(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2015-155465
(P2015-155465A)
(43)公開日　平成27年8月27日(2015.8.27)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	N	2G045
C07K 16/28	(2006.01)	C07K	16/28	ZNA	4B063
C12Q 1/06	(2006.01)	C12Q	1/06		4B064
C12N 5/09	(2010.01)	C12N	5/00	202U	4B065
C12N 5/078	(2010.01)	C12N	5/00	202J	4C085

審査請求 有　請求項の数 1　ＯＬ　外国語出願　（全 156 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2015-106061 (P2015-106061)
(22)出願日　平成27年5月26日 (2015.5.26)
(62)分割の表示　特願2012-548220 (P2012-548220)の分割
原出願日　平成23年1月11日 (2011.1.11)
(31)優先権主張番号　61/416,974
(32)優先日　平成22年11月24日 (2010.11.24)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/401,442
(32)優先日　平成22年8月12日 (2010.8.12)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/337,997
(32)優先日　平成22年2月11日 (2010.2.11)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　503102674
アレクシオン　ファーマシューティカルズ，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　コネチカット　０６４１０，　チェシアー，　ノッター　ドライブ　３５２
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(72)発明者　スーザン　ファーズ　マクナイト
アメリカ合衆国　コネチカット　０６３７１，　オールド　ライム，　ストーンウッド　ドライブ　１４

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗ＣＤ２００抗体を用いたヒトの処置における免疫調節効果のバイオマーカー

(57)【要約】
【課題】抗ＣＤ２００抗体を用いたヒトの処置における免疫調節効果のバイオマーカーの提供。
【解決手段】本開示は、抗ＣＤ２００抗体（例えば、エフェクター機能を低下させているか、またはエフェクター機能を有さない、改変体の抗ＣＤ２００抗体）、ならびに各種の診断法および治療法、例えば、所望の免疫調節効果をヒトにおいて誘導するのに十分な用量で１つもしくは複数の抗体がヒトに投与されたか否かを決定すること、および／または患者に適切な投与スケジュールを選択することにおいて用いられるバイオマーカーに関する。
【選択図】図１

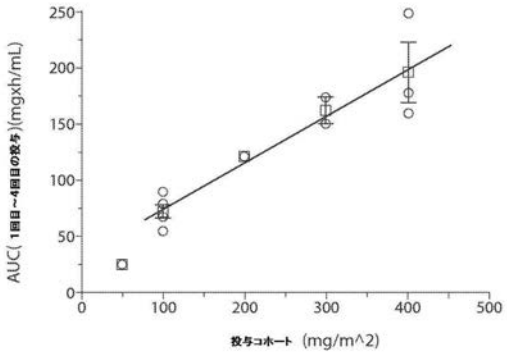

Fig. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
明細書に記載された発明。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
本出願は、２０１０年１１月２４日に出願された米国仮特許出願第６１／４１６，９７４号、２０１０年８月１２日に出願された米国仮特許出願第６１／４０１，４４２号、２０１０年２月１１日に出願された米国仮特許出願第６１／３３７，９９７号、２０１０年１月１１日に出願された米国仮特許出願第６１／２９４，０６６号（全ての名称は「Ｂｉｏｍａｒｋｅｒｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｍｏｄｕｌａｔｏｒｙ Ｅｆｆｅｃｔｓ ｉｎ Ｈｕｍａｎｓ Ｔｒｅａｔｅｄ ｗｉｔｈ Ａｎｔｉ－ＣＤ２００ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ」である）の優先権および利益を主張し、上記米国仮特許出願の全容は参考として本明細書に援用される。
【０００２】
本発明の分野は、医学、免疫学、分子生物学、およびタンパク質化学である。
【背景技術】
【０００３】
ヒトＣＤ２００タンパク質は、胸腺細胞（例えば、Ｔ細胞およびＢ細胞）、ニューロン、および内皮細胞において通常発現する、１型膜貫通糖タンパク質である。その同族受容体であるＣＤ２００Ｒと結合することにより、ＣＤ２００タンパク質は、Ｔ細胞媒介性免疫反応を抑制しうる免疫制御シグナルを伝達する。ＣＤ２００ノックアウト動物による研究のほか、アンタゴニストである抗ＣＤ２００抗体および組換えＣＤ２００－Ｆｃ融合タンパク質を用いる実験は、ＣＤ２００タンパク質が、自己免疫障害および移植における免疫抑制剤として機能することを裏付けている（例えば、非特許文献１；および非特許文献２を参照されたい）。ＣＤ２００とＣＤ２００Ｒとの相互作用は、サイトカインプロファイルの変化を結果としてもたらし、$Ｔ_{Ｈ}$１反応（細胞性免疫反応）よりも$Ｔ_{Ｈ}$２　Ｔ細胞反応（体液性免疫反応）を促進する。例えば、非特許文献３を参照されたい。
【０００４】
ヒトの免疫系は、がんが発症する前に宿主生物における悪性細胞を同定し、該細胞を死滅させうる多様な免疫監視機構を用いる。例えば、非特許文献４；　非特許文献５；および非特許文献６を参照されたい。しかし、がん細胞は、免疫系による検出を回避することが公知である。がん細胞が免疫監視を回避する１つの潜在的な機構は、ＣＤ２００タンパク質の発現または過剰発現である。実際、ＣＤ２００タンパク質は、例えば、Ｂ細胞慢性リンパ性白血病細胞、前立腺がん細胞、乳がん細胞、結腸がん細胞、および脳腫瘍細胞を含めた、多様なヒトがん細胞において発現または過剰発現することが示されている。例えば、非特許文献７；非特許文献３；および非特許文献８を参照されたい。
【０００５】
初期の薬物開発研究では、例えば、薬物が患者において生物学的に活性であるか否か（それが投与される患者において、薬物が測定可能な生物学的効果をもたらしたか否か）を決定するのに、分子バイオマーカーを用いることが多い。例えば、第Ｉ相研究では、将来の第ＩＩ相研究のための投与スケジュールを確立し、一般に、疾患に罹患している患者を処置するのに臨床的に有意義であり最適化された投与スケジュールを決定する一助とするのに、バイオマーカーが有用でありうる。バイオマーカーはまた、薬物により治療されるヒトにおける、潜在的な副作用または他の非治療的作用の発生を同定し、これにより、該薬物の安全性プロファイルを決定するのにも有用でありうる。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００６】

【非特許文献１】Ｈｏｅｋら（２０００年）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２９０巻：１７６８～１７７１頁
【非特許文献２】Ｇｏｒｃｚｙｎｓｋｉら（１９９９年）、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ、１６３巻：１６５４～１６６０頁
【非特許文献３】Ｋｒｅｔｚ－Ｒｏｍｍｅｌ（２００７年）、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ、１７８巻：５５９５～５６０５頁
【非特許文献４】Ｇｅｅｒｔｓｅｎら（１９９９年）、Ｉｎｔ Ｊ Ｍｏｌ Ｍｅｄ、３巻（１号）：４９～５７頁
【非特許文献５】Ｋｅｒｅｂｉｊｎら（１９９９年）、Ｃｒｉｔ Ｒｅｖ Ｏｎｃｏｌ Ｈｅｍａｔｏｌ、３１巻（１号）：３１～５３頁
【非特許文献６】Ｐａｒｄｏｌｌ（２００３年）、Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ、２１巻：８０７～３９頁
【非特許文献７】Ｋａｗａｓａｋｉら（２００７年）、Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ、３６４巻（４号）：７７８～７８２頁
【非特許文献８】Ｓｉｖａら（２００８年）、Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ、５７巻（７号）：９８７～９６頁

【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００７】
本開示は、少なくとも部分的には、バイオマーカーのうちの１つまたは複数の変化（例えば、増大または減少）が、ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した結果としての、該ヒトにおける所望の免疫調節効果の発生を証拠立てる、複数のバイオマーカーを本発明者らが発見したことに基づく。例えば、本発明者らは、ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後のヒトにおいて、循環ＣＤ２００$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞および／または活性化ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞を含めた、例えば、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞のサブセット）の濃度が低下することを観察した。本開示は、どんな特定の理論または作用機構にも束縛されるものではないが、本発明者らは、観察されたＣＤ２００$^{+}$白血球の喪失が、（ａ）白血球によるＣＤ２００発現の喪失；および（ｂ）ＣＤ２００$^{+}$白血球の枯渇ではない、末梢からの細胞の移動のうちの一方または両方のためであると考える。本発明者らはまた、抗ＣＤ２００抗体を投与すると、各種の白血球サブセット（例えば、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞、活性化ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、ＮＫ Ｔ細胞、またはＣＤ２１$^{+}$／ＣＤ２５$^{+}$／Ｆｏｘ３Ｐ$^{+}$Ｔ細胞）により、ＣＤ２００Ｒ発現レベルが上昇することも観察した。加えて、本発明者らは、がんに罹患しているヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与すると、（ｉ）活性化Ｔ細胞の濃度の、抗ＣＤ２００抗体を投与する前のヒトにおける該細胞の濃度と比較した上昇；（ｉｉ）制御性Ｔ細胞の濃度の、抗ＣＤ２００抗体を投与する前のヒトにおける該細胞の濃度と比較した低下；（ｉｉｉ）活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比の、抗ＣＤ２００抗体を投与する前のヒトにおける対応する比と比較した増大が結果としてもたらされることをさらに観察した。実際、作業例で詳述する通り、その臨床疾患が安定化または改善した患者７例のうち４例（５７％）において制御性Ｔ細胞の濃度が低下したのに対し、その臨床疾患が増悪した患者のうちで、制御性Ｔ細胞濃度の同様な低下を臨床的に経過した患者は２９％に過ぎなかった。
【０００８】
抗ＣＤ２００抗体は、がん、炎症性障害（例えば、移植拒絶）、および骨障害が含まれるがこれらに限定されない多様な疾患を処置するための潜在的な治療剤として、現在のところ被験対象となっている。例えば、現在のところ、ヒト化抗ＣＤ２００抗体であるＡＬＸＮ６０００（サマリズマブ；Ａｌｅｘｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．、Ｃｈｅｓｈｉｒｅ、ＣＴ）が、がんの治療についての臨床試験で評価されている。本開示は、どんな特定の理論または作用機構にも束縛されるものではないが、本明細書で説明されるバイオマーカーのうちの１つまたは複数の変化（例えば、増大または減少）について、サマリズマブなどの抗ＣＤ２００抗体により治療される患者をモニタリングする

ことは、該抗ＣＤ２００抗体が、該抗体を投与した該ヒトにおいて、所望の免疫調節効果を生成することが可能であるか否かを決定するのに有用であると本発明者らは考える。さらにまた、免疫調節効果の程度をモニタリングすること（例えば、本明細書で説明されるバイオマーカーのうちの１つまたは複数の変化を検出することにより）も、ヒトにおける抗体の免疫調節効果により、疾患に対して臨床的に有意義な効果を達成するのに十分な（すなわち、がんなどの疾患を処置するのに十分な）、抗ＣＤ２００抗体（例えば、サマリズマブ）の用量（閾値用量または投与スケジュール）を同定するのに有用である。すなわち、第Ｉ相の安全性研究においてサマリズマブを投与されたＢ－ＣＬＬ患者および多発性骨髄腫患者２５例のうち７例は、末梢血カウントおよびＣＴスキャンの逐次評価により決定される通り、疾患の安定を示した。本明細書で説明される、抗ＣＤ２００抗体関連バイオマーカーのうちの１つまたは複数の変化（例えば、増大または減少）に反映される通り、治療された患者では、抗ＣＤ２００抗体による所望の免疫調節効果が観察された。

【０００９】

したがって、一態様では、抗ＣＤ２００抗体が、ヒト（例えば、がん患者）において、所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法を本開示が提供する。該方法は、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトから得られる血液試料において、本明細書で説明される、少なくとも１つの免疫調節性バイオマーカー（本明細書では場合によって、「抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節性バイオマーカー」とも称する）の増加または減少を検出し、これにより該抗ＣＤ２００抗体が、該ヒトにおいて免疫調節効果をもたらしたか否かを決定するステップを含む。免疫調節効果は、少なくとも１つのバイオマーカー、例えば、本明細書で説明される、抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節性バイオマーカーの変化（例えば、増大または減少）を特徴とすることが可能であり、該変化は、（ｉ）制御性Ｔ細胞の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該ヒトにおける同じ組織型の制御性Ｔ細胞の濃度と比べた低下；（ｉｉ）ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該ヒトにおける同じ組織型のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の濃度と比べた上昇；（ｉｉｉ）活性化Ｔ細胞の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該ヒトにおける同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度と比べた上昇；（ｉｖ）ＣＤ２００$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞）の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該ヒトにおける同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度と比べた低下；（ｖ）ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞）の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該ヒトにおける同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度と比べた上昇；（ｖｉ）該抗体を初回に投与する前の該ヒトにおける活性化Ｔ細胞の、Ｔｒｅｇに対する比と比べた、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の百分率に対する比が少なくとも２：１（例えば、少なくとも３：１、少なくとも４：１、少なくとも５：１、少なくとも６：１、または少なくとも７：１）であること；（ｖｉｉ）抗ＣＤ２００抗体を患者に投与する前の患者から得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルの、該抗体を投与する前の該患者に由来する生物学的試料における同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルと比べた低下；ならびに（ｖｉｉｉ）抗ＣＤ２００抗体を投与された患者に由来する生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの、抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該患者に由来する生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルと比べた上昇からなる群より選択される。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体を投与した後に患者から得られる生物学的試料における、複数の白血球（例えば、骨髄細胞または脾臓細胞）によるＣＤ２００の発現の、対照発現レベル（例えば、該抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における同じ組織型の複数の白血球におけるＣＤ２００発現レベル）と比較した低下が、該抗ＣＤ２００抗体が、該患者において所望の免疫調節効果を生成したことを示す。本明細書で説明される任意の方法が、本明細書で説明される、抗ＣＤ２００抗体に関連する２つ以上（例えば、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０以上）のバイオマーカーが変化（例えば、増大または減少）したか否かを決定するステップを伴いうることが理解される。複数のバイオマーカーについて精査するときは、２つ以上（例えば、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０以上）のバイオ

マーカーによる任意の組合せについて解析することができる。

【００１０】

一部の実施形態では、発現の変化が、タンパク質発現の変化の場合もあり、ｍＲＮＡ発現の変化の場合もあることが理解される。すなわち、例えば、該方法では、患者に由来する白血球集団を精査して、ＣＤ２００　ｍＲＮＡ発現および／またはＣＤ２００タンパク質発現レベルが、ｍＲＮＡ発現の対照レベルおよび／またはタンパク質発現の対照レベルと比べて低下したか否かを決定することができる。当技術分野では、タンパク質発現およびｍＲＮＡ発現を測定する方法が周知であり、本明細書でもこれについて説明する。

【００１１】

一部の実施形態では、患者から得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度の、対照試料における同じＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度と比較した低下が、抗ＣＤ２００抗体が、該患者において所望の免疫調節効果を生成したことを示す。ＣＤ２００$^{+}$白血球（例えば、骨髄細胞または脾臓細胞）またはサブセットは、本明細書で説明される（後出の）ＣＤ２００$^{+}$白血球（例えば、骨髄細胞または脾臓細胞）またはサブセットのうちのいずれかでありうるがこれに限定されない。

【００１２】

検出するステップは、例えば、選択された適切な細胞型（例えば、ＣＤ２００$^{+}$白血球またはＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球）の濃度を測定するステップを含む場合もあり、ＣＤ２００またはＣＤ２００Ｒなど、１つまたは複数の発現マーカーの発現レベルを定量化するステップを含む場合もあることが理解される。

【００１３】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかについての一部の実施形態では、検出するステップを、抗ＣＤ２００抗体を初回に投与した後に行うことができる。例えば、検出するステップ（すなわち、バイオマーカーのうちの少なくとも１つにおける変化（例えば、増加または減少）を検出するステップ）は、抗ＣＤ２００抗体の初回の治療的投与をヒトに行った後２カ月間以内（または２カ月間未満）（例えば、８週間未満、７週間、６週間、５週間、１カ月間、４週間、３週間、２週間、または１３日間、１２日間、１１日間、１０日間、９日間、８日間、７日間、６日間、５日間、もしくは５日間未満）に行うことができる。本明細書で説明される方法のうちのいずれかについての一部の実施形態では、検出するステップが、抗ＣＤ２００抗体の初回の治療的投与をヒトに行った後、少なくとも１０日間（例えば、少なくとも１１日間、１２日間、１３日間、１４日間、もしくは１週間、２週間、３週間、４週間、１カ月間、５週間、６週間、７週間、または８週間以上）に初めて行う。例えば、本明細書で説明される以下の方法では、指定された細胞型の濃度を測定するステップ、または発現マーカー（例えば、ＣＤ２００またはＣＤ２００Ｒ）の発現レベルを定量化するステップを、例えば、上述の期間のうちのいずれか１つ以内で行いうることが理解される。

【００１４】

少なくとも１つのバイオマーカーの変化（例えば、増加または減少）を検出する前に、抗ＣＤ２００抗体の投与を、少なくとも２回（例えば、少なくとも３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、１１回、１２回、１３回、または１４回以上）にわたりヒトに行う実施形態では、検出するステップを、複数回にわたる抗ＣＤ２００抗体の投与レジメンの最終回の投与をヒトに行った後、例えば、２カ月間以内（または２カ月間未満）（例えば、８週間未満、７週間、６週間、５週間、１カ月間、４週間、３週間、２週間、または１３日間、１２日間、１１日間、１０日間、９日間、８日間、７日間、６日間、５日間、もしくは５日間未満）、および／または少なくとも１日間（例えば、少なくとも２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、８日間、９日間、１０日間、１１日間、１２日間、１３日間、１４日間、１５日間、１６日間、１７日間、１８日間、１９日間、２０日間、もしくは３週間、４週間、１カ月間、５週間、６週間、７週間、または８週間以上）に初めて行うことができる。一部の実施形態では、検出するステップを、投与の間（例えば、初回の投与と２回目の投与との間、２回目の投与と３回目の投与との間、

３回目の投与と４回目の投与との間、５回目の投与と６回目の投与との間、および／または７回目の投与と８回目の投与との間）に行うことができる。このような検出は、処置期間にわたり、ヒトにおける免疫調節効果（例えば、免疫調節効果のピークレベルまたは最大レベル）を維持するのに有効な、該ヒトのための投与スケジュールを決定するのに有用でありうる。例えば、本明細書で説明される以下の方法では、指定された細胞型の濃度を測定するステップ、または発現マーカー（例えば、ＣＤ２００またはＣＤ２００Ｒ）の発現レベルを定量化するステップが、例えば、上述の期間のうちのいずれか１つ以内で行いうることが理解される。一部の実施形態では、本明細書で説明される１つまたは複数のバイオマーカーの変化を検出するステップを、患者の治療全体において（例えば、患者に投与される抗ＣＤ２００抗体の各回の投与前および／または投与後において）行うことができる。このような検出は、とりわけ、患者の生理的状態に対する抗ＣＤ２００抗体の効果を経時的に評価し、免疫調節効果の発生と、抗ＣＤ２００抗体治療の有効性とのより精密な相関を可能とするのに有用でありうる。

【００１５】

一部の実施形態では、ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じたという正の決定がなされた場合に、抗ＣＤ２００抗体を、該ヒトにおける所望の免疫調節効果の発生を維持するのに有効な量および頻度で投与することを含めた、該ヒトのための（例えば、医療従事者が、抗ＣＤ２００抗体による免疫調節療法から利益を得ると考える疾患（例えば、がん）を、該ヒトが有するか、これを有することが疑われるか、またはこれを発症する危険性がある場合の）治療レジメンを継続するか、または公式に開始する、医療従事者による決定が結果としてもたらされる。一部の実施形態では、ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じたという正の決定がなされた場合に、医療従事者が、該ヒトに、抗ＣＤ２００抗体療法を引き続き処方および／または選択する結果がもたらされる。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体を投与した結果として、ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じたという正の決定がなされた場合に、例えば、各回の抗ＣＤ２００抗体の投与を行った後、または２回の投与後毎などに、該ヒトにおける１つまたは複数のバイオマーカーの変化（例えば、増加または減少）を持続的にモニタリングする結果がもたらされる。このような実施は、処置期間にわたり、ヒトにおける免疫調節効果（例えば、所望の免疫調節効果のピークレベルまたは最大レベル）を維持するのに有効な、該ヒトのための投与スケジュールを決定するのに有用でありうる。

【００１６】

別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法を特徴とする。該方法は、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトから得られる血液試料におけるＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度を測定するステップを含み、この場合、該血液試料におけるＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度の、対照試料における同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度と比較した低下が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。ＣＤ２００$^{+}$白血球は、例えば、本明細書で説明されるＣＤ２００$^{+}$白血球のうちのいずれかでありうる。

【００１７】

別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法を特徴とする。該方法は、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトから得られる血液試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度を測定するステップを含み、この場合、該血液試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度の、対照試料における同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度と比較した低下が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。

【００１８】

別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法であって、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトから得られる血液試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度を測定するステップを含み、該血液試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度の、対照試料における同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血

球の濃度と比較した上昇が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す方法を特徴とする。

【００１９】

別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法を特徴とする。該方法は、抗ＣＤ２００抗体を投与された該ヒトに由来する生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルを定量化するステップを含み、この場合、該複数の白血球によるＣＤ２００の発現の、対照試料における同じ組織型の複数の白血球による発現レベルと比較した減少が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。

【００２０】

さらに別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法であって、抗ＣＤ２００抗体を投与された該ヒトに由来する生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルを定量化するステップを含み、該複数の白血球によるＣＤ２００Ｒの発現の、対照試料における同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００Ｒの発現レベルと比較した増大が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す方法を特徴とする。

【００２１】

一部の実施形態では、本明細書で説明される任意の方法（例えば、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法）が、本方法に従い、抗ＣＤ２００抗体を該ヒトに投与するステップを含みうる。例えば、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法であって、抗ＣＤ２００抗体をヒトに投与するステップと、抗ＣＤ２００抗体を投与された後の該ヒトに由来する生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルを定量化するステップとを含み、該複数の白血球によるＣＤ２００Ｒの発現の、対照試料における同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルと比較した増大が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す方法を特徴とする。

【００２２】

一部の実施形態では、本明細書で説明される任意の方法（例えば、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法）が、抗体を投与する前にヒトから得られる生物学的試料における、指定された細胞型の濃度を測定するステップ、または指定された細胞型における指定された発現マーカーの発現レベルを定量化するステップを含みうる。例えば、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法であって、ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する血液試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度を測定するステップと；該ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する血液試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度を測定する（例えば、同じ医療者による場合もあり、異なる医療者による場合もある）ステップとを含み、該処置後の血液試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度の、該処置前に得られた血液試料における同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度と比較した低下が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す方法を特徴とする。

【００２３】

一部の実施形態では、本明細書で説明される任意の方法が、患者に抗ＣＤ２００抗体をヒトに投与する前に、かつ／または投与した後に、該患者から生物学的試料（例えば、血液試料）を得るステップを含む。

【００２４】

別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法を特徴とする。該方法は、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトから得られる血液試料におけるＣＤ２００$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞）集団の濃度を測定するステップと；抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトに由来する生物学的試

料における、複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルを定量化するステップとを含み、この場合、（ｉ）該血液試料におけるＣＤ２００$^{+}$白血球集団の濃度の、対照試料における同じ組織型の対応するＣＤ２００$^{+}$白血球集団の濃度と比較した低下；および（ｉｉ）該複数の白血球によるＣＤ２００Ｒの発現の、対照発現レベルと比較した増大のうちの一方または両方により、該抗ＣＤ２００抗体が、該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。

【００２５】

さらに別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法であって、（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞）集団の濃度を測定し、これによりＣＤ２００$^{+}$白血球集団の処置前濃度を得るステップと；（ｉｉ）該ヒトに該抗体を投与するステップと；（ｉｉｉ）該抗体を投与した後に該ヒトから得られる血液試料における同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$白血球集団の濃度を測定し、これによりＣＤ２００$^{+}$白血球集団の処置後濃度を得るステップとを含み、ＣＤ２００$^{+}$白血球の該処置後濃度の、ＣＤ２００$^{+}$白血球の該処置前濃度と比較した低下が、該抗体が、該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す方法を特徴とする。

【００２６】

別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法であって、（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞）の濃度を測定し、これによりＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の処置前濃度を得るステップと；（ｉｉ）該ヒトに該抗体を投与するステップと；（ｉｉｉ）該抗体を投与した後に該ヒトから得られる血液試料における同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞）の濃度を測定し、これによりＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の処置後濃度を得るステップとを含み、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の該処置後濃度の、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の該処置前濃度と比較した上昇が、該抗体が、該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す方法を特徴とする。

【００２７】

さらに別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法であって、（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルを定量化し、これによりＣＤ２００の処置前発現レベルを得るステップと；（ｉｉ）該ヒトに該抗ＣＤ２００抗体を投与するステップと；（ｉｉｉ）該抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルを定量化し、これによりＣＤ２００の処置後発現レベルを得るステップとを含み、ＣＤ２００の処置後発現レベルの、ＣＤ２００発現の該処置前レベルと比較した低下が、該抗体が、該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す方法を特徴とする。

【００２８】

別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法を特徴とする。該方法は、（ｉ）該ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該ヒトに由来する生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルを定量化し、これによりＣＤ２００Ｒの処置前発現レベルを得るステップと；（ｉｉ）該ヒトに該抗ＣＤ２００抗体を投与するステップと；（ｉｉｉ）該抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルを定量化し、これによりＣＤ２００Ｒの処置後発現レベルを得るステップとを含み、この場合、ＣＤ２００Ｒの処置後発現レベルの、ＣＤ２００Ｒ発現の該処置前レベルと比較した上昇が、該抗体が、該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。

【００２９】

白血球によるＣＤ２００の発現については、白血球が、例えば、ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４

$^{+}$Ｔ細胞、活性化ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、またはＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞などのＴ細胞でありうる。本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、白血球が、例えば、ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、または活性化ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞などのＴ細胞でありうる。

【００３０】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、ＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度の少なくとも５％（例えば、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、または９０％以上）の低下が、ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じたことを示す。本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、ＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度の少なくとも５％（例えば、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、または９０％以上）の低下が、該抗体がヒトにおいて治療的に有効であることを示す。

【００３１】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度の少なくとも５％（例えば、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、または１００％以上）の上昇が、ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じたことを示す。本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度の少なくとも５％（例えば、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、または１００％以上）の上昇が、該抗体がヒトにおいて治療的に有効であることを示す。

【００３２】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、例えば、白血球によるＣＤ２００Ｒの発現については、白血球が、例えば、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞、活性化ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、ＣＤ２１$^{+}$／ＣＤ２５$^{+}$／Ｆｏｘ３Ｐ$^{+}$Ｔ細胞、およびＮＫ　Ｔ細胞でありうる。

【００３３】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、該白血球（例えば、Ｔ細胞）によるＣＤ２００の発現の少なくとも５％（例えば、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、または９０％以上）の減少が、ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じたことを示す。

【００３４】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、該白血球（例えば、Ｔ細胞）によるＣＤ２００の発現の少なくとも５％（例えば、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、または９０％以上）の減少が、該抗体がヒトにおいて治療的に有効であることを示す。

【００３５】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、複数の白血球によるＣＤ２００Ｒの発現の少なくとも１．５倍（例えば、２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、５．５、６、６．５、７、７．５、８、８．５、９、９．５、または１０倍以上）の増大が、ヒトにおいて該抗体により所望の免疫調節効果が生じたことを示す。本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、複数の白血球によるＣＤ２００Ｒの発現の少なくとも１．５倍（例えば、２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、５．５、６、６．５、７、７．５、８、８．５、９、９．５、または１０倍

以上）の増大が、該抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて治療的に有効であることを示す。
【００３６】
本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、血液試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度の、対照試料における同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度と比較した低下が、該抗体がヒトにおいて治療的に有効であることを示す。
【００３７】
本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、血液試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度の、対照試料における同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度と比較した上昇が、該抗体がヒトにおいて治療的に有効であることを示す。
【００３８】
本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルの、対照発現レベルと比較した低下が、該抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて治療的に有効であることを示す。
【００３９】
本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの、対照発現レベルと比較した上昇が、該抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて治療的に有効であることを示す。
【００４０】
別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法であって、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトから得られる血液試料における制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の濃度を測定するステップを含む方法を特徴とする。血液試料におけるＴｒｅｇの濃度の、対照試料における同じ組織型のＴｒｅｇの濃度と比較した低下が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。対照試料は、例えば、初回の治療的な抗ＣＤ２００抗体の投与を行う前に患者から得られる血液試料でありうる。
【００４１】
別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法であって、（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該ヒトから得られる血液試料における制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の濃度を測定し、これによりＴｒｅｇの処置前濃度を得るステップと；（ｉｉ）該ヒトに該抗ＣＤ２００抗体を投与するステップと；（ｉｉｉ）該抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる血液試料における、同じ明確な組織型のＴｒｅｇの濃度を測定するステップとを含み、Ｔｒｅｇの該処置後の血液試料濃度の、Ｔｒｅｇの該処置前濃度と比較した低下が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す方法を特徴とする。
【００４２】
本明細書で説明される方法による一部の実施形態では、Ｔｒｅｇが、例えば、ＣＤ３$^{+}$ＣＤ４$^{+}$ＣＤ２５$^{+}$ＦｏｘＰ３$^{+}$Ｔ細胞、またはＣＤ３$^{+}$ＣＤ４$^{+}$ＦｏｘＰ３$^{+}$Ｔ細胞でありうる。
【００４３】
本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、Ｔｒｅｇの濃度の少なくとも５％（例えば、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、または９０％以上）の低下が、ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じたことを示す。一部の実施形態では、Ｔｒｅｇ（例えば、前出の発現マーカーにより規定されるＴｒｅｇ）が、ＣＤ２００またはＣＤ２００Ｒを発現しうる。
【００４４】
本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、Ｔｒｅｇの濃度の少なくとも５％（例えば、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、または９０％以上）の低下が、該抗体がヒトにおいて治療

的に有効であることを示す。

【００４５】

さらに別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法であって、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトから得られる血液試料における活性化Ｔ細胞の濃度を測定するステップを含み、該血液試料における活性化Ｔ細胞の濃度の、対照試料における同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度と比較した上昇が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す方法を特徴とする。対照試料は、例えば、初回の治療的な抗ＣＤ２００抗体の投与を行う前に患者から得られる血液試料でありうる。

【００４６】

別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法であって、（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該ヒトから得られる血液試料における活性化Ｔ細胞の濃度を測定し、これにより活性化Ｔ細胞の処置前濃度を得るステップと；（ｉｉ）該ヒトに該抗ＣＤ２００抗体を投与するステップと；（ｉｉｉ）該抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる血液試料における、同じ明確な組織型の活性化Ｔ細胞の濃度を測定するステップとを含み、活性化Ｔ細胞の該処置後の血液試料濃度の、活性化Ｔ細胞の該処置前濃度と比較した上昇が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す方法を特徴とする。

【００４７】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、活性化Ｔ細胞の濃度の少なくとも５％（例えば、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、または１００％以上）の上昇が、ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じたことを示す。本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、活性化Ｔ細胞の濃度の少なくとも５％（例えば、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、または１００％以上）の上昇が、該抗体がヒトにおいて治療的に有効であることを示す。

【００４８】

さらに別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法であって、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトから得られる血液試料における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比を決定するステップを含み、該血液試料における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比の、対照試料における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比と比較した増大が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す方法を特徴とする。

【００４９】

さらに別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法であって、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトから得られる血液試料における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比を決定するステップを含み、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比が少なくとも２：１（例えば、少なくとも３：１、少なくとも４：１、少なくとも５：１、少なくとも６：１、または少なくとも７：１）であることが、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す方法を特徴とする。

【００５０】

別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法であって、（ｉ）抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトから得られる血液試料における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比を決

定し、これにより処置前における比を決定するステップと；（ｉｉ）該ヒトに該抗ＣＤ２００抗体を投与するステップと；（ｉｉｉ）抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる血液試料における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比を決定するステップとを含み、該処置後の血液試料における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比の、該処置前における比と比較した増大が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す方法を特徴とする。

【００５１】

本明細書で説明される方法による一部の実施形態では、活性化Ｔ細胞が、例えば、ＣＤ３$^{+}$ＣＤ４$^{+}$ＣＤ２５$^{+}$ＦｏｘＰ３^{ｎｅｇ}Ｔ細胞、またはＣＤ３$^{+}$ＣＤ４$^{+}$ＦｏｘＰ３^{ｎｅｇ}Ｔ細胞であるでありうる。一部の実施形態では、活性化Ｔ細胞（例えば、前出の発現マーカーにより規定される活性化Ｔ細胞）が、ＣＤ２００またはＣＤ２００Ｒを発現しうる。

【００５２】

本明細書で説明される方法による一部の実施形態では、対照試料が、抗ＣＤ２００抗体を投与する前に得られる、ヒトに由来する血液試料であるか、またはこれを含有しうる。

【００５３】

別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法を特徴とする。該方法は、（ａ）：（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度、および（ｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度；（ｂ）：（ｉｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度、および（ｉｖ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉｉｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度；（ｃ）：（ｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル、および（ｖｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル；（ｄ）：（ｖｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル、および（ｖｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖｉｉ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル；（ｅ）：（ｉｘ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料における制御性Ｔ細胞の濃度、および（ｘ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｉｘ）の場合と同じ組織型の制御性Ｔ細胞の濃度；（ｆ）：（ｘｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料における活性化Ｔ細胞の濃度、および（ｘｉｉ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｘｉ）の場合と同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度；（ｇ）：（ｘｉｉｉ）抗ＣＤ２００抗体を投与した後のヒトに由来する生物学的試料における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比、および（ｘｉｖ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、対応する、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比（各々が、（ｘｉｉｉ）の場合と同じ組織型である）；（ｈ）：（ｘｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料におけるＣＤ８$^{+}$リンパ球の濃度、および（ｘｖｉ）該抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｘｖ）の場合と同じ組織型のＣＤ８$^{+}$リンパ球の濃度；（ｉ）：（ｘｖｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度、および（ｘｖｉｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｖｉｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度；（ｊ）：（ｘｉｘ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度、および（ｘｘ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｉｘ）の場合と同じ組織型のＣ

Ｄ２００Ｒ＋Ｔ細胞の濃度；（ｋ）：（ｘｘｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、１つまたは複数のＣＤ２００＋白血球サブセットの濃度、および（ｘｘｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｘｉ）の場合と同じ組織型の、１つまたは複数のＣＤ２００＋白血球サブセットの濃度；（ｌ）：（ｘｘｉｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、１つまたは複数のＣＤ２００＋骨髄細胞サブセットの濃度、および（ｘｘｉｖ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｘｉｉｉ）の場合と同じ組織型の、１つまたは複数のＣＤ２００＋骨髄細胞サブセットの濃度；ならびに／あるいは（ｍ）：（ｘｘｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベル、および（ｘｘｖｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｘｖ）の場合と同じ組織型の、複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベルを測定するステップを含み、（ａ）ＣＤ２００＋白血球の該処置後濃度の、ＣＤ２００＋白血球の該処置前濃度と比較した低下は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；（ｂ）ＣＤ２００Ｒ＋白血球の該処置後濃度の、ＣＤ２００Ｒ＋白血球の該処置前濃度と比較した上昇は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；（ｃ）該複数の白血球によるＣＤ２００Ｒの処置後発現レベルの、ＣＤ２００Ｒの該処置前発現レベルと比較した上昇は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；（ｄ）該複数の白血球によるＣＤ２００＋の処置後発現レベルの、ＣＤ２００＋の該処置前発現レベルと比較した低下は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；（ｅ）制御性Ｔ細胞の該処置後濃度の、制御性Ｔ細胞の該処置前濃度と比較した低下は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；（ｆ）活性化Ｔ細胞の該処置後濃度の、活性化Ｔ細胞の該処置前濃度と比較した上昇は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；（ｇ）処置後における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比の、処置前における比と比較した増大は、該抗体が該ヒトにおいて免疫調節効果を生成したことを示し、または処置後における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比が少なくとも２：１であることは、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；（ｈ）ＣＤ８＋リンパ球の該処置後濃度の、ＣＤ８＋リンパ球の該処置前濃度と比較した上昇は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；（ｉ）ＣＤ２００＋Ｔ細胞の該処置後濃度の、ＣＤ２００＋Ｔ細胞の該処置前濃度と比較した低下は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；（ｊ）ＣＤ２００Ｒ＋Ｔ細胞の該処置後濃度の、ＣＤ２００Ｒ＋Ｔ細胞の該処置前濃度と比較した上昇は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；（ｋ）１つまたは複数のＣＤ２００＋白血球サブセットの該処置後濃度の、ＣＤ２００＋白血球の該処置前濃度と比較した低下は、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；（ｌ）１つまたは複数のＣＤ２００＋骨髄細胞サブセットの該処置後濃度の、ＣＤ２００＋骨髄細胞の該処置前濃度と比較した低下は、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；または（ｍ）該複数の骨髄細胞によるＣＤ２００の該処置後発現の、該複数の骨髄細胞によるＣＤ２００の該処置前発現レベルと比較した低下は、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。一部の実施形態では、該条件による任意の組合せのうちの２つ以上（例えば、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、または９つ以上）を測定する。一部の実施形態では、該条件の全てを測定する。

【００５４】

さらに別の態様では、本開示は、ヒトについての医療プロファイルを含む、コンピュータ読み取り可能な媒体であって、該プロファイルが、１つまたは複数の抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節性バイオマーカーについての情報を含み、該バイオマーカーが、（ａ）：（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００＋白血球（例えば、ＣＤ２００＋Ｔ細胞）の濃度、および（ｉｉ）該抗体を投与

する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞）の濃度；（ｂ）：（ｉｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞）の濃度、および（ｉｖ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉｉｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞）の濃度；（ｃ）：（ｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル、および（ｖｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル；（ｄ）：（ｖｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル、および（ｖｉｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖｉｉ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル；（ｅ）：（ｉｘ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料における制御性Ｔ細胞の濃度、および（ｘ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｉｘ）の場合と同じ組織型の制御性Ｔ細胞の濃度；（ｆ）：（ｘｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料における活性化Ｔ細胞の濃度、および（ｘｉｉ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｘｉ）の場合と同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度；（ｇ）：（ｘｉｉｉ）抗ＣＤ２００抗体を投与した後のヒトに由来する生物学的試料における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比、および（ｘｉｖ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、対応する、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比（各々が、（ｘｉｉｉ）の場合と同じ組織型である）；ならびに（ｈ）：（ｘｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料におけるＣＤ８$^{+}$リンパ球（例えば、Ｔ細胞）の濃度、および（ｘｖｉ）該抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｘｖ）の場合と同じ組織型のＣＤ８$^{+}$リンパ球の濃度からなる群より選択される、コンピュータ読み取り可能な媒体を特徴とする。該医療プロファイルはまた、例えば、（ｘｖｉｉ）抗ＣＤ２００抗体を投与した後に患者から得られる生物学的試料における、複数の白血球（例えば、骨髄細胞または脾臓細胞）によるＣＤ２００発現レベル、および／または（ｘｖｉｉｉ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における、（ｘｖｉｉ）の場合と同じ組織型の複数の白血球（例えば、骨髄細胞または脾臓細胞）によるＣＤ２００発現レベルも包含しうる。該医療プロファイルはまた、例えば、（ｉｘ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に患者から得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度、および／または（ｘｘ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における、（ｘｉｘ）の場合と同じ組織型の、１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度も包含しうる。一部の実施形態では、該医療プロファイルが、２例以上（例えば、３例、４例、５例、１０例、１５例、２０例、３０例、４０例、５０例、６０例、７０例、８０例、９０例、または１００例以上）の患者についてのこのような情報を包含する。一部の実施形態では、医療プロファイルが、コンピュータのハードドライブ、フラッシュドライブ、ＤＶＤ、またはＣＤなど、コンピュータ読み取り可能な媒体に保存される。

【００５５】

別の態様では、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する、コンピュータベースの方法を本開示が提供する。該方法は、ヒトの医療プロファイルを包含するデータを受け取るステップであって、該プロファイルが、（ａ）：（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞）の濃度、および（ｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞）の濃度；（ｂ）：（ｉｉｉ）ヒトに抗ＣＤ

２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞）の濃度、および（ｉｖ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉｉｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞）の濃度；（ｃ）：（ｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル、および（ｖｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル；（ｄ）：（ｖｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル、および（ｖｉｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖｉｉ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル；（ｅ）：（ｉｘ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料における制御性Ｔ細胞の濃度、および（ｘ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｉｘ）の場合と同じ組織型の制御性Ｔ細胞の濃度；（ｆ）：（ｘｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料における活性化Ｔ細胞の濃度、および（ｘｉｉ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｘｉ）の場合と同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度；（ｇ）：（ｘｉｉｉ）抗ＣＤ２００抗体を投与した後のヒトに由来する生物学的試料における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比、および（ｘｉｖ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、対応する、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比（各々が、（ｘｉｉｉ）の場合と同じ組織型である）；ならびに（ｈ）：（ｘｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料におけるＣＤ８$^{+}$リンパ球（例えば、Ｔ細胞）の濃度、および（ｘｖｉ）該抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｘｖ）の場合と同じ組織型のＣＤ８$^{+}$リンパ球の濃度を含めた、本明細書で説明される、抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節性バイオマーカーのうちの少なくとも１つについての情報を含むステップと；該情報を含有する該データのうちの少なくとも一部分を処理して、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定するステップであって、ＣＤ２００$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞）の該処置後濃度の、ＣＤ２００$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞）の該処置前濃度と比較した低下が、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞）の該処置後濃度の、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の該処置前濃度と比較した上昇が、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；該複数の白血球によるＣＤ２００$^{+}$の処置後発現レベルの、ＣＤ２００$^{+}$の該処置前発現レベルと比較した低下が、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；該複数の白血球によるＣＤ２００Ｒの処置後発現レベルの、ＣＤ２００Ｒの該処置前発現レベルと比較した上昇が、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；制御性Ｔ細胞の該処置後濃度の、制御性Ｔ細胞の該処置前濃度と比較した低下が、該抗体が該ヒトにおいて免疫調節効果を生成したことを示し；活性化Ｔ細胞の該処置後濃度の、活性化Ｔ細胞の該処置前濃度と比較した上昇が、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；ＣＤ８$^{+}$リンパ球（例えば、Ｔ細胞）の該処置後濃度の、ＣＤ８$^{+}$リンパ球の該処置前濃度と比較した上昇が、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；該処置後における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比の、該処置前における比と比較した増大が、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；かつ／または処置後における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比が少なくとも２：１（例えば、少なくとも３：１、４：１、５：１、６：１、なおまたは７：１以上）であることが、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示すステップとを含む。

【００５６】

別の態様では、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否か

を決定する、コンピュータベースの方法であって、（ａ）：（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞）の濃度、および（ｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞）の濃度；（ｂ）：（ｉｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞）の濃度、および（ｉｖ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉｉｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞）の濃度；（ｃ）：（ｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル、および（ｖｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル；（ｄ）：（ｖｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル、および（ｖｉｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖｉｉ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル；（ｅ）：（ｉｘ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料における制御性Ｔ細胞の濃度、および（ｘ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｉｘ）の場合と同じ組織型の制御性Ｔ細胞の濃度；（ｆ）：（ｘｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料における活性化Ｔ細胞の濃度、および（ｘｉｉ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｘｉ）の場合と同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度；（ｇ）：（ｘｉｉｉ）抗ＣＤ２００抗体を投与した後のヒトに由来する生物学的試料における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比、および（ｘｉｖ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、対応する、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比（各々が、（ｘｉｉｉ）の場合と同じ組織型である）；ならびに（ｈ）：（ｘｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料におけるＣＤ８$^{+}$リンパ球（例えば、Ｔ細胞）の濃度、および（ｘｖｉ）該抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｘｖ）の場合と同じ組織型のＣＤ８$^{+}$リンパ球の濃度のうちの１つまたは両方についての情報をもたらすステップと；該情報を、コンピュータに入力するステップと；該コンピュータおよび該入力された情報を用いて、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを示唆するパラメータを計算するステップであって、ＣＤ２００$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞）の該処置後濃度の、ＣＤ２００$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞）の該処置前濃度と比較した低下が、該抗体が、該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞）の該処置後濃度の、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の該処置前濃度と比較した上昇が、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；該複数の白血球によるＣＤ２００$^{+}$の処置後発現レベルの、ＣＤ２００$^{+}$の該処置前発現レベルと比較した低下が、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；該複数の白血球によるＣＤ２００Ｒの処置後発現レベルの、ＣＤ２００Ｒの該処置前発現レベルと比較した上昇が、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；制御性Ｔ細胞の該処置後濃度の、制御性Ｔ細胞の該処置前濃度と比較した低下が、該抗体が該ヒトにおいて免疫調節効果を生成したことを示し；活性化Ｔ細胞の該処置後濃度の、活性化Ｔ細胞の該処置前濃度と比較した上昇が、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；該処置後における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比の、該処置前における比と比較した増大が、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；ＣＤ８$^{+}$リンパ球（例えば、Ｔ細胞）の該処置後濃度の、ＣＤ８$^{+}$リンパ球の該処置前濃度と比較した上昇が、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；かつ／または処置後における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比が少なくとも２：１（例えば、少なくと

も３：１、４：１、５：１、６：１、なおまたは７：１以上）であることが、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示すステップとを含む。該方法はまた、該パラメータを出力するステップも含む。

【００５７】

一部の実施形態では、該情報が、（ｘｖｉｉ）抗ＣＤ２００抗体を投与した後に患者から得られる生物学的試料における、複数の白血球（例えば、骨髄細胞または脾臓細胞）によるＣＤ２００発現レベル、および／または（ｘｖｉｉｉ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における、（ｘｖｉｉ）の場合と同じ組織型の複数の白血球（例えば、骨髄細胞または脾臓細胞）によるＣＤ２００発現レベルを包含することが可能であり、この場合、該複数の白血球によるＣＤ２００の処置後発現レベルの、対応する複数の白血球によるＣＤ２００の処置前発現レベルと比較した低下が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。

【００５８】

一部の実施形態では、該情報が、（ｘｉｘ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に患者から得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの濃度、および／または（ｘｘ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における、（ｘｉｘ）の場合と同じ組織型の、１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの濃度を包含することが可能であり、この場合、該１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの処置後濃度の、対応するＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの処置前濃度と比較した低下が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。

【００５９】

本明細書で説明される方法による一部の実施形態では、ヒトが、がんを有するか、がんを有することが疑われるか、またはがんを発症する可能性が高い。がんは、例えば、ＣＬＬ（例えば、Ｂ－ＣＬＬ）でありうる。がんは、結腸がん、乳がん、肺がん、腎臓がん、膵臓がん、甲状腺がん、皮膚がん、神経系のがん、子宮頸がん、卵巣がん、精巣がん、頭頸部がん、骨がん、眼がん、胃がん、または肝臓がんなどであるがこれらに限定されない固形腫瘍でありうる。神経系のがんは、神経芽腫でありうる。

【００６０】

本明細書で説明される方法による一部の実施形態では、ヒトが、炎症性障害および／もしくは骨障害を有するか、炎症性障害および／もしくは骨障害を有することが疑われるか、または炎症性障害および／もしくは骨障害を発症する危険性がある。医療技術分野では、炎症性障害および骨障害が周知である。本明細書では、これらの障害の各々の例を示す。

【００６１】

一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて免疫調節効果を生成することが決定された場合に、本明細書で説明される任意の方法が、該ヒトに治療有効量の該抗体を投与するステップを含みうる。

【００６２】

一部の実施形態では、上記の方法のうちのいずれかが、対象に抗ＣＤ２００抗体を、例えば、ヒトにおける免疫調節効果を維持するのに有効な量および頻度で投与するステップを含みうる。

【００６３】

本発明者らはまた、複数のＣＤ２００発現がん細胞を含むがんを有する患者に抗ＣＤ２００抗体を投与すると、該がん細胞によるＣＤ２００の発現が減少することも発見した。がん細胞は、ヒトにおいて潜在的に生命を脅かすがんが発症する前に、悪性細胞を同定し、該細胞を死滅させうる（免疫監視として公知の過程）、ヒト免疫系による検出を回避する多数の方途を発達させている。例えば、Ｇｅｅｒｔｓｅｎら（１９９９年）、ＩｎｔＪ Ｍｏｌ Ｍｅｄ、３巻（１号）：４９～５７頁； Ｋｅｒｅｂｉｊｎら（１９９９年）、Ｃｒｉｔ Ｒｅｖ Ｏｎｃｏｌ Ｈｅｍａｔｏｌ、３１巻（１号）：３１～５３頁お

よびＰａｒｄｏｌｌ（２００３年）Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ、２１巻：８０７～３９頁を参照されたい。がん細胞が免疫監視を回避する１つの潜在的な機構は、免疫抑制性ＣＤ２００タンパク質の発現または過剰発現を介する。実際、ＣＤ２００タンパク質は、例えば、Ｂ細胞慢性リンパ性白血病細胞、前立腺がん細胞、乳がん細胞、結腸がん細胞、および脳腫瘍細胞を含めた、多様なヒトがん細胞において、発現または過剰発現していることが示されている。例えば、Ｋａｗａｓａｋｉら（２００７年）、Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ、３６４巻（４号）：７７８～７８２頁；Ｋｒｅｔｚ－Ｒｏｍｍｅｌら（２００７年）、前出；およびＳｉｖａら（２００８年）、Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ、５７巻（７号）：９８７～９６頁を参照されたい。したがって、本開示は、どんな特定の理論または作用機構にも束縛されるものではないが、がん細胞における、抗ＣＤ２００抗体依存的なＣＤ２００の下方制御が、免疫監視の阻害を緩和し、免疫系が、がんをより有効に同定し、がんにより有効に対処することを可能にすると本発明者らは考える。したがって、ヒトに抗ＣＤ２００抗体を、ヒトにおけるがん細胞によるＣＤ２００発現の低下を維持するのに十分な量および頻度で投与することが有益であると考えられている。本明細書では、本開示に従う、例示的な抗ＣＤ２００抗体の投与スケジュールを示す。このような投与スケジュールの、２つの非網羅的で非限定的な例は、抗ＣＤ２００抗体の高量（例えば、２００ｍｇ／ｍ^{2}を超える）での投与、および／または低量（例えば、２００ｍｇ／ｍ^{2}以下）であるが、頻度を増大させた（例えば、１２日間ごとに少なくとも１回ずつ）投与である。本明細書では、さらなる例を示す。

【００６４】

さらに、本明細書で示される作業例において詳述される通り、本発明者らは、１カ月当たり１回の投与スケジュールで患者に投与した抗ＣＤ２００抗体であるサマリズマブについて観察された薬力学特性に基づく発見をさらに報告する。とりわけ、（端点を含めた）５０ｍｇ／ｍ^2～２００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で１カ月当たり１回の投与スケジュール下において、患者における抗体の免疫調節効果は一過性であり、ほぼ１４日目には、罹患細胞集団が、処置前のレベルに戻る（またはほぼ戻る）。しかし、サマリズマブを２回目に投与したところ、特異的な細胞集団（例えば、ＣＤ２００$^+$がん細胞、ＣＤ２００$^+$Ｔ細胞など）に対して、免疫調節効果が今一度もたらされた。高量（例えば、３００ｍｇ／ｍ^2～５００ｍｇ／ｍ^2）を投与したところ、ヒトにおいて、より持続的な免疫調節効果が結果としてもたらされた。したがって、本発明者らは、高用量および／または高頻度で抗体を投与し、これにより、患者における免疫調節効果を維持することが、ヒトにおける疾患（例えば、がん、骨障害、または炎症性障害）を処置するのにより有効であると結論付けた。

【００６５】

したがって、さらに別の態様では、本開示は、がんを伴うヒトを処置する方法であって、抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節効果を生成することが決定された場合に、該ヒトに該抗ＣＤ２００抗体を、該がんを処置するのに有効な量および／または頻度で投与するステップを含む方法を特徴とする。該決定するステップは、例えば、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定するための、本明細書で説明される任意の方法を包含しうる。

【００６６】

別の態様では、本開示は、がんに罹患している患者を処置する方法であって、それを必要とする患者に抗ＣＤ２００抗体を、該患者における抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節効果を維持するのに有効な量および頻度で投与し、これにより該患者のがんを処置するステップを含む方法を特徴とする。免疫調節効果は、例えば、１つまたは複数のＣＤ２００$^+$骨髄細胞サブセットの濃度、および脾臓細胞または骨髄細胞（下記を参照されたい）によるＣＤ２００発現レベルを含めた、本明細書で説明される、抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節性バイオマーカーのうちの任意の１つまたは複数の変化により示されうる。一部の実施形態では、免疫調節性バイオマーカーは、１もしくは複数のＣＤ２００$^+$骨髄細胞サブセッ

トの濃度、および／または骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベルを包含しない。

【００６７】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、患者に抗体を、患者において以下の条件：（ｉ）制御性Ｔ細胞の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該患者における同じ組織型の制御性Ｔ細胞の濃度と比べた低下；（ｉｉ）ＣＤ８$^+$リンパ球（例えば、Ｔ細胞）の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該患者における同じ組織型のＣＤ８$^+$リンパ球の濃度と比べた上昇；（ｉｉｉ）活性化Ｔ細胞の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該患者における同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度と比べた上昇；（ｉｖ）ＣＤ２００$^+$リンパ球（例えば、Ｔ細胞）の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該患者における同じ組織型のＣＤ２００$^+$リンパ球の濃度と比べた低下；（ｖ）ＣＤ２００Ｒ$^+$リンパ球（例えば、Ｔ細胞）の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該患者における同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^+$リンパ球の濃度と比べた上昇；（ｖｉ）活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比の、該抗体を初回に投与する前の該患者における比の対応する比と比べた増大；（ｖｉｉ）抗体を初回に投与する前の該患者における活性化Ｔ細胞の、Ｔｒｅｇに対する比と比べた、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の百分率に対する比が少なくとも２：１（例えば、少なくとも３：１、少なくとも４：１、少なくとも５：１、少なくとも６：１、または少なくとも７：１）であること；（ｖｉｉｉ）複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルの、該抗体を初回に投与する前の該患者における同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルと比べた低下；（ｉｘ）複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの、該抗体を初回に投与する前の該患者における、同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルと比べた上昇；ならびに（ｘ）がんが、ＣＤ２００を発現（過剰発現）する複数の細胞を含む実施形態では、複数のＣＤ２００$^+$がん細胞によるＣＤ２００発現レベルの、該抗ＣＤ２００抗体を初回に投与する前の対応する複数のＣＤ２００$^+$がん細胞によるＣＤ２００発現レベルと比べた低下のうちの１つまたは複数（例えば、患者に由来する生物学的試料を解析（例えば、測定、検出、または定量化）することにより決定される）を維持するのに有効な量および頻度で投与することができる。患者に抗ＣＤ２００抗体を２回以上投与している実施形態では、上記のパラメータのうちの１つまたは複数についての評価が、抗ＣＤ２００抗体を初回に投与する前の対応するパラメータの値、抗ＣＤ２００抗体を最近投与する前の対応するパラメータの値、または該患者に抗ＣＤ２００抗体を投与する投与間における対応するパラメータの値と比べた（またはこれと比較した）評価でありうる（しかし、必ずしもそうである必要はない）ことが理解される。例えば、ある期間にわたり、患者に抗ＣＤ２００抗体の投与を５回行う実施形態では、ＣＤ２００$^+$リンパ球（例えば、Ｔ細胞）の濃度の、該抗体を５回目に投与する前の患者における同じ組織型のＣＤ２００$^+$リンパ球の濃度と比べた低下が、該抗体を投与した結果として、該患者に所望の免疫調節効果が生じたことを示しうる。

【００６８】

一部の実施形態では、患者に抗ＣＤ２００抗体を、がん治療のコースにわたり、該患者において前出の条件全てを維持する量および頻度で投与する。一部の実施形態では、患者に該抗体を、少なくとも４週間（例えば、少なくとも５週間、６週間、７週間、８週間、２カ月間、３カ月間、４カ月間、５カ月間、６カ月間、７カ月間、８カ月間、９カ月間、１０カ月間、１１カ月間、１年間、１３カ月間、１４カ月間、１５カ月間、１６カ月間、１．５年間、２年間、３年間、または４年間以上）にわたり投与する。

【００６９】

一部の実施形態では、本明細書で説明されるがんの治療法が、それを必要とする患者に抗ＣＤ２００抗体、例えば、全抗体を、具体的な患者に応じて、個別の用量を１００ｍｇ／ｍ^{2}以上（例えば、１５０、１７５、２００、２２５、２５０、２７５、３００、３２５、３５０、３７５、４００、４２５、４５０、４７５、５００、５２５、５５０、５７５、または６００ｍｇ／ｍ^{2}以上）とし、頻度を１週間ごとに少なくとも約１回（例えば、７日間ごと、８日間ごと、９日間ごと、１０日間ごと、１１日間ごと、１２日間ごと、

１３日間ごと、１４日間ごと、１５日間ごと、１６日間ごと、１７日間ごと、１８日間ごと、１９日間ごと、または２０日間ごとに少なくとも１回）として投与するステップを含みうる。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体を少なくとも１週間に１回（例えば、少なくとも２週間ごと、または３週間ごとに１回）患者に投与することができる。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体の個別の用量が、１００～６００ｍｇ／ｍ^2（端点を含めた）（例えば、１５０～６００、２００～６００、３００～６００、１００～５００、１００～４００、１００～３００、１００～２００、２００～５００、２００～４００、２００～３００、３００～５００、４００～５００、または３００～５００ｍｇ／ｍ^2（端点を含めた））である可能性があり、一部の実施形態では、患者に、例えば、７日間ごとに少なくとも１回投与することができる。一部の実施形態では、患者に、本明細書で説明される抗ＣＤ２００抗体を、毎日（例えば、２日間ごとに、３日間ごとに）１回施すことができる。上記で説明した通り、個々の患者パラメータ（例えば、身長、体重、性別、疾患の重症度、年齢、共存症、およびさらなる投薬）に応じて、該患者における免疫調節効果を維持するように、抗ＣＤ２００抗体の頻度および量の一方または両方を変化させることができることが理解される。本明細書では、患者における免疫調節効果についての条件のうちの１つまたは複数を維持するのに適切な投与戦略を決定する方法について説明する（後出）。

【００７０】

別の態様では、本開示は、がんを処置する方法であって、がんに罹患している患者に、抗ＣＤ２００抗体を、該患者における活性化Ｔ細胞の濃度の、該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該患者における活性化Ｔ細胞の濃度と比較した上昇を維持するのに有効な量および頻度で投与し、これにより該がんを処置するステップを含む方法を提供する。該方法はまた、ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に、該患者における活性化Ｔ細胞の濃度が上昇したか否かを決定するステップも含みうる。

【００７１】

別の態様では、本開示はまた、がんを処置する方法であって、がんに罹患している患者に、抗ＣＤ２００抗体を、該患者における制御性Ｔ細胞の濃度の、該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該患者における制御性Ｔ細胞の濃度と比較した低下を維持するのに有効な量および頻度で投与し、これにより該がんを処置するステップを含む方法も提供する。

【００７２】

別の態様では、本開示はまた、がんを処置する方法であって、がんに罹患している患者に、抗ＣＤ２００抗体を、該患者において、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の百分率に対する比が少なくとも２：１（例えば、少なくとも３：１、少なくとも４：１、少なくとも５：１、少なくとも６：１、または少なくとも７：１）であることを維持するのに有効な量および頻度（例えば、該抗体を投与した後の患者から得られる生物学的試料を解析することにより決定される）で投与するステップを含む方法も提供する。

【００７３】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、制御性Ｔ細胞が、例えば、ＣＤ３$^+$ＣＤ４$^+$ＣＤ２５$^+$ＦｏｘＰ３$^+$Ｔ細胞、またはＣＤ３$^+$ＣＤ４$^+$ＦｏｘＰ３$^+$Ｔ細胞でありうる。本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、活性化Ｔ細胞が、例えば、ＣＤ３$^+$ＣＤ４$^+$ＣＤ２５$^+$ＦｏｘＰ３^{neg}Ｔ細胞、またはＣＤ３$^+$ＣＤ４$^+$ＦｏｘＰ３^{neg}Ｔ細胞でありうる。

【００７４】

さらに別の態様では、本開示は、医療従事者により、抗ＣＤ２００抗体療法から利益を得るか、または抗ＣＤ２００抗体療法から利益を得る可能性が高い患者（例えば、がん、骨疾患、または炎症性障害に罹患している患者）であると判定された患者を処置するための、ＣＤ２００抗体の投与スケジュールを決定する方法を特徴とする。該方法は、例えば、抗ＣＤ２００抗体を投与した後の患者において生成される所望の免疫調節効果のピークレベルまたは最大レベルを確立するステップと、この効果のピークレベルからの変化につ

いて（患者に由来する生物学的試料を分析することによって）患者をモニタリングするステップとを含み、この場合、医療従事者が、処置期間にわたり、患者における免疫調節効果のピークレベルを維持するのに必要な、抗ＣＤ２００抗体の量、および／または該抗体の投与頻度を決定する点で、この効果のピークレベルの変化のタイミング（例えば、この効果のピークレベルを維持するのにさらなる投与が必要とされる前の所与の用量で、患者における効果のピークレベルが維持される期間）により、患者の投与スケジュールが決定される。一部の実施形態では、免疫調節効果のレベルが、患者について観察されるピークの免疫調節効果から少なくとも５％（例えば、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、または９０％以上）変化する場合、該患者にさらなる用量の（元の所定用量より高用量であり、かつ／または高頻度である）抗ＣＤ２００抗体を投与する。例えば、医療従事者は、抗ＣＤ２００抗体の初回投与において、患者における免疫調節効果のピークレベルを表す処置後濃度Ｘまで、ＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度が低下することを観察しうる。該従事者は、ＣＤ２００$^{+}$白血球の処置後濃度が、Ｘから少なくとも５％（前出）上昇することを観察する場合、該患者に、さらなる抗ＣＤ２００抗体の投与（より高量で、または初回投与と同量であるが、該従事者が想定したよりも高頻度で）を行い、これにより、ＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度を濃度Ｘ以下に戻し、かつ維持することを選択しうる。

【００７５】

したがって、一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体の投与スケジュールを決定する方法が、抗ＣＤ２００抗体を投与された患者において、所望の抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節効果のレベルをモニタリングし、これにより、該患者のための該抗体の投与スケジュールであって、該抗体による処置期間にわたり、該患者における免疫調節効果を維持するのに十分な投与スケジュールを決定するステップを含みうる。患者における免疫調節効果のピークレベルの変化の発生は、該患者に高用量の抗ＣＤ２００抗体を投与し、かつ／または該患者に抗ＣＤ２００を高頻度で投与し、これにより、該患者における免疫調節効果のピークレベルを維持し、これにより、このような維持を達成する、該抗体の投与スケジュールを決定するための契機となりうる。

【００７６】

一部の実施形態では、該方法が、患者に抗ＣＤ２００抗体を投与し、これにより、該患者において、抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節効果（例えば、該患者に由来する生物学的試料における、抗ＣＤ２００抗体関連バイオマーカーのうちの１つまたは複数の変化（例えば、増大または減少）により示される）を生成するステップを含みうる。一部の実施形態では、バイオマーカーの以下の変化：（ｉ）制御性Ｔ細胞の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該ヒトにおける同じ組織型の制御性Ｔ細胞の濃度と比べた低下；（ｉｉ）ＣＤ８$^{+}$白血球（例えば、Ｔ細胞）の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該ヒトにおける同じ組織型のＣＤ８$^{+}$白血球の濃度と比べた上昇；（ｉｉｉ）活性化Ｔ細胞の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該ヒトにおける同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度と比べた上昇；（ｉｖ）ＣＤ２００$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞）の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該ヒトにおける同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度と比べた低下；（ｖ）ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞）の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該ヒトにおける同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度と比べた上昇；ならびに（ｖｉ）該抗体を初回に投与する前の該ヒトにおける活性化Ｔ細胞の、Ｔｒｅｇに対する比と比べた、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の百分率に対する比が少なくとも２：１（例えば、少なくとも３：１、少なくとも４：１、少なくとも５：１、少なくとも６：１、または少なくとも７：１）であることのうちの１つまたは複数（例えば、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、または１０以上）をモニタリングすることができる。本明細書で説明される通り、さらなる変化をモニタリングすることができる。例えば、一部の実施形態では、１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの処置後濃度の、対応するＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの処置前濃度と比較した低下が

、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。一部の実施形態では、複数の脾臓細胞および／骨髄細胞（例えば、骨髄細胞サブセット）によるＣＤ２００の処置後発現レベルの、対応する複数の脾臓細胞および／骨髄細胞によるＣＤ２００の処置前発現レベルと比較した低下が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。モニタリングするステップは、例えば、選択された適切な細胞型（例えば、ＣＤ２００$^+$白血球またはＣＤ２００Ｒ$^+$白血球）の濃度を測定すること；ＣＤ２００など、１つまたは複数の発現マーカーの発現レベルを定量化すること；または活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比を決定することを含みうることが理解される。一部の実施形態では、これらの抗ＣＤ２００抗体関連バイオマーカーのうちの１つまたは複数の状態の部分的な可逆化であってもなお、医療従事者が、患者に投与する抗ＣＤ２００抗体の量を増大させ、かつ／または患者への抗ＣＤ２００抗体の投与頻度を増大させて、これにより、該患者における抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節効果を維持するべきであることを示す。

【００７７】

別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体を用いてがんに罹患している患者を処置するための投与スケジュールを決定する方法であって、ＣＤ２００を発現する複数のがん細胞を含むがんに罹患している患者を提供するステップと；該患者に抗ＣＤ２００抗体を投与し、これにより、該がん細胞によるＣＤ２００発現を低下させるステップと；該がん細胞によるＣＤ２００発現レベルをモニタリングし、これにより、該患者のための該抗体の投与スケジュールを決定するステップとを含み、該投与スケジュールが、例えば、該抗体による処置期間にわたり、該がん細胞によるＣＤ２００発現レベルの低下（例えば、所定のレベルと比較した）を維持するのに十分である方法を特徴とする。一部の実施形態では、がん細胞によるＣＤ２００発現レベルを、少なくとも１０％（例えば、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、または９０％以上）低下させることができる。

【００７８】

別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体を用いてがんに罹患している患者を処置するための投与スケジュールを決定する方法であって、がんに罹患している患者に抗ＣＤ２００抗体を投与し、これにより、該患者から得られる血液試料において測定されるＣＤ２００$^+$白血球（例えば、ＣＤ２００$^+$Ｔ細胞）の濃度を、対照試料におけるＣＤ２００$^+$Ｔ細胞の濃度と比較して低下させるステップと；該患者におけるＣＤ２００$^+$白血球（例えば、ＣＤ２００$^+$Ｔ細胞）の濃度をモニタリングし、これにより、該患者のための該抗体の投与スケジュールを決定するステップとを含み、該投与スケジュールが、該抗体による処置期間にわたり、該患者におけるＣＤ２００$^+$Ｔ細胞の濃度の低下を維持するのに十分である方法を特徴とする。一部の実施形態では、ＣＤ２００$^+$白血球（例えば、ＣＤ２００$^+$Ｔ細胞）の濃度を、少なくとも１０％（例えば、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、または９０％以上）低下させることができる。一部の実施形態では、ＣＤ２００$^+$白血球（例えば、ＣＤ２００$^+$Ｔ細胞）が、ＣＤ２００$^+$／ＣＤ４$^+$Ｔ細胞、活性化ＣＤ２００$^+$／ＣＤ４$^+$Ｔ細胞、またはＣＤ２００$^+$／ＣＤ８$^+$Ｔ細胞からなる群より選択される。

【００７９】

別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体を用いてがんに罹患している患者を処置するための投与スケジュールを決定する方法であって、がんに罹患している患者に抗ＣＤ２００抗体を投与し、これにより、該患者から得られる血液試料における白血球によるＣＤ２００発現レベルを、対照試料における同じ組織型の白血球によるＣＤ２００の対照発現レベルと比較して低下させるステップと；該患者における白血球によるＣＤ２００発現レベルをモニタリングし、これにより、該患者のための該抗体の投与スケジュールを決定するステップとを含み、該投与スケジュールが、該抗体によるがんの処置期間にわたり、該患者における白血球によるＣＤ２００発現レベルの低下（該対照試料と比較した低下）を維持するのに十分である方法を特徴とする。一部の実施形態では、白血球によるＣＤ２０

０発現レベルを、少なくとも１０％（例えば、少なくとも１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、または９０％以上）低下させることができる。一部の実施形態では、ＣＤ２００$^{+}$白血球が、ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、活性化ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、またはＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞からなる群より選択される。

【００８０】

別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体を用いてがんに罹患している患者を処置するための投与スケジュールを決定する方法であって、がんに罹患している患者に抗ＣＤ２００抗体を投与し、これにより、該患者から得られる血液試料において測定されるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度を、対照試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度と比較して上昇させるステップと；該患者におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度をモニタリングし、これにより、該患者のための該抗体の投与スケジュールを決定するステップとを含み、該投与スケジュールが、該抗体によるがんの処置期間にわたり、該患者におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度の上昇（該対照試料と比較した上昇）を維持するのに十分である方法を特徴とする。一部の実施形態では、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度を、少なくとも１０％（例えば、少なくとも１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５または１００％以上）上昇させることができる。一部の実施形態では、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞が、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞および活性化ＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞からなる群より選択される。

【００８１】

別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体を用いてがんに罹患している患者を処置するための投与スケジュールを決定する方法であって、がんに罹患している患者に抗ＣＤ２００抗体を投与し、これにより、該患者から得られる血液試料において測定される白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルを、対照試料における同じ組織型の白血球によるＣＤ２００Ｒの対照発現レベルと比較して上昇させるステップと；該患者における白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルをモニタリングし、これにより、該患者のための該抗体の投与スケジュールを決定するステップとを含み、該投与スケジュールが、該抗体によるがんの処置期間にわたり、該患者における白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの上昇（処置前発現レベルと比較した）を維持するのに十分である方法を特徴とする。一部の実施形態では、白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルを、少なくとも１０％（例えば、少なくとも１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５または１００％以上）上昇させることができる。一部の実施形態では、白血球が、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞または活性化ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞などのＴ細胞である。

【００８２】

さらに別の態様では、本開示は、ＣＤ２００を発現する複数のがん細胞を含むがんに罹患しているヒトを処置する方法であって、それを必要とするヒトに、抗ＣＤ２００抗体を、該がん細胞によるＣＤ２００発現レベルを低下させる（例えば、処置前発現レベルと比較して）のに十分な量および頻度で投与し、これにより、該ヒトのがんを処置するステップを含む方法を特徴とする。該方法はまた、がん細胞によるＣＤ２００発現レベルの低下について、ヒトをモニタリングするステップも含みうる。

【００８３】

別の態様では、本開示は、がんに罹患しているヒトを処置する方法であって、それを必要とするヒトに、抗ＣＤ２００抗体を、がん患者の血液におけるＣＤ２００$^{+}$白血球（例えば、Ｔ細胞）の濃度を低下させるのに十分な量および頻度で投与し、これにより、該ヒトのがんを処置するステップを含む方法を特徴とする。該方法はまた、該患者の血液におけるＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度の低下について、該ヒトをモニタリングするステップも含みうる。

【００８４】

別の態様では、本開示は、がんに罹患しているヒトを処置する方法であって、それを必要とするヒトに、抗ＣＤ２００抗体を、がん患者の血液におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の

濃度を結果として上昇させるのに十分な量および頻度で投与し、これにより、該ヒトのがんを処置するステップを含む方法を特徴とする。該方法はまた、該患者の血液におけるＣＤ２００$^{+}$白血球の低下について、該ヒトをモニタリングするステップも含みうる。

【００８５】

別の態様では、本開示は、がんに罹患しているヒトを処置する方法であって、それを必要とするヒトに、抗ＣＤ２００抗体を、がん患者の血液におけるＴ細胞によるＣＤ２００発現レベルを低下させるのに十分な量および頻度で投与し、これにより、該ヒトのがんを処置するステップを含む方法を特徴とする。該方法はまた、該患者の血液におけるＴ細胞によるＣＤ２００発現レベルの低下について、該ヒトをモニタリングするステップも含みうる。

【００８６】

別の態様では、本開示は、がんに罹患しているヒトを処置する方法であって、それを必要とするヒトに、抗ＣＤ２００抗体を、がん患者の血液における白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルを結果として上昇させるのに十分な量および頻度で投与し、これにより、該ヒトのがんを処置するステップを含む方法を特徴とする。該方法はまた、該患者の血液における白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの低下について、該ヒトをモニタリングするステップも含みうる。

【００８７】

上記の方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、がんが、ＣＤ２００を発現する複数のがん細胞を含むがんでありうる。上記の方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、がんが複数のがん細胞を含み、該がん細胞は、同じ組織型の非がん細胞と比べて、ＣＤ２００を過剰発現する。

【００８８】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、対象（例えば、ヒトまたは患者）が、Ｂ細胞慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）などのＣＬＬを有さない対象である。

【００８９】

本明細書で説明される方法による一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体の単回投与が、ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成するのに十分である。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体の単回投与が、患者のがんに対する臨床的に有意義な効果を生成するのに十分である。本明細書で説明される治療法による一部の実施形態では、それを必要とする患者に、抗ＣＤ２００抗体の投与を２回以上（例えば、３、４、５、６、７、８、９、または１０回以上）行って、例えば、該患者のがん、炎症性障害、または骨障害を処置する。ヒト（例えば、患者）に抗体の投与を２回以上行う実施形態では、該２回以上の投与の各々を、少なくとも７日間（例えば、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０日間以上）の間隔を置いて投与することができる。一部の実施形態では、少なくとも１カ月間（例えば、少なくとも、２、３、４、５、または６カ月間）にわたり、患者に２回以上の投与を行う。例えば、医療従事者は、がん患者に抗ＣＤ２００抗体を少なくとも４回投与することを選択でき、該投与の各々は、２カ月間にわたり、２週間（１４日間）ごとに１回投与される。医療従事者は、同じ投与スケジュール下で治療の継続を選択することもでき、異なる投与スケジュール下で治療の継続を選択することもできることが理解される。

【００９０】

さらに別の態様では、本開示は、骨障害および炎症性障害からなる群より選択される障害に罹患している患者を処置する方法であって、それを必要とする患者に、抗ＣＤ２００抗体を、該患者において、抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節効果を維持するのに十分な量および頻度で投与し、これにより、該患者の障害を処置するステップを含む方法を特徴とする。免疫調節効果は、例えば、本明細書で説明される抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節性バイオマーカーのうちのいずれかにより示されうる。すなわち、一部の実施形態では、患者

に該抗体を、該患者において、以下の条件（例えば、患者に由来する生物学的試料を解析（例えば、測定、検出、または定量化）することにより決定される）：（ｉ）制御性Ｔ細胞の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該患者における同じ組織型の制御性Ｔ細胞の濃度と比べた低下；（ｉｉ）ＣＤ８＋リンパ球（例えば、Ｔ細胞）の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該患者における同じ組織型のＣＤ８＋リンパ球の濃度と比べた上昇；（ｉｉｉ）活性化Ｔ細胞の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該患者における同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度と比べた上昇；（ｉｖ）ＣＤ２００＋リンパ球（例えば、Ｔ細胞）の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該患者における同じ組織型のＣＤ２００＋リンパ球の濃度と比べた低下；（ｖ）ＣＤ２００Ｒ＋リンパ球（例えば、Ｔ細胞）の濃度の、該抗体を初回に投与する前の該患者における同じ組織型のＣＤ２００Ｒ＋リンパ球の濃度と比べた上昇；（ｖｉ）活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比の、該抗体を初回に投与する前の該患者における対応する比と比べた増大；（ｖｉｉ）該抗体を初回に投与する前の該患者における活性化Ｔ細胞の、Ｔｒｅｇに対する比と比べた、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の百分率に対する比が少なくとも２：１（例えば、少なくとも３：１、少なくとも４：１、少なくとも５：１、少なくとも６：１、または少なくとも７：１）であること；（ｖｉｉｉ）複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルの、該抗体を初回に投与する前の該患者における同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルと比べた低下；ならびに（ｉｘ）複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの、該抗体を初回に投与する前の該患者における、同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルと比べた上昇のうちの１つまたは複数を維持するのに有効な量および頻度で投与することができる。一部の実施形態では、１つまたは複数のＣＤ２００＋骨髄サブセットの処置後濃度の、対応するＣＤ２００＋骨髄サブセットの処置前濃度と比較した低下が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。一部の実施形態では、複数の脾臓細胞および／骨髄細胞（例えば、骨髄細胞サブセット）によるＣＤ２００の処置後発現レベルの、対応する複数の脾臓細胞および／骨髄細胞によるＣＤ２００の処置前発現レベルと比較した低下が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。患者に抗ＣＤ２００抗体を２回以上投与している実施形態では、上記のパラメータのうちの１つまたは複数についての評価が、抗体を初回に投与する前の対応するパラメータの値、抗ＣＤ２００抗体を最後に投与する前の対応するパラメータの値、または抗体の２回の投与の間における対応するパラメータの値と比べた（またはこれと比較した）評価でありうる（しかし、必ずしもそうである必要はない）ことが理解される。例えば、ある期間にわたり、患者に抗ＣＤ２００抗体の投与を５回行う実施形態では、ＣＤ２００＋リンパ球（例えば、Ｔ細胞）の濃度の、該抗体を５回目に投与する前の患者における同じ組織型のＣＤ２００＋リンパ球の濃度と比べた低下が、該抗体を投与した結果として、該患者に所望の免疫調節効果が生じたことを示しうる。例えば、ある期間にわたり、患者に抗ＣＤ２００抗体の投与を５回行う実施形態では、ＣＤ２００＋リンパ球（例えば、Ｔ細胞）の濃度の、該抗体を３回投与した後ではあるが、４回目に投与する前の患者における同じ組織型のＣＤ２００＋リンパ球の濃度と比べた低下が、該抗体を投与した結果として、該患者に所望の免疫調節効果が生じたことを示しうる。

【００９１】

別の態様では、本開示は、骨障害および炎症性障害に罹患しているヒトを処置する方法であって、それを必要とするヒトに、抗ＣＤ２００抗体を、該ヒトの血液におけるＣＤ２００＋Ｔ細胞の濃度を低下させるのに十分な量および頻度で投与し、これにより、該ヒトの骨障害または炎症性障害を処置するステップを含む方法を特徴とする。該方法はまた、該ヒトの血液におけるＣＤ２００＋Ｔ細胞の濃度の低下をモニタリングするステップも含みうる。

【００９２】

別の態様では、本開示は、骨障害および炎症性障害に罹患しているヒトを処置する方法であって、それを必要とするヒトに、抗ＣＤ２００抗体を、該ヒトの血液におけるＣＤ２

００Ｒ＋白血球の濃度を結果として上昇させるのに十分な量および頻度で投与し、これにより、該ヒトの骨障害または炎症性障害を処置するステップを含む方法を特徴とする。該方法はまた、該ヒトの血液におけるＣＤ２００＋白血球の濃度の低下をモニタリングするステップも含みうる。

【００９３】

別の態様では、本開示は、骨障害および炎症性障害に罹患しているヒトを処置する方法であって、それを必要とするヒトに、抗ＣＤ２００抗体を、該ヒトの血液におけるＴ細胞によるＣＤ２００発現レベルを低下させるのに十分な量および頻度で投与し、これにより、該ヒトの骨障害または炎症性障害を処置するステップを含む方法を特徴とする。該方法はまた、該ヒトの血液におけるＴ細胞によるＣＤ２００発現レベルの低下をモニタリングするステップも含みうる。

【００９４】

別の態様では、本開示は、骨障害および炎症性障害に罹患しているヒトを処置する方法であって、それを必要とするヒトに、抗ＣＤ２００抗体を、該ヒトの血液における白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルを結果として上昇させるのに十分な量および頻度で投与し、これにより、該ヒトの骨障害または炎症性障害を処置するステップを含む方法を特徴とする。該方法はまた、該ヒトの血液における白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの低下をモニタリングするステップも含みうる。

【００９５】

別の態様では、本開示はまた、骨障害および炎症性障害に罹患しているヒトを処置する方法であって、それを必要とするヒトに、抗ＣＤ２００抗体を、該ヒトの血液におけるＣＤ２００＋Ｔ細胞の濃度を低下させるのに十分な量および頻度で投与し、これにより、該ヒトの骨障害または炎症性障害を処置するステップを含む方法も特徴とする。該方法はまた、該ヒトの血液におけるＣＤ２００＋Ｔ細胞の濃度の低下をモニタリングするステップも含みうる。

【００９６】

別の態様では、本開示はまた、患者の血液におけるＣＤ２００＋白血球（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞などのＴ細胞）の濃度を結果として低下させる方法であって、それを必要とする患者に、抗ＣＤ２００抗体を、該患者の血液におけるＣＤ２００＋白血球の濃度を低下させるのに有効な量で投与するステップを含む方法も特徴とする。該患者は、炎症性障害もしくは骨障害を有するか、炎症性障害もしくは骨障害を有することが疑われるか、または炎症性障害もしくは骨障害を発症する危険性がある。

【００９７】

別の態様では、本開示はまた、患者の血液におけるＣＤ２００Ｒ＋白血球（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞などのＴ細胞）の濃度を結果として上昇させる方法であって、それを必要とする患者に、抗ＣＤ２００抗体を、該患者の血液におけるＣＤ２００Ｒ＋白血球（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞などのＴ細胞）の濃度を結果として上昇させるのに有効な量で投与するステップを含む方法も特徴とする。該患者は、がん、炎症性障害もしくは骨障害を有するか、がん、炎症性障害もしくは骨障害を有することが疑われるか、またはがん、炎症性障害もしくは骨障害を発症する危険性がある。

【００９８】

別の態様では、本開示はまた、患者の末梢血における白血球（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞などのＴ細胞）によるＣＤ２００の発現を減少させる方法であって、それを必要とする患者に、抗ＣＤ２００抗体を、該患者の血液における白血球によるＣＤ２００の発現を減少させるのに有効な量で投与するステップを含む方法も特徴とする。該患者は、がん、炎症性障害もしくは骨障害を有するか、がん、炎症性障害もしくは骨障害を有することが疑われるか、またはがん、炎症性障害もしくは骨障害を発症する危険性がある。

【００９９】

別の態様では、本開示はまた、患者の血液における白血球（例えば、ＣＤ４＋Ｔ細胞などのＴ細胞）によるＣＤ２００Ｒの発現を結果として増大させる方法であって、それを必

要とする患者に、抗ＣＤ２００抗体を、該患者の血液における白血球によるＣＤ２００Ｒの発現を結果として増大させるのに有効な量で投与するステップを含む方法も特徴とする。該患者は、がん、炎症性障害もしくは骨障害を有するか、がん、炎症性障害もしくは骨障害を有することが疑われるか、またはがん、炎症性障害もしくは骨障害を発症する危険性がある。

【０１００】

さらに別の態様では、本開示は、それを必要とする患者（例えば、がん患者）における活性化Ｔ細胞の濃度を上昇させる方法であって、該患者に、抗ＣＤ２００抗体を、該患者における活性化Ｔ細胞の濃度を上昇させるのに有効な量および頻度で投与するステップを含む方法を特徴とする。

【０１０１】

別の態様では、本開示は、それを必要とする患者（例えば、がん患者）における制御性Ｔ細胞の濃度を低下させる方法であって、該患者に、抗ＣＤ２００抗体を、該患者における制御性Ｔ細胞の濃度を低下させるのに有効な量および頻度で投与するステップを含む方法を特徴とする。

【０１０２】

別の態様では、本開示は、それを必要とする患者（例えば、がん患者）における活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比を増大させる方法であって、該患者に、抗ＣＤ２００抗体を、該患者における活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比を増大させるのに有効な量および頻度で投与するステップを含む方法を特徴とする。一部の実施形態では、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比を、少なくとも２：１（例えば、少なくとも３：１、４：１、５：１、６：１、なおまたは７：１以上）まで増大させる。

【０１０３】

上記の方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、がん（またはがんに罹患している患者）が、ＣＤ２００を発現する複数のがん細胞を含む。一部の実施形態では、がん（またはがんに罹患している患者）が複数のがん細胞を含み、該がん細胞は、がんが由来する細胞と同じ組織型の非がん細胞と比べて、ＣＤ２００を過剰発現する。

【０１０４】

一部の実施形態では、上記の治療法のうちのいずれかを、本明細書で説明される方法のうちのいずれかと共に実施して、ヒトにおいて、抗ＣＤ２００抗体が所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定することができる。

【０１０５】

本発明者らはまた、末梢の腫瘍負荷（例えば、Ｂ細胞ＣＬＬ腫瘍細胞負荷）と、がん患者に存在するＴ細胞の濃度との逆相関も発見した。すなわち、がん患者において存在する非がん性Ｔ細胞の濃度が上昇するほど、該患者における腫瘍負荷が減少する。この発見を特定の理論または作用機構により制約するものではないが、がん患者が、治療時において、自身の体内に正常レベル以上の正常Ｔ細胞を有する場合に、そのがん患者は、抗ＣＤ２００抗体療法から利益の増強を受け取ることができると本発明者らは考える。言い換えれば、本発明者らは、抗ＣＤ２００抗体療法が、完全な免疫系（または免疫障害されていない免疫系）を伴う患者、例えば、該患者において存在するがんに対して免疫反応を開始することが可能な免疫系を伴う患者においてより大きな有効性および／またはより強力な免疫調節効果を及ぼす可能性が高いと判定した。以下で説明する通り、サマリズマブ治療の前に先行の化学療法を施されなかったがん患者の４例全てが、サマリズマブ治療の後、臨床的に安定したか、または疾患を改善させた。実際、抗ＣＤ２００抗体を投与される前に免疫抑制療法または化学療法を施されなかった患者１０２～５０２は、腫瘍負荷の顕著な減少を示し、これは、ＣＤ４５$^{+}$Ｂ細胞ＣＬＬ細胞の濃度の顕著な低下、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の増大、制御性Ｔ細胞の減少、活性化Ｔ細胞の増大、および活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比の増大を含め、本明細書で説明される多数のバイオマーカーの変化と相関する。

【０１０６】
したがって、本明細書で説明される方法（例えば、治療法、例えば、本明細書で説明されるがんを処置する方法）のうちのいずれかによる一部の実施形態では、対象（例えば、患者またはヒト）が、抗ＣＤ２００抗体を投与される前に免疫抑制療法および／または化学療法を施されなかった対象である。本明細書では、化学療法および免疫抑制療法の例が説明されており、当技術分野では、これらが公知である。一部の実施形態では、対象または患者またはヒトが、初回の抗ＣＤ２００抗体の投与前２カ月間未満（例えば、８週間、７週間、６週間、５週間、１カ月、３０日間、２５日間、２０日間、１５日間、または１０日間未満）に、免疫抑制療法または化学療法を施されていない。

【０１０７】
本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、対象が、該対象のがんに対して免疫反応を開始する能力を有する免疫系を有する。すなわち、該対象（例えば、患者）は、免疫障害でない。一部の実施形態では、患者に抗ＣＤ２００抗体の初回投与を行う前２カ月間未満に、該対象が、該対象の免疫系を抑制することが可能な化学療法剤または他の薬剤を施されていない。一部の実施形態では、患者が、例えば、ＨＩＶ感染についての複数の市販される検査のうちのいずれか１つにより決定される通り、ＨＩＶに感染していない患者である。一部の実施形態では、患者が、活動性のＨＩＶ感染を有さない患者である。

【０１０８】
一部の実施形態では、患者の免疫系ががんに対する免疫反応を開始する能力を有し得るのは、抗ＣＤ２００抗体の存在下に限られる（すなわち、該対象に投与した後の抗体により生成される免疫調節効果の支援を伴う場合に限られる）。一部の実施形態では、対象の免疫系が、ＣＤ２００抗体（免疫系ががんに対する免疫反応を開始する能力を増強する抗体）の非存在下においてもなお、がんに対する免疫反応を開始する能力を有する。対象の免疫系が、免疫反応を開始する能力を有するか否かを決定する１つの方法は、該対象の血液におけるＣＤ３$^{+}$細胞の濃度を決定することである。当技術分野では、さらなる方法が公知であり、本明細書でもこれらについて説明する。

【０１０９】
別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体による治療のためのがん患者を選択する方法であって、該患者が免疫応答性であるか否かを決定するステップと、該がん患者が免疫応答性である場合に、該患者に抗ＣＤ２００抗体を投与するステップとを含む方法を特徴とする。該方法は、例えば、抗ＣＤ２００抗体を投与する前の患者から得られる生物学的試料における１つまたは複数の免疫細胞サブセットの濃度または絶対数を測定するステップを含みうる。本明細書では、免疫応答性を示す例示的な細胞型、サブセット、ならびに細胞サブセットの濃度および数の範囲が説明される。「治療方法」（後出）と題する節を参照されたい。当技術分野では、患者に由来する生物学的試料における１つまたは複数の細胞サブセットの濃度または絶対数を測定する方法が公知であり、本明細書の作業例で例示されている。一部の実施形態では、該方法が、がんに罹患している患者に由来する生物学的試料中に存在するＣＤ３$^{+}$細胞の濃度を定量化するステップと、該生物学的試料におけるＣＤ３$^{+}$細胞の濃度が、該対象における抗ＣＤ２００療法を支援するのに十分である場合に（例えば、ＣＤ３$^{+}$細胞の濃度が、１マイクロリットル当たり３００個を超える場合に）、該患者に、抗ＣＤ２００抗体を、該患者においてがんを処置するのに有効な量で投与するステップとを含む。一部の実施形態では、生物学的試料におけるＣＤ３$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$細胞の濃度が、１マイクロリットル当たり２００個以上である場合に、患者に抗体を投与する。一部の実施形態では、生物学的試料におけるＣＤ３$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$細胞の濃度が、１マイクロリットル当たり４００個以上である場合に、患者に抗体を投与する。一部の実施形態では、生物学的試料におけるＣＤ３$^{+}$／ＣＤ８$^{+}$細胞の濃度が、１マイクロリットル当たり１５０個以上である場合に、患者に抗体を投与する。一部の実施形態では、生物学的試料におけるＣＤ３$^{+}$／ＣＤ８$^{+}$細胞の濃度が、１マイクロリットル当たり５００個以上である場合に、患者に抗体を投与する。

【０１１０】
本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、ＩｇＧ１抗体、ＩｇＧ２抗体、ＩｇＧ３抗体、ＩｇＧ４抗体、ＩｇＭ抗体、ＩｇＡ１抗体、ＩｇＡ２抗体、ＩｇＡ抗体、ＩｇＤ抗体、またはＩｇＥ抗体である。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、単鎖抗体、またはヒト抗体である。

【０１１１】
本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、改変体定常領域を含み、該改変体定常領域が、その非改変体形態と比べてエフェクター機能が低下（減少）しているかまたはエフェクター機能がない。一部の実施形態では、改変体定常領域のエフェクター機能活性が、該定常領域の対応する非改変体形態のエフェクター機能活性の９０％未満（例えば、８５、８０、７５、７０、６５、６０、５５、５０、４５、４０、３５、３０、２５、２０、１５、または１０％未満）である。一部の実施形態では、改変体定常領域のエフェクター機能活性が、該定常領域の対応する非改変体形態のエフェクター機能活性の約０～３０％（例えば、約５～３０、１０～３０、１０～２０、０～２０、０～１５、０～１０、０～２５、または０～５％）である。例えば、本明細書で説明される抗体が含有するＩｇＧ１改変体定常領域は、例えば、対応するＩｇＧ１非改変体定常領域のエフェクター機能活性の２０％未満（または、別の例では、０～２０％）である。改変体ＣＤ２００抗体の定常領域は、対応する非改変体定常領域と比較した、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）活性の低下または非存在；補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）の低下または非存在；および１つまたは複数のＦｃ受容体への結合の減少のうちの１つまたは複数を示しうる。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、改変体定常領域を含み、該改変体定常領域が、該少なくとも１つのアミノ酸の置換、挿入、または欠失を含むように操作されており、その結果として、エフェクター機能が低下しているかまたはエフェクター機能がない。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、以下の特徴：（ｉ）グリコシル化の変化、および（ｉｉ）Ａｌａ－Ａｌａ変異のうちの１つまたは複数を含む改変体定常領域を含む。グリコシル化の変化は、以下：（ｉ）１つまたは複数の糖成分の変化、（ｉｉ）１つまたは複数のさらなる糖成分の存在、および（ｉｉｉ）１つまたは複数の糖成分の非存在のうちの１つまたは複数を含む。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、例えば、エフェクター機能が低下しているかまたはエフェクター機能がない、ＩｇＧ２／ＩｇＧ４ハイブリッド定常領域を含みうる。

【０１１２】
一部の実施形態では、エフェクター機能が低下しているかまたはエフェクター機能がない改変体定常領域が、２６５位（Ｋａｂａｔによる番号付け；後述）における置換、例えば、アスパラギン酸２６５のアラニンへの置換を含む。例えば、Ｂａｕｄｉｎｏら（２００８年）、Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ、１８１巻：６６６４～６６６９頁を参照されたい。一部の実施形態では、エフェクター機能が低下しているかまたはエフェクター機能がない改変体定常領域が、以下の置換：それらが存在する改変体定常領域のＡＤＣＣ活性およびＣＤＣ活性を実質的に低下させることが示されている、Ｌ２３４Ｆ、Ｌ２３５Ｅ、またはＰ３３１Ｓのうちの１つ、２つ、または３つを含む。例えば、Ｏｒｇａｎｅｓｙａｎら、（２００８年）、Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔ、Ｄ６４巻：７００～７０４頁を参照されたい。当技術分野では、定常領域に対し、これにより、エフェクター機能が低下しているかまたはエフェクター機能がない改変体定常領域を結果としてもたらすさらなる修飾が公知であり、本明細書でもこれらを列挙する。

【０１１３】
本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、ＣＤ２００とＣＤ２００Ｒとの相互作用を阻害する。

【０１１４】
本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、以下の対合したＣＤＲのセット：アミノ酸配列：ＧＦＴＦＳＧＦＡＭＳ（配列番

号４）を含む重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）；アミノ酸配列：ＳＩＳＳＧＧＴＴＹＹＬＤＳＶＫＧ（配列番号５）を含む重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）；アミノ酸配列：ＧＮＹＹＳＧＴＳＹＤＹ（配列番号６）を含む重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；アミノ酸配列：ＲＡＳＥＳＶＤＳＹＧＮＳＦＭＨ（配列番号７）を含む軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）；アミノ酸配列：ＲＡＳＮＬＥＳ（配列番号８）を含む軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）；およびアミノ酸配列：ＱＱＳＮＥＤＰＲＴ（配列番号９）を含む軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）を含有する。

【０１１５】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、以下の対合したＣＤＲのセット：アミノ酸配列：ＧＦＮＩＫＤＹＹＭＨ（配列番号１０）を含むＨＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＷＩＤＰＥＮＧＤＴＫＹＡＰＫＦＱＧ（配列番号１１）を含むＨＣＤＲ２；アミノ酸配列：ＫＮＹＹＶＳＮＹＮＦＦＤＶ（配列番号１２）を含むＨＣＤＲ３；アミノ酸配列：ＳＡＳＳＳＶＲＹＭＹ（配列番号１３）を含むＬＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＤＴＳＫＬＡＳ（配列番号１４）を含むＬＣＤＲ２；およびアミノ酸配列：ＦＱＧＳＧＹＰＬＴ（配列番号１５）を含むＬＣＤＲ３を含有する。

【０１１６】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、以下の対合したＣＤＲのセット：アミノ酸配列：ＧＦＮＩＫＤＹＹＩＨ（配列番号１６）を含むＨＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＷＩＤＰＥＩＧＡＴＫＹＶＰＫＦＱＧ（配列番号１７）を含むＨＣＤＲ２；アミノ酸配列：ＬＹＧＮＹＤＲＹＹＡＭＤＹ（配列番号１８）を含むＨＣＤＲ３；アミノ酸配列：ＫＡＳＱＮＶＲＴＡＶＡ（配列番号１９）を含むＬＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＬＡＳＮＲＨＴ（配列番号２０）を含むＬＣＤＲ２；およびアミノ酸配列：ＬＱＨＷＮＹＰＬＴ（配列番号２１）を含むＬＣＤＲ３を含有する。

【０１１７】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、以下の対合したＣＤＲのセット：アミノ酸配列：ＧＹＳＦＴＤＹＩＩＬ（配列番号２２）を含むＨＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＨＩＤＰＹＹＧＳＳＮＹＮＬＫＦＫＧ（配列番号２３）を含むＨＣＤＲ２；アミノ酸配列：ＳＫＲＤＹＦＤＹ（配列番号２４）を含むＨＣＤＲ３；アミノ酸配列：ＫＡＳＱＤＩＮＳＹＬＳ（配列番号２５）を含むＬＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＲＡＮＲＬＶＤ（配列番号２６）を含むＬＣＤＲ２；およびアミノ酸配列：ＬＱＹＤＥＦＰＹＴ（配列番号２７）を含むＬＣＤＲ３を含有する。

【０１１８】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、以下の対合したＣＤＲのセット：アミノ酸配列：ＧＹＴＦＴＥＹＴＭＨ（配列番号２８）を含むＨＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＧＶＮＰＮＮＧＧＡＬＹＮＱＫＦＫＧ（配列番号２９）を含むＨＣＤＲ２；アミノ酸配列：ＲＳＮＹＲＹＤＤＡＭＤＹ（配列番号３０）を含むＨＣＤＲ３；アミノ酸配列：ＫＳＳＱＳＬＬＤＩＤＥＫＴＹＬＮ（配列番号３１）を含むＬＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＬＶＳＫＬＤＳ（配列番号３２）を含むＬＣＤＲ２；およびアミノ酸配列：ＷＱＧＴＨＦＰＱＴ（配列番号３３）を含むＬＣＤＲ３を含有する。

【０１１９】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、以下の対合したＣＤＲのセット：アミノ酸配列：ＡＦＮＩＫＤＨＹＭＨ（配列番号３４）を含むＨＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＷＩＤＰＥＳＧＤＴＥＹＡＰＫＦＱＧ（配列番号３５）を含むＨＣＤＲ２；アミノ酸配列：ＦＮＧＹＱＡＬＤＱ（配列番号３６）を含むＨＣＤＲ３；アミノ酸配列：ＴＡＳＳＳＶＳＳＳＹＬＨ（配列番号３７）を含むＬＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＳＴＳＮＬＡＳ（配列番号３８）を含むＬＣＤＲ２；およびアミノ酸配列：ＲＱＹＨＲＳＰＰＩＦＴ（配列番号３９）を含むＬＣＤＲ３を含有する。

【０１２０】

本発明者らはまた、自己免疫障害を伴う動物に投与された抗ＣＤ２００抗体による、ヒ

トにおける所望の免疫調節効果の発生を証拠立てる複数のバイオマーカーも発見した。例えば、本発明者らは、動物に抗ＣＤ２００抗体を投与した後で、該動物における複数の白血球（例えば、脾臓細胞）サブセットおよび骨髄細胞サブセットの濃度が低下することを観察した。本発明者らはまた、動物に抗ＣＤ２００抗体を投与した後で、例えば、脾臓におけるＦ４／８０$^{+}$リンパ球の濃度が上昇することも発見した。本開示はどんな特定の理論または作用機構にも束縛されるものではないが、これらのバイオマーカーのうちの１つまたは複数の変化（例えば、増大または減少）について、抗ＣＤ２００抗体により治療される患者をモニタリングすることは、とりわけ、該抗ＣＤ２００抗体が投与される患者において、所望の免疫調節効果を生成することが可能であるか否かを決定するのに有用であると本発明者らは考える。さらに、バイオマーカーのうちの１つまたは複数はまた、ヒトにおけるその免疫調節効果のために、疾患に対して臨床的に有意義な効果を達成するのに十分である（すなわち、がんまたは自己免疫障害などの疾患を処置するのに十分である）、サマリズマブなどの抗ＣＤ２００抗体の用量（閾値用量（または治療のための投与スケジュール））を同定するのにも有用である。作業例で説明する通り、抗ＣＤ２００抗体は、自己免疫疾患のマウスモデルにおいて、自己免疫抗体の濃度を低下させることが可能であった。

【０１２１】

したがって、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法を特徴とする。該方法は、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトから得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセットの濃度を測定するステップを含み、この場合、生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセットの濃度の、対照試料における同じＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセットの濃度と比較した低下が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。リンパ球は、例えば、脾臓細胞の場合もあり、骨髄細胞サブセットの場合もある。

【０１２２】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、ＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセットが、例えば、ＣＤ３$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ４５Ｒ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ５$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ１９$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、またはＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球でありうる。本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセットの濃度の少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、または８０％以上の低下が、ヒトにおいて所望の免疫調節効果がもたらされたことを示す。

【０１２３】

一部の実施形態では、生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセットの濃度の、対照試料における同じＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセットの濃度と比較した低下が、ヒトにおいて抗体が治療的に有効であることを示す。

【０１２４】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、生物学的試料が、血液試料である。一部の実施形態では、生物学的試料が、脾臓組織または骨髄組織を含むか、またはこれらからなる。

【０１２５】

別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法であって、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトから得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度を測定するステップを含み、この場合、生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度の、対照試料における同じＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度と比較した低下が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す方法を特徴とする。ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットは、例えば、Ｉｇｋ$^{+}$／Ｃ

Ｄ２００$^{+}$骨髄細胞、ＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、ｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、またはｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$／Ｌｉｎ$^{-}$／^{ｌｏｗ}骨髄細胞でありうる。

【０１２６】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度の少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、または８０％以上の低下が、ヒトにおいて所望の免疫調節効果がもたらされたことを示す。

【０１２７】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度の、対照試料における同じＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度と比較した低下が、ヒトにおいて抗体が治療的に有効であることを示す。

【０１２８】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、対照試料が、抗ＣＤ２００抗体を投与する前にヒトから得られる同じ種類の生物学的試料である。

【０１２９】

さらに別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果をもたらしたか否かを決定する方法であって、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルを定量化するステップを含み、複数の白血球によるＣＤ２００の発現の、対照発現レベルと比較した減少が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す方法を特徴とする。白血球は、例えば、１つまたは複数の骨髄細胞サブセットの場合もあり、脾臓細胞の場合もある。

【０１３０】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、ＣＤ２００$^{+}$白血球が、ＣＤ３$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$白血球、ＣＤ４５Ｒ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$白血球、ＣＤ５$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$白血球、ＣＤ１９$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$白血球、ＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$白血球、またはＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$白血球でありうる。

【０１３１】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルの少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、または８０％以上の低下が、ヒトにおいて所望の免疫調節効果がもたらされたことを示す。

【０１３２】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルの、対照発現レベルと比較した低下が、該抗体がヒトにおいて治療的に有効であることを示す。

【０１３３】

別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法を特徴とする。該方法は、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトから得られる生物学的試料における、複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベルを定量化するステップを含み、この場合、複数の骨髄細胞によるＣＤ２００の発現の、対照発現レベルと比較した低下が、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。

【０１３４】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞が、例えば、Ｉｇｋ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、ＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、ｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、またはｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$／Ｌｉｎ$^{-}$／^{ｌｏｗ}骨髄細胞である。

【０１３５】
本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベルの少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、または８０％以上の低下が、ヒトにおいて所望の免疫調節効果がもたらされたことを示す。
【０１３６】
本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベルの、対照発現レベルと比較した低下が、該抗体がヒトにおいて治療的に有効であることを示す。
【０１３７】
本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、対照試料が、抗ＣＤ２００抗体を投与する前のヒトから得られる同じ種類の生物学的試料である。
【０１３８】
さらに別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法であって、（ｉ）該ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度を測定し、これによりＣＤ２００$^{+}$白血球の処置前濃度を得るステップと；（ｉｉ）該ヒトに該抗体を投与するステップと；（ｉｉｉ）該抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度を測定し、これによりＣＤ２００$^{+}$白血球の処置後濃度を得るステップとを含み、ＣＤ２００$^{+}$白血球の該処置後濃度の、ＣＤ２００$^{+}$白血球の該処置前濃度と比較した低下が、該抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す方法を特徴とする。
【０１３９】
別の態様では、抗ＣＤ２００抗体が、ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法であって、（ｉ）該ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度を測定し、これによりＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の処置前濃度を得るステップと；（ｉｉ）該ヒトに該抗体を投与するステップと；（ｉｉｉ）該抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度を測定し、これによりＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の処置後濃度を得るステップとを含み、ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の該処置後濃度の、ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の該処置前濃度と比較した低下が、該抗体が、ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す方法を本開示が特徴とする。
【０１４０】
別の態様では、抗ＣＤ２００抗体が、ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法であって、（ｉ）該ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルを定量化し、これによりＣＤ２００の処置前発現レベルを得るステップと；（ｉｉ）該ヒトに該抗体を投与するステップと；（ｉｉｉ）該抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルを定量化し、これによりＣＤ２００の処置後発現レベルを得るステップとを含み、ＣＤ２００発現の該処置後レベルの、ＣＤ２００発現の該処置前レベルと比較した低下が、該抗体が、該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す方法を本開示が特徴とする。
【０１４１】
別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する方法であって、（ｉ）該ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベルを定量化し、これによりＣＤ２００の処置前発現レベルを得るステップと；（ｉｉ）該ヒトに該抗体を投与するステップと；（ｉｉｉ）該抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベルを定量化し、これによりＣＤ２００の処置後発現レベルを得るステップとを含み、ＣＤ２００発現の該処置後レ

ベルの、ＣＤ２００発現の該処置前レベルと比較した低下が、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す方法を特徴とする。

【０１４２】

さらに別の態様では、本開示は、ヒトについての医療プロファイルを含む、コンピュータ読み取り可能な媒体であって、該プロファイルが、（ａ）：（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度、および（ｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度；（ｂ）：（ｉｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度、および（ｉｖ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉｉｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度；（ｃ）：（ｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル、および（ｖｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル；ならびに（ｄ）：（ｖｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベル、および（ｖｉｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖｉｉ）の場合と同じ組織型の複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベルのうちの少なくとも１つについての情報を含む、コンピュータ読み取り可能な媒体を特徴とする。

【０１４３】

別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定する、コンピュータベースの方法であって、（Ａ）ヒトの医療プロファイルを包含するデータを受け取るステップであって、該プロファイルが、（ａ）：（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度、および（ｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度；（ｂ）：（ｉｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度、および（ｉｖ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉｉｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度；（ｃ）：（ｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル、および（ｖｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル；ならびに（ｄ）：（ｖｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベル、および（ｖｉｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖｉｉ）の場合と同じ組織型の複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベルのうちの少なくとも１つについての情報を含むステップと；（Ｂ）該情報を含有する該データのうちの少なくとも一部分を処理して、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定するステップとを含む方法を特徴とする。（１）ＣＤ２００$^{+}$白血球の該処置後濃度の、ＣＤ２００$^{+}$白血球の該処置前濃度と比較した低下が、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；（２）ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の該処置後濃度の、ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の該処置前濃度と比較した低下が、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；（３）白血球によるＣＤ２００発現の該処置後レベルの、白血球によるＣＤ２００発現の該処置前レベルと比較した低下が、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；（４）骨髄細胞によるＣＤ２００発現の該処置後レベルの、骨髄細胞によるＣＤ２００発現の該処置前レベルと比較した低下が、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。

【０１４４】

別の態様では、本開示は、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成

したか否かを決定する、コンピュータベースの方法であって、（Ｉ）（ａ）：（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度、および（ｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度；（ｂ）：（ｉｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度、および（ｉｖ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉｉｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度；（ｃ）：（ｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル、および（ｖｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル；ならびに（ｄ）：（ｖｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベル、および（ｖｉｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖｉｉ）の場合と同じ組織型の複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベルのうちの少なくとも１つについての情報をもたらすステップと；（ＩＩ）該情報を、コンピュータに入力するステップと；（ＩＩＩ）該コンピュータおよび該入力された情報を用いて、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを示すパラメータを計算するステップとを含む方法を特徴とする。（１）ＣＤ２００$^{+}$白血球の該処置後濃度の、ＣＤ２００$^{+}$白血球の該処置前濃度と比較した低下が、該抗体が、該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；（２）ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の該処置後濃度の、ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の該処置前濃度と比較した低下が、該抗体が、該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；（３）白血球によるＣＤ２００発現の該処置後レベルの、白血球によるＣＤ２００発現の該処置前レベルと比較した低下が、該抗体が、該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；（４）骨髄細胞によるＣＤ２００発現の該処置後レベルの、骨髄細胞によるＣＤ２００発現の該処置前レベルと比較した低下が、該抗体が、該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。該方法は、該パラメータを出力するステップも含む。

【０１４５】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、ヒトが、がんを有するか、がんを有することが疑われるか、またはがんを発症する可能性が高い。がんは、例えば、慢性リンパ性白血病（例えば、Ｂ細胞慢性リンパ性白血病）でありうる。がんは、例えば、結腸がん、乳がん、肺がん、腎臓がん、膵臓がん、甲状腺がん、皮膚がん、神経系のがん、子宮頸がん、卵巣がん、精巣がん、頭頸部がん、眼がん、胃がん、または肝臓がんなど、固形腫瘍でありうる。神経系のがんは、例えば、神経芽腫でありうる。

【０１４６】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、ヒトが、炎症性障害もしくは骨障害を有するか、炎症性障害もしくは骨障害を有することが疑われるか、または炎症性障害もしくは骨障害を発症する危険性がある。炎症性障害は、例えば、溶血性障害など、例えば、自己免疫障害でありうる。自己免疫障害は、自己免疫性溶血性貧血でありうる。自己免疫性障害は、例えば、慢性閉塞性肺疾患、１型糖尿病、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギランバレー症候群、ＩｇＡ腎症、強皮症、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス（ｓｙｓｔｅｍｉｃ　ｌｕｐｕｓ　ｅｒｔｈｙｅｍａｔｏｓｕｓ）、ループス腎炎、糸球体腎炎、ヴェーゲナー肉芽腫症、尋常性天疱瘡、関節リウマチ、シャーガス病、寒冷凝集素症、抗リン脂質症候群、温式自己免疫性溶血性貧血、発作性寒冷血色素尿症、橋本病、特発性血小板減少性紫斑病、重症筋無力症、原発性胆汁性肝硬変（ｐｕｌｍｏｎａｒｙ　ｂｉｌｉａｒｙ　ｃｉｒｒｈｏｓｉｓ）、またはミラーフィッシャー症候群でありうる。

【０１４７】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットが、ＣＤ３$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ４５Ｒ$^{+}$

／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ５$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ１９$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、およびＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球からなる群より選択される。

【０１４８】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットが、Ｉｇｋ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、ＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、ｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、およびｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$／Ｌｉｎ$^{-}$骨髄細胞からなる群より選択される。

【０１４９】

一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて免疫調節効果を生成することが決定された場合に、該ヒトに治療有効量の該抗体を投与するステップを該方法が含む。

【０１５０】

さらに別の態様では、本開示は、患者のための抗ＣＤ２００抗体の投与スケジュールを決定する方法であって、患者に抗ＣＤ２００抗体を投与し、これにより、該患者から得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの濃度を、対照試料における同じＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの濃度と比較して低下させるステップであって、該患者が、がん、炎症性障害、または骨障害からなる群より選択される障害に罹患しているステップと；該患者における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの濃度をモニタリングし、これにより、該患者のための該抗体の投与スケジュールを決定するステップとを含み、該投与スケジュールが、例えば、該抗体による該障害の処置期間にわたり、該患者における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセットの濃度の低下を維持するのに十分である方法を特徴とする。一部の実施形態では、１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセットの濃度を、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％以上低下させる。

【０１５１】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットが、ＣＤ３$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ４５Ｒ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ５$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ１９$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、活性化ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、およびＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞からなる群より選択される。一部の実施形態では、生物学的試料が、患者に由来する脾臓組織を含む。

【０１５２】

さらに別の態様では、本開示は、患者のための抗ＣＤ２００抗体の投与スケジュールを決定する方法を特徴とする。該方法は、患者に抗ＣＤ２００抗体を投与し、これにより、該患者から得られる生物学的試料における１つまたは複数の白血球サブセットによるＣＤ２００発現レベルを、対照試料における同じ組織型の白血球によるＣＤ２００の対照発現レベルと比較して低下させるステップであって、該患者が、がん、炎症性障害、または骨障害からなる群より選択される障害に罹患しているステップと；該患者における１つまたは複数の白血球サブセットによるＣＤ２００発現レベルをモニタリングし、これにより、該患者のための該抗体の投与スケジュールを決定するステップとを含み、この場合、該投与スケジュールが、例えば、該抗体によるがんの処置期間にわたり、該患者における１つまたは複数の白血球サブセットによるＣＤ２００発現レベルの低下を維持するのに十分である。

【０１５３】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、１つまたは複数の白血球サブセットによるＣＤ２００発現レベルを、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、または８０％以上低下させる。

【０１５４】

別の態様では、本開示は、患者のための抗ＣＤ２００抗体の投与スケジュールを決定す

る方法を特徴とする。該方法は、患者に抗ＣＤ２００抗体を投与し、これにより、該患者から得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度を、対照試料における同じＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度と比較して低下させるステップであって、該患者が、がん、炎症性障害、または骨障害からなる群より選択される障害に罹患しているステップと；該患者における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度をモニタリングし、これにより、該患者のための該抗体の投与スケジュールを決定するステップとを含み、この場合、該投与スケジュールが、例えば、該抗体による該障害の処置期間にわたり、該患者における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度の低下を維持するのに十分である。

【０１５５】

一部の実施形態では、１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度を、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％以上低下させる。

【０１５６】

一部の実施形態では、１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットが、Ｉｇｋ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、ＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、ｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、およびｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$／Ｌｉｎ$^{-}$／^{ｌｏｗ}骨髄細胞からなる群より選択される。

【０１５７】

さらに別の態様では、本開示は、患者のための抗ＣＤ２００抗体の投与スケジュールを決定する方法であって、患者に抗ＣＤ２００抗体を投与し、これにより、該患者から得られる生物学的試料における１つまたは複数の骨髄細胞サブセットによるＣＤ２００発現レベルを、対照試料における同じ組織型の骨髄細胞によるＣＤ２００の対照発現レベルと比較して低下させるステップであって、該患者が、がん、炎症性障害、または骨障害からなる群より選択される障害に罹患しているステップと；該患者における１つまたは複数の骨髄細胞サブセットによるＣＤ２００発現レベルをモニタリングし、これにより、該患者のための該抗体の投与スケジュールを決定するステップとを含み、該投与スケジュールが、例えば、該抗体によるがんの処置期間にわたり、該患者における１つまたは複数の骨髄細胞サブセットによるＣＤ２００発現レベルの低下を維持するのに十分である方法を特徴とする。

【０１５８】

さらに別の態様では、本開示は、障害に罹患しているヒトを処置する方法であって、それを必要とするヒトに、抗ＣＤ２００抗体を、がん患者においてＣＤ２００$^{+}$白血球またはＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度を低下させるのに十分な量および頻度で投与し、これにより、該ヒトを処置するステップを含み、該ヒトが、がん、炎症性障害、および骨障害からなる群より選択される障害に罹患している方法を特徴とする。該方法は、ヒトにおけるＣＤ２００$^{+}$白血球またはＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度の低下について、該ヒトをモニタリングするステップを含みうる。一部の実施形態では、患者の血液におけるＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度を低下させる。一部の実施形態では、患者の脾臓におけるＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度を低下させる。該方法は、ヒトにおける白血球または骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベルの低下について、該ヒトをモニタリングするステップを含みうる。

【０１５９】

本明細書で説明される方法のうちのいずれかによる一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、ＩｇＧ１抗体、ＩｇＧ２抗体、ＩｇＧ３抗体、ＩｇＧ４抗体、ＩｇＭ抗体、ＩｇＡ１抗体、ＩｇＡ２抗体、ＩｇＡ抗体、ＩｇＤ抗体、またはＩｇＥ抗体である。抗体は、例えば、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、単鎖抗体、またはヒト抗体でありうる。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、本明細書で説明される、エフェクター機能が低下しているかまたはエフェクター機能がない改変体の抗体である。

【０１６０】

任意の方法において、抗ＣＤ２００抗体は、サマリズマブなどであるがこれに限定され

ない、本明細書で説明される抗ＣＤ２００抗体のうちの任意の１つでありうる。
【０１６１】
「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」は、互換的に用いられ、長さまたは翻訳後修飾に関わらず、ペプチド結合された任意のアミノ酸鎖を意味する。本明細書で説明されるＣＤ２００タンパク質は、野生型タンパク質を含有するかまたは野生型タンパク質である場合もあり、保存的アミノ酸置換が５０カ所以下（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１５、２０、２５、３０、３５、４０、または５０カ所以下）である改変体の場合もある。保存的置換は、以下の群：グリシンおよびアラニン；バリン、イソロイシン、およびロイシン；アスパラギン酸およびグルタミン酸；アスパラギン、グルタミン、セリン、およびトレオニン；リシン、ヒスチジン、およびアルギニン；ならびにフェニルアラニンおよびチロシン内の置換を包含することが典型的である。
【０１６２】
本明細書で説明されるＣＤ２００タンパク質はまた、全長ＣＤ２００タンパク質より短いが、該全長タンパク質が哺乳動物において抗原反応を誘導する能力のうちの少なくとも１０％（例えば、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、少なくとも９９．５％、または１００％以上）を保持する、該タンパク質の「抗原性ペプチド断片」も包含する（下記の「抗体を生成させる方法」以下を参照されたい）。ＣＤ２００タンパク質の抗原性ペプチド断片は、該タンパク質の末端における欠失改変体のほか、内部における欠失改変体も包含する。欠失改変体は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０のアミノ酸セグメント（２つ以上のアミノ酸による）を欠く場合もあり、不連続の単一アミノ酸を欠く場合もある。抗原性ペプチド断片は、少なくとも６アミノ酸残基の長さ（例えば、少なくとも７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、または２００アミノ酸残基以上の長さ）（例えば、少なくとも、配列番号１～３のうちのいずれかにおける、少なくとも６つの連続するアミノ酸残基）でありうる。一部の実施形態では、ヒトＣＤ２００タンパク質の抗原性ペプチド断片が、２２５アミノ酸残基未満の長さ（例えば、２００、１９０、１８０、１７０、１６０、１５０、１４０、１３０、１２０、１１０、１００、９５、９０、８５、８０、７５、７０、６５、６０、５５、５０、４９、４８、４７、４６、４５、４４、４３、４２、４１、４０、３９、３８、３７、３６、３５、３４、３３、３２、３１、３０、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、または７アミノ酸残基未満の長さ）（例えば、少なくとも、配列番号１～３のうちのいずれかにおける、２２５未満の連続するアミノ酸残基）である。一部の実施形態では、全長ＣＤ２００タンパク質の抗原性ペプチド断片が、少なくとも６アミノ酸残基の長さであるが２２５アミノ酸残基未満の長さである。
【０１６３】
一部の実施形態では、ヒトＣＤ２００タンパク質のアミノ酸配列が、配列番号１または配列番号２（下記を参照されたい）に示されるアミノ酸配列を有するヒトＣＤ２００タンパク質と７０％以上（例えば、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、または９９％）同一でありうる。一部の実施形態では、ヒトＣＤ２００タンパク質が、配列番号１または配列番号２に示されるアミノ酸配

列を有する。

【０１６４】

百分率（％）によるアミノ酸配列の同一性とは、配列決定し、必要な場合はギャップを導入して、最大百分率の配列同一性を達成した後に、基準配列におけるアミノ酸と同一である、候補配列におけるアミノ酸の百分率として定義される。百分率による配列同一性を決定することを目的とするアライメントは、例えば、ＢＬＡＳＴソフトウェア、ＢＬＡＳＴ－２ソフトウェア、ＡＬＩＧＮソフトウェア、ＡＬＩＧＮ－２ソフトウェア、またはＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェアなど、市販のコンピュータソフトウェアを用いて、当技術分野の範囲内にある各種の方法により達成することができる。比較される配列の全長にわたり最大のアライメントを達成するのに必要とされる任意のアルゴリズムを含め、アライメントを測定するのに適切なパラメータは、公知の方法により決定することができる。

【０１６５】

当技術分野では、例示的なヒトＣＤ２００タンパク質、ならびにそれらの抗原性ペプチド断片のアミノ酸配列が公知であり、これらを下記に示す。

【０１６６】

本明細書で用いられる「抗体」という用語は、全抗体分子もしくは完全抗体分子（例えば、ＩｇＭ分子、ＩｇＧ分子（ＩｇＧ１分子、ＩｇＧ２分子、ＩｇＧ３分子、およびＩｇＧ４分子を含めた）、ＩｇＡ分子、ＩｇＤ分子、またはＩｇＥ分子）、またはこれらの任意の抗原結合断片を指す。抗体という用語には、例えば、キメラ化抗体またはキメラ抗体、ヒト化抗体、脱免疫化抗体、および完全ヒト抗体が含まれる。抗体の抗原結合断片には、例えば、単鎖抗体、単鎖Ｆｖ断片（ｓｃＦｖ）、Ｆｄ断片、Ｆａｂ断片、Ｆａｂ’断片、またはＦ（ａｂ’）$_2$断片が含まれる。ｓｃＦｖ断片とは、このｓｃＦｖが由来する抗体の重鎖可変領域および軽鎖可変領域の両方を包含する、単一のポリペプチド鎖である。加えて、イントラボディー、ミニボディー、トリアボディー、およびダイアボディー（例えば、これらの各々の開示が参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、Ｔｏｄｏｒｏｖｓｋａら（２００１年）、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ、２４８巻（１号）：４７～６６頁； ＨｕｄｓｏｎおよびＫｏｒｔｔ（１９９９年）、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ、２３１巻（１号）：１７７～１８９頁； Ｐｏｌｊａｋ（１９９４年）、Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ、２巻（１２号）：１１２１～１１２３頁； ＲｏｎｄｏｎおよびＭａｒａｓｃｏ（１９９７年）、Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ、５１巻：２５７～２８３頁を参照されたい）もまた、抗体の定義に包含され、本明細書で説明される方法で用いるのに適合する。また、二重特異性抗体（ＤＶＤ－Ｉｇ抗体を含めた；下記を参照されたい）も、「抗体」という用語に包含される。二重特異性抗体は、少なくとも２つの異なる抗原に対する結合特異性を有する、モノクローナル抗体、好ましくはヒト抗体またはヒト化抗体である。

【０１６７】

別段に定義されない限り、本明細書で用いられる全ての技術用語および科学用語は、本開示が関連する技術分野における当業者により一般的に理解される意味と同じ意味を有する。齟齬が生じた場合は、定義を含め、本文書が優先される。本明細書で説明される方法および材料と類似するかまたは同等である方法および材料もまた、本明細書で開示される方法および組成物の実施または試験において用いうるが、下記では、好ましい方法および材料について説明する。本明細書で言及される、全ての公刊物、特許出願、特許、および他の参考文献は、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる。

【０１６８】

本開示の他の特徴および利点、例えば、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて免疫調節効果をもたらしたか否かを決定する方法は、以下の説明、例から明らかであり、特許請求の範囲からも明らかである。

したがって本発明は以下の項目を提供する：

（項目１）

患者における障害を処置するための方法であって、該方法は、障害に罹患した患者に抗ＣＤ２００抗体を、該患者において所望の抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節効果の発生を生成および維持するのに十分な量および頻度で投与して、該患者における該障害を処置するステップを含み、該障害は、がん、骨減少と関連する障害、および炎症性障害からなる群より選択される、方法。

（項目２）

上記所望の抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節効果が、

（ｉ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における制御性Ｔ細胞の濃度の、該抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における同じ組織型の制御性Ｔ細胞の濃度と比べたときの、低下；

（ｉｉ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ８$^+$Ｔ細胞の濃度の、該抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における同じ組織型のＣＤ８$^+$Ｔ細胞の濃度と比べたときの、上昇；

（ｉｉｉ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における活性化Ｔ細胞の濃度の、該抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度と比べたときの、上昇；

（ｉｖ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^+$白血球の濃度の、該抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における同じ組織型のＣＤ２００$^+$白血球の濃度と比べたときの、低下；

（ｖ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^+$白血球の濃度の、該抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^+$白血球の濃度と比べたときの、上昇；

（ｖｉ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比が少なくとも２：１であること；

（ｖｉｉ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比の、該抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における同じ組織型の活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の対応する比と比べたときの、増大；

（ｖｉｉｉ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルの、該抗体を投与する前の該患者に由来する生物学的試料における同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルと比べたときの、低下；

（ｉｘ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該患者に由来する生物学的試料における複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの、該抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルと比べたときの、上昇；

（ｘ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^+$骨髄サブセットの濃度の、該抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における対応する１つまたは複数のＣＤ２００$^+$骨髄サブセットの濃度と比べたときの、低下；ならびに

（ｘｉ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における複数のリンパ球によるＣＤ２００発現レベルの、該抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における同じ組織型の複数のリンパ球によるＣＤ２００発現レベルと比べたときの低下であって、該リンパ球が、骨髄細胞または脾臓細胞である、低下

からなる群より選択される該患者における１つまたは複数の生理学的変化を特徴とする、項目１に記載の方法。

（項目３）

上記障害が、骨減少と関連する障害である、項目１または２に記載の方法。

（項目４）
上記骨減少と関連する障害が、多発性骨髄腫の結果である、項目３に記載の方法。
（項目５）
上記骨減少と関連する障害が、骨粗鬆症である、項目３に記載の方法。
（項目６）
上記障害が、炎症性障害である、項目１または２に記載の方法。
（項目７）
上記炎症性障害が、自己免疫障害である、項目６に記載の方法。
（項目８）
上記炎症性障害が、変形性関節症、関節リウマチ、脊椎関節症、呼吸窮迫症候群、ＰＯＥＭＳ症候群、炎症性腸疾患、クローン病、移植片対宿主病、多中心性キャッスルマン病、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、筋ジストロフィー、インスリン依存性糖尿病、皮膚筋炎、多発性筋炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、糸球体腎炎、ギランバレー症候群、ヴェーゲナー肉芽腫症、結節性多発性動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、側頭動脈炎、シェーグレン症候群、ベーチェット病、チャーグ－ストラウス症候群、高安動脈炎、鼻炎、副鼻腔炎、蕁麻疹、蕁麻疹、血管浮腫、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、薬物アレルギー、昆虫アレルギー、肥満細胞症、潰瘍性大腸炎、および喘息からなる群より選択される、項目６に記載の方法。
（項目９）
上記障害が、がんである、項目１または２に記載の方法。
（項目１０）
上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を、
（ｉ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前のＣＤ２００$^{+}$がん細胞の濃度と比べたときの、ＣＤ２００$^{+}$がん細胞の濃度、および
（ｉｉ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該がん細胞による発現レベルと比べたときの、該がん細胞によるＣＤ２００発現レベル
のうちの一方または両方の低下を維持するのに有効な量および頻度で投与して、上記がんを処置する、項目９に記載の方法。
（項目１１）
上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料をアッセイして、（ａ）制御性Ｔ細胞の濃度；（ｂ）ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の濃度；（ｃ）活性化Ｔ細胞の濃度；（ｄ）ＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度；（ｅ）ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度；（ｆ）活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比；（ｇ）複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル；（ｈ）複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル；（ｉ）１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの濃度；および（ｊ）複数の骨髄細胞または脾臓細胞によるＣＤ２００発現レベルからなる群より選択されるパラメータを決定するステップをさらに含む、項目１から１０のいずれか一項に記載の方法。
（項目１２）
上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料をアッセイして、（ａ）制御性Ｔ細胞の濃度；（ｂ）ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の濃度；（ｃ）活性化Ｔ細胞の濃度；（ｄ）ＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度；（ｅ）ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度；（ｆ）活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比；（ｇ）複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル；（ｈ）複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル；（ｉ）１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの濃度；および（ｊ）複数の骨髄細胞または脾臓細胞によるＣＤ２００発現レベルからなる群より選択される１つまたは複数のパラメータを決定するステップをさらに含む、項目１から１１のいずれか一項に記載の方法。
（項目１３）
がん患者を処置するための方法であって、がんに罹患した患者に抗ＣＤ２００抗体を、
（ｉ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前のＣＤ２００$^{+}$がん細胞の濃度と比べたときの、ＣＤ２００$^{+}$がん細胞の濃度、および

（ｉｉ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該がん細胞による発現レベルと比べたときの、該がん細胞によるＣＤ２００発現レベル
のうちの一方または両方の低下を生成および維持するのに十分な量および頻度で投与するステップを含む、方法。
（項目１４）
上記がんが、ＣＤ２００を発現する複数のがん細胞を含む、項目９から１３のいずれか一項に記載の方法。
（項目１５）
上記がんが複数のがん細胞を含み、該がん細胞は、該がん細胞が由来する同じ組織型の非がん細胞と比べてＣＤ２００を過剰発現する、項目９から１３のいずれか一項に記載の方法。
（項目１６）
上記患者が、免疫応答性である、項目９から１３のいずれか一項に記載の方法。
（項目１７）
上記抗ＣＤ２００抗体を上記患者に少なくとも４用量投与するステップを含む、項目１から１３のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８）
上記１つまたは複数の生理学的変化が、上記抗体の投与後２カ月間未満で生じる、項目２から１６のいずれか一項に記載の方法。
（項目１９）
上記１つまたは複数の生理学的変化が、上記抗体の投与後１カ月間未満で生じる、項目２から１６のいずれか一項に記載の方法。
（項目２０）
上記１つまたは複数の生理学的変化が、上記抗体の投与後２週間未満で生じる、項目２から１６のいずれか一項に記載の方法。
（項目２１）
上記１つまたは複数の生理学的変化が、上記抗体の投与後１週間以内に生じる、項目２から１６のいずれか一項に記載の方法。
（項目２２）
がんに罹患した患者を処置するための方法であって、
がんに罹患した患者が、免疫応答性であるか否かを決定するステップと、
該患者が免疫応答性である場合、該患者に、該がんを処置するのに有効な量および頻度で抗ＣＤ２００抗体を投与するステップと
を含む、方法。
（項目２３）
上記決定するステップが、上記抗ＣＤ２００抗体を投与する前に上記患者から得られる血液１マイクロリットル当たりのＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の絶対数を測定するステップを含む、項目２２に記載の方法。
（項目２４）
上記決定するステップが、上記抗ＣＤ２００抗体を投与する前の上記患者における、少なくとも１つの免疫細胞集団の血液１マイクロリットル当たりの絶対数を測定するステップを含み、該少なくとも１つの免疫細胞集団が、ＣＤ４$^{+}$ヘルパーＴ細胞、非がん性ＣＤ４５$^{+}$リンパ球、ＣＤ１９$^{+}$Ｂ細胞、ＣＤ１６$^{+}$ＣＤ５６$^{+}$ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、およびＣＤ３$^{+}$細胞からなる群より選択される、項目２２に記載の方法。
（項目２５）
上記抗ＣＤ２００抗体の投与により、上記がん細胞によるＣＤ２００の発現が少なくとも２５％低下する、項目１０から２４のいずれか一項に記載の方法。
（項目２６）
上記抗ＣＤ２００抗体の投与により、上記がん細胞によるＣＤ２００の発現が少なくとも５０％低下する、項目１０から２４のいずれか一項に記載の方法。

（項目２７）
上記抗ＣＤ２００抗体の投与により、ＣＤ２００$^{+}$がん細胞の濃度が少なくとも２５％低下する、項目１０から２４のいずれか一項に記載の方法。
（項目２８）
上記抗ＣＤ２００抗体の投与により、ＣＤ２００$^{+}$がん細胞の濃度が少なくとも５０％低下する、項目１０から２４のいずれか一項に記載の方法。
（項目２９）
上記患者において所望の抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節効果の発生を生成および維持するのに有効な量および頻度で上記抗ＣＤ２００抗体を該患者に投与する、項目１から２８のいずれか一項に記載の方法。
（項目３０）
上記所望の抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節効果が、
（ｉ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における制御性Ｔ細胞の濃度の、該抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における同じ組織型の制御性Ｔ細胞の濃度と比べたときの、低下；
（ｉｉ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の濃度の、該抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における同じ組織型のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の濃度と比べたときの、上昇；
（ｉｉｉ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における活性化Ｔ細胞の濃度の、該抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度と比べたときの、上昇；
（ｉｖ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度の、該抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度と比べたときの、低下；
（ｖ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度の、該抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度と比べたときの、上昇；
（ｖｉ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比が少なくとも２：１であること；
（ｖｉｉ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比の、該抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における同じ組織型の活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の対応する比と比べたときの、増大；
（ｖｉｉｉ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルの、該抗体を投与する前の該患者に由来する生物学的試料における同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルと比べたときの、低下；
（ｉｘ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該患者に由来する生物学的試料における複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの、該抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルと比べたときの、上昇；
（ｘ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの濃度の、該抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における対応する１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの濃度と比べたときの、低下；ならびに
（ｘｉ）上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における複数のリンパ球によるＣＤ２００発現レベルの、該抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料における同じ組織型の複数のリンパ球によるＣＤ２００発現レベルと比べたときの低下であって、該リンパ球が、骨髄細胞または脾臓細

胞である、低下
からなる群より選択される該患者における１つまたは複数の生理学的変化を特徴とする、項目２９に記載の方法。
（項目３１）
上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料をアッセイして、（ａ）制御性Ｔ細胞の濃度；（ｂ）ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の濃度；（ｃ）活性化Ｔ細胞の濃度；（ｄ）ＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度；（ｅ）ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度；（ｆ）活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比；（ｇ）複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル；（ｈ）複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル；（ｉ）１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの濃度；および（ｊ）複数の骨髄細胞または脾臓細胞によるＣＤ２００発現レベルからなる群より選択される１つまたは複数のパラメータを決定するステップをさらに含む、項目３０に記載の方法。
（項目３２）
上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料をアッセイして、（ａ）制御性Ｔ細胞の濃度；（ｂ）ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の濃度；（ｃ）活性化Ｔ細胞の濃度；（ｄ）ＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度；（ｅ）ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度；（ｆ）活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比；（ｇ）複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル；（ｈ）複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル；（ｉ）１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの濃度；および（ｊ）複数の骨髄細胞または脾臓細胞によるＣＤ２００発現レベルからなる群より選択される１つまたは複数のパラメータを決定するステップをさらに含む、項目３０に記載の方法。
（項目３３）
上記１つまたは複数の生理学的変化が、上記抗体の投与後２カ月間未満で生じる、項目３０から３２のいずれか一項に記載の方法。
（項目３４）
上記１つまたは複数の生理学的変化が、上記抗体の投与後１カ月間未満で生じる、項目３０から３２のいずれか一項に記載の方法。
（項目３５）
上記１つまたは複数の生理学的変化が、上記抗体の投与後２週間未満で生じる、項目３０から３２のいずれか一項に記載の方法。
（項目３６）
上記１つまたは複数の生理学的変化が、上記抗体の投与後１週間以内に生じる、項目３０から３２のいずれか一項に記載の方法。
（項目３７）
上記制御性Ｔ細胞が、ＣＤ３$^{+}$ＣＤ４$^{+}$ＣＤ２５$^{+}$ＦｏｘＰ３$^{+}$Ｔ細胞、またはＣＤ３$^{+}$ＣＤ４$^{+}$ＦｏｘＰ３$^{+}$Ｔ細胞である、項目２または３０に記載の方法。
（項目３８）
上記活性化Ｔ細胞が、ＣＤ３$^{+}$ＣＤ４$^{+}$ＣＤ２５$^{+}$ＦｏｘＰ３^{ｎｅｇ}Ｔ細胞、またはＣＤ３$^{+}$ＣＤ４$^{+}$ＦｏｘＰ３^{ｎｅｇ}Ｔ細胞である、項目２または３０に記載の方法。
（項目３９）
上記ＣＤ２００$^{+}$白血球が、ＣＤ４$^{+}$細胞、ＣＤ８$^{+}$細胞、活性化ＣＤ４$^{+}$細胞、ＣＤ２１$^{+}$／ＣＤ２５$^{+}$／Ｆｏｘ３Ｐ$^{+}$細胞、およびＮＫ　Ｔ細胞からなる群より選択される、項目２または３０に記載の方法。
（項目４０）
上記ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球が、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、または活性化ＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞である、項目２または３０に記載の方法。
（項目４１）
上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる上記生物学的試料において決定された、活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比が少なくとも５：１である、項目２または３０に記載の方法。

（項目４２）
上記ＣＤ２００$^{+}$脾臓細胞またはＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞が、ＣＤ３$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ４５Ｒ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ５$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ１９$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、またはＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球である、項目２または３０に記載の方法。
（項目４３）
上記１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットが、Ｉｇｋ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、ＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、ｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、およびｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$／Ｌｉｎ$^{-}$／^{ｌｏｗ}骨髄細胞からなる群より選択される、項目２または３０に記載の方法。
（項目４４）
制御性Ｔ細胞の濃度の少なくとも２５％の低下が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目４５）
制御性Ｔ細胞の濃度の少なくとも５０％の低下が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目４６）
制御性Ｔ細胞の濃度の少なくとも７５％の低下が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目４７）
ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の濃度の少なくとも２５％の上昇が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目４８）
ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の濃度の少なくとも５０％の上昇が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目４９）
ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の濃度の少なくとも１００％の上昇が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目５０）
ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の濃度の少なくとも２００％の上昇が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目５１）
活性化Ｔ細胞の濃度の少なくとも２５％の上昇が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目５２）
活性化Ｔ細胞の濃度の少なくとも５０％の上昇が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目５３）
活性化Ｔ細胞の濃度の少なくとも１００％の上昇が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目５４）
活性化Ｔ細胞の濃度の少なくとも２００％の上昇が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目５５）
ＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度の少なくとも２５％の低下が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目５６）
ＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度の少なくとも５０％の低下が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目５７）

ＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度の少なくとも７５％の低下が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目５８）
ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度の少なくとも２５％の上昇が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目５９）
ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度の少なくとも５０％の上昇が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目６０）
ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度の少なくとも１００％の上昇が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目６１）
ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度の少なくとも２００％の上昇が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目６２）
活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比が少なくとも３：１であることが、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目６３）
活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比が少なくとも４：１であることが、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目６４）
活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比が少なくとも５：１であることが、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目６５）
複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの少なくとも２５％の上昇が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目６６）
複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの少なくとも５０％の上昇が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目６７）
複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの少なくとも１００％の上昇が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目６８）
複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの少なくとも２００％の上昇が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目６９）
複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルの少なくとも２５％の低下が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目７０）
複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルの少なくとも５０％の低下が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目７１）
複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルの少なくとも１００％の低下が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目７２）
１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの濃度の少なくとも２５％の低下が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法

。
（項目７３）
１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの濃度の少なくとも５０％の低下が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目７４）
１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの濃度の少なくとも７５％の低下が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目７５）
１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$脾臓細胞サブセットの濃度の少なくとも２５％の低下が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目７６）
１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$脾臓細胞サブセットの濃度の少なくとも５０％の低下が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目７７）
１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$脾臓細胞サブセットの濃度の少なくとも７５％の低下が、上記患者において所望の免疫調節効果が生じたことを示す、項目２または３０に記載の方法。
（項目７８）
上記患者が、免疫応答性である、項目９から７７のいずれか一項に記載の方法。
（項目７９）
上記抗ＣＤ２００抗体の投与前２カ月間未満に、上記患者は化学療法剤または免疫抑制剤を投与されていない、項目７８に記載の方法。
（項目８０）
上記患者が、ＨＩＶに感染していない、項目７８に記載の方法。
（項目８１）
上記がんが、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）である、項目９から８０のいずれか一項に記載の方法。
（項目８２）
上記がんが、固形腫瘍である、項目９から８０のいずれか一項に記載の方法。
（項目８３）
上記固形腫瘍が、結腸がん、乳がん、肺がん、腎臓がん、膵臓がん、甲状腺がん、皮膚がん、神経系のがん、子宮頸がん、卵巣がん、精巣がん、頭頸部がん、眼がん、胃がん、または肝臓がんである、項目８２に記載の方法。
（項目８４）
上記神経系のがんが、神経芽腫である、項目８３に記載の方法。
（項目８５）
上記患者に投与される上記抗ＣＤ２００抗体の投与１回当たりの量が、該患者１ｍ^{2}当たり少なくとも１００ｍｇである、項目１から８４のいずれか一項に記載の方法。
（項目８６）
上記患者に投与される上記抗ＣＤ２００抗体の投与１回当たりの量が、該患者１ｍ^{2}当たり少なくとも２００ｍｇである、項目１から８４のいずれか一項に記載の方法。
（項目８７）
上記患者に投与される上記抗ＣＤ２００抗体の投与１回当たりの量が、該患者１ｍ^{2}当たり少なくとも４００ｍｇである、項目１から８４のいずれか一項に記載の方法。
（項目８８）
上記抗ＣＤ２００抗体が、７日ごとに少なくとも１回上記患者に投与される、項目１か

ら８７のいずれか一項に記載の方法。
（項目８９）
上記抗ＣＤ２００抗体が、２週間ごとに少なくとも１回上記患者に投与される、項目１から８７のいずれか一項に記載の方法。
（項目９０）
上記抗ＣＤ２００抗体が、１カ月間にわたり２回以上上記患者に投与される、項目１から８７のいずれか一項に記載の方法。
（項目９１）
上記抗ＣＤ２００抗体が、２カ月間にわたり２回以上上記患者に投与される、項目１から８７のいずれか一項に記載の方法。
（項目９２）
上記抗ＣＤ２００抗体が、２カ月間にわたり４回以上上記患者に投与される、項目１から８７のいずれか一項に記載の方法。
（項目９３）
抗ＣＤ２００抗体が、ヒトにおいて所望の抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節効果を生成したか否かを決定するための方法であって、ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における少なくとも１つの抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節性バイオマーカーの変化を検出するステップを含み、該少なくとも１つの抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節性バイオマーカーの変化は、
（ｉ）該生物学的試料における制御性Ｔ細胞の濃度の、該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における同じ組織型の制御性Ｔ細胞の濃度と比べたときの、低下；
（ｉｉ）該生物学的試料におけるＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の濃度の、該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における同じ組織型のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の濃度と比べたときの、上昇；
（ｉｉｉ）該生物学的試料における活性化Ｔ細胞の濃度の、該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度と比べたときの、上昇；
（ｉｖ）該生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度の、該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度と比べたときの、低下；
（ｖ）該生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度の、該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度と比べたときの、上昇；
（ｖｉ）該生物学的試料における活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比が少なくとも２：１であること；
（ｖｉｉ）該生物学的試料における活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比の、該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における同じ組織型の活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の対応する比と比べたときの、増大；
（ｖｉｉｉ）該生物学的試料における複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルの、該抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルと比べたときの、低下；
（ｉｘ）該生物学的試料における複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの、該抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルと比べたときの、上昇；
（ｘ）該生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの濃度の、該抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における対応する１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの濃度と比べたときの、低下；ならびに
（ｘｉ）該生物学的試料における複数のリンパ球によるＣＤ２００発現レベルの、該抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における同じ組織型の複

数のリンパ球によるＣＤ２００発現レベルと比べたときの低下であって、該リンパ球が、骨髄細胞または脾臓細胞である、低下
からなる群より選択される、方法。
（項目９４）
上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料をアッセイして、（ａ）制御性Ｔ細胞の濃度；（ｂ）ＣＤ８$^+$Ｔ細胞の濃度；（ｃ）活性化Ｔ細胞の濃度；（ｄ）ＣＤ２００$^+$白血球の濃度；（ｅ）ＣＤ２００Ｒ$^+$白血球の濃度；（ｆ）活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比；（ｇ）複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル；（ｈ）複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル；（ｉ）１つまたは複数のＣＤ２００$^+$骨髄サブセットの濃度；および（ｊ）複数の骨髄細胞または脾臓細胞によるＣＤ２００発現レベルからなる群より選択される１つまたは複数のパラメータを決定するステップをさらに含む、項目９３に記載の方法。
（項目９５）
上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料をアッセイして、（ａ）制御性Ｔ細胞の濃度；（ｂ）ＣＤ８$^+$Ｔ細胞の濃度；（ｃ）活性化Ｔ細胞の濃度；（ｄ）ＣＤ２００$^+$白血球の濃度；（ｅ）ＣＤ２００Ｒ$^+$白血球の濃度；（ｆ）活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比；（ｇ）複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル；（ｈ）複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル；（ｉ）１つまたは複数のＣＤ２００$^+$骨髄サブセットの濃度；および（ｊ）複数の骨髄細胞または脾臓細胞によるＣＤ２００発現レベルからなる群より選択される１つまたは複数のパラメータを決定するステップをさらに含む、項目９３に記載の方法。
（項目９６）
上記検出するステップを、上記抗体の投与後２カ月間未満で行う、項目９３から９５のいずれか一項に記載の方法。
（項目９７）
上記検出するステップを、上記抗体の投与後１カ月間未満で行う、項目９３から９５のいずれか一項に記載の方法。
（項目９８）
上記検出するステップを、上記抗体の投与後２週間未満で行う、項目９３から９５のいずれか一項に記載の方法。
（項目９９）
上記ヒトが、がんに罹患している、項目９３から９８のいずれか一項に記載の方法。
（項目１００）
上記がんが、ＣＤ２００を発現する複数のがん細胞を含む、項目９９に記載の方法。
（項目１０１）
上記がんが複数のがん細胞を含み、該がん細胞は、該がん細胞が由来する同じ組織型の非がん細胞と比べてＣＤ２００を過剰発現する、項目９９または１００に記載の方法。
（項目１０２）
上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に、上記がん細胞によるＣＤ２００発現レベルが少なくとも５０％低下する、項目１００または１０１に記載の方法。
（項目１０３）
上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与した後に、ＣＤ２００$^+$がん細胞の濃度が少なくとも５０％低下する、項目１００または１０１に記載の方法。
（項目１０４）
少なくとも１例のヒトについての医療プロファイルを含むコンピュータ読み取り可能な媒体であって、該プロファイルは、
（ａ）：（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^+$白血球の濃度、および（ｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００$^+$白血球の濃度
；

（ｂ）：（ｉｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度、および（ｉｖ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉｉｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度；

（ｃ）：（ｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル、および（ｖｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル；

（ｄ）：（ｖｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル、および（ｖｉｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖｉｉ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル；

（ｅ）：（ｉｘ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料における制御性Ｔ細胞の濃度、および（ｘ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｉｘ）の場合と同じ組織型の制御性Ｔ細胞の濃度；

（ｆ）：（ｘｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料における活性化Ｔ細胞の濃度、および（ｘｉｉ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｘｉ）の場合と同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度；

（ｇ）：（ｘｉｉｉ）抗ＣＤ２００抗体を投与した後のヒトに由来する生物学的試料における活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比、および（ｘｉｖ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の対応する比（各々が、（ｘｉｉｉ）の場合と同じ組織型である）；

（ｈ）：（ｘｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料におけるＣＤ８$^{+}$リンパ球の濃度、および（ｘｖｉ）該抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｘｖ）の場合と同じ組織型のＣＤ８$^{+}$リンパ球の濃度；

（ｉ）：（ｘｖｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度、および（ｘｖｉｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｖｉｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度；

（ｊ）：（ｘｉｘ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度、および（ｘｘ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｉｘ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度；

（ｋ）：（ｘｘｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの濃度、および（ｘｘｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｘｉ）の場合と同じ組織型の１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの濃度；

（ｌ）：（ｘｘｉｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度、および（ｘｘｉｖ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｘｉｉｉ）の場合と同じ組織型の１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度；ならびに

（ｍ）：（ｘｘｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベル、および（ｘｘｖｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｘｖ）の場合と同じ組織型の複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベル

のうちの少なくとも１つについての情報を含む、コンピュータ読み取り可能な媒体。

（項目１０５）

抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定するためのコンピュータベースの方法であって、

（Ｉ）ヒトの医療プロファイルを包含するデータを受け取るステップであって、該プロファイルは、

（ａ）：（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度、および（ｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度；

（ｂ）：（ｉｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度、および（ｉｖ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉｉｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度；

（ｃ）：（ｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル、および（ｖｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル；

（ｄ）：（ｖｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル、および（ｖｉｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖｉｉ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル；

（ｅ）：（ｉｘ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料における制御性Ｔ細胞の濃度、および（ｘ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｉｘ）の場合と同じ組織型の制御性Ｔ細胞の濃度；

（ｆ）：（ｘｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料における活性化Ｔ細胞の濃度、および（ｘｉｉ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｘｉ）の場合と同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度；

（ｇ）：（ｘｉｉｉ）抗ＣＤ２００抗体を投与した後のヒトに由来する生物学的試料における活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比、および（ｘｉｖ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の対応する比（各々が、（ｘｉｉｉ）の場合と同じ組織型である）；

（ｈ）：（ｘｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料におけるＣＤ８$^{+}$リンパ球の濃度、および（ｘｖｉ）該抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｘｖ）の場合と同じ組織型のＣＤ８$^{+}$リンパ球の濃度；

（ｉ）：（ｘｖｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度、および（ｘｖｉｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｖｉｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度；

（ｊ）：（ｘｉｘ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度、および（ｘｘ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｉｘ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度；

（ｋ）：（ｘｘｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの濃度、および（ｘｘｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｘｉ）の場合と同じ組織型の１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの濃度；

（ｌ）：（ｘｘｉｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる

生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度、および（ｘｘｉｖ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｘｉｉｉ）の場合と同じ組織型の１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度；ならびに

（ｍ）：（ｘｘｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベル、および（ｘｘｖｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｘｖ）の場合と同じ組織型の複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベル

のうちの少なくとも１つについての情報を含む、ステップと；

（ＩＩ）該情報を含有する該データのうちの少なくとも一部分を処理して、該抗体が、該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定するステップであって、

（ａ）ＣＤ２００$^{+}$白血球の該処置後濃度のＣＤ２００$^{+}$白血球の該処置前濃度と比較したときの低下は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｂ）ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の該処置後濃度のＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の該処置前濃度と比較したときの上昇は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｃ）該複数の白血球によるＣＤ２００Ｒの処置後発現レベルのＣＤ２００Ｒの該処置前発現レベルと比較したときの上昇は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｄ）該複数の白血球によるＣＤ２００$^{+}$の処置後発現レベルのＣＤ２００$^{+}$の該処置前発現レベルと比較したときの低下は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｅ）制御性Ｔ細胞の該処置後濃度の制御性Ｔ細胞の該処置前濃度と比較したときの低下は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｆ）活性化Ｔ細胞の該処置後濃度の活性化Ｔ細胞の該処置前濃度と比較したときの上昇は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｇ）処置後における活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の該比の処置前における該比と比較したときの増大は、該抗体が該ヒトにおいて免疫調節効果を生成したことを示し、または、処置後における活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比が少なくとも２：１であることは、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｈ）ＣＤ８$^{+}$リンパ球の該処置後濃度のＣＤ８$^{+}$リンパ球の該処置前濃度と比較したときの上昇は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｉ）ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の該処置後濃度のＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の該処置前濃度と比較したときの低下は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｊ）ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の該処置後濃度のＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の該処置前濃度と比較したときの上昇は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｋ）１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの該処置後濃度のＣＤ２００$^{+}$白血球の該処置前濃度と比較したときの低下は、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｌ）１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの該処置後濃度のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の該処置前濃度と比較したときの低下は、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；または

（ｍ）該複数の骨髄細胞によるＣＤ２００の該処置後発現の該複数の骨髄細胞によるＣＤ２００の該処置前発現レベルと比較したときの低下は、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す、ステップと

を含む、方法。

（項目１０６）
抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定するためのコンピュータベースの方法であって、
（Ｉ）
（ａ）：（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度、および（ｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度；
（ｂ）：（ｉｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度、および（ｉｖ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉｉｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度；
（ｃ）：（ｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル、および（ｖｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル；
（ｄ）：（ｖｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル、および（ｖｉｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖｉｉ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル；
（ｅ）：（ｉｘ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料における制御性Ｔ細胞の濃度、および（ｘ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｉｘ）の場合と同じ組織型の制御性Ｔ細胞の濃度；
（ｆ）：（ｘｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料における活性化Ｔ細胞の濃度、および（ｘｉｉ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｘｉ）の場合と同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度；
（ｇ）：（ｘｉｉｉ）抗ＣＤ２００抗体を投与した後のヒトに由来する生物学的試料における活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比、および（ｘｉｖ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の対応する比（各々が、（ｘｉｉｉ）の場合と同じ組織型である）；
（ｈ）：（ｘｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料におけるＣＤ８$^{+}$リンパ球の濃度、および（ｘｖｉ）該抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｘｖ）の場合と同じ組織型のＣＤ８$^{+}$リンパ球の濃度；
（ｉ）：（ｘｖｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度、および（ｘｖｉｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｖｉｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度；
（ｊ）：（ｘｉｘ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度、および（ｘｘ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｉｘ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度；
（ｋ）：（ｘｘｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの濃度、および（ｘｘｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｘｉ）の場合と同じ組織型の１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの濃度；
（ｌ）：（ｘｘｉｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる

生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度、および（ｘｘｉｖ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｘｉｉｉ）の場合と同じ組織型の１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度；ならびに

（ｍ）：（ｘｘｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベル、および（ｘｘｖｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｘｘｖ）の場合と同じ組織型の複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベル

のうちの少なくとも１つについての情報を提供するステップと、

（ＩＩ）該情報を、コンピュータに入力するステップと、

（ＩＩＩ）該コンピュータおよび該入力された情報を用いて、該抗体が該ヒトにおいて免疫調節効果を生成したか否かを示すパラメータを計算するステップであって、

（ａ）ＣＤ２００$^{+}$白血球の該処置後濃度のＣＤ２００$^{+}$白血球の該処置前濃度と比較したときの低下は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｂ）ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の該処置後濃度のＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の該処置前濃度と比較したときの上昇は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｃ）該複数の白血球によるＣＤ２００Ｒの処置後発現レベルのＣＤ２００Ｒの該処置前発現レベルと比較したときの上昇は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｄ）該複数の白血球によるＣＤ２００$^{+}$の処置後発現レベルのＣＤ２００$^{+}$の該処置前発現レベルと比較したときの低下は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｅ）制御性Ｔ細胞の該処置後濃度の制御性Ｔ細胞の該処置前濃度と比較したときの低下は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｆ）活性化Ｔ細胞の該処置後濃度の活性化Ｔ細胞の該処置前濃度と比較したときの上昇は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｇ）処置後における活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の該比の処置前における該比と比較したときの増大は、該抗体が該ヒトにおいて免疫調節効果を生成したことを示し、または、処置後における活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比が少なくとも２：１であることは、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｈ）ＣＤ８$^{+}$リンパ球の該処置後濃度のＣＤ８$^{+}$リンパ球の該処置前濃度と比較したときの上昇は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｉ）ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の該処置後濃度のＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の該処置前濃度と比較したときの低下は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｊ）ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の該処置後濃度のＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の該処置前濃度と比較したときの上昇は、該抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｋ）１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの該処置後濃度のＣＤ２００$^{+}$白血球の該処置前濃度と比較したときの低下は、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；

（ｌ）１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの該処置後濃度のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の該処置前濃度と比較したときの低下は、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示し；または

（ｍ）該複数の骨髄細胞によるＣＤ２００の該処置後発現の該複数の骨髄細胞によるＣＤ２００の該処置前発現レベルと比較したときの低下は、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す

ステップと
を含む、方法。
（項目１０７）
上記パラメータを出力するステップをさらに含む、項目１０６に記載の方法。
（項目１０８）
上記検出するステップを、上記抗体の投与後２カ月間未満で行う、項目１０５から１０７のいずれか一項に記載の方法。
（項目１０９）
上記検出するステップを、上記抗体の投与後１カ月間未満で行う、項目１０５から１０７のいずれか一項に記載の方法。
（項目１１０）
上記検出するステップを、上記抗体の投与後２週間未満で行う、項目１０５から１０７のいずれか一項に記載の方法。
（項目１１１）
上記ヒトが、がんを有するか、がんを有することが疑われるか、またはがんを発症する可能性が高い、項目１０５から１１０のいずれか一項に記載の方法。
（項目１１２）
上記ヒトが、がんを有する、項目１１１に記載の方法。
（項目１１３）
上記がんが、慢性リンパ性白血病である、項目１１１または１１２に記載の方法。
（項目１１４）
上記慢性リンパ性白血病が、Ｂ細胞慢性リンパ性白血病である、項目１１３に記載の方法。
（項目１１５）
上記がんが、固形腫瘍である、項目１１１または１１２に記載の方法。
（項目１１６）
上記固形腫瘍が、結腸がん、乳がん、肺がん、腎臓がん、骨がん、膵臓がん、甲状腺がん、皮膚がん、神経系のがん、子宮頸がん、卵巣がん、精巣がん、頭頸部がん、眼がん、胃がん、または肝臓がんである、項目１１５に記載の方法。
（項目１１７）
上記神経系のがんが、神経芽腫である、項目１１６に記載の方法。
（項目１１８）
上記ヒトが、炎症性障害もしくは骨障害を有するか、炎症性障害もしくは骨障害を有することが疑われるか、または炎症性障害もしくは骨障害を発症する危険性がある、項目１０５から１１０のいずれか一項に記載の方法。
（項目１１９）
上記炎症性障害が、自己免疫障害である、項目１１８に記載の方法。
（項目１２０）
上記自己免疫障害が、溶血性障害である、項目１１８に記載の方法。
（項目１２１）
上記自己免疫障害が、自己免疫性溶血性貧血である、項目１１８に記載の方法。
（項目１２２）
上記自己免疫障害が、慢性閉塞性肺疾患、１型糖尿病、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギランバレー症候群、ＩｇＡ腎症、強皮症、シェーグレン症候群、ヴェーゲナー肉芽腫症、尋常性天疱瘡、関節リウマチ、シャーガス病、寒冷凝集素症、抗リン脂質症候群、温式自己免疫性溶血性貧血、発作性寒冷血色素尿症、橋本病、特発性血小板減少性紫斑病、重症筋無力症、原発性胆汁性肝硬変、およびミラーフィッシャー症候群からなる群より選択される、項目１１９に記載の方法。
（項目１２３）
上記骨障害が、骨粗鬆症である、項目１１８に記載の方法。

（項目１２４）
上記骨障害が、がんに関連する、項目１１８に記載の方法。
（項目１２５）
上記がんが、多発性骨髄腫である、項目１２４に記載の方法。
（項目１２６）
上記骨障害が、炎症性障害に関連する、項目１１８に記載の方法。
（項目１２７）
上記骨障害が、歯周病である、項目１１８に記載の方法。
（項目１２８）
上記抗ＣＤ２００抗体が上記ヒトにおいて免疫調節効果を生成することが決定された場合に、該ヒトに治療有効量の該抗体を投与するステップをさらに含む、項目１０５から１２７のいずれか一項に記載の方法。
（項目１２９）
抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定するための方法であって、ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における少なくとも１つの抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節性バイオマーカーの変化を検出するステップを含み、該少なくとも１つの抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節性バイオマーカーの変化は、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す、方法。
（項目１３０）
上記検出するステップが、抗ＣＤ２００抗体を投与された上記ヒトから得られる血液試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度を測定するステップを含み、該血液試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度の対照試料における同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度と比較したときの低下は、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す、項目１２９に記載の方法。
（項目１３１）
上記検出するステップが、抗ＣＤ２００抗体を投与された上記ヒトから得られる血液試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度を測定するステップを含み、該血液試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度の対照試料における同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度と比較したときの増大は、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す、項目１２９または１３０に記載の方法。
（項目１３２）
上記検出するステップが、抗ＣＤ２００抗体を投与された上記ヒトに由来する生物学的試料における複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルを定量化するステップを含み、該複数の白血球によるＣＤ２００発現の対照発現レベルと比較したときの低下は、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す、項目１２９から１３１のいずれか一項に記載の方法。
（項目１３３）
上記検出するステップが、抗ＣＤ２００抗体を投与された上記ヒトに由来する生物学的試料における複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルを定量化するステップを含み、該複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現の対照発現レベルと比較したときの増大は、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す、項目１２９から１３２のいずれか一項に記載の方法。
（項目１３４）
上記対照試料が、上記抗体を投与する前に得られる上記ヒトに由来する血液試料である、項目１３０または１３１に記載の方法。
（項目１３５）
上記Ｔ細胞が、ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞である、項目１３０に記載の方法。
（項目１３６）
上記Ｔ細胞が、活性化ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞である、項目１３０に記載の方法

。
（項目１３７）
ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度の少なくとも５％の低下が、上記ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１３０、１３５、または１３６のいずれか一項に記載の方法。
（項目１３８）
ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度の少なくとも２０％の低下が、上記ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１３０、１３５、または１３６のいずれか一項に記載の方法。
（項目１３９）
ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度の少なくとも５０％の低下が、上記抗体により上記ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１３０、１３５、または１３６のいずれか一項に記載の方法。
（項目１４０）
ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度の少なくとも５％の上昇が、上記ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１３１に記載の方法。
（項目１４１）
ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度の少なくとも１０％の上昇が、上記ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１３１に記載の方法。
（項目１４２）
ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度の少なくとも２０％の上昇が、上記ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１３１に記載の方法。
（項目１４３）
ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度の少なくとも５０％の上昇が、上記抗体により上記ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１３１に記載の方法。
（項目１４４）
上記白血球が、ＣＤ４$^{+}$細胞、ＣＤ８$^{+}$細胞、活性化ＣＤ４$^{+}$細胞、ＣＤ２１$^{+}$／ＣＤ２５$^{+}$／Ｆｏｘ３Ｐ$^{+}$細胞、およびＮＫ　Ｔ細胞からなる群より選択される、項目１３２または１３３に記載の方法。
（項目１４５）
上記複数の白血球によるＣＤ２００発現の少なくとも５％の低下が、上記抗体により上記ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１３２に記載の方法。
（項目１４６）
上記複数の白血球によるＣＤ２００発現の少なくとも２０％の低下が、上記抗体により上記ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１３２に記載の方法。
（項目１４７）
上記複数の白血球によるＣＤ２００発現の少なくとも５０％の低下が、上記抗体により上記ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１３２に記載の方法。
（項目１４８）
上記複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現の少なくとも５０％の増大が、上記抗体により上記ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１３３に記載の方法。
（項目１４９）
上記複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現の少なくとも１００％の増大が、上記抗体により上記ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１３３に記載の方法。
（項目１５０）
上記複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現の少なくとも２００％の増大が、上記抗体に

より上記ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１３３に記載の方法。

（項目１５１）

上記血液試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度の上記対照試料における同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度と比較したときの低下は、上記抗体が上記ヒトにおいて治療的に有効であることを示す、項目１３０に記載の方法。

（項目１５２）

上記血液試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度の上記対照試料における同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度と比較したときの上昇は、上記抗体が上記ヒトにおいて治療的に有効であることを示す、項目１３１に記載の方法。

（項目１５３）

上記複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルの上記対照発現レベルと比較したときの低下は、上記抗ＣＤ２００抗体が上記ヒトにおいて治療的に有効であることを示す、項目１３２に記載の方法。

（項目１５４）

上記複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの上記対照発現レベルと比較したときの上昇は、上記抗ＣＤ２００抗体が上記ヒトにおいて治療的に有効であることを示す、項目１３３に記載の方法。

（項目１５５）

上記対照試料が、上記ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料であって、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の処置前濃度を得るための生物学的試料である、項目１３０に記載の方法。

（項目１５６）

上記対照試料が、ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料であって、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の処置前濃度を得るための生物学的試料である、項目１３１に記載の方法。

（項目１５７）

上記対照発現レベルが、ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料において測定され、該測定によりＣＤ２００の処置前発現レベルが得られる、項目１３２に記載の方法。

（項目１５８）

上記対照発現レベルが、ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料において測定され、該測定によりＣＤ２００Ｒの処置前発現レベルが得られる、項目１３３に記載の方法。

（項目１５９）

抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトから得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセットの濃度を測定するステップを含み、

生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセットの濃度の対照試料における同じＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセットの濃度と比較したときの低下は、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて免疫調節効果を生成したことを示す、項目１２９から１５８のいずれか一項に記載の方法。

（項目１６０）

上記ＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセットが、ＣＤ３$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ４５Ｒ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ５$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ１９$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、またはＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球である、項目１５９に記載の方法。

（項目１６１）

上記１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセットの濃度の少なくとも１０％の低下が、上記ヒトにおいて免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１５９または１６０に記載の方法。

（項目１６２）
上記１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセットの濃度の少なくとも５０％の低下が、上記ヒトにおいて免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１５９または１６０に記載の方法。
（項目１６３）
上記生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセットの濃度の上記対照試料における同じＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセットの濃度と比較したときの低下は、上記抗体が上記ヒトにおいて治療的に有効であることを示す、項目１５９または１６０に記載の方法。
（項目１６４）
上記生物学的試料が、上記ヒトに由来する脾臓組織を含む、項目１５９から１６３のいずれか一項に記載の方法。
（項目１６５）
上記生物学的試料が、上記ヒトに由来する骨髄組織を含む、項目１５９から１６３のいずれか一項に記載の方法。
（項目１６６）
抗ＣＤ２００抗体を投与された上記ヒトから得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度を測定するステップを含み、
生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度の、対照試料における同じＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度と比較したときの低下は、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて免疫調節効果を生成したことを示す、項目１２９から１６５のいずれか一項に記載の方法。
（項目１６７）
上記ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットが、Ｉｇｋ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、ＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、ｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、またはｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$／Ｌｉｎ$^{-}$骨髄細胞である、項目１６６に記載の方法。
（項目１６８）
上記１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度の少なくとも５％の低下が、上記ヒトにおいて免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１６６または１６７に記載の方法。
（項目１６９）
上記１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度の少なくとも２０％の低下が、上記ヒトにおいて免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１６６または１６７に記載の方法。
（項目１７０）
上記１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度の少なくとも５０％の低下が、上記ヒトにおいて免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１６６または１６７に記載の方法。
（項目１７１）
上記ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトから得られる生物学的試料においてＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度を測定して、ＣＤ２００$^{+}$白血球の処置前濃度を得るステップと、
該抗体を投与した後の該ヒトから得られる生物学的試料においてＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度を測定して、ＣＤ２００$^{+}$白血球の処置後濃度を得るステップと
を含み、
ＣＤ２００$^{+}$白血球の該処置後濃度のＣＤ２００$^{+}$白血球の該処置前濃度と比較したときの低下は、該抗体が該ヒトにおいて免疫調節効果を生成したことを示す、項目１２９から１７０のいずれか一項に記載の方法。
（項目１７２）
上記ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトから得られる生物学的試料において

ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度を測定して、ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の処置前濃度を得るステップと、
該抗体を投与した後の該ヒトから得られる生物学的試料においてＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度を測定して、ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の処置後濃度を得るステップと
を含み、
ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の該処置後濃度のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の該処置前濃度と比較したときの低下は、該抗体が該ヒトにおいて免疫調節効果を生成したことを示す、項目１２９から１７０のいずれか一項に記載の方法。
（項目１７３）
上記ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトから得られる生物学的試料において複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルを定量化して、ＣＤ２００の処置前発現レベルを得るステップと、
該抗体を投与した後の該ヒトから得られる生物学的試料において複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルを定量化して、ＣＤ２００の処置後発現レベルを得るステップと
を含み、
ＣＤ２００の該処置後発現レベルのＣＤ２００の該処置前発現レベルと比較したときの低下は、該抗体が該ヒトにおいて免疫調節効果を生成したことを示す、項目１２９から１７０のいずれか一項に記載の方法。
（項目１７４）
上記ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトから得られる生物学的試料において複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベルを定量化して、ＣＤ２００の処置前発現レベルを得るステップと、
該抗体を投与した後の該ヒトから得られる生物学的試料において複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベルを定量化して、ＣＤ２００の処置後発現レベルを得るステップと
を含み、
ＣＤ２００の該処置後発現レベルのＣＤ２００の該処置前発現レベルと比較したときの低下は、該抗体が該ヒトにおいて免疫調節効果を生成したことを示す、項目１２９から１７０のいずれか一項に記載の方法。
（項目１７５）
抗ＣＤ２００抗体を投与された上記ヒトから得られる生物学的試料における複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルを定量化するステップを含み、
該複数の白血球によるＣＤ２００発現の対照発現レベルと比較したときの低下は、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて免疫調節効果を生成したことを示す、項目１２９から１７４のいずれか一項に記載の方法。
（項目１７６）
上記ＣＤ２００$^{+}$白血球が、ＣＤ３$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$白血球、ＣＤ４５Ｒ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$白血球、ＣＤ５$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$白血球、ＣＤ１９$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$白血球、ＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$白血球、またはＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$白血球である、項目１７５に記載の方法。
（項目１７７）
上記複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルの少なくとも５％の低下が、上記ヒトにおいて免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１７５または１７６に記載の方法。
（項目１７８）
上記複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルの少なくとも２０％の低下が、上記ヒトにおいて免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１７５または１７６に記載の方法。
（項目１７９）
上記複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルの少なくとも５０％の低下が、上記ヒトにおいて免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１７５または１７６に記載の方法。
（項目１８０）
抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトから得られる生物学的試料における複数の骨髄細胞

によるＣＤ２００発現レベルを定量化するステップを含み、
該複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現の対照発現レベルと比較したときの低下は、該抗ＣＤ２００抗体が該ヒトにおいて免疫調節効果を生成したことを示す、項目１２９から１７９のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８１）
上記ＣＤ２００$^+$骨髄細胞が、Ｉｇｋ$^+$／ＣＤ２００$^+$骨髄細胞、ＣＤ１３８$^+$／ＣＤ２００$^+$骨髄細胞、ｃ－ｋｉｔ$^+$／ＣＤ２００$^+$骨髄細胞、またはｃ－ｋｉｔ$^+$／ＣＤ２００$^+$／Ｌｉｎ$^-$骨髄細胞である、項目１８０に記載の方法。
（項目１８２）
上記複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベルの少なくとも５％の低下が、上記ヒトにおいて免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１８０または１８１に記載の方法。
（項目１８３）
上記複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベルの少なくとも２０％の低下が、上記ヒトにおいて免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１８０または１８１に記載の方法。
（項目１８４）
上記複数の骨髄細胞によるＣＤ２００発現レベルの少なくとも５０％の低下が、上記ヒトにおいて免疫調節効果が生成されたことを示す、項目１８０または１８１に記載の方法。
（項目１８５）
上記抗ＣＤ２００抗体が上記ヒトにおいて免疫調節効果を生成する場合、該ヒトに少なくとも１用量のさらなる該抗ＣＤ２００抗体を投与するステップを含む、項目１２９から１８４のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８６）
上記検出するステップを、上記抗体の投与後２カ月間未満で行う、項目１２９から１８５のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８７）
上記検出するステップを、上記抗体の投与後１カ月間未満で行う、項目１２９から１８５のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８８）
上記検出するステップを、上記抗体の投与後２週間未満で行う、項目１２９から１８５のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８９）
上記ヒトが、がんを有するか、がんを有することが疑われるか、またはがんを発症する可能性が高い、項目１２９から１８８のいずれか一項に記載の方法。
（項目１９０）
上記ヒトが、がんを有する、項目１８９に記載の方法。
（項目１９１）
上記がんが、ＣＬＬである、項目１８８または１８９に記載の方法。
（項目１９２）
上記ＣＬＬが、Ｂ－ＣＬＬである、項目１９１に記載の方法。
（項目１９３）
上記がんが、固形腫瘍である、項目１８８または１８９に記載の方法。
（項目１９４）
上記固形腫瘍が、結腸がん、乳がん、肺がん、腎臓がん、膵臓がん、甲状腺がん、皮膚がん、神経系のがん、子宮頸がん、卵巣がん、精巣がん、頭頸部がん、眼がん、胃がん、または肝臓がんである、項目１９３に記載の方法。
（項目１９５）
上記神経系のがんが、神経芽腫である、項目１９４に記載の方法。
（項目１９６）

上記抗ＣＤ２００抗体が上記ヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成することが決定された場合、該抗体のさらなる用量を投与するステップをさらに含む、項目１２９から１９５のいずれか一項に記載の方法。

（項目１９７）

抗ＣＤ２００抗体を用いてがんに罹患した患者を処置するための投与スケジュールを決定するための方法であって、

（Ｉ）ＣＤ２００を発現する複数のがん細胞を含むがんに罹患した患者を提供するステップと；

（ＩＩ）該患者に抗ＣＤ２００抗体を投与して、１つまたは複数の抗ＣＤ２００抗体関連バイオマーカーの変化を生成するステップであって、該１つまたは複数のバイオマーカーの該変化が、

（ａ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における該がん細胞によるＣＤ２００の発現の、対照試料におけるＣＤ２００の発現と比較したときの、低下；

（ｂ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度の、対照試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度と比較したときの、低下；

（ｃ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料におけるＴ細胞によるＣＤ２００発現レベルの、対照試料における同じ組織型のＴ細胞によるＣＤ２００対照発現レベルと比較したときの、低下；

（ｄ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度の、対照試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度と比較したときの、上昇；

（ｅ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの、対照試料における同じ組織型の白血球によるＣＤ２００Ｒ対照発現レベルと比較したときの、上昇；

（ｆ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における制御性Ｔ細胞の濃度の、対照試料における同じ組織型の制御性Ｔ細胞の濃度と比較したときの、低下；

（ｇ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における活性化Ｔ細胞の濃度の、対照試料における同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度と比較したときの、上昇；

（ｈ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比が少なくとも２：１であること；

（ｉ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比の、対照試料における対応する比と比較したときの、増大；

（ｊ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの濃度の、対照試料における同じ組織型の１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの濃度と比較したときの、低下；

（ｋ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの濃度の、対照試料における同じ組織型の１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの濃度と比較したときの、低下；ならびに

（ｌ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における１つまたは複数の骨髄細胞サブセットによるＣＤ２００発現レベルの、対照試料における同じ組織型の骨髄細胞によるＣＤ２００対照発現レベルと比較したときの、低下

からなる群より選択される、ステップと；

（ＩＩＩ）該１つまたは複数の抗ＣＤ２００抗体関連バイオマーカーの該変化をモニタリングするステップであって、該投与スケジュールが、該抗体による処置期間にわたり該１つまたは複数の抗ＣＤ２００抗体関連バイオマーカーの該変化を維持するのに十分である、ステップと

を含む、方法。

（項目１９８）

上記がん細胞によるＣＤ２００発現レベルが少なくとも１０％低下する、項目１９７に

記載の方法。
（項目１９９）
上記がん細胞によるＣＤ２００発現レベルが少なくとも２０％低下する、項目１９７に記載の方法。
（項目２００）
上記がん細胞によるＣＤ２００発現レベルが少なくとも５０％低下する、項目１９７に記載の方法。
（項目２０１）
ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度が少なくとも１０％低下する、項目１９７に記載の方法。
（項目２０２）
ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度が少なくとも２０％低下する、項目１９７に記載の方法。
（項目２０３）
ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度が少なくとも５０％低下する、項目１９７に記載の方法。
（項目２０４）
上記ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞が、ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、活性化ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、またはＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞である、項目１９７から２０３のいずれか一項に記載の方法。
（項目２０５）
上記Ｔ細胞によるＣＤ２００の発現レベルが少なくとも１０％低下する、項目１９７に記載の方法。
（項目２０６）
上記Ｔ細胞によるＣＤ２００の発現レベルが少なくとも２０％低下する、項目１９７に記載の方法。
（項目２０７）
上記Ｔ細胞によるＣＤ２００の発現レベルが少なくとも５０％低下する、項目１９７に記載の方法。
（項目２０８）
上記Ｔ細胞が、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、活性化ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、またはＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞である、項目１９７、または２０５から２０７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２０９）
ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度が少なくとも１０％上昇する、項目１９７に記載の方法。
（項目２１０）
ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度が少なくとも２０％上昇する、項目１９７に記載の方法。
（項目２１１）
ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度が少なくとも５０％上昇する、項目１９７に記載の方法。
（項目２１２）
上記ＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞が、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、または活性化ＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞である、項目１９７、または２０９から２１１のいずれか一項に記載の方法。
（項目２１３）
上記白血球によるＣＤ２００Ｒの発現レベルが少なくとも１０％上昇する、項目１９７に記載の方法。
（項目２１４）
上記白血球によるＣＤ２００Ｒの発現レベルが少なくとも２０％上昇する、項目１９７に記載の方法。
（項目２１５）
上記白血球によるＣＤ２００Ｒの発現レベルが少なくとも５０％上昇する、項目１９７に記載の方法。
（項目２１６）
上記白血球が、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞または活性化ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞である、項目１９７、また

は２１３から２１５のいずれか一項に記載の方法。
（項目２１７）
上記１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの濃度が少なくとも１０％低下する、項目１９７に記載の方法。
（項目２１８）
上記１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの濃度が少なくとも２０％低下する、項目１９７に記載の方法。
（項目２１９）
上記１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの濃度が少なくとも５０％低下する、項目１９７に記載の方法。
（項目２２０）
上記１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットが、ＣＤ３$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ４５Ｒ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ５$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ１９$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、活性化ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、およびＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞からなる群より選択される、項目１９７、または２１７から２１９のいずれか一項に記載の方法。
（項目２２１）
上記１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットによるＣＤ２００の発現レベルが少なくとも１０％低下する、項目１９７に記載の方法。
（項目２２２）
上記１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットによるＣＤ２００の発現レベルが少なくとも２０％低下する、項目１９７に記載の方法。
（項目２２３）
上記１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットによるＣＤ２００の発現レベルが少なくとも５０％低下する、項目１９７に記載の方法。
（項目２２４）
上記１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットが、ＣＤ３$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ４５Ｒ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ５$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ１９$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、活性化ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞からなる群より選択される、項目１９７、または２２１から２２３のいずれか一項に記載の方法。
（項目２２５）
上記１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度が少なくとも１０％低下する、項目１９７に記載の方法。
（項目２２６）
上記１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度が少なくとも２０％低下する、項目１９７に記載の方法。
（項目２２７）
上記１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットの濃度が少なくとも５０％低下する、項目１９７に記載の方法。
（項目２２８）
上記１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットが、Ｉｇｋ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、ＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、ｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、およびｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$／Ｌｉｎ$^{-}$／^{low}骨髄細胞からなる群より選択される、項目１９７、または２２５から２２７のいずれか一項に記載の方法。
（項目２２９）
上記１つまたは複数の骨髄細胞サブセットによるＣＤ２００の発現レベルが少なくとも１０％低下する、項目１９７に記載の方法。

（項目２３０）
上記１つまたは複数の骨髄細胞サブセットによるＣＤ２００の発現レベルが少なくとも２０％低下する、項目１９７に記載の方法。
（項目２３１）
上記１つまたは複数の骨髄細胞サブセットによるＣＤ２００の発現レベルが少なくとも５０％低下する、項目１９７に記載の方法。
（項目２３２）
上記１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセットが、Ｉｇｋ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、ＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、ｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞、およびｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$／Ｌｉｎ$^{-}$／^{ｌｏｗ}骨髄細胞からなる群より選択される、項目１９７、または２２９から２３１のいずれか一項に記載の方法。
（項目２３３）
上記生物学的試料が、血液試料である、項目１９７から２３２のいずれか一項に記載の方法。
（項目２３４）
上記対照試料が、上記患者に上記抗ＣＤ２００抗体を投与する前に該患者から得られる生物学的試料である、項目１９７から２３３のいずれか一項に記載の方法。
（項目２３５）
上記制御性Ｔ細胞が、ＣＤ３$^{+}$ＣＤ４$^{+}$ＣＤ２５$^{+}$ＦｏｘＰ３$^{+}$Ｔ細胞、またはＣＤ３$^{+}$ＣＤ４$^{+}$ＦｏｘＰ３$^{+}$Ｔ細胞である、項目１９７から２３４のいずれか一項に記載の方法。
（項目２３６）
上記活性化Ｔ細胞が、ＣＤ３$^{+}$ＣＤ４$^{+}$ＣＤ２５$^{+}$ＦｏｘＰ３^{ｎｅｇ}Ｔ細胞、またはＣＤ３$^{+}$ＣＤ４$^{+}$ＦｏｘＰ３^{ｎｅｇ}Ｔ細胞である、項目１９７から２３５のいずれか一項に記載の方法。
（項目２３７）
がんに罹患したヒトを処置するための方法であって、処置を必要とするヒトに該ヒトにおける１つまたは複数の抗ＣＤ２００抗体関連バイオマーカーの変化を生成するのに十分な量および頻度で抗ＣＤ２００抗体を投与して、該ヒトのがんを処置するステップを含む、方法。
（項目２３８）
１つまたは複数のバイオマーカーの上記変化が、
（ａ）上記抗体を投与した後に上記患者から得られる生物学的試料におけるがん細胞によるＣＤ２００の発現の、対照試料におけるＣＤ２００の発現と比較したときの、低下；
（ｂ）上記抗体を投与した後に上記患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度の、対照試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度と比較したときの、低下；
（ｃ）上記抗体を投与した後に上記患者から得られる生物学的試料におけるＴ細胞によるＣＤ２００発現レベルの、対照試料における同じ組織型のＴ細胞によるＣＤ２００対照発現レベルと比較したときの、低下；
（ｄ）上記抗体を投与した後に上記患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度の、対照試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度と比較したときの、上昇；
（ｅ）上記抗体を投与した後に上記患者から得られる生物学的試料における白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの、対照試料における同じ組織型の白血球によるＣＤ２００Ｒ対照発現レベルと比較したときの、上昇；
（ｆ）上記抗体を投与した後に上記患者から得られる生物学的試料における制御性Ｔ細胞の濃度の、対照試料における同じ組織型の制御性Ｔ細胞の濃度と比較したときの、低下；

（ｇ）上記抗体を投与した後に上記患者から得られる生物学的試料における活性化Ｔ細胞の濃度の、対照試料における同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度と比較したときの、上昇；

（ｈ）上記抗体を投与した後に上記患者から得られる生物学的試料における活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比が少なくとも２：１であること；

（ｉ）上記抗体を投与した後に上記患者から得られる生物学的試料における活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比の、対照試料における対応する比と比較したときの、増大；

（ｊ）上記抗体を投与した後に上記患者から得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの濃度の、対照試料における同じ組織型の１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの濃度と比較したときの、低下；

（ｋ）上記抗体を投与した後に上記患者から得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの濃度の、対照試料における同じ組織型の１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの濃度と比較したときの、低下；ならびに

（ｌ）上記抗体を投与した後に上記患者から得られる生物学的試料における１つまたは複数の骨髄細胞サブセットによるＣＤ２００発現レベルの、対照試料における同じ組織型の骨髄細胞によるＣＤ２００対照発現レベルと比較したときの、低下

からなる群より選択される、項目２３７に記載の方法。

（項目２３９）

上記ヒトを、上記１つまたは複数のバイオマーカーの上記変化の生成および維持の一方または両方についてモニタリングするステップをさらに含む、項目２３７または２３８に記載の方法。

（項目２４０）

活性化Ｔ細胞対Ｔｒｅｇの比を少なくとも４：１に維持する量および頻度で上記患者に上記抗体を投与する、項目２３８に記載の方法。

（項目２４１）

活性化Ｔ細胞対Ｔｒｅｇの比を少なくとも６：１に維持する量および頻度で上記患者に上記抗体を投与する、項目２３８に記載の方法。

（項目２４２）

抗ＣＤ２００抗体による処置のためにがん患者を選択するための方法であって、

がんを有する患者の免疫系が該がんに対する免疫反応を開始する能力を有するか否かを決定するステップと、

該患者の免疫系は能力を有すると決定された場合、抗ＣＤ２００抗体療法のために該患者を選択するステップと

を含む、方法。

（項目２４３）

上記患者の免疫系は上記抗ＣＤ２００抗体の存在下において上記がんに対する免疫反応を開始する能力を有すると決定する、項目２４２に記載の方法。

（項目２４４）

上記患者の免疫系は上記抗ＣＤ２００抗体の非存在下において上記がんに対する免疫反応を開始する能力を有すると決定する、項目２４２または２４３に記載の方法。

（項目２４５）

上記決定するステップが、上記抗ＣＤ２００抗体を投与する前の上記患者から得られる少なくとも１つの免疫細胞集団の血液１マイクロリットル当たりの絶対数を測定するステップを含み、該少なくとも１つの免疫細胞集団が、ＣＤ４$^{+}$ヘルパーＴ細胞、非がん性ＣＤ４５$^{+}$リンパ球、ＣＤ１９$^{+}$Ｂ細胞、ＣＤ１６$^{+}$ＣＤ５６$^{+}$ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、およびＣＤ３$^{+}$細胞からなる群より選択される、項目２４２から２４４のいずれか一項に記載の方法。

（項目２４６）

選択した患者に抗ＣＤ２００抗体を投与するステップをさらに含み、該抗ＣＤ２００抗

体が、該患者において１つまたは複数の抗ＣＤ２００抗体関連バイオマーカーの変化を生成および維持するのに有効な量および頻度で該患者に投与され、１つまたは複数のバイオマーカーの該変化が、

（ａ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料におけるがん細胞によるＣＤ２００の発現の、対照試料におけるＣＤ２００の発現と比較したときの、低下；

（ｂ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度の、対照試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度と比較したときの、低下；

（ｃ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料におけるＴ細胞によるＣＤ２００発現レベルの、対照試料における同じ組織型のＴ細胞によるＣＤ２００対照発現レベルと比較したときの、低下；

（ｄ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度の、対照試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度と比較したときの、上昇；

（ｅ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの、対照試料における同じ組織型の白血球によるＣＤ２００Ｒ対照発現レベルと比較したときの、上昇；

（ｆ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における制御性Ｔ細胞の濃度の、対照試料における同じ組織型の制御性Ｔ細胞の濃度と比較したときの、低下；

（ｇ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における活性化Ｔ細胞の濃度の、対照試料における同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度と比較したときの、上昇；

（ｈ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比が少なくとも２：１であること；

（ｉ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における活性化Ｔ細胞の百分率対制御性Ｔ細胞の百分率の比の、対照試料における対応する比と比較したときの、増大；

（ｊ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの濃度の、対照試料における同じ組織型の１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$骨髄サブセットの濃度と比較したときの、低下；

（ｋ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの濃度の、対照試料における同じ組織型の１つまたは複数のＣＤ２００$^{+}$白血球サブセットの濃度と比較したときの、低下；ならびに

（ｌ）該抗体を投与した後に該患者から得られる生物学的試料における１つまたは複数の骨髄細胞サブセットによるＣＤ２００発現レベルの、対照試料における同じ組織型の骨髄細胞によるＣＤ２００対照発現レベルと比較したときの、低下

からなる群より選択される、項目２４２から２４５のいずれか一項に記載の方法。

（項目２４７）

上記抗ＣＤ２００抗体が、ＩｇＧ１抗体、ＩｇＧ２抗体、ＩｇＧ３抗体、ＩｇＧ４抗体、ＩｇＭ抗体、ＩｇＡ１抗体、ＩｇＡ２抗体、ＩｇＡ抗体、ＩｇＤ抗体、またはＩｇＥ抗体である、項目１から１０３、または１０５から２４６のいずれか一項に記載の方法。

（項目２４８）

上記抗ＣＤ２００抗体が、マウス抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、またはヒト抗体である、項目１から１０３、または１０５から２４６のいずれか一項に記載の方法。

（項目２４９）

上記抗ＣＤ２００抗体が、全抗ＣＤ２００抗体の抗原結合断片である、項目１から１０３、または１０５から２４６のいずれか一項に記載の方法。

（項目２５０）

上記抗原結合断片が、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）$_{2}$断片、Ｆｖ断片、および単鎖抗体からなる群より選択される、項目２４９に記載の方法。

（項目２５１）

上記抗ＣＤ２００抗体が、モノクローナル抗体である、項目１から１０３、または１０

５から２４６のいずれか一項に記載の方法。
（項目２５２）
上記抗ＣＤ２００抗体が改変定常領域を含み、該改変定常領域は、定常領域の非改変形態と比べてエフェクター機能が低下しているかまたはエフェクター機能がない、項目１から１０３、１０５から２４８、または２５１のいずれか一項に記載の方法。
（項目２５３）
上記改変定常領域が、定常領域の非改変形態と比較したときの、
（ａ）抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）活性の低下または非存在；
（ｂ）補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）の低下または非存在；および
（ｃ）１つまたは複数のＦｃ受容体への結合の低下
からなる群より選択される１つまたは複数の特徴を有する、項目２５２に記載の方法。
（項目２５４）
少なくとも１つのアミノ酸置換、挿入、または欠失を含むように操作されている結果、該少なくとも１つのアミノ酸置換、挿入、または欠失を含有しない対応する非改変定常領域と比較して、エフェクター機能が低下しているかまたはエフェクター機能がない改変定常領域を上記抗ＣＤ２００抗体が含む、項目２５２に記載の方法。
（項目２５５）
少なくとも１つのアミノ酸置換、挿入、または欠失を含むように操作されている結果、該少なくとも１つのアミノ酸置換、挿入、または欠失を含有しない対応する非改変定常領域と比較して、エフェクター機能が低下しているかまたはエフェクター機能がない改変定常領域を上記抗ＣＤ２００抗体が含む、項目２５３に記載の方法。
（項目２５６）
上記抗ＣＤ２００抗体が、
（ｉ）グリコシル化の変化、および
（ｉｉ）Ａｌａ－Ａｌａ変異
からなる群より選択される１つまたは複数の特徴を含む定常領域を含む、項目２５２から２５５のいずれか一項に記載の方法。
（項目２５７）
上記抗ＣＤ２００抗体が、ＩｇＧ２／ＩｇＧ４ハイブリッド定常領域を含む、項目１から１０３、または１０５から２４８、または２５１から２５６のいずれか一項に記載の方法。
（項目２５８）
上記グリコシル化の変化が、
（ｉ）１つまたは複数の糖成分の変化、
（ｉｉ）１つまたは複数のさらなる糖成分の存在、および
（ｉｉｉ）１つまたは複数の糖成分の非存在
からなる群より選択される１つまたは複数の特徴を含む、項目２５６に記載の方法。
（項目２５９）
上記抗ＣＤ２００抗体が、ＣＤ２００とＣＤ２００Ｒとの間の相互作用を阻害する、項目１から１０３、または１０５から２５８のいずれか一項に記載の方法。
（項目２６０）
上記抗ＣＤ２００抗体が、以下の対合したＣＤＲのセット：アミノ酸配列：ＧＦＴＦＳＧＦＡＭＳ（配列番号４）を含む重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）；アミノ酸配列：ＳＩＳＳＧＧＴＴＹＹＬＤＳＶＫＧ（配列番号５）を含む重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）；アミノ酸配列：ＧＮＹＹＳＧＴＳＹＤＹ（配列番号６）を含む重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；アミノ酸配列：ＲＡＳＥＳＶＤＳＹＧＮＳＦＭＨ（配列番号７）を含む軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）；アミノ酸配列：ＲＡＳＮＬＥＳ（配列番号８）を含む軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）；およびアミノ酸配列：ＱＱＳＮＥＤＰＲＴ（配列番号９）を含む軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）を含有する、項目１から１０３、または１０５から２５９のいずれか一項に記載の方法。

（項目２６１）
上記抗ＣＤ２００抗体が、以下の対合したＣＤＲのセット：アミノ酸配列：ＧＦＮＩＫＤＹＹＭＨ（配列番号１０）を含むＨＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＷＩＤＰＥＮＧＤＴＫＹＡＰＫＦＱＧ（配列番号１１）を含むＨＣＤＲ２；アミノ酸配列：ＫＮＹＹＶＳＮＹＮＦＦＤＶ（配列番号１２）を含むＨＣＤＲ３；アミノ酸配列：ＳＡＳＳＳＶＲＹＭＹ（配列番号１３）を含むＬＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＤＴＳＫＬＡＳ（配列番号１４）を含むＬＣＤＲ２；およびアミノ酸配列：ＦＱＧＳＧＹＰＬＴ（配列番号１５）を含むＬＣＤＲ３を含有する、項目１から１０３、または１０５から２５９のいずれか一項に記載の方法。
（項目２６２）
上記抗ＣＤ２００抗体が、以下の対合したＣＤＲのセット：アミノ酸配列：ＧＦＮＩＫＤＹＹＩＨ（配列番号１６）を含むＨＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＷＩＤＰＥＩＧＡＴＫＹＶＰＫＦＱＧ（配列番号１７）を含むＨＣＤＲ２；アミノ酸配列：ＬＹＧＮＹＤＲＹＹＡＭＤＹ（配列番号１８）を含むＨＣＤＲ３；アミノ酸配列：ＫＡＳＱＮＶＲＴＡＶＡ（配列番号１９）を含むＬＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＬＡＳＮＲＨＴ（配列番号２０）を含むＬＣＤＲ２；およびアミノ酸配列：ＬＱＨＷＮＹＰＬＴ（配列番号２１）を含むＬＣＤＲ３を含有する、項目１から１０３、または１０５から２５９のいずれか一項に記載の方法。
（項目２６３）
上記抗ＣＤ２００抗体が、以下の対合したＣＤＲのセット：アミノ酸配列：ＧＹＳＦＴＤＹＩＩＬ（配列番号２２）を含むＨＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＨＩＤＰＹＹＧＳＳＮＹＮＬＫＦＫＧ（配列番号２３）を含むＨＣＤＲ２；アミノ酸配列：ＳＫＲＤＹＦＤＹ（配列番号２４）を含むＨＣＤＲ３；アミノ酸配列：ＫＡＳＱＤＩＮＳＹＬＳ（配列番号２５）を含むＬＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＲＡＮＲＬＶＤ（配列番号２６）を含むＬＣＤＲ２；およびアミノ酸配列：ＬＱＹＤＥＦＰＹＴ（配列番号２７）を含むＬＣＤＲ３を含有する、項目１から１０３、または１０５から２５９のいずれか一項に記載の方法。
（項目２６４）
上記抗ＣＤ２００抗体が、以下の対合したＣＤＲのセット：アミノ酸配列：ＧＹＴＦＴＥＹＴＭＨ（配列番号２８）を含むＨＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＧＶＮＰＮＮＧＧＡＬＹＮＱＫＦＫＧ（配列番号２９）を含むＨＣＤＲ２；アミノ酸配列：ＲＳＮＹＲＹＤＤＡＭＤＹ（配列番号３０）を含むＨＣＤＲ３；アミノ酸配列：ＫＳＳＱＳＬＬＤＩＤＥＫＴＹＬＮ（配列番号３１）を含むＬＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＬＶＳＫＬＤＳ（配列番号３２）を含むＬＣＤＲ２；およびアミノ酸配列：ＷＱＧＴＨＦＰＱＴ（配列番号３３）を含むＬＣＤＲ３を含有する、項目１から１０３、または１０５から２５９のいずれか一項に記載の方法。
（項目２６５）
上記抗ＣＤ２００抗体が、以下の対合したＣＤＲのセット：アミノ酸配列：ＡＦＮＩＫＤＨＹＭＨ（配列番号３４）を含むＨＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＷＩＤＰＥＳＧＤＴＥＹＡＰＫＦＱＧ（配列番号３５）を含むＨＣＤＲ２；アミノ酸配列：ＦＮＧＹＱＡＬＤＱ（配列番号３６）を含むＨＣＤＲ３；アミノ酸配列：ＴＡＳＳＳＶＳＳＳＹＬＨ（配列番号３７）を含むＬＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＳＴＳＮＬＡＳ（配列番号３８）を含むＬＣＤＲ２；およびアミノ酸配列：ＲＱＹＨＲＳＰＰＩＦＴ（配列番号３９）を含むＬＣＤＲ３を含有する、項目１から１０３、または１０５から２５９のいずれか一項に記載の方法。
（項目２６６）
上記抗ＣＤ２００抗体関連バイオマーカーの１つまたは複数の変化が、上記抗ＣＤ２００抗体が治療的に有効であることを示す、項目１から１０３、または１０５から２６５のいずれか一項に記載の方法。
【図面の簡単な説明】
【０１６９】
【図１】図１は、抗ＣＤ２００抗体であるサマリズマブを用いた治療の最初の４回のサイクル（投与）についての血清ＡＵＣ（曲線下面積）における用量依存的な直線的増加を示

す線グラフである。４回のサマリズマブの投与を受けた対象のみを、ＡＵＣ分析に含めた。Ｘ軸は、特定のコホート内の患者に投与した抗体の用量（ｍｇ／ｍ２）を示す（下記の実施例１および２を参照されたい）。Ｙ軸は、ＡＵＣ（１回目の投与、２回目の投与、３回目の投与および４回目の投与について）を（ｍｇ×時間）×ｍＬ$^{-1}$の単位で示している。白丸は、コホート内の各患者についての個々のＡＵＣを示す。箱／ひげは、各コホートについての平均ＡＵＣを表す。

【図２】図２は、抗ＣＤ２００抗体であるサマリズマブを１００ｍｇ／ｍ^{2}で用いて治療した患者の末梢血において観察されたＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の低下を示す一連のフローサイトメトリードットプロットである。パネル（ｉ）では、Ｘ軸は、評価される細胞に結合した抗ＣＤ１９抗体／ＰｅｒＣＰコンジュゲートから生成されるシグナルの相対的な蛍光強度を示し、Ｙ軸は、評価される細胞に結合した抗ＣＤ３抗体／Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）７００から生成されるシグナルの相対的な蛍光強度を示す。パネル（ｉ）において同定されたＴ細胞を、次いで、ＣＤ２００の発現および結合したサマリズマブの証拠の両方について調べた（パネルｉｉ～ｖ）。パネル（ｉｉ）～（ｖ）では、Ｙ軸は、患者の血液試料におけるＣＤ３$^{+}$細胞（Ｔ細胞）に結合した抗ＣＤ２００抗体／ＦＩＴＣコンジュゲートから生成されるシグナルの相対的な蛍光強度を示し、Ｘ軸は、細胞に結合したサマリズマブ（例えば抗イディオタイプ抗体）／Ａｌｅｘａ６４７コンジュゲートに特異的な抗体の相対的な蛍光強度を示す。パネル（ｉ）は、サマリズマブを投与する前に患者から得られる血液試料における細胞、具体的には血液試料中に存在するＣＤ３$^{+}$集団およびＣＤ１９$^{+}$集団のフローサイトメトリープロファイルを示す。パネル（ｉｉ）は、パネル（ｉ）からのゲート制御されたＣＤ３$^{+}$細胞のフローサイトメトリープロファイルを示し、０日目（サマリズマブを投与する前）のＣＤ２００$^{+}$でもある（ｉ）の集団におけるＣＤ３$^{+}$細胞の濃度を示しており（パネルの左上の四分円を参照されたい）、パネル（ｉｉ）は、サマリズマブを投与した後１日目における同じものを示す。パネル（ｉｖ）は、フローサイトメトリープロファイルを示し、患者にサマリズマブを投与した後７日目に患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ３$^{+}$細胞の濃度（パネルの左上の四分円を参照されたい）を示している。パネル（ｖ）は、フローサイトメトリープロファイルを示し、患者にサマリズマブを投与した後１４日目に患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ３$^{+}$細胞の濃度を示している（パネルの左上の四分円を参照されたい）。大きな黒い矢印は、関連する細胞集団を示す。

【図３】図３は、それぞれ、異なる患者における、患者にサマリズマブを投与した後のＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞の低下の本質を示す一連の線グラフである。線グラフの各行について、Ｙ軸は、患者に由来する生物学的試料において測定された、ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞集団のベースラインからの百分率の変化を示す。Ｙ軸において特定されている数値単位は、各グラフの上部から降順になっている：７５、５０、２５、０、－２５、－５０、－７５、および－１００。個々の線グラフのＸ軸は、サマリズマブを最初に投与した後の時間を日数で表している。垂直の棒は、サマリズマブを投与した日を示す。線グラフの各行は、１～６の番号を付けた特定のコホートに対応する。下で実施例において詳述している通り、コホート６の患者は、各用量５００ｍｇ／ｍ^{2}のサマリズマブを受けた。コホート５の患者は、各用量４００ｍｇ／ｍ^{2}のサマリズマブを受けた。コホート４の患者に投与したサマリズマブの各用量は３００ｍｇ／ｍ^{2}であった。コホート３の患者に投与したサマリズマブの各用量は２００ｍｇ／ｍ^{2}であった。コホート２の患者は、各用量１００ｍｇ／ｍ^{2}のサマリズマブを受け、コホート１の患者は、各用量５０ｍｇ／ｍ^{2}のサマリズマブを受けた。個々の線グラフは、各コホート内の一人の患者に対応する。評価不能の患者は１回交差した円で示されている。図には４回の投与（サイクル）のみが示されている。コホート７からの単一の患者からのデータは含めていない。

【図４】図４は、サマリズマブを１００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で用いて治療した患者から得られる血液試料における、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞サブセットおよびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞サブセットについてのＣＤ２００およびＣＤ２００Ｒの発現の変化を示す一連のフローサイトメトリーのヒストグラムである。全てのパネルのＹ軸は、細胞の数を表す。パネル（ｉ）、（ｉｉ）

、（ｖ）、（ｖｉ）、（ｉｘ）および（ｘ）では、Ｘ軸は、細胞に結合した抗ＣＤ２００抗体／ＦＩＴＣコンジュゲートの相対的な蛍光強度を示す。パネル（ｉｉｉ）、（ｉｖ）、（ｖｉｉ）および（ｖｉｉｉ）では、Ｘ軸は、細胞に結合した抗ＣＤ２００Ｒ抗体／フィコエリトリンコンジュゲートの相対的な蛍光強度を示す。パネル（ｉ）は、サマリズマブを受ける前の患者に由来する血液試料におけるＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ３$^{+}$Ｔ細胞の数を示す。パネル（ｉｉ）は、サマリズマブを受けた後７日目に得られた患者に由来する血液試料におけるＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ３$^{+}$Ｔ細胞の数を示す。パネル（ｉｉｉ）は、サマリズマブを受ける前の患者に由来する血液試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ３$^{+}$Ｔ細胞の数を示す。パネル（ｉｖ）は、サマリズマブを受けた後７日目に得られた患者に由来する血液試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ３$^{+}$Ｔ細胞の数を示す。パネル（ｖ）は、サマリズマブを受ける前の患者に由来する血液試料におけるＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ３$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞の数を示す。パネル（ｖｉ）は、サマリズマブを受けた後７日目に得られた患者に由来する血液試料におけるＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ３$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞の数を示す。パネル（ｖｉｉ）は、サマリズマブを受ける前の患者に由来する血液試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ３$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞の数を示す。パネル（ｖｉｉｉ）は、サマリズマブを受けた後７日目に得られた患者に由来する血液試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ３$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞の数を示す。パネル（ｉｘ）は、サマリズマブを受ける前の患者に由来する血液試料におけるＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ３$^{+}$／ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の数を示す。パネル（ｘ）は、サマリズマブを受けた後７日目に得られた患者に由来する血液試料におけるＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ３$^{+}$／ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の数を示す。

【図５】図５は、疾患が安定している、または改善されている、サマリズマブで治療された患者（「≧ＳＤ」；棒の右端のグループ分け）または進行性疾患／有害事象を有する、サマリズマブで治療された患者（「ＰＤ／ＡＥ」；棒の左端のグループ分け）のサブセットにおける制御性Ｔ細胞（ＣＤ４$^{+}$／ＣＤ２５$^{+}$／ＦｏｘＰ３$^{+}$）の低下を示す棒グラフである。グラフ内の各棒は、個々の患者を表す。Ｙ軸は、各患者から得られる生物学的試料における、ベースライン（抗体を投与する前に患者から得られる生物学的試料における同じ組織型の細胞の濃度）と比較した最後の診察時の制御性Ｔ細胞の濃度の百分率の変化を示す。

【図６】図６は、それぞれ、患者に異なる用量のサマリズマブを投与した後の、異なる患者における、Ｂ－ＣＬＬ細胞によるＣＤ２００$^{+}$発現の低下を示す一連の線グラフである。Ｙ軸は、患者試料中に存在する、Ｂ－ＣＬＬ細胞に結合した抗ＣＤ２００抗体／ＦＩＴＣコンジュゲートの平均蛍光強度（ＭＦＩ）のベースラインからの百分率（％）の変化を示す。Ｙ軸において特定されている数値単位は、各グラフの上部から降順になっている：５０、０、－５０、および－１００。Ｘ軸は、サマリズマブを最初に投与した後の時間を日数で表している。垂直の棒は、サマリズマブを投与した日を示す。線グラフの各行は、１～６の番号を付けた特定のコホートに対応する。下で実施例において詳述している通り、コホート６の患者は、各用量５００ｍｇ／ｍ^{2}のサマリズマブを受けた。コホート５の患者は、各用量４００ｍｇ／ｍ^{2}のサマリズマブを受けた。コホート４の患者に投与したサマリズマブの各用量は３００ｍｇ／ｍ^{2}であった。コホート３の患者に投与したサマリズマブの各用量は２００ｍｇ／ｍ^{2}であった。コホート２の患者は、各用量１００ｍｇ／ｍ^{2}のサマリズマブを受け、コホート１の患者は、各用量５０ｍｇ／ｍ^{2}のサマリズマブを受けた。個々の線グラフは、各コホート内の一人の患者に対応する。評価不能の患者は１回交差した円で示されている。

【図７Ａ】図７Ａは、ＣＬＬ患者１０２～５０２において観察されたサマリズマブの免疫調節効果の実施形態を示す線グラフである。Ｘ軸は、時間を日数で示している。図７Ａの左側のＹ軸は、患者から得られる血液試料において測定されたＣＤ４５$^{+}$Ｂ－ＣＬＬ細胞の百分率を表す。図７Ａの右側のＹ軸は、患者から得られる血液試料におけるリンパ球の絶対数を表す。垂直方向の破線は、患者にサマリズマブを投与した時点を示す。患者１０２～５０２に投与したサマリズマブの各用量は、４００ｍｇ／ｍ^{2}であった。

【図７Ｂ】図７Ｂは、ＣＬＬ患者１０２～５０２において観察されたサマリズマブの免疫

調節効果の実施形態を示す線グラフである。Ｘ軸は、時間を日数で示している。黒い三角形は、循環しているＣＤ４５$^{+}$Ｂ　ＣＬＬ細胞の百分率を示す。白い三角形は、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の百分率を示す。ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞または制御性Ｔ細胞の百分率を示している線が矢印で示されている。図７ＢのＹ軸は、アッセイされた集団におけるリンパ球の百分率を示す。垂直方向の破線は、患者にサマリズマブを投与した時点を示す。

【図８】図８Ａは、１回目の投与後のある期間にわたる、患者１０２～５０２におけるＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞の百分率の低下を示す線グラフである。Ｙ軸は、ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞の百分率を示す。Ｘ軸は、サマリズマブを投与した後の時間を日数で示している。図８Ｂは、１回目の投与後のある期間にわたる、患者１０２～５０２におけるＢ　ＣＬＬ細胞によるＣＤ２００発現レベルの低下を示す線グラフである。Ｙ軸は、患者試料中に存在するＢ－ＣＬＬ細胞に結合した抗ＣＤ２００抗体／ＦＩＴＣコンジュゲートの平均蛍光強度（ＭＦＩ）を示す。Ｘ軸は、サマリズマブを投与した後の時間を日数で示している。

【図９】図９は、患者１０２～５０２における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比の変化を示す線グラフである。Ｘ軸は、時間を日数で示している。Ｙ軸は、アッセイされた集団における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比を示す。垂直方向の破線は、患者にサマリズマブを投与した時点を示す。

【図１０】図１０は、抗ＣＤ２００抗体を用いて治療した自己免疫性溶血性疾患のマウスにおける抗マウスＲＢＣ自己抗体の産生の遅延を示す線グラフである。Ｙ軸は、各群のマウスにおける自己抗体産生の発生率（％）を示す。Ｘ軸は、各マウスにおいて自己抗体の存在が検出された時間を示す。評価した７群のマウスは以下を含んだ：ラットＲＢＣを用いて免疫化したが、抗体を用いて治療していないマウス（Ｎｏ　Ｒｘ）；ラットＲＢＣを用いて免疫化し、かつ対照抗体を用いて治療したマウス（Ｃｎｔｒｌ　Ａｂ）；ラットＲＢＣを用いて免疫化し、かつ抗ＣＤ２００抗体を用いて治療したマウス（抗体１）；ラットＲＢＣを用いて免疫化し、かつシクロスポリンを用いて治療したマウス（ＣｓＡ）；ラットＲＢＣを用いて免疫化し、かつ対照抗体およびシクロスポリンＡを用いて治療したマウス（Ｃｎｔｒｌ　Ａｂ＋ＣｓＡ）；ラットＲＢＣを用いて免疫化し、かつ抗ＣＤ２００抗体およびシクロスポリンＡを用いて治療したマウス（抗体１＋ＣｓＡ）；ならびにラットＲＢＣを用いた免疫化もせず、抗体またはシクロスポリンを用いた治療もしていないマウス（Ｎｏ－ｉｍｍ　Ｎｏ　Ｒｘ）。

【図１１】図１１は、自己免疫性溶血性疾患のマウスモデルにおける抗ＲＢＣ抗体の力価に対する抗ＣＤ２００抗体の効果を示す線グラフである。Ｃ５７ＢＬ／６マウスに、２×１０^{8}個のラットＲＢＣを、試験の０日目に１回、次いで、その後の残りの試験の間、１週間ごとに１回、腹腔内（ｉ．ｐ．）投与した。次いで、ラットＲＢＣで免疫化したマウスを、エフェクター機能を有する抗ＣＤ２００抗体（抗体１；Ａｂ１）を５ｍｇ／ｋｇまたは１ｍｇ／ｋｇで用いて；エフェクター機能がない抗ＣＤ２００抗体（抗体２；Ａｂ２）を５ｍｇ／ｋｇで用いて；または対照抗体（Ｃｎｔｌ）を５ｍｇ／ｋｇで用いて治療した。同様に１つのマウス群をビヒクルのみを用いて治療した。最後のマウス群には、免疫化または抗体治療を全く受けさせなかった（ＮＣ）。Ｙ軸は、ＯＤ４０５×血清希釈係数として反映された相対的な蛍光強度を示し、Ｘ軸は、試験開始後の日数を示す。

【図１２】図１２は、抗ＣＤ２００抗体を用いて治療したマウスから単離された脾細胞の抗原誘導性増殖の低下を示す棒グラフである。Ｙ軸は、各細胞集団から単離された核酸における^{3}Ｈ－チミジン放射能の１分当たりの平均計数を示す。Ｘ軸は、個々のマウスを示し、各群３匹が示されている。各マウスについて、４つの測定値は、培地単独、マウス赤血球（ｍＲＢＣ）、ラット赤血球（ｒＲＢＣ）、またはウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）によって誘導される脾細胞の増殖についての測定値である。群１のマウスは、エフェクター機能を有する抗ＣＤ２００抗体（抗体１）を５ｍｇ／ｋｇの用量で用いて治療した。群２のマウスは、抗体１を１ｍｇ／ｋｇの用量で用いて治療した。群３のマウスは、ＣＤ２００に結合しない対照抗体を用いて治療し、群４のマウスは、抗体を用いた治療も、ラット赤血球を用いた免疫化もしなかった。

【図１３】図１３は、抗ＣＤ２００抗体を用いて治療したマウスにおけるＣＤ２００$^{+}$脾細胞の低下を示す棒グラフである。Ｃ５７ＢＬ／６マウスに、２×１０^{8}個のラットＲＢＣを、試験の０日目に１回、次いで、その後の残りの試験の間、１週間ごとに１回、腹腔内（ｉ．ｐ．）投与した。次いで、ラットＲＢＣで免疫したマウスを、エフェクター機能を有する抗ＣＤ２００抗体（抗体１；Ａｂ１）を５ｍｇ／ｋｇまたは１ｍｇ／ｋｇで用いて；エフェクター機能がない抗ＣＤ２００抗体（抗体２；Ａｂ２）を５ｍｇ／ｋｇで用いて；または対照抗体（Ｃｎｔｌ）を５ｍｇ／ｋｇで用いて治療した。同様に１つのマウス群をビヒクルのみを用いて治療した。最後のマウス群には、免疫または抗体治療を全く受けさせなかった（Ｕｎ－ｉｍｍ、Ｎｏ－Ａｂ）。Ｙ軸は、生存脾細胞の集団全体におけるＣＤ２００$^{+}$細胞の百分率を示す。Ｘ軸は、個々のマウスを示し、各群３匹が示されている。

【発明を実施するための形態】

【０１７０】

本開示は、抗ＣＤ２００抗体（例えば、エフェクター機能が低下しているかまたはエフェクター機能がない改変体の抗ＣＤ２００抗体）、およびヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成する１つまたは複数の抗体の投与がヒトになされているか否かを決定するのに用いられるバイオマーカーに関する。また、抗体およびバイオマーカーを用いる診断法および治療法も特徴とされる。限定することを意図するものでは全くないが、例示的なＣＤ２００抗体およびそれらのＣＤ２００結合断片、コンジュゲート、医薬組成物および医薬製剤、バイオマーカー、ならびに前出のうちのいずれかを用いる方法について、下記で詳述し、作業実施例で例示する。

【０１７１】

組成物

本開示は、ヒトＣＤ２００ポリペプチドに結合する抗体（場合によって、本明細書では、該抗体を「抗ＣＤ２００抗体」と称する）を特徴とする。また、抗体の抗原結合（ＣＤ２００結合）断片も特徴とされる。一部の実施形態では、本明細書で説明される抗ＣＤ２００抗体が、ヒトＣＤ２００タンパク質内のエピトープに結合する。例えば、抗ＣＤ２００抗体は、以下のアミノ酸配列：

【０１７２】

【化１】

MERLVIRMPFSHLSTYSLVWVMAAVVLCTAQVQVVTQDEREQLYTPASLKC
SLQNAQEALIVTWQKKKAVSPENMVTFSENHGVVIQPAYKDKINITQLGLQN
STITFWNITLEDEGCYMCLFNTFGFGKISGTACLTVYVQPIVSLHYKFSEDHLN
ITCSATARPAPMVFWKVPRSGIENSTVTLSHPNGTTSVTSILHIKDPKNQVGKE
VICQVLHLGTVTDFKQTVNKGYWFSVPLLLSIVSLVILLVLISILLYWKRHRNQ
DREP

（配列番号１；Ｇｅｎｂａｎｋ受託番号第ＮＰ＿００５９３５．２号）を含むか、またはこれからなる、ヒトＣＤ２００タンパク質内のエピトープに結合しうる。配列番号１は、全長のヒトＣＤ２００アイソフォームＡタンパク質前駆体のアミノ酸配列を示す。一部の実施形態では、本明細書で説明される抗ＣＤ２００抗体が、以下のアミノ酸配列：

【０１７３】

【化２】

MERLTLTRTIGGPLLTATLLGKTTINDYQVIRMPFSHLSTYSLVWVMAAVVLC
TAQVQVVTQDEREQLYTPASLKCSLQNAQEALIVTWQKKKAVSPENMVTFS
ENHGVVIQPAYKDKINITQLGLQNSTITFWNITLEDEGCYMCLFNTFGFGKISG
TACLTVYVQPIVSLHYKFSEDHLNITCSATARPAPMVFWKVPRSGIENSTVTL
SHPNGTTSVTSILHIKDPKNQVGKEVICQVLHLGTVTDFKQTVNKGYWFSVPL
LLSIVSLVILLVLISILLYWKRHRNQDREP

（配列番号２；Ｇｅｎｂａｎｋ受託番号第ＮＰ＿００１００４１９６．２号）を含むか、またはこれからなる、ヒトＣＤ２００タンパク質内のエピトープに結合する。配列番号２は、全長のヒトＣＤ２００アイソフォームＢタンパク質のアミノ酸配列を示す。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、以下のアミノ酸配列：

【０１７４】

【化３】

VIRMPFSHLSTYSLVWVMAAVVLCTAQVQVVTQDEREQLYTTASLKCSLQN
AQEALIVTWQKKKAVSPENMVTFSENHGVVIQPAYKDKINITQLGLQNSTITF
WNITLEDEGCYMCLFNTFGFGKISGTACLTVYVQPIVSLHYKFSEDHLNITCS
ATARPAPMVFWKVPRSGIENSTVTLSHPNGTTSVTSILHIKDPKNQVGKEVIC
QVLHLGTVTDFKQTVNKGYWFSVPLLLSIVSLVILLVLISILLYWKRHRNQDR
GELSQGVQKMT

（配列番号３；Ｇｅｎｂａｎｋ受託番号第ＣＡＡ２８９４３．１号；　ＭｃＣａｕｇｈａｎら（１９８７年）、Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｅｔｉｃｓ、２５巻：３２９～３３５頁の図３）を有するヒトＣＤ２００タンパク質内に存在するエピトープに結合する。配列番号３は、全長のヒトＣＤ２００タンパク質の例示的な配列である。

【０１７５】

一部の実施形態では、本明細書で説明される抗ＣＤ２００抗体が、ＣＤ２００タンパク質の細胞外部分内のエピトープに結合する。例えば、一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、（ｉ）配列番号１に示されるアミノ酸配列のアミノ酸１～２３３；（ｉｉ）配列番号２に示されるアミノ酸配列のアミノ酸１～２５８；または配列番号３に示されるアミノ酸配列のアミノ酸１～２２９内にあるか、またはこれらと重複するエピトープにおいて、ＣＤ２００タンパク質に結合しうる。

【０１７６】

一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、リーダー配列を欠くヒトＣＤ２００タンパク質内のエピトープに結合する。例えば、本明細書で説明される抗ＣＤ２００抗体は、ヒトＣＤ２００アイソフォームＡタンパク質の成熟形態から、アミノ末端のリーダー配列を除いた細胞外部分に対応する、配列番号１に示されるアミノ酸配列のアミノ酸３１～２３３内にあるか、またはこれらと重複するエピトープにおいて、ＣＤ２００タンパク質に結合しうる。一部の実施形態では、本明細書で説明される抗ＣＤ２００抗体が、ヒトＣＤ２００アイソフォームＢタンパク質の成熟形態から、アミノ末端のリーダー配列を除いた細胞外部分に対応する、配列番号２に示されるアミノ酸配列のアミノ酸５６～２５８内にあるか、またはこれらと重複するエピトープにおいて、ＣＤ２００タンパク質に結合しうる。一部の実施形態では、本明細書で説明される抗ＣＤ２００抗体が、ヒトＣＤ２００タンパク質の成熟形態から、アミノ末端のリーダー配列を除いた細胞外部分に対応する、配列番号３に示されるアミノ酸配列のアミノ酸２７～２２９内にあるか、またはこれらと重複するエピトープにおいて、ＣＤ２００タンパク質に結合しうる。

【０１７７】

「エピトープ」とは、抗体が結合する、タンパク質（例えば、ヒトＣＤ２００タンパク

質）における部位を指す。「重複エピトープ」とは、少なくとも１つ（例えば、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つ）の共通なアミノ酸残基を含む。

【０１７８】

一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、ヒトＣＤ２００タンパク質（例えば、配列番号１、配列番号２、配列番号３に示されるアミノ酸配列を有するヒトＣＤ２００タンパク質、またはこのＣＤ２００タンパク質の成熟形態の細胞外ドメイン）に特異的に結合する。「特異的結合」または「特異的に結合する」という用語は、生理学的条件下で相対的に安定的な複合体（例えば、抗ＣＤ２００抗体とＣＤ２００タンパク質との複合体）を形成する２つの分子を指す。典型的には、会合定数（K_a）が、$10^6 M^{-1}$より高値である場合に、結合を特異的であると考える。したがって、抗ＣＤ２００抗体は、K_aが少なくとも$10^6 M^{-1}$の（またはこれを超える）（例えば、少なくとも10^7、10^8、10^9、10^{10}、10^{11}、10^{12}、10^{13}、10^{14}、もしくは$10^{15} M^{-1}$以上であるか、またはこれを超える）ＣＤ２００タンパク質に特異的に結合しうる。ヒトＣＤ２００タンパク質に特異的に結合する抗体の例は、例えば、それらの各々の開示が、それらの全体において参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第７，４０８，０４１号；同第７，４２７，６６５号；同第７，４３５，４１２号；および同第７，５９８，３５３号において説明されている。

【０１７９】

例えば、米国特許第７，４０８，０４１号では、複数の例示的な抗ＣＤ２００抗体のアミノ酸配列が説明されている。例えば、抗ＣＤ２００抗体は、米国特許第７，４０８，０４１号の図２３（図２３に示される配列は、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる）に示されるＦａｂ抗体（ｄ１Ｂ１０、ｄ１Ａ５、ｄ１Ｂ５、ｃ２ａＢ７、ｃ１Ａ１０、またはｃ２ａＡ１０）のうちの１つによる重鎖可変領域および軽鎖可変領域のアミノ酸配列を含みうる。一部の実施形態では、本明細書で説明される抗ＣＤ２００抗体が、米国特許第７，４０８，０４１号の図２３に示されるＦａｂ抗体のうちの１つによる重鎖ＣＤＲおよび軽鎖ＣＤＲの対合したセットを含有する。例えば、本明細書で説明される抗ＣＤ２００抗体は、Ｆａｂ抗体であるｄ１Ｂ１０に由来する、対合したＣＤＲのセット：以下の配列：ＧＦＴＦＳＧＦＡＭＳ（配列番号４）を含む重鎖ＣＤＲ１（ＨＣＤＲ１）；以下の配列：ＳＩＳＳＧＧＴＴＹＹＬＤＳＶＫＧ（配列番号５）を含む重鎖ＣＤＲ２（ＨＣＤＲ２）；以下の配列：ＧＮＹＹＳＧＴＳＹＤＹ（配列番号６）を含む重鎖ＣＤＲ３（ＨＣＤＲ３）；以下の配列：ＲＡＳＥＳＶＤＳＹＧＮＳＦＭＨ（配列番号７）を含む軽鎖ＣＤＲ１（ＬＣＤＲ１）；以下の配列：ＲＡＳＮＬＥＳ（配列番号８）を含む軽鎖ＣＤＲ２（ＬＣＤＲ２）；および以下の配列：ＱＱＳＮＥＤＰＲＴ（配列番号９）を含む軽鎖ＣＤＲ３（ＬＣＤＲ３）を含有する。

【０１８０】

別の例では、本明細書で説明される抗ＣＤ２００抗体が、Ｆａｂ抗体であるｄ１Ａ５に由来する、対合したＣＤＲのセット：以下の配列：（ｉ）ＧＦＮＩＫＤＹＹＭＨ（配列番号１０）を含むＨＣＤＲ１；以下の配列：ＷＩＤＰＥＮＧＤＴＫＹＡＰＫＦＱＧ（配列番号１１）を含むＨＣＤＲ２；以下の配列：ＫＮＹＹＶＳＮＹＮＦＦＤＶ（配列番号１２）を含むＨＣＤＲ３；以下の配列：ＳＡＳＳＳＶＲＹＭＹ（配列番号１３）を含むＬＣＤＲ１；以下の配列：ＤＴＳＫＬＡＳ（配列番号１４）を含むＬＣＤＲ２；および以下の配列：ＦＱＧＳＧＹＰＬＴ（配列番号１５）を含むＬＣＤＲ３を含有しうる。

【０１８１】

別の例では、本明細書で説明される抗ＣＤ２００抗体が、Ｆａｂ抗体であるｄ１Ｂ５に由来する、対合したＣＤＲのセット：以下のアミノ酸配列：ＧＦＮＩＫＤＹＹＩＨ（配列番号１６）を含むＨＣＤＲ１；以下のアミノ酸配列：ＷＩＤＰＥＩＧＡＴＫＹＶＰＫＦＱＧ（配列番号１７）を含むＨＣＤＲ２；以下のアミノ酸配列：ＬＹＧＮＹＤＲＹＹＡＭＤＹ（配列番号１８）を含むＨＣＤＲ３；以下のアミノ酸配列：ＫＡＳＱＮＶＲＴＡＶＡ（配列番号１９）を含むＬＣＤＲ１；以下のアミノ酸配列：ＬＡＳＮＲＨＴ（配列番号２０）を含むＬＣＤＲ２；および以下のアミノ酸配列：ＬＱＨＷＮＹＰＬＴ（配列番号２１）

を含むＬＣＤＲ３を含有しうる。

【０１８２】

別の例では、本明細書で説明される抗ＣＤ２００抗体が、Ｆａｂ抗体であるｃ２ａＢ７に由来する、対合したＣＤＲのセット：アミノ酸配列：ＧＹＳＦＴＤＹＩＩＬ（配列番号２２）を含むＨＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＨＩＤＰＹＹＧＳＳＮＹＮＬＫＦＫＧ（配列番号２３）を含むＨＣＤＲ２；アミノ酸配列：ＳＫＲＤＹＦＤＹ（配列番号２４）を含むＨＣＤＲ３；アミノ酸配列：ＫＡＳＱＤＩＮＳＹＬＳ（配列番号２５）を含むＬＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＲＡＮＲＬＶＤ（配列番号２６）を含むＬＣＤＲ２；およびアミノ酸配列：ＬＱＹＤＥＦＰＹＴ（配列番号２７）を含むＬＣＤＲ３を含有しうる。

【０１８３】

さらに別の例では、本明細書で説明される抗ＣＤ２００抗体が、Ｆａｂ抗体であるｃ１Ａ１０に由来する、対合したＣＤＲのセット：アミノ酸配列：ＧＹＴＦＴＥＹＴＭＨ（配列番号２８）を含むＨＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＧＶＮＰＮＮＧＧＡＬＹＮＱＫＦＫＧ（配列番号２９）を含むＨＣＤＲ２；アミノ酸配列：ＲＳＮＹＲＹＤＤＡＭＤＹ（配列番号３０）を含むＨＣＤＲ３；アミノ酸配列：ＫＳＳＱＳＬＬＤＩＤＥＫＴＹＬＮ（配列番号３１）を含むＬＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＬＶＳＫＬＤＳ（配列番号３２）を含むＬＣＤＲ２；およびアミノ酸配列：ＷＱＧＴＨＦＰＱＴ（配列番号３３）を含むＬＣＤＲ３を含有しうる。

【０１８４】

そしてさらに別の例では、本明細書で説明される抗ＣＤ２００抗体が、Ｆａｂ抗体であるｃ２ａＡ１０に由来する、対合したＣＤＲのセット：アミノ酸配列：ＡＦＮＩＫＤＨＹＭＨ（配列番号３４）を含むＨＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＷＩＤＰＥＳＧＤＴＥＹＡＰＫＦＱＧ（配列番号３５）を含むＨＣＤＲ２；アミノ酸配列：ＦＮＧＹＱＡＬＤＱ（配列番号３６）を含むＨＣＤＲ３；アミノ酸配列：ＴＡＳＳＳＶＳＳＳＹＬＨ（配列番号３７）を含むＬＣＤＲ１；アミノ酸配列：ＳＴＳＮＬＡＳ（配列番号３８）を含むＬＣＤＲ２；およびアミノ酸配列：ＲＱＹＨＲＳＰＰＩＦＴ（配列番号３９）を含むＬＣＤＲ３を含有しうる。

【０１８５】

抗ＣＤ２００抗体のさらなる例示的なＣＤＲのセットは、例えば、米国特許第７，４２７，６６５号において説明されている。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体がサマリズマブである。

【０１８６】

当技術分野では、抗体がタンパク質抗原に結合するか否か、および／または抗体のタンパク質抗原に対するアフィニティーを決定する方法が公知である。例えば、抗体のタンパク質抗原に対する結合は、ウエスタンブロット、ドットブロット、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）法（例えば、ＢＩＡｃｏｒｅシステム；Ｐｈｒｍａｃｉａ Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒ ＡＢ、Ｕｐｐｓａｌａ、Ｓｗｅｄｅｎ；およびＰｉｓｃａｔａｗａｙ、Ｎ．Ｊ．）、またはＥＬＩＳＡ（酵素免疫測定アッセイ）などであるがこれらに限定されない各種の技法を用いて検出および／または定量化することができる。例えば、ＨａｒｌｏｗおよびＬａｎｅ（１９８８年）、「Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ： Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ」、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ、Ｎ．Ｙ．； Ｂｅｎｎｙ Ｋ．Ｃ．Ｌｏ（２００４年）、「Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ： Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ」、Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ（ＩＳＢＮ：１５８８２９０９２１）； Ｂｏｒｒｅｂａｅｋ（１９９２年）、「Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ， Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｇｕｉｄｅ」、Ｗ．Ｈ． Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏ．， ＮＹ； Ｂｏｒｒｅｂａｅｋ（１９９５年）、「Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，」、２版、Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ、ＮＹ，Ｏｘｆｏｒｄ； Ｊｏｈｎｅら（１９９３年）、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈ、１６０巻：１９１～１９８頁； Ｊｏｎｓｓｏｎら（１９９３年）、Ａｎｎ Ｂｉｏｌ Ｃｌ

ｉｎ、５１巻：１９～２６頁；ならびにＪｏｎｓｓｏｎら（１９９１年）、Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ、１１巻：６２０～６２７頁を参照されたい。

【０１８７】

一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、ヒトＣＤ２００タンパク質内にあるか、またはこれと重複するエピトープに結合する別の抗体の結合を交差遮断しうる。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、ヒトＣＤ２００タンパク質のペプチド断片内にあるか、またはこれと重複するエピトープに結合する別の抗体の結合を交差遮断しうる。ペプチド断片は、例えば、配列番号１～３のうちのいずれかに示されるアミノ酸配列を有するヒトＣＤ２００タンパク質の断片でありうる。本明細書で用いられる「交差遮断抗体」とは、抗ＣＤ２００抗体の、ＣＤ２００タンパク質におけるエピトープに対する結合量を、抗体の非存在下における、抗ＣＤ２００抗体の、該エピトープに対する結合量と比べて低下させる抗体を指す。当技術分野では、第１の抗体が、第２の抗体の、エピトープに対する結合を交差遮断するか否かを決定するのに適する方法が公知である。

【０１８８】

当技術分野ではまた、特定の抗体（例えば、抗ＣＤ２００抗体）が結合するエピトープを同定する方法も公知である。例えば、抗ＣＤ２００抗体の、ＣＤ２００タンパク質の複数の（例えば、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１５、２０、または３０以上の）重複ペプチド断片（例えば、配列番号１～３のうちのいずれか１つに示されるアミノ酸配列を有するタンパク質の複数の重複断片）に対する結合を測定することにより、該抗体の結合エピトープを同定することができる。次いで、異なる重複ペプチドの各々を、固体支持体上の固有のアドレス、例えば、マルチウェルアッセイプレートの個別のウェルに結合させる。次いで、抗ＣＤ２００抗体を、ある長さの時間にわたり、かつ、該抗体がそのエピトープに結合することを可能とする条件下で、アッセイプレート内のペプチドの各々に接触させることにより、精査する。ウェルの各々を洗浄することにより、結合しなかった抗ＣＤ２００抗体を除去する。次いで、プレートのウェル内に存在する場合の抗ＣＤ２００抗体に結合する、検出可能に標識した二次抗体を、ウェルの各々に接触させ、洗浄するステップにより、結合しなかった二次抗体を除去する。ウェル内の検出可能に標識した二次抗体により発生する検出可能なシグナルの存在または量により、抗ＣＤ２００抗体が、該ウェルと会合した特定のペプチド断片に結合することを示す。例えば、それらの開示が参照によりそれらの全体において組み込まれる、ＨａｒｌｏｗおよびＬａｎｅ（前出）、Ｂｅｎｎｙ　Ｋ．　Ｃ．　Ｌｏ（前出）、および米国特許出願公開第２００６０１５３８３６号を参照されたい。抗体が結合する特定のエピトープはまた、ＢＩＡｃｏｒｅによるクロマトグラフィー法（例えば、Ｐｈａｒｍａｃｉａ　ＢＩＡｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｈａｎｄｂｏｏｋ、「Ｅｐｉｔｏｐｅ　Ｍａｐｐｉｎｇ」、６．３．２節（１９９４年5月）；およびＪｏｈｎｅら（１９９３年）Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｍｅｔｈｏｄｓ１６０巻：１９１～８頁）を用いても同定することができる。

【０１８９】

一部の実施形態では、本明細書で説明される、抗ＣＤ２００抗体またはそのＣＤ２００結合断片が、細胞表面において発現するヒトＣＤ２００ポリペプチドに結合する。当技術分野では、抗体が細胞表面において発現するタンパク質に結合するか否かを決定する方法が公知であり、例えば、Ｐｅｔｅｒｍａｎｎら（２００７年）Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｉｎｖｅｓｔ１１７巻（１２号）：３９２２～９頁；　Ｒｉｊｋｅｒｓら（２００８年）Ｍｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ４５巻（４号）：１１２６～３５頁；およびＫｒｅｔｚ－Ｒｏｍｍｅｌ（２００７年）Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ１７８巻：５５９５～６０５において説明されている。

【０１９０】

一部の実施形態では、本明細書で説明される、抗ＣＤ２００抗体またはそのＣＤ２００結合断片が、ＣＤ２００タンパク質とＣＤ２００受容体との相互作用を阻害する。当技術分野では、薬剤（抗体などの）が、ＣＤ２００とＣＤ２００Ｒとの相互作用を阻害するか否かを決定する方法が公知であり、例えば、ＨａｔｈｅｒｌｅｙおよびＢａｒｃｌａｙ（２００４年）、Ｅｕｒ　Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ、３４巻（６号）：１６８８～９４頁におい

て説明されている。

【０１９１】

一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体またはそのＣＤ２００結合断片が、ｉｎ ｖｉｔｒｏおよび／またはｉｎ ｖｉｖｏにおける破骨細胞の形成を阻害する。当技術分野では、抗体が破骨細胞の形成を阻害するか否かを決定するのに適する方法が公知であり、例えば、ＰＣＴ公開第ＷＯ０８／０８９０２２号、およびＣｕｉら（２００７年）、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、１０４巻（３６号）：１４４３６～１４４４１頁において説明されている。例えば、抗ＣＤ２００抗体の存在下または非存在下では、例えば、ＲＡＮＫＬおよびＭ－ＣＳＦの存在下において、マウス骨髄細胞を培養することができる。抗体の存在下における骨髄細胞から形成される破骨細胞の百分率の、抗体の非存在下において形成される破骨細胞の百分率と比較した低下が、該抗体が、ｉｎ ｖｉｔｒｏにおける破骨細胞の形成を阻害することを示す。

【０１９２】

内皮細胞などの正常細胞では、がん細胞における発現より低レベルではあるが、ＣＤ２００が発現するので、一部の実施形態では、ＡＤＣＣまたはＣＤＣを媒介しないか、またはこれを媒介する能力が低下するように定常領域を改変した、改変体の抗ＣＤ２００抗体（またはそのＣＤ２００結合断片）を投与することが有利でありうるであろう。このような改変は、正常細胞に対する損傷を制限するのに有用であろう。ＣＤ２００の発現はまた、一部の活性化正常細胞（例えば、活性化Ｔ細胞）においても上方制御され、このような細胞を、エフェクター機能を伴う抗ＣＤ２００抗体による殺滅に対して易傷性としている。エフェクター機能を欠く抗ＣＤ２００抗体を用いて、ＡＤＣＣまたはＣＤＣによるこれらの細胞の殺滅を回避することは有利でありうる。エフェクター機能を有する免疫グロブリン定常領域（例えば、ＩｇＧ１定常ドメイン）を、エフェクター機能を有さない定常領域（例えば、ＩｇＧ２／ＩｇＧ４融合体の定常領域）で置換することにより、抗ＣＤ２００抗体のエフェクター機能を消失させることができる。エフェクター機能を消失させるさらなる方法については、下記で説明する。

【０１９３】

エフェクター機能

抗体および抗体－抗原複合体の、免疫系細胞との相互作用は、本明細書でエフェクター機能と称する多様な反応に影響を及ぼす。例示的なエフェクター機能には、Ｆｃ受容体の結合、食作用、細胞表面受容体（例えば、Ｂ細胞受容体；ＢＣＲ）の下方制御などが含まれる。他のエフェクター機能には、抗体が、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞またはマクロファージにおけるＦｃ受容体に結合し、細胞死をもたらすＡＤＣＣ、および補体カスケードの活性化を介して誘導される細胞死であるＣＤＣが含まれる（Ｄａｅｒｏｎ（１９９７年）、Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ、１５巻：２０３～２３４頁； ＷａｒｄおよびＧｈｅｔｉｅ（１９９５年）、Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｉｍｍｕｎｏｌ、２巻：７７～９４頁；ならびにＲａｖｅｔｃｈおよびＫｉｎｅｔ（１９９１年）、Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ、９巻：４５７～４９２頁において総説されている）。このようなエフェクター機能は一般に、Ｆｃ領域が結合ドメイン（例えば、抗体の可変ドメイン）と結合することを必要とし、本明細書で開示される各種のアッセイを用いて評価することができる。

【０１９４】

ＡＤＣＣを含めた複数の抗体エフェクター機能は、抗体のＦｃ領域に結合するＦｃ受容体（ＦｃＲ）を介する。ＡＤＣＣでは、ＮＫ細胞またはマクロファージが、抗体複合体のＦｃ領域に結合し、標的細胞の溶解を促進する。ＮＫ細胞におけるＦｃＲによる架橋形成が、パーフォリン／グランザイム介在性細胞傷害を誘発するのに対し、マクロファージにおいては、この架橋形成が、一酸化窒素（ＮＯ）、ＴＮＦ－α、および反応性酸素分子種などのメディエーターの放出を促進する。ＣＤ２００陽性標的細胞の場合、抗ＣＤ２００抗体は、標的細胞に結合し、Ｆｃ領域は、エフェクター機能を、標的細胞へと方向づける。抗体のＦｃ領域および／または定常領域のアミノ酸配列および／または翻訳後修飾を変

化させることにより、該抗体の、特定のＦｃＲに対するアフィニティー、および、これによる、該抗体を介するエフェクター活性を調節することができる。

【０１９５】

ＦｃＲとは、免疫グロブリンのアイソタイプに対するそれらの特異性により規定されている；ＩｇＧ抗体に対するＦｃ受容体をＦｃγＲと称し、ＩｇＥに対するＦｃ受容体をＦｃεＲと称し、ＩｇＡに対するＦｃ受容体をＦｃαＲと称するなどである。ＦｃγＲには、３つのサブクラス：ＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）、ＦｃγＲＩＩ（ＣＤ３２）、およびＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）が同定されている。各ＦｃγＲサブクラスは２つまたは３つの遺伝子によりコードされており、代替的なＲＮＡのスプライシングは複数の転写物をもたらすため、ＦｃγＲのアイソフォームには広範な多様性が存在する。ＦｃγＲＩサブクラスをコードする３つの遺伝子（ＦｃγＲＩＡ、ＦｃγＲＩＢおよびＦｃγＲＩＣ）は、第１染色体の長腕の１ｑ２１．１領域内にクラスター化しており；ＦｃγＲＩＩアイソフォームをコードする遺伝子（ＦｃγＲＩＩＡ、ＦｃγＲＩＩＢ、およびＦｃγＲＩＩＣ）およびＦｃγＲＩＩＩをコードする２つの遺伝子（ＦｃγＲＩＩＩＡおよびＦｃγＲＩＩＩＢ）は全て、１ｑ２２領域内にクラスター化している。これらの異なるＦｃＲ亜型は、異なる細胞型において発現している（ＲａｖｅｔｃｈおよびＫｉｎｅｔ（１９９１年）Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ９巻：４５７～４９２頁において総説されている）。例えば、ヒトでは、ＦｃγＲＩＩＩＢが好中球だけで見出されるのに対し、ＦｃγＲＩＩＩＡは、マクロファージ、単球、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、およびＴ細胞の亜集団において見出される。ＦｃγＲＩＩＩＡは、ＡＤＣＣに関与する細胞型の１つであるＮＫ細胞において存在する唯一のＦｃＲであることが注目される。

【０１９６】

ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩ、およびＦｃγＲＩＩＩは、免疫グロブリンスーパーファミリー（ＩｇＳＦ）受容体であり；ＦｃγＲＩが、その細胞外ドメイン内に３つのＩｇＳＦドメインを有するのに対し、ＦｃγＲＩＩおよびＦｃγＲＩＩＩは、それらの細胞外ドメイン内におけるＩｇＳＦドメインが２つだけである。Ｆｃ受容体の別の種類は、新生児型Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）である。ＦｃＲｎは、主要組織適合性複合体（ＭＨＣ）と構造的に類似しており、β２－マイクログロブリンに非共有結合的に結合するα鎖からなる。

【０１９７】

ヒト抗体およびマウス抗体における、ＦｃγＲに対する結合部位は、残基２３３～２３９（Ｋａｂａｔら（１９９１年）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ、５版Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ、Ｂｅｔｈｅｓｄａ、Ｍａｒｙｌａｎｄにおける通りの、ＥＵインデックスによる番号付け）からなる、いわゆる「下流ヒンジ領域」に既にマップされている（Ｗｏｏｆら（１９８６年）Ｍｏｌｅｃ Ｉｍｍｕｎｏｌ２３巻：３１９～３３０頁； Ｄｕｎｃａｎら（１９８８年）Ｎａｔｕｒｅ３３２巻：５６３頁； ＣａｎｆｉｅｌｄおよびＭｏｒｒｉｓｏｎ（１９９１年）Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ１７３巻：１４８３～１４９１頁； Ｃｈａｐｐｅｌら（１９９１年）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ８８巻：９０３６～９０４０頁）。残基２３３～２３９のうちでは、Ｐ２３８およびＳ２３９が、結合に関与している可能性があると言及されている。

【０１９８】

ＦｃγＲへの結合に関与している可能性がある、既に言及されている他の領域は、ヒトＦｃγＲＩに対するＧ３１６～Ｋ３３８（ヒトＩｇＧ）（配列の比較だけによる；置換による変異体については評価しなかった）（Ｗｏｏｆら（１９８６年）、Ｍｏｌｅｃ Ｉｍｍｕｎｏｌ、２３巻：３１９～３３０頁）；ヒトＦｃγＲＩＩＩに対する（ペプチドに基づく）Ｋ２７４～Ｒ３０１（ヒトＩｇＧ１）（Ｓａｒｍａｙら（１９８４年）、Ｍｏｌｅｃ Ｉｍｍｕｎｏｌ、２１巻：４３～５１頁）；ヒトＦｃγＲＩＩＩに対する（ペプチドに基づく）Ｙ４０７～Ｒ４１６（ヒトＩｇＧ）（Ｇｅｒｇｅｌｙら（１９８４年）、Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｓｏｃ Ｔｒａｎｓ、１２巻：７３９～７４３頁（１９８４年））；ならび

にマウスＦｃγＲＩＩに対するＮ２９７およびＥ３１８（マウスＩｇＧ２ｂ）（Ｌｕｎｄら（１９９２年）、Ｍｏｌｅｃ　Ｉｍｍｕｎｏｌ、２９巻：５３～５９頁）である。

【０１９９】

ヒトエフェクター細胞とは、１つまたは複数のＦｃＲを発現し、エフェクター機能を果たす白血球である。特定の実施形態では、細胞が、少なくともＦｃγＲＩＩＩを発現し、ＡＤＣＣエフェクター機能を果たす。ＡＤＣＣを媒介するヒト白血球の例には、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、単球、細胞傷害性Ｔ細胞、および好中球が含まれる。エフェクター細胞は、それらの天然の供給源、例えば、血液またはＰＢＭＣから単離することができる。

【０２００】

ＣＤＣでは、抗体－抗原複合体が、補体に結合し、補体カスケードの活性化、および膜攻撃複合体の生成を結果としてもたらす。補体系の第１の成分（Ｃ１ｑ）が、それらの同族抗原に結合した抗体（適切なサブクラスの）に結合することを介して、古典的な補体経路の活性化が誘発される；したがって、補体カスケードの活性化は、免疫グロブリンのＣ１ｑタンパク質に対する結合アフィニティーにより部分的に制御される。Ｃ１ｑおよび２つのセリンプロテアーゼであるＣ１ｒおよびＣ１ｓは、ＣＤＣ経路の第１の成分である複合体Ｃ１を形成する。Ｃ１ｑとは、分子量約４６０，０００の６価分子であり、６本のコラーゲンによる「ストーク」が、６つの球形ヘッド領域に接続される構造を伴う（ＢｕｒｔｏｎおよびＷｏｏｆ（１９９２年）、Ａｄｖａｎｃｅｓ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌ、５１巻：１～８４頁）。補体カスケードを活性化させるには、Ｃ１ｑが、抗原性標的に結合した、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、またはＩｇＧ３のうちの少なくとも２つの分子に結合することが必要であるが、ＩｇＭ分子では結合する必要のある分子が１つだけである（ＷａｒｄおよびＧｈｅｔｉｅ（１９９５年）、Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、２巻：７７～９４頁）。補体の活性化を評価するには、例えば、Ｇａｚｚａｎｏ－Ｓａｎｔｏｒｏら（１９９６年）、Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｍｅｔｈｏｄｓ、２０２巻：１６３頁において説明されているＣＤＣアッセイを実施することができる。

【０２０１】

Ｃ１ｑへの結合には、ＣＨ２ドメインにおけるＧｌｕ３１８残基、Ｌｙｓ３２０残基、およびＬｙｓ３２２残基、同じベータ螺旋に極めて近接するターンに位置するアミノ酸残基３３１、下流のヒンジ領域に位置するＬｙｓ２３５およびＧｌｙ２３７残基、ならびにＣＨ２ドメインのＮ末端領域に位置する残基２３１～２３８を含め、ＩｇＧ分子の多様な残基が関与していると提起されている。例えば、Ｘｕら（１９９３年）、Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ、１５０巻：１５２Ａ頁；ＰＣＴ公開第ＷＯ９４／２９３５１号；　Ｔａｏら（１９９３年）、Ｊ　Ｅｘｐ　Ｍｅｄ、１７８巻：６６１～６６７頁；　Ｂｒｅｋｋｅら（１９９４年）、Ｅｕｒ　Ｊ　ｌｍｍｕｎｏｌ、２４巻：２５４２～４７頁；　Ｂｕｒｔｏｎら（１９８０年）、Ｎａｔｕｒｅ、２８８巻：３３８～３４４頁；ならびに米国特許第５，６４８，２６０号；同第５，６２４，８２１号を参照されたい。ＩｇＧがＣ１ｑに結合し、補体カスケードを活性化する能力はまた、２つのＣＨ２ドメイン間に位置する炭水化物部分（これは通常、Ａｓｎ２９７にアンカーされている）の存在、非存在、または修飾に依存することもさらに提起されている。例えば、ＷａｒｄおよびＧｈｅｔｉｅ（１９９５年）、Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、２巻：７７～９４頁を参照されたい。特定の実施形態では、本明細書で提供される抗ＣＤ２００抗体のＣＤＣ活性を増強するかまたは低下させるように、これらの残基のうちの１つまたは複数を修飾、置換、または除去することもでき、１つまたは複数のアミノ酸残基を挿入することもできる。

【０２０２】

エフェクター機能を低下または消失させる方法

標的特異的な抗体の定常領域に関与するエフェクター領域は、該定常領域またはＦｃ領域の特性を変化させることにより調節することができる。エフェクター機能の変化には、例えば、以下の活性：ＡＤＣＣ、ＣＤＣ、アポトーシス、１つまたは複数のＦｃ受容体への結合、および炎症促進性反応のうちの１つまたは複数の調節が含まれる。調節とは、対

象の抗体により示されるエフェクター機能活性を、第２の抗体の活性と比較して増大、減少、または消失させることを指す。特定の実施形態では、第２の抗体が、改変されていない、天然のエフェクター機能を保有する抗体である。特定の実施形態では、調節は、活性が除去されるか、または完全に存在しない状況を包含する。さらに、場合によっては、非改変体の抗体が、本明細書で開示されるｃｈＣ２ａＢ７－ｈＧ１抗体またはｈＢ７Ｖ３Ｖ２－ｈＧ１抗体の活性と同様または同等なエフェクター機能活性を示しうる。

【０２０３】

ＦｃＲへの結合アフィニティー、および／またはＡＤＣＣ活性、および／またはＣＤＣ活性が変化した改変体定常領域は、ＦｃＲへの結合活性、および／またはＡＤＣＣ活性、および／またはＣＤＣ活性が、天然ポリペプチドもしくは親ポリペプチド、または天然配列もしくは定常領域を含むポリペプチドと比較して増強または減殺されたポリペプチドである。ＦｃＲへの結合を増大させたポリペプチド改変体は、その親ポリペプチドを上回るアフィニティーで、少なくとも１つのＦｃＲに結合する。ＦｃＲへの結合を減少させたポリペプチド改変体は、その親ポリペプチドを下回るアフィニティーで、少なくとも１つのＦｃＲに結合する。ＦｃＲへの結合を減少させたこのような改変体は、ＦｃＲへの測定可能な結合をほとんどまたは全く示さない場合がある、例えば、ＦｃＲへの結合が、天然の免疫グロブリンの定常領域またはＦｃ領域の配列によるＦｃＲへの結合レベルと比較して０～５０％（例えば、５０、４９、４８、４７、４６、４５、４４、４３、４２、４１、４０、３９、３８、３７、３６、３５、３４、３３、３２、３１、３０、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、または１％未満）でありうる。同様に、ＡＤＣＣ活性および／またはＣＤＣ活性を変化させた改変体の抗ＣＤ２００抗体は、ＡＤＣＣ活性および／またはＣＤＣ活性を、天然ポリペプチドまたは親ポリペプチドと比較して増大または減少させうる。例えば、一部の実施形態では、改変体定常領域を含む抗ＣＤ２００抗体が、天然形態の定常領域によるＡＤＣＣ活性および／またはＣＤＣ活性の約０～５０％（例えば、５０、４９、４８、４７、４６、４５、４４、４３、４２、４１、４０、３９、３８、３７、３６、３５、３４、３３、３２、３１、３０、２９、２８、２７、２６、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、または１％未満）を示しうる。ＡＤＣＣおよび／またはＣＤＣを低下させた改変体定常領域を含む抗ＣＤ２００抗体は、本明細書の例により示される通り、ＡＤＣＣおよび／またはＣＤＣ活性を低下させる場合もあり、これを示さない場合もある。

【０２０４】

天然配列によるＦｃ領域または定常領域は、天然で見出されるＦｃ領域鎖または定常領域鎖のアミノ酸配列と同一なアミノ酸配列を含む。改変体のＦｃ領域もしくは定常領域、または変化させたＦｃ領域もしくは定常領域は、例えば、少なくとも１つのアミノ酸の修飾、挿入、または欠失により、天然の重鎖領域配列のアミノ酸配列とは異なるアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、改変体定常領域または変化させた定常領域が、天然の定常領域配列または親ポリペプチドの定常領域と比較して、少なくとも１つのアミノ酸の置換、挿入、および／または欠失を有する、例えば、天然の定常領域配列または親ポリペプチドの定常領域において約１～約１００アミノ酸の置換、挿入、および／または欠失を有する。一部の実施形態では、本明細書における改変体定常領域または変化させた定常領域が、天然の定常領域配列および／または親ポリペプチドの定常領域と、少なくとも約７０％の相同性（類似性）または同一性を保有し、ある場合には、これらとの少なくとも約７５％の相同性または同一性を保有し、他の場合には、これらとの少なくとも約８０％の相同性または同一性を保有し、さらに他の実施形態では、これらとの少なくとも約８５％、９０％、または９５％の相同性または同一性を保有する。改変体定常領域または変化させた定常領域はまた、１つまたは複数のアミノ酸の欠失または挿入も含有する場合がある。加えて、改変体定常領域は、例えば、グリコシル化パターンの変化を含め、翻訳後修飾の変化を結果としてもたらす、１つまたは複数のアミノ酸の置換、欠失、または挿入を含有

しうる。

【０２０５】

エフェクター機能が変化したかまたはエフェクター機能がない抗体またはそれらの抗原結合断片は、改変体定常領域、Ｆｃ領域、または重鎖領域を伴う抗体を操作するかまたは生成させることにより作製することができ；組換えＤＮＡ法、ならびに／または細胞培養条件および発現条件を用いて、機能および／または活性を変化させた抗体を生成させることができる。例えば、組換えＤＮＡ法を用いて、エフェクター機能を含めた抗体機能に影響を及ぼす領域（例えば、Ｆｃ領域または定常領域などの領域）において、１つまたは複数のアミノ酸の置換、欠失、または挿入を操作することができる。代替的に、抗体を生成させる細胞培養条件および発現条件を操作することによっても、例えば、グリコシル化パターンなど、翻訳後修飾の変化を達成することができる。

【０２０６】

したがって、本開示の特定の態様および方法は、１つまたは複数のアミノ酸の置換、挿入、および／または欠失を含む、エフェクター機能が変化した抗ＣＤ２００抗体に関する。一部の実施形態では、このような改変体の抗ＣＤ２００抗体は、エフェクター機能が低下しているかまたはエフェクター機能を示さない。一部の実施形態では、改変体の抗体が、Ｇ２／Ｇ４ハイブリッド定常領域（例えば、Ｂｕｒｔｏｎら（１９９２年）Ａｄｖ Ｉｍｍｕｎ５１巻：１～１８頁； Ｃａｎｆｉｅｌｄら（１９９１年）Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ １７３巻：１４８３～１４９１頁；およびＭｕｅｌｌｅｒら（１９９７年）Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ３４巻（６号）：４４１～４５２頁を参照されたい）など、ハイブリッドの定常領域またはその一部を含む。例えば（およびＫａｂａｔの番号付けに従い）、ＩｇＧ１およびＩｇＧ４の定常領域が、$G_{249}G_{250}$残基を含有するのに対し、ＩｇＧ２の定常領域は、残基２４９を含有せずに、G_{250}を含有する。２４９～２５０領域がＧ２配列に由来するＧ２／Ｇ４ハイブリッド定常領域では、２４９位にグリシン残基を導入するように定常領域をさらに修飾して、G_{249}／G_{250}を有するＧ２／Ｇ４融合体を生成させることができる。

【０２０７】

上記で説明したＧ２／Ｇ４構築物を用いることに加えて、抗ＣＤ２００抗体の特定の領域のアミノ酸配列に他の種類の変化を導入することによっても、エフェクター機能が低下した抗ＣＤ２００抗体を生成させることができる。このようなアミノ酸配列の変化には、例えば、ＰＣＴ公開第ＷＯ９４／２８０２７号および同第ＷＯ９８／４７５３１号；ならびにＸｕら（２０００年）Ｃｅｌｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ２００巻：１６～２６頁において説明されている、Ａｌａ－Ａｌａ変異が含まれるがこれに限定されない。したがって、一部の実施形態では、Ａｌａ－Ａｌａ変異を含め、定常領域内に変異を伴う抗ＣＤ２００抗体を用いて、エフェクター機能を低下または消失させることができる。これらの実施形態によれば、抗ＣＤ２００抗体の定常領域は、２３４位におけるアラニンへの変異、または２３５位におけるアラニンへの変異を含む。加えて、定常領域は、二重の変異：２３４位におけるアラニンへの変異、および２３５位におけるアラニンへの第２の変異も含みうる。一実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、Ａｌａ－Ａｌａ変異により、２３４位におけるフェニルアラニンからアラニンへの変異、および／または２３５位におけるロイシンからアラニンへの変異が説明されるＩｇＧ４フレームワークを含む。別の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体が、Ａｌａ－Ａｌａ変異により、２３４位におけるロイシンからアラニンへの変異、および／または２３５位におけるロイシンからアラニンへの変異が説明されるＩｇＧ１フレームワークを含む。代替的に、または加えて、抗ＣＤ２００抗体は、ＣＨ２ドメインにおける点変異であるＫ３２２Ａを含めた他の変異も保有しうる（Ｈｅｚａｒｅｈら（２００１年）、Ｊ Ｖｉｒｏｌ、７５巻：１２１６１～８頁）。定常領域内に前記の変異（複数可）を伴う抗体はさらに、遮断抗体の場合もあり、非遮断抗体の場合もある。

【０２０８】

ヒンジ領域内の変化はまた、エフェクター機能にも影響を及ぼしうる。例えば、ヒンジ領域を欠失させると、Ｆｃ受容体に対するアフィニティーを低下させることができ、補体

活性を低下させることができる（Ｋｌｅｉｎら（１９８１年）、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、７８巻：５２４～５２８頁）。したがって、本開示はまた、ヒンジ領域内に変化を伴う抗体にも関する。

【０２０９】

一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体を修飾して、補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）を増強または阻害することができる。ＣＤＣ活性の調節は、抗体のＦｃ領域に１つまたは複数のアミノ酸の置換、挿入、または欠失を導入することにより達成することができる。例えば、米国特許第６，１９４，５５１号を参照されたい。代替的に、または加えて、Ｆｃ領域にシステイン残基（複数可）を導入し、これにより、この領域における鎖間ジスルフィド結合を形成させることもできる。このようにして生成させたホモ二量体による抗体は、内部化能を向上もしくは低下し、かつ／または補体媒介性細胞殺滅を増大もしくは減少させうる。例えば、Ｃａｒｏｎら（１９９２年）、Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ、１７６巻：１１９１～１１９５頁；およびＳｈｏｐｅｓ（１９９２年）、Ｉｍｍｕｎｏｌ、１４８巻：２９１８～２９２２頁；ＰＣＴ公開第ＷＯ９９／５１６４２号；および同第ＷＯ９４／２９３５１号； ＤｕｎｃａｎおよびＷｉｎｔｅｒ（１９８８年）、Ｎａｔｕｒｅ、３２２巻：７３８～４０頁；ならびに米国特許第５，６４８，２６０号；および同第５，６２４，８２１号を参照されたい。また、Ｗｏｌｆｆら（１９９３年）、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、５３巻：２５６０～２５６５頁において説明されている、ヘテロ二官能性架橋形成剤を用いて、抗腫瘍活性を増強したホモ二量体による抗体を調製することもできる。代替的に、二重のＦｃ領域を有し、これにより、補体による溶解能およびＡＤＣＣ能を増強した抗体を操作することもできる。例えば、Ｓｔｅｖｅｎｓｏｎら（１９８９年）、Ａｎｔｉ－Ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ、３巻：２１９～２３０頁を参照されたい。

【０２１０】

抗体のエフェクター機能を調節する別の潜在的な手段には、例えば、Ｒａｊｕ（２００３年）、ＢｉｏＰｒｏｃｅｓｓ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ、１巻（４号）：４４～５３頁において概括されているグリコシル化の変化が含まれる。ＷｒｉｇｈｔおよびＭｏｒｒｉｓｏｎ（（１９９７年）、ＴＩＢＴＥＣＨ、１５巻：２６～３２頁）によれば、ヒトＩｇＧにおけるオリゴ糖の微不均一性は、ＣＤＣおよびＡＤＣＣ、各種のＦｃ受容体への結合、およびＣ１ｑタンパク質への結合など、生物学的機能に影響を及ぼしうる。抗体のグリコシル化パターンは、生成細胞および細胞培養条件に応じて変化しうる（Ｒａｊｕ、前出）。このような差違は、エフェクター機能および薬物動態のいずれにおける変化ももたらしうる。例えば、Ｉｓｒａｅｌら（１９９６年）、Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、８９巻（４号）：５７３～５７８頁； Ｎｅｗｋｉｒｋら（１９９６年）、Ｃｌｉｎ Ｅｘｐ Ｉｍｍｕｎｏｌ、１０６巻（２号）：２５９～６４頁を参照されたい。エフェクター機能の差違は、ＩｇＧが、エフェクター細胞におけるＦｃγ受容体（ＦｃγＲ）に結合する能力に関しうる。Ｓｈｉｅｌｄｓら（（２００１年）、Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ、２７６巻（９号）：６５９１～６０４頁）は、アミノ酸配列内にＦｃγＲへの結合を改善した改変体を伴うＩｇＧが、ヒトエフェクター細胞を用いるＡＤＣＣを、最大１００％増強しうることを示している。これらの改変体は、結合のインターフェースでは見出されないアミノ酸の変化を含むが、糖成分の性質、およびその構造パターンのいずれもが、観察される差違にもまた寄与しうる。加えて、ＩｇＧのオリゴ糖成分におけるフコースの存在または非存在も、結合およびＡＤＣＣを改善しうる。例えば、Ｓｈｉｅｌｄｓら（２００２年）、Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ、２７７巻（３０号）：２６７３３～４０頁を参照されたい。Asn^{297}に結合したフコシル化炭水化物を欠くＩｇＧがＦｃγＲＩ受容体に対して示す結合は正常であった。これに対し、ＦｃγＲＩＩＩＡ受容体への結合は、とりわけ、抗体濃度を低くした場合であっても５０倍改善され、ＡＤＣＣの増強がこれに随伴した。

【０２１１】

Ｓｈｉｎｋａｗａらは、ラットのハイブリドーマにより生成させるヒトＩＬ－５受容体に対する抗体が、チャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ）により生成させる抗体と比

較して、ＡＤＣＣを５０％超増大させることを示した（Ｓｈｉｎｋａｗａら（２００３年）、Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ、２７８巻（５号）：３４６６～７３頁）。単糖組成およびオリゴ糖のプロファイリングは、ラットのハイブリドーマにより生成させるＩｇＧのフコース含量が、ＣＨＯにより生成させたタンパク質のフコース含量より低量であることを示した。本発明者らは、ＩｇＧ１のフコシル化の欠如が、ＡＤＣＣ活性の増強において極めて重要な役割を有すると結論付けた。

【０２１２】

キメラＩｇＧ１による抗神経芽腫抗体であるｃｈＣＥ７のグリコシル化パターンを変化させたＵｍａｎａら（１９９９年）Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ１７巻（２号）：１７６～８０頁は、異なる手法をとった。テトラサイクリンを用いて、彼らは、ＡＤＣＣ活性に関与しているオリゴ糖を二分する、グリコシルトランスフェラーゼ酵素（ＧｎＴＩＩＩ）の活性を制御した。親抗体のＡＤＣＣ活性は、バックグラウンドのレベルを超えることがまれであった。異なるテトラサイクリンレベルで生成するｃｈＣＥ７のＡＤＣＣ活性を測定することにより、ｉｎ ｖｉｔｒｏにおけるｃｈＣＥ７による最大のＡＤＣＣ活性に最適なＧｎＴＩＩＩの発現範囲が示された。この活性は、定常領域と関連する、二分された複合体オリゴ糖のレベルと相関する。新規に最適化した改変体は、実質的なＡＤＣＣ活性を示した。同様に、ＷｒｉｇｈｔおよびＭｏｒｒｉｓｏｎ（１９９４年）Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ １８０巻：１０８７～１０９６頁は、グリコシル化を欠損するＣＨＯ細胞系により抗体を生成させ、この細胞系により生成させた抗体には、補体媒介性細胞溶解作用が不可能であることを示した。したがって、エフェクター機能に影響を及ぼす公知の変化には、グリコシル化パターンの修飾、またはグリコシル化残基数の変化が含まれるので、本開示は、ＡＤＣＣおよびＣＤＣを含め、エフェクター機能（複数可）を増強するかまたは減殺するように変化させたＣＤ２００抗体に関する。グリコシル化の変化には、グリコシル化残基数の減少または増大のほか、グリコシル化残基のパターンまたは位置の変化も含まれる。

【０２１３】

抗体のエフェクター機能を変化させるための、さらに他の手法も存在する。例えば、抗体生成細胞を超変異誘発性とし、これにより、抗体分子の全体において、ポリペプチド残基が無作為に変化した抗体を生成させることができる。例えば、ＰＣＴ公開第ＷＯ０５／０１１７３５号を参照されたい。超変異誘発性宿主細胞には、ＤＮＡのミスマッチ修復を欠損した細胞が含まれる。このようにして生成させた抗体は、抗原性を低下させ、かつ／または有益な薬物動態特性を有する可能性がある。加えて、このような抗体は、エフェクター機能（複数可）の増強または減殺などの特性についても選択することができる。

【０２１４】

エフェクター機能は、抗体の結合アフィニティーに応じて変化しうることも、さらに理解される。例えば、高アフィニティーの抗体は、比較的低アフィニティーの抗体と比較して、補体系を活性化するのにより有効でありうる（Ｍａｒｚｏｃｃｈｉ－Ｍａｃｈａｄｏら（１９９９年）、Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｎｖｅｓｔ、２８巻：８９～１０１頁）。したがって、その抗原に対する結合アフィニティーを低下させる（例えば、１つまたは複数のアミノ酸残基を置換、付加、または欠失させることなどの方法を介して、抗体の可変領域を変化させることにより）ように、抗体を変化させることができる。結合アフィニティーを低下させた抗ＣＤ２００抗体は、例えば、ＡＤＣＣおよび／またはＣＤＣの低下を含め、エフェクター機能を低下させうる。

【０２１５】

医薬組成物および医薬製剤

抗ＣＤ２００抗体を含有する組成物は、例えば、ヒトに投与してがんを処置するための医薬組成物として調製することができる。医薬組成物は一般に、薬学的に許容されるキャリアを含む。本明細書で用いられる「薬学的に許容されるキャリア」とは、生理学的に適合性である、任意の、かつ、全ての溶媒、分散媒、被覆、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを指し、これらが含まれる。組成物は、薬学的に許容される塩、例

えば、酸添加塩または塩基添加塩を含むことが可能である。例えば、Ｂｅｒｇｅら（１９７７年）、Ｊ　Ｐｈａｒｍ　Ｓｃｉ、６６巻：１～１９頁を参照されたい。

【０２１６】

組成物は、標準的な方法により調製することができる。医薬製剤は、十分に確立された技術分野であり、例えば、Ｇｅｎｎａｒｏ（２０００年）、「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：　Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ」、２０版、Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，　Ｗｉｌｌｉａｍｓ　＆　Ｗｉｌｋｉｎｓ（ＩＳＢＮ：０６８３３０６４７２）；　Ａｎｓｅｌら（１９９９年）、「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ　ａｎｄ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　Ｓｙｓｔｅｍｓ」、７版、Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ　Ｗｉｌｌｉａｍｓ　＆　Ｗｉｌｋｉｎｓ　Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ（ＩＳＢＮ：０６８３３０５７２７）；およびＫｉｂｂｅ（２０００年）、「Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ　Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ」、３版（ＩＳＢＮ：０９１７３３０９６Ｘ）においてさらに説明されている。一部の実施形態では、組成物を、例えば、濃度が適切な、２～８℃での保存に適する緩衝液として調合することができる。一部の実施形態では、組成物を、０℃未満の温度（例えば、－２０℃または－８０℃）で保存するように調合することができる。

【０２１７】

医薬組成物は、多様な形態でありうる。これらの形態には、例えば、液体の溶液（例えば、注射溶液および注入溶液）、分散液または懸濁液、錠剤、丸薬、粉末、リポソーム、および坐剤など、液体、半固体、および固体の剤形が含まれる。好ましい形態は、部分的に、意図される投与および治療適用の方式に依存する。例えば、全身送達または局所送達を意図される、抗ＣＤ２００抗体を含有する組成物は、注射溶液または注入溶液の形態でありうる。したがって、組成物は、非経口方式（例えば、静脈内注入、皮下注入、腹腔内注入、または筋肉内注入）により投与するために調合することができる。本明細書で用いられる、「非経口投与」、「非経口投与される」、および他の文法的に同等な語句は、通常は注射を介し、静脈内注射および静脈内注入、鼻腔内注射および鼻腔内注入、眼内注射および眼内注入、肺内注射および肺内注入、筋肉内注射および筋肉内注入、動脈内注射および動脈内注入、髄腔内注射および髄腔内注入、関節包内注射および関節包内注入、眼窩内注射および眼窩内注入、心腔内注射および心腔内注入、皮内注射および皮内注入、肺内注射および肺内注入、腹腔内注射および腹腔内注入、経気管注射および経気管注入、皮下注射および皮下注入、表皮下注射および表皮下注入、関節内注射および関節内注入、被膜下注射および被膜下注入、くも膜下注入およびくも膜下注射、脊髄内注射および脊髄内注入、硬膜外注射および硬膜外注入、脳内注射および脳内注入、頭蓋内注射および頭蓋内注入、頸動脈内注射および頸動脈内注入、ならびに胸骨内注射および胸骨内注入が含まれるがこれらに限定されない、経口投与および局所投与以外の投与方式を指す（下記を参照されたい）。

【０２１８】

組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、分散液、リポソーム、または高濃度での安定的な保存に適する他の秩序構造として調合することができる。滅菌注射溶液は、必要に応じて、上記で列挙した成分のうちの１つまたは組合せと共に、適切な溶媒中に必要量で、本明細書で説明される抗体を組み込んだ後、濾過滅菌を行うことにより調製することができる。一般に、分散液は、本明細書で説明されるＣＤ２００抗体を、基本分散媒、および上記で列挙した成分による、必要とされる他の成分を含有する滅菌媒体へと組み込むことにより調製する。滅菌注射溶液を調製するための滅菌粉末の場合、調製法は、本明細書で説明される抗体、および既に滅菌濾過されたその溶液に由来する、さらなる所望の成分による粉末をもたらす、真空乾燥させるステップと、凍結乾燥させるステップとを含む。溶液の適正な流動性は、例えば、レシチンなどの被覆を用いることにより、分散液の場合には、必要とされる粒子サイズを維持することにより、かつ、界面活性剤を用いることにより維持することができる。注射用組成物の遅延吸収は、吸収を遅延させる試薬、例えば、

モノステアリン酸塩およびゼラチンを組成物中に組み込むことによりもたらすことができる。

【０２１９】

特定の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体を、インプラントおよびマイクロカプセル化送達系を含めた、制御放出製剤など、急速放出に対して化合物を保護するキャリアと共に調製することができる。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸など、生体分解性の生体適合性ポリマーを用いることができる。当技術分野では、このような製剤を調製するための多くの方法が公知である（例えば、Ｊ．Ｒ．　Ｒｏｂｉｎｓｏｎ（１９７８年）、「Ｓｕｓｔａｉｎｅｄ　ａｎｄ　Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ　Ｒｅｌｅａｓｅ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　Ｓｙｓｔｅｍｓ」、Ｍａｒｃｅｌ　Ｄｅｋｋｅｒ，　Ｉｎｃ．、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋを参照されたい）。

【０２２０】

一部の実施形態では、本明細書で説明される抗体を、ヒトなどの哺乳動物への肺内投与に適する（例えば、噴霧器を介する投与に適する）組成物中に調合することができる。当技術分野では、このような組成物を調製する方法が周知であり、例えば、それらの各々の開示が参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第２００８０２０２５１３号；米国特許第７，１１２，３４１号；および同第６，０１９，９６８号；ならびにＰＣＴ公開第ＷＯ００／０６１１７８号；および同第ＷＯ０６／１２２２５７号において説明されている。乾燥粉末による吸入用製剤、および該製剤を投与するのに適するシステムについては、例えば、米国特許出願公開第２００７０２３５０２９号、ＰＣＴ公開第ＷＯ００／６９８８７号；および米国特許第５，９９７，８４８号において説明されている。

【０２２１】

一部の実施形態では、本明細書で説明される抗ＣＤ２００抗体を、例えば、循環、例えば、血液、血清、または他の組織におけるその安定化および／または保持を改善する部分により修飾することができる。安定化部分は、抗体の安定性または保持を、少なくとも１．５倍（例えば、少なくとも２、５、１０、１５、２０、２５、３０、４０、または５０倍以上）改善しうる。

【０２２２】

一部の実施形態では、本明細書で説明されるＣＤ２００抗体を、がんを処置するか、またはその症状を改善するのに有用な、１つまたは複数のさらなる活性薬剤と共に調合することができる。例えば、抗ＣＤ２００抗体は、遺伝子毒性剤もしくは化学療法剤、または１もしくは複数のキナーゼ阻害剤と共に調合することができる。遺伝子毒性剤または化学療法剤は、カルボプラチン、プロカルバジン、メクロレタミン、シクロホスファミド、カンプトテシン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ニトロソウレア（ｎｉｔｒｏｓｕｒｅａ）、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン（ｐｌｉｃｏｍｙｃｉｎ）、マイトマイシン、エトポシド、ポドフィロトキシン、タキソール、サトラプラチン（ｓａｔｒａｐｌａｔｉｎｕｍ）、５－フルオロウラシル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、メトトレキサート、アラ－Ｃ、タキソテール、ゲムシタビン、シスプラチン（ＣＤＤＰ）、アドリアマイシン（ＡＤＲ）、または上述のもののうちのいずれかの類似体でありうるがこれらに限定されない。キナーゼ阻害剤には、例えば、トラスツズマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、メシル酸イマチニブ、またはリンゴ酸スニチニブのうちの１つまたは複数が含まれる。当技術分野では、さらなる薬剤が公知であり、本明細書でもこれらについて説明する。

【０２２３】

抗ＣＤ２００抗体を第２の活性薬剤と組み合わせて用いるか、または２つ以上の異なる抗ＣＤ２００抗体を用いる場合、該薬剤は、個別に調合することもでき、併せて調合することもできる。例えば、個々の医薬組成物は、例えば、投与の直前に混合し、併せて投与することもでき、例えば、同時に、または異なる時点で、個別に投与することもできる（

下記を参照されたい）。

【０２２４】

上記で説明した通り、それが治療有効量の抗ＣＤ２００抗体を含むように組成物を調合することもでき、その成分が、全体として、がんを処置するのに治療的に有効であるよう、治療量未満の抗体、および治療量未満の１つまたは複数のさらなる活性薬剤を含むように組成物を調合することもできる。一部の実施形態では、組み合わせた抗体が、ヒトにおけるがんを処置するのに治療的に有効な濃度であるよう、各々が治療用量未満である２つ以上の抗ＣＤ２００抗体を含むように、組成物を調合することができる。当技術分野では、抗ＣＤ２００抗体の治療有効量を決定する方法が公知であり、本明細書でもこれらについて説明する。

【０２２５】

抗ＣＤ２００抗体を生成させる方法

当技術分野では、本開示に従い抗ＣＤ２００抗体またはそのＣＤ２００結合断片を生成させるのに適する方法が公知であり（例えば、それらの各々の開示が参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、米国特許第７，４２７，６６５号；同第７，４３５，４１２号；および同第７，４０８，０４１号を参照されたい）、本明細書でもこれらについて説明する。例えば、ヒトＣＤ２００発現細胞、ヒトＣＤ２００ポリペプチド、またはヒトＣＤ２００ポリペプチドの抗原性断片を免疫原として用い、これにより、抗体生成細胞が由来する動物において免疫反応をもたらして、抗ＣＤ２００モノクローナル抗体を生成させることができ、このモノクローナル抗体を単離することができる。このような抗体の配列を決定することができ、組換え法によりこのような抗体またはそれらの改変体を生成させることができる。組換え法を用いて、ＣＤ２００に結合することが可能なモノクローナル抗体ならびにポリペプチドまたはこれらの断片の配列に基づき、キメラ抗体、ＣＤＲ移植抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体を生成させることができる。

【０２２６】

さらに、ＣＤ２００発現細胞、またはそれらに由来するポリペプチドを、標的特異性に基づいて抗体またはポリペプチドを単離するためのベイトとして用いて、組換えライブラリーに由来する抗体（「ファージ抗体」）を選択することができる。非ヒト抗ＣＤ２００抗体およびキメラ抗ＣＤ２００抗体の生成および単離は、十分に当業者の専門分野内にある。

【０２２７】

組換えＤＮＡ法を用いて、非ヒト細胞において生成させた抗体の１つまたは複数の特徴を修飾することができる。このようにして、診断適用または治療適用におけるそれらの免疫原性を減殺するために、キメラ抗体を構築することができる。さらに、ＣＤＲの移植、および、場合によって、フレームワークの修飾を介して抗体をヒト化することにより、免疫原性を最小化することができる。それらの各々の内容が、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第５，２２５，５３９号；および同第７，３９３，６４８号を参照されたい。

【０２２８】

抗体は、動物の血清から得ることもでき、モノクローナル抗体またはそれらの断片の場合は、細胞培養物中で生成させることもできる。細菌細胞の培養物、または好ましくは哺乳動物細胞の培養物における手順を含めた、確立された手順に従い、組換えＤＮＡ法を用いて、抗体を生成させることができる。選択された細胞培養系は、抗体生成物を分泌することが好ましい。

【０２２９】

別の実施形態では、本明細書で開示される抗体を生成させるための工程が、ハイブリッドベクターにより形質転換された宿主、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ細胞または哺乳動物細胞を培養するステップを含む。このベクターは、適正なリーディングフレーム内で、抗体タンパク質をコードする第２のＤＮＡ配列へと連結された、シグナルペプチドをコードする第１のＤＮＡ配列へと作動可能に連結されたプロモーターを含有する、１つまたは複数の発

現カセットを含む。次いで、抗体タンパク質を回収および単離する。場合によって、発現カセットは、各々が個別に、適正なリーディングフレーム内でシグナルペプチドに作動可能に連結された、抗体タンパク質をコードするポリシストロニックの（例えば、バイシストロニックの）ＤＮＡ配列に作動可能に連結されたプロモーターを含みうる。

【０２３０】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおけるハイブリドーマ細胞または哺乳動物宿主細胞の増殖は、場合によって、哺乳動物の血清（例えば、ウシ胎仔血清）または微量元素、および増殖を持続させる補充物質（例えば、正常マウスの腹腔滲出細胞、脾臓細胞、骨髄マクロファージ、２－アミノエタノール、インスリン、トランスフェリン、低密度リポタンパク質、オレイン酸などのフィーダー細胞）を補充した、従来の標準的な培養培地（例えば、ダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）またはＲＰＭＩ　１６４０培地など）を包含する、適切な培養培地中で実施する。細菌細胞または酵母細胞である宿主細胞の増殖もまた、当技術分野で公知の適切な培養培地中で実施する。例えば、細菌の適切な培養培地には、ＬＥ培地、ＮＺＣＹＭ培地、ＮＺＹＭ培地、ＮＺＭ培地、ＴＢ（Ｔｅｒｒｉｆｉｃ　Ｂｒｏｔｈ）培地、ＳＯＢ培地、ＳＯＣ培地、２倍濃度のＹＴ培地、またはＭ９最小培地が含まれる。酵母では、適切な培養培地に、ＹＰＤ培地、ＹＥＰＤ培地、最小培地、または完全最小ドロップアウト培地が含まれる。

【０２３１】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおける生成は、比較的純粋な抗体調製物を生成させ、所望の抗体を大量にもたらすスケールアップ生成を可能とする。当技術分野では、細菌細胞、酵母細胞、植物細胞、または哺乳動物細胞を培養する技法が公知であり、これらには、均質懸濁液培養（例えば、エアリフト反応器、または連続撹拌反応器における）、および固定化細胞培養または捕捉細胞培養（例えば、中空糸、マイクロカプセル、アガロースによるマイクロビーズ、またはセラミックによるカートリッジ）が含まれる。

【０２３２】

また、ｉｎ　ｖｉｖｏにおいて哺乳動物細胞を増殖させることにより、所望の抗体を大量に得ることもできる。この目的で、所望の抗体を生成させるハイブリドーマ細胞を組織適合性の哺乳動物へと注射し、抗体生成腫瘍の増殖を引き起こす。場合によって、注射の前に、炭水化物、とりわけ、プリスタン（テトラメチルーペンタデカン）などの鉱油で動物をプライミングする。１～３週間後、これらの哺乳動物の体液から抗体を単離する。例えば、適切な骨髄腫細胞の、Ｂａｌｂ／ｃマウスに由来する抗体生成脾臓細胞との融合体により得られるハイブリドーマ細胞、または所望の抗体を生成させるハイブリドーマ細胞系であるＳｐ２／０に由来するトランスフェクト細胞を、場合によって、プリスタンで前処理したＢａｌｂ／ｃマウスへと腹腔内注射する。１～２週間後に、これらの動物から腹水を採取する。

【０２３３】

前出の技法および他の技法は、例えば、それらの開示が参照により本明細書に全て組み込まれる、ＫｏｈｌｅｒおよびＭｉｌｓｔｅｉｎ（１９７５年）、Ｎａｔｕｒｅ、２５６巻：４９５～４９７頁；米国特許第４，３７６，１１０号；　ＨａｒｌｏｗおよびＬａｎｅ、「Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：　ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ」、（１９８８年）、Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒにおいて論じられている。組換え抗体分子を調製する技法については、上記の参考文献、およびまた、例えば、それらの各々の内容が、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、ＷＯ９７／０８３２０；米国特許第５，４２７，９０８号；米国特許第５，５０８，７１７号；　Ｓｍｉｔｈ（１９８５年）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２２５巻：１３１５～１３１７頁；　ＰａｒｍｌｅｙおよびＳｍｉｔｈ（１９８８年）、Ｇｅｎｅ、７３巻：３０５～３１８頁；　Ｄｅ　Ｌａ　Ｃｒｕｚら（１９８８年）、Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ、２６３巻：４３１８～４３２２頁；米国特許第５，４０３，４８４号；米国特許第５，２２３，４０９号；ＷＯ８８／０６６３０；ＷＯ９２／１５６７９；米国特許第５，７８０，２７９号；米国特許第５，５７１，６９８号；米国特許第６，０４０，１３６号；　Ｄａｖｉｓら（１９９９年）、Ｃａ

ｎｃｅｒ Ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ Ｒｅｖ、１８巻（４号）：４２１～５頁；およびＴａｙｌｏｒら（１９９２年）、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ、２０巻：６２８７～６２９５頁； Ｔｏｍｉｚｕｋａら（２０００年）、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、９７巻（２号）：７２２～７２７頁においても説明されている。

【０２３４】

細胞培養物上清を、所望の抗体を求めて、ＣＤ２００発現細胞の免疫蛍光染色により、免疫ブロット法により、酵素免疫アッセイ、例えば、サンドウィッチアッセイもしくはドットアッセイ、またはラジオイムノアッセイにより選択的に（ｐｒｅｆｅｒｅｎｔｉａｌｌｙ）スクリーニングする。

【０２３５】

抗体を単離するには、培養物上清中または腹水中の免疫グロブリンを、例えば、硫酸アンモニウムを伴う沈殿により、ポリエチレングリコールなどの吸湿性物質に対する透析により、選択性膜を介する濾過などにより濃縮することができる。必要であり、かつ／または所望である場合は、通常のクロマトグラフィー法、例えば、ゲル濾過、イオン交換クロマトグラフィー、ＤＥＡＥ－セルロースによるクロマトグラフィー、および／または（免疫）アフィニティークロマトグラフィー、例えば、ＣＤ２００発現細胞系に由来する１もしくは複数の表面ポリペプチド、または合成によるＣＤ２００断片ペプチド、またはプロテインＡもしくはプロテインＧを伴うアフィニティークロマトグラフィーにより抗体を精製する。

【０２３６】

別の実施形態は、適切な哺乳動物において、ヒトＣＤ２００タンパク質を指向する抗体を分泌する細菌細胞系を調製する工程を提供する。例えば、ＣＤ２００発現組織もしくはＣＤ２００発現細胞、またはＣＤ２００ポリペプチドもしくはその断片からプールされた試料で、ウサギを免疫化する。当技術分野で周知の方法（例えば、参照により本明細書に組み込まれる各種の参考文献において開示される方法など）に従い、免疫化されたウサギから作製されるファージディスプレイライブラリーを、所望の抗体について構築およびパニングする。

【０２３７】

また、モノクローナル抗体を分泌するハイブリドーマ細胞も開示される。好ましいハイブリドーマ細胞は、遺伝子的に安定で、所望の特異性を有する、本明細書で説明されるモノクローナル抗体を分泌し、ｉｎ ｖｉｔｒｏにおける融解および増殖により十分に凍結させた培養物から増殖させることもでき、ｉｎ ｖｉｖｏにおける腹水として増殖させることもできる。

【０２３８】

別の実施形態では、ヒトＣＤ２００タンパク質に対するモノクローナル抗体を分泌するハイブリドーマ細胞系を調製する工程を提供する。この工程では、適切な哺乳動物、例えば、Ｂａｌｂ／ｃマウスを、ＣＤ２００の１つまたは複数のポリペプチドまたは抗原性断片で免疫化する場合もあり、ＣＤ２００発現細胞に由来する１もしくは複数のポリペプチドもしくは抗原性断片、ＣＤ２００発現細胞自体、または説明した精製ポリペプチドを含有する抗原性キャリアで免疫化する場合もある。免疫化された哺乳動物の抗体生成細胞を、培養物中で短期間にわたり増殖させるか、または適切な骨髄腫細胞系の細胞と融合させる。融合体において得られるハイブリッド細胞をクローニングし、所望の抗体を分泌する細胞クローンを選択する。例えば、ヒトＣＤ２００のタンパク質断片で免疫化したＢａｌｂ／ｃマウスの脾臓細胞を、骨髄腫細胞系であるＰＡＩ細胞または骨髄腫細胞系であるＳｐ２／０－Ａｇ１４細胞と融合させる。次いで、得られたハイブリッド細胞を、所望の抗体の分泌についてスクリーニングし、陽性のハイブリドーマ細胞をクローニングする。

【０２３９】

ハイブリドーマ細胞系を調製する方法は、ヒトＣＤ２００のペプチド断片を、数カ月間、例えば、２～４カ月間にわたり、複数回、例えば、４～６回、皮下注射および／腹腔内注射することにより、Ｂａｌｂ／ｃマウスを免疫化するステップを含む。最終回の注射の

２～４日後に、免疫化したマウスから脾臓細胞を採取し、融合プロモーター、好ましくはポリエチレングリコールの存在下で、骨髄腫細胞系であるＰＡＩ細胞と融合させる。骨髄腫細胞を、約３０％～約５０％の、分子量約４０００のポリエチレングリコールを含有する溶液中で、３倍～２０倍過剰の、免疫化したマウスに由来する脾臓細胞と融合させることが好ましい。融合の後、通常の骨髄腫細胞が、所望のハイブリドーマ細胞を凌駕して増殖することを防止する目的で、選択培地、例えば、ＨＡＴ培地を定期的な間隔で補充した、前出で説明した適切な培養培地中で細胞を増殖させる。

【０２４０】

抗体およびそれらの断片は、「キメラ体」でありうる。キメラ抗体およびそれらの抗原結合断片は、２つ以上の異なる種（例えば、マウスおよびヒト）に由来する部分を含む。キメラ抗体は、所望の特異性を有するマウス可変領域を、ヒト遺伝子の定常ドメインセグメントへとスプライシングして生成させることができる（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号）。このようにして、非ヒト抗体を改変して、ヒトへの臨床適用（例えば、ヒト対象におけるがんを治療または予防する方法）により適するようにすることができる。

【０２４１】

本開示によるモノクローナル抗体には、非ヒト（例えば、マウス）抗体の「ヒト化」形態が含まれる。ヒト化ｍＡｂまたはＣＤＲ移植ｍＡｂは、マウス抗体のように急速に循環からクリアランスされず、典型的には有害な免疫反応を引き起こすことがないため、ヒトに対する治療剤として特に有用である。一般に、ヒト化抗体は、非ヒト供給源に由来する１つまたは複数のアミノ酸残基をその中に導入している。これらの非ヒトアミノ酸残基は、「移入」残基と称することが多く、「移入」可変ドメインから採取することが典型的である。当技術分野では、ヒト化抗体を調製する方法が一般に周知である。例えば、ヒト化は、本質的に、Ｗｉｎｔｅｒら（例えば、Ｊｏｎｅｓら（１９８６年）、Ｎａｔｕｒｅ、３２１巻：５２２～５２５頁；　Ｒｉｅｃｈｍａｎｎら（１９８８年）、Ｎａｔｕｒｅ、３３２巻：３２３～３２７頁；およびＶｅｒｈｏｅｙｅｎら（１９８８年）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２３９巻：１５３４～１５３６頁）の方法に従い、げっ歯動物のＣＤＲまたはＣＤＲ配列を、対応するヒト抗体の配列で置換することにより実施することができる。また、例えば、Ｓｔａｅｌｅｎｓら（２００６年）、Ｍｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ、４３巻：１２４３～１２５７頁も参照されたい。一部の実施形態では、非ヒト（例えば、マウス）抗体のヒト化形態が、ヒト抗体（レシピエント抗体）の超可変（ＣＤＲ）領域残基が、所望の特異性、アフィニティー、および結合能を有する、マウス、ラット、ウサギ、または非ヒト霊長動物などの非ヒト種（ドナー抗体）に由来する超可変領域残基により置換されたヒト抗体である。場合によってはまた、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域残基も、対応する非ヒト残基で置換する（いわゆる「復帰変異」）。加えて、抗体配列内の選択された位置においてアミノ酸を変化させるのに、ファージディスプレイライブラリーを用いることもできる。ヒト化抗体の特性はまた、ヒトフレームワークの選択によっても影響を受ける。さらに、例えば、アフィニティー機能またはエフェクター機能などの抗体特性をさらに改善するために、レシピエント抗体またはドナー抗体には見出されない残基を含むように、ヒト化抗体およびキメラ化抗体を改変することもできる。

【０２４２】

本開示ではまた、完全ヒト抗体も提供される。「ヒト抗体」という用語は、ヒト生殖細胞系列の免疫グロブリン配列に由来する可変領域および定常領域（存在する場合）を有する抗体を包含する。ヒト抗体は、ヒト生殖細胞系列の免疫グロブリン配列によってはコードされないアミノ酸残基（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおける無作為的な変異誘発もしくは部位特異的な変異誘発により導入された変異、またはｉｎ　ｖｉｖｏにおける体細胞変異誘発により導入された変異）を含みうる。しかし、「ヒト抗体」という用語は、マウスなど、別の哺乳動物種の生殖細胞系列に由来するＣＤＲ配列を、ヒトフレームワーク配列に移植した抗体（すなわち、ヒト化抗体）は包含しない。完全ヒト抗体またはヒト抗体は、ヒト抗体遺伝子（Ｖ（ｖａｒｉａｂｌｅ）領域、Ｄ（ｄｉｖｅｒｓｉｔｙ）領域、Ｊ（ｊｏｉｎｉｎｇ）領域、およびＣ（ｃｏｎｓｔａｎｔ）領域のエクソンを保有するヒト抗

体遺伝子）を保有するトランスジェニックマウスから誘導することもでき、ヒト細胞から誘導することもできる。例えば、今日では、免疫化すると、内因性の免疫グロブリン生成の非存在下において、ヒト抗体の完全なレパートリーを生成することが可能なトランスジェニック動物（例えば、マウス）を作製することが可能である。例えば、Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓら（１９９３年）、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、９０巻：２５５１頁； Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓら（１９９３年）、Ｎａｔｕｒｅ、３６２巻：２５５～２５８頁； Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎら（１９９３年）、Ｙｅａｒ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ、７巻：３３頁；およびＤｕｃｈｏｓａｌら（１９９２年）、Ｎａｔｕｒｅ、３５５巻：２５８頁を参照されたい。トランスジェニックマウス株を、再構成されていないヒト免疫グロブリン遺伝子に由来する遺伝子配列を含有するように操作することができる。ヒト配列は、ヒト抗体の重鎖および軽鎖の両方をコードすることが可能であり、ヒトにおける抗体レパートリーに類似する広範な抗体レパートリーを生成する再構成を経れば、マウスにおいても適正に機能するであろう。トランスジェニックマウスを、標的タンパク質（例えば、ヒトＣＤ２００タンパク質、その断片、またはＣＤ２００タンパク質を発現する細胞）で免疫化して、特異的抗体およびそれらをコードするＲＮＡの多様なアレイを創出することができる。次いで、このような抗体の抗体鎖成分をコードする核酸を、動物からディスプレイベクターへとクローニングすることができる。典型的には重鎖配列および軽鎖配列をコードする核酸の個別集団をクローニングし、次いで、ベクターの所与の任意のコピーが、重鎖および軽鎖の無作為的な組合せを受容するように、該個別集団を、ベクターへの挿入時に組み換える。抗体鎖が、ベクターを含有するディスプレイパッケージの外部表面上でアセンブリーおよびディスプレイされうるようにベクターをデザインして、抗体鎖を発現させる。例えば、抗体鎖は、ファージの外部表面に由来するファージのコートタンパク質との融合タンパク質として発現させることができる。その後、標的に結合する抗体のディスプレイについて、ディスプレイパッケージをスクリーニングすることができる。

【０２４３】

加えて、ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリーから誘導することもできる（Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍら（１９９１年）Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ２２７巻：３８１頁； Ｍａｒｋｓら（１９９１年）Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ２２２巻：５８１～５９７頁；およびＶａｕｇｈａｎら（１９９６年）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ１４巻：３０９頁（１９９６年））。合成のヒト抗体Ｖ領域の無作為化された組合せを用いる、合成ファージライブラリーを創出することができる。抗原について選択することにより、Ｖ領域の性質が極めてヒト様である完全ヒト抗体を作製することができる。例えば、それらの各々の内容が、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、米国特許第６，７９４，１３２号；同第６，６８０，２０９号；同第４，６３４，６６６号；およびＯｓｔｂｅｒｇら（１９８３年）Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ２巻：３６１～３６７頁を参照されたい。

【０２４４】

ヒト抗体を生成させるにはまた、それらの開示が参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、Ｍｅｎｄｅｚら（１９９８年）Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ１５巻：１４６～１５６頁、ならびにＧｒｅｅｎおよびＪａｋｏｂｏｖｉｔｓ（１９９８年）Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ１８８巻：４８３～４９５頁も参照されたい。ヒト抗体は、米国特許第５，９３９，５９８号；同第６，６７３，９８６号；同第６，１１４，５９８号；同第６，０７５，１８１号；同第６，１６２，９６３号；同第６，１５０，５８４号；同第６，７１３，６１０号；および同第６，６５７，１０３号のほか、米国特許出願公開第２００３０２２９９０５Ａ１号；同第２００４００１０８１０Ａ１号；同第２００４００９３６２２Ａ１号；同第２００６００４０３６３Ａ１号；同第２００５００５４０５５Ａ１号；同第２００５００７６３９５Ａ１号；および同第２００５０２８７６３０Ａ１号においてもさらに論じられ、詳述されている。また、国際特許出願公開第ＷＯ９４／０２６０２号、同第ＷＯ９６／３４０９６号、および同第ＷＯ９８／２４８９３号、ならびに欧州特許第ＥＰ０４６３１５１Ｂ１号も参照されたい。上記で引用された特許、出願、および

参考文献の各々の開示は、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる。

【０２４５】

代替的な手法では、ＧｅｎＰｈａｒｍ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ，Ｉｎｃ．を含めた他の研究者らが、「ミニ遺伝子座」法を用いている。ミニ遺伝子座法では、Ｉｇ遺伝子座に由来する断片（個別の遺伝子）を組み入れることにより、外因性のＩｇ遺伝子座を模倣する。したがって、１つまたは複数のV_H遺伝子、１つまたは複数のD_H遺伝子、１つまたは複数のJ_H遺伝子、ミュー定常領域、および第２の定常領域（好ましくは、ガンマ定常領域）を、構築物へと形成して、動物へと挿入する。この手法は、例えば、それらの開示が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第５，５４５，８０７号；同第５，５４５，８０６号；同第５，６２５，８２５号；同第５，６２５，１２６号；同第５，６３３，４２５号；同第５，６６１，０１６号；同第５，７７０，４２９号；同第５，７８９，６５０号；同第５，８１４，３１８号；同第５，５９１，６６９号；同第５，６１２，２０５号；同第５，７２１，３６７号；同第５，７８９，２１５号；同第５，６４３，７６３号；同第５，５６９，８２５号；同第５，８７７，３９７号；同第６，３００，１２９号；同第５，８７４，２９９号；同第６，２５５，４５８号；および同第７，０４１，８７１号において説明されている。また、それらの各々の開示が参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、欧州特許第０５４６０７３Ｂ１号；国際特許出願公開第ＷＯ９２／０３９１８号；同第ＷＯ９２／２２６４５号；同第ＷＯ９２／２２６４７号；同第ＷＯ９２／２２６７０号；同第ＷＯ９３／１２２２７号；同第ＷＯ９４／００５６９号；同第ＷＯ９４／２５５８５号；同第ＷＯ９６／１４４３６号；同第ＷＯ９７／１３８５２号；および同第ＷＯ９８／２４８８４号も参照されたい。さらに、それらの各々の開示が参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、Ｔａｙｌｏｒら（１９９２年）、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ、２０巻：６２８７頁； Ｃｈｅｎら（１９９３年）、Ｉｎｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ、５巻：６４７頁； Ｔｕａｉｌｌｏｎら（１９９３年）、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、９０巻：３７２０～４頁； Ｃｈｏｉら（１９９３年）、Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ、４巻：１１７頁； Ｌｏｎｂｅｒｇら（１９９４年）、Ｎａｔｕｒｅ、３６８頁：８５６～８５９頁； Ｔａｙｌｏｒら（１９９４年）、Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、６巻：５７９～５９１頁； Ｔｕａｉｌｌｏｎら（１９９５年）、Ｊ． Ｉｍｍｕｎｏｌ．、１５４巻：６４５３～６５頁； Ｆｉｓｈｗｉｌｄら（１９９６年）、Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、１４巻：８４５頁；およびＴｕａｉｌｌｏｎら（２０００年）、Ｅｕｒ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ、１０巻：２９９８～３００５頁も参照されたい。

【０２４６】

特定の実施形態では、脱免疫化抗ＣＤ２００抗体、またはそれらの抗原結合断片が提供される。脱免疫化抗体またはそれらの抗原結合断片とは、それらを、所与の種に対して非免疫原性またはより低度に免疫原性とするように改変した、抗体またはそれらの抗原結合断片である。脱免疫化は、当業者に公知である各種の技法をのうちのいずれかを用いて、抗体またはそれらの抗原結合断片を改変することにより達成することができる（例えば、ＰＣＴ公開第ＷＯ０４／１０８１５８号；および同第ＷＯ００／３４３１７号を参照されたい）。例えば、抗体またはそれらの抗原結合断片のアミノ酸配列内の潜在的なＴ細胞エピトープおよび／またはＢ細胞エピトープを同定し、例えば、組換え法を用いて、抗体またはそれらの抗原結合断片から、１つまたは複数の潜在的なＴ細胞エピトープおよび／またはＢ細胞エピトープを除去することにより、抗体またはそれらの抗原結合断片を脱免疫化することができる。次いで、場合によって、改変抗体またはそれらの抗原結合断片を生成させ、例えば、結合アフィニティーなど、１つまたは複数の所望の生物学的活性を保持しているが、免疫原性は低下させた、抗体またはそれらの抗原結合断片を同定する目的でこれらを調べることができる。潜在的なＴ細胞エピトープおよび／またはＢ細胞エピトープを同定する方法は、例えば、コンピュータによる方法（例えば、ＰＣＴ公開第ＷＯ０２／０６９２３２号を参照されたい）、ｉｎ ｖｉｔｒｏ法またはｉｎ ｓｉｌｉｃｏ法、および生物学的アッセイまたは物理的方法（例えば、ＭＨＣ分子に対するペプチドの結合

の決定；抗体もしくはその抗原結合断片を施す種に由来するＴ細胞受容体に対するペプチド：ＭＨＣ複合体の結合の決定；抗体もしくはその抗原結合断片を施す種のＭＨＣ分子を伴うトランスジェニック動物を用いる、タンパク質またはそのペプチド部分についての試験；または抗体もしくはその抗原結合断片を施す種に由来する免疫系細胞で再構成したトランスジェニック動物による試験など）など、当技術分野で公知の技法を用いて実施することができる。多様な実施形態では、本明細書で説明される脱免疫化抗ＣＤ２００抗体に、脱免疫化された抗原結合断片、Ｆａｂ、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ’、およびＦ（ａｂ’）$_2$、モノクローナル抗体、マウス抗体、操作抗体（例えば、キメラ抗体、単鎖抗体、ＣＤＲ移植抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、および人工選択抗体など）、合成抗体、ならびに半合成抗体が含まれる。

【０２４７】

一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体の重鎖可変ドメインおよび／または軽鎖可変ドメインをコードする挿入配列を含む組換えＤＮＡ、またはＣＤ２００タンパク質発現細胞系を生成させる。ＤＮＡという用語は、一本鎖コードＤＮＡ、前記コードＤＮＡと、それらに対する相補的ＤＮＡとからなる二本鎖ＤＮＡ、またはこれらの相補的（一本鎖）ＤＮＡ自体を包含する。

【０２４８】

さらに、抗ＣＤ２００抗体の重鎖可変ドメインおよび／もしくは軽鎖可変ドメイン、またはＣＤ２００発現細胞系をコードするＤＮＡは、重鎖可変ドメインおよび／もしくは軽鎖可変ドメインをコードする標準ＤＮＡ（ａｕｔｈｅｎｔｉｃ　ＤＮＡ）配列、またはその変異体を含有するように、酵素的または化学的に合成することができる。標準ＤＮＡの変異体とは、１つまたは複数のアミノ酸が欠失しているか、挿入されているか、または１つまたは複数のアミノ酸と交換されている、上述の抗体の重鎖可変ドメインおよび／または軽鎖可変ドメインをコードするＤＮＡである。前記修飾（複数可）が、ヒト化の適用および発現最適化の適用において、抗体の重鎖可変ドメインおよび／または軽鎖可変ドメインのＣＤＲの外部に位置することが好ましい。変異体のＤＮＡという用語はまた、１つまたは複数のヌクレオチドが、同じアミノ酸（複数可）をコードする新たなコドンを伴う他のヌクレオチドで置換されている、サイレント変異体も包含する。変異体配列という用語はまた、縮重配列も包含する。縮重配列とは、非限定的な数のヌクレオチドが、元来コードされるアミノ酸配列の変化を結果としてもたらすことなく、他のヌクレオチドで置換された遺伝子コードの意味の範囲内で縮重である。このような縮重配列は、マウス重鎖可変ドメインおよび／またはマウス軽鎖可変ドメインの最適な発現を得るための特定の宿主、特に、Ｅ．ｃｏｌｉに好ましい、それらの異なる制限部位および／または特定のコドンの頻度のために有用でありうる。

【０２４９】

変異体という用語は、当技術分野で公知の方法に従う、標準ＤＮＡに対するｉｎ　ｖｉｔｒｏにおける変異誘発により得られるＤＮＡの変異体を包含することを意図する。

【０２５０】

完全な四量体の免疫グロブリン分子をアセンブリーし、キメラ抗体を発現させるには、重鎖可変ドメインおよび軽鎖可変ドメインをコードする組換えＤＮＡ挿入配列を、重鎖定常ドメインおよび軽鎖定常ドメインをコードする、対応するＤＮＡと融合させ、次いで、これを、例えば、ハイブリッドベクターへと組み込んだ後に、適切な宿主細胞へと移入する。

【０２５１】

ヒトＩｇＧの定常ドメイン、例えば、γ１ドメイン、γ２ドメイン、γ３ドメイン、またはγ４ドメイン、特定の実施形態では、γ１ドメインまたはγ４ドメインと融合させた、マウス抗ＣＤ２００抗体の重鎖可変ドメイン、またはＣＤ２００発現細胞系をコードする挿入配列を包含する組換えＤＮＡを用いることができる。また、ヒト定常ドメインであるκドメインまたはλドメイン、好ましくはκドメインに融合させた、マウス抗体の軽鎖可変ドメインをコードする挿入配列を包含する組換えＤＮＡも提供される。

【０２５２】
別の実施形態は、重鎖可変ドメインと、軽鎖可変ドメインとが、場合によって、宿主細胞における抗体のプロセシングを容易にするシグナル配列、および／または抗体の精製を容易にするペプチドをコードするＤＮＡ配列、および／または切断部位、および／またはペプチドスペーサー、および／または薬剤を含むスペーサー群により連結される組換えポリペプチドをコードする組換えＤＮＡに関する。薬剤をコードするＤＮＡは、診断適用または治療適用において有用な薬剤をコードするＤＮＡであることを意図する。したがって、毒素または酵素、とりわけ、プロドラッグの活性化を触媒することが可能な酵素である薬剤分子が、特に適応である。このような薬剤をコードするＤＮＡは、天然の酵素または毒素をコードするＤＮＡ、またはその変異体の配列を有し、当技術分野において周知の方法によりこれを調製することができる。
【０２５３】
したがって、本開示によるモノクローナル抗体またはそれらの抗原結合断片は、他の薬剤、例えば、治療剤または検出可能な標識にコンジュゲートされていない、裸の抗体または抗原結合断片でありうる。代替的に、モノクローナル抗体または抗原結合断片を、例えば、細胞傷害作用剤、低分子、ホルモン、酵素、増殖因子、サイトカイン、リボザイム、ペプチド模倣剤、化学物質、プロドラッグ、コード配列を含めた核酸分子（アンチセンス構築物、ＲＮＡｉ構築物、遺伝子標的化構築物など）、または検出可能な標識（例えば、ＮＭＲ造影剤またはＸ線造影剤、蛍光分子など）などの薬剤にコンジュゲートすることもできる。特定の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体または抗原結合断片（例えば、Ｆａｂ、Ｆｖ、単鎖ｓｃＦｖ、Ｆａｂ’、およびＦ（ａｂ’）$_2$）を、該抗体または抗原結合断片の半減期を延長する分子に連結する（上記を参照されたい）。
【０２５４】
哺乳動物細胞においてクローニングされた重鎖遺伝子および軽鎖遺伝子を発現させるには、複数の可能なベクター系が利用可能である。１つのベクタークラスは、宿主細胞ゲノムへの所望の遺伝子配列の組込みに依拠する。Ｅ．ｃｏｌｉのｇｐｔ遺伝子（ＭｕｌｌｉｇａｎおよびＢｅｒｇ（１９８１年）、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、７８巻：２０７２～２０７６頁）またはＴｎ５ ｎｅｏ遺伝子（ＳｏｕｔｈｅｒｎおよびＢｅｒｇ（１９８２年）、Ｊ Ｍｏｌ Ａｐｐｌ Ｇｅｎｅｔ、１巻：３２７～３４１頁）などの薬剤耐性遺伝子を同時に導入することにより、ＤＮＡを安定的に組み込んだ細胞を選択することができる。選択マーカーは、発現させるＤＮＡ遺伝子に連結することもでき、共トランスフェクションにより同じ細胞へと導入することもできる（Ｗｉｇｌｅｒら（１９７９年）、Ｃｅｌｌ、１６巻：７７７～７８５頁）。第２のベクタークラスは、染色体外のプラスミドに自己複製能を賦与するＤＮＡエレメントを用いる。これらのベクターは、ウシパピローマウイルス（Ｓａｒｖｅｒら（１９８２年）、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、７９巻：７１４７～７１５１頁）、ポリオーマウイルス（Ｄｅａｎｓら（１９８４年）、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、８１巻：１２９２～１２９６頁）、またはＳＶ４０ウイルス（ＬｕｓｋｙおよびＢｏｔｃｈａｎ（１９８１年）、Ｎａｔｕｒｅ、２９３巻：７９～８１頁）などの動物ウイルスに由来しうる。
【０２５５】
免疫グロブリンのｃＤＮＡは、抗体タンパク質をコードする成熟ｍＲＮＡを表す配列だけを含むので、免疫グロブリンのｍＲＮＡを合成するには、該遺伝子の転写および該ＲＮＡのプロセシングを制御するさらなる遺伝子発現エレメントが必要とされる。これらのエレメントには、スプライスシグナル、誘導性プロモーターを含めた転写プロモーター、エンハンサー、および終結シグナルが含まれうる。このようなエレメントを組み込むｃＤＮＡ発現ベクターには、ＯｋａｙａｍａおよびＢｅｒｇ（１９８３年）、Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ、３巻：２８０～２８９頁； Ｃｅｐｋｏら（１９８４年）、Ｃｅｌｌ、３７巻：１０５３～１０６２頁；ならびにＫａｕｆｍａｎ（１９８５年）、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ、８２巻：６８９～６９３頁により説明されるベクターが

含まれる。

【０２５６】

本開示から明らかである通り、抗ＣＤ２００抗体は、組合せ療法を含めた療法（例えば、がんを処置するための療法）のほか、疾患進行のモニタリングにおいても用いることができる。

【０２５７】

本開示の治療的実施形態では、二重特異性抗体が意図される。二重特異性抗体とは、少なくとも２つの異なる抗原に対する結合特異性を有するモノクローナル抗体、好ましくはヒト抗体またはヒト化抗体である。本発明の場合では、結合特異性のうちの１つが、細胞（例えば、免疫細胞など）におけるＣＤ２００抗原に対する特異性であり、他の結合特異性が、他の任意の抗原に対する特異性であり、細胞表面タンパク質または受容体もしくは受容体のサブユニットに対する特異性であることが好ましい。

【０２５８】

二重特異性抗体を作製する方法は、当業者の専門分野内にある。従来、組換えによる二重特異性抗体の生成は、２つの重鎖が異なる特異性を有する、２つの免疫グロブリン重鎖／軽鎖対を共発現させることに基づいている（ＭｉｌｓｔｅｉｎおよびＣｕｅｌｌｏ（１９８３年）Ｎａｔｕｒｅ３０５巻：５３７～５３９頁）。所望の結合特異性（抗体－抗原結合部位）を伴う抗体可変ドメインを、免疫グロブリン定常ドメイン配列に融合させることができる。融合体は、ヒンジ領域、C_H2領域、およびC_H3領域のうちの少なくとも一部を含めた、免疫グロブリン重鎖定常ドメインとの融合体であることが好ましい。免疫グロブリン重鎖融合体と、所望の場合、免疫グロブリン軽鎖とをコードするＤＮＡを、個別の発現ベクターに挿入し、適切な宿主生物へと共トランスフェクトする。二重特異性抗体を生成させるための現在公知の例示的な方法のさらなる詳細については、例えば、Ｓｕｒｅｓｈら（１９８６年）Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｅｎｚｙｍｏｌ１２１巻：２１０～２２８頁；ＰＣＴ公開第ＷＯ９６／２７０１１号；　Ｂｒｅｎｎａｎら（１９８５年）Ｓｃｉｅｎｃｅ２２９巻：８１～８３頁；　ＳｈａｌａｂｙらＪ　Ｅｘｐ　Ｍｅｄ（１９９２年）１７５巻：２１７～２２５頁；　Ｋｏｓｔｅｌｎｙら（１９９２年）Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ１４８巻（５号）：１５４７～１５５３頁；　Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒら（１９９３年）Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ９０巻：６４４４～６４４８頁；　Ｇｒｕｂｅｒら（１９９４年）Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ１５２巻：５３６８～５４７４頁；およびＴｕｔｔら（１９９１年）Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ１４７巻：６０～６９頁を参照されたい。二重特異性抗体にはまた、架橋された抗体またはヘテロコンジュゲート抗体も含まれる。ヘテロコンジュゲート抗体は、任意の簡便な架橋形成法を用いて作製することができる。当技術分野では、多数の架橋形成法と共に、適切な架橋形成剤が周知であり、米国特許第４，６７６，９８０号において開示されている。

【０２５９】

また、組換え細胞培養物から直接に二重特異性抗体断片を作製および単離する各種の技法についても説明されている。例えば、二重特異性抗体は、ロイシンジッパーを用いて作製されている。例えば、Ｋｏｓｔｅｌｎｙら（１９９２年）、Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ、１４８巻（５号）：１５４７～１５５３頁を参照されたい。遺伝子融合により、Ｆｏｓタンパク質およびＪｕｎタンパク質に由来するロイシンジッパーペプチドを、２つの異なる抗体のＦａｂ’部分へと連結することができる。抗体のホモ二量体をヒンジ領域で還元して、単量体を形成することができ、次いで、これらを再酸化して、抗体のヘテロ二量体を形成することができる。また、抗体のホモ二量体を生成させるのにも、この方法を用いることができる。Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒら（１９９３年）、Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ、９０巻：６４４４～６４４８頁により説明される「ダイアボディー」法により、二重特異性抗体断片を作製するための代替的な機構が示されている。該断片は、同じ鎖の２つのドメイン間における対合を可能とするには短すぎるリンカーにより、軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）へと連結された重鎖可変ドメイン（ＶＨ）を含む。したがって、１つの断片のＶＨドメインおよびＶＬドメインを、別の断片の相補的なＶＬドメインおよびＶＨ

ドメインと対合させ、これにより、２つの抗原結合部位を形成する。また、単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）の二量体を用いることにより、二重特異性抗体断片を作製する別の戦略も報告されている。例えば、Ｇｒｕｂｅｒら（１９９４年）、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ、１５２巻：５３６８～５４７４頁を参照されたい。代替的に、例えば、Ｚａｐａｔａら（１９９５年）、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ、８巻（１０号）：１０５７～１０６２頁において説明される通り、抗体は、「直鎖状抗体」でもありうる。略述すると、これらの抗体は、抗原結合領域の対を形成する、タンデムＦｄセグメント（$V_H-C_H1-V_H-C_H1$）の対を含む。直鎖状抗体は、二重特異性の場合もあり、単一特異性の場合もある。

【０２６０】

本開示はまた、Ｗｕら（２００７年）、Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ、２５巻（１１号）：１２９０～１２９７頁において説明されている、四価二重可変ドメイン免疫グロブリン（ＤＶＤ－Ｉｇ）分子など、二重特異性抗体の可変形態も包含する。ＤＶＤ－Ｉｇ分子は、２つの異なる親抗体に由来する、２つの異なる軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を、組換えＤＮＡ法により直接に、または短いリンカーを介してタンデムに連結した後、軽鎖定常ドメインを連結するようにデザインする。２つの親抗体からＤＶＤ－Ｉｇ分子を生成させる方法については、例えば、それらの各々が、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる、ＰＣＴ公開第ＷＯ０８／０２４１８８号；および同第ＷＯ０７／０２４７１５号においてさらに説明されている。

【０２６１】

一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体を、循環、例えば、血液、血清、または他の組織における抗体自体の安定化および／または保持を改善する部分により修飾することができる。例えば、本明細書で説明される抗ＣＤ２００抗体を、例えば、Ｌｅｅら（１９９９年）、Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇ Ｃｈｅｍ、１０巻（６号）：９７３～８頁； Ｋｉｎｓｔｌｅｒら（２００２年）、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｉｅｓ Ｒｅｖｉｅｗｓ、５４巻：４７７～４８５頁；およびＲｏｂｅｒｔｓら（２００２年）、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ、５４巻：４５９～４７６頁において説明されている通りにＰＥＧ化することができる。安定化部分は、対象の体内（例えば、血液または組織）における抗体の安定性または保持を、少なくとも１．５倍（例えば、少なくとも２、５、１０、１５、２０、２５、３０、４０、または５０倍以上）改善しうる。

【０２６２】

生物学的試料および試料の回収

本明細書で説明される方法において用いるのに適する生物学的試料には、１もしくは複数の白血球、および／または１もしくは複数の赤血球を包含する、任意の体液、細胞集団、または組織もしくはその画分が含まれる。生物学的試料は、例えば、対象（例えば、ヒトなどの哺乳動物）から得られる標本の場合もあり、このような対象に由来する場合もある。例えば、試料は、生検により得られる組織切片の場合もあり、組織培養物中に置かれた細胞または組織培養物に適合させた細胞の場合もある。生物学的試料はまた、尿、全血液もしくはその画分（例えば、血漿）、唾液、精液、痰、脳脊髄液、涙液、または粘液などの体液でもありうる。所望の場合、生物学的試料を、特定の細胞型を含有する画分へとさらに画分化することができる。例えば、全血液試料を、血清、または赤血球もしくは白血球（ｗｈｉｔｅ ｂｌｏｏｄ ｃｅｌｌｓ（ｌｅｕｋｏｃｙｔｅｓ））など、特定の種類の血球を含有する画分へと画分化することができる。所望の場合、生物学的試料は、組織試料および体液試料の組合せなど、対象に由来する異なる生物学的試料の組合せでありうる。

【０２６３】

生物学的試料は、対象、例えば、がん（例えば、Ｂ－ＣＬＬ）、炎症性状態、または骨障害（例えば、ＣＤ２００に関連する骨障害）を有するか、これを有することが疑われるか、またはこれを発症する危険性がある対象から得ることができる。生物学的試料を得るのに適する任意の方法を用いうるが、例示的な方法には、例えば、瀉血、スワブ（例えば

、口腔内スワブ）、洗浄、または細型注射針による吸引物生検手順が含まれる。細型注射針による吸引にかけることが可能な組織の非限定的な例には、リンパ節、肺、甲状腺、乳房、および肝臓が含まれる。生物学的試料はまた、骨髄からも得ることができる。試料はまた、例えば、顕微解剖（例えば、レーザー捕捉顕微解剖（ＬＣＭ）またはレーザー顕微解剖（ＬＭＤ））、膀胱洗浄、スメア（ＰＡＰスメア）、または乳管洗浄細胞診によっても回収することができる。

【０２６４】

当業者には、生物学的試料における細胞の活性または完全性を保つ試料を得る方法および／またはこれを保存する方法が周知である。例えば、生物学的試料は、細胞の変化（例えば、浸透圧またはｐＨの変化）、または細胞表面における細胞表面タンパク質（例えば、ＧＰＩ結合タンパク質）もしくはＧＰＩ部分の変性を防ぐかまたは最小化することを意図する薬剤である、プロテアーゼ阻害剤を含め、適切な緩衝剤および／または阻害剤など、１つまたは複数のさらなる薬剤とさらに接触させることができる。このような阻害剤には、例えば、エチレンジアミンテトラ酢酸（ＥＤＴＡ）、エチレングリコールテトラ酢酸（ＥＧＴＡ）などのキレート化剤、フェニルメチルスルホニルフルオリド（ＰＭＳＦ）、アプロチニン、およびロイペプチンなどのプロテアーゼ阻害剤が含まれる。全細胞を保存するか、または他の形で操作するのに適切な緩衝液および条件については、例えば、ＰｏｌｌａｒｄおよびＷａｌｋｅｒ（１９９７年）、「Ｂａｓｉｃ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ」、「Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｂｉｏｌｏｇｙ」、７５巻、Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ；Ｍａｓｔｅｒｓ（２０００年）、「Ａｎｉｍａｌ ｃｅｌｌ ｃｕｌｔｕｒｅ：ａ ｐｒａｃｔｉｃａｌ ａｐｐｒｏａｃｈ」、「Ｐｒａｃｔｉｃａｌ ａｐｐｒｏａｃｈ ｓｅｒｉｅｓ」、２３２巻、Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ；ならびにＪｏｎｅｓ（１９９６年）、「Ｈｕｍａｎ ｃｅｌｌ ｃｕｌｔｕｒｅ ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ」、「Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｍｅｄｉｃｉｎｅ」、２巻、Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓにおいて説明されている。

【０２６５】

また、試料を加工して、緩衝物質の存在を除去または最小化することもできる。例えば、生物学的試料を画分化または精製して、対象でない１つまたは複数の物質（例えば細胞）を除去することができる。生物学的試料を画分化または精製する方法には、フローサイトメトリー、蛍光活性化細胞分取、および沈降が含まれるがこれらに限定されない。

【０２６６】

バイオマーカーおよび適用

本発明者らは、ヒトに投与された抗ＣＤ２００抗体による、ヒトにおける所望の免疫調節効果の生成と一貫するいくつかのバイオマーカーを本明細書において同定し、提供する。「所望の免疫調節効果」、「抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節効果」、および文法上同様の用語は、本明細書で使用される場合、ヒトに投与された抗ＣＤ２００抗体の生物学的活性に起因する、ヒトにおける測定可能な望ましい免疫学的効果を指す。例えば、本発明者らは、ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後、循環しているＣＤ２００$^{+}$リンパ球（例えば、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞サブセット、例えば、ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞および／または活性化されたＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞を含む）の濃度が、血液中のそのような細胞の濃度の低下によって測定したところ、ヒトにおいて低下することを観察した。抗ＣＤ２００抗体を投与すると、ＣＤ２００Ｒの発現レベルが、少なくとも１つの白血球サブセット（例えば、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞）分上昇することも観察された。どんな特定の理論または作用機構にも束縛されるものではないが、本発明者らは、抗ＣＤ２００抗体を用いて治療した患者を、これらのバイオマーカーの１つまたは複数の変化（例えば、上昇または低下）についてモニタリングすることは、とりわけ、抗ＣＤ２００抗体が、抗体を投与されたヒトにおいて生物学的効果を生成することができるか否かを決定するのに有用であると考える。さらに、バイオマーカーの１つまたは複数の変化をモニタリングすることは、サマリズマブなどの抗ＣＤ２００抗体の、ヒトにおけるその免疫調節効果によって疾患にお

いて臨床的に意味のある効果を実現するのに十分である（すなわち、がんなどの疾患を処置するのに十分である）用量－閾値用量（または投与スケジュール）を同定するのにも有用である。サマリズマブを投与された何人かのＢ－ＣＬＬ患者は、末梢血球計算およびＣＴスキャンの段階的な査定によって決定された通り、疾患の臨床的な安定または改善を示した。これらの患者の全てで、本明細書に記載のバイオマーカーの１つまたは複数の変化（例えば、上昇または低下）に反映されている通り、抗体の所望の免疫調節効果が観察された。

【０２６７】

したがって、本開示に従って、抗ＣＤ２００抗体（例えば、エフェクター機能が低下している、またはエフェクター機能がない改変体抗ＣＤ２００抗体）が、ヒトにおいて所望の免疫調節効果（例えば、抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節効果）を生成したか否か（および、これにより、とりわけ、その免疫調節活性によって患者の治療に影響を及ぼすために十分な用量の抗体がヒトに投与されているか否か）を決定するために、従事者は、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトに由来する血液試料におけるＣＤ２００$^+$白血球（例えば、Ｔ細胞）の濃度を測定することができる。血液試料におけるＣＤ２００$^+$白血球（例えば、Ｔ細胞）の濃度の、対照血液試料におけるＣＤ２００$^+$白血球（例えば、Ｔ細胞）の濃度と比較した低下が、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。一部の実施形態では、従事者は、血液試料におけるＣＤ２００$^+$白血球（例えば、Ｔ細胞）の濃度を直接測定する必要はない。例えば、（ｉ）抗体を投与されたヒトに由来する血液試料におけるＣＤ２００$^+$白血球（例えば、Ｔ細胞）の濃度、および（ｉｉ）対照ＣＤ２００$^+$白血球濃度に関する情報を提供された従事者（例えば、医療専門家または診断科学者または診断技術者）は、その情報を用いて、例えば、血液試料におけるＣＤ２００$^+$白血球（例えば、Ｔ細胞）の濃度を対照試料におけるそのような細胞の濃度と比較して、抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定することができ、血液試料におけるＣＤ２００$^+$白血球（例えば、Ｔ細胞）の濃度の、ＣＤ２００$^+$白血球（例えば、Ｔ細胞）の対照濃度抗と比較した低下が、ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。

【０２６８】

ＣＤ２００$^+$細胞（例えば、ＣＤ２００$^+$Ｔ細胞）の濃度を測定するための方法は、当技術分野で周知であり、数ある方法の中でも、フローサイトメトリーが挙げられる。例えば、Ｃｈｅｎら（２００９年）Ｍｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　４６巻（１０号）：１９５１～１９６３頁を参照されたい。ＣＤ２００$^+$Ｔ細胞の濃度を検出し、かつ／または測定するための適切な方法は、実施例にも記載されている。一部の実施形態では、従事者は、処置後の患者（既に抗ＣＤ２００抗体を投与されている患者）から得られる生物学的試料を、ＣＤ２００$^+$白血球（例えば、Ｔ細胞）の特定サブセットの細胞の濃度について調べることができる。例えば、従事者は、処置後の患者に由来する生物学的試料中に存在するＣＤ２００$^+$／ＣＤ４$^+$Ｔ細胞の濃度および／または活性化ＣＤ２００$^+$／ＣＤ４$^+$Ｔ細胞の濃度を決定することができる。一部の実施形態では、従事者は、ＣＤ２００$^+$／ＣＤ８$^+$細胞の濃度を決定することができる。それぞれの場合において、所与のサブセットのＣＤ２００$^+$Ｔ細胞の濃度の、同じ組織型のＣＤ２００$^+$Ｔ細胞の対照濃度と比較した低下が、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。

【０２６９】

上記の通り、抗ＣＤ２００抗体（例えば、エフェクター機能が低下している、またはエフェクター機能がない改変体抗ＣＤ２００抗体）がヒトにおいて所望の調節効果を生成したか否かの決定は、抗ＣＤ２００抗体を投与した後に患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^+$Ｔ細胞の濃度（ＣＤ２００$^+$Ｔ細胞の処置後濃度）を対照試料におけるＣＤ２００$^+$細胞の濃度と比較することによって実施することができる。一部の実施形態では、対照試料は、患者に抗ＣＤ２００抗体を投与する前に患者から得られる。一部の実施形態では、対照試料は、例えば、抗ＣＤ２００抗体を投与されていない１つまたは複数の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、

または４０、またはそれ以上の）健康な個体から得られる試料の採取物であってよい（またはそれに基づいてよい）（例えば、同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$細胞の対照濃度は、抗ＣＤ２００抗体を投与されていない患者から得られる１つまたは複数の対照試料における細胞の濃度の平均であってよい）。一部の実施形態では、対照試料は、例えば、１つまたは複数の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、または４０、またはそれ以上の）、同じがんまたは異なる種類のがんに罹患しているが、抗ＣＤ２００抗体を投与されていない個体から得られる試料の採取物であってよい、またはそれに基づいてよい。例えば、抗ＣＤ２００抗体が抗体を投与されたヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定するために、従事者は、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の処置後濃度を、抗ＣＤ２００抗体を投与されていない、または少なくともヒトから得られる生物学的試料において検出可能なレベルの抗ＣＤ２００抗体を有さないヒトに存在する同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の典型的な濃度、または平均濃度と比較することができる。

【０２７０】

一部の実施形態では、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の処置後濃度が対照濃度よりも少なくとも５％低いことが、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じていることを示す。一部の実施形態では、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の処置後濃度が、対照濃度よりも少なくとも１０％（例えば、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２１％、２２％、２３％、２４％、２５％、２６％、２７％、２８％、２９％、３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、または８０％以上）低いことが、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じていることを示す。

【０２７１】

一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体（例えば、エフェクター機能が低下している、またはエフェクター機能がない改変体抗ＣＤ２００抗体）がヒトにおいて所望の調節効果を生成したか否かの決定は、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の処置後濃度が、ヒトにおける抗ＣＤ２００抗体による所望の免疫調節効果の発生を示す所定の範囲内に入るか否かを照会することによって実施することができる。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の調節効果を生成したか否かの決定は、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の所与の組織型について、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の処置後濃度が所定のカットオフ値を上回るかまたは下回るか否かを照会することを含んでよい。カットオフ値は、一般には、特定の表現型－すなわち、抗ＣＤ２００抗体によって生成されるヒトにおける所望の免疫調節効果の発生を示すと考えられる濃度を上回るかまたは下回る、所与の組織型のＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度である。

【０２７２】

一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体（例えば、エフェクター機能が低下している、またはエフェクター機能がない改変体抗ＣＤ２００抗体）がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否か（および、これにより、とりわけ、その免疫調節活性によって患者の治療に影響を及ぼすために十分な用量の抗体がヒトに投与されているか否か）を決定するために、従事者は、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトに由来する血液試料におけるＴ細胞（例えば、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞、または活性化ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞）によるＣＤ２００の発現を定量化することができる。血液試料におけるＴ細胞によるＣＤ２００発現レベルの、対照血液試料における同じ組織型のＴ細胞によるＣＤ２００発現レベルと比較した低下が、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。上記の通り、従事者は、血液試料におけるＴ細胞によるＣＤ２００発現レベルを直接測定する必要はない。例えば、（ｉ）抗体を投与されたヒトに由来する血液試料におけるＴ細胞によるＣＤ２００発現レベル、および（ｉｉ）対照血液試料におけるＴ細胞によるＣＤ２００発現レベルに関する情報を提供された従事者は、その情報を用いて、抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定することができ、例えば、血液

試料におけるＴ細胞によるＣＤ２００発現レベルを、対照試料におけるそのような細胞によるＣＤ２００発現レベルと比較し、血液試料におけるＴ細胞によるＣＤ２００発現レベルの、対照試料における同じ組織型のＴ細胞によるＣＤ２００発現レベルと比較した低下が、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。細胞（例えば、Ｔ細胞などの白血球）によるＣＤ２００発現レベルを定量化するための適切な方法は、当技術分野で公知であり、本明細書に記載されている。

【０２７３】

本発明者らは、抗ＣＤ２００抗体を投与すると、種々の白血球サブセットによるＣＤ２００Ｒの発現レベルが増加することも観察した。どんな特定の理論または作用機構にも束縛されるものではないが、本発明者らは、白血球によるＣＤ２００Ｒ発現の増加は、潜在的に、抗ＣＤ２００抗体によって誘導される細胞のＣＤ２００発現の低下に対するこれらの細胞による代償反応であると考える。したがって、白血球によるＣＤ２００Ｒ発現は、抗ＣＤ２００抗体が投与されるヒトにおける白血球によるＣＤ２００発現に対する抗ＣＤ２００抗体の免疫調節効果をモニタリングする（または検出する）ための間接的なバイオマーカーとしての機能を果たす。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体によって、ヒトにおける所望の免疫調節効果が生成したか否か（および、これにより、とりわけ、その免疫調節活性によって患者の治療に影響を及ぼすために十分な用量の抗体がヒトに投与されているか否か）を決定するために、従事者は、抗ＣＤ２００抗体を投与した後にヒトから得られる生物学的試料（例えば、血液試料）における複数の白血球（例えば、所与の組織型の複数の白血球）によるＣＤ２００Ｒの発現レベル（ＣＤ２００Ｒの処置後発現レベル）を測定することができ、ＣＤ２００Ｒの処置後発現レベルの、対照試料における同じ組織型の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルと比較した上昇が、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。一部の実施形態では、従事者は、生物学的試料における白血球によるＣＤ２００Ｒの発現レベルを直接測定する必要はない。例えば、（ｉ）抗体を投与されたヒトに由来する血液試料における複数の白血球によるＣＤ２００Ｒの発現レベル、および（ｉｉ）対照発現レベル（例えば、対照試料における同じ組織型の白血球によるＣＤ２００Ｒの発現レベル）に関する情報を提供された従事者（例えば、医療専門家または診断科学者または診断技術者）は、その情報を用いて、抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定することができ、例えば、生物学的試料における白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルを、対照発現レベルと比較し、白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの、対照発現レベルと比較した上昇が、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。

【０２７４】

細胞または細胞の集団によるＣＤ２００および／またはＣＤ２００Ｒの発現レベルを定量化するための方法は、当技術分野で周知であり、数ある方法の中でも、タンパク質の発現を定量化するのに有用であるウエスタンブロット法、ドットブロッティング、およびフローサイトメトリー、または、ｍＲＮＡの発現を定量化するための逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（ＲＴ－ＰＣＲ）およびノーザンブロット分析が挙げられる。例えば、Ｗａｌｋｅｒら（２００９年）Ｅｘｐ Ｎｅｕｒｏｌ ２１５巻（１号）：５～１９頁；Ｒｉｊｋｅｒｓら（２００８年）Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ ４５巻（４号）：１１２６～１１３５頁；およびＶｏｅｈｒｉｎｇｅｒら（２００４年）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７９巻（５２号）：５４１１７～５４１２３頁を参照されたい。一般に、Ｓａｍｂｒｏｏｋら（１９８９年）「Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ」、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ、Ｎ．Ｙ．およびＡｕｓｕｂｅｌら（１９９２年）「Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ」、Ｇｒｅｅｎｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓを参照されたい。白血球によるＣＤ２００またはＣＤ２００Ｒの発現を検出し、かつ／または定量化するための適切な方法は、実施例にも記載されている。一部の実施形態では、従事者は、処置後の患者（抗ＣＤ２００抗体が投与されている患者）から得られ

る生物学的試料（例えば、血液試料）を、所与の組織型の複数の白血球によるＣＤ２００および／またはＣＤ２００Ｒの発現レベル（例えば、平均の発現レベル）について調べることができる。例えば、従事者は、複数のＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞、活性化ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞、ＮＫＴ細胞、またはＣＤ２１$^{+}$／ＣＤ２５$^{+}$／Ｆｏｘ３Ｐ$^{+}$Ｔ細胞によるＣＤ２００Ｒの発現レベルまたは平均の発現レベルを決定することができる。ある場合では、白血球の所与のサブセットによるＣＤ２００Ｒ発現の、対照発現レベル（例えば、抗体を投与する前に患者から得られる生物学的試料における同じ組織型の白血球の発現の平均レベル）と比較した上昇が、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。

【０２７５】

一部の実施形態では、ＣＤ２００Ｒの処置後発現レベルが、対照発現レベル（すなわち、対照試料における同じ組織型の白血球によるＣＤ２００Ｒの発現レベル）よりも少なくとも１．５倍高いことが、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じていることを示す。一部の実施形態では、ＣＤ２００Ｒの処置後発現レベルが、対照発現レベルよりも少なくとも２倍（例えば、少なくとも２．５倍、３倍、３．５倍、４倍、４．５倍、５倍、５．５倍、６倍、６．５倍、７倍、７．５倍、８倍、８．５倍、９倍、または１０倍、またはそれ以上）高いことが、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じていることを示す。一部の実施形態では、ＣＤ２００Ｒの処置後発現レベルが、対照発現レベルよりも少なくとも５％（例えば、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、１００％、１５０％、２００％、または２５０％、またはそれ以上の）高いことが、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じていることを示す。

【０２７６】

一部の実施形態では、ＣＤ２００の処置後発現レベルが、対照発現レベルよりも少なくとも５％（例えば、６％、７％、８％、９％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、または９０％、またはそれ以上の）低いことが、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じていることを示す。

【０２７７】

一部の実施形態では、対照試料は、対象のヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前に対象のヒトから得られる生物学的試料である（すなわち、例えば、対照ＣＤ２００Ｒ発現レベルは、対象のヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前に対象のヒトから得られる生物学的試料における同じ組織型の白血球によるＣＤ２００Ｒの発現レベルであってよい）。一部の実施形態では、対照ＣＤ２００またはＣＤ２００Ｒの発現レベルは、例えば、抗ＣＤ２００抗体を投与されていない１つまたは複数の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、または４０、またはそれ以上の）健康な個体から得られる同じ組織型の白血球によるＣＤ２００またはＣＤ２００Ｒの平均の発現レベルに基づいてよい。対照ＣＤ２００またはＣＤ２００Ｒの発現レベルは、例えば、１つまたは複数の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、または４０、またはそれ以上の）、同じがんまたは異なる種類のがんに罹患しているが、抗ＣＤ２００抗体を投与されていない個体から得られる同じ組織型の白血球によるＣＤ２００またはＣＤ２００Ｒの平均の発現レベルに基づいてよい。例えば、抗ＣＤ２００抗体が抗体を投与されたヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定するために、従事者は、ＣＤ２００Ｒの処置後発現レベルを、抗ＣＤ２００抗体を投与されていない、または少なくとも生物学的試料において検出可能なレベルの抗ＣＤ２００抗体を有さないヒトから得られる生物学的試料における同じ組織型の白血球によるＣＤ２００Ｒの典型的な発現レベル、または平均の発現レベルと比較することができる。

【０２７８】
一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体（例えば、エフェクター機能が低下している、またはエフェクター機能がない改変体抗ＣＤ２００抗体）がヒトにおいて所望の調節効果を生成したか否かの決定は、処置後のＣＤ２００またはＣＤ２００Ｒの発現レベルがヒトにおける抗ＣＤ２００抗体による免疫調節効果の発生を示す所定の範囲内に入るか否かを照会することによって実施することができる。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の調節効果を生成したか否かの決定は、所与の組織型の白血球による処置後のＣＤ２００またはＣＤ２００Ｒの発現レベルが所定のカットオフ値を上回るかまたは下回るか否かを照会することを含んでよい。この場合、カットオフ値は、一般には、特定の表現型－すなわち、抗ＣＤ２００抗体によって生成されるヒトにおける所望の免疫調節効果の発生を示すと考えられるレベルを上回るかまたは下回る、所与の組織型の白血球による発現レベル（例えば、ｍＲＮＡまたはタンパク質の発現）である。
【０２７９】
一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体（例えば、エフェクター機能が低下している、またはエフェクター機能がない改変体抗ＣＤ２００抗体）がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否か（および、これにより、とりわけ、その免疫調節活性によって患者の治療に影響を及ぼすために十分な用量の抗体がヒトに投与されているか否か）を決定するために、従事者は、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトに由来する血液試料におけるＣＤ２００Ｒ$^+$白血球の濃度を測定することができる。血液試料におけるＣＤ２００Ｒ$^+$白血球の濃度の、対照血液試料における同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^+$白血球の濃度と比較した上昇が、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。（ｉ）抗体を投与されたヒトに由来する血液試料におけるＣＤ２００Ｒ$^+$白血球の濃度、および（ｉｉ）対照ＣＤ２００Ｒ$^+$白血球濃度に関する情報を提供された従事者（例えば、医療専門家または診断科学者または診断技術者）は、その情報を用いて、抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定することができ、例えば、血液試料におけるＣＤ２００Ｒ$^+$白血球の濃度を、対照試料におけるそのような細胞の濃度と比較し、血液試料におけるＣＤ２００Ｒ$^+$白血球の濃度の、ＣＤ２００Ｒ$^+$白血球の対照濃度と比較した上昇が、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。
【０２８０】
本明細書に記載の任意の方法の一部の実施形態では、同じ従事者が、ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じているか否かを決定する前に、ヒトに抗体を投与することができるが、一部の実施形態では、抗体を患者に投与する従事者は、ヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じているか否かを決定する従事者とは異なる。一部の実施形態では、従事者は、ヒトから、抗体を投与する前に生物学的試料（例えば、血液試料）を得ることができる。一部の実施形態では、従事者は、ヒトに抗体を投与した後に、そのヒトから生物学的試料（例えば、血液試料）を得ることができる。一部の実施形態では、処置後の試料は、ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後、４８時間未満（例えば、４７時間未満、４６時間未満、４５時間未満、４４時間未満、４３時間未満、４２時間未満、４１時間未満、４０時間未満、３９時間未満、３８時間未満、３７時間未満、３６時間未満、３５時間未満、３４時間未満、３３時間未満、３２時間未満、３１時間未満、３０時間未満、２９時間未満、２８時間未満、２７時間未満、２６時間未満、２５時間未満、２４時間未満、２３時間未満、２２時間未満、２１時間未満、２０時間未満、１９時間未満、１８時間未満、１７時間未満、１６時間未満、１５時間未満、１４時間未満、１３時間未満、１２時間未満、１１時間未満、１０時間未満、９時間未満、８時間未満、７時間未満、６時間未満、５時間未満、４時間未満、３時間未満、２時間未満、またはさらには１時間未満）のヒトから得ることができる。一部の実施形態では、処置後の試料は、ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後、２０日未満（例えば、１９日未満、１８日未満、１７日未満、１６日未満、１５日未満、１４日未満、１３日未満、１２日未満、１１日未満、１０日未満、９日未満、８日未満、７日未満、６日未満、５日未満、４日未満、３日未満、２日未満、または１日未

満）のヒトから得ることができる。一部の実施形態では、生物学的試料は、ヒトに抗体を投与した後、２０日以下（例えば、１９日以下、１８日以下、１７日以下、１６日以下、１５日以下、１４日以下、１３日以下、１２日以下、１１日以下、１０日以下、９日以下、８日以下、７日以下、６日以下、５日以下、４日以下、３日以下、２日以下、または１日以下）のヒトから得られる。

【０２８１】

一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の調節効果を生成したか否かの決定は、（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前にヒトから得られる生物学的試料においてＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度を測定し、これによりＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の処置前濃度を得るステップと；（ｉｉ）ヒトに抗体を投与するステップと；（ｉｉｉ）ヒトから得られる血液試料においてＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度を測定し、これによりＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の処置後濃度を得るステップ含んでよく、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の処置後濃度の、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の処置前濃度と比較した低下が、抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の調節効果を生成したか否かの決定は、（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前にヒトから得られる生物学的試料においてＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度を測定し、これによりＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の処置前濃度を得るステップと；（ｉｉ）ヒトに抗体を投与するステップと；（ｉｉｉ）ヒトから得られる血液試料においてＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度を測定し、これによりＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の処置後濃度を得るステップとを含んでよく、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の処置後濃度の、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の処置前濃度と比較した上昇が、抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。一部の実施形態では、ヒトにおいて抗ＣＤ２００抗体が生物学的に活性であるか否かの決定は、（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前にヒトに由来する生物学的試料において複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルを定量化し、これによりＣＤ２００Ｒの処置前発現レベルを得るステップと；（ｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与するステップと；（ｉｉｉ）抗体を投与した後に得られるヒトに由来する生物学的試料において複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルを定量化し、これによりＣＤ２００Ｒの処置後発現レベルを得るステップとを含み、ＣＤ２００Ｒの処置後発現レベルの、ＣＤ２００Ｒの処置前発現レベルと比較した上昇が、抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。一部の実施形態では、ヒトにおいて抗ＣＤ２００抗体が生物学的に活性であるか否かの決定は、（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前にヒトに由来する生物学的試料において複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルを定量化し、これによりＣＤ２００の処置前発現レベルを得るステップと；（ｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与するステップと；（ｉｉｉ）抗体を投与した後に得られるヒトに由来する生物学的試料において複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルを定量化し、これによりＣＤ２００の処置後発現レベルを得るステップとを含み、ＣＤ２００の処置後発現レベルの、ＣＤ２００の処置前発現レベルと比較した減少が、抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。一部の実施形態では、ヒトにおいて抗ＣＤ２００抗体が生物学的に活性であるか否かの決定は、（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前にヒトに由来する生物学的試料において活性化Ｔ細胞の濃度を測定し、これにより活性化Ｔ細胞の処置前濃度を決定するステップと；（ｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与するステップと；（ｉｉｉ）同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度を（ｉ）の場合と同様に測定し、これにより活性化Ｔ細胞の処置後濃度を決定するステップとを含み、活性化Ｔ細胞の処置後濃度の、活性化Ｔ細胞の処置前濃度と比較した上昇が、抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。一部の実施形態では、ヒトにおいて抗ＣＤ２００抗体が生物学的に活性であるか否かの決定は、（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前にヒトに由来する生物学的試料において制御性Ｔ細胞の濃度を測定し、これにより制御性Ｔ細胞の処置前濃度を決定するステップと；（ｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与するステップと；（ｉｉｉ）同じ組織型の制御性Ｔ細胞の濃度を（ｉ）の場合と同様に測定し、これにより制御性Ｔ細胞の処置後濃度を決定するステップとを含み、制御性Ｔ細胞の処置後濃度の、制御性Ｔ細胞の処置前濃度と比較した

低下が、抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。一部の実施形態では、ヒトにおいて抗ＣＤ２００抗体が生物学的に活性であるか否かの決定は、（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前にヒトに由来する生物学的試料における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比を決定し、これにより処置前における比を決定するステップと；（ｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与するステップと；（ｉｉｉ）同じ組織型の、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比を（ｉ）の場合と同様に測定し、これにより処置後における比を決定するステップとを含み、処置後における比の、処置前における比と比較した増大が、抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。比は、例えば、少なくとも２：１（例えば、少なくとも３：１、４：１、５：１、６：１、または、さらには７：１、またはそれ以上）まで増大しうる。

【０２８２】

一部の実施形態では、上記の方法のステップは、２人以上の従事者が行ってよい。例えば、１人の従事者がヒトから得られる処置前の試料および処置後の試料を分析すること（例えば、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度を測定すること、または白血球によるＣＤ２００Ｒの発現レベルを定量化すること）ができる。別の従事者は、第１の従事者による試料の分析に関する情報を受け取り、これにより、抗ＣＤ２００抗体によって、ヒトにおける所望の免疫調節効果が生成したか否かを決定することができる。一部の実施形態では、さらに別の従事者が、患者から処置前の生物学的試料を得ることができ、第４の従事者が処置後の患者に由来する生物学的試料を得ることができる。一部の実施形態では、全てのステップを同じ従事者が行う。

【０２８３】

ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与することにより、以下の１つまたは複数がもたらされることがさらに観察された：（ａ）活性化Ｔ細胞の濃度の上昇；（ｂ）制御性Ｔ細胞の濃度の低下；および（ｃ）活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比の増大、または少なくとも２：１（例えば、少なくとも３：１、４：１、５：１、６：１、または、さらには７：１、またはそれ以上）の、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比。したがって、本開示に従って、抗ＣＤ２００抗体（例えば、エフェクター機能が低下している、またはエフェクター機能がない改変体抗ＣＤ２００抗体）が、ヒトにおいて所望の免疫調節効果（例えば、抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節効果）を生成したか否か（および、これにより、とりわけ、その免疫調節活性によって患者の治療に影響を及ぼすために十分な用量の抗体がヒトに投与されているか否か）を決定するために、従事者は、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトに由来する生物学的試料における活性化Ｔ細胞の濃度を測定することができる。血液試料における活性化Ｔ細胞の濃度の、対照血液試料における活性化Ｔ細胞の濃度と比較した上昇が、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。本開示に従って、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおける所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定するために、従事者は、ヒトから得られる生物学的試料における制御性Ｔ細胞の濃度を測定することができ、生物学的試料における制御性Ｔ細胞の濃度の、対照試料における制御性Ｔ細胞の濃度と比較した低下が、ヒトにおける所望の免疫調節効果が生じていることを示す。上記の通り、従事者は、血液試料における活性化Ｔ細胞の濃度を直接測定する必要はない。

【０２８４】

活性化Ｔ細胞（例えば、活性化ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞）または制御性Ｔ細胞の濃度を測定するための方法は、当技術分野で周知であり、数ある方法の中でも、フローサイトメトリーが挙げられる。上記の通り、抗ＣＤ２００抗体（例えば、エフェクター機能が低下している、またはエフェクター機能がない改変体抗ＣＤ２００抗体）がヒトにおいて所望の調節効果を生成したか否かの決定は、抗ＣＤ２００抗体を投与した後に患者から得られる生物学的試料における活性化Ｔ細胞および／または制御性Ｔ細胞の濃度（活性化Ｔ細胞の処置後濃度）を、対照試料における活性化Ｔ細胞の濃度と比較することによって実施することができる。対照試料は、例えば、対象のヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前に対象のヒト

から得られる生物学的試料であってよい。対照試料は、例えば、抗ＣＤ２００抗体を投与されていない１つまたは複数の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、または４０、またはそれ以上の）健康な個体から得られる試料の採取物であってよい（またはそれに基づいてよい）（例えば、組織型が同じ活性化された細胞の対照濃度は、抗ＣＤ２００抗体を投与されていない患者から得られる１つまたは複数の対照試料における細胞の濃度の平均であってよい）。例えば、抗ＣＤ２００抗体が抗体を投与されたヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定するために、従事者は、活性化Ｔ細胞の処置後濃度を、抗ＣＤ２００抗体を投与されていない、または、少なくともヒトから得られる生物学的試料において検出可能なレベルの抗ＣＤ２００抗体を有さないヒトに存在する同じ組織型の活性化Ｔ細胞の典型的な濃度、または平均濃度と比較することができる。

【０２８５】

一部の実施形態では、活性化Ｔ細胞の処置後濃度が対照濃度よりも少なくとも５％高いことが、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じていることを示す。一部の実施形態では、活性化Ｔ細胞の処置後濃度が、対照濃度よりも少なくとも１０％（例えば、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２１％、２２％、２３％、２４％、２５％、２６％、２７％、２８％、２９％、３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、または８０％超）高いことが、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じていることを示す。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体（例えば、エフェクター機能が低下している、またはエフェクター機能がない改変体抗ＣＤ２００抗体）がヒトにおいて所望の調節効果を生成したか否かの決定は、活性化Ｔ細胞の処置後濃度がヒトにおける抗ＣＤ２００抗体による所望の免疫調節効果の発生を示す所定の範囲内に入るか否か、または活性化Ｔ細胞の所与の組織型について活性化Ｔ細胞の処置後濃度が所定のカットオフ値を上回るかまたは下回るか否かを照会することによって実施することができる。

【０２８６】

上記の通り、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率との比較は、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じているか否かを決定するのにも使用することができる。例えば、従事者は、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトから得られる生物学的試料における活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比を決定することができ、少なくとも２：１（例えば、少なくとも３：１、少なくとも４：１、少なくとも５：１、少なくとも６：１、または少なくとも７：１、またはそれ以上）の比が、患者において所望の免疫調節効果が生じていることを示す。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体を投与した後に患者から得られる生物学的試料における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比の、対応する、抗体を投与する前に患者から得られる生物学的試料において決定された比と比較した増大が、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。

【０２８７】

一部の実施形態では、方法は、コンピュータを使用して実施する。例えば、方法は、ヒトの医療プロファイルを含むデータを、例えば、インターネットコミュニケーションまたはコンピュータに情報を直接入力することによって受け取るステップを含んでよい。プロファイルは、（ａ）：（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度、および（ｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度；（ｂ）：（ｉｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度、および（ｉｖ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉｉｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度；（ｃ）：（ｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒト

から得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル、および（ｖｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル；ならびに（ｄ）：（ｖｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル、および（ｖｉｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖｉｉ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００発現レベルのうちの少なくとも１つについての情報を含有する。次に、コンピュータにより、抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを決定するための情報を含有するデータの少なくとも一部を加工する。

【０２８８】

コンピュータベースの方法は、（ａ）：（ｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度、および（ｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度；（ｂ）：（ｉｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度、および（ｉｖ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｉｉｉ）の場合と同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$Ｔ細胞の濃度；（ｃ）：（ｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル、および（ｖｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベル；（ｄ）：（ｖｉｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後に該ヒトから得られる生物学的試料における、複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル、および（ｖｉｉｉ）該抗体を投与する前に該ヒトから得られる生物学的試料における、（ｖｉｉ）の場合と同じ組織型の複数の白血球によるＣＤ２００発現レベル；（ｅ）：（ｉｘ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料における制御性Ｔ細胞の濃度、および（ｘ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｉｘ）の場合と同じ組織型の制御性Ｔ細胞の濃度；（ｆ）：（ｘｉ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料における活性化Ｔ細胞の濃度、および（ｘｉｉ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｘｉ）の場合と同じ組織型の活性化Ｔ細胞の濃度；（ｇ）：（ｘｉｉｉ）抗ＣＤ２００抗体を投与した後のヒトに由来する生物学的試料における、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比、および（ｘｉｖ）該抗ＣＤ２００抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、対応する、活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比（各々が、（ｘｉｉｉ）の場合と同じ組織型である）；ならびに（ｈ）：（ｘｖ）ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後の該ヒトに由来する生物学的試料におけるＣＤ８$^{+}$リンパ球（例えば、Ｔ細胞）の濃度、および（ｘｖｉ）該抗体を投与する前の該ヒトに由来する生物学的試料における、（ｘｖ）の場合と同じ組織型のＣＤ８$^{+}$リンパ球の濃度の少なくとも１つについての情報をもたらすステップも含んでよい。情報をコンピュータに入力し、コンピュータおよび入力された情報を使用してパラメータを算出し、そのパラメータが、抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したか否かを示す。方法は、パラメータを出力し、かつ／またはパラメータもしくは結果を、患者の記録またはチャートなどのコンピュータ可読の媒体または物理的なファイルに記録するステップも含んでよい。

【０２８９】

実施例において詳述されている通り、本発明者らは、自己免疫疾患を患っている動物に抗ＣＤ２００抗体を投与した後、脾臓組織における、ＣＤ２００$^{+}$白血球（例えば、ＣＤ２００$^{+}$白血球のサブセット）およびＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞（例えば、ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞のサブセット）の濃度の低下によって測定されるように、動物においてそのような細胞の濃度が低下することも発見した。抗ＣＤ２００抗体で治療され、免疫調節効果が生じた動物において自己免疫障害関連自己抗体の濃度の顕著な低下が観察された。したがって

、どんな特定の理論または作用機構にも束縛されるものではないが、本発明者らは、抗ＣＤ２００抗体を用いて治療した患者を、これらのバイオマーカーの１つまたは複数の発生についてモニタリングすることは、とりわけ、抗ＣＤ２００抗体が、抗体を投与されたヒトにおいて生物学的効果を生じることができるか否か決定するのに有用であると考える。さらに、バイオマーカーの１つまたは複数の変化をモニタリングすることは、サマリズマブなどの抗ＣＤ２００抗体の、ヒトにおけるその免疫調節効果によって疾患において臨床的に意味のある効果を実現するのに十分である（すなわち、自己免疫疾患などの疾患を処置するのに十分である）用量－閾値用量を同定するのにも有用である。抗ＣＤ２００抗体を用いて治療したがん患者において、ＣＤ２００$^+$細胞集団に対する同様の免疫調節効果が観察されたので、本発明者らは、ＣＤ２００$^+$白血球およびＣＤ２００$^+$骨髄細胞に対する、抗ＣＤ２００抗体に誘導される免疫調節効果は、同様にヒトにおいても生じる可能性が非常に高いと考える。

【０２９０】

したがって、本開示に従って、抗ＣＤ２００抗体（例えば、エフェクター機能が低下している、またはエフェクター機能がない改変体抗ＣＤ２００抗体）がヒトにおいて所望の調節効果を生成したか否か（および、これにより、とりわけ、その免疫調節活性によって患者の治療に影響を及ぼすために十分な用量の抗体がヒトに投与されているか否か）を決定するために、従事者は、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトに由来する生物学的試料（例えば、血液試料または脾臓試料）におけるＣＤ２００$^+$白血球（例えば、１つまたは複数のＣＤ２００$^+$骨髄細胞サブセットおよび／またはＣＤ２００$^+$脾細胞）の濃度を測定することができる。試料におけるＣＤ２００$^+$白血球の濃度の、対照試料におけるＣＤ２００$^+$白血球の濃度と比較した低下が、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。同様に、抗ＣＤ２００抗体（例えば、エフェクター機能が低下している、またはエフェクター機能がない改変体抗ＣＤ２００抗体）がヒトにおいて所望の調節効果を生成したか否かを決定するために、従事者は、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトに由来する生物学的試料におけるＣＤ２００$^+$骨髄細胞の濃度を測定することもできる。試料におけるＣＤ２００$^+$骨髄細胞の濃度の、対照試料におけるＣＤ２００$^+$骨髄細胞（同じ組織型の）の濃度と比較した低下が、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の免疫調節効果を生成したことを示す。

【０２９１】

上記の通り、抗ＣＤ２００抗体（例えば、エフェクター機能が低下している、またはエフェクター機能がない改変体抗ＣＤ２００抗体）がヒトにおいて所望の調節効果を生成したか否かの決定は、抗ＣＤ２００抗体を投与した後に患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ２００$^+$白血球（例えば、ＣＤ２００$^+$脾細胞またはＣＤ２００$^+$骨髄細胞）の濃度（ＣＤ２００$^+$白血球またはＣＤ２００$^+$骨髄細胞の処置後濃度）を、対照試料におけるＣＤ２００$^+$細胞の濃度と比較することによって実施することができる。一部の実施形態では、対照試料は、対象のヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与する前に、対象のヒトから得られる。一部の実施形態では、対照試料は、例えば、抗ＣＤ２００抗体を投与されていない１つまたは複数の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、または４０、またはそれ以上の）健康な個体から得られる試料の採取物であってよい（またはそれに基づいてよい）（例えば、同じ組織型のＣＤ２００$^+$細胞の対照濃度は、抗ＣＤ２００抗体を投与されていない患者から得られる１つまたは複数の対照試料における細胞の濃度の平均であってよい）。

【０２９２】

一部の実施形態では、ＣＤ２００$^+$白血球またはＣＤ２００$^+$骨髄細胞の処置後濃度が、対照濃度よりも少なくとも５％低いことが、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じていることを示す。一部の実施形態では、ＣＤ２００$^+$白血球またはＣＤ２００$^+$骨髄細胞の処置後濃度が、対照濃度よりも少なくとも１０％（例えば、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２１％、２２％、２３％、２４％、２５％、２６％、２７％、２８％、２９％、３０

％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、または８０％超）低いことが、抗ＣＤ２００抗体を投与されたヒトにおいて所望の免疫調節効果が生じていることを示す。

【０２９３】

一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体（例えば、エフェクター機能が低下している、またはエフェクター機能がない改変体抗ＣＤ２００抗体）がヒトにおいて所望の調節効果を生成したか否かの決定は、ＣＤ２００$^{+}$白血球またはＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の処置後濃度がヒトにおける抗ＣＤ２００抗体による所望の免疫調節効果の発生を示す所定の範囲内に入るか否かを照会することによって実施することができる。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体がヒトにおいて所望の調節効果を生成したか否かの決定は、ＣＤ２００$^{+}$白血球またはＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の所与の組織型について、ＣＤ２００$^{+}$白血球またはＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の処置後濃度が所定のカットオフ値を上回るかまたは下回るか否かを照会することを含んでよい。カットオフ値は、一般には、特定の表現型－すなわち、抗ＣＤ２００抗体によって生成されるヒトにおける所望の免疫調節効果の発生を示すと考えられる濃度を上回るかまたは下回る、所与の組織型のＣＤ２００$^{+}$白血球またはＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度である。

【０２９４】

治療方法

本開示は、例えば、がん、炎症性の状態、および骨減少と関連する障害（本明細書は「骨障害」とも称される）を含めた種々の障害を処置するための方法も特徴とする。例えば、がんに罹患しているヒトにおいて抗ＣＤ２００抗体が所望の調節効果を生成したことが決定された後（例えば、本明細書に記載の任意の診断方法を用いて）、医療従事者は、ヒトに抗ＣＤ２００抗体を、免疫調節効果の発生を維持するのに十分な量および頻度で投与し、これにより、患者のがんを処置することを選ぶことができる。同様に、炎症性の状態に罹患しているヒトにおいて抗ＣＤ２００抗体が所望の調節効果を生成したことが決定された後、医療従事者は、ヒトに抗ＣＤ２００抗体を、患者における免疫調節効果を維持するのに十分な量および頻度で投与し、これにより、患者の炎症性の状態を処置することを選ぶことができる。ヒトに抗ＣＤ２００抗体を治療的に投与するための方法は、当技術分野で周知であり、例えば、Ｕ．Ｓ．７，４０８，０４１に記載されている。

【０２９５】

がんは、制御されていない細胞の分裂、およびこれらの、浸潤により近接する組織内に直接成長することによってか、または転移により遠位の部位に移植されることによって（がん細胞が血流またはリンパ系を通じて輸送される）拡散する能力を特徴とする疾患または障害のクラスである。がんは、全ての年齢層の人に影響を及ぼしうるが、危険性は年齢と共に増加する傾向がある。がんの種類としては、例えば、肺がん、乳がん、結腸がん、膵がん、腎臓がん、胃がん、肝がん、骨がん、血液がん、神経組織のがん（例えば、神経芽細胞腫）、黒色腫、甲状腺がん、卵巣がん、精巣がん、前立腺がん、子宮頸がん、膣がん、または膀胱がんを挙げることができる。血液がん（液性腫瘍）としては、例えば、白血病（例えば、Ｂ細胞型慢性リンパ性白血病またはＴ細胞型慢性リンパ性白血病などの慢性リンパ性白血病）および多発性骨髄腫が挙げられる。骨がんとしては、これに限定することなく、骨肉腫および骨がん腫（ｏｓｔｅｏｃａｒｃｉｎｏｍａ）が挙げられる。

【０２９６】

本明細書で使用される場合、「がんを発症する危険性がある」ヒトは、がんを発症させる素因、すなわち、がんを発症する遺伝的素因、例えば腫瘍抑制因子遺伝子の変異（例えば、ＢＲＣＡｌ、ｐ５３、ＲＢ、またはＡＰＣの変異）などを有する、またはがんをもたらしうる状態に曝露されているヒトである。したがって、ヒトが、変異原性レベルまたは発がん性レベルの特定の化合物（例えば、タバコの煙中の発がん性化合物、例えばアクロレイン、ヒ素、ベンゼン、ベンズ｛ａ｝アントラセン、ベンゾ｛ａ｝ピレン、ポロニウム－２１０（ラドン）、ウレタン、または塩化ビニル）に曝露されている場合にも、そのヒ

トは「がんを発症する危険性がある」ヒトでありうる。さらに、ヒトが、例えば、高線量の紫外線またはＸ－照射に曝露されている、またはパピローマウイルス、エプスタインバーウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、もしくはヒトＴ細胞白血病－リンパ腫ウイルスなどの腫瘍を引き起こす／腫瘍に関連するウイルスに感染している場合に、そのヒトは「がんを発症する危険性がある」ヒトでありうる。上記から、対象の種の範囲に入るヒトの全てが「がんを発症する危険性がある」ヒトなのではないことが明らかになる。

【０２９７】

「がんを有することが疑われる」ヒトは、がんの１つまたは複数の症状を有するヒトである。がんの症状は、当業者に周知であり、それらとしては、限定することなく、乳房のしこり、疼痛、体重減少、衰弱、過剰な疲労、摂食困難、食欲の喪失、慢性咳、息切れの悪化、喀血、血尿、血便、悪心、嘔吐、肝転移、肺転移、骨転移、腹部膨満（ａｂｄｏｍｉｎａｌ　ｆｕｌｌｎｅｓｓ）、鼓腸、腹膜腔の液体貯留、膣からの出血、便秘、腹部膨満（ａｂｄｏｍｉｎａｌ　ｄｉｓｔｅｎｓｉｏｎ）、結腸の穿孔、急性腹膜炎（感染、発熱、疼痛）、疼痛、吐血、大量の発汗、発熱、高血圧、貧血、下痢、黄疸、眩暈、悪寒、筋痙攣、および嚥下困難が挙げられる。原発がん（例えば、大きな原発がん）の症状としては、例えば、結腸転移、肺転移、膀胱転移、肝転移、骨転移、腎転移、および膵転移のうちの任意の１つを挙げることができる。

【０２９８】

本明細書に記載の抗ＣＤ２００抗体またはその抗原結合性断片は、がんのヒトに、１つまたは複数の追加的な治療的な抗がん剤と同時に投与することができる。抗がん剤としては、例えば、化学療法剤、電離放射線、免疫療法剤、または超温熱療法剤が挙げられる。化学療法剤としては、これらに限定されないが、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、ｂｃｇ、ビカルタミド、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、コルヒチン、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、ゲニステイン、ゴセレリン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、スラミン、タモキシフェン、タキソール、テモゾロミド、テニポシド、テストステロン、チオグアニン、チオテパ、チタノセンジクロリド、トポテカン、トラスツズマブ、トレチノイン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、およびビノレルビンが挙げられる。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体またはそのＣＤ２００結合断片を含む医薬組成物は、本明細書に記載の前述の作用剤または任意の他の抗がん剤の任意の１つまたは複数と同時に処方することができる。

【０２９９】

これらの化学療法的な抗腫瘍化合物は、それらの作用機構によって、例えば、以下を含めた群にカテゴリー化することができる：代謝拮抗薬／抗がん剤、例えば、ピリミジン類似体（５－フルオロウラシル、フロクスウリジン、カペシタビン、ゲムシタビンおよびシタラビン）およびプリン類似体、葉酸アンタゴニストおよび関連する阻害剤（メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチンおよび２－クロロデオキシアデノシン（クラドリビン））など；ビンカアルカロイド（ビンブラスチン、ビンクリスチン、およびビノレルビン）、微小管攪乱物質、例えば、タキサン（パクリタキセル、ドセタキセル）、ビンク

リスチン、ビンブラスチン、ノコダゾール、エポチロンおよびナベルビンなど、エピジポドフィロトキシン（エトポシド、テニポシド）、ＤＮＡ損傷剤（アクチノマイシン、アムサクリン、アントラサイクリン、ブレオマイシン、ブスルファン、カンプトテシン、カルボプラチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、シトキサン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ヘキサメチルメラミン、オキサリプラチン、イホスファミド、メルファラン、メクロレタミン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ニトロソウレア、プリカマイシン、プロカルバジン、タキソール、タキソテレ、テニポシド、トリエチレンチオホスホルアミドおよびエトポシド（ＶＰ１６））などの天然物を含めた抗増殖性／抗有糸分裂性の作用剤；抗生物質、例えば、ダクチノマイシン（アクチノマイシンＤ）、ダウノルビシン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、イダルビシン、アントラサイクリン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、プリカマイシン（ミトラマイシン）およびマイトマイシンなど；酵素（Ｌ－アスパラギンを全身的に代謝し、それらの自身のアスパラギンを合成する力を有さない細胞を取り除くＬ－アスパラギナーゼ）；抗血小板薬；抗増殖性／抗有糸分裂性のアルキル化剤、例えば、ナイトロジェンマスタード（メクロレタミン、シクロホスファミドおよび類似体、メルファラン、クロラムブシル）、エチレンイミンおよびメチルメラミン（ヘキサメチルメラミンおよびチオテパ）、スルホン酸アルキル－ブスルファン、ニトロソウレア（カルムスチン（ＢＣＮＵ）および類似体、ストレプトゾシン）、トラゼン－ダカルバジン（ｄａｃａｒｂａｚｉｎｅ）（ＤＴＩＣ）など；抗増殖性／抗有糸分裂性の代謝拮抗薬、例えば、葉酸類似体（メトトレキサート）など；白金配位錯体（シスプラチン、カルボプラチン）、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、ミトタン、アミノグルテチミド；ホルモン、ホルモン類似体（エストロゲン、タモキシフェン、ゴセレリン、ビカルタミド、ニルタミド）およびアロマターゼ阻害剤（レトロゾール、アナストロゾール）；抗凝結剤（ヘパリン、合成ヘパリン塩および他のトロンビン阻害剤）；線維素溶解素（例えば、組織プラスミノーゲンアクチベーター、ストレプトキナーゼおよびウロキナーゼなど）、アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン、クロピドグレル、アブシキシマブ；抗遊走剤；抗分泌薬（ブレベルジン（ｂｒｅｖｅｌｄｉｎ））；免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス（ＦＫ－５０６）、シロリムス（ラパマイシン）、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル）；免疫調節剤（サリドマイドおよびその類似体、例えば、レナリドマイド（レブリミド、ＣＣ－５０１３）およびＣＣ－４０４７（アクチミド））、シクロホスファミドなど；抗血管新生化合物（ＴＮＰ－４７０、ゲニステイン）および増殖因子阻害剤（血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）阻害剤、線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）阻害剤）；アンジオテンシン受容体遮断薬；一酸化窒素供与体；アンチセンスオリゴヌクレオチド；抗体（トラスツズマブ）；細胞周期阻害剤および分化誘導因子（トレチノイン）；ｍＴＯＲ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤（ドキソルビシン（アドリアマイシン）、アムサクリン、カンプトテシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、エニポシド（ｅｎｉｐｏｓｉｄｅ）、エピルビシン、エトポシド、イダルビシンおよびミトキサントロン、トポテカン、イリノテカン）、コルチコステロイド（コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、およびプレドニゾロン）；増殖因子シグナル伝達キナーゼ阻害剤；ミトコンドリア機能不全誘導因子およびカスパーゼ活性化因子；およびクロマチン攪乱物質。

【０３００】

上記の通り、本明細書に記載の方法の一部の実施形態では（例えば、がんを処置するための方法の一部の実施形態では）、抗ＣＤ２００抗体は、ヒトに、化学療法化合物またはヒトにおける免疫抑制効果を有する、または有する可能性がある任意の他の化合物と組み合わせては投与しない。すなわち、一部の実施形態では、患者が、（抗ＣＤ２００抗体による療法を始める前の特定の期間内）に、化学療法剤（例えば、本明細書に記載の任意のものなど）または、患者において免疫抑制をもたらすことができる（またはもたらした）任意の他の作用剤を既に投与されていない場合に、その患者を治療的な抗ＣＤ２００抗体で処置するために選択する。一部の実施形態では、ヒトは、抗ＣＤ２００抗体の１回目の

投与を施す前に化学療法的治療を受けていないヒト、および／または、抗ＣＤ２００抗体を投与されている限りは化学療法的治療を受けない患者である。「抗ＣＤ２００抗体の１回目の投与を施す前」とは、例えば、抗ＣＤ２００抗体の１回目の投与を施す前４カ月間未満（例えば、１６週間未満、１５週間未満、１４週間未満、１３週間未満、３カ月間未満、１２週間未満、１１週間未満、１０週間未満、９週間未満、２カ月間未満、８週間未満、７週間未満、６週間未満、５週間未満、１カ月間未満、３０日未満、２９日未満、２８日未満、２７日未満、２６日未満、２５日未満、２４日未満、２３日未満、２２日未満、２１日未満、２０日未満、１９日未満、１８日未満、１７日未満、１６日未満、１５日未満、１４日未満、１３日未満、１２日未満、１１日未満、または１０日未満）の期間内を包含しうる。

【０３０１】

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、ヒトががんを有するか否かを決定するステップを含みうる。一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、ヒトのがんの１つまたは複数のがん細胞がＣＤ２００を発現するか否かを決定するステップを含んでよい。一部の実施形態では、方法は、ヒトのがんの１つまたは複数のがん細胞が、対照試料と比較してＣＤ２００を過剰発現するか否かを決定するステップを含んでよい。一部の実施形態では、対照試料は、同じヒトから得られ、それは、ヒトのがんと同じ組織型の正常細胞を含む。例えば、当業者は、患者に由来する結腸がん細胞上に存在するＣＤ２００タンパク質のレベルを、患者に由来する正常な結腸細胞と比較して測定することができる。一部の実施形態では、対照試料は、がんを有さない１つまたは複数のヒトから得られる細胞の発現レベル（または平均の発現レベル）であってよい。一部の実施形態では、がんは、ＣＤ２００（例えば、ＣＤ２００タンパク質および／またはＣＤ２００のｍＲＮＡ）を発現または過剰発現する細胞（例えば、多数または、さらには大多数の細胞）を含む。一部の実施形態では、ヒトのがんのがん細胞の少なくとも１０％（例えば、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％）（またはそれを超える％）がＣＤ２００を過剰発現する。一部の実施形態では、アッセイしたがん細胞の全てが、正常細胞と比べてＣＤ２００を過剰発現する。一部の実施形態では、がん細胞（例えば、複数のがん細胞、がん細胞の少なくとも１０％、またはアッセイしたがん細胞の全て）が、がんを有さない１つまたは複数の患者に由来する同じ組織型の正常細胞において見られる発現レベルよりも、または正常細胞平均の発現よりも、少なくとも約１．４倍（例えば、少なくとも約１．５倍、１．６倍、１．７倍、１．８倍、１．９倍、２．０倍、２．２倍、２．５倍、３．０倍、３．５倍、４．０倍、４．５倍、または５倍、またはそれ以上）のレベルでＣＤ２００タンパク質を発現しうる。

【０３０２】

一部の実施形態では、ヒトのがんが、ＣＤ２００を発現または過剰発現する複数のがん細胞を含む場合にのみ、抗ＣＤ２００抗体をヒトに投与する。ＣＤ２００の発現を検出するための方法は、当技術分野で周知であり、それらとしては、例えば、ウエスタンブロット、免疫組織学的検査、およびフローサイトメトリー技法が挙げられる。ＣＤ２００発現を検出するための適切な方法は、例えば、Ｋｒｅｔｚ－Ｒｏｍｍｅｌら（２００７年）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １７８巻：５５９５～５６０５頁およびＫｒｅｔｚ－Ｒｏｍｍｅｌら（２００８年）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １８０巻：６９９～７０５頁に詳しく記載されている。

【０３０３】

一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体は、ＣＤ２００を発現するがん細胞を標的にすることにより、がんにおける免疫抑制を遮断する。これらのがん細胞の根絶、または阻害は、免疫系を刺激し、がん細胞のさらなる根絶を可能にする。

【０３０４】

一部の実施形態では、がん細胞を直接死滅させることと、Ｔｈ１プロファイルに対する免疫反応を駆動することの組合せにより、がん治療の効力が増強される。したがって、一

実施形態では、ＣＤ２００に結合し、ａ）ＣＤ２００とその受容体との間の相互作用を遮断し、かつｂ）ＣＤ２００を発現するがん細胞を直接死滅させる抗体または抗体断片をがん患者に投与するがん治療が提供される。がん細胞を死滅させる機構としては、これらに限定されないが、ＡＤＣＣまたはＣＤＣ；毒素との融合；毒性放射性薬剤との融合；グランザイムＢまたはパーフォリンなどの毒性ポリペプチドとの融合；細胞傷害性ウイルス（例えば、Ｒｅｏｌｙｓｉｎ（登録商標）などの細胞傷害性レオウイルス）との融合；またはＴＮＦ－αまたはＩＦＮ－αなどのサイトカインとの融合を挙げることができる。代替の実施形態では、がん治療は、ａ）ＣＤ２００とその受容体との間の相互作用を遮断し、かつｂ）腫瘍に対する細胞傷害性のＴ細胞またはＮＫ細胞の活性を増強する抗体を投与するステップを含む。そのような細胞傷害性のＴ細胞またはＮＫ細胞の活性の増強は、例えば、抗体を、例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ＩＬ－１８、ＩＬ－１３、およびＩＬ－５などのサイトカインと融合することと組み合わせることができる。さらに、そのような増強は、抗ＣＤ２００抗体を、ＩＭｉＤ、サリドマイド、またはサリドマイド類似体などの阻害剤と組み合わせて投与することによって実現することができる。

【０３０５】

さらに別の実施形態では、がん治療は、ａ）ＣＤ２００とその受容体との間の相互作用を遮断し、かつｂ）Ｔ細胞を腫瘍細胞に誘引する抗体を投与するステップを含む。Ｔ細胞の誘引は、Ａｂをケモカイン、例えば、ＭＩＧ、ＩＰ－１０、Ｉ－ＴＡＣ、ＣＣＬ２１、ＣＣＬ５またはＬＩＧＨＴなどと融合することによって実現することができる。また、化学療法薬を用いた治療の結果、ＬＩＧＨＴの所望の上方制御がもたらされうる。免疫抑制を遮断することと、腫瘍細胞に抗体をターゲティングすることによって腫瘍細胞を直接死滅させることの組合せ作用は、効力の増加をもたらす独特の手法である。

【０３０６】

「炎症性の状態」とは、本明細書で使用される場合、１つまたは複数の物質（例えば、ヒトにおいて天然に存在しない物質）が、白血球（例えば、Ｂ細胞、Ｔ細胞、マクロファージ、単球、または樹状細胞）の作用によって、病的反応、例えば、病的免疫反応を不適切に誘発するプロセスを指す。したがって、そのような炎症反応に関与する免疫細胞を「炎症細胞」と称する。不適切に誘発された炎症反応は、外来物質（例えば、抗原、ウイルス、細菌、真菌）がヒトの体内または体表に存在しない炎症反応でありうる。不適切に誘発された反応は、自己成分（例えば、自己抗原）が炎症細胞の標的になっている反応（例えば、多発性硬化症などの自己免疫障害）でありうる。不適切に誘発された反応は、規模または持続時間が不適切な反応、例えば、アナフィラキシーでもありうる。したがって、不適切に標的とされた反応は、微生物の感染（例えば、ウイルスの感染、細菌の感染、または真菌の感染）に起因しうる。炎症性の状態（例えば、自己免疫疾患）の種類としては、これらに限定されないが、変形性関節症；関節リウマチ；脊椎関節症；呼吸窮迫症候群（成人呼吸窮迫症候群；ＡＲＤＳを含む）、ＰＯＥＭＳ症候群；炎症性腸疾患；クローン病、移植片対宿主病（例えば、皮膚移植片、腎臓移植片、心臓移植片、肺移植片、肝臓移植片、または骨髄移植片の拒絶）；多中心性キャッスルマン病；全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）；多発性硬化症；筋ジストロフィー；インスリン依存性糖尿病；皮膚筋炎；多発性筋炎；ギランバレー症候群などの炎症性ニューロパチー；ヴェグナー肉芽腫症などの脈管炎；ループス腎炎（ＬＮ）；糸球体腎炎；結節性多発性動脈炎；リウマチ性多発筋痛；側頭動脈炎；シェーグレン症候群；ベーチェット病；チャーグストラウス症候群；または高安動脈炎を挙げることができる。鼻炎、副鼻腔炎、蕁麻疹（ｕｒｔｉｃａｒｉａ）、蕁麻疹（ｈｉｖｅｓ）、血管性浮腫、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー（例えば、ナッツアレルギー）、薬物アレルギー（例えば、ペニシリン）、昆虫アレルギー（例えば、ハチ刺されに対するアレルギー）、または肥満細胞症などの特定の型のアレルギーも炎症性障害に含まれる。潰瘍性大腸炎および喘息も炎症性の状態に含まれる。

【０３０７】

「炎症性の状態を発症する危険性がある」ヒトとは、１つまたは複数の炎症性の状態の家族歴（例えば、１つまたは複数の炎症性障害に対する遺伝的素因）を有するヒト、また

は１つまたは複数の炎症を誘導する状態に曝露されているヒトを指す。例えば、ヒトは、例えば、これらに限定されないが、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓのエンテロトキシン（ＳＥ）、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓの外毒素（ＳＰＥ）、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓの毒素性ショック症候群毒素（ＴＳＳＴ－Ｉ）、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓの分裂促進性外毒素（ＳＭＥ）およびＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓの超抗原（ＳＳＡ）などのウイルスまたは細菌の超抗原に曝露されている可能性があるヒトを指す。上記から、対象の種の範囲に入るヒトの全てが「炎症性の状態を発症する危険性がある」ヒトなのではないことが明らかになる。

【０３０８】

「炎症性の状態を有することが疑われる」ヒトは、炎症性の状態の１つまたは複数の症状を呈するヒトである。炎症性障害の症状は、当技術分野で周知であり、これらに限定されないが、発赤、腫脹（例えば、関節腫脹）、触ると温かい関節、関節痛、凝り、関節機能の喪失、発熱、悪寒、疲労、エネルギーの喪失、頭痛、食欲の喪失、筋肉の凝り、不眠症、そう痒、鼻づまり、くしゃみ、咳嗽、１つまたは複数の神経症状、例えば、眩暈、発作、または疼痛などが挙げられる。上記から、対象の種の範囲に入るヒトの全てが「炎症性の状態を有することが疑われる」ヒトなのではないことが明らかになる。

【０３０９】

「自己免疫障害」とは、本明細書で使用される場合、白血球（例えば、Ｂ細胞、Ｔ細胞、マクロファージ、単球、または樹状細胞）の作用により、宿主生物体において、宿主生物体内に通常存在する物質または組織に対する病的免疫反応（例えば、持続時間および／または規模が病的である）が発生している病態を指す。自己免疫疾患の種類としては、これらに限定されないが、慢性閉塞性肺疾患、１型糖尿病、グッドパスチャー症候群、ＳＬＥ、ＬＮ、グレーブス病、ギランバレー症候群、ＩｇＡ腎症、強皮症、シェーグレン症候群、ヴェグナー肉芽腫症、尋常性天疱瘡、シャーガス病、関節リウマチ、クローン病、橋本病、特発性血小板減少性紫斑病、重症筋無力症、原発性胆汁性肝硬変、およびミラーフィッシャー症候群が挙げられる。自己免疫障害としては、寒冷凝集素症（ＣＡＤ）、抗リン脂質症候群（ＡＰＳ）、自己免疫性溶血性疾患（例えば、自己免疫性溶血性貧血；ＡＩＨＡ）、破局的な抗リン脂質症候群（ＣＡＰＳ）、温式自己免疫性溶血性貧血、および発作性寒冷血色素尿症（ＰＣＨ）などの特定の自己免疫性溶血性障害も挙げられる。

【０３１０】

「自己免疫障害を発症する危険性がある」ヒトとは、自己免疫障害の家族歴（例えば、１つまたは複数の自己免疫障害に対する遺伝的素因）を有するヒト、または１つまたは複数の自己免疫障害／自己抗体を誘導する状態に曝露されているヒトを指す。ある特定のがん（例えば、多発性骨髄腫または慢性リンパ性白血病などの液性腫瘍）を有するヒトは、特定の自己免疫性溶血性疾患を発症する素因がある患者になりうる。例えば、ＰＣＨは、種々の感染（例えば、梅毒）または非ホジキンリンパ腫などの新生物に伴う可能性がある。別の例では、ＣＡＤは、ＨＩＶ感染、Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａ感染、非ホジキンリンパ腫、またはワルデンシュトレームマクログロブリン血症に付随する可能性がある。さらに別の例では、自己免疫性溶血性貧血は、ヒト慢性リンパ性白血病の周知の合併症であり、進行疾患のＣＬＬ患者のおよそ１１％がＡＩＨＡを発症する。ＣＬＬ患者の３０％もが、ＡＩＨＡを発症する危険性がありうる。例えば、Ｄｉｅｈｌら（１９９８年）Ｓｅｍｉｎ Ｏｎｃｏｌ ２５巻（１号）：８０～９７頁およびＧｕｐｔａら（２００２年）Ｌｅｕｋｅｍｉａ １６巻（１０号）：２０９２～２０９５頁を参照されたい。上記から、対象の種の範囲に入るヒトの全てが「自己免疫障害を発症する危険性がある」ヒトなのではないことが明らかになる。

【０３１１】

「自己免疫障害を有することが疑われる」ヒトは、自己免疫障害の１つまたは複数の症状を呈するヒトである。自己免疫障害の症状は、特定の自己免疫障害の重症度および種類によって変動する可能性があり、これらに限定されないが、発赤、腫脹（例えば、関節腫脹）、触ると温かい関節、関節痛、凝り、関節機能の喪失、発熱、悪寒、疲労、エネルギ

ーの喪失、疼痛、発熱、蒼白、黄疸、蕁麻疹性の皮膚の発疹、ヘモグロビン尿、ヘモグロビン血、および貧血（例えば、重篤な貧血）、頭痛、食欲の喪失、筋肉の凝り、不眠症、そう痒、鼻づまり、くしゃみ、咳嗽、１つまたは複数の神経症状、例えば、眩暈、発作、または疼痛などが挙げられる。上記から、対象の種の範囲に入るヒトの全てが「自己免疫障害を有することが疑われる」ヒトなのではないことが明らかになる。

【０３１２】

本明細書に記載の抗ＣＤ２００抗体は、炎症性の状態を治療または予防するのに有用な１つまたは複数の追加的な治療剤と同時投与することができる。１つまたは複数の作用剤としては、例えば、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、疾患修飾性抗リウマチ薬（ＤＭＡＲＤ）、生物学的反応修飾物質、またはコルチコステロイドが挙げられる。生物学的反応修飾物質としては、例えば、抗ＴＮＦ作用剤（例えば、可溶性のＴＮＦ受容体または、アダリムマブ（ａｄｕｌｉｍｕｍａｂ）、インフリキシマブ、またはエタネルセプトなどのＴＮＦに特異的な抗体）が挙げられる。一部の実施形態では、１つまたは複数の追加的な治療剤は、例えば、ステロイド、抗マラリア薬、アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬、免疫抑制剤、細胞傷害性薬物、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、デキサメタゾン、およびプレドニゾロン）、メトトレキサート、メチルプレドニゾロン、マクロライド免疫抑制剤（例えば、シロリムスおよびタクロリムス）、有糸分裂阻害剤（例えば、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびメトトレキサート）、Ｔリンパ球の活性を阻害する真菌の代謝産物（例えば、シクロスポリン）、ミコフェノール酸モフェチル、酢酸グラチラマー、ならびに細胞傷害性のＤＮＡ損傷剤（例えば、クロラムブシルまたは本明細書に記載されている、または当技術分野で公知の任意の他のＤＮＡ損傷剤）であってよい。

【０３１３】

本明細書に記載の抗ＣＤ２００抗体は、例えば、骨粗鬆症および歯周病を含めた、骨減少と関連する種々の障害を処置するのにも使用することができる。骨減少は、例えば、これらに限定されないが、高カルシウム尿症、栄養障害（例えば、過食症または食欲不振などの摂食障害）、月経閉止、早発性卵巣機能不全、ターナー症候群、クラインフェルター症候群、カルマン症候群、男性更年期、視床下部性無月経、または高プロラクチン血症などの性機能が低下した状態などのいくつもの障害に起因しうる。骨粗鬆症の骨減少も、いくつものがんおよび炎症性障害に起因しうる。例えば、骨減少は、多発性骨髄腫（ＭＭ）、関節リウマチ（ＲＡ）、および全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）に起因しうる。「骨減少と関連する障害を発症する危険性がある」ヒトは、骨粗鬆症の家族歴を有するヒト、または骨粗鬆症と関連する障害を有するヒトである。例えば、骨粗鬆症を発症する危険性があるヒトは、多発性骨髄腫、栄養上の障害、またはＲＡまたはＳＬＥなどの骨粗鬆症関連炎症性障害を有するヒトでありうる。骨粗鬆症を発症する危険性があるヒトは、例えば、閉経期の女性でありうる。上記から、対象の種の範囲に入るヒトの全てが「骨減少と関連する障害を発症する危険性がある」ヒトなのではないことが明らかになる。

【０３１４】

「骨減少と関連する障害を有することが疑われる」ヒトは、その障害の１つまたは複数の症状を呈するヒトである。骨粗鬆症の症状としては、例えば、脆弱性骨折、疼痛（例えば、頸部痛または腰）、および脊髄の圧迫骨折によって生じる猫背の姿勢が挙げられる。

【０３１５】

骨減少と関連する障害は、本明細書に記載の１つまたは複数の抗ＣＤ２００抗体またはそのＣＤ２００結合断片を投与することに加えて、ビスホスホネート、組換え副甲状腺ホルモン、ホルモン補充療法（例えば、女性におけるエストロゲン療法）、および選択的なエストロゲン受容体モジュレーターを用いて処置することができる。

【０３１６】

ＣＤ２００は、動物モデルにおいて、妊娠において役割を果たすことが示されている。例えば、可溶性のＣＤ２００－Ｆｃ融合タンパク質としてのＣＤ２００発現の増加により、マウスの自然流産率が低下することが示されている。（例えば、Ｃｌａｒｋら（２００

１年）Ｍｏｌ　Ｈｕｍａｎ　Ｒｅｐｒｏｄ　７巻：１８５～１９４頁およびＧｏｒｃｚｙｎｓｋｉら（２００１年）Ｇｒａｆｔ　４巻：３３８～３４５頁を参照されたい）。したがって、女性に抗ＣＤ２００抗体またはそのＣＤ２００結合断片を投与する前に、医療従事者は、その女性が妊娠中であるか否かを決定することができる。その女性が妊娠中である場合、医療従事者は、その女性に抗ＣＤ２００抗体を投与しないことを選択することができる。医療従事者は、場合によって、その女性のために代替療法を選択することができる。

【０３１７】

一部の実施形態では、骨髄移植、またはＣＬＬ細胞に反応性のＴ細胞の養子移入の後の骨髄破壊的療法の治療効果は、抗ＣＤ２００療法によって増強される。さらに、抗ＣＤ２００治療により、ＣＬＬ細胞タンパク質を担持させた樹状細胞、そのような細胞に由来するペプチドまたはＲＮＡ、患者に由来する熱ショックタンパク質（ＨＳＰ）、腫瘍ペプチドまたは腫瘍タンパク質などのがんワクチンの効力を実質的に増強することができる。他の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体またはそのＣＤ２００結合断片は、ＣｐＧなどの免疫賦活化合物、ｔｏｌｌ様受容体アゴニストまたは任意の他のアジュバント、抗ＣＴＬＡ－４抗体などと組み合わせて使用することができる。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体（またはＣＤ２００結合断片）治療の効力を、抗ＰＤＬ１抗体および／または抗ＰＤＬ２抗体、抗ＩＬ－１０抗体、抗ＩＬ－６抗体などを用いて免疫抑制機構を遮断することによって改善することができる。一部の実施形態では、抗ＣＤ２００抗体治療の効力は、小分子阻害剤ＩＭｉＤ、サリドマイド、またはサリドマイド類似体などのＮＫ細胞の数またはＴ細胞の活性を増加させる作用剤を投与することによって改善される。

【０３１８】

一部の実施形態では、がんの環境において免疫抑制性であることが示された形質細胞様樹状細胞を排除することが有利でありうる。抗ＣＤ２００抗体またはそのＣＤ２００結合断片の送達によって免疫反応を増大することを意図している実施形態では、エフェクター機能を欠く抗ＣＤ２００抗体が有利である。

【０３１９】

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、抗ＣＤ２００抗体を投与した後に、ヒトを、障害および／またはその１つまたは複数の症状の改善についてモニタリングすることを含んでよい。ヒトを、障害（例えば、がん、炎症性の状態、または骨減少と関連する障害）の改善についてモニタリングするとは、本明細書で定義される場合、対象を、疾患パラメータの変化、例えば、疾患の１つまたは複数の症状の改善について評価することを意味する。一部の実施形態では、評価は、投与した後少なくとも１時間、例えば、少なくとも２時間、４時間、６時間、８時間、１２時間、２４時間、または４８時間、または少なくとも１日、２日、４日、１０日、１３日、２０日、またはそれ以上、または少なくとも１週間、２週間、４週間、１０週間、１３週間、２０週間、またはそれ以上行う。以下の１つまたは複数の期間、ヒトを評価することができる：治療を開始する前；治療している間；または治療の１つまたは複数の要素を投与した後。評価は、さらなる治療の必要性を評価するステップ、例えば、治療の投与量、投与の頻度、または持続時間を変更するべきか否かを評価するステップを含んでよい。評価は、選択された治療的なモダリティを追加または中止する、例えば、本明細書に記載の障害に対する任意の治療を追加または中止する必要性を評価するステップも含んでよい。

【０３２０】

一部の実施形態では、治療的な治療の進行および／または有効性のモニタリングは、処置前および処置後にＣＤ２００発現レベルをモニタリングするステップを含む。例えば、ＣＤ２００の処置前レベルを突きとめることができ、かつ、療法を少なくとも１回施した後に、ＣＤ２００のレベルを再度決定することができる。ＣＤ２００のレベルの低下は、有効な治療を示しうる（以下を参照されたい）。従事者は、ＣＤ２００のレベルの測定値を、療法の投与量または頻度を増やすためのガイドとして使用することができる。ＣＤ２００のレベルを直接モニタリングすることができる、あるいは、ＣＤ２００と相関する任

意のマーカーをモニタリングすることができることが当然理解されるべきである。
【０３２１】
本発明者らは、ＣＤ２００を発現する細胞を含むがんを有する患者に抗ＣＤ２００抗体を投与すると、がん細胞によるＣＤ２００発現が低下することも発見した。上記の通り、がん細胞は、宿主生物体内の悪性細胞を同定し、がんが発症する前に細胞を死滅させることができる免疫系による検出から逃れるために、いくつものやり方で進化してきた。例えば、Ｇｅｅｒｔｓｅｎら（１９９９年）Ｉｎｔ Ｊ Ｍｏｌ Ｍｅｄ ３巻（１号）：４９～５７頁；Ｋｅｒｅｂｉｊｎら（１９９９年）Ｃｒｉｔ Ｒｅｖ Ｏｎｃｏｌ Ｈｅｍａｔｏｌ ３１巻（１号）：３１～５３頁；およびＰａｒｄｏｌｌ（２００３年）Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２１巻：８０７～３９頁を参照されたい。がん細胞が免疫監視を免れる１つの潜在的な機構は、免疫抑制性のＣＤ２００タンパク質を発現または過剰発現させることである。実際、例えば、Ｂ細胞性慢性リンパ性白血病細胞、前立腺がん細胞、乳がん細胞、結腸がん細胞、および脳がん細胞を含めた種々のヒトのがん細胞においてＣＤ２００タンパク質が発現または過剰発現されることが示されている。例えば、Ｋａｗａｓａｋｉら（２００７年）Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ ３６４巻（４号）：７７８～７８２頁；Ｋｒｅｔｚ－Ｒｏｍｍｅｌら（２００７年）、上記；およびＳｉｖａら（２００８年）Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ ５７巻（７号）：９８７～９６頁を参照されたい。したがって、本開示はどんな特定の理論または作用機構にも束縛されるものではないが、本発明者らは、がん細胞におけるＣＤ２００の抗ＣＤ２００抗体依存性の下方制御により、免疫監視の阻害が軽減され、免疫系がより有効にがんを同定し、それと戦うことが可能になると考える。
【０３２２】
したがって、ヒトに、抗ＣＤ２００抗体を、ヒトにおけるがん細胞によるＣＤ２００の発現の低下を持続させるのに十分な量および頻度で投与することが有益であると考えられている。がん細胞によるＣＤ２００の発現または発現の変化を検出するための方法は当技術分野で周知であり（例えば、ウエスタンブロット、免疫組織学的検査、およびフローサイトメトリー技法）、本明細書に記載されている。例えば、ヒトに抗ＣＤ２００抗体を投与した後のがん細胞によるＣＤ２００発現レベルは、患者から得られた生物学的試料中に存在するがん細胞のフローサイトメトリー分析によって決定することができる。がん細胞のＣＤ２００の処置後発現レベルを対照発現レベルおよび／または抗体で処置する前の患者のがん細胞の発現レベルと比較することができ、がん細胞によるＣＤ２００発現レベルの低下が、抗ＣＤ２００抗体が、がん細胞によるＣＤ２００発現を低下させるのに十分な量および頻度でヒトに投与されていることを示す。
【０３２３】
反復的なプロセスを通して、医療従事者は、患者におけるがん細胞によるＣＤ２００発現レベルの低下を維持するのに必要な適切な投与量、および各投与を施す頻度を決定することができる。例えば、医療従事者は、がん患者に、がん細胞によるＣＤ２００発現レベルを低下させる（または、少なくとも低下させることが予測される）量の抗ＣＤ２００抗体を、少なくとも２回（例えば、少なくとも３回、４回、５回、６回、７回、または８回、またはそれ以上）で投与することができる。少なくとも２回の投与は、少なくとも１日（例えば、少なくとも２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、または、さらには１４日）の時間間隔を空けるべきである。がん細胞を含有する生物学的試料（例えば、血液試料）は、患者から、種々の時間、例えば、抗ＣＤ２００抗体の１回目の投与の前、１回目の投与と少なくとも１回の追加的な投与との間、ならびに、２回目の投与の後の少なくとも１つの生物学的試料の採取時に得られる。一部の実施形態では、生物学的試料は、投与間に少なくとも２回、および／または患者に最後の投与を施した後に少なくとも１回採取することができる。次いで、得られた各生物学的試料中のがん細胞をＣＤ２００発現について調べて、抗ＣＤ２００抗体の量および／または投与の頻度が、がん細胞によるＣＤ２００発現レベルの低下を維持するのに十分であるどうかを決定する。ある期間にわたる患者のがん細胞によるＣＤ２００発現、および

、患者に抗ＣＤ２００抗体を投与することによる、ある期間にわたる細胞によるＣＤ２００発現に対する効果に関する情報を武器にして、医療従事者（および／またはコンピュータ）は、治療の間、患者のがん細胞によるＣＤ２００発現レベルの低下を維持するのに十分である、患者に対する抗ＣＤ２００抗体の投与スケジュールを決定することができる。

【０３２４】

上記の通り、本発明者らは、ＣＤ２００を発現する細胞を含むがんを有する患者に抗ＣＤ２００抗体を投与すると：（ｉ）白血球によるＣＤ２００発現レベルが、対照試料における同じ組織型の白血球によるＣＤ２００発現レベルと比較して低下し；（ｉｉ）白血球によるＣＤ２００Ｒの発現レベルが、対照試料における同じ組織型の白血球によるＣＤ２００Ｒの発現レベルと比較して上昇し；（ｉｉｉ）ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度が、対照試料における同じ組織型のＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度と比較して低下し；（ｉｖ）ＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度が、対照試料における同じ組織型のＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度と比較して増加することも観察した。同様に、本発明者らは、自己免疫疾患の動物に抗ＣＤ２００抗体を投与すると、ＣＤ２００$^{+}$白血球の濃度およびＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞が、抗体を用いて治療していない動物におけるそのような細胞の濃度と比較して低下することも観察した。したがって、本開示は、例えば、抗ＣＤ２００抗体を用いて患者を処置する持続時間にわたって、患者における白血球によるＣＤ２００発現レベルの低下；患者における白血球によるＣＤ２００Ｒ発現レベルの上昇；患者におけるＣＤ２００$^{+}$白血球および／またはＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度の低下；および／または患者におけるＣＤ２００Ｒ$^{+}$白血球の濃度の上昇を維持するのに必要な適切な投与量、および各投与を施す頻度を決定するための方法も特徴とする。

【０３２５】

本明細書において提供される抗ＣＤ２００抗体の免疫調節効果（複数可）（例えば、抗ＣＤ２００抗体を用いて治療した患者におけるがん細胞によるＣＤ２００発現レベルの低下または白血球によるＣＤ２００Ｒ発現の増加）に関する情報を使用すると、医薬の分野における当業者にとって、患者において、本明細書に開示されている免疫調節効果の少なくとも１つの存在を維持する、患者に対する抗ＣＤ２００抗体の適切な投与スケジュールを決定することは常套的な実験の問題である。

【０３２６】

例えば、本明細書に記載の抗体は、固定用量として、またはキログラム当たりのミリグラム（ｍｇ／ｋｇ）用量で投与することができる。一部の実施形態では、用量は、組成物中の活性な抗体の１つまたは複数に対する抗体の産生または他の宿主の免疫反応を低下させる、または回避するように選択することもできる。決してこれに限定するものではないが、抗体の例示的な投与量としては、例えば、１～１００μｇ／ｋｇ、０．５～５０μｇ／ｋｇ、０．１～１００μｇ／ｋｇ、０．５～２５μｇ／ｋｇ、１～２０μｇ／ｋｇ、および１～１０μｇ／ｋｇ、１～１００ｍｇ／ｋｇ、０．５～５０ｍｇ／ｋｇ、０．１～１００ｍｇ／ｋｇ、０．５～２５ｍｇ／ｋｇ、１～２０ｍｇ／ｋｇ、および１～１０ｍｇ／ｋｇが挙げられる。本明細書に記載の抗体の例示的な投与量としては、これらに限定することなく、０．１μｇ／ｋｇ、０．５μｇ／ｋｇ、１．０μｇ／ｋｇ、２．０μｇ／ｋｇ、４μｇ／ｋｇ、および８μｇ／ｋｇ、０．１ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、および８ｍｇ／ｋｇが挙げられる。同様に、例示的な用量（例えば、サマリズマブなどの抗ＣＤ２００抗体全体）としては、例えば、５０ｍｇ／ｍ^{2}以上、７５ｍｇ／ｍ^{2}以上、１００ｍｇ／ｍ^{2}以上、１５０ｍｇ／ｍ^{2}以上、２００ｍｇ／ｍ^{2}以上、２５０ｍｇ／ｍ^{2}以上、３００ｍｇ／ｍ^{2}以上、３５０ｍｇ／ｍ^{2}以上、４００ｍｇ／ｍ^{2}以上、４５０ｍｇ／ｍ^{2}以上、５００ｍｇ／ｍ^{2}以上、５５０ｍｇ／ｍ^{2}以上、６００ｍｇ／ｍ^{2}以上、および／または７００ｍｇ／ｍ^{2}以上が挙げられる。

【０３２７】

医薬組成物は、治療有効量の本明細書に記載の抗体を含んでよい。そのような有効量は、当業者が、投与される抗体の効果、または、２種以上の作用剤を使用する場合は抗体と

１つまたは複数の追加的な活性薬剤の組合せの効果に一部基づいて容易に決定することができる。治療有効量の本明細書に記載の抗体は、個体の病態、年齢、性別、および体重などの因子、ならびに抗体（および、１つまたは複数の追加的な活性薬剤）の、個体における所望の反応、例えば、少なくとも１つの状態パラメータの回復、例えば、少なくとも１つのがんの症状の回復を引き出す能力、ならびに／または、本明細書に記載の免疫調節効果のバイオマーカーの少なくとも１つが存在することに従って変動してもよい。治療有効量は、組成物の任意の毒性効果または有害効果よりも治療的に有益な効果がまさる量でもある。

【０３２８】

そのような組成物の毒性および治療効果は、細胞培養物または実験動物（例えば、本明細書に記載の任意の障害の動物モデル）における公知の薬学的手順によって決定することができる。これらの手順は、例えば、ＬＤ$_{50}$（集団の５０％に対して致死的な用量）およびＥＤ$_{50}$（集団の５０％において治療的に有効な用量）を決定するのに使用することができる。毒性効果と治療効果との間の用量比は治療指数であり、ＬＤ$_{50}$／ＥＤ$_{50}$比として表すことができる。高い治療指数を示す抗ＣＤ２００抗体が好ましい。毒性の副作用を示す組成物を使用することができるが、そのような化合物を患部組織の部位にターゲティングし、正常細胞への潜在的な損傷を最小限にし、これにより、副作用を低下させる送達系を設計するために注意を払うべきである。

【０３２９】

本発明者らは、末梢性の腫瘍負荷量（ｌｏａｄ）（例えば、Ｂ　ＣＬＬ腫瘍細胞負荷量（ｌｏａｄ））とがん患者に存在するＴ細胞の濃度（または数）との間の逆相関も発見した。すなわち、がん患者に存在する非がんＴ細胞の濃度が高いほど、患者における腫瘍負荷量（ｂｕｒｄｅｎ）が低い。この発見はどんな特定の理論または作用機構によるものでもないが、本発明者らは、療法を行う時にがん患者が示すＴ細胞のレベルが正常である、または上昇している場合、がん患者が抗ＣＤ２００抗体による療法から受ける利益が高まる可能性があると考える。同様に、本発明者らは、抗ＣＤ２００抗体による療法が、インタクトな免疫系、例えば、患者に存在するがんに対する免疫反応を高めることができる免疫系を有する患者においてはるかに高い効力および／またはより強力な免疫調節効果を有する可能性があることも決定した。すなわち、下記の通り、サマリズマブによる治療の前に事前の化学療法を受けていない、本試験における全４人のがん患者は、サマリズマブによる処置後に疾患が臨床的に安定した、または改善された。実際、抗ＣＤ２００抗体を投与される前に免疫抑制療法または化学療法を受けていない患者１０２～５０２は、腫瘍負荷量（ｂｕｒｄｅｎ）のかなりの低下を示し、これは、ＣＤ４５$^{+}$　Ｂ　ＣＬＬ細胞の濃度の顕著な低下、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の増加、制御性Ｔ細胞の減少、活性化Ｔ細胞の増加、および活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比の増大を含めた、いくつもの本明細書に記載の免疫調節性バイオマーカーの変化と相関した。

【０３３０】

したがって、患者のがんに対する免疫反応を開始することができるインタクトな免疫系を有するがん患者を、抗ＣＤ２００抗体を用いた治療のために選択することができる。選択は、例えば、がんに罹患している患者に由来する生物学的試料中に存在するＣＤ３$^{+}$細胞の濃度を定量化するステップと；患者が、患者における抗ＣＤ２００抗体による療法の効力を増強するのに十分な濃度のＴ細胞を有する場合、患者に、抗ＣＤ２００抗体を、患者におけるがんを処置するのに有効な量で投与するステップとを含んでよい。健康なヒトおよびＢ－ＣＬＬなどのがんを有するヒトに由来する血液中のＣＤ３$^{+}$細胞の平均濃度は当技術分野で周知である。一部の実施形態では、生物学的試料におけるＣＤ３$^{+}$細胞の十分な濃度は、１マイクロリットル当たり細胞３００個超（例えば、１マイクロリットル当たり細胞３２５個、３５０個、３７５個、４００個、４２５個、４５０個、４７５個、５００個、５２５個、５５０個、５７５個、６００個、６２５個、６５０個、６７５個、７００個、７２５個、７５０個、７７５個、８００個、８２５個、８５０個、８７５個、９００個、９２５個、９５０個、９７５個、１０００個、１１００個、１２００個、または

１３００個、またはそれ以上）のＣＤ３$^{+}$細胞の濃度である。一部の実施形態では、生物学的試料におけるＣＤ３$^{+}$細胞の十分な濃度は、１マイクロリットル当たり細胞２００個以上（例えば、１マイクロリットル当たり細胞２２５個、２５０個、２７５個、３００個、３２５個、３５０個、３７５個、４００個、４２５個、４５０個、４７５個、または５００個、またはそれ以上）のＣＤ３$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$細胞の濃度である。一部の実施形態では、生物学的試料におけるＣＤ３$^{+}$細胞の十分な濃度は、１マイクロリットル当たり細胞１５０個以上（例えば、１マイクロリットル当たり細胞１７５個、２００個、２２５個、２５０個、２７５個、３００個、３２５個、３５０個、３７５個、４００個、４２５個、４５０個、４７５個、５００個、５２５個、５５０個、５７５個、６００個、６２５個、６５０個、６７５個、７００個、７２５個、７５０個、７７５個、８００個、８２５個、８５０個、８７５個、９００個、９２５個、９５０個、９７５個、１０００個、１１００個、１２００個、または１３００個、またはそれ以上）のＣＤ３$^{+}$／ＣＤ８$^{+}$細胞の濃度である。ＣＤ３$^{+}$細胞の濃度を決定するための方法は、当技術分野で公知であり、例えば、フローサイトメトリーが挙げられる。がん患者に抗ＣＤ２００抗体を治療的に投与するための方法は、当技術分野で公知であり、本明細書に記載されており、また、例えば、米国特許第７，４０８，０４１号において詳述されている。

【０３３１】

一部の実施形態では、免疫応答性は、例えば、フローサイトメトリーによって測定される、患者から得られる生物学的試料（例えば、血液試料）における特定のリンパ球集団の絶対数を定量化することにより決定することができる。例えば、Ｓｈｅａｒｅｒら（２００３年）Ｊ Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ １１２巻（５号）：９７３～９８０頁およびＰａｇｌｉｅｒｏｎｉおよびＨｏｌｌａｎｄ（１９９４年）Ｔｒａｎｓｆｕｓｉｏｎ ３４巻：５１２～５１６頁を参照されたい。例えば、一部の実施形態では、免疫応答性は、フローサイトメトリーによるＣＤ４５$^{+}$リンパ球数によって示され、０．６６～４．６０×１０^{3}個の細胞／μＬ（０～１７歳の患者について）；０．９９～３．１５×１０^{3}個の細胞／μＬ（１８～５５歳の患者について）；または１．００～３．３３×１０^{3}個の細胞／μＬ（５５歳を超えた患者について）である。

【０３３２】

一部の実施形態では、免疫応答性は、患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ３$^{+}$Ｔ細胞の絶対数をフローサイトメトリーによって定量化することにより決定することができる。例えば、一部の実施形態では、免疫応答性は、例えば、フローサイトメトリーによるＣＤ３$^{+}$リンパ球数によって示され、２，５００～５，５００個の細胞／μＬ（０～２カ月齢の患者について）；２，５００～５，６００個の細胞／μＬ（３～５カ月齢の患者について）；１，９００～５，９００個の細胞／μＬ（６～１１カ月齢の患者について）；２，１００～６，２００個の細胞／μＬ（１２～２３カ月齢の患者について）；１，４００～３，７００個の細胞／μＬ（２～５歳の患者について）；１，２００～２，６００個の細胞／μＬ（６～１１歳の患者について）；１，０００～２，２００個の細胞／μＬ（１２～１７歳の患者について）；６７７～２，３８３個の細胞／μＬ（１８～５５歳の患者について）；または６１７～２，２５４個の細胞／μＬ（５５歳を超えた患者について）である。

【０３３３】

一部の実施形態では、免疫応答性は、患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ１９$^{+}$Ｂ細胞の絶対数を、例えば、フローサイトメトリーによって定量化することにより決定することができる。例えば、一部の実施形態では、免疫応答性は、フローサイトメトリーによるＣＤ１９$^{+}$Ｂ細胞数によって示され、３００～２，０００個の細胞／μＬ（０～２カ月齢の患者について）；４３０～３，０００個の細胞／μＬ（３～５カ月齢の患者について）；６１０～２，６００個の細胞／μＬ（６～１１カ月齢の患者について）；７２０～２，６００個の細胞／μＬ（１２～２３カ月齢の患者について）；３９０～１，４００個の細胞／μＬ（２～５歳の患者について）；２７０～８６０個の細胞／μＬ（６～１１歳の患者について）；１１０～５７０個の細胞／μＬ（１２～１７歳の患者について）；

９９～５２７個の細胞／μＬ（１８～５５歳の患者について）；または３１～４０９個の細胞／μＬ（５５歳を超えた患者について）である。

【０３３４】

一部の実施形態では、免疫応答性は、患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ１６$^{+}$ＣＤ５６$^{+}$天然キラー（ＮＫ）細胞の絶対数を、例えば、フローサイトメトリーによって定量化することにより決定することができる。例えば、一部の実施形態では、免疫応答性は、フローサイトメトリーによるＣＤ１６$^{+}$ＣＤ５６$^{+}$ＮＫ細胞数によって示され、１７０～１，１００（０～２カ月齢の患者について）；１７０～８３０個の細胞／μＬ（３～５カ月齢の患者について）；１６０～９５０個の細胞／μＬ（６～１１カ月齢の患者について）；１８０～９２０個の細胞／μＬ（１２～２３カ月齢の患者について）；１３０～７２０個の細胞／μＬ（２～５歳の患者について）；１００～４８０個の細胞／μＬ（６～１１歳の患者について）；１１０～５７０個の細胞／μＬ（１２～１７歳の患者について）；１０１～６７８個の細胞／μＬ（１８～５５歳の患者について）；または１１０～６５７個の細胞／μＬ（５５歳を超えた患者について）である。

【０３３５】

一部の実施形態では、免疫応答性は、患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ４$^{+}$ヘルパーＴ細胞の絶対数を、例えば、フローサイトメトリーによって定量化することにより決定することができる。例えば、一部の実施形態では、免疫応答性は、フローサイトメトリーによるＣＤ４$^{+}$ヘルパーＴ細胞数によって示され、１，６００～４，０００（０～２カ月齢の患者について）；１，８００～４，０００個の細胞／μＬ（３～５カ月齢の患者について）；１，４００～４，３００個の細胞／μＬ（６～１１カ月齢の患者について）；１，３００～３，４００個の細胞／μＬ（１２～２３カ月齢の患者について）；７００～２，２００個の細胞／μＬ（２～５歳の患者について）；６５０～１，５００個の細胞／μＬ（６～１１歳の患者について）；５３０～１，３００個の細胞／μＬ（１２～１７歳の患者について）；４２４～１，５０９個の細胞／μＬ（１８～５５歳の患者について）；または４３０～１，５１３個の細胞／μＬ（５５歳を超えた患者について）である。

【０３３６】

一部の実施形態では、免疫応答性は、患者から得られる生物学的試料におけるＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の絶対数を、例えば、フローサイトメトリーによって定量化することにより決定することができる。例えば、一部の実施形態では、免疫応答性は、フローサイトメトリーによるＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞数によって示され、５６０～１，７００（０～２カ月齢の患者について）；５９０～１，６００個の細胞／μＬ（３～５カ月齢の患者について）；５００～１，７００個の細胞／μＬ（６～１１カ月齢の患者について）；６２０～２，０００個の細胞／μＬ（１２～２３カ月齢の患者について）；４９０～１，３００個の細胞／μＬ（２～５歳の患者について）；３７０～１，１００個の細胞／μＬ（６～１１歳の患者について）；３３０～９２０個の細胞／μＬ（１２～１７歳の患者について）；１６９～９５５個の細胞／μＬ（１８～５５歳の患者について）；または１０１～８３９個の細胞／μＬ（５５歳を超えた患者について）である。

【０３３７】

患者から得られる生物学的試料において測定したところ、免疫細胞数がこれらのレベルを下回ることは、患者が免疫無防備状態であることを示しうることが理解される。上記の範囲の１つまたは複数の範囲内に入る免疫細胞数は、患者が免疫応答性であり、本明細書に記載の抗ＣＤ２００抗体による療法から受ける利益が高まる可能性があることを示しうる。本明細書に記載の方法はいずれも、（ａ）本明細書に記載の免疫細胞サブセットの１つまたは複数の１マイクロリットル当たりの数、および／または（ｂ）アッセイされた数が上記の所定の範囲などの所定の範囲内に入るか否かを決定するために生物学的試料をアッセイするステップを含んでよい。

【０３３８】

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、インタクトな免疫系を有する対象、例

えば、対象の体内または体表に存在するがんに対する免疫反応を開始する能力を有する対象を同定または選択するステップを含んでよい。免疫系が、がんに対する免疫反応を開始する能力を有するか否かを決定するための方法は当技術分野で周知である。例えば、医療従事者は、当業者によく知られているｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイ、例えば、ＥＬＩＳＡを用いて、がん組織に結合する抗体の存在について全身的に（例えば、血清において）、または、例えば、種々の粘膜部位において（例えば、唾液または胃洗浄液および気管支肺胞洗浄液において）試験することによって、がんに特異的な抗体（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＭ、またはＩｇＡ）反応についてアッセイすることができる。従事者は、（ａ）有糸分裂促進因子（例えば、ＰＨＡもしくはＬＰＳ）または抗ＣＤ３抗体による刺激に対する正常な増殖反応を開始する能力；（ｂ）所定の正常範囲（例えば、＞１．０）におけるＣＤ４$^{+}$細胞：ＣＤ８$^{+}$細胞の比；および（ｃ）腫瘍に特異的な免疫反応、例えば腫瘍抗原に特異的なＴ細胞の定量化などのうちの１つまたは複数を、例えば、ＥＬＩＳＰＯＴまたは四量体またはサイトカイン分析を用いて評価することによって患者の全体的な免疫応答性を査定することもできる。

【０３３９】

その代わりに、またはそれに加えて、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞反応は、一般に、抗体反応のために必要であるので、がんに対するｉｎ　ｖｉｔｒｏでのＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞反応を、当技術分野で公知の方法を使用して測定することができる。そのような方法としては、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞増殖アッセイまたはリンフォカイン（例えば、インターロイキン－２、インターロイキン－４、またはインターフェロン－γ）産生アッセイが挙げられる。決定の一部は、化学療法または免疫抑制療法は、療法を施される患者の免疫系を阻害することが公知であるので、患者が以前そのような療法を施されていたか否かに関して、定量的または定性的な査定／評価を含んでよい。

【０３４０】

以下の実施例は、本発明を例示するものであり、それを限定するものではない。

【実施例】

【０３４１】

（実施例１）

ヒトにおいて抗ＣＤ２００抗体を評価する、用量を段階的に増加させる試験の予備段階の結果

サマリズマブ（Ａｌｅｘｉｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ、Ｉｎｃ．）は、Ｂ－ＣＬＬを処置するための、現在臨床的に評価されている画期的医薬品（ｆｉｒｓｔ－ｉｎ－ｃｌａｓｓ）の組換えヒト化モノクローナル抗体である。この抗体はＣＤ２００とＣＤ２００Ｒとの間の相互作用を阻害し、したがって、ＣＤ２００が発現されているがんの患者において、ＣＤ２００依存性の免疫抑制を阻害する。したがって、患者にサマリズマブを投与することにより、患者の免疫系ががんを適切に同定し根絶することが可能になる。

【０３４２】

再発性または難治性のＢ－ＣＬＬまたは多発性骨髄腫（ＭＭ）の患者におけるサマリズマブの安全性および最大耐量（ＭＴＤ）を評価するために、コホート当たり患者３人の改変Ｆｉｂｏｎａｃｃｉ設計を用いて、継続した用量を段階的に増加させる試験を実施した。用量制限毒性（ＤＬＴ）が生じた場合、コホートを患者６人に拡大した。試験患者は、２８日サイクルごとに単回の静脈内投与、および２８日間隔でサマリズマブの任意選択の追加的な静脈内投与を受けた。治療サイクル当たり５０ｍｇ／ｍ^{2}から６００ｍｇ／ｍ^{2}までにわたって、合計７コホートを評価した。試験により、患者において、とりわけ、完全な血球計算、コンピュータ断層撮影法（ＣＴ）スキャン、標準の安全性評価、抗体の薬物動態（ＰＫ）および薬力学的（ＰＤ）測定、ならびに患者において抗サマリズマブ抗体反応が発生したか否かを査定した。

【０３４３】

試験では、発性骨髄腫（ＭＭ）患者３人および小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）の患者

１人を含めたＢ－ＣＬＬ患者２６人を５０ｍｇ／ｍ^{2}から６００ｍｇ／ｍ^{2}までにわたる用量の７つの用量コホートに登録した。ＭＭ患者のうち２人は５００ｍｇ／ｍ^{2}コホートに登録し、１人は６００ｍｇ／ｍ^{2}コホートに登録した。ＳＬＬ患者は、５００ｍｇ／ｍ^{2}コホートに登録した。４人の患者が自身のがんに対して以前に化学療法を受けておらず、一方他の２２人の患者は、サマリズマブの１回目の投与を施す前に化学療法の２つのレジメンの中間を受けた（患者当たり１から９サイクルの間にわたる）。男性の患者が１８人、女性の患者が８人であり、患者の年齢の範囲は４１～８７歳（年齢の中央値は６７）であった。２０人の患者が任意選択の投与を受け；このうち３人（５０ｍｇ／ｍ^{2}を投与された１人；２００ｍｇ／ｍ^{2}を投与された２人）が、サマリズマブに対するヒト抗ヒト抗体反応を発症した。４回の投与サイクルを完了した患者１３人のうち９人が、末梢血球計算およびＣＴスキャンの段階的な査定に基づいて安定な疾患（ＳＤ）を示した。４回のサイクルでＳＤを示す患者に対して４回を超える治療サイクルを許容するようにプロトコールを修正した。臨床的に有害なサイトカイン反応は観察されなかった。薬物に関連せず、悪性腫瘍に関連しない死亡が１件生じた。有害事象は、大部分は、重症度が穏やかまたは中程度であり、コホート６の評価期間の終了時点で最大耐量（ＭＴＤ）は観察されなかった。サマリズマブは、血清曲線下面積（ＡＵＣ）において用量依存的な直線的増加を示す。治療の最初の４サイクルについての血清薬物レベル（１００～４００ｍｇ／ｍ^2）の平均ＡＵＣは、用量とＡＵＣとの間の直線関係と一致している（図１）。

【０３４４】

最初の結果は、サマリズマブは、一般に安全かつ耐容性良好であり、下で詳述している通りこの患者集団において所望の免疫調節活性を示すことを示唆している。

【０３４５】

（実施例２）

サマリズマブを用いて治療したヒトにおける免疫調節効果の発生のバイオマーカーの観察

評価可能な細胞集団を有する患者の中で、抗体治療により、末梢血中の免疫細胞とＢ－ＣＬＬがん細胞の両方に対する観察可能な免疫調節効果がもたらされた。効果の概要が表１に示されている。例えば、サマリズマブを投与した後、患者２０人のうち１９人（９５％）においてＣＤ２００$^+$Ｔ細胞の低下が観察された（表１）。

【０３４６】

【表１】

表1. コホートによる用量および薬力学的(PD)パラメータ

	N (患者)				N/N評価可能			
抗体の用量 (mg/m^2)	総計	≧4サイクル	HAHA	Th1サイトカイン[a]	抗体が結合したCLL	CLLにおけるCD200の減少	$CD200^+$T細胞の低下	$CD200R^+$T細胞の増加
50	4[b]	1[c]	1[c]	3/4	1/4	1/4	2/2	0/2
100	5[b]	5	0	5/5	2/5	5/5	5/5	2/5
200	3	1[d]	2	3/3	2/2	2/2	3/3	2/3
300	3	2	0	3/3	1/2	1/2	2/2	2/2
400	3	2	0	2/3	2/3	3/3	2/2	0/2
500	7[e]	2	0	5/6[f]	2/5	2/5	4/5	2/4
600	1[g]	0	0	1/1	NA	NA	1/1	0/1

「抗体」とは、サマリズマブを指す。

「Ｎ」は患者の数である。
「ＨＡＨＡ」とは、患者におけるサマリズマブに対するヒト抗ヒト抗体反応の発生を指す。
[a]患者を治療している間の任意の時点で検出されたＴｈ１サイトカイン。
[b]多回用量の安全性を評価するために４人以上の患者を登録した。
[c]同じ患者を指す。
[d]ＨＡＨＡ反応は検出されなかった。
[e]患者７人のうち２人は多発性骨髄腫（ＭＭ）患者であった。
[f]このコホートの患者１人についてはＴｈ１サイトカインの情報が入手不可能であった。
[g]多発性骨髄腫を患っている患者。
「ＮＡ」とは、該当なしを指す。

【０３４７】
図２は、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の低下を示す、治療された患者の代表的な分析を提供する。図３に示されているように、患者におけるＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の低下は一過性であり、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞は、１４日目当たりで処置前のレベルまで回復し始めた。しかし、これらの患者にサマリズマブの２回目の投与を施すと、再度一過性のＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の濃度の低下がもたらされた（図３）。効果の一過性の性質は、低用量のサマリズマブ（例えば、５０～２００ｍｇ／ｍ^{2}）において、高用量（３００～５００ｍｇ／ｍ^{2}）の抗体での持続的効果と比較して頻繁に観察された。これにより、患者における抗ＣＤ２００抗体の免疫調節効果は用量依存的であったこと、ならびに、患者における免疫調節効果を維持するための投与スケジュールの改変は、サマリズマブの用量を増加させることおよび／またはサマリズマブをより頻繁に投与することの一方、または両方によって実現することができることが示された。

【０３４８】
ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞の低下または回復は、患者におけるＣＤ３$^{+}$Ｔ細胞の総濃度の全体的な変化とは関連せず、これは、ＣＤ２００$^{+}$Ｔ細胞が、ＣＤ２００発現を下方制御している、かつ／または、欠失しているのではなく末梢の外に動員されていることを示唆している（サマリズマブは、患者の血液試料における白血球によるＣＤ２００発現を検出するために使用される抗体の結合を交差ブロック（ｃｒｏｓｓｂｌｏｃｋ）せず、したがって、これらのアッセイを用いてＣＤ２００発現を検出する能力に実質的に影響を及ぼさない）。

【０３４９】
さらに、サマリズマブを投与した後７日目までの白血球サブセット（例えば、ＣＤ２００Ｒ$^{+}$／ＣＤ４$^{+}$白血球サブセット）におけるＣＤ２００Ｒ発現レベルの上昇も、患者１９人のうち８人において観察された（例えば、図４を参照されたい）。ＣＤ２００$^{+}$細胞の低下および白血球によるＣＤ２００Ｒ発現の上昇が、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞集団において優勢に観察された（図４）。上記の通り、白血球サブセットによるＣＤ２００Ｒ発現の増加は、ＣＤ２００発現の低下に対する細胞による補償の結果でありうる。

【０３５０】
患者２５人のうち１０人（４０％）が、中程度の、１回目の投与によるＴｈ１サイトカイン反応を示し、一方、患者２５人のうち２２人（８８％）は試験期間中の１つまたは複数の時点で検出可能なＴｈ１サイトカインを有した。これは、患者におけるサマリズマブの免疫調節活性とも一致する。

【０３５１】
サマリズマブを投与された患者において、制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の減少も観察された。特に、疾患が臨床的に安定している、または改善されている患者９人のうち４人（４４．４％）がＴｒｅｇの低下を示したが、一方、疾患が臨床的に進行した患者は、１６人のうち５人（３１．２％）のみが同様のＴｒｅｇの減少を示した（図５）。

【０３５２】
サマリズマブを投与した後、末梢血中のＢ－ＣＬＬ腫瘍細胞によるＣＤ２００タンパク

質の発現の低下も、患者２１人のうち１４人（６７％）において観察された。この低下は、低用量（例えば、５０～２００ｍｇ／ｍ^2）のサマリズマブでは一過性であり、Ｂ－ＣＬＬ細胞によるＣＤ２００発現は、１４日目当たりで処置前のレベルまで（またはほぼ処置前のレベルまで）回復し始めた。しかし、これらの患者にサマリズマブの２回目の投与を施すと、再度、細胞によるＣＤ２００タンパク質の発現の一過性の低下がもたらされた（図６）。高用量（３００～５００ｍｇ／ｍ^2）の抗体ではＢ－ＣＬＬ腫瘍細胞においてＣＤ２００の持続性の減少が観察された。上記の通り、この結果により、患者における抗ＣＤ２００抗体の免疫調節効果は用量依存的であったこと、ならびに患者における免疫調節効果を維持するための投与戦略の改変は、サマリズマブの用量を増加させることおよび／またはサマリズマブをより頻繁に投与することの一方、または両方によって実現することができることがさらに示された。そのような抗ＣＤ２００抗体の投与戦略により、治療された患者に対する臨床的利益が改善される可能性がある。

【０３５３】

他の白血球サブセットにおけるＣＤ２００Ｒおよび／またはＣＤ２００の発現の変化、または他のＣＤ２００$^+$またはＣＤ２００Ｒ$^+$白血球の濃度の変化は、そのような観察を行うためには細胞の数量が不十分であったので、観察されなかった。

【０３５４】

疾患の安定を示す患者９人のうち、１人はコホート１から、３人はコホート２からであり、コホート３、４および５にそれぞれ１人、そして高用量コホート（５００ｍｇ／ｍ^2）に２人であった。患者において観察された例示的な抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節効果は、以下の通りである：

１．ＣＤ４$^+$／ＣＤ２００$^+$Ｔ細胞：コホート１、２および３の、疾患が安定している患者は全て、サマリズマブの１回目の投与およびその後の投与の後に、ＣＤ２００$^+$／ＣＤ４$^+$Ｔ細胞の一過性の低下を示した。疾患が安定しているコホート４、５および６の患者は、ＣＤ２００$^+$／ＣＤ４$^+$Ｔ細胞の持続的な低下を示した。

２．ＣＤ２００Ｒ$^+$／ＣＤ４$^+$Ｔ細胞：コホート２の疾患が安定している患者３人のうち１人、コホート３の患者、およびコホート４の患者（全員疾患が安定している）は、１回目の投与後にＣＤ２００Ｒ$^+$／ＣＤ４$^+$Ｔ細胞の増加を示した。

【０３５５】

これらの疾患が安定している患者は、ベースラインにおけるＴ細胞の数が変動し（ＣＤ４５$^+$白血球の２％、２％、１４％、２３％および３９％）かつ、ＣＤ４$^+$／ＣＤ２００$^+$Ｔ細胞の百分率が、これらの患者におけるベースラインにおいて総ＣＤ３$^+$Ｔ細胞の１０～３５％で変動した。さらに、疾患が安定している患者の全てで、Ｂ　ＣＬＬ細胞におけるＣＤ２００の発現が低下した。

【０３５６】

これらの結果は、抗ＣＤ２００抗体が、抗体を投与された患者において免疫調節効果を生成することができることを示している。４回の治療サイクルにおいて、サマリズマブを用いて治療した患者９人が疾患の安定を示したので、バイオマーカーは、そのサマリズマブの用量が、ヒトにおいて観察されたその免疫調節効果によって、疾患に対する臨床的に意味のある効果を実現するために十分であることも示しうる。

【０３５７】

（実施例３）

以前に化学療法を受けていない患者におけるサマリズマブによる治療のバイオマーカー、免疫調節効果、および効力

上記の通り、試験に登録された患者のうち４人は、サマリズマブ療法の前に化学療法を受けていない。これらの患者４人は全て、サマリズマブ療法を受け、疾患の臨床的な安定または改善を示した－反応者９人のうちの４人。患者１０２～５０２の患者４人のうち１人は、進行性ＣＬＬを示す６６歳の男性であり（試験へのエントリー時にＲＡＩ第４期であり、以前に治療を受けていない）、登録の時点で大きな腹部腫瘤および疲労を含んだ。抗ＣＤ２００抗体治療レジメンを始める前に、患者１０２～５０２は、ＣＬＬに対するど

んな化学療法的治療または他の免疫抑制療法も受けていない。１回目のサマリズマブ４００ｍｇ／ｍ^{2}の投与を受けた後数週間以内に、ＣＴスキャンによって決定された通り、患者の腹部腫瘤は５７．６％低下した。サマリズマブを用いた患者の治療を、４００ｍｇ／ｍ^{2}で、追加的な４サイクル（４回の投与）継続した。４回目のサイクルの後、患者の腹部腫瘤はさらに低下し続けていた－登録時以後合計７１％の低下。患者の疲労も排除された。患者は、１カ月に１回施された１３回のサマリズマブの投与を受け、部分奏効（ＰＲ）が実現された。

【０３５８】

この患者では、腫瘍負荷量（ｂｕｒｄｅｎ）の低下と同時に（図７Ａ）、いくつもの抗ＣＤ２００抗体関連免疫調節性バイオマーカーの変化が観察された。例えば、他の評価された患者と同様に、この患者では、治療の間にＣＤ２００$^+$リンパ球（例えば、ＣＤ２００$^+$ＣＤ４$^+$Ｔ細胞）の濃度も低下した（図８Ａ）。さらに、この患者では、Ｂ　ＣＬＬ細胞の濃度および残りのＢ　ＣＬＬ細胞によるＣＤ２００発現レベルも劇的に低下した（図８Ｂ）。

【０３５９】

ＣＤ８$^+$Ｔ細胞ならびにＣＤ４$^+$Ｔ細胞の増加も患者において観察された（図７Ｂ）。対照的に、患者１０２～５０２におけるＴｒｅｇは治療の間に減少した。活性化Ｔ細胞の百分率の、制御性Ｔ細胞の百分率に対する比は、治療の間に、およそ２：１から、３：１まで、４：１まで、５：１まで、および最終的に６：１を超えるまで増大した。図９を参照されたい。

【０３６０】

これらの結果により、抗ＣＤ２００抗体が、患者においてさらに免疫調節効果を生成することができること、および本明細書に記載のバイオマーカーの変化が疾患に対する臨床的に意味のある効果と相関することがさらに示された。反応者９人のうち４人が、抗ＣＤ２００抗体を投与する前に、患者を免疫抑制するためにＣＬＬに対する化学療法的治療を受けていないことは、インタクトな免疫系を有する患者（または免疫抑制剤によって障害をきたしていない患者）への抗ＣＤ２００抗体の投与が、本明細書に記載の抗ＣＤ２００抗体による療法からはるかに大きな治療的利益を受ける可能性がありうることを示す。

【０３６１】

（実施例４）

自己免疫性溶血性疾患のマウスモデルにおける抗ＣＤ２００抗体の効力

試験０（予防モデル）。疾患のマウスモデルを使用して、治療的な抗ＣＤ２００抗体を、自己免疫性溶血性疾患に付随する自己抗体の産生を予防する、遅延する、またはその重症度を下げるそれらの能力について試験した。例えば、ＰｌａｙｆａｉｒおよびＭａｒｓｈａｌｌ－Ｃｌａｒｋｅ（１９７３年）Ｎａｔ　Ｎｅｗ　Ｂｉｏｌ　２４３巻：２１３～２１４頁；Ｎａｙｓｍｉｔｈら（１９８１年）Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｒｅｖ　５５巻：５５～８７頁を参照されたい。

【０３６２】

マウスにおいて、マウス赤血球（ＲＢＣ）に結合する自己抗体の産生を引き出すために、雌のＣ５７ＢＬ／６マウスに、２×１０^{8}個のラットＲＢＣを、試験０日目に１回、次いで、その後の残りの試験の間、１週間ごとに１回、腹腔内（ｉ．ｐ．）投与した。免疫したマウスによる抗ラットＲＢＣ同種異系抗体の産生が試験の２週目までに観察され、マウスによる抗マウスＲＢＣ自己抗体の産生が３週目までに観察された。

【０３６３】

ラットＲＢＣで免疫したマウスを群１（マウス６匹）、群２（マウス６匹）、群３（マウス８匹）、群４（マウス７匹）、群５（マウス９匹）、および群６（マウス９匹）と称される６つの実験群に分けた。１つの追加的な群－群７（マウス６匹）－についても対照として評価した。群７のマウスは、ラットＲＢＣを用いた免疫もせず、下記の追加的な治療のいずれも受けさせなかった。

【０３６４】

０日目（ラットＲＢＣを最初に投与した日）に開始して、群２～６のそれぞれのマウスに、以下のスケジュールの下、治療剤またはビヒクルを投与した：試験の各週に、作用剤またはビヒクルの５回の投与を１日当たり１回の投与で、５日連続で施した。群１のマウスは、ビヒクル－リン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）のみを用いて治療した。群２のマウスは、上記の治療スケジュールの下で、ＣＤ２００に結合しないが、エフェクター機能を保有する対照抗体（ＩｇＧ２ａ）を５ｍｇ／ｋｇで用いて治療した。群３のマウスは、上述の治療スケジュールの下で、抗体１－エフェクター機能を有する抗ＣＤ２００抗体（ＩｇＧ２ａ）を投与ごとに５ｍｇ／ｋｇで用いて治療した。群４のマウスは、シクロスポリンを１５ｍｇ／ｋｇの用量で用いて治療した。群５のマウスは、対照抗体を５ｍｇ／ｋｇで用い、シクロスポリンを１５ｍｇ／ｋｇで用いて治療した。群６のマウスは、抗体１を５ｍｇ／ｋｇの用量で用い、シクロスポリンを１５ｍｇ／ｋｇの用量で用いて治療した。抗体治療は、ｉ．ｐ．により施した。シクロスポリンは、マウスに皮下（ｓ．ｃ．）投与した。各群についての群設計および治療スケジュールが表２に要約されている。

【０３６５】

【表２】

表2. 試験0についての群設計および治療スケジュール

群	N	投与した治療薬	用量
群1	6	ビヒクル	N/A
群2	6	CD200に結合しないが、エフェクター機能を保有する対照抗体(IgG2a)	5 mg/kg
群3	8	抗体1(エフェクター機能を有する抗CD200抗体IgG2a)	5 mg/kg
群4	7	シクロスポリン	15 mg/kg
群5	9	CD200に結合しないが、エフェクター機能を保有する対照抗体(IgG2a);およびシクロスポリン	5 mg/kg 15 mg/kg
群6	9	抗体1(エフェクター機能を有する抗CD200抗体IgG2a);およびシクロスポリン	5 mg/kg 15 mg/kg
群7	6	免疫も治療もしていない対照群	N/A

Ｎは、各群のマウスの数を指す

Ｎ／Ａ＝該当なし。

【０３６６】

上記の治療の前、その間、およびその後に、週に１回の頻度で群１～７のマウスから血液を抜き取って、治療が、マウスにおける抗マウスＲＢＣ自己抗体および／または抗ラットＲＢＣ同種異系抗体の力価に影響を及ぼしたか否かを、フローサイトメトリーによって評価した。対象マウス（例えば、群３からの治療を受けたマウス）において産生された抗マウス自己抗体の相対的な濃度を決定するために、マウスから得られた全血を、蛍光標識した抗マウス抗体の調製物と一緒にインキュベートし、これにより、当該動物の血液中のマウスＲＢＣの表面上に存在する抗マウスＲＢＣ抗体の存在を検出した。細胞をＰＢＳで洗浄し、次いで、フローサイトメトリーに供して、マウスＲＢＣに結合したマウス抗マウ

スＲＢＣの相対量を平均蛍光強度に応じて評価した。１３日目から２７日目の間に、群１、２、４、５、および６のマウスにおける抗マウスＲＢＣ自己抗体の濃度が上昇した。対照的に、群３のマウスにおける抗マウスＲＢＣ自己抗体の濃度は、他の群における自己抗体の濃度と比較して著しく低下した。さらに、群３のマウスによる自己抗体の産生は、他の群のマウスと比較して著しく遅延した（図１０）。例えば、群１、２、４、５、および６のマウスの５０％が、試験の２０日目から２７日目の間に自己抗体を発生した。対照的に、群３のマウスの少なくとも５０％において、自己抗体の産生は２７日目から３４日目の間まで起こらなかった。これらの結果は、５ｍｇ／ｋｇの抗体１、抗ＣＤ２００抗体が、自己免疫性溶血性疾患のマウスモデルにおいて抗マウスＲＢＣ自己抗体の濃度を低下させることができるだけでなく、マウスにおける自己抗体の産生も有意に遅延させることができることを示している。

【０３６７】

対象マウス（例えば、群３からの治療を受けたマウス）において産生される同種異系抗体の相対的な濃度を決定するために、マウスから得られた血清を、単離されたラットＲＢＣの試料と一緒に、血清中に存在する任意のラットＲＢＣ特異的同種異系抗体がラットＲＢＣに結合するために十分な条件下で、そのために十分な時間にわたってインキュベートした。細胞をＰＢＳで洗浄し、次いで、蛍光標識した、マウス抗体に結合する抗体と一緒にインキュベートした。追加的な洗浄ステップの後、細胞をフローサイトメトリーに供して、ラットＲＢＣに結合したマウス抗ラットＲＢＣの相対量を平均蛍光強度として評価した。群１、２、４、５、および６のマウスから得られた血清に含有された抗ラットＲＢＣ同種異系抗体の濃度は実験の間に上昇していた。対照的に、群３のマウスから得られた血清に含有された検出可能な抗ラットＲＢＣ自己抗体は、他の群と比較してはるかに少なかった。これらの結果により、５ｍｇ／ｋｇの抗体１、抗ＣＤ２００抗体が、ＲＢＣ特異的同種異系抗体の力価、ならびに自己免疫性溶血性疾患のマウスモデルにおいて産生される抗ＲＢＣ自己抗体を減少させることができることがさらに示された。

【０３６８】

試験１（治療モデル）。疾患のマウスモデルを使用して、治療的な抗ＣＤ２００抗体を、自己免疫性溶血性疾患に付随する自己抗体の産生を低下させるそれらの能力について試験した。マウスにおいてマウス赤血球（ＲＢＣ）に結合する自己抗体の産生を引き出すために、雌のＣ５７ＢＬ／６マウスに、2×10^{8}個のラットＲＢＣを、試験０日目に１回、次いで、その後の残りの試験の間、１週間ごとに１回、腹腔内（ｉ．ｐ．）投与した。免疫したマウスによる抗ラットＲＢＣ同種異系抗体の産生が試験の２週目までに観察され、マウスによる抗マウスＲＢＣ自己抗体の産生が３週目までに観察された。

【０３６９】

ラットＲＢＣで免疫したマウスを群１（マウス８匹）、群２（マウス８匹）、群３（マウス８匹）、群４（マウス７匹）、および群５（マウス８匹）と称される５つの群に分けた。第６のマウス群（群６と称される；マウス６匹）についても対照として評価した。群６のマウスは、ラットＲＢＣを用いた免疫もせず、下記の追加的な治療のいずれも受けさせなかった。

【０３７０】

１１２日目に開始して、群１～５のそれぞれのマウスに、以下のスケジュールの下で、治療剤またはビヒクル対照の１４回の投与を施す追加的な治療を受けさせた：（ｉ）作用剤またはビヒクルの５回の投与を１日当たり１回の投与で、５日連続で施した；（ｉｉ）治療を２日間中断した；（ｉｉｉ）作用剤またはビヒクルの追加的な５回の投与を、１日当たり１回の投与で、５日連続で施した；治療をさらに２日間中断した；そして、（ｉｖ）作用剤またはビヒクルのさらに４回の投与を、１日当たり１回の投与で、４日連続で施した。群１のマウスは、ビヒクル－リン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）のみを用いて治療した。群２のマウスは、上述の治療スケジュールの下で、抗体１－エフェクター機能を有する抗ＣＤ２００抗体（ＩｇＧ２ａ）を投与ごとに５ｍｇ／ｋｇで用いて治療した。群３のマウスは、抗体１を１ｍｇ／ｋｇの用量で用いて治療した。群４のマウスは、上記の治療スケ

ジュールの下で、抗体２－エフェクター機能を欠く抗ＣＤ２００抗体を投与ごとに５ｍｇ／ｋｇで用いて治療した。群５のマウスは、上記の治療スケジュールの下で、ＣＤ２００に結合しないが、エフェクター機能を保有する対照抗体（ＩｇＧ２ａ）を５ｍｇ／ｋｇの用量で用いて治療した。各群についての群設計および治療スケジュールが表３に要約されている。

【０３７１】

【表３】

表3. 試験1についての群設計および治療スケジュール

群	N	投与した治療薬	用量
群1	8	ビヒクル	N/A
群2	8	抗体1(エフェクター機能を有する抗CD200抗体IgG2a)	5 mg/kg
群3	8	抗体1(エフェクター機能を有する抗CD200抗体IgG2a)	1 mg/kg
群4	7	抗体2(エフェクター機能を保有しない抗CD200抗体)	5 mg/kg
群5	8	CD200に結合しないが、エフェクター機能を保有する対照抗体(IgG2a)	5 mg/kg
群6	6	免疫も治療もしていない対照群	N/A

Ｎは、各群のマウスの数を指す

Ｎ／Ａ＝該当なし。

【０３７２】

上記の治療の前、その間、およびその後に、週に１回の頻度で群１～６のマウスから血液を抜き取って、治療が、マウスにおける抗マウスＲＢＣ自己抗体および／または抗ラットＲＢＣ同種異系抗体の力価に影響を及ぼしたか否かを、フローサイトメトリーによって評価した。試験の１３３日目から１３７日目の間に、マウスを屠殺し、それらの脾臓を回収した。対象マウス（例えば、群２からの治療を受けたマウス）において産生される同種異系抗体の相対的な濃度を決定するために、マウスから得られた血清（例えば、１３３日目に）を、単離されたラットＲＢＣの試料と、血清中に存在する任意のラットＲＢＣ特異的同種異系抗体がラットＲＢＣに結合するために十分な条件下で、そのために十分な時間にわたって接触させた。細胞をＰＢＳで洗浄し、次いで、蛍光標識した、マウス抗体に結合する抗体と一緒にインキュベートした。追加的な洗浄ステップの後、細胞をフローサイトメトリーに供して、ラットＲＢＣに結合したマウス抗ラットＲＢＣの相対量を平均蛍光強度として評価した。本発明者らは、群１、３、４、および５のマウスから得られた処置後の血清に含有された抗ラットＲＢＣ同種異系抗体の濃度が、対応する、処置前にマウスから得られた血清と比較して上昇したことを観察した。対照的に、処置後に群２のマウスから得られた血清に含有された検出可能な抗ラットＲＢＣ同種異系抗体は、対応する、処置前にマウスから得られた血清と比較して少なかった。これらの結果により、５ｍｇ／ｋｇの抗体１、抗ＣＤ２００抗体が、自己免疫性溶血性疾患のマウスモデルにおけるＲＢＣ特異的抗体の産生を減少させることができることが示された。

【０３７３】

本発明者らは、その後、抗体２が、治療したマウスにおいて、抗体１の半減期と比較して有意に短い半減期を有することを観察した。したがって、本明細書に記載の試験１およ

び他の試験において抗体２を用いて観察された結果は、自己免疫性溶血性疾患モデルにおける抗体２の真の効力も、動物における当該抗体の免疫調節効果も完全に反映しない可能性がある。

【０３７４】

試験２（予防モデル）

上記の疾患マウスモデルを使用して、治療的な抗ＣＤ２００抗体を、自己免疫性溶血性疾患に付随する自己抗体の産生を予防する、遅延する、またはその重症度を下げるそれらの能力について試験した。

【０３７５】

マウスにおいてマウス赤血球（ＲＢＣ）に結合する自己抗体の産生を引き出すために、雌のＢＡＬＢ／ｃマウスに、ラットＲＢＣを、試験０日目に１回、次いで、その後の残りの試験の間、１週間ごとに１回、腹腔内（ｉ．ｐ．）に投与した。上記の通り、免疫したマウスによる抗ラットＲＢＣ同種異系抗体の産生が試験の２週目までに観察され、マウスによる抗マウスＲＢＣ自己抗体の産生が３週目までに観察された。

【０３７６】

ラットＲＢＣで免疫したマウスを群１（マウス８匹）、群２（マウス８匹）、群３（マウス８匹）、群４（マウス８匹）、および群５（マウス８匹）と称される５つの群に分けた。第６のマウス群（群６と称される；マウス６匹）についても対照として評価した。群６のマウスは、ラットＲＢＣを用いた免疫もせず、下記の追加的な治療のいずれも受けさせなかった。

【０３７７】

０日目（ラットＲＢＣを最初に投与した日）に開始して、群１～５のそれぞれのマウスに、以下のスケジュールの下で治療剤またはビヒクルを投与した：試験の各週に、作用剤またはビヒクルの５回の投与を１日当たり１回の投与で、５日連続で施した。群１のマウスは、ビヒクル－リン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）でのみ治療した。群２のマウスは、上述の治療スケジュールの下で、抗体１－エフェクター機能を有する抗ＣＤ２００抗体（ＩｇＧ２ａ）を投与ごとに５ｍｇ／ｋｇで用いて治療した。群３のマウスは、抗体１を１ｍｇ／ｋｇの用量で用いて治療した。群４のマウスは、上記の治療スケジュールの下で、抗体２－エフェクター機能を欠く抗ＣＤ２００抗体を投与ごとに５ｍｇ／ｋｇで用いて治療した。群５のマウスは、上記の治療スケジュールの下で、ＣＤ２００に結合しないが、エフェクター機能を保有する対照抗体（ＩｇＧ２ａ）を５ｍｇ／ｋｇで用いて治療した。各群についての群設計および治療スケジュールが表４に要約されている。

【０３７８】

【表４】

表4. 試験2についての群設計および治療スケジュール

群	N	投与した治療薬	用量
群1	8	ビヒクル	N/A
群2	8	抗体1(エフェクター機能を有する抗CD200抗体IgG2a)	5 mg/kg
群3	8	抗体1(エフェクター機能を有する抗CD200抗体IgG2a)	1 mg/kg
群4	8	抗体2(エフェクター機能を保有しない抗CD200抗体)	5 mg/kg
群5	8	CD200に結合しないが、エフェクター機能を保有する対照抗体(IgG2a)	5 mg/kg
群6	6	免疫も治療もしていない対照群	N/A

Ｎは、各群のマウスの数を指す
Ｎ／Ａ＝該当なし。

【０３７９】

上記の治療の前、その間、およびその後に、週に１回の頻度で群１～６のマウスから血液を抜き取って、治療が、マウスにおける抗マウスＲＢＣ自己抗体および／または抗ラットＲＢＣ同種異系抗体の力価に影響を及ぼしたか否かを、フローサイトメトリーによって評価した。試験の６４日目または６５日目に、マウスを屠殺し、それらの脾臓を回収した。（各群４匹のマウスを６４日目に屠殺し、各群他の４匹のマウスを６５日目に屠殺した）。対象マウス（例えば、群３からの治療を受けたマウス）において産生される同種異系抗体の相対的な濃度を決定するために、マウスから得られた血清を、単離されたラットＲＢＣの試料と、血清中に存在する任意のラットＲＢＣ特異的同種異系抗体がラットＲＢＣに結合するために十分な条件下で、そのために十分な時間にわたって接触させた。細胞をＰＢＳで洗浄し、次いで、蛍光標識した、マウス抗体に結合する抗体と一緒にインキュベートした。追加的な洗浄ステップの後、細胞をフローサイトメトリーに供して、ラットＲＢＣに結合したマウス抗ラットＲＢＣの相対量を平均蛍光強度として評価した。図１１に示されているように、群１、３、４、および５のマウスから得られた血清に含有された抗ラットＲＢＣ同種異系抗体の濃度は実験の間に上昇していた。対照的に、処置後に群２のマウスから得られた血清に含有された検出可能な抗ラットＲＢＣ同種異系抗体は、他の群と比較してはるかに少なかった。これらの結果により、５ｍｇ／ｋｇの抗体１、抗ＣＤ２００抗体が、自己免疫性溶血性疾患のマウスモデルにおいて産生されるＲＢＣ特異的同種異系抗体の力価を減少させることができることがさらに示された。

【０３８０】

試験３（治療モデル）

疾患のマウスモデルを使用して、治療的な抗ＣＤ２００抗体を、自己免疫性溶血性疾患を処置するそれらの能力について試験した。マウスにおいてマウス赤血球（ＲＢＣ）に結合する自己抗体の産生を引き出すために、雌のＣ５７ＢＬ／６マウスに、ラットＲＢＣを、試験０日目に１回、次いで、その後の残りの試験の間、１週間ごとに１回、腹腔内（ｉ．ｐ．）投与した。上記の通り、免疫したマウスによる抗ラットＲＢＣ同種異系抗体の産生が試験の２週目までに観察され、マウスによる抗マウスＲＢＣ自己抗体の産生が３週目までに観察された。ラットＲＢＣで免疫したマウスを群１（マウス６匹）、群２（マウス

３匹）、および群３（マウス５匹）と称される３つの群に分けた。

【０３８１】

８６日目に開始して、群１～３のそれぞれのマウスに、以下のスケジュールの下で、治療剤またはビヒクル対照の１０回の投与を施す追加的な治療を受けさせた：（ｉ）作用剤またはビヒクルの５回の投与を１日当たり１回の投与で、５日連続で施した；（ｉｉ）治療を２日間中断した；そして、（ｉｉｉ）作用剤またはビヒクルの追加的な５回の投与を、１日当たり１回の投与で、５日連続で施した。群１のマウスは、上述の治療スケジュールの下で、抗体１－エフェクター機能を有する抗ＣＤ２００抗体（ＩｇＧ２ａ）を投与ごとに５ｍｇ／ｋｇで用いて治療した。群２のマウスは、抗体１を１ｍｇ／ｋｇの用量で用いて治療した。群３のマウスは、上記の治療スケジュールの下で、抗体２－エフェクター機能を欠く抗ＣＤ２００抗体を投与ごとに５ｍｇ／ｋｇで用いて治療した。各群についての群設計および治療スケジュールが表５に要約されている。

【０３８２】

【表５】

表5. 試験3についての群設計および治療スケジュール

群	N	投与した治療薬	用量
群1	6	抗体1(エフェクター機能を有する抗CD200抗体IgG2a)	5 mg/kg
群2	3	抗体1(エフェクター機能を有する抗CD200抗体IgG2a)	1 mg/kg
群3	5	抗体2(エフェクター機能を保有しない抗CD200抗体)	5 mg/kg
群4	3	免疫も治療もしていない対照群	N/A

Ｎは、各群のマウスの数を指す

Ｎ／Ａ＝該当なし。

【０３８３】

試験の終わりに、マウスを屠殺し、それらの脾臓を回収した。マウスへの抗体１の投与が、マウスにおける抗ＲＢＣ抗体の産生に影響を及ぼすことに加えて、ＲＢＣによる脾細胞の活性化に影響を及ぼしたか否かを決定するために、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ増殖アッセイを用いて、ＲＢＣの存在下で脾細胞の活性化を評価した。簡単に述べると、単離された脾細胞を、３種の異なる抗原－マウスＲＢＣ、ラットＲＢＣ、またはウシ血清アルブミン（対照）のうちの１つと一緒に、または培地単独で培養した。脾細胞を抗原と接触させた後、^{3}Ｈ－チミジンを脾細胞培地に加えておよそ１６時間置いた。培地を除去し、細胞を回収した。次いで、抗原による脾細胞の相対的な活性化を、脾細胞のＤＮＡに取り込まれた^{3}Ｈ－チミジンの量に応じて測定した。

【０３８４】

図１２に示されているように、群２および３のマウスに由来する脾細胞は、ラットＲＢＣと接触させた後に頑強な増殖反応を示した。対照的に、群１のマウスに由来する脾細胞の増殖は、ラットＲＢＣの存在下で非常に少なく、これは、抗ＣＤ２００抗体を５ｍｇ／ｋｇで投与することにより、自己免疫性溶血性疾患のマウスモデルにおけるラットＲＢＣによる脾細胞の活性化を阻害することができることを示している。

【０３８５】

試験４（治療モデル）

上記の通り、マウスにおいてマウス赤血球（ＲＢＣ）に結合する自己抗体の産生を引き

出すために、雌のＣ５７ＢＬ／６マウスに、ラットＲＢＣを、試験０日目に１回、次いで、その後の残りの試験の間、１週間ごとに１回、腹腔内（ｉ．ｐ．）投与した。

【０３８６】

ラットＲＢＣで免疫したマウスを、群１、群２、群３、群４、群５、群６、および群７と称される７つの群に分けた。第８のマウス群（群８と称される）についても対照として評価した。群８のマウスは、ラットＲＢＣを用いた免疫もせず、下記の追加的な治療のいずれも受けさせなかった。各群のマウスは１０匹であった。

【０３８７】

２１日目に開始して、群１～７のそれぞれのマウス　に、以下のスケジュールの下で、１つまたは複数の治療剤、またはビヒクル対照を投与する追加的な治療を受けさせた：試験の各週に、１つまたは複数の作用剤、またはビヒクルの５回の投与を１日当たり１回の投与で、５日連続で施した。群１のマウスは、ビヒクル－リン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）でのみ治療した。群２のマウスは、上記の治療スケジュールの下で、ＣＤ２００に結合しないが、エフェクター機能を保有する対照抗体（ＩｇＧ２ａ）を５ｍｇ／ｋｇの用量で用いて治療した。群３のマウスは、上述の治療スケジュールの下で、抗体１－エフェクター機能を有する抗ＣＤ２００抗体（ＩｇＧ２ａ）を投与ごとに５ｍｇ／ｋｇで用いて治療した。群４のマウスは、上記のスケジュールの下で、１５ｍｇ／ｋｇのシクロスポリンを用いて治療した。群５のマウスは、上記の投与スケジュールの下で、対照抗体（５ｍｇ／ｋｇ）とシクロスポリン（１５ｍｇ／ｋｇ）の両方を用いて治療した。群６のマウスは、上記の投与スケジュールの下で、抗体１（５ｍｇ／ｋｇ）とシクロスポリン（１５ｍｇ／ｋｇ）の両方を用いて治療した。群７のマウスは、上記の投与スケジュールの下で、抗体１（１ｍｇ／ｋｇ）とシクロスポリン（１５ｍｇ／ｋｇ）の両方を用いて治療した。各群についての群設計および治療スケジュールが表６に要約されている。

【０３８８】

【表６】

表6. 試験4についての群設計および治療スケジュール

群	N	投与した治療薬	用量
群1	10	ビヒクル	N/A
群2	10	CD200に結合しないが、エフェクター機能を保有する対照抗体(IgG2a)	5 mg/kg
群3	10	抗体1(エフェクター機能を有する抗CD200抗体IgG2a)	5 mg/kg
群4	10	シクロスポリン	15 mg/kg
群5	10	対照抗体;および シクロスポリン	5 mg/kg 15 mg/kg
群6	10	抗体1;および シクロスポリン	5 mg/kg 15 mg/kg
群7	10	抗体1;および シクロスポリン	1 mg/kg 15 mg/kg
群8	10	免疫も治療もしていない対照群	N/A

Ｎは、各群のマウスの数を指す

Ｎ／Ａ＝該当なし。

【０３８９】

上記の治療の前、その間、およびその後に、週に１回の頻度で群１～８のマウスから血液を抜き取って、治療が、マウスにおける抗マウスＲＢＣ自己抗体および／または抗ラットＲＢＣ同種異系抗体の力価に影響を及ぼしたか否かを、フローサイトメトリーによって評価した。試験の３７日目に、マウスを屠殺し、それらの脾臓を回収した。２匹のマウスの大腿骨および脛骨から骨髄細胞も得た。脾臓および骨髄細胞を、下記の通りフローサイトメトリーに供した（実施例５）。

【０３９０】

群３および４のマウスから得られた処置後の血清において、対応する処置前の血清と比較して、抗ラットＲＢＣ同種異系抗体の濃度の低下が示された。処置後の抗ラットＲＢＣ同種異系抗体の低下は、群６および７のマウスにおいてさらに大きく、これは、シクロスポリンおよび抗体１が、マウスにおける同種異系抗体の産生の減少に対する相乗効果を有することを示している。これらの結果はさらに、抗ＣＤ２００抗体が、自己免疫性溶血性疾患のマウスモデルにおいて産生されるＲＢＣ特異的抗体の力価を減少させることができること、および抗ＣＤ２００抗体が疾患を処置するために有用であることを示している。

【０３９１】

（実施例５）

マウスへの抗ＣＤ２００抗体の投与は、マウスにおける脾細胞および骨髄細胞集団の濃度に影響を及ぼす

試験１のマウスから得られる脾細胞を、ＣＤ２００を発現する細胞の百分率を決定するために評価した。細胞をマウスの脾臓から回収し、ビオチン標識した抗ＣＤ２００抗体（ポリクローナル）の組成物と一緒に、細胞上に存在する場合、抗体がＣＤ２００に結合することを可能にするのに十分な条件下で、そのために十分な時間にわたってインキュベートした。ポリクローナル抗体調製物を使用して、細胞上に治療的な抗ＣＤ２００抗体（例えば、抗体１または抗体２）の残渣が存在することによる任意の遮蔽の影響を妨げた、または減らした。細胞を洗浄し、蛍光標識したストレプトアビジン部分と一緒にインキュベートした。追加的な洗浄ステップの後、次いで、細胞をフローサイトメトリーに供した。図１３に示されているように、抗体１を５ｍｇ／ｋｇ用量で用いて治療した１４匹のマウスにおいて、ＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度が、ビヒクル、対照抗体、または抗体２を用いて治療したマウスにおけるＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度と比較して顕著に低下した。

【０３９２】

試験２のマウスの脾臓から回収した脾細胞も上記の通り染色およびフローサイトメトリー分析に供した。５ｍｇ／ｋｇの抗体１を用いて長期にわたって治療したマウスにおけるＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度は、ビヒクルまたは対照抗体を用いて治療したマウスにおけるＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度と比較して顕著に低下した。同様に、抗体１を１ｍｇ／ｋｇの用量で用いて治療した群３のマウスおよび５ｍｇ／ｋｇの抗体２を用いて治療した群４のマウスにおけるＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度は変化しなかった。

【０３９３】

試験４のマウスの脾臓から回収した脾細胞も上記の通り染色およびフローサイトメトリー分析に供した。５ｍｇ／ｋｇの抗体１を、シクロスポリンと一緒に、またはシクロスポリンなしで用いて治療したマウスにおけるＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度は、ビヒクル、対照抗体、シクロスポリンを単独で、または対照抗体とシクロスポリンを組み合わせて用いて治療したマウスにおけるＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度と比較して顕著に低下した。同様に、シクロスポリンと１ｍｇ／ｋｇ用量の抗体１の組合せスケジュールを用いて治療した群７のマウスにおけるＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度は変化しなかった。各マウスに由来するＣＤ２００$^{+}$脾細胞の平均蛍光強度（ＭＦＩ）の分析（各ＣＤ２００$^{+}$脾細胞によるＣＤ２００の相対的な発現レベルの測定である）も実施した。群３および６に由来するＣＤ２００$^{+}$脾細胞のＭＦＩは、残りの群におけるＣＤ２００$^{+}$脾細胞のＭＦＩと比較して著しく低下した（群８は取っておく）。これにより、マウスに抗体１を投与することにより、ＣＤ

２００$^{+}$脾細胞の総数が減少するだけでなく、抗体１で治療したマウスにおいてＣＤ２００$^{+}$を発現する残りの細胞が、ＣＤ２００をはるかに低いレベルで発現することが示された。

【０３９４】

総合すると、これらの結果により、動物に抗ＣＤ２００抗体を投与することにより、動物におけるＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度が低下することが確認された。結果は、抗ＣＤ２００抗体に媒介されるＣＤ２００$^{+}$脾細胞の低下は、シクロスポリンによって正の影響も負の影響も受けないことも示している。

【０３９５】

本発明者らは、さらに、抗ＣＤ２００抗体の、（ｉ）試験４のマウスに由来する脾細胞の特定のＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセットの濃度、および（ｉｉ）試験４のマウスに由来する骨髄由来細胞特定のＣＤ２００$^{+}$サブセットの濃度に対する効果も検査した。

【０３９６】

試験４のマウスにおける脾臓リンパ球サブセットの濃度

ＣＤ３$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセット。試験４のマウスのそれぞれに由来する脾細胞の試料をポリクローナル抗ＣＤ２００抗体調製物、および検出可能に標識した、ＣＤ３に結合する抗体と一緒にインキュベートして、これにより、群１～８からのマウスの脾臓におけるＣＤ３$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$細胞の割合を同定した。ＣＤ３$^{+}$細胞の集団は、ＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞などのＴ細胞を含む。標識した細胞を、フローサイトメトリーに供した。５ｍｇ／ｋｇの抗体１を、シクロスポリンと一緒に、またはシクロスポリンなしで用いて長期にわたって治療したマウスにおけるＣＤ３$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度は、ビヒクル、対照抗体、シクロスポリンを単独で、または対照抗体とシクロスポリンを組み合わせて用いて治療したマウスにおけるＣＤ３$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度と比較して顕著に低下した。同様に、シクロスポリンと１ｍｇ／ｋｇ用量の抗体１の組合せスケジュールを用いて治療した群７のマウスにおけるＣＤ３$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度は有意に変化しなかった。

【０３９７】

ＣＤ５$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセット。試験４のマウスのそれぞれからの脾細胞の試料を、ポリクローナル抗ＣＤ２００抗体調製物、および検出可能に標識した、ＣＤ５に結合する抗体と一緒にインキュベートし、これにより、群１～８からのマウスの脾臓におけるＣＤ５$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$細胞の割合を同定した。ＣＤ５$^{+}$細胞の集団は、は、Ｔ細胞ならびにＢ細胞（Ｂ１細胞集団）を含む。標識した細胞を、フローサイトメトリーに供した。５ｍｇ／ｋｇの抗体１を、シクロスポリンと一緒に、またはシクロスポリンなしで用いて長期にわたって治療したマウスにおけるＣＤ５$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度は、ビヒクル、対照抗体、シクロスポリンを単独で、または対照抗体とシクロスポリンを組み合わせて用いて治療したマウスにおけるＣＤ５$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度と比較して顕著に低下した。同様に、シクロスポリンと１ｍｇ／ｋｇ用量の抗体１の組合せスケジュールを用いて治療した群７のマウスにおけるＣＤ５$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度は有意に変化しなかった。

【０３９８】

ＣＤ１９$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセット。試験４のマウスのそれぞれからの脾細胞の試料をポリクローナル抗ＣＤ２００抗体調製物、および検出可能に標識した、ＣＤ１９に結合する抗体と一緒にインキュベートし、これにより、群１～８からのマウスの脾臓におけるＣＤ１９$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$細胞の割合を同定した。ＣＤ１９$^{+}$細胞の集団は、Ｂ細胞を含む。標識した細胞を、フローサイトメトリーに供した。ＣＤ５$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$細胞およびＣＤ３$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$細胞と同様に、５ｍｇ／ｋｇの抗体１を、シクロスポリンと一緒に、またはシクロスポリンなしで用いて長期にわたって治療したマウスにおけるＣＤ１９$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度も、ビヒクル、対照抗体、シクロスポリンを単独で、または対照抗体とシクロスポリンを組み合わせて用いて治療したマウスにおけるＣＤ１９$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度と比較して顕著に低下した。同様に、シクロスポリ

ンと１ｍｇ／ｋｇ用量の抗体１の組合せスケジュールを用いて治療した群７のマウスにおけるＣＤ１９$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度は有意に変化しなかった。

【０３９９】

ＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$リンパ球サブセット。試験４のマウスのそれぞれからの脾細胞の試料を、ポリクローナル抗ＣＤ２００抗体調製物、および検出可能に標識した、ＣＤ１３８に結合する抗体と一緒にインキュベートし、これにより、群１～８からのマウスの脾臓におけるＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$細胞の割合を同定した。ＣＤ１３８$^{+}$細胞の集団は、血漿細胞を含む。標識した細胞を、フローサイトメトリーに供した。５ｍｇ／ｋｇの抗体１を、シクロスポリンと一緒に、またはシクロスポリンなしで用いて長期にわたって治療したマウスにおけるＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度は、ビヒクル、対照抗体、シクロスポリンを単独で、または対照抗体とシクロスポリンを組み合わせて用いて治療したマウスにおけるＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度と比較して顕著に低下した。同様に、シクロスポリンと１ｍｇ／ｋｇ用量の抗体１の組合せスケジュールを用いて治療した群７のマウスにおけるＣＤ１３８$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$脾細胞の濃度は有意に変化しなかった。

【０４００】

Ｆ４／８０$^{+}$リンパ球サブセット。Ｆ４／８０は、成熟マウスマクロファージの細胞表面上に存在する１２５ｋＤａの膜貫通タンパク質である。抗ＣＤ２００抗体を投与することが脾臓中に存在するマクロファージの濃度に影響を及ぼすか否かを決定するために、試験４のマウスのそれぞれからの脾細胞の試料を、検出可能に標識した、Ｆ４／８０に結合する抗体と一緒にインキュベートした。標識した細胞を、フローサイトメトリーに供して、これにより、群１～８からのマウスの脾臓におけるＦ４／８０$^{+}$細胞の割合を同定した。５ｍｇ／ｋｇの抗体１（１０回の投与）を、シクロスポリンと一緒に、またはシクロスポリンなしで用いて治療したマウスにおけるＦ４／８０$^{+}$脾細胞の濃度は、ビヒクル、対照抗体、シクロスポリンを単独で、または対照抗体とシクロスポリンを組み合わせて用いて治療したマウスにおけるＦ４／８０$^{+}$脾細胞の濃度と比較して上昇した。同様に、シクロスポリンと１ｍｇ／ｋｇ用量の抗体１の組合せスケジュールを用いて治療した群７のマウスにおけるＦ４／８０$^{+}$脾細胞の濃度は有意に変化しなかった。

【０４０１】

総合すると、これらの結果は、抗ＣＤ２００抗体を投与することにより、治療された動物における種々のＣＤ２００$^{+}$脾細胞サブセットが低下するが、特定のマクロファージサブセットは増加することを示している。

【０４０２】

試験４のマウスにおける骨髄細胞サブセットの濃度

ＣＤ３４$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセット。マウスそれぞれからの骨髄細胞の試料を、ポリクローナル抗ＣＤ２００抗体調製物、および検出可能に標識した、ＣＤ３４に結合する抗体と一緒にインキュベートし、これにより、群１～８からのマウスの骨髄におけるＣＤ３４$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$細胞の割合を同定した。ＣＤ３４$^{+}$細胞は、造血幹細胞（ＨＳＣ）の集団を含む。標識した細胞を、フローサイトメトリー、また、ｌｉｎｅａｇｅ ｌｏｗ（Ｌｉｎ$^{-}$／^{Ｌｏｗ}）細胞の選択に供した。５ｍｇ／ｋｇの抗体１（１０回の投与）を、シクロスポリンと一緒に、またはシクロスポリンなしで用いて治療したマウスにおけるＣＤ３４$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度は、ビヒクル、対照抗体、シクロスポリンを単独で、または対照抗体とシクロスポリンを組み合わせて用いて治療したマウスにおけるＣＤ３４$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度と比較して顕著に低下した。同様に、シクロスポリンと１ｍｇ／ｋｇ用量の抗体１の組合せスケジュールを用いて治療した群７のマウスにおけるＣＤ３４$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度は有意に変化しなかった。

【０４０３】

Ｓｃａ－１$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセット。マウスそれぞれからの骨髄細胞の試料を、ポリクローナル抗ＣＤ２００抗体調製物、および検出可能に標識した、Ｓｃａ－１に結合する抗体と一緒にインキュベートし、これにより、群１～８からのマウスの骨髄に

おけるＳｃａ－１$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$細胞の割合を同定した。Ｓｃａ－１$^{+}$細胞は、ＨＳＣの集団および間葉系幹細胞（ＭＳＣ）を含む。標識した細胞を、フローサイトメトリー、また、ｌｉｎｅａｇｅ　ｌｏｗ（Ｌｉｎ$^{-}$／^{Ｌｏｗ}）細胞の選択に供した。５ｍｇ／ｋｇの抗体１（１０回の投与）を、シクロスポリンと一緒に、またはシクロスポリンなしで用いて治療したマウスにおけるＳｃａ－１$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度は、ビヒクル、対照抗体、シクロスポリンを単独で、または対照抗体とシクロスポリンを組み合わせて用いて治療したマウスにおけるＳｃａ－１$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度と比較して顕著に低下した。同様に、シクロスポリンと１ｍｇ／ｋｇ用量の抗体１の組合せスケジュールを用いて治療した群７のマウスにおけるＳｃａ－１$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度は有意に変化しなかった。

【０４０４】

Ｓｃａ－１$^{+}$／ＣＤ３４$^{+}$骨髄細胞サブセット。マウスそれぞれからの骨髄細胞の試料を、検出可能に標識した、ＣＤ３４に結合する第１の抗体、および検出可能に標識した、Ｓｃａ－１に結合する第２の抗体と一緒にインキュベートし、これにより、群１～８からのマウスの骨髄におけるＳｃａ－１$^{+}$／ＣＤ３４$^{+}$細胞の割合を同定した。標識した細胞を、フローサイトメトリー、また、ｌｉｎｅａｇｅ　ｌｏｗ（Ｌｉｎ$^{-}$／^{Ｌｏｗ}）細胞の選択に供した。Ｓｃａ－１$^{+}$／ＣＤ３４$^{+}$／Ｌｉｎ$^{-}$細胞は、ＭＳＣの集団を含む。５ｍｇ／ｋｇの抗体１（１０回の投与）を、シクロスポリンと一緒に、またはシクロスポリンなしで用いて治療したマウスにおけるＳｃａ－１$^{+}$／ＣＤ３４$^{+}$骨髄細胞の濃度は、ビヒクル、対照抗体、シクロスポリンを単独で、または対照抗体とシクロスポリンを組み合わせて用いて治療したマウスにおけるＳｃａ－１$^{+}$／ＣＤ３４$^{+}$骨髄細胞の濃度と比較して顕著に低下した。シクロスポリンと１ｍｇ／ｋｇ用量の抗体１の組合せスケジュールを用いて治療した群７のマウスにおけるＳｃａ－１$^{+}$／ＣＤ３４$^{+}$骨髄細胞の濃度は有意に変化しなかった。

【０４０５】

ｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞サブセット。マウスそれぞれからの骨髄細胞の試料を、ポリクローナル抗ＣＤ２００抗体調製物、および検出可能に標識した、ｃ－ｋｉｔに結合する抗体と一緒にインキュベートし、これにより、群１～８からのマウスの骨髄におけるｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$細胞の割合を同定した。ｃ－ｋｉｔ$^{+}$細胞は、ＨＳＣおよびＭＳＣの集団を含む。標識した細胞を、フローサイトメトリー、また、ｌｉｎｅａｇｅ　ｌｏｗ（Ｌｉｎ$^{-}$／^{Ｌｏｗ}）細胞の選択に供した。５ｍｇ／ｋｇの抗体１を、シクロスポリンと一緒に、またはシクロスポリンなしで用いて長期にわたって治療したマウスにおけるｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度は、ビヒクル、対照抗体、シクロスポリンを単独で、または対照抗体とシクロスポリンを組み合わせて用いて治療したマウスにおけるｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度と比較して顕著に低下した。同様に、シクロスポリンと１ｍｇ／ｋｇ用量の抗体１の組合せスケジュールを用いて治療した群７のマウスにおけるｃ－ｋｉｔ$^{+}$／ＣＤ２００$^{+}$骨髄細胞の濃度は有意に変化しなかった。

【０４０６】

ＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ２００Ｒ$^{+}$骨髄細胞サブセット。マウスそれぞれからの骨髄細胞の試料を、ポリクローナル抗ＣＤ２００抗体調製物、および検出可能に標識した、ＣＤ２００Ｒに結合する抗体と一緒にインキュベートし、これにより、群１～８からのマウスの骨髄におけるＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ２００Ｒ$^{+}$細胞の割合を同定した。標識した細胞を、フローサイトメトリーに供した。５ｍｇ／ｋｇの抗体１を、シクロスポリンと一緒に、またはシクロスポリンなしで用いて長期にわたって治療したマウスにおけるＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ２００Ｒ$^{+}$骨髄細胞の濃度は、ビヒクル、対照抗体、シクロスポリンを単独で、または対照抗体とシクロスポリンを組み合わせて用いて治療したマウスにおけるＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ２００Ｒ$^{+}$骨髄細胞の濃度と比較して顕著に低下した。同様に、シクロスポリンと１ｍｇ／ｋｇ用量の抗体１の組合せスケジュールを用いて治療した群７のマウスにおけるＣＤ２００$^{+}$／ＣＤ２００Ｒ$^{+}$骨髄細胞の濃度は有意に変化しなかった。

【０４０７】
（実施例６）
抗ＣＤ２００療法の退薬後の骨髄細胞サブセットおよびＣＤ２００$^{+}$脾細胞サブセットの回復
試験５（治療モデル）。治療的な抗ＣＤ２００抗体を、脾細胞および骨髄細胞の特異的なサブセット集団の濃度を調節するそれらの能力について再度試験した。抗体を、自己免疫性溶血性疾患のマウスモデルの状況下でマウスに施した。上記の通り、マウスにおいてマウス赤血球（ＲＢＣ）に結合する自己抗体の産生を引き出すために、雌のＢＡＬＢ／ｃマウスに、２×１０^{8}個のラットＲＢＣを、試験０日目に１回、次いで、その後の残りの試験の間、１週間ごとに１回、腹腔内（ｉ．ｐ．）に投与した。免疫したマウスによる抗ラットＲＢＣ同種異系抗体の産生が試験の２週目までに観察され、マウスによる抗マウスＲＢＣ自己抗体の産生が３週目までに観察された。
【０４０８】
ラットＲＢＣで免疫したマウスを群２（マウス２０匹）、群３（マウス２０匹）、群４（マウス２０匹）、群５（マウス１５匹）、および群６（マウス１５匹）と称される５つの群に分けた。第６のマウス群（群１と称される；マウス２０匹）についても対照として評価した。群１のマウスは、ラットＲＢＣを用いた免疫もせず、下記の追加的な治療のいずれも受けさせなかった。
【０４０９】
２１日目に開始して、群２～６のそれぞれのマウスに、以下のスケジュールの下で、治療剤またはビヒクル対照の１０回の投与を施す追加的な治療を受けさせた：（ｉ）作用剤またはビヒクルの５回の投与を１日当たり１回の投与で、５日連続で施した；（ｉｉ）治療を２日間中断した；そして、（ｉｉｉ）作用剤またはビヒクルの追加的な５回の投与を、１日当たり１回の投与で、５日連続で施した。群６のマウスは、ビヒクル－リン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）でのみ治療した。群２のマウスは、上述の治療スケジュールの下で、抗体１－エフェクター機能を有する抗ＣＤ２００抗体（ＩｇＧ２ａ）を投与ごとに５ｍｇ／ｋｇで用いて治療した。群３のマウスは、上記の治療スケジュールの下で、抗体２－エフェクター機能を欠く抗ＣＤ２００抗体を投与ごとに５ｍｇ／ｋｇで用いて治療した。群４のマウスは、上記の治療スケジュールの下で、ＣＤ２００に結合しないが、エフェクター機能を保有する対照抗体（ＩｇＧ２ａ）を５ｍｇ／ｋｇの用量で用いて治療した。群５のマウスは、上記の治療スケジュールの下で、ＣＤ２００に結合せず、エフェクター機能を保有しない対照抗体を５ｍｇ／ｋｇの用量で用いて治療した。各群についての群設計および治療スケジュールが表７に要約されている。
【０４１０】

【表７】

表7. 試験5についての群設計および治療スケジュール

群	N	投与した治療薬	用量
群1	20	免疫も治療もしていない対照群	N/A
群2	20	抗体1(エフェクター機能を有する抗CD200抗体IgG2a)	5 mg/kg
群3	20	抗体2(エフェクター機能を保有しない抗CD200抗体)	5 mg/kg
群4	20	CD200に結合しないが、エフェクター機能を保有する対照抗体(IgG2a)	5 mg/kg
群5	15	CD200に結合せず、エフェクター機能を保有しない対照抗体(IgG2a)	5 mg/kg
群6	15	ビヒクル	N/A

Ｎは、各群のマウスの数を指す
Ｎ／Ａ＝該当なし。

【０４１１】

上記の治療の前、その間、およびその後に、週に１回の頻度で群１～６のマウスから血液を抜き取って、治療が、マウスにおける抗マウスＲＢＣ自己抗体および／または抗ラットＲＢＣ同種異系抗体の力価に影響を及ぼしたか否かを、フローサイトメトリーによって評価した。試験の３５日目に、各群のマウスのうち３匹を屠殺し、それらの脾臓を回収した。各マウスの大腿骨および脛骨から骨髄も単離した。上記の通り、細胞を、検出可能に標識した抗体（例えば、ポリクローナル抗ＣＤ２００抗体調製物および追加的な蛍光標識した抗体）で標識し、フローサイトメトリーに供した。結果の概要が以下の表８に示されている。

【０４１２】

【表８】

表8. 35日目における、抗CD200抗体の、脾細胞サブセットおよび骨髄細胞サブセットに対する効果

組織の種類	細胞サブセット/発現プロファイル	群2のマウスにおける低下(R)または上昇(I)**	群3のマウスにおける低下(R)または上昇(I)**
脾臓	$CD200^+$	R	R
脾臓	$CD3^+/CD200^+$	R	-
脾臓	$CD5^+/CD200^+$	R	-
脾臓	$CD19^+/CD200^+$	R	-
脾臓	$CD45R^+/CD200^+$	R	-
脾臓	$CD138^+/CD200^+$ ($CD45R^+$細胞においてゲート制御された)	R	R
脾臓	$CD200^+$ ($CD45R^+$細胞においてゲート制御された)	R	R*
骨髄	$CD200^+$	R	-
骨髄	$CDIgk^+/CD200^+$	R	-
骨髄	$CD200^+$ ($CD45R^+$細胞においてゲート制御された)	R	-
骨髄	$CD200^+$ ($CD138^+/CD45R^-$細胞においてゲート制御された)	R	-
骨髄	$c\text{-}kit^+/CD200^+$ (Lin^-細胞においてゲート制御された)	R	R

「＊」は、抗体２を用いて治療したマウスにおける特定の細胞サブセットの濃度の低下が、抗体１を用いて治療したマウスにおける同じ細胞サブセットにおいて観察された低下ほど大きくないことを示す。

「＊＊」は、特定の細胞サブセットの濃度の低下または上昇が、ビヒクルで治療したマウス（群６）および対応するアイソタイプ対照における特定サブセットの濃度と相対的であることを示す。したがって、マウス群２のマウスにおいて観察されたＣＤ２００$^+$脾細胞の低下は、群６のマウスおよび群４のマウスにおけるＣＤ２００$^+$脾細胞の濃度と相対的である。

「－」は、抗体２と、その対応する対照抗体の間にレベルの差が観察されなかったことを示す。

【０４１３】

３５日目から９１日目まで、各群の残りのマウスに、追加的なＲＢＣ免疫を受けさせたが、抗体を用いた治療は受けさせなかった。この目的は、脾細胞および骨髄細胞の集団が

、ある期間にわたって回復するか否かを決定することであった。９１日目に各群のマウスのうち３匹を屠殺し、それらの脾臓および骨髄を上記の通り回収した。単離された細胞についてフローサイトメトリー分析を実施して、脾細胞および骨髄細胞の特定の集団サブセットが、３５日目に低下し、９１日目までに回復するか否かを決定した。細胞集団のそれぞれが９１日目までに完全に回復し、これは、抗ＣＤ２００抗体の、骨髄細胞および脾細胞サブセットの濃度に対する免疫調節効果が、抗体の退薬に際して可逆的であることを示している。

【０４１４】

本開示は、その特定の実施形態に言及して記載されているが、当業者は、本開示の真の主旨および範囲から逸脱することなく、種々の変化を行うことができ、また等価物で代用することができることが理解されるべきである。さらに、特定の状況、材料、組成物、プロセス、プロセスの１つまたは複数のステップを本開示の目的、主旨および範囲に適合させるために多くの改変を行うことができる。そのような改変は全て、本開示の範囲内であるものとする。

【図１】

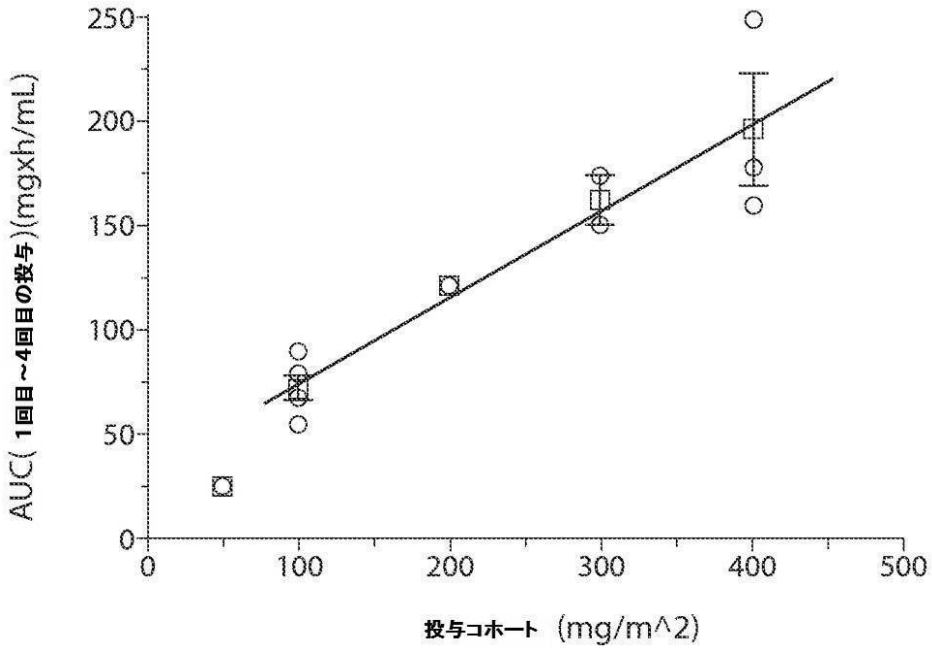

Fig. 1

【図２】

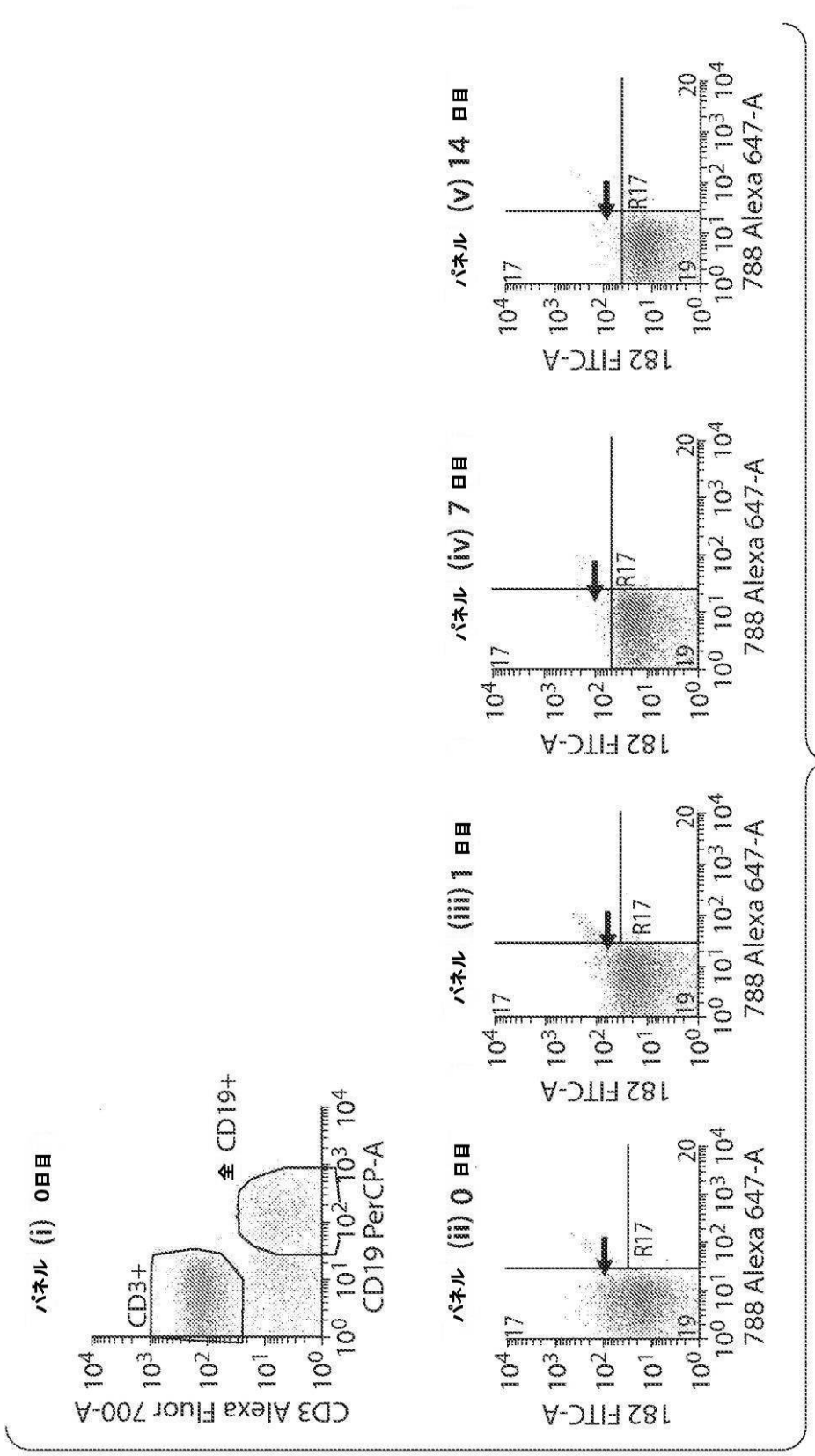
パネル (i) 0日目
CD3 Alexa Fluor 700-A
CD19 PerCP-A
CD3+
全 CD19+
パネル (ii) 0 日目
パネル (iii) 1 日目
パネル (iv) 7 日目
パネル (v) 14 日目
182 FITC-A
788 Alexa 647-A
R17

Fig. 2

【図３】

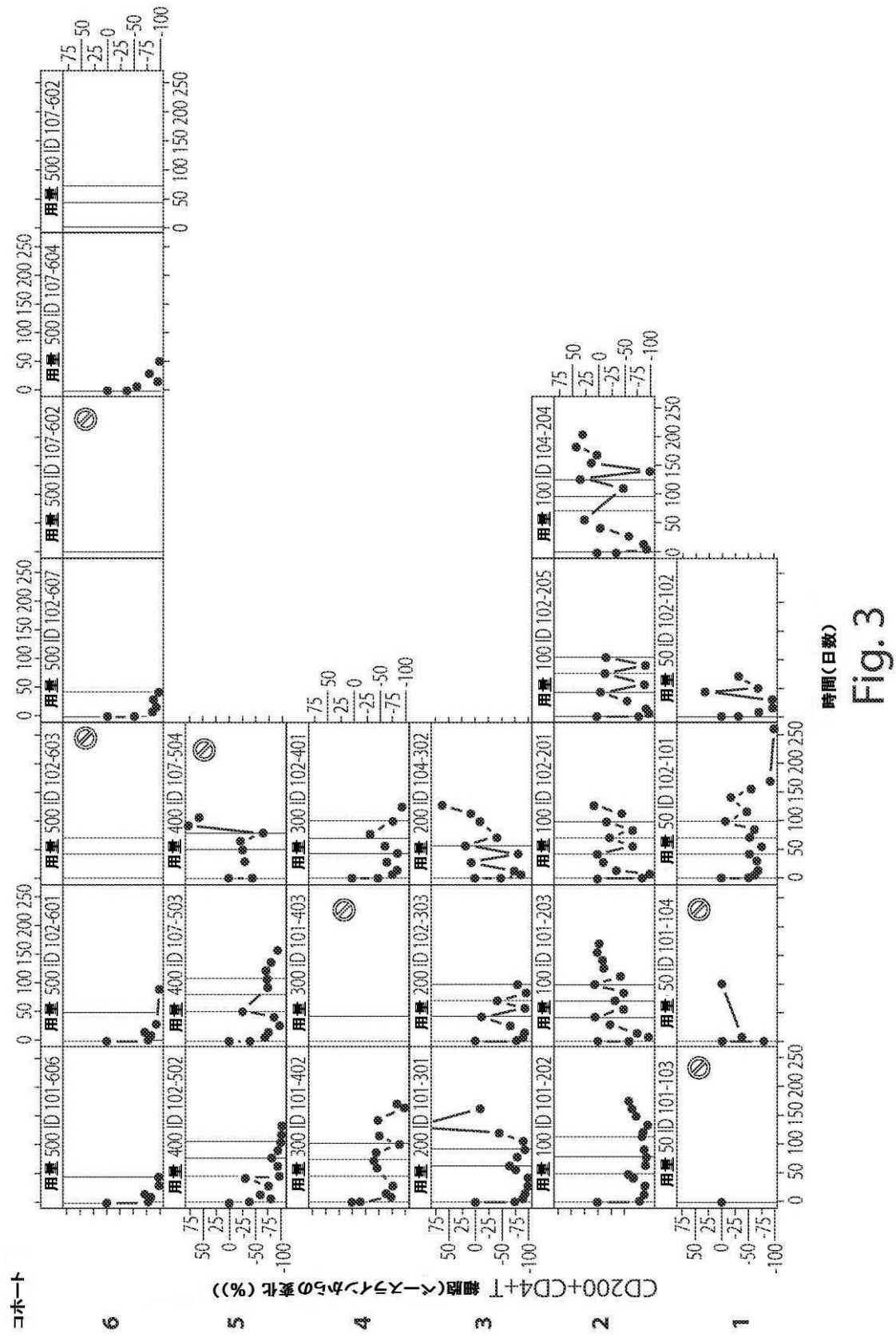
コホート
CD200+CD4+T 細胞(ベースラインからの変化 (%))
時間(日数)
用量 500 ID 101-606
用量 400 ID 102-502
用量 300 ID 101-402
用量 200 ID 101-301
用量 100 ID 101-202
用量 50 ID 101-103
用量 500 ID 102-601
用量 400 ID 107-503
用量 300 ID 101-403
用量 200 ID 102-303
用量 100 ID 101-203
用量 50 ID 101-104
用量 500 ID 102-603
用量 400 ID 107-504
用量 300 ID 102-401
用量 200 ID 104-302
用量 100 ID 102-201
用量 50 ID 102-101
用量 500 ID 102-607
用量 500 ID 107-602
用量 100 ID 102-205
用量 100 ID 104-204
用量 500 ID 107-604
用量 500 ID 107-602
用量 50 ID 102-102

Fig. 3

【図４】

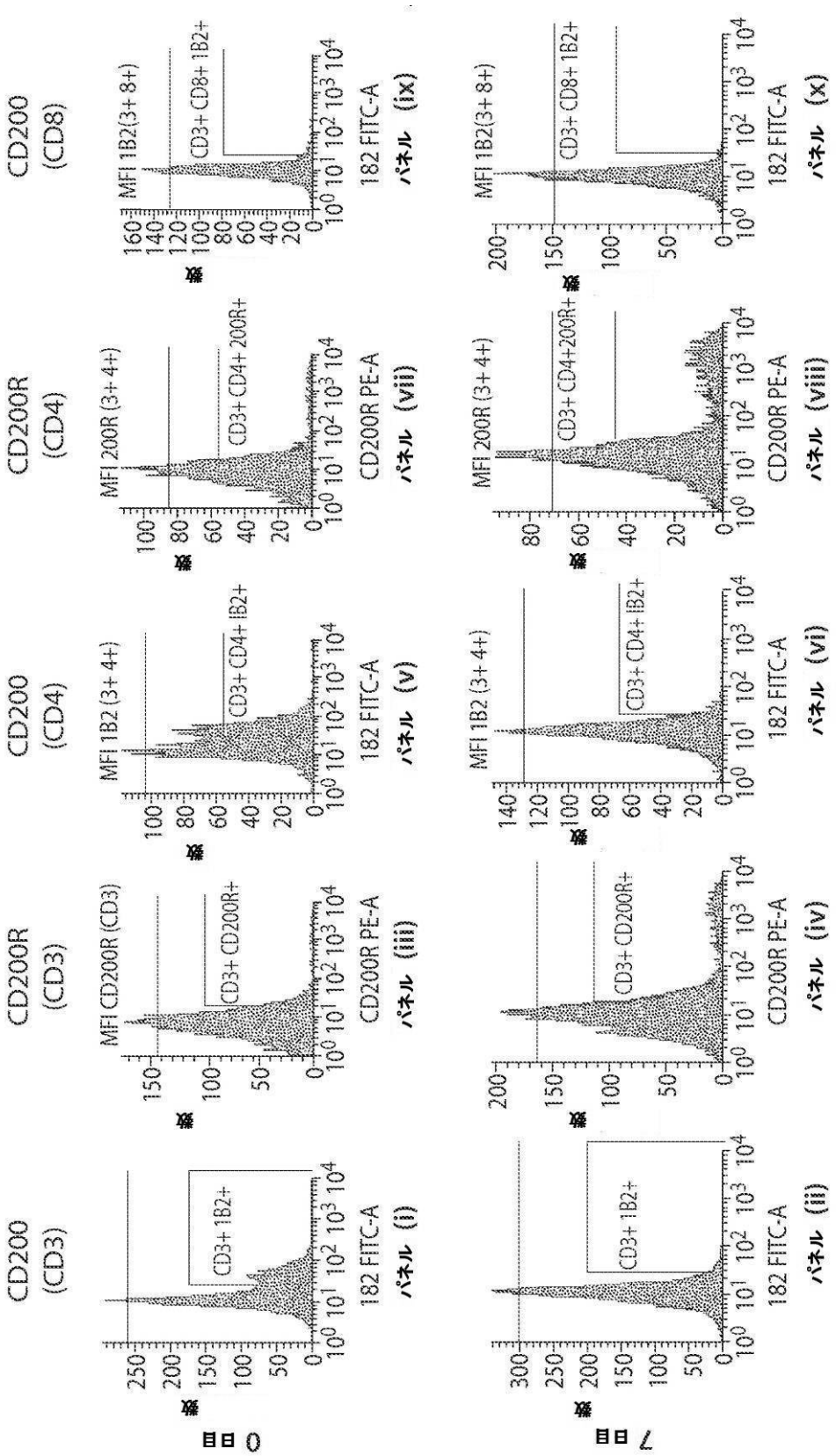
0日目
7日目
CD200 (CD3)
CD200R (CD3)
CD200 (CD4)
CD200R (CD4)
CD200 (CD8)
CD3+ 1B2+
CD3+ CD200R+
CD3+ CD4+ 1B2+
CD3+ CD4+ 200R+
CD3+ CD8+ 1B2+
MFI CD200R (CD3)
MFI 1B2 (3+ 4+)
MFI 200R (3+ 4+)
MFI 1B2(3+ 8+)
182 FITC-A
CD200R PE-A
パネル (i)
パネル (ii)
パネル (iii)
パネル (iv)
パネル (v)
パネル (vi)
パネル (vii)
パネル (viii)
パネル (ix)
パネル (x)

Fig. 4

【図５】

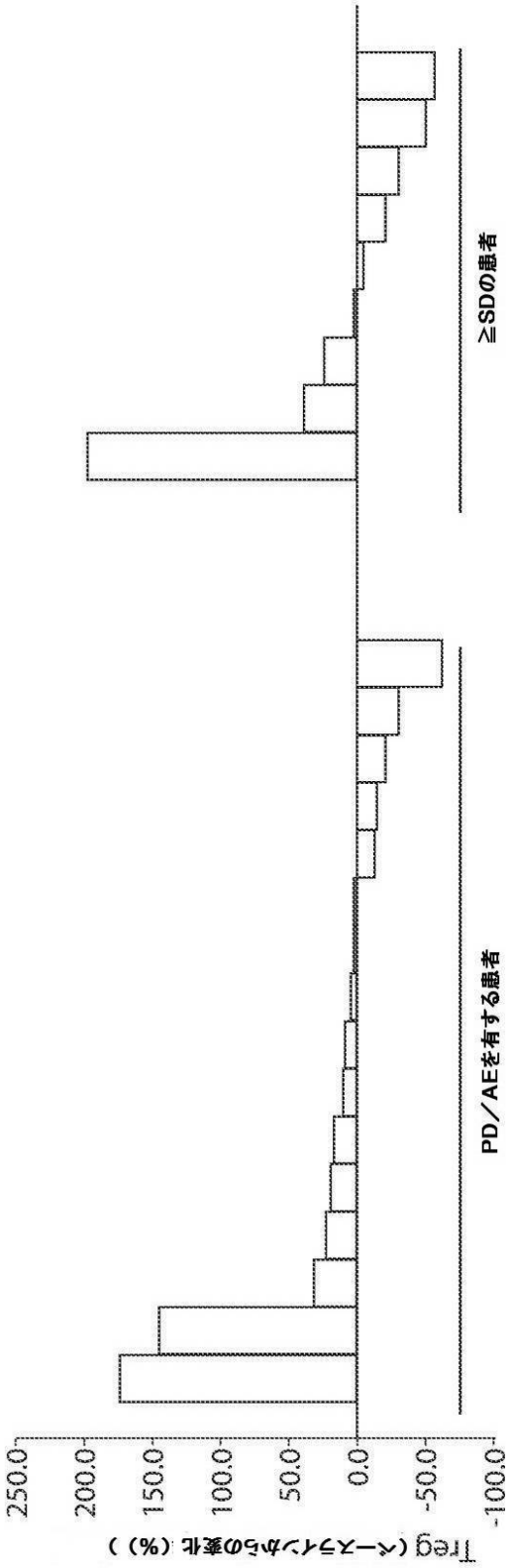
250.0
200.0
150.0
100.0
50.0
0.0
-50.0
-100.0
Treg（ベースラインからの変化（%））
PD／AEを有する患者
≧SDの患者

Fig. 5

【図６】

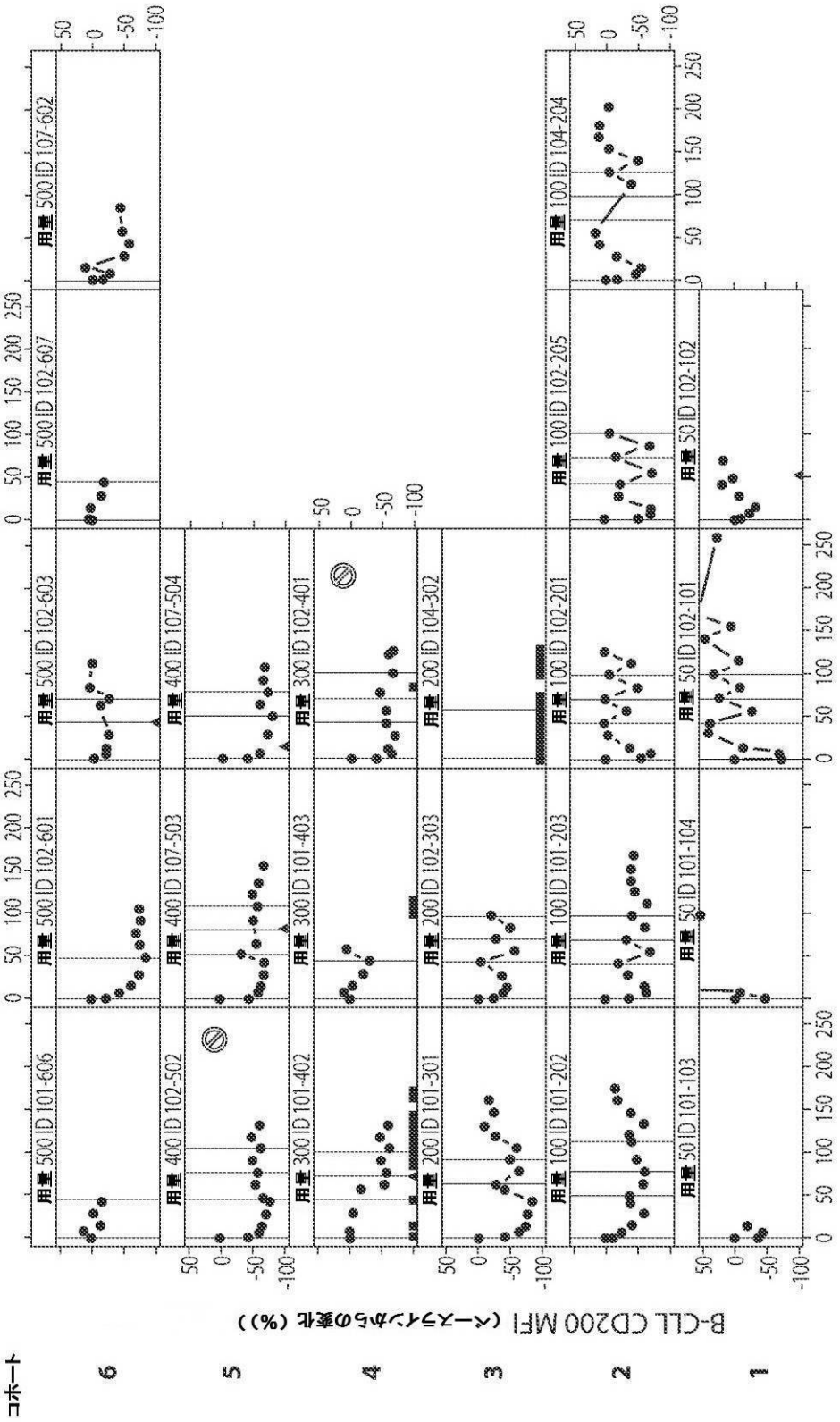
コホート
B-CLL CD200 MFI（ベースラインからの変化（%））
時間（日数）
用量 500 ID 101-606
用量 500 ID 102-601
用量 500 ID 102-603
用量 500 ID 102-607
用量 500 ID 107-602
用量 400 ID 102-502
用量 400 ID 107-503
用量 400 ID 107-504
用量 300 ID 101-402
用量 300 ID 101-403
用量 300 ID 102-401
用量 200 ID 101-301
用量 200 ID 102-303
用量 200 ID 104-302
用量 100 ID 101-202
用量 100 ID 101-203
用量 100 ID 102-201
用量 100 ID 102-205
用量 100 ID 104-204
用量 50 ID 101-103
用量 50 ID 101-104
用量 50 ID 102-101
用量 50 ID 102-102

Fig. 6

【図７Ａ】

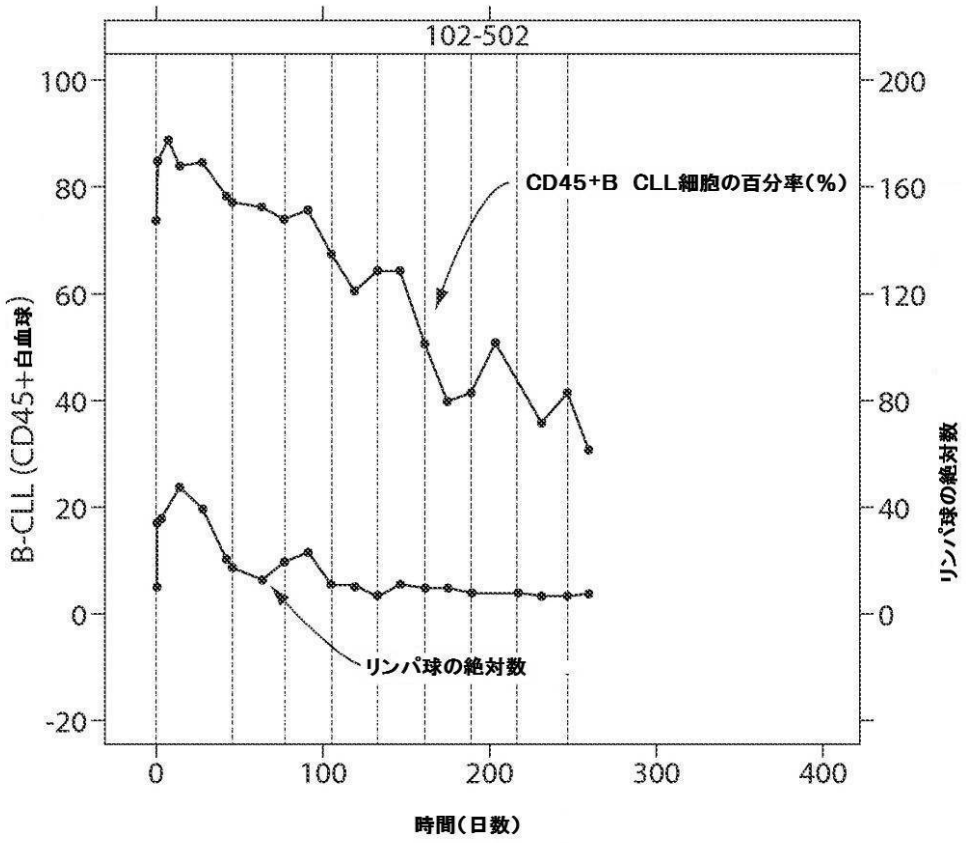
102-502
CD45+B CLL細胞の百分率(%)
リンパ球の絶対数
B-CLL (CD45+白血球)
リンパ球の絶対数
時間(日数)
100
80
60
40
20
0
-20
200
160
120
80
40
0
0
100
200
300
400

Fig. 7A

【図７Ｂ】

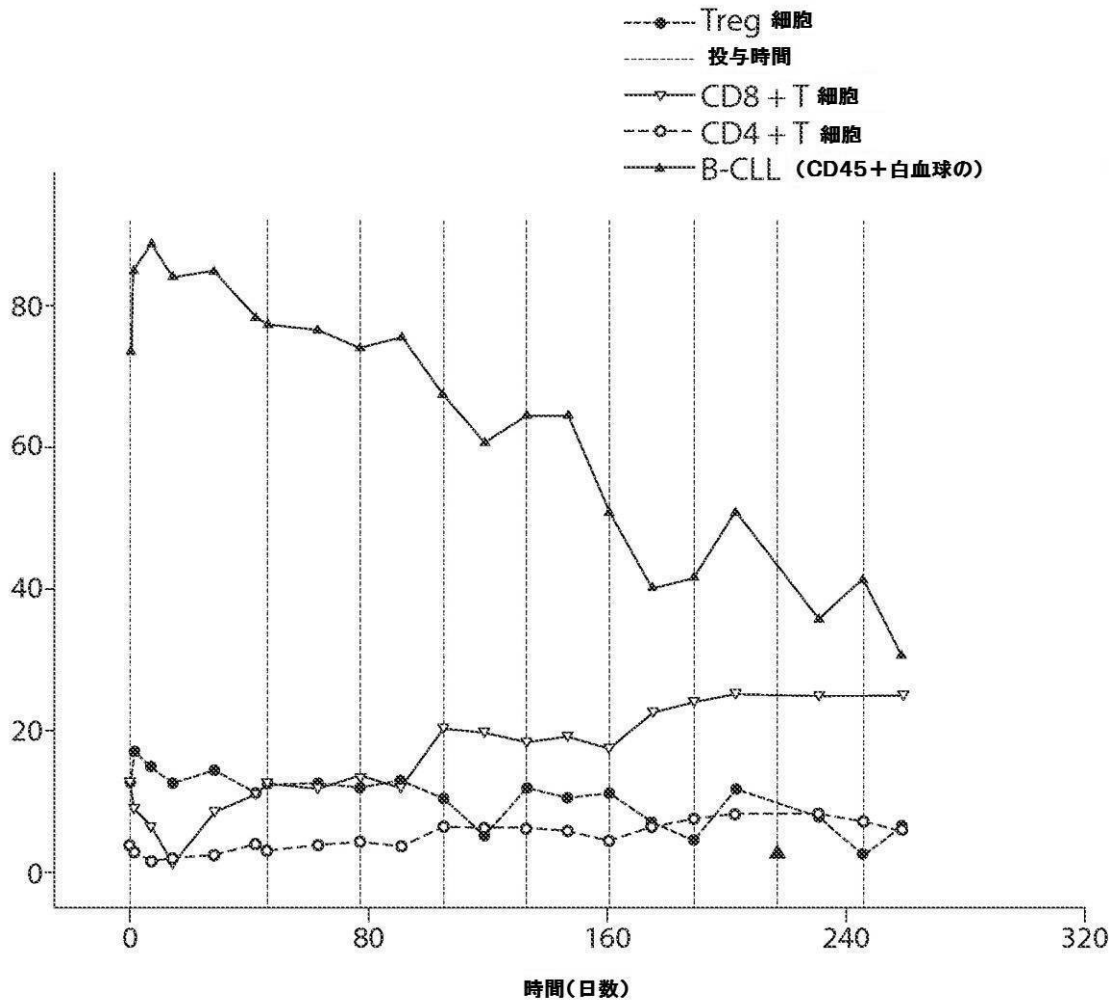
Treg 細胞
投与時間
CD8＋T 細胞
CD4＋T 細胞
B-CLL（CD45＋白血球の）
80
60
40
20
0
0
80
160
240
320
時間（日数）

Fig. 7B

【図８】

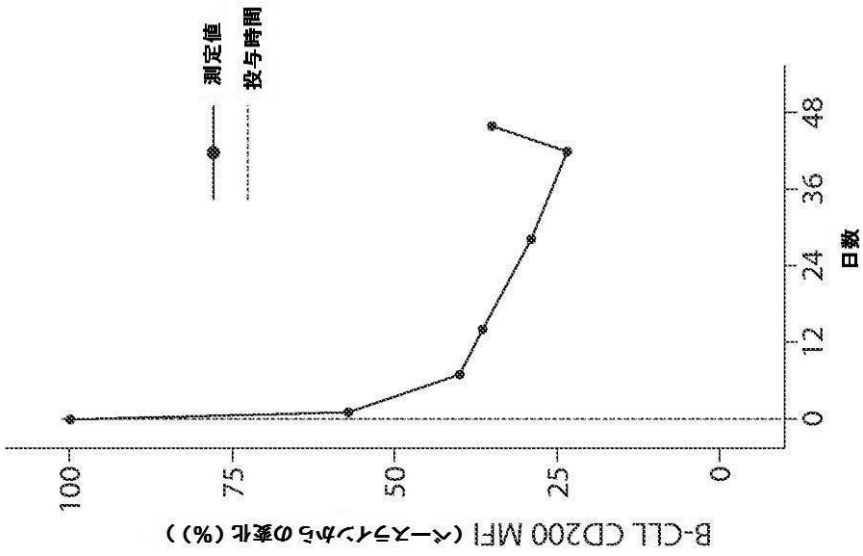

Fig. 8B

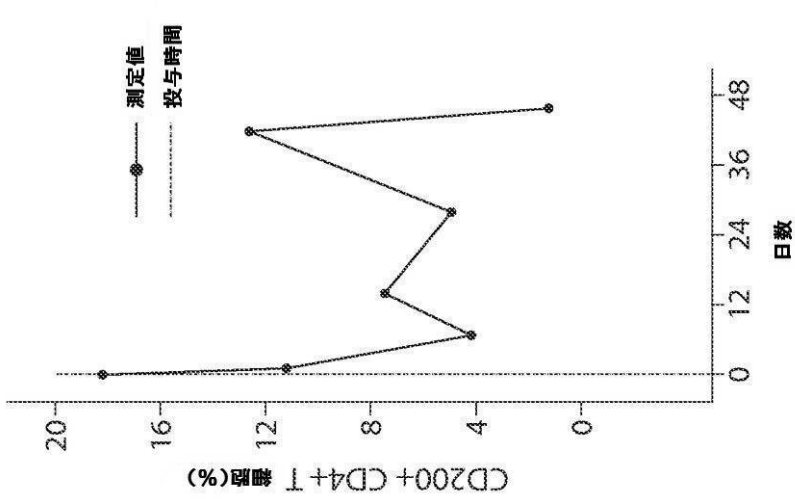

Fig. 8A

【図９】

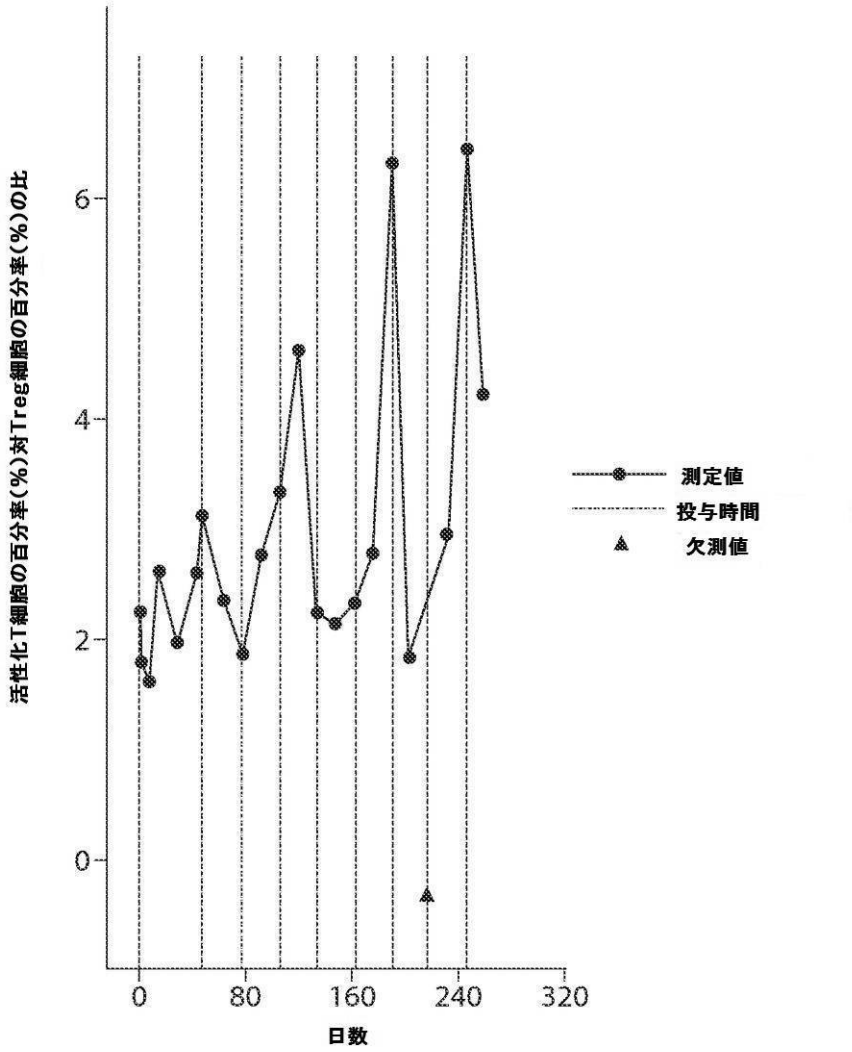
活性化T細胞の百分率(%)対Treg細胞の百分率(%)の比
6
4
2
0
0
80
160
240
320
日数
測定値
投与時間
欠測値

Fig. 9

【図１０】

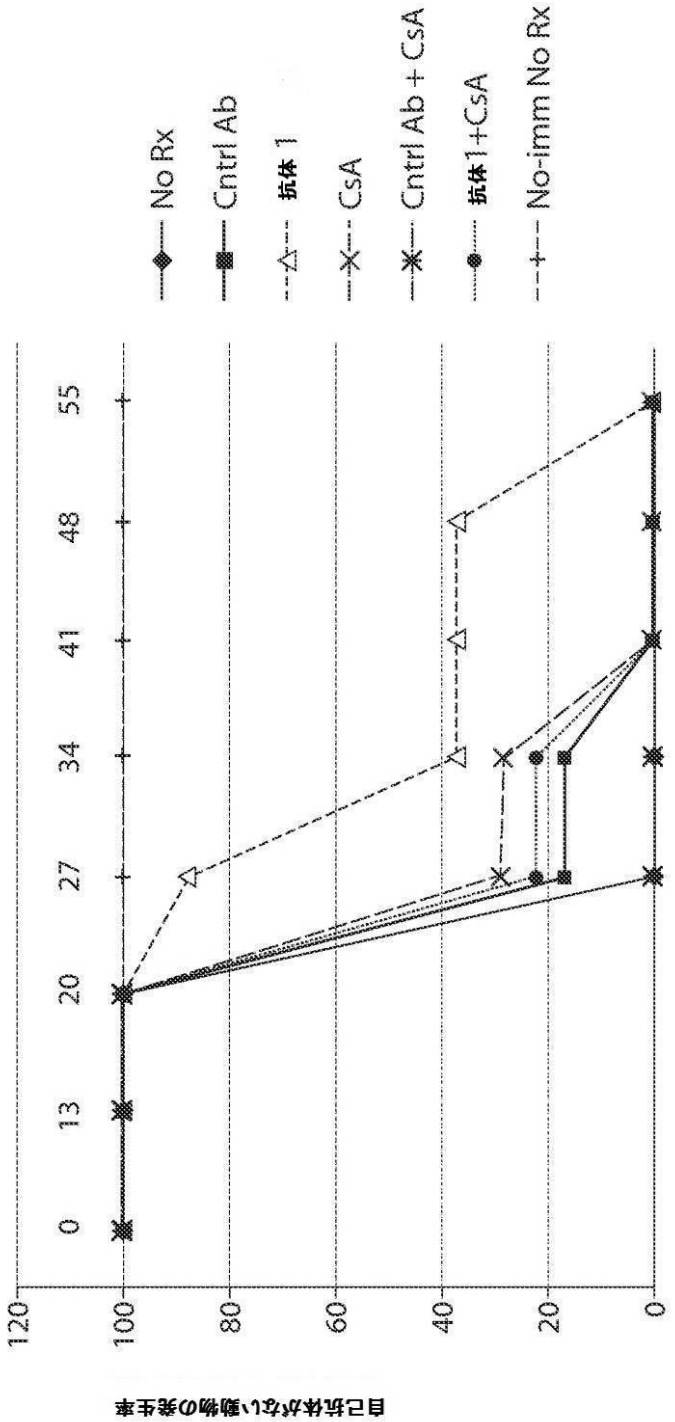
No Rx
Cntrl Ab
抗体 1
CsA
Cntrl Ab + CsA
抗体1+CsA
No-imm No Rx
0
13
20
27
34
41
48
55
120
100
80
60
40
20
0
自己抗体がない動物の発生率

Fig. 10

【図１１】

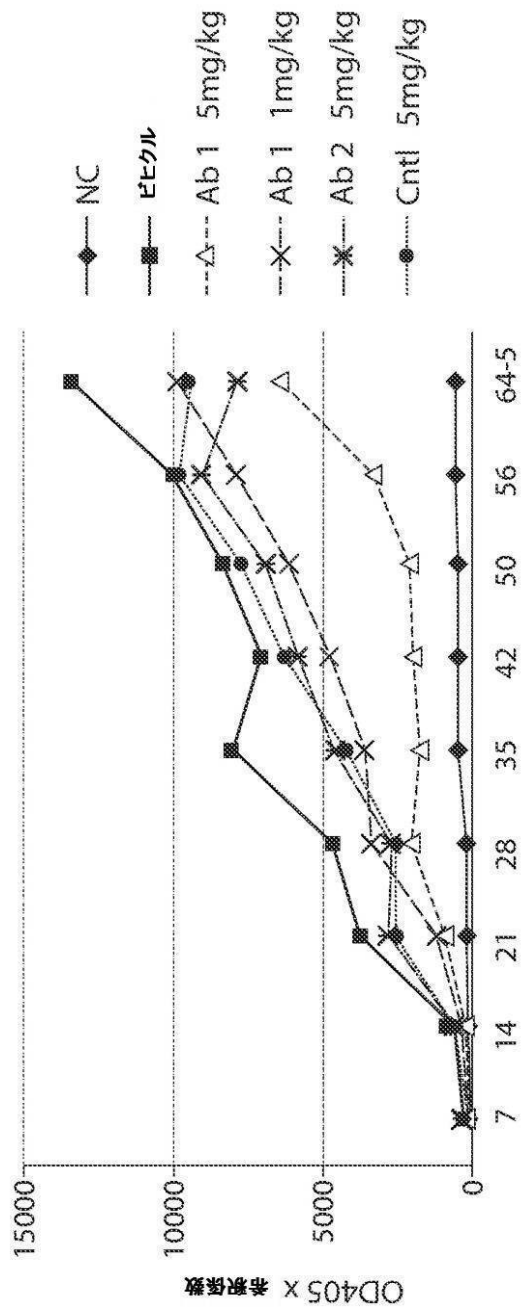
NC
ビヒクル
Ab 1 5mg/kg
Ab 1 1mg/kg
Ab 2 5mg/kg
Cntl 5mg/kg
15000
10000
5000
0
OD405 x 希釈係数
7
14
21
28
35
42
50
56
64-5
日数

Fig. 11

【図１２】

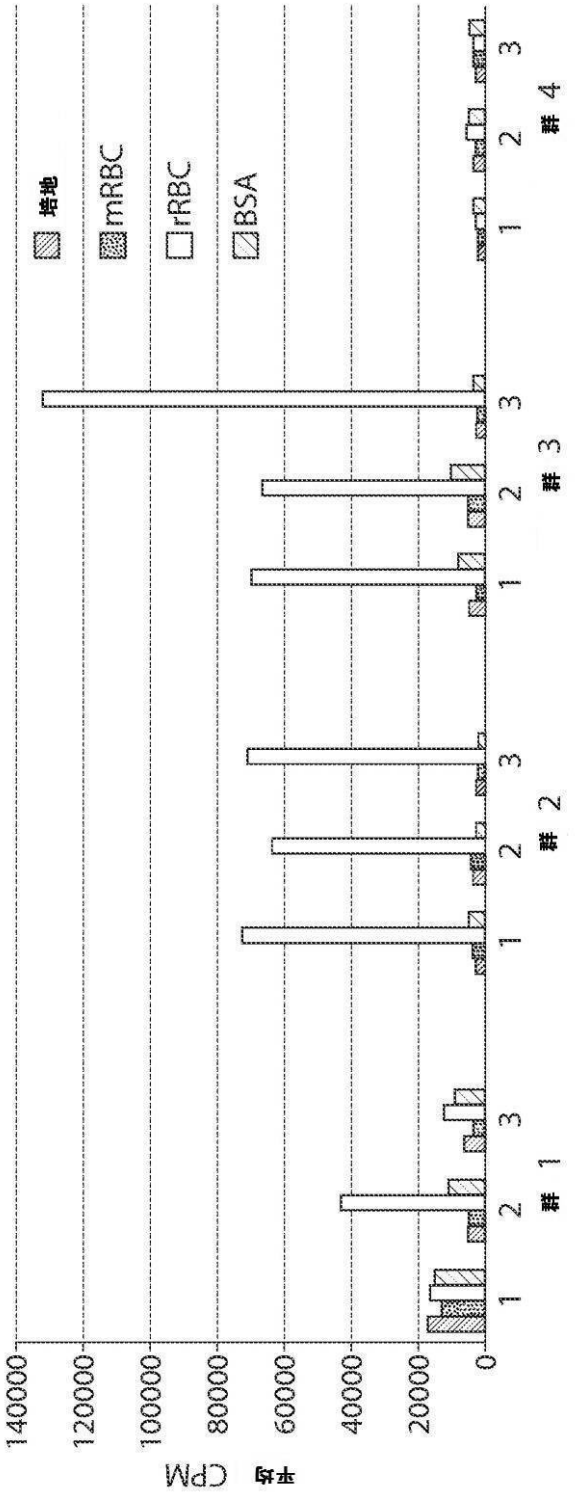
培地
mRBC
rRBC
BSA
平均 CPM
140000
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
1
2
3
群 1
群 2
群 3
群 4

Fig. 12

【図１３】

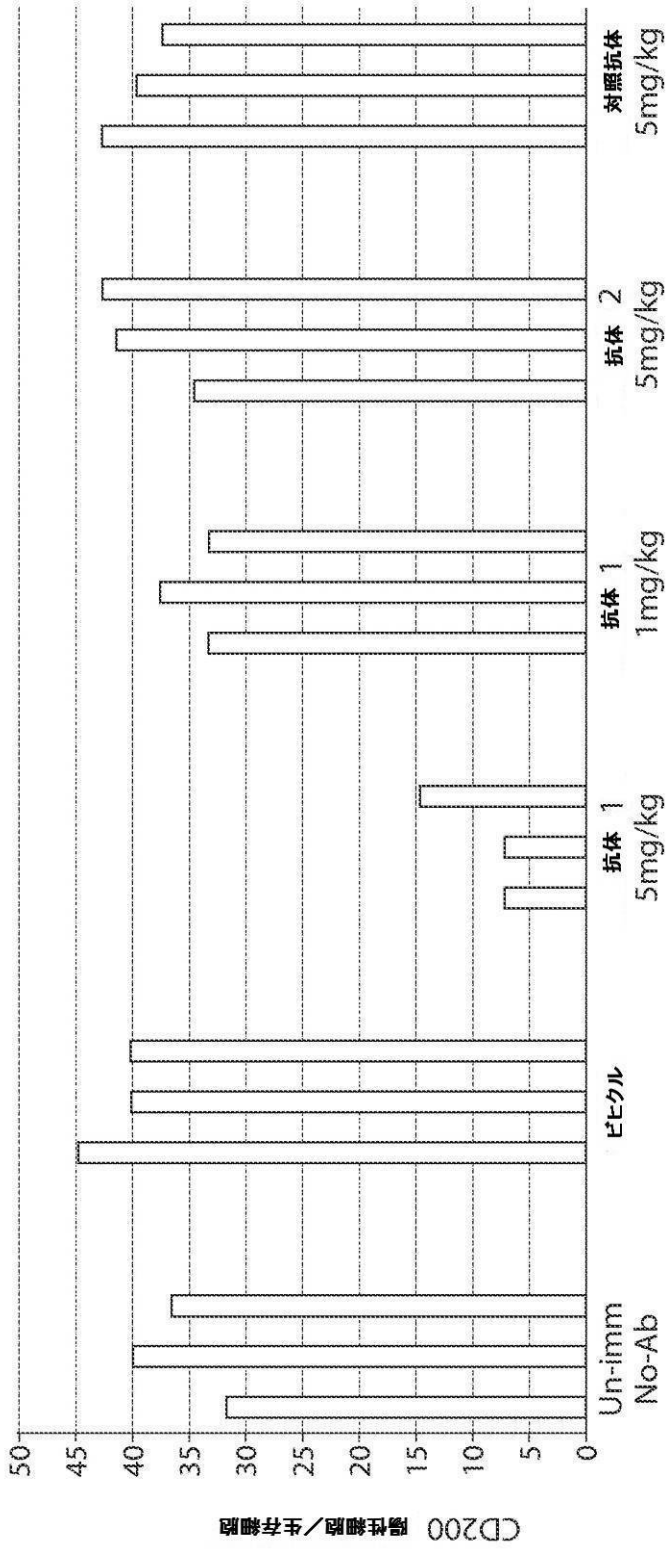

Fig. 13

【配列表】

2015155465000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
C07K 16/46	*(2006.01)*	C07K	16/46		4H045
C07K 16/18	*(2006.01)*	C07K	16/18		
A61P 37/02	*(2006.01)*	A61K	39/395	D	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	37/02		
A61P 19/10	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	19/10		
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	29/00		
A61P 19/08	*(2006.01)*	A61P	37/06		
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P	19/08		
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	19/02		
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	29/00	101	
A61P 21/04	*(2006.01)*	A61P	25/00		
A61P 5/50	*(2006.01)*	A61P	1/04		
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P	21/04		
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P	5/50		
A61P 21/00	*(2006.01)*	A61P	3/10		
A61P 13/12	*(2006.01)*	A61P	17/00		
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P	21/00		
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	13/12		
A61P 11/02	*(2006.01)*	A61P	9/00		
A61P 17/04	*(2006.01)*	A61P	11/00		
A61P 37/08	*(2006.01)*	A61P	11/02		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	17/04		
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	37/08		
A61P 3/04	*(2006.01)*	A61P	43/00	105	
A61P 7/10	*(2006.01)*	A61P	11/06		
A61P 11/16	*(2006.01)*	A61P	3/04		
G01N 33/53	*(2006.01)*	A61P	7/10		
G01N 33/536	*(2006.01)*	A61P	11/16		
G01N 33/497	*(2006.01)*	G01N	33/53	D	
G01N 33/50	*(2006.01)*	G01N	33/53	K	
C12P 21/08	*(2006.01)*	G01N	33/536	D	
		G01N	33/497	D	
		G01N	33/50	Z	
		C12P	21/08		

(31)優先権主張番号 61/294,066
(32)優先日 平成22年1月11日(2010.1.11)
(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ロクザーン コフィール
アメリカ合衆国 コネチカット ０６０３３, グラストンバリー, ニードルツリー レーン ８３
(72)発明者 ヤン ヤン
アメリカ合衆国 コネチカット ０６４１０, チェシアー, ノース ポンド ロード １８

Fターム(参考) 2G045 AA28 AA40 BA13 BB20 CB21 DA27 DA80 FB05 FB06 GC15
4B063 QA01 QA18 QA19 QQ02 QQ03 QQ08 QQ79 QR48 QR72 QR77

	QS03	QS36	QX02							
4B064	AG27	CA19	CC24	DA01	DA13	DA14				
4B065	AA90X	AA90Y	BD39	CA44	CA46					
4C085	AA13	AA14	AA16	BB31	BB36	CC04	CC05	CC07	CC21	CC23
	DD32	DD33	DD34	DD35	DD62	DD63	DD88	EE01	GG02	
4H045	AA11	AA30	BA10	BA40	CA40	DA75	DA76	EA20	EA50	FA74

【外国語明細書】
2015155465000001.pdf

专利名称(译)	抗CD200抗体治疗人群免疫调节作用的生物标志物		
公开(公告)号	JP2015155465A	公开(公告)日	2015-08-27
申请号	JP2015106061	申请日	2015-05-26
申请(专利权)人(译)	Alexion公司制药公司		
[标]发明人	スーザンファーズマクナイト ロクザーンコフィール ヤンヤン		
发明人	スーザン ファーズ マクナイト ロクザーン コフィール ヤン ヤン		
IPC分类号	A61K39/395 C07K16/28 C12Q1/06 C12N5/09 C12N5/078 C07K16/46 C07K16/18 A61P37/02 A61P35/00 A61P19/10 A61P29/00 A61P37/06 A61P19/08 A61P19/02 A61P25/00 A61P1/04 A61P21/04 A61P5/50 A61P3/10 A61P17/00 A61P21/00 A61P13/12 A61P9/00 A61P11/00 A61P11/02 A61P17/04 A61P37/08 A61P43/00 A61P11/06 A61P3/04 A61P7/10 A61P11/16 G01N33/53 G01N33/536 G01N33/497 G01N33/50 C12P21/08		
CPC分类号	A61K2039/505 A61K2039/545 A61K2039/57 A61P1/04 A61P3/04 A61P11/00 A61P11/02 A61P11/06 A61P11/16 A61P13/12 A61P17/00 A61P17/04 A61P19/02 A61P19/08 A61P19/10 A61P21/00 A61P21/04 A61P25/00 A61P29/00 A61K39/39558 C07K16/2803 G01N33/57484 G01N2333/70596 G01N2800/52 G01N33/5094 G01N33/68 G01N33/5091 G01N33/57492 G01N2333/70517		
FI分类号	A61K39/395.N C07K16/28.ZNA C12Q1/06 C12N5/00.202.U C12N5/00.202.J C07K16/46 C07K16/18 A61K39/395.D A61P37/02 A61P35/00 A61P19/10 A61P29/00 A61P37/06 A61P19/08 A61P19/02 A61P29/00.101 A61P25/00 A61P1/04 A61P21/04 A61P5/50 A61P3/10 A61P17/00 A61P21/00 A61P13/12 A61P9/00 A61P11/00 A61P11/02 A61P17/04 A61P37/08 A61P43/00.105 A61P11/06 A61P3/04 A61P7/10 A61P11/16 G01N33/53.D G01N33/53.K G01N33/536.D G01N33/497.D G01N33/50.Z C12P21/08 C12N5/078 C12N5/09		
F-TERM分类号	2G045/AA28 2G045/AA40 2G045/BA13 2G045/BB20 2G045/CB21 2G045/DA27 2G045/DA80 2G045/FB05 2G045/FB06 2G045/GC15 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ79 4B063/QR48 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS03 4B063/QS36 4B063/QX02 4B064/AG27 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B064/DA14 4B065/AA90X 4B065/AA90Y 4B065/BD39 4B065/CA44 4B065/CA46 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/BB31 4C085/BB36 4C085/CC04 4C085/CC05 4C085/CC07 4C085/CC21 4C085/CC23 4C085/DD32 4C085/DD33 4C085/DD34 4C085/DD35 4C085/DD62 4C085/DD63 4C085/DD88 4C085/EE01 4C085/GG02 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA40 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA74		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	61/416974 2010-11-24 US 61/401442 2010-08-12 US 61/337997 2010-02-11 US 61/294066 2010-01-11 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本公开涉及抗CD200抗体（例如，具有降低的或没有效应子功能的变体抗CD200抗体）和用于多种诊断和治疗方法的生物标志物，例如，确定人是否已经施用一种或多种抗体的剂量足以在人体内诱导所需的免疫调节作用和/或为患者选择合适的给药方案。

(21)出願番号　特願2015-106061 (P2015-106061)
(22)出願日　平成27年5月26日 (2015.5.26)
(62)分割の表示　特願2012-548220 (P2012-548220)の分割
原出願日　平成23年1月11日 (2011.1.11)
(31)優先権主張番号　61/416,974
(32)優先日　平成22年11月24日 (2010.11.24)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/401,442
(32)優先日　平成22年8月12日 (2010.8.12)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/337,997
(32)優先日　平成22年2月11日 (2010.2.11)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　503102674
アレクシオン　ファーマシューティカルズ，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　コネチカット　06410，　チェシアー，　ノッター　ドライブ　352
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(72)発明者　スーザン　ファーズ　マクナイト
アメリカ合衆国　コネチカット　06371，　オールド　ライム，　ストーンウッド　ドライブ　14

最終頁に続く