

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-530907

(P2019-530907A)

(43) 公表日 令和1年10月24日 (2019. 10. 24)

| (51) Int.Cl.                        | F I                   | テーマコード (参考) |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------|
| <b>G 1 6 H 20/10 (2018.01)</b>      | G 1 6 H 20/10         | 4 B 0 6 3   |
| <b>G O 1 N 33/53 (2006.01)</b>      | G O 1 N 33/53 Z N A G | 4 C 0 7 6   |
| <b>C 1 2 Q 1/06 (2006.01)</b>       | G O 1 N 33/53 Y       | 4 C 0 8 4   |
| <b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>      | G O 1 N 33/53 P       | 4 C 0 8 5   |
| <b>A 6 1 P 35/02 (2006.01)</b>      | G O 1 N 33/53 N       | 4 H 0 4 5   |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 63 頁) 最終頁に続く |                       |             |

|                    |                              |          |                      |
|--------------------|------------------------------|----------|----------------------|
| (21) 出願番号          | 特願2018-561513 (P2018-561513) | (71) 出願人 | 591003013            |
| (86) (22) 出願日      | 平成29年5月22日 (2017. 5. 22)     |          | エフ・ホフマンーラ ロシュ アーゲー   |
| (85) 翻訳文提出日        | 平成31年1月11日 (2019. 1. 11)     |          | F. HOFFMANN-LA ROCH  |
| (86) 国際出願番号        | PCT/EP2017/062302            |          | E AKTIENGESELLSCHAFT |
| (87) 国際公開番号        | W02017/202786                |          | スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・  |
| (87) 国際公開日         | 平成29年11月30日 (2017. 11. 30)   |          | グレンツァーヘルストラッセ１２４     |
| (31) 優先権主張番号       | 16171263.3                   | (74) 代理人 | 100102978            |
| (32) 優先日           | 平成28年5月25日 (2016. 5. 25)     |          | 弁理士 清水 初志            |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 欧州特許庁 (EP)                   | (74) 代理人 | 100102118            |
|                    |                              |          | 弁理士 春名 雅夫            |
|                    |                              | (74) 代理人 | 100160923            |
|                    |                              |          | 弁理士 山口 裕孝            |
|                    |                              | (74) 代理人 | 100119507            |
|                    |                              |          | 弁理士 刑部 俊             |
|                    |                              | 最終頁に続く   |                      |

(54) 【発明の名称】 投与量レジメンデザインに関する材料および方法

## (57) 【要約】

本発明は、治療剤の至適投与量レジメンを決定するための材料および方法を提供する。特に、本発明は、IL-2受容体を標的とし得る治療剤、好ましくはインターロイキン2 (IL2) ベースの治療剤の投与量レジメンに関する。本発明の方法により、新しいIL-2Rを標的とする治療剤のための一般的な投与量レジメンを決定することが可能になるが、また、IL-2Rを標的とする治療剤で処置される個体のための特別に個別調整された投与量レジメンを得ることも可能になる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

治療剤の至適投薬レジメンを決定するための方法であって、

(a) 治療剤の用量投与後の1つまたは複数の時点において1または複数の個体から得られたデータを用いてモデルをシミュレーションする工程であって、該データが、未結合治療剤の量に関するPKデータを含み、

該モデルが、

$$\frac{d[Ab]_{free}}{dt} = -k_{clear} \cdot [Ab]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex])$$

10

$$\begin{aligned} \frac{d[IL2R]_{free}}{dt} = & k_{in} - k_{out} \cdot [IL2R]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex]) \\ & + \eta \cdot k_{int} \cdot [Complex] \end{aligned}$$

$$\frac{d[Complex]}{dt} = k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex] - k_{int} \cdot [Complex]$$

20

であり、

式中、

$[Ab]_{free}$  は、血漿中の未結合治療剤の濃度であり、

$[IL2R]_{free}$  は、血中の未結合のIL2受容体発現免疫細胞の濃度であり、 $k_{in}/k_{out}$  により得られるか、または任意でPDデータから得られ、

$[Complex]$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞 (IL2R + 細胞) の複合体の濃度であり、

$k_{clear}$  は、血漿からの治療剤の一定の消失速度であり、 $0.02 \sim 0.04 \text{ 時間}^{-1}$  の値を有し、

$k_{on}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の結合速度であり、 $0.26 \sim 4.5 \mu\text{M} \cdot \text{s}^{-1}$  の値を有し、

$k_{off}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の解離速度であり、 $0.0035 \sim 0.02 \text{ h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{in}$  は、血漿中のIL2R + 細胞の一定の流入速度であり、 $0.0006 \sim 0.0144 \mu\text{M} \cdot \text{h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{out}$  は、血漿中のIL2R + 細胞の自然崩壊速度であり、 $0.0018 \sim 0.069 \text{ h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{int}$  は、治療剤のインターナリゼーション速度であり、 $0.0066 \sim 0.023 \text{ h}^{-1}$  の値を有し、

かつ

$\eta$  は、治療剤の結合 (インターナリゼーション) の結果としての血漿中のIL2R + 細胞の一定の増殖速度であり、 $1.02 \sim 3.31$  の値を有する、工程

40

(b) 遊離治療剤の減少を代償するために必要とされる治療剤の増分に基づいて、至適投与量レジメンを提供する工程

を含み、

治療剤が、IL2Rを標的とし得る化合物である、

方法。

## 【請求項 2】

PKデータが、1または複数の個体への治療剤の用量投与後の1つまたは複数の時点における血漿中の未結合治療剤の濃度である、請求項1記載の方法。

## 【請求項 3】

前記データがさらにPDデータを含み、PDデータが、1または複数の個体の治療剤での処

50

置後の1つまたは複数の時点における血中のIL2R+細胞の濃度を含む、請求項1または請求項2記載の方法。

【請求項4】

1つまたは複数の時点が、1または複数の個体への用量投与後0～120時間の間の3つ以上の時点を含む、請求項2または請求項3記載の方法。

【請求項5】

1つまたは複数の時点が、1または複数の個体への治療剤の初期用量投与後である、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項6】

血中のIL2R+細胞の濃度を、可溶性CD25の濃度を測定することにより求める、請求項3記載の方法。

【請求項7】

血中のIL2R+細胞の濃度を、CD4+、CD8+、NK細胞、T細胞、およびB細胞からなる群より選択される1種または複数種の免疫細胞の濃度を測定することにより求める、請求項3記載の方法。

【請求項8】

$k_{clear}$  が  $0.025 \sim 0.035 \text{時間}^{-1}$  の値を有し、 $k_{on}$  が  $1 \sim 3.5 \mu\text{M}^{-1}\text{h}^{-1}$  の値を有し、 $k_{off}$  が  $0.006 \sim 0.018 \text{h}^{-1}$  の値を有し、 $k_{in}$  が  $0.002 \sim 0.0035 \mu\text{M}\cdot\text{h}^{-1}$  の値を有し、 $k_{out}$  が  $0.005 \sim 0.02 \text{h}^{-1}$  の値を有し、 $k_{int}$  が  $0.01 \sim 0.02 \text{h}^{-1}$  の値を有し、 $\eta$  が  $1.5 \sim 2.0$  の値を有する、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項9】

治療剤が、IL2ポリペプチド、その変異体または断片を含む、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項10】

治療剤がイムノコンジュゲートである、請求項9記載の方法。

【請求項11】

イムノコンジュゲートが、腫瘍細胞に特異的な抗体またはその断片を含む、請求項10記載の方法。

【請求項12】

前記抗体またはその断片ががん胎児性抗原（CEA）に特異的である、請求項11記載の方法。

【請求項13】

前記抗体またはその断片が線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）に特異的である、請求項11記載の方法。

【請求項14】

前記1または複数の個体が、がんの処置対象である、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項15】

前記至適化された投与量レジメンが、前回用量に対する治療剤の単回用量の量の増大を含む、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項16】

前記至適化された投与量レジメンが、前回用量の投与間の時間間隔に対する用量投与間の時間間隔の短縮を含む、請求項1～15のいずれか一項記載の方法。

【請求項17】

治療剤で処置される個体に対する至適投与量レジメンを決定する方法であって、

（a）治療剤の用量投与後の1つまたは複数の時点において個体から得られたデータを用いて、モデル、例えばPKモデルまたはPKPDモデルをシミュレーションする工程であって、該データが、（i）未結合治療剤の量に関するPKデータと、任意で（ii）IL2受容体発現免疫細胞に関するPDデータとを含み、

該モデルが、

10

20

30

40

50

$$\frac{d[Ab]_{free}}{dt} = -k_{clear} \cdot [Ab]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex])$$

$$\begin{aligned} \frac{d[IL2R]_{free}}{dt} = & k_{in} - k_{out} \cdot [IL2R]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex]) \\ & + \eta \cdot k_{int} \cdot [Complex] \end{aligned}$$

10

$$\frac{d[Complex]}{dt} = k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex] - k_{int} \cdot [Complex]$$

であり、

式中、

$[Ab]_{free}$  は、血漿中の未結合治療剤の濃度であり、

$[IL2R]_{free}$  は、血中の未結合のIL2受容体発現免疫細胞の濃度であり、 $k_{in}/k_{out}$  により得られるか、または任意でPDデータから得られ、

$[Complex]$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞（IL2R+細胞）の複合体の濃度であり、

20

$k_{clear}$  は、血漿からの治療剤の一定の消失速度であり、 $0.02 \sim 0.04 \text{時間}^{-1}$  の値を有し、

$k_{on}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の結合速度であり、 $0.26 \sim 4.5 \mu\text{M} \cdot \text{h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{off}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の解離速度であり、 $0.0035 \sim 0.02 \text{h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{in}$  は、血漿中のIL2R+細胞の一定の流入速度であり、 $0.0006 \sim 0.0144 \mu\text{M} \cdot \text{h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{out}$  は、血漿中のIL2R+細胞の自然崩壊速度であり、 $0.0018 \sim 0.069 \text{h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{int}$  は、治療剤のインターナリゼーション速度であり、 $0.0066 \sim 0.023 \text{h}^{-1}$  の値を有し

30

、かつ

$\eta$  は、治療剤の結合（インターナリゼーション）の結果としての血漿中のIL2R+細胞の一定の増殖速度であり、 $1.02 \sim 3.31$  の値を有する、工程；

（b）遊離治療剤の減少を代償するために必要とされる治療剤の増分に基づいて、該個体に対する至適投与量レジメンを提供する工程

を含み、

治療剤が、IL2Rを標的とし得る化合物である、

方法。

#### 【請求項 18】

前記個体から採取した試料からPKデータおよび任意でPDデータを得る工程をさらに含む、請求項17記載の方法。

40

#### 【請求項 19】

用量投与後の個体から試料を採取する工程をさらに含む、請求項17または請求項18記載の方法。

#### 【請求項 20】

PKデータが、1または複数の個体への治療剤の用量投与後の1つまたは複数の時点における血漿中の未結合治療剤の濃度である、請求項17～19のいずれか一項記載の方法。

#### 【請求項 21】

PDデータが、治療剤での個体の処置後の1つまたは複数の時点における血中のIL2R+細胞の濃度である、請求項17～20のいずれか一項記載の方法。

50

## 【請求項 2 2】

1つまたは複数の時点が、個体への用量投与後0～120時間の間の3つ以上の時点を含む、請求項20または請求項21記載の方法。

## 【請求項 2 3】

1つまたは複数の時点が個体への治療剤の初期用量投与後である、請求項17～22のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 2 4】

血中のIL2R+細胞の濃度を、可溶性CD25の濃度を測定することにより求める、請求項21記載の方法。

## 【請求項 2 5】

血中のIL2R+細胞の濃度を、CD4+、CD8+、NK細胞、T細胞、およびB細胞からなる群より選択される1種または複数種の免疫細胞の濃度を測定することにより求める、請求項21記載の方法。

## 【請求項 2 6】

$k_{clear}$  が  $0.025 \sim 0.035 \text{ 時間}^{-1}$  の値を有し、 $k_{on}$  が  $1 \sim 3.5 \mu\text{M}^{-1}\text{h}^{-1}$  の値を有し、 $k_{off}$  が  $0.006 \sim 0.018 \text{ h}^{-1}$  の値を有し、 $k_{in}$  が  $0.002 \sim 0.0035 \mu\text{M}\cdot\text{h}^{-1}$  の値を有し、 $k_{out}$  が  $0.005 \sim 0.02 \text{ h}^{-1}$  の値を有し、 $k_{int}$  が  $0.01 \sim 0.02 \text{ h}^{-1}$  の値を有し、 $\eta$  が  $1.5 \sim 2.0$  の値を有する、請求項17～25のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 2 7】

治療剤が、IL2ポリペプチド、その変異体または断片を含む、請求項17～26のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 2 8】

治療剤がイムノコンジュゲートである、請求項27記載の方法。

## 【請求項 2 9】

イムノコンジュゲートが、腫瘍細胞に特異的な抗体またはその断片を含む、請求項28記載の方法。

## 【請求項 3 0】

前記抗体またはその断片ががん胎児性抗原（CEA）に特異的である、請求項29記載の方法。

## 【請求項 3 1】

前記抗体またはその断片が線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）に特異的である、請求項29記載の方法。

## 【請求項 3 2】

前記個体が、がんの処置対象である、請求項17～31のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 3 3】

前記至適化された投与量レジメンが、前回用量に対する治療剤の単回用量の量の増大を含む、請求項17～32のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 3 4】

前記至適化された投与量レジメンが、前回用量の投与間の時間間隔に対する用量投与間の時間間隔の短縮を含む、請求項17～33のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 3 5】

処置を必要とする個体を有効用量の治療剤で処置する方法であって、有効用量がモデルを用いて算出され、該方法が、

（a）治療剤の初回用量または前回用量の投与後の1つまたは複数の時点において個体から得られたデータを用いてモデルをシミュレーションする工程であって、該データが、（i）未結合治療剤の量に関するPKデータと、任意で（ii）IL2受容体発現免疫細胞に関するPDデータとを含み、

該モデルが、

10

20

30

40

$$\frac{d[Ab]_{free}}{dt} = -k_{clear} \cdot [Ab]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex])$$

$$\frac{d[IL2R]_{free}}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot [IL2R]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex]) + \eta \cdot k_{int} \cdot [Complex]$$

10

$$\frac{d[Complex]}{dt} = k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex] - k_{int} \cdot [Complex]$$

であり、

式中、

$[Ab]_{free}$  は、血漿中の未結合治療剤の濃度であり、

$[IL2R]_{free}$  は、血中の未結合のIL2受容体発現免疫細胞の濃度であり、 $k_{in}/k_{out}$  により得られるか、または任意でPDデータから得られ、

$[Complex]$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞（IL2R+細胞）の複合体の濃度であり、

20

$k_{clear}$  は、血漿からの治療剤の一定の消失速度であり、 $0.02 \sim 0.04$  時間<sup>-1</sup>の値を有し、

$k_{on}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の結合速度であり、 $0.26 \sim 4.5 \mu M \cdot h^{-1}$ の値を有し、

$k_{off}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の解離速度であり、 $0.0035 \sim 0.02 h^{-1}$ の値を有し、

$k_{in}$  は、血漿中のIL2R+細胞の一定の流入速度であり、 $0.0006 \sim 0.0144 \mu M \cdot h^{-1}$ の値を有し、

$k_{out}$  は、血漿中のIL2R+細胞の自然崩壊速度であり、 $0.0018 \sim 0.069 h^{-1}$ の値を有し、

$k_{int}$  は、治療剤のインターナリゼーション速度であり、 $0.0066 \sim 0.023 h^{-1}$ の値を有し

30

、かつ

$\eta$  は、治療剤の結合（インターナリゼーション）の結果としての血漿中のIL2R+細胞の一定の増殖速度であり、 $1.02 \sim 3.31$ の値を有する、工程；

（b）遊離治療剤の減少を代償するために必要とされる治療剤の増分に基づいて、該個体に対する有効用量を決定する工程；および

（c）該有効用量を該個体に投与する工程

を含み、

治療剤が、IL2Rを標的とし得る化合物である、

方法。

【請求項36】

40

処置を必要とする個体を有効用量の治療剤で処置するための方法であって、

（a）個体に対する治療剤の有効量を決定するための解析結果を提供する試験を依頼する工程；および

（b）治療剤を該個体に、決定された有効量で投与する工程

を含み、

該試験が、

（a）治療剤の初回用量または前回用量の投与後の1つまたは複数の時点において該個体から得られたデータを用いて、モデル、例えばPKモデルまたはPKPDモデルをシミュレーションする工程であって、該データが、（i）未結合治療剤の量に関するPKデータと、任意で（ii）IL2受容体発現免疫細胞に関するPDデータとを含み、

50

該モデルが、

$$\frac{d[Ab]_{free}}{dt} = -k_{clear} \cdot [Ab]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex])$$

$$\begin{aligned} \frac{d[IL2R]_{free}}{dt} = & k_{in} - k_{out} \cdot [IL2R]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex]) \\ & + \eta \cdot k_{int} \cdot [Complex] \end{aligned}$$

10

$$\frac{d[Complex]}{dt} = k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex] - k_{int} \cdot [Complex]$$

であり、

式中、

$[Ab]_{free}$  は、血漿中の未結合治療剤の濃度であり、

$[IL2R]_{free}$  は、血中の未結合のIL2受容体発現免疫細胞の濃度であり、 $k_{in}/k_{out}$  により得られるか、または任意でPDデータから得られ、

20

$[Complex]$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞（IL2R+細胞）の複合体の濃度であり、

$k_{clear}$  は、血漿からの治療剤の一定の消失速度であり、 $0.02 \sim 0.04 \text{ 時間}^{-1}$ の値を有し、

$k_{on}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の結合速度であり、 $0.26 \sim 4.5 \mu\text{M}^{-1} \text{ h}^{-1}$ の値を有し、

$k_{off}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の解離速度であり、 $0.0035 \sim 0.02 \text{ h}^{-1}$ の値を有し、

$k_{in}$  は、血漿中のIL2R+細胞の一定の流入速度であり、 $0.0006 \sim 0.0144 \mu\text{M} \cdot \text{h}^{-1}$ の値を有し、

$k_{out}$  は、血漿中のIL2R+細胞の自然崩壊速度であり、 $0.0018 \sim 0.069 \text{ h}^{-1}$ の値を有し、

30

$k_{int}$  は、治療剤のインターナリゼーション速度であり、 $0.0066 \sim 0.023 \text{ h}^{-1}$ の値を有し、

かつ

$\eta$  は、治療剤の結合（インターナリゼーション）の結果としての血漿中のIL2R+細胞の一定の増殖速度であり、 $1.02 \sim 3.31$ の値を有する、工程；

（b）遊離治療剤の減少を代償するために必要とされる治療剤の増分に基づいて、該個体に対する有効用量を決定する工程

を含み、

治療剤が、IL2Rを標的とし得る化合物である、

方法。

【請求項37】

40

がん罹患している個体の治療的に有効な処置を至適化する方法であって、

（a）治療剤の初回用量または前回用量の投与を行なう工程；

（b）治療剤の初回用量または前回用量の投与後の1つまたは複数の時点において、該個体のPKデータおよび任意でPDデータを測定する工程；

（c）該PKデータおよび任意でPDデータを、初回用量または前回用量の投与後の循環している遊離治療剤の損失を予測するためのモデルに適用する工程；

（d）少なくとも第2の用量投与に対する投与量レジメンを提供する工程であって、該投与量レジメンは、循環している遊離の剤の予測される損失分を単回用量の量の増大によって代償するための調整された量の治療剤、用量投与間の時間間隔の短縮、または両者の組み合わせを提供する、工程；ならびに

50

(e) 少なくとも第2の用量投与を該投与量レジメンに従って行なう工程を含み、

該モデルが、

$$\frac{d[Ab]_{free}}{dt} = -k_{clear} \cdot [Ab]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex])$$

$$\begin{aligned} \frac{d[IL2R]_{free}}{dt} = & k_{in} - k_{out} \cdot [IL2R]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex]) \\ & + \eta \cdot k_{int} \cdot [Complex] \end{aligned} \quad 10$$

$$\frac{d[Complex]}{dt} = k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex] - k_{int} \cdot [Complex]$$

であり、

式中、

[Ab]<sub>free</sub>は、血漿中の未結合治療剤の濃度であり、

20

[IL2R]<sub>free</sub>は、血中の未結合のIL2受容体発現免疫細胞の濃度であり、 $k_{in}/k_{out}$ により得られるか、または任意でPDデータから得られ、

[Complex]は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞(IL2R+細胞)の複合体の濃度であり、

$k_{clear}$ は、血漿からの治療剤の一定の消失速度であり、 $0.02 \sim 0.04 \text{ 時間}^{-1}$ の値を有し、

$k_{on}$ は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の結合速度であり、 $0.26 \sim 4.5 \mu\text{M} \cdot \text{h}^{-1}$ の値を有し、

$k_{off}$ は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の解離速度であり、 $0.0035 \sim 0.02 \text{ h}^{-1}$ の値を有し、

$k_{in}$ は、血漿中のIL2R+細胞の一定の流入速度であり、 $0.0006 \sim 0.0144 \mu\text{M} \cdot \text{h}^{-1}$ の値を有し、

30

$k_{out}$ は、血漿中のIL2R+細胞の自然崩壊速度であり、 $0.0018 \sim 0.069 \text{ h}^{-1}$ の値を有し、

$k_{int}$ は、治療剤のインターナリゼーション速度であり、 $0.0066 \sim 0.023 \text{ h}^{-1}$ の値を有し

、かつ

$\eta$ は、治療剤の結合(インターナリゼーション)の結果としての血漿中のIL2R+細胞の一定の増殖速度であり、 $1.02 \sim 3.31$ の値を有し、

該データが、

治療剤の初回用量投与後の1つまたは複数の時点において該個体から得られた、(i)未結合治療剤の量に関するPKデータと、任意で(ii)IL2受容体発現免疫細胞に関するPDデータと

40

を含む、

方法。

【請求項38】

前記個体から採取した試料からPKおよびPDデータを得る工程をさらに含む、請求項35～37のいずれか一項記載の方法。

【請求項39】

用量投与後の個体から試料を採取する工程をさらに含む、請求項35～38のいずれか一項記載の方法。

【請求項40】

PKデータが、個体への治療剤の用量投与後の1つまたは複数の時点における血漿中の未

50

結合治療剤の濃度である、請求項35～39のいずれか一項記載の方法。

【請求項 4 1】

PDデータが、個体への治療剤の用量投与後の1つまたは複数の時点における血中のIL2R + 細胞の濃度である、請求項35～40のいずれか一項記載の方法。

【請求項 4 2】

1つまたは複数の時点が、個体への用量投与後0～120時間の間の3つ以上の時点を含む、請求項40または請求項41記載の方法。

【請求項 4 3】

1つまたは複数の時点が個体への治療剤の初期用量投与後である、請求項35～42のいずれか一項記載の方法。

【請求項 4 4】

血中のIL2R + 細胞の濃度を、可溶性CD25の濃度を測定することにより求める、請求項41記載の方法。

【請求項 4 5】

血中のIL2R + 細胞の濃度を、CD4 +、CD8 +、NK細胞、T細胞、およびB細胞からなる群より選択される1種または複数種の免疫細胞の濃度を測定することにより求める、請求項41記載の方法。

【請求項 4 6】

$k_{clear}$  が  $0.025 \sim 0.035 \text{ 時間}^{-1}$  の値を有し、 $k_{on}$  が  $1 \sim 3.5 \mu\text{M}^{-1} \text{h}^{-1}$  の値を有し、 $k_{off}$  が  $0.006 \sim 0.018 \text{ h}^{-1}$  の値を有し、 $k_{in}$  が  $0.002 \sim 0.0035 \mu\text{M} \cdot \text{h}^{-1}$  の値を有し、 $k_{out}$  が  $0.005 \sim 0.02 \text{ h}^{-1}$  の値を有し、 $k_{int}$  が  $0.01 \sim 0.02 \text{ h}^{-1}$  の値を有し、 $\eta$  が  $1.5 \sim 2.0$  の値を有する、請求項35～45のいずれか一項記載の方法。

【請求項 4 7】

治療剤が、IL2ポリペプチド、その変異体または断片を含む、請求項35～46のいずれか一項記載の方法。

【請求項 4 8】

治療剤がイムノコンジュゲートである、請求項47記載の方法。

【請求項 4 9】

イムノコンジュゲートが、腫瘍細胞に特異的な抗体またはその断片を含む、請求項48記載の方法。

【請求項 5 0】

前記抗体またはその断片ががん胎児性抗原（CEA）に特異的である、請求項49記載の方法。

【請求項 5 1】

前記抗体またはその断片が線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）に特異的である、請求項49記載の方法。

【請求項 5 2】

前記個体が、がんの処置対象である、請求項35～51のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 3】

有効用量が、前回用量に対する治療剤の単回用量の量の増大を含む、請求項35～52のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 4】

有効用量が、前回用量の投与間の時間間隔に対する用量投与間の時間間隔の短縮を含む、請求項35～53のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 5】

個体の処置方法における使用のための治療剤（例えば、IL2ベース治療剤）であって、該方法が、該個体に有効量の治療剤を投与する工程を含み、該有効量が、PKデータおよび任意でPDデータを、下記の式：

10

20

30

40

$$\frac{d[Ab]_{free}}{dt} = -k_{clear} \cdot [Ab]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex])$$

$$\begin{aligned} \frac{d[IL2R]_{free}}{dt} = & k_{in} - k_{out} \cdot [IL2R]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex]) \\ & + \eta \cdot k_{int} \cdot [Complex] \end{aligned}$$

10

$$\frac{d[Complex]}{dt} = k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex] - k_{int} \cdot [Complex]$$

に従うモデルに適用することにより決定されたものであり、

式中、

$[Ab]_{free}$  は、血漿中の未結合治療剤の濃度であり、

$[IL2R]_{free}$  は、血中の未結合のIL2受容体発現免疫細胞の濃度であり、 $k_{in}/k_{out}$  により得られるか、または任意でPDデータから得られ、

$[Complex]$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞 (IL2R+細胞) の複合体の濃度であり、

$k_{clear}$  は、血漿からの治療剤の一定の消失速度であり、 $0.02 \sim 0.04 \text{時間}^{-1}$  の値を有し、

$k_{on}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の結合速度であり、 $0.26 \sim 4.5 \mu\text{M} \cdot \text{h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{off}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の解離速度であり、 $0.0035 \sim 0.02 \text{h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{in}$  は、血漿中のIL2R+細胞の一定の流入速度であり、 $0.0006 \sim 0.0144 \mu\text{M} \cdot \text{h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{out}$  は、血漿中のIL2R+細胞の自然崩壊速度であり、 $0.0018 \sim 0.069 \text{h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{int}$  は、治療剤のインターナリゼーション速度であり、 $0.0066 \sim 0.023 \text{h}^{-1}$  の値を有し

、かつ

$\eta$  は、治療剤の結合 (インターナリゼーション) の結果としての血漿中のIL2R+細胞の一定の増殖速度であり、 $1.02 \sim 3.31$  の値を有し、

ここで、該データが、(i) 治療剤の初回用量または前回用量の投与後の1つまたは複数の時点において該個体から得られた、未結合治療剤の量に関するPKデータと、任意で(ii) 治療剤の初回用量または前回用量の投与後の1つまたは複数の時点において該個体から得られた、IL2受容体発現免疫細胞に関するPDデータとを含む、

治療剤。

#### 【請求項56】

治療剤で処置される個体に対する有効用量または投与量レジメンを決定するためのネットワークシステムであって、

該システムが投与量決定装置と情報通信端末装置を備えており、該投与量決定装置が制御要素およびメモリ要素を含み、該装置が互いにネットワークによって通信接続されており、

(1) 該情報通信端末装置が、

(1a) 治療剤の初回用量投与を受けた個体から採取した試料から導出されたPKデータおよび任意でPDデータを該投与量決定装置に伝送する、データ送信ユニット、

(1b) 有効用量決定装置から伝送された対象に対して決定された第2の有効用量投与を受信する、結果受信ユニット

を含み、

50

(2) 該有効用量決定装置が、

(2a) 該情報通信端末装置から伝送された該個体から採取された試料から導出されたPKデータおよび任意でPDデータを受信する、PKデータおよび任意でPDデータの受信ユニット、

(2b) 該データ受信ユニットからのデータをモデルを用いて処理する、データ処理ユニット、

(2c) 治療剤の治療有効レベルを維持するために該個体に必要とされる第2の有効用量を、該データ処理ユニットの結果に基づいて決定する、用量計算ユニット、ならびに

(2d) 該用量計算ユニットによって得られた該個体に対する算出された第2の有効用量を該情報通信端末装置に伝送する有効用量結果送信ユニットであって、該有効用量が、前回用量に対する単回用量中の治療剤の量の増大および/または同じかもしくは改変された量の治療剤を有する用量間の時間間隔の変更(例えば、短縮)を含む、有効用量結果送信ユニット

10

を含み、

該モデルが、

$$\frac{d[Ab]_{free}}{dt} = -k_{clear} \cdot [Ab]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex])$$

20

$$\begin{aligned} \frac{d[IL2R]_{free}}{dt} = & k_{in} - k_{out} \cdot [IL2R]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex]) \\ & + \eta \cdot k_{int} \cdot [Complex] \end{aligned}$$

$$\frac{d[Complex]}{dt} = k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex] - k_{int} \cdot [Complex]$$

であり、

式中、

$[Ab]_{free}$  は、血漿中の未結合治療剤の濃度であり、

$[IL2R]_{free}$  は、血中の未結合のIL2受容体発現免疫細胞の濃度であり、 $k_{in}/k_{out}$  により得られるか、または任意でPDデータから得られ、

$[Complex]$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞(IL2R+細胞)の複合体の濃度であり、

$k_{clear}$  は、血漿からの治療剤の一定の消失速度であり、 $0.02 \sim 0.04 \text{ 時間}^{-1}$ の値を有し、

$k_{on}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の結合速度であり、 $0.26 \sim 4.5 \mu\text{M}^{-1} \text{ h}^{-1}$ の値を有し、

$k_{off}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の解離速度であり、 $0.0035 \sim 0.02 \text{ h}^{-1}$ の値を有し、

40

$k_{in}$  は、血漿中のIL2R+細胞の一定の流入速度であり、 $0.0006 \sim 0.0144 \mu\text{M} \cdot \text{h}^{-1}$ の値を有し、

$k_{out}$  は、血漿中のIL2R+細胞の自然崩壊速度であり、 $0.0018 \sim 0.069 \text{ h}^{-1}$ の値を有し、

$k_{int}$  は、治療剤のインターナリゼーション速度であり、 $0.0066 \sim 0.023 \text{ h}^{-1}$ の値を有し、

かつ

$\eta$  は、治療剤の結合(インターナリゼーション)の結果としての血漿中のIL2R+細胞の一定の増殖速度であり、 $1.02 \sim 3.31$ の値を有し、

データが、(i) 未結合治療剤の量に関するPKデータと、任意で(ii) 治療剤の初回用量または前回用量の投与後の1つまたは複数の時点において該個体から得られたIL2受容体発現免疫細胞に関するPDデータとを含む、

50

ネットワークシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明により、治療剤の至適投与量レジメンを決定するための材料および方法を提供する。特に、本発明は、IL-2受容体を標的とし得る治療剤、好ましくはインターロイキン2 (IL2) ベースの治療剤の投与量レジメンに関する。本発明の方法により、新しいIL-2Rを標的とする治療剤のための一般的な投与量レジメンを決定することが可能になるが、また、IL-2Rを標的とする治療剤で処置される個体のための特別に個別調整された投与量レジメンを得ることも可能になる。

10

【背景技術】

【0002】

発明の背景

組換え野生型IL2 (プロロイキン) では、転移性黒色腫および転移性腎細胞がんを有する患者の5~10%で完全寛解および長期持続性の疾病管理が達成される。プロロイキンの血清半減期は13~85分の範囲であり、1日3回 (q8h、t.i.d) の輸注を連続5日間まで (最大14回の用量) 2サイクルで投与し、その間に1週間の休薬期間をもうける緻密な処置スケジュールが必要とされる<sup>1</sup>。高用量のプロロイキンでは重大な全身毒性が引き起こされ、制御性T細胞 (T-reg) および活性化誘導型細胞死 (AICD) の誘導によって抗腫瘍免疫が障害されるとともに、腫瘍付近のサイトカイン濃度が至適抗腫瘍応答のためには低くなり過ぎる<sup>2</sup>。

20

【0003】

IL-2の薬理学的プロフィールおよび安全性プロフィールを改善するため、および腫瘍内への局所蓄積を可能にするために設計された、IL-2R $\alpha$ ではなくIL-2R $\beta\gamma$ に結合するIL-2変異体 (IL-2v) を含む2種類のイムノコンジュゲートが現在、フェーズIの臨床試験で試験中である。

【0004】

一般的に、薬物は、慢性疾患を処置するためには反復用量で投与される。その目的は、処置される個体に治療有益性をもたらすために、ある期間にわたって活性化化合物の治療有効濃度を維持することである。単回用量の治療剤の後では、該化合物の血漿レベルは有効濃度まで上昇するが、ある期間後に最小有効濃度より下まで低下し、これにより治療効果の低下をもたらされる。したがって、投与量レジメンは、血漿レベルを、狭い範囲内の治療域、例えば最小有効濃度より上であるが個体に毒性効果をもたらされるかもしれないレベルより下に維持するために反復投与量の治療剤を個体に供給することを目的とする。要約すると、投与量レジメンの目的は、過度な変動および治療域を超える薬物の蓄積なしに治療剤の至適臨床有効性を得ることである。

30

【0005】

活性化化合物の至適臨床有効性を得るために調整され得る主要なパラメータは2つ、すなわち (1) 用量サイズ (すなわち、活性化化合物の量)、および (2) 用量間の時間間隔である。活性化化合物の投与量レジメンを算出するためには、臨床試験中に得られた薬物動態データおよび薬力学データから多くの要素が考慮される。

40

【0006】

多くの有害な薬物反応または単なる治療効果の欠如は、個体が不正確な投与量: 「フリーサイズ (one size fits all)」法の薬物処方で処方されている結果である。薬物に対する応答の差を生じさせる可変量がたくさんある。このような可変量は、より明白には個体の年齢、性別および体重など多岐にわたるが、重要なことにはゲノムの差およびプロテオミクスの差も挙げられる。薬物の消失半減期は、薬物の蓄積 (これは個体に対して毒性となる可能性がある) だけでなく薬物の臨床有効性にも影響するため、投与量レジメンの決定における重要な要素である。

50

## 【 0 0 0 7 】

治療剤の至適投与量レジメンの決定、特に、処置される個体に対して特別に個別調整できる投与量レジメンを可能にする手法を開発する継続的な必要性が存在している。

## 【 発明の概要 】

## 【 0 0 0 8 】

充実性腫瘍を処置するためのCEAを標的とするIL2vイムノコンジュゲート（セルグツズマブ・アムナロイキン（cergutuzumab amunaleukin）、また、本明細書においてCEA IL2vとも称する）を投与した個体から薬物動態（PK）および薬力学（PD）のデータが収集されている。

## 【 0 0 0 9 】

フェーズIの臨床試験データでは、CEA-IL2vについて非線形の薬物動態が示された。本発明者らは、この現象の説明となるのは標的介在性薬物動態（target mediated drug disposition）（TMDD）の発生であると考えている。TMDDは、有意な割合の薬物が高親和性と薬理学的標的に結合する過程であり、そのため、この相互作用は薬物の薬物動態特性に反映される<sup>3</sup>。また、このフェーズIの臨床試験データでは、複数回の投薬後、時間とともに血清濃度の低下が示された。本発明者らは、この低下は、インターロイキン-2受容体陽性（IL-2R+）末梢細胞のIL2v駆動性増殖によって引き起こされたのであろうと考えている。

10

## 【 0 0 1 0 】

もっと簡単に言うと、理論に拘束されることを望まないが、CEA-IL2vが血中の免疫細胞のIL2受容体に結合し、この薬物-受容体複合体がインターナリゼーションされる。このインターナリゼーションによって免疫細胞の活性化および二次リンパ器官（例えば、リンパ節）への遊走がもたらされる。リンパ節内では、免疫細胞が増殖し、受容体発現が上方調節される。新しい細胞は血液循環に戻る。免疫細胞の量の増加およびより高い受容体発現により、CEA-IL2vに結合して血液循環から消失させる能力の高まりがもたらされる。その結果、CEA-IL2v-IL2受容体の結合の結果としての免疫細胞の急激な減少、続いて、増殖の結果としての最初の細胞数を超えるリバウンドがみられる。

20

## 【 0 0 1 1 】

このような観察結果の結果、本発明者らは、組織（例えば、腫瘍）による治療剤の取込みに対する標的増殖によるTMDDの影響を定量するための統合的（integrated）モデリングプラットフォームを開発した。このプラットフォームは、第1に、臨床試験の状況にある患者集団に対する至適投薬レジメンを特定するための改善されたプロセス、および、第2に、処置医療の個別化の状況にある単一の個体に対する至適投薬レジメンを特定するためのプロセスをもたらす。

30

## 【 0 0 1 2 】

一般に、本明細書に記載の統合的モデリングプラットフォームは、TMDDによる標的組織（例えば、腫瘍）による治療剤の取込みの低下を代償するための至適投薬レジメン（例えば、用量サイズ、用量間の時間間隔）を決定するために使用され得る。しかしながら、より特別には、本明細書に記載の統合的モデリングプラットフォームは、標的組織の微小環境内における治療剤の曝露を最大限にするために治療剤の用量およびスケジュールを至適化するために使用され得る。決定される治療剤のこの至適投与量レジメンは、普遍的、すなわち、治療剤で処置される個体集団のためのものであってもよく、個別的、すなわち、治療剤で処置される特定の個体に対して個別調整される投与量レジメンであってもよい。要約すると、本発明により、初回用量または前回用量後の血中の非治療標的の増殖（例えば、インターロイキン-2受容体陽性（IL-2R+）細胞の増殖）を代償するためのIL-2Rを標的とする（例えば、IL2ベースの）治療剤の用量の必要とされる増大（これが、単回用量中の治療剤の量の増加であれ、用量間の時間間隔の変更、例えば短縮であれ）を決定し、それにより、治療標的組織による取込み（例えば、充実性腫瘍による取込み）に利用可能な治療剤の量を至適化するためのツールを提供する。

40

## 【 0 0 1 3 】

50

第1の局面において、治療剤の至適投薬レジメンを決定するための方法を提供し、ここで、前記プロセスは、

(a) 治療剤の用量投与後の1つまたは複数の時点において1または複数の個体から得られたデータを用いて、モデル、例えば薬物動態(PK)モデルまたは薬物動態/薬力学(PKD)モデルをシミュレーションする工程であって、該データが、未結合治療剤の濃度に関するPKデータを含み、

該モデルが、

$$\frac{d[Ab]_{free}}{dt} = -k_{clear} \cdot [Ab]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex])$$

10

$$\begin{aligned} \frac{d[IL2R]_{free}}{dt} = & k_{in} - k_{out} \cdot [IL2R]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex]) \\ & + \eta \cdot k_{int} \cdot [Complex] \end{aligned}$$

$$\frac{d[Complex]}{dt} = k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex] - k_{int} \cdot [Complex]$$

20

であり、

式中、

$[Ab]_{free}$  は、血漿中の未結合治療剤の濃度であり、

$[IL2R]_{free}$  は、血中の未結合のIL2受容体発現免疫細胞の濃度であり、 $k_{in}/k_{out}$  により得られるか、または任意でPDデータから得られ、

$[Complex]$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞(IL2R+細胞)の複合体の濃度であり、

$k_{clear}$  は、血漿からの治療剤の一定の消失速度であり、 $0.02 \sim 0.04 \text{ 時間}^{-1}$ の値を有し、

$k_{on}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の結合速度であり、 $0.26 \sim 4.5 \mu\text{M} \cdot \text{s}^{-1}$ の値を有し、

$k_{off}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の解離速度であり、 $0.0035 \sim 0.02 \text{ h}^{-1}$ の値を有し、

$k_{in}$  は、血漿中のIL2R+細胞の一定の流入速度であり、 $0.0006 \sim 0.0144 \mu\text{M} \cdot \text{h}^{-1}$ の値を有し、

$k_{out}$  は、血漿中のIL2R+細胞の自然崩壊速度であり、 $0.0018 \sim 0.069 \text{ h}^{-1}$ の値を有し、

$k_{int}$  は、治療剤のインターナリゼーション速度であり、 $0.0066 \sim 0.023 \text{ h}^{-1}$ の値を有し、かつ

$\eta$  は、治療剤の結合(インターナリゼーション)の結果としての血漿中のIL2R+細胞の一定の増殖速度であり、 $1.02 \sim 3.31$ の値を有する、工程

40

(b) 未結合治療剤の減少を代償するために必要とされる治療剤の増分に基づいて至適投与量レジメンを提供する工程を含み、

治療剤は、IL2Rを標的とし得る化合物である。

【0014】

至適投与量レジメンは好ましくは、該モデルを用いてシミュレーションした場合に、他のシミュレーションでの投薬レジメンと比べて最良の標的組織(例えば、腫瘍)による取込みがもたらされるレジメンである。至適投与量レジメンは、単回用量投与で与える治療剤の量の増大(前回用量の投与と比べて)を含んでもよく、用量間の時間間隔の変更(例えば、短縮)(前回用量間の時間間隔と比べて)を含んでもよく、または両者の組み合わせ

50

せを含んでもよい。一部の態様では、至適投与量レジメンは、用量投与1回あたりに与えられる治療剤の量と用量投与間の時間間隔の組み合わせである。

【0015】

この第1の局面において、該方法により、サイトカインベースの治療剤の至適投与量レジメンを、該治療剤で処置された数例の個体から収集されたPKデータおよび任意でPDデータに基づいて決定することが可能になる。これにより、「普遍的な」投与量レジメン、すなわち、他の臨床的考慮事項、例えば体重、性別、年齢、一般的健康状態などに左右される治療剤で処置される個体の大多数に採用され得る単一の投与量レジメンを得ることが出来る。かかる普遍的な投与量レジメンのためには、治療剤、例えばIL-2ベースの治療剤で処置される個体集団からデータを収集することが好ましい。該集団は、各々該治療剤での処置対象である個体を2例以上、3例以上、5例以上、10例以上、15例以上、20例以上、30例以上、または50例以上含み得る。

10

【0016】

本発明のこれらおよび他の局面では、治療剤の初期用量（または前回用量）投与後のいくつかの時点でデータを収集することが好ましい。PKデータおよびPDデータの両方について、提案される試料採取時点を以下に、本明細書に記載の発明のこの局面および他の局面に関して論考する。

【0017】

[IL2R]<sub>free</sub>コンパートメントのベースライン値は、数学的構成によって、 $k_{in}/k_{out}$ により得られる。次いで、その開方（evolution）は、すべてPK観察結果の使用によって推論されるモデルパラメータによって支配される。この場合、このコンパートメントは「物理的に」細胞を表しているのではなく、PK動力学が正しく説明される潜在変数とも称される仮想コンパートメントを表す。しかしながら、未結合のIL2受容体発現免疫細胞に関するPDデータが収集され得、 $k_{in}/k_{out}$ の代わりにパラメータ [IL2R]<sub>free</sub> が使用される。

20

【0018】

また、本発明のこの第1の局面は、治療剤で処置される個体に対する投与量レジメンを至適化するためにも使用され得る。該方法は、

(a) 治療剤の用量投与後の1つまたは複数の時点において該個体から得られたデータを用いて、モデル、例えば薬物動態（PK）モデルまたは薬物動態/薬力学（PKPD）モデルをシミュレーションする工程であって、該データが、未結合治療剤の量に関するPKデータを含み、

30

該モデルが、

$$\frac{d[Ab]_{free}}{dt} = -k_{clear} \cdot [Ab]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex])$$

$$\begin{aligned} \frac{d[IL2R]_{free}}{dt} = & k_{in} - k_{out} \cdot [IL2R]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex]) \\ & + \eta \cdot k_{int} \cdot [Complex] \end{aligned}$$

40

$$\frac{d[Complex]}{dt} = k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex] - k_{int} \cdot [Complex]$$

であり、

式中、

[Ab]<sub>free</sub> は、血漿中の未結合治療剤の濃度であり、

[IL2R]<sub>free</sub> は、血中の未結合のIL2受容体発現免疫細胞の濃度であり、 $k_{in}/k_{out}$  によ

50

り得られるか、または任意でPDデータから得られ、

[Complex] は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞 (IL2R+細胞) の複合体の濃度であり、

$k_{clear}$  は、血漿からの治療剤の一定の消失速度であり、 $0.02 \sim 0.04 \text{ 時間}^{-1}$  の値を有し、

$k_{on}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の結合速度であり、 $0.26 \sim 4.5 \mu\text{M}^{-1} \text{ h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{off}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の解離速度であり、 $0.0035 \sim 0.02 \text{ h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{in}$  は、血漿中のIL2R+細胞の一定の流入速度であり、 $0.0006 \sim 0.0144 \mu\text{M} \cdot \text{h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{out}$  は、血漿中のIL2R+細胞の自然崩壊速度であり、 $0.0018 \sim 0.069 \text{ h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{int}$  は、治療剤のインターナリゼーション速度であり、 $0.0066 \sim 0.023 \text{ h}^{-1}$  の値を有し、かつ

$\eta$  は、治療剤の結合 (インターナリゼーション) の結果としての血漿中のIL2R+細胞の一定の増殖速度であり、 $1.02 \sim 3.31$  の値を有する、工程；

(b) 遊離治療剤の減少を代償するために必要とされる治療剤の増分に基づいて、該個体に対する至適投与量レジメンを提供する工程

を含んでもよく、

治療剤は、IL2Rを標的とし得る化合物である。

【0019】

至適投与量レジメンは好ましくは、該モデルを用いてシミュレーションした場合に、他のシミュレーションでの投薬レジメンと比べて最良の標的組織 (例えば、腫瘍) による取込みがもたらされるレジメンである。至適投与量レジメンは、単回用量投与で与える治療剤の量の増大 (前回用量の投与と比べて) を含んでもよく、用量間の時間間隔の変更 (例えば、短縮) (前回用量間の時間間隔と比べて) を含んでもよく、または両者の組み合わせを含んでもよい。一部の態様では、至適投与量レジメンは、用量投与1回あたりに与えられる治療剤の量と用量投与間の時間間隔の組み合わせである。

【0020】

また、該方法は、個体から採取した試料からPKおよび/またはPDデータを得る工程も含んでもよい。

【0021】

さらに、一部の態様では、該方法はまた、初期用量投与後または前回用量の投与後の個体から試料を採取する工程も含んでもよい。

【0022】

第2の局面では、処置を必要とする個体を有効用量の治療剤で処置する方法を提供し、該有効用量は、モデル、例えば薬物動態 (PK) モデルまたは薬物動態/薬力学 (PKPD) モデルを用いて算出され、該方法は、

(a) 治療剤の初回用量または前回用量の投与後の1つまたは複数の時点において個体から得られたデータを用いて、モデルをシミュレーションする工程であって、該データが、未結合治療剤の量に関するPKデータを含み、

該モデルが、

10

20

30

40

$$\frac{d[Ab]_{free}}{dt} = -k_{clear} \cdot [Ab]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex])$$

$$\begin{aligned} \frac{d[IL2R]_{free}}{dt} = & k_{in} - k_{out} \cdot [IL2R]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex]) \\ & + \eta \cdot k_{int} \cdot [Complex] \end{aligned}$$

10

$$\frac{d[Complex]}{dt} = k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex] - k_{int} \cdot [Complex]$$

であり、

式中、

$[Ab]_{free}$  は、血漿中の未結合治療剤の濃度であり、

$[IL2R]_{free}$  は、血中の未結合のIL2受容体発現免疫細胞の濃度であり、 $k_{in}/k_{out}$  により得られるか、または任意でPDデータから得られ、

$[Complex]$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞（IL2R+細胞）の複合体の濃度であり、

20

$k_{clear}$  は、血漿からの治療剤の一定の消失速度であり、 $0.02 \sim 0.04 \text{ 時間}^{-1}$  の値を有し、

$k_{on}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の結合速度であり、 $0.26 \sim 4.5 \mu\text{M} \cdot \text{h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{off}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の解離速度であり、 $0.0035 \sim 0.02 \text{ h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{in}$  は、血漿中のIL2R+細胞の一定の流入速度であり、 $0.0006 \sim 0.0144 \mu\text{M} \cdot \text{h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{out}$  は、血漿中のIL2R+細胞の自然崩壊速度であり、 $0.0018 \sim 0.069 \text{ h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{int}$  は、治療剤のインターナリゼーション速度であり、 $0.0066 \sim 0.023 \text{ h}^{-1}$  の値を有し

30

、かつ

$\eta$  は、治療剤の結合（インターナリゼーション）の結果としての血漿中のIL2R+細胞の一定の増殖速度であり、 $1.02 \sim 3.31$  の値を有する、工程；

（b）遊離治療剤の減少を代償するために必要とされる治療剤の増分に基づいて該個体に対する有効用量を決定する工程；および

（c）該有効用量を該個体に投与する工程

を含み、

治療剤は、IL2Rを標的とし得る化合物である。

#### 【0023】

有効用量は、投与された初回用量または前回用量に対する治療剤の量の増大を含んでもよく、同じまたはさらには低減された量を有するが用量投与間の先の時間間隔に対して前回用量の投与から短縮された時間間隔内に投与されてもよい。

40

#### 【0024】

一部の態様では、個体が、がんの処置対象であり、治療剤が抗がん薬である。好ましくは、がんが充実性腫瘍である。治療剤での処置は他の抗がん処置との併用であってもよい。

#### 【0025】

本発明のこの第2の局面によりさらに、処置を必要とする個体を有効用量の治療剤で処置するための方法を提供し、該方法は、

（a）個体に対する治療剤の有効量を決定するための解析結果を提供する試験を依頼す

50

る工程；および

(b) 治療剤を決定された有効量で該個体に投与する工程を含み、

ここで、該試験は、

(a) 治療剤の初回用量または前回用量の投与後の1つまたは複数の時点において該個体から得られたデータを用いて、モデル、例えば薬物動態(PK)モデルまたは薬物動態/薬力学(PKPD)モデルをシミュレーションする工程であって、該データが、未結合治療剤の量に関するPKデータを含み、

該モデルが、

$$\frac{d[Ab]_{free}}{dt} = -k_{clear} \cdot [Ab]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex]) \quad 10$$

$$\begin{aligned} \frac{d[IL2R]_{free}}{dt} = & k_{in} - k_{out} \cdot [IL2R]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex]) \\ & + \eta \cdot k_{int} \cdot [Complex] \end{aligned}$$

20

$$\frac{d[Complex]}{dt} = k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex] - k_{int} \cdot [Complex]$$

であり、

式中、

[Ab]<sub>free</sub>は、血漿中の未結合治療剤の濃度であり、

[IL2R]<sub>free</sub>は、血中の未結合のIL2受容体発現免疫細胞の濃度であり、k<sub>in</sub>/k<sub>out</sub>により得られるか、または任意でPDデータから得られ、

[Complex]は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞(IL2R+細胞)の複合体の濃度であり、

30

k<sub>clear</sub>は、血漿からの治療剤の一定の消失速度であり、0.02~0.04時間<sup>-1</sup>の値を有し、

k<sub>on</sub>は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の結合速度であり、0.26~4.5 μM<sup>-1</sup>h<sup>-1</sup>の値を有し、

k<sub>off</sub>は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の解離速度であり、0.0035~0.02 h<sup>-1</sup>の値を有し、

k<sub>in</sub>は、血漿中のIL2R+細胞の一定の流入速度であり、0.0006~0.0144 μM・h<sup>-1</sup>の値を有し、

k<sub>out</sub>は、血漿中のIL2R+細胞の自然崩壊速度であり、0.0018~0.069 h<sup>-1</sup>の値を有し、

k<sub>int</sub>は、治療剤のインターナリゼーション速度であり、0.0066~0.023 h<sup>-1</sup>の値を有し、

かつ

40

ηは、治療剤の結合(インターナリゼーション)の結果としての血漿中のIL2R+細胞の一定の増殖速度であり、1.02~3.31の値を有する、工程；

(b) 遊離治療剤の減少を代償するために必要とされる治療剤の増分に基づいて該個体に対する有効用量を決定する工程

を含み、

治療剤は、IL2Rを標的とし得る化合物である。

【0026】

有効用量は、投与された初回用量または前回用量に対する治療剤の量の増大を含んでもよく、同じまたはさらには低減された量を有するが用量投与間の先の時間間隔に対して前回用量の投与から短縮された時間間隔内に投与されてもよい。

50

## 【 0 0 2 7 】

さらに、個体の処置方法における使用のための治療剤（例えば、IL2ベース治療剤）が提供され、該方法は、該個体に有効量の治療剤を投与する工程を含み、該有効量は、PKデータおよび任意でPDデータを、下記の式：

$$\frac{d[Ab]_{free}}{dt} = -k_{clear} \cdot [Ab]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex])$$

$$\frac{d[IL2R]_{free}}{dt} = k_{in} - k_{out} \cdot [IL2R]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex]) + \eta \cdot k_{int} \cdot [Complex]$$

10

$$\frac{d[Complex]}{dt} = k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex] - k_{int} \cdot [Complex]$$

に従うモデル、例えば薬物動態（PK）モデルまたは薬物動態/薬力学（PKPD）モデルに適用することにより決定されたものであり、

20

式中、

$[Ab]_{free}$  は、血漿中の未結合治療剤の濃度であり、

$[IL2R]_{free}$  は、血中の未結合のIL2受容体発現免疫細胞の濃度であり、 $k_{in}/k_{out}$ により得られるか、または任意でPDデータから得られ、

$[Complex]$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞（IL2R+細胞）の複合体の濃度であり、

$k_{clear}$  は、血漿からの治療剤の一定の消失速度であり、 $0.02 \sim 0.04 \text{ 時間}^{-1}$ の値を有し、

$k_{on}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の結合速度であり、 $0.26 \sim 4.5 \mu\text{M} \cdot \text{h}^{-1}$ の値を有し、

$k_{off}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の解離速度であり、 $0.0035 \sim 0.02 \text{ h}^{-1}$ の値を有し、

$k_{in}$  は、血漿中のIL2R+細胞の一定の流入速度であり、 $0.0006 \sim 0.0144 \mu\text{M} \cdot \text{h}^{-1}$ の値を有し、

$k_{out}$  は、血漿中のIL2R+細胞の自然崩壊速度であり、 $0.0018 \sim 0.069 \text{ h}^{-1}$ の値を有し、

$k_{int}$  は、治療剤のインターナリゼーション速度であり、 $0.0066 \sim 0.023 \text{ h}^{-1}$ の値を有し、かつ

$\eta$  は、治療剤の結合（インターナリゼーション）の結果としての血漿中のIL2R+細胞の一定の増殖速度であり、 $1.02 \sim 3.31$ の値を有し、

ここで、該データは、（i）未結合治療剤の量に関するPKデータと、任意で（ii）治療剤の初回用量または前回用量の投与後の1つまたは複数の時点において該個体から得られたIL2受容体発現免疫細胞に関するPDデータとを含む。

40

## 【 0 0 2 8 】

なおさらには、がん罹患している個体の治療的に有効な処置を至適化する方法を提供し、該方法は、

（a）治療剤（例えば、IL2ベース治療剤）の初回用量または前回用量の投与を行なう工程；

（b）治療剤の初回用量または前回用量の投与後の1つまたは複数の時点において、該個体からPKデータおよび任意でPDデータを取得する工程；

（c）該PKデータおよび任意のPDデータを、該初回用量または前回用量の投与後の循環している遊離治療剤の損失を予測するためのモデル、例えば薬物動態（PK）モデルまたは

50

薬物動態/薬力学 (PKPD) モデルに適用する工程;

(d) 少なくとも第2の用量投与に対する投与量レジメンを提供する工程であって、該投与量レジメンは、循環している遊離の剤の予測される損失分を単回用量の量の増大によって代償するための調整された量の治療剤、用量間の時間間隔の短縮、または両者の組み合わせを提供する、工程; ならびに

(e) 該少なくとも第2の用量投与を該投与量レジメンに従って行なう工程を含み、

該モデルは、

$$\frac{d[Ab]_{free}}{dt} = -k_{clear} \cdot [Ab]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex]) \quad 10$$

$$\begin{aligned} \frac{d[IL2R]_{free}}{dt} = & k_{in} - k_{out} \cdot [IL2R]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex]) \\ & + \eta \cdot k_{int} \cdot [Complex] \end{aligned}$$

20

$$\frac{d[Complex]}{dt} = k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex] - k_{int} \cdot [Complex]$$

であり、

式中、

[Ab]<sub>free</sub> は、血漿中の未結合治療剤の濃度であり、

[IL2R]<sub>free</sub> は、血中の未結合のIL2受容体発現免疫細胞の濃度であり、 $k_{in}/k_{out}$  により得られるか、または任意でPDデータから得られ、

[Complex] は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞 (IL2R + 細胞) の複合体の濃度であり、

$k_{clear}$  は、血漿からの治療剤の一定の消失速度であり、 $0.02 \sim 0.04 \text{ 時間}^{-1}$  の値を有し、

$k_{on}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の結合速度であり、 $0.26 \sim 4.5 \mu\text{M} \cdot \text{h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{off}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の解離速度であり、 $0.0035 \sim 0.02 \text{ h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{in}$  は、血漿中のIL2R + 細胞の一定の流入速度であり、 $0.0006 \sim 0.0144 \mu\text{M} \cdot \text{h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{out}$  は、血漿中のIL2R + 細胞の自然崩壊速度であり、 $0.0018 \sim 0.069 \text{ h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{int}$  は、治療剤のインターナリゼーション速度であり、 $0.0066 \sim 0.023 \text{ h}^{-1}$  の値を有し

、かつ

$\eta$  は、治療剤の結合 (インターナリゼーション) の結果としての血漿中のIL2R + 細胞の一定の増殖速度であり、 $1.02 \sim 3.31$  の値を有し、

該データは、(i) 未結合治療剤の量に関するPKデータと、任意で(ii) IL2受容体発現免疫細胞に関するPDデータとを含む。

【0029】

本発明のこの局面および任意の他の局面によれば、治療剤がセルグツズマブ・アムナロイキン (CEA-IL2v) またはFAP-IL2vであり得る。

【0030】

本明細書において提供するPKPDモデルにより、セルグツズマブ・アムナロイキン (CEA-IL2v) およびFAP-IL2vの至適化された投与量レジメンを設計することが可能になった。

【0031】

50

したがって、本発明によりさらに、がん罹患している個体をセルグツズマブ・アムナロイキンで処置するための至適化された投与量レジメンが提供され、該投与量レジメンは、

(i) 該個体に、最大30mg、好ましくは20mgの第1および任意で第2の用量のセルグツズマブ・アムナロイキンを投与する工程；

(ii) 該第1および/または第2の用量の投与後の該個体からPKデータ（および任意でPDデータ）を収集し、本発明の第1の局面に従って該PKデータ（および任意でPDデータ）を用いてモデルをシミュレーションし、TMDDを予測する工程；

(iii) 該個体にさらなる用量のセルグツズマブ・アムナロイキンを投与する工程であって、該さらなる用量は、該第1および任意の第2の用量と比べて、工程(ii)で求められたTMDDに基づいて調整されたものである、工程；ならびに

(iv) 任意で工程(ii)と(iii)を反復する工程を含む。

【0032】

用量投与間の時間間隔は、1週間または2週間、好ましくは1週間であり得る。

【0033】

工程(iii)の該さらなる用量は、工程(ii)において低TMDDが予測された個体では前回用量（1回または複数）と同じであってもよい。

【0034】

一例として、一態様では、セルグツズマブ・アムナロイキンの至適化された投与量レジメンは、

(i) 該個体に20 mgの第1および第2の用量（D1およびD2）のセルグツズマブ・アムナロイキンを投与する工程、ならびに

(ii) 該個体に25 mgの第3および任意でさらなる用量（D3）のセルグツズマブ・アムナロイキンを投与する工程

を含んでよく、用量投与間の時間間隔は1週間または2週間、好ましくは1週間である。

【0035】

別の例示的な態様では、セルグツズマブ・アムナロイキンの至適化された投与量レジメンは、

(i) 該個体に20 mgの第1および第2の用量（D1およびD2）のセルグツズマブ・アムナロイキンを投与する工程、

(ii) 該個体に25 mgの第3および第4の用量（D3およびD4）のセルグツズマブ・アムナロイキンを投与する工程、ならびに

(iii) 該個体に30 mgの第5および任意でさらなる用量（D5）のセルグツズマブ・アムナロイキンを投与する工程

を含んでよく、用量投与間の時間間隔は1週間または2週間、好ましくは1週間である。

【0036】

さらに別の態様では、セルグツズマブ・アムナロイキンの至適化された投与量レジメンは、

(i) 該個体に20 mgの第1および第2の用量（D1およびD2）のセルグツズマブ・アムナロイキンを投与する工程、

(ii) 該個体に30 mgの第3および第4の用量（D3およびD4）のセルグツズマブ・アムナロイキンを投与する工程、

(iii) 該個体に40 mgの第5および第6の用量（D5およびD6）のセルグツズマブ・アムナロイキンを投与する工程、ならびに

(iv) 該個体に45 mgの第7および任意でさらなる用量（D7）のセルグツズマブ・アムナロイキンを投与する工程

を含んでよく、用量投与間の時間間隔は1週間または2週間、好ましくは1週間である。

【0037】

本発明により、さらに、がん罹患している個体をFAP-IL2vで処置するための至適化さ

10

20

30

40

50

れた投与量レジメンが提供され、該投与量レジメンは、

(i) 該個体に最大40mg、好ましくは20mgの第1および任意で第2の用量のFAP-IL2vを投与する工程、

(ii) 該第1および/または第2の用量の投与後の該個体からPKデータ(任意でPDデータ)を収集し、本発明の第1の局面に従って該PKデータ(および任意でPDデータ)を用いてモデルをシミュレーションし、TMDDを予測する工程、

(iii) 該個体にさらなる用量のFAP-IL2vを投与する工程であって、該さらなる用量は、該第1および任意の第2の用量と比べて、工程(ii)で求められたTMDDに基づいて調整されたものである、工程、ならびに

(iv) 任意で工程(ii)と(iii)を反復する工程を含む。

10

【0038】

用量投与間の時間間隔は、1週間または2週間、好ましくは1週間であり得る。

【0039】

工程(iii)の該さらなる用量は、工程(ii)において低TMDDが予測された個体では前回用量(1回または複数)と同じであってもよい。

【0040】

第3の局面において、治療剤(例えば、IL2ベース治療剤)で処置される個体に対する有効用量または投与量レジメンを決定するためのネットワークシステムが提供され、該システムは投与量決定装置と情報通信端末装置を備えており、該投与量決定装置は制御要素およびメモリ要素を含み、該装置は互いにネットワークによって通信接続されており、

20

(1) 該情報通信端末装置は、

(1a) 治療剤の初回用量投与を受けた個体から採取した試料から導出されたPKデータと、任意でPDデータとを該投与量決定装置に伝送するデータ送信ユニット、

(1b) 該有効用量決定装置から伝送された対象に対して決定された第2の有効用量投与を受信する結果受信ユニットを含む；

(2) 該有効用量決定装置は、

(2a) 該情報通信端末装置から伝送された該個体から採取された試料から導出されたPKおよびPDデータを受信するPKデータおよび任意でPDデータの受信ユニット、

30

(2b) 該データ受信ユニットからのデータを、モデル、例えばPKまたはPKPDモデルを用いて処理するデータ処理ユニット、

(2c) 治療剤の治療有効レベルを維持するために該個体に必要とされる第2の有効用量を、該データ処理ユニットの結果に基づいて決定する用量計算ユニット、ならびに

(2d) 該用量計算ユニットによって得られた該個体に対する算出された第2の有効用量を該情報通信端末装置に伝送する有効用量結果送信ユニットであって、該有効用量が、単回用量中の治療剤の量の増大および/または同じかもしくは改変された量の治療剤を有する用量間の時間間隔の変更(例えば、短縮)を含む、有効用量結果送信ユニット

を含む；

該モデルは、

40

$$\frac{d[Ab]_{free}}{dt} = -k_{clear} \cdot [Ab]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex])$$

$$\begin{aligned} \frac{d[IL2R]_{free}}{dt} = & k_{in} - k_{out} \cdot [IL2R]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex]) \\ & + \eta \cdot k_{int} \cdot [Complex] \end{aligned}$$

10

$$\frac{d[Complex]}{dt} = k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex] - k_{int} \cdot [Complex]$$

であり、

式中、

$[Ab]_{free}$  は、血漿中の未結合治療剤の濃度であり、

$[IL2R]_{free}$  は、血中の未結合のIL2受容体発現免疫細胞の濃度であり、 $k_{in}/k_{out}$  により得られるか、または任意でPDデータから得られ、

$[Complex]$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞 (IL2R+細胞) の複合体の濃度であり、

20

$k_{clear}$  は、血漿からの治療剤の一定の消失速度であり、 $0.02 \sim 0.04 \text{ 時間}^{-1}$  の値を有し、

$k_{on}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の結合速度であり、 $0.26 \sim 4.5 \mu\text{M}^{-1} \text{ h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{off}$  は、治療剤とIL-2受容体発現免疫細胞の複合体の解離速度であり、 $0.0035 \sim 0.02 \text{ h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{in}$  は、血漿中のIL2R+細胞の一定の流入速度であり、 $0.0006 \sim 0.0144 \mu\text{M} \cdot \text{h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{out}$  は、血漿中のIL2R+細胞の自然崩壊速度であり、 $0.0018 \sim 0.069 \text{ h}^{-1}$  の値を有し、

$k_{int}$  は、治療剤のインターナリゼーション速度であり、 $0.0066 \sim 0.023 \text{ h}^{-1}$  の値を有し、かつ

30

$\eta$  は、治療剤の結合 (インターナリゼーション) の結果としての血漿中のIL2R+細胞の一定の増殖速度であり、 $1.02 \sim 3.31$  の値を有し、

該データは、(i) 未結合治療剤の量に関するPKデータと、任意で(ii) 治療剤の初回用量または前回用量の投与後の1つまたは複数の時点において該個体から得られたIL2受容体発現免疫細胞に関するPDデータとを含む。

【0041】

このモデルを、取込みプロセスが組み込まれるように拡張してもよい。そのために、最後の方程式：

$$\frac{d[Ab]_{total}^T}{dt} = \frac{2 \cdot P \cdot R_{cap}}{R_{Kroggh}^2} \left( [Ab]_{free} - \left( \frac{Kd}{\left( \frac{[Ag]}{\varepsilon} \right) + K_D} \right) \frac{[Ab]_{total}^T}{\varepsilon} \right) - k_s \left( \frac{\frac{[Ag]}{\varepsilon}}{\left( \frac{[Ag]}{\varepsilon} \right) + K_D} \right) [Ab]_{total}^T$$

40

が追加される。

【0042】

腫瘍による取込みは末梢のPKに影響を及ぼさないという仮定に従い、末梢のPKに関するすべてのパラメータを上記に報告した母数の値に固定し、取込みイメージングデータ (Zr89-放射性標識CEA-IL2vを用いたイメージングサブスタディのもの) を、上記の方程式を用いて解析した。

【0043】

50

上記の方程式に示したパラメータは、混合効果モデルを上記に報告した3つの方程式に基づいて公式化し、縦断的PKデータ（血中の未結合のCEA-IL2vの濃度）のみをフィッティングすることにより推定した。このような理由で、本明細書では、試験した集団のパラメータ値の値ならびに分布の平均値および標準偏差を範囲で示す。パラメータ対数正規分布していると仮定したことに注意されたい。本発明者らはまた、推定パラメータ $b$  (parameter  $b$  estimated) を有する比例的誤差モデルは0.351と仮定した。

【0044】

本発明のすべての局面において、 $[IL2R]_{free}$ コンパートメントのベースライン値は、数学的構成によって、 $k_{in}/k_{out}$ により得られる。そのため、その開方 (evolution) は、すべてPK観察結果の使用によって推論されるモデルパラメータによって支配される。したがって、該モデルをシミュレーションするためのPDデータに対する要件はない。この場合、このコンパートメントは「物理的に」細胞を表しているのではなく、PK動力学が正しく説明される潜在変数とも称される仮想コンパートメントを表す。しかしながら、一部の態様では、（未結合の）IL2受容体発現免疫細胞に関するPDデータが収集され得、 $k_{in}/k_{out}$ の代わりにパラメータ $[IL2R]_{free}$ が使用される。

10

【0045】

本発明は、本明細書に記載の局面および好ましい特色の組み合わせを包含しているが、かかる組み合わせが明白に許容されない場合または回避すべきと明記している場合は除く。本発明のこれらおよびさらなる局面および態様を、以下にさらに詳細に、添付の実施例および図を参照しながら説明する。本明細書において言及しているすべての文献の内容はすべて、参照により本明細書に明示的に組み入れられる。

20

【図面の簡単な説明】

【0046】

【図1】抗体の腫瘍による取込みのモデリング形式論の模式図。血漿から、薬物は腫瘍などのいろいろな組織内に分布し得る。腫瘍の血管から遊出後、薬物は間質空間内に拡散し、特定の抗原（例えば、CEAまたはFAP）に結合する。

【図2】モデリングの枠組みが使用されるプロセスの模式図。提示したモデルは、腫瘍による取込みに対する用量、スケジューリングおよび投与経路の影響を評価するためにシミュレーションされ得る。

【図3-1】図3A。Q2WレジメンとQWレジメンの比較。血中においてIL2R発現細胞の増殖がない場合、2倍多くの薬物の投与（QW）では理論的には腫瘍による取込みの倍増（Q2Wと比べて+100%）がもたらされ得る。モデルシミュレーションは、QWでのIL2R発現細胞の実際の増殖は取込みにマイナスの影響を与えるが、それでもなお依然としてQ2Wと比べて+90%の増大を達成していることを示す。

30

【図3-2】図3BおよびC。各サイクルでの用量の増大（上側の実線の曲線、B）またはサイクル間の時間間隔の短縮（上側の実線の曲線、C）は、IL2R発現細胞の増殖による腫瘍による取込みの低減（下側の実線の曲線、BおよびC）を代償し、IL2R発現細胞の増殖がない場合で予測される腫瘍による取込み（点線の曲線、BおよびC）をもたらし得る。

【図4】CEA-IL2vの末梢の薬物動態データと腫瘍による取込みデータを同時に組み込むために開発したモデルの概略図。数学的モデルは常微分方程式で記載され、2つの主要な同時プロセスを示す。第1の部分（上側部分）は、末梢における免疫細胞に対する治療用抗体の結合、その後の仮説的には薬物標的の増殖をもたらし細胞辺縁趨向を示す。第2の部分（下側部分）は、抗体の遊出、拡散および腫瘍CEA抗原に対する結合によるT細胞の細胞傷害性の媒介を示す。

40

【図5】CEA-IL2vの薬物動態データおよび取込みイメージングデータのまとめ。A~C：用量6 mg（A、 $n=18$ ）；20 mg（B、 $n=33$ ）；30 mg以上（C、 $n=23$ ）を受けた患者におけるCEA-IL2vのサイクル1の薬物動態プロファイル。D：最初の3回のサイクルでの曝露の変化。QWレジメン（実線、 $n=5$ ）およびQ2Wレジメン（点線、 $n=7$ ）。E：用量6 mg（ $n=4$ 、点線）を受けた患者におけるサイクル1でのCEA+腫瘍病変部内用量30 mg（ $n=4$ 、実線）を受けた患者におけるサイクル1でのCEA+腫瘍病変部内へのCEA-IL2vの取込み。

50

【図6】モデルパフォーマンスおよび検証。A~C: モデル構築に使用した50名の患者におけるPKプロファイルの視覚的事後予測性能評価(VPC)。黒い領域は、モデルによって予測された90、50および10パーセンタイルを示す。灰色の線は、観察されたデータの経験的パーセンタイル(A); 時間に対する正規化予測分布誤差(NPDE)(B); 予測に対するNPDE(C)を示す。D~F: モデルの構築にデータを使用しなかった24名の患者におけるPKプロファイルのVPC(D); 血中のIL2R+細胞(CD4+、CD8+およびNK細胞)の濃度実測値に対する予測CEA-IL2v標的濃度(E); sCD25曝露の実測値に対する予測CEA-IL2v標的曝露(F)。G~I: 30 mgのCEA-IL2vで処置された4名の患者のCEA+患者における腫瘍病変部内への取込み予測値に対する取込み実測値(G); モデルのキャリブレーションのために使用した観察結果(丸)および20 mgに対する外挿(点線)を、モデルの構築にデータを使用しなかった20 mgでの2名の患者の取込みデータ(四角および三角)とともに含む30 mgでのCRC CEA+患者における予測取込み(実線)(H); 末梢における標的の増殖に関する予測の補正あり(太い点線)またはなし(細い点線)のサイクル4での予測される腫瘍による取込みとともにサイクル1で20 mgおよびサイクル2~4で30 mgを受け、モデルの構築にデータを使用しなかった1名の患者の取込みデータ(I)。

10

【図7】モデルシミュレーションによるCEA-IL2vの腫瘍による取込みに対する投薬レジメンの影響の探索。A, B: 4サイクル 20 mg QWの予測薬物動態集団プロファイル(A); 対応する腫瘍による予測取込み(B)。C: 用量を各サイクルで5 mgずつ増やした(20、25、30および35 mg)場合のQWでの予測される腫瘍による取込み。点線は、標的増殖についての補正の適用なしの20 mg QWでの参照取込みである。D: 用量間隔を短縮した(サイクル1と2の間は7日、サイクル2と3の間は5日、およびサイクル3と4の間は3日)場合の20 mg 4サイクルでの予測される腫瘍による取込み。点線は、標的増殖についての補正の適用なしの20 mg QWでの参照取込みである。

20

【図8】患者の処置の個別化。サイクル1でのデータのみを使用した場合の所与の患者におけるPKプロファイルの個々の予測(丸)。さらなるサイクルでの予測を点線で、同じ個体での観察結果(モデルのキャリブレーションに使用しなかった)(星印)とともに示す(A)。この所与の個体での予測される腫瘍による取込み。点線は、標的増殖についての補正の適用なしの20 mg QWでの参照取込みである(B)。5日毎に投与し、20mgで開始し、各サイクルで5 mgずつ増やす用量での予測取込み。得られた取込みは、増殖なしの理論取込み(点線)と同等である(C)。

30

【図9】CEA-IL2vのモデルの模式図および方程式。D = 遊離薬物 ( $[Ab]_{free}$ に相当); R = 遊離受容体 ( $[IL2R]_{free}$ に相当); およびC = 薬物-受容体複合体 ( $[Complex]$ に相当)。

【発明を実施するための形態】

【0047】

定義

本明細書で用いる場合、用語「サイトカイン」は、生物学的または細胞の機能または過程(例えば、免疫、炎症および造血)を媒介および/または調節する分子をいう。用語「サイトカイン」は、本明細書で用いる場合、「リンホカイン」、「ケモカイン」、「モノカイン」、および「インターロイキン」を包含している。有用なサイトカインの例としては、非限定的に、GM-CSF、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、およびTNF- $\beta$ が挙げられる。特定のサイトカインの一例はIL-2である。用語「サイトカイン」は、本明細書で用いる場合、対応する野生型サイトカインのアミノ酸配列内に1つまたは複数のアミノ酸変異を含むサイトカイン変異体、例えば、Sauve et al., Proc Natl Acad Sci USA 88, 4636-40 (1991); Hu et al., Blood 101, 4853-4861 (2003) および米国特許出願公開第2003/0124678号; Shanafelt et al., Nature Biotechnol 18, 1197-1202 (2000); Heaton et al., Cancer Res 53, 2597-602 (1993) および米国特許第5,229,109号; 米国特許出願公開第2007/0036752号; WO 2008/0034473; WO 2009/061853; またはWO 2012/107417に記載のIL-2変異体なども包含していることを意図している。

40

50

## 【0048】

用語「インターロイキン-2」または「IL-2」は、本明細書で用いる場合、特に記載のない限り、任意の脊椎動物が供給源の、例えば哺乳動物、例えば霊長類（例えば、ヒト）ならびに齧歯類（例えば、マウスおよびラット）由来の任意の天然のIL-2をいう。この用語は、プロセッシングされていないIL-2ならびに細胞内でのプロセッシングによって生じる任意の形態のIL-2を包含している。また、この用語は、IL-2の天然に存在している変異体、例えば、スプライシング変異体または対立遺伝子変異体も包含している。例示的なヒトIL-2のアミノ酸配列をSEQ ID NO: 1に示す。プロセッシングされていないヒトIL-2は、さらに、SEQ ID NO: 20の配列を有するN-末端の20個のアミノ酸のシグナルペプチドを含み、これは成熟IL-2分子には存在しない。

10

## 【0049】

用語「インターロイキン-2」は、本明細書で用いる場合、対応する野生型サイトカインのアミノ酸配列内に1つまたは複数のアミノ酸変異を含むIL-2変異体、例えば、Sauve et al., Proc Natl Acad Sci USA 88, 4636-40 (1991); Hu et al., Blood 101, 4853-4861 (2003) および米国特許出願公開第2003/0124678号; Shanafelt et al., Nature Biotechnol 18, 1197-1202 (2000); Heaton et al., Cancer Res 53, 2597-602 (1993) および米国特許第5,229,109号; 米国特許出願公開第2007/0036752号; WO 2008/0034473; WO 2009/061853; またはWO 2012/107417に記載のIL-2変異体なども包含していることを意図している。

20

## 【0050】

用語「IL-2変異型」または「変異型IL-2ポリペプチド」は、本明細書で用いる場合、種々の形態のIL-2分子の任意の変異型形態、例えば完全長IL-2、切断型形態のIL-2およびIL-2が別の分子に融合または化学的コンジュゲーションなどによって連結されている形態の任意の変異型形態を包含していることを意図している。「完全長」は、IL-2に関して用いる場合、成熟型の天然の長さのIL-2分子を意味していることを意図している。例えば、完全長ヒトIL-2は133個のアミノ酸を有する分子をいう（例えば、SEQ ID NO: 1参照）。種々の形態のIL-2変異型は、IL-2とCD25との相互作用に影響を及ぼす少なくとも1つのアミノ酸変異を有することを特徴とするものである。この変異は、野生型のアミノ酸残基が通常存在しているその位置に置換、欠失、切断、または修飾を伴ってもよい。アミノ酸置換によって得られる変異型が好ましい。特に記載のない限り、IL-2変異型を、本明細書において、IL-2変異型ペプチド配列、IL-2変異型ポリペプチド、IL-2変異型タンパク質、またはIL-2変異型アナログと称する場合があります。IL-2の種々の形態の表記は本明細書において、SEQ ID NO: 1に示す配列を基準にして行なっている。本明細書において同じ変異を示すのに種々の表記を使用している場合があります。例えば、42位におけるフェニルアラニンからアラニンへの変異は42A、A42、A<sub>42</sub>、F42A、またはPhe42Alaと表示され得る。

30

## 【0051】

用語「アミノ酸変異」は、本明細書で用いる場合、アミノ酸の置換、欠失、挿入、および修飾を包含していることを意図している。最終構築物を得るために任意の組み合わせの置換、欠失、挿入、および修飾がなされ得るが、最終構築物は、所望の特徴、例えばCD25に対する結合性の低減を有しているものとする。アミノ酸配列の欠失および挿入としては、アミノ酸のアミノ-および/またはカルボキシ-末端の欠失および挿入が挙げられる。特定のアミノ酸変異はアミノ酸置換である。例えばIL-2ポリペプチドまたはFc領域の結合性の特徴を改変する目的のためには、非保存的アミノ酸置換、すなわち、あるアミノ酸を、異なる構造的および/または化学的特性を有する別のアミノ酸で置き換えることが特に好ましい。アミノ酸置換としては、天然に存在していないアミノ酸での置き換えまたは20種類の標準アミノ酸の天然に存在しているアミノ酸誘導体（例えば、4-ヒドロキシプロリン、3-メチルヒスチジン、オルニチン、ホモセリン、5-ヒドロキシリシン）での置き換えが挙げられる。アミノ酸変異は、当技術分野において周知の遺伝子的または化学的方法を用いて生成させることができる。遺伝子的方法としては、部位特異的変異誘発、PCR、遺伝子合成などが挙げられ得る。遺伝子操作以外の方法、例えば化学修飾によってアミノ酸の

40

50

側鎖基を改変する方法もまた有用であり得ることが想定される。同じアミノ酸変異を示すのに種々の表記を使用している場合があり得る。例えば、Fc領域の329位におけるプロリンからのグリシンへの置換は329G、G329、G<sub>329</sub>、P329GまたはPro329Glyと表示され得る。

#### 【0052】

用語「CD25」または「IL-2受容体の $\alpha$ -サブユニット」は、本明細書で用いる場合、特に記載のない限り、任意の脊椎動物が供給源の、例えば哺乳動物、例えば霊長類（例えば、ヒト）ならびに齧歯類（例えば、マウスおよびラット）由来の任意の天然のCD25をいう。この用語は、「完全長」のプロセッシングされていないCD25ならびに細胞内でのプロセッシングによって生じる任意の形態のCD25を包含している。また、この用語は、CD25の天然に存在している変異体、例えば、スプライシング変異体または対立遺伝子変異体も包含している。一部の特定の態様では、CD25がヒトCD25である。ヒトCD25のアミノ酸配列はUniProt ([www.uniprot.org](http://www.uniprot.org)) 受託番号P01589またはNCBI ([www.ncbi.nlm.nih.gov/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/)) Ref Seq NP\_000408に示されている。

10

#### 【0053】

用語「高親和性IL-2受容体」は、本明細書で用いる場合、該受容体の $\gamma$ -サブユニット（サイトカイン受容体共通 $\gamma$ -サブユニット、 $\gamma_c$ またはCD132としても知られている）、該受容体の $\beta$ -サブユニット（CD122またはp70としても知られている）および該受容体の $\alpha$ -サブユニット（CD25またはp55としても知られている）からなるヘテロ三量体型形態のIL-2受容体をいう。用語「中（intermediate）親和性IL-2受容体」は、対照的に、 $\gamma$ -サブユニットと $\beta$ -サブユニットのみを含み、 $\alpha$ -サブユニットがないIL-2受容体をいう（概説については、例えば、Olejniczak and Kasprzak, Med Sci Monit 14, RA179-189 (2008) を参照のこと）。

20

#### 【0054】

「親和性」は、分子（例えば、受容体）の1つの結合部位とその結合パートナー（例えば、リガンド）間の非共有結合性相互作用の総体的な強さをいう。特に記載のない限り、本明細書で用いる場合、「結合親和性」は、結合ペアの構成員（例えば、受容体とリガンド）間の1:1の相互作用を反映する固有の結合親和性をいう。分子XのそのパートナーYに対する親和性は一般的に解離定数（ $K_D$ ）で表され得、これは解離速度定数と結合速度定数（それぞれ、 $k_{off}$ および $k_{on}$ ）の比である。したがって、速度定数の比が同じままである限り、同等の親和性が、異なる速度定数を含んでいる場合があり得る。親和性は、当技術分野において公知の十分に確立された方法によって測定され得る。親和性を測定するための特定の方法は表面プラズモン共鳴（SPR）である。

30

#### 【0055】

「低減」（「reduction」（およびその文法上の語尾変化形、例えば「低減する（reduce）」または「低減している（reducing）」））、例えば、B細胞の数またはADAの形成の低減は、当技術分野において公知の適切な方法による測定時のそれぞれの量の減少をいう。明瞭性重視のため、この用語はまた、ゼロ（または解析方法の検出限界未満）までの低減、すなわち完全な無効化または消失も包含している。逆に、「増大した」とは、それぞれの量の増加をいう。

#### 【0056】

40

「制御性T細胞」または「T<sub>reg</sub>細胞」により、他のT細胞の応答を抑制し得る特殊な型のCD4<sup>+</sup>T細胞を意図する。T<sub>reg</sub>細胞は、IL-2受容体の $\alpha$ -サブユニット（CD25）および転写因子フォークヘッドボックスP3（FOXP3）の発現を特徴とし（Sakaguchi, Annu Rev Immunol 22, 531-62 (2004)）、抗原、例えば腫瘍によって発現されるものに対する末梢の自己寛容の誘導および維持において極めて重要な役割を果たす。T<sub>reg</sub>細胞は、その機能およびならびにその抑制性の特徴の発生および誘導のためにIL-2を必要とする。

#### 【0057】

本明細書で用いる場合、用語「抗原結合部分」は、抗原決定基に特異的に結合するポリペプチド分子をいう。一態様では、抗原結合部分は、結合した実体（例えば、サイトカインまたは第2の抗原結合部分）を標的部位に、例えば、抗原決定基を担持している特定の

50

型の腫瘍細胞に指向することができる。抗原結合部分としては、本明細書においてさらに定義しているような抗体およびその断片が挙げられる。好ましい抗原結合部分としては、抗体の重鎖可変領域と抗体の軽鎖可変領域を含む、抗体の抗原結合ドメインが挙げられる。一部の特定の態様では、抗原結合部分は、本明細書においてさらに定義しており、当技術分野において公知の、抗体の定常領域を含んでもよい。有用な重鎖定常領域としては、5種類のアイソタイプ： $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ または $\mu$ のうちの任意のものが挙げられる。有用な軽鎖定常領域としては、2種類のアイソタイプ： $\kappa$ および $\lambda$ のうちの任意のものが挙げられる。

#### 【0058】

「～に特異的に結合する」により、結合が抗原に対して選択的であり、不要なまたは非特異的な相互作用とは区別できることを意図する。抗原結合部分が特定の抗原決定基に結合する能力は、酵素結合イムノソルベントアッセイ (ELISA) または当業者が熟知している他の手法、例えば、表面プラズモン共鳴手法 (BIAcore機器で解析) (Liljeblad et al., Glyco J 17, 323-329 (2000)) および従来からの結合アッセイ (Heeley, Endocr Res 28, 217-229 (2002)) のいずれかによって測定され得る。

#### 【0059】

本明細書で用いる場合、用語「抗原決定基」は、「抗原」および「エピトープ」と同義的であり、抗原結合部分が結合して抗原結合部分-抗原複合体が形成されるポリペプチド巨大分子上の部位 (例えば、連続アミノ酸鎖または不連続アミノ酸のいろいろな領域で構成された立体構造部) をいう。有用な抗原決定基は、例えば、腫瘍細胞の表面上に、ウイルス感染細胞の表面上に、他の疾患細胞の表面上に、血清中に遊離状態で、および/または細胞外マトリックス (ECM) 中にみられ得る。

#### 【0060】

本明細書で用いる場合、用語「ポリペプチド」は、アミド結合 (ペプチド結合としても知られている) によって線状に連結されたモノマー (アミノ酸) で構成された分子をいう。用語「ポリペプチド」は、2個以上のアミノ酸の任意の鎖を示し、特定の長さの産物を示すものではない。したがって、ペプチド、ジペプチド、トリペプチド、オリゴペプチド、「タンパク質」、「アミノ酸鎖」または2個以上のアミノ酸の鎖を示すために用いている任意の他の用語は「ポリペプチド」の定義に包含され、用語「ポリペプチド」は、任意のこのような用語の代わりに、または任意のこのような用語と互換的に用いられている場合があり得る。また、用語「ポリペプチド」は、ポリペプチドの発現後修飾、例えば非限定的に、糖鎖付加、アセチル化、リン酸化、アミド化、誘導体化 (既知の保護基/ブロック基、タンパク質分解性切断による)、または天然に存在していないアミノ酸による修飾の産物を示すことも意図している。ポリペプチドは、天然の生物学的供給源に由来するものであってもよく、組換え技術によって作製されるものであってもよいが必ずしも、指定された核酸配列から翻訳されるものであるとは限らない。これは任意の様式で、例えば化学合成によって作製され得る。本発明のポリペプチドは、約3個以上、5個以上、10個以上、20個以上、25個以上、50個以上、75個以上、100個以上、200個以上、500個以上、1,000個以上、または2,000個以上のアミノ酸のサイズであり得る。ポリペプチドは規定の3次元構造を有し得るが、必ずしもかかる構造を有するとは限らない。規定の3次元構造を有するポリペプチドは、折り畳まれていると称され、規定の3次元構造を有しているのではなく数多くの異なる立体構造をとり得るポリペプチドは折り畳まれていないと称される。

#### 【0061】

「単離された」ポリペプチドまたはその変異体もしくは誘導体は、その天然の環境の状態ではないポリペプチドを意図する。特定のレベルの精製を必要とするものではない。例えば、単離されたポリペプチドは、その天然 («native» または «natural») 環境から取り出されたものであり得る。宿主細胞内で発現させた組換え産生されたポリペプチドおよびタンパク質は、本発明の解釈上、任意の適当な手法によって分離、分画または一部もしくは実質的に精製されている天然または組換えのポリペプチドと同様、単離されているとみなす。

10

20

30

40

50

## 【0062】

参照ポリペプチド配列との「アミノ酸配列同一性パーセント(%)」は、配列をアラインメントし、必要であれば、最大の配列同一性パーセントが得られるようにギャップを導入した後の(いずれの保存的置換も配列同一性の一部とみなさない)、参照ポリペプチド配列内のアミノ酸残基と同一である候補配列内のアミノ酸残基のパーセンテージと定義する。アミノ酸配列同一性パーセントを求める目的のためのアラインメントは、当技術分野における技能の範囲内である種々の様式で、例えば、公衆に利用可能なコンピュータソフトウェア、例えばBLAST、BLAST-2、ALIGNまたはMegalign(DNASTAR)ソフトウェアを用いて行なわれ得る。当業者は、配列をアラインメントするための適切なパラメータ、例えば、比較する配列の全長にわたって最大限のアラインメントを得るために必要な任意のアルゴリズムを決定することができよう。しかしながら、本明細書における目的のためには、アミノ酸配列同一性%の値は、配列比較コンピュータプログラムALIGN-2を用いて得られる。ALIGN-2配列比較コンピュータプログラムは、Genentech, Inc.が著作権者であり、そのソースコードは利用者文書とともに米国著作権局(Washington D.C., 20559)に提出されており、米国著作権登録番号TXU510087で登録されている。ALIGN-2プログラムは、Genentech, Inc. (South San Francisco, California)により公衆に利用可能であるか、またはソースコードからコンパイルしてもよい。ALIGN-2プログラムは、UNIXオペレーティングシステム、例えばデジタルUNIX V4.0Dでの使用のためにコンパイルするのがよい。配列比較パラメータはすべて、ALIGN-2プログラムによって設定され、変更されない。ALIGN-2がアミノ酸配列の比較のために使用される状況では、所与のアミノ酸配列Bとの(「to」、

「with」、または「against」)所与のアミノ酸配列A(あるいはまた、これは、所与のアミノ酸配列Bと(「to」、

「with」、または「against」)ある特定のアミノ酸配列同一性%を有するかまたは含む所与のアミノ酸配列Aという言い方もできる)のアミノ酸配列同一性%は、以下のとおりに算出され:

$$100 \times \text{分数} X/Y$$

式中、Xは、配列アラインメントプログラムALIGN-2による該プログラムでのAとBのアラインメントによって同一マッチとスコアリングされたアミノ酸残基の数であり、Yは、B内のアミノ酸残基の総数である。アミノ酸配列Aの長さがアミノ酸配列Bの長さとは等しくない場合、BとのAのアミノ酸配列同一性%はAとのBのアミノ酸配列同一性%とは等しくならないことは認識されよう。そうでないことを具体的に記載していない限り、本明細書で用いるアミノ酸配列同一性%の値はすべて、すぐ前の段落に記載のようにしてALIGN-2 コンピュータプログラムを用いて得られるものである。

## 【0063】

本明細書で用いる場合、用語「エフェクター部分」は、例えばシグナル伝達または他の細胞経路によって細胞の活性に影響を及ぼすポリペプチド、例えばタンパク質または糖タンパク質をいう。したがって、エフェクター部分は、細胞膜外部からのシグナルを伝達し、該エフェクター部分の受容体を1つまたは複数有する細胞における応答をモジュレートする受容体媒介性シグナル伝達と関連しているものであり得る。一態様では、エフェクター部分は、該エフェクター部分の受容体を1つまたは複数有する細胞において細胞傷害性応答を誘起し得るものである。別の態様では、エフェクター部分は、該エフェクター部分の受容体を1つまたは複数有する細胞において増殖性応答を誘起し得るものである。別の態様では、エフェクター部分は、該エフェクター部分の受容体を有する細胞において分化を誘起し得るものである。別の態様では、エフェクター部分は、該エフェクター部分の受容体を有する細胞において内在性の細胞内タンパク質の発現を改変(すなわち、上方調節または下方調節)し得るものである。エフェクター部分の非限定的な例としては、サイトカイン、増殖因子、ホルモン、酵素、基質および補因子が挙げられる。エフェクター部分は、抗原結合部分、例えば抗体とさまざまな立体構成で会合され、イムノコンジュゲートが形成され得る。

## 【0064】

用語「細胞毒性剤」は、本明細書で用いる場合、細胞機能を阻害もしくは抑制する、お

10

20

30

40

50

よび/または細胞死もしくは細胞破壊を引き起こす物質をいう。細胞毒性剤としては、非限定的に、放射性同位体（例えば、 $\text{At}^{211}$ 、 $\text{I}^{131}$ 、 $\text{I}^{125}$ 、 $\text{Y}^{90}$ 、 $\text{Re}^{186}$ 、 $\text{Re}^{188}$ 、 $\text{Sm}^{153}$ 、 $\text{Bi}^{212}$ 、 $\text{P}^{32}$ 、 $\text{Pb}^{212}$ 、およびLuの放射性同位体）；化学療法剤または化学療法薬（例えば、メトトレキサート、アドリマイシン、ピンカアルカロイド（ピンクリスチン、ピンブラスチン、エトポシド）、ドキソルビシン、メルファラン、マイトマイシンC、クロラムブシル、ダウノルビシンもしくは他のインターカレート剤）；成長阻害剤；酵素およびその断片、例えば核分解性酵素；抗生物質；毒素、例えば細菌、真菌、植物もしくは動物起源の小分子毒素もしくは酵素活性毒素（その断片および/または変異体を含む）；ならびに以下に開示する種々の抗腫瘍剤もしくは抗がん剤が挙げられる。

#### 【0065】

用語「抗体」は、本明細書において最も広い意味で用いており、種々の抗体構造、例えば非限定的に、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、および抗体断片（所望の抗原結合活性を示すものである限り）を包含している。

#### 【0066】

用語「完全長抗体」、「インタクトな抗体」および「完全抗体」は、本明細書において、天然の抗体構造と実質的に同様の構造を有する抗体または本明細書に定義したFc領域を含む重鎖を有する抗体をいうために互換的に用いている。

#### 【0067】

「抗体断片」は、インタクトな抗体が結合する対象の抗原に結合する該インタクトな抗体の一部分を含むインタクトな抗体以外の分子をいう。抗体断片の例としては、非限定的に、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、 $\text{F(ab')}_2$ 、ダイアボディ、線状抗体、一本鎖抗体分子（例えば、scFv）、および抗体断片で形成された多重特異性抗体が挙げられる。

#### 【0068】

用語「免疫グロブリン分子」は、天然に存在している抗体の構造を有するタンパク質をいう。例えば、IgGクラスの免疫グロブリンは、ジスルフィド結合で結合された2つの軽鎖と2つの重鎖で構成された約150,000ダルトンのヘテロ四量体の糖タンパク質である。N末端からC末端に向かって、各重鎖は、可変領域（VH）（可変重鎖ドメインまたは重鎖可変ドメインとも称される）、続いて3つの定常ドメイン（CH1、CH2およびCH3）（重鎖定常領域とも称される）を有する。同様に、N末端からC末端に向かって、各軽鎖は、可変領域（VL）（可変軽鎖ドメインまたは軽鎖可変ドメインとも称される）、続いて定常軽鎖（CL）ドメイン（軽鎖定常領域とも称される）を有する。免疫グロブリンの重鎖は、 $\alpha$ （IgA）、 $\delta$ （IgD）、 $\epsilon$ （IgE）、 $\gamma$ （IgG）または $\mu$ （IgM）と称される5つのクラスのうちの1つに割り当てられ得、その一部のは、さらにサブクラス、例えば $\gamma_1$ （IgG<sub>1</sub>）、 $\gamma_2$ （IgG<sub>2</sub>）、 $\gamma_3$ （IgG<sub>3</sub>）、 $\gamma_4$ （IgG<sub>4</sub>）、 $\alpha_1$ （IgA<sub>1</sub>）および $\alpha_2$ （IgA<sub>2</sub>）に分けられ得る。免疫グロブリンの軽鎖は、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいてカッパ（ $\kappa$ ）およびラムダ（ $\lambda$ ）と称される2つの型のうちの一方に割り当てられ得る。免疫グロブリンは本質的に、免疫グロブリンヒンジ領域を介して連結された2つのFab分子とFcドメインからなるものである。

#### 【0069】

用語「抗原結合ドメイン」は、抗原の一部分または全体に特異的に結合し、該一部分または全体に相補的な領域を含む抗体の一部分をいう。抗原結合ドメインは、例えば、1つまたは複数の抗体可変ドメイン（抗体可変領域とも称される）によって供給され得る。好ましくは、抗原結合ドメインは抗体の軽鎖可変領域（VL）と抗体の重鎖可変領域（VH）を含む。

#### 【0070】

用語「可変領域」または「可変ドメイン」は、抗原に対する抗体の結合に関与する抗体の重鎖または軽鎖のドメインをいう。天然の抗体の重鎖および軽鎖の可変ドメイン（それぞれ、VHおよびVL）は一般的に同様の構造を有し、各ドメインは4つの保存されたフレームワーク領域（FR）と3つの超可変領域（HVR）を含む。例えば、Kindt et al., Kuby Imm

10

20

30

40

50

unology, 6<sup>th</sup> ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007) を参照のこと。抗原結合特異性を付与するのに単一のVHドメインまたはVLドメインで充分であり得る。

【 0 0 7 1 】

「ヒト抗体」は、ヒトもしくはヒト細胞によって産生される抗体またはヒト抗体レパートリーもしくは他のヒト抗体コード配列が使用された非ヒト供給源に由来する抗体のものに対応するアミノ酸配列を有するものである。ヒト抗体のこの定義は、非ヒトの抗原結合残基を含むヒト化抗体を具体的に除外する。

【 0 0 7 2 】

「ヒト化」抗体は、非ヒトHVRのアミノ酸残基とヒトFRのアミノ酸残基を含むキメラ抗体をいう。一部の特定の態様では、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全体を含み、ここで、該HVR（例えば、CDR）の全体または実質的に全体は非ヒト抗体のものに相当し、該FRの全体または実質的に全体はヒト抗体のものに相当する。ヒト化抗体は任意で、ヒト抗体に由来する抗体の定常領域の少なくとも一部分を含んでもよい。抗体、例えば非ヒト抗体の「ヒト化形態」は、ヒト化が行なわれた抗体をいう。

10

【 0 0 7 3 】

用語「超可変領域」または「HVR」は、本明細書で用いる場合、抗体可変ドメインの、配列が超可変性である各領域（「相補性決定領域」もしくは「CDR」）および/または構造的に明確なループを形成している各領域（「超可変ループ」）および/または抗原接触残基を含む各領域（「抗原接触部」）をいう。一般的に、抗体は6つのHVR：VH内の3つ（H1、H2、H3）とVL内の3つ（L1、L2、L3）を含む。本明細書における例示的なHVRとしては：

20

（a）アミノ酸残基26～32（L1）、50～52（L2）、91～96（L3）、26～32（H1）、53～55（H2）および96～101（H3）に存在する超可変ループ（Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917（1987））；

（b）アミノ酸残基24～34（L1）、50～56（L2）、89～97（L3）、31～35b（H1）、50～65（H2）および95～102（H3）に存在するCDR（Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD（1991））；

（c）アミノ酸残基27c～36（L1）、46～55（L2）、89～96（L3）、30～35b（H1）、47～58（H2）および93～101（H3）に存在する抗原接触部（MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262: 732-745（1996））；ならびに

30

（d）（a）、（b）および/または（c）の組み合わせ、例えば、アミノ酸残基46～56（L2）、47～56（L2）、48～56（L2）、49～56（L2）、26～35（H1）、26～35b（H1）、49～65（H2）、93～102（H3）および94～102（H3）のHVRが挙げられる。

【 0 0 7 4 】

特に記載のない限り、HVR残基および可変ドメイン内の他の残基（例えば、FR残基）は本明細書においてKabat et al.（前記）に従って番号付けしている。

【 0 0 7 5 】

「フレームワーク」または「FR」は超可変領域（HVR）残基以外の可変ドメイン残基をいう。可変ドメインのFRは一般的に、4つのFRドメイン：FR1、FR2、FR3、およびFR4からなる。したがって、HVRおよびFRの配列は一般的に、VH（またはVL）において以下の配列：FR1-H1（L1）-FR2-H2（L2）-FR3-H3（L3）-FR4でみられる。

40

【 0 0 7 6 】

抗体の「クラス」は、その重鎖が有する定常ドメインまたは定常領域の型をいう。主に5つの抗体クラス：IgA、IgD、IgE、IgG、およびIgMがあり、これらのいくつかは、さらにサブクラス（アイソタイプ）、例えば、IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>、IgG<sub>4</sub>、IgA<sub>1</sub>、およびIgA<sub>2</sub>に分けられ得る。これらの異なるクラスの免疫グロブリンに対応する重鎖定常ドメインはそれぞれ、α、δ、ε、γ、およびμと称される。

【 0 0 7 7 】

50

用語「Fcドメイン」または「Fc領域」は、本明細書において、定常領域の少なくとも一部分を含む免疫グロブリン重鎖のC末端領域を規定するために用いている。この用語は、天然配列のFc領域と変異体Fc領域を包含している。IgG重鎖のFc領域の境界は若干異なる場合があり得るが、ヒトIgG重鎖のFc領域は通常、Cys226またはPro230から重鎖のカルボキシル末端までの範囲と規定される。しかしながら、宿主細胞によって産生される抗体は重鎖のC末端からの1個または複数の、特に1個または2個のアミノ酸の翻訳後切断を受ける場合があり得る。したがって、完全長重鎖をコードしている特定の核酸分子の発現により宿主細胞によって産生される抗体は、完全長の重鎖を含んでもよく、または完全長重鎖の切断型変異体（本明細書において「切断型変異体重鎖」とも称する）を含んでもよい。これは、重鎖の最後の2個のC末端のアミノ酸がグリシン（G446）とリシン（K447、KabatのEUインデックスに従う番号付け）である場合であり得る。したがって、Fc領域のC末端のリシン（Lys447）またはC末端のグリシン（Gly446）とリシン（K447）は存在している場合とそうでない場合があり得る。本明細書において特に指定のない限り、Fc領域または定常領域内のアミノ酸残基の番号付けは、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991（上記も参照のこと）に記載のEU番号付けシステム（EUインデックスとも称される）に従う。Fcドメインの「サブユニット」は、本明細書で用いる場合、二量体のFcドメインを形成している2つのポリペプチドのうち的一方、すなわち、安定な自己会合を行ない得る免疫グロブリン重鎖のC末端の定常領域を含むポリペプチドをいう。例えば、IgG FcドメインのサブユニットはIgG CH2およびIgG CH3の定常ドメインを含む。

#### 【0078】

「ヘテロ二量体化促進性修飾」は、同一のポリペプチドとのポリペプチドの会合によりホモ二量体が形成されることを低減または抑制する、ポリペプチド、例えば免疫グロブリン重鎖のペプチド骨格の操作または翻訳後修飾である。ヘテロ二量体化促進性修飾としては、本明細書で用いる場合、具体的には、二量体の形成が所望される2つのポリペプチドの各々に対して行なわれる個別の修飾が挙げられ、この場合、該修飾は、該2つのポリペプチドの会合が促進されるように互いに相補的である。例えば、ヘテロ二量体化促進性修飾は、二量体の形成が所望されるポリペプチドの一方または両方の構造または電荷を、該ペプチドの会合がそれぞれ、立体構造的または静電的に好都合となるように改変するものであり得る。ヘテロ二量体化は、同一でない2つのポリペプチド間において、例えば、各重鎖に融合させたさらなるイムノコンジュゲート成分（例えば、IL-2ポリペプチド）が同じでない2つの免疫グロブリン重鎖間において起こる。本発明のイムノコンジュゲートでは、ヘテロ二量体化促進性修飾は免疫グロブリン分子の重鎖（1つまたは複数）内、特にFcドメイン内に存在する。一部の態様では、ヘテロ二量体化促進性修飾は、アミノ酸変異、特にアミノ酸置換を含む。特定の態様では、ヘテロ二量体化促進性修飾は、2つの免疫グロブリン重鎖の各々に個別のアミノ酸変異、特にアミノ酸置換を含む。

#### 【0079】

「活性化性Fc受容体」は、抗体のFc領域による結合後に、該受容体を有する細胞が刺激されてエフェクター機能が発揮されるシグナル伝達事象を誘起するFc受容体である。活性化性Fc受容体としては、FcγRIIIa（CD16a）、FcγRI（CD64）、FcγRIIa（CD32）、およびFcαRI（CD89）が挙げられる。

#### 【0080】

用語「エフェクター機能」は、抗体に関して用いている場合、抗体のFc領域に帰属する生物学的活性をいい、これは抗体のアイソタイプによりさまざまである。抗体のエフェクター機能の例としては：C1q結合および補体依存性細胞傷害性（CDC）、Fc受容体結合、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性（ADCC）、抗体依存性細胞貪食（ADCP）、サイトカイン分泌、抗原提示細胞による免疫複合体媒介性抗原取込み、細胞表面受容体（例えば、B細胞受容体）の下方調節、ならびにB細胞の活性化が挙げられる。

#### 【0081】

本明細書で用いる場合、用語「エフェクター細胞」は、エフェクター部分の受容体、例

10

20

30

40

50

えばサイトカイン受容体、および/またはFc受容体をその表面上にディスプレイし、それによってエフェクター部分、例えばサイトカイン、および/または抗体のFc領域に結合して標的細胞、例えば腫瘍細胞の破壊に寄与するリンパ球集団をいう。エフェクター細胞は、例えば細胞傷害効果または貪食効果を媒介し得る。エフェクター細胞としては、非限定的に、エフェクターT細胞、例えばCD8<sup>+</sup>細胞傷害性T細胞、CD4<sup>+</sup>ヘルパーT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK細胞、リンホカイン活性化キラー（LAK）細胞およびマクロファージ/単球が挙げられる。

#### 【0082】

抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性（ADCC）は、抗体で覆われた標的細胞の免疫エフェクター細胞による溶解をもたらす免疫機構である。標的細胞は、Fc領域を含む抗体またはその断片が、一般的にはFc領域N末端側のタンパク質部分によって特異的に結合する対象の細胞である。本明細書で用いる場合、用語「ADCCの増大/低減」は、標的細胞周囲の培地中において所与の抗体濃度で所与の時間内に上記に定義したADCC機構によって溶解される標的細胞の数の増加/減少、および/または所与の時間内でのADCC機構による所与の数の標的細胞の溶解を達成するために必要とされる、標的細胞周囲の培地中における抗体濃度の低減/増大のいずれかであると定義する。ADCCの増大/低減は、同じ標準的な産生、精製、製剤化および保存方法（これらは当業者に公知）を使用するが改変操作されていない同じ型の宿主細胞によって産生される同じ抗体によって媒介されるADCCとの比較である。例えば、本明細書に記載の方法によって糖鎖付加パターンの改変を有するように（例えば、グリコシルトランスフェラーゼGnTIII、または他のグリコシルトランスフェラーゼを発現させるため）改変操作された宿主細胞によって産生される抗体によって媒介されるADCCの増大は、改変操作されていない同じ型の宿主細胞によって産生される同じ抗体によって媒介されるADCCとの比較である。

#### 【0083】

「抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性（ADCC）の増大/低減を有する抗体」により、当業者に公知の任意の適当な方法による測定時にADCCの増大/低減を有する抗体を意図する。認知されているインビトロADCCアッセイの一例は以下のようなものである：

（1）アッセイでは、抗体の抗原結合領域によって認識される標的抗原を発現することがわかっている標的細胞を使用する；

（2）アッセイでは、無作為に選択された健常ドナーの血液から単離されたヒト末梢血単核細胞（PBMC）をエフェクター細胞として使用する；

（3）アッセイを、以下のプロトコルに従って行なう：

（i）PBMCを、標準的な密度勾配遠心分離手順を用いて単離し、RPMI細胞培養培地中に $5 \times 10^6$ 細胞/mlで懸濁させる；

（ii）標的細胞を標準的な組織培養方法によって増殖させ、90%より高いバイアビリティを有する対数増殖期で回収し、RPMI細胞培養培地中で洗浄し、100マイクロキュリーの<sup>51</sup>Crで標識し、細胞培養培地で2回洗浄し、細胞培養培地中に $10^5$ 細胞/mlの密度で再懸濁させる；

（iii）100マイクロリットルの上記の最終標的細胞懸濁液を96ウェルマイクロタイタープレートの各ウェルに移す；

（iv）抗体を4000 ng/mlから0.04 ng/mlまで細胞培養培地中で連続希釈し、50マイクロリットルの得られた抗体溶液を96ウェルマイクロタイタープレート内の標的細胞に添加し、上記の全濃度範囲をカバーする種々の抗体濃度を三連で試験する；

（v）最大放出（MR）の対照として、プレート内の標識された標的細胞が入った3つのさらなるウェルに、抗体溶液（上記の項目iv）の代わりに非イオンデタージェント（Nonidet, Sigma, St. Louis）の50マイクロリットルの2%（V/V）水溶液を入れる；

（vi）自然放出（SR）の対照として、プレート内の標識された標的細胞が入った3つのさらなるウェルに、抗体溶液（上記の項目iv）の代わりに50マイクロリットルのRPMI細胞培養培地を入れる；

（vii）次いで、この96ウェルマイクロタイタープレートを $50 \times g$ で1分間遠心し、4

10

20

30

40

50

で1時間インキュベートする；

(viii) 50マイクロリットルのPBMC懸濁液(上記の項目i)を各ウェルに添加してエフェクター:標的細胞比を25:1にし、プレートを37℃で5%CO<sub>2</sub>雰囲気の内インキュベータ内に4時間入れる；

(ix) 各ウェルから無細胞の上清みを回収し、この実験で放出された放射能(ER)を、ガンマカウンターを用いて定量する；

(x) 特異的溶解のパーセンテージを各抗体濃度について、式 $(ER-MR)/(MR-SR) \times 100$ に従って算出する。式中、ERは、その抗体濃度で定量された平均放射能(上記の項目ix参照)であり、MRは、MR対照(上記の項目v参照)で定量された平均放射能(上記の項目ix参照)であり、SRは、SR対照(上記の項目vi参照)で定量された平均放射能(上記の項目ix参照)である；

10

(4)「ADCCの増大/低減」は、試験した上記の抗体濃度範囲内で観察された特異的溶解の最大パーセンテージの上昇/低下、および/または試験した上記の抗体濃度範囲内で観察された特異的溶解の最大パーセンテージの半分を達成するのに必要とされる抗体濃度の低減/増大のいずれかであると定義する。ADCCの増大/低減は、当業者に公知の同じ標準的な産生、精製、製剤化、および保存方法を使用するが改変操作されていない同じ型の宿主細胞によって産生される同じ抗体によって媒介される、上記のアッセイで測定されるADCCとの比較である。

#### 【0084】

本明細書で用いる場合、用語「イムノコンジュゲート」は、少なくとも1つのエフェクター部分(サイトカインなど)と抗原結合部分(抗体など)を含むポリペプチド分子をいう。一部の特定の態様では、イムノコンジュゲートは多くて1つのエフェクター部分を含む。本発明において有用な特定のイムノコンジュゲートは、1つのエフェクター部分と、1つまたは複数のペプチドリinkerによって接続された抗体から本質的になるものである。本発明による特定のイムノコンジュゲートは融合タンパク質である、すなわち、イムノコンジュゲートの成分がペプチド結合によって接続されている。

20

#### 【0085】

用語「モノクローナル抗体」は、本明細書で用いる場合、実質的に均一な抗体集団から得られる抗体をいう、すなわち、例えば天然に存在している変異を含むか、またはモノクローナル抗体調製物の作製時に生じる考えられ得る変異体抗体(かかる変異体は一般的に微量に存在する)以外は、該集団を構成する個々の抗体が同一である、および/または同じエпитープに結合する。典型的にはいろいろな決定基(エпитープ)に対して指向されるいろいろな抗体を含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は抗原上の単一の決定基に対して指向される。したがって、修飾語句「モノクローナル」は、抗体が実質的に均一な抗体集団から得られたものであるという性質を示しており、なんらかの特定の方法による抗体の作製を要することと解釈されるべきでない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、さまざまな手法、例えば非限定的に、ハイブリドーマ法、組換えDNA法、ファージディスプレイ法、およびヒト免疫グロブリン座の全部または一部を含むトランスジェニック動物を使用する方法によって作製され得、かかる方法および他の例示的なモノクローナル抗体の作製方法を本明細書に記載している。

30

40

#### 【0086】

本明細書で用いる場合、抗原結合部分などに関する用語「第1」、「第2」、「第3」などは、各型の部分が1つより多く存在する場合の識別のため便宜上、用いている。このような用語の使用は、そうであると明記していない限り、特定の順序または向きを与えることを意図するものではない。

#### 【0087】

「融合された」により、成分(例えば、Fab分子とFcドメインサブユニット)がペプチド結合により、直接または1つもしくは複数のペプチドリinkerを介してのいずれかで連結されていることを意図する。

50

## 【 0 0 8 8 】

「がん胎児性抗原」または「CEA」（がん胎児性抗原関連細胞接着分子5（CEACAM5）としても知られている）は、特に記載のない限り、任意の脊椎動物が供給源の、例えば哺乳動物、例えば霊長類（例えば、ヒト）、非ヒト霊長類（例えば、カニクイザル）ならびに齧歯類（例えば、マウスおよびラット）由来の任意の天然のCEAをいう。この用語は、「完全長」のプロセッシングされていないCEAならびに細胞内でのプロセッシングによって生じる任意の形態のCEAを包含している。また、この用語は、CEAの天然に存在している変異体、例えば、スプライシング変異体または対立遺伝子変異体も包含している。一態様では、CEAはヒトCEAである。ヒトCEAのアミノ酸配列はUniProt（[www.uniprot.org](http://www.uniprot.org)）受託番号P06731またはNCBI（[www.ncbi.nlm.nih.gov/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/)）RefSeq NP\_004354.2に示されている。

10

## 【 0 0 8 9 】

「線維芽細胞活性化タンパク質」または「FAP」（セブラーゼとしても知られている）は、特に記載のない限り、任意の脊椎動物が供給源の、例えば哺乳動物、例えば霊長類（例えば、ヒト）、非ヒト霊長類（例えば、カニクイザル）ならびに齧歯類（例えば、マウスおよびラット）由来の任意の天然のFAPをいう。この用語は、「完全長」のプロセッシングされていないFAPならびに細胞内でのプロセッシングによって生じる任意の形態のFAPを包含している。また、この用語は、FAPの天然に存在している変異体、例えば、スプライシング変異体または対立遺伝子変異体も包含している。一態様では、FAPはヒトFAPである。ヒトFAPのアミノ酸配列はUniProt（[www.uniprot.org](http://www.uniprot.org)）受託番号Q12884またはNCBI（[www.ncbi.nlm.nih.gov/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/)）RefSeq NP\_004451.2に示されている。

20

## 【 0 0 9 0 】

詳細な説明

本明細書において、標的増殖によって引き起こされる薬物消失の、標的組織（例えば、腫瘍）による該薬物の取込みに対する影響を定量するための統合的モデリングプラットフォームを説明する。このモデルにより、個体集団（例えば、普遍的な投薬レジメン）または一例の個体（例えば、個別化投与量レジメン）のいずれかのための至適投薬レジメンを算出することが可能になる。

## 【 0 0 9 1 】

混合効果モデリング手法

この状況においては、混合効果モデリング手法<sup>4</sup>により、複数の個体（集団）のデータを解析して、調査下の動的過程（例えば、抗体の腫瘍による取込み）における変動性を特性評価すること、および集団レベルでの情報を用いて一例の各個体について、この過程のダイナミクスに関する情報を提供することが可能になる。簡単には、このモデリングプロセスは2つの工程を含む。第1工程では、尤度関数を最小にして、集団全体におけるモデルパラメータの平均値ならびにその個体間変動性を推定する。得られた推定値を「母数」と称する。第2工程では、母数に関する情報を使用し、個体情報に基づいて各個体の最良のモデルパラメータを推定する。このようなパラメータを「個々のパラメータ」と称する。Monolixソフトウェア（Lixoft）<sup>5</sup>（期待値最大化アルゴリズムの確率的近似に基づく）を使用し、母数および個々のパラメータを推定した。

30

## 【 0 0 9 2 】

その一般的な形態では、混合効果モデルは以下のように記載され得る：

$$y_{ij} = f(x_{ij}, \varphi_i) + g(x_{ij}, \varphi_i) \varepsilon_{ij}; \quad 1 \leq i \leq N; \quad 1 \leq j \leq n_i$$

式中、 $N$ は個体の数、 $n_i$ は個体 $i$ についての観察結果の数、 $x$ は回帰変数（例えば、時間）、および $y$ は観察結果（例えば、血漿中の薬物濃度）である。項 $f$ は構造モデルである。残余誤差モデルは $g(x_{ij}, \varphi_i) \varepsilon_{ij}$ と記載され、式中、 $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ である。個々のパラメータ（ $\varphi_i$ ）は以下のように定義され得る：

$$\varphi_i = h(\mu + \eta_i), \quad \eta_i \sim N(0, \Omega), \quad i = 1, \dots, N$$

式中、 $\mu$ は固定母数の $p$ -ベクトルであり（すなわち、 $h(\mu)$ は各 $p$ パラメータについての個体全体の中央値である）、 $\eta_i$ は $p$ -ベクトルまたは変量効果であり、 $\Omega$ は変量効果の $p \times p$ の分散共分散行列であり、 $h$ はなんらかの所定の変換である。ここでは、個々のパラメー

50

タは対数正規分布している（すなわち、 $h(\mu) = e^\mu$ ）と仮定している。

【 0 0 9 3 】

このモデルにおける未知のパラメータセットは、その結果：

$$\theta = (\mu, \Omega, \sigma^2)$$

となる。

【 0 0 9 4 】

本明細書において提供するモデルでは、本発明者らがいくつかの動的可変量を同時に解析する際に一般的な定式化を多重応答モデルに拡張した（例えば、血漿中の薬物濃度および免疫細胞数、薬物濃度ならびに薬物取込みのイメージングデータ）。この場合、グローバル尤度関数は、各観察結果について記載された尤度関数すべての不均衡和である。

10

【 0 0 9 5 】

パラメータの推定値

臨床試験で収集したデータから、本発明者らは、本発明によるPKPDモデルのためのパラメータ値を得た。このようなパラメータ値は好ましくは、

$k_{clear}$  が  $0.02 \sim 0.04$  時間<sup>-1</sup>の値を有し、  
 $k_{on}$  が  $0.26 \sim 4.5 \mu M^{-1} h^{-1}$ の値を有し、  
 $k_{off}$  が  $0.0035 \sim 0.02 h^{-1}$ の値を有し、  
 $k_{in}$  が  $0.0006 \sim 0.0144 \mu M \cdot h^{-1}$ の値を有し、  
 $k_{out}$  が  $0.0018 \sim 0.069 h^{-1}$ の値を有し、  
 $k_{int}$  が  $0.0066 \sim 0.023 h^{-1}$ の値を有し、かつ  
 $\eta$  が  $1.02 \sim 3.31$ の値を有する。

20

【 0 0 9 6 】

一部の態様では、

$k_{clear}$  が  $0.025 \sim 0.035$  時間<sup>-1</sup>の値であり、  
 $k_{on}$  が  $1 \sim 3.5 \mu M^{-1} h^{-1}$ の値であり、  
 $k_{off}$  が  $0.006 \sim 0.018 h^{-1}$ の値であり、  
 $k_{in}$  が  $0.002 \sim 0.0035 \mu M \cdot h^{-1}$ の値であり、  
 $k_{out}$  が  $0.005 \sim 0.02 h^{-1}$ の値を有し、  
 $k_{int}$  が  $0.01 \sim 0.02 h^{-1}$ の値を有し、かつ  
 $\eta$  が  $1.5 \sim 2.0$ の値を有する。

30

【 0 0 9 7 】

一部の態様では、

$k_{clear}$  が集団の平均で  $0.0307$  時間<sup>-1</sup>であり（標準偏差 =  $0.06$ ）、  
 $k_{on}$  が平均で  $1.09 \mu M^{-1} h^{-1}$ であり（標準偏差 =  $0.467$ ）、  
 $k_{off}$  が平均で  $0.0061 h^{-1}$ であり（標準偏差 =  $0.177$ ）、  
 $k_{in}$  が平均で  $0.0029 \mu M \cdot h^{-1}$ であり（標準偏差 =  $0.53$ ）、  
 $k_{out}$  が平均で  $0.011 h^{-1}$ であり（標準偏差 =  $0.606$ ）、  
 $k_{int}$  が平均で  $0.012 h^{-1}$ であり（標準偏差 =  $0.205$ ）、かつ  
 $\eta$  が平均で  $1.84$ である（標準偏差 =  $0.196$ ）。

40

【 0 0 9 8 】

本明細書において提供するモデルのパラメータは範囲内の値として示している。このような範囲は臨床試験データの詳細な解析に基づいている。考慮すべきである、パラメータ推定値の差をもたらす得るいくつかの局面、例えば、解析の基準となる患者の数または使用されるソフトウェアなどがある。

【 0 0 9 9 】

異なるソフトウェアを使用し、異なるデータベースサイズに基づいて得られたパラメータ推定値間の比較を以下に示す。異なるパラメータ化を使用し、太字のイタリック体は、両者間の比較を可能にするための導出されたパラメータを示す。第1の解析と第2の解析では異なるソフトウェアを使用した（*monolix*および*nonmem*）。

|             | 第1の解析           | 第2の解析          |    |
|-------------|-----------------|----------------|----|
|             | 74名の患者          | 105名の患者        |    |
|             | Monolixソフトウェア   | NONMEMソフトウェア   |    |
| V           | 3.43            | 3.21           |    |
| $k_{clear}$ | 0.0307          | <b>0.02956</b> |    |
| CL          | <b>0.105</b>    | 0.0949         |    |
| kd          | <b>0.005596</b> | 0.0057         | 10 |
| $k_{on}$    | 1.09            | <b>3.070</b>   |    |
| $k_{off}$   | 0.0061          | 0.0175         |    |
| $k_{in}$    | 0.00294         | <b>0.00309</b> |    |
| Rbas        | <b>0.265</b>    | 0.372          |    |
| $k_{out}$   | 0.0111          | 0.0083         |    |
| $k_{int}$   | 0.0122          | 0.0123         | 20 |
| $\eta$      | 1.84            | 1.62           |    |
| b           | 0.351           | 0.363          |    |

【 0 1 0 0 】

変動性項目 (variability term) は比較に含めない。NONMEMではMonolixと比べて推定される変動性項目が少なく、これは、この2つのソフトウェア間の公差である。

【 0 1 0 1 】

抗体の腫瘍による取込みのモデリング

治療用抗体のより大きな有効性のための大きな制限はインビボでの不十分な分布である。この分子のサイズが大きいことは、腫瘍の異常な生理学と相まって遅くて不均一な取込みを引き起こす。大きな影響として、多くの場合不十分な治療量で、抗体の組織分布はゆっくりと起こる。抗体の組織取込みの時間推移の特性評価は、いつ画像を撮影するか、または予備標的化治療ストラテジーの状況においていつ二次試薬を送達するかを判断するために絶対に極めて重要である。最近、Schmidt、WittrupおよびThurberにより、抗体の組織浸透を示すための数学的枠組みが提案された<sup>6,7</sup>。一般的な枠組みを図1に示す。

【 0 1 0 2 】

図1に示すモデルでは、3つのプロセスを基本的要素として記載している：

【 0 1 0 3 】

1. 血管外遊出および拡散

いくつかの要素、例えば、血管新生した腫瘍は、正常な毛細血管よりも透過性であり、高い間質液圧を特徴とする、形成が不十分な血管のネットワークを有することを考慮しなければならない。抗体は、血管から出たら、自身の組織内への拡散を妨害するさまざまな他の輸送バリア（例えば、細胞外マトリックス、細胞密度、...）に直面する。

【 0 1 0 4 】

このプロセスのモデリングのため、血管系の透過性が低いため血管系を通過する抗体遊出が最も遅くなり、したがって律速プロセスとなることが準じる仮説をたてた。腫瘍の間質空間は、クローシリンダー (Krogh cylinder) と称される一連の大小の円柱状の間隙によって説明される。血管から遊出して組織内に拡散される薬物の量を算出するためには、3つの要素：

a. クローシリンダーの容積に対する毛細管表面の比

$$\frac{S}{V} = \frac{2\pi R_{cap} L}{\pi R_{Kgrogh}^2 L} = \frac{2R_{cap}}{R_{Kgrogh}^2}$$

b. Pで表される毛細血管を通過する透過性

c.  $\varepsilon$ で表される利用可能な容積分率

を考慮することが重要である。

【0105】

利用可能な容積分率は、間質空間を全腫瘍体積で割り算したものを表す。

【0106】

このプロセスに従い、腫瘍内の抗体の量は以下の微分方程式によって支配される：

10

$$\frac{d[Ab]_{total}^T}{dt} = \frac{2 \cdot P \cdot R_{cap}}{R_{Kgrogh}^2} \left( [Ab]_{free} - \frac{[Ab]_{free}^T}{\varepsilon} \right)$$

式中、 $[Ab]_{free}$ は血漿中の抗体濃度を表し、

$$[Ab]_{free}^T$$

は、腫瘍組織内の未結合の抗体の濃度である。容積分率 $\varepsilon$ は、文献からインビトロおよびインビボで、マウスにて推定され得ることに注意されたい（例えば、IgGでは、これは典型的には0.3~0.5である）<sup>6</sup>。また、透過性は、文献に報告されたインビボでの異種移植実験データから算出され得る。SchmidtおよびWittrupにより、透過性を化合物の分子サイズの関数として算出するための実験式が提案されている<sup>6</sup>。一例として、CEA-IL2v（160kDa）では、毛細管への透過性Pは3.78e-7 cm/秒と推定される。

20

【0107】

2. 抗原に対する抗体の結合：抗体は腫瘍抗原に、血管内輸送および血管外遊出と比べて異なる（数秒程度）タイムスケールで結合する

抗原に対する治療的結合プロセスのモデリングは3つの主要な仮説に依存する。

a. 抗体結合は急速に起こり（数秒）、したがって組織内において遊離抗体と結合抗体との間で局所平衡に達する。

b. インターナリゼーションはより遅いタイムスケール（数分~数時間）で起こるが、これは局所平衡に影響しないと仮定する。

30

c. 腫瘍は飽和状態ではなく、したがって腫瘍の抗原濃度は抗体濃度より高い。

【0108】

結果として、結合Abと遊離Abの相対量はAbの解離定数、抗原濃度および利用可能な容積分率に依存する：

$$[Ab]_{free} \equiv \left( \frac{K_d}{\left( \frac{[Ag]}{\varepsilon} \right) + K_D} \right) [Ab]_{total}$$

$$[Ab]_{bound} \equiv \left( \frac{\frac{[Ag]}{\varepsilon}}{\left( \frac{[Ag]}{\varepsilon} \right) + K_D} \right) [Ab]_{total}$$

40

式中、 $[Ag]$ は組織の抗原濃度、 $K_D$ は解離定数を表す。

【0109】

3. インターナリゼーションおよび消失：親和性の増大により、より多くのインターナリゼーションおよび分解がもたらされる

最後に、インターナリゼーションおよび分解のシグナルの減少は一次プロセスによって支配されると仮定することにより、方程式は、

$$\frac{d[Ab]_{total}}{dt} = \frac{2 \cdot P \cdot R_{cap}}{R_{K_{grogh}}^2} \left( [Ab]_{plasma} - \frac{[Ab]_{free}}{\varepsilon} \right) - k_e [Ab]_{bound}$$

となる。

【 0 1 1 0 】

モデリングプラットフォームの開発

CEA-IL2vの臨床開発の第一段階で収集した臨床データを解析することにより、モデリングプラットフォームの開発を行なった。概して、このデータセットには以下を含めた：

1. 末梢の薬物動態：CEA-IL2vをQ2WまたはQWで受けた74名のがん患者において、いろいろな時点で測定した血漿中のCEA-IL2v濃度を用いてこのモデルを開発した。全体でこれは824の観察結果を表す（患者1人あたり平均11.14の観察結果）。

2. 末梢の薬力学：CEA-IL2v Q2WまたはQWで処置した74名の患者の末梢血中における免疫細胞の動力学データ（CD8+、CD4+T細胞、NKおよびB細胞）をモデル開発に使用した。全体で273の評価値を使用した（患者1人あたり平均3.69）。

3. 取込みのイメージング：進行型および/または転移性のCEA陽性（CEA+）またはCEA陰性（CEA-）の充実性腫瘍を有する患者を、現在進行中のフェーズI治験のイメージングサブスタディに適格とした。CEA-IL2vをq2wで、6、20または30mgの総用量（およそ50 MBqの<sup>89</sup>Zr-CEA-IL2vを含む）で静脈内投与した。サイクル1の間（すなわち、初回のCEA-IL2v投与後2週間以内）、すべての患者に3回までの<sup>89</sup>Zr-PET評価を行なったが、サブセットの患者には初回の<sup>89</sup>Zr-PET後6週目に、さらなる<sup>89</sup>Zr-PET評価を行なった。全体で14名の患者（6 mg（4名の患者 CEA+；3名の患者 CEA-）または30 mg（4名の患者 CEA+；3名の患者 CEA-））のデータを、プロトコルごとに、3つの時点（1、4、8日目）において解析した。全体で合計38の取込み評価をモデル構築に使用した（患者1人あたり平均2.71の評価）。20 mgで処置した患者のデータ（合計n=8）（初回の<sup>89</sup>Zr-PET後6週目にさらなる<sup>89</sup>Zr-PET評価を行なった患者を含む）を検証解析の外部患者として使用した。

【 0 1 1 1 】

まず、CEA-IL2v濃度と免疫細胞データを同時に解析するためのPKPDモデルを開発した。Gibiansly and Gibiansly<sup>8</sup>に記載のアプローチに従い、本発明者らは下記のモデルを開発した：

$$\frac{d[Ab]_{free}}{dt} = -k_{clear} \cdot [Ab]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex])$$

$$\begin{aligned} \frac{d[IL2R]_{free}}{dt} = & k_{in} - k_{out} \cdot [IL2R]_{free} - (k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex]) \\ & + \eta \cdot k_{int} \cdot [Complex] \end{aligned}$$

$$\frac{d[Complex]}{dt} = k_{on} \cdot [Ab]_{free} \cdot [IL2R]_{free} - k_{off} \cdot [Complex] - k_{int} \cdot [Complex]$$

式中、 $[Ab]_{free}$ は、血漿中の未結合治療剤の濃度であり、 $[IL2R]_{free}$ は、血中の未結合のIL2受容体発現免疫細胞（IL2R+細胞）の濃度であり、 $[Complex]$ は、治療剤とIL2R+細胞の複合体の濃度である。 $k_{clear}$ は、血漿からの治療剤の一定の消失速度を表し、 $k_{on}$ は、治療剤とIL2R+細胞の複合体の結合速度であり、 $k_{off}$ は治療剤とIL2R+細胞の複合体の解離速度、 $k_{in}$ は血漿中のIL2R+細胞の一定の流入速度、 $k_{out}$ は血漿中のIL2R+細胞の自然崩壊速度、 $k_{int}$ は治療剤のインターナリゼーション速度、および $\eta$ は治療剤の結合（インターナリゼーション）の結果としての血漿中のIL2R+細胞の一定の増殖速度である。

【 0 1 1 2 】

これらのパラメータは、混合効果モデリング手法により、末梢のPKおよびPDの情報を同時にフィッティングすることによって推定した。

【 0 1 1 3 】

PKPD-取込みカップリングモデル

次に、このモデルを、取込みプロセスが組み込まれるように拡張した。そのために、最後の方程式：

$$\frac{d[Ab]_{total}}{dt} = \frac{2 \cdot P \cdot R_{Cap}}{R_{Kgragh}^2} \left( [Ab]_{plasma} - \left( \frac{K_d}{\left( \frac{[Ag]}{\varepsilon} \right) + K_d} \right) \frac{[Ab]_{total}}{\varepsilon} \right) - k_s \left( \frac{\frac{[Ag]}{\varepsilon}}{\left( \frac{[Ag]}{\varepsilon} \right) + K_d} \right) [Ab]_{total}$$

を追加した。

10

#### 【0114】

腫瘍による取込みは末梢のPKに影響を及ぼさないという仮定に従い、本発明者らは、末梢のPKに関するすべてのパラメータを上記に報告した母数の値に固定し、末梢のPKと、<sup>89</sup>Zr-放射性標識CEA-IL2vを用いたイメージングサブスタディでの取込みイメージングデータを同時に解析した。

#### 【0115】

概して、PKPD-取込みカップリングモデルにより、ユーザーが、腫瘍による取込みに対する用量、投与経路およびスケジューリングの影響を評価することが可能になる。図2に、該モデルが使用され得るプロセスを示すダイアグラムを提案する。

#### 【0116】

20

このモデルは、現時点では、腫瘍による取込みを高める能力に基づいて投薬レジメンを選択するために適用される。投薬レジメンの強化によって末梢におけるIL2R+細胞の増殖がもたらされるため、腫瘍による取込みを高めるために投薬レジメンをどれだけ強化すべきかを判断することは一筋縄ではいかない。このモデルにより、ユーザーが、化合物用量をどれだけ増やすべきか、および/または末梢におけるIL2R+細胞の増殖を代償し、至適腫瘍による取込みを達成するために短縮すべき用量間の時間間隔を算出することが可能になる（図3参照）。

#### 【0117】

##### 薬物動態データ

薬物動態の（PK）データには多くの場合、クリアランス、バイオアベイラビリティおよび消失半減期などのパラメータが含まれる。本発明の場合では、治療剤濃度を、治療剤の用量投与後の個体から採取した生物学的試料において測定する。生物学的試料は、血漿、血清、唾液、尿、およびさらには組織から選択され得る。好ましくは、試料は血液または血清である。PKデータとしては、具体的には、血液、血清または血漿（特に血漿）中の未結合治療剤の濃度が挙げられる。

30

#### 【0118】

試料の分析は、通常、臨床化学検査室でまたは臨床薬物動態検査所によって行なわれる。薬物の測定には、さまざまな臨床手法、例えば高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）（任意で質量分析（LCMS）と連動させる）、イムノアッセイ、ELISA、蛍光標示式細胞分取（FACS）、フローサイトメトリー、および当技術分野において公知の他の手法が利用可能である。

40

#### 【0119】

分析検査所で使用される方法は、治療剤の物理化学的特徴、目標の治療薬物濃度、試料（血清、尿、唾液など）の量（容量）および性質などの要素に依存し得る。

#### 【0120】

治療剤の血清濃度または血漿濃度を測定した後、データを評価しなければならない。これは、治療剤の全濃度（すなわち、遊離治療剤および結合治療剤）ならびに遊離治療剤の濃度および結合治療剤（複合体）の濃度に関する報告を必要とし得る。このアッセイデータが、予測される遊離治療剤の減少を定量するために本発明のPKPDモデルに適用され得、この減少を代償するための投与量レジメンが設計され得る。

50

## 【0121】

## 薬力学データ

薬力学データには、身体に対する治療剤の生化学的および生理学的効果の考慮事項を含める。IL2ベース治療剤では、測定には、治療剤と相互作用し得る（標的であり得る）免疫学的成分を含める（薬物-受容体相互作用）。かかる免疫学的成分としては、IL2R+細胞、例えばCD8+およびCD4+T細胞、NK細胞ならびにB細胞が挙げられる。PDデータとしては、具体的には、血中のIL-2R発現免疫細胞の濃度が挙げられる。

## 【0122】

かかる免疫学的成分の濃度は、FACS解析などの手法を用いて測定され得る。このような成分の濃度は、可溶性CD25のレベルを測定することによって測定できるかもしれないことがさらに提案されている。

10

## 【0123】

本明細書に記載の末梢における薬力学データ解析は現在、免疫細胞数の計数に限定されている。該免疫細胞の特定の亜集団、例えば、記憶NK細胞もしくは記憶T細胞、またはTh17細胞などは区別され得ることが想定される。さらに、該細胞の細胞内サイトカインまたはエフェクター分子などの産生（すなわち、IFN $\gamma$ 、TNF $\alpha$ 、IL2、Grzm A/Bなど）の機能パラメータも重要であり得る。さらに、いくつかの血漿サイトカインの測定により、血漿サイトカイン、免疫細胞、PK、曝露、または治療に対する応答間のロバストな関連が特定されるという可能性がある。例えば、TMDD効果の大きさは、標的細胞を支配している特定のサイトカインのプロフィールと連動している（またはその逆）ということがあるかもしれない。同様に、他の循環系の要素、例えば代謝産物、エクソソーム、DNAまたはRNA分子もTMDDおよび免疫細胞の増殖潜在能の予測因子となり得よう。

20

## 【0124】

## イメージングデータ

治療標的組織、例えば腫瘍によって取り込まれる治療剤の量を知ることは有用であり得る。この情報は、標識された型の治療剤（例えば、放射性標識型）を投与し、治療標的組織内に取り込まれた治療剤の濃度を1つまたは複数の時点において測定することにより得ることができる。例えば、同位体標識した治療剤を投与することができ、その標的組織（例えば、腫瘍）内への取込みが質量分析などの手法を用いて測定され得る。他の手法としては、C-14標識治療剤および加速器質量分析（AMS）を用いて治療標的組織内への取込みを測定することが挙げられる。他の標識手法、例えば、蛍光標識が当技術分野において利用可能である。任意の機能インビボイメージングが、トレーサーの性質に関係なく使用され得る。例えば、共鳴トレーサーの使用を伴う超音波、放射線不透過性トレーサーを伴うX-線/CT、強磁性トレーサーを伴うMRI、ガンマ放射性トレーサーを伴うシンチグラフィ、PET、SPECT、または光子放出性トレーサーを伴う光検出器。

30

## 【0125】

## 試料採取および時間間隔

血液、血清または血漿中の薬物および代謝産物の濃度（レベル）の測定は、個体における治療剤の薬物動態および薬力学を評価するための最も直接的なアプローチである。全血には、細胞要素、例えば赤血球および白血球、血小板、ならびに種々の他のタンパク質、例えばアルブミンおよびグロブリンが含まれている。本発明のPKPDモデルのための薬力学データを測定するためには、処置される個体由来の血液試料を使用することが好ましい。PKデータには、血清試料または血漿試料を使用することが好ましい。血清を得るためには、全血を凝固させ、遠心分離後の上清みから血清を収集する。血漿は、抗凝固薬、例えばヘパリンを添加しておいた全血を遠心した上清みから得られる。その結果、血漿と血清のタンパク質含有量は同じではない。血漿は、血中の細胞要素を含む身体的全組織に灌流される。血漿中の治療剤濃度の変化は、該治療剤の組織内濃度の変化を反映する。

40

## 【0126】

（例えば、IL2R+細胞に）結合した治療剤と比較した未結合治療剤濃度の測定は、種々のバイオアナリシス手法を用いて行なわれ得る。細胞結合IL2vは、血液の細胞内区画内で

50

測定され得る。通常、IL2vは、受容体に結合すると急速にインターナリゼーションされ得る。未結合のIL2vは、血液の血漿画分中に見出され得、例えばELISAによって容易に測定され得る。

【0127】

本発明のあらゆる局面に関して、試料は、個体（1または複数）から、該個体への治療剤の用量投与後の1つまたは複数の時点において採取され得る。PKおよびPDデータは初期（初回）用量投与後に収集されることが好ましいが、データは任意の前回用量の投与後に収集され得る。

【0128】

用量投与後、PKデータが、1つまたは複数の時点において採取された試料から収集される。一部の態様では、PKデータが、少なくとも3つの時点において採取された試料から収集される。一部の態様では、PKデータが、少なくとも5つの時点において採取された試料から収集される。一部の態様では、時点が、0、1、2、4、6、24、48、72、96、および120時間目から選択される。一部の態様では、試料が、これらの時点の各々において採取される。 10

【0129】

PDデータがさらに収集され得る。一部の態様では、個体から得られるデータとしては、（i）血漿中の未結合治療剤の濃度に関するPKデータと、（ii）血中のIL2受容体発現免疫細胞の濃度に関するPDデータとが挙げられる。

【0130】

用量投与後、PDデータが試料から1つまたは複数の時点において収集される。一部の態様では、PDデータが、少なくとも3つの時点において採取された試料から収集される。一部の態様では、PDデータが、少なくとも5つの時点において採取された試料から収集される。一部の態様では、時点が、0、24、48、72、96および120時間目から選択される。一部の態様では、試料が、これらの時点の各々において採取される。 20

【0131】

治療標的組織

本治療剤は、末梢においておよび治療標的組織の微小環境内において、NKおよびCD8<sup>+</sup>エフェクターT細胞をIL-2Rを介して活性化および増殖させることができる。したがって、本治療剤は理想的には、腫瘍、特に悪性腫瘍の処置に適したものである。したがって、好ましい一態様では、治療標的組織は腫瘍である。一部の態様では、治療標的組織は充実性腫瘍である。 30

【0132】

処置される腫瘍は充実性腫瘍であっても造血器がんであってもよい。処置される充実性腫瘍としては、非限定的に、肝臓がん（例えば、HCC）、乳がん（例えば、HER2乳がんおよびトリプルネガティブ乳がん）、肺がん、前立腺がん、結腸がん、胃がん、膀胱がん、腸のがん、骨のがん、脳腫瘍（例えば、星状細胞腫）、子宮頸がん、卵巣がん、精巣がん、神経膠腫、黒色腫、骨髄腫、神経芽細胞腫、膵がん、甲状腺がん、肉腫、諸形態の皮膚がん、腎臓がん（腎細胞がん）が挙げられる。腫瘍は、例えば、皮膚、肺、食道、子宮頸部、頭部または首部の扁平上皮がんであり得る。 40

【0133】

造血器がんとしては、非限定的に、リンパ腫（非ホジキンおよびホジキン）ならびに白血病が挙げられる。

【0134】

一部の態様では、がんは、転移性黒色腫、転移性腎細胞がん、膀胱がん、肺がん、頭頸部扁平上皮がん、HER2乳がん、トリプルネガティブ乳がん（TNBC）からなる群より選択される。

【0135】

FAP-IL2vおよびCEA-IL2v

最近の研究により、FAP-およびCEA-IL2vは、CD25に対する結合が完全に欠如しているが 50

IL-2R $\beta$   $\gamma$  結合は保持しており、それぞれの抗原、線維芽細胞上のFAPおよび腫瘍細胞上のCEAに対してpMの結合親和性を示すことが示唆されている (Klein; J. Immunother. Cancer 2014; 2 (suppl.2) :18)。CD25に対する結合の無効化の結果、このような分子はT-regを優先的に活性化させない。エフェクター細胞をIL2vで処理すると、Fas媒介性アポトーシス (活性化誘導性細胞死としても知られている) に対するその感受性が、野生型IL-2ベースの免疫サイトカイン (immunocytokine) と比べて低下する。IL-2R $\beta$   $\gamma$  の生理活性は保持され、FAP-およびCEA-IL2vは、活性化マーカーの誘導、細胞増殖およびサイトカイン放出によって示されるように、NK、CD4<sup>+</sup> およびCD8<sup>+</sup> T細胞を活性化させる。さらに、CEA-IL2vおよびFAP-IL2vをADCC適格抗体と併用すると、NK細胞の細胞傷害活性が向上した。十分に免疫適格性マウスでの作用機序の研究により、この分子は、末梢血、リンパ系組織および腫瘍においてNK、CD8<sup>+</sup> T細胞および $\gamma$   $\delta$  (gd) T細胞を強力に増殖および活性化させ (最大100倍)、CD4:CD8比をCD8<sup>+</sup> T細胞の方に強力に傾けることが示された。C57Bl/6マウスでは、CEA-およびFAP-IL2vは、同様のIL-2ベースの免疫サイトカインよりも曝露および循環半減期が長いにもかかわらず安全性の改善を示す。放射性標識FAP-IL2vを用いたMicroSPECT/CTイメージングにより、同所性同系Rencaモデルにおいて、正常組織による取込みが少なく、リンパ系組織内への蓄積が少ない良好なFAP媒介性腫瘍標的化が示されたのに対して、同様のIL-2ベースの免疫サイトカインはリンパ系組織に対する優先的な標的化を示した。腫瘍担持マウスにおける研究により、同系モデルにおいてFAP-IL2vおよびCEA-IL2vの用量依存性の抗腫瘍有効性が示された。ヒトCD16AについてトランスジェニックのSCIDマウスの異種移植モデルでのさらなる研究により、CEA-IL2vは、ADCC適格抗体、例えばトラスツズマブおよびセツキシマブによって媒介される抗腫瘍有効性および/または生存率を強力に向上させることが示された。

10

20

#### 【0136】

CEA-およびFAP-IL2vは、古典的なIL-2ベースの免疫サイトカインと比べて卓越した安全性、PKおよび腫瘍標的化を示すが、CD25結合、単価性および高親和性腫瘍標的化の無効化のためT-regの優先的誘導が欠如している。これらは、末梢および腫瘍の微小環境においてIL-2R $\beta$   $\gamma$  を介してNKおよびCD8<sup>+</sup> エフェクターT細胞を活性化および増殖させる能力を保持している。

#### 【0137】

##### 治療剤

一態様では、治療剤が、IL2受容体 (IL2R)、例えばIL-2R $\beta$  (CD122) および/またはIL-2R $\gamma$  (CD132) を標的とし得るポリペプチド、その変異体または断片を含む。したがって、治療剤はCD122および/またはCD132リガンドを含んでもよい。該ポリペプチドは好ましくは、サイトカインポリペプチド、例えばIL2ポリペプチド、変異体または断片である。より好ましくは、治療剤は、IL-2受容体の $\alpha$ -サブユニットに対して野生型IL-2と比べて低い結合親和性を有する変異体IL-2ポリペプチドを含む。

30

#### 【0138】

$\beta$ -および $\gamma$ -サブユニット (それぞれCD122およびCD132としても知られている) とともに、 $\alpha$ -サブユニット (CD25としても知られている) はヘテロ三量体型の高親和性IL-2受容体を形成するが、 $\beta$ -と $\gamma$ -サブユニットのみからなる二量体型の受容体は中親和性IL-2受容体と称される。IL-2受容体の $\alpha$ -サブユニットに対して野生型IL-2ポリペプチドと比べて低い結合性を有する変異体IL-2ポリペプチドは、制御性T (T<sub>reg</sub>) 細胞においてIL-2シグナル伝達を誘導する能力が低く、T細胞において活性化誘導型細胞死 (AICD) をあまり誘導せず、インビボでの毒性プロファイルが低い (例えば、WO 2012/107417 (参照によりその全体が本明細書に組み入れられる) 参照)。

40

#### 【0139】

より具体的な一態様では、変異体IL-2ポリペプチドは、ヒトIL-2の残基42、45および72に対応する位置に3つのアミノ酸置換を含む。さらにより具体的な一態様では、変異体IL-2ポリペプチドは、アミノ酸置換F42A、Y45AおよびL72G (ヒトIL-2配列SEQ ID NO: 1を基準に番号付け) を含むヒトIL-2ポリペプチドである。一態様では、変異体IL-2ポリペプチ

50

ドはさらに、ヒトIL-2の3位に対応する位置に、IL-2のO-糖鎖付加部位を消失させるアミノ酸変異を含む。一態様では、ヒトIL-2の残基3に対応する位置のIL-2のO-糖鎖付加部位を消失させる前記アミノ酸変異は、T3A、T3G、T3Q、T3E、T3N、T3D、T3R、T3KおよびT3Pの群から選択されるアミノ酸置換である。特に、前記さらなるアミノ酸変異は、トレオニン残基をアラニン残基で置き換えるアミノ酸置換である。本発明において有用な特定の変異体IL-2ポリペプチドは、ヒトIL-2の残基3、42、45および72に対応する位置に4つのアミノ酸置換を含む。具体的なアミノ酸置換はT3A、F42A、Y45AおよびL72Gである。この変異体IL-2ポリペプチドは、CD25に対する検出可能な結合を示さず、T細胞におけるアポトーシスの誘導の低い能力、 $T_{reg}$ 細胞におけるIL-2シグナル伝達の誘導の低い能力、およびインビボで低い毒性プロファイルを示す（例えば、WO 2012/107417（参照によりその全体が本明細書に組み入れられる）参照）。しかしながら、これは、エフェクター細胞においてIL-2シグナル伝達を活性化する能力、エフェクター細胞の増殖を誘導する能力、およびNK細胞により二次サイトカインとしてIFN- $\gamma$ を生成させる能力を保持している。

10

20

30

40

50

#### 【0140】

上記の任意の態様によるIL-2または変異体IL-2ポリペプチドは、さらなる利点、例えば発現または安定性の増大をもたらすさらなる変異を含んでもよい。例えば、125位のシステインは、米国特許第4,518,584号に記載のように中性アミノ酸、例えばセリン、アラニン、トレオニンまたはバリンで置き換えられ得、それぞれC125S IL-2、C125A IL-2、C125T IL-2またはC125V IL-2が得られ得る。また、これに記載のように、IL-2のN末端のアラニン残基を欠失させるとdes-A1 C125Sまたはdes-A1 C125Aなどの変異型が得られ得る。代替的または付加的に、IL-2変異体に、野生型ヒトIL-2に通常104位に存在するメチオニンが中性アミノ酸、例えばアラニンによって置き換えられる変異を含めてもよい（米国特許第5,206,344号参照）。得られる変異体、例えば、des-A1 M104A IL-2、des-A1 M104A C125S IL-2、M104A IL-2、M104A C125A IL-2、des-A1 M104A C125A IL-2、またはM104A C125S IL-2（これらおよび他の変異体は、米国特許第5,116,943号およびWeiger et al., Eur J Biochem 180, 295-300（1989）において知得され得る）は、本明細書に記載の特定のIL-2変異とともに使用され得る。

#### 【0141】

したがって、一部の特定の態様では、IL-2または変異体IL-2ポリペプチドは、ヒトIL-2の残基125に対応する位置にさらなるアミノ酸変異を含む。一態様では、さらなるアミノ酸変異はアミノ酸置換C125Aである。

#### 【0142】

一部の特定の態様では、変異体IL-2ポリペプチドは、本質的に完全長のIL-2分子、特にヒト完全長IL-2分子である。一態様では、変異体IL-2ポリペプチドは、SEQ ID NO: 1の配列と少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%または少なくとも95%同一のポリペプチド配列を含む。

#### 【0143】

具体的な一態様では、変異体IL-2ポリペプチドはSEQ ID NO: 2のポリペプチド配列を含む。

#### 【0144】

一部の態様では、治療剤はイムノコンジュゲートを含む。特定のイムノコンジュゲートが、WO 2012/107417およびWO 2012/146628（各々は参照によりその全体が本明細書に組み入れられる）に記載されている。

#### 【0145】

一態様では、イムノコンジュゲートは、CEAに特異的に結合する本明細書に記載の抗体と、本明細書に記載の変異体IL-2ポリペプチドとを含む。一態様では、該抗体は完全長抗体である。

#### 【0146】

一態様では、CEAに特異的に結合する該抗体は、SEQ ID NO: 3の重鎖CDR（HCDR）1、SEQ ID NO: 4のHCDR2、およびSEQ ID NO: 5のHCDR3を含む重鎖可変領域；ならびにSEQ ID NO

： 6の軽鎖CDR (LCDR) 1、SEQ ID NO: 7のLCDR2およびSEQ ID NO: 8のLCDR3を含む軽鎖可変領域を含む。さらなる一態様では、CEAに特異的に結合する該抗体は、SEQ ID NO: 9と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一である重鎖可変領域配列およびSEQ ID NO: 10の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一である軽鎖可変領域配列を含む。さらなる一態様では、CEAに特異的に結合する該抗体は、SEQ ID NO: 9の重鎖可変領域配列およびSEQ ID NO: 10の軽鎖可変領域配列を含む。

【0147】

一態様では、CEAに特異的に結合する該抗体が完全長抗体である。一態様では、CEAに特異的に結合する該抗体は、ヒトIgGクラスの抗体、特にヒトIgG<sub>1</sub>クラスの抗体である。一態様では、CEAに特異的に結合する該抗体は、抗体断片、特にFab分子またはscFv分子、より特別にはFab分子である。一態様では、CEAに特異的に結合する該抗体はヒト抗体である。

10

【0148】

一態様では、治療剤は、

(i) CEAに特異的に結合し、SEQ ID NO: 3の重鎖CDR (HCDR) 1、SEQ ID NO: 4のHCDR2、およびSEQ ID NO: 5のHCDR3を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO: 6の軽鎖CDR (LCDR) 1、SEQ ID NO: 7のLCDR2およびSEQ ID NO: 8のLCDR3を含む軽鎖可変領域とを含む、ヒトIgG<sub>1</sub>サブクラスの抗体、ならびに

(ii) アミノ酸置換F42A、Y45AおよびL72G (ヒトIL-2配列SEQ ID NO: 1を基準に番号付け)を含む変異体ヒトIL-2ポリペプチドを含むイムノコンジュゲートを含む。

20

【0149】

一態様では、イムノコンジュゲートが、FAPに特異的に結合する本明細書に記載の抗体、および本明細書に記載の変異体IL-2ポリペプチドを含む。一態様では、該抗体が完全長抗体である。

【0150】

一態様では、FAPに特異的に結合する該抗体は、SEQ ID NO: 14と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一である重鎖可変領域配列と、SEQ ID NO: 15の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一である軽鎖可変領域配列とを含む。さらなる一態様では、FAPに特異的に結合する該抗体は、SEQ ID NO: 14の重鎖可変領域配列およびSEQ ID NO: 15の軽鎖可変領域配列を含む。

30

【0151】

一態様では、FAPに特異的に結合する該抗体は完全長抗体である。一態様では、FAPに特異的に結合する該抗体は、ヒトIgGクラスの抗体、特にヒトIgG<sub>1</sub>クラスの抗体である。一態様では、FAPに特異的に結合する該抗体は、抗体断片、特にFab分子またはscFv分子、より特別にはFab分子である。一態様では、FAPに特異的に結合する該抗体はヒト抗体である。

【0152】

一態様では、治療剤は、

(i) FAPに特異的に結合し、SEQ ID NO: 14の重鎖可変領域およびSEQ ID NO: 15の軽鎖可変領域を含むヒトIgG<sub>1</sub>サブクラスの抗体、ならびに

(ii) アミノ酸置換F42A、Y45A、およびL72G (ヒトIL-2配列SEQ ID NO: 1を基準に番号付け)を含む変異体ヒトIL-2ポリペプチドを含むイムノコンジュゲートを含む。

40

【0153】

一態様では、イムノコンジュゲートは、わずか1つの変異体IL-2ポリペプチドを含む。一態様では、変異体IL-2ポリペプチドは、該抗体の一方の重鎖のカルボキシ末端のアミノ酸と任意でリンカーペプチドを介して融合されている。好適な非免疫原性のリンカーペプチドとしては、例えば、(G<sub>4</sub>S)<sub>n</sub>、(SG<sub>4</sub>)<sub>n</sub>またはG<sub>4</sub>(SG<sub>4</sub>)<sub>n</sub>リンカーペプチドが挙げら

50

れ、ここで、 $n$ は一般的に1～10、典型的には2～4の数である。一態様では、リンカーペプチドが $(G_4S)_3$ である。

#### 【0154】

一態様では、イムノコンジュゲートは、SEQ ID NO: 11の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一である配列を含むポリペプチド、SEQ ID NO: 12の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一である配列を含むポリペプチド、およびSEQ ID NO: 13の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一である配列を含むポリペプチドを含む。

#### 【0155】

一態様では、イムノコンジュゲートは、SEQ ID NO: 11の配列を含むポリペプチド、SEQ ID NO: 12の配列を含むポリペプチド、およびSEQ ID NO: 13の配列を含むポリペプチドを含む。 10

#### 【0156】

一態様では、イムノコンジュゲートは、セルグツズマブ・アムナロイキン (WHO Drug Information (International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances), Recommended INN: List 75, 2016, 出版前コピー) である。一態様では、治療剤は、セルグツズマブ・アムナロイキンを含む。一態様では、治療剤はセルグツズマブ・アムナロイキンである。

#### 【0157】

一態様では、イムノコンジュゲートは、SEQ ID NO: 16の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一である配列を含むポリペプチド、SEQ ID NO: 17の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一である配列を含むポリペプチド、およびSEQ ID NO: 18の配列と少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一である配列を含むポリペプチドを含む。 20

#### 【0158】

一態様では、イムノコンジュゲートは、SEQ ID NO: 16の配列を含むポリペプチド、SEQ ID NO: 17の配列を含むポリペプチド、およびSEQ ID NO: 18の配列を含むポリペプチドを含むもの (FAP IL2v) である。

#### 【0159】

Fcドメイン 30

治療剤中に含まれる抗体、例えばイムノコンジュゲートは、抗体分子の重鎖ドメインを含む1対のポリペプチド鎖からなるFcドメインを含み得る。例えば、免疫グロブリンG (IgG) 分子のFcドメインは二量体であり、その各サブユニットはCH2およびCH3 IgG重鎖定常ドメインを含む。このFcドメインのこの2つのサブユニットは、互いに安定な会合が可能である。

#### 【0160】

一態様では、FcドメインはIgG Fcドメインである。特定の一態様では、FcドメインはIgG<sub>1</sub> Fcドメインである。別の態様では、FcドメインはIgG<sub>4</sub> Fcドメインである。より具体的な一態様では、Fcドメインは、S228位 (KabatによるEU番号付け) にアミノ酸置換、特にアミノ酸置換S228Pを含むIgG<sub>4</sub> Fcドメインである。このアミノ酸置換は、インビボでのIgG<sub>4</sub>抗体のFabアームの交換を低減させる (Stubenrauch et al., Drug Metabolism and Disposition 38, 84-91 (2010) 参照)。さらなる特定の一態様では、Fcドメインはヒトのものである。ヒトIgG<sub>1</sub> Fc領域の例示的な配列をSEQ ID NO: 19に示す。 40

#### 【0161】

ヘテロ二量体化を促進するFcドメイン修飾

治療剤中に含まれる抗体、例えばイムノコンジュゲートは、該Fcドメインの2つのサブユニットの一方または他方と融合させたいろいろな成分 (例えば、抗原結合ドメイン、サイトカイン) を含んでもよく、したがって、該Fcドメインの2つのサブユニットは、典型的には同一でない2つのポリペプチド鎖内に含まれる。このようなポリペプチドの組換え共発現、その後の二量体化により、該2つのポリペプチドのいくつかの可能な組み合わせ 50

せがもたらされる。したがって、組換え産生におけるかかる抗体の収量および純度を改善するためには、該抗体のFcドメイン内に、所望のポリペプチドの会合を促進させる修飾を導入すること好都合である。

【0162】

したがって、特定の態様では、Fcドメインは、該Fcドメインの第1のサブユニットと第2のサブユニットの会合を促進させる修飾を含む。ヒトIgG Fcドメインの2つのサブユニット間の最も大きなタンパク質-タンパク質相互作用の部位は、該FcドメインのCH3ドメイン内である。したがって、一態様では、前記修飾をFcドメインのCH3ドメイン内に存在させる。

【0163】

ヘテロ二量体化を実施するためのFcドメインのCH3ドメイン内の修飾にはいくつかのアプローチが存在し、このようなものは、例えば、WO 96/27011、WO 98/050431、EP 1870459、WO 2007/110205、WO 2007/147901、WO 2009/089004、WO 2010/129304、WO 2011/90754、WO 2011/143545、WO 2012058768、WO 2013157954、WO 2013096291に十分に記載されている。

【0164】

典型的には、かかるアプローチではすべて、Fcドメインの第1のサブユニットのCH3ドメインとFcドメインの第2のサブユニットのCH3ドメインがともに、各CH3ドメイン（またはこれを含む重鎖）が同じもの同士とはもはやホモ二量体化し得ず、相補的に改変操作された他のCH3ドメインとヘテロ二量体化せざるをえなくなる（その結果、第1のCH3ドメインと第2のCH3ドメインがヘテロ二量体化し、2つの第1のCH3ドメイン間または2つの第2のCH3ドメイン間のホモ二量体は形成されない）ような相補的な様式で改変操作される。重鎖のヘテロ二量体化の改善のためのこのようないろいろなアプローチが、いろいろな代替法として、軽鎖の誤対合およびペンスジョーンズ型副産物を低減させる重鎖-軽鎖修飾（例えば、Fabアーム内の可変領域もしくは定常領域の交換/置き換え、またはCH1/CL境界部における反対電荷を有する荷電アミノ酸の置換の導入）との組み合わせで想定される。

【0165】

具体的な一態様では、Fcドメインの第1のサブユニットと第2のサブユニットの会合を促進させる前記修飾が、いわゆる「ノブ・イントゥ・ホール（knob-into-hole）」修飾であり、Fcドメインの2つのサブユニットのうちの一方に「ノブ（knob）」修飾および該Fcドメインの2つのサブユニットのうちの他方に「ホール（hole）」修飾を含める。

【0166】

ノブ・イントゥ・ホール技術は、例えば、US 5,731,168; US 7,695,936; Ridgway et al., Prot Eng 9, 617-621 (1996) およびCarter, J Immunol Meth 248, 7-15 (2001) に記載されている。一般的に、この方法は、突出部（「ノブ（knob）」）を第1のポリペプチドの境界部に、および対応する凹部（「ホール（hole）」）を第2のポリペプチド境界部に導入し、ヘテロ二量体の形成が促進され、ホモ二量体の形成が障害されるように該突出部が該凹部内に位置し得るようになることを伴う。突出部は、第1のポリペプチドの境界部の小さいアミノ酸側鎖を、より大きな側鎖（例えば、チロシンまたはトリプトファン）で置き換えることにより構築される。突出部と同一または同様の大きさの代償的な凹部が第2のポリペプチドの境界部内に、大きなアミノ酸側鎖を、より小さなもの（例えば、アラニンまたはトレオニン）と置き換えることにより作出される。

【0167】

したがって、特定の態様では、Fcドメインの第1のサブユニットのCH3ドメイン内において、アミノ酸残基が、より大きな側鎖体積を有するアミノ酸残基で置き換えられており、それにより第1のサブユニットのCH3ドメイン内に、第2のサブユニットのCH3ドメイン内の凹部内に位置することが可能な突出部が生成され、Fcドメインの第2のサブユニットのCH3ドメイン内において、アミノ酸残基が、より小さな側鎖体積を有するアミノ酸残基で置き換えられており、それにより第2のサブユニットのCH3ドメイン内に、第1のサブユニットのCH3ドメイン内の該突出部が位置することが可能な該凹部が生成される。

## 【0168】

好ましくは、より大きな側鎖体積を有する前記アミノ酸残基は、アルギニン(R)、フェニルアラニン(F)、チロシン(Y)、およびトリプトファン(W)からなる群より選択される。

## 【0169】

好ましくは、より小さな側鎖体積を有する前記アミノ酸残基は、アラニン(A)、セリン(S)、トレオニン(T)、およびバリン(V)からなる群より選択される。

## 【0170】

該突出部および凹部は、該ポリペプチドをコードしている核酸を改変することにより、例えば部位特異的変異誘発によって、またはペプチド合成によって作製され得る。

10

## 【0171】

具体的な一態様では、Fcドメインの第1のサブユニットのCH3ドメイン(「ノブ(knob)」サブユニット)において、366位のトレオニン残基がトリプトファン残基(T366W)で置き換えられており、Fcドメインの第2のサブユニットのCH3ドメイン(「ホール(hole)」サブユニット)において、407位のチロシン残基がバリン残基(Y407V)で置き換えられている。一態様では、Fcドメインの第2のサブユニットにおいて、さらに366位のトレオニン残基がセリン残基(T366S)で置き換えられており、368位のロイシン残基がアラニン残基(L368A)で置き換えられている(KabatのEUインデックスに従う番号付け)。

## 【0172】

またさらなる一態様では、Fcドメインの第1のサブユニットにおいて、さらに354位のセリン残基がシステイン残基(S354C)で置き換えられているか、または356位のグルタミン酸残基がシステイン残基(E356C)で置き換えられており、特に354位のセリン残基がシステイン残基(S354C)で置き換えられており、Fcドメインの第2のサブユニットにおいて、さらに349位のチロシン残基がシステイン残基(Y349C)によって置き換えられている(KabatのEUインデックスに従う番号付け)。このような2個のシステイン残基の導入によってFcドメインの2つのサブユニット間にジスルフィド結合の形成がもたらされ、この二量体がさらに安定化される(Carter, J Immunol Methods 248, 7-15 (2001))。

20

## 【0173】

特定の一態様では、Fcドメインの第1のサブユニットはアミノ酸置換S354CおよびT366Wを含み、Fcドメインの第2のサブユニットはアミノ酸置換Y349C、T366S、L368AおよびY407Vを含む(KabatのEUインデックスに従う番号付け)。

30

## 【0174】

特定の一態様では、本明細書に記載のイムノコンジュゲート内の変異型IL-2ポリペプチドが、Fcドメインの第1のサブユニット(「ノブ(knob)」修飾を含む)と融合されている。理論に拘束されることは望まないが、該IL-2ポリペプチドとFcドメインのノブ(knob)含有サブユニットとの融合により、2つのIL-2ポリペプチドを含むイムノコンジュゲートの生成が(さらに)最小限に抑えられる(2つのノブ(knob)含有ポリペプチドの立体的クラッシュ)。

## 【0175】

ヘテロ二量体化を実施するためのCH3修飾の他の手法が本発明による代替法として想定され、例えば、WO 96/27011、WO 98/050431、EP 1870459、WO 2007/110205、WO 2007/147901、WO 2009/089004、WO 2010/129304、WO 2011/90754、WO 2011/143545、WO 2012/058768、WO 2013/157954、WO 2013/096291に記載されている。

40

## 【0176】

一態様では、EP 1870459 A1に記載のヘテロ二量体化アプローチが代替的に使用される。このアプローチは、Fcドメインの2つのサブユニット間のCH3/CH3ドメイン境界部内の特定のアミノ酸位置への反対電荷を有する荷電アミノ酸の導入に基づくものである。好ましい一態様は、2つのCH3ドメイン(Fcドメインの)の一方におけるアミノ酸変異R409D; K370E、およびFcドメインのCH3ドメインの他方におけるアミノ酸変異D399K; E357Kである(KabatのEUインデックスに従う番号付け)。

50

## 【 0 1 7 7 】

別の態様では、該抗体は、Fcドメインの第1のサブユニットのCH3ドメイン内にアミノ酸変異T366W、およびFcドメインの第2のサブユニットのCH3ドメイン内にアミノ酸変異T366S、L368A、Y407V、さらに、Fcドメインの第1のサブユニットのCH3ドメイン内にアミノ酸変異R409D；K370E、およびFcドメインの第2のサブユニットのCH3ドメイン内にアミノ酸変異D399K；E357Kを含む（KabatのEUインデックスに従う番号付け）。

## 【 0 1 7 8 】

別の態様では、該抗体は、Fcドメインの第1のサブユニットのCH3ドメイン内にアミノ酸変異S354C、T366W、およびFcドメインの第2のサブユニットのCH3ドメイン内にアミノ酸変異Y349C、T366S、L368A、Y407Vを含むか、または該抗体は、Fcドメインの第1のサブユニットのCH3ドメイン内にアミノ酸変異Y349C、T366W、およびFcドメインの第2のサブユニットのCH3ドメイン内にアミノ酸変異S354C、T366S、L368A、Y407V、ならびにさらに、Fcドメインの第1のサブユニットのCH3ドメイン内にアミノ酸変異R409D；K370E、およびFcドメインの第2のサブユニットのCH3ドメイン内にアミノ酸変異D399K；E357Kを含む（すべて、KabatのEUインデックスに従う番号付け）。

## 【 0 1 7 9 】

一態様では、WO 2013/157953に記載のヘテロ二量体化アプローチが代替的に使用される。一態様では、第1のCH3ドメインはアミノ酸変異T366Kを含み、第2のCH3ドメインがアミノ酸変異L351Dを含む（KabatのEUインデックスに従う番号付け）。さらなる一態様では、この第1のCH3ドメインはさらなるアミノ酸変異L351Kを含む。さらなる一態様では、この第2のCH3ドメインは、Y349E、Y349D、およびL368Eから選択されるさらなるアミノ酸変異（好ましくは、L368E）を含む（KabatのEUインデックスに従う番号付け）。

## 【 0 1 8 0 】

一態様では、WO 2012/058768に記載のヘテロ二量体化アプローチが代替的に使用される。一態様では、第1のCH3ドメインはアミノ酸変異L351Y、Y407Aを含み、第2のCH3ドメインはアミノ酸変異T366A、K409Fを含む。さらなる一態様では、この第2のCH3ドメインは、位置T411、D399、S400、F405、N390、またはK392に、例えば、（a）T411N、T411R、T411Q、T411K、T411D、T411EまたはT411W、（b）D399R、D399W、D399YまたはD399K、（c）S400E、S400D、S400RまたはS400K、（d）F405I、F405M、F405T、F405S、F405VまたはF405W、（e）N390R、N390KまたはN390D、（f）K392V、K392M、K392R、K392L、K392FまたはK392E（KabatのEUインデックスに従う番号付け）から選択されるさらなるアミノ酸変異を含む。さらなる一態様では、第1のCH3ドメインはアミノ酸変異L351Y、Y407Aを含み、第2のCH3ドメインはアミノ酸変異T366V、K409Fを含む。さらなる一態様では、第1のCH3ドメインはアミノ酸変異Y407Aを含み、第2のCH3ドメインはアミノ酸変異T366A、K409Fを含む。さらなる一態様では、この第2のCH3ドメインは、アミノ酸変異K392E、T411E、D399RおよびS400Rをさらに含む（KabatのEUインデックスに従う番号付け）。

## 【 0 1 8 1 】

一態様では、WO 2011/143545に記載のヘテロ二量体化アプローチが代替的に、例えば、368および409からなる群より選択される位置におけるアミノ酸修飾とともに使用される（KabatのEUインデックスに従う番号付け）。

## 【 0 1 8 2 】

一態様では、WO 2011/090762（これもまた、上記のノブ・イントゥ・ホール技術が使用されている）に記載のヘテロ二量体化アプローチが代替的に使用される。一態様では、第1のCH3ドメインはアミノ酸変異T366Wを含み、第2のCH3ドメインはアミノ酸変異Y407Aを含む。一態様では、第1のCH3ドメインはアミノ酸変異T366Yを含み、第2のCH3ドメインはアミノ酸変異Y407Tを含む（KabatのEUインデックスに従う番号付け）。

## 【 0 1 8 3 】

一態様では、該抗体またはそのFcドメインはIgG<sub>2</sub>サブクラスのものであり、WO 2010/129304に記載のヘテロ二量体化アプローチが代替的に使用される。

## 【 0 1 8 4 】

代替的な一態様では、Fcドメインの第1のサブユニットと第2のサブユニットの会合を促進させる修飾は、例えばPCT公報第2009/089004号に記載の静電的ステアリング (electrostatic steering) 効果を媒介する修飾を含む。一般的に、この方法は、Fcドメインの2つのサブユニットの境界部の1個または複数のアミノ酸残基の荷電アミノ酸残基による、ホモ二量体の形成は静電的に好都合でなくなるがヘテロ二量体化は静電的に好都合になるような置き換えを伴う。かかる一態様では、第1のCH3ドメインは、K392またはN392の負電荷を有するアミノ酸 (例えば、グルタミン酸 (E) またはアスパラギン酸 (D) ) のアミノ酸置換、好ましくはK392DまたはN392D) を含み、第2のCH3ドメインは、D399、E356、D356またはE357の正電荷を有するアミノ酸 (例えば、リシン (K) またはアルギニン (R) ) のアミノ酸置換、好ましくはD399K、E356K、D356KまたはE357K、より好ましくはD399KおよびE356K) を含む。さらなる一態様では、この第1のCH3ドメインはさらに、K409またはR409の負電荷を有するアミノ酸 (例えば、グルタミン酸 (E) またはアスパラギン酸 (D) ) のアミノ酸置換、好ましくはK409DまたはR409D) を含む。さらなる一態様では、この第1のCH3ドメインは、さらにまたは代替的に、K439および/またはK370の負電荷を有するアミノ酸 (例えば、グルタミン酸 (E) またはアスパラギン酸 (D) ) のアミノ酸置換を含む (すべて、KabatのEUインデックスに従う番号付け)。

【0185】

またさらなる態様では、WO 2007/147901に記載のヘテロ二量体化アプローチが代替的に使用される。一態様では、第1のCH3ドメインはアミノ酸変異K253E、D282KおよびK322Dを含み、第2のCH3ドメインはアミノ酸変異D239K、E240KおよびK292Dを含む (KabatのEUインデックスに従う番号付け)。

【0186】

さらに別の態様では、WO 2007/110205に記載のヘテロ二量体化アプローチを代替的に使用することができる。

【0187】

一態様では、Fcドメインの第1のサブユニットはアミノ酸置換K392DおよびK409Dを含み、Fcドメインの第2のサブユニットはアミノ酸置換D356KおよびD399Kを含む (KabatのEUインデックスに従う番号付け)。

【0188】

Fc受容体結合および/またはエフェクター機能を低下させるFcドメインの修飾

Fcドメインは、抗体、例えばイムノコンジュゲートに、標的組織内への良好な蓄積および好都合な組織-血液分布比に寄与する好都合な薬物動態特性、例えば長い血清半減期を付与する。しかしながら、同時に、これは、好ましい抗原担持細胞ではなくFc受容体発現細胞への、該抗体の望ましくない標的化をもたらす場合がある。さらに、Fc受容体シグナル伝達経路の共活性化によってサイトカイン放出がもたらされる場合があり、これは、該抗体が有し得る他の免疫賦活特性と該抗体の長い半減期との組み合わせで、全身性投与時にサイトカイン受容体の過度な活性化および深刻な副作用をもたらす。

【0189】

したがって、特定の態様では、治療剤中に含まれる抗体、特にイムノコンジュゲートのFcドメインは、天然のIgG<sub>1</sub> Fcドメインと比べて低いFc受容体に対する結合親和性および/または低いエフェクター機能を示す。かかる一態様では、該Fcドメイン (または前記Fcドメインを含む分子、例えば抗体) は、天然のIgG<sub>1</sub> Fcドメイン (または天然のIgG<sub>1</sub> Fcドメインを含む対応する分子) と比べて50%未満、好ましくは20%未満、より好ましくは10%未満、最も好ましくは5%未満のFc受容体に対する結合親和性、および/または天然のIgG<sub>1</sub> Fcドメインドメイン (または天然のIgG<sub>1</sub> Fcドメインを含む対応する分子) と比べて50%未満、好ましくは20%未満、より好ましくは10%未満、最も好ましくは5%未満のエフェクター機能を示す。一態様では、Fcドメイン (または前記Fcドメインを含む分子、例えば抗体) は実質的に、Fc受容体に結合しない、および/またはエフェクター機能を誘導しない。特定の態様では、Fc受容体がFcγ受容体である。一態様では、Fc受容体がヒトFc受容体である。一態様では、Fc受容体が活性化性Fc受容体である。具体的な一態様では

、Fc受容体が活性化性ヒトFcγ受容体、より具体的にはヒトFcγRIIIa、FcγRIまたはFcγRIIa、最も具体的にはヒトFcγRIIIaである。一態様では、エフェクター機能が、CDC、ADCC、ADCPおよびサイトカイン分泌の群から選択される1つまたは複数である。特定の一態様では、エフェクター機能がADCCである。一態様では、Fcドメインが、天然のIgG<sub>1</sub> Fcドメインドメインと比べて実質的に同様の胎児性Fc受容体 (FcRn) に対する結合親和性を示す。FcRnに対する実質的に同様の結合は、該Fcドメイン (または前記Fcドメインを含む分子、例えば抗体) が、FcRnに対する天然のIgG<sub>1</sub> Fcドメイン (または天然のIgG<sub>1</sub> Fcドメインを含む対応する分子) の結合親和性の約70%より高い、特に約80%より高い、より特別には約90%より高い結合親和性を示す場合に達成される。

#### 【0190】

一部の特定の態様では、Fcドメインは、改変操作されていないFcドメインと比べて低いFc受容体に対する結合親和性および/または低いエフェクター機能を有するように改変操作される。特定の態様では、Fcドメインは、Fc受容体に対するFcドメインの結合親和性および/またはエフェクター機能を低下させる1つまたは複数のアミノ酸変異を含む。典型的には、同じ1つまたは複数のアミノ酸変異が、Fcドメインの2つのサブユニットの各々に存在する。一態様では、アミノ酸変異は、Fc受容体に対するFcドメインの結合親和性を低下させる。一態様では、アミノ酸変異は、Fc受容体に対するFcドメインの結合親和性を少なくとも2倍、少なくとも5倍または少なくとも10倍低下させる。Fc受容体に対するFcドメインの結合親和性を低下させるアミノ酸変異が1つより多く存在する態様では、このようなアミノ酸変異の組み合わせによって、Fc受容体に対するFcドメインの結合親和性が少なくとも10倍、少なくとも20倍またはさらには少なくとも50倍低下し得る。一態様では、改変操作されたFcドメインを含む分子、例えば抗体は、改変操作されていないFcドメインを含む対応する分子と比べて20%未満、特に10%未満、より特別には5%未満のFc受容体に対する結合親和性を示す。特定の一態様では、Fc受容体はFcγ受容体である。一部の態様では、Fc受容体はヒトFc受容体である。一部の態様では、Fc受容体は活性化性Fc受容体である。具体的な一態様では、Fc受容体は、活性化性ヒトFcγ受容体、より具体的にはヒトFcγRIIIa、FcγRI、またはFcγRIIa、最も具体的にはヒトFcγRIIIaである。好ましくは、これらの受容体の各々に対する結合性は低下している。

#### 【0191】

一部の態様では、補体成分に対する結合親和性、具体的にはC1qに対する結合親和性もまた低下する。一態様では、胎児性Fc受容体 (FcRn) に対する結合親和性は低下しない。FcRnに対する実質的に同様の結合、すなわち、前記受容体に対するFcドメインの結合親和性の保持は、該Fcドメイン (または前記Fcドメインを含む分子、例えば抗体) が、FcRnに対する改変操作されていない形態のFcドメイン (または前記改変操作されていない形態のFcドメインを含む対応する分子) の結合親和性の約70%より高い結合親和性を示す場合に達成される。FcドメインまたはFcドメインを含む分子 (例えば、抗体) は、かかる親和性の約80%より高いおよびさらには約90%より高い親和性を示し得る。一部の特定の態様では、Fcドメインは、改変操作されていないFcドメインと比べて低いエフェクター機能を有するように改変操作される。低いエフェクター機能には、非限定的に、以下のうちの1つまたは複数が含まれ得る：低い補体依存性細胞傷害性 (CDC)、低い抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性 (ADCC)、低い抗体依存性細胞貪食 (ADCP)、低いサイトカイン分泌、抗原提示細胞による低い免疫複合体媒介性抗原取込み、NK細胞に対する低い結合性、マクロファージに対する低い結合性、単球に対する低い結合性、多形核細胞に対する低い結合性、低い直接的アポトーシス誘導性シグナル伝達、標的結合抗体の低い架橋性、低い樹状細胞成熟、または低いT細胞プライミング。

#### 【0192】

一態様では、低いエフェクター機能は、低いCDC、低いADCC、低いADCPおよび低いサイトカイン分泌の群から選択される1つまたは複数である。特定の一態様では、低いエフェクター機能は低いADCCである。一態様では、低いADCCは、改変操作されていないFcドメイン (または改変操作されていないFcドメインを含む対応する分子) によって誘導されるAD

10

20

30

40

50

CCの20%未満のADCCである。

【0193】

一態様では、Fc受容体に対するFcドメインの結合親和性および/またはエフェクター機能を低下させるアミノ酸変異は、アミノ酸置換である。一態様では、Fcドメインは、E233、L234、L235、N297、P331およびP329（KabatのEUインデックスに従う番号付け）の群から選択される位置にアミノ酸置換を含む。より具体的な一態様では、Fcドメインは、L234、L235およびP329（KabatのEUインデックスに従う番号付け）の群から選択される位置にアミノ酸置換を含む。一部の態様では、Fcドメインは、アミノ酸置換L234AおよびL235A（KabatのEUインデックスに従う番号付け）を含む。かかる一態様では、Fcドメインは、IgG<sub>1</sub> Fcドメイン、特にヒトIgG<sub>1</sub> Fcドメインである。

10

【0194】

一態様では、Fcドメインは、位置P329にアミノ酸置換を含む。より具体的な一態様では、アミノ酸置換は、P329AまたはP329G、特にP329Gである（KabatのEUインデックスに従う番号付け）。一態様では、Fcドメインは、位置P329にアミノ酸置換ならびにE233、L234、L235、N297およびP331から選択される位置にさらなるアミノ酸置換を含む（KabatのEUインデックスに従う番号付け）。

【0195】

より具体的な一態様では、該さらなるアミノ酸置換は、E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297DまたはP331Sである。特定の態様では、Fcドメインは、位置P329、L234およびL235（KabatのEUインデックスに従う番号付け）にアミノ酸置換を含む。より特定の態様では、Fcドメインは、アミノ酸変異L234A、L235AおよびP329G（「P329G LALA」）を含む。かかる一態様では、Fcドメインは、IgG<sub>1</sub> Fcドメイン、特にヒトIgG<sub>1</sub> Fcドメインである。「P329G LALA」の組み合わせのアミノ酸置換は、PCT公報第2012/130831号（参照によりその全体が本明細書に組み入れられる）に記載のように、ヒトIgG<sub>1</sub> FcドメインのFcγ受容体（ならびに補体）結合をほぼ完全に無効にする。また、WO 2012/130831には、かかる変異型Fcドメインの調製方法およびその特性、例えばFc受容体結合またはエフェクター機能の測定方法も記載されている。

20

【0196】

IgG<sub>4</sub>抗体は、IgG<sub>1</sub>抗体と比べて低いFc受容体に対する結合親和性および低いエフェクター機能を示す。したがって一部の態様では、Fcドメインは、IgG<sub>4</sub> Fcドメイン、特にヒトIgG<sub>4</sub> Fcドメインである。一態様では、IgG<sub>4</sub> Fcドメインは、S228位にアミノ酸置換、具体的にはアミノ酸置換S228P（KabatのEUインデックスに従う番号付け）を含む。そのFc受容体に対する結合親和性および/またはエフェクター機能をさらに低下させるため、一態様では、IgG<sub>4</sub> Fcドメインは、位置L235にアミノ酸置換、具体的にはアミノ酸置換L235E（KabatのEUインデックスに従う番号付け）を含む。別の態様では、IgG<sub>4</sub> Fcドメインは、位置P329にアミノ酸置換、具体的にはアミノ酸置換P329G（KabatのEUインデックスに従う番号付け）を含む。特定の態様では、IgG<sub>4</sub> Fcドメインは、位置S228、L235およびP329にアミノ酸置換、具体的にはアミノ酸置換S228P、L235EおよびP329G（KabatのEUインデックスに従う番号付け）を含む。かかるIgG<sub>4</sub> Fcドメイン変異型およびそのFcγ受容体結合特性は、PCT公報第2012/130831号（参照によりその全体が本明細書に組み入れられる）に記載されている。

30

40

【0197】

特定の態様では、天然のIgG<sub>1</sub> Fcドメインと比べて低いFc受容体に対する結合親和性および/または低いエフェクター機能を示すFcドメインは、アミノ酸置換L234A、L235Aおよび任意でP329Gを含むヒトIgG<sub>1</sub> Fcドメイン、またはアミノ酸置換S228P、L235Eおよび任意でP329Gを含むヒトIgG<sub>4</sub> Fcドメインである（KabatのEUインデックスに従う番号付け）。

【0198】

一部の特定の態様では、FcドメインのN-糖鎖付加が消失している。かかる一態様では、Fcドメインは、位置N297にアミノ酸変異、特にアスパラギンをアラニン（N297A）またはアスパラギン酸（N297D）またはグリシン（N297G）で置き換えるアミノ酸置換を含む（Ka

50

batのEUインデックスに従う番号付け)。

【0199】

本明細書において上に記載しかつPCT公報第2012/130831号に記載されるFcドメインに加えて、低いFc受容体結合および/またはエフェクター機能を有するFcドメインには、Fcドメイン残基238、265、269、270、297、327および329のうちの1つまたは複数の置換を有するものもまた含まれる(米国特許第6,737,056号)(KabatのEUインデックスに従う番号付け)。かかるFc変異型には、アミノ酸位置265、269、270、297および327のうちの2つ以上に置換を有するFc変異型、例えば、残基265および297のアラニンへの置換を有するいわゆる「DANA」Fc変異型が含まれる(米国特許第7,332,581号)。

【0200】

変異型Fcドメインは、アミノ酸の欠失、置換、挿入、または修飾により、当技術分野において周知の遺伝子的または化学的方法を用いて調製され得る。遺伝子的方法には、コードDNA配列の部位特異的変異誘発、PCR、遺伝子合成などが含まれ得る。正しいヌクレオチド変更は、例えばシーケンシングによって確認することができる。

【0201】

Fc受容体に対する結合は、例えばELISAまたは表面プラズモン共鳴(SPR)により、標準的な計測器、例えばBIAcore機器(GE Healthcare)を用いて容易に調べることができ、例えばFc受容体は組換え発現によって得てもよい。あるいはまた、Fc受容体に対するFcドメインまたはFcドメインを含む分子の結合親和性は、特定のFc受容体を発現することがわかっている細胞株、例えばFcγIIIa受容体を発現するヒトNK細胞を用いて評価され得る。

【0202】

FcドメインまたはFcドメインを含む分子(例えば、抗体)のエフェクター機能は、当技術分野において公知の方法によって測定することができる。ADCCを測定するための好適なアッセイを本明細書に記載する。関心対象の分子のADCC活性を評価するためのインビトロアッセイの他の例は、米国特許第5,500,362号; Hellstrom et al. Proc Natl Acad Sci USA 83, 7059-7063 (1986) およびHellstrom et al., Proc Natl Acad Sci USA 82, 1499-1502 (1985); 米国特許第5,821,337号; Bruggemann et al., J Exp Med 166, 1351-1361 (1987)に記載されている。あるいはまた、非放射性アッセイ法を使用してもよい(例えば、ACT1(商標)フローサイトメトリーのための非放射性細胞傷害性アッセイ(Cell Technology, Inc. Mountain View, CA); およびCytoTox 96(登録商標)非放射性細胞傷害性アッセイ(Promega, Madison, WI)参照)。かかるアッセイに有用なエフェクター細胞には、末梢血単核細胞(PBMC)およびナチュラルキラー(NK)細胞が含まれる。代替的または付加的に、関心対象の分子のADCC活性をインビボで、例えば動物モデル(例えばClynes et al., Proc Natl Acad Sci USA 95, 652-656 (1998)に開示されているもの)において評価してもよい。

【0203】

一部の態様では、補体成分、具体的にはC1qに対するFcドメインの結合性が低下する。したがって、Fcドメインが低いエフェクター機能を有するように改変操作される一部の態様では、前記低いエフェクター機能には低いCDCが含まれる。FcドメインまたはFcドメインを含む分子(例えば、抗体)が、C1qに結合することができ、したがってCDC活性を有するかどうかを調べるために、C1q結合アッセイを行ってもよい。例えば、WO 2006/029879 およびWO 2005/100402のC1qおよびC3c結合ELISAを参照のこと。補体活性化を評価するために、CDCアッセイが行なわれ得る(例えば、Gazzano-Santoro et al., J Immunol Methods 202, 163 (1996); Cragg et al., Blood 101, 1045-1052 (2003); およびCragg and Glennie, Blood 103, 2738-2743 (2004)参照)。

【実施例】

【0204】

データ:

この方法を開発するため、本発明者らは、CEA-IL2vのフェーズIの臨床試験の薬物動態データ、薬力学データ、およびイメージングデータを使用した:

10

20

30

40

50

- 薬物動態 (PK) : CEA-IL2vをQ2WまたはQWで受けた74名のがん患者において、いろいろな時点で測定されたCEA-IL2v濃度 (合計824の解析時点、患者1人あたり平均11.14、最少4および最大28)
- 薬力学 (PD) : 同じ74名の患者においていろいろな時点で実施したFACS解析のアウトプットとしてのCD8+およびCD4+T細胞、NK細胞ならびにB細胞の濃度 (合計273の解析時点、患者1人あたり平均3.69、最少0および最大9)
- イメージング: 3つの時点 (1、4、8日目) で測定された、化合物濃縮物とともに放射性標識剤を受けた14名の患者のデータ

## 【0205】

開発したモデル:

先に記載のデータに基づき、数学的モデルを開発した (図1)。このモデルにより、薬物のQW送達で血中における免疫細胞の増殖がもたらされることを予測する (図2参照)。

## 【0206】

発明の実施に関わる実施例:

この実施例では、十分なPK測定を伴い、QWレジメンで20 mgの投薬を受けたCEA陽性CRC患者を選択した。最初は、最初の7回のPK測定だけ (4日目まで: 試料採取1時間目、2.5時間目、4.5時間目、6.5時間目、24時間目、72時間目、96時間目; 値2.72、6.54、5.83、5.72、3.22、0.193、0.027 mg/mL) を解析し、個々のPKパラメータ、すなわち $k_{clear}$ 、 $k_{on}$ 、 $k_{off}$ 、 $k_{in}$ 、 $k_{out}$ 、 $k_{int}$ および $\eta$ を、ベイズ法を用いて推定し、母数の値 (本明細書において上記に報告したとおり) は前述のとおりを使用した。これにより以下の推定値が得られた:

$$\begin{aligned} k_{clear} &= 0.036283; \\ k_{on} &= 1.1229; \\ k_{off} &= 0.0054365; \\ k_{in} &= 0.0022355; \\ k_{out} &= 0.010648; \\ k_{int} &= 0.010352. \end{aligned}$$

## 【0207】

取込みのパラメータ「 $\eta$ 」は、CEA+であり、サイクル1で30 mgにおけるイメージングデータを有する4例のうちの2名のCRC患者で得られた母数の値に固定した。

$$\eta = 1.9224.$$

## 【0208】

PK (推定) および腫瘍による取込み (CRC CEA+ の典型的な値に固定) パラメータを使用し、次のサイクルで対応するPKおよび取込みシミュレーションした。PK予測を、後続サイクルの残余PK評価と重ね合わせるにより確認した。このモデルを使用し、末梢におけるTMDD現象を代償できる投薬レジメンを特定した。提案された発見的投薬スケジュールは、20 mgから開始して各サイクル時に5 mgずつ増やし、5日毎に投与する用量からなり、これにより、TMDDがない理論上のものと非常によく似た取込みがもたらされる (曲線下面積として算出): 0.050 mg/cm<sup>3</sup>\*日に対してTMDDがない場合は0.048 mg/cm<sup>3</sup>\*日。

## 【0209】

図8において、左のグラフは、個々の患者の薬物動態データを示す (丸のみを、この個体に対するモデルのキャリブレーションに使用している)。点線は、この所与の患者についての予測を表し、星印は、この予測を行なうことに使用しなかった観察結果である。

## 【0210】

中央のグラフは、この患者についての腫瘍内への抗体の取込みの対応する予測プロフィール (実線) である。点線は、標的の末梢での増殖が起こらない場合の理論予測 (これは、投薬レジメンを強化することによって達成したいと思うであろう取込みである) を表す。

## 【0211】

右のグラフは、この患者について、強化した投薬レジメンをシミュレーションした場合

10

20

30

40

50

の予測される取込みである。このとき（実線）、抗体を7ではなく5日毎に投与する。用量1は20mgの開始量であり、この後は、毎週5mgずつ増やした。この新しい「個別化」レジメンでの取込みは、免疫細胞の増殖がない理論取込み（点線）と同様であると予測される。

#### 【0212】

##### CEA-IL2v/FAP-IL2v投薬レジメン

IL2vの初回用量は、標的増殖がまだ起こっていない静止状態の系を直撃するため最も重要である。薬物の曝露は最高になりしたがって、毒性は初回投与後に非常に顕著である。CEA-IL2vの初回用量は最大30mg（MTD）であり得、FAP-IL2vでは、好ましい用量は25mgである。しかしながら、本発明者らは依然として、用量の段階的増大を考察中であり、MTDを得るに至っていない。したがって、30mg以上の用量が可能であり得る。

10

#### 【0213】

初回用量の曝露は個体間で高い変動性がみられ、したがって、治療を、だれに対しても安全で最大限の曝露の利用が可能な最高用量で開始する必要がある。

#### 【0214】

したがって、下記のモデルを提案する：治療を、どの患者も耐容性であり得る最高用量、すなわちCEA-IL2vでは20mgで開始する。PKを測定し、本明細書に記載のモデルにこのデータを入力し、TMDDを予測する。次いで、3回目の投与のための用量をTMDDが代償されるように調整し、PKサンプリングを繰り返す。このループを、免疫細胞の増殖が平坦域に達するか、または毒性によりさらなる用量増大が禁じられるまで繰り返すことが好ましい。その結果は、個別化投薬が個体一人ひとりの免疫細胞の増殖潜在能に基づいて行なわれ得ることを示す。例えば：

20

患者1：用量（D）1 = 20mg、D3 = 25mg、D5以降 = 30 mg

患者2：D1 = 20mg、D3 = 30mg、D5 = 40mg、D7以降 = 45mg。

#### 【0215】

CEA-IL2vに関して、MTDは30 mgと既に規定されている。CEA-IL2vの安全な最高開始用量は20 mgと規定されている。

#### 【0216】

好ましい一態様では、CEA-IL2vの開始用量は20 mgであろう（1+2週目）。その後は、患者に、本明細書に記載のモデルを用いて測定される免疫細胞の増殖潜在能に応じて、以下の設定用量増大スケジュールを割り当てる：

30

（a）低TMDD → 20 mg（3週目以降）、

（b）中TMDD → 25 mg（3週目以降）、

（c）高TMDD → 25 mg（3+4週目）、30 mg（5週目以降）。

#### 【0217】

FAP-IL2vについては、MTDはまだ規定されていないが、25mgより多いため、推奨投薬はCEA-IL2vの場合と同じ理論に従うと考えられるが、潜在的により高い設定用量増大工程を伴うであろう。

#### 【0218】

好ましい一態様では、FAP-IL2vの開始用量は20 mgであろう（1週目（w1）+w2）。その後は、患者に、本明細書に記載のモデルを用いて測定される免疫細胞の増殖潜在能に応じて、以下の設定用量増大スケジュールを割り当てる：

40

（a）低TMDD：25 mg（w3+w4）、30 mg（w5以降）、

（b）中TMDD：30 mg（w3+w4）、40 mg（w5以降）、

（c）高TMDD：30 mg（w3+w4）、40 mg（w5+w6）、50 mg（w7以降）。

#### 【0219】

参考文献

[1] Proleukin package insert.

[2] Lode et al., Blood 1998.

[3] Mager. Targeted-mediated drug disposition and dynamics. Biochem Pharmacol 2006.

[4] Lindstrom and Bates. Nonlinear mixed effects models for repeated measures data. Biometrics 1990;46:673–87

[5] [www.lixoft.com](http://www.lixoft.com)

10

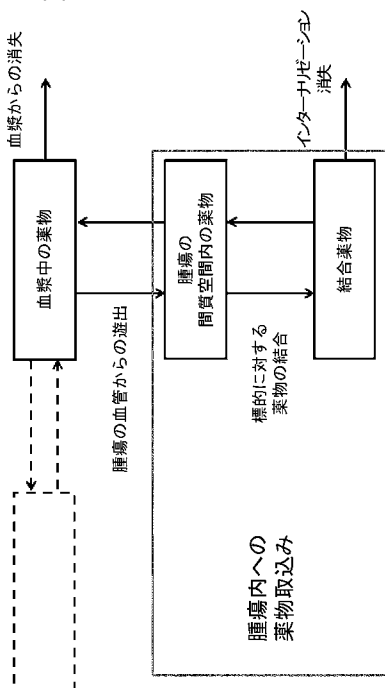
[6] Schmidt and Wittrup. A modeling analysis of the effects of molecular size and binding affinity on tumor targeting. Mol Cancer Ther 2009.

[7] Thurber and Wittrup. A mechanistic compartmental model for total antibody uptake in tumors. J Theor Biol 2012.

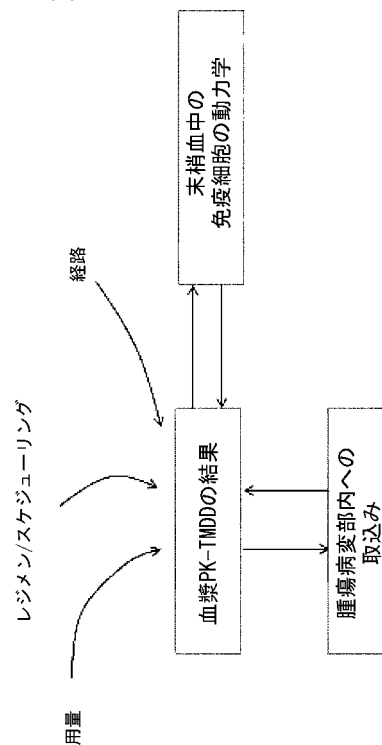
[8] Gibiansly and Gibiansky. Target-mediated drug disposition model: approximations, identifiability of model parameters and applications to the population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of biologics. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009.

20

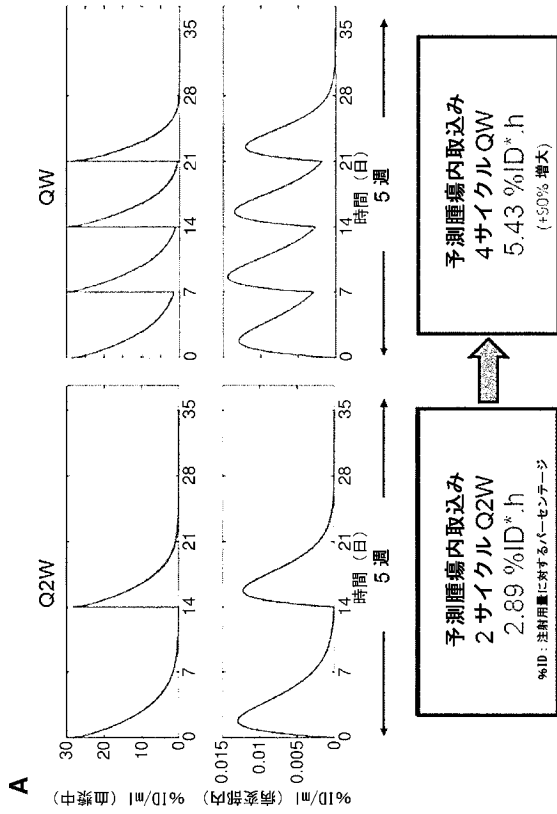
【 図 1 】



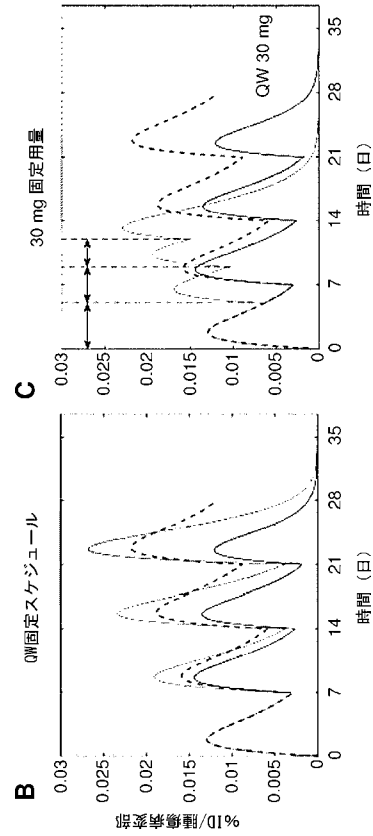
【 図 2 】



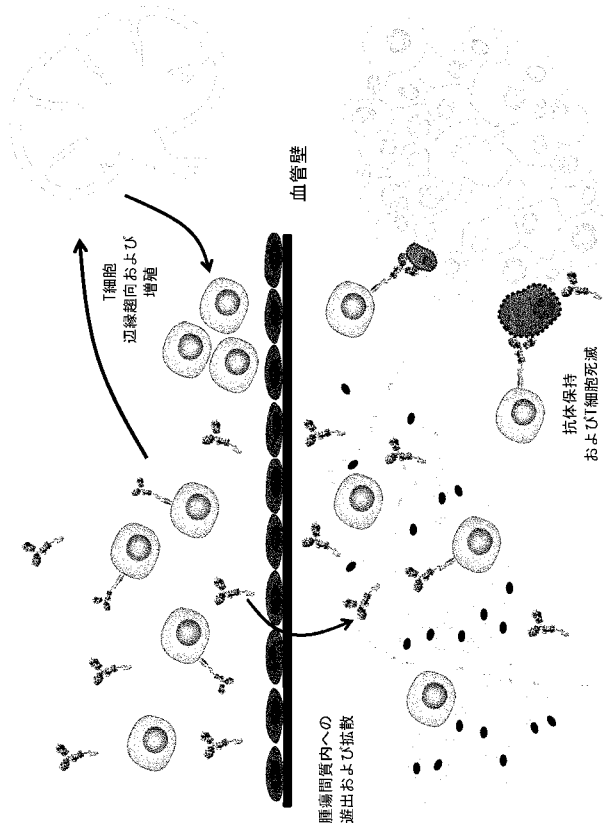
【図 3 - 1】



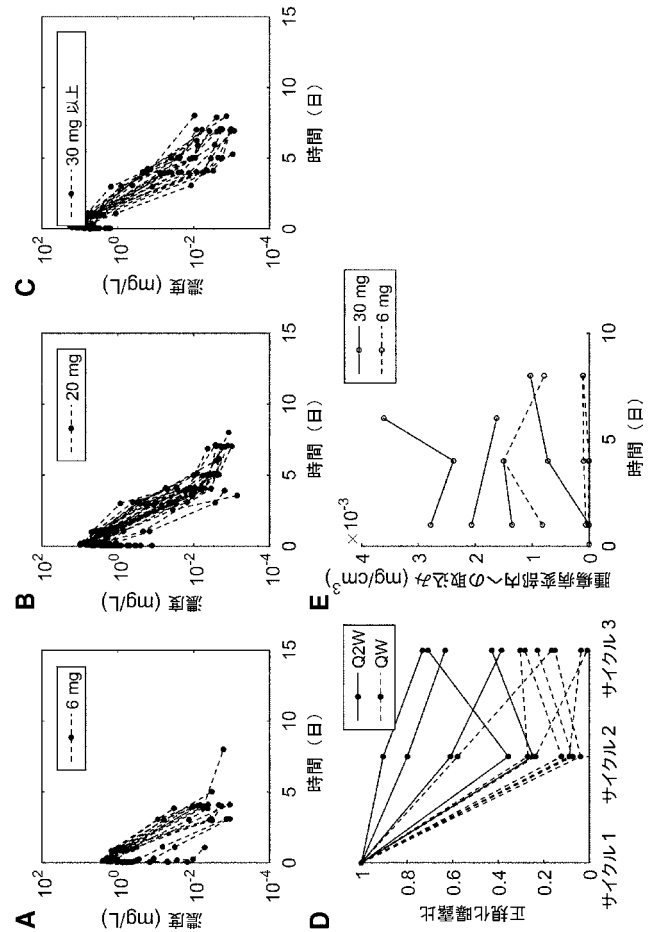
【図 3 - 2】



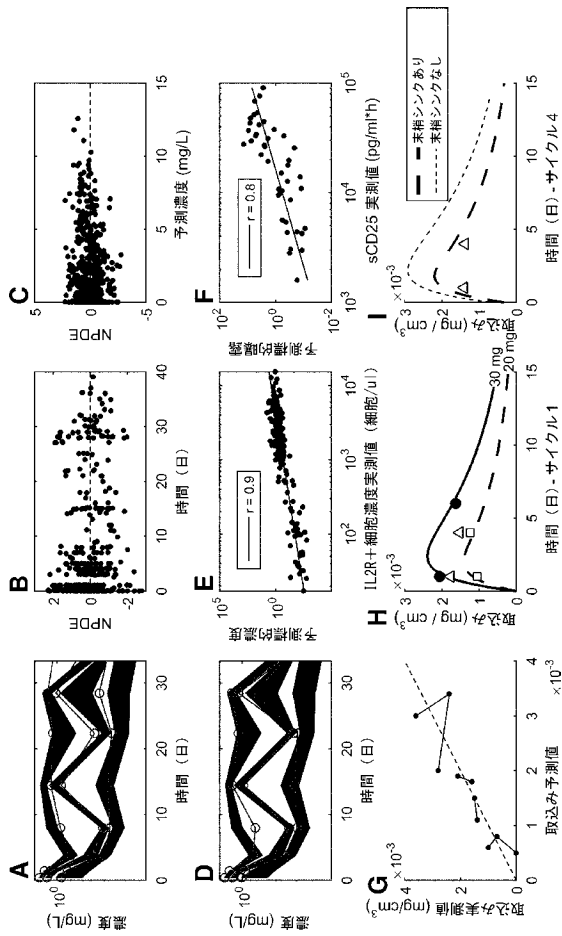
【図 4】



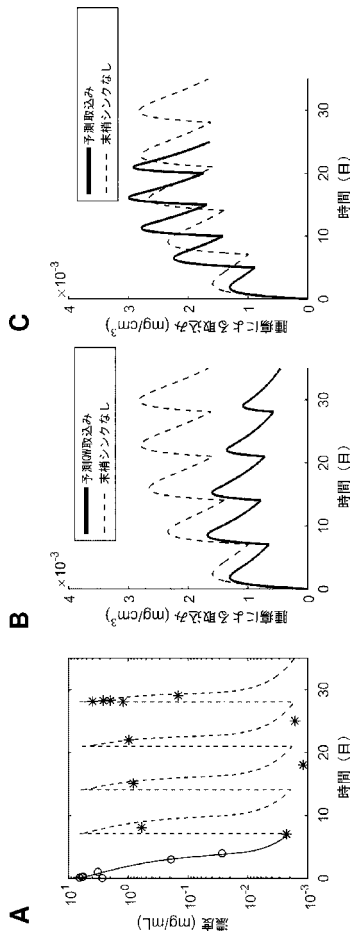
【図 5】



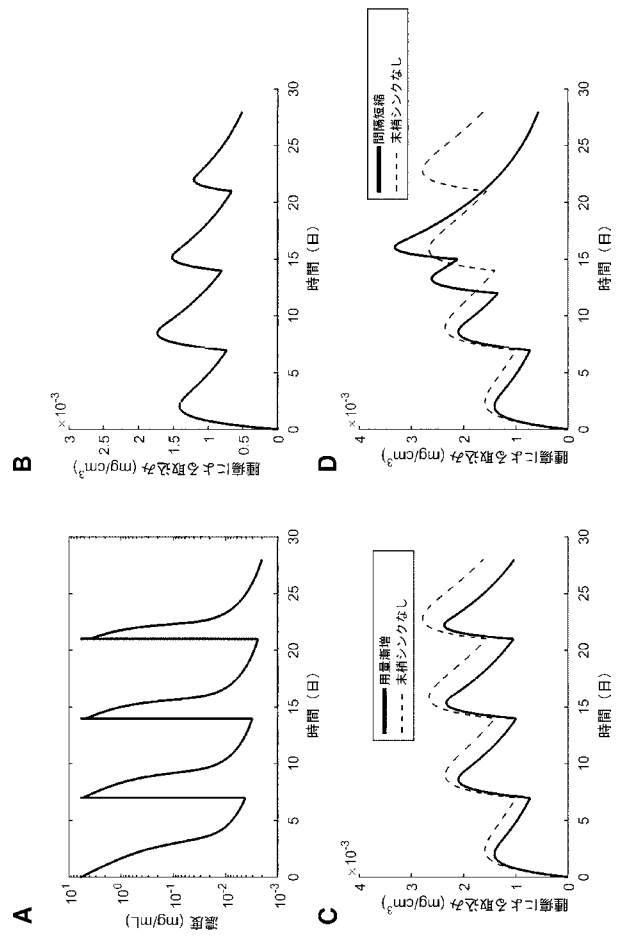
【図 6】



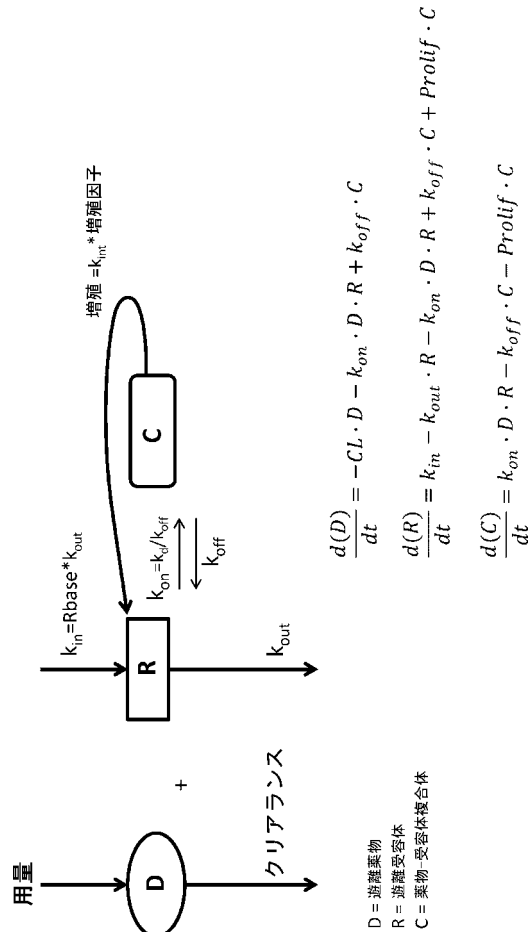
【図 8】



【図 7】



【図 9】



$$\begin{aligned} \frac{d(D)}{dt} &= -CL \cdot D - k_{on} \cdot D \cdot R + k_{off} \cdot C \\ \frac{d(R)}{dt} &= k_{in} - k_{out} \cdot R - k_{on} \cdot D \cdot R + k_{off} \cdot C + Prolif \cdot C \\ \frac{d(C)}{dt} &= k_{on} \cdot D \cdot R - k_{off} \cdot C - Prolif \cdot C \end{aligned}$$

D = 溶解薬物  
R = 溶解受容体  
C = 薬物-受容体複合体

【配列表】

2019530907000001.app

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/062302

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. G06F19/00  
ADD.

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G06F

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

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

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | <p>LEONID GIBIANSKY ET AL: "Target-mediated drug disposition model: approximations, identifiability of model parameters and applications to the population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of biologics", EXPERT OPINION ON DRUG METABOLISM &amp; TOXICOLOGY, vol. 5, no. 7, 8 June 2009 (2009-06-08), pages 803-812, XP055400562, GB</p> <p>ISSN: 1742-5255, DOI: 10.1517/17425250902992901</p> <p>abstract</p> <p>page 804, column 2, paragraph 3 - paragraph 4</p> <p>-----</p> <p>-/--</p> | 1-56                  |

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

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 August 2017

Date of mailing of the international search report

01/09/2017

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Schmitt, Constanze

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/062302

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                           | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | MAGER ET AL: "Target-mediated drug disposition and dynamics", BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, ELSEVIER, US, vol. 72, no. 1, 28 June 2006 (2006-06-28), pages 1-10, XP027905382, ISSN: 0006-2952 [retrieved on 2006-06-28] abstract<br>-----                                                        | 1-56                  |
| A         | Marie Davidian: "Between Dose and Response: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Statistics Scope Academy 2008",<br>1 January 2008 (2008-01-01), XP055400779, Retrieved from the Internet: URL:http://www4.stat.ncsu.edu/~davidian/scope08.pdf [retrieved on 2017-08-23] page 20<br>----- | 1-56                  |

## フロントページの続き

| (51) Int.Cl.                    | F I                 | テーマコード (参考) |
|---------------------------------|---------------------|-------------|
| <b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>  | C 1 2 Q 1/06        | 5 L 0 9 9   |
| <b>A 6 1 K 47/68 (2017.01)</b>  | A 6 1 P 35/00       |             |
| <b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b> | A 6 1 P 35/02       |             |
| <b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 43/00 1 1 1 |             |
| <b>C 0 7 K 16/30 (2006.01)</b>  | A 6 1 K 47/68       |             |
|                                 | A 6 1 K 39/395 E    |             |
|                                 | A 6 1 K 39/395 T    |             |
|                                 | A 6 1 K 45/00       |             |
|                                 | C 0 7 K 16/30       |             |

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. UNIX

- (74) 代理人 100142929  
弁理士 井上 隆一
- (74) 代理人 100148699  
弁理士 佐藤 利光
- (74) 代理人 100128048  
弁理士 新見 浩一
- (74) 代理人 100129506  
弁理士 小林 智彦
- (74) 代理人 100205707  
弁理士 小寺 秀紀
- (74) 代理人 100114340  
弁理士 大関 雅人
- (74) 代理人 100114889  
弁理士 五十嵐 義弘
- (74) 代理人 100121072  
弁理士 川本 和弥
- (72) 発明者 グリム ハンス ピーター  
スイス 4 0 7 0 バーゼル グレンツアーヘルストラツセ 1 2 4 エフ・ホフマン - ラ ロシ  
ュ アーゲー内
- (72) 発明者 リッパ ベンジャミン  
スイス 4 0 7 0 バーゼル グレンツアーヘルストラツセ 1 2 4 エフ・ホフマン - ラ ロシ  
ュ アーゲー内
- (72) 発明者 タイヒグレーバー フォルカー  
スイス 4 0 7 0 バーゼル グレンツアーヘルストラツセ 1 2 4 エフ・ホフマン - ラ ロシ  
ュ アーゲー内

F ターム(参考) 4B063 QA01 QA05 QA19 QQ08 QQ42 QQ52 QR08 QR32 QR35 QR62

|       |      |      |      |       |       |       |       |
|-------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|
|       | QS25 | QS34 | QX02 |       |       |       |       |
| 4C076 | AA95 | CC27 | EE41 | EE59  |       |       |       |
| 4C084 | AA17 | NA05 | NA14 | ZB261 | ZB262 | ZC411 | ZC412 |
| 4C085 | AA13 | AA14 | BB01 | BB11  | EE01  |       |       |
| 4H045 | AA30 | BA10 | DA76 | EA51  | FA74  |       |       |
| 5L099 | AA25 |      |      |       |       |       |       |

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |            |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|
| 专利名称(译)     | 剂量方案设计的材料和方法                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |         |            |
| 公开(公告)号     | <a href="#">JP2019530907A</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 公开(公告)日 | 2019-10-24 |
| 申请号         | JP2018561513                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 申请日     | 2017-05-22 |
| 申请(专利权)人(译) | F.霍夫曼 - 罗氏公司                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |         |            |
| 发明人         | グリム ハンス ピーター<br>リッパ ベンジャミン<br>タイヒグレーバー フォルカー                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |         |            |
| IPC分类号      | G16H20/10 G01N33/53 C12Q1/06 A61P35/00 A61P35/02 A61P43/00 A61K47/68 A61K39/395 A61K45/00 C07K16/30                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |            |
| CPC分类号      | A61P35/00 A61P35/02 A61P43/00 G16H50/50 G16C20/50 G16H10/40 C07K14/55 C07K16/30 G01N33/557 G16C60/00 G16H20/10                                                                                                                                                                                                                                                                                       |         |            |
| FI分类号       | G16H20/10 G01N33/53.ZNA.G G01N33/53.Y G01N33/53.P G01N33/53.N C12Q1/06 A61P35/00 A61P35/02 A61P43/00.111 A61K47/68 A61K39/395.E A61K39/395.T A61K45/00 C07K16/30                                                                                                                                                                                                                                     |         |            |
| F-TERM分类号   | 4B063/QA01 4B063/QA05 4B063/QA19 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QX02 4C076/AA95 4C076/CC27 4C076/EE41 4C076/EE59 4C084/AA17 4C084/NA05 4C084/NA14 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4C084/ZC411 4C084/ZC412 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BB01 4C085/BB11 4C085/EE01 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/DA76 4H045/EA51 4H045/FA74 5L099/AA25 |         |            |
| 代理人(译)      | 清水初衷<br>井上隆一<br>佐藤俊光<br>小林智彦<br>正人大关<br>五十嵐弘                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |         |            |
| 优先权         | 2016171263 2016-05-25 EP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |         |            |
| 外部链接        | <a href="#">Espacenet</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |         |            |

摘要(译)

本发明提供用于确定治疗剂的最佳剂量方案的材料和方法。特别地，本发明涉及能够靶向IL-2受体的治疗剂，优选基于白介素2 ( IL2 ) 的治疗剂的剂量方案。本发明的方法允许确定针对新的IL-2R靶向的治疗剂的一般剂量方案，但是还可以针对被IL-2R靶向的治疗剂治疗的个体实现特别定制的剂量方案。

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2019-530907  
(P2019-530907A)

(43) 公表日  
令和1年10月24日 (2019. 10. 24)

(51) Int. Cl.

G 1 6 H 20/10 (2018. 01)

G O 1 N 33/53 (2006. 01)

C 1 2 Q 1/06 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/02 (2006. 01)

F I

G 1 6 H 20/10

G O 1 N 33/53

G O 1 N 33/53

G O 1 N 33/53

G O 1 N 33/53

G O 1 N 33/53

テーマコード (参考)

4 B 0 6 3

4 C 0 7 6

4 C 0 8 4

4 C 0 8 5

4 H 0 4 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号  
(86) (22) 出願日  
(85) 翻訳文提出日  
(86) 国際出願番号  
(87) 国際公開番号  
(87) 国際公開日  
(31) 優先権主張番号  
(32) 優先日  
(33) 優先権主張国・地域又は機関

特願2018-561513 (P2018-561513)

平成29年5月22日 (2017. 5. 22)

平成31年1月11日 (2019. 1. 11)

PCT/EP2017/062302

W02017/202786

平成29年11月30日 (2017. 11. 30)

16171263.3

平成28年5月25日 (2016. 5. 25)

欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人

591003013

エフ・ホフマン・ラ ロシュ アーゲー

F. HOFFMANN-LA ROCH

E AKTIENGESSELLSCHAF

T

スイス・シーエイチ・４０７オーバーゼル・

グレンツァーヘルストラッッセ124

(74) 代理人

100102978

弁理士 清水 初志

(74) 代理人

100102118

弁理士 香名 雅夫

(74) 代理人

100160923

弁理士 山口 裕孝

(74) 代理人

100119507

弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 投与量レジメンデザインに関する材料および方法