

(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2019-536793

(P2019-536793A)

(43) 公表日 令和1年12月19日 (2019. 12. 19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/18 (2015. 01)	A 6 1 K 35/18 Z	4 B 0 6 5
A 6 1 K 39/395 (2006. 01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 5
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 K 39/395 D	4 C 0 8 7
C 1 2 N 5/10 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
C 1 2 N 5/078 (2010. 01)	C 1 2 N 5/10 Z N A	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 108 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-529525 (P2019-529525)	(71) 出願人	516147420
(86) (22) 出願日	平成29年12月1日 (2017. 12. 1)		ルビウス セラビューティクス, インコ
(85) 翻訳文提出日	令和1年5月31日 (2019. 5. 31)		ーボレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/064299		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
(87) 国際公開番号	W02018/102740		1 3 9, ケンブリッジ, ビニー スト
(87) 国際公開日	平成30年6月7日 (2018. 6. 7)		リート 3 9 9
(31) 優先権主張番号	62/429, 275	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成28年12月2日 (2016. 12. 2)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 固形腫瘍に浸透させるための細胞系に関連する組成物および方法

(57) 【要約】

本開示は、例えば固形腫瘍などのがんを治療する、組成物および方法を提供する。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば赤血球系細胞の固形腫瘍への浸透を促進するポリペプチドなどの外因性ポリペプチドを発現する、赤血球系細胞を含んでなる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

複数の除核赤血球系細胞を含んでなる製剤の有効量を対象の血流に投与するステップを含んでなる、例えば結合剤などの薬剤を対象の血管外部位に送達する方法であって、前記複数の各細胞が、その表面上に、例えば腫瘍抗原などの前記血管外部位に存在する抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる、外因性ポリペプチドを含んでなり、それによって例えば結合剤などの薬剤を前記血管外部位に送達する、方法。

【請求項 2】

複数の除核赤血球系細胞を含んでなる製剤を対象に（例えば対象の血流に）投与するステップを含んでなる、例えば難治性または再発性などの耐性のあるがんを有する対象を治療する方法であって、前記複数の各細胞が、その表面上に、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを前記がんを治療するのに十分な量で含んでなり、それによって前記がんを治療する、方法。

10

【請求項 3】

複数の除核赤血球系細胞を含んでなる製剤を対象の血流に投与するステップを含んでなる、対象の血管化固形腫瘍を治療する方法であって、複数の各細胞が、その表面上に、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを前記血管化固形腫瘍を治療するのに十分な量で含んでなり、それによって前記血管化固形腫瘍を治療する、方法。

20

【請求項 4】

前記外因性ポリペプチドが、膜貫通ドメインおよび抗体を含んでなる、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記抗体が s c F v である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記抗体が抗 C D 2 0 抗体であり、前記腫瘍抗原が C D 2 0 である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記抗体が抗 P D - L 1 抗体であり、前記腫瘍抗原が P D - L 1 である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 8】

前記外因性ポリペプチドが、 10^4 、 10^5 、または 10^6 を超えるコピー数で存在する、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記赤血球系細胞が第 2 の外因性ポリペプチドをさらに含んでなる、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記がんが機能的カスパーゼアポトーシス経路を欠いている、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 11】

前記がんが表 8 の変異を含んでなる、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記がんが表 1 の抗体治療薬に対して耐性である、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記複数の除核赤血球系細胞が、（a）腫瘍サイズの減少、（b）腫瘍増殖速度の低下、（c）腫瘍細胞死の増加、（d）腫瘍進行の減少、（e）転移数の減少、（f）転移率の低下、（g）腫瘍再発の減少、（h）対象の生存率の増加、（i）対象の無増悪生存期間の延長の 1 つ（またはそれ以上、例えば 2 つ以上、3 つ以上、4 つ以上）をもたらすの

50

に有効な量および時間で投与される、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記複数の除核赤血球系細胞が、例えば B 細胞などの標的がん細胞に、例えばカスパーゼ非依存性アポトーシスおよび／またはカスパーゼ依存性アポトーシスなどのアポトーシスをもたらすのに有効な量および時間で投与される、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記抗体が抗 CD 2 0 抗体であり、前記複数の除核赤血球系細胞が前記がん細胞の表面上の CD 2 0 の超架橋を誘導する、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

(i) 前記腫瘍に内在する外因性タンパク質を発現する前記除核赤血球系細胞と、(i i) 前記対象の血流中の外因性タンパク質を発現する前記除核赤血球系細胞の数との比率が、例えば前記腫瘍内の赤血球系細胞蓄積のピーク時に 1 : 1 を超える、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7】

(i) 外因性タンパク質を発現する前記除核赤血球系細胞と、(i i) 前記腫瘍内の内在性赤血球系細胞との比率が少なくとも 2 : 1 である、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記腫瘍に存在する例えば抗体などの結合剤の量が、例えば遊離抗体などの、例えば赤血球系細胞に会合していない抗体などの、その他の点では類似した結合剤の量よりも少なくとも 2 倍多い、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9】

外因性タンパク質を発現する前記除核赤血球系細胞の前記腫瘍内の持続性が、前記結合剤を欠くその他の点では類似した除核赤血球系細胞と比較して少なくとも 2 倍増加している、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記対象がヒト対象である、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、その内容全体が参照により本明細書に援用される、2016 年 12 月 2 日に
出願された米国特許出願第 62 / 429, 275 号明細書の優先権を主張する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

赤血球は、例えば、毒性代謝物を分解するための、または生体異物を不活性化するための、および他の生物医学的用途における、薬物送達系としての使用が検討されている。

【0 0 0 3】

配列表

本出願は、その内容全体が参照により援用される、ASCII 形式で電子的に提出された配列表を含む。2017 年 12 月 1 日に作成された前記 ASCII コピーは、R2081-7018WO-SL. txt と命名され、サイズは 220, 057 バイトである。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 4】

本発明は、例えばがん細胞を滅殺することによって、および／またはがんに対する免疫応答を刺激することによって、がんを治療するための細胞系を含む。固形腫瘍の治療における一課題は、治療薬、特に細胞療法のような大型の薬剤が、時に腫瘍塊に浸透できないことである。本開示は、とりわけ、結合剤を含んでなる赤血球系細胞が血管系に送達され

10

20

30

40

50

得て、次に血管系外に出て固形腫瘍に蓄積することを示す。本開示はまた、抗がん剤（例えば抗体）を含んでなる赤血球系細胞が、抗体単独に耐性のあるがんを治療し得ることも示す。したがって、本開示は、例えば固形腫瘍に浸透させるための細胞系に関連する、組成物および方法を提供する。

【0005】

いくつかの実施形態では、細胞系は、標的化機能、がん細胞殺滅機能、免疫チェックポイント阻害、および／または同時刺激を有する、1つまたは複数の外因性ポリペプチドを発現する赤血球系細胞に参与する。

【0006】

本開示は、いくつかの態様では、複数の赤血球系細胞（例えば本明細書に記載の赤血球系細胞）を含んでなる製剤を対象に投与するステップを含んでなる、がん（例えば本明細書に記載のがん）を有する対象を治療する方法を提供し、各赤血球系細胞は、抗がん剤（例えば本明細書に記載の抗がん剤）を含んでなる。抗がん剤は、腫瘍部分に結合する薬剤（例えばポリペプチド、例えば細胞表面腫瘍部分に結合する抗体）および／または例えば免疫賦活性サイトカイン、腫瘍飢餓酵素（例えばアスパラギナーゼ、メチオニンγリアーゼ、またはセリンデヒドロゲナーゼ）、細胞傷害性小分子、放射性核種、化学療法薬、毒素、小分子、タンパク質治療薬、がんワクチン、チェックポイントモジュレーター、アポトーシス促進剤、補体依存細胞傷害性（CDC）刺激因子、またはその断片もしくは変異型などの抗腫瘍効果を有する薬剤であってもよい。いくつかの実施形態では、免疫賦活性サイトカインは、1型サイトカインまたは2型サイトカイン、またはその断片もしくは変異型である。いくつかの実施形態では、1つの薬剤が、腫瘍結合活性および抗腫瘍効果の双方を有し得る。いくつかの実施形態では、複数の各赤血球系細胞は、腫瘍結合剤と、抗腫瘍効果を有する異なる薬剤とを有し、薬剤は別々でありまたは連結していてもよく、例えば別々の薬剤（例えば分離ポリペプチド）または例えば融合体などの連結配列）として発現される。

【0007】

本開示は、いくつかの態様では、例えば赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）などの複数の細胞を含んでなる製剤を対象に（例えば対象の血流に）投与するステップを含んでなる、例えば難治性または再発性などの耐性のあるがんを有する対象を治療する方法を提供し、複数の各細胞は、その表面上に、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドをがんを治療するのに十分な量で含んでなり、それによってがんを治療する。

【0008】

本開示は、いくつかの態様では、例えば赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）などの複数の細胞を含んでなる製剤を対象に（例えば対象の血流に）投与するステップを含んでなる、例えば結合剤などの薬剤を、例えば対象の難治性または再発性がんなどの耐性のある細胞に送達する方法を提供し、複数の各細胞は、その表面上に、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを含んでなり、それによって作用因子を耐性のあるがんの細胞に送達する。

【0009】

本開示はまた、いくつかの態様では、例えば赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）などの複数の細胞を含んでなる製剤を対象に（例えば対象の血流に）投与するステップを含んでなる、未治療耐性がんを有する対象を治療する方法も提供し、複数の各細胞は、その表面上に、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドをがんを治療するのに十分な量で含んでなり、それによってがんを治療する。

【0010】

本開示はまた、いくつかの態様では、例えば赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）

10

20

30

40

50

などの複数の細胞を含んでなる製剤を対象に（例えば対象の血流に）投与するステップを含んでなる、例えば結合剤などの薬剤を対象の未治療耐性がんの細胞に送達する方法も提供し、

複数の各細胞は、その表面上に、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを含んでなり、それによって薬剤を未治療耐性がんの細胞に送達する。

【0011】

本開示はまた、いくつかの態様では、例えば赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）などの複数の細胞を含んでなる製剤を対象に（例えば対象の血流に）投与するステップを含んでなる、例えば構成的プロモーターの制御下にある細胞周期遺伝子位置の転座などの発がん性変異を含んでなるがんを有する対象を治療する方法も提供し、

複数の各細胞は、その表面上に、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドをがんを治療するのに十分な量で含んでなり、それによって薬剤を未治療耐性がんの細胞に送達する。

【0012】

本開示はまた、いくつかの態様では、例えば赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）などの複数の細胞を含んでなる製剤を対象に（例えば対象の血流に）投与するステップを含んでなる、例えば結合剤などの薬剤を例えば構成的プロモーターの制御下にある細胞周期遺伝子位置の転座などの発がん性変異を含んでなる対象のがん細胞に送達する方法も提供し、

複数の各細胞は、その表面上に、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを含んでなり、それによって薬剤をがんの細胞に送達する。

【0013】

本開示はまた、いくつかの態様では、膜貫通ドメインと腫瘍抗原に結合する結合ドメインと（例えば結合ドメインが抗CD20抗体ドメインである）を含んでなる、融合タンパク質を含んでなる、例えば赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）などの細胞製剤を対象に投与するステップを含んでなる、B細胞がんを有する対象を治療する方法、または薬剤を対象のがん性B細胞に送達する方法も提供し、対象は表1から選択される抗体、例えば抗CD20抗体に対する耐性を生じており、

a) 操作された赤血球系細胞外面上の融合タンパク質の数は、 10^4 を超え、例えば 2×10^4 、 3×10^4 、 4×10^4 、 5×10^4 、 6×10^4 、 7×10^4 、 8×10^4 、 9×10^4 を超え、または 10^5 を超え、例えば 2×10^5 、 3×10^5 、 4×10^5 、 5×10^5 、 6×10^5 、 7×10^5 、 8×10^5 、 9×10^5 、 1×10^6 、 2×10^6 、 5×10^6 、または 1×10^7 を超え（および任意選択的に最大 1×10^7 または 1×10^8 ）、または約 $1 \times 10^4 - 3 \times 10^4$ 、 $1 \times 10^4 - 5 \times 10^4$ 、 $1 \times 10^4 - 7 \times 10^4$ 、 $1 \times 10^4 - 9 \times 10^4$ であり、または

b) 操作された赤血球系細胞の外面上の融合タンパク質の数は、または腫瘍抗原の結合ドメイン親和性は、

i) 例えばB細胞などの標的がん細胞の表面のCD20分子などの、例えば表1の抗原などの、例えば本明細書に記載の抗原などの腫瘍抗原のクラスター形成、

ii) 例えばB細胞などの標的がん細胞の表面のCD20などの、例えば表1の抗原などの、例えば本明細書に記載の抗原などの腫瘍抗原の超クラスター形成、

iii) 例えばB細胞などの標的がん細胞の表面のCD20などの、例えば表1の抗原などの、例えば本明細書に記載の抗原などの腫瘍抗原の架橋、

iv) 例えばB細胞などの標的がん細胞の表面のCD20などの、例えば表1の抗原などの、例えば本明細書に記載の抗原などの腫瘍抗原の超架橋、

v) 例えばB細胞などの標的がん細胞の例えばカスパーゼ非依存性アポトーシスおよび/またはカスパーゼ依存性アポトーシスなどのアポトーシス、

vi) 例えばB細胞、またはそれらの組み合わせなどの標的がん細胞における、Srcファミリーチロシンキナーゼの活性化、Fas分子のクラスター形成、BCL2の阻害また

10

20

30

40

50

は下方制御、および／または B C L x 1 の阻害または下方制御を誘導するのに十分であり、それによって対象を治療し、または薬剤をがん性 B 細胞に送達する。

【0014】

本開示はまた、いくつかの態様では、膜貫通ドメインと、腫瘍抗原に結合する結合ドメインとを含んでなる融合タンパク質を含んでなる、例えば赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）などの細胞も提供し（例えば結合ドメインが抗 C D 2 0 抗体ドメインまたは抗 P D - L 1 抗体ドメインである）、

a) 赤血球系細胞外面上の融合タンパク質の数は、 10^4 を超え、例えば 2×10^4 、 3×10^4 、 4×10^4 、 5×10^4 、 6×10^4 、 7×10^4 、 8×10^4 、 9×10^4 を超え、または 10^5 を超え、例えば 2×10^5 、 3×10^5 、 4×10^5 、 5×10^5 、 6×10^5 、 7×10^5 、 8×10^5 、 9×10^5 、 1×10^6 、 2×10^6 、 5×10^6 、または 1×10^7 を超え（および任意選択的に最大 1×10^7 または 1×10^8 ）、または約 $1 \times 10^4 \sim 3 \times 10^4$ 、 $1 \times 10^4 \sim 5 \times 10^4$ 、 $1 \times 10^4 \sim 7 \times 10^4$ 、 $1 \times 10^4 \sim 9 \times 10^4$ であり、または

b) 赤血球系細胞の外面上の融合タンパク質の数は、または腫瘍抗原の結合ドメイン親和性は、

i) 例えば B 細胞などの標的がん細胞の表面の C D 2 0 分子などの、例えば表 1 の抗原などの、例えば本明細書に記載の抗原などの腫瘍抗原のクラスター形性、

i i) 例えば B 細胞などの標的がん細胞の表面の C D 2 0 などの、例えば表 1 の抗原などの、例えば本明細書に記載の抗原などの腫瘍抗原の超クラスター形成、

i i i) 例えば B 細胞などの標的がん細胞の表面の C D 2 0 などの、例えば表 1 の抗原などの、例えば本明細書に記載の抗原などの腫瘍抗原の架橋、

i v) 例えば B 細胞などの標的がん細胞の表面の C D 2 0 などの、例えば表 1 の抗原などの、例えば本明細書に記載の抗原などの腫瘍抗原の超架橋、

v) 例えば B 細胞などの標的がん細胞の例えばカスパーゼ非依存性アポトーシスおよび／またはカスパーゼ依存性アポトーシスなどのアポトーシス、

v i) 例えば B 細胞、またはそれらの組み合わせなどの標的がん細胞における、S r c ファミリーチロシンキナーゼの活性化、F a s 分子のクラスター形性、B C L 2 の阻害または下方制御、および／または B C L x 1 の阻害または下方制御を誘導するのに十分である。

【0015】

本開示はまた、特定の態様では、例えば赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）などの複数の細胞を含んでなる製剤を対象の血流に投与するステップを含んでなる、対象において血管化固形腫瘍を治療する方法も提供し、

複数の各細胞は、その表面上に、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを血管化固形腫瘍を治療するのに十分な量で含んでなり、それによって血管化固形腫瘍を治療する。

【0016】

本開示はまた、いくつかの態様では、例えば赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）などの複数の細胞を含んでなる製剤を対象の血流に投与するステップを含んでなる、例えば結合剤などの薬剤を対象の血管化固形腫瘍の細胞に送達する方法も提供し、複数の各細胞は、その表面上に、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを結合剤を血管化固形腫瘍の腫瘍細胞に送達するのに十分な量で含んでなり、それによって例えば結合剤などの薬剤を血管化固形腫瘍の腫瘍細胞に送達する。

【0017】

本開示はまた、いくつかの態様では、例えば赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）などの複数の細胞を含んでなる製剤を対象の血流に投与するステップを含んでなる、例えば対象の固形腫瘍において抗がん抗体などの抗がん剤を富化する方法、または対象の固形

腫瘍を治療する方法も提供し、

複数の各細胞は、抗がん剤を固形腫瘍を治療するのに十分な量で含んでなり、任意選択的に、抗がん剤は、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを含んでなり、それによって抗がん剤を富化し、または固形腫瘍を治療する。

【0018】

本開示はまた、いくつかの態様では、例えば赤血球系細胞などの複数の細胞を含んでなる製剤を対象の血流に投与するステップを含んでなる、例えば対象の固形腫瘍において抗がん抗体などの抗がん剤を富化する方法、または対象の固形腫瘍を治療する方法も提供し、

複数の各細胞は、抗がん剤を固形腫瘍治療するのに十分な量で含んでなり、

抗がん剤は、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを含んでなり、

それによって抗がん剤を富化し、または固形腫瘍を治療する。

【0019】

本開示、特定の態様では、例えば赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）などの複数の細胞を含んでなる製剤の有効量を対象の血流に投与するステップを含んでなる、赤血球系細胞を対象の血管外部位に送達する方法をさらに提供し、

複数の各細胞は、その表面上に、例えば腫瘍抗原などの血管外部位に存在する抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる、外因性ポリペプチドを含んでなり、

それによって赤血球系細胞を血管外部位に送達する。

【0020】

本開示は、特定の態様では、例えば赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）などの複数の細胞を含んでなる製剤の有効量を対象の血流に投与するステップを含んでなる、例えば結合剤などの薬剤を対象の血管外部位に送達する方法をさらに提供し、

複数の各細胞は、その表面上に、例えば腫瘍抗原などの血管外部位に存在する抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを含んでなり、

それによって例えば結合剤などの薬剤を血管外部位に送達する。

【0021】

本開示はまた、いくつかの態様では、例えば赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）などの複数の細胞を含んでなる製剤を対象の血流に投与するステップを含んでなる、例えば対象の前血管化固形腫瘍などの非血管化固形腫瘍を治療する方法も提供し、

複数の各細胞は、その表面上に、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを非血管化固形腫瘍を治療するのに十分な量で含んでなり、

それによって前血管化固形腫瘍を治療する。

【0022】

本開示はまた、いくつかの態様では、例えば赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）などの複数の細胞を含んでなる製剤を対象の血流に投与するステップを含んでなる、例えば結合剤などの薬剤を例えば対象の前血管化固形腫瘍などの非血管化固形腫瘍の細胞に送達する方法も提供し、

複数の各細胞は、その表面上に、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを結合剤を非血管化固形腫瘍の腫瘍細胞に送達するのに十分な量で含んでなり、

それによって薬剤を非血管化固形腫瘍の腫瘍細胞に送達する。

【0023】

本開示はまた、いくつかの態様では、例えば赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）などの複数の細胞を含んでなる製剤を対象に（例えば対象の血流に）投与するステップを含んでなる、がんを有する対象を治療する方法も提供し、

複数の各細胞は、その表面上に、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを含んでなり、

赤血球系細胞の表面の結合因子密度は、結合剤が腫瘍細胞抗原と結合すると、腫瘍抗原が

10

20

30

40

50

脂質ラフト中に蓄積し、抗腫瘍細胞抗原の分布が、腫瘍細胞におけるシグナル伝達を変化させるのに十分に攪乱され、がん細胞の表面の腫瘍抗原密度が顕著に変化し、抗アポトーシス経路（例えばBCL2および／またはBCLx1経路）が抑制され、がん細胞のアポトーシス経路が誘導され、がん細胞の壊死性経路が誘導され、またはがん細胞の膜特性が有意に変化し、またはそれらの組み合わせが生じるのに十分であり、それによってがんを治療する、方法。

【0024】

本開示はまた、いくつかの態様では、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを含んでなる赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）などの細胞も提供し、

赤血球系細胞の表面の結合因子密度は、結合剤が腫瘍細胞抗原と結合すると、腫瘍抗原が脂質ラフト中に蓄積し、抗腫瘍細胞抗原の分布が、腫瘍細胞におけるシグナル伝達を変化させるのに十分に攪乱され、がん細胞の表面の腫瘍抗原密度が顕著に変化し、抗アポトーシス経路（例えばBCL2および／またはBCLx1経路）が抑制され、がん細胞のアポトーシス経路が誘導され、がん細胞の壊死性経路が誘導され、またはがん細胞の膜特性が有意に変化し、またはそれらの組み合わせが生じるのに十分である。

【0025】

本開示はまた、いくつかの態様では、例えばその表面上に、例えば腫瘍浸潤性リンパ球上で発現される免疫チェックポイント分子などの免疫チェックポイント分子（例えばPD1）に、機能的に結合する免疫チェックポイントリガンド（例えばPD-L1）の能力を妨害する部分を含んでなる、赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）を対象に（例えば対象の血流に）投与するステップを含んでなる、例えば対象の血管化腫瘍などの腫瘍を治療する方法も提供し、

その部分が融合タンパク質として発現される場合、

i) 赤血球系細胞表面の融合タンパク質の少なくとも50、60、70、80、90、95、または99%は、同一配列を有し、

ii) 融合タンパク質の少なくとも50、60、70、80、90、95、または99%は、同一膜貫通領域であり、

iii) 融合タンパク質は完全長内因性膜タンパク質を含まず、例えば完全長内因性膜タンパク質のセグメントを含んでなり、このセグメントは、完全長内因性膜タンパク質の少なくとも1、2、3、4、5、10、20、50、100、200、または500個のアミノ酸を欠き；

iv) 融合タンパク質の少なくとも50、60、70、80、90、95、または99%は、1、2、3、4、5、10、20、または50個のアミノ酸を超えて互いに異ならず、

v) その部分は、LPXTGなどのソルターゼ転移シグネチャ（すなわち、ソルターゼ反応によって生成され得る配列）を欠いており、

vi) その部分は、1、2、3、4、または5つ未満の配列が異なる融合ポリペプチド上に存在し；

vii) その部分は、単一の融合ポリペプチド上に存在し；

viii) 融合タンパク質は、内因性膜貫通タンパク質と部分との接合部にGly-Glyを含有せず；または

ix) 融合タンパク質はGly-Glyを含有せず、または細胞外領域にGly-Glyを含有せず、膜貫通部分の1、2、3、4、5、10、20、50、または100個のアミノ酸内の細胞外領域にGly-Glyを含有せず；またはそれらの組み合わせであり、それによって腫瘍を治療する。

【0026】

本開示はまた、いくつかの態様では、例えばその表面上に、例えば腫瘍浸潤性リンパ球上で発現される免疫チェックポイント分子などの免疫チェックポイント分子（例えばPD1）と機能的に結合する、免疫チェックポイントリガンド（例えばPD-L1）の能力を

10

20

30

40

50

妨害する部分を含んでなる赤血球系細胞も提供し、
その部分が融合タンパク質として発現される場合、

i) 赤血球系細胞表面の融合タンパク質の少なくとも50、60、70、80、90、95、または99%は、同一配列を有し、

ii) 融合タンパク質の少なくとも50、60、70、80、90、95、または99%は、同一膜貫通領域であり、

iii) 融合タンパク質は完全長内因性膜タンパク質を含まず、例えば完全長内因性膜タンパク質のセグメントを含んでなり、このセグメントは、完全長内因性膜タンパク質の少なくとも1、2、3、4、5、10、20、50、100、200、または500個のアミノ酸を欠き；

iv) 融合タンパク質の少なくとも50、60、70、80、90、95、または99%は、1、2、3、4、5、10、20、または50個のアミノ酸を超えて互いに異ならず、

v) その部分は、ソルターゼ転移シグネチャを欠いており、

vi) その部分は、1、2、3、4、または5未満の配列が異なる融合ポリペプチド上に存在し；

vii) その部分は、単一の融合ポリペプチド上に存在し；

viii) 融合タンパク質は、内因性膜貫通タンパク質と部分との接合部にGly-Glyを含有せず；または

ix) 融合タンパク質はGly-Glyを含有せず、または細胞外領域にGly-Glyを含有せず、膜貫通部分の1、2、3、4、5、10、20、50、または100個のアミノ酸内の細胞外領域にGly-Glyを含有せず、またはそれらの組み合わせである。

【0027】

本開示はまた、いくつかの態様では、例えばその表面上に、例えば共刺激分子、例えば4-1BBまたはその断片などの刺激性分子を含んでなる赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）を対象に（例えば対象の血流に）投与するステップを含んでなる、例えば対象の血管化腫瘍などの腫瘍を治療する方法も提供し、

例えば共刺激分子などの刺激分子のレベル、または例えば共刺激分子などの刺激分子の免疫細胞（例えばT細胞）上の結合パートナーに対する親和性は、免疫細胞増殖を誘導し、サイトカイン（例えばIL2またはIFN-γ）の分泌を増加させ、例えば腫瘍浸潤リンパ球および／またはT細胞などの免疫細胞における、活性化誘導性細胞死を減少させるのに十分であり、

その部分が融合タンパク質として発現される場合、

i) 赤血球系細胞表面の融合タンパク質の少なくとも50、60、70、80、90、95、または99%は、同一配列を有し、

ii) 融合タンパク質の少なくとも50、60、70、80、90、95、または99%は、同一膜貫通領域であり、

iii) 融合タンパク質は完全長内因性膜タンパク質を含まず、例えば完全長内因性膜タンパク質のセグメントを含んでなり、このセグメントは、完全長内因性膜タンパク質の少なくとも1、2、3、4、5、10、20、50、100、200、または500個のアミノ酸を欠き；

iv) 融合タンパク質の少なくとも50、60、70、80、90、95、または99%は、1、2、3、4、5、10、20、または50個のアミノ酸を超えて互いに異ならず、

v) その部分は、ソルターゼ転移シグネチャを欠いており、

vi) その部分は、1、2、3、4、または5未満の配列が異なる融合ポリペプチド上に存在し；

vii) その部分は、単一の融合ポリペプチド上に存在し；

viii) 融合タンパク質は、内因性膜貫通タンパク質と部分との接合部にGly-Glyを含有せず；または

10

20

30

40

50

i x) 融合タンパク質はG l y－G l yを含有せず、または融合タンパク質はG l y－G l yを含有せず、または細胞外領域にG l y－G l yを含有せず、膜貫通部分の1、2、3、4、5、10、20、50、または100個のアミノ酸内の細胞外領域にG l y－G l yを含有せず；またはそれらの組み合わせであり、それによって腫瘍を治療する。

【0028】

本開示はまた、いくつかの態様では、例えばその表面上に、例えば共刺激分子、例えば4－1 B B Lまたはその断片などの刺激性分子を含んでなる赤血球系細胞も提供し、例えば共刺激分子などの刺激分子のレベル、または例えば共刺激分子などの刺激分子の免疫細胞（例えばT細胞）上の結合パートナーに対する親和性は、免疫細胞増殖を誘導し、サイトカイン（例えばI L 2またはI F N－γ）の分泌を増加させ、例えば腫瘍浸潤リンパ球および／またはT細胞などの免疫細胞における、活性化誘導性細胞死を減少させるのに十分であり、

その部分が融合タンパク質として発現される場合、

i) 赤血球系細胞表面の融合タンパク質の少なくとも50、60、70、80、90、95、または99%は、同一配列を有し、

i i) 融合タンパク質の少なくとも50、60、70、80、90、95、または99%は、同一膜貫通領域であり、

i i i) 融合タンパク質は完全長内因性膜タンパク質を含まず、例えば完全長内因性膜タンパク質のセグメントを含んでなり、このセグメントは、完全長内因性膜タンパク質の少なくとも1、2、3、4、5、10、20、50、100、200、または500個のアミノ酸を欠き；

i v) 融合タンパク質の少なくとも50、60、70、80、90、95、または99%は、1、2、3、4、5、10、20、または50個のアミノ酸を超えて互いに異ならず、

v) その部分は、ソルターゼ転移シグネチャを欠いており、

v i) その部分は、1、2、3、4、または5つ未満の配列が異なる融合ポリペプチド上に存在し；

v i i) その部分は、単一の融合ポリペプチド上に存在し；

v i i i) 融合タンパク質は、内因性膜貫通タンパク質と部分との接合部にG l y－G l yを含有せず；

i x) 融合タンパク質はG l y－G l yを含有せず、または融合タンパク質はG l y－G l yを含有せず、または細胞外領域にG l y－G l yを含有せず、膜貫通部分の1、2、3、4、5、10、20、50、または100個のアミノ酸内の細胞外領域にG l y－G l yを含有せず；またはそれらの組み合わせである。

【0029】

本開示はまた、いくつかの態様では、例えば赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）などの複数の細胞を含んでなる製剤を対象に（例えば対象の血流に）投与するステップを含んでなる、例えば対象のT細胞などの免疫エフェクター細胞を刺激する方法も提供する。

複数の各細胞は、その表面上に、免疫エフェクター細胞を刺激するのに十分な量で、共刺激分子（例えば4－1 B B－L、O X 4 0－L、G I T R－L、またはI C O S－L）を含んでなる、外因性ポリペプチドを含んでなり、それによって免疫エフェクター細胞を刺激する。

【0030】

本開示はまた、いくつかの態様では、例えば赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）などの複数の細胞を含んでなる製剤を対象に（例えば対象の血流に）投与するステップを含んでなる、例えば固形腫瘍などのがんを検出する方法も提供し、複数の各細胞は、その表面上に、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを含んでなり、

10

20

30

40

50

複数の各細胞はまた、（例えば細胞内部の細胞表面上に）、例えば放射性核種、フルオロフォア、生物発光剤、またはMR I造影剤などの生体内画像化によって検出可能な標識も含んでなり；

例えばMR Iまたは放射線学的検出によって標識を検出し、それによってがんを検出する。

【0031】

本開示はまた、いくつかの態様では、その表面上に、例えば腫瘍細胞抗原に対する抗体などの結合剤を含んでなる、外因性ポリペプチド、および例えば放射性核種、フルオロフォア、生物発光剤、またはMR I造影剤などの生体内画像化によって検出可能な標識（例えば細胞内部の細胞表面上の）を含んでなる赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）も提供する。

10

【0032】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載の赤血球系細胞を提供するステップを含んでなる、抗がん剤を送達し、提示または発現させる方法を提供する。

【0033】

いくつかの態様では、本開示は、赤血球系細胞前駆体を外因性ポリペプチドをコードする1つまたは複数の核酸と接触させること、および除核の発生を可能にする条件に細胞を置くことを提供する、本明細書に記載の赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞）を製造する方法を提供する。

【0034】

いくつかの態様では、本開示は、例えば本明細書に記載の複数の赤血球系細胞（例えば除核赤血球系細胞など）を例えば少なくとも 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、または 10^{12} 個含んでなる、例えば薬品などの調製品を提供する。

20

【0035】

以下の実施形態は、本明細書のあらゆる態様、例えば上記のあらゆる組成物および方法に適用され得る。

【0036】

いくつかの実施形態では、薬剤は、治療薬（例えば抗がん剤）または診断薬（例えば生体内画像化によって検出可能な標識）である。いくつかの実施形態では、薬剤は、T細胞の活性化、刺激、または増殖を促進する。いくつかの実施形態では、薬剤は、がん細胞の増殖または生存を阻害する。いくつかの実施形態では、薬剤は、本明細書に記載の薬剤の2つ以上の特徴を有する。

30

【0037】

いくつかの実施形態では、例えば赤血球系細胞などの細胞は、自己由来である。いくつかの実施形態では、細胞は同種異系である。

【0038】

いくつかの実施形態では、細胞系は、（a）腫瘍サイズの減少、（b）腫瘍増殖速度の低下、（c）腫瘍細胞死の増加、（d）腫瘍進行の減少、（e）転移数の減少、（f）転移率の低下、（g）腫瘍再発の減少、（h）対象の生存率の増加、（i）対象の無増悪生存期間の延長の1つ（または1つ以上、例えば2つ以上、3つ以上、4つ以上）をもたらすのに有効な量および時間で投与される。

40

【0039】

いくつかの実施形態では、腫瘍は非転移性である。いくつかの実施形態では、腫瘍は転移性である。いくつかの実施形態では、腫瘍は血管化および非転移性である。いくつかの実施形態では、腫瘍は1つまたは複数の腫瘍血管を含んでなる。いくつかの実施形態では、腫瘍（例えば血管化腫瘍）は、VEGFまたはbFGFを分泌する。いくつかの実施形態では、腫瘍（例えば非血管化腫瘍）はVEGFまたはbFGFを産生しない。いくつかの実施形態では、腫瘍（例えば非血管化腫瘍）は、PGKなどの抗VEGF酵素を産生する。いくつかの実施形態では、腫瘍（例えば血管化腫瘍）、PGKなどの抗VEGF酵素を産生しない。いくつかの実施形態では、腫瘍は壊死性領域を含んでなる。いくつかの実

50

施形態では、腫瘍は血管新生促進因子を発現する。

【0040】

いくつかの実施形態では、がんは、例えばCD19、CD20、CD30、CD33、CD52、EGFR、GD2、HER2/neu、またはVEGFなどの本明細書の1つまたは複数の腫瘍抗原、またはそれらの組み合わせを発現する。

【0041】

いくつかの実施形態では、がんは表1のがんであり、がん抗原は表1のがん抗原である。いくつかの実施形態では、がんは表3のがんである。いくつかの実施形態では、がんは機能的カスパーゼアポトーシス経路を欠いている。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は表3の固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は原発性腫瘍または転移性腫瘍病変である。いくつかの実施形態では、原発性腫瘍の部位は知られている。いくつかの実施形態では、がんは原発不明がん以外である。

【0042】

いくつかの実施形態では、投与後に、赤血球系細胞は、腫瘍の血管外領域、腫瘍の非壊死性領域、または腫瘍の間質性領域に内在しまたは持続する。いくつかの実施形態では、腫瘍内に持続する赤血球系細胞は、腫瘍内に少なくとも3、6、または12時間または1、2、3、4、5、6、7、14、21、または28日間（例えば最大14または28日間）にわたり内在する。

【0043】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞の表面の結合剤の量は十分であり、またはその標的に対する結合剤の結合親和性は十分であり、または赤血球系細胞は十分な量で対象に投与され、

a) 腫瘍内の（または1、2、5、10、20、50、100、200、500、または1000mm³の腫瘍領域中の）腫瘍細胞に対する赤血球系細胞の比率は、少なくとも約100:1、50:1、20:1、10:1、5:1、2:1、1:1、1:2、1:5、1:10、1:20、1:50、または1:100（例えば最大約100:1または10:1）であり；

b) 腫瘍内の内在性赤血球系細胞に対する赤血球系細胞の比率は、少なくとも2:1、5:1、10:1、20:1、50:1、100:1、1,000:1、または10,000:1（例えば最大100:1、1,000:1または10,000:1）であり；

c) 例えばCD20などのがん細胞表面タンパク質の超架橋を誘導し；

d) 対象の血流中の赤血球系細胞数に対する腫瘍内に内在する赤血球系細胞の比率は、例えば細胞の投与の少なくとも1時間または12時間または1日、3日、5日、または7日後に、または腫瘍内の赤血球系細胞蓄積ピーク時に、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、10:1、20:1、または100:1を超え（任意選択的に最大10:1または100:1）；

e) 例えば腫瘍内に（または1、2、5、10、20、50、100、200、500、または1000mm³の腫瘍領域中に）内在する抗体などの結合剤の量は、例えば遊離抗体などの赤血球系細胞に会合していない抗体などのその他の点では類似した結合剤の量よりも、少なくとも2、3、4、5、10、20、50、または100倍大きく（および、任意選択的に最大10または100倍大きく）；

f) 例えば結合剤を欠く類似赤血球系細胞などの参照と比較して、腫瘍内の赤血球系細胞の持続性を（例えば少なくとも2、3、4、5、10、20、50、100、200、または500倍）高め；

g) 腫瘍または1、2、5、10、20、50、100、200、500、または1000mm³の腫瘍領域中の赤血球系細胞の濃度は、腫瘍外区画と比較して富化され、例えば細胞の投与の少なくとも1時間または12時間または1日、3日、5日、または7日後に、または腫瘍内の赤血球系細胞蓄積ピーク時に；対象中の赤血球系細胞の少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、90、または95%（および任意選択的に最大95%または99%）は、腫瘍内に見られ、赤血球系細胞の30、20、10、

10

20

30

40

50

9、8、7、6、5、4、3、2、または1%未満は、例えば肝臓などの第2の区画内に見られ；

h) 腫瘍の血管系隣接領域（例えば1、2、5、10、20、50、100、200、500、または1000 mm³の領域）中の赤血球系細胞の濃度は、腫瘍の血管系遠位領域（例えば1、2、5、10、20、50、100、200、500、または1000 mm³領域）と比較して富化され、例えば細胞の投与の少なくとも1時間または12時間または1日、3日、5日、または7日後に、または腫瘍内の赤血球系細胞の蓄積ピーク時に、対象の赤血球系細胞の少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、90、または95%（および任意選択的に最大95%または99%）は、血管系隣接領域に見られ、赤血球系細胞の30、20、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または1%未満、または検出不能量は、血管系遠位領域に見られ；任意選択的に、血管隣接領域は血管の0.1、0.2、0.5、1、2、3、4、または5 cm以内（例えば最高5 cm）であり、腫瘍の血管遠位領域は血管よりも2、3、4、5、または10 cm遠く；

j) 循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は輸液反応、重度の粘膜皮膚反応、B型肝炎ウイルス再活性化、または進行性多巣性白質脳症、またはそれらの組み合わせを経験せず；

k) 赤血球系細胞は、対象に投与された後に、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12ヶ月間（および任意選択的に最大6、9または12ヶ月間）にわたり、腫瘍部位に存在しおよび／または活性であり；または

l) がん細胞は、赤血球系細胞の存在下において、赤血球系細胞またはそれらの任意の組み合わせを含まない同一量の同一結合剤の存在下におけるがん細胞よりも高い速度で、細胞死（例えばADCCまたはアポトーシス、例えばカスパーゼ非依存性アポトーシス）を被る。

【0044】

いくつかの実施形態では、循環中の表面上に結合剤を含んでなる赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、例えば赤血球系細胞に会合していない抗体などの遊離結合剤に関連する副作用を経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がCD20に結合する場合、例えば結合剤がリツキシマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、輸液反応、重度の皮膚粘膜反応、B型肝炎ウイルス再活性化、または進行性多巣性白質脳症、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がCD52に結合する場合、例えば結合剤がアレムツズマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、血球減少症、輸液反応、感染症、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がHER2/neuに結合する場合、例えば結合剤がアドオトラスツズマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、肝毒性、肝不全、左心室の駆出率低下、または胚胎児毒性、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がHER2/neuに結合する場合、例えば結合剤がトラスツズマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は心筋症、輸液反応、肺毒性、または胚胎児毒性、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がEGFRに結合する場合、例えば結合剤がニモツズマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、筋痛、傾眠、見当識障害、血尿症、および肝機能酵素の増加、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がEGFRに結合する場合、例えば結合剤がセツキシマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、輸液反応または心肺停止、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がVEGFに結合する場合、例えば結合剤がベバシズマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく

、その結果、患者は、胃腸穿孔、手術と創傷治癒の合併症、出血、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がC D 3 3に結合する場合、例えば結合剤がゲムツズマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、アナフィラキシー、輸液反応、肺事象、肝毒性、またはそれらの組み合わせなどの過敏性反応を経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がC D 2 0に結合する場合、例えば結合剤がイブリツモマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、深刻な輸液反応、（例えば長期のおよび／または重度の）血球減少症、または重度の皮膚および皮膚粘膜反応、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がC D 2 0に結合する場合、例えば結合剤がトシツモマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、深刻なアレルギー反応または（例えば長期のおよび／または重度の）血球減少症、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がE G F Rに結合する場合、例えば結合剤がパニツマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、皮膚科毒性を経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がC D 2 0に結合する場合、例えば結合剤がオフアツムマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、B型肝炎ウイルス再活性化または進行性多巣性白質脳症、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がC T L A - 4に結合する場合、例えば結合剤がイピリムマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、免疫介在性の有害反応（例えば小腸結腸炎、肝炎、皮膚炎、神経障害、または内分泌障害）またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がC D 3 0に結合する場合、例えば結合剤がブレンツキシマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、進行性多巣性白質脳症、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がH e r 2に結合する場合、例えば結合剤がベルツズマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、左心室の機能不全または胚胎児毒性、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がC D 2 0に結合する場合、例えば結合剤がオビヌツズマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、B型肝炎ウイルス再活性化または進行性多巣性白質脳症、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がP D - 1に結合する場合、例えば結合剤がニボルマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、免疫介在性事象（例えば間質性肺炎、大腸炎、肝炎、内分泌障害、腎炎および腎機能不全、皮膚有害反応、または脳炎）、輸液反応、同種異系H S C Tの合併症、または胚胎児毒性、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がP D - 1に結合する場合、例えば結合剤がペンブロリズマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、免疫介在性の有害反応（例えば大腸炎、肝炎、下垂体炎、腎炎、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症）または胚胎児毒性、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がP D G F - R α に結合する場合、例えば結合剤がオララツマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、輸液関連反応物または胚胎児毒性、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がP D - L 1に結合する場合、例えば結合剤がアテゾリズマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、免疫関連有害反応（例えば間質性肺炎、肝炎、大腸炎、内分泌障害、筋無力症候群、重症筋無力症、ギラン・バレーまたは髄膜脳炎、脾臓炎）、

眼球炎症性毒性、感染症、輸液反応、または胚胎児毒性、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がS L A M F 7に結合する場合、例えば結合剤がエロツズマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、輸液反応、感染症、第2の原発性悪性腫瘍、肝毒性（h H e p a t o t o x i c i t y）、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がE G F Rに結合する場合、例えば結合剤がネシツムマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、心肺停止、低マグネシウム血症、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤を結合する場合C D 3 8、例えば結合剤がダラツムマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、輸液反応、好中球減少症、または血小板減少症、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がV E G F R 2に結合する場合、例えば結合剤がラムシルマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、出血、動脈血栓塞栓性、高血圧、輸液関連、穿孔、肝硬変を有する患者における臨床的悪化、後部白質脳症症候群、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がG D 2に結合する場合、例えば結合剤がジヌツキシマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、輸液反応または神経障害、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がC D 1 9およびC D 3に結合する場合、例えば結合剤がブリナツモマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、サイトカイン放出症候群または神経学的毒性、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がI L - 6に結合する場合、例えば結合剤がシルツキシマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、輸液関連反応または胃腸穿孔、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がR A N Kリガンドに結合する場合、例えば結合剤がデノスマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、感染症、皮膚科反応、顎の骨壊死、または骨代謝回転の抑制、またはそれらの組み合わせを経験しない。いくつかの実施形態では（例えば結合剤がE p C A MおよびC D 3に結合する場合、例えば結合剤がカツマキソマブまたはその断片もしくは変異型を含んでなる場合）、循環中の赤血球系細胞の数は十分に少なく、その結果、患者は、腹痛、発熱、疲労、または悪心／嘔吐、またはそれらの組み合わせを経験しない。

【0045】

いくつかの実施形態では、少なくとも約 1×10^{10} 、 2×10^{10} 、 5×10^{10} 、 1×10^{11} 、 2×10^{11} 、 5×10^{11} 、（例えば最大 1×10^{12} ）個の赤血球系細胞が対象に投与される。

【0046】

いくつかの実施形態では、結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドは、膜貫通ドメインをさらに含んでなる。いくつかの実施形態では、結合剤は、抗体、抗体フラグメント、一本鎖抗体、s c F v、またはナノボディである。いくつかの実施形態では、結合剤は、抗C D 2 0抗体または抗P L - L 1抗体を含んでなる。

【0047】

いくつかの実施形態では、結合剤は、抗C D 2 0抗体以外、リツキシマブ以外、またはがん幹細胞抗原（例えばC D 4 4、C D 4 7、M E T、E p C a m、H e r 2、E G F R、またはC D 1 9）に対する抗体以外である。いくつかの実施形態では、結合剤は、C D 1 3 3、C D 3、C D、C D 1 6、C D 1 9、C D 2 0、C D 5 6、C D 4 4、C D 2 4、またはC D 1 3 3に対する抗体以外である。

【0048】

いくつかの実施形態では、腫瘍細胞抗原は、膜リンタンパク質などの膜タンパク質である。

【0049】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、その他の点では類似した遺伝子操作されていない赤血球系細胞よりも大きな親和性で、非壊死性腫瘍細胞に結合し、またはそれと会合し、例えば少なくとも2、5、10、20、50、または100倍（および任意選択的に最大10倍または100倍）低いK_dを有する。

【0050】

いくつかの実施形態では、結合剤は、標的化活性を有し（例えば結合剤を欠くその他の点では類似した赤血球系細胞より高いレベルで、腫瘍における赤血球系細胞の蓄積を引き起こす）、抗がん活性を有する（例えば末処置がんと比較して、がん細胞死を引き起こし、または腫瘍増殖を遅延させる）。いくつかの実施形態では、結合剤は標的化活性を有し、抗がん活性を有しない。

【0051】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗がん剤は、免疫賦活性サイトカイン、腫瘍飢餓酵素（例えばアスパラギナーゼ、メチオニンγリアーゼ、またはセリンデヒドロゲナーゼ）、細胞傷害性小分子、放射性核種、化学療法薬、毒素、小分子、タンパク質治療薬、チェックポイントモジュレーター、またはアポトーシス促進剤、またはその断片もしくは変異型の1つまたは複数を含んでなる。いくつかの実施形態では、免疫賦活性サイトカインは、1型サイトカインまたは2型サイトカイン、またはその断片もしくは変異型である。いくつかの実施形態では、免疫賦活性サイトカインは、IL-2またはIL-12、またはその断片もしくは変異型である。

【0052】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、第2の薬剤をさらに含んでなる。いくつかの実施形態では、第2の薬剤は、抗がん剤（例えば第2の抗がん剤）および／または第2の外因性ポリペプチドである、いくつかの実施形態では、第2の薬剤は、放射性核種、化学療法薬、毒素、小分子、またはタンパク質治療薬を含んでなる。いくつかの実施形態では、第2の外因性ポリペプチドは、チェックポイントモジュレーター、アポトーシス促進剤、または腫瘍飢餓酵素（例えばアスパラギナーゼ）を含んでなる。いくつかの実施形態では、第2の薬剤は免疫機能を促進し、例えば第2の薬剤は、炎症促進性サイトカインまたは免疫チェックポイント分子阻害剤を含んでなる。

【0053】

いくつかの実施形態では、第2の薬剤は、赤血球系細胞を含んでなる場合、赤血球系細胞を含まないその他の点では類似した第2の薬剤の同一量と比較して、安全性の改善または副作用の低減を示す。

【0054】

いくつかの実施形態では、結合剤または第2の薬剤は、がん細胞に対する免疫細胞活性を増加させ、がんに向けて免疫細胞を動員し、免疫細胞活性化を増加させ、免疫チェックポイント阻害に対する免疫細胞耐性を増加させ、またはそれらの組み合わせを引き起こす。いくつかの実施形態では、結合剤または第2の薬剤は、アポトーシスを増加させる。いくつかの実施形態では、結合剤または第2の薬剤は、例えばカルシウムレベルを増加させるなど、例えば特定のイオンのレベルを増加させまたは減少させるなど、がん細胞内のイオンレベルを調節する。いくつかの実施形態では、結合剤または第2の薬剤は、腫瘍細胞内のカルシウムチャネル活性を調節する。

【0055】

いくつかの実施形態では、耐性のあるがんは、例えば表1の抗体治療薬などの抗体治療薬に対して耐性がある。いくつかの実施形態では、耐性のあるがんは、小分子薬物に対して耐性がある。いくつかの実施形態では、小分子薬物は、例えば本明細書に記載の化学療法薬などの化学療法薬である。いくつかの実施形態では、例えば耐性のある対象に関する実施形態では、対象は表1の抗体による治療に応答できなかった。いくつかの実施形態で

は、対象は表1の抗体に対して未治療である。いくつかの実施形態では、抗体は、例えばリツキシマブなどの抗CD20抗体である。いくつかの実施形態では、抗体ドメインは、表1の標的に結合する。いくつかの実施形態では、抗体ドメインは、例えばKabataまたはChothiaの定義を使用して、表2からのCDRまたはVRを含んでなる。

【0056】

いくつかの実施形態では、本明細書の方法（例えば耐性のあるがんを治療する方法）は、膜貫通ドメインと抗体ドメインとを含んでなる融合タンパク質を含んでなる赤血球系細胞製剤を対象に投与するステップを含んでなり、抗体ドメインは腫瘍抗原に結合する。いくつかの実施形態では、がんは、その抗原に結合する抗体に対して耐性になっている。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞を構成する抗体ドメインは、がんがそれに対して耐性である抗体治療薬と比較して、同一CDRを有し、または1、2、3、4、または5個以下の変異により異なるCDRを有し、例えば患者はその抗体治療薬による治療後に再発する。

10

【0057】

いくつかの実施形態では、例えば耐性のある対象に関する実施形態では、患者は抗がん抗体治療薬に対する内因性抗体を含んでなり、例えば患者は、HAMMA（ヒト抗マウス抗体）を含んでなる。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞による治療後、患者は治療前レベルの抗薬物抗体と比較して、例えばHAMMAなどの抗薬物抗体レベルの低減を示す。いくつかの実施形態では、例えば患者は、損なわれたカスパーゼ依存性アポトーシス経路を有し、例えば誘導型または実行型カスパーゼなどのカスパーゼに変異を有する。いくつかの実施形態では、変異は、カスパーゼ2、カスパーゼ8、カスパーゼ9、カスパーゼ10、カスパーゼ3、カスパーゼ6、またはカスパーゼ7にある。いくつかの実施形態では、がん細胞の少なくとも1サブセットは、例えばCD20または表1の標的などの抗がん抗体治療薬によって結合されるタンパク質に影響を及ぼす変異（例えば欠失）を有しない。

20

【0058】

いくつかの実施形態では、例えば発がん性変異を有するがんを治療することを伴う実施形態では、方法は、がんが変異を有するという知識を得ることを含む。いくつかの実施形態では、がんは、例えば表8から選択される変異などの第2の発がん性変異を含んでなる。

30

【0059】

いくつかの実施形態では、外因性ポリペプチド（例えば共刺激分子）のレベル、または免疫細胞（例えばT細胞）上の結合パートナーに対する外因性ポリペプチドの親和性は、免疫細胞増殖を誘導するのに十分である。

【0060】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、0.3%、0.35%、0.4%、0.45%、または0.5%のNaClで、50%未満の細胞溶解の浸透圧脆弱性を有する。いくつかの実施形態では、除核赤血球系細胞は、例えば網状赤血球などの野生型の未処理赤血球系細胞とほぼ同じ直径または体積を有する。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%を超え、または10%を超える胎児ヘモグロビンを含んでなる。いくつかの実施形態では、除核赤血球系細胞は、その細胞膜の細胞表面側の単分子層上に、野生型の未処理赤血球系細胞とほぼ同じホスファチジルセリン含有量を有する。

40

【0061】

いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、グリコフォリンA（GPA）、グリコフォリンB、グリコフォリンC、グリコフォリンD、kel1、バンド3、アクアポリン1、glut1、kid抗原タンパク質、またはアカゲザル抗原の膜貫通部分を含んでなる。

【0062】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント調節を伴う実施形態では、その部分は

50

表 4 の抗体、表 4 の抗原に結合する抗体である。いくつかの実施形態では、その部分（例えば PD-L1 に結合する部分）は、抗 PD-L1 抗体、または PD1 の細胞外断片である。いくつかの実施形態では、その部分は、免疫チェックポイントリガンド（例えば PD-L1）に結合する。

【0063】

いくつかの実施形態では、本明細書の組成物または方法は、例えば外因性ポリペプチドを含んでなる複数の赤血球系細胞と共に混合された、外因性ポリペプチドを欠く赤血球系細胞集団を投与するステップを含んでなる。いくつかの実施形態では、組成物または方法は、100%未満の効率で形質移入または形質導入された細胞集団を投与するステップを含んでなる。

10

【0064】

いくつかの実施形態では、例えば共刺激分子が関与する実施形態では、赤血球系細胞は、例えば結合部分を含んでなる外因性ポリペプチドなどの標的化部分をさらに含んでなる。いくつかの実施形態では、結合部分は、例えば T 細胞または NK 細胞などの免疫エフェクター細胞上の抗原に結合する。いくつかの実施形態では、結合部分は、腫瘍細胞上にあるまたは腫瘍微小環境内に存在する、抗原に結合する。いくつかの実施形態では、共刺激分子は、4-1BB-L、OX40-L、GITR-L、または ICOS-L である。

【0065】

いくつかの実施形態では、刺激性分子は、例えば T 細胞などの免疫エフェクター細胞を刺激する分子である。いくつかの実施形態では、刺激性分子は、一次刺激剤または共刺激分子である。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、共刺激分子および一次刺激剤を含んでなる。その他の実施形態では、赤血球系は、共刺激分子を含んでなり、一次刺激剤を含まない。いくつかの実施形態では、赤血球系は、共刺激分子を含んでなり、外因性一次刺激剤を含まない。

20

【0066】

いくつかの実施形態では、例えば耐性のある対象に関与する実施形態では、操作された赤血球系細胞の外面上の融合タンパク質の数、または腫瘍抗原に対する結合ドメインの親和性は、例は B 細胞などの標的細胞に対する赤血球系細胞の結合を誘導するのに十分である。

【0067】

いくつかの実施形態では、投与は全身的または局所的である。いくつかの実施形態では、投与は、例えば静脈内投与、例えば静脈内点滴などの血流への投与である。いくつかの実施形態では、投与は腫瘍への投与である。

30

【0068】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞はその表面上に、
 i) 第 1 の共刺激分子（例えば本明細書に記載の共刺激分子、例えば表 5 の共刺激分子）と、
 ii) 第 2 の共刺激分子（例えば表 5 の共刺激分子）と、
 iii) 任意選択的に、第 3 のまたはそれ以上の共刺激分子（例えば表 5 の共刺激分子）と、
 iv) 任意選択的に、腫瘍抗原に結合する標的化部分と
 を含んでなる。

40

【0069】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞はその表面上に、
 i) 第 1 の免疫チェックポイント分子に結合する第 1 の薬剤（例えば本明細書に記載の免疫チェックポイント分子に結合する薬剤、例えば表 4 の免疫チェックポイント分子に結合する薬剤、例えば表 4 の抗体またはその他の結合因子）と、
 ii) 第 2 の免疫チェックポイント分子に結合する第 2 の薬剤（例えば表 4 の抗体またはその他の結合因子などの表 4 の免疫チェックポイント分子に結合する薬剤）と、
 iii) 任意選択的に、免疫チェックポイント分子（例えば表 4 の免疫チェックポイント

50

分子)に結合する第3のまたはそれ以上の薬剤と、
 i v) 任意選択的に、腫瘍抗原に結合する標的化部分と
 を含んでなる。

【0070】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞はその表面上に、
 i) 共刺激分子(例えば本明細書に記載の共刺激分子、例えば表5の共刺激分子、例えば4-1BBL)と、
 i i) 免疫チェックポイント分子に結合する薬剤(例えば本明細書に記載の免疫チェックポイント分子に結合する薬剤、例えば表4の免疫チェックポイント分子に結合する薬剤、例えば表4の抗体またはその他の結合因子、例えば抗PD-L1)と、
 i i i) 任意選択的に、腫瘍抗原に結合する標的化部分と
 を含んでなる。

10

【0071】

いくつかの実施形態では、例えば生体内画像化のための赤血球系細胞が関与する実施形態では、赤血球系細胞は、例えば11C、13N、15O、18F、64Cu、62Cu、124I、76Br、82Rb、89Zr、および68GaなどのPET同位体を含んでなる標識を含んでなる。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、例えばルシフェラーゼなどの生物発光剤を含んでなる標識を含んでなる。

【0072】

いくつかの実施形態では、外因性ポリペプチドは、除核赤血球系細胞によって保持されない1つまたは複数の外因性核酸によってコードされる。

20

【0073】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、例えば実施例5のアッセイなどのPBMC増殖アッセイにより、例えば赤血球系細胞を欠くサンプルと比較して、例えばCD4+T細胞、CD8+T細胞、またはCD4+T細胞およびCD8+T細胞の双方の増殖などのT細胞増殖を、例えば少なくとも約2、3、4、5、6、7、8、または10倍促進する。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、例えば5日間などの同一時間にわたり、CD8+T細胞の増殖をCD4+T細胞よりも例えば少なくとも2倍または3倍の増加など、より強力に促進する。いくつかの実施形態では、アッセイ開始時の赤血球系細胞とPBMCの比率は約1:1である。

30

【0074】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、例えば実施例5のアッセイなどのフローサイトメトリーアッセイにより、T細胞サンプルにおける、例えばIFN γ 、TNFaまたはIFN γ およびTNFaの双方の分泌などのサイトカイン分泌を促進する。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、外因性タンパク質を欠くその他の点では類似した赤血球系細胞で処理されたその他の点では類似した細胞サンプルと比較して、例えば少なくとも2、3、4、または5倍の増加などのサイトカイン分泌の増加を促進する。いくつかの実施形態では、サイトカイン分泌の増加は、少なくとも部分的にはサイトカイン分泌細胞(例えばCD4+T細胞、CD8+T細胞、またはCD4+T細胞およびCD8+T細胞の双方)の増殖の増加に起因する。

40

【0075】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞(例えば抗PD-L1抗体を発現する赤血球系細胞)を使用して、PD-L1を発現するがんが治療される。いくつかの実施形態では、がん細胞は、例えば腫瘍細胞中のPD-L1発現を増加させるのに十分な量で、例えば内在性IFN- γ などのIFN- γ に曝露される。いくつかの実施形態では、腫瘍は、細胞当たり、少なくとも100,000、125,000、150,000、200,000、250,000、300,000、350,000、または400,000個のPD-L1のコピーを発現する。

【0076】

関連する態様では、本開示は、

50

(a) 腫瘍細胞が細胞当たり、例えば100, 000、125, 000、150, 000、200, 000、250, 000、300, 000、350, 000、または400, 000の1つなどの参照値よりも多いPD-L1ポリペプチド数を有するかどうかなどの、腫瘍上のPD-L1発現の存在またはレベルに関する情報を(直接的または間接的に)取得するステップと、

(b) (a)に対応して、例えばその表面上に抗PD-L1抗体などの抗PD-L1結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを含んでなる除核赤血球系細胞などの本明細書に記載の複数の除核赤血球系細胞を含んでなる、治療法または治療薬投与を選択するステップとを含んでなる方法を提供する。

【0077】

本明細書に記載の細胞系は、細胞系の一部ではない別の(1つまたは複数の)抗増殖性、抗新生物性または抗腫瘍性の薬物または治療と組み合わせて使用されてもよい。このような薬物または治療としては、例えば、細胞毒性薬(例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、コルチコステロイド)などの化学療法薬；チロシンキナーゼ阻害剤およびプロテアソーム阻害剤などのがん増殖遮断薬；T細胞療法(例えば、CAR-T細胞療法)(例えば、PMID: 26611350を参照されたい)、ナチュラルキラー(NK)細胞免疫調節(例えば、PMID: 26697006を参照されたい)；およびがんワクチン(PMID: 26579225)；L-アスパラギナーゼおよびボルテゾミブ(Velcade(登録商標))などのその他の化学薬品が挙げられる。例えば、ホルモン感受性がんのために、ホルモン療法(または抗ホルモン療法)が使用され得る。

【0078】

本明細書に記載の細胞系は、外科手術、放射線療法、または寒冷療法などのがんのための非薬物治療と組み合わせて使用されてもよい。場合によっては、本発明の治療方法は、2つまたはそれ以上のその他の治療法または薬物と組み合わされた本明細書に記載の細胞系を含んでもよく、例えば、乳がんは、外科手術または放射線療法と組み合わせた本明細書に記載の細胞系と、化学療法カクテルまたは生物学的製剤(例えば、抗HER2抗体)との組み合わせで治療されてもよい。

【0079】

本開示は、前述の態様および／または実施形態の任意の1つまたは複数の全ての組み合わせ、ならびに詳細な説明および実施例に記載される実施形態の任意の1つまたは複数との組み合わせを検討する。

【0080】

本明細書に記載されるものと同様のまたは同等の方法および材料が、本発明でまたは本発明の試験で用いられ得るが、適切な方法および材料は下述のとおりである。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、およびその他の参考文献(例えば、配列データベース参照番号)は、その全体が参照により援用される。例えば、本明細書において、例えば、本明細書中の任意の表において参照される全てのGenBank、Unigene、NCBIおよびEntrez配列は、参照により援用される。別段の指定がない限り、本明細書中の任意の表を含む本明細書で特定される配列受入番号は、2016年12月2日現在のデータベース入力項目を参照する。1つの遺伝子またはタンパク質が複数の配列受入番号を参照する場合、配列変異型の全てが包含される。

【図面の簡単な説明】

【0081】

【図1】(左から右へ)抗CD20抗体単独、二次抗アイソタイプ抗体との「架橋」抗CD20抗体、対照RCT-HA-GPA(1:1または1:5)、またはRCT-抗CD20(1:1または1:5)抗体単独で処理された、リンパ腫細胞株におけるアポトーシスのレベルを示すグラフである。

【図2】カスパーゼ依存性アポトーシス阻害剤(FMK)の存在下または非存在下において、RCT-抗CD20または対照RCT-HA-GPAで処理された、CD20+リン

10

20

30

40

50

パ腫細胞のアポトーシスのレベルを示すグラフである。1-1および1-5は、それぞれ、1:1および1:5のリンパ腫細胞とR C Tとの比を示す。

【図3】R C T-抗C D 2 0または対照R C T-H A-G P Aで処置されたマウスに由来する、C D 2 0+腫瘍の組織切片を示す。H & E、ヘマトキシリン、エオシンは有核細胞、内因性赤血球、操作された赤血球系細胞を検出する。C D 3 1染色は、内皮血管系を検出する。C D 2 0染色は、R a m o s 腫瘍細胞を検出する。H Aは、操作された赤血球系細胞を検出する。

【図4】対照R C T-H A-G P A（上側パネル）またはR C T-抗C D 2 0（下側パネル）で処置されたマウスにおける、異種移植片腫瘍の蛍光画像である。

【図5】免疫チェックポイント阻害剤を含んでなるR C Tによる、I L-2分泌のレスキューを示すグラフである。左から右へ、バーは以下に相当する：ジャーカット（ジャーカット細胞単独、ベースライン）、ジャーカット/Z 1 3 8（N H L Z 1 3 8細胞と共培養されたジャーカット細胞、I L-2分泌の阻害を示す）、ジャーカット/Z 1 3 8/非形質導入R C T（N H L Z 1 3 8細胞および非形質導入対照赤血球系細胞と共培養されたジャーカット細胞、I L-2分泌がレスキューされないことを示す）、ジャーカット/Z 1 3 8/a t e z o-f l a g R C T（N H L Z 1 3 8細胞およびR C T-抗P D L 1と共培養されたジャーカット細胞、I L-2分泌のレスキューを示す）、ジャーカット/Z 1 3 8/I p i-f l a g R C T（N H L Z 1 3 8細胞およびR C T-抗C T L A 4と共培養されたジャーカット細胞、I L-2分泌のレスキューを示す）。次の5本のバーは、ジャーカット細胞の非存在下では、I L-2分泌が低いかまたは皆無であることを示す。一番右のバーは、ジャーカット細胞が非形質導入対照赤血球系細胞と共培養された場合における、ほぼベースラインレベルのI L-2分泌を示す。

【図6】標準的な抗原免疫復活アッセイにおける、インターフェロン γ 分泌を示すグラフである。一番左のバー、P B M C単独は、ベースラインのインターフェロン γ 分泌を示した。次の5本のバー、示された数の対照R C T-H A-G P A細胞と共培養されたP B M Cは、ベースラインと同様のインターフェロン γ 分泌レベルを示した。右端の5本のバー、示された数のR C T-抗P D 1細胞と共培養されたP B M Cは、インターフェロン γ 分泌レベルの増加を示した。

【図7】ジャーカット細胞がR C T-4 1 B B Lまたは非形質導入対照赤血球系細胞と共培養された場合における、R L Uで測定されたルシフェラーゼ活性によって示される、N F κ B活性化を示すグラフである。

【図8】細胞当たり示されたコピー数の4-1 B B-Lを有する赤血球系細胞から得られた、N F κ B活性化を示すグラフである。

【図9】抗4-1 B B抗体と比較した、示された数の4-1 B B-L R C T細胞から得られた、N F κ B活性化を示すグラフである。

【図10】抗4-1 B B抗体と比較して、4-1 B B-L R C T細胞によって誘導された、C D 4+T細胞の変化倍率（左側パネル）、およびC D 8+T細胞の変化倍率（右側パネル）を示す一対のグラフである。

【図11】抗4-1 B B抗体と比較して、4-1 B B-L R C T細胞によって誘導された、I F N- γ 分泌（左側パネル）およびT N F- α 分泌（右側パネル）を示す一対のグラフである。

【図12】4 1 B B L-R C Tで処置されたマウスおよび未処理対照における腫瘍サイズを示す、経時変化である。

【図13】抗P D-L 1抗体またはアイソタイプ対照抗体を有する赤血球系細胞について、血管内の赤血球系細胞に対する腫瘍内の赤血球系細胞の比率を示す。

【図14】示されたR C Tによって誘導されたシグナル伝達、増殖、サイトカインレベル、および抗原免疫復活活性における、およその倍率変化レベルを要約するチャートである。

【図15】示された赤血球系細胞の示された腫瘍細胞への結合を定量化するグラフである。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0082】

定義

本明細書の用法では、「抗体」という用語は、例えば、免疫グロブリン鎖または少なくとも1つの免疫グロブリン可変領域配列を含むその断片などのタンパク質またはその一部を指す。「抗体」という用語は、抗体および抗体断片を包含する。一実施形態では、抗体は、例えば、二重特異性抗体などの多特異性抗体である。抗体の例としては、F a b、F a b'、F (a b')₂、F v断片、s c F v抗体断片、ジスルフィド結合F v s (s d F v)、V HおよびC H 1ドメインからなるF d断片、直鎖抗体、s d A b (V LまたはV Hのどちらか)などの単一ドメイン抗体、ラクダ科動物V H Hドメイン、ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結する2つのF a b断片を含む二価の断片などの抗体断片から形成される多特異性抗体、抗体から単離されたエピトープ結合断片、マキシ抗体、ミニ抗体、ナノボディ、細胞内抗体、二特異性抗体、三特異性抗体、四特異性抗体、v - N A R、およびb i s - s c F vが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0083】

本明細書の用法では、「併用療法」または「組み合わせ投与」は、特定の疾患または病状に対する治療レジメンの一部として、2つ（以上）の異なる薬剤または治療法が対象に投与されることを意味する。治療レジメンは、各薬剤の投与の用量および周期性を含み、その結果、対象に対する別個の薬剤の効果が重複する。いくつかの実施形態では、2つ以上の薬剤の送達は同時でありまたは並行し、薬剤は共配合されてもよい。その他のいくつかの実施形態では、2つ以上の薬剤は共配合されずに、規定レジメンの一部として逐次様式で投与される。いくつかの実施形態では、2つ以上の薬剤または治療法の組み合わせ投与の結果、症状またはその他の障害関連パラメータの低下は、1つの薬剤または治療法が単独で、または他の薬剤の不存在下で与えられる場合に観察されるであろうものを上回る。2つの治療法の効果は、部分的に相加的、完全に相加的であり得て、または相加的を上回り得る（例えば、相乗的）。各治療薬の逐次投与または実質的に同時の投与は、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路、および粘膜組織を介する直接吸収をはじめとするが、これに限定されるものではない、任意の適切な経路によってもたらされ得る。治療薬は、同一経路によってまたは異なる経路によって投与され得る。例えば、組み合わせの第1の治療薬が静脈内注射によって投与されてもよい一方で、組み合わせの第2の治療剤は経口的に投与されてもよい。

【0084】

「相補性決定領域」または「C D R」という用語は、本明細書の用法では、抗原特異性および結合親和性をもたらす、抗体可変領域内のアミノ酸の配列を指す。例えば一般に、各重鎖可変領域に3つのC D R（例えばH C D R 1、H C D R 2、およびH C D R 3）と、各軽鎖可変領域に3つのC D R（L C D R 1、L C D R 2、およびL C D R 3）とがある。所与のC D Rの正確なアミノ酸配列境界は、K a b a t e t a l. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, M D ("Kabat" numbering scheme), A l - L a z i k a n i e t a l. , (1997) J M B 273, 927-948 ("Chothia" numbering scheme)によって記載されるものをはじめとするいくつかの周知のスキームのいずれか、またはそれらの組み合わせを使用して判定され得る。

【0085】

K a b a t 番号付けスキームの下では、いくつかの実施形態では、重鎖可変ドメイン (V H) 中のC D Rアミノ酸残基に、31~35 (H C D R 1)、50~65 (H C D R 2)、および95~102 (H C D R 3)の番号が付けられ、軽鎖可変ドメイン (V L) 中のC D Rアミノ酸残基に、24~34 (L C D R 1)、50~56 (L C D R 2)、および89~97 (L C D R 3)の番号が付けられる。C h o t h i a 番号付けスキームの下

では、いくつかの実施形態では、VH中のCDRアミノ酸に、26～32（HCDR1）、52～56（HCDR2）、および95～102（HCDR3）の番号が付けられて、VL中のCDRアミノ酸残基に、26～32（LCDR1）、50～52（LCDR2）、および91～96（LCDR3）の番号が付けられる。KabatとChothiaを組み合わせた番号付けスキームでは、いくつかの実施形態では、CDRはKabat CDR、Chothia CDR、またはその双方の一部であるアミノ酸残基に対応する。例えばいくつかの実施形態では、CDRは、例えば哺乳類VH、例えばヒトVHなどのVH中のアミノ酸残基26～35（HCDR1）、50～65（HCDR2）、および95～102（HCDR3）に対応し；例えば哺乳類VL、例えばヒトVLなどのVL中のアミノ酸残基24～34（LCDR1）、50～56（LCDR2）、および89～97（LCDR3）に対応する。 10

【0086】

本明細書の用法では、「除核」とは、例えば成熟赤血球への分化によってその核を失った細胞などの核を欠く細胞を指す。

【0087】

「赤血球系細胞」は、本明細書の用法では、有核赤血球、赤血球前駆体、および除核赤血球を含む。例えば臍帯血幹細胞、CD34+細胞、造血幹細胞（HSC）、脾臓コロニー形成（CFU-S）細胞、共通骨髄系前駆細胞（CMP）細胞、未分化胚芽細胞コロニー形成細胞、赤芽球バースト形成細胞（BFU-E）、巨核球-赤血球系前駆（MEP）細胞、赤血球系コロニー形成単位（CFU-E）、網状赤血球、赤血球、誘導多能性幹細胞（iPSC）、間葉系幹細胞（MSC）、多染性正赤芽球、正染性正赤芽球は、いずれも赤血球系細胞である。赤血球系細胞の製剤は、これらの細胞のいずれかまたはそれらの組み合わせを含み得る。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、不死胞または不死化細胞である。例えば不死化赤芽球細胞は、Oct4、Sox2、Klf4、cMycを発現してP53を抑制する、CD34+造血前駆細胞のレトロウイルス形質導入によって作製され得る（例えばHuang et al., Mol Ther 2013, epub ahead of print September 3に記載されるように）。さらに、細胞は、自己由来用途を意図してもよく、または同種異系輸血の供給源を提供してもよい。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は培養される。一実施形態では、赤血球系細胞は除核赤血球である。 20 30

【0088】

本明細書の用法では、「外因性ポリペプチド」という用語は、そのタイプの野生型細胞によって産生されず、または外来ポリペプチドを含有する細胞よりも野生型細胞においてより低いレベルで存在するポリペプチドを指す。いくつかの実施形態では、外因性ポリペプチドは、細胞に導入された核酸によってコードされるポリペプチドであり、その核酸は任意選択的に細胞によって保持されない。

【0089】

本明細書の用法では、腫瘍抗原の「超架橋」は、その抗原を細胞表面上にクラスター形成させ、または界面活性剤不溶性細胞膜複合体もしくはシグナル伝達プロセッシングセンターに再分布させることを指す。この再分布は、例えばPolyak et al., "Identification of a Cytoplasmic Region of CD20 Required for Its Redistribution to a Detergent-Insoluble Membrane Compartment" The Journal of Immunology, October 1, 1998, vol. 161 no. 7 3242-3248に記載されるようにアッセイされてもよい。超架橋は、腫瘍抗原間の共有結合の形成を必要としない。 40

【0090】

「内在する」という用語は、本明細書の用法では、薬剤が腫瘍内に存在することに関して、薬剤が腫瘍の境界内、例えば腫瘍細胞間または腫瘍細胞内に存在することを指す。

【0091】

「持続的」という用語は、本明細書の用法では、薬剤が腫瘍内で持続的であることに關して、薬剤が長期間または所定の時間にわたり腫瘍内に持続的に存在することを指す。例えば薬剤が腫瘍抗原に結合する標的化部分を含んでなる場合、標的化部分を含んでなる薬剤が標的化部分を欠くその他の点では類似した薬剤（例えば未修飾赤血球系細胞）よりも長く腫瘍内に継続的に内在する場合、その薬剤は腫瘍内で持続する。いくつかの実施形態では、腫瘍内に持続する薬剤は、腫瘍内に少なくとも3、6、または12時間または1、2、3、4、5、6、7、14、21、または28日間（例えば最大14または28日間）にわたり内在する。

【0092】

本明細書で使用される「耐性の」腫瘍は、治療に反応しない腫瘍を指す。耐性の腫瘍は、治療法で処置された対象の腫瘍であってもよく、腫瘍は治療法に対する応答を示さず、例えば患者は治療に対して難治性であり、例えば患者は応答性期間のない進行性疾患を示した。耐性の腫瘍はまた、治療法で処置されて初期応答（例えば完全寛解または部分寛解）を示したが、その後患者が改善を示さなくなった（例えば患者の応答が頭打ちになった）、または再発した（例えば患者は反応期間の後に進行性の疾患を示した）対象における腫瘍であってもよい。耐性の腫瘍はまた、例えば治療法で処置されていない対象の腫瘍などの未治療耐性の腫瘍、例えば腫瘍生検の生体外アッセイを用いて、または腫瘍配列決定によって、腫瘍が治療法に対して耐性があると判定された腫瘍であってもよい。耐性の腫瘍はまた、例えばそれが治療に耐性であることを示す、変異またはステージなどの特徴を有する腫瘍であってもよい。一実施形態では、本明細書に記載の赤血球系細胞によって送達された治療薬は、本明細書に記載の赤血球系細胞によってでなく自由に送達された同一治療薬よりも有効であり、例えばその治療薬による治療に対して耐性がある腫瘍を治療するのに有用である。一実施形態では、本明細書に記載の赤血球系細胞によって送達される治療薬は、異なる治療薬による治療に対して耐性がある腫瘍を治療するために投与される。一実施形態では、赤血球系細胞による治療は、耐性の前に開始される。一実施形態では、赤血球系細胞による治療は、耐性の後に開始される。

【0093】

「難治性」腫瘍は、本明細書の用法では、治療法によって治療されたが十分な反応を示さなかった腫瘍を指し、例えば患者は治療後に、応答無し（NR）または進行性疾患（PD）として分類される。一実施形態では、本明細書に記載の赤血球系細胞によって送達された治療薬は、本明細書に記載の赤血球系細胞によってでなく自由に送達された同一治療薬よりも有効であり、例えばその治療薬による治療に対して難治性である、または難治性になった腫瘍を治療するのに有用である。一実施形態では、本明細書に記載の赤血球系細胞によって送達された治療薬は異なる治療薬に対して難治性である、または難治性になった腫瘍を治療するために投与される。一実施形態では、赤血球系細胞による治療は、腫瘍が難治性になる前に開始される。一実施形態では、赤血球系細胞による治療は、腫瘍が難治性になった後に開始される。

【0094】

「再発性」腫瘍は、本明細書の用法では、寛解に入り（例えば治療法による治療後の例えば完全寛解または部分寛解）、その後進行した腫瘍を指す。一実施形態では、本明細書に記載の赤血球系細胞によって送達された治療薬は、本明細書に記載の赤血球系細胞によってでなく自由に送達された同一治療薬よりも有効であり、例えばその治療薬による治療後に再発した腫瘍を治療するのに有用である。一実施形態では、本明細書に記載の赤血球系細胞によって送達される治療薬は、異なる治療薬による治療後に再発した腫瘍を治療するために投与される。一実施形態では、赤血球系細胞による治療は、寛解中に開始される。一実施形態では、赤血球系細胞による治療は、再発の後に開始される。

【0095】

「腫瘍」は、本明細書の用法では、制御されない増殖を有する複数の異常細胞を指す。「腫瘍」および「がん」という用語は、本明細書で同義的に使用され、例えばどちらの用語も、例えばびまん性または循環性などの固形および液体の腫瘍を包含する。一実施形態

では、がんまたは腫瘍は前がん性である。一実施形態では、がんまたは腫瘍は悪性である。様々ながんの例が本明細書に記載され、乳がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、皮膚がん、膵臓がん、結腸直腸がん、腎臓がん、肝臓がん、脳腫瘍、リンパ腫、白血病、肺がんなどが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0096】

「腫瘍細胞」および「がん細胞」という用語は、本明細書で同義的に使用され、細胞または腫瘍またはがんを指す。

【0097】

本明細書で「がん抗原」と同義的に使用される「腫瘍抗原」は、例えば腫瘍の表面上に存在する、腫瘍細胞を構成する部分（例えばペプチドまたはタンパク質）を指す。いくつかの実施形態では、腫瘍抗原はまた、1つまたは複数の非がん性細胞型（例えばがんを有する対象における非がん性細胞）上にも、例えば同一レベルまたは異なるレベルで存在する。一実施形態では、腫瘍抗原は、非腫瘍細胞上よりも腫瘍細胞上に高い平均数で存在する。いくつかの実施形態では、抗原は、腫瘍細胞上に存在するポリペプチド、またはその部分である。抗原は、例えば抗体または非抗体結合パートナーなどの結合パートナーによって結合されてもよい。

【0098】

本明細書の用法では、ポリペプチドの「変異型」という用語は、そのポリペプチドと比較して、例えば、1つまたは複数の置換、挿入または欠失などの少なくとも1つの配列の相違を有するポリペプチドを指す。いくつかの実施形態では、変異型は、そのポリペプチドと、少なくとも70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有する。変異型には、断片も含まれる。いくつかの実施形態では、断片は、完全長ポリペプチドと比較して、N末端、C末端、またはその双方で（それぞれ独立して）、1、2、3、4、5、10、20、または100個のアミノ酸を欠く。

【0099】

腫瘍に関連して本明細書の用法では、「血管新生」は、血管形成を誘導したおよび／または腫瘍血管を含んでなる腫瘍を指す。腫瘍血管は正常血管とは異なり、組織学によって、例えば不規則な形状および拡張によって区別され得て；腫瘍細胞および内皮細胞を含んでなってもよい。

【0100】

外因性タンパク質

外因性タンパク質の1つまたは複数の、例えば、ヒト細胞である哺乳類細胞などの真核細胞に特徴的な、翻訳後修飾を有してもよい。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の外因性タンパク質は、グリコシル化され、リン酸化され、またはその双方である。糖タンパク質の生体外検出は、過ヨウ素酸シッフ（PAS）法の変法を用いて、SDS-PAGEゲルおよびウェスタンブロット上で慣例的に達成される。糖タンパク質の細胞局在化は、当該技術分野で公知のレクチン蛍光コンジュゲートを利用して達成されてもよい。リン酸化は、ホスホ特異的抗体を用いてウェスタンブロットによって評価されてもよい。

【0101】

翻訳後修飾としてはまた、疎水性基へのコンジュゲーション（例えば、ミリスチル化、パルミトイル化、イソプレニル化、プレニル化、またはGPI化）、補因子へのコンジュゲーション（例えば、リポイル化、フラビン部分（例えば、FMNまたはFAD）、ヘムC、ホスホパンテテイル化、またはレチニリデンシッフ塩基形成）、ジフタミド形成、エタノールアミンホスホグリセロール付着、ヒプシン形成、アシル化（例えば、O-アシル化、N-アシル化、またはS-アシル化）、ホルミル化、アセチル化、アルキル化（例えば、メチル化またはエチル化）、アミド化、ブチリル化、γ-カルボキシル化、マロニル化、ヒドロキシル化、ヨウ素化、ADP-リボース化などのヌクレオチド付加、酸化、リン酸エステル（O結合型）またはホスホロアミダート（N結合）形成、（例えば、リン酸化またはアデニル化）、プロピオニル化、ピログルタミン酸形成、S-グルタチオン付加、S-ニトロシル化、スクシニル化、硫酸化、ISG化、SUMO化、ユビキチン

10

20

30

40

50

化、NEDD化、またはアミノ酸の化学修飾（例えば、シトルリン化、脱アミド、脱離（eliminylation）、またはカルバミル化）、ジスルフィド架橋の形成、ラセミ化（例えば、プロリン、セリン、アラニン、またはメチオニンのラセミ化）も挙げられる。いくつかの実施形態では、グリコシル化としては、糖タンパク質を生じる、アルギニン、アスパラギン、システイン、ヒドロキシリジン、セリン、スレオニン、チロシン、またはトリプトファンへのグリコシル基の付加が挙げられる。いくつかの実施形態では、グリコシル化は、例えば、O結合型グリコシル化またはN結合グリコシル化を含む。

【0102】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の外因性ポリペプチドは、少なくとも200、300、400、500、600、700、または800アミノ酸長である。いくつかの実施形態では、外因性ポリペプチドは、200～300、300～400、400～500、500～600、600～700、または700～800アミノ酸長である。いくつかの実施形態では、外因性ポリペプチドは、500、450、400、350、または300アミノ酸長未満である。

10

【0103】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の赤血球系細胞は、少なくとも1,000、5,000、10,000、15,000、20,000、25,000、30,000、50,000、100,000、200,000、または500,000コピーの本明細書に記載の外因性ポリペプチドを含んでなる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の赤血球系細胞は、例えば4-1BBLを含んでなる外因性ポリペプチドなどの、約200,000、150,000～250,000、100,000～300,000、または200,000～300,000コピーの本明細書に記載の外因性ポリペプチドを含んでなる。

20

【0104】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の外因性ポリペプチドは、例えば二量体、三量体、四量体、または六量体などの多量体を形成する。いくつかの実施形態では、（例えば4-1BBLを含んでなる）外因性ポリペプチドは、例えば赤血球系細胞の表面上の三量体などの三量体を形成する。

【0105】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、例えば外因性ポリペプチド、例えば表面露出外因性ポリペプチド、例えば表1の腫瘍抗原などの本明細書に記載の腫瘍抗原に結合する、膜貫通ドメインを含んでなる表面露出ポリペプチドなどの薬剤を含んでなる。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、例えば表1または表2の抗体もしくはその他の結合因子、またはその断片もしくは変異型を含んでなる、外因性ポリペプチドなどの薬剤を含んでなる。例えば断片または変異型は、表1または表2の抗体に対応する、例えばscFvなどの単ドメイン抗体であり得る。別の例として、断片または変異型は、例えば軽鎖可変断片、重鎖可変断片、またはその双方などの、表1または表2の抗体の抗原結合断片であり得る。別の例として、断片または変異型は、表1または表2の結合剤の活性断片であり得る。別の例として、断片または変異型は、例えば表1または表2の抗体と、または軽鎖可変断片、重鎖可変断片、またはその双方と、少なくとも70%、75%、80%、95%、96%、97%、98%、99%、または99.5%の同一性を有する抗体などの、表1または表2の抗体と100%未満の配列同一性を有する抗体であり得る。例えば断片または変異型は、表1または表2の抗体と同一CDRを有し得るが、フレームワークおよび／または定常領域に1つまたは複数の変異を有する。別の例として、断片または変異型は、例えば表1または表2の結合剤またはその活性部分と、少なくとも70%、75%、80%、95%、96%、97%、98%、99%、または99.5%の同一性を有する結合剤などの、表1または表2の結合剤と100%未満の配列同一性を有する結合剤であり得る。

30

40

【0106】

いくつかの実施形態では、外因性ポリペプチドの1つまたは複数は、例えば内在性赤血

50

球タンパク質またはその断片との融合体などの融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、外因性ポリペプチドは、例えば I 型、I I 型、または I I I 型赤血球膜貫通タンパク質などの膜貫通タンパク質またはその膜貫通断片を含んでなる。いくつかの実施形態では、膜貫通タンパク質は、G P A またはその膜貫通断片である。

【0107】

いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、例えば、本明細書中の配列番号 1 に記載されるような、またはその膜貫通部分、または前述のいずれかと少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % の同一性を有するポリペプチドなどである、G P A またはその膜貫通部分を含む。いくつかの実施形態では、G P A ポリペプチドは結合ドメインの C 末端である。いくつかの実施形態では、G P A ポリペプチドは、

10

【化 1】

LSTTEVAMHTSTSSSVTKSYISSQTNDTHKRDITYAATPRAHEVSEISVRTVYPPEEETGER
VQLAHHFSEPEITLIIFGVMAGVIGTILLISYGIRRLIKKSPSDVKPLPSPD TDVPLSSVEIEN
PETSDQ (配列番号 1)

またはその膜貫通部分、または前述のいずれかと、少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % の同一性を有するポリペプチドの配列を有する。いくつかの実施形態では、G P A ポリペプチドは抗体ドメインの C 末端である。

20

【0108】

いくつかの実施形態では、外因性ポリペプチドは、配列番号 80 または配列番号 81 のポリペプチド、またはそれと少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 99.5 % の同一性を有するアミノ酸配列、またはその機能的断片を含んでなる。いくつかの実施形態では、4-1 B B L の機能性断片は 4-1 B B 結合断片である。いくつかの実施形態では、抗 P D-L 1 の機能性断片は P D-L 1 結合断片である。

【0109】

一実施形態では、外因性ポリペプチドは、アポトーシスを媒介する細胞受容体に対するリガンドを含んでなる。一実施形態では、リガンドは、例えば野生型または変異 T R A I L ポリペプチドなどの T R A I L 受容体リガンド、または T R A I L 受容体に結合する抗体であり、標的細胞においてアポトーシスを誘発する。いくつかの実施形態では、除核赤血球系細胞は、1 つまたは複数の（例えば 2 つまたは 3 つの）T R A I L 受容体リガンドを含んでなる。いくつかの実施形態では、除核赤血球系細胞は、例えば本明細書に記載の標的化部分などの標的化部分をさらに含んでなる、1 つまたは複数の T R A I L 受容体リガンドを含んでなる。

30

【0110】

T R A I L (T N F 関連アポトーシス誘導リガンド) は、アポトーシスを誘導する T N F ファミリーのメンバーである。T R A I L は、T R A I L R 1 および T R A I L R 2 の少なくとも 2 つの受容体を有する。T R A I L 受容体作動薬、例えば、受容体の 1 つまたは複数に結合する T R A I L の変異体、または T R A I L R 1 または T R A I L R 2 の片方または双方に結合する抗体（例えば、G a s p a r i a n e t a l, A p o p t o s i s 2009 Jun 14 (6)、B u c h s b a u m e t a l. F u t u r e O n c o l 2007 Aug 3 (4) を参照されたい）は、広範ながんの臨床療法として開発されている。いくつかの実施形態では、除核赤血球系細胞は、T R A I L R 1 リガンドおよび T R A I L R 2 リガンドを含んでなる。

40

【0111】

いくつかの実施形態では、1 つまたはそれ以上の外因性ポリペプチドは、T N F スーパ

50

ーファミリーのメンバーまたはその一部を含む。いくつかの実施形態では、外因性ポリペプチドは、細胞死受容体DR4 (TRAIL-R1) およびDR5 (TRAIL-R2) の片方または双方に結合する。いくつかの実施形態では、外因性ポリペプチドは、TNFRSF10A/TRAILR1、TNFRSF10B/TRAILR2、TNFRSF10C/TRAILR3、TNFRSF10D/TRAILR4、またはTNFRSF11B/OPGの1つまたは複数に結合する。いくつかの実施形態では、外因性ポリペプチドは、MAPK8/JNK、カスパーゼ8、およびカスパーゼ3の1つまたは複数を変性化する。

【0112】

いくつかの実施形態では、TRAILポリペプチドは、本明細書の配列番号2～6のいずれかの配列、またはそれに対して少なくとも70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%の同一性を有する配列を有するTRAIL作動薬である。配列同一性は、例えば、BLAST (基本的局所アライメント検索ツール) によって測定される。配列番号2～6は、その内容全体が参照により本明細書に援用される、Mohr et al. BMC Cancer (2015) 15:494) にさらに記載される。

【0113】

配列番号2

可溶性TRAIL変異型DR4-1

【化2】

```
MAMMEVQGGPSLGQTCVLIVIFTVLLQSLCVAVTYVYFTNELKQMMDKYSKSGIACFLKEDDSYWDPNDEESMNSPC
WQVKWQLRQLVRKMILRTSEETISTVQEKQONISPLVRERGPQRVAAHITGTRRRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSW
ESSRRGHSFSLNLHLRNGELVIHEKGFYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCW
SKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
```

配列番号3

可溶性TRAIL変異型DR4-2

【化3】

```
MAMMEVQGGPSLGQTCVLIVIFTVLLQSLCVAVTYVYFTNELKQMMDKYSKSGIACFLKEDDSYWDPNDEESMNSPC
WQVKWQLRQLVRKMILRTSEETISTVQEKQONISPLVRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSW
ESSRRGHSFSLNLHLRNGELVIHEKGFYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCW
SKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
```

配列番号4

可溶性TRAIL変異型DR4-3

【化4】

```
MAMMEVQGGPSLGQTCVLIVIFTVLLQSLCVAVTYVYFTNELKQMMDKYSKSGIACFLKEDDSYWDPNDEESMNSPC
WQVKWQLRQLVRKMILRTSEETISTVQEKQONISPLVRERGPQRVAAHITGTRRRSNTLSSPNSKNEKALGIKINSW
ESSRRGHSFSLNLHLRNGELVIHEKGFYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTDYPDPILLMKSARNSCW
SKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMDHEASFFGAFLVG
```

配列番号5

可溶性TRAIL変異型DR5-1

【化 5】

MAMMEVQGGPSLGQTCVLIVIFTVLLQSLCVAVTYVYFTNELKQMQDKYSKSGIACFLKEDDSYWDPNDEESMNSPC
 WQVKWQLRQLVRKMILRTSEETISTVQEKQQNISPLVRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSW
 ESSRSGHSLFLNLHLRNGELVIHEKGFYIYSQTYFRFQEEIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCW
 SKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMHHEASFFGAFLVG

配列番号 6

可溶性 T R A I L 変異型 D R 5 - 2

【化 6】

10

MAMMEVQGGPSLGQTCVLIVIFTVLLQSLCVAVTYVYFTNELKQMQDKYSKSGIACFLKEDDSYWDPNDEESMNSPC
 WQVKWQLRQLVRKMILRTSEETISTVQEKQQNISPLVRERGPQRVAAHITGTRGRSNTLSSPNSKNEKALGRKINSW
 ESSRSGHSLFLNLHLRNGELVIHEKGFYIYSQTYFRFQERIKENTKNDKQMVQYIYKYTSYPDPILLMKSARNSCW
 SKDAEYGLYSIYQGGIFELKENDRIFVSVTNEHLIDMHHEASFFGAFLVG

【0114】

いくつかの実施形態では、T R A I L 受容体リガンドは、例えば抗体フラグメントなどの抗体を含んでなる。いくつかの実施形態では、抗体は、T R A I L R 1 および T R A I L R 2 の片方または双方を認識する。抗体は、例えばマバツムマブ（ヒト抗 D R 4 m A b）、チガツズマブ（ヒト化抗 D R 5 m A b）、レキサツムマブ（ヒト抗 D R 5 m A b）、コナツムマブ（ヒト抗 D R 5 m A b）、またはアボマブ（ヒト抗 D R 5 m A b）であってもよい。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、T R A I L 受容体に結合する少なくとも 1 つの抗体と、少なくとも 1 つの T R A I L ポリペプチドとを含んでなる。

20

【0115】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、標的化活性を有する結合剤を含んでなる。いくつかの実施形態では、結合剤はまた抗がん活性も有し、例えば同一外因性ポリペプチドが、抗がん剤および標的化剤である。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、例えば抗がん活性を有する第 2 の外因性ポリペプチドなどの第 2 の薬剤を含んでなる。いくつかの実施形態では、標的化剤は、例えば、固形腫瘍細胞などのがん細胞にまたはその近くに結合し、第 2 の薬剤（例えば、第 2 のポリペプチド）は抗がん機能を有する。いくつかの実施形態では、作用部位は腫瘍血管系である。いくつかの実施形態では、標的化剤は、血管新生マーカーに結合し、例えば、a v B 1、a v B 3、または a v B 5、または a 4 b 1 インテグリンなどのインテグリン、例えば、合成ペプチドノッチン（K i m e t a l, J A C S 2 0 1 6, 1 3 7 (1)）、または例えば、エキスタチン、R G D、E E T I 2 . 5 F、または V C A M - 1 などの内因性または天然リガンドに結合し、または血管新生に際しても豊富に見られる前立腺特異的膜抗原に結合する。いくつかの実施形態では、標的化剤は、（例えば、多発性骨髄腫細胞において発現される）C D 2 6 9、または（例えば、A L M 細胞において発現される）C D 1 2 3、（例えば、T 細胞において発現され；C D 8 0 / C D 8 6 によって結合され得る）C D 2 8、（例えば、卵巣がんにおいて発現される）N Y - E S O - 1 などのがん細胞マーカーに結合する。

30

40

【0116】

いくつかの実施形態では、抗がん剤は、腫瘍細胞が成長するために選択的に要求する代謝産物を分解する、例えばアスパラギナーゼ、メチオニンγリアーゼ（M G L）、セリンデヒドロゲナーゼなどの酵素、またはその断片もしくは変異型を含んでなる。抗がん剤は、例えば血管増殖を防止するためのアンギオポエチン（アンギオポエチン）の阻害剤、または V E G F または V E G F R の阻害剤などの血管新生の阻害剤であってもよい。抗がん剤は、例えば共刺激分子（例えば表 5 の共刺激分子）、免疫チェックポイント阻害剤（例えば表 4 を参照されたい）またはサイトカインまたは T 細胞活性化リガンドなどの T 細胞を活性化する免疫賦活性分子であってもよい。抗がん剤は、例えば、T 細胞または炎症性

50

マクロファージなどの免疫エフェクター細胞に結合し、エフェクター細胞を捕捉して腫瘍の近傍に持ち込んでもよい。抗がん剤は、例えば、T R A I LまたはF A S－Lまたは他のデスリガンド、または毒素などの細胞死の直接的なメディエーターであり得る。いくつかの実施形態では、抗がん剤は、例えば、作動性抗体などのT R A I L受容体の作動薬を含んでなる。いくつかの実施形態では、抗がん剤はアポトーシス促進剤である。いくつかの実施形態では、抗がん剤はアジュバントを含んでなる。これらの抗がん剤のいずれについても、最終結果は、腫瘍部位に局在する赤血球治療剤（R C T）であり、したがってその抗腫瘍効果をその効能を高める場所に集中させる。

【0117】

いくつかの実施形態では、外因性ポリペプチドは、免疫チェックポイント分子を阻害する。いくつかの実施形態では、外因性ポリペプチドは、（例えば膜貫通部分および表面露出部分を含んでなる）赤血球系細胞の表面上に位置し、免疫チェックポイント分子に結合する。

【0118】

いくつかの実施形態では、外因性ポリペプチドは、免疫チェックポイント分子を阻害する。一実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、阻害抗体（例えば単一特異性抗体、モノクローナル抗体、または一本鎖抗体などの抗体）である。抗体は、例えばヒト化または完全ヒトであってもよい。その他のいくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、例えばF c－受容体融合タンパク質などの融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、免疫チェックポイントタンパク質と相互作用する抗体などの薬剤である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、免疫チェックポイント受容体のリガンドと相互作用する抗体などの薬剤である。一実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、C T L A－4（例えばイピリムマブ／ヤーボイまたはトレメリムマブなどの抗C T L A 4抗体）の阻害剤（例えば阻害抗体または小分子阻害剤）である。一実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、P D－1（例えばニボルマブ／O p d i v o（登録商標）；ペンブロリズマブ／キイトルーダ（登録商標）；ピジリズマブ／C T－0 1 1）の阻害剤（例えば阻害抗体または小分子阻害剤）である。一実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、D－L 1（例えばM P D L 3 2 8 0 A／R G 7 4 4 6；M E D I 4 7 3 6；M S B 0 0 1 0 7 1 8 C；B M S 9 3 6 5 5 9）の阻害剤（例えば阻害抗体または小分子阻害剤）である。一実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、P D L 2（例えばA M P 2 2 4などのP D L 2／I g融合タンパク質）の阻害剤（例えば阻害抗体またはF c融合物または小分子阻害剤）である。一実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、B 7－H 3（例えばM G A 2 7 1）、B 7－H 4、B T L A、H V E M、T I M 3、G A L 9、L A G 3、V I S T A、K I R、2 B 4、C D 1 6 0、C G E N－1 5 0 4 9、C H K 1、C H K 2、A 2 a R、B－7ファミリーリガンド、またはそれらの組み合わせの阻害剤（例えば阻害抗体または小分子阻害剤）である。

【0119】

免疫チェックポイント分子の阻害剤は、少なくとも4つの主要なカテゴリーに分類され得る：i）T細胞またはナチュラルキラー（NK）細胞上で直接、阻害経路を遮断する抗体などの薬剤（例えばニボルマブおよびペンブロリズマブのようなP D－1標的化抗体、T I M－3を標的化する抗体、およびL A G－3、2 B 4、C D 1 6 0、A 2 a R、B T L A、C G E N－1 5 0 4 9またはK I Rを標的化する抗体）、i i）T細胞またはNK細胞上で直接、刺激経路を活性化する抗体などの薬剤（例えばO X 4 0、G I T R、または4－1 B Bを標的化する抗体）、i i i）免疫細胞上で抑制経路を遮断するか、または抗体依存性細胞毒性に頼って免疫細胞の抑制的集団を枯渇させる、抗体などの薬剤（例えばイピリムマブなどのC T L A－4標的化抗体、V I S T Aを標的化する抗体、およびP D－L 2、G r 1、またはL y 6 Gを標的化する抗体）、およびi v）がん細胞上で直接、抑制経路を遮断するか、または抗体依存性細胞毒性に頼ってがん細胞に対する細胞毒性を増強する、抗体分子などの薬剤（例えばリツキシマブ、P D－L 1を標的化する抗体、

10

20

30

40

50

およびB7-H3、B7-H4、Gal-9、またはMUC1を標的とする抗体)。本明細書に記載されるこのような薬剤は、例えばTempleton, Gene and Cell Therapy, 2015; Green and Sambrook, Molecular Cloning, 2012に記載されように設計および製造され得る。

【0120】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、例えば外因性ポリペプチド、例えば表面露出外因性ポリペプチド、例えば表4の免疫チェックポイント分子に結合する膜貫通ドメインを含んでなる表面露出ポリペプチドなどの薬剤を含んでなる。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、例えば表4の抗体もしくはその他の結合因子、またはその断片もしくは変異型を含んでなる、外因性ポリペプチドなどの薬剤を含んでなる。例えば断片または変異型は、表4の抗体に対応する、例えばscFvなどの単一ドメイン抗体であり得る。別の例として、断片または変異型は、例えば軽鎖可変断片、重鎖可変断片、またはその双方などの、表4の抗体の抗原結合断片であり得る。別の例として、断片または変異型は、表4の結合剤の活性断片であり得る。別の例として、断片または変異型は、例えば表4の抗体と、または軽鎖可変断片、重鎖可変断片、またはその双方と、少なくとも70%、75%、80%、95%、96%、97%、98%、99%、または99.5%の同一性を有する抗体などの、表4の抗体と100%未満の配列同一性を有する抗体であり得る。例えば断片または変異型は、表4の抗体と同一CDRを有し得るが、フレームワークおよび／または定常領域に1つまたは複数の変異を有する。別の例として、断片または変異型は、例えば表4の結合剤またはその活性部分と、少なくとも70%、75%、80%、95%、96%、97%、98%、99%、または99.5%の同一性を有する結合剤などの、表4の結合剤と100%未満の配列同一性を有する結合剤であり得る。

【0121】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、例えば外因性ポリペプチド、例えば表面露出外因性ポリペプチド、例えば表5の共刺激分子を含んでなる膜貫通ドメインを含んでなる表面露出ポリペプチドまたはその断片もしくは変異型などの薬剤を含んでなる。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、例えば表5の共刺激分子を含んでなる外因性ポリペプチドまたはその断片もしくは変異型などの薬剤を含んでなる。例えば断片または変異型は、例えば共刺激分子と少なくとも70%、75%、80%、95%、96%、97%、98%、99%、または99.5%の同一性を有する共刺激分子などの、表5の共刺激分子と100%未満の配列同一性を有するタンパク質配列であり得る。いくつかの実施形態では、断片または変異型は、例えば表5の共刺激分子の1、2、3、4、または5イソ型などの共刺激分子のイソ型、またはその断片もしくは変異型である。いくつかの実施形態では、断片または変異型は、表5の共刺激分子の成熟形態であり、例えば表5の共刺激分子のプロセスされた形態の配列を有する。

【0122】

いくつかの実施形態では、共刺激分子は、MHCクラスI分子、BTLA、Tollリガンド受容体、OX40、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、および4-1BB (CD137)、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRP1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD160、CD19、CD4、CD8alpha、CD8beta、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM

(SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME(SLAMF8)、SELP LG(CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、およびCD19a、またはその断片もしくは変異型の1つまたは複数を含んでなる。

【0123】

別の例として、赤血球系細胞は、免疫エフェクター細胞(例えば、T細胞)とがん細胞を互いに近傍に持ち込んで、免疫エフェクター細胞によるがん細胞の殺滅を促進する。したがって、いくつかの実施形態では、第1のポリペプチドはがん細胞の細胞表面マーカーに結合し、第2のポリペプチドは免疫エフェクター細胞の細胞表面マーカーに結合する。第1および第2のポリペプチドは、例えば、抗体を含んでなってもよい。いくつかの実施形態では、がん細胞マーカーは、CD19(例えば、B細胞急性白血病において発現される)、EpCAM(例えば、CTCにおいて発現される)、CD20(例えば、B細胞急性白血病において発現される)、CD45(例えば、CTCにおいて発現される)、EGFR、HER2(例えば、乳がん細胞において発現される)から選択される。いくつかの実施形態では、免疫細胞マーカーはCD3である。

10

【0124】

本明細書に記載のポリペプチドのビヒクル

本明細書の多くの実施形態では、1つまたは複数の外因性ポリペプチドが赤血球系細胞の上または中に位置する一方で、本明細書に記載の任意の外因性ポリペプチドはまた、別のビヒクルの上または中に位置し得るものと理解される。ビヒクルは、例えば細胞、赤血球系細胞、小体、ナノ粒子、ミセル、リポソーム、またはエキソソームを含んでなり得る。ビヒクルは、例えばナノ粒子または直径が100、200、300、400、500、1,000、1,500、2,000、または2,500nmを超える粒子などの粒子であってもよい。例えばいくつかの態様では、本開示は、例えばその表面上に本明細書に記載の1つまたは複数の薬剤を含んでなる、ビヒクル(例えば細胞、赤血球系細胞、小体、ナノ粒子、ミセル、リポソーム、またはエキソソーム)を提供する。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の薬剤は、表2、表4、または表5のいずれかのポリペプチドから選択された薬剤、またはその断片もしくは変異型、またはその作動薬または拮抗薬、またはそれに対する抗体を含んでなる。いくつかの実施形態では、ビヒクルは、例えば本明細書に記載の任意の薬剤対などの本明細書に記載の2つ以上の薬剤を含んでなる。

20

【0125】

いくつかの実施形態では、ビヒクルは赤血球系細胞を含んでなる。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、有核赤血球、赤血球前駆体、または除核赤血球である。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、臍帯血幹細胞、CD34+細胞、造血幹細胞(HSC)、脾臓コロニー形成(CFU-S)細胞、共通骨髄系前駆細胞(CMP)細胞、未分化胚芽細胞コロニー形成細胞、赤芽球バースト形成細胞(BFU-E)、巨核球-赤血球系前駆(MEP)細胞、赤血球系コロニー形成単位(CFU-E)、網状赤血球、赤血球、誘導多能性幹細胞(iPSC)、間葉系幹細胞(MSC)、多染色性正赤芽球、正染色性正赤芽球、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は不死胞または不死化細胞である。いくつかの実施形態では、ビヒクルは、例えばB細胞、T細胞、またはNK細胞などの免疫エフェクター細胞を含んでなる。いくつかの実施形態では、細胞は自己由来または同種異系である。

30

40

【0126】

異種細胞集団

本明細書の多くの実施形態では、1つまたは複数の(例えば2つ以上の)外因性ポリペプチドが単一細胞上または中に位置する一方で、本明細書に記載の任意のポリペプチドまたはポリペプチドの組み合わせはまた、複数の細胞の上に位置し得るものと理解される。例えばいくつかの態様では、本開示は複数の赤血球系細胞を提供し、複数の第1の細胞は第1の外因性ポリペプチドを含んでなり、複数の第2の細胞は第2の外因性ポリペプチドを含んでなる。いくつかの実施形態では、複数の細胞は、例えば本明細書に記載の任意のポリペプチド-対などの本明細書に記載の2つ以上のポリペプチドを含んでなる。いくつ

50

かの実施形態では、集団中の90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、5%、2%、または1%未満の細胞は、第1の外因性ポリペプチドおよび第2の外因性ポリペプチドの双方を含んでなる。

【0127】

膜内にカプセル化された細胞

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の除核赤血球系細胞またはその他のビヒクルは、例えば半透膜などの膜内にカプセル化される。いくつかの実施形態では、膜は、例えばアニオン性アルギン酸多糖類などの多糖類を含んでなる。いくつかの実施形態では、半透膜は、細胞を通過させないが、例えば代謝産物、タンパク質またはDNAなどの小分子または巨大分子の通過を許す。いくつかの実施形態では、膜は、その内容全体が参照により本明細書に援用される、Lienert et al., "Synthetic biology in mammalian cells: next generation research tools and therapeutics" Nature Reviews Molecular Cell Biology 15, 95-107 (2014)に記載されるものである。理論による拘束は望まないが、いくつかの実施形態では、膜は、細胞を免疫系から保護しおよび／または複数の細胞を近接して保持し、互いの相互作用または互いの産物の相互作用を促進する。

10

【0128】

除核赤血球系細胞の物理的特性

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の除核赤血球系細胞は、例えば、浸透圧脆弱性、細胞サイズ、ヘモグロビン濃度またはホスファチジルセリン含有量などの、本明細書に記載の1つまたは複数（例えば、2、3、4、またはそれ以上）の物理的特徴を有する。理論による拘束は望まないが、いくつかの実施形態では、外因性タンパク質を発現する除核赤血球系細胞は、野生型の未処理赤血球系細胞に似た物理的特性を有する。対照的に、低浸透圧性に負荷された赤血球系細胞は、時には、浸透圧の脆弱性の増加、細胞サイズの変化、ヘモグロビン濃度の減少、または細胞膜の細胞表面側の単分子上のホスファチジルセリンレベルの増加などの異常な物理的特徴を示す。

20

【0129】

いくつかの実施形態では、除核赤血球系細胞は、細胞によって保持されないか、精製されていないか、または赤血球系細胞の外部に完全に存在しなかった、外因性核酸によってコードされる外因性タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、安定剤を欠く組成物中にある。

30

【0130】

浸透圧脆弱性

いくつかの実施形態では、除核赤血球系細胞は、外因性ポリペプチドを含まない単離された未培養除核赤血球系細胞と実質的に同じ浸透圧膜脆弱性を示す。いくつかの実施形態では、除核赤血球系細胞の集団は、0.3%、0.35%、0.4%、0.45%、または0.5%のNaClで、50%未満の細胞溶解の浸透圧脆弱性を有する。浸透圧脆弱性は、いくつかの実施形態では、国際公開第2015/073587号パンフレットの実施例59の方法を用いて決定される。

40

【0131】

細胞サイズ

いくつかの実施形態では、除核赤血球系細胞は、ほぼ野生型の未処理赤血球系細胞の直径または容積を有する。

【0132】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞の集団は約4、5、6、7、または8ミクロンの平均直径を有し、任意選択的に、集団の標準偏差は1、2、または3ミクロン未満である。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の赤血球系細胞は、約4~8、5~7、または約6ミクロンの直径を有する。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞の直径は、約1ミクロン未満、約20ミクロンを超える、約1ミクロン~約20ミクロン、約2ミクロ

50

ン～約20ミクロン、約3ミクロン～約20ミクロン、約4ミクロン～約20ミクロン、約5ミクロン～約20ミクロン、約6ミクロン～約20ミクロン、約5ミクロン～約15ミクロンまたは約10ミクロン～約30ミクロンである。細胞の直径は、いくつかの実施形態では、Advia 120血液検査システムを用いて測定される。

【0133】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞の平均赤血球容積の容積 (the volume of the mean corpuscular volume) は、10 fL、20 fL、30 fL、40 fL、50 fL、60 fL、70 fL、80 fL、90 fL、100 fL、110 fL、120 fL、130 fL、140 fL、150 fLを超え、または150 fLを超える (greater than... or greater than)。一実施形態では、赤血球系細胞の平均赤血球容積は、30 fL、40 fL、50 fL、60 fL、70 fL、80 fL、90 fL、100 fL、110 fL、120 fL、130 fL、140 fL、150 fL、160 fL、170 fL、180 fL、190 fL、200 fL未満であり、または200 fL未満である (less than... or less than)。一実施形態では、赤血球系細胞の平均赤血球容積は、80～100、100～200、200～300、300～400、または400～500フェムトリットル (fL) である。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞の集団は、本段落に記載される平均赤血球容積を有し、集団の標準偏差は、50、40、30、20、10、5、または2 fL未満である。平均赤血球容積は、いくつかの実施形態では、例えば、コールターカウンターなどの血液学的分析装置を用いて測定される。

【0134】

ヘモグロビン濃度

いくつかの実施形態では、除核赤血球系細胞は、野生型未処理赤血球系細胞と同様のヘモグロビン含有量を有する。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%を超え、または10%を超える胎児ヘモグロビンを含む。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、少なくとも約20、22、24、26、28、または30 pgの、任意選択的に、約30 pgに至る、総ヘモグロビンを含む。ヘモグロビンレベルは、いくつかの実施形態では、国際公開第2015/073587号パンフレットの実施例33のドラブキン試薬法を用いて判定される。

【0135】

ホスファチジルセリン含有量

いくつかの実施形態では、除核赤血球系細胞は、その細胞膜の細胞表面側の単分子層上に、野生型の未処理赤血球系細胞とほぼ同じホスファチジルセリン含有量を有する。ホスファチジルセリンは、主に、野生型の未処理赤血球系細胞の細胞膜の細胞質側の単分子層上にあり、低張負荷は、ホスファチジルセリンを細胞表面側の単分子層に分布させ、免疫応答を始動し得る。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞の集団は、アネキシンV染色について陽性である約30、25、20、15、10、9、8、6、5、4、3、2、または1%未満の細胞を含む。ホスファチジルセリン曝露は、いくつかの実施形態では、例えば、国際公開第2015/073587号パンフレットの実施例54の方法を用いて、PSに優先的に結合するアネキシン-V-FITCについて染色し、フローサイトメトリーによってFITC蛍光を測定することで評価される。

【0136】

その他の特性

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞の集団は、GPAに対して陽性である、少なくとも約50%、60%、70%、80%、90%または95% (任意選択的に、90または100%に至る) の細胞を含む。GPAの存在は、いくつかの実施形態では、FACSを用いて検出される。

【0137】

いくつかの実施形態では、除核赤血球系細胞は、対象において少なくとも30、45、または90日間の半減期を有する。

【0138】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞を含む細胞の集団は、約10、5、4、3、2または1%未満の棘状赤血球を含む。

【0139】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は除核される。いくつかの実施形態では、例えば、赤血球系細胞などの細胞は、例えば、不活性化されている、非機能性核を含有する。

【0140】

汎用ドナー赤血球系細胞

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の赤血球系細胞は、細胞が投与される対象にとって、自己由来および／または同種異系である。例えば対象にとっての赤血球系細胞同種異系は、1つまたは複数の血液型特異的赤血球系細胞（例えば細胞は、対象と同一血液型であり得る）、または1つまたは複数の汎用ドナー赤血球系細胞を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の除核赤血球系細胞は、参照細胞と比較して免疫原性が低下しており、例えば1つまたは複数の血液型抗原のレベルが低下している。

【0141】

同種異系細胞が輸血に使用される場合、急性血管内溶血性輸血反応を予防するために、適合性のABO血液型が選択され得る。ABO血液型は、血液型抗原AおよびBの有無、赤血球の表面の糖タンパク質および糖脂質に会合するオリゴ糖鎖末端に見られる単糖炭水化物構造に基づいて定義される（Liu et al., Nat. Biotech. 25:454-464 (2007) で概説される）。O型赤血球は、A抗原もB抗原のどちらも含有しないことから、それらは例えばA、B、AB、またはO型レシピエントなどの任意のABO血液型のレシピエントに、安全に輸血され得る。O型赤血球は汎用と考えられており、全ての輸血において使用されてもよい。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載される赤血球系細胞はO型である。対照的に、A型赤血球系細胞はA型およびAB型レシピエントに与えられてもよく、B型赤血球系細胞はB型およびAB型レシピエントに与えられてもよく、AB型赤血球系細胞はABレシピエントに与えられてもよい。

【0142】

場合によっては、非O型赤血球系細胞を汎用血液型に変換することが有益であり得る。A型およびB型赤血球の表面の免疫優性単糖類の酵素的除去を用いて、O型様赤血球系細胞の集団が作製されてもよい。（例えばLiu et al., Nat. Biotech. 25:454-464 (2007) を参照されたい）。B型赤血球系細胞は、生コーヒー豆由来の α -ガラクトシダーゼを使用して変換されてもよい。代案としては、またはこれに加えて、E. メニンゴセプトカム（E. meningosepticum）細菌由来の α -N-アセチルガラクトサミニダーゼおよび α -ガラクトシダーゼ酵素活性を用いて、免疫優性A抗原およびB抗原が赤血球系細胞上に存在する場合、それぞれ除去されもよい（Liu et al., Nat. Biotech. 25:454-464 (2007) ）。一例では、本明細書に記載されるように単離された充填赤血球系細胞が、 α -N-アセチルガラクトサミニダーゼおよび α -ガラクトシダーゼのどちらかの存在下で、200mMグリシン（pH6.8）および3mM NaCl中で26℃で60分間にわたり培養される（約300 μ g/ml充填赤血球系細胞）。処理後、赤血球系細胞は、遠心分離によって生理食塩水中で3～4回濯いで洗浄され、標準的な血液銀行技術に従ってABO型判定される。

【0143】

ABO血液型システムは輸血および移植において最も重要である一方で、いくつかの実施形態では、投与される赤血球系細胞とレシピエントとの間でその他の血液型を一致させること、または1つまたは複数のその他の（例えばマイナー）血液型に汎用的な赤血球系細胞を選択または作製することが有用であり得る。第2の血液型はRhシステムであり、個人はRh+またはRh-であり得る。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の赤血球系細胞はRh-である。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、O型

10

20

30

40

50

かつRh-型である。

【0144】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の赤血球系細胞は、例えばLe(a-b-)(ルイス抗原システム)、Fy(a-b-)(Duffyシステム)、Jk(a-b-)(Kiddシステム)、M-N-(MNSシステム)、K-k-(Kellシステム)、Lu(a-b-)(Lutheranシステム)、およびH抗原陰性(Bombay表現型)などの1つまたは複数のマイナー血液型抗原、またはそれらの任意の組み合わせについて陰性である。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、O型および/またはRh-型である。マイナー血液型は、例えばそれぞれその内容全体が参照により本明細書に援用される、Agarwal et al “Blood group phenotype frequencies in blood donors from a tertiary care hospital in north India” Blood Res. 2013 Mar; 48(1): 51-54 and Mitra et al “Blood groups systems” Indian J Anaesth. 2014 Sep-Oct; 58(5): 524-528に記載される。

10

【0145】

除核赤血球系細胞を製造する方法

外因性ポリペプチドを含んでなる除核赤血球系細胞を製造する方法は、それぞれその内容全体が参照により援用される、国際公開第2015/073587号パンフレットおよび国際公開第2015/153102号パンフレットに記載される。

20

【0146】

いくつかの実施形態では、例えば、CD34+造血前駆細胞などの造血前駆細胞を、1つまたは複数の外因性ポリペプチドをコードする核酸または核酸群と接触させ、細胞が培養中で増殖して分化できるようにする。

【0147】

核酸は、例えば、DNAまたはRNAであってもよい。例えば、レトロウイルス、モロニー Maus 白血病ウイルス(MMLV)、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス(AAV)、単純ヘルペスウイルス(HSV)、ヒト免疫不全ウイルス1(HIV1)などのレンチウイルス、および泡沫状ウイルスなどのスプマウイルスをはじめとするいくつかのウイルスが、遺伝子移入ビヒクルとして使用されてもよい。

30

【0148】

いくつかの実施形態では、細胞は、例えば、それぞれその内容全体が参照により援用される、国際公開第2014/183071号パンフレットまたは国際公開第2014/183066号パンフレットに記載されるような、Sortag技術を用いて作製される。

【0149】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、少なくとも1000、2000、5000、10,000、20,000、50,000、または100,000倍に(任意選択的に、100,000、200,000、または500,000倍に至るまで)増殖される。細胞数は、いくつかの実施形態では、自動細胞計数器を使用して測定される。

【0150】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞の集団は、少なくとも30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または98%の(任意選択的に、約80、90、または100%に至る)除核赤血球系細胞を含む。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞の集団は、1%未満の生存除核細胞を含有し、例えば、検出可能な生存除核細胞を含有しない。核除去は、いくつかの実施形態では、核染色を用いるFACSによって測定される。いくつかの実施形態では、集団中の少なくとも30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、または80%の(任意選択的に、約70、80、90、または100%に至る)赤血球系細胞は、1つまたは複数(例えば、2、3、4またはそれ以上)の外因性ポリペプチドを含む。ポリペプチドの発現は、いくつかの実施形態では、ポリペプチドに対する標識抗体を用いて、FACSによって測

40

50

定される。いくつかの実施形態では、集団中の少なくとも30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、または80%の（任意選択的に、約70、80、90、または100%に至る）赤血球系細胞は核除去され、1つまたは複数の外因性ポリペプチドを含む。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞の集団は、約 $1 \times 10^9 \sim 2 \times 10^9$ 、 $2 \times 10^9 \sim 5 \times 10^9$ 、 $5 \times 10^9 \sim 1 \times 10^{10}$ 、 $1 \times 10^{10} \sim 2 \times 10^{10}$ 、 $2 \times 10^{10} \sim 5 \times 10^{10}$ 、 $5 \times 10^{10} \sim 1 \times 10^{11}$ 、 $1 \times 10^{11} \sim 2 \times 10^{11}$ 、 $2 \times 10^{11} \sim 5 \times 10^{11}$ 、 $5 \times 10^{11} \sim 1 \times 10^{12}$ 、 $1 \times 10^{12} \sim 2 \times 10^{12}$ 、 $2 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{12}$ 、または $5 \times 10^{12} \sim 1 \times 10^{13}$ 個の細胞を含む。

【0151】

例えば、赤血球系細胞などの本明細書中の組成物による治療法

外因性薬剤（例えば、ポリペプチド）を含む（例えば、発現する）赤血球系細胞の投与方法は、例えば、それぞれその内容全体が参照により援用される、国際公開第2015/073587号パンフレットおよび国際公開第2015/153102号パンフレットに記載される。

【0152】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の赤血球系細胞は、例えば、ヒトなどの哺乳動物などの対象に投与される。治療され得る例示的哺乳類としては、限定されるものではないが、ヒト、飼育動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど）、および実験動物（例えば、サル、ラット、マウス、ウサギ、モルモットなど）が挙げられる。本明細書に記載の方法は、ヒト治療および獣医学用途の双方に応用可能である。

【0153】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は、1、2、3、4、5または6ヶ月毎に患者に投与される。

【0154】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞の1用量は、約 $1 \times 10^9 \sim 2 \times 10^9$ 、 $2 \times 10^9 \sim 5 \times 10^9$ 、 $5 \times 10^9 \sim 1 \times 10^{10}$ 、 $1 \times 10^{10} \sim 2 \times 10^{10}$ 、 $2 \times 10^{10} \sim 5 \times 10^{10}$ 、 $5 \times 10^{10} \sim 1 \times 10^{11}$ 、 $1 \times 10^{11} \sim 2 \times 10^{11}$ 、 $2 \times 10^{11} \sim 5 \times 10^{11}$ 、 $5 \times 10^{11} \sim 1 \times 10^{12}$ 、 $1 \times 10^{12} \sim 2 \times 10^{12}$ 、 $2 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{12}$ 、または $5 \times 10^{12} \sim 1 \times 10^{13}$ 個の細胞を含む。

【0155】

いくつかの態様では、本開示は、例えば、本明細書に記載の赤血球系細胞などの本明細書に記載される組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、本明細書に記載の疾患または病状を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、疾患または病状はがん、例えば、本明細書に記載のがんである。いくつかの態様では、本開示は、例えば、がんなどの本明細書に記載の疾患または病状を治療するための、例えば、本明細書に記載の赤血球系細胞の使用を提供する。いくつかの態様では、本開示は、例えば、がんなどの本明細書に記載の疾患または病状を治療する薬剤を製造するための、例えば、本明細書に記載の赤血球系細胞の使用を提供する。

【0156】

がん型としては、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、肛門がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、腸がん、脳腫瘍、乳がん、原発不明がん（cancer of unknown primary）、骨転移がん、脳転移がん、肝臓転移がん、肺転移がん、カルチノイド、子宮頸がん、絨毛がん、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、結腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、眼がん、胆嚢がん、胃がん（gastric cancer）、妊娠性絨毛腫瘍（GTT）、有毛細胞白血病、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、腎臓がん、喉頭がん、白血病、肝臓がん、肺がん、リンパ腫、B細胞リンパ腫、黒色腫皮膚がん、中皮腫、男性がん、奇胎妊娠、口腔および中咽頭がん、骨髄腫、鼻および洞がん、鼻咽頭がん、非ホジキンリンパ腫（N

10

20

30

40

50

H L)、食道がん、卵巣がん、膵臓がん、陰茎がん、前立腺がん、希少がん、直腸がん、唾液腺がん、二次がん、皮膚がん(非黒色腫)、軟部組織肉腫、胃がん(stomach cancer)、精巣がん、甲状腺がん、原発不明がん(unknown primary cancer)、子宮がん、膣がん、および外陰部がんが挙げられる。

【0157】

いくつかの実施形態では、がんは高度に免疫原性のがんであり、例えばがんは、(例えばがん生検の分析によって判定されるように)以下の特徴の1つまたは複数を有する：(a)腫瘍浸潤性リンパ球(TIL)、例えば1000個の腫瘍細胞当たり少なくとも1、5、10、100個のTIL；(b)変異、例えば腫瘍ゲノムDNAのメガベース当たり0.1以上の体細胞変異；(c)新生抗原、1つまたは複数の内因性T細胞受容体を有する1つまたは複数の新生抗原および/または新生抗原のプロセッシングされ提示された部分を認識する、1つまたは複数のイディオタイプクローン；(d)三次リンパ構造；(e)炎症性遺伝子発現の高発現、例えば非がん組織におけるベースライン発現を超えるサイトカインの2倍の発現増加；および(f)免疫抑制表現型を示す免疫細胞、例えばサイトカイン発現を欠く樹状細胞。がんのこれらの特徴を評価する方法は、公知である(例えばClin Cancer Res. 2000 May; 6(5):1875-81; Nature. 2013 Aug 22; 500(7463):415-21. doi:10.1038/nature12477. Epub 2013 Aug 14; Nature. 2014 Nov 27; 515(7528):577-81. doi:10.1038/nature13988; Trends Immunol. 2014 Nov; 35(11):571-80. doi:10.1016/j.it.2014.09.006. Epub 2014 Oct 22; Front Immunol. 2013 Dec 11; 4:438. doi:10.3389/fimmu.2013.00438; Eur J Cancer. 2009 Jan; 45(2):228-47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026を参照されたい。

【0158】

いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は原発性腫瘍内にある。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は循環腫瘍細胞以外である。

【0159】

いくつかの実施形態では、腫瘍は表8の遺伝子の変異を含んでなる。いくつかの実施形態では、表8の遺伝子の変異は表8の3列目で規定される変異である。いくつかの実施形態では、がんは、例えば表8の遺伝子の変異(例えば表8の3列目で規定される変異)と第2の変異などの少なくとも2つの異なる変異を含んでなる。いくつかの実施形態では、第2の変異は、例えば表8の3列目で規定される変異などの表8の遺伝子の変異である。いくつかの実施形態では、腫瘍内の一部の細胞が変異を含んでなり、その他の細胞は変異を含まない。

【0160】

いくつかの実施形態では、腫瘍はp53ヌル細胞を含まない。いくつかの実施形態では、腫瘍を有する患者は、p53ヌル変異についてヘテロ接合性でない。

【0161】

腫瘍の変異状態は、PCR、マイクロアレイ、または例えばハイスループットDNA配列決定のような核酸配列決定などのいくつかの方法によって判定され得る。

【0162】

いくつかの実施形態では、腫瘍は、CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1(CD2サブセット1、CRACC、SLAMF7、CD319、および19A24とも称される); C型レクチン様分子-1(CLL-1またはCLECL1); CD33; 上皮成長因子受容体変異型III(EGFRvIII); ガングリオシドG2(GD2); ガングリオシドGD3(aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); TNF受容体ファミリーメンバーB細胞成熟(BCMA); Tn抗原((TnAg)または(GalNAcα-

Ser/Thr)) ; 前立腺特異的膜抗原 (PSMA) ; 受容体チロシンキナーゼ様オーファン受容体1 (ROR1) ; Fms様チロシンキナーゼ3 (FLT3) ; 腫瘍関連糖タンパク質72 (TAG72) ; CD38 ; CD44v6 ; がん胎児性抗原 (CEA) ; 上皮性細胞接着分子 (EPCAM) ; B7H3 (CD276) ; KIT (CD117) ; インターロイキン-13受容体サブユニット α -2 (IL-13Ra2またはCD213A2) ; メソテリン ; インターロイキン11受容体 α (IL-11Ra) ; 前立腺幹細胞抗原 (PSCA) ; プロテアーゼセリン21 (TestisinまたはPRSS21) ; 血管内皮増殖因子受容体2 (VEGFR2) ; ルイス (Y) 抗原 ; CD24 ; 血小板由来成長因子受容体 β (PDGFR- β) ; 発生期特異的胚性抗原-4 (SSEA-4) ; CD20 ; 葉酸受容体 α ; 受容体チロシントランスポーターキナーゼERBB2 (HER2/neu) ; ムチン1、細胞表面結合 (MUC1) ; 上皮成長因子受容体 (EGFR) ; 神経性細胞接着分子 (NCAM) ; プロスターゼ ; 前立腺酸性ホスファターゼ (PAP) ; 伸長因子2変異 (ELF2M) ; エフリンB2 ; 線維芽細胞活性化タンパク質 α (FAP) ; インスリン様成長因子1受容体 (IGF-I受容体) 、炭酸脱水酵素IX (CAIX) ; プロテアソーム (プロサム、マクロペイン) サブユニット、 β 型、9 (LMP2) ; 糖タンパク質100 (gp100) ; 切断点クラスター領域 (BCR) からなる発がん遺伝子融合タンパク質およびエーベルソンマウス白血病ウイルス発がん遺伝子ホモログ1 (Ab1) (bcr-ab1) ; チロシナーゼ ; エフリンA型受容体2 (EphA2) ; フコシルGM1 ; シアリルルイス接着分子 (sLe) ; ガングリオシドGM3 (aNeu5Ac (2-3) bDGalp (1-4) bDGlcp (1-1) Cer) ; トランスグルタミナーゼ5 (TGS5) ; 高分子量-黒色腫関連抗原 (HMWMAA) ; オアセチル-GD2ガングリオシド (OAcGD2) ; 葉酸受容体 β ; 腫瘍内皮マーカー1 (TEM1/CD248) ; 腫瘍内皮マーカー7関連 (TEM7R) ; クローディン6 (CLDN6) ; 甲状腺刺激ホルモン受容体 (TSHR) ; Gタンパク質共役受容体クラスCグループ5、メンバーD (GPRC5D) ; 第X染色体オープンリーディングフレーム61 (CXORF61) ; CD97 ; CD179a ; 未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) ; ポリシアル酸 ; 胎盤特異的1 (PLAC1) ; globOH糖セラミド (GlobOH) の六糖部分 ; 乳腺分化抗原 (NY-BR-1) ; ウロプラキン2 (UPK2) ; A型肝炎ウイルス細胞受容体1 (HAVCR1) ; アドレナリン受容体 β 3 (ADRB3) ; パネキシン3 (PANX3) ; Gタンパク質共役受容体20 (GPR20) ; リンパ球抗原6複合体、遺伝子座K9 (LY6K) ; 嗅覚受容体51E2 (OR51E2) ; TCR γ Alternate Reading Frame Protein (TARP) ; ウィルムス腫瘍タンパク質 (WT1) ; がん/精巣抗原1 (NY-ESO-1) ; がん/精巣抗原2 (LAGE-1a) ; 黒色腫関連抗原1 (MAGE-A1) ; 染色体12p (ETV6-AML) 上に位置するETS転座変異型遺伝子6 ; 精子タンパク質17 (SPA17) ; X抗原ファミリー、メンバー1A (XAGE1) ; アンギオポエチン結合細胞表面受容体2 (同点2) ; 黒色腫がん精巣抗原-1 (MAD-Ct-1) ; 黒色腫がん精巣抗原-2 (MAD-Ct-2) ; Fos関連抗原1 ; 腫瘍タンパク質p53 (p53) ; p53変異体 ; プロステイン ; サバイビン ; テロメラゼ ; 前立腺がん腫瘍抗原-1 (PCTA-1またはガレクチン8) 、T細胞1によって認識される黒色腫抗原 (MelanAまたはMART1) ; ラット肉腫 (Ras) 変異体 ; ヒトテロメラゼ逆転写酵素 (hTERT) ; 肉腫転座切断点 ; 黒色腫のアポトーシス阻害剤 (ML-IAP) ; ERG (膜貫通プロテアーゼ、セリン2 (TMPRSS2) ETS融合遺伝子) ; N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼV (NA17) ; 対になってボックスタンパク質Pax-3 (PAX3) ; アンドロゲン受容体 ; サイクリンB1 ; v-mycトリ骨髄球腫症ウイルス発がん遺伝子神経芽腫由来ホモログ (MYCN) ; RasホモログファミリーメンバーC (RhoC) ; チロシナーゼ関連タンパク質2 (TRP-2) ; チトクロームP450 1B1 (CYP1B1) ; CCCTC結合剤 (ジンクフィンガータンパク質) 様 (BORISまたはBrother of the Regulator of Imprinted Sites) 、T細胞3によって認識される扁平上皮がん抗原 (SART3) ; 対合ボッ

クスタンパク質 P a x - 5 (P A X 5) ; プロアクロシン結合タンパク質 s p 3 2 (O Y - T E S 1) ; リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ (L C K) ; A キナーゼアンカータンパク質 4 (A K A P - 4) ; 滑膜肉腫、X 切断点 2 (S S X 2) ; 終末糖化産物の受容体 (R A G E - 1) ; 腎臓遍在性 1 (R U 1) ; 腎臓遍在性 2 (R U 2) ; レグマイン ; ヒト乳頭腫ウイルス E 6 (H P V E 6) ; ヒト乳頭腫ウイルス E 7 (H P V E 7) ; 腸管カルボキシルエステラーゼ ; 熱ショックタンパク質 7 0 - 2 変異 (m u t h s p 7 0 - 2) ; C D 7 9 a ; C D 7 9 b ; C D 7 2 ; 白血球結合免疫グロブリン様受容体 1 (L A I R 1) ; F c 断片 o f I g A 受容体 (F C A R または C D 8 9) ; 白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリー A メンバー 2 (L I L R A 2) ; C D 3 0 0 分子様ファミリーメンバー f (C D 3 0 0 L F) ; C 型レクチンドメインファミリー 1 2 メンバー A (C L E C 1 2 A) ; 骨髄間質細胞抗原 2 (B S T 2) ; E G F 様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様 2 (E M R 2) ; リンパ球抗原 7 5 (L Y 7 5) ; G l y p i c a n - 3 (G P C 3) ; F c 受容体様 5 (F C R L 5) ; および免疫グロブリン λ 様ポリペプチド 1 (I G L L 1) の 1 つまたは複数から選択される腫瘍抗原を含んでなる。

【0163】

いくつかの実施形態では、腫瘍は、例えば表 1 もしくは表 2 の抗体、またはその断片もしくは変異型を含んでなる治療法によって治療されているが、それに対して耐性であり応答しない。例えば断片または変異型は、表 1 または表 2 の抗体に対応する、例えば s c F v などの単ドメイン抗体であり得る。別の例として、断片または変異型は、例えば軽鎖可変断片、重鎖可変断片、またはその双方などの、表 1 または表 2 の抗体の抗原結合断片であり得る。別の例として、断片または変異型は、表 1 または表 2 の結合剤の活性断片であり得る。別の例として、断片または変異型は、例えば表 1 または表 2 の抗体と、または軽鎖可変断片、重鎖可変断片、またはその双方と、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 9 9 . 5 % の同一性を有する抗体などの、表 1 または表 2 の抗体と 1 0 0 % 未満の配列同一性を有する抗体であり得る。例えば断片または変異型は、表 1 または表 2 の抗体と同一 C D R を有し得るが、フレームワークおよび／または定常領域に 1 つまたは複数の変異を有する。別の例として、断片または変異型は、例えば表 1 または表 2 の結合剤またはその活性部分と、少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 9 9 . 5 % の同一性を有する結合剤などの、表 1 または表 2 の結合剤と 1 0 0 % 未満の配列同一性を有する結合剤であり得る。

【0164】

いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は化学療法薬を含んでなる。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞は化学療法薬と組み合わせて投与され、例えば赤血球系細胞は化学療法薬の前、後、またはそれと同時に投与される。いくつかの実施形態では、赤血球系細胞および化学療法薬は混合されており、いくつかの実施形態では、それらは別々の調製物中にある。赤血球系細胞および化学療法薬は、同一投与経路（例えば静脈内）または異なる投与経路（例えば静脈内および経口）によって投与されてもよい。

【0165】

いくつかの実施形態では、化学療法薬は、微小管阻害剤、D N A 複製阻害剤、光増感剤、または酵素阻害剤である。いくつかの実施形態では、化学療法薬は微小管阻害剤である（例えば微小管集合を遮断するビンカアルカロイド、または微小管脱集合を遮断するタキサンもしくはエポチロン）。いくつかの実施形態では、化学療法薬は D N A 複製阻害剤である（例えば葉酸、プリン、ピリミジン、または D N A の代謝拮抗剤などの代謝拮抗剤；トポイソメラーゼ I または I I の阻害剤などのトポイソメラーゼ阻害剤；またはアルキル化剤、白金ベース薬剤、非古典的 D N A 架橋剤、またはインターカレーターなどの D N A 架橋剤）。いくつかの実施形態では、光増感剤はポルフィリン誘導体である。

【0166】

より具体的には、いくつかの実施形態では、ビンカアルカロイドは、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンフルニン、ビンデシン、またはビノレルビンから選択される。いく

10

20

30

40

50

つかの実施形態では、タキサンは、カバジタキセ、ドセタキセル、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセル、またはテセタキセルから選択される。いくつかの実施形態では、葉酸代謝拮抗剤は、ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤（例えばアミノプテリン、メトトレキサート、ペメトレキセド、またはプララトレキサート）またはチミジル酸シンターゼ阻害剤（例えばラルチトレキセドまたはペメトレキセド）から選択される。いくつかの実施形態では、プリン代謝拮抗剤は、アデノシンデアミナーゼ阻害剤（例えばペントスタチン）、ハロゲン化／リボヌクレオチド還元酵素阻害剤（例えばクラドリビン、クロファラビン、フルダラビン）、またはチオプリン（例えばチオグアニンまたはメルカプトプリン）から選択される。いくつかの実施形態では、ピリミジン代謝拮抗剤は、チミジル酸シンターゼ阻害剤（例えばフルオロウラシル、カペシタビン、テガフル、カルモフル、またはフロクスウリジン）、DNAポリメラーゼ阻害剤（例えばシタラビン）、リボヌクレオチド還元酵素阻害剤（例えばゲムシタビン）または低メチル化剤（例えばアザシチジンまたは（of）デシタビン）から選択される。いくつかの実施形態では、デオキシリボヌクレオチド代謝拮抗剤は、リボヌクレオチド還元酵素阻害剤（例えばヒドロキシカルバミド）である。いくつかの実施形態では、トポイソメラーゼ阻害剤は、例えばカンプトテカ化合物、例えばカンプトテシン、コシテカン、ベロテカン、ギマテカン、エキサテカン、イリノテカン、ルルトテカン、シラテカン、トポテカン、またはルビテカンなどのトポイソメラーゼ I の阻害剤である。いくつかの実施形態では、トポイソメラーゼ阻害剤は、例えばポドフィルム化合物（例えばエトポシドまたはテニポシド）などのトポイソメラーゼ II の阻害剤である。いくつかの実施形態では、トポイソメラーゼ阻害剤は、例えばアントラサイクリン（例えばアクラルビシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アムルビシン、ピラルビシン、バルルビシン、または（Valrubicin, orn）ゾルビシン）またはアントラセンジオン（例えばミトキサントロンまたはピクサントロン）などのインターカレーション活性を有する。

10

20

【0167】

いくつかの実施形態では、アルキル化剤は、例えばメクロレタミン、シクロホスファミド（例えばイホスファミドまたはトロホスファミド）、クロランブシル（例えばメルファランまたはプレドニムスチン）、ベンダムスチン、ウラムスチン、またはエストラムスチンなどのナイトロジェンマスタードである。いくつかの実施形態では、アルキル化剤は、例えばカルムスチン、ロムスチン、フォテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、またはストレプトゾシンなどのニトロソ尿素である。いくつかの実施形態では、アルキル化剤は、例えばブスルファン（例えばマンノスルファンまたはトレオスルファン）などのアルキルスルホネートである。いくつかの実施形態では、アルキル化剤は、例えばカルボコン、チオテパ、トリアジコン、またはトリエチレンメラミンなどのアジリジンである。いくつかの実施形態では、白金ベースの薬剤は、カルボプラチン、シスプラチン、ジシクロプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、またはサトラプラチンから選択される。いくつかの実施形態では、非古典的 DNA 架橋剤は、ヒドラジン（例えばプロカルバジン）、トリアゼン（例えばダカルバジンまたはテモゾロマイド）、アルトレタミン、ミトブロニール、またはピポブロマンである。いくつかの実施形態では、インターカレーターは、例えば（アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、またはプリカマイシン）などのストレプトミセス化合物である。

30

40

【0168】

いくつかの実施形態では、光増感剤は、アミノレブリン酸／アミノレブリン酸メチル、エファプロキシラル、ポルフィリン誘導体（例えばポルフィマーナトリウムタラポルフィン、テモポルフィン、またはベルテポルフィン）から選択される。

【0169】

いくつかの実施形態では、酵素阻害剤は、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（例えばティピファニブ）、CDK阻害剤（例えばアルボシジブ、セリシクリブ、またはパルボシクリブ）、プロテアソーム阻害剤（例えば（ボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、またはイキサゾミブ）、ホスホジエステラーゼ阻害剤（例えばアナグレリド）、IMPデヒド

50

ロゲナーゼ阻害剤（例えばチアゾフリン）、アラキドン酸 5-リボキシゲナーゼ阻害剤（例えばマソプロコール）、PARP阻害剤（例えばオラパリブまたはルカパリブ）、HDA阻害剤（例えばベリノスタット、パノビノスタット、ロミデプシン、またはボリノスタット）またはホスホイノシチド 3-キナーゼ阻害剤、例えば（イデラリシブ）から選択される。

【0170】

いくつかの実施形態では、化学療法薬は受容体拮抗薬である。いくつかの実施形態では、受容体拮抗薬は、エンドセリン受容体拮抗薬（例えばアトラセンタン）、レチノイドX受容体拮抗薬（例えばベキサロテン）、または性ステロイド（例えばテストラクトン）から選択される。いくつかの実施形態では、化学療法薬は、アムサクリン、トラベクテジン、レチノイド（例えばアリトレチノインまたはトレチノイン）、三酸化ヒ素、アスパラギン枯渇（例えばベグアスパラガーゼのアスパラギナーゼ）から選択される。セレコキシブ、デメコルチン、エレスクロモール、エルサミトルシン、エトグルシド、ロニダミン、ルカントン、ミトグアゾン、ミトタン、オブリメルセン、オマセタキシンメペスクシナート、またはエリブリン。

【0171】

表

【0172】

【表1-1】

表 1. 治療用抗がん抗体。この表は、規制当局の承認を受けたおよび/または臨床試験に入った抗体を含む。

抗体	標的	例示的な適応症
リツキシマブ	CD20	リンパ腫、例えば NHL、白血病
アレムツズマブ	CD52	白血病、例えば B 細胞白血病
トラスツズマブ、例えば ado-トラスツズマブ、 例えば ado-トラスツズマ ブエムタンシン	HER2/neu	固形腫瘍、例えば乳がん、例えば HER2 陽性乳がん、例えば HER2 過剰発現を伴う 乳がん
ニモツズマブ	EGFR	固形腫瘍、例えば扁平上皮がんまたは神経 膠腫
セツキシマブ	EGFR	固形腫瘍、例えば扁平上皮がんまたは結腸 直腸がん
ベバシズマブ	VEGF	固形腫瘍、例えば結腸がん、肺がん、腎臓 がん、卵巣がん、神経膠腫、乳がん
バビツキシマブ	ホスファチジルセリン	固形腫瘍、例えば肺がん、例えば非小細胞 肺がん、膵臓がん、肝細胞がん、黒色腫、 直腸がん、前立腺がん
ゲムツズマブ、例えば ゲムツズマブオゾガマイ シン	CD33	白血病、例えば急性骨髄性白血病
イブリツモマブ、例えば イブリツモマブ チウキセ タン	CD20	リンパ腫、例えば NHL、例えば B 細胞非 ホジキンリンパ腫
トシツモマブ、例えば トシツモマブ-I-131	CD20	リンパ腫、例えば NHL、

【0173】

【表 1 - 2】

パニツマブ	EGFR	固形腫瘍、例えば結腸直腸がん
オフアツムマブ	CD20	白血病、例えば CLL、リンパ腫、例えば NHL、例えば DLBCL
イピリムマブ	CTLA-4	固形腫瘍、例えば黒色腫、膀胱がん、前立腺がん、および肺がん、例えば NSCLC および SCLC
ブレンツキシマブ、 例えばブレンツキシマブ ベドチン	CD30	リンパ腫、例えばホジキンリンパ腫および sALCL
ペルツズマブ	Her2	固形腫瘍、例えば乳がん、例えば HER2 陽性乳がん、例えば HER2 過剰発現を伴う乳がん
オビヌツズマブ	CD20	白血病、例えば CLL、およびリンパ腫、例えば濾胞性 リンパ腫
デュルバルマブ	PD-L1	固形腫瘍、例えば膀胱がん、および肺がん、例えば NSCLC
ニボルマブ	PD-1	固形腫瘍、例えば腎細胞がん、黒色腫、または肺がん、例えば NSCLC
ペンブロリズマブ	PD-1	固形腫瘍、例えば HNSCC、黒色腫、または肺がん、例えば NSCLC
オララツマブ	PDGF-R α	固形腫瘍、例えば軟部組織肉腫
アテゾリズマブ	PD-L1	固形腫瘍、例えば肺がん、例えば NSCLC
エロツズマブ	SLAMF7 (CD319)	多発性骨髄腫
ネシツムマブ	EGFR	固形腫瘍、例えば肺がん、例えば NSCLC
ダラツムマブ	CD38	多発性骨髄腫
ラムシルマブ	VEGFR2 (KDR)	固形腫瘍、例えば結腸直腸がん
ジヌツキシマブ	GD2	固形腫瘍、例えば神経芽腫
ブリナツモマブ	CD19, CD3	白血病、例えば ALL
シルツキシマブ	IL-6	固形腫瘍、例えば腎細胞がん、前立腺がん
デノスマブ	RANK リガンド	固形腫瘍、例えば骨巨細胞腫
カツマキシマブ	EpCAM, CD3	固形腫瘍、例えば頭頸部がん
エノピリツズマブ	B7H3	固形腫瘍、例えば NSCLC、SCCHN、黒色腫、尿路上皮がん
トレメリムマブ	CTLA4	固形腫瘍、例えば黒色腫、中皮腫
リリルマブ	KIR2D サブグループ	白血病、例えば AML、CLL; 固形腫瘍
ピジリズマブ	PD1	リンパ腫、例えば DLBCL; 多発性骨髄腫
アベルマブ	PDL1	固形腫瘍、例えば鼻咽頭がん、子宮内膜がん、メルケル細胞がん、卵巣がん、腹膜がん、卵管がん; 白血病、例えば AML

10

20

30

40

【表 2 - 1】

表2. 抗体VHおよびVL配列。この表中の配列は公的に利用可能な情報源から得られたものであり、本明細書中の配列と指名された抗体の配列との間に矛盾がある場合、実際の抗体が優先する。

抗体	配列
リツキシマブ	>リツキシマブ重鎖キメラ QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTP GRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号7) >リツキシマブ軽鎖キメラ QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKP WIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQ WTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSST LTLISKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号8)
アレムツズマブ	>1CE1:H CAMPATH-1H:重鎖1 QVQLQESGPGGLVRPSQTLSTCTVSGFTFTDFYMNWVRQPPGR GLEWIGFIRDKAKGYTTEYNPSVKGRVTMLVDTSKNQFSLRLSS VTAADTAVYYCAREGHTAAPFDYWGQGSLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK

10

20

30

40

【表 2 - 2】

	KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号9) >1CE1:L CAMPATH-1H:軽鎖1 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCKASQNIQKYLNWYQQKPGKA PKLLIYNTNNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDATYYCL QHISRPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSL TLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR (配列番号10)	10
トラスツズマブ、例えば ado-トラスツズマブ、 例えばado-トラスツズ マブエムタンシン	>抗HER2軽鎖 (1および2) DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQDVNTAVAWYQQKPGKA PKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QHYYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSL TLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 11) >抗HER2重度鎖 (1および2) EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGK GLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWGWDGFYAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS	30 40

【表 2 - 3】

	TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号12)	
ニモツズマブ	>pdb 3gkw 重鎖 QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYYIYWVRQAPG QGLEWIGGINPTSGGSNFKNEFKTRVTITADESSTTAYMELSSLR SEDTAFYFCTRQGLWFDSDGRGDFWGGQTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVP (配列番号13) >pdb 3gkw 軽鎖 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQNIVHSNGNTYLDWYQQT PGKAPKLLIYKVSNNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIAT YYCFQYSHVPWTFGQGTKLQITREVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号14)	10 20
セツキシマブ	>セツキシマブ重鎖 QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGK GLEWLGVIWSSGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQ SNDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLVTVSAASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (配列番号15)	30 40

【表 2-4】

	>セツキシマブ軽鎖 DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQR TNGSPRL LIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQNN NWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号16)
ペバシズマブ	>「ペバシズマブ軽鎖」 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAP KVLIIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQ YSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列 番号17) >「ペバシズマブ重鎖」 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPG KGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNS LRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号18)
バビツキシマブ	>8734_Hlbavituximab H-GAMMA-1 (VH(1-120)+CH1(121- 218)+HINGE-REGION(219-233)+CH2(234-343)+CH3(344- 450)) MW 49410.6 MW 49410.6 EVQLQQSGPELEKPGASVKLSCKASGYSTGYNMNWVKQSHG

【 0 1 7 8 】

【表 2 - 5】

	KSLEWIGHIDPYYGDTSYNQKFRGKATLTVDKSSSTAYMQLKS LTSEDSAVYYCVKGGYYGHWYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号19) >8734_Llbavituximab L-KAPPA (V-KAPPA(1-107)+C-KAPPA(108-208)) 208 MW 22655.0 MW 22655.0 DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGSSLNWLQQGPDTIK RLIYATSSLD SGV PKRFSGSRSGSDYSLTISSEDFVDYYCLQ YVSSPPTFGAGTKLELKRADAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVC LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSK ADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号20)	10
ゲムツズマブ、例えば ゲムツズマブ オゾガマイシン	>軽鎖番号1 QIVLTQSPAIMASAPGEKVTITCSASSISYMHWFQQKPGTSPKL WIYTTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYCHQ RSTYPLTFGSGTKLELK (配列番号21) >軽鎖番号2 DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSINTWLAWYQQKPGKAP KLLMYKASSLESQVPSRFIGSGSGTEFTLTISSLQPDFAATYYCQ QYNSSDKMFGQGQTKVEVK (配列番号22) >重鎖番号1 QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYRMHWVKQRP GQGLEWIGYINPSTGYTEYNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLS SLTFEDSAVYYCARGGGVFDYWGQGTTTLTVSS (配列番号23)	30 40

【表 2 - 6】

	>重鎖番号2 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRSAIIWVRQAPGQ GLEWMGGIVPMFGPPNYAQKFQGRVTITADESTNTAYMELSSL RSEDYAFYFCAGGYGIYSPEEYNGGLVTVSS (配列番号24)
イブリツモマブ、例えば イブリツモマブ チウキセタン	>イブリツモマブチウキセタン重鎖 QAYLQQSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPR QGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYFCARVVYYSNSYWFYFDVWGTGTTVTVSAPSVYP LAPVCGDITGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEP RGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMSISPIVTCVV VDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSAL PIQHQQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVY VLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDMPEDIVVEWTNNGKTELNY KNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLH NHHTTKSFSR (配列番号25) >イブリツモマブチウキセタン軽鎖 QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPK PWIYAPSNLASGVPARFSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQ QWSFNPTFGAGTKLELKRADAAPTTFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN (配列番号26)
トシツモマブ、例えば トシツモマブ-I-131	マウスヒトキメラ抗CD20重鎖1 QAYLQQSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPR QGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYFCARVVYYSNSYWFYFDVWGTGTTVTVSGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKA PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV

10

20

30

40

【表 2 - 7】

	VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (配列番号27) >マウスヒトキメラ抗CD20軽鎖1 QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPK PWIYAPSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQ QWSFNPPFTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR (配列番号28) >マウスヒトキメラ抗CD20重鎖2 QAYLQQSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPR QGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYFCARVYYYSNSYWFYFDVWGTGTTVTVSGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKA PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (配列番号29) >マウスヒトキメラ抗CD20軽鎖2 QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWYQQKPGSSPK PWIYAPSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQ QWSFNPPFTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR (配列番号30)	10
		20
		30
		40
パニツマブ	>pdb 5sx5 重鎖J	

【表 2 - 8】

	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGDYYWTWIRQSPG KGLEWIGHIYYSGNTNYPNPSLKSRLTISIDTSKTQFSLKLSSVTA ADTAIYYCVRDRVTGAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDPHKPSNTKVDKTVR KC (配列番号31) >pdb 5sx5 K軽鎖 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYFCQH FDHLPLAFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSS LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 32)	10
オフアツムマブ	>オフアツムマブ重鎖 EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPG KGLEWVSTISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMNS LRAEDTALYYCAKDIQYGNYYGMDVWGQGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPGSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEP (配列番号33) >オフアツムマブ軽鎖 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQ QRSNWPITFGQGRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSS TLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR (配列番号34)	20 30
イピリムマブ	>イピリムマブ重鎖 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPG KGLEWVTFISYDGNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNS	40

【表 2 - 9】

	LRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (配列番号35) >イピリムマブ軽鎖 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列 番号36)	10
ブレンツキシマブ、例えば ブレンツキシマブベドチン	>ブレンツキシマブベドチン - 重鎖 QIQLQQSGPEVVKPGASVKISCKASGYTFTDYYITWVKQKPGQ GLEWIGWIYPGSGNTKYNEKFKGKATLTVDTSSTAFMQLSSLT SEDTAVYFCANYGNYWFAYWGQGTQVTVSAASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG (配列番号37) >ブレンツキシマブベドチン - 軽鎖 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDFDGD SYMNWYQQK PGQPPKVLIIAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAA	30 40

【表 2 - 1 0】

	TYYCQQSNEDPWTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号38)	
ベルツズマブ	>ベルツズマブ軽鎖のアミノ酸配列 DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAP KLLIYSASYRYTGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QYYIYPYTFGGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSLSS TLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 39) >ベルツズマブ重鎖のアミノ酸配列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPG KGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPG (配列番号40)	10 20 30
オビヌツズマブ	>オビヌツズマブ軽鎖のアミノ酸配列 (配列番号41) 1 DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQ 51 LLIYQMSNLVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELP 101 YTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK 151 VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACE 201 VTHQGLSSPVTKSFNRGEC 219 >オビヌツズマブ重鎖のアミノ酸配列 (配列番号42)	40

【表 2 - 1 1】

	1 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSYSWINWVRQAPGQGLEWMGR 51 IFPGDGD TDYNGKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARNV 101 FDGYWL VYWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD 151 YFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY 201 ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK 251 DTL MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN 301 TYRVVSVLT VLVHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV 351 YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV 401 DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK 449	10
デュルバルマブ	>重鎖 (配列番号43) EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS RYWMSWVRQA PGKGLEWVAN 50 IKQDGSEKYY VDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAREG 100 GWFGELAFDY WGQGT LVT VSSASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150 KDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSV TVPSSSLGTQ 200 TYICNVNHKP SNTKVDK RVE PKSCDKTHTC PPCPAPEFEG GPSVFLFPPK 250 PKDTLMISRT PEVTCVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300 NSTYRVVSVL TVLVHQLDNLNG KEYKCKVSNK ALPASIEKTI SKAKGQPREP 350 QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP 400 VLDS DGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNV FSCSV MHEALHNHY TQKSLSLSPG 450 K 451 >軽鎖 (配列番号44) EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQRVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY 50 DASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGS LPWTFG 100 QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLNNF YPREAKVQWK 150 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ 200 GLSSPVTKSF NRGEK 215	20
ニボルマブ	>重鎖配列 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPG KGLEWVA VIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMN SLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPC SRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGT KTYTCNV D HKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLV HQDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP	30

10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

	VLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK (配列番号45) > 軽鎖配列 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQ QSSNWPRFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列 番号46)	10
ペンブロリズマブ	> 重鎖配列 QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAP GQGLEWMGGINPSNGGTNFKNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELK SLQFDDTA VYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKTYTCNVDPHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGK (配列番号47) > 軽鎖配列 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKP GQAPRLLIYLA SYLESVGPARGSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAV YYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号48)	20 30
オララツマブ	> 重鎖 QLQLQESGPG LVKPSSETLSL TCTVSGGSIN SSSYYWGWL R QSPGKGLEWI 50 GSFFYTGSTY YNPSLRSLT ISVDTSKNQF SLMLSSVTAA DTAVYYCARQ 100	40

【表 2 - 1 3】

	STYYYGSGNY YGWFDWRDQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA 150 ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVP 200 SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV 250 FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK 300 PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK 350 GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN 400 YKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMH E ALHNHYTQKS 450 LSLSPGK 457 (配列番号49) > 軽鎖 EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQK QAPRLLIYD 50 ASNRATGIPA RFGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQ RSNWPPAFGQ 100 GTKVEIKRTV AAPS VFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200 LSSPVTKSFN R GEC 214 (配列番号50)	10
アテゾリズマブ	> 重鎖配列 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGK GLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGT LVT VSSASTKGPSVF LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMH EAL HNHYTQKSLSLSPGK (配列番号51) > 軽鎖配列 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQDVSTAVAWYQQKPGKA PKLLIYSASFLYSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配 番号52)	20 30 40
エロツズマブ	> エロツズマブ重鎖	

【表 2 - 1 4】

	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDPSRYWMSWVRQAPG KGLEWIGEINPDSSTINYAPSLKDKFIISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARPDGNYWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (配列番号53) > エロツズマブ 軽鎖 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCKASQDVGIAMAWYQQKPGKV PKLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC QQYSSYPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列 番号54)	10
ネシツムマブ	> 配列A QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPG KGLEWIGYIYYSGSTDYNPSLKSRTVMSVDTSKNQFSLKVNSVT AADTAVYYCARVSIFGVGTFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVLP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGSEFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (配列番号55) > 配列A'	30 40

【表 2 - 1 5】

	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQPPG KGLEWIGYIYYSGSTDYNPSLKSRTMSVDTSKNQFSLKVNST AADTAVYYCARVSIFGVGTFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVLP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (配列番号56) >配列B EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCH QYGSTPLTFGGGT KAEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSS TLTSLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列 番号57) >配列B' EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCH QYGSTPLTFGGGT KAEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSS TLTSLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列 番号58)	10
ダラツムマブ	重鎖 EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAVSGFTFN SFAMSWVRQA PGKGLEWVSA 50 ISGSGGGTTY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYFCAKDK 100 ILWFGPEVFD YWGQGLTVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL 150 VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT 200 QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP 250 KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300	40

【表 2 - 1 6】

	YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE 350 PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP 400 PVLDSGGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP 450 GK 452 (配列番号59) 軽鎖 EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQKQP GQAPRLIYD 50 ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPPTFGQ 100 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200 LSSPVTKSFN RGEN 214 (配列番号60)	10
ラムシルマブ	>9098_Hlramucirumab Homo sapiens H-GAMMA-1 (VH(1- 116)+CH1(117-214)+HINGE-REGION(215-229)+CH2(230- 339)+CH3(340-446)) 446 MW 48696.0 MW 48696.0 EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGK GLEWVSSISSSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARVTDADFIDWGGQTMVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK (配列番号61) >9098_Llramucirumab Homo sapiens L-KAPPA (V-KAPPA(1- 107)+C-KAPPA(109-214)) 214 MW 23124.7 MW 23124.7 DIQMTQSPSSVSASIGDRVTITCRASQGIDNWLGWYQQKPGKAP KLLIYDASNLDTGVPSTRFSGSGSGTYFTLTISLSQAEDFAVYFCQ QAKAFPTFGGGTKVDIKGTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEN (配列 番号62)	20 30 40
ジヌツキシマブ	>ジヌツキシマブ重鎖	

【表 2 - 1 7】

	EVQLQSGPE LEKPGASVMI SCKASGSSFT GYNMNWVRQN IGKSLEWIGA 50 IDPYYGGTSY NQKFKGRATL TVDKSSSTAY MHLKSLTSED SAVYYCVSGM 100 EYWGQGTSTV VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV 150 TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH 200 KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS 250 RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS 300 VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS 350 REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF 400 FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSL PGK 443 (配列番号63) >ジヌツキシマブ 軽鎖 EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRSSQSLV HRNGNTYLHW YLQKPGQSPK 50 LLIHKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLG VYFCSQSTHVP 100 PLTFGAGTKL ELKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA 150 KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDYSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC 200 EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC 220 (配列番号64) >ジヌツキシマブβ重鎖 EVQLQSGPE LEKPGASVMI SCKASGSSFT GYNMNWVRQN IGKSLEWIGA 50 IDPYYGGTSY NQKFKGRATL TVDKSSSTAY MHLKSLTSED SAVYYCVSGM 100 EYWGQGTSTV VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC LVKDYFPEPV 150 TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG TQTYICNVNH 200 KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS 250 RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS 300 VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS 350 REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF 400 FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSL PGK 443 (配列番号65) >ジヌツキシマブβ軽鎖 EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRSSQSLV HRNGNTYLHW YLQKPGQSPK 50 LLIHKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLG VYFCSQSTHVP 100 PLTFGAGTKL ELKRTVAAPS VFIFPPSDEQ LKSGTASVVC LLNNFYPREA 150 KVQWKVDNAL QSGNSQESVT EQDSKDYSTYS LSSTLTLSKA DYEKHKVYAC 200 EVTHQGLSSP VTKSFNRGEC 220 (配列番号66)	10
ブリナツモマブ	>一本鎖可変断片融合タンパク質 DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDYDGDSYLNWYQQIP GQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAAT YHCQQSTEDPWTFGGGKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQ QSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGGLEW	40

【表 2 - 1 8】

	IGQIWPGDGDNTNNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASED SAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGTTVTVSSGGGGSDIK LQQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVKQRPGQGL EWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSE DSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTTLTVSSVEGGSGGSGSG GSGGVDDIQLTQSPAISASPGEKVTMTCRASSSVSYMNWYQQ KSGTSPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTSYSLTISSMEAED AATYYCQQWSSNPLTFGAGTKLELKHHHHHH (配列番号67)	10
シルツキシマブ	>重鎖配列 EVQLVESGGKLLKPGGSLKLSCAASGFTFSSFAMSWFRQSPEKR LEWVAEISSGGSYTYYPDTVTGRFTISRDNANKNTLYLEMSSLRS EDTAMYYCARGLWGYYALDYWGQGSVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (配列番号68) >軽鎖配列 QIVLIQSPAISASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPGSSPR LLIYDTSNLAGSVPVRFSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYCQ QWSGYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列 番号69)	20 30
デノスマブ	>デノスマブ α OPGL-1重鎖配列 EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSGITGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKDPGTTVIMSWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPS	40

【表 2 - 1 9】

	VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号70) >デノスマブαOPGL-1軽鎖配列 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVRGRYLAWEYQQKPGQA PRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVFYCY QYGGSPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVEFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPRKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS TLTSLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (配列 番号71)	10
エノピリツズマブ	>重鎖 QVELVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT SYWMSWVRQA PGKGLELVSS 50 ITSYGSFTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARNM 100 YTHFDSWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150 PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVTVPS SSLGTQTYIC 200 NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKHTHTCPPCP APELLGPPSV FLFPPKPKDT 250 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT 350 LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS 400 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCFSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK 447 (配列 番号72) >軽鎖 DIVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCSGSSSNIG SNSVSWYQQL PGTAPKLLIY 50 DNSKRPSGVP DRFSGSKSGT SASLAITGLQ SEDEADYYCQ SRDITYGYYWV 100 FGGGTKLTVL GQPKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV 150 AWKGDSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT 200 HEGSTVEKTV APTECS 216 (配列番号73)	30
リリルマブ	>重鎖 QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS FYAISWVRQA PGQGLEWMGG 50 FIPIFGAANY AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSD TAVYYCARIP 100	40

【表 2 - 20】

	SGSYYYDYDM DVWQGQTTVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC 150 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200 TKTYTCNVDH KPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCPAPEFLGG PSVFLFPPKP 250 KDTLMISRTP EVTCVVVDVS QEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN 300 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ 350 VYTLPPSQEE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV 400 LDSDGSFFLY SRLTVDKSRW QEGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSLGK 450 (SEQ (配列番号74)) > 軽鎖 EIVLTQSPVT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQKP GQAPRLLIYD 50 ASNRATGIPA RFGSGSGTD FTLTSSLEP EDFAVYYCQQ RSNWMTFTGQ 100 GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV 150 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200 LSPVTKSFN RGEC 214 (配列番号75))	10
ピジリズム	> 重鎖 QVQLVQSGSE LKKPGASVKI SCKASGYTFT NYGMNWVRQA PGQGLQWMGW 50 INTDSGESTY AEEFKGRFVF SLDTSVNTAY LQITSLTAED TGMVFCVRVG 100 YDALDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF 150 PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC 200 NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKHTCTPPCP APELLGGSV FLFPPKPKDT 250 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 300 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT 350 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS 400 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK 447 (配列 番号76)) > 軽鎖 EIVLTQSPSS LSASVGDRVT ITCSARSSVS YMHWFQKPG KAPKLWIYRT 50 SNLASGVPSR FSGSGSGTSY CLTINSLQPE DFATYYCQR SSFPLTFTGG 100 TKLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNIFY REAKVQWKVD 150 NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYLSSTLT TL SKADYEKHKV YACEVTHQGL 200 SSPVTKSFNR GEC 213 (配列番号77))	20
アベルマブ	> 重鎖 EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYIMMWVRQA PGKGLEWVSS 50 IYPSGGITFY ADTVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARIK 100 LGTVTTVDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200 YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKHTCTP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250 KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300 STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350 VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV 400	40

【表 2 - 2 1】

	LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450 (配列番号78) > 軽鎖 QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLM 50 YDVSNRPSGV SNRFGSKSG NTASLTISGL QAEDADYYC SSYTSSSTRV 100 FGTGTKVTVL GQPKANPTVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV 150 AWKADGSPVK AGVETTKPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT 200 HEGSTVEKTV APTECS 216 (配列番号79)
--	--

【 0 1 9 5 】

【表 3 - 1】

表 3. 例示的ながん

急性リンパ芽 球性白血病 (ALL)	結腸直腸がん	マクログロブリン血症、 ワルデンストレーム	胸膜肺芽腫、 小児
急性骨髄性 白血病 (AML)	頭蓋咽頭腫、小児	男性乳がん	妊娠および 乳がん
副腎皮質がん	皮膚 T 細胞リンパ腫	骨および骨肉腫の悪性線維性 組織球腫	原発性中枢 神経系 (CNS) リンパ腫
AIDS 関連 カポジ肉腫	腺管上皮内がん (DCIS)	黒色腫	前立腺がん
AIDS 関連 リンパ腫	胚芽腫、小児	メルケル細胞がん	希少がん
肛門がん	子宮内膜がん	中皮腫	直腸がん
虫垂がん	上衣腫、小児	原発不明転移性扁平上皮頸部 がん	腎細胞がん
星状細胞腫、 小児	上皮がん	NUT 遺伝子関与正中管がん	腎盂および尿管、 移行上皮がん
非定型奇形腫/ ラブドイド腫瘍、 小児	食道がん	奇胎妊娠	網膜芽細胞腫
基底細胞がん	鼻腔神経芽細胞腫、 小児	口腔および中咽頭がん	横紋筋肉腫
胆管がん	ユーイング肉腫	多発性内分泌腺腫症候群、 小児	唾液腺がん
膀胱がん	性腺外胚細胞腫瘍	多発性骨髄腫/形質細胞腫瘍	肉腫
骨がん	肝外胆管がん	菌状息肉腫	二次がん
腸がん	眼がん	骨髄異形成症候群	セザリイ症候群
脳幹神経膠腫、 小児	胆嚢がん	骨髄異形成/骨髄増殖性新生物	皮膚がん
脳腫瘍	胃がん	骨髄増殖性疾患、慢性	皮膚がん (非黒 色腫)
乳がん	消化管カルチノイド腫瘍	鼻腔および副鼻腔がん	小細胞肺癌
気管支腫瘍、 小児	胚細胞腫瘍	鼻咽頭がん	小腸がん
パーキットリンパ 腫	妊娠性絨毛性腫瘍 (GTT)	神経芽腫	軟部組織肉腫
原発不明がん	神経膠腫	非ホジキンリンパ腫	扁平上皮がん
骨転移がん	有毛細胞白血病	非小細胞肺癌	原発不明の扁平 上皮頸部がん、 転移性
転移脳がん	頭頸部がん	食道がん	胃 (胃) がん
転移肝臓がん	心臓がん、小児	口腔がん	胃がん

【表 3 - 2】

転移肺がん	肝細胞（肝臓）がん	口腔がん	T 細胞リンパ腫、 皮膚性 - 菌状 息肉腫および セザリー症候群を 参照されたい
カルチノイド 腫瘍	組織球増殖症、ランゲル ハンス細胞	中咽頭がん	精巣がん
原発不明がん	ホジキンリンパ腫	骨肉腫（骨がん）	咽喉がん
心臓（心） 腫瘍、小児	下咽頭がん	骨肉腫および悪性線維性組織 球腫；	胸腺腫および 胸腺がん
中枢神経系 非定型奇形腫/ ラブドイド腫瘍、 小児	眼球内黒色腫	卵巣がん	甲状腺がん
中枢神経系胚 芽腫、小児	膵島細胞腫瘍、膵臓 神経内分泌腫瘍	膵臓がん	腎盂および尿管 の移行上皮がん
中枢神経系、 小児	腎臓がん	膵臓神経内分泌腫瘍（膵島 細胞腫瘍）	原発不明がん
子宮頸がん	ランゲルハンス細胞組織 球増殖症	乳頭腫症、小児	尿管および腎盂、 移行上皮がん
脊索腫、小児	喉頭がん	傍神経節腫	尿道がん
絨毛がん	白血病	副甲状腺がん	子宮がん、子宮 内膜
慢性リンパ球性 白血病（CLL）	口唇および口腔がん	陰茎がん	子宮肉腫
慢性骨髄性白 血病（CML）	肝臓がん	咽頭がん	膈がん
慢性骨髄増殖 性疾患	非浸潤性小葉がん （LCIS）	褐色細胞腫	外陰がん
結腸がん	低悪性度腫瘍	脳下垂体腫瘍	ワルデンストレー ムマクログロブリ ン血症
リンパ腫	肺がん	形質細胞腫瘍/多発性骨髄腫	ウィルムス腫瘍

10

20

30

【0197】

【表 4】

表 4. 免疫チェックポイント分子、およびそれに結合する薬剤。

免疫チェックポイント分子	抗体またはその他の結合剤 (例えば免疫チェックポイント分子阻害剤)
A2aR	抗アデニン 受容体 A2a 抗体、クローン 7F6-G5-A2 (EMD Millipore)
2B4 (CD244 または SLAMF4 とも称される)	CD48 (例えば受入番号 CAG33293.1)
B-7 ファミリーリガンド、例えば B7-H3	エノピリツズマブ
B7-H4	h1D11 TDC (Leong et al., doi: 10.1021/mp5007745 を参照されたい)
BTLA	HVEM (例えば受入番号 AAQ89238.1)
CGEN-15049	抗 CGEN-15049 抗体
CD160	HVEM (例えば受入番号 AAQ89238.1)
CEACAM (例えば CEACAM-1、CEACAM-3 および/または CEACAM-5)	アネキシン、例えばアネキシン A2 (例えば受入番号 AAH52558.1)
CHK 1	2G1D5 mAb (Cell Signalling Technology)
CHK2	1C12 mAb #3440 (Cell Signalling Technology)
CTLA4	B7-1 (CD80; 例えば受入番号 NP_005182.1); B7-2 (CD86; 例えば受入番号 NP_787058.4); イピリムマブ、トレメリムマブ
GAL9	抗ヒトガレクチン-9 抗体 9M1-3 (BioLegend)
GR1	RB6-8C5 抗体 (eBioscience)
HVEM	BTLA (例えば 受入番号 NP_861445.3)、CD160 (例えば受入番号 NP_008984.1)
KIR	リリルマブ
LAG3	BMS-986016
LAIR1	コラーゲン; 抗ヒト CD305 (eBioscience)
LY6G	1A8 抗体 (eBioscience)
MUC1	抗 MUC1 抗体 EPR1023 (Abcam)
PD1	B7DC; PD-L1; ニボルマブ; ペンプロリズマブ; ピジリズマブ
PD-L1 (B7H1 とも称される)	B7-1 (CD80; 例えば受入番号 NP_005182.1); PD1 (例えば受入番号 NP_005009.2); デュルバルマブ; アテゾリズマブ; アベルマブ; BMS 936559
PDL2	AMP 224
TGF β	抗体 1D11 (Ueda R et al., doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1067 を参照されたい)
TIGIT	CD155 (例えば受入番号 NP_001129240.1); CD112 (例えば受入番号 NP_001036189.1); CD113 (例えば受入番号 NP_001230215.1);
TIM3	GALECTIN9;
TIM4	TIM4R; CD48 (例えば受入番号 NP_001769.2)
TIM4R	TIM4 (例えば受入番号 NP_612388.2)
VISTA	ヒト VISTA 抗体クローン # 730804 (R&D systems)

【表 5】

表 5. 共刺激分子、およびそれに結合する薬剤。

共刺激分子	抗体またはその他の結合剤
4-1BB (CD137; 例えば登録 NP 001552.2)	4-1BBL (例えば受入番号 NP_003802.1)、CD137L (例えば受入番号 NP 003802.1)
CD2 (例えば受入番号 NP 001315538.1)	CD48 (例えば受入番号 NP_001769.2)
CD27 (例えば受入番号 NP 001233.1)	CD70 (例えば受入番号 NP_001243.1)
CD28 (例えば受入番号 NP 006130.1)	B7-H2 (例えば受入番号 NP_056074.1)、B7-1 (CD80; 例えば受入番号 NP 005182.1)
CD30 (例えば受入番号 NP 001234.3)	CD30L (例えば受入番号 NP_001235.1)、ブレンツキシマブ
CD40 (例えば受入番号 NP 001241.1)	CD40L (例えば受入番号 BAA06599.1)
CD226 (例えば受入番号 NP 006557.2)	CD155 (例えば受入番号 NP_001129240.1)、CD112 (例えば受入番号 NP_001036189.1)
CDS	
DR3 (例えば受入番号 NP 683866.1)	TL1A (例えば受入番号 NP_005109.2)
GITR (例えば受入番号 NP 004186.1)	GITRL (例えば受入番号 NP_005083.2)
HVEM (LIGHTR) (例えば受入番号 AAQ89238.1)	LIGHT (例えば受入番号 NP_003798.2)
ICAM-1 (例えば受入番号 NP 000192.2)	抗 ICAM1 抗体 [MEM-111] (Abcam)
LFA-1 (CD11a/CD18)(例えば受入番号 NP 002200.2)	オズリモマブ
LIGHT (例えば受入番号 NP 003798.2)	HVEM (例えば受入番号 AAQ89238.1)
ICOS (CD278) (例えば受入番号 NP 036224.1)	B7-H2 (例えば受入番号 NP_056074.1)
OX40 (例えば受入番号 NP 003318.1)	OX40L (例えば受入番号 NP_003317.1)
TIM1 (例えば受入番号 NP_036338.2)	TIM4 (例えば受入番号 NP_612388.2)

10

20

30

【表 6】

表 6: CD20 細胞株に結合する α CD20-RCT; パーセント細胞結合

細胞型	α CD20-RCT 結合	HA-GPA 対照 RCT 結合
Raji	83.6%	7.2%
Ramos	83.0%	5.59%
Z138	43.7%	3.92%
Granta-519	76.0%	8.95%
Toledo	37.1%	5.96%
SU-DHL4	91.3%	36.1%
DOHH-2	86.7%	7.18%

10

【 0 2 0 0 】

【表 7】

表 7: RCT-抗 CD20 または対照 RCT-HA-GPA に曝露されたがん細胞における BCL-xL および BCL-2 レベル

細胞型	RCT-抗 CD20	RCT-HA-GPA
Raji (1:1 比)	BCL-xL+/BCL-2+: 93.9% BCL-xL-/BCL-2+: 1.58% BCL-xL-/ BCL-2-: 3.46% BCL-xL+/ BCL-2-: 1.06%	BCL-xL+/BCL-2+: 98.5% BCL-xL-/BCL-2+: 0.20 BCL-xL-/ BCL-2-: 0.60 BCL-xL+/ BCL-2-: 0.67%
Raji (1:5 比)	BCL-xL+/BCL-2+: 69.8% BCL-xL-/BCL-2+: 22.2% BCL-xL-/ BCL-2-: 7.27% BCL-xL+/ BCL-2-: 0.76%	BCL-xL+/BCL-2+: 98.9% BCL-xL-/BCL-2+: 0.50% BCL-xL-/ BCL-2-: 0.50% BCL-xL+/ BCL-2-: 0.14%
Ramos (1:1 比)	BCL-xL+/BCL-2+: 79.1% BCL-xL-/BCL-2+: 4.56% BCL-xL-/ BCL-2-: 5.08% BCL-xL+/ BCL-2-: 11.2%	BCL-xL+/BCL-2+: 89.0% BCL-xL-/BCL-2+: 0.94% BCL-xL-/ BCL-2-: 2.31% BCL-xL+/ BCL-2-: 7.72%
Ramos (1:5 比)	BCL-xL+/BCL-2+: 86.5% BCL-xL-/BCL-2+: 9.83% BCL-xL-/ BCL-2-: 1.91% BCL-xL+/ BCL-2-: 1.79%	BCL-xL+/BCL-2+: 98.9% BCL-xL-/BCL-2+: 0.67% BCL-xL-/ BCL-2-: 0.26% BCL-xL+/ BCL-2-: 0.21%
DOHH-2 (1:1 比)	BCL-xL+/BCL-2+: 88.9% BCL-xL-/BCL-2+: 8.88% BCL-xL-/ BCL-2-: 1.73% BCL-xL+/ BCL-2-: 0.52%	BCL-xL+/BCL-2+: 98.6% BCL-xL-/BCL-2+: 1.01% BCL-xL-/ BCL-2-: 0.26% BCL-xL+/ BCL-2-: 0.099%
DOHH-2 (1:5 比)	BCL-xL+/BCL-2+: 74.4% BCL-xL-/BCL-2+: 24.4% BCL-xL-/ BCL-2-: 1.12% BCL-xL+/ BCL-2-: 0.023%	BCL-xL+/BCL-2+: 99.2% BCL-xL-/BCL-2+: 0.77% BCL-xL-/ BCL-2-: 0.072% BCL-xL+/ BCL-2-: 0.0016%
SU-DHL4 (1:1 比)	BCL-xL+/BCL-2+: 95.1% BCL-xL-/BCL-2+: 0.32% BCL-xL-/ BCL-2-: 1.11% BCL-xL+/ BCL-2-: 3.49%	BCL-xL+/BCL-2+: 98.8% BCL-xL-/BCL-2+: 0.74% BCL-xL-/ BCL-2-: 0.37% BCL-xL+/ BCL-2-: 0.14%
SU-DHL4 (1:5 比)	BCL-xL+/BCL-2+: 93.0% BCL-xL-/BCL-2+: 5.54% BCL-xL-/ BCL-2-: 1.14% BCL-xL+/ BCL-2-: 0.33%	BCL-xL+/BCL-2+: 98.3% BCL-xL-/BCL-2+: 1.13% BCL-xL-/ BCL-2-: 0.46% BCL-xL+/ BCL-2-: 0.085%

【表 8 - 1】

表 8: 特定のがんにおいて変異する遺伝子

遺伝子	例示的ながん	例示的な変異
ABCB1	AML; 乳がん	3853C>T
ABCB1	AML	2677G>T/A
ABCC2		
ABCC4		
ABCG2		q141K
ABL1	白血病 (例えば慢性骨髄性白血病 (CML)、急性骨髄性白血病 (AML)、急性リンパ芽球性白血病 (ALL))	コドン 315
ABL1	CML、ALL、T-ALL	BCR、ETV6、NUP214 による転座
ABL2	AML	ETV6 による転座
ACSL3	前立腺	ETV1 による転座
ACVR1B	膵臓、乳房	
AF15Q14	AML	MLL による転座
AF1Q	ALL	MLL による転座
AF3p21	ALL	MLL による転座
AF5q31	ALL	MLL による転座
AKAP9	乳頭状甲状腺	BRAF による転座
AKT1	乳がん、結腸直腸がん、卵巣がん	
AKT2	卵巣がん、膵臓がん	
AKT3	黒色腫、神経膠腫、子宮がん、前立腺がん、口腔がん、卵巣がん	
ALK	ALCL、NSCLC、神経芽腫、リンパ腫 (例えば非ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫 (ALCL))、炎症性筋線維芽細胞腫	NPM1、TPM3、TFG、TPM4、ATIC、CLTC、MSN、ALO17、CARS、または EML4 による転座
ALK	ALCL、NSCLC、神経芽腫、リンパ腫 (例えば非ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫 (ALCL))、炎症性筋線維芽細胞腫	NPM1、TPM3、TFG、TPM4、ATIC、CLTC、MSN、ALO17、CARS、または EML4 による転座
ALO17	ALCL	ALK による転座
ALOX12B	多発性骨髄腫 (MM)	
APC	結腸直腸がん、髄芽腫、ミスマッチ修復がん症候群	コドン 1114、1338、1450、または 1556
AR	前立腺がん	
ARAF	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、エールリッヒ腹水腫瘍	
ARFRP1	乳がん	
ARHGEF12	AML	MLL による転座
ARHH	NHL	BCL6 による転座
ARID1A	神経芽腫、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、神経内分泌腫瘍	

【表 8 - 2】

ARNT	AML	ETV6 による転座
ASPCR1	胞状軟部肉腫	TFE3 による転座
ASXL1	多発性骨髄腫 (MM)	
ATF1	軟部悪性黒色腫、血管腫様線維性組織球腫	EWSR1 または FUS による転座
ATIC	ALCL	ALK による転座
ATM	白血病 (例えば T 細胞前リンパ球性白血病 (T-PLL))、リンパ腫、髄芽腫、神経膠腫、乳がん	二重不活性化
ATR	臍胸関連リンパ腫、T 細胞リンパ腫、乳がん	二重不活性化
ATRX	膵臓神経内分泌腫瘍	
AURKA	喉頭扁平上皮がん、卵巣がん、膀胱がん、頭頸部扁平上皮がん (HNSCC)、喉頭がん、食道扁平上皮がん (ESCC)、膵臓がん	
AURKB	結腸直腸がん、星状細胞腫、上衣腫瘍、神経膠腫、食道扁平上皮がん (ESCC)、急性骨髄性白血病 (AML)	
AXL	非小細胞肺癌 (NSCLC)、MM	
BACH1	乳房	
BAP1	ぶどう膜黒色腫、乳房、NSCLC	
BARD1	乳房	
BCL10	MALT	IGH による転座
BCL11A	B-CLL	IGH による転座
BCL11B	T-ALL	TLX3 による転座
BCL2	リンパ腫、結腸直腸腺がん、食道扁平上皮がん (ESCC)、滑膜肉腫、白血病	
BCL2	NHL、CLL	IGH による転座
BCL2A1	肺肉芽腫、胃腺腫、パーキットリンパ腫、耳下腺腺腫、カボジ肉腫、胃がん、結腸がん	
BCL2L1	頭頸部扁平上皮がん、神経膠芽腫、中皮腫、膵臓がん、肺腺がん	
BCL2L2	脳がん、白血病、リンパ腫、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、腺腫、子宮頸部扁平上皮がん	
BCL3	CLL	IGH による転座
BCL5	CLL	MYC による転座
BCL6	リンパ腫、白血病	
BCL6	NHL、CLL	IG 遺伝子座、ZNFN1A1、LCP1、PIM1、TFRC、MHC2TA、NACA、HSPCB、HSPCA、HIST1H4I、IL21R、POU2AF1、ARHH、EIF4A2、または SFRS3 による転座
BCL7A	BNHL	MYC による転座

【表 8 - 3】

BCL9	B-ALL	IGH または IGL による転座
BCOR	乳房	
BCORL1	乳房	
BCR	CML, ALL, AML	ABL1, FGFR1, または JAK2 による転座
BIRC3	MALT	MALT1 による転座
BLM	白血病、リンパ腫、皮膚扁平上皮細胞、その他のがん	
BRAF	肺がん、非ホジキンリンパ腫、結腸直腸がん、甲状腺がん、黒色腫、乳がん	コドン 594 (例えば D594G) または 600 (例えば V600E)
BRAF	黒色腫、結腸直腸、乳頭状甲状腺、境界 ov、非小細胞 肺がん (NSCLC)、胆管がん、毛様細胞性星状細胞腫	AKAP9 または KIAA1549 による転座
BRCA1	乳がん、卵巣がん	二重不活性化
BRCA2	乳がん、卵巣がん、膵臓がん	二重不活性化
BRD3	若年者の致命的な正中線がん	NUT による転座
BRD4	若年者の致命的な正中線がん	NUT による転座
BRIP1	急性骨髄性白血病 (AML)、白血病、乳房	
BTG1	BCLL	MYC による転座
C12orf9	脂肪腫	LPP による転座
C15orf21	前立腺	ETV1 による転座
C17orf39	乳房	
C1orf144		
CANT1	前立腺	ETV4 による転座
CARD11	リンパ腫	
CARS	ALCL	ALK による転座
CASP8	乳房	
CBFA2T1	AML	MLL または RUNX1 による転座
CBFA2T3	AML	RUNX1 による転座
CBFB	AML	MYH11 による転座
CBL	リンパ腫、白血病	
CBL	AML, JMML, MDS	MLL による転座
CCND1	CLL, B-ALL, 乳房	IGH または FSTL3 による転座
CCND2	NHL, CLL, 網膜芽細胞腫、マントル細胞リンパ腫、T 細胞急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL)、パーキットリンパ腫、精巣の胚細胞腫瘍、卵巣顆粒膜細胞腫瘍、多発性骨髄腫	IGL による転座
CCND3	MM, 網膜芽細胞腫、マントル細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、リンパ腫 (非ホジキン)、B 細胞リンパ腫、喉頭扁平上皮がん、無痛性リンパ腫、ヌル細胞腺腫	IGH による転座

【表 8 - 4】

CCNE1	乳がん、卵巣がん、膀胱がん、 網膜芽細胞腫	
CD22	NSCLC、乳房	
CD74	NSCLC	ROS1 による転座
CD79A	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)	
CD79B	DLBCL	
CDC73	副甲状腺	
CDH11	動脈瘤性骨嚢胞、胃がん、小葉 がん、扁平上皮がん、浸潤性乳管 がん、浸潤性小葉がん	USP6 による転座
CDH2	黒色腫、悪性中皮腫、胸膜中皮 腫、線維形成性 黒色腫、肺腺が ん、類子宮内膜腫瘍、中皮腫、膀 胱がん、食道扁平上皮がん (ESCC)	
CDH20	乳がん	
CDH5	肉芽腫、類上皮肉腫	
CDK12	卵巣	
CDK4	黒色腫	
CDK6	ALL	MLLT10 による転座
CDK8	結腸がん、肺がん、直腸がん、 急性 リンパ芽球性白血病 (ALL)	
CDKN1B	乳房	
CDKN2A	黒色腫、膵臓がん、リー・フラウメ 二症候群、肺がん (例えば非小 細胞肺がん (NSCLC))、扁平 上皮がん、網膜芽細胞腫、星状 細胞腫	
CDKN2B	白血病、網膜芽細胞腫、喉頭扁平 上皮がん	
CDKN2C	甲状腺がん、下垂体腺腫、乏突 起膠腫、膵臓内分泌腫瘍、多発性 骨髄腫、肝芽細胞腫、リンパ系腫 瘍、多発性内分泌腺腫 1 型、 未分化乏突起膠腫	
CDX2	AML	ETV6 による転座
CEBPA	白血病 (例えば急性骨髄性白血 病 (AML)、急性骨髄性白血病 (AML)、単芽球性白血病)、網膜 芽細胞腫	
CEP1	MPD, NHL	FGFR1 による転座
CHCHD7	唾液腺腫	PLAG1 による転座
CHEK1	白血病、結腸がん	
CHEK2	乳がん	
CHIC2	AML	ETV6 による転座
CHN1	骨外性粘液性軟骨肉腫	TAF15 による転座
CHUK	結腸直腸	
CIC	軟部組織肉腫	DUX4 による転座

【表 8 - 5】

CLTC	腎臓の ALCL	ALK、TFE3 による転座
CLTCL1	ALCL	転座
CMKOR1	脂肪腫	HMGA2 による転座
COL1A1	隆起性皮膚線維肉腫、動脈瘤性骨嚢胞	PDGFB または USP6 による転座
COX6C	子宮平滑筋腫	HMGA2 による転座
CRBN	上部気道消化管	
CREB1	明細胞肉腫、血管腫様線維性組織球腫	EWSR1 による転座
CREB3L2	線維粘液性肉腫	FUS による転座
CREBBP	急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、AML、DLBCL、B細胞非ホジキンリンパ腫 (B-NHL)	
CREBBP	AL, AML	MLL、MORF、または RUNXBP2 による転座
CRKL	白血病、リンパ腫	
CRLF2	白血病	
CRTC3	唾液腺粘液性類表皮	MAML2 による転座
CSF1R	NSCLC	
CTCF	乳房	
CTNNA1	乳房	
CTNNB1	結腸直腸がん、卵巣がん、前立腺がん、肝臓がん (例えば肝芽細胞腫 (HB)、肝細胞がん (HCC))、石灰化上皮腫、髄芽腫、唾液腺多形性腺腫	コドン 32、33、34、37、41、または 45
CTNNB1	結腸直腸、卵巣、肝芽細胞腫、その他、多形性唾液腺腫	PLAG1 による転座
CUL4A	白血病	
CUL4B	白血病	
CYP17A1	乳房	
CYP1B1	乳がん	CYP1B1*3
CYP2C19		CYP2C19*17
CYP2C19		CYP2C19*17
CYP2C8		461delV
CYP2C8		K399R
CYP2D6		CYP2D6: 3183 G>A
CYP2D6		CYP2D6: 2988 G>A
CYP2D6		CYP2D6: 2850 C>T
CYP2D6		CYP2D6: 2613-2615 del AGA
CYP2D6		CYP2D6: 2549 del A
CYP2D6		CYP2D6: 1846 G>A
CYP2D6		CYP2D6: 1707 del T
CYP2D6		CYP2D6: 1659G>A
CYP2D6		CYP2D6: 1023 C>T
CYP2D6		CYP2D6: 100C>T
CYP3A4		CYP3A4*16B

【表 8 - 6】

CYP3A4		CYP3A4*1B
CYP3A5		
D10S170	乳頭状甲状腺、CML	RET または PDGFRB による転座
DAXX	膵臓神経内分泌腫瘍	
DDIT3	脂肪肉腫	FUS による転座
DDR2	NSCLC	
DDX10	AML*	NUP98 による転座
DDX5	前立腺	ETV4 による転座
DDX6	B-NHL	IGH による転座
DEK	AML	NUP214 による転座
DIS3	MM	
DNMT3A	精巣胚細胞腫瘍、リンパ肉腫、 肝細胞がん、唾液腺腫瘍	
DOT1L	白血病	
DPYD		DPYD*2A
DPYD		DPYD*5
DPYD		496A>G
DPYD		DPYD*9A
DUX4	軟部組織肉腫	CIC による転座
EGFR	肺がん、扁平上皮がん、神経膠芽 腫、神経膠腫、結腸直腸がん	コドン 719、746-750、768、790 (例えば T790M)、858 (例えば L858R)、または 861
EIF4A2	NHL	BCL6 による転座
ELF4	AML	ERG による転座
ELK4	前立腺	SLC45A3 による転座
ELKS	乳頭状甲状腺	RET による転座
ELL	AL	MLL による転座
ELN	B-ALL	PAX5 による転座
EML4	NSCLC	ALK による転座
EMSY	乳房	
EP300	結腸直腸、乳房、膵臓、AML、 ALL、DLBCL	
EP300	結腸直腸、乳房、膵臓、AML	MLL または RUNXBP2 による転座
EP300	結腸直腸、乳房、膵臓、AML	MLL または RUNXBP2 による転座
EPHA3	横紋筋肉腫、リンパ腫、前立腺 がん、肝細胞がん、白血病、黒色 腫	
EPHA5	神経膠芽腫、乳がん、星状細胞 腫、ウィルムス腫瘍、神経膠腫	
EPHA6	乳がん	
EPHA7	多形性膠芽腫 (GBM)、結腸 がん、十二指腸がん、副甲状腺 腫瘍、前立腺がん	
EPHB1	結腸直腸がん、胚性がん、胃 がん、奇形がん、粘液がん	
EPHB4	頭頸部扁平上皮がん (HNSCC)、 脳腫瘍、子宮内膜がん、卵巣がん	

【表 8 - 7】

EPHB6	神経芽腫、黒色腫、非小細胞肺癌 (NSCLL)	
EPS15	ALL	MLL による転座
ERBB2	胃がん、神経膠腫、卵巣がん、肺がん	増幅
ERBB3	乳がん、非小細胞肺癌 (NSCLC)、膵臓がん、浸潤性乳管がん、肺腺がん、類子宮内膜腫、毛様細胞性星状細胞腫	
ERBB4	乳がん、髄芽腫、子宮頸部扁平上皮がん、前立腺がん、白血病	
ERCC2	皮膚基底細胞、皮膚扁平上皮細胞、黒色腫	2251A>C
ERG	ユーイング肉腫、前立腺、AML、前立腺がん、ユーイング肉腫、白血病、前立腺がん	EWSR1、TMPRSS2、ELF4、FUS、または HERPUD1 による転座
ESR1	乳がん、子宮内膜がん、子宮内膜腺がん、平滑筋腫、乳管がん	
ESR2		
ETV1	前立腺がん、乳がん、ユーイング肉腫、線維形成性 小円形細胞腫瘍、粘液性脂肪肉腫、明細胞肉腫	EWSR1、TMPRSS2、SLC45A3、C15orf21、HNRNPA2B1、または ACSL3 による転座
ETV4		
ETV4	乳がん、卵巣がん、舌扁平上皮がん、ユーイング肉腫、前立腺がん	EWSR1、TMPRSS2、DDX5、KLK2、または CANT1 による転座
ETV5	神経節膠腫、脳腫瘍	
ETV5	前立腺	TMPRSS2 または SCL45A3 による転座
ETV6	白血病、先天性線維肉腫、多発性白血病およびリンパ腫、分泌型乳房、分泌型がん、MDS、ALL、骨髓異形成症候群	NTRK3、RUNX1、PDGFRB、ABL1、MN1、ABL2、FACL6、CHIC2、ARNT、JAK2、EVI1、CDX2、STL、HLXB9、MDS2、PER1、SYK、TTL、FGFR3、または PAX5 による転座
EVI1	AML、CML	RUNX1、ETV6、PRDM16、または RPN1 による転座
EWSR1	ユーイング肉腫、線維形成性小円形細胞 腫瘍、ALL、明細胞肉腫、肉腫、筋上皮腫、骨外性粘液性軟骨肉腫、粘液性脂肪肉腫、血管腫様線維性組織球腫	FLI1、ERG、ZNF278、NR4A3、FEV、ATF1、ETV1、ETV4、WT1、ZNF384、CREB1、POU5F1、または PBX1 による転座
EZH2	前立腺がん、胆嚢腺がん、乳がん、膀胱がん、胃がん、ユーイング肉腫	
FACL6	AML、AEL	ETV6 による転座
FAM46C	MM	
FANCA	白血病	
FANCC	AML、白血病	
FANCD2	AML、白血病	

【表 8 - 8】

FANCE	AML、白血病	
FANCG	AML、白血病	
FANCL	AML、白血病	
FBXW7	結腸直腸がん、子宮内膜がん、 T 細胞急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL)	
FCGR2B	ALL	転座
FCGR3A		V158F
FEV	ユーイング肉腫	EWSR1 または FUS による転座
FGF1	乳房	
FGF10	乳房	
FGF12	乳房	
FGF14	乳房	
FGF19	乳房	
FGF23	乳房	
FGF3	乳房	
FGF4	乳房	
FGF6	乳房	
FGF7	乳房	
FGFR1		
FGFR1	MPD、NHL、白血病、リンパ腫	BCR、FOP、ZNF198、または CEP1 による転座
FGFR1OP	MPD、NHL	FGFR1 による転座
FGFR2	乳がん、前立腺がん	
FGFR3	膀胱、MM、T 細胞リンパ腫、子宮 頸がん、	IGH または ETV6 による転座
FGFR4	脳下垂体腫瘍、前立腺がん、肺 がん、星状細胞腫、横紋筋肉腫、 下垂体腺腫、線維腺腫	
FGFR4		GLY388ARG
FIP1L1	特発性過好酸性症候群	PDGFRA による転座
FLI1	ユーイング肉腫、乳がん、前立腺 がん	EWSR1 による転座
FLT3	白血病 (例えば急性骨髄性白血 病 (AML)、急性前骨髄球性白血 病、急性リンパ芽球性白血病)	コドン 835
FLT4	肺がん、カボジ肉腫、胃がん、 リンパ管腫、扁平上皮がん	
FNBP1	AML	MLL による転座
FOXL2	卵巣の顆粒膜細胞腫瘍	コドン 134
FOXO1A	肺胞横紋筋肉腫	PAX3 による転座
FOXO3A	AL	MLL による転座
FOXP1	ALL	PAX5 による転座
FOXP4	リンパ腫、脳腫瘍	
FSTL3	B-CLL	CCND1 による転座

【表 8 - 9】

FUS	脂肪肉腫、AML、ユーイング肉腫、血管腫様線維性組織球腫、線維粘液性肉腫	DDIT3、ERG、FEV、ATF1、または CREB3L2 による転座
FVT1	B-NHL	IGK による転座
GAS7	AML*	MLL による転座
GATA1	ダウン症候群の巨核芽球性白血病	
GATA2	AML、慢性骨髄性白血病 (CML、BLAST 形質転換)	
GATA3	乳房	
GMPS	AML	MLL による転座
GNA11	乳がん	
GNAQ	ぶどう膜黒色腫	
GNAS	下垂体腺腫	
GOLGA5	乳頭状甲状腺	RET による転座
GPHN	AL	MLL による転座
GPR124	結腸がん	
GRAF	AML, MDS	MLL による転座
GRIN2A	悪性黒色腫	
GSK3B	NSCLC	
GSTP1		I105V
GSTP1		A114V
GUCY1A2	乳がん	
HCMOGT-1	JMML	PDGFRB による転座
HEAB	AML	MLL による転座
HEI10	子宮平滑筋腫	HMGA2 による転座
HERPUD1	前立腺	ERG による転座
HGF	MM	
HIP1	CMML	PDGFRB による転座
HIST1H4I	NHL	BCL6 による転座
HLA-A	MM	
HLF	ALL	TCF3 による転座
HLXB9	AML	ETV6 による転座
HMGA1	小濾胞状甲状腺腫、様々な良性間葉腫瘍	転座
HMGA2	脂肪腫	LHFP、RAD51L1、LPP、HEI10、COX6C、CMKOR1、または NFIB による転座
HNRNPA2B1	前立腺	ETV1 による転座
HOOK3	乳頭状甲状腺	RET による転座
HOXA11	CML	NUP98 による転座
HOXA13	AML	NUP98 による転座
HOXA3	乳がん	
HOXA9	AML*	NUP98 または MSI2 による転座

【表 8 - 1 0】

HOXC11	AML	NUP98 による転座
HOXC13	AML	NUP98 による転座
HOXD11	AML	NUP98 による転座
HOXD13	AML*	NUP98 による転座
HRAS	ヒュルトレ細胞甲状腺がん、膀胱がん、黒色腫、結腸直腸がん	コドン 12
HSP90AA1	リンパ腫、骨髄腫	
HSPCA	NHL	BCL6 による転座
HSPCB	NHL	BCL6 による転座
IDH1	多形性膠芽腫 (GBM)	
IDH2	多形性膠芽腫 (GBM)	
IGF1	乳房	
IGF1R	ユーイング肉腫、乳がん、ぶどう膜黒色腫、副腎皮質がん、膵臓がん	
IGF2	乳房	
IGF2R	胃腸腫瘍、肝臓がん	
IGH	MM、パーキットリンパ腫、NHL、CLL、B-ALL、MALT、MLCLS	MYC、FGFR3、PAX5、IRTA1、IRF4、CCND1、BCL9、BCL8、BCL6、BCL2、BCL3、BCL10、BCL11A による転座。LHX4、DDX6、NFKB2、PAFAH1B2、または PCSK7
IGK	パーキットリンパ腫、B-NHL	MYC または FVT1 による転座
IGL	パーキットリンパ腫	BCL9、MYC、または CCND2 による転座
IKBKE	乳がん	
IKZF1	リンパ腫、白血病	
IL2	腸管 T 細胞リンパ腫	TNFRSF17 による転座
IL21R	NHL	BCL6 による転座
IL7R	T 細胞急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL)	
INHBA	赤血白血病、バレット化生、食道腺がん、顆粒膜細胞腫瘍、性索間質腫瘍、肺腺がん、褐色細胞腫、クルーケンベルグ腫瘍、卵巣がん	
INSR	NSCLC、神経膠芽腫、胃	
IRF4	多発性骨髄腫 (MM)	
IRF4	MM	IGH による転座
IRS2	高インスリン血症、子宮平滑筋肉腫	
IRTA1	B-NHL	IGH による転座
ITK	末梢 T 細胞リンパ腫	SYK による転座
ITPA		
JAK1	白血病、卵巣がん、乳がん	

【表 8 - 1 1】

JAK2	白血病 (例えば慢性リンパ芽球性白血病 (CLL)、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性骨髄性白血病 (AML))	コドン 617
JAK2	ALL, AML, MPD, CML	ETV6, PCM1、または BCR による転座
JAK3	急性リンパ芽球性白血病 (ALL)	
JAZF1	子宮内膜間質腫瘍	SUZ12 による転座
JUN	皮膚がん、白血病	
KDM4C	卵巣、乳房	
KDM5A	AML	NUP98 による転座
KDM6A	腎臓、食道扁平上皮がん (SCC)、MM	
KDR	非小細胞肺癌 (NSCLC)、血管肉腫	
KEAP1	NSCLC	
KIT	消化管間質腫瘍 (要旨)、精巣腫瘍、白血病 (例えば急性骨髄性白血病 (AML))、肥満細胞腫瘍、間葉腫瘍、腺様嚢胞がん、肺癌 (例えば小細胞肺癌)、リンパ腫 (例えばバーキットリンパ腫)	コドン 816
KLHL6	慢性リンパ球性白血病 (CLL)	
KLK2	前立腺	ETV4 による転座
KRAS	白血病 (例えば急性骨髄性白血病 (AML)、若年性骨髄単球性白血病 (JMML))、結腸直腸がん、肺癌	コドン 12、13 (例えば G13D)、または 61
KTN1	乳頭状甲状腺	RET による転座
LAF4	ALL, T-ALL	MLL または RUNX1 による転座
LASP1	AML	MLL による転座
LCK	T-ALL	TRB による転座
LCP1	NHL	BCL6 による転座
LCX	AML	MLL による転座
LHFP	脂肪腫	HMGA2 による転座
LIFR	唾液腺腫	PLAG1 による転座
LMO1	T-ALL、神経芽腫	TRD による転座
LMO2	T-ALL	TRD による転座
LPP	脂肪腫、白血病	HMGA2、MLL、または C12orf9 による転座
LRP1B	肺癌、胃癌、食道がん	
LRP2		
LRP6	NSCLC、悪性黒色腫	
LRRK2	卵巣、NSCLC	
LTk	リンパ腫、乳がん	

【表 8 - 1 2】

LYL1	T-ALL	TRB による転座
MAF	MM	IGH による転座
MAFB	MM	IGH による転座
MAGED1	MM	
MALT1	MALT	BIRC3 による転座
MAML2	唾液腺粘液性類表皮	MECT1 または CRTC3 による転座
MAN1B1		
MAP2K1	前立腺がん、胃がん	
MAP2K2	脾臓がん、腸管腫瘍	
MAP2K4	脾臓がん、乳がん、結腸直腸がん	
MAP3K1	乳房	
MAP3K13	乳房	
MCL1	多発性骨髄腫、白血病、リンパ腫	
MDM2	肉腫、神経膠腫、結腸直腸がん	
MDM4	多形性膠芽腫 (GBM)、膀胱がん、網膜芽細胞腫	
MDS1	MDS, AML	RUNX1 による転座
MDS2	MDS	ETV6 による転座
MECT1	唾液腺粘液性類表皮	MAML2 による転座
MEN1	副甲状腺腫瘍	
MET	胃がん、肝細胞がん (HCC)、遺伝性乳頭状腎臓がん (HPRC)、肺がん (例えば非小細胞肺癌)、乳頭状甲状腺がん、神経膠腫、食道腺がん、骨肉腫、子宮内膜がん、扁平上皮がん、黒色腫、乳がん	
MHC2TA	NHL	BCL6 による転座
MITF	黒色腫	
MKL1	急性巨核球白血病	RBM15 による転座
MLF1	AML	NPM1 による転座
MLH1	結腸直腸がん、子宮内膜がん、卵巣がん、CNS がん	
MLL	白血病 (例えば急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML))	
MLL	AML, ALL	MLL, MLLT1, MLLT2, MLLT3, MLLT4, MLLT7, MLLT10, MLLT6, ELL, EPS15, AF1Q, CREBBP, SH3GL1, FBNP1, PNUTL1, MSF, GPHN, GMPS, SSH3BP1, ARHGEF12, GAS7, FOXO3A, LAF4, LCX, SEPT6, LPP, CBFA2T1, GRAF, EP300, PICALM, または HEAB による転座
MLL2	腎臓の髓芽腫	

10

20

30

40

【表 8 - 1 3】

MLLT1	AL	MLL による転座
MLLT10	AL	MLL、PICALM、または CDK6 による転座
MLLT2	AL	MLL による転座
MLLT3	ALL	MLL による転座
MLLT4	AL	MLL による転座
MLLT6	AL	MLL による転座
MLLT7	AL	MLL による転座
MLST8	乳房	
MN1	AML、髄膜腫	ETV6 による転座
MN1	AML、髄膜腫	ETV6 による転座
MPL	髄増殖性疾患 (MPD)	
MRE11A	乳がん、リンパ腫	
MSF	AML	MLL による転座
MSH2	結腸直腸がん、子宮内膜がん、 卵巣がん	二重不活性化
MSH6	結腸直腸がん	
MSI2	CML	HOXA9 による転座
MSN	ALCL	ALK による転座
MTCP1	T 細胞前リンパ球性白血病	TRA による転座
MTHFR		677C>T
MTOR	リンパ腫肺がん、腎臓がん、 明細胞がん、神経膠腫	
MUC1	B-NHL	IGH による転座
MUTYH	結腸直腸がん	
MYB	腺様嚢胞がん	NFIB による転座
MYC	慢性リンパ球性白血病 (CLL)、 バーキットリンパ腫、プラズマ細胞 腫、乳がん	増幅
MYC	バーキットリンパ腫、その他のがん において増幅される、B-CLL	IGK、BCL5、BCL7A、BTG1、TRA、 または IGH による転座
MYCL1	小細胞肺がん (SCLC)	
MYCN	神経芽腫	
MYD88	活性化 B 細胞様 DLBCL (ABC-DLBCL)	
MYH11	AML	CBFB による転座
MYH9	ALCL	ALK による転座
MYST3	乳房	
MYST4	AML	CREBBP による転座
NACA	NHL	BCL6 による転座
NCOA1	肺胞横紋筋肉腫	PAX3 による転座
NCOA2	AML	RUNXBP2 による転座
NCOA4	乳頭状甲状腺	RET による転座
NCOR1	乳房	

10

20

30

40

【表 8 - 1 4】

NF1	白血病 (例えば若年性骨髄単球性白血病 (JMML)), 神経線維腫、	
NF2	髄膜腫、聴神経腫、腎臓がん	
NFE2L2	NSCLC、頭頸部扁平上皮がん (HNSCC)	
NFIB	腺様嚢胞がん、脂肪腫	MYB または HGMA2 による転座
NFKB1	乳房	
NFKB2	B-NHL	IGH による転座
NFKBIA	乳房	
NIN	MPD	PDGFRB による転座
NKX2-1	肺がん、甲状腺がん、腺がん	
NONO	乳頭状腎臓がん	TFE3 による転座
NOTCH1	扁平上皮がん、白血病 (例えば、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)), 甲状腺髄様がん、リンパ腫 (例えば胸腺リンパ腫、T 細胞リンパ腫)	コドン 1575 または 1601
NOTCH1	T-ALL	TRB による転座
NOTCH2	辺縁帯リンパ腫、DLBCL	
NOTCH3	NSCLC、乳房	
NOTCH4	NSCLC、乳房	
NPM1	リンパ腫 (例えば非ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化リンパ腫)、白血病 (例えば急性前骨髄球性白血病、急性骨髄性白血病 (AML))	
NPM1	NHL, APL, AML	ALK, RARA, または MLF1 による転座
NQO1	乳がん	NQO1*2
NR4A3	骨外性粘液性軟骨肉腫	EWSR1 による転座
NRAS	白血病 (例えば若年性骨髄単球性白血病 (JMML)、急性骨髄性白血病 (AML)、急性リンパ芽球性白血病)、黒色腫、結腸がん	コドン 12, 13, 61 (例えば Q61K または Q61H)
NRP2		
NSD1	AML	
NSD1	AML	NUP98 による転座
NTRK1	乳頭状甲状腺	TPM3, TPR, または TFG による転座
NTRK2	腎臓、NSCLC	
NTRK3	先天性線維肉腫、分泌型乳がん	
NTRK3	先天性線維肉腫、分泌型乳房	ETV6 による転座
NUMA1	APL	RARA による転座
NUP214	AML, T-ALL	DEK, SET, または ABL1 による転座

10

20

30

40

【表 8 - 1 5】

NUP93	乳房	
NUP98	AML	HOXA9、NSD1、WHSC1L1、DDX10、TOP1、HOXD13、PMX1、HOXA13、HOXD11、HOXA11、RAP1GDS1、または HOXC11 による転座
NUT	若年者の致命的な正中線がん	BRD4 または BRD3 による転座
OLIG2	T-ALL	TRA による転座
OMD	動脈瘤性骨嚢胞	USP6 による転座
PAFAH1B2	MLCLS	IGH による転座
PAK3	肺がん	
PAK7	NSCLC、悪性黒色腫	
PALB2	ウィルムス腫瘍、髄芽腫、AML、乳房	
PAX3	肺胞横紋筋肉腫	FOXO1A または NCOA1 による転座
PAX5	非ホジキンリンパ腫 (NHL)、急性リンパ芽球性白血病 (ALL、例えば B 細胞 ALL)	
PAX5	NHL, ALL, B-ALL	IGH、ETV6、PML、FOXP1、ZNF521、または ELN による転座
PAX7	肺胞横紋筋肉腫	FOXO1A による転座
PAX8	濾胞性甲状腺	PPARG による転座
PBRM1	明細胞腎臓がん、乳房	
PBX1	前 B-ALL、筋上皮腫	TCF3 または EWSR1 による転座
PCM1	乳頭状甲状腺、CML、MPD	RET または JAK2 による転座
PCSK7	MLCLS	IGH による転座
PDE4DIP	MPD	PDGFRB による転座
PDGFB	DFSP	COL1A1 による転座
PDGFRA	消化管間質腫瘍 (要旨)、白血病 (例えば慢性好酸球性白血病 (CEL)、急性リンパ球性白血病 (ALL))、間葉腫瘍	
PDGFRA	GIST、特発性過好酸性症候群	FIP1L1 による転座
PDGFRB	髄増殖性疾患 (MPD)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、慢性骨髄単球性白血病 (CMML)	
PDGFRB	MPD, AML, CMML, CML	ETV6、TRIP11、HIP1、RAB5EP、H4、NIN、HCMOGT-1、または PDE4DIP による転座
PDK1	NSCLC	
PER1	AML, CMML	ETV6 による転座
PHLPP2	卵巣、神経膠芽腫、NSCLC	
PHOX2B	神経芽腫	
PICALM	TALL, AML,	MLLT10 または MLL による転座
PIK3C2G	NSCLC	

【表 8 - 1 6】

PIK3C3	NSCLC	
PIK3CA	結腸直腸がん、乳がん、卵巣がん、肝細胞がん、頭頸部扁平上皮がん (HNSCC)、未分化甲状腺がん、子宮内膜がん、胆嚢腺がん、神経膠芽腫	コドン 88、542、545、546、1047 (例えば H1047R)、または 1049
PIK3CG	NSCLC	
PIK3R1	神経膠芽腫、卵巣がん、結腸直腸がん	
PIK3R2	NSCLC	
PIM1	NHL	BCL6 による転座
PKHD1	膵臓がん	
PLAG1	唾液腺腫	TCEA1、LIFR、CTNNB1、または CHCHD7 による転座
PLCG1	頭頸部がん、白血病	
PML	APL, ALL	RARA または PAX5 による転座
PMX1	AML	NUP98 による転座
PNRC1	MM	
PNUTL1	AML	MLL による転座
POU2AF1	NHL	BCL6 による転座
POU5F1	肉腫	EWSR1 による転座
PPARG	濾胞性甲状腺	PAX8 による転座
PRCC	乳頭状腎臓	TFE3 による転座
PRDM1	DLBCL	
PRDM16	MDS, AML	EVI1 による転座
PRKAR1A	副腎、甲状腺	
PRKAR1A	乳頭状甲状腺	RET による転座
PRKDC	神経膠腫、神経膠芽腫、胃がん、卵巣がん	
PRO1073	腎細胞がん (小児類上皮)	TFEB による転座
PRSS8	乳房	
PSIP2	AML	NUP98 による転座
PTCH1	皮膚基底細胞、髄芽腫	
PTCH2	悪性黒色腫	
PTEN	頭頸部扁平上皮がん (HNSCC)、子宮内膜がん、神経膠腫、前立腺がん、神経膠芽腫、結腸がん、乳がん	コドン 130、173、233、または 267; 二重不活性化
PTK2	NSCLC、神経膠芽腫	
PTK2B	NSCLC、乳房	
PTPN11	若年性骨髄単球性白血病 (JMML)、急性骨髄性白血病 (AML)、骨髄異形成症候群 (MDS)	
PTPRD	肺がん、皮膚扁平上皮がん、神経膠芽腫、神経芽腫	
RAB5EP	CMML	PDGFRB による転座

【表 8 - 1 7】

RAD50	乳房	
RAD51	乳房	
RAD51L1	脂肪腫、子宮平滑筋腫	HMGA2 による転座
RAF1	毛様細胞性星状細胞腫	SRGAP3 による転座
RANBP17	ALL	TRD による転座
RAP1GDS1	T-ALL	NUP98 による転座
RARA	白血病	
RARA	APL	PML、ZNF145、TIF1、NUMA1、または NPM1 による転座
RB1	網膜芽細胞腫、膀胱がん、骨肉腫、肺がん (例えば小細胞肺がん、非小細胞肺がん)、白血病 (例えば急性リンパ芽球性白血病 (ALL))	
RBM15	急性巨核球白血病	MKL1 による転座
REL	ホジキンリンパ腫	
RET	結腸直腸がん、甲状腺髄様がん、多発性新生物 2B 型、褐色細胞腫、多発性新生物 2A 型、甲状腺乳頭がん、甲状腺がん、網膜芽細胞腫	コドン 918
RET	髄質甲状腺、乳頭状甲状腺、褐色細胞腫	H4、PRKAR1A、NCOA4、PCM1、GOLGA5、TRIM33、KTN1、TRIM27、または HOOK3 による転座
RHEB	NSCLC、結腸直腸	
RICTOR	結腸がん、リンパ腫、神経膠腫、乳がん	
ROCK1	乳房	
ROS1	神経膠芽腫、NSCLC	GOPC または ROS1 による転座
RPL22	AML, CML	RUNX1 による転座
RPN1	AML	EVI1 による転座
RPTOR	乳がん、前立腺がん	
RUNX1	急性骨髄性白血病 (AML)、前B細胞急性リンパ芽球性白血病 (前 B-ALL)、T 細胞急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL)	
RUNX1	AML, 前B- ALL, T-ALL	RPL22、MDS1、EVI1、CBFA2T3、CBFA2T1、ETV6、または LAF4 による転座
RUNXBP2	AML	CREBBP、NCOA2、または EP300 による転座
RUNXT1	NSCLC、結腸直腸	
SEPT6	AML	MLL による転座
SET	AML	NUP214 による転座
SETD2	明細胞腎臓がん	
SF3B1	MDS、CML、ALL、脾臓、乳房	
SFPQ	乳頭状腎細胞	TFE3 による転座

10

20

30

40

【表 8 - 1 8】

SFRS3	濾胞性リンパ腫	BCL6 による転座
SH2B3	骨髓異形成症候群 (MDS)	
SH3GL1	AL	MLL による転座
SIL	T-ALL	TAL1 による転座
SLC19A1		
SLC22A2		Ala270Ser
SLC45A3	前立腺	ETV1、ETV5、ELK4、またはERG による転座
SLCO1B3		
SMAD2	食道扁平上皮がん (ESCC)	
SMAD3	皮膚がん、絨毛がん	
SMAD4	膵臓がん、結腸がん	
SMARCA4	非小細胞肺癌 (NSCLC)	
SMARCB1	悪性ラブドイド	
SMO	皮膚基底細胞がん	
SOCS1	DLBCL	
SOD2	乳がん	V16A
SOX10	乏突起膠腫	
SOX2	胚性がん、胚細胞腫瘍	
SPEN	腺様嚢胞がん	
SPOP	悪性黒色腫	
SRC	肉腫、結腸がん、乳がん	
SRGAP3	毛様細胞性星状細胞腫	RAF1 による転座
SS18	滑膜肉腫	SSX1 または SSX2 による転座
SS18L1	滑膜肉腫	SSX1 による転座
SSH3BP1	AML	MLL による転座
SSX1	滑膜肉腫	SS18 による転座
SSX2	滑膜肉腫	SS18 による転座
SSX4	滑膜肉腫	SS18 による転座
STAG2	神経膠芽腫	
STAT3	乳房	
STAT4	乳房	
STK11	非小細胞肺癌 (NSCLC)、膵臓がん	
STK12	PNET, NSCLC	
STL	B-ALL	ETV6 による転座
SUFU	髄芽腫	
SULT1A1		
SUZ12	子宮内膜間質腫瘍	JAZF1 による転座
SYK	MDS、末梢 T 細胞リンパ腫	ETV6、ITK による転座
TAF15	骨外性粘液性軟骨肉腫、ALL	TEC、CHN1、または ZNF384 による転座
TAL1	リンパ芽球性白血病/二相性	TRD、または SIL による転座
TAL2	T-ALL	TRB による転座
TBX22	乳がん	

【表 8 - 1 9】

TBX23	乳房	
TBX3	乳房	
TCEA1	唾液腺腫	PLAG1 による転座
TCF12	骨外性粘液性軟骨肉腫	TEC による転座
TCF3	前 B-ALL	PBX1、HLF、または TFPT による転座
TCL1A	T-CLL	TRA による転座
TCL6	T-ALL	TRA による転座
TET2	骨髄異形成症候群 (MDS)	
TFE3	乳頭状腎臓、胞状軟部肉腫、腎臓	SFPQ、ASPSR1、PRCC、NONO、 または CLTC による転座
TFEB	腎臓 (小児類上皮)	ALPHA による転座
TFG	乳頭状甲状腺、ALCL、NSCLC	NTRK1 または ALK による転座
TFPT	前 B-ALL	TCF3 による転座
TFRC	NHL	BCL6 による転座
TGFR2	肺がん、胃がん、結腸がん	
THRAP3	動脈瘤性骨嚢胞	USP6 による転座
TIF1	APL	RARA による転座
TLX1	T-ALL	TRB または TRD による転座
TLX3	T-ALL	BCL11B による転座
TMPRSS2	前立腺	ERG、ETV1、ETV4、または ETV5 による 転座
TMPT		TPMT*3B
TNFAIP3	辺縁帯 B 細胞リンパ腫、ホジキン リンパ腫、原発性縦隔 B 細胞リン パ腫	
TNFRSF14	濾胞性リンパ腫	
TNFRSF17	腸管 T 細胞リンパ腫	
TNFRSF17	腸管 T 細胞リンパ腫	IL2 による転座
TNKS	NSCLC	
TNKS2	黒色腫、乳房	
TOP1	AML	NUP98 による転座
TP53	TP53 は、例えば、食道扁平上皮 がん、リー・フラウメニ症候群、 頭頸部扁平上皮がん (HNSCC)、肺がん、遺伝性副腎 皮質がん、星状細胞腫、扁平上皮 がん、膀胱がん、結腸直腸がん、 神経膠芽腫、網膜芽細胞腫などの がんの約 60%において、頻繁に 変異または不活性化される	コドン 175, 245, 248, 273, または 306
TPM3	乳頭状甲状腺、ALCL	NTRK1 または ALK による転座
TPM4	ALCL	ALK による転座
TPMT		
TPR	乳頭状甲状腺	NTRK1 による転座
TRA	T-ALL	ATL、OLIG2、MYC、TCL1A、TCL6、 MTCP1、または TCL6 による転座

10

20

30

40

【表 8 - 20】

TRB	T-ALL	HOX11、LCK、NOTCH1、TAL2、 または LYL1 による転座
TRD	T 細胞白血病	TAL1、HOX11、TLX1、LMO1、 LMO2、または RANBP17 による転座
TRIM27	乳頭状甲状腺	RET による転座
TRIM33	乳頭状甲状腺	RET による転座
TRIP11	AML	PDGFRB による転座
TRRAP	結腸直腸、神経膠芽腫	
TSC1	過誤腫、腎細胞がん	
TSC2	過誤腫、腎細胞がん	
TTL	ALL	ETV6 による転座
TYK2	NSCLC、乳房	
TYMS		28bp タンデム反復
TYMS		6bp 欠失
UGT1A1		
UMPS		Gly213Ala
USP6	動脈瘤性骨嚢胞	COL1A1、CDH11、ZNF9、または OMD による転座
USP9X	白血病	
VHL	腎臓がん、血管腫、褐色細胞腫	二重不活性化
WHSC1	MM	IGH による転座
WHSC1L1	AML	NUP98 による転座
WT1	ウィルムス腫瘍、線維形成性小円 形細胞腫瘍	
XBP1	MM	
XPO1	慢性リンパ球性 白血病 (CLL)	
ZNF145	APL	RARA による転座
ZNF198	MPD, NHL	FGFR1 による転座
ZNF217	乳房	
ZNF278	ユーイング肉腫	EWSR1 による転座
ZNF331	濾胞性甲状腺腺腫	転座
ZNF384	ALL	EWSR1、または TAF15 による転座
ZNF521	ALL	PAX5 による転座
ZNF703	乳房	
ZNF9	動脈瘤性骨嚢胞	USP6 による転座
ZNFN1A1	ALL, DLBL	BCL6 による転座

10

20

30

40

【0221】

【表 9】

表9. 追加的な外因性ポリペプチド配列

薬剤	配列
4-1BBL	ACPWAVSGARASPGSAASPRRLREGPELSPDDPAGLLDLRQGMFAQLVAQN VLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGGLSYKEDTKELVVAKAGVYYVFFQLEL RRVVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAAGAAALALTVDLPPASSEARNSAFGFQ GRLHLHSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVLGLFRVTPEIPAGLPSP RSE (配列番号80)
抗 PD- L1 scFv	VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWI SPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHW PGGFDYWGGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGIQTQSPSSLSASVGDV TTCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK (配列番号81)

10

【実施例】

【0222】

実施例1：腫瘍抗原に対する結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを発現する赤血球系細胞は、腫瘍抗原を発現する細胞に結合してアポトーシスを促進し、固形腫瘍に浸透する

20

N末端からC末端方向に、リツキシマブCD20 scFvドメイン、HAエピトープ標識、および完全長GPAを含んでなる、融合タンパク質（細胞外、膜貫通、および細胞内ドメインを含む）（RCT-抗CD20）をそれらの表面上に発現する除核赤血球系細胞を作製した。完全長GPAのN末端に融合したHAエピトープ標識（RCT-HA-GPA）のみを表面上に発現する、対照除核赤血球系細胞を作製した。外因性タンパク質を発現する赤血球系細胞を作製する方法は、例えば国際公開第2015/073587号パンフレットに記載される。

【0223】

RCT-抗CD20は、フローサイトメトリーによって示されるように、多数のCD20発現細胞株に結合した（表6を参照されたい）。結合量は、細胞株のCD20のレベルと相関した（データ未掲載）。

30

【0224】

RCT-抗CD20のRamossCD20-発現細胞への結合もまた、免疫蛍光によって視覚化された。細胞をCD20（例えばRamoss細胞上）、HA（αCD20-RCTおよび対照RCT-HA-GPA上のタグ）、およびDNA（DAPIを使用）について染色した。CD20+Ramoss細胞とRCT-抗CD20の共培養は、CD20およびHAの広範な共局在を示し、RCTがCD20+細胞に結合してCD20の超架橋を誘導することが示唆された（データ未掲載）。対照的に、CD20+Ramoss細胞と対照RCT-HA-GPAの共培養は、CD20およびHAの最小限の共局在を示した。

40

【0225】

RCT-抗CD20細胞を、様々なリンパ腫亜型に相当するCCD20+ヒトリンパ腫細胞株のパネル；DohH2（濾胞性リンパ腫）、Ramoss（バーキットリンパ腫）、Grant-519（マンツル細胞リンパ腫）、およびSU-DHL-4（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫）と共培養することによって、RCT-抗CD20細胞とCD20発現細胞との間の相互作用がアポトーシスを誘導し得るかどうかをさらに評価した。全ての場合において、RCT-抗CD20共培養は、RCT-HA-GPAまたは可溶性リツキシマブモノクローナル抗体単独と比較して、アポトーシスの増加をもたらした（図1）。理論による拘束は望まないが、生体外における直接的な腫瘍細胞殺滅は、リンパ腫細胞上のCD20の超架橋のために、モノクローナル抗体単独よりも有効であると仮定された

50

。

【0226】

可溶性リツキシマブと比較したR C T-抗C D 2 0の性能を定量化した。上述のアポトーシス実験において、R C T-抗C D 2 0上の抗C D 2 0分子の数を定量的フローサイトメトリーによって測定した。R C T-抗C D 2 0とリンパ腫細胞との比が1 : 1のサンプルでは、誘導アポトーシスの同様のレベルにもかかわらず、可溶性抗体条件におけるよりも約11.6倍少ない抗C D 2 0分子がR C T上にあった。R C T-抗C D 2 0とリンパ腫細胞との比が1 : 5のサンプルでは、R C T-抗C D 2 0によるアポトーシスの誘導ははるかに強いにもかかわらず、R C T上の抗C D 2 0分子は可溶性抗体条件よりも約2.3倍少なかった。したがって、可溶性抗体が、赤血球系細胞がマウントされた抗体よりも著しく高いレベルで存在していても、赤血球系細胞ははるかに強い効果を示した。

10

【0227】

リツキシマブはカスパーゼ媒介アポトーシスを通じてC D 2 0+細胞を滅殺すると考えられているので、抗C D 2 0抗体単独でまたはR C T-抗C D 2 0で処理したC D 2 0+細胞において、この経路を試験した。R C T-抗C D 2 0細胞または対照R C T-H A-G P Aを、C D 2 0発現標的細胞に添加した。共培養物を、カスパーゼ媒介アポトーシスの阻害剤であるZ-V A D-F M K、または対照としてのD M S Oで処理した。標的細胞のアポトーシスを測定した。図2に示されるように、カスパーゼ媒介アポトーシスの阻害剤の存在下であってさえも、R C T-抗C D 2 0はR a m o s細胞におけるアポトーシスを強く促進した。この驚くべき結果は、R C T-抗C D 2 0が、対応する抗体単独のそれとは異なる機序を通じて、C D 2 0+がん細胞を殺滅することを示唆する。結果は、例えばカスパーゼ依存性アポトーシス経路の障害のために、抗C D 2 0抗体などの抗体に対して再発性または抵抗性である患者において、それでもなお赤血球上に提示されるその抗体に対して感受性であり得ることを暗示する。

20

【0228】

R C T-抗C D 2 0が引き起こすアポトーシスの機序をさらに特徴付けるために、B C L-x LおよびB C L-2レベルを調べた。R C T-抗C D 2 0または対照R C T-H A-G P A細胞を3つのがん細胞株(R a j i、R a m o s、またはD o H H 2)のそれぞれと共に培養した。がん細胞上のB C L-x LおよびB C L-2の表面レベルをフローサイトメトリーによって測定した。各株において、R C T-抗C D 2 0はB C L-x LおよびB C L-2レベルを減少させたが、対照R C T-H A-G P Aはそうでなかった(表7を参照されたい)。B C L 2およびB C L x l抗アポトーシス経路の障害は、用量依存的であった。

30

【0229】

R C T-抗C D 2 0はまた、固形腫瘍に浸透する能力についても試験した。赤血球系細胞は抗体よりはるかに大きいことから、赤血球系細胞が固形腫瘍に効率的に浸透できることは予想されなかった。(例えばNew ick et al. DOI:10.1146/annurev-med-062315-120245, Thurber et al. doi:10.1016/j.addr.2008.04.012を参照されたい。)免疫不全マウスに、R a m o s細胞を皮下注射することによって、異種移植腫瘍を形成した。マウスに、m R B C-抗C D 2 0または対照m R B C-H A-G P Aを静脈内投与した。m R B C-抗C D 2 0は、m R B C-H A-G P Aと比較して、例えばH & E染色およびH A染色によって、広範な腫瘍浸透を示した(図3)。特に、m R B C-抗C D 2 0が腫瘍の非壊死性領域に侵入したのに対して、m R B C-H A-G P Aは、一般に腫瘍の血管系または壊死性領域に限定されていた(図3)。蛍光標識R C T-抗C D 2 0を使用して、対照m R B C-H A-G P Aと比較して特異的な腫瘍浸透も示された(図4)。腫瘍内部のm R B C-抗C D 2 0の平均蛍光強度は、対照m R B C-H A-G P Aの2倍以上高かった。これらのデータは、抗C D 2 0抗体などの腫瘍結合部分を含んでなる赤血球系細胞の治療用途を支持する。それらはまた、赤血球系細胞を例えばC D 2 0陽性腫瘍などの腫瘍に向けるための標的化ツールとしての、抗C D 2 0抗体などの腫瘍結合部分の使用

40

50

も支持する。

【0230】

実施例2：免疫チェックポイント阻害剤を発現する赤血球系細胞はT細胞のチェックポイント阻害を防止する

それらの表面上に、N末端からC末端方向にs c F v抗体ドメイン、エピトープ標識（H AまたはF l a gのどちらか）、および完全長G P A（細胞外、膜貫通、および細胞質ドメインを含んでなる融合タンパク質を発現する、除核赤血球系細胞を作製した。s c F vドメインは、P D - 1（R C T - 抗P D 1）、P D - L 1（R C T - 抗P D L 1）、またはC T L A 4（R C T - 抗C T L A 4）に対する特異的結合剤であった。抗P D - 1抗体ドメインは、ペンブロリズマブベースである。抗P D - L 1抗体ドメインは、アテゾリズマブベースである。抗C T L A 4抗体ドメインは、イピリムマブベースである。

10

【0231】

抗P D - L 1および抗C T L A 4ポリペプチドの強固な発現がフローサイトメトリーアッセイで観察され、抗P D - L 1をコードするベクターによる形質移入後に、95.7%を超える細胞が抗P D - L 1を発現した。同様に、抗C T L A 4をコードするベクターによる形質移入後に、95.2%を超える細胞が抗C T L A 4を発現した。

【0232】

細胞をジャーカット／I L - 2アッセイで試験した。ジャーカットTリンパ球は典型的にI L - 2を分泌し、刺激に際してP D - 1、P D - L 1、およびC T L A 4もまた発現する。ジャーカット細胞とN H L細胞（Z 1 3 8）との共培養は、P D - 1、P D - L 1、およびC T L A 4シグナル伝達を通じて免疫チェックポイントを誘発し、ジャーカット細胞I L - 2分泌の下方制御をもたらす。R C Tなどの被検物質を共培養物に添加する。免疫チェックポイントを阻害し、それによってT細胞活性を維持する被検物質の能力は、高いI L - 2分泌レベルの維持によって検出される。

20

【0233】

Z - 1 3 8（N H L）とジャーカット細胞との共培養時に、I L - 2分泌の60%の阻害がジャーカットI L - 2アッセイで観察された（図5）。非形質導入対照R C Tは、阻害効果をレスキューしない。しかし、R C T - 抗P D L 1はR C T - 抗C T L A 4と同様に、T細胞I L - 2分泌のレスキューおよび回復を示した（図5）。この実験は、免疫チェックポイント阻害剤を発現するR C Tが、T細胞のチェックポイント阻害を防止することによって免疫応答を促進し得ることを示す。

30

【0234】

R C T - 抗P D 1およびR C T - 抗P D 1が、抗原免疫復活アッセイにおいて活性化を引き起こす能力をアッセイした。C M V陽性ドナー由来のP B M CをC M Vペプチドで刺激した。免疫チェックポイント阻害に感受性である記憶T細胞を、対照P B M CまたはコントロールR C Tと比較して、R C T - 抗P D - 1またはR C T - 抗P D - L 1と共培養することで、活性化およびγインターフェロンセクレチン（s e c r e t i n）について試験した。抗原免疫復活アッセイにおいて、末梢血単核細胞（P B M C）のインターフェロンγ分泌の3～4倍の増加が実証された（図6）。対照R C T - H A - G P Aは、インターフェロンγレベルを増加させなかった。R C T - 抗P D L 1は、このアッセイでは、インターフェロンγ分泌の3～6倍の増加を示した（データ未掲載）。この実験は、免疫チェックポイント阻害剤を発現するR C Tが、T細胞のチェックポイント阻害を防止することによって免疫応答を促進し得ることを示す。

40

【0235】

P B M C増殖を促進する能力について、R C T - 抗P D L 1を試験した。P B M CとR C T - 抗P D L 1との共培養は、P B M C単独と比較して、P B M C細胞の3.6倍の増加をもたらした。P B M Cと対照R C T - H A - G P Aとの共培養は、2.3倍のみの増加をもたらした。この実験は、免疫チェックポイント阻害剤を発現するR C Tが、それによって免疫応答を促進し得る付加機構を示唆する。

【0236】

50

実施例 3：共刺激分子を発現する赤血球系細胞は T 細胞活性を促進する

N 末端から C 末端方向に、4-1BB ドメイン、エピトープ標識（HA または Flag）、および完全長 GPA（細胞外、膜貫通、および細胞質ドメイン）（RCT-41BBL）を含んでなる融合タンパク質をそれらの表面上に発現する、除核赤血球系細胞を作製した。41-BB-L は、抗原提示細胞上で発現されて T 細胞上の 41-BB 受容体に結合する、共刺激タンパク質である。

【0237】

RCT-41-BB-L の組換え 41-BB への結合をフローサイトメトリーを用いて判定した。

【0238】

4-1BB および NF κ B-Luc2P（NF κ B 制御ルシフェラーゼレポーターコンストラクト）を過剰発現するジャーカット T 細胞との共培養によって、RCT-41BBL をアッセイした。4-1BBL が結合すると、T 細胞は、一般に NF κ B シグナル伝達の増加、増殖の増加、IL-2 およびインターフェロン- γ 分泌の増加、および活性化誘導細胞死からの保護を示す。アッセイでは、ルシフェラーゼ活性によって測定されるように、RCT-41BBL は、対照と比較して NF κ B 活性化を 30 倍刺激した（図 7）。非形質導入除核赤血球系細胞は、ルシフェラーゼレベルを上昇させなかった。

【0239】

さらに、PBMC と RCT-41BBL との共培養は、PBMC 単独と比較して T 細胞増殖の 1.7 倍の増加を示した。

【0240】

これらの実験は、除核赤血球系細胞が PBMC 増殖を促進し、免疫細胞活性化に関与する T 細胞細胞内シグナル伝達経路を活性化させる様式で、共刺激分子を成功裏に提示し得ることを示す。

【0241】

実施例 4：腫瘍抗原および TRAIL リガンドに対する結合剤を同時発現する赤血球系細胞は腫瘍抗原を発現するがん細胞におけるアポトーシスを促進する

上述の方法を用いて、赤血球系細胞が抗 CD20 ならびに Trail リガンド（アポトーシス誘導剤）を同時に発現するように操作された場合、Ramos 細胞と RCT-抗 CD20、RCT-Trail、および RCT-抗 CD20+Trail（同時発現される）との共培養は、48 時間後にそれぞれ 32%、47%、および 76% のアポトーシスをもたらし、腫瘍細胞殺滅に対する同時発現 RCT の相乗効果が示唆される。

【0242】

実施例 5：共刺激分子を発現する赤血球系細胞は T 細胞活性を促進する

本明細書に記載され、以下の表に示されるように、4-1bB-L-HA に対する mRNA の漸増量を成熟期の RCT に電気穿孔することによって、異なる量の 4-1bB-L-HA を発現する赤血球系細胞を作製した。発現細胞のパーセントおよび細胞当たりで発現されたコピーとして測定した場合の双方で、電気穿孔された mRNA の量が多いほど、コードされたタンパク質の発現はより大きかった。表 10 は、二重反復試験に基づく発現レベルを要約する。

【0243】

10

20

30

40

【表 10】

表 10

mRNA (μ g/条件)	%細胞発現 4-1bB-L-HA	細胞当たり 4-1bB-L-HA コピー数
EP なし	0	0
0.025	74	42902
0.05	87.7	100500
0.1	91.75	274766
0.2	92	609145
0.4	90.6	874017
0.6	87.5	1015250

10

【0244】

電気穿孔後に、NF κ Bルシフェラーゼアッセイで赤血球系細胞の活性を試験した。手短に述べると、赤血球系細胞をルシフェラーゼプロモーター (Promega) の下で、4-1BBおよびNF κ Bを発現する市販のジャークット細胞と共に培養した。このシステムでは、市販のキット (Promega) によって測定される増加したルシフェラーゼ活性は、NF κ Bの活性化を示唆する。細胞膜上に異なる量の4-1BB-Lを発現する50,000個のRCTと共に、100,000個のジャークット4-1BB NF κ B/Luc細胞を培養した。細胞を6時間培養し、その後、ルシフェラーゼ活性を測定した。図8に提示されるデータは、ルシフェラーゼ活性の強固な増加が最初は用量依存的であり、次に、細胞当たりで発現される200,000コピーの4-1BB-Lの後に平坦域になることを示す。このデータは、これらのアッセイ条件下では、細胞当たり200,000コピーの4-1BB-Lで最大ルシフェラーゼ活性に達することを示す。

20

【0245】

別の実験では、T細胞活性を促進する能力について、4-1BB-L RCTを抗4-1BB抗体ウトミルマブと比較した。4-1BB-L RCTまたは対照RCT (非形質導入) の漸増細胞数 (12,500、50,000、100,000、200,000、または400,000個) と共に、100,000個のジャークット4-1BB NF κ B/Luc細胞を培養した。ジャークット4-1BB NF κ B/Luc細胞はまた、0.0025nM~250nMの範囲のウトミルマブを架橋させるために使用した二次抗ヒトIgGの存在下または非存在下で、4-1BB作動薬ウトミルマブの漸増濃度 (0.001nM~100nMの範囲の濃度) と共に培養した。結果は、このアッセイにおいて、ウトミルマブ単独ではNF κ B活性は増加せず、試験したいずれの濃度の二次抗体単独でもまたは対照RCTでも増加しなかったことを示す。二次抗ヒトIgG抗体によって架橋された高濃度のウトミルマブ (0.1nM以上) は、ルシフェラーゼ活性の4~6倍の増加をもたらし、NF κ Bプロモーター活性化を示唆した。ジャークット4-1BB NF κ B/Luc細胞と4-1BB-L RCTとの培養は、12,500個のRCTで開始して、NF κ Bのより強い活性化を誘導し、20倍のNF κ B活性化をもたらした (図9)。最大活性は、ジャークット4-1BB NF κ B/Luc細胞と共に培養した200,000個のRCTで見られ、ルシフェラーゼ活性、したがってNF κ B活性の90倍の増加をもたらした。したがって、4-1BB-Lを発現する赤血球系細胞は、架橋抗体と比較して劇的に高い (約15倍高い) T細胞活性の誘導をもたらす。理論による拘束は望まないが、赤血球系細胞表面における4-1BB-Lの三量体化は、その高活性に寄与してもよい。

30

40

【0246】

4-1BB-L RCTは、PBMC増殖もまた増加させることが示された。3人の異なるドナーからのヒト末梢血単核細胞 (PBMC) をAstrate biologic

50

sから入手し、増殖アッセイで分析した。製造業者のプロトコルに従って、PBMCをCell Trace Far Red (CTFR、Thermo-Fisher)で標識した。100000個のCTFR標識PBMCを未処理のままにして、または0.5 µg/mLのCD3抗体で刺激した。二次抗ヒトIgG抗体(2.5 nM、25 nMまたは250 nM)の存在下または非存在下で、12, 500、25, 000または50, 000個のRCT(対照または4-1BB-Lを発現する)または漸増用量のウトミルマブ(1 nM、10 nMまたは100 nM)またはアイソタイプ対照抗体と共に、細胞を培養した。細胞を5日間培養し、フローサイトメトリーで分析した。図10に示されるように、架橋抗体を有するウトミルマブは、CD4およびCD8 T細胞の増殖のわずかな増加をもたらした。他方、CTFR PBMCとRCT 4-1BB-Lとの培養は、CD4増殖に10
 用量依存的な2~2.5倍の増加、およびCD8細胞の増殖に用量依存的な4~7倍の増加をもたらした。データは、3人の異なるヒトドナーからのPBMCの増殖を表し、CD4およびCD8増殖における増加倍数の計算は、CD3抗体と同じドナー由来のPBMCの増殖と比較したものであった。この実験は、RCT 4-1BB-Lが、CD4+T細胞およびCD8+T細胞の双方の増殖を促進し、CD4+細胞よりもCD8+細胞においてより強固な効果を有することを示唆する。

【0247】

T4-1BB-L RCTはまた、サイトカイン分泌も増加させることが示された。3人の異なるドナーからのヒトPBMCをAstrate biologicsから入手し、そしてサイトカイン分泌アッセイで分析した。100,000個のCTFR標識PBMCを未処理のままにして、または0.5 µg/mLのCD3抗体で刺激した。二次抗ヒトIgG抗体(2.5 nM、25 nM、250 nMまたは2.5 µM)の存在下または非存在下で、12, 500、25, 000、50, 000または100, 000個のRCT(対照または4-1BB-L)、または漸増用量のウトミルマブ(1 nM、10 nM、100 nMまたは1 µM)またはアイソタイプ対照と共に、細胞を培養した。細胞を5日間培養し、製造者のプロトコルに従って、フローサイトメトリーに基づくサイトカインパネル(BioLegend legendplexヒト炎症パネル)で、サイトカイン分泌について分析した。図11に提示されたデータは、ウトミルマブ単独では、二次抗体架橋で400 pg/mLのIFNγおよび600 pg/mLの最大分泌をもたらした一方で、PBMCのRCT-4-1BB-Lとの培養は、1500 pg/mLのIFNγをもたらしたことを示唆する。同様の効果はTNFα分泌でも見られ、PBMCをRCT-4-1BB-Lと共に培養するとTNFα分泌の強固な増加がもたらされ、これはウトミルマブ単独でもまたはトミルマブと二次抗体でも見られない。30

【0248】

実施例6: 4-1BB-Lを含んでなる赤血球系細胞は生体内で腫瘍増殖を遅延させる

結腸がんのMC38マウスモデル系を用いて、4-1BB-Lを含んでなる赤血球系細胞の腫瘍増殖に対する効果を試験した。理論により拘束されることなく、4-1BB-Lは、先天性および適応性免疫アームの双方で、多様な免疫エフェクター応答を誘発することによって腫瘍増殖を遅延させると考えられている。最も強力な応答は、CD8+細胞傷害性T細胞が増殖し、それらのエフェクター能力が、インターフェロンγ産生の増加と複数のグランザイムの発現を通じて増加するように、刺激する。対照的に、複数の4-1BB作動薬を使用した既報の前臨床データは、MC38またはその他のモデルにおいて、単剤抗腫瘍活性をほとんどまたは全く示さなかった(Chen, et al, 2014; Kudo-Saito, et al, 2006; Kocak, et al, Canc Res 2006; Tirapu, et al, Int J Cancer 2004; John, et al, Canc Res 2012)。40

【0249】

細胞を4-1BB-Lにコンジュゲートさせ、その結果、94.7%の細胞がm4-1BB-Lで標識された。フローサイトメトリーを用いて、細胞当たりの標識された分子の量を定量化した。動物に投与するためには、1用量当たり平均で1.1e9個のm4-1B 50

B-L mRBCを投与し、1用量当たり0.084mg/kgのm4-1BB-Lに相当する細胞当たり平均36,200個のm4-1BB-L分子を投与した。

【0250】

6～8週齢の14匹のメスC57/B6マウスの左側腹部に、 5×10^5 個のMC-38細胞を皮下接種した。動物の体重および状態を毎日記録し、腫瘍を週に3回測定した。

【0251】

各腫瘍を2つの寸で測定することにより、腫瘍を週に3回測定した。 $(L \times W^2) / 2$ の標準式を用いて、腫瘍体積を計算した。各時点で、各群について平均腫瘍重量および標準誤差を計算した。

【0252】

未処置対照と比較したm4-1BB-L mRBCの観察された抗腫瘍活性が図12に示され、m4-1BB-L mRBCで処置したマウスにおける腫瘍増殖の減少が実証される。腫瘍体積分布は、研究の早くも5日目から9日目までに、群間における統計的に有意な差を実証した($P < 0.05$ 、T検定)。

【0253】

体重を毎日記録した。体重の変化を1日目に記録された体重と比較して、各マウスについて計算した。ほとんどのマウスの全体的な体重の増加によって示されるように、治療は良好に耐容された。体重のいくらかの減少を示したマウスでは、研究全体にわたり全身重量の5%を超える体重低下はなかった。

【0254】

これらのデータは、赤血球系細胞を通じた4-1BB-Lの細胞性提示の有意な有効性および効力を支持する。

【0255】

実施例7：腫瘍抗原に対する結合剤を含んでなる外因性ポリペプチドを発現する赤血球系細胞は固形腫瘍に浸透する

除核赤血球系細胞をそれらの表面で抗PD-L1に結合させ、マウスの腫瘍に浸潤する能力について試験した。

【0256】

マウスにB16F10細胞SCを接種した。投与前に腫瘍を400立方mmまで成長させた。マウスRBCを抗マウスPD-L1由来のフラグメント抗体(Fab)およびアイソタイプ対照にコンジュゲートさせた。コンジュゲートされたマウスRBCを製造元のプロトコルに従ってCTFRで標識した。細胞を動物に注入した。注入の1日後、腫瘍を採取した。腫瘍を切片化し、抗CD31で染色して腫瘍血管系を視覚化し、DAPIで核を視覚化した。染色切片をスキャンし、写真を撮影した。Halosoftウェアを用いて、腫瘍領域と血管系領域を特定した。これら2つの領域における標識されたRBCの総細胞数を、アイソタイプ対照および抗PD-L1の双方について数えた。腫瘍内に見いだされたRBCと、血管内に見いだされたRBCとの比率を計算した。図13に提示されたデータは、アイソタイプ対照コンジュゲートRBCについて、血管内のRBCと腫瘍内のRBCとの比率が1であることを示唆しており(8匹のマウスからの腫瘍における測定の平均)、腫瘍および血管系における同様の量が示される。血管内のRBCと腫瘍内のRBCとの比率は、抗PD-L1処置マウスについて1.7であり、アイソタイプ対照マウスと比較して、抗PD-L1群における腫瘍内のRBCの富化が示される。2群間の比率の差は $P < 0.01$ (スチューデントT検定)であり、統計的に有意であった。

【0257】

理論による拘束は望まないが、より高いレベルのPD-L1を発現する腫瘍は、より低いレベルのPD-L1を発現する腫瘍よりも、抗PD-L1を含んでなるRCTに対してより良好に応答してもよい。10ng/ μ lのIFN- γ で刺激した場合、B16F10細胞は、細胞あたり約300,000コピーのPD-L1を発現した。対照的に、同一条件下で、CT26細胞は1細胞あたり約150,000コピーのPD-L1を発現し、A20細胞は1細胞あたり約100,000コピーのPD-L1を発現した。PD-L1コ

10

20

30

40

50

ピー数は、Quantum Simply Cellularキット (Bangs Laboratories) を用いて測定した。それらの表面に抗PD-L1抗体を含んでなる赤血球系細胞は、IFN- γ 処理B16F10細胞およびCT26に対して、A20細胞に対するよりも大きな結合を示し、腫瘍細胞上でのより高いレベルのPD-L1発現と一致して、赤血球系細胞の腫瘍細胞への結合の増加をもたらした。

【0258】

実施例8：2つの薬剤を発現する赤血球系細胞はどちらのポリペプチドを単独で発現させた場合よりも大きな免疫エフェクター細胞刺激を促進する。

1人のドナーからのヒト末梢血単核細胞 (PBMC) をAstrate biologicsから得て、IL-2サイトカイン分泌アッセイで分析した。500,000個のPBMCを5 μ g/mLのCD3抗体で刺激した。細胞を500,000個のRCT対照細胞と、または抗PD-L1もしくは4-1BB-Lを発現するRCTと共に培養した。並行して、500,000個のRCT-抗PD-L1と、4-1BB-Lを発現する500,000個のRCTとの組み合わせを試験した。また並行して、抗PD-L1および4-1BB-Lの双方を発現する500,000個の細胞を試験した。24時間後、上清を収集し、IL-2 ELISAを実施して、RCT-抗PD-L1およびRCT 4-1BB-Lとの培養の結果としての培地へのIL-2分泌を評価した。RCT抗PD-L1は、PBMC単独と比較して、IL-2分泌の4倍の増加をもたらした。RCT 4-1BB-Lが、4-1BB-Lの10倍の分泌増加をもたらしたのに対して、RCT抗PD-L1とRCT 4-1BB-Lとの組み合わせは、IL-2分泌の13倍の増加をもたらした。非重複細胞集団においてPD-L1および4-1BB-Lが発現された場合に、同じ13倍の増加が、RCT上で同時発現された抗PD-L1および4-1BB-Lで測定された；しかし同時発現細胞は、非重複細胞集団 (合計1,000,000個の細胞) と比較して、半分の用量 (500,000個の細胞) でこの効果を達成した。

【0259】

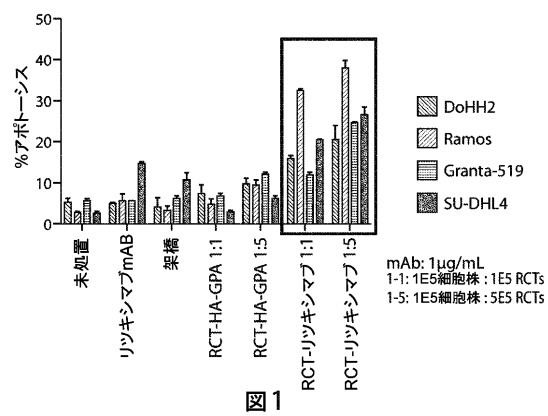
この実験は、2つの薬剤を発現する赤血球系細胞が、単独で発現されたどちらかのポリペプチドよりも大きい免疫エフェクター細胞刺激 (サイトカイン分泌によって測定される) を生じたことを示唆する。ここで使用された2つの薬剤は、共刺激分子 (4-1BB-L)、および免疫チェックポイント分子に結合する薬剤 (抗PD-L1) であった。さらに、2つの薬剤が異なる細胞集団において発現された場合よりも、2つの薬剤が同一細胞上で発現された場合の方が効果が大きかった。

【0260】

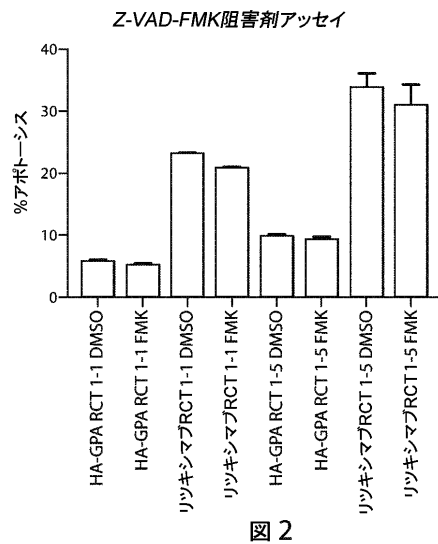
実施例9：抗がん剤を発現するRCTはシグナル伝達、増殖、サイトカイン分泌、および抗原免疫復活を促進する

図14の表は、4-1BB-L、OX40-L、GITR-L、およびICOS-Lを発現するRCTを用いて作成されたデータを要約する。シグナル伝達活性は、4-1BB-L、OX40-L、およびGITR-L (それぞれNFkB/Lucを発現するジャーカット細胞と4-1BB、OX40またはGITRの受容体とを有する) について実施例5に記載のNFkB/Lucアッセイを指す。増殖アッセイおよびサイトカイン分泌アッセイを実施例5に記載されるように実施した。抗原免疫復活アッセイは、2 μ g/mLのCMV感染細胞 (Astarte) の溶解物を使用して刺激した、CMV陽性ドナー (Astarte) 由来の200,000個のPBMCを使用して実施した。次に、示される外因性タンパク質を発現する100,000個のRCTと共に、PBMCを4日間培養した。フローサイトメトリーを用いて、記憶T細胞集団の存在について細胞を分析し、CD4+およびCD45RO+である細胞を検出した。これらの実験からの上清を収集し、ELISAを用いてIFN γ について分析した。これらの実験は、様々な共刺激分子を発現する赤血球系細胞がT細胞活性化を誘導することを示す。

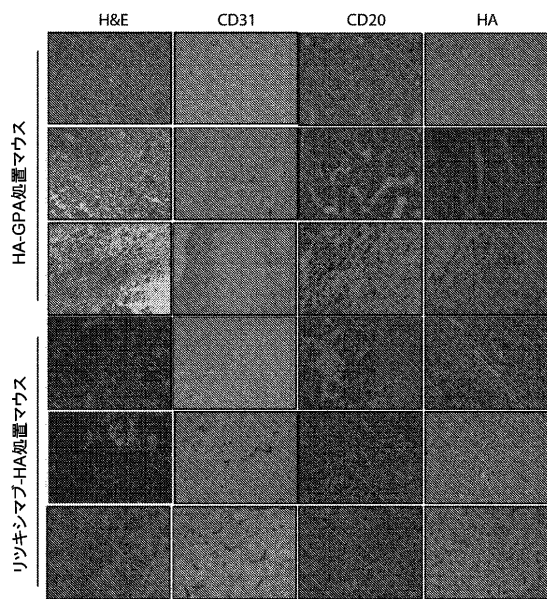
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】

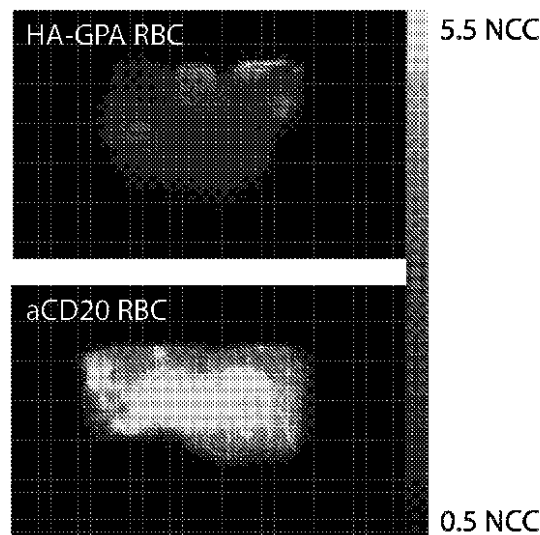


Fig. 4

図 3

【図 5】

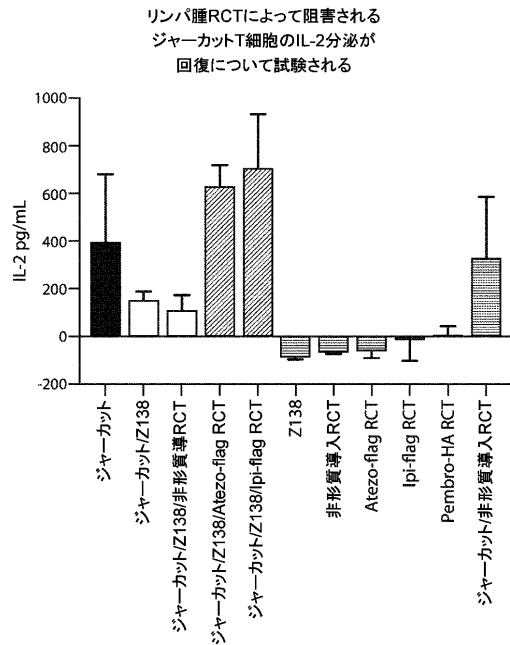


図 5

【図 6】

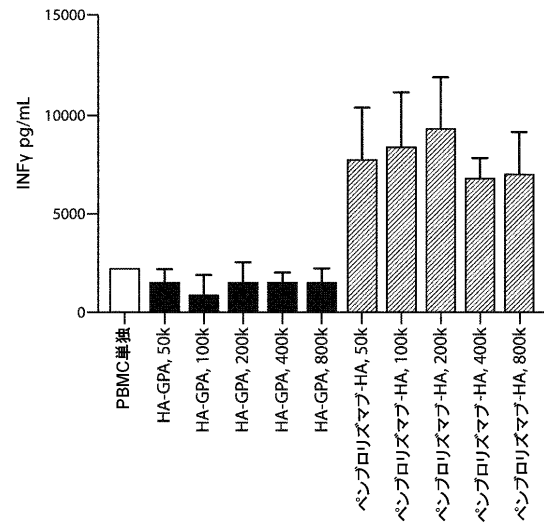


図 6

【図 7】

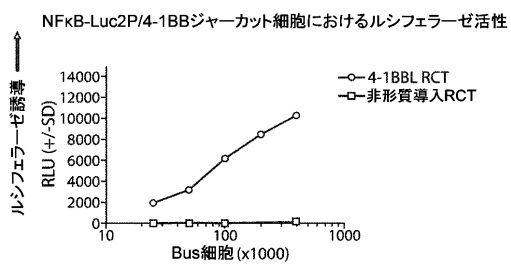


図 7

【図 8】

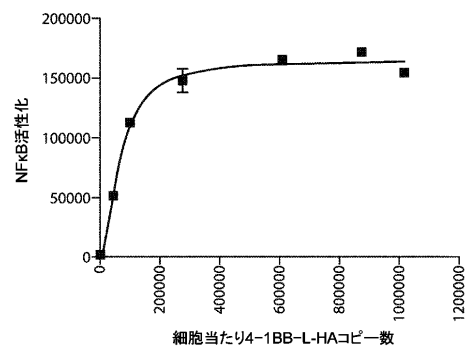


図 8

【 図 9 】

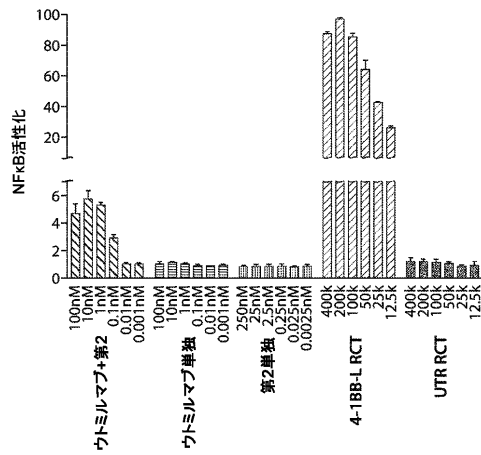
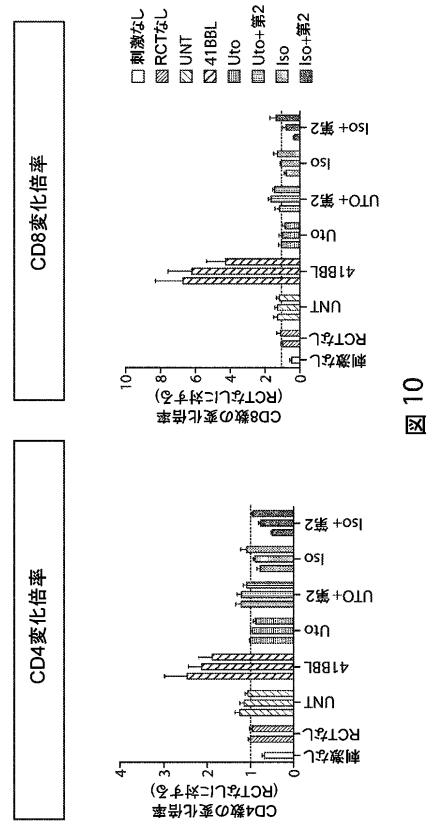


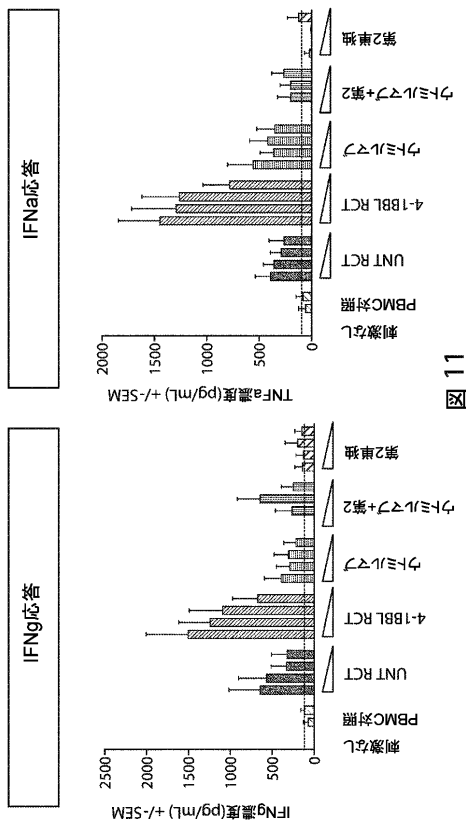
图 9

【図 10】



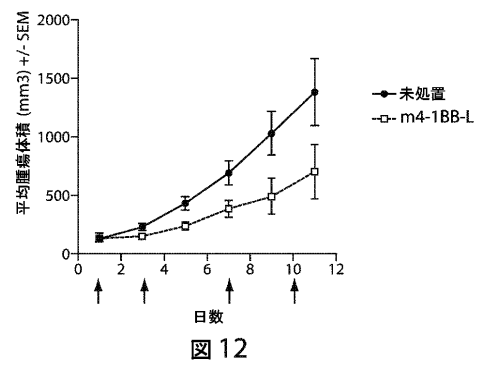
10

【図 1 1】



11 図

【图 1 2】



【 図 1 3 】

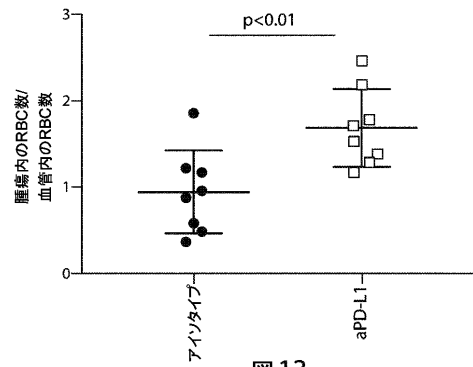


図 13

【 図 1 4 】

RCT	シグナル伝達	増殖		サイトカイン		抗原免疫復活	
		CD4	CD8	IFN γ	IL-2	IFN γ	CD4+45RO+
RCT 4-1BB-L	Nf κ B 100X	3X	6X	5X	4X	2-10X	1.5X
RCT OX40-L	3X	2X	3X	2.5X	2.5X	1.5-3X	1X
RCT GITR-L	10X	1X	1X	1X	1X	1.5X	2X
RCT ICOS-L		1X	1X	10X	3X	1.5X	1.5X

図 14

【 図 1 5 】

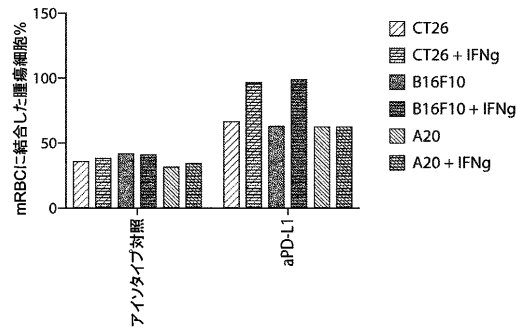


図 15

【配列表】

2019536793000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/064299

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K35/18 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, Sequence Search, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MUKTHAVARAM RAJESH ET AL: "Targeting and depletion of circulating leukocytes and cancer cells by lipophilic antibody-modified erythrocytes", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 183, 2014, pages 146-153, XP028648103, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/J.JCONREL.2014.03.038 -----	1-20
A	US 2016/257932 A1 (KAHVEJIAN AVAK [US] ET AL) 8 September 2016 (2016-09-08) -----	1-20
A	WO 2009/080837 A1 (ERYTECH PHARMA [FR]; DUFOUR EMMANUELLE-CECILE [FR]; GODFRIN YANN [FR]) 2 July 2009 (2009-07-02) -----	1-20
	-/-	

☒ 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

23 February 2018

Date of mailing of the international search report

12/03/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Vandenbogaerde, Ann

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2017/064299

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/064299

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHAO WANG ET AL: "Multifunctional Theranostic Red Blood Cells For Magnetic-Field-Enhanced in vivo Combination Therapy of Cancer", ADVANCED MATERIALS, vol. 26, no. 28, 1 July 2014 (2014-07-01), pages 4794-4802, XP055453317, DE ISSN: 0935-9648, DOI: 10.1002/adma.201400158	2
A	the whole document	1,3-20
A	VLADIMIR R MUZYKANTOV: "Drug delivery by red blood cells: vascular carriers designed by mother nature", EXPERT OPINION ON DRUG DELIVERY, vol. 7, no. 4, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 403-427, XP055088510, ISSN: 1742-5247, DOI: 10.1517/17425241003610633	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/064299

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 2016257932	A1	08-09-2016	AU	2014348683 A1	09-06-2016
			CA	2930665 A1	21-05-2015
			EP	3071515 A2	28-09-2016
			JP	2017504568 A	09-02-2017
			US	2015182588 A1	02-07-2015
			US	2015306212 A1	29-10-2015
			US	2016257932 A1	08-09-2016
			US	2017369843 A1	28-12-2017
			US	2018030411 A1	01-02-2018
			WO	2015073587 A2	21-05-2015

WO 2009080837	A1	02-07-2009	AU	2008339918 A1	02-07-2009
			CA	2710646 A1	02-07-2009
			CN	101932335 A	29-12-2010
			CN	105617366 A	01-06-2016
			DK	2224950 T3	23-03-2015
			EP	2224950 A1	08-09-2010
			ES	2537315 T3	05-06-2015
			FR	2925339 A1	26-06-2009
			HK	1224200 A1	18-08-2017
			HR	P20150498 T1	19-06-2015
			IL	206563 A	30-09-2013
			JP	5932218 B2	08-06-2016
			JP	2011507935 A	10-03-2011
			JP	2015091859 A	14-05-2015
			KR	20100102676 A	24-09-2010
			PT	2224950 E	18-05-2015
			SI	2224950 T1	31-08-2015
			US	2010310612 A1	09-12-2010
			WO	2009080837 A1	02-07-2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/13	(2006.01)	C 1 2 N	5/078	
		C 1 2 N	15/13	

(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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 カーベジアン, アバク
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, ビニー ストリート 3 9 9

(72)発明者 ディーンズ, ロバート ジェイ.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, ビニー ストリート 3 9 9

(72)発明者 マターフィンク, ジョルディ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, ビニー ストリート 3 9 9

(72)発明者 エロール, シヴァン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, ビニー ストリート 3 9 9

(72)発明者 ダウデン, ネイサン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, ビニー ストリート 3 9 9

F ターム (参考) 4B065 AA93X AA93Y AB01 AC12 AC20 BA01 CA25 CA44
4C085 AA13 AA14 BB44 CC23 DD62 EE01
4C087 AA01 AA02 AA03 BB36 CA04 CA16 NA14 ZB26