P R R 4 ( プロリンリッチ 4 ( 涙液 ) )

## 【 0 3 6 5 】

## 【表 9 2】

ヌクレオチド

Genbank accession no. NM\_007244  
 Genbank version no. NM\_007244.2 GI:154448885  
 Genbank record update date: Jun 28, 2012 12:39 PM

30

ポリペプチド

Genbank accession no. NP\_009175  
 Genbank version no. NP\_009175.2 GI:154448886  
 Genbank record update date: Jun 28, 2012 12:39 PM

相互参照

Dickinson D.P., et al *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36 (10), 2020-2031 (1995)

その他の情報

Official Symbol: PRR4  
 Other Aliases: LPRP, PROL4

40

その他の名称: 涙液中プロリン富化タンパク質; 鼻咽頭がん関連プロリン富化タン  
 パク質 4 ; プロリン富化ポリペプチド 4 ; プロリン富化タンパク質 4

( 6 1 ) G C C - G U C Y 2 C ( グアニル酸シクラーゼ 2 C ) ( 耐熱性エンテロトキ  
 シン受容体 )

## 【 0 3 6 6 】

## 【表 9 3】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM\_004963  
 Genbank version no. NM\_004963.3 GI:222080082  
 Genbank record update date: Sep 02, 2012 01:50 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_004954  
 Genbank version no. NP\_004954.2 GI:222080083  
 Genbank record update date: Sep 02, 2012 01:50 PM

**相互参照**

De Sauvage F.J., et al *J. Biol. Chem.* 266 (27), 17912-17918 (1991); Singh S., et al  
*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 179 (3), 1455-1463 (1991)

10

**その他の情報**

Official Symbol: GUCY2C  
 Other Aliases: DIAR6, GUC2C, MUCIL, STAR  
 その他の名称: G C - C ; S T A 受容体 ; グアニル酸シクラーゼ C ; h S T A  
 R ; 耐熱性エンテロトキシン受容体 ; 腸内グアニル酸シクラーゼ

( 6 2 ) L i v - 1 - S L C 3 9 A 6 ( 溶質担体ファミリー 3 9 ( 亜鉛輸送体 ) 、 メ  
 ンバー 6 )

【 0 3 6 7 】

【表 9 4】

20

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. U41060  
 Genbank version no. U41060.2 GI:12711792  
 Genbank record update date: Nov 30, 2009 04:35 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAA96258  
 Genbank version no. AAA96258.2 GI:12711793  
 Genbank record update date: Nov 30, 2009 04:35 PM

30

**相互参照**

Taylor KM., et al *Biochim Biophys Acta.* 2003 Apr 1;1611(1-2):16-30

**その他の情報**

Official Symbol: SLC39A6  
 Other Aliases: LIV-1  
 その他の名称: L I V - 1 のタンパク質、エストロゲン調節性 ; Z I P -  
 6 ; エストロゲン調節性タンパク質 L I V - 1 ; 溶質キャリアファミリー 3 9  
 ( 金属イオン担体 ) 、メンバー 6 ; 溶質担体ファミリー 3 9 、メンバー 6 ; 亜  
 鉛担体 Z I P 6 ; z r t - 及び I r t - 様タンパク質 6

40

( 6 3 ) 5 T 4 、 栄養膜糖タンパク質、 T P B G - T P B G ( 栄養膜糖タンパク質 )

【 0 3 6 8 】

## 【表 9 5】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. AJ012159  
 Genbank version no. AJ012159.1 GI:3805946  
 Genbank record update date: Feb 01, 2011 10:27 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. CAA09930  
 Genbank version no. CAA09930.1 GI:3805947  
 Genbank record update date: Feb 01, 2011 10:27 AM

**相互参照**

King K.W., et al *Biochim. Biophys. Acta* 1445 (3), 257-270 (1999)

**その他の情報**

- Official Symbol: TPBG
- Other Aliases: 5T4, 5T4AG, M6P1
- その他の名称 : 5 T 4 腫瘍性胎児性抗原 ; 5 T 4 腫瘍性胎児性栄養膜糖タンパク質 ; 5 T 4 腫瘍性栄養膜糖タンパク質

( 6 4 ) C D 5 6 - N C M A 1 ( 神経細胞接着分子 1 )

## 【 0 3 6 9 】

## 【表 9 6】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM\_000615  
 Genbank version no. NM\_000615.6 GI:336285433  
 Genbank record update date: Sep 23, 2012 02:32 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_000606  
 Genbank version no. NP\_000606.3 GI:94420689  
 Genbank record update date: Sep 23, 2012 02:32 PM

**相互参照**

Dickson, G., et al, *Cell* 50 (7), 1119-1130 (1987)

**その他の情報**

Official Symbol: NCAM1  
 Other Aliases: CD56, MSK39, NCAM  
 その他の名称 : モノクローナル抗体 5. 1 H 1 1 によって認識される抗原 ; 神経細胞接着分子、N C A M

**抗体**

Immunogen: HuN901 (Smith SV., et al *Curr Opin Mol Ther.* 2005 Aug;7(4):394-401)  
 例えば、マウス N 9 0 1 抗体からのヒト化を参照のこと。Roguska, M. A の図 1 b 及び 1 e を参照されたい。Proc Natl Acad Sci USA Feb 1994;91:969-973.

( 6 5 ) C a n A g ( 腫瘍関連抗原 C A 2 4 2 )

## 【 0 3 7 0 】

## 【表 9 7】

**Cross-references**

Haglund C., et al *Br J Cancer* 60:845-851, 1989; Baeckstrom D., et al *J Biol Chem* 266:21537-21547, 1991

**ANTIBODIES**

huC242 (Tolcher AW et al., *J Clin Oncol.* 2003 Jan 15;21(2):211-22; Immunogen)  
 例えば、米国特許出願公開第 2 0 0 8 0 1 3 8 8 9 8 号配列番号 1 及び 2 を参照

10

20

30

40

50

( 6 6 ) F O L R 1 ( 葉酸受容体 1 )

【 0 3 7 1 】

【 表 9 8 】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. J05013  
 Genbank version no. J05013.1 GI:182417  
 Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:47 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAA35823  
 Genbank version no. AAA35823.1 GI:182418  
 Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:47 AM

10

**相互参照**

Elwood P.C., et al *J. Biol. Chem.* 264 (25), 14893-14901 (1989)

**その他の情報**

Official Symbol: FOLR1  
 Other Aliases: FBP, FOLR  
**その他の名称：FR- $\alpha$ 、KB細胞、FBP、成人葉酸結合タンパク質、葉酸結合タンパク質、葉酸受容体 $\alpha$ 、成人葉酸受容体、卵巣腫瘍関連抗原Mov18**

**抗体**

M9346A - Whiteman KR., et al *Cancer Res* April 15, 2012; 72(8 Supplement): 4628  
 (Immunogen)

20

( 6 7 ) G P N M B ( 糖タンパク質 ( 膜貫通 ) n m b )

【 0 3 7 2 】

【 表 9 9 】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. X76534  
 Genbank version no. X76534.1 GI:666042  
 Genbank record update date: Feb 02, 2011 10:10 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. CAA54044  
 Genbank version no. CAA54044.1 GI:666043  
 Genbank record update date: Feb 02, 2011 10:10 AM

30

**相互参照**

Weterman M.A., et al *Int. J. Cancer* 60 (1), 73-81 (1995)

**その他の情報**

Official Symbol: GPNMB  
 Other Aliases: UNQ1725/PRO9925, HGFIN, NMB  
**その他の名称：糖タンパク質NMB、糖タンパク質nmb様タンパク質、オステオクチピン、膜貫通型糖タンパク質HGFIN、膜貫通型糖タンパク質NMB**

**抗体**

Celldex Therapeutics: CR011 (Tse KF., et al *Clin Cancer Res.* 2006 Feb 15;12(4):1373-82)  
 例えば、欧州特許第1827492号公報配列番号22、24、26、31、33及び35を参照のこと

40

( 6 8 ) T I M - 1 - H A V C R 1 ( A 型肝炎ウイルス細胞受容体 1 )

【 0 3 7 3 】

## 【表 1 0 0】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. AF043724

Genbank version no. AF043724.1 GI:2827453

Genbank record update date: Mar 10, 2010 06:24 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAC39862

Genbank version no. AAC39862.1 GI:2827454

Genbank record update date: Mar 10, 2010 06:24 PM

**相互参照**Feigelstock D., et al *J. Virol.* 72 (8), 6621-6628 (1998)

10

**その他の情報**

Official Symbol: HAVCR1

Other Aliases: HAVCR, HAVCR-1, KIM-1, KIM1, TIM, TIM-1, TIM1, TIMD-1, TIMD1

その他の名称: T細胞免疫グロブリンドメイン及びムチンドメインタンパク質 1 ; T細胞膜タンパク質 1 ; 腎損傷分子 1

— ( 6 9 ) R G - 1 / 前立腺腫瘍標的 M i n d i n - M i n d i n / R G - 1

## 【 0 3 7 4 】

## 【表 1 0 1】

**相互参照**Parry R., et al *Cancer Res.* 2005 Sep 15;65(18):8397-405

20

(70) B7-H4 – VTCN1 (V-setドメイン含有T細胞活性化阻害剤 1)

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. BX648021

Genbank version no. BX648021.1 GI:34367180

Genbank record update date: Feb 02, 2011 08:40 AM

**相互参照**Sica GL., et al *Immunity.* 2003 Jun;18(6):849-61**その他の情報**

Official Symbol: VTCN1

Other Aliases: RP11-229A19.4, B7-H4, B7H4, B7S1, B7X, B7h.5, PRO1291, VCTN1

その他の名称: B7ファミリーメンバー、H4 ; B7スーパーファミリーメンバー 1 ; T細胞共刺激分子 B7x ; T細胞共刺激分子 B7x ; Vセットドメイン含有T細胞活性化阻害剤 1 ; 免疫共刺激タンパク質 B7-H4

30

( 7 1 ) P T K 7 ( P T K 7 プロテインチロシンキナーゼ 7 )

## 【 0 3 7 5 】

## 【表 1 0 2】

ヌクレオチド

Genbank accession no. AF447176  
 Genbank version no. AF447176.1 GI:17432420  
 Genbank record update date: Nov 28, 2008 01:51 PM

ポリペプチド

Genbank accession no. AAL39062  
 Genbank version no. AAL39062.1 GI:17432421  
 Genbank record update date: Nov 28, 2008 01:51 PM

10

相互参照

Park S.K., et al *J. Biochem.* 119 (2), 235-239 (1996)

その他の情報

Official Symbol: PTK7  
 Other Aliases: CCK-4, CCK4

その他の名称：結腸がんキナーゼ 4；不活性型チロシン-プロテインキナーゼ 7；偽チロシンキナーゼ受容体 7；チロシン-プロテインキナーゼ様 7

20

( 7 2 ) C D 3 7 ( C D 3 7 分子 )

## 【 0 3 7 6 】

## 【表 1 0 3】

ヌクレオチド：

Genbank accession no. NM\_001040031  
 Genbank version no. NM\_001040031.1 GI:91807109  
 Genbank record update date: Jul 29, 2012 02:08 PM

ポリペプチド

Genbank accession no. NP\_001035120  
 Genbank version no. NP\_001035120.1 GI:91807110  
 Genbank record update date: Jul 29, 2012 02:08 PM

30

相互参照その他の情報

Official Symbol: CD37  
 Other Aliases: GP52-40, TSPAN26

その他の名称：CD 3 7 抗原；細胞分化抗原 3 7；白血球抗原 CD 3 7；白血球表面抗原 CD 3 7；テトラスパニン- 2 6；t s p a n - 2 6

抗体

Boehringer Ingelheim: mAb 37.1 (Heider KH., et al *Blood.* 2011 Oct 13;118(15):4159-68)  
 Trubion: CD37-SMIP (G28-1 scFv-Ig) ((Zhao X., et al *Blood.* 2007;110: 2569-2577)  
 例えば、米国特許出願公開第 2 0 1 1 0 1 7 1 2 0 8 号配列番号 2 5 3 を参照。  
 Immunogen: K7153A (Deckert J., et al *Cancer Res* April 15, 2012; 72(8 Supplement): 4625)

40

( 7 3 ) C D 1 3 8 - S D C 1 ( シンデカン 1 )

## 【 0 3 7 7 】

## 【表 104】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. AJ551176  
 Genbank version no. AJ551176.1 GI:29243141  
 Genbank record update date: Feb 01, 2011 12:09 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. CAD80245  
 Genbank version no. CAD80245.1 GI:29243142  
 Genbank record update date: Feb 01, 2011 12:09 PM

**相互参照**

O'Connell FP., et al *Am J Clin Pathol.* 2004 Feb;121(2):254-63

**その他の情報**

Official Symbol: SDC1  
 Other Aliases: CD138, SDC, SYND1, syndecan  
 その他の名称: **CD138抗原;ヘパラン硫酸プロテオグリカン線維芽細胞増殖因子受容体;シンデカンプロテオグリカン1;シンデカン-1**

**抗体**

Biotest: chimerized MAbs (nBT062) - (Jagannath S., et al Poster ASH #3060, 2010; WIPO Patent Application WO/2010/128087)

例えば、米国特許出願公開20090232810号配列番号1及び2参照

ImmunoGen: B-B4 (Tassone P., et al *Blood* 104 3688-3696)

例えば、米国特許出願公開20090175863号配列番号1及び2参照

10

20

(74) CD74 (CD74分子、主要組織適合性複合体、クラスIIインバリアント鎖)

## 【0378】

## 【表 105】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM\_004355  
 Genbank version no. NM\_004355.1 GI:343403784  
 Genbank record update date: Sep 23, 2012 02:30 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_004346  
 Genbank version no. NP\_004346.1 GI:10835071  
 Genbank record update date: Sep 23, 2012 02:30 PM

30

**相互参照**

Kudo, J., et al *Nucleic Acids Res.* 13 (24), 8827-8841 (1985)

**その他の情報**

Official Symbol: CD74  
 Other Aliases: DHLAP, HLADG, II, Ia-GAMMA  
 その他の名称: **CD74抗原(主要組織適合性複合体の不変ポリペプチド、クラスII抗原関連);HLAクラスII組織適合性抗原γ鎖;HLA-DR抗原関連不変鎖;HLA-DR-γ鎖;Ia関連不変鎖;MHC HLA-DRγ鎖;クラスII抗原のγ鎖;p33**

**抗体**

Immunomedics: hLL1 (Milatuzumab,) - Berkova Z., et al *Expert Opin Investig Drugs.* 2010 Jan;19(1):141-9)

例えば、米国特許出願公開20090232810号配列番号19、20、21、22、23及び24を参照

Genmab: HuMax-CD74 (see website)

40

(75) クロロイン - CL (クロロイン)

## 【0379】

## 【表 106】

**相互参照**

Offner S., et al *Cancer Immunol Immunother.* 2005 May; 54(5):431-45, Suzuki H., et al *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Jul;1258:65-70)

ヒトでは、このファミリーに属する24種が報告されている（文献参照）。

(76) E G F R ( 上皮成長因子受容体 )

【0380】

【表 107】

10

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM\_005228

Genbank version no. NM\_005228.3 GI:41927737

Genbank record update date: Sep 30, 2012 01:47 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_005219

Genbank version no. NP\_005219.2 GI:29725609

Genbank record update date: Sep 30, 2012 01:47 PM

**相互参照**

Dhomen NS., et al *Crit Rev Oncog.* 2012;17(1):31-50

**その他の情報**

Official Symbol: EGFR

20

Other Aliases: ERBB, ERBB1, HER1, PIG61, mENA

その他の名称：トリ赤芽球性白血病ウイルス (v-e r b - b) がん遺伝子ホモログ；細胞増殖阻害タンパク質40；細胞増殖誘導タンパク質61；がん原遺伝子c - E r b B - 1；受容体チロシン-タンパク質キナーゼ e r b B - 1

**抗体**

BMS: Cetuximab (Erbtux) - Broadbridge VT., et al *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012 May;12(5):555-65.

例えば、米国特許第6217866号 - A T T C 寄託番号9764を参照

Amgen: Panitumumab (Vectibix) - Argiles G., et al *Future Oncol.* 2012 Apr;8(4):373-89

例えば、米国特許第6235883号配列番号23~38を参照

Genmab: Zalutumumab - Rivera F., et al *Expert Opin Biol Ther.* 2009 May;9(5):667-74.

30

YM Biosciences: Nimotuzumab - Ramakrishnan MS., et al *MAbs.* 2009 Jan-Feb;1(1):41-8.

例えば、米国特許第5891996号の配列番号27~34を参照

(77) H e r 3 ( E r b B 3 ) - E R B B 3 ( v - e r b - b 2 赤芽球性白血病ウイルスがん遺伝子ホモログ3 (トリ) )

【0381】

## 【表 108】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. M34309  
 Genbank version no. M34309.1 GI:183990  
 Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:47 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAA35979  
 Genbank version no. AAA35979.1 GI:306841  
 Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:47 PM

**相互参照**

Plowman, G.D., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87 (13), 4905-4909 (1990)

**その他の情報**

Official Symbol: ERBB3  
 Other Aliases: ErbB-3, HER3, LCCS2, MDA-BF-1, c-erbB-3, c-erbB3, erbB3-S, p180-ErbB3, p45-sErbB3, p85-sErbB3

その他の名称: がん原遺伝子様タンパク質 **c - E r b B - 3**; 受容体チロシン-プロテインキナーゼ **e r b B - 3**; チロシンキナーゼ型細胞表面受容体 **H E R 3**

**抗体**

Merimack Pharma : MM-121 (Schoeberl B., et al *Cancer Res.* 2010 Mar 15;70(6):2485-2494)

例えば、米国特許出願公開第 **2 0 1 1 0 2 8 1 2 9** 号配列番号 **1、2、3、4、5、6、7 及び 8** を参照

10

( 7 8 ) R O N - M S T 1 R ( マクロファージ刺激 1 受容体 ( c - m e t 関連チロシンキナーゼ ) )

20

## 【0382】

## 【表 109】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. X70040  
 Genbank version no. X70040.1 GI:36109  
 Genbank record update date: Feb 02, 2011 10:17 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. CAA49634  
 Genbank version no. CAA49634.1 GI:36110  
 Genbank record update date: Feb 02, 2011 10:17 PM

30

**相互参照**

Ronsin C., et al *Oncogene* 8 (5), 1195-1202 (1993)

**その他の情報**

Official Symbol: MST1R  
 Other Aliases: CD136, CDw136, PTK8, RON  
 Other Designations: MSP receptor; MST1R variant RON

40

その他の名称: **M S P 受容体**; **M S T 1 R 変異体 R O N 3 0**; **M S T 1 R 変異体 R O N 6 2**; **P T K 8 タンパク質チロシンキナーゼ 8**; **R O N 変異体 E 2 E 3**; **c - m e t 関連チロシンキナーゼ**; **マクロファージ刺激タンパク質受容体**; **p 1 8 5 - R O N**; **可溶性 R O N 変異体 1**; **可溶性 R O N 変異体 2**; **可溶性 R O N 変異体 3**; **可溶性 R O N 変異体 4**

( 7 9 ) E P H A 2 ( E P H 受容体 A 2 )

## 【0383】

## 【表 1 1 0】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. BC037166  
 Genbank version no. BC037166.2 GI:33879863  
 Genbank record update date: Mar 06, 2012 01:59 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAH37166  
 Genbank version no. AAH37166.1 GI:22713539  
 Genbank record update date: Mar 06, 2012 01:59 PM

**相互参照**

Strausberg R.L., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99 (26), 16899-16903 (2002)

10

**その他の情報**

Official Symbol: EPHA2  
 Other Aliases: ARCC2, CTPA, CTPP1, ECK  
 その他の名称: エフリンA型受容体2; 上皮細胞受容体タンパク質チロシンキナーゼ;  
 可溶性E P H A 2変異体1; チロシンキナーゼ受容体E C K

**抗体**

Medimmune: 1C1 (Lee JW., et al *Clin Cancer Res.* 2010 May 1;16(9):2562-2570)

例えば、米国特許出願公開第20090304721号の図7及び8を参照

20

( 8 0 ) C D 2 0 - M S 4 A 1 ( 膜貫通4ドメイン、サブファミリーA、メンバー1 )

## 【 0 3 8 4 】

## 【表 1 1 1】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. M27394  
 Genbank version no. M27394.1 GI:179307  
 Genbank record update date: Nov 30, 2009 11:16 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAA35581  
 Genbank version no. AAA35581.1 GI:179308  
 Genbank record update date: Nov 30, 2009 11:16 AM

30

**相互参照**

Tedder T.F., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85 (1), 208-212 (1988)

**その他の情報**

Official Symbol: MS4A1  
 Other Aliases: B1, Bp35, CD20, CVID5, LEU-16, MS4A2, S7  
 その他の名称: Bリン球抗原CD20; Bリン球細胞表面抗原B1; CD20抗原;  
 CD20受容体; 白血球表面抗原L e u - 1 6

**抗体**

Genentech/Roche: Rituximab - Abdulla NE., et al *BioDrugs.* 2012 Apr 1;26(2):71-82.

例えば、米国特許第5736137号、ATCC寄託番号HB-69119を参照

40

GSK/Genmab: Ofatumumab - Nightingale G., et al *Ann Pharmacother.* 2011

Oct;45(10):1248-55.

例えば、米国特許出願公開第20090169550号配列番号2、4及び5を参照

Immunomedics: Veltuzumab - Goldenberg DM., et al *Leuk Lymphoma.* 2010 May;51(5):747-

55. 例えば、米国特許第7919273号配列番号1、2、3、4、5及び6を参照

( 8 1 ) テナシン C - T N C ( テナシン C )

## 【 0 3 8 5 】

## 【表 1 1 2】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM\_002160  
 Genbank version no. NM\_002160.3 GI:340745336  
 Genbank record update date: Sep 23, 2012 02:33 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_002151  
 Genbank version no. NP\_002151.2 GI:153946395  
 Genbank record update date: Sep 23, 2012 02:33 PM

**相互参照**

Nies D.E., et al *J. Biol. Chem.* 266 (5), 2818-2823 (1991); Siri A., et al *Nucleic Acids Res.* 19 (3), 525-531 (1991)

10

**その他の情報**

Official Symbol: TNC

Other Aliases: 150-225, GMEM, GP, HXB, JI, TN, TN-C

その他の名称: GP 150-225; サイトタクチン; グリオーマ関連細胞外マトリックス抗原; ヘキサブラキオン (テネイシン); 筋腱抗原; ニューロネクチン; テネイシン; テネイシン-C アイソフォーム 14 / AD 1 / 16

**抗体**

PhiloGen : G11 (von Lukowicz T., et al *J Nucl Med.* 2007 Apr;48(4):582-7) and F16 (Pedretti M., et al *Lung Cancer.* 2009 Apr;64(1):28-33)

例えば、米国特許第 7 9 6 8 6 8 5 号配列番号 2 9、3 5、4 5 及び 4 7 を参照

20

( 8 2 ) F A P ( 線維芽細胞活性化タンパク質、 )

## 【 0 3 8 6 】

## 【表 1 1 3】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. U09278  
 Genbank version no. U09278.1 GI:1888315  
 Genbank record update date: Jun 23, 2010 09:22 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAB49652  
 Genbank version no. AAB49652.1 GI:1888316  
 Genbank record update date: Jun 23, 2010 09:22 AM

30

**相互参照**

Scanlan, M.J., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91 (12), 5657-5661 (1994)

**その他の情報**

Official Symbol: FAP

Other Aliases: DPPIV, FAPA

その他の名称: 170 kDa のメラノーマ膜結合ゼラチナーゼ; 膜内在性セリンプロテアーゼ; セプラーゼ

40

( 8 3 ) D K K - 1 ( D i c k k o p f 1 ホモログ ( アフリカツメガエル ) )

## 【 0 3 8 7 】

## 【表 1 1 4】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM\_012242

Genbank version no. NM\_012242.2 GI:61676924

Genbank record update date: Sep 30, 2012 01:48 PM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_036374

Genbank version no. NP\_036374.1 GI:7110719

Genbank record update date: Sep 30, 2012 01:48 PM

**相互参照**Fedi P. et al *J. Biol. Chem.* 274 (27), 19465-19472 (1999)

10

**その他の情報**

Official Symbol: DKK1

Other Aliases: UNQ492/PRO1008, DKK-1, SK

その他の名称 : dickkopf 関連タンパク質 - 1 ;  
 dickkopf - 1 様 ; dickkopf 様タンパク質 1 ;  
 dickkopf 関連タンパク質 1 ; h D k k - 1

**抗体**Novartis: BHQ880 (Fulciniti M., et al *Blood.* 2009 Jul 9;114(2):371-379)

例えば、米国特許出願公開第 2 0 1 0 5 2 0 7 0 号配列番号  
 1 0 0 及び 1 0 8 を参照

20

( 8 4 ) C D 5 2 ( C D 5 2 分子 )

## 【 0 3 8 8 】

## 【表 1 1 5】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. NM\_001803

Genbank version no. NM\_001803.3 GI:1519245483

Genbank record update date: May 1, 2019 02:13 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. NP\_001794

Genbank version no. NP\_001794.2 GI:68342030

Genbank record update date: May 1, 2019 02:13 AM

30

**相互参照**Xia M.Q., et al *Eur. J. Immunol.* 21 (7), 1677-1684 (1991)**その他の情報**

Official Symbol: CD52

Other Aliases: CDW52

その他の名称 : ; C A M P A T H - 1 抗原 ; C D 5 2 抗原 ( C A M P A T H - 1  
 抗原 ) ; C D W 5 2 抗原 ( C A M P A T H - 1 抗原 ) ; ケンブリッジ病理 1 抗原 ;  
 精巣上体分泌タンパク質 E 5 ; h e 5 ; ヒト精巣上体特異的タンパク質 5

**抗体**

Alemtuzumab (Campath) - Skoetz N., et al *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb  
 15;2:CD008078.

例えば、ドラッグバンクの A c c 第 D B 0 0 0 8 7 ( B I O D 0 0 1 0 9 , B T D  
 0 0 1 0 9 ) を参照

40

( 8 5 ) C S 1 - S L A M F 7 ( S L A M ファミリーメンバー 7 )

## 【 0 3 8 9 】

## 【表 1 1 6】

ヌクレオチド

Genbank accession no. NM\_021181  
 Genbank version no. NM\_021181.3 GI:1993571  
 Genbank record update date: Jun 29, 2012 11:24 AM

ポリペプチド

Genbank accession no. NP\_067004  
 Genbank version no. NP\_067004.3 GI:19923572  
 Genbank record update date: Jun 29, 2012 11:24 AM

相互参照

Boles K.S., et al *Immunogenetics* 52 (3-4), 302-307 (2001)

その他の情報

Official Symbol: SLAMF7  
 Other Aliases: UNQ576/PRO1138, 19A, CD319, CRACC, CS1  
 その他の名称: 19A24タンパク質; CD2サブセット1; p19 activating cytotoxic  
 CD2様受容体活性化細胞毒性細胞; CD2様受容体活性化細胞; FOAP-12; novel LY9 (リンパ  
 球抗原9)様タンパク質; タンパク質19A

抗体

BMS: elotuzumab/HuLuc63 (Benson DM., et al *J Clin Oncol.* 2012 Jun 1;30(16):2013-2015)  
 例えば、米国特許出願公開第20110206701号配列番号9、10、11、12、13、14、15及び16を参照

( 8 6 ) エンドグリン - E N G ( エンドグリン )

【 0 3 9 0 】

【表 1 1 7】

ヌクレオチド

Genbank accession no. AF035753  
 Genbank version no. AF035753.1 GI:3452260  
 Genbank record update date: Mar 10, 2010 06:36 PM

ポリペプチド

Genbank accession no. AAC32802  
 Genbank version no. AAC32802.1 GI:3452261  
 Genbank record update date: Mar 10, 2010 06:36 PM

相互参照

Rius C., et al *Blood* 92 (12), 4677-4690 (1998)

Official Symbol: ENG

その他の情報

Other Aliases: RP11-228B15.2, CD105, END, HHT1, ORW, ORW1  
 その他の名称: CD105抗原

( 8 7 ) アネキシン A 1 - A N X A 1 ( アネキシン A 1 )

【 0 3 9 1 】

10

20

30

## 【表 1 1 8】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. X05908

Genbank version no. X05908.1 GI:34387

Genbank record update date: Feb 02, 2011 10:02 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. CAA29338

Genbank version no. CAA29338.1 GI:34388

Genbank record update date: Feb 02, 2011 10:02 AM

10

**相互参照**Wallner B.P., et al *Nature* 320 (6057), 77-81 (1986)**その他の情報**

Official Symbol: ANXA1

Other Aliases: RP11-71A24.1, ANX1, LPC1

その他の名称：アネキシン I (リポコルチン I) ; アネキシン  
 - 1 ; カルパチン I I ; カルパチン - 2 ; クロモピンジン -  
 9 ; リポコルチン I ; p 3 5 ; ホスホリパーゼ A 2 阻害タン  
 パク質

20

( 8 8 ) V - C A M ( C D 1 0 6 ) - V C A M 1 ( 血管細胞接着分子 1 )

## 【 0 3 9 2 】

## 【表 1 1 9】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. M60335

Genbank version no. M60335.1 GI:340193

Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:56 AM

30

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAA61269

Genbank version no. AAA61269.1 GI:340194

Genbank record update date: Jun 23, 2010 08:56 AM

**相互参照**Hession C., et al *J. Biol. Chem.* 266 (11), 6682-6685 (1991)

40

**その他の情報**

Official Symbol VCAM1

Other Aliases: CD106, INCAM-100

その他の名称：C D 1 0 6 抗原 ; 血管細胞接着タンパク  
 質 1

( 8 9 ) D L K - 1 ( プロテインデルタホモログ 1 )

## 【 0 3 9 3 】

## 【表 1 2 0】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. Z12172

Genbank version no. Z12172.1

Genbank record update date: Feb 2, 2011 10:34 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. CAA78163

Genbank version no. CAA78163.1

Genbank record update date: Feb 2, 2011 10:34 AM

10

**相互参照**

Laborda J. et al., J. Biol. Chem. 268:3817-3820(1993)

**その他の情報**

Official Symbol DLK-1

Other Aliases: pG2

その他の名称：胎児抗原 1、F A 1 に切断される

20

( 9 0 ) K A A G 1 ( 腎 関 連 抗 原 1 )

## 【 0 3 9 4 】

## 【表 1 2 1】

**ヌクレオチド**

Genbank accession no. AF181720

Genbank version no. AF181720.1

Genbank record update date: Jul 26, 2016 05:57 AM

**ポリペプチド**

Genbank accession no. AAF23611

Genbank version no. AAF23611.1

Genbank record update date: Jul 26, 2016 05:57 AM

30

**相互参照**

Van den Eynde B.J. et al., J. Exp. Med. 190:1793-1800(1999)

**その他の情報**

Official Symbol KAAG1

その他の名称：R U 2 アンチセンス遺伝子タンパク質

40

〔病原体関連抗原〕

本明細書に記載される治療法は、病原体関連障害の治療にもちいられうる。用語「病原体関連障害」は、病原体により引き起こされる、悪化し、又は病原体に関連する障害に関する。ある実施態様では、病原体関連疾患は、ウイルス、細菌、真菌、原生動物、寄生虫、プリオン若しくはタンパク質凝集体であり；すなわち、ある実施態様では、この疾患は、ウイルス、細菌、真菌、原生動物、寄生虫、プリオンタンパク質、若しくはタンパク質凝集体に関連する。

## 【 0 3 9 5 】

本開示の治療法は、病原体関連抗原（P A A）で特徴付けられるいかなる病原体関連疾患の治療に用いられうるということが企図される。通常、P A Aは、（1）病原体により発現さ

50

れるか、又は病原体上に存在し、かつ(2)治療された被験体では発現されないか、又は治療された被験体には存在しない抗原である。PAAはしばしば病原体の表面に存在する抗原である。

【0396】

ある実施態様では、病原体関連障害はウイルス性障害である。例えば、いくつかの実施形態では、病原体関連疾患としては、アデノウイルス感染、HIV/AIDS、アルファウイルス脳炎、アレナウイルス、アルゼンチン出血熱、節足動物媒介性ウイルス脳炎、鳥インフルエンザ、ポリビア出血熱、ボルナ病、水痘、シクングニア、コクサッキーウイルス感染症、クリミア-コンゴ出血熱、サイトメガロウイルス感染症、デング熱、東部ウマ脳炎、エボラ、エコウイルス感染症、エプスタイン-バーウイルス感染症、エプスタイン-バーウイルス関連腫瘍、第5病原体、フィロウイルス、フラビウイルス、ドイツ麻疹、手足口病、腎症候群を伴う出血熱、ヘルペスウイルス(ヘルペスウイルス科)感染症、ヘルペス単純ウイルス感染症、帯状疱疹ウイルス、ヒトパピローマウイルス関連表皮病変、ヒトパピローマウイルス関連子宮頸がん、単核球症、インフルエンザ、日本脳炎、カボジ肉腫、韓国出血熱、キャサヌール森林病、ラッサ熱、リンパ球性脈絡髄膜炎、マーブルグウイルス病、麻疹、伝染性軟属腫、ムンプス、マレーバレー脳炎、ノーウォークウイルス関連下痢、オムスク出血熱、オルソミクソウイルス、パラインフルエンザウイルス感染症、パラミクソウイルス、パルボウイルスB19感染、ピコルナウイルス、ポックスウイルス、狂犬病、呼吸器合胞体ウイルス感染、リフトバレー熱、ロタウイルス性下痢、風疹、ルベオラ、天然痘、セントルイス脳炎、ダニ媒介性脳炎、水痘、痘瘡、ベネズエラ馬脳炎、ウイルス性出血熱、西部馬脳炎、西ナイルウイルス病、黄熱、ジカ熱からなる群から選択される。

10

20

【0397】

ある態様では、PAAは、ウイルス由来である。例えば、いくつかの実施形態では、PAAは、Adeno-associated virus, Aichi virus, Australian bat lyssavirus, BK polyomavirus, Banna virus, Barmah forest virus, Bunyamwera virus, Bunyavirus La Crosse, Bunyavirus snowshoe hare, Cercopithecine herpesvirus, Chandipura virus, Chikungunya virus, Cosavirus A, Cowpox virus, Coxsackievirus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Dengue virus, Dhori virus, Dugbe virus, Duvenhage virus, Eastern equine encephalitis virus, Ebolavirus, Echovirus, Encephalomyocarditis virus, Epstein-Barr virus, European bat lyssavirus, GB virus C/Hepatitis G virus, Pegivirus, Hantaan virus, Hendra virus, Hepatitis A virus, Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, Hepatitis E virus, Hepatitis delta virus, Horsepox virus, Human adenovirus, Human astrovirus, Human coronavirus, Human cytomegalovirus, Human enterovirus 68, 70, Human herpesvirus 1, Human herpesvirus 2, Human herpesvirus 6, Human herpesvirus 7, Human herpesvirus 8, Human immunodeficiency virus, Human papillomavirus 1, Human papillomavirus 2, Human papillomavirus 16,18, Human parainfluenza, Human parvovirus B19, Human respiratory syncytial virus, Human rhinovirus, Human SARS coronavirus, Human spumaretrovirus, Human T-lymphotropic virus, Human torovirus, Influenza A virus, Influenza B virus, Isfahan virus, JC polyomavirus, Japanese encephalitis virus, Junin arenavirus, KI Polyomavirus, Kunjin virus, Lagos bat virus, Lake Victoria Marburgvirus, Langat virus, Lassa virus, Lordsdale virus, Louping ill virus, Lymphocytic choriomeningitis virus, Machupo virus, Mayaro virus, MERS coronavirus, Measles virus, Mengo encephalomyocarditis virus, Merkel cell polyomavirus, Mokola virus, Molluscum contagiosum virus, Monkeypox virus, Mumps virus, Murray valley encephalitis virus, New York virus, Nipah virus, Norwalk virus, O'nyong-nyong virus, Orf virus, Oropouche virus, Pichinde virus, Poliovirus, Punta toro

30

40

50

phlebovirus, Puumala virus, Rabies virus, Rift valley fever virus, Rosavirus A, Ross river virus, Rotavirus A, Rotavirus B, Rotavirus C, Rubella virus, Sagiya virus, Salivirus A, Sandfly fever sicilian virus, Sapporo virus, Semliki forest virus, Seoul virus, Simian foamy virus, Simian virus 5, Sindbis virus, Southampton virus, St. louis encephalitis virus, Tick-borne powassan virus, Torque teno virus, Toscana virus, Uukuniemi virus, Vaccinia virus, Varicella-zoster virus, Variola virus O, Venezuelan equine encephalitis virus, Vesicular stomatitis virus, Western equine encephalitis virus, WU polyomavirus, West Nile virus, Yaba monkey tumor virus, Yaba-like disease virus, Yellow fever virus, and Zika virusからなる群より選択される。

10

## 【 0 3 9 8 】

ある実施態様では、PAAはウイルス抗原である。例えば、いくつかの実施形態では、PAAは、以下の固有かつ安定なユニプロットエントリー識別子 ([https://www.uniprot.org/help/entry\\_name](https://www.uniprot.org/help/entry_name)参照) を有する抗原からなる群から選択される：

## 【 0 3 9 9 】

## 【 表 1 2 2 】

Q69549,  
 Q07852, Q2HR82, Q7T928, P0C742, A0A0P0EFP7, Q80908, Q98839, Q9QJ49, P06427,  
 P68564, Q5GFC6, Q3K5Q7, A0A0P0ERX0, P0DJZ1, Q98223, P03193, P04016, P04364,  
 E1U5P1, P14353, A0A0P0ELC3, Q9PX75, Q7T5D1, F5HG51, P17384, Q9QR71, E1U5N7,  
 P29170, A0A0N716U3, P03285, Q98226, P89471, P27225, Q3KSP4, Q5VHB0, P03493,  
 B5SNS7, P20879, Q98200, P52540, Q07857, Q3KSP5, Q5GFC1, P0C723, B5SNR2,  
 P09295, Q2KS45, F5HIN0, P21735, P20540, Q76DN6, P21043, B5SNS8, P03286,  
 Q2KS32, Q9WF19, P22422, P35986, Q8BEL8, P33861, B5SNR0, P09731, Q9PWV0,  
 P33828, P24836, Q1HVC3, Q76RB7, P0C733, B5SNS9, F5HDD3, Q2KS76, Q0R5R3,  
 P26555, Q8AZJ5, Q76RD5, Q3KSS5, B5SNS4, P09730, Q9PX47, P03086, P50782,  
 P0C726, A9J188, Q1HVD3, B5SNT9, Q7M6G6, I1V199, P21097, P36825, P29996, A9J194,  
 P0C722, B5SNS6, P09721, Q2TQY6, Q89187, P17387, P33803, Q77DT3, Q1HVF8,  
 A9J0Q5, P09720, Q3S8C7, P20988, F5HAY6, P33042, Q6J3L8, Q1HVG1, A9J0W5,  
 P09716, Q6QCM3, P20992, P03105, P03263, Q8QMU7, P68599, A9J1E2, F5H9N9,  
 Q6QCP6, P68614, P36741, Q1HVD1, Q81971, P21041, A9J1J8, P21045, Q77JF8, P33843,  
 Q9JH45, P03177, Q8QMX2, P24937, A9J1G6, P21099, Q6QCK2, P21057, P50798,  
 P20843, Q57247, Q81871, A9J1E9, P21100, Q6QCC0, P33851, P03101, P33041,  
 Q8QN10, P03277, A9J0X4, Q80923, Q6QCV8, P68618, P50822, P89446, C3V9V5,  
 P03276, A9J141, P36723, Q6QCP2, P21065, P50800, Q3KSQ2, Q75Q70, P0C738,  
 A9J0Z6, P26547, Q6QCM2, Q76QZ9, Q07861, P09250, Q9IW62, P21036, A9J0S4,  
 P17382, Q6QCW0, P21074, P50788, P21028, B9A5A8, P33859, A9J0V2, P36725,  
 Q6QCL6, P68597, P36736, P18095, B9A5C6, P03284, A9J0W7, P06927, Q98222, P33835,  
 Q80912, Q73367, B9A5D6, O12792, A9J0R2, P03118, Q806A8, P33836, P68320, P04591,  
 Q3KSQ4, Q9DUC4, A9J0N9, P04015, Q98261, P33837, P22425, P20874, Q4TUF4,  
 P36716, A9J170, P27221, Q98216, P0DJY9, Q98157, P08666, Q5VHB9, P21089, A9J138,  
 P06463, Q98317, P0CK28, P35256, P28864, Q5GFC8, Q9PX71, A9J0X6, P0DOD0,  
 Q805Y6, Q6TUQ9, Q05128, P10189, Q8BEL5, Q9PX43, A9J107, Q80948, Q7T5D7,  
 P33840, F5HC97, P52450, Q5VHC3, P21000, A9J1M0, Q45UF8, Q98315, P33842,

20

30

## 【 0 4 0 0 】

【表 1 2 3】

Q9QJ40, P20978, Q5VHC6, P21001, A9J1K3, Q73369, Q98319, P0CK20, Q9ENL1, F5HIG1, Q76RC6, Q9QJ58, A9J1R0, O70901, Q98275, P33847, Q89865, P10192, B9A5C1, P21115, A9J1T7, P60170, Q98311, P60672, Q77375, P89431, B9A5E0, P03224, A9J152, Q01351, Q76SZ3, P68616, Q9WT46, P52375, B9A5D2, P68345, A9J1U3, P52516, Q98210, P33854, P60505, P52451, B9A5A7, P03199, A9J101, P24435, Q98256, Q89183, Q9WT54, P04850, B9A5B0, Q3KST3, A9J1L5, Q9QJ28, Q98188, P21060, F5HCP3, Q6WB98, B9A5D9, P03197, A9J0U9, Q01352, Q76SZ4, P33832, P16773, O36634, B9A5D8, Q3KST5, A9J127, P52444, Q806B9, P21061, Q6SW10, P26629, Q3KSQL9, P30117, A9J1J4, P52445, Q7T5E1, P33855, F5HGQ8, Q77372, B9A5C5, Q3KSU2, A9J1K6, P20511, Q98294, P21069, F5H9Z4, P10211, B9A5B7, Q1HVV3, A9J136, P20523, Q805Y9, P21070, F5HAM0, P21022, Q5GFC2, P0C737, A9J0W9, P21085, Q806B8, P21066, P16741, P32991, E1U5P5, P03210, A9J0R8, P21119, Q89900, P21063, A8W995, P03347, Q5GFA9, P03206, A9J1K5, P21121, I1V175, P20990, P68620, P04592, E1U5P9, P21044, A9J114, P20542, I1V198, P33838, Q9QJ45, Q8JSZ3, Q8BEL7, P21104, A9J1E5, P20559, Q2KS41, P0CK27, Q69569, P0DOE0, B9A5A6, P33797, A9J0P1, P68491, Q6JGG8, P20991, Q6SW14, P68762, B9A5B8, P12537, A9J0V4, P20551, Q2KS68, Q89489, P89436, P11235, K7ZLN0, P03274, A9J161, P20510, Q82009, P20535, P52463, P21030, Q3KSR0, P0C717, A9J1L4, P68485, Q4JEP8, P33816, Q9QJ33, P36320, Q6TVI7, P30119, A9J0R6, P20512, Q82005, P33848, P52464, P0C763, B9A5B2, P0C734, A9J112, P68487, Q6QCI6, P33850, F5HF47, Q69091, F8S4P1, P34016, A9J0T9, P20513, Q77JF7, P33852, P16821, P04488, C9EA16, O57211, A9J103, Q9DUC3, Q6QCL5, P33853, F5H8Q3, P89475, Q5VHA2, P33065, A9J148, Q9WVGZ1, Q6QCL3, P33876, P16756, P68324, E1U5N3, P36713, A9J110, P68475, Q6QCT9, P21071, P16766, F5HAK9, Q6QCL1, O70739, A9J1V5, P68477, Q6QCQ2, P21067, Q6SW63, Q9Q0U6, Q67721, Q9QU30, A9J0X0, P20547, Q6QCJ5, P33856, F5HAE6, P16827, Q6QCT4, P03207, A9J123, P20548, Q6X674, P21068, P52548, P52376, Q6QCQ1, Q3KSS8, A9J0U1, P20553, Q6QCP5, Q89186, Q06092, Q2HR92, Q6QCJ9, P21106, A9J0U3, P68626, Q6QCM5, P68595, P16798, P09300, Q3KSU9, P21090, B8XTP8, P20526, Q775H9, P33794, P08560, P90489, Q3KSV0, P21039, A9J1G1, P21120, Q6QCN1, P68594, F5HFB4, P03179, Q3KSU6, P34013, A9J1J5, P20527, Q6QCU3, P20534, Q6SW55, Q3KSV4, Q9QCF1, P34014, A9J1L3, P20530, Q6QCN2, P33839, P16813, Q1HVJ0, Q98198, P33860, A9J1I4, P21123, Q6QCN5, P20994, P09288, Q6WB99, Q98255, P21042, A9J134, P20552, Q98213, Q07032, P16731, P0DJX6, Q98274, Q9WSV7, A9J0Q7, F5HET4, Q98215, P21114, Q9WT06, Q3KSR5, Q7T5C1, P04133, A9J129, Q69548, Q98280, P68632, P52472, F5HF49, Q805Z9, Q9PZT0, A9J0W3, Q9QJ50, Q98197, P21096, P16762, P24935, Q98236, P12538, A9J0T7, F5H8R0, Q98259, P33849, P16787, P52448, Q98282, P21040, A9J0X5, Q69550, Q98248, P20993, Q6SWA4, Q2HR95, O40975, P20508, A9J1N4, P90463, Q98273, P68592, Q6SW89, Q1HVE7, Q98244, P03279, A9J1M1, Q9QJ46, Q98193, P33827, P16786, P16789, Q806C1, P36712, A9J1N0, Q69558, Q98283, P21058, Q6SW82, P04294, Q98278, P35988, A9J0X2, Q9QJ43, Q98307, P21064, P16775, P59632, Q7T5D6, P03281, A9J1R4, Q9QJ41, Q98196, P33844, P17146, P16728, Q806C0, P24447, A9J1F0, Q69559, Q7T5C5, P20985, Q6SWC3, F5HGN8, Q98271, P52346, A9J1I7, P52529, Q7T5C4, P33833, P16833, P09291, Q98302, P09253, A9J1T0, P03293, Q7T5E9, P20987, P16721, F5HE74, Q8V727, P03195, A9J1V3, Q7TLC7, Q7T5D4, P0DJZ0, P10186, Q69551, Q7T400, Q3KST7, A9J1J3, P0DKB2, Q805Z8, P33841, Q20MD0, Q89882, Q98175, P89469, A9J0U5, Q9ENK7, Q7T5E8,

10

20

30

【 0 4 0 1 】

【表 1 2 4】

P20989, Q20MD6, F5HHS3, Q806A4, Q2HRC6, A9J1R6, A5HBD5, Q89478, Q98300, Q9WF16, P16845, Q806C2, P21050, A9J0Y6, P35258, Q9YIE0, P20995, Q9WF14, P16849, Q98272, P68449, A9J1L0, Q9ENL4, Q6RK96, Q89485, Q9WF20, P17148, Q98301, P33822, A9J1F7, Q9INI4, Q9PWU3, P20996, Q98172, P16822, Q98237, P21081, A9J0Q2, Q89843, Q5EY84, P20983, Q98281, P52545, Q98310, P21080, A9J132, P20882, Q4JEP6, P33858, Q98203, Q2HRB2, Q98227, P33862, A9J1E3, P0C1C6, Q9PX68, P33857, Q98293, Q69554, Q7T5E6, P14351, A9J172, P03290, Q2KS40, P09279, Q98322, Q9WT45, Q7T401, P14075, A9J150, P03294, Q2KS44, P14348, Q98297, P24437, Q98284, Q0R5Q9, A9J1N6, P27557, Q6RK77, Q76QZ8, Q98312, P16801, Q806C4, P03383, A9J1C9, P03107, I1V197, P20531, Q87644, Q6SW48, Q805Z1, P04581, A9J1M3, Q05138, Q5EY48, P20842, Q98204, F5HFG3, Q89811, Q77377, A9J1I0, P03099, Q2KS77, Q5MQD0, Q98219, P16814, Q1WDN6, P20872, A9J1F2, P36753, Q2KS62, P03083, Q98328, P16797, Q806B4, P33064, A9J1I6, P36755, Q6RK85, A5HBD7, Q98206, F5HFJ8, Q98289, P03255, A9J1I2, P06794, Q9PX39, P20880, Q98205, P24439, Q85288, P03259, A9J1P3, P06418, I1V161, Q73370, Q6TVS6, P16781, Q7T5D2, P03243, A9J157, P32990, Q77SK4, P04611, Q6TVL3, P16847, Q806A5, P04491, A9J0Z4, P36735, Q9WF18, P04608, Q6TVM0, P0CK56, Q98270, P36705, A9J0X9, P33814, Q7ZBU5, P14079, Q6TVT7, P16719, Q98309, P0DJX0, A9J1D8, P25486, Q76630, F5HF23, Q6TVJ4, Q6SW79, Q7T5C2, Q3KSU3, A9J1D1, Q02515, I1V8P0, P04487, Q6TVJ8, P28282, Q98212, P03211, A9J0P3, P27558, Q6TUQ1, F7V996, Q6TVT5, P16816, Q98316, Q3KSS4, A9J0S7, Q80918, Q6TUQ0, P68608, Q6TVK9, P16746, Q98269, Q69022, Q80945, P06918, Q6TUP1, P33805, Q6TVL6, Q6SWC6, A7KCN3, Q1HVG4, Q89184, Q80946, Q6TUS9, P15423, Q6QCV5, P16776, Q98286, P68634, Q07045, Q80953, Q6TUY4, P24940, Q6TVN7, P16737, Q8V721, P06498, O13311, Q5MQC7, D0Z5U4, P21077, Q6TVK0, P16828, Q805Y1, P36707, Q20MC9, Q6Q1R9, D0Z5T3, P21062, Q6TVS8, P16829, Q7T5C8, P68978, Q83977, P35260, D0Z5S5, P24933, Q6TVK5, P16738, Q9YIW0, P36709, Q20MD1, Q9INI3, D0Z5T4, P68340, Q6TVJ0, P16770, Q98202, P21047, Q20MCT7, P69481, D0Z5U8, P0DOE5, Q6TVR8, P28275, Q98321, P33819, Q83976, P52439, Q9PWU2, P36714, Q6TVU9, P32988, Q805Z3, P06497, Q9WF13, P52440, D0Z5U9, P22112, Q6TVU1, P04413, Q7T5C6, P03242, G8H3V2, Q9YJJ8, D0Z5U3, P21132, Q6TVK6, P09722, Q806A6, P03191, Q80924, P05956, D0Z5U1, P20841, Q6TVI8, Q6SW00, Q98279, P0C6Z1, D6NGF9, P69726, D0Z5R9, P33831, Q6TVM5, F5HDK1, Q805Y0, F5HGH5, I1V8N7, P05954, Q80929, Q6Q1S2, Q6TVK4, P69332, Q98186, Q82040, I1V8N8.

10

20

上記のユニプロット記録の各々では、本開示に関連するタンパク質抗原の配列は、ユニプロット記録の記録番号の後に「 - 1 」を付して指定されたバージョン 1 である。この配列指定は、ユニプロット記録 I V 8 N 8 において、本開示に関連するタンパク質抗原の配列は、ユニプロット記録では「 I V 8 N 8 - 1 」として指定される。

30

【 0 4 0 2 】

ある実施態様では、病原体関連障害は細菌性障害である。例えば、いくつかの実施形態では、病原体関連疾患は、放線菌症、急性前立腺炎、嫌気性菌感染症、細菌性紫斑病、細菌性肺炎、尿毒症菌、バクテロイデス・ウレオリチカス、バギオ・ヨシナリ症候群、バルクー熱、バルトネラ症、胆汁熱、ポトリオミセス症、牛カンピロバクター症、ブラジル紫色熱、ブラジル紫色熱、プロディー膿瘍、ブルクホルデリア・セバシア複合体、ブルリ潰瘍、カンピロバクター症、カプノサイトファガ・カニモルサス、カリオグラム、カリオン病、クラミジア *suis*、*Cholera*、細菌性前立腺炎、骨髄炎、歯内病変、牛胸膜肺炎、皮膚炎、ジフテリア、ジフテリア性口内炎、硬膜外膿瘍、喉頭蓋炎、丹毒、レジオネラ病、極東猩紅熱様発熱、フィッツ・ヒュー・カーチス症候群、足腐敗症、ガーデラ

・ヴァギナリス、ガール硬化性骨髄炎、鼠径部肉芽腫、ヘモフィルス髄膜炎、単球増加性エーリキア症、レミアール症候群、らい病、リステリア症、ライム病、髄膜炎球菌症、*Mycobacterium avium-intracellulare* 感染症、壊死性筋膜炎、ノカルジア症、腫瘤、眼窩蜂巣炎、歯周膿瘍、眼窩周囲炎、扁桃周囲膿瘍、ポット病、直腸炎、シュードモナス感染、オウム病、膿血症、化膿性筋炎、Q 熱、咽後膿瘍、サルモネラ症、セラチア感染、赤痢、南部ダニ関連発疹、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、ブルセラ症、梅毒、破傷風、中毒性ショック症候群、トレンチ熱、熱帯性潰瘍、卵巣結核、尿毒症ウレアリチカム感染、結核、脊椎炎性骨髄炎、ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群、百日咳、黄色肉芽腫性骨髄炎、及びエルシニア症からなる群から選択される。

40

【 0 4 0 3 】

50

ある態様では、P A A は、細菌由来である。例えば、いくつかの実施形態では、P A A は、*Acetobacter aurantius*, *Acinetobacter baumannii*, *Actinomyces israelii*, *Agrobacterium radiobacter*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Anaplasma sp. inc.* *Anaplasma phagocytophilum*, *Azorhizobium caulinodans*, *Azotobacter vinelandii*, *Bacillus*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus brevis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus fusiformis*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus stearothermophilus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus Thuringiensis*, *Bacteroides sp. inc.* *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Prevotella melaninogenica*, *Bartonella sp. inc.* *Bartonella henselae*, *Bartonella Quintana*, *Bordetella sp. inc.* *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*, *Brucella sp. inc.* *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Brucella suis*, *Burkholderia sp. inc.* *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia cepacia*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Campylobacter sp. inc.* *Campylobacter coli*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter pylori*, *Chlamydia sp. inc.* *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila sp. inc.* *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Clostridium sp. inc.* *Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium sp. inc.* *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium fusiforme*, *Coxiella burnetii*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus sp. inc.* *Enterococcus avium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus maloratus*, *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus sp. inc.* *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus pertussis*, *Haemophilus vaginalis*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus sp. inc.* *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactococcus lactis*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Methanobacterium extroquens*, *Microbacterium multiforme*, *Micrococcus luteus*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycobacterium sp. inc.* *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium diphtheria*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium lepraemurium*, *Mycobacterium phlei*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma sp. inc.* *Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma penetrans*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria sp. inc.* *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella sp. inc.* *Pasteurella multocida*, *Pasteurella tularensis*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella melaninogenica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Rhizobium radiobacter*, *Rickettsia sp. inc.* *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia psittaci*, *Rickettsia quintana*, *Rickettsia rickettsia*, *Rickettsia trachomae*, *Rochalimaea sp. inc.* *Rochalimaea henselae*, *Rochalimaea quintana*, *Rothia dentocariosa*, *Salmonella sp. inc.* *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens*, *Shigella dysenteriae*, *Spirillum volutans*, *Staphylococcus sp. inc.* *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus sp. inc.* *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus avium*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus cricetus*, *Streptococcus faecium*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus ferus*, *Streptococcus gallinarum*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus rattus*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus sobrinus*, *Treponema sp. inc.* *Treponema pallidum*, *Treponema*

denticola, *Vibrio* sp. inc. *Vibrio cholerae*, *Vibrio comma*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Wolbachia*, *Yersinia* sp. inc. *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*及び*Yersinia pseudotuberculosis*からなる群より選択される細菌から引き起こされる。

【 0 4 0 4 】

ある実施態様では、PAAは細菌抗原である。例えば、いくつかの実施形態では、PAAは、以下の固有かつ安定なユニプロットエントリー識別子 ([https://www.uniprot.org/help/entry\\_name](https://www.uniprot.org/help/entry_name)参照) を有する抗原からなる群から選択される：

【 0 4 0 5 】

【 表 1 2 5 】

P13423,  
 Q9S5G6, Q7CCJ3, Q9L6R5, Q00473, C6DHE3, P9WIQ6, P37669, P42382, P31494,  
 Q9AIX9, P9WL65, B1JS09, P9WLS9, Q83F12, Q2FDM1, P39180, P58237, P21979,  
 Q9L6Q8, Q9HUF7, P0AG01, L8FKX3, B1LLW8, P26950, P45680, Q9AJ64, O53379,  
 Q56978, Q0SYY3, P62605, Q2FUX3, P9WGU1, P72139, Q07297, Q57HS2, P26403,  
 B4TNU6, P0A569, Q1R4E1, Q0PAS1, C3PCX2, Q9AJ75, P0AB35, P9WG11, P27833,  
 P11089, Q6GDG4, P9WQP1, P9WJA3, Q7A3D7, B4SZ40, P26406, A8G841, P0DOA7,  
 B5QVI4, P18194, Q73DZ5, B0RVK4, P0AB37, P9WGU0, B7MH57, Q06968, Q6G636,  
 P9WIR7, Q9ZGM0, Q6GDN3, P0AAA8, P37746, Q0SYY4, P9WJD7, B5XYX5, P0C109,  
 Q63GD0, O67998, P33792, Q0P9X8, Q1CNJ1, Q06970, Q31SH3, P9WMK1, P60665,  
 Q6G6A8, B7NTE8, Q07024, P9WLS5, P9WLNK4, P27828, P0A3P1, Q7A6D2, Q04974,  
 Q04976, A1VZQ4, A4TRB6, Q06982, Q3YTH5, P9WPE7, Q4A122, Q79ZY3, A8A6P9,  
 Q48476, P19478, O32629, B5BIU1, P0A3P2, A8Z0C1, O66256, O31822, Q6F7F9, B5BIU3,  
 Q06983, P18012, P9WK61, Q05852, Q5HDQ9, A9R8J0, Q06951, P18164, P44935,  
 Q7MYM6, E4QEX4, B9DQ98, P16665, Q8FVC3, Q57254, Q66G07, P02975, Q6G6A5,  
 P9WQN9, Q5HD54, Q8NV83, B1LLW7, Q50864, Q92BW7, Q83AF7, B4F1W8, P0C0J7,  
 Q5HQE7, P37917, Q83BT6, P9WMK0, P0AC79, E3PPC4, P18014, J7I4B7, Q6GDU6,  
 Q53587, Q04866, P52642, Q48754, P14727, B5QVI6, Q9LBG3, P31495, Q83F59,  
 P9WN15, P50927, P0AC78, P0CK93, B2TT54, P9WQP3, Q5HLD1, P31784, Q6CZF1,  
 Q8Z5I4, P9WMI7, O30620, B7UNB2, P11657, P0DJH1, P07643, Q6U1I3, P50928,  
 A7FD62, P11312, Q03947, P0C2T2, Q8CR67, Q5HCY4, O33789, P37748, Q83AX3,  
 P68641, A1AHW3, Q9KKA3, Q6G2B2, P29721, Q9RNC7, Q84I68, B7M5E2, P04740,  
 Q54150, P9WQB1, P77682, P16952, P0AG02, P0A236, Q83A32, P21762, Q1CNJ0,  
 Q2YLR6, Q9S3N1, P19649, F7YJG6, Q1RGK9, C4ZZ62, P02973, P9WI55, P9WPE5,  
 P43413, Q7BQ98, A9MXG6, Q56083, Q2YIU6, P26276, Q8FBP8, P05430, Q81IA1,

10

20

30

【 0 4 0 6 】

## 【表 1 2 6】

P29720, Q9R2W4, P29697, B1LLW6, P33781, A7X6T9, P9WNK5, Q9S5G3, P46861, B5BIU2, Q00329, Q579D9, P0C0B3, P27835, P0CL66, P54166, P29724, Q04972, P0A3N4, A8A6Q0, Q06971, Q7A377, P9WK45, Q06963, Q83D73, Q8Z396, P0A1P4, Q9ZDH0, P27951, O33953, Q31178, A6U0C2, P38369, Q45207, Q9F9F2, Q1CN19, Q06974, Q8VSC3, Q06277, Q7DBF3, Q9HTB6, A7FD61, P27243, P43112, P45430, B6I4D1, Q8KQL6, Q2FI60, P37761, G3XD61, Q52764, B1IWA5, P06179, P18011, B5XK69, Q8DR60, P55293, P43109, P37742, Q45214, Q661N6, B7LU62, P9WIG7, A5IRJ3, P55294, P37749, Q9KH57, Q9L6R7, P0A2K7, Q03946, P9WMU1, Q5LGZ8, P37745, P43110, P37755, P0A687, Q9X6B1, P95730, P96989, Q8CPR3, P26391, P37750, Q04I02, B6I4D2, P0AEP6, Q2FDT8, Q53020, Q9S5G4, P37763, Q9RND2, P26405, P9WIG4, Q63K34, P37792, Q83EK8, A0R9F0, B0RVL0, P71241, P0A5B8, B5FN86, P25733, Q2FV52, P29723, P9WGG4, Q46769, P21876, P26404, P9WIG5, P26949, B5EZ53, P0DJ01, B7H9Q4, P0C7J0, P26388, P50929, Q8ZAE1, Q3KMQ9, Q2YWD9, P9WJD9, P9WGM7, P61888, P29228, Q48478, P9WMU0, Q02192, P0AG00, P18195, Q65IA4, P37780, Q9XC60, P50930, B7LU61, P0C0Z7, Q5HCY1, P02974, Q9L5X1, P31782, Q45215, Q05347, Q03084, Q63K37, B5FN87, P0DH58, Q8NXC3, Q51832, Q8KIU8, P16624, A6TGI3, Q5ZXP3, Q6GDN1, Q49575, Q9L5X0, P9WGE7, Q45212, P37781, G3XD23, Q9X6B2, B5QVI5, P15921, Q81YW9, P26392, P0DMP6, P50931, C0Q3A6, P16625, P60157, Q8FDQ2, P0DF61, P23504, P11000, P0A235, B2TU00, P26948, C3LHC1, P0CL67, C1EWE6, P37759, P67066, P0A3N5, Q8Z395, P48219, Q5HL49, Q53047, P0A4G3, Q53781, P0A5N3, P37784, Q8Z389, Q63K35, B7JNE4, B7J1T8, A8FED1, Q6E7F4, Q9L6R4, Q7PA29, B5L3X1, P48214, Q8CMZ9, P33406, P31304, Q2G2J2, P37751, P26395, Q8ZAE4, Q0SND0, G3XD94, Q9HUG6, P22940, Q9S642, P67067, P22882, B5L3F2, G4WJD4, Q4A0G5, P0C0J8, P42363, Q6G723, P36667, Q05342, Q1CBP2, Q45010, P31496, Q83BS0, P37916, P37777, Q3YVH0, O52972, A8ACU6, P24301, A7IY64, P0DJ00, Q9L5W9, Q2G2U9, Q4KXC9, P26471, A8ACU5, Q9ZLT1, P37918, P80369, Q32270, P26394, A9R8I9, A0QU51, B7MH58, P12834, Q2YZ63, P26493, P0DF60, A6QES8, P43111, Q48479, A7ZTZ6, P55980, Q02938, P20148, P17915, Q2SY11, Q8XAS7, P9WQP0, B7L952, P69050, P0A3L9, Q81QT1, P9WIN9, P13367, Q8KQC3, Q50863, B1JPZ9, A1VYV6, Q04973, P85410, Q2MGH6, Q7VJ79, P37457, O06052, B1IWA6, P24428, B1MHR6, Q9ABR0, Q07408, P80582, P29230, Q56902, B7MR14, P26926, Q04975, P13415, Q8A2Z5, P57041, B7L953, Q05861, P35272, P33548, J9W7B2, Q8P120, P0A5Q3, P31781, Q49536, Q56903, A8ACU7, P94851, Q4L524, O06653, B1V8K7, E6MXW0, Q8XAQ3, P46729, B7NF99, P0A2U4, A0A0H3MGR5, Q9AHT6, P9WNF5, P37779, Q49537, Q2FE11, B7M5E0, Q83ES6, B7HU46, P9WI41, O30405, Q52657, Q8FBP9, P46730, Q1R4E2, Q326Z6, A0A0H3M3S8, Q99ZN9, P42364, P61887, Q49538, Q2FVC1, A7MQI6, P9WNB1, A9VSQ8, P9WHZ3, Q9A9H3, Q08137, P56258, P46731, B2VG51, Q03945, P9WK44, P0DC90, Q9KIJ3, P55254, O85341, Q9ZB73, B7UNB3, P9WNQ7, Q2YWW6, Q6GDU9, Q826C5, P9WP33, B1XAG6, P46732, Q7MYM5, P65645, O07750, Q5XC63, Q9CFZ5, P26393, P0DMP7, Q79FB3, A8A6P8, P9WNR7, Q6GI67, Q6G6I3, Q06952, P9WQB0, A9R8J1, P12809, A9MJ16, Q9LAB5, Q49803, Q49588, P0A4G4, B0RVK9, P26389, Q83AH2, B5YY43, P9WNK3, Q49WE6, Q8NUV4, Q49VP4, Q00488, B5EZ52, P58248, Q57HS3, Q8X8T3, A5U990, P9WGT7, P31305, P44914, Q5JBG6, Q9KW51, B1IWA7, P0DOA6, B7IW03, P18159, Q2FE05, P13719, A9MJ17, A1KJU9, B4TB26, Q51473, P9WK60, P46024, P0A4V7, P37760, Q58YV9, Q99RE2, B2K060, P0A567, A7GKY0, Q2YW66, Q99RD4, P0C934, B5RFR1, P21160,

10

20

30

【 0 4 0 7 】

## 【表 1 2 7】

B4SZ39, P72138, P24094, P29725, Q49771, P0C8S3, Q9HZ76, Q7A3K7, A1AHW4, P54925, A7X0P5, Q5HD61, Q6G6H5, P19993, Q8XAR8, Q50397, Q5PKK8, Q9ZGM1, Q9ZJ31, O31357, P9WIN6, P37778, A8G840, Q8CN38, Q6CZF0, P9WP32, Q2FZP7, P41484, Q3S2Y1, P24093, Q5PKK9, P0A4V5, B0RVK6, Q83EL0, Q72U69, P0C223, P9WIN7, P37744, Q31UJ1, Q4L9R5, Q8FBP7, P9WVNZ7, A6QFM7, P9WIM6, P77293, P43313, B5EZ54, P0C2T1, Q329X2, Q7A3J9, T2GP47, Q45011, Q5XDI6, P55253, Q329X1, Q9ZCX6, Q7MYM4, P0C1D7, Q99V75, P9WIM7, Q9JRN5, Q68770, B5RFQ9, Q2YKY9, Q83IX6, Q9CCP6, P9WK74, Q83CY8, Q8P280, P0C7J4, Q83PH8, Q7DBF7, B1JPF1, P0A647, Q6GAR0, Q50703, Q51366, P9WNB3, B4TB27, P19361, P29229, A5U2B3, P0A5J1, P0A3U8, P0A4G2, P55257, A9MXG7, Q79FU3, B4TB25, P40136, Q3S2Y2, Q6FFS6, Q56598, Q93GW2, B7MR15, P14062, P21875, Q01411, A0A0H3M9Z0, P17953, P9WNF3, P27830, B7UNB1, Q5HLD2, C6DHE2, Q9ZKJ5, Q4L8Y7, P9WIB5, Q56623, P19421, C4ZZ61, P9WQP2, Q45206, Q85342, P31502, P25393, P0A669, Q66251, Q0Q3A8, Q49WH7, B4TNU5, P9WPS9, Q9ZH99, Q9A1S2, Q57301, P35635, B1JPZ8, Q06947, Q45209, P37753, P9WK65, P9WPE4, Q52957, Q52938, A7ZT28, P9WIB4, Q8ZAE3, Q06972, A9WNA0, Q56127, Q06953, Q88005, P37458, P31951, Q8FBQ3, P62586, A0QWU8, P15599, Q05868, P18481, B2TTZ8, Q79FW5, P0AAA7, Q06981, Q48485, P0DMD0, P37747, G4WJD3, Q1CBP1, A5U3Q3, A1JI79, P42216, P9WK75, Q34194, P9WQN6, Q9JRN7, Q31UI9, P9WJQ1, A7MQI7, P15488, Q48481, P0DC91, P37785, P19422, B2K059, Q05862, A7FD60, P42217, P0A0V0, P25734, P9WQN7, Q83346, Q329X3, P9WJY7, A7ZT27, P11933, Q5L7M8, Q8DPY9, P68667, P60533, Q8ZAF1, Q52956, Q8ZAF0, P0C7U7, P46733, P0A5P3, P0A619, Q83DJ3, A1AHW2, P0A5P9, Q8XAQ5, P04953, Q56872, Q2YKV1, Q2G1T6, Q34191, Q6G2B4, P9WQN8, B7L8D5, A9R9H4, P9WK55, P0A5N9, P9WG65, Q5HLV2, Q0SYY5, P9WIO1, B5YY42, P19528, Q7BJX9, Q53107, Q2YW63, D3QY10, Q6G2B3, A1KQD8, B3FN88, A4TSQ1, P42218, P15598, P08180, Q4UNE0, Q1CBP0, P9WHW9, B5RFR0, Q00045, Q89ZX0, Q00474, Q8NUU9, P26879, Q9R3F2, Q83CP9, Q8Z397, Q9X6B0, Q7BHI8, P23033, Q03155, Q9AJ83, B6I4D0, P0A5Q7, B2TTZ9, Q00046, A4Q8F7, P61711, Q45208, P0A521, Q6FYW8, P94217, A8G842, P69957, P18010, P26194, Q51401, Q52658, Q8ZAF2, Q81U45, Q31UJ0, P57039, Q8X7P7, P26397, Q47592, P9WPE6, P46815, P38016, B1XAG4, P69958, P0CAX7, Q32606, P58827, Q9AJ37, B7LU63, Q33075, Q3YVG9, Q83E37, Q31314, P26398, Q2SYH7, Q05433, A0R006, Q83E09, Q83IX5, P21207, P9WIP0, P9WIR0, P80069, Q9AJ79, Q0TAS9, P9WIM8, P26880, P02970, Q30511, P14168, G3XD01, P24251, B4TNU7, Q8VQ99, C6DHE4, P23995, P9WIP1, P9WIR1, P46842, Q9AJ77, Q8Z386, P9WIM9, P26881, P14190, C5W022, P26402, P27829, P0ABW7, B7NTE9, P31631, Q66G05, P69960, P0A5Q5, P9WIR3, P9WIR6, Q9AJ80, A9MJ15, P0C873, Q7ARC3, P14191, P18009, Q99191, P27832, P9WPH9, C4ZZ60, Q7A423, P27836, P15917, B2RHG2, P25732, Q48919, Q9AJ82, B5FN88, P68588, P37919, Q6E7F2, D2AJU0, P26400, B2K058, P9WJD8, B7MH59, Q6GED5, B7NFA0, P42502, B2RHG4, P9WIR2, Q9F9L1, Q9AJ63, Q5PKK7, P69966, P9WIZ7, P21982, A6QK59, Q50862, Q8XAQ8, P9WVNZ7, P45341, Q2FV55, P0AC80, P23994, P9WIN8, P80200, Q9ZJD1, Q9ZJP8, Q8DVU8, P0A5Y3, Q68X15, P52616, P99160, Q03584, B5YY41, P0A565, Q0TAT1, Q9KJT6, Q077R2, P42213, Q83A83, P55746, P56876, Q4UNI5, Q1RJ14, P9WGT6, Q8YD01, P13253, P60158, Q83DP8, B7M5E1, P9WVNZ7, Q3YVG8, Q97PA9, Q57HS4, Q47334, Q03490, P16626, P37915, Q9ZD49, Q92ID4, Q81TU1, P9WKW3, P11764, Q4L980, Q56128, B1XAG5, Q6E7F1, B7NTE7,

10

20

30

## 【 0 4 0 8 】

## 【表 1 2 8】

Q83AY0, A4WG18, Q8X8T4, P46841, P60532, Q04971, Q9AJ81, Q4UM04, P69965, P44067, Q51941, Q5HCQ9, P26401, Q0TAT0, P9WVNZ7, B7N288, P36429, B4SZ38, Q9S5G5, Q7MXK0, P07889, B9J2U2, Q9ZJF7, P13422, P31522, Q83CZ8, Q06969, Q7A2K6, Q48475, A4TRB5, A0A0H2VDN9, B7NF98, Q53782, A9MXG5, Q01410, Q48899, P09239, Q6HNU4, Q3L8P3, Q83DN9, P68589, P34001, Q06973, Q79ZWO, Q03583, Q66G06, P9WVNZ7, Q1R4E3, Q7A2K8, Q6CZF2, Q9ZN40, Q85343, P42384, Q5HH69, P0C1U6, P0AB36, P31527, Q48456, P05431, P18013, P26396, Q05032, P51836, Q9CNG8, Q99RX4, Q8Z388, P65301, A0Q4N6, Q00330, P76372, P0A5P5, A4TRB4, P0A5I9, and P37741.

40

上記のユニプロット記録の各々では、本開示に関連するタンパク質抗原の配列は、ユニプロット記録の記録番号の後に「 - 1」を付して指定されたバージョン1である。この配列指定は、ユニプロット記録 P 3 7 7 4 1 において、本開示に関連するタンパク質抗原の配列は、ユニプロット記録では「 P 3 7 7 4 1 - 1」として指定される。

## 【 0 4 0 9 】

ある実施態様では、病原体関連障害は真菌障害である。例えば、いくつかの実施形態で

50

は、病原体関連疾患は、アスペルギルス症、カンジダ症、コクシジオイデス真菌症、クリプトコッカス・ガッティ感染症、爪甲真菌症、ミクロスポリジウム症、ムコール症、ニューモシスチス・ニューモシスチス・ニューモシスチス、スポロトリコーシス、ブラストミセス症、カンジダ・アウリス感染症、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ感染症、角膜炎及び眼内炎を含む真菌性眼感染症、ヒストプラズマ症、菌腫、足白癬を含む皮膚糸状菌症、及びタラロミセス症からなる群より選択される。

【 0 4 1 0 】

ある態様では、P A A は、真菌に由来する。例えば、いくつかの実施形態では、P A A は、*Aspergillus sp.*, *Candida sp. including C.albicans and C.auris*, *Coccidioides sp.*, *Cryptococcus gattii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Sporothrix sp.*, *Blastomyces sp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma sp.*, *Talaromyces sp. including T.marneffeii*, *Anncaliia algerae*, *A. connori*, *A. vesicularum*, *Encephalitozoon cuniculi*, *E. hellem*, *E. intestinalis*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Microsporidium ceylonensis*, *M. africanum*, *Nosema ocularum*, *Pleistophora sp.*, *Trachipleistophora hominis*, *T. anthropophthera*, *Vittaforma corneae*及び*Tubulinosema acridophagus*からなる群より選択される。

10

【 0 4 1 1 】

ある実施態様では、P A A は真菌抗原である。例えば、いくつかの実施形態では、P A A は、以下の固有かつ安定なユニプロットエントリー識別子 ([https://www.uniprot.org/help/entry\\_name](https://www.uniprot.org/help/entry_name)参照) を有する抗原からなる群から選択される：

20

【 0 4 1 2 】

【 表 1 2 9 】

P87020,  
P43588, Q9UQUY2, A6ZTR3, C5P230, Q1E3R8, B3STN5, Q4WMJ7, Q03392, Q08723,  
O13834, O94275, P20967, B2ZRS9, Q9XZV1, E9RCR4, P15873, Q9P7S2, P53549,  
E9CX44, O74531, P53119, Q95WA3, Q4WMJ1, P0CB51, Q12377, P33298, P46589,  
O74783, P40985, Q95WA4, Q4WMJ9, Q59L12, P38204, O42931, Q1E8D2, Q09855,  
P24814, P0C016, Q4WMJ8, G1UB63, Q03280, P41836, O74623, P87060, A4GYZ0,  
P39940, Q4WMJ0, Q5A0X8, Q9UT05, O14250, O60022, Q5AB48, E9R9Y3, P0CH07,  
Q9P3U4, Q59XX2, P0CX83, O59770, Q9USX1, Q5F2J0, P46984, P0CH09, P38199,  
P50142, O74440, Q10329, Q00746, O60182, Q4WMJ5, P38764, Q9USS7, Q00022,  
Q9US13, Q9UT97, P06104, Q5ABZ2, Q92211, P40016, Q1K9C4, Q03834, Q04062,  
P38624, O00103, P0C7N7, Q04638, P38766, O60106, P25847, P87048, P25451, O00102,  
O74111, Q9US46, P35178, P38109, P25336, P0CH06, P23724, P21734, Q8X082, Q5AL03,  
P05759, Q10435, P32454, P0CH08, Q12417, P52492, Q3E833, P40034, Q06103, P38202,  
P36049, Q0C9L7, P21242, P15731, O14170, P36132, P53953, O14099, P53874, Q0C9L6,  
Q9USQ9, P0CG72, P25375, P38203, P38200, P34247, O42721, Q05583, P50086,  
Q08562, O94579, O74349, P52286, P38201, P0CW95, P85437, P40303, Q09765, Q09682,  
Q04781, Q9Y709, O94264, Q12018, Q03071, O43063, P23566, O94393, P35728, P40482,  
Q10311, P38205, F2Z266, P25043, P38820, P40555, C5P3X6, P32565, O74549, O13959,  
Q5AMT2, Q01939, P0CG63, Q92462, P53152, Q12250, O13685, P38630, O43069,  
P40302, O42646, Q09841, P29469, P38886, P22515, P38629, P38862, P30657, Q02159,  
P30656, P39014, P41878, P46595, Q08273, P53323, O14126, O94609, P33297, P33310,  
P50524, P33296, P23639, Q01532, P36612, P52490, P40327, P33311, P32496, Q99344,  
P32379, P07267, P23638, Q9P7R4, P33299, Q2UNX8, P20606, P52491, O74445, P00729,  
P18239, P28263, O94517, Q8TGE0, O94672, O74810, O74894, O13807, P37898, O13731,  
P21243, P36113, O74873, P15732, Q9UTG2, Q0C9L4, O74762, P19812, Q09720,  
P0CW94, Q9UUI5, Q07963, O14326, Q0C9L5, O42897, P33202, P22141, O74983,  
P15303, P54860, O75004, O13790, Q10335, O60152, P30655, Q8TG42, P0C8R3,  
Q5AJC0, Q03705, P15646, P40825, Q9C1X4, Q9Y7T8, Q9HFP8, Q01475, Q9UTN8,  
O94444, and Q9Y818.

30

40

上記のユニプロット記録の各々では、本開示に関連するタンパク質抗原の配列は、ユニプロット記録の記録番号の後に「 - 1 」を付して指定されたバージョン 1 である。この配列指定は、ユニプロット記録 Q 9 Y 8 1 8 において、本開示に関連するタンパク質抗原の配列は、ユニプロット記録では「 Q 9 Y 8 1 8 - 1 」として指定される。

【 0 4 1 3 】

ある実施態様では、病原体関連障害は原生動物障害である。例えば、いくつかの実施形態では、病原体関連疾患は、アカントアメーバ角膜炎、アフリカトリパノソーマ症、鳥マ

50

ラリア、バベシア症、ベスノイア症、プラストシストーシス、シャーガス病、クリプトスポリジウム症、サイクロスポリア症、ジエントモエビア症、ジアルジア症、ヒストモナス症、マラリア、前駆症、アメーバ性脳炎、スラー、トキソプラズマ症、トリパノソーマ症、及びトリパノソーマ症からなる群より選択される。

【 0 4 1 4 】

ある実施態様では、P A A は原生動物に由来する。例えば、いくつかの実施形態では、P A A は、*Acanthamoeba*, *Trypanosoma* sp. including *T.brucei*, *T.cruzi*, and *T.evansi*, *Plasmodium* sp. including *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.ovale*, *P.malariae*, *P.knowlesi*, *P.relictum*, *P.anasum*, and *P.gallinaceum*, *Hemoproteus* sp., *Babesia* sp., *Besnoitia* sp., *Blastocystis* sp., *Cryptosporidium* sp. including *C.parvum* and *C.hominis*, *Cyclospora cayetanensis*, *Dientamoeba fragilis*, *Giardia* so. including *G.lambliia* and *G.intestinalis*, *Histomonas meleagridis*, *Sappinia* sp. including *S.diploidea* and *S.pedata*, *Toxoplasma gondii*, 及び *Trichomonas vaginalis* からなる群より選択される。

10

【 0 4 1 5 】

ある実施態様では、P A A は原生動物抗原である。例えば、いくつかの実施形態では、P A A は、以下の固有かつ安定なユニプロットエントリー識別子 ([https://www.uniprot.org/help/entry\\_name](https://www.uniprot.org/help/entry_name)参照) を有する抗原からなる群から選択される：

【 0 4 1 6 】

【 表 1 3 0 】

A0A074T1L1, A0A0S4KF97, A0A0S4JQZ4, A0A0S4JAS1, A0A0S4J2H8, A0A0S4J8R3, A0A0S4IP92, A0A0S4IVI6, A0A074SMM4, A0A0S4JU95, A0A0S4JUU2, A0A0S4J2G0, A0A0S4JKP3, A0A0S4JNU2, A0A0S4J4S8, A0A0S4J1D6, A0A0S4JJ69, A0A0S4JQW3, A0A0S4KGR9, A0A0S4J0S0, A0A0S4IJQ6, A0A0S4J021, A0A0S4JLK8, A0A0S4JET1, A0A0S4IM54, A0A0S4JTM6, A0A0S4JEP5, A0A0S4IXR8, A0A0S4J1A6, A0A0S4IT85,

20

【 0 4 1 7 】



指定は、ユニプロット記録 A 0 A 0 S 4 I U K 8 において、本開示に関連するタンパク質抗原の配列は、ユニプロット記録では「A 0 A 0 S 4 I U K 8 - 1」として指定される。

【 0 4 1 9 】

ある実施態様では、病原体関連障害は寄生性障害である。例えば、いくつかの実施形態では、病原体関連疾患は、エキノコックス症、アメーバ症、アンシロストミア症、アンジオストミア症、アニサキス症、回虫症、バランチジア症、肉芽腫性アメーバ性脳炎、ベイリサバ症、住血吸虫症、毛細血管症、クロノキア症、嚢虫症、ジフィラリア症、フィラリア症、腸寄生症、肝吸虫症、ファシオロプシア症、顎口内虫症、ヘテロフィリア症、膜吸虫症、リーシュマニア症、オピストルキア症、ロア症、オンコセルカ症、肺吸虫症、サルコシストーシス症、タエニア症、トキソカラ症、旋毛虫症、及びトリクリア症からなる群より選択される。

10

【 0 4 2 0 】

ある態様では、P A A は、寄生虫に由来する。例えば、いくつかの実施形態では、P A A は、*Echinococcus* sp. including *E.granulosus* and *E.multilocularis*, *Entamoeba histolytica*, *Ancylostoma* sp. including *A.brazilense*, *A.caninum*, and *A. ceylanicum*, *Uncinaria stenocephala*, *Angiostrongylus* sp. including *Angiostrongylus cantonensis*, *Ascaris* sp. including *A.lumbricoides* and *A.suum*, *Balantidium coli*, *Balamuthia mandrillaris*, *Baylisascaris procyonis*, *Schistosoma* sp. including *S.mansonii*, *S. haematobium*, and *S. japonicum*, *Capillaria hepatica*, *Capillaria philippinensis*, *Clonorchis* sp., *Taenia* sp. including *T.solium*, *T.saginata*, and *T.asiatica*, *Diphyllobothrium* sp. including *Diphyllobothrium latum*, *Dipylidium* sp., *Dracunculus medinensis*, *Enterobius vermicularis*, *Fasciola* sp. including *Fasciola hepatica*, *Fasciolopsis buski*, *Gnathostoma* sp., *Heterophyes heterophyes*, *Naegleria fowleri*, *Onchocerca volvulus*, *Paragonimus* sp., *Sarcocystis* sp., *Strongyloides* sp., *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, 及び *Trichinella* sp からなる群から選択される。

20

【 0 4 2 1 】

ある実施態様では、P A A は寄生虫抗原である。例えば、いくつかの実施形態では、P A A は、以下の固有かつ安定なユニプロットエントリー識別子 ([https://www.uniprot.org/help/entry\\_name](https://www.uniprot.org/help/entry_name)参照) を有する抗原からなる群から選択される：B 6 K A M 0、

30

【 0 4 2 2 】

【 表 1 3 3 】

P90661, Q8IE47, P14593, P18269, Q4U9M9, P23253, P13826, P50498, P04934, P13828, P13814, P50490, P19597, P02897, P02890, P09792, Q02752, P18270, P06914, P15714, P08569, P68874, P06016, P08515, Q8MZJ8, P15964, P08676, P22622, P08677, Q25540, P02892, P87020, P42665, P18271, P13815, P20287, Q96175, P35661, P08418, P29030, P62884, P67877, Q07828, P50491, C6KTB7, P04926, P02894, Q9TY95, Q5F2J0, Q03400, P08675, Q95WA4, Q9F9F2, P35666, Q9AJ37, Q8IE95, P09841, Q95WA3, P04922, P50492, P08672, Q05870, P05691, Q25619, P26332, Q03994, P08673, P19260, P06015, P31008, P17503, P16445, P02893, P67878, P15744, Q9XZV1, P08307, P21849, P32072, P69192, P22545, Q8I5D2, P08674, P14223, Q4UNE0, P61074, Q4FX73, P22621, P26694, P54190, Q25306, P13399, Q01443, P02898, Q4UM04, P81860, Q8IKW2, P26624, P06915, P50489, Q4UNI5, Q7KQM2, P02891, B6KV60, Q03110, P21303, P62883, B3STN5, 及び P23093.

40

上記のユニプロット記録の各々では、本開示に関連するタンパク質抗原の配列は、ユニプロット記録の記録番号の後に「- 1」を付して指定されたバージョン1である。この配列指定は、ユニプロット記録 P 2 3 0 9 3 において、本開示に関連するタンパク質抗原の配列は、ユニプロット記録では「P 2 3 0 9 3 - 1」として指定される。

【 0 4 2 3 】

ある実施態様では、病原体関連障害はプリオン障害である。例えば、いくつかの実施形態では、病原体関連疾患は、医原性、変異型、家族性、及び散発性サブタイプを含むクロ

50

イツフェルト - ヤコブ病 (CJD)、致死性家族性不眠症 (FFI)、Gertsman n - Strausler - Scheinker 症候群 (GSS)、Kuru、及び可変性プロテアーゼ感受性プリオノパシー (VPSPr) を含む、からなる群より選択される。

【0424】

ある実施態様では、PAAはプリオンタンパク質に由来する。例えば、いくつかの実施形態では、PAAはPrPC、PrPres、及びPrPScからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、本明細書において言及されるPrPCは、ユニポット登録番号P04156に対応し、タンパク質配列は、ユニプロット受託番号P04156-1によって同定される。

10

【0425】

ある実施態様では、病原体関連障害はタンパク質凝集障害である。例えば、いくつかの実施形態では、病原体関連疾患は、アルツハイマー病、脳 - アミロイド血管症、緑内障における網膜神経節細胞変性、パーキンソン病、及び他の滑膜症、タオパシー、前頭側頭葉変性、FTLD - FUS、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、ハンチントン病、家族性英国痴呆、家族性デンマーク痴呆、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血、CADASIL、アレキサンダー病、セイピノパシー、家族性アミロイドーシスニューロパシー、老人性全身性アミロイドーシス、セルピノパシー、ALアミロイドーシス、AHアミロイドーシス、AAアミロイドーシス、II型糖尿病、大動脈内側アミロイドーシス、ApoAIIアミロイドーシス、ApoAIIIアミロイドーシス、ApoAIVアミロイドーシス、フィンランド型家族性アミロイドーシス (FAF)、リゾチームアミロイドーシス、フィブリノーゲンアミロイドーシス、透析アミロイドーシス、封入体筋炎 / 筋症、ロドプシン変異を伴うCat網膜色素変性症、甲状腺髄様がん、心房アミロイドーシス、下垂体プロラクチン産生異常、遺伝性格子状角膜ジストロフィー、皮膚苔癬アミロイドーシス、マロリー多系統萎縮症、角膜ラクトフェリンアミロイドーシス、肺胞タンパク質症、歯原性 (ピンボルク) 腫瘍アミロイドーシス、精嚢アミロイドーシス、アポリポタンパク質C2アミロイドーシス、アポリポタンパク質C3アミロイドーシス、Lect2アミロイドーシス、インシュリンアミロイドーシス、ガレクチン - 7アミロイドーシス (原発性限局性皮膚アミロイドーシス)、コルネオデスモシンアミロイドーシス、エンフビルチドーシス、嚢胞性線維症、鎌状細胞疾患からなる群から選択される。

20

30

【0426】

ある実施態様では、PAAは凝集タンパク質に由来する。例えば、いくつかの態様では、PAAは、アミロイド ペプチド (A ; ユニプロットref P05067)、Tau (P10636)、 - Syucunin (P37840)、肉腫内融合 (FUS) タンパク質 (P35637)、Superoxide dismutase (P00441)、TDP - 43 (Q13148)、C9ORF72 (Q96LT7)、ユビキリン - 2 (UBQLN2) (Q9UHD9)、ハンチンチン (P42858)、ABri (Q9Y287)、シスタチンC (P01034)、Notch3 (Q9UM47)、グリア線維性酸性タンパク質 (GFAP; P14136)、セイピン (Q96G97)、トランスチレチン (P02766)、Serpins (P01009及びその他)、免疫グロブリン軽鎖 (P01834及びその他)、免疫グロブリン重鎖 (P01857及びその他)、アミロイドAタンパク質 (P0DJ18)、膵島アミロイドポリペプチド (アミリン; P10997)、メディン (ラクトアドヘリン; Q08431)、アポリポタンパク質AI (P02647)、アポリポタンパク質AII (P02652)、アポリポタンパク質AIV (P06727)、ゲルゾリン (P06396)、リゾチーム (P61626)、フィブリノーゲン (P02671、P02675)、2ミクログロブリン (P61769)、クリスタリン (P02489及びその他)、ロドプシン (P08100)、カルシトニン (P01258)、心房性ナトリウム利尿因子 (P01160)、プロラクチン (P01236)、ケラトピテリン (Q15582)、ケラチン (Q14533及びその他)、ケラチン中間径フィラメントタンパク質 (P35908及びその他)、ラクトフェリン (P

40

50

02788)、サーファクタントタンパク質C(SP-C)(P11686)、歯原性エナメル芽細胞関連タンパク質(A1E959)、セメノゲリンI(P04279)、アポリポタンパク質C2(ApoC2)(P02655)、アポリポタンパク質C3(ApoC3)(P02656)、白血球走化性因子-2(Lect2)(O14960)、インスリン(P01308)、ガレクチン-7(Gal7)(P47929)、コルネオデスモシン(Q15517)、CFTRタンパク質(P13569)、ヘモグロビン(P69905&P68871)からなる群から選択される。上記のユニプロット記録の各々では、本開示に関連するタンパク質抗原の配列は、ユニプロット記録の記録番号の後に「-1」を付して指定されたバージョン1である。この配列指定は、ユニプロット記録P68871において、本開示に関連するタンパク質抗原の配列は、ユニプロット記録では「P68871-1」として指定される。

#### 【0427】

##### 〔被験体の選択〕

特定の態様では、被験体は、治療開始前に、処置物による治療に適したものとして選択される。いくつかの態様では、本明細書に記載される治療方法は、適当な被験体を選択する工程を含む。いくつかの態様では、本明細書に記載された治療方法は、治療に適したものとして前もって選択された被験体を治療する。

#### 【0428】

本明細書中で用いられる場合、治療に適すると考えられる被験体は、治療から利益を得る、又は治療に応答すると期待される被験体である。被験体は、本明細書に記載される障害関連抗原(DAA)で特徴付けられる障害があっても、障害があると疑われても、診断されても、そのリスクがあってもよい。

#### 【0429】

ある態様では、治療された被験体は、被験体が、障害関連抗原(DAA)で特徴付けられる障害である、であると疑われる、診断されたか、又はそのリスクがあることに基づいて、治療のために選択される。

#### 【0430】

いくつかの態様では、被験体は、(1)被験体が、障害関連抗原(DAA)で特徴付けられる障害である、であると疑われる、診断されたか、又はそのリスクがあることに基づいて、治療のために選択され；次いで、(2)本明細書に記載されるように、CD25-ADCで治療される。

#### 【0431】

特に、障害関連抗原(DAA)で特徴付けられる障害は、本明細書に記載されるような固形腫瘍であり得る。

#### 【0432】

いくつかの態様では、被験体は、CD25の発現の量又はパターンに基づいて選択される。いくつかの態様では、選択は、関心被験体の組織又は構造における細胞表面でのCD25の発現に基づく。したがって、ある場合、CD25を表面発現する細胞を含む、又はそれに関連する新生物の存在を特徴とする増殖性疾患があるか、又はそのリスクがある、又はであると疑われる、に基づいて、被験体を選択される。新生物は、CD25を表面発現する細胞で構成されうる。

#### 【0433】

いくつかの態様では、被験体は、それらがCD25+ve及びCD25-ve細胞をも含む新生物があることに基づいて選択される。新生物は、CD25-ve新生物細胞から構成されてよく、CD25-ve新生物細胞は、CD25+veの非新生物細胞(CD25+ve Tregs等)と会合してよい。新生物又は腫瘍細胞は、固形腫瘍の全部又は部分でありうる。固形腫瘍は部分的又は全体的にCD25-veであり、CD25+ve Tregs等のCD25+ve細胞で浸潤される。好ましい態様では、固形腫瘍は、Treg細胞等の高レベルのCD25+ve浸潤細胞と関連する。いくつかの態様では、固形腫瘍は、Treg細胞等の低レベルのCD25+ve浸潤細胞と関連する。い

くつかの態様では、固形腫瘍は、T r e g 細胞等の C D 2 5 + v e 浸潤細胞と関連せず；例えば、C D 2 5 + v e 細胞のレベルは、検出限界未満であり得る。

【 0 4 3 4 】

ある場合、被験体とする特定の組織における C D 2 5 の発現が測定される。例えば、腫瘍組織の試料である。場合によっては、C D 2 5 の全身発現を測定する。例えば、血液、血漿、血清又はリンパ液等の循環流体の試料中である。

【 0 4 3 5 】

いくつかの態様では、被験体は、試料中に C D 2 5 発現が存在するため、治療に適するものとして選択される。この場合、C D 2 5 を発現していない被験体は治療に適さないと考えられる。

【 0 4 3 6 】

他の態様では、C D 2 5 発現のレベルは、治療に適した被験体を選択するために用いられる。標的の発現レベルが閾値レベルを超える場合、被験体は治療に適すると判断される。

【 0 4 3 7 】

いくつかの態様では、腫瘍から得られた細胞が、I H C によって決定される C D 2 5 に対する抗体と反応する場合、被験体は治療に適すると指標化される。

【 0 4 3 8 】

いくつかの態様では、被験体は、試料中の全ての細胞の少なくとも 5 %、1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 % 以上が C D 2 5 を発現する場合に、治療に適すると決定される。本明細書に開示されるいくつかの態様では、被験体は、試料中の細胞の少なくとも 5 % が C D 2 5 を発現する場合、治療に適すると決定される。

【 0 4 3 9 】

〔 確立された腫瘍の治療及び転移性腫瘍の軽減 〕

本明細書に記載され、例示された方法は、ナイーブ被験体において確立された腫瘍の治療、並びに既に治療された被験体における転移性腫瘍の減少又は予防に有効であることが示される。

【 0 4 4 0 】

従って、いくつかの態様では、被験体は、確立された固形腫瘍等の確立された腫瘍がある、があると疑われる、診断されている、又はそのリスクがある場合の治療に選択される。本明細書に記載される「確立された腫瘍」は、例えば、ナイーブ被験体において診断又は同定された腫瘍であり得る。

【 0 4 4 1 】

ある場合、ナイーブ被験体は、本明細書に記載のように、例えば、抗 C D 2 5 抗体又は C D 2 5 - A D C での処理のような免疫調節性細胞集団の免疫抑制活性を低下させるような処置が未だされていない被験体である。ある場合、ナイーブ被験体は、本明細書に記載のように、まだ A D C x 2 5 で治療されていない被験体である。

【 0 4 4 2 】

ある場合、本明細書に記載される「確立された腫瘍」は、再発性又は抵抗性の腫瘍でありうる。例えば、再発した腫瘍は、寛解期（部分的又は完全）後に新たに同定又は診断された、又は増大した腫瘍である。腫瘍は転移性のこともあれば、原発腫瘍と同じ部位に発生することもある。

【 0 4 4 3 】

いくつかの態様では、被験体は、それらが循環腫瘍又は循環腫瘍細胞を有している、有していると疑われている、そうであると診断されている、又はそのリスクがある場合の治療に選択される（CTC; Gupta et al. 2006, Cell. 127 (4): 679 - 95; Rack et al., 2014. Journal of the National Cancer Institute. 106 (5)）。C T C は、転移性細胞（すなわち、被験体において転移性腫瘍を確立しうる C T C ）であってよく、又はそれを含むことができる。

10

20

30

40

50

## 【0444】

循環腫瘍又は循環腫瘍細胞を有している、診断されている、又はそのリスクがあると疑われる被験体には、以下が含まれる；

(1) 転移性がんの高転移性予後又は1又はそれ以上のバイオマーカーの高発現等の転移性特徴がある原発性腫瘍と診断された疑いのある被験体 (Dawood, S., Expert Rev Mol Diagn. 2010 Jul;10(5):581-90)；

(2) 1又はそれ以上の転移性腫瘍が疑われるか、又はそのように診断された被験体；

(3) 術前又は術後の被験体であって、手術が固形腫瘍の一部又は全部を除去することである。通常、選択された術前又は術後の被験体は、手術日から4週間以内(2週間以内、1週間以内等)に治療を開始する。

10

## 【0445】

場合によっては、本明細書に記載される「転移性腫瘍」は、原発腫瘍と同部位に存在しない腫瘍であってよい。

## 【0446】

〔養子細胞移植〕

本明細書に記載されるように、本発明者らは、以前に骨髄幹細胞移植を受けたAML患者2例において、ADC×25の投与により、AMLが完全寛解されたことを見出した。

## 【0447】

いくつかの態様では、被験体は、それらが養子細胞移植を受けたことに基づいて、治療のために選択される。

20

## 【0448】

ある態様では、被験体は、障害関連抗原(DAA)を有する、有すると疑われる、診断された、又はそのリスクがある場合にのみ選択され；いくつかの態様では、当該障害はAMLである。

## 【0449】

養子細胞移植の間に移植された細胞は、自家細胞又は同種細胞であり得る。当該移植細胞は、骨髄由来の幹細胞等の幹細胞であり得る。当該移植細胞は、免疫細胞であり得る。

## 【0450】

当該養子細胞移植は骨髄移植であってよい。

30

## 【0451】

ある場合、CD25-ADCの投与の少なくとも3ヶ月前、少なくとも6ヶ月前、少なくとも9ヶ月前、少なくとも12ヶ月前、又は少なくとも18ヶ月前に養子細胞移植を受けた場合にのみ、被験体はCD25-ADCによる治療のために選択される。場合によっては、CD25-ADCの投与の少なくとも24ヶ月前に養子細胞移植を受けた場合にのみ、被験体はCD25-ADCによる治療のために選択される。

## 【0452】

場合によっては、ADC25-ADCは、QW投与法で選択された被験体に投与される。場合によっては、投与されるCD25-ADCの用量は、10、20、25、27.5、30、32.5、35、37.5、40、42.5、45、47.5、50、55、60、65、70、75、又は80µg/kgである。例えば、30µg/kg又は37.5µg/kgのCD25-ADCをQW投与レジームで投与しうる。

40

## 【0453】

〔試料〕

試料は、ある量の血液；フィブリン凝固物及び血液細胞の除去後に得られた血液の流体部分を含むことができる被験体の血液から誘導されたある量の血清；ある量の髄液；特に固形腫瘍からの組織試料又は生検；又は被験体から単離された細胞を含むことができ、又はそれらから誘導しうる。

## 【0454】

試料は、いかなる組織又は体液から採取され得る。特定の態様では、試料は、組織試料

50

、生検、切除、又は前記被験体から単離された細胞を含み得るか、又はそれらに由来し得る。

【0455】

特定の態様では、試料は組織試料である。試料は、がん性腫瘍組織等の腫瘍組織の試料であり得る。試料は、腫瘍生検により得られてよい。いくつかの態様では、試料は、リンパ系病変試料又はリンパ節生検等のリンパ系組織試料である。場合によっては、試料は皮膚生検である。

【0456】

いくつかの態様では、試料は、体液、より好ましくは体内循環物から採取される。従って、試料は、血液試料又はリンパ試料であり得る。場合によっては、尿試料や唾液試料が採取される。

10

【0457】

場合によっては、試料は血液試料又は血液由来試料である。血液由来試料は、被験体の血液の選択された画分、例えば、選択された細胞含有画分又は血漿若しくは血清画分であり得る。

【0458】

選択された細胞含有画分は、白血球(WBC)、特に末梢血単核細胞(PBC)及び/又は顆粒球、及び/又は赤血球(RBC)を含み得る被験体の細胞型を含み得る。従って、本開示による方法は、血液、白血球、末梢血単核細胞、顆粒球及び/又は赤血球中のCD25ポリペプチド又は核酸の検出を含み得る。

20

【0459】

当該試料は、新鮮であってよく、保存用であってよい。例えば、保存組織は、被験体の最初の診断、又は再発時の生検によるものであり得る。特定の態様では、試料は新鮮な生検である。

【0460】

〔被験体の状態〕

被験体は、動物、哺乳類、胎盤哺乳類、有袋類(例えば、カンガルー、ウォンバット)、単孔類(例えば、アヒル科カモノハシ)、げっ歯類(例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス)、ネズミ科(例えば、マウス)、ラゴモルフ(例えば、ウサギ)、鳥類(例えば、トリ)、イヌ類(例えば、イヌ)、ネコ類(例えば、ネコ)、ウマ類(例えば、馬)、ブタ類(例えば、ブタ)、羊類(例えば、ヒツジなど)、ウシ類(牛など)、霊長類、類人猿(サルや猿など)、サル(マーモセット、ヒヒなど)、猿(ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、ジボンなど)、またはヒトであってよい。

30

【0461】

さらに、被験体は、その発生形態、例えば胎児のいずれであってよい。好ましい一実施形態では、被験体はヒトである。用語「被験体」、「患者」及び「対象」は、本明細書中では互換的に用いられる。

いくつかの態様では、被験体は、本明細書中に記載される障害関連抗原(DAA)で特徴付けられる障害がある、があると疑われる、であると診断された、又は、そのリスクがある。特に、障害関連抗原(DAA)で特徴付けられる障害は、本明細書に記載されるような固形腫瘍であり得る。

40

【0462】

養子細胞移植

いくつかの態様では、被験体は、本明細書に記載のように、養子細胞移植を受けた。

【0463】

腫瘍の状態

いくつかの態様では、被験体は、本明細書に記載のように、腫瘍が確立されている。いくつかの態様では、被験体は、循環腫瘍又は循環腫瘍細胞があると疑われる、そのように診断されている、又はそのリスクがあると考えられる。幾つかの態様では、被験体には、本明細書に記載の転移性腫瘍がある。

50

## 【0464】

## 〔コントロール〕

いくつかの態様では、個体における標的発現は、対照における標的発現と比較される。対照は、染色の妥当性を支持し、実験的人工物の同定に有用である。

## 【0465】

ある場合、対照は参照試料又は参照データセットであってよい。参照は、既知の程度の適合性の程度が既知である個体から以前に得られた試料であってよい。参照は、参照試料の分析から得られたデータセットであってよい。

## 【0466】

対照は、標的分子が存在することが知られているか又は高レベルで発現される陽性対照、又は標的分子が存在しないことが知られているか又は低レベルで発現される陰性対照であってよい。

10

## 【0467】

対照は、治療から利益が得られることが知られている個人から採取した組織の試料であってよい。当該組織は、試験される試料と同じタイプであってよい。例えば、個体由来の腫瘍組織の試料は、治療に適することが知られている個体、例えば、以前に治療に反応した個体由来の腫瘍組織の対照試料と比較され得る。

## 【0468】

ある場合、対照は、試験試料と同じ個体から得られたが、健常であることが知られている組織から得られた試料であってよい。従って、個体由来のがん性組織の試料は、非がん性組織試料と比較され得る。

20

## 【0469】

ある場合、対照は細胞培養試料である。

## 【0470】

ある場合、抗体とのインキュベーション前に、試験試料を分析して、その試料に固有のバックグラウンド染色のレベルを決定する。

## 【0471】

ある場合、アイソタイプ対照が用いられる。アイソタイプ対照は、標的特異的抗体と同じクラスの抗体を用いるが、試料とは免疫反応しない。当該対照は、標的特異的抗体の非特異的相互作用を識別するのに有用である。

30

## 【0472】

この方法は、形態学及び免疫組織化学の血液病理学者による解釈を含むことで、検査結果を確実に正確に解釈することができる。この方法は、発現パターンが予想されるパターンと相関することを確認することを含み得る。例えば、CD25の発現量が分析される場合、この方法は、試験試料において、発現が細胞質成分を有する膜染色として観察されることを確認することを含み得る。この方法は、標的対ノイズの比が閾値レベルを超えていることを確認することを含み、それによって、特異的バックグラウンド信号と非特異的バックグラウンド信号との間を明確に識別しうる。

## 【0473】

## 〔治療方法〕

本明細書で用いる用語「治療」は、症状治療の文脈で用いられる場合、一般的には、ヒトであるかと動物（例えば、獣医学的用途）であるかと、所望の治療効果、例えば、病状の進行の抑制が達成される治療及び治療に関し、進行速度の低下、進行速度の停止、病状の退縮、病状の改善、及び病状の治癒を含む。予防手段（すなわち、予防、防止）としての治療も含まれる。

40

## 【0474】

本明細書中で用いられる、用語「治療有効量」又は「有効量」は、活性化合物、若しくは活性化合物を含む材料、組成物の量又は用量に関し、所望の治療レジメンに従って投与される場合、合理的な利益/リスク比に見合った、所望の治療効果を生じさせるのに有効な量である。

50

## 【0475】

同様に、本明細書中で用いられる用語「予防的に有効な量」は、活性化合物、若しくは活性化合物を含む物質、組成物、の量、又は用量に関し、所望の治療レジメンに従って投与される場合、合理的な利益/リスク比に見合った、所望の予防効果を生じさせるのに有効な量である。

## 【0476】

本明細書は治療方法を開示する。治療が必要な被験体に治療有効量のADCを投与することを含む、治療方法もまた提供される。用語「治療有効量」は、被験体に利益を示すのに十分な量である。当該利益は、少なくとも1つの症状の改善であり得る。実際に投与される量、及び投与の速度及び時間経過は、治療対象の性質及び重症度による。治療の処方、例えば用量の決定は、一般開業医及び他の医師の責任の範囲内である。被験体は、本明細書に開示された方法に従って治療を受けるそれらの適格性を決定するために試験されてよい。治療方法は、本明細書に開示された方法を用いて、被験体が治療に適格であるかを決定する工程を含み得る。

10

## 【0477】

ADCは、抗CD25抗体を含み得る。抗CD25抗体は、HuMax-TACTM(商標)であり得る。ADCは、PBDダイマーである薬物を含み得る。ADCは、抗CD25-ADC、特に、ADCX25/ADCT-301/Camidanolumab Tesirineであり得る。ADCは、国際公開公報第2014/05719号に開示されているADCであってよい。

20

## 【0478】

治療は、治療される状態に依存して、同時にまたは順次に、ADCの単独または他の治療とのさらなる組み合わせでの投与を含むことができる。

治療および治療の例としては、化学療法(化学療法薬等の薬物を含む活性剤の投与);手術;および放射線療法が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0479】

「化学療法剤」とは、作用機序にかかわらず、がんの治療に有用な化合物であり、アルキル化剤、代謝拮抗剤、紡錘体毒素植物アルカロイド、細胞傷害性/抗腫瘍性抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、抗体、光増感剤、キナーゼ阻害剤などがあるが、これらに限定されない。化学療法剤には、「標的療法」及び従来の化学療法に用いられる化合物がある。

30

## 【0480】

化学療法薬の例としては、レナリドミド(REVLIMID(登録商標)、Celgene)、ポリノスタット(ZOLINZA(登録商標)、Merck)、パノピノスタット(FARYDAK(登録商標)、Novartis)、モセチノスタット(MGCD0103)、エベロリムス(ZORTRESS(登録商標)、CERTICAN(登録商標)、Novartis)、ペンダムスチン(TREAKISYM(登録商標)、RIBOMUSTIN(登録商標)、LEVACT(登録商標)、TREANDA(登録商標)、Mundipharma International)、エルロチニブ(TARCEVA(登録商標)、Genentech/OSI Pharm.)、ドセタキセル(TAXOTERE(登録商標)、Sanofi-Aventis)、5-FU(フルオロウラシル、5-フルオロウラシル、CAS No. 51-21-8)、ゲムシタピン(GEMZAR(登録商標)、Lilly)、PD-0325901(CAS No. 391210-10-9, Pfizer)、シスプラチン(cis-diamine,dichloroplatinum(II)、CAS No. 15663-27-1)、カルボプラチン(CAS No. 41575-94-4)、パクリタキセル(TAXOL(登録商標)、Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton)、トラスツズマブ(HERCEPTIN(登録商標)、Genentech)、テモゾロミド(4-メチル-5-oxo2,3,4,6,8-pentazabicyclo[4.3.0])CAS No. 85622-93-1、TEMODAR(登録商標)、TEMODAL(登録商標)、Schering Plough、タモキシフェン((Z)-2-[4-(1,2-ジフェニルブタ-1-エニル)フェノキシ

40

50

] - N, N - ジメチルエタンアミン、NOLVADEX (登録商標)、ISTUBAL (登録商標)、VALODEX (登録商標)、ドキシソルピシン (ADRIAMYCIN (登録商標))、Akti - 1 / 2、HPPD、ラパマイシンがあげられる。

【0481】

化学療法薬のさらなる例としては、オキサリプラチン (ELOXATIN (登録商標)、サノフィ)、ボルテゾミブ (ベルケード (登録商標)、ミレニウム・ファーム)、スーテント (SUNITINIB (登録商標)、SU11248、ファイザー)、レトロゾール (FEMARA (登録商標)、ノバルティス)、メシル酸イマチニブ (GLEEVEC (登録商標)、ノバルティス)、XL - 518 (Mek阻害剤、Exelixis、WO 2007/04515)、ARRY - 886 (Mek阻害剤、AZD6244、Array BioPharma AstraZeneca)、SF - 1126 (PI3K阻害剤、Semafore Pharmaceuticals)、BEZ - 235 (PI3K阻害剤、ノバルティス)、XL - 147 (PI3K阻害剤) Exelixis、PTK787/ZK 222584 (ノバルティス)、フルベストラント (FASLODEX (登録商標)、アストラゼネカ)、ロイコボリン (フォリン酸)、ラパマイシン (シロリムス、RAPAMUNE (登録商標)、Wyeth)、ラパチニブ (TYKERB (登録商標)、GSK572016、Glaxo Smith Kline)、ロナファリニブ (SARASAR (登録商標)、SCH 66336、Schering Plough)、ソラフェニブ (NEXAVAR (登録商標)、Bayer Labs)、ゲフィチニブ (IRESSA (登録商標)、AstraZeneca)、イリノテカン (CAMPOTOSAR (登録商標)、CPT - 11、Pfizer)、チピファルニブ (ZARNESTRA (商標)、Johnson & Johnson)、ABRAXANE Paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL)、パンデタニブ (rINN, ZD6474, ZACTIMA (登録商標)、AstraZeneca)、クロラムブシル、AG1478、AG1571 (Sugen; Sugen)、テムシロリムス (TORISEL (登録商標)、Wyeth)、バゾパニブ (GlaxoSmithKline)、カンホスファミド (TELCYTA (登録商標)、Telik)、チオテパ及びシクロホスファミド (CYTOXAN (登録商標)、NEOSAR (登録商標))、プスルファン、インポスルファン、ピポスルファン等のアルキルスルホネート、ベンゾドパ等のアジリン類カルボクオン、メトレドパ及びウレドパ; アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド及びトリメチロメラミンを含むエチレンイミン及びメチルアミン; アセトゲニン (特に、プラタシン及びプラタシノン); カンプトテシン (合成アナログのトポテカンを含む); プリオスタチン; カリスタチン; CC - 1065 (アドゼルシン、カルゼルシン及びビゼルシン合成アナログを含む); クリプトフィシン (特に、クリプトフィシン1及びクリプトフィシン8); ドラスタチン; デュオカルマイシン (合成を含む) アナログ、KW - 2189及びCB1 - TM1; エレウテロピン; パンクラチスタチン; サルコディチン; スポンジスタチン; クロラムブシル、クロロナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン等の窒素マスタード塩酸オキシド、メルファラン、ノベピキン、フェンエステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード; カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ランヌスチン等のニトロソウレア; エネジイン系抗生物質 (カリケアマイシン、カリケアマイシン 1I、カリケアマイシン I1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); ダイネミシン、ダイネミシンA; クロドロネート等のビスホスホネート; エスペラミン; ネオカルジノスタチン発色団及び関連するクロモプロテイン、エンジイン抗生物質発色団; アクラシノミシン、アクリノマイシン、アクトラマイシン、アザセシン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラピシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、モルホリノ - ドキシソルピシン、シアノモルフォリノ - ドキシソルピシン、2 - ピロリノ - ドキシソルピシン及びデオキシドキシソルピシン、エピルピシン、エストルピシン、イダルピシン、ネモルピシン、マリセロマイシン、マイトマイシンC等のマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ボルフィロマイ

10

20

30

40

50

シン、ピロマイシン、クエラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン ユビキチン、ジノスタチン、ゾルピシン等の代謝拮抗薬 メトトレキサート及び5 - フルオロウラシル ( 5 - F U ) ; デノブテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート等の葉酸類似体 ; フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン等のプリン類似体 ; アンシタピン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロクスウリジン等のピリミジン類似体 ; カルバステロン、ドロモスタノロンプロピオン酸塩、エピチオスタノール、メピチオスタノール、テストラクトン等のアンドロゲン ; アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン等の抗副腎剤 ; フロリン酸補充剤 ; アセグラトン ; アルドホスファミドグリコシド ; アミノレプリン酸 ; エニルラシル ; アミノレプリン酸 ; アミノレサリン ; ベストラブシル ビサントレン、エダトラキサート、デフェコルシン、ジアジコン、エルフォニチン、エボチロン、エトグルシド、硝酸ガリウム、ヒドロキシ尿素、レンチナン、ロニダニン、メイタンシノイド ( メイタンシン、アンサミトシン )、ミトキサントロン、モピダンモル、ニトラエリン、ペントスタチン、フェナメト、ピラルピシン、ロサントロン、ポドフィリン酸、2 - エチルヒドラジド、プロカルバジン、P S K ( 登録商標 ) ポリサッカリド複合体 ( JHS Natural Products Eugene OR )、ラゾキサ、リゾキシ、シゾフィラン、スピロゲルマニウム、テヌアゾン、トリアジコン、2 , 2 ' - 2 " - トリクロロトリエチルアミン ; トリコテセン ( 特に T - 2 毒素、ベラクリン A、ロリジン A 及びアングジン ) ; 尿素 ; ビンデシン ; ダカルバジン ; マンノムスチン ; ミトブロニトール ; ミトラクトール ; ビボプロマン ; ガシトシン ; アラビノシド ( 「 A r a - C 」 ) ; シクロホスファミド ; チオテバ ; 6 - チオグアニン ; メルカプトプリン ; メトトレキサート ; プラチナ類似体 ( シスプラチン及びカルボプラチンなど ) ; ビンブラスチン ; エトポシド ( V P - 1 6 ) ; イホスファミド ; ミトキサントロン ; ピンクリスチン ; ビノレルピン ( N A V E L B I N E ) ; ノバントロン ; テニボシド ; エダトロマイシン ; ダウノブテリン ; アミノブテリン ; カペシタピン ( X E L O D ( 登録商標 )、R o c h e ) ; イバンドロン酸 ; C P T - 1 1 ; トポイソメラーゼ阻害剤 R F S 2 0 0 0 ; ジフルオロメチルオルニチン ( D M F O ) レチノイド、例えば、レチノイン酸 ; 及び上記のいずれかの医薬上許容される塩、酸及び誘導体があげられる。C H P ( ドキソルピシン、プレドニゾン、シクロホスファミド ) 又は C H O P ( ドキソルピシン、プレドニゾン、シクロホスファミド、ピンクリスチン ) 等の薬物を併用しうる。

10

20

30

#### 【 0 4 8 2 】

また、「化学療法薬」の定義には以下の：( i ) 抗エストロゲン薬及び選択的エストロゲン受容体調節薬 ( S E R M ) 等の腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように作用する抗ホルモン薬であって、例えば、タモキシフェン ( N O L V A D E X ( 登録商標 )、クエン酸タモキシフェンを含む)、ラロキシフェン、ドロキシフェン、4 - ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、L Y 1 1 7 0 1 8、オナプリストン、及び F A R E S T O N ( 登録商標 ) ( クエン酸トレミファイン ) ; ( i i ) 酵素アロマトラーゼを阻害するアロマトラーゼ阻害薬であって、例えば、4 ( 5 ) - イミダゾール、アミノグルテチミド、M E G A S E ( 登録商標 ) ( メゲストロール酢酸塩 )、A R O M A S I N ( 登録商標 ) ( エキセメスタン、ファイザー、ホルメスタニー、ファメスタニー、ファドロゾール、R I V I S O R ( 登録商標 ) ( ボロゾール )、F E M A R A ( 登録商標 ) ( レトロゾール ; N o v a r t i s ) 及び A R I M I D E X ( 登録商標 ) ( アナストロゾール ; A s t r a Z e n e c a ) ; ( i i i ) フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、リユープロライド、ゴセレリン等の抗アンドロゲン剤 ; 及びトロキサシタピン ( 1 , 3 - ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体 ) ; ( i v ) M E K 阻害剤等のプロテインキナーゼ阻害剤 ( 国際公開第 2 0 0 7 / 0 4 5 1 5 号 ) ( v ) 脂質キナーゼ阻害剤、( v i ) アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に異常細胞増殖に關与するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害する、例えば、P K C - 、R a f 及び H - R a s、例えば、オブリメルセン ( G E N A S E N S E N S E ( 登録商標 ) G e n t a I n c . )、( v i i ) V E G F 発現阻害剤 ( 例えば、A N G I O Z Y M E ( 登録商標 ) ) 及び H E R 2 発現阻害剤等のリボザイム

40

50

、(v i i i) 遺伝子治療ワクチン、例えば、ALLOVECTIN (登録商標)、LEUCTIN (登録商標) 及び VAXID (登録商標)、PROLEUKIN (登録商標) r I L - 2、トポイソメラーゼ 1 阻害剤、例えば、LURTOTECAN (登録商標)、ABARELIX (登録商標) r m R H、(i x) 抗血管新生剤、例えば、ベバシズマブ (AVASTIN (登録商標)、Genentech)、並びに薬学的に許容される上記いずれかの塩、酸及び誘導體；も含まれる。

【0483】

また、「化学療法薬」の定義には、アテムツズマブ (Campath)、ベバシズマブ (AVASTIN (登録商標)、Genentech)、セツキシマブ (ERBITUX (登録商標)、Imclone)、パニツムマブ (VECTIBIX (登録商標)、Ammen)、リツキシマブ (RITUXAN (登録商標)、Genentech/BiogenIdec)、オフアツムマブ (ARZERRA (登録商標)、GSK)、ベルツズマブ (PERJETA、OMNITARG (商標)、2C4、Genentech)、トラスツズマブ (HERCEPTIN (登録商標)、Genentech)、トシツモマブ (Bexxar、Corixia)、MDX-060 (Medarex) 及び抗体薬物結合体、ゲムツズマブ オゾガミシン (MYLOTARG (登録商標)、Wyeth) 等の治療用抗体も含まれる。

10

【0484】

本開示の結合体と組み合わせた化学療法剤としての治療可能性があるヒト化モノクローナル抗体としては、アテムツズマブ、アボリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バビネウズマブ、ベバシズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セトリズマブペゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブ・オゾガミシン、イツマブオゾガミシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メボリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、ペクツズマブ、ペクテリズマブ、ペクテリズマブ、ペクテリズマブ、ペクテリズマブ、ラリズマブ、ラリビズマブ、レスリズマブ、レスシビズマブ、ロベリズマブ、ルプリズマブ、シロツズマブ、シプリズマブ、ソソツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テトリバズマブ、トシリズマブ、トラスツズマブ、ツコツズマブ、セルモロイキン tuc us i t u z u m a b、u m a v i z u m a b、u r t o x a z u m a b、v i s i l i z u m a b があげられる。

20

30

【0485】

ワクチン組成物を含む本開示による組成物は、好ましくは医薬組成物である。本開示による、及び本開示による使用のための薬学的組成物は、活性成分、すなわち、結合体化合物に加えて、薬学的に許容される賦形剤、担体、緩衝液、安定剤、又は当業者に周知の他の材料を含んでよい。当該物質は毒性がなく、有効成分の有効性を妨げてはならない。担体又は他の物質の正確な性質は、経口、又は例えば皮膚、皮下、又は静脈内注射による投与経路に依存するであろう。

【0486】

経口投与用の医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、粉末剤又は液体剤であり得る。錠剤は、固体担体又はアジュバントを含み得る。液体医薬組成物は、一般に、水、石油、動植物油、鉱油又は合成油等の液体担体を含む。生理食塩水、デキストロース又は他の糖類溶液、又はエチレングリコール、プロピレングリコール又はポリエチレングリコール等のグリコールが含まれ得る。カプセルは、ゼラチン等の固体担体を含んでよい。

40

【0487】

静脈内、皮膚若しくは皮下注射、又は罹患部位への注射の場合、活性成分は、発熱物質を含まず、適当な pH、等張性及び安定性を有する非経口的に許容される水溶液の形態であろう。当業者は、例えば、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、乳酸リンゲル注射液等の等張ビヒクルを用いて適当な溶液を調製しうる。必要に応じて、保存剤、安定剤、

50

緩衝剤、酸化防止剤及び／又は他の添加剤が含まれてよい。

【0488】

〔投与方法〕

用量の概要

発明者らは、CD25 - ADCの有効性の評価中に、今回試験したCD25 - ADCがCD25 - ve腫瘍細胞からなる腫瘍を含む固形腫瘍に対して有意なインビボ抗腫瘍活性があるという驚くべき知見を見出した。本発明の発明者らは、試験したCD25 - ADC拮抗薬とPD - 1拮抗薬の間の相乗的な抗腫瘍活性の予想外の観察をさらに行った。

【0489】

従って、本発明の発明者らは、CD25 - ADCを単剤及びPD - 1拮抗薬と併用投与する治療法を開発した。開発された治療レジメンは、臨床的利益が高まり、治療関連有害事象の発生率が低下しうる。特に、本発明者らは、以前はCD25 - ADCによる治療に成功する見込みが疑われていなかった患者群を含む、臨床的有用性が改善された一連の用量レベル及び間隔を同定した。

10

【0490】

従って、本開示の主題は、疾患、例えば、固形腫瘍（CD25 - ve固形腫瘍を含む）等の増殖性疾患を治療するCD25 - ADCの使用に関する。本明細書に記載される投与方法は、有効性の改善、毒性の減少及び副作用、並びに既知の投与方法のより大きな副作用に不耐容の被験体及びCD25 - ADCによる治療に感受性であることが以前に知られていなかった被験体を含む治療適格集団が拡大されたことを含む、一連の臨床的利益と関連することが期待される。

20

【0491】

第一投与態様では、本開示は、被験体における増殖性疾患を治療する方法を提供し、当該方法は、有効量のCD25 - ADCをQ3W投与レジームで被験体に投与することを含む。

【0492】

本明細書では、Q3Wを、3週間毎という通常の意味で用いる。従って、Q3W投与方法では、21日間の治療サイクルの1日目にCD25 - ADCを単回投与する。

【0493】

CD25 - ADCの用量は、20 ~ 300  $\mu\text{g} / \text{kg}$ 等、最大300  $\mu\text{g} / \text{kg}$ である。用量は、約20  $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、約30  $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、約45  $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、約60  $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、約80  $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、約125  $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、約150  $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、約200  $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、約250  $\mu\text{g} / \text{kg}$ 、又は約300  $\mu\text{g} / \text{kg}$ であり得る。

30

【0494】

CD25 - ADCは、好ましくは、本明細書に記載されるように、ADC x 25 / ADC CT - 301 / Camidanlumab Tesirineである。

【0495】

第二投与態様では、第一態様の方法をCD25 - ADCと併用して有効量のPD - 1拮抗薬を被験体に投与することをさらを含む。

【0496】

PD1拮抗薬は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、MED10680、PDR001（スパルタリズマブ）、カメリズマブ、AUNP12、ピディリズマブ・セミプリマブ（REGN - 2810）、AMP - 224、BGB - A317（チスレイズマブ）、又はBGB - 108である。好ましくは、PD1拮抗薬はペンブロリズマブである。

40

【0497】

PD1拮抗薬は、CD25 - ADCの前、同時、又は後に、被験体に投与され得る。好ましくは、CD25 - ADC及びPD1拮抗薬は同時に投与され、すなわち、CD25 - ADC及びPD1拮抗薬は同じ治療サイクルの一部として投与される。

【0498】

PD1拮抗薬は、Q3W投与計画で投与され得る。PD1拮抗薬の用量は200 mgで

50

ある。通常、PD1拮抗薬の用量は、成人被験体に対する治療サイクル当たり200mgである。ある場合、PD1拮抗薬の用量を減らして投与することができ、例えば、治療サイクル当たり2mg/kg(200mgまで)の用量を投与しうる。特定の患者群、例えば小児には、減量して投与しうる。

【0499】

PD1拮抗薬と併用投与される場合、CD25-ADCは、好ましくは、2つのQ3W処理サイクルからなる投薬レジメで投与される。好ましくは、2つの治療サイクル各々において投与されるCD25-ADCの用量は同じである。あるいは、2回目の用量を減量してよい。

【0500】

CD25-ADC及びPD1拮抗薬の組み合わせによる初回治療後に被験体がCRを達成した場合、通常、それ以上のCD25-ADCは被験体に投与されない。そのような症例では、CD25-ADC治療終了後、PD1拮抗薬の投与を最長1年間継続しうる。

【0501】

CD25-ADC及びPD1拮抗薬の組み合わせによる初回治療後に被験体がSD又はPRを達成した場合、さらにCD25-ADCを被験体に投与してよい。当該の症例では、CD25-ADCとPD1拮抗薬の併用による初期治療後にPD1拮抗薬の投与を継続しうる。初回CD25-ADC治療の完了後3ヵ月以内に被験体がCRに達しなかった場合、さらにCD25-ADCを被験体に投与してよい。

【0502】

さらなるCD25-ADCは、2つのQ3W処理サイクルからなる投与計画で投与されてよい。好ましくは、2つの治療サイクルの各々において投与される用量は同じである。あるいは、2回目の用量を減量してよい。通常、さらなるCD25-ADCをPD1拮抗薬治療と併用して投与する。

【0503】

被験体はヒトであってよい。

【0504】

被験体は、増殖性疾患であることが疑われても、又はそのように診断されてもよい。

【0505】

増殖性疾患は(古典的)ホジキンリンパ腫であり、混合細胞型(ホジキン-ノリード-シュテルンベルト細胞:CD25+/-)を伴う。

【0506】

古典的ホジキンリンパ腫には、結節硬化型、リンパ球優位型、リンパ球枯渇型及び混合型がある。ホジキンリンパ腫の垂型が定義されていない可能性がある。ある態様では、この疾患は結節硬化型又は混合細胞型のホジキンリンパ腫である。

【0507】

増殖性疾患は、固形腫瘍であることもあれば、固形腫瘍の全部又は部分である新生物又は腫瘍細胞の存在を特徴とすることもある。新生物又は新生物細胞はCD25-veである。

【0508】

本明細書において「固形腫瘍」は、本明細書においてより詳細に議論されるリンパ腫(ホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫)等の固形血液がんを含むと理解されるであろう。

【0509】

固形腫瘍は、CD25+ve腫瘍細胞を含む、又はCD25+ve腫瘍細胞で構成される、非血液学的がんを含む新生物であり得る。固形腫瘍は、CD25+ve T細胞等のCD25+ve細胞が浸潤した非血液学的がんを含む新生物であり得る；当該固形腫瘍は、CD25(すなわち、CD25-ve腫瘍細胞を含む、又はCD25-ve腫瘍細胞から構成される)を発現しない場合がある。

【0510】

10

20

30

40

50

例えば、固形腫瘍は、浸潤性調節性T細胞 (Treg; Menetrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15 - 28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1 - 10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118) 等の、浸潤性T細胞が高レベルである腫瘍であり得る。従って、固形腫瘍は、膵臓がん、乳がん、結腸直腸がん、胃及び食道がん、白血病及びリンパ腫、黒色腫、非小細胞肺がん、卵巣がん、肝細胞がん、腎細胞がん、及び頭頸部がんであり得る。

【0511】

増殖性疾患は再発することもある。治療抵抗性のあるものもある。

【0512】

第三投与態様では、本開示は、CD25 - ADC又はCD25 - ADC / PD - 1拮抗薬の被験体への併用投与に関連する毒性及び/又は副作用を軽減する方法を提供し、本方法は、CD25 - ADC又はCD25 - ADC / PD - 1拮抗薬の併用を、本明細書に記載の投与法で投与することを含む。

10

【0513】

第四投与態様では、本開示は、CD25 - ADC又はCD25 - ADC / PD - 1拮抗薬の被験体への併用投与に関連する治療効果を高める方法を提供し、本方法は、CD25 - ADC又はCD25 - ADC / PD - 1拮抗薬の併用を、本明細書に記載の投与計画で投与することを含む。

【0514】

第五投与態様では、本開示は、本明細書に記載された投与計画により治療被験体を選択する方法を提供し、その選択方法は、次のいずれか：

20

(1) ホジキンリンパ腫；

(2) CD25陽性細胞からなる固形腫瘍、又はCD25陽性細胞からなる固形腫瘍；  
又は

(3) CD25 + ve T細胞等の高レベルのCD25 + ve浸潤細胞を有するCD25 - ve腫瘍細胞を含む、又はCD25 + ve腫瘍からなる固形腫瘍。  
である治療被験体を選択することを含む。

【0515】

第六投与態様では、本開示は、本明細書に記載されるCD25 - ADCを含む包装された医薬品を、CD25 - ADCが本明細書に記載されるような投与法で投与されるべきであることを助言するラベル又は挿入物と併用して提供する。

30

【0516】

本開示はまた、以下を：

CD25 - ADCを含む第1薬剤；及び

本明細書に記載される投与計画におけるCD25 - ADCの投与に関する指示を含むパッケージインサート又はラベル；  
を含むキットを提供する。

【0517】

場合によっては、当該キットは、PD - 1拮抗薬をさらに含む。

【0518】

第七投与態様では、本開示は、本明細書に記載される治療方法で用いるために、必要に応じてPD - 1拮抗薬と併用して、本明細書に記載のCD25 - ADCを提供する。

40

【0519】

第八投与態様では、本開示は、本明細書に記載される治療方法で用いる薬剤の調製において、本明細書に記載のCD25 - ADCの使用を、必要に応じてPD - 1拮抗薬と併用して提供する。

【0520】

投与の詳細な開示

以下にさらに詳細に記載するように、本発明者らは、CD25 - ADCを単剤及びPD - 1拮抗薬と併用して投与する治療レジメンを開発した。

50

## 【0521】

開発された治療レジメンは、臨床的利益を高め、かつ、治療関連有害事象の発生率を低下しうる。特に、本発明者らは、CD25 - ADCによる治療に成功する可能性が以前に疑われていなかった患者群を含む、臨床的有用性を改善しうる一連の用量レベル及び間隔を同定した。

## 【0522】

第一態様では、本開示は、被験体における増殖性疾患を治療する方法を提供し、該方法は、有効量のCD25 - ADCをQ3W用量レジームで被験体に投与することを含む。

## 【0523】

CD25 - ADC投与

投与方法は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29又は30回の治療サイクルからなり得る。ある場合、被験体がCRに達した時点で投与を終了する。ある場合、被験体がDLTを経験したときに投与計画が終了する。ある場合、前の治療サイクルの長さを超える用量遅延が必要な場合には、投与計画は終了したものとみなされる。

10

## 【0524】

ある場合、CD25 - ADC用量は、約10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、又は300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ である。場合によっては、CD25 - ADCの用量は少なくとも30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ である。ある場合、開始用量は少なくとも150  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、例えば少なくとも300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ である。

20

## 【0525】

ある場合、CD25用量は、約10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、150、200、250、300、350、400、450、500、550、又は600  $\mu\text{g}/\text{kg}$ である。開始用量は、1~10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、11~20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、21~30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、31~40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、41~50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、51~60  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、61~70  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、71~80  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、81~90  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、91~100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、101~120  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、121~140  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、141~160  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、161~180  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、181~200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、201~220  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、221~240  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、241~260  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、261~280  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、281~300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、301~320  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、321~340  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、341~360  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、361  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、380  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、381~400  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、401~420  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、421~440  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、441~460  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、461~480  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、481~500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、501~520  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、521~540  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、541~560  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、561~580  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、又は581~600  $\mu\text{g}/\text{kg}$ である。

30

## 【0526】

CD25 - ADCの用量は、約20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約45  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約60  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約80  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約125  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約150  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、約250  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、又は約300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ であることが好ましい。

40

## 【0527】

CD25 - ADCは、Q1W、Q2W、Q3W、Q4W、Q5W、又はQ6W投与計画で投与され得る。好ましくは、CD25 - ADCは、Q3W用量レジームで投与される。

## 【0528】

PD - 1拮抗薬及びPD - 1アナゴニスト投与との併用  
CD25 - ADCは、PD - 1拮抗薬と併用して投与され得る。

## 【0529】

50

PD1拮抗薬は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、MED10680、PDR001（スパルタリズマブ）、カメリズマブ、AUNP12、ピディリズマブ・セミプリマブ（REGN-2810）、AMP-224、BGB-A317（チスレイズマブ）、又はBGB-108である。好ましくは、PD1拮抗薬はペンブロリズマブである。PD1拮抗薬は、CD25-ADCの前、同時、又は後に、被験体に投与され得る。好ましくは、CD25-ADC及びPD1拮抗薬は同時に投与され、すなわち、CD25-ADC及びPD1拮抗薬は同じ治療サイクルの一部として投与される。

【0530】

ある場合、CD25-ADC及びPD1拮抗薬は、治療サイクルの同日、例えば治療サイクルの1日目に投与される。CD25-ADC及びPD1拮抗薬が治療サイクルの同日に投与されない場合もある。例えば、CD25-ADCが治療サイクルの1日目に投与され、PD1拮抗薬が治療サイクルの8日目に投与される場合もある。

10

【0531】

PD1拮抗薬は、Q1W、Q2W、Q3W、Q4W、Q5W、又はQ6W投与計画で投与され得る。好ましくは、PD1拮抗薬はQ3W投与法で投与される。

【0532】

ある場合、PD1拮抗薬用量は、治療サイクル当たり約10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290又は300mgである。好ましくは、PD1拮抗薬の用量は、200mgの過剰治療サイクルである。

20

【0533】

通常、PD1拮抗薬の用量は、成人被験体に対する治療サイクル当たり200mgである。ある場合、PD1拮抗薬の用量を減らして投与することができ、例えば、治療サイクル当たり2mg/kg（200mgまで）の用量を投与しうる。減量は、特定の患者群、例えば小児に投与しうる。

【0534】

PD1拮抗薬と併用して投与される場合、CD25-ADCは、好ましくは、2つのQ3W処理サイクルからなる投薬レジメで投与される。好ましくは、2つの治療サイクルの各々において投与されるCD25-ADCの用量は同じである。あるいは、2回目の用量を減量してよい。

30

【0535】

CD25-ADC及びPD1拮抗薬の組み合わせによる初回治療後に被験体がCRを達成した場合、通常、それ以上のCD25-ADCは被験体に投与されない。当該の症例では、CD25-ADC治療終了後、PD1拮抗薬の投与を最長1年間継続しうる。

【0536】

CD25-ADC及びPD1拮抗薬の組み合わせによる初回治療後に被験体がSD又はPRを達成した場合、さらにCD25-ADCを被験体に投与してよい。当該の症例では、CD25-ADCとPD1拮抗薬の併用による初期治療後にPD1拮抗薬の投与を継続しうる。初回CD25-ADC治療の完了後3ヵ月以内に被験体がCRに達しなかった場合、さらにCD25-ADCを被験体に投与してよい。

40

【0537】

さらなるCD25-ADCは、2つのQ3W処理サイクルからなる投与計画で投与されてよい。好ましくは、2つの治療サイクルの各々において投与される用量は同じである。あるいは、2回目の用量を減量してよい。通常、さらなるCD25-ADCをPD1拮抗薬治療と併用して投与する。

【0538】

開示された投与法で治療された疾患

一態様では、本開示は、治療において用いるためにCD25に結合するADCを投与することを含む治療方法を提供し、本方法は、CD25の発現に基づいて被験体を選択するこ

50

とを含む。

【0539】

一態様では、本開示は、治療で用いるパッケージ化ADCを提供し、パッケージ化ADCは、当該使用に適すると判断された被験体への使用に適することを明記するラベルを提供する。当該ラベルは、治療が被験体への使用に適する、すなわち、CD25+が発現することを明記してよい。当該ラベルは、ADCが、本明細書に記載される投与計画で投与されることを明記し得る。標識は、被験体が、ホジキンリンパ腫(NHL)、CD25+ve固形腫瘍、又は高レベルのCD25+ve浸潤細胞を有する固形腫瘍等の特定のタイプのがんであることを特定しうる。

【0540】

本明細書に開示される方法で治療される増殖性疾患は、CD25+veであり得る。しかしながら、本明細書に説明されているように、本開示の実施では、標的部位(通常新生物)中の細胞の少なくとも一部において、抗原が存在しないか、又は細胞表面上に有意でないレベルで存在し得る。例えば、標的新生物においてのみ、例えば細胞の80%、70%、60%、50%、30%、20%、10%又は5%未満がCD25陽性であり得る。このように、増殖性疾患は、CD25+ve及びCD25-ve細胞の両方を含む新生物の存在によって特徴づけられる。

【0541】

特に注目すべき増殖性疾患は、進行した固形腫瘍を含む固形腫瘍である。

【0542】

ある場合、例えば、いくつかの固形腫瘍では、標的新生物は完全に又は効果的にCD25-veであり得る。すなわち、ある場合、標的新生物はCD25+ve新生物細胞を含まない(すなわち、0%)。当該症例では、新生物は通常、CD25+veの浸潤細胞(CD25+ve T細胞など)のレベルが高い。すなわち、増殖性疾患は、CD25-ve腫瘍性細胞からなる新生物の存在を特徴とすることができ、CD25-ve腫瘍性細胞は、CD25+ve非腫瘍性細胞(CD25+ve T細胞など)と会合してよい。

【0543】

固形腫瘍は、浸潤性調節性T細胞(Treg; Menetrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15 - 28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1 - 10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118)等の浸潤性T細胞を伴う高レベルの腫瘍であり得る。従って、固形腫瘍は、膵臓がん、乳がん、結腸直腸がん、胃及び食道がん、白血病及びリンパ腫、黒色腫、非小細胞肺がん、卵巣がん、肝細胞がん、腎細胞がん、及び頭頸部がんであり得る。

【0544】

上記のように、CD25+ve細胞が腫瘍浸潤細胞である場合もある。ある場合、新生物又は新生物細胞は、血液学的がんであるか、又はその中に存在する。ある場合、新生物又は新生物細胞は固形腫瘍であるか、又は固形腫瘍中に存在する。本明細書中の「固形腫瘍」は、以下により詳細に議論されるリンパ腫(ホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫)等の固形血液がんを含むと理解される。

【0545】

特に注目すべき別の増殖性疾患は、混合細胞型(ホジキン-ノリード-スターンバート細胞:CD25+/-)を伴う(古典的)ホジキンリンパ腫である。古典的ホジキンリンパ腫には、結節硬化型、リンパ球優位型、リンパ球枯渇型及び混合型がある。ホジキンリンパ腫の亜型が定義されていない可能性がある。ある局面では、被験体は結節硬化型及び混合細胞型のホジキンリンパ腫がある。

【0546】

ある場合、新生物又は新生物細胞が悪性である。ある場合、新生物又は新生物細胞は転移性である。

【0547】

この疾患は、抵抗性、再発性、又は難治性である。本明細書中で用いられるように、再

10

20

30

40

50

発疾患は、従来の画像技術によって検出不能となった以前に治療された腫瘍が再び検出可能となった状態を構成し、難治性疾患は、抗腫瘍療法にもかかわらず、がんが増殖し続ける状態を構成する。

【0548】

毒性の軽減及び投与計画の開示の有効性の改善

本開示は、CD25 - ADC又はCD25 - ADC / PD - 1拮抗薬の組み合わせの被験体への投与に関連する毒性及び/又は副作用を減少させる方法を提供し、この方法は、本明細書に記載される投与計画でCD25 - ADC又はCD25 - ADC / PD - 1拮抗薬の組み合わせを投与することを含む。

【0549】

ある場合、毒性の低下は、本明細書に記載されるCD25 - ADCによる治療開始前に、被験体に投与される治療レジメンに対して測定される。本明細書に記載されるCD25 - ADCによる治療開始前に被験体に投与される治療レジメンは、本明細書に記載されるCD25 - ADC以外のCD25 - ADCによる治療及び/又は本明細書に記載されるもの以外の投与計画であってよい。

【0550】

ある場合、毒性レベルは、CD25 - ADCの1つの治療サイクル後に発生するTEAE (Treatment Emergent Adverse Events) の発生率として測定される。試験治療下で発現した有害事象 (TEAE) とは、CD25 - ADCへの曝露前に存在しなかった事象、又はCD25 - ADCへの曝露後に強度又は頻度のいずれかで悪化する既に存在した事象をいう。CD25 - ADCによる有害事象の発現率は、CD25 - ADCによる治療開始前に被験体に投与された治療レジメンにおける有害事象の発現率の95%以下 (例えば、90%以下、80%以下、70%以下、60%以下、50%以下、40%以下、20%以下、10%以下、又は5%以下) であってよい。有害事象はCTCAEバージョン4.0 (2010年6月14日公表のv4.03; NIH Publication No. 09-5410) に従ってグレード分けをする。

【0551】

例えば、CD25 - ADCによる治療開始前に被験体に投与された100例の被験体に投与された治療レジメンが10件の有害事象をもたらし、CD25 - ADCレジメンが5件の有害事象をもたらす場合、CD25 - ADCレジメンによる有害事象の発現率は、前述のレジメンにおける有害事象の発現率の50%である

上記の有害事象はCTCAEバージョン4.0 (2010年6月14日公表のv4.03; NIH Publication No. 09-5410) に従ってグレード分けをする。

【0552】

本開示はまた、被験体へのCD25 - ADC又はCD25 - ADC / PD - 1拮抗薬の組合せの投与に関連する治療効果を高める方法を提供し、この方法は、CD25 - ADC又はCD25 - ADC / PD - 1拮抗薬の組合せを、本明細書に記載される投与計画で投与することを含む。

【0553】

ある場合、本明細書中に記載されるCD25 - ADCによる治療開始前に、有効性の増加を被験体に投与される治療レジメンに対して測定する。本明細書に記載されるCD25 - ADCによる治療開始前に被験体に投与される治療レジメンは、本明細書に記載されるCD25 - ADC以外のCD25 - ADCによる治療及び/又は本明細書に記載されるもの以外の投与計画であってよい。

【0554】

ある場合、有効性のレベルを、本明細書に記載した投与計画の1サイクルの治療後に少なくとも部分奏効 [PR] を達成した被験体の割合 (すなわち、部分奏効 [PR] 又は完全奏効 [CR] のいずれかを達成した被験体の割合) として測定する。本明細書に記載される投与法で少なくともPRを達成した被験体の割合は、本明細書に記載されるCD25 - ADCによる治療開始前に被験体に投与された治療法で少なくとも部分反応 [PR] を

10

20

30

40

50

達成した被験体の割合の少なくとも110%以上（例えば、少なくとも120%、少なくとも130%、少なくとも140%、少なくとも150%、少なくとも160%、少なくとも170%、少なくとも180%、少なくとも190%、又は少なくとも200%）であり得る。

#### 【0555】

ホジキンリンパ腫の場合、ADCによる治療に対する反応の評価は、各治療サイクルの終了時に採取した骨髄検体（吸引液が得られない場合は吸引液又は生検）に基づいてよい。例えば、21日間の治療サイクルにおける19±3日目である。ADCに対する被験体の反応は、2014年ルガノ分類基準（新「Cheson」基準を用いて）に従って以下のCR、PR、SD、PDに分類しうる：

- ・完全反応（CR）とは、以下の各項目を達成するものと定義される：
  - ・LDIが1.5cm未満のリンパ節病変
  - ・節外病変：認めない
  - ・脾臓：正常に戻る
  - ・新規病変なし
  - ・骨髄：形態学的に正常；判定不能であればIHC陰性
- ・部分反応（PR）は、以下の各項目を達成するものと定義される：
  - ・すべての標的病変において、リンパ節病変がSPDのベースラインから50%以上減少

- ・非目標値の増加なし
- ・脾臓：脾臓腫大部のベースラインから50%を超える減少（13cmを超える値）
- ・新規病変なし
- ・安定疾患（SD）とは、以下の各項目を達成することと定義される：
  - ・すべての標的病変のリンパ節病変がSPDのベースラインから50%未満の減少
  - ・リンパ節PDの規準を満たさない
  - ・非標的では進行しない
  - ・脾腫の進行なし
  - ・新規病変なし

#### ・リンパ節のPD基準：

個々のリンパ節/病変は以下のような異常がなければならない：

- ・LDI > 1.5cm AND
- ・PPDの最低値から50%以上増加
- ・最低値からのLDI又はSDIの増加
- ・病変が0.5cm以上であって、2cm以下
- ・病変が1.0cm以上であって、2cmを超える

固形腫瘍については、客観的奏効レベル（PR又はCR）の基準の評価は、RECIST Version 1.1 (see <http://www.irrecist.com/recist/>; Schwartz, Lawrence H. et al., European journal of cancer 62 (2016): 132 - 137. PMC. Web. 3 May 2018)に定められた基準に従うことが望ましい。

#### 【0556】

##### 開示された投与計画による治療の患者の選択

ある場合、被験体は、治療投与前に、本明細書に開示の投与方法による治療に適するように選択される。

#### 【0557】

本明細書中で用いられる、治療に適すると考えられる被験体は、治療から利益を得る、又は治療に応答すると期待される被験体である。被験体は、がんである、又はその疑いがある、又はそのリスクがありうる。被験体はがんの診断を受けていてもよい。特に、被験体は、ホジキンリンパ腫、CD25 + ve 腫瘍細胞を含む固形腫瘍、又は標的腫瘍細胞と関連する高レベルのCD25 + ve 細胞を含む固形腫瘍（例えば、高レベルの浸潤性CD25 + ve T細胞）である、又はその疑いがある、又はそのリスクがありうる。ある場

合、被験体は、CD25を発現する腫瘍に関連する浸潤性T細胞を有する固形CD25 - veがんである、又はその疑いがある、又はそのリスクがありうる。

【0558】

ある場合、CD25の発現の量又はパターンに基づいて被験体を選択する。場合によっては、細胞表面でのCD25の発現に基づいて選択される。

【0559】

ある場合、被験体とする特定の組織におけるCD25の発現が測定される。例えば、リンパ組織又は腫瘍組織の試料中である。ある場合、CD25の全身発現を測定する。例えば、血液、血漿、血清又はリンパ液等の循環流体の試料中である。

【0560】

ある場合、被験体は、試料中にCD25発現が存在するため、治療に適するとして選択される。この場合、CD25を発現しない被験体は治療に適さないと考えられる。

【0561】

他の場合、CD25発現のレベルは、治療に適した被験体の選択に用いられる。CD25の発現レベルが閾値レベルを超える場合、被験体は治療に適すると判断される。

【0562】

いくつかの場合、試料中の細胞中のCD25+の存在は、被験体がADCを含む組み合わせによる治療に適することを示す。他の場合には、CD25発現量は、被験体が治療に適することを示す閾値レベルを超えていなければならない。ある場合、CD25の局在が対照と比較して試料中で変化しているという観察は、被験体が治療に適することを示す。

【0563】

いくつかの場合、被験体は、それらがCD25 + ve及びCD25 - ve細胞の両方を含む新生物を有することに基づいて選択される。新生物は、CD25 - ve腫瘍性細胞から構成されてよく、CD25 - ve腫瘍性細胞は、CD25 + ve腫瘍性細胞等のCD25 + ve非腫瘍性細胞と会合している。新生物又は腫瘍細胞は、固形腫瘍の全部又は部分であることがある。固形腫瘍は部分的又は全体的にCD25 - veであり、CD25 + ve T細胞等のCD25 + ve細胞で浸潤される。

【0564】

いくつかの場合、被験体は、リンパ節又は節外部位から得られた細胞が、IHCによって測定されたCD25に対する抗体と反応する場合、治療に適すると示される。

【0565】

いくつかの場合、試料中の全ての細胞の少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%以上がCD25を発現する場合、患者は治療に適すると決定される。本明細書に開示されるある場合、試料中の細胞の少なくとも5%がCD25を発現する場合、患者は治療に適すると決定される。

【0566】

ある場合、被験体はADCによる治療前に神経学的検査を受ける。神経学的検査には、筋力、感覚、深部腱反射の検査が含まれることが望ましい。

【0567】

ある場合、被験体に神経障害があるか、又は最近になってそれに罹患した場合、被験体はADCによる治療に適さないと判断される。当該障害の例としては、ポリオ及び多発性硬化症があげられるが、一般に、患者の既往歴によって説明され、かつADCによる治療に関連しないことが知られている神経学的障害、又はADCによる治療の危険因子は、患者をADCによる治療に不適当としない。当該障害の一例は、脳卒中等の過去の脳血管障害の結果として知られている左側脱力である。

【0568】

本明細書に記載される神経障害は、多発神経根障害（急性炎症性脱髄性多発神経根障害（AIDP）を含む）、ギラン - バレー症候群（GBS）、重症筋無力症、又は多発性神経根炎、GBS、又は重症筋無力症（例えば、上行性（両側性）感覚消失及び/又は運動

10

20

30

40

50

脱力)に関連する、又はそれらの初期の指標である神経障害であり得る。

【0569】

ある場合、被験体はADCの投与後に神経学的検査を受ける。ある場合、被験体のADCの投与後の神経学的検査の結果を、試験された神経学的パラメータの変化を評価するために、ADCの投与前の結果と比較する。場合によっては、患者に神経毒性が認められた場合に、ADCによる治療を減量、中断、又は永久的に中止することもある。

【0570】

本明細書に記載される神経毒性は、多発神経根障害(急性炎症性脱髄性多発神経根障害(AIDP)を含む)、ギラン-バレー症候群(GBS)、重症筋無力症、又は多発性神経根炎、GBS、又は重症筋無力症(例えば、上行性(両側性)感覚消失及び/又は運動脱力)に関連する、又はそれらの初期の指標である神経学的障害であり得る。

10

【0571】

ある場合、被験体はADCの各投与後に神経学的検査を受ける。ある場合、被験体のADCの各投与後の神経学的検査の結果を、試験された神経学的パラメータの変化を評価するために、ADCの最新の投与前の結果と比較する。ある場合、被験体のADCの各投与後の神経学的検査の結果を、試験された神経学的パラメータの変化を評価するために、ADCの初回投与前の結果と比較する。

【0572】

ある場合、ADCの投与後に神経毒性を経験した被験体は神経学的検査を受ける。

【0573】

ある場合、ADCによる治療は、患者に神経学的障害があるか、又は神経学的毒性を経験している場合、減量、中断、又は永久的に中止される。例えば、被験体がグレード1又はそれ以上の神経毒性を経験した場合、例えば、ADCによる多発性神経根炎(例えば、上行性(両側性)感覚消失及び/又は運動脱力)に関連する、又は早期の指標であるグレード1の神経毒性を経験した場合、治療を軽減又は中止しうる。ある場合、被験体がグレード2以上の神経毒性(例えば、グレード2の多発性神経根炎又はGBS)を経験した場合、ADCによる治療を永久に中止してよい。

20

【0574】

有害事象はCTCAEバージョン4.0(2010年6月14日公表のv4.03; NIH Publication No. 09-5410)に従ってグレード分けをする。

30

【0575】

ある場合、ADCによる治療は、その後の各治療サイクルにおいて被験体に投与されるADCの用量を減らすことで、軽減される。ある場合、ADCによる治療は、例えば、3週間サイクルから6週間サイクルへと、その後の各治療サイクルの長さを長くして短縮される。ある場合、ADCによる治療は、各後続の治療サイクルにおいて被験体に投与されるADCの用量を減少させること、及び各後続の治療期間を長くすることで減少される。

【0576】

ある場合、毒性が消失するまでADCによる治療を中止し、ADCによる治療を中断することもある。ある場合、毒性がベースラインに回復後、ADCによる治療が再開される。神経毒性が消失するまで、被験体を週1回モニターしてよい。場合によっては、最長3週間(21日間)治療を中断することもある。

40

【0577】

例えば、グレード1又はそれ以上の神経毒性、例えば、多発性神経根炎(例えば、上行性(両側性)感覚消失及び/又は運動麻痺)に関連する、又はその早期の指標となるグレード1の神経毒性を経験した場合、被験体は神経学的検査を受けることがある。ある場合、グレード1又はそれ以上の神経毒性(例えば、グレード1の多発性神経根炎又はGBS)が発現した場合、毒性がベースラインに回復した後にADCによる治療を再開する。神経毒性が消失するまで、被験体を週1回モニターしてよい。

【0578】

ある場合、被験体がグレード2以上の神経毒性(例えば、グレード2の多発性神経根炎

50

又は G B S ) を経験した場合、A D C による治療は恒久的に中止される。

【 0 5 7 9 】

ある場合、神経学的及び/又は免疫関連疾患に関連し得る病原体が原因の感染があるか、最近感染したか、又は組織学的に有している場合、被験体は A D C による治療に適さないと判断される。当該病原体の例は、H S V 1、H S V 2、V Z V、E B V、C M V、麻疹、インフルエンザ A、ジッカウイルス、チクングニアウイルス、マイコプラズマ肺炎、カンピロバクター・ジェジュニ、又はエンテロウイルス D 6 8 を含む。

【 0 5 8 0 】

ある場合、A D C 治療は、被験体が神経学的及び/又は免疫関連疾患に関連しうる病原体が原因の感染を経験しているか、又は獲得した場合、軽減され、中断され、又は永久に中止される。当該病原体の例は、H S V 1、H S V 2、V Z V、E B V、C M V、麻疹、インフルエンザ A、ジッカウイルス、チクングニアウイルス、マイコプラズマ肺炎、カンピロバクター・ジェジュニ、又はエンテロウイルス D 6 8 を含む。場合によっては、感染症の症状が消失してから少なくとも 4 週間は A D C による治療を中断する。

10

【 0 5 8 1 】

免疫関連疾患の例には、関節リウマチ、全身性進行性硬化症 [ 強皮症 ]、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、自己免疫性血管炎 [ 例えば、ヴェーゲナー肉芽腫症 ] がある。

【 0 5 8 2 】

患者がグレード 1 又はそれ以上の自己免疫毒性 ( 例えば、内分泌障害 ) を経験した場合には、A D C による治療を減量、中断、又は永久的に中止する場合もある。

20

【 0 5 8 3 】

投与被験体の状態

被験体は、動物、哺乳類、胎盤哺乳類、有袋類 ( 例えば、カンガルー、ウォンバット )、単孔類 ( 例えば、アヒル科カモノハシ )、げっ歯類 ( 例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス )、ネズミ科 ( 例えば、マウス )、ラゴモルフ ( 例えば、ウサギ )、鳥類 ( 例えば、トリ )、イヌ類 ( 例えば、イヌ )、ネコ類 ( 例えば、ネコ )、ウマ類 ( 例えば、馬 )、ブタ類 ( 例えば、ブタ )、羊類 ( 例えば、ヒツジなど )、ウシ類 ( 牛など )、霊長類、類人猿 ( サルや猿など )、サル ( マーモセット、ヒヒなど )、猿 ( ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、ジボンなど )、またはヒトであってよい。

30

【 0 5 8 4 】

さらに、被験体は、その発生形態、例えば胎児のいずれであってよい。好ましい一実施形態では、被験体はヒトである。用語「被験体」、「患者」及び「対象」は、本明細書中では互換的に用いられる。

【 0 5 8 5 】

本明細書に開示されているある場合、被験体は、がんであるか、がんが疑われているか、又はがんのリスクがあると同定される。本明細書に開示されるある場合、被験体は既にがんの診断を受けている。被験体は、( 古典的 ) ホジキンリンパ腫 ( 結節硬化型、リンパ球優位型、リンパ球型、又は混合細胞型、又は型が不明の場合を含む ) 及び/又は固形腫瘍の診断を受けていてもよい。

40

【 0 5 8 6 】

本明細書に開示されるある場合、被験体は、C D 2 5 + 発現浸潤 T 細胞を含む固形がんであるか、がんが疑われているか、又はがんのリスクがあると同定されるか、又はそのように診断されている。

【 0 5 8 7 】

本明細書に開示されるある場合、被験体は、C D 2 5 + v e 及び C D 2 5 - v e 細胞の両方を含む新生物の存在を特徴とする増殖性疾患である、又はと疑われている、又はであると同定されている、又はそのように診断されている。新生物は、C D 2 5 - v e 腫瘍性細胞を含んでよく、C D 2 5 - v e 腫瘍性細胞は、C D 2 5 + v e 腫瘍性細胞等の C D 2 5 + v e 非腫瘍性細胞と会合してよい。新生物又は腫瘍細胞は、固形腫瘍の全部又は部分

50

であることがある。固形腫瘍は、CD25 + ve 腫瘍細胞を含む、又はそれらからなる、非血液学的がんを含む新生物であり得る。固形腫瘍は、CD25 + ve T細胞等のCD25 + ve 細胞が浸潤した新生物（非血液学的がんを含む）であり得る；当該固形腫瘍は、CD25を発現しない（すなわち、CD25 - ve 腫瘍細胞を含む、又はCD25 - ve 腫瘍細胞から構成される）。

#### 【0588】

本明細書に開示されるある場合、被験体は、浸潤性調節性T細胞（Treg; Menetrier-Caux, C., et al., Targ Oncol (2012) 7:15 - 28; Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1 - 10; Tanaka, A., et al., Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118）等の、浸潤性T細胞が高レベルである固形腫瘍を有するか、有すると同定される。腫瘍中の腫瘍細胞の一部又は全部がCD25 - veであり得る。固形腫瘍としては、膵がん、乳がん、大腸がん、胃がん及び食道がん、白血病及びリンパ腫、黒色腫、非小細胞肺がん、卵巣がん、肝細胞がん、腎細胞がん、頭頸部がんなどがあげられる。

10

#### 【0589】

被験体は、そのがんに対する治療的処置を受けているか、又は受けていてよい。被験体は、以前にADCX25を受けていてもいなくてよい。がんの中には、ホジキンリンパ腫や非ホジキンリンパ腫等のリンパ腫の場合もある。

#### 【0590】

##### いくつかの投与実施例

本開示は、被験体における増殖性疾患を治療する方法を提供し、本方法は、有効量のCD25 - ADCをQ3W用量レジームで被験体に投与する。

20

#### 【0591】

CD25 - ADCの用量は、約20 µg / kg、約30 µg / kg、約45 µg / kg、約60 µg / kg、約80 µg / kg、約100 µg / kg、約125 µg / kg、約150 µg / kg、約200 µg / kg、約250 µg / kg、又は約300 µg / kgであり得る。

#### 【0592】

CD25 - ADCは、好ましくは、本明細書に記載されるように、ADCx25 / ADC-T-301 / Camidanlumab Tesirineである。

#### 【0593】

本開示は、さらに、被験体における増殖性疾患を治療する方法を提供し、該方法は、有効量のCD25 - ADCをQ3W用量レジームで被験体に投与し、有効量のPD-1拮抗薬を、CD25 - ADCと併用して投与する。

30

#### 【0594】

好ましくは、CD25 - ADC及びPD1拮抗薬は同時に投与され、すなわち、CD25 - ADC及びPD1拮抗薬は同じ治療サイクルの一部として投与される。

#### 【0595】

好ましくは、PD1拮抗薬は、Q3W投与法で投与される。好ましくは、投与される用量は、治療サイクル当たり200 mgである。

#### 【0596】

好ましくは、PD1拮抗薬はペンブロリズマブである。

40

#### 【0597】

PD1拮抗薬と併用して投与される場合、CD25 - ADCは、好ましくは、2つの同一のQ3W治療サイクルからなる投与計画で投与される。

#### 【0598】

CD25 - ADC及びPD1拮抗薬の組み合わせによる初回治療後に被験体がCRを達成した場合、好ましくは、それ以上のCD25 - ADCは被験体に投与されない。

#### 【0599】

CD25 - ADC及びPD1拮抗薬の組み合わせによる初回治療後に被験体がSD又はPRを達成した場合、好ましくは、CD25 - ADC及びPD1拮抗薬の組み合わせによ

50

る初回治療後にPD1拮抗薬の投与を継続する。

【0600】

最初のCD25-ADC治療の完了後3ヶ月以内に被験体がCRを達成しなかった場合、さらにCD25-ADCを被験体に投与することが好ましい。さらなるCD25-ADCは、好ましくは、2つの等しいQ3W処理サイクルからなる投与計画で投与される。好ましくは、さらなるCD25-ADCは、PD1拮抗薬治療と併用して投与される。

【0601】

被験体はヒトであってよい。

【0602】

被験体は、増殖性疾患であっても、が疑われていても、又はと診断されていてよい。

10

【0603】

増殖性疾患は(古典的)ホジキンリンパ腫であり、混合細胞型(ホジキン-ノード-シュテルンベルト細胞:CD25+/-)を伴う。

【0604】

古典的ホジキンリンパ腫には、結節硬化型、リンパ球優位型、リンパ球枯渇型及び混合型がある。ホジキンリンパ腫の亜型が定義されていない可能性がある。ある態様では、この疾患は結節硬化型又は混合細胞型のホジキンリンパ腫である。

【0605】

増殖性疾患は、固形腫瘍であることもあれば、固形腫瘍の全部又は部分である新生物又は腫瘍細胞の存在を特徴とすることもある。新生物又は新生物細胞はCD25-veである。

20

【0606】

本明細書において「固形腫瘍」は、本明細書においてより詳細に議論されるリンパ腫(ホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫)等の固形血液がんを含むと理解されるであろう。

【0607】

固形腫瘍は、CD25+ve腫瘍細胞を含む、又はCD25+ve腫瘍細胞で構成される、非血液学的がんを含む新生物であり得る。固形腫瘍は、CD25+ve T細胞等のCD25+ve細胞が浸潤した非血液学的がんを含む新生物であり得る；当該固形腫瘍は、CD25(すなわち、CD25-ve腫瘍細胞を含む、又はCD25-ve腫瘍細胞から構成される)が発現しない場合がある。

30

【0608】

例えば、固形腫瘍は、浸潤性調節性T細胞(Treg; Menetrier-Caux, C., et al., *Targ Oncol* (2012) 7:15-28; Arce Vargas et al., 2017, *Immunity* 46, 1-10; Tanaka, A., et al., *Cell Res.* 2017 Jan;27(1):109-118)等の、浸潤性T細胞が高レベルである腫瘍であり得る。従って、固形腫瘍は、膵臓がん、乳がん、結腸直腸がん、胃及び食道がん、白血病及びリンパ腫、黒色腫、非小細胞肺癌ん、卵巣がん、肝細胞がん、腎細胞がん、及び頭頸部がんであり得る。

【0609】

増殖性疾患は再発することもあれば、治療抵抗性のこともある。

40

第三態様では、本開示は、CD25-ADC又はCD25-ADC/PD-1拮抗薬の被験体への併用投与に関連する毒性及び/又は副作用を軽減する方法を提供し、本方法は、CD25-ADC又はCD25-ADC/PD-1拮抗薬の併用を、本明細書に記載の投与計画で投与することを含む。

【0610】

第四態様では、本開示は、CD25-ADC又はCD25-ADC/PD-1拮抗薬の被験体への組合せの投与に関連する治療効果を高める方法を提供し、本方法は、CD25-ADC又はCD25-ADC/PD-1拮抗薬の組合せを、本明細書に記載の投与計画で投与することを含む。

【0611】

50

第五態様では、本開示は、本明細書に記載される、投与計画による治療被験体を選択する方法を提供し、その選択方法は、以下の：

(1) ホジキンリンパ腫；

(2) CD25陽性細胞からなる固形腫瘍、又はCD25陽性細胞からなる固形腫瘍；  
又は

(3) CD25 + ve T細胞等の高レベルのCD25 + ve 浸潤細胞を有するCD25 - ve 腫瘍細胞を含む、又はCD25 + ve 腫瘍からなる固形腫瘍。

いずれかを有する治療被験体を選択することを含む。

【0612】

第6態様では、本開示は、本明細書に記載されたCD25 - ADCを含む包装された医薬品を、CD25 - ADCが本明細書に記載された投与計画で投与されるべきであることを助言するラベル又は挿入物と併用して提供する。

10

【0613】

本開示はまた、以下：

CD25 - ADCを含む第一の薬剤；及び

本明細書に記載される投与計画におけるCD25 - ADCの投与に関する指示を含むパッケージインサート又はラベル；  
を含むキットを提供する。

【0614】

場合によっては、当該キットは、さらに、PD - 1拮抗薬を含む。

20

【0615】

第7態様では、本開示は、本明細書に記載される治療方法で用いるため、必要に応じてPD - 1拮抗薬と併用して、本明細書に記載のCD25 - ADCを提供する。

【0616】

第8態様では、本開示は、本明細書に記載される治療方法で用いる薬剤の調製における、本明細書で記載のCD25 - ADCの使用を、必要に応じてPD - 1拮抗薬と併用して提供する。

CD25 - ADCが漸減及び/又は延長された投与計画で被験体に投与される、CD25 - ADCを被験体に投与する段階

ある場合、投与計画は、約120 µg / kgを3週間毎に2サイクル投与し、次いで、約60 µg / kgの用量の6週間毎の減量された第3のサイクル及びそれに続くサイクルによる治療を、サイクル2の投与の6週間後から開始することを含む。好ましくは、2回目のサイクル後に少なくともSDに達した被験体のみが、用量の減少及びサイクル長の延長を継続する。

30

【0617】

ある場合、投与計画は、約150 µg / kgを3週間ごとに2サイクル投与し、次いで、サイクル2の投与の6週間後から開始し、約60 µg / kgの用量の6週間ごとの減量された第3のサイクル及びそれに続くサイクルによる治療を継続することを含む。好ましくは、2回目のサイクル後に少なくともSDに達した被験体のみが、用量の減少及びサイクル長の延長を継続する。

40

【0618】

ある場合、投与計画は、約200 µg / kgを6週間ごとに2サイクル投与し、次いで、約60 µg / kgの6週間ごとの減量された用量で、サイクル2の投与の6週間後から開始して、第3のサイクル及びそれに続くサイクルで治療を継続することを含む。好ましくは、2回目の投与後に少なくともSDに達した被験体のみが減量を継続する。

【0619】

ある場合、投与計画は、約200 µg / kgを6週間毎に1サイクル投与し、次いで、約60 µg / kgの用量を6週間毎に減量して、サイクル1の投与の6週間後から開始して、第2のサイクル及びそれに続くサイクルで治療を継続することを含む。1サイクル後に少なくともSDに達した被験体のみが減量を継続することが望ましい。

50

## 【0620】

ある場合、投与計画は、約  $45 \mu\text{g}/\text{kg}$  を3週間ごとに4回までの治療サイクルで投与し、次いで、約  $30 \mu\text{g}/\text{kg}$  又は約  $20 \mu\text{g}/\text{kg}$  ( $20 \sim 30 \mu\text{g}/\text{kg}$  など) の用量の減量で3週間ごとの治療を継続することを含む。ある場合、開始用量である  $45 \mu\text{g}/\text{kg}$  が、用量を減量する前に1回の治療サイクルでのみ投与される。ある場合、開始用量である  $45 \mu\text{g}/\text{kg}$  を減量する前に、2サイクルの治療サイクルのみで投与する。ある場合、開始用量である  $45 \mu\text{g}/\text{kg}$  を減量する前に3サイクルの治療サイクルのみで投与する。ある場合、投与開始時の  $45 \mu\text{g}/\text{kg}$  を減量前に4サイクル投与する。好ましくは、CD25 - ADCは、特に断らない限り、各サイクルの1日目に単回投与される。

10

## 【0621】

好ましくは、CD25 - ADCは、本明細書に記載されるように、ADCx25 / ADCCT-301 / Camidanlumab Tesirineである。

## 【0622】

好ましくは、増殖性疾患は、非ホジキンリンパ腫等のリンパ腫である。この疾患は再発する場合もあれば、難治性の場合もある。

## 【0623】

AML治療のためのADCx25とSGN-CD33Aとの併用投与が想定される。ALLの治療には、イノツズマブ・オゾガミシンと併用するADCx25の投与が想定される。

20

## 【0624】

好ましくは、被験体はヒトである。

## 【0625】

好ましくは、CD19 - ADCは、本明細書中に記載されるように、デキサメタゾンと併用して投与される。

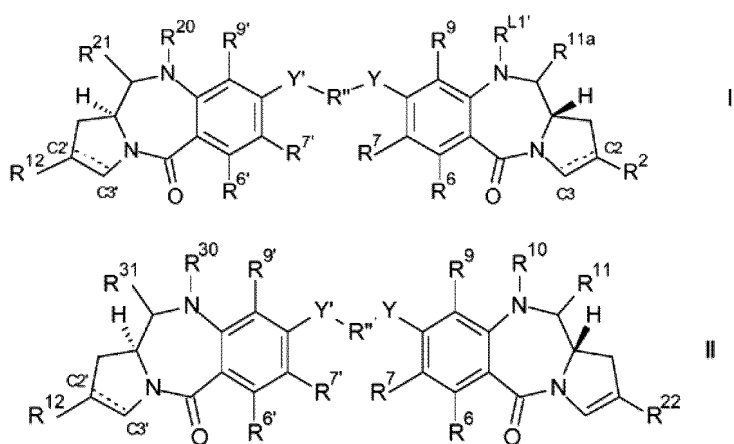
〔投与の開示に関する記載〕

1d. CD25 - ADCを被験体に投与することを含む、被験体における増殖性疾患を治療する方法であって、ここで、CD25 - ADCは式L - (DL)pの結合体を含み、ここで、DLは以下の式I又はII:

30

## 【0626】

## 【化40】



I

II

40

(式中、(式中、

Lは、CD25に結合する抗体(Ab)である抗体であり；

C2'とC3'の間が二重結合である場合、R<sup>12</sup>は、以下の：

(ia) 場合によっては、ハロ、ニトロ、シアノ、エーテル、カルボキシ、エステル、C<sub>1-7</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>ヘテロシクリル及びビス-オキシ-C<sub>1-3</sub>アルキレンを含む群から選択される1又はそれ以上の置換基により置換される、C<sub>5-10</sub>アリール

50

基；

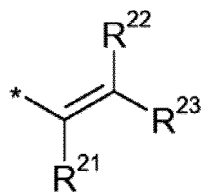
( i b ) C<sub>1</sub> - 5 飽和脂肪族アルキル；

( i c ) C<sub>3</sub> - 6 飽和シクロアルキル；

( i d ) 以下の

【 0 6 2 7 】

【 化 4 1 】



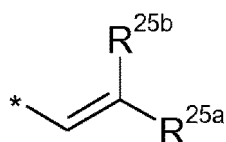
10

であって、ここで、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>及びR<sup>23</sup>各々が、独立して、H、C<sub>1</sub> - 3 飽和アルキル、C<sub>2</sub> - 3 アルケニル、C<sub>2</sub> - 3 アルキニル及びシクロプロピルから選択され、ここで、R<sup>12</sup> 基の炭素原子の総数は5個以下であり；

( i e ) 以下の

【 0 6 2 8 】

【 化 4 2 】



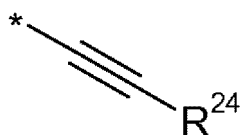
20

であって、ここで、R<sup>25a</sup>及びR<sup>25b</sup>の一方がHであり、他方が、ハロ、メチル、メトキシ、ピリジル、及びチオフェニルから選択される基によって、場合によっては置換されるフェニルであり；かつ、

( i f ) 以下の

【 0 6 2 9 】

【 化 4 3 】



30

であって、ここで、R<sup>24</sup>が、H；C<sub>1</sub> - 3 飽和アルキル；C<sub>2</sub> - 3 アルケニル；C<sub>2</sub> - 3 アルキニル；シクロプロピル；ハロ、メチル、メトキシ、ピリジル、及びチオフェニルから選択される基によって、場合によっては置換されるフェニル；及びチオフェニルから

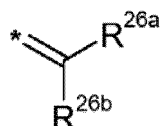
40

からなる群から選択され；

C<sub>2</sub>' と C<sub>3</sub>' の間が単結合である場合、R<sup>12</sup> は、以下の：

【 0 6 3 0 】

【 化 4 4 】



50

であって、ここで、 $R^{26a}$  及び  $R^{26b}$  が、独立して、H、F、 $C_{1-4}$  飽和アルキル、 $C_{2-3}$  アルケニルから選択され、アルキル及びアルケニル基は、場合によっては、 $C_{1-4}$  アルキルアミド及び  $C_{1-4}$  アルキルエステルから選択される基により置換され；又は、 $R^{26a}$  及び  $R^{26b}$  の一方が H である場合、他方は、ニトリル及び  $C_{1-4}$  アルキルエステルから選択され；

$R^6$  及び  $R^9$  は、独立して、H、R、OH、OR、SH、SR、 $NH_2$ 、NHR、 $NRR'$ 、ニトロ、 $Me_3Sn$ 、及びハロから選択され；

ここで、R 及び  $R'$  は、独立して、場合によっては、置換  $C_{1-12}$  アルキル、 $C_{3-20}$  ヘテロシクリル、及び  $C_{5-20}$  アリール基から独立して選択され；

$R^7$  は、H、R、OH、OR、SH、SR、 $NH_2$ 、NHR、 $NRR'$ 、ニトロ、 $Me_3Sn$ 、及びハロから選択され；

$R''$  は、 $C_{3-12}$  アルキレン基であり、鎖は、1 又はそれ以上のヘテロ原子、例えば O、S、 $NR^N$  (ここで、 $R^N$  は、H 又は  $C_{1-4}$  アルキルである)、及び/又は芳香環、例えばベンゼン又はピリジンによって中断されてよく；

Y、 $Y'$  は O、S、NH から選択され；

$R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$  は各々、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$  と同じ基から選択され；

上記 [式 I] において、

$RL^{1'}$  は抗体 (Ab) に結合するリンカーであり；

$R^{11a}$  は、OH、 $OR^A$  (式中、 $R^A$  は  $C_{1-4}$  アルキルである)、及び  $SO_zM$  (式中、z は 2 又は 3 であり、M は一価の薬学的に許容されるカチオンである) から選択され；

$R^{20}$  と  $R^{21}$  は、結合している窒素原子と炭素原子の間に二重結合を形成するか、又は；

$R^{20}$  は、H 及び  $R^C$  から選択され、ここで  $R^C$  はキャッピング基であり；

$R^{21}$  は、OH、 $OR^A$ 、 $SO_zM$  から選択され；

$C^2$  と  $C^3$  との間が二重結合である場合、 $R^2$  は、以下の：

(i a) 場合によっては、ハロ、ニトロ、シアノ、エーテル、カルボキシ、エステル、 $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{3-7}$  ヘテロシクリル及びビス - オキシ -  $C_{1-3}$  アルキレンを含む群から選択される 1 又はそれ以上の置換基により置換される、 $C_{5-10}$  アリール基；

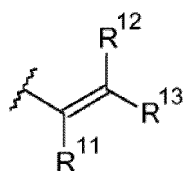
(i b)  $C_{1-5}$  飽和脂肪族アルキル；

(i c)  $C_{3-6}$  飽和シクロアルキル；

(i d) 以下の：

【0631】

【化45】



において、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  及び  $R^{13}$  は各々、独立して、H、 $C_{1-3}$  飽和アルキル、 $C_{2-3}$  アルケニル、 $C_{2-3}$  アルキニル、及びシクロプロピルから選択され、ここで、 $R^2$  基中の炭素原子の総数は 5 個以下であり；

(i e) 以下の

【0632】

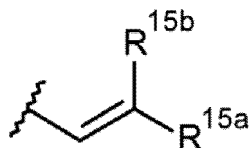
10

20

30

40

【化46】

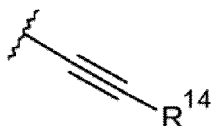


において、 $R^{15a}$  及び  $R^{15b}$  の一方が H であり、他方が、場合によっては、ハロ、メチル、メトキシで置換されてよいフェニル；ピリジル；及びチオフェニルから選択される基から選択され；かつ、

(if) 以下の

【0633】

【化47】



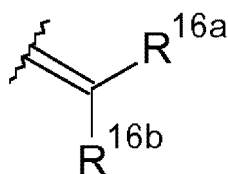
において、 $R^{14}$  が、H； $C_{1-3}$  飽和アルキル； $C_{2-3}$  アルケニル； $C_{2-3}$  アルキニル；シクロプロピル；場合によっては、ハロ、メチル、メトキシで選択される基によって置換され、フェニル；ピリジル；及びチオフェニルから選択される；

からなる群から選択され；

$C^2$  と  $C^3$  が単結合の場合、  
 $R^2$  は、以下の

【0634】

【化48】



であって、ここで、 $R^{16a}$  及び  $R^{16b}$  は、独立して、H、F、 $C_{1-4}$  飽和アルキル、 $C_{2-3}$  アルケニルから選択され、このアルキル及びアルケニル基は、場合によっては、 $C_{1-4}$  アルキルアミド及び  $C_{1-4}$  アルキルエステルから選択される基によって任意に置換され；又は、 $R^{16a}$  及び  $R^{16b}$  の一方が H である場合、他方は、ニトリル及び  $C_{1-4}$  アルキルエステルから選択され；

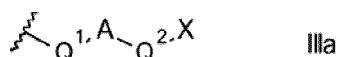
上記 [式II] の場合は、

$R^{22}$  は、以下の式 III a、式 III b 又は式 III c：

(a) 式 III a は以下の、

【0635】

【化49】



IIIa

10

20

30

40

50

であって、ここで、AはC<sub>5</sub> - 7 アリール基であり、次の：

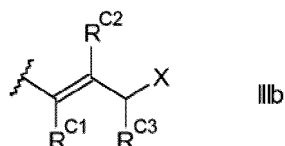
(i) Q<sup>1</sup>は単結合であり、Q<sup>2</sup>は単結合及び - Z - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - から選択され、ここで、Zは、単結合、O、S及びNHから選択され、nは1～3であり；

(ii) Q<sup>1</sup>は - CH = CH - であり、Q<sup>2</sup>は単結合であり；のいずれかであり；

(b) 式 III b は以下の、

【0636】

【化50】



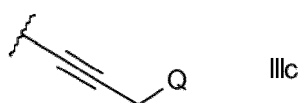
10

であって、ここで、R<sup>C1</sup>、R<sup>C2</sup>及びR<sup>C3</sup>は、独立して、H及び非置換C<sub>1</sub> - 2 アルキルから選択され；

(c) 式 III c は以下の、

【0637】

【化51】



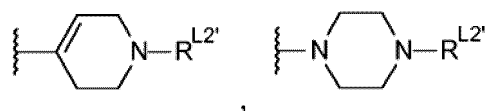
20

であって、ここで、QはO - R<sup>L2'</sup>、S - R<sup>L2'</sup>及びNR<sup>N</sup> - R<sup>L2'</sup>から選択され、R<sup>N</sup>は、H、メチル及びエチルから選択される；であり、

Xは、O - R<sup>L2'</sup>、S - R<sup>L2'</sup>、CO<sub>2</sub> - R<sup>L2'</sup>、CO - R<sup>L2'</sup>、NH - C(=O) - R<sup>L2'</sup>、NHNH - R<sup>L2'</sup>、CONHNH - R<sup>L2'</sup>、

【0638】

【化52】



30

、NR<sup>N</sup>R<sup>L2'</sup>を含む群から選択され、ここで、R<sup>N</sup>は、H及びC<sub>1</sub> - 4 アルキルを含む群から選択され；

R<sup>L2'</sup>は、抗体(Ab)に結合するリンカーであり；

R<sup>10</sup>とR<sup>11</sup>はともに、結合している窒素原子と炭素原子との間に二重結合を形成するか；又は

R<sup>10</sup>はHであり、R<sup>11</sup>はOH、OR<sup>A</sup>及びSO<sub>2</sub>Mから選択され；

R<sup>30</sup>及びR<sup>31</sup>は、それらが結合している窒素原子と炭素原子との間に二重結合を形成するか、又は；

R<sup>30</sup>はHであり、R<sup>31</sup>はOH、OR<sup>A</sup>及びSO<sub>2</sub>Mから選択される；

で示される、方法である。

【0639】

2d. 前記CD25 - ADCが、前記被験体にQ1W、Q2W、Q3W、Q4W、Q5W、又はQ6W投与計画で投与される、上記1dに記載の方法。

50

## 【0640】

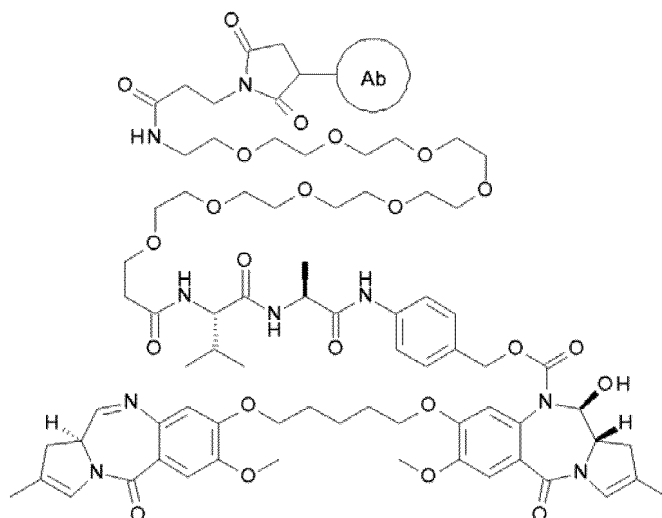
3 d . 前記 C D 2 5 - A D C が、前記被験体に Q 3 W 投与計画で投与される、上記 2 d に記載の方法。

## 【0641】

4 d . 前記 C D 2 5 - A D C が以下の：

## 【0642】

## 【化53】



10

20

(式中、抗体は C D 2 5 抗体であり、D A R は 1 ~ 8 である) の化学構造である、上記 1 d ~ 3 d のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【0643】

5 d . 前記 A b が以下の：

配列番号 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1、配列番号 4 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2、及び配列番号 5 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 を含む V H ドメイン、及び場合によっては、

30

配列番号 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1、配列番号 7 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2、及び配列番号 8 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 を含む V L ドメイン；

を含む、上記 1 d ~ 4 d のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【0644】

6 d . 前記 A b が、配列番号 1 の配列を有する V H ドメイン及び配列番号 2 の配列を有する V L ドメインを含む、上記 1 d ~ 5 d のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【0645】

7 d . 前記 C D 2 5 - A D C が A D C x 2 5、A D C T - 3 0 1、又は C a m i d a n l u m a b T e s i r i n e である、上記 1 d ~ 6 d のいずれか 1 項に記載の方法。

40

## 【0646】

8 d . C D 2 5 - A D C の用量が、少なくとも約 1 0、2 0、3 0、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 1 0、1 2 0、1 3 0、1 4 0、1 5 0、1 6 0、1 7 0、1 8 0、1 9 0、2 0 0、2 1 0、2 2 0、2 3 0、2 4 0、2 5 0、2 6 0、2 7 0、2 8 0、2 9 0、又は 3 0 0  $\mu$ g / k g である、上記 1 d ~ 7 d いずれか一項記載の方法。

## 【0647】

9 d . 前記 C D 2 5 - A D C の用量が、約 1 0、2 0、3 0、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 1 0、1 2 0、1 3 0、1 4 0、1 5 0、1 6 0、1 7 0、1

50

80、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、350、400、450、500、550、又は600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  である、上記1d~8dいずれか一項記載の方法。

【0648】

10d．前記CD25 - ADCの用量が、1~10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、11~20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、21~30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、31~40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、41~50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、51~60  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、61~70  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、71~80  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、81~90  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、91~100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、101~120  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、121~140  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、141~160  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、161~180  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、181~200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、201~220  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、221~240  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、241~260  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、261~280  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、281~300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、301~320  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、321~340  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、341~360  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、361  $\mu\text{g}/\text{kg}$  である上記いずれかの方法  
380  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、381~400  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、401~420  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、421~440  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、441~460  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、461~480  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、481~500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、501~520  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、521~540  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、541~560  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、561~580  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、又は581~600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  である、上記1d~9dいずれか一項記載の方法。

10

【0649】

11d．前記CD25 - ADCの用量が、約20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  である、上記1d~10dいずれか一項記載の方法。

20

【0650】

12d．CD25 - ADCの用量が、約30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  である、上記1d~11dいずれか一項記載の方法。

【0651】

13d．CD25 - ADCの用量が、約45  $\mu\text{g}/\text{kg}$  である、上記1d~12dいずれか一項記載の方法。

【0652】

14d．CD25 - ADCの用量が、約60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  である、上記1d~13dいずれか一項記載の方法。

【0653】

15d．CD25 - ADCの用量が、約80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  である、上記1d~14dいずれか一項記載の方法。

30

【0654】

16d．CD25 - ADCの用量が、約125  $\mu\text{g}/\text{kg}$  である、上記1d~15dいずれか一項記載の方法。

【0655】

17d．CD25 - ADCの用量が、約150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  である、上記1d~16dいずれか一項記載の方法。

【0656】

18d．CD25 - ADCの用量が、約200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  である、上記1d~17dいずれか一項記載の方法。

40

【0657】

19d．CD25 - ADCの用量が、約250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  である、上記1d~18dいずれか一項記載の方法。

【0658】

20d．CD25 - ADCの用量が、約300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  である、上記1d~19dいずれか一項記載の方法。

【0659】

21d．CD25 - ADCと併用してPD1拮抗薬を投与することをさらに含む、上記1d~20dいずれか一項記載の方法。

50

- 【0660】  
22d. PD1拮抗薬が、ペンブロリズマブ、ニボリズマブ、MED10680、PD R001（スパルタリズマブ）、Camrelizumab、AUNP12、Pidilizumab Cemiplimab（REGN-2810）、AMP224、BGB-A317（チスレイズマブ）、又はBGB-108である、上記21dに記載の方法。
- 【0661】  
23d. PD1拮抗薬がペンブロリズマブである、上記21dに記載の方法。
- 【0662】  
24d. PD1拮抗薬がCD25-ADCと同時に投与される、上記21d～23dのいずれか1項に記載の方法。 10
- 【0663】  
25d. PD1拮抗薬がCD25-ADCと同日に投与される、上記24dに記載の方法。
- 【0664】  
26d. PD1拮抗薬がQ3W投与計画で投与される、上記21d～25dのいずれか1項に記載の方法。
- 【0665】  
27d. PD1拮抗薬の用量が、治療サイクル当たり200mgである、上記21d～26dのいずれか1項に記載の方法。
- 【0666】  
28d. 前記CD25-ADCが、2つの3週間の治療サイクルの間、前記被験体に投与される、上記21d～27dのいずれか1項に記載の方法。 20
- 【0667】  
29d. 2つの3週間の治療サイクル各々において投与されるCD25-ADCの用量が同一である、上記28dに記載の方法。
- 【0668】  
30d. 前記CD25-ADC処置の完了後にPD1拮抗薬の投与を継続する、上記21d～29dのいずれか1項に記載の方法。
- 【0669】  
31d. CD25-ADCが、さらに2、3週間の治療サイクルの間、被験体に投与される、上記28d～30dのいずれか1項に記載の方法。 30
- 【0670】  
32d. 被験体が最初の2つの3週間の治療サイクルの完了後3ヶ月以内にCRを達成しなかった場合、さらに2つのCD25-ADC治療サイクルが投与される、上記31dに記載の方法。
- 【0671】  
33d. 前記CD25-ADCによる治療の開始前に、被験体が増殖性疾患であると診断される、上記1d～32dのいずれか1項に記載の方法。
- 【0672】  
34d. 前記増殖性疾患がホジキンリンパ腫である、上記1d～33dのいずれか1項に記載の方法。 40
- 【0673】  
35d. 前記増殖性疾患が固形腫瘍である、上記1d～34dのいずれか1項に記載の方法。
- 【0674】  
36d. 前記固形腫瘍が、膵臓がん、乳がん、大腸がん、胃がん及び食道がん、白血病及びリンパ腫、黒色腫、非小細胞肺がん、卵巣がん、肝細胞がん、腎細胞がん、又は頭頸部がんである、記載35dの方法。
- 【0675】  
37d. 前記増殖性疾患が、CD25+ve腫瘍細胞を含む新生物の存在で特徴付けら 50

れる、上記 1 d ~ 3 6 d のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 6 7 6 】

3 8 d . 前記前記新生物が C D 2 5 - v e 新生物細胞も含む、上記 3 7 d に記載の方法。

【 0 6 7 7 】

3 9 d . 前記増殖性疾患が、C D 2 5 - v e 腫瘍細胞からなる新生物の存在である、上記 1 d ~ 3 6 d のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 6 7 8 】

4 0 d . C D 2 5 + v e 及び / 又は C D 2 5 - v e 腫瘍性細胞が C D 2 5 + v e 非腫瘍性細胞と関連する、上記 3 3 d ~ 3 5 d のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【 0 6 7 9 】

4 1 d . 前記 C D 2 5 + v e の非腫瘍性細胞が、C D 2 5 + v e の調節性 T 細胞等の C D 2 5 + v e の T 細胞である、上記 4 0 d に記載の方法。

【 0 6 8 0 】

4 2 d . 腫瘍細胞又は腫瘍細胞と関連する細胞上の C D 2 5 の発現に基づいて治療被験体を選択する工程を含む、上記 1 d ~ 4 1 d のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 6 8 1 】

4 3 d . 被験体が、少なくとも 5 % の新生物細胞が C D 2 5 を発現する場合、選択される、上記 4 2 d に記載の方法。

【 0 6 8 2 】

4 4 d . 前記増殖性疾患が、抵抗性、再発又は不応性である、上記 1 d ~ 4 3 d のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【 0 6 8 3 】

4 5 d . 前記被験体がヒトである、上記 1 d ~ 4 4 d のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 6 8 4 】

4 6 d . C D 2 5 - A D C を静脈内投与する、上記 1 d ~ 4 5 d のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 6 8 5 】

4 7 d . 前記 C D 2 5 - A D C がステロイドと併用して投与される、上記 1 d ~ 4 6 d のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【 0 6 8 6 】

4 8 d . 前記 A D C と同日にステロイドの初回用量を投与する、上記 4 7 d に記載の方法。

【 0 6 8 7 】

4 9 d . 前記 A D C の少なくとも 2 時間前に前記第 1 用量のステロイドが投与される、上記 4 8 d に記載の方法。

【 0 6 8 8 】

5 0 d . 前記 A D C の翌日に第 2 用量のステロイドが投与される、上記 4 7 d 又は 4 8 d に記載の方法。

【 0 6 8 9 】

5 1 d . 前記 A D C の前日に第 1 用量のステロイドが投与される、上記 4 7 d に記載の方法。

40

【 0 6 9 0 】

5 2 d . 前記 A D C と同じ日に第 2 用量のステロイドが投与される、上記 5 1 d に記載の方法。

【 0 6 9 1 】

5 3 d . 前記第 2 用量のステロイドが、前記 A D C の少なくとも 2 時間前に投与される、上記 5 2 d に記載の方法。

【 0 6 9 2 】

5 4 d . 前記 A D C の翌日に第 3 用量のステロイドが投与される、上記 5 2 d 又は 5 3

50

dに記載の方法。

【0693】

55d. 前記ステロイド又はステロイドの用量は、各治療サイクルにおいてADCの第1投与と同時にのみ投与される、上記47d～54dのいずれか1項に記載の方法。

【0694】

56d. 前記ステロイドが経口投与される、上記47d～55dのいずれか1項に記載の方法。

【0695】

57d. 前記ステロイドの各用量が8mgである、記載47d～56dのいずれか1項に記載の方法。

10

【0696】

58d. 前記ステロイドの各用量が16mgである、記載47d～57dのいずれか1項に記載の方法。

【0697】

59d. 前記ステロイドの各用量は、2つの等しい部分用量として投与される、上記47d～58dのいずれか1項に記載の方法。

【0698】

60d. 各部分用量が4mgである、上記47d～59dのいずれか1項に記載の方法。

【0699】

61d. 各部分用量が8mgである、上記47d～60dのいずれか1項に記載の方法。

20

【0700】

62d. 前記ステロイドがデキサメタゾンである、上記45d～50dのいずれか1項に記載の方法。

【0701】

63d. 4mg又は8mgのデキサメタゾンを：(i)治療サイクルの第1週のADC投与前日、(ii)治療サイクルの第1週のADC投与日、及び(iii)治療サイクルの第1週のADC投与後日；で1日2回経口投与する、上記47dに記載の方法。

【0702】

64d. 4mg又は8mgのデキサメタゾンを：(i)治療サイクルの1日目の第1週目のADC投与日、及び(ii)治療サイクルの1日目の第1週目のADC投与翌日；に1日2回経口投与する、記載の47dに記載の方法。

30

【0703】

65d. 前記ADCと同日に投与された前記デキサメタゾンが、前記ADCの少なくとも2時間前に投与される、上記63d及び64dのいずれか1項に記載の方法。

【0704】

66d. 前記デキサメタゾンは、各治療サイクルにおいてADCの第1投与と同時にのみ投与される、上記63d～65dのいずれか1項に記載の方法。

【0705】

67d. 前記ADCによる治療の前に、前記被験体が神経学的検査を受ける、上記1d～66dのいずれか1項に記載の方法。

40

【0706】

68d. 前記ADCの投与後、前記被験体が神経学的検査を受ける、上記1d～67dのいずれか1項に記載の方法。

【0707】

69d. 前記ADCの各投与後に前記被験体が神経学的検査を受ける、上記1d～68dのいずれか1項に記載の方法。

【0708】

70d. 前記ADCの投与後に神経毒性を経験した場合に、前記被験体が神経学的検査

50

を受ける、上記 1 d ~ 6 9 d のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 7 0 9 】

7 1 d . 前記神経学的検査は、筋力、感覚、及び / 又は深部腱反射の検査を含む、上記 6 7 d ~ 7 0 d のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 7 1 0 】

7 2 d . 前記 A D C による治療は、前記被験体に神経学的障害があるか、又は神経学的毒性を経験している場合に、減少、中断、又は永久的に中止される、上記 1 d ~ 7 1 d のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 7 1 1 】

7 3 d . 前記 A D C による治療は、前記被験体がグレード 1 の神経毒性を経験した場合に、軽減又は中断される、上記 1 d ~ 7 2 d のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【 0 7 1 2 】

7 4 d . 前記 A D C による治療は、被験体がグレード 2 の神経毒性を経験した場合に、永久に中止される、上記 1 d ~ 7 3 d のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 7 1 3 】

7 5 d . 前記 A D C による治療は、その後の各治療サイクルにおいて前記被験体に投与される A D C の用量を減少させることによって、及び / 又は後続の各治療サイクルの長さを高めることによって、減少させる、上記 7 2 d ~ 7 4 d のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 7 1 4 】

7 6 d . 前記方法は、前記被験体に神経学的障害があるか、又は最近神経障害に罹患したか、を決定する工程を含み、前記被験体は、もし神経学的障害があるか、又は最近神経障害に罹患した場合、前記 A D C による治療に適さないと判断される、上記 1 d ~ 7 5 d のいずれか一項に記載の方法により、治療被験体を選択する方法。

20

【 0 7 1 5 】

7 7 d . 前記被験体が、神経学的疾患及び / 又は免疫関連疾患に関連し得る病原体が原因の感染症であるか、又は最近罹患したかを決定する工程を含み、前記被験体が、もし前記感染症及び / 又は免疫関連疾患に感染しているか又は最近感染した場合、前記 A D C による処置に適さないと判断される、上記 1 d ~ 7 5 d のいずれか一項に記載された方法により、処置のための被験体を選択する方法。

【 0 7 1 6 】

7 8 d . 前記神経学的障害又は神経学的毒性が、多発神経根障害、急性炎症性脱髄 ( A I D P )、ギラン - バレー症候群 ( G B S )、重症筋無力症、又は上行性感覚消失及び / 又は運動脱力等の多発性神経根炎、G B S、又は重症筋無力症に関連するか又はそれらの初期指標である神経学的障害である、上記 7 0 d ~ 7 7 d のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【 0 7 1 7 】

7 9 d . 前記神経障害又は神経毒性がギラン・バレー症候群 ( G B S ) である、上記 7 0 d ~ 7 7 d のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 7 1 8 】

8 0 d . 被験体への C D 2 5 - A D C の投与に関連する毒性及び / 又は副作用を減少させる方法であって、C D 2 5 - A D C を上記 1 d ~ 7 9 d のいずれか一項に記載の方法により投与する工程を含む方法。

40

【 0 7 1 9 】

8 1 d . 前記被験体への C D 2 5 - A D C の投与に関連する治療効果を高める方法であって、上記 1 d ~ 8 0 d のいずれか一項に記載の方法により、C D 2 5 - A D C を投与することを含む方法。

【 0 7 2 0 】

8 2 d . 関心のある組織において C D 2 5 を発現する処置被験体物を選択する工程を含む、上記 1 d ~ 7 9 d のいずれか 1 つに記載された方法により、処置被験体物を選択する方法。

【 0 7 2 1 】

50

83d. 注目する組織の試料中の細胞の少なくとも5%がCD25を発現する場合に、被験体を選択される、上記82dに記載の方法。

【0722】

84d. 前記関心被験体の組織は、リンパ組織又は腫瘍組織である、上記82d又は83dのいずれか1項に記載の方法。

【0723】

85d. CD25-ADCを1d~79dのいずれか一項に記載の方法により投与するように指示するラベル又は挿入物と組み合わせられた、上記1d~7dのいずれか一項に記載のCD25-ADCを含む包装された医薬品。

【0724】

86d. 以下の：

上記1d~7dのいずれか一項に記載の、CD25-ADCを含む第1薬剤；

上記22d又は23dのいずれか一項に記載の、第2薬剤；及び場合によっては、

上記1d~79dのいずれか一項に記載の方法に記載のCD25-ADCの投与に関する指示を含む添付文書又はラベル、を含む、キット。

【0725】

87d. 上記1d~79dのいずれか一項に記載の方法で用いる、上記1d~7dのいずれか一項に記載のCD25-ADC。

【0726】

88d. 上記1d~79dのいずれか一項に記載の方法で用いる、場合によっては、薬学的に許容される賦形剤と併用して、記載1d~7dのいずれか一項に記載のCD25-ADCを含む薬学的組成物。

【0727】

89d. 上記1d~79dのいずれか一項に記載の方法で用いる医薬品の調製における上記1d~7dのいずれか一項に記載のCD25-ADCの使用。

【0728】

当業者であれば、ADC及びこの活性エレメントを含む組成物の適当な用量は、被験体ごとに変化し得ることを理解するであろう。最適な用量を決定するには、一般に、リスク又は有害な副作用に対する治療的利益のレベルのバランスをとる必要がある。選択された用量レベルは、限定されるわけではないが、特定の化合物の活性、投与経路、投与時間、化合物の排泄速度、治療の期間、他の薬物、化合物、及び/又は併用物質、状態の重症度、並びに被験体の種、性、年齢、体重、状態、全身状態、及び以前の病歴を含む種々の因子に依存する。化合物の量及び投与経路は、最終的には医師、獣医師又は臨床医の裁量によるが、一般的には、実質的な有害又は有害な副作用を起こさずに所望の効果を達成する作用部位で局所濃度を達成するように用量を選択する。

【0729】

特定の態様では、ADCの用量は、被験体から得られた試料で観察されるCD25の発現によって決定される。従って、試料中のCD25の発現のレベル又は局在は、より高用量又はより低用量のADCが必要であることを示しうる。例えば、CD25nの発現レベルが高い場合、より高用量のADCが適当であることを示し得る。CD25nの発現レベルが高い場合、ADCに加えて別の薬剤の投与の必要性を示し得る。例えば、ADCの化学療法剤との併用投与である。CD25の発現レベルが高い場合、より積極的な治療法が示唆される。

【0730】

ある態様では、用量レベルは、被験体から得られた試料中の新生物細胞上のCD25の発現によって決定される。例えば、標的新生物がCD25を発現する新生物細胞からなるか、又はそれを含む場合である。

【0731】

ある態様では、用量レベルは、標的新生物に関連する細胞上のCD25の発現によって

10

20

30

40

50

決定される。例えば、標的新生物は、CD25を発現する新生物細胞からなる、又はそれを含む固形腫瘍であり得る。例えば、標的新生物は、CD25を発現しない新生物細胞からなる、又はそれを含む固形腫瘍であり得る。CD25を発現する細胞は、浸潤性リンパ球（例、Treg細胞）等の固形腫瘍に浸潤する非腫瘍性細胞であり得る。

【0732】

投与は、連続的又は間欠的に（例えば、適当な間隔で分割された用量で）、治療の過程を通して一回の投与で行うことができる。投与の最も有効な手段及び用量を決定する方法は当業者に周知であり、治療に用いられる処方、治療の目的、治療される標的細胞、及び治療される被験体によって変化する。単回又は複数回の投与は、治療する医師、獣医師、又は臨床医によって選択される用量レベル及びパターンで行うことができる。

10

【0733】

一般に、各活性化化合物の適当な用量は、被験体の体重1kg/日当たり約100ng～約25mg（より典型的には約1μg～約10mg）の範囲である。活性化化合物が塩、エステル、アミド、プロドラッグなどである場合、用量は親化合物に基づいて計算されるので、用いられる実際の重量は比例して増加する。

【0734】

一実施形態では、各活性化化合物は、以下の投与方法：約100mg、1日3回に従って、ヒト被験体に投与される。

【0735】

一実施形態では、各活性化化合物は、約150mg、1日2回の投与計画に従ってヒト被験体に投与される。

20

【0736】

一実施形態では、各活性化化合物は、約200mg、1日2回の投与方法に従ってヒト被験体に投与される。

【0737】

しかしながら、一実施形態では、各結合体化合物は、以下の投与方法：約50mg又は約75mg、3回又は4回/日に従ってヒト被験体に投与される。

【0738】

一実施形態では、各コンジュゲート化合物は、約100mg又は約125mg、1日2回の投与方法に従ってヒト被験体に投与される。

30

【0739】

ADCについて、上記の用量は、結合体（PBD部分及び抗体に対するリンカーを含む）又は、例えば、リンカーの切断後に放出される化合物の量を提供するPBD化合物の有効量に適用しうる。

【0740】

CD25-ADCは、抗CD25抗体を含む。抗CD25抗体は、HuMax-TACTMであり得る。ADCは、PBDダイマーである薬物を含み得る。ADCは、好ましくは、ADCX25/ADCT-301/Camidanolumab Tesirineである。ADCは、国際公開第2014/05719号に開示されたADCであってよい。

【0741】

〔抗体〕

本明細書中の用語「抗体」は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、ダイマー、多量体、多重特異的抗体（例えば、二重特異的抗体）、無傷抗体（「全長」抗体としても記載される）及び抗体断片を、それらが所望の生物学的活性、例えば、第1標的タンパク質（Miller et al (2003) Jour. of Immunology 170:4854-4861）への結合能を呈示する限り、最も広い意味で用いられ、特異的に包含する。抗体は、マウス、ヒト、ヒト化、キメラ、又はウサギ、ヤギ、ヒツジ、ウマ若しくはラクダ等の他の種に由来しうる。

40

【0742】

抗体は、特異的抗原を認識し、それに結合しうる免疫系によって生じるタンパク質である。（Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immuno

50

Biology, 5th Ed., Garland Publishing, New York). 標的抗原は一般に、エピトープとよばれる多数の結合部位があり、複数の抗体上の相補性決定領域(CDR)によって認識される。異なるエピトープ特異的に結合する抗体の構造は異なる。かくして、1つの抗原に対応する抗体は1を超える。当該抗体は、全長免疫グロブリン分子又は全長免疫グロブリン分子の免疫学的活性部分、すなわち、被験体とする標的の抗原又はその一部に免疫特異的に結合する抗原結合部位を含む分子を含み得、当該標的としては、がん細胞又は自己免疫疾患と関連する自己免疫抗体を産生する細胞があげられるが、これらに限定されない。免疫グロブリンは、免疫グロブリン分子の任意のタイプ(例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、及びIgA)、クラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2)若しくはサブクラス、又はアロタイプ(例えば、ヒトG1m1、G1m2、G1m3、非G1m1[すなわち、G1m1以外の任意のアロタイプ]、G1m17、G2m23、G3m21、G3m28、G3m11、G3m5、G3m13、G3m14、G3m10、G3m15、G3m16、G3m6、G3m24、G3m26、G3m27、A2m1、A2m2、Km1、Km2、Km2、及びKm3)であり得る。免疫グロブリンは、ヒト、マウス、又はウサギ起源を含むいかなる種に由来し得る。

10

## 【0743】

「抗体断片」とは、全長抗体の部分、一般的には、その抗原結合領域若しくは可変領域を包含する。抗体断片の例としては、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、及びscFv断片；ダイアボディ；直鎖抗体；Fab発現ライブラリー、抗イデオタイプ(抗Id)抗体、CDR(相補的決定領域)、及びがん細胞抗原、ウイルス抗原又は微生物抗原、単鎖抗体分子に免疫特異的に結合する上記のいずれかのエピトープ結合断片によって産生される断片；及び抗体断片から形成される多特異的抗体があげられる。

20

## 【0744】

本明細書中で用いられる用語「モノクローナル抗体」とは、実質的に均一な抗体の集団から得られた抗体をいい、すなわち、集団を含む個々の抗体は、少量で存在し得る可能性のある天然に生じる突然変異を除いて同一である。モノクローナル抗体は、1つの抗原性エピトープに対して非常に特異的である。さらに、異なる決定因子(エピトープ)に対する異なる抗体を含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は抗原上の単一の決定因子に対応する。当該特異性に加えて、モノクローナル抗体は、それらが他の抗体によって汚染せずに合成できる点で有利である。修飾語「モノクローナル」は、実質的に均質な抗体の集団から得られるという抗体の特徴を示し、いかなる特定の方法による抗体の生産が必要であるとは解釈されない。例えば、本開示に従って用いられるモノクローナル抗体は、Kohlerら(1975) Nature 256:495によって最初に記載されたハイブリドーマ法によって作製することができ、あるいは組換えDNA法(US4816567参照)によって作製しうる。モノクローナル抗体はまた、Clackson et al (1991) Nature, 352:624-628; Marks et al (1991) J. Mol. Biol., 222:581-597に記載された技術を用いてファージ抗体ライブラリーから、又は完全ヒト免疫グロブリン系Lonberg (2008) Curr. Opinion 20(4):450-459)を有するトランスジェニックマウスから、単離しうる。

30

40

## 【0745】

本明細書中のモノクローナル抗体は、具体的には、重鎖及び/又は軽鎖の一部が、特定の種に由来する、又は特定の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一であるか又はそれと相同であるが、鎖の残りは、それらが所望の生物学的活性を示す限り、別の種に由来する、又は別の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一であるか又はそれと相同である「キメラ」抗体、並びに当該抗体の断片を含む(米国特許第4816567号; Morrison et al (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855)キメラ抗体は、非ヒト霊長類(例えば、旧世界サル又はApe)に由来する可変ドメイン抗原結合配列及びヒト定常領域配列を含む「霊長類化」抗体を含む。

50

## 【0746】

本明細書において、「インタクト抗体」とは、V<sub>L</sub>ドメイン及びV<sub>H</sub>ドメイン、並びに軽鎖定常ドメイン(C<sub>L</sub>)及び重鎖定常ドメイン(C<sub>H</sub>1、C<sub>H</sub>2及びC<sub>H</sub>3)を含む。定常ドメインは、天然配列定常ドメイン(例えば、ヒト天然配列定常ドメイン)又はそのアミノ酸配列改変体であってよい。インタクト抗体は、抗体のFc領域(天然配列Fc領域又はアミノ酸配列改変体Fc領域)に起因する生物学的活性をいう1又はそれ以上の「エフェクター機能」を有してよい。抗体エフェクター機能の例としては、C1q結合;補体依存性細胞傷害性;Fc受容体結合;抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性;食作用;及びB細胞受容体及びBCR等の細胞表面受容体のダウンレギュレーションがあげられる。

## 【0747】

重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に依存して、無傷の抗体は、異なる「クラス」に割り当てることができる。無傷の抗体には、IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMの5つの主要なクラスがあり、当該のいくつかは、さらに、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、及びIgA2等の「サブクラス」(アイソタイプ)に分けることができる。種々のクラスの抗体に対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、  
、  
、及びμという。種々のクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造及び3次元構造は、周知である。

## 【0748】

抗CD25抗体は、当技術分野で公知であり、本明細書に開示された方法において有用である。それらは、抗体4C9(Ventana Medical Systems, Inc.から入手可能)を含む。他の適当な抗体としては、WO 2004/045512(Genmab A/S)に記載された抗体AB12、IL2R.1(Life Technologies、カタログ番号MA5-12680から入手可能)及びRFT5(US6383487に記載)があげられる。他の適当な抗体としては、B489(143-13)(ライフ・テクノロジー、カタログ番号MA1-91221から入手可能)、SP176(Novus、カタログ番号NBP2-21755から入手可能)、1B5D12(Novus、カタログ番号NBP2-37349から入手可能)、2R12(Novus、カタログ番号NBP2-21755から入手可能)、又はBC96(BioLegend、カタログ番号VT-072から入手可能)及びM-A251(BioLegend、カタログ番号IV A053から入手可能)があげられる。他の適当な抗CD25抗体は、ダクリズマブ(ゼナパックスTM)及びパシリキシマブ(SimullectTM)であり、いずれも臨床使用が承認されている。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0749】

本開示の原理を例示する実施形態及び実験は、添付の図面を参照して、ここで議論される：

【図1】配列である。

【図2】代理ADCx25、抗PD1処理、又は対照ADC(実施例1のように)による単独処理後のインビボMC38腫瘍体積を示すグラフである。

【図3】低用量代理ADCx25と抗PD1処理の間の相乗作用を示すインビボMC38腫瘍量(実施例1と同様)を示すグラフである。

【図4】MC38有効性試験の無腫瘍生存者の再負荷試験(実施例3に従う)を示すグラフである。

【図5】代理ADCx25、抗PD1処理、又は対照ADC(実施例4と同様)による単独処理後のインビボCT26腫瘍体積を示すグラフである。

【図6】低用量代理ADCx25と抗PD1処理との間の相乗作用を示すインビボCT26腫瘍量(実施例4と同様)を示すグラフである。

【図7】CT26有効性試験の無腫瘍生存者の再負荷(実施例5に従う)を示すグラフである。

【図8】ADCx25の抗腫瘍活性はCD8+ T細胞に依存するを示すグラフである。

【図 9】ADC x 25 + PD - 1 の抗腫瘍活性は CD 8 + T 細胞に依存するを示すグラフである。

【図 10】健康な免疫応答性マウスにおける Sur ADC x 25 投与後の脾臓 T 細胞免疫プロファイリングを示すグラフである。

【図 11】健康な免疫応答性マウスにおける Sur ADC x 25 投与後のリンパ節 T 細胞免疫プロファイリングを示すグラフである。

【図 12】健康な免疫応答性マウスにおける Sur ADC x 25 投与後の血中 T 細胞免疫プロファイリングを示すグラフである。

【図 13】健康な免疫応答性マウスにおける Sur ADC x 25 投与後の胸腺 T 細胞免疫プロファイリングを示すグラフである。

【図 14】CT 26 腫瘍免疫応答性マウスにおける Sur ADC x 25 投与後の腫瘍 T 細胞免疫プロファイリングを示すグラフである。

【図 15】CT 26 腫瘍免疫応答性マウスにおける Sur ADC x 25 投与後の脾臓 T 細胞免疫プロファイリングを示すグラフである。

【図 16】CT 26 腫瘍免疫応答性マウスにおける Sur ADC x 25 投与後の血中 T 細胞免疫プロファイリングを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0750】

発明の記載

1. 被験体において免疫応答を誘導又は増強する方法であって、CD 25 - ADC を被験体に投与する工程を含む方法。

【0751】

2. 前記免疫応答が、障害関連抗原 (DAA) 特異的免疫応答である、上記 1 に記載の方法。

【0752】

3. 前記 DAA 特異的免疫応答が、CD 8 + T 細胞応答、CD 4 + T 細胞応答、又は抗体応答である、上記 1 又は 2 に記載の方法。

【0753】

4. 前記 DAA 特異的免疫応答が CD 8 + T 細胞応答である、上記 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【0754】

5. 前記 DAA 特異的免疫応答が記憶細胞応答である、上記 1 又は 2 に記載の方法。

【0755】

6. 障害関連抗原 (DAA) で特徴付けられる、被験体を処置又は予防する方法であって、CD 25 - ADC を被験体に投与することを含む方法。

【0756】

7. 被験体に CD 25 - ADC を投与することを含む、被験体の障害を治療又は予防する方法。

【0757】

8. 前記 CD 25 - ADC が DAA と併用して投与される、上記 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【0758】

9. DAA が以下の：

(a) タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、ペプチド模倣体；

(b) タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、ペプチド模倣体をコードする核酸；

(c) 糖やオリゴサッカライド；

(d) 脂質、リン脂質、リポ糖、リポタンパク質；

場合によっては、DAA が細胞表面抗原である、上記 2 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【0759】

10

20

30

40

50

10. DAAがワクチン組成物の一部として投与され、場合によりCD25-ADCが同じワクチン組成物の一部でもある、上記8又は9に記載の方法。

【0760】

11. 前記ワクチン組成物が、アジュバント、及び場合により薬学的に許容される賦形剤を含む、上記9又は10に記載の方法。

【0761】

12. 前記CD25-ADCが、前記DAA又はワクチン組成物の前に投与される、上記9～11のいずれか一項に記載の方法。

【0762】

13. 被験体中の調節性免疫細胞集団の免疫抑制活性が、DAA又はワクチン組成物が投与される前に少なくとも90%低下する、上記9～12のいずれか一項に記載の方法。

10

【0763】

14. DAA又はワクチン組成物が投与される前に、被験体中の調節性免疫細胞集団のサイズが少なくとも90%減少される、上記8～13のいずれか一項に記載の方法。

【0764】

15. 前記調節性免疫細胞がTreg細胞である、上記14に記載の方法。

【0765】

16. CD25-ADCがDAA又はワクチン組成物と同時に投与される、上記8～11のいずれか一項に記載の方法。

【0766】

17. 投与されるCD25-ADCの用量が、約20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、又は80 $\mu$ g/kgなど、約20 $\mu$ g/kg～80 $\mu$ g/kgである、上記2～16のいずれか一項に記載の方法。

20

【0767】

18. DAAが腫瘍関連抗原(TAA)であり；

場合によっては、TAAが、BMPR1B、E16、STEAP1、0772P、MPF、Napi3b、Sema5b、PSCA、hlg、ETB、MSG783、STEAP2、TrpM4、CRIPTO、CD21、CD79b、FcRH2、HER2、NCA、MDP、IL20R-alpha、Brevican、EphB2R、ASLG659、PSCA、GEDA、BAFF-R、CD22、CD79a、CXCR5、HLA-DOB、P2X5、CD72、LY64、FcRH1、IRTA2、TENB2、PSMA、SST、ITGAV、ITGB6、CEACAM5、MET、MUC1、CA9、EGFRvIII、CD33、CD19、IL2RA、AXL、CD30、BCMA、CTAggs、CD174、CLEC14A、GRP78-HSPA5、CD70、幹細胞特異的抗原、ASG-5、ENPP3、PRR4、GCC-GUCY2C、Liv-1-SLC39A6、5T4、CD56-NCMA1、CanAg、FOLR1、GPNMB、TIM-1-HAVCR1、RG-1、B7-H4-VTCN1、PTK7、CD37、CD138、CD74、クラウジン類、EGFR、Her3、RON-MST1R、EPHA2、CD20-MS4A1、テナスチンC-TNC、FAP、DKK-1、CD52、CS1-SLAMF7、エンドグリン、アネキシンA1、V-CAM(CD106)、DLK-1、及びKAG1からなる群より選択される、上記2～17のいずれか一項に記載の方法。

30

40

【0768】

19. 前記DAAが病原体関連抗原(PAA)である、上記2～17のいずれか一項に記載の方法。

【0769】

20. PAAが、ウイルス、細菌、真菌、原生動物、寄生虫、プリオンタンパク質、又はタンパク質凝集体からなる群から選択される病原体に由来し、

場合によっては、病原体が以下の：

アデノ随伴ウイルス、愛知ウイルス、オーストラリアコウモリリッサウイルス、BKポ

50

リオーマウイルス、パンナウイルス、バルマ森林ウイルス、ブニヤムウェラウイルス、ブニヤウイルス・ラクロス、ブニヤウイルス・スノーシューウサギウサギ、セルコピスティンヘルペスウイルス、チャンディブラウイルス、チクングニヤウイルス、コサッキーウイルス、コクサッキーウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、デングウイルス、ドゥホリウイルス、ダグベウイルス、ドゥヴェンヘ<sup>レ</sup>ウイルス、東部馬脳炎ウイルス、エボラウイルス、エボラウイルス、エンセファロ筋炎ウイルス、エプスタイン・バーウイルス、ヨーロッパコウマ<sup>リ</sup>ウイルス、GBウイルスC/Gウイルスベジウイルス、ハンターウイルス、ヘパラウイルス、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、デルタ肝炎ウイルス、馬痘ウイルス、ヒトアデノウイルス、ヒトアストロウイルス、ヒトコロナウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、ヒトエンテロウイルス68、70、ヒトヘルペスウイルス1、ヒトヘルペスウイルス6、ヒトヘルペスウイルス7、ヒトヘルペスウイルス8、ヒト免疫不全ウイルス1、ヒトパピローマウイルス2、ヒトパピローマウイルス16、ヒトパラインフルエンザウイルス18、ヒトパルボウイルスB19、ヒト呼吸器合胞体ウイルス、ヒトSARSコロナウイルス、ヒトスプマレトロウイルス、ヒトTリンパ球向性ウイルス、ヒトトロウイルス、A型インフルエンザウイルス、B型インフルエンザウイルス、イスファハンウイルス、JCポリオーマウイルス、日本脳炎ウイルス、ジュニアレナウイルス、KIポリオーマウイルス、クンジンウイルス、ラゴスコウモリウイルス、ピクトリア湖マルブルグウイルス、ランガットウイルス、ラッサウイルス、ローズデールウイルス、ルーピング病ウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、マチュポウイルス、マヤロウイルス、MERSコロナウイルス、麻疹ウイルス、メング脳心筋炎ウイルス、メルケル細胞ポリオーマウイルス、モコラウイルス、モリギオウイルス、モンキーボックスウイルス、ムンプスウイルス、ムレーバレーウイルス 脳炎ウイルス、ニューヨークウイルス、ニパウウイルス、オニョンニョンウイルス、オロポウシューウイルス、ポリオウイルス、プーマラウイルス、ラビエスウイルス、リフトバレー熱ウイルス、ロサウイルスA、ロタウイルスA、ロタウイルスB、ロタウイルスC、ルベラウイルス、サギヤウイルスA、サンドフライ熱病ウイルス、サッポロウイルス、セムリキウイルス、ソウルウイルス、シミアンウイルス5、シンドビスウイルス、セントウイルス . ルイス脳炎ウイルス、ダニ媒介ポワッサンウイルス、トルクテノウイルス、トスカナウイルス、ウクニエミウイルス、ワクシニアウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、水痘ウイルスO、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、水疱性口内炎ウイルス、西部ウマ脳炎ウイルス、WUポリオーマウイルス、西ナイルウイルス、ヤバサル腫瘍ウイルス、ヤバ様疾患ウイルス、黄熱病ウイルス、及びジカウイルス；

*Acetobacter aurantius*, *Acinetobacter baumannii*, *Actinomyces israelii*, *Agrobacterium radiobacter*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Anaplasma sp. inc.* *Anaplasma phagocytophilum*, *Azorhizobium caulinodans*, *Azotobacter vinelandii*, *Bacillus*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus brevis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus fusiformis*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus stearothermophilus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus Thuringiensis*, *Bacteroides sp. inc* *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Prevotella melaninogenica*, *Bartonella sp. inc.* *Bartonella henselae*, *Bartonella Quintana*, *Bordetella sp. inc.* *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*, *Brucella sp. inc.* *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Brucella suis*, *Burkholderia sp. inc.* *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia cepacia*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Campylobacter sp. inc.* *Campylobacter coli*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter pylori*, *Chlamydia sp. inc.* *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila sp. inc.* *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Clostridium sp. inc.* *Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium sp. inc.* *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium fusiforme*, *Coxiella burnetii*,

*Ehrlichia chaffeensis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus* sp. inc. *Enterococcus*  
*avium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*,  
*Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus maloratus*, *Escherichia coli*, *Francisella*  
*tularensis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus* sp.  
 inc. *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*,  
*Haemophilus pertussis*, *Haemophilus vaginalis*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella*  
*pneumoniae*, *Lactobacillus* sp. inc. *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus*  
*bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactococcus lactis*, *Legionella pneumophila*,  
*Listeria monocytogenes*, *Methanobacterium extroquens*, *Microbacterium multiforme*,  
*Micrococcus luteus*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycobacterium* sp. inc. *Mycobacterium* 10  
*avium*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium diphtheria*, *Mycobacterium*  
*intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium lepraemurium*, *Mycobacterium*  
*phlei*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma* sp. inc.  
*Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma*  
*penetrans*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria* sp. inc. *Neisseria gonorrhoeae*,  
*Neisseria meningitidis*, *Pasteurella* sp. inc. *Pasteurella multocida*, *Pasteurella*  
*tularensis*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella*  
*melaninogenica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Rhizobium radiobacter*, *Rickettsia* sp.  
 inc. *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia psittaci*, *Rickettsia quintana*,  
*Rickettsia rickettsia*, *Rickettsia trachomae*, *Rochalimaea* sp. inc. *Rochalimaea* 20  
*henselae*, *Rochalimaea quintana*, *Rothia dentocariosa*, *Salmonella* sp. inc.  
*Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia*  
*marcescens*, *Shigella dysenteriae*, *Spirillum volutans*, *Staphylococcus* sp. inc. *St*  
*aphylococcus*  
*aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus*  
 sp. inc. *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus avium*, *Streptococcus bovis*,  
*Streptococcus cricetus*, *Streptococcus faecium*, *Streptococcus faecalis*,  
*Streptococcus ferus*, *Streptococcus gallinarum*, *Streptococcus lactis*,  
*Streptococcus mitior*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus*  
*oralis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus rattus*, 30  
*Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus sobrinus*,  
*Treponema* sp. inc. *Treponema pallidum*, *Treponema denticola*, *Vibrio* sp. inc.  
*Vibrio cholerae*, *Vibrio comma*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*,  
*Wolbachia*, *Yersinia* sp. inc. *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, and  
*Yersinia pseudotuberculosis*;  
 アスベルギルス属、*C. albicans*、*C. auris*を含むカンジダ属、コクシ  
 ジオイデス属、クリプトコッカス・ガッティイ、ニューモシスチス・ジロベシイ、スポロ  
 トリックス属、プラストミセス属、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ、ヒストプラス  
 マ属、*T.marneffeii*を含むタラロミセス属、*Anncaliia algerae*, *A. connori*, *A. vesicul*  
*arum*, *Encephalitozoon* 40  
*cuniculi*, *E. hellem*, *E. intestinalis*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Microsporidium*  
*ceylonensis*, *M. africanum*, *Nosema ocularum*, *Pleistophora* sp.,  
*Trachipleistophora hominis*, *T. anthropophthera*, *Vittaforma corneae*及び*Tubulinose*  
*ma*  
*acridophagus*;  
 アカントアメーバ、*T. brucei*、*T.cruzi*及び*T.evansi*を含むトリパノソーマ属  
 、*P.falciparum*,  
*P.vivax*, *P.ovale*, *P.malariae*, *P.knowlesi*, *P.relictum*, *P.anasum*及び*P.gallinaceum*  
 を含む*Plasmodium*属、*Hemoproteus*属、*Babesia*属、*Besnoitia*属、*Blastocystis*属、*C.pa*  
*rvum*及び*C.hominis*を含む*Cryptosporidium*属、*Cyclospora* 50

cayetanensis, *Dientamoeba fragilis*, *G. lamblia*及び*G. intestinalis*を含む*Giardia*属、*Histomonas*

*meleagridis*, *S. diploidea*及び*S. pedata*を含む、*Sappinia*属、*Toxoplasma gondii*及び*Trichomonas vaginalis*;

*E. granulatus*及び*E. multilocularis*を含む*Echinococcus*属、*Entamoeba histolytica*、*A. braziliense*、*A. caninum*及び*A. ceylanicum*を含む*Ancylostoma*属、*Uncinaria stenocephala*、*Angiostrongylus cantonensis*を含む*Angiostrongylus*属、*A. lumbricooides*及び*A. suum*を含む*Ascaris*属、*Balantidium coli*、*Balamuthia mandrillalis*、*Baylisascaris procyonis*、*S. mansoni*、*S. haematobium*及び*S. japonicum*を含む*Schistosoma*属、*Capillaria hepatica*、*Capillaria philippinensis*、*Clonorchis*属、*T. solium*、*T. saginata*及び*T. asiatica*を含む*Taenia*属、*Diphyllobothrium latum*を含む*Dipylidium*属、*Dracunculus medinensis*、*Enterobius vermicularis*、*Fasciola hepatica*、*Fasciolopsis buski*、*Gnathorhynchus heterophyes*属、*Negleria fowleri*、*Onchocerca volvulus*、*Paragonimus*属、*Sarcocystis*属、*Strongyloides*属、*Toxocara canis*、*Toxocara cati*、*Trichinella*属、並びに、

10

20

*PrP<sup>C</sup>*、*PrP<sup>res</sup>*、及び*PrP<sup>Sc</sup>*、  
からなる群から選択される、上記19の方法。

【0770】

21. PAAが、以下の：

【0771】

## 【表 1 3 4】

Q69549, Q07852, Q2HR82, Q7T928, P0C742, A0A0P0EFP7, Q80908, Q98839, Q9QJ49, P06427, P68564, Q5GFC6, Q3KSQ7, A0A0P0ERX0, P0DJZ1, Q98223, P03193, P04016, P04364, E1U5P1, P14353, A0A0P0ELC3, Q9PX75, Q7T5D1, F5HG51, P17384, Q9QR71, E1U5N7, P29170, A0A0N7I6U3, P03285, Q98226, P89471, P27225, Q3KSP4, Q5VHB0, P03493, B5SNS7, P20879, Q98200, P52540, Q07857, Q3KSP5, Q5GFC1, P0C723, B5SNR2, P09295, Q2KS45, F5HIN0, P21735, P20540, Q76DN6, P21043, B5SNS8, P03286, Q2KS32, Q9WF19, P22422, P35986, Q8BEL8, P33861, B5SNR0, P09731, Q9PWV0, P33828, P24836, Q1HVC3, Q76RB7, P0C733, B5SNS9, F5HDD3, Q2KS76, Q0R5R3, P26555, Q8AZJ5, Q76RD5, Q3KSS5, B5SNS4, P09730, Q9PX47, P03086, P50782, P0C726, A9J188, Q1HVD3, B5SNT9, Q7M6G6, I1V199, P21097, P36825, P29996, A9J194, P0C722, B5SNS6, P09721, Q2TQY6, Q89187, P17387, P33803, Q77DT3, Q1HVF8, A9J0Q5, P09720, Q3S8C7, P20988, F5HAY6, P33042, Q6J3L8, Q1HVG1, A9J0W5, P09716, Q6QCM3, P20992, P03105, P03263, Q8QMU7, P68599, A9J1E2, F5H9N9, Q6QCP6, P68614, P36741, Q1HVD1, Q81971, P21041, A9J1J8, P21045, Q77JF8, P33843, Q9JH45, P03177, Q8QMX2, P24937, A9J1G6, P21099, Q6QCK2, P21057, P50798, P20843, O57247, Q81871, A9J1E9, P21100, Q6QCQ0, P33851, P03101, P33041, Q8QN10, P03277, A9J0X4, Q80923, Q6QCV8, P68618, P50822, P89446, C3V9V5, P03276, A9J141, P36723, Q6QCP2, P21065, P50800, Q3KSQ2, Q75Q70, P0C738, A9J0Z6, P26547, Q6QCM2, Q76QZ9, Q07861, P09250, Q9IW62, P21036, A9J0S4, P17382, Q6QCW0, P21074, P50788, P21028, B9A5A8, P33859, A9J0V2, P36725, Q6QCL6, P68597, P36736, P18095, B9A5C6, P03284, A9J0W7, P06927, Q98222, P33835, Q80912, Q73367, B9A5D6, O12792, A9J0R2, P03118, Q806A8, P33836, P68320, P04591, Q3KSQ4, Q9DUC4, A9J0N9, P04015, Q98261, P33837, P22425, P20874, Q4TUF4, P36716, A9J170, P27221, Q98216, P0DJY9, Q98157, P08666, Q5VHB9, P21089, A9J138, P06463, Q98317, P0CK28, P35256, P28864, Q5GFC8, Q9PX71, A9J0X6, P0DOD0, Q805Y6, Q6TUQ9, Q05128, P10189, Q8BEL5, Q9PX43, A9J107, Q80948, Q7T5D7, P33840, F5HC97, P52450, Q5VHC3, P21000, A9J1M0, Q45UF8, Q98315, P33842, Q9QJ40, P20978, Q5VHC6, P21001, A9J1K3, Q73369, Q98319, P0CK20, Q9ENL1, F5HIG1, Q76RC6, Q9QJ58, A9J1R0, O70901, Q98275, P33847, Q89865, P10192, B9A5C1, P21115, A9J1T7, P60170, Q98311, P60672, Q77375, P89431, B9A5E0, P03224, A9J152, Q01351, Q76SZ3, P68616, Q9WT46, P52375, B9A5D2, P68345, A9J1U3, P52516, Q98210, P33854, P60505, P52451, B9A5A7, P03199, A9J101, P24435, Q98256, Q89183, Q9WT54, P04850, B9A5B0, Q3KST3, A9J1L5, Q9QJ28, Q98188, P21060, F5HCP3, Q6WB98, B9A5D9, P03197, A9J0U9, Q01352, Q76SZ4, P33832, P16773, Q36634, B9A5D8, Q3KST5, A9J127, P52444, Q806B9, P21061, Q6SW10, P26629, Q3KSQ9, P30117, A9J1J4, P52445, Q7T5E1, P33855, F5HGQ8, Q77372, B9A5C5, Q3KSU2, A9J1K6, P20511, Q98294, P21069, F5H9Z4, P10211, B9A5B7, Q1HVV3, A9J136, P20523, Q805Y9, P21070, F5HAM0, P21022, Q5GFC2, P0C737, A9J0W9, P21085, Q806B8, P21066, P16741, P32991, E1U5P5, P03210, A9J0R8, P21119, Q89900,

10

20

30

## 【 0 7 7 2 】

【表 1 3 5】

P21063, A8W995, P03347, Q5GFA9, P03206, A9J1K5, P21121, I1V175, P20990, P68620, P04592, E1U5P9, P21044, A9J114, P20542, I1V198, P33838, Q9QJ45, Q8JSZ3, Q8BEL7, P21104, A9J1E5, P20559, Q2KS41, P0CK27, Q69569, P0DOE0, B9A5A6, P33797, A9J0P1, P68491, Q6JGG8, P20991, Q6SW14, P68762, B9A5B8, P12537, A9J0V4, P20551, Q2KS68, Q89489, P89436, P11235, K7ZLN0, P03274, A9J161, P20510, Q82009, P20535, P52463, P21030, Q3KSR0, P0C717, A9J1L4, P68485, Q4JEP8, P33816, Q9QJ33, P36320, Q6TVI7, P30119, A9J0R6, P20512, Q82005, P33848, P52464, P0C763, B9A5B2, P0C734, A9J112, P68487, Q6QCI6, P33850, F5HF47, Q69091, F8S4P1, P34016, A9J0T9, P20513, Q77JF7, P33852, P16821, P04488, C9EA16, O57211, A9J103, Q9DUC3, Q6QCL5, P33853, F5H8Q3, P89475, Q5VHA2, P33065, A9J148, Q9WVGZ1, Q6QCL3, P33876, P16756, P68324, E1U5N3, P36713, A9J110, P68475, Q6QCT9, P21071, P16766, F5HAK9, Q6QCL1, O70739, A9J1V5, P68477, Q6QCQ2, P21067, Q6SW63, Q9Q0U6, Q67721, Q9QU30, A9J0X0, P20547, Q6QCJ5, P33856, F5HAE6, P16827, Q6QCT4, P03207, A9J123, P20548, Q6X674, P21068, P52548, P52376, Q6QCQ1, Q3KSS8, A9J0U1, P20553, Q6QCP5, Q89186, Q06092, Q2HR92, Q6QCJ9, P21106, A9J0U3, P68626, Q6QCM5, P68595, P16798, P09300, Q3KSU9, P21090, B8XTP8, P20526, Q775H9, P33794, P08560, P90489, Q3KSV0, P21039, A9J1G1, P21120, Q6QCN1, P68594, F5HFB4, P03179, Q3KSU6, P34013, A9J1J5, P20527, Q6QCU3, P20534, Q6SW55, Q3KSV4, Q9QCF1, P34014, A9J1L3, P20530, Q6QCN2, P33839, P16813, Q1HVJ0, Q98198, P33860, A9J1I4, P21123, Q6QCN5, P20994, P09288, Q6WBG9, Q98255, P21042, A9J134, P20552, Q98213, Q07032, P16731, P0DJX6, Q98274, Q9WSV7, A9J0Q7, F5HET4, Q98215, P21114, Q9WT06, Q3KSR5, Q7T5C1, P04133, A9J129, Q69548, Q98280, P68632, P52472, F5HF49, Q80529, Q9PZT0, A9J0W3, Q9QJ50, Q98197, P21096, P16762, P24935, Q98236, P12538, A9J0T7, F5H8R0, Q98259, P33849, P16787, P52448, Q98282, P21040, A9J0X5, Q69550, Q98248, P20993, Q6SWA4, Q2HR95, O40975, P20508, A9J1N4, P90463, Q98273, P68592, Q6SW89, Q1HVE7, Q98244, P03279, A9J1M1, Q9QJ46, Q98193, P33827, P16786, P16789, Q806C1, P36712, A9J1N0, Q69558, Q98283, P21058, Q6SW82, P04294, Q98278, P35988, A9J0X2, Q9QJ43, Q98307, P21064, P16775, P59632, Q7T5D6, P03281, A9J1R4, Q9QJ41, Q98196, P33844, P17146, P16728, Q806C0, P24447, A9J1F0, Q69559, Q7T5C5, P20985, Q6SWC3, F5HGN8, Q98271, P52346, A9J1I7, P52529, Q7T5C4, P33833, P16833, P09291, Q98302, P09253, A9J1T0, P03293, Q7T5E9, P20987, P16721, F5HE74, Q8V727, P03195, A9J1V3, Q7TLC7, Q7T5D4, P0DJZ0, P10186, Q69551, Q7T400, Q3KST7, A9J1J3, P0DKB2, Q805Z8, P33841, Q20MD0, Q89882, Q98175, P89469, A9J0U5, Q9ENK7, Q7T5E8, P20989, Q20MD6, F5HHS3, Q806A4, Q2HRC6, A9J1R6, A5HBD5, Q89478, Q98300, Q9WF16, P16845, Q806C2, P21050, A9J0Y6, P35258, Q9YIE0, P20995, Q9WF14, P16849, Q98272, P68449, A9J1L0, Q9ENL4, Q6RK96, Q89485, Q9WF20, P17148, Q98301, P33822, A9J1F7, Q9INI4, Q9PWU3, P20996, Q98172, P16822, Q98237, P21081, A9J0Q2, Q89843, Q5EY84, P20983, Q98281, P52545, Q98310, P21080, A9J132, P20882, Q4JEP6, P33858, Q98203, Q2HRB2, Q98227, P33862, A9J1E3, P0C1C6, Q9PX68, P33857, Q98293, Q69554, Q7T5E6, P14351, A9J172, P03290, Q2KS40, P09279, Q98322, Q9WT45, Q7T401, P14075, A9J150, P03294, Q2KS44, P14348, Q98297, P24437, Q98284, Q0R5Q9, A9J1N6, P27557, Q6RK77, Q76QZ8, Q98312, P16801, Q806C4, P03383, A9J1C9, P03107, I1V197, P20531, Q87644, Q6SW48, Q805Z1, P04581, A9J1M3, Q05138, Q5EY48, P20842, Q98204, F5HFG3, Q89811, Q77377, A9J1I0, P03099, Q2KS77, Q5MQD0, Q98219, P16814, Q1WDN6, P20872, A9J1F2, P36753, Q2KS62, P03083,

10

20

30

【 0 7 7 3 】

【表 1 3 6】

Q98328, P16797, Q806B4, P33064, A9J1I6, P36755, Q6RK85, A5HBD7, Q98206, F5HFJ8, Q98289, P03255, A9J1I2, P06794, Q9PX39, P20880, Q98205, P24439, Q85288, P03259, A9J1P3, P06418, I1V161, Q73370, Q6TVS6, P16781, Q7T5D2, P03243, A9J157, P32990, Q77SK4, P04611, Q6TVL3, P16847, Q806A5, P04491, A9J0Z4, P36735, Q9WF18, P04608, Q6TVM0, P0CK56, Q98270, P36705, A9J0X9, P33814, Q7ZBU5, P14079, Q6TVT7, P16719, Q98309, P0DJX0, A9J1D8, P25486, Q76630, F5HF23, Q6TVJ4, Q6SW79, Q7T5C2, Q3KSU3, A9J1D1, Q02515, I1V8P0, P04487, Q6TVJ8, P28282, Q98212, P03211, A9J0P3, P27558, Q6TUQ1, F7V996, Q6TVT5, P16816, Q98316, Q3KSS4, A9J0S7, Q80918, Q6TUQ0, P68608, Q6TVK9, P16746, Q98269, Q69022, Q80945, P06918, Q6TUP1, P33805, Q6TVL6, Q6SWC6, A7KCN3, Q1HVG4, Q89184, Q80946, Q6TUS9, P15423, Q6QCV5, P16776, Q98286, P68634, Q07045, Q80953, Q6TUY4, P24940, Q6TVN7, P16737, Q8V721, P06498, O13311, Q5MQC7, D0Z5U4, P21077, Q6TVK0, P16828, Q805Y1, P36707, Q20MC9, Q6Q1R9, D0Z5T3, P21062, Q6TVS8, P16829, Q7T5C8, P68978, Q83977, P35260, D0Z5S5, P24933, Q6TVK5, P16738, Q9YIW0, P36709, Q20MD1, Q9INI3, D0Z5T4, P68340, Q6TVJ0, P16770, Q98202, P21047, Q20MC7, P69481, D0Z5U8, P0DOE5, Q6TVR8, P28275, Q98321, P33819, Q83976, P52439, Q9PWU2, P36714, Q6TVU9, P32988, Q805Z3, P06497, Q9WF13, P52440, D0Z5U9, P22112, Q6TVU1, P04413, Q7T5C6, P03242, G8H3V2, Q9YJJ8, D0Z5U3, P21132, Q6TVK6, P09722, Q806A6, P03191, Q80924, P05956, D0Z5U1, P20841, Q6TVI8, Q6SW00, Q98279, P0C6Z1, D6NGF9, P69726, D0Z5R9, P33831, Q6TVM5, F5HDK1, Q805Y0, F5HGH5, I1V8N7, P05954, Q80929, Q6Q1S2, Q6TVK4, P69332, Q98186, Q82040, I1V8N8;

10

P13423, Q9S5G6, Q7CCJ3, Q9L6R5, Q00473, C6DHE3, P9WIQ6, P37669, P42362, P31494, Q9AIX9, P9WL65, B1JS09, P9WLS9, Q83F12, Q2FDM1, P39180, P58237, P21979, Q9L6Q8, Q9HUF7, P0AG01, L8FKX3, B1LLW8, P26950, P45680, Q9AJ64, O53379, Q56978, Q0SYY3, P62605, Q2FUX3, P9WGU1, P72139, Q07297, Q57HS2, P26403, B4TNU6, P0A569, Q1R4E1, Q0PAS1, C3PCX2, Q9AJ75, P0AB35, P9WG11, P27833, P11089, Q6GDG4, P9WQP1, P9WJA3, Q7A3D7, B4SZ40, P26406, A8G841, P0DOA7, B5QVI4, P18194, Q73DZ5, B0RVK4, P0AB37, P9WGU0, B7MH57, Q06968, Q6G636, P9WIR7, Q9ZGM0, Q6GDN3, P0AAA8, P37746, Q0SYY4, P9WJD7, B5XYX5, P0C109, Q63GD0, Q67998, P33792, Q0P9X8, Q1CNJ1, Q06970, Q31SH3, P9WMK1, P60665, Q6G6A8, B7NTE8, Q07024, P9WLS5, P9WNK4, P27828, P0A3P1, Q7A6D2, Q04974, Q04976, A1VZQ4, A4TRB6, Q06982, Q3YTH5, P9WPPE7, Q4A122, Q79ZY3, A8A6P9, Q48476, P19478, Q32629, B5BIU1, P0A3P2, A8Z0C1, O66256, Q31822, Q6F7F9, B5BIU3, Q06983, P18012, P9WK61, Q05852, Q5HDQ9, A9R8J0, Q06951, P18164, P44935, Q7MYM6, E4QEX4, B9DQ98, P16665, Q8FVC3, Q57254, Q66G07, P02975, Q6G6A5, P9WQN9, Q5HD54, Q8NV83, B1LLW7, Q50864, Q92BW7, Q83AF7, B4F1W8, P0C0J7, Q5HQE7, P37917, Q83BT6, P9WMK0, P0AC79, E3PPC4, P18014, J7I4B7, Q6GDU6, Q53587, Q04866, P52642, Q48754, P14727, B5QVI6, Q9LBG3, P31495, Q83F59, P9WN15, P50927, P0AC78, P0CK93, B2TT54, P9WQP3, Q5HLD1, P31784, Q6CZF1, Q8Z5I4, P9WMI7, Q30620, B7UNB2, P11657, P0DJH1, P07643, Q6U1I3, P50928, A7FD62, P11312, Q03947, P0C2T2, Q8CR67, Q5HCY4, Q33789, P37748, Q83AX3, P68641, A1AHW3, Q9KKA3, Q6G2B2, P29721, Q9RNC7, Q84I68, B7M5E2, P04740, Q54150, P9WQB1, P77682, P16952, P0AG02, P0A236, Q83A32, P21762, Q1CNJ0, Q2YLR6, Q9S3N1, P19649, F7YJG6, Q1RGK9, C4ZZ62, P02973, P9WI55, P9WPE5, P43413, Q7BQ98, A9MXG6, Q56083, Q2YIU6, P26276, Q8FBP8,

20

30

【 0 7 7 4 】

【表 1 3 7】

P05430, Q811A1, P29720, Q9R2W4, P29697, B1LLW6, P33781, A7X6T9, P9WNK5, Q9S5G3, P46861, B5BIU2, Q00329, Q579D9, P0C0B3, P27835, P0CL66, P54166, P29724, Q04972, P0A3N4, A8A6Q0, Q06971, Q7A377, P9WK45, Q06963, Q83D73, Q8Z396, P0A1P4, Q9ZDH0, P27951, O33953, O31178, A6U0C2, P38369, Q45207, Q9F9F2, Q1CN19, Q06974, Q8VSC3, Q06277, Q7DBF3, Q9HTB6, A7FD61, P27243, P43112, P45430, B614D1, Q8KQL6, Q2F160, P37761, G3XD61, Q52764, B1IWA5, P06179, P18011, B5XK69, Q8DR60, P55293, P43109, P37742, Q45214, Q661N6, B7LU62, P9WIG7, A5IRJ3, P55294, P37749, Q9KH57, Q9L6R7, P0A2K7, Q03946, P9WMMU1, Q5LGZ8, P37745, P43110, P37755, P0A687, Q9X6B1, P95730, P96989, Q8CPR3, P26391, P37750, Q04I02, B614D2, P0AEP6, Q2FDT8, Q53020, Q9S5G4, P37763, Q9RND2, P26405, P9WIG4, Q63K34, P37792, Q83EK8, A0R9F0, B0RVL0, P71241, P0A5B8, B5FN86, P25733, Q2FV52, P29723, P9WG64, Q46769, P21876, P26404, P9WIG5, P26949, B5EZ53, P0DJ01, B7H9Q4, P0C7J0, P26388, P50929, Q8ZAE1, Q3KMQ9, Q2YWD9, P9WJD9, P9WGM7, P61888, P29228, Q48478, P9WMMU0, Q02192, P0AG00, P18195, Q65IA4, P37780, Q9XC60, P50930, B7LU61, P0C0Z7, Q5HCY1, P02974, Q9L5X1, P31782, Q45215, Q05347, Q03084, Q63K37, B5FN87, P0DH58, Q8NXC3, Q51832, Q8KIU8, P16624, A6TGI3, Q5ZXP3, Q6GDN1, Q49575, Q9L5X0, P9WGE7, Q45212, P37781, G3XD23, Q9X6B2, B5QVI5, P15921, Q81YW9, P26392, P0DMP6, P50931, C0Q3A6, P16625, P60157, Q8FDQ2, P0DF61, P23504, P11000, P0A235, B2TU00, P26948, C3LHC1, P0CL67, C1EWE6, P37759, P67066, P0A3N5, Q8Z395, P48219, Q5HL49, Q53047, P0A4G3, Q53781, P0A5N3, P37784, Q8Z389, Q63K35, B7JNE4, B7J1T8, A8FED1, Q6E7F4, Q9L6R4, Q7PA29, B5L3X1, P48214, Q8CMZ9, P33406, P31304, Q2G2J2, P37751, P26395, Q8ZAE4, Q0SND0, G3XD94, Q9HUG6, P22940, Q9S642, P67067, P22882, B5L3F2, G4WJD4, Q4A0G5, P0C0J8, P42363, Q6G723, P36667, Q05342, Q1CBP2, Q45010, P31496, Q83BS0, P37916, P37777, Q3YVH0, O52972, A8ACU6, P24301, A71Y64, P0DJ00, Q9L5W9, Q2G2U9, Q4KXC9, P26471, A8ACU5, Q9ZLT1, P37918, P80369, Q32270, P26394, A9R8I9, A0QU51, B7MH58, P12834, Q2YZ63, P26493, P0DF60, A6QES8, P43111, Q48479, A7ZT26, P55980, Q02938, P20148, P17915, Q2SYI1, Q8XAS7, P9WQP0, B7L952, P69050, P0A3L9, Q81QT1, P9WIN9, P13367, Q8KQC3, Q50863, B1JPZ9, A1VYV6, Q04973, P85410, Q2MGH6, Q7VJ79, P37457, O06052, B1IWA6, P24428, B1MHR6, Q9ABR0, Q07408, P80582, P29230, Q56902, B7MR14, P26926, Q04975, P13415, Q8A2Z5, P57041, B7L953, Q05861, P35272, P33548, J9W7B2, Q8P120, P0A5Q3, P31781, Q49536, Q56903, A8ACU7, P94851, Q4L524, O06653, B1V8K7, E6MXW0, Q8XAC3, P46729, B7NF99, P0A2U4, A0A0H3MGR5, Q9AHT6, P9WNF5, P37779, Q49537, Q2FE11, B7M5E0, Q83ES6, B7HU46, P9WI41, O30405, Q52657, Q8FBP9, P46730, Q1R4E2, Q326Z6, A0A0H3M3S8, Q99ZN9, P42364, P61887, Q49538, Q2FVC1, A7MQI6, P9WNB1, A9VSQ8, P9WHZ3, Q9A9H3, Q08137, P56258, P46731, B2VG51, Q03945, P9WK44, P0DC90, Q9KIJ3, P55254, O85341, Q9ZB73, B7UNB3, P9WNNQ7, Q2YWW6, Q6GDU9, Q826C5, P9WP33, B1XAG6, P46732, Q7MYM5, P65645, O07750, Q5XC63, Q9CFZ5, P26393, P0DMP7, Q79FB3, A8A6P8, P9WNR7, Q6GI67, Q6G6I3, Q06952, P9WQB0, A9R8J1, P12809, A9MJ16, Q9LAB5, Q49803, Q49588, P0A4G4, B0RVK9, P26389, Q83AH2, B5YY43, P9WNK3, Q49WE6, Q8NUV4, Q49VP4, Q00488, B5EZ52, P58248, Q57HS3, Q8X8T3, A5U990, P9WGT7, P31305, P44914, Q5JBG6, Q9KW51, B1IWA7, P0DOA6, B7IW03, P18159, Q2FE05, P13719, A9MJ17, A1KJU9, B4TB26, Q51473, P9WK60, P46024, P0A4V7, P37760, Q58YV9, Q99RE2, B2K060, P0A567, A7GKY0, Q2YW66,

10

20

30

【 0 7 7 5 】

【表 1 3 8】

Q99RD4, P0C934, B5RFR1, P21160, B4SZ39, P72138, P24094, P29725, Q49771, P0C8S3, Q9HZ76, Q7A3K7, A1AHW4, P54925, A7X0P5, Q5HD61, Q6G6H5, P19993, Q8XAR8, Q50397, Q5PKK8, Q9ZGM1, Q9ZJ31, O31357, P9WIN6, P37778, A8G840, Q8CN38, Q6CZF0, P9WPP32, Q2FZP7, P41484, Q3S2Y1, P24093, Q5PKK9, P0A4V5, B0RVK6, Q83EL0, Q72U69, P0C223, P9WIN7, P37744, Q31UJ1, Q4L9R5, Q8FBP7, P9WNZ7, A6QFM7, P9WIM6, P77293, P43313, B5EZ54, P0C2T1, Q329X2, Q7A3J9, T2GP47, Q45011, Q5XDI6, P55253, Q329X1, Q9ZCX6, Q7MYM4, P0C1D7, Q99V75, P9WIM7, Q9JRN5, O68770, B5RFQ9, Q2YKY9, Q83IX6, Q9CCP6, P9WK74, Q83CY8, Q8P280, P0C7J4, Q83PH8, Q7DBF7, B1JPF1, P0A647, Q6GAR0, Q50703, Q51366, P9WNB3, B4TB27, P19361, P29229, A5U2B3, P0A5J1, P0A3U8, P0A4G2, P55257, A9MXG7, Q79FU3, B4TB25, P40136, Q3S2Y2, Q6FFS6, Q56598, Q93GW2, B7MR15, P14062, P21875, Q01411, A0A0H3M9Z0, P17953, P9WNF3, P27830, B7UNB1, Q5HLD2, C6DHE2, Q9ZKJ5, Q4L8Y7, P9WIB5, Q56623, P19421, C4ZZ61, P9WQP2, Q45206, Q85342, P31502, P25393, P0A669, Q66251, C0Q3A8, Q49WH7, B4TNU5, P9WPS9, Q9ZH99, Q9A1S2, Q57301, P35635, B1JPZ8, Q06947, Q45209, P37753, P9WK65, P9WPE4, O52957, Q52938, A7ZTZ8, P9WIB4, Q8ZAE3, Q06972, A9WNA0, Q56127, Q06953, Q88005, P37458, P31951, Q8FBQ3, P62586, A0QWU8, P15599, Q05868, P18481, B2TTZ8, Q79FW5, P0AAA7, Q06981, Q48485, P0DMD0, P37747, G4WJD3, Q1CBP1, A5U3Q3, A1J179, P42216, P9WK75, O34194, P9WQN6, Q9JRN7, Q31UI9, P9WJQ1, A7MQI7, P15488, Q48481, P0DC91, P37785, P19422, B2K059, Q05862, A7FD60, P42217, P0A0V0, P25734, P9WQN7, O83346, Q329X3, P9WJY7, A7ZTZ7, P11933, Q5L7M8, Q8DPY9, P68667, P60533, Q8ZAF1, O52956, Q8ZAF0, P0C7U7, P46733, P0A5P3, P0A619, Q83DJ3, A1AHW2, P0A5P9, Q8XAQ5, P04953, Q56872, Q2YKV1, Q2G1T6, O34191, Q6G2B4, P9WQN8, B7L8D5, A9R9H4, P9WK55, P0A5N9, P9WG65, Q5HLV2, Q0SYY5, P9WI01, B5YY42, P19528, Q7BJX9, Q53107, Q2YW63, D3QY10, Q6G2B3, A1KQD8, B3FN88, A4TSQ1, P42218, P15598, P08180, Q4UNE0, Q1CBP0, P9WHW9, B5RFR0, Q00045, Q89ZX0, Q00474, Q8NUU9, P26879, Q9R3F2, Q83CP9, Q8Z397, Q9X6B0, Q7BH18, P23033, Q03155, Q9AJ83, B6I4D0, P0A5Q7, B2TTZ9, Q00046, A4Q8F7, P61711, Q45208, P0A521, Q6FYW8, P94217, A8G842, P69957, P18010, P26194, O51401, Q52658, Q8ZAF2, Q81U45, Q31UJ0, P57039, Q8X7P7, P26397, Q47592, P9WPE6, P46815, P38016, B1XAG4, P69958, P0CAX7, O32606, P58827, Q9AJ37, B7LU63, O33075, Q3YVG9, Q83E37, O31314, P26398, Q2SYH7, Q05433, A0R006, Q83E09, Q83IX5, P21207, P9WIP0, P9WIR0, P80069, Q9AJ79, Q0TAS9, P9WIM8, P26880, P02970, O30511, P14168, G3XD01, P24251, B4TNU7, Q8VQ99, C6DHE4, P23995, P9WIP1, P9WIR1, P46842, Q9AJ77, Q8Z386, P9WIM9, P26881, P14190, C5W022, P26402, P27829, P0ABW7, B7NTE9, P31631, Q66G05, P69960, P0A5Q5, P9WIR3, P9WIR6, Q9AJ80, A9MJ15, P0C873, Q7ARC3, P14191, P18009, Q99191, P27832, P9WPH9, C4ZZ60, Q7A423, P27836, P15917, B2RHG2, P25732, Q48919, Q9AJ82, B5FN88, P68588, P37919, Q6E7F2, D2AJU0, P26400, B2K058, P9WJD8, B7MH59, Q6GED5, B7NFA0, P42502, B2RHG4, P9WIR2, Q9F9L1, Q9AJ63, Q5PKK7, P69966, P9WIZ7, P21982, A6QK59, Q50862, Q8XAQ8, P9WNK7, P45341, Q2FV55, P0AC80, P23994, P9WIN8, P80200, Q9ZJD1, Q92JP8, Q8DVU8, P0A5Y3, Q68X15, P52616, P99160, Q03584, B5YY41, P0A565, Q0TAT1, Q9KJT6, Q077R2, P42213, Q83A83, P55746, P56876, Q4UNI5, Q1RJI4, P9WGT6, Q8YD01, P13253, P60158, Q83DP8, B7M5E1, P9WNK6, Q3YVG8, Q97PA9, Q57HS4, Q47334, Q03490, P16626, P37915, Q9ZD49, Q92ID4, Q81TU1, P9WKW3, P11764,

10

20

30

【 0 7 7 6 】

【表 1 3 9】

Q4L980, Q56128, B1XAG5, Q6E7F1, B7NTE7, Q83AY0, A4WG18, Q8X8T4, P46841, P60532, Q04971, Q9AJ81, Q4UM04, P69965, P44067, O51941, Q5HCQ9, P26401, Q0TAT0, P9W1Q7, B7N288, P36429, B4SZ38, Q9S5G5, Q7MXK0, P07889, B9J2U2, Q92JF7, P13422, P31522, Q83CZ8, Q06969, Q7A2K6, Q48475, A4TRB5, A0A0H2VDN9, B7NF98, Q53782, A9MXG5, Q01410, Q48899, P09239, Q6HNU4, Q3L8P3, Q83DN9, P68589, P34001, Q06973, Q79ZWO, Q03583, Q66G06, P9WVK2, Q1R4E3, Q7A2K8, Q6CZF2, Q9ZN40, Q85343, P42384, Q5HH69, P0C1U6, P0AB36, P31527, Q48456, P05431, P18013, P26396, Q05032, P51836, Q9CNG8, Q99RX4, Q8Z388, P65301, A0Q4N6, Q00330, P76372, P0A5P5, A4TRB4, P0A5I9, and P37741;

P87020, P43588, Q9UQY2, A6ZTR3, C5P230, Q1E3R8, B3STN5, Q4WMJ7, Q03392, Q08723, O13834, O94275, P20967, B2ZRS9, Q9XZV1, E9RCR4, P15873, Q9P7S2, P53549, E9CX44, O74531, P53119, Q95WA3, Q4WMJ1, P0CB51, Q12377, P33298, P46589, O74783, P40985, Q95WA4, Q4WMJ9, Q59L12, P38204, O42931, Q1E8D2, Q09855, P24814, P0C016, Q4WMJ8, G1UB63, Q03280, P41836, O74623, P87060, A4GYZ0, P39940, Q4WMJ0, Q5A0X8, Q9UT05, O14250, O60022, Q5AB48, E9R9Y3, P0CH07, Q9P3U4, Q59XX2, P0CX83, O59770, Q9USX1, Q5F2J0, P46984, P0CH09, P38199, P50142, O74440, Q10329, Q00746, O60182, Q4WMJ5, P38764, Q9USS7, Q00022, Q9US13, Q9UT97, P06104, Q5ABZ2, Q92211, P40016, Q1K9C4, Q03834, Q04062, P38624, O00103, P0C7N7, Q04638, P38766, O60106, P25847, P87048, P25451, O00102, O74111, Q9US46, P35178, P38109, P25336, P0CH06, P23724, P21734, Q8X082, Q5AL03, P05759, Q10435, P32454, P0CH08, Q12417, P52492, Q3E833, P40034, Q06103, P38202, P36049, Q0C9L7, P21242, P15731, O14170, P36132, P53953, O14099, P53874, Q0C9L6, Q9USQ9, P0CG72, P25375, P38203, P38200, P34247, O42721, Q05583, P50086, Q08562, O94579, O74349, P52286, P38201, P0CW95, P85437, P40303, Q09765, Q09682, Q04781, Q9Y709, O94264, Q12018, Q03071, O43063, P23566, O94393, P35728, P40482, Q10311, P38205, F2Z266, P25043, P38820, P40555, C5P3X6, P32565, O74549, O13959, Q5AMT2, Q01939, P0CG63, Q92462, P53152, Q12250, O13685, P38630, O43069, P40302, O42646, Q09841, P29469, P38886, P22515, P38629, P38862, P30657, Q02159, P30656, P39014, P41878, P46595, Q08273, P53323, O14126, O94609, P33297, P33310, P50524, P33296, P23639, Q01532, P36612, P52490, P40327, P33311, P32496, Q99344, P32379, P07267, P23638, Q9P7R4, P33299, Q2UNX8, P20606, P52491, O74445, P00729, P18239, P28263, O94517, Q8TGE0, O94672, O74810, O74894, O13807, P37898, O13731, P21243, P36113, O74873, P15732, Q9UTG2, Q0C9L4, O74762, P19812, Q09720, P0CW94, Q9UUI5, Q07963, O14326, Q0C9L5, O42897, P33202, P22141, O74983, P15303, P54860, O75004, O13790, Q10335, O60152, P30655, Q8TG42, P0C8R3, Q5AJC0, Q03705, P15646, P40825, Q9C1X4, Q9Y7T8, Q9HFP8, Q01475, Q9UTN8, Q94444, and Q9Y818;

A0A074T1L1, A0A0S4KF97, A0A0S4JQZ4, A0A0S4JAS1, A0A0S4J2H8, A0A0S4J8R3, A0A0S4IP92, A0A0S4IVI6, A0A074SMM4, A0A0S4JU95, A0A0S4JUJ2, A0A0S4J2G0, A0A0S4JKP3, A0A0S4JNU2, A0A0S4J4S8, A0A0S4J1D6, A0A0S4JJ69, A0A0S4JQW3, A0A0S4KGR9, A0A0S4J0S0, A0A0S4IJQ6, A0A0S4J021, A0A0S4JLK8, A0A0S4JET1, A0A0S4IM54, A0A0S4JTM6, A0A0S4JEP5, A0A0S4IXR8, A0A0S4J1A6, A0A0S4IT85, A0A0S4JB95, A0A0S4IP11, A0A0S4JG58, A0A0S4J014, A0A0S4JAG3, A0A0S4JBV9, A0A0S4IMD0, A0A0S4KGC5, A0A0S4IKB9, A0A0S4JMF9, A0A0S4JX3, A0A0S4IV18, A0A074T0F7, A0A0S4KMS7, A0A0S4IQ67, A0A0S4JAF7, A0A0S4J3C2, A0A0S4J897, A0A0S4J998, A0A0S4JAD5, A0A074SUM1, A0A0S4ITE7, A0A0S4IJN2,

10

20

30

【 0 7 7 7 】

【表 1 4 0】

A0A0S4KHF9, A0A0S4J6W7, A0A0S4J872, A0A0S4JS05, A0A0S4JQZ0, A0A074TVK6,  
 B6DTN7, A0A0S4KLY4, A0A0S4JS11, A0A0S4J353, A0A0S4IXE4, A0A0S4J7G3,  
 A0A0S4J4W4, A0A074T0B9, A0A0S4IXG7, A0A0S4IVU4, A0A0S4JB29, A0A0S4IIQ2,  
 A0A0S4JB24, A0A0S4J5S1, A0A0S4IZD9, A0A074T0J3, A0A0S4JL29, A0A0S4IR72,  
 A0A0S4JB58, A0A0S4JB16, A0A0S4IL58, A0A074STG0, A0A0S4JJQ5, A0A074T2W9,  
 A0A0S4JBM4, A0A0S4IXS4, A0A0S4JXN2, A0A0S4ILC9, A0A0S4IW93, A0A0S4JIN3,  
 A0A0S4KK21, A0A074T0J7, A0A0S4JD35, A0A0S4IS00, A0A0S4JBS2, A0A0S4J5K3,  
 A0A0S4J654, A0A0S4IJS0, A0A0S4J299, A0A074TCC9, A0A0S4J4B4, A0A0S4J0N5,  
 A0A0S4IRK3, A0A0S4JNX5, A0A0S4J9S4, A0A0S4JUB6, A0A0S4JDR2, A0A074T1I3,  
 A0A0S4J954, A0A0S4KLL4, A0A0S4KEG2, A0A0S4J8T9, A0A0S4JJV0, A0A0S4JF82,  
 A0A0S4J7H1, A0A074TWU5, A0A0S4JF41, A0A0S4JFA0, A0A0S4JS89, A0A0S4JE28,  
 A0A0S4Kfy6, A0A0S4J5C1, A0A0S4J603, A0A074T241, A0A0S4IL47, A0A0S4J985,  
 A0A0S4IT79, A0A0S4JHS5, A0A0S4JCG7, A0A0S4KQ64, A0A0S4JQZ7, A0A074SLI8,  
 A0A0S4J840, A0A0S4JIC0, A0A0S4KEN7, A0A0S4IPW7, A0A0S4IR61, A0A0S4IS67,  
 A0A0S4IMD6, A0A074SV31, A0A0S4JEJ4, A0A0S4KIF1, A0A0S4JD68, A0A0S4JLC0,  
 A0A0S4JTS4, A0A0S4JNW2, A0A0S4JRC8, A0A074SKW9, A0A0S4IZX6, A0A0S4JHE0,  
 A0A0S4JT29, A0A0S4JSD2, A0A0S4J100, A0A0S4J3U1, A0A0S4IMY9, A0A0S4JMU5,  
 A0A0S4J9N3, A0A0S4IVH1, A0A0S4JQW5, A0A0S4ISI2, A0A0S4JAQ6, A0A0S4JC49,  
 A0A0S4JDY8, A0A0S4JN05, A0A0S4ILK6, A0A0S4JHG5, A0A0S4KGV4, A0A0S4J5I5,  
 A0A0S4IQA7, A0A0S4IV27, A0A0S4JAM9, A0A0S4JJG5, A0A0S4JQB6, A0A0S4JLH4,  
 A0A0S4IVN7, A0A0S4JEZ5, A0A0S4IM08, A0A0S4IH88, A0A0S4JLB2, A0A0S4JEE7,  
 A0A0S4IVX6, A0A0S4IU55, A0A0S4IN83, A0A0S4IZ03, A0A0S4IVV6, A0A0S4KEL3,  
 A0A0S4ISG8, A0A0S4JV10, A0A0S4IHK7, A0A0S4JCS4, A0A0S4IKB3, A0A0S4J7S2,  
 A0A0S4JD74, A0A0S4JQ06, A0A0S4J746, A0A0S4JA77, A0A0S4JF29, A0A0S4JAE3,  
 A0A0S4JFY5, A0A0S4JMQ7, A0A0S4J7Q5, A0A0S4J1U3, A0A0S4KK93, A0A0S4IHU9,  
 A0A0S4J2L4, A0A0S4ITD5, A0A0S4JTQ7, A0A0S4JP32, A0A0S4IWS5, A0A0S4JB17,  
 A0A0S4ILT2, A0A0S4JLL8, A0A0S4JDS1, A0A0S4JBL4, A0A0S4JU85, A0A0S4JRD7,  
 A0A0S4J2K2, A0A0S4IU91, A0A0S4IXT3, A0A0S4KJT6, A0A0S4JFC9, A0A0S4JNK9,  
 A0A0S4JV99, A0A0S4JVN7, A0A0S4J113, A0A0S4JAQ3, A0A0S4IXN5, A0A0S4ILX2,  
 A0A0S4IQE4, A0A0S4KF94, A0A0S4JEZ2, A0A0S4IK14, A0A0S4KEC2, A0A0S4JE78,  
 A0A0S4IND6, A0A0S4J3T7, A0A0S4JTK3, A0A0S4JJF0, A0A0S4IMB0, A0A0S4JL12,  
 A0A0S4IQP3, A0A0S4JV52, A0A0S4ITN5, A0A0S4J2M0, A0A0S4IX99, A0A0S4J6B1,  
 A0A0S4J0U7, A0A0S4IMZ0, A0A0S4J7H0, A0A0S4JF05, A0A0S4JGN7, A0A0S4KK37,  
 A0A0S4JDT0, A0A0S4JS26, A0A0S4JD14, A0A0S4ITR1, A0A0S4J0H7, A0A0S4J260,  
 A0A0S4JWD6, A0A0S4J8Q8, A0A0S4JE04, A0A0S4JNM8, A0A0S4J7L5, A0A0S4JP43,  
 A0A0S4J3A2, A0A0S4IXY3, A0A0S4J419, A0A0S4J0Z0, A0A0S4IY44, A0A0S4JRN5,  
 A0A0S4KHD7, A0A0S4J0F0, A0A0S4J4L7, A0A0S4J539, A0A0S4J3Q1, A0A0S4J542,  
 A0A0S4IL46, A0A0S4KL26, A0A0S4JEG7, A0A0S4JVS2, A0A0S4KP55, A0A0S4J0G9,  
 A0A0S4JJ63, A0A0S4IP14, A0A0S4J8P6, A0A0S4J2R4, A0A0S4J761, A0A0S4IJN8,  
 A0A0S4JSG5, A0A0S4IP99, A0A0S4JHM1, A0A0S4IN27, A0A0S4KEC0, A0A0S4JSC5,  
 A0A0S4J4G2, A0A0S4JAN4, A0A0S4JEP2, A0A0S4J9M5, A0A0S4ISU4, A0A0S4J604,  
 A0A0S4ILR7, A0A0S4JGL5, A0A0S4J0K0, A0A0S4JSB8, A0A0S4JLZ0, A0A0S4J0Q7,  
 A0A0S4IVU5, A0A0S4J1U5, A0A0S4IQP4, A0A0S4IT62, A0A0S4JUR5, A0A0S4IU73,  
 A0A0S4J6B0, A0A0S4JCX5, A0A0S4JCT9, A0A0S4J2U8, A0A0S4KJA7, A0A0S4J8U4,  
 A0A0S4JS12, A0A0S4JWB3, A0A0S4ISN8, A0A0S4JDX7, A0A0S4J592, A0A0S4IU40,  
 A0A0S4IJ71, A0A0S4J3B3, A0A0S4JCC6, A0A0S4JAU0, A0A0S4J360, A0A0S4JG36,

10

20

30

【 0 7 7 8 】

## 【表 1 4 1】

A0A0S4JNL2, A0A0S4IWB9, A0A0S4J805, A0A0S4JMG0, A0A0S4JG17, A0A0S4J206, A0A0S4J4C3, A0A0S4ILW5, A0A0S4KIB1, A0A0S4JZB5, A0A0S4IR85, A0A0S4IVQ8, A0A0S4JSH3, A0A0S4KIR5, A0A0S4JK76, A0A0S4IZC7, A0A0S4JSA1, A0A0S4JJG7, A0A0S4IMS3, A0A0S4IY39, A0A0S4IWU0, A0A0S4J4P0, A0A0S4JEG9, A0A0S4IW61, A0A0S4ITN3, A0A0S4J2P7, A0A0S4IS41, A0A0S4KMV2, A0A0S4J278, A0A0S4JVZ3, A0A0S4JU20, A0A0S4JPM5, A0A0S4IRQ2, A0A0S4JTY6, A0A0S4J8I4, A0A0S4J2V2, A0A0S4IVC7, A0A0S4IZW2, A0A0S4JHI2, A0A0S4JU35, A0A0S4J6M1, A0A0S4JMU7, A0A0S4JLM8, A0A0S4JMV1, A0A0S4JEK1, A0A0S4J5X0, A0A0S4JL76, A0A0S4JJI3, A0A0S4JPN6, A0A0S4J254, A0A0S4IQI0, A0A0S4KK75, A0A0S4JEX0, A0A0S4JEH8, A0A0S4IV96, A0A0S4JFV3, A0A0S4IZX5, A0A0S4KIT5, A0A0S4JAW7, A0A0S4IIS0, A0A0S4J5A0, A0A0S4KHE4, and A0A0S4IUK8;

B6KAM0, P90661, Q8IE47, P14593, P18269, Q4U9M9, P23253, P13826, P50498, P04934, P13828, P13814, P50490, P19597, P02897, P02890, P09792, Q02752, P18270, P06914, P15714, P08569, P68874, P06016, P08515, Q8MZJ8, P15964, P08676, P22622, P08677, Q25540, P02892, P87020, P42665, P18271, P13815, P20287, Q96175, P35661, P08418, P29030, P62884, P67877, Q07828, P50491, C6KTB7, P04926, P02894, Q9TY95, Q5F2J0, Q03400, P08675, Q95WA4, Q9F9F2, P35666, Q9AJ37, Q8IE95, P09841, Q95WA3, P04922, P50492, P08672, Q05870, P05691, Q25619, P26332, Q03994, P08673, P19260, P06015, P31008, P17503, P16445, P02893, P67878, P15744, Q9XZV1, P08307, P21849, P32072, P69192, P22545, Q8I5D2, P08674, P14223, Q4UNE0, P61074, Q4FX73, P22621, P26694, P54190, Q25306, P13399, Q01443, P02898, Q4UM04, P81860, Q8IKW2, P26624, P06915, P50489, Q4UNI5, Q7KQM2, P02891, B6KV60, Q03110, P21303, P62883, B3STN5, and P23093;

P04156; 及び

Amyloid  $\beta$  peptide (A $\beta$ ; P05067), Tau (P10636),  $\alpha$ -Synuclein (P37840), Fused in sarcoma (FUS) protein (P35637), Superoxide dismutase (P00441), TDP-43 (Q13148), C9ORF72 (Q96LT7), ubiquitin-2 (UBQLN2) (Q9UHD9), Huntingtin (P42858), ABri (Q9Y287), Cystatin C (P01034), Notch3 (Q9UM47), Glial fibrillary acidic protein (GFAP; P14136), Seipin (Q96G97), Transthyretin (P02766), Serpins (P01009 & others), immunoglobulin light chains (P01834 & others), immunoglobulin heavy chains (P01857 & others), Amyloid A protein (P0DJ18), Islet amyloid polypeptide (amylin; P10997), Medin (lactadherin; Q08431), Apolipoprotein AI (P02647), Apolipoprotein AII (P02652), Apolipoprotein AIV (P06727), Gelsolin (P06396), Lysozyme (P61626), Fibrinogen (P02671, P02675), Beta-2 microglobulin (P61769), Crystallins (P02489 & others), Rhodopsin (P08100), Calcitonin (P01258), Atrial natriuretic factor (P01160), Prolactin (P01236), Keratopithelin (Q15582), Keratins (Q14533 & others), Keratin intermediate filament proteins (P35908 & others), Lactoferrin (P02788), Surfactant protein C (SP-C) (P11686), Odontogenic ameloblast-associated protein (A1E959), Semenogelin I (P04279), Apolipoprotein C2 (ApoC2) (P02655), Apolipoprotein C3 (ApoC3) (P02656), Leukocyte chemotactic factor-2 (Lect2) (O14960), Insulin (P01308), Galectin-7 (Gal7) (P47929), Corneodesmosin (Q15517), and CFTR protein (P13569).

10

20

30

40

50

からなる群から選択される、上記 1 9 に記載の方法。

## 【 0 7 7 9 】

2 2 . 前記被験体が、障害関連抗原 ( D A A ) を特徴とする障害がある、があると疑われる、があると診断される、又はそのリスクがある、上記 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

## 【 0 7 8 0 】

2 3 . 前記被験体が、障害関連抗原 ( D A A ) で特徴とする障害がある、があると疑われる、があると診断される、又はそのリスクがあることに基づき、治療のための前記被験体が選択される、上記 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

## 【 0 7 8 1 】

2 4 . 以下の：

( i ) 前記被験体が、障害関連抗原 ( D A A ) で特徴付けられる障害がある、があると疑われる、があると診断される、又はそのリスクがあることに基づき、被験体を治療のために選択する工程；

( i i ) C D 2 5 - A D C を被験体に投与する工程  
工程を含む、上記 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【 0 7 8 2 】

2 5 . 前記障害が病原体随伴疾患、又はがん等の増殖性疾患である、上記 6 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

## 【 0 7 8 3 】

2 6 . 前記増殖性障害又はがんが固形腫瘍である、上記 2 5 に記載の方法。

- 【0784】  
27. 前記固形腫瘍が確立された腫瘍である、上記26に記載の方法。
- 【0785】  
28. 前記確立された腫瘍が、ナイーブな被験体において診断又は同定された腫瘍である、上記27に記載の方法。
- 【0786】  
29. 前記確立された腫瘍が再発した腫瘍である、上記27に記載の方法。
- 【0787】  
30. 固形腫瘍が転移性腫瘍である、上記26の方法。
- 【0788】 10  
31. 固形腫瘍がCD25 - ve 腫瘍細胞を含むか、又はそれからなる、上記26に記載の方法。
- 【0789】  
32. 固形腫瘍がCD25 + ve 浸潤細胞と関連し；  
場合により、固形腫瘍が高レベルのCD25 + ve 浸潤細胞と関連する、  
上記25～31のいずれか一項に記載の方法。
- 【0790】 20  
33. 固形腫瘍が、膵臓がん、乳がん（トリプルネガティブ乳がんを含む）、結腸直腸がん、胃及び食道がん、黒色腫、非小細胞肺癌、卵巣がん、肝細胞がん、腎細胞がん、膀胱がん、及び頭頸部がんからなる群より選択される、上記32の方法。
- 【0791】  
34. 固形腫瘍が低レベルのCD25 + ve 浸潤細胞と関連する、上記31に記載の方法。
- 【0792】  
35. 固形腫瘍がCD25 + ve 浸潤細胞と関連しない、上記25～31のいずれか一項に記載の方法。
- 【0793】  
36. 前記増殖性障害又はがんが、リンパ腫又は白血病である、上記25に記載の方法。
- 【0794】 30  
37. 増殖性障害又はがんが、以下の：  
ホジキンリンパ腫；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、慢性リンパ性リンパ腫（CLL）、辺縁帯B細胞リンパ腫（MZBL）等の非ホジキンリンパ腫、  
白血病（有毛細胞白血病（HCL）、有毛細胞白血病変異型（HCL - v）、急性骨髄性白血病（AML）、及びフィラデルフィア染色体陽性ALL（Ph + ALL）又はフィラデルフィア染色体陰性ALL（Ph - ALL）等の急性リンパ芽球性白血病（ALL））；  
から選択される、上記36に記載の方法。
- 【0795】 40  
38. 増殖性障害又はがんが、Treg細胞等の調節性免疫細胞のレベルの上昇と関連する、上記25、36又は37のいずれか一項に記載の方法。
- 【0796】  
39. 前記増殖性障害又はがんが、慢性リンパ性リンパ腫（CLL）、T細胞急性リンパ芽球性白血病（T - ALL）、及びB細胞非ホジキンリンパ腫である、上記38に記載の方法。
- 【0797】  
40. 前記増殖性障害又はがんがAMLである、上記36～39のいずれか一項に記載の方法。
- 【0798】 50

4 1 . 前記増殖性障害又はがんが、循環腫瘍細胞又は循環腫瘍細胞である、上記 2 5 に記載の方法。

【 0 7 9 9 】

4 2 . 前記循環腫瘍細胞又は循環腫瘍細胞が、転移細胞であるか、又は転移細胞を含む、上記 4 1 に記載の方法。

【 0 8 0 0 】

4 3 . 被験体が、以下の：

a ) 転移性がんの高転移性予後又は 1 又はそれ以上のバイオマーカーの高発現等の転移性の特徴を有する原発腫瘍と診断されたことが疑われる被験体；

b ) 疑われるが 1 又はそれ以上の転移性腫瘍と診断された被験体；

c ) 手術が固形腫瘍の一部又は全部を除去することを特徴とする術前又は術後の被験体通常、選択された術前又は術後の被験体は、手術日から 4 週間以内（ 2 週間以内、 1 週間以内等）に治療を開始する；

のいずれかである、上記 4 1 又は 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

【 0 8 0 1 】

4 4 . 前記病原体関連疾患は、ウイルス性、細菌性、真菌性、原虫性、寄生虫性、プリオン、又はタンパク質凝集体である、上記 2 5 に記載の方法。

【 0 8 0 2 】

4 5 . 前記病原体関連疾患が、以下の：

アデノウイルス感染、H I V / A I D S、アルファウイルス脳炎、アレナウイルス、アルゼンチン出血熱、節足動物媒介性ウイルス脳炎、鳥インフルエンザ、ポリビア出血熱、ボルナ病、水痘、チクングニヤ、コクサッキーウイルス感染症、クリミア・コンゴ出血熱、サイトメガロウイルス感染症、デング熱、東部ウマ脳炎、エボラ、エコウイルス感染症、エプスタイン・バーウイルス感染症、エプスタイン・バーウイルス関連腫瘍、フィフス病、フィラビウイルス、フラビウイルス、ドイツ麻疹、ハンド、足・口病、腎症候群を伴う出血熱、ヘルペスウイルス（ヘルペスウイルス科）感染症、単純ヘルペスウイルス感染症、帯状疱疹ウイルス ヒトパピローマウイルス関連上皮病変、単核球症、インフルエンザ、日本脳炎、カポジ肉腫、韓国出血熱、キャサヌール森林病、ラッサ熱、リンパ球性脈絡髄膜炎、マーブルグウイルス病、麻疹、伝染性軟属腫、ムンプス、マレーバレー脳炎、ノーウォークウイルス関連下痢、オムスク出血熱、オルソミクソウイルス、パラミキソウイルス、パルボウイルス B 1 9 感染、ピコルナウイルス、狂犬病、呼吸器合胞体ウイルス感染、リフトバレー熱 ロタウイルス性下痢、風疹、ルベオラ、天然痘、セントルイス脳炎、ダニ媒介性脳炎、水痘、痘瘡、ベネズエラ馬脳炎、ウイルス性出血熱、西部馬脳炎、西ナイルウイルス病、黄熱病、ジカ；

放線菌症、急性前立腺炎、嫌気性菌感染症、細菌性紫斑病、菌血症、細菌性肺炎、バクテロイデス・ウレオリチカス、パギオ・ヨシナリ症候群、バルコ熱、バルトネラ症、胆道熱、ボトリオミコーシス、牛カンピロバクター症、ブラジル紫斑病、ブラジル紫斑病、プロディー膿瘍、ブルクホルデリア・セバシア複合体、ブルリ潰瘍、カンピロバクター症、カプノサイトファガ・カニモルス、カリオグラム、カリオン病、クラミジア *s u i s*、*C h o l e r a*、細菌性前立腺炎、骨髄炎、歯内病変、牛胸膜肺炎、皮膚炎、ジフテリア、ジフテリア性口内炎、硬膜外膿瘍、喉頭蓋炎、エリジペラス、レジオネラ病、極東猩紅熱様発熱、フィッツ・ヒュー・カーチス症候群、足腐敗症、ガーデレラ・ヴァギナリス、ガーレ硬化性骨髄炎、鼠径部肉芽腫、ヘモフィルス髄膜炎、単球増加性エーリキア症、レミエール症候群、らい病 リステリア症、ライム病、*M y c o b a c t e r i u m a v i u m - i n t r a c e l l u l a r e* 感染、壊死性筋膜炎、ノカルジア症、ノーマ、卵巣炎、眼窩周囲膿瘍、扁桃周囲膿瘍、ポット病、直腸炎、シュードモナス感染、オウム病、膿血症、化膿性筋炎、Q 熱、咽後膿瘍、サルモネラ症、セラチア感染、赤痢、サザンダニ関連発疹症、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、ブルセラ症、梅毒、破傷風、中毒性ショック症候群、海綿状熱、熱帯潰瘍、卵巣結核、ウレアプラズマウレアリチカム感染、結核、脊椎骨髄炎、ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群、百日咳、黄色肉芽腫性骨髄

10

20

30

40

50

炎、エルシニア症；

アスペルギルス症、カンジダ症、コクシジオイデス症、クリプトコッカス・ガッティ感染症、爪真菌症、ミクロスポリジウム症、ムコール真菌症、ニューモシスチス肺炎、スポロトリコーシス、プラストミセス症、カンジダ・アウリス感染症、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ感染症、角膜炎及び眼内炎を含む真菌性眼感染症、ヒストプラズマ症、菌腫、足白癬性皮膚糸状菌症、及びタラロミセス症；

アカントアメーバ角膜炎、アフリカトリパノソーマ症、鳥マラリア、バベシア症、ベスノミア症、プラストシストーシス、シャーガス病、クリプトスポリジウム症、サイクロスポリア症、ジエントモエピア症、ジアルジア症、ヒストモナス症、マラリア、プレミュニティ、アメーバ性脳炎、スラー、トキソプラズマ症、トリコモナス症、トリパノソーマ症；

エキノコックス症、アメーバ症、アンシロストミア症、アンジオストミア症、アニサキス症、回虫症、バランチジア症、肉芽腫性アメーバ性脳炎、ベイリサスカリア症、住血吸虫症、毛細血管症、クロノキア症、嚢虫症、ジフィロボスリア症、フィラリア症、腸炎、肝吸虫症、肝吸虫症、顎口虫症、ヘテロフィリア症、ヒメノレピア症、リーシュマニア症、オピストキス症、ロア症、オンコセルカ症、肺吸虫症、サルコシストーシス症、条虫症、トキソカリア症、旋毛虫症、トリキネラ症；

医原性、変異型、家族性、散発性のサブタイプ、致死性家族性不眠症（FFI）、Gertsmann - Straussler - Scheinker 症候群（GSS）、クールー、及び可変性プロテアーゼ感受性プリノパシー（VPSPr）を含むクロイツフェルト - ヤコブ病（CJD）；

アルツハイマー病、脳 - アミロイド血管症、緑内障における網膜神経節細胞変性、パーキンソン病及びその他の滑膜症、タオパシー、前頭側頭葉変性、FTLD - FUS、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、家族性英国痴呆、家族性デンマーク痴呆、遺伝性アミロイドーシス脳出血、カダシル、アレキササンダー病、セイピノパシー、家族性アミロイドーシス性神経障害 老人性全身性アミロイドーシス、セロピノン異常症、ALアミロイドーシス、AHアミロイドーシス、AAアミロイドーシス、II型糖尿病、大動脈内側アミロイドーシス、ApoAIIアミロイドーシス、ApoAIIIアミロイドーシス、ApoAIVアミロイドーシス、フィンランド型家族性アミロイドーシス（FAF）、リゾチームアミロイドーシス、フィブリノーゲンアミロイドーシス、透析アミロイドーシス、封入体筋炎/ミオパシー、ロドプシン変異を伴うCat網膜色素変性症、甲状腺髄様がん、心房アミロイドーシス、下垂体プロラクチノーマ、遺伝性格子角膜ジストロフィー、皮膚アミロイドーシス、マロイドーシス 多系統萎縮症、角膜ラクトフェリンアミロイドーシス、肺胞タンパク質症、歯原性（ピンボルグ）腫瘍アミロイドーシス、精嚢アミロイドーシス、アポリタンパク質C2アミロイドーシス、アポリタンパク質C3アミロイドーシス、Lect2アミロイドーシス、インシュリンアミロイドーシス アミロイドーシス（原発性限局性皮膚アミロイドーシス）、コルネオデスモシンアミロイドーシス、エンフィルタイドアミロイドーシス、嚢胞性線維症、鎌状赤血球症；

からなる群から選択される、上記25～44のいずれか1項に記載の方法。

【0803】

46．前記被験体が養子細胞移植を受けた、上記1～45のいずれか一項に記載の方法。

【0804】

47．前記被験体が養子細胞移植を受けたことに基づいて治療のために選択された、上記1から46のいずれか一項に記載の方法。

【0805】

48．以下の工程：

(i) 養子細胞移植を受けたことに基づいた治療被験体の選択；

(ii) CD25 - ADCを被験体に投与する工程；

を含む、上記1～47のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【 0 8 0 6 】

49. 前記養子細胞移植が骨髄移植である、上記46～48のいずれか一項に記載の方法。

## 【 0 8 0 7 】

50. 前記養子細胞移植が自己細胞移植である、上記46～49のいずれか一項に記載の方法。

## 【 0 8 0 8 】

51. 前記養子細胞移植が同種細胞移植である、上記46～49のいずれか一項に記載の方法。

## 【 0 8 0 9 】

52. 前記養子細胞移植が幹細胞移植である、上記46～51のいずれか一項に記載の方法。

## 【 0 8 1 0 】

53. 前記養子細胞移植が免疫細胞移植である、上記46～52のいずれか一項に記載の方法。

## 【 0 8 1 1 】

54. 被験体が、CD25 - ADCの投与の少なくとも6ヶ月前、少なくとも12ヶ月前、少なくとも18ヶ月前、又は少なくとも24ヶ月前など、CD25 - ADCの投与の少なくとも3ヶ月前に、養子細胞移植を受けた、上記46～53のいずれか一項に記載の方法。

## 【 0 8 1 2 】

55. 前記CD25 - ADCがQW用量レジームで投与される、上記46～54のいずれか一項に記載の方法。

## 【 0 8 1 3 】

56. 投与されるCD25 - ADCの用量が、10、20、25、27.5、30、32.5、35、37.5、40、42.5、45、47.5、50、55、60、65、70、75、又は80  $\mu\text{g}/\text{kg}$ である、上記46～55のいずれか一項に記載の方法。

## 【 0 8 1 4 】

57. CD25 - ADCを細胞療法と併用して投与する、上記1～7又は22～56のいずれか1項に記載の方法。

## 【 0 8 1 5 】

58. CD25 - ADCが細胞療法の前に投与され；  
CD25 - ADCが、細胞治療の1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、又は14日前に投与される、  
上記57に記載された方法。

## 【 0 8 1 6 】

59. 前記被験体中の調節性免疫細胞集団の免疫抑制活性が、細胞療法が投与される前に少なくとも90%低下する、上記57又は58に記載の方法。

## 【 0 8 1 7 】

60. 被験体中の調節性免疫細胞集団のサイズが、細胞療法が投与される前に少なくとも90%減少される、上記57～59のいずれか一項に記載の方法。

## 【 0 8 1 8 】

61. 前記調節性免疫細胞がTreg細胞である、上記60に記載の方法。

## 【 0 8 1 9 】

62. CD25 - ADCが細胞療法と同時に投与される、上記57に記載の方法。

## 【 0 8 2 0 】

63. 細胞療法が自己細胞の投与を含む、上記記載57～62のいずれか一項に記載の方法。

## 【 0 8 2 1 】

10

20

30

40

50

64．細胞療法が同種異系細胞の投与を含む、上記記載57～62のいずれか一項に記載の方法。

【0822】

65．細胞療法が幹細胞の投与を含む、上記57～64のいずれか一項に記載の方法。

【0823】

66．細胞療法が免疫細胞の投与を含む、上記57～65のいずれか1項に記載の方法。

【0824】

67．前記免疫細胞が、T細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、ナチュラルキラーT細胞（NKT）、リンホカイン活性化キラー（LAK）細胞、又はマクロファージである、上記66に記載の方法。

10

【0825】

68．免疫細胞がキメラ抗原レセプター（CAR）を発現する、上記63～67のいずれか一項に記載の方法。

【0826】

69．細胞療法がCAR T細胞の投与を含む、上記57～68のいずれか一項に記載の方法。

【0827】

70．前記CAR T細胞が、第1世代CAR T細胞、第2世代CAR T細胞、第3世代CAR T細胞、第4世代CAR T細胞、TRUCK、スマートCAR、又はiCARである、上記69に記載の方法。

20

【0828】

71．障害が障害関連抗原（DAA）で特徴付けられる、被験体を処置する方法であって、CD25-ADCを被験体に投与することを含み、被験体が、CD25-ADCを以下の：

（i）養子細胞移植を受けていること；

（ii）養子細胞移植を受けた患者に基づいて治療が選択されている；

被験体に投与する方法。

【0829】

72．さらに、前記被験体が養子細胞移植を受けたことに基づいて、前記被験体を治療のために選択する工程を含む、上記71に記載の方法。

30

【0830】

73．前記障害は、上記24～37のいずれか一項に記載のものである、上記71又は72に記載の方法。

【0831】

74．養子細胞移植が、上記41～45のいずれか一項に記載の、上記71～73のいずれか一項に記載の方法。

【0832】

75．CD25-ADCの投与の少なくとも6ヶ月前、少なくとも12ヶ月前、少なくとも18ヶ月前、又は少なくとも24ヶ月前など、CD25-ADCの投与の少なくとも3ヶ月前に、被験体が養子細胞移植を受けた、上記71～74のいずれか一項に記載の方法。

40

【0833】

76．前記CD25-ADCがQW投与計画で投与される、上記71～75のいずれか一項に記載の方法。

【0834】

77．投与されるCD25-ADCの用量が、10、20、25、27.5、30、32.5、35、37.5、40、42.5、45、47.5、50、55、60、65、70、75、又は80 μg/kgである、上記71～76のいずれか一項に記載の方法。

【0835】

50

78. 被験体における細胞療法の効力を増強する方法であって、CD25 - ADCと併用して細胞療法を投与することを含む方法。

【0836】

79. 被験体を治療する方法であって、障害関連抗原(DAA)で特徴付けられる方法であって、CD25 - ADCを細胞療法と併用して被験体に投与することを含む方法。

【0837】

80. 前記障害は、上記25～45のいずれか一項に記載の、上記79の方法。

【0838】

81. CD25 - ADCが細胞治療の前に投与される、上記78～80のいずれか一項に記載の方法。

【0839】

82. 被験体中の調節性免疫細胞集団の免疫抑制活性が、細胞療法が投与される前に少なくとも90%低下する、上記記載78～81のいずれか一項に記載の方法。

【0840】

83. DAA又はワクチン組成物が投与される前に、被験体中の調節性免疫細胞集団のサイズが少なくとも90%減少される、上記78～82のいずれか一項に記載の方法。

【0841】

84. 制御性免疫細胞がTreg細胞である、上記記載83の方法。

【0842】

85. CD25 - ADCが細胞療法と同時に投与される、上記78～80のいずれか一項に記載の方法。

【0843】

86. 細胞療法が、上記63～70のいずれか一項に記載のものである、上記78～85のいずれか一項に記載の方法。

【0844】

87. CD25 - ADCによる治療に適した被験体を選択する方法であって、以下の：

(a) 被験体が以下の：

(i) 障害関連抗原(DAA)によって特徴づけられる障害を有している、有していると疑われる、有している、又は有しているリスクがある、及び/又は

(ii) 養子細胞移植を受けているか；

(iii) 細胞治療に選択され；

に同定される工程；

(b) CD25 - ADCによる治療被験体を選択する工程；

を含む方法。

【0845】

88. 前記障害は、上記25～46のいずれか一項に記載の、上記87の方法。

【0846】

89. 前記養子細胞移入が、上記49～53のいずれか一項に記載のものである、上記87又は88に記載の方法。

【0847】

90. CD25 - ADCの投与の少なくとも6ヶ月前、少なくとも12ヶ月前、少なくとも18ヶ月前、又は少なくとも24ヶ月前など、CD25 - ADCの投与の少なくとも3ヶ月前に、被験体が養子細胞移植を受けた、上記87～89のいずれか一項に記載の方法。

【0848】

91. 細胞療法が、上記63～70のいずれか一項に記載の、上記87～90のいずれか一項に記載の方法。

【0849】

92. CD25 - ADCがチェックポイント阻害剤又は他の免疫刺激剤と併用して投与される、上記1～91のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【0850】

93. CD25 - ADC が、チェックポイント阻害剤又は他の免疫刺激剤の前、チェックポイント阻害剤又は他の免疫刺激剤と同時に、又はチェックポイント阻害剤又は他の免疫刺激剤の後に投与され得る、上記92の方法。

## 【0851】

94. チェックポイント阻害剤がPD1拮抗薬である、上記92又は93に記載の方法。

## 【0852】

95. PD1拮抗薬が、ペンブロリズマブ、ニボリズマブ、MED10680、PDR001（スパルタリズマブ）、カムリズマブ、AUNP12、ビディリズマブ・センプリマブ（REGN-2810）、AMPから選択される、上記94に記載の方法224, BGB-A317（チスレイズマブ）及びBGB-108。

10

## 【0853】

96. チェックポイント阻害剤がPD-L1拮抗薬である、上記92又は93に記載の方法。

## 【0854】

97. PD-L1拮抗薬が、アテゾリズマブ（Tecentriq）、BMS-936559/MDX1105k、durvalumab/MEDI4736及びMSB0010718C（Avelumab）から選択される、上記96に記載の方法。

20

## 【0855】

98. チェックポイント阻害剤がGITR（グルココルチコイド誘導性TNFR関連タンパク質）作動薬である、上記92又は93に記載の方法。

## 【0856】

99. GITR（グルココルチコイド誘導性TNFR関連タンパク質）作動薬が、MEDI1873、TRX518、GWN323、MK-1248、MK-4166、BMS-986156及びINCAGN1876から選択される、上記98の方法。

## 【0857】

100. チェックポイント阻害剤がOX40作動薬である、上記92又は93に記載の方法。

## 【0858】

101. 前記OX40作動薬が、MEDI0562、MEDI6383、MOXR0916、RG7888、OX40mAb24、INCAGN1949、GSK3174998、及びPF-04518600から選択される、上記100に記載の方法。

30

## 【0859】

102. チェックポイント阻害剤がCTLA-4拮抗薬である、上記92又は93に記載の方法。

## 【0860】

103. 前記CTLA-4拮抗薬がイピリムマブ及びトレメリムマブから選択される、上記102に記載の方法。

## 【0861】

104. 前記他の免疫刺激剤が二重特異的T細胞エンゲージ剤（BiTE）である、上記92又は93に記載の方法。

40

## 【0862】

105. BiTEがCD3に特異的に結合する、上記104に記載の方法。

## 【0863】

106. BiTEがDAAに特異的に結合する、上記104又は105に記載の方法。

## 【0864】

107. 前記CD25 - ADCが放射線療法と併用して投与される、上記1～106のいずれか一項に記載の方法。

## 【0865】

50

108. 前記CD25-ADCは、前記放射線療法の前、前記放射線療法と同時に、又は前記放射線療法の後に投与され得る、上記記載107の方法。

【0866】

109. 前記放射線療法が、外部ビーム放射線療法、定位放射線療法、強度変調放射線療法、粒子療法、近接照射療法、放射性同位元素の送達、術中放射線療法、オージェ療法、体積変調アーク療法、バーチャルシミュレーション、三次元原体照射療法、及び強度変調放射線療法からなる群から選択される、上記107又は108に記載の方法。

【0867】

110. 各放射線療法の線量が18 Gy以下である、上記107～109いずれか一項に記載の方法。

10

【0868】

111. 各放射線療法の線量が12 Gy以下である、上記107～110いずれか一項に記載の方法。

【0869】

112. 総放射線量が18 Gy以下である、上記107～111いずれか一項に記載の方法。

【0870】

113. 前記総放射線量が12 Gy以下である、上記107～112いずれか一項に記載の方法。

【0871】

114. CD25-ADCが「CD25-ADC」と題されたセクションの上記1～110に記載の、上記1～113のいずれか一項に記載の方法。

20

【0872】

115. 前記CD25-ADCがADC×25である、上記1～114のいずれか一項に記載の方法。

【0873】

116. 前記CD25-ADCがADCT-301である、上記1～114のいずれか一項に記載の方法。

【0874】

117. 前記CD25-ADCがCamidanlumab Tesirineである、上記1～114のいずれか一項に記載の方法。

30

【0875】

118. 上記1～86又は92～117のうちの1つの方法で用いる、上記1～112のうちの一項に記載の抗体-薬物結合体化合物。

【0876】

119. 上記1～117のいずれか一項に記載の抗体-薬物結合体化合物を、上記1～86又は92～117のいずれか1項において用いるための組成物又は医薬組成物。

【0877】

120. 上記1から上記86又は上記92から上記117のいずれか1の方法で用いるための医薬の調製における上記1から上記112のいずれか一項に記載の抗体-薬物結合体化合物の使用。

40

【実施例1】

【0878】

〔マウス結腸がんMC38細胞を用いた免疫コンピテント同系マウスモデルにおける代理ADC×25のインビボ有効性試験〕

緒言

MC38は、Treg及びTeff細胞の浸潤があることが知られている免疫療法型研究において前臨床的に用いられるCD25-veマウス結腸がん由来モデルである。

【0879】

Arce Vargas et al., 2017, Immunity 46, 1-10, April 18, 2017

50

(<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2017.03.013>)では、MC38モデルにおける腫瘍浸潤性Treg細胞の選択的枯渇をPC61のFc増強型を用いて示し、マウスCD25に対するラット抗体及びPD1との相乗作用について記載する。野生型PC61は、PBD二量体薬物リンカーSG3249 (ADCx25 / ADCT-301 / Camidanolumab Tesirineで用いられるPBD薬物リンカー)に結合され、Surrogate-ADCx25 (又はSurADCx25)として指定された。Surrogate-ADCx25の有効性は、MC38同系マウスモデルにおいて、単独療法又は抗PD1 (抗PD1、クローンRPM1-14、BioXcell cat#BE0146)との併用療法で検討した。

#### 〔研究設計〕

雌C57BL/6マウス (C57BL/6Ncr1, Charles River) は試験1日目に9週齢であり、体重 (BW) は17.8 ~ 24.2 gであった。この実施例に記載された最初の研究の完了時に、無腫瘍生存者を実施例3に記載された二次再投与研究に移行させた。

#### 【0880】

移植当日に、MC38細胞 $5 \times 10^5$ 個 (懸濁液0.1 mL) を各被験動物の右側腹部に皮下埋植した。腫瘍の体積が $80 \sim 120 \text{ mm}^3$ の目標範囲に近づくとつれて、腫瘍をモニターした。腫瘍細胞移植の15日後、試験の1日目に、動物を10群 ( $n = 10 / \text{群}$ ) に分類したが、個々の腫瘍体積は $63 \sim 172 \text{ mm}^3$ 、群平均腫瘍体積は $103 \sim 172 \text{ mm}^3$ であった。

#### 【0881】

抗PD-1抗体を2、5、8日目に1回投与した以外は、すべて1日目に腹腔内 (i.p.) 投与した。用量は体重20 g当たり0.2 mL (10 mL / kg) とし、各個体の体重に合わせた。試験が59日目に終了するまで、腫瘍を週2回測定した。各動物は、腫瘍がエンドポイントの腫瘍体積 $1000 \text{ mm}^3$ に達した時点又は最終日のいずれか早い方で安楽死させた。

#### 【0882】

サロゲート-ADCx25は、単独又は抗PD1抗体との併用 (標準投与方法、すなわち、2、5及び8日目に $5 \text{ mg / kg}$ を投与) のいずれかで、1日目に単回投与 ( $0.1$ 、 $0.5$ 及び $1 \text{ mg / kg}$ ) として腹腔内投与した。対照として、アイソタイプ対照ADC (B12-SG3249) を1日目に単回投与 ( $1 \text{ mg / kg}$ ) で単独投与するか、抗PD1抗体 (標準投与方法で投与) と併用投与し、一方、抗PD1抗体は標準投与方法で単独投与した。

#### 【0883】

腫瘍はキャリパーを用いて二次元で測定し、体積は以下の式：

$$\text{腫瘍体積} (\text{mm}^3) = w^2 \times l / 2, \quad (\text{式中、} w = \text{腫瘍の幅、} l = \text{長さ})$$

、単位mm)

を用いて計算した

腫瘍重量は、1 mgが腫瘍体積の $1 \text{ mm}^3$ に相当すると仮定すると推定される。

#### 【0884】

#### 〔結果〕

サロゲートADCx25は、MC38同系モデルにおいて、それ自体、強い用量依存性抗腫瘍活性を有した。アイソタイプ対照ADCは $1 \text{ mg / kg}$ で代理ADCx25より活性は有意に低かった (図2)。低用量の代用ADCx25と抗PD1抗体を併用した場合、強い相乗作用が観察された (図3)。本モデルでは、高用量の代替ADCx25の有効性が高かったため、高用量での相乗効果の評価が妨げられた。

#### 【0885】

インビボでは、 $0.5$ 又は $1 \text{ mg / kg}$ のsurADCx25の単回投与は、浸潤性Treg細胞を有する確立されたCD25陰性固形腫瘍 (MC38同系モデル) に対して強力で持続性のある抗腫瘍活性を誘導した。

10

20

30

40

50

【 0 8 8 6 】

【 表 1 4 2 】

反応概要	PR	CR	TFS
ベンクル	0	0	0
Sur ADCX25, 0.1 mg/kg	0	1	1
Sur ADCX25, 0.5 mg/kg	2	8	8
Sur ADCX25, 1 mg/kg	2	8	8
Anti-PD1, 5 mg/kg	0	3	3
B12-SG3249, 1 mg/kg	2	2	2
Sur ADCX25, 0.1 mg/kg + anti-PD1	1	6	6
Sur ADCX25, 0.5 mg/kg + anti-PD1	1	9	9
Sur ADCX25, 1 mg/kg + anti-PD1	0	10	10
B12-SG3249, 1 mg/kg + anti-PD1	2	5	5

10

【 0 8 8 7 】

【 表 1 4 3 】

薬物相互作用係数 (CDI)	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sur ADCX25, 0.1 mg/kg;</li> <li>▪ anti-PD1, 5 mg/kg;</li> <li>▪ Sur ADCX25, 0.1 mg/kg + anti-PD1</li> </ul>
Day 21	0.268 (Synergism)

20

〔 反応表の基準 (実施例 4 及び実施例 6 にも適用可能) 〕

治療は、動物の腫瘍の部分的退縮 (PR) 又は完全退縮 (CR) の原因となりうる。

30

【 0 8 8 8 】

PR 反応では、腫瘍体積は、研究期間中の 3 回の連続測定では Day 1 の体積の 50 % 以下であり、当該 3 回の測定のうち 1 回以上では  $13.5 \text{ mm}^3$  以上である。

【 0 8 8 9 】

CR 反応では、試験期間中の連続 3 回の測定で腫瘍体積が  $13.5 \text{ mm}^3$  未満である。

【 0 8 9 0 】

試験終了時に CR 反応が得られた動物は、さらに無腫瘍生存者 (TFS) に分類した。

【 0 8 9 1 】

PR 又は CR 事象については試験期間中に 1 回のみ、PR 及び CR の両方の基準を満たした場合にのみ CR としてスコア化した。

40

【 0 8 9 2 】

〔 実施例 4 及び例 6 にも適用可能な CDI 方法論 〕

薬物相互作用係数 (CDI) (11) は、最終日である 21 日目に、垂加法性、加法性、又は超加法性 (相乗作用) 特性について評価し、評価可能な動物はすべて試験を継続した。

【 0 8 9 3 】

CDI は以下の式：

$$CDI = AB / A \times B$$

(式中、

x = 平均腫瘍容積

50

$$A B = x A B / x C$$

$$A = x A / x C$$

$$B = x B / x C$$

$C D I < 1$  は超加法的 (すなわち相乗作用)、 $C D I = 1$  は加法的、 $C D I > 1$  はサブ加法的である。

#### 【実施例 2】

##### 【0894】

分割投与プロトコルの概要

〔症状〕

分化型 25 (CD25) 陽性急性骨髄性白血病 (AML) 又は CD25 陽性急性リンパ芽球性白血病 (ALL) の再発又は難治性クラスターがある患者で、現状で臨床的有益性をもたらすことが知られている確立された治療法に失敗した、又は不耐容の患者である。メチル化阻害薬による治療を受け、その後 CD25 陽性 AML を呈し、標準的な寛解導入療法に失敗した、又は不適格な骨髄異形成症候群患者は、ADCx25 による治療に適格である。

##### 【0895】

〔目的〕

[主な目的]

本治験のパート 1 (用量漸増) 及びパート 2 (拡大) の主な目的は以下の通りである：

- CD25 陽性の再発性又は難治性 AML 及び CD25 陽性の ALL 患者を被験体に、安全性及び忍容性を評価し、ADCx25 の最大耐量 (MTD) を決定する (パート 1) ;

- パート 2 の ADCx25 推奨用量を決定する；

- パート 1 で推奨されている用量レベルで、パート 2 の ADCx25 の安全性と忍容性を評価する。

[副次目的]

本治験のパート 1 及びパート 2 の副次目的は以下のとおりである：

- 治療に対する患者の反応 (完全寛解 [CR]、血球数不完全の CR [CRi]、部分寛解 [PR]、進行性疾患 [PD]、無効 [NR]) 及び全奏効期間 (DOR)、全奏効割合 (ORR)、全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) の判定に基づいて、ADCx25 の臨床活性を評価する；

- ADCx25 の薬物動態 (PK) プロファイル (総抗体、薬物対抗体比 [DAR] 0)、PBD 結合抗体 (DAR 1)、及び遊離弾頭 SG3199 の特徴を明らかにする；

- ADCx25 による治療前、治療中、治療後の血中 ADCx25 に対する抗薬物抗体 (ADA) を評価する。

〔有効性評価〕

ADCx25 による治療に対する反応の評価は、骨髄検体 (吸引物に到達できない場合、吸引物又は生検) に基づく。ADCx25 の活性は、CR、CRi、PR、PD、又は患者の ADCx25 に対する反応の治験責任医師による評価に基づいて評価する。

##### 【0896】

〔本明細書で定義される NR〕

[PK 評価]

ADCx25 (総抗体、薬物対抗体比 [DAR] 0)、PBD 結合型抗体 (DAR 1) 及びフリー弾頭の PK プロファイルを評価する。追加の PK、ADA、サイトカイン、及び血清 CD25 (sCD25)；血液試料は、毒性が観察される来院中に治験責任医師の裁量で採取する。可能であれば、PK、ADA、サイトカイン、及び sCD25 試料を他の血液採取と同時に採取し、安全性を評価する (例えば、予定外来院)。PK プロファイルには、標準 PK パラメータ (最大濃度 [Cmax]、Cmax までの時間 [Tmax]、AUC0-last、AUC0-、AUC0-、AI、Vss、MRT、z、

10

20

30

40

50

t 1 / 2、C L、V z など) の測定が含まれる。

【安全性評価】

安全性は、有害事象、重篤な有害事象（重篤な有害事象）、有害事象による投与中止、D L T（以下に定義する）による血清中サイトカインの測定、12誘導心電図（E C G）の定期的測定、身体診察、バイタルサインの測定、E C O Gの全身状態、血液学的検査、生化学的検査、凝固検査、妊娠検査（妊娠の可能性のある女性の場合）、尿検査の結果に基づいて評価する。有害事象はC T C A Eバージョン4.0（2010年6月14日公表のv4.03; NIH Publication No. 09-5410）に従ってグレード分けをする。

【製剤の用量及び投与方法】

A D C X 2 5 は、P B D 結合型 H u M a x（登録商標）- T A C（D A R = 1）、H u M a x（登録商標）- T A C（D A R = 0）及びS G 3 2 4 9を含む滅菌製剤である。1バイアルあたり約30mgのA D C X 2 5を含む10mLのガラスバイアル（6mg/mLで5.4mLの配合量）に予め製剤化しておく。A D C X 2 5適量を5%ブドウ糖水溶液（D 5 W）50mLで希釈する。

10

【0897】

サイクル1の1日目にA D C X 2 5を1時間かけて静脈内（I V）投与する。初回投与後にA D C X 2 5の忍容性が良好であれば、治験責任医師の判断により、その後の投与期間を30分に短縮しうる。

【0898】

治験薬の投与スケジュールは以下の通りである：  
各3週間（21日間）の治療サイクルの1日目、8日目、15日目にA D C X 2 5（週1回 [ Q W ]）を投与する。

20

治験期間中、患者は同じ治療スケジュールを維持する。

患者がC R / C R iを達成したら、新たな安全性、有効性及び薬物動態プロファイルに基づいて、D E S Cによって頻度又は用量を調整しうる。

治験は新たな安全性、有効性及び / 又はP Kプロファイルについて継続的にモニタリングされ、D E S CはQ Wスケジュールを維持すること、3週間毎（Q 3 W）スケジュールに復帰すること、又は他の投与計画を試験することが適当であるかどうかを決定する。

【用量増量設計】

用量漸増（パート1）は、3 + 3デザインに従って実施する。A D C X 2 5の初回用量は3 μ g / k g（用量レベル1）とし、最高許容量は300 μ g / k gとする。

30

【0899】

用量漸増のためのD L T観察期間は1サイクルとする。2番目の患者をその用量で治療する前に、1番目の患者を7日間観察し、有害事象の発現を確認する。患者は、各用量レベルに連続的に入力される。

【0900】

各用量レベルにおいて、最初の3名の患者のいずれにもD L Tが認められない場合、次の高用量レベルで新たな患者を組み入れることができる。3例中1例にD L Tが認められた場合は、同じ用量で最大3例の追加投与を行う。その用量レベルで追加の3名の患者にD L Tが認められない場合は、次に高い用量レベルで新たな患者を組み入れることができる。しかし、追加の3例のうち1例以上がaを経験した場合

40

D L Tは、その後、その用量レベルではそれ以上の患者を開始せず、その前の用量をM T Dとして同定する。したがって、M T Dは、最初に治療した患者3例のいずれも、又は最初に治療した患者6例のうち1例以下がD L Tを経験しない最高用量と定義する。

患者内での用量漸増は認められない。

【0901】

用量レベルの数はA D C X 2 5の緊急毒性プロファイルに依存し、D E S Cによって決定される。薬物動態及び薬力学の評価も意思決定の参考となる。

パート1（用量漸増）の間、D E S Cは、用量漸増プロセスの一部として、現在の用量レベル以下の用量で登録を拡大しうる。

50

P R以上の患者が少なくとも1例存在する場合（セクション7.1）、追加の患者は低用量でのみ追加しうる。10例中3例以上がP R以上でなければ、いずれの用量レベルでも合計10例を超える患者は治療できない。

1日目、8日目、15日目にA D C X 2 5（Q W）を投与する。

3週間の治療サイクル。

週1回分割投与法/3週間治療サイクル（Q W）の初回用量は、単回投与法/3週間治療サイクルスケジュール（Q 3 W）で治療を受けた患者の安全性と忍容性に基づいて設定する。最初の3例には、Q 3 W投与スケジュールで3例がD L TなしでD L T観察期間を完了した場合の最高用量に匹敵する（ただし、それ以上ではない）各サイクルの累積用量を投与する。例えば、3名の患者がD L Tを経験しなかったQ 3 Wの最高用量がコホート9

【0902】

用量を増量した場合、現在のレベルでD L Tが認められなければ、用量を50%高めてよい。いったんある用量レベルでD L Tが観察されると、次の用量は25%しか増やさない。用量の増加が、50%を超えることはなく、絶対値である20 $\mu$ g/kg/週のいずれか低いより増加することはない。パート1では、D E S Cは、用量漸増プロセスの一部として、現在の用量レベル以下の用量で登録を拡大しうる。部分奏効（P R以上）を達成した患者が少なくとも1人いる場合に限り、追加の患者は低用量でのみ追加しうる。10例中3例以上がP R以上でなければ、いずれの用量レベルでも合計10例を超える患者は

【0903】

パート2（増量）では、用量漸増時に用いたのと同じD L T基準を用いて、患者の安全性をモニタリングする。治療期間中に30%を超える患者が、用量漸増期にD L Tを定義する基準を満たす安全性イベントを発現した場合、増量コホートへの登録を中断し、試験データを見直して、追加のモニタリング又は他の処置（代替用量など）を評価すべきか否かを判断してから、その後の登録を行う。

【0904】

パート1では最大80例（パート1では最大50例、パート2では最大30例）を、パート1では約10施設、パート2では約10施設で登録しうる。

【0905】

〔選択した結果〕

以前に骨髄幹細胞移植を受けたAML患者2例において、A D C x 2 5の投与によりAMLの完全寛解が得られたことが認められた。

[患者1：（50歳/オピオイド再発AML、F A B M 0、30 $\mu$ g/kg Q Wコホート）]

- A M L 診断日：2017年6月12日
- F L T 3 - I T D 突然変異なし
- 多系列細胞異形成症候群を認めない
- 細胞遺伝学的転座なし
- 免疫表現型の解析が不可能
- 2013年12月10日同種移植（適合同胞幹細胞移植）
- A D C x 2 5の5サイクル後（～2017年9月）にC R iを達成した患者
- 患者は2017年11月に試験を中止した。

[患者2：（73歳/経口；再発AML F A B M 4，37.5 $\mu$ g/kg Q Wコホート）]

- A M L 診断日：2013年9月
- F L T 3 - I T D 突然変異なし
- 多系列細胞異形成症候群を認めない

10

20

30

40

50

- 免疫表現型分析が利用可能
- CD 2 ( - )、CD 3 ( - )、CD 4 ( + )、CD 5 ( - )、CD 7 ( - )、CD 8 ( - )、CD 9 ( Not Done )、CD 1 0 ( - )、CD 1 1 b ( - )、CD 1 1 c ( - )、CD 1 3 ( + ) 及び CD 1 4 ( - )
- 2 0 1 5 年 7 月 3 0 日 同 種 移 植

## 【実施例 3】

## 【0906】

Example 1 MC38 有効性試験の無腫瘍生存者の再負荷

実施例 1 及び 10 のナイーブ対照雌 C 5 7 B L / 6 マウスからの完全反応者は、本試験の 1 日目には 1 7 ~ 1 8 週齢であり、体重範囲は 2 0 . 9 ~ 3 9 . 0 g であった。

再投与試験の 1 日目に、5 × 1 0 5 個の MC 3 8 細胞（懸濁液 0 . 1 mL）を左側腹部に皮下移植し（最初の細胞移植とは反対側）、腫瘍増殖をモニターした。再投与試験では、ADC 又は抗 PD - 1 治療は実施されなかった。

動物の取扱い及び腫瘍の測定は、特に断りのない限り実施例 1 と同様であった。

結果：再投与した動物は新たな腫瘍を発現せず、ADC × 2 5 は腫瘍特異的防御免疫を誘導することができた（図 4 参照）。

## 【実施例 4】

## 【0907】

マウス結腸がん CT 2 6 細胞を用いた免疫コンピテント同系マウスモデルにおける代理 ADC × 2 5 のインビボ有効性試験

## 〔緒言〕

CT 2 6 は、T r e g 及び T e f f 細胞の浸潤を有することが知られている免疫療法型研究において前臨床的に用いられる CD 2 5 - v e マウス結腸がん由来モデルである。

## 〔研究設計〕

雌 B A L B / c マウス（B A L B / c N C r 1、Charles River）は試験 1 日目に 9 週齢であり、体重（BW）は 1 7 . 2 ~ 2 3 . 3 g であった。試験終了時に、無腫瘍生存者を、実施例 5 に記載した再投与試験に移した。

移植当日、CT 2 6 細胞 3 × 1 0 <sup>5</sup> 個（懸濁液 0 . 1 mL）を各被験動物の右側腹部に皮下埋植した。腫瘍の体積が 8 0 ~ 1 2 0 mm <sup>3</sup> の目標範囲に近づくとつれて、腫瘍をモニターした。腫瘍細胞移植の 1 0 日後、試験の 1 日目に、動物を 1 0 群（n = 1 0 / 群）に分類し、個々の腫瘍体積は 7 5 ~ 1 6 2 mm <sup>3</sup>、群平均腫瘍体積は 1 1 0 ~ 1 1 1 mm <sup>3</sup> であった。抗 PD - 1 抗体を 2、5、8 日目に 1 回投与した以外は、すべて 1 日目に腹腔内（i . p .）投与した。用量は体重 2 0 g 当たり 0 . 2 mL（1 0 mL / kg）とし、各個体の体重に合わせた。試験が 4 8 日目に終了するまで、腫瘍を週 2 回測定した。各動物は、腫瘍がエンドポイントの腫瘍体積 2 0 0 0 mm <sup>3</sup> に到達したとき、又は最終日のいずれか早い方に到達したときに安楽死させた。

## 【0908】

腫瘍はキャリパーを用いて二次元で測定し、体積は以下の式：

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = w \times l / 2、$$

（式中、w = 腫瘍の幅、l = 長さ、単位 mm）

を用いて計算した。

腫瘍重量は、1 mg が腫瘍体積の 1 mm <sup>3</sup> に相当すると仮定すると推定される。

結果：インビボでは、0 . 5 mg / kg 又は 1 mg / kg の sur - ADC × 2 5 の単回投与は、浸潤性 T r e g 細胞を伴う確立された CD 2 5 陰性固形腫瘍（CT 2 6 同系モデル）に対して強力かつ持続性の抗腫瘍活性を誘導した（図 5、図 6 参照）。

## 【0909】

10

20

30

40

【表 1 4 4】

反応概要	PR	CR	TFS
ベシクル	0	0	0
Sur ADCX25, 0.1 mg/kg	0	0	0
Sur ADCX25, 0.5 mg/kg	1	2	2
Sur ADCX25, 1 mg/kg	1	3	3
Anti-PD1, 5 mg/kg	0	0	0
Isotype-ADC, 1 mg/kg	0	0	0
Sur ADCX25, 0.1 mg/kg + anti-PD1	1	1	1
Sur ADCx25, 0.5 mg/kg + anti-PD1	0	7	7
Sur ADCX25, 1 mg/kg + anti-PD1	0	8	8
Isotype-ADC, 1 mg/kg + anti-PD1	0	1	1

10

【 0 9 1 0 】

【表 1 4 5】

薬物相互作用係数 (CDI)	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sur ADCX25, 0.1 mg/kg;</li> <li>▪ anti-PD1, 5 mg/kg;</li> <li>▪ Sur ADCX25, 0.1 mg/kg + anti-PD1</li> </ul>
Day 20	0.285 (Synergism)

20

【実施例 5】

【 0 9 1 1 】

実施例 4 の C T 2 6 有効性試験から得られた無腫瘍生存者の再負荷試験

30

実施例 4 及び 1 0 のナイーブ対照雌 B A L B / c マウスの完全反応者は、試験 1 日目に 1 6 ~ 1 7 週齢であり、体重範囲は 1 8 . 2 ~ 2 4 . 4 g であった。

再攻撃試験  $3 \times 10^5$  C T 2 6 細胞 ( 0 . 1 m L の懸濁液 ) を左側腹部に皮下埋植し ( 実施例 4 の細胞埋植とは反対側 )、腫瘍増殖をモニターし、実施例 4 に記載したように測定した。

再誘発試験では、投与は行われなかった。

結果：再投与した動物は新たな腫瘍を発現せず、A D C x 2 5 は腫瘍特異的防御免疫を誘導することができた ( 図 7 参照 ) 。

【実施例 6】

【 0 9 1 2 】

40

C D 2 5 v e 腫瘍に対する s u r A D C x 2 5 の抗腫瘍活性は C 8 + T 細胞に依存する ( 研究設計 )

雌 C 5 7 B L / 6 マウス ( C 5 7 B L / 6 N C r l , C h a r l e s R i v e r ) は試験 1 日目に 1 1 週齢であり、体重 ( B W ) は 1 8 . 6 ~ 2 8 . 2 g であった。

移植当日、M C 3 8 細胞  $5 \times 10^5$  個 ( 懸濁液 0 . 1 m L ) を各被験動物の右側腹部に皮下埋植した。腫瘍の体積が 8 0 ~ 1 2 0 m m <sup>3</sup> の目標範囲に近づくとつれて、腫瘍をモニターした。

腫瘍細胞移植の 1 5 日後、試験の 0 日目に、動物を、個々の腫瘍体積が 7 5 ~ 1 2 6 m m <sup>3</sup>、及び腫瘍体積が 8 6 ~ 8 9 m m <sup>3</sup> の群に分類した ( n = 1 0 / 群 )。全ての用量を腹腔内 ( i . p . ) 投与した。

50

抗CD8-2.43マウスモノクローナル抗体を、CD8+ T細胞のレベルを枯渇させ抑制するために、0、5、8及び13日目に1日1回投与した。

1日目にSurADCx25を投与した。

抗PD-1薬を2、5、8日目に1日1回投与した。

用量は体重20g当たり0.2mL(10mL/kg)とし、各個体の体重に合わせた。

腫瘍は試験終了まで週2回測定した(抗CD8+surADCx25及び抗CD8+抗PD1+surADCx25群は29日目、surADCx25単独群及びsurADCx25+抗CD8群は44日目)。

各動物は、腫瘍がエンドポイントの腫瘍体積1000mm<sup>3</sup>に達した時点又は最終日のいずれか早い方で安楽死させた。

【0913】

〔結果〕

Sur-ADCx25の抗腫瘍活性は、単独(図8)又は抗PD1抗体との併用(図9)のいずれかで、CD8+T細胞が除去されると有意に低下したことから、surADCx25の活性はCD8+T細胞依存性であり、全体的なエフェクターT細胞応答はsur-ADCx25によって負の影響を受けないことが示された。

【0914】

【表146】

反応概要	PR	CR	TFS
ベシクル	0	0	0
Anti-PD1	2	0	0
SurADCX25	0	1	1
SurADCX25 + anti-CD8	0	0	0
SurADCX25 + anti-PD1	2	5	5
SurADCX25 + anti-PD1 + anti-CD8	0	0	0

10

20

【0915】

【表147】

薬物相互作用係数(CDI)	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SurADCX25, 0.5 mg/kg;</li> <li>▪ anti-PD1, 5 mg/kg;</li> <li>▪ SurADCX25, 0.5 mg/kg + anti-PD1</li> </ul>
Day 22	0.471 (Synergism)

30

40

【実施例7】

【0916】

健全免疫応答性マウスにおけるSurADCx25投与後のT細胞免疫プロファイリング

〔研究設計〕

8~12週齢の雌C57BL/6マウスに、1日目にsurADCx25(0.5mg/kg)又はアイソタイプ対照ADC(0.5mg/kg)を静脈内投与した。非投与群を対照群とした(各群には24匹のマウスが含まれていた)。

各時点で各群6匹から、投与1日目(投与後4時間)、7日目、14日目、21日目に最終検体(血液、脾臓、リンパ節、胸腺)を採取した。各時点で各群6匹から、第4、11及び18日に追加の非終末血液試料(下顎出血)を採取した。

試料(組織及び血液)をフローサイトメトリー評価のために処理し、CD4+T細胞(C

50

D 4 5 + C D 3 + C D 4 + C D 8 )、C D 8 + T 細胞 ( C D 4 5 + C D 3 + C D 4 + C D 8 + ) 及び T r e g 細胞 ( C D 4 5 + C D 3 + C D 4 + C D 2 5 + F o x P 3 + ) 含量を測定した。データは、アッセイした組織中の T r e g 細胞集団の平均 ± S E M を、C D 4 5 + のパーセンテージとして表す。

【 0 9 1 7 】

〔 結果 〕

脾臓：

> s u r A D C x 2 5 投与の1日後と7日後に、脾臓の T r e g s の明らかな減少が観察され、T r e g のレベルは14日目までにほとんど回復した ( 図 1 0 A 参照；%は溶媒と比較した減少率を示す ) 。

10

【 0 9 1 8 】

> 脾臓 C D 8 + T e f f 細胞のレベルに対する影響は観察されなかった ( 図 1 0 B 参照 )

リンパ節：

> s u r A D C x 2 5 投与後1日目と7日目に明らかなリンパ節の T r e g s の枯渇が観察され、T r e g のレベルは14日目までにほとんど回復した ( 図 1 1 A 参照；%は賦形剤と比較した減少率を示す ) 。

【 0 9 1 9 】

- > リンパ節 C D 8 + T e f f 細胞のレベルに対する影響は観察されなかった ( 図 1 1 B 参照 )

20

血液：

> イベントのレベルが低いため、溶媒及びイソタイプ対照値の変動が増大した。これは、追加の非末端血液試料 ( 4、11及び18日目 ) で測定した。

【 0 9 2 0 】

> s u r A D C x 2 5 投与1日後、7日後、11日後に明らかな血中 T r e g の減少が認められ、14日目までに T r e g 濃度は回復した ( 図 1 2 A 参照；%は溶媒と比較した低下率 ) 。

【 0 9 2 1 】

- > 血中 C D 8 + T e f f 細胞のレベルでは観察されなかった ( 図 1 2 B 参照 )

胸腺：

30

> 胸腺 T r e g s 及び C D 8 + T e f f s の明らかな増加が s u r A D C x 2 5 投与後7日目に観察され、T r e g 及び C D 8 + T e f f のレベルは14日目までにほとんど回復した ( 図 1 3 A 及び B 参照 ) 。

【 0 9 2 2 】

〔 要約 〕

S u r A D C x 2 5 の単回投与は、脾臓、リンパ節及び血液 ( > 9 5 % ) における T r e g s の有意な枯渇を引き起こした。

投与7日後に T r e g s の量が明らかに増加した。

S u r A D C x 2 5 に起因する脾臓、リンパ節及び血液からの T e f f 細胞の枯渇は認められなかったが、胸腺 T e f f 細胞の増加も S u r A D C x 2 5 の投与7日後に観察された。

40

15日目頃、血中、脾臓、胸腺及びリンパ節中の T r e g s 濃度は正常に回復する ( 媒体対照 ) 。

【 実施例 8 】

【 0 9 2 3 】

C T 2 6 腫瘍免疫応答性マウスにおける s u r A D C x 2 5 投与後の T 細胞免疫プロファイリング

〔 研究設計 〕

雌 B A L B / c マウスは試験1日目に10週齢であった。

培養 C T 2 6 細胞を対数増殖期の間回収し、 $3 \times 10^6$  細胞 / m L の濃度でリン酸緩衝

50

生理食塩水 (PBS) に再懸濁した。腫瘍は、 $3 \times 10^5$  個の CT26 細胞を各被験動物の右側腹部に皮下移植してイニシエーションした。腫瘍細胞移植の 14 日後、試験の 1 日目に、動物を平均腫瘍容積  $115 \sim 116 \text{ mm}^3$  の群 ( $n = 24$  又は  $18$ ) に分類した。

【0924】

1 日目に SurADCx25 を腹腔内 (i.p.) 投与した。抗 PD-1 薬を 2、5、8 日目に 1 日 1 回腹腔内投与した。第 1 群は PBS ビヒクルを投与し、対照とした。第 2 群には抗 PD-1 を  $5 \text{ mg/kg}$  で投与した。第 3 群には  $1 \text{ mg/kg}$  で SurADCx25 を投与した。第 4 群には、 $1 \text{ mg/kg}$  の SurADCx25 を抗 PD-1 と  $5 \text{ mg/kg}$  の併用で投与した。

【0925】

第 1 日 (投与前; 第 1 群のみ、 $n = 6$ )、第 3 群 (第 1 ~ 4 群、 $n = 6$ ) 及び第 9 群 (第 1 ~ 4 群、 $n = 6$ ) に、フローサイトメトリーによる分析のために試料を採取した。終末心臓穿刺により各動物から全血液量を採取し、フローサイトメトリー用に処理した。

【0926】

採血直後、腫瘍及び脾臓を各動物から採取し、フローサイトメトリー及び CD4+T 細胞 (CD45+CD3+CD4+CD8-)、CD8+T 細胞 (CD45+CD3+CD4CD8+) 及び Treg 細胞 (CD45+CD3+CD4+CD25+FoxP3+) 含有量を測定した。

【0927】

〔結果〕

腫瘍：

> SurADCx25 投与後 2 日目から 11 日目にかけて、腫瘍 Tregs の有意かつ持続的な枯渇が観察された (図 14A 参照)

> 腫瘍 CD8+Teff/Tregs 比の上昇が SurADCx25 投与後 2 日目から 11 日目に観察された (図 14B 参照)。

脾臓：

> SurADCx25 投与後 2 日目から 11 日目にかけて、脾臓 Tregs の有意かつ持続的な枯渇が観察された (図 15A 参照)

> SurADCx25 投与後 2 日目から 11 日目にかけて、脾臓の CD8+Teff/Tregs 比の上昇が観察された (図 15B 参照)。

血液：

> SurADCx25 投与後 2 日目から 11 日目にかけて、有意かつ持続的な血中 Tregs の減少が認められた (図 16A 参照)。

【0928】

> SurADCx25 投与後 2 日目から 11 日目にかけて、血中 CD8+Teff/Tregs 比の上昇が認められた (図 16B 参照)。

【0929】

〔要約と結論〕

確立された CT26 腫瘍を有する免疫応答性マウスに SurADCx25 を単回投与すると、腫瘍、血液、及び脾臓における Treg の有意かつ持続的な枯渇が引き起こされた。腫瘍、血液及び脾臓における CD8+Teff/Tregs 比の同時増加は、SurADCx25 が全体的な Teff 細胞応答に負の影響を及ぼさなかったことを示している。全体として、実施例 6 ~ 8 のデータは、CD8+Teff 応答の活性化と共に SurADCx25 の Treg の枯渇が、SurADCx25 の抗腫瘍活性における重要な作用機序であることを示している。

【実施例 9】

【0930】

進行固形がん患者を被験体とした Camidanlumab Tesirine の第 1b 相用量漸増試験の予備データ

〔背景〕

10

20

30

40

50

本明細書は、既存の治療が無効であった特定の進行性固形腫瘍（AST）患者（患者）を被験体とした Camidanlumab Tesirine（NCT0362282；ADC Therapeutics）の第1b相試験から得られた予備データの報告である。

【0931】

〔方法〕

この多施設共同、非盲検、用量漸増（パート1）及び用量漸増（パート2）試験では、現在、ASTを選択した18歳以上の被験体を組み入れている。第一の目的は、安全性と忍容性を評価し、推奨用量を特定することである。副次的目的は、予備的な抗腫瘍活性、薬物動態（PK）、及び免疫原性を評価することである。

被験体には、開始用量20µg/kgからCamidanlumab Tesirineを3週間ごとに1時間かけて静脈内注入（Q3W）する。その後のコホートは、3+3デザインに従って用量を漸増して組み入れる。

【0932】

〔結果〕

2019年4月16日現在、6例が20~30µg/kgの投与を受けている。治療した病理学的亜型には、膵がん（n=3）と乳がん、腎がん、肺がん（n=1）がある。45µg/kgの用量レベルは現在検討中である。

21日間の報告期間内に用量制限毒性は報告されていない。Camidanlumab Tesirineとの関連性にかかわらず、最も多く認められた（3例）有害事象（AE）は疲労及び悪心であった。ほとんどのAEはグレード2であり、Camidanlumab Tesirineとの関連性はなかった。グレード3以上の有害事象又はCamidanlumab Tesirineとの因果関係ありと判定された重篤な有害事象の報告はなかった。

安定した疾患は、固形腫瘍の効果判定規準に従って記録された最良の効果であった（20µg/kgでn=2、カットオフ日から数日後に報告された30µg/kgでn=2）。2例は30µg/kgの投与を継続している。

【0933】

〔結論〕

この継続中の研究は、選択された進行固形腫瘍に対するCamidanlumab Tesirineの推奨用量をさらに精緻化する。

10

20

30

【 図 1 】

配列

配列番号 1 (AB12 VH):  
 QVQLVQSGAEVKKFGSSVKVCSKASGGTFSRYINMWRQAPGGGLWGMGRIPILGVENYA  
 QKFGGRVITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYVCARKDWFYVGGGTLTVVTSASTKGP  
 SVFPLA

配列番号 2 (AB12 VL):  
 EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSYLAWYQOKPQAGPRLLIYGASRRATGIPDRF  
 SGGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSPLTGGGKPKVEIKRTVAAPSVFIFP

配列番号 3 (VH CDR1):  
 RYIIN

配列番号 4 (VH CDR2):  
 RIIPILGVENYACKFGG

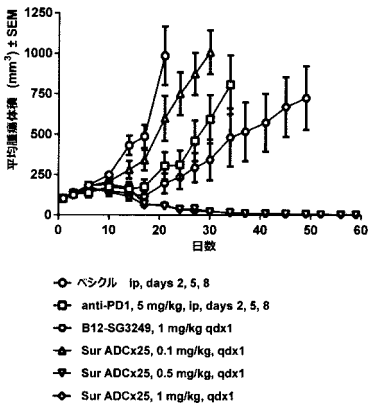
配列番号 5 (VH CDR3):  
 KDWFDY

配列番号 6 (VL CDR1):  
 RASQSVSYLA

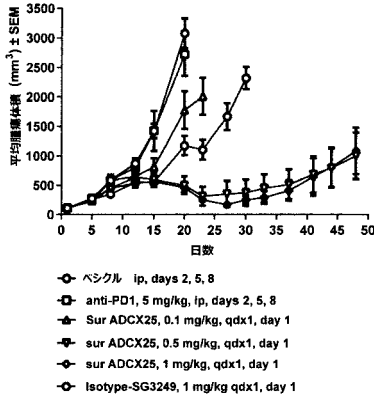
配列番号 7 (VL CDR2):  
 GASSRAT

配列番号 8 (VL CDR3):  
 QQYGSPLT

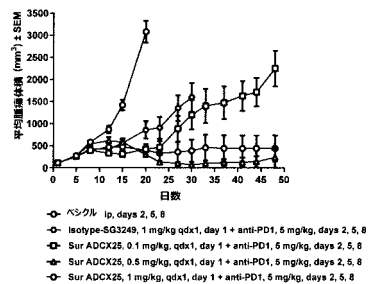
【 図 2 】



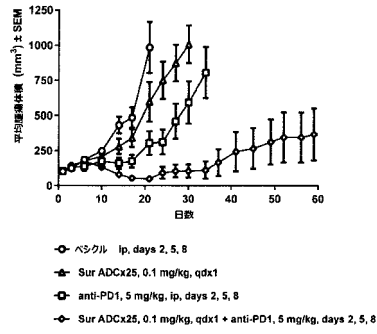
【 図 5 】



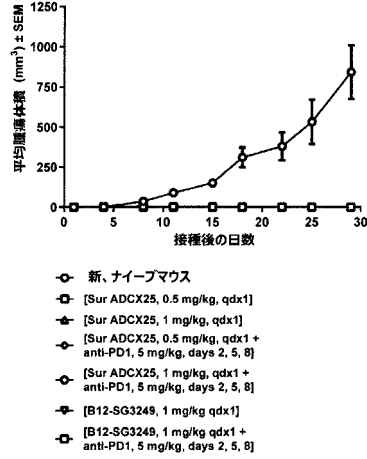
【 図 6 】



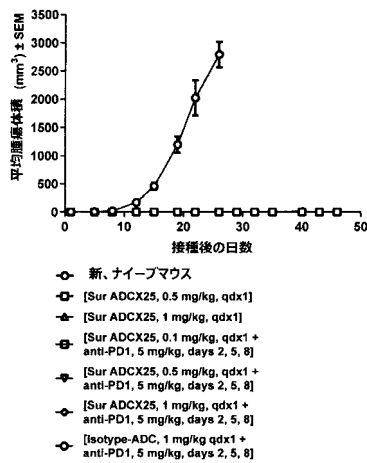
【 図 3 】



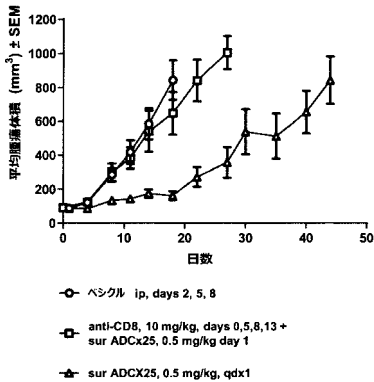
【 図 4 】



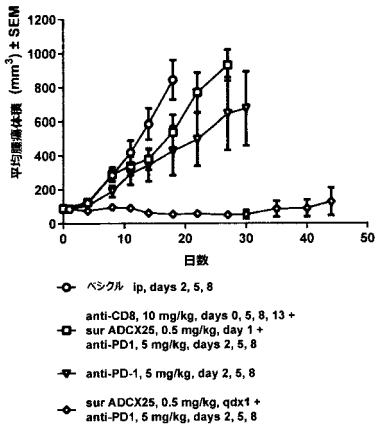
【 図 7 】



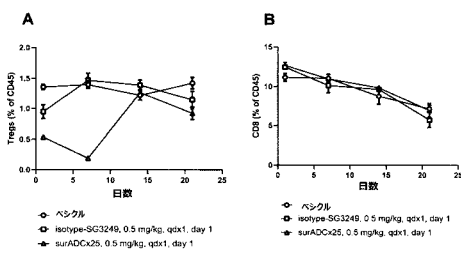
【 図 8 】



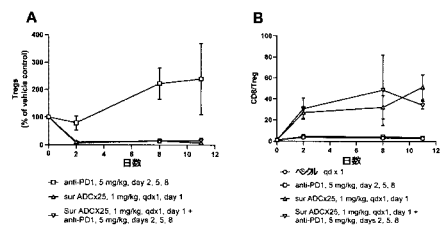
【 図 9 】



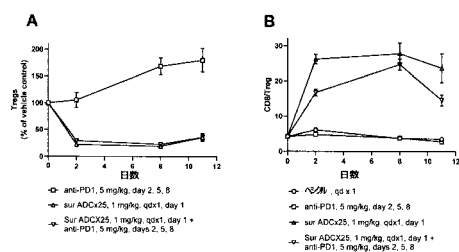
【 図 10 】



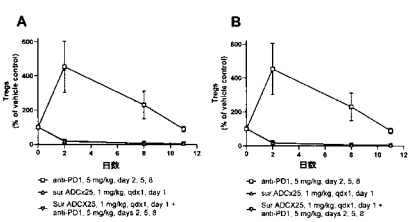
【 図 14 】



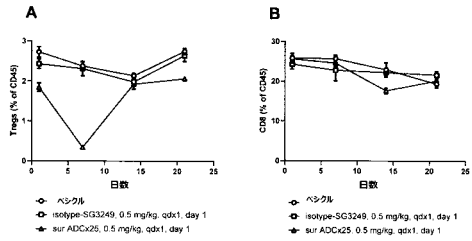
【 図 15 】



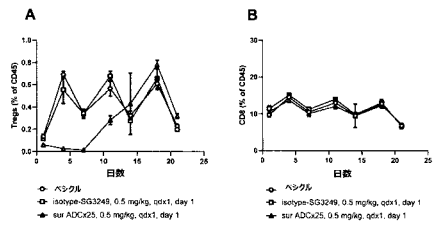
【 図 16 】



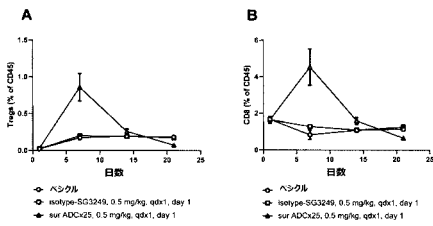
【 図 11 】



【 図 12 】



【 図 13 】



【配列表】

2021524449000001.app

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2019/063262

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K47/68 A61P35/00 C07K16/28 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2018/069289 A1 (MEDIMMUNE LTD [GB]) 19 April 2018 (2018-04-19) page 5, 3rd paragraph, page 6, 2nd-3rd paragraph, pages 54-55, page 60, page 84, 2nd paragraph, page 90-91, pages 96-98, page 102, line 2; pages 104-105; figure 1A and 1C; example 2.2 -----	1-18, 30-33 19-29, 34,35
X Y	WO 2017/020972 A1 (FEINGOLD JAY MARSHALL [US] ET AL.) 9 February 2017 (2017-02-09) page 19, line 9ff; page 78, lines 27-31; page 80, lines 19-20, line 24 and page 80, line 27- page 81, line 5, page 81, lines 7-31, page 82, lines 7-11, page 84, lines 35-36; claim 1; figure 1 -----	1-18,30, 34,35 34,35
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 2 September 2019		Date of mailing of the international search report 13/09/2019
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Burema, Shiri

2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2019/063262

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/083468 A1 (ADC THERAPEUTICS SA [CH]; MEDIMMUNE LTD [GB]) 2 June 2016 (2016-06-02)	1-18,30, 34,35
Y	page 81, lines 16-23, page 83, lines 8-9, lines 11-13, line 16, lines 19-30, page 83, line 32-page 84, line 21, page 84, line 33- page 85, line 2, page 87, lines 26-27, page 105, line 16- page 106, line 29; page 108, line 4-page 111, line 9; claim 1	34,35
	-----	
X	WO 2016/177438 A1 (ADC THERAPEUTICS SA [CH]) 10 November 2016 (2016-11-10)	1-18,30, 34,35
Y	page 4, lines 20-21 and line 26; page 8, line 5ff, page 12, lines 30-31, page 15, line 36 - page 19, line 13; page 21, lines 8-26; page 30, lines 29-30; page 31, line 8 - page 33, line 25, page 34, lines 29-33, page 37, lines 30-31; claim 20	34,35
	-----	
X	WO 2014/057119 A1 (ADC THERAPEUTICS S RL [CH]) 17 April 2014 (2014-04-17)	1-18,30, 34
Y	page 81, lines 21-22, page 81, line 35 - page 83, line 28, page 84, lines 4-8, page 86, lines 32-33; claim 1	34
	-----	
X	WO 2016/166341 A1 (VAN BERKEL PATRICIUS HENDRIKUS CORNELIS [CH] ET AL.) 20 October 2016 (2016-10-20)	1-18,30, 34
Y	page 155, 7th paragraph, pages 156 -157, page 158, 2nd paragraph, page 160, 2nd paragraph; claim 1	34
	-----	
Y	WO 2017/219025 A1 (MAGENTA THERAPEUTICS INC [US]) 21 December 2017 (2017-12-21) Abstract; claims 4-5, 9, 15, 29, 33, 37, 38; examples 1-5	19-29
	-----	
X,P	WO 2018/193104 A1 (ADC THERAPEUTICS SA [CH]; MEDIMMUNE LTD [GB]) 25 October 2018 (2018-10-25) the whole document	1-35
	-----	
X,P	WO 2018/229218 A1 (ADC THERAPEUTICS SA [CH]; MEDIMMUNE LTD [GB]) 20 December 2018 (2018-12-20) the whole document	1-35
	-----	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2019/063262

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018069289 A1	19-04-2018	CN 109862919 A	07-06-2019
		EP 3525829 A1	21-08-2019
		TW 201827084 A	01-08-2018
		WO 2018069289 A1	19-04-2018
WO 2017020972 A1	09-02-2017	EP 3328497 A1	06-06-2018
		US 2019015524 A1	17-01-2019
		WO 2017020972 A1	09-02-2017
WO 2016083468 A1	02-06-2016	AU 2015352545 A1	08-06-2017
		BR 112017011111 A2	26-12-2017
		CA 2968447 A1	02-06-2016
		CN 107148285 A	08-09-2017
		EP 3223854 A1	04-10-2017
		JP 2018502902 A	01-02-2018
		KR 20170101895 A	06-09-2017
		US 2017258934 A1	14-09-2017
		WO 2016083468 A1	02-06-2016
		WO 2016177438 A1	10-11-2016
US 2018142025 A1	24-05-2018		
WO 2016177438 A1	10-11-2016		
WO 2014057119 A1	17-04-2014	AU 2013328625 A1	23-04-2015
		BR 112015008232 A2	05-12-2017
		CA 2887897 A1	17-04-2014
		CN 105102068 A	25-11-2015
		CY 1120327 T1	10-07-2019
		DK 2906296 T3	22-05-2018
		EP 2906296 A1	19-08-2015
		ES 2670937 T3	04-06-2018
		HR P20180945 T1	10-08-2018
		HU E039329 T2	28-12-2018
		JP 6392764 B2	19-09-2018
		JP 2015534579 A	03-12-2015
		KR 20150085814 A	24-07-2015
		LT 2906296 T	11-06-2018
		MX 364328 B	23-04-2019
		NZ 707543 A	28-09-2018
		PL 2906296 T3	28-09-2018
		PT 2906296 T	01-06-2018
		SI 2906296 T1	29-06-2018
		TR 201808051 T4	21-06-2018
US 2015283263 A1	08-10-2015		
US 2018193480 A1	12-07-2018		
WO 2014057119 A1	17-04-2014		
ZA 201502523 B	27-09-2017		
WO 2016166341 A1	20-10-2016	EP 3283123 A1	21-02-2018
		US 2018099055 A1	12-04-2018
		WO 2016166341 A1	20-10-2016
WO 2017219025 A1	21-12-2017	AU 2017204139 A1	18-01-2018
		AU 2018208749 A1	16-08-2018
		BR 112018076263 A2	26-03-2019
		CA 3028145 A1	21-12-2017
		CN 109641051 A	16-04-2019
		EP 3471772 A1	24-04-2019

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2019/063262

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2019522050 A	08-08-2019
		KR 20190039085 A	10-04-2019
		SG 11201811292R A	30-01-2019
		US 2019192682 A1	27-06-2019
		WO 2017219025 A1	21-12-2017
-----			
WO 2018193104	A1	25-10-2018	NONE
-----			
WO 2018229218	A1	20-12-2018	NONE
-----			

## フロントページの続き

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 7
A 6 1 K 41/00 (2020.01)	A 6 1 K 41/00	4 H 0 4 5
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	
C 0 7 K 14/47 (2006.01)	C 0 7 K 14/47	
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02	

(31)優先権主張番号 1818152.9

(32)優先日 平成30年11月7日(2018.11.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
英国(GB)

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

(74)代理人 100135079

弁理士 宮崎 修

(72)発明者 ファン ベルケル, パトリック ヘンドリクス コルネリス  
イギリス国, イー1 2エイエックス ロンドン, ニュー ロード 42, クイーン メアリー  
バイオエンタープライズ イノベーション センター, アーデーサー セラピューティクス イギ  
リス リミテッド内

(72)発明者 ファインゴールド, ジェイ マーシャル  
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07947 マレー ヒル, マウンテン ビュー 430  
4ス フロア, エーディーサー セラピューティクス アメリカ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ヴァートナー, イェンス  
スイス国, 1066 エパランジュ ルート デ ラ コルニッシュ 3ベール, バイオポール, ア  
ーデーサー セラピューティクス ソシエテ アノニム内

(72)発明者 アダムス, ジェイムス  
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07947 マレー ヒル, マウンテン ビュー 430  
4ス フロア, エーディーサー セラピューティクス アメリカ インコーポレイテッド内

Fターム(参考) 4B063 QA20 QQ02 QQ08 QQ79 QR48 QR72 QR77 QS36 QX01

4C076 AA95 CC06 CC07 CC27 CC31 CC41 EE41 EE59

4C084 AA11 AA19 MA02 NA05 NA13 NA14 ZB091 ZB092 ZB261 ZB271

ZB311 ZC412 ZC751 ZC752

4C085 AA03 AA14 BA01 BB01 CC23

4C086 AA01 AA02 CB11 MA04 NA05 NA13 NA14 ZB09 ZB26 ZB27

ZB31 ZC75

4C087	AA01	AA02	BB37	BB63	CA04	MA02	NA05	NA13	NA14	ZB09
	ZB26	ZB27	ZB31	ZC75						
4H045	AA10	AA11	AA30	BA10	BA50	CA40	DA75	DA86	EA20	EA50