【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第１部門第１区分
【発行日】令和3年8月5日(2021.8.5)

【公表番号】特表2020-526194(P2020-526194A)
【公表日】令和2年8月31日(2020.8.31)
【年通号数】公開・登録公報2020-035
【出願番号】特願2019-572634(P2019-572634)
【国際特許分類】
Ａ０１Ｋ　67/027　(2006.01)
Ａ０１Ｋ　29/00　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/12　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/13　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　14/47　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　16/28　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ０１Ｋ　67/027　ＺＮＡ
Ａ０１Ｋ　29/00
Ｃ１２Ｎ　15/12
Ｃ１２Ｎ　15/13
Ｃ０７Ｋ　14/47
Ｃ０７Ｋ　16/28

【手続補正書】
【提出日】令和3年6月28日(2021.6.28)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の工程を含む、免疫療法薬関連毒性または免疫療法薬関連毒性アウトカムのマウスモデルを作出するための方法：
i）抗原を発現する腫瘍細胞を免疫適格マウスに投与する工程；
ii）該腫瘍細胞を投与した後に、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を該免疫適格マウスに投与する工程であって、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、全身放射線照射を含まず、かつ/または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を含まない、工程；ならびに
iii）続いて、該マウスに免疫療法薬を投与する工程であって、該免疫療法薬が、該腫瘍細胞上に発現している該抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する、工程。
【請求項２】
以下の工程を含む、免疫療法薬関連毒性または免疫療法薬関連毒性アウトカムのマウスモデルを作出するための方法：
i）リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を、抗原を発現する腫瘍細胞を含む免疫適格マウスに投与する工程であって、任意で該腫瘍細胞が、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与開始前に該マウスに投与されており、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、全身放射線照射を含まず、かつ/または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を含まない、工程；ならびに
ii）続いて、該マウスに免疫療法薬を投与する工程であって、該免疫療法薬が、該腫瘍

細胞上に発現している該抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する、工程。
【請求項３】
前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または前記免疫療法薬が、前記マウスの腫瘍量が、
直径が、5 mmより大きい、もしくは約5 mmより大きい、もしくは約5 mm、10 mmより大きい、もしくは約10 mmより大きい、もしくは約10 mm、15 mmより大きい、もしくは約15 mmより大きい、もしくは約15 mm、任意で5 mm～15 mmもしくは10 mm～15 mmの腫瘍サイズ；および/あるいは
60 mm^3より大きい、もしくは約60 mm^3より大きい、もしくは約60 mm^3、70 mm^3より大きい、もしくは約70 mm^3より大きい、もしくは約70 mm^3、80 mm^3より大きい、もしくは約80 mm^3より大きい、もしくは約80 mm^3、90 mm^3より大きい、もしくは約90 mm^3より大きい、もしくは約90 mm^3、または100 mm^3より大きい、もしくは約100 mm^3より大きい、もしくは約100 mm^3の腫瘍体積
を含んだ後の時点でマウスに投与される、請求項1または2のいずれか一項記載の方法。
【請求項４】
前記腫瘍細胞が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法または前記免疫療法薬の投与開始の7～28日前もしくは約7日～約28日前、14日～21日前もしくは約14日～約21日前、または17日～19日前もしくは約17日～約19日前（それぞれ両端の値を含む）に投与される、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。
【請求項５】
前記腫瘍細胞が、L1210細胞、38C13細胞、BCL1細胞、A20細胞、4TOO細胞、B6自然発症モデル細胞、CH44細胞、S11細胞、LY-ar細胞、LY-as細胞、Pi-BCL1細胞、38C13 Her2/neu細胞、Myc5-M5細胞、マウスリンパ肉腫細胞株細胞、Bcl2細胞でトランスフェクトされたFL5.12、38C13 CD20+細胞、A20.IIA-GFP/IIA1.6-GFP細胞、および/またはLMycSN-p53ヌル細胞、あるいはそれらの組合せから選択されるB細胞がん細胞株である、請求項4記載の方法。
【請求項６】
前記免疫療法薬が、前記免疫適格マウスまたは該免疫適格マウスと同じ系統もしくは亜系統のマウスに由来する生物学的試料から得られた細胞を含む改変細胞を含む、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。
【請求項７】
前記生物学的試料が脾細胞を含む、請求項6記載の方法。
【請求項８】
前記免疫療法薬が、前記免疫適格マウスのB細胞上に発現するマウス抗原に結合しかつ/または該抗原を認識する組み換え受容体を発現するマウスT細胞を含む、請求項6または7のいずれか一項記載の方法。
【請求項９】
前記組み換え受容体が、T細胞受容体または機能性の非T細胞受容体である、請求項8記載の方法。
【請求項１０】
前記組み換え受容体が、キメラ受容体、任意でキメラ抗原受容体（CAR）である、請求項8または9のいずれか一項記載の方法。
【請求項１１】
前記抗原が、B細胞成熟抗原（BCMA）、CD19、CD20、CD22、CD24、CD30、および/またはCD38である、請求項1～10のいずれか一項記載の方法。
【請求項１２】
前記免疫適格マウスが、BALB/cマウスまたはその亜系統であり、任意でBALB/cJマウスまたはBALB/cByJマウスである、請求項1～11のいずれか一項記載の方法。
【請求項１３】
前記リンパ球除去剤が化学療法剤を含む、請求項1～12のいずれか一項記載の方法。

【請求項１４】
前記化学療法剤が、シクロホスファミドであるか、またはシクロホスファミドを含む、請求項13記載の方法。
【請求項１５】
前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、少なくとも100 mg/kgもしくは少なくとも約100 mg/kgの用量のシクロホスファミド、または50 mg/kg～500 mg/kgもしくは約50 mg/kg～約500 mg/kgの用量（それぞれ両端の値を含む）のシクロホスファミドを含む、請求項1～14のいずれか一項記載の方法。
【請求項１６】
前記用量のシクロホスファミドが、前記免疫療法薬の投与の開始前に1回投与される、請求項15記載の方法。
【請求項１７】
前記免疫療法薬の投与が、前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与の12時間～48時間後に開始される、請求項1～16のいずれか一項記載の方法。
【請求項１８】
前記免疫療法薬が、少なくとも5×10^6もしくは少なくとも約5×10^6もしくは5×10^6もしくは約5×10^6個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞、1×10^7個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞、または2×10^7個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞の投与を含む、請求項6～17のいずれか一項記載の方法。
【請求項１９】
前記免疫療法薬が、5×10^6～5×10^7個または約5×10^6～約5×10^7個の全組み換え受容体発現細胞または全T細胞の投与を含む、請求項6～18のいずれか一項記載の方法。
【請求項２０】
前記方法が、1つまたは複数の徴候、症状、または転帰を含む毒性をもたらし、
該1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、
炎症の増大、任意で全身性炎症もしくは神経炎症の増大；1種もしくは複数種の分子、任意でサイトカイン、ケモカイン、もしくは増殖因子、任意で炎症性分子、のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化、任意で該分子は血清タンパク質である；任意で組織における、1種もしくは複数種の遺伝子産物の発現もしくはその比の変化、任意で該組織は脳である；血液化学検査値の変化；組織の損傷、任意で脳の損傷；脳浮腫；体重減少；体温低下；および/または行動の変化
と関連するか、あるいはそれらから選択される、
請求項1～19のいずれか一項記載の方法。
【請求項２１】
前記1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、血清中の1種または複数種の分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、該1種または複数種の分子が、サイトカイン、ケモカイン、または増殖因子であり、
任意で、該変化が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法または前記免疫療法薬の投与開始前の前記マウスにおける該分子のレベル、量、または発現と比べたときの変化であるか、あるいは
任意で、該変化が、同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現の平均値と比べたときの変化であり、かつ/または同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現の平均値と比べたときの変化であり、かつ/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現と比べたときの変化である、
請求項20記載の方法。
【請求項２２】
前記レベル、量、もしくは発現、またはその比の変化が、血清中のアンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比（Ang2:Ang1比）の変化であるか、または該比の変化を含み、任意で該比の変化が比の増大である、請求項20記載の方法。

【請求項２３】
前記分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化が、IL-9、VEGF、IL-17E/IL-25、IL-15、IL-22、MIP-3a、およびIL-12/IL-23p40のレベル、量、または発現の減少を含む、請求項20記載の方法。
【請求項２４】
前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、RNAシーケンシング（RNA-seq）によって評価される、請求項20記載の方法。
【請求項２５】
前記1種または複数種の遺伝子産物が、Acer2（アルカリセラミダーゼ2）、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Angpt1（アンジオポエチン1）、Angpt14（アンジオポエチン様4）、Angpt2（アンジオポエチン2）、Aox1（アルデヒドオキシダーゼ）、Aqp4（アクアポリン-4）、Atf3（サイクリックAMP依存性転写因子ATF-3）、Bnip3（BCL2/アデノウイルスE1B 19 kDaタンパク質相互作用タンパク質3）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、CD31（PECAM-1）、CD274、CD68、CIITA（クラスIIトランス活性化因子）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CXCL10（IP-10）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、Edn1（エンドセリン-1）、Gbp2（グアニル酸結合タンパク質2）、Gbp4（グアニル酸結合タンパク質4）、Gdp5（グアニル酸結合タンパク質5）、Gdp9（グアニル酸結合タンパク質9）、GM-CSF、Gzmb（グランザイムB）、HIF3a（低酸素誘導性因子3アルファサブユニット）、ICAM-1（細胞間接着分子1）、IL2ra（インターロイキン-2受容体サブユニットアルファ）、IL-4、IL-6、IL-13、Lrg1（ロイシンリッチアルファ-2-糖タンパク質1）、Mgst3（ミクロソームグルタチオンS-トランスフェラーゼ3）、Mmrn2（マルチメリン-2）、Ncf1（好中球細胞質因子1）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）、Nos3（一酸化窒素合成酵素、内皮）、Pdk4（ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、アイソザイム4）、Pla2g3（グループ3分泌型ホスホリパーゼA2前駆体）、Ptgs2（プロスタグランジンG/H合成酵素2）、Pxdn（ペルオキシダシンホモログ）、Scara3（スカベンジャー受容体クラスAメンバー3）、Sele（E-セレクチン）、Selp（P-セレクチン）、IL2ra、IL-13、セルピン1、Sult1a1（スルホトランスフェラーゼ1A1）、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tgtp1（T細胞特異的グアニンヌクレオチド三リン酸結合タンパク質1）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、TNF（腫瘍壊死因子）、VCAM-1（血管細胞接着タンパク質1）、Vwf（フォン・ヴィレブランド因子）またはXdh（キサンチンデヒドロゲナーゼ）の中から選択される、請求項20または24のいずれか一項記載の方法。
【請求項２６】
前記1種または複数種の遺伝子産物が、Gbp4、Gbp5、Gbp2、Gbp8、Angpt2、Angptl4、Hif3a、Lrg1、Mmrn2、Xdh、Acer2、Atf3、Pdk4、Pla2g3、Sult1a1、CD274（PD-L1）、Tgtp1、Vwf、Ncf1、Aox1、Bnip3、Pxdn、Scara3、Mgst3、Ptgs2、Nos3、VCAM-1、ICAM-1、E-セレクチン、P-セレクチン、またはCD31の中から選択される、請求項20および24～25のいずれか一項記載の方法。
【請求項２７】
前記1種または複数種の遺伝子産物が、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Aqp4（アクアポリン-4）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CD68、Edn1（エンドセリン-1）、セルピン1、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、IL2ra、IL-13、Gzmb（グランザイムB）、TNF、CXCL10（IP-10）、CCL2（MCP-1、C-Cモチーフケモカイン2）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）またはCIITA（クラスIIトランス活性化因子）の中から選択される、請求項20および24～26のいずれか一項記載の方法。

【請求項２８】
毒性が脳組織損傷を含む、請求項20～27のいずれか一項記載の方法。
【請求項２９】
前記脳組織損傷が出血を含む、請求項28記載の方法。
【請求項３０】
請求項1～29のいずれか一項記載の方法によって作成されるマウスを含む、マウスモデル。
【請求項３１】
免疫適格マウスを含むマウスモデルであって、該免疫適格マウスが、
1つまたは複数のリンパ球集団の数の、同じ系統の未処置マウスにおける該1つまたは複数のリンパ球集団の平均数と比べた部分的減少；
免疫療法薬であって、抗原に結合しかつ/または抗原を認識し、該免疫適格マウスにとって外来性であり、任意で組み換え型またはキメラである、免疫療法薬；ならびに
該抗原を含む腫瘍細胞であって、任意で該抗原が該腫瘍細胞の表面上に発現する、腫瘍細胞
を含む、マウスモデル。
【請求項３２】
前記腫瘍細胞が、L1210細胞、38C13細胞、BCL1細胞、A20細胞、4TOO細胞、B6自然発症モデル細胞、CH44細胞、S11細胞、LY-ar細胞、LY-as細胞、Pi-BCL1細胞、38C13 Her2/neu細胞、Myc5-M5細胞、マウスリンパ肉腫細胞株細胞、Bcl2細胞でトランスフェクトされたFL5.12、38C13 CD20+細胞、A20.IIA-GFP/IIA1.6-GFP細胞、および/またはLMycSN-p53ヌル細胞から選択されるB細胞がん細胞株である、請求項31記載のマウスモデル。
【請求項３３】
前記免疫療法薬が、前記免疫適格マウスまたは該免疫適格マウスと同じ系統もしくは亜系統のマウスに由来する生物学的試料から得られた細胞を含む改変細胞を含む、請求項32記載のマウスモデル。
【請求項３４】
前記細胞療法薬が、前記免疫適格マウスのB細胞上に発現するマウス抗原に結合しかつ/または該抗原を認識する組み換え受容体を発現するマウスT細胞を含む、請求項33記載のマウスモデル。
【請求項３５】
前記組み換え受容体が、T細胞受容体または機能性の非T細胞受容体である、請求項34記載のマウスモデル。
【請求項３６】
前記組み換え受容体が、キメラ受容体、任意でキメラ抗原受容体（CAR）である、請求項34または35のいずれか一項記載のマウスモデル。
【請求項３７】
前記抗原が、B細胞成熟抗原（BCMA）、CD19、CD20、CD22、CD24、CD30、および/またはCD38である、請求項31～36のいずれか一項記載のマウスモデル。
【請求項３８】
前記免疫適格マウスが、BALB/cマウスまたはその亜系統であり、任意でBALB/cJマウスもしくはBALB/cByJマウスである、請求項30～37のいずれか一項記載のマウスモデル。
【請求項３９】
前記リンパ球除去剤が化学療法剤を含む、請求項31～38のいずれか一項記載のマウスモデル。
【請求項４０】
前記化学療法剤が、シクロホスファミドであるか、またはシクロホスファミドを含む、請求項39記載のマウスモデル。
【請求項４１】
前記免疫適格マウスが、1つまたは複数の徴候、症状、または転帰を示し、

該1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、毒性と関連し、かつ/あるいは、
炎症の増大、任意で全身性炎症もしくは神経炎症の増大；1種もしくは複数種の分子、任意でサイトカイン、ケモカイン、もしくは増殖因子、任意で炎症性分子、のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化、任意で該分子は血清タンパク質である；任意で組織における、1種もしくは複数種の遺伝子産物の発現もしくはその比の変化、任意で該組織は脳である；血液化学検査値の変化；組織の損傷、任意で脳の損傷；脳浮腫；体重減少；体温低下；および/または行動の変化から選択される、
請求項30～40のいずれか一項記載のマウスモデル。
【請求項４２】
前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、血清中の1種または複数種の分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、該1種または複数種の分子が、サイトカイン、ケモカイン、または増殖因子である、請求項41記載のマウスモデル。
【請求項４３】
前記1種または複数種の分子が、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-21、IL-23、IP-10、KC/GRO、IL-16、IL-17A、EPO、IL-30、TNFα、IFNγ、MCP-1、MIP-1a、MIP-1b、GM-CSF、およびアンジオポエチン-2の中から選択される、請求項42記載のマウスモデル。
【請求項４４】
前記レベル、量、もしくは発現、またはその比の変化が、血清中のアンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比（Ang2:Ang1比）の変化であるか、または該比の変化を含み、任意で、該比の変化が比の増大である、請求項41記載のマウスモデル。
【請求項４５】
前記分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化が、同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、または発現の平均値と比べたとき、および/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現と比べたときの、レベル、量、または発現の減少を含む、請求項41記載のマウスモデル。
【請求項４６】
前記1種または複数種の分子が、IL-9、VEGF、IL-17E/IL-25、IL-15、IL-22、MIP-3a、およびIL-12/IL-23p40の中から選択される、請求項45記載のマウスモデル。
【請求項４７】
前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、RNAシーケンシング（RNA-seq）によって評価される、請求項41記載のマウスモデル。
【請求項４８】
前記1種または複数種の遺伝子産物が、Acer2（アルカリセラミダーゼ2）、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Angpt1（アンジオポエチン1）、Angpt14（アンジオポエチン様4）、Angpt2（アンジオポエチン2）、Aox1（アルデヒドオキシダーゼ）、Aqp4（アクアポリン-4）、Atf3（サイクリックAMP依存性転写因子ATF-3）、Bnip3（BCL2/アデノウイルスE1B 19 kDaタンパク質相互作用タンパク質3）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、CD31（PECAM-1）、CD274、CD68、CIITA（クラスIIトランス活性化因子）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CXCL10（IP-10）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、Edn1（エンドセリン-1）、Gbp2（グアニル酸結合タンパク質2）、Gbp4（グアニル酸結合タンパク質4）、Gdp5（グアニル酸結合タンパク質5）、Gdp9（グアニル酸結合タンパク質9）、GM-CSF、Gzmb（グランザイムB）、HIF3a（低酸素誘導性因子3アルファサブユニット）、ICAM-1（細胞間接着分子1）、IL2ra（インターロイキン-2受容体サブユニットアルファ）、IL-4、IL-6、IL-13、Lrg1（ロイシンリッチアルファ-2-糖タンパク質1）、Mgst3（ミクロソームグルタチオンS-トランスフェラーゼ3）、Mmrn2（マルチメリン-2）、Ncf1（好中球細胞質因子1）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）、Nos3（一酸化窒素合成酵素、内皮）、Pdk4（ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、アイソザイム4）、Pla2g3（グ

ループ3分泌型ホスホリパーゼA2前駆体）、Ptgs2（プロスタグランジンG/H合成酵素2）、Pxdn（ペルオキシダシンホモログ）、Scara3（スカベンジャー受容体クラスAメンバー3）、Sele（E-セレクチン）、Selp（P-セレクチン）、IL2ra、IL-13、セルピン1、Sult1a1（スルホトランスフェラーゼ1A1）、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tgtp1（T細胞特異的グアニンヌクレオチド三リン酸結合タンパク質1）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、TNF（腫瘍壊死因子）、VCAM-1（血管細胞接着タンパク質1）、Vwf（フォン・ヴィレブランド因子）またはXdh（キサンチンデヒドロゲナーゼ）の中から選択される、請求項41または47のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項４９】

前記1種または複数種の遺伝子産物が、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Aqp4（アクアポリン-4）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CD68、Edn1（エンドセリン-1）、セルピン1、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、IL2ra、IL-13、Gzmb（グランザイムB）、TNF、CXCL10（IP-10）、CCL2（MCP-1、C-Cモチーフケモカイン2）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）またはCIITA（クラスIIトランス活性化因子）の中から選択される、請求項41および47～48のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項５０】

前記1種または複数種の遺伝子産物が、Gbp4、Gbp5、Gbp2、Gbp8、Angpt2、Angptl4、Hif3a、Lrg1、Mmrn2、Xdh、Acer2、Atf3、Pdk4、Pla2g3、Sult1a1、CD274（PD-L1）、Tgtp1、Vwf、Ncf1、Aox1、Bnip3、Pxdn、Scara3、Mgst3、Ptgs2、Nos3、VCAM-1、ICAM-1、E-セレクチン、P-セレクチン、またはCD31の中から選択される、請求項41および47～49のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項５１】

毒性が脳組織損傷を含む、請求項41～50のいずれか一項記載のマウスモデル。

【請求項５２】

前記脳組織損傷が出血を含む、請求項51記載のマウスモデル。

【請求項５３】

請求項1～29のいずれか一項記載の方法によって作成されたマウスまたは請求項30～52のいずれか一項記載のマウスモデルから得られる、組織試料。

【請求項５４】

以下の工程を含む、薬剤の1つまたは複数の効果を特定および/または評価する方法：

i）試験薬剤を、任意で該試験薬剤の試験投与レジメンまたは頻度で、免疫適格マウスに投与する工程であって、該免疫適格マウスが、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および免疫療法薬を以前に投与されており、該免疫適格マウスが、毒性、および/または毒性アウトカムもしくは副作用と関連するかもしくはそれを示す1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を示す、工程；ならびに

ii）該マウスにおける該毒性および/または該1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を評価する工程。

【請求項５５】

iii）前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を、対照マウスと比較する工程であって、該対照マウスが、前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および前記免疫療法薬を投与されているが前記試験薬剤を投与されておらず、該対照マウスが免疫適格である、工程

をさらに含む、請求項54記載の方法。

【請求項５６】

前記毒性が以下を含み、かつ/または前記毒性と関連する1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が以下から選択される、請求項54～55のいずれか一項記載の方法：
炎症の増大、任意で全身性炎症もしくは神経炎症の増大；1種もしくは複数種の分子、任意でサイトカイン、ケモカイン、もしくは増殖因子、任意で炎症性分子、のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化、任意で該分子は血清タンパク質である；任意で組織における、1種もしくは複数種の遺伝子産物の発現もしくはその比の変化、任意で該組織は脳である；血液化学検査値の変化；組織の損傷、任意で脳の損傷；脳浮腫；体重減少；体温低下；および/または行動の変化。

【請求項５７】

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、血清中の1種または複数種の分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、該1種または複数種の分子が、サイトカイン、ケモカイン、または増殖因子である、請求項54～56のいずれか一項記載の方法。

【請求項５８】

前記1種または複数種の分子が、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-21、IL-23、IP-10、KC/GRO、IL-16、IL-17A、EPO、IL-30、TNFa、IFNγ、MCP-1、MIP-1a、MIP-1b、GM-CSF、およびアンジオポエチン-2の中から選択される、請求項57記載の方法。

【請求項５９】

前記1種または複数種の分子が、IL-9、VEGF、IL-17E/IL-25、IL-15、IL-22、MIP-3a、およびIL-12/IL-23p40の中から選択される、請求項57記載の方法。

【請求項６０】

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、組織における1種または複数種の遺伝子産物の発現またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、任意で該組織は脳である、請求項54～56のいずれか一項記載の方法。

【請求項６１】

前記1種または複数種の遺伝子産物が、Gbp4、Gbp5、Gbp2、Gbp8、Angpt2、Angptl4、Hif3a、Lrg1、Mmrn2、Xdh、Acer2、Atf3、Pdk4、Pla2g3、Sult1a1、CD274（PD-L1）、Tgtp1、Vwf、Ncf1、Aox1、Bnip3、Pxdn、Scara3、Mgst3、Ptgs2、Nos3、VCAM-1、ICAM-1、E-セレクチン、P-セレクチン、またはCD31の中から選択される、請求項56または60記載の方法。

【請求項６２】

前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、RNAシーケンシング（RNA-seq）によって評価される、請求項54～61のいずれか一項記載の方法。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１０５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１０５】

特定の態様において、免疫療法薬は細胞療法薬を含み、前記細胞療法薬は、組み換え受容体を発現する遺伝子改変細胞を含む。種々の態様において、改変細胞は、免疫適格マウスまたは該免疫適格マウスと同じ系統もしくは亜系統のマウスに由来する生物学的試料から得られた細胞を含む。いくつかの態様において、生物学的試料は脾細胞を含む。特定の態様において、細胞療法薬は、免疫適格マウスのB細胞上に発現するマウス抗原に結合しかつ/または該マウス抗原を認識する組み換え受容体を発現するマウスT細胞を含む。種々の態様において、組み換え受容体はT細胞受容体または機能性の非T細胞受容体である。いくつかの態様において、組み換え受容体はキメラ受容体、任意でキメラ抗原受容体（CAR）である。特定の態様において、抗原は、B細胞成熟抗原（BCMA）、CD19、CD20、CD22、CD24、CD30、および/またはCD38である。種々の態様において、抗原はCD19である。
[本発明1001]

以下の工程を含む、免疫療法薬関連毒性または免疫療法薬関連毒性アウトカムのマウスモデルを作出するための方法：
i）リンパ球除去剤を免疫適格マウスに投与する工程であって、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、全身放射線照射を含まず、かつ/または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を含まない、工程；ならびに
ii）続いて、該マウスに免疫療法薬を投与する工程であって、該免疫療法薬が、該免疫適格マウスの細胞上もしくは組織上または細胞内もしくは組織内に発現する抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する、工程。
[本発明1002]
前記抗原が、マウス細胞上に天然に発現する抗原である、本発明1001の方法。
[本発明1003]
前記抗原が、B細胞抗原であるかもしくはB細胞の表面上に発現し、または前記細胞がマウスB細胞である、本発明1001または本発明1002の方法。
[本発明1004]
前記抗原が、前記マウスに投与される細胞上に発現する、本発明1001～1003のいずれかの方法。
[本発明1005]
前記抗原を発現する細胞を前記免疫適格マウスに投与する工程を含む、本発明1001～1004のいずれかの方法。
[本発明1006]
前記抗原を発現する細胞が腫瘍細胞である、本発明1004または本発明1005の方法。
[本発明1007]
前記抗原を発現する細胞が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法または前記免疫療法薬の投与を開始する前に投与される、本発明1004～1006のいずれかの方法。
[本発明1008]
以下の工程を含む、免疫療法薬関連毒性または免疫療法薬関連毒性アウトカムのマウスモデルを作出するための方法：
i）抗原を発現する腫瘍細胞を免疫適格マウスに投与する工程；
ii）該腫瘍細胞を投与した後に、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を該免疫適格マウスに投与する工程であって、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、全身放射線照射を含まず、かつ/または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を含まない、工程；ならびに
iii）続いて、該マウスに免疫療法薬を投与する工程であって、該免疫療法薬が、該腫瘍細胞上に発現している該抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する、工程。
[本発明1009]
以下の工程を含む、免疫療法薬関連毒性または免疫療法薬関連毒性アウトカムのマウスモデルを作出するための方法：
i）リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法を、抗原を発現する腫瘍細胞を含む免疫適格マウスに投与する工程であって、任意で該腫瘍細胞が、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与開始前に該マウスに投与されており、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、全身放射線照射を含まず、かつ/または完全もしくは実質的に完全な免疫除去を含まない、工程；ならびに
ii）続いて、該マウスに免疫療法薬を投与する工程であって、該免疫療法薬が、該腫瘍細胞上に発現している該抗原に結合し、かつ/または該抗原を認識する、工程。
[本発明1010]
前記腫瘍細胞が、前記マウスにおいて腫瘍が形成されるのに充分な量で投与される、本発明1006～1009のいずれかの方法。
[本発明1011]
前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または前記免疫療法薬が、前記マウスの腫瘍量が、

直径が、5 mmより大きい、もしくは約5 mmより大きい、もしくは約5 mm、10 mmより大きい、もしくは約10 mmより大きい、もしくは約10 mm、15 mmより大きい、もしくは約15 mmより大きい、もしくは約15 mm、任意で5 mm～15 mmもしくは10 mm～15 mmの腫瘍サイズ；および/あるいは
60 mm^3より大きい、もしくは約60 mm^3より大きい、もしくは約60 mm^3、70 mm^3より大きい、もしくは約70 mm^3より大きい、もしくは約70 mm^3、80 mm^3より大きい、もしくは約80 mm^3より大きい、もしくは約80 mm^3、90 mm^3より大きい、もしくは約90 mm^3より大きい、もしくは約90 mm^3、または100 mm^3より大きい、もしくは約100 mm^3より大きい、もしくは約100 mm^3の腫瘍体積
を含んだ後の時点でマウスに投与される、本発明1006～1010のいずれかの方法。

[本発明1012]
前記腫瘍細胞が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法または前記免疫療法薬の投与開始の7～28日前もしくは約7日～約28日前、14日～21日前もしくは約14日～約21日前、または17日～19日前もしくは約17日～約19日前（それぞれ両端の値を含む）に投与される、本発明1006～1011のいずれかの方法。

[本発明1013]
前記腫瘍細胞が、前記免疫療法薬の投与の17日前もしくは約17日前、18日前もしくは約18日前、または19日前もしくは約19日前に投与される、本発明1006～1012のいずれかの方法。

[本発明1014]
前記腫瘍細胞が、前記免疫療法薬の投与の27日前または約27日前に投与される、本発明1006～1012のいずれかの方法。

[本発明1015]
前記腫瘍細胞がB細胞がん細胞株である、本発明1006～1014のいずれかの方法。

[本発明1016]
前記B細胞がん細胞株が、L1210細胞、38C13細胞、BCL1細胞、A20細胞、4TOO細胞、B6自然発症モデル細胞、CH44細胞、S11細胞、LY-ar細胞、LY-as細胞、Pi-BCL1細胞、38C13 Her2/neu細胞、Myc5-M5細胞、マウスリンパ肉腫細胞株細胞、Bcl2細胞でトランスフェクトされたFL5.12、38C13 CD20+細胞、A20.IIA-GFP/IIA1.6-GFP細胞、および/またはLMycSN-p53ヌル細胞、あるいはそれらの組合せから選択される、本発明1015の方法。

[本発明1017]
前記B細胞がん細胞株がA20細胞を含む、本発明1015または本発明1016の方法。

[本発明1018]
前記免疫療法薬が細胞療法薬を含み、該細胞療法薬が、組み換え受容体を発現するある用量の遺伝子改変細胞を含む、本発明1001～1017のいずれかの方法。

[本発明1019]
前記改変細胞が、前記免疫適格マウスまたは該免疫適格マウスと同じ系統もしくは亜系統のマウスに由来する生物学的試料から得られた細胞を含む、本発明1018の方法。

[本発明1020]
前記生物学的試料が脾細胞を含む、本発明1019の方法。

[本発明1021]
前記細胞療法薬が、前記免疫適格マウスのB細胞上に発現するマウス抗原に結合しかつ/または該抗原を認識する組み換え受容体を発現するマウスT細胞を含む、本発明1018～1020のいずれかの方法。

[本発明1022]
前記組み換え受容体が、T細胞受容体または機能性の非T細胞受容体である、本発明1018～1021のいずれかの方法。

[本発明1023]
前記組み換え受容体が、キメラ受容体、任意でキメラ抗原受容体（CAR）である、本発明1018～1022のいずれかの方法。

[本発明1024]
前記組み換え受容体のアミノ酸配列がマウス配列であり；かつ/あるいは
キメラ受容体の個々の領域もしくはドメインが、天然のマウスタンパク質の領域もしくはドメインを含み、かつ/またはマウス配列を含み；かつ/あるいは
該キメラ受容体の個々の領域もしくはドメインが、前記マウスに対して免疫原性でない、
本発明1018～1023のいずれかの方法。
[本発明1025]
前記CARが、前記抗原に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通領域、および細胞内シグナル伝達領域を含む、本発明1023または本発明1024の方法。
[本発明1026]
前記抗原結合ドメインが、単鎖断片、任意でscFvであるか、または単鎖断片、任意でscFvを含む、本発明1025の方法。
[本発明1027]
前記細胞内シグナル伝達領域が、ITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含み、任意で、該細胞内シグナル伝達ドメインが、CD3-ゼータ（CD3ζ）鎖、任意でマウスCD3-ゼータ、の細胞内ドメインを含む、本発明1025または1026の方法。
[本発明1028]
前記細胞内シグナル伝達領域が共刺激シグナル伝達領域をさらに含み、該共刺激シグナル伝達領域が、CD28または4-1BB、任意でマウスCD28またはマウス4-1BB、のシグナル伝達ドメインを任意で含む、本発明1027の方法。
[本発明1029]
前記抗原が、B細胞成熟抗原（BCMA）、CD19、CD20、CD22、CD24、CD30、および/またはCD38である、本発明1001～1028のいずれかの方法。
[本発明1030]
前記抗原がCD19である、本発明1001～1028のいずれかの方法。
[本発明1031]
前記免疫適格マウスが、サイトカイン応答を低減させる変異を含まないか、もしくは該変異を含むように改変されておらず、かつ/またはNLRP12遺伝子内に変異を含まず、該NLRP12遺伝子内の変異が、任意でリシン1034に存在し、任意でK1034Rである、本発明1001～1030のいずれかの方法。
[本発明1032]
前記免疫適格マウスが、C57BL/6マウスでも、その一系統もしくは亜系統でもない、本発明1001～1031のいずれかの方法。
[本発明1033]
前記免疫適格マウスが、抗原および任意でアジュバントへの曝露後に、同じ抗原を投与された免疫適格C57BL/6マウスと比べて1種または複数種のサイトカインの増加を有し、任意で、該1種または複数種のサイトカインが炎症性サイトカインである、本発明1001～1032のいずれかの方法。
[本発明1034]
前記BALB/cマウスまたはその亜系統が、任意でBALB/cJマウスまたはBALB/cByJマウスである、本発明1033の方法。
[本発明1035]
前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与後24時間目または約24時間目または24時間以内に、前記マウスが、
i）該リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与開始前と比べて、全循環リンパ球の約10％～約95％、約30％～約85％、もしくは約50％～約75％の除去；および/または
ii）該リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与開始前と比べて、循環T細胞の約10％～約95％、約30％～約85％、もしくは約50％～約75％の除去；および/または
iii）該リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与開始前と比べて、循環B細胞の

50％～約99％、約75％～約99％、もしくは約75％～約95％の除去
を含む、本発明1001～1034のいずれかの方法。
[本発明1036]
前記リンパ球除去剤が化学療法剤を含む、本発明1001～1035のいずれかの方法。
[本発明1037]
前記化学療法剤が、シクロホスファミドであるか、またはシクロホスファミドを含む、本発明1036の方法。
[本発明1038]
前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、少なくとも100 mg/kgもしくは少なくとも約100 mg/kgの用量のシクロホスファミド、または50 mg/kg～500 mg/kgもしくは約50 mg/kg～約500 mg/kgの用量（それぞれ両端の値を含む）のシクロホスファミドを含む、本発明1001～1037のいずれかの方法。
[本発明1039]
前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法が、250 mg/kgまたは約250 mg/kgの用量のシクロホスファミドを含む、本発明1001～1038のいずれかの方法。
[本発明1040]
前記用量のシクロホスファミドが、前記免疫療法薬の投与の開始前に1回投与される、本発明1038または本発明1039の方法。
[本発明1041]
前記シクロホスファミドが腹腔内投与される、本発明1037～1040のいずれかの方法。
[本発明1042]
前記細胞療法薬が、以前にクライオ凍結（cryofreeze）されていない、本発明1018～1041のいずれかの方法。
[本発明1043]
前記免疫療法薬の投与が、前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与の12時間～48時間後に開始される、本発明1001～1042のいずれかの方法。
[本発明1044]
前記免疫療法薬の投与が、前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与の24時間後または約24時間後に開始される、本発明1001～1043のいずれかの方法。
[本発明1045]
前記細胞療法薬が、少なくとも5×10^6もしくは少なくとも約5×10^6もしくは5×10^6もしくは約5×10^6個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞、1×10^7個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞、または2×10^7個の全組み換え受容体発現細胞もしくは全T細胞の投与を含む、本発明1018～1044のいずれかの方法。
[本発明1046]
前記細胞療法薬が、5×10^6～5×10^7個または約5×10^6～約5×10^7個の全組み換え受容体発現細胞または全T細胞の投与を含む、本発明1018～1045のいずれかの方法。
[本発明1047]
前記方法が、1つまたは複数の徴候、症状、または転帰を含む毒性をもたらし、
該1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、
炎症の増大、任意で全身性炎症もしくは神経炎症の増大；1種もしくは複数種の分子、任意でサイトカイン、ケモカイン、もしくは増殖因子、任意で炎症性分子、のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化、任意で該分子は血清タンパク質である；任意で組織における、1種もしくは複数種の遺伝子産物の発現もしくはその比の変化、任意で該組織は脳である；血液化学検査値の変化；組織の損傷、任意で脳の損傷；脳浮腫；体重減少；体温低下；および/または行動の変化
と関連するか、あるいはそれらから選択される、
本発明1001～1046のいずれかの方法。
[本発明1048]
前記1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、炎症であるか、または炎症と関連し

、該炎症が、任意で肝臓、肺、脾臓、または脳の、組織球性・肉芽腫性浸潤を含む、本発明1047の方法。

[本発明1049]

前記1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、血清中の1種または複数種の分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、該1種または複数種の分子が、サイトカイン、ケモカイン、または増殖因子であり、

任意で、該変化が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法または前記免疫療法薬の投与開始前の前記マウスにおける該分子のレベル、量、または発現と比べたときの変化であるか、あるいは

任意で、該変化が、同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現の平均値と比べたときの変化であり、かつ/または同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現の平均値と比べたときの変化であり、かつ/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現と比べたときの変化である、

本発明1047または本発明1048の方法。

[本発明1050]

前記1種または複数種の分子が、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-21、IL-23、IP-10、KC/GRO、IL-16、IL-17A、EPO、IL-30、TNFa、IFNγ、MCP-1、MIP-1a、MIP-1b、GM-CSF、およびアンジオポエチン-2の中から選択される、本発明1049の方法。

[本発明1051]

前記レベル、量、もしくは発現、またはその比の変化が、血清中のアンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比（Ang2:Ang1比）の変化であるか、または該比の変化を含み、任意で該比の変化が比の増大である、本発明1047の方法。

[本発明1052]

前記Ang2:Ang1比が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法または前記免疫療法薬の投与開始前の前記マウスにおけるAng2:Ang1比と比べて、および/または同じ系統の未処置マウスにおけるAng2:Ang1比の平均値と比べて、および/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおけるAng2:Ang1比と比べて、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、少なくとも30倍、少なくとも40倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、少なくとも1,000倍、または少なくとも5,000倍増大する、本発明1051の方法。

[本発明1053]

前記分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化が、IL-9、VEGF、IL-17E/IL-25、IL-15、IL-22、MIP-3a、およびIL-12/IL-23p40のレベル、量、または発現の減少を含む、本発明1047の方法。

[本発明1054]

前記1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、細胞、組織、または器官、任意で脳細胞、脳組織、または脳、における1種または複数種の遺伝子産物の発現またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連する、本発明1047の方法。

[本発明1055]

前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、RNAシーケンシング（RNA-seq）によって評価される、本発明1047または本発明1054の方法。

[本発明1056]

前記1種または複数種の遺伝子産物が、サイトカインに対する応答、インターフェロンベータに対する応答、インターフェロンベータに対する細胞応答、抗原プロセッシングおよび抗原提示、細胞の形態形成の調節、サイトカイン刺激に対する細胞応答、自然免疫応答、インターフェロンガンマに対する応答、細胞間結合の構築、血管新生、細胞突起の組織化の調節、神経細胞突起の発達の調節、血管の形態形成、タンパク質修飾の調節、神経伝達物質受容体の活性の調節、細胞形状の調節、細胞の構成要素の大きさの調節、流体剪

断応力に対する応答、細胞間結合の組織化、アクチンフィラメントの組織化、エンドサイトーシス、インターフェロンガンマに対する細胞応答、グルタミン酸受容体シグナル伝達経路の調節、リン酸化の調節、ペプチドホルモンに対する応答、細胞の構成要素の生合成の調節、細胞遊走の正の調節、または上記のもののいずれかの組合せに関連または関与する、本発明1047、1054および1055のいずれかの方法。

[本発明1057]

前記1種または複数種の遺伝子産物が、ウイルスプロセス、多細胞生物の細胞プロセス、活性酸素種の代謝プロセス、タンパク質修飾プロセスの負の調節、細胞接着の正の調節、共生生物の宿主への付着、細胞-基質間接着、シャペロン媒介性タンパク質フォールディング、ペプチジル-チロシン修飾、走性、他の生物体に対する防御応答、ステロールの生合成プロセス、窒素化合物に対する細胞応答に関連または関与する、本発明1047、1054および1055のいずれかの方法。

[本発明1058]

前記1種または複数種の遺伝子産物が、Acer2（アルカリセラミダーゼ2）、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Angpt1（アンジオポエチン1）、Angpt14（アンジオポエチン様4）、Angpt2（アンジオポエチン2）、Aox1（アルデヒドオキシダーゼ）、Aqp4（アクアポリン-4）、Atf3（サイクリックAMP依存性転写因子ATF-3）、Bnip3（BCL2/アデノウイルスE1B 19 kDaタンパク質相互作用タンパク質3）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、CD31（PECAM-1）、CD274、CD68、CIITA（クラスIIトランス活性化因子）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CXCL10（IP-10）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、Edn1（エンドセリン-1）、Gbp2（グアニル酸結合タンパク質2）、Gbp4（グアニル酸結合タンパク質4）、Gdp5（グアニル酸結合タンパク質5）、Gdp9（グアニル酸結合タンパク質9）、GM-CSF、Gzmb（グランザイムB）、HIF3a（低酸素誘導性因子3アルファサブユニット）、ICAM-1（細胞間接着分子1）、IL2ra（インターロイキン-2受容体サブユニットアルファ）、IL-4、IL-6、IL-13、Lrg1（ロイシンリッチアルファ-2-糖タンパク質1）、Mgst3（ミクロソームグルタチオンS-トランスフェラーゼ3）、Mmrn2（マルチメリン-2）、Ncf1（好中球細胞質因子1）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）、Nos3（一酸化窒素合成酵素、内皮）、Pdk4（ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、アイソザイム4）、Pla2g3（グループ3分泌型ホスホリパーゼA2前駆体）、Ptgs2（プロスタグランジンG/H合成酵素2）、Pxdn（ペルオキシダシンホモログ）、Scara3（スカベンジャー受容体クラスAメンバー3）、Sele（E-セレクチン）、Selp（P-セレクチン）、IL2ra、IL-13、セルピン1、Sult1a1（スルホトランスフェラーゼ1A1）、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tgtp1（T細胞特異的グアニンヌクレオチド三リン酸結合タンパク質1）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、TNF（腫瘍壊死因子）、VCAM-1（血管細胞接着タンパク質1）、Vwf（フォン・ヴィレブランド因子）またはXdh（キサンチンデヒドロゲナーゼ）の中から選択される、本発明1047および1054～1057のいずれかの方法。

[本発明1059]

前記1種または複数種の遺伝子産物が、Gbp4、Gbp5、Gbp2、Gbp8、Angpt2、Angptl4、Hif3a、Lrg1、Mmrn2、Xdh、Acer2、Atf3、Pdk4、Pla2g3、Sult1a1、CD274（PD-L1）、Tgtp1、Vwf、Ncf1、Aox1、Bnip3、Pxdn、Scara3、Mgst3、Ptgs2、Nos3、VCAM-1、ICAM-1、E-セレクチン、P-セレクチン、またはCD31の中から選択される、本発明1047および1054～1058のいずれかの方法。

[本発明1060]

前記1種または複数種の遺伝子産物が、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Aqp4（アクアポリン-4）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CD68、Edn1（エンドセリン-1）、セルピン1、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、IL2ra、IL-13、Gzm

b（グランザイムB）、TNF、CXCL10（IP-10）、CCL2（MCP-1、C-Cモチーフケモカイン2）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）またはCIITA（クラスIIトランス活性化因子）の中から選択される、本発明1047および1054～1059のいずれかの方法。

[本発明1061]

毒性が脳組織損傷を含む、本発明1047～1060のいずれかの方法。

[本発明1062]

前記脳組織損傷が出血を含む、本発明1061の方法。

[本発明1063]

本発明1001～1062のいずれかの方法によって作成されるマウスを含む、マウスモデル。

[本発明1064]

免疫適格マウスを含むマウスモデルであって、該免疫適格マウスが、

1つまたは複数のリンパ球集団の数の、同じ系統の未処置マウスにおける該1つまたは複数のリンパ球集団の平均数と比べた部分的減少；ならびに

免疫療法薬であって、免疫適格マウスの細胞上もしくは組織上または細胞内もしくは組織内に発現する抗原に結合しかつ/または該抗原を認識し、任意で該免疫適格マウスにとって外来性であり、任意で組み換え型またはキメラである、免疫療法薬

を含む、マウスモデル。

[本発明1065]

前記部分的減少が永久的でないか、または一過的であり、任意で、該部分的減少が、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法の投与後、14日間より長く、28日間より長く、45日間より長く、60日間より長く、3ヶ月間より長く、6ヶ月間より長く、1年間より長く、またはそれより長く存在し、任意で、該リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法がシクロホスファミドを含む、本発明1063または本発明1064のマウスモデル。

[本発明1066]

前記マウスが、

i）全循環リンパ球の約10％～約95％、約30％～約85％、もしくは約50％～約75％の除去；および/または

ii）循環T細胞の約10％～約95％、約30％～約85％、もしくは約50％～約75％の除去；および/または

iii）循環B細胞の約50％～約99％、約75％～約99％、もしくは約75％～約95％の除去

を含む、本発明1063～1065のいずれかのマウスモデル。

[本発明1067]

前記1つまたは複数のリンパ球集団の数が、

血液1μlあたり0.1～1,000個もしくは約0.1個～約1,000個のリンパ球；

血液1μlあたり0.1～1,000個のB細胞；および/または

血液1μlあたり0.1～100個のT細胞

を含む、本発明1063～1066のいずれかのマウスモデル。

[本発明1068]

前記抗原が、マウス細胞上に天然に発現する抗原である、本発明1063～1067のいずれかのマウスモデル。

[本発明1069]

前記抗原が、B細胞抗原であるかもしくはB細胞の表面上に発現し、または前記細胞がマウスB細胞である、本発明1063～1068のいずれかのマウスモデル。

[本発明1070]

前記抗原を発現する細胞が腫瘍細胞である、本発明1068または本発明1069のマウスモデル。

[本発明1071]

前記腫瘍細胞が、前記免疫療法薬の投与前に前記マウスに投与される、本発明1070のマ

ウスモデル。
[本発明1072]
免疫適格マウスを含むマウスモデルであって、該免疫適格マウスが、
1つまたは複数のリンパ球集団の数の、同じ系統の未処置マウスにおける該1つまたは複数のリンパ球集団の平均数と比べた部分的減少；
免疫療法薬であって、抗原に結合しかつ/または抗原を認識し、該免疫適格マウスにとって外来性であり、任意で組み換え型またはキメラである、免疫療法薬；ならびに
該抗原を含む腫瘍細胞であって、任意で該抗原が該腫瘍細胞の表面上に発現する、腫瘍細胞
を含む、マウスモデル。
[本発明1073]
前記腫瘍細胞が、B細胞がん細胞株を含む、本発明1070～1072のいずれかのマウスモデル。
[本発明1074]
前記B細胞がん細胞株が、L1210細胞、38C13細胞、BCL1細胞、A20細胞、4TOO細胞、B6自然発症モデル細胞、CH44細胞、S11細胞、LY-ar細胞、LY-as細胞、Pi-BCL1細胞、38C13 Her2/neu細胞、Myc5-M5細胞、マウスリンパ肉腫細胞株細胞、Bcl2細胞でトランスフェクトされたFL5.12、38C13 CD20+細胞、A20.IIA-GFP/IIA1.6-GFP細胞、および/またはLMycSN-p53ヌル細胞から選択される、本発明1073のマウスモデル。
[本発明1075]
前記B細胞がん細胞株が、A20細胞を含む、本発明1073または本発明1074のマウスモデル。
[本発明1076]
前記免疫療法薬が細胞療法薬を含み、該細胞療法薬が、組み換え受容体を発現する遺伝子改変細胞を含む、本発明1063～1075のいずれかのマウスモデル。
[本発明1077]
前記改変細胞が、前記免疫適格マウスまたは該免疫適格マウスと同じ系統もしくは亜系統のマウスに由来する生物学的試料から得られた細胞を含む、本発明1076のマウスモデル。
[本発明1078]
前記生物学的試料が脾細胞を含む、本発明1077のマウスモデル。
[本発明1079]
前記細胞療法薬が、前記免疫適格マウスのB細胞上に発現するマウス抗原に結合しかつ/または該抗原を認識する組み換え受容体を発現するマウスT細胞を含む、本発明1076～1078のいずれかのマウスモデル。
[本発明1080]
前記組み換え受容体が、T細胞受容体または機能性の非T細胞受容体である、本発明1076～1079のいずれかのマウスモデル。
[本発明1081]
前記組み換え受容体が、キメラ受容体、任意でキメラ抗原受容体（CAR）である、本発明1076～1080のいずれかのマウスモデル。
[本発明1082]
前記組み換え受容体のアミノ酸配列がマウス配列であり；かつ/あるいは
前記キメラ受容体の個々の領域もしくはドメインが、天然のマウスタンパク質の領域もしくはドメインを含み、かつ/またはマウス配列を含み；かつ/あるいは
該キメラ受容体の個々の領域もしくはドメインが、前記マウスに対して免疫原性でない、
本発明1076～1080のいずれかのマウスモデル。
[本発明1083]
前記CARが、前記抗原に特異的に結合する細胞外抗原結合ドメイン、膜貫通領域、およ

び細胞内シグナル伝達領域を含む、本発明1081または本発明1082のマウスモデル。
[本発明1084]
前記抗原結合ドメインが、単鎖断片、任意でscFvであるか、または単鎖断片、任意でscFvを含む、本発明1083のマウスモデル。
[本発明1085]
前記細胞内シグナル伝達領域が、ITAMを含む細胞内シグナル伝達ドメインを含み、任意で、該細胞内シグナル伝達ドメインが、CD3-ゼータ（CD3ζ）鎖、任意でマウスCD3-ゼータ、の細胞内ドメインを含む、本発明1083または本発明1084のマウスモデル。
[本発明1086]
前記細胞内シグナル伝達領域が共刺激シグナル伝達領域をさらに含み、該共刺激シグナル伝達領域が、CD28または4-1BB、任意でマウスCD28またはマウス4-1BB、のシグナル伝達ドメインを任意で含む、本発明1085のマウスモデル。
[本発明1087]
前記抗原が、B細胞成熟抗原（BCMA）、CD19、CD20、CD22、CD24、CD30、および/またはCD38である、本発明1064～1086のいずれかのマウスモデル。
[本発明1088]
前記抗原がCD19である、本発明1063～1087のいずれかのマウスモデル。
[本発明1089]
前記免疫適格マウスが、サイトカイン応答を低減させる変異を含まないか、もしくは該変異を含むように改変されておらず、かつ/またはNLRP12遺伝子内に変異を含まず、該NLRP12遺伝子内の変異が、任意でリシン1034に存在し、任意でK1034Rである、本発明1063～1088のいずれかのマウスモデル。
[本発明1090]
前記免疫適格マウスが、C57BL/6マウスでも、その亜系統でもない、本発明1063～1089のいずれかのマウスモデル。
[本発明1091]
前記免疫適格マウスが、抗原および任意でアジュバントへの曝露後に、同じ抗原を投与された免疫適格C57BL/6マウスと比べて1種または複数種のサイトカインの増加を有し、任意で、該1種または複数種のサイトカインが炎症性サイトカインである、本発明1063～1090のいずれかのマウスモデル。
[本発明1092]
前記免疫適格マウスが、BALB/cマウスまたはその亜系統であり、任意でBALB/cJマウスもしくはBALB/cByJマウスである、本発明1063～1091のいずれかのマウスモデル。
[本発明1093]
前記リンパ球除去剤が化学療法剤を含む、本発明1065～1092のいずれかのマウスモデル。
[本発明1094]
前記化学療法剤が、シクロホスファミドであるか、またはシクロホスファミドを含む、本発明1093のマウスモデル。
[本発明1095]
前記免疫適格マウスが、1つまたは複数の徴候、症状、または転帰を示し、
該1つまたは複数の徴候、症状、または転帰が、毒性と関連し、かつ/あるいは、
炎症の増大、任意で全身性炎症もしくは神経炎症の増大；1種もしくは複数種の分子、任意でサイトカイン、ケモカイン、もしくは増殖因子、任意で炎症性分子、のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化、任意で該分子は血清タンパク質である；任意で組織における、1種もしくは複数種の遺伝子産物の発現もしくはその比の変化、任意で該組織は脳である；血液化学検査値の変化；組織の損傷、任意で脳の損傷；脳浮腫；体重減少；体温低下；および/または行動の変化から選択される、
本発明1063～1094のいずれかのマウスモデル。
[本発明1096]

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、炎症であるか、または炎症と関連し、該炎症が、任意で肝臓、肺、脾臓、または脳の、組織球性・肉芽腫性浸潤を含む、本発明1095のマウスモデル。

[本発明1097]

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、血清中の1種または複数種の分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、該1種または複数種の分子が、サイトカイン、ケモカイン、または増殖因子である、本発明1096のマウスモデル。

[本発明1098]

前記1種または複数種の分子が、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-21、IL-23、IP-10、KC/GRO、IL-16、IL-17A、EPO、IL-30、TNFα、IFNγ、MCP-1、MIP-1a、MIP-1b、GM-CSF、およびアンジオポエチン-2の中から選択される、本発明1097のマウスモデル。

[本発明1099]

前記レベル、量、もしくは発現、またはその比の変化が、血清中のアンジオポエチン-1に対するアンジオポエチン-2の比（Ang2:Ang1比）の変化であるか、または該比の変化を含み、任意で、該比の変化が比の増大である、本発明1095のマウスモデル。

[本発明1100]

前記Ang2:Ang1比が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法または前記免疫療法薬の投与開始前の前記マウスにおけるAng2:Ang1比と比べて、および/または同じ系統の未処置マウスにおけるAng2:Ang1比の平均値と比べて、および/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおけるAng2:Ang1比と比べて、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、少なくとも20倍、少なくとも25倍、少なくとも30倍、少なくとも40倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、少なくとも1,000倍、または少なくとも5,000倍増大する、本発明1099のマウスモデル。

[本発明1101]

前記分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化が、同じ系統の未処置マウスにおける該分子のレベル、量、または発現の平均値と比べたとき、および/または非標的免疫療法薬が投与されたマウスにおける該分子のレベル、量、もしくは発現と比べたときの、レベル、量、または発現の減少を含む、本発明1095のマウスモデル。

[本発明1102]

前記1種または複数種の分子が、IL-9、VEGF、IL-17E/IL-25、IL-15、IL-22、MIP-3a、およびIL-12/IL-23p40の中から選択される、本発明1101のマウスモデル。

[本発明1103]

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、組織における1種または複数種の遺伝子産物の発現またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、任意で該組織は脳である、本発明1095のマウスモデル。

[本発明1104]

前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、RNAシーケンシング（RNA-seq）によって評価される、本発明1095または本発明1103のマウスモデル。

[本発明1105]

前記1種または複数種の遺伝子産物が、サイトカインに対する応答、インターフェロンベータに対する応答、インターフェロンベータに対する細胞応答、抗原プロセッシングおよび抗原提示、細胞の形態形成の調節、サイトカイン刺激に対する細胞応答、自然免疫応答、インターフェロンガンマに対する応答、細胞間結合の構築、血管新生、細胞突起の組織化の調節、神経細胞突起の発達の調節、血管の形態形成、タンパク質修飾の調節、神経伝達物質受容体の活性の調節、細胞形状の調節、細胞の構成要素の大きさの調節、流体剪断応力に対する応答、細胞間結合の組織化、アクチンフィラメントの組織化、エンドサイトーシス、インターフェロンガンマに対する細胞応答、グルタミン酸受容体シグナル伝達経路の調節、リン酸化の調節、ペプチドホルモンに対する応答、細胞の構成要素の生合成

の調節、細胞遊走の正の調節、または上記のもののいずれかの組合せに関連または関与する、本発明1095、1103および1104のいずれかのマウスモデル。

[本発明1106]

前記1種または複数種の遺伝子産物が、ウイルスプロセス、多細胞生物の細胞プロセス、活性酸素種の代謝プロセス、タンパク質修飾プロセスの負の調節、細胞接着の正の調節、共生生物の宿主への付着、細胞-基質間接着、シャペロン媒介性タンパク質フォールディング、ペプチジル-チロシン修飾、走性、他の生物体に対する防御応答、ステロールの生合成プロセス、窒素化合物に対する細胞応答に関連または関与する、本発明1095、1103および1104のいずれかのマウスモデル。

[本発明1107]

前記1種または複数種の遺伝子産物が、免疫応答、血管新生、ステロール代謝プロセス、酸化ストレス、抗酸化防御、一酸化窒素シグナル伝達経路、細胞接着、または上記のもののいずれかの組合せに関連または関与する、本発明1095、1103および1104のいずれかのマウスモデル。

[本発明1108]

前記1種または複数種の遺伝子産物が、Acer2（アルカリセラミダーゼ2）、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Angpt1（アンジオポエチン1）、Angpt14（アンジオポエチン様4）、Angpt2（アンジオポエチン2）、Aox1（アルデヒドオキシダーゼ）、Aqp4（アクアポリン-4）、Atf3（サイクリックAMP依存性転写因子ATF-3）、Bnip3（BCL2/アデノウイルスE1B 19 kDaタンパク質相互作用タンパク質3）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、CD31（PECAM-1）、CD274、CD68、CIITA（クラスIIトランス活性化因子）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CXCL10（IP-10）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、Edn1（エンドセリン-1）、Gbp2（グアニル酸結合タンパク質2）、Gbp4（グアニル酸結合タンパク質4）、Gdp5（グアニル酸結合タンパク質5）、Gdp9（グアニル酸結合タンパク質9）、GM-CSF、Gzmb（グランザイムB）、HIF3a（低酸素誘導性因子3アルファサブユニット）、ICAM-1（細胞間接着分子1）、IL2ra（インターロイキン-2受容体サブユニットアルファ）、IL-4、IL-6、IL-13、Lrg1（ロイシンリッチアルファ-2-糖タンパク質1）、Mgst3（ミクロソームグルタチオンS-トランスフェラーゼ3）、Mmrn2（マルチメリン-2）、Ncf1（好中球細胞質因子1）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子）、Nos3（一酸化窒素合成酵素、内皮）、Pdk4（ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、アイソザイム4）、Pla2g3（グループ3分泌型ホスホリパーゼA2前駆体）、Ptgs2（プロスタグランジンG/H合成酵素2）、Pxdn（ペルオキシダシンホモログ）、Scara3（スカベンジャー受容体クラスAメンバー3）、Sele（E-セレクチン）、Selp（P-セレクチン）、IL2ra、IL-13、セルピン1、Sult1a1（スルホトランスフェラーゼ1A1）、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tgtp1（T細胞特異的グアニンヌクレオチド三リン酸結合タンパク質1）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、TNF（腫瘍壊死因子）、VCAM-1（血管細胞接着タンパク質1）、Vwf（フォン・ヴィレブランド因子）またはXdh（キサンチンデヒドロゲナーゼ）の中から選択される、本発明1095および1103～1107のいずれかのマウスモデル。

[本発明1109]

前記1種または複数種の遺伝子産物が、Adipoq（アディポネクチン）、Aif1（同種異系移植片炎症性因子1）、Aqp4（アクアポリン-4）、Ccl2（C-Cモチーフケモカイン2）、CD68、Edn1（エンドセリン-1）、セルピン1、Tgfb1（トランスフォーミング増殖因子ベータ-1）、Tgfb2（トランスフォーミング増殖因子ベータ2）、Tgfb3（トランスフォーミング増殖因子ベータ3）、Tlr2（Toll様受容体2）、Tlr4（toll様受容体4）、IL2ra、IL-13、Gzmb（グランザイムB）、TNF、CXCL10（IP-10）、CCL2（MCP-1、C-Cモチーフケモカイン2）、CXCL11（I-TAC、C-X-Cモチーフケモカイン11）、CXCL1（KC、増殖調節アルファタンパク質）、CCL4（MIP-1b、C-Cモチーフケモカイン4）、NLRC5（クラスIトランス活性化因子

）またはCIITA（クラスIIトランス活性化因子）の中から選択される、本発明1095および1103～1108のいずれかのマウスモデル。

[本発明1110]

前記1種または複数種の遺伝子産物が、Gbp4、Gbp5、Gbp2、Gbp8、Angpt2、Angptl4、Hif3a、Lrg1、Mmrn2、Xdh、Acer2、Atf3、Pdk4、Pla2g3、Sult1a1、CD274（PD-L1）、Tgtp1、Vwf、Ncf1、Aox1、Bnip3、Pxdn、Scara3、Mgst3、Ptgs2、Nos3、VCAM-1、ICAM-1、E-セレクチン、P-セレクチン、またはCD31の中から選択される、本発明1095および1103～1109のいずれかのマウスモデル。

[本発明1111]

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、血液化学検査値の変化であるか、または血液化学検査値の変化と関連し、該血液化学検査値の変化が、血清グルコース、血清アルブミン、総血清タンパク質、および/または血清カルシウムレベルの減少を含む、本発明1095のマウスモデル。

[本発明1112]

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、組織損傷であるか、または組織損傷と関連し、任意で該組織損傷が、組織の組織球性・肉芽腫性浸潤、壊死、血管損傷、および/または血管漏出を含む、本発明1095のマウスモデル。

[本発明1113]

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、行動の変化であるか、または行動の変化と関連し、任意で該行動の変化が、食事量の減少、水分摂取量の減少、グルーミングの減少、および/または歩行活動の減少を含む、本発明1095のマウスモデル。

[本発明1114]

毒性が脳組織損傷を含む、本発明1095～1113のいずれかのマウスモデル。

[本発明1115]

前記脳組織損傷が出血を含む、本発明1114のマウスモデル。

[本発明1116]

本発明1001～1062のいずれかの方法によって作成されたマウスまたは本発明1063～1115のいずれかのマウスモデルから得られる、組織試料。

[本発明1117]

前記組織試料が、血液、血清、脳組織、肝臓組織、肺組織、腎臓組織、および/もしくは脾臓組織であるか、またはそれらを含む、本発明1116の組織。

[本発明1118]

前記組織試料が脳組織であるか、または脳組織を含む、本発明1116または本発明1117の組織。

[本発明1119]

以下の工程を含む、薬剤の1つまたは複数の効果を特定および/または評価する方法：

i）リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および免疫療法薬を免疫適格マウスに投与して、毒性、および/または毒性アウトカムもしくは副作用と関連するかもしくはそれを示す1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を生じさせる工程；

ii）試験薬剤を、任意で該試験薬剤の試験投与レジメンまたは頻度で、該免疫適格マウスに投与する工程；ならびに

iii）該マウスにおける該毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を評価する工程。

[本発明1120]

前記試験薬剤が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与の開始または前記免疫療法薬の投与の開始の前、該投与の開始の後、もしくは該投与の開始と並行して、および/または該投与の開始と同時に、投与される、本発明1119の方法。

[本発明1121]

前記試験薬剤が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法の投与の開始の前また

は前記免疫療法薬の投与の開始の前に投与される、本発明1120の方法。
[本発明1122]
iv）前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を対照マウスと比較する工程であって、該対照マウスが、前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および前記免疫療法薬を投与されているが前記試験薬剤を投与されておらず、該対照マウスが免疫適格である、工程
をさらに含む、本発明1119～1121のいずれかの方法。
[本発明1123]
以下の工程を含む、薬剤の1つまたは複数の効果を特定および/または評価する方法：
i）試験薬剤を、任意で該試験薬剤の試験投与レジメンまたは頻度で、免疫適格マウスに投与する工程であって、該免疫適格マウスが、リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および免疫療法薬を以前に投与されており、該免疫適格マウスが、毒性、および/または毒性アウトカムもしくは副作用と関連するかもしくはそれを示す1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を示す、工程；ならびに
ii）該マウスにおける該毒性および/または該1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を評価する工程。
[本発明1124]
前記免疫適格マウスが、本発明1001～1062のいずれかの方法によって作成されたマウス、または本発明1063～1115のいずれかのマウスモデルである、本発明1119～1123のいずれかの方法。
[本発明1125]
iii）前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を、対照マウスと比較する工程であって、該対照マウスが、前記リンパ球除去剤またはリンパ球除去療法および前記免疫療法薬を投与されているが前記試験薬剤を投与されておらず、該対照マウスが免疫適格である、工程
をさらに含む、本発明1123または本発明1124の方法。
[本発明1126]
前記試験薬剤が、前記リンパ球除去剤もしくはリンパ球除去療法および/または前記免疫療法薬の投与の後に投与される、本発明1119～1125のいずれかの方法。
[本発明1127]
前記試験薬剤の試験投与レジメンが、該試験薬剤の特定もしくは所定の投与量もしくは投与濃度および/または該薬剤の投与頻度が前記マウスにおける毒性および/または1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を変化させるかどうかを評価するためのものである、本発明1119～1126のいずれかの方法。
[本発明1128]
前記試験薬剤が、小分子、小有機化合物、ペプチド、ポリペプチド、抗体もしくはその抗原結合断片、非ペプチド化合物、合成化合物、発酵産物、細胞抽出物、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、RNAi、siRNA、shRNA、多価siRNA、miRNA、および/またはウイルスを含む、本発明1119～1127のいずれかの方法。
[本発明1129]
前記試験薬剤、任意で前記試験投与レジメンでの該試験薬剤が、前記毒性および/または前記徴候、症状、もしくは転帰を軽快させるための候補である、本発明1119～1128のいずれかの方法。
[本発明1130]
前記試験薬剤の存在下、任意で前記試験投与レジメンでの該試験薬剤の存在下で、前記毒性および/または前記徴候、症状、もしくは転帰が変化する、任意で低減されることが、比較によって示される場合、該試験薬剤が、前記免疫療法薬に対する毒性を軽快させるための薬剤として同定されるか、または該免疫療法薬に対する毒性を軽快させる可能性が高いかもしくは軽快させると予測される、本発明1119～1129のいずれかの方法。
[本発明1131]

前記試験薬剤、任意で前記試験投与レジメンでの該試験薬剤が、前記細胞療法薬と組み合わせて使用するための薬剤であり、任意で、該薬剤が、該細胞療法薬の活性、有効性、生存、および/または持続を改善するためのものであるか、または改善する可能性が高いか、または改善する候補である、本発明1119～1128のいずれかの方法。

[本発明1132]

前記試験薬剤の存在下、任意で前記試験投与レジメンでの該試験薬剤の存在下で、前記毒性および/または前記徴候、症状、もしくは転帰が変化する、任意で増大することが、比較によって示される場合、該試験薬剤または試験投与レジメンが、前記免疫療法薬に対する毒性を悪化させるものとして同定されるか、または該免疫療法薬に対する毒性を悪化させる可能性が高いかもしくは悪化させると予測される、本発明1119～1128および1131のいずれかの方法。

[本発明1133]

前記毒性が以下を含み、かつ/または前記毒性と関連する1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が以下から選択される、本発明1119～1132のいずれかの方法：

炎症の増大、任意で全身性炎症もしくは神経炎症の増大；1種もしくは複数種の分子、任意でサイトカイン、ケモカイン、もしくは増殖因子、任意で炎症性分子、のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化、任意で該分子は血清タンパク質である；任意で組織における、1種もしくは複数種の遺伝子産物の発現もしくはその比の変化、任意で該組織は脳である；血液化学検査値の変化；組織の損傷、任意で脳の損傷；脳浮腫；体重減少；体温低下；および/または行動の変化。

[本発明1134]

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、炎症であるかまたは炎症と関連し、該炎症が、任意で肝臓、肺、脾臓、または脳の、組織球性・肉芽腫性浸潤を含む、本発明1119～1133のいずれかの方法。

[本発明1135]

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、血清中の1種または複数種の分子のレベル、量、もしくは発現、またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、該1種または複数種の分子が、サイトカイン、ケモカイン、または増殖因子である、本発明1119～1134のいずれかの方法。

[本発明1136]

前記1種または複数種の分子が、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、IL-21、IL-23、IP-10、KC/GRO、IL-16、IL-17A、EPO、IL-30、TNFa、IFNγ、MCP-1、MIP-1a、MIP-1b、GM-CSF、およびアンジオポエチン-2の中から選択される、本発明1135の方法。

[本発明1137]

前記1種または複数種の分子が、IL-9、VEGF、IL-17E/IL-25、IL-15、IL-22、MIP-3a、およびIL-12/IL-23p40の中から選択される、本発明1135の方法。

[本発明1138]

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、組織における1種または複数種の遺伝子産物の発現またはその比の変化であるか、あるいは該変化と関連し、任意で該組織は脳である、本発明1119～1134のいずれかの方法。

[本発明1139]

前記ポリヌクレオチドがRNAであり、任意で、該RNAがメッセンジャーRNA（mRNA）である、本発明1128の方法。

[本発明1140]

前記1種または複数種の遺伝子産物が、サイトカインに対する応答、インターフェロンベータに対する応答、インターフェロンベータに対する細胞応答、抗原プロセッシングおよび抗原提示、細胞の形態形成の調節、サイトカイン刺激に対する細胞応答、自然免疫応答、インターフェロンガンマに対する応答、細胞間結合の構築、血管新生、細胞突起の組織化の調節、神経細胞突起の発達の調節、血管の形態形成、タンパク質修飾の調節、神経伝達物質受容体の活性の調節、細胞形状の調節、細胞の構成要素の大きさの調節、流体剪

断応力に対する応答、細胞間結合の組織化、アクチンフィラメントの組織化、エンドサイトーシス、インターフェロンガンマに対する細胞応答、グルタミン酸受容体シグナル伝達経路の調節、リン酸化の調節、ペプチドホルモンに対する応答、細胞の構成要素の生合成の調節、細胞遊走の正の調節、または上記のもののいずれかの組合せに関連または関与する、本発明1133または本発明1138の方法。

[本発明1141]

前記1種または複数種の遺伝子産物が、免疫応答、血管新生、ステロール代謝プロセス、酸化ストレス、抗酸化防御、一酸化窒素シグナル伝達経路、細胞接着、または上記のもののいずれかの組合せに関連または関与する、本発明1133、1138および1140のいずれかの方法。

[本発明1142]

前記1種または複数種の遺伝子産物が、Gbp4、Gbp5、Gbp2、Gbp8、Angpt2、Angptl4、Hif3a、Lrg1、Mmrn2、Xdh、Acer2、Atf3、Pdk4、Pla2g3、Sult1a1、CD274（PD-L1）、Tgtp1、Vwf、Ncf1、Aox1、Bnip3、Pxdn、Scara3、Mgst3、Ptgs2、Nos3、VCAM-1、ICAM-1、E-セレクチン、P-セレクチン、またはCD31の中から選択される、本発明1133、1138、1140および1141のいずれかの方法。

[本発明1143]

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、血液化学検査値の変化であるか、または血液化学検査値の変化と関連し、該血液化学検査値の変化が、血清グルコース、血清アルブミン、総血清タンパク質、および/または血清カルシウムレベルの減少を含む、本発明1119～1142のいずれかの方法。

[本発明1144]

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、組織損傷であるか、または組織損傷と関連し、任意で該組織損傷が、組織の組織球性・肉芽腫性浸潤、壊死、血管損傷、および/または血管漏出を含む、本発明1119～1142のいずれかの方法。

[本発明1145]

前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰が、行動の変化であるか、または行動の変化と関連し、任意で該行動の変化が、食事量の減少、水分摂取量の減少、グルーミングの減少、および/または歩行活動の減少を含む、本発明1119～1142のいずれかの方法。

[本発明1146]

前記マウスにおける前記毒性および/または前記1つもしくは複数の徴候、症状、もしくは転帰を評価する工程が、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、ノザンブロッティング、サザンブロッティング、マイクロアレイ、シーケンシング手技、イムノアッセイ、フローサイトメトリー、組織化学検査、体重のモニタリング、体温のモニタリング、ならびに/または身体、表現型、および/もしくは行動の変化もしくは特徴の観察によって調べられる、本発明1119～1145のいずれかの方法。

[本発明1147]

前記1種もしくは複数種の遺伝子産物またはその一部分の発現が、RNAシーケンシング（RNA-seq）によって評価される、本発明1119～1146のいずれかの方法。