

(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2020-510608  
(P2020-510608A)

(43) 公表日 令和2年4月9日(2020.4.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/537 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/537	2 G 0 4 1
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00 Z N A	2 G 0 4 3
<b>A 6 1 P 35/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/02	4 B 0 6 3
<b>A 6 1 K 47/68 (2017.01)</b>	A 6 1 K 47/68	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 T	4 C 0 8 4

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-522528 (P2019-522528)  
 (86) (22) 出願日 平成29年11月2日 (2017.11.2)  
 (85) 翻訳文提出日 令和1年6月24日 (2019.6.24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2017/056841  
 (87) 国際公開番号 WO2018/083633  
 (87) 国際公開日 平成30年5月11日 (2018.5.11)  
 (31) 優先権主張番号 62/416,376  
 (32) 優先日 平成28年11月2日 (2016.11.2)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 517301966  
 デビオファーム インターナショナル,  
 エス. アー.  
 スイス国 ツェーハー 1002 ローザ  
 ンヌ, シュマン メシドール 5-7,  
 フォルム “アブレードウマン”, カ  
 ス ポスタル 5911  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (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】 抗CD37イムノコンジュゲート療法を改善するための方法

(57) 【要約】

抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMGN529)を用いた処置に应答する可能性がある、がんを有する患者を同定および処置するための方法およびキットが提供される。前記患者から得られたがん試料中に、SLC6A16、CD79A、BASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR10、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN2A、AFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NFKBIE、SYK、FOXO1、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38、およびSGPP1からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子について増加した発現レベルが検出され得る。

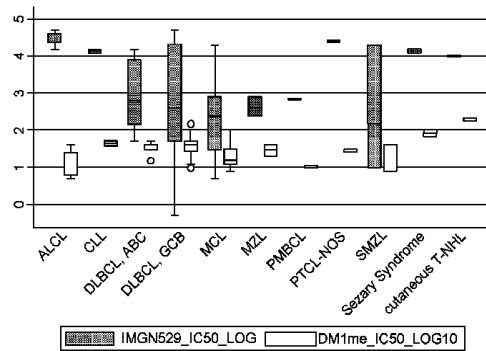


FIG. 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

抗CD37イムノコンジュゲートを投与することを含む、がんを有する患者を処置するための方法であって、前記患者から得られたがん試料中に、SLC6A16、CD79A、BASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR10、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN2A、AFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NFKBIE、SYK、FOXO1、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38、およびSGPP1からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子について増加した発現レベルが検出されており、

10

前記抗CD37イムノコンジュゲートが、式(A)-(L)-(M)

[式中:

(A)は、CD37と特異的に結合し、かつそれぞれ配列番号4~6および配列番号7~9の重鎖および軽鎖の可変領域CDR配列を含む抗体またはその抗原結合性断片であり;

(L)は、リンカーであり;

(M)は、メイタンシノイドである]を有し;

前記リンカー(L)が、(A)を(M)と結合する、方法。

## 【請求項 2】

抗CD37イムノコンジュゲートを、がんを有する患者に投与することを含む、前記患者を処置するための方法であって、少なくとも1つの遺伝子の増加した発現レベルの不在が、前記患者から得られたがん試料中に検出されており、前記少なくとも1つの遺伝子が、CD44、VIM、ANXA2、BCL2、ANXA2P1、HSP90B1、NFKBIZ、CDK6、BIRC5、HSPA1B、HSP90AA1、CADM1、CD86、TUBB2A、TUBG1、NOTCH1、HEBP1、PHB、PSME3、RNU6-15、およびRPL13からなる群より選択され、

20

前記抗CD37イムノコンジュゲートが、式(A)-(L)-(M)

[式中:

(A)は、CD37と特異的に結合し、かつそれぞれ配列番号4~6および配列番号7~9の重鎖および軽鎖の可変領域CDR配列を含む抗体またはその抗原結合性断片であり;

(L)は、リンカーであり;

(M)は、メイタンシノイドである]を有し;

前記リンカー(L)が、(A)を(M)と結合する、方法。

30

## 【請求項 3】

抗CD37イムノコンジュゲートを用いてがんを有する患者を処置するための方法であって、

(a)前記患者から得られたがん試料中の、SLC6A16、CD79A、BASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR10、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN2A、AFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NFKBIE、SYK、FOXO1、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38、およびSGPP1からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを検出すること;

40

(b)前記少なくとも1つの遺伝子の前記発現レベルを決定することであって、前記少なくとも1つの遺伝子の増加した発現レベルが、前記患者が前記抗CD37イムノコンジュゲートを用いた処置に应答する可能性があることを示すこと;ならびに

(c)前記少なくとも1つの遺伝子の前記発現レベルが、前記患者が前記抗CD37イムノコンジュゲートを用いた処置に应答する可能性があることを示すならば、前記抗CD37イムノコンジュゲートを前記患者に投与することであって、前記抗CD37イムノコンジュゲートが、式(A)-(L)-(M)

[式中:

(A)は、CD37に特異的に結合し、かつそれぞれ配列番号4~6および配列番号7~

50

9の重鎖および軽鎖の可変領域CDR配列を含む抗体またはその抗原結合性断片であり；  
 (L)は、リンカーであり；  
 (M)は、メイタンシノイドである]を有し；  
 前記リンカー(L)が、(A)を(M)と結合すること  
 を含む、方法。

【請求項4】

抗CD37イムノコンジュゲートを用いてがんを有する患者を処置するための方法であ  
 って、

(a)前記患者から得られたがん試料中の、CD44、VIM、ANXA2、BCL2、  
 ANXA2P1、HSP90B1、NFKBIZ、CDK6、BIRC5、HSPA1B  
 、HSP90AA1、CADM1、CD86、TUBB2A、TUBG1、NOTCH1  
 、HEBP1、PHB、PSME3、RNU6-15、およびRPL13からなる群より  
 選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを検出すること；

(b)前記少なくとも1つの遺伝子の前記発現レベルを決定することであって、前記少な  
 くとも1つの遺伝子の増加した発現レベルの不在が、前記患者が前記抗CD37イムノ  
 コンジュゲートを用いた処置に応答する可能性があることを示すこと；ならびに

(c)前記少なくとも1つの遺伝子の前記発現レベルが、前記患者が前記抗CD37イム  
 ノコンジュゲートを用いた処置に応答する可能性があることを示すならば、前記抗CD3  
 7イムノコンジュゲートを前記患者に投与することであって、前記抗CD37イムノコン  
 ジュゲートが、式(A)-(L)-(M)

[式中：

(A)は、CD37に特異的に結合し、かつそれぞれ配列番号4～6および配列番号7～  
 9の重鎖および軽鎖の可変領域CDR配列を含む抗体またはその抗原結合性断片であり；

(L)は、リンカーであり；

(M)は、メイタンシノイドである]を有し；

前記リンカー(L)が、(A)を(M)と結合すること  
 を含む、方法。

【請求項5】

CD37の増加した発現レベルが、前記患者からのがん試料中にも検出されている、請  
 求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

SLC6A16、CD79A、BASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR1  
 0、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN  
 2A、AFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NFKBIE、SYK、FOXO1  
 、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM3  
 8、およびSGPP1からなる群より選択される少なくとも2、3、4、または5つの遺  
 伝子の増加した発現レベルが、前記患者から得られたがん試料中に検出されている、請求  
 項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】

SLC6A16、CD79A、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFAT  
 C1、PTPN22、RBM38、およびSGPP1からなる群より選択される少なく  
 とも1つの遺伝子について、増加した発現レベルが、前記患者から得られたがん試料中に検  
 出されている、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

SLC6A16、CD79A、CXCR5、PTPN22、LCK、CD22、および  
 PDE4Bからなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子について、増加した発現レ  
 ベルが、前記患者から得られたがん試料中に検出されている、請求項1～5のいずれか一  
 項に記載の方法。

【請求項9】

CXCR5、LCK、CD22、PTPN22、BASP1、BIK、LY86、TL

10

20

30

40

50

R10、CD86、BCL6、PIK3IP1、およびCDKN2Aからなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子について、増加した発現レベルが、前記患者から得られたがん試料中に検出されている、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

PDE4B、AFF3、PIM1、MGMT、NFkBIE、SYK、およびFOXO1からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子について、増加した発現レベルが、前記患者から得られたがん試料中に検出されている、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

前記イムノコンジュゲートが、配列番号12の変重鎖配列および配列番号15の変軽鎖配列を有する、または配列番号22の変重鎖配列および配列番号15の変軽鎖配列を有する、抗体またはその抗原結合性断片を含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項12】

前記イムノコンジュゲートが、配列番号18の全長重鎖アミノ酸配列および配列番号21の全長軽鎖アミノ酸配列を有する抗体またはその抗原結合性断片を含む、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

前記メイトンシノイドが、DM1である、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項14】

前記メイトンシノイドが、DM4である、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

前記イムノコンジュゲート中に含まれる前記リンカーが、SMCCである、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

前記イムノコンジュゲートが、配列番号12の変重鎖配列および配列番号15の変軽鎖配列を有する抗体またはその抗原結合性断片、細胞毒性剤DM1、ならびにリンカーSMCCを含む、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項17】

前記イムノコンジュゲートが、配列番号18の全長重鎖アミノ酸配列および配列番号21の全長軽鎖アミノ酸配列を有する抗体またはその抗原結合性断片、細胞毒性剤DM1、ならびにリンカーSMCCを含む、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

さらに、前記イムノコンジュゲートを投与する前に前記患者から得られた前記がん試料中の前記発現レベルを検出することを含む、請求項1、2、または5～17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

前記検出方法が、細胞蛍光測定、フローサイトメトリー、タンパク質マイクロアレイ、イムノアッセイ、質量分析、蛍光標識細胞分取(FACS)、ELISA、SDS-PAGE、またはドットプロットである、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項20】

前記検出方法が、ヌクレオチドマイクロアレイ、定量PCR、半定量PCR、RNアーゼ保護アッセイ、*in situ*ハイブリダイゼーション、またはRNA-Seqである、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

前記増加した発現または減少した発現が、前記少なくとも1つの遺伝子の前記発現レベルを、ACTB、GAPDH、GUSB、HPRT1、および18S rRNAからなる群より選択される少なくとも1つの参照遺伝子の発現レベルと比較することにより検出さ

50

れている、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記増加した発現が、前記参照遺伝子の発現レベルの変化よりも少なくとも 1.5 倍大きい増加である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記増加した発現が、前記参照遺伝子の発現レベルの変化よりも少なくとも 2 倍大きい増加である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 24】

前記増加した発現が、前記参照遺伝子の発現レベルの変化よりも少なくとも 3 倍大きい、請求項 21 に記載の方法。

10

【請求項 25】

前記増加した発現が、前記参照遺伝子の発現レベルの変化よりも少なくとも 5 倍大きい、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 26】

前記増加した発現が、前記参照遺伝子の発現レベルの変化よりも少なくとも 10 倍大きい、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 27】

前記増加した発現が、前記参照遺伝子の発現レベルの変化よりも 2 倍 ~ 500 倍大きい、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 28】

前記増加した発現が、前記参照遺伝子の発現レベルの変化よりも 3 倍 ~ 400 倍大きい、請求項 21 に記載の方法。

20

【請求項 29】

前記増加した発現が、前記参照遺伝子の発現レベルの変化よりも 4 倍 ~ 300 倍大きい、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 30】

前記増加した発現レベルが、増加した mRNA である、請求項 1、3、または 5 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

前記増加した発現レベルが、増加したタンパク質である、請求項 1、3、または 5 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 32】

前記がん試料が、組織、血液、血漿、骨髄、またはリンパである、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

前記イムノコンジュゲートが、約 0.1 mg/kg ~ 約 3.0 mg/kg の用量で投与される、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

前記イムノコンジュゲートが、約 0.4 mg/kg ~ 約 1.4 mg/kg の用量で投与される、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 35】

前記イムノコンジュゲートが、約 1.4 mg/kg ~ 約 2.0 mg/kg の用量で投与される、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

前記イムノコンジュゲートが、0.7 mg/kg の用量で投与される、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

前記イムノコンジュゲートが、1.0 mg/kg の用量で投与される、請求項 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

50

前記イムノコンジュゲートが、 $1.4 \text{ mg/kg}$ の用量で投与される、請求項1～32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項39】

前記イムノコンジュゲートが、3週毎に1回投与される、請求項1～38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

前記イムノコンジュゲートが、21日周期の1日目に投与される、請求項39に記載の方法。

【請求項41】

前記イムノコンジュゲートが、静脈内投与される、請求項1～40のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項42】

さらに副腎皮質ステロイドを前記患者に投与することを含む、請求項1～41のいずれか一項に記載の方法。

【請求項43】

前記副腎皮質ステロイドが、前記イムノコンジュゲートの前記投与前に投与される、請求項42に記載の方法。

【請求項44】

前記副腎皮質ステロイドが、前記イムノコンジュゲートの投与の約30～約60分前に投与される、請求項43に記載の方法。

20

【請求項45】

前記副腎皮質ステロイドが、前記イムノコンジュゲートの前記投与中に投与される、請求項42～44のいずれか一項に記載の方法。

【請求項46】

前記副腎皮質ステロイドが、前記イムノコンジュゲートの投与の約1日～約4日後に少なくとも1回の追加回数、投与される、請求項45に記載の方法。

【請求項47】

前記副腎皮質ステロイドが、前記イムノコンジュゲートの投与の約1日～約3日後に少なくとも1回の追加回数、投与される、請求項45に記載の方法。

【請求項48】

前記副腎皮質ステロイドが、少なくとも2回の追加回数、投与される、請求項45に記載の方法。

30

【請求項49】

前記副腎皮質ステロイドがさらに、前記イムノコンジュゲートの投与後2日目および3日目に投与される、請求項42～48のいずれか一項に記載の方法。

【請求項50】

前記副腎皮質ステロイドが、前記イムノコンジュゲートの前記投与後に投与される、請求項42に記載の方法。

【請求項51】

前記副腎皮質ステロイドは、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベクロメタゾン (becloamethasone)、ベタメタゾン、デキサメタゾン、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、およびトリアムシノロンからなる群より選択される、請求項42～50のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項52】

前記副腎皮質ステロイドが、デキサメタゾンである、請求項51に記載の方法。

【請求項53】

前記副腎皮質ステロイドが、周囲注入で投与される、請求項42～52のいずれか一項に記載の方法。

【請求項54】

さらに、前記患者に増殖因子を投与することを含む、請求項1～53のいずれか一項に

50

記載の方法。

【請求項 55】

前記増殖因子は、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、マクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）、フィルグラスチム、およびペグフィルグラスチムからなる群より選択される、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 56】

前記増殖因子が、G-CSFである、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 57】

前記増殖因子が、周期初期～周期中期に投与される、請求項 54～56 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 58】

前記増殖因子が、前記イムノコンジュゲートの投与後 1 日目～12 日目に少なくとも 1 回投与される、請求項 54～56 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 59】

前記増殖因子が、前記イムノコンジュゲートの投与後 15 日目～21 日目の少なくとも 1 日に投与される、請求項 54～56 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 60】

前記がんが、B 細胞悪性疾患である、請求項 1～59 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 61】

前記がんが、白血病またはリンパ腫である、請求項 1～60 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 62】

前記がんが、非ホジキンリンパ腫（NHL）を含む B 細胞リンパ腫、前駆 B 細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫および成熟 B 細胞新生物、例えば B 細胞慢性リンパ球性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）、B 細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（MCL）、低悪性度、中悪性度、および高悪性度濾胞性リンパ腫（FL）を含む FL、皮膚濾胞中心リンパ腫（cutaneous follicle center lymphoma）、辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT タイプ、結節性タイプおよび脾性辺縁帯リンパ腫（SMZL））、ヘアリーセル白血病、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、活性化 B 細胞様びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）、胚中心 B 細胞様びまん性 B 細胞リンパ腫（GCB-DLBCL）、パーキットリンパ腫、形質細胞腫、形質細胞骨髄腫、移植後リンパ増殖性障害、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）、および縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫（PMBCL）からなる群より選択される、請求項 1～60 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 63】

前記がんが、未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、活性化 B 細胞様びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）、胚中心 B 細胞様びまん性 B 細胞リンパ腫（GCB-DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫（PMBCL）、または脾性辺縁帯リンパ腫（SMZL）である、請求項 1～62 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 64】

前記がんが、胚中心 B 細胞様びまん性 B 細胞リンパ腫（GCB-DLBCL）である、請求項 1～63 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 65】

CXCR5、LCK、CD22、PTPN22、BASP1、BIK、LY86、TLR10、CD86、BCL6、PIK3IP1、およびCDKN2A からなる群より選択される少なくとも 1 つの遺伝子について、増加した発現レベルが、前記患者から得られたがん試料中に検出されている、請求項 64 に記載の方法。

50

## 【請求項 66】

前記がんが、活性化B細胞様びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）である、請求項1～63のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 67】

PDE4B、AFF3、PIM1、MGMT、NFkBIE、SYK、およびFOXO1からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子について、増加した発現レベルが、前記患者から得られたがん試料中に検出されている、請求項66に記載の方法。

## 【請求項 68】

がんを有する患者が、抗CD37イムノコンジュゲートを用いた処置から利益を受ける場合があるかどうかを判定するためのキットであって、前記キットが、

(a) SLC6A16、CD79A、BASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR10、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN2A、AFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NFkBIE、SYK、FOXO1、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38、およびSGPP1からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを決定することができるポリペプチドまたはポリヌクレオチド；

(b) SLC6A16、CD79A、BASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR10、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN2A、AFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NFkBIE、SYK、FOXO1、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38、およびSGPP1からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを決定するための、前記ポリペプチドまたはポリヌクレオチドの使用説明書；ならびに

(c) 前記少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを前記少なくとも1つの遺伝子の参照発現レベルと比較するための前記ポリペプチドまたはポリヌクレオチドの使用説明書であって、参照発現レベルに対する前記少なくとも1つの遺伝子の発現レベルの増加は、前記患者が、抗CD37イムノコンジュゲートを用いた処置から利益を受ける場合があることを示す、使用説明書

を含み、

前記抗CD37イムノコンジュゲートが、式(A) - (L) - (M)

[式中：

(A)は、CD37に特異的に結合し、かつそれぞれ配列番号4～6および配列番号7～9の重鎖および軽鎖の可変領域CDR配列を含む抗体またはその抗原結合性断片であり；

(L)は、リンカーであり；

(M)は、メイタンシノイドである]を有し；

前記リンカー(L)が、(A)を(M)と結合する、キット。

## 【請求項 69】

がんを有する患者が、抗CD37イムノコンジュゲートを用いた処置から利益を受ける場合があるかどうかを判定するためのキットであって、前記キットが、

(a) CD44、VIM、ANXA2、BCL2、ANXA2P1、HSP90B1、NFkBIZ、CDK6、BIRC5、HSPA1B、HSP90AA1、CADM1、CD86、TUBB2A、TUBG1、NOTCH1、HEBP1、PHB、PSME3、RNU6-15、およびRPL13からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを決定することができるポリペプチドまたはポリヌクレオチド；

(b) CD44、VIM、ANXA2、BCL2、ANXA2P1、HSP90B1、NFkBIZ、CDK6、BIRC5、HSPA1B、HSP90AA1、CADM1、CD86、TUBB2A、TUBG1、NOTCH1、HEBP1、PHB、PSME3、RNU6-15、およびRPL13からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを決定するための前記ポリペプチドまたはポリヌクレオチドの使用説明書；ならびに

(c) 前記少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを前記少なくとも1つの遺伝子の参照発

10

20

30

40

50

現レベルと比較するための前記ポリペプチドまたはポリヌクレオチドの使用説明書であって、参照発現レベルに対する前記少なくとも1つの遺伝子の増加した発現レベルの不在は、前記患者が、抗CD37イムノコンジュゲートを用いた処置から利益を受ける場合があることを示す、使用説明書

を含み、

前記抗CD37イムノコンジュゲートが、式(A) - (L) - (M)

[式中:

(A)は、CD37に特異的に結合し、かつそれぞれ配列番号4~6および配列番号7~9の重鎖および軽鎖の可変領域CDR配列を含む抗体またはその抗原結合性断片であり;

(L)は、リンカーであり;

(M)は、メイタンシノイドである]を有し;

前記リンカー(L)が、(A)を(M)と結合する、キット。

【請求項70】

(a) SLC6A16、CD79A、BASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR10、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN2A、AFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NFKBIE、SYK、FOXO1、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38、およびSGPP1からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを決定することができるポリペプチド、ポリヌクレオチド、もしくは抗体;またはCD44、VIM、ANXA2、BCL2、ANXA2P1、HSP90B1、NFKBIZ、CDK6、BIRC5、HSPA1B、HSP90AA1、CADM1、CD86、TUBB2A、TUBG1、NOTCH1、HEBP1、PHB、PSME3、RNU6-15、およびRPL13からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを決定することができるポリペプチド、ポリヌクレオチド、もしくは抗体;ならびに

(b) 抗CD37イムノコンジュゲート

を含む組合せ診断および医薬キットであって、

前記抗CD37イムノコンジュゲートが、式(A) - (L) - (M)

[式中:

(A)は、CD37に特異的に結合し、かつそれぞれ配列番号4~6および配列番号7~9の重鎖および軽鎖の可変領域CDR配列を含む抗体またはその抗原結合性断片であり;

(L)は、リンカーであり;

(M)は、メイタンシノイドである]を有し;

前記リンカー(L)が、(A)を(M)と結合する、組合せ診断および医薬キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明の分野は概して、抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMGN529)を用いた処置に应答する可能性がある患者を同定および処置することに関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

がんは、先進諸国における主な死亡原因の1つであり、米国だけでも百万人を超える人々が、がんと診断され、1年間に500,000人が死亡する。全体で、3人に1人超が生涯の間に、ある形態のがんを発達すると見積られる。

【0003】

IMGN529(ナラツキシマブ(naratuximab)エムタンシン)は、チオエーテルベースのリンカーを介して細胞毒性抗微小管剤メイタンシノイドDM1にコンジュゲートした、直接抗腫瘍活性を有する抗CD37抗体を含有するイムノコンジュゲートである。IMGN529は、リンパ腫において臨床活性を示した。

10

20

30

40

50

## 【0004】

しかしながら、かかる抗CD37イムノコンジュゲートを用いた処置にどの患者が応答する可能性があるかを判定するための手段、およびかかる判断を患者にとって有効な処置レジメンに組み込むことの必要性がある。バイオマーカーの発現レベルを測定することは、療法に反応する可能性がある患者および患者集団を同定する有効な手段である場合があるが、何が抗CD37イムノコンジュゲートに反応する可能性がある患者を定義するかは不明である。

## 【0005】

CD37標的療法からより利益を受けやすい患者を同定および処置するための方法の必要性があることが明らかである。

10

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0006】

## 発明の簡単な概要

抗CD37イムノコンジュゲート療法（例えばIMGN529）に反応する可能性がある患者を同定する方法、および抗CD37イムノコンジュゲート療法（例えばIMGN529）の効力を改善する方法が、本明細書で提供される。

## 【0007】

一例では、がんを有する患者を処置するための方法、またはがん療法の効力を改善する方法は、患者に抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を投与することを含み、ここで、患者から得られたがん試料中に、SLC6A16、CD79A、BASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR10、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN2A、AFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NFKBIE、SYK、FOXO1、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38、およびSGPP1からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子について増加した発現レベルが検出されている。

20

## 【0008】

一例では、がんを有する患者を処置するための方法、またはがん療法の効力を改善する方法は、患者に抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を投与することを含み、ここで、少なくとも1つの遺伝子の増加した発現レベルの不在が、患者から得られたがん試料中に検出されており、少なくとも1つの遺伝子が、CD44、VIM、ANXA2、BCL2、ANXA2P1、HSP90B1、NFKBIZ、CDK6、BIRC5、HSPA1B、HSP90AA1、CADM1、CD86、TUBB2A、TUBG1、NOTCH1、HEBP1、PHB、PSME3、RNU6-15、およびRPL13からなる群より選択される。

30

## 【0009】

一例では、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を用いてがんを有する患者を処置する方法は、(a)患者から得られたがん試料中の、SLC6A16、CD79A、BASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR10、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN2A、AFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NFKBIE、SYK、FOXO1、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38、およびSGPP1からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを検出すること；(b)少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを決定することであって、少なくとも1つの遺伝子の増加した発現レベルが、患者が抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を用いた処置に反応する可能性があることを示すこと；ならびに(c)少なくとも1つの遺伝子の発現レベルが、患者が抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を用いた処置に反応する可能性があることを示すならば、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を患者に投与することを含む。

40

## 【0010】

50

一例では、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を用いてがんを有する患者を処置するための方法は、（a）患者から得られたがん試料中の、CD44、VIM、ANXA2、BCL2、ANXA2P1、HSP90B1、NFKBIZ、CDK6、BIRC5、HSPA1B、HSP90AA1、CADM1、CD86、TUBB2A、TUBG1、NOTCH1、HEBP1、PHB、PSME3、RNU6-15、およびRPL13からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを検出すること；（b）少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを決定することであって、少なくとも1つの遺伝子の増加した発現レベルの不在が、患者が抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を用いた処置に应答する可能性があることを示すこと；ならびに（c）少なくとも1つの遺伝子の発現レベルが、患者が抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を用いた処置に应答する可能性があることを示すならば、抗CD37イムノコンジュゲートを患者に投与することを含む。

10

## 【0011】

一部の場合、CD37（例えばCD37核酸またはタンパク質）の発現レベルの増加も、患者からのがん試料中に検出されている。一部の場合、CD37タンパク質は、免疫組織化学を使用して検出される。

## 【0012】

一部の場合、SLC6A16、CD79A、BASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR10、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN2A、AFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NFKBIE、SYK、FOXO1、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38、およびSGPP1からなる群より選択される少なくとも2、3、4、または5つの遺伝子の増加した発現レベルが、患者から得られたがん試料中に検出されている。別の例では、SLC6A16、CD79A、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38、およびSGPP1からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子について、増加した発現レベルが、患者から得られたがん試料中に検出されている。

20

## 【0013】

一部の場合、SLC6A16、CD79A、CXCR5、PTPN22、LCK、CD22、およびPDE4Bからなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子について、増加した発現レベルが、患者から得られたがん試料中に検出されている。一部の場合、CXCR5、LCK、CD22、PTPN22、BASP1、BIK、LY86、TLR10、CD86、BCL6、PIK3IP1、およびCDKN2Aからなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子について、増加した発現レベルが、患者から得られたがん試料中に検出されている。一部の場合、PDE4B、AFF3、PIM1、MGMT、NFKBIE、SYK、およびFOXO1からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子について、増加した発現レベルが、患者から得られたがん試料中に検出されている。

30

## 【0014】

一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、配列番号12および15の配列を有する抗体の、CD37への結合を競合的に阻害する抗体またはその抗原結合性断片を含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、配列番号12および15の配列を有する抗体と同じエピトープに結合する抗体またはその抗原結合性断片を含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、配列番号12および15の配列を有する抗体と同じエピトープに結合する抗体またはその抗原結合性断片を含み、配列番号12および15の配列を有する抗体の、CD37への結合を競合的に阻害する。

40

## 【0015】

一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、配列番号12の可変重鎖配列を有する抗体またはその抗原結合性断片を含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、配列番号15の可変軽鎖配列を有する抗体またはその抗原結合性断片を含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、配列番号12の可変重鎖配列および配列番号

50

15の可変軽鎖配列を有する抗体またはその抗原結合性断片を含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、配列番号18の全長重鎖アミノ酸配列を有する抗体またはその抗原結合性断片を含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、配列番号21の全長軽鎖アミノ酸配列を有する抗体またはその抗原結合性断片を含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、配列番号18の全長重鎖アミノ酸配列および配列番号21の全長軽鎖アミノ酸配列を有する抗体またはその抗原結合性断片を含む。

【0016】

一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、メイタンシノイドDM1を含む。別の例では、抗CD37イムノコンジュゲートは、SMCCであるリンカーを含む。

【0017】

一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、配列番号12の可変重鎖配列および配列番号15の可変軽鎖配列を有する抗体またはその抗原結合性断片、ならびにメイタンシノイドを含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、配列番号12の可変重鎖配列および配列番号15の可変軽鎖配列を有する抗体またはその抗原結合性断片、ならびに細胞毒性剤DM1を含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、配列番号12の可変重鎖配列および配列番号15の可変軽鎖配列を有する抗体またはその抗原結合性断片、細胞毒性剤DM1、ならびに非切断可能リンカー(non-cleavable linker)を含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、配列番号12の可変重鎖配列および配列番号15の可変軽鎖配列を有する抗体またはその抗原結合性断片、細胞毒性剤DM1、ならびにリンカーSMCCを含む。

10

20

【0018】

一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、配列番号18の全長重鎖アミノ酸配列および配列番号21の全長軽鎖アミノ酸配列を有する抗体またはその抗原結合性断片、ならびにメイタンシノイドを含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、配列番号18の全長重鎖アミノ酸配列および配列番号21の全長軽鎖アミノ酸配列を有する抗体またはその抗原結合性断片、ならびに細胞毒性剤DM1を含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、配列番号18の全長重鎖アミノ酸配列および配列番号21の全長軽鎖アミノ酸配列を有する抗体またはその抗原結合性断片、細胞毒性剤DM1、ならびに非切断可能リンカーを含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、配列番号18の全長重鎖アミノ酸配列および配列番号21の全長軽鎖アミノ酸配列を有する抗体またはその抗原結合性断片、細胞毒性剤DM1、ならびにリンカーSMCCを含む。

30

【0019】

一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、それぞれ配列番号4~6および配列番号7~9の重鎖および軽鎖の可変領域CDR配列を含む抗体またはその抗原結合性断片、ならびにメイタンシノイドを含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、それぞれ配列番号4~6および配列番号7~9の重鎖および軽鎖の可変領域CDR配列を含む抗体またはその抗原結合性断片、ならびに細胞毒性剤DM1を含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、それぞれ配列番号4~6および配列番号7~9の重鎖および軽鎖の可変領域CDR配列を含む抗体またはその抗原結合性断片、細胞毒性剤DM1、ならびに非切断可能リンカーを含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、それぞれ配列番号4~6および配列番号7~9の重鎖および軽鎖の可変領域CDR配列を含む抗体またはその抗原結合性断片、細胞毒性剤DM1、ならびにリンカーSMCCを含む。

40

【0020】

一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、2010年2月18日にATCCに寄託されたATCC寄託名称PTA-10664のハイブリドーマにより生成される抗体の同じ重鎖および軽鎖の可変領域配列を含有する抗体またはその抗原結合性断片を含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、ATCC寄託名称PTA-10664のハイブリドーマにより生成される抗体の同じ重鎖および軽鎖の可変領域配列を含有する抗体またはその抗原結合性断片、ならびにメイタンシノイドを含む。一部の場合、抗CD

50

37イムノコンジュゲートは、ATCC寄託名称PTA-10664のハイブリドーマにより生成される抗体の同じ重鎖および軽鎖の可変領域配列を含有する抗体またはその抗原結合性断片、ならびに細胞毒性剤DM1を含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、ATCC寄託名称PTA-10664のハイブリドーマにより生成される抗体の同じ重鎖および軽鎖の可変領域配列を含有する抗体またはその抗原結合性断片、細胞毒性剤DM1、ならびに非切断可能リンカーを含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、ATCC寄託名称PTA-10664のハイブリドーマにより生成される抗体の同じ重鎖および軽鎖の可変領域配列を含有する抗体またはその抗原結合性断片、細胞毒性剤DM1、ならびにリンカーSMCCを含む。

【0021】

一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、ATCC寄託名称PTA-10664のハイブリドーマにより生成される抗体の同じ重鎖および軽鎖配列を含有する抗体またはその抗原結合性断片を含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、ATCC寄託名称PTA-10664のハイブリドーマにより生成される抗体の同じ重鎖および軽鎖配列を含有する抗体またはその抗原結合性断片、ならびにメイタンシノイドを含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、ATCC寄託名称PTA-10664のハイブリドーマにより生成される抗体の同じ重鎖および軽鎖配列を含有する抗体またはその抗原結合性断片、ならびに細胞毒性剤DM1を含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、ATCC寄託名称PTA-10664のハイブリドーマにより生成される抗体の同じ重鎖および軽鎖配列を含有する抗体またはその抗原結合性断片、細胞毒性剤DM1、ならびに非切断可能リンカーを含む。一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、ATCC寄託名称PTA-10664のハイブリドーマにより生成される抗体の同じ重鎖および軽鎖配列を含有する抗体またはその抗原結合性断片、細胞毒性剤DM1、ならびにリンカーSMCCを含む。

【0022】

一部の場合、イムノコンジュゲートはIMGN529である。

【0023】

一部の場合、方法は、さらに、抗CD37イムノコンジュゲートを投与する前に患者から得られたがん試料中の発現レベルを検出することを含む。

【0024】

一部の場合、少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを検出するために用いられる検出方法は、細胞蛍光測定、フローサイトメトリー、タンパク質マイクロアレイ、イムノアッセイ、質量分析、蛍光標識細胞分取(FACS)、ELISA、SDS-PAGE、またはドットプロットである。一部の場合、少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを検出するために用いられる検出方法は、ヌクレオチドマイクロアレイ、定量PCR、半定量PCR、RNアーゼ保護アッセイ、*in situ*ハイブリダイゼーション、またはRNA-Seqである。

【0025】

一部の場合、増加した発現または減少した発現は、少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを、ACTB、GAPDH、GUSB、HPRT1、および18S rRNAからなる群より選択される少なくとも1つの参照遺伝子の発現レベルと比較することにより検出されている。一部の場合、増加した発現は、参照遺伝子の発現レベルの変化よりも少なくとも1.5倍大きい増加である。一部の場合、増加した発現は、参照遺伝子の発現レベルの変化よりも少なくとも2倍大きい増加である。一部の場合、増加した発現は、参照遺伝子の発現レベルの変化よりも少なくとも3倍大きい。一部の場合、増加した発現は、参照遺伝子の発現レベルの変化よりも少なくとも5倍大きい。一部の場合、増加した発現は、参照遺伝子の発現レベルの変化よりも少なくとも10倍大きい。一部の場合、増加した発現は、参照遺伝子の発現レベルの変化よりも2倍~500倍大きい。一部の場合、増加した発現が、参照遺伝子の発現レベルの変化よりも3倍~400倍大きい。一部の場合、増加した発現は、参照遺伝子の発現レベルの変化よりも4倍~300倍大きい。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 6 】

一部の場合、増加した発現レベルは、増加した mRNA である。一部の場合、増加した発現レベルは、増加したタンパク質である。

## 【 0 0 2 7 】

一部の場合、がん試料は、組織、血液、血漿、骨髄、またはリンパである。

## 【 0 0 2 8 】

一部の場合、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）は、体重 1 kg 当たり約 0.1 mg (mg / kg) ~ 約 3 mg / kg の抗 CD 3 7 イムノコンジュゲートの用量で投与される。一部の場合、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）は、約 1 mg / kg ~ 約 3 mg / kg の用量で投与される。一部の場合、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）は、約 1 mg / kg ~ 約 2.8 mg / kg の用量で投与される。一部の場合、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）は、約 0.4 mg / kg ~ 約 0.8 mg / kg の用量で投与される。一部の場合、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）は、約 0.8 mg / kg ~ 約 1.4 mg / kg の用量で投与される。一部の場合、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）は、約 1 mg / kg ~ 約 1.4 mg / kg の用量で投与される。一部の場合、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）は、約 1.4 mg / kg ~ 約 2 mg / kg の用量で投与される。一部の場合、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）は、約 1.4 mg / kg ~ 約 3 mg / kg の用量で投与される。一部の場合、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）は、約 1.4 mg / kg ~ 約 2.8 mg / kg の用量で投与される。一部の場合、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）は、約 2 mg / kg ~ 約 2.8 mg / kg の用量で投与される。一部の場合、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）は、約 2 mg / kg ~ 約 3 mg / kg の用量で投与される。一部の場合、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）は、0.7 mg / kg の用量で投与される（例えば 3 週毎に 1 回）。一部の場合、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）は、1.0 mg / kg の用量で投与される（例えば 3 週毎に 1 回）。一部の場合、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）は、1.4 mg / kg の用量で投与される（例えば 3 週毎に 1 回、その際、G - C S F も投与される）。

## 【 0 0 2 9 】

本明細書で説明する方法に従って、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）は、3 週毎に約 1 回投与することができる。一部の場合、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）は、21 日周期の 1 日目に投与される。

## 【 0 0 3 0 】

一部の場合、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）は、静脈内投与される。

## 【 0 0 3 1 】

一部の場合、本方法はさらに、副腎皮質ステロイドを（例えば副作用を低減または防止するために）投与することを含む。一部の場合、副腎皮質ステロイドは、例えば好中球減少症および発熱性好中球減少症を含む、血液有害事象を低減するために投与される。したがって、一部の場合、副腎皮質ステロイドは、好中球減少症または発熱性好中球減少症を減少、短縮、または防止するために投与される。一部の場合、好中球減少症は、投薬周期の初期に現れる。一部の場合、好中球減少症は、発熱性好中球減少症である。

## 【 0 0 3 2 】

一部の場合、副腎皮質ステロイドは、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）の投与前に投与される。一部の場合、副腎皮質ステロイドは、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）の投与の約 30 ~ 約 60 分前に投与される。一部の場合、副腎皮質ステロイドは、抗 CD 3 7 イムノコンジュゲート（例えば IMG N 5 2 9）の投与中に投与される。一部の場合、副腎皮質ステロイドは、イムノコンジュゲ

ートの投与の約1日～約4日後に少なくとも1回の追加回数、投与される。一部の場合、副腎皮質ステロイドは、イムノコンジュゲートの投与の約1日～約3日後に少なくとも1回の追加回数、投与される。一部の場合、副腎皮質ステロイドは、少なくとも2回の追加回数、投与される。一部の場合、副腎皮質ステロイドはさらに、イムノコンジュゲートの投与後2日目および3日目に投与される。一部の場合、副腎皮質ステロイドは、イムノコンジュゲートの投与後に投与される。

【0033】

一部の場合、副腎皮質ステロイドは、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベクロメタゾン (b e c l a m e t h a s o n e)、ベタメタゾン、デキサメタゾン、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、およびトリアムシノロンからなる群より選択される。一部の場合、副腎皮質ステロイドは、デキサメタゾンである。ある例では、副腎皮質ステロイドは、周囲注入で (peri-infusionally) 投与される。

10

【0034】

一部の場合、本方法はさらに、増殖因子を投与することを含む。

【0035】

一部の場合、増殖因子は、顆粒球コロニー刺激因子 (G - C S F)、顆粒球 - マクロファージコロニー刺激因子 (G M - C S F)、マクロファージコロニー刺激因子 (M - C S F)、フィルグラスチム、およびペグフィルグラスチムからなる群より選択される。一部の場合、増殖因子は、G - C S Fである。

20

【0036】

一部の場合、増殖因子は、(例えば、21日周期の)周期初期～周期中期に投与される。一部の場合、増殖因子は、イムノコンジュゲートの投与後1日目～12日目に少なくとも1回投与される。一部の場合、増殖因子は、イムノコンジュゲートの投与後15日目～21日目の少なくとも1日に投与される。

【0037】

一部の場合、投薬プロトコールへの副腎皮質ステロイドおよび/またはG - C S Fの投与は、より高い用量が投与されること、より長い処置持続時間、より少ない好中球減少症、および/またはより大きい臨床的な利益を可能にする。

【0038】

本明細書中に記載の方法は、がんを処置するために使用され得る。ある特定の場合、がんは、B細胞悪性疾患である。ある特定の場合、がんは、白血病またはリンパ腫である。一部の場合、がんは、非ホジキンリンパ腫 (N H L) を含むB細胞リンパ腫、前駆B細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫および成熟B細胞新生物、例えばB細胞慢性リンパ球性白血病 (C L L) /小リンパ球性リンパ腫 (S L L)、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫 (M C L)、低悪性度、中悪性度、および高悪性度濾胞性リンパ腫 (F L) を含むF L、皮膚濾胞中心リンパ腫 (cutaneous follicle center lymphoma)、辺縁帯B細胞リンパ腫 (M A L Tタイプ、結節性タイプおよび脾性辺縁帯リンパ腫 (S M Z L))、ヘアリーセル白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (D L B C L)、活性化B細胞様びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (A B C - D L B C L)、胚中心B細胞様びまん性B細胞リンパ腫 (G C B - D L B C L)、パーキットリンパ腫、形質細胞腫、形質細胞骨髄腫、移植後リンパ増殖性障害、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、未分化大細胞型リンパ腫 (A L C L)、および縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫 (P M B C L) からなる群より選択される。

30

40

【0039】

一部の場合、がんは、胚中心B細胞様びまん性B細胞リンパ腫 (G C B - D L B C L) である。一部の場合、C X C R 5、L C K、C D 2 2、P T P N 2 2、B A S P 1、B I K、L Y 8 6、T L R 1 0、C D 8 6、B C L 6、P I K 3 I P 1、およびC D K N 2 A からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子について、増加した発現レベルが、患者から得られたがん試料中に検出されている。

【0040】

50

一部の場合、がんは、活性化B細胞様びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）である。一部の場合、PDE4B、AFF3、PIM1、MGMT、NFKBIE、SYK、およびFOXO1からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子について、増加した発現レベルが、患者から得られたがん試料中に検出されている。

【0041】

がんを有する患者が、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を用いた処置から利益を受ける場合があるかどうかを判定するためのキットが本明細書中に提供される。一例では、このキットは、(a) SLC6A16、CD79A、BASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR10、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN2A、AFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NFKBIE、SYK、FOXO1、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38、およびSGPP1からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを決定することができるポリペプチドまたはポリヌクレオチド；(b) SLC6A16、CD79A、BASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR10、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN2A、AFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NFKBIE、SYK、FOXO1、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38、およびSGPP1からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを決定するための、前記ポリペプチドまたはポリヌクレオチドの使用説明書；ならびに(c) 前記少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを前記少なくとも1つの遺伝子の参照発現レベルと比較するための前記ポリペプチドまたはポリヌクレオチドの使用説明書であって、参照発現レベルに対する前記少なくとも1つの遺伝子の発現レベルの増加は、前記患者が、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を用いた処置から利益を受ける場合があることを示す、使用説明書を含む。

10

20

【0042】

組合せ診断および医薬キットもまた本明細書中に提供される。一例では、この組合せ診断および医薬キットは、(a) SLC6A16、CD79A、BASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR10、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN2A、AFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NFKBIE、SYK、FOXO1、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38、およびSGPP1からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを決定することができるポリペプチド、ポリヌクレオチド、もしくは抗体；ならびに(b) 抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を含む。

30

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1】図1は、様々な非ホジキンリンパ腫細胞株におけるIMGN529および非コンジュゲート細胞毒性ペイロードDM1の抗増殖活性を示す。

【0044】

【図2A】図2Aは、アンフォールディングしたタンパク質の応答、解糖、MYC標的、およびDNA修復に關与する遺伝子の転写物が抵抗性（「R」）DLBCL細胞株（IC<sub>50</sub> 3 nM；またはGCB細胞株についてIC<sub>50</sub> > 10 nM）においてエンリッチされていることを示す。

40

【0045】

【図2B】図2Bは、PI3K/AKT/mTOR経路、低酸素、INF-ガンマ応答、およびNFKB経路を経由したTNFAシグナル伝達に關与する遺伝子の転写物が、感受性（「S」）DLBCL細胞株（IC<sub>50</sub> < 800 pMまたは 800 pM）においてエンリッチされていることを示す。

【発明を実施するための形態】

【0046】

50

### 発明の詳細な説明

本発明は、がんが、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を用いた処置に感受性または応答性の患者を同定および処置することを提供する。

#### 【0047】

##### I. 定義

本発明の理解を促進するために、いくつかの用語および句を以下に定義する。

#### 【0048】

「CD37」という用語は、本明細書で使用される時、別に示されない限り、任意の天然CD37を指す。また、CD37は、GP52-40、白血球抗原CD37、およびテトラスパニン-26とも呼ばれる。「CD37」という用語は、「全長の」プロセシング 10  
 されていないCD37、および細胞内でのプロセシングから生じるCD37の任意の形態を包含する。また、この用語は、CD37の天然に存在する改変体、例えばスプライス改変体、対立遺伝子改変体およびアイソフォームを包含する。本明細書で説明するCD37ポリペプチドは、様々な供給源から、例えばヒト組織の種類から、もしくは別の供給源から単離するか、または組換えもしくは合成法により調製することができる。具体的に示される場合、「CD37」は、CD37ポリペプチドをコードする核酸を指すために使用することができる。本明細書で使用される時、「ヒトCD37」という用語は、配列番号1のアミノ酸配列を有するタンパク質を指す。

#### 【0049】

「抗CD37イムノコンジュゲート」という用語は、CD37と特異的に結合するイムノコンジュゲートを指す。 20

#### 【0050】

「抗体」という用語は、免疫グロブリン分子の可変領域内の少なくとも1つの抗原認識部位を通して、標的、例えばタンパク質、ポリペプチド、ペプチド、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、または上記のものの組合せを認識し、特異的に結合する免疫グロブリン分子を意味する。本明細書で使用される時、「抗体」という用語は、抗体が所望の生物学的活性を示す限り、無傷のポリクローナル抗体、無傷のモノクローナル抗体、多特異性抗体、例えば少なくとも2つの無傷の抗体から生産した二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体を含む融合タンパク質、および任意の他の改変した免疫グロブリン分子を包含する。抗体は、それぞれ、アルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ、およびミューと呼ばれるそれらの重鎖定常ドメインの同一性に基づいて、免疫グロブリンの5つの主要なクラス、IgA、IgD、IgE、IgG、およびIgM、またはそれらのサブクラス（アイソタイプ）（例えばIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、およびIgA2）のいずれかのものである場合がある。異なるクラスの免疫グロブリンは、異なる、周知のサブユニット構造および三次元配置を有する。抗体は、そのままであってもよく、毒素、放射性同位体等の他の分子にコンジュゲートしてもよい。「ブロッキング」抗体または「アンタゴニスト」抗体は、それが結合する抗原、例えばCD37の生物学的活性を阻害または低減する抗体である。一部の実施形態では、ブロッキング抗体またはアンタゴニスト抗体は、実質的にまたは完全に、抗原の生物学的活性を阻害する。生物学的活性は、10%、20%、30%、50%、70%、80%、90%、95%、またはさらに100%低減することができる。 30 40

#### 【0051】

「抗CD37抗体」または「CD37に結合する抗体」という用語は、抗体がCD37を標的化することにおける診断および/または療法剤として有用であるのに十分なアフィニティでCD37に結合することができる抗体を指す。無関係の非CD37タンパク質への抗CD37抗体の結合度は、例えば放射免疫測定法（RIA）により測定すると、CD37への抗体の結合の約10%未満である場合がある。ある特定の場合には、CD37に結合する抗体は、1 $\mu$ M、100nM、10nM、1nM、または0.1nMの解離定数（Kd）を有する。

#### 【0052】

10

20

30

40

50

「抗体断片」という用語は、無傷の抗体の一部を指す。「抗原結合性断片」は、抗原に結合する無傷の抗体の一部を指す。抗原結合性断片は、無傷の抗体の抗原決定可変領域を含有する場合がある。抗体断片の例として、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、およびFv断片、直鎖抗体、単鎖抗体、ならびに抗体断片から形成された多特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0053】

「モノクローナル抗体」は、単一の抗原決定基またはエピトープの高度に特異的な認識および結合に関連する均質な抗体集団を指す。これは、典型的に様々な抗原決定基を対象とする様々な抗体を含むポリクローナル抗体と対照的である。「モノクローナル」という用語は、無傷のモノクローナル抗体および全長モノクローナル抗体の両方、ならびに抗体断片（例えばFab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fv）、単鎖（scFv）突然変異体、抗体部分を含む融合タンパク質、および抗原認識部位を含む任意の他の改変免疫グロブリン分子を指し得る。さらに、「モノクローナル抗体」は、ハイブリドーマ、ファージ選択、組換え発現、およびトランスジェニック動物による様式を含むが、これらに限定されない、任意の数の様式で作製されたかかる抗体を指す。

10

#### 【0054】

「ヒト化抗体」という用語は、最小限の非ヒト（例えばマウス）配列を含有する、特異的免疫グロブリン鎖、キメラ免疫グロブリン、またはその断片である、非ヒト（例えばマウス）抗体の形態を指す。典型的に、ヒト化抗体は、相補性決定領域（CDR）からの残基が、所望の特異性、アフィニティ、および能力を有する非ヒト種（例えばマウス、ラット、ウサギ、ハムスター）のCDRからの残基により置き換えられているヒト免疫グロブリンである（Jonesら、1986年、Nature、321巻：522～525頁；Riechmannら、1988年、Nature、332巻：323～327頁；Verhoevenら、1988年、Science、239巻：1534～1536頁）。一部の場、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク領域（FR）残基は、所望の特異性、アフィニティ、および能力を有する非ヒト種からの抗体の対応する残基で置き換えられる。ヒト化抗体はさらに、抗体の特異性、アフィニティ、および/または能力を改良し、最適化するために、Fvフレームワーク領域内、および/または置き換えられた非ヒト残基内のいずれかの追加の残基の置換により改変することができる。一般的に、ヒト化抗体は、非ヒト免疫グロブリンに対応するCDR領域の全てまたは実質的に全てを含有する、少なくとも1つ、および典型的には2つまたは3つの可変ドメインの実質的に全てを含み、一方で、FR領域の全てまたは実質的に全ては、ヒト免疫グロブリンコンセンサス配列の領域である。また、ヒト化抗体は、典型的にヒト免疫グロブリンの定常領域またはドメインである免疫グロブリン定常領域またはドメイン（Fc）の少なくとも一部を含む場合がある。ヒト化抗体を生産するために使用される方法の例は、米国特許第5,225,539号；Roguskaら、Proc. Natl. Acad. Sci., USA、91巻（3号）：969～973頁（1994年）；およびRoguskaら、Protein Eng., 9巻（10号）：895～904頁（1996年）で説明されている。一部の場には、「ヒト化抗体」は、再表面化抗体である。

20

30

#### 【0055】

抗体の「可変領域」は、単独または組合せいずれかの、抗体軽鎖の可変領域、または抗体重鎖の可変領域を指す。重鎖および軽鎖の可変領域の各々は、4つのフレームワーク領域（FR）からなり、超可変領域としても公知の3つの相補性決定領域（CDR）により接続されている。各鎖内のCDRは、FRにより極めて接近して保持されており、他の鎖からのCDRと共に、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する。CDRを決定するための少なくとも2つの技術：（1）交差種配列可変性に基づくアプローチ（すなわち、Kabataら、Sequences of Proteins of Immunological Interest、（第5版、1991年、National Institutes of Health、Bethesda Md.））；および（2）抗原抗体複合体の結晶学的研究に基づいたアプローチ（Allazikaniら、（1997年）、J

40

50

. Molec. Biol., 273巻:927~948頁)がある。加えて、これらの2つのアプローチの組合せは、ときにはCDRを決定するために本分野で使用される。

【0056】

Kabat番号付けシステムは一般的に、可変ドメインの残基(およそ軽鎖の残基1~107および重鎖の残基1~113)を言及するときに使用される(例えば、Kabatら、Sequences of Immunological Interest., 第5版、Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.(1991年))。

【0057】

Kabatのアミノ酸位置番号付けは、Kabatら、Sequences of Proteins of Immunological Interest., 第5版、Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.(1991年)における、収集された抗体の重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインについて使用される番号付けシステムを指す。この番号付けシステムを使用して、実際の直鎖アミノ酸配列は、可変ドメインのFRまたはCDRの短縮またはこれらへの挿入に対応する、より少ないまたは追加のアミノ酸を含有することができる。例えば、重鎖可変ドメインは、H2の残基52の後に単一のアミノ酸インサート(Kabatに従って残基52a)、および重鎖FR残基82の後に挿入された残基(Kabatに従って例えば残基82a、82b、および82c等)を含むことができる。残基のKabat番号付けは、所与の抗体について、抗体配列と「標準」Kabat番号付け配列とのホモロジー領域での整列により、決定することができる。Chothiaは、その代わりに、構造ループの位置を指す(ChothiaおよびLesk, J. Mol. Biol., 196巻:901~917頁(1987年))。Chothia CDR-H1ループの末端は、Kabat番号付けの慣例を使用して番号付けすると、ループの長さによってH32~H34の間で変動する(これは、Kabat番号付けスキームが、H35AおよびH35Bに挿入を置くためであり;35Aも35Bも存在しない場合、ループは32で終了し;35Aのみが存在する場合、ループは33で終了し;35Aおよび35Bの両方が存在する場合、ループは34で終了する)。AbM超可変領域は、Kabat CDRとChothia構造ループとの間の折衷案であり、Oxford Molecular's AbM抗体モデリングソフトウェアにより使用される。

10

20

30

【表8】

ループ	Kabat	AbM	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B (Kabat 番号付け)	H26-H32,34
H1	H31-H35	H26-H35 (Chothia 番号付け)	H26-H32
H2	H50-H58	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

40

【0058】

「ヒト」という用語は、抗体を指す場合、ヒトにより生成される抗体、または本分野で公知の任意の技術を使用して作製されるヒトにより生成される抗体に対応するアミノ酸配列を有する抗体を意味する。この「ヒト」抗体またはその抗原結合断片の定義は、無傷もしくはは全長の抗体、その断片、ならびに/または少なくとも1つのヒト重鎖および/もし

50

くは軽鎖ポリペプチドを含む抗体、例えばマウス軽鎖およびヒト重鎖ポリペプチドを含む抗体を含む。

【0059】

「キメラ」抗体という用語は、免疫グロブリン分子のアミノ酸配列が2つまたはそれ超の種に由来する抗体を指す。典型的に、軽鎖および重鎖両方の可変領域は、所望の特異性、アフィニティ、および能力を有する哺乳動物の1つの種（例えばマウス、ラット、ウサギ等）に由来する抗体の可変領域に対応し、一方で、定常領域は、別の種での免疫応答を誘発することを避けるためにその種（通常ヒト）に由来する抗体の配列に相同である。

【0060】

「エピトープ」または「抗原決定基」という用語は、本明細書で相互交換可能に使用され、特定の抗体が認識し、特異的に結合することができる抗原の部分の部分を指す。抗原がポリペプチドである場合、エピトープは、隣接するアミノ酸、およびタンパク質の三次フォールディングにより並置される非隣接アミノ酸の両方から形成される場合がある。隣接するアミノ酸から形成されたエピトープは典型的に、タンパク質変性に際して保持されるが、一方で、三次フォールディングにより形成されたエピトープは典型的に、タンパク質変性に際して失われる。エピトープは典型的に、独特の空間的コンフォメーションに少なくとも3個の、より通常には少なくとも5個または8~10個のアミノ酸を含む。

【0061】

「結合アフィニティ」は一般的に、分子（例えば抗体）の単一の結合部位とその結合パートナー（例えば抗原）との間の非共有結合相互作用の総計の強さを指す。別に示されない限り、本明細書で使用されるとき、「結合アフィニティ」は、結合ペアのメンバー（例えば抗体および抗原）の間の1:1の相互作用を反映する本質的な結合アフィニティを指す。分子Xの、そのパートナーYについてのアフィニティは一般的に、解離定数（ $K_d$ ）により表すことができる。アフィニティは、本明細書で説明する方法を含む、本分野で公知の通常の方法により測定することができる。低アフィニティ抗体は一般的に、抗原にゆっくりと結合し、容易に解離する傾向があり、一方で、高アフィニティ抗体は一般的に、抗原により速く結合し、より長く結合したままである傾向がある。結合アフィニティを測定する様々な方法は、本分野で公知であり、そのうちのいずれかを本発明の目的のために使用することができる。特定の例示的な場合を以下に説明する。

【0062】

「またはそれより優れた」は、結合アフィニティについて言及するために本明細書で使用されるとき、分子とその結合パートナーとの間のより強い結合を指す。「またはそれより優れた」は、本明細書で使用されるとき、より小さい数の $K_d$ 値により表される、より強い結合を指す。例えば、「0.6 nMまたはそれより優れた」抗原についてのアフィニティを有する抗体で、抗原についての抗体のアフィニティは、 $< 0.6$  nM、すなわち、0.59 nM、0.58 nM、0.57 nM等、または0.6 nM未満の任意の値である。

【0063】

「特異的に結合する」により、一般的に、抗体がその抗原結合ドメインを介してエピトープに結合すること、およびその結合が抗原結合ドメインとエピトープとの間のいくらかの相補性を必要とすることを意味する。この定義に従って、抗体は、それがランダムな無関係のエピトープに結合するより容易に、その抗原結合ドメインを介してエピトープに結合するとき、そのエピトープに「特異的に結合する」と言われる。「特異性」という用語は、ある特定の抗体がある特定のエピトープに結合する相対的アフィニティを認定するために本明細書で使用される。例えば、抗体「A」は、所与のエピトープについて抗体「B」より高い特異性を有すると見なすことができるか、または抗体「A」は、それが関連エピトープ「D」について有するより高い特異性でエピトープ「C」に結合すると言うことができる。

【0064】

「優先的に結合する」により、抗体が関連する同様の相同な、または類似のエピトープ

10

20

30

40

50

に結合するより容易に、エピトープに特異的に結合することを意味する。したがって、所与のエピトープに「優先的に結合する」抗体は、かかる抗体が関連するエピトープと交差反応し得るとしても、関連するエピトープよりそのエピトープにより結合しやすいであろう。

【0065】

抗体は、それがエピトープへの参照抗体の結合をある程度までブロックするほど、そのエピトープの少なくとも一部に優先的に結合する場合、所与のエピトープへの参照抗体の結合を「競合的に阻害する」と言われる。競合阻害は、本分野で公知の任意の方法、例えば競合ELISAアッセイにより決定することができる。抗体は、所与のエピトープへの参照抗体の結合を少なくとも90%、少なくとも80%、少なくとも70%、少なくとも60%、または少なくとも50%競合的に阻害すると言することができる。

10

【0066】

「実質的に同様」または「実質的に同じ」という句は、本明細書で使用される時、当業者が2つの数値（一般的に、本発明の抗体と関連付けられる1つおよび参照/比較抗体と関連付けられる他方）の間の差が、前記値（例えばKd値）により測定される生物学的特徴に関して生物学的および/または統計的有意性がほとんどまたは全くないものと考え得るほど十分に高い程度の、2つの数値の間の類似性を示す。前記2つの値の間の差は、参照/比較抗体についての値の関数として、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%未満、または約10%未満である場合がある。

【0067】

「単離された」ポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物は、天然で見られない形態のポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物である。単離されたポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物は、もはやそれらが天然で見られる形態ではない程度まで精製されたポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物である。一部の場合には、単離された抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物は、実質的に純粋である。

20

【0068】

本明細書で使用される時、「実質的に純粋」は、少なくとも50%純粋（すなわち、汚染物質を含まない）、少なくとも90%純粋、少なくとも95%純粋、少なくとも98%純粋、または少なくとも99%純粋な物質を指す。

30

【0069】

「イムノコンジュゲート」または「コンジュゲート」という用語は、本明細書で使用される時、細胞結合剤（すなわち、抗CD37抗体またはその抗原結合断片）に結合される化合物またはその誘導体を指し、一般式：C-L-Aにより定義され、ここでC=細胞毒、L=リンカー、およびA=抗CD37抗体または抗体断片である。また、イムノコンジュゲートは、逆の順序の一般式：A-L-Cにより定義することができる。

【0070】

「IMGN529」という用語は、huCD37-3抗体（すなわち、配列番号4~9により表されるCDR、配列番号12のVHおよび配列番号15のVLを含む、ATCC寄託名称PTA-10664のハイブリドーマにより生成される抗体のアミノ酸配列を有する抗体）と、SMCCリンカーと、DM1メイタンシノイドとを含有する、本明細書で説明するイムノコンジュゲートを指す。IMGN529は、ナラツキシマブエムタンシンとも呼ばれる。

40

【0071】

「リンカー」は、化合物、通常は薬物、例えばメイタンシノイドを、細胞結合剤、例えば抗CD37抗体またはその断片に、安定な共有結合様式で、結合することができる任意の化学部分である。リンカーは、化合物または抗体が活性なままである条件で、酸誘導切断、光誘導切断、ペプチダーゼ誘導切断、エステラーゼ誘導切断、およびジスルフィド結合切断に感受性である、またはそれに対して実質的に抵抗性である場合がある。好適なり

50

ンカーは、本分野で周知であり、例えばジスルフィド基、チオエーテル基、酸不安定基、光不安定基、ペプチダーゼ不安定基およびエステラーゼ不安定基を含む。リンカーは、本明細書で説明され、本分野で公知の荷電リンカーおよびその親水性形態も含む。

#### 【0072】

「がん」および「がん性」という用語は、細胞の集団が制御されていない細胞増殖により特徴付けられる、哺乳動物における生理学的状態を指すか、または説明する。がんの例として、癌腫、リンパ腫、芽腫、肉腫、および白血病が挙げられるが、これらに限定されない。「腫瘍」および「新生物」は、前がん病変を含む、良性（非がん性）または悪性（がん性）いずれかの、過剰な細胞増殖または増殖から生ずる1つまたは複数の細胞を指す。処置および/または予防され得る「がん」および「腫瘍形成性」疾患の例としては、NHLを含むB細胞リンパ腫、前駆B細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫および成熟B細胞新生物、例えばB細胞慢性リンパ球性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（MCL）、低悪性度、中悪性度、および高悪性度濾胞性リンパ腫（FL）を含むFL、皮膚濾胞中心リンパ腫（cutaneous follicle center lymphoma）、辺縁帯B細胞リンパ腫（MALTタイプ、結節性タイプおよび脾性辺縁帯リンパ腫（SMZL））、ヘアリーセル白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、形質細胞腫、形質細胞骨髄腫、移植後リンパ増殖性障害、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）、および縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）が挙げられる。

10

20

#### 【0073】

「がん細胞」、「腫瘍細胞」という用語、および文法的等価物は、腫瘍または前がん性病変に由来する全細胞集団を指し、パルクの腫瘍細胞集団を含む非腫瘍形成性細胞および腫瘍形成性幹細胞（がん幹細胞）の両方を含む。本明細書で使用されるとき、「腫瘍細胞」という用語は、単に、再生し、分化してがん幹細胞からそれらの腫瘍細胞を区別する能力を欠く腫瘍細胞を指す場合、「非腫瘍形成性」という用語により修飾される。

#### 【0074】

「対象」という用語は、任意の動物（例えば哺乳動物）を指し、特定の処置の受容者になるヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類等を含むが、これらに限定されない。典型的に、「対象」および「患者」という用語は、ヒト対象に関連して本明細書で相互交換可能に使用される。

30

#### 【0075】

1つまたは複数のさらなる療法剤「との組合せの」投与は、同時の（併用の）投与および任意の順序の連続した投与を含む。

#### 【0076】

「医薬製剤」という用語は、活性成分の生物学的活性が有効であることを可能にするような形態であり、かつその製剤が投与されるであろう対象にとって許容できない毒性を有する追加の成分を含有しない調製物を指す。製剤は、無菌である場合がある。

#### 【0077】

本明細書で開示される抗体またはイムノコンジュゲートの「有効量」は、具体的に示される目的を行うのに十分な量である。「有効量」は、示される目的に関連して、経験的に、かつ慣例的な様式で決定することができる。

40

#### 【0078】

「治療有効量」という用語は、対象または哺乳動物において疾患または障害を「処置する」ために有効な抗体または他の薬物の量を指す。がんの場合、治療有効量の薬物は、がん細胞の数を低減し；腫瘍サイズもしくは負荷を低減し；周辺器官へのがん細胞浸潤を阻害し（すなわち、ある程度遅延させ、ある特定の実施形態では停止させ）；腫瘍転移を阻害し（すなわち、ある程度遅延させ、ある特定の実施形態では停止させ）；腫瘍増殖をある程度阻害し；がんに関連付けられる症状の1つもしくは複数にある程度軽減し；および/または有利な応答、例えば無増悪生存（PFS：progression-free

50

survival)、無病生存(DFS:disease-free survival)、もしくは全生存(OS:overall survival)の増大、完全応答(CR:complete response)、部分応答(PR:partial response)、もしくは一部の場合安定病態(SD:stable disease)、進行性疾患(PD:progressive disease)の減少、進行までの時間(TTP:time to progression)の低減、もしくはこれらの任意の組合せをもたらすことができる。「処置すること」の本明細書の定義を参照のこと。薬物が存在するがん細胞の増殖を妨げ、および/または殺滅することができる限り、薬物は細胞増殖抑制性および/または細胞毒性である場合がある。「予防的有効量」は、所望の予防的結果を達成するために、必要な投与量でかつ必要な期間の間の、有効な量を指す。必ずではないが、典型的に、予防的用量は、疾患の初期段階前または初期段階に対象において使用されるので、予防的有効量は、治療有効量より少ないであろう。

10

**【0079】**

「有利に応答する」という用語は一般的に、対象において有益な状態をもたらすことを指す。がん処置について、この用語は、対象に療法的効果を提供することを指す。がんにおける陽性の療法的効果は、いくつかの方法で測定することができる(W.A. Weber、J. Nucl. Med.、50巻:1S~10S(2009年)を参照のこと)。例えば、腫瘍増殖阻害、分子マーカー発現、血清マーカー発現、および分子イメージング技術は、全て抗がん療法剤の療法的効力を評価するために使用することができる。腫瘍増殖阻害について、NCI標準に従って、T/C 42%が、抗腫瘍活性の最低レベルである。腫瘍を移植された動物のモデルにおいて、T/C < 10%は、高い抗腫瘍活性レベルと考えられ、 $T/C(\%) = \text{処置される腫瘍体積の中央値} / \text{対照の腫瘍体積の中央値} \times 100$ である。有利な応答は、診療所においてまた、例えば無増悪生存(PFS)、無病生存(DFS)、もしくは全生存(OS)の増大、完全応答(CR)、部分応答(PR)、もしくは一部の場合安定病態(SD)、進行性疾患(PD)の減少、進行までの時間(TTP)の低減、またはこれらの任意の組合せによっても評価することができる。

20

**【0080】**

PFS、DFS、およびOSは、新規薬物の承認について国立がん研究所および米国食品医薬品局により定められた標準により測定することができる。Johnsonら、(2003年)、J. Clin. Oncol.、21巻(7号):1404~1411頁を参照のこと。

30

**【0081】**

「無増悪生存」(PFS)は、登録から疾患進行または死亡までの時間を指す。PFSは一般的に、カプラン・マイヤー法および固形腫瘍の応答評価基準(RECIST:Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 1.1標準を使用して測定される。一般的に、無増悪生存は、患者が、がんが悪化せず生存している状況を指す。

**【0082】**

「腫瘍進行までの時間」(TTP)は、登録から疾患進行までの時間として定義される。TTPは一般的に、RECIST 1.1基準を使用して測定される。

40

**【0083】**

「完全応答」または「完全寛解」または「CR」は、処置に応答した、腫瘍またはがんの全ての徴候の消失を示す。これは必ずしも、がんが治ったことを意味しない。

**【0084】**

「部分応答」または「PR」は、処置に応答した、1つもしくは複数の腫瘍もしくは病変のサイズもしくは体積の減少、または体内のがんの程度の減少を指す。

**【0085】**

「安定病態」は、進行も再発も伴わない疾患を指す。安定病態では、部分応答に認定するのに十分な腫瘍収縮も、進行性疾患として認定するのに十分な腫瘍増大もない。

**【0086】**

50

「進行性疾患」は、もう1つの新しい病変もしくは腫瘍の出現、および/または存在する非標的病変の明白な進行を指す。また、進行性疾患は、腫瘍のかさの増大または腫瘍の広がりが増大いずれかのための、処置を開始して以来の20パーセント超の腫瘍増殖を指す場合がある。

【0087】

「無病生存」(DFS)は、患者が疾患を有しないままである処置中および処置後の時間の長さを指す。

【0088】

「全生存」(OS)は、患者の登録から死亡または最後に生存していたことが知られる日で打ち切ったときまでの時間を指す。OSは、未処置または処置していない個体または患者と比較した、平均余命の延長を含む。全生存は、患者が、例えば診断または処置の時間から、規定された期間の間、例えば1年、5年等、生存したままである状況を指す。

【0089】

特定の腫瘍、組織、または細胞試料におけるCD37の「過剰発現」という用語は、同じ種類または起源の非疾患組織または細胞に存在するより高いレベルで存在するCD37(CD37ポリペプチドまたはかかるポリペプチドをコードする核酸)を指す。かかる過剰発現は、例えば突然変異、遺伝子増幅、転写の増大、または翻訳の増大により引き起こされる場合がある。

【0090】

「処置すること」もしくは「処置」もしくは「処置するため」または「緩和すること」もしくは「緩和するため」等の用語は、診断された病理的状态または障害を治す、減速させる、その症状を減らす、および/またはその進行を止める療法的手段を指す。したがって、処置の必要な者は、既に障害と診断されたか、または障害を有する疑いがある者を含む。ある特定の場合には、患者が以下の：がん細胞の数の低減もしくはがん細胞が完全にないこと；腫瘍負荷の低減；例えば軟組織および骨へのがんの広がりを含む、周辺器官へのがん細胞浸潤の阻害もしくはその浸潤がないこと；腫瘍転移の阻害もしくは腫瘍転移がないこと；腫瘍増殖の阻害もしくは腫瘍増殖がないこと；特定のがんと関連付けられる1つもしくは複数の症状の軽減；罹患率および死亡率の低減；クオリティ・オブ・ライフの改善；腫瘍の腫瘍形成能、腫瘍形成頻度、もしくは腫瘍形成能力の低減；腫瘍におけるがん幹細胞の数もしくは頻度の低減；腫瘍形成性細胞の非腫瘍形成状態への分化；無増悪生存(PFS)、無病生存(DFS)、もしくは全生存(OS)の増大、完全応答(CR)、部分応答(PR)、安定病態(SD)、進行性疾患(PD)の減少、進行までの時間(TTP)の低減、またはこれらの任意の組合せの1つまたは複数を示す場合、対象は、本発明の方法に従ってがんをうまく「処置される」。

【0091】

予防的または防止的手段は、標的化された病態または障害の発達を防止する、および/または遅延させる手段を指す。したがって、予防的または防止的手段の必要な者は、障害を有する傾向がある者、および障害が防止されるべき者を含む。

【0092】

「事前処置する」および「事前処置」という用語は、抗CD37療法剤の投与前に起こる療法的手段を指す。例えば、本明細書でより詳細に説明するように、予防剤、例えばステロイド(例えば副腎皮質ステロイド)は、抗CD37療法剤の投与前の約1週間、約5日、約3日、約2日、または約1日もしくは24時間以内に投与することができる。また、予防剤は、抗CD37療法剤と同じ日に抗CD37療法剤の前に投与することができる。

【0093】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」という用語は、本明細書で相互交換可能に使用されて、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指す。ポリマーは、直鎖であっても、分岐鎖であってもよく、改変されたアミノ酸を含んでもよく、非アミノ酸により中断されてもよい。また、この用語は、天然に、または介入、例えばジスルフィド結合

10

20

30

40

50

形成、グリコシル化、脂質付加、アセチル化、リン酸化、もしくは任意の他の操作もしくは改変、例えば標識化成分とのコンジュゲートにより改変されたアミノ酸ポリマーを包含する。また、例えばアミノ酸の1つまたは複数のアナログ（例えば非天然アミノ酸等を含む）および本分野で公知の他の改変を含有するポリペプチドがこの定義に含まれる。本発明のポリペプチドは抗体に基づいているので、ある特定の場合には、ポリペプチドは単鎖または会合鎖として生じる場合があることが理解される。

【0094】

2つまたはそれ超の核酸またはポリペプチドに関する「同一の」またはパーセント「同一性」という用語は、配列同一性の部分として任意の保存的アミノ酸置換を考慮せず、最大一致で（必要に応じてギャップを導入して）比較および整列した場合、同じであるか、または同じであるヌクレオチドもしくはアミノ酸残基の特定の割合を有する2つまたはそれ超の配列またはサブ配列を指す。パーセント同一性は、配列比較ソフトウェアもしくはアルゴリズムを使用して、または目視検査により測定することができる。アミノ酸またはヌクレオチド配列の整列を得るために使用され得る様々なアルゴリズムおよびソフトウェアは、本分野で公知である。かかる配列整列アルゴリズムの1つの非限定的な例は、Karlinら、1990年、Proc. Natl. Acad. Sci., 87巻: 2264~2268頁で説明され、Karlinら、1993年、Proc. Natl. Acad. Sci., 90巻: 5873~5877頁で改変され、かつNBLASTおよびXBLASTプログラム(Altschulら、1991年、Nucleic Acids Res., 25巻: 3389~3402頁)に組み込まれるアルゴリズムである。ある特定の場合には、ギャップBLASTは、Altschulら、1997年、Nucleic Acids Res., 25巻: 3389~3402頁で説明されるように使用することができる。BLAST-2、WU-BLAST-2(Altschulら、1996年、Methods in Enzymology, 266巻: 460~480頁)、ALIGN、ALIGN-2(Genentech社、South San Francisco, California)、またはMegalign(DNASTAR社)は、配列を整列させるために使用され得る追加の公に入手可能なソフトウェアプログラムである。ある特定の場合には、2つのヌクレオチド配列間のパーセント同一性は、GCGソフトウェアのGAPプログラムを使用して決定される(例えばNWSgapdna.CMPマトリックス、ならびに40、50、60、70、または90のギャップ重みおよび1、2、3、4、5、または6の長さ重みを使用して)。ある特定の代替の場合には、GCGソフトウェアパッケージのGAPプログラムは、NeedlemanおよびWunschのアルゴリズム(J. Mol. Biol. (48巻): 444~453頁(1970年))を組み込んでおり、2つのアミノ酸配列間のパーセント同一性を決定するために使用することができる(例えばBlossum62マトリックスまたはPAM250マトリックスのいずれか、ならびに16、14、12、10、8、6、または4のギャップ重みおよび1、2、3、4、5の長さ重みを使用して)。あるいは、ある特定の場合には、ヌクレオチドまたはアミノ酸配列の間のパーセント同一性は、MyersおよびMillerのアルゴリズム(CABIOS, 4巻: 11~17頁(1989年))を使用して決定される。例えば、パーセント同一性は、ALIGNプログラム(バージョン2.0)を使用して、かつ残基表を有するPAM120、12のギャップ長ペナルティ、および4のギャップペナルティを使用して決定することができる。特定の整列ソフトウェアによる最大整列に適切なパラメータは、当業者が決定することができる。ある特定の場合には、整列ソフトウェアのデフォルトパラメータを使用する。ある特定の場合には、第1のアミノ酸配列の第2の配列アミノ酸に対する同一性割合「X」は、 $100 \times (Y/Z)$ として計算され、ここでYは(目視検査または特定の配列整列プログラムにより整列される)第1および第2の配列の整列内の同一マッチとしてスコア付けされるアミノ酸残基の数であり、Zは第2の配列内の残基の総数である。第1の配列の長さが第2の配列より長い場合、第1の配列の第2の配列に対するパーセント同一性は、第2の配列の第1の配列に対するパーセント同一性より長いであろう。

10

20

30

40

50

## 【0095】

非限定的な例として、任意の特定のポリヌクレオチドが、参照配列に対してある特定の配列同一性割合を有する（例えば少なくとも80%同一、少なくとも85%同一、少なくとも90%同一、および一部の 경우에는、少なくとも95%、96%、97%、98%、または99%同一である）かどうかは、ある特定の 경우에는、Bestfitプログラム（Wisconsin Sequence Analysis Package、Unix（登録商標）用バージョン8、Genetics Computer Group、University Research Park、575 Science Drive、Madison、WI 53711）を使用して決定することができる。Bestfitは、SmithおよびWaterman、Advances in Applied Mathematics、2巻：482～489頁（1981年）の局所ホモロジーアルゴリズムを使用して、2つの配列間の最も良いホモロジーの区分を見つける。特定の配列が、例えば本発明に従う参照配列に対して95%同一であるかどうかを決定するためにBestfitまたは任意の他の配列整列プログラムを使用する場合、パラメータは、同一性の割合が参照ヌクレオチド配列の全長にわたり計算され、参照配列のヌクレオチドの総数の最大5%のホモロジーにおけるギャップが許容されるように設定される。

10

## 【0096】

一部の 경우에는、本発明の2つの核酸またはポリペプチドは、実質的に同一であり、このことは、それらは、最大一致について比較および整列した場合、配列比較アルゴリズムを使用してまたは目視検査により測定すると、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、および一部の 경우에는、少なくとも95%、96%、97%、98%、99%のヌクレオチドまたはアミノ酸残基同一性を有することを意味する。同一性は、長さが少なくとも約10、約20、約40～60残基、またはその間の任意の整数値の配列の領域にわたり存在することができ、60～80残基より長い領域、例えば少なくとも約90～100残基にわたり存在することができ、一部の 경우에는、配列は、比較される配列、例えばヌクレオチド配列のコード領域の全長にわたり実質的に同一である。

20

## 【0097】

「保存的アミノ酸置換」は、1つのアミノ酸残基が、同様の側鎖を有する別のアミノ酸残基で置き換えられる置換である。同様の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、本分野で定義されており、塩基性側鎖（例えばリシン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えばアスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えばグリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖（例えばアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、ベータ分岐側鎖（例えばスレオニン、バリン、イソロイシン）、および芳香族側鎖（例えばチロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を含む。例えば、チロシンのフェニルアラニンでの置換は、保存的置換である。一部の 경우에는、本発明のポリペプチドおよび抗体の配列内の保存的置換は、アミノ酸配列を含有するポリペプチドまたは抗体の、抗原（複数可）、すなわち、ポリペプチドまたは抗体が結合するCD37への結合を抑制しない。抗原結合を除去しないヌクレオチドおよびアミノ酸の保存的置換を特定する方法は、本分野で周知である（例えばBrummelら、Biochem.、32巻：1180～1187頁（1993年）；Kobayashiら、Protein Eng.、12巻（10号）：879～884頁（1999年）；およびBurksら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、94巻：412～417頁（1997年）を参照のこと）。

30

40

## 【0098】

「遺伝子の」増加した発現レベル、増加した発現レベルの不在、または減少した発現レベルは、本明細書で使用されるとき、対象または患者の試料中の発現または存在が標準方法（または本明細書で開示される方法）により検出でき、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMG N529）に対する対象の応答性または感受性をモニターするために有

50

用な、DNA、RNA、またはタンパク質を指す場合がある。このような遺伝子としては、CD79A、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38、SGPP1、SLC6A16、BASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR10、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN2A、AFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NFKBIE、SYK、FOXO1、CD44、VIM、ANXA2、BCL2、ANXA2P1、HSP90B1、NFKBIZ、CDK6、BIRC5、NOTCH1、HEBP1、PHB、P53、RNU6-15、RPL13、CADM1、TUBB2AおよびTUBG1が挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0099】

「増加した発現レベル」は、対照試料よりもがん試料中の方が大きい発現レベルを指し、ここで、がん試料と対照試料との間の発現レベルの変化は、がん試料と対照試料との間の参照遺伝子の発現レベルの変化よりも広い。一部の場合、増加した発現レベルは、参照遺伝子の発現レベルの変化より少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも5倍、または少なくとも10倍大きい、発現レベルの増加を指す。一部の場合、増加した発現レベルは、参照遺伝子の発現レベルの変化より1.5倍～500倍、2倍～500倍、3倍～400倍、4倍～300倍、1.5倍～250倍、2倍～250倍、1.5倍～100倍、または2倍～100倍大きい、発現レベルの増加を指す。「増加した発現レベルの不在」は、対照試料よりもがん試料中の方が大きくない発現レベル、すなわち、対照試料中の発現レベルと比較して等しいまたは減少した発現レベルを指す。「減少した発現レベル」は、対照試料よりもがん試料中の方が小さい発現レベルを指し、ここで、がん試料と対照試料との間の発現レベルの変化は、がん試料と対照試料との間の参照遺伝子の発現レベルの変化よりも広い。一部の場合、減少した発現レベルは、参照遺伝子の発現レベルの変化の、1.5分の1以下、2分の1以下、3分の1以下、5分の1以下、または10分の1以下である発現レベルを指す。一部の場合、減少した発現レベルは、参照遺伝子の発現レベルの変化の1.5分の1～500分の1、2分の1～500分の1、3分の1～400分の1、4分の1～300分の1、1.5分の1～250分の1、2分の1～250分の1、1.5分の1～100分の1、または2分の1～100分の1である発現レベルの減少を指す。一部の場合、増加した発現レベルは、内部参照遺伝子または外部参照標準（例えば細胞株中の人工DNAまたはRNA構築物）の発現よりも高い発現レベルを指す。

#### 【0100】

「対照試料」という用語は、非がん性試料を指す。

#### 【0101】

「参照遺伝子」という用語は、本明細書で使用されるとき、正常および/または病的な状況で細胞中に構成的に発現する任意の1つまたは複数の遺伝子を指す。かかる遺伝子は、その発現が異なる生理状態にわたり一貫した量で検出可能であるので、参照として使用することができる。一部の場合、平均3つまたはときに5つの参照遺伝子を使用することができる。一部の場合、参照遺伝子はハウスキーピング遺伝子である。一部の場合、ハウスキーピング遺伝子は、基礎細胞機能および/または維持に必要なタンパク質をコードする。かかる参照遺伝子の例として、ベータアクチン(ACTB)、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ(GAPDH)、ベータグルクロニダーゼ(GUSB)、ヒポキサンチンアラニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(Hprt1)、およびリボソーム小サブユニット(18S)リボソームRNA(18S rRNA)が挙げられるが、これらに限定されない。別の例では、参照遺伝子は、Eli EisenbergおよびErez Lavanon(2013年)(Human housekeeping genes、改訂版、Trends Genet. 29巻(10号): 569~74頁)に開示される任意の遺伝子である場合がある。

#### 【0102】

「試料」および「生物学的試料」という用語は、体液、体組織(例えば腫瘍組織)、細胞、または他の起源を含む、個体から得られる任意の生物学的試料を指すために互換的に

10

20

30

40

50

使用される。任意のかかる試料は、新鮮であるまたは凍結されている場合があり、関連性があるならば、固定されている場合もある（例えばFFPE）。体液は、例えばリンパ、血清、新鮮全血、末梢血単核細胞、凍結全血、血漿（新鮮または凍結を含む）、尿、唾液、精液、滑液および髄液である。試料は、初代または培養された細胞または細胞株、細胞上清、細胞溶解物、血小板、血清、血漿、硝子体液、リンパ液、滑液、卵胞液、精漿、羊水、乳汁、全血、血液由来細胞、尿、脳脊髄液、唾液、痰、涙液、汗、粘液、腫瘍溶解物、および組織培養培地、組織抽出物、例えば均質化組織、腫瘍組織、細胞抽出物、およびその組合せを含むが、これらに限定されない。試料は、乳房組織、腎組織、結腸組織、脳組織、筋組織、滑膜組織、皮膚、毛包、骨髄、および腫瘍組織も含む。哺乳動物から組織生検および体液を得るための方法は、本分野で周知である。生物学的試料は、「がん試料」である場合がある。「がん試料」という用語は、個体中のがんから得られる試料を指す。

10

#### 【0103】

「組織試料」または「細胞試料」という用語は、対象の組織から得られる同様の細胞の収集物を指す。組織または細胞試料の起源は、新鮮な、凍結したおよび/または保存した器官、組織試料、生検、および/または吸引物からのような固形組織；血液または任意の血液構成成分、例えば血漿；体液、例えば脳脊髄液、羊水、腹水、または間質液；対象の妊娠または発達における任意の時間からの細胞である場合がある。組織試料は、初代または培養された細胞または細胞株である場合もある。任意選択で、組織または細胞試料は、疾患組織/器官から得られる。組織試料は、自然界で組織と自然に混ざっていない化合物、例えば保存剤、抗凝固薬、緩衝剤、固定剤、栄養剤、抗生物質などを含有する場合がある。

20

#### 【0104】

本明細書で使用されるとき、組織試料の「切片」により、組織試料の単一の部分または小片、例えば組織試料から切り出された組織または細胞の薄片を意味する。本発明が、組織試料の同じ切片が形態的レベルおよび分子レベルの両方で分析される、またはタンパク質もしくは核酸に関して分析される方法を含むことが理解されるという条件で、組織試料の複数の切片が取得され、本発明に従って分析に供される場合があることが理解される。

#### 【0105】

遺伝子の「発現レベルを検出すること」により、形はどうあれ、遺伝子と関連付けられるDNA、RNA、またはタンパク質の量を決定することを意味する。第2のプロトコール、例えば抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMG529）の投与を実施するのに検出アッセイの結果を使用する場合があり、かつ/またはCD37結合剤（例えばIMG529）を投与すべきかどうか判定するために検出アッセイの結果を使用する場合がある。

30

#### 【0106】

抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMG529）を用いた処置に対する患者の「有効な応答」または患者の「応答性」もしくは「感受性」は、疾患または障害、例えばがんのリスクがあるまたはそれを患う患者に与えられる臨床的または処置的利益を指す。かかる利益は、アンタゴニストを用いる処置からの、またはその結果としての、患者の細胞的もしくは生物学的応答、客観的応答（完全応答または部分応答を含む）、安定疾患（進行もしくは再発なし）、または延長した生存（全生存および無増悪生存を含む）を含む。かかる利益は、がんの徴候または症状を改善することも含む。例えば、有効な応答は、本明細書で説明する遺伝子の特定の発現レベルを示していない患者と比べた、本明細書で説明する遺伝子の特定の発現レベルを示している腫瘍試料を有する患者における低減した腫瘍サイズまたは無増悪生存である場合がある。本明細書で提供される遺伝子または遺伝子の組合せの発現は、有効な応答を効果的に予測する、または高い感度で予測することができる。

40

#### 【0107】

「個別の応答」または「応答」は、（1）遅延および完全静止を含む、疾患進行（例え

50

ばがんの進行)のある程度の阻害；(2)腫瘍サイズの低減；(3)隣接末梢器官および/もしくは組織へのがん細胞浸潤の阻害(すなわち、低減、遅延もしくは完全停止)；(4)転移の阻害(すなわち、低減、遅延もしくは完全停止)；(5)疾患もしくは障害(例えばがん)と関連付けられる1つもしくは複数の症状のある程度の軽減；(6)全生存および無増悪生存を含む、生存の長さの増加もしくは延長；ならびに/または(9)処置後の所与の時点での減少した死亡率を含むが、これらに限定されない、個体への利益を示す任意のエンドポイントを使用して評価することができる。

【0108】

「検出」という用語は、直接および間接検出を含む、任意の検出手段を含む。

【0109】

個体への増加した臨床的利益と関連付けられる遺伝子の「量」または「レベル」は、生物学的試料またはがん試料中の検出可能なレベルである。これらは、当業者に公知で、本明細書にも開示される方法により測定することができる。評価される遺伝子の発現レベルまたは量を使用して、処置に対する応答を決定することができる。

【0110】

「参照試料」という用語は、同一の個体または異なる個体から採取された正常な組織または細胞に対応する試料を指す。例えば、参照試料は、目的の対象におけるがん含有組織の無疾患領域から採取される場合がある、または、参照試料は、罹患組織に対応しない目的の対象の無疾患組織から採取される場合がある。別の例では、参照試料は、目的の対象の罹患組織に対応する組織または無疾患対象の他の正常組織のいずれかの、無疾患対象の組織から採取される場合がある。参照試料は、細胞(例えば細胞株、細胞ペレット)または組織である場合がある。「参照試料」中のバイオマーカーの発現レベルは、バイオマーカーの絶対もしくは相対量、量の範囲、最小および/もしくは最大量、平均量、ならびに/または量の中央値である場合がある。本発明の方法は、試験試料中のバイオマーカーの発現レベルと「参照値」との間の比較を含む。

【0111】

「参照値」という用語は、参照試料中のバイオマーカーの発現レベルである場合がある。参照値は、所定の値である場合があり、試験試料と並行して試験した参照試料(例えば対照生物学的試料)から決定することもできる。参照値は、単一のカットオフ値、例えば中央値または平均または値の範囲、例えば信頼区間である場合がある。参照値は、個体の様々なサブグループ、例えばがんの素因がある個体、初期もしくは晩期がんを有する個体、男性および/もしくは女性個体、またはがん療法を受けている個体について確立することができる。

【0112】

本開示および特許請求の範囲で使用されるとき、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈が明らかに別に示さない限り、複数形を含む。

【0113】

例が、本明細書で「含むこと(comprising)」という言葉で説明される場合、そうでなければ「からなること(consisting of)」および/または「から本質的になること(consisting essentially of)」の用語で説明される類似の例もまた提供されることが理解される。

【0114】

本明細書の「Aおよび/またはB」等の句で使用される「および/または」という用語は、「AおよびB」、「AまたはB」、「A」、および「B」を含むことが意図される。同様に、「A、B、および/またはC」等の句で使用される「および/または」という用語は、以下の場合：A、B、およびC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；AおよびC；AおよびB；BおよびC；A(単独)；B(単独)；ならびにC(単独)の各々を包含することが意図される。

【0115】

II. 抗CD37イムノコンジュゲート

10

20

30

40

50

本明細書で説明する方法は、抗CD37イムノコンジュゲートを投与する方法を提供する。抗CD37イムノコンジュゲートは、CD37に特異的に結合する。ヒト、マカク、およびマウスCD37についての全長アミノ酸配列は、本分野で公知であり、それぞれ配列番号1～3により表されるように本明細書にも提供される。

【0116】

ヒトCD37 (NP\_001765.1) :

【化1】

MSAQESCLSLIKYFLFVFNLFVGLSLIFCFGIWILIDKTSFVSFVGLAFVPLQIWS  
KVLAISGIFTMGIALLGCVGALKELRCLLGLYFGMLLLLFATQITLGILISTQRAQLERSLRDV  
VEKTIQKYGTNPEETA AEESWDYVQFQLRCCGWHYPQDWFQVLILRNGNSEAHRVPCSCYN  
LSATNDSTILDKVILPQLSRLGHLARSRHSA DICA VPAESHYREGCAQGLQKWLHNNLISIVG  
ICLGVGLLELGFMTLSIFLCRNLDHVYNRLARYR (配列番号1)

10

【0117】

マカクCD37 :

【化2】

MSAQESCLSLIKYFLFVFNLFVGLSLIFCFGIWILIDKTSFVSFVGLAFVPLQIWS  
KVLAISGVFTMGLALLGCVGALKELRCLLGLYFGMLLLLFATQITLGILISTQRAQLERSLQDI  
VEKTIQRYHTNPEETA AEESWDYVQFQLRCCGWHSPQDWFQVLT LRNGNSEAHRVPCSCYN  
LSATNDSTILDKVILPQLSRLGQLARSRHST DICA VPANSHYREGCARSLQKWLHNNLISIVGI  
CLGVGLLELGFMTLSIFLCRNLDHVYNRLRYR (配列番号2)

20

【0118】

マウスCD37 (NP\_031671) :

【化3】

MSAQESCLSLIKYFLFVFNLFVGLGLIFCFGTWILIDKTSFVSFVGLSFVPLQIWS  
SKVLAVSGVLTMALALLGCVGALKELRCLLGLYFGMLLLLFATQITLGILISTQRVRLERRVQ  
ELVLRITIQSYRTNPDETA AEESWDYAQFQLRCCGWQSPRDWNKAQMLKANESSEPFVPCSC  
YNSTATNDSTVFDKLFQSRLGPRAKLRQTADICALPAKAHIYREGCAQSLQKWLHNNIISI  
VGICLGVGLLELGFMTLSIFLCRNLDHVYDRLARYR (配列番号3)

30

【0119】

一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲートは、ヒト化抗体を含む。

【0120】

ある特定の場合、抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMGN529)は、以下の効果:腫瘍細胞の増殖を阻害すること、腫瘍内のがん幹細胞の頻度を低減させることにより腫瘍の腫瘍形成能を低減させること、腫瘍増殖を阻害すること、生存を増大させること、腫瘍細胞の細胞死を誘発すること、腫瘍形成性細胞を非腫瘍形成状態へと分化させること、または腫瘍細胞の転移を防止することの1つまたは複数を含む。ある特定の場合、抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMGN529)は、細胞毒性剤を介して細胞死を誘発する。ある特定の場合、抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMGN529)は、腫瘍増殖を阻害することができる。ある特定の場合、抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMGN529)は、*in vivo*で(例えば異種移植片マウスモデルで、および/またはがんを有するヒトで)腫瘍増殖を阻害することができる。抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMGN529)は、米国特許公開公報第2011/0256153号で以前に説明される抗体huCD37-3あるいはその断片、改変体およ

40

50

び誘導体を含むことができ、当該公報は、その全体を参照により本明細書に組み込む。抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）は、huCD37-3と同じCD37エピトープに特異的に結合する抗CD37抗体もしくは断片、および/またはCD37に結合しているhuCD37-3を競合的に阻害する抗CD37抗体もしくは断片を含み得る。

【0121】

一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）は、huCD37-3の重鎖および軽鎖の変領域CDR配列を含む。huCD37-3のCDR配列を、下の表1および2に説明する。

【表1】

表1. 可変重鎖CDRアミノ酸配列

抗体	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3
CD37-3	TSGVS (配列番号 4)	VIWGDGSTN (配列番号 5)	GGYSLAH (配列番号 6)

【表2】

表2. 可変軽鎖CDRアミノ酸配列

抗体	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
CD37-3	RASENIRSNLA (配列番号 7)	VATNLAD (配列番号 8)	QHYWGTTWT (配列番号 9)

【0122】

一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）は、それぞれ、配列番号4、5、および6を含む可変重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3配列、ならびに配列番号7、8、および9を含む可変軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3配列を含む。

【0123】

一部の場合、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）は、本明細書で説明する可変軽鎖または可変重鎖を含むポリペプチドを含む。他の例では、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）は、可変軽鎖および可変重鎖の両方を含むポリペプチドを含む。マウス、キメラ、およびヒト化CD37-3抗体の可変軽鎖および可変重鎖配列は、下の表3および4に提供される。

【表3】

表3. 可変重鎖アミノ酸配列

抗体	VHアミノ酸配列 (配列番号)
muCD37-3	QVQVKESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLTTSQVSWVRQPPGKGLEWLGVIWGDGSTNYHSALKSRLSIKDHKSQVFLKLNSLQTDDTATYYCAKGGYSLAHWGQGITLTVSA (配列番号 10)
chCD37-3	QVQVKESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLTTSQVSWVRQPPGKGLEWLGVIWGDGSTNYHSALKSRLSIKDHKSQVFLKLNSLQTDDTATYYCAKGGYSLAHWGQGITLTVSA (配列番号 11)
huCD37-3 (バージョン1.0)	QVQVQESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLTTSQVSWVRQPPGKGLEWLGVIWGDGSTNYHPSLKSRLSIKDHKSQVFLKLNSLTAADTATYYCAKGGYSLAHWGQGITLTVSS (配列番号 12)
huCD37-3 (バージョン1.1)	QVQVQESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLTTSQVSWVRQPPGKGLEWLGVIWGDGSTNYHSSLKSRLSIKDHKSQVFLKLNSLTAADTATYYCAKGGYSLAHWGQGITLTVSS (配列番号 22)

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表4. 可変軽鎖アミノ酸配列

抗体	VLアミノ酸配列 (配列番号)
muCD37-3	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIRSNLAWYQQKQGKSPQLLVNVAT NLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGTYYCQHYWGTTWTFGGGK LEIKR (配列番号 13)
chCD37-3	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIRSNLAWYQQKQGKSPQLLVNVAT NLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGTYYCQHYWGTTWTFGGGK

10

【表 4 - 2】

	LEIKR (配列番号 14)
huCD37-3	DIQMTQSPSSLSVSVGERVTITCRASENIRSNLAWYQQKPGKSPKLLNVAT NLADGVPSRFSGSGSGTDYSLKINSLQPEDFGTYYCQHYWGTTWTFGQGTK LEIKR (配列番号 15)

## 【0124】

CD37と特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片を含む抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMGN529)も、本明細書で提供される。ある特定の例では、CD37と特異的に結合する抗体またはその抗原結合性断片は、マウス、キメラ、またはヒト化抗体である。ある特定の例では、抗CD37イムノコンジュゲートは、(a)配列番号10~12および22の1つに対して少なくとも約90%の配列同一性を有するVHポリペプチド;ならびに/または(b)配列番号13~15の1つに対して少なくとも約90%の配列同一性を有するVLポリペプチドを含む抗体またはその抗原結合性断片を含み、例えばここで、VHおよびVLポリペプチドは、表1および2におけるVHおよびVL CDRを含む。ある特定の例では、抗体またはその抗原結合性断片は、(a)配列番号10~12および22の1つに対して少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するVHポリペプチドならびに(b)配列番号13~15の1つに対して少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するVLポリペプチドを含み、例えばここで、VHおよびVLポリペプチドは、表1および2におけるVHおよびVL CDRを含む。ある特定の例では、抗体またはその抗原結合性断片は、(a)配列番号10~12および22の1つに対して少なくとも約95%の配列同一性を有するVHポリペプチド、ならびに(b)配列番号13~15の1つに対して少なくとも約95%の配列同一性を有するVLポリペプチドを含む。ある特定の例では、抗体またはその抗原結合性断片は、(a)配列番号10~12および22の1つのアミノ酸配列を有するVHポリペプチド;ならびに(b)配列番号13~15の1つのアミノ酸配列を有するVLポリペプチドを含み、例えばここで、VHおよびVLポリペプチドは、表1および2におけるVHおよびVL CDRを含む。ある特定の例では、抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号10~12および22および13~15に対してある特定の割合の配列同一性を有する、または保存的アミノ酸置換によってのみ配列番号10~12および13~15とは異なる、ポリペプチドを含有し、例えばここで、VHおよびVLポリペプチドは、表1および2におけるVHおよびVL CDRを含む。

20

30

40

## 【0125】

本明細書で提供される抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMGN529)は、全長軽鎖または全長重鎖を含む抗CD37抗体またはその抗原結合性断片も含む場合がある。ある特定の例では、抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMGN529)は、全長軽鎖および全長重鎖の両方を含む抗CD37抗体またはその抗原結合性断片も含む場

50

合がある。マウス、キメラ、およびヒト化CD37-3抗体の全長軽鎖および重鎖配列を下の表5および6に提供する。

【表5-1】

表5. 全長重鎖アミノ酸配列

抗体	全長重鎖アミノ酸配列 (配列番号)
muCD37-3	QVQVKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTTSGVSWVRQPPGKGLEWLGVIW

【表5-2】

	GDGSTNYHSALKSRLSIKKDHKSQVFLKLNLSLQTDATATYYCAKGGYSLA HWGQGLVTVSAAKTTAPSVYPLAPVCGDITGSSVTLGCLVKGYFPEPVTL TWNSSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTK VDKIEPRGPTIKPCPPCKPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMLSLPIVTCVVV DVSEDDPDVQISWVFNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHODWM SGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLT CMVTDMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSGYSFMYSKLRVEKKN WVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK (配列番号 16)	10
chCD37-3	QVQVKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTTSGVSWVRQPPGKGLEWLGVIW GDGSTNYHSALKSRLSIKKDHKSQVFLKLNLSLQTDATATYYCAKGGYSLA HWGQGLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 17)	20
huCD37-3	QVQVQESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTTSGVSWVRQPPGKGLEWLGVIW GDGSTNYHPSLKSRLSIKKDHKSQVFLKLNLSLTAADTATYYCAKGGYSLA HWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 18)	30

【表6】

表6. 全長軽鎖アミノ酸配列

抗体	全長軽鎖アミノ酸配列 (配列番号)	
muCD37-3	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIRSNLAWYQQKQKSPQLLVNVA NLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGTYQCQHYWGTTWTFGGGK LEIKRADAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKIDINVKWKIDGSRQ NGVLNSWTDQDSKDYSLSSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKS FNRNEC (配列番号 19)	40
chCD37-3	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIRSNLAWYQQKQKSPQLLVNVA NLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGTYQCQHYWGTTWTFGGGK LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCFLNNFYPREAVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (配列番号 20)	
huCD37-3	DIQMTQSPSSLSVSVGERVTITCRASENIRSNLAWYQQKPKSPKLLVNVAT NLADGVPSRFSGSGSGTDYSLKINSLQPEDFGTYQCQHYWGTTWTFGGGK LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCFLNNFYPREAVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (配列番号 21)	

## 【0126】

(a) 配列番号16～18の1つに対して少なくとも約90%の配列同一性を有するポリペプチド；および(b) 配列番号19～21の1つに対して少なくとも約90%の配列同一性を有するポリペプチドを含む抗体およびその抗原結合性断片を含む抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMGN529)も、本明細書で提供され、例えばここで、VHおよびVLポリペプチドは、表1および2におけるVHおよびVL CDRを含む。ある特定の例では、抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号16～18の1つに対して少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するポリペプチド、および配列番号19～21の1つに対して少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するポリペプチドを含み、例えばここで、VHおよびVLポリペプチドは、表1および2におけるVHおよびVL CDRを含む。したがって、ある特定の例では、抗体または抗原結合性断片は、(a) 配列番号16～18の1つと少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチド、および/または(b) 配列番号19～21の1つに対して少なくとも約95%の配列同一性を有するポリペプチドを含み、例えばここで、VHおよびVLポリペプチドは、表1および2におけるVHおよびVL CDRを含む。ある特定の例では、抗体または抗原結合性断片は、(a) 配列番号16～18の1つのアミノ酸配列を有するポリペプチド；および/または(b) 配列番号19～21の1つのアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。ある特定の例では、抗体またはその抗原結合性断片は、CD37と特異的に結合するマウス、キメラ、またはヒト化抗体または断片である。ある特定の例では、抗体またはその抗原結合性断片は、保存的アミノ酸置換によってのみ配列番号16～18および19～21とは異なるポリペプチドを含み、例えばここで、VHおよびVLポリペプチドは、表1および2におけるVHおよびVL CDRを含む。

10

20

30

## 【0127】

ある特定の例では、抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMGN529)は、2010年2月18日にATCCに寄託されたATCC寄託名称PTA-10664からなる群より選択されるハイブリドーマから生成される抗CD37抗体を含む。ある特定の例では、抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMGN529)は、PTA-10664からなる群より選択されるハイブリドーマから生成される抗体のVH-CDRおよびVL-CDRと同じアミノ酸配列を含む抗体またはその抗原結合性断片を含む。ある特定の例では、抗体またはその抗原結合性断片は、PTA-10664からなる群より選択されるハイブリドーマから生成される抗体のVHと同じアミノ酸配列を有するVHを含む。ある特定の例では、抗体または抗原結合性断片は、PTA-10664からなる群より選択されるハイブリドーマから生成される抗体のVLと同じアミノ酸配列を有するVLを含む。ある特定の例では、抗体または抗原結合性断片は、PTA-10664からなる群より選択されるハイブリドーマから生成される抗体のVHおよびVLと同じアミノ酸配列を有するVHおよびVLを含む。

40

## 【0128】

ある特定の例では、抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMGN529)は、組換えプラスミドDNA、phuCD37-3LC(ATCC寄託名称PTA-10722、2010年3月18日にATCCに寄託)によりコードされるアミノ酸配列と同じアミノ酸配列を有する軽鎖または軽鎖可変領域を含む抗CD37抗体またはその抗原結合性断片を含む場合がある。ある特定の例では、抗CD37抗体またはその抗原結合性断片は、組換えプラスミドDNA、phuCD37-3HCv.1.0(ATCC寄託名称PTA-10723、2010年3月18日にATCCに寄託)によりコードされるアミノ酸配列と同じアミノ酸配列を含む重鎖または重鎖可変領域を含む場合がある。ある特定の例では、抗CD37抗体またはその抗原結合性断片は、組換えプラスミドDNA、phuCD37-3LC(PTA-10722)によりコードされるアミノ酸配列と同じアミノ酸配列を含む軽鎖または軽鎖可変領域、および組換えプラスミドDNA、phuCD37-3

50

H C v . 1 . 0 ( P T A - 1 0 7 2 3 ) によりコードされるアミノ酸配列と同じアミノ酸配列を含む重鎖または重鎖可変領域を含む場合がある。ある特定の例では、抗 C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片は、( i ) 組換えプラスミド DNA、p h u C D 3 7 - 3 L C ( P T A - 1 0 7 2 2 ) によりコードされる V L - C D R と同じアミノ酸配列を含む V L - C D R および ( i i ) 組換えプラスミド DNA、p h u C D 3 7 - 3 H C v . 1 . 0 ( P T A - 1 0 7 2 3 ) によりコードされる V H - C D R と同じアミノ酸配列を含む V H - C D R を含む場合がある。

【 0 1 2 9 】

マイタンシノイド薬物に結合した抗 C D 3 7 抗体またはその抗原結合性断片を含有する抗 C D 3 7 イムノコンジュゲートも、本明細書で提供される。

10

【 0 1 3 0 】

本発明は、約 2 ~ 約 8 個の薬物分子 ( 「薬物ロード」 )、例えばマイタンシノイドが、抗 C D 3 7 抗体またはその断片に結合され、このコンジュゲートの抗腫瘍効果が、より少ないまたはより多い数の薬物が同じ細胞結合剤に結合された薬物ロードと比較して、はるかにより有効である、態様を含む。「薬物ロード」は、本明細書で使用される時、細胞結合剤 (例えば抗 C D 3 7 抗体またはその断片) に結合することができる薬物分子 (例えばマイタンシノイド) の数を指す。一態様では、細胞結合剤に結合することができる薬物分子の数は、平均すると約 2 ~ 約 8 (例えば 1 . 9、2 . 0、2 . 1、2 . 2、2 . 3、2 . 4、2 . 5、2 . 6、2 . 7、2 . 8、2 . 9、3 . 0、3 . 1、3 . 2、3 . 3、3 . 4、3 . 5、3 . 6、3 . 7、3 . 8、3 . 9、4 . 0、4 . 1、4 . 2、4 . 3、4 . 4、4 . 5、4 . 6、4 . 7、4 . 8、4 . 9、5 . 0、5 . 1、5 . 2、5 . 3、5 . 4、5 . 5、5 . 6、5 . 7、5 . 8、5 . 9、6 . 0、6 . 1、6 . 2、6 . 3、6 . 4、6 . 5、6 . 6、6 . 7、6 . 8、6 . 9、7 . 0、7 . 1、7 . 2、7 . 3、7 . 4、7 . 5、7 . 6、7 . 7、7 . 8、7 . 9、8 . 0、8 . 1) 個である場合がある。N<sup>2</sup> - デアセチル - N<sup>2</sup> - ( 3 - メルカプト - 1 - オキソプロピル ) - マイタンシン ( D M 1 ) を使用することができる。

20

【 0 1 3 1 】

抗 C D 3 7 抗体またはその断片は、二官能性架橋試薬を抗 C D 3 7 抗体またはその断片と反応させ、これにより抗 C D 3 7 抗体またはその断片へのリンカー分子の共有結合をもたらすことにより改変することができる。本明細書で使用される時、「二官能性架橋試薬」は、細胞結合剤を薬物、例えば本明細書で説明する薬物に共有結合する任意の化学部分である。別の方法では、結合部分の一部は、薬物により提供される。この点で、薬物は、細胞結合剤を薬物に接合するために使用される、より大きなリンカー分子の部分である結合部分を含む。例えば、マイタンシノイド D M 1 を形成するために、マイタンシンの C - 3 ヒドロキシル基の側鎖は、遊離スルフヒドリル基 ( S H ) を有するように改変される。このマイタンシンのチオール化形態は、改変した細胞結合剤と反応して、コンジュゲートを形成することができる。それゆえ、最終的なリンカーは、2 つの構成成分から組み立てられ、そのうちの 1 つは架橋試薬により提供され、一方で、他方は D M 1 の側鎖により提供される。

30

【 0 1 3 2 】

したがって、一態様では、イムノコンジュゲートは、抗体当たり 1 個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、イムノコンジュゲートは、抗体当たり 2 個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、イムノコンジュゲートは、抗体当たり 3 個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、イムノコンジュゲートは、抗体当たり 4 個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、イムノコンジュゲートは、抗体当たり 5 個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、イムノコンジュゲートは、抗体当たり 6 個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、イムノコンジュゲートは、抗体当たり 7 個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、イムノコンジュゲートは、抗体当たり 8 個のマイタンシノイドを含む。

40

【 0 1 3 3 】

一態様では、イムノコンジュゲートは、抗体当たり約 1 ~ 約 8 個のマイタンシノイドを

50

含む。別の態様では、イムノコンジュゲートは、抗体当たり約 2 ~ 約 7 個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、イムノコンジュゲートは、抗体当たり約 2 ~ 約 6 個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、イムノコンジュゲートは、抗体当たり約 2 ~ 約 5 個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、イムノコンジュゲートは、抗体当たり約 3 ~ 約 5 個のマイタンシノイドを含む。別の態様では、イムノコンジュゲートは、抗体当たり約 3 ~ 約 4 個のマイタンシノイドを含む。

【0134】

一態様では、イムノコンジュゲートを含む組成物は、抗体当たり平均約 2 ~ 約 8 (例えば 1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1) 個の結合した薬物分子 (例えばマイタンシノイド) を有する。一態様では、イムノコンジュゲートを含む組成物は、抗体当たり平均約 1 ~ 約 8 個の薬物分子 (例えばマイタンシノイド) を有する。一態様では、イムノコンジュゲートを含む組成物は、抗体当たり平均約 2 ~ 約 7 個の薬物分子 (例えばマイタンシノイド) を有する。一態様では、イムノコンジュゲートを含む組成物は、抗体当たり平均約 2 ~ 約 6 個の薬物分子 (例えばマイタンシノイド) を有する。一態様では、イムノコンジュゲートを含む組成物は、抗体当たり平均約 2 ~ 約 5 個の薬物分子 (例えばマイタンシノイド) を有する。一態様では、イムノコンジュゲートを含む組成物は、抗体当たり平均約 3 ~ 約 5 個の薬物分子 (例えばマイタンシノイド) を有する。一態様では、イムノコンジュゲートを含む組成物は、抗体当たり平均約 3 ~ 約 4 個の薬物分子 (例えばマイタンシノイド) を有する。

10

20

【0135】

一態様では、イムノコンジュゲートを含む組成物は、抗体当たり平均約  $2 \pm 0.5$ 、約  $3 \pm 0.5$ 、約  $4 \pm 0.5$ 、約  $5 \pm 0.5$ 、約  $6 \pm 0.5$ 、約  $7 \pm 0.5$ 、または約  $8 \pm 0.5$  個の結合した薬物分子 (例えばマイタンシノイド) を有する。一態様では、イムノコンジュゲートを含む組成物は、抗体当たり平均約  $3.5 \pm 0.5$  個の薬物分子 (例えばマイタンシノイド) を有する。

30

【0136】

また、薬物分子は、中間担体分子 (intermediary carrier molecule)、例えば血清アルブミンを通して抗体分子に結合することができる。

【0137】

本明細書で使用されるとき、「細胞結合剤に結合した」または「抗 CD 37 抗体もしくは断片に結合した」という表現は、好適な結合基を介して細胞結合剤抗 CD 37 抗体もしくは断片に結合した少なくとも 1 つの薬物誘導体を含むコンジュゲート分子、またはその前駆体を指す。1 つの結合基は、SMCC である。

40

【0138】

ある特定の場合には、本発明において有用な細胞毒性剤は、マイタンシノイドおよびマイタンシノイドアナログである。好適なマイタンシノイドの例として、マイタンシノールのエステルおよびマイタンシノールアナログが挙げられる。微小管形成を阻害し、かつ哺乳動物細胞に対して高い毒性を有する任意の薬物が含まれ、マイタンシノールおよびマイタンシノールアナログも含まれる。

【0139】

好適なマイタンシノールエステルの例として、改変した芳香環を有するもの、および他の位置に改変を有するものが挙げられる。かかる好適なマイタンシノイドは、米国特許第 4,424,219 号、同第 4,256,746 号、同第 4,294,757 号、同第 4,307,016 号、同第 4,313,946 号、同第 4,315,929 号、同第 4,

50

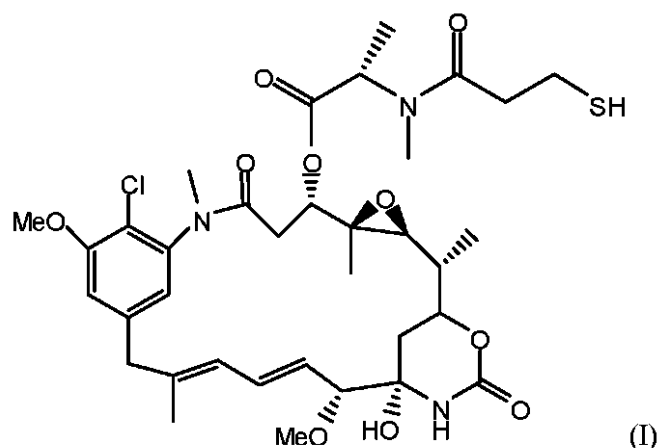
331, 598号、同第4, 361, 650号、同第4, 362, 663号、同第4, 364, 866号、同第4, 450, 254号、同第4, 322, 348号、同第4, 371, 533号、同第5, 208, 020号、同第5, 416, 064号、同第5, 475, 092号、同第5, 585, 499号、同第5, 846, 545号、同第6, 333, 410号、同第7, 276, 497号、および同第7, 473, 796号で開示されている。

【0140】

ある特定の場合には、本発明のイムノコンジュゲートは、細胞毒性剤として、正式には  $N^{2'}$  -デアセチル -  $N^{2'}$  - (3 -メルカプト - 1 -オキソプロピル) -マイタンシンと呼ばれるチオール含有マイタンシノイド (DM1) を利用する。DM1は、以下の構造式 (I) :

10

【化4】



20

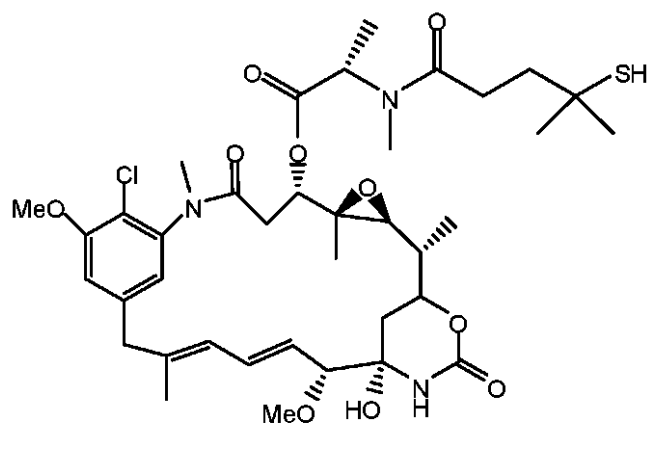
により表される。

【0141】

別の場合には、本発明のコンジュゲートは、細胞毒性剤として、チオール含有マイタンシノイド  $N^{2'}$  -デアセチル -  $N^{2'}$  - (4 -メチル - 4 -メルカプト - 1 -オキソペンチル) -マイタンシン (例えばDM4) を利用する。DM4は、以下の構造式 (II) :

30

【化5】



40

により表される。

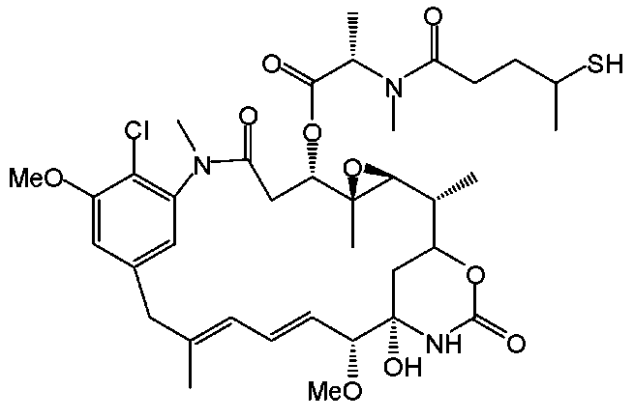
【0142】

立体障害チオール結合を含有する側鎖を含む別のマイタンシノイドは、 $N^{2'}$  -デアセチル -  $N^{2'}$  - (4 -メルカプト - 1 -オキソペンチル) -マイタンシン (DM3 と呼ば

50

れる)であり、以下の構造式(III) :

【化6】



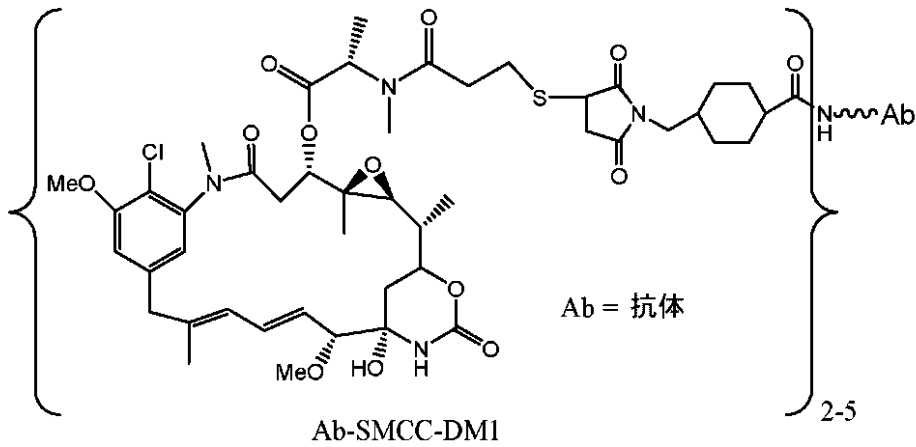
10

により表される。

【0143】

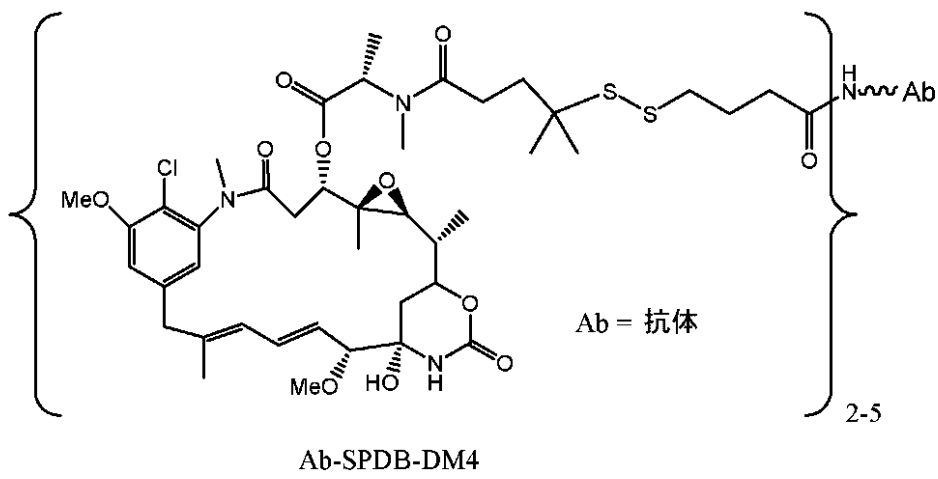
いくつかのコンジュゲートの構造描写を以下に示す :

【化7】



20

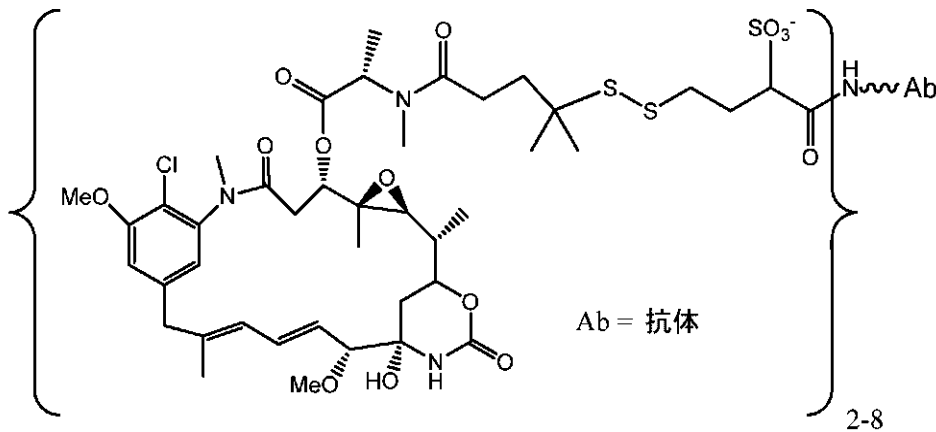
30



40

(V)

## 【化 8】



Ab-スルホ-SPDB-DM4

(VI)

10

## 【0144】

また、上記のいずれかの構造により示される任意の化合物またはコンジュゲートの任意の立体異性体およびその混合物が本発明に含まれる。

## 【0145】

イムノコンジュゲートは、本明細書で説明する一部の情况に従って、細胞内に内部移行することができる。それゆえ、イムノコンジュゲートは、それがCD37発現細胞により取り込まれまたは内部移行された場合、療法的効果を発揮することができる。一部の特定の場合には、イムノコンジュゲートは、切断可能なリンカーにより細胞毒性剤に結合された抗体、抗体断片、またはポリペプチドを含み、それがCD37発現細胞により内部移行されると、この細胞毒性剤は、抗体、抗体断片、またはポリペプチドから切断される。

20

## 【0146】

III. 抗CD37イムノコンジュゲートに応答性の患者の同定

本発明は、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）療法に回答する可能性がある患者を同定および/または処置するための方法を提供する。本方法は、例えば、患者への抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）の投与が有効である可能性を増加させるために有用である。本方法は、患者からのがん試料中の1つまたは複数の遺伝子の発現（例えばDNA、RNA、またはタンパク質）を検出することを含み、ここで、1つまたは複数のかかる遺伝子の発現は、患者が抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）に対して感受性もしくは応答性、またはその逆で抵抗性であるかどうかを示す。

30

## 【0147】

より詳細には、患者からの試料中の、(i) SLC6A16、CD79A、BASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR10、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN2A、AFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NFKBIE、SYK、FOXO1、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38およびSGPP、または(ii) CD44、VIM、ANXA2、BCL2、ANXA2P1、HSP90B1、NFKBIZ、CDK6、BIRC5、HSPA1B、HSP90AA1、CADM1、CD86、TUBB2A、TUBG1、NOTCH1、HEBP1、PHB、PSME3、RNU6-15およびRPL13からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを決定することは、患者が抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）に回答性または感受性であるかどうかをモニターするために有用である。本明細書で説明する任意の方法について、例えば、(i) SLC6A16、CD79A、BASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR10、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN2A、AFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NF

40

50

K B I E、S Y K、F O X O 1、C H I 3 L 2、F A M 1 1 7 B、L P A R 5、N F A T C 1、P T P N 2 2、R B M 3 8 および S G P P からなる群より選択される、ならびに / あるいは ( i i ) C D 4 4、V I M、A N X A 2、B C L 2、A N X A 2 P 1、H S P 9 0 B 1、N F K B I Z、C D K 6、B I R C 5、H S P A 1 B、H S P 9 0 A A 1、C A D M 1、C D 8 6、T U B B 2 A、T U B G 1、N O T C H 1、H E B P 1、P H B、P S M E 3、R N U 6 - 1 5 および R P L 1 3 からなる群より選択される、遺伝子の任意の組合せの発現レベルを決定することができよう。あるいは、本明細書で説明する任意の方法について、すべての遺伝子 ( 例えば、S L C 6 A 1 6、C D 7 9 A、B A S P 1、C X C R 5、B I K、L Y 8 6、T L R 1 0、C D 8 6、L C K、C D 2 2、P T P N 2 2、B C L 6、P I K 3 I P 1、C D K N 2 A、A F F 3、P I M 1、M G M T、P D E 4 B、N F K B I E、S Y K、F O X O 1、C H I 3 L 2、F A M 1 1 7 B、L P A R 5、N F A T C 1、P T P N 2 2、R B M 3 8 および S G P P ならびに / あるいは C D 4 4、V I M、A N X A 2、B C L 2、A N X A 2 P 1、H S P 9 0 B 1、N F K B I Z、C D K 6、B I R C 5、H S P A 1 B、H S P 9 0 A A 1、C A D M 1、C D 8 6、T U B B 2 A、T U B G 1、N O T C H 1、H E B P 1、P H B、P S M E 3、R N U 6 - 1 5 および R P L 1 3 ) の発現レベルを決定することができる。

10

## 【 0 1 4 8 】

本発明の方法およびキットは、患者を処置するための適切または有効な療法を評価するのに有用なデータおよび情報を得るための、好都合で、効率的で、潜在的に対費用効果の高い手段を提供する。例えば、患者は、抗 C D 3 7 イムノコンジュゲート ( 例えば I M G N 5 2 9 ) を用いた処置前に生物学的試料 ( 例えば組織、血液、血漿、骨髄、またはリンパ ) を提供することができ、様々な *in vitro* アッセイにより試料を調べて、患者が、抗 C D 3 7 イムノコンジュゲート ( 例えば I M G N 5 2 9 ) を含む処置に応答する可能性があるかまたは利益を受けやすいかどうかを判定することができる。

20

## 【 0 1 4 9 】

本発明は、抗 C D 3 7 イムノコンジュゲート ( 例えば I M G N 5 2 9 ) に対する患者の感受性または応答性を同定するための方法も提供する。本方法は、遺伝子またはタンパク質発現を検出するアッセイ ( 例えば P C R および イムノアッセイ ) ならびに適切な活性を検出する生化学アッセイを含む、多様なアッセイ形式で行うことができる。患者試料中のかかる遺伝子発現レベルの発現または存在の決定は、患者が抗 C D 3 7 イムノコンジュゲート ( 例えば I M G N 5 2 9 ) の生物学的効果に感受性であるかどうかを予測する。本明細書で本発明は、患者からのがん試料中の、表 7 に記載された遺伝子または遺伝子の組合せの発現レベル ( 例えば増加または増加の不在 ( 例えば減少 ) ) が、抗 C D 3 7 イムノコンジュゲート ( 例えば I M G N 5 2 9 ) を用いて処置された、かかる患者の結果と相関関係にあることである。遺伝子の配列 ( ポリヌクレオチドまたはポリペプチド ) についての受託番号を表 7 に提供する。配列 ( ポリペプチドまたはポリヌクレオチド ) を下の表 7 に提供する。これらの遺伝子の発現の検出は、下に詳記する、核酸またはタンパク質の検出である場合がある。実施例 1 は、抗 C D 3 7 イムノコンジュゲートに対する応答が、表 7 に説明される少なくとも 1 つの遺伝子の発現レベルと相関関係にあり、したがって、様々な場合で、本明細書で説明する方法におけるかかるレベルの検出は、本発明に含まれる。

30

40

## 【 0 1 5 0 】

本明細書で提供される、ある特定の遺伝子の発現レベルの増加は、抗 C D 3 7 イムノコンジュゲート ( 例えば I M G N 5 2 9 ) を用いた処置に対する感受性または応答性と関連付けられる。典型的に参照遺伝子の発現レベルと比べた、遺伝子の少なくとも 1 つの発現の少なくとも 1 . 5 倍 ~ 5 0 0 倍、2 倍 ~ 5 0 0 倍、3 倍 ~ 4 0 0 倍、4 倍 ~ 3 0 0 倍、1 . 5 倍 ~ 2 5 0 倍、2 倍 ~ 2 5 0 倍、1 . 5 倍 ~ 1 0 0 倍、または 2 倍 ~ 1 0 0 倍高い増加は、患者が、抗 C D 3 7 イムノコンジュゲート ( 例えば I M G N 5 2 9 ) を用いた処置に応答する可能性があるかまたは感受性でありやすいことを示す。

## 【 0 1 5 1 】

本明細書で提供される、ある特定の遺伝子の発現レベルの増加の不在 ( 例えば発現レベ

50

ルの減少)は、抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMG529)を用いた処置に対する感受性または応答性と関連付けられる。典型的に、参照遺伝子の発現レベルと比べた、遺伝子の少なくとも1つの発現の無変化、または多くとも1.5分の1~500分の1、2分の1~500分の1、3分の1~400分の1、4分の1~300分の1、1.5分の1~250分の1、2分の1~250分の1、1.5分の1~100分の1、もしくは2分の1~100分の1への減少は、患者が、抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMG529)を用いた処置に応答する可能性があるかまたは感受性でありやすいことを示す。

【表7-1】

表7:抗CD37イムノコンジュゲートに対する感受性と相関関係にある遺伝子

増加した発現レベルの不在がCD37結合剤に対する感受性と相関関係にある	
がんの種類	遺伝子(受託番号)
GCB DLBCL	CD44 (UniProtKB P16070, 配列番号 23), VIM (UniProtKB P08670, 配列番号 24), ANXA2 (UniProtKB P07355, 配列番号 25), BCL2 (UniProtKB P10415, 配列番号 26), ANXA2P1 (UniProtKB A6NMY6, 配列番号 27), HSP90B1 (UniProtKB P08238, 配列番号 28), NFKBIZ (UniProtKB Q9BYH8, 配列番号 29), CDK6 (UniProtKB Q00534, 配列番号 30), BIRC5 (UniProtKB O15392, 配列番号 31)
ABC DLBCL	HSPA1B (UniProtKB P0DMV9, 配列番号 32), HSP90AA1 (UniProtKB P07900, 配列番号 33), CADM1 (UniProtKB Q9BY67, 配列番号 34), CD86 (UniProtKB P42081, 配列番号 35), TUBB2A (UniProtKB Q13885, 配列番号 36), TUBG1 (UniProtKB P23258, 配列番号 37), NOTCH1 (UniProtKB P46531, 配列番号 38)
ABC および GCB DLBCL	HEBP1 (UniProtKB Q9NRV9, 配列番号 39), PHB (UniProtKB P35232, 配列番号 40), PSME3 (UniProtKB P61289, 配列番号 41), RNU6-15 (NCBI RefSeq NR_028372.1, 配列番号 42), RPL13 (UniProt P26373, 配列番号 43)
増加した発現レベルがCD37結合剤に対する感受性と相関関係にある	
がんの種類	遺伝子(受託番号)
GCB DLBCL	BASP1 (UniProtKB P80723, 配列番号 44), CXCR5 (UniProtKB P32302, 配列番号 45), BIK (UniProtKB Q13323, 配列番号 46), LY86 (UniProtKB O95711, 配列番号 47), TLR10 (UniProtKB Q9BXR5, 配列番号 48), CD86 (UniProtKB P42081,

10

20

30

40

【表 7 - 2】

	SEQ ID NO:35), LCK (UniProtKB P06239, 配列番号 49), CD22 (UniProtKB P20273, 配列番号 50), PTPN22 (UniProtKB Q9Y2R2, 配列番号 51), BCL6 (UniProtKB P41182, 配列番号 52), PIK3IP1 (UniProtKB Q96FE7, 配列番号 53), CDKN2A (UniProtKB P42771, 配列番号 54)	
ABC DLBCL	AFF3 (UniProtKB P51826, 配列番号 55), PIM1 (UniProtKB P11309, 配列番号 56), MGMT (UniProtKB P16455, 配列番号 57), PDE4B (UniProtKB Q07343, 配列番号 58), NFKBIE (UniProtKB O00221, 配列番号 59), SYK (UniProtKB P43405, 配列番号 60), FOXO1 (UniProtKB Q9R1E0, 配列番号 61)	10
ABC および GCB DLBCL	CD37 (NCBI RefSeq NP_001765.1, 配列番号 1), CD79A (UniProtKB P11912, 配列番号 62), CHI3L2 (UniProtKB Q15782, 配列番号 63), FAM117B (UniProtKB Q6P1L5, 配列番号 64), LPAR5 (UniProtKB Q9H1C0, 配列番号 65), NFATC1 (UniProtKB O95644, 配列番号 66), PTPN22 (UniProtKB Q9Y2R2, 配列番号 67), RBM38 (UniProtKB Q9H0Z9, 配列番号 68), SGPP1 (UniProtKB Q9BX95, 配列番号 69), SLC6A16 (UniProtKB Q9GZN6, 配列番号 70)	20

## 【 0 1 5 2 】

表 7 に記載される遺伝子のヌクレオチド配列またはこの遺伝子によりコードされるタンパク質の配列を下に提供する。

## 【 0 1 5 3 】

C D 4 4 ( U n i P r o t k B P 1 6 0 7 0 、 配 列 番 号 2 3 )

## 【 化 9 】

MDKFWHAAWGLCLVPLSLAQIDLNITCRFAGVFHVEKNGRYSISRTEAADLCKAFNSTLP  
TMAQMEKALSIGFETCRYGFIEGHVVIPIRHPNSICANNTGVYILTSNTSQYDTYCFNAS  
APPEEDCTSVTDLPNAFDGPITITIVNRDGRYVQKGEYRTNPEDIYPSNPTDDDVSSGSS  
SERSSTSGGYIFYTFSTVHPIPEDDSPWITDSTDRI PATTL MSTSATATETATKRQETWDW  
FSWLFLPSESKNHLHTTTQ MAGTSSNTISAGWEPNEENEDERDRHLSFSGSIDDED F I S  
STISTTPRAF DHTKQNQDWTQWNPSHSNPEVLLQTTRMTD VDRNGTTAYEGNWNPEAHPP  
LIHHEHHEEEETPHSTSTIQATPSS TTEETATQKEQWFGNRWHEGYRQTPKEDSHSTTGTA  
AASAHTSHPMQGRTPSPEDSSWTD F FNPI SHPMGRGHQAGRRMDMDSSH S I T L Q P T A N P N  
TGLVEDLDRTGPLSMTTQQSNSQSFSST SHEGLEEDKDHP T T S T L T S S N R N D V T G G R R D P N H  
SEGSTTLLEGYTSHPHTKESRTFIPVTS AKTGSFGVTA V T V G D S N S N V N R S L S G D Q D T F H  
PSGGSH T T H G S E S D G H S H G S Q E G G A N T T S G P I R T P Q I P E W L I I L A S L L A L A L I L A V C I A V N  
SRRRCGQKKKLVINSNGAVEDRKPSGLNGEASKSQEMVHLV NKESSETPDQFMTADETRN  
LQNVD MKIGV

## 【 0 1 5 4 】

10

20

30

40

50

V I M ( U n i P r o t K B P 0 8 6 7 0 、 配 列 番 号 2 4 )

【化 1 0】

MSTRSVSSSSYRRMFGGPGTASRPSSSRYSYVTTSTRTYSLGSALRPSTSRSLYASSPGGV  
 YATRSSAVRLRSSVPGVRLQLQDSVDFSLADAINTEFKNTRTNEKVELQELNDRFANYIDK  
 VRFLEQQNKILLAELEQLKGQKSRGLDLYEEMRELRRQVDQLTNDKARVEVERDNLAE  
 DIMRLREKLQEEMLQREEAENTLQSFQDVDNASLARLDLERKVESLQEEIAFLKKLHEE  
 EIQLQAOIQEQHVQIDVDVSKPDLTAALRDVRQQYESVAAKNLQEAEEWYKSKFADLSE  
 AANRRNDALRQAKQESTEYRRQVQSLTCEVDALKGTNESLERQMRMEENFAVEAANYQD  
 TIGRLQDEIQNMKEEMARHLREYQDLLNVKMALDIEIATYRKLLEGEESRISLPLPNFSS  
 LNLRETNLDSLPLVDTHSKRLLIKTVETRDGQVINETSQHDDLE

10

【 0 1 5 5】

A N X A 2 ( U n i P r o t K B P 0 7 3 5 5 、 配 列 番 号 2 5 )

【化 1 1】

MSTVHEILCKLSLEGDHSTPPSAYGSVKAYTNFDAERDALNIETAIKTKGVDEVTIVNIL  
 TNRSNAQRQDIAFAFYQRRTKKELASALKSALSGHLETVILGLLKTPAQYDASELKASMKG  
 LGTDEDSLIEIICSRTNQELQEINRVYKEMYKTDLEKDIISDTSGDFRKLMLVALAKGRRR  
 EDGSVIDYELIDQDARDLYDAGVKKRGTDPKWIISIMTERSVPHLQKVFDRYKSYSPYDM  
 LESIRKEVKGDLEN AFLNLVQCIQNKPLYFADRLYDSMKGKGTDRDKVLIRIMVSRSEVDM  
 LKIRSEFKRKYGKSLYYYIQQDTKGDYQKALLYLCGGDD

20

【 0 1 5 6】

B C L 2 ( U n i P r o t K B P 1 0 4 1 5 、 配 列 番 号 2 6 )

【化 1 2】

MAHAGRTGYDNREIVMKYIHYKLSQRGYEWDAAGVGAAPPGAAPAPGIFSSQPGHTPHPA  
 ASRDPVARTSPLQTPAAPGAAAGPALSFPVPPVVHLTLRQAGDDFSRRYRRDFAEMSSQLH  
 LTPFTARGRFATVVEELFRDGVNWGRIVAFFEFGGVMCVESVNREMSPLVDNIALWMTEY  
 LNRHLHTWIQDNGGWDAFVELYGPSMRPLFDFSWLSLKTLLSLALVGACITLGAYLGHK

30

【 0 1 5 7】

A N X A 2 P 1 ( U n i P r o t K B A 6 N M Y 6 、 配 列 番 号 2 7 )

【化 1 3】

MSTVHEILCKLSLEGDHSTPPSAYGSVKAYTNFDAERDALNIETAIKTKGVDEVTIVNIV  
 TNRDNAQRQDIVFSYQRRTKKELASALKSALSGHLETVILGLLKTPAQYDASELKASMKG  
 LGTDEDSLIEIICSRTNQELQEINRVYKEMYKTDLEKDIISDTSGDFRKLMLVALAKGRRR  
 EDGSVIDYELIDQDAQDLYDAGVKKRGTDPKWIISIMTERSVPHLQKVFDRYKSYSPYDM  
 LESIRKEVKGDLEN AFLNLVQRIQNKPLYFADQLYDSMKGKGTDRDKVLIRIMVSRSEVDM  
 LKIRSEFKRKYGKSLYYYIQQDTKGDYQKALLYLCGGDD

40

【 0 1 5 8】

H S P 9 0 B 1 ( U n i P r o t K B P 0 8 2 3 8 、 配 列 番 号 2 8 )

【化 1 4】

MPEEVHHGEEEVETFAFQAEIAQLMSLIINTFYSNKEIFLRELISNASDALDKIRYESLT  
DPSKLD SGKELKIDIIPNPQERTLT LVDTGIGMTKADL INNLGTIAKSGTKAFMEALQAG  
ADISMIGQFGVGFYSAYLVAEKVVVITKHNDDEQYAWESSAGGSFTVRADHGEP IGRGTK  
VILHLKEDQTEYLEERRVKEVVKKHSQFIGYPITLYLEKEREKEISDDEAEEEKGEKEEE  
DKDDEEKPKIEDVGSDEEDDSGKDKKKKTKKIKEYIDQEELNKT KPIWTRNPDDITQEE

【化 1 5】

10

YGEFYKSLTNDWEDHLAVKHFSVEGQLEFRALLFIPRRAPFDLFENKKKKNNIKLYVRRV  
FIMDSCDELIP EYLN FIRGVV DSEDLPLNISREMLQQSKILKVIRKNIVKKCLEL FSELA  
EDKENYKFFYEAFSKNLKLG IHEDSTNRRRLSELLRYHTSQSGDEMTSLSEYVSRMKETQ  
KSIYYITGESKEQVANS AFVERVRKRGF EVVYMTEPIDEYCVQQLKEFDGKSLVSVTKEG  
LELPEDEEEKKKMEESKAKFENLCKLMKEILDKKVEKVTISNRLVSSPCCIVTSTYGWTA  
NMERIMKAQALRDNSTMGYMAKKHLEINPDHPIVETLRQKAEADKNDKAVKDLVLLFE  
TALLSSGF SLED P QTHSNRIYRMIKLG LGID EDEVA AEEPNA AVPDEI PPLEGDEDASRM  
EEVD

20

【0 1 5 9】

NFKBIZ (UniprotKB Q9BYH8、配列番号29)

【化 1 6】

MIVDKLLDDSRGGELRDAAGGCGLMTSPLNLSYFYGASPPAAAPGACDASC SVLGPSAP  
GSPGSDSSDFSSASSVSSCGAVESRSRGGARAERQVPEPHMGVGRQQRGPFQGV RVKNSV  
KELLHIRSHKQKASGQAVDDFKTQGVNIEQFRELKNTVSYSGKRKGPDSLSDGPACKRP  
ALLHSQFLTPPQTPTPGESMEDVHLNEPKQESSADLLQNI INIKNECSPVSLNTVQVSWL  
NPVVVPQSSPAEQCQDFHGGQVFSPPOKQCFQVRGSQQMIDQASLYQYSPQNQHVEQQP  
HYTHKPTLEYSFPPIPPQSPAYEPNLF DGPESQFCPNQSLV SLLGDQRESENIANPMQTS  
SSVQQQND AHLHSFSMMPSSACEAMVGHEMASDSSNTSLPFSNMGNPMNTTQLGKSLFQW  
QVEQEESKLANISQDQFLSKDADGDTFLHI AVAQRRALS YVLARKMNALHMLDIKEHNG  
QSAFQVAVAAHQHLIVQDLVNIGAQVNTTDCWGRTPLHVCAEKGHSQVLQAIQKGA VGSN  
QFVDLEATNYDGLTPLHCAVIAHNAVVELQRNQQPHSPEVQELLLKNKSLVDTIKCLIQ  
MGA AVEAKDRKSGRTALHLAAEEANLELIRLFLELPSCLS FVNAKAYNGNTALHVAASLQ  
YRLTQLDAVRLLMRKGADPSTRNLENEQPVHLVPDGPVGEQIRRILKGKSIQQRAPPY

30

40

【0 1 6 0】

CDK6 (UniProtKB Q00534、配列番号30)

【化 1 7】

MEKDGLCRADQQYECVAEIGEGAYGKVFKARDLKNNGRFVALKRVRVQTGEEGMPLSTIR  
 EVAVLRHLETFEHPNVVRLFDVCTVSRTDRETCLTLVFEHVDQDLTTYLDKVPEPGVPT  
 TIKDMMFQLLRGLDFLHSHRVVHRDLKQPONILVTSSGQIKLADFLARIYSFQMALTSV  
 VTLWYRAPEVLLQSSYATPVDLWSVGCIFAEMFRRKPLFRGSSDQDLGKILDVIGLPGE  
 EDWPRDVALPRQAFHSSKSAQPIEFVTDIDELGKDLLLKCLTFNPAKRISAYSALSHPYF  
 QDLERCKENLDSHLPSSQNTSELNTA

【 0 1 6 1】

B I R C 5 ( U n i P r o t K B O 1 5 3 9 2、配列番号 3 1 )

10

【化 1 8】

MGAPTLPPAWQPFLKDHRISTFKNWPFLGCACTPERMAEAGFIHCPTENEPDLAQCFFC  
 FKELEGWEPDDDPIEEHKKHSSGCAFLSVKKQFEELTLGFLKDRERAKNKIAKETNNK  
 KKEFEETAKKVRRAIEQLAAMD

【 0 1 6 2】

H S P A 1 B ( U n i P r o t K B P 0 D M V 9、配列番号 3 2 )

【化 1 9】

MAKAAAIGIDLGTTYSCVGVFQHGKVEIIANDQGNRTTPSYVAFTDTERLIGDAAKNQVA  
 LNPQNTVFDKRLIGRKFGDPVVQSDMKHWPVQVINDGDKPKVQVSYKGETKAFYPPEEIS  
 SMVLTKMKEIAEAYLGYPVTNAVITVPAYFNDSQRQATKDAGVIAGLNLVLRINEPTAAA  
 IAYGLDRTGKGERNVLIFDLGGGTFDVSILTIDDGIFEVKATAGDTHLGGEDFDNRLVNH  
 FVEEFKRKHKKDISQNKRAVRLRTACERAKRTLSSSTQASLEIDSLFEGIDFYTSITRA  
 RFEELCSDLFRSTLEPVEKALRDAKLDKAQIHDLVLVGGSTRIPKVQKLLQDFFNDRDLN  
 KSINPDEAVAYGAAVQAAILMGDKSENVQDLNLLLDVAPLSLGLTAGGVM TALIKRNSTI  
 PTKQTQIFTTYSDNQPGVLIQVYEGERAMTKDNNLLGRFELSGIPPAPRGVPQIEVTFDI  
 DANGILNVTATDKSTGKANKITITNDKGRLSKEEIERMVQEAKEYKAEDEVQRERVS  
 AKN ALESYAFNMKSAVEDEGLKGGKISEADKKKVLDKCQEVI SWLDANTLAEKDEF  
 EHKRKELE QVCNPIISGLYQGAGGPGPGGFGAQGPKGGSGSGPTIEEVD

20

30

【 0 1 6 3】

H S P 9 0 A A 1 ( U n i P r o t K B P 0 7 9 0 0、配列番号 3 3 )

【化 2 0】

MPEETQTQDQPMEEEEVETFAFQAEIAQLMSLIINTFYSNKEIFLRELI SNSSDALDKIR  
 YESLTDPSKLD SGKELHINLIPNKQDRTLTIVDTGIGMTKADLNNLGTIAKSGTKAFME  
 ALQAGADISMIGQFGVGFYSAYLVAEKVTVITKHNDDEQYAWESSAGGSFTVRTDTGPEM  
 GRGTRKVLHLKEDQTEYLEERRIKEIVKKSQFIGYPITLVEKERDKEVSDDEAEKEED  
 KEEKEKEKEKESEDKPEIEDVGSDEEEKKGDKKKKKKIKEYIDQEELNKTPIWTRN  
 PDDITNEEYGEFYKSLTNDWEDHLAVKHFSVEGQLEFRALLEVPRRAPFDLFENRKKKNN  
 IKLYVRRVFIMDNCEELIPEYLNFRGVVDSDELPLNISREMLQQSKILKVIRKNLVKKC  
 LELFTELAEDKENYKFFYEQFSKNIKLG IHEDSQNRKKLSELLRYT SASGDEMVS LKDY  
 CTRMKENQKHIIYITGETKDQVANS AFVERLRKHGLEVIYMIEPIDEYCVQQLKEFEGKT  
 LVSVTKEGLELPEDEEKKKQEEKTKFENLCKIMKDILEKKVEKVVVSNRLVTSPCCIV  
 TSTYGWTANMERIMKAQALRDNSTMGYMAAKKHLEINPDHSIIETLRQKAEADKNDKSVK  
 DLVILLYETALLSSGFSLEDPQTHANRIYRMIKLGLGIDEDDPTADD TSAAVTEEMPPLE  
 GDDDTSRMEEVD

10

【0 1 6 4】

C A D M 1 ( U n i P r o t K B Q 9 B Y 6 7 、 配 列 番 号 3 4 )

20

【化 2 1】

MASVVLPSGSQCAAAAAAAPPGLRLRLLLLLLFSAAALIP TGDGQNLFTKDVTVIEGEVA  
 TISCQVNKSDDSVIQLLNPNRQT IYFRDFRPLKDSRFQLLNFSSELKVSLTNVSI SDEG  
 RYFCQLYTDPPQESYTTITVLVPPRNLMIDIQKDTAVEGEEIEVNCTAMASKPATTIRWF  
 KGNTELGKSEVEEWSDMYTVTSQLMLKVHKEDDGVPVICQVEHPAVTGNLQTQRYLEVQ  
 YKPQVHIQMTYPLQGLTREGDALELTCEAIGKPQPMVTWVRVDDEMPQHAVLSGPNLFI  
 NNLNKT DNGTYRCEASNIVGKAHSDYMLYVYDPPTTIPPTTTTTTTTTTTTTILTIIITD  
 SRAGEEGSIRAVDHA VIGGVAVVVFAMLCLLIILGRYFARHKGTYFTHEAKGADDAADA  
 DTAIINAEGGQNNSEEKKEYFI

30

【0 1 6 5】

C D 8 6 ( U n i P r o t K B P 4 2 0 8 1 、 配 列 番 号 3 5 )

【化 2 2】

MDPQCTMGLSNILFVMAFLLSGAAPLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWDQ  
 ENLVLNEVYLGKEKFD SVH SKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHKKPTGM  
 IRIHQMNSEL SVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKMSVLLRRTKNSTI  
 EYDGMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVT SNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELEDPQ  
 PPPDHIPWITAVLPTVIIICVMVFCLILWKWKKKRPRNSYKCGTNTMERESEQTKKREK  
 IHIPERSDEAQRVFKSSKTSSCDKSDTCF

40

【0 1 6 6】

T U B B 2 A ( U n i P r o t K B Q 1 3 8 8 5 、 配 列 番 号 3 6 )

【化 2 3】

MREIVHIQAGQCGNQIGAKFWEVISDEHGIDPTGSYHGSDSLQLERINVYYNEAAGNKYV  
 PRAILVDLEPGTMDSVRSGPFGQIFRPDNFVFGQSGAGNNWAKGHYTEGAELVDSVLDVV  
 RKESESCDCLQGFLTHSLGGGTGSGMGTHLLISKIREEYPDRIMNTFSVMPSPKVSDTVV  
 EPYNATLSVHQLVENTDETYSIDNEALYDICFRTLKLTTPTYGDLNHLVSATMSGVTTCL  
 RFPGQLNADLRKLAVNMPFRLHFFMPGFAPLTSRGSQQYRALTVPELTQQMFDSKNMM  
 AACDPRHGRYLTVAAI FRGRMSMKEVDEQMLNVQNKNSYFVEWIPNNVKTAVCDIPPRG  
 LKMSATFIGNSTAIQELFKRISEQFTAMFRKAFLHWYTGEGMDEMEFTEAESNMNDLVS  
 EYQQYQDATADEQGEFEEEEGEDEA

10

【 0 1 6 7】

T U B G 1 ( U n i P r o t K B P 2 3 2 5 8、配列番号 3 7 )

【化 2 4】

MPREIITLQLGQCGNQIGFEFWKQLCAEHGISPEGIVEEFATEGTDKRDVFFYQADDEHY  
 IPRAVLLDLEPRVIHSILNSPYAKLYNPENIYLSEHGGGAGNNWASGFSQGEKIHEDIFD  
 IIDREADGSDSLEGFVLCHSIAGGTGSGGLGSYLLERLNDRYPKKLVQTYSVFPNQDEMSD  
 VVVQPYNSLLTLKRLTQNADCVVVDNTALNRIATDRLHIQNPSFSQINQLVSTIMSAST  
 TTLRYPGYMNNDLIGLIASLIPTPRLHFLMTGYTPLTTDQSVASVRKTTVLDVMRLLQP  
 KNVMVSTGRDRQTNHCYIAILNIIQGEVDPTQVHKSQRIRERKLANFIPWGPASIQVAL  
 SRKSPYLP SAHRVSGLMANHTS ISSLFERTCRQYDKLRKREAFLEQFRKEDMFKDNFDE  
 MDTSREIVQQLIDEYHAATRPDYISWGTQEQ

20

【 0 1 6 8】

N O T C H 1 ( U n i P r o t K B P 4 6 5 3 1、配列番号 3 8 )

【化 2 5】

MPPLLAPLLCLALLPALAARGPRCSQPGETCLNGGKCEAANGTEACVCGGAFVGPQCQDP  
 NPCLSTPCKNAGTCHVVDRRGVADYACSCALGFSGPLCLTPLDNACLTNPCRNGGTCDLL  
 TLTEYKCRCPGWSGKSCQQADPCASNPCANGGQCLPFEASYICHCPPSFHGPTCRQDVN  
 ECGQKPGLCRHGGTCHNEVGSYRCVCRATHTGPN CERPYVPCSPSPCQNGGTCTCRPTGDVT  
 HECACLPGFTGQNC EENIDDCPGNNCKNGGACVDGVNTYNCRCPP EWTGQYCTEDVDECQ  
 LMPNACQNGGTCHNTHGGYNCVCVNGWTGEDCSENIDDCASAACFHGATCHDRVASFYCE  
 CPHGRTGLLCHLNDACISNPCNEGSNCDTNPVNGKAICTCPSGYTG PACSQDVDEC SLGA  
 NPCEHAGKCINTLGSFECQCLQGYTGPRCEIDVNECVSNPCQNDATCLDQIGEFQCICMP

30

40

【化 2 6】

GYEGVHCEVNTDECASSPCLHNGRCLDKINEFQCECPTGFTGHLCQYDVDECASTPCKNG  
 AKCLDGPNTYTCVCTEGYTGTHCEVDIDECDDPDPCHYGSKDGVATFTCLCRPGYTGHHC  
 ETNINECSSQPCRHHGTCQDRDNAYLCFCLKGTTPNCEINLDDCASSPCDSGTCLDKID  
 GYECACEPGYTGSMCNINIDECAGNPCHNGGTCEGDINGFTCRCPEGYHDPTCLSEVNEC  
 NSNPCVHGACRDSLNGYKCDPFGWSGTNCDINNNECESNPCVNGGTCKDMTSGYVCTCR  
 EGFSGPNCQTNINECASNPCLNQGTCIDDVAGYKCNCLLPYTGATCEVVLAPCAPSPCRN  
 GGECRQSEDIYESFSCVCPTGWQGQTCEVDINECVLSPCRHGASCQNTHHGGYRCHCQAGYS  
 GRNCETDIDDCRPNPCHNGGSCTDGINAFCDCLPGFRGTFCEEDINECASDPCRNGANC  
 TDCVDSYTCTCPAGFSGIHCENNTPDCTESSCFNGGTCDVGINSF'TCLCPPGFTGSYCQH  
 DVNECDSQPCLHGGTCQDGGCSYRCTCPQGYTGPNQNLVHWCDSPPCKNGGKCWQTHTQ  
 YRCECPSGWTGLYCDVPSVSCEVAAQRQGVVVARLQHGGLCVDAGNTHHCRCQAGYTGS  
 YCEDLVDECSPPCQNGATCTDYLGYSCKKCVAGYHGVNCSEEDDECLSHPCQNGGTCLD  
 LPNTYKCSCPRGTTQGVHCEINVDDCNPPVDPVSRSPKCFNNGTCDVQVGGYSCTCPPGFV  
 GERCEGDVNECLSNPCDARGTQNCVQRVNDHFCECRAGHTGRRCESVINGCKGKPKCKNGG  
 TCAVASNTARGFICKCPAGFEGATCENDARTCGSLRCLNNGGTCISGPRSPTCLCLGPFTG  
 PECQFPASSPCLGGNPNYNQGTCEPTSESPFYRCLCPAKFNGLLCHILDYSFGGGAGRDI  
 PPPLIEEACELPECQEDAGNKVCSLQCNHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYF  
 SDGHCDSDQNSAGCLFDGFDCQRAEGQCNPLYDQYCKDHFSGDHCDQGCNSAECEWDGLD  
 CAHVPERLAAGTLVVVVLMPPEQLRNSSFHFLRELSRVLHTNVVFKRDAHQQMIFPYY  
 GREEELRKHPKRAAEGWAAPDALLGQVKASLLPGGSEGGRRRRELDPMDVVRGSIYYLEI  
 DNRQCVQASSQCFQSATDVAAFLGALASLGLNIPYKIEAVQSETVEPPPPAQLHFMYVA  
 AAAFVLLFFVGCGLLSRKRQRQHGQLWFPEGFVSEASKKKRREPLGEDSVGLKPLKNA  
 SDGALMDDNQNEWGDEDLETKKFRFEEPVVLPDLDDQTDHRQWTQQHLDAADLRMSAMAP  
 TPPQGEVDADCMDVNVRGPDGFTPLMIASCSSGGLETGNSEEEEDAPAVISDFIYQGASL  
 HNQTDRTGETALHLAARYSRSDAAKRLLEASADANIQDNMGRTPLHAAVSADAQGVFQIL  
 IRNRATDL DARMHDGT'TPLILAAARLAVEGMLLEDLINSHADVNAVDDLKGSALHWAHAVNN  
 VDAAVVLLKNGANKDMQNNREETPLFLAAREGSYETAKVLLDHFANRDITDHMDRLPRDI  
 AQERMHHDIVRLLDEYNLVRSPQLHGAPLGGTPTLSPPLCSPNGYLGSLKPGVQKVKVRK  
 PSSKGLACGSKEAKDLKARRKKSQDGKGCLLDSSGMLSPVDSLES PHGYLSDVASPPLLP  
 SPFQQSPSPVPLNHLPGMPDTHLGIGHLNVAAKPEMAALGGGRLAFETGPPRLSHLPVAS  
 GTSTVLGSSSGALNFTVGGSTSLNGQCEWLSRLQSGMVPNQYNPLRGSVAPGPLSTQAP  
 SLQHGMVGPLHSSLAASALSQMSYQGLPSTRLATQPHLVQTQQVQPQNLQMQQNLQPA  
 NIQQQQSLQPPPPPPQPHLGVSSAASGHLGRSFLSGEPSQADVQPLGPSSSLAVHTILPQE  
 SPALPTSLPSSLVPPVTAQFLTPPSQHSYSSPVDNTPSHQLQVPEHPFLTPSPESPQW  
 SSSSPHSNVSDWSEGVSSPPTSMQSQIARIPFAFK

10

20

30

40

【 0 1 6 9】

HEBP1(UniProtKB Q9NRV9、配列番号39)

## 【化27】

MLGMIKNSLFGSVETWPWQVLSKGDKEEVAYEERACEGGKFATVEVTDKPVDEALREAMP  
 KVAKYAGGTNDKGIGMGMTVPISFAVFPNEDGSLQKKLKVWFRIPNQFQSDPPAPSDKSV  
 KIEEREGITVYSMQFGGYAKEADYVAQATRLRAALEGTATYRGDIYFCTGYDPPMKPYGR  
 RNEIWLLKT

## 【0170】

PHB (UniProtKB P35232、配列番号40)

## 【化28】

10

MAAKVFESIGKFGALAVAGGVNSALYNVDAGHRAVIFDRFRGVQDIVVGEGTHFLIPW  
 VQKPIIFDCRSRPRNVPVITGSKDLQNVNITLRILFRPVASQLPRIFTSIGEDYDERVLP  
 SITTEILKSVVARFDAGELITQRELVSRQVSDDLTERAATFGLILDDVSLTHLTFGKEFT  
 EAVEAKQVAQQEAERARFVVEKAEQQKAAIISAEGDSKAAELIANSLATAGDGLIELRK  
 LEAAEDIAYQLSRSRNITYLPAGQSVLLQLPQ

## 【0171】

PSME3 (UniProtKB P61289、配列番号41)

20

## 【化29】

MASLLKVDQEVKLVDSFRERITSEADLVANFFPKLLELDSFLKEPILNIHDLTQIHS  
 DMNLPVDPILLTNSHDGLDGPTYKKRRLDECEEAFQGTKVFVMPNGMLKSNQQQLVDIIE  
 KVKPEIRLLIEKCNTVKMWVQLLIPRIEDGNNFGVSIQEETVAELRTVESEAASYLDQIS  
 RYYITRAKLVSKIAPHVEDYRRTVTEIDEKEYISLRLIISELRNQYVTLHDMILKNIE  
 KIKRPRSSNAETLY

## 【0172】

RNU6-15 (NCBI RefSeq NR\_028372.1、配列番号42)

30

## 【化30】

GTGCTCACTT CGGCAGCACA TATACTAAAA TTGGAACGAT ACAGAGAAGA TTAGCATGGC  
 CCCTGCGCAA GGATGACACG CAAATTCGTG AAGCATTCCA TATTTTT

## 【0173】

RPL13 (UniProt P26373、配列番号43)

## 【化31】

40

MAPSRNGMVLKPHFHKDWQRRVATWFNQPARKIRRRKARQAKARRIAPRPASGPPIRPIVR  
 CPTVRYHTKVRAGRGSLEELRVAGIHKKVARTIGISVDPRRRNKSTESLQANVQRLKEY  
 RSKLILFPRKPSAPKKGDSAEELKLATQLTGPVMPVRNVYKKEKARVITEEEKNFKAFA  
 SLRMARANARLFGIRAKRAKEAAEQDVEKKK

## 【0174】

BASP1 (UniProtKB P80723、配列番号44)

【化 3 2】

MGGKLSKKKKGYNVNDEKAKEKDKKAEGAATEEEGTPKESEPQAAAEPAEAKEGKEKPDQ  
DAEGKAEKEGEKDAAAAKEEAPKAEPEKTEGAAEAKAEPKAPQEQAAPGPAAGGEAP  
KAAEAAAAPAESAAPAAGEEPSKEEGEPKKT EAPAAPAAQETKSDGAPASDSKPGSSEAA  
PSSKETPAATEAPSSTPKAQGPAASAE EPKPVEAPAANS DQTVTVKE

【0 1 7 5】

C X C R 5 ( U n i P r o t K B P 3 2 3 0 2 、 配 列 番 号 4 5 )

【化 3 3】

MNYPLTLEMDLENLEDLFWELDRLDNYNDTSLVENHLC PATEGPLMASFKAVFVPAVYSL

10

【化 3 4】

IFLLGVIGNVLVLVILERHRQTRSSSTETFLFHLAVADLLL VFILPFAVAEGSVGWVLGTF  
LCKTVIALHKVNFYCSSLLLACIAVDRYLAI VHAVHAYRHRRLLSIHITCGTIWLVGFL  
ALPEILFAKVSQGHNNLSLPRCTFSQENQAETHAWFTSRFLYHVAGFLLPMLVMGWCYVG  
VVHRLRQAQRRPQRQKAVRVAILVTSI FFLCWSPYHIVI FLDTLARLKAVDNTCKLNGSL  
PVAITMCEFLGLAHCCLNPMLYTFAGVKFRSDLSRLLTKLGCTGPASLCQLFPSWRRSSL  
SESENATSLTTF

20

【0 1 7 6】

B I K ( U n i P r o t K B Q 1 3 3 2 3 、 配 列 番 号 4 6 )

【化 3 5】

MSEVRPLSRDILMETLLYEQLLEPPTMEVLGMDSEEDLDPMEDFDSLECMEGSDALALR  
LACIGDEM DVSLRAPRLAQLSEVAMHSLGLAFIYDQTEDIRDVLR SFMDGFTTLKENIMR  
FWRSPNPGSWVSCEQVLLALLLLLALLLPLL SGGLHLLK

【0 1 7 7】

L Y 8 6 ( U n i P r o t K B O 9 5 7 1 1 、 配 列 番 号 4 7 )

【化 3 6】

MKGFTATLFLWTLIFPSCSGGGGKAWPTHVVCSDSGLEVLYQSCDPLQDFGFSVEKCSK  
QLKSNINIRFGIILREDIKELFLDLALMSQGSSVLNFSYPICEAALPKFSFCGRRKGEQI  
YYAGPVNNPEFTIPQGEYQVLELYTEKRSTVACANATIMCS

30

【0 1 7 8】

T L R 1 0 ( U n i P r o t K B Q 9 B X R 5 、 配 列 番 号 4 8 )

## 【化 3 7】

MRLIRNIYIFCSIVMTAEGDAPELPEEREELMTNCSNMSLRKVPADLTPATTTLDLSYNLL  
 FQLQSSDFHVSVKLRVLILCHNRIQQLDLKTFEFNKELRYLDLSNNRLKSVTWYLLAGLR  
 YLDLSFNDFDTPICEEAGNMSHLEILGLSGAKIQKSDFQKIAHLHLNTVFLGFRTLPHY  
 EEGSLPILNTTKLHIVLPMDTNFWVLLRDGIKTSKILEMTNIDGKSQFVSYEMQRNLSLE  
 NAKTSVLLLKNKVDLLWDDLFLILQFVWHTSVEHFQIRNVTFGGKAYLDHNSFDYSNTVMR  
 TIKLEHVHFRVFIQQDKIYLLLTKMDIENLTI SNAQMPHMLFPNYPTKFQYLN FANNIL  
 TDELFKRTIQLPHLKTLILNGNKLETLSLVSCFANNTPLEHLDLSQNLQHKNDENC SWP  
 ETVVNMNLSYNKLSDSVFRCLPKSIQILD LNNNQIQTVPKETIHLMALRELNIAFNFLTD  
 LPGCSHFSRLSVLNIEMNFILSPSLDFVQSCQEVKTLNAGRNPFRCTCELKNFIQLETYS  
 EVMVGWSDSYTCEYPLNLRGTRLKDVHLHELSCNTALLIVTIVVIMLVGLAVAFCC LH  
 FDLPWYLRMLGQCTQTWHRVRKT'TQEQLKRNVRFAFISYSEHDSLWVKNELIPNLEKED  
 GSILICLYESYFDPGKSI SENIVSFIEKSYKSI FVLSPNFVQNEWCHYEFYFAHNNLFHE  
 NSDHIILILLEPIPFYCIPTRYHKLKALLEKKAYLEWPKDRRCGLFWANLRAAINVNL  
 ATREMYELQTFTELNEESRGSTISLMRTDCL

10

20

## 【0 1 7 9】

LCK (UniProtKB P06239、配列番号49)

## 【化 3 8】

MGCGCSSHPEDDWMENIDVCENCHYPIVPLDGKGTLLIRNGSEVRDPLVTYEGSNPPASP  
 LQDNLVIALHSYEPSHDGLGFEEKGEQLRILEQSGEWWKAQSLTTGQEGFIPFNFVAKAN  
 SLEPEPWFFKNLSRKDAERQLLAPGNTHGSFLIRESESTAGSFSLSVRDFDQNGEVVKH

## 【化 3 9】

YKIRNLDNGGFYISPRITFPGLHELVRHYTNASDGLCTRLSRPCQTQKPQKPWWEDEWEV  
 PRETLKLVERLGAGQFGEVWVGYYNGHTKVAVKSLKQGSMSPD AFLAEANLMKQLQHQR L  
 VRLYAVVTQEPIYIITEYMENGLVDFLKTTPSGIKLTINKLLDMAAQIAEGMAFIEERNY  
 IHRDLRAANILVSDTLSCKIADFGLARLIEDNEYTAREGAKFPKWTAPEAINYGTFTIK  
 SDVWSFGILLTEIVTHGRIPYPGMTNPEVIQNLERGYRMVRPDNCPEELYQLMRLCWKER  
 PEDRPTFDYLRVLEDFFTATEGQYQPQP

30

## 【0 1 8 0】

CD22 (UniProtKB P20273、配列番号50)

40

【化 4 0】

MHLLGPWLLLLLVLEYLAFSDSSKWVFEHPETLYAWEGACVWIPCTYRALDGDLESFILFH  
 NPEYNKNTSKFDGTRLYESTKDGKVPSEQKRVOFLGDKNKNCTLSIHPVHLNDSGQLGLR  
 MESKTEKWMERIHLNVSERPFPPIQLPPEIQESQEVTLTCLLNFSCYGYPIQLQWLLEG  
 VPMRQAAVTSTSLTIKSVFTRSELKFSPQWSHHGKIVTCQLQDADGKFLSNDTVQLNVKH  
 TPKLEIKVTPSDAIVREGDSVTMTCEVSSSNPEYTTVSWLKDGTSLKKQNTFTLNLREVT  
 KDQSGKYCCQVSNDVGPGRSEEVFLQVQYAPEPSTVQILHSPAVEGSQVEFLCMSLANPL  
 PTNYTWYHNGKEMQGRTEEKVHIPKILPWHAGTYSCVAENILGTGQRGPGAELDVQYPPK  
 KVTTVIQNPMPIREGDTVTLSCNYNSSNPSVTRYEWKPHGAWEEP SLGVLKIQNVGWDNT  
 TIACAACNSWCSWASPVALNVQYAPRDVVRKIKPLSEIHSNGNSVSLQCDFSSSHPKVQ  
 FFWEKNGRLLGKESQLNFDSISPEDAGSYSCWVNNSIGQTASKAWTLEVLYAPRRLRVSM  
 SPGDQVMEGKSATLTCESDANPPVSHYTWFDWNNQSLPYHSQKLRLEPVKVQHSGAYWCQ  
 GTNSVGKGRSPLSTLTVYYS PETIGRRVAVGLGSCLAAILILAICGLKLRRWKRTQSQQG  
 LQENSSGQSFFVRNKKVRRAPLSEGPLHSLGCYNPMMEDGISYTTLRFPENI PRTGDAES  
 SEMQRPPDCDDTVTY SALHKRQVGDYENVIPDFPEDEGIHYSELIQFGVGERPQAQENV  
 DYVILKH

10

20

【 0 1 8 1】

P T P N 2 2 ( U n i P r o t K B Q 9 Y 2 R 2 、 配 列 番 号 5 1 )

【化 4 1】

MDQREILQKFLDEAQSKKITKEEFANEFLKLRQSTKYKADKTYPTTVAEKPKNIKNRY  
 KDILPYDYSRVELSLITSDDEDSSYINANFIKGVYGP KAY IATQGPLSTLLDFWRMIWEY  
 SVLIIVMACMEYEMGKKKCERYWAEPEGEMQLEFGPF SVSCEAEKRKSDYIIRTLKVKFNS  
 ETRTIYQFHYKNWPDHDPSSIDPILELIWDVRCYQEDDSVPICIHCSAGCGRTGVICAI  
 DYTWMLLDGIIIPENFSVFLIREMRTQRPSLVQTQEYELVYNAVLELFRQMDVIRDK  
 HSGTESQAKHC IPEKNHTLQADSYPNLPKSTTKAAKMMNQRTKMEIKESSS FDFRTSE  
 ISAKEELVLHPAKSSTSFDFLELNY SFDKNADTTMKWQTKAFPIVGEPLQKHQSLDLGSL  
 LFEGCSNSKPVNAAGRYFNSKVPITRTKSTPFELIQQRETKEVDSKENFSYLESQPHDSC  
 FVEMQAQKVMHVSSAELNYS LPYDSKHQIRNASNVKHHDSALGVYSYIPLVENPYFSSW  
 PPSGTSSKMSLDLPEKQDGTVPSSLLPTSSTSLFSYNSHDSLSLNSPTNISSLLNQES  
 AVLATAPRIDDEIPPPLPVRTPE SFIVVEEAGEFSPNVPKSLSSAVKVKIGTSLEWGGTS  
 EPKKFDDSVILRPSKSVKLRSPKSELHQDRSSPPPPLPERTLESFFLADEDCMQAQS IET

30

40

【化 4 2】

YSTSYPTMENSTSSKQTLKTPGKSFTRSKSLKILRNMKKSICNSCPPNKPAESVQSNNNS  
 SSFLNFGFANRFSKPKGPRNPPPTWNI

【 0 1 8 2】

B C L 6 ( U n i P r o t K B P 4 1 1 8 2 、 配 列 番 号 5 2 )

【化43】

MASPADSCIQFTRHASDVLLNLRNLRSDILTDVVIVVSREQFRAHKTVLMACSGLFYSI  
 FTDQLKCNLSVINLDPEINPEGFCILLDFMYTSRLNLREGNIMAVMATAMYLQMEHVVD  
 CRKFKASEAEMVSAIKPPREEFLNSRMLMPQDIMAYRGREVENNLPLRSAPGCESRAF  
 APSLYSGLSTPPASYSMYSHLPVSSLLFSDEEFRDVRMPVANPFPKERALPCDSARPVPG  
 EYSRPTLEVSPNVCHSNIYSPKETIPEEARSMDHYSVAEGLKPAAPSARNAPYFPCDKAS  
 KEEERPSSSEDEIALHFEPNAPLNRKGLVSPQSPQKSDCQPNSPTESCSSKNACILQASG  
 SPPAKSPTDPKACNWKYKFIVLNLSLNQNAKPEGPEQAELGRLSPRAYTAPPACQPPMEP  
 ENLDLQSPTKLSASGEDSTIPQASRLNNIVNRSMTGSPRSSSESHSPLYMHPPKCTSCGS  
 QSPQHAEMCLHTAGPTFPEEMGETQSEYSDSSCENGAFFCNECDCRFSEEASLKRHTLQT  
 HSDKPYKCDRCQASFRYKGNLASHKTVHTGKPYRCNICGAQFNRPANLKHTRIHSGEK  
 PYKCETCGARFVQVAHLRAHVLIHTGKPYPCICGTRFRHLQTLKSHLRIHTGKPYHC  
 EKCNLHFRHKSQRLRLHLRQKHGAI TNTKVQYRVSATDLPELPAKAC

10

【0183】

PIK3IP1 (UniProtKB Q96FE7、配列番号53)

【化44】

MLLAWVQAFVLSNMLLAEAYGSGGCFWDNGHLYREDQTSAPGLRCLNWLDAQSGLASAP  
 VSGAGNHSYCRNPDEDPRGPWCYVSGEAGVPEKRPCEDLRCPETTSQALPAFTTEIQEAS  
 EGPGADEVQVFAPANALPARSEAAAVQPVIGISQVRMNSKEKKDLGTLGYVLGITMMVI  
 IIAIGAGIILGYSYKRGKDLKEQHDQKVCEREMQRITLPLSAFTNPTCEIVDEKTVVVHT  
 SQTVPDPOEGTTPLMGQAGTPGA

20

【0184】

CDKN2A (UniProtKB P42771、配列番号54)

【化45】

MEPAAGSSMEPSADWLATAAARGRVEEVRALLEAGALPNAPNSYGRRPIQVMMMSARVA  
 ELLLLHGAEPNCADPATLTRPVHDAAREGFLDTLVVLHRAGARLDVRDAWGRLPVDLAE  
 LGHRDVARYLRAAAGGTRGSNHARIDAAEGPSDIPD

30

【0185】

AFF3 (UniProtKB P51826、配列番号55)

【化46】

MDSFDLALLQEWDLSELCVYEPDRNALRRKERERRNQETQQDDGTFNSSYSLFSEPYKTN  
 KGDELSNRIQNTLGNDEMKNDFLTDNRSNQSHLVGVPKPGVPQTPVKNKIDEHFVADSRAQN  
 QPSSICSTTTSTPAAVPVQQSKRGTMGWQKAGHPPSDGQQRATQQGSLRLLGDGVRQO  
 PRAKQVCNVEVGLQTQERPPAMAANKHSSSGHCVQNFPPSLASKPSLVQQKPTAYVRPMDG  
 QDQAPDESPKLKSSSETSVHCTSYRGVPASKPEPARAKAKLSKFSIPKQGEESRSGETNS  
 CVEEIIIREMTWLPPLSAIQAPGKVEPTKFFPNKDSQLVSSGHNNPKKGDAEPESPDST  
 SNTSMLEDDLKLSDEEENEQQAAQRTALRALSDSAVVQQPNCRTSVPSSKGS SSSSSSSG

40

【化 4 7】

SSSSSDSESSSSGSDSETESSSESESESGSKPPHFSSPEAEPASSNKWQLDKWLNKVNPHKP  
 PILIQNESHGSESNQYYNPFVKEDVQDCGKVPDVCQPSLREKEIKSTCKEEQRPRTANKAP  
 GSKGVKQKSPPAAVAVAVSAAAPPPAVPCAPAENAPAPARRSAGKKPTRRTERTSAGDGA  
 NCHRPEEPAAADALGTSVVVPPEPTKTRPCGNNRASHRKELRSSVTCEKRRTRGLSRIVP  
 KSKEFIETESSSSSSSSSDSDLESEQEEYPLSKAQTVAASASSGNDQRLKEAAANGGSGPR  
 APVGSINARTTSDIAKELEEQFYTLVPFGRNELLSPLKDSDEIRSLWVKIDLTLLSRIPE  
 HLPQEPGVLSAPATKDESAPPSTSDTPAEKALPKSKRKRKCDNEDDYREIKKSQGEKD  
 SSSRLATSTSNLTSANHCNMNINSVAIPINKNEKMLRSPISPLSDASKHKYTSEDLTSSS  
 RPNGNSLFTSASSSKPKKADSQLQPHGGDLTKAAHNNSENIPLHKSRPQTKPWSPGSNGH  
 RDCKRQKLVFDDMPRSADYFMQEAKRMKHKADAMVEKFGKALNYAEAALSFIECGNAMEQ  
 GPMESKSPYTMSETVELIRYAMRLKTHSGPNATPEDKQLAALCYRCLALLYWRMFRLKR  
 DHAVKYSKALIDYFKNSSKAAQAPSPWGASGKSTGTPSPMSPNPSPASSVGSQGSLSNAS  
 ALSPSTIVSIPQRIHQMAANHVSITNSILHSYDYWEMADNLAKENREFFNLDLLMGPVT  
 LHSSMEHLVQYSQQGLHWLRNSAHL

10

20

【 0 1 8 6】

P I M 1 ( U n i P r o t K B P 1 1 3 0 9、配列番号 5 6 )

【化 4 8】

MPHEPHEPLTPPFSALPDPAGAPSRRQSRQRPQLSSDSPAFRASRSHSRNATRSHSHSH  
 SPRHSLRHSPGSGSCGSSSGHRPCADILEVGMLLSKINSLAHLRAAPCNDLHATKLAGK  
 EKEPLESQYQVGPLLGGSGFGSVYSGIRVSDNLPVAIKHVEKDRI SDWGELPNGTRVPME  
 VVLLKVVSSGFGSVIRLLDWFERPDSFVLILERPEPVQDLDFDITERGALQEELARSFFW  
 QVLEAVRHCHNCGVLHRDIKDENILIDLNRGELKLIDFGSGALLKDTVYTDGTRVYSP  
 PEWIRYHRYHGRSAAVWSL GILLYDMVCGDIPFEHDEEIIIRGQVFFRQVRSSECQHLIRW  
 CLALRPSDRPTFEEIQNHPPMQDVLLPQETAIEIHLHSLSPGPSK

30

【 0 1 8 7】

M G M T ( U n i P r o t K B P 1 6 4 5 5、配列番号 5 7 )

【化 4 9】

MDKDCMKRTTLDSPGKLELSGCEQGLHEIKLLGKGTSAADAVEVPAPAAVLGGPEPLM  
 OCTAWLNAYFHQPEAIEEFVVPALHHPVFQQESFTRQVLWKLKVVVKFGEVISYQQLAAL  
 AGNPKAARAVGGAMRGNPVPILIPCHRVCSSGAVGNYSGLAVKEWLLAHEGHRLGKPG  
 LGGSSGLAGAWLKGAGATSGSPAGRN

40

【 0 1 8 8】

P D E 4 B ( U n i P r o t K B Q 0 7 3 4 3、配列番号 5 8 )

## 【化 5 0】

MKKSRSVMTVMADDNVKDYFECSLSKSYSSSSNTLGIDLWRGRRCCSGNLQLPPLSQRQS  
 ERARTPEGDGISRPTTLPLTTLPSTAIITTVSQECFDVENGPSPGRSPLDPQASSAGLVL  
 HATFPGHSQRRESFLYRSDSDYDLSPKAMSRNSSLPSEQHGDDLIIVTFPAQVLAASLRSVR  
 NNFTILTNLHGTSNKRSPAASQPPVSRVNPQEESYQKLAMETLEELDWCLDQLETIQTYR  
 SVSEMASNKFKRMLNRELTHLSEMSRSGNQVSEYISNTFLDKQNDVEIPSPTQKDREKKK  
 KQQLMTQISGVKKLMHSSSLNNTSISRFGVNTENEDHLAKELEDLNKWGLNIFNVAGYSH

10

## 【化 5 1】

NRPLTCIMYAIFQERDLLKTRISSDTFITYMMTLEDHYHSDVAYHNSLHAADVAQSTHV  
 LLSTPALDAVFTDLEILAAIFAAAIHDVDHPGVSNOFLINTNSELALMYNDESVLENHHL  
 AVGFKLLQEEHCDFMNLTKKQRQTLRKMVIDMVLATDMSKHMSLLADLKTMOVETKKVTS  
 SGVLLLDNYTDRIQVLRNMVHCADLSNPTKSLELYRQWTDRIIMEEFFQQGDKERERGMET  
 SPMCDKHTASVEKSQVGFIDYIVHPLWETWADLVQPDADILDITLEDNRNHWYQSMIPQSP  
 SPPLDEQNRDCQGLMEKFQFELTLDEEDSEGPEKEGEGHSYFSSTKTLCTVIDPENRDSL  
 ETDIDIATEDKSPVDT

20

## 【0 1 8 9】

NFKBIE (UniProtKB O00221、配列番号59)

## 【化 5 2】

MNQRRESRPGNHRLQAYAEPGKGDSSGAGPLSGSARRGRGGGAI RVRRPCWSGGAGRG  
 GGPAWAVRLPTVTAGWTPALRTLSSLRAGPSEPHSPGRRP PRAGRPLCQADPQPGKAAR  
 RSLEPDPAQTGPRPARAAGMSEARKGPDEAEESQYDSGIESLRSLRSLPESTAPASGPS  
 DGSPQPCTHPPGPVKEPQEKEDADGERADSTYGSSSLTYTSLLLGGPEAEDPAPRLPLPH  
 VGALSPQOLEALTYISEDGDTLVHLAVIHEAPAVLLCCLALLPQEVLDIQNNLYQTALHL  
 AVHLDQPGAVRALVLKGASRALQDRHGDTALHVACQRQHLACARCLLEGRPEPGRGTSHS  
 LDLQLQNWQGLACLHIATLQKNQPLMELLLRNGADIDVQEGTSGKTALHLAVETQERGLV  
 QFLLQAGAQVDARMLNGCTPLHLAAGRGLMGISSTLCKAGADSLLRNVEDETPQDLTEES  
 LVLLPFDDLKISGKLLLCTD

30

## 【0 1 9 0】

SYK (UniProtKB P43405、配列番号60)

40

【化53】

MASSGMADSANHLPPFFGNITREEAEDYLVQGGMSDGLYLLRQSRNYLGGFALSVAHGRK  
 AHHYTIERELNGTYAIAGGRTHASPADLCHYHSQESDGLVCLLKKPFNRPQGVQPKTGPF  
 EDLKENLIREYVKQTWNLQGOALEQAIISQKPQLEKLIATTAHEKMPWFHGKISREESEQ  
 IVLIGSKTNGKFLIRARDNNGSYALCLLHEGKVLHYRIDKDKTGKLSIPEGKKFDTLWQL  
 VEHYSYKADGLLRVLTVPCKIGTQGNVNFGRPQLPGSHPATWSAGGIISRIKSYSFPK  
 PGHRKSSPAQGNRQESTVSNFNPYEPPELAPWAADKGPQREALPMDTEVYESPYADPEEIRP  
 KEVYLDRKLLTLEDKELGSGNFGTVKKGYYQMKKVVKTVAVKILKNEANDPALKDELLEAE  
 ANVMQQLDNPYIVRMIGICEAESWMLVMEMAELGPLNKYLQQNRHVKDKNIIELVHQVSM  
 GMKYLEESNMFVHRDLAARNVLLVTQHYAKISDFGLSKALRADENYYKAQTHGKWPVKWYA  
 PECINYKFSKSDVWSFGVLMWEAFSYGQKPYRGMKGSEVTAMLEKGERMGCPCPCPRE  
 MYDLMNLCWTYDVENRPGFAAVELRLRNYYYDVVN

10

【0191】

FOXO1 (UniProtKB Q9R1E0、配列番号61)

【化54】

MAEAPQVVETDPELPRQRSCWPLPRPEFNQSNSTTSSPAPSGGAAANPDAAASLAS  
 ASAVSTDFMSNLSLLEESDFARAPGCVAVAAAAAASRGLCGDFQGPEAGCVHPAPPQPP  
 PTGPLSQPPPVPSSAAAAAGPLAGQPRKTSRRNAWGNLSYADLITKAISSAEKRLTL  
 SQIYEWVKSVPYFKDKGDSNSSAGWKNSIRHNLSLHSEKIRVQNEGTGKSSWMLNPEG

20

【化55】

GKSGKSPRRRAASMDNNSKFAKSRGRAAKKASLQSGQEGPGDSPGSQFSKWPASPGSHS  
 NDDFDNWSTFRPRTSSNASTISGRLSPIMTEQDDLGDGDVHSLVYPPSAAKMASTLPSLS  
 EISNPENMENLLDNLNLLSSPTSLTVSTQSSPGSMMQOTPCYSFAPPNTSLNSPSPNYSK  
 YTYGQSSMSPLPQMFMQTLQDSKSSYGGLNQYNCAPGLLKELLTSDSPPHNDIMSPVDFG  
 VAQPNSRVLGQNVMMGPNSVMPAYGSQASHNKMMNPSSTHPGHAQQTASVNGRTLPHVV  
 NTPHPTSAMNRLTPVKTPLOVPLSHPMQMSALGSYSSVSSCNGYGRMGVLHQEKLPDLD  
 GMFIERLDCDMESIIRNDLMDGDTLDFNFDNVLPNQSFPHSVKTTTHSWVSG

30

【0192】

CD79A (UniProtKB P11912、配列番号62)

【化56】

MPGGPGVLQALPATIFLLFLLSAVYLGPGCQALWMHKVPASLMVSLGEDAHFQCPHNSSN  
 NANVTWWRVLHGNYTWPPEFLGPGEDPNGTLIIQNVNKHGGIYVCRVQEGNESYQQSCG  
 TYLRVRQPPRPFLDMGEGTKNRIITAEGIILLFCAVVPGTLLFRKRQNEKLGLDAGD  
 EYEDENLYEGLNLDCCSMYEDISRGLQGTQDVGSLNIGDVQLEKP

40

【0193】

CHI3L2 (UniProtKB Q15782、配列番号63)

【化57】

MGATTMDQKSLWAGVVLLLLLQGG SAYKLVCYFTNWSQDRQEPGKFTPENIDPFLC SHLI  
 YSFASIENNKVVIKDKSEVM LYQTINSLKTKNPKLKILLSIGGYLFGSKGFHPMVDSS TS  
 RLEFINSIILFLRNHNFDGLDVS WIYPDQKENTHFTVLIHELAEAFQKDFTKSTKERLLL  
 TAGVSAGRQ MIDNSYQVEKLA KDLDFINLLSFD F HG SWEKPLITGHNSPLSKGWQDRGPS  
 SYYNVEYAVGYWIHKGMPSEKVV MGIPTYGHSFTLASAETT VGAPASGPGAAGPITES SG  
 FLAYYEICQFLKGAKITRLQDQ QVPYAVKGNQWVG YDDVKSMETKVQFLKNLNLGGAMIW  
 SIDMDDFTGKSCNQGPYPLVQAVKRSLGSL

10

【0194】

FAM117B (UniProtKB Q6P1L5、配列番号64)

【化58】

MSQVRNRNGSPTPAGSLGGGAVATAGGPGSRLQPMRATVPFQLKQQQQQHQGSPTRSGGG  
 GGGNNNGGCCGGASGPAGGGGGGGPRTASRSTSPTRGGGNAAARTSPTVATQTGASATST  
 RGTSPTRSAAPGARGSPRPPPPPLLGTVSSPSSSPTHLWTGEVSAAPPARVRHRRRS  
 PEQSRSSPEKRSPSAPVCKAGDKTRQPSSSPSSIIRRTSSLDTLAAPYLAGHWPRD SHGQ  
 AAPCMRDKATQTESAWAEEYSEKKK GSHKRSASWGSTDQLKEIAKLRQQLQRSKHSSRHH  
 RDKERQSPFHGNHAAINQCQAPVPKSALIPVIPITKSTGSRFRNSVEGLNQEIEIIKET  
 GEKEEQ LIPQDIPDGH RAPPLVQRSSSTRSIDTQTPGGADRGSNSSRSQSVSPTSFLT  
 ISNEGSEESPCSADDLLVDPRDKENGNNSPLPKYATSPKPNNSYMFKREPPEGCERVKVF  
 EECSPKQLHEIPAFYCPDKNKVNFIPKSGSAFCLVSILKPLLPTPDLTLKSGHSLTVTT  
 GMTTLLQPIAVASLSTNTEQDRVSRGTSTVMPSASLLPPPEPIEEAEG

20

【0195】

LPAR5 (UniProtKB Q9H1C0、配列番号65)

【化59】

MLANSSSTNSSVLPCPDYRPTHRLHLVVYSLVLAAGLPLNALALWVFLRALRVHSVSVY

30

【化60】

MCNLAASDLLFTLSLPVRLSYALHHWPFDPDLLCQTTGAI FQMNMYGSCIFLMLINVDRY  
 AAIVHPLRLRHLRRPRVARLLCLGVWALILVFAVPAARVHRPSRCRYRDLEVRLCFESFS  
 DELWKGRLPLVLLAEALGFLPLAAVVYSSGRVFWTLARPDATQSQRRTVRLLLANL  
 VI FLLCFVPYNSTLAVYGLLRSKLVAASVPARDRVRGVLMMVLLAGANCVDPLVYYFS  
 AEGFRNTLRGLGTPHRARTSATNGTRAALAQSERSAVTTDATRPDAASQGLLRPSDSHSL  
 SSFTQCPQDSAL

40

【0196】

NFATC1 (UniProtKB O95644、配列番号66)

【化 6 1】

MPSTSFPVPSKFPLGPAAAVFGRGETLGPAPRAGGTMKSAEEHYGYASSNVSPALPLPT  
 AHSTLPAPCHNLQSTPGIIPPADHPSGYGAALDGGPAGYFLSSGHTRPDGAPALESPRI  
 EITSCGLYHNNNQFFHDVEVEDVLPSSKRSPSTATLSLPSLEAYRDPSCLSPASSLSSR  
 SCNSEASSYESNYSYPYASPQTSWPQSPCVSPKTTDPEEGFPRGLGACTLLGSPRHSPST  
 SPRASVTEESWLGARSSRPASPCNKRKYSLNQRPPYSPHHSPTSPHGSPRVSVTDDSW  
 LGNTTQYTSSAIVAAINALTTDSSLDLGDGVPVKSRKTTLEQPPSVALKVEPVGEDLGSP  
 PPPADFAPEDYSSSFQHIRKGGFCQYLAVPQHPYQWAKPKLSPTSYSMSPTLPALDWQLP  
 SHSGPYELRIEVQPKSHHRAHYETEGSRGAVKASAGGHPVQLHGYLENEPLMLQLFIGT  
 ADDRLLRPHAFYQVHRITGKTVSTTSHEAILSNTKVLEIPLLPENSMRAVIDCAGILKLR  
 NSDIELRKGETDIGRKNTRVRLVFRVHVPQPSGRTLSQLQVASNPIECSQRSAQELPLVEK  
 QSTDSYPVVGKMKMVLSGHNFLQDSKVI FVEKAPDGHVWEMEAKTDRDLCKPNSLVVEI  
 PPFERNQRITSPVHVSVFYVCNGKRKRSQYQRFITYLPANVPIIKTEPTDDYEPAPT CGPVSQ  
 GLSPLPRPYYSQQLAMPDPSSCLVAGFPFCPQRSTLMPAAGVSPKLHDLSPAAYTKGV  
 ASPGHCHLGLPQPAGEAPAVQDVPRPVATHPGSPGQPPPALLPQQVSAPPSSSCPPGLEH  
 SLCPSSPSPPLPPATQEPTCLQPCSPACPPATGRPQHLPSTVRRDESPTAGPRLLPEVHE  
 DGSPNLAPIPVTVKREPEELDQLYLDDVNEIIRNDLSSTSTHS

10

20

【 0 1 9 7】

R B M 3 8 ( U n i P r o t K B Q 9 H 0 Z 9、配列番号 6 8 )

【化 6 2】

MLLQPAPCAPSAGFPRPLAAPGAMHGSQKDTTFTKIFVGGGLPYHTTDASLRKYFEGFGDI  
 EEAVVITDRQTGKSRGYGFVTMADRAAAERACKDPNPIIDGRKANVNLAYLGAKPRSLQT  
 GFAIGVQQLHPTLIQRTYGLTPHYIYPPAIVQPSVVI PAAPVPSLSSPYIEYTPASPAYA  
 QYPPATYDQYPYAASPATAASFVGYSPAAVPQALSAAAPAGTTFVQYQAPQLQPD RMQ

30

【 0 1 9 8】

S G P P 1 ( U n i P r o t K B Q 9 B X 9 5、配列番号 6 9 )

【化 6 3】

MSLRQRLAQLVGRLQDPQKVARFQRLCGVEAPRRSADRREDEKAEAPLAGDPRLRGRQP  
 GAPGGPQPPGSDRNQCPAKPDGGGAPNGVRNGLAAELGPASPRRAGALRRNSLTGEEGQL  
 ARVSNWPLYCLEFCFGTELGNELFYILFFPFWIWNLDPLVGRRLVVIWVLMYLGQCTKDI  
 IRWPRPASPPVVKLEVFYNSEYSMPSTHAMSGETAIPISMVLLTYGRWQYPLIYGLILIPC  
 WCSLVCLSRIYMGMSILDI IAGFLYTIILILAVFYPFVDLIDNFNQTHKYAPFIIIGLHL

40

【化 6 4】

ALGIFSFTLDTWSTSRGDTAEILGSGAGIACGSHVTYNMGLVLDPSLDTLPLAGPPITVT  
 LFGKAILRILIGMVFLIIRDVMKKITIPLACKIFNI PCDDIRKARQHMEVELPYRYITY  
 GMVGFSITFFVPYIFFFIGIS

【 0 1 9 9】

S L C 6 A 1 6 ( U n i P r o t K B Q 9 G Z N 6、配列番号 7 0 )

## 【化65】

MKTEAQPSTSLANTSWTGTVISDSVPGSQTWEDKGSLSLRSATSWTSEAQVSAARVAEAQ  
 ARTSQPKQISVLEALTASALNQKPTHEKVQMTTEKKESEVLLARPFWSKTEYILAQVGF5  
 MKPSCSLWRFAYLWLN5SGGCSFAAIYIFMLFLVGVPLL5FLEMAAGQSMRQGGMGVWKI5IAP  
 WIGGVGYSSFMVCFILGLYFNVVNSWIIFYMSQSFQFPVPWEKCPLTMNSSGFDPECERT  
 TPSIYFWYQQALKASDRIEDGGSPVYSLVLPFFLCWCLVGA5FMINGLKSTGKVIYVLVLL  
 PCFII5VGGFFIRTL5LLEGAKFGLQQLV5VAKISDVYNMSVW5SLAGGQVLSNTGIGLGSVASL  
 ASYMPQ5SNNCLSDAFLVSVINLLTLLVFTSFNFCVL5GFWATVITHRCCERNAEILLKLIN  
 LGKLP5PDAKPPVNL5LYNPTS5IYNAWLSGLPQHIKSMVLREVTECNIETQFLKASEGPKFA  
 FLSFVEAMSFLPPSVFWSFIFFLMLL5AMGLSSAIGIMQGIITPLQDTFS5FFRKHTKLLIV  
 GVFLLMFVCGLFFTRPSGSYFIRLLSDYWIVFPII5VVVV5FETMAV5SWAYGARRFLADLTI  
 LLGHPISPIFGWLWPHLCPV5VLLIIFVTMMVHLCMKPITYMSWDSSTSKEVLRPYPPWAL  
 LLMITLFAIVILPIPAYFVYCRIHRIPFRPKSGDGPMTASTSLPLSHQLTPSKEVQKEEI  
 LQVDETKYPSTCNVTS

10

## 【0200】

本明細書で提供される方法に従って、特定の個体（例えば患者）が抗CD37イムノ  
 コンジュゲート（例えばIMGN529）を用いた処置に  
 20 応答する可能性がある可能性は、表7に記載される遺伝子の少なくとも1つの発現レベルを検出することおよび遺伝子の発現レベルを参照発現レベルと比較することにより決定することができる。例えば、上述のように、参照発現レベルは、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）に対する応答性について試験されている患者の群/集団における少なくとも1つの遺伝子の発現レベルの中央値である場合がある。一部の場  
 合、参照発現レベルは、同じ患者または無関係の個体からの非がん性試料中の少なくとも1つの遺伝子の発現レベルである。一部の場  
 合、参照発現レベルは、事前の時点で個体からあらかじめ得られた試料中の少なくとも1つの遺伝子の発現レベルである。

20

## 【0201】

対象/患者は、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を用いた処  
 置に  
 30 応答性である可能性が増加していることを知らされ、かつ/または抗がん療法が抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を含むという忠告を提供される場合がある。遺伝子発現レベルは、本明細書で説明する遺伝子の少なくとも1つ、または本明細書で説明する遺伝子の任意の組合せ（例えば平均、加重平均、または中央値）を使用して、本分野で公知の、例えばSokal R. R.およびRhoif, F. J. (1995年)「Biometry: the principles and practice of statistics in biological research」、W.H. Freeman and Co. New York、N.Yに説明されている方法を使用して決定することができる。

30

## 【0202】

一部の場  
 40 合、BASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR10、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN2A、CD79A、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38、SGPP1、およびSLC6A16からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子の増加した発現レベルは、GCB DLBCLを有する患者が抗CD37イムノコンジュゲート療法に  
 応答する可能性があることを示す。

40

## 【0203】

一部の場  
 50 合、AFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NFKBIE、SYK、FOXO1、CD79A、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38、SGPP1、およびSLC6A16からなる群より選択される

50

少なくとも1つの遺伝子の増加した発現レベルは、ABC DLBCLを有する患者が、抗CD37イムノコンジュゲート療法に应答する可能性があることを示す。

【0204】

一部の場合、CD44、VIM、ANXA2、BCL2、ANXA2P1、HSP90B1、NFKBIZ、CDK6、BIRC5、HEBP1、PHB、PSME3、RNU6-15、およびRPL13からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子の増加した発現レベルの不在（例えば減少した発現レベル）は、GCB DLBCLを有する患者が、抗CD37イムノコンジュゲート療法に应答する可能性があることを示す。

【0205】

一部の場合、HSPA1B、HSP90AA1、CADM1、CD86、TUBB2A、TUBG1、NOTCH1、HEBP1、PHB、PSME3、RNU6-15、およびRPL13からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子の増加した発現レベルの不在は、ABC DLBCLを有する患者が、抗CD37イムノコンジュゲート療法に应答する可能性があることを示す。

10

【0206】

一例では、本発明は、がんを有する患者が抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を用いた処置に应答するかどうかを同定する方法であって、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）が患者に投与される前に患者から得られた試料中の、表7に記載される遺伝子の少なくとも1つの発現レベルを評価することを含む方法を提供する。参照レベル（上記参照）に対する遺伝子の少なくとも1つの発現の増加または増加の不在（例えば減少）は、患者が抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を用いた処置に应答するであろうことを示す。患者は、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を用いた処置に应答する増加した可能性を有することを知らされ、かつ/または抗がん療法が抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を含むという忠告を提供される場合がある。

20

【0207】

別の例では、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）に対する患者の感受性または应答性を同定するための、本明細書で提供される方法は、患者から得られたがん試料中の、BASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR10、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN2A、AFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NFKBIE、SYK、FOXO1、CD79A、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38、SGPP1、およびSLC6A16からなる群より選択される1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、または28個の遺伝子の遺伝子発現を評価すること、ならびに抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）に対する患者の感受性または应答性を予測することを含み、ここで、遺伝子の少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、または28個の発現の増加は、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を用いた有効な処置に対する患者の感受性または应答性と相関関係にある。

30

40

【0208】

別の例では、本方法は、がん試料から、CD44、VIM、ANXA2、BCL2、ANXA2P1、HSP90B1、NFKBIZ、CDK6、BIRC5、HSPA1B、HSP90AA1、CADM1、CD86、TUBB2A、TUBG1、NOTCH1、HEBP1、PHB、PSME3、RNU6-15、およびRPL13からなる群より選択される1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または21個の遺伝子の遺伝子発現を評価すること、ならびに抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）に対する患者の感受性または应答性を予測することを含み、ここで、遺伝子の少なくとも1、2、3、4、5、

50

6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または21個の増加した発現レベルの不在(例えば減少した発現レベル)は、抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMG529)を用いた有効な処置に対する患者の感受性または応答性と相関関係にある。

#### 【0209】

本発明はさらに、発現レベルが抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMG529)に対する特定の患者の感受性または応答性を予測する遺伝子(例えばDNA、RNA、またはタンパク質)を同定する方法であって、(a)抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMG529)に対して一連の感受性を示す細胞のパネルにおける候補遺伝子の発現レベル(例えばDNA、RNA、またはタンパク質)を測定すること、および(b)細胞における前記候補遺伝子(例えばDNA、RNA、またはタンパク質)の発現レベル、血清陽性、または存在と、抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMG529)に対する細胞の感受性または応答性との間の相関関係を同定することを含む方法を提供し、ここで、相関関係は、前記バイオマーカーの発現レベル、血清陽性、または存在が、抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMG529)による処置に対する患者の応答性を予測することを示す。本方法の一例では、細胞のパネルは、患者または実験動物モデルから得られた試料から調製した試料のパネルである。追加的な例では、細胞のパネルは、マウス異種移植片中の細胞株のパネルである。

10

#### 【0210】

一部の場合、遺伝子の発現レベルは、DNA、RNA、またはタンパク質の量を評価することにより分析される。一部の場合、遺伝子の発現レベルは、遺伝子の活性(例えばタンパク質)を評価することにより分析される。

20

#### 【0211】

がん試料は、がんを有する疑いがある、または有すると診断され、したがって処置が必要な可能性が高い、患者から採取することができる。参照試料は、任意の障害を有する疑いがない正常な個体から採取することができる。マーカーの発現を評価するために、試料、例えば細胞またはこれらの細胞により生成されるタンパク質もしくは核酸を含有する試料を、本発明の方法に使用することができる。本発明の方法では、遺伝子のレベル(例えばDNA、RNA、またはタンパク質)は、がん試料中のマーカーの量(例えば絶対量または濃度)を評価することにより決定することができる。がん試料は、凍結、新鮮、固定(例えばホルマリン固定)、遠心分離、および/または包埋(例えばパラフィン包埋)などをされている場合がある。がん試料はもちろん、試料中の遺伝子発現レベルを評価する前に、多様な周知の収集後調製および保存技法(例えば核酸および/またはタンパク質の抽出、固定、保存、凍結、限外濾過、濃縮、蒸発、遠心分離など)に供することができる。同様に、生検も、収集後調製および保存技法、例えば固定に供することができる。

30

#### 【0212】

##### A. 遺伝子発現レベルの検出

本明細書で説明する遺伝子の発現レベルは、本分野で公知の任意の方法を使用して検出することができる。例えば、哺乳動物からの組織または細胞性がん試料は、ノーザン、ドットプロット、またはポリメラーゼ連鎖反応(PCR)分析、アレイハイブリダイゼーション、RNAアーゼ保護アッセイを使用して、またはDNAマイクロアレイスナップショットを含む、市販のDNA SNPチップマイクロアレイを使用して、目的の遺伝子からの例えばmRNAまたはDNAについて好都合にアッセイすることができる。例えば、定量PCRアッセイなどのリアルタイムPCR(RT-PCR)アッセイは、本分野で周知である。本発明の説明のための場合、がん試料中の目的の遺伝子のmRNAを検出するための方法は、少なくとも1つのプライマーを使用して逆転写により試料からcDNAを生成させること; そのように生成したcDNAを増幅させること; および増幅したcDNAの存在を検出することを含む。加えて、かかる方法は、がん試料中のmRNAのレベルを(例えば「ハウスキーピング」遺伝子、例えばアクチンファミリーメンバーの比較対照mRNA配列のレベルを同時に調べることにより)決定可能にする、1つまたは複数のステッ

40

50

ブを含む場合がある。任意選択で、増幅された c D N A 配列を決定することができる。

#### 【 0 2 1 3 】

##### 1. 核酸の検出

別の特定の場合では、本明細書で説明する遺伝子の発現は、R T - P C R 技法により行うことができる。P C R のために使用されるプローブは、例えば放射性同位体、蛍光化合物、生物発光化合物、化学発光化合物、金属キレート剤、または酵素などの検出可能なマーカーで標識される場合がある。かかるプローブおよびプライマーを使用して、試料中の、表 7 に示される発現遺伝子の存在を検出することができる。当業者により理解されるように、表 7 に記載される遺伝子の 1 つまたは複数を増幅する、クローニングする、ならびに / またはその存在および / もしくは発現レベルを決定するために、非常に多数の異なるプライマーおよびプローブが、調製され、有効に使用される場合がある。

10

#### 【 0 2 1 4 】

他の方法は、組織または細胞試料中の、表 7 に記載される遺伝子の少なくとも 1 つからマイクロアレイ技法により m R N A を調査または検出するプロトコルを含む。核酸マイクロアレイまたはヌクレオチドマイクロアレイを使用して、試験および対照組織試料から試験および対照 m R N A 試料が逆転写され、標識されて、c D N A プローブが生じる。次にプローブは、固体支持体上に固定化された核酸アレイにハイブリダイズされる。アレイは、アレイの各メンバーの配列および位置が分かっているように形成される。例えば、ある特定の病状で発現する潜在性を有する選ばれた遺伝子が、固体支持体上に整列される場合がある。標識プローブが特定のアレイメンバーとハイブリダイゼーションすることは、プローブが得られた試料がその遺伝子を発現することを示す。疾患組織の差次的遺伝子発現分析は、貴重な情報を提供することができる。マイクロアレイ技法は、核酸ハイブリダイゼーション技法およびコンピューティング技法を利用して、単一実験の範囲内で数千個の遺伝子の m R N A 発現プロファイルを評価する（例えば W O 2 0 0 1 / 7 5 1 6 6 参照）。例えば、アレイ製作の議論については、米国特許第 5 , 7 0 0 , 6 3 7 号、米国特許第 5 , 4 4 5 , 9 3 4 号、および米国特許第 5 , 8 0 7 , 5 2 2 号、Lockart、Nature Biotechnology 14 巻: 1 6 7 5 ~ 1 6 8 0 頁（1 9 9 6 年）；ならびに Cheung ら、Nature Genetics 21 巻（補遺）: 1 5 ~ 1 9 頁（1 9 9 9 年）を参照のこと。

20

#### 【 0 2 1 5 】

加えて、E P 1 7 5 3 8 7 8 で説明されるマイクロアレイを利用する D N A プロファイルリングおよび検出方法が、採用される場合がある。この方法は、短いタンDEM 反復（S T R）分析および D N A マイクロアレイを利用して異なる D N A 配列を迅速に同定し、その間を識別する。ある場合では、標識 S T R 標的配列は、相補的プローブを担持する D N A マイクロアレイとハイブリダイズされる。これらのプローブは、可能性のある S T R の範囲に及ぶように長さが変動する。ハイブリダイゼーション後の酵素消化を利用して、D N A ハイブリッドの標識一本鎖領域がマイクロアレイ表面から選択的に除去される。未知の標的中の反復数は、マイクロアレイとハイブリダイズしたままである標的 D N A のパターンに基づき推定される。

30

#### 【 0 2 1 6 】

マイクロアレイプロセッサの一例は、市販されており、ガラス表面にオリゴヌクレオチドを直接合成することにより製作されたアレイを含む、Affymetrix GEN E C H I P（登録商標）システムである。他のシステムが、当業者に公知のように使用される場合がある。マイクロアレイプロセッサの別の例は、Illumina Bead Array 技法であり、これも市販されており、広範囲の D N A および R N A 分析応用のための Illumina アレイ製品およびアレイスキャナーに利用されており、例えば Illumina Human HT - 1 2 Expression Bead Chip である。R N A の発現は、HTG Molecular からの Edge Seq 技法を使用して評価することもできる。

40

#### 【 0 2 1 7 】

遺伝子レベルを決定するための他の方法は、定量 P C R、半定量 P C R、または R N A

50

ーゼ保護アッセイ、およびがんを患者の応答に基づき分子レベルで処置するために必要な個別化遺伝子プロファイルを含む。本明細書における特殊化マイクロアレイ、例えばオリゴヌクレオチドマイクロアレイまたはcDNAマイクロアレイは、抗CD37イムノコンジュゲートに対する感受性または抵抗性のいずれかと相関関係にある発現プロファイルを有する1つまたは複数の遺伝子を含む場合がある。本発明における使用のための核酸を検出するために使用することができる他の方法は、例えばRNAseqなどのRNAベースのゲノム分析を含む、ハイスループットRNA配列発現分析を含む。全トランスクリプトームショットガンシーケンシング(WTSS)とも呼ばれるRNA-Seqは、多様な次世代シーケンシング技法を使用してRNAを研究する。RNA-Seq技法の総説は、Chen Y, Corey DR (2012年)、RNA sequencing: platform selection, experimental design, and data interpretation. *Nucleic Acid Ther.* 22巻(4号): 271~4頁に提供される。

10

#### 【0218】

上記技法の適用における手引きを提供するために多くの参考文献が利用可能である(Köhlerら、*Hybridoma Techniques* (Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1980年); Tijssen、*Practice and Theory of Enzyme Immunoassays* (Elsevier, Amsterdam, 1985年); Campbell、*Monoclonal Antibody Technology* (Elsevier, Amsterdam, 1984年); Hurrell、*Monoclonal Hybridoma Antibodies: Techniques and Applications* (CRC Press, Boca Raton, Fla., 1982年); および Zola、*Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques*、147~158頁(CRC Press, Inc., 1987年))。ノーザンブロット分析は、本分野で周知の従来技法であり、例えば *Molecular Cloning, a Laboratory Manual*、第2版、1989年、Sambrook、Fritsch, Maniatis、Cold Spring Harbor Press、10 Skyline Drive, Plainview, N.Y. 11803~2500頁に説明されている。遺伝子および遺伝子産物の状況を評価するための典型的なプロトコールは、例えば Ausubelら編、1995年、*Current Protocols in Molecular Biology*、ユニット2 (Northern Blotting)、4 (Southern Blotting)、15 (Immunoblotting) および 18 (PCR Analysis) に見出される。

20

#### 【0219】

##### 2. タンパク質の検出

表7に記載される遺伝子の少なくとも1つに対応するタンパク質などのタンパク質の検出に関して、例えば抗体ベースの方法ならびに質量分析および本分野で公知の他の同様の手段を含む、様々なタンパク質アッセイが例えば利用可能である。抗体ベースの方法の場合、例えばがん試料を、抗体-タンパク質複合体が形成するのに十分な条件下で前記遺伝子に特異的な抗体と接触させ、次に前記複合体を検出することができる。タンパク質の存在の検出は、いくつかの方法で、例えば血漿または血清を含む、多種多様な組織および試料をアッセイするための、ウエスタンブロッティング(免疫沈降を行うまたは行わない)、二次元SDS-PAGE、免疫沈降、蛍光標識細胞分取(FACS)、フローサイトメトリー、細胞蛍光測定、タンパク質マイクロアレイ、イムノアッセイ、質量分析、ドットブロット、*in situ*ハイブリダイゼーション、およびELISA手順により果たすことができる。かかるアッセイ形式を使用する広範囲のイムノアッセイ技法が利用可能であり、例えば米国特許第4,016,043号、同第4,424,279号、および同第4,018,653号を参照のこと。これらは、非競合タイプの1部位および2部位または「サンドイッチ」アッセイならびに伝統的な競合結合アッセイの両方を含む。これらのアッセイは、標的バイオマーカーへの標識抗体の直接結合も含む。

30

40

#### 【0220】

サンドイッチアッセイは、最も有用で通常使用されるアッセイに含まれる。サンドイッチアッセイ技法のいくつかの変形が存在し、すべてが、本発明により包含されることが意図される。簡潔には、典型的なフォワードアッセイで、未標識抗体が固体支持体上に固定化され、被験試料が、結合した分子と接触状態にされる。抗体-抗原複合体の形成を可能にするのに十分な期間の、好適なインキュベーション期間の後、検出可能なシグナルを生

50

成することができるレポーター分子で標識された、抗原に特異的な二次抗体が次に添加され、インキュベートされ、抗体 - 抗原 - 標識抗体の別の複合体の形成に十分な時間が取られる。任意の未反応材料が洗浄除去され、抗原の存在が、レポーター分子により生成されるシグナルの観察により決定される。結果は、目に見えるシグナルの単純な観察により定性的であるか、または既知量のバイオマーカーを含有する対照試料と比較することにより定量されるかのいずれかの場合がある。

#### 【0221】

フォワードアッセイに関する変形は、結合した抗体に試料および標識抗体の両方が同時に添加される同時アッセイを含む。容易に明らかになるであろうが、これらの技法は、任意のより小さい変形を含めて、当業者に周知である。典型的なフォワードサンドイッチアッセイでは、バイオマーカーに対して特異性を有する一次抗体は、固体表面に共有結合的または受動的のいずれかで結合される。固体表面は、典型的にガラスまたはポリマーであり、最も一般に使用されるポリマーは、セルロース、ポリアクリルアミド、ナイロン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、またはポリプロピレンである。固体支持体は、チューブ、ビーズ、マイクロプレートのディスクの形態、またはイムノアッセイを実行するのに好適な任意の他の表面である場合がある。結合プロセスは、本分野で周知であり、一般的に架橋性共有結合または物理吸着からなり、ポリマー - 抗体複合体は、試験試料に備えて洗浄される。被験試料のアリコートが次に固相複合体に添加され、抗体中に存在する任意のサブユニットを結合させるために十分な期間（例えば2～40分またはより好都合ならば一晚）および好適な条件下（例えば室温～40℃、例えば25℃から32℃の間（両端の値を含む））でインキュベートされる。インキュベーション期間の後、抗体サブユニットの固相が洗浄および乾燥され、バイオマーカーの一部に特異的な二次抗体と共にインキュベートされる。二次抗体は、分子マーカーへの二次抗体の結合を示すために使用されるレポーター分子に結合している。

10

20

#### 【0222】

代替的な方法は、がん試料中の標的バイオマーカーを固定化すること、および次にレポーター分子で標識されている場合または標識されていない場合がある特異的な抗体に固定化標的を曝露することを含む。標的の量およびレポーター分子シグナルの強度に応じて、結合した標的は、抗体を用いた直接標識により検出可能な場合がある。あるいは、一次抗体に特異的な標識二次抗体は、標的 - 一次抗体複合体に曝露されて、標的 - 一次抗体 - 二次抗体第3複合体を形成する。この複合体は、レポーター分子により発せられるシグナルにより検出される。本明細書に使用されるとき、「レポーター分子」により、抗原と結合した抗体の検出を可能にする、分析的に同定可能なシグナルをその化学的性質により提供する分子を意味する。この種のアッセイで最も一般に使用されるレポーター分子は、酵素、フルオロフォアまたは放射性核種含有分子（すなわち放射性同位体）および化学発光分子のいずれかである。

30

#### 【0223】

酵素イムノアッセイの場合、酵素は、一般的にグルタルアルデヒドまたは過ヨウ素酸塩により二次抗体にコンジュゲートされる。しかしながら、容易に認識されるように、当業者に容易に利用可能な多種多様な異なるコンジュゲーション技法が存在する。一般に使用される酵素は、とりわけホースラディッシュペルオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、ベータ - ガラクトシダーゼ、およびアルカリホスファターゼを含む。特異的な酵素と共に使用されるべき基質は、一般的に対応する酵素により加水分解されると検出可能な変色を生成するために選択される。好適な酵素の例は、アルカリホスファターゼおよびペルオキシダーゼを含む。上記の発色基質よりもむしろ蛍光生成物をもたらす蛍光発生基質を採用することも可能である。すべての場合で、酵素 - 標識抗体は、一次抗体 - 分子マーカー複合体に添加され、結合され、次に、過剰の試薬が洗浄除去される。適切な基質を含有する溶液が次に抗体 - 抗原 - 抗体複合体に添加される。基質は、二次抗体に結合した酵素と反応し、定性的な目に見えるシグナルを与え、そのシグナルが、通常は分光光学的にさらに定量されて、試料中に存在したバイオマーカーの量の表示を与える場合がある。あるいは

40

50

、フルオレセインおよびローダミンなどの蛍光化合物が、その結合能を変えずに抗体と化学的に連結される場合がある。特定の波長の光を用いた照明により活性化すると、蛍光色素標識抗体は光エネルギーを吸着し、分子に励起状態を誘導し、続いて、光学顕微鏡を用いて視覚的に検出可能な特徴的な色の光を放射する。E I Aと同様に、蛍光標識抗体を、一次抗体 - 分子マーカー複合体と結合させる。未結合の試薬を洗浄除去した後、次に残りの第3複合体が適切な波長の光に曝露され、観察された蛍光は、目的の分子マーカーの存在を示す。免疫蛍光技法およびE I A技法は、両方とも本分野で非常によく確立されている。しかしながら、他のレポーター分子、例えば放射性同位体、化学発光または生物発光分子も採用される場合がある。

#### 【0224】

##### B. キット

遺伝子（例えばDNA、RNA、またはタンパク質）の検出に使用するためのキットまたは製品も本発明により提供される。かかるキットを使用して、がんを有する対象が抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）に効果的に応答するかどうかを判定することができる。これらのキットは、1つまたは複数の容器手段、例えばバイアル、チューブなどを厳重に閉じ込めて収容するように区画化された担体手段を含み、容器手段のそれぞれが、本方法に使用されるべき別々の化合物またはエレメントの1つを含む場合がある。例えば、容器手段の1つは、検出可能に標識された、またはそうすることができる、プローブを含む場合がある。かかるプローブは、それぞれタンパク質またはメッセージに特異的なポリペプチド（例えば抗体）またはポリヌクレオチドである場合がある。キットが核酸ハイブリダイゼーションを利用して標的核酸を検出する場合、キットは、標的核酸配列の増幅のためのヌクレオチドを含有する容器および/またはレポーター手段、例えばレポーター分子、例えば酵素、蛍光、または放射性同位体標識と結合したビオチン結合タンパク質、例えばアビジンもしくはストレプトアビジンを含む容器も有する場合がある。

#### 【0225】

かかるキットは、典型的に上記の容器と、緩衝液、希釈剤、フィルター、針、シリンジ、および使用説明書付きの添付文書を含む、商業およびユーザの立場から望ましい材料を含む1つまたは複数の他の容器とを含む。組成物が特定の適用のために使用されることを示すために、ラベルが、容器上に存在する場合があります。in vivoまたはin vitro使用のいずれかのための指示、例えば上記の指示も示す場合がある。

#### 【0226】

典型例は、容器、前記容器上のラベル、および前記容器内に含有される組成物を含むキットであり、ここで、組成物は、タンパク質に結合する一次抗体を含み、前記容器上のラベルは、がん試料中のかかるタンパク質の存在を評価するために組成物を使用できることを表示し、ここで、キットは、特定種類の試料中のタンパク質の存在を評価するための抗体を使用するための説明書を含む。キットはさらに、試料を調製し、抗体を試料に適用するための説明書および材料のセットを含む場合がある。キットは、一次抗体および二次抗体の両方を含む場合があります。ここで、二次抗体は、標識、例えば酵素標識にコンジュゲートしている。

#### 【0227】

別の例は、容器、前記容器上のラベル、および前記容器内に含有される組成物を含むキットであり、ここで、組成物は、本明細書で説明する遺伝子の相補体にストリンジェントな条件下でハイブリダイズする1つまたは複数のポリヌクレオチドを含み、前記容器上のラベルは、試料中の、本明細書で説明する遺伝子の存在を評価するために組成物を使用できることを表示し、ここで、キットは、特定種類の試料中のRNAまたはDNAの存在を評価するためのポリヌクレオチドを使用するための説明書を含む。

#### 【0228】

キットの他の任意選択の構成成分は、1つまたは複数の緩衝液（例えばブロック緩衝液、洗浄緩衝液、基質緩衝液など）、他の試薬、例えば酵素標識により化学的に変更された

10

20

30

40

50

基質（例えば色素原）、エピトープリトリーバル溶液、対照試料（陽性および/または陰性対照）、対照スライドなどを含む。キットは、キットを使用して得られた結果を解釈するための説明書も含む場合がある。

【0229】

さらに特定の例では、抗体ベースのキットについて、キットは、例えば：（１）タンパク質に結合する一次抗体（例えば固体支持体に結合）；および任意選択で、（２）タンパク質または一次抗体のいずれかに結合し、検出可能な標識にコンジュゲートしている、異なる二次抗体を含む場合がある。

【0230】

オリゴヌクレオチドベースのキットについて、キットは、例えば：（１）オリゴヌクレオチド、例えばバイオマーカータンパク質をコードする核酸配列にハイブリダイズする、検出可能に標識されたオリゴヌクレオチド、または（２）バイオマーカー核酸分子を増幅するために有用なプライマー対を含む場合がある。キットは、例えば緩衝剤、保存剤、またはタンパク質安定化剤も含む場合がある。キットはさらに、検出可能な標識（例えば酵素または基質）を検出するために必要な構成成分を含む場合がある。キットは、アッセイおよび試験試料との比較ができる対照試料または一連の対照試料も含有する場合がある。キットの各構成成分は、個別の容器内に封入される場合があり、様々な容器のすべてが、キットを使用して行われたアッセイの結果を解釈するための説明書と共に、単一のパッケージ内にある場合がある。

10

【0231】

一部の例では、キットは、（a）BASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR10、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN2A、AFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NFKBIE、SYK、FOXO1、CD79A、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38、SGPP1、およびSLC6A16からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを決定することができるポリペプチドまたはポリヌクレオチド、（b）少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを決定するためにかかるポリペプチドまたはポリヌクレオチドを使用する説明書および（c）少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを少なくとも1つの遺伝子の参照発現レベルと比較するためにポリペプチドまたはポリヌクレオチドを使用するための説明書を含み、ここで、参照発現レベルに対する少なくとも1つの遺伝子の発現レベルの増加は、患者が抗CD37イムノコンジュゲートを用いた処置から利益を受ける場合があることを示す。他の例では、キットは、（a）CD44、VIM、ANXA2、BCL2、ANXA2P1、HSP90B1、NFKBIZ、CDK6、BIRC5、HSPA1B、HSP90AA1、CADM1、CD86、TUBB2A、TUBG1、NOTCH1、HEBP1、PHB、PSME3、RNU6-15、およびRPL13からなる群より選択される少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを決定することができるポリペプチドまたはポリヌクレオチド、（b）少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを決定するために、かかるポリペプチドまたはポリヌクレオチドを使用するための説明書、および（c）少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを少なくとも1つの遺伝子の参照発現レベルと比較するためにポリペプチドまたはポリヌクレオチドを使用するための説明書を含み、ここで、参照発現レベルに対する少なくとも1つの遺伝子の発現レベルの増加の不在（例えば発現レベルの減少）は、患者が抗CD37イムノコンジュゲートを用いた処置から利益を受ける場合があることを示す。

20

30

40

【0232】

他の例では、本発明のキットは、上述の構成成分および抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）のいずれかまたはすべてを含む組合せ診断および医薬キットである場合がある。

【0233】

C. 統計

本明細書で使用されるとき、予測ルールの一般形式は、応答もしくは非応答を予測する

50

ための、またはより一般的には、適切に定義された臨床エンドポイントにより利益または利益の欠如を予測するための、臨床的共変量を潜在的に含む、1つまたは複数の遺伝子の関数の詳細にある。

【0234】

予測ルールの最も簡単な形式は、共変量を有しない単変量モデルからなり、ここで、予測は、カットオフまたは閾値により決定される。これは、二成分予測 (binary prediction) A または B を行いたいときに、 $H(x - c) = 0$  ならば A を予測し、 $H(x - c) = 1$  ならば B を予測する、特異的カットオフ  $c$  およびバイオマーカー測定値  $x$  についてのヘビサイド関数により表現することができる。

【0235】

これは、予測ルールに単変量バイオマーカー測定値を使用する最も簡単な方法である。かかる簡単なルールで十分ならば、これは、効果の方向、すなわち高いまたは低い発現レベルが患者にとって有益であるかどうかの簡単な同定を可能にする。

【0236】

臨床共変量を考慮する必要があるならば、および/または複数のバイオマーカーが多変量予測ルールに使用されるならば、状況はより複雑になることがある。下記の2つの仮想例は、この問題を例証するものである。

共変量の調整 (仮想例) :

【0237】

遺伝子 X について、臨床試験集団中で高い発現レベルがより悪い臨床応答と関連付けられることが見出されている (単変量解析)。より詳細な分析は、集団中に2つのタイプの臨床応答があることを示し、第1の群は、第2の群よりも悪い応答を有し、同時に、抗 CD37 イムノコンジュゲート (例えば IMG N 5 2 9) の少なくとも1つの用量の投与後の遺伝子発現は、一般的に第1の群の方が高い。調整共変量解析 (adjusted covariate analysis) により、各群について臨床的な利益と臨床応答との関係が逆になっている、すなわち群内で、より低い発現レベルがより良好な臨床応答と関連付けられることが明らかになる。この全体的に逆の効果は、共変量のタイプにより隠されていたが、予測ルールの一部としての共変量調整解析が、方向を反転した。

【0238】

多変量予測 (仮想例) :

遺伝子 X について、臨床試験集団中で高い発現レベルがより悪い臨床応答とわずかに関連付けられることが見出されている (単変量解析)。単変量解析により第2のバイオマーカー Y について同様の観察がなされていた。X および Y の組合せにより、両方のバイオマーカーが低い場合に良好な臨床応答が見られることが明らかになった。これにより、両方のバイオマーカーがあるカットオフ未満 (ヘビサイド予測関数の論理積による連結 (AND-connection of a Heaviside prediction function)) の場合に、利益を予測するというルールが作られる。組合セルールでは、単変量の意味の単純なルールはもはや当てはまらず、例えば X に低い発現レベルを有するとしても、自動的に、より良好な臨床応答を予測することにはならない。

【0239】

これらの簡単な例は、共変量を用いるおよび用いない予測ルールが、各遺伝子の単変量レベルで判断できないことを示す。複数の遺伝子と共変量による潜在的調整との組合せでは、単一遺伝子に単純な関係を割り当てることはできない。特に血清中で、マーカー遺伝子が、潜在的に他の臨床共変量を含む複数マーカー予測モデルで使用される場合があるので、かかるモデル内の単一のマーカー遺伝子の有益な効果の方向は、簡単な方法で決定することができず、単変量解析、すなわち単一のマーカー遺伝子について説明された状況で見られた方向と矛盾するおそれがある。

【0240】

実施例に説明されるものを含むが、これらに限定されるわけではない、本分野で通常使用される統計学的方法も、本明細書に使用された。統計学的方法の例は、遺伝子セット工

10

20

30

40

50

ンリッチメント解析 (Gene Set Enrichment Analysis) (GSEA) および *limma* 検定を含む。GSEAは、事前に定義された遺伝子セットが2つの生物学的状況(例えば表現型)の間で統計的に有意な一致する差を示すかどうかを判定する計算方法である。GSEAソフトウェアは、<http://software.broadinstitute.org/gsea/index.jsp>で入手可能である。*limma*は、遺伝子発現実験からのデータを解析するための統合的ソリューションを提供するR/Bioconductorソフトウェアパッケージである。*limma*パッケージの原理および特徴は、Ritchie MEら、(2015年)、*limma powers differential expression analyses for RNA-Seq (RNA-sequencing) and microarray studies*. *Nucleic Acids Res.* 43巻(7号): e47頁に説明されている。

10

## 【0241】

## IV. 抗CD37イムノコンジュゲートを用いた処置

本明細書で提供される抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMGN529)は、処置的処置方法、例えばがん、例えばCD37発現がん、例えばB細胞悪性疾患の処置を含むが、これらに限定されるわけではない多様な適用に有用である。ある特定の例では、薬剤は、腫瘍増殖を阻害する、分化を誘導する、腫瘍体積を低減する、および/または腫瘍の腫瘍形成能を低減するのに有用である。使用方法は、*in vivo*方法である場合がある。

## 【0242】

ある特定の例では、投与量は、体重1kg当たり約0.1~3.0mg(mg/kg)の抗CD37イムノコンジュゲート(例えばIMGN529)である。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約0.4~0.8mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約0.8~1.4mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約0.8~1.2mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約1.0~3.0mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約1.0~2.8mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約1.0~約1.4mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約1.4~約2.0mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約1.4~約3.0mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約1.4~約2.8mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約2.0~約2.8mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約2.0~約3.0mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約0.1である。ある特定の例では、イムノコンジュゲートは、体重1kg当たり約0.2mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約0.3mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約0.4mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約0.5mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約0.6mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約0.7mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約0.8mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約0.9mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約1.0mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約1.1mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約1.2mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約1.3mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約1.4mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約1.5mgである。ある特定の例

20

30

40

50

では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約1.6mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約1.7mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約1.8mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約1.9mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約2.0mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約2.1mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約2.2mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約2.3mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約2.4mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約2.5mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約2.6mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約2.7mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約2.8mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約2.9mgである。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、体重1kg当たり約3.0mgである。

10

20

30

40

50

**【0243】**

ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、約0.7mg/kgであり、イムノコンジュゲートは、3週間毎に投与される。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、約1.0mg/kgであり、イムノコンジュゲートは、3週間毎に投与される。ある特定の例では、イムノコンジュゲートの投与量は、約1.4mg/kgであり、イムノコンジュゲートは、3週間毎に投与される（例えばその際、G-CSFも投与される）。

**【0244】**

ある特定の例では、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を用いて処置される疾患は、がんである。ある特定の例では、がんは、抗CD37イムノコンジュゲートが結合するCD37発現細胞により特徴付けられる。

**【0245】**

本発明は、対象（例えば処置の必要な対象）に治療有効量の抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を投与することを含む、がんを処置する方法を提供する。ある特定の例では、がんは、B細胞悪性疾患である。ある特定の例では、がんは、T細胞悪性疾患である。ある特定の例では、がんは、白血病またはリンパ腫である。ある特定の例では、がんは、B細胞リンパ腫、NHL、前駆B細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫および成熟B細胞新生物、B細胞慢性リンパ球性白血病（CLL）/小リンパ球性リンパ腫（SLL）、小細胞性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、マンテル細胞リンパ腫（MCL）、低悪性度、中悪性度、および高悪性度（FL）を含む濾胞性リンパ腫（FL）、皮膚濾胞中心リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、MALTタイプ辺縁帯B細胞リンパ腫、結節性辺縁帯B細胞リンパ腫、脾性タイプ辺縁帯B細胞リンパ腫、ヘアリーセル白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、形質細胞腫、形質細胞骨髄腫、移植後リンパ増殖性障害、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、および未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）からなる群より選択される。ある特定の例では、がんは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）（活性化B細胞様びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）および胚中心B細胞様びまん性B細胞リンパ腫（GCB-DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、不特定のNHL、MALTリンパ腫、マンテル細胞リンパ腫（MCL）、バーキットリンパ腫（BL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、および縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫（PMBCL）を含むが、これらに限定されるわけではない）からなる群より選択される。ある特定の例では、がんは、再発性または難治性NHLである。ある特定の例では、対象はヒトである。

**【0246】**

ある特定の例では、がんを処置する方法は、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）の処置有効量を対象（例えば処置を必要とする対象）に投与することを含み、ここで、投与は、1つもしくは複数の腫瘍もしくは病変のサイズもしくは体積、または体内のがんの程度を少なくとも30%減少させる。

【0247】

ある特定の例では、腫瘍増殖を阻害する方法は、対象に抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）の処置有効量を投与することを含む。ある特定の例では、対象はヒトである。ある特定の例では、対象は、腫瘍を有する、または腫瘍を除去されていた。

【0248】

加えて、本発明は、対象に治療有効量の抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を投与することを含む、対象において腫瘍の腫瘍形成能を低減させる方法を提供する。ある特定の例では、腫瘍は、がん幹細胞を含む。ある特定の例では、腫瘍内のがん幹細胞の頻度は、薬剤の投与により低減される。

【0249】

臨床家は、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）を用いた処置の有効性を測定するために本分野で公知のいくつかの方法のいずれかを使用する場合がある。例えば、in vivoイメージング（例えばMRI）を使用して、腫瘍サイズを決定し、任意の転移を同定して、療法に対する相対的有効応答性を決定することができる。

【0250】

本発明はさらに、本明細書で説明する抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）の1つまたは複数を含む医薬組成物を提供する。ある特定の例では、医薬組成物はさらに、薬学的に許容されるビヒクルを含む。これらの医薬組成物は、ヒト患者における腫瘍増殖の阻害およびがんの処置において使用を見出す。

【0251】

ある特定の例では、製剤は、本発明の精製された抗体または薬剤を薬学的に許容されるビヒクル（例えば担体、賦形剤）と組み合わせることにより、保存および使用のために調製される（Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, Mack Publishing, 2000年）。好適な薬学的に許容されるビヒクルは、無毒の緩衝液、例えばリン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩および他の有機酸；塩、例えば塩化ナトリウム；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤；保存剤（例えばオクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；ヘキサメトニウム塩化物；ベンザルコニウム塩化物；ベンゼトニウム塩化物；フェノール、ブチルアルコールまたはベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えばメチルパラベンまたはプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；およびm-クレゾール）；低分子量ポリペプチド（例えば約10個未満のアミノ酸残基）；タンパク質、例えば血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えばポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えばグリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、またはリシン；炭水化物、例えば単糖、二糖、グルコース、マンノース、またはデキストリン；キレート剤、例えばEDTA；糖、例えばスクロース、マンニトール、トレハロースまたはソルビトール；塩形成対イオン、例えばナトリウム；金属錯体（例えばZn-タンパク質錯体）；ならびに非イオン界面活性剤、例えばTWEENまたはポリエチレングリコール（PEG）を含むが、これらに限定されない。

【0252】

本明細書で提供される使用のための医薬組成物は、局所処置または全身処置のいずれかのための任意の数の方法で投与することができる。投与は、（例えば、腔送達および直腸送達を含めた粘膜に対する）局所、例えば経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、ドロップ、坐剤、スプレー、液体、および粉末；肺（例えば、噴霧器によるものを含む、粉末またはエロゾルの吸入またはガス注入による）；気管内、鼻内、表皮、および経皮）；経口；または静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、もしくは筋内注射もしくは注入を含

10

20

30

40

50

む非経口；または頭蓋内（例えば髄腔内または脳室内）投与である場合がある。一部の例では、投与は静脈内である。

【0253】

一部の例では、本方法はさらに、患者に副腎皮質ステロイドを投与することを含む。一部の例では、副腎皮質ステロイドは、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベクロメタゾン（becloamethasone）、ベタメタゾン、デキサメタゾン、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、およびトリアムシノロンからなる群より選択され得る。一部の例では、副腎皮質ステロイドは、デキサメタゾンである場合がある。一部の例では、副腎皮質ステロイドは、事前治療として、すなわち、抗CD37イムノコンジュゲートの投与前に、投与することができる。一部の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37イムノコンジュゲートの投与中に投与することができる。一部の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37イムノコンジュゲートの投与中、および抗CD37イムノコンジュゲートの投与の約1日後～約5日後に少なくとも1回の追加回数投与することができる。一部の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37イムノコンジュゲートの投与中、および抗CD37イムノコンジュゲートの投与の約1日後～約4日後に少なくとも1回の追加回数投与することができる。一部の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37イムノコンジュゲートの投与中、および抗CD37イムノコンジュゲートの投与の約1日後～約3日後に少なくとも1回の追加回数投与することができる。一部の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37イムノコンジュゲートの投与中、および抗CD37イムノコンジュゲートの投与の約1日後～約2日後に少なくとも1回の追加回数投与することができる。一部の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37イムノコンジュゲートの投与中、および抗CD37イムノコンジュゲートの投与の約2日後～約5日後に少なくとも1回の追加回数投与することができる。一部の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37イムノコンジュゲートの投与中、および抗CD37イムノコンジュゲートの投与の約2日後～約4日後に少なくとも1回の追加回数投与することができる。一部の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37イムノコンジュゲートの投与中、および抗CD37イムノコンジュゲートの投与の約2日後～約3日後に少なくとも1回の追加回数投与することができる。一部の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37イムノコンジュゲートの投与の間ならびに抗CD37イムノコンジュゲートの投与の約2日後および約3日後に投与することができる。一部の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37イムノコンジュゲートの投与の間ならびに抗CD37イムノコンジュゲートの投与の約2日後および約3日後に投与することができる。一部の例では、副腎皮質ステロイドは、周囲注入により投与することができる。一部の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37イムノコンジュゲートの投与の30～60分前に投与される。一部の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37イムノコンジュゲートの投与の30～60分前ならびに抗CD37イムノコンジュゲートの投与の1～3日後に少なくとも1回の追加回数で投与される。事前注入静脈内ステロイド投与は、血液有害作用を除去することが分かった。一部の例では、副腎皮質ステロイドは、注入後2日目および3日目の少なくとも1日に投与される。一部の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37イムノコンジュゲートの投与の30～60分前にIVにより、ならびに注入後2日目および3日目に経口投与される。

【0254】

一部の例では、副腎皮質ステロイドは、IVにより投与される。一部の例では、ステロイドは、経口投与される。

【0255】

一部の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）の投与の30～60分前に静脈内投与され、副腎皮質ステロイドは、3週の抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMGN529）投与周期の2および3日目に経口投与される。

【0256】

一部の例では、投与される副腎皮質ステロイドは、デキサメタゾンである場合がある。

一部の例では、投与される副腎皮質ステロイドは、メチルプレドニゾロンである場合がある。一部の例では、投与される副腎皮質ステロイドは、プレドニゾロンである場合がある。

【0257】

一部の例では、約5mg～約10mgのデキサメタゾンが投与される。一部の例では、約8mg～約10mgのデキサメタゾンが投与される。一部の例では、約10mgのデキサメタゾンが投与される。一部の例では、約8mgのデキサメタゾンが投与される。一部の例では、約10mgのデキサメタゾンが、抗CD37イムノコンジュゲートの投与の30～60分前にIVにより投与される。一部の例では、約10mgのデキサメタゾンが、抗CD37イムノコンジュゲートの投与の時間に、および再び抗CD37イムノコンジュゲートの投与の約1～約5日後に、IVにより投与される。一部の例では、副腎皮質ステロイドは、抗CD37イムノコンジュゲートの投与の30～60分前にIVにより投与され、1用量の8mgのデキサメタゾンは、注入後2および3日目に経口送達される。

10

【0258】

一部の例では、10mgのデキサメタゾンは、抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMG529）の投与の30～60分前に静脈内投与され、8mgのデキサメタゾンは、3週の抗CD37イムノコンジュゲート（例えばIMG529）投与周期の2および3日目に経口投与される。

【0259】

一部の例では、本方法はさらに、患者に増殖因子を投与することを含む。白血球増殖因子を投与する方法は、例えばSmithら、J. Clin. Oncol.、24巻：3187～3205頁（2006年）で概略されており、当該文献はその全体を参照により本明細書に組み込む。増殖因子処置は、好中球減少症の可能性を減少させることができる。一部の例では、増殖因子は、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）である場合がある。一部の例では、増殖因子は、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）である場合がある。一部の例では、増殖因子は、マクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）である場合がある。一部の例では、増殖因子は、フィルグラスチムである場合がある。一部の例では、増殖因子は、ペグ化されたもの、例えばペグ化G-CSFである場合がある。一部の例では、増殖因子は、Neulasta（登録商標）として市販されているペグフィルグラスチムである場合がある。

20

30

【0260】

一部の例では、増殖因子は、事前処置として、すなわち、抗CD37イムノコンジュゲートの投与前に投与することができる。一部の例では、抗CD37イムノコンジュゲートは、3週（約21日）周期で投与され、増殖因子は、この3週（約21日）周期中のいずれの点でも投与することができる。一部の例では、抗CD37イムノコンジュゲートは、3週（約21日）周期で投与され、増殖因子は、この3週（約21日）周期の周期初期～周期中期に投与することができる。一部の例では、増殖因子は、3週（約21日）周期の1日目～約21日目の少なくとも1日に投与することができる。一部の例では、増殖因子は、3週（約21日）周期の1日目～約20日目の少なくとも1日に投与することができる。一部の例では、増殖因子は、3週（約21日）周期の1日目～約19日目の少なくとも1日に投与することができる。一部の例では、増殖因子は、3週（約21日）周期の1日目～約18日目の少なくとも1日に投与することができる。一部の例では、増殖因子は、3週（約21日）周期の1日目～約17日目の少なくとも1日に投与することができる。一部の例では、増殖因子は、3週（約21日）周期の1日目～約16日目の少なくとも1日に投与することができる。一部の例では、増殖因子は、3週（約21日）周期の1日目～約14日目の少なくとも1日に投与することができる。一部の例では、増殖因子は、3週（約21日）周期の1日目～約12日目の少なくとも1日に投与することができる。一部の例では、増殖因子は、3週（約21日）周期の約15日目～約21日目の少なくとも1日に投与することができる。一部の例では、増殖因子は、3週（約21日）周期の約3日目～約10日目の少なくとも1日に投与することができる。一部の例では、増殖因子

40

50

は、3週（約21日）周期の約3日目～約10日目の少なくとも2回に投与することができる。一部の例では、増殖因子は、3週（約21日）周期の約3日目～約10日目の少なくとも3回に投与することができる。一部の例では、増殖因子は、3週（約21日）周期の約4日目～約10日目の少なくとも1日に投与することができる。一部の例では、増殖因子は、3週（約21日）周期の約5日目～約8日目の少なくとも1日に投与することができる。一部の例では、増殖因子は、3週（約21日）周期の約5日目、約6日目および約8日目から選択される少なくとも1日に投与することができる。一部の例では、増殖因子は、3週（約21日）周期の約5日目、約6日目および約8日目に投与することができる。

【0261】

一部の例では、G-CSFは、増殖因子が投与される日当たり、約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $15\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一部の例では、G-CSFは、約 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の用量で投与される。一部の例では、G-CSFは、約 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の用量で投与される。

10

【0262】

一部の例では、G-CSFは、1日当たり約 $200\mu\text{g}$ ～約 $600\mu\text{g}$ の用量で投与される。一部の例では、G-CSFは、1日当たり約 $300\mu\text{g}$ ～約 $500\mu\text{g}$ の用量で投与される。一部の例では、G-CSFは、1日当たり約 $300\mu\text{g}$ ～約 $480\mu\text{g}$ の用量で投与される。一部の例では、G-CSFは、1日当たり約 $300\mu\text{g}$ の用量で投与される。一部の例では、G-CSFは、1日当たり約 $400\mu\text{g}$ の用量で投与される。一部の例では、G-CSFは、1日当たり約 $480\mu\text{g}$ の用量で投与される。一部の例では、G-CSFは、1日当たり約 $500\mu\text{g}$ の用量で投与される。

20

【0263】

一部の例では、GM-CSFは、増殖因子が投与される日当たり、約 $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約 $500\mu\text{g}/\text{m}^2$ の用量で投与される。一部の例では、GM-CSFは、約 $250\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ の用量で投与される。

【0264】

一部の例では、GM-CSFは、1日当たり約 $200\mu\text{g}$ ～約 $600\mu\text{g}$ の用量で投与される。一部の例では、GM-CSFは、1日当たり約 $300\mu\text{g}$ ～約 $500\mu\text{g}$ の用量で投与される。一部の例では、GM-CSFは、1日当たり約 $300\mu\text{g}$ ～約 $480\mu\text{g}$ の用量で投与される。一部の例では、GM-CSFは、1日当たり約 $300\mu\text{g}$ の用量で投与される。一部の例では、GM-CSFは、1日当たり約 $400\mu\text{g}$ の用量で投与される。一部の例では、GM-CSFは、1日当たり約 $480\mu\text{g}$ の用量で投与される。一部の例では、GM-CSFは、1日当たり約 $500\mu\text{g}$ の用量で投与される。

30

【0265】

一部の例では、ペグフィルグラスチムは、1周期当たり約 $6\text{mg}$ の用量で投与される。一部の例では、ペグフィルグラスチムは、1周期当たり約 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $500\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一部の例では、ペグフィルグラスチムは、1周期当たり約 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $400\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一部の例では、ペグフィルグラスチムは、1周期当たり約 $50\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $300\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一部の例では、ペグフィルグラスチムは、1周期当たり約 $50\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $200\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一部の例では、ペグフィルグラスチムは、1周期当たり約 $50\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $150\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。一部の例では、ペグフィルグラスチムは、1周期当たり約 $100\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与される。

40

【0266】

一部の例では、投薬プロトコールへの副腎皮質ステロイドおよび/またはG-CSFの投与は、より高い用量のCD37イムノコンジュゲートが投与されることを可能にする。一部の例では、患者は、副腎皮質ステロイドおよび/またはG-CSFの投与のためにより長くその処置にとどまる。一部の例では、副腎皮質ステロイドおよび/またはG-CSFの投与のために、より少ない好中球減少症しか観察されない。一部の例では、副腎皮質

50

ステロイドおよび/またはG - C S Fの投与のために、より臨床的な利益が観察される。

【0267】

CD37に特異的に結合する抗CD37イムノコンジュゲートおよびそれを投与する方法は、それぞれその全体が参照により本明細書に組み込まれている、米国特許出願公開第2011/0256153号、米国特許出願公開第2012/0276119号、米国特許出願公開第2015/0093397号、および米国特許出願公開第2015/0343077号を含む米国特許出願公開に説明されている。

【0268】

本開示の例はさらに、本開示のある特定の抗体の調製および本開示の抗体を使用するための方法を詳細に説明する、以下の非限定的な実施例を参照して画定することができる。材料および方法の両方に対する多くの改変は、本開示の範囲から逸脱することなく実行することができる。当業者に明らかであろう。

【実施例】

【0269】

本明細書に記載された実施例および例は、説明の目的のみのためであり、それに照らした様々な修正または変更が当業者に示唆され、本出願の精神および範囲内に含まれるものであることが理解される。

【0270】

(実施例1)

IMGN529に対する応答の抗リンパ腫バイオマーカーの同定

54株のリンパ腫細胞株(A L C L、未分化大細胞株(n = 5); C L L、慢性リンパ球性白血病(n = 2); A B C - D L B C L、活性化B細胞様びまん性大細胞型B細胞(n = 7); G C B - D L B C L、胚中心B細胞様びまん性大細胞型B細胞(n = 20); M C L、マンツル細胞リンパ腫(n = 10); M Z L、辺縁帯リンパ腫(n = 6); P M B C L、縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫(n = 1); S M Z L、脾性辺縁帯リンパ腫(n = 3))を漸増する用量のIMGN529または非コンジュゲート細胞毒性ペイロードDM1に72時間曝露した。MTTアッセイを使用して細胞増殖を測定した。アポトーシス誘導を、Promega ApoTox - Glo Triplexアッセイを使用して対照に対するカスパーゼ3/7シグナル活性化の少なくとも1.5倍の増加と定義した。CD37の表面発現を細胞蛍光測定により評価した。未処置細胞株にIllumina HumanHT-12 Expression BeadChipを用いて遺伝子発現プロファイリング(GEP)を行い、続いてGSEA(NES > |2|、P < 0.05、FDR < 0.25)およびlimma t検定(FC > |1.2|; P < 0.05; トップ200アップおよびトップ200ダウン)を行った。

【0271】

54株の細胞株におけるIMGN529の中央値IC50は、790 pMであった(95% C.I.、250 pM ~ 7.9 nM)。T細胞リンパ腫細胞株(n = 8; 中央値IC50 = 22.5 nM; 95% C.I.、14 ~ 40 nM)よりもB細胞リンパ腫細胞株(n = 46; 中央値IC50 = 450 pM; 95% C.I.、150 ~ 780 pM)の方が活性が高かった(P < 0.001)。DM1についての中央値IC50は、30 pM(C.I. 95%、20 ~ 40 pM)であり、B細胞リンパ腫起源とT細胞リンパ腫起源との間に差はなかった(図1)。IMGN529は、54株中33株(61%)のリンパ腫細胞株にアポトーシスを誘導した。表面CD37発現は、T細胞よりもB細胞由来の細胞株の方が高かった(P < 0.0001)。DM1ではなく、IMGN529のIC50値は、個別のB細胞またはT細胞サブグループ内ではなく、すべての細胞株にわたり、表面CD37発現と負の相関関係にあった(R = -0.36; P = 0.01)。

【0272】

B細胞株の中で、DLBCL細胞起源、TP53状況、またはBCL2転座の存在は、IMGN529に対する感受性に影響せず、一方で、IC50は、MYC転座の存在下でより高かった(P = 0.01)。IMGN529誘導アポトーシスまたはDM1に対する

感受性と、DLBCL細胞起源、TP53状況、またはBCL2もしくはMYC転座の存在との間に関連性は見られなかった。

【0273】

IMGN529に高度に感受性であったDLBCL細胞株(IC50 < 0.8 nM; 「S」)と、より低い感受性/抵抗性のDLBCL細胞株(IC50 > 3 nMまたは > 10 nM、 「R」)とのベースライン遺伝子発現プロファイリングを、胚中心B細胞タイプ(GCB)(S、n = 11; R、n = 8)および活性化B細胞様(ABC)(S、n = 4; R、n = 3)について別々に比較した。遺伝子セットエンリッチメント解析(GSEA)およびLimma t検定を、細胞株のmRNA発現対応状況の統計解析に使用した。組み合わせた両方のDLBCL群で、MYC標的、アンフォールディングしたタンパク質の応答、解糖およびDNA修復に関する遺伝子は、SよりもR細胞株でより多く発現する転写物においてエンリッチされていた(図2A)。低感受性または抵抗性と関連付けられる転写物は、GCBにおいてCD44、VIM、ANXA2、BCL2、ANXA2P1、HSP90B1、NFKBIZ、CDK6、BIRC5およびABC細胞株においてHSPA1B、HSP90AA1、CADM1、CD86、TUBB2A、TUBG1、NOTCH1を含んでいた。GCBおよびABC Rの両方でHEBP1、PHB、PSME3、RNU6-15、RPL13がより多く発現した。PI3K/AKT/mTOR、低酸素、INF-ガンマ応答、NFKBを経由するTNFAシグナル伝達および補体に関する遺伝子は、RよりもS細胞株の方が多く発現した(図2B)。IMGN529に対する感受性と関連付けられる遺伝子は、GCBおよびABC細胞株の両方においてCD37(IMGN529標的)、CD79A、CHI3L2、FAM117B、LPAR5、NFATC1、PTPN22、RBM38、SGPP1、SLC6A16; GCBにおいてBASP1、CXCR5、BIK、LY86、TLR10、CD86、LCK、CD22、PTPN22、BCL6、PIK3IP1、CDKN2A; ABCにおいてAFF3、PIM1、MGMT、PDE4B、NFKBIE、SYK、FOXO1を含んでいた。

10

20

【0274】

これらの実験からの結果は、IMGN529が発症前リンパ腫モデルで非常に強い抗腫瘍活性を有することを示した。CD37および主にBCRシグナル伝達に関する遺伝子の高い発現は、IMGN529に対する感受性と関連付けられた。逆に、MYC転座の存在、MYC標的および薬物耐性に関する遺伝子(BCL2、BIRC5、CDK6、熱ショックタンパク質、アネキシン、プロテアソーム、およびチューブリン構成成分)の高い発現は、IMGN529に対する応答に負の影響を及ぼすように見えた。これらの結果は、調査されるべき組合せに関する処置標的を表す。

30

【 図 1 】

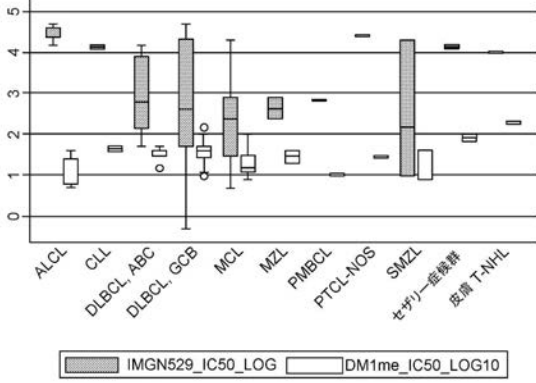


FIG. 1

【 図 2 A 】

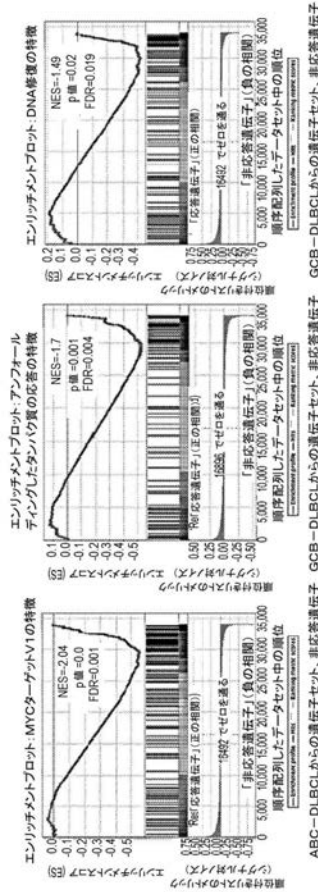


FIG. 2A

【 図 2 B 】

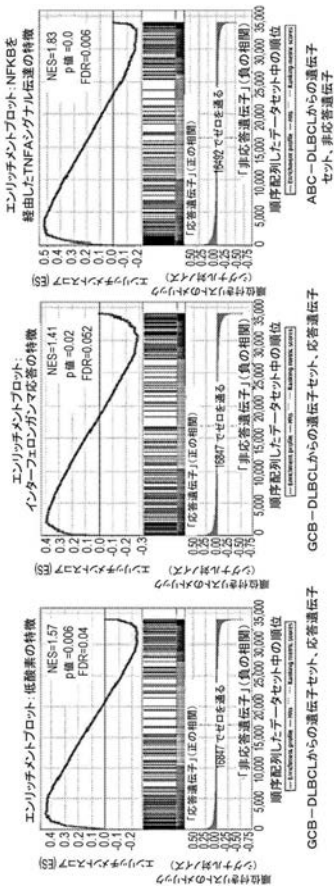


FIG. 2B

エンリッチメントプロット:低剤薬の特徴 NES=1.57  
 p値=0.006  
 FDR=0.04

エンリッチメントプロット: TNF- $\alpha$ 反応の特徴 NES=1.41  
 p値=0.02  
 FDR=0.052

エンリッチメントプロット: NKKBを  
 経由したTNF- $\alpha$ シグナル伝達の特徴 NES=1.83  
 p値=0.006  
 FDR=0.006

エンリッチメントプロット: MYCターゲットV1の特徴 NES=2.04  
 p値=0.001  
 FDR=0.001

エンリッチメントプロット: ANPの特徴  
 ティンブリしたタンパク質の応答の特徴 NES=-1.7  
 p値=0.004  
 FDR=0.004

エンリッチメントプロット: DNA修復の特徴 NES=-1.49  
 p値=0.02  
 FDR=0.019

GCB-DLBCLからの遺伝子セット、低剤薬遺伝子  
 GCB-DLBCLからの遺伝子セット、TNF- $\alpha$ 遺伝子  
 GCB-DLBCLからの遺伝子セット、NKKB遺伝子

ABC-DLBCLからの遺伝子セット、非応答遺伝子  
 GCB-DLBCLからの遺伝子セット、非応答遺伝子

【手続補正書】

【提出日】令和1年6月28日(2019.6.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2020510608000001.app

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2017/056841
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07K16/28 A61P35/02 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K		
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, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/116729 A2 (EMERGENT PRODUCT DEV SEATTLE [US]) 6 August 2015 (2015-08-06) figures 7-17,21-27	1-70
X	WO 2014/143807 A2 (STROMATT SCOTT [US]) 18 September 2014 (2014-09-18) examples 7-13	1-70
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>10 January 2018</b>		Date of mailing of the international search report <b>02/02/2018</b>
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  <b>Vadot, Pierre</b>

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2017/056841

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015116729	A2	06-08-2015	NONE
-----			
WO 2014143807	A2	18-09-2014	NONE
-----			

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 E	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/57 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	4 C 0 8 6
A 6 1 P 5/38 (2006.01)	A 6 1 K 31/57	
A 6 1 K 38/18 (2006.01)	A 6 1 P 5/38	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	A 6 1 K 38/18	
C 1 2 Q 1/6841 (2018.01)	C 1 2 N 15/09 2 0 0	
C 1 2 Q 1/6844 (2018.01)	C 1 2 Q 1/6841 Z	
C 1 2 Q 1/6874 (2018.01)	C 1 2 Q 1/6844 Z	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	C 1 2 Q 1/6874 Z	
G 0 1 N 37/00 (2006.01)	G 0 1 N 33/53 D	
G 0 1 N 27/62 (2006.01)	G 0 1 N 33/53 M	
G 0 1 N 21/64 (2006.01)	G 0 1 N 37/00 1 0 2	
C 1 2 N 15/12 (2006.01)	G 0 1 N 27/62 V	
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	G 0 1 N 21/64 E	
	C 1 2 N 15/12	
	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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ベルトーニ, フランチェスコ

スイス国 ツェーハー - 6 5 0 0 ベリンツォナ, ヴィア ヴェーラ 6, インスティテュート オブ オンコロジー リサーチ

(72)発明者 ロマネッリ, アンジェラ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 2 0, レキシントン, ベッドフォード ストリート 3 0 7

(72)発明者 スロス, カラム

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 8 8 0, ウェイクフィールド, グリーンウッド ストリート 7 2

Fターム(参考) 2G041 CA01 FA12

2G043 AA01 BA14 BA16 CA04 EA01 FA06 JA01

4B063 QA07 QA08 QA18 QQ42 QQ52 QR55 QS25 QS34

4C076 AA95 BB13 CC27 CC41 EE41 EE59 FF68

4C084 AA01 AA02 DA19 MA02 MA16 MA66 NA05 NA10 ZB261 ZB271

ZC082 ZC751

4C085 AA13 AA14 AA26 BB11 EE01 EE03 GG02

4C086 AA01 AA02 CB22 DA10 MA01 MA02 MA04 MA16 MA66 NA05

NA13 ZB26 ZB27 ZC08 ZC75

专利名称(译)	改善抗cd37免疫缀合物治疗的方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2020510608A</a>	公开(公告)日	2020-04-09
申请号	JP2019522528	申请日	2017-11-02
发明人	ヘルトーニ, フランチェスコ ロマネッリ, アンジェラ スロス, カラム		
IPC分类号	A61K31/537 A61P35/00 A61P35/02 A61K47/68 A61K39/395 A61K31/573 A61K31/57 A61P5/38 A61K38/18 C12N15/09 C12Q1/6841 C12Q1/6844 C12Q1/6874 G01N33/53 G01N37/00 G01N27/62 G01N21/64 C12N15/12 C12N15/13		
CPC分类号	A61K47/6803 A61K47/6849 A61K47/6867 A61P35/02 C07K16/2896 C07K2317/73 C07K2317/92 A61K9/0019 A61K31/573 A61K38/193 A61K39/3955 A61K2039/54 A61K2039/545		
FI分类号	A61K31/537 A61P35/00.ZNA A61P35/02 A61K47/68 A61K39/395.T A61K39/395.E A61K31/573 A61K31/57 A61P5/38 A61K38/18 C12N15/09.200 C12Q1/6841.Z C12Q1/6844.Z C12Q1/6874.Z G01N33/53.D G01N33/53.M G01N37/00.102 G01N27/62.V G01N21/64.E C12N15/12 C12N15/13		
F-TERM分类号	2G041/CA01 2G041/FA12 2G043/AA01 2G043/BA14 2G043/BA16 2G043/CA04 2G043/EA01 2G043 /FA06 2G043/JA01 4B063/QA07 4B063/QA08 4B063/QA18 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR55 4B063/QS25 4B063/QS34 4C076/AA95 4C076/BB13 4C076/CC27 4C076/CC41 4C076/EE41 4C076 /EE59 4C076/FF68 4C084/AA01 4C084/AA02 4C084/DA19 4C084/MA02 4C084/MA16 4C084/MA66 4C084/NA05 4C084/NA10 4C084/ZB261 4C084/ZB271 4C084/ZC082 4C084/ZC751 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA26 4C085/BB11 4C085/EE01 4C085/EE03 4C085/GG02 4C086/AA01 4C086 /AA02 4C086/CB22 4C086/DA10 4C086/MA01 4C086/MA02 4C086/MA04 4C086/MA16 4C086/MA66 4C086/NA05 4C086/NA13 4C086/ZB26 4C086/ZB27 4C086/ZC08 4C086/ZC75		
代理人(译)	夏木森下 饭田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
优先权	62/416376 2016-11-02 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

提供了鉴定和治疗可能对抗CD37免疫缀合物(例如IMGN529)的治疗有反应的癌症患者的方法。

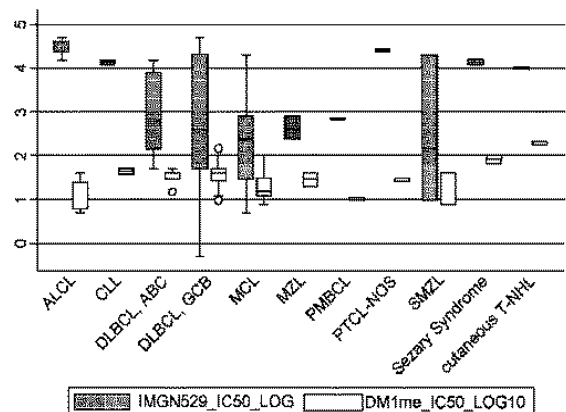


FIG. 1