(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2021-504414
(P2021-504414A)
(43)公表日　令和3年2月15日(2021.2.15)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 47/68	(2017.01)	A61K	47/68	4C076
A61K 35/28	(2015.01)	A61K	35/28	4C084
A61P 7/00	(2006.01)	A61P	7/00	4C085
A61P 3/00	(2006.01)	A61P	3/00	4C086
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	4C087

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 143 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-529467 (P2020-529467)
(86)(22)出願日　平成30年11月29日 (2018.11.29)
(85)翻訳文提出日　令和2年7月9日 (2020.7.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/063171
(87)国際公開番号　WO2019/108860
(87)国際公開日　令和1年6月6日 (2019.6.6)
(31)優先権主張番号　62/592,169
(32)優先日　平成29年11月29日 (2017.11.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　518445159
マジェンタ　セラピューティクス　インコーポレイテッド
MAGENTA THERAPEUTICS, INC.
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　02139　ケンブリッジ　テクノロジースクエア　100　フィフス　フロア
(74)代理人　100147485
弁理士　杉村　憲司
(74)代理人　230118913
弁護士　杉村　光嗣
(74)代理人　100175477
弁理士　高橋　林太郎

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＣＤ２＋細胞の枯渇のための組成物および方法

(57)【要約】
本発明は、他の血液疾患および増殖性疾患の中でも、幹細胞障害、癌、または自己免疫疾患を処置するための薬剤として使用するための、抗ＣＤ２抗体、その抗原結合フラグメント、およびそれらの抗体－薬物コンジュゲートを提供する。本明細書に記載される組成物および方法は、ＣＤ２＋癌細胞およびＣＤ２＋免疫細胞などのＣＤ２＋細胞の集団を枯渇させるために使用され得、かつ患者に造血幹細胞移植の準備をさせるために使用され得る。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒト患者におけるＣＤ２＋細胞の集団を枯渇させる方法であって、前記患者に、抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントの有効量を投与する工程を含み、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、細胞毒素にコンジュゲートされている、方法。
【請求項２】
造血幹細胞移植を必要とするヒト患者におけるＣＤ２＋細胞の集団を枯渇させる方法であって、前記患者に、抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントの有効量を投与する工程を含み、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、細胞毒素にコンジュゲートされている、方法。
【請求項３】
造血幹細胞移植を必要とするヒト患者における造血幹細胞移植片の拒絶を防止する方法であって、前記患者に、抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントの有効量を、前記ヒト患者が造血幹細胞を含む移植片を受ける前に投与する工程を含み、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、細胞毒素にコンジュゲートされている、方法。
【請求項４】
造血幹細胞移植を必要とするヒト患者におけるＣＤ２＋細胞の集団を枯渇させる方法であって、前記患者に、抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントの有効量を、前記患者が造血幹細胞を含む移植片を受ける前に投与する工程を含み、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、細胞毒素にコンジュゲートされている、方法。
【請求項５】
ヒト患者に、造血幹細胞を含む移植片を投与する工程を含む方法であって、前記患者が、抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントを、前記患者におけるＣＤ２＋細胞の集団を枯渇させるのに十分な量で予め投与されている方法であって、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、細胞毒素にコンジュゲートされている、方法。
【請求項６】
（ｉ）ヒト患者に、ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントを、前記患者におけるＣＤ２＋細胞の集団を枯渇させるのに十分な量で投与する工程であって、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、細胞毒素にコンジュゲートされている工程と；
（ｉｉ）続いて、前記患者に、造血幹細胞を含む移植片を投与する工程、
とを含む、方法。
【請求項７】
ヒト患者において幹細胞障害を処置する方法であって、前記患者に、ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントの治療有効量を投与する工程を含み、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、細胞毒素にコンジュゲートされている、方法。
【請求項８】
ヒト患者においてヘモグロビン症障害を処置する方法であって、前記患者に、ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントの治療有効量を投与する工程を含み、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、細胞毒素にコンジュゲートされている、方法。
【請求項９】
ヒト患者において骨髄異形成障害を処置する方法であって、前記患者に、ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントの治療有効量を投与する工程を含み、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、細胞毒素にコンジュゲートされている、方法。
【請求項１０】
ヒト患者において免疫不全障害を処置する方法であって、前記患者に、ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントの治療有効量を投与する工程を含み、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、細胞毒素にコンジュゲートされている、方法。
【請求項１１】
ヒト患者において代謝障害を処置する方法であって、前記患者に、ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントの治療有効量を投与する工程を含み、前記抗体または

その抗原結合フラグメントは、細胞毒素にコンジュゲートされている、方法。
【請求項１２】
ヒト患者において癌を処置する方法であって、前記患者に、ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントの治療有効量を投与する工程を含み、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、細胞毒素にコンジュゲートされている、方法。
【請求項１３】
ヒト患者において、アデノシンデアミナーゼ欠損症および重症複合免疫不全、高免疫グロブリンM症候群、チェディアック・東病、遺伝性リンパ組織球増殖症、大理石骨病、骨形成不全症、貯蔵病、サラセミアメジャー、全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、および若年性関節リウマチからなる群から選択される障害を処置する方法であって、前記患者に、ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントの治療有効量を投与する工程を含み、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、細胞毒素にコンジュゲートされている、方法。
【請求項１４】
ヒト患者において自己免疫障害を処置する方法であって、前記患者に、ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントの治療有効量を投与する工程を含み、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、細胞毒素にコンジュゲートされている、方法。
【請求項１５】
前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、ハイブリドーマ細胞株ＡＴＣＣ　ＨＢ１１４２３によって産生される、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、ＡＴＣＣ受託番号ＨＢ　１１４２３を有するハイブリドーマ細胞株によって産生された抗体ＬＯ－ＣＤ２Ａの重鎖可変領域ＣＤＲセット（ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３）および軽鎖可変領域ＣＤＲセット（ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３）を含む、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】
前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、
（ｉ）配列番号１に記載のＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２に記載のＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号３に記載のＣＤＲ－Ｈ３を含有する重鎖可変領域と、配列番号４に記載のＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５に記載のＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号６に記載のＣＤＲ－Ｌ３を含有する軽鎖可変領域とを含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分であるか、
（ｉｉ）配列番号１４に記載のＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１５に記載のＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号１６または１７に記載のＣＤＲ－Ｈ３を含有する重鎖可変領域と、配列番号１８に記載のＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１９に記載のＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号２０に記載のＣＤＲ－Ｌ３を含有する軽鎖可変領域とを含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分であるか、
（ｉｉｉ）配列番号７に記載の重鎖可変領域を含み、かつ、配列番号８に記載の軽鎖可変領域を含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分であるか、
（ｉｖ）配列番号９に記載の重鎖可変領域を含み、かつ、配列番号１０に記載の軽鎖可変領域を含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分であるか、
（ｖ）配列番号２１または２２に記載の重鎖可変領域を含み、かつ、配列番号２３に記載の軽鎖可変領域を含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分である、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８】
前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、請求項１７に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントへのＣＤ２の結合を競合的に阻害する、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１９】
前記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またはその抗原結合

フラグメント、ポリクローナル抗体またはその抗原結合フラグメント、ヒト化抗体またはその抗原結合フラグメント、二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメント、インタクト抗体、二重可変免疫グロブリンドメイン、一本鎖Ｆｖ分子（ｓｃＦｖ）、ダイアボディ、トリアボディ、ナノボディ、抗体様タンパク質スキャフォールド、ＦｖフラグメントＦａｂフラグメント、Ｆ（ａｂ’）$_2$分子、およびタンデムｄｉ－ｓｃＦｖからなる群からから選択される、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２０】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、ヒト化抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項１～１８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２１】

前記抗体は、ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、およびＩｇＥからなる群から選択されるアイソタイプを有する、請求項１～２０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２２】

前記ＩｇＧアイソタイプは、ＩｇＧ１またはＩｇＧ４である、請求項２１に記載の方法。

【請求項２３】

前記細胞毒素は、シュードモナス外毒素Ａ、ｄｅＢｏｕｇａｎｉｎ、ジフテリア毒素、アマトキシン、サポリン、メイタンシン、メイタンシノイド、アウリスタチン、アントラサイクリン、カリケアマイシン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアゼピン、ピロロベンゾジアゼピン二量体、インドリノベンゾジアゼピン、およびインドリノベンゾジアゼピン二量体、またはそれらのバリアントからなる群から選択される、請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２４】

前記細胞毒素はＲＮＡポリメラーゼ阻害剤である、請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２５】

前記ＲＮＡポリメラーゼ阻害剤は、ＲＮＡポリメラーゼＩＩ阻害剤である、請求項２４に記載の方法。

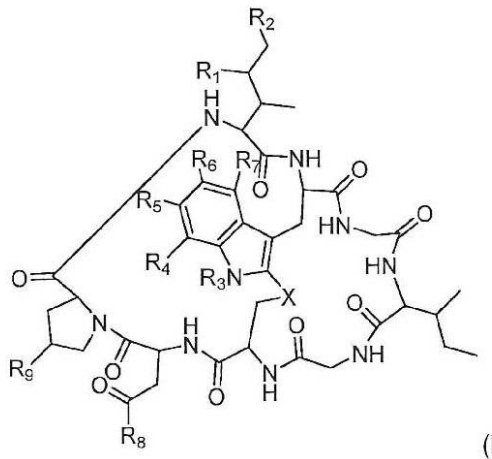
【請求項２６】

前記ＲＮＡポリメラーゼＩＩ阻害剤はアマトキシンである、請求項２５に記載の方法。

【請求項２７】

細胞毒素にコンジュゲートされた前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、式Ａｂ－Ｚ－Ｌ－Ａｍで表され、式中、Ａｂは前記抗体またはその抗原結合フラグメントであり、Ｌはリンカーであり、Ｚは化学部分であり、Ａｍは式（Ｉ）で表わされるアマトキシンである、請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法：

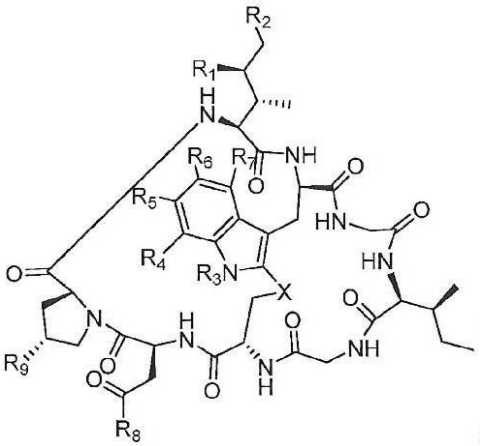
【化１】



(I)

［式中、R_1は、H、OH、OR_A、またはOR_Cであり；
R_2は、H、OH、OR_B、またはOR_Cであり；
R_AおよびR_Bは、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して任意に置換された5員ヘテロシクロアルキル基を形成し；
R_3は、H、R_C、またはR_Dであり；
R_4、R_5、R_6、およびR_7は、それぞれ独立して、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_8は、OH、NH_2、OR_C、OR_D、NHR_C、またはNR_CR_Dであり；
R_9は、H、OH、OR_C、またはOR_Dであり；
Xは、－S－、－S（O）－、または－SO_2－であり；
R_Cは、－L－Zであり；
R_Dは、任意に置換されたC_1－C_6アルキル、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキル、任意に置換されたC_2－C_6アルケニル、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルケニル、任意に置換されたC_2－C_6アルキニル、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；
Lは、任意に置換されたC_1－C_6アルキレン、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキレン、任意に置換されたC_2－C_6アルケニレン、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルケニレン、任意に置換されたC_2－C_6アルキニレン、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルキニレン、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、ジペプチド、－C（＝O）－、ペプチド、またはそれらの組み合わせであり；ならびに
Zは、L上に存在する反応性置換基と、前記抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分であり、
式中、Amは、ちょうど1つのR_C置換基を含む］。

【請求項２８】
Am－L－Zは、式（ＩＡ）で表される、請求項２７に記載の方法：
【化２】

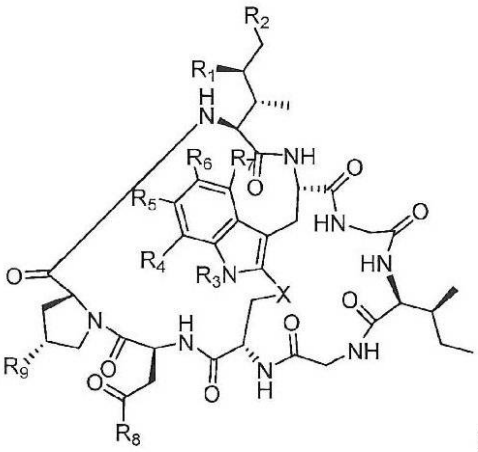


(IA)

［式中、R_1は、H、OH、OR_A、またはOR_Cであり；
R_2は、H、OH、OR_B、またはOR_Cであり；
R_AおよびR_Bは、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して任意に置換された5員ヘテロシクロアルキル基を形成し；
R_3は、H、R_C、またはR_Dであり；

R_4、R_5、R_6、およびR_7は、それぞれ独立して、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_8は、OH、NH_2、OR_C、OR_D、NHR_C、またはNR_CR_Dであり；
R_9は、H、OH、OR_C、またはOR_Dであり；
Xは、－S－、－S（O）－、または－SO_2－であり；
R_Cは、－L－Zであり；
R_Dは、任意に置換されたC_1－C_6アルキル、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキル、任意に置換されたC_2－C_6アルケニル、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルケニル、任意に置換されたC_2－C_6アルキニル、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；
Lは、任意に置換されたC_1－C_6アルキレン、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキレン、任意に置換されたC_2－C_6アルケニレン、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルケニレン、任意に置換されたC_2－C_6アルキニレン、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルキニレン、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、ジペプチド、－C（＝O）－、ペプチド、またはそれらの組み合わせであり；
Zは、L上に存在する反応性置換基と、前記抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分であり；ならびに
式中、Amは、ちょうど1つのR_C置換基を含む］。

【請求項２９】
Am－L－Zは、式（ＩＢ）で表される、請求項２７に記載の方法：
【化３】

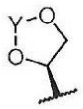


(IB)

［式中、R_1は、H、OH、OR_A、またはOR_Cであり；
R_2は、H、OH、OR_B、またはOR_Cであり；
R_AおよびR_Bは、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して任意に置換された5員ヘテロシクロアルキル基を形成し；
R_3は、H、R_C、またはR_Dであり；
R_4、R_5、R_6、およびR_7は、それぞれ独立して、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_8は、OH、NH_2、OR_C、OR_D、NHR_C、またはNR_CR_Dであり；
R_9は、H、OH、OR_C、またはOR_Dであり；
Xは、－S－、－S（O）－、または－SO_2－であり；

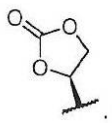
R_Cは、－Ｌ－Ｚであり；
R_Dは、任意に置換されたC_1－C_6アルキル、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキル、任意に置換されたC_2－C_6アルケニル、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルケニル、任意に置換されたC_2－C_6アルキニル、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｌは、任意に置換されたC_1－C_6アルキレン、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキレン、任意に置換されたC_2－C_6アルケニレン、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルケニレン、任意に置換されたC_2－C_6アルキニレン、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルキニレン、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、ジペプチド、－Ｃ（＝Ｏ）－、ペプチド、またはそれらの組み合わせであり；ならびに
Ｚは、Ｌ上に存在する反応性置換基と、前記抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分であり、
式中、Ａｍは、ちょうど１つのR_C置換基を含む］。

【請求項３０】
R_AおよびR_Bは、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して以下の式の５員ヘテロシクロアルキル基を形成する、請求項２８または２９に記載の方法：
【化４】



［式中、Ｙは、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮR_E）－、または－Ｃ（$R_E$$R_E$'）－であり、$R_E$および$R_E$'は、それぞれ独立して、任意に置換された$C_1$－$C_6$アルキレン－$R_C$、任意に置換された$C_1$－$C_6$ヘテロアルキレン－$R_C$、任意に置換された$C_2$－$C_6$アルケニレン－$R_C$、任意に置換された$C_2$－$C_6$ヘテロアルケニレン－$R_C$、任意に置換された$C_2$－$C_6$アルキニレン－$R_C$、任意に置換された$C_2$－$C_6$ヘテロアルキニレン－$R_C$、任意に置換されたシクロアルキレン－$R_C$、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン－$R_C$、任意に置換されたアリーレン－$R_C$、または任意に置換されたヘテロアリーレン－$R_C$である］。

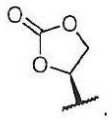
【請求項３１】
R_AおよびR_Bは、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して以下を形成する、請求項３０に記載の方法：
【化５】



。

【請求項３２】
（ａ）R_1は、Ｈ、ＯＨ、またはＯR_Aであり；
R_2は、Ｈ、ＯＨ、またはＯR_Bであり；
R_AおよびR_Bは、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して以下を形成し：

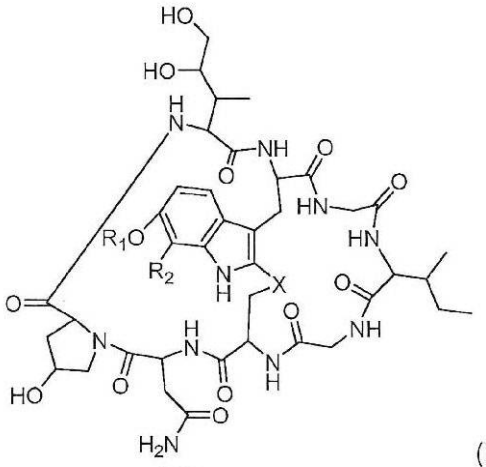
【化６】



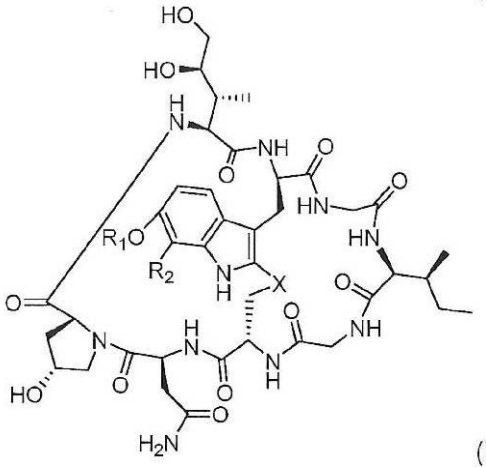
R_3、R_4、R_6、およびR_7は、それぞれＨであり；
R_5はOR_Cであり；
R_8は、ＯＨまたはNH_2であり；ならびに
R_9は、ＨまたはＯＨである、
あるいは
（ｂ）R_1およびR_2は、それぞれ独立して、ＨまたはＯＨであり；
R_3はR_Cであり；
R_4、R_6、およびR_7は、それぞれＨであり；
R_5は、Ｈ、ＯＨ、またはOC_1－C_6アルキルであり；
R_8は、ＯＨまたはNH_2であり；ならびに
R_9は、ＨまたはＯＨである、
あるいは
（ｃ）R_1およびR_2は、それぞれ独立して、ＨまたはＯＨであり；
R_3、R_6、およびR_7は、それぞれＨであり；
R_4およびR_5は、それぞれ独立して、Ｈ、ＯＨ、OR_C、またはR_Cであり；
R_8は、ＯＨまたはNH_2であり；ならびに
R_9は、ＨまたはＯＨである、
あるいは
（ｄ）R_1およびR_2は、それぞれ独立して、ＨまたはＯＨであり；
R_3、R_6、およびR_7は、それぞれＨであり；
R_4およびR_5は、それぞれ独立して、ＨまたはＯＨであり；
R_8は、OR_CまたはNHR_Cであり；ならびに
R_9は、ＨまたはＯＨである、
請求項２８または２９に記載の方法。

【請求項３３】
細胞毒素にコンジュゲートされた前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、式Ａｂ－Ｚ－Ｌ－Ａｍで表され、式中、Ａｂは前記抗体またはその抗原結合フラグメントであり、Ｚは化学部分であり、Ｌはリンカーであり、Ａｍはアマトキシンであり、前記アマトキシン－リンカーコンジュゲートＡｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＩ）、式（ＩＩＡ）、または式（ＩＩＢ）で表わされる、請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法：

【化７－１】

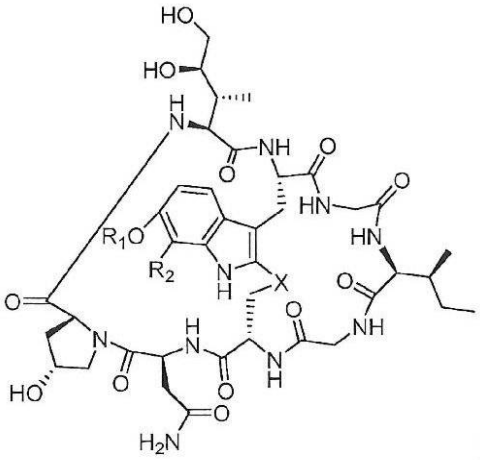


(II)



(IIA)

【化７－２】



IIB,

［式中、Ｘは、Ｓ、ＳＯ、またはＳＯ$_2$であり；
Ｒ$_1$はＨであるか、リンカー上に存在する反応性置換基と抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分Ｚを介して、前記抗体またはその抗原結合フラグメントに共有結合しているリンカーであり；ならびに
Ｒ$_2$はＨであるか、リンカー上に存在する反応性置換基と抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分Ｚ

を介して、前記抗体またはその抗原結合フラグメントに共有結合しているリンカーであり；

ここで、R_1がＨである場合、R_2は前記リンカーであり、R_2がＨである場合、R_1は前記リンカーである］。

【請求項３４】

前記細胞毒素は、ＤＭ１およびＤＭ４からなる群から選択されるメイタンシノイドである、請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３５】

前記細胞毒素は、モノメチルアウリスタチンＥおよびモノメチルアウリスタチンＦからなる群から選択されるアウリスタチンである、請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法。

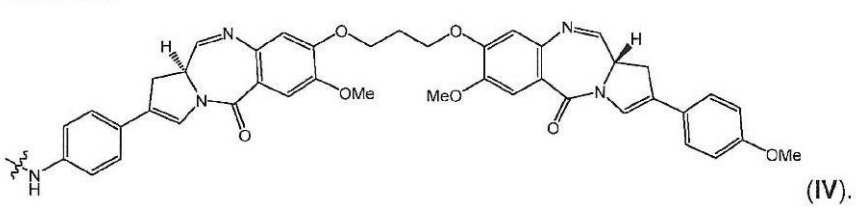
【請求項３６】

前記細胞毒素は、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、およびイダルビシンからなる群から選択されるアントラサイクリンである、請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３７】

前記細胞毒素は、式（ＩＶ）

【化８】



(IV).

で表されるピロロベンゾジアゼピン二量体誘導体である、請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３８】

前記細胞毒素にコンジュゲートされた前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、前記患者への投与後に免疫細胞に取り込まれる、請求項１～６および１５～３７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３９】

前記細胞毒素にコンジュゲートされた前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、免疫細胞の壊死を促進することができる、請求項１～６および１５～３８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４０】

前記細胞毒素にコンジュゲートされた前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、前記患者への投与の際に、１つ以上の補体タンパク質を免疫細胞にリクルートすることができる、請求項１～６および１５～３９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４１】

前記免疫細胞は、Ｔ細胞およびＮＫ細胞からなる群から選択される、請求項３８～４０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４２】

造血幹細胞を含む前記移植片は、前記細胞毒素にコンジュゲートされた前記抗体またはその抗原結合フラグメントの濃度が前記患者の血液から実質的に除去された後に、前記患者に投与される、請求項３～６および１５～４０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４３】

（ａ）造血幹細胞を含む前記移植片は、前記細胞毒素にコンジュゲートされた前記抗体またはその抗原結合フラグメントの濃度が前記患者の血液から実質的に除去されてから１時間～７日後に前記患者に投与されるか、

（ｂ）造血幹細胞を含む前記移植片は、前記細胞毒素にコンジュゲートされた前記抗体またはその抗原結合フラグメントの濃度が前記患者の血液から実質的に除去されてから６時間～３日後に前記患者に投与されるか、

（ｃ）造血幹細胞を含む前記移植片は、前記細胞毒素にコンジュゲートされた前記抗体またはその抗原結合フラグメントの濃度が前記患者の血液から実質的に除去されてから約１２時間～約３６時間後に前記患者に投与されるか、

（ｄ）造血幹細胞を含む前記移植片は、前記細胞毒素にコンジュゲートされた前記抗体またはその抗原結合フラグメントの濃度が前記患者の血液から実質的に除去されてから約２４時間後に前記患者に投与される、請求項４２に記載の方法。

【請求項４４】

前記造血幹細胞またはその子孫は、前記造血幹細胞の前記患者への移植から約２日以上経過した後、造血幹細胞としての機能的ポテンシャルを維持する、請求項３～６および１５～４０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４５】

前記造血幹細胞は前記患者に関して自己であるか、または前記造血幹細胞は前記患者に関して同種である、請求項３～６および１５～４４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４６】

前記造血幹細胞は前記患者に関してＨＬＡ適合であるか、または前記造血幹細胞は前記患者に関してＨＬＡ不適合である、請求項４５に記載の方法。

【請求項４７】

前記ＣＤ２＋細胞の集団はＴ細胞を含む、請求項１、２、４～６および１５～４１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４８】

前記造血幹細胞またはその子孫は、前記造血幹細胞の前記患者への移植後、造血組織に局在することができ、かつ／または血球新生を再確立することができる、請求項３～６および１５～４７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４９】

前記造血幹細胞は、前記患者に移植されると、巨核球、栓球（ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｅｓ）、血小板（ｐｌａｔｅｌｅｔｓ）、赤血球、マスト細胞、骨髄芽球、好塩基球、好中球、好酸球、ミクログリア、顆粒球、単球、破骨細胞、抗原提示細胞、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、Ｔリンパ球、およびＢリンパ球からなる群から選択される細胞集団の回復を引き起こす、請求項３～６および１５～４８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５０】

前記患者は、幹細胞障害、ヘモグロビン症障害、骨髄異形成障害、免疫不全障害、代謝障害、癌、または自己免疫障害を患っている、請求項１～６および１５～４９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５１】

前記ヘモグロビン症障害は、鎌状赤血球貧血、サラセミア、ファンコニ貧血、再生不良性貧血、およびウィスコット・アルドリッチ症候群からなる群から選択される、請求項８または５０に記載の方法。

【請求項５２】

前記免疫不全障害は、先天性免疫不全または後天性免疫不全である、請求項１０または５０に記載の方法。

【請求項５３】

前記後天性免疫不全は、ヒト免疫不全ウイルス性または後天性免疫不全症候群である、請求項５２に記載の方法。

【請求項５４】

前記代謝障害は、糖原蓄積症、ムコ多糖症、ゴーシェ病、ハーラー病、スフィンゴリピドーシス、および異染性白質ジストロフィーからなる群から選択される、請求項１１また

は５０に記載の方法。
【請求項５５】
前記癌は、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、および神経芽細胞腫からなる群から選択される、請求項１２または５０に記載の方法。
【請求項５６】
前記癌は血液癌である、請求項１２または５０に記載の方法。
【請求項５７】
前記癌は、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、または慢性リンパ性白血病である、請求項１２または５０に記載の方法。
【請求項５８】
前記癌は多発性骨髄腫である、請求項１２または５０に記載の方法。
【請求項５９】
前記癌は、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫または非ホジキンリンパ腫である、請求項１２または５０に記載の方法。
【請求項６０】
前記患者は、アデノシンデアミナーゼ欠損症および重症複合免疫不全、高免疫グロブリンＭ症候群、チェディアック・東病、遺伝性リンパ組織球増殖症、大理石骨病、骨形成不全症、貯蔵病、サラセミアメジャー、全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、および若年性関節リウマチからなる群から選択される障害を患っている、請求項１～６および１５～５９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６１】
前記自己免疫障害は、多発性硬化症、ヒト全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、炎症性腸疾患、処置中の乾癬（ｔｒｅａｔｉｎｇ　ｐｓｏｒｉａｓｉｓ）、Ｉ型糖尿病、急性散在性脳脊髄炎、アジソン病、汎発性脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性リンパ増殖症候群、自己免疫性卵巣炎、バロー病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、シャーガス病、慢性疲労免疫機能障害症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、クローン病、瘢痕性類天疱瘡、セリアックスプルー・疱疹状皮膚炎、寒冷凝集素症、クレスト症候群、デゴス病、円板状エリテマトーデス、自律神経失調症、子宮内膜症、本態性混合型クリオグロブリン血症、線維筋痛症・線維筋炎、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本甲状腺炎、化膿性汗腺炎、特発性および／または急性型血小板減少性紫斑病、特発性肺線維症、ＩｇＡニューロパチー、間質性膀胱炎、若年性関節炎、川崎病、扁平苔癬、ライム病、メニエール病、混合性結合組織病、重症筋無力症、神経性筋強直症、オプソクローヌス・ミオクローヌス運動失調、視神経炎、オード甲状腺炎、尋常性天疱瘡、悪性貧血、多発性軟骨炎、多発性筋炎および皮膚筋炎、原発性胆汁性肝硬変、結節性多発性動脈炎、多腺性症候群、リウマチ性多発筋痛症、原発性無ガンマグロブリン血症、レイノー現象、ライター症候群、リウマチ熱、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、全身硬直症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、血管炎、白斑、外陰部痛、およびウェゲナー肉芽腫症からなる群から選択される、請求項１４または５０に記載の方法。
【請求項６２】
前記自己免疫障害は、強皮症、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、またはＩ型糖尿病である、請求項１４または５０に記載の方法。
【請求項６３】
前記障害または癌を処置する、請求項５０～６２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６４】
式Ａｂ－Ｚ－Ｌ－Ｃｙで表わされるコンジュゲートであって、式中、Ａｂは、ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントであり、Ｚは化学部分であり、Ｌはリンカーであり、Ｃｙは細胞毒素であり、前記細胞毒素は、シュードモナス外毒素Ａ、ｄｅＢｏｕｇａｎｉｎ、ジフテリア毒素、アマトキシン、サポリン、メイタンシン、メイタンシノ

イド、アウリスタチン、アントラサイクリン、カリケアマイシン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアゼピン、ピロロベンゾジアゼピン二量体、インドリノベンゾジアゼピン、およびインドリノベンゾジアゼピン二量体、またはそれらのバリアントからなる群から選択される、コンジュゲート。

【請求項６５】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、ハイブリドーマ細胞株ＡＴＣＣ　ＨＢ１１４２３によって産生される、請求項６４に記載のコンジュゲート。

【請求項６６】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、

（ｉ）配列番号１に記載のＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２に記載のＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号３に記載のＣＤＲ－Ｈ３を含有する重鎖可変領域と、配列番号４に記載のＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５に記載のＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号６に記載のＣＤＲ－Ｌ３を含有する軽鎖可変領域とを含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分であるか、

（ｉｉ）配列番号１４に記載のＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１５に記載のＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号１６または１７に記載のＣＤＲ－Ｈ３を含有する重鎖可変領域と、配列番号１８に記載のＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１９に記載のＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号２０に記載のＣＤＲ－Ｌ３を含有する軽鎖可変領域とを含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分であるか、

（ｉｉｉ）配列番号７に記載の重鎖可変領域を含み、かつ、配列番号８に記載の軽鎖可変領域を含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分であるか、

（ｉｖ）配列番号９に記載の重鎖可変領域を含み、かつ、配列番号１０に記載の軽鎖可変領域を含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分であるか、

（ｖ）配列番号２１または２２に記載の重鎖可変領域を含み、かつ、配列番号２３に記載の軽鎖可変領域を含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分である、請求項６４に記載のコンジュゲート。

【請求項６７】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、請求項１４２に記載の抗体または抗原結合フラグメントへのＣＤ２の結合を競合的に阻害する、請求項６４に記載のコンジュゲート。

【請求項６８】

前記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、ポリクローナル抗体、ヒト化抗体、二重特異性抗体、二重可変免疫グロブリンドメイン、一本鎖Ｆｖ分子（ｓｃＦｖ）、ダイアボディ、トリアボディ、ナノボディ、抗体様タンパク質スキャフォールド、Ｆｖフラグメント、Ｆａｂフラグメント、Ｆ（ａｂ’）$_2$分子、およびタンデムｄｉ－ｓｃＦｖからなる群からから選択される、請求項６４～６７のいずれか１項に記載のコンジュゲート。

【請求項６９】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、ヒト化抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項６４～６７のいずれか１項に記載のコンジュゲート。

【請求項７０】

前記抗体は、ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、およびＩｇＥからなる群から選択されるアイソタイプを有する、請求項６４～６９のいずれか１項に記載のコンジュゲート。

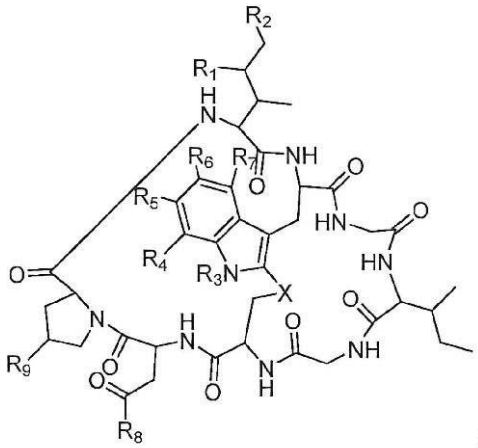
【請求項７１】

前記ＩｇＧは、ＩｇＧ１またはＩｇＧ４である、請求項７０に記載のコンジュゲート。

【請求項７２】

Ｃｙは、式（Ｉ）で表わされるアマトキシン（Ａｍ）である、請求項６４～７０のいずれか１項に記載のコンジュゲート：

【化９】

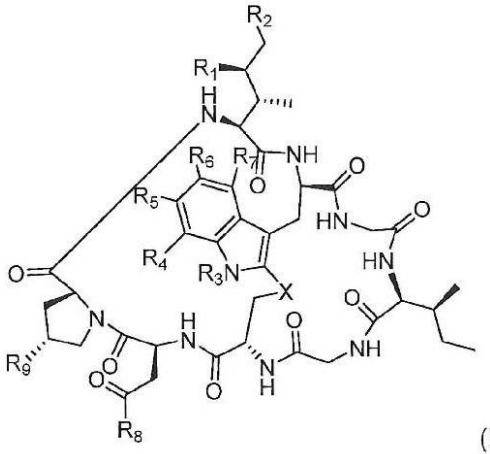


(I)

［式中、R_1は、Ｈ、ＯＨ、OR_A、またはOR_Cであり；
R_2は、Ｈ、ＯＨ、OR_B、またはOR_Cであり；
R_AおよびR_Bは、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して任意に置換された５員ヘテロシクロアルキル基を形成し；
R_3は、Ｈ、R_C、またはR_Dであり；
R_4、R_5、R_6、およびR_7は、それぞれ独立して、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_8は、ＯＨ、NH_2、OR_C、OR_D、NHR_C、またはNR_CR_Dであり；
R_9は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、またはOR_Dであり；
Ｘは、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、または$-SO_2-$であり；
R_Cは、－Ｌ－Ｚであり；
R_Dは、任意に置換されたC_1－C_6アルキル、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキル、任意に置換されたC_2－C_6アルケニル、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルケニル、任意に置換されたC_2－C_6アルキニル、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｌは、任意に置換されたC_1－C_6アルキレン、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキレン、任意に置換されたC_2－C_6アルケニレン、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルケニレン、任意に置換されたC_2－C_6アルキニレン、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルキニレン、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、ジペプチド、－Ｃ（＝Ｏ）－、ペプチド、またはそれらの組み合わせであり；ならびに
Ｚは、Ｌ上に存在する反応性置換基と、前記抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分であり、
式中、Ａｍは、ちょうど１つのR_C置換基を含む］。

【請求項７３】
Ａｍは、式（ＩＡ）で表わされるアマトキシンである、請求項７２に記載のコンジュゲート：

【化１０】

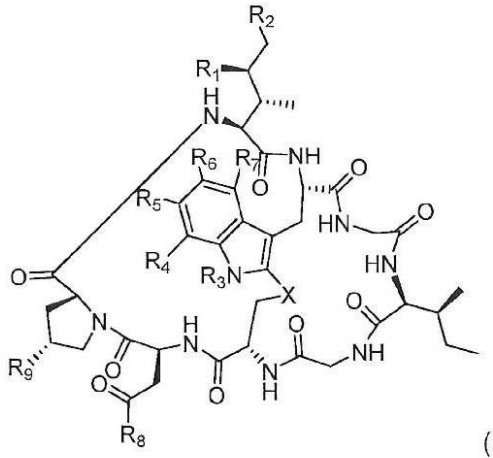


(IA)

［式中、R_1は、Ｈ、ＯＨ、OR_A、またはOR_Cであり；
R_2は、Ｈ、ＯＨ、OR_B、またはOR_Cであり；
R_AおよびR_Bは、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して任意に置換された５員ヘテロシクロアルキル基を形成し；
R_3は、Ｈ、R_C、またはR_Dであり；
R_4、R_5、R_6、およびR_7は、それぞれ独立して、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_8は、ＯＨ、NH_2、OR_C、OR_D、NHR_C、またはNR_CR_Dであり；
R_9は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、またはOR_Dであり；
Ｘは、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、または－SO_2－であり；
R_Cは、－Ｌ－Ｚであり；
R_Dは、任意に置換されたC_1－C_6アルキル、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキル、任意に置換されたC_2－C_6アルケニル、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルケニル、任意に置換されたC_2－C_6アルキニル、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｌは、任意に置換されたC_1－C_6アルキレン、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキレン、任意に置換されたC_2－C_6アルケニレン、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルケニレン、任意に置換されたC_2－C_6アルキニレン、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルキニレン、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、ジペプチド、－Ｃ（＝Ｏ）－、ペプチド、またはそれらの組み合わせであり；
Ｚは、Ｌ上に存在する反応性置換基と、前記抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分であり；ならびに
式中、Ａｍは、ちょうど１つのR_C置換基を含む］。

【請求項７４】
Ａｍは、式（ＩＢ）で表わされるアマトキシンである、請求項７２に記載のコンジュゲート：

【化１１】



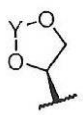
(IB)

［式中、R_1は、H、OH、OR_A、またはOR_Cであり；
R_2は、H、OH、OR_B、またはOR_Cであり；
R_AおよびR_Bは、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して任意に置換された５員ヘテロシクロアルキル基を形成し；
R_3は、H、R_C、またはR_Dであり；
R_4、R_5、R_6、およびR_7は、それぞれ独立して、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_8は、OH、NH_2、OR_C、OR_D、NHR_C、またはNR_CR_Dであり；
R_9は、H、OH、OR_C、またはOR_Dであり；
Xは、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、または－SO_2－であり；
R_Cは、－Ｌ－Ｚであり；
R_Dは、任意に置換されたC_1－C_6アルキル、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキル、任意に置換されたC_2－C_6アルケニル、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルケニル、任意に置換されたC_2－C_6アルキニル、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルキニル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｌは、任意に置換されたC_1－C_6アルキレン、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキレン、任意に置換されたC_2－C_6アルケニレン、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルケニレン、任意に置換されたC_2－C_6アルキニレン、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルキニレン、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、ジペプチド、－Ｃ（＝Ｏ）－、ペプチド、またはそれらの組み合わせであり；ならびに
Ｚは、Ｌ上に存在する反応性置換基と、前記抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分であり、
式中、Ａｍは、ちょうど１つのR_C置換基を含む］。

【請求項７５】

R_AおよびR_Bは、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して以下の式の５員ヘテロシクロアルキル基を形成する、請求項７３または７４に記載のコンジュゲート：

【化１２】

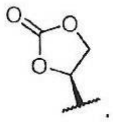


［式中、Ｙは、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ$_{E}$）－、または－Ｃ（Ｒ$_{E}$Ｒ$_{E}$’）－であり、Ｒ$_{E}$およびＲ$_{E}$’は、それぞれ独立して、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン－Ｒ$_{C}$、任意に置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキレン－Ｒ$_{C}$、任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニレン－Ｒ$_{C}$、任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルケニレン－Ｒ$_{C}$、任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニレン－Ｒ$_{C}$、任意に置換されたＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロアルキニレン－Ｒ$_{C}$、任意に置換されたシクロアルキレン－Ｒ$_{C}$、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン－Ｒ$_{C}$、任意に置換されたアリーレン－Ｒ$_{C}$、または任意に置換されたヘテロアリーレン－Ｒ$_{C}$である］。

【請求項７６】

Ｒ$_{A}$およびＲ$_{B}$は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して以下を形成する、請求項７５に記載のコンジュゲート：

【化１３】



。

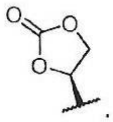
【請求項７７】

（ａ）Ｒ$_{1}$は、Ｈ、ＯＨ、またはＯＲ$_{A}$であり；

Ｒ$_{2}$は、Ｈ、ＯＨ、またはＯＲ$_{B}$であり；

Ｒ$_{A}$およびＲ$_{B}$は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して以下を形成し：

【化１４】



Ｒ$_{3}$、Ｒ$_{4}$、Ｒ$_{6}$、およびＲ$_{7}$は、それぞれＨであり；

Ｒ$_{5}$はＯＲ$_{C}$であり；

Ｒ$_{8}$は、ＯＨまたはＮＨ$_{2}$であり；ならびに

Ｒ$_{9}$は、ＨまたはＯＨである、

あるいは

（ｂ）Ｒ$_{1}$およびＲ$_{2}$は、それぞれ独立して、ＨまたはＯＨであり；

Ｒ$_{3}$はＲ$_{C}$であり；

Ｒ$_{4}$、Ｒ$_{6}$、およびＲ$_{7}$は、それぞれＨであり；

Ｒ$_{5}$は、Ｈ、ＯＨ、またはＯＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり；

Ｒ$_{8}$は、ＯＨまたはＮＨ$_{2}$であり；ならびに

Ｒ$_{9}$は、ＨまたはＯＨである、

あるいは

（ｃ）Ｒ$_{1}$およびＲ$_{2}$は、それぞれ独立して、ＨまたはＯＨであり；

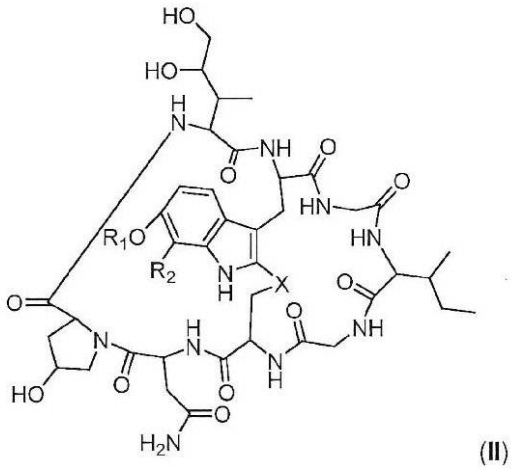
Ｒ$_{3}$、Ｒ$_{6}$、およびＲ$_{7}$は、それぞれＨであり；

Ｒ$_{4}$およびＲ$_{5}$は、それぞれ独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ$_{C}$、またはＲ$_{C}$であり；

Ｒ$_{8}$は、ＯＨまたはＮＨ$_{2}$であり；ならびに

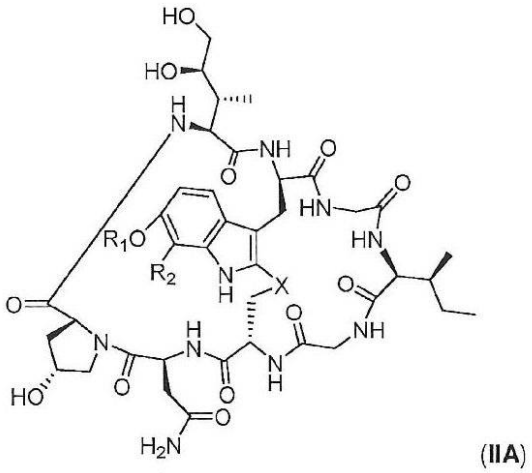
Ｒ$_{9}$は、ＨまたはＯＨである、

あるいは
（ｄ）R_1およびR_2は、それぞれ独立して、ＨまたはＯＨであり；
R_3、R_6、およびR_7は、それぞれＨであり；
R_4およびR_5は、それぞれ独立して、ＨまたはＯＨであり；
R_8は、OR_CまたはNHR_Cであり；ならびに
R_9は、ＨまたはＯＨである、
請求項７３または７４に記載のコンジュゲート。
【請求項７８】
細胞毒素にコンジュゲートされた前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、式Ａｂ－Ｚ－Ｌ－Ａｍで表され、式中、Ａｂは前記抗体またはその抗原結合フラグメントであり、Ｚは化学部分であり、Ｌはリンカーであり、Ａｍはアマトキシンであり、前記アマトキシン－リンカーコンジュゲートＡｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＩ）、式（ＩＩＡ）、または式（ＩＩＢ）で表わされる、請求項６４～７０のいずれか１項に記載のコンジュゲート：
【化１５－１】

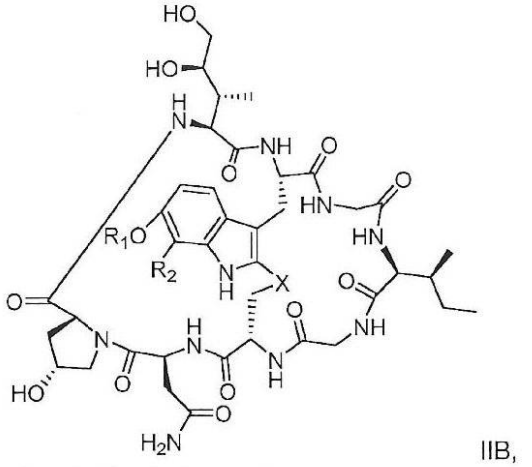


(II)

【化１５－２】



(IIA)

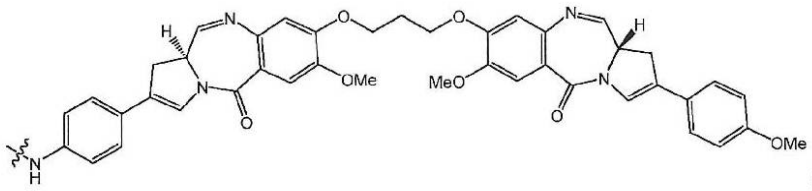


IIB,

［式中、Ｘは、Ｓ、ＳＯ、またはＳＯ$_2$であり；
Ｒ$_1$はＨであるか、リンカー上に存在する反応性置換基と抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分Ｚを介して、前記抗体またはその抗原結合フラグメントに共有結合しているリンカーであり；ならびに
Ｒ$_2$はＨであるか、リンカー上に存在する反応性置換基と抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分Ｚを介して、前記抗体またはその抗原結合フラグメントに共有結合しているリンカーであり；
ここで、Ｒ$_1$がＨである場合、Ｒ$_2$は前記リンカーであり、Ｒ$_2$がＨである場合、Ｒ$_1$は前記リンカーである］。

【請求項７９】
（ａ）Ｃｙは、ＤＭ１およびＤＭ４からなる群から選択されるメイタンシノイドであるか、
（ｂ）Ｃｙは、アウリスタチンであるか、
（ｃ）Ｃｙは、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、およびイダルビシンからなる群から選択されるアントラサイクリンであるか、
（ｄ）Ｃｙは、式（ＩＶ）

【化１６】



(IV).

で表されるピロロベンゾジアゼピン二量体誘導体である、請求項６４～７０のいずれか１項に記載のコンジュゲート。

【請求項８０】

前記アウリスタチンは、モノメチルアウリスタチンＥおよびモノメチルアウリスタチンＦである、請求項７９に記載のコンジュゲート。

【請求項８１】

前記ＣｙはＲＮＡポリメラーゼ阻害剤である、請求項６４～７０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８２】

前記ＲＮＡポリメラーゼ阻害剤は、ＲＮＡポリメラーゼＩＩ阻害剤である、請求項８１に記載の方法。

【請求項８３】

前記ＲＮＡポリメラーゼＩＩ阻害剤はアマトキシンである、請求項８２に記載の方法。

【請求項８４】

請求項６４～８３のいずれか１項に記載のコンジュゲート、および薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項８５】

ヒト患者への経皮的、皮下的、静脈内、筋肉内、眼内、腫瘍内、非経口的、くも膜下腔内または脳室内投与用に製剤化される、請求項８４に記載の医薬組成物。

【請求項８６】

ヒト患者への静脈内投与用に製剤化される、請求項８４に記載の医薬組成物。

【請求項８７】

ヒト患者におけるＣＤ２＋細胞の集団を枯渇させる方法であって、前記患者に、抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントの有効量を投与する工程を含む、方法。

【請求項８８】

造血幹細胞移植を必要とするヒト患者におけるＣＤ２＋細胞の集団を枯渇させる方法であって、前記患者に、抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントの有効量を投与する工程を含む、方法。

【請求項８９】

造血幹細胞移植を必要とするヒト患者における造血幹細胞移植片の拒絶を防止する方法であって、前記患者に、抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントの有効量を、前記ヒト患者が造血幹細胞を含む移植片を受ける前に投与する工程を含む、方法。

【請求項９０】

造血幹細胞移植を必要とするヒト患者におけるＣＤ２＋細胞の集団を枯渇させる方法であって、前記患者に、抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントの有効量を、前記患者が造血幹細胞を含む移植片を受ける前に投与する工程を含む、方法。

【請求項９１】

ヒト患者に、造血幹細胞を含む移植片を投与する工程を含む方法であって、前記患者が、抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントを、前記患者におけるＣＤ２＋細胞の集団を枯渇させるのに十分な量で予め投与されている、方法。

【請求項９２】

（ａ）ヒト患者に、ＣＤ２に結合するＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントを、

前記患者におけるＣＤ２＋細胞の集団を枯渇させるのに十分な量で投与する工程と；
（ｂ）続いて、前記患者に、造血幹細胞を含む移植片を投与する工程、
とを含む、方法。
【請求項９３】
前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、ハイブリドーマ細胞株ＡＴＣＣ　ＨＢ１１４２３によって産生される、請求項８７～９２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９４】
前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、ＡＴＣＣ受託番号ＨＢ　１１４２３を有するハイブリドーマ細胞株によって産生された抗体ＬＯ－ＣＤ２Ａの重鎖可変領域ＣＤＲセット（ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３）および軽鎖可変領域ＣＤＲセット（ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３）を含む、請求項８７～９２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９５】
前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、
（ｉ）配列番号１に記載のＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２に記載のＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号３に記載のＣＤＲ－Ｈ３を含有する重鎖可変領域と、配列番号４に記載のＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５に記載のＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号６に記載のＣＤＲ－Ｌ３を含有する軽鎖可変領域とを含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分であるか、
（ｉｉ）配列番号１４に記載のＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１５に記載のＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号１６または１７に記載のＣＤＲ－Ｈ３を含有する重鎖可変領域と、配列番号１８に記載のＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１９に記載のＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号２０に記載のＣＤＲ－Ｌ３を含有する軽鎖可変領域とを含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分であるか、
（ｉｉｉ）配列番号７に記載の重鎖可変領域を含み、かつ、配列番号８に記載の軽鎖可変領域を含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分であるか、
（ｉｖ）配列番号９に記載の重鎖可変領域を含み、かつ、配列番号１０に記載の軽鎖可変領域を含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分であるか、
（ｖ）配列番号２１または２２に記載の重鎖可変領域を含み、かつ、配列番号２３に記載の軽鎖可変領域を含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分である、請求項８７～９２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９６】
前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、請求項９５に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントへのＣＤ２の結合を競合的に阻害する、請求項８７～９２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９７】
前記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またはその抗原結合フラグメント、ポリクローナル抗体またはその抗原結合フラグメント、ヒト化抗体またはその抗原結合フラグメント、二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメント、インタクト抗体、二重可変免疫グロブリンドメイン、一本鎖Ｆｖ分子（ｓｃＦｖ）、ダイアボディ、トリアボディ、ナノボディ、抗体様タンパク質スキャフォールド、Ｆｖフラグメント、Ｆａｂフラグメント、Ｆ（ａｂ’）$_2$分子、およびタンデムｄｉ－ｓｃＦｖからなる群からから選択される、請求項８７～９６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９８】
前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、ヒト化抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項８７～９７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９９】
前記抗体は、ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、およびＩｇＥからなる群から選択されるアイソタイプを有する、請求項８７～９８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１００】
前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、前記患者への投与後に免疫細胞に取り込

まれる、請求項８７～９９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０１】
前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、免疫細胞の壊死を促進することができる、請求項８７～１００のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０２】
前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、前記患者への投与の際に、１つ以上の補体タンパク質を免疫細胞にリクルートすることができる、請求項８７～１０１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０３】
前記免疫細胞は、Ｔ細胞およびＮＫ細胞からなる群から選択される、請求項１００～１０２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０４】
造血幹細胞を含む前記移植片は、前記抗体またはその抗原結合フラグメントの濃度が前記患者の血液から実質的に除去された後に、前記患者に投与される、請求項８９～９２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０５】
（ａ）造血幹細胞を含む前記移植片は、前記抗体またはその抗原結合フラグメントの濃度が前記患者の血液から実質的に除去されてから１時間～７日後に前記患者に投与されるか、
（ｂ）造血幹細胞を含む前記移植片は、前記抗体またはその抗原結合フラグメントの濃度が前記患者の血液から実質的に除去されてから６時間～３日後に前記患者に投与されるか、
（ｃ）造血幹細胞を含む前記移植片は、前記抗体またはその抗原結合フラグメントの濃度が前記患者の血液から実質的に除去されてから１２時間～３６時間後に前記患者に投与されるか、
（ｄ）造血幹細胞を含む前記移植片は、前記抗体またはその抗原結合フラグメントの濃度が前記患者の血液から実質的に除去されてから２４時間後に前記患者に投与される、請求項１０４に記載の方法。
【請求項１０６】
前記造血幹細胞またはその子孫は、前記造血幹細胞の前記患者への移植から２日以上経過した後、造血幹細胞としての機能的ポテンシャルを維持する、請求項８９～９２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０７】
前記造血幹細胞は前記患者に関して自己であるか、または前記造血幹細胞は前記患者に関して同種である、請求項８７～９２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０８】
前記造血幹細胞は前記患者に関してＨＬＡ適合であるか、または前記造血幹細胞は前記患者に関してＨＬＡ不適合である、請求項１０７に記載の方法。
【請求項１０９】
前記ＣＤ２＋細胞の集団はＴ細胞を含む、請求項８７～９２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１０】
前記造血幹細胞またはその子孫は、前記造血幹細胞の前記患者への移植後、造血組織に局在することができ、かつ／または血球新生を再確立することができる、請求項８７～９２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１１】
前記造血幹細胞は、前記患者に移植されると、巨核球、栓球（ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｅｓ）、血小板（ｐｌａｔｅｌｅｔｓ）、赤血球、マスト細胞、骨髄芽球、好塩基球、好中球、好酸球、ミクログリア、顆粒球、単球、破骨細胞、抗原提示細胞、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、Ｔリンパ球、およびＢリンパ球からなる群から選択さ

れる細胞集団の回復を引き起こす、請求項８７～９２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１２】
前記患者は、幹細胞障害および／またはヘモグロビン症障害を患っている、請求項８７～１１１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１３】
前記ヘモグロビン症障害は、鎌状赤血球貧血、サラセミア、ファンコニ貧血、再生不良性貧血、およびウィスコット・アルドリッチ症候群からなる群から選択される、請求項１１２に記載の方法。
【請求項１１４】
前記患者は、骨髄異形成障害、免疫不全障害、代謝障害、癌、または自己免疫障害を患っている、請求項８７～９２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１５】
前記免疫不全障害は、先天性免疫不全または後天性免疫不全である、請求項１１４に記載の方法。
【請求項１１６】
前記後天性免疫不全は、ヒト免疫不全ウイルス性または後天性免疫不全症候群である、請求項１１５に記載の方法。
【請求項１１７】
前記代謝障害は、糖原蓄積症、ムコ多糖症、ゴーシェ病、ハーラー病、スフィンゴリピドーシス、および異染性白質ジストロフィーからなる群から選択される、請求項１１４に記載の方法。
【請求項１１８】
前記癌は、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、および神経芽細胞腫からなる群から選択される、請求項１１４に記載の方法。
【請求項１１９】
前記癌は血液癌である、請求項１１４に記載の方法。
【請求項１２０】
前記癌は、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、または慢性リンパ性白血病である、請求項１１４に記載の方法。
【請求項１２１】
前記癌は、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫または非ホジキンリンパ腫である、請求項１１４に記載の方法。
【請求項１２２】
前記患者は、アデノシンデアミナーゼ欠損症および重症複合免疫不全、高免疫グロブリンＭ症候群、チェディアック・東病、遺伝性リンパ組織球増殖症、大理石骨病、骨形成不全症、貯蔵病、サラセミアメジャー、全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、および若年性関節リウマチからなる群から選択される障害を患っている、請求項８７～９２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２３】
前記自己免疫障害は、多発性硬化症、ヒト全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、炎症性腸疾患、処置中の乾癬（ｔｒｅａｔｉｎｇ　ｐｓｏｒｉａｓｉｓ）、Ｉ型糖尿病、急性散在性脳脊髄炎、アジソン病、汎発性脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性リンパ増殖症候群、自己免疫性卵巣炎、バロー病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、シャーガス病、慢性疲労免疫機能障害症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、クローン病、瘢痕性類天疱瘡、セリアックスプルー・疱疹状皮膚炎、寒冷凝集素症、クレスト症候群、デゴス病、円板状エリテマトーデス、自律神経失調症、子宮内膜症、本態性混合型クリオグロブリン血症、線維筋痛症・線維筋炎、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本甲状腺炎、化膿性汗腺炎、特発性および／または急性型血小板減少性紫斑病、特発性肺線維症、ＩｇＡニューロパチー、間質性膀胱炎、若年性

関節炎、川崎病、扁平苔癬、ライム病、メニエール病、混合性結合組織病、重症筋無力症、神経性筋強直症、オプソクローヌス・ミオクローヌス運動失調、視神経炎、オード甲状腺炎、尋常性天疱瘡、悪性貧血、多発性軟骨炎、多発性筋炎および皮膚筋炎、原発性胆汁性肝硬変、結節性多発性動脈炎、多腺性症候群、リウマチ性多発筋痛症、原発性無ガンマグロブリン血症、レイノー現象、ライター症候群、リウマチ熱、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、全身硬直症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、血管炎、白斑、外陰部痛、およびウェゲナー肉芽腫症からなる群から選択される、請求項１１４に記載の方法。

【請求項１２４】

前記自己免疫障害は、強皮症、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、またはＩ型糖尿病である、請求項１１４に記載の方法。

【請求項１２５】

前記障害または癌を処置する、請求項８７～９２のいずれか１項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【０００１】

本出願は、２０１７年１１月２９日に出願された米国仮特許出願第６２／５９２，１６９号の優先権の利益を主張し、その内容は参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【０００２】

医薬技術の進歩にもかかわらず、造血系の病状、とりわけ、特定の血球の疾患、代謝障害、癌、および自己免疫状態などを処置することに対する需要が依然としてある。

【０００３】

造血幹細胞は大きな治療可能性を有するが、それらの臨床での使用を妨げてきた制約は、造血幹細胞移植片のホストへの確実な生着に伴う困難であった。患者自身の免疫系が、移植された細胞を攻撃し、移植された造血幹細胞の拒絶反応を仲介することがよくある。拒絶反応を回避するために、患者は造血幹細胞移植前に免疫系破壊剤、例えば化学療法剤または放射線で処置される。残念なことに、患者の造血幹細胞移植の寛容性を誘発する努力は、しばしば深刻な合併症をもたらす。したがって、造血幹細胞移植を改善するための新規の組成物および方法が必要である。

【発明の概要】

【０００４】

現在、自己免疫障害などの造血系の障害を処置するための組成物および方法、ならびに、外因性造血幹細胞移植片の生着を促進し、これらの細胞の多能性および造血機能が移植後も維持されるようにするための組成物および方法が必要とされている。

【０００５】

本明細書で提供されるのは、とりわけ、様々な造血系の障害、代謝障害、癌、および自己免疫疾患の直接処置のための組成物および方法である。本明細書に開示される組成物および方法は、疾患、例えば、限定されることなく血液癌または自己免疫疾患の処置を目的とした造血幹細胞移植のためにヒト患者をコンディショニングするために免疫細胞を標的とする。

【０００６】

一態様では、本発明はさらに、造血幹細胞移植片の生着を促進するように、造血幹細胞移植治療を受ける前にヒト患者などの患者をコンディショニングするための組成物および方法を特徴とする。患者は、自己免疫疾患または１つ以上の血液障害、例えば、癌、ヘモグロビン症、または他の造血病状を患っており、したがって造血幹細胞移植を必要としている患者であり得る。

【０００７】

本明細書に記載されるように、造血幹細胞は、造血系列の多数の細胞型に分化すること

ができ、患者において欠乏している細胞型を増殖または再増殖するために患者に投与することができる。

【０００８】

特定の実施形態では、本発明は、ＣＤ２に結合する抗体および抗体－薬物コンジュゲート、ならびに、（ｉ）自己反応性Ｔ細胞またはナチュラルキラー（ＮＫ）細胞などの、ＣＤ２を発現する免疫細胞の集団を選択的に枯渇させることによって、自己免疫疾患などの血液障害を直接処置するため、および／または（ｉｉ）患者への造血幹細胞移植片の投与前にＴ細胞またはＮＫ細胞の集団を枯渇させ、それにより造血幹細胞移植片拒絶の可能性を低減させるために、前記抗体および抗体－薬物コンジュゲートを患者に投与する方法を特徴とする。自己抗原と交差反応して、自己抗原に対して不適切な免疫反応を開始するＴ細胞またはＮＫ細胞によってＣＤ２は発現され得るため、前者の活性は広範囲の自己免疫疾患の直接処置を可能にする。この場合、抗ＣＤ２抗体または抗体－薬物コンジュゲートの患者への投与は、１つ以上の自己抗原と交差反応するＴ細胞またはＮＫ細胞などのＣＤ２＋自己免疫細胞の集団の枯渇を引き起こし、それにより自己免疫病状を処置することができる。造血幹細胞によって発現される１つ以上の非自己抗原（例えば、非自己ＭＨＣ抗原）と交差反応するＴ細胞および／またはＮＫ細胞は、移植された造血幹細胞に対する免疫応答を開始し、したがって移植片拒絶を促進するので、後者の活性は、造血幹細胞の生着を助長する環境の生成を促進する。この後者の場合、癌、自己免疫疾患、または他の造血系の状態などの障害を患っている患者は、例えば、該患者において欠陥または欠乏している１つ以上の血球集団を再増殖させるために、その後、造血幹細胞移植片を投与され得る。本明細書では、とりわけ、鎌状赤血球貧血、サラセミア、ファンコニ貧血、ウィスコット・アルドリッチ症候群、アデノシンデアミナーゼ欠損症－重症複合免疫不全、異染性白質ジストロフィー、ダイヤモンド－ブラックファン貧血およびシュワマン－ダイヤモンド症候群、ヒト免疫不全ウイルス感染症、および後天性免疫不全症候群などの様々な造血性状態、ならびに癌および自己免疫疾患を処置する方法も提供される。

【０００９】

一態様では、本発明は、患者に、ＣＤ２に結合する抗体もしくはその抗原結合フラグメントまたは抗体－薬物コンジュゲートの有効量を投与することによって、例えば、ヒト患者におけるＣＤ２＋細胞の集団（例えば、ヒト患者におけるＣＤ２＋Ｔ細胞および／またはＣＤ２＋ＮＫ細胞の集団）を枯渇させる方法を提供する。

【００１０】

別の態様では、本発明は、患者に、ＣＤ２に結合する抗体、その抗原結合フラグメントまたは抗体－薬物コンジュゲートの有効量を、例えば、患者が造血幹細胞を含む移植片を受ける前に投与することによって、造血幹細胞移植を必要とするヒト患者におけるＣＤ２＋細胞の集団（例えば、造血幹細胞移植を必要とするヒト患者におけるＣＤ２＋Ｔ細胞および／またはＣＤ２＋ＮＫ細胞の集団）を枯渇させる方法を提供する。

【００１１】

さらなる態様では、ＣＤ２に結合する抗体、その抗原結合フラグメントまたは抗体－薬物コンジュゲートの有効量を、患者が造血幹細胞を含む移植片を受ける前に投与することによって、造血幹細胞移植治療を必要とするヒト患者における造血幹細胞移植片の拒絶の可能性を防止または低減する方法が提供される。

【００１２】

別の態様では、本発明は、ＣＤ２に結合する抗体、その抗原結合フラグメントまたは抗体－薬物コンジュゲートの有効量を、患者が造血幹細胞を含む移植片を受ける前に投与することによって、造血幹細胞移植治療を必要とするヒト患者における内因性ＣＤ２＋細胞の集団を枯渇させる方法を提供する。

【００１３】

別の態様では、本発明は、例えば、造血幹細胞移植を必要とするヒト患者を処置する方法であって、ヒト患者に、造血幹細胞を含む移植片を投与する工程を含み、前記患者が、ＣＤ２に結合する抗体、その抗原結合フラグメントまたは抗体－薬物コンジュゲートを予

め投与されている、方法を特徴とする。前記抗体、その抗原結合フラグメントまたは抗体－薬物コンジュゲートは、前記患者に、前記患者におけるＣＤ２＋細胞の集団（例えば、ヒト患者におけるＣＤ２＋Ｔ細胞および／またはＣＤ２＋ＮＫ細胞の集団）を枯渇させるのに十分な量で投与され得る。

【００１４】

さらなる実施形態では、本発明は、例えば、造血幹細胞移植を必要とするヒト患者を処置する方法であって、ヒト患者に、ＣＤ２に結合する抗体、その抗原結合フラグメントまたは抗体－薬物コンジュゲートを、前記患者におけるＣＤ２＋細胞の集団（例えば、前記患者におけるＣＤ２＋Ｔ細胞および／またはＣＤ２＋ＮＫ細胞の集団）を枯渇させるのに十分な量で投与する工程と、続いて、前記患者に、造血幹細胞を含む移植片を投与する工程とを含む、方法を特徴とする。

【００１５】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、前記抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントは、ハイブリドーマ細胞株ＡＴＣＣ　ＨＢ　１１４２３によって産生される。いくつかの実施形態では、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、ハイブリドーマ細胞株ＡＴＣＣ　ＨＢ　１１４２３によって産生された抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントへのＣＤ２の結合を競合的に阻害する。

【００１６】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む：

アミノ酸配列ＥＹＹＭＹ（配列番号１）を有するＣＤＲ－Ｈ１；

アミノ酸配列ＲＩＤＰＥＤＧＳＩＤＹＶＥＫＦＫＫ（配列番号２）を有するＣＤＲ－Ｈ２；

アミノ酸配列ＧＫＦＮＹＲＦＡＹ（配列番号３）を有するＣＤＲ－Ｈ３；

アミノ酸配列ＲＳＳＱＳＬＬＨＳＳＧＮＴＹＬＮ（配列番号４）を有するＣＤＲ－Ｌ１；

アミノ酸配列ＬＶＳＫＬＥＳ（配列番号５）を有するＣＤＲ－Ｌ２；および

アミノ酸配列ＭＱＦＴＨＹＰＹＴ（配列番号６）を有するＣＤＲ－Ｌ３。

【００１７】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のＣＤＲを含む抗体またはその抗原結合フラグメントへのＣＤ２の結合を競合的に阻害する：

アミノ酸配列ＥＹＹＭＹ（配列番号１）を有するＣＤＲ－Ｈ１；

アミノ酸配列ＲＩＤＰＥＤＧＳＩＤＹＶＥＫＦＫＫ（配列番号２）を有するＣＤＲ－Ｈ２；

アミノ酸配列ＧＫＦＮＹＲＦＡＹ（配列番号３）を有するＣＤＲ－Ｈ３；

アミノ酸配列ＲＳＳＱＳＬＬＨＳＳＧＮＴＹＬＮ（配列番号４）を有するＣＤＲ－Ｌ１；

アミノ酸配列ＬＶＳＫＬＥＳ（配列番号５）を有するＣＤＲ－Ｌ２；および

アミノ酸配列ＭＱＦＴＨＹＰＹＴ（配列番号６）を有するＣＤＲ－Ｌ３。

【００１８】

いくつかの実施形態では、前記抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントは、

（ｉ）配列番号１に記載のＣＤＲ－Ｈ１、配列番号２に記載のＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号３に記載のＣＤＲ－Ｈ３を含有する重鎖可変領域と、配列番号４に記載のＣＤＲ－Ｌ１、配列番号５に記載のＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号６に記載のＣＤＲ－Ｌ３を含有する軽鎖可変領域とを含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分であるか、

（ｉｉ）配列番号１４に記載のＣＤＲ－Ｈ１、配列番号１５に記載のＣＤＲ－Ｈ２、および配列番号１６または１７に記載のＣＤＲ－Ｈ３を含有する重鎖可変領域と、配列番号１８に記載のＣＤＲ－Ｌ１、配列番号１９に記載のＣＤＲ－Ｌ２、および配列番号２０に記載のＣＤＲ－Ｌ３を含有する軽鎖可変領域とを含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分であるか、

（ｉｉｉ）配列番号７に記載の重鎖可変領域を含み、かつ、配列番号８に記載の軽鎖可変領域を含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分であるか、
（ｉｖ）配列番号９に記載の重鎖可変領域を含み、かつ、配列番号１０に記載の軽鎖可変領域を含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分であるか、
（ｖ）配列番号２１または２２に記載の重鎖可変領域を含み、かつ、配列番号２３に記載の軽鎖可変領域を含む抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合部分である。

【００１９】

いくつかの実施形態では、前記抗ＣＤ２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、ポリクローナル抗体またはその抗原結合フラグメント、ヒト化抗体、二重特異性抗体、二重可変免疫グロブリンドメイン、一本鎖Ｆｖ分子（ｓｃＦｖ）、ダイアボディ、トリアボディ、ナノボディ、抗体様タンパク質スキャフォールド、Ｆｖフラグメント、Ｆａｂフラグメント、Ｆ（ａｂ’）$_2$分子、およびタンデムｄｉ－ｓｃＦｖ、またはそれらの抗原結合フラグメントからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、前記抗体は、ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、およびＩｇＥからなる群から選択されるアイソタイプを有する。

【００２０】

いくつかの実施形態では、前記抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントは、細胞毒素にコンジュゲートされている。いくつかの実施形態では、前記細胞毒素は、アマトキシン、シュードモナス外毒素Ａ、ｄｅＢｏｕｇａｎｉｎ、ジフテリア毒素、サポリン、メイタンシン、メイタンシノイド、アウリスタチン、アントラサイクリン、カリケアマイシン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアゼピン、ピロロベンゾジアゼピン二量体、インドリノベンゾジアゼピン、およびインドリノベンゾジアゼピン二量体、またはそれらのバリアントからなる群から選択される。

【００２１】

別の態様では、本発明は、患者に、ＣＤ２に結合する抗体、その抗原結合フラグメントまたは抗体－薬物コンジュゲートの有効量を投与することによって、ヒト患者におけるＣＤ２＋細胞の集団（例えば、ヒト患者におけるＣＤ２＋Ｔ細胞および／またはＣＤ２＋ＮＫ細胞の集団）を枯渇させる方法を提供する。

【００２２】

さらなる態様では、本発明は、抗ＣＤ２抗体、その抗原結合フラグメントまたは抗体－薬物コンジュゲートの有効量を、患者が造血幹細胞を含む移植片を受ける前に投与することによって、造血幹細胞移植を必要とするヒト患者におけるＣＤ２＋細胞の集団（例えば、造血幹細胞移植を必要とするヒト患者におけるＣＤ２＋Ｔ細胞および／またはＣＤ２＋ＮＫ細胞の集団）を枯渇させる方法を提供する。

【００２３】

別の態様では、本発明は、例えば、造血幹細胞移植を必要とするヒト患者を処置する方法であって、ヒト患者に、造血幹細胞を含む移植片を投与する工程を含み、前記患者が、ＣＤ２に結合する抗体、その抗原結合フラグメントまたは抗体－薬物コンジュゲートを、前記患者におけるＣＤ２＋細胞の集団（例えば、ヒト患者におけるＣＤ２＋Ｔ細胞および／またはＣＤ２＋ＮＫ細胞の集団）を枯渇させるのに十分な量で予め投与されている、方法を特徴とする。

【００２４】

さらなる態様では、本発明は、例えば、造血幹細胞移植を必要とするヒト患者を処置する方法であって、ヒト患者に、ＣＤ２に結合する抗体、その抗原結合フラグメントまたは抗体－薬物コンジュゲートを、前記患者におけるＣＤ２＋細胞の集団（例えば、前記患者におけるＣＤ２＋Ｔ細胞および／またはＣＤ２＋ＮＫ細胞の集団）を枯渇させるのに十分な量で投与する工程と、続いて、前記患者に、造血幹細胞を含む移植片を投与する工程とを含む、方法を特徴とする。

【００２５】

先行する４つの態様のいずれかのいくつかの実施形態では、（例えば、ＣＤ２＋Ｔ細胞

またはＣＤ２＋ＮＫ細胞の表面上の）ＣＤ２に結合する抗体またはそのフラグメントは、ヒト抗体から単離された（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４アイソタイプヒト抗体から単離された）二量体Ｆｃドメインなどの Ｆｃドメインに共有結合している。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、単一のポリペプチド鎖を含む単量体Ｆｃドメインである。いくつかの実施形態では、抗体またはそのフラグメントのＮ末端は、Ｆｃドメインに結合している。いくつかの実施形態では、抗体またはそのフラグメントのＣ末端は、Ｆｃドメインに結合している。Ｆｃドメインは、抗体またはそのフラグメントの１つ以上のコピーにコンジュゲートされ得る。例えば、本明細書に記載の方法と併せて使用され得るコンジュゲートは、Ｆｃドメインの各ポリペプチド鎖が抗体またはそのフラグメントにコンジュゲートされている二量体Ｆｃドメインを含む。Ｆｃドメインは、次に、本明細書に記載される細胞毒素（例えば、α－アマニチンなどのアマトキシン、シュードモナス外毒素Ａ、ｄｅＢｏｕｇａｎｉｎ、ジフテリア毒素、サポリン、メイタンシン、メイタンシノイド、アウリスタチン、アントラサイクリン、カリケアマイシン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアゼピン、ピロロベンゾジアゼピン二量体、インドリノベンゾジアゼピン、およびインドリノベンゾジアゼピン二量体、またはそれらのバリアント）などの細胞毒素にコンジュゲートされ得る。

【００２６】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ２抗体またはそのフラグメントは、本明細書に記載される細胞毒素（例えば、α－アマニチンなどのアマトキシン、シュードモナス外毒素Ａ、ｄｅＢｏｕｇａｎｉｎ、ジフテリア毒素、サポリン、メイタンシン、メイタンシノイド、アウリスタチン、アントラサイクリン、カリケアマイシン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアゼピン、ピロロベンゾジアゼピン二量体、インドリノベンゾジアゼピン、およびインドリノベンゾジアゼピン二量体、またはそれらのバリアント）などの細胞毒素に共有結合している。いくつかの実施形態では、抗体またはそのフラグメントのＮ末端は、細胞毒素に結合している。いくつかの実施形態では、抗体またはそのフラグメントのＣ末端は、細胞毒素に結合している。細胞毒素は、次に、Ｆｃドメインにコンジュゲートされ得る。

【００２７】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ２抗体またはそのフラグメントは、当該抗体またはそのフラグメントの１つの部位（例えば、抗体またはそのフラグメントのＮまたはＣ末端）で細胞毒素に共有結合し、かつ、当該抗体またはそのフラグメントの別の部位（例えば、抗体またはそのフラグメントの反対側の末端）でＦｃドメインに共有結合している。

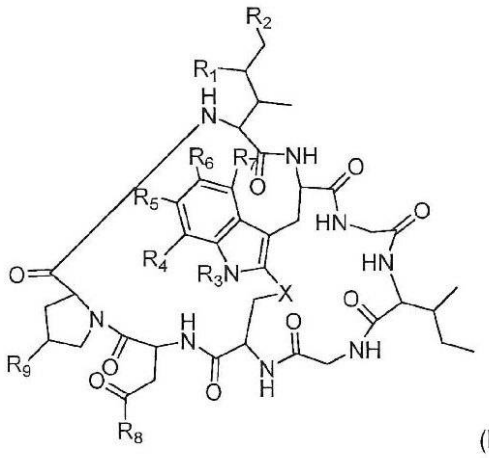
【００２８】

いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、ヒトＩｇＧ１アイソタイプのＦｃドメインである。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、ヒトＩｇＧ２アイソタイプのＦｃドメインである。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、ヒトＩｇＧ３アイソタイプのＦｃドメインである。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、ヒトＩｇＧ４アイソタイプのＦｃドメインである。

【００２９】

上記の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、細胞毒素は、アマトキシンまたはその誘導体、例えば、α－アマニチン、β－アマニチン、γ－アマニチン、ε－アマニチン、アマニン、アマニンアミド、アマヌリン、アマヌリン酸、およびプロアマヌリンである。一実施形態では、細胞毒素はアマニチンである。上記の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、細胞毒素はアマトキシンであり、抗体もしくはその抗原結合フラグメント、または細胞毒素にコンジュゲートされた抗体は、式Ａｂ－Ｚ－Ｌ－Ａｍで表され、式中、Ａｂは抗体またはその抗原結合フラグメントであり、Ｌはリンカーであり、Ｚは化学部分であり、Ａｍはアマトキシンである。いくつかの実施形態では、アマトキシンはリンカーにコンジュゲートされている。いくつかの実施形態では、アマトキシン－リンカーコンジュゲートＡｍ－Ｌ－Ｚは、式（Ｉ）で表される：

【化１】



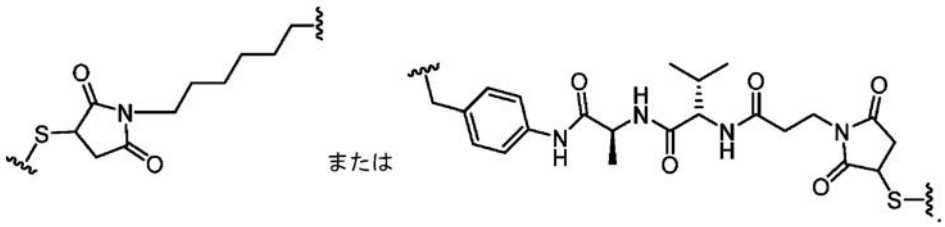
(I)

［式中、R_1は、Ｈ、ＯＨ、OR_A、またはOR_Cであり；
R_2は、Ｈ、ＯＨ、OR_B、またはOR_Cであり；
R_AおよびR_Bは、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して任意に置換された５員ヘテロシクロアルキル基を形成し；
R_3は、Ｈ、R_C、またはR_Dであり；
R_4は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_5は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_6は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_7は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_8は、ＯＨ、NH_2、OR_C、OR_D、NHR_C、またはNR_CR_Dであり；
R_9は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、またはOR_Dであり；
Ｘは、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、または－SO_2－であり；
R_Cは、－Ｌ－Ｚであり；
R_Dは、任意に置換されたアルキル（例えば、C_1－C_6アルキル）、任意に置換されたヘテロアルキル（例えば、C_1－C_6ヘテロアルキル）、任意に置換されたアルケニル（例えば、C_2－C_6アルケニル）、任意に置換されたヘテロアルケニル（例えば、C_2－C_6ヘテロアルケニル）、任意に置換されたアルキニル（例えば、C_2－C_6アルキニル）、任意に置換されたヘテロアルキニル（例えば、C_2－C_6ヘテロアルキニル）、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｌは、任意に置換されたアルキレン（例えば、C_1－C_6アルキレン）、任意に置換されたヘテロアルキレン（例えば、C_1－C_6ヘテロアルキレン）、任意に置換されたアルケニレン（例えば、C_2－C_6アルケニレン）、任意に置換されたヘテロアルケニレン（例えば、C_2－C_6ヘテロアルケニレン）、任意に置換されたアルキニレン（例えば、C_2－C_6アルキニレン）、任意に置換されたヘテロアルキニレン（例えば、C_2－C_6ヘテロアルキニレン）、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、ジペプチド、－Ｃ（＝Ｏ）－、ペプチド、またはそれらの組み合わせなどのリンカーであり；ならびに
Ｚは、Ｌ上に存在する反応性置換基と、（例えば、ＣＤ２＋Ｔ細胞またはＣＤ２＋ＮＫ細胞の表面上の）ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分である］。

【００３０】

いくつかの実施形態では、Ａｍは、ちょうど１つのR_C置換基を含む。
いくつかの実施形態では、リンカーＬと化学部分Ｚは、Ｌ－Ｚとしてまとめて、

【化２】

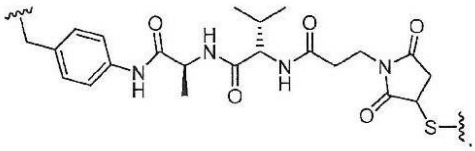


であり、上記式において、Ｓは、ＣＤ１１７に結合する抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基を表す（例えば、システイン残基の－ＳＨ基由来の）硫黄原子である。

【００３１】

いくつかの実施形態では、Ｌ－Ｚは、

【化３】

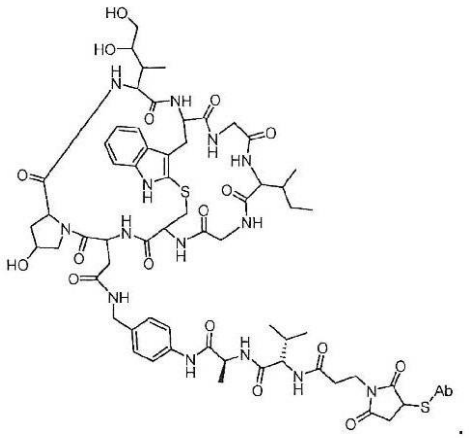


である。

【００３２】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ－Ａｂは、

【化４】

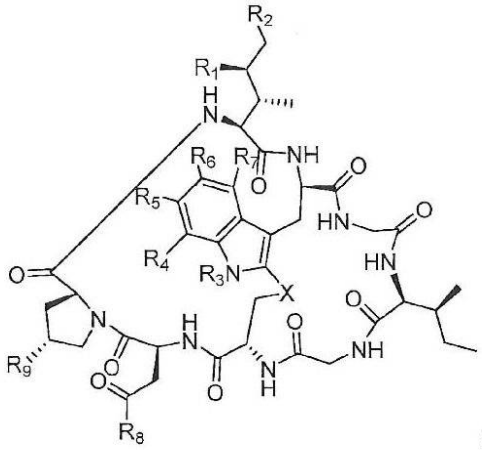


である。

【００３３】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）で表される：

【化５】



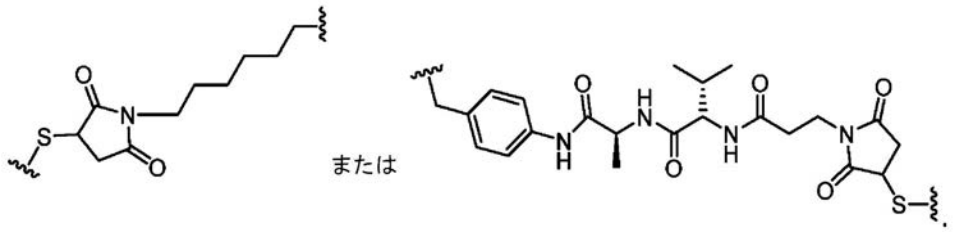
(IA)

［式中、R_1は、Ｈ、ＯＨ、OR_A、またはOR_Cであり；
R_2は、Ｈ、ＯＨ、OR_B、またはOR_Cであり；
R_AおよびR_Bは、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して任意に置換された５員ヘテロシクロアルキル基を形成し；
R_3は、Ｈ、R_C、またはR_Dであり；
R_4は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_5は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_6は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_7は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_8は、ＯＨ、NH_2、OR_C、OR_D、NHR_C、またはNR_CR_Dであり；
R_9は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、またはOR_Dであり；
Ｘは、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、または$-SO_2-$であり；
R_Cは、－Ｌ－Ｚであり；
R_Dは、任意に置換されたアルキル（例えば、C_1-C_6アルキル）、任意に置換されたヘテロアルキル（例えば、C_1-C_6ヘテロアルキル）、任意に置換されたアルケニル（例えば、C_2-C_6アルケニル）、任意に置換されたヘテロアルケニル（例えば、C_2-C_6ヘテロアルケニル）、任意に置換されたアルキニル（例えば、C_2-C_6アルキニル）、任意に置換されたヘテロアルキニル（例えば、C_2-C_6ヘテロアルキニル）、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｌは、任意に置換されたアルキレン（例えば、C_1-C_6アルキレン）、任意に置換されたヘテロアルキレン（例えば、C_1-C_6ヘテロアルキレン）、任意に置換されたアルケニレン（例えば、C_2-C_6アルケニレン）、任意に置換されたヘテロアルケニレン（例えば、C_2-C_6ヘテロアルケニレン）、任意に置換されたアルキニレン（例えば、C_2-C_6アルキニレン）、任意に置換されたヘテロアルキニレン（例えば、C_2-C_6ヘテロアルキニレン）、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、ジペプチド、－Ｃ（＝Ｏ）－、ペプチド、またはそれらの組み合わせなどのリンカーであり；
Ｚは、Ｌ上に存在する反応性置換基と、（例えば、ＣＤ２＋Ｔ細胞またはＣＤ２＋ＮＫ細胞の表面上の）ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分であり；ならびに
式中、Ａｍは、ちょうど１つのR_C置換基を含む］。

【００３４】

いくつかの実施形態では、リンカーＬと化学部分Ｚは、Ｌ－Ｚとしてまとめて、

【化６】

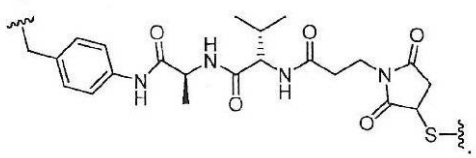


である。

【００３５】

いくつかの実施形態では、Ｌ－Ｚは、

【化７】

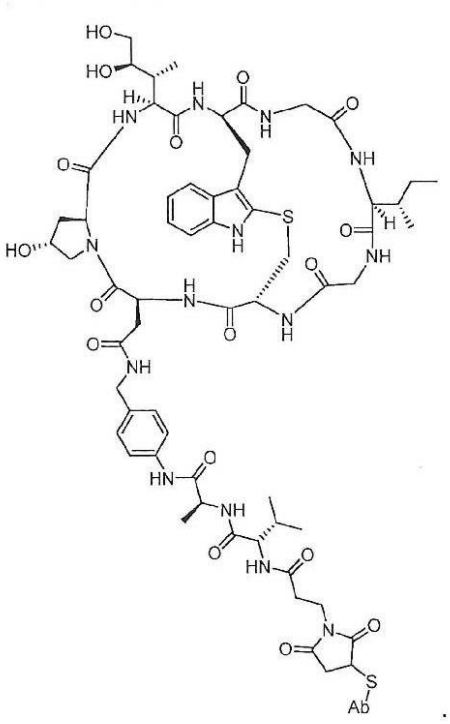


である。

【００３６】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ－Ａｂは、

【化８】

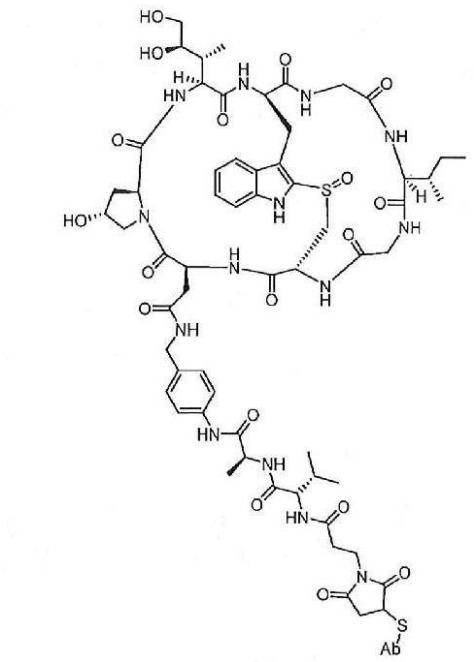


である。

【００３７】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ－Ａｂは、

【化９】

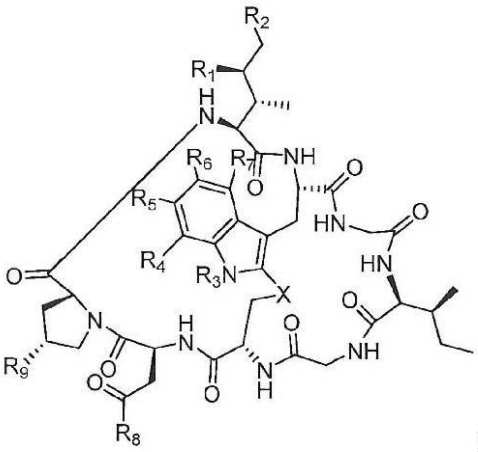


である。

【００３８】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＢ）で表される：

【化１０】



(IB)

［式中、R_1は、Ｈ、ＯＨ、OR_A、またはOR_Cであり；

R_2は、Ｈ、ＯＨ、OR_B、またはOR_Cであり；

R_AおよびR_Bは、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して任意に置換された５員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

R_3は、Ｈ、R_C、またはR_Dであり；

R_4は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；

R_5は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；

R_6は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；

R_7は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；

R_8は、ＯＨ、NH_2、OR_C、OR_D、NHR_C、またはNR_CR_Dであり；

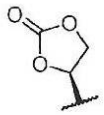
R_9は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、またはOR_Dであり；

Ｘは、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、または－ＳＯ$_2$－であり；
Ｒ$_C$は、－Ｌ－Ｚであり；
Ｒ$_D$は、任意に置換されたアルキル（例えば、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、任意に置換されたヘテロアルキル（例えば、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル）、任意に置換されたアルケニル（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、任意に置換されたヘテロアルケニル（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルケニル）、任意に置換されたアルキニル（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル）、任意に置換されたヘテロアルキニル（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルキニル）、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｌは、任意に置換されたアルキレン（例えば、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）、任意に置換されたヘテロアルキレン（例えば、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキレン）、任意に置換されたアルケニレン（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニレン）、任意に置換されたヘテロアルケニレン（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルケニレン）、任意に置換されたアルキニレン（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニレン）、任意に置換されたヘテロアルキニレン（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルキニレン）、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、ジペプチド、－Ｃ（＝Ｏ）－、ペプチド、またはそれらの組み合わせなどのリンカーであり；
Ｚは、Ｌ上に存在する反応性置換基と、（例えば、ＣＤ２＋Ｔ細胞またはＣＤ２＋ＮＫ細胞の表面上の）ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分であり；ならびに
式中、Ａｍは、ちょうど１つのＲ$_C$置換基を含む］。

【００３９】

いくつかの実施形態では、Ｒ$_A$およびＲ$_B$は、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して以下の式の５員ヘテロシクロアルキル基を形成する：

【化１１】

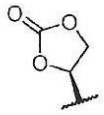


［式中、Ｙは、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ$_E$）－、または－Ｃ（Ｒ$_E$Ｒ$_{E'}$）－であり、Ｒ$_E$およびＲ$_{E'}$は、それぞれ独立して、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルケニレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルキニレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたシクロアルキレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたアリーレン－Ｒ$_C$、または任意に置換されたヘテロアリーレン－Ｒ$_C$である］。

【００４０】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）または式（ＩＢ）で表され、
式中、Ｒ$_1$は、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ$_A$、またはＯＲ$_C$であり；
Ｒ$_2$は、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ$_B$、またはＯＲ$_C$であり；
Ｒ$_A$およびＲ$_B$は、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して以下を形成し：

【化１２】

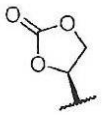


R_3は、HまたはR_Cであり；
R_4は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_5は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_6は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_7は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_8は、OH、NH_2、OR_C、またはNHR_Cであり；
R_9は、HまたはOHであり；ならびに
式中、X、R_C、およびR_Dは、それぞれ上記で定義したとおりである。

【００４１】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）または式（ＩＢ）で表され、
式中、R_1は、H、OH、OR_A、またはOR_Cであり；
R_2は、H、OH、OR_B、またはOR_Cであり；
R_AおよびR_Bは、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して以下を形成し：

【化１３】

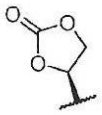


R_3は、HまたはR_Cであり；
R_4およびR_5は、それぞれ独立して、H、OH、OR_C、R_C、またはOR_Dであり；
R_6およびR_7は、それぞれHであり；
R_8は、OH、NH_2、OR_C、またはNHR_Cであり；
R_9は、HまたはOHであり；ならびに
式中、XおよびR_Cは、上記で定義したとおりである。

【００４２】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）または式（ＩＢ）で表され、
式中、R_1は、H、OH、またはOR_Aであり；
R_2は、H、OH、またはOR_Bであり；
R_AおよびR_Bは、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して以下を形成し：

【化１４】



R_3、R_4、R_6、およびR_7は、それぞれHであり；
R_5はOR_Cであり；
R_8は、OHまたはNH_2であり；
R_9は、HまたはOHであり；ならびに
式中、XおよびR_Cは、上記で定義したとおりである。

【００４３】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）または式（ＩＢ）で表され、
式中、R_1およびR_2は、それぞれ独立して、HまたはOHであり；
R_3はR_Cであり；
R_4、R_6、およびR_7は、それぞれHであり；
R_5はH、OH、またはOC_1－C_6アルキルであり；

R_8は、ＯＨまたはNH_2であり；
R_9は、ＨまたはＯＨであり；ならびに
式中、ＸおよびR$_C$は、上記で定義したとおりである。

【００４４】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）または式（ＩＢ）で表され、
式中、R_1およびR_2は、それぞれ独立して、ＨまたはＯＨであり；
R_3、R_6、およびR_7は、それぞれＨであり；
R_4およびR_5は、それぞれ独立して、Ｈ、ＯＨ、ＯR$_C$、またはR$_C$であり；
R_8は、ＯＨまたはNH_2であり；
R_9は、ＨまたはＯＨであり；ならびに
式中、ＸおよびR$_C$は、上記で定義したとおりである。

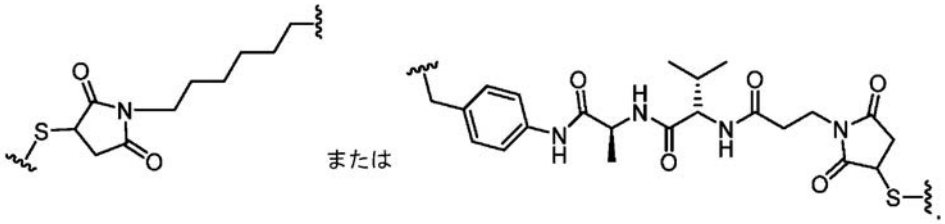
【００４５】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）または式（ＩＢ）で表され、
式中、R_1およびR_2は、それぞれ独立して、ＨまたはＯＨであり；
R_3、R_6、およびR_7は、それぞれＨであり；
R_4およびR_5は、それぞれ独立して、ＨまたはＯＨであり；
R_8は、ＯＨ、NH_2、ＯR$_C$、またはＮＨR$_C$であり；
R_9は、ＨまたはＯＨであり；ならびに
式中、ＸおよびR$_C$は、上記で定義したとおりである。

【００４６】

いくつかの実施形態では、リンカーＬと化学部分Ｚは、Ｌ－Ｚとしてまとめて、

【化１５】

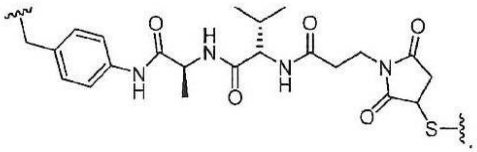


である。

【００４７】

いくつかの実施形態では、Ｌ－Ｚは、

【化１６】

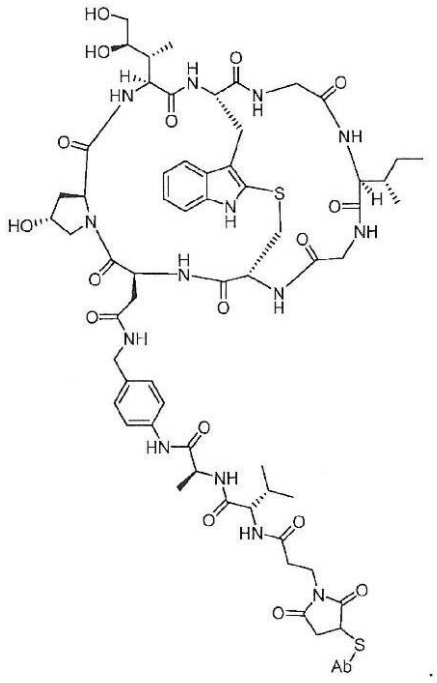


である。

【００４８】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ－Ａｂは、

【化１７】

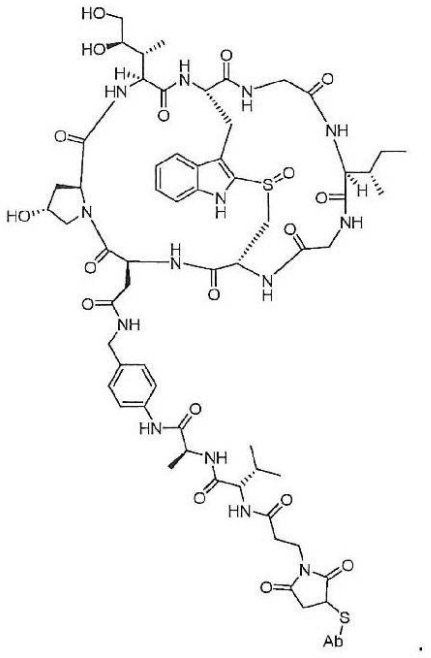


である。

【００４９】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ－Ａｂは、

【化１８】

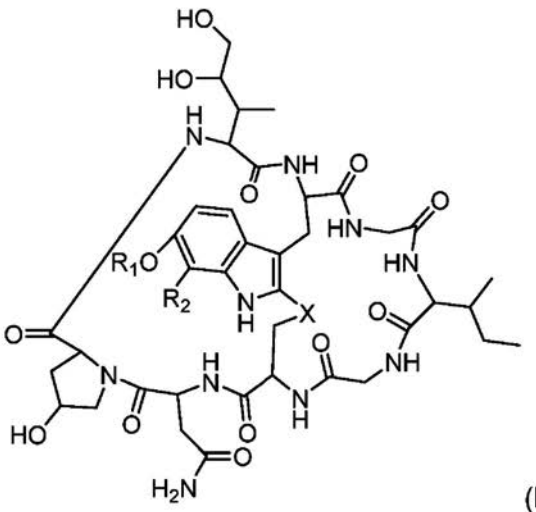


である。

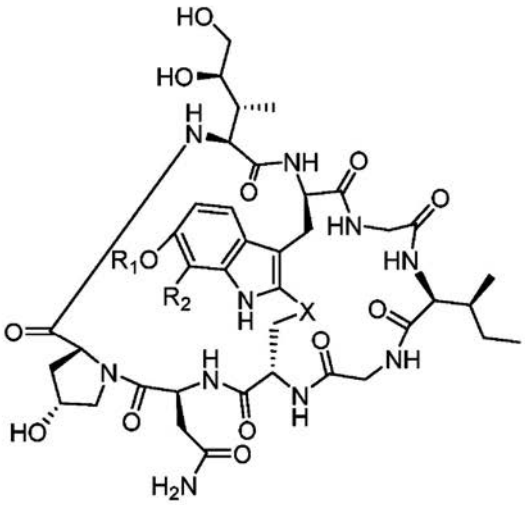
【００５０】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＩ）、式（ＩＩＡ）、または式（ＩＩＢ）で表される：

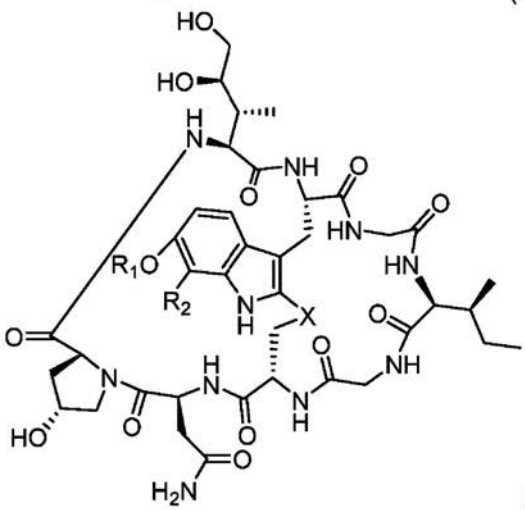
【化１９】



(II),



(IIA), または



(IIB),

［式中、Ｘは、Ｓ、ＳＯ、またはＳＯ$_2$であり；
Ｒ$_1$はＨであるか、リンカー上に存在する反応性置換基と抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分Ｚを介して、前記抗体またはその抗原結合フラグメントに共有結合しているリンカーであり；ならびに
Ｒ$_2$はＨであるか、リンカー上に存在する反応性置換基と抗体またはその抗原結合フラ

グメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分Ｚを介して、前記抗体またはその抗原結合フラグメントに共有結合しているリンカーであり；

ここで、R_1がＨである場合、R_2は前記リンカーであり、R_2がＨである場合、R_1は前記リンカーである］。

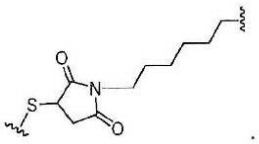
【００５１】

いくつかの実施形態では、リンカーは、－（ＣＨ）$_{2\ n}$－単位を含み、ここでｎは２～６の整数である。

【００５２】

いくつかの実施形態では、R_1はリンカーであり、R_2はＨであり、リンカーおよび化学部分は、Ｌ－Ｚとしてまとめて、

【化２０】

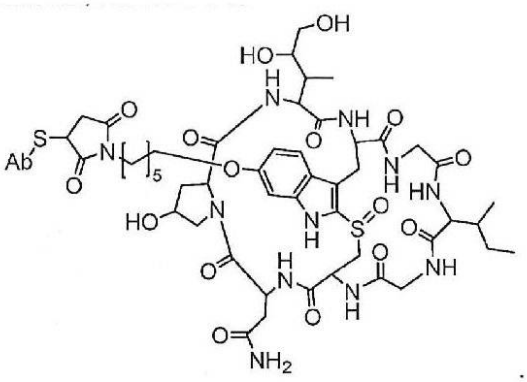


である。

【００５３】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ－Ａｂは、

【化２１】

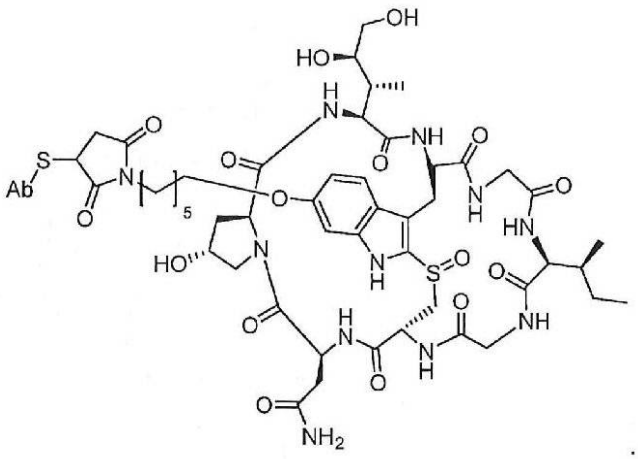


である。

【００５４】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ－Ａｂは、

【化２２】

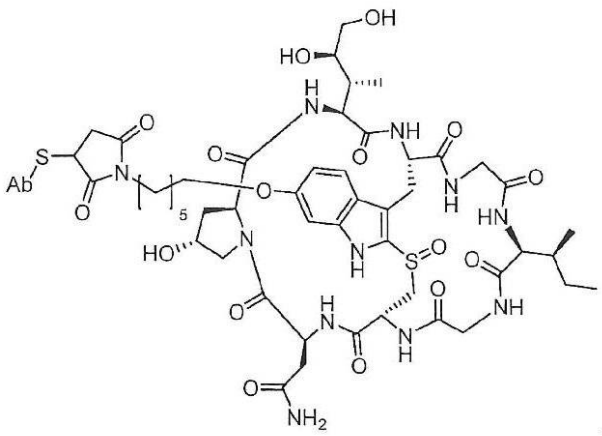


である。

【００５５】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ－Ａｂは、

【化２３】



である。

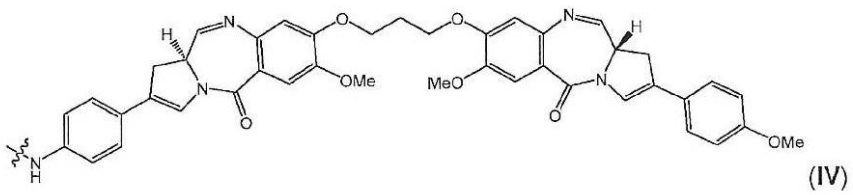
【００５６】

上記態様のいずれかのいくつかの実施形態では、細胞毒素は、ＤＭ１およびＤＭ４からなる群から選択されるメイタンシノイドである。いくつかの実施形態では、細胞毒素は、モノメチルアウリスタチンＥおよびモノメチルアウリスタチンＦからなる群から選択されるアウリスタチンである。いくつかの実施形態では、細胞毒素は、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、およびイダルビシンからなる群から選択されるアントラサイクリンである。

【００５７】

いくつかの実施形態では、細胞毒素は、式（ＩＶ）で表されるピロロベンゾジアゼピン二量体である：

【化２４】



(IV)

【００５８】

いくつかの実施形態では、細胞毒素は、マレイミドカプロイルリンカーを介して、抗体またはその抗原結合フラグメントにコンジュゲートされている。

【００５９】

いくつかの実施形態では、細胞毒素は、モノメチルアウリスタチンＥおよびモノメチルアウリスタチンＦからなる群から選択されるアウリスタチンである。

【００６０】

いくつかの実施形態では、細胞毒素は、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、およびイダルビシンからなる群から選択されるアントラサイクリンである。

【００６１】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、患者への投与後にＴ細胞またはＮＫ細胞（例えば、ＣＤ２＋Ｔ細胞またはＣＤ２＋ＮＫ細胞）などの免疫細

胞に取り込まれる。例えば、抗体またはその抗原結合フラグメントは、受容体媒介性エンドサイトーシスによって（例えば、細胞表面ＣＤ２への結合時に）Ｔ細胞に取り込まれ得る。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントに共有結合した細胞毒素は、化学的切断（例えば、本明細書に記載のリンカーの酵素的または非特異的切断）により細胞内に放出され得る。細胞毒素は、次いで、造血幹細胞移植治療の前に内因性免疫細胞（例えば、ＣＤ２＋Ｔ細胞またはＣＤ２＋ＮＫ細胞）の死を促進するように、その細胞内標的（とりわけ、ＲＮＡポリメラーゼ、有糸分裂紡錘体装置、核ＤＮＡ、リボソームＲＮＡ、トポイソメラーゼなど）にアクセスし得る。

【００６２】

いくつかの実施形態では、抗体、その抗原結合フラグメント、または抗体－薬物コンジュゲートは、Ｔ細胞またはＮＫ細胞（例えば、ＣＤ２＋Ｔ細胞またはＣＤ２＋ＮＫ細胞）などの免疫細胞の壊死を促進することができる。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、患者への投与時に、１つ以上の補体タンパク質、ＮＫ細胞、マクロファージ、好中球、および／または好酸球を免疫細胞にリクルートすることによって、移植治療の前に内因性免疫細胞（例えば、ＣＤ２＋Ｔ細胞またはＣＤ２＋ＮＫ細胞）の死を促進し得る。

【００６３】

いくつかの実施形態では、造血幹細胞を含む自己移植片が患者に投与される。例えば、自己造血幹細胞は、造血幹細胞移植治療を必要とする患者などの患者から除去され得、その後、該細胞を患者に投与して（例えば、注入して）、造血系列の１つ以上の細胞型を再増殖させることができる。取り出された造血幹細胞は、例えば、ｅｘ　ｖｉｖｏで１時間以上、１日以上、または１週間以上維持した後、対象に新たに再注入され得る。例えば、取り出された造血幹細胞は、患者からの取り出し後、１時間～約１週間、１時間～約７２時間、約１時間～約４８時間、または約１時間～約２４時間で患者に再注入され得る。いくつかの実施形態では、取り出された造血幹細胞は、患者への再注入の前に、長期間保存のために凍結される。例えば、取り出された造血幹細胞は、患者への再注入の前に、約１週間～約１年間、またはそれ以上の間、凍結および凍結保存され得る。

【００６４】

いくつかの実施形態では、造血幹細胞を含む同種移植片が患者に投与される。例えば、同種造血幹細胞は、患者に関してＨＬＡ適合であるドナーなどのドナー、例えば、患者の密接に関連する家族のメンバーから除去され得る。いくつかの実施形態では、同種造血幹細胞は、患者に関してＨＬＡ不適合である。同種造血幹細胞のドナーからの取り出し後、該細胞を続いて患者に投与して（例えば、注入して）、造血系列の１つ以上の細胞型を再増殖させることができる。取り出された造血幹細胞は、例えば、ｅｘ　ｖｉｖｏで１時間以上、１日以上、または１週間以上維持した後、対象に新たに再注入され得る。例えば、取り出された造血幹細胞は、ドナーからの取り出し後、１時間～約１週間、１時間～約７２時間、約１時間～約４８時間、または約１時間～約２４時間で患者に再注入され得る。いくつかの実施形態では、取り出された造血幹細胞は、患者への注入の前に、長期間保存のために凍結される。例えば、取り出された造血幹細胞は、患者への注入の前に、約１週間～約１年間、またはそれ以上の間、凍結および凍結保存され得る。

【００６５】

いくつかの実施形態では、造血幹細胞を含む移植片は、抗ＣＤ２抗体、その抗原結合フラグメント、または抗体－薬物コンジュゲートの濃度が患者の血液から実質的に除去された後に、患者に投与される。

【００６６】

いくつかの実施形態では、造血幹細胞を含む移植片は、抗ＣＤ２抗体、その抗原結合フラグメント、または抗体－薬物コンジュゲートの濃度が患者の血液から実質的に除去されてから約１時間～約７日（例えば、約６時間～約３日、約１２時間～約３６時間、または約２４時間）後に患者に投与される

【００６７】

いくつかの実施形態では、前記造血幹細胞またはその子孫は、前記造血幹細胞の前記患者への移植から約２日以上（例えば、約２日～約５日、約２日～約７日、約２日～約２０日、約２日～約３０日、例えば、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、約７日、約８日、約９日、約１０日、約１１日、約１２日、約１３日、約１４日、約１５日、約１６日、約１７日、約１８日、約１９日、約２０日、約２１日、約２２日、約２３日、約２４日、約２５日、約２６日、約２７日、約２８日、約２９日、約３０日、またはそれ以上）経過した後、造血幹細胞としての機能的ポテンシャルを維持する。

【００６８】

いくつかの実施形態では、前記造血幹細胞またはその子孫は、前記造血幹細胞の前記患者への移植後、骨髄などの造血組織に局在することができ、かつ／または血球新生を再確立することができる。

【００６９】

いくつかの実施形態では、前記造血幹細胞は、前記患者に移植されると、巨核球、栓球（ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｅｓ）、血小板（ｐｌａｔｅｌｅｔｓ）、赤血球、マスト細胞、骨髄芽球、好塩基球、好中球、好酸球、ミクログリア、顆粒球、単球、破骨細胞、抗原提示細胞、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、Ｔリンパ球、およびＢリンパ球からなる群から選択される細胞集団の回復を引き起こす。

【００７０】

いくつかの実施形態では、患者は癌を患っている。前記癌は、血液癌またはある種の白血病、例えば急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、または慢性リンパ性白血病であり得る。

【００７１】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２＋細胞は癌細胞を含む。

【００７２】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ２抗体、その抗原結合フラグメント、または抗体－薬物コンジュゲートは、患者における癌細胞を枯渇させる。例えば、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、患者における癌細胞の約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、または実質的にすべてを枯渇させ得る。

【００７３】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ２抗体、その抗原結合フラグメント、または抗体－薬物コンジュゲートは、患者における血液癌細胞（例えば、白血病細胞）を枯渇させる。いくつかの実施形態では、前記血液癌細胞は、急性骨髄性白血病細胞、急性リンパ性白血病細胞、慢性骨髄性白血病細胞、または慢性リンパ性白血病細胞である。いくつかの実施形態では、前記血液癌細胞は、巨核球、栓球（ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｅｓ）、血小板（ｐｌａｔｅｌｅｔｓ）、赤血球、マスト細胞、骨髄芽球、好塩基球、好中球、好酸球、ミクログリア、顆粒球、単球、破骨細胞、抗原提示細胞、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、Ｔリンパ球、またはＢリンパ球である。

【００７４】

いくつかの実施形態では、ＣＤ２＋細胞の集団は、ＣＤ２＋Ｔ細胞および／またはＣＤ２＋ＮＫ細胞などの免疫細胞を含む。

【００７５】

上記の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、本方法は、そうでなければ造血幹細胞移植片と交差反応する免疫細胞の集団によって引き起こされ得る（例えば、造血幹細胞移植片によって発現される非自己ＭＨＣ抗原と交差反応することによって）造血幹細胞移植の拒絶の可能性を防止または低減するために、例えば造血幹細胞移植治療の前に、患者における免疫細胞の集団を枯渇させることなどによって、１つ以上の障害を処置するために使用される。移植後、造血幹細胞は、患者における欠乏細胞型、または積極的に死滅されているか、もしくは例えば化学療法的方法によって死滅された細胞型を補充するように、生産的造血を確立し得る。例えば、患者は、幹細胞障害を患っている患者であり得る。

いくつかの実施形態では、患者は、鎌状赤血球貧血、サラセミア、ファンコニ貧血、再生不良性貧血、およびウィスコット・アルドリッチ症候群などの異常ヘモグロビン症障害を患っている。患者は、先天性免疫不全障害または後天性免疫不全障害（例えば、ヒト免疫不全ウイルス性もしくは後天性免疫不全症候群）などの免疫不全障害を患っている場合がある。いくつかの実施形態では、患者は、糖原蓄積症、ムコ多糖症、ゴーシェ病、ハーラー病、スフィンゴリピドーシス、および異染性白質ジストロフィーなどの代謝障害を患っている。いくつかの実施形態では、患者は、アデノシンデアミナーゼ欠損症および重症複合免疫不全、高免疫グロブリンＭ症候群、チェディアック・東病、遺伝性リンパ組織球増殖症、大理石骨病、骨形成不全症、貯蔵病、サラセミアメジャー、全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、および若年性関節リウマチからなる群から選択される障害を患っている。いくつかの実施形態では、患者は、強皮症、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、およびＩ型糖尿病などの自己免疫疾患を患っている。いくつかの実施形態では、患者は、血液癌などの癌または骨髄増殖性疾患を患っている。いくつかの実施形態では、患者は、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、または非ホジキンリンパ腫を患っている。いくつかの実施形態では、患者は骨髄異形成症候群などの骨髄異形成疾患を患っている。

【００７６】

上記態様のいずれかのいくつかの実施形態では、本方法は、患者におけるＣＤ２＋癌細胞の集団を枯渇させる抗体、その抗原結合フラグメント、もしくはそれらのコンジュゲートを投与すること、および／または、そうでなければ造血幹細胞移植片と交差反応する（例えば、造血幹細胞移植片によって発現される非自己ＭＨＣ抗原と交差反応する）免疫細胞の集団によって引き起こされ得る造血幹細胞移植の拒絶の可能性を防止または低減するように、造血幹細胞移植治療前に抗体もしくはその抗原結合フラグメントを投与することによって、ＣＤ２＋細胞で特徴付けられる癌（例えば、ＣＤ２＋細胞で特徴付けられる白血病）などの癌を直接処置するために使用される。後者の場合、移植は、例えば、癌細胞を根絶する過程の間に枯渇した細胞の集団を後で再構築し得る。癌は、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、または非ホジキンリンパ腫などの血液癌であり得る。

【００７７】

上記態様のいずれかのいくつかの実施形態では、本方法は、例えば、ＣＤ２＋自己免疫細胞の集団（例えば、自己反応性ＣＤ２＋Ｔ細胞および／またはＮＫ細胞の集団）を枯渇させるように抗ＣＤ２抗体、その抗原結合フラグメント、もしくはそれらのコンジュゲートを投与すること、および／または、そうでなければ造血幹細胞移植片と交差反応する（例えば、造血幹細胞移植片によって発現される非自己ＭＨＣ抗原と交差反応する）免疫細胞の集団によって引き起こされ得る造血幹細胞移植の拒絶の可能性を防止または低減するように、造血幹細胞移植治療前に抗ＣＤ２抗体、その抗原結合フラグメント、もしくはそれらのコンジュゲートを投与することによって、自己免疫疾患を処置するために使用される。後者の場合、移植は、例えば、自己免疫細胞を根絶する過程の間に枯渇した細胞の集団を後で再構築し得る。自己免疫疾患は、例えば、以下であり得る：強皮症、多発性硬化症（ＭＳ）、ヒト全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、関節リウマチ（ＲＡ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、処置中の乾癬（ｔｒｅａｔｉｎｇ　ｐｓｏｒｉａｓｉｓ）、Ｉ型真性糖尿病（Ｉ型糖尿病）、急性散在性脳脊髄炎（ＡＤＥＭ）、アジソン病、汎発性脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群（ＡＰＳ）、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患（ＡＩＥＤ）、自己免疫性リンパ増殖症候群（ＡＬＰＳ）、自己免疫性卵巣炎、バロー病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、シャーガス病、慢性疲労免疫機能障害症候群（ＣＦＩＤＳ）、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、クローン病、瘢痕性類天疱瘡、セリアックスプルー・疱疹状皮膚炎、寒冷凝集素症、クレスト症候群、デゴス病、円板状エリテマトーデス、自律神経失調症、子宮内膜症、本態性混合型クリオグロブリン血症、線維筋痛症・線維筋炎、グッドパスチャー症候群、グレ

ーブス病、ギランバレー症候群（ＧＢＳ）、橋本甲状腺炎、化膿性汗腺炎、特発性および／または急性型血小板減少性紫斑病、特発性肺線維症、ＩｇＡニューロパチー、間質性膀胱炎、若年性関節炎、川崎病、扁平苔癬、ライム病、メニエール病、混合性結合組織病（ＭＣＴＤ）、重症筋無力症、神経性筋強直症、オプソクローヌス・ミオクローヌス運動失調（ＯＭＳ）、視神経炎、オード甲状腺炎、尋常性天疱瘡、悪性貧血、多発性軟骨炎、多発性筋炎および皮膚筋炎、原発性胆汁性肝硬変、結節性多発性動脈炎、多腺性症候群、リウマチ性多発筋痛症、原発性無ガンマグロブリン血症、レイノー現象、ライター症候群、リウマチ熱、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、全身硬直症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎（「巨細胞性動脈炎」としても知られている）、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、血管炎、白斑、外陰部痛（「外陰部前庭炎」）、ならびにウェゲナー肉芽腫症。

【００７８】

したがって、上記の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、本発明は、鎌状赤血球貧血、サラセミア、ファンコニ貧血、再生不良性貧血、およびウィスコット・アルドリッチ症候群などの異常ヘモグロビン症障害を処置する方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、本発明は、先天性免疫不全障害または後天性免疫不全障害（例えば、ヒト免疫不全ウイルス性もしくは後天性免疫不全症候群）などの免疫不全障害を処置する方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、本発明は、糖原蓄積症、ムコ多糖症、ゴーシェ病、ハーラー病、スフィンゴリピドーシス、および異染性白質ジストロフィーなどの代謝障害を処置する方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、本発明は、アデノシンデアミナーゼ欠損症および重症複合免疫不全、高免疫グロブリンＭ症候群、チェディアック・東病、遺伝性リンパ組織球増殖症、大理石骨病、骨形成不全症、貯蔵病、サラセミアメジャー、全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、および若年性関節リウマチからなる群より選択される障害を処置する方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、本発明は、強皮症、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、およびＩ型糖尿病などの自己免疫疾患を処置する方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、本発明は、血液癌などの癌または骨髄増殖性疾患を処置する方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、本発明は、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、または非ホジキンリンパ腫を処置する方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、患者は、骨髄異形成症候群などの骨髄異形成疾患を患っている。これらの実施形態では、本方法は、患者に、ＣＤ２に結合する抗体、その抗原結合フラグメント、またはそれらのコンジュゲート、例えば、本発明のいずれかの態様または実施形態の抗体、その抗原結合フラグメント、またはそれらのコンジュゲートを投与する工程を含み得る。本方法は、例えば、本発明のいずれかの態様または実施形態の方法に従って、患者に、造血幹細胞移植片を投与する工程をさらに含み得る。

【００７９】

同様に、上記態様のいずれかのいくつかの実施形態では、本発明は、ＣＤ２＋細胞で特徴付けられる癌（例えば、ＣＤ２＋細胞で特徴付けられる白血病）などの癌を直接処置する方法を提供する。これらの実施形態では、本方法は、患者に、本明細書に記載のものなどのＣＤ２に結合する抗体、その抗原結合フラグメント、またはそれらのコンジュゲートを投与する工程を含み得る。癌は、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、または非ホジキンリンパ腫などの血液癌であり得る。

【００８０】

さらに、上記の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、本発明は、以下などの自己免疫疾患を処置する方法を提供する：ＭＳ、ＳＬＥ、ＲＡ、ＩＢＤ、乾癬、Ｉ型糖尿病、ＡＤＥＭ、アジソン病、汎発性脱毛症、強直性脊椎炎、ＡＰＳ、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、ＡＩＥＤ、ＡＬＰＳ、自己免疫性卵巣炎、バロー病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、シャーガス病、ＣＦＩＤＳ、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、クローン病、瘢痕性類天疱瘡、セリアックスプルー・疱疹状皮膚炎、寒冷凝集素症、クレスト症候群、デゴス病、円板状エリテマトーデス、自律神経失調症、子宮

内膜症、本態性混合型クリオグロブリン血症、線維筋痛症・線維筋炎、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ＧＢＳ、橋本甲状腺炎、化膿性汗腺炎、特発性および／または急性型血小板減少性紫斑病、特発性肺線維症、ＩｇＡニューロパチー、間質性膀胱炎、若年性関節炎、川崎病、扁平苔癬、ライム病、メニエール病、ＭＣＴＤ、重症筋無力症、神経性筋強直症、ＯＭＳ、視神経炎、オード甲状腺炎、尋常性天疱瘡、悪性貧血、多発性軟骨炎、多発性筋炎および皮膚筋炎、原発性胆汁性肝硬変、結節性多発性動脈炎、多腺性症候群、リウマチ性多発筋痛症、原発性無ガンマグロブリン血症、レイノー現象、ライター症候群、リウマチ熱、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、全身硬直症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎（「巨細胞性動脈炎」としても知られている）、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、血管炎、白斑、外陰部痛（「外陰部前庭炎」）、ならびにウェゲナー肉芽腫症。これらの実施形態では、本方法は、患者に、本明細書に記載のものなどのＣＤ２に結合する抗体、その抗原結合フラグメント、またはそれらのコンジュゲートを投与する工程を含み得る。

【００８１】

別の態様では、本明細書に開示される組成物および方法は、ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントを特徴とし、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、毒素にコンジュゲートされている。いくつかの実施形態では、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、ハイブリドーマ細胞株ＡＴＣＣ　ＨＢ　１１４２３によって産生される。いくつかの実施形態では、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、ハイブリドーマ細胞株ＡＴＣＣ　ＨＢ　１１４２３によって産生された抗体またはその抗原結合フラグメントへのＣＤ２の結合を競合的に阻害する。いくつかの実施形態では、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のＣＤＲを含む：

アミノ酸配列ＥＹＹＭＹ（配列番号１）を有するＣＤＲ－Ｈ１；

アミノ酸配列ＲＩＤＰＥＤＧＳＩＤＹＶＥＫＦＫＫ（配列番号２）を有するＣＤＲ－Ｈ２；

アミノ酸配列ＧＫＦＮＹＲＦＡＹ（配列番号３）を有するＣＤＲ－Ｈ３；

アミノ酸配列ＲＳＳＱＳＬＬＨＳＳＧＮＴＹＬＮ（配列番号４）を有するＣＤＲ－Ｌ１；

アミノ酸配列ＬＶＳＫＬＥＳ（配列番号５）を有するＣＤＲ－Ｌ２；および

アミノ酸配列ＭＱＦＴＨＹＰＹＴ（配列番号６）を有するＣＤＲ－Ｌ３。

【００８２】

いくつかの実施形態では、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のＣＤＲを含む抗体またはその抗原結合フラグメントへのＣＤ２の結合を競合的に阻害する：

アミノ酸配列ＥＹＹＭＹ（配列番号１）を有するＣＤＲ－Ｈ１；

アミノ酸配列ＲＩＤＰＥＤＧＳＩＤＹＶＥＫＦＫＫ（配列番号２）を有するＣＤＲ－Ｈ２；

アミノ酸配列ＧＫＦＮＹＲＦＡＹ（配列番号３）を有するＣＤＲ－Ｈ３；

アミノ酸配列ＲＳＳＱＳＬＬＨＳＳＧＮＴＹＬＮ（配列番号４）を有するＣＤＲ－Ｌ１；

アミノ酸配列ＬＶＳＫＬＥＳ（配列番号５）を有するＣＤＲ－Ｌ２；および

アミノ酸配列ＭＱＦＴＨＹＰＹＴ（配列番号６）を有するＣＤＲ－Ｌ３。

【００８３】

いくつかの実施形態では、毒素にコンジュゲートされた抗ＣＤ２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、ポリクローナル抗体、ヒト化抗体またはその抗原結合フラグメント、二重特異性抗体またはその抗原結合フラグメント、二重可変免疫グロブリンドメイン、ｓｃＦｖ、ダイアボディ、トリアボディ、ナノボディ、抗体様タンパク質スキャフォールド、Ｆｖフラグメント、Ｆａｂフラグメント、$F(ab')_2$分子、およびタンデムｄｉ－ｓｃＦＶからなる群から選択される。

【００８４】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ２抗体は、ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、および

ＩｇＥからなる群から選択されるアイソタイプを有する。

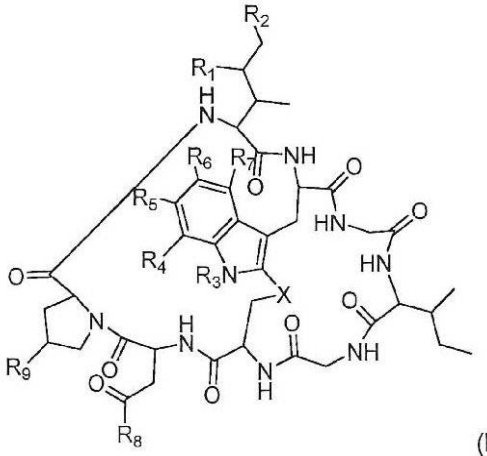
【００８５】

いくつかの実施形態では、細胞毒素にコンジュゲートされた抗体またはその抗原結合フラグメントは、式Ａｂ－Ｃｙで表され、式中、Ａｂは抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントであり、Ｃｙは細胞毒素である。いくつかの実施形態では、細胞毒素は、アマトキシン、シュードモナス外毒素Ａ、ｄｅＢｏｕｇａｎｉｎ、ジフテリア毒素、サポリン、メイタンシン、メイタンシノイド、アウリスタチン、アントラサイクリン、カリケアマイシン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアゼピン、ピロロベンゾジアゼピン二量体、インドリノベンゾジアゼピン、およびインドリノベンゾジアゼピン二量体、またはそれらのバリアントからなる群から選択される。

【００８６】

いくつかの実施形態では、細胞毒素は、α－アマニチン、β－アマニチン、γ－アマニチン、ε－アマニチン、アマニン、アマニンアミド、アマヌリン、アマヌリン酸、およびプロアマヌリンなどのアマトキシンまたはその誘導体である。いくつかの実施形態では、細胞毒素はアマトキシンであり、細胞毒素にコンジュゲートされた抗体またはその抗原結合フラグメントは、式Ａｂ－Ｚ－Ｌ－Ａｍで表され、式中、Ａｂは抗体またはその抗原結合フラグメントであり、Ｚは化学部分であり、Ｌはリンカーであり、Ａｍはアマトキシンである。いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（Ｉ）で表される：

【化２５】



(I)

［式中、R_1は、Ｈ、ＯＨ、OR_A、またはOR_Cであり；

R_2は、Ｈ、ＯＨ、OR_B、またはOR_Cであり；

R_AおよびR_Bは、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して任意に置換された５員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

R_3は、Ｈ、R_C、またはR_Dであり；

R_4は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；

R_5は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；

R_6は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；

R_7は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；

R_8は、ＯＨ、NH_2、OR_C、OR_D、NHR_C、またはNR_CR_Dであり；

R_9は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、またはOR_Dであり；

Ｘは、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、または$-SO_2-$であり；

R_Cは、－Ｌ－Ｚであり；

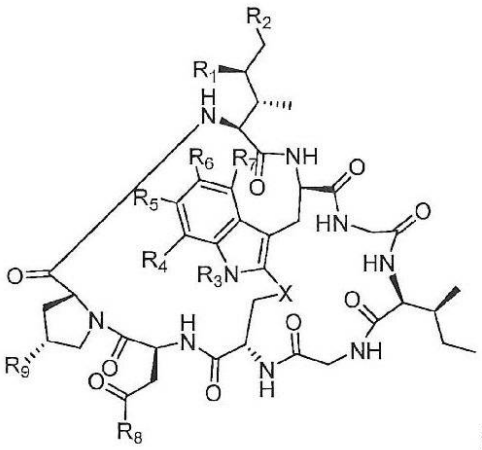
R_Dは、任意に置換されたアルキル（例えば、C_1－C_6アルキル）、任意に置換されたヘテロアルキル（例えば、C_1－C_6ヘテロアルキル）、任意に置換されたアルケニル（例えば、C_2－C_6アルケニル）、任意に置換されたヘテロアルケニル（例えば、C_2－C_6ヘテロアルケニル）、任意に置換されたアルキニル（例えば、C_2－C_6アルキニル）、任意に置換されたヘテロアルキニル（例えば、C_2－C_6ヘテロアルキニル）、任

意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｌは、任意に置換されたアルキレン（例えば、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）、任意に置換されたヘテロアルキレン（例えば、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキレン）、任意に置換されたアルケニレン（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニレン）、任意に置換されたヘテロアルケニレン（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルケニレン）、任意に置換されたアルキニレン（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニレン）、任意に置換されたヘテロアルキニレン（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルキニレン）、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、ジペプチド、－Ｃ（＝Ｏ）－、ペプチド、またはそれらの組み合わせなどのリンカーであり；ならびに
Ｚは、Ｌ上に存在する反応性置換基と、（例えば、ＣＤ２＋Ｔ細胞またはＣＤ２＋ＮＫ細胞の表面上の）ＣＤ２に結合する前記抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分である］。

【００８７】
いくつかの実施形態では、Ａｍは、ちょうど１つのＲ$_C$置換基を含む。

【００８８】
いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）で表わされる：

【化２６】



(IA)

［式中、Ｒ$_1$は、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ$_A$、またはＯＲ$_C$であり；
Ｒ$_2$は、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ$_B$、またはＯＲ$_C$であり；
Ｒ$_A$およびＲ$_B$は、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して任意に置換された５員ヘテロシクロアルキル基を形成し；
Ｒ$_3$は、Ｈ、Ｒ$_C$、またはＲ$_D$であり；
Ｒ$_4$は、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ$_C$、ＯＲ$_D$、Ｒ$_C$、またはＲ$_D$であり；
Ｒ$_5$は、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ$_C$、ＯＲ$_D$、Ｒ$_C$、またはＲ$_D$であり；
Ｒ$_6$は、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ$_C$、ＯＲ$_D$、Ｒ$_C$、またはＲ$_D$であり；
Ｒ$_7$は、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ$_C$、ＯＲ$_D$、Ｒ$_C$、またはＲ$_D$であり；
Ｒ$_8$は、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＯＲ$_C$、ＯＲ$_D$、ＮＨＲ$_C$、またはＮＲ$_C$Ｒ$_D$であり；
Ｒ$_9$は、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ$_C$、またはＯＲ$_D$であり；
Ｘは、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、または－ＳＯ$_2$－であり；
Ｒ$_C$は、－Ｌ－Ｚであり；
Ｒ$_D$は、任意に置換されたアルキル（例えば、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、任意に置換されたヘテロアルキル（例えば、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル）、任意に置換されたアルケニル（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、任意に置換されたヘテロアルケニル（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルケニル）、任意に置換されたアルキニル（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニ

ル）、任意に置換されたヘテロアルキニル（例えば、C_2－C_6ヘテロアルキニル）、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；

Ｌは、任意に置換されたアルキレン（例えば、C_1－C_6アルキレン）、任意に置換されたヘテロアルキレン（例えば、C_1－C_6ヘテロアルキレン）、任意に置換されたアルケニレン（例えば、C_2－C_6アルケニレン）、任意に置換されたヘテロアルケニレン（例えば、C_2－C_6ヘテロアルケニレン）、任意に置換されたアルキニレン（例えば、C_2－C_6アルキニレン）、任意に置換されたヘテロアルキニレン（例えば、C_2－C_6ヘテロアルキニレン）、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、ジペプチド、－Ｃ（＝Ｏ）－、ペプチド、またはそれらの組み合わせなどのリンカーであり；

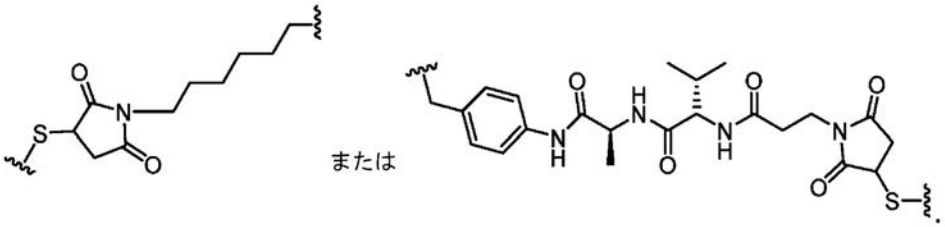
Ｚは、Ｌ上に存在する反応性置換基と、（例えば、ＣＤ２＋Ｔ細胞またはＣＤ２＋ＮＫ細胞の表面上の）ＣＤ２に結合する前記抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分であり；ならびに

式中、Ａｍは、ちょうど１つのR_C置換基を含む］。

【００８９】

いくつかの実施形態では、リンカーＬと化学部分Ｚは、Ｌ－Ｚとしてまとめて、

【化２７】

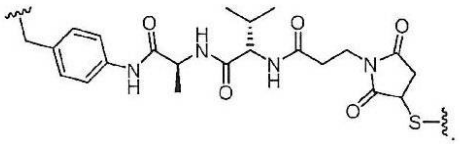


である。

【００９０】

いくつかの実施形態では、Ｌ－Ｚは、

【化２８】

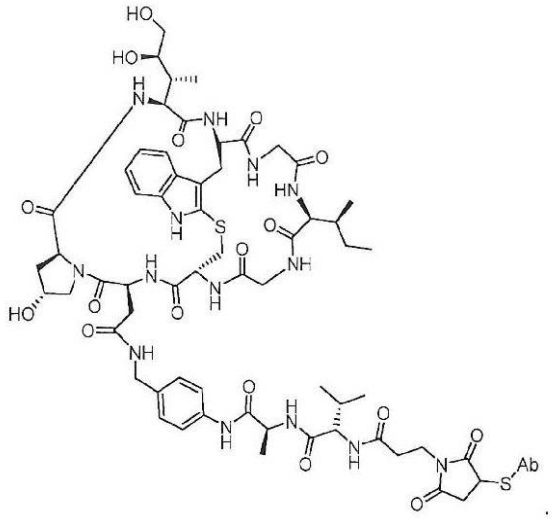


である。

【００９１】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ－Ａｂは、

【化２９】

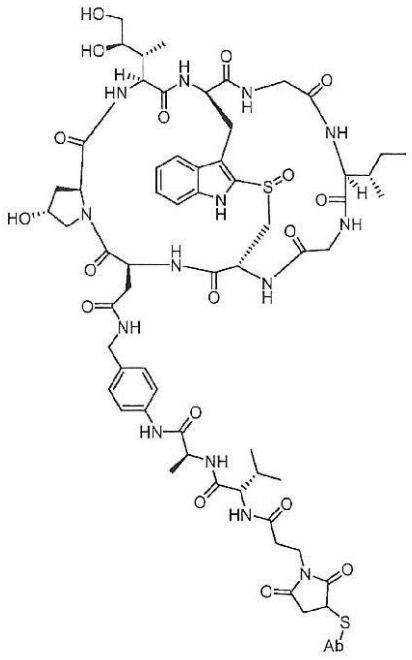


である。

【００９２】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ－Ａｂは、

【化３０】

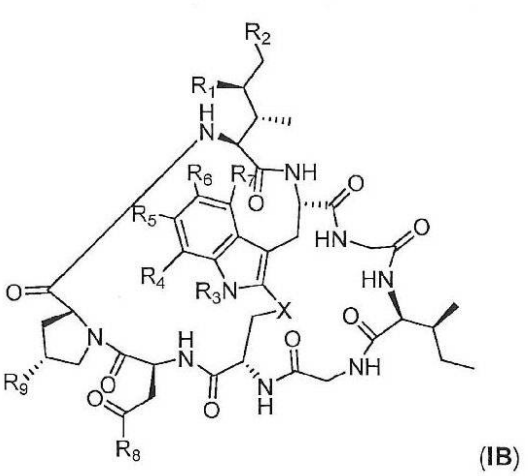


である。

【００９３】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＢ）で表わされる：

【化３１】



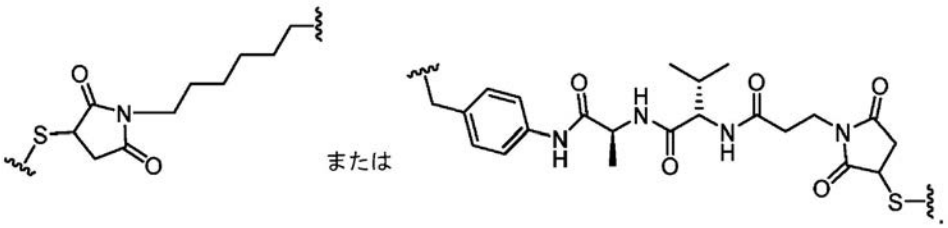
(IB)

［式中、R_1は、Ｈ、ＯＨ、OR_A、またはOR_Cであり；
R_2は、Ｈ、ＯＨ、OR_B、またはOR_Cであり；
R_AおよびR_Bは、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して任意に置換された５員ヘテロシクロアルキル基を形成し；
R_3は、Ｈ、R_C、またはR_Dであり；
R_4は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_5は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_6は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_7は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_8は、ＯＨ、NH_2、OR_C、OR_D、NHR_C、またはNR_CR_Dであり；
R_9は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、またはOR_Dであり；
Ｘは、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、または$-SO_2-$であり；
R_Cは、－Ｌ－Ｚであり；
R_Dは、任意に置換されたアルキル（例えば、C_1-C_6アルキル）、任意に置換されたヘテロアルキル（例えば、C_1-C_6ヘテロアルキル）、任意に置換されたアルケニル（例えば、C_2-C_6アルケニル）、任意に置換されたヘテロアルケニル（例えば、C_2-C_6ヘテロアルケニル）、任意に置換されたアルキニル（例えば、C_2-C_6アルキニル）、任意に置換されたヘテロアルキニル（例えば、C_2-C_6ヘテロアルキニル）、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；
Ｌは、任意に置換されたアルキレン（例えば、C_1-C_6アルキレン）、任意に置換されたヘテロアルキレン（例えば、C_1-C_6ヘテロアルキレン）、任意に置換されたアルケニレン（例えば、C_2-C_6アルケニレン）、任意に置換されたヘテロアルケニレン（例えば、C_2-C_6ヘテロアルケニレン）、任意に置換されたアルキニレン（例えば、C_2-C_6アルキニレン）、任意に置換されたヘテロアルキニレン（例えば、C_2-C_6ヘテロアルキニレン）、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、ジペプチド、－Ｃ（＝Ｏ）－、ペプチド、またはそれらの組み合わせなどのリンカーであり；
Ｚは、Ｌ上に存在する反応性置換基と、（例えば、ＣＤ２＋Ｔ細胞またはＣＤ２＋ＮＫ細胞の表面上の）ＣＤ２に結合する前記抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分であり；ならびに
式中、Ａｍは、ちょうど１つのR_C置換基を含む］。

【００９４】

いくつかの実施形態では、リンカーＬと化学部分Ｚは、Ｌ－Ｚとしてまとめて、

【化３２】

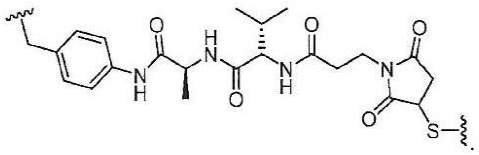


である。

【００９５】

いくつかの実施形態では、Ｌ－Ｚは、

【化３３】

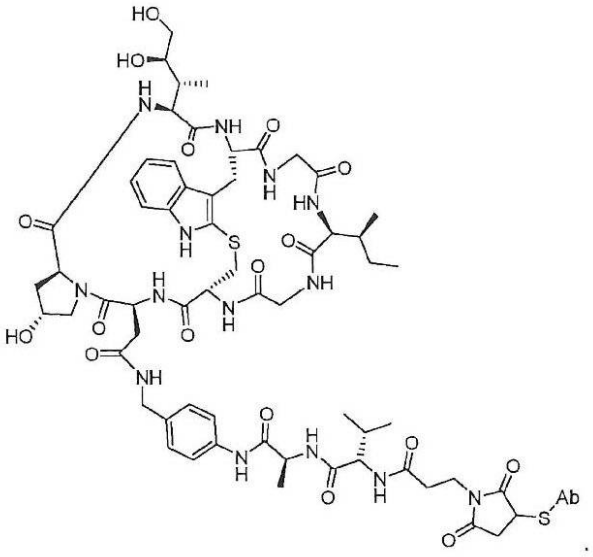


である。

【００９６】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ－Ａｂは、

【化３４】

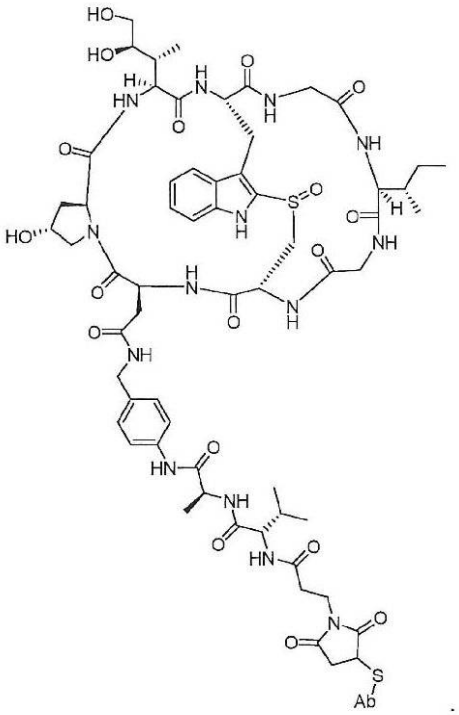


である。

【００９７】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ－Ａｂは、

【化３５】

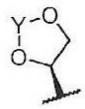


である。

【００９８】

いくつかの実施形態では、R_AおよびR_Bは、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して以下の式の５員ヘテロシクロアルキル基を形成する：

【化３６】



［式中、Ｙは、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ$_E$）－、または－Ｃ（Ｒ$_E$Ｒ$_{E'}$）－であり、R_Eおよび$R_{E'}$は、それぞれ独立して、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルケニレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルキニレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたシクロアルキレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたアリーレン－Ｒ$_C$、または任意に置換されたヘテロアリーレン－Ｒ$_C$である］。

【００９９】

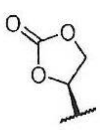
いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）または式（ＩＢ）で表され、

式中、R_1は、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ$_A$、またはＯＲ$_C$であり；

R_2は、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ$_B$、またはＯＲ$_C$であり；

R_AおよびR_Bは、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して以下を形成し：

【化３７】

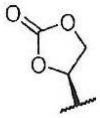


R_3は、HまたはR_Cであり；
R_4は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_5は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_6は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_7は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；
R_8は、OH、NH_2、OR_C、またはNHR_Cであり；
R_9は、HまたはOHであり；ならびに
式中、X、R_C、およびR_Dは、それぞれ上記で定義したとおりである。

【０１００】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）または式（ＩＢ）で表され、
式中、R_1は、H、OH、OR_A、またはOR_Cであり；
R_2は、H、OH、OR_B、またはOR_Cであり；
R_AおよびR_Bは、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して以下を形成し：

【化３８】

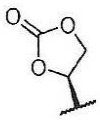


R_3は、HまたはR_Cであり；
R_4およびR_5は、それぞれ独立して、H、OH、OR_C、R_C、またはOR_Dであり；
R_6およびR_7は、それぞれHであり；
R_8は、OH、NH_2、OR_C、またはNHR_Cであり；
R_9は、HまたはOHであり；ならびに
式中、XおよびR_Cは、上記で定義したとおりである。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、Ａｍは、式（ＩＡ）または式（ＩＢ）で表され、
式中、R_1は、H、OH、またはOR_Aであり；
R_2は、H、OH、またはOR_Bであり；
R_AおよびR_Bは、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して以下を形成し：

【化３９】

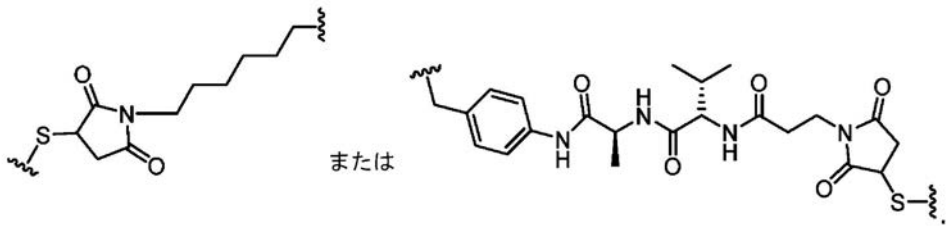


R_3、R_4、R_6、およびR_7は、それぞれHであり；
R_5はOR_Cであり；
R_8は、OHまたはNH_2であり；
R_9は、HまたはOHであり；ならびに
式中、XおよびR_Cは、上記で定義したとおりである。

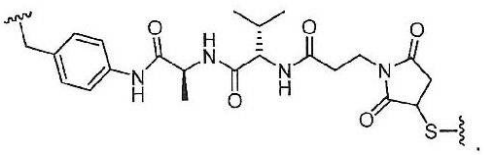
【０１０２】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）または式（ＩＢ）で表され、
式中、R_1およびR_2は、それぞれ独立して、HまたはOHであり；
R_3はR_Cであり；
R_4、R_6、およびR_7は、それぞれHであり；
R_5はH、OH、またはOC_1－C_6アルキルであり；

R_8は、ＯＨまたはNH_2であり；
R_9は、ＨまたはＯＨであり；ならびに
式中、ＸおよびR$_C$は、上記で定義したとおりである。
【０１０３】
いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）または式（ＩＢ）で表され、
式中、R_1およびR_2は、それぞれ独立して、ＨまたはＯＨであり；
R_3、R_6、およびR_7は、それぞれＨであり；
R_4およびR_5は、それぞれ独立して、Ｈ、ＯＨ、OR_C、またはR_Cであり；
R_8は、ＯＨまたはNH_2であり；
R_9は、ＨまたはＯＨであり；ならびに
式中、ＸおよびR$_C$は、上記で定義したとおりである。
【０１０４】
いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）または式（ＩＢ）で表され、
式中、R_1およびR_2は、それぞれ独立して、ＨまたはＯＨであり；
R_3、R_6、およびR_7は、それぞれＨであり；
R_4およびR_5は、それぞれ独立して、ＨまたはＯＨであり；
R_8は、ＯＨ、NH_2、OR_C、またはNHR_Cであり；
R_9は、ＨまたはＯＨであり；ならびに
式中、ＸおよびR$_C$は、上記で定義したとおりである。
【０１０５】
いくつかの実施形態では、リンカーＬと化学部分Ｚは、Ｌ－Ｚとしてまとめて、
【化４０】

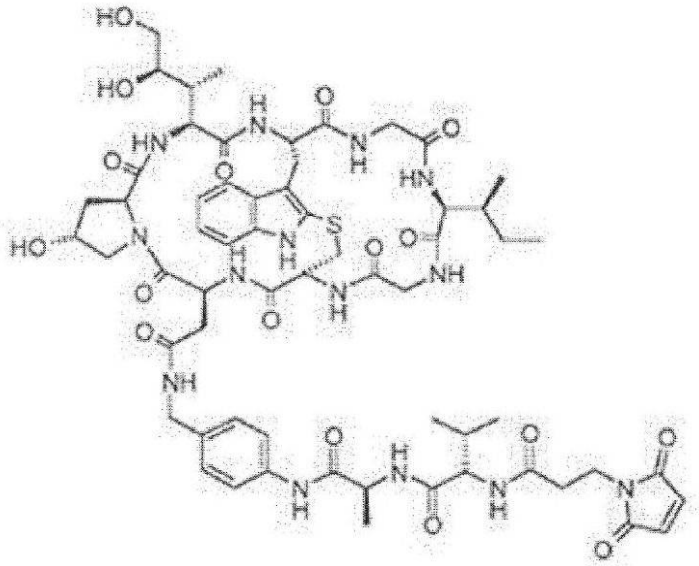


である。
【０１０６】
いくつかの実施形態では、Ｌ－Ｚは、
【化４１】



である。
【０１０７】
いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ前駆体は、

【化４２】

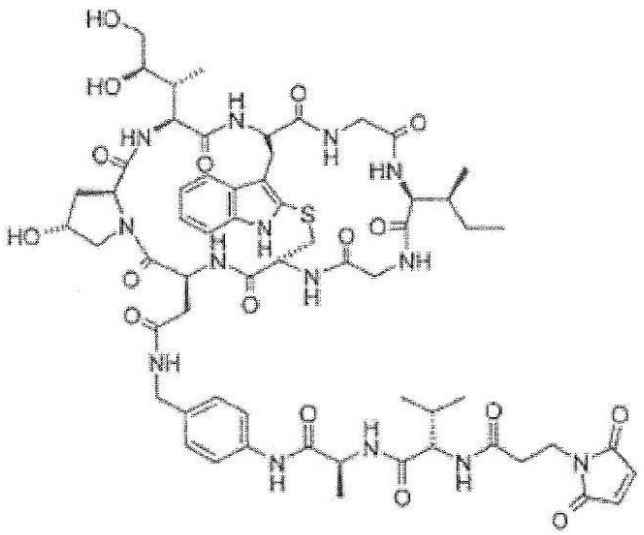


であり、ここで、マレイミドは、抗体中のシステイン上にあるチオール基と反応する。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ前駆体は、

【化４３】

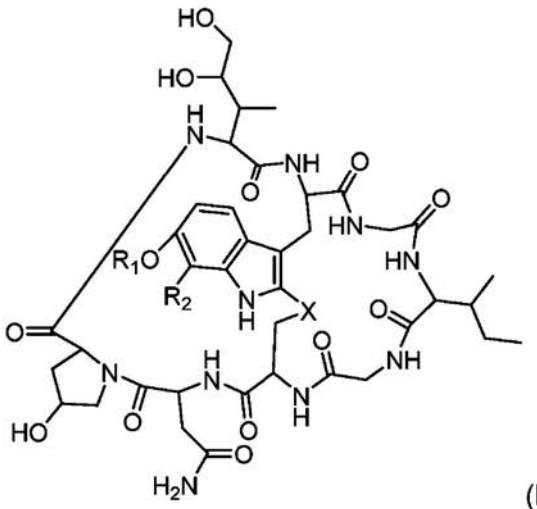


であり、ここで、マレイミドは、抗体中のシステイン上にあるチオール基と反応する。

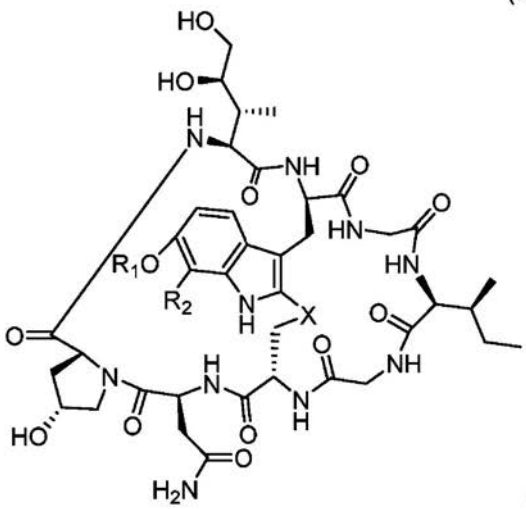
【０１０９】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＩ）、式（ＩＩＡ）、または式（ＩＩＢ）で表される：

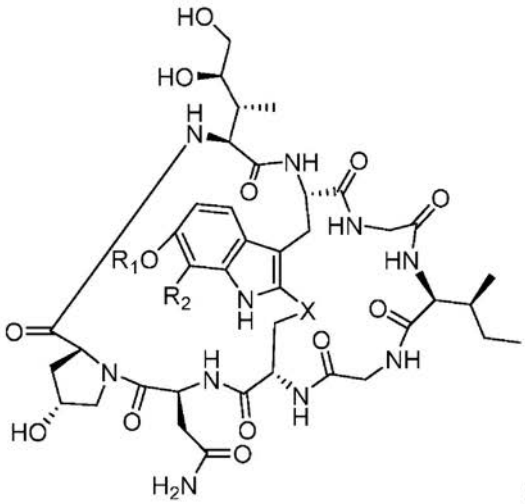
【化４４】



(II),



(IIA), または



(IIB),

［式中、Ｘは、Ｓ、ＳＯ、またはＳＯ$_2$であり；
Ｒ$_1$はＨであるか、リンカー上に存在する反応性置換基と抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分Ｚを介して、前記抗体またはその抗原結合フラグメントに共有結合しているリンカーであり；ならびに

R_2はＨであるか、リンカー上に存在する反応性置換基と抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分Ｚを介して、前記抗体またはその抗原結合フラグメントに共有結合しているリンカーであり；

ここで、R_1がＨである場合、R_2は前記リンカーであり、R_2がＨである場合、R_1は前記リンカーである］。

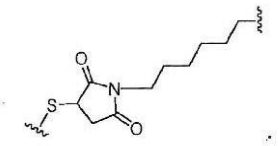
【０１１０】

いくつかの実施形態では、リンカーは、－（ＣＨ）$_{2\ n}$－単位を含み、ここでｎは２～６の整数である。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、R_1はリンカーであり、R_2はＨであり、リンカーおよび化学部分は、Ｌ－Ｚとしてまとめて、

【化４５】

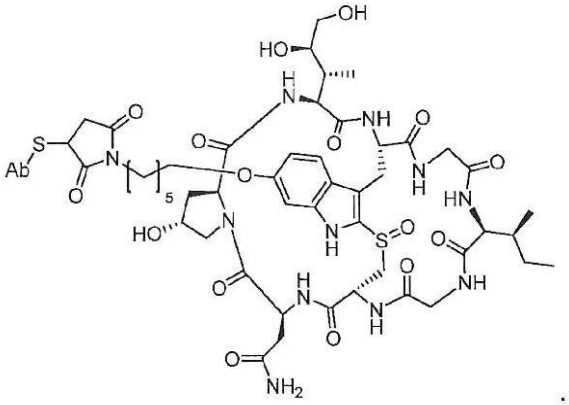


である。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、Ａｂ－Ｚ－Ｌ－Ａｍは、

【化４６】

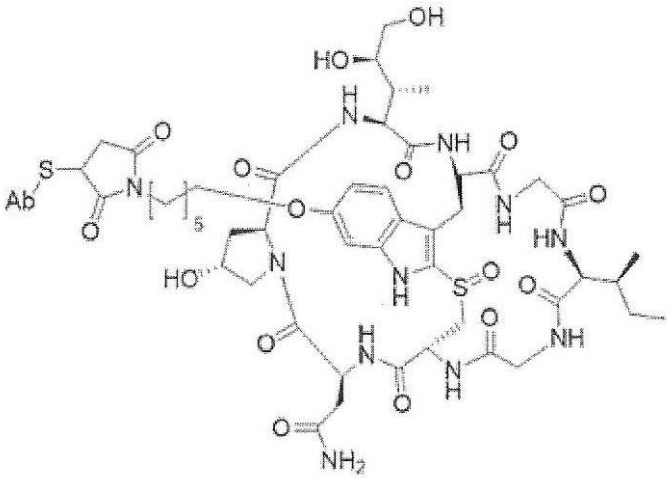


である。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、Ａｂ－Ｚ－Ｌ－Ａｍは、

【化４７】

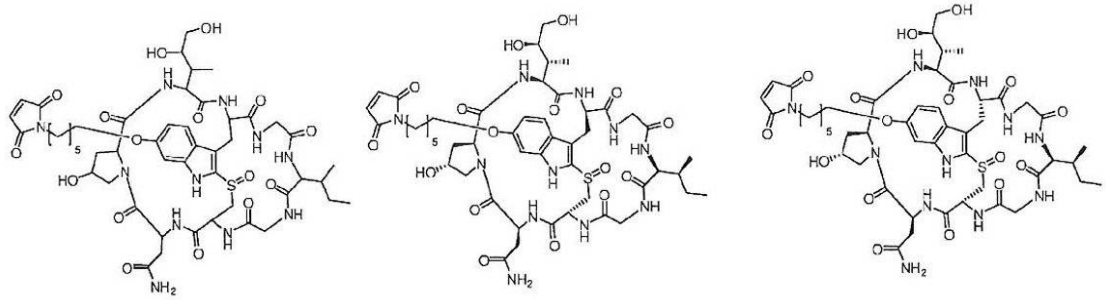


である。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ前駆体は、以下のうちの１つである：

【化４８】



上記式において、マレイミドは、抗体中のシステイン上にあるチオール基と反応する。

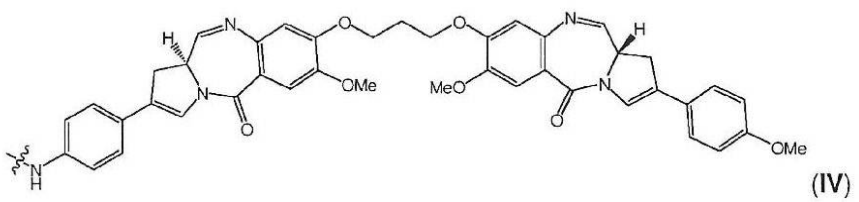
【０１１５】

いくつかの実施形態では、細胞毒素は、ＤＭ１およびＤＭ４からなる群から選択されるメイタンシノイドである。いくつかの実施形態では、細胞毒素は、モノメチルアウリスタチンＥおよびモノメチルアウリスタチンＦからなる群から選択されるアウリスタチンである。いくつかの実施形態では、細胞毒素は、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、およびイダルビシンからなる群から選択されるアントラサイクリンである。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、細胞毒素は、式（ＩＶ）で表されるピロロベンゾジアゼピン二量体である：

【化４９】



(IV)

【０１１７】

いくつかの実施形態では、細胞毒素は、マレイミドカプロイルリンカーを介して、抗体またはその抗原結合フラグメントにコンジュゲートされている。

【０１１８】
いくつかの実施形態では、細胞毒素は、モノメチルアウリスタチンＥおよびモノメチルアウリスタチンＦからなる群から選択されるアウリスタチンである。
【０１１９】
いくつかの実施形態では、細胞毒素は、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、およびイダルビシンからなる群から選択されるアントラサイクリンである。
【０１２０】
別の態様では、本発明は、本発明の上記の態様または実施形態のいずれかの抗体またはその抗原結合フラグメント、および薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物を特徴とする。
【０１２１】
いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ヒト患者への経皮的、皮下的、鼻腔内、静脈内、筋肉内、眼内、腫瘍内、非経口的、局所的、くも膜下腔内または脳室内投与用に製剤化される。
【図面の簡単な説明】
【０１２２】
【図１】示された抗ＣＤ２抗体またはネガティブコントロール（即ち、ｍＩｇＧ１）のそれぞれをＭＯＬＴ－４細胞（即ち、ヒトＴリンパ芽球細胞株）とインキュベートした後、フルオロフォアをコンジュゲートした抗ＩｇＧ抗体をインキュベートしたｉｎ　ｖｉｔｒｏ細胞株結合アッセイの結果を示すグラフである。シグナルはフローサイトメトリーで検出され、抗ＣＤ２抗体の濃度（ｘ軸）の関数としての幾何学的平均蛍光強度（ｙ軸）として示されている。
【図２】示された抗ＣＤ２抗体（ＲＰＡ－２．１０）またはネガティブコントロール（即ち、ｍＩｇＧ１）を初代ヒトＴ細胞とインキュベートした後、フルオロフォアをコンジュゲートした抗ＩｇＧ抗体をインキュベートしたｉｎ　ｖｉｔｒｏ初代細胞結合アッセイの結果を示すグラフである。シグナルはフローサイトメトリーで検出され、抗ＣＤ２抗体の濃度（ｘ軸）の関数としての幾何学的平均蛍光強度（ｙ軸）として示されている。
【図３】平均薬物対抗体比６（図３Ａ）または部位特異的コンジュゲートアマニチン薬物対抗体比２の（図３Ｂ）の鎖間コンジュゲートアマニチンを有する抗ＣＤ２－アマニチンＡＤＣ（即ち、ＲＰＡ－２．１０－ＡＭまたは「ＣＤ２　ＡＭ」）を含むｉｎ　ｖｉｔｒｏ　Ｔ細胞殺傷アッセイの結果を示すグラフである。抗ＣＤ２－ＡＤＣのＴ細胞殺傷分析は、非コンジュゲート抗ＣＤ２抗体（即ち、「ＣＤ２　Ｎａｋｅｄ」）と比較して示されている（図３Ａ）。抗ＣＤ２抗体の結果は、抗体の半減期を減少させるＨ４３５Ａ変異を有する抗ＣＤ２抗体と比較して示されている（図３Ｂ）。結果は、フローサイトメトリーを使用して評価した、ＡＤＣ（ＣＤ２　ＲＰＡ－２．１０　ＡＭ、ＣＤ２　Ｄ２６５Ｃ．Ｈ４３５Ａ　ＡＭ）または非コンジュゲート抗体（ＣＤ２　ＲＰＡ－２．１０）の濃度（ｘ軸）の関数としての生存可能なＴ細胞の数（ｙ軸）を示している。
【図４】薬物対抗体比が６の鎖間コンジュゲートアマニチンを有する抗ＣＤ２－アマニチンＡＤＣ（即ち、ＲＰＡ－２．１０－ＡＭまたは「ＣＤ２　ＡＭ」）を含むｉｎ　ｖｉｔｒｏナチュラルキラー（ＮＫ）細胞殺傷アッセイの結果を示すグラフである。結果は、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏアッセイを使用して評価した、ＡＤＣ（ＣＤ２－ＡＭ）またはコントロール抗体（即ち、ｈＩｇＧ１、ｈＩｇＧ１－アマニチン（「ｈＩｇＧ１－ＡＭ」））の濃度（ｘ軸）の関数としての生存ＮＫ細胞のレベル（ｙ軸）を示す。
【図５】０．３ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、または３ｍｇ／ｋｇの鎖間薬物対抗体比が６の抗ＣＤ２－アマニチンＡＤＣ（即ち、ＲＰＡ－２．１０－ＡＭ）の単回投与の７日後のヒト化ＮＳＧマウスの末梢血（図５Ａ）および骨髄（図５Ｂ）におけるＴ細胞の絶対レベル（ＣＤ３＋細胞；ｙ軸）を示すｉｎ　ｖｉｖｏ　Ｔ細胞枯渇アッセイの結果を示すグラフである。比較のため、２５ｍｇ／ｋｇのＡｂ１（非コンジュゲート抗ＣＤ２抗体）、または示されたコントロール（即ち、２５ｍｇ／ｋｇの抗ＣＤ５２抗体（クローンＹＴＨ３４．５）、３ｍｇ／ｋｇのｈＩｇＧ１－アマニタンＡＤＣ（「ｈＩｇＧ１－ＡＭ」）、２

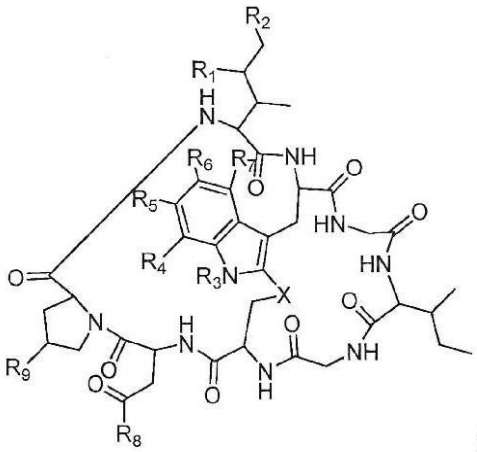
５ｍｇ／ｋｇのｈＩｇＧ１、またはＰＢＳ）によるヒト化ＮＳＧマウスの処置後のＴ細胞枯渇レベルも示す（図５Ａおよび５Ｂ）。
【図６】１ｍｇ／ｋｇまたは３ｍｇ／ｋｇの部位特異的薬物対抗体比が約２の抗ＣＤ２－アマニチンＡＤＣ（即ち、ＲＰＡ－２．１０－ＡＭ）の単回投与の７日後のヒト化ＮＳＧマウスの末梢血（図６Ａ）、骨髄（図６Ｂ）、および胸腺（図６Ｃ）におけるＴ細胞の絶対レベル（ＣＤ３＋細胞；ｙ軸）を示すｉｎ　ｖｉｖｏ　Ｔ細胞枯渇アッセイの結果を示すグラフである。比較のため、３ｍｇ／ｋｇの非コンジュゲート抗ＣＤ２抗体、または示されたコントロール（即ち、３ｍｇ／ｋｇのｈＩｇＧ１－アマニタンＡＤＣ（「ｈＩｇＧ１－ＡＭＣ」）またはＰＢＳ）によるヒト化ＮＳＧマウスの処置後のＴ細胞枯渇レベルも示す（図６Ａ－６Ｃ）。
【発明を実施するための形態】
【０１２３】
本発明は、（ｉ）ＣＤ２＋細胞で特徴付けられる癌および自己免疫疾患を直接処置するため、および（ｉｉ）造血幹細胞移植片と交差反応し、それに対する免疫応答を開始する免疫細胞の集団を枯渇させることによって（例えば、造血幹細胞移植片によって発現される非自己ＭＨＣ抗原と交差反応することによって）、移植治療を必要とする患者おいて移植された造血幹細胞の生着を促進するために、ＣＤ２（Ｔ細胞表面抗原、ＬＦＡ－２、およびＬＦＡ－３受容体とも呼ばれる）に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントが治療薬として使用され得るという発見に一部基づいている。これらの治療活性は、例えば、抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントが、癌細胞、自己免疫細胞、または非自己造血幹細胞抗原（例えば、非自己ＭＨＣ抗原）と反応する免疫細胞などの細胞の表面に発現するＣＤ２に結合することにより生じ、それにより結合した細胞の死を誘導することができる。癌細胞または自己免疫細胞の集団を枯渇させる場合、抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントは、本明細書に記載の癌または自己免疫疾患などの癌または自己免疫疾患を直接処置するために使用され得る。非自己造血幹細胞抗原と交差反応する免疫細胞の集団を枯渇させる場合、抗ＣＤ２抗体、その抗原結合フラグメントは、幹細胞障害、癌、または自己免疫疾患を患っており、造血幹細胞移植治療を受けている患者において移植片拒絶の可能性を防止または低減するために使用され得る。そのような場合、１つ以上の非自己造血幹細胞抗原（例えば、１つ以上の非自己ＭＨＣ抗原）と交差反応するＣＤ２＋免疫細胞の枯渇により、移植レシピエント内の移植された造血幹細胞の生着の成功が可能になる。移植された細胞が生着すると、それらは造血組織にホーミングし、そこでその後生産的な造血が起こり得る。移植された造血幹細胞は、その後、巨核球、栓球（ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｅｓ）、血小板（ｐｌａｔｅｌｅｔｓ）、赤血球、マスト細胞、骨髄芽球、好塩基球、好中球、好酸球、ミクログリア、顆粒球、単球、破骨細胞、抗原提示細胞、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、Ｔリンパ球、およびＢリンパ球などの、移植レシピエントにおいて欠乏または欠陥のある細胞の集団を生じさせることができる。このようにして、抗ＣＤ２抗体またはそのフラグメントを使用して、本明細書に記載の幹細胞障害を患っているヒト患者などの患者における造血幹細胞の生着の成功を促進することができる。
【０１２４】
（定義）
本明細書で使用される場合、用語「約」は、記載されている値の上下１０％以内の値を指す。例えば、用語「約５ｎＭ」は、４．５ｎＭ～５．５ｎＭの範囲を示す。
【０１２５】
本明細書で使用される場合、用語「アマトキシン」は、タマゴテングタケによって産生されるペプチドのアマトキシンファミリーのメンバー、合成アマトキシン、バリアントアマトキシン、またはそれらの誘導体、例えば、ＲＮＡポリメラーゼＩＩ活性を阻害することができるそれらのバリアントまたは誘導体を指す。また、合成アマトキシンも含まれる（例えば、参照により本明細書に援用される米国特許第９６７６７０２号を参照）。本明細書に記載されるように、アマトキシンは、例えば、リンカー部分（Ｌ）を介して抗体ま

たはその抗原結合フラグメントにコンジュゲートされ得る（したがって、コンジュゲート（抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）とも呼ばれる）を形成する）。アマトキシンのコンジュゲーションの例示的な方法およびそのようなプロセスに有用なリンカーを以下に記載する。本明細書に記載の組成物および方法による、抗体または抗原結合フラグメントへのコンジュゲーションに有用な例示的なリンカー含有アマトキシンも本明細書に記載されている。

【０１２６】

特定の実施形態では、本明細書に記載の組成物および方法との併用で有用なアマトキシンには、以下の式（ＩＩＩ）の化合物、例えば、α－アマニチン、β－アマニチン、γ－アマニチン、ε－アマニチン、アマニン、アマニンアミド、アマヌリン、アマヌリン酸、またはプロアマヌリンが挙げられる。式（ＩＩＩ）は、以下の通りである：

【化５０】



(III)

［式中、R_1は、Ｈ、ＯＨ、またはOR_Aであり、

R_2は、Ｈ、ＯＨ、またはOR_Bであり、

R_AおよびR_Bは、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して任意に置換された５員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R_3は、ＨまたはR_Dであり、

R_4は、Ｈ、ＯＨ、OR_D、またはR_Dであり、

R_5は、Ｈ、ＯＨ、OR_D、またはR_Dであり、

R_6は、Ｈ、ＯＨ、OR_D、またはR_Dであり、

R_7は、Ｈ、ＯＨ、OR_D、またはR_Dであり、

R_8は、ＯＨ、NH_2、またはOR_Dであり、

R_9は、Ｈ、ＯＨ、またはOR_Dであり、

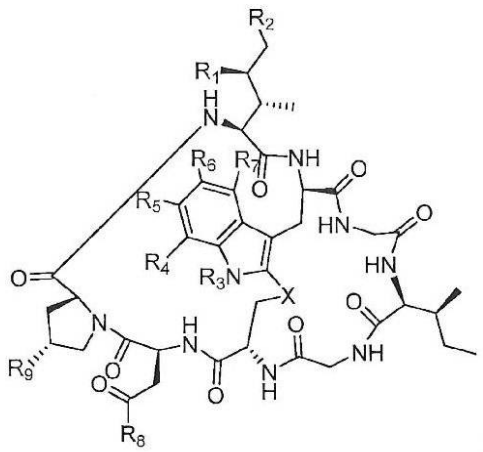
Ｘは、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、または$-SO_2-$であり、ならびに

R_Dは、任意に置換されたアルキル（例えば、C_1－C_6アルキル）、任意に置換されたヘテロアルキル（例えば、C_1－C_6ヘテロアルキル）、任意に置換されたアルケニル（例えば、C_2－C_6アルケニル）、任意に置換されたヘテロアルケニル（例えば、C_2－C_6ヘテロアルケニル）、任意に置換されたアルキニル（例えば、C_2－C_6アルキニル）、任意に置換されたヘテロアルキニル（例えば、C_2－C_6ヘテロアルキニル）、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールである］。

【０１２７】

例えば、一実施形態では、本明細書に記載の組成物および方法との併用で有用なアマトキシンには、以下の式（ＩＩＩＡ）の化合物が挙げられる：

【化５１】



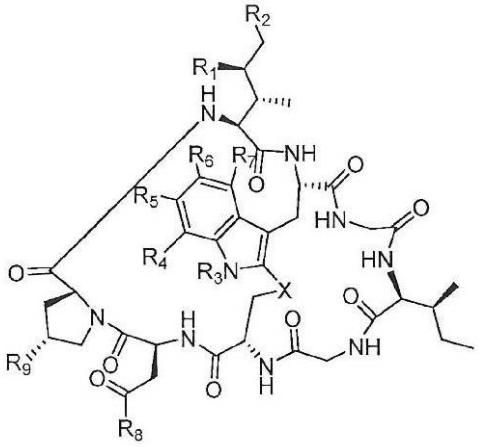
(IIIA)

［式中、R_1は、Ｈ、ＯＨ、またはOR_Aであり、
R_2は、Ｈ、ＯＨ、またはOR_Bであり、
R_AおよびR_Bは、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して任意に置換された５員ヘテロシクロアルキル基を形成し、
R_3は、ＨまたはR_Dであり、
R_4は、Ｈ、ＯＨ、OR_D、またはR_Dであり、
R_5は、Ｈ、ＯＨ、OR_D、またはR_Dであり、
R_6は、Ｈ、ＯＨ、OR_D、またはR_Dであり、
R_7は、Ｈ、ＯＨ、OR_D、またはR_Dであり、
R_8は、ＯＨ、NH_2、またはOR_Dであり、
R_9は、Ｈ、ＯＨ、またはOR_Dであり、
Ｘは、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、または$-SO_2-$であり、ならびに
R_Dは、任意に置換されたアルキル（例えば、C_1－C_6アルキル）、任意に置換されたヘテロアルキル（例えば、C_1－C_6ヘテロアルキル）、任意に置換されたアルケニル（例えば、C_2－C_6アルケニル）、任意に置換されたヘテロアルケニル（例えば、C_2－C_6ヘテロアルケニル）、任意に置換されたアルキニル（例えば、C_2－C_6アルキニル）、任意に置換されたヘテロアルキニル（例えば、C_2－C_6ヘテロアルキニル）、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールである］。

【０１２８】

一実施形態では、本明細書に記載の組成物および方法との併用で有用なアマトキシンには、以下の式（ＩＩＩＢ）の化合物が挙げられる：

【化５２】



(IIIB)

［式中、R_1は、Ｈ、ＯＨ、またはＯR_Aであり、
R_2は、Ｈ、ＯＨ、またはＯR_Bであり、
R_AおよびR_Bは、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して任意に置換された５員ヘテロシクロアルキル基を形成し、
R_3は、ＨまたはR_Dであり、
R_4は、Ｈ、ＯＨ、ＯR_D、またはR_Dであり、
R_5は、Ｈ、ＯＨ、ＯR_D、またはR_Dであり、
R_6は、Ｈ、ＯＨ、ＯR_D、またはR_Dであり、
R_7は、Ｈ、ＯＨ、ＯR_D、またはR_Dであり、
R_8は、ＯＨ、NH_2、またはＯR_Dであり、
R_9は、Ｈ、ＯＨ、またはＯR_Dであり、
Ｘは、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、または－SO_2－であり、ならびに
R_Dは、任意に置換されたアルキル（例えば、C_1－C_6アルキル）、任意に置換されたヘテロアルキル（例えば、C_1－C_6ヘテロアルキル）、任意に置換されたアルケニル（例えば、C_2－C_6アルケニル）、任意に置換されたヘテロアルケニル（例えば、C_2－C_6ヘテロアルケニル）、任意に置換されたアルキニル（例えば、C_2－C_6アルキニル）、任意に置換されたヘテロアルキニル（例えば、C_2－C_6ヘテロアルキニル）、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールである］。

【０１２９】

本明細書に記載されるように、アマトキシンは、例えば、リンカー部位を介して、抗体またはその抗原結合フラグメントにコンジュゲートされ得る。アマトキシンのコンジュゲーションの例示的な方法およびそのようなプロセスに有用なリンカーは、「化学的コンジュゲーション用リンカー」と題された節、ならびに以下の表１に記載されている。本明細書に記載の組成物および方法による、抗ＣＤ２抗体、その抗原結合フラグメントへのコンジュゲーションに有用な例示的なリンカー含有アマトキシンは、本明細書に列挙される構造式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）および（ＩＩＢ）に示されている。

【０１３０】

本明細書で使用される場合、用語「抗体」は、特定の抗原に特異的に結合するか、またはそれと免疫学的に反応性である免疫グロブリン分子を指す。抗体の例には、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、遺伝子操作された抗体、およびその他の修飾形態の抗体が含まれ、限定されないが、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヘテロコンジュゲート抗体（例えば、二重、三重および四重特異性抗体、ダイアボディ、トリアボディ、およびテトラボディ）、ならびに、例えば、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆａｂ、Ｆｖ、ｒＩｇＧ、および

ｓｃＦＶフラグメントなどが含まれる抗体の抗原結合フラグメントが挙げられる。本明細書で使用される場合、ＦａｂおよびＦ（ａｂ’）$_2$フラグメントは、インタクト抗体のＦｃフラグメントを欠く抗体フラグメントを指す。これらの抗体フラグメントの例は、本明細書に記載されている。

【０１３１】

一般に、抗体は、抗原結合領域を含有する重鎖および軽鎖を含む。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書ではＨＣＶＲまたはＶＨと略される）および重鎖定常領域から構成される。重鎖定常領域は、３つのドメイン、ＣＨ１、ＣＨ２、およびＣＨ３から構成される。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書ではＬＣＶＲまたはＶＬと略される）および軽鎖定常領域から構成される。軽鎖定常領域は、ＣＬという１つのドメインから構成される。ＶＨおよびＶＬ領域は、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれるより保存された領域が挿入された、相補性決定領域（ＣＤＲ）と呼ばれる超可変領域にさらに分割することができる。各ＶＨおよびＶＬは、３つのＣＤＲと４つのＦＲから構成され、アミノ末端からカルボキシル末端へ、ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４の順に配置されている。重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。抗体の定常領域は、免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）および古典的補体系の第１成分（Ｃｌｑ）を含む宿主の組織または因子への、免疫グロブリンの結合を媒介することができる。

【０１３２】

用語「抗原結合フラグメント」は、本明細書で使用される場合、インタクト抗体の一部を含み、且つインタクト抗体が結合する抗原に結合する、インタクト抗体以外の分子を指す。抗体の抗原結合機能は、全長抗体のフラグメントによって実行され得る。抗体フラグメントは、例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、ｓｃＦＶ、ダイアボディ、トリアボディ、一本鎖抗体分子（ｓｃＦｖなど）、アフィボディ、ナノボディ、アプタマー、またはドメイン抗体であり得る。抗体の「抗原結合フラグメント」という用語に包含される結合フラグメントの例には、以下が含まれるが、これらに限定されない：（ｉ）Ｆａｂフラグメント、V_L、V_H、C_L、およびC_H1ドメインからなる一価フラグメント；（ｉｉ）Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメント、ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結された２つのＦａｂフラグメントを含む二価フラグメント；（ｉｉｉ）V_HおよびC_H1ドメインからなるＦｄフラグメント；（ｉｖ）抗体の単一アームのV_LおよびV_HドメインからなるＦｖフラグメント、（ｖ）V_HおよびV_Lドメインを含むｄＡｂ；（ｖｉ）V_HドメインからなるｄＡｂフラグメント（例えば、Ｗａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４１：５４４－５４６頁、１９８９年を参照）；（ｖｉｉ）V_HまたはV_LドメインからなるｄＡｂ；（ｖｉｉｉ）単離された相補性決定領域（ＣＤＲ）；（ｉｘ）任意に合成リンカーによって連結されていてもよい２つ以上（例えば、２、３、４、５、または６つ）の単離されたＣＤＲの組み合わせ。さらに、Ｆｖフラグメントの２つのドメイン、V_LおよびV_Hは、別々の遺伝子によってコードされているが、それらは、組み換え法を用いて、V_LおよびV_H領域が対になって一価分子を形成する単一のタンパク質鎖としてそれらが作製されることを可能にするリンカーによって連結され得る（一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）として知られる；例えば、Ｂｉｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４２：４２３－４２６頁、１９８８年およびＨｕｓｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８５：５８７９－５８８３頁、１９８８年を参照）。これらの抗体フラグメントは、当業者に知られている従来技術を用いて得ることができ、フラグメントは、インタクト抗体と同じ様式で、有用性についてスクリーニングすることができる。抗原結合フラグメントは、組み換えＤＮＡ技術、インタクト免疫グロブリンの酵素的または化学的切断によって、または、ある場合には、当該技術分野で知られている化学的ペプチド合成手順によって産生することができる。

【０１３３】

本明細書で使用される場合、用語「抗ＣＤ２抗体」または「ＣＤ２に結合する抗体」は、ＣＤ２に特異的に結合する抗体を指す。目的の抗原、すなわちＣＤ２に「結合する」抗

体は、抗体が抗原を発現する細胞を標的とするのに有用であるように十分な親和性でその抗原に結合することができるものである。好ましい実施形態では、抗体は、ヒトＣＤ２（ｈＣＤ２）に特異的に結合する。ＣＤ２は、Ｔ細胞などの免疫細胞の細胞表面に見られる。抗ＣＤ２抗体（または抗ＣＤ２コンジュゲート）が結合するヒトＣＤ２のアミノ酸配列は、以下の配列番号１３に記載されている。

【０１３４】

本明細書で使用される場合、用語「二重特異性抗体」は、２つの異なる抗原結合部位を有するハイブリッド抗体を指す。二重特異性抗体は、多特異性抗体の一種であり、ハイブリドーマの融合またはＦａｂ’フラグメントの連結を含むがこれらに限定されない様々な方法により産生され得る。例えば、Ｓｏｎｇｓｉｖｉｌａｉ ａｎｄ Ｌａｃｈｍａｎｎ，１９９０年、Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．７９：３１５－３２１頁；Ｋｏｓｔｅｌｎｙ ｅｔ ａｌ．，１９９２年、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８：１５４７－１５５３頁を参照。二重特異性抗体の２つの結合部位は、同じまたは異なるタンパク質標的上に存在し得る２つの異なるエピトープに結合する。例えば、結合特異性の一方を、ＣＤ２などのＴ細胞表面抗原に向けることができ、他方を、異なるＴ細胞表面抗原または別の細胞表面タンパク質、とりわけ、細胞増殖を増強するシグナル伝達経路に関与する受容体または受容体サブユニットなどに向けることができる。

【０１３５】

本明細書で使用される場合、用語「相補性決定領域」（ＣＤＲ）は、抗体の軽鎖可変ドメインおよび重鎖可変ドメインの両方に見られる超可変領域を指す。可変ドメインのより高度に保存された部分は、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる。抗体の超可変領域を線引きするアミノ酸位置は、文脈および当該技術分野で知られている様々な定義に応じて変わり得る。可変ドメイン内のいくつかの位置は、これらの位置がある基準の下では超可変領域内にあると見なすことができるが、異なる基準の下では超可変領域外にあると見なすことができるという点で、ハイブリッド超可変位置と見なされ得る。これらの位置のうちの１つ以上を、拡張超可変領域にも見ることができる。本明細書に記載の抗体は、これらのハイブリッド超可変位置に修飾を含み得る。天然の重鎖および軽鎖の可変ドメインはそれぞれ、主にβシート構造をとる４つのフレームワーク領域を含み、３つのＣＤＲによって接続され、それらはβシート構造をつなぐループを形成し、場合によってはβシート構造の一部を形成する。各鎖中のＣＤＲは、ＦＲ１－ＣＤＲ１－ＦＲ２－ＣＤＲ２－ＦＲ３－ＣＤＲ３－ＦＲ４の順序で、フレームワーク領域によって互いに近接して一緒に保持され、他の抗体鎖からのＣＤＲと共に、抗体の標的結合部位の形成に寄与する（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ、国立衛生研究所、ベセスダ、メリーランド州、１９８７年を参照）。本明細書で使用される場合、免疫グロブリンアミノ酸残基のナンバーリングは、特に断りのない限り、Ｋａｂａｔらの免疫グロブリンアミノ酸残基のナンバーリングシステムに従って行われる。

【０１３６】

本明細書で使用される場合、用語「コンディショニングする」および「コンディショニング」は、患者に造血幹細胞を含む移植片の受容の準備をさせる過程を指す。そのような手順は、造血幹細胞移植の生着を促進する（例えば、コンディショニング手順およびそれに続く造血幹細胞移植の後に患者から単離された血液サンプル内の生存可能な造血幹細胞の量の持続的増加から推測されるように）。本明細書に記載の方法では、Ｔ細胞によって発現される抗原、例えばＣＤ２に結合することができる抗体またはその抗原結合フラグメントの患者への投与によって、造血幹細胞移植治療のために患者をコンディショニングすることができる。本明細書に記載されるように、抗ＣＤ２抗体は、抗体－薬物コンジュゲートを形成するように、細胞毒素に共有結合的にコンジュゲートされ得る。１つ以上の前述の抗原に結合することができる抗体、その抗原結合フラグメント、または抗体－薬物コンジュゲートの、造血幹細胞移植治療を必要とする患者への投与は、例えば、造血幹細胞によって発現される１つ以上の非自己抗原（例えば、１つ以上の非自己ＭＨＣ抗原）と交

差反応するＣＤ２＋Ｔ細胞（ＣＤ４＋および／またはＣＤ８＋Ｔ細胞など）および／またはＣＤ２＋ＮＫ細胞などの内因性免疫細胞を選択的に枯渇させることによって、造血幹細胞移植片の生着を促進することができる。この免疫細胞の選択的枯渇は、外因性（例えば、自己、同種、または同系）造血幹細胞移植片の移植後の移植片拒絶の可能性を防止または低減する。

【０１３７】

本明細書で使用される場合、用語「コンジュゲート」は、抗体またはその抗原結合フラグメントなどの１つの分子の反応性官能基と、本明細書に記載の細胞毒素などの別の分子の適切な反応性官能基との化学結合によって形成される化合物を指す。コンジュゲートは、互いに結合した２つの分子（例えば、抗ＣＤ２抗体と細胞毒素）の間にリンカーを含み得る。コンジュゲートの形成に使用できるリンカーの例には、天然に存在するアミノ酸またはＤ－アミノ酸などの天然に存在しないアミノ酸を含有するものなどのペプチド含有リンカーが挙げられる。リンカーは、本明細書に記載され、当該技術分野で知られている種々の戦略を使用して調製することができる。その中の反応性成分に応じて、リンカーは、例えば、酵素加水分解、光分解、酸性条件下での加水分解、塩基性条件下での加水分解、酸化、ジスルフィド還元、求核開裂、または有機金属開裂によって切断され得る（例えば、Ｌｅｒｉｃｈｅ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０：５７１－５８２頁、２０１２年を参照）。

【０１３８】

本明細書で使用される場合、用語「カップリング反応」は、互いに反応するのに適した２つ以上の置換基が反応して、各置換基に結合した分子フラグメントを（例えば、共有結合的に）連結する化学的部位を形成する化学反応を指す。カップリング反応には、細胞毒素、例えば当該技術分野で知られているかまたは本明細書に記載の細胞毒素などであるフラグメントに結合した反応性置換基が、抗体、その抗原結合フラグメント、または抗体、例えば、抗体、その抗原結合フラグメント、または当該技術分野で知られているかもしくは本明細書に記載のＣＤ２に特異的な抗体であるフラグメントに結合した、適切に反応性の置換基と反応するものが挙げられる。適切に反応性の置換基の例には、求核剤／求電子剤対（例えば、とりわけチオール／ハロアルキル対、アミン／カルボニル対、またはチオール／α、β－不飽和カルボニル対）、ジエン／ジエノフィル対（例えば、とりわけアジド／アルキン対）などが挙げられる。カップリング反応には、特に限定されないが、チオールアルキル化、ヒドロキシルアルキル化、アミンアルキル化、アミン縮合、アミド化、エステル化、ジスルフィド形成、付加環化（例えば、とりわけ、［４＋２］ディールス－アルダー付加環化、［３＋２］ヒュスゲン付加環化）、求核芳香族置換、求電子芳香族置換、および当該技術分野で知られているまたは本明細書に記載の他の反応様式が含まれる。

【０１３９】

本明細書で使用される場合、「ＣＲＵ（競合的再構築単位）」は、ｉｎ ｖｉｖｏ移植後に検出することができる、長期生着幹細胞の測定単位を指す。

【０１４０】

本明細書で使用される場合、「薬物対抗体比」または「ＤＡＲ」は、ＡＤＣの抗体に結合した細胞毒素（例えば、アマトキシン）の数を指す。抗体上の結合部位の数によってはより高いロードも可能であるが、ＡＤＣのＤＡＲの範囲は１～８であり得る。したがって、特定の実施形態では、本明細書に記載のＡＤＣは、１、２、３、４、５、６、７、または８のＤＡＲを有する。

【０１４１】

本明細書で使用される場合、用語「ドナー」は、１つ以上の細胞が、その細胞またはその子孫のレシピエントへの投与の前に単離されるヒトまたは動物を指す。１つ以上の細胞は、例えば、造血幹細胞の集団であり得る。

【０１４２】

本明細書で使用される場合、用語「ダイアボディ」は、２本のポリペプチド鎖を含有す

る二価抗体を指し、各ポリペプチド鎖は、同じペプチド鎖上のV_HおよびV_Lドメインの分子内会合を可能にするには短すぎるリンカー（例えば、５個のアミノ酸からなるリンカー）によって連結されたV_HおよびV_Lドメインを含む。この立体配置は、ホモ二量体構造を形成するように、各ドメインを別のポリペプチド鎖上の相補的ドメインと対合させる。したがって、用語「トリアボディ」は、３つのペプチド鎖を含む三価抗体を指し、その各々は、同じペプチド鎖内のV_HドメインとV_Lドメインの分子内会合を可能にするには非常に短いリンカー（例えば、１～２個のアミノ酸からなるリンカー）によって連結された１つのV_Hドメインと１つのV_Lドメインとを含む。それらの天然構造に折り畳むために、このように構成されたペプチドは、典型的には、隣接するペプチド鎖のV_HおよびV_Lドメインを互いに空間的に近位に配置するように三量体化する（例えば、Ｈｏｌｌｉｇｅｒ ｅｔ ａｌ．, Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－４８頁、１９９３年を参照）。

【０１４３】

本明細書で使用される場合、「二重可変ドメイン免疫グロブリン」（「ＤＶＤ－Ｉｇ」）は、リンカーを介して２つの抗体の標的結合可変ドメインを組み合わせて、四価の二重標的単一剤を作製する抗原結合タンパク質を指す（例えば、Ｇｕ ｅｔ ａｌ．, Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．, ５０２：２５－４１頁、２０１２年を参照）。

【０１４４】

本明細書で使用される場合、用語「内因性」は、ヒト患者、例えば、本明細書に記載の造血幹細胞移植治療を受けているヒト患者などの特定の生物に天然に見られる分子、細胞、組織、または臓器などの物質（例えば、造血幹細胞または造血系列の細胞、例えば巨核球、栓球（ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｅｓ）、血小板（ｐｌａｔｅｌｅｔｓ）、赤血球、マスト細胞、骨髄芽球、好塩基球、好中球、好酸球、ミクログリア、顆粒球、単球、破骨細胞、抗原提示細胞、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、Ｔリンパ球（例えば、ＣＤ４＋またはＣＤ８＋Ｔリンパ球）、またはＢリンパ球など）を表す。

【０１４５】

本明細書で使用される場合、用語「生着ポテンシャル」は、造血幹細胞および前駆細胞の組織を再構築する能力を指すために使用され、そのような細胞が天然に循環しているかまたは移植によって供給されたかにかかわらない。この用語は、細胞の組織ホーミングおよび目的の組織内の細胞のコロニー形成などの、生着を取り巻くまたは生着に至るまでの全ての事象を包含する。生着効率または生着速度は、当業者に知られている任意の臨床的に許容されるパラメーターを用いて評価または定量化することができ、例えば、競合的再構築単位（ＣＲＵ）の評価；幹細胞がホーミング、コロニー形成、もしくは生着した組織（単数または複数）へのマーカーの組み込みもしくは発現を含むことができる；または、疾患の進行、造血幹細胞および前駆細胞の生存、もしくはレシピエントの生存による対象の進行の評価による。生着は、移植後期間中の末梢血中の白血球数を測定することによって決定することもできる。生着は、骨髄穿刺液サンプル中のドナー細胞による骨髄細胞の回復を測定することによって評価することもできる。

【０１４６】

本明細書で使用される場合、「賦形剤」という用語は、医薬品の有効成分と一緒に処方される物質を指す。それらは、例えば、長期安定化の目的で、または最終剤形中の有効成分に治療上の増強を与えるために含まれ得る。

【０１４７】

本明細書で使用される場合、用語「外因性」は、ヒト患者などの特定の生物に天然には見られない分子、細胞、組織、または臓器などの物質（例えば、Ｔ細胞、造血幹細胞、または造血系列の細胞、例えば巨核球、栓球（ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｅｓ）、血小板（ｐｌａｔｅｌｅｔｓ）、赤血球、マスト細胞、骨髄芽球、好塩基球、好中球、好酸球、ミクログリア、顆粒球、単球、破骨細胞、抗原提示細胞、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、Ｔリンパ球、またはＢリンパ球など）を表す。外因性物質には、外部供給源から生物に、またはそれらから抽出された培養物に提供されるものが挙げられる。

【０１４８】
本明細書で使用される場合、用語「フレームワーク領域」すなわち「ＦＷ領域」は、抗体またはその抗原結合フラグメントのＣＤＲに隣接しているアミノ酸残基を含む。ＦＷ領域残基は、例えば、とりわけ、ヒト抗体、ヒト化抗体、モノクローナル抗体、抗体フラグメント、Ｆａｂフラグメント、一本鎖抗体フラグメント、ｓｃＦＶフラグメント、抗体ドメイン、および二重特異性抗体に存在し得る。
【０１４９】
用語「全長抗体」、「インタクト抗体」、および「完全抗体」は、本明細書では互換的に使用され、一般に少なくとも２つの全長重鎖および２つの全長軽鎖を含む抗体を指すが、いくつかの例では、重鎖のみを含み得るラクダ科の動物において天然に存在する抗体などのように、より少ない鎖を含み得る。
【０１５０】
本明細書で使用される場合、用語「造血幹細胞」（「ＨＳＣ」）は、自己複製し、以下を含むが、これらに限定されない多様な系列を含む成熟血球に分化する能力を有する未成熟血球を指す：顆粒球（例えば前骨髄球、好中球、好酸球、好塩基球）、赤血球（例えば、網状赤血球、赤血球）、栓球（ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｅｓ）（例えば、巨核球、血小板産生巨核球、血小板（ｐｌａｔｅｌｅｔｓ））、単球（例えば、単球、マクロファージ）、樹状細胞、ミクログリア、破骨細胞、およびリンパ球（例えば、ＮＫ細胞、Ｂ細胞およびＴ細胞）。そのような細胞には、ＣＤ３４＋細胞が挙げられ得る。ＣＤ３４＋細胞は、ＣＤ３４細胞表面マーカーを発現する未熟細胞である。ヒトでは、ＣＤ３４＋細胞は上記定義の幹細胞特性を有する細胞の亜集団を含むと考えられているが、マウスでは、ＨＳＣはＣＤ３４－である。さらに、ＨＳＣは、長期再構築ＨＳＣ（ＬＴ－ＨＳＣ）および短期再構築ＨＳＣ（ＳＴ－ＨＳＣ）も指す。ＬＴ－ＨＳＣおよびＳＴ－ＨＳＣは、機能的能力および細胞表面マーカー発現に基づいて区別される。例えば、ヒトＨＳＣは、ＣＤ３４＋、ＣＤ３８－、ＣＤ４５ＲＡ－、ＣＤ９０＋、ＣＤ４９Ｆ＋、およびｌｉｎ－（ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ７、ＣＤ８、ＣＤ１０、ＣＤ１１Ｂ、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ５６、およびＣＤ２３５Ａを含む成熟系列マーカーについて陰性）である。マウスでは、骨髄ＬＴ－ＨＳＣは、ＣＤ３４－、ＳＣＡ－１＋、Ｃ－ｋｉｔ＋、ＣＤ１３５－、Ｓｌａｍｆ１／ＣＤ１５０＋、ＣＤ４８－、およびｌｉｎ－（Ｔｅｒ１１９、ＣＤ１１ｂ、Ｇｒ１、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、Ｂ２２０、およびＩＬ７ｒａを含む成熟系列マーカーについて陰性）であり、一方、ＳＴ－ＨＳＣは、ＣＤ３４＋、ＳＣＡ－１＋、Ｃ－ｋｉｔ＋、ＣＤ１３５－、Ｓｌａｍｆ１／ＣＤ１５０＋、およびｌｉｎ－（Ｔｅｒ１１９、ＣＤ１１ｂ、Ｇｒ１、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、Ｂ２２０、およびＩＬ７ｒａを含む成熟系列マーカーについて陰性）である。さらに、ＳＴ－ＨＳＣは、恒常性条件下で、ＬＴ－ＨＳＣよりも不活発ではなく、増殖性が高い。しかしながら、ＬＴ－ＨＳＣは、より大きな自己複製能力を有し（すなわち、それらは成熟期を通じて生存し、一連のレシピエントを通して連続的に移植され得る）、一方でＳＴ－ＨＳＣは、限られた自己複製を有する（すなわち、それらは限られた期間のみ生存し、連続移植能力を持たない）。これらのＨＳＣのいずれも、本明細書に記載の方法で使用することができる。ＳＴ－ＨＳＣは、高度に増殖性であり、したがってより迅速に分化した子孫を生じさせることができるため、特に有用である。
【０１５１】
本明細書で使用される場合、用語「造血幹細胞としての機能的ポテンシャル」は、以下を含む造血幹細胞の機能的特性を指す：１）多能性（顆粒球（例えば前骨髄球、好中球、好酸球、好塩基球）、赤血球（例えば、網状赤血球、赤血球）、栓球（ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｅｓ）（例えば、巨核球、血小板産生巨核球、血小板（ｐｌａｔｅｌｅｔｓ））、単球（例えば、単球、マクロファージ）、樹状細胞、ミクログリア、破骨細胞、およびリンパ球（例えば、ＮＫ細胞、Ｂ細胞およびＴ細胞を含むが、これらに限定されない複数の異なる血系列に分化する能力を指す）、２）自己複製（造血幹細胞が、母細胞と同等の能力を有する娘細胞を生じさせる能力を指し、さらにこの能力は、枯渇することなく個体の生

涯を通じて繰り返し出現することができる）、ならびに３）造血幹細胞またはその子孫が移植レシピエントに再導入され、そこでそれらが造血幹細胞ニッチにホーミングし、生産的かつ持続的な造血を回復させる能力。

【０１５２】

本明細書で使用される場合、「主要組織適合性複合体抗原」（「ＭＨＣ」、ヒトの文脈では「ヒト白血球型抗原」（「ＨＬＡ」）とも呼ばれる）という用語は、細胞にユニークな抗原アイデンティティを付与する細胞表面上に発現するタンパク質を指す。ＭＨＣ／ＨＬＡ抗原は、Ｔ細胞およびＮＫ細胞によって、免疫エフェクター細胞と同じ造血幹細胞源に由来する（「自己」）として、または造血再構成細胞の別の供給源に由来する（「非自己」）として認識される標的分子である。ＨＬＡ抗原の２つの主要なクラスが認識されている：ＨＬＡクラスＩおよびＨＬＡクラスＩＩ。ＨＬＡクラスＩ抗原（ヒトではＡ、Ｂ、Ｃ）は各細胞を「自己」として認識可能にするが、ＨＬＡクラスＩＩ抗原（ヒトではＤＲ、ＤＰ、ＤＱ）はリンパ球と抗原提示細胞の間の反応に関与する。両方とも、移植された臓器の拒絶反応に関係している。ＨＬＡ遺伝子システムの重要な側面は、その多型性である。各遺伝子、ＭＨＣクラスＩ（Ａ、ＢおよびＣ）とＭＨＣクラスＩＩ（ＤＰ、ＤＱおよびＤＲ）は、異なる対立遺伝子に存在する。ＨＬＡ対立遺伝子は、番号および添え字で指定される。例えば、２人の無関係な個人は、クラスＩのＨＬＡ－Ｂ、遺伝子Ｂ５、およびＢｗ４１をそれぞれ保有してよい。対立遺伝子産物は、αおよび／またはβドメイン中の１つ以上のアミノ酸が異なる。特定の抗体または核酸試薬の大きなパネルを使用して、クラスＩおよびクラスＩＩ分子を発現する白血球を使用して、個人のＨＬＡハプロタイプをタイプする。ＨＬＡタイピングに一般的に使用される遺伝子は、６つのＭＨＣクラスＩおよびクラスＩＩタンパク質であり、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－ＢおよびＨＬＡ－ＤＲのそれぞれに２つの対立遺伝子がある。ＨＬＡ遺伝子は、染色体位置６ｐ２１に存在する「スーパー遺伝子座」にクラスター化され、これは、６つの古典的な移植ＨＬＡ遺伝子と、免疫系ならびにいくつかのその他の基本的な分子プロセスおよび細胞プロセスの制御において重要な役割を果たす少なくとも１３２のタンパク質をコードする遺伝子とをエンコードする。完全な遺伝子座はおよそ３．６Ｍｂで、少なくとも２２４の遺伝子座がある。このクラスタリングの１つの効果は、「ハプロタイプ」、つまり１人の親から継承される単一の染色体に存在する対立遺伝子のセットが、グループとして継承される傾向があることである。各親から継承された対立遺伝子のセットはハプロタイプを形成し、その中でいくつかの対立遺伝子は一緒に関連付けられる傾向がある。一部の対立遺伝子とハプロタイプは他のものよりも一般的であり、それらは異なる人種および民族グループにおいて異なる頻度で分布しているので、患者のハプロタイプを特定することは、一致するドナーが見つかる確率を予測し、検索戦略の開発を支援するのに役立つ。

【０１５３】

本明細書で使用される場合、「ＨＬＡ適合」という用語は、造血幹細胞移植治療を必要とするレシピエントに対する造血幹細胞移植片を提供するドナーなど、ドナーとレシピエントの間でＨＬＡ抗原のいずれも不一致でないドナー－レシピエントのペアを指す。内因性Ｔ細胞およびＮＫ細胞が外来移植片を異物として認識する可能性が低く、したがって移植片に対する免疫応答を開始する可能性が低くなるため、ＨＬＡ適合の（即ち、６つの対立遺伝子すべてが一致する）ドナー－レシピエントのペアは、移植片拒絶のリスクが低下する。

【０１５４】

本明細書で使用される場合、「ＨＬＡ不適合」という用語は、特にＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｃ、およびＨＬＡ－ＤＲに関して、少なくとも１つのＨＬＡ抗原が、造血幹細胞移植治療を必要とするレシピエントに対する造血幹細胞移植片を提供するドナーなど、ドナーとレシピエントの間で不一致であるドナー－レシピエントのペアを指す。いくつかの実施形態では、一方のハプロタイプは適合であり、他方は不適合である。ＨＬＡ不適合のドナー－レシピエントのペアの場合、内因性Ｔ細胞およびＮＫ細胞が外来移植片を異物として認識する可能性が高く、したがってそのようなＴ細胞およびＮＫ細胞は移植片

に対する免疫応答を開始する可能性が高くなるため、ＨＬＡ不適合のドナーレシピエントのペアは、ＨＬＡ適合のドナーレシピエントのペアと比べて、移植片拒絶のリスクが高くなり得る。

【０１５５】

本明細書で使用される場合、用語「ヒト抗体」は、タンパク質の実質的に全ての部分（例えば、全てのＣＤＲ、フレームワーク領域、C_L、C_Hドメイン（例えば、C_H1、C_H2、C_H3）、ヒンジ、ならびにV_LおよびV_Hドメイン）が、ヒトにおいて実質的に非免疫原性であり、ほんのわずかな配列の変化または変異のみの抗体を指す。ヒト抗体は、ｉｎ ｖｉｔｒｏで、ヒト細胞において（例えば、組み換え発現によって）、または機能的に再配列されたヒト免疫グロブリン（重鎖および／もしくは軽鎖などの）遺伝子を発現することができる非ヒト動物もしくは原核生物細胞もしくは真核生物細胞によって、産生され得る。ヒト抗体が一本鎖抗体である場合、それは天然のヒト抗体には見られないリンカーペプチドを含み得る。例えば、Ｆｖは、重鎖の可変領域と軽鎖の可変領域とを連結する、２～約８個のグリシンまたは他のアミノ酸残基などのリンカーペプチドを含み得る。そのようなリンカーペプチドはヒト起源のものとみなされる。ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン配列に由来する抗体ライブラリーを用いたファージディスプレイ法を含む、当該技術分野で知られている様々な方法によって作製することができる。ヒト抗体は、機能的内因性免疫グロブリンを発現することはできないが、ヒト免疫グロブリン遺伝子を発現することができるトランスジェニックマウスを使用して産生することもできる（例えば、ＰＣＴ公開番号ＷＯ１９９８／２４８９３；ＷＯ１９９２／０１０４７；ＷＯ１９９６／３４０９６；ＷＯ１９９６／３３７３５；米国特許第５，４１３，９２３；５，６２５，１２６；５，６３３，４２５；５，５６９，８２５；５，６６１，０１６；５，５４５，８０６；５，８１４，３１８；５，８８５，７９３；５，９１６，７７１；および５，９３９，５９８号明細書を参照）。一実施形態では、ヒト抗体は、それが自然に存在する場合、該抗体のグリコシル化パターンが同じ配列を有する抗体とは異なるように組換え法を使用して作製される。

【０１５６】

本明細書で使用される場合、用語「ヒト化」抗体は、非ヒトＣＤＲおよびヒトフレームワーク領域からのアミノ酸配列を一般に含むキメラ抗体を指す。一実施形態では、ヒト化抗体は、レシピエントのＣＤＲからの残基が、所望の特異性、親和性、および／またはキャパシティを有する、マウス、ラット、ウサギ、または非ヒト霊長類などの非ヒト種のＣＤＲからの残基によって置き換えられているヒト抗体である。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも１つ、典型的には２つの可変ドメインの実質的に全部を含み、ここでＣＤＲ領域の全部または実質的に全部が、非ヒト免疫グロブリンのものに対応する。ＦＷ領域の全部または実質的に全部がまた、ヒト免疫グロブリン配列のものであり得る。ヒト化抗体は、免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の少なくとも一部、典型的にはヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のそれも含み得る。抗体のヒト化の方法は当該技術分野において知られており、例えば、Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３－７頁、１９８８年；米国特許第５，５３０，１０１；５，５８５，０８９；５，６９３，７６１；５，６９３，７６２；および６，１８０，３７０号明細書などで説明されている。

【０１５７】

本明細書で使用される場合、用語「免疫細胞」は、自然免疫応答または適応免疫応答の開始および維持に関与する免疫系の細胞を指す。免疫細胞には、目的の抗原、例えば自己免疫細胞の場合には自己抗原に特異的に結合し、それに対する免疫応答を開始する受容体を含むリンパ球が含まれる。例示的な免疫細胞には、マスト細胞、好塩基球、好中球、好酸球、ミクログリア、顆粒球、単球、抗原提示細胞、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、Ｔリンパ球、およびＢリンパ球が含まれる。

【０１５８】

本明細書で使用される場合、造血幹細胞移植を「必要とする」患者には、１つ以上の血液細胞型に欠陥または欠乏を示す患者、ならびに幹細胞障害を有する患者が含まれる。造

血幹細胞は、一般に、１）多能性を示し、したがって、顆粒球（例えば、前骨髄球、好中球、好酸球、好塩基球）、赤血球（例えば、網状赤血球、赤血球）、栓球（ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｅｓ）（例えば、巨核球、血小板産生巨核球、血小板（ｐｌａｔｅｌｅｔｓ））、単球（例えば、単球、マクロファージ）、樹状細胞、ミクログリア、破骨細胞、およびリンパ球（例えば、ＮＫ細胞、Ｂ細胞およびＴ細胞）を含むが、これらに限定されない複数の異なる血系列に分化することができ、２）自己複製を示し、したがって、母細胞と同等の能力を有する娘細胞を生じさせることができ、ならびに３）移植レシピエントに再導入される能力を示し、そこでそれらが造血幹細胞ニッチにホーミングし、生産的かつ持続的な造血を回復させる。したがって、欠陥または欠乏がある細胞集団をｉｎ ｖｉｖｏで再構築するために、造血幹細胞を、造血系列の１つ以上の細胞型に欠陥または欠乏のある患者に投与することができる。例えば、患者は癌を患っている場合があり、該欠乏は、選択的もしくは非特異的に癌性細胞集団を枯渇させる化学療法剤または他の薬剤の投与によって生じ得る。追加的にまたは代替的に、患者は、鎌状赤血球貧血、サラセミア、ファンコニ貧血、およびウィスコット・アルドリッチ症候群などの１つ以上の血液細胞型に欠陥または欠乏を引き起こし得る非悪性異常ヘモグロビン症を患っている可能性がある。対象は、アデノシンデアミナーゼ重症複合免疫不全症（ＡＤＡ ＳＣＩＤ）、ＨＩＶ／ＡＩＤＳ、異染性白質ジストロフィー、ダイヤモンドーブラックファン貧血、およびシュワマンーダイヤモンド症候群を患っている対象であり得る。対象は、遺伝性の血液障害（例えば、鎌状赤血球貧血）または自己免疫障害を有するか、またはそれらの影響を受ける可能性がある。追加的にまたは代替的に、対象は、悪性腫瘍、例えば、血液癌（白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、または骨髄異形成症候群など）および神経芽細胞腫からなる群から選択される悪性腫瘍を有するか、またはそれらの影響を受ける可能性がある。いくつかの実施形態では、対象は、代謝障害を有するか、そうでなければそれらの影響を受ける。例えば、対象は、以下を患っているか、そうでなければそれらの影響を受ける可能性がある：糖原蓄積症、ムコ多糖症、ゴーシェ病、ハーラー病、スフィンゴリピドーシス、異染性白質ジストロフィーからなる群から選択される代謝障害、または、限定されないが以下が挙げられる、本明細書に開示された処置および療法から利益を得る可能性がある別の疾患もしくは障害：重症複合免疫不全、ウィスコット・アルドリッチ症候群、高免疫グロブリンＭ（ＩｇＭ）症候群、チェディアック・東病、遺伝性リンパ組織球増殖症、大理石骨病、骨形成不全症、貯蔵病、サラセミアメジャー、鎌状赤血球症、全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、若年性関節リウマチ、および“Ｂｏｎｅ Ｍａｒｒｏｗ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｎｏｎ－Ｍａｌｉｇｎａｎｔ Ｄｉｓｅａｓｅ，” ＡＳＨ Ｅｄｕｃａｔｉｏｎ Ｂｏｏｋ，１：３１９－３３８頁（２０００年）に記載されている疾患または障害であって、その開示は、造血幹細胞移植治療の実施によって処置され得る病状に関連するため、その全体が参照により本明細書に援用される。追加的または代替的に、造血幹細胞移植を「必要とする」患者は、前述の病状のうちの１つを患っているかまたは患っていないが、それでもなお、巨核球、栓球（ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｅｓ）、血小板（ｐｌａｔｅｌｅｔｓ）、赤血球、マスト細胞、骨髄芽球、好塩基球、好中球、好酸球、ミクログリア、顆粒球、単球、破骨細胞、抗原提示細胞、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、Ｔリンパ球、およびＢリンパ球などの造血系列内の１つ以上の内因性細胞型の減少したレベルを（例えば、他の点では健康な対象のレベルと比較して）示す患者であり得る。当業者は、他の点では健康な対象に関して、１つ以上の前述の細胞型または他の血球型のレベルが低下しているかどうかを、例えば、当該技術分野で知られている他の手順の中でも、フローサイトメトリーおよび蛍光活性化細胞ソーティング（ＦＡＣＳ）方法を用いて、容易に決定することができる。

【０１５９】

抗体などのタンパク質文脈で使用される場合、用語「単離された」は、その起源または由来源のために、天然の状態でそれに付随する自然に関連する成分と関連しないタンパク質、同じ種の他のタンパク質を実質的に含まないタンパク質、異なる種の細胞によって発現されるタンパク質、または自然には発生しないタンパク質を指す。したがって、化学的に

合成されたタンパク質、または天然に由来する細胞とは異なる細胞系で合成されたタンパク質は、その天然関連成分から「単離」されているであろう。当技術分野で周知のタンパク質精製技術を使用して単離することにより、タンパク質が天然関連成分を実質的に含まないようにすることもできる。

【０１６０】

用語「モノクローナル抗体」または「ｍＡｂ」は、実質的に均一な抗体の集団から得られた抗体を指す。即ち、生じ得るバリアント抗体、例えば、モノクローナル抗体調整物の産生中に自然に発生する変異またはバリアント（そのようなバリアントは少量存在し得る）を除いて、該集団を構成する個々の抗体は同一であり、かつ／または同じエピトープに結合する。異なる決定基（エピトープ）に対する異なる抗体を通常含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、各ｍＡｂは抗原上の単一の決定基に対するものである。修飾語「モノクローナル」は、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とすると解釈されるべきではない。

【０１６１】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される」は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、および合理的な利益／リスク比に見合った他の問題の合併症なしに、哺乳動物（例えば、ヒト）などの対象の組織との接触に適した化合物、材料、組成物、および／または剤形を指す。

【０１６２】

本明細書で使用される場合、用語「医薬組成物」は、例えば本明細書に記載されるような、とりわけ自己免疫障害、癌、または血液障害などの哺乳動物に影響を与える特定の疾患または状態を予防、処置または制御するために、哺乳動物（例えば、ヒト）などの対象に投与される治療化合物を含む混合物を意味する。

【０１６３】

本明細書で使用される場合、用語「レシピエント」は、造血幹細胞の集団を含む移植片などの移植片を受ける患者を指す。レシピエントに投与される移植細胞は、例えば、自己細胞、同系細胞、または同種細胞であり得る。

【０１６４】

本明細書で使用される場合、造血幹細胞移植片などの移植の文脈における「拒絶」という用語は、レシピエントが入ってくる移植に対して免疫応答を開始し、それによって移植された物質（例えば、造血幹細胞）がレシピエントに残存する能力を低下させるプロセスを指す。造血幹細胞移植片などの移植片の拒絶は、例えば、移植後の異なる時点で患者から単離された様々なサンプル中の移植細胞の量または濃度を測定することによって定量化することができる。患者から単離されたサンプル中の移植細胞の量または濃度が、経時的に、例えば、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約５６％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、またはそれ以上減少するという所見は、患者が移植片拒絶を患っていることを示している。逆に、患者から単離されたサンプル中の移植細胞の量または濃度が、例えば、約２０％未満、約１５％未満、約１０％未満、約５％未満、またはそれ以下減少することにより、経時的に安定したままであるという所見は、患者が移植片拒絶を患っていないことを示している。あるいは、移植片拒絶は、移植後の異なる時点で患者から単離された様々なサンプル中の、移植細胞によって発現されるＭＨＣ抗原と交差反応する免疫細胞（Ｔ細胞および／またはＮＫ細胞など）の量または濃度を測定することで定量化することができる。患者から単離されたサンプル中の、移植細胞によって発現されるＭＨＣ抗原と交差反応する免疫細胞（Ｔ細胞および／またはＮＫ細胞など）の量または濃度が、経時的に、例えば、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約５６％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約１００％、約２００％、約３００％、またはそれ以上増加するという所見は、患者が移植片拒絶を患っていることを示している。逆に、患者から単離されたサンプル中の、移植細胞によって発現されるＭＨＣ抗原と交差反応する免

疫細胞（Ｔ細胞および／またはＮＫ細胞など）の量または濃度が、経時的に、例えば、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約５６％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、またはそれ以上減少するという所見は、患者が移植片拒絶を患っていないことを示している。

【０１６５】

本明細書で使用される場合、用語「サンプル」は、対象から採取した検体（例えば、血液、血液成分（例えば、血清または血漿）、尿、唾液、羊水、脳脊髄液、組織（例えば、胎盤または真皮）、膵液、絨毛膜絨毛サンプル、および細胞）を指す。

【０１６６】

本明細書で使用される場合、用語「ｓｃＦＶ」は、抗体由来の重鎖および軽鎖の可変ドメインが連結されて１本の鎖を形成している一本鎖Ｆｖ抗体を指す。ｓｃＦＶフラグメントは、リンカーによって分離された、抗体軽鎖の可変領域（V_L）（例えば、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、および／またはＣＤＲ－Ｌ３）と抗体重鎖の可変領域（V_H）（例えば、ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、および／またはＣＤＲ－Ｈ３）とを含む単一ポリペプチド鎖を含有する。ｓｃＦＶフラグメントのV_LおよびV_H領域を連結するリンカーは、タンパク質新生アミノ酸からなるペプチドリンカーであり得る。代替リンカーを、ｓｃＦＶフラグメントのタンパク質分解に対する耐性を増加させるように（例えば、Ｄ－アミノ酸を含有するリンカー）、ｓｃＦＶフラグメントの溶解性を高めるために（例えば、ポリエチレングリコール含有リンカーもしくは反復グリシンおよびセリン残基を含有するポリペプチドなどの親水性リンカー）、分子の生物物理学的安定性を改善するために（例えば、分子内もしくは分子間ジスルフィド結合を形成するシステイン残基を含有するリンカー）、またはｓｃＦＶフラグメントの免疫原性を弱めるために（例えば、グリコシル化部位を含むリンカー）、使用することができる。本明細書に記載のｓｃＦＶ分子の可変領域は、それらが由来する抗体分子とはアミノ酸配列が異なるように修飾することができることも、当業者には理解されよう。例えば、保存的置換もしくはアミノ酸残基の変化をもたらすヌクレオチドまたはアミノ酸置換を（例えば、ＣＤＲおよび／またはフレームワーク残基において）、対応する抗体によって認識される抗原に結合するｓｃＦＶの能力を保持または増強するように、実施することができる。

【０１６７】

抗体または抗原結合フラグメントと第２の化学種との相互作用に関して、用語「特異的結合」または「特異的に結合する」は、相互作用が化学種上の特定の構造（例えば、抗原決定基またはエピトープ）の存在に依存することを意味する；例えば、抗体は一般にタンパク質ではなく、特定のタンパク質構造を認識して結合する。抗体がエピトープ「Ａ」に特異的である場合、標識された「Ａ」と抗体とを含む反応における、エピトープＡを含む分子（または遊離の非標識Ａ）の存在は、抗体に結合した標識されたＡの量を減少させるであろう。一実施形態では、抗体の標的に対するK_Dが少なくとも約10^{-4}Ｍ、約10^{-5}Ｍ、約10^{-6}Ｍ、約10^{-7}Ｍ、約10^{-8}Ｍ、約10^{-9}Ｍ、約10^{-10}Ｍ、約10^{-11}Ｍ、約10^{-12}Ｍ、または10^{-12}Ｍ未満（10^{-12}未満は10^{-12}未満の数値、例えば10^{-13}を意味する）である場合、その抗体は標的、例えばＣＤ２に特異的に結合する。一実施形態では、本明細書で使用される「ＣＤ２への特異的結合」または「ＣＤ２に特異的に結合する」という用語は、ＣＤ２に結合し、表面プラズモン共鳴によって決定される解離定数（K_D）が１．０×10^{-7}Ｍ以下である抗体を指す。、一実施形態では、K_Dは、標準的な生体層干渉計（ＢＬＩ）によって決定される。ただし、抗体は、配列が関連する２つ以上の抗原に特異的に結合できる可能性があることを理解されたい。例えば、一実施形態では、抗体は、ヒトおよび非ヒト（例えば、マウスまたは非ヒト霊長類）の両方のＣＤ１３７のオルソログに特異的に結合することができる。

【０１６８】

本明細書で使用される場合、用語「対象」および「患者」は、本明細書に記載されるような特定の疾患または状態の処置を受ける、ヒトなどの哺乳動物を指す。例えば、ヒト患

者などの患者は、本明細書に記載の自己免疫疾患を患っている患者であり得、（ｉ）自己免疫細胞の集団（自己免疫ＣＤ２＋Ｔ細胞および／またはＮＫ細胞の集団など）を枯渇させるために、および／または（ｉｉ）ＣＤ２＋免疫細胞の集団（造血幹細胞によって発現される非自己抗原（例えば、非自己ＭＨＣ抗原）と交差反応するＣＤ２＋Ｔ細胞および／またはＮＫ細胞など）を枯渇させるために、本明細書に記載の抗ＣＤ２抗体または抗体－薬物コンジュケートを投与され得、それにより、造血幹細胞移植治療前の移植片拒絶の可能性を防止または低減する。

【０１６９】

本明細書で使用される場合、語句「血液から実質的に除去される」は、治療薬（抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントなど）の患者への投与後のある時点であって、患者から単離された血液サンプル中の治療薬の濃度が、従来の手段によって治療薬を検出することができないようなときであるとき（例えば、治療薬が、治療薬の検出に使用される装置またはアッセイのノイズ閾値を超えて検出されないとき）を指す。当該技術分野で知られているまたは本明細書に記載されるＥＬＩＳＡベースの検出アッセイなどの、当該技術分野で知られている様々な技術が、抗体または抗体フラグメントを検出するために使用され得る。抗体および抗体フラグメントを検出するために使用され得る追加的アッセイには、当該技術分野で知られているものの中でも、免疫沈降技術および免疫ブロットアッセイが含まれる。

【０１７０】

本明細書で使用される場合、語句「幹細胞障害」は、対象の標的組織をコンディショニングすることによって（例えば、標的組織中の内因性Ｔ細胞集団を切除することによって）、および／または対象の標的組織に幹細胞を生着させるもしくは移植することによって処置もしくは治癒され得る任意の疾患、障害、または状態を広く指す。例えば、Ｉ型糖尿病の患者は、造血幹細胞移植によって治癒されることが示されており、本明細書に記載の組成物および方法に従ってコンディショニングすることから利益を得る可能性がある。本明細書に記載の組成物および方法を用いて処置され得るさらなる障害は、鎌状赤血球貧血、サラセミア、ファンコニ貧血、ウィスコット・アルドリッチ症候群、ＡＤＡ　ＳＣＩＤ、ＨＩＶ／ＡＩＤＳ、異染性白質ジストロフィー、ダイヤモンド－ブラックファン貧血、およびシュワマン－ダイヤモンド症候群が挙げられるが、これらに限定されない。対象は、遺伝性血液障害（例えば、鎌状赤血球貧血）または自己免疫障害を有するか、そうでなければそれらの影響を受けている可能性がある。上記に加えて、あるいは上記に代えて、対象は、血液癌（例えば、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、または骨髄異形成症候群）および神経芽細胞腫からなる群から選択される悪性腫瘍などの悪性腫瘍を有するか、またはそれらの影響をうけている可能性がある。いくつかの実施形態では、対象は、代謝障害を有するか、そうでなければそれらの影響を受ける。例えば、対象は、以下を患っているか、そうでなければそれらの影響を受ける可能性がある：糖原蓄積症、ムコ多糖症、ゴーシェ病、ハーラー病、スフィンゴリピドーシス、異染性白質ジストロフィーからなる群より選択される代謝障害、または、限定されないが以下が挙げられる、開示された処置および療法から利益を得る可能性がある別の疾患もしくは障害：重症複合免疫不全、ウィスコット・アルドリッチ症候群、高免疫グロブリンＭ（ＩｇＭ）症候群、チェディアック・東病、遺伝性リンパ組織球増殖症、大理石骨病、骨形成不全症、貯蔵病、サラセミアメジャー、鎌状赤血球症、全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、若年性関節リウマチ、および“Ｂｏｎｅ　Ｍａｒｒｏｗ　Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ　ｆｏｒ　Ｎｏｎ－Ｍａｌｉｇｎａｎｔ　Ｄｉｓｅａｓｅ，”　ＡＳＨ　Ｅｄｕｃａｔｉｏｎ　Ｂｏｏｋ，　１：３１９－３３８頁（２０００年）に記載されている疾患または障害であって、その開示は、造血幹細胞移植治療の実施によって処置され得る病状に関連するため、その全体が参照により本明細書に援用される。

【０１７１】

本明細書で使用される場合、「トランスフェクション（ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ）」という用語は、エレクトロポレーション、リポフェクション、リン酸カルシウム沈殿、Ｄ

ＥＡＥ－デキストラントランスフェクションなど、外因性ＤＮＡを原核生物または真核生物の宿主細胞内に導入するために一般的に使用される多種多様な技術のいずれかを指す。

【０１７２】

本明細書で使用される場合、用語「処置する」または「処置」は、その目的が、望ましくない生理学的変化もしくは障害を予防または減速（軽減）させることであるか、または処置を受ける患者において有益な表現型を促進することである治療的処置を指す。有益なまたは望ましい臨床結果には、自己免疫疾患を直接処置する場合、患者から単離されたサンプル中に存在する自己免疫細胞、例えば、自己抗原と交差反応するＣＤ２＋Ｔ細胞および／またはＮＫ細胞の集団の量の減少、あるいは、抗ＣＤ２抗体、その抗原結合フラグメント、および造血幹細胞移植片を投与することによって自己免疫疾患を処置する場合、造血幹細胞移植前に造血幹細胞によって発現される非自己抗原（例えば、非自己ＭＨＣ抗原）の量の減少が含まれるが、これらに限定されない。さらなる有益な結果には、造血幹細胞移植を必要とする患者における、コンディショニング療法およびそれに続く患者への外因性造血幹細胞移植片の投与後の造血幹細胞の細胞数または相対濃度の増加が挙げられる。本明細書に記載の治療の有益な結果には、コンディショニング療法およびそれに続く造血幹細胞移植治療の後の、巨核球、栓球（ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｅｓ）、血小板（ｐｌａｔｅｌｅｔｓ）、赤血球、マスト細胞、骨髄芽球、好塩基球、好中球、好酸球、ミクログリア、顆粒球、単球、破骨細胞、抗原提示細胞、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、Ｔリンパ球、またはＢリンパ球などの造血系列の１つ以上の細胞の細胞数または相対濃度の増加も含まれ得る。

【０１７３】

本明細書で使用される場合、用語「バリアント」および「誘導体」は交換可能に使用され、本明細書に記載の化合物、ペプチド、タンパク質、または他の物質の、天然、合成、および半合成類似体を指す。本明細書に記載の化合物、ペプチド、タンパク質、もしくは他の物質のバリアントまたは誘導体は、元の材料の生物学的活性を、保持もしくは改善する場合がある。

【０１７４】

本明細書で使用される場合、用語「ベクター」は、プラスミド、ＤＮＡベクター、プラスミド、ＲＮＡベクター、ウイルス、または他の適切なレプリコンなどの核酸ベクターを含む。本明細書に記載の発現ベクターは、ポリヌクレオチド配列、ならびに、例えば、タンパク質の発現および／またはこれらのポリヌクレオチド配列の哺乳動物細胞のゲノムへの組み込みに使用される追加的配列要素を含み得る。本発明の抗体および抗体フラグメントの発現に用いることができる特定のベクターは、遺伝子転写を指示するプロモーターおよびエンハンサー領域などの調節配列を含有するプラスミドを含む。抗体および抗体フラグメントの発現のための他の有用なベクターは、これらの遺伝子の翻訳速度を増強するか、または遺伝子転写から生じるｍＲＮＡの安定性もしくは核外輸送を改善するポリヌクレオチド配列を含有する。これらの配列要素は、例えば、発現ベクターで運ばれる遺伝子の効率的な転写を指示するための、５’および３’非翻訳領域とポリアデニル化シグナル部位とを含み得る。本明細書に記載の発現ベクターは、そのようなベクターを含む細胞を選択するためのマーカーをコードするポリヌクレオチドを含有し得る。適切なマーカーの例には、アンピシリン、クロラムフェニコール、カナマイシン、およびノウルセオトリシンなどの抗生物質に対する耐性をコードする遺伝子が挙げられる。

【０１７５】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」は、例えば、鎖中に１～２０個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基を指す。アルキル基の例には、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、ヘキシル、イソヘキシルなどが挙げられる。

【０１７６】

本明細書で使用される場合、用語「アルキレン」は、直鎖または分岐鎖の二価アルキル

基を指す。二価の位置は、アルキル鎖内の同じまたは異なる原子上にあり得る。アルキレンの例には、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレンなどが挙げられる。

【０１７７】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアルキル」は、例えば、鎖中に１～２０個の炭素原子を有し、さらに鎖中に１個以上のヘテロ原子（例えば、とりわけ酸素、窒素、または硫黄）を含有する直鎖または分岐鎖アルキル基を指す。

【０１７８】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアルキレン」は、直鎖または分岐鎖の二価ヘテロアルキル基を指す。二価の位置は、ヘテロアルキル鎖内の同じまたは異なる原子上にあり得る。二価の位置は、１個以上のヘテロ原子であり得る。

【０１７９】

本明細書で使用される場合、用語「アルケニル」は、例えば、鎖中に２～２０個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル基を指す。アルケニル基の例には、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、ｔｅｒｔ－ブチレニル、ヘキセニルなどが挙げられる。

【０１８０】

本明細書で使用される場合、用語「アルケニレン」は、直鎖または分岐鎖の二価アルケニル基を指す。二価の位置は、アルケニル鎖内の同じまたは異なる原子上にあり得る。アルケニレンの例には、エテニレン、プロペニレン、イソプロペニレン、ブテニレンなどが挙げられる。

【０１８１】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアルケニル」は、例えば、鎖中に２～２０個の炭素原子を有し、さらに鎖中に１個以上のヘテロ原子（例えば、とりわけ酸素、窒素、または硫黄）を含有する直鎖または分岐鎖アルケニル基を指す。

【０１８２】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアルケニレン」は、直鎖または分岐鎖の二価ヘテロアルケニル基を指す。二価の位置は、ヘテロアルケニル鎖内の同じまたは異なる原子上にあり得る。二価の位置は、１個以上のヘテロ原子であり得る。

【０１８３】

本明細書で使用される場合、用語「アルキニル」は、例えば、鎖中に２～２０個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキニル基を指す。アルキニル基の例には、プロパルギル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどが挙げられる。

【０１８４】

本明細書で使用される場合、用語「アルキニレン」は、直鎖または分岐鎖の二価アルキニル基を指す。二価の位置は、アルキニル鎖内の同じまたは異なる原子上にあり得る。

【０１８５】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアルキニル」は、例えば、鎖中に２～２０個の炭素原子を有し、さらに鎖中に１個以上のヘテロ原子（例えば、とりわけ酸素、窒素、または硫黄）を含有する直鎖または分岐鎖アルキニル基を指す。

【０１８６】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアルキニレン」は、直鎖または分岐鎖の二価ヘテロアルキニル基を指す。二価の位置は、ヘテロアルキニル鎖内の同じまたは異なる原子上にあり得る。二価の位置は、１個以上のヘテロ原子であり得る。

【０１８７】

本明細書で使用される場合、用語「シクロアルキル」は、飽和であり、例えば、３～１２個の炭素環原子を有する、単環式、または縮合、架橋、もしくはスピロ多環式環構造を指す。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ［３．１．０］ヘキサンなどが挙げられる。

【０１８８】

本明細書で使用される場合、用語「シクロアルキレン」は、二価のシクロアルキル基を指す。二価の位置は、環構造内の同じまたは異なる原子上にあり得る。シクロアルキレンの例には、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレンなどが挙げられる。

【０１８９】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロシクロアルキル」は、飽和であり、例えば、炭素原子と、例えば、とりわけ窒素、酸素、および硫黄から選択されるヘテロ原子とから選択される３～１２個の環原子を環構造当たりに有する、単環式、または縮合、架橋、もしくはスピロ多環式環構造を指す。環構造は、例えば、炭素、窒素、または硫黄の環員上に１つ以上のオキソ基を含有し得る。ヘテロシクロアルキルの例には、限定としてではなく例として、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル（ピペリジル）、テトラヒドロチオフェニル、ピペリジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、２－ピロリドニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ビステトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、ピペラジニル、キヌクリジニル、およびモルホリニルが含まれる。

【０１９０】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロシクロアルキレン」は、二価のヘテロシクロアルキル基を指す。二価の位置は、環構造内の同じまたは異なる原子上にあり得る。本明細書で使用される場合、用語「アリール」は、例えば、６～１９個の炭素原子を含有する単環式または多環式芳香環系を指す。アリール基には、フェニル、フルオレニル、ナフチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。二価の位置は、１個以上のヘテロ原子であり得る。

【０１９１】

本明細書で使用される場合、用語「アリーレン」は、二価のアリール基を指す。二価の位置は、同じまたは異なる原子上にあり得る。

【０１９２】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアリール」は、１つ以上の環原子がヘテロ原子、例えば、窒素、酸素または硫黄である、単環式ヘテロ芳香族、または二環式もしくは三環式の縮合環ヘテロ芳香族基を指す。ヘテロアリール基には、以下が挙げられる：ピリジル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、１，３，４－トリアジニル、１，２，３－トリアジニル、ベンゾフリル、［２，３－ジヒドロ］ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、３Ｈ－インドリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリジニル、キナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニル、シンノリニル、ナフチリジニル、ピリド［３，４－ｂ］ピリジル、ピリド［３，２－ｂ］ピリジル、ピリド［４，３－ｂ］ピリジル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、５，６，７，８－テトラヒドロキノリル、５，６，７，８－テトラヒドロイソキノリル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、キサンテニル、ベンゾキノリルなど。

【０１９３】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアリーレン」は、二価ヘテロアリール基を指す。二価の位置は、同じまたは異なる原子上にあり得る。二価の位置は、１個以上のヘテロ原子であり得る。

【０１９４】

個々の置換基の定義によって特に制限されない限り、前述の化学的部位、例えば「アルキル」、「アルキレン」、「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルキレン」、「アルケニル」、「アルケニレン」、「ヘテロアルケニル」、「ヘテロアルケニレン」、「アルキニル」

、「アルキニレン」、「ヘテロアルキニル」、「ヘテロアルキニレン」、「シクロアルキル」、「シクロアルキレン」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキレン」、「アリール」、「アリーレン」、「ヘテロアリール」、および「ヘテロアリーレン」基は、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アルキルシクロアルキル、アルキルヘテロシクロアルキル、アミノ、アンモニウム、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、ウレイド、カルバメート、アリール、ヘテロアリール、スルフィニル、スルホニル、アルコキシ、スルファニル、ハロゲン、カルボキシ、トリハロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロなどからなる群より選択される１～５個の置換基で任意に置換されていてもよい。典型的な置換基には、限定されることなく、－Ｘ、－Ｒ、－ＯＨ、－ＯＲ、－ＳＨ、－ＳＲ、－NH_2、－ＮＨＲ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－N^+（Ｒ）$_3$、－CX_3、－ＣＮ、－ＯＣＮ、－ＳＣＮ、－ＮＣＯ、－ＮＣＳ、－ＮＯ、－NO_2、－N_3、－ＮＣ（＝Ｏ）Ｈ、－ＮＣ（＝Ｏ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）NH_2、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－SO_3－、－SO_3Ｈ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ、－ＯＳ（＝Ｏ）$_2$ＯＲ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$$NH_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ）$_2$、－$PO_3$、－$PO_3H_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｘ、－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ、－$CO_2$Ｈ、－$CO_2$Ｒ、－$CO_2$－、－Ｃ（＝Ｓ）ＯＲ、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ、－Ｃ（＝Ｏ）NH_2、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（＝Ｓ）NH_2、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2、および－Ｃ（＝ＮＲ）Ｎ（Ｒ）$_2$が含まれ、各Ｘは、それぞれの場合に独立して、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩからそれぞれ独立して選択され、各Ｒは、それぞれの場合に独立して、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール、保護基およびプロドラッグ部分からそれぞれ独立して選択される。基が「任意に置換され」と記載されている場合はいつでも、その基は、それぞれの場合に独立して、上記の置換基の１つ以上で置換され得る。置換は、隣接官能置換基の閉環など、隣接置換基が閉環を受けて、例えば、閉環により形成されるラクタム、ラクトン、環状無水物、アセタール、ヘミアセタール、チオアセタール、アミナール、およびヘミナミナールを形成し、例えば、保護基を供給する状況を含み得る。

【０１９５】

特定のラジカル命名規則には、文脈に応じてモノラジカルまたはジラジカルのいずれかを含み得ることを理解されたい。例えば、置換基が分子の残りの部分への２つの結合点を必要とする場合、該置換基はジラジカルであると理解される。例えば、２つの結合点を必要とするアルキルとして識別される置換基には、－CH_2－、－CH_2CH_2－、－$CH_2CH(CH_3)CH_2$－などのジラジカルが含まれる。他のラジカル命名規則は、ラジカルが「アルキレン」、「アルケニレン」、「アリーレン」、「ヘテロシクロアルキレン」などのようなジラジカルであることを明確に示している。

【０１９６】

置換基がジラジカルとして示されている場合（即ち、分子の残りの部分への２つの結合点を有する場合）、別段の指定がない限り、該置換基は任意の方向性配置で結合され得ることが理解されるべきである。

【０１９７】

（抗ＣＤ２抗体）

本発明は、抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントが、例えば、ＣＤ２＋癌細胞（例えば、ＣＤ２＋白血病細胞）およびＣＤ２＋自己免疫細胞（例えば、ＣＤ２＋自己免疫Ｔ細胞および／またはＮＫ細胞）を死滅させるそのような薬剤の能力により、癌および自己免疫疾患を直接的に処置するために使用され得るという発見に一部基づいている。特に、本明細書に記載される抗ＣＤ２抗体は、リンカーを介して細胞毒素にコンジュゲートされる。したがって、抗ＣＤ２抗体が記載されている場合、特に明記しない限り、そのコンジュゲートも企図される。

【０１９８】

本発明はさらに、ＣＤ２に結合できる抗体またはその抗原結合フラグメントは、免疫細胞を介した移植片拒絶の可能性を防止または低減することにより、移植治療を必要とする患者における移植造血幹細胞の生着を促進する治療薬として使用され得るという発見に一部基づいている。例えば、抗ＣＤ２抗体および抗原結合フラグメントは、造血幹細胞によって発現される１つ以上の非自己ＭＨＣ抗原などの１つ以上の非自己造血幹細胞抗原と交差反応し、それに対する免疫応答を開始するＴ細胞またはＮＫ細胞などの免疫細胞によって発現される細胞表面ＣＤ２に結合することができる。そのような抗体および抗原結合フラグメントの造血幹細胞特異的ＣＤ２＋免疫細胞への結合は、例えば、抗体依存性細胞媒介性細胞毒性により、または抗体もしくはその抗原結合フラグメントにコンジュゲートされた細胞毒性剤の作用により、結合した免疫細胞の死を誘導することができる。したがって、非自己造血幹細胞と交差反応するＣＤ２＋免疫細胞の集団の枯渇は、入ってくる移植片に対して免疫応答を開始するレシピエントの免疫系の能力を弱めることにより、造血幹細胞移植を必要とする患者における造血幹細胞移植の生着を促進することができる。このようにして、対象において欠陥または欠乏のある細胞系列を再増殖させるために、造血幹細胞移植を対象に提供することができるので、本明細書に記載の幹細胞障害、癌、自己免疫疾患、または他の血液障害を患っている患者を処置することができる。例えば、癌性細胞を根絶することを目的として対象に投与されたが、その過程で健康な造血細胞も枯渇させた化学療法が原因で、対象は細胞集団が欠乏している可能性がある。

【０１９９】

したがって、例えば、本発明は、Ｔ細胞によって発現される抗原に結合することができる抗体またはその抗原結合フラグメントの投与により、移植された造血幹細胞の生着を促進する組成物および方法を提供する。この投与は、ＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞などの内因性Ｔ細胞の集団の選択的枯渇を引き起こし得る。このＴ細胞の選択的枯渇は、外因性（例えば、自己、同種、または同系）造血幹細胞移植片の移植後の移植片拒絶を防ぐことができる。例えば、本明細書に記載の抗ＣＤ２抗体、抗原結合フラグメント、抗体－薬物コンジュゲート、または抗体－薬物コンジュゲートを使用したＣＤ４＋および／またはＣＤ８＋Ｔ細胞の選択的枯渇は、移植された造血幹細胞移植片に対して発生し得るＴ細胞媒介性免疫応答を弱めることができる。本発明は、ＣＤ２に結合することができる抗体およびその抗原結合フラグメントが、移植された造血幹細胞の生存および生着ポテンシャルを促進するために、造血幹細胞移植治療を必要とする患者に投与され得るという発見に一部基づいている。

【０２００】

抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントの投与による造血幹細胞移植片の生着は、様々な経験的測定で明らかにすることができる。例えば、移植された造血幹細胞の生着は、ＣＤ２に結合することができる抗体またはその抗原結合フラグメントの投与と、それに続く造血幹細胞移植片の投与との後に、患者の骨髄内に存在する競合的再構築単位（ＣＲＵ）の量を測定することによって評価することができる。さらに、蛍光、発色、または発光産物を生じる化学反応を触媒する酵素などのレポーター遺伝子を、ドナー造血幹細胞がトランスフェクトされたベクターに組み込ませ、続いてその対応するシグナルを、骨髄などの造血幹細胞がホーミングしている組織においてモニターすることによって、造血幹細胞移植片の生着を観察することができる。例えば、当該技術分野において知られている蛍光活性化細胞ソーティング（ＦＡＣＳ）分析方法によって決定されるように、造血幹細胞および前駆細胞の量および生存の評価によって、造血幹細胞移植片の生着を観察することもできる。生着は、移植後期間中の末梢血中の白血球数を測定することによっても、および／または骨髄穿刺液サンプル中のドナー細胞による骨髄細胞の回復を測定することによっても決定することができる。

【０２０１】

以下のセクションでは、造血幹細胞移植の生着を促進するために造血幹細胞移植治療を必要とする患者に投与され得る抗体またはその抗原結合フラグメント、ならびに造血幹細胞移植の前にそのような治療薬を患者に投与する方法について説明する。

【０２０２】
（例示的な抗体）
本明細書に記載される組成物および方法は、ヒトＣＤ２に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントを含む。ヒトＣＤ２は、Ｔ細胞表面抗原Ｔ１１／Ｌｅｕ－５、Ｔ１１、ＣＤ２抗原（ｐ５０）、およびヒツジ赤血球受容体（ＳＲＢＣ）とも呼ばれる。ＣＤ２はＴ細胞上に発現される。ヒトＣＤ２の２つのアイソフォームが同定されている。アイソフォーム１は３５１アミノ酸を含み、Ｓｅｅｄ，　Ｂ．　ｅｔ　ａｌ．（１９８７年）８４：３３６５－６９頁（Ｓｅｗｅｌｌ　ｅｔ　ａｌ．（１９８６年）８３：８７１８－２２頁も参照）および以下（ＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿００１７５８．２）に記載されている：

【化５３】

msfpckfvas fllifnvssk gavskeitna letwgalgqd inldipsfqm sddiddikwe
ktsdkkkiaq frkeketfke kdtyklfkng tlkikhlktd dqdiykvsiy dtkgknvlek
ifdlkiqerv skpkiswtci nttltcevmn gtdpelnlyq dgkhlklsqr vithkwttsl
sakfkctagn kvskessvep vscpekgldi yliigicggg sllmvfvall vfyitkrkkq
rsrrndeele trahrvatee rgrkphqipa stpqnpatsq hpppppghrs qapshrpppp
ghrvqhqpqk rppapsgtqv hqqkgpplpr prvqpkpphg aaenslspss n（配列番号１３）

ＣＤ２の第２のアイソフォームは３７７アミノ酸で、本明細書ではＮＣＢＩ参照配列：ＮＰ＿００１３１５５３８．１として識別される。
【０２０３】
Ｔ細胞およびＮＫ細胞はＣＤ２を発現することが示されており、ＣＤ２は細胞接着分子であり、このようなリンパ球の特異的なマーカーである。例えば、ＣＤ２は、リンパ球機能関連抗原－３（ＬＦＡ－３／ＣＤ５８）などの他の接着分子と相互作用して、Ｔ細胞の活性化を増強する。ＣＤ２に結合することができる抗体およびその抗原結合フラグメントは、例えばＣＤ２およびＬＦＡ－３の間の相互作用を阻害することにより、Ｔ細胞活性化と造血幹細胞移植片に対するＴ細胞媒介免疫応答とを抑制し得る。この細胞表面抗原に結合する抗体およびその抗原結合フラグメントは、免疫化、計算モデリング技術、ならびに以下に記載のファージディスプレイおよび細胞ベースのディスプレイプラットフォームなどのｉｎ　ｖｉｔｒｏ選択方法を含む、当技術分野で公知であり、本明細書に記載されている技術を使用して同定され得る。
【０２０４】
本発明は、ＣＤ２ポリペプチド、例えば、ヒトＣＤ２ポリペプチドに特異的に結合する抗体およびその抗原結合フラグメント、ならびにそれらの使用を包含する。例示的な実施形態では、ＣＤ２ポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントは、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。
【０２０５】
一実施形態では、重鎖可変領域は、１つ以上の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号１のアミノ酸配列を含有するＶＨ　ＣＤＲ１を含む。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号２のアミノ酸配列を含有するＶＨ　ＣＤＲ２を含む。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号３のアミノ酸配列を含有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号１、配列番号２、および配列番号３からなる群から選択される１つ以上のＶＨ　ＣＤＲを含む。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号１、配列番号２、および配列番号３からなる群から選択される２つ以上のＶＨ　ＣＤＲを含む。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号１を含有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２を含有するＶＨ　ＣＤＲ２、および配列番号３を含有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む。
【０２０６】

一実施形態では、軽鎖可変領域は、１つ以上の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。一実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号４のアミノ酸配列を含有するＶＬ　ＣＤＲ１を含む。一実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号５のアミノ酸配列を含有するＶＬ　ＣＤＲ２を含む。一実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号６のアミノ酸配列を含有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む。一実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号４、配列番号５、および配列番号６からなる群から選択される１つ以上のＶＬ　ＣＤＲを含む。一実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号４、配列番号５、および配列番号６からなる群から選択される２つ以上のＶＬ　ＣＤＲを含む。一実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号４を含有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５を含有するＶＬ　ＣＤＲ２、および配列番号６を含有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む。

【０２０７】

例示的な実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号１を含有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号２を含有するＶＨ　ＣＤＲ２、および配列番号３を含有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号４を含有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号５を含有するＶＬ　ＣＤＲ２、および配列番号６を含有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。

【０２０８】

特定の実施形態では、ＣＤＲの１つ以上（即ち、配列番号１～３を有する１つ以上の重鎖ＣＤＲ、および／または配列番号４～６を有する１つ以上の軽鎖ＣＤＲ）は、抗体のＣＤ２特異性（即ち、配列番号１～３の重鎖ＣＤＲおよび配列番号４～６の軽鎖ＣＤＲを含む抗体またはその抗原結合フラグメントと同様の特異性）を保持しながら、保存的アミノ酸置換（または、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのアミノ酸置換）を含み得る。

【０２０９】

一実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号７に記載のアミノ酸配列を含有する重鎖可変領域を含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号７と少なくとも９５％の同一性、例えば、配列番号７と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含有する重鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、抗体は、配列番号７または配列番号７のバリアントを含有するＨＣ可変ドメインを含む改変重鎖（ＨＣ）可変領域を含み、該バリアントは、（ｉ）１、２、３、４、または５つのアミノ酸の置換、追加、または欠失において、配列番号７と異なる；（ｉｉ）最大５、４、３、２、または１つのアミノ酸の置換、追加、または欠失において、配列番号７と異なる；（ｉｉｉ）１～５、１～３、１～２、２～５、または３～５つのアミノ酸の置換、追加、または欠失において、配列番号７と異なる；および／または（ｉｖ）配列番号７と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含み、（ｉ）～（ｉｖ）のいずれかにおいて、アミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換または非保存的アミノ酸置換であってよく；改変重鎖可変領域は、抗体のＣＤ２結合特異性を保持する、即ち、配列番号７を含む抗体またはその抗原結合フラグメントと同様の結合特異性を有しながら、配列番号７の重鎖可変領域と比較して増強された生物学的活性を有し得る。一実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号７に記載のアミノ酸配列とは１、２、３または４個のアミノ酸が異なる重鎖可変領域を含む。例えば、抗体またはその抗原結合フラグメントは、１２位、１３位、２８位、および／または４８位のうち１つ、２つ、３つ、または４つの位置で、配列番号７に記載のアミノ酸配列と異なる重鎖可変領域を含み得る。一実施形態では、重鎖可変領域は、１２、１３、２８、および４８位で配列番号７に記載のアミノ酸配列と異なる。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号７に記載の配列について、以下の置換のうち１つ、２つ、３つ、または４つを含む：Ｋ１２Ｑ；Ｋ１３Ｒ；Ｔ２８Ｉ；およびＭ４８Ｖ。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号７について、置換Ｋ１２Ｑ；Ｋ１３Ｒ；Ｔ２８Ｉ；およびＭ４８Ｖを含む。

【０２１０】

一実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号８に記載のアミノ酸配列を含有する軽鎖可変領域を含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号８と少なくとも９５％の同一性、例えば、配列番号８と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含有する軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、抗体は、配列番号８または配列番号８のバリアントを含有するＬＣ可変ドメインを含む改変軽鎖（ＬＣ）可変領域を含み、該バリアントは、（ｉ）１、２、３、４、または５つのアミノ酸の置換、追加、または欠失において、配列番号８と異なる；（ｉｉ）最大５、４、３、２、または１つのアミノ酸の置換、追加、または欠失において、配列番号８と異なる；（ｉｉｉ）１～５、１～３、１～２、２～５、または３～５つのアミノ酸の置換、追加、または欠失において、配列番号８と異なる；および／または（ｉｖ）配列番号８と少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含み、（ｉ）～（ｉｖ）のいずれかにおいて、アミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換または非保存的アミノ酸置換であってよく；改変軽鎖可変領域は、抗体のＣＤ２結合特異性を保持する、即ち、配列番号８を含む抗体またはその抗原結合フラグメントと同様の結合特異性を有しながら、配列番号８の軽鎖可変領域と比較して増強された生物学的活性を有し得る。

【０２１１】

例示的な実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号７と少なくとも９５％の同一性、例えば、配列番号７と少なくとも約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含有する重鎖可変領域と、配列番号８と少なくとも約９５％の同一性、例えば、配列番号８と少なくとも約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含有する軽鎖可変領域とを含む。一実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号７を含有する重鎖可変領域、および配列番号８を含有する軽鎖可変領域を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号７を含有する重鎖可変領域、および配列番号８を含有する軽鎖可変領域を含むＡｂ１抗体である。

【０２１２】

一実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号９に記載のアミノ酸配列を含有する重鎖可変領域を含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号９と少なくとも９５％の同一性、例えば、配列番号９と少なくとも約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含有する重鎖可変領域を含む。例示的な実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号９と少なくとも９５％の同一性、例えば、配列番号９と少なくとも約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含有する重鎖可変領域と、配列番号１０と少なくとも約９５％の同一性、例えば、配列番号１０と少なくとも約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含有する軽鎖可変領域とを含む。一実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号９を含有する重鎖可変領域、および配列番号１０を含有する軽鎖可変領域を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号９を含有する重鎖可変領域、および配列番号１０を含有する軽鎖可変領域を含むＡｂ１抗体である。

【０２１３】

一実施形態では、重鎖可変領域は、１つ以上の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号１４のアミノ酸配列を含有するＶＨ　ＣＤＲ１を含む。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号１５のアミノ酸配列を含有するＶＨ　ＣＤＲ２を含む。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号１６のアミノ酸配列を含有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号１４、配列番号１５、および配列番号１６からなる群から選択される１つ以上のＶＨ　ＣＤＲを含む。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号１４、配列番号１５、および配列番号１６から

なる群から選択される２つ以上のＶＨ　ＣＤＲを含む。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号１４を含有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１５を含有するＶＨ　ＣＤＲ２、および配列番号１６を含有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む。

【０２１４】

一実施形態では、重鎖可変領域は、１つ以上の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号１４のアミノ酸配列を含有するＶＨ　ＣＤＲ１を含む。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号１５のアミノ酸配列を含有するＶＨ　ＣＤＲ２を含む。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号１７のアミノ酸配列を含有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号１４、配列番号１５、および配列番号１７からなる群から選択される１つ以上のＶＨ　ＣＤＲを含む。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号１４、配列番号１５、および配列番号１７からなる群から選択される２つ以上のＶＨ　ＣＤＲを含む。一実施形態では、重鎖可変領域は、配列番号１４を含有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１５を含有するＶＨ　ＣＤＲ２、および配列番号１７を含有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む。

【０２１５】

一実施形態では、軽鎖可変領域は、１つ以上の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。一実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号１８のアミノ酸配列を含有するＶＬ　ＣＤＲ１を含む。一実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号１９のアミノ酸配列を含有するＶＬ　ＣＤＲ２を含む。一実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号２０のアミノ酸配列を含有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む。一実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号１８、配列番号１９、および配列番号２０からなる群から選択される１つ以上のＶＬ　ＣＤＲを含む。一実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号１８、配列番号１９、および配列番号２０からなる群から選択される２つ以上のＶＬ　ＣＤＲを含む。一実施形態では、軽鎖可変領域は、配列番号１８を含有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１９を含有するＶＬ　ＣＤＲ２、および配列番号２０を含有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む。

【０２１６】

例示的な実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号１４を含有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１５を含有するＶＨ　ＣＤＲ２、および配列番号１６を含有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１８を含有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１９を含有するＶＬ　ＣＤＲ２、および配列番号２０を含有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。

【０２１７】

例示的な実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号１４を含有するＶＨ　ＣＤＲ１、配列番号１５を含有するＶＨ　ＣＤＲ２、および配列番号１７を含有するＶＨ　ＣＤＲ３を含む重鎖可変領域と、配列番号１８を含有するＶＬ　ＣＤＲ１、配列番号１９を含有するＶＬ　ＣＤＲ２、および配列番号２０を含有するＶＬ　ＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域とを含む。

【０２１８】

特定の実施形態では、ＣＤＲの１つ以上（即ち、配列番号１４～１７を有する１つ以上の重鎖ＣＤＲ、および／または配列番号１８～１９を有する１つ以上の軽鎖ＣＤＲ）は、抗体のＣＤ２特異性（即ち、配列番号１４～１６の重鎖ＣＤＲおよび配列番号１８～２０の軽鎖ＣＤＲを含む、または配列番号１４、１５，１７の重鎖ＣＤＲおよび配列番号１８～２０の軽鎖ＣＤＲを含む抗体またはその抗原結合フラグメントと同様の特異性）を保持しながら、保存的アミノ酸置換（または、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのアミノ酸置換）を含み得る。

【０２１９】

一実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号２１に記載のアミノ酸配列を含有する重鎖可変領域を含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号２１と少なくとも約９５％の同一性、例えば、配列番号２１と少なくとも約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または１００％の同一性

を有するアミノ酸配列を含有する重鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１または配列番号２１のバリアントを含有するＨＣ可変ドメインを含む改変重鎖（ＨＣ）可変領域を含み、該バリアントは、（ｉ）１、２、３、４、または５つのアミノ酸の置換、追加、または欠失において、配列番号２１と異なる；（ｉｉ）最大５、４、３、２、または１つのアミノ酸の置換、追加、または欠失において、配列番号２１と異なる；（ｉｉｉ）１～５、１～３、１～２、２～５、または３～５つのアミノ酸の置換、追加、または欠失において、配列番号２１と異なる；および／または（ｉｖ）配列番号２１と少なくとも約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％または約９９％同一であるアミノ酸配列を含み、（ｉ）～（ｉｖ）のいずれかにおいて、アミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換または非保存的アミノ酸置換であってよく；改変重鎖可変領域は、抗体のＣＤ２結合特異性を保持する、即ち、配列番号２１を含む抗体またはその抗原結合フラグメントと同様の結合特異性を有しながら、配列番号２１の重鎖可変領域と比較して増強された生物学的活性を有し得る。

【０２２０】

一実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号２２に記載のアミノ酸配列を含有する重鎖可変領域を含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号２２と少なくとも約９５％の同一性、例えば、配列番号２２と少なくとも約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含有する重鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、抗体は、配列番号２１または配列番号２２のバリアントを含有するＨＣ可変ドメインを含む改変重鎖（ＨＣ）可変領域を含み、該バリアントは、（ｉ）１、２、３、４、または５つのアミノ酸の置換、追加、または欠失において、配列番号２２と異なる；（ｉｉ）最大５、４、３、２、または１つのアミノ酸の置換、追加、または欠失において、配列番号２２と異なる；（ｉｉｉ）１～５、１～３、１～２、２～５、または３～５つのアミノ酸の置換、追加、または欠失において、配列番号２２と異なる；および／または（ｉｖ）配列番号２２と少なくとも約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％または約９９％同一であるアミノ酸配列を含み、（ｉ）～（ｉｖ）のいずれかにおいて、アミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換または非保存的アミノ酸置換であってよく；改変重鎖可変領域は、抗体のＣＤ２結合特異性を保持する、即ち、配列番号２２を含む抗体またはその抗原結合フラグメントと同様の結合特異性を有しながら、配列番号２２の重鎖可変領域と比較して増強された生物学的活性を有し得る。

【０２２１】

一実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号２３に記載のアミノ酸配列を含有する軽鎖可変領域を含む。別の実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号２３と少なくとも約９５％の同一性、例えば、配列番号２３と少なくとも約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含有する軽鎖可変領域を含む。特定の実施形態では、抗体は、配列番号２３または配列番号２３のバリアントを含有するＬＣ可変ドメインを含む改変軽鎖（ＬＣ）可変領域を含み、該バリアントは、（ｉ）１、２、３、４、または５つのアミノ酸の置換、追加、または欠失において、配列番号２３と異なる；（ｉｉ）最大５、４、３、２、または１つのアミノ酸の置換、追加、または欠失において、配列番号２３と異なる；（ｉｉｉ）１～５、１～３、１～２、２～５、または３～５つのアミノ酸の置換、追加、または欠失において、配列番号２３と異なる；および／または（ｉｖ）配列番号２３と少なくとも約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％または約９９％同一であるアミノ酸配列を含み、（ｉ）～（ｉｖ）のいずれかにおいて、アミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換または非保存的アミノ酸置換であってよく；改変軽鎖可変領域は、抗体のＣＤ２結合特異性を保持する、即ち、配列番号２３を含む抗体またはその抗原結合フラグメントと同様の結合特異性を有しながら、配列番号２３の軽鎖可変領域と比較して増強された生物学的活性を有し得る。

【０２２２】

例示的な実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号２１と少なくとも９５％の同一性、例えば、配列番号２１と少なくとも約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含有する重鎖可変領域と、配列番号２３と少なくとも約９５％の同一性、例えば、配列番号２３と少なくとも約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含有する軽鎖可変領域とを含む。一実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号２１を含有する重鎖可変領域、および配列番号２３を含有する軽鎖可変領域を含む。

【０２２３】

例示的な実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号２２と少なくとも約９５％の同一性、例えば、配列番号２２と少なくとも約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含有する重鎖可変領域と、配列番号２３と少なくとも約９５％の同一性、例えば、配列番号２３と少なくとも約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または１００％の同一性を有するアミノ酸配列を含有する軽鎖可変領域とを含む。一実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号２２を含有する重鎖可変領域、および配列番号２３を含有する軽鎖可変領域を含む。

【０２２４】

本明細書に記載の組成物および方法と併せて使用され得る抗ＣＤ２抗体には、以下のＣＤＲの１つ以上またはすべてを有するものが含まれる：

（ａ）アミノ酸配列ＥＹＹＭＹ（配列番号１）を有するＣＤＲ－Ｈ１；

（ｂ）アミノ酸配列ＲＩＤＰＥＤＧＳＩＤＹＶＥＫＦＫＫ（配列番号２）を有するＣＤＲ－Ｈ２；

（ｃ）アミノ酸配列ＧＫＦＮＹＲＦＡＹ（配列番号３）を有するＣＤＲ－Ｈ３；

（ｄ）アミノ酸配列ＲＳＳＱＳＬＬＨＳＳＧＮＴＹＬＮ（配列番号４）を有するＣＤＲ－Ｌ１；

（ｅ）アミノ酸配列ＬＶＳＫＬＥＳ（配列番号５）を有するＣＤＲ－Ｌ２；および

（ｆ）アミノ酸配列ＭＱＦＴＨＹＰＹＴ（配列番号６）を有するＣＤＲ－Ｌ３。

【０２２５】

前述のＣＤＲ配列を含む抗体およびその抗原結合フラグメントは、例えば、米国特許第６，８４９，２５８号に記載されており、その開示は、抗ＣＤ２抗体およびその抗原結合フラグメントに関連するため、参照により本明細書に援用される。ＬＯ－ＣＤ２ａ、ＢＴＩ－３２２、およびＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ　１１４２３として寄託されたハイブリドーマ細胞株によって産生される抗体（例えば、ＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ　１１４２３として寄託されたハイブリドーマ細胞株から単離された抗体ＬＯ－ＣＤ２ａのＣＤＲ配列の１つ以上またはすべてを含む抗体またはその抗原結合フラグメント）など、米国特許第５，７３０，９７９号、米国特許第５，８１７，３１１号、米国特許第５，９５１，９８３号、および米国特許第７，５９２，００６号に開示されている抗体およびそのフラグメントは、本明細書に開示される組成物および方法と併せて使用され得る。本明細書に記載の組成物および方法と併せて使用され得る例示的な抗体には、ＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ　１１４２３として寄託されたハイブリドーマ細胞株から単離された抗体のＣＤＲ配列の１つ以上またはすべてを含有するヒト化抗体、例えば、ＭＥＤＩ－５０７が含まれる。ＭＥＤＩ－５０７は、上記の（ａ）～（ｆ）のＣＤＲ－ＨおよびＣＤＲ－Ｌ配列を含むヒト化抗ＣＤ２モノクローナル抗体であり、Ｂｒａｎｃｏ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ　６８：１５８８－１５９６頁（１９９９年）に記載されている。ＭＥＤＩ－５０７は、ＷＯ９９／０３５０２Ａ１およびＷＯ１９９４／０２０６１９Ａ１；米国特許第７，５９２，００６号、米国特許第６，８４９，２５８号、米国特許第５，９５１，９８３号、米国特許第５，８１７，３１１号および米国特許第５，７３０，９７９号；ならびに米国特許出願公開第２０１１／０２８０８６８号、米国特許出願公開第２００４／０２６５３１５号および米国特許出願公開第２０１１／００９１４５３号にさらに記載されており、

これらの各々の開示は、抗ＣＤ２抗体ＭＥＤＩ－５０７などの抗ＣＤ２抗体およびその抗原結合フラグメントに関連するため、参照により本明細書に援用される。一実施形態では、抗ＣＤ２抗体は、シプリズマブ（Ｓｉｐｌｉｚｕｍａｂ）またはその抗原結合フラグメントである。

【０２２６】

前述の科学雑誌論文および米国特許の開示は、抗ＣＤ２抗体およびその抗原結合フラグメントに関連するため、参照により本明細書に援用される。

【０２２７】

本明細書に記載の組成物および方法と併せて使用され得る他の抗ＣＤ２抗体には、例えば、米国特許第６，５４１，６１１号および米国特許第７，２５０，１６７号に記載されている抗ＣＤ２抗体が含まれ、これらの各々の開示は、抗ＣＤ２抗体およびその抗原結合フラグメント、例えば、抗ＣＤ２抗体ＬＯ－ＣＤ２ｂおよびＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－８０２として寄託されたハイブリドーマ細胞株によって産生される抗体に関連するため、参照により本明細書に援用される。本明細書に記載の組成物および方法と併せて使用され得る例示的な抗体には、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－８０２として寄託されたハイブリドーマ細胞株から単離された抗体のＣＤＲ配列の１つ以上またはすべてを含有するヒト化抗体が含まれる。

【０２２８】

本明細書に記載の組成物および方法と併せて使用され得る他の抗ＣＤ２抗体には、例えば、米国特許第５，７９５，５７２号および米国特許第５，８０７，７３４号に記載されている抗ＣＤ２抗体が含まれ、これらの各々の開示は、抗ＣＤ２抗体およびその抗原結合フラグメント、例えば、ＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ　６９２７７として寄託されたハイブリドーマ細胞株によって産生される抗ＣＤ２抗体に関連するため、参照により本明細書に援用される。例えば、本明細書に記載の組成物および方法と併せて使用され得る抗ＣＤ２抗体およびその抗原結合フラグメントには、ＥＰＫＳＳＤＫＴＨＴＳＰＰＳＰ（配列番号１７）というアミノ酸配列を有するヒンジ領域を含むもの、例えば、ＥＰＫＳＳＤＫＴＨＴＳＰＰＳＰ（配列番号１７）というアミノ酸を有するヒンジ領域を含むｓｃＦｖフラグメントが含まれる。配列番号１７のアミノ酸配列を有するヒンジ領域の組み込みは、ｓｃＦｖフラグメントなどの単鎖抗体フラグメントの不所望の酸化的二量化を促進し得る反応性システイン残基を潜在的に排除するように、このヒンジモチーフが野生型ヒンジ領域配列と比較して変異されているため、有益であり得る。

【０２２９】

本明細書に記載の組成物および方法と併せて使用され得る他の抗ＣＤ２抗体には、例えば、抗ＣＤ２抗体ＴＳ２／１８およびＡＴＣＣ寄託番号ＨＢ－１９５として寄託されたハイブリドーマ細胞株によって産生される抗体など、米国特許第６，７６４，６８８号に記載されている抗ＣＤ２抗体が含まれる。米国特許第６，７６４，６８８号の開示は、抗ＣＤ２抗体およびその抗原結合フラグメントに関連するため、参照により本明細書に援用される。

【０２３０】

本明細書に記載の組成物および方法と併せて使用され得る他の抗ＣＤ２抗体には、例えば、米国特許第６，１６２，４３２号、米国特許第６，５５８，６６２号、米国特許第７，４０８，０３９号、米国特許第７，３３２，１５７号、米国特許第７，６３８，１２１号、米国特許第７，９３９，０６２号および米国特許第７，１１５，２５９号、米国特許出願公開第２００６／００８４１０７号、米国特許出願公開第２０１４／０３６９９７４号、米国特許出願公開第２００２／００５１７８４号および米国特許出願公開第２０１３／０１８３３２２号、ならびにＰＣＴ公開番号ＷＯ１９９２／０１６５６３に記載されている抗ＣＤ２抗体が含まれ、これらの各々の開示は、抗ＣＤ２抗体およびその抗原結合フラグメントに関連するため、参照により本明細書に援用される。

【０２３１】

本明細書に記載の方法と併せて使用するための抗体およびそのフラグメントには、Ｆｃ

ドメインを含むかまたは欠く抗体フラグメントなどの上記の抗体のバリアント、ならびに本明細書に記載の抗体または抗体フラグメントの１つ以上もしくは全てのＣＤＲまたはその等価領域を含む、本明細書に記載の非ヒト抗体のヒト化バリアントおよび抗体様タンパク質スキャフォールド（例えば、^{10}Ｆｎ３ドメイン）が挙げられる。前述の抗体の例示的な抗原結合フラグメントには、とりわけ、二重可変免疫グロブリンドメイン、一本鎖Ｆｖ分子（ｓｃＦｖ）、ダイアボディ、トリアボディ、ナノボディ、抗体様タンパク質スキャフォールド、Ｆｖフラグメント、Ｆａｂフラグメント、Ｆ（ａｂ’）$_2$分子、およびタンデムｄｉ－ｓｃＦｖが挙げられる。

【０２３２】

一実施形態では、抗ＣＤ２抗体またはその結合フラグメントは、改変されたＦｃ領域を含み、前記改変されたＦｃ領域は、野生型Ｆｃ領域と比較して少なくとも１つのアミノ酸改変を含み、その結果、前記分子は、ＦｃｇａｍｍａＲ（ＦｃγＲ）に対する親和性または結合が変化している。Ｆｃ領域内の特定のアミノ酸位置は、結晶学研究によりＦｃγＲと直接接触することがわかっている。具体的には、アミノ酸２３４－２３９（ヒンジ領域）、アミノ酸２６５－２６９（Ｂ／Ｃループ）、アミノ酸２９７－２９９（Ｃ’／Ｅループ）、およびアミノ酸３２７－３３２（Ｆ／Ｇ）ループ（Ｓｏｎｄｅｒｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，２０００年 Ｎａｔｕｒｅ，４０６：２６７－２７３頁を参照）。本明細書に記載の抗体はバリアントＦｃ領域を含み、当該バリアントＦｃ領域は構造的および結晶学的分析に基づいてＦｃγＲと直接接触する少なくとも１つの残基の改変を含む。一実施形態では、抗ＣＤ２抗体（またはそのフラグメント）のＦｃ領域は、参照により本明細書に明示的に援用されるＫａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ、第５版 Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，ＮＨ１、メリーランド州（１９９１年）のＥＵインデックスに従って、アミノ酸２６５にアミノ酸置換を含む。「ＫａｂａｔのＥＵインデックス」は、ヒトＩｇＧ１ ＥＵ抗体のナンバーリングを指す。一実施形態では、Ｆｃ領域はＤ２６５Ａ変異を含む。一実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｄ２６５Ｃ変異を含む。いくつかの実施形態では、抗体のＦｃ領域（またはそのフラグメント）は、ＫａｂａｔのＥＵインデックスに従って、アミノ酸２３４にアミノ酸置換を含む。一実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｌ２３４Ａ変異を含む。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ２抗体（またはそのフラグメント）のＦｃ領域は、ＫａｂａｔのＥＵインデックスに従って、アミノ酸２３５にアミノ酸置換を含む。一実施形態では、Ｆｃ領域はＬ２３５Ａ変異を含む。さらに別の実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｌ２３４ＡおよびＬ２３５Ａ変異を含む。さらなる実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｄ２６５Ｃ、Ｌ２３４Ａ、およびＬ２３５Ａ変異を含む。さらなる実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｄ２６５Ｃ、Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、およびＨ４３５Ａ変異を含む。さらなる実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｄ２６５ＣおよびＨ４３５Ａ変異を含む。

【０２３３】

本発明の抗体は、例えば（Ｄａｌｌ’Ａｃｑｕａ ｅｔ ａｌ．（２００６年）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８１：２３５１４－２４頁）、（Ｚａｌｅｖｓｋｙ ｅｔ ａｌ．（２０１０年）Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ ２８：１５７－９頁）、（Ｈｉｎｔｏｎ ｅｔ ａｌ．（２００４年）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７９：６２１３－６頁）、（Ｈｉｎｔｏｎ ｅｔ ａｌ．（２００６年）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １７６：３４６－５６頁）、（Ｓｈｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．（２００１年）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７６：６５９１－６０４頁）、（Ｐｅｔｋｏｖａ ｅｔ ａｌ．（２００６年）Ｉｎｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ １８：１７５９－６９頁）、（Ｄａｔｔａ－Ｍａｎｎａｎ ｅｔ ａｌ．（２００７年）Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂ Ｄｉｓｐｏｓ ３５：８６－９４頁）、（Ｖａｃｃａｒｏ ｅｔ ａｌ．（２００５年）Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ ２３：１２８３－８頁）、（Ｙｅｕｎｇ ｅｔ ａｌ．（２０１０年）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ７０：３２６９－７７頁）および（Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．（１９９９年）Ｅｕｒ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２９：２８１９－２５頁）に記載されているものなどの追加のＦｃ変異を導入することによって抗体半減期をさらに調節するようにさらに操作され、２５０、２５２、２５３

、２５４、２５６、２５７、３０７、３７６、３８０、４２８、４３４および４３５位を含み得る。単独でまたは組み合わせて作製され得る例示的な変異は、Ｔ２５０Ｑ、Ｍ２５２Ｙ、１２５３Ａ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｐ２５７１、Ｔ３０７Ａ、Ｄ３７６Ｖ、Ｅ３８０Ａ、Ｍ４２８Ｌ、Ｈ４３３Ｋ、Ｎ４３４Ｓ、Ｎ４３４Ａ、Ｎ４３４Ｈ、Ｎ４３４Ｆ、Ｈ４３５Ａ、およびＨ４３５Ｒ変異である。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントは、抗体またはその抗原結合フラグメントのＦｃドメイン中のシステイン残基を介して細胞毒素（例えば、アマトキシン）にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、システイン残基は、抗体またはその抗原結合フラグメントのＦｃドメインにおける変異によって導入される。例えば、システイン残基は、Ｃｙｓ１１８、Ｃｙｓ２３９、およびＣｙｓ２６５からなる群から選択され得る。一実施形態では、抗ＣＤ２抗体（またはそのフラグメント）のＦｃ領域は、ＫａｂａｔのＥＵインデックス従って、アミノ酸２６５にアミノ酸置換を含む。一実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｄ２６５Ｃ変異を含む。一実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｄ２６５ＣおよびＨ４３５Ａ変異を含む。

【０２３５】

したがって、一実施形態では、Ｆｃ領域は、半減期の減少をもたらす突然変異を含む。短い半減期を有する抗体は、抗体が短命の治療薬として機能することが期待される特定の場合、例えば、抗体が投与されてその後ＨＳＣが続く本明細書に記載されるコンディショニング工程において有利であり得る。理想的には、抗体はＨＳＣの送達前に実質的に除去され、ＨＳＣは、内因性幹細胞とは異なり、一般にＣＤ２も発現するが抗ＣＤ２抗体の標的ではない。一実施形態では、Ｆｃ領域は、４３５位（ＫａｂａｔによるＥＵインデックス）に変異を含む。一実施形態では、変異はＨ４３５Ａ変異である。

【０２３６】

前述の抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントは、例えば、ヒト対象におけるＣＤ２＋細胞の枯渇のための方法を含む、本明細書に記載される本発明の様々な態様において使用され得る。前述の抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントはまた、本明細書に記載されるように、薬剤、例えば、アマトキシンなどの細胞毒素にコンジュゲートされ得る。

【０２３７】

（抗ＣＤ２抗体を同定する方法）

ＣＤ２に結合する抗体または抗体フラグメントのライブラリーのハイスループットスクリーニングのための方法は、造血幹細胞治療を必要とする患者（例えば、ヒト患者）のコンディショニングおよび／または本明細書に記載されるような癌または自己免疫疾患の直接処置に有用な薬剤を同定およびその親和性を成熟化させるために使用され得る。そのような方法には、とりわけファージディスプレイ、細菌ディスプレイ、酵母ディスプレイ、哺乳動物細胞ディスプレイ、リボソームディスプレイ、ｍＲＮＡディスプレイ、およびｃＤＮＡディスプレイなどの当該技術分野で知られているｉｎ　ｖｉｔｒｏディスプレイ技術が挙げられる。生物学的に関連のある分子に結合する抗体または抗原結合フラグメントを単離するためのファージディスプレイの使用は、例えば、Ｆｅｌｉｃｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ａｎｎｕａｌ　Ｒｅｖ．１：１４９－１８３頁、１９９５年；Ｋａｔｚ，Ａｎｎｕａｌ　Ｒｅｖ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｂｉｏｍｏｌ．Ｓｔｒｕｃｔ．２６：２７－４５頁、１９９７年；およびＨｏｏｇｅｎｂｏｏｍ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　４：１－２０頁、１９９８年にレビューされており、これらの各々の開示は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏディスプレイ技術に関連するため、参照により本明細書に援用される。Ｋａｙ，Ｐｅｒｓｐｅｃｔ．Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　Ｄｅｓ．２：２５１－２６８頁、１９９５年およびＫａｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｄｉｖｅｒｓ．１：１３９－１４０頁、１９９６年に記載されているように、細胞表面抗原に結合するポリペプチドを選択するために、ランダム化コンビナトリアルペプチドライブラリーが構築されており、これらの各々の開示は、抗原結合分子の発

見に関連するため、参照により本明細書に援用される。多量体タンパク質などのタンパク質は、機能的分子として首尾よくファージディスプレイされている（例えば、ＥＰ０３４９５７８；ＥＰ４５２７８３９；およびＥＰ０５８９８７７、ならびにＣｈｉｓｗｅｌｌ ａｎｄ ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ，Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１０：８０－８４頁、１９９２年を参照し、それらの各々の開示は、抗原結合分子の発見のためのｉｎ ｖｉｔｒｏディスプレイ技術の使用に関連するため、参照により本明細書に援用される）。さらに、ＦａｂフラグメントおよびｓｃＦＶフラグメントなどの機能的抗体フラグメントは、ｉｎ ｖｉｔｒｏディスプレイフォーマットで発現されている（例えば、ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４８：５５２－５５４頁、１９９０年；Ｂａｒｂａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８８：７９７８－７９８２頁、１９９１年；およびＣｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３５２：６２４－６２８頁、１９９１年を参照し、これらの各々の開示は、抗原結合分子の発見のためのｉｎ ｖｉｔｒｏディスプレイ技術の使用に関連するため、参照により本明細書に援用される）。これらの技術は、とりわけ、ＣＤ２に結合する抗体およびその抗原結合フラグメントの親和性を同定および改善するために使用され得、それは次いで、造血幹細胞移植治療を必要とし、かつ／または本明細書に記載の癌または自己免疫疾患を患っている患者（例えば、ヒト患者）におけるＣＤ２＋細胞および／またはＮＫ細胞を枯渇させるために使用され得る。

【０２３８】

細胞（例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞）の表面上のＣＤ２に結合し、例えば、受容体媒介エンドサイトーシスによって該細胞に取り込まれる抗体またはその抗原結合フラグメントを同定するために、さらなる技術を使用することができる。例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞の表面上のＣＤ２に結合し、その後取り込まれる抗体およびその抗原結合フラグメントについてスクリーニングするために、上記のｉｎ ｖｉｔｒｏディスプレイ技術を適応することができる。ファージディスプレイは、このスクリーニングパラダイムと併せて使用することができるそのような技術の１つを表す。ＣＤ２に結合し、続いてＴ細胞またはＮＫ細胞によって取り込まれる、抗ＣＤ２抗体およびそのフラグメントを同定するために、当業者は、Ｗｉｌｌｉａｍｓ ｅｔ ａｌ．，Ｌｅｕｋｅｍｉａ １９：１４３２－１４３８頁、２００５年に記載のファージディスプレイ技術を使用することができ、その開示は、その全体が参照により本明細書に援用される。例えば、当該技術分野で知られている突然変異誘発法を用いて、とりわけ抗体、抗体フラグメント、例えばｓｃＦｖフラグメント、Ｆａｂフラグメント、ダイアボディ、トリアボディ、および^{10}Ｆｎ３ドメインなど、またはランダム化アミノ酸カセット（例えば、ＣＤＲもしくはその等価領域のうちの１つ以上、もしくは全部、または抗体もしくは抗体フラグメント）を含有する抗体をコードする組み換えファージライブラリーを作製することができる。フレームワーク領域、ヒンジ、Ｆｃドメイン、および抗体または抗体フラグメントの他の領域は、例えば、ヒト生殖細胞系列抗体配列またはヒト生殖細胞系列抗体に対してわずかな変異のみを示す配列を有することによって、ヒトにおいて非免疫原性であるように設計され得る。

【０２３９】

本明細書に記載のまたは当該技術分野で知られているファージディスプレイ技術を用いて、ファージ粒子に共有結合したランダム化抗体または抗体フラグメントを含むファージライブラリーを、ＣＤ２抗原とインキュベートすることができ、それは、例えば、最初に、ファージライブラリーをブロッキング剤（例えば、乳タンパク質、ウシ血清アルブミン、および／またはＩｇＧなど）とインキュベートし、非特異的タンパク質結合を示す抗体またはそのフラグメントをコードするファージと、Ｆｃドメインに結合する抗体またはそのフラグメントをコードするファージを除去し、次いでファージライブラリーをＣＤ２＋であるＴ細胞またはＮＫ細胞の集団とインキュベートすることによる。ＣＤ２特異的抗体またはその抗原結合フラグメントが細胞表面ＣＤ２に結合し、その後、Ｔ細胞またはＮＫ細胞によって取り込まれるのを可能するのに十分な時間、ファージライブラリーをＴ細胞またはＮＫ細胞とインキュベートすることができる（例えば、４℃で３０分～６時間、例

えば４℃で１時間など）。Ｔ細胞またはＮＫ細胞への結合およびそれらによる取り込みを可能にするために十分なＣＤ２に対する親和性を示さない抗体またはそのフラグメントを含有するファージは、その後、例えばｐＨ２．８の冷（４℃）０．１Ｍグリシン緩衝液で、細胞を洗浄することによって除去され得る。Ｔ細胞および／またはＮＫ細胞によって取り込まれた、抗体またはそのフラグメントに結合したファージは、例えば、細胞を溶解し、取り込まれたファージを細胞培養培地から回収することによって同定することができる。次いで、ファージは、例えば、細菌細胞を、２×ＹＴ培地中で回収されたファージと当該技術分野で知られている方法を用いてインキュベートすることによって、細菌細胞中で増幅することができる。次いで、この培地から回収されたファージは、例えば、ファージゲノム内に挿入された抗体またはそのフラグメントをコードする遺伝子（単数または複数）の核酸配列を決定することによって特徴付けることができる。コードされた抗体、そのフラグメントは、その後、（例えば、ｓｃＦＶフラグメントなどの抗体フラグメントの）化学合成または（例えば、全長抗体の）組み換え発現によってｄｅ　ｎｏｖｏで調製することができる。

【０２４０】

本明細書に記載の組成物および方法と併せて使用する抗ＣＤ２抗体のｉｎ　ｖｉｔｒｏ進化のための例示的な方法は、ファージディスプレイである。ファージディスプレイライブラリーは、抗体のＣＤＲまたは抗体様スキャフォールドの類似領域（例えば、^{10}Ｆｎ３ドメインのＢＣ、ＣＤ、およびＤＥループ）のコード配列内に設計された一連の突然変異または変異を作ることによって、作製することができる。これらの変異が導入される鋳型抗体をコードする配列は、例えば、ナイーブヒト生殖細胞系配列であり得る。これらの突然変異は、当該技術分野で知られている標準的な変異誘発技術を用いて行われ得る。したがって、各突然変異配列は、１つ以上のアミノ酸変異を除いて鋳型に対応する抗体をコードする。レトロウイルスおよびファージディスプレイベクターは、当該技術分野で知られている標準的なベクター構築技術を用いて操作され得る。適合性タンパク質発現ベクターと共にＰ３ファージディスプレイベクターを用いて、抗体多様化のためのファージディスプレイベクターを生成することができる。

【０２４１】

変異ＤＮＡは配列多様性を提供し、各形質転換体ファージは、そのＤＮＡによってコードされた最初の鋳型アミノ酸配列の１つの変異を表示し、異なるが構造的に関連した膨大な数のアミノ酸配列を表示するファージ集団（ライブラリー）をもたらす。抗体超可変領域の明確な構造のために、ファージディスプレイスクリーンに導入されたアミノ酸変異は、その全体的な分子構造を著しく変えることなく結合ペプチドまたはドメインの結合特性を変えると予想される。

【０２４２】

典型的なスクリーニングでは、ファージライブラリーをＣＤ２またはそのエピトープと接触させて結合させることができる。結合したものおよび結合しなかったものの分離を容易にするために、標的を固体支持体上に固定化するのが便利である。ＣＤ２結合部分を有するファージは、固体支持体上の標的と複合体を形成することができるが、非結合ファージは溶液中に残り、過剰の緩衝液で洗い流すことができる。次いで、緩衝液を極端なｐＨ（ｐＨ２またはｐＨ１０）に変化させること、緩衝液のイオン強度を変化させること、変性剤を添加すること、または他の既知の手段によって、結合ファージを標的から遊離させることができる。

【０２４３】

次いで回収されたファージを細菌細胞の感染を通して増幅することができ、非結合抗体が枯渇し、ＣＤ２に結合する抗体が富化されている新しいプールを用いてスクリーニングプロセスを繰り返すことができる。数個の結合ファージの回収であっても、その後のスクリーニング反復用にファージを増幅するのに十分である。数回のセレクションの後、結合プール中の選択されたファージクローンに由来する抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする遺伝子配列が従来の方法により決定され、そうして標的に対するファージの

結合親和性を付与するペプチド配列が明らかになる。パニングプロセスの間、集団の配列多様性は、望ましいペプチド結合抗体が残るまで、セレクションの各ラウンドで減少する。配列は、少数の関連抗体またはその抗原結合フラグメントに収束し得る。セレクションの各ラウンドで回収されたファージの数の増加は、ライブラリーの収束がスクリーニング内で起こったことの指標である。

【０２４４】

抗ＣＤ２抗体を同定するための別の方法は、例えば以下の手順に従って、ＣＤ２に結合するヒト化非ヒト抗体を使用することを含む。ＣＤ２に結合する非ヒト抗体は、例えば、以下の手順に従ってヒト化することができる。コンセンサスヒト抗体重鎖および軽鎖配列は、当該技術分野で知られている（例えば、「ＶＢＡＳＥ」ヒト生殖細胞系配列データベース；Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ． Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ、第５版, Ｕ．Ｓ． Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ, ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ． ９１ －３２４２、１９９１年；Ｔｏｍｌｉｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．, Ｊ． Ｍｏｌ． Ｂｉｏｌ． ２２７：７７６－７９８頁、１９９２年；およびＣｏｘ ｅｔ ａｌ．． Ｅｕｒ． Ｊ． Ｉｍｍｕｎｏｌ． ２４：８２７－８３６頁、１９９４年を参照し、それらの各々の開示は、コンセンサスヒト抗体重鎖および軽鎖配列に関連するため、参照により本明細書に援用される）。確立された手順を使用して、当業者は、コンセンサス抗体配列の可変ドメインフレームワーク残基およびＣＤＲを（例えば、配列アラインメントにより）同定することができる。ヒト化抗体を産生するために、コンセンサスヒト抗体の重鎖および／または軽鎖可変ドメインの１つ以上のＣＤＲを、ＣＤ２に結合する非ヒト抗体の１つ以上の対応するＣＤＲで置換することができる。このＣＤＲ交換は、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野で知られている遺伝子編集技術を使用して実施することができる。

【０２４５】

コンセンサスヒト抗体の可変ドメインの一例は、米国特許第６，０５４，２９７号で同定される以下の重鎖可変ドメイン：

【化５４】

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMSWVRQAPGKGLEWVAVISENGSDTYYADS
VKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGGAVSYFDVWGQGTLVTVSS（配列番号１８）

および以下の軽鎖可変ドメイン：

【化５５】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQDVSSYLAW**YQQKPGKAPKLLIY**AASSLES**GVPSRFSGS
GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYNSLPYT**FGQGTKVEIKRT（配列番号１９）

を含み、その開示は、ヒト抗体コンセンサス配列に関連するため、参照により本明細書に援用される。上記配列中のＣＤＲは、太字で示されている。

【０２４６】

ヒト化抗体を作製するために、１つ以上の可変領域ＣＤＲが、ＣＤ２に結合する非ヒト抗体の１つ以上の可変領域ＣＤＲ配列で置換された上記のコンセンサス配列をコードするポリヌクレオチドを組換え発現させることができる。ＣＤ２に対する抗体の親和性は主にＣＤＲ配列により決定されるので、得られるヒト化抗体は、ヒト化抗体の由来となった非ヒト抗体とほぼ同じＣＤ２親和性を示すと予想される。標的抗原に対する抗体の親和性を決定する方法としては、例えば、本明細書に記載され、当技術分野で知られているＥＬＩＳＡベースの技術、ならびに表面プラズモン共鳴、蛍光異方性、および等温滴定熱量測定

がとりわけ挙げられる。

【０２４７】

調製された抗体またはそのフラグメントの取り込み能力は、例えば当該技術分野で知られている放射性核種取り込みアッセイを用いて評価することができる。例えば、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野で知られているｉｎ　ｖｉｔｒｏディスプレイ技術を使用して同定された抗ＣＤ２抗体またはそのフラグメントは、^{18}Ｆ、^{75}Ｂｒ、^{77}Ｂｒ、^{122}Ｉ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{129}Ｉ、^{131}Ｉ、^{211}Ａｔ、^{67}Ｇａ、^{111}Ｉｎ、^{99}Ｔｃ、^{169}Ｙｂ、^{186}Ｒｅ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{177}Ｌｕ、^{77}Ａｓ、^{72}Ａｓ、^{86}Ｙ、^{90}Ｙ、^{89}Ｚｒ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、または^{225}Ａｃなどの放射性同位元素の組み込みによって官能化され得る。例えば、^{18}Ｆ、^{75}Ｂｒ、^{77}Ｂｒ、^{122}Ｉ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{129}Ｉ、^{131}Ｉ、^{211}Ａｔなどの放射性ハロゲンを、求電子性ハロゲン試薬（例えば、ヨウ素化ビーズ、サーモフィッシャーサイエンティフィック社、ケンブリッジ、マサチューセッツ州）を含有するポリスチレンビーズなどのビーズを用いて、抗体、またはそのフラグメントに組み込むことができる。放射標識抗体またはそのフラグメントは、Ｔ細胞および／またはＮＫ細胞と、取り込みを可能にするのに十分な時間（例えば、４℃で３０分～６時間、例えば４℃で１時間）インキュベートすることができる。次いで、細胞を洗浄して、取り込まれなかった抗体またはそのフラグメントを除去することができる（例えば、ｐＨ２．８の冷（４℃）０．１Ｍグリシン緩衝液を使用して）。取り込まれた抗体またはそのフラグメントは、結果として生じるＴ細胞および／またはＮＫ細胞から放出される放射線（例えば、γ線）を、回収した洗浄緩衝液から放出される放射線（例えば、γ線）と比較して検出することによって同定することができる。

【０２４８】

抗ＣＤ２抗体の組換え産生のために、例えば上記のような抗体をコードする核酸を単離し、宿主細胞でのさらなるクローニングおよび／または発現のために１つ以上のベクターに挿入する。そのような核酸は、従来の手順を使用して（例えば、抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを使用することにより）容易に単離および配列決定され得る。

【０２４９】

抗体をコードするベクターのクローニングまたは発現に適した宿主細胞には、本明細書に記載の原核細胞または真核細胞が含まれる。例えば、抗体は、特にグリコシル化とＦｃエフェクター機能が不要な場合、細菌内で産生され得る。細菌における抗体フラグメントおよびポリペプチドの発現については、例えば、米国特許第５，６４８，２３７号、米国特許第５，７８９，１９９号、および米国特許第５，８４０，５２３号を参照されたい（大腸菌における抗体フラグメントの発現について記載するＣｈａｒｌｔｏｎ，　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，第２４８巻（Ｂ．Ｋ．Ｃ．　Ｌｏ編集、Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ、トトワ、ニュージャージー州、２００３年）、２４５－２５４頁も参照）。発現後、抗体は細菌細胞ペーストから可溶性画分に単離され、さらに精製することができる。

【０２５０】

脊椎動物細胞を宿主として使用することもできる。例えば、懸濁液中で増殖するように適合された哺乳動物細胞株が有用であり得る。有用な哺乳動物宿主細胞株の他の例は、ＳＶ４０（ＣＯＳ－７）によって形質転換されたサル腎臓ＣＶ１株；ヒト胎児腎臓株（例えば、Ｇｒａｈａｍ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ．　Ｇｅｎ　Ｖｉｒｏｌ．　３６：５９（１９７７年）に記載されている２９３または２９３細胞）；ベビーハムスター腎細胞（ＢＨＫ）；マウスセルトリ細胞（例えば、Ｍａｔｈｅｒ，　Ｂｉｏｌ．　Ｒｅｐｒｏｄ．　２３：２４３－２５１頁（１９８０年）に記載されているＴＭ４細胞）；サル腎細胞（ＣＶ１）；アフリカミドリザル腎細胞（ＶＥＲＯ－７６）；ヒト子宮頸癌細胞（ＨＥＬＡ）；イヌ腎細胞（ＭＤＣＫ）；バッファローラット肝細胞（ＢＲＬ　３Ａ）；ヒト肺細胞（Ｗ１３８）；ヒト肝細胞（Ｈｅｐ　Ｇ２）；マウス乳腺腫瘍（ＭＭＴ　０６０５６２）；例えば

、Ｍａｔｈｅｒ ｅｔ ａｌ．, Ａｎｎａｌｓ Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．３８３：４４－６８頁（１９８２年）に記載されているＴＲＩ細胞；ＭＲＣ ５細胞；およびＦＳ４細胞である。他の有用な哺乳動物宿主細胞株には、ＤＨＦＲ－ＣＨＯ細胞を含むチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞（Ｕｒｌａｕｂ ｅｔ ａｌ．, Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：４２１６頁（１９８０年））；およびＹ０、ＮＳ０、Ｓｐ２／０などの骨髄腫細胞株が含まれる。抗体産生に適した特定の哺乳動物宿主細胞株のレビューについては、例えば、Ｙａｚａｋｉ ａｎｄ Ｗｕ, Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，第２４８巻（Ｂ．Ｋ．Ｃ．Ｌｏ編集、Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ、トトワ、ニュージャージー州）、２５５－２６８頁（２００３年）を参照されたい。一実施形態では、宿主細胞は真核生物、例えば、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞またはリンパ系細胞（Ｙ０、ＮＳ０、Ｓｐ２０細胞など）である。

【０２５１】

（抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ））

＜細胞毒素＞

（ｉ）本明細書に記載の癌または自己免疫疾患を直接処置するため、あるいは、（ｉｉ）造血幹細胞移植治療を必要とする患者（例えば、ヒト患者）への移植時に造血幹細胞の拒絶の可能性を防止または低減するように内因性免疫細胞を枯渇させるために、本明細書に記載の抗体およびその抗原結合フラグメント（例えば、ＣＤ２を認識して結合する抗体、抗原結合フラグメント）を、シュードモナス外毒素Ａ、ｄｅＢｏｕｇａｎｉｎ、ジフテリア毒素、α－アマニチンなどのアマトキシン、サポリン、メイタンシン、メイタンシノイド、アウリスタチン、アントラサイクリン、カリケアマイシン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアゼピン、ピロロベンゾジアゼピン二量体、インドリノベンゾジアゼピン、およびインドリノベンゾジアゼピン二量体、もしくはそれらのバリアントなどの細胞毒素、または本明細書に記載のもしくは当該技術分野で知られている別の細胞毒性化合物にコンジュゲートすることができる。いくつかの実施形態では、抗体または抗原結合フラグメントの細胞取り込み後に、細胞毒素がその細胞内標的にアクセスして内因性Ｔ細胞および／またはＮＫ細胞を死滅させ得るように、細胞毒性分子は、取り込まれる抗体またはその抗原結合フラグメントにコンジュゲートされる。本明細書に記載の組成物および方法と共に使用するのに適した細胞毒素には、当該技術分野で知られているものの中でもとりわけ、ＤＮＡ挿入剤（例えばアントラサイクリン）、紡錘体装置を破壊することができる薬剤（例えばビンカアルカロイド、メイタンシン、メイタンシノイド、およびそれらの誘導体）、ＲＮＡポリメラーゼ阻害剤（例えば、α－アマニチンなどのアマトキシンおよびそれらの誘導体）、タンパク質生合成を破壊することができる薬剤（例えば、サポリンおよびリシンＡ鎖などのｒＲＮＡ Ｎ－グリコシダーゼ活性を示す薬剤）が挙げられる。

【０２５２】

いくつかの実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートの細胞毒素は、ＲＮＡポリメラーゼ阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＲＮＡポリメラーゼ阻害剤は、アマトキシンまたはその誘導体である。

【０２５３】

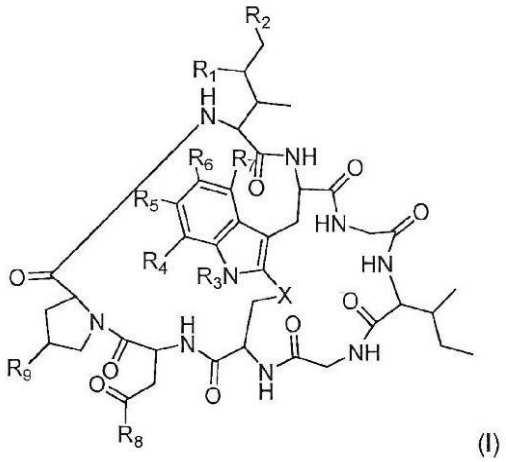
いくつかの実施形態では、細胞毒素は、アマトキシンまたはその誘導体、例えば、α－アマニチン、β－アマニチン、γ－アマニチン、ε－アマニチン、アマニン、アマニンアミド、アマヌリン、アマヌリン酸、およびプロアマヌリンである。様々な天然に存在するアマトキシンの構造は、式ＩＩＩによって表され、例えば、Ｚａｎｏｔｔｉ ｅｔ ａｌ．, Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ．３０，１９８７年、４５０－４５９頁に開示されている。

【０２５４】

一実施形態では、細胞毒素はアマニチンである。例えば、本明細書に記載の抗体または抗原結合フラグメントは、式Ａｂ－Ｚ－Ｌ－Ａｍによって表されるコンジュゲートを形成

するために、アマトキシンに結合してよく、ここでＡｂは抗体またはその抗原結合フラグメントであり、Ｌはリンカーであり、Ｚは化学部分であり、Ａｍはアマトキシンである。アマトキシンまたはその誘導体の多くの位置は、連結部分Ｌ、したがって抗体またはその抗原結合フラグメントを共有結合する位置として機能することができる。いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（Ｉ）で表される：

【化５６】



(I)

［式中、R_1は、Ｈ、ＯＨ、OR_A、またはOR_Cであり、

R_2は、Ｈ、ＯＨ、OR_B、またはOR_Cであり、

R_AおよびR_Bは、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して任意に置換された５員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R_3は、Ｈ、R_C、またはR_Dであり、

R_4は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり、

R_5は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり、

R_6は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり、

R_7は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり、

R_8は、ＯＨ、NH_2、OR_C、OR_D、NHR_C、またはNR_CR_Dであり、

R_9は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、またはOR_Dであり、

Ｘは、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、または$-SO_2-$であり、

R_Cは、－Ｌ－Ｚであり、

R_Dは、任意に置換されたアルキル（例えば、C_1－C_6アルキル）、任意に置換されたヘテロアルキル（例えば、C_1－C_6ヘテロアルキル）、任意に置換されたアルケニル（例えば、C_2－C_6アルケニル）、任意に置換されたヘテロアルケニル（例えば、C_2－C_6ヘテロアルケニル）、任意に置換されたアルキニル（例えば、C_2－C_6アルキニル）、任意に置換されたヘテロアルキニル（例えば、C_2－C_6ヘテロアルキニル）、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり、

Ｌは、任意に置換されたアルキレン（例えば、C_1－C_6アルキレン）、任意に置換されたヘテロアルキレン（例えば、C_1－C_6ヘテロアルキレン）、任意に置換されたアルケニレン（例えば、C_2－C_6アルケニレン）、任意に置換されたヘテロアルケニレン（例えば、C_2－C_6ヘテロアルケニレン）、任意に置換されたアルキニレン（例えば、C_2－C_6アルキニレン）、任意に置換されたヘテロアルキニレン（例えば、C_2－C_6ヘテロアルキニレン）、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、ジペプチド、－Ｃ（＝Ｏ）－、ペプチド、またはそれらの組み合わせなどのリンカーであり、ならびに

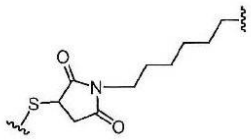
Ｚは、Ｌ上に存在する反応性置換基と、ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラ

グメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分である］。

【０２５５】

いくつかの実施形態では、Ａｍは、ちょうど１つのＲ$_{C}$置換基を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、－（ＣＨ）$_{2\ n}$－単位を含み、ここでｎは２～６の整数である。いくつかの実施形態では、リンカーは－（（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$を含み、ここでｎは６である。いくつかの実施形態では、Ｌ－Ｚは、

【化５７】

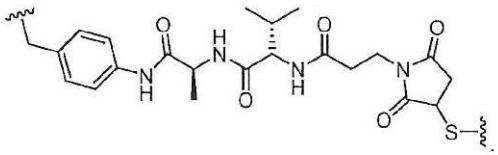


であり、上記式において、Ｓは、ＣＤ１１７に結合する抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基を表す（例えば、システイン残基の－ＳＨ基由来の）硫黄原子である。

【０２５６】

いくつかの実施形態では、Ｌ－Ｚは、

【化５８】

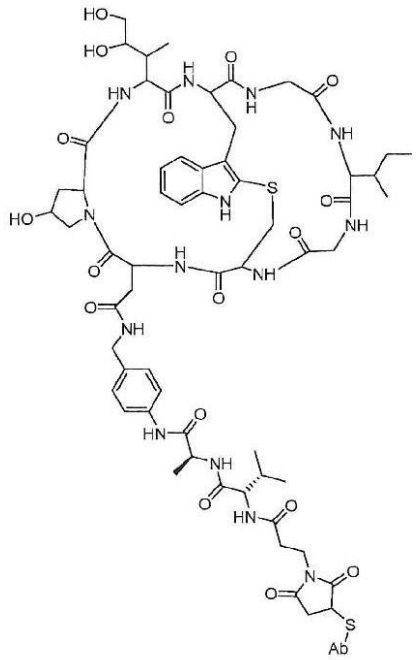


である。

【０２５７】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ－Ａｂは、

【化５９】

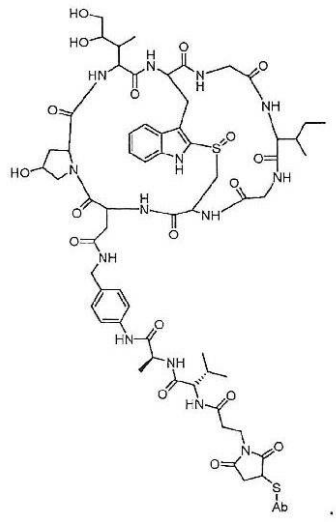


である。

【０２５８】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ－Ａｂは、

【化６０】

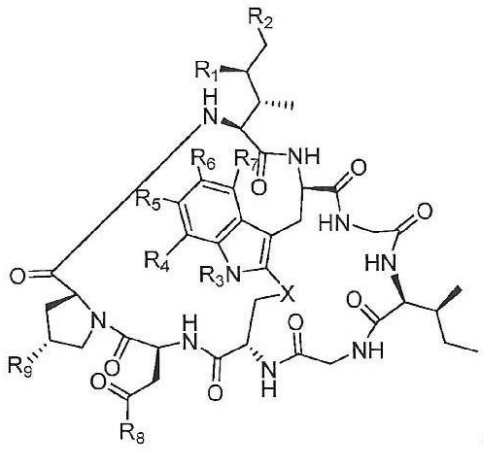


である。

【０２５９】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）で表される：

【化６１】



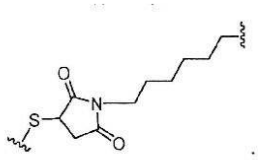
(IA)

［式中、R_1は、Ｈ、ＯＨ、OR_A、またはOR_Cであり、
R_2は、Ｈ、ＯＨ、OR_B、またはOR_Cであり、
R_AおよびR_Bは、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して任意に置換された５員ヘテロシクロアルキル基を形成し、
R_3は、Ｈ、R_C、またはR_Dであり、
R_4は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり、
R_5は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり、
R_6は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり、
R_7は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり、
R_8は、ＯＨ、NH_2、OR_C、OR_D、NHR_C、またはNR_CR_Dであり、
R_9は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、またはOR_Dであり、
Ｘは、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、または－SO_2－であり、
R_Cは、－Ｌ－Ｚであり、
R_Dは、任意に置換されたアルキル（例えば、C_1－C_6アルキル）、任意に置換されたヘテロアルキル（例えば、C_1－C_6ヘテロアルキル）、任意に置換されたアルケニル（例えば、C_2－C_6アルケニル）、任意に置換されたヘテロアルケニル（例えば、C_2－C_6ヘテロアルケニル）、任意に置換されたアルキニル（例えば、C_2－C_6アルキニル）、任意に置換されたヘテロアルキニル（例えば、C_2－C_6ヘテロアルキニル）、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり、
Ｌは、任意に置換されたアルキレン（例えば、C_1－C_6アルキレン）、任意に置換されたヘテロアルキレン（例えば、C_1－C_6ヘテロアルキレン）、任意に置換されたアルケニレン（例えば、C_2－C_6アルケニレン）、任意に置換されたヘテロアルケニレン（例えば、C_2－C_6ヘテロアルケニレン）、任意に置換されたアルキニレン（例えば、C_2－C_6アルキニレン）、任意に置換されたヘテロアルキニレン（例えば、C_2－C_6ヘテロアルキニレン）、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、ジペプチド、－Ｃ（＝Ｏ）－、ペプチド、またはそれらの組み合わせなどのリンカーであり、
Ｚは、Ｌ上に存在する反応性置換基と、ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分であり、ならびに
Ａｍは、ちょうど１つのR_C置換基を含む］。

【０２６０】

いくつかの実施形態では、リンカーは、－（（CH_2）$_n$を含み、ｎは６である。いくつかの実施形態では、Ｌ－Ｚは、

【化６２】

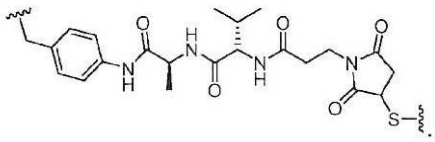


である。

【０２６１】

いくつかの実施形態では、Ｌ－Ｚは、

【化６３】

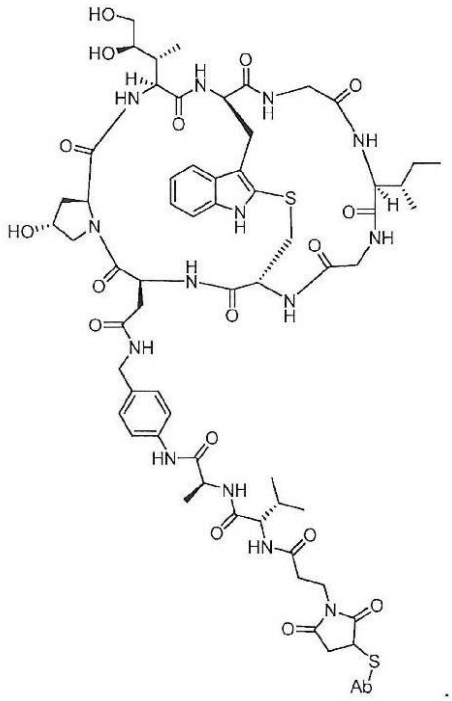


である。

【０２６２】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ－Ａｂは、

【化６４】

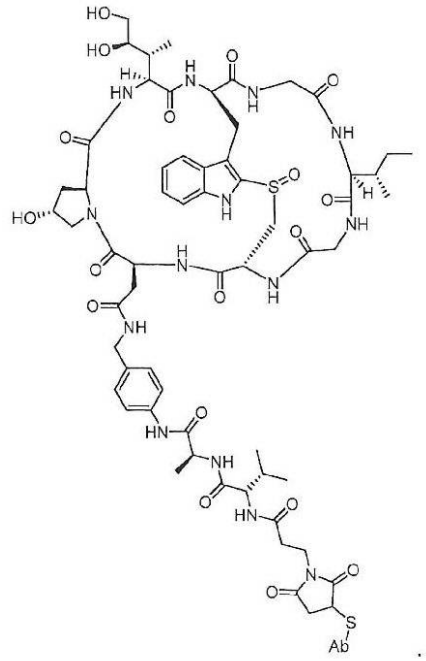


である。

【０２６３】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ－Ａｂは、

【化６５】

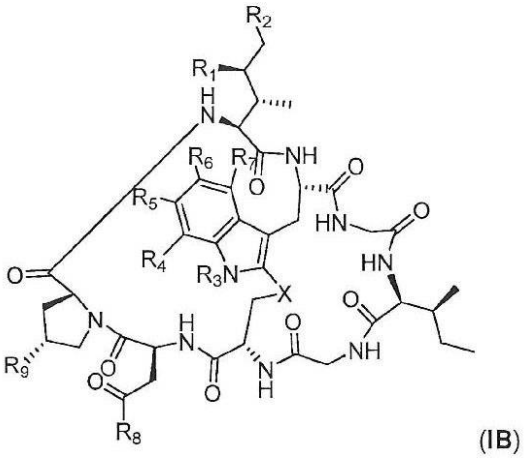


である。

【０２６４】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＢ）で表される：

【化６６】



(IB)

［式中、R_1は、Ｈ、ＯＨ、OR_A、またはOR_Cであり、

R_2は、Ｈ、ＯＨ、OR_B、またはOR_Cであり、

R_AおよびR_Bは、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して任意に置換された５員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R_3は、Ｈ、R_C、またはR_Dであり、

R_4は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり、

R_5は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり、

R_6は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり、

R_7は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり、

R_8は、ＯＨ、NH_2、OR_C、OR_D、NHR_C、またはNR_CR_Dであり、

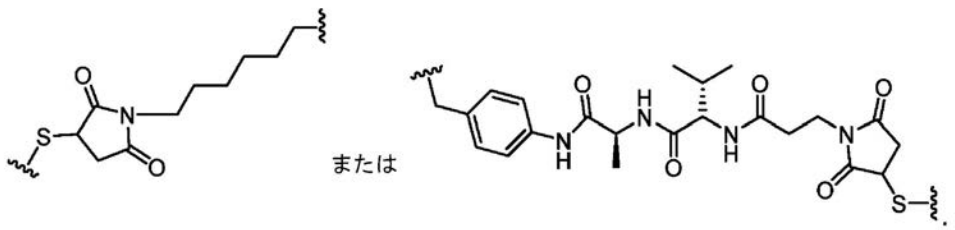
R_9は、Ｈ、ＯＨ、OR_C、またはOR_Dであり、

Ｘは、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、または－ＳＯ$_2$－であり、
Ｒ$_C$は、－Ｌ－Ｚであり、
Ｒ$_D$は、任意に置換されたアルキル（例えば、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、任意に置換されたヘテロアルキル（例えば、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキル）、任意に置換されたアルケニル（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル）、任意に置換されたヘテロアルケニル（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルケニル）、任意に置換されたアルキニル（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル）、任意に置換されたヘテロアルキニル（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルキニル）、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり、
Ｌは、任意に置換されたアルキレン（例えば、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）、任意に置換されたヘテロアルキレン（例えば、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキレン）、任意に置換されたアルケニレン（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニレン）、任意に置換されたヘテロアルケニレン（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルケニレン）、任意に置換されたアルキニレン（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニレン）、任意に置換されたヘテロアルキニレン（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルキニレン）、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、ジペプチド、－Ｃ（＝Ｏ）－、ペプチド、またはそれらの組み合わせなどのリンカーであり、
Ｚは、Ｌ上に存在する反応性置換基と、ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分であり、ならびに
Ａｍは、ちょうど１つのＲ$_C$置換基を含む］。

【０２６５】

いくつかの実施形態では、リンカーＬおよび化学部分Ｚは、Ｌ－Ｚとしてまとめて、

【化６７】

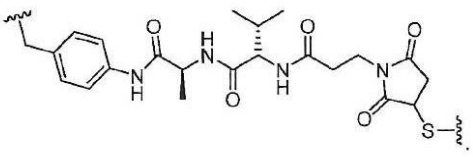


である。

【０２６６】

いくつかの実施形態では、Ｌ－Ｚは、

【化６８】

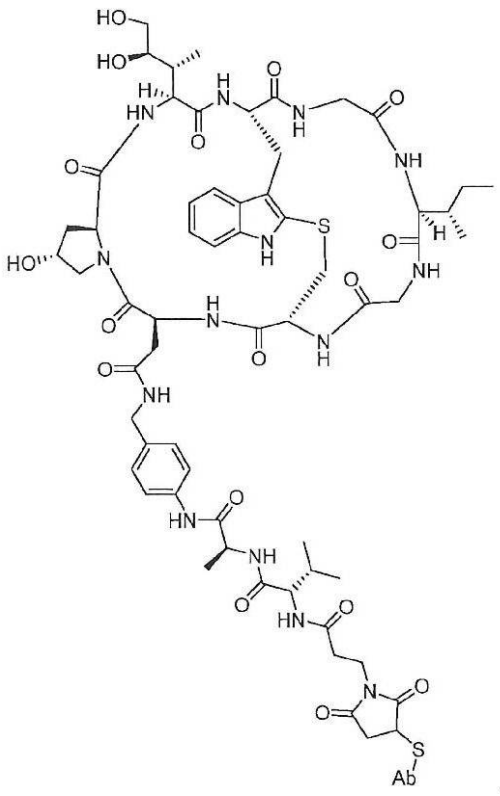


である。

【０２６７】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ－Ａｂは、

【化６９】

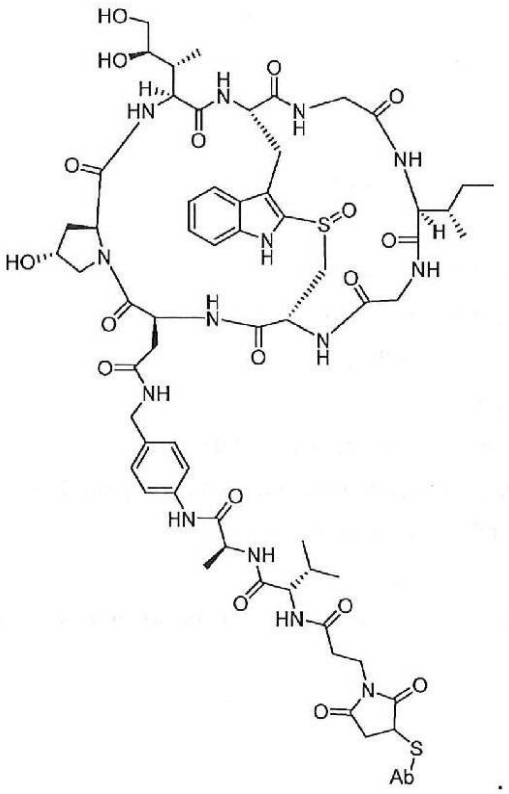


である。

【０２６８】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ－Ａｂは、

【化７０】

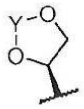


である。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、R_AおよびR_Bは、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して以下の式の５員ヘテロシクロアルキル基を形成する：

【化７１】



上記式において、Ｙは、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝ＮＲ$_E$）－、または－Ｃ（Ｒ$_E$Ｒ$_E$'）－であり、Ｒ$_E$およびＲ$_E$'は、それぞれ独立して、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$ヘテロアルキレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルケニレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたＣ$_2$－Ｃ$_6$ヘテロアルキニレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたシクロアルキレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン－Ｒ$_C$、任意に置換されたアリーレン－Ｒ$_C$、または任意に置換されたヘテロアリーレン－Ｒ$_C$である。

【０２７０】

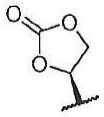
いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）または式（ＩＢ）で表され、

上記式において、Ｒ$_1$は、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ$_A$、またはＯＲ$_C$であり、

Ｒ$_2$は、Ｈ、ＯＨ、ＯＲ$_B$、またはＯＲ$_C$であり、

R_AおよびR_Bは、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して以下を形成し、

【化７２】

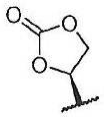


R_3は、HまたはR_Cであり、
R_4は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり、
R_5は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり、
R_6は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり、
R_7は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり、
R_8は、OH、NH_2、OR_C、またはNHR_Cであり、
R_9は、HまたはOHであり、ならびに
X、R_CおよびR_Dは、それぞれ上記で定義した通りである。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）または式（ＩＢ）で表され、
上記式において、R_1は、H、OH、OR_A、またはOR_Cであり、
R_2は、H、OH、OR_B、またはOR_Cであり、
R_AおよびR_Bは、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して以下を形成し、

【化７３】

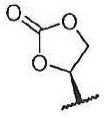


R_3は、HまたはR_Cであり、
R_4およびR_5は、それぞれ独立して、H、OH、OR_C、R_C、またはOR_Dであり、
R_6およびR_7は、それぞれHであり、
R_8は、OH、NH_2、OR_C、またはNHR_Cであり、
R_9は、HまたはOHであり、ならびに
XおよびR_Cは、上記で定義した通りである。

【０２７２】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）または式（ＩＢ）で表され、
上記式において、R_1は、H、OH、またはOR_Aであり、
R_2は、H、OH、またはOR_Bであり、
R_AおよびR_Bは、それらが結合している酸素原子と一緒になって、結合して以下を形成し、

【化７４】



R_3、R_4、R_6、およびR_7は、それぞれHであり、
R_5はOR_Cであり、

R_8は、ＯＨまたはNH_2であり、
R_9は、ＨまたはＯＨであり、ならびに
R_Cは、上記で定義した通りである。そのようなアマトキシンコンジュゲートは、例えば、米国特許出願公開第２０１６／０００２２９８号に記載されており、その開示は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

【０２７３】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）または式（ＩＢ）で表され、
上記式において、R_1およびR_2は、それぞれ独立して、ＨまたはＯＨであり、
R_3はR_Cであり、
R_4、R_6、およびR_7は、それぞれＨであり、
R_5は、Ｈ、ＯＨ、またはOC_1－C_6アルキルであり、
R_8は、ＯＨまたはNH_2であり、
R_9は、ＨまたはＯＨであり、ならびに
ＸおよびR_Cは、上記で定義した通りである。そのようなアマトキシンコンジュゲートは、例えば、米国特許出願公開第２０１４／０２９４８６５号に記載されており、その開示は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

【０２７４】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）または式（ＩＢ）で表され、
上記式において、R_1およびR_2は、それぞれ独立して、ＨまたはＯＨであり、
R_3、R_6、およびR_7は、それぞれＨであり、
R_4およびR_5は、それぞれ独立して、Ｈ、ＯＨ、OR_C、またはR_Cであり、
R_8は、ＯＨまたはNH_2であり、
R_9は、ＨまたはＯＨであり、ならびに
ＸおよびR_Cは、上記で定義した通りである。そのようなアマトキシンコンジュゲートは、例えば、米国特許出願公開第２０１５／０２１８２２０号に記載されており、その開示は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

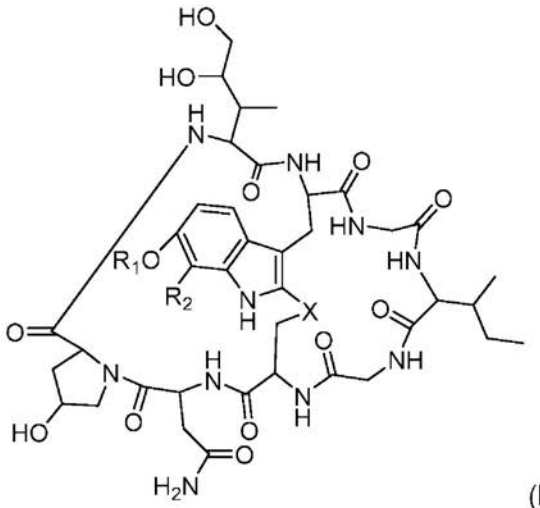
【０２７５】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、式（ＩＡ）または式（ＩＢ）で表され、
上記式において、R_1およびR_2は、それぞれ独立して、ＨまたはＯＨであり、
R_3、R_6、およびR_7は、それぞれＨであり、
R_4およびR_5は、それぞれ独立して、ＨまたはＯＨであり、
R_8は、ＯＨ、NH_2、OR_C、またはNHR_Cであり、
R_9は、ＨまたはＯＨであり、ならびに
R_Cは、上記で定義した通りである。そのようなアマトキシンコンジュゲートは、例えば、米国特許第９，２３３，１７３号および第９，３９９，６８１号、ならびに米国特許出願公開第２０１６／００８９４５０号に記載されており、これらの各々の開示は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

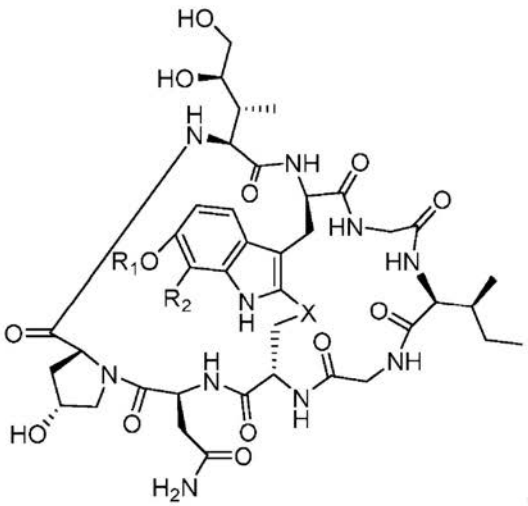
【０２７６】

本明細書に記載の組成物および方法に従って抗体またはその抗原結合フラグメントへのコンジュゲーションに使用され得るさらなるアマトキシンは、例えば、ＷＯ２０１６／１４２０４９；ＷＯ２０１６／０７１８５６；およびＷＯ２０１７／０４６６５８に記載されており、これらの各々の開示は、参照によりその全体が本明細書に援用される。いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚは、以下の式（ＩＩ）、式（ＩＩＡ）、または式（ＩＩＢ）で表され、

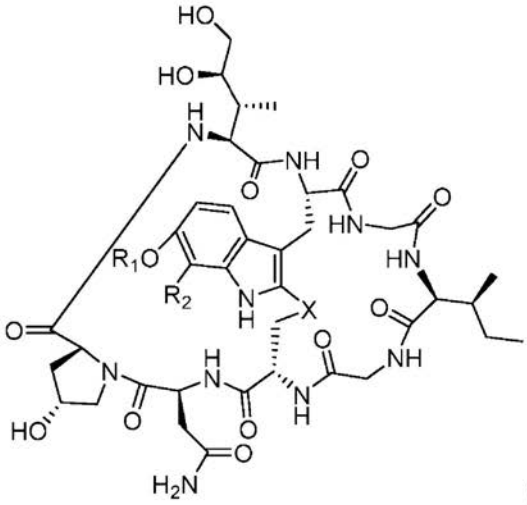
【化７５】



(II),



(IIA), または



(IIB),

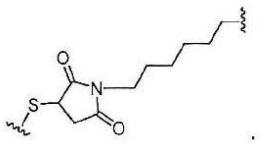
式中、Ｘは、Ｓ、ＳＯ、またはＳＯ$_2$であり；Ｒ$_1$はＨであるか、リンカー上に存在する反応性置換基と抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分Ｚを介して、前記抗体またはその抗原結合フラグメントに共有結合しているリンカーであり；Ｒ$_2$はＨであるか、リンカー上に存在する反応性置換基と抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間

のカップリング反応から形成される化学部分Ｚを介して、前記抗体またはその抗原結合フラグメントに共有結合しているリンカーであり；R_1がＨである場合、R_2は前記リンカーであり、R_2がＨである場合、R_1は前記リンカーである。

【０２７７】

いくつかの実施形態では、リンカーは－（CH_2）$_n$－単位を含み、ここでｎは２～６の整数である。いくつかの実施形態では、R_1はリンカーで、R_2はＨであり、リンカーおよび化学部分は、Ｌ－Ｚとしてまとめて、

【化７６】

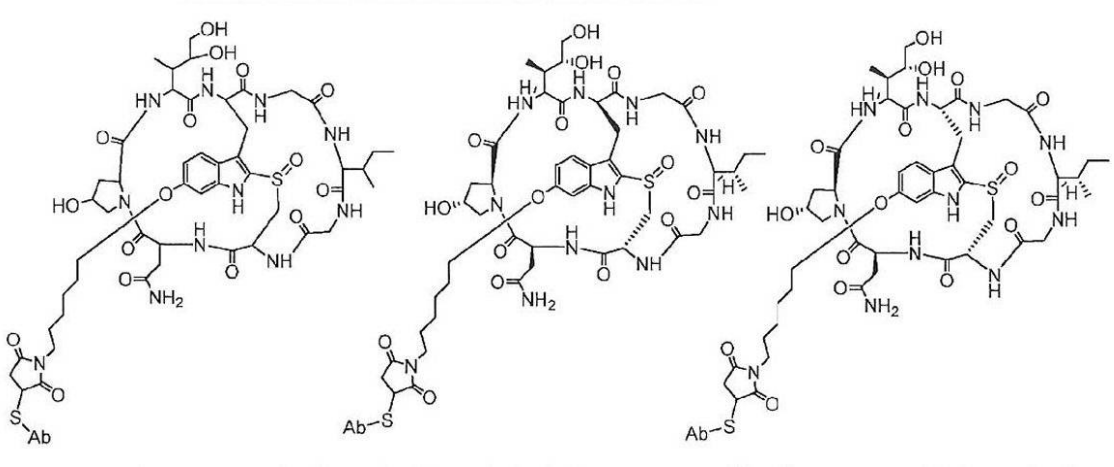


である。

【０２７８】

いくつかの実施形態では、Ａｍ－Ｌ－Ｚ－Ａｂは、以下のうちの１つである：

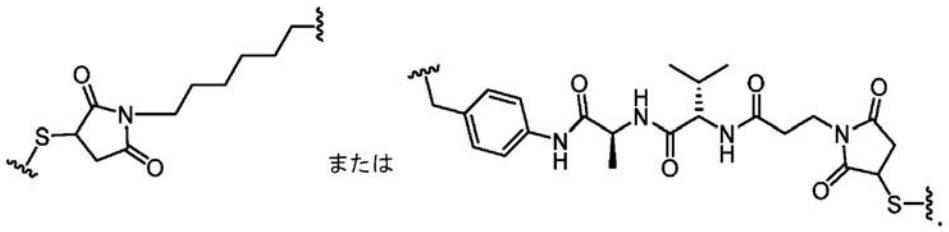
【化７７】



【０２７９】

いくつかの実施形態では、細胞毒素はα－アマニチンである。いくつかの実施形態では、α－アマニチンは式ＩＩＩの化合物である。いくつかの実施形態では、式ＩＩＩのα－アマニチンは、リンカーＬを介してＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントに結合される。リンカーＬは、いくつかの可能な位置（例えば、R_1～R_9のいずれか）のいずれか１つで式ＩＩＩのα－アマニチンに結合され、式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＩ、ＩＩＡ、またはＩＩＢのα－アマニチン－リンカーコンジュゲートを提供することができる。いくつかの実施形態では、リンカーは、R_1位に結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、R_2位に結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、R_3位に結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、R_4位に結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、R_5位に結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、R_6位に結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、R_7位に結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、R_8位に結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、R_9位に結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、ヒドラジン、ジスルフィド、チオエーテルまたはジペプチドを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、Ｖａｌ－ＡｌａおよびＶａｌ－Ｃｉｔから選択されるジペプチドを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、パラアミノベンジル基（ＰＡＢ）を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、部分ＰＡＢ－Ｃｉｔ－Ｖａｌを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、部分ＰＡＢ－Ａｌａ－Ｖａｌを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、－（（Ｃ＝Ｏ）（CH_2）$_n$－単位を含み、ここでｎは１～６の整数である。

【０２８０】
いくつかの実施形態では、リンカーは－（ＣＨ$_2$）$_n$－単位を含み、ここでｎは２～６の整数である。いくつかの実施形態では、リンカーは、－ＰＡＢ－Ｃｉｔ－Ｖａｌ－（（Ｃ＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_n$－である。いくつかの実施形態では、リンカーは、－ＰＡＢ－Ａｌａ－Ｖａｌ－（（Ｃ＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_n$－である。いくつかの実施形態では、リンカーＬおよび化学部分Ｚは、Ｌ－Ｚとしてまとめて、
【化７８】



である。
【０２８１】
本明細書に記載の組成物および方法と併せて使用するための抗体および抗原結合フラグメントは、当該技術分野で知られているまたは本明細書に記載のコンジュゲート技術を使用して、α－アマニチンなどのアマトキシンまたはそのバリアントにコンジュゲートされ得る。例えば、米国特許出願公開第２０１５／０２１８２２０号に記載されているように、ＣＤ２を認識して結合する抗体およびその抗原結合フラグメントは、α－アマニチンなどのアマトキシンまたはそのバリアントにコンジュゲートされ得、その開示は、例えば、α－アマニチンなどのアマトキシンおよびそのバリアント、ならびに共有結合コンジュゲーションに使用することができる共有結合リンカーに関連するため、参照により本明細書に援用される。アマトキシンを作製する合成方法は、例えば、米国特許第９，６７６，７０２号に記載されており、それは、その中で開示されている合成方法に関して参照により本明細書に援用される。
【０２８２】
本明細書に記載の組成物および方法と併せて使用するための抗体または抗原結合フラグメントは、当該技術分野で知られているまたは本明細書に記載のコンジュゲート技術を使用して、α－アマニチンなどのアマトキシンまたはそのバリアントにコンジュゲートされ得る。例えば、米国特許出願公開第２０１５／０２１８２２０号に記載されているように、ＣＤ２を認識して結合する抗体またはその抗原結合フラグメントは、α－アマニチンなどのアマトキシンまたはそのバリアントにコンジュゲートされ得、その開示は、例えば、α－アマニチンなどのアマトキシンおよびそのバリアント、ならびに共有結合コンジュゲーションに使用することができる共有結合リンカーに関連するため、参照により本明細書に援用される。
【０２８３】
本明細書に記載の方法と併せて有用な例示的な抗体－薬物コンジュゲートは、抗体またはその抗原結合フラグメントと、当該抗体またはその抗原結合フラグメント上の反応性残基との反応に適した置換基を含有するリンカーにコンジュゲートされたアマトキシンとの反応によって形成され得る。本明細書に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント上の反応性残基との反応に適した置換基を含有するリンカーにコンジュゲートされるアマトキシンには以下が挙げられるが、これらに限定されない：７’Ｃ－（４－（６－（マレイミド）ヘキサノイル）ピペラジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）ピペリジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（６－（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）ヘキサノイル）ピペラジン－１－イル）－ア

マトキシン；７’Ｃ－（４－（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボニル）ピペラジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（６－（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）ヘキサノイル）ピペラジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（２－（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（２－（６－（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）ヘキサンアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（２－（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）エチル）ピペリジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（２－（６－（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）ヘキサンアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（２－（３－カルボキシプロパンアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（２－（２－ブロモアセトアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（２－（３－（ピリジン－２－イルジスルファニル）プロパンアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（２－（４－（マレイミド）ブタンアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（２－（マレイミド）アセチル）ピペラジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（３－（マレイミド）プロパノイル）ピペラジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（４－（マレイミド）ブタノイル）ピペラジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（２－（６－（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）ヘキサンアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（３－（（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）メチル）ピロリジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（３－（（６－（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）ヘキサンアミド）メチル）ピロリジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（３－（（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）メチル）ピロリジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（３－（（６－（（４－（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）ヘキサンアミド）メチル）ピロリジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（２－（６－（２－（アミノオキシ）アセトアミド）ヘキサンアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（２－（４－（２－（アミノオキシ）アセトアミド）ブタンアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（４－（２－（アミノオキシ）アセトアミド）ブタノイル）ピペラジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（６－（２－（アミノオキシ）アセトアミド）ヘキサノイル）ピペラジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）ピペリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（６－（マレイミド）ヘキサノイル）ピペラジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；（Ｒ）－７’Ｃ－（（３－（（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）メチル）ピロリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；（Ｓ）－７’Ｃ－（（３－（（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）メチル）ピロリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（６－（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）ヘキサンアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（６－（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）ヘキサンアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）エチル）ピペラジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（６－（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）ヘキサンアミド）エチル）ピペラジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）エチル）ピペラジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（６－（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）ヘキサンアミド）エチル）ピペラジン－１－イル）メチル）

－アマトキシン；７’Ｃ－（（３－（（６－（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）ヘキサンアミド）－Ｓ－メチル）ピロリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（３－（（６－（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）ヘキサンアミド）－Ｒ－メチル）ピロリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（３－（（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）－Ｓ－メチル）ピロリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（３－（（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）－Ｒ－メチル）ピロリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（３－（（６－（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）ヘキサンアミド）メチル）ピロリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（３－カルボキシプロパンアミド）エチル）ピペラジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（６－（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）ヘキサノイル）ピペラジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（６－（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）ヘキサノイル）ピペラジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（マレイミド）アセチル）ピペラジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（３－（マレイミド）プロパノイル）ピペラジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（４－（マレイミド）ブタノイル）ピペラジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（２－（マレイミド）アセトアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（４－（マレイミド）ブタンアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（６－（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）ヘキサンアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（３－（（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）メチル）アゼチジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（３－（２－（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）エチル）アゼチジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（３－（（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）メチル）アゼチジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（３－（２－（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）エチル）アゼチジン－１イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（３－（２－（６－（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）ヘキサンアミド）エチル）アゼチジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（（２－（６－（マレイミド）－Ｎ－メチルヘキサンアミド）エチル）（メチル）アミノ）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（（４－（６－（マレイミド）Ｎ－メチルヘキサンアミド）ブチル（メチル）アミノ）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（２－（２－（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）エチル）アジリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（２－（２－（６－（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）ヘキサンアミド）エチル）アジリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（６－（６－（２－（アミノオキシ）アセトアミド）ヘキサンアミド）ヘキサノイル）ピペラジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（１－（アミノオキシ）－２－オキソ－６，９，１２，１５－テトラオキサ－３－アザヘプタデカン－１７－オイル）ピペラジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（２－（アミノオキシ）アセトアミド）アセチル）ピペラジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（３－（２－（アミノオキシ）アセトアミド）プロパノイル）ピペラジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（４－（２－（アミノオキシ）アセトアミド）ブタノイル）ピペラジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（６－（２－（アミノオキシ）アセトアミド）ヘキサンアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（２－（２－（アミノオキシ）アセトアミド）アセトアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（４－（２－（アミノオキシ）アセトアミド）ブタンアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２０－（アミノオキシ）－４，１９－ジオキ

ソ－６，９，１２，１５－テトラオキサ－３，１８－ジアザイコシル）ピペリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（（２－（６－（２－（アミノオキシ）アセトアミド）－Ｎ－メチルヘキサンアミド）エチル）（メチル）アミノ）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（（４－（６－（２－（アミノオキシ）アセトアミド）－Ｎ－メチルヘキサンアミド）ブチル）（メチル）アミノ）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（３－（（６－（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）ヘキサンアミド）メチル）ピロリジン－１－イル）－Ｓ－メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（３－（（６－（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）ヘキサンアミド）－Ｒ－メチル）ピロリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（２－ブロモアセトアミド）エチル）ピペラジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（２－ブロモアセトアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；７’Ｃ－（（４－（２－（３－（ピリジン－２－イルジスルファニル）プロパンアミド）エチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－アマトキシン；６’Ｏ－（６－（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）ヘキシル）－アマトキシン；６’Ｏ－（５－（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）ペンチル）－アマトキシン；６’Ｏ－（２－（（６－（マレイミド）ヘキシル）オキシ）－２－オキソエチル）－アマトキシン；６’Ｏ－（（６－（マレイミド）ヘキシル）カルバモイル）－アマトキシン；６’Ｏ－（（６－（４－（（マレイミド）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド）ヘキシル）カルバモイル）－アマトキシン；
６’Ｏ－（６－（２－ブロモアセトアミド）ヘキシル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（６－（アジド）ヘキサンアミド）ピペリジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（ヘキサ－５－イノイルアミノ）ピペリジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（２－（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）エチル）ピペラジン－１－イル）－アマトキシン；７’Ｃ－（４－（２－（６－（６－（マレイミド）ヘキサンアミド）ヘキサンアミド）エチル）ピペラジン－１－イル）－アマトキシン；６’Ｏ－（６－（６－（１１，１２－ジデヒドロ－５，６－ジヒドロ－ジベンゾ［ｂ，ｆ］アゾシン－５－イル）－６－オキソヘキサンアミド）ヘキシル）－アマトキシン；６’Ｏ－（６－（ヘキサ－５－イノイルアミノ）ヘキシル）－アマトキシン；６’Ｏ－（６－（２－（アミノオキシ）アセチルアミド）ヘキシル）－アマトキシン；６’Ｏ－（（６－アミノオキシ）ヘキシル）－アマトキシン；および６’Ｏ－（６－（２－ヨードアセトアミド）ヘキシル）－アマトキシン。前述のリンカーは、とりわけ本明細書に記載の組成物および方法と併せて有用であり、例えば、米国特許出願公開第２０１５／０２１８２２０号に記載されており、その開示は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【０２８４】

癌、自己免疫状態の直接処置に使用するための、または造血幹細胞移植治療に備えて、患者（例えば、ヒト患者）をコンディショニングするための、ＣＤ２を認識して結合する抗体およびその抗原結合フラグメントにコンジュゲートされ得るさらなる細胞毒素には、とりわけ以下が挙げられるが、これらに限定されない：５－エチニルウラシル、アビラテロン、アシルフルベン、アデシペノール、アドゼレシン、アルデスロイキン、アルトレタミン、アンバムスチン、アミドックス、アミホスチン、アミノレブリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アンドログラホリド、血管新生阻害剤、アンタレリックス、抗背側化形態形成性タンパク質－１、抗アンドロゲン、前立腺癌、抗エストロゲン、抗新生物薬、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アフィジコリングリシネート、アポトーシス遺伝子モジュレーター、アポトーシスレギュレーター、アプリン酸、アスラクリン、アタメスタン、アトリムスチン、アキシナスタチン１、アキシナスタチン２、アキシナスタチン３、アザセトロン、アザトキシン、アザチロシン、バッカチンＩＩＩ誘導体、バラノール、バチマスタット、ＢＣＲ／ＡＢＬアンタゴニスト、ベンゾクロリン、ベンゾイルスタウロスポリン、ベータラクタム誘導体、ベーターアレチン、ベタクラマイシンＢ、ベツリン酸、ｂＦＧＦ阻害剤、ビカルタミド、ビサントレン、ビスアジリジニルスペルミン、ビスナフィド、ビストラテンＡ、ビゼレシン、ブレフレート、ブレ

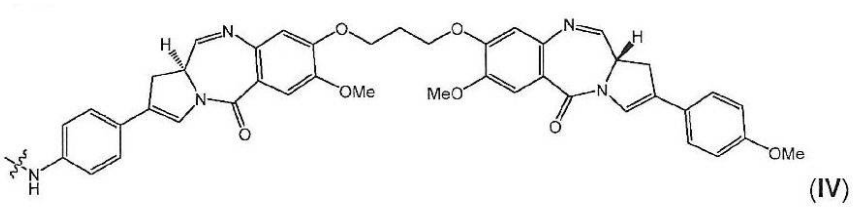
オマイシンＡ２、ブレオマイシンＢ２、ブロピリミン、ブドチタン、ブチオニンスルホキシミン、カルシポトリオール、カルホスチンＣ、カンプトテシン誘導体（例えば、１０－ヒドロキシ－カンプトテシン）、カペシタビン、カルボキサミド－アミノ－トリアゾール、カルボキシアミドトリアゾール、カルゼレシン、カゼインキナーゼ阻害剤、カスタノスペルミン、セクロピンＢ、セトロレリックス、クロリン、クロロキノキサリンスルホンアミド、シカプロスト、シス－ポルフィリン、クラドリビン、クロミフェンおよびその類似体、クロトリマゾール、コリスマイシンＡ、コリスマイシンＢ、コンブレタスタチンＡ４、コンブレタスタチン類似体、コナゲニン、クラムベシジン８１６、クリスナトール、クリプトフィシン８、クリプトフィシンＡ誘導体、キュラシンＡ、シクロペンタアントラキノン、シクロプラタム、シペマイシン、シタラビンオクホスフェート、細胞溶解因子、サイトスタチン、ダクリキシマブ、デシタビン、デヒドロジデムニンＢ、２’デオキシコホルマイシン（ＤＣＦ）、デスロレリン、デキシフォスファミド、デクスラゾキサン、デクスベラパミル、ジアジコン、ジデムニンＢ、ジドックス、ジエチルノルスペルミン、ジヒドロ－５－アザシチジン、ジヒドロタキソール、ジオキサマイシン、ジフェニルスピロムスチン、ディスコデルモリド、ドコサノール、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドロロキシフェン、ドロナビノール、デュオカルマイシンＳＡ、エブセレン、エコムスチン、エデルフォシン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エレメン、エミテフル、エポチロン、エピチロン、エプリステリド、エストラムスチンおよびその類似体、エトポシド、エトポシド４’－リン酸（エトポフォスとも呼ばれる）、エキセメスタン、ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フィルグラスチム、フィナステリド、フラボピリドール、フレゼラスチン、フルアステロン、フルダラビン、塩酸フルオロダウノルニシン、ホルフェニメックス、フォルメスタン、フォストリエシン、フォテムスチン、ガドリニウムテキサフィリン、硝酸ガリウム、ガロシタビン、ガニレリックス、ゼラチナーゼ阻害剤、ゲムシタビン、グルタチオン阻害剤、ヘプスルファム、ホモハリングトニン（ＨＨＴ）、ヒペリシン、イバンドロン酸、イドキシフェン、イドラマントン、イルモホシン、イロマスタット、イミダゾアクリドン、イミキモド、免疫刺激ペプチド、ヨーベングアン、ヨードドキソルビシン、イポメアノール、イリノテカン、イロプラクト、イルソグラジン、イソベンガゾール、ジャスプラキノリド、カハラリドＦ、ラメラリン－Ｎトリアセテート、ランレオチド、レイナマイシン、レノグラスチム、レンチナン硫酸、レプトルスタチン、レトロゾール、親油性白金化合物リソクリンアミド７、ロバプラチン、ロメトレキソール、ロニダミン、ロキソキサントロン、ロキソリビン、ルルトテカン、ルテチウムテキサフィリン、リゾフィリン、マソプロコール、マスピン、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、メノガリル、ルネルバロン、メテレリン、メチオニナーゼ、メトクロプラミド、ＭＩＦ阻害剤、イフェプリストン、ミルテフォシン、ミリモスチム、ミトラシン、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシンおよびその類似体、ミトナフィド、ミトキサントロン、モファロテン、モルグラモスチン、マイカペルオキシドＢ、ミリアポロン、Ｎ－アセチルジナリン、Ｎ－置換ベンズアミド、ナファレリン、ナグレスチップ、ナパビン、ナフテルピン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ネモルビシン、ネリドロン酸、ニルタミド、ニサマイシン、ニトルリン、オクトレオチド、オキセノン、オナプリストン、オンダンセトロン、オラシン、オルマプラチン、オキサリプラチン、オキサウノマイシン、パクリタキセルおよびその類似体、パラウアミン、パルミトイルリゾキシン、パミドロン酸、パナキシトリオール、パノミフェン、パラバクチン、パゼリプチン、ペガスパルガーゼ、ペルデシン、ペントサンポリ硫酸ナトリウム、ペントスタチン、ペントロゾール、ペルフルブロン、ペルホスファミド、フェナジノマイシン、ピシバニール、ピラルビシン、ピリトレキシム、ポドフィロトキシン、ポルフィロマイシン、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤、ラルチトレキセド、リゾキシン、ログレチミド、ロヒツキン、ルビギノンＢ１、ルボキシル、サフィンゴール、セイントピン、サルコフィトールＡ、サルグラモスチム、ソブゾキサン、ソネルミン、スパルホシン酸、スピカマイシンＤ、スピロムスチン、スチピアミド、スルフィノシン、タリムスチン、テガフール、テモゾロミド、テニポシド、タリブラスチン、チオコラリン、チラパザミン、トポテカン、トプセンチン、トリシリビ

ン、トリメトレキサート、ベラミン、ビノレルビン、ビンキサルチン、ボロゾール、ゼニプラチン、ならびにジラスコルブ。

【０２８５】

いくつかの実施形態では、細胞毒素は、式（ＩＶ）で表されるピロロベンゾジアゼピン二量体である：

【化７９】



(IV)

【０２８６】

ＣＤ２を認識および結合する本明細書に記載の抗体および抗原結合フラグメントを細胞毒性分子にコンジュゲートするために、様々なリンカーを使用することができる。

【０２８７】

本明細書で使用される用語「リンカー」は、抗体またはそのフラグメント（Ａｂ）を薬物部分（Ｄ）に共有結合させて、本開示の抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ；Ａｂ－Ｚ－Ｌ－Ｄ、Ｄは細胞毒素）を形成する共有結合または原子鎖を含む二価化学部分を意味する。適切なリンカーは、２つの反応性末端を有し、一方は抗体へのコンジュゲーション用であり、他方は細胞毒素へのコンジュゲーション用である。リンカーの抗体コンジュゲーション用反応性末端（反応性部分、Ｚ）は、通常、抗体上のシステインチオールまたはリジンアミン基を介して抗体にコンジュゲーション可能な部位であり、通常、二重結合（マレイミドなど）または脱離基（クロロ、ブロモ、ヨード、Ｒ－スルファニル基など）などのチオール反応性基（マレイミドなど）、またはカルボキシル基などのアミン反応性基である。一方、リンカーの抗体コンジュゲーション用反応性末端は、通常、細胞毒素上の塩基性アミンまたはカルボキシル基とのアミド結合の形成を介して細胞毒素にコンジュゲーション可能な部位であり、通常、カルボキシル基または塩基性アミン基である。「リンカー」という用語がコンジュゲートされた形態のリンカーを説明する際に使用される場合、リンカーおよび／または細胞毒素の間、ならびにリンカーおよび／または抗体もしくはその抗原結合フラグメントの間の結合の形成のため、反応性末端の一方または両方が存在しない（化学部分Ｚに変換された反応部分Ｚなど）か不完全（カルボン酸のカルボニルのみなど）である。このようなコンジュゲーション反応は、本明細書において以下にさらに記載される。

【０２８８】

いくつかの実施形態では、リンカーの切断により細胞内環境で抗体から薬物ユニットが放出されるように、リンカーは細胞内条件下で切断可能である。さらに他の実施形態では、リンカー単位は切断可能ではなく、薬物は、例えば抗体分解によって放出される。本ＡＤＣに有用なリンカーは、好ましくは、細胞外で安定であり、ＡＤＣ分子の凝集を防止し、ＡＤＣを水性媒体および単量体状態で自由に可溶性に保つ。細胞への輸送または送達の前に、ＡＤＣは好ましくは安定であり、インタクトのままである；即ち、抗体は薬物部分に連結されたままである。リンカーは標的細胞外で安定であり、該細胞内で有効な速度で切断され得る。効果的なリンカーは、（ｉ）抗体の特異的結合特性を維持し、（ｉｉ）コンジュゲートまたは薬物部分の細胞内送達を可能にし、（ｉｉｉ）コンジュゲートがその標的部位に送達または輸送されるまで、安定かつインタクトのままであり（即ち、切断されず）、（ｉｖ）細胞毒性部分の細胞毒性効果、殺細胞効果または細胞増殖抑制効果を維持する。ＡＤＣの安定性は、質量分析、ＨＰＬＣなどの標準的な分析技術、および分離／

分析技術ＬＣ／ＭＳによって測定され得る。抗体と薬物部分の共有結合は、リンカーが２つの反応性官能基を有すること、即ち反応性の意味で二価性を有することを必要とする。ペプチド、核酸、薬物、毒素、抗体、ハプテン、レポーターグループなどの２つ以上の機能的または生物学的に活性な部分を結合するのに有用な二価リンカー試薬が知られており、方法がその結果生じるコンジュゲートについて記載されている（Ｈｅｒｍａｎｓｏｎ，Ｇ．Ｔ．（１９９６年）Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ；Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ：ニューヨーク、２３４－２４２頁）。

【０２８９】

リンカーには、例えば、酵素加水分解、光分解、酸性条件下での加水分解、塩基性条件下での加水分解、酸化、ジスルフィド還元、求核開裂、または有機金属開裂によって切断され得るものが挙げられる（例えば、Ｌｅｒｉｃｈｅ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０：５７１－５８２頁、２０１２年を参照し、その開示は、共有結合コンジュゲーションに適したリンカーに関連するため、参照により本明細書に援用される）。

【０２９０】

酸性条件下で加水分解可能なリンカーには、例えば、ヒドラゾン、セミカルバゾン、チオセミカルバゾン、ｃｉｓ－アコニットアミド、オルトエステル、アセタール、ケタールなどが含まれる。例えば、米国特許第５，１２２，３６８号；米国特許第５，８２４，８０５号；米国特許第５，６２２，９２９号；Ｄｕｂｏｗｃｈｉｋ ａｎｄ Ｗａｌｋｅｒ，１９９９年、Ｐｈａｒｍ．Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ８３：６７－１２３頁；Ｎｅｖｉｌｌｅ ｅｔ ａｌ．，１９８９年、Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６４：１４６５３－１４６６１頁を参照。これらの各々の開示は、共有結合コンジュゲーションに適したリンカーに関連するため、参照によりその全体が本明細書に援用される。そのようなリンカーは、血中のような中性ｐＨ条件下では比較的安定であるが、リソソームのおおよそのｐＨであるｐＨ５．５または５．０未満では不安定である。

【０２９１】

還元条件下で切断可能なリンカーには、例えば、ジスルフィドが含まれる。例えば、ＳＡＴＡ（Ｎ－スクシンイミジル－Ｓ－アセチルチオアセテート）、ＳＰＤＰ（Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオ）プロピオネート）、ＳＰＤＢ（Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオ）ブチレート）およびＳＭＰＴ（Ｎ－スクシンイミジル－オキシカルボニル－アルファ－メチル－アルファ－（２－ピリジル－ジチオ）トルエン）、ＳＰＤＢおよびＳＭＰＴを使用して形成され得るものを含む、様々なジスルフィドリンカーが当技術分野で知られている。例えば、Ｔｈｏｒｐｅ ｅｔ ａｌ．，１９８７年、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．４７：５９２４－５９３１頁；Ｗａｗｒｚｙｎｃｚａｋ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ：Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ ｉｎ Ｒａｄｉｏｉｍａｇｅｒｙ ａｎｄ Ｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ（Ｃ．Ｗ．Ｖｏｇｅｌ編集，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕ．Ｐｒｅｓｓ，１９８７年を参照。また、米国特許第４，８８０，９３５号も参照。これらの各々の開示は、共有結合コンジュゲーションに適したリンカーに関連するため、参照によりその全体が本明細書に援用される。

【０２９２】

薬物－抗体コンジュゲートの合成に有用なリンカーの例には、とりわけ、マイケル受容体（例えば、マレイミド）、活性化エステル、電子不足カルボニル化合物、およびアルデヒドなどの、抗体または抗原結合フラグメント内に存在する、アミンまたはチオール部位などの求核置換基との反応に適している求電子剤を含むものが含まれる。例えば、薬物－抗体コンジュゲートの合成に適したリンカーとしては、限定されないが、とりわけ、４－（Ｎ－マレイミドメチル）－シクロヘキサン－Ｌ－カルボン酸スクシンイミジル（ＳＭＣＣ）、Ｎ－スクシンイミジルヨードアセタート（ＳＩＡ）、スルホ－ＳＭＣＣ、ｍ－マレイミドベンゾイル－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミジルエステル（ＭＢＳ）、スルホ－ＭＢＳ、およびスクシンイミジルヨードアセタートが挙げられ、例えば、Ｌｉｕ ｅｔ ａｌ

．，　１８：６９０－６９７頁、１９７９年に記載されており、その開示は、化学的コンジュゲーション用リンカーに関連するため、参照により本明細書に援用される。追加のリンカーには、アウリスタチンなどの微小管破壊剤のコンジュゲーションに特に有用である非開裂性マレイミドカプロイルリンカーが挙げられ、Ｄｏｒｏｎｉｎａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｃｈｅｍ．　１７：１４－２４頁、２００６年に記載されており、その開示は、化学的コンジュゲーション用のリンカーに関連するため、参照により本明細書に援用される。本明細書に記載の薬物－抗体コンジュゲートの合成に適した追加のリンカーには、１，６－脱離プロセスによって細胞毒素を放出することができるもの（「自壊性」基）、例えば、ｐ－アミノベンジルアルコール（ＰＡＢＣ）、６－マレイミドヘキサン酸、ｐＨ感受性炭酸塩、およびＪａｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｐｈａｒｍ．　Ｒｅｓ．　３２：３５２６－３５４０頁、２０１５年に記載の他の試薬が挙げられ、その開示は、その全体が参照により本明細書に援用される。いくつかの実施形態では、リンカーは、前述のＰＡＢまたはＰＡＢＣ（パラアミノベンジルオキシカルボニル）などの自壊性基を含み、これらは、例えば、Ｃａｒｌ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．（１９８１年）２４：４７９－４８０頁；Ｃｈａｋｒａｖａｒｔｙ　ｅｔ　ａｌ（１９８３年）Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．　２６：６３８－６４４頁；ＵＳ６２１４３４５；ＵＳ２００３０１３０１８９；ＵＳ２００３００９６７４３；ＵＳ６７５９５０９；ＵＳ２００４００５２７９３；ＵＳ６２１８５１９；ＵＳ６８３５８０７；ＵＳ６２６８４８８；ＵＳ２００４００１８１９４；Ｗ０９８／１３０５９；ＵＳ２００４００５２７９３；ＵＳ６６７７４３５；ＵＳ５６２１００２；ＵＳ２００４０１２１９４０；Ｗ０２００４／０３２８２８に開示されている。このプロセスが可能な他のそのような化学部分（「自壊性リンカー」）には、メチレンカルバメートとアミノチアゾール、アミノイミダゾール、アミノピリミジンなどのヘテロアリール基とが含まれる。そのような複素環式自壊性基を含むリンカーは、例えば、米国特許公開第２０１６０３０３２５４号および第２０１５００７９１１４号、ならびに米国特許第７，７５４，６８１号；Ｈａｙ　ｅｔ　ａｌ．（１９９９年）Ｂｉｏｏｒｇ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．　Ｌｅｔｔ．　９：２２３７頁；ＵＳ２００５／０２５６０３０；ｄｅ　Ｇｒｏｏｔ　ｅｔ　ａｌ（２００１年）Ｊ．　Ｏｒｇ．　Ｃｈｅｍ．　６６：８８１５－８８３０頁；およびＵＳ７２２３８３７に開示されている。

【０２９３】

酵素加水分解を受けやすいリンカーは、例えば、リソソームまたはエンドソームプロテアーゼを含むがこれらに限定されない細胞内ペプチダーゼまたはプロテアーゼ酵素によって切断されるペプチド含有リンカーであり得る。治療薬の細胞内タンパク質分解放出を使用することの１つの利点は、薬剤がコンジュゲートされると一般に減弱され、かつコンジュゲートの血清安定性が一般に高いことである。いくつかの実施形態では、ペプチジルリンカーは、少なくとも２アミノ酸長または少なくとも３アミノ酸長である。例示的なアミノ酸リンカーは、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチドまたはペンタペプチドを含む。適切なペプチドの例には、バリン、アラニン、シトルリン（Ｃｉｔ）、フェニルアラニン、リジン、ロイシン、およびグリシンなどのアミノ酸を含むものが含まれる。アミノ酸リンカー成分を含むアミノ酸残基には、天然に存在するもの、ならびにマイナーアミノ酸およびシトルリンなどの非天然アミノ酸類似体が含まれる。例示的なジペプチドには、バリン－シトルリン（ｖｃまたはｖａｌ－ｃｉｔ）およびアラニン－フェニルアラニン（ａｆまたはａｌａ－ｐｈｅ）が含まれる。例示的なトリペプチドには、グリシン－バリン－シトルリン（ｇｌｙ－ｖａｌ－ｃｉｔ）およびグリシン－グリシン－グリシン（ｇｌｙ－ｇｌｙ－ｇｌｙ）が含まれる。いくつかの実施形態では、リンカーは、Ｖａｌ－Ｃｉｔ、Ａｌａ－Ｖａｌ、Ｐｈｅ－Ｌｙｓ、Ｖａｌ－Ｌｙｓ、Ａｌａ－Ｌｙｓ、Ｐｈｅ－Ｃｉｔ、Ｌｅｕ－Ｃｉｔ、Ｉｌｅ－Ｃｉｔ、Ｐｈｅ－Ａｒｇ、またはＴｒｐ－Ｃｉｔなどのジペプチドを含む。Ｖａｌ－ＣｉｔまたはＰｈｅ－Ｌｙｓなどのジペプチドを含有するリンカーは、例えば、米国特許第６，２１４，３４５号に開示されており、その開示は、共有結合コンジュゲーションに適したリンカーに関連するので、その全体が参照により本明細書

に援用される。いくつかの実施形態では、リンカーは、Ｖａｌ－ＡｌａおよびＶａｌ－Ｃｉｔから選択されるジペプチドを含む。いくつかの実施形態では、ジペプチドは、自壊性リンカーと組み合わせて使用される。

【０２９４】

本明細書における使用に適したリンカーは、C_1－C_6アルキレン、C_1－C_6ヘテロアルキレン、C_2－C_6アルケニレン、C_2－C_6ヘテロアルケニレン、C_2－C_6アルキニレン、C_2－C_6ヘテロアルキニレン、C_3－C_6シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびそれらの組み合わせから選択される１つ以上の基をさらに含み得、これらの各々は、任意に置換され得る。このような基の非限定的な例には、$(CH_2)_n$、$(CH_2CH_2O)_n$、および－（Ｃ＝Ｏ）$(CH_2)_n$－単位が含まれ、ここでｎは１～６の整数であり、それぞれの場合について独立して選択される。

【０２９５】

いくつかの実施形態では、リンカーは、ヒドラジン、ジスルフィド、チオエーテル、ジペプチド、ｐ－アミノベンジル（ＰＡＢ）基、複素環自壊性基、任意に置換されたC_1－C_6アルキル、任意に置換されたC_1－C_6ヘテロアルキル、任意に置換されたC_2－C_6アルケニル、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルケニル、任意に置換されたC_2－C_6アルキニル、任意に置換されたC_2－C_6ヘテロアルキニル、任意に置換されたC_3－C_6シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、アシル、－（Ｃ＝Ｏ）－、または$-(CH_2CH_2O)_n$－基の１つ以上を含み得、ここでｎは１～６の整数である。当業者は、列挙された１つ以上の基が、二価（ジラジカル）種、例えば、C_1－C_6アルキレンなどの形態で存在し得ることを認識するであろう。

【０２９６】

いくつかの実施形態では、リンカーは、ｐ－アミノベンジル基（ＰＡＢ）を含む。一実施形態では、ｐ－アミノベンジル基は、細胞毒性薬物とリンカー中のプロテアーゼ切断部位との間に配置される。一実施形態では、ｐ－アミノベンジル基は、ｐ－アミノベンジルオキシカルボニル単位の一部である。一実施形態では、ｐ－アミノベンジル基は、ｐ－アミノベンジルアミド単位の一部である。

【０２９７】

いくつかの実施形態では、リンカーは、ＰＡＢ、Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＰＡＢ、Ｖａｌ－Ａｌａ－ＰＡＢ、Ｖａｌ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－ＰＡＢ、Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－ＰＡＢ、Ｐｈｅ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－ＰＡＢ、Ｄ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ、Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ、Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｓｎ－ＰＡＢ、またはＡｌａ－ＰＡＢを含む。

【０２９８】

いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチド、オリゴ糖、$-(CH_2)n-$、$-(CH_2CH_2O)_n-$、ＰＡＢ、Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＰＡＢ、Ｖａｌ－Ａｌａ－ＰＡＢ、Ｖａｌ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－ＰＡＢ、Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－ＰＡＢ、Ｐｈｅ－Ｌｙｓ（Ａｃ）－ＰＡＢ、Ｄ－Ｖａｌ－Ｌｅｕ－Ｌｙｓ、Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ、Ａｌａ－Ａｌａ－Ａｓｎ－ＰＡＢ、またはＡｌａ－ＰＡＢの１つ以上の組み合わせを含む。

【０２９９】

いくつかの実施形態では、リンカーは、$-(C=O)(CH_2)_n-$単位を含み、ここでｎは１～６の整数である。

【０３００】

いくつかの実施形態では、リンカーは、$-(CH_2)_n-$単位を含み、ここでｎは２～６の整数である。

【０３０１】

特定の実施形態では、ＡＤＣのリンカーは、Ｎ－β－マレイミドプロピル－Ｖａｌ－Ａｌａ－パラアミノベンジル（ＢＭＰ－Ｖａｌ－Ａｌａ－ＰＡＢ）である。

【０３０２】

抗体またはその抗原結合フラグメントを細胞毒性剤にコンジュゲートするために使用され得るリンカーには、リンカーの一端で細胞毒性剤に共有結合しており、リンカーの他端で、リンカー上に存在する反応性置換基と、ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部位を含有するものが挙げられる。ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在し得る反応性置換基には以下が挙げられるが、これらに限定されない：セリン、スレオニン、およびチロシン残基のヒドロキシル部分；リジン残基のアミノ部分；アスパラギン酸およびグルタミン酸残基のカルボキシル部分；およびシステイン残基のチオール部分、ならびにプロパルギル、アジド、ハロアリール（例えば、フルオロアリール）、ハロヘテロアリール（例えば、フルオロヘテロアリール）、ハロアルキル、および天然に存在しないアミノ酸のハロヘテロアルキル部分。

【０３０３】

薬物－抗体コンジュゲートの合成に有用なリンカーの例には、とりわけ、マイケル受容体（例えば、マレイミド）、活性化エステル、電子不足カルボニル化合物、およびアルデヒドなどの、抗体または抗原結合フラグメント内に存在する、アミンまたはチオール部分などの求核置換基との反応に適している求電子剤を含むものが含まれる。例えば、薬物－抗体コンジュゲートの合成に適したリンカーとしては、限定されないが、とりわけ、４－（Ｎ－マレイミドメチル）－シクロヘキサン－Ｌ－カルボン酸スクシンイミジル（ＳＭＣＣ）、Ｎ－スクシンイミジルヨードアセタート（ＳＩＡ）、スルホ－ＳＭＣＣ、ｍ－マレイミドベンゾイル－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミジルエステル（ＭＢＳ）、スルホ－ＭＢＳ、およびスクシンイミジルヨードアセタートが挙げられ、例えば、Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．，　１８：６９０－６９７頁、１９７９年に記載されており、その開示は、化学的コンジュゲーション用リンカーに関連するため、参照により本明細書に援用される。追加のリンカーには、アウリスタチンなどの微小管破壊剤のコンジュゲーションに特に有用である非開裂性マレイミドカプロイルリンカーが挙げられ、Ｄｏｒｏｎｉｎａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｃｈｅｍ．　１７：１４－２４頁、２００６年に記載されており、その開示は、化学的コンジュゲーション用のリンカーに関連するため、参照により本明細書に援用される。

【０３０４】

本明細書に開示される化学基、部分および特徴のいずれか１つ以上が複数の方法で組み合わされて、本明細書に開示される抗体および細胞毒素のコンジュゲーションに有用なリンカーを形成し得ることが当業者に認識されるであろう。本明細書に記載の組成物および方法と併せて有用なさらなるリンカーは、例えば、米国特許出願公開第２０１５／０２１８２２０号に記載されており、その開示は、その全体が参照により本明細書に援用される。

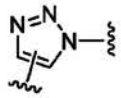
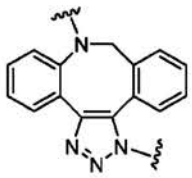
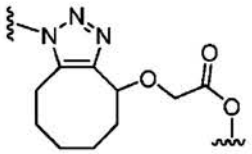
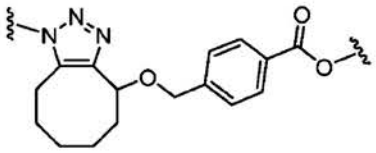
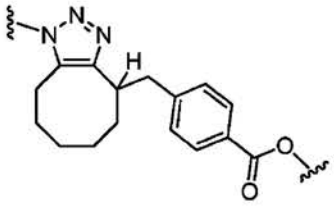
【０３０５】

本明細書に記載の抗体－薬物コンジュゲートと組み合わせて有用なリンカーには、以下の表１に示すようなカップリング反応によって形成された化学的部位を含むリンカーが含まれるが、これらに限定されない。曲線は、それぞれ、抗体または抗原結合フラグメントへの結合点、および細胞毒性分子への結合点を示す。

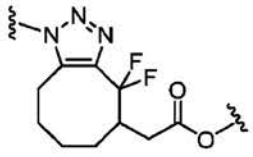
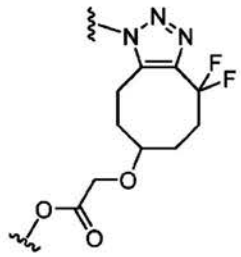
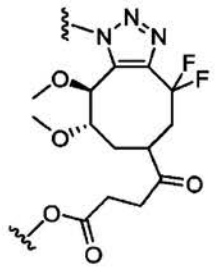
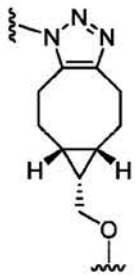
【０３０６】

【表１－１】

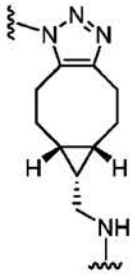
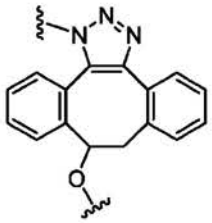
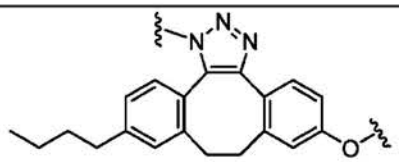
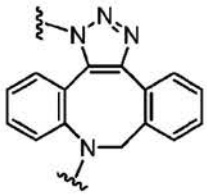
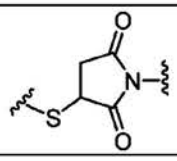
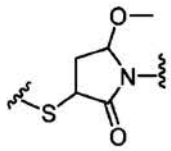
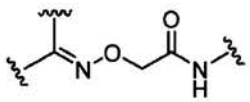
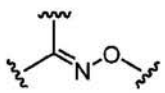
表１．抗体－薬物コンジュゲートの形成におけるカップリング反応によって形成される例示的な化学部分

例示的なカップリング反応	カップリング反応により形成される化学部分Ｚ
[3+2] 付加環化	
[3+2] 付加環化	
[3+2] 付加環化、エステル化	
[3+2] 付加環化、エステル化	
[3+2] 付加環化、エステル化	
[3+2] 付加環化、エステル化	

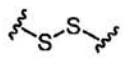
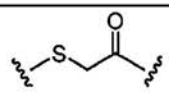
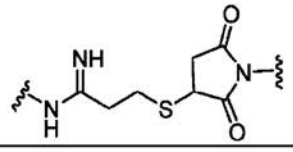
【表１－２】

[3+2] 付加環化、 エステル化	
[3+2] 付加環化、 エステル化	
[3+2] 付加環化、 エステル化	
[3+2] 付加環化、 エステル化	
[3+2] 付加環化、 エステル化	

【表１－３】

[3+2] 付加環化、 エステル化	
[3+2] 付加環化、 エステル化	
[3+2] 付加環化、 エーテル化	
[3+2] 付加環化	
マイケル付加	
マイケル付加	
イミン縮合、 アミド化	
イミン縮合	

【表１－４】

ジスルフィド形成	
チオールアルキル化	
縮合、 マイケル付加	

【０３０７】
当業者は、リンカーに結合した反応性置換基Ｚと抗体またはその抗原結合フラグメント上の反応性置換基とが、共有結合カップリング反応に関与して化学部分Ｚを生成することを認識し、かつ反応性置換基Ｚを認識するであろう。したがって、本明細書に記載の方法と併せて有用な抗体－薬物コンジュゲートは、本明細書に記載のように、抗体またはその抗原結合フラグメントとリンカーまたは細胞毒素－リンカーコンジュゲートとの反応によって形成され得、前記リンカーまたは細胞毒素－リンカーコンジュゲートは、化学部分Ｚを形成するために、抗体またはその抗原結合フラグメント上の反応性置換基との反応に適した反応性置換基Ｚを含む。

【０３０８】
表３に示すように、リンカーおよび抗体またはその抗原結合フラグメント上の適切な反応性置換基の例には、求核剤／求電子剤対（例えば、チオール／ハロアルキル対、アミン／カルボニル対、またはチオール／α、β－不飽和カルボニル対など）、ジエン／ジエノフィル対（例えば、とりわけ、アジド／アルキン対、またはジエン／α、β－不飽和カルボニル対）などが挙げられる。化学部分Ｚを形成するための反応性置換基間のカップリング反応には、特に限定されないが、チオールアルキル化、ヒドロキシルアルキル化、アミンアルキル化、アミンまたはヒドロキシルアミンの縮合、ヒドラジン形成、アミド化、エステル化、ジスルフィド形成、付加環化（例えば、とりわけ、［４＋２］ディールス－アルダー付加環化、［３＋２］ヒュスゲン付加環化）、求核芳香族置換、求電子芳香族置換、および当該技術分野で知られているまたは本明細書に記載の他の反応様式が含まれる。好ましくは、リンカーは、抗体またはその抗原結合フラグメント上の求核官能基との反応のための求電子官能基を含む。

【０３０９】
本明細書に開示される、抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在し得る反応性置換基には、限定されないが、（ｉ）Ｎ末端アミン基、（ｉｉ）側鎖アミン基（例えば、リジン）、（ｉｉｉ）側鎖チオール基（例えば、システイン）、および（ｉｖ）抗体がグリコシル化されている場合の糖のヒドロキシル基またはアミノ基などの求核基が含まれる。本明細書に開示される、抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在し得る反応性置換基には、限定されないが、セリン、スレオニン、およびチロシン残基のヒドロキシル部分；リジン残基のアミノ部分；アスパラギン酸およびグルタミン酸残基のカルボキシル部分；およびシステイン残基のチオール部分、ならびに非天然アミノ酸のプロパルギル、アジド、ハロアリール（例えば、フルオロアリール）、ハロヘテロアリール（例えば、フルオロヘテロアリール）、ハロアルキル、およびハロヘテロアルキル部分が含まれる。いくつ

かの実施形態では、本明細書に開示される、抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基は、アミンまたはチオール部分である。特定の抗体は、還元可能な鎖間ジスルフィド、即ち、システインブリッジを有する。抗体は、ＤＴＴ（ジチオスレイトール）などの還元剤で処理することにより、リンカー試薬とのコンジュゲーションに対して反応性にすることができる。したがって、各システインブリッジは、理論的には２つの反応性チオール求核剤を形成する。リジンと２－イミノチオラン（トラウト試薬）との反応により、追加の求核基を抗体に導入することができ、アミンのチオールへの変換がもたらされる。反応性チオール基は、１つ、２つ、３つ、４つ、またはそれ以上のシステイン残基を導入することで（例えば、１つ以上の非天然システインアミノ酸残基を含む変異抗体を調製することで）、抗体（またはそのフラグメント）に導入され得る。米国特許第７，５２１，５４１号は、反応性システインアミノ酸の導入による抗体の操作を教示している。

【０３１０】

いくつかの実施形態では、リンカーに結合した反応性部分Ｚは、抗体上に存在する求電子基と反応する求核基である。抗体上の有用な求電子基には、アルデヒドおよびケトンカルボニル基が含まれるが、これらに限定されない。求核基のヘテロ原子は、抗体上の求電子基と反応し、抗体への共有結合を形成することができる。有用な求核基には、ヒドラジド、オキシム、アミノ、ヒドロキシル、ヒドラジン、チオセミカルバゾン、カルボン酸ヒドラジン、およびアリールヒドラジドが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、Ｚは、抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在するアミンおよびチオール部分などの反応性求核置換基と、反応性求電子置換基Ｚとの間の反応の生成物である。例えば、Ｚは、とりわけ、マイケル受容体（例えば、マレイミド）、活性化エステル、電子不足カルボニル化合物、またはアルデヒドであり得る。いくつかの実施形態では、ＡＤＣは、リンカーおよび化学部分Ｚを介して本明細書に開示される式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＩ、ＩＩＡ、またはＩＩＢのいずれかのアマトキシンにコンジュゲートされた抗ＣＤ２抗体を含む。いくつかの実施形態では、リンカーはジペプチドを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、Ｖａｌ－ＡｌａおよびＶａｌ－Ｃｉｔから選択されるジペプチドを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、パラアミノベンジル基（ＰＡＢ）を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、部分ＰＡＢ－Ｃｉｔ－Ｖａｌを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、部分ＰＡＢ－Ａｌａ－Ｖａｌを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、－（（Ｃ＝Ｏ）（CH_2）$_n$－単位を含み、ここでｎは１～６の整数である。いくつかの実施形態では、リンカーは、－ＰＡＢ－Ｃｉｔ－Ｖａｌ－（（Ｃ＝Ｏ）（CH_2）$_n$－である。

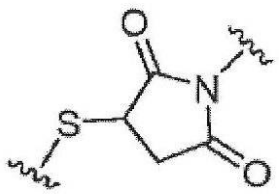
【０３１１】

いくつかの実施形態では、リンカーは－（CH_2）$_n$－単位を含み、ここでｎは２～６の整数である。いくつかの実施形態では、リンカーは、－ＰＡＢ－Ｃｉｔ－Ｖａｌ－（（Ｃ＝Ｏ）（CH_2）$_n$－である。いくつかの実施形態では、リンカーは、－ＰＡＢ－Ａｌａ－Ｖａｌ－（（Ｃ＝Ｏ）（CH_2）$_n$－である。いくつかの実施形態では、リンカーは、－（CH_2）$_n$－である。いくつかの実施形態では、リンカーは、－（（CH_2）$_n$－であり、ここでｎは６である。

【０３１２】

いくつかの実施形態では、化学部分Ｚは表１から選択される。いくつかの実施形態では、化学部分Ｚは、

【化８０】

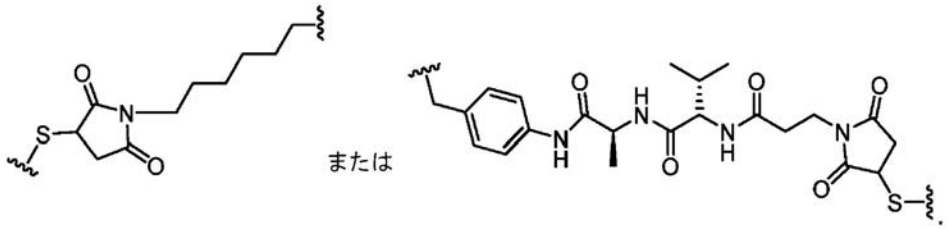


であり、上記式において、Ｓは、ＣＤ２に結合する抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基を表す（例えば、システイン残基のーＳＨ基由来の）硫黄原子である。

【０３１３】

いくつかの実施形態では、リンカーＬおよび化学部分Ｚは、Ｌ－Ｚとしてまとめて、

【化８１】



である。

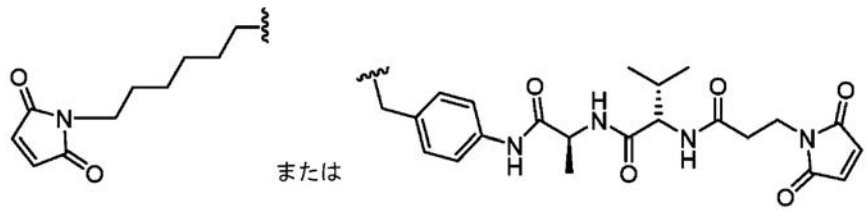
【０３１４】

当業者は、抗体またはその抗原結合フラグメントとのコンジュゲーションの前のリンカー反応性置換基の構造が、Ｚ基としてマレイミドを含むことを認識するであろう。とりわけ本明細書に記載の組成物および方法と併せて有用な前述のリンカー部分およびアマトキシンーリンカーコンジュゲートは、例えば、米国特許出願公開第２０１５／０２１８２２０号および国際公開第２０１７／１４９０７７号に記載されており、これらの各々の開示は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【０３１５】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントとのコンジュゲーション前のリンカー反応性置換基の構造は、以下の通りである：

【化８２】



【０３１６】

＜抗体－薬物コンジュゲートの調製＞

本明細書に開示される式ＩのＡＤＣにおいて、抗体またはその抗原結合フラグメントは、本明細書に開示されるリンカーＬおよび化学部分Ｚを介して、１つ以上の細胞毒性薬物

部分（Ｄ）（例えば、抗体あたり約１～約２０の薬物部分）にコンジュゲートされる。本開示のＡＤＣは、以下を含む、当業者に公知の有機化学反応、条件、および試薬を使用して、いくつかの経路によって調製され得る：（１）抗体またはその抗原結合フラグメントの反応性置換基と二価リンカー試薬との反応により、上述したＡｂ－Ｚ－Ｌを形成してから、薬物部分Ｄと反応させる；または（２）薬物部分の反応性置換基と二価リンカー試薬との反応によりＤ－Ｌ－Ｚを形成してから、上述した抗体またはその抗原結合フラグメントの反応性置換基との反応により、Ａｍ－Ｚ－Ｌ－Ａｂなどの式Ｄ－Ｌ－Ｚ－ＡｂのＡＤＣを形成する。ＡＤＣを調製するためのさらなる方法は、本明細書に記載されている。

【０３１７】

別の態様では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、１つ以上のスルフヒドリル基を導入するように化学的に修飾され得る１つ以上のリジン残基を有する。次に、本明細書で上述したように、スルフヒドリル基の硫黄原子を介したコンジュゲーションによってＡＤＣが形成される。リジンの修飾に使用され得る試薬には、Ｎ－スクシンイミジルＳ－アセチルチオアセテート（ＳＡＴＡ）と２－イミノチオラン塩酸塩（トラウト試薬）が含まれるが、これらに限定されない。別の態様では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、１つ以上のスルフヒドリル基を有するように化学的に修飾され得る１つ以上の炭水化物基を有することができる。次に、本明細書で上述したように、スルフヒドリル基の硫黄原子を介したコンジュゲーションによってＡＤＣが形成される。

【０３１８】

さらに別の態様では、抗体は、酸化されてアルデヒド（－ＣＨＯ）基を提供し得る１つ以上の炭水化物基を有することができる（例えば、Ｌａｇｕｚｚａ，　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．　１９８９年、３２（３），５４８－５５頁を参照）。次に、本明細書で上述したように、対応するアルデヒドを介したコンジュゲーションによってＡＤＣが形成される。細胞毒素の結合または会合のためのタンパク質の修飾の他のプロトコルは、参照により本明細書に援用されるＣｏｌｉｇａｎ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｃｉｅｎｃｅ，　第２巻、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ（２００２年）に記載されている。リンカー薬物部分を、抗体、免疫グロブリン、またはそれらのフラグメントなどの細胞標的タンパク質に結合させる方法は、例えば、米国特許第５，２０８，０２０号、米国特許第６，４４１，１６３号、ＷＯ２００５０３７９９２、ＷＯ２００５０８１７１１、およびＷＯ２００６／０３４４８８に見出され、これらのすべては、参照によりその全体が本明細書に明示的に援用される。

【０３１９】

あるいは、抗体および細胞毒性剤を含む融合タンパク質は、例えば、組換え技術またはペプチド合成によって作製され得る。ＤＮＡの長さは、コンジュゲートの２つの部分をコードするそれぞれの領域を含み得、当該２つの部分は互いに隣接しているか、またはコンジュゲートの所望の特性を破壊しないリンカーペプチドをコードする領域によって分離されている。

【０３２０】

（処置方法）

本明細書に記載されるように、造血幹細胞移植治療を、処置を必要としている対象に、１つ以上の血球型を増殖または再増殖するように適用することができる。造血幹細胞は、通常多能性を示し、したがって、顆粒球（例えば前骨髄球、好中球、好酸球、好塩基球）、赤血球（例えば、網状赤血球、赤血球）、栓球（ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｅｓ）（例えば、巨核球、血小板産生巨核球、血小板（ｐｌａｔｅｌｅｔｓ））、単球（例えば、単球、マクロファージ）、樹状細胞、ミクログリア、破骨細胞、およびリンパ球（例えば、ＮＫ細胞、Ｂ細胞およびＴ細胞）を含むが、これらに限定されない複数の異なる血系列に分化することができる。造血幹細胞はさらに自己複製することができ、したがって母細胞と同等の可能性を有する娘細胞を生じさせることができ、移植レシピエントに再導入され、そこでそれらが造血幹細胞ニッチにホーミングし、生産的かつ持続的な造血を回復させる能

力も特徴とする。

【０３２１】

したがって、欠陥または欠乏がある細胞集団をｉｎ　ｖｉｖｏで再構築するために、造血幹細胞を、造血系列の１つ以上の細胞型に欠陥または欠乏のある患者に投与することができ、それによって、内因性血球集団の欠陥または欠乏に関連する病状を処置する。したがって、本明細書に記載の組成物および方法は、非悪性異常ヘモグロビン症（例えば、鎌状赤血球貧血、サラセミア、ファンコニ貧血、再生不良性貧血、およびウィスコット・アルドリッチ症候群からなる群より選択される異常ヘモグロビン症）を処置するために使用され得る。追加的または代替的に、本明細書に記載の組成物および方法は、先天性免疫不全症などの免疫不全症を処置するために使用され得る。追加的または代替的に、本明細書に記載の組成物および方法は、後天性免疫不全症（例えば、ＨＩＶおよびＡＩＤＳからなる群より選択される後天性免疫不全症）を処置するために使用され得る。本明細書に記載の組成物および方法は、代謝障害（例えば、糖原蓄積症、ムコ多糖症、ゴーシェ病、ハーラー病、スフィンゴリピドーシス、および異染性白質ジストロフィーからなる群より選択される代謝障害）を処置するために使用され得る。

【０３２２】

追加的または代替的に、本明細書に記載の組成物および方法は、血液癌、骨髄増殖性疾患などの悪性腫瘍または増殖性疾患を処置するために使用することができる。癌処置の場合、本明細書に記載の組成物および方法は、非自己造血幹細胞交差反応し、それに対する免疫応答を開始する免疫細胞の集団を枯渇させるために、造血幹細胞移植治療の前に患者に投与され得る。これは、移植された造血幹細胞移植片の拒絶の可能性を防止または低減するのに役立ち、移植された造血幹細胞が幹細胞ニッチにホーミングし、生産的造血を確立することを可能にする。これは、次に、全身化学療法中などの癌細胞根絶中に枯渇する細胞の集団を再構築することができる。本明細書に記載の組成物および方法を用いて処置され得る例示的な血液癌には、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、および非ホジキンリンパ腫、ならびに神経芽細胞腫を含む他の癌性状態が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３２３】

本明細書に記載の組成物および方法で処置され得るさらなる疾患には、アデノシンデアミナーゼ欠損症および重症複合免疫不全、高免疫グロブリンＭ症候群、チェディアック・東病、遺伝性リンパ組織球増殖症、大理石骨病、骨形成不全症、貯蔵病、サラセミアメジャー、全身性硬化症、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、および若年性関節リウマチが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３２４】

本明細書に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、およびコンジュゲートは、固形臓器移植寛容を誘導するために使用され得る。例えば、本明細書に記載の組成物および方法は、造血幹細胞移植の前に免疫細胞の集団を枯渇または除去するために使用され得る。そのような標的組織からの細胞の枯渇に続いて、臓器ドナーからの幹細胞または前駆細胞の集団（例えば、臓器ドナーからの造血幹細胞）を移植レシピエントに投与し、そのような幹細胞または前駆細胞の生着に続いて一時的または安定的な混合キメラ化を達成することができ、それによってさらなる免疫抑制剤を必要とせずに長期の移植臓器耐性を可能にする。抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントを投与することにより、移植された移植片が拒絶される可能性を減らすことができ、または拒絶を完全に防ぐことができるかもしれない。このように、本明細書に記載の組成物および方法は、固形臓器移植レシピエント（例えば、とりわけ腎臓移植、肺移植、肝臓移植、および心臓移植）において移植寛容を誘導するために使用され得る。本明細書に記載の組成物および方法は、例えば、低い割合の一時的または安定的なドナー移植片が移植臓器の長期耐性を誘導するのに十分であるため、固形臓器移植耐性の誘導に関連した使用によく適している。

【０３２５】

さらに、本明細書に記載の組成物および方法は、ＣＤ２＋である細胞を特徴とする癌などの癌を直接処置するために使用することができる。例えば、本明細書に記載の組成物および方法は、特にＣＤ２＋白血病細胞を示す患者において、白血病を処置するために使用することができる。白血病細胞などのＣＤ２＋癌性細胞を枯渇させることによって、本明細書に記載の組成物および方法は、様々な癌を直接処置するために使用され得る。この方法で処置され得る癌の例には、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、および非ホジキンリンパ腫などの血液癌が挙げられる。

【０３２６】

さらに、本明細書に記載の組成物および方法は、自己免疫疾患を処置するために使用することができる。例えば、ＣＤ２＋免疫細胞を殺すように、抗体またはその抗原結合フラグメントを、自己免疫疾患を患っているヒト患者などの対象に投与することができる。ＣＤ２＋免疫細胞は、自己抗原に特異的に結合し、それに対して免疫応答をもたらすＴ細胞受容体を発現するＴ細胞などの自己反応性リンパ球であり得る。自己反応性のＣＤ２＋細胞を枯渇させることによって、本明細書に記載の組成物および方法は、以下に記載されるものなどの自己免疫病状を処置するために使用され得る。追加的または代替的に、本明細書に記載の組成物および方法は、造血幹細胞移植治療の前に内因性造血幹細胞の集団を枯渇させることによって自己免疫疾患を処置するために使用でき、その場合、移植細胞は、内因性細胞枯渇工程によって作られたニッチにホーミングすることができ、生産的造血を確立することができる。これは、次に、自己免疫細胞根絶の間に枯渇した細胞の集団を再構築することができる。

【０３２７】

本明細書に記載の組成物および方法を用いて処置され得る自己免疫疾患としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：乾癬、乾癬性関節炎、Ｉ型真性糖尿病（Ｉ型糖尿病）、関節リウマチ（ＲＡ）、ヒト全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、多発性硬化症（ＭＳ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、リンパ球性大腸炎、急性散在性脳脊髄炎（ＡＤＥＭ）、アジソン病、汎発性脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群（ＡＰＳ）、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患（ＡＩＥＤ）、自己免疫性リンパ増殖症候群（ＡＬＰＳ）、自己免疫性卵巣炎、バロー病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、シャーガス病、慢性疲労免疫機能障害症候群（ＣＦＩＤＳ）、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、クローン病、瘢痕性類天疱瘡、セリアックスプルー・疱疹状皮膚炎、寒冷凝集素症、クレスト症候群、デゴス病、円板状エリテマトーデス、自律神経失調症、子宮内膜症、本態性混合型クリオグロブリン血症、線維筋痛症・線維筋炎、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギランバレー症候群（ＧＢＳ）、橋本甲状腺炎、化膿性汗腺炎、特発性および／または急性型血小板減少性紫斑病、特発性肺線維症、ＩｇＡニューロパチー、間質性膀胱炎、若年性関節炎、川崎病、扁平苔癬、ライム病、メニエール病、混合性結合組織病（ＭＣＴＤ）、重症筋無力症、神経性筋強直症、オプソクローヌス・ミオクローヌス運動失調（ＯＭＳ）、視神経炎、オード甲状腺炎、尋常性天疱瘡、悪性貧血、多発性軟骨炎、多発性筋炎および皮膚筋炎、原発性胆汁性肝硬変、結節性多発性動脈炎、多腺性症候群、リウマチ性多発筋痛症、原発性無ガンマグロブリン血症、レイノー現象、ライター症候群、リウマチ熱、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、全身硬直症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎（「巨細胞性動脈炎」としても知られている）、潰瘍性大腸炎、コラーゲン性大腸炎、ぶどう膜炎、血管炎、白斑、外陰部痛（「外陰部前庭炎」）、ならびにウェゲナー肉芽腫症。

【０３２８】

例えば、本明細書に記載の組成物および方法を使用して、当業者は、自己免疫障害を患っている対象に、当該自己免疫病理を処置するのに十分な量の抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントを投与することができる。例えば、対象は、強皮症、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、および／またはＩ型糖尿病を患っていてよい。これらの状態の１つ以上を改善するために、当業の医師は、抗ＣＤ２抗体またはそのフラグメント、例

えば、細胞毒性剤に結合している抗体またはそのフラグメントを処方し、対象に投与することができる。抗体またはそのフラグメントは、上で詳述されたコンジュゲーション技術およびリンカーを使用して細胞毒性剤にコンジュゲートされ得る。対象における内因性の自己反応性ＣＤ２＋Ｔ細胞またはＮＫ細胞の集団を枯渇させるために、様々な細胞毒性剤を抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントにコンジュゲートさせることができる。例えば、抗体またはその抗原結合フラグメントは、本明細書に記載のアマトキシンまたは別の細胞毒素部分にコンジュゲートされ得る。

【０３２９】

治療の準備として、医師は、対象から単離されたサンプル中の自己反応性Ｔ細胞および／またはＮＫ細胞の量または濃度を評価してよい。これは、例えば、当技術分野で知られているＦＡＣＳ分析技術を使用して行ってよい。次に、当業者は、自己反応性Ｔ細胞および／またはＮＫ細胞の集団を枯渇させるために、抗体またはそのフラグメントを、単独でまたは細胞毒素にコンジュゲートして、対象に投与し得る。治療の有効性を評価するために、医師は、抗ＣＤ２抗体またはそのフラグメントの投与後の時点で患者から単離されたサンプル中の自己反応性Ｔ細胞および／またはＮＫ細胞の量または濃度を決定することができる。治療前のＴ細胞またはＮＫ細胞の量または濃度に対する、治療後に対象から単離されたサンプル中の自己反応性Ｔ細胞および／またはＮＫ細胞の量または濃度の決定は、患者が抗ＣＤ２抗体またはそのフラグメントに反応していることの指標を与える。

【０３３０】

抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントを含む抗体薬物コンジュゲートは、ＣＡＲ　Ｔ治療と組み合わせても使用され得る。具体的には、有効量の抗ＣＤ２抗体薬物コンジュゲートが、天然Ｔ細胞を枯渇させるために、ＣＡＲ　Ｔ処置の前にそれを必要とする患者に投与され得る。本明細書に記載の方法および組成物を使用した、ＣＤ２を発現する天然Ｔ細胞の枯渇は、ＣＡＲ　Ｔ治療で使用される操作されたＴ細胞のより効果的な移入を可能にする。

【０３３１】

（投与経路および服用量）

本明細書に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントを、患者（例えば、造血幹細胞移植治療を必要としているヒト患者）に様々な剤形で投与することができる。例えば、本明細書に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントを、造血幹細胞移植治療を必要とする患者、および／または癌もしくは自己免疫疾患を患っている患者に、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含有する水溶液などの水溶液の形態で投与することができる。本明細書に記載の組成物および方法と併せて使用される例示的な薬学的に許容される賦形剤は、粘度調整剤である。水溶液は、当該技術分野で知られている技術を用いて滅菌することができる。

【０３３２】

本明細書に記載の抗体および抗原結合フラグメントは、経口的、経皮的、皮下的、鼻腔内、静脈内、筋肉内、眼内、または非経口的などの様々な経路で投与され得る。任意の所与の場合における投与に最も適した経路は、投与される特定の抗体または抗原結合フラグメント、患者、医薬製剤方法、投与方法（例えば、投与時間および投与経路）、患者の年齢、体重、性別、処置されている疾患の重症度、患者の食事、ならびに患者の排泄率によって決まる。

【０３３３】

本明細書に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントの有効量は、例えば、単回（例えば、ボーラス）投与、複数回投与、または連続投与あたり、約０．００１～約１００ｍｇ／ｋｇ体重の範囲であり得るか、または、抗体またはその抗原結合フラグメントの最適血清濃度（例えば、約０．０００１～約５０００μｇ／ｍＬの血清濃度）を達成する範囲であり得る。用量は、造血幹細胞移植治療を受ける準備としてコンディショニング療法を受けている対象（例えば、ヒト）に、１日あたり、週ごと、または月ごとに１回以上（例えば、約２～１０回）投与され得る。抗体またはその抗原結合フラグメントは、造血幹細

胞の移植前に、外因性造血幹細胞の生着を最適に促進する時点で、例えば、非自己造血幹細胞抗原（例えば、造血幹細胞によって発現される非自己ＭＨＣ抗原）と交差反応するＣＤ２＋Ｔ細胞またはＮＫ細胞を最適に枯渇させる時点で患者に投与され得る。例えば、抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントは、造血幹細胞移植治療を受けいている患者に、外因性造血幹細胞移植片の投与の約１時間～約１週間（例えば、約１時間、約２時間、約３時間、約４時間、約５時間、約６時間、約７時間、約８時間、約９時間、約１０時間、約１１時間、約１２時間、約１３時間、約１４時間、約１５時間、約１６時間、約１７時間、約１８時間、約１９時間、約２０時間、約２１時間、約２２時間、約２３時間、約２４時間、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、もしくは約７日、または約１～３日、約１～４日、約１２時間～３日）またはそれ以上前に投与され得る。抗体の半減期は、約１時間～約２４時間（例えば、約１時間、約２時間、約３時間、約４時間、約５時間、約６時間、約７時間、約８時間、約９時間、約１０時間、約１１時間、約１２時間、約１３時間、約１４時間、約１５時間、約１６時間、約１７時間、約１８時間、約１９時間、約２０時間、約２１時間、約２２時間、約２３時間、または約２４時間）であり得る。

【０３３４】

一実施形態では、抗ＣＤ２抗体（またはそのＦｃ含有フラグメント）の半減期は（野生型Ｆｃ領域と比較して）短く、該抗体のＦｃ領域はＨ４３５Ａ変異（ＥＵインデックスによるナンバーリング）を含む。

【０３３５】

本明細書に開示の方法によれば、造血幹細胞移植治療の前に外来性造血幹細胞移植片の生着を促進するように、当業の医師はヒト患者などの患者をコンディショニングすることができる。この目的のために、当業の医師は、ＣＤ２に結合することができる抗体またはその抗原結合フラグメント、例えば本明細書に記載の抗ＣＤ２抗体をヒト患者に投与することができる。抗体またはそのフラグメントを、本明細書に記載されているかまたは当技術分野で公知の細胞毒性分子などの毒素、またはＦｃドメインに共有結合でコンジュゲートさせることができる。例えば、抗ＣＤ２抗体またはその抗原結合フラグメントを、シュードモナス外毒素Ａ、ｄｅＢｏｕｇａｎｉｎ、ジフテリア毒素、α－アマニチンなどのアマトキシン、サポリン、メイタンシン、メイタンシノイド、アウリスタチン、アントラサイクリン、カリケアマイシン、イリノテカン、ＳＮ－３８、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアゼピン、ピロロベンゾジアゼピン二量体、インドリノベンゾジアゼピン、インドリノベンゾジアゼピン二量体、またはそれらのバリアントなどの細胞毒素に共有結合でコンジュゲートさせることができる。このコンジュゲーションは、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野で知られている共有結合形成技術を使用して実施することができる。抗体、その抗原結合フラグメント、または抗体－薬物コンジュゲートをその後患者に、例えば静脈内投与によって、外因性造血幹細胞（自己、同系、または同種造血幹細胞など）の患者への移植の前に投与することができる。

【０３３６】

骨髄内在性Ｔ細胞などの内因性Ｔ細胞の量を、造血幹細胞移植治療の前に、例えば、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、約９５％、約１０％～９０％、約１０％～７０％、約１０％～６０％またはそれ以上減少させるのに十分な量の抗ＣＤ２抗体、その抗原結合フラグメント、または抗体－薬物コンジュゲートを投与することができる。Ｔ細胞数の減少は、当該技術分野で知られている従来の技術を用いて、例えばコンディショニング療法中に様々な間隔で患者から採取された血液サンプル中の特徴的なＴ細胞表面抗原を発現する細胞のＦＡＣＳ分析などによってモニターすることができる。例えば、当業の医師は、コンディショニング療法中の様々な時点で患者から骨髄サンプルを採取することができ、ＦＡＣＳ分析を実施してサンプル中のＴ細胞の相対濃度をＴ細胞マーカー抗原に結合する抗体を用いて解明することによって、内因性Ｔ細胞減少の程度を決定することができる。いくつかの実施形態によれば、Ｔ細胞の濃度が、抗ＣＤ２抗体、その抗原結合フラグメント、または抗体－薬物コンジ

ュゲートでのコンディショニング療法に応答して最小値に達したとき、医師は、コンディショニング療法を終了し、造血幹細胞移植治療のために患者の準備を始めてもよい。

【０３３７】

抗ＣＤ２抗体、その抗原結合フラグメント、または抗体－薬物コンジュゲートを、粘度調整剤などの１つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含有する水溶液で患者に投与することができる。水溶液は、本明細書に記載されているかまたは当該技術分野で知られている技術を使用して滅菌することができる。造血幹細胞移植片を患者に投与する前に、抗体、その抗原結合フラグメント、または抗体－薬物コンジュゲートを、例えば、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇの投与量で患者に投与することができる。抗体、その抗原結合フラグメント、または抗体－薬物コンジュゲートを、患者に、外因性造血幹細胞の生着を最適に促進する時点で、例えば、外因性造血幹細胞移植片の投与の約１時間～約１週間（例えば、約１時間、約２時間、約３時間、約４時間、約５時間、約６時間、約７時間、約８時間、約９時間、約１０時間、約１１時間、約１２時間、約１３時間、約１４時間、約１５時間、約１６時間、約１７時間、約１８時間、約１９時間、約２０時間、約２１時間、約２２時間、約２３時間、約２４時間、約２日、約３日、約４日、約５日、約６日、もしくは約７日）またはそれ以上前に投与することができる。

【０３３８】

コンディショニング療法の終了後、続いて患者は、コンディショニング療法を実施した同じ医師から、または異なる医師などから、外因性造血幹細胞の注入（例えば、静脈内注入）を受けることができる。医師は、自己、同系、または同種の造血幹細胞の注入を、例えば、約1×10^{3}～約1×10^{9}造血幹細胞／ｋｇの投与量で患者に投与することができる。医師は、例えば、患者から血液サンプルを採取し、造血幹細胞または造血系列の細胞（巨核球、栓球（ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｅｓ）、血小板（ｐｌａｔｅｌｅｔｓ）、赤血球、マスト細胞、骨髄芽球、好塩基球、好中球、好酸球、ミクログリア、顆粒球、単球、破骨細胞、抗原提示細胞、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、Ｔリンパ球、およびＢリンパ球など）の移植片の投与後の濃度の増加を測定することによって、造血幹細胞移植片の生着をモニターすることができる。この分析は、例えば、造血幹細胞移植治療後に、１時間～６ヶ月以上にわたって実施することができる（例えば、約１時間、約２時間、約３時間、約４時間、約５時間、約６時間、約７時間、約８時間、約９時間、約１０時間、約１１時間、約１２時間、約１３時間、約１４時間、約１５時間、約１６時間、約１７時間、約１８時間、約１９時間、約２０時間、約２１時間、約２２時間、約２３時間、約２４時間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、またはそれ以上）。造血幹細胞または造血系列の細胞の濃度が、移植治療前の対応する細胞型の濃度と比較して、移植治療後に（例えば、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、約１００％、約２００％、約５００％、またはそれ以上）増加したという所見は、抗ＣＤ２抗体、その抗原結合フラグメント、抗体－薬物コンジュゲートでの処置が、移植された造血幹細胞移植片の生着をうまく促進したことを示す１つの指標となる。

【実施例】

【０３３９】

以下の実施例は、本明細書に記載の組成物および方法がどのように使用され、製造され、および評価され得るかの説明を当業者に提供するために示され、本発明の純粋な例示となることを意図しており、発明者らが彼らの発明と見なすものの範囲を限定することを意図していない。

【０３４０】

（実施例１）

抗ＣＤ２抗体のｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合分析

抗ＣＤ２抗体ＲＰＡ－２．１０　ｍＩｇＧ１およびＡｂ１　ｈＩｇＧ１の結合特性を決定するために、抗体結合試験が、バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）を使用し、Ｐａｌｌ　ＦｏｒｔｅＢｉｏ社製Ｏｃｔｅｔ　Ｒｅｄ９６を用いて、０．１％（ｗ／ｖ）ウシ血清アルブミンを添加した１×ＰＢＳ中にて２５℃で行われた。表示された精製ヒト（Ａｂ１－ｈＩｇＧ１）またはマウス（ＲＰＡ－２．１０　ｍＩｇＧ１）抗体は、抗ヒトＦｃバイオセンサー（ＡＨＣ；Ｐａｌｌ　ＦｏｒｔｅＢｉｏ社製１８－５０６３）または抗マウスＦｃバイオセンサー（ＡＭＱ；Ｐａｌｌ　ＦｏｒｔｅＢｉｏ社製１８－５０９０）上に固定化され、５０ｎＭの精製ヒトＣＤ２エクトドメイン（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ社製、カタログ番号５０８６）とインキュベートされた。見かけの一価親和性（K_D）、見かけの会合速度（K_{ON}）、および見かけの解離速度（K_{DIS}）が、ＦｏｒｔｅＢｉｏデータ分析ソフトウェアバージョン１０で計算された１：１結合モデルを用いた局所完全フィッティングによって決定され、各ＩｇＧの精製ヒトＣＤ２エクトドメインへの結合キネティックスが表２に示されている。

【０３４１】

抗ＣＤ２抗体のさらなる特性評価が、実施例２～６で提供されている。

【０３４２】

【表２】

表２．表示されたＩｇＧのヒトＣＤ２エクトドメインへの結合キネティックス

抗体	濃度 (nM)	レスポンス (nm)	K_D (M)	K_{ON} (1/Ms)	K_{DIS} (1/s)	完全 R^2
mRPA-2.10	50	0.1807	2.00E-09	8.60E+04	1.72E-04	0.9952
Ab1	50	0.0615	2.12E-09	1.36E+05	2.89E-04	0.9683

【０３４３】

（実施例２）

抗ＣＤ２抗体のｉｎ　ｖｉｔｒｏ細胞株結合分析

ＭＯＬＴ－４細胞（即ち、不死化ヒトＴリンパ芽球細胞株）を２０，０００細胞／ウェルで播種し、示されたマウス抗ＣＤ２抗体（即ち、ＲＰＡ－２．１０、ＴＳ１／８、ＢＨ１、ＵＭＣＤ２、１Ｅ７Ｅ８．Ｇ４、またはＬＴ２）の滴定により４℃で２時間染色した。一定量の二次抗マウスＡＦ４８８染色液を４℃で３０分間添加した。洗浄後、プレートをフローサイトメーターにかけ、示された抗体（およびネガティブコントロール、即ちｍＩｇＧ１）の結合を、ＡＦ４８８チャネルの幾何学的平均蛍光強度に基づいて決定した。これらのアッセイの結果を図１に示す。

【０３４４】

図１に示すように、マウス抗ＣＤ２抗体ＲＰＡ－２．１０、ＴＳ１／８、ＢＨ１、ＵＭＣＤ２、１Ｅ７Ｅ８．Ｇ４、およびＬＴ２は、EC_{50}＝１６０ｐＭ（ＲＰＡ－２．１０）、１２５ｐＭ（ＴＳ１／８）、６３９ｐＭ（ＢＨ１）、１５１ｐＭ（ＵＭＣＤ２）、１３４ｐＭ（１Ｅ７Ｅ８）、および６０ｐＭ（ＬＴ２）でヒトＴリンパ芽球細胞（即ち、ＭＯＬＴ－４細胞）に結合する。

【０３４５】

（実施例３）

抗ＣＤ２抗体のｉｎ　ｖｉｔｒｏ初代細胞結合分析

初代ヒトＴ細胞を８×１０^{4}細胞／ウェルで播種し、マウス抗ＣＤ２３抗体ＲＰＡ－２．１０の滴定により３７℃で２時間染色した。一次抗体に対する一定量の二次抗マウスまたは抗ヒトＡＦ４８８染色液を４℃で３０分間添加した。洗浄後、プレートをフローサイトメーターにかけ、示された抗体（およびネガティブコントロール、即ちｍＩｇＧ１また

はｈＩｇＧ１）の結合を、ＡＦ４８８チャネルの幾何学的平均蛍光強度に基づいて決定した。これらのアッセイの結果を図２に示す。

【０３４６】

図２に示すように、マウス抗ＣＤ２抗体ＲＰＡ－２．１０は、EC_{50}＝１．８４ｐＭ（ＲＰＡ－２．１０）で初代ヒトＴ細胞に結合する。

【０３４７】

（実施例４）

Ｉｎ　ｖｉｔｒｏ　Ｔ細胞殺傷アッセイを使用した抗ＣＤ２アマニチン抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）のｉｎ　ｖｉｔｒｏ分析

抗ＣＤ２抗体ＲＰＡ　２．１０を切断可能なリンカーを用いてアマニチンにコンジュゲートし、抗ＣＤ２－ＡＤＣを形成した。１つの抗ＣＤ２－ＡＤＣは、平均鎖間薬物対抗体比（ＤＡＲ）が６のマウス抗ＣＤ２抗体ＲＰＡ－２．１０から調製された。部位特異的コンジュゲーションを使用してアマニチンにコンジュゲートされたＲＰＡ－２．１０のヒトキメラバリアントを使用して、平均ＤＡＲが２の２番目の抗ＣＤ２－ＡＤＣを調製した。さらに、Ｈ４３５Ａ変異の導入により、抗ＣＤ２－ＡＤＣの半減期の速いバリアントが生成された。各抗ＣＤ２－ＡＤＣは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ　Ｔ細胞殺傷アッセイを使用して評価された。

【０３４８】

凍結保存されたネガティブ選択された初代ヒトＴ細胞を解凍し、抗ＣＤ３抗体およびＩＬ－２で刺激した。アッセイ開始時に、３８４ウェルプレートのウェルごとに2×10^{4}のＴ細胞を播種し、３７℃および５％CO_2のインキュベーターに入れる前に、示されたＡＤＣまたは非コンジュゲート抗ＣＤ２抗体を０．００３ｎｍ～３０ｎｍの様々な濃度でウェルに添加した。５日間の培養後、細胞をフローサイトメトリーで分析した。細胞を生存マーカー７－ＡＡＤで染色し、体積フローサイトメーターにかけた。生存可能なＴ細胞の数（図３Ａおよび３Ｂ）は、ＦＳＣ対ＳＳＣおよび７－ＡＡＤ染色により決定された。非コンジュゲート抗ＣＤ２抗体（ＲＰＡ　２．１０）はコンパレーター（ｃｏｍｐａｒａｔｏｒ）として機能した（図３Ａ）。

【０３４９】

図３Ａに示すように、鎖間薬物対抗体比が６の抗ＣＤ２－ＡＤＣは、Ｔ細胞の強力かつ特異的な殺傷（ＩＣ５０＝５．０ｐｍ）を示したのに対し、Ｔ細胞は非共役（「裸」）抗ＣＤ２抗体の存在下では生存可能であった。図３Ｂに示すように、部位特異的薬物対抗体比が２のヒトキメラ抗ＣＤ２－ＡＤＣは、ＤＡＲが６のＡＤＣと同様の強力なレベルのＴ細胞殺傷（ＩＣ５０＝１．０ｐｍ）を維持した。さらに、半減期の早い抗ＣＤ２－ＡＤＣバリアント（Ｈ４３５Ａ）は、ＷＴ半減期の抗ＣＤ２－ＡＤＣと同様のレベルのＴ細胞殺傷（ＩＣ５０＝６．３ｐｍ；図３Ｂ）を示した。

【０３５０】

（実施例５）

Ｉｎ　ｖｉｔｒｏ　Ｔ細胞殺傷アッセイを使用した抗ＣＤ２アマニチン抗体薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）のｉｎ　ｖｉｔｒｏ分析

抗ＣＤ２抗体ＲＰＡ　２．１０を切断可能なリンカーを用いてアマニチンにコンジュゲートし、平均鎖間薬物抗体比（ＤＡＲ）が６の鎖間抗ＣＤ２－ＡＤＣを形成した。抗ＣＤ２－ＡＤＣは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏナチュラルキラー（ＮＫ）細胞殺傷アッセイを使用して評価された。

【０３５１】

初代ヒトＣＤ５６＋ＣＤ３－ＮＫ細胞を、組換えＩＬ－２およびＩＬ－１５とともに４日間培養した。アッセイ開始時に、３８４ウェルプレートのウェルごとに、健康なヒトドナー由来の３０，０００個の新鮮単離されたＮＫ細胞を播種し、３７℃および５％CO_2のインキュベーターに入れる前に、示されたＡＤＣまたはコントロール（即ち、ＩｇＧ１またはＩｇＧ１－アマニチンＡＤＣ）を０．００３ｎｍ～３０ｎｍの様々な濃度でウェルに添加した。４日間の培養後、ＮＫ細胞の生存率をＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏアッセイ

で分析した（図４）。

【０３５２】

図４に示すように、抗ＣＤ２－ＡＤＣは、ＮＫ細胞の強力な殺傷を示し、ＩＣ５０は５．２ｐＭであった。抗ＣＤ２－ＡＤＣによる完全な殺傷の欠如は、ＣＤ２がＮＫ細胞の約７５％でのみ発現しているという事実と一致する。

【０３５３】

（実施例６）

ｈＮＳＧマウスモデルを使用したＴ細胞枯渇の分析

Ｉｎ ｖｉｖｏ Ｔ細胞枯渇アッセイは、ヒト化ＮＳＧマウス（Ｊａｃｋｓｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）を使用して実施された。抗ＣＤ２抗体ＲＰＡ ２．１０を切断可能なリンカーを用いてアマニチンにコンジュゲートし、抗ＣＤ２－ＡＤＣを形成した。１つの抗ＣＤ２－ＡＤＣは、平均鎖間薬物対抗体比（ＤＡＲ）が６のマウスＲＰＡ ２．１０で調製され、一方、別の抗ＣＤ２－ＡＤＣは、平均部位特異的ＤＡＲが２のヒトキメラＲＰＡ ２．１０で調製された。各抗ＣＤ２－ＡＤＣ（ＤＡＲ６およびＤＡＲ２）は、ヒト化マウスモデルに１回の静脈内注射（ＤＡＲ６のＡＤＣの場合は０．３ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、または３ｍｇ／ｋｇ、ＤＡＲ２のＡＤＣの場合は１ｍｇ／ｋｇまたは３ｍｇ／ｋｇ）として投与された。末梢血細胞、骨髄、または胸腺のサンプルを７日目に収集し、フローサイトメトリーによってＣＤ３＋Ｔ細胞の絶対数を決定した（ＤＡＲ２のＡＤＣについては図５Ａおよび５Ｂを、ＤＡＲ６のＡＤＣについては図６Ａ－６Ｃを参照）。

【０３５４】

図５Ａ－５Ｂに示すように、０．３ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、または３ｍｇ／ｋｇの鎖間ＤＡＲが６の抗ＣＤ２－ＡＤＣで処置されたヒト化ＮＳＧマウスは、末梢血または骨髄において強力なＴ細胞の枯渇を示したのに対し、胸腺Ｔ細胞は、３ｍｇ／ｋｇのＤＡＲが６の抗ＣＤ２－ＡＤＣによる処置後に枯渇した。比較のため、図５Ａおよび５Ｂはまた、２５ｍｇ／ｋｇのＡｂ１（非コンジュゲート抗ＣＤ２抗体）または示されたコントロール（即ち、２５ｍｇ／ｋｇの抗ＣＤ５２抗体（クローンＹＴＨ３４．５）；３ｍｇ／ｋｇのｈＩｇＧ１－アマニタンＡＤＣ（「ｈＩｇＧ１－ＡＭ」）、２５ｍｇ／ｋｇのｈＩｇＧ１、またはＰＢＳ）によるヒト化ＮＳＧマウスの処置後のＴ細胞枯渇のレベルを示す。

【０３５５】

図６Ａ－６Ｃに示すように、１ｍｇ／ｋｇまたは３ｍｇ／ｋｇの部位特異的ＤＡＲ２抗ＣＤ２－ＡＤＣで処置されたヒト化ＮＳＧマウスは、末梢血または骨髄において強力なＴ細胞の枯渇を示したのに対し、胸腺Ｔ細胞は、３ｍｇ／ｋｇのＤＡＲ２抗ＣＤ２－ＡＤＣによる処置後に約５９％の枯渇を示した。比較のため、図６Ａ－６Ｃはまた、３ｍｇ／ｋｇの非コンジュゲート抗ＣＤ２抗体または示されたコントロール（即ち、３ｍｇ／ｋｇのｈＩｇＧ１－アマニタン－ＡＤＣ（「ｈＩｇＧ１－ＡＭＣ」）またはＰＢＳ）によるヒト化ＮＳＧマウスの処置後のＴ細胞枯渇のレベルを示す。

【０３５６】

【表３－１】

表４：配列の概要

配列番号	名称	配列
配列番号１	Ab1 CDR-H1	EYYMY
配列番号２	Ab1 CDR-H2	RIDPEDGSIDYVEKFKK
配列番号３	Ab1 CDR-H3	GKFNYRFAY
配列番号４	Ab1 CDR-L1	RSSQSLLHSSGNTYLN
配列番号５	Ab1 CDR-L2	LVSKLES

【表３－２】

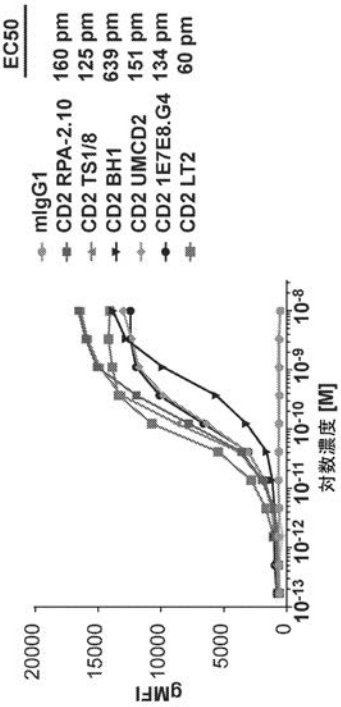
配列番号	名称	配列
配列番号６	Ab1 CDR-L3	MQFTHYPYT
配列番号７	Ab1 重鎖可変領域	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYY MYWVRQAPGQGLELMGRIDPEDGSIDYVEKFKK KVTLTADTSSSTAYMELSSLTSDDTAVYYCARGK FNYRFAYWGQGTLVTVSS
配列番号８	Ab1 軽鎖可変領域	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCRSSQSLLHSSG NTYLNWLLQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDRFS GSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYT FGQGTKLE IK
配列番号９	Ab1a 重鎖可変領域	QVQLVQSGAEVQRPGASVKVSCKASGYIFTEYY MYWVRQAPGQGLELVGRIDPEDGSIDYVEKFKKK VTLTADTSSSTAYMELSSLTSDDTAVYYCARGKF NYRFAYWGQGTLVTVSS
配列番号１０	Ab1a 軽鎖可変領域	DVVMTQSPPSLLVTLGQPASISCRSSQSLLHSSG NTYLNWLLQRPGQSPQPLIYLVSKLESGVPDRFS GSGSGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCMQFTHYPYT FGQGTKLEIK
配列番号１１	コンセンサスヒト Ab 重鎖可変ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSDYA MS**WVRQAPGKGLEWVA**VISENGSDTYYADSVKG** RFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**DR GGAVSYFDVW**GQGTLVTVSS
配列番号１２	コンセンサスヒト Ab 軽鎖可変ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQDVSSYLA** **W**YQQKPGKAPKLLIY**AASSLES**GVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYNSLPYT**FGQG TKVEIKRT
配列番号１３	ヒト CD2 配列	MSFPCKFVAS FLLIFNVSSK GAVSKEITNA LETWGALGQD INLDIPSFQM SDDIDDIKWE KTSDKKKIAQ FRKEKETFKE KDTYKLFKNG TLKIKHLKTD DQDIYKVSIY DTKGKNVLEK IFDLKIQERV SKPKISWTCI NTTLTCEVMN GTDPELNLYQ DGKHLKLSQR VITHKWTTSL SAKFKCTAGN KVSKESSVEP VSCPEKGLDI YLIIGICGGG SLLMVFVALL VFYITKRKKQ RSRRNDEELE TRAHRVATEE RGRKPHQIPA STPQNPATSQ HPPPPPGHRS QAPSHRPPPP GHRVQHQPQK RPPAPSGTQV HQQKGPPLPR PRVQPKPPHG AAENSLSPSS N
配列番号１４	RPA-2.10 CDR-H1	GFTFSSY
配列番号１５	RPA-2.10 CDR-H2	SGGGF
配列番号１６	RPA-2.10 CDR-H3 バリアント1	SSYGEIMDY
配列番号１７	RPA-2.10 CDR-H3 バリアント2	SSYGELMDY
配列番号１８	RPA-2.10 CDR-L1	RASQRIGTSIH
配列番号１９	RPA-2.10 CDR-L2	YASESIS
配列番号２０	RPA-2.10 CDR-L3	QQSHGWPFTF

【表３－３】

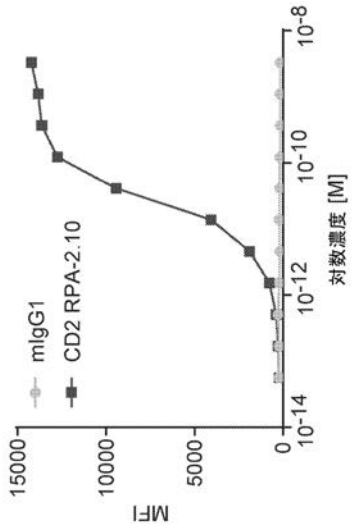
配列番号	名称	配列
配列番号２１	RPA-2.10 重鎖可変領域 バリアント1	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYDM SWVRQTPEKRLEWVASISGGGFLYYLDSVKGRFT ISRDNARNILYLHMTSLRSEDTAMYYCARSSYGEI MDYWGQGTSVTVSS
配列番号２２	RPA-2.10 重鎖可変領域 バリアント2	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYDM SWVRQTPEKRLEWVASISGGGFLYYLDSVKGRFT ISRDNARNILYLHMTSLRSEDTAMYYCARSSYGEL MDYWGQGTSVTVSS
配列番号２３	RPA-2.10 軽鎖可変領域	DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQRIGTSIHWY QQRTTGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF TLSINSVESEDVADYYCQQSHGWPFTFGGGTKLE IE
配列番号２４	RPA-2.10 重鎖定常領域	AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFP EPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSV TVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDC GCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTC VVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREE QFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAF PAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKV SLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPI MDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHE GLHNHHTEKSLSHSPGK
配列番号２５	RPA-2.10 軽鎖定常領域	RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPK DINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSM SSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFN RNEC

【０３５７】
（他の実施形態）
本明細書で言及される全ての刊行物、特許、および特許出願は、あたかもそれぞれの独立した刊行物または特許出願が具体的かつ個別に参照により組み込まれることが示されるのと同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。
【０３５８】
本発明をその特定の実施形態に関連して説明してきたが、それはさらなる修正が可能であることが理解され、本出願は、概して本発明の原理に従い、当該技術分野における既知のまたは慣習的な慣行の範囲内にある本発明からのそのような逸脱を含む本発明のあらゆる変形、使用、または適合を、本発明が前述した本質的な特徴に関連してそれらに適用することができ、特許請求の範囲に従う程度に網羅することを意図している。
【０３５９】
他の実施形態は、特許請求の範囲内にある。

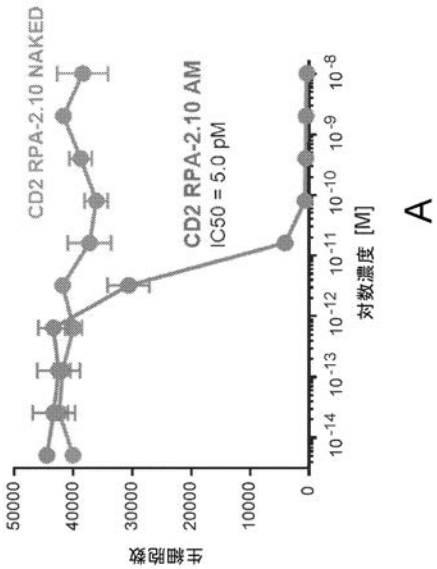
【図１】


EC50
mIgG1
CD2 RPA-2.10 160 pm
CD2 TS1/8 125 pm
CD2 BH1 639 pm
CD2 UMCD2 151 pm
CD2 1E7E8.G4 134 pm
CD2 LT2 60 pm
gMFI
対数濃度 [M]

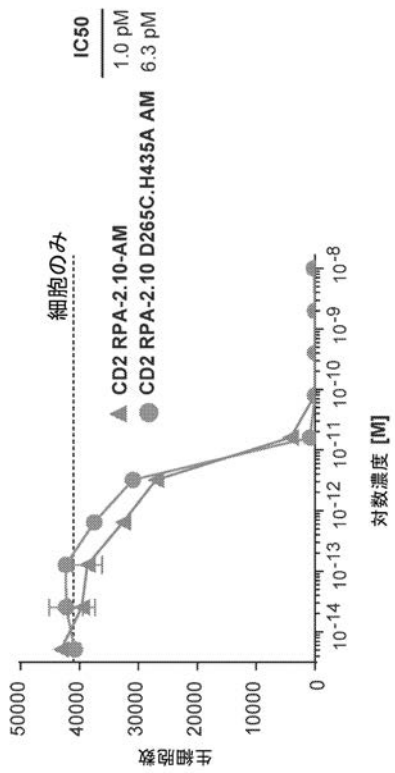
【図２】


mIgG1
CD2 RPA-2.10
MFI
対数濃度 [M]

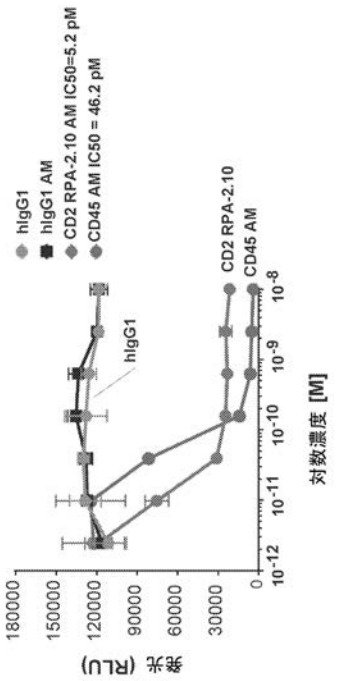
【図３Ａ】


CD2 RPA-2.10 NAKED
CD2 RPA-2.10 AM
IC50 = 5.0 pM
比細胞数
対数濃度 [M]
A

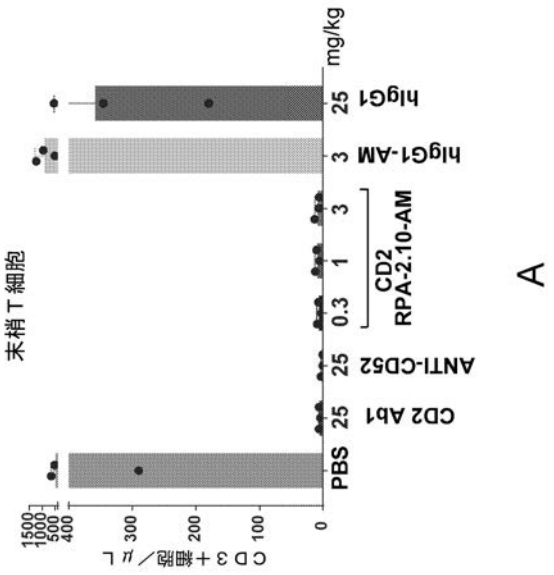
【図３Ｂ】


IC50
1.0 pM
6.3 pM
細胞のみ
CD2 RPA-2.10-AM
CD2 RPA-2.10 D265C.H435A AM
比細胞数
対数濃度 [M]
B

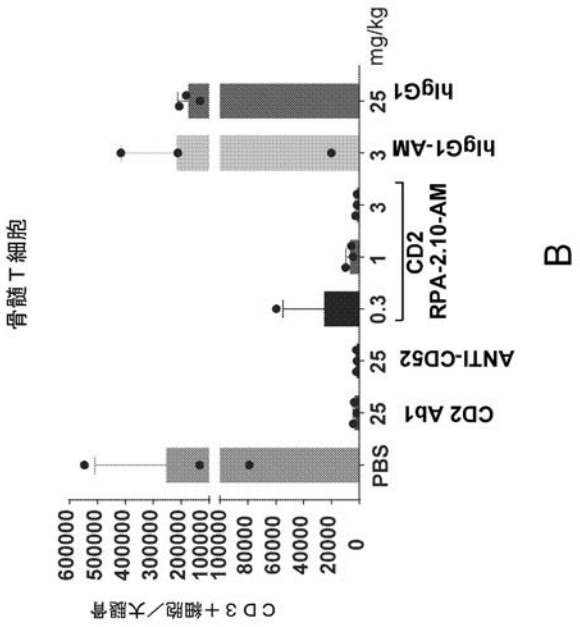
【図４】



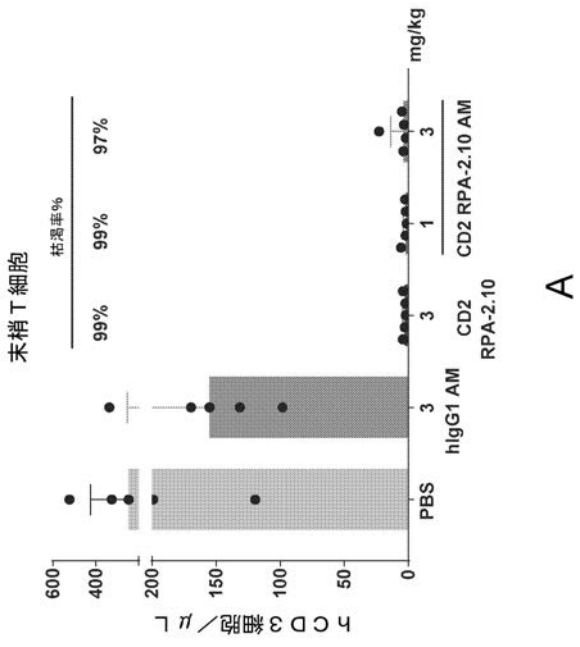
【図５Ａ】



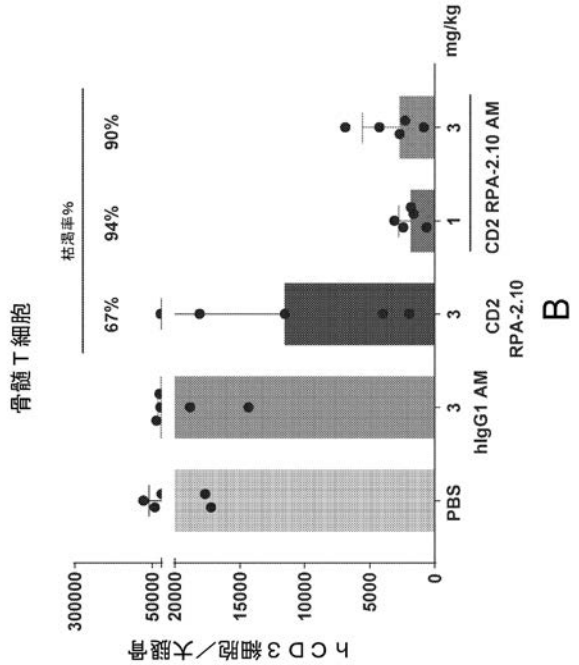
【図５Ｂ】



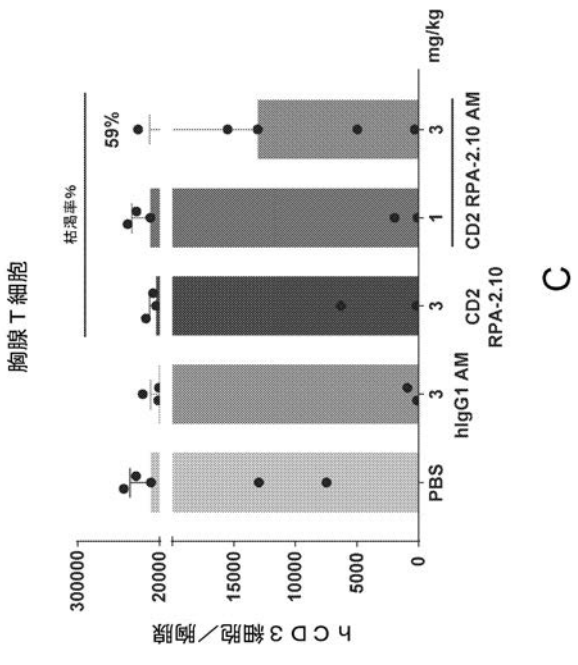
【図６Ａ】



【図６Ｂ】



【図６Ｃ】



【配列表】
2021504414000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 18/63171

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C07K 16/28, A61K 38/00 (2019.01)
CPC - C07K 16/2806, A61K 38/00, C07K 2317/24, C07K 2319/00

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X – Y	US 2011/0280868 A1 (DINGIVAN et al.) 17 November 2011 (17.11.2011) para [0023], [0115], [0161], [0188], [0237]	1, 6 --- 2-5, 7-9, 11, 83-89, (115-116)/(83-89)
Y	US 7,592,006 B1 (BAZIN et al.) 22 September 2009 (22.09.2009) col 5, ln 25-35, col 6, ln 3-14, col 6, ln 20-28, col 6, ln 36-43, col 9, ln 50-61, col 10, ln 1-14, col 21, ln 53-67, SEQ ID NOs: 88, 93	2-5, 7-9, 11, (115-116)/(83-89)
Y	US 6,558,662 B2 (SYKES et al.) 06 May 2003 (06.05.2003) col 1, ln 58-65, col 2, ln 9-19, col 3, ln 28-35	83-89, (115-116)/(83-89)

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"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
01 April 2019	12 APR 2019
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 18/63171

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 10, 12-82, 117-139, 143-168, 178-185, 199-202, 206-217
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- see extra sheet for Box No. III Observations where unity of invention is lacking -

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

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

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

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-9, 11, 83-89, (115-116)/(83-89) limited to SEQ 1-8, stem cell disorder

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 18/63171

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

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

Group I+: Claims 1-9, 11, 83-116, drawn to a method of administering an anti-CD2 antibody-cytotoxin conjugate to a patient to deplete a population of CD2+ cells and a method of treating a disorder. The method will be searched to the extent that the anti-CD2 antibody encompasses CDR-H1, -H2, -H3 as set forth in SEQ ID NOs: 1, 2, 3, respectively; CDR-L1, -L2, -L3 as set forth in SEQ ID NOs: 4, 5, 6, respectively; VH SEQ ID NO: 7; VL SEQ ID NO: 8; and the disorder encompasses a stem cell disorder. It is believed that claims 1-9, 11, 83-89, (115-116)(in part) encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass SEQ ID NOs: 1-8 and a stem cell disorder. Additional anti-CD2 antibod(ies) and disorder(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected anti-CD2 antibod(ies) and disorder(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be an anti-CD2 antibody encompasses CDR-H1, -H2, -H3 as set forth in SEQ ID NOs: 14, 15, 16, respectively; CDR-L1, -L2, -L3 as set forth in SEQ ID NOs: 18, 19, 20, respectively; VH SEQ ID NO: 21; and VL SEQ ID NO: 22; and the disorder encompasses a myelodysplastic disorder (claims 1-9, 11, 90, (115-116)(in part)).

Group II+: Claims 140-142, drawn to a conjugate represented by the formula anti-CD2-Cytotoxin. Group II+ will be searched upon payment of additional fees. The conjugate may be searched, for example, to the extent that the anti-CD2 antibody encompasses CDR-H1, -H2, -H3 as set forth in SEQ ID NOs: 1, 2, 3, respectively; CDR-L1, -L2, -L3 as set forth in SEQ ID NOs: 4, 5, 6, respectively; VH SEQ ID NO: 7; and VL SEQ ID NO: 8; for an additional fee and election as such. It is believed that claims 140-142 read on this exemplary invention. Additional anti-CD2 antibod(ies) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected anti-CD2 antibod(ies). Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the"+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Another exemplary election would be an anti-CD2 antibody that encompasses CDR-H1, -H2, -H3 as set forth in SEQ ID NOs: 14, 15, 16, respectively; CDR-L1, -L2, -L3 as set forth in SEQ ID NOs: 18, 19, 20, respectively (claims 140-142).

Group III+: Claims 169-177, 186-198, 203-205, 218-226, drawn to a method of administering an anti-CD2 antibody to a patient to deplete a population of CD2+ cells and a method of treating a disorder. Group III+ will be searched upon payment of additional fees. The method may be searched, for example, to the extent that the anti-CD2 antibody encompasses CDR-H1, -H2, -H3 as set forth in SEQ ID NOs: 1, 2, 3, respectively; CDR-L1, -L2, -L3 as set forth in SEQ ID NOs: 4, 5, 6, respectively; VH SEQ ID NO: 7; VL SEQ ID NO: 8; and the disorder encompasses a myelodysplastic disorder; for an additional fee and election as such. It is believed that claims 169-177, 186-198, 203 read on this exemplary invention. Additional anti-CD2 antibod(ies) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected anti-CD2 antibod(ies). Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the"+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Another exemplary election would be an anti-CD2 antibody that encompasses CDR-H1, -H2, -H3 as set forth in SEQ ID NOs: 14, 15, 16, respectively; CDR-L1, -L2, -L3 as set forth in SEQ ID NOs: 18, 19, 20, respectively; VH SEQ ID NO: 21; and VL SEQ ID NO: 22; and the disorder encompasses an immunodeficiency disorder (claims 169-177, 186-198, 203-205, 218).

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

Special Technical Features

Groups I+ include the special technical feature of a method of treating a disorder comprising administering an antibody-cytotoxin conjugate, not required by Groups II+ and III+.

Groups II+ include the special technical feature of a composition comprising antibody cytotoxin conjugate, not required by Groups I+ and III+.

Groups III+ include the special technical feature of a method of treating a disorder comprising administering an antibody, not required by Groups I+ and II+.

The inventions of Groups I+ and III+ each include the special technical feature of a specific disorder, recited therein, not required by any of the other inventions of Groups I+ or III+.

No technical features are shared between the amino acid sequences of anti-CD2 antibodies of Groups I+, II+ and III+ and, accordingly, these groups lack unity a priori.

Common Technical Features

The inventions of Groups I+, II+ and III+ share the technical features of an anti-CD2 antibody.

The inventions of Groups I+ and III+ share the technical features of depleting CD2+ cells, transplanting hematopoietic stem cells, and a method of treating a disorder.

----continued on next sheet----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 18/63171

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

However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art in view of US 2011/0280868 A1 to Dingivan et al. (hereinafter 'Dingivan').

Dingivan teaches (instant claim 6) a method comprising: i) administering to a human patient an antibody, or antigen-binding fragment thereof, that binds to CD2 in an amount sufficient to deplete a population of CD2+ cells in the patient, wherein the antibody, or antigen-binding fragment thereof, is conjugated to a cytotoxin (para [0023], the use of MEDI-507, an analog, derivative or an antigen-binding fragment thereof as a single agent therapy for the prevention, treatment, management, or amelioration of cancer, particularly a T-cell malignancy; [0024], Examples of therapeutic agents which may be conjugated to MEDI-507, an analog, derivative or an antigen-binding fragment thereof include, but are not limited to, cytokines, toxins, radioactive elements, and antimetabolites.; [0115], In a specific embodiment, CD2 antagonists mediate the depletion of lymphocytes, in particular peripheral blood T-cells, in a subject with a T-cell malignancy.), and
ii) subsequently administering to the patient a transplant comprising hematopoietic stem cells (para [0188], administering to a subject in need thereof a prophylactically or therapeutically effective amount of MEDI-507,....in combination with administration a prophylactically or therapeutically effective amount of other therapies used for ATL (adult T cell leukemia) therapy, including but not limited to:....Interferon-alpha therapy following autologous peripheral blood stem cell transplantation (Fujiwara H., et al., 2002, Acta Haematol., 107:213-219).).

Dingivan teaches (instant claim 83) a method of treating a stem cell disorder in a human patient (para [0060], human; [0342], hematological events (anemia, lymphopenia, leukopenia, thrombocytopenia).), the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of an antibody, or antigen binding fragment thereof, that binds to CD2, wherein the antibody, or antigen-binding fragment thereof, is conjugated to a cytotoxin (para [0023]-[0024]).

Dingivan teaches (instant claim 140) a conjugate represented by the formula Ab-Z-L-Cy, wherein Ab is an antibody or antigen-binding fragment thereof that binds CD2, Z is a chemical moiety, L is a linker, and Cy is a cytotoxin (para [0161], an antibody or fragment thereof may be conjugated to a therapeutic moiety or drug moiety.... for example, a toxin such as abrin, ricin A, pseudomonas exotoxin.; [0162], an antibody can be conjugated to therapeutic moieties such as...which can be attached to the antibody via a linker molecule.). Although Dingivan does not specifically teach Z (a chemical moiety), however, it is well known to one of ordinary skill in the art that a bifunctional linker comprises reactive moieties on both ends.

The inventions of Groups III+ further share the technical features of claims 174 and 203. However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art in view of US 6,558,662 B2 to Sykes et al. (hereinafter 'Sykes').

Sykes teaches (instant claim 174) a method comprising:
a. administering to a human patient an antibody, or antigen-binding fragment thereof, that binds to CD2 in an amount sufficient to deplete a population of CD2+ cells in the patient (col 1, ln 57 to col 2, ln 23, a method for treating a subject having a hematologic disorder comprising: (i) administering a myeloreductive nonmyeloablative treatment to the subject in sufficient amount such that mixed hematopoietic chimerism can be induced in the subject,....the myeloreductive treatment includes treating the subject with an immunosuppressant regimen, prior to introduction of the donor stem cells, in an amount sufficient to prevent rejection of the donor stem cells. Such immunosuppressant regimens can include...Lo-CD2a.; col 11, ln 16-32, the administration of anti-T cell antibodies, e.g.,....polyclonal or monoclonal antibody directed against CD4, CD8, or CD2 (an anti-CD2 antibody, e.g., the anti-CD2 monoclonal antibody BTI-322 or a humanized version thereof, or an antibody which overlaps or binds the epitope recognized by BTI-322, are particularly useful).; col 12, ln 12-27, Typically, a pre-stem cell treatment, e.g., the administration of antibodies,....and about 80, 90, or 99% depletion of peripheral T cells and then to perform the stem cell transplantation.); and
b. subsequently administering to the patient a transplant comprising hematopoietic stem cells. (col 1, ln 57-65, a method for treating a subject having a hematologic disorder comprising: ?.and (ii) introducing into the subject, allogeneic donor hematopoietic stem cells (donor stem cells) to form chimeric bone marrow in the subject.).

Sykes teaches (instant claim 203) wherein the patient is suffering from a myelodysplastic disorder or an immunodeficiency disorder (col 3, ln 19-27, the present invention can be used to treat a wide range of hematologic disorders, including neoplastic proliferation of hematopoetic cells, such as....myelodysplastic syndrome.).

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

Groups I+, II+ and III+ therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
A61P 19/00		*(2006.01)*	A61P	19/00		4H045
A61P 7/06		*(2006.01)*	A61P	7/06		
A61P 17/00		*(2006.01)*	A61P	17/00		
A61P 37/02		*(2006.01)*	A61P	37/02		
A61P 25/00		*(2006.01)*	A61P	25/00		
A61P 19/02		*(2006.01)*	A61P	19/02		
A61P 29/00		*(2006.01)*	A61P	29/00	101	
A61K 38/12		*(2006.01)*	A61K	38/12		
A61K 31/704		*(2006.01)*	A61K	31/704		
A61K 31/5517		*(2006.01)*	A61K	31/5517		
A61P 1/00		*(2006.01)*	A61P	1/00		
A61P 17/06		*(2006.01)*	A61P	17/06		
A61P 3/10		*(2006.01)*	A61P	3/10		
A61P 5/38		*(2006.01)*	A61P	5/38		
A61P 17/14		*(2006.01)*	A61P	17/14		
A61P 1/16		*(2006.01)*	A61P	1/16		
A61P 27/16		*(2006.01)*	A61P	27/16		
A61P 15/00		*(2006.01)*	A61P	15/00		
A61P 7/04		*(2006.01)*	A61P	7/04		
A61P 9/04		*(2006.01)*	A61P	9/04		
A61P 33/02		*(2006.01)*	A61P	33/02		
A61P 1/04		*(2006.01)*	A61P	1/04		
A61P 25/02		*(2006.01)*	A61P	25/02	103	
A61P 9/00		*(2006.01)*	A61P	9/00		
A61P 21/00		*(2006.01)*	A61P	21/00		
A61P 5/14		*(2006.01)*	A61P	5/14		
A61P 11/00		*(2006.01)*	A61P	11/00		
A61P 13/10		*(2006.01)*	A61P	25/02		
A61P 33/14		*(2006.01)*	A61P	13/10		
A61P 21/04		*(2006.01)*	A61P	33/14		
A61P 21/02		*(2006.01)*	A61P	21/04		
A61P 27/02		*(2006.01)*	A61P	21/02		
A61K 39/395		*(2006.01)*	A61P	25/02	101	
A61K 45/00		*(2006.01)*	A61P	27/02		
A61K 38/04		*(2006.01)*	A61K	39/395	C	
A61K 31/537		*(2006.01)*	A61K	39/395	L	
A61P 37/06		*(2006.01)*	A61K	45/00		
A61P 31/18		*(2006.01)*	A61K	38/04		
A61P 35/02		*(2006.01)*	A61K	31/537		
C07K 16/28		*(2006.01)*	A61K	39/395	D	
C12N 15/13		*(2006.01)*	A61K	39/395	N	
			A61P	37/06		
			A61P	31/18		
			A61P	35/02		
			C07K	16/28		
			C12N	15/13	ZNA	

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,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,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

(72)発明者　アンソニー　ボイタノ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２４６８　ニュートン　イブリン　ロード　２７
(72)発明者　マイケル　クック
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２４４５　ブルックライン　ユニバーシティ　ロード　１３５　ナンバー１
(72)発明者　ラーフル　パルチョウデュリー
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１４３　サマービル　スプリングフィールド　ストリート　４６　アパートメント　２
(72)発明者　ショーン　マクドノー
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０１４６０　リトルトン　ダリア　ドライブ　６０

Ｆターム(参考) 4C076 AA95 BB13 BB15 BB16 BB24 BB31 CC01 CC07 CC09 CC10
CC14 CC15 CC16 CC17 CC18 CC20 CC21 CC27 CC34 CC35
EE41 EE59
4C084 AA01 AA02 AA17 BA01 BA08 BA23 BA25 DA27 DC32 MA55
MA58 MA63 MA65 MA66 NA14 ZA02 ZA21 ZA24 ZA33 ZA34
ZA36 ZA51 ZA53 ZA55 ZA59 ZA66 ZA68 ZA75 ZA81 ZA82
ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB15 ZB26 ZB27 ZB37
ZB38 ZC06 ZC08 ZC21 ZC35 ZC55
4C085 AA21 BB33 BB34 BB35 BB36 BB37 BB41 BB43 CC23 DD62
GG02 GG03 GG04
4C086 AA01 AA02 CB11 CB22 EA10 MA04 MA55 MA58 MA63 MA65
MA66 NA14 ZA02 ZA21 ZA24 ZA33 ZA34 ZA36 ZA51 ZA53
ZA55 ZA59 ZA66 ZA68 ZA75 ZA81 ZA82 ZA89 ZA92 ZA94
ZA96 ZB07 ZB08 ZB15 ZB26 ZB27 ZB37 ZB38 ZC06 ZC08
ZC21 ZC35 ZC55
4C087 AA01 AA02 BB44 CA04 MA55 MA58 MA63 MA65 MA66 NA14
ZA02 ZA21 ZA24 ZA33 ZA34 ZA36 ZA51 ZA53 ZA55 ZA59
ZA66 ZA68 ZA75 ZA81 ZA82 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB07
ZB08 ZB15 ZB26 ZB27 ZB37 ZB38 ZC06 ZC08 ZC21 ZC35
ZC55
4H045 AA11 AA30 BA51 BA54 DA76 EA20 FA74