(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-529853
(P2023-529853A)
(43)公表日　令和5年7月12日(2023.7.12)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）	
Ｃ１２Ｎ	*1/00 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/00	ＢＺＮＡ	４Ｂ０６５
Ｃ１２Ｎ	*5/10 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10		４Ｃ０８４
Ｃ１２Ｎ	*5/0783(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/0783		４Ｃ０８５
Ｃ０７Ｋ	*16/28 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/28		４Ｈ０４５
Ｃ１２Ｎ	*5/0781(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/0781		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全54頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-574521(P2022-574521)
(86)(22)出願日　令和3年6月17日(2021.6.17)
(85)翻訳文提出日　令和4年12月2日(2022.12.2)
(86)国際出願番号　PCT/EP2021/066469
(87)国際公開番号　WO2021/255189
(87)国際公開日　令和3年12月23日(2021.12.23)
(31)優先権主張番号　63/040,101
(32)優先日　令和2年6月17日(2020.6.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/058,783
(32)優先日　令和2年7月30日(2020.7.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　519067699
ティジアーナ ライフ サイエンシズ パブリック リミティド カンパニー
イギリス国，ロンドン エスダブリュ１ワイ ４エルビー，セント－ジェイムズスクエア １１－１２，サード フロア
(74)代理人　100099759
弁理士　青木 篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋 真二
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺 陽一
(74)代理人　100141977
弁理士　中島 勝
(74)代理人　100138210
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法を増強するための組成物および方法

(57)【要約】
本開示は、ＣＤ３抗体を単独あるいは抗ＩＬ－６受容体モノクローナル抗体、抗ＣＤ２８モノクローナル抗体、ＩＬ－１７モノクローナル抗体またはホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）、タンパク質キナーゼＢ（ＡＫＴ）、もしくは哺乳類ラパマイシン標的（ｍＴＯＲ）のシグナル伝達経路の特異的阻害剤などの他の同時刺激分子と組み合わせて使用する、ＣＡＲ－Ｔ拡大および／または生存の改善に関する。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
細胞拡大および／または生存を改善する方法であって、細胞を、抗ＣＤ３抗体を含む組成物と接触させる工程を含む方法。
【請求項２】
細胞が、操作された細胞である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
細胞が、リンパ球である、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
リンパ球が、Ｂ細胞またはＴ細胞である、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
Ｔ細胞が、ＣＡＲ－Ｔ細胞である、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
細胞が、幹細胞である、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
幹細胞が、ヒト胚性幹細胞、組織特異的幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞、造血幹細胞、人工多能性幹細胞、表皮幹細胞、上皮幹細胞、および／または神経幹細胞である、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
接触する工程が、エクスビボ、インビボまたは両方である、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
対象における細胞療法を強化する方法であって、それを必要とする対象に抗ＣＤ３抗体を含む組成物を投与する工程を含む方法。
【請求項１０】
細胞療法が、ＣＡＲ－Ｔ細胞療法である、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
細胞療法が、幹細胞療法である、請求項９に記載の方法。
【請求項１２】
幹細胞が、ヒト胚性幹細胞、組織特異的幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞、造血幹細胞、人工多能性幹細胞、表皮幹細胞、上皮幹細胞、および／または神経幹細胞である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
組成物が、細胞療法の臨床結果を改善する、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
抗ＣＤ３抗体が、モノクローナル抗体、二重特異性抗体または三重特異性抗体である、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
二重特異性抗体が、ＣＤ３およびＩＬ－６Ｒ、ＣＤ２８またはＴＮＦに対する特異性を有する、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
三重特異性抗体が、
ｉ．ＣＤ３、ＩＬ６Ｒ、およびＣＤ２８；
ｉｉ．ＣＤ３、ＩＬ６ＲおよびＴＮＦ；
ｉｉｉ．ＣＤ３、ＣＤ２８およびＴＮＦ；または
ｉｖ．ＩＬ－６、ＩＬ－１７
に対する特異性を有する、請求項１４に記載の方法。
【請求項１７】
組成物が、１つまたは複数の同時刺激薬剤をさらに含む、請求項１～１６のいずれか一

項に記載の方法。
【請求項１８】
同時刺激薬剤が、ＣＤ２８抗体、ＩＬ－６Ｒ抗体、ＰＩ３Ｋ阻害剤、Ａｋｔ阻害剤またはｍＴｏｒ阻害剤である、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
ＣＤ２８抗体が、モノクローナル抗体、二重特異性抗体または三重特異性抗体である、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
二重特異性抗体が、ＣＤ２８およびＩＬ－６ＲまたはＴＮＦに対する特異性を有する、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
三重特異性抗体が、ＣＤ２８、ＩＬ－６Ｒ、およびＴＮＦに対する特異性を有する、請求項１９に記載の方法。
【請求項２２】
ＩＬ－６Ｒ抗体が、モノクローナル抗体、二重特異性抗体または三重特異性抗体である、請求項１８に記載の方法。
【請求項２３】
二重特異性抗体が、ＩＬ－６ＲおよびＣＤ２８またはＴＮＦに対する特異性を有する、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
三重特異性抗体が、ＩＬ－６Ｒ、ＣＤ２８、およびＴＮＦに対する特異性を有する、請求項２２に記載の方法。
【請求項２５】
ＣＤ３抗体および／またはＣＤ２８抗体が、マクロ多孔性ビーズ上にコーティングされる、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
ＣＤ３抗体が、経鼻、経口、皮下、静脈内または吸入により投与される、請求項１～２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
ＣＤ３抗体が、アミノ酸配列ＧＹＧＭＨ（配列番号４２）を含む重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲＨ１）、アミノ酸配列ＶＩＷＹＤＧＳＫＫＹＹＶＤＳＶＫＧ（配列番号４３）を含む重鎖相補性決定領域２（ＣＤＲＨ２）、アミノ酸配列ＱＭＧＹＷＨＦＤＬ（配列番号４４）を含む重鎖相補性決定領域３（ＣＤＲＨ３）、アミノ酸配列ＲＡＳＱＳＶＳＳＹＬＡ（配列番号４５）を含む軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲＬ１）、アミノ酸配列ＤＡＳＮＲＡＴ（配列番号４６）を含む軽鎖相補性決定領域２（ＣＤＲＬ２）、およびアミノ酸配列ＱＱＲＳＮＷＰＰＬＴ（配列番号４７）を含む軽鎖相補性決定領域３（ＣＤＲＬ３）を含む、請求項１～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
ＣＤ３抗体が、配列番号４８のアミノ酸配列を含む可変重鎖アミノ酸配列および配列番号４９のアミノ酸配列を含む可変軽鎖アミノ酸配列を含む、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
ＣＤ３抗体が、配列番号５０のアミノ酸配列を含む重鎖アミノ酸配列および配列番号５１のアミノ酸配列を含む軽鎖アミノ酸配列を含む、請求項２７に記載の方法。
【請求項３０】
ＩＬ－６Ｒ抗体が、配列番号１５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域、配列番号３７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号２４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域、配列番号２５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号２６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む、請求項２２に記載の方法。
【請求項３１】

ＩＬ－６Ｒ抗体が、トシリズマブまたはサリルマブである、請求項２２に記載の方法。
【請求項３２】
抗ＣＤ３抗体が、細胞療法細胞組成物の対象への投与前、後、前と後の両方、および／または同時に投与される、請求項９～３１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
抗ＣＤ３抗体が、細胞療法組成物の対象への投与の２４～４８時間前に投与される、請求項３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
細胞療法組成物の投与前の抗ＣＤ３抗体の投与が、リンパ球枯渇および／または免疫抑制をもたらす、請求項３２または３３に記載の方法。
【請求項３５】
抗ＣＤ３抗体が、細胞療法細胞組成物の投与の１４～２１日後に投与される、請求項３２に記載の方法。
【請求項３６】
抗ＣＤ３抗体が、抗ＣＤ３抗体および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物において製剤される、請求項１～３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
医薬組成物が、抗ＣＤ３抗体０．５ｍｇ、１．０ｍｇ、１．５ｍｇ、２．０ｍｇ、２．５ｍｇ、３．０ｍｇ、または４ｍｇの単位用量を含む、請求項３６に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２０年６月１７日付で出願された、米国仮特許出願第６３／０４０，１０１号および２０２０年７月３０日付で出願された米国仮特許出願第６３／０５８，７８３号の優先権を主張し、その内容は、全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
配列表の参照
本出願は、ＥＦＳ－Ｗｅｂを介して電子的に出願され、．ｔｘｔ形式の電子的に提出された配列表を含む。．ｔｘｔファイルは、２０２１年６月１６日に作成され、サイズ３３ＫＢを有する、「ＴＩＺＩ＿０２７＿００１ＷＯ＿ＳｅｑＬｉｓｔ＿ＳＴ２５．ｔｘｔ」とタイトルを付けられた配列表を含有する。この．ｔｘｔファイルに含有される配列表は、本明細書の一部であり、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００３】
本開示は、ＣＤ３抗体を単独あるいは抗ＩＬ－６受容体モノクローナル抗体、抗ＣＤ２８モノクローナル抗体、またはホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）、タンパク質キナーゼＢ（ＡＫＴ）、もしくは哺乳類ラパマイシン標的（ｍＴＯＲ）のシグナル伝達経路の特異的阻害剤などの他の同時刺激分子と組み合わせて使用する、細胞療法、ＣＡＲ－Ｔ拡大および／または生存の改善に関する。
【背景技術】
【０００４】
キメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔ）は、細胞傷害性Ｔ細胞の拡大および殺傷作用を利用しながら、具体的に、Ｔ細胞の機能を改善し、Ｔ細胞エフェクター機能の活性化についてのヒト白血球抗原（ＨＬＡ）相互作用への依存などの、Ｔ細胞療法に共通する問題を回避する。ＨＬＡは、頻繁には、癌細胞において下方制御されて、免疫系回避を促進し、これが、操作されたＴ細胞が、エフェクター応答を活性化することをより困難にする。ＣＡＲの発現により、腫瘍特異的表面タンパク質に結合することによって、Ｔ細胞が、ＨＬＡ介在性活性化へのその依存を低減し、エフェクター応答を誘発することを可能にする。基本的なＣＡＲは、一本鎖可変領域抗体フラグメント（ｓｃＦＶ）である抗原結合ドメイン、細胞外ドメイン、膜貫通型ドメインおよび細胞内シグナル伝達ドメインからなる。細

胞内ドメインは、典型的には、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）複合体と典型的に関連するＣＤ３ζ鎖である。ＣＡＲ－Ｔ細胞は、Ｔ細胞の動力と抗体の抗原特異性を合わせ、抗原処理なく、およびＨＬＡ介在性抗原提示と関係なく、腫瘍抗原に結合することができる。

【０００５】

ＣＡＲ－Ｔ細胞療法は、Ｂ細胞白血病、最も明白には、抗ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ細胞を用いて処置される急性Ｂ細胞リンパ芽球性白血病（Ｂ細胞ＡＬＬ）の処置において成功している。

【０００６】

励みになる臨床結果にも関わらず、ＣＡＲ－Ｔ療法後の再発率が生じ、それは、この有望な処置アプローチの有用性を制限する。それゆえ、ＣＡＲ－Ｔ細胞療法の現在の制限に取り組むことが重要である。本開示は、この満たされていない要求に合う組成物および方法の態様および実施形態を提供する。

【発明の概要】

【０００７】

一態様では、本開示は、細胞拡大および／または生存を改善する方法であって、細胞を、抗ＣＤ３抗体を含む組成物と接触させる工程を含む方法を提供する。一部の実施形態では、細胞は、操作された細胞である。一部の実施形態では、接触は、エクスビボ、インビボまたは両方である。

【０００８】

一部の実施形態では、細胞は、リンパ球である。一部の実施形態では、リンパ球は、Ｂ細胞またはＴ細胞である。一部の実施形態では、Ｔ細胞は、ＣＡＲ－Ｔ細胞である。一部の実施形態では、細胞は、幹細胞である。一部の実施形態では、幹細胞は、ヒト胚性幹細胞、組織特異的幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞、造血幹細胞、人工多能性幹細胞、表皮幹細胞、上皮幹細胞、および／または神経幹細胞である。

【０００９】

一態様では、本開示は、対象における細胞療法を強化する方法であって、それを必要とする対象に抗ＣＤ３抗体を含む組成物を投与する工程を含む方法を提供する。一部の実施形態では、細胞療法は、ＣＡＲ－Ｔ細胞療法である。一部の実施形態では、細胞療法は、幹細胞療法である。一部の実施形態では、幹細胞は、ヒト胚性幹細胞、組織特異的幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞、造血幹細胞、人工多能性幹細胞、表皮幹細胞、上皮幹細胞、および／または神経幹細胞である。

【００１０】

一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体を含む組成物は、細胞療法の臨床結果を改善する。一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体は、モノクローナル抗体、二重特異性抗体または三重特異性抗体である。

【００１１】

一部の実施形態では、二重特異性抗体は、ＣＤ３およびＩＬ－６Ｒ、ＣＤ２８またはＴＮＦに対する特異性を有する。

【００１２】

一部の実施形態では、三重特異性抗体は、ｉ）ＣＤ３、ＩＬ６Ｒ、およびＣＤ２８；ｉｉ）ＣＤ３、ＩＬ６ＲおよびＴＮＦ；ｉｉｉ）ＣＤ３、ＣＤ２８およびＴＮＦ；またはｉｖ）ＩＬ－６、ＩＬ－１７に対する特異性を有する。

【００１３】

一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体を含む組成物は、１つまたは複数の同時刺激薬剤をさらに含む。一部の実施形態では、同時刺激薬剤は、ＣＤ２８抗体、ＩＬ－６Ｒ抗体、ＰＩ３Ｋ阻害剤、Ａｋｔ阻害剤またはｍＴｏｒ阻害剤である。一部の実施形態では、ＣＤ２８抗体は、モノクローナル抗体、二重特異性抗体または三重特異性抗体である。

【００１４】

一部の実施形態では、二重特異性抗体は、ＣＤ２８およびＩＬ－６ＲまたはＴＮＦに対する特異性を有する。

【００１５】
一部の実施形態では、三重特異性抗体は、ＣＤ２８、ＩＬ－６Ｒ、およびＴＮＦに対する特異性を有する。
【００１６】
一部の実施形態では、ＩＬ－６Ｒ抗体は、モノクローナル抗体、二重特異性抗体または三重特異性抗体である。一部の実施形態では、二重特異性抗体は、ＩＬ－６ＲおよびＣＤ２８またはＴＮＦに対する特異性を有する。一部の実施形態では、三重特異性抗体は、ＩＬ－６Ｒ、ＣＤ２８、およびＴＮＦに対する特異性を有する。
【００１７】
一部の実施形態では、ＣＤ３抗体および／またはＣＤ２８抗体は、マクロ多孔性ビーズにコーティングされる。一部の実施形態では、ＣＤ３抗体は、経鼻、経口、皮下、静脈内または吸入により投与される。
【００１８】
一部の実施形態では、ＣＤ３抗体は、アミノ酸配列ＧＹＧＭＨ（配列番号４２）を含む重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲＨ１）、アミノ酸配列ＶＩＷＹＤＧＳＫＫＹＹＶＤＳＶＫＧ（配列番号４３）を含む重鎖相補性決定領域２（ＣＤＲＨ２）、アミノ酸配列ＱＭＧＹＷＨＦＤＬ（配列番号４４）を含む重鎖相補性決定領域３（ＣＤＲＨ３）、アミノ酸配列ＲＡＳＱＳＶＳＳＹＬＡ（配列番号４５）を含む軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲＬ１）、アミノ酸配列ＤＡＳＮＲＡＴ（配列番号４６）を含む軽鎖相補性決定領域２（ＣＤＲＬ２）、およびアミノ酸配列ＱＱＲＳＮＷＰＰＬＴ（配列番号４７）を含む軽鎖相補性決定領域３（ＣＤＲＬ３）を含む。
【００１９】
一部の実施形態では、ＣＤ３抗体は、配列番号４８のアミノ酸配列を含む可変重鎖アミノ酸配列および配列番号４９のアミノ酸配列を含む可変軽鎖アミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ＣＤ３抗体は、配列番号５０のアミノ酸配列を含む重鎖アミノ酸配列および配列番号５１のアミノ酸配列を含む軽鎖アミノ酸配列を含む。
【００２０】
一部の実施形態では、ＩＬ－６Ｒ抗体は、配列番号１５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１領域、配列番号３７のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ２領域、配列番号３５のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ３領域、配列番号２４のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ１領域、配列番号２５のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ２領域、および配列番号２６のアミノ酸配列を含むＶＬ　ＣＤＲ３領域を含む。一部の実施形態では、ＩＬ－６Ｒ抗体は、トシリズマブまたはサリルマブである。
【００２１】
一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体は、細胞療法細胞組成物の対象への投与の前、後、前と後の両方、および／または同時に投与される。一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体は、細胞療法組成物の対象への投与の２４～４８時間前に投与される。一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体は、細胞療法細胞組成物の投与の１４～２１日後に投与される。
【００２２】
一部の実施形態では、細胞療法組成物の投与前の抗ＣＤ３抗体の投与は、リンパ球枯渇および／または免疫抑制をもたらす。
【００２３】
一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体は、抗ＣＤ３抗体および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物において製剤される。一部の実施形態では、医薬組成物は、抗ＣＤ３抗体０．５ｍｇ、１．０ｍｇ、１．５ｍｇ、２．０ｍｇ、２．５ｍｇ、３．０ｍｇ、または４ｍｇの単位用量を含む。
【図面の簡単な説明】
【００２４】
【図１】本開示の方法を示す図である。具体的には、癌患者において腫瘍細胞を殺傷するようＣＡＲ－Ｔ細胞を操作することである。ＣＡＲ－Ｔ細胞のエクスビボおよびインビボ

拡大のプロセスは、抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８およびＰＩ－３Ｋ／Ａｋｔ／ｍＴＯＲ軸の小分子阻害剤を用いた同時刺激によって改善することができる。抗ＩＬ－６受容体ｍＡｂはまた、ＣＡＲ－Ｔ細胞の生存を強化することができる。

【００２５】

【図２】マウスモデルにおける皮下または静脈内投与したフォラルマブの薬物動態プロファイルを示すプロットである。

【００２６】

【図３】ヒト対象における異なる投与計画を使用して静脈内投与したフォラルマブの薬物動態プロファイルを示す表である。

【００２７】

【図４】ヒト対象における異なる投与計画を使用して静脈内投与したフォラルマブの見かけ上のＣｍａｘおよびＡＵＣ値を示す表である。

【００２８】

【図５】ヒト対象における静脈内投与後の血漿中のフォラルマブの時間経過レベルを示すプロットのセットである。

【００２９】

【図６】ヒト対象における静脈内投与後の血漿中のフォラルマブの時間経過レベルおよびＣＤ３調節を示すプロットのセットである。

【００３０】

【図７】ヒト対象における異なる投薬量でのフォラルマブでの静脈内投与後の経時的なＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞上でのＣＤ３調節のレベルを示すプロットのセットである。

【００３１】

【図８】ヒト対象における異なる投薬量でのフォラルマブの静脈内投与後の経時的なＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞上でのＣＤ３調節のレベルを示すプロットである。

【００３２】

【図９】ヒト対象における異なる投薬量でのフォラルマブの静脈内投与後の異なる時間点でのＣＤ４５＋リンパ球上での平均ＴＣＲ－ＣＤ３調節を示す表である。

【００３３】

【図１０】ヒト対象における異なる投薬量でのフォラルマブの静脈内投与後のサイトカイン濃度の平均ピークを示す表である。

【００３４】

【図１１】フォラルマブの静脈内投与後のヒト対象における全ての重篤有害事象の要旨作表を示す表である。

【００３５】

【図１２】フォラルマブの静脈内投与後の個々のヒト対象における報告された輸注関連反応（ＩＲＲ）のリストを示す表である。

【００３６】

【図１３】フォラルマブの静脈内投与後の個々のヒト対象における報告された輸注関連反応（ＩＲＲ）のリストを示す表である。

【００３７】

【図１４】フォラルマブの静脈内投与後のヒト対象における肝機能検査異常の概要を示す表である。

【００３８】

【図１５Ａ】ＣＡＲ－Ｔ細胞療法を強化するためのフォラルマブの投与についての臨床投与計画の例となる実施形態を示す図である。

【図１５Ｂ】ＣＡＲ－Ｔ細胞療法を強化するためのフォラルマブの投与についての臨床投与計画の例となる実施形態を示す図である。

【図１５Ｃ】ＣＡＲ－Ｔ細胞療法を強化するためのフォラルマブの投与についての臨床投与計画の例となる実施形態を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【００３９】
本開示は、キメラ抗原受容体Ｔ細胞療法（ＣＡＲ－Ｔ細胞療法）などの細胞療法を改善するための組成物および方法を提供し、ＣＡＲ－Ｔ療法は、様々な血液癌および固形癌を有する患者、おそらくは、自己免疫疾患を有する患者のための有望な新規治療オプションを表す。しかしながら、複合体の製造プロセスならびにエクスビボプロセスにおける乏しいＣＡＲ－Ｔ拡大および生存は、コストが高い。改善されたＣＡＲ－Ｔ療法は、エクスビボ拡大状態を最適化する、および／またはＣＡＲ－Ｔ細胞の臨床上の利益を改善するための付随する療法を提供することによって、より効率的な産生プロセスを介して達成することができる。したがって、本開示は、ＣＡＲＴ－Ｔ細胞のエクスビボ拡大を増加させるための組成物ならびにインビボ処置計画を提供する。具体的には、本開示の組成物および方法は、単独あるいは抗ＩＬ－６受容体（ＩＬ－６Ｒ）モノクローナル抗体、抗ＣＤ２８モノクローナル抗体またはホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）、タンパク質キナーゼＢ（ＡＫＴ）、もしくは哺乳類ラパマイシン標的（ｍＴＯＲ）のシグナル伝達経路の特異的阻害剤などの他の同時刺激分子と組み合わせてのいずれかで、抗ＣＤ３モノクローナル抗体を利用する。より具体的には、完全ヒト抗ＣＤ３モノクローナル抗体であるフォラルマブの静脈内または皮下投与は、ＣＡＲ－Ｔ細胞の生存を改善するためのリンパ球枯渇剤として使用することができる。シクロホスファミド／フルダラビン（ｃｙ／ｆｌｕ）などの他のリンパ球枯渇剤を置換するためのリンパ球枯渇の強化のためのフォラルマブの使用は、単独または抗ＩＬ－６、抗ＩＬ－１７もしくは他の抗炎症薬などの他の同時刺激分子と組み合わせて、ＣＡＲ－Ｔ療法前および後の異なるステージで投与することができる。

【００４０】
抗ＣＤ３抗体
ＣＤ３イプシロン鎖（ＣＤ３ε）に特異的な抗体およびその抗原結合フラグメントは、本明細書において「抗ＣＤ３抗体」または「ＣＤ３抗体」と称され、組成物は、本明細書において「抗ＣＤ３抗体組成物」と称される。当該技術分野において公知の任意の抗ＣＤ３抗体は、本開示における使用に適している。抗ＣＤ３抗体は、モノクローナル抗体である。

【００４１】
抗ＣＤ３抗体は、ＣＤ３に特異的な任意の抗体であることができる。抗ＣＤ３抗体は、ポリクローナル、モノクローナル、組み換え、例えば、キメラ、脱免疫もしくはヒト化、完全ヒト、非ヒト、例えば、マウス、一本鎖抗体または単一ドメイン抗体であることができる。一部の実施形態では、抗体は、エフェクター機能を有し、補体を固定することができる。一部の実施形態では、抗体は、Ｆｃ受容体に結合する低減した能力を有するか、または有さない。例えば、抗ＣＤ３抗体は、アイソタイプもしくはサブタイプ、フラグメントまたは他の変異体であることができ、Ｆｃ受容体への結合を支持せず、例えば、それは、変異誘発または欠損したＦｃ受容体結合領域を有する。抗体は、毒素または造影剤に結合されてもよい。

【００４２】
ＯＫＴ３（muromonab/Orthoclone OKT3（商標）、Ortho Biotech, Raritan, N. J.、；米国特許第４，３６１，５４９号）；ｈＯＫＴ３（１（Herold et al., N.E. J.M. 346(22):1692-1698(2002)；ＨｕＭ２９１（Nuvion（商標）、Protein Design Labs, Fremont, Calif.）；ｇＯＫＴ３－５（Alegre et al., J. Immunol. 148(11):3461-8 (1992)；１Ｆ４（Tanaka et al., J. Immunol. 142:2791-2795 (1989)）；Ｇ４．１８（Nicolls et al., Transplantation 55:459-468 (1993)）；１４５－２Ｃ１１（Davignon et al., J. Immunol. 141(6):1848-54 (1988)）；ならびにFrenken et al., Transplantation 51(4):881-7 (1991)；米国特許第６，４９１，９１１６号、第６，４０６，６９６号、および第６，１４３，２９７号）に記載されるものを含むが、これらに限定されない、多数の抗ＣＤ３抗体が知られている。

【００４３】
このような抗体を作製する方法も知られている。全長ＣＤ３タンパク質またはＣＤ３の抗原ペプチドフラグメントは、免疫原として使用することができるか、またはそれを使用して、他の免疫原、例えば、細胞、膜調製物など、例えば、米国特許第４，３６１，５４９号および第４，６５４，２１０号において記載される、Ｅロゼット陽性精製正常ヒト抹消Ｔ細胞を用いて作製された抗ＣＤ３抗体を同定することができる。抗ＣＤ３抗体は、ＣＤ３上の任意のドメインまたは領域上のエピトープに結合することができる。
【００４４】
キメラ、ヒト化、脱免疫、または完全ヒト抗体は、反復投与、例えば、ヒト対象の治療処置を含む、適用に望ましい。
【００４５】
キメラ抗体は、２つの異なる抗体の一部、典型的には、２つの異なる種の一部を含有する。一般的には、このような抗体は、ヒト定常領域および別の種由来の可変領域、例えば、マウス可変領域を含有する。例えば、親マウス抗体の結合特徴、およびヒト定常領域と関連するエフェクター機能を呈するマウス／ヒトキメラ抗体が報告されている。例えば、Ｃａｂｉｌｌｙらの米国特許第４，８１６，５６７号；Ｓｈｏｅｍａｋｅｒらの米国特許第４，９７８，７４５号；Ｂｅａｖｅｒｓらの米国特許第４，９７５，３６９号；およびＢｏｓｓらの米国特許第４，８１６，３９７号を参照されたく、その全てが、参照により本明細書に組み込まれる。一般的には、これらのキメラ抗体は、既存のマウスハイブリドーマから抽出されたＤＮＡからゲノム遺伝子ライブラリーを調製することによって構築される（Nishimura et al., Cancer Research, 47:999 (1987)）。次いで、ライブラリーは、正しい抗体フラグメント再構成パターンを呈する重鎖と軽鎖の両方由来の可変領域遺伝子についてスクリーニングされる。あるいは、ｃＤＮＡライブラリーは、ハイブリドーマから抽出され、スクリーニングされたＲＮＡから調製されるか、または可変領域は、ポリメラーゼ連鎖反応により得られる。次いで、クローニングされた可変領域遺伝子は、適切な重鎖または軽鎖ヒト定常領域遺伝子のクローニングされたカセットを含有する発現ベクターにライゲーションされる。次いで、キメラ遺伝子は、取捨選択の細胞株、例えば、マウスミエローマ株において発現することができる。このようなキメラ抗体は、ヒト療法において使用されている。
【００４６】
ヒト化抗体は、当該技術分野において公知である。典型的には、「ヒト化」は、元々の分子の抗原結合特性を完全に保持している、より低い免疫原性である抗体をもたらす。元々の抗体の全ての抗原結合特性を保持するために、その結合部位の構造は、「ヒト化」バージョンにおいて正確に再生産されなければならない。これは、（ａ）非ヒト可変ドメイン全体をヒト定常領域に移植して、キメラ抗体を得ることにより（Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 81:6801 (1984); Morrison and Oi, Adv. Immunol. 44:65 (1988)（リガンド結合特性を保存するが、非ヒト可変ドメインの免疫原性も保持する）；（ｂ）非ヒトＣＤＲのみをヒトフレームワークおよび決定的なフレームワーク残基の保持を伴うか、もしくは伴わない定常領域に移植することにより（Jones et al. Nature, 321:522 (1986);Verhoeyen et al., Science 239:1539 (1988)）；または（ｃ）非ヒト可変ドメイン全体（リガンド結合特性を保存するため）を移植するが、曝露された残基の的確な置換（抗原性を低減するため）を介してそれをヒト様表面で「覆い隠すこと」により（Padlan, Molec. Immunol. 28:489 (1991)）、非ヒト抗体の結合部位をヒトフレームワークに移植することによって達成することができる可能性がある。
【００４７】
ＣＤＲ移植によるヒト化は、典型的には、ＣＤＲのみをヒトフレームワークへのヒトフラグメントおよび定常領域に移植することを含む。理論上、これは、免疫原性を実質的に除去するべきである（アロタイプまたはイディオタイプの相違が存在する場合を除く）。しかしながら、元々の抗体の一部のフレームワーク残基が、保存される必要があることも

報告されている（Riechmann et al., Nature 332:323 (1988);Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:10,029 (1989)）。保存される必要があるフレームワーク残基は、コンピュータモデルによって同定することができる。あるいは、決定的なフレームワーク残基は、公知の抗体結合部位構造を比較することによって、同定することができる可能性がある（Padlan, Molec. Immun. 31(3):169-217 (1994)）。本開示の組成物および方法はまた、重鎖および軽鎖の６つのＣＤＲならびにマウスモノクローナル抗体の制限された数の構造アミノ酸が、組み換えテクノロジーにより、ＣＤＲ枯渇ヒトＩｇＧスキャフォールドに移植されている、部分的なヒト化抗体を含む（Jones et al., Nature 321:522-525 (1986)）。

【００４８】

脱免疫化抗体は、マウス可変ドメインにおける免疫原性エピトープを良性アミノ酸配列で置き換えて、脱免疫化可変ドメインを得ることによって作製される。脱免疫化可変ドメインをヒトＩｇＧ定常ドメインに遺伝子結合して、脱免疫化抗体を得る（Biovation, Aberdeen, Scotland）。

【００４９】

抗ＣＤ３抗体はまた、一本鎖抗体であることができる。一本鎖抗体（ｓｃＦＶ）は、操作することができる（例えば、Colcher et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 880:263-80 (1999)；およびReiter, Clin. Cancer Res. 2:245-52 (1996)を参照のこと）。一本鎖抗体を二量体化または多量体化して、同じ標的ＣＤ３タンパク質の異なるエピトープに対する特異性を有する多価の抗体を得ることができる。一部の実施形態では、抗体は、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Abbs et al., Ther. Immunol. 1(6):325-31 (1994)に記載される通り、１価である。

【００５０】

例示的な抗ＣＤ３抗体は、アミノ酸配列ＧＹＧＭＨ（配列番号４２）を含む重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲＨ１）、アミノ酸配列ＶＩＷＹＤＧＳＫＫＹＹＶＤＳＶＫＧ（配列番号４３）を含む重鎖相補性決定領域２（ＣＤＲＨ２）、アミノ酸配列ＱＭＧＹＷＨＦＤＬ（配列番号４４）を含む重鎖相補性決定領域３（ＣＤＲＨ３）、アミノ酸配列ＲＡＳＱＳＶＳＳＹＬＡ（配列番号４５）を含む軽鎖相補性決定領域１（ＣＤＲＬ１）、アミノ酸配列ＤＡＳＮＲＡＴ（配列番号４６）を含む軽鎖相補性決定領域２（ＣＤＲＬ２）、およびアミノ酸配列ＱＱＲＳＮＷＰＰＬＴ（配列番号４７）を含む軽鎖相補性決定領域３（ＣＤＲＬ３）を含む。

【００５１】

一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体は、

【化１】

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFKFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGS
KKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQMGYWHFDLWGRGT
LVTVSS

（配列番号４８）を含む可変重鎖アミノ酸配列および

【化２】

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPLTFGGGTKVEIK

（配列番号４９）を含む可変軽鎖アミノ酸配列を含む。

【００５２】

好ましくは、抗ＣＤ３抗体は、

【化３】

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFKFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGS
KKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQMGYWHFDLWGRGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA
PEAEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

（配列番号５０）を含む重鎖アミノ酸配列および

【化４】

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA
RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

（配列番号５１）を含む軽鎖アミノ酸配列を含む。この抗ＣＤ３抗体は、本明細書においてＮＩ－０４０１、フォラルマブ、または２８Ｆ１１－ＡＥと称される（例えば、Dean Y, Depis F, Kosco-Vilbois M. “Combination therapies in the context of anti-CD3 antibodies for the treatment of autoimmune diseases.” Swiss Med Wkly. (2012)（その内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）を参照のこと）。

【００５３】

一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体は、完全ヒト抗体またはヒト化抗体である。一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体製剤は、全長抗ＣＤ３抗体を含む。代替の実施形態では、抗ＣＤ３抗体製剤は、ＣＤ３に特異的に結合する抗体フラグメントを含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体製剤は、ＣＤ３に特異的に結合する全長抗ＣＤ３抗体および抗原結合フラグメントの組み合わせを含む。

【００５４】

一部の実施形態では、ＣＤ３に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントは、モノクローナル抗体、ドメイン抗体、一本鎖、Ｆａｂフラグメント、Ｆ（ａｂ’）２フラグメント、ｓｃＦｖ、ｓｃＡｂ、ｄＡｂ、単一ドメイン重鎖抗体、または単一ドメイン軽鎖抗体である。一部の実施形態では、ＣＤ３に結合するこのような抗体またはその抗原結合フラグメントは、マウス、他のげっ歯類、キメラ、ヒト化または完全ヒトモノクローナル抗体である。

【００５５】

任意選択的に、本開示の製剤において使用される抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合フラグメントは、少なくとも１個のアミノ酸変異を含む。典型的には、変異は、定常領域にある。変異は、変化したエフェクター機能を有する抗体をもたらす。抗体のエフェクター機能は、Ｆｃ受容体または補体成分などのエフェクター分子に対する抗体の親和性を変化させること、すなわち、強化するか、または低減することによって変化される。例えば、変異は、Ｔ細胞からのサイトカイン放出を低減する能力がある抗体をもたらす。例えば、変異は、重鎖中、アミノ酸残基２３４、２３５、２６５、もしくは２９７またはその組み合わせにある。好ましくは、変異は、２３４、２３５、２６５もしくは２９７位のいずれかにアラニン残基、または２３５位にグルタミン酸残基、あるいはその組み合わせをもたら

す。
【００５６】
好ましくは、本明細書において提供される抗ＣＤ３抗体は、インビボでの１つまたは複数のサイトカイン（複数可）の重鎖定常領域介在性放出を妨げる１つまたは複数の変異を含有する。
【００５７】
一部の実施形態では、本開示の製剤において使用される抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合フラグメントは、完全ヒト抗体である。本明細書において使用される完全ヒトＣＤ３抗体は、抗ＣＤ３抗体への曝露の際のサイトカイン放出が、有意に低減されるか、または除去されるように、Ｆｃ領域において例えば、Ｌ２３４ＡおよびＬ２３５Ｅ変異を含む。本明細書において提供される抗ＣＤ３抗体のＦｃ領域におけるＬ２３４ＡおよびＬ２３５Ｅ変異は、抗ＣＤ３抗体がヒト白血球に曝露されるとき、サイトカイン放出を低減するか、または除去し、一方、以下で記載される変異は、有意なサイトカイン放出能を維持する。例えば、サイトカイン放出の有意な低減は、Ｆｃ領域においてＬ２３４ＡおよびＬ２３５Ｅ変異を有する抗ＣＤ３抗体への曝露の際のサイトカインの放出を、以下で記載される変異のうち１つまたは複数を有する別の抗ＣＤ３抗体への曝露の際のサイトカイン放出レベルと比較することによって定義される。Ｆｃ領域における他の変異は、例えば、Ｌ２３４ＡおよびＬ２３５Ａ、Ｌ２３５Ｅ、Ｎ２９７Ａ、Ｄ２６５Ａ、またはその組み合わせを含む。
【００５８】
用語「サイトカイン」は、細胞表面で発現する細胞外受容体に結合し、これにより、細胞機能を調節する、ＩＬ－２、ＩＦＮ－ガンマ、ＴＮＦ－ａ、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－９、ＩＬ－１０、およびＩＬ－１３を含むが、これらに限定されない、当該技術分野で公知の全てのヒトサイトカインを指す。
【００５９】
抗ＣＤ３製剤は、約０．０１ｍｇ～約２５ｍｇ；または０．０１ｍｇ～約１０ｍｇの範囲内の単位用量の抗ＣＤ３抗体を含む。例えば、単位用量は、約０．０１、０．０２、０．０３、０．０４、０．５０、０．０６、０．０７、０．０８、０．０９、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１．０、１．５、２．０、２．５、３．０、３．５、４．０、５．０、５．５、６．０、６．５、７．０、７．５、８．０、８．５、９、９．５、１０ｍｇまたはそれ以上である。好ましくは、単位用量は、０．０５ｍｇ、０．１ｍｇ、０．５ｍｇ、１．０ｍｇ、２．５ｍｇ、５．０ｍｇまたは１０ｍｇである。
【００６０】
抗ＣＤ３抗体製剤は、１つまたは複数の塩（緩衝化塩）、１つまたは複数のポリオールおよび１つまたは複数の賦形剤を含む。本開示の製剤はまた、緩衝剤、または保存剤を含有してもよい。抗ＣＤ３抗体製剤は、約４～８の範囲内；約４～７の範囲内；約４～６の範囲内；約５～６の範囲内；または約５．５～６．５の範囲内のｐＨの溶液中で緩衝される。好ましくは、ｐＨは、５．５である。
【００６１】
塩の例は、以下の酸：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、クエン酸、ホウ酸、ギ酸、マロン酸、コハク酸などから調製されるものを含む。このような塩はまた、ナトリウム、カリウムまたはカルシウム塩などの、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩として調製することもできる。緩衝剤の例としては、リン酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、および２－（Ｎ－モルホリノ）エタンスルホン酸（ＭＥＳ）が挙げられる。
【００６２】
本開示の製剤は、緩衝系を含んでもよい。本出願において使用される、用語「バッファー」または「緩衝系」は、通常、少なくとも１つの他の化合物と組み合わせて、緩衝化能、すなわち、元々のｐＨで比較的わずかな変化を伴うか、変化を伴わない、酸または塩基

（アルカリ）のいずれかを適度に中和する能力を呈する、溶液において緩衝系をもたらす化合物を意味する。

【００６３】

バッファーは、ホウ酸塩バッファー、リン酸塩バッファー、カルシウムバッファー、ならびにその組み合わせおよび混合物を含む。ホウ酸塩バッファーは、例えば、ホウ酸およびその塩、例えば、ホウ酸ナトリウムまたはホウ酸カリウムを含む。ホウ酸塩バッファーはまた、溶液中でホウ酸またはその塩を生じる、四ホウ酸カリウムまたはメタホウ酸カリウムなどの化合物を含む。

【００６４】

リン酸塩緩衝系は、１つまたは複数の一塩基リン酸塩、二塩基リン酸塩などを含む。特に有用なリン酸バッファーは、アルカリ金属および／またはアルカリ土類金属のリン酸塩から選択されるものである。適当なリン酸バッファーの例としては、二塩基リン酸ナトリウム（Ｎａ２ＨＰＯ４）、一塩基リン酸ナトリウム（ＮａＨ２ＰＯ４）および一塩基リン酸カリウム（ＫＨ２ＰＯ４）のうちの１つまたは複数を含む。リン酸バッファー成分は、リン酸イオンとして計算される、０．０１％または～０．５％（ｗ／ｖ）の量で頻繁に使用される。

【００６５】

他の公知のバッファー化合物は、ＣＤ３製剤に従い、例えば、クエン酸塩、重炭酸ナトリウム、ＴＲＩＳなどに任意選択的に加えることができる。溶液中の他の成分は、他の機能を有しながら、緩衝能にも影響することができる。例えば、複合化剤としてしばしば使用される、ＥＤＴＡは、溶液の緩衝能に対する注目に値する作用を有することができる。

【００６６】

本開示の製剤における使用に好ましい塩は、塩化ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸ナトリウム三水和物およびクエン酸ナトリウムを含む。

【００６７】

本開示による製剤中の塩の濃度は、約１０ｍＭ～５００ｍＭの間、約２５ｍ～２５０ｍＭ、約２５ｎＭ～１５０ｍＭの間である。

【００６８】

酢酸ナトリウム三水和物は、約１０ｍＭ～１００ｍＭの範囲内の濃度である。例えば、酢酸ナトリウム三水和物は、約１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５または１００ｍＭである。好ましくは、酢酸ナトリウム三水和物は、２５ｍＭである。

【００６９】

約５０ｍＭ～５００ｍＭの範囲内の濃度の塩化ナトリウム。例えば、塩化ナトリウムは、約５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１２５、１５０、１７５、２００、２２５、２５０、２７５、３００、３２５、３５０、３７５、４００、４２５、４５０、４７５または５００ｍＭである。好ましくは、塩化ナトリウムは、約１２５ｍＭの濃度である。

【００７０】

クエン酸ナトリウムは、約１０ｍＭ～１００ｍＭの範囲内の濃度である。例えば、クエン酸ナトリウムは、約１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５または１００ｍＭである。好ましくは、クエン酸ナトリウムは、約２５～５０ｍＭの範囲内である。

【００７１】

一部の実施形態では、塩は、約２５ｍｍ～１００ｍｍの範囲内の濃度の酢酸ナトリウム三水和物および約１５０ｍｍ～５００ｍｍの範囲内の濃度の塩化ナトリウムである。

【００７２】

好ましくは、製剤は、約２５ｍＭ酢酸ナトリウム三水和物および約１５０ｍＭ塩化ナトリウムを含む。

【００７３】

製剤は、充填剤および／または安定化賦形剤としての１つまたは複数のポリオールを含む。ポリオールは、例えば、トレハロース、マンニトール、マルトース、ラクトース、スクロース、ソルビトール、またはグリセロールを含む。ポリオールは、約０．１％～５０％または５％～２５％の範囲内の濃度である。例えば、ポリオールは、約１、２、３、４、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５または５０％である。

【００７４】

一部の実施形態では、ポリオールは、約１％～５０％または５％～２５％の範囲内の濃度のトレハロースである。例えば、トレハロースは、約１、２、３、４、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５または５０％である。好ましくは、トレハロースは、約１０％または約２０％の濃度である。最も好ましくは、トレハロースは、約２０％の濃度である。

【００７５】

一部の実施形態では、ポリオールは、約１％～約１０％の範囲内の濃度のソルビトールである。一部の実施形態では、ポリオールは、約１％～約１０％の範囲内の濃度のグリセロールである。

【００７６】

一部の実施形態では、ポリオールは、約０．１％～約１０％の範囲内の濃度のマンニトールである。一部の実施形態では、ポリオールは、約１％～約１０％の範囲内の濃度のマルトースである。

【００７７】

製剤は、抗体凝集を抑制するか、またはそうでなければ低減するための１つもしくは複数の賦形剤および／または界面活性剤を含む。抗体凝集を低減するための適当な賦形剤は、非限定的な例示の目的で、界面活性剤、例えば、非限定的な例示の目的で、ポリソルベート２０またはポリソルベート８０を含む。一部の実施形態では、ポリソルベート２０またはポリソルベート８０は、約０．０１～１％または約０．０１～０．０５％の範囲内の濃度で存在する。例えば、ポリソルベート２０またはポリソルベート８０は、約０．０１、０．０２、０．０３、０．０４、０．０５、０．０６、０．０７、０．０８、０．０９、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０％の濃度である。

【００７８】

好ましくは、界面活性剤は、約０．０１～０．０５％の範囲内の濃度のポリソルベート８０である。より好ましくは、ポリソルベート８０は、０．０２％である。

【００７９】

製剤は、抗体酸化を低減するための１つまたは複数の賦形剤を含む。抗体酸化を低減するための適当な賦形剤は、非限定的な例示の目的で、酸化防止剤を含む。酸化防止剤は、例えば、メチオニン、Ｄ－アルギニン、ＢＨＴまたはアスコルビン酸を含む。酸化防止剤は、約０．０１％～１％；０．１％～１％；または０．１％～０．５％の範囲内の濃度で存在する。一部の実施形態では、酸化防止剤は、メチオニンである。一部の実施形態では、メチオニンは、約０．０１％～１％；０．１％～１％；または０．１％～０．５％の範囲内の濃度で存在する。例えば、メチオニンは、約０．０１、０．０２、０．０３、０．０４、０．０５、０．０６、０．０７、０．０８、０．０９、０．１、０．２、０．３．０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０％の濃度で存在する。好ましくは、メチオニンは、約０．１％である。

【００８０】

製剤は、例えば、エチレンジアミンテトラ酢酸（ＥＤＴＡ）などの１つまたは複数のキレート剤を含む。キレート剤は、０．０１％～１％；０．１％～１％；または０．１％～０．５％の範囲内の濃度である。例えば、キレート剤は、約０．０１、０．０２、０．０３、０．０４、０．０５、０．０６、０．０７、０．０８、０．０９、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０％の濃度で存在する。好ましくは、キレート剤は、約０．１％の濃度のＥＤＴＡである。

【００８１】
一部の実施形態では、製剤は、安定性を増加させるための１つまたは複数の賦形剤を含む。一部の実施形態では、安定性を増加させるための賦形剤は、ヒト血清アルブミンである。一部の実施形態では、ヒト血清アルブミンは、約１ｍｇ～約５ｍｇの範囲内で存在する。
【００８２】
一部の実施形態では、製剤は、ステアリン酸マグネシウム（ステアリン酸Ｍｇ）、アミノ酸、またはステアリン酸マグネシウムとアミノ酸の両方を含む。適当なアミノ酸は、例えば、ロイシン、アルギニン、ヒスチジン、またはその組み合わせを含む。
【００８３】
一部の実施形態では、１つまたは複数の追加の賦形剤は、Ａｖｉｃｅｌ、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、またはデンプンなどの低水分微結晶セルロースである。
【００８４】
本開示の製剤に有用な医薬的に許容される担体および賦形剤のさらなる例としては、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、抗微生物剤、酸化防止剤、ならびにコーティング剤、例えば、結合剤：トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、他のデンプン、ゼラチン、天然および合成ガム、例えば、アカシア、キサンタン、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、粉末状トラガカント、グアールガム、セルロースおよびその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン（例えば、ポビドン、クロスポビドン、コポビドンなど）、メチルセルロース、Ｍｅｔｈｏｃｅｌ、α化デンプン（例えば、Ｃｏｌｏｒｃｏｎ、Ｌｔｄ．によって販売されている、STARCH 1500（登録商標）およびSTARCH 1500 LM（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース（FMC Corporation, Marcus Hook, PA, USA）、Ｅｍｄｅｘ、Ｐｌａｓｄｏｎｅ、またはその混合物、充填剤：タルク、カルボン酸カルシウム（例えば、顆粒または粉末）、二塩基性リン酸カルシウム、三塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシウム（例えば、顆粒または粉末）、微結晶セルロース、粉末状セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、α化デンプン、デキストロース、フルクトース、ハチミツ、ラクトース無水物、ラクトース一水和物、ラクトースおよびアスパルテーム、ラクトースおよびセルロース、ラクトースおよび微結晶セルロース、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、微結晶セルロースおよびａｍｐ；グアールガム、モラセス、スクロース、またはその混合物、崩壊剤：寒天、アルギン酸、カルボン酸カルシウム、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、（例えば、Ｅｘｐｌｏｔａｂ）、ジャガイモまたはタピオカデンプン、他のデンプン、α化デンプン、クレイ、他のアルギン、他のセルロース、ガム（ジェランなど）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプラスドン、またはその混合物、滑沢剤：ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、コンプリトール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム（例えば、Ｐｒｕｖ）、植物性脂肪酸滑沢剤、タルク、水素化植物油（例えば、ピーナッツ油、綿実油、ひまわり油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、シロイドシリカゲル（AEROSIL 200, W.R. Grace Co., Baltimore, MD USA）、凝固エアロゾルの合成シリカ（Deaussa Co., Piano, TX USA）、発熱性二酸化ケイ素（CAB-O-SIL, Cabot Co., Boston, MA USA）、またはその混合物、固化防止剤：ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、またはその混合物、抗微生物剤：塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、安息香酸、ベンジルアルコール、ブチルパラベン、塩化セチルピリジニウム、クレゾール、クロロブタノール、デヒドロ酢酸、エチルパラベン、メチルパラベン、フェノール、フェニルエチルアルコール、フェノキシエタノール、酢酸フェニル水銀

、硝酸フェニル水銀、ソルビン酸カリウム、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ソルビン酸、チメロソール、チモ、またはその混合物、酸化防止剤：アスコルビン酸、ＢＨＡ、ＢＨＴ、ＥＤＴＡ、またはその混合物、ならびにコーティング剤：カルボキシメチルセルロースナトリウム、フタル酸酢酸セルロース、エチルセルロース、ゼラチン、医薬用光沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース）、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレングリコール、フタル酸ポリ酢酸ビニル、シェラック、スクロース、二酸化チタン、カルナウバロウ、微結晶ワックス、ゲランガム、マルトデキストリン、メタクリル酸塩、微結晶セルロースおよびカラギーナンまたはその混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８５】

製剤はまた、Pluronic（登録商標）、ポロクサマー（例えば、Lutrol（登録商標）およびPoloxamer 188）、アスコルビン酸、グルタチオン、タンパク質分解酵素阻害剤（例えば、ダイズトリプシン阻害剤、有機酸）、ｐＨ低下剤、クリームおよびローション（マルトデキストリンおよびカラギーナンなど）；咀嚼錠の材料（デキストロース、フルクトース、ラクトース一水和物、ラクトースおよびアスパルテーム、ラクトースおよびセルロース、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、微結晶セルロースおよびグアールガム、ソルビトール結晶質など）；非経口剤（マンニトールおよびポビドンなど）；可塑剤（セバシン酸ジブチル、コーティング用の材料、ポリ酢酸ビニルフタレートなど）；粉末滑沢剤（ベヘン酸グリセリルなど）；軟ゼラチンカプセル剤（ソルビトール特殊溶液など）；コーティング用の球（糖の球など）；球形化剤（ベヘン酸グリセリルおよび微結晶セルロースなど）；懸濁／ゲル化剤（カラギーナン、ゲランガム、マンニトール、微結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、キサンタンガムなど）；甘味料（アスパルテーム、アスパルテームおよびラクトース、デキストロース、フルクトース、ハチミツ、マルトデキストリン、マルトース、マンニトール、モラセス、ソルビトール結晶質、ソルビトール特殊溶液、スクロースなど）；湿性造粒剤（カルボン酸カルシウム、ラクトース無水物、ラクトース一水和物、マルトデキストリン、マンニトール、微結晶セルロース、ポビドン、デンプンなど）、カラメル、カルボキシメチルセルロースナトリウム、サクランボクリームフレーバーおよびサクランボフレーバー、クエン酸無水物、クエン酸、粉砂糖、Ｄ＆Ｃ　Ｒｅｄ　Ｎｏ．３３、Ｄ＆Ｃ　Ｙｅｌｌｏｗ　＃１０アルミニウムレーキ、エデト酸２ナトリウム、エチルアルコール１５％、ＦＤ＆Ｃ　Ｙｅｌｌｏｗ　Ｎｏ．６アルミニウムレーキ、ＦＤ＆Ｃ　Ｂｌｕｅ　＃１アルミニウムレーキ、ＦＤ＆Ｃ　Ｂｌｕｅ　Ｎｏ．１、ＦＤ＆Ｃ　ｂｌｕｅ　ｎｏ．２アルミニウムレーキ、ＦＤ＆Ｃ　Ｇｒｅｅｎ　Ｎｏ．３、ＦＤ＆Ｃ　Ｒｅｄ　Ｎｏ．４０、ＦＤ＆Ｃ　Ｙｅｌｌｏｗ　Ｎｏ．６アルミニウムレーキ、ＦＤ＆Ｃ　Ｙｅｌｌｏｗ　Ｎｏ．６、ＦＤ＆Ｃ　Ｙｅｌｌｏｗ　Ｎｏ．１０、グリセロールパルミトステアラート、グリセリルモノステアラート、インジゴカルミン、レシチン、マンニトール、メチルおよびプロピルパラベン、グリチルリチン酸モノアンモニウム、天然および人工オレンジフレーバー、医薬用光沢剤、ポロクサマー１８８、ポリデキストロース、ポリソルベート２０、ポリソルベート８０、ポリビドン、α化トウモロコシデンプン、α化デンプン、赤色酸化鉄、サッカリンナトリウム、ナトリウムカルボキシメチルエーテル、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、イチゴフレーバー、合成黒色酸化鉄、合成赤色酸化鉄、二酸化チタン、ならびに白色ワックスを含むが、これらに限定されない、他の賦形剤およびそのカテゴリーを含むことができる。

【００８６】

経腸、非経口、または経鼻投与用に製剤されたＣＤ３抗体。例えば、ＣＤ３抗体は、経鼻、経口、吸入、皮下または静脈内投与用に製剤される。

【００８７】

経腸投与、すなわち、経口投与のため、製剤は、カプセル剤または錠剤であってもよい。非経口投与は、静脈内、皮下、筋肉内、および関節内投与を含み、密封バイアルまたは

他の容器中の液体または凍結乾燥粉末であってもよい。好ましい経口用量範囲は、毎日、０．１ｍｇ～５ｍｇである。例えば、用量０．１ｍｇ、０．２ｍｇ、０．３ｍｇ、０．４ｍｇ、０．５ｍｇ、０．６ｍｇ、０．７ｍｇ、０．８ｍｇ、０．９ｍｇ、１．０ｍｇ、１．５ｍｇ、２．０ｍｇ、２．５ｍｇ、３．０ｍｇ、３．５ｍｇ、４．０ｍｇ、または５．０ｍｇが、毎日投与される。用量の投与は、１日１回または１日２回である。

【００８８】

経鼻投与のため、製剤は、密封バイアルまたは他の適当な容器中のエアロゾルであってもよい。好ましい経鼻用量範囲は、毎日、０．０５ｍｇ～１ｍｇである。例えば、用量０．０５ｍｇ、０．０６ｍｇ、０．０７ｍｇ、０．０８ｍｇ、０．０９ｍｇ、０．１ｍｇ、０．２ｍｇ、０．３ｍｇ、０．４ｍｇ、０．５ｍｇ、０．６ｍｇ、０．７ｍｇ、０．８ｍｇ、０．９ｍｇ、または１．０ｍｇが、毎日投与される。用量は、それぞれの鼻孔の間で均等に分けられる。用量の投与は、１日１回または１日２回である。

【００８９】

一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体製剤は、皮下製剤である。一部の実施形態では、皮下抗ＣＤ３抗体製剤は、密封バイアルまたは他の容器に収容される。好ましい皮下用量範囲は、毎日、０．２ｍｇ～５ｍｇである。例えば、用量０．２ｍｇ、０．３ｍｇ、０．４ｍｇ、０．５ｍｇ、０．６ｍｇ、０．７ｍｇ、０．８ｍｇ、０．９ｍｇ、１．０ｍｇ、１．５ｍｇ、２．０ｍｇ、２．５ｍｇ、３．０ｍｇ、３．５ｍｇ、４．０ｍｇ、または５．０ｍｇが、毎日投与される。用量の投与は、１日１回または１日２回である。皮下投与に好ましい製剤は、ｐＨ５．５の、２５ｍＭ酢酸ナトリウムバッファー、０．０２％ポリソルベート８０を含む１２５ｍＭ塩化ナトリウム中の好ましい投薬量の抗ＣＤ３抗体である。

【００９０】

一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体製剤は、吸入製剤である。吸入投与のため、製剤は、密封バイアルまたは他の適当な容器中のエアロゾルであってもよい。吸入による投与は、インヘラーまたはネブライザーの形態であってもよい。ネブライザーおよび／またはインヘラーは、携帯用である。任意選択的に、ネブライザーおよび／またはインヘラーは、小児および／または成人に合う異なるサイズのものであることができる。

【００９１】

好ましい吸入用量範囲は、毎日、０．１ｍｇ～５ｍｇである。例えば、用量０．１ｍｇ、０．２ｍｇ、０．３ｍｇ、０．４ｍｇ、０．５ｍｇ、０．６ｍｇ、０．７ｍｇ、０．８ｍｇ、０．９ｍｇ、１．０ｍｇ、１．５ｍｇ、２．０ｍｇ、２．５ｍｇ、３．０ｍｇ、３．５ｍｇ、４．０ｍｇ、または５．０ｍｇが、毎日投与される。用量の投与は、１日１回または１日２回である。

【００９２】

粒子製剤の粒子は、約１ｍｍ～約５ｍｍの直径、例えば、直径５ｍｍ未満、直径４ｍｍ未満、直径３ｍｍ未満、直径２ｍｍ未満、および直径約１ｍｍを有する。

【００９３】

抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合フラグメントを含む粒子製剤の粒子は、約０．１ｍｍ～約５０ｍｍの平均直径を有する。抗ＣＤ３抗体またはその抗原結合フラグメントを含む粒子製剤の粒子は、約１ｍｍ～約１０ｍｍの平均直径、例えば、平均直径１０ｍｍ未満、平均直径９ｍｍ未満、平均直径８ｍｍ未満、平均直径７ｍｍ未満、平均直径６ｍｍ未満、平均直径５ｍｍ未満、平均直径４ｍｍ未満、平均直径３ｍｍ未満、および平均直径約２ｍｍを有する。一部の実施形態では、粒子は、約２ｍｍ～５ｍｍの平均直径を有する。一部の実施形態では、粒子は、平均直径２ｍｍ～５ｍｍを有し、ここで、それぞれの粒子は、直径約５０ｍｍ未満である。

【００９４】

一部の実施形態では、ＣＤ３抗体は、持続放出製剤および制御放出製剤である。持続放出製剤および制御放出製剤を生産する方法は、当該技術分野において公知であり、例えば、マクロ多孔性ビーズの使用を含む。

【００９５】
一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体製剤は、全長抗ＣＤ３抗体を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体製剤は、ＣＤ３に特異的に結合する抗体フラグメントを含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体製剤は、ＣＤ３に特異的に結合する全長抗ＣＤ３抗体と抗原結合フラグメントの組み合わせを含む。

ＩＬ－６／ＩＬ－６受容体抗体

【００９６】
本開示の組成物および方法において有用な例示的なＩＬ－６／ＩＬ－６受容体（ＩＬ－６Ｒ）抗体は、例えば、Actemra（登録商標）（トシリズマブ）、またはKevzera（登録商標）（サリルマブ）および抗ＩＬ－６　ｍＡｂを含む。

【００９７】
他のＩＬ－６Ｒ抗体は、その内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、国際特許出願公開第２００９／１４０３４８号に記載される、３９Ｂ９　ＶＬ１抗体、３９Ｂ９　ＶＬ５抗体、１２Ａ抗体、および５Ｃ抗体を含む。これらの抗体は、ヒトＩＬ－６Ｒおよび／またはＩＬ－６ＲとＩＬ－６Ｒｃの両方に対する特異性を示し、それらは、インビトロでＩＬ－６Ｒｃの機能的活性（すなわち、ｇｐ１３０に結合して、シグナル伝達カスケードを誘導すること）を阻害することが示されている。

【００９８】
一部の実施形態では、抗６Ｒｃ抗体は、軽鎖および重鎖配列を含む。一部の実施形態では、抗６Ｒ抗体軽鎖配列は、配列番号５３である。一部の実施形態では、抗６Ｒｃ抗体重鎖配列は、配列番号５２である。一部の実施形態では、抗６Ｒｃ抗体は、配列番号５３および配列番号５２を含む。

【００９９】
３９Ｂ９　ＶＬ１および３９Ｂ９　ＶＬ５抗体は、配列番号１に示される核酸配列によってコードされる一般的な重鎖可変領域（配列番号２）を共有する。３９Ｂ９　ＶＬ１抗体は、配列番号３に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（配列番号４）を含む。３９Ｂ９　ＶＬ５抗体は、配列番号５に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（配列番号６）を含む。１２Ａ抗体は、配列番号７に示される核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号８）を含む。１２Ａ抗体は、配列番号９に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（配列番号１０）を含む。５Ｃ抗体は、配列番号１１に示される核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（配列番号１２）を含む。５Ｃ抗体は、配列番号１３に示される核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（配列番号１４）を含む。

【表１】

表1. 例となるIL-6/IL-6R抗体配列

名称	配列番号	配列
39B9 VL1-VH 核酸配列	1	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAG GCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGACAAGGGCTT GAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTCTCTTTGATACAACAAAGTACGCACAGCAGTTCCAGGGCAGA GTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAG GACACGGCCGTATTTTACTGTGCGAGAGATCGGGATATTTTGACTGATTATTATCCCATGGGCGGT ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
39B9 VL1-VH アミノ酸配列	2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPLFDTTKYAQQFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVFYCARDRDILTDYYPMGGMDVWGQGTTVTVSS
39B9 VL1-VL 核酸配列	3	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGTTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAG CTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAA CAGTCTAATAGTTACCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGT
39B9 VL1-VL アミノ酸配列	4	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSVLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNSYPLTFGGGTKVEIKR
39B9 VL5-VL 核酸配列	5	GACATCCTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGT CGGGCGAGTCAGGATATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAG CTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAA CAGTCTAATAGTTACCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA
39B9 VL5-VL アミノ酸配列	6	DILMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNSYPLTFGGGTKVEIKR
12A VH 核酸配列	7	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA GCGTCTGGATTCACCTTCAGTAACTATGACATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTG GAGTGGGTGGCAGTTATATTAGATGATGGAAATAATAATTACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAAAAGGTGTATCTGCAAATGAATAGCCTGAGAGCTGAG GACACGGCTGTGTATTACTGTGTGAGAGCGTCCCCTAACTGGGGTCTTCTTGACTTCTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT
12A VH アミノ酸配列	8	QVQLVESWGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYDMYWVRQAPGKGLEWVAVILDDGNNNYYADSVKGRFT ISRDNSKKKVYLQMNSLRAEDTAVYYCVRASPNWGLLDFWGQGTLVTVSS
12A VL 核酸配列	9	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGT CGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAG CTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAA CAGTTTAATAGTTACCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAACGT
12A VL アミノ酸配列	10	EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPITFGQGTRLEIKR
5C VH 核酸配列	11	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA GCCTCTGGATTCATCTTCAGTAGCTATGACATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTG GAGTGGGTGGCAGTTATATTATATGATGGAAATAATAAATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAG GACACGGCTGTGTATTACTGTGTGAGAGCGTCCCCTAACTGGGGTCTTTTTGACTTCTGGGGCCAG GGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGT
5C VH アミノ酸配列	12	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSSYDMYWVRQAPGKGLEWVAVILYDGNNKYYADSVKGRFT ISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCVRASPNWGLFDFWGQGTLVTVSS
5C VL 核酸配列	13	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC CGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAG CTCCTGATGTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAA CAGTTTAATAGTTACCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAACGT
5C VL アミノ酸配列	14	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSDLAWYQQKPGKAPKLLMYDASSLESGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPITFGQGTRLEIKR

【０１００】

本開示のｈｕＩＬ－６Ｒ抗体は、例えば、以下の表２に示される重鎖相補性決定領域（ＶＨ　ＣＤＲ）、表３に示される軽鎖相補性決定領域（ＶＬ　ＣＤＲ）、およびその組み合わせを追加で含む。

【表２】

表2. IL-6Rに結合し、IL-6Rの生物学的活性を中和する抗体クローン由来のVH CDR配列

クローン名	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
39B9	SYAIS (配列番号 15)	GIIPLFDTTKYAQQFQG (配列番号 16)	CARDRDILTDYYPMGGMDV (配列番号 17)
12A	NYDMY (配列番号 18)	VILDDGNNNYYADSVKG (配列番号 19)	CVRASPNWGLLDF (配列番号 20)
5C	SYDMY (配列番号 21)	VILYDGNNKYYADSVKG (配列番号 22)	CVRASPNWGLFDF (配列番号 23)

【表３】

表3. IL-6Rcに結合し、中和する抗体クローン由来のVL CDR配列

クローン名	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
39B9 VL1	RASQGISSVLA (配列番号 24)	DASSLES (配列番号 25)	QQSNSYPLT (配列番号 26)
39B9 VL5	RASQDISSWLA (配列番号 27)	DASSLES (配列番号 25)	QQSNSYPLT (配列番号 26)
12A	RASQGISSWLA (配列番号 28)	DASSLES (配列番号 25)	QQSNSYPIT (配列番号 29)
5C	RASQGISSVDA (配列番号 30)	DASSLES (配列番号 25)	QQSNSYPIT (配列番号 29)

【０１０１】

本開示のｈｕＩＬ－６Ｒ抗体は、ＩＬ－６Ｒｃの機能的活性を調節するか、遮断するか、阻害するか、低減するか、拮抗するか、中和するか、またはそうでなければ干渉するよう働く。ＩＬ－６Ｒｃの機能的活性は、例えば、ＪＡＫ／ＳＴＡＴ経路の活性化およびＭＡＰＫカスケードの活性化を介した細胞内シグナル伝達、急性期タンパク質産生、抗体産生ならびに細胞分化および／または増殖を含む。例えば、ｈｕＩＬ－６Ｒ抗体は、ＩＬ－６Ｒｃのシグナル伝達受容体構成成分ｇｐ１３０への結合を部分的または完全に調節するか、遮断するか、阻害するか、低減するか、拮抗するか、中和するか、もしくはそうでなければ干渉することによって、ＩＬ－６Ｒｃ機能的活性を完全または部分的に阻害する。

【０１０２】

ｈｕＩＬ－６Ｒ抗体は、ＩＬ－６Ｒｃ機能的活性のレベルが、ｈｕＩＬ－６Ｒ抗体の存在下で、本明細書に記載されるｈｕＩＬ－６Ｒ抗体との結合の不在下でのＩＬ－６Ｒｃ機能的活性のレベルと比較して少なくとも９５％、例えば、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％減少するとき、ＩＬ－６Ｒｃ機能的活性を完全に調節するか、遮断するか、阻害するか、低減するか、拮抗するか、中和するか、もしくはそうでなければ干渉するとみなされる。ｈｕＩＬ－６Ｒ抗体は、ＩＬ－６Ｒｃ機能的活性のレベルが、ｈｕＩＬ－６Ｒ抗体の存在下で、本明細書に記載されるｈｕＩＬ－６Ｒ抗体との結合の不在下でのＩＬ－６Ｒｃ機能的活性のレベルと比較して９５％未満、例えば、１０％、２０％、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７５％、８０％、８５％または９０％減少するとき、ＩＬ－６Ｒｃ機能的活性を部分的に調節するか、遮断するか、阻害するか、低減するか、拮抗するか、中和するか、もしくはそうでなければ干渉するとみなされる。

ｈｕＩＬ－６Ｒ抗体のバリアント

【０１０３】

ｈｕＩＬ－６Ｒ抗体のバリアントは、様々な当該技術分野で認められた技術のいずれかを使用して作製される。例えば、バリアントｈｕＩＬ－６Ｒ抗体は、例えば、抗体配列内の位置での、アミノ酸置換などの、１個または複数のアミノ酸修飾を有する抗体を含む。

【０１０４】
アミノ酸置換の好ましい位置は、以下の表４において、太字の下線を引いた残基として示される。太字／下線のアミノ酸残基は、任意のアミノ酸残基で置換することができる。好ましい実施形態では、太字／下線のアミノ酸残基は、以下の表４において示されるアミノ酸残基で置換される。これらの実施形態では、抗体は、（ｉ）軽鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ３）において共通アミノ酸配列ＱＱＳＸＳＹＰＬＴ（配列番号３１）（式中、Ｘは、ＮまたはＱである）；（ｉｉ）重鎖相補性決定領域２（ＣＤＲ２）において共通アミノ酸配列ＧＩＩＰＸ１ＦＸ２ＴＴＫＹＡＱＸ３ＦＱＧ（配列番号３２）（式中、Ｘ１は、ＬまたはＡであり、Ｘ２は、ＤまたはＥであり、Ｘ３は、ＱまたはＫである）；（ｉｉｉ）重鎖相補性決定領域３（ＣＤＲ３）において共通アミノ酸配列ＤＲＤＩＬＴＤＹＹＰＸＧＧＭＤＶ（配列番号３３）（式中、Ｘは、ＭまたはＬである）；および（ｉｖ）フレームワーク領域３（ＦＲＷ３）において共通アミノ酸配列ＴＡＶＸＹＣＡＲ（配列番号３４）（式中、Ｘは、ＦまたはＹである）を含む。

【０１０５】
表４に挙げられるＮＩ－１２０１－野生型（ＮＩ－１２０１－ＷＴ）抗体は、軽鎖ＣＤＲ３領域においてアミノ酸配列ＱＱＳＮＳＹＰＬＴ（配列番号２６）、重鎖ＣＤＲ２領域においてアミノ酸配列ＧＩＩＰＬＦＤＴＴＫＹＡＱＱＦＱＧ（配列番号１６）、重鎖ＣＤＲ３領域においてアミノ酸配列ＤＲＤＩＬＴＤＹＹＰＭＧＧＭＤＶ（配列番号３５）、およびＦＲＷ３領域においてアミノ酸配列ＴＡＶＦＹＣＡＲ（配列番号３６）を含む。

【０１０６】
表４に挙げられるＮＩ－１２０１－Ａ抗体は、軽鎖ＣＤＲ３領域においてアミノ酸配列ＱＱＳＮＳＹＰＬＴ（配列番号２６）、重鎖ＣＤＲ２領域においてアミノ酸配列ＧＩＩＰＬＦＤＴＴＫＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号３７）、重鎖ＣＤＲ３領域においてアミノ酸配列ＤＲＤＩＬＴＤＹＹＰＭＧＧＭＤＶ（配列番号３５）、およびＦＲＷ３領域においてアミノ酸配列ＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号３８）を含む。

【０１０７】
表４に挙げられるＮＩ－１２０１－Ｂ抗体は、軽鎖ＣＤＲ３領域においてアミノ酸配列ＱＱＳＮＳＹＰＬＴ（配列番号２６）、重鎖ＣＤＲ２領域においてアミノ酸配列ＧＩＩＰＬＦＤＴＴＫＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号３７）、重鎖ＣＤＲ３領域においてアミノ酸配列ＤＲＤＩＬＴＤＹＹＰＬＧＧＭＤＶ（配列番号３９）、およびＦＲＷ３領域においてアミノ酸配列ＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号３８）を含む。

【０１０８】
表４に挙げられるＮＩ－１２０１－Ｃ抗体は、軽鎖ＣＤＲ３領域においてアミノ酸配列ＱＱＳＮＳＹＰＬＴ（配列番号２６）、重鎖ＣＤＲ２領域においてアミノ酸配列ＧＩＩＰＡＦＥＴＴＫＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号４０）、重鎖ＣＤＲ３領域においてアミノ酸配列ＤＲＤＩＬＴＤＹＹＰＬＧＧＭＤＶ（配列番号３９）、およびＦＲＷ３領域においてアミノ酸配列ＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号３８）を含む。

【０１０９】
表４に挙げられるＮＩ－１２０１－Ｄ抗体は、軽鎖ＣＤＲ３領域においてアミノ酸配列ＱＱＳＱＳＹＰＬＴ（配列番号４１）、重鎖ＣＤＲ２領域においてアミノ酸配列ＧＩＩＰＡＦＥＴＴＫＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号４０）、重鎖ＣＤＲ３領域においてアミノ酸配列ＤＲＤＩＬＴＤＹＹＰＬＧＧＭＤＶ（配列番号３９）、およびＦＲＷ３領域においてアミノ酸配列ＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号３８）を含む。

【０１１０】
表４に挙げられるＮＩ－１２０１－Ｅ抗体は、軽鎖ＣＤＲ３領域においてアミノ酸配列ＱＱＳＱＳＹＰＬＴ（配列番号４１）、重鎖ＣＤＲ２領域においてアミノ酸配列ＧＩＩＰＬＦＤＴＴＫＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号３７）、重鎖ＣＤＲ３領域においてアミノ酸配列ＤＲＤＩＬＴＤＹＹＰＬＧＧＭＤＶ（配列番号３９）、およびＦＲＷ３領域においてアミノ酸配列ＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号３８）を含む。

【０１１１】

表４に挙げられるＮＩ－１２０１－Ｆ抗体は、軽鎖ＣＤＲ３領域においてアミノ酸配列ＱＱＳＮＳＹＰＬＴ（配列番号２６）、重鎖ＣＤＲ２領域においてアミノ酸配列ＧＩＩＰＡＦＤＴＴＫＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号４２）、重鎖ＣＤＲ３領域においてアミノ酸配列ＤＲＤＩＬＴＤＹＹＰＬＧＧＭＤＶ（配列番号３９）、およびＦＲＷ３領域においてアミノ酸配列ＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号３８）を含む。

【０１１２】

表４に挙げられるＮＩ－１２０１－Ｇ抗体は、軽鎖ＣＤＲ３領域においてアミノ酸配列ＱＱＳＱＳＹＰＬＴ（配列番号４１）、重鎖ＣＤＲ２領域においてアミノ酸配列ＧＩＩＰＡＦＤＴＴＫＹＡＱＫＦＱＧ（配列番号４２）、重鎖ＣＤＲ３領域においてアミノ酸配列ＤＲＤＩＬＴＤＹＹＰＬＧＧＭＤＶ（配列番号３９）、およびＦＲＷ３領域においてアミノ酸配列ＴＡＶＹＹＣＡＲ（配列番号３８）を含む。

【表４】

表4. NI-1201リード

	軽鎖 CDR3	重鎖 CDR2	重鎖 CDR3	FRW 3
NI-1201-WT	QQSNSYPLT（配列番号 26）	GIIPLFDTTKYAQQFQG（配列番号 16）	DRDILTDYYPMGGMDV（配列番号 35）	TAVFYCAR（配列番号 36）
NI-1201-A	QQSNSYPLT（配列番号 26）	GIIPLFDTTKYAQ**K**FQG（配列番号 37）	DRDILTDYYPMGGMDV（配列番号 35）	TAV**Y**YCAR（配列番号 38）
NI-1201-B	QQSNSYPLT（配列番号 26）	GIIPLFDTTKYAQKFQG（配列番号 37）	DRDILTDYYPLGGMDV（配列番号 39）	TAVYYCAR（配列番号 38）
NI-1201-C	QQSNSYPLT（配列番号 26）	GIIPAFETTKYAQKFQG（配列番号 40）	DRDILTDYYPLGGMDV（配列番号 39）	TAVYYCAR（配列番号 38）
NI-1201-D	QQSQSYPLT（配列番号 41）	GIIPAFETTKYAQKFQG（配列番号 40）	DRDILTDYYPLGGMDV（配列番号 39）	TAVYYCAR（配列番号 38）
NI-1201-E	QQSQSYPLT（配列番号 41）	GIIPLFDTTKYAQKFQG（配列番号 37）	DRDILTDYYPLGGMDV（配列番号 39）	TAVYYCAR（配列番号 38）
NI-1201-F	QQSNSYPLT（配列番号 26）	GIIPAFDTTKYAQKFQG（配列番号 42）	DRDILTDYYPLGGMDV（配列番号 39）	TAVYYCAR（配列番号 38）
NI-1201-G	QQSQSYPLT（配列番号 41）	GIIPAFDTTKYAQKFQG（配列番号 42）	DRDILTDYYPLGGMDV（配列番号 39）	TAVYYCAR（配列番号 38）

【０１１３】

ＣＤ２８抗体

【０１１４】

ＣＤ２８に特異的な抗体およびその抗原結合フラグメントは、本明細書において抗ＣＤ２８抗体と称され、組成物は、本明細書において「抗ＩＬ６／ＩＬ６受容体抗体組成物」と称される。当該技術分野において公知の任意の抗ＣＤ２８受容体抗体が、本開示における使用に適している。抗ＣＤ２８受容体抗体は、モノクローナル抗体である。

【０１１５】

ＣＤ２８（表面抗原分類２８）は、Ｔ細胞活性化および生存に必要とされる同時刺激シグナルをもたらす、Ｔ細胞上で発現したタンパク質の１つである。Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）に加えてＣＤ２８を介したＴ細胞刺激は、様々なインターロイキン（特に、ＩＬ－６）の産生のための強力なシグナルをもたらすことができる。

【０１１６】

ＣＤ２８は、ＣＤ８０（Ｂ７．１）およびＣＤ８６（Ｂ７．２）タンパク質の受容体である。Ｔｏｌｌ様受容体リガンドによって活性化されたとき、ＣＤ８０発現は、抗原提示細胞（ＡＰＣ）において上方制御される。抗原提示細胞上でのＣＤ８６発現は、恒常的である（発現は、環境因子に依存しない）。

ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤

【０１１７】

ＰＩ３Ｋ阻害剤は、ホスファチジルイノシトールまたはホスホイノシチド上の３’－Ｏ

Ｈ基をリン酸化する細胞内脂質キナーゼの固有かつ保存されたファミリーのメンバーである。ＰＩ３Ｋ阻害剤は、細胞表面受容体から下流のエフェクターへのシグナルを中継する鍵となるシグナル伝達酵素である。ＰＩ３Ｋファミリーは、別個の基質特異性、発現パターン、および制御様式を有する１５のキナーゼを含む。クラスＩのＰＩ３Ｋ阻害剤を、チロシンキナーゼまたはＧ－タンパク質結合受容体によって典型的に活性化して、ＰＩＰ３を生成し、Ａｋｔ／ＰＤＫ１経路におけるもの、ｍＴＯＲ、Ｔｅｃファミリーキナーゼ、およびＲｈｏファミリーＧＴＰａｓｅなどの下流のエフェクターに結合する。

【０１１８】

ＰＩ３Ｋシグナル伝達経路は、ヒト癌において最も高度に変異しているものの１つであると知られている。ＰＩ３Ｋシグナル伝達はまた、血液系腫瘍、非ホジキンリンパ腫（例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫）、アレルギー性接触性皮膚炎、関節リウマチ、骨関節炎、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患、乾癬、多発性硬化症、喘息、糖尿病合併症と関連する障害、および急性冠症候群などの循環器の炎症合併症を含む、疾患状態における鍵となる要因である。ＰＩ３Ｋ－デルタおよびガンマアイソフォームは、正常および悪性の白血球において優先的に発現する。

【０１１９】

ＰＩ３Ｋシグナル伝達経路の下流のメディエーターは、Ａｋｔおよび哺乳類ラパマイシン標的（ｍＴＯＲ）を含む。Ａｋｔの１つの重要な機能は、ＴＳＣ２のリン酸化および他の機序を介して、ｍＴＯＲの活性化を増強することである。ｍＴＯＲは、ＰＩ３Ｋファミリーの脂質キナーゼと関連するセリン－スレオニンキナーゼであり、細胞成長、細胞増殖、細胞運動および生存を含む、広範な生物学的プロセスに関与している。

【０１２０】

ＰＩ３Ｋ阻害剤は、小分子であることができる。本明細書で使用される、「小分子」は、約５ｋＤ未満～５０ダルトンの範囲内、例えば、約４ｋＤ未満、約３．５ｋＤ未満、約３ｋＤ未満、約２．５ｋＤ未満、約２ｋＤ未満、約１．５ｋＤ未満、約１ｋＤ未満、７５０ダルトン未満、５００ダルトン未満、約４５０ダルトン未満、約４００ダルトン未満、約３５０ダルトン未満、３００ダルトン未満、２５０ダルトン未満、約２００ダルトン未満、約１５０ダルトン未満、約１００ダルトン未満の分子量を有する組成物を指すことが意味される。小分子は、例えば、核酸、ペプチド、ポリペプチド、ペプチドミメティック、炭水化物、脂質または他の有機もしくは無機分子であることができる。真菌類、細菌類、もしくは藻類抽出物などの、化学および／または生物学的混合物のライブラリーが、当該技術分野において公知であり、本開示のアッセイのいずれかを用いてスクリーニングすることができる。

【０１２１】

ＰＩ３Ｋ阻害剤は、ＰＩ３Ｋ活性を阻害する抗体またはそのフラグメントである。

【０１２２】

ＰＩ３Ｋ－デルタ阻害剤であるもの、ＰＩ３Ｋガンマ阻害剤、およびＰＩ３Ｋデルタ／ガンマ阻害剤であるものを含む、ＰＩ３Ｋ阻害剤は、当該技術分野において周知である。

【０１２３】

例示的なＰＩ３Ｋ阻害剤は、例えば、ワートマニン、ＬＹ２９４００２、ヒスビスコンＣ、イデラリシブ、コパンリシブ、デュベリシブ、アルペリシブ、タセリシブ、ペリフォシン、イデラリシブ、ブパリシブ、ウムブラリシブ、ＰＸ－８６６、ダクトリシブ、ＣＵＤＣ－９０７、ボクスタリシブ、ＣＵＤＣ－９０７、ＭＥ－４０１、ＩＰＩ－５４９、ＳＦ１１２６、ＲＰ６５３０、ＩＮＫ１１１７、ピクチリシブ、ＸＬ１４７、パロミド５２９、ＧＳＫ１０５９６１５、ＺＳＴＫ４７４、ＰＷＴ３３５９７、ＩＣ８７１１４、ＴＧ１００～１１５、ＲＰ６５０３、ＰＩ－１０３、ＧＮＥ－４７７、およびＡＥＺＳ－１３６を含む。

タンパク質キナーゼＢ（ＡＫＴ）阻害剤

【０１２４】

Ａｋｔとしても知られる、タンパク質キナーゼＢ（ＰＫＢ）は、グルコース代謝、アポ

トーシス、細胞増殖、転写、および細胞遊走などの複数の細胞プロセスにおいて鍵となる役割を果たすセリン／スレオニン特異的タンパク質キナーゼである。

【０１２５】

Ａｋｔ１は、アポトーシスプロセスを阻害することによって、細胞生存経路に関与する。Ａｋｔ１はまた、タンパク質合成経路を誘導することができ、それゆえ、骨格筋肥大、および一般的な組織成長を導く細胞経路における鍵となるシグナル伝達タンパク質である。Ａｋｔ１の完全な欠失を有するマウスモデルは、精巣および胸腺などの組織における成長遅滞および増加した自発的アポトーシスを示す。それは、アポトーシスを遮断し、それによって、細胞生存を促進することができるので、Ａｋｔ１は、多くのタイプの癌において主要な因子として関与している。Ａｋｔ（現在、Ａｋｔ１とも呼ばれる）は、レトロウイルスの形質転換における癌遺伝子であるＡＫＴ８として元々同定された。

【０１２６】

Ａｋｔ２は、インスリンシグナル伝達経路における重要なシグナル伝達分子である。グルコース輸送を誘導することが必要である。Ａｋｔ１がヌルであるが、Ａｋｔ２が正常であるマウスにおいて、グルコースホメオスタシスは、乱されていないが、動物は小さく、これは、成長におけるＡｋｔ１の役割と一致する。対照的に、Ａｋｔ２を有さないが、正常なＡｋｔ１を有するマウスは、軽度の成長欠乏を有し、糖尿病の表現型（インスリン抵抗性）を示し、これも、Ａｋｔ２が、インスリン受容体シグナル伝達経路により特異的であるという考えと一致する。

【０１２７】

Ａｋｔ阻害剤は、小分子であることができる。本明細書において使用される、「小分子」は、約５ｋＤ未満～５０ダルトンの範囲内、例えば、約４ｋＤ未満、約３．５ｋＤ未満、約３ｋＤ未満、約２．５ｋＤ未満、約２ｋＤ未満、約１．５ｋＤ未満、約１ｋＤ未満、７５０ダルトン未満、５００ダルトン未満、約４５０ダルトン未満、約４００ダルトン未満、約３５０ダルトン、３００ダルトン未満、２５０ダルトン未満、約２００ダルトン未満、約１５０ダルトン未満、約１００ダルトン未満の分子量を有する組成物を指すことが意味される。小分子は、例えば、核酸、ペプチド、ポリペプチド、ペプチドミメティック、炭水化物、脂質または他の有機もしくは無機分子であることができる。真菌類、細菌類、もしくは藻類抽出物などの、化学および／または生物学的混合物のライブラリーが、当該技術分野において公知であり、本開示のアッセイのいずれかを用いてスクリーニングすることができる。

【０１２８】

Ａｋｔ阻害剤は、Ａｋｔ活性を阻害する抗体またはそのフラグメントである。

【０１２９】

Ａｋｔ阻害剤は、当該技術分野において周知である。例示的なＡｋｔ阻害剤は、例えば、ＶＱＤ－００２、ペリフォシン、ミルテホシン、ＭＫ－２２０６、ＡＺＤ５３６３およびイパタセルチブを含む。

哺乳類ラパマイシン標的（ｍＴＯＲ）阻害剤

【０１３０】

ｍＴＯＲ阻害剤は、哺乳類ラパマイシン標的（ｍＴＯＲ）を阻害する薬物の一種であり、ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）関連キナーゼ（ＰＩＫＫ）のファミリーに属するセリン／スレオニン特異的タンパク質キナーゼである。ｍＴＯＲは、２つのタンパク質複合体であるｍＴＯＲＣ１およびｍＴＯＲＣ２を形成し、それを介してシグナル伝達することによって、細胞代謝、成長、および増殖を制御する。最も確立されたｍＴＯＲ阻害剤は、いわゆるラパログ（ラパマイシンおよびそのアナログ）であり、様々な腫瘍タイプに対する臨床試験において腫瘍応答を示した。

【０１３１】

成長因子、アミノ酸、ＡＴＰ、および酸素レベルが、ｍＴＯＲシグナル伝達を制御すると思われる。細胞サイクルの進行、翻訳、開始、転写ストレス応答、タンパク質安定性、および細胞の生存を制御するいくつかの下流経路は、ｍＴＯＲを介してシグナル伝達する

。
【０１３２】
セリン／スレオニンキナーゼｍＴＯＲは、ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ経路の下流エフェクターであり、２つの別個の複数タンパク質複合体であるｍＴＯＲＣ１およびｍＴＯＲＣ２を形成する。これらの２つの複合体は、タンパク質パートナー、フィードバックループ、基質、および制御因子の別のネットワークを有する。ｍＴＯＲＣ１は、ｍＴＯＲおよび２つの正の制御サブユニットであるｒａｐｔｏｒおよび哺乳類ＬＳＴ８（ｍＬＳＴ８）、ならびに２つの負の制御因子であるプロリンリッチなＡＫＴ基質４０（ＰＲＡＳ４０）およびＤＥＰＴＯＲからなる。ｍＴＯＲＣ２は、ｍＴＯＲ、ｍＬＳＴ８、ｍＳｉｎ１、ｐｒｏｔｏｒ、ｒｉｃｔｏｒ、およびＤＥＰＴＯＲからなる。
【０１３３】
ｍＴＯＲ阻害剤は、小分子であることができる。本明細書で使用される、「小分子」は、約５ｋＤ未満～５０ダルトンの範囲内、例えば、約４ｋＤ未満、約３．５ｋＤ未満、約３ｋＤ未満、約２．５ｋＤ未満、約２ｋＤ未満、約１．５ｋＤ未満、約１ｋＤ未満、７５０ダルトン未満、５００ダルトン未満、約４５０ダルトン未満、約４００ダルトン未満、約３５０ダルトン未満、３００ダルトン未満、２５０ダルトン未満、約２００ダルトン未満、約１５０ダルトン未満、約１００ダルトン未満の分子量を有する組成物を指すことが意味される。小分子は、例えば、核酸、ペプチド、ポリペプチド、ペプチドミメティック、炭水化物、脂質または他の有機もしくは無機分子であることができる。真菌類、細菌類、もしくは藻類抽出物などの、化学および／または生物学的混合物のライブラリーが、当該技術分野において公知であり、本開示のアッセイのいずれかを用いてスクリーニングすることができる。
【０１３４】
ｍＴｏｒ阻害剤は、ｍＴｏｒ活性を阻害する抗体またはそのフラグメントである。
【０１３５】
ｍＴｏｒ阻害剤は、当該技術分野において周知である。第１世代のｍＴＯＲ阻害剤は、ラパマイシン、シロリムス、テムシロリムス（ＣＣＩ－７７９）、エベロリムス（ＲＡＤ００１）、およびリダフォロリムス（ＡＰ－２３５７３）を含むものであった。
【０１３６】
第２世代のｍＴＯＲ阻害剤は、ＡＴＰ競合ｍＴＯＲキナーゼ阻害剤として知られている。ｍＴＯＲＣ１／ｍＴＯＲＣ２二重阻害剤は、ｍＴＯＲの触媒部位においてＡＴＰと競合するよう設計される。それらは、ｍＴＯＲＣ１およびｍＴＯＲＣ２のキナーゼ依存性機能の全てを阻害し、したがって、ｍＴＯＲＣ１のみを標的とするラパログと異なり、ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴシグナル伝達のフィードバック活性化を遮断する。これらのタイプの阻害剤が開発され、それらのうちのいくつかは、臨床試験において試験されている。ラパログ同様、それらは、多くの癌細胞株において、およびヒト癌においても、タンパク質翻訳を減少し、細胞サイクルの進行を減弱し、血管新生を阻害する。
【０１３７】
ｍＴＯＲのＰＩ３Ｋ経路との密接な相互作用はまた、ｍＴＯＲ／ＰＩ３Ｋ　ｄｕａｌ阻害剤の開発に至っている。ｍＴＯＲＣ１またはＰＩ３Ｋのいずれかを阻害する薬物と比較して、これらの薬物は、ｍＴＯＲＣ１、ｍＴＯＲＣ２、およびＰＩ３Ｋの触媒アイソフォームの全てを阻害するという利点を有する。同時に両方のキナーゼを標的化することは、ＰＩ３Ｋの上方制御を低減し、それは、典型的には、ｍＴＯＲＣ１の阻害で生じる。
ＣＡＲ－Ｔ細胞のエクスビボ拡大を強化する方法
【０１３８】
典型的には、ＣＡＲ－Ｔ細胞を、それらの拡大のためエクスビボで刺激して、インビボ注入前に十分な細胞を得る。このエクスビボプロセスは、比較的早い分化ステージにおいて十分なＣＡＲ－Ｔを有するのに重要である。エクスビボでのクローン性拡大後、ＣＡＲ－Ｔは、患者の循環に注入して戻され、そこで、それらは、それらの作用部位に向かう「輸送」プロセスを経験する。作用部位への輸送は、ＣＡＲ－Ｔをその標的部位に向かわせ

るケモカインまたは分子の過剰発現を介して仲介することができる。ＣＡＲ－Ｔを用いた処理が、有望な結果を示す一方、それらは、マクロファージ活性化症候群（ＭＡＳ）、サイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）、腫瘍崩壊症候群（ＴＬＳ）および自己免疫毒性を介して患者において毒性を誘導することが示されている。

【０１３９】

マクロファージ活性化症候群は、インビボでのＴ細胞拡大の増加およびマクロファージ活性化レベルの上昇が存在する状態を示す。

【０１４０】

サイトカイン放出症候群または「サイトカインストーム」は、身体が、あまりに多くのサイトカインを血液にあまりに急速に放出する、重篤な免疫反応である。サイトカインは、正常な免疫応答において重要な役割を果たすが、突然に身体に放出された大量のそれらを有することは、有害である。インビボでのＴ細胞クローン性拡大および抗原に対する応答は、「サイトカインストーム」を導く。高レベルのサイトカインの存在は、免疫応答（例えば、Ｂ細胞、ＮＫ細胞、マクロファージ、ＰＭＮ）、炎症、および組織損傷の上昇をもたらす。特に、ＩＬ－６は、サイトカインストーム中に一般的に上昇し、高レベルで、可溶性ＩＬ－６受容体を用いたトランスシグナル伝達を導く可能性がある。

【０１４１】

腫瘍崩壊症候群は、大量の腫瘍の細胞内内容物を全身循環に放出する、大量の腫瘍細胞溶解に関与する。これは、しばしば、高カリウム血症、高尿酸血症、低リン血症、および低カルシウム血症を導く。

【０１４２】

ＣＡＲ－Ｔが、正しい抗原標的を攻撃するが、組織は、非悪性であるとき、自己免疫毒性すなわち「オンターゲット、オフ腫瘍毒性」が生じる。自己免疫毒性のリスクは、チェックポイント阻害剤を用いた処置後に増加する。この毒性を低減する可能性のある解決策は、コルチコステロイドを用いた処置およびＩＬ－６シグナル伝達の特異的な阻害剤による処置を含むことになる。

【０１４３】

現在のＴ細胞拡大テクノロジーは、ヒトリンパ節において見られるインビボ微小環境を部分的にのみ再現する。典型的には、ＣＡＲＴ－Ｔ細胞の産生において、Ｔ細胞は、樹状細胞（ＤＣ）などの抗原提示細胞（ＡＰＣ）を介した密接な細胞と細胞の接触下で活性化され、ペプチド主要組織適合複合体（ＭＨＣ）をＴ細胞および様々な他の同時刺激シグナルに提示する。これらの類似の４分の１により、拡大しているＴ細胞の間での効率的な自己分泌／パラ分泌シグナル伝達が可能になり、それは、それら自身の成長を補助するためのＩＬ２および他のサイトカインを分泌する。加えて、リンパ系組織は、コラーゲンなどの細胞外基質（ＥＣＭ）構成成分から構成され、それが、増殖、サイトカイン産生、および生存促進性経路を上方制御するためのシグナルをもたらす。様々な解決策が、Ｔ細胞拡大プロセスをより生理学的にするために提案されている。１つのストラテジーは、ＤＣのものと類似の活性化シグナルをもたらすよう改変されたフィーダー細胞培養物を使用することである。これは、リンパ節の多くの構成成分を模倣する理論的能力を有する一方、完全優良医薬品製造基準（ＧＭＰ）遵守様式で細胞株を使用するという複雑さおよび固有の変動性に起因して、大きなスケールで再現することは困難である。他のものは、脂質でコーティングされたマイクロロッド、マトリゲルもしくは３Ｄプリントされた格子のいずれかを介した３Ｄスキャフォールド、楕円形ビーズ、および細胞膜をそれぞれ再現するｍＡｂでコンジュゲートされたポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）ビーズ、広い境界接触面、３Ｄ構造、またはインビボでの通常の経験である柔らかい表面のＴ細胞を含む、この問題を回避するための生物材料ベースの解決策を提案した。これらは、伝統的なマイクロビーズと比較して、優れた拡大をもたらすことが示されている一方、機能的メモリーおよびＣＤ４　Ｔ細胞集団の優先的拡大を示すことができる方法はない。一般的には、メモリー細胞などの、より初期の分化状態のＴ細胞は、おそらく、長期耐久性応答を導く、複製し、遊走子し、生着するそれらの高い能力に起因して、優れた抗腫瘍効力をもたらすことが

示されている。同様に、ＣＤ４　Ｔ細胞は、それらのサイトカイン放出特性および疲弊に抵抗する能力に起因して、抗腫瘍効力に同様に重要である。

【０１４４】

一部の実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞は、癌患者における注射の前に、それらの拡大のためエクスビボで刺激される。ＣＡＲ－Ｔ細胞の効率的な拡大のためのプロセスは、ＴＣＲ複合体の活性化および抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８の同時刺激を必要とする。抗ＣＤ３を用いた同時刺激は、抗原提示細胞由来の抗原性ペプチドを必要とすることなく、ＣＤ３サブユニットに結合して、ＴＣＲ複合体を活性化することができるため、重要である。同様に、抗ＣＤ２８は、抗原提示細胞由来のＣＤ８０またはＣＤ８６を必要とすることなく、ＣＤ２８に結合し、Ｔ細胞を刺激することができる。ゆえに、抗ＣＤ３および／または抗ＣＤ２８を用いた同時刺激は、ＣＡＲ－Ｔインビボ拡大に有用である。

【０１４５】

エクスビボ拡大のため、ＣＡＲ－Ｔ細胞が結合できる表面を提供することが必要とされるが、これは、免疫シナプスを模倣する表面を生じるために必要とされるＣＡＲ－Ｔ細胞上のＴ細胞受容体のＣＤ３構成成分の結合を促進するためのプレートまたはビーズ結合抗ＣＤ３のいずれかを使用することによって達成することができる。同様に、ＣＤ２８は、ナイーブＴ細胞増殖をもたらすのに必要とされる必須の同時刺激分子である。ゆえに、抗ＣＤ２８抗体は、固定化抗ＣＤ３、すなわち、プレートもしくはビーズ結合抗ＣＤ３に加えるか、または代わりに、溶液に加えることができる。

【０１４６】

重要な考慮事項は、産業への容易な移行であり、バイオリアクターなどのスケーラブルシステムとつなぎ合わせる能力である。Ｔ細胞拡大培養において、抗ＣＤ３および抗ＣＤ２８　ｍＡｂで機能化した多孔性マイクロキャリアを使用することが示されている。マイクロキャリアは、幹細胞およびチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞などの接着培養のためのバイオプロセス産業を通じて歴史的に使用されてきたが、Ｔ細胞などの懸濁細胞では使用されていない。ビーズ中のマクロ多孔性構造により、Ｔ細胞が、表面内および表面に沿って成長することが可能になり、これにより、自己分泌およびパラ分泌シグナル伝達の強化のための十分な細胞と細胞の接触をもたらす。さらに、ビーズは、ゼラチンから構成され、それは、コラーゲン誘導体であり、したがって、リンパ節内でも存在する接着ドメインを有する。最後に、キャリアの３Ｄ表面は、Ｔ細胞のためのより大きな接触面をもたらし、それは、Ｔ細胞とＤＣの間で生じる大きな接触表面範囲を真似ることができる。抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８でコーティングされた伝統的なビーズは、優れたＣＡＲ－Ｔ拡大をもたらすばかりでなく、複数のドナーにわたりより高い頻度のメモリーおよびＣＤ４Ｔ細胞（ＣＣＲ７＋ＣＤ６２Ｌ＋）を一貫してもたらすことが示されている。したがって、抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８でコーティングされたマイクロビーズをＰＩ３Ｋ－ＡＫＴ－ｍＴＯＲ経路およびＩＬ－６シグナル伝達の特異的な阻害剤と共に使用して、ＣＡＲ－Ｔの抗腫瘍活性を強化することができる。

ＣＡＲ－Ｔ細胞療法を強化する方法

【０１４７】

本開示は、ＣＡＲ－Ｔ療法を強化するために抗体を投与するための投与計画を提供する。例となる投与計画は、図１５Ａ～Ｃにおいて見ることができる。抗体は、例えば、Ｔ細胞表面タンパク質を標的化する抗体またはそのフラグメントであることができる。一部の実施形態では、Ｔ細胞表面タンパク質に結合する抗体は、Ｔ細胞を活性化するタンパク質であることができる。一部の実施形態では、抗体は、ＣＤ３に結合する（すなわち、抗ＣＤ３抗体）。一部の実施形態では、抗体は、本明細書に記載される抗体またはそのフラグメントのいずれかであることができる。一部の実施形態では、抗体は、フォラルマブである。

【０１４８】

本明細書において記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞療法を強化する方法において使用される抗ＣＤ３抗体は、ＣＡＲ－Ｔ療法を強化するという所望の結果を達成するいずれかの方法で

投与することができる。ＣＡＲ－Ｔ細胞療法の強化は、リンパ球枯渇の達成、安全性および忍容性の改善、薬物動態の改善、ならびに／またはサイトカインプロファイルの改善、宿主対移植片疾患の低減、移植片対宿主疾患の低減を含むことができるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体は、静脈内投与される。一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体は、皮下注射により投与される。一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体は、経口投与される。一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体は、経鼻投与される。

【０１４９】

本明細書に記載されるＣＡＲ－Ｔ細胞療法を強化する方法において使用される抗ＣＤ３抗体は、ＣＡＲ－Ｔ療法の強化（例えば、リンパ球枯渇、安全性および忍容性の改善、薬物動態の改善、ならびに／またはサイトカインプロファイルの改善を達成すること）という所望の結果を達成する任意の用量で投与することができる。一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体用量は、約０．５ｍｇ／日、約１．０ｍｇ／日、約１．５ｍｇ／日、約２．０ｍｇ／日、約２．５ｍｇ／日、約３．０ｍｇ／日、約３．５ｍｇ／日、約４ｍｇ／日、約５ｍｇ／日、約５．５ｍｇ／日、約６ｍｇ／日、約６．５ｍｇ／日、約７ｍｇ／日、約７．５ｍｇ／日、約８ｍｇ／日、約８．５ｍｇ／日、約９ｍｇ／日、約９．５ｍｇ／日、または約１０ｍｇ／日である。

【０１５０】

一態様では、本明細書に記載される方法は、本明細書において「プレ投薬」または「第１のサイクル」と称することができる、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物の投与の前に、抗体を対象に投与する工程を含む、ＣＡＲ－Ｔ療法を強化する工程を含む。一部の実施形態では、プレ投薬は、対象におけるリンパ球枯渇および／または免疫抑制を引き起こす。リンパ球枯渇および免疫抑制は、インビボでの操作されたＣＡＲ－Ｔ細胞の生存およびＣＡＲ－Ｔ療法において観察される重篤な毒性作用の低減を促進することによって、ＣＡＲ－Ｔ療法を強化することができる。一部の実施形態では、プレ投薬は、宿主対移植片疾患を低減する。一部の実施形態では、プレ投薬は、ＣＡＲ－Ｔ細胞を用いた処置の安全性および忍容性を改善する。一部の実施形態では、プレ投薬は、ＣＡＲ－Ｔ療法の薬物動態を改善する。一部の実施形態では、プレ投薬は、ＣＡＲ－Ｔ療法と関連するサイトカインプロファイルを改善する。一部の実施形態では、プレ投薬は、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物の投与の約８時間、１６時間、２４時間、３２時間、４０時間、４８時間、５６時間、６４時間、７２時間、８０時間、８８時間、９６時間、１０４時間、１１２時間、または１２０時間前に行われる。一部の実施形態では、プレ投薬は、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物の投与前に１回または複数回行われる。一部の実施形態では、プレ投薬は、リンパ球枯渇および／または免疫抑制が確認されるまで、繰り返される。

【０１５１】

一態様では、本明細書に記載される方法は、プレ投薬後に、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物を対象に投与する工程を含む。ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物は、任意のＣＡＲ－Ｔ細胞組成物であることができる。ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物は、例えば、自己細胞または同種Ｔ細胞からもたらすことができる。ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物は、任意の標的に対して指示することができる。標的は、例えば、腫瘍関連抗原または病原体抗原であることができる。ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物は、静脈注射によって投与することができる。ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物投与に対する応答は、連続的または特定の時間点でモニターすることができる。一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体は、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物と同時投与される。一部の実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ組成物投与に対する応答は、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物の投与の７日、１０日、１２日、１３日、１４日、２１日、または２８日後にモニターされる。投与されたＣＡＲ－Ｔ細胞組成物に対する応答の具体的な測定は、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物のタイプ、ＣＡＲ－Ｔ細胞療法指標、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物を受け取っている対象のニーズ、および対象を処置する責任がある認定された医療従事者によって決定されることは、当該技術分野で理解される。測定された応答は、例えば、対象における毒性または有害事象の評価を含むことができる。測定された応答は、例えば、対象における疾患の進行の評価を含むことができる。測定された応答は、例えば、対象における病原体の存在の評価を含むことができる。一部の実

施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物の対象への投与は、１回または複数回繰り返される。一部の実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物を対象に繰り返し投与して、予め決定された測定される応答に達する。

【０１５２】

一態様では、本明細書に記載される方法は、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物の投与後に抗ＣＤ３抗体を投与する工程を含む。ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物の投与後に抗体を対象に投与することによる、ＣＡＲ－Ｔ療法の強化は、「ポスト投薬」または「第２のサイクル」と呼ぶことができる。一部の実施形態では、ポスト投薬は、対象におけるリンパ球枯渇および／または免疫抑制を引き起こす。リンパ球枯渇および免疫抑制は、インビボでの操作されたＣＡＲ－Ｔ細胞の生存およびＣＡＲ－Ｔ療法において観察される重篤な毒性作用の低減を促進することによって、ＣＡＲ－Ｔ療法を強化することができる。一部の実施形態では、ポスト投薬は、ＣＡＲ－Ｔ細胞を用いた処置の安全性および忍容性を改善する。一部の実施形態では、ポスト投薬は、ＣＡＲ－Ｔ療法の薬物動態を改善する。一部の実施形態では、ポスト投薬は、ＣＡＲ－Ｔ療法と関連するサイトカインプロファイルを改善する。一部の実施形態では、ポスト投薬は、抗薬物抗体の同時投与を含む処置計画の一部である。例えば、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物を枯渇させる抗体または小分子薬物。一部の実施形態では、ポスト投薬は、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物の投与の７日、１４日、２１日、または２８日後に行われる。一部の実施形態では、ポスト投薬は、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物の投与後に、１回または複数回行われる。一部の実施形態では、ポスト投薬は、リンパ球枯渇および／または免疫抑制が確認されるまで、繰り返される。

【０１５３】

一部の実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物の前または後に投与される抗体は、抗ＣＤ３抗体である。一部の実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物の前または後に投与される抗体は、本明細書に記載される抗体である。一部の実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物の前または後に投与される抗体は、フォラルマブである。一部の実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物の前または後に投与される抗体は、静脈内送達される。一部の実施形態では、プレ投薬またはポスト投薬で投与される抗体は、皮下注射により送達される。一部の実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物の前または後に投与される抗体は、フォラルマブおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物として送達される。医薬組成物は、本明細書に記載される医薬組成物であることができる。一部の実施形態では、医薬組成物は、単位用量の抗体を含む。一部の実施形態では、単位用量は、抗体１、２、３、または４ｍｇである。一部の実施形態では、医薬組成物は、担体を使用して、遅延および延長放出用に製剤される。一部の実施形態では、担体は、ナノ粒子である。

【０１５４】

プレ投薬またはポスト投薬において投与される抗体または医薬組成物は、１つまたは複数の追加の薬剤と組み合わせることができる。一部の実施形態では、抗体または医薬組成物は、ステロイドと組み合わせて投与される。一部の実施形態では、抗体または医薬組成物は、ＰＩ３Ｋ阻害剤と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、抗体または医薬組成物は、ＡＴＫ阻害剤と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、抗体または医薬組成物は、ｍＴＯＲ阻害剤と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、抗体または医薬組成物は、抗ＩＬ６Ｒ抗体と共に投与される。

細胞療法を強化する方法

【０１５５】

一態様では、本開示は、細胞療法を強化する方法を提供する。細胞療法は、それを必要とする対象の処置のため細胞を移植する工程（すなわち、投与する工程）を含む任意の療法であることができる。一部の実施形態では、細胞療法は、同種細胞療法を含む。一部の実施形態では、細胞療法は、自己細胞療法を含む。一部の実施形態では、細胞療法は、異種細胞療法を含む。

【０１５６】

本明細書において企図される細胞療法は、それを必要とする対象の処置に適切な任意の

細胞タイプを含んでもよい。一部の実施形態では、細胞療法は、幹細胞を含む。一部の実施形態では、幹細胞は、ヒト胚性幹細胞である。一部の実施形態では、幹細胞は、組織特異的幹細胞である。一部の実施形態では、幹細胞は、神経幹細胞である。一部の実施形態では、幹細胞は、間葉系幹細胞である。一部の実施形態では、幹細胞は、造血幹細胞である。一部の実施形態では、幹細胞は、人工多能性幹細胞である。一部の実施形態では、幹細胞は、表皮幹細胞である。一部の実施形態では、幹細胞は、上皮幹細胞である。一部の実施形態では、幹細胞は、神経幹細胞である。一部の実施形態では、細胞療法は、分化した細胞または成熟細胞を含む。一部の実施形態では、細胞療法は、免疫細胞を含む。一部の実施形態では、免疫細胞は、リンパ球である。一部の実施形態では、免疫細胞は、Ｔリンパ球である。一部の実施形態では、免疫細胞は、Ｂ細胞である。一部の実施形態では、免疫細胞は、制御Ｔ細胞である。一部の実施形態では、免疫細胞は、ＣＤ４＋Ｔ細胞である。一部の実施形態では、免疫細胞は、ＣＤ８＋Ｔ細胞である。一部の実施形態では、免疫細胞は、ハイパーＴ細胞である。一部の実施形態では、免疫細胞は、細胞傷害性Ｔ細胞である。一部の実施形態では、免疫細胞は、ナチュラルキラー細胞である。一部の実施形態では、免疫細胞は、ＮＫＴ細胞である。

【０１５７】

一部の実施形態では、細胞療法は、操作された細胞を含む。操作された細胞は、外来性ポリヌクレオチドを含む自己、同種、または人工細胞であることができる。例えば、操作された細胞は、トランスフェクションまたは形質導入により、細胞に送達された外来性、または外来のポリヌクレオチドを含有してもよい。トランスフェクションまたは形質導入は、外来性ポリヌクレオチドを細胞に送達するための当該技術分野において公知の任意の方法を使用して達成することができる。例えば、プラスミドポリヌクレオチドは、例えば、エレクトロポレーションまたは脂質ベースのトランスフェクション試薬（例えば、リポフェクタミン）を使用して送達することができる。操作された細胞は、外来性ポリヌクレオチドを送達するウイルスベクターを用いて、感染されるか、または形質導入されてもよい。形質導入は、例えば、レンチウイルス、アデノウイルス、またはアデノ随伴ウイルスなどのウイルスベクターを使用して、外来性ポリヌクレオチドを細胞に送達することによって、達成することができる。操作された細胞は、安定的または一過性に遺伝子導入されてもよい。外来性ポリヌクレオチドの細胞への送達において使用するためポリヌクレオチドおよびベクターを操作する方法は、一般的に、当該技術分野において公知である（例えば、Sambrook. Molecular cloning : a Laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press Cold Spring Harbor, N.Y 2012）。

【０１５８】

外来性ポリヌクレオチドは、転写制御エレメント（例えば、プロモーターまたはエンハンサー）を含むことができる。外来性ポリヌクレオチドは、操作された細胞によって発現される産物をコードすることができる。転写制御エレメントを、外来性ポリヌクレオチドによってコードされる産物に、作動可能に連結、すなわち、発現を制御してもよい。外来性ポリヌクレオチドは、標的化ヌクレアーゼシステムのための干渉ＲＮＡまたはガイドＲＮＡなどの、非コードＲＮＡ産物を含むことができる。外来性ポリヌクレオチドは、ポリペプチドをコードする産物を含むことができる。

【０１５９】

操作された細胞は、外来性ポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチドを発現することができる。ポリペプチドの発現は、誘導性、抑制性、または恒常的であることができる。ポリペプチドは、限定されることなく、人工受容体、キメラ抗原受容体、操作されたＴ細胞受容体、融合タンパク質、操作された細胞の生存を促進する因子、自殺遺伝子、サイトカイン、または細胞療法の安全性または有効性を強化する任意のポリペプチドであることができる。

【０１６０】

操作された細胞は、内在性遺伝子に対する１つまたは複数の修飾を有することができる。内在性遺伝子に対する修飾は、当該技術分野において公知の任意の遺伝子編集方法を使

用して達成することができる。例えば、一般的な遺伝子編集方法は、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ、ＴＡＬＥＮ、および亜鉛フィンガーヌクレアーゼなどの標的化ヌクレアーゼシステムを含む。修飾は、例えば、特定の遺伝子または特定の遺伝子に作動可能に連結された転写制御エレメントに標的化された変異（例えば、欠失）であることができる。特定の遺伝子は、例えば、主要組織適合複合体（例えば、ベーター２－ミクログロブリンまたはヒト白血球抗原）におけるポリペプチドをコードする遺伝子などの、免疫関連遺伝子であることができる。遺伝子は、細胞療法の安全性および有効性において機能的な役割を有することができる。例えば、機能的な役割は、宿主対移植片または移植片対宿主疾患の調節であることができる。

【０１６１】

本開示は、細胞療法を強化するための抗体を投与するための投与計画を提供する。例となる投与計画は、図１５Ａ～Ｃにおいて見ることができる。抗体は、例えば、Ｔ細胞表面タンパク質を標的化する抗体またはそのフラグメントであることができる。一部の実施形態では、Ｔ細胞表面タンパク質に結合する抗体は、Ｔ細胞を活性化するタンパク質であることができる。一部の実施形態では、抗体は、ＣＤ３に結合する（すなわち、抗ＣＤ３抗体）。一部の実施形態では、抗体は、本明細書において記載される抗体またはそのフラグメントのうちのいずれかであることができる。一部の実施形態では、抗体は、フォラルマブである。

【０１６２】

本明細書に記載される細胞療法を強化する方法において使用される抗ＣＤ３抗体は、細胞療法を強化するという所望の結果を達成する任意の方法で投与することができる。細胞療法の強化は、リンパ球枯渇の達成、安全性および忍容性の改善、薬物動態の改善、ならびに／またはサイトカインプロファイルの改善、宿主対移植片疾患の低減、移植片対宿主疾患の低減を含むことができるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体は、静脈内投与される。一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体は、皮下注射により投与される。一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体は、経口投与される。一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体は、経鼻投与される。

【０１６３】

本明細書に記載される細胞療法を強化する方法において使用される抗ＣＤ３抗体は、細胞療法の強化（例えば、移植片対宿主疾患の低減、宿主対移植片疾患の低減、リンパ球枯渇の達成、安全性および忍容性の改善、薬物動態の改善、ならびに／またはサイトカインプロファイルの改善）という所望の結果を達成する任意の用量で投与することができる。一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体用量は、約０．５ｍｇ／日、約１．０ｍｇ／日、約１．５ｍｇ／日、約２．０ｍｇ／日、約２．５ｍｇ／日、約３．０ｍｇ／日、約３．５ｍｇ／日、約４ｍｇ／日、約５ｍｇ／日、約５．５ｍｇ／日、約６ｍｇ／日、約６．５ｍｇ／日、約７ｍｇ／日、約７．５ｍｇ／日、約８ｍｇ／日、約８．５ｍｇ／日、約９ｍｇ／日、約９．５ｍｇ／日、または約１０ｍｇ／日である。

【０１６４】

一態様では、本明細書に記載される方法は、本明細書において「プレ投薬」または「第１のサイクル」と称することができる、細胞療法組成物の投与の前に、抗体を対象に投与する工程を含む、細胞療法を強化する工程を含む。一部の実施形態では、プレ投薬は、対象においてリンパ球枯渇および／または免疫抑制を引き起こす。リンパ球枯渇および免疫抑制は、インビボでの移植された細胞の生存および細胞療法において観察される重篤な毒性作用の低減を促進することによって、細胞療法を強化することができる。一部の実施形態では、プレ投薬は、移植された細胞を用いた処置の安全性および忍容性を改善する。一部の実施形態では、プレ投薬は、細胞療法の薬物動態を改善する。一部の実施形態では、プレ投薬は、細胞療法と関連するサイトカインプロファイルを改善する。一部の実施形態では、プレ投薬は、細胞療法組成物の投与の約８時間、１６時間、２４時間、３２時間、４０時間、４８時間、５６時間、６４時間、７２時間、８０時間、８８時間、９６時間、１０４時間、１１２時間、または１２０時間前に行われる。一部の実施形態では、プレ投

薬は、細胞療法組成物の投与前に１回または複数回行われる。一部の実施形態では、プレ投薬は、リンパ球枯渇および／または免疫抑制が確認されるまで、繰り返される。

【０１６５】

一態様では、本明細書に記載される方法は、プレ投薬後に、細胞療法組成物を対象に投与する工程を含む。細胞療法組成物は、任意の細胞療法組成物であることができる。一部の実施形態では、抗ＣＤ３抗体は、細胞療法組成物と同時投与される。一部の実施形態では、細胞療法組成物の投与に対する応答は、投与の７日、１０日、１２日、１３日、１４日、２１日、または２８日後にモニターされる。投与された細胞療法組成物に対する応答の具体的な測定は、細胞療法組成物のタイプ、細胞療法組成物指標、細胞療法組成物を受け取っている対象のニーズ、および対象を処置する責任がある認定された医療従事者によって決定されることは、当該技術分野で理解される。測定された応答は、例えば、対象における毒性または有害事象の評価を含むことができる。測定された応答は、例えば、対象における疾患の進行の評価を含むことができる。測定された応答は、例えば、対象における病原体の存在の評価を含むことができる。一部の実施形態では、細胞療法組成物の対象への投与は、１回または複数回繰り返される。一部の実施形態では、細胞療法組成物を対象に繰り返し投与して、予め決定された測定される応答に達する。

【０１６６】

一態様では、本明細書に記載される方法は、細胞療法組成物の投与後に、抗ＣＤ３抗体を投与する工程を含む。細胞療法組成物の投与後に抗体を対象に投与することによる細胞療法の強化は、「ポスト投薬」または「第２のサイクル」と呼ぶことができる。一部の実施形態では、ポスト投薬は、対象においてリンパ球枯渇および／または免疫抑制を引き起こす。リンパ球枯渇および免疫抑制は、インビボで投与された細胞または移植された細胞の生存、および細胞療法において観察される重篤な毒性作用の低減を促進することによって、細胞療法を強化することができる。一部の実施形態では、ポスト投薬は、細胞療法を用いた処置の安全性および忍容性を改善する。一部の実施形態では、ポスト投薬は、細胞療法の薬物動態を改善する。一部の実施形態では、ポスト投薬は、細胞療法と関連するサイトカインプロファイルを改善する。一部の実施形態では、ポスト投薬は、抗薬物抗体の同時投与を含む処置計画の一部である。例えば、細胞療法組成物を枯渇させるか、維持するか、または持続を促進する抗体または小分子薬物。一部の実施形態では、ポスト投薬は、細胞療法組成物の投与の７日、１４日、２１日、または２８日後に行われる。一部の実施形態では、ポスト投薬は、細胞療法組成物の投与後に１回または複数回行われる。一部の実施形態では、ポスト投薬は、リンパ球枯渇および／または免疫抑制が確認されるまで、繰り返される。

【０１６７】

一部の実施形態では、細胞療法組成物の前または後に投与される抗体は、抗ＣＤ３抗体である。一部の実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物の前または後に投与される抗体は、本明細書に記載される抗体である。一部の実施形態では、ＣＡＲ－Ｔ細胞組成物の前または後に投与される抗体は、フォラルマブである。一部の実施形態では、細胞療法組成物の前または後に投与される抗体は、静脈内送達される。一部の実施形態では、プレ投薬またはポスト投薬において投与される抗体は、皮下注射により送達される。一部の実施形態では、細胞療法組成物の前または後に投与される抗体は、フォラルマブおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物として送達される。医薬組成物は、本明細書に記載される医薬組成物であることができる。一部の実施形態では、医薬組成物は、単位用量の抗体を含む。一部の実施形態では、単位用量は、抗体１、２、３、または４ｍｇである。一部の実施形態では、医薬組成物は、担体を使用して、遅延および延長放出用に製剤される。一部の実施形態では、担体は、ナノ粒子である。

【０１６８】

プレ投薬またはポスト投薬において投与される抗体または医薬組成物は、１つまたは複数の追加の薬剤と組み合わせることができる。一部の実施形態では、抗体または医薬組成物は、ステロイドと組み合わせて投与される。一部の実施形態では、抗体または医薬組成

物は、ＰＩ３Ｋ阻害剤と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、抗体または医薬組成物は、ＡＴＫ阻害剤と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、抗体または医薬組成物は、ｍＴＯＲ阻害剤と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、抗体または医薬組成物は、抗ＩＬ６Ｒ抗体と共に投与される。

医薬組成物

【０１６９】

ＣＤ３抗体、ＩＬ－６Ｒｃ抗体、ＣＤ２８抗体、ＰＩ３Ｋ阻害剤、Ａｋｔ阻害剤およびｍＴｏｒ阻害剤（本明細書において「活性な化合物」とも称される）、ならびにその誘導体、フラグメント、アナログおよび相同体は、投与に適当な医薬組成物に取り込まれる（「本明細書において治療用組成物とも称される」）。

【０１７０】

活性な化合物が、一緒に、および同じ投与経路によって投与されることが所望されるとき、活性な化合物は、同じ治療用組成物において製剤されてもよい。あるいは、活性な化合物は、異なる治療用組成物において製剤されてもよい。これは、活性な化合物が、別々に、および／または異なる投与経路によって投与されることが所望されるとき、有用である。

【０１７１】

このような医薬組成物の調製に関与する原理および考慮事項、ならびに構成成分の選択におけるガイダンスが、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences: The Science And Practice Of Pharmacy 19th ed. (Alfonso R. Gennaro, et al., editors) Mack Pub. Co., Easton, Pa.: 1995; Drug Absorption Enhancement: Concepts, Possibilities, Limitations, And Trends, Harwood Academic Publishers, Langhorne, Pa., 1994;およびPeptide And Protein Drug Delivery (Advances In Parenteral Sciences, Vol. 4), 1991, M. Dekker, New Yorkにおいて提供されている。

【０１７２】

抗体フラグメントが使用される場合、標的タンパク質の結合ドメインに特異的に結合する最小の阻害フラグメントが好ましい。例えば、抗体の可変領域配列に基づき、標的タンパク質配列に結合する能力を保持するペプチド分子を設計することができる。このようなペプチドは、化学的に合成するか、および／または組み換えＤＮＡテクノロジー（例えば、Marasco et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 7889-7893 (1993)を参照のこと）により産生することができる。本明細書に記載される活性な化合物、およびその医薬的に許容される塩は、医薬的に許容される担体または希釈剤と組み合わせて医薬調製物において使用される。適当な医薬的に許容される担体は、不活性な固体充填剤または希釈剤および無菌の水溶液または有機溶液を含む。活性な化合物は、本明細書に記載される範囲内の所望の投薬量をもたらすのに十分な量でこのような組成物に存在する。

【０１７３】

エクスビボでの使用およびインビボ投与のため使用されるべき製剤は、無菌でなければならない。これは、無菌の濾過膜を通した濾過によって容易に達成される。

【０１７４】

本開示の医薬組成物は、経口、経鼻、経皮、肺、吸入、口腔、舌下、腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内、直腸、胸膜内、くも膜下腔内および非経口投与されてもよい。当業者は、ある特定の投与経路の利点を認識するだろう。

【０１７５】

活性な化合物は、非限定的に、水、食塩水、リンゲル溶液、デキストロース溶液、および５％ヒト血清アルブミンなどの、担体または希釈剤を含むよう製剤されてもよい。リポソームおよび不揮発性油などの非水性ビヒクルがまた、使用されてもよい。

【０１７６】

全身投与はまた、経粘膜または経皮手段によるものであることもできる。経粘膜または経皮投与のため、通過されるべきバリアに適切な貫通刺胞は、製剤において使用される。

このような貫通刺胞は、当該技術分野において一般的に知られており、例えば、経粘膜投与のため、界面活性剤、胆汁酸塩およびフシジン酸誘導体を含む。経粘膜投与は、鼻スプレーまたは座薬の使用を介して達成することができる。経皮投与のため、活性な化合物は、当該技術分野において一般的に知られる通り、軟膏、軟薬、ゲル剤、またはクリーム剤に製剤される。

【０１７７】

注射可能な使用に適当な組成物は、無菌の注射可能な溶液または分散液の即時調製のための、無菌の水溶液（水溶性の場合）または分散液および無菌の粉末を含む。静脈内投与のため、適当な担体は、生理食塩水、静菌水、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ（登録商標）ＥＬ（ＢＡＳＦ，Ｐａｒｓｉｐｐａｎｙ，Ｎ.Ｊ.）またはリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）を含む。全ての場合において、組成物は、無菌でなければならず、容易な注入可能性が存在する程度まで、流体であるべきである。それは、製造および保存条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの微生物の混入作用に対して保存されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、ならびに適当なその混合物を含有する溶媒または分散培地であることができる。正しい流動性を、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散の場合に必要とされる粒子サイズの維持によって、および界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサールなどによって達成することができる。多くの場合において、組成物において等調の剤、例えば、糖、多価アルコール、例えば、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射可能な組成物の長期吸収は、組成物において、吸収を遅延させる剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを含むことによって、もたらすことができる。

【０１７８】

無菌の注射可能な溶液は、上で列挙された成分の内の１つまたは組み合わせと共に、適切な溶媒中の必要な量で活性な化合物を取り込むこと、必要に応じて、続いて濾過滅菌によって調製することができる。一般的には、分散液は、活性な化合物を、塩基性分散媒体および上で列挙されたものと異なる要求される成分を含有する無菌のビヒクルに取り込むことによって、調製される。無菌の注射可能な溶液の調製のための無菌の粉末の場合、調製方法は、有効成分の粉末および既に無菌に濾過されたその溶液由来の任意の追加の所望の成分を生じる、真空乾燥および凍結乾燥である。

【０１７９】

非経口、皮内、または皮下適用のため使用される溶液または懸濁液は、以下の構成成分：無菌の希釈剤、例えば、注射用水、生理食塩水溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒；抗菌剤、例えば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベン；酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム；キレート剤、例えば、エチレンジアミンテトラ酢酸（ＥＤＴＡ）；バッファー、例えば、酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩、および浸透圧の調整のための剤、例えば、塩化ナトリウムまたはデキストロースを含むことができる。ｐＨは、酸または塩基、例えば、塩酸または水酸化ナトリウムを用いて調整することができる。非経口調製物は、ガラスまたはプラスチックから作製された、アンプル剤、使い捨てのシリンジまたは複数用量のバイアルにおいて封入することができる。

【０１８０】

一般的には、分散液は、塩基性分散媒体および上で列挙されたものと異なる、要求される成分を含有する無菌のビヒクルに活性な化合物を取り込むことによって、調製される。無菌の注射可能な溶液の調製のための無菌の粉末の場合、調製方法は、有効成分の粉末および既に無菌に濾過されたその溶液由来の任意の追加の所望の成分を生じる、真空乾燥および凍結乾燥である。

【０１８１】

経口組成物は、一般的に、不活性な希釈剤または食用の医薬的に許容される担体を含む

。それらは、ゼラチンカプセル剤において封入することができるか、または錠剤に圧縮することができる。経口治療投与の目的のため、活性な化合物は、賦形剤と共に取り込み、錠剤、トローチ錠、またはカプセル剤の形態で使用することができる。経口組成物はまた、口腔洗浄薬として使用するための流体担体を使用して調製することができ、ここで、流体担体中の化合物が、経口で適用され、口内をすすぎ、吐き出されるか、または飲み込まれる。医薬的に矛盾しない結合剤、および／またはアジュバント材料は、組成物の一部として含むことができる。錠剤、ピル剤、カプセル剤、トローチ錠などは、以下の成分、または類似の性質の化合物：結合剤、例えば、微結晶セルロース、ガムトラガカントもしくはゼラチン；賦形剤、例えば、デンプンもしくはラクトース、崩壊剤、例えば、アルギン酸、Ｐｒｉｍｏｇｅｌ、もしくはトウモロコシデンプン；滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムもしくはＳｔｅｒｏｔｅｓ；滑剤、例えば、コロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、例えば、スクロースもしくはサッカリン；または香味剤、例えば、ペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジフレーバーのうちのいずれかを含有することができる。

【０１８２】

組成物、製剤、または医薬的に許容される組成物は、安定性および有効期間、ならびにダクチノマイシンナノ粒子の場合、均一な粒子サイズを改善するため、賦形剤、例えば、安定剤、保存剤、リン脂質および／または他の成分を含有する。例示的な賦形剤は、トレハロース（１～２０％）、界面活性剤、塩化ナトリウム（５０～１５０ｍＭ）、ＥＤＴＡまたはＥＧＴＡ（０．１～１ｍＭ）、バッファー、例えば、クエン酸ナトリウムバッファー（１０～５０ｍＭ）を含むが、これらに限定されない。

【０１８３】

吸入による投与のため、活性な化合物は、圧縮容器または適当な噴霧剤、例えば、ガス、例えば、二酸化炭素を含有するディスペンサー、またはネブライザーからエアロゾルスプレーの形態で送達される。

【０１８４】

吸入による投与は、インヘラーまたはネブライザーの形態であってもよい。ネブライザーおよび／またはインヘラーは、携帯用である。任意選択的に、ネブライザーおよび／またはインヘラーは、小児および／または成人に合う異なるサイズのものであることができる。

【０１８５】

一部の実施形態では、本明細書に記載される活性な化合物の安定化溶液および製剤溶液を含有するバイアルは、インヘラーおよび／またはネブライザーに挿入される。一部の実施形態では、本明細書に記載される活性な化合物の安定化溶液および製剤溶液を含有するバイアルは、インヘラーおよび／またはネブライザーの底部に挿入される。一部の実施形態では、医薬組成物は、口を介して微細なエアロゾルとして分散される。

【０１８６】

化合物はまた、直腸送達のための座薬（例えば、従来の座剤基剤、例えば、ココアバターおよび他のグリセリドを用いた）または保持浣腸の形態で調製することができる。

【０１８７】

徐放性調製物を調製することができる。徐放性調製物の適当な例としては、マトリックスが、形成された物品、例えば、フィルム、またはマイクロカプセルの形態である、抗体を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが挙げられる。徐放性マトリックスの例としては、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）、またはポリ（ビニルアルコール））、ポリ乳酸（米国特許第３，７７３，９１９号）、Ｌ－グルタミン酸とｙエチル－Ｌ－グルタミン酸のコポリマー、非分解性エチレン－酢酸ビニル、分解性乳酸－グリコール酸コポリマー、例えば、LUPRON DEPOT（商標）（乳酸－グリコール酸コポリマーおよび酢酸ロイプロリドから構成された注射可能な微粒子）、ならびにポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸が挙げられる。ポリマー、例えば、エチレン－酢酸ビニルおよび乳酸－グリコール酸が、１００日間にわたり、分子の放出を可能にする一方、ある特定のヒドロゲルは、より短い期間、タンパク質を放

出する。

定義

【０１８８】

別段定義されない限り、本開示と関連して使用される科学用語および技術用語は、当業者によって一般的に理解される意味を有するだろう。さらに、文脈によって別段要求されない限り、単数形の用語は、複数を含み、複数形の用語は、単数を含む。一般的には、本明細書において記載される、細胞および組織培養、分子生物学、ならびにタンパク質およびオリゴまたはポリヌクレオチド化学ならびにハイブリダイゼーションと関連して利用される命名法、ならびに技術は、当該技術分野において周知のものであり、一般的に使用される。標準的な技術は、組み換えＤＮＡ、オリゴヌクレオチド合成、ならびに組織培養および形質転換（例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション）のため使用される。酵素反応および精製技術は、製造元の仕様書に従い、または当該技術分野において一般的に達成されるか、もしくは本明細書に記載される通り、行われる。前述の技術および手法は、一般的に、当該技術分野において周知の従来の方法に従い、本明細書を通じて引用され、考察される様々な一般的かつより特定の参考文献において記載される通り、行われる。例えば、Sambrook et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))を参照のこと。本明細書に記載される分析化学、合成有機化学、ならびに医学および医薬用化学と関連して利用される命名法、ならびに研究室の手法および技術は、当該技術分野において周知のものであり、一般的に使用される。標準的な技術は、化学合成、化学分析、医薬調製、製剤、および送達、ならびに患者の処置のため使用される。

【０１８９】

本開示に従って利用される通り、以下の用語は、別段示されない限り、以下の意味を有することは、理解されるだろう。

【０１９０】

本明細書で使用される、用語「抗体」は、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン（Ｉｇ）分子の免疫学的に活性な部分、すなわち、抗原に特異的に結合する（免疫反応する）抗原結合部位を含有する分子を指す。このような抗体は、ポリクローナル、モノクローナル、キメラ、一本鎖、Ｆａｂ、Ｆａｂ’およびＦ（ａｂ’）２フラグメント、ならびにＦａｂ発現ライブラリーを含むが、これらに限定されない。「特異的に結合する」または「免疫反応する」により、抗体が、所望の抗原の１つまたは複数の抗原決定基と反応し、他のポリペプチドと反応（すなわち、結合）しないか、または他のポリペプチドとはずっと低い親和性（Ｋｄ＞１０～６）で結合することが意味される。

【０１９１】

基本的な抗体構造単位は、四量体を含むことが知られている。それぞれの四量体は、ポリペプチド鎖の２つの同一の対から構成され、それぞれの対は、１つの「軽」鎖（約２５ｋＤａ）および１つの「重」鎖（約５０～７０ｋＤａ）を有する。それぞれの鎖のアミノ末端部分は、抗原認識に主に関与する約１００～１１０以上のアミノ酸の可変領域を含む。それぞれの鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能に主に関与する定常領域を定義する。ヒト軽鎖は、カッパーおよびラムダ軽鎖として分類される。重鎖は、ミュー、デルタ、ガンマ、アルファ、またはイプシロンとして分類され、抗体のアイソタイプを、それぞれ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡ、およびＩｇＥとして定義する。軽鎖および重鎖内で、可変および定常領域は、約１２以上のアミノ酸の「Ｊ」領域によって結合され、約１０以上のアミノ酸の「Ｄ」領域を含む重鎖を伴う。一般的に、Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ea., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))を参照のこと。それぞれの軽／重鎖対の可変領域は、抗体結合部位を形成する。

【０１９２】

本明細書において使用される、用語「モノクローナル抗体」（ＭＡｂ）または「モノクローナル抗体組成物」は、固有の軽鎖遺伝子産物および固有の重鎖遺伝子産物からなる抗体分子の１つのみの分子種を含有する抗体分子の集団を指す。特に、モノクローナル抗体

の相補性決定領域（ＣＤＲ）は、集団の分子の全てにおいて同一である。ＭＡｂは、抗原に対する固有の結合親和性によって特徴付けられる抗原の特定のエピトープと免疫反応する能力がある抗原結合部位を含有する。

【０１９３】

一般的に、ヒトから得られる抗体分子は、分子に存在する重鎖の性質が互いに異なる、クラスＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＥおよびＩｇＤのうちのいずれかに関する。ある特定のクラスは、同じようにサブクラス、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２などを有する。さらに、ヒトでは、軽鎖は、カッパー鎖またはラムダ鎖であることができる。

【０１９４】

本明細書で使用される、用語「エピトープ」は、免疫グロブリン、ｓｃＦｖ、またはＴ細胞受容体に特異的に結合する能力がある任意のタンパク質決定基を含む。用語「エピトープ」は、免疫グロブリンまたはＴ細胞受容体に特異的に結合する能力がある任意のタンパク質決定基を含む。エピトープ決定基は、通常、化学的に活性な表面部類の分子、例えば、アミノ酸または糖側鎖からなり、通常、特定の３次元構造特徴、ならびに特定の荷電特徴を有する。解離定数が、≦１μＭ；好ましくは、≦１００ｎＭ、最も好ましくは、≦１０ｎＭであるとき、抗体は、抗原に特異的に結合すると言われる。

【０１９５】

本明細書で使用される、用語「免疫学的結合」および「免疫学的結合特性」および「特異的結合」は、免疫グロブリン分子と、免疫グロブリンが特異的である抗原の間で生じるタイプの非共有結合性相互作用を指す。免疫学的結合相互作用の強さ、または親和性は、相互作用の解離定数（Ｋｄ）に関して表すことができ、Ｋｄが小さいほど、高い親和性を表す。選択されたポリペプチドの免疫学的結合特性は、当該技術分野において周知の方法を使用して定量される。１つのこのような方法は、抗原結合部位／抗原複合体形成および解離の速度を測定することを必要とし、その速度は、複合体パートナーの濃度、相互作用の親和性、および両方の向きで速度に均等に影響する幾何学パラメーターに依存する。したがって、「オン速度定数」（Ｋｏｎ）と「オフ速度定数」（Ｋｏｆｆ）の両方は、結合および解離の濃度および実際の速度の計算によって決定することができる。（Nature 361:186-87 (1993)を参照のこと）。Ｋｏｆｆ／Ｋｏｎ比は、親和性に関連しない全てのパラメーターの解除を可能にし、解離定数Ｋｄと等しい。（一般的に、Davies et al. (1990) Annual Rev Biochem 59:439-473を参照のこと）。平衡結合定数（Ｋｄ）が、当業者に公知の放射性リガンド結合アッセイまたは類似のアッセイなどのアッセイによって測定される、約１μＭ、好ましくは、約１００ｎＭ、より好ましくは、約１０ｎＭ、最も好ましくは、約１００ｐＭ～約１ｐＭであるとき、本開示の抗体は、ＣＤ３エピトープに特異的に結合すると言われる。

【０１９６】

保存的アミノ酸置換は、類似の側鎖を有する残基の互換可能性を指す。例えば、脂肪族側鎖を有するアミノ酸の群は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、およびイソロイシンであり；脂肪族－ヒドロキシル側鎖を有するアミノ酸の群は、セリンおよびスレオニンであり；アミド含有側鎖を有するアミノ酸の群は、アスパラギンおよびグルタミンであり；芳香族側鎖を有するアミノ酸の群は、フェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファンであり；塩基性側鎖を有するアミノ酸の群は、リジン、アルギニン、およびヒスチジンであり；硫黄含有側鎖を有するアミノ酸の群は、システインおよびメチオニンである。好ましい保存的アミノ酸置換の群は、バリン－ロイシン－イソロイシン、フェニルアラニン－チロシン、リジン－アルギニン、アラニン－バリン、グルタミン酸－アスパラギン酸、およびアスパラギン－グルタミンである。

【０１９７】

本明細書において考察される通り、抗体または免疫グロブリン分子のアミノ酸配列におけるわずかな変更は、本開示によって包含されると企図され、但し、アミノ酸配列の変更は、少なくとも７５％、より好ましくは、少なくとも８０％、９０％、９５％、最も好ましくは、９９％を維持する。特に、保存的アミノ酸置換が、企図される。保存的置換は、

それらの側鎖が関連するアミノ酸のファミリー内で生じるものである。遺伝子でコードされるアミノ酸は、一般的に、ファミリー：（１）アスパラギン酸、グルタミン酸である、酸性アミノ酸；（２）リジン、アルギニン、ヒスチジンである、塩基性アミノ酸；（３）アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファンである、非極性アミノ酸、および（４）グリシン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セリン、スレオニン、チロシンである、荷電していない極性アミノ酸に分けられる。親水性アミノ酸は、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、リジン、セリン、およびスレオニンを含む。疎水性アミノ酸は、アラニン、システイン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、トリプトファン、チロシンおよびバリンを含む。アミノ酸の他のファミリーは、（ｉ）脂肪族－ヒドロキシファミリーである、セリンおよびスレオニン；（ｉｉ）アミド含有ファミリーである、アスパラギンおよびグルタミン；（ｉｉｉ）脂肪族ファミリーである、アラニン、バリン、ロイシンおよびイソロイシン；ならびに（ｉｖ）芳香族ファミリーである、フェニルアラニン、トリプトファン、およびチロシンを含む。

【０１９８】

用語「薬剤」を本明細書において使用して、化合物、化合物の混合物、生物学的高分子、または生物学的材料から作製された抽出物を示す。

【０１９９】

用語患者は、ヒトおよび獣医対象を含む。

【０２００】

本開示はまた、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’およびＦ（ａｂ’）２抗ＣＤ３抗体フラグメント、一本鎖抗ＣＤ３抗体、二重特異性抗ＣＤ３抗体、ヘテロコンジュゲート抗ＣＤ３抗体、三重特異性抗体、イムノコンジュゲートならびにそのフラグメントを含む。

【０２０１】

二重特異性抗体は、少なくとも２つの異なる抗原に対する結合特異性を有する抗体である。本願の場合、結合特異性のうちの１つは、ＣＤ３に対するものである。第２の結合標的は、任意の他の抗原であり、有利には、細胞表面タンパク質または受容体もしくは受容体サブユニットである。

【０２０２】

本明細書において引用される全ての刊行物および特許文書は、それぞれのこのような刊行物または文書が、参照により本明細書に取り込まれることが具体的かつ個別に示される場合、参照により本明細書に取り込まれる。刊行物および特許文書の引用は、いずれかが、関連の先行技術であるという承認として意図されないし、その内容または日付に従って、いずれかの承認を構成するものではない。本開示は、説明を記載する目的でここで記載されており、当業者は、本開示が、様々な実施形態で行うことができること、ならびに前述の説明および以下の実施例が、説明の目的のためのものであり、以下の請求の範囲を制限しないことを理解するだろう。

【実施例】

【０２０３】

実施例１：マウスモデルにおいて皮下送達によって投与したフォラルマブのバイオアベイラビリティ研究

【０２０４】

本研究の目的は、マウスモデルにおけるフォラルマブの静脈内投与と皮下投与の薬物動態（ＰＫ）プロファイルを比較することであった。

【０２０５】

本研究の結果は、皮下注射を介してフォラルマブを投与するための実現可能性をもたらし、それは、可能性のあるヒト治療経路を表す。静脈内投与経路を、従前の前臨床反復用量毒性研究およびフォラルマブの投与についての初期臨床研究において検証したため、対照として使用する。

【０２０６】

研究設計

【０２０７】

本研究で使用したマウスモデルは、機能的マウス免疫系内のＣＤ３共受容体のヒト化ＣＤ３イプシロン鎖を有する、ヒトＣＤ３イプシロントランスジェニックマウスモデルであった。このモデルを使用して、ヒトＣＤ３イプシロン鎖を標的にするヒト特異的免疫療法のインビボ有効性を決定する。計１３２匹のマウス（６６匹のオスおよび６６匹のメス）を使用した。群を、静脈内（ＩＶ）または皮下注射（ＳＣ）のいずれかで投薬した。研究群１、２および３は、１８匹のオスおよび１８匹のメスから構成し、それぞれの時間点について３つの群に分けた。静脈内（ＩＶ）群４は、３匹のオスおよび３匹のメスを有し、皮下プラセボ群５は、９匹のオスおよび９匹のメスを有していた。それぞれの時間点について、３匹のオスおよび３匹のメスを、以下（表１．１）に記載の通り使用した。

【０２０８】

【表１．１】

表1.1. 研究群

群番号	対照/試験物品	注射経路	性別	時間点(時間)					
				0.5	2	6	24	48	120
1	NI-0401	IV	オス	3	3	3	3	3	3
			メス	3	3	3	3	3	3
2	NI-0401	SC 1x	オス	3	3	3	3	3	3
			メス	3	3	3	3	3	3
3	NI-0401	SC 2x	オス	3	3	3	3	3	3
			メス	3	3	3	3	3	3
4	Placebo	IV	オス	–	–	–	3	–	–
			メス	–	–	–	3	–	–
5	Placebo	SC	オス	–	–	–	3	3	3
			メス	–	–	–	3	3	3

【０２０９】

投薬製剤

【０２１０】

フォラルマブ（ＮＩ－０４０１）を、２５ｍＭ酢酸ナトリウムバッファー、０．０２％ポリソルベート８０、ｐＨ５．５を有する１２５ｍＭ塩化ナトリウムにおいて製剤した。使用したビヒクル対照（プラセボ）は、２５ｍＭ酢酸ナトリウムバッファー、０．０２％ポリソルベート８０、ｐＨ５．５を有する１２５ｍＭ塩化ナトリウムであった。

【０２１１】

用量レベルおよび体積

【０２１２】

抹消血におけるＴ細胞の最大７０％の低減およびＬＣＤ３トランスジェニックマウスにおけるＴ細胞膜でのヒトＣＤ３イプシロン分子の８０％の調節を引き起こすことが既に示された、単一用量の０．３ｍｇ／ｋｇを選択した。用量体積は、ボーラスとして手動で注射した２．５ｍＬ／ｋｇであった。

【０２１３】

試験物品投与

【０２１４】

単一用量のフォラルマブ製剤またはプラセボを、腹壁の外側に皮下投与するか、または後眼窩洞を介して静脈内投与した。

【０２１５】

血液試料

【０２１６】
血液試料を、投与後の示した時間点で、末端麻酔下で心臓内穿刺によってマウスから集めた。試料を、Plasma Separator Tubes (BD)に集め、血漿を、遠心分離によって分離した。血漿４０～５０μＬのアリコートを凍結し、－５０℃で保存した。
【０２１７】
結果および結論
【０２１８】
フォラルマブの皮下投与は、血液への効率的な送達を達成し、薬理学的に活性である（図２、表１．２）。皮下送達したフォラルマブの血液レベルは、送達の６～２４時間後にピークがあった（表１．３）。皮下送達した０．３ｍｇ／ｋｇのフォラルマブのバイオアベイラビリティは、約５５％である（表１．２）。皮下送達におけるフォラルマブの用量の０．６ｍｇ／ｋｇまでの増加は、バイオアベイラビリティを９２％まで増加させる（表１．２）。静脈内投与と比較した、皮下を通じて達成したＣｍａｘにおける５０％の低減のため、輸注関連反応は、おそらく低減するだろう。これらの結果を合わせると、皮下投与によるフォラルマブの送達が、フォラルマブおよび関連抗体を対象に投与する有効な方法である。
【表１．２】
表1.2. 薬物動態パラメーター

非区画分析										
用量 (mg/kg)	投薬経路	Tmax (時間)	Cmax (ng/mL)	AUC (0-t) (ng.時間/mL)	AUC (0-inf.) (ng.時間/mL)	λz (/時間)	半減期 (時間)	点の数	バイオアベイラビリティ (%)	MRT (時間)
0.3	IV 1x	0.0	7306	289439	476318	0.00749	93	3	100	127
0.3	SC 1x	6	2167	167001	261271	0.0085	81	4	55	118
0.6	SC 2x	24	5117	500505	873420	0.0072	96	3	92	142

【表１．３】
表1.3. 異なる投与経路由来の血漿濃度

PK 時間(時間)	0.3 mg/kg IV 1x	0.3 mg/kg SC 1x	0.6 mg/kg SC 2X
0	7306	0	0
0.5	7040	70	913
2	6283	950	3467
6	4660	2167	4183
24	3050	1733	5117
48	2033	1567	5000
120	1400	802	2683

実施例２：静脈内投与によるフォラルマブ（ＮＩ－０４０１）の薬物動態、薬力、および安全性研究
【０２１９】
これらの研究の主な目的は、ヒト対象におけるフォラルマブの安全性および忍容性を評価することであった。研究は、５日間、静脈内投与により送達したフォラルマブの薬物動態プロファイル、免疫原性、および薬力作用の評価を含む。

【０２２０】

試験手法、用量、および投与様式

【０２２１】

フォラルマブヒトモノクローナル抗体を、３ｍＬのバイアルにおいて供給し、それぞれは、２．０ｍｇ／ｍＬの濃度のフォラルマブ製剤２ｍＬを含有していた。それぞれのバイアルは、フォラルマブ４．０ｍｇを含有するものであった。用量のフォラルマブを、２時間かけて静脈内注入により投与した。フォラルマブの投薬スケジュールを、表２．１に従い、８つの異なるコホートのため用意した。

【表２．１】

表2.1. 投薬スケジュール

コホート	１日目（μg/体表面積 m2）	２日目（μg/体表面積 m2）	３日目（μg/体表面積 m2）	４日目（μg/体表面積 m2）	５日目（μg/体表面積 m2）
コホート１	500	500	500	500	500
コホート２	500	500	650	650	650
コホート３	650	650	650	650	650
コホート４	650	650	1000	1000	1000
コホート５	1000	1000	1000	1000	1000
コホート６	1250	1250	1250	1250	1250
コホート７	1500	1500	1500	1500	1500
コホート８	1750	1750	1750	1750	1750

【０２２２】

薬物動態プロファイルを、投与後の示した時間でフォラルマブ血漿レベルを測定することによって決定した。フォラルマブ血漿レベルを、リガンド結合アッセイを使用して測定した。特異的な抗フォラルマブ抗体を捕獲試薬および蛍光標識した抗ヒトＩｇＧ１として使用した。アッセイの感度は、２０ｎｇ／ｍＬであった（検出の下限）。

【０２２３】

薬物動態結果

【０２２４】

フォラルマブ血漿レベルを、リガンド結合アッセイを使用して測定した。特異的な抗フォラルマブ抗体を、捕獲試薬として使用し、蛍光標識した抗ヒトＩｇＧ１を使用した。アッセイの感度は、２０ｎｇ／ｍＬであった（検出の下限）。

【０２２５】

表２．１における研究設計について、研究５日目のＣｍａｘおよびＡＵＣ０～ｔパラメーターは、用量範囲０．７３～３．７３ｍｇにわたり、それぞれ、平均値５８４．４ｎｇ／ｍＬ（範囲２８．４３～１８６０．１ｎｇ／ｍＬ）および２８５７０ｎｇ．ｈ／ｍＬ（範囲１４５３～１０６４９４ｎｇ．時間／ｍＬ）を生じた。

【０２２６】

別の研究の３人の個体についての薬物動態プロファイルの代表的な試料採取を図３に示す。これらの対象を、５回用量１．０ｍｇ（約＋／－５００μｇ／ｍ２）、２回用量２．０ｍｇ（約＋／－１０００μｇ／ｍ２）、または単回用量１０．０ｍｇ（約＋／－５０００μｇ／ｍ２）のいずれかを用いて処置した。これらの３人の対象について、濃度プロファイルは、見かけ上のＣｍａｘ（注入の１時間後）およびＡＵＣ０～６を推定するのに十分であり、両方が、投薬で明確な増加を示した（図４）。１．０ｍｇ、２．０ｍｇ、および１０．０ｍｇ用量についての見かけ上のＣｍａｘ値は、それぞれ、１１０ｎｇ／ｍＬ、

３５０ｎｇ／ｍＬ、および２８００ｎｇ／ｍＬであった。１．０ｍｇ、２．０ｍｇ、および１０．０ｍｇ用量についてのＡＵＣ値は、それぞれ、４４０ｎｇ．時間／ｍＬ、１７００ｎｇ．時間／ｍＬ、および１１８００ｎｇ．時間／ｍＬであった。

【０２２７】

１０．０ｍｇの単回２時間の注入（図４における対象００１～０００１）後に得たフォラルマブＰＫデータを要約するグラフを、図５において示す。２時間かけた研究薬物１０．０ｍｇの静脈内注入後、フォラルマブの血漿濃度は、予想通り、注入期間中に迅速に増加した。注入後、濃度値は、本質的に単一指数関数様式で減退した。血漿濃度における初期の迅速な減退は、薬物の循環Ｔ細胞上のその標的への結合ならびに薬物分布に起因する。単回用量の１０．０ｍｇのフォラルマブ後の推定血漿終点半減期は、約１３時間であったが、より高感度のアッセイを用いた、終点半減期は、これよりかなり長いかもしれない（理論上、それは、全身循環から除去されるのに約７８時間かかり、これは、終点半減期の６倍である）。フォラルマブの測定した半減期は、標的細胞による薬物の迅速な取り込みのため、ＩｇＧ１分子について予測したものより短い（通常、約３週間）。

【０２２８】

研究１～５日目のＡＵＣ０～ｔに基づく曝露は、血漿においてフォラルマブの蓄積が存在したことを示していた。約２１μｇ／ｋｇ／投与（＋／－５００μｇ／ｍ２／投与）に対応する５回用量の１．０ｍｇフォラルマブに曝露した１人の対象（図４における０３０～０００３）は、処置期間中、増加する血漿薬物濃度を有していた（図６）。蓄積したとき、この対象におけるＰＫおよびＰＤプロファイルは相関し、両方が、以下のグラフ（図６）において示す通り、処置期間の終わりにピークを示していた。これは、投与の頻度および／またはｍＡｂ性質に対する減少した作用を有する標的の枯渇に起因するかもしれない。

【０２２９】

これらの知見の全体は、用量１．０ｍｇ（すなわち、２１μｇ／ｋｇまたは５００μｇ／ｍ２）およびそれより上でのフォラルマブ静脈内投与が、５日間の投与期間にわたり薬物の蓄積をもたらしたかもしれないことを示唆する。しかしながら、薬物は、迅速に、最終投与の約３～４日以内に除去されると予測される。

【０２３０】

<u>薬力学的結果</u>

【０２３１】

全ての薬力学的分析について、その予測薬理学に対するフォラルマブ用量による区別は存在しなかった。フォラルマブの全ての用量レベルが、観察した時間経過においてＴＣＲ－ＣＤ３複合体および細胞集団に対する作用を有していた。

【０２３２】

ＴＣＲ－ＣＤ３複合体の調節を、示した時間点での処置の開始後にＣＤ８＋またはＣＤ４＋Ｔ細胞において測定した（図７）。全ての処置群についてＴＣＲ－ＣＤ３複合体の最大の調節を、研究５日目の処置期間の終わりに観察した。研究５日目の全ての処置群にわたる平均調節は、８１．１％であり、この点での最高平均ＴＣＲ－ＣＤ３複合体調節を、処置コホート８（９４％）において観察した（図８）。ＴＣＲ－ＣＤ３調節は、処置期間の終わりに徐々に減少した（図８）。全ての処置コホートにおける全ての患者（ＣＤ３調節データが入手可能であった）は、５０％より上のＣＤ３調節を達成した（図８）。全ての処置群にわたるＣＤ３調節は、平均持続８．７日間について５０％より上のままであり、平均持続１２．９日間について３０％より上のままであった。

【０２３３】

３人の患者のコホート（用量５００～１５００μｇ／ｍ２）毎のＴＣＲ－ＣＤ３調節の動態プロファイルを、図９において要約する。プロファイルは、用量依存性作用を示し、５日目にピークに達し、続いて、２１日目（３週目）まで徐々に減少した。３つの最大用量の処置計画群を現在まで試験し、２～３ｍｇ／日の範囲が、１０日目に、およそ５０％の平均ＴＣＲ－ＣＤ３調節を伴う同じプロファイルを有し、これらの用量処置計画でプラ

トーに達したことを表している（図９）。

【０２３４】

循環白血球および亜集団カウントを、フォラルマブ投与の経過中および後に行った。研究１日目の投与の６時間後での全てのフォラルマブ処置コホート（全体平均６８．７％の上昇）においてＣＤ４５＋白血球カウントの一過性上昇が存在し、続いて、大部分のコホートにおいてベースライン近く、またはベースラインより下のレベルまで戻った。３週目まで、ＣＤ４５＋白血球カウントは、１および４を除く全てのコホートにおいてそれらのベースライン値未満であった。全ての処置群において第１の注入の２４時間以内に循環からＣＤ４５＋リンパ球、ＣＤ３＋Ｔ細胞、ＣＤ３＋ＣＤ４＋Ｔ細胞（ヘルパーＴ細胞）およびＣＤ３＋ＣＤ８＋Ｔ細胞（細胞傷害性Ｔ細胞）の迅速かつほぼ完全な消失が存在し、続いて、３週目までにベースライン値近くまで戻った。これらの結果は、フォラルマブが、ヒトにおけるリンパ球枯渇を誘導することができることを強く示唆する。コホート１における回復は、ＣＤ８＋細胞カウントを除き、全ての他のコホートにおいてより迅速であったが、低減または回復における見かけ上の用量応答は存在しなかった。研究１日目の投与６時間後の全ての処置群においてＣＤ３－ＣＤ１９＋（Ｂ細胞）およびＣＤ３－ＣＤ１６＋ＣＤ５６＋細胞（ナチュラルキラー細胞）カウントの迅速な減少も存在し、症例の大部分において研究３日目でのこれらの細胞カウントにおける可変（非用量依存性）回復および３週目にベースラインより上の値を伴った。

【０２３５】

サイトカインレベルを、フォラルマブを投与した対象において評価した（図１０）。フォラルマブを用いた処置後のサイトカインの放出における対象間の実質的なバリエーションを観察し、それは、用量に関連しないと思われた。炎症促進性サイトカインの顕著な上昇を有する患者において、これは、輸注関連反応（ＩＲＲ）を示唆する症状が伴ったが、大部分の症状は、軽度であり、短い持続時間であった。大部分の患者は、その後の処置日に炎症促進性サイトカイン放出の証拠はわずかであるか、または有さなかった。

【０２３６】

安全性結果

【０２３７】

有害事象（ＡＥ）を、静脈内投与によりフォラルマブを与えたヒト対象において評価した（図１１）。２４人のうちの１９人の患者（７９％）は、計９４事象のＡＥを経験し、そのうち、３事象（３％）が重篤有害事象（ＳＡＥ）であった。５８事象のＡＥ（６２％）は、軽度の重症度であり、３２事象（３４％）が、中程度の重症度であり、４事象（４．３％）が重篤であった。研究者によって、９１事象の重篤でないＡＥのうち６８事象（７５％）は、薬物関連である論理的可能性を有するとみなされた。５日間の処置期間中に生じたＡＥを、フォラルマブの注入中、または２４時間後以内に報告されたので、輸注関連反応（ＩＲＲ）（６１％）であると主に定義した（図１２および図１３）。最も一般的なＩＲＲは、悪寒（６人の患者において９事象）、発熱（７人の患者において８事象）、頭痛（６人の患者において８事象）、低血圧（３人の患者において５事象）およびＡＬＴの上昇（３人の患者において３事象）であった。

【０２３８】

１つのＩＲＲをＳＡＥとして報告し、コホート５における患者は、研究２日目にＡＬＴの一過性の上昇を有し、これは、研究薬物処置における中断に至った。目視検査は、処置に関連したＡＥの報告において明らかな用量応答を示し、より多い用量コホートが報告したより多くの薬物関連ＡＥを伴い、全ての血液およびリンパ系障害を、２つの最大用量コホートが報告した。

【０２３９】

３つのＳＡＥを報告し、２つを、研究薬物と無関係であるとみなし、１人の患者は、５日間の処置完了の８日後に、クローン病を再発し、これは、入院の延長をもたらし、第２の患者は、研究処置の終わり１カ月半後に、通りで転んだ後、骨片のずれを伴う上腕骨の複数骨折を有していた。１つのＳＡＥを、研究薬物と関連するとみなし、研究２日目のＡ

ＬＴの一過性の上昇により、研究薬物処置における中断に至った。研究中、５日の処置期間後に報告されたＡＥはわずかであった（１８事象）。研究中止に至る、死およびＡＥは存在しなかった。

【０２４０】

フォラルマブを受け取った対象における血液学および生化学的分析は、一般的に、平均ヘモグロビン、ヘマトクリットおよび赤血球カウント値は、経時的に、全ての処置コホートにおいて安定なままであり、処置コホートにわたり平均血小板カウントにおける経時的な実質的な変化は存在しなかったことを示していた。研究５日目まで、全ての処置コホートにわたり－２．９８　１０Ｅ９／Ｌの平均総白血球カウントにおけるベースラインからの低減が存在し、用量応答性の証拠は伴わなかった。白血球カウントは、１２週目までに回復した。平均好中球および単球カウントは、同じパターンを示し、研究５日目に平均低下およびそれぞれ、１２週目および３週目までに回復を伴った。

【０２４１】

肝機能を、フォラルマブを受け取った対象において評価し、いくつかの一過性で重篤でない肝臓の検査異常を検出した（図１４）。５人の患者（１５％）は、２つの症例において５日目に、他の症例において、それぞれ、２、３および４週目に始まる正常範囲の上限より上のＡＬＰにおける孤立した一過性の上昇を有していた。１人の患者は、既存の異常なＡＬＰレベルを有していた。１人の患者は、５日目に正常範囲の上限より３．５倍のＡＳＴ／ＡＬＴの一過性の孤立した上昇を有し、これは、２週目に正常になった。６人の患者(１８％)は、肝臓の検査異常を有し、これは、軽度の重症度かつ期間は一過性であるコレステロール性肝損傷を示している。血清ビリルビンの上昇は、１人の患者を除き、関連しなかった。これらの６人の患者のうち、３人が、同じ大きさの既存の肝臓の検査異常を有していた。肝酵素の上昇は、主に、５日目に生じ、１週間以内にベースラインに戻った。１人の患者は、軽度の黄疸を有し(２日目のビリルビンの上昇および４日目に解決した)、別の患者は、肝腫大を有していた(肝酵素における第２の上昇は、既存の肝臓の検査異常も有していたこの患者において４週目に再発した)。他の肝不全の徴候を、これらの症例では示さず、要因となる原因を同定しなかった。

【０２４２】

結論

【０２４３】

安全性データから、用量によって限定される毒性用量に、これらの研究において至らなかったと結論づけることができる。しかしながら、フォラルマブの安全性プロファイルを、１日用量５００ｍｇ／ｍ２（約１．００ｍｇ）～１７５０ｍｇ／ｍ２（約３．５ｍｇ）から、ステロイド前投薬によって拡大した。この研究は、フォラルマブが薬理学的に活性であると示した。フォラルマブは、ＴＣＲ－ＣＤ３複合体およびＴ細胞サブセットに影響を与え、これは、この薬物およびその標的の予想薬理を反映していた。フォラルマブ処置後、リンパ球カウントは、全ての患者において正常範囲未満に減少した。フォラルマブ用量のリンパ球枯渇の持続に対する明らかな作用は存在しなかった。平均リンパ球カウントは、４週目までに処置前の値近くに戻った。リンパ球枯渇は、抗ＣＤ３抗体の投与の予測された作用であった。

他の実施形態

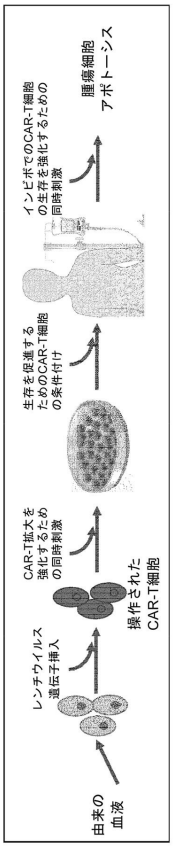
【０２４４】

本開示は、その詳細な説明と併せて記載される一方、前述の記載は、添付の請求の範囲によって定義される、本開示の範囲を説明し、制限しないことが意図される。他の態様、利点、および改変は、以下の請求の範囲内である。

【図面】

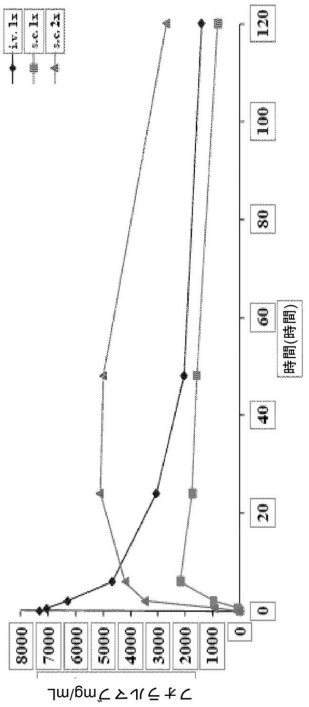
【図１】

図1



【図２】

図2



【図３】

図3

患者番号	用量(mg)	注入の回数	体重(kg)	用量(μg/kg)	用量(μg/m2)	最終試験試料濃度(ng/mL)													
						SD1-プレ投薬	SD1-30分	SD1-1時間	SD1-3時間	SD1-6時間	SD2	SD3	SD4	SD5	SD8	SD10	W2	W4	W6
030-0003	1.00	5	47.6	21.0	705	nd	ND	40.0	110.0	69.0	57.0	60.0	110.0	160.0	53.0	nd	37.0	21.0	ND
001-0011	2.00	2	68.0	29.2	1157	ND	54.0	235.0	350.0	325.0	nd	nd	nd	nd	NT	83.5	55.5	NT	61.5
001-0001	10.0	1	75.0	131.6	5222	nd	57.0	1200.0	2800.0	2000.0	700.0	250.0	NT	NT	36.0	NT	nd	nd	nd

ND:決定していない nd:検出していない;
NT:試験していない (*):試料をSD2において収集したが、ETとして認識した(初期終結)

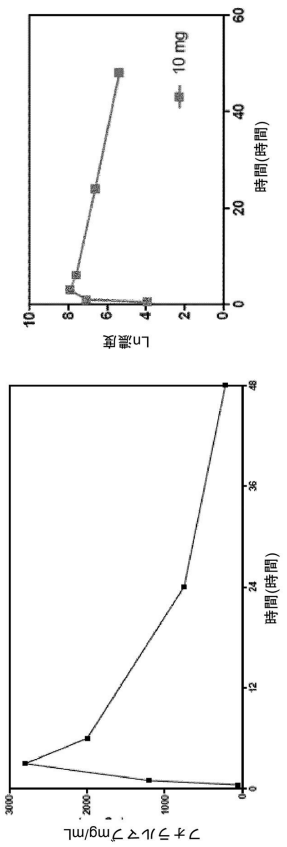
【図４】

図4

用量(mg)	注入の終了の1時間後の見かけのCmax(ng/mL)	AUC0-6(ng.時間/mL)
1.0	110	440
2.0	350	1,700
10.0	2,800	11,800

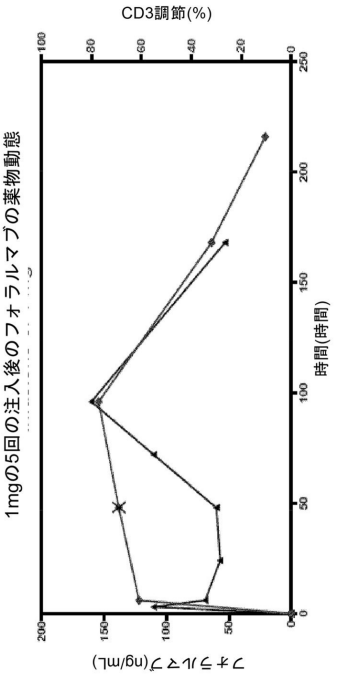
【図５】

図５



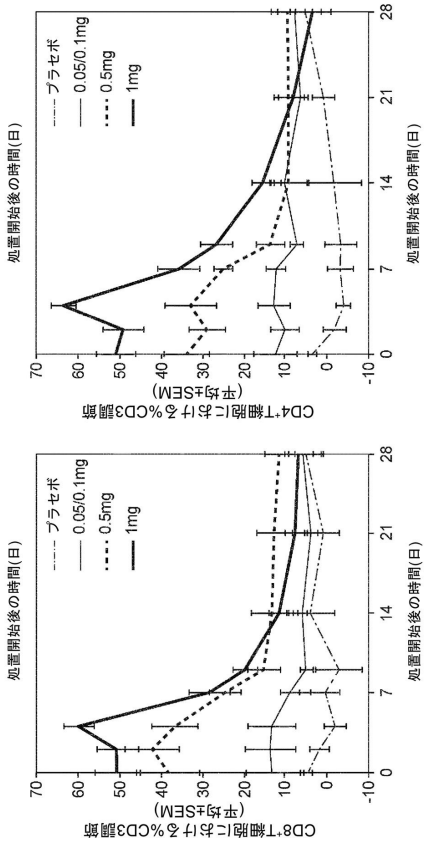
【図６】

図６



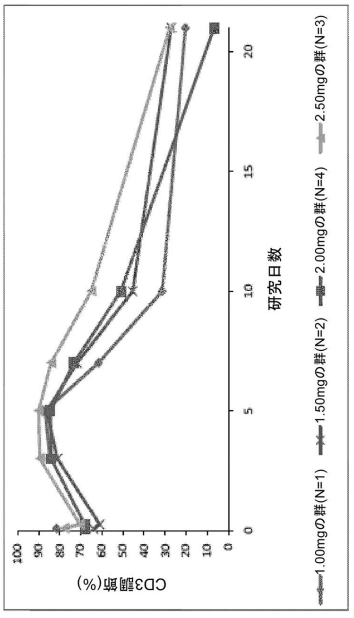
【図７】

図７



【図８】

図８



【図９】

図９

フォラルマブ1日用量	時間点						
	SD1-6時間	SD3	SD5	SD8	SD10	W2	W3
500μg/m2(約1mg)	56.1	55.6	67.2	27.6	18.2	10.3	14.3
SD1～2において500/SD3～5において650μg/m2	65.8	62.0	72.7	39.9	32.6	8.5	19.5
650μg/m2 (約1.25)	63.7	76.5	74.5	35.4	14.5	12.2	21.7
SD1～2において650/SD3～5において1000μg/m2	77.3	75.0	86.5	63.1	37.9	32.7	22.1
1000μg/m2 (約2 mg)	78.5	82.8	85.2	73.2	49.9	26.6	11.0
1250μg/m2 (約2.5 mg)	68.0	75.9	84.0	65.7	43.1	6.8	-3.0
1500μg/m2 (約3 mg)	79.4	83.5	89.2	71.6	53.2	14.7	-5.3

【図１０】

図１０

サイトカイン	プラセボ	NI 0401 0.05mg	NI 0401 0.10 mg	NI 0401 0.50mg	NI 0401 1.00mg	NI 0401 2.00mg	NI 0401 10.00mg
	N=7	N=5	N=3	N=11	N=12	N=1	N=1
IL6 (μg/L)	143.1 (SD1+3時間) SD= 342.1	126.8 (SD1+1時間) SD= 237.5	22.4 (SD1+6時間) SD=16.2	953.2 (SD1+6時間) SD=1739.4	988.5 (SD1+6時間) SD=1199.4	5170 (SD1+6時間)	25193.0 (SD1+6時間)
IL2 (μg/L)	NTD	15.7 (SD1+1時間) SD=1.7	NTD	18 (SD1+3時間) SD= 9.6	25.7 (SD1+3時間) SD= 21.7	314 (SD1+3時間)	1105.4 (SD1+3時間)
TNFα (ng/L)	11.5 (SD1+30分) SD=12.4	11.4 (SD1+1時間) SD=1.2	NTD	41.8 (SD1+3時間) SD= 73.3	79 (SD1+3時間) SD= 141	480.2 (SD1+3時間)	120.4 (SD1+3時間)
IFNγ (ng/L)	13.3 (SD1プレ投薬) SD= 12.4	11.0 (SD1+1時間) SD=5.9	11.5 (SD1+3時間) SD=6.1	21.2 (SD1+6時間) SD=20.6	33.1 (SD1+6時間) SD=45.5	602.8 (SD1+6時間)	1274.5 (SD1+6時間)

NTD=検出していない

【図１１】

図１１

SOC (PT)	フォラルマブ	プラセボ	計
胃腸障害	8	1	9
嘔吐	1		1
腸閉塞	1		1
食欲不振	1		1
結腸癌	1		1
腹痛	1		1
結腸瘻	1		1
クローン病	1	1	2
下痢	1		1
免疫系の障害	6		6
サイトカイン放出症候群	6		6
感染および寄生	3		3
急性扁桃炎	1		1
肛門周囲膿瘍	1		1
ウイルス感染	1		1
損傷、中毒および処置合併症	1		1
上腕骨骨折	1		1
腎臓および尿異常	2		2
尿管閉塞	1		1
腎不全	1		1
呼吸、胸部および縦隔障害	1		1
肺痛	1		1
血管障害	1		1
移植腎の動脈狭窄	1		1
調査	1		1
ALTの増加	1		1
計	23	1	24

【図１２】

図１２

患者番号	フォラルマブ1日用量 (μg/m2)	ステロイド前投薬	irAEs	重症度 (WHO重症度基準)
006-0001	535	なし	SD1で悪寒	グレードF1
			SD1およびSD2で低血圧	グレードF1
			SD1で発熱	グレードF2
001-0001	617	あり	SD1で筋肉痛	グレードF2
001-0002	909	あり	なし	-
003-0001	961	あり	SD3～5で嘔吐	グレードF1
			SD2～5で血小板カウントの減少	グレードF2
004-0001	1081	あり	SD1で発熱	グレードF2
005-0001	SD1: 1418 SD2,4,5: 709 SD3: 354	あり	SD1、3、4、5で頭痛	グレードF2
			SD1およびD3で暑く感じる	グレードF1
			SD2で肝酵素の増加	グレードF2
			SD3～5で血小板の減少	グレードF1
004-0002	1149	あり	なし	-
006-0002	1156	あり	なし	-
001-0003	1029	あり	SD1で一過性低毒および顔の腫れ	グレードF1
			SD4で視力異常および目の腫れ	グレードF1
001-0004	1275	あり	なし	-
006-0003	1420	あり	SD1で発熱	グレードF2

【図１３】

図１３

患者番号	フォラルマブ1日用量(μg/m²)	TRAs	重症度(WHO重症度基準)
010-002	500	SD1～3で低血圧 SD1およびSD3で眩暈	グレード1 SD1でグレード2およびSD3でグレード1
006-002	2日間500、次いで3日間650	SD1で頭痛	グレード1
003-002	650	SD1で頭痛 SD1およびSD2で悪寒 SD4で手の浮腫	グレード1 グレード1 グレード1
003-004	2日間650、次いで3日間1000	SD1で発熱 SD2で発熱	グレード1 グレード2
010-005	1000	SD1で頭痛	グレード1
003-007*	1000	SD1、3およびSD4で悪寒 SD1で発熱 SD1で頻拍 SD3で手と足に充血 SD4で悪心 SD2～3でALT増加	グレード1 グレード2 グレード1 グレード1 グレード1 グレード1
021-004	1250	SD1で発熱、悪寒 SD1で高血圧	グレード2 グレード1
001-004	1500	SD1で低血圧 SD2～3で発熱、悪寒、頭痛、悪心 SD3で嘔吐	グレード1 グレード2 グレード2
010-006	1500	SD1で発熱、悪寒、低血圧	グレード1

研究薬物を、第2の注入後のALT増加に関して予防措置として第3の注入後に一時的に中止したため、IRRのこの症例を重篤な症例(症例NOV000003)として評価した患者は、ALTが正常に戻った1日後に、研究薬を再開した。事象は再発しなかった。

【図１４】

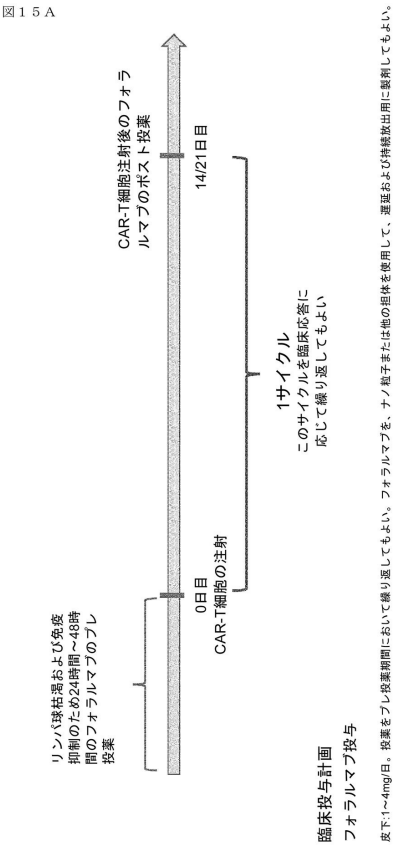
図１４

分析	重症度	プラセボ (n=7)	用量 0.05mg (n=5)	用量 0.10mg (n=3)	用量 0.50mg (n=11)	用量 1.00mg (n=12)	用量 2.00mg (n=1)	用量 10mg (n=1)
総ビリルビン	グレード1							
	グレード2 (<1.5xN)						1 (100%)	
	グレード3 (1.5-3.0 xN)				1 (9%)			
トランスアミナーゼ	グレード1 (>2.5xN)	1 (14%)	1(20%)	3(100%)	1(9%)	3(25%)		
	グレード2 (>2.6-5.0xN)				2(18%)			
	グレード3 (5.1-20.0 xN)				1(9%)	1(8%)		
アルカリホスファターゼ	グレード1 (<2.5xN)			1(33%)	3(27%)	3(25%)	1 (100%)	
	グレード2							
	グレード3							
臨床症状								
肝腫大					1(9%)			
黄疸					1(9%)			

正常値:ALP:30～125U/l;AST:<41U/l;ALT:<45U/l;総ビリルビン:≥2～21μmol/l

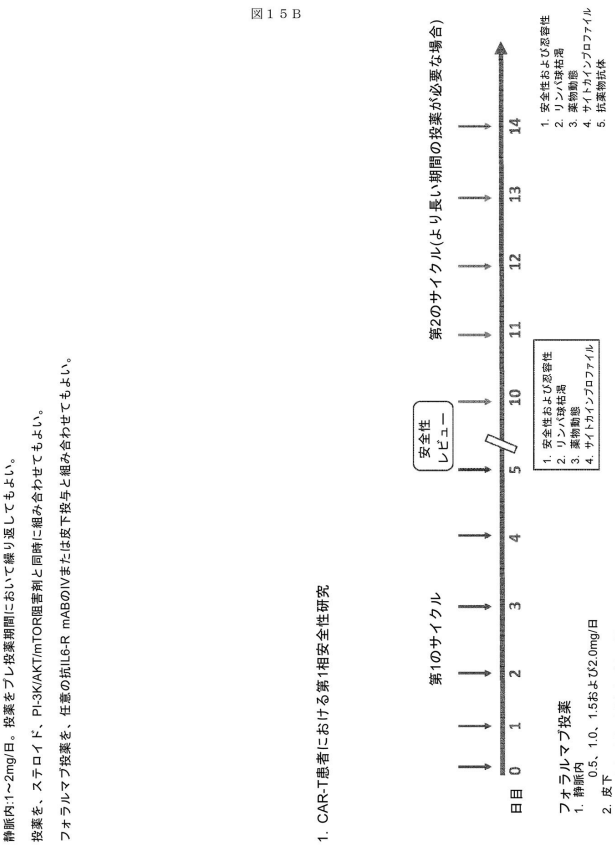
【図１５Ａ】

図１５Ａ



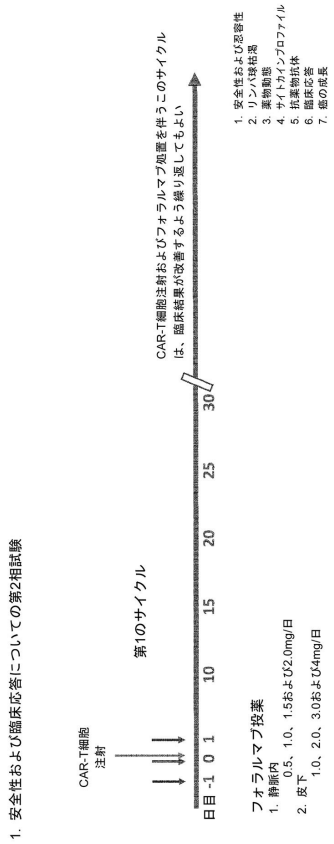
【図１５Ｂ】

図１５Ｂ



【図１５Ｃ】

図１５Ｃ



【配列表】

2023529853000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/066469

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12N5/0783 C12N5/0775 A61K35/17 A61K39/395
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12N 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, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RAYMUND BUHMANN ET AL: "Immunotherapy with FBTA05 (Bi20), a trifunctional bispecific anti-CD3 x anti-CD20 antibody and donor lymphocyte infusion (DLI) in relapsed or refractory B-cell lymphoma after allogeneic stem cell transplantation: study protocol of an investigator-driven, open-label, non-randomized, uncontrolled, dos", JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, BIOMED CENTRAL, vol. 11, no. 1, 2 July 2013 (2013-07-02), page 160, XP021155527, ISSN: 1479-5876, DOI: 10.1186/1479-5876-11-160 the whole document ----- -/--	1,3,4,8, 9,13,14, 32,36

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
6 October 2021	18/10/2021

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/066469

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NATTAWAT ONLAMOON ET AL: "Anti-CD3/28 mediated expansion of macaque CD4 + T cells is polyclonal and provides extended survival after adoptive transfer", JOURNAL OF MEDICAL PRIMATOLOGY, vol. 36, no. 4-5, 1 August 2007 (2007-08-01), pages 206-218, XP055558228, US ISSN: 0047-2565, DOI: 10.1111/j.1600-0684.2007.00238.x Materials and methods	1,3,4,8
X	WO 2017/099712 A1 (BLUEBIRD BIO INC [US]) 15 June 2017 (2017-06-15) page 3 - page 4; claims 3,4 page 30	1-5,8
X	WO 2015/188119 A1 (BLUEBIRD BIO INC [US]) 10 December 2015 (2015-12-10) page 32, line 10 - line 14; claims 3,4 page 2 - page 3	1-5,8
X,P	WO 2020/260875 A1 (AUTOLUS LTD [GB]) 30 December 2020 (2020-12-30) the whole document	1-5,8
X,P	PING YU ET AL: "Augmenting the Effectiveness of CAR-T Cells by Enhanced Self-Delivery of PD-1-Neutralizing scFv", FRONTIERS IN CELL AND DEVELOPMENTAL BIOLOGY, vol. 8, 18 August 2020 (2020-08-18), XP055844115, DOI: 10.3389/fcell.2020.00803 the whole document	1-5
A	ISHIKAWA HIROKI ET AL: "Inhibition of autoimmune diabetes by oral administration of anti-CD3 monoclonal antibody", DIABETES, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, US, vol. 56, no. 8, 1 August 2007 (2007-08-01) , pages 2103-2109, XP009103825, ISSN: 0012-1797, DOI: 10.2337/DB06-1632	1-37

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2021/066469

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

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

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

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

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

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

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

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

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2021/066469

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017099712 A1	15-06-2017	US 2019194615 A1	27-06-2019
		WO 2017099712 A1	15-06-2017
WO 2015188119 A1	10-12-2015	AU 2015269197 A1	22-12-2016
		AU 2018274888 A1	20-12-2018
		AU 2020201489 A1	19-03-2020
		BR 112016028644 A2	22-08-2017
		CA 2951044 A1	10-12-2015
		CN 106793780 A	31-05-2017
		CN 111394317 A	10-07-2020
		DK 3151672 T3	01-02-2021
		EP 3151672 A1	12-04-2017
		EP 3828265 A1	02-06-2021
		ES 2846811 T3	29-07-2021
		HR P20210116 T1	05-03-2021
		HU E053101 T2	28-06-2021
		JP 6663359 B2	11-03-2020
		JP 6869390 B2	12-05-2021
		JP 2017518052 A	06-07-2017
		JP 2020072756 A	14-05-2020
		KR 20170007527 A	18-01-2017
		LT 3151672 T	10-02-2021
		NZ 726989 A	28-08-2020
		PL 3151672 T3	31-05-2021
		PT 3151672 T	02-02-2021
		RU 2020111566 A	19-05-2020
		SG 10201810723V A	28-12-2018
		SG 11201610170S A	27-01-2017
		SI 3151672 T1	31-03-2021
		US 2017218337 A1	03-08-2017
		US 2020109365 A1	09-04-2020
		WO 2015188119 A1	10-12-2015
		ZA 201608378 B	26-06-2019
WO 2020260875 A1	30-12-2020	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*5/0735(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/0735	
Ｃ１２Ｎ	*5/074(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/074	
Ｃ１２Ｎ	*5/0789(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/0789	
Ｃ１２Ｎ	*5/0775(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/0775	
Ｃ１２Ｎ	*5/0797(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/0797	
Ａ６１Ｋ	*39/395(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｇ
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｕ
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｐ	*37/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
		Ａ６１Ｐ	37/06	

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

弁理士　池田 達則

(74)代理人　100196977

弁理士　上原 路子

(72)発明者　クンワー シャイルバイ

アメリカ合衆国，ペンシルベニア １８９３２，レキシントン，ロウランド レーン ライン ３１３

Ｆターム（参考）　4B065　AA91X AB01 AC14 BA01

4C084　AA19 MA52 MA55 MA59 MA66 NA05 ZB08 ZB26

4C085　AA13 AA14 BB17 BB18 EE01 EE03 GG02 GG04 GG08 GG10

4H045　AA30 DA76 EA20