(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2017-536842
(P2017-536842A)
(43)公表日　平成29年12月14日(2017.12.14)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12Q 1/68	(2006.01)	C12Q	1/68	ZNAA	2G045
C07K 16/28	(2006.01)	C07K	16/28		4B063
G01N 33/53	(2006.01)	G01N	33/53	D	4C084
G01N 33/574	(2006.01)	G01N	33/574	A	4C085
G01N 33/48	(2006.01)	G01N	33/574	D	4H045

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 147 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-542822 (P2017-542822)
(86)(22)出願日　平成27年11月2日 (2015.11.2)
(85)翻訳文提出日　平成29年6月29日 (2017.6.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/058677
(87)国際公開番号　WO2016/073380
(87)国際公開日　平成28年5月12日 (2016.5.12)
(31)優先権主張番号　62/074,612
(32)優先日　平成26年11月3日 (2014.11.3)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　509012625
ジェネンテック，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　サウス　サンフランシスコ　ディーエヌエー　ウェイ　1
(74)代理人　110002077
園田・小林特許業務法人
(72)発明者　フセニ，　マールーク
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０－４９９０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　１，　シー／オー　ジェネンテック，　インコーポレイテッド

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＯＸ４０アゴニスト治療薬の有効性及び評価を予測するための方法及びバイオマーカー

(57)【要約】
本開示は、１つ以上のバイオマーカーの発現レベルを測定することにより、がんを有する対象のＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性を予測する方法を提供する。１つ以上のバイオマーカーの発現レベルを測定することにより、ＯＸ４０アゴニスト治療薬の薬力学的活性、またはそれに対する応答性を監視する方法もまた提供される。さらに、それに関連して、対象に有効量のＯＸ４０アゴニストを投与することにより、対象のがんを治療する、またはその進行を遅延させる方法も提供される。全てのかかる方法のための特定のバイオマーカーは、本明細書中に記載される。
【選択図】図５

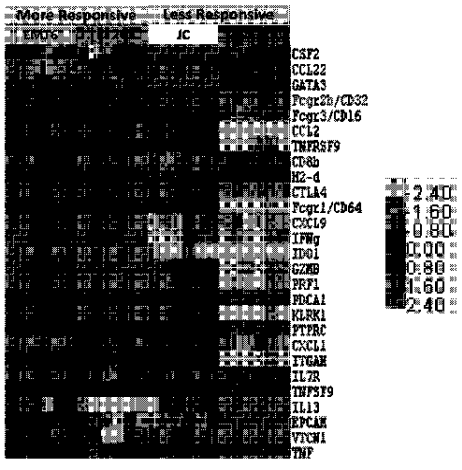


FIG. 5

【特許請求の範囲】
【請求項１】
がんを有する対象のＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性を予測する方法であって、
（ａ）前記対象から得られた白血球を含む試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、前記１つ以上のマーカー遺伝子が、ＣＤ８ａ、ＣＤ８ｂ、Ｈ２－ｄ、ＣＴＬＡ４、ＣＤ６４、ＣＸＣＬ９、ＩＦＮｇ、ＩＤＯ１、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＰＤＣＡ１、ＫＬＲＫ１、ＰＴＰＲＣ、ＣＸＣＬ１、ＩＴＧＡＭ、及びＩＬ７Ｒからなる群から選択される、前記測定することと、
（ｂ）前記対象を、前記対象から得られた前記試料中の前記１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較した発現レベルに基づき、応答性または非応答性である対象として分類することであって、前記１つ以上のマーカー遺伝子の前記参照と比較して増加した発現レベルが、前記対象がＯＸ４０アゴニスト治療薬に対して応答性であり得ることを示す、前記分類することと、を含む、方法。
【請求項２】
対象のがんを治療する、またはその進行を遅延させる方法であって、
（ａ）前記対象から得られた白血球を含む試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、前記１つ以上のマーカー遺伝子が、ＣＤ８ａ、ＣＤ８ｂ、Ｈ２－ｄ、ＣＴＬＡ４、ＣＤ６４、ＣＸＣＬ９、ＩＦＮｇ、ＩＤＯ１、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＰＤＣＡ１、ＫＬＲＫ１、ＰＴＰＲＣ、ＣＸＣＬ１、ＩＴＧＡＭ、及びＩＬ７Ｒからなる群から選択される、前記測定することと、
（ｂ）前記対象から得られた前記試料中の前記１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルが参照よりも高い場合、前記対象に有効量のＯＸ４０アゴニストを投与することと、を含む、方法。
【請求項３】
対象のがんを治療する、またはその進行を遅延させる方法であって、前記対象に有効量のＯＸ４０アゴニストを投与することを含み、前記対象から得られた白血球を含む試料が、ＣＤ８ａ、ＣＤ８ｂ、Ｈ２－ｄ、ＣＴＬＡ４、ＣＤ６４、ＣＸＣＬ９、ＩＦＮｇ、ＩＤＯ１、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＰＤＣＡ１、ＫＬＲＫ１、ＰＴＰＲＣ、ＣＸＣＬ１、ＩＴＧＡＭ、及びＩＬ７Ｒからなる群から選択される１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較して増加した発現を有する、方法。
【請求項４】
前記１つ以上のマーカー遺伝子が、ＣＤ８ａ、ＣＤ８ｂ、ＩＦＮｇ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、及びＰＤＣＡ１からなる群から選択される、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記１つ以上のマーカー遺伝子が、Ｈ２－ｄ、ＣＴＬＡ４、ＣＸＣＬ９、ＰＴＰＲＣ、ＩＬ７Ｒ、ＫＬＲＫ１、及びＣＸＣＬ１からなる群から選択される、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記１つ以上のマーカー遺伝子が、ＣＤ６４、ＩＤＯ１、及びＩＴＧＡＭからなる群から選択される、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
がんを有する対象のＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性を予測する方法であって、
（ａ）前記対象から得られた白血球を含む試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、前記１つ以上のマーカー遺伝子が、ＣＳＦ２、ＣＣＬ２２、ＥＰＣＡＭ、ＧＡＴＡ３、ＩＬ１３、及びＶＴＣＮ１からなる群から選択される、前記測定することと、
（ｂ）前記対象を、前記対象から得られた前記試料中の前記１つ以上のマーカー遺伝子

の参照と比較した発現レベルに基づき、応答性または非応答性である対象として分類することであって、前記１つ以上のマーカー遺伝子の前記参照と比較して減少した発現レベルが、前記対象がＯＸ４０アゴニスト治療薬に対して応答性であり得ることを示す、前記分類することと、を含む、方法。

【請求項８】

対象のがんを治療する、またはその進行を遅延させる方法であって、

（ａ）前記対象から得られた白血球を含む試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、前記１つ以上のマーカー遺伝子が、ＣＳＦ２、ＣＣＬ２２、ＥＰＣＡＭ、ＧＡＴＡ３、ＩＬ１３、及びＶＴＣＮ１からなる群から選択される、前記測定することと、

（ｂ）前記対象から得られた前記試料中の前記１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルが参照よりも低い場合、前記対象に有効量のＯＸ４０アゴニストを投与することと、を含む方法。

【請求項９】

対象のがんを治療する、またはその進行を遅延させる方法であって、前記対象に有効量のＯＸ４０アゴニストを投与することを含み、前記対象から得られた白血球を含む試料が、ＣＳＦ２、ＣＣＬ２２、ＥＰＣＡＭ、ＧＡＴＡ３、ＩＬ１３、及びＶＴＣＮ１からなる群から選択される１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較して減少した発現を有する、方法。

【請求項１０】

ＯＸ４０アゴニスト治療薬の薬力学的活性を監視する方法であって、

（ａ）前記対象から得られた白血球を含む試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、前記対象がＯＸ４０アゴニストで治療されており、前記１つ以上のマーカー遺伝子が、ＡＲＧ１、ＣＣＬ２、ＣＣＬ２２、ＣＣＬ５、ＣＣＲ５、ＣＤ２２６、ＣＤ２７、ＣＤ２７４、ＣＤ２８、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ４０、ＣＤ８Ａ、ＣＤ８ｂ、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、ＥＯＭＥＳ、ＦａｓＬ、Ｆｃｇｒ１／ＣＤ６４、ＦＯＸＰ３、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＨＡＶＣＲ２、ＩＣＡＭ１、ＩＤＯ１、ＩＦＮｇ、ＩＬ１０、ＩＬ１２Ａ（ＴＤＯ２）、ＩＬ１３、ＩＬ２、ＩＬ７Ｒ、ＩＴＧＡＭ、ＫＬＲＫ１、ＬＡＧ３、ＭＡＰ４Ｋ１、ＭＳ４Ａ１、ＰＤＣＤ１、ＰＤＣＤ１ＬＧ２、ＰＲＦ１、ＰＴＰＲＣ、ＴＮＦ、ＴＮＦＲＳＦ１４、ＴＮＦＲＳＦ９、及びＴＮＦＳＦ４からなる群から選択される、前記測定することと、

（ｂ）前記対象から得られた前記試料中の前記１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較した発現レベルに基づき、前記治療が薬力学的活性を実証していると判定することであって、前記１つ以上のマーカー遺伝子の前記参照と比較して増加した発現レベルが、前記ＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する薬力学的活性を示す、判定することと、を含む、方法。

【請求項１１】

前記１つ以上のマーカー遺伝子が、ＣＤ３、ＣＤ８、ＩＦＮｇ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＴＮＦａ、ＰＤＣＤ１、及びＣＤ２７４からなる群から選択される、請求項１０に記載の方法。

【請求項１２】

対象のＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性を監視する方法であって、

（ａ）前記対象から得られた白血球を含む試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、前記対象がＯＸ４０アゴニストで治療されており、前記１つ以上のマーカー遺伝子が、ＢＴＬＡ、ＣＤ４、ＣＤ６９、ＣＤ８０、ＣＤ８３、ＣＤ８６、ＣＳＦ２、ＣＴＬＡ４、ＣＸＣＲ３、Ｆｃｇｒ２ｂ／ＣＤ３２、Ｆｃｇｒ３／ＣＤ１６、Ｈ２－ａａ、Ｈ２－ｄ、Ｈ２－ｋ、ＩＣＯＳ、ＩＬ１０、ＰＤＣＡ１、及びＴＮＦＲＳＦ１８からなる群から選択される、前記測定することと、

（ｂ）前記対象を、前記対象から得られた前記試料中の前記１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較した発現レベルに基づき、前記治療薬に対して応答性または非応答性であるとして分類することであって、前記１つ以上のマーカー遺伝子の前記参照と比較して増加

した発現レベルが、反応性である対象を示す、前記分類することと、を含む、方法。
【請求項１３】
前記１つ以上のマーカー遺伝子が、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＩＣＯＳ、Ｈ２－ａａ、及びＣＸＣＲ３からなる群から選択される、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
応答性が、免疫活性化及び／または治療の有効性を含む、請求項１２または１３のいずれかに記載の方法。
【請求項１５】
前記白血球が、前記対象から得られた腫瘍試料中に存在する、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記白血球が、前記対象から得られた末梢血試料中に存在する、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルが、前記試料中の参照遺伝子の発現レベルに対して正規化される、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記参照遺伝子が、ハウスキーピング遺伝子である、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルが、ｍＲＮＡ発現レベルである、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記ｍＲＮＡ発現レベルが、定量ＰＣＲ、半定量ＰＣＲ、ヌクレオチドマイクロアレイ、ＲＮＡ－ｓｅｑ、インサイツハイブリダイゼーション、及びノーザンブロット法からなる群から選択されるアッセイによって測定される、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルが、タンパク質発現レベルである、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記タンパク質発現レベルが、ウェスタンブロット法、ペプチドマイクロアレイ、免疫組織化学的検査、フローサイトメトリー、または質量分析法によって測定される、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記がんが、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、腎細胞がん腫、膀胱がん、卵巣がん、膠芽腫、神経芽腫、黒色腫、乳がん、胃がん、及び肝細胞がんからなる群から選択される、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記乳がんが、トリプルネガティブ乳がんである、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記ＯＸ４０アゴニストが、抗体である、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
前記抗体が、モノクローナル抗体である、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
前記抗体が、ヒト化抗体またはヒト抗体である、請求項２５に記載の方法。
【請求項２８】
前記抗体が、ＩｇＧ１　Ｆｃ領域を含む、請求項２５に記載の方法。
【請求項２９】
前記抗体が、ＩｇＧ４　Ｆｃ領域を含む、請求項２５に記載の方法。
【請求項３０】

前記抗体が、Ｆｃ受容体との結合を減少させる変異を含むＦｃ領域を含む、請求項２５に記載の方法。

【請求項３１】

前記抗体が、（ａ）配列番号２、８、または９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号３、１０、１１、１２、１３、または１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号４、１５、または１９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、（ｄ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｅ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｆ）配列番号７、２２、２３、２４、２５、２６、２７、または２８から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む、請求項２５に記載の方法。

【請求項３２】

前記抗体が、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、（ｄ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｅ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｆ）配列番号７から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む、請求項２５に記載の方法。

【請求項３３】

前記抗体が、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、（ｄ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｅ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｆ）配列番号２６から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む、請求項２５に記載の方法。

【請求項３４】

前記抗体が、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、（ｄ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｅ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｆ）配列番号２７から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む、請求項２５に記載の方法。

【請求項３５】

前記抗体が、ＭＥＤＩ６４６９またはＭＥＤＩ０５６２である、請求項２５に記載の方法。

【請求項３６】

前記ＯＸ４０アゴニストが、ＯＸ４０Ｌの１つ以上の細胞外ドメインを含む、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３７】

前記ＯＸ４０アゴニストが、ＭＥＤＩ６３８３である、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、２０１４年１１月３日出願の米国仮特許出願第６２／０７４，６１２号に基づく優先権を主張する。

【０００２】

ＡＳＣＩＩテキストファイルでの配列表の提出

ＡＳＣＩＩテキストファイルでの以下の提出物の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。コンピュータ可読形態（ＣＲＦ）の配列表（ファイル名：１４６３９２０２８９４０ＳＥＱＬＩＳＴ．ＴＸＴ、記録日：２０１５年１１月２日、サイズ：１８５ＫＢ）。

【０００３】

本開示は、ＯＸ４０アゴニストを用いた治療に対する応答性を予測または監視する方法、及びそれに関連して、がんを治療する方法に関する。

【背景技術】

【０００４】

ＯＸ４０（ＣＤ３４、ＴＮＦＲＳＦ４、及びＡＣＴ３５としても知られる）は、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーのメンバーである。ＯＸ４０は、ナイーブＴ細胞上に構造的に発現されないが、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の結合後に誘発される。ＯＸ４０のリガンドであるＯＸ４０Ｌは、主に、抗原提示細胞上に発現される。ＯＸ４０は、活性化ＣＤ４＋Ｔ細胞、活性化ＣＤ８＋Ｔ細胞、メモリーＴ細胞、及び制御性Ｔ細胞によって高度に発現される。ＯＸ４０シグナルは、ＣＤ４及びＣＤ８Ｔ細胞に共刺激性シグナルを提供することができ、増強した細胞の増殖、生存、エフェクター機能、及び移動をもたらす。ＯＸ４０シグナルはまた、メモリーＴ細胞の発達及び機能も増強する。

【０００５】

制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）細胞は、黒色腫、ＮＳＣＬＣ、腎がん、卵巣がん、結腸がん、膵臓がん、肝細胞、及び乳がんを含む複数のがん指標に由来する腫瘍内及び腫瘍流入領域リンパ節内で高度に濃縮される。これらの指標のサブセットにおいて、増加した腫瘍組織内Ｔｒｅｇ細胞密度は、乏しい患者の予後に関連し、これらの細胞が抗腫瘍免疫の抑制に重要な役割を担うことを示唆する。ＯＸ４０陽性腫瘍浸潤性リンパ球が説明されてきた。

【０００６】

ＯＸ４０活性を調節する抗腫瘍治療からの利益をより得やすいであろう患者を特定するための診断、予後、及び予測方法の必要性が引き続き存在することは明確である。本明細書に記載される本発明は、その必要性を満たし、また他の利益を提供する。

【０００７】

特許出願、特許公報、及びＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ受入番号を含め、本明細書に引用される全ての参照物は、各個別の参照物が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されているかのように、それらの全体において参照により本明細書に組み込まれる。

【発明の概要】

【０００８】

本開示は、応答性を予測する方法、薬力学的活性または応答性を監視する方法、及びがんを治療する、またはその進行を遅延させる方法を含む、ＯＸ４０アゴニスト治療薬の有効性及び評価を予測するための方法及びバイオマーカーを説明する。

【０００９】

特定の態様において、本開示は、がんを有する対象のＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性を予測する方法であって、（ａ）対象から得られた白血球を含む試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、当該１つ以上のマーカー遺伝子が、ＣＤ８ａ、ＣＤ８ｂ、Ｈ２－ｄ、ＣＴＬＡ４、ＣＤ６４、ＣＸＣＬ９、ＩＦＮｇ、ＩＤＯ１、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＰＤＣＡ１、ＫＬＲＫ１、ＰＴＰＲＣ、ＣＸＣＬ１、ＩＴＧＡＭ、及びＩＬ７Ｒからなる群から選択される、該測定することと、（ｂ）対象を、対象から得られた試料中の当該１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較した発現レベルに基づき、応答性または非応答性である対象として分類することであって、１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較して増加した発現レベルが、対象がＯＸ４０アゴニスト治療薬に対して応答性であり得ることを示す、該分類することと、を含む方法を提供する。

【００１０】

特定の態様において、本開示は、対象のがんを治療する、またはその進行を遅延させる方法であって、（ａ）対象から得られた白血球を含む試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、当該１つ以上のマーカー遺伝子が、ＣＤ８ａ、ＣＤ８ｂ、Ｈ２－ｄ、ＣＴＬＡ４、ＣＤ６４、ＣＸＣＬ９、ＩＦＮｇ、ＩＤＯ１、ＧＺＭＡ

、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＰＤＣＡ１、ＫＬＲＫ１、ＰＴＰＲＣ、ＣＸＣＬ１、ＩＴＧＡＭ、及びＩＬ７Ｒからなる群から選択される、該測定することと、（ｂ）対象から得られた試料中の当該１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルが参照よりも高い場合、対象に有効量のＯＸ４０アゴニストを投与することと、を含む方法を提供する。

【００１１】

特定の態様において、本開示は、対象のがんを治療する、またはその進行を遅らせる方法であって、対象に有効量のＯＸ４０アゴニストを投与することを含み、対象から得られた白血球を含む試料が、ＣＤ８ａ、ＣＤ８ｂ、Ｈ２－ｄ、ＣＴＬＡ４、ＣＤ６４、ＣＸＣＬ９、ＩＦＮｇ、ＩＤＯ１、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＰＤＣＡ１、ＫＬＲＫ１、ＰＴＰＲＣ、ＣＸＣＬ１、ＩＴＧＡＭ、及びＩＬ７Ｒからなる群から選択される１つ以上のマーカー遺伝子が参照と比較して増加した発現を有する方法を提供する。

【００１２】

いくつかの実施形態では、当該１つ以上のマーカー遺伝子は、ＣＤ８ａ、ＣＤ８ｂ、ＩＦＮｇ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、及びＰＤＣＡ１からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、当該１つ以上のマーカー遺伝子は、Ｈ２－ｄ、ＣＴＬＡ４、ＣＸＣＬ９、ＰＴＰＲＣ、ＩＬ７Ｒ、ＫＬＲＫ１、及びＣＸＣＬ１からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、当該１つ以上のマーカー遺伝子は、ＣＤ６４、ＩＤＯ１、及びＩＴＧＡＭからなる群から選択される。

【００１３】

特定の態様において、本開示は、がんを有する対象のＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性を予測する方法であって、（ａ）対象から得られた白血球を含む試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、当該１つ以上のマーカー遺伝子が、ＣＳＦ２、ＣＣＬ２２、ＥＰＣＡＭ、ＧＡＴＡ３、ＩＬ１３、及びＶＴＣＮ１からなる群から選択される、該測定することと、（ｂ）対象を、対象から得られた試料中の当該１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較した発現レベルに基づき、応答性または非応答性である対象として分類することであって、１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較して減少した発現レベルが、対象がＯＸ４０アゴニスト治療薬に対して応答性であり得ることを示す、該分類することと、を含む方法を提供する。

【００１４】

特定の態様において、本開示は、対象のがんを治療する、またはその進行を遅延させる方法であって、（ａ）対象から得られた白血球を含む試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、当該１つ以上のマーカー遺伝子が、ＣＳＦ２、ＣＣＬ２２、ＥＰＣＡＭ、ＧＡＴＡ３、ＩＬ１３、及びＶＴＣＮ１からなる群から選択される、該測定することと、（ｂ）対象から得られた試料中の当該１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルが参照よりも低い場合、対象に有効量のＯＸ４０アゴニストを投与することと、を含む方法を提供する。

【００１５】

特定の態様において、本開示は、対象のがんを治療する、またはその進行を遅延させる方法であって、対象に有効量のＯＸ４０アゴニストを投与することを含み、対象から得られた白血球を含む試料が、ＣＳＦ２、ＣＣＬ２２、ＥＰＣＡＭ、ＧＡＴＡ３、ＩＬ１３、及びＶＴＣＮ１からなる群から選択される１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較して減少した発現を有する方法を提供する。

【００１６】

特定の態様において、本開示は、ＯＸ４０アゴニスト治療薬の薬力学的活性を監視する方法であって、（ａ）対象から得られた白血球を含む試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、対象がＯＸ４０アゴニストで治療されており、当該１つ以上のマーカー遺伝子が、ＡＲＧ１、ＣＣＬ２、ＣＣＬ２２、ＣＣＬ５、ＣＣＲ５、ＣＤ２２６、ＣＤ２７、ＣＤ２７４、ＣＤ２８、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ４０、ＣＤ８Ａ、ＣＤ８ｂ、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、ＥＯＭＥＳ、ＦａｓＬ、Ｆｃｇｒ１／ＣＤ６４、ＦＯＸＰ３、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＨＡＶＣＲ２、ＩＣＡＭ１、ＩＤＯ１、ＩＦＮｇ、ＩＬ１

０、ＩＬ１２Ａ（ＴＤＯ２）、ＩＬ１３、ＩＬ２、ＩＬ７Ｒ、ＩＴＧＡＭ、ＫＬＲＫ１、ＬＡＧ３、ＭＡＰ４Ｋ１、ＭＳ４Ａ１、ＰＤＣＤ１、ＰＤＣＤ１ＬＧ２、ＰＲＦ１、ＰＴＰＲＣ、ＴＮＦ、ＴＮＦＲＳＦ１４、ＴＮＦＲＳＦ９、及びＴＮＦＳＦ４からなる群から選択される、該測定することと、（ｂ）対象から得られた試料中の当該１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較した発現レベルに基づき、治療が薬力学的活性を実証していると判定することであって、１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較して増加した発現レベルが、ＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する薬力学的活性を示す、該判定することと、を含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、該１つ以上のマーカー遺伝子は、ＣＤ３、ＣＤ８、ＩＦＮｇ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＴＮＦａ、ＰＤＣＤ１、及びＣＤ２７４からなる群から選択される。

【００１７】

特定の態様において、本開示は、対象のＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性を監視する方法であって、（ａ）対象から得られた白血球を含む試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、対象がＯＸ４０アゴニストで治療されており、当該１つ以上のマーカー遺伝子が、ＢＴＬＡ、ＣＤ４、ＣＤ６９、ＣＤ８０、ＣＤ８３、ＣＤ８６、ＣＳＦ２、ＣＴＬＡ４、ＣＸＣＲ３、Ｆｃｇｒ２ｂ／ＣＤ３２、Ｆｃｇｒ３／ＣＤ１６、Ｈ２－ａａ、Ｈ２－ｄ、Ｈ２－ｋ、ＩＣＯＳ、ＩＬ１０、ＰＤＣＡ１、及びＴＮＦＲＳＦ１８からなる群から選択される、該測定することと、（ｂ）対象を、対象から得られた試料中の当該１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較した発現レベルに基づき、当該治療薬に対して応答性または非応答性である対象として分類することであって、該１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較して増加した発現レベルが、応答性である対象を示す、該分類することと、を含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、当該１つ以上のマーカー遺伝子は、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＩＣＯＳ、Ｈ２－ａａ、及びＣＸＣＲ３からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、応答性は、免疫活性化及び／または治療の有効性を含む。

【００１８】

いくつかの実施形態では、白血球を含む試料は、対象から得られた腫瘍試料に由来する。いくつかの実施形態では、白血球を含む試料は、対象から得られた末梢血試料に由来する。いくつかの実施形態では、該１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルは、試料中の参照遺伝子の発現レベルに対して正規化される。いくつかの実施形態では、参照遺伝子は、ハウスキーピング遺伝子である。いくつかの実施形態では、該１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルは、ｍＲＮＡ発現レベルである。いくつかの実施形態では、ｍＲＮＡ発現レベルは、定量ＰＣＲ、半定量ＰＣＲ、ヌクレオチドマイクロアレイ、ＲＮＡ－ｓｅｑ、インサイツハイブリダイゼーション、及びノーザンブロット法からなる群から選択されるアッセイによって測定される。いくつかの実施形態では、該１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルは、タンパク質発現レベルである。いくつかの実施形態では、タンパク質発現レベルは、ウェスタンブロット法、ペプチドマイクロアレイ、免疫組織化学的検査、フローサイトメトリー、または質量分析法によって測定される。いくつかの実施形態では、がんが、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、腎細胞がん腫、膀胱がん、卵巣がん、膠芽腫、神経芽腫、黒色腫、乳がん、胃がん、及び肝細胞がんからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、乳がんは、トリプルネガティブ乳がんである。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニストは、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒト化抗体またはヒト抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、ＩｇＧ１　Ｆｃ領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、ＩｇＧ４　Ｆｃ領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、Ｆｃ受容体との結合を減少させる変異を含むＦｃ領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、ａ）配列番号２、８、または９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号３、１０、１１、１２、１３、または１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号４、１５、または１９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、（ｄ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｅ）配列番号６のアミノ酸配列

を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｆ）配列番号７、２２、２３、２４、２５、２６、２７、または２８から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、（ｄ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｅ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｆ）配列番号７から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、（ｄ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｅ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｆ）配列番号２６から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、（ｄ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｅ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｆ）配列番号２７から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、ＭＥＤＩ６４６９またはＭＥＤＩ０５６２である。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニストは、ＯＸ４０Ｌの１つ以上の細胞外ドメインを含む。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニストは、ＭＥＤＩ６３８３である。

【００１９】

上記及び本明細書に記載される様々な実施形態の特性のうちの１つ、一部、または全てを組み合わせて、本発明の他の実施形態を形成してもよいことを理解されたい。本発明のこれら及び他の態様は、当業者には明らかとなるであろう。本発明のこれら及び他の実施形態は、以下に続く「発明を実施するための形態」によってさらに説明される。

【図面の簡単な説明】

【００２０】

【図１Ａ】図１及び図２は、Ｔ細胞機能の抗ＯＸ４０治療の効果を示す。グラフは、抗ＣＤ３及び抗ＯＸ４０治療に応答する、Ｔ細胞増殖（図１Ａ）及びＩＦＮγ産生（図１Ｂ）を示す。

【図１Ｂ】図１及び図２は、Ｔ細胞機能の抗ＯＸ４０治療の効果を示す。グラフは、抗ＣＤ３及び抗ＯＸ４０治療に応答する、Ｔ細胞増殖（図１Ａ）及びＩＦＮγ産生（図１Ｂ）を示す。

【図２】対照治療と比較した、インビトロＴｒｅｇ抑制アッセイ中のＴｒｅｇ活性における抗ＯＸ４０治療の効果を示す。

【図３Ａ】図３Ａ～図３Ｃは、同系のマウス腫瘍モデル中の腫瘍体積における抗ＯＸ４０治療の効果を示す。ＥＭＴ６乳がん腫瘍モデル（図３Ａ）、クラウドマン黒色腫腫瘍モデル（図３Ｂ）、及びＣＴ２６　ＣＲＣ腫瘍モデル（図３Ｃ）の結果が示される。

【図３Ｂ】図３Ａ～図３Ｃは、同系のマウス腫瘍モデル中の腫瘍体積における抗ＯＸ４０治療の効果を示す。ＥＭＴ６乳がん腫瘍モデル（図３Ａ）、クラウドマン黒色腫腫瘍モデル（図３Ｂ）、及びＣＴ２６　ＣＲＣ腫瘍モデル（図３Ｃ）の結果が示される。

【図３Ｃ】図３Ａ～図３Ｃは、同系のマウス腫瘍モデル中の腫瘍体積における抗ＯＸ４０治療の効果を示す。ＥＭＴ６乳がん腫瘍モデル（図３Ａ）、クラウドマン黒色腫腫瘍モデル（図３Ｂ）、及びＣＴ２６　ＣＲＣ腫瘍モデル（図３Ｃ）の結果が示される。

【図４Ａ】図４Ａ～図４Ｃは、同系のマウス腫瘍モデル中の腫瘍体積における抗ＯＸ４０治療の効果を示す。ＭＣ３８　ＣＲＣ腫瘍モデル（図４Ａ）、５１Ｂｌｉｍ１０　ＣＲＣ腫瘍モデル（図４Ｂ）、及びＪＣ乳がん腫瘍モデル（図４Ｃ）の結果が示される。

【図４Ｂ】図４Ａ～図４Ｃは、同系のマウス腫瘍モデル中の腫瘍体積における抗ＯＸ４０治療の効果を示す。ＭＣ３８　ＣＲＣ腫瘍モデル（図４Ａ）、５１Ｂｌｉｍ１０　ＣＲＣ腫瘍モデル（図４Ｂ）、及びＪＣ乳がん腫瘍モデル（図４Ｃ）の結果が示される。

【図４Ｃ】図４Ａ～図４Ｃは、同系のマウス腫瘍モデル中の腫瘍体積における抗ＯＸ４０

治療の効果を示す。ＭＣ３８　ＣＲＣ腫瘍モデル（図４Ａ）、５１Ｂｌｉｍ１０　ＣＲＣ腫瘍モデル（図４Ｂ）、及びＪＣ乳がん腫瘍モデル（図４Ｃ）の結果が示される。
【図５】抗ＯＸ４０治療前のマウス腫瘍モデル（標識されるように）中の遺伝子発現レベルのヒートマップを提供する。
【図６Ａ】図６Ａ及び６Ｂは、ＥＭＴ６担がんマウス中の末梢血細胞における抗ＯＸ４０治療の用量依存性の効果を示す。標識濃度の抗ＯＸ４０抗体を用いた治療後の末梢血におけるＴｒｅｇ（図６Ａ）及びＣＤ８　Ｔ細胞（図６Ｂ）の割合が示される。
【図６Ｂ】図６Ａ及び６Ｂは、ＥＭＴ６担がんマウス中の末梢血細胞における抗ＯＸ４０治療の用量依存性の効果を示す。標識濃度の抗ＯＸ４０抗体を用いた治療後の末梢血におけるＴｒｅｇ（図６Ａ）及びＣＤ８　Ｔ細胞（図６Ｂ）の割合が示される。
【図７Ａ】図７Ａ及び７Ｂは、対照治療と比較した、ＥＭＴ６腫瘍中のＴｒｅｇ（図７Ａ）及びＣＤ８（図７Ｂ）細胞浸潤の数における抗ＯＸ４０治療の効果を示す。
【図７Ｂ】図７Ａ及び７Ｂは、対照治療と比較した、ＥＭＴ６腫瘍中のＴｒｅｇ（図７Ａ）及びＣＤ８（図７Ｂ）細胞浸潤の数における抗ＯＸ４０治療の効果を示す。
【図８Ａ】図８Ａ及び８Ｂは、対照治療と比較した、ＪＣ腫瘍中のＴｒｅｇ（図８Ａ）及びＣＤ８（図８Ｂ）の細胞浸潤の数における抗ＯＸ４０治療の効果を示す。
【図８Ｂ】図８Ａ及び８Ｂは、対照治療と比較した、ＪＣ腫瘍中のＴｒｅｇ（図８Ａ）及びＣＤ８（図８Ｂ）の細胞浸潤の数における抗ＯＸ４０治療の効果を示す。
【図９】図９Ａ～９Ｄは、ＥＭＴ６及びＪＣ腫瘍モデルの両方において、対照治療と比較して、抗ＯＸ４０治療後に上方制御される遺伝子を示す。ＩＦＮｇ（図９Ａ）、グランザイムＡ（図９Ｂ）、パーフォリン（図９Ｃ）、及びＴＮＦａ（図９Ｄ）の相対的な発現レベルが示される。
【図１０】図１０Ａ～１０Ｄは、ＥＭＴ６腫瘍モデルにおいて、対照治療と比較して、抗ＯＸ４０治療後に上方制御される遺伝子を示す。Ｈ２－ａａ（図１０Ａ）、ＣＤ８６（図１０Ｂ）、ＩＣＯＳ（図１０Ｃ）、及びＣＸＣＲ３（図１０Ｄ）の相対的な発現レベルが示される。
【発明を実施するための形態】
【００２１】
Ｉ．一般的技法
本明細書において記載されるか、または参照される技法及び手順は、当業者によって一般に十分に理解され、従来の方法論、例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ　３ｄ　ｅｄｉｔｉｏｎ（２００１）Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｆ．Ｍ．Ａｕｓｕｂｅｌ，ｅｔ　ａｌ．　ｅｄｓ．，（２００３））、ｔｈｅ　ｓｅｒｉｅｓ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ（Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ，　Ｉｎｃ．）：ＰＣＲ２：Ａ　Ｐｒａｃｔｉｃａｌ　Ａｐｐｒｏａｃｈ（Ｍ．Ｊ．ＭａｃＰｈｅｒｓｏｎ，Ｂ．Ｄ．Ｈａｍｅｓ　ａｎｄ　Ｇ．Ｒ．Ｔａｙｌｏｒ　ｅｄｓ．（１９９５）），Ｈａｒｌｏｗ　ａｎｄ　Ｌａｎｅ，ｅｄｓ．（１９８８）Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ，ａｎｄ　Ａｎｉｍａｌ　Ｃｅｌｌ　Ｃｕｌｔｕｒｅ（Ｒ．Ｉ．Ｆｒｅｓｈｎｅｙ，ｅｄ．（１９８７））、Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（Ｍ．Ｊ．Ｇａｉｔ，ｅｄ．，１９８４）、Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ、Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌｏｇｙ：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｎｏｔｅｂｏｏｋ（Ｊ．Ｅ．Ｃｅｌｌｉｓ，ｅｄ．，１９９８）Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ、Ａｎｉｍａｌ　Ｃｅｌｌ　Ｃｕｌｔｕｒｅ（Ｒ．Ｉ．Ｆｒｅｓｈｎｅｙ），ｅｄ．，１９８７）、Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ　ｔｏ　Ｃｅｌｌ　ａｎｄ　Ｔｉｓｓｕｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ（Ｊ．Ｐ．Ｍａｔｈｅｒ　ａｎｄ　Ｐ．Ｅ．Ｒｏｂｅｒｔｓ，１９９８）Ｐｌｅｎｕｍ　Ｐｒｅｓｓ、Ｃｅｌｌ　ａｎｄ　Ｔｉｓｓｕｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ：Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｏｃｅｄｕｒｅｓ（Ａ．Ｄｏｙｌｅ

, J. B. Griffiths, and D. G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons、Handbook of Experimental Immunology (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds.);Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller and M. P. Calos, eds., 1987)、PCR:The Polymerase Chain Reaction, (Mullis et al., eds., 1994)、Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan et al., eds., 1991)、Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999)、Immunobiology (C. A. Janeway and P. Travers, 1997)、Antibodies (P. Finch, 1997)、Antibodies:A Practical Approach (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989)、Monoclonal Antibodies:A Practical Approach (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000)、Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999)、The Antibodies (M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995)、及びCancer:Principles and Practice of Oncology (V. T. DeVita et al., eds., J. B. Lippincott Company, 1993) に記載される、広く利用されている方法論等を使用して、一般的に用いられる。

【００２２】

ＩＩ. 定義

本発明を詳細に説明する前に、本発明は特定の組成物または生物系に限定されず、組成物及び生物系は当然ながら様々であり得ることを理解されたい。本明細書に使用される用語は特定の実施形態を説明することのみを目的とするものであり、限定的であるよう意図されるものではないことも理解されたい。

【００２３】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される場合、「ａ」、「ｏｒ」、及び「ｔｈｅ」という単数形は、文脈に別段の明確な定めがない限り、複数の参照対象を含む。

【００２４】

本明細書における「約」の値またはパラメータは、その値またはパラメータ自体に関する変形形態を含む（そして説明する）。例えば、「約Ｘ」を指す説明は、「Ｘ」の説明を含む。

【００２５】

本明細書に記載される本発明の態様及び変形形態が、態様及び変形形態「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ）」及び／または「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ ｏｆ）」を含むことは理解される。

【００２６】

免疫機能障害の文脈における「機能障害」という用語は、抗原刺激に対する免疫応答性が低減した状態を指す。

【００２７】

本明細書で使用される場合、「機能障害性」という用語には、抗原認識に対する不応性または無応答性、具体的には、抗原認識を、増殖、サイトカイン産生（例えば、ガンマインターフェロン）、及び／または標的細胞殺滅等の下流Ｔ細胞エフェクター機能に翻訳する能力の障害も含まれる。

【００２８】
「Ｔ細胞機能を増強すること」とは、エフェクターＴ細胞またはメモリーＴ細胞が、再生、持続または増幅した生物学的機能を有することを誘発するか、その原因となるか、またはそれを刺激することを意味する。Ｔ細胞機能を増強することの例としては、介入前のレベルと比べて、ＣＤ８＋エフェクターＴ細胞からのγ－インターフェロンの増加した分泌、ＣＤ４＋メモリー及び／またはエフェクターＴ細胞からのγ－インターフェロンの増加した分泌、ＣＤ４＋エフェクター及び／またはメモリーＴ細胞の増加した増殖、ＣＤ８＋エフェクターＴ細胞の増加した増殖、増加した抗原応答性（例えば、除去）が挙げられる。一実施形態では、増強のレベルは、少なくとも５０％、代替的には６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、１２０％、１５０％、２００％である。この増強を測定する様式は、当業者に既知である。

【００２９】
「腫瘍免疫」は、腫瘍が免疫認識及び除去を回避するプロセスを指す。したがって、治療的概念としては、腫瘍免疫は、かかる回避が軽減され、腫瘍が免疫系により認識され攻撃されるときに「治療される」。腫瘍認識の例としては、腫瘍結合、腫瘍収縮、及び腫瘍除去が挙げられる。

【００３０】
「免疫原性」は、免疫応答を引き起こす特定の物質の能力を指す。腫瘍は免疫原性であり、腫瘍免疫原性の増強は、免疫応答による腫瘍細胞の除去を助ける。

【００３１】
本明細書の目的における「アクセプターヒトフレームワーク」は、以下に定義される、ヒト免役グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークに由来する、軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）フレームワークまたは重鎖可変ドメイン（ＶＨ）フレームワークのアミノ酸配列を含むフレームワークである。ヒト免役グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワーク「に由来する」アクセプターヒトフレームワークは、その同じアミノ酸配列を含んでもよく、またはそれは、アミノ酸配列変化を含有し得る。いくつかの実施形態では、アミノ酸変化の数は、１０以下、９以下、８以下、７以下、６以下、５以下、４以下、３以下、または２以下である。いくつかの実施形態では、ＶＬアクセプターヒトフレームワークの配列は、ＶＬヒト免役グロブリンフレームワーク配列またはヒトコンセンサスフレームワーク配列と同一である。

【００３２】
「親和性」は、分子（例えば、抗体）の単一の結合部位とその結合パートナー（例えば、抗原）との間の、非共有性相互作用の総計の強度を指す。別途指定されない限り、本明細書で使用される場合、「結合親和性」は、結合対（例えば、抗体及び抗原）のメンバー間の１：１の相互作用を反映する、本来の結合親和性を指す。分子Ｘの、そのパートナーＹに対する親和性は、一般に、解離定数（Ｋｄ）によって表すことができる。親和性は、本明細書に記載される方法を含む、当該技術分野で既知の一般的な方法によって測定することができる。結合親和性を測定するための具体的な例証的及び例示的な実施形態が、以下に説明される。

【００３３】
本明細書で使用される場合、「アゴニスト抗体」は、それが結合する抗原の生物活性を活性化させる抗体である。

【００３４】
「抗血管新生剤」は、血管の発達を遮断する、またはそれにある程度干渉する化合物を指す。抗血管新生剤は、例えば、血管新生の促進に関与する成長因子または成長因子受容体と結合する小分子または抗体であってもよい。一実施形態では、抗血管新生剤は、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ）等の、血管内皮成長因子（ＶＥＧＦ）に結合する抗体である。

【００３５】
「抗体依存性細胞媒介性細胞傷害」または「ＡＤＣＣ」は、特定の細胞傷害性細胞（例

えば、ＮＫ細胞、好中球、及びマクロファージ）上に存在するＦｃ受容体（ＦｃＲｓ）上に結合する分泌された免役グロブリンが、これらの細胞傷害性エフェクター細胞が抗原保有標的細胞に特異的に結合することを可能にし、続いて、細胞毒を用いて標的細胞を死滅させる細胞傷害の一形態を指す。ＡＤＣＣを媒介するための主要な細胞であるＮＫ細胞は、ＦｃγＲＩＩＩのみを発現するが、一方で、単球は、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩ、及びＦｃγＲＩＩＩを発現する。造血細胞上でのＦｃＲ発現は、Ｒａｖｅｔｃｈ ａｎｄ Ｋｉｎｅｔ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ９：４５７－９２（１９９１）の４６４頁の表３に要約されている。目的の分子のＡＤＣＣ活性を評価するために、米国特許第５，５００，３６２号、または同第５，８２１，３３７号、または米国特許第６，７３７，０５６号（Ｐｒｅｓｔａ）に記載されるもの等のインビトロＡＤＣＣアッセイを行ってもよい。かかるアッセイに有用なエフェクター細胞には、ＰＢＭＣ細胞及びＮＫ細胞が含まれる。代替的に、または追加的に、目的の分子のＡＤＣＣ活性は、インビボで、例えば、ＣｌｙｎｅｓらＰＮＡＳ（ＵＳＡ）９５：６５２－６５６（１９９８）に開示されるもの等の動物モデルにおいて、評価されてもよい。ＡＤＣＣ活性を評価するための例示的なアッセイが、本明細書の実施例に提供される。

【００３６】

「抗ＯＸ４０抗体」及び「ＯＸ４０に結合する抗体」という用語は、抗体が診断剤及び／または治療剤としてＯＸ４０を標的とすることに有用となるような十分な親和性でＯＸ４０と結合することができる抗体を指す。一実施形態では、無関係の非ＯＸ４０タンパク質への抗ＯＸ４０抗体の結合の程度は、例えば、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）によって測定した場合に、この抗体のＯＸ４０への結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態では、ＯＸ４０と結合する抗体は、≦１μＭ、≦１００ｎＭ、≦１０ｎＭ、≦１ｎＭ、≦０．１ｎＭ、≦０．０１ｎＭ、または≦０．００１ｎＭ（例えば10^{-8}Ｍ以下、例えば10^{-8}Ｍ～10^{-13}Ｍ、例えば10^{-9}Ｍ～10^{-13}Ｍ）の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態では、抗ＯＸ４０抗体は、異なる種に由来するＯＸ４０間で保存されているＯＸ４０のエピトープに結合する。

【００３７】

本明細書で使用される場合、「結合する」、「～に特異的に結合する」、または「～に対して特異的な」という用語は、標的と抗体との間の結合等の測定可能及び再生可能な相互作用を指し、それは、生体分子を含む分子の不均一な集団の存在下で標的の存在を確定させる。例えば、標的（これはエピトープであり得る）に結合する、または特異的に結合する抗体は、他の標的に結合するよりも高い親和性、結合力で、より容易に、及び／またはより長い持続時間でこの標的に結合する、抗体である。一実施形態では、抗体が無関係の標的に結合する程度は、例えば、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）によって測定した場合、標的に対する抗体の結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態では、標的に特異的に結合する抗体は、≦１μＭ、≦１００ｎＭ、≦１０ｎＭ、≦１ｎＭ、または≦０．１ｎＭの解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態では、抗体は、異なる種に由来するタンパク質間で保存されるタンパク質上のエピトープに特異的に結合する。別の実施形態では、特異的結合は、排他的結合を含み得るが、それを必要とはしない。

【００３８】

本明細書における「抗体」という用語は、最も広範な意味で使用され、様々な抗体構造を包含し、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）、及び抗体断片を、それらが所望の抗原結合活性を示す限り含むが、これらに限定されない。

【００３９】

「抗体断片」は、インタクト抗体が結合する抗原に結合する、インタクト抗体の一部を含むインタクト抗体以外の分子を指す。抗体断片の例には、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、$F(ab')_2$、ダイアボディ、線状抗体、単鎖抗体分子（例えばｓｃＦｖ）、及び抗体断片から形成される多重特異性抗体が含まれるが、これらに限定されない。

【００４０】
参照抗体と「同じエピトープに結合する抗体」は、競合アッセイにおいて、参照抗体がその抗原に結合するのを５０％以上遮断する抗体、及び逆に、競合アッセイにおいて、抗体がその抗原に結合するのを５０％以上遮断する参照抗体を指す。例示的な競合アッセイが本明細書に提供される。
【００４１】
「結合ドメイン」という用語は、別の分子に結合するポリペプチドの領域を指す。ＦｃＲの場合において、結合ドメインは、Ｆｃ領域の結合を担う、そのポリペプチド鎖の一部（例えば、そのアルファ鎖）を含んでもよい。１つの有用な結合ドメインは、ＦｃＲアルファ鎖の細胞外ドメインである。
【００４２】
「改変された」ＦｃＲ、ＡＤＣＣ、または食作用活性を有する変異型ＩｇＧ　Ｆｃを含むポリペプチドは、親ポリペプチド若しくは天然型配列Ｆｃ領域を含むポリペプチドと比較して、増強したまたは減少したＦｃＲ結合活性（例えば、ＦｃγＲ）、及び／もしくはＡＤＣＣ活性、及び／もしくは食作用活性を有するものである。
【００４３】
本明細書で使用される場合、「ＯＸ４０」という用語は、別途指定されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）等の哺乳動物を含む、任意の脊椎動物源に由来する任意の天然型ＯＸ４０を指す。この用語は、「完全長」未処理のＯＸ４０、ならびに細胞内の処理から生じるＯＸ４０の任意の形態を包含する。この用語は、ＯＸ４０の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示のヒトＯＸ４０のアミノ酸配列は、配列番号１に示される。
【００４４】
「ＯＸ４０活性化」は、ＯＸ４０受容体の活性化を指す。一般に、ＯＸ４０活性化は、シグナル伝達をもたらす。
【００４５】
「がん」及び「がん性」という用語は、典型的には制御されない細胞成長を特徴とする、哺乳動物における生理学的状態を指すか、または説明する。がんの例としては、がん腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病またはリンパ系の悪性病変が挙げられるが、これらに限定されない。そのようながんのより具体的な例としては、扁平上皮細胞がん（例えば、上皮系扁平上皮細胞がん）、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、肺の腺がん、及び肺の扁平上皮がんを含む肺がん、腹膜のがん、肝細胞がん、消化管がん、及び消化管間質がんを含む胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）または胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、膵臓がん、膠芽腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、泌尿器系のがん、肝臓がん、乳がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜がんまたは子宮がん、唾液腺がん、腎臓がん（ｋｉｄｎｅｙ　ｃａｎｃｅｒ）または腎臓がん（ｒｅｎａｌ　ｃａｎｃｅｒ）、前立腺がん、外陰部がん、甲状腺がん、肝がん、肛門がん、陰茎がん、黒色腫、表在拡大型黒色腫、悪性黒子型黒色腫、末端黒子型黒色腫、結節型黒色腫、多発性骨髄腫及びＢ細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、有毛細胞性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、移植後リンパ増殖性障害（ＰＴＬＤ）、ならびに、母斑症、浮腫（例えば脳腫瘍に関連するもの等）、メイグス症候群、脳に関連する異常血管増殖、ならびに頭頸部がん、及び関連する転移が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、本発明の抗体による治療を受けることのできるがんには、乳がん、結腸直腸がん、直腸がん、非小細胞肺がん、膠芽腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、腎細胞がん、前立腺がん、肝臓がん、膵臓がん、軟部組織肉腫、カポジ肉腫、カルチノイドがん腫、頭頸部がん、卵巣がん、中皮腫、及び多発性骨髄腫が含まれる。いくつかの実施形態では、がんは、非小細胞肺がん、膠芽腫、神経芽腫、黒色腫、乳がん（例えば、トリプルネガティブ乳がん）、胃がん、結腸直腸がん（ＣＲＣ）、及び肝細胞がんから選択される。さらに、いくつかの実施形態では、がんは、それらの転移形態を含む、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、膠芽腫、及び乳がん（例えば、ト

リプルネガティブ乳がん）から選択される。

【００４６】

「腫瘍」という用語は、悪性か良性かを問わず、全ての腫瘍性細胞の成長及び増殖、ならびに全ての前がん性及びがん性細胞ならびに組織を指す。本明細書において称される場合、「がん」、「がん性」、「細胞増殖性障害」、「増殖性障害」、及び「腫瘍」という用語は、相互排他的ではない。

【００４７】

「細胞増殖性障害」及び「増殖性障害」という用語は、ある程度の異常な細胞増殖に関連する障害を指す。一実施形態では、細胞増殖性障害は、がんである。

【００４８】

「キメラ」抗体という用語は、重鎖及び／または軽鎖の一部が特定の源または種に由来し、重鎖及び／または軽鎖の残りの部分が異なる源または種に由来する抗体を指す。

【００４９】

抗体の「クラス」は、その重鎖によって保有される定常ドメインまたは定常領域の型を指す。抗体には、５つの主要なクラス、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭが存在し、これらのいくつかは、サブクラス（アイソタイプ）、例えば、IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1、及びIgA_2にさらに分割され得る。免役グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、α、δ、ε、γ、及びμと呼ばれる。

【００５０】

「補体依存性細胞傷害」または「ＣＤＣ」は、補体の存在下での標的細胞の溶解を指す。古典的補体経路の活性化は、補体系（Ｃ１ｑ）の第１の構成要素の、それらのコグネイト抗原に結合された（適切なサブクラスの）抗体への結合によって起こされる。補体活性化を評価するために、例えば、Ｇａｚｚａｎｏ－Ｓａｎｔｏｒｏら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ２０２：１６３（１９９６）に記載されるもの等のＣＤＣアッセイを行ってもよい。改変されたＦｃ領域アミノ酸配列を有するポリペプチドの変異型（変異型Ｆｃ領域を有するポリペプチド）、及び増加したまたは減少したＣ１ｑ結合能力が、例えば、米国特許第６，１９４，５５１Ｂ１号及び国際公開第１９９９／５１６４２号に記載されており、また例えば、ＩｄｕｓｏｇｉｅｒらＪ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６４：４１７８－４１８４（２０００）も参照されたい。

【００５１】

「細胞増殖抑制剤」という用語は、インビトロまたはインビボのいずれかにおける細胞の成長を阻止する化合物または組成物を指す。したがって、細胞増殖抑制剤は、Ｓ相における細胞の割合を著しく低減するものであってもよい。細胞増殖抑制剤のさらなる例には、Ｇ０／Ｇ１阻止またはＭ相阻止を誘発することで細胞周期進行を遮断する薬剤が含まれる。ヒト化抗Ｈｅｒ２抗体トラスツズマブ（ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標））は、Ｇ０／Ｇ１阻止を誘発する細胞増殖抑制剤の例である。古典的Ｍ期遮断剤としては、ビンカ（ビンクリスチン及びビンブラスチン）、タキサン、及びトポイソメラーゼＩＩ阻害剤、例えば、ドキソルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、エトポシド、及びブレオマイシンが挙げられる。Ｇ１を阻止する特定の薬剤、例えば、タモキシフェン、プレドニゾン、ダカルバジン、メクロレタミン、シスプラチン、メトトレキサート、５－フルオロウラシル、及びａｒａ－Ｃ等のＤＮＡアルキル化剤はまた、Ｓ期阻止へと波及する。さらなる情報は、Ｍｅｎｄｅｌｓｏｈｎ及びＩｓｒａｅｌ，ｅｄ．，Ｔｈｅ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒの「Ｃｅｌｌ ｃｙｃｌｅ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ，ｏｎｃｏｇｅｎｅｓ，ａｎｄ ａｎｔｉｎｅｏｐｌａｓｔｉｃ ｄｒｕｇｓ」と題されるＭｕｒａｋａｍｉ ｅｔ ａｌによる第一章（Ｗ．Ｂ．Ｓａｕｎｄｅｒｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，１９９５）、例えば、１３頁において見出され得る。タキサン（パクリタキセル及びドセタキセル）は、いずれもイチイの木に由来する抗がん薬である。ヨーロッパイチイに由来するドセタキセル（ＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標）、Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃ Ｒｏｒｅｒ）は、パクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－

Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）の半合成類似体である。パクリタキセル及びドセタキセルは、チューブリン二量体からの微小管のアセンブリを促進し、脱重合を防止することによって微小管を安定させ、細胞内の有糸分裂の阻害をもたらす。

【００５２】

本明細書で使用される場合、「細胞傷害性薬剤」という用語は、細胞機能を阻害若しくは防止する、及び／または細胞死若しくは破壊を引き起こす、物質を指す。細胞傷害性薬剤としては、放射性同位体（例えば、At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}、及び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、アドリアマイシン、ビンカアルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン、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、または他のインターカレート剤）；成長阻害剤；核酸分解酵素等の酵素及びそれらの断片；抗生物質；細菌、真菌、植物、または動物起源の小分子毒素または酵素活性毒素（それらの断片及び／または変異型を含む）等の毒素；ならびに以下に開示される様々な抗腫瘍または抗がん薬剤が含まれるが、これらに限定されない。

【００５３】

「枯渇性抗ＯＸ４０抗体」は、ＯＸ４０発現細胞を死滅させるまたは枯渇させる抗ＯＸ４０抗体である。ＯＸ４０発現細胞の枯渇は、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害及び／または食作用等の様々な機構により達成することができる。ＯＸ４０発現細胞の枯渇は、インビトロでアッセイされ得、インビトロＡＤＣＣ及び食作用アッセイの例示的な方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０発現細胞は、ヒトＣＤ４＋エフェクターＴ細胞である。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０発現細胞は、ヒトＯＸ４０を発現するトランスジェニックＢＴ４７４細胞である。

【００５４】

「エフェクター機能」は、抗体アイソタイプにより異なる抗体のＦｃ領域に起因し得る生物活性を指す。抗体エフェクター機能の例としては、Ｃ１ｑ結合及び補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）、Ｆｃ受容体結合、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ＡＤＣＣ）、食作用、細胞表面受容体（例えば、Ｂ細胞受容体）の下方制御、ならびにＢ細胞活性化が挙げられる。

【００５５】

薬剤、例えば、薬学的製剤の「有効量」は、所望の治療的または予防的結果を達成するために、必要な期間に亘って投与する投薬量の有効な量を指す。

【００５６】

「Ｆｃ受容体」または「ＦｃＲ」は、抗体のＦｃ領域に結合する受容体を説明する。いくつかの実施形態では、ＦｃＲは、天然ヒトＦｃＲである。いくつかの実施形態では、ＦｃＲは、ＩｇＧ抗体（ガンマ受容体）を結合し、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩ、及びＦｃγＲＩＩＩサブクラスの受容体を含むものであり、これには、これらの受容体の対立遺伝子変異型及び代替的にスプライス形態も含まれる。ＦｃγＲＩＩ受容体には、ＦｃγＲＩＩＡ（「活性化受容体」）及びＦｃγＲＩＩＢ（「阻害性受容体」）が含まれ、これらは、それらの細胞質側ドメインが主に異なる、同様のアミノ酸配列を有する。活性化受容体ＦｃγＲＩＩＡは、その細胞質側ドメイン内に免疫受容体チロシン系活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）を含有する。阻害性受容体ＦｃγＲＩＩＢは、その細胞質側ドメイン内に免疫受容体チロシン系阻害モチーフ（ＩＴＩＭ）を含有する（例えば、Ｄａｅｒｏｎ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５：２０３－２３４（１９９７）を参照）。ＦｃＲは、例えば、Ｒａｖｅｔｃｈ　ａｎｄ　Ｋｉｎｅｔ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ　９：４５７－９２（１９９１）、Ｃａｐｅｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｍｅｔｈｏｄｓ　４：２５－３４（１９９４）、及びｄｅ　Ｈａａｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｌａｂ．Ｃｌｉｎ．Ｍｅｄ．１２６：３３０－４１（１９９５）において概説される。他のＦｃＲは、将来特定されるものを含め、「ＦｃＲ」という用語によって本明細書に包含される。「Ｆｃ受容体」または「ＦｃＲ」という用語にはまた、胎児への母体ＩｇＧの移入を担う、新生児

型受容体であるＦｃＲｎ（Ｇｕｙｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１７：５８７（１９７６）及びＫｉｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４：２４９（１９９４））、及び免疫グロブリンのホメオスタシスの制御も含まれる。ＦｃＲｎへの結合の測定方法は既知である（例えば、Ｇｈｅｔｉｅ ａｎｄ Ｗａｒｄ．，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｔｏｄａｙ１８（１２）：５９２－５９８（１９９７）、Ｇｈｅｔｉｅ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，１５（７）：６３７－６４０（１９９７）、Ｈｉｎｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７９（８）：６２１３－６２１６（２００４）、国際公開第２００４／９２２１９号（Ｈｉｎｔｏｎ ｅｔ ａｌ．）を参照されたい。ヒトＦｃＲｎ高親和性結合ポリペプチドのインビボでのヒトＦｃＲｎへの結合及び血清中半減期は、例えば、ヒトＦｃＲｎを発現するトランスジェニックマウス若しくはトランスフェクトヒト細胞株において、または変異型Ｆｃ領域を有するポリペプチドが投与される霊長類においてアッセイすることができる。国際公開第２０００／４２０７２号（Ｐｒｅｓｔａ）は、向上または減少したＦｃＲへの結合を有する抗体変異型を記載している。また例えば、Ｓｈｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．９（２）：６５９１－６６０４（２００１）を参照されたい。

【００５７】

本明細書における「Ｆｃ領域」という用語は、定常領域の少なくとも一部を含有する、免役グロブリン重鎖のＣ末端領域を定義するように使用される。この用語は、天然配列Ｆｃ領域及び変異型Ｆｃ領域を含む。一実施形態では、ヒトＩｇＧ重鎖Ｆｃ領域は、Ｃｙｓ２２６から、またはＰｒｏ２３０から、重鎖のカルボキシル末端までに及ぶ。しかしながら、Ｆｃ領域のＣ末端リジン（Ｌｙｓ４４７）は、存在する場合もあれば、しない場合もある。本明細書で別途指定がない限り、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に記載される、ＥＵインデックスとも呼ばれる、ＥＵ付番方式に従う。

【００５８】

「機能性Ｆｃ領域」は、天然配列Ｆｃ領域の「エフェクター機能」を保有する。例示的な「エフェクター機能」としては、Ｃ１ｑ結合、ＣＤＣ、Ｆｃ受容体結合、ＡＤＣＣ、食作用、細胞表面受容体（例えば、Ｂ細胞受容体、ＢＣＲ）の下方制御等が挙げられる。かかるエフェクター機能は、一般に、Ｆｃ領域が結合ドメイン（例えば、抗体可変ドメイン）に結合していることを必要とし、例えば、本明細書の定義において開示される様々なアッセイを使用して評価することができる。

【００５９】

「ヒトエフェクター細胞」は、１つ以上のＦｃＲを発現し、エフェクター機能を実行する白血球を指す。ある特定の実施形態では、細胞は、少なくともＦｃγＲＩＩＩを発現し、ＡＤＣＣエフェクター機能（複数可）を実行する。ＡＤＣＣを媒介するヒト白血球の例としては、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、単球、細胞傷害性Ｔ細胞、及び好中球が挙げられる。エフェクター細胞は、天然源、例えば血液から単離されてもよい。

【００６０】

「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指す。可変ドメインのＦＲは、一般に、４つのＦＲドメイン、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、及びＦＲ４からなる。したがって、ＨＶＲ及びＦＲ配列は、一般に、ＶＨ（またはＶＬ）において次の配列、ＦＲ１－Ｈ１（Ｌ１）－ＦＲ２－Ｈ２（Ｌ２）－ＦＲ３－Ｈ３（Ｌ３）－ＦＲ４で出現する。

【００６１】

「完全長抗体」、「インタクト抗体」、及び「全抗体」という用語は、本明細書で、天然抗体構造と実質的に同様の構造を有するか、または本明細書に定義されるＦｃ領域を含

有する重鎖を有する抗体を指すように互換的に使用される。

【００６２】

「宿主細胞」、「宿主細胞株」、及び「宿主細胞培養物」という用語は、互換的に使用され、外因性核酸が導入された細胞を指し、これには、かかる細胞の子孫も含まれる。宿主細胞には、初代形質転換細胞、及び継代の数に関わらずそれに由来する子孫を含む、「形質転換体」及び「形質転換細胞」が含まれる。子孫の核酸含量は親細胞と完全に同一でない場合があるが、変異を含有し得る。元々形質転換された細胞においてスクリーニングまたは選択されたものと同じ機能または生物活性を有する変異体子孫が、本明細書に含まれる。

【００６３】

「ヒト抗体」は、ヒトもしくはヒト細胞によって産生された、またはヒト抗体レパートリーを利用する非ヒト源に由来する、抗体のアミノ酸配列、または他のヒト抗体コード配列に対応する、アミノ酸配列を保有するものである。ヒト抗体のこの定義は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を具体的に除外する。

【００６４】

「ヒトコンセンサスフレームワーク」は、ヒト免役グロブリンＶＬまたはＶＨフレームワーク配列の選択において最も一般的に生じるアミノ酸残基を表すフレームワークである。一般に、ヒト免疫グロブリンＶＬまたはＶＨ配列の選択は、可変ドメイン配列の下位群からのものである。一般に、配列の下位群は、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ ９１－３２４２，Ｂｅｔｈｅｓｄａ ＭＤ（１９９１），ｖｏｌｓ．１－３にあるような下位群である。一実施形態では、ＶＬについて、下位群は、上記のＫａｂａｔ ｅｔ ａｌ．にあるような下位群カッパＩである。一実施形態では、ＶＨについて、下位群は、上記のＫａｂａｔ ｅｔ ａｌ．にあるような下位群ＩＩＩである。

【００６５】

「ヒト化」抗体は、非ヒトＨＶＲ由来のアミノ酸残基及びヒトＦＲ由来のアミノ酸残基を含む、キメラ抗体を指す。ある特定の実施形態では、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てを含むことになり、そのＨＶＲ（例えば、ＣＤＲ）の全てまたは実質的に全てが非ヒト抗体のものに対応し、そのＦＲの全てまたは実質的に全てがヒト抗体のものに対応する。ヒト化抗体は任意で、ヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部を含んでもよい。抗体の、例えば非ヒト抗体の「ヒト化形態」は、ヒト化を経た抗体を指す。

【００６６】

本明細書で使用される場合、「超可変領域」または「ＨＶＲ」という用語は、配列中で超可変（「相補性決定領域」または「ＣＤＲ」）であり、かつ／または構造的に画定されたループ（「超可変ループ」）を形成し、かつ／または抗原接触残基（「抗原接触体」）を含有する、抗体可変ドメインの領域の各々を指す。一般に、抗体は、ＶＨ内に３つ（Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３）及びＶＬ内に３つ（Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３）の、６つのＨＶＲを含む。本明細書における例示的なＨＶＲには、

（ａ）アミノ酸残基２６～３２（Ｌ１）、５０～５２（Ｌ２）、９１～９６（Ｌ３）、２６～３２（Ｈ１）、５３～５５（Ｈ２）、及び９６～１０１（Ｈ３）で発生する超可変ループ（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）、及び９５～１０２（Ｈ３）で発生する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）、及び９３～１０１（Ｈ３）で発生する抗原接触体（ＭａｃＣａｌｌｕｍ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２６２：７３２－７４５（１９９６））、ならびに

（ｄ）ＨＶＲ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）、及び９４～１０２（Ｈ３）を含む、（ａ）、（ｂ）、及び／または（ｃ）の組み合わせを含む。

【００６７】

別途指定されない限り、可変ドメインにおけるＨＶＲ残基及び他の残基（例えば、ＦＲ残基）は、本明細書において上記のＫａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．に従って付番される。

【００６８】

「免疫複合体」は、細胞傷害性薬剤を含むが、これに限定されない１つ以上の異種性分子（複数可）に複合される抗体である。

【００６９】

「個体」または「対象」は、哺乳動物である。哺乳動物には、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、及びウマ）、霊長類（例えば、ヒト、及びサル等の非ヒト霊長類）、ウサギ、ならびに齧歯類（例えば、マウス及びラット）が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、個体または対象は、ヒトである。

【００７０】

「細胞成長または増殖を促進すること」とは、細胞の成長または増殖を、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または１００％増加させることを意味する。

【００７１】

「単離」抗体は、その天然環境の構成成分から分離された抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、例えば、電気泳動法（例えば、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、等電点電気泳動（ＩＥＦ）、キャピラリー電気泳動）またはクロマトグラフ法（例えば、イオン交換または逆相ＨＰＬＣ）によって決定される、９５％超または９９％の純度まで精製される。抗体純度の評価のための方法の概説に関して、例えばＦｌａｔｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．Ｂ　８４８：７９－８７（２００７）を参照されたい。

【００７２】

「単離」核酸は、その天然環境の構成成分から分離された核酸分子を指す。単離核酸は、核酸分子を通常含有する細胞内に含有される核酸分子を含むが、その核酸分子は、染色体外に、またはその天然の染色体位置とは異なる染色体位置に存在する。

【００７３】

「抗ＯＸ４０抗体をコードする単離核酸」は、抗体の重鎖及び軽鎖（またはそれらの断片）をコードする１つ以上の核酸分子を指し、これには、単一のベクターまたは別個のベクターにおけるかかる核酸分子（複数可）が含まれ、かかる核酸分子（複数可）は、宿主細胞内の１つ以上の位置に存在する。

【００７４】

本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に同種の抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、その集団を構成する個々の抗体は、同一であり、及び／または同じエピトープに結合するが、例えば、自然発生突然変異を含有する、またはモノクローナル抗体調製物の産生中に発生する、想定される変異型抗体は例外であり、かかる変異型は一般に少量で存在する。異なる決定基（エピトープ）に対する異なる抗体を典型的に含む、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を対象とする。したがって、「モノクローナル」という修飾語は、実質的に同種の抗体の集団から得られるという抗体の特徴を示しており、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とするものとして解釈されるものではない。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、ハイブリドー

マ法、組み換えＤＮＡ法、ファージディスプレイ法、及びヒト免役グロブリン遺伝子座の全てまたは一部を含有するトランスジェニック動物を利用する方法を含むが、これらに限定されない、多様な技法によって作製されてもよく、モノクローナル抗体を作製するためのかかる方法及び他の例示的な方法が、本明細書に記載されている。

【００７５】

「裸の抗体」は、異種性部分（例えば、細胞傷害性部分）または放射標識に複合されていない抗体を指す。裸の抗体は、薬学的製剤中に存在してもよい。

【００７６】

「天然抗体」は、様々な構造を有する、自然発生免役グロブリン分子を指す。例えば、天然ＩｇＧ抗体は、ジスルフィド結合されている２つの同一の軽鎖及び２つの同一の重鎖から構成される、約１５０，０００ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。Ｎ末端からＣ末端まで、各重鎖は、可変重ドメイン（ｖａｒｉａｂｌｅ　ｈｅａｖｙ　ｄｏｍａｉｎ）または重鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域（ＶＨ）、続いて３つの定常ドメイン（ＣＨ１、ＣＨ２、及びＣＨ３）を有する。同様に、Ｎ末端からＣ末端まで、各軽鎖は、可変軽ドメイン（ｖａｒｉａｂｌｅ　ｌｉｇｈｔ　ｄｏｍａｉｎ）または軽鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域（ＶＬ）、続いて定常軽（ＣＬ）ドメインを有する。抗体の軽鎖は、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ（κ）及びラムダ（λ）と呼ばれる２つの型うちの１つに割り付けられ得る。「天然配列Ｆｃ領域」は、天然で見出されるＦｃ領域のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を含む。天然配列ヒトＦｃ領域には、天然配列ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域（非Ａ及びＡアロタイプ）、天然配列ヒトＩｇＧ２　Ｆｃ領域、天然配列ヒトＩｇＧ３　Ｆｃ領域、及び天然配列ヒトＩｇＧ４　Ｆｃ領域、ならびに天然に発生するそれらの変異型が含まれる。

【００７７】

「添付文書」という用語は、かかる治療薬の適応症、使用法、投薬量、投与、併用療法、禁忌症についての情報、及び／またはかかる治療剤製品の使用に関する警告を含有する、治療剤製品の市販パッケージに通例含まれる指示書を指すように使用される。

【００７８】

参照ポリペプチド配列に関する「アミノ酸配列同一性パーセント（％）」は、いかなる保存的置換も配列同一性の部分として考慮せずに、配列同一性最大パーセントを得るために配列をアライメントし、必要な場合にはギャップを導入した後に、参照ポリペプチド配列におけるアミノ酸残基と同一である、候補配列におけるアミノ酸残基の割合として定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを決定する目的のためのアライメントは、当該技術分野における技術の範囲内の様々な方式で、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮ、またはＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェア等の、公的に利用可能なコンピュータソフトウェアを使用して、達成することができる。当業者は、比較されている配列の完全長に亘る最大のアライメントを得るために必要とされる任意のアルゴリズムを含む、配列をアライメントするために適切なパラメータを判定することができる。しかしながら、本明細書の目的において、アミノ酸配列同一性％値は、配列比較コンピュータプログラムＡＬＩＧＮ－２を使用して生成される。ＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュータプログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．によって著され、ソースコードは、ユーザ文書と共に、Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ　Ｄ．Ｃ．，２０５５９の米国著作権局に出願され、米国著作権登録第ＴＸＵ５１００８７号として登録されている。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．，Ｓｏｕｔｈ　Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａから公的に利用可能であるか、またはソースコードから編集されてもよい。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、デジタルＵＮＩＸ　Ｖ４．０Ｄを含むＵＮＩＸオペレーティングシステムで使用するために編集すべきである。全ての配列比較パラメータは、ＡＬＩＧＮ－２プログラムによって設定され、変更されない。

【００７９】

アミノ酸配列比較のためにＡＬＩＧＮ－２が用いられる場合、所与のアミノ酸配列Ｂに対する、それとの、またはそれと対比した、所与のアミノ酸配列Ａのアミノ酸配列同一性

％（代替的に、所与のアミノ酸配列Ｂに対する、それとの、またはそれと対比したある特定のアミノ酸配列同一性％を有する、またはそれを含む、所与のアミノ酸配列Ａと表現され得る）は、次のように算出され、

１００×分数Ｘ／Ｙ

式中、Ｘは、配列アライメントプログラムＡＬＩＧＮ－２によって、そのプログラムのＡ及びＢのアライメントにおいて完全な一致としてスコア化されたアミノ酸残基の数であり、Ｙは、Ｂ中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の長さと等しくない場合、Ｂに対するＡのアミノ酸配列同一性％は、Ａに対するＢのアミノ酸配列同一性％と等しくはならないことが理解されよう。特に別途定めのない限り、本明細書で使用される全てのアミノ酸配列同一性％値は、直前の段落に記載されるように、ＡＬＩＧＮ－２コンピュータプログラムを使用して得られる。

【００８０】

「薬学的製剤」という用語は、調製物の中に含有される活性成分の生物活性が有効になるような形態であり、かつ製剤が投与される対象にとって許容できないほど有毒である追加の構成成分を何ら含有しない調製物を指す。

【００８１】

「薬学的に許容される担体」は、対象にとって無毒である、活性成分以外の薬学的製剤中の成分を指す。薬学的に許容される担体には、緩衝液、賦形剤、安定剤、または防腐剤が含まれるが、これらに限定されない。

【００８２】

本明細書で使用される場合、「治療」（及び「治療する」または「治療すること」等のその文法上の変形形態）は、治療されている個体の自然経過を変えることを目的とした臨床介入を指し、予防のために、または臨床病理過程中に行うことができる。治療の望ましい効果には、疾患の発生または再発の予防、症状の緩和、疾患の任意の直接的または間接的な病理学的結果の減少、転移の予防、疾患進行速度の低減、病状の寛解または緩和、及び緩解または予後の改善が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本発明の抗体を使用して、疾患の発達を遅延させるか、または疾患の進行を減速させる。

【００８３】

「腫瘍」という用語は、悪性か良性かを問わず、全ての腫瘍性細胞の成長及び増殖、ならびに全ての前がん性及びがん性細胞ならびに組織を指す。本明細書において称される場合、「がん」、「がん性」、「細胞増殖性障害」、「増殖性障害」、及び「腫瘍」という用語は、相互排他的ではない。

【００８４】

「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は、抗体を抗原に結合することに関与する、抗体の重鎖または軽鎖のドメインを指す。天然抗体の重鎖及び軽鎖の可変ドメイン（それぞれ、ＶＨ及びＶＬ）は一般に、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）及び３つの超可変領域（ＨＶＲ）を含む。（例えば、Ｋｉｎｄｔ ｅｔ ａｌ．Ｋｕｂｙ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，６^{ｔｈ}ｅｄ．，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏ．，ｐａｇｅ９１（２００７）を参照されたい）。抗原結合特異性を付与するためには、単一のＶＨまたはＶＬドメインで十分であり得る。さらに、抗原に結合する抗体のＶＨまたはＶＬドメインを使用して、それぞれ、相補的ＶＬまたはＶＨドメインのライブラリをスクリーニングして、特定の抗原に結合する抗体を単離してもよい。例えば、Ｐｏｒｔｏｌａｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５０：８８０－８８７（１９９３）、Ｃｌａｒｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ３５２：６２４－６２８（１９９１）を参照されたい。

【００８５】

「変異型Ｆｃ領域」は、少なくとも１つのアミノ酸修飾、好ましくは１つ以上のアミノ酸置換（複数可）の天然配列Ｆｃ領域のアミノ酸配列とは異なるアミノ酸配列を含む。好ましくは、変異型Ｆｃ領域は、天然配列Ｆｃ領域または親ポリペプチドのＦｃ領域と比較

して、天然配列Ｆｃ領域または親ポリペプチドのＦｃ領域内に少なくとも１つのアミノ酸置換、例えば約１～約１０個のアミノ酸置換、及び好ましくは、約１～約５個のアミノ酸置換を有する。本明細書における変異型Ｆｃ領域は、好ましくは、天然配列Ｆｃ領域及び／または親ポリペプチドのＦｃ領域と少なくとも約８０％の相同性、最も好ましくは、それらと少なくとも約９０％の相同性、より好ましくは、それらと少なくとも９５％の相同性を保有する。

【００８６】

本明細書で使用される場合、「ベクター」という用語は、連結している別の核酸を増殖することが可能な核酸分子を指す。この用語には、自己複製核酸構造としてのベクター及び導入された宿主細胞のゲノムに組み込まれたベクターが含まれる。ある特定のベクターは、作動的に連結された核酸の発現を導くことが可能である。かかるベクターは、本明細書で「発現ベクター」と称される。

【００８７】

「ＶＨ下位群ＩＩＩコンセンサスフレームワーク」は、Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．の可変重鎖下位群ＩＩＩにおけるアミノ酸配列から得られるコンセンサス配列を含む。一実施形態では、ＶＨ下位群ＩＩＩコンセンサスフレームワークアミノ酸配列は、以下の配列、ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳ（配列番号２１４）－Ｈ１－ＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶ（配列番号２１５）－Ｈ２－ＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣ（配列番号２１６）－Ｈ３－ＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号２１７）の各々の少なくとも一部または全てを含む。

【００８８】

「ＶＬ下位群Ｉコンセンサスフレームワーク」は、Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．の可変軽鎖カッパ下位群Ｉにおけるアミノ酸配列から得られるコンセンサス配列を含む。一実施形態では、ＶＨ下位群Ｉコンセンサスフレームワークアミノ酸配列は、以下の配列、ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣ（配列番号２１８）－Ｌ１－ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹ（配列番号２１９）－Ｌ２－ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣ（配列番号２２０）－Ｌ３－ＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号２２１）の各々の少なくとも一部または全てを含む。

【００８９】

本明細書で使用される場合、「細胞傷害性薬剤」という用語は、細胞機能を阻害若しくは防止する、及び／または細胞死若しくは破壊を引き起こす、物質を指す。細胞傷害性薬剤としては、放射性同位体（例えば、Ａｔ２１１、Ｉ１３１、Ｉ１２５、Ｙ９０、Ｒｅ１８６、Ｒｅ１８８、Ｓｍ１５３、Ｂｉ２１２、Ｐ３２、Ｐｂ２１２、及びＬｕの放射性同位体）；化学療法剤；成長阻害剤；核酸分解酵素等の酵素及びそれらの断片；ならびに細菌、真菌、植物、または動物起源の小分子毒素または酵素活性毒素（それらの断片及び／または変異型を含む）等の毒素が含まれるが、これらに限定されない。例示的な細胞傷害性薬剤は、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、代謝拮抗薬、トポイソメラーゼＩ阻害剤、ホルモン及びホルモン類似体、シグナル伝達経路阻害剤、非受容体チロシンキナーゼ血管新生阻害剤、免疫療法薬、アポトーシス促進薬、ＬＤＨ－Ａ阻害剤、脂肪酸生合成阻害剤、細胞周期シグナル阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、及びがん代謝阻害剤から選択され得る。

【００９０】

一実施形態では、細胞傷害性薬剤は、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生物質、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、代謝拮抗薬、トポイソメラーゼＩ阻害剤、ホルモン及びホルモン類似体、シグナル伝達経路阻害剤、非受容体チロシンキナーゼ血管新生阻害剤、免疫療法薬、アポトーシス促進薬、ＬＤＨ－Ａ阻害剤、脂肪酸生合成阻害剤、細胞周期シグナル阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、及びがん代謝阻害剤から選択される。一実施形態では、細胞傷害性薬剤は、タキサンである。一実施形態では、タキサンは、パクリタキセルまたはドセタキセルである。一実施形態では、細胞傷害性薬剤は、白金製剤である。一実施形態では、細胞傷害性薬剤は、ＥＧＦＲのアンタゴニストであ

る。一実施形態では、ＥＧＦＲのアンタゴニストは、Ｎ－（３－エチニルフェニル）－６，７－ビス（２－メトキシエトキシ）キナゾリン－４－アミン（例えば、エルロチニブ）である。一実施形態では、細胞傷害性薬剤は、ＲＡＦ阻害剤である。一実施形態では、ＲＡＦ阻害剤は、ＢＲＡＦ及び／またはＣＲＡＦ阻害剤である。一実施形態では、ＲＡＦ阻害剤は、ベムラフェニブである。一実施形態では、細胞傷害性薬剤は、ＰＩ３Ｋ阻害剤である。

【００９１】

「化学療法剤」には、がんの治療に有用な化学化合物が含まれる。化学療法剤の例としては、エルロチニブ（ＴＡＲＣＥＶＡ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／ＯＳＩ Ｐｈａｒｍ.）、ボルテゾミブ（ＶＥＬＣＡＤＥ（登録商標）、Ｍｉｌｌｅｎｎｉｕｍ Ｐｈａｒｍ.）、ジスルフィラム、没食子酸エピガロカテキン、サリノスポラミドＡ、カーフィルゾミブ、１７－ＡＡＧ（ゲルダナマイシン）、ラディシコール、乳酸デヒドロゲナーゼＡ（ＬＤＨ－Ａ）、フルベストラント（ＦＡＳＬＯＤＥＸ（登録商標）、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、スニチブ（ｓｕｎｉｔｉｂ）（ＳＵＴＥＮＴ（登録商標）、Ｐｆｉｚｅｒ／Ｓｕｇｅｎ）、レトロゾール（ＦＥＭＡＲＡ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、メシル酸イマチニブ（ＧＬＥＥＶＥＣ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、フィナスネート（ｆｉｎａｓｕｎａｔｅ）（ＶＡＴＡＬＡＮＩＢ（登録商標）、Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、オキサリプラチン（ＥＬＯＸＡＴＩＮ（登録商標）、Ｓａｎｏｆｉ）、５－ＦＵ（５－フルオロウラシル）、ロイコボリン、ラパマイシン（Ｓｉｒｏｌｉｍｕｓ、ＲＡＰＡＭＵＮＥ（登録商標）、Ｗｙｅｔｈ）、ラパチニブ（ＴＹＫＥＲＢ（登録商標）、ＧＳＫ５７２０１６、Ｇｌａｘｏ Ｓｍｉｔｈ Ｋｌｉｎｅ）、ロナファミブ（Ｌｏｎａｆａｍｉｂ）（ＳＣＨ６６３３６）、ソラフェニブ（ＮＥＸＡＶＡＲ（登録商標）、Ｂａｙｅｒ Ｌａｂｓ）、ゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（登録商標）、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、ＡＧ１４７８、チオテパ及びＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標）シクロスホスファミド（ｃｙｃｌｏｓｐｈｏｓｐｈａｍｉｄｅ）等のアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン、及びピポスルファン等のスルホン酸アルキル；ベンゾドーパ（ｂｅｎｚｏｄｏｐａ）、カルボコン、メツレドーパ（ｍｅｔｕｒｅｄｏｐａ）、及びウレドーパ（ｕｒｅｄｏｐａ）等のアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、及びトリメチロメラミンを含むエチレンイミン（ｅｔｈｙｌｅｎｉｍｉｎｅｓ）及びメチラメルアミン（ｍｅｔｈｙｌａｍｅｌａｍｉｎｅｓ）；アセトゲニン（特に、ブラタシン及びブラタシノン）；カンプトテシン（トポテカン及びイリノテカンを含む）；ブリオスタチン；カリスタチン（ｃａｌｌｙｓｔａｔｉｎ）；ＣＣ－１０６５（そのアドゼレシン、カルゼルシン、及びビゼルシン合成類似体を含む）；クリプトフィシン（特に、クリプトフィシン１及びクリプトフィシン８）；副腎皮質ステロイド（プレドニゾン及びプレドニゾロンを含む）；酢酸シプロテロン；５α－レダクターゼ フィナステリド及びデュタステリドを含む）；ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、モセチノスタットドラスタチン；アルデスロイキン、タルクデュオカルマイシン（合成類似体ＫＷ－２１８９及びＣＢ１－ＴＭ１を含む）；エリュテロビン；パンクラチスタチン（ｐａｎｃｒａｔｉｓｔａｔｉｎ）；サルコジクチイン；スポンジスタチン（ｓｐｏｎｇｉｓｔａｔｉｎ）；クロラムブシル、クロマファジン（ｃｈｌｏｍａｐｈａｚｉｎｅ）、クロロホスファミド（ｃｈｌｏｒｏｐｈｏｓｐｈａｍｉｄｅ）、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキシド、メルファラン、ノベンビチン（ｎｏｖｅｍｂｉｃｈｉｎ）、フェネステリン（ｐｈｅｎｅｓｔｅｒｉｎｅ）、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード等のナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムヌスチン（ｒａｎｉｍｎｕｓｔｉｎｅ）等のニトロソ尿素；エンジイン抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特に、カリケアマイシンγ１Ｉ及びカリケアマイシンω１Ｉ（Ａｎｇｅｗ Ｃｈｅｍ. Ｉｎｔｌ. Ｅｄ. Ｅｎｇｌ. １９９４ ３３：１８３－１８６）等の抗生物質；ダイネミシンＡを含むダイネミシン；クロドロネート等のビスホスホネート；エスペラミシン；ならびにネオカルジノスタチン発色団及び関連する

色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団）、アクラノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン（ａｕｔｈｒａｍｙｃｉｎ）、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン（ｃａｒａｂｉｃｉｎ）、カミノマイシン（ｃａｍｉｎｏｍｙｃｉｎ）、カルジノフィリン、クロモマイシン（ｃｈｒｏｍｏｍｙｃｉｎｉｓ）、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン（ｄｅｔｏｒｕｂｉｃｉｎ）、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ＡＤＲＩＡＭＹＣＩＮ（登録商標）（ドキソルビシン）、モルホリノ－ドキソルビシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン及びデオキシドキソルビシン）、エピルビシン、エソルビシン（ｅｓｏｒｕｂｉｃｉｎ）、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシンＣ等のマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン（ｑｕｅｌａｍｙｃｉｎ）、ロドルビシン（ｒｏｄｏｒｕｂｉｃｉｎ）、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン、メトトレキサート及び５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）等の代謝拮抗薬；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート等の葉酸類似体；フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン（ｔｈｉａｍｉｐｒｉｎｅ）、チオグアニン等のプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン等のピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン等のアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン等の抗副腎剤；フロリン酸（ｆｒｏｌｉｎｉｃ　ａｃｉｄ）等の葉酸補液；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル（ｂｅｓｔｒａｂｕｃｉｌ）；ビスアントレン；エダトラキサート（ｅｄａｔｒａｘａｔｅ）；デフォファミン（ｄｅｆｏｆａｍｉｎｅ）；デメコルチン；ジアジクオン；エルフォミチン（ｅｌｆｏｍｉｔｈｉｎｅ）；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダイニン（ｌｏｎｉｄａｉｎｉｎｅ）；マイタンシン及びアンサマイトシン等のマイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダムノール（ｍｏｐｉｄａｍｎｏｌ）；ニトラエリン（ｎｉｔｒａｅｒｉｎｅ）；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド（ｅｔｈｙｌｈｙｄｒａｚｉｄｅ）；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）多糖複合体（ＪＨＳ　Ｎａｔｕｒａｌ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ、Ｅｕｇｅｎｅ，Ｏｒｅｇ．）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフラン（ｓｉｚｏｆｕｒａｎ）；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；２，２’，２’’－トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特に、Ｔ－２毒素、ベラクリンＡ、ロリジンＡ、及びアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン（ｇａｃｙｔｏｓｉｎｅ）；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ（ｔｈｉｏｔｅｐａ）；タキソイド、例えば、ＴＡＸＯＬ（パクリタキセル；Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，Ｎ．Ｊ．）、ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標）（クレモフォア不含有）、パクリタキセルのアルブミン操作されたナノ粒子製剤（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｐａｒｔｎｅｒｓ，Ｓｃｈａｕｍｂｅｒｇ，ＩＩＩ．）、及びＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標）（ドセタキセル、ドキセタキセル；Ｓａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ）；クロランブシル；ＧＥＭＺＡＲ（登録商標）（ゲムシタビン）；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチン及びカルボプラチン等の白金類似体；ビンブラスチン；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ＮＡＶＥＬＢＩＮＥ（登録商標）（ビノレルビン）；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；カペシタビン（ＸＥＬＯＤＡ（登録商標））；イバンドロナート；ＣＰＴ－１１；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイン酸等のレチノイド；ならびに上記のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、酸、及び誘導体が挙げられる。

【００９２】
化学療法剤にはまた、（ｉ）例えば、タモキシフェン（ＮＯＬＶＡＤＥＸ（登録商標）；クエン酸タモキシフェンを含む）、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン（ｉｏｄｏｘｙｆｅｎｅ）、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、ＬＹ１１７０１８、オナプリストン、及びＦＡＲＥＳＴＯＮ（登録商標）（クエン酸トレミフィン（ｔｏｒｅｍｉｆｉｎｅ　ｃｉｔｒａｔｅ）を含む、抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体調節因子（ＳＥＲＭ）等の腫瘍上のホルモン作用を制御または阻害するように働く抗ホルモン剤、（ｉｉ）例えば、４（５）－イミダゾル、アミノグルテチミド、ＭＥＧＡＳＥ（登録商標）（酢酸メゲストロール）、ＡＲＯＭＡＳＩＮ（登録商標）（エキセメスタン；Ｐｆｉｚｅｒ）、フォルメスタニー（ｆｏｒｍｅｓｔａｎｉｅ）、ファドロゾール、ＲＩＶＩＳＯＲ（登録商標）（ボロゾール）、ＦＥＭＡＲＡ（登録商標）（レトロゾール；Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、及びＡＲＩＭＩＤＥＸ（登録商標）（アナストロゾール；ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）等の、副腎内でのエストロゲン産生を制御する、酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤；（ｉｉｉ）フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリン；ブセレリン、トリプテレリン（ｔｒｉｐｔｅｒｅｌｉｎ）、酢酸メドロキシプロゲステロン、ジエチルスチルベストロール、プレマリン、フルオキシメステロン、全てのトランスレチノイン酸、フェンレチニド、ならびにトロキサシタビン（１，３－ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）等の抗アンドロゲン薬；（ｉｖ）タンパク質キナーゼ阻害剤；（ｖ）脂質キナーゼ阻害剤；（ｖｉ）例えば、ＰＫＣ－アルファ、Ｒａｌｆ、及びＨ－Ｒａｓ等のアンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、異常細胞増殖に関係するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの；（ｖｉｉ）ＶＥＧＦ発現阻害剤（例えば、ＡＮＧＩＯＺＹＭＥ（登録商標））及びＨＥＲ２発現阻害剤等のリボザイム；（ｖｉｉｉ）遺伝子療法ワクチン等のワクチン、例えば、ＡＬＬＯＶＥＣＴＩＮ（登録商標）、ＬＥＵＶＥＣＴＩＮ（登録商標）、及びＶＡＸＩＤ（登録商標）；ＰＲＯＬＥＵＫＩＮ（登録商標）、ｒＩＬ－２；ＬＵＲＴＯＴＥＣＡＮ（登録商標）等のトポイソメラーゼ１阻害剤；ＡＢＡＲＥＬＩＸ（登録商標）ｒｍＲＨ；ならびに（ｉｘ）上記のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、酸、及び誘導体も含まれる。

【００９３】
化学療法剤にはまた、アレムツズマブ（Ｃａｍｐａｔｈ）、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、セツキシマブ（ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標）、Ｉｍｃｌｏｎｅ）、パニツムマブ（ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標）、Ａｍｇｅｎ）、リツキシマブ（ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｂｉｏｇｅｎ　Ｉｄｅｃ）、ペルツズマブ（ＯＭＮＩＴＡＲＧ（登録商標）、２Ｃ４、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、トラスツズマブ（ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、トシツモマブ（Ｂｅｘｘａｒ，　Ｃｏｒｉｘｉａ）等の抗体、及び抗体薬物複合体であるゲムツズマブオゾガマイシン（ＭＹＬＯＴＡＲＧ（登録商標）、Ｗｙｅｔｈ）も含まれる。本発明の化合物と組み合わせた薬剤として、治療能力を有する追加のヒト化モノクローナル抗体としては、アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピネウズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン（ｃａｎｔｕｚｕｍａｂ　ｍｅｒｔａｎｓｉｎｅ）、セデリズマブ（ｃｅｄｅｌｉｚｕｍａｂ）、セルトリズマブペゴール（ｃｅｒｔｏｌｉｚｕｍａｂ　ｐｅｇｏｌ）、シドフシツズマブ（ｃｉｄｆｕｓｉｔｕｚｕｍａｂ）、シドツズマブ（ｃｉｄｔｕｚｕｍａｂ）、ダクリズマブ（ｄａｃｌｉｚｕｍａｂ）、エクリズマブ、エファリズマブ、エプラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ（ｐｅｃｆｕｓｉｔｕｚｕｍａｂ）、ペクツズマブ（ｐｅｃｔｕｚｕｍａｂ）、ペキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ（ｒｅｓｌｉｖｉｚｕｍａｂ）、レスリズマブ、レシビズマブ（

ｒｅｓｙｖｉｚｕｍａｂ）、ロベリズマブ（ｒｏｖｅｌｉｚｕｍａｂ）、ルプリズマブ、シブロツズマブ（ｓｉｂｒｏｔｕｚｕｍａｂ）、シプリズマブ、ソンツズマブ（ｓｏｎｔｕｚｕｍａｂ）、タカツズマブ（ｔａｃａｔｕｚｕｍａｂ）テトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、ツコツズマブセルモロイキン（ｔｕｃｏｔｕｚｕｍａｂ ｃｅｌｍｏｌｅｕｋｉｎ）、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビシリズマブ、及びインターロイキン－１２ｐ４０タンパク質を認識するように遺伝子改変された組み換え排他的ヒト配列完全長ＩｇＧ１λ抗体である抗インターロイキン－１２（ＡＢＴ－８７４／Ｊ６９５，Ｗｙｅｔｈ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ａｂｂｏｔｔ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）が挙げられる。

【００９４】

化学療法剤にはまた、ＥＧＦＲに結合するか、または他の方法で直接相互作用し、そのシグナル伝達活性を防止または低減する化合物を指し、代替的に「ＥＧＦＲアンタゴニスト」とも称される「ＥＧＦＲ阻害剤」も含まれる。かかる薬剤の例としては、ＥＧＦＲに結合する抗体及び小分子が挙げられる。ＥＧＦＲに結合する抗体の例としては、ＭＡｂ５７９（ＡＴＣＣ ＣＲＬ ＨＢ ８５０６）、ＭＡｂ ４５５（ＡＴＣＣ ＣＲＬ ＨＢ ８５０７）、ＭＡｂ ２２５（ＡＴＣＣ ＣＲＬ ８５０８）、ＭＡｂ ５２８（ＡＴＣＣ ＣＲＬ ８５０９）（米国特許第４，９４３，５３３号、Ｍｅｎｄｅｌｓｏｈｎ ｅｔ ａｌ．を参照されたい）、ならびにそれらの変異型、例えばキメラ化２２５（Ｃ２２５またはセツキシマブ；ＥＲＢＵＴＩＸ（登録商標）及び再形状化されたヒト２２５（Ｈ２２５）（国際公開第９６／４０２１０号、Ｉｍｃｌｏｎｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ Ｉｎｃ．を参照されたい）；完全ヒトＥＧＦＲ標的抗体（Ｉｍｃｌｏｎｅ）であるＩＭＣ－１１Ｆ８；ＩＩ型変異体ＥＧＦＲに結合する抗体（米国特許第５，２１２，２９０号）；米国特許第５，８９１，９９６号に記載される、ＥＧＦＲに結合するヒト化及びキメラ抗体；ならびにＡＢＸ－ＥＧＦまたはパニツムマブ等のＥＧＦＲに結合するヒト抗体（国際公開第９８／５０４３３号、Ａｂｇｅｎｉｘ／Ａｍｇｅｎを参照されたい）；ＥＭＤ ５５９００（Ｓｔｒａｇｌｉｏｔｔｏ ｅｔ ａｌ．Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ３２Ａ：６３６－６４０（１９９６））；ＥＧＦＲ結合のためにＥＧＦ及びＴＧＦ－アルファの両方と競合するＥＧＦＲに対して向けられたヒト化ＥＧＦＲ抗体（ＥＭＤ／Ｍｅｒｃｋ）であるＥＭＤ７２００（マツズマブ）；ヒトＥＧＦＲ抗体、ＨｕＭａｘ－ＥＧＦＲ（ＧｅｎＭａｂ）；Ｅ１．１、Ｅ２．４、Ｅ２．５、Ｅ６．２、Ｅ６．４、Ｅ２．１１、Ｅ６．３、及びＥ７．６．３として知られ、米国第６，２３５，８８３号に記載される完全ヒト抗体；ＭＤＸ－４４７（Ｍｅｄａｒｅｘ Ｉｎｃ）；ならびにｍＡｂ８０６またはヒト化ｍＡｂ８０６（Ｊｏｈｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７９（２９）：３０３７５－３０３８４（２００４））が挙げられる。抗ＥＧＦＲ抗体は、細胞傷害性薬剤と複合され得、したがって免疫複合体を生成する（例えば、欧州第６５９，４３９Ａ２号、Ｍｅｒｃｋ Ｐａｔｅｎｔ ＧｍｂＨを参照されたい）。ＥＧＦＲアンタゴニストは、米国特許第５，６１６，５８２号、同第５，４５７，１０５号、同第５，４７５，００１号、同第５，６５４，３０７号、同第５，６７９，６８３号、同第６，０８４，０９５号、同第６，２６５，４１０号、同第６，４５５，５３４号、同第６，５２１，６２０号、同第６，５９６，７２６号、同第６，７１３，４８４号、同第５，７７０，５９９号、同第６，１４０，３３２号、同第５，８６６，５７２号、同第６，３９９，６０２号、同第６，３４４，４５９号、同第６，６０２，８６３号、同第６，３９１，８７４号、同第６，３４４，４５５号、同第５，７６０，０４１号、同第６，００２，００８号、及び同第５，７４７，４９８号、ならびに以下のＰＣＴ公報、国際公開第９８／１４４５１号、国際公開第９８／５００３８、国際公開第９９／０９０１６、及び国際公開第９９／２４０３７号に記載される化合物等の小分子を含む。特定の小分子ＥＧＦＲアンタゴニストとしては、ＯＳＩ－７７４（ＣＰ－３５８７７４、エルロチニブ、ＴＡＲＣＥＶＡ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／ＯＳＩ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；ＰＤ１８３８０５（ＣＩ１０３３、２－プロペンアミド、Ｎ－［４－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）ア

ミノ］－７－［３－（４－モルホリニル）プロポキシ］－６－キナゾリニル］－、二塩酸塩、Ｐｆｉｚｅｒ　Ｉｎｃ．）；ＺＤ１８３９、ゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（登録商標））４－（３’－クロロ－４’－フルオロアニリノ）－７－メトキシ－６－（３－モルホリノプロポキシ）キナゾリン、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；ＺＭ１０５１８０（（６－アミノ－４－（３－メチルフェニル－アミノ）－キナゾリン、Ｚｅｎｅｃａ）；ＢＩＢＸ－１３８２（Ｎ８－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－Ｎ２－（１－メチル－ピペリジン－４－イル）－ピリミド［５，４－ｄ］ピリミジン－２，８－ジアミン、Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ）；ＰＫＩ－１６６（（Ｒ）－４－［４－［（１－フェニルエチル）アミノ］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－フェノール）；（Ｒ）－６－（４－ヒドロキシフェニル）－４－［（１－フェニルエチル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン）；ＣＬ－３８７７８５（Ｎ－［４－［（３－ブロモフェニル）アミノ］－６－キナゾリニル］－２－ブチンアミド）；ＥＫＢ－５６９（Ｎ－［４－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）アミノ］－３－シアノ－７－エトキシ－６－キノリニル］－４－（ジメチルアミノ）－２－ブテンアミド）（Ｗｙｅｔｈ）；ＡＧ１４７８（Ｐｆｉｚｅｒ）；ＡＧ１５７１（ＳＵ５２７１；Ｐｆｉｚｅｒ）；ラパチニブ（ＴＹＫＥＲＢ（登録商標）、ＧＳＫ５７２０１６、またはＮ－［３－クロロ－４－［（３フルオロフェニル）メトキシ］フェニル］－６［５［［［２メチルスルホニル）エチル］アミノ］メチル］－２－フラニル］－４－キナゾリンアミン）等の二重ＥＧＦＲ／ＨＥＲ２チロシンキナーゼ阻害剤が挙げられる。

【００９５】

化学療法剤にはまた、前の段落に記載されるＥＧＦＲ標的薬を含む「チロシンキナーゼ阻害剤」；Ｔａｋｅｄａから入手可能なＴＡＫ１６５等の小分子ＨＥＲ２チロシンキナーゼ阻害剤；ＥｒｂＢ２受容体シロシンキナーゼの経口選択的阻害剤であるＣＰ－７２４，７１４（Ｐｆｉｚｅｒ及びＯＳＩ）；ＥＧＦＲに選好的に結合するが、ＨＥＲ２及びＥＧＦＲ両方の過剰発現細胞を阻害する、ＥＫＢ－５６９等の二重ＨＥＲ阻害剤（Ｗｙｅｔｈから入手可能）；経口ＨＥＲ２及びＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤であるラパチニブ（ＧＳＫ５７２０１６；ＧｌａｘｏｓｍｉｔｈＫｌｉｎｅから入手可能）；ＰＫＩ－１６６（Ｎｏｖａｒｔｉｓから入手可能）；カネルチニブ（ＣＩ－１０３３、Ｐｈａｒｍａｃｉａ）等のｐａｎ－ＨＥＲ阻害剤；Ｒａｆ－１シグナル伝達を阻害する、ＩＳＩＳ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓから入手可能なアンチセンス剤ＩＳＩＳ－５１３２等のＲａｆ－１阻害剤；イマチニブメシラート（ＧＬＥＥＶＥＣ（登録商標）、Ｇｌａｘｏ　ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅから入手可能）等の非ＨＥＲ標的ＴＫ阻害剤；スニチニブ（ＳＵＴＥＮＴ（登録商標）、Ｐｆｉｚｅｒから入手可能）等の多標的チロシンキナーゼ阻害剤；バタラニブ（ＰＴＫ７８７／ＺＫ２２２５８４、Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　ＡＧから入手可能）等のＶＥＧＦ受容体チロシンキナーゼ阻害剤；ＭＡＰＫ細胞外調節キナーゼＩ阻害剤ＣＩ－１０４０（Ｐｈａｒｍａｃｉａから入手可能）；ＰＤ１５３０３５，４－（３－クロロアニリノ）キナゾリン等のキナゾリン；ピリドピリミジン；ピリミドピリミジン；ＣＧＰ５９３２６、ＣＧＰ６０２６１、及びＣＧＰ６２７０６等のピロロピリミジン；ピラゾロピリミジン、４－（フェニルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；クルクミン（ジフェルロイルメタン、４，５－ビス（４－フルオロアニリノ）フタルイミド）；ニトロチオフェン部分を含有するチルホスチン；ＰＤ－０１８３８０５（Ｗａｒｎｅｒ－Ｌａｍｂｅｒ）；アンチセンス分子（例えば、ＨＥＲコード核酸に結合するもの）；キノキサリン（米国特許第５，８０４，３９６号）；トリホスチン（米国特許第５，８０４，３９６号）；ＺＤ６４７４（Ａｓｔｒａ　Ｚｅｎｅｃａ）；ＰＴＫ－７８７（Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　ＡＧ）；ＣＩ－１０３３（Ｐｆｉｚｅｒ）等のｐａｎ－ＨＥＲ阻害剤；アフィニタック（ＩＳＩＳ　３５２１、Ｉｓｉｓ／Ｌｉｌｌｙ）；イマチニブメシラート（ＧＬＥＥＶＥＣ（登録商標））；ＰＫＩ　１６６（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ＧＷ２０１６（Ｇｌａｘｏ　ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）；ＣＩ－１０３３（Ｐｆｉｚｅｒ）；ＥＫＢ－５６９（Ｗｙｅｔｈ）；セマキシニブ（Ｐｆｉｚｅｒ）；ＺＤ６４７４（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；ＰＴＫ－７８７（Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｓｃｈｅｒｉ

ｎｇ　ＡＧ）；ＩＮＣ－１Ｃ１１（Ｉｍｃｌｏｎｅ）、ラパマイシン（シロリムス、ＲＡＰＡＭＵＮＥ（登録商標））；または以下の特許公報、米国特許第５，８０４，３９６号；国際公開第１９９９／０９０１６（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｙａｎａｍｉｄ）；国際公開第１９９８／４３９６０号（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｙａｎａｍｉｄ）；国際公開第１９９７／３８９８３号（Ｗａｒｎｅｒ　Ｌａｍｂｅｒｔ）；国際公開第１９９９／０６３７８号（Ｗａｒｎｅｒ　Ｌａｍｂｅｒｔ）；国際公開第１９９９／０６３９６号（Ｗａｒｎｅｒ　Ｌａｍｂｅｒｔ）；国際公開第１９９６／３０３４７号（Ｐｆｉｚｅｒ，Ｉｎｃ）；国際公開第１９９６／３３９７８号（Ｚｅｎｅｃａ）；国際公開第１９９６／３３９７号（Ｚｅｎｅｃａ）、及び国際公開第１９９６／３３９８０（Ｚｅｎｅｃａ）のいずれかに記載されるものも含まれる。

【００９６】

化学療法剤にはまた、デキサメタゾン、インターフェロン、コルヒチン、メトプリン（ｍｅｔｏｐｒｉｎｅ）、シクロスポリン、アンホテリシン、メトロニダゾール、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アミホスチン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、ＢＣＧ生菌、ベバクジマブ（ｂｅｖａｃｕｚｉｍａｂ）、ベキサロテン、クラドリビン、クロファラビン、ダルベポエチンアルファ、デニロイキン（ｄｅｎｉｌｅｕｋｉｎ）、デクスラゾキサン、エポエチンアルファ、エロチニブ（ｅｌｏｔｉｎｉｂ）、フィルグラスチム、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブ、インターフェロンアルファ－２ａ、インターフェロンアルファ－２ｂ、レナリドマイド、レバミゾール、メスナ、メトキサレン、ナンドロロン（ｎａｎｄｒｏｌｏｎｅ）、ネララビン、ノフェツモマブ（ｎｏｆｅｔｕｍｏｍａｂ）、オプレルベキン、パリフェルミン、パミドロネート、ペガデマーゼ、ペグアスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセド二ナトリウム、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、キナクリン、ラスブリカーゼ、サルグラモスチム、テモゾロミド、ＶＭ－２６、６－ＴＧ、トレミフェン、トレチノイン、ＡＴＲＡ、バルルビシン、ゾレドロネート、及びゾレドロン酸、ならびにこれらの薬学的に許容される塩も含まれる。

【００９７】

化学療法剤にはまた、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、ピバリン酸チキソコルトール、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンアルコール、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン－１７－ブチレート、ヒドロコルチゾン－１７－バレレート、二プロピオン酸アクロメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、二プロピオン酸ベタメタゾン、プレドニカルベート、クロベタゾン－１７－ブチレート、クロベタゾール－１７－プロピオネート、カプロン酸フルオコルトロン、ピバリン酸フルオコルトロン、及び酢酸フルプレドニデン；免疫選択的抗炎症性ペプチド（ＩｍＳＡＩＤ）、例えばフェニルアラニン－グルタミン－グリシン（ＦＥＧ）及びそのＤ－異性体型（ｆｅＧ）（ＩＭＵＬＡＮ　ＢｉｏＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、ＬＬＣ）；抗リウマチ薬、例えばアザチオプリン、シクロスポリン（シクロスポリンＡ）、Ｄ－ペニシラミン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミデミノシクリン、スルファサラジン、腫瘍壊死因子アルファ（ＴＮＦα）遮断剤、例えばエタネルセプト（Ｅｎｂｒｅｌ）、インフリキシマブ（Ｒｅｍｉｃａｄｅ）、アダリムマブ（Ｈｕｍｉｒａ）、セルトリズマブペゴール（Ｃｉｍｚｉａ）、ゴリムマブ（Ｓｉｍｐｏｎｉ）、インターロイキン１（ＩＬ－１）遮断剤、例えばアナキンラ（Ｋｉｎｅｒｅｔ）、Ｔ細胞共刺激遮断剤、例えばアバタセプト（Ｏｒｅｎｃｉａ）、インターロイキン６（ＩＬ‐６）遮断剤、例えばトシリズマブ（ＡＣＴＥＭＥＲＡ（登録商標））；レブリキズマブ等のインターロイキン１３（ＩＬ－１３）遮断剤；ロンタリズマブ等のインターフェロンα（ＩＦＮ）遮断剤；ｒｈｕＭＡｂベータ７等のベータ７インテグリン遮断剤；抗Ｍ１プリム等のＩｇＥ経路遮断剤；抗リンパ毒アルファ（ＬＴａ）等の、分泌されたホモ三量体ＬＴａ３及び膜結合されたヘテロ二量体ＬＴａ１／β２遮断剤；放射性同位体（例えば、Ａｔ２１１、Ｉ１３１、Ｉ１２５、Ｙ９

０、Ｒｅ１８６、Ｒｅ１８８、Ｓｍ１５３、Ｂｉ２１２、Ｐ３２、Ｐｂ２１２、及びＬｕの放射性同位体）；チオプラチン、ＰＳ－３４１、フェニル酪酸塩、ＥＴ－１８－ＯＣＨ３、またはファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（Ｌ－７３９７４９、Ｌ－７４４８３２）等の種々の調査剤；ケルセチン、レスベラトロール、ピセアタンノール、没食子酸エピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸及びその誘導体等のポリフェノール；クロロキン等のオートファジー阻害剤；デルタ－９－テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、ＭＡＲＩＮＯＬ（登録商標））；ベータ－ラパコン；ラパコール；コルチシン；ベツリン酸；アセチルカンプトテシン、スコポレクチン、及び９－アミノカンプトテシン）；ポドフィロトキシン；テガフール（ＵＦＴＯＲＡＬ（登録商標））；ベキサロテン（ＴＡＲＧＲＥＴＩＮ（登録商標））；クロドロナート（例えば、ＢＯＮＥＦＯＳ（登録商標）またはＯＳＴＡＣ（登録商標））、エチドロナート（ＤＩＤＲＯＣＡＬ（登録商標））、ＮＥ－５８０９５、ゾレドロン酸／ゾレドロネート（ＺＯＭＥＴＡ（登録商標））、アレンドロネート（ＦＯＳＡＭＡＸ（登録商標））、パミドロネート（ＡＲＥＤＩＡ（登録商標））、チルドロネート（ＳＫＥＬＩＤ（登録商標））、またはリセドロネート（ＡＣＴＯＮＥＬ（登録商標））等のビスホスホネート；ならびに上皮成長因子受容体（ＥＧＦ－Ｒ）；ＴＨＥＲＡＴＯＰＥ（登録商標）ワクチン等のワクチン；ペリフォシン、ＣＯＸ－２阻害剤（例えば、セレコキシブまたはエトリコキシブ）、プロテオソーム阻害剤（例えば、ＰＳ３４１）；ＣＣＩ－７７９；チピファルニブ（Ｒ１１５７７）；オラフェニブ、ＡＢＴ５１０；オブリメルセンナトリウム（ＧＥＮＡＳＥＮＳＥ（登録商標））等のＢｃｌ－２阻害剤；ピキサントロン；ロナファルニブ（ＳＣＨ　６６３６、ＳＡＲＡＳＡＲ（商標））等のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；ならびに上記のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体；ならびに上記のうちの２つ以上の組み合わせ、例えばＣＨＯＰ（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾロンの複合療法の省略形）；及びＦＯＬＦＯＸ（５－ＦＵ及びロイコボリンと複合されたオキサリプラチン（ＥＬＯＸＡＴＩＮ（商標））を用いる治療レジメンの省略形）も含まれる。

【００９８】

化学療法剤にはまた、鎮静効果、解熱効果、及び抗炎症効果を有する非ステロイド抗炎症薬も含まれる。ＮＳＡＩＤには、酵素シクロオキシゲナーゼの非選択的阻害剤が含まれる。ＮＳＡＩＤの具体例としては、アスピリン、プロピオン酸誘導体（例えば、イブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、及びナプロキセン）、酢酸誘導体（例えば、インドメタシン、スリンダク、エトドラク、ジクロフェナク）、エノール酸誘導体（例えば、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、及びイソキシカム）、フェナム酸誘導体（例えば、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸）、ならびにＣＯＸ－２阻害剤（例えば、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、ロフェコキシブ、及びバルデコキシブ）が挙げられる。ＮＳＡＩＤは、関節リウマチ、変形性関節炎、炎症性関節症、強直性脊椎症、乾癬性関節炎、ライター症候群、急性痛風、月経困難症、転移性骨痛、頭痛及び偏頭痛、術後痛、炎症及び組織傷害に起因する軽度から中度の疼痛、発熱、腸閉塞、及び腎疝痛等の病態の症状緩和のために示され得る。

【００９９】

「サイトカイン」という用語は、別の細胞上で細胞間媒介物として作用する、１つの細胞集団によって放出されるタンパク質の総称である。かかるサイトカインの例としては、リンフォカイン、モノカイン；ＩＬ－１、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１１、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５等のインターロイキン（ＩＬ）；ＴＮＦ－αまたはＴＮＦ－β等の腫瘍壊死因子；ならびにＬＩＦ及びキットリガンド（ＫＬ）及びガンマインターフェロンを含む他のポリペプチド因子が挙げられる。本明細書で使用される場合、サイトカインという用語には、天然源、または組み換え細胞培養物からのタンパク質、ならびに合成によって産生された小

分子物質及びその薬学的に許容される誘導体及び塩を含む、生物学的に活性のある天然配列サイトカインの等価物が含まれる。

【０１００】

「ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト」という用語は、ＰＤ－１シグナル伝達軸におけるシグナル伝達から生じるＴ細胞機能障害を除去するために、ＰＤ－１軸結合パートナーとその結合パートナーのうちの１つ以上との相互作用を阻害し、結果として、Ｔ細胞機能を復元するか、または高める（例えば、増殖、サイトカイン産生、標的細胞殺滅）分子である。本明細書で使用される場合、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストには、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、及びＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストが含まれる。

【０１０１】

「ＰＤ－１結合アンタゴニスト」という用語は、ＰＤ－１の、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２等のその結合パートナーのうちの１つ以上との相互作用から生じるシグナル伝達を減少させるか、遮断するか、阻害するか、無効化するか、またはそれに干渉する分子である。いくつかの実施形態では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な態様において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、ＰＤ－Ｌ１及び／またはＰＤ－Ｌ２への結合を阻害する。例えば、ＰＤ－１結合アンタゴニストには、ＰＤ－Ｌ１及び／またはＰＤ－Ｌ２とのＰＤ－１の相互作用から生じるシグナル伝達を、減少させるか、遮断するか、阻害するか、無効化するか、またはそれに干渉する、抗ＰＤ－１抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、及び他の分子が含まれる。一実施形態では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、機能障害性Ｔ細胞の機能障害性を低下させる（例えば、抗原認識へのエフェクター応答を増強する）ように、ＰＤ－１を介してＴリンパ球媒介シグナル伝達で発現された細胞表面タンパク質によって、またはそれを介して媒介される、負の共刺激性シグナルを低減させる。いくつかの実施形態では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－１抗体である。具体的な態様において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、本明細書に記載されるＭＤＸ－１　１０６である。別の具体的な態様において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、本明細書に記載されるＭｅｒｃｋ３７４５である。別の具体的な態様において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、本明細書に記載されるＣＴ－０１１である。

【０１０２】

「ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト」という用語は、ＰＤ－Ｌ１の、ＰＤ－１、Ｂ７－１等のその結合パートナーのうちの１つ以上との相互作用から生じるシグナル伝達を減少させるか、遮断するか、阻害するか、無効化するか、またはそれに干渉する分子である。いくつかの実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な態様において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、ＰＤ－１及び／またはＢ７－１への結合を阻害する。いくつかの実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストには、ＰＤ－Ｌ１と、ＰＤ－１、Ｂ７－１等のその結合パートナーのうちの１つ以上との相互作用から生じるシグナル伝達を、減少させるか、遮断するか、阻害するか、抑止するか、またはそれに干渉する、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、及び他の分子が含まれる。一実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、機能障害性Ｔ細胞の機能障害性を低下させる（例えば、抗原認識へのエフェクター応答を増強する）ように、ＰＤ－Ｌ１を介してＴリンパ球媒介シグナル伝達で発現された細胞表面タンパク質によって、またはそれを介して媒介される、負の共刺激性シグナルを低減させる。いくつかの実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。具体的な態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、本明細書に記載されるＹＷ２４３．５５．Ｓ７０である。別の具体的な態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、本明細書に記載されるＭＤＸ－１　１０５である。さらに別の具体的な態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、本明細書に記載されるＭＰＤＬ３２８０Ａである。

【０１０３】

「ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニスト」という用語は、ＰＤ－Ｌ２の、ＰＤ－１等のその結合パートナーのうちの１つ以上との相互作用から生じるシグナル伝達を減少させるか、遮断するか、阻害するか、無効化するか、またはそれに干渉する分子である。いくつかの実施形態では、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ２の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な態様において、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ２の、ＰＤ－１への結合を阻害する。いくつかの実施形態では、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストには、ＰＤ－Ｌ２の、ＰＤ－１等のその結合パートナーのうちの１つ以上との相互作用から生じるシグナル伝達を、減少させるか、遮断するか、阻害するか、抑止するか、またはそれに干渉する、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、及び他の分子が含まれる。一実施形態では、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストは、機能障害性Ｔ細胞の機能障害性を低下させる（例えば、抗原認識へのエフェクター応答を増強する）ように、ＰＤ－Ｌ２を介してＴリンパ球媒介シグナル伝達で発現された細胞表面タンパク質によって、またはそれを介して媒介される、負の共刺激性シグナルを低減させる。いくつかの実施形態では、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストは、イムノアドヘシンである。

【０１０４】

「食作用」という用語は、細胞による、細胞または粒子状物質の内部移行を意味する。いくつかの実施形態では、食細胞または貪食細胞は、マクロファージまたは好中球である。いくつかの実施形態では、細胞は、ヒトＯＸ４０を発現する細胞である。食作用をアッセイする方法は、当該技術分野で既知であり、別の細胞内に内部移行した細胞の存在を検出するための顕微鏡検査の使用を含む。他の実施形態では、食作用は、ＦＡＣＳを使用して、例えば、検出可能に標識された細胞の存在を別の細胞（例えば、第１の細胞とは異なる標識を用いて検出可能に標識されていてもよい）内で検出することによって検出される。

【０１０５】

本明細書で使用される場合、抗体に関して「実質的な活性を保有しない」または「実質的に活性なし」という表現は、抗体が、正常レベル以上（いくつかの実施形態では、それは統計学的に有意な正常レベル以上である）の活性を示さないことを意味する。本明細書で使用される場合、抗体に関して「活性がほとんどまたは全くない」という表現は、抗体が、生物学的に有意な量の機能を示さないことを意味する。機能は、例えば本明細書に記載されるものを含む、当該技術分野で既知の任意のアッセイまたは技法に従って、測定または検出することができる。いくつかの実施形態では、抗体機能は、エフェクターＴ細胞増殖及び／またはサイトカイン分泌の刺激である。

【０１０６】

本明細書で使用される場合、「バイオマーカー」または「マーカー」という用語は、一般に、遺伝子、ｍＲＮＡ、タンパク質、炭水化物構造、または糖脂質を含む分子を指し、組織若しくは細胞内若しくはその上におけるこれらの発現、または分泌は、既知の方法（または本明細書に開示される方法）によって検出することができ、予測可能であるか、または治療レジームに対する細胞、組織、若しくは患者の応答性の予測する（若しくは予測を助ける）ことに使用することができる。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、遺伝子またはタンパク質、例えば、１つ以上の細胞で検出された遺伝子またはタンパク質の発現レベルを指してもよい。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、目的の細胞型、例えば、１つ以上の試料中に検出された目的の細胞型の数を指してもよい。

【０１０７】

「患者試料」とは、がん患者から得られた細胞または流体の集合を意味する。組織または細胞試料の供給源は、新鮮、凍結、及び／もしくは保存臓器もしくは組織試料、または生検、または吸引液から等の固形組織；血液または任意の血液組成成分；脳脊髄液、羊膜液、腹水、または間質液等の体液；対象の妊娠期間または発育における任意の時期の細胞であってもよい。組織試料は、例えば防腐剤、抗凝固剤、緩衝液、固定剤、栄養素、抗生物質等の、本来、組織とは自然に混ざり合わない化合物を含有してもよい。本明細書の腫

瘍試料の例には、腫瘍生検、穿刺吸引液、細気管支洗浄、胸水、唾液、尿、摘出標本、循環腫瘍細胞、血清、血漿、循環血漿タンパク質、腹水、腫瘍に由来するかまたは腫瘍様特性を示す初代細胞培養物または細胞株、ならびにホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍試料または凍結腫瘍試料等の保存腫瘍試料が含まれるが、これらに限定されない。

【０１０８】

本明細書で使用される場合、「～の発現に基づいて」という表現は、発現レベル、または発現の存在若しくは不在（例えば、本明細書における１つ以上のバイオマーカーの存在または不在または発生率（例えば、提示される細胞の割合）（例えば、ＦｃＲ発現細胞の存在若しくは不在、またはその量若しくは発生率、あるいは、例えば、ヒトエフェクター細胞の存在若しくは不在、またはその量若しくは発生率））に関する情報が、治療決定、添付文書上で提供される情報、またはマーケティング／宣伝指針等を伝えるために使用されることを意味する。

【０１０９】

「ヒトエフェクター細胞を有する」がんまたは生体試料は、診断試験において、試料中に存在するヒトエフェクター細胞（例えば、浸潤性ヒトエフェクター細胞）を有するものである。

【０１１０】

「ＦｃＲ発現細胞を有する」がんまたは生体試料は、診断試験において、試料中に存在するＦｃＲ発現（例えば、浸潤性ＦｃＲ発現細胞）を有するものである。いくつかの実施形態では、ＦｃＲは、ＦｃγＲである。いくつかの実施形態では、ＦｃＲは、活性化ＦｃγＲである。

【０１１１】

本明細書で使用される場合、「治療を推奨する」という表現は、患者の試料中のｃ－ｍｅｔのレベルまたは存在に関して生成された情報またはデータを使用して、患者が、療法により好適に治療されていること、または好適に治療されていないことを特定することを指す。いくつかの実施形態では、療法は、ｃ－ｍｅｔ抗体（例えば、オナルツズマブ）を含んでもよい。いくつかの実施形態では、療法は、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ベバシズマブ）を含んでもよい。いくつかの実施形態では、療法は、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体を含んでもよい。情報またはデータは、文書、音声、または電子のいかなる形態であってもよい。いくつかの実施形態では、生成された情報またはデータの使用には、伝達すること、提示すること、報告すること、保管すること、送信すること、転送すること、供給すること、送達すること、配布すること、分配すること、またはこれらの組み合わせが含まれる。いくつかの実施形態では、伝達すること、提示すること、報告すること、保管すること、送信すること、転送すること、供給すること、送達すること、配布すること、分配すること、またはこれらの組み合わせは、計算装置、分析ユニット、またはこれらの組み合わせによって行われる。いくつかのさらなる実施形態では、伝達すること、提示すること、報告すること、保管すること、送信すること、転送すること、供給すること、送達すること、配布すること、分配すること、またはこれらの組み合わせは、個人（例えば、研究または医療従事者）によって行われる。いくつかの実施形態では、情報またはデータには、ＦｃＲ発現細胞の量または発生率の、参照レベルとの比較が含まれる。いくつかの実施形態では、情報またはデータには、ヒトエフェクター細胞の量または発生率の、参照レベルとの比較が含まれる。いくつかの実施形態では、情報またはデータには、ヒトエフェクター細胞またはＦｃＲ発現細胞が、試料中に存在するかまたは不在であるかの指標が含まれる。いくつかの実施形態では、情報またはデータには、ＦｃＲ発現細胞及び／またはヒトエフェクター細胞が、特定の割合の細胞に存在すること（例えば、高い発生率）の指標が含まれる。いくつかの実施形態では、情報またはデータには、患者が、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体を含む療法により好適に治療されていること、または好適に治療されていないことの指標が含まれる。

【０１１２】

「検出」という用語は、直接的及び間接的検出を含む、任意の検出方法を含む。

【０１１３】
個体への臨床的利益の増加に関連するバイオマーカーの「量」または「レベル」は、生体試料中で検出可能なレベルである。これらは、当業者に既知であり、本明細書にも開示される方法によって測定することができる。評価されるバイオマーカーの発現レベルまたは量は、治療への応答を判定するために使用することができる。
【０１１４】
「上昇した発現」、「上昇した発現レベル」、または「上昇したレベル」は、例えば、疾患若しくは障害（例えば、がん）を患っていない個体（単数または複数）、治療（例えば、ＯＸ４０アゴニストを用いて）に対する既知の応答性を有する腫瘍、内部対照（例えば、ハウスキーピングバイオマーカー）、または参照数値（例えば、臨床転帰データに基づく閾値等の設定された閾値）等の対照と比べた、ある個体におけるバイオマーカーの増加した発現または増加したレベルを指す。
【０１１５】
「低減した発現」、「低減した発現レベル」、または「低減したレベル」は、例えば、疾患若しくは障害（例えば、がん）を患っていない個体（単数または複数）、治療（例えば、ＯＸ４０アゴニストを用いて）に対する既知の応答性を有する腫瘍、内部対照（例えば、ハウスキーピングバイオマーカー）、または参照数値（例えば、臨床転帰データに基づく閾値等の設定された閾値）等の対照と比べた、ある個体におけるバイオマーカーの減少した発現または減少したレベルを指す。いくつかの実施形態では、低減した発現は、発現がほとんどまたは全くないことである。
【０１１６】
本明細書で使用される場合、「ハウスキーピング遺伝子」または「ハウスキーピングバイオマーカー」という用語は、通常及び／または病理学的状態にある細胞内で構造的に発現すると考えられる任意の遺伝子（単数または複数）を指してもよい。かかる遺伝子は、その発現が、異なる生理学的状態に亘って一定量で検出可能であるため、例えば、参照として使用することができる。いくつかの実施形態では、ハウスキーピング遺伝子は、基本的な細胞機能及び／または維持に必要とされるタンパク質をコードし得る。
【０１１７】
「診断」という用語は、分子的または病理学的状態、疾患、または病態（例えば、がん）の特定または分類を指すために本明細書で使用される。例えば、「診断」は、特定の種類のがんの特定を指す場合がある。「診断」はまた、例えば、病理組織学的基準による、または分子的特徴による特定のサブタイプのがんの分類（例えば、バイオマーカー（例えば、特定の遺伝子または該遺伝子によってコードされるタンパク質）のうちの１つまたはその組み合わせの発現によって特徴付けられるサブタイプ）を指す場合もある。
【０１１８】
「診断を助けること」という用語は、本明細書において、疾患若しくは障害（例えば、がん）の特定の種類の症状または病態の存在あるいはその性質に関する、臨床的判定を行うことを補助する方法を指すように使用される。例えば、疾患または病態（例えば、がん）の診断を助ける方法は、個体からの生体試料中のある特定のバイオマーカーを測定することを含み得る。
【０１１９】
本明細書で使用される場合、「試料」という用語は、例えば、物理的、生化学的、化学的、及び／もしくは生理的特徴に基づいて特徴付けられ、ならびに／または特定されることになる、細胞的要素及び／または他の分子的要素を含有する、目的の対象及び／または個体から得られる、すなわちそれに由来する、組成物を指す。例えば、「疾患試料」という用語、及びその変形形態は、特徴付けられることになる細胞的要素及び／若しくは分子的要素を含有することが予想されるか、または含有することが知られている、目的の対象から得られた任意の試料を指す。試料としては、初代細胞もしくは培養細胞または細胞株、細胞上清、細胞溶解物、血小板、血清、血漿、硝子体液、リンパ液、滑液、卵胞液、精液、羊膜液、乳、全血、血液由来細胞、尿、脳脊髄液、唾液、痰、涙、汗、粘液、腫瘍溶

解物、及び組織培養培地、組織抽出物、例えば均質化組織、腫瘍組織、細胞抽出物、ならびにこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１２０】

「組織試料」または「細胞試料」とは、対象または個体の組織から得られる同様の細胞の集合を意味する。組織または細胞試料の供給源は、新鮮な、凍結した、かつ／もしくは保存された器官、組織試料、生検、ならびに／または吸引液からの固形組織；血液または血漿等の任意の血液成分；脳脊髄液、羊膜液、腹水、または間質液等の体液；対象の妊娠期間または発育中のいかなる時間における細胞であってもよい。組織試料はまた、初代細胞若しくは培養細胞、または細胞株であってもよい。任意で、組織または細胞試料は、疾患組織／器官から得られる。組織試料は、例えば防腐剤、抗凝固剤、緩衝液、固定剤、栄養素、抗生物質等の、本来、組織とは自然に混ざり合わない化合物を含有してもよい。

【０１２１】

本明細書で使用される場合、組織試料の「切片」とは、組織試料の単一部分すなわち一片、例えば、組織試料から切り取られた組織または細胞の薄切片を意味する。組織試料の複数の切片を、本発明に従って採取し、分析に供してもよいことが理解されるが、但し、本発明は、組織試料の同一切片を、形態学的レベル及び分子レベルの両方で分析するか、またはタンパク質若しくは核酸に関して分析する方法を含むことが理解されることを条件とする。

【０１２２】

「相関する」または「相関すること」とは、任意の方式で、第１の分析若しくはプロトコルの性能及び／または結果を、第２の分析若しくはプロトコルの性能及び／または結果と比較することを意味する。例えば、第１の分析もしくはプロトコルの結果を、第２のプロトコルを行う際に使用してもよいし、及び／または、第１の分析若しくはプロトコルの結果を使用して、第２の分析若しくはプロトコルを行うべきかどうかを決定してもよい。ポリペプチド分析またはプロトコルの実施形態については、ポリペプチド発現分析またはプロトコルの結果を使用して、特定の治療レジメンを行うべきかどうかを決定してもよい。ポリヌクレオチド分析またはプロトコルの実施形態については、ポリヌクレオチド発現分析またはプロトコルの結果を使用して、特定の治療レジメンを行うべきかどうかを決定してもよい。

【０１２３】

「個体応答」または「応答」は、（１）減速及び完全阻止を含む疾患進行（例えば、がん進行）のある程度の阻害、（２）腫瘍サイズの低減、（３）隣接する末梢臓器及び／もしくは組織へのがん細胞浸潤の阻害（すなわち、低減、減速、または完全停止）、（４）転移の阻害（すなわち、低減、減速、または完全停止）、（５）疾患若しくは障害（例えば、がん）に関連する１つ以上の症状のある程度の軽減、（６）全生存期間及び無増悪生存期間を含む生存期間の長さの増加もしくは延長、ならびに／または（９）治療後の所定の時点における低下した死亡率を限定することなく含む、個体への有益性を示す任意のエンドポイントを使用して評価され得る。

【０１２４】

薬品を用いた治療に対する患者の「有効な応答」または患者の「応答性」及び類似の単語は、がん等の疾患若しくは障害の危険性があるか、またはそれを患う患者に付与される臨床的または治療的有益性を指す。一実施形態では、かかる有益性には、生存期間（全生存期間及び無増悪生存期間を含む）が延長すること、客観的応答（完全奏効または部分奏効を含む）が生じること、または、がんの徴候もしくは症状が改善することのうちの任意の１つ以上が含まれる。

【０１２５】

「生存期間が延長すること」とは、未処置の患者と比べて（すなわち、薬品を用いて治療されていない患者と比べて）、または指定されたレベルでバイオマーカーを発現しない患者と比べて、及び／または承認されている抗腫瘍剤で治療された患者と比べて、治療される患者において全生存期間または無増悪生存期間が増加することを意味する。客観的応

答は、完全奏効（ＣＲ）または部分奏効（ＰＲ）を含む、測定可能な応答を指す。

【０１２６】

ＩＩＩ．ＯＸ４０アゴニスト

がんを有する対象のＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性を予測する方法が、本明細書に提供される。これらの方法は、特定のバイオマーカーの発現レベルが、ＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性と相関するという本明細書に記載される発見に部分的に基づく。例えば、ＣＤ８ａ、ＣＤ８ｂ、Ｈ２－ｄ、ＣＴＬＡ４、ＣＤ６４、ＣＸＣＬ９、ＩＦＮｇ、ＩＤＯ１、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＰＤＣＡ１、ＫＬＲＫ１、ＰＴＰＲＣ、ＣＸＣＬ１、ＩＴＧＡＭ、及びＩＬ７Ｒ等の遺伝子の増加した発現レベルは、ＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性と相関する。追加的に、ＣＳＦ２、ＣＣＬ２２、ＥＰＣＡＭ、ＧＡＴＡ３、ＩＬ１３、及びＶＴＣＮ１等の遺伝子の減少した発現レベルが、ＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性と相関することもまた発見された。

【０１２７】

対象から得られた白血球を含有する試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、対象がＯＸ４０アゴニストで治療されており、該１つ以上のマーカー遺伝子が、ＡＲＧ１、ＣＣＬ２、ＣＣＬ２２、ＣＣＬ５、ＣＣＲ５、ＣＤ２２６、ＣＤ２７、ＣＤ２７４、ＣＤ２８、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ４０、ＣＤ８Ａ、ＣＤ８ｂ、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、ＥＯＭＥＳ、ＦａｓＬ、Ｆｃｇｒ１／ＣＤ６４、ＦＯＸＰ３、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＨＡＶＣＲ２、ＩＣＡＭ１、ＩＤＯ１、ＩＦＮｇ、ＩＬ１０、ＩＬ１２Ａ（ＴＤＯ２）、ＩＬ１３、ＩＬ２、ＩＬ７Ｒ、ＩＴＧＡＭ、ＫＬＲＫ１、ＬＡＧ３、ＭＡＰ４Ｋ１、ＭＳ４Ａ１、ＰＤＣＤ１、ＰＤＣＤ１ＬＧ２、ＰＲＦ１、ＰＴＰＲＣ、ＴＮＦ、ＴＮＦＲＳＦ１４、ＴＮＦＲＳＦ９、及びＴＮＦＳＦ４から選択される、当該測定することと、対象から得られた試料中の当該１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較した発現レベルに基づき、治療が薬力学的活性を実証していると判定することであって、１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較して増加した発現レベルが、ＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する薬力学的活性を示す、該判定することとにより、ＯＸ４０アゴニスト治療薬の薬力学的活性を監視する方法が、本明細書にさらに提供される。これらの方法は、特定のバイオマーカーの発現レベルがＯＸ４０アゴニスト治療に際して上方制御されるという本明細書に記載される発見に部分的に基づく。

【０１２８】

対象から得られた白血球を含有する試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、対象がＯＸ４０アゴニストで治療されており、該１つ以上のマーカー遺伝子が、ＢＴＬＡ、ＣＤ４、ＣＤ６９、ＣＤ８０、ＣＤ８３、ＣＤ８６、ＣＳＦ２、ＣＴＬＡ４、ＣＸＣＲ３、Ｆｃｇｒ２ｂ／ＣＤ３２、Ｆｃｇｒ３／ＣＤ１６、Ｈ２－ａａ、Ｈ２－ｄ、Ｈ２－ｋ、ＩＣＯＳ、ＩＬ１０、ＰＤＣＡ１、及びＴＮＦＲＳＦ１８から選択される、該測定することと、対象を、対象から得られた試料中の当該１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較した発現レベルに基づき、該治療薬に対して応答性または非応答性である対象として分類することであって、１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較して増加した発現レベルが、応答性である対象を示す、該分類することとにより、対象のＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性を監視する方法が、本明細書になおさらに提供される。これらの方法は、特定のバイオマーカーの発現レベルがＯＸ４０アゴニスト治療に際し、かかる治療に対して応答性である腫瘍において特に上方制御されるという本明細書に記載される発見に部分的に基づく。

【０１２９】

本明細書に記載される方法において、当該技術分野で既知の任意のＯＸ４０アゴニストを使用してもよい。一態様において、ＯＸ４０アゴニストは、ヒトＯＸ４０に結合する単離抗体である。本発明の方法での使用に好適な抗体には、ヒトＯＸ４０に結合する抗体が含まれる。抗ＯＸ４０抗体（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）の説明は、米国ＰＧ公開第ＵＳ２０１５／０３０７６１７号、及び国際公開第ＷＯ／２０１５／１５３５１３号に見出すことができ、これらはそれぞれ参照によりその全体が本明細書に組み込まれ

る。
【０１３０】
いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、約０．４５ｎＭ以下の親和性でヒトＯＸ４０に結合する。いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０抗体は、約０．４ｎＭ以下の親和性でヒトＯＸ４０に結合する。いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０抗体は、約０．５ｎＭ以下の親和性でヒトＯＸ４０に結合する。いくつかの実施形態では、結合親和性は、ラジオイムノアッセイを使用して決定される。
【０１３１】
いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、ヒトＯＸ４０及びカニクイザルＯＸ４０に結合する。いくつかの実施形態では、結合は、ＦＡＣＳアッセイを使用して決定される。いくつかの実施形態では、ヒトＯＸ４０への結合は、約０．２ｕｇ／ｍｌのＥＣ５０を有する。いくつかの実施形態では、ヒトＯＸ４０への結合は、約０．３ｕｇ／ｍｌ以下のＥＣ５０を有する。いくつかの実施形態では、カニクイザルＯＸ４０への結合は、約１．５ｕｇ／ｍｌのＥＣ５０を有する。いくつかの実施形態では、カニクイザルＯＸ４０への結合は、約１．４ｕｇ／ｍｌのＥＣ５０を有する。
【０１３２】
いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、ラットＯＸ４０またはマウスＯＸ４０には結合しない。
【０１３３】
いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、枯渇性抗ヒトＯＸ４０抗体（例えば、ヒトＯＸ４０を発現する細胞を枯渇させる）である。いくつかの実施形態では、ヒトＯＸ４０発現細胞は、ＣＤ４＋エフェクターＴ細胞である。いくつかの実施形態では、ヒトＯＸ４０発現細胞は、Ｔｒｅｇ細胞である。いくつかの実施形態では、枯渇は、ＡＤＣＣ及び／または食作用によるものである。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒトエフェクター細胞によって発現されたＦｃγＲに結合し、ヒトエフェクター細胞機能を活性化させることで、ＡＤＣＣを媒介する。いくつかの実施形態では、抗体は、ヒトエフェクター細胞によって発現されたＦｃγＲに結合し、ヒトエフェクター細胞機能を活性化させることで、食作用を媒介する。例示的なヒトエフェクター細胞には、例えば、マクロファージ、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、単球、好中球が含まれる。いくつかの実施形態では、ヒトエフェクター細胞は、マクロファージである。いくつかの実施形態では、ヒトエフェクター細胞は、ＮＫ細胞である。いくつかの実施形態では、枯渇は、アポトーシスによるものではない。
【０１３４】
いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、機能性Ｆｃ領域を有する。いくつかの実施形態では、機能性Ｆｃ領域のエフェクター機能は、ＡＤＣＣである。いくつかの実施形態では、機能性Ｆｃ領域のエフェクター機能は、食作用である。いくつかの実施形態では、機能性Ｆｃ領域のエフェクター機能は、ＡＤＣＣ及び食作用である。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、ヒトＩｇＧ１である。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、ヒトＩｇＧ４である。
【０１３５】
いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、ＯＸ４０発現細胞（例えば、Ｔｒｅｇ）中でアポトーシスを誘発しない。いくつかの実施形態では、アポトーシスは、３０ｕｇ／ｍｌの抗体濃度を使用して、例えば、アネキシンＶ及びプロプロジウム（ｐｒｏｐｒｏｄｉｕｍ）ヨウ素染色Ｔｒｅｇを使用してアポトーシスが生じたかどうかを判定することにより、アッセイされる。
【０１３６】
いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、例えば、ＣＤ４＋エフェクターＴ細胞増殖を増加させる、及び／またはＣＤ４＋エフェクターＴ細胞によるガンマインターフェロン産生を増加させる（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体での治療前の、増殖及び／またはサイトカイン産生と比較して）ことで、ＣＤ４＋エフェクターＴ細

胞機能を増強する。いくつかの実施形態では、サイトカインは、ガンマインターフェロンである。いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体での治療前の腫瘍組織内（浸潤性）ＣＤ４＋　Ｔ細胞の数と比較して、腫瘍組織内（浸潤性）ＣＤ４＋エフェクターＴ細胞の数（例えば、ＣＤ４＋エフェクターＴ細胞の総数、または、例えば、ＣＤ４５＋細胞中のＣＤ４＋細胞の割合）を増加させる。いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体での治療前のガンマインターフェロンを発現する腫瘍組織内（浸潤性）ＣＤ４＋　Ｔ細胞の数と比較して、ガンマインターフェロンを発現する腫瘍組織内（浸潤性）ＣＤ４＋エフェクターＴ細胞の数（例えば、ガンマインターフェロンを発現するＣＤ４＋細胞の総数、または、例えば、総ＣＤ４＋細胞中のガンマインターフェロンを発現するＣＤ４＋細胞の割合）を増加させる。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体での治療前の腫瘍組織内（浸潤性）ＣＤ８＋　Ｔエフェクター細胞の数と比較して、腫瘍組織内（浸潤性）ＣＤ８＋エフェクターＴ細胞の数（例えば、ＣＤ８＋エフェクターＴ細胞の総数、または、例えば、ＣＤ４５＋細胞中のＣＤ８＋の割合）を増加させる。いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体での治療前のガンマインターフェロンを発現する腫瘍組織内（浸潤性）ＣＤ８＋　Ｔ細胞の数と比較して、ガンマインターフェロンを発現する腫瘍組織内（浸潤性）ＣＤ８＋エフェクターＴ細胞の数（例えば、例えば、総ＣＤ８＋細胞中のガンマインターフェロンを発現するＣＤ８＋細胞の割合）を増加させる。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、例えば、メモリーＴ細胞増殖を増加させる、及び／またはメモリーＴ細胞によるサイトカイン産生を増加させることで、メモリーＴ細胞機能を増強する。いくつかの実施形態では、サイトカインは、ガンマインターフェロンである。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、例えば、エフェクターＴ細胞機能（例えば、エフェクターＴ細胞増殖、及び／またはエフェクターＴ細胞サイトカイン分泌）のＴｒｅｇ抑制を減少させることで、Ｔｒｅｇ機能を阻害する。いくつかの実施形態では、エフェクターＴ細胞は、ＣＤ４＋エフェクターＴ細胞である。いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、腫瘍組織内（浸潤性）Ｔｒｅｇの数（例えば、Ｔｒｅｇの総数、または、例えば、ＣＤ４＋細胞中のＦｏｘ３ｐ＋細胞の割合）を低減させる。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、エフェクター機能を増加（例えば、野生型ＩｇＧ１におけるエフェクター機能と比較して）させるように操作されている。いくつかの実施形態では、抗体は、Ｆｃγ受容体への増加した結合を有する。いくつかの実施形態では、抗体は、Ｆｃ領域に（直接的にまたは間接的に）結合されるフコースを欠く。例えば、かかる抗体におけるフコースの量は、１％～８０％、１％～６５％、５％～６５％、または２０％～４０％であってもよい。いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、例えば、抗体のＦｃ領域に結合した二分岐オリゴ糖類がＧｌｃＮＡｃによって二分される、二分されたオリゴ糖類を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、ＡＤＣＣを改善する１つ以上のアミノ酸置換、例えば、Ｆｃ領域の２９８、３３３、及び／または３３４位（残基のＥＵ付番）における置換を有するＦｃ領域を含む。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、ＯＸ４０を発現する標的細胞におけるＯＸ４０シグナル伝達を増加させる。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０シグナル伝達は、ＮＦｋＢ下流シグナル伝達を監視することで検出される。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、二週間の４０℃での治療後に安定する。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、ヒトエフェクター細胞に結合する、例えば、ヒトエフェクター細胞によって発現されるＦｃγＲ（例えば、活性化ＦｃγＲ）に結合する。いくつかの実施形態では、ヒトエフェクター細胞は、ＡＤＣＣエフェクター機能を実行する（実行することが可能である）。いくつかの実施形態では、ヒトエフェクター細胞は、食作用エフェクター機能を実行する（実行することが可能である）。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、ヒトエフェクター細胞への結合を排除する変異（例えば、ＤＡＮＡ変異）を含む変異型ＩｇＧ１　Ｆｃポリペプチドを含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、天然配列ＩｇＧ１　Ｆｃ部分を含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体と比べて、減少した活性（例えば、ＣＤ４＋エフェクターＴ細胞機能、例えば、増殖）を有する。いくつかの実施形態では、ヒトエフェクター細胞への結合を排除する変異（例えば、ＤＡＮＡ変異）を含む変異型ＩｇＧ１　Ｆｃポリペプチドを含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、実質的な活性（例えば、ＣＤ４＋エフェクターＴ細胞機能、例えば、増殖）を保有しない。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体機能において、抗体架橋が必要とされる。いくつかの実施形態では、機能は、ＣＤ４＋エフェクターＴ細胞増殖の刺激である。いくつかの実施形態では、抗体架橋は、個体面（例えば、細胞培養プレート）に付着した抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体を提供することにより決定される。いくつかの実施形態では、抗体架橋は、抗体のＩｇＧ１　Ｆｃ部分内に変異（例えば、ＤＡＮＡ変異）を導入し、変異抗体の機能を試験することにより決定される。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、ヒトＯＸ４０への結合に対して、ＯＸ４０Ｌと競合する。いくつかの実施形態では、インビトロアッセイにおいて、ＯＸ４０Ｌの付加は、抗ヒトＯＸ４０抗体機能を増強しない。

【０１４７】

別の実施形態によれば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体には、以下の特性のうちの任意の１つ、任意の組み合わせ、または全てが含まれる：（１）約０．４５ｎＭ以下の親和性でヒトＯＸ４０に結合し、いくつかの実施形態では、約０．４ｎＭ以下の親和性でヒトＯＸ４０に結合し、いくつかの実施形態では、約０．５ｎＭ以下の親和性でヒトＯＸ４０に結合し、いくつかの実施形態では、結合親和性は、ラジオイムノアッセイを使用して決定される、（２）ヒトＯＸ４０及びカニクイザルＯＸ４０に結合し、いくつかの実施形態では、結合は、ＦＡＣＳアッセイを使用して決定される、（３）約０．２ｕｇ／ｍｌのＥＣ５０でヒトＯＸ４０に結合し、いくつかの実施形態では、約０．３ｕｇ／ｍｌ以下のＥＣ５０でヒトＯＸ４０に結合し、いくつかの実施形態では、約１．５ｕｇ／ｍｌのＥＣ５０でカニクイザルＯＸ４０に結合し、いくつかの実施形態では、約１．４ｕｇ／ｍｌのＥＣ５０でカニクイザルＯＸ４０に結合する、（４）ラットＯＸ４０またはマウスＯＸ４０には実質的に結合しない、（６）枯渇性抗ヒトＯＸ４０抗体（例えば、ヒトＯＸ４０を発現する細胞を枯渇させる）であり、いくつかの実施形態では、これらの細胞は、ＣＤ４＋エフェクターＴ細胞及び／またはＴｒｅｇ細胞である、（７）例えば、ＣＤ４＋エフェクターＴ細胞増殖を増加させる、及び／またはＣＤ４＋エフェクターＴ細胞によるガンマインターフェロン産生を増加させる（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体での治療前の増殖及び／またはサイトカイン産生と比較して）ことで、ＣＤ４＋エフェクターＴ細胞機能を増強する、（８）例えば、メモリーＴ細胞増殖を増加させる、及び／またはメモリー細胞によるサイトカイン産生を増加させることで、メモリーＴ細胞機能を増強する、（９）例えば、エフェクターＴ細胞機能（例えば、エフェクターＴ細胞増殖、及び／またはエフ

ェクターＴ細胞サイトカイン分泌）のＴｒｅｇ抑制を減少させることで、Ｔｒｅｇ機能を阻害する。いくつかの実施形態では、エフェクターＴ細胞は、ＣＤ４＋エフェクターＴ細胞である、（１０）ＯＸ４０を発現する標的細胞におけるＯＸ４０シグナル伝達を増加させる（いくつかの実施形態では、ＯＸ４０シグナル伝達は、ＮＦｋＢ下流シグナル伝達を監視することで検出される）、（１１）二週間の４０℃での治療後に安定する、（１２）ヒトエフェクター細胞に結合する、例えば、ヒトエフェクター細胞によって発現されたＦｃγＲに結合する、（１３）ヒトエフェクター細胞への結合を排除する変異（例えば、Ｎ２９７Ｇ）含む変異型ＩｇＧ１　Ｆｃポリペプチドを含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、天然配列ＩｇＧ１　Ｆｃ部分を含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体と比べて、減少した活性（例えば、ＣＤ４＋エフェクターＴ細胞機能、例えば、増殖）を有し、いくつかの実施形態では、ヒトエフェクター細胞への結合を排除する変異（例えば、Ｎ２９７Ｇ）含む変異型ＩｇＧ１　Ｆｃポリペプチドを含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、実質的な活性（例えば、ＣＤ４＋エフェクターＴ細胞機能、例えば、増殖）を保有しない、（１４）抗ヒトＯＸ４０抗体機能において、抗体架橋（例えば、Ｆｃ受容体結合により）が必要とされる。

【０１４８】

一態様において、本発明は、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体を提供する。

【０１４９】

一態様において、本発明は、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＨ　ＨＶＲ配列を含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体を提供する。一実施形態では、抗体は、配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む。さらなる実施形態では、抗体は、配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、を含む。さらなる実施形態では、抗体は、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、を含む。

【０１５０】

別の態様において、本発明は、（ａ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＬ　ＨＶＲ配列を含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体を提供する。一実施形態では、抗体は、（ａ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｂ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｃ）配列番号７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む。

【０１５１】

別の態様において、本発明の抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、（ａ）（ｉ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｉｉ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｉｉｉ）配列番号４から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＨ　ＨＶＲ配列を含むＶＨドメインと、（ｂ）（ｉ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｉｉ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全て

のＶＬ　ＨＶＲ配列を含むＶＬドメインと、を含む。
【０１５２】
別の態様において、本発明は、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、（ｄ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｅ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｆ）配列番号７から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３とを含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体を提供する。
【０１５３】
一態様において、本発明は、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体を提供する。
【０１５４】
別の実施形態では、抗体は、配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む。さらなる実施形態では、抗体は、配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、を含む。
【０１５５】
別の態様において、本発明の抗体は、（ａ）（ｉ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｉｉ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｉｉｉ）配列番号４から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＨ　ＨＶＲ配列を含むＶＨドメインと、（ｂ）（ｉ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｉｉ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＬ　ＨＶＲ配列を含むＶＬドメインと、を含む。
【０１５６】
別の態様において、本発明は、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、（ｄ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｅ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｆ）配列番号２６から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む抗体を提供する。
【０１５７】
一態様において、本発明は、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体を提供する。
【０１５８】
別の実施形態では、抗体は、配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号２７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む。さらなる実施形態では、抗体は、配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号２７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、を含む。
【０１５９】
別の態様において、本発明の抗体は、（ａ）（ｉ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｉｉ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｉｉｉ）配列番号４から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１

つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＨ　ＨＶＲ配列を含むＶＨドメインと、（ｂ）（ｉ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｉｉ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＬ　ＨＶＲ配列を含むＶＬドメインと、を含む。

【０１６０】

別の態様において、本発明は、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、（ｄ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｅ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｆ）配列番号２７から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む抗体を提供する。

【０１６１】

一態様において、本発明は、（ａ）配列番号２、８、または９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３、１０、１１、１２、１３、または１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号４、１５、または１９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号７、２２、２３、２４、２５、２６、２７、または２８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体を提供する。

【０１６２】

一態様において、本発明は、（ａ）配列番号２、８、または９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３、１０、１１、１２、１３、または１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号４、１５、または１９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＨ　ＨＶＲ配列を含む抗体を提供する。一実施形態では、抗体は、配列番号４、１５、または１９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号４、１５、または１９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号７、２２、２３、２４、２５、２６、２７、または２８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、含む。さらなる実施形態では、抗体は、配列番号４、１５、または１９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号７、２２、２３、２４、２５、２６、２７、または２８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、配列番号３、１０、１１、１２、１３、または１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、を含む。さらなる実施形態では、抗体は、（ａ）配列番号２、８、または９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３、１０、１１、１２、１３、または１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号４、１５、または１９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、を含む。

【０１６３】

別の態様において、本発明は、（ａ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号７、２２、２３、２４、２５、２６、２７、または２８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＬ　ＨＶＲ配列を含む抗体を提供する。一実施形態では、抗体は、（ａ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｂ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｃ）配列番号７、２２、２３、２４、２５、２６、２７、または２８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む。

【０１６４】

別の態様において、本発明の抗体は、（ａ）（ｉ）配列番号２、８、または９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｉｉ）配列番号３、１０、１１、１２、１３、または１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｉｉｉ）配列番号４、１５、または１９から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、少なくと

も２つ、または３つ全てのＶＨ　ＨＶＲ配列を含むＶＨドメインと、（ｂ）（ｉ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｉｉ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号７、２２、２３、２４、２５、２６、２７、または２８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＬ　ＨＶＲ配列を含むＶＬドメインと、を含む。

【０１６５】

別の態様において、本発明は、（ａ）配列番号２、８、または９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号３、１０、１１、１２、１３、または１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号４、１５、または１９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、（ｄ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｅ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｆ）配列番号７、２２、２３、２４、２５、２６、２７、または２８から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む抗体を提供する。

【０１６６】

一態様において、本発明は、（ａ）配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体を提供する。いくつかの実施形態では、ＨＶＲ－Ｈ２は、ＤＭＹＰＤＡＡＡＡＳＹＮＱＫＦＲＥ（配列番号２２２）ではない。いくつかの実施形態では、ＨＶＲ－Ｈ３は、ＡＰＲＷＡＡＡＡ（配列番号２２３）ではない。いくつかの実施形態では、ＨＶＲ－Ｌ３は、ＱＡＡＡＡＡＡＡＴ（配列番号２２４）ではない。

【０１６７】

一態様において、本発明は、（ａ）配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＨ　ＨＶＲ配列を含む抗体を提供する。一実施形態では、抗体は、配列番号１７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号１７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号１７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む。さらなる実施形態では、抗体は、配列番号１７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号１７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、配列番号１７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、を含む。さらなる実施形態では、抗体は、（ａ）配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号１７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号１７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、を含む。いくつかの実施形態では、ＨＶＲ－Ｈ２は、ＤＭＹＰＤＡＡＡＡＳＹＮＱＫＦＲＥ（配列番号２２２）ではない。いくつかの実施形態では、ＨＶＲ－Ｈ３は、ＡＰＲＷＡＡＡＡ（配列番号２２３）ではない。いくつかの実施形態では、ＨＶＲ－Ｌ３は、ＱＡＡＡＡＡＡＡＴ（配列番号２２４）ではない。

【０１６８】

別の態様において、本発明は、（ａ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｂ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｃ）配列番号１７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む抗体を提供する。いくつかの実施形態では、ＨＶＲ－Ｌ３は、ＱＡＡＡＡＡＡＡＴ（配列番号２２４）ではない。

【０１６９】

別の態様において、本発明の抗体は、（ａ）（ｉ）配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｉｉ）配列番号１７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｉｉｉ）配列番号１７４から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＨ　ＨＶＲ配列を含むＶＨドメイ

ンと、（ｂ）（ｉ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｉｉ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＬＨＶＲ配列を含むＶＬドメインと、を含む。

【０１７０】

別の態様において、本発明は、（ａ）配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号１７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号１７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、（ｄ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｅ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｆ）配列番号１７５から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む抗体を提供する。いくつかの実施形態では、ＨＶＲ－Ｈ２は、ＤＭＹＰＤＡＡＡＡＳＹＮＱＫＦＲＥ（配列番号２２２）ではない。いくつかの実施形態では、ＨＶＲ－Ｈ３は、ＡＰＲＷＡＡＡＡ（配列番号２２３）ではない。いくつかの実施形態では、ＨＶＲ－Ｌ３は、ＱＡＡＡＡＡＡＡＴ（配列番号２２４）ではない。

【０１７１】

上記の置換の全ての想定される組み合わせは、配列番号１７２、１７３、１７４、及び１７５のコンセンサス配列に包含される。

【０１７２】

一態様において、本発明は、（ａ）配列番号２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号３９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体を提供する。

【０１７３】

一態様において、本発明は、（ａ）配列番号２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＨ　ＨＶＲ配列を含む抗体を提供する。一実施形態では、抗体は、配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。別の実施形態では、抗体は、配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む。さらなる実施形態では、抗体は、配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、を含む。さらなる実施形態では、抗体は、（ａ）配列番号２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、を含む。

【０１７４】

別の態様において、本発明は、（ａ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号３９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＬ　ＨＶＲ配列を含む抗体を提供する。一実施形態では、抗体は、（ａ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｂ）配列番号３９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｃ）配列番号４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む。

【０１７５】

別の態様において、本発明の抗体は、（ａ）（ｉ）配列番号２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｉｉ）配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｉｉｉ）配列番号３３から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＨ　ＨＶＲ配列を含むＶＨドメインと、（ｂ）（ｉ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｉｉ）配列番号３９の

アミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＬ　ＨＶＲ配列を含むＶＬドメインと、を含む。

【０１７６】

別の態様において、本発明は、（ａ）配列番号２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、（ｄ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｅ）配列番号３９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｆ）配列番号４２から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む抗体を提供する。

【０１７７】

一態様において、本発明は、（ａ）配列番号２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号４０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体を提供する。

【０１７８】

別の態様において、本発明は、（ａ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号４０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＬ　ＨＶＲ配列を含む抗体を提供する。一実施形態では、抗体は、（ａ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｂ）配列番号４０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｃ）配列番号４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む。

【０１７９】

別の態様において、本発明の抗体は、（ａ）（ｉ）配列番号２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｉｉ）配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｉｉｉ）配列番号３３から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＨ　ＨＶＲ配列を含むＶＨドメインと、（ｂ）（ｉ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｉｉ）配列番号４０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＬ　ＨＶＲ配列を含むＶＬドメインと、を含む。

【０１８０】

別の態様において、本発明は、（ａ）配列番号２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、（ｄ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｅ）配列番号４０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｆ）配列番号４２から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む抗体を提供する。

【０１８１】

一態様において、本発明は、（ａ）配列番号２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３０、３１、または３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号３９、４０、または４１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号４２、４３、または４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体を提供する。

【０１８２】

一態様において、本発明は、（ａ）配列番号２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３０、３１、または３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）

配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＨ　ＨＶＲ配列を含む抗体を提供する。別の実施形態では、抗体は、配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号４２、４３、または４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む。さらなる実施形態では、抗体は、配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号４２、４３、または４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、配列番号３９、４０、または４１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、を含む。さらなる実施形態では、抗体は、（ａ）配列番号２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号３０、３１、または３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、を含む。

【０１８３】

別の態様において、本発明は、（ａ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号３９、４０、または４１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号４２、４３、または４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＬ　ＨＶＲ配列を含む抗体を提供する。一実施形態では、抗体は、（ａ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｂ）配列番号３９、４０、または４１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｃ）配列番号４２、４３、または４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む。

【０１８４】

別の態様において、本発明の抗体は、（ａ）（ｉ）配列番号２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｉｉ）配列番号３０、３１、または３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｉｉｉ）配列番号３３から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＨ　ＨＶＲ配列を含むＶＨドメインと、（ｂ）（ｉ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｉｉ）配列番号３９、４０、または４１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号４２、４３、または４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＬ　ＨＶＲ配列を含むＶＬドメインと、を含む。

【０１８５】

別の態様において、本発明は、（ａ）配列番号２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号３０、３１、または３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、（ｄ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｅ）配列番号３９、４０、または４１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｆ）配列番号４２、４３、または４４から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む抗体を提供する。

【０１８６】

一態様において、本発明は、（ａ）配列番号２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１７８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体を提供する。

【０１８７】

一態様において、本発明は、（ａ）配列番号２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＨ　ＨＶＲ配列を含む抗体を提供する。別の実施形態では、抗体は、配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号１７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む。さらなる実施形態では、抗体は、配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、配列番号１７８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、配列番号１

７６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、を含む。さらなる実施形態では、抗体は、（ａ）配列番号２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号１７６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、を含む。

【０１８８】

別の態様において、本発明は、（ａ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＬ　ＨＶＲ配列を含む抗体を提供する。一実施形態では、抗体は、（ａ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｂ）配列番号１７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｃ）配列番号１７８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む。

【０１８９】

別の態様において、本発明の抗体は、（ａ）（ｉ）配列番号２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｉｉ）配列番号１７６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｉｉｉ）配列番号３３から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＨ　ＨＶＲ配列を含むＶＨドメインと、（ｂ）（ｉ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｉｉ）配列番号１７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１７８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、少なくとも２つ、または３つ全てのＶＬ　ＨＶＲ配列を含むＶＬドメインと、を含む。

【０１９０】

別の態様において、本発明は、（ａ）配列番号２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１と、（ｂ）配列番号１７６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２と、（ｃ）配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３と、（ｄ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１と、（ｅ）配列番号１７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２と、（ｆ）配列番号１７８から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３と、を含む抗体を提供する。

【０１９１】

上記の実施形態のいずれにおいても、抗ＯＸ４０アゴニスト抗体は、ヒト化されている。一実施形態では、抗ＯＸ４０抗体は、上記の実施形態のいずれか、または図１１の実施形態のいずれかにあるようなＨＶＲを含み、アクセプターヒトフレームワーク、例えばヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークをさらに含む。別の実施形態では、抗ＯＸ４０抗体は、上記の実施形態のいずれかにあるようなＨＶＲを含み、図１１に示されるＦＲ配列を含むＶＨ及び／またはＶＬをさらに含む。

【０１９２】

別の態様において、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、配列番号５６、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７４、７６、７８、８０、８２、８４、８６、８８、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０８、１１４、または１１６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するＶＨ配列は、参照配列と比べて、置換（例えば、保存的置換）、挿入、または欠失を含有するが、その配列を含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、ＯＸ４０に結合する能力を保持する。ある特定の実施形態では、合計１～１０個のアミノ酸が、配列番号５６、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７４、７６、７８、８０、８２、８４、８６、８８、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０８、１１４、または１１６において置換、挿入、及び／または欠失された。ある特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、ＨＶＲの外側の領域で（すなわち、ＦＲにおいて）生じる。任意で、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、配列番号配列番号５６、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、

７４、７６、７８、８０、８２、８４、８６、８８、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０８、１１４、または１１６のＶＨ配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、ＶＨは、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。

【０１９３】

別の態様において、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体が提供され、この抗体は、配列番号５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０９、１１５、または１１７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する、軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するＶＬ配列は、参照配列と比べて、置換（例えば、保存的置換）、挿入、または欠失を含有するが、その配列を含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、ＯＸ４０に結合する能力を保持する。ある特定の実施形態では、合計１～１０個のアミノ酸が、配列番号５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０９、１１５、若しくは１１７において置換、挿入、及び／または欠失された。ある特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、ＨＶＲの外側の領域で（すなわち、ＦＲにおいて）生じる。任意で、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、配列番号５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０９、１１５、または１１７のＶＬ配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、ＶＬは、（ａ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。

【０１９４】

別の態様において、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、配列番号５６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するＶＨ配列は、参照配列と比べて、置換（例えば、保存的置換）、挿入、または欠失を含有するが、その配列を含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、ＯＸ４０に結合する能力を保持する。ある特定の実施形態では、合計１～１０個のアミノ酸が、配列番号５６において置換、挿入、及び／または欠失された。ある特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、ＨＶＲの外側の領域で（すなわち、ＦＲにおいて）生じる。任意で、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、配列番号５６のＶＨ配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、ＶＨは、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。

【０１９５】

別の態様において、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体が提供され、この抗体は、配列番号５７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する、軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するＶＬ配列は、参照配列と比べて、置換（例えば、保存的置換）、挿入、または欠失を含有するが、その配列を含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、ＯＸ４０に結合する能力を保持

する。ある特定の実施形態では、合計１～１０個のアミノ酸が、配列番号５７において置換、挿入、及び／または欠失された。ある特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、ＨＶＲの外側の領域で（すなわち、ＦＲにおいて）生じる。任意で、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、配列番号５７のＶＬ配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、ＶＬは、（ａ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。

【０１９６】

別の態様において、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、配列番号９４のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するＶＨ配列は、参照配列と比べて、置換（例えば、保存的置換）、挿入、または欠失を含有するが、その配列を含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、ＯＸ４０に結合する能力を保持する。ある特定の実施形態では、合計１～１０個のアミノ酸が、配列番号９４において置換、挿入、及び／または欠失された。ある特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、ＨＶＲの外側の領域で（すなわち、ＦＲにおいて）生じる。任意で、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、配列番号９４のＶＨ配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、ＶＨは、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。

【０１９７】

別の態様において、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体が提供され、この抗体は、配列番号９５のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する、軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するＶＬ配列は、参照配列と比べて、置換（例えば、保存的置換）、挿入、または欠失を含有するが、その配列を含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、ＯＸ４０に結合する能力を保持する。ある特定の実施形態では、合計１～１０個のアミノ酸が、配列番号９５において置換、挿入、及び／または欠失された。ある特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、ＨＶＲの外側の領域で（すなわち、ＦＲにおいて）生じる。任意で、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、配列番号９５のＶＬ配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、ＶＬは、（ａ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。

【０１９８】

別の態様において、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、配列番号９６のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するＶＨ配列は、参照配列と比べて、置換（例えば、保存的置換）、挿入、または欠失を含有するが、その配列を含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、ＯＸ４０に結合する能力を保持する。ある特定の実施形態では、合計１～１０個のアミノ酸が、配列番号９６において置換、挿入、及び／または欠失された。ある特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、ＨＶＲの外側の領域で（すなわち、ＦＲにおいて）生じる。任意で、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、配列番号９６のＶＨ配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、ＶＨは、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３のアミ

ノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。

【０１９９】

別の態様において、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体が提供され、この抗体は、配列番号９７のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する、軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するＶＬ配列は、参照配列と比べて、置換（例えば、保存的置換）、挿入、または欠失を含有するが、その配列を含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、ＯＸ４０に結合する能力を保持する。ある特定の実施形態では、合計１～１０個のアミノ酸が、配列番号９７において置換、挿入、及び／または欠失された。ある特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、ＨＶＲの外側の領域で（すなわち、ＦＲにおいて）生じる。任意で、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、配列番号９７のＶＬ配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、ＶＬは、（ａ）配列番号５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。

【０２００】

別の態様において、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、配列番号１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するＶＨ配列は、参照配列と比べて、置換（例えば、保存的置換）、挿入、または欠失を含有するが、その配列を含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、ＯＸ４０に結合する能力を保持する。ある特定の実施形態では、合計１～１０個のアミノ酸が、配列番号１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８において置換、挿入、及び／または欠失された。ある特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、ＨＶＲの外側の領域で（すなわち、ＦＲにおいて）生じる。任意で、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、配列番号配列番号１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８のＶＨ配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、ＶＨは、（ａ）配列番号２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。

【０２０１】

別の態様において、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体が提供され、この抗体は、配列番号１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９に対して少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する、軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含む。ある特定の実施形態では、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するＶＬ配列は、参照配列と比べて、置換（例えば、保存的置換）、挿入、または欠失を含有するが、その配列を含む抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、ＯＸ４０に結合する能力を保持する。ある特定の実施形態では、合計１～１０個のアミノ酸が、配列番号１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９において置換、挿入、及び／または欠失された。ある特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、ＨＶＲ

の外側の領域で（すなわち、ＦＲにおいて）生じる。任意で、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体は、配列番号１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９のＶＬ配列を含み、その配列の翻訳後修飾を含む。特定の実施形態では、ＶＬは、（ａ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号３９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。

【０２０２】

一実施形態では、抗体は、配列番号５６及び配列番号５７それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号５８及び配列番号５９それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号６０及び配列番号６１それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号６２及び配列番号６３それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号６４及び配列番号６５それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号６６及び配列番号６７それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号６８及び配列番号６９それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号７０及び配列番号７１それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号７２及び配列番号７３それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号７４及び配列番号７５それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号７６及び配列番号７７それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号７８及び配列番号７９それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号８０及び配列番号８１それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号８２及び配列番号８３それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号８４及び配列番号８５それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号８６及び配列番号８７それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号８８及び配列番号８９それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号９０及び配列番号９１それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号９２及び配列番号９３それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号９４及び配列番号９５それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号９６及び配列番号９７それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号９８及び配列番号９９それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号１００及び配列番号１０１それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号１０８及び配列番号１０９それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号１１４及び配列番号１１５それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号１１６及び配列番号１１７それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。

【０２０３】

一実施形態では、抗体は、配列番号１１８及び配列番号１１９それぞれのＨＶ配列及び

ＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号１２０及び配列番号１２１それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号１２２及び配列番号１２３それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号１２４及び配列番号１２５それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号１２６及び配列番号１２７それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号１２８及び配列番号１２９それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号１３０及び配列番号１３１それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号１３２及び配列番号１３３それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号１３４及び配列番号１３５それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号１３６及び配列番号１３７それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号１３８及び配列番号１３９それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号１４０及び配列番号１４１それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号１４２及び配列番号１４３それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号１４４及び配列番号１４５それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。一実施形態では、抗体は、配列番号１４６及び配列番号１４７それぞれのＨＶ配列及びＶＬ配列を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含む。

【０２０４】

別の態様において、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体が提供され、この抗体は、上述の実施形態のいずれかにあるようなＶＨ、及び上述の実施形態のいずれかにあるようなＶＬを含む。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト抗体は、ＭＥＤＩ６４６９である。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト抗体は、ＭＥＤＩ０５６２である。

【０２０６】

さらなる態様において、本発明は、本明細書に提供される抗ヒトＯＸ４０抗体と同じエピトープに結合する抗体を提供する。いくつかの実施形態では、抗体は、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体である。

【０２０７】

本発明のさらなる態様において、上記の実施形態のいずれかに従う抗ＯＸ４０抗体は、キメラ、ヒト化、またはヒト抗体を含む、モノクローナル抗体である。一実施形態では、抗ＯＸ４０抗体は、抗体断片、例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、ｓｃＦｖ、ダイアボディ、またはＦ（ａｂ’）２断片である。別の実施形態では、抗体は、完全長の抗体、例えば、インタクトＩｇＧ１抗体または本明細書に定義される他の抗体クラス若しくはアイソタイプである。いくつかの実施形態では、抗体は、完全長インタクトＩｇＧ４抗体である。

【０２０８】

ＯＸ４０ポリペプチド及びＯＸ４０抗体に対応する例示的なアミノ酸配列が、以下に提供される。

表２．アミノ酸配列

名称	配列	配列番号
ヒトＯＸ４０（シグナルペプチドを欠く）	ＬＨＣＶＧＤＴＹＰＳＮＤＲＣＣＨＥＣＲＰＧＮＧＭＶＳＲＣＳＲＳＱＮＴＶＣＲＰＣＧＰＧＦＹＮＤＶＶＳＳＫＰＣＫＰＣＴＷＣＮＬＲＳＧＳＥＲＫＱＬＣＴＡＴＱＤＴＶＣＲＣＲＡＧＴＱＰＬＤＳＹＫＰＧＶＤＣＡＰＣＰＰＧＨＦＳＰＧＤＮＱＡＣＫＰＷＴＮＣＴＬＡＧＫＨＴＬＱＰＡＳＮＳＳＤＡＩＣＥＤＲＤＰＰＡＴＱＰＱＥＴＱＧＰＰＡＲＰＩＴＶＱＰＴＥＡＷＰＲＴＳＱＧＰＳＴＲＰＶＥＶＰＧＧＲＡＶＡＡＩＬＧＬＧＬＶＬＧＬＬＧＰＬＡＩＬＬＡＬＹＬＬＲＲＤＱＲＬＰＰＤＡＨＫＰＰＧＧＧＳＦＲＴＰＩＱＥＥＱＡＤＡＨＳＴＬＡＫＩ	１
ＨＶＲ－Ｈ１－１Ａ７．ｇｒ．１ １Ａ７．ｇｒ．２ １Ａ７．ｇｒ．３ １Ａ７．ｇｒ．４ １Ａ７．ｇｒ．５ １Ａ７．ｇｒ．６ １Ａ７．ｇｒ．７ １Ａ７．ｇｒ．ＮＡＤＳ １Ａ７．ｇｒ．ＮＡＤＡ １Ａ７．ｇｒ．ＮＧＤＡ １Ａ７．ｇｒ．ＳＧＤＳ １Ａ７．ｇｒ．ＮＧＳＳ １Ａ７．Ａｌａ．１ １Ａ７．Ａｌａ．２ １Ａ７．Ａｌａ．３ １Ａ７．Ａｌａ．４ １Ａ７．Ａｌａ．５ １Ａ７．Ａｌａ．６ １Ａ７．Ａｌａ．７ １Ａ７．Ａｌａ．８ １Ａ７．Ａｌａ．９ １Ａ７．Ａｌａ．１０ １Ａ７．Ａｌａ．１１ １Ａ７．Ａｌａ．１２ １Ａ７．Ａｌａ．１３ １Ａ７．Ａｌａ．１４ １Ａ７．Ａｌａ．１５	ＤＳＹＭＳ	２

１Ａ７．Ａｌａ．１６		
ＨＶＲ－Ｈ２－		３
１Ａ７．ｇｒ．１		
１Ａ７．ｇｒ．２		
１Ａ７．ｇｒ．３		
１Ａ７．ｇｒ．４		
１Ａ７．ｇｒ．５		
１Ａ７．ｇｒ．６		
１Ａ７．ｇｒ．７		
１Ａ７．ｇｒ．ＤＡ		
１Ａ７．ｇｒ．ＥＳ		
１Ａ７．Ａｌａ．１		
１Ａ７．Ａｌａ．２		
１Ａ７．Ａｌａ．３		
１Ａ７．Ａｌａ．４		
１Ａ７．Ａｌａ．５		
１Ａ７．Ａｌａ．６		
１Ａ７．Ａｌａ．７		
１Ａ７．Ａｌａ．８		
１Ａ７．Ａｌａ．９		
１Ａ７．Ａｌａ．１０		
１Ａ７．Ａｌａ．１１		
１Ａ７．Ａｌａ．１２		
１Ａ７．Ａｌａ．１３		
１Ａ７．Ａｌａ．１４		
１Ａ７．Ａｌａ．１５		
１Ａ７．Ａｌａ．１６	ＤＭＹＰＤＮＧＤＳＳＹＮＱＫＦＲＥ	
ＨＶＲ－Ｈ３－		４
１Ａ７．ｇｒ．１		
１Ａ７．ｇｒ．２		
１Ａ７．ｇｒ．３		
１Ａ７．ｇｒ．４		
１Ａ７．ｇｒ．５		
１Ａ７．ｇｒ．６		
１Ａ７．ｇｒ．７		
１Ａ７．ｇｒ．ＤＡ		
１Ａ７．ｇｒ．ＥＳ		
１Ａ７．ｇｒ．ＮＡＤＳ		
１Ａ７．ｇｒ．ＮＡＤＡ		
１Ａ７．ｇｒ．ＮＧＤＡ		
１Ａ７．ｇｒ．ＳＧＤＳ		
１Ａ７．ｇｒ．ＮＧＳＳ		
１Ａ７．ｇｒ．ＤＡＮＡ	ＡＰＲＷＹＦＳＶ	

DA 1A7.Ala.1 1A7.Ala.2 1A7.Ala.3 1A7.Ala.4 1A7.Ala.5 1A7.Ala.6 1A7.Ala.7 1A7-Ala.15 1A7.Ala.16		
HVR-L1- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.DA 1A7.gr.ES 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.gr.DANA DA 1A7.Ala.1 1A7.Ala.2 1A7.Ala.3 1A7.Ala.4 1A7.Ala.5 1A7.Ala.6 1A7.Ala.7 1A7.Ala.8 1A7.Ala.9 1A7.Ala.10 1A7.Ala.11 1A7.Ala.12 1A7.Ala.13 1A7.Ala.14 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16	RASQDISNYLN	5

HVR－L2－		6
1A7.gr.1		
1A7.gr.2		
1A7.gr.3		
1A7.gr.4		
1A7.gr.5		
1A7.gr.6		
1A7.gr.7		
1A7.gr.DA		
1A7.gr.ES		
1A7.gr.NADS		
1A7.gr.NADA		
1A7.gr.NGDA		
1A7.gr.SGDS		
1A7.gr.NGSS		
1A7.gr.DANA DA		
1A7.Ala.1		
1A7.Ala.2		
1A7.Ala.3		
1A7.Ala.4		
1A7.Ala.5		
1A7.Ala.6		
1A7.Ala.7		
1A7.Ala.8		
1A7.Ala.9		
1A7.Ala.10		
1A7.Ala.11		
1A7.Ala.12		
1A7.Ala.13		
1A7.Ala.14		
1A7.Ala.15		
1A7.Ala.16	YTSRLRS	
HVR－L3－		7
1A7.gr.1		
1A7.gr.2		
1A7.gr.3		
1A7.gr.4		
1A7.gr.5		
1A7.gr.6		
1A7.gr.7		
1A7.gr.DA		
1A7.gr.ES	QQGHTLPPT	

1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.gr.DANADA 1A7.Ala.8 1A7.Ala.9 1A7.Ala.10 1A7.Ala.11 1A7.Ala.12 1A7.Ala.13 1A7.Ala.14 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16		
HVR-H1- 1A7.gr.DA	DAYMS	8
HVR-H1- 1A7.gr.ES 1A7.gr.DANADA	ESYMS	9
HVR-H2- 1A7.gr.NADS	DMYPDNADSSYNQKFRE	10
HVR-H2- 1A7.gr.NADA 1A7.gr.DANADA	DMYPDNADASYNQKFRE	11
HVR-H2- 1A7.gr.NGDA	DMYPDNGDASYNQKFRE	12
HVR-H2- 1A7.gr.SGDS	DMYPDSGDSSYNQKFRE	13
HVR-H2- 1A7.gr.NGSS	DMYPDNGSSSYNQKFRE	14
HVR-H3- 1A7.Ala.8	APRWYFSA	15
HVR-H3- 1A7.Ala.9	APRWYASV	16
HVR-H3- 1A7.Ala.10	APRWAFSV	17
HVR-H3- 1A7.Ala.11	APAWYFSV	18
HVR-H3-	APRWYFAV	19

１Ａ７．Ａｌａ．１２		
ＨＶＲ－Ｈ３－ １Ａ７．Ａｌａ．１３	ＡＰＲＡＹＦＳＶ	２０
ＨＶＲ－Ｈ３－ １Ａ７．Ａｌａ．１４	ＡＡＲＷＹＦＳＶ	２１
ＨＶＲ－Ｌ３－ １Ａ７．Ａｌａ．１	ＱＱＧＨＴＬＰＡＴ	２２
ＨＶＲ－Ｌ３－ １Ａ７．Ａｌａ．２	ＱＱＧＨＴＡＰＰＴ	２３
ＨＶＲ－Ｌ３－１Ａ７． Ａｌａ．３	ＱＱＧＡＴＬＰＰＴ	２４
ＨＶＲ－Ｌ３－１Ａ７． Ａｌａ．４	ＱＱＧＨＡＬＰＰＴ	２５
ＨＶＲ－Ｌ３－１Ａ７． Ａｌａ．５	ＱＱＡＨＴＬＰＰＴ	２６
ＨＶＲ－Ｌ３－１Ａ７． Ａｌａ．６	ＱＱＧＨＴＬＡＰＴ	２７
ＨＶＲ－Ｌ３－１Ａ７． Ａｌａ．７	ＱＡＧＨＴＬＰＰＴ	２８
ＨＶＲ－Ｈ１－ ３Ｃ８．ｇｒ．１ ３Ｃ８．ｇｒ．２ ３Ｃ８．ｇｒ．３ ３Ｃ８．ｇｒ．４ ３Ｃ８．ｇｒ．５ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＳＧ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＥＧ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＱＧ ３Ｃ９．ｇｒ．５．ＤＱ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＤＡ ３Ｃ８．ｇｒ．６ ３Ｃ８．ｇｒ．７ ３Ｃ８．ｇｒ．８ ３Ｃ８．ｇｒ．９ ３Ｃ８．ｇｒ．１０ ３Ｃ８．ｇｒ．１１ ３Ｃ８．Ａ．１ ３Ｃ８．Ａ．２ ３Ｃ８．Ａ．３ ３Ｃ８．Ａ．４ ３Ｃ８．Ａ．５ ３Ｃ８．Ａ．６ ３Ｃ８．Ａ．７	ＮＹＬＩＥ	２９

３Ｃ８．Ａ．８ ３Ｃ８．Ａ．９ ３Ｃ８．Ａ．１０		
ＨＶＲ－Ｈ２－ ３Ｃ８．ｇｒ．１ ３Ｃ８．ｇｒ．２ ３Ｃ８．ｇｒ．３ ３Ｃ８．ｇｒ．４ ３Ｃ８．ｇｒ．５ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＳＧ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＥＧ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＱＧ ３Ｃ８．ｇｒ．６ ３Ｃ８．ｇｒ．７ ３Ｃ８．ｇｒ．８ ３Ｃ８．ｇｒ．９ ３Ｃ８．ｇｒ．１０ ３Ｃ８．ｇｒ．１１ ３Ｃ８．Ａ．１ ３Ｃ８．Ａ．２ ３Ｃ８．Ａ．３ ３Ｃ８．Ａ．４ ３Ｃ８．Ａ．５ ３Ｃ８．Ａ．６ ３Ｃ８．Ａ．７ ３Ｃ８．Ａ．８ ３Ｃ８．Ａ．９ ３Ｃ８．Ａ．１０	ＶＩＮＰＧＳＧＤＴＹＹＳＥＫＦＫＧ	３０
ＨＶＲ－Ｈ２－ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＤＡ	ＶＩＮＰＧＳＧＤＡＹＹＳＥＫＦＫＧ	３１
ＨＶＲ－Ｈ２－ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＤＱ	ＶＩＮＰＧＳＧＤＱＹＹＳＥＫＦＫＧ	３２
ＨＶＲ－Ｈ３－ ３Ｃ８．ｇｒ．１ ３Ｃ８．ｇｒ．２ ３Ｃ８．ｇｒ．３ ３Ｃ８．ｇｒ．４ ３Ｃ８．ｇｒ．５ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＳＧ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＥＧ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＱＧ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＤＡ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＤＱ	ＤＲＬＤＹ	３３

３Ｃ８．ｇｒ．６ ３Ｃ８．ｇｒ．７ ３Ｃ８．ｇｒ．８ ３Ｃ８．ｇｒ．９ ３Ｃ８．ｇｒ．１０ ３Ｃ８．ｇｒ．１１ ３Ｃ８．Ａ．１ ３Ｃ８．Ａ．２ ３Ｃ８．Ａ．３ ３Ｃ８．Ａ．４ ３Ｃ８．Ａ．５ ３Ｃ８．Ａ．６ ３Ｃ８．Ａ．７		
ＨＶＲ－Ｈ３－ ３Ｃ８．Ａ．８	ＡＲＬＤＹ	３４
ＨＶＲ－Ｈ３－ ３Ｃ８．Ａ．９	ＤＡＬＤＹ	３５
ＨＶＲ－Ｈ３－ ３Ｃ８．Ａ．１０	ＤＲＡＤＹ	３６
ＨＶＲ－Ｌ１－ ３Ｃ８．ｇｒ．１ ３Ｃ８．ｇｒ．２ ３Ｃ８．ｇｒ．３ ３Ｃ８．ｇｒ．４ ３Ｃ８．ｇｒ．５ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＳＧ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＥＧ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＱＧ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＤＡ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＤＱ ３Ｃ８．ｇｒ．６ ３Ｃ８．ｇｒ．７ ３Ｃ８．ｇｒ．８ ３Ｃ８．ｇｒ．９ ３Ｃ８．ｇｒ．１０ ３Ｃ８．ｇｒ．１１ ３Ｃ８．Ａ．１ ３Ｃ８．Ａ．２ ３Ｃ８．Ａ．３ ３Ｃ８．Ａ．４ ３Ｃ８．Ａ．５ ３Ｃ８．Ａ．６ ３Ｃ８．Ａ．７	ＨＡＳＱＤＩＳＳＹＩＶ	３７

３Ｃ８．Ａ．８ ３Ｃ８．Ａ．９ ３Ｃ８．Ａ．１０		
ＨＶＲ－Ｌ２－ ３Ｃ８．ｇｒ．１ ３Ｃ８．ｇｒ．２ ３Ｃ８．ｇｒ．３ ３Ｃ８．ｇｒ．４ ３Ｃ８．ｇｒ．５ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＤＡ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＤＱ ３Ｃ８．ｇｒ．６ ３Ｃ８．ｇｒ．７ ３Ｃ８．ｇｒ．８ ３Ｃ８．ｇｒ．９ ３Ｃ８．ｇｒ．１０ ３Ｃ８．ｇｒ．１１ ３Ｃ８．Ａ．１ ３Ｃ８．Ａ．２ ３Ｃ８．Ａ．３ ３Ｃ８．Ａ．４ ３Ｃ８．Ａ．５ ３Ｃ８．Ａ．６ ３Ｃ８．Ａ．７ ３Ｃ８．Ａ．８ ３Ｃ８．Ａ．９ ３Ｃ８．Ａ．１０	ＨＧＴＮＬＥＤ	３８
ＨＶＲ－Ｌ２－３Ｃ８．ｇｒ５．ＳＧ	ＨＧＴＮＬＥＳ	３９
ＨＶＲ－Ｌ２－３Ｃ８．ｇｒ．５．ＥＧ	ＨＧＴＮＬＥＥ	４０
ＨＶＲ－Ｌ２－３Ｃ８．ｇｒ．５．ＱＧ	ＨＧＴＮＬＥＱ	４１
ＨＶＲ－Ｌ３ ３Ｃ８．ｇｒ．１ ３Ｃ８．ｇｒ．２ ３Ｃ８．ｇｒ．３ ３Ｃ８．ｇｒ．４ ３Ｃ８．ｇｒ．５ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＳＧ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＥＧ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＱＧ ３Ｃ８．ｇｒ．５．ＤＡ	ＶＨＹＡＱＦＰＹＴ	４２

３Ｃ８．ｇｒ．５．ＤＱ ３Ｃ８．ｇｒ．６ ３Ｃ８．ｇｒ．７ ３Ｃ８．ｇｒ．８ ３Ｃ８．ｇｒ．９ ３Ｃ８．ｇｒ．１０ ３Ｃ８．ｇｒ．１１ ３Ｃ８．Ａ．８ ３Ｃ８．Ａ．９ ３Ｃ８．Ａ．１０		
ＨＶＲ－Ｌ３－ ３Ｃ８．Ａ．１	ＡＨＹＡＱＦＰＹＴ	４３
ＨＶＲ－Ｌ３－ ３Ｃ８．Ａ．２	ＶＡＹＡＱＦＰＹＴ	４４
ＨＶＲ－Ｌ３－ ３Ｃ８．Ａ．３	ＶＨＡＡＱＦＰＹＴ	４５
ＨＶＲ－Ｌ３－ ３Ｃ８．Ａ．４	ＶＨＹＡＡＦＰＹＴ	４６
ＨＶＲ－Ｌ３－ ３Ｃ８．Ａ．５	ＶＨＹＡＱＡＰＹＴ	４７
ＨＶＲ－Ｌ３－ ３Ｃ８．Ａ．６	ＶＨＹＡＱＦＡＹＴ	４８
ＨＶＲ－Ｌ３－ ３Ｃ８．Ａ．７	ＶＨＹＡＱＦＰＡＴ	４９
ＨＶＲ－Ｈ１－ １Ｄ２．ｇｒ．１ １Ｄ２．ｇｒ．２ １Ｄ２．ｇｒ．３	ＤＹＧＶＬ	５０
ＨＶＲ－Ｈ２－１Ｄ２． ｇｒ．１ １Ｄ２．ｇｒ．２ １Ｄ２．ｇｒ．３	ＭＩＷＳＧＧＴＴＤＹＮＡＡＦＩＳ	５１
ＨＶＲ－Ｈ３－１Ｄ２． ｇｒ．１ １Ｄ２．ｇｒ．２ １Ｄ２．ｇｒ．３	ＥＥＭＤＹ	５２
ＨＶＲ－Ｌ１－ １Ｄ２．ｇｒ．１ １Ｄ２．ｇｒ．２ １Ｄ２．ｇｒ．３	ＲＡＳＱＤＩＳＮＦＬＮ	５３
ＨＶＲ－Ｌ２－ １Ｄ２．ｇｒ．１ １Ｄ２．ｇｒ．２	ＹＴＳＲＬＨＳ	５４

1D2.gr.3		
HVR－L3－ 1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	QQGNTLPWT	55
1A7.gr.1 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	56
1A7.gr.1 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	57
1A7.gr.2 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITVDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	58
1A7.gr.2 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	59
1A7.gr.3 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTLTVDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	60
1A7.gr.3 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	61
1A7.gr.4 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITVDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG	62

	TLVTVSS	
1A7.gr.4 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKTV KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	63
1A7.gr.5 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITVDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	64
1A7.gr.5 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKTV KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	65
1A7.gr.6 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITVDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	66
1A7.gr.6 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKTV KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGKDYTLTISSLQPEDFATYFC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	67
1A7.gr.7 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITVDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	68
1A7.gr.7 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKTV KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGKDYTLTISSLQPEDFATYFC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	69
1A7.gr.DA V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDAYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS	70

	EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	
1A7.gr.DA V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	71
1A7.gr.ES V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTESYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	72
1A7.gr.ES V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	73
1A7.gr.NADS V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNADSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	74
1A7.gr.NADS V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	75
1A7.gr.NADA V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNADASYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	76
1A7.gr.NADA V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	77
1A7.gr.NGDA V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDASYNQKFRE	78

	RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	
1A7.gr.NGDA V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	79
1A7.gr.SGDS V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDSGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	80
1A7.gr.SGDS V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	81
1A7.gr.NGSS V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGSSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	82
1A7.gr.NGSS V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	83
1A7.gr.DANA DA V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDAYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNADASYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	84
1A7.gr.DANA DA V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	85
1A7.Ala.1 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG	86

	LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	
1A7.Ala.1 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPATFGQGTKVEIK	87
1A7.Ala.2 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	88
1A7.Ala.2 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTAPPTFGQGTKVEIK	89
1A7.Ala.3 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	90
1A7.Ala.3 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGATLPPTFGQGTKVEIK	91
1A7.Ala.4 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	92
1A7.Ala.4 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHALPPTFGQGTKVEIK	93
1A7.Ala.5	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	94

V_H	KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	
1A7.Ala.5 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQAHTLPPTFGQGTKVEIK	95
1A7.Ala.6 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	96
1A7.Ala.6 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLAPTFGQGTKVEIK	97
1A7.Ala.7 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	98
1A7.Ala.7 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QAGHTLPPTFGQGTKVEIK	99
1A7.Ala.8 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSAWGQG TLVTVSS	100
1A7.Ala.8 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	101

1A7.Ala.9 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYASVWGQG TLVTVSS	102
1A7.Ala.9 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	103
1A7.Ala.10 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWAFSVWGQG TLVTVSS	104
1A7.Ala.10 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	105
1A7.Ala.11 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPAWYFSVWGQG TLVTVSS	106
1A7.Ala.11 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	107
1A7.Ala.12 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFAVWGQG TLVTVSS	108
1A7.Ala.12 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	109

	QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	
1A7.Ala.13 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRAYFSVWGQG TLVTVSS	110
1A7.Ala.13 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	111
1A7.Ala.14 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAARWYFSVWGQG TLVTVSS	112
1A7.Ala.14 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	113
1A7.Ala.15 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCALAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	114
1A7.Ala.15 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	115
1A7.Ala.16 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVAAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	116
1A7.Ala.16 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSG	117

	SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGHTLPPTFGQGTKVEIK	
3C8.gr.1 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTITRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	118
3C8.gr.1 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKAP KLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	119
3C8.gr.2 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTITADTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	120
3C8.gr.2 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKAP KLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	121
3C8.gr.3 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTLTADTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	122
3C8.gr.3 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKAP KLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	123
3C8.gr.4 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTITADTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	124
3C8.gr.4 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKSF	125

	KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	
3C8.gr.5 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTLTADTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	126
3C8.gr.5 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	127
3C8.gr.5.SG V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTLTADTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	128
3C8.gr.5.SG V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLESGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	129
3C8.gr.5.EG V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTLTADTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	130
3C8.gr.5.EG V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEEGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	131
3C8.gr.5.QG V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTLTADTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	132
3C8.gr.5.QG	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT	13

V_L	CHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEQGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	3
3C8.gr.6 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTITADTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	134
3C8.gr.6 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGADYTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	135
3C8.gr.7 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTLTADTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	136
3C8.gr.7 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGADYTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	137
3C8.gr.8 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTLTRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	138
3C8.gr.8 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	139
3C8.gr.9 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTLTRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	140

3C8. gr. 9 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKSP KLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	141
3C8. gr. 10 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTLTRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	142
3C8. gr. 10 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKAF KLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	143
3C8. gr. 11 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTLTRDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	144
3C8. gr. 11 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKAP KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	145
3C8. A. 1 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTLTADTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	146
3C8. A. 1 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC AHYAQFPYTFGQGTKVEIK	147
3C8. A. 2 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTLTADTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV	148

	TVSS	
3C8.A.2 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VAYAQFPYTFGQGTKVEIK	149
3C8.A.3 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTLTADTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	150
3C8.A.3 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHAAQFPYTFGQGTKVEIK	151
3C8.A.4 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTLTADTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	152
3C8.A.4 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAAFPYTFGQGTKVEIK	153
3C8.A.5 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTLTADTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	154
3C8.A.5 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQAPYTFGQGTKVEIK	155
3C8.A.6 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTLTADTSTSTAYLELSSLRS	156

	EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	
3C8.A.6 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFAYTFGQGTKVEIK	157
3C8.A.7 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTLTADTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRLDYWGQGTLV TVSS	158
3C8.A.7 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPATFGQGTKVEIK	159
3C8.A.8 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTLTADTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARARLDYWGQGTLV TVSS	160
3C8.A.8 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	161
3C8.A.9 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG RVTLTADTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDALDYWGQGTLV TVSS	162
3C8.A.9 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	163
3C8.A.10 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGDTYYSEKFKG	164

	RVTLTADTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCARDRADYWGQGTLV TVSS	
3C8.A.10 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CHASQDISSYIVWYQQKPGKSF KGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC VHYAQFPYTFGQGTKVEIK	165
1D2.gr.1 V_H	EVQLVESGPGLVKPSETLSLTC TVSGFSLTDYGVLWIRQPPGKG LEWIGMIWSGGTTDYNAAFISR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCVREEMDYWGQGTLVT VSS	166
1D2.gr.1 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNFLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGNTLPWTFGQGTKVEIK	167
1D2.gr.2 V_H	EVQLVESGPGLVKPSETLSLTC TVSGFSLTDYGVLWIRQPPGKG LEWIGMIWSGGTTDYNAAFISR VTISKDTSKNQVSLKLSSVTAA DTAVYYCVREEMDYWGQGTLVT VSS	168
1D2.gr.2 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNFLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGNTLPWTFGQGTKVEIK	169
1D2.gr.3 V_H	EVQLVESGPGLVKPSETLSLTC TVSGFSLTDYGVLWVRQPPGKG LEWLGMIWSGGTTDYNAAFISR LTISKDTSKNQVSLKLSSVTAA DTAVYYCVREEMDYWGQGTLVT VSS	170
1D2.gr.3 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDISNFLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQGNTLPWTFGQGTKVEIK	171
CON1（1A7）HVR－H1	X_1X_2YMS、式中、X_1は、DまたはEであり、X_2は、SまたはAである。	172

ＣＯＮ１（１Ａ７）ＨＶＲ－Ｈ２	ＤＭＹＰＤＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$ＳＹＮＱＫＦＲＥ、式中、Ｘ$_1$は、ＮまたはＳであり、Ｘ$_1$は、ＡまたはＧであり、Ｘ$_3$は、ＤまたはＳであり、Ｘ$_4$は、ＡまたはＳである。	１７３
ＣＯＮ１（１Ａ７）ＨＶＲ－Ｈ３	ＡＰＲＷＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$、式中、Ｘ$_1$は、ＹまたはＡであり、Ｘ$_2$は、ＡまたはＦであり、Ｘ$_3$は、ＳまたはＡであり、Ｘ$_4$は、ＡまたはＶである。	１７４
ＣＯＮ１（１Ａ７）ＨＶＲ－Ｌ３	ＱＸ$_1$Ｘ$_2$Ｘ$_3$Ｘ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｔ、式中、Ｘ$_1$は、ＡまたはＱであり、Ｘ$_2$は、ＡまたはＧであり、Ｘ$_3$は、ＡまたはＨであり、Ｘ$_4$は、ＡまたはＴであり、Ｘ$_5$は、ＡまたはＬであり、Ｘ$_6$は、ＡまたはＰであり、Ｘ$_7$は、ＡまたはＰである。	１７５
ＣＯＮ２（３Ｃ８）ＨＶＲ－Ｈ２	ＶＩＮＰＧＳＧＤＸ$_1$ＹＹＳＥＫＦＫＧ、式中、Ｘ$_1$は、Ｔ、Ａ、またはＱである。	１７６
ＣＯＮ２（３Ｃ８）ＨＶＲ－Ｌ２	ＨＧＴＮＬＥＸ$_1$、式中、Ｘ$_1$は、Ｓ、Ｅ、またはＱである。	１７７
ＣＯＮ２（３Ｃ８）ＨＶＲ－Ｌ３	Ｘ$_1$Ｘ$_2$ＹＡＱＦＰＹＸ$_3$、式中、Ｘ$_1$は、ＶまたはＡであり、Ｘ$_2$は、ＨまたはＡであり、Ｘ$_3$は、ＹまたはＡである。	１７８
１Ａ７　V_L	ＤＩＱＭＴＱＴＴＳＳＬＳＡＳＬＧＤＲＶＴＩＳＣＲＡＳＱＤＩＳＮＹＬＮＷＹＱＱＫＰＤＧＴＶＫＬＬＩＹＹＴＳＲＬＲＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＫＤＹＦＬＴＩＳＮＬＥＱＥＤＶＡＡＹＦＣＱＱＧＨＴＬＰＰＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫ	１７９
１Ａ７　V_H	ＥＶＱＬＱＱＳＧＰＥＬＶＫＰＧＡＳＶＫＩＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＤＳＹＭＳＷＶＫＱＳＨＧＫＴＬＥＷＩＧＤＭＹＰＤＮＧＤＳＳＹＮＱＫＦＲＥＫＶＴＬＴＶＤＫＳＳＴＴＡＹＭＥＦＲＳＬＴＳＥＤＳＡＶＹＹＣＶＬＡＰＲＷＹＦＳＶＷＧＴＧＴＴＶＴＶＳＳ	１８０
３Ｃ８　V_L	ＤＩＬＭＴＱＳＰＳＳＭＳＶＳＬＧＤＴＶＳＩＴＣＨＡＳＱＤＩＳＳＹＩＶＷＬＱＱＫＰＧＫＳＦＲＧＬＩＹＨＧＴＮＬＥＤＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＡＤＹＳＬＴＩＳＳＬＥＳＥＤＦＡＤＹＹＣＶＨＹＡＱＦＰＹＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫ	１８１
３Ｃ８　V_H	ＱＶＱＬＱＱＳＧＡＥＬＶＲＰＧＴＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＡＦＴＮＹＬＩＥＷＶＫＱＲＰＧＱＧＬＥＷＩＧＶＩＮＰＧＳＧＤＴＹＹＳＥＫＦＫＧＫＶＴＬＴＡＤＫＳＳＳＴＡＹＭＱＬＳＳＬＴＳＥＤＳＡＶＹＦＣＡＲＤＲＬＤＹＷＧＱＧＴＴＬＴＶＳＳ	１８２
１Ａ７．ｇｒ．５’　V_H	ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＤＳＹＭＳＷＶＲＱＡＰＧＱＧ	２２５

	LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTLTVDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	
1A7.gr.7’ V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTDSYMSWVRQAPGQG LEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRE RVTLTVDTSTSTAYLELSSLRS EDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQG TLVTVSS	226

【０２０９】
いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、米国第７５５０１４０号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYTMNWVRQAPGKGLEWVSAISGSGG
STYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRYSQVHYALDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

（配列番号１８３）の配列を含む重鎖、及び／または

DIVMTQSPDSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKAGQSPQLLIYLGSN
RASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYNHPTTFGQGTKLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

（配列番号１８４）の配列を含む軽鎖を含む。
いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの米国第７５５０１４０号に記載されるような抗体００８の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、米国第７５５０１４０号に記載されるような抗体００８の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。
【０２１０】
いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、米国第７５５０１４０号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

MAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYTMNWVRQAPGKGLEWVSAISGS
GGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRYSQVHYALD
YWGQGTLVTVLEGTGGSGGTGSGTGTSELDIQMTQSPDSLPVTPGEPASISCRSSQSL
LHSNGYNYLDWYLQKAGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAE
DVGVYYCQQYYNHPTTFGQGTKLEIKRAA

（配列番号１８５）の配列を含む。
いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの米国第７５５０１４０号に記載されるような抗体ＳＣ０２００８の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、米国第７５５０１４０号に記載されるような抗体ＳＣ０２００８の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。
【０２１１】
いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、米国第７５５０１４０号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

EVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIGTGGG
TYYADSVMGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYDNVMGLYWFDYW
GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

（配列番号１８６）の配列を含む重鎖、及び／または

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY
SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

（配列番号１８７）の配列を含む軽鎖を含む。
いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの米国第７５５０１４０号に記載されるような抗体０２３の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、米国第７５５０１４０号に記載されるような抗体０２３の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。
【０２１２】
いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、米国第７９６０５１５号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSST
IDYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARESGWYLFDYWGQGT
LVTVSS

（配列番号１８８）の配列を含む重鎖可変領域、及び／または

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPPTFGGGTKVEIK

（配列番号１８９）の配列を含む軽鎖可変領域を含む。
いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの米国第７９６０５１５号に記載されるような抗体１１Ｄ４の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、米国第７９６０５１５号に記載されるような抗体１１Ｄ４の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。
【０２１３】
いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、米国第７９６０５１５号

に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNS
GSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDQSTADYYFYYGM
DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK
CCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKT
ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

（配列番号１９０）の配列を含む重鎖、及び／または

EIVVTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGI
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS
LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

（配列番号１９１）の配列を含む軽鎖を含む。

いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの米国第７９６０５１５号に記載されるような抗体１８Ｄ８の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、米国第７９６０５１５号に記載されるような抗体１８Ｄ８の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、国際公開第２０１２／０２７３２８号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLKWMGWINTE
TGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCANPYYDYVSYYAMD
YWGQGTTVTVSS

（配列番号１９２）の配列を含む重鎖可変領域、及び／または

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYLYTG
VPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQHYSTPRTFGQGTKLEIK

（配列番号１９３）の配列を含む軽鎖可変領域を含む。

いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの国際公開第２０１２／０２７３２８号に記載されるような抗体ｈｕ１０６－２２２の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、国際公開第２０１２／０２７３２８号に記載されるような抗体ｈｕ１０６－２２２の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、国際公開第２０１２／０２７３２８号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASEYEFPSHDMSWVRQAPGKGLELVAAINSDGG
STYYPDTMERRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHYDDYYAWFAYWG
QGTMVTVSS

（配列番号１９４）の配列を含む重鎖可変領域、及び／または

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQAPRLLIYLASNL
ESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRELPLTFGGGTKVEIK

（配列番号１９５）の配列を含む軽鎖可変領域を含む。

いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの国際公開第２０１２／０２７３２８号に記載されるような抗体Ｈｕ１１９－１２２の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、国際公開第２０１２／０２７３２８号に記載されるような抗体Ｈｕ１１９－１２２の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、国際公開第２０１３／０２８２３１号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

MYLGLNYVFIVFLLNGVQSEVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDW
VRQSPEKGLEWVaEIRSKANNHATYYAESVNGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDT
GIYYCTWGEVFYFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYITCNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK

（配列番号１９６）の配列を含む重鎖、及び／または

MRPSIQFLGLLLFWLHGAQCDIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKSSQDINKYIAWYQH
KPGKGPRLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDYSFSISNLEPEDIATYYCLQYDNLLTFG
AGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
C

（配列番号１９７）の配列を含む軽鎖を含む。

いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

MYLGLNYVFIVFLLNGVQSEVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRQSPE
KGLEWVAEIRSKANNHATYYAESVNGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTGIYYCTWGEV
FYFDYWGQGTTLTVSS

（配列番号１９８）の配列を含む重鎖可変領域、及び／または

MRPSIQFLGLLLFWLHGAQCDIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKSSQDINKYIAWYQHKPGKG
PRLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDYSFSISNLEPEDIATYYCLQYDNLLTFGAGTKLELK

（配列番号１９９）の配列を含む軽鎖可変領域を含む。

いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの国際公開第２０１３／０２８２３１号に記載されるような抗体Ｍａｂ　ＣＨ　１１９－４３－１の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、国際公開第２０１３／０２８２３１号に記載されるような抗体Ｍａｂ　ＣＨ　１１９－４３－１の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２１７】
いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、国際公開第２０１３０３８１９１号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYN
DGTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCANYYGSSLSMDYWG
QGTSVTVSS

（配列番号２００）の配列を含む重鎖可変領域、及び／または

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGV
PSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGTKLEIKR

（配列番号２０１）の配列を含む軽鎖可変領域を含む。
いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの国際公開第２０１３０３８１９１号に記載されるような抗体クローン２０Ｅ５の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、国際公開第２０１３０３８１９１号に記載されるような抗体クローン２０Ｅ５の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。
【０２１８】
いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、国際公開第２０１３０３８１９１号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFKDYTMHWVKQSHGKSLEWIGGIYPNNG
GSTYNQNFKDKATLTVDKSSSTAYMEFRSLTSEDSAVYYCARMGYHGPHLDFDVW
GAGTTVTVSP

（配列番号２０２）の配列を含む重鎖可変領域、及び／または

DIVMTQSHKFMSTSLGDRVSITCKASQDVGAAVaWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHT
GVPDRFTGGGSGTDFTLTISNVQSEDLTDYFCQQYINYPLTFGGGTKLEIKR

（配列番号２０３）の配列を含む軽鎖可変領域を含む。
いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの国際公開第２０１３０３８１９１号に記載されるような抗体クローン１２Ｈ３の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、国際公開第２０１３０３８１９１号に記載されるような抗体クローン１２Ｈ３の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。
【０２１９】
いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWMGYINPY
NDGTKYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYYGSSLSMDYWG
QGTLVTVSS

（配列番号２０４）の配列を含む重鎖可変領域、及び／または

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGV
PSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKR

（配列番号２０５）の配列を含む軽鎖可変領域を含む。
いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６

つの国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン２０Ｅ５の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン２０Ｅ５の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWMGYINPY
NDGTKYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYYGSSLSMDYWG
QGTLVTVSS

（配列番号２０４）の配列を含む重鎖可変領域、及び／または

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKR

（配列番号２０６）の配列を含む軽鎖可変領域を含む。

いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン２０Ｅ５の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン２０Ｅ５の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYINPYN
DGTKYNEKFKGRATITSDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYYGSSLSMDYWGQ
GTLVTVSS

（配列番号２０７）の配列を含む重鎖可変領域、及び／または

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGV
PSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKR

（配列番号２０５）の配列を含む軽鎖可変領域を含む。

いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン２０Ｅ５の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン２０Ｅ５の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYINPYN
DGTKYNEKFKGRATITSDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYYGSSLSMDYWGQ
GTLVTVSS

（配列番号２０７）の配列を含む重鎖可変領域、及び／または

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKR

（配列番号２０６）の配列を含む軽鎖可変領域を含む。
いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン２０Ｅ５の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン２０Ｅ５の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYINPYN
DGTKYNEKFKGRATLTSDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYYGSSLSMDYWG
QGTLVTVSS

（配列番号２０８）の配列を含む重鎖可変領域、及び／または

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGV
PSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKR

（配列番号２０５）の配列を含む軽鎖可変領域を含む。
いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン２０Ｅ５の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン２０Ｅ５の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYINPYN
DGTKYNEKFKGRATLTSDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYYGSSLSMDYWG
QGTLVTVSS

（配列番号２０８）の配列を含む重鎖可変領域、及び／または

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKR

（配列番号２０６）の配列を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン２０Ｅ５の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン２０Ｅ５の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWMGGIYPN
NGGSTYNQNFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYHGPHLDFDV
WGQGTTVTVSS
（配列番号２０９）の配列を含む重鎖可変領域、及び／または
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGAAVaWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYINYPLTFGGGTKVEIKR

（配列番号２１０）の配列を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローンクローン１２Ｈ３の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン１２Ｈ３の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWMGGIYPN
NGGSTYNQNFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYHGPHLDFDV
WGQGTTVTVSS
（配列番号２０９）の配列を含む重鎖可変領域、及び／または
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGAAVaWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTG
VPDRFSGGGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYINYPLTFGGGTKVEIKR

（配列番号２１１）の配列を含む軽鎖可変領域を含む。
いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン１２Ｈ３の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン１２Ｈ３の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWIGGIYPNN
GGSTYNQNFKDRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYHGPHLDFDV
WGQGTTVTVSS
（配列番号２１２）の配列を含む重鎖可変領域、及び／または
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGAAVaWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYINYPLTFGGGTKVEIKR

（配列番号２１０）の配列を含む軽鎖可変領域を含む。
いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン１２Ｈ３の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン１２Ｈ３の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２２８】
いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWIGGIYPNN
GGSTYNQNFKDRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYHGPHLDFDV
WGQGTTVTVSS

（配列番号２１２）の配列を含む重鎖可変領域、及び／または

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGAAVaWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTG
VPDRFSGGGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYINYPLTFGGGTKVEIKR

（配列番号２１１）の配列を含む軽鎖可変領域を含む。
いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン１２Ｈ３の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン１２Ｈ３の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２２９】
いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWIGGIYPNN
GGSTYNQNFKDRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYHGPHLDFDV
WGQGTTVTVSS

（配列番号２１３）の配列を含む重鎖可変領域、及び／または

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGAAVaWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYINYPLTFGGGTKVEIKR

（配列番号２１０）の配列を含む軽鎖可変領域を含む。
いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン１２Ｈ３の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン１２Ｈ３の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２３０】
いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載される抗ＯＸ４０抗体である。いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWIGGIYPNN
GGSTYNQNFKDRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYHGPHLDFDV
WGQGTTVTVSS

（配列番号２１３）の配列を含む重鎖可変領域、及び／または

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGAAVaWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTG
VPDRFSGGGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYINYPLTFGGGTKVEIKR

（配列番号２１１）の配列を含む軽鎖可変領域を含む。
いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６

つの国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン１２Ｈ３の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、国際公開第２０１４１４８８９５Ａ１号に記載されるような抗体クローン１２Ｈ３の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２３１】

いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、Ｌ１０６　ＢＤ（Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ製品番号３４０４２０）である。いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの抗体Ｌ１０６（ＢＤ　Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ製品番号３４０４２０）の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、抗体Ｌ１０６（ＢＤ　Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ製品番号３４０４２０）の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２３２】

いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、ＡＣＴ３５（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、カタログ番号２００７３）である。いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの抗体ＡＣＴ３５（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、カタログ番号２００７３）の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、抗体ＡＣＴ３５（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、カタログ番号２００７３）の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２３３】

いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、ＭＥＤＩ６４６９である。いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの抗体ＭＥＤＩ６４６９の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、抗体ＭＥＤＩ６４６９の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、アゴニスト抗ヒトＯＸ４０抗体は、ＭＥＤＩ０５６２である。いくつかの実施形態では、抗体は、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの抗体ＭＥＤＩ０５６２の超可変領域（ＨＶＲ）配列を含む。いくつかの実施形態では、抗体は、抗体ＭＥＤＩ０５６２の重鎖可変領域配列及び／または軽鎖可変領域配列を含む。

【０２３５】

他のＯＸ４０アゴニスト

本明細書に記載の方法のために有用なＯＸ４０アゴニストは、抗体に限定するものであるとは決して企図されていない。非抗体ＯＸ４０アゴニストが企図され、当該技術分野では既知である。

【０２３６】

上述のように、ＯＸ４０Ｌ（ＣＤ１３４Ｌとしても知られる）、ＯＸ４０のリガンドとしての機能を果たす。かくして、ＯＸ４０Ｌの一部または全てを発現するアゴニストは、ＯＸ４０アゴニストとしての機能を果たす。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニストは、ＯＸ４０Ｌの１つ以上の細胞外ドメインを含んでもよい。ＯＸ４０Ｌの細胞外ドメインの例としては、ＯＸ４０結合ドメインが挙げられる。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニストは、ＯＸ４０Ｌの１つ以上の細胞外ドメインを含むが、タンパク質の他の不溶解性ドメイン、例えば膜貫通ドメインを欠く、ＯＸ４０Ｌの可溶型であってもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニストは、ＯＸ４０Ｌに結合可能なＯＸ４０Ｌの１つ以上の細胞外ドメインを含む可溶性タンパク質である。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニストは、例えば、効率、半減期、または他の望ましい特徴を増加させるために、他のタンパク質ドメインに結合してもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニストは、免疫グロブリンＦｃドメインに結合されたＯＸ４０Ｌの１つ以上の細胞外ドメインを含んでもよい。

【０２３７】
いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニストは、米国特許第７，６９６，１７５号に記載されるＯＸ４０アゴニストのうちのいずれか１つであってもよい。
【０２３８】
いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニストは、オリゴマー分子または多量体分子であってもよい。例えば、ＯＸ４０アゴニストは、プロテインがオリゴマー形成することを可能にする１つ以上のドメイン（例えば、ロイシンジッパードメイン）を含有してもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニストは、１つ以上のロイシンジッパードメインと結合されたＯＸ４０Ｌの１つ以上の細胞外ドメインを含んでもよい。
【０２３９】
いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニストは、欧州特許第ＥＰ０６７２１４１Ｂ１号に記載されるＯＸ４０アゴニストのうちのいずれか１つであってもよい。
【０２４０】
いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニストは、三量体ＯＸ４０Ｌ融合タンパク質であってもよい。例えば、ＯＸ４０アゴニストは、免疫グロブリンＦｃドメイン及び三量体形成ドメイン（イソロイシンジッパードメインを含むが、これに限定されない）に結合したＯＸ４０Ｌの１つ以上の細胞外ドメインを含んでもよい。
【０２４１】
いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニストは、国際公開第ＷＯ２００６／１２１８１０号に記載されるＯＸ４０アゴニストのうちのいずれか１つであってもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニストは、ＭＥＤＩ６３８３である。
【０２４２】
さらなる態様において、上記の実施形態のいずれかに従う抗ＯＸ４０アゴニスト及び／または抗体は、以下に記載される特徴のいずれかを、単独でまたは組み合わせで組み込んでもよい。
【０２４３】
１．抗体親和性
ある特定の実施形態では、本明細書に提供される抗体は、≦１μＭ、≦１００ｎＭ、≦１０ｎＭ、≦１ｎＭ、≦０．１ｎＭ、≦０．０１ｎＭ、または≦０．００１ｎＭ（例えば１０－８Ｍ以下、例えば１０－８Ｍ～１０－１３Ｍ、例えば１０－９Ｍ～１０－１３Ｍ）の解離定数（Ｋｄ）を有する。
【０２４４】
一実施形態では、Ｋｄは、放射標識抗原結合アッセイ（ＲＩＡ）によって測定される。一実施形態では、ＲＩＡは、目的の抗体のＦａｂバージョン及びその抗原を用いて行われる。例えば、抗原に対するＦａｂの溶液結合親和性は、非標識抗原の滴定シリーズの存在下で、（１２５Ｉ）標識抗原の最小濃度でＦａｂを平衡化することにより測定され、次いで、抗Ｆａｂ抗体被覆プレートと結合した抗原を捕捉する（例えば、Ｃｈｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９３：８６５－８８１（１９９９）を参照されたい）。アッセイのための条件を確立するために、ＭＩＣＲＯＴＩＴＥＲ（登録商標）マルチウェルプレート（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）が、５０ｍＭの炭酸ナトリウム（ｐＨ９．６）中の５μｇ／ｍｌの捕捉抗Ｆａｂ抗体（Ｃａｐｐｅｌ　Ｌａｂｓ）で一晩コーティングされ、その後、室温（およそ２３℃）で２～５時間、ＰＢＳ中２％（ｗ／ｖ）のウシ血清アルブミンで遮断される。非吸着性のプレート（Ｎｕｎｃ番号２６９６２０）中で、１００ｐＭまたは２６ｐＭの［１２５Ｉ］抗原を、目的のＦａｂの段階希釈液と混合する（例えば、Ｐｒｅｓｔａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５７：４５９３－４５９９（１９９７）における抗ＶＥＧＦ抗体Ｆａｂ－１２の評価と一致）。目的のＦａｂを次いで一晩インキュベートするが、インキュベーションは、平衡に到達することを確実にするために、より長い期間（例えば、約６５時間）継続してもよい。その後、混合物を、室温での（例えば、１時間に亘る）インキュベーションのために、捕捉プレートに移す。溶液を次いで除去し、プレートを、ＰＢＳ中０．１％のポリソルベート２０（ＴＷＥ

ＥＮ－２０（登録商標））で８回洗浄する。プレートが乾燥したら、１５０μＬ／ウェルのシンチラント（ｓｃｉｎｔｉｌｌａｎｔ）（ＭＩＣＲＯＳＣＩＮＴ－２０（商標）；Ｐａｃｋａｒｄ）を付加し、プレートをＴＯＰＣＯＵＮＴ（商標）ガンマ計数器（Ｐａｃｋａｒｄ）上で１０分間、計数する。最大結合の２０％以下をもたらす各Ｆａｂの濃度を、競合結合アッセイにおいて使用するために選定する。

【０２４５】

別の実施形態によれば、Ｋｄは、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）表面プラズモン共鳴アッセイを使用して測定される。例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－２０００またはＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－３０００（ＢＩＡｃｏｒｅ，Ｉｎｃ．，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，ＮＪ）を使用したアッセイは、２５℃で、約１０の応答単位（ＲＵ）で固定化抗原ＣＭ５チップを用いて行われる。一実施形態では、カルボキシメチル化デキストランバイオセンサチップ（ＣＭ５、ＢＩＡＣＯＲＥ，Ｉｎｃ．）を、供給業者の指示に従って、Ｎ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ）及びＮ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）を用いて活性化させる。抗原を１０ｍＭの酢酸ナトリウム（ｐＨ４．８）で５μｇ／ｍＬ（約０．２μＭ）まで希釈した後、カップリングされたタンパク質のおよそ１０応答単位（ＲＵ）を達成するように、５μＬ／分の流量で注入する。抗原の注射後、１Ｍのエタノールアミンを注入して、未反応基を遮断する。動態測定のために、２倍に連続希釈したＦａｂ（０．７８ｎＭ～５００ｎＭ）を、２５℃でおよそ２５μｌ／分の流量で０．０５％のポリソルベート２０（ＴＷＥＥＮ－２０（商標））界面活性剤（ＰＢＳＴ）を有するＰＢＳ中に注入する。会合速度（ｋｏｎ）及び解離速度（ｋｏｆｆ）は、単純な１対１のＬａｎｇｍｕｉｒ結合モデル（ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｓｏｆｔｗａｒｅバージョン３．２）を使用して、会合センサグラムと解離センサグラムとを同時に当てはめることによって計算される。平衡解離定数（Ｋｄ）は、比率ｋｏｆｆ／ｋｏｎとして計算する。例えば、Ｃｈｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９３：８６５－８８１（１９９９）を参照されたい。オン速度が、上記の表面プラスモン共鳴アッセイによって、１０６Ｍ－１ｓ－１を超える場合、オン速度は、撹拌されたキュベットを備えるストップトフロー装着分光光度計（Ａｖｉｖ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）または８０００シリーズＳＬＭ－ＡＭＩＮＣＯ（商標）分光光度計（ＴｈｅｒｍｏＳｐｅｃｔｒｏｎｉｃ）等の分光計において測定される、漸増濃度の抗原の存在下で、２５℃でのＰＢＳ（ｐＨ７．２）中の２０ｎＭ抗－抗原抗体（Ｆａｂ型）の蛍光発光強度（励起＝２９５ｎｍ、発光＝３４０ｎｍ、１６ｎｍ帯域通過）の増加または減少を測定する、蛍光消光技法を使用することによって、判定することができる。

【０２４６】

２．抗体断片

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される抗体は、抗体断片である。抗体断片には、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、及びｓｃＦｖ断片、ならびに以下に記載される他の断片が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の抗体断片の概説については、Ｈｕｄｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）を参照されたい。ｓｃＦｖ断片の概説に関して、例えばＰｌｕｃｋｔｈｕｎ，ｉｎ　Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ　ｏｆ　Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ　ａｎｄ　Ｍｏｏｒｅ　ｅｄｓ．，（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ），ｐｐ．２６９－３１５（１９９４）を参照されたく、国際公開第９３／１６１８５号ならびに米国特許第５，５７１，８９４号及び同第５，５８７，４５８号もまた参照されたい。エピトープ残基を結合し、増加したインビボ半減期を有するサルベージ受容体を含むＦａｂ及びＦ（ａｂ’）２断片の考察に関しては、米国特許第５，８６９，０４６号を参照されたい。

【０２４７】

ダイアボディは、二価性または二重特異性であってもよい、２つの抗原結合部位を有する抗体断片である。例えば、欧州第４０４，０９７号、国際公開第１９９３／０１１６１

号、Ｈｕｄｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）、及びＨｏｌｌｉｎｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ９０：６４４４－６４４８（１９９３）を参照されたい。トリアボディ及びテトラボディもまた、Ｈｕｄｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）に記載されている。

【０２４８】

単一ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全てもしくは一部または軽鎖可変ドメインの全てもしくは一部分を含む抗体断片である。ある特定の実施形態では、単一ドメイン抗体は、ヒト単一ドメイン抗体である（Ｄｏｍａｎｔｉｓ，Ｉｎｃ．，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ、例えば、米国特許第６，２４８，５１６Ｂ１号を参照されたい）。

【０２４９】

抗体断片は、本明細書に記載されるように、インタクト抗体のタンパク質分解消化、ならびに組み換え宿主細胞（例えば、　大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）またはファージ）による産生を含むがこれらに限定されない、様々な技法によって作製することができる。

【０２５０】

３．キメラ抗体及びヒト化抗体

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される抗体は、キメラ抗体である。特定のキメラ抗体は、例えば、米国特許第４，８１６，５６７号、及びＭｏｒｒｉｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８１：６８５１－６８５５（１９８４））に記載されている。一例において、キメラ抗体は、非ヒト可変領域（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、またはサル等の非ヒト霊長類に由来する可変領域）及びヒト定常領域を含む。さらなる例において、キメラ抗体は、クラスまたはサブクラスが親抗体のそれから変更された、「クラススイッチされた」抗体である。キメラ抗体には、それらの抗原結合断片が含まれる。

【０２５１】

ある特定の実施形態では、キメラ抗体は、ヒト化抗体である。典型的に、非ヒト抗体は、親の非ヒト抗体の特異性及び親和性を保持しながら、ヒトに対する免疫原性を低減させるために、ヒト化される。一般に、ヒト化抗体は、ＨＶＲ、例えばＣＤＲ（またはその一部）が非ヒト抗体に由来し、ＦＲ（またはその一部）がヒト抗体配列に由来する、１つ以上の可変ドメインを含む。ヒト化抗体は、任意で、ヒト定常領域の少なくとも一部も含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体におけるいくつかのＦＲ残基は、例えば、抗体特異性または親和性を復元若しくは向上させるために、非ヒト抗体（例えば、ＨＶＲ残基が由来する抗体）由来の対応する残基で置換される。

【０２５２】

ヒト化抗体及びそれらの作製方法は、例えば、Ａｌｍａｇｒｏ　ａｎｄ　Ｆｒａｎｓｓｏｎ，Ｆｒｏｎｔ．Ｂｉｏｓｃｉ．１３：１６１９－１６３３（２００８）に概説され、また、例えば、Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　３３２：３２３－３２９（１９８８）、Ｑｕｅｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８６：１００２９－１００３３（１９８９）、米国特許第５，８２１，３３７号、同第７，５２７，７９１号、同第６，９８２，３２１号、及び同第７，０８７，４０９号、Ｋａｓｈｍｉｒｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　３６：２５－３４（２００５）（特異性決定領域（ＳＤＲ）グラフティングを記載する）、Ｐａｄｌａｎ，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２８：４８９－４９８（１９９１）（「リサーフェイシング」を記載する）、Ｄａｌｌ’Ａｃｑｕａ　ｅｔ　ａｌ．，３６：４３－６０，（２００５）（「ＦＲシャフリング」を記載する）、ならびにＯｓｂｏｕｒｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　３６：６１－６８（２００５）、及びＫｌｉｍｋａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，８３：２５２－２６０（２０００）（ＦＲシャフリングへの「誘導選択」アプローチを記載する）にさらに記載されている。

【０２５３】

ヒト化に使用され得るヒトフレームワーク領域には、「ベストフィット」法を使用して

選択されるフレームワーク領域（例えば、Ｓｉｍｓ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５１：２２９６（１９９３）を参照されたい）、軽鎖または重鎖可変領域の特定の下位群のヒト抗体のコンセンサス配列に由来するフレームワーク領域（例えば、Ｃａｒｔｅｒ　ｅｔ　ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８９：４２８５（１９９２）、及びＰｒｅｓｔａ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５１：２６２３（１９９３）を参照されたい）、ヒト成熟（体細胞的に変異した）フレームワーク領域またはヒト生殖細胞系フレームワーク領域（例えば、Ａｌｍａｇｒｏ　ａｎｄ　Ｆｒａｎｓｓｏｎ，Ｆｒｏｎｔ．Ｂｉｏｓｃｉ．１３：１６１９－１６３３（２００８）を参照されたい）、及びＦＲライブラリのスクリーニングに由来するフレームワーク領域（例えば、Ｂａｃａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７２：１０６７８－１０６８４（１９９７）及びＲｏｓｏｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７１：２２６１１－２２６１８（１９９６）を参照されたい）が含まれるが、これらに限定されない。

【０２５４】

４．ヒト抗体

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される抗体は、ヒト抗体である。ヒト抗体は、当該技術分野で既知の様々な技法を使用して産生することができる。ヒト抗体は、概して、ｖａｎ　Ｄｉｊｋ　ａｎｄ　ｖａｎ　ｄｅ　Ｗｉｎｋｅｌ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５：３６８－７４（２００１）及びＬｏｎｂｅｒｇ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０：４５０－４５９（２００８）に記載されている。

【０２５５】

ヒト抗体は、抗原投与に応答してインタクトヒト抗体またはヒト可変領域を含むインタクト抗体を産生するように改変されているトランスジェニック動物に、免疫原を投与することによって、調製されてもよい。かかる動物は典型的に、内在性免疫グロブリン遺伝子座を置き換える、または染色体外に存在するか、もしくは動物の染色体中にランダムに組み込まれる、ヒト免疫グロブリン遺伝子座の全てまたは一部を含有する。かかるトランスジェニックマウスにおいて、内在性免疫グロブリン遺伝子座は、概して、不活性化されている。トランスジェニック動物からヒト抗体を得るための方法の概説については、Ｌｏｎｂｅｒｇ，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２３：１１１７－１１２５（２００５）を参照されたい。また例えば、ＸＥＮＯＭＯＵＳＥ（商標）技術を記載している米国特許第６，０７５，１８１号及び同第６，１５０，５８４号、ＨｕＭａｂ（登録商標）技術を記載している米国特許第５，７７０，４２９号、Ｋ－Ｍ　Ｍｏｕｓｅ（登録商標）技術を記載している米国特許第７，０４１，８７０号、ならびにＶｅｌｏｃｉＭｏｕｓｅ（登録商標）技術を記載している米国特許出願公開第ＵＳ２００７／００６１９００号を参照されたい。かかる動物によって生成されるインタクト抗体由来のヒト可変領域は、例えば、異なるヒト定常領域と組み合わせることによって、さらに改変されてもよい。

【０２５６】

ヒト抗体はまた、ハイブリドーマベースの方法によって作製することもできる。ヒトモノクローナル抗体の産生のためのヒトミエローマ腫細胞株及びマウス－ヒトヘテロミエローマ細胞株が記載されている。（例えば、Ｋｏｚｂｏｒ　Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１３３：３００１（１９８４）、Ｂｒｏｄｅｕｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ　Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　ａｎｄ　Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，ｐｐ．５１－６３（Ｍａｒｃｅｌ　Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１９８７）、及びＢｏｅｒｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４７：８６（１９９１）を参照されたい。）ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術により生成されるヒト抗体もまた、Ｌｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１０３：３５５７－３５６２（２００６）に記載されている。追加の方法としては、例えば、米国特許第７，１８９，８２６号（ハイブリドーマ細胞株由来のモノクローナルヒトＩｇＭ抗体の産生を記載している）及びＮｉ，Ｘｉａｎｄａｉ　Ｍｉａｎｙｉｘｕｅ，２６（４）：２６５－２６８（２００６）（ヒト－ヒトハイブリドーマを記載している）に記載されるものが挙げられる。ヒトハイブリドーマ技術（Ｔｒｉｏｍａ　ｔｅｃｈｎｏ

ｌｏｇｙ）は、Ｖｏｌｌｍｅｒｓ ａｎｄ Ｂｒａｎｄｌｅｉｎ，Ｈｉｓｔｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｈｉｓｔｏｐａｔｈｏｌｏｇｙ，２０（３）：９２７－９３７（２００５）、及びＶｏｌｌｍｅｒｓ ａｎｄ Ｂｒａｎｄｌｅｉｎ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｆｉｎｄｉｎｇｓ ｉｎ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２７（３）：１８５－９１（２００５）にも記載されている。

【０２５７】

ヒト抗体はまた、ヒト由来ファージディスプレイライブラリから選択されるＦｖクローン可変ドメイン配列を単離することによって生成されてもよい。かかる可変ドメイン配列は、次いで、所望のヒト定常ドメインと組み合わされてもよい。抗体ライブラリからヒト抗体を選択するための技法が、以下に記載される。

【０２５８】

５．ライブラリ由来抗体

本発明の抗体は、コンビナトリアルライブラリを、所望の活性（単数または複数）を有する抗体についてスクリーニングすることによって、単離されてもよい。例えば、ファージディスプレイライブラリを生成し、かかるライブラリを、所望の結合特性を保有する抗体についてスクリーニングするための、多様な方法が当該技術分野で知られている。このような方法は、例えば、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ｅｔ ａｌ．ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ １７８：１－３７（Ｏ’Ｂｒｉｅｎ ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００１）に概説され、例えば、ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ３４８：５５２－５５４、Ｃｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３５２：６２４－６２８（１９９１）、Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７（１９９２）、Ｍａｒｋｓ ａｎｄ Ｂｒａｄｂｕｒｙ，ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ２４８：１６１－１７５（Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００３）、Ｓｉｄｈｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３３８（２）：２９９－３１０（２００４）、Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３４０（５）：１０７３－１０９３（２００４）、Ｆｅｌｌｏｕｓｅ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０１（３４）：１２４６７－１２４７２（２００４）、及びＬｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２８４（１－２）：１１９－１３２（２００４）にさらに記載されている。

【０２５９】

ある特定のファージディスプレイ法では、Ｗｉｎｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１２：４３３－４５５（１９９４）に記載されるように、ＶＨ及びＶＬ遺伝子のレパートリーを、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によって別々にクローニングし、ファージライブラリ内でランダムに組み換え、次いでそれらを、抗原結合ファージについてスクリーニングすることができる。ファージは典型的に、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）断片として、またはＦａｂ断片として抗体断片を提示する。免疫された源からのライブラリは、ハイブリドーマの構築を必要とすることなく、免疫原に対する高親和性抗体を提供する。代替的に、Ｇｒｉｆｆｉｔｈｓ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ，１２：７２５－７３４（１９９３）に記載されるように、ナイーブレパートリーを（例えば、ヒトから）クローニングして、いかなる免疫も伴わずに、広範な非自己抗原及びまた自己抗原に対する単一抗体源を提供することができる。最後に、ナイーブライブラリは、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ａｎｄ Ｗｉｎｔｅｒ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２７：３８１－３８８（１９９２）に記載されるように、再配列されていないＶ遺伝子セグメントを幹細胞からクローニングし、ランダム配列を含有するＰＣＲプライマーを使用して高度可変ＣＤＲ３領域をコードし、インビトロで再配列を遂行することによって、合成的に作製することもできる。ヒト抗体ファージライブラリを記載する特許公報には、例えば、米国特許第５，７５０，３７３号、ならびに米国特許公開第２００５／００７９５７４号、同第２００５／０１１９４５５号、同第２００５／０２６６０００号、同第２００７／０１１７１２６号、同第２００７／０１６０５９８号、同第２００７／０２３７７６４号、同第２００７

／０２９２９３６号、及び同第２００９／０００２３６０号が含まれる。
【０２６０】
ヒト抗体ライブラリから単離された抗体または抗体断片は、本明細書においてヒト抗体またはヒト抗体断片と見なされる。
【０２６１】
６．多重特異性抗体
ある特定の実施形態では、本明細書に提供される抗体は、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体である。多重特異性抗体は、少なくとも２つの異なる部位に対する結合特異性を有するモノクローナル抗体である。ある特定の実施形態では、結合特異性の一方は、ＯＸ４０に対するものであり、他方は、任意の他の抗原に対するものである。ある特定の実施形態では、二重特異性抗体は、ＯＸ４０の２つの異なるエピトープに結合し得る。二重特異性抗体をまた使用して、細胞傷害性薬剤を、ＯＸ４０を発現する細胞に限局させてもよい。二重特異性抗体は、完全長抗体または抗体断片として調製することができる。
【０２６２】
多重特異性抗体を作製するための技法には、異なる特異性を有する２つの免疫グロブリン重鎖－軽鎖対の組み換え共発現（Ｍｉｌｓｔｅｉｎ ａｎｄ Ｃｕｅｌｌｏ，Ｎａｔｕｒｅ３０５：５３７（１９８３））、国際公開第９３／０８８２９号、及びＴｒａｕｎｅｃｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ．１０：３６５５（１９９１）を参照されたい）、及び「ノブインホール（ｋｎｏｂ－ｉｎ－ｈｏｌｅ）」操作（例えば、米国特許第５，７３１，１６８号を参照されたい）が含まれるが、これらに限定されない。多重特異性抗体は、抗体Ｆｃヘテロ二量体分子を作製するために静電式ステアリング効果を操作すること（国際公開第２００９／０８９００４Ａ１号）、２つ以上の抗体または断片を架橋すること（例えば米国特許第４，６７６，９８０、及びＢｒｅｎｎａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２２９：８１（１９８５）を参照されたい）、ロイシンジッパーを使用して二重特異性抗体を産生すること（例えば、Ｋｏｓｔｅｌｎｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４８（５）：１５４７－１５５３（１９９２）を参照されたい）、二重特異性抗体断片を作製するための「ダイアボディ」技術を使用すること（例えば、Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９０：６４４４－６４４８（１９９３）を参照されたい）、及び一本鎖Ｆｖ（ｓＦｖ）二量体を使用すること（例えば、Ｇｒｕｂｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５２：５３６８（１９９４）を参照されたい）、ならびに例えば、Ｔｕｔｔ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７：６０（１９９１）に記載されるように三重特異性抗体を調製することによっても作製され得る。
【０２６３】
「オクトパス（Ｏｃｔｏｐｕｓ）抗体」を含む、３つ以上の機能的抗原結合部位を有する操作された抗体もまた、本明細書に含まれる（例えば、米国第２００６／００２５５７６Ａ１号を参照されたい）。
【０２６４】
本明細書における抗体または断片にはまた、ＯＸ４０及び別の異なる抗原に結合する抗原結合部位を含む、「二重作用（Ｄｕａｌ Ａｃｔｉｎｇ）ＦＡｂ」または「ＤＡＦ」も含まれる（例えば、米国第２００８／００６９８２０号を参照されたい）。
【０２６５】
７．抗体変異型
ある特定の実施形態では、本明細書に提供される抗体のアミノ酸配列変異型が企図される。例えば、抗体の結合親和性及び／または他の生物学的特性を向上させることが望ましい場合がある。抗体のアミノ酸配列変異型は、抗体をコードするヌクレオチド配列中に適切な修飾を導入することによって、またはペプチド合成によって、調製されてもよい。かかる修飾には、例えば、抗体のアミノ酸配列内での残基の欠失、及び／またはそこへの残基の挿入、及び／またはその中での残基の置換が含まれる。最終構築物に到達するように、欠失、挿入、及び置換を任意で組み合わせることができるが、但し、その最終構築物が

、所望の特性、例えば、抗原結合性を保有することを条件とする。

【０２６６】

ａ）置換、挿入、及び欠失変異型

ある特定の実施形態では、１つ以上のアミノ酸置換を有する抗体変異型が提供される。置換型変異誘発に対する目的の部位には、ＨＶＲ及びＦＲが含まれる。保存的置換は、表Ａにおいて、「好ましい置換」の見出しの下に示される。より実質的な変化は、表Ａにおいて、「例示的な置換」の見出しの下に提供され、またアミノ酸側鎖クラスを参照して以下にさらに記載される。アミノ酸置換が目的の抗体中に導入され、その産物が、所望の活性、例えば、保持された／向上した抗原結合、減少した免疫原性、または向上したＡＤＣＣ若しくはＣＤＣについて、スクリーニングされてもよい。

表Ａ

原型残基	例示的な置換	好ましい置換
Ａｌａ（Ａ）	Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ	Ｖａｌ
Ａｒｇ（Ｒ）	Ｌｙｓ、Ｇｌｎ、Ａｓｎ	Ｌｙｓ
Ａｓｎ（Ｎ）	Ｇｌｎ、Ｈｉｓ、Ａｓｐ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ	Ｇｌｎ
Ａｓｐ（Ｄ）	Ｇｌｕ、Ａｓｎ	Ｇｌｕ
Ｃｙｓ（Ｃ）	Ｓｅｒ、Ａｌａ	Ｓｅｒ
Ｇｌｎ（Ｑ）	Ａｓｎ、Ｇｌｕ	Ａｓｎ
Ｇｌｕ（Ｅ）	Ａｓｐ、Ｇｌｎ	Ａｓｐ
Ｇｌｙ（Ｇ）	Ａｌａ	Ａｌａ
Ｈｉｓ（Ｈ）	Ａｓｎ、Ｇｌｎ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ	Ａｒｇ
Ｉｌｅ（Ｉ）	Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｐｈｅ、ノルロイシン	Ｌｅｕ
Ｌｅｕ（Ｌ）	ノルロイシン、Ｉｌｅ、Ｖａｌ、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｐｈｅ	Ｉｌｅ
Ｌｙｓ（Ｋ）	Ａｒｇ、Ｇｌｎ、Ａｓｎ	Ａｒｇ
Ｍｅｔ（Ｍ）	Ｌｅｕ、Ｐｈｅ、Ｉｌｅ	Ｌｅｕ
Ｐｈｅ（Ｆ）	Ｔｒｐ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｌａ、Ｔｙｒ	Ｔｙｒ
Ｐｒｏ（Ｐ）	Ａｌａ	Ａｌａ
Ｓｅｒ（Ｓ）	Ｔｈｒ	Ｔｈｒ
Ｔｈｒ（Ｔ）	Ｖａｌ、Ｓｅｒ	Ｓｅｒ
Ｔｒｐ（Ｗ）	Ｔｙｒ、Ｐｈｅ	Ｔｙｒ
Ｔｙｒ（Ｙ）	Ｔｒｐ、Ｐｈｅ、Ｔｈｒ、Ｓｅｒ	Ｐｈｅ
Ｖａｌ（Ｖ）	Ｉｌｅ、Ｌｅｕ、Ｍｅｔ、Ｐｈｅ、Ａｌａ、ノルロイシン	Ｌｅｕ

【０２６７】

アミノ酸は、次の一般的な側鎖特性に従って分類されてもよい。

（１）疎水性：ノルロイシン、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ；
（２）中性親水性：Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ；
（３）酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ；
（４）塩基性：Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ；
（５）鎖の配向に影響を及ぼす残基：Ｇｌｙ、Ｐｒｏ；
（６）芳香族：Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ。

【０２６８】

非保存的置換は、これらのクラスのうちの１つのメンバーを別のクラスと交換することを伴う。

【０２６９】

置換型変異型の種類の１つは、親抗体（例えば、ヒト化抗体またはヒト抗体）の１つ以上の超可変領域残基を置換することを伴う。一般に、さらなる研究のために選択される、結果として生じる変異型（複数可）は、親抗体と比べて、ある特定の生物学的特性における改変（例えば、向上）（例えば、増加した親和性、低減した免疫原性）を有することになり、及び／または親抗体の、実質的に保持されたある特定の生物学的特性を有することになる。例示的な置換型変異型は、例えば、本明細書に記載されるもの等のファージディスプレイベースの親和性成熟技法を使用して、簡便に生成され得る、親和性成熟抗体である。簡潔に述べると、１つ以上のＨＶＲ残基を変異させ、変異型抗体をファージ上で提示させ、特定の生物活性（例えば、結合親和性）についてスクリーニングする。

【０２７０】

改変（例えば、置換）をＨＶＲにおいて行って、例えば、抗体親和性を向上させてもよい。かかる改変は、ＨＶＲ「ホットスポット」、すなわち体細胞成熟プロセスの間、高頻度で変異を経験するコドンによりコードされる残基（例えば、Ｃｈｏｗｄｈｕｒｙ，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２０７：１７９－１９６（２００８）を参照されたい）、及び／または、抗原に接触する残基において作製されてもよく、結果として生じる変異型ＶＨまたはＶＬが、結合親和性について試験される。二次ライブラリを構築し、そこから再選択することによる親和性成熟は、例えば、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ｅｔ ａｌ．ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ １７８：１－３７（Ｏ’Ｂｒｉｅｎ ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，（２００１）に記載されている。親和性成熟のいくつかの実施形態では、多様性が、多様な方法（例えば、エラープローンＰＣＲ、鎖シャフリング、またはオリゴヌクレオチド指向性変異誘発）のうちのいずれかによって、成熟のために選定された可変遺伝子中に導入される。次いで、二次ライブラリが作り出される。次いでこのライブラリは、所望の親和性を有する任意の抗体変異型を特定するために、スクリーニングされる。多様性を導入するための別の方法は、いくつかのＨＶＲ残基（例えば、１回につき４～６個の残基）がランダム化される、ＨＶＲ指向性アプローチを伴う。抗原結合に関与するＨＶＲ残基は、例えば、アラニンスキャニング変異誘発またはモデリングを使用して、具体的に特定され得る。特に、ＣＤＲ－Ｈ３及びＣＤＲ－Ｌ３が標的とされることが多い。

【０２７１】

ある特定の実施形態では、置換、挿入、または欠失は、かかる改変が、抗原に結合する抗体の能力を実質的に低減させない限り、１つ以上のＨＶＲ内で生じてもよい。例えば、結合親和性を実質的に低減させない保存的改変（例えば、本明細書に提供される保存的置換）が、ＨＶＲ内で行われてもよい。かかる改変は、例えば、ＨＶＲ内の抗原接触残基の外側にあってもよい。上記に提供された変異型ＶＨ及びＶＬ配列のある特定の実施形態では、各ＨＶＲは、未改変であるか、またはわずか１つ、２つ、若しくは３つのアミノ酸置換を含有するかのいずれかである。

【０２７２】

変異誘発のための標的とされ得る抗体の残基または領域の特定のための有用な方法は、Ｃｕｎｎｉｎｇｈａｍ ａｎｄ Ｗｅｌｌｓ（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４４：１０８１－１０８５に記載される、「アラニンスキャニング変異誘発」と呼ばれるものである

。この方法では、標的残基（例えば、ａｒｇ、ａｓｐ、ｈｉｓ、ｌｙｓ、及びｇｌｕ等の荷電残基）のうちのある残基または基を特定し、中性または負荷電アミノ酸（例えば、アラニンまたはポリアラニン）に置き換えて、抗体の抗原との相互作用が影響を受けるかどうかを判定する。さらなる置換が、最初の置換に対する機能的感度を示すアミノ酸の場所に導入されてもよい。代替的に、または追加的に、抗体と抗原との間の接触点を特定するための抗原－抗体複合体の結晶構造。かかる接触残基及び隣接する残基は、置換の候補として標的とされるか、または排除されてもよい。変異型をスクリーニングして、それらが所望の特性を含有するかどうかを判定してもよい。

【０２７３】

アミノ酸配列挿入には、１個の残基から１００個以上の残基を含有するポリペプチドの範囲の長さである、アミノ末端融合及び／またはカルボキシル末端融合、ならびに単一または複数のアミノ酸残基の配列内（ｉｎｔｒａｓｅｑｕｅｎｃｅ）挿入が含まれる。末端挿入の例としては、Ｎ末端メチオニル残基を有する抗体が挙げられる。抗体分子の他の挿入型変異型には、抗体の血清中半減期を増加させる酵素（例えば、ＡＤＥＰＴのための）またはポリペプチドに対する抗体のＮ末端若しくはＣ末端への融合が含まれる。

【０２７４】

ｂ）グリコシル化変異体

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される抗体は、抗体がグリコシル化される程度を増加または減少させるように改変される。抗体へのグリコシル化部位の付加または欠失は、１つ以上のグリコシル化部位が作り出されるか、または除去されるように、アミノ酸配列を改変することによって、簡便に遂行され得る。

【０２７５】

抗体がＦｃ領域を含む場合、そこに結合した炭水化物が改変されてもよい。哺乳類細胞によって産生される天然抗体は、典型的に、概してＮ－結合によってＦｃ領域のＣＨ２ドメインのＡｓｎ２９７に結合される、分岐した二分岐オリゴ糖を含む。例えば、Ｗｒｉｇｈｔ　ｅｔ　ａｌ．ＴＩＢＴＥＣＨ　１５：２６－３２（１９９７）を参照されたい。オリゴ糖類には、様々な炭水化物、例えば、マンノース、Ｎ－アセチルグルコサミン（ＧｌｃＮＡｃ）、ガラクトース、及びシアル酸、ならびに二分岐オリゴ糖類構造の「幹」においてＧｌｃＮＡｃに結合したフコースが含まれる。いくつかの実施形態では、本発明の抗体におけるオリゴ糖の修飾は、ある特定の向上した特性を有する抗体変異型を作り出すために行われてもよい。

【０２７６】

一実施形態では、Ｆｃ領域に（直接的にまたは間接的に）結合されるフコースを欠いた炭水化物構造を有する、抗体変異型が提供される。例えば、かかる抗体におけるフコースの量は、１％～８０％、１％～６５％、５％～６５％、または２０％～４０％であってもよい。フコースの量は、例えば、国際公開第２００８／０７７５４６号に記載されるように、ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ質量分析法によって測定される、Ａｓｎ　２９７に結合した全ての糖鎖構造（例えば、複合体、ハイブリッド、及び高マンノース構造）の合計と比較した、Ａｓｎ２９７における糖鎖内のフコースの平均量を算出することによって決定される。Ａｓｎ２９７は、Ｆｃ領域における約２９７位（Ｆｃ領域残基のＥｕ付番）に位置するアスパラギン残基を指すが、Ａｓｎ２９７はまた、抗体における小規模な配列変異に起因して、２９７位から約±３アミノ酸上流または下流、すなわち、２９４位～３００位の間に位置してもよい。かかるフコシル化変異型は、向上したＡＤＣＣ機能を有し得る。例えば、米国特許公開第ＵＳ２００３／０１５７１０８号（Ｐｒｅｓｔａ，Ｌ．）、同第ＵＳ２００４／００９３６２１号（Ｋｙｏｗａ　Ｈａｋｋｏ　Ｋｏｇｙｏ　Ｃｏ．，Ｌｔｄ）を参照されたい。「脱フコシル化」または「フコース欠損」抗体変異型に関連する刊行物の例としては、米国第２００３／０１５７１０８号、国際公開第２０００／６１７３９号、国際公開第２００１／２９２４６号、米国第２００３／０１１５６１４号、米国第２００２／０１６４３２８号、米国第２００４／００９３６２１号、米国第２００４／０１３２１４０号、米国第２００４／０１１０７０４号、米国第２００４／０１１０２８２号、米

国第２００４／０１０９８６５号、国際公開第２００３／０８５１１９号、国際公開第２００３／０８４５７０号、国際公開第２００５／０３５５８６号、国際公開第２００５／０３５７７８号、国際公開第２００５／０５３７４２号、国際公開第２００２／０３１１４０号、Ｏｋａｚａｋｉ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３３６：１２３９－１２４９（２００４）、Ｙａｍａｎｅ－Ｏｈｎｕｋｉ ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．Ｂｉｏｅｎｇ．８７：６１４（２００４）が挙げられる。脱フコシル化抗体を産生することができる細胞株の例としては、タンパク質フコシル化が欠損したＬｅｃ１３ ＣＨＯ細胞（Ｒｉｐｋａ ｅｔ ａｌ．Ａｒｃｈ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．２４９：５３３－５４５（１９８６）、米国特許出願第ＵＳ２００３／０１５７１０８Ａ１号（Ｐｒｅｓｔａ，Ｌ）、及び国際公開第２００４／０５６３１２Ａ１号（Ａｄａｍｓ ｅｔ ａｌ．）（特に実施例１１における））、及びアルファ－１，６－フコシルトランスフェラーゼ遺伝子、ＦＵＴ８、ノックアウトＣＨＯ細胞等のノックアウト細胞株（例えば、Ｙａｍａｎｅ－Ｏｈｎｕｋｉ ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．Ｂｉｏｅｎｇ．８７：６１４（２００４）、Ｋａｎｄａ，Ｙ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｂｉｏｅｎｇ．，９４（４）：６８０－６８８（２００６）、及び国際公開第２００３／０８５１０７号を参照されたい）が挙げられる。

【０２７７】

例えば、抗体のＦｃ領域に結合した二分岐オリゴ糖類がＧｌｃＮＡｃによって二分される、二分されたオリゴ糖類を有する抗体変異型がさらに提供される。かかる抗体変異型は、低減したフコシル化及び／または向上したＡＤＣＣ機能を有し得る。かかる抗体変異型の例は、例えば、国際公開第２００３／０１１８７８号（Ｊｅａｎ－Ｍａｉｒｅｔ ｅｔ ａｌ．）、米国特許第６，６０２，６８４（Ｕｍａｎａ ｅｔ ａｌ．）、及び米国第２００５／０１２３５４６号（Ｕｍａｎａ ｅｔ ａｌ．）に記載されている。Ｆｃ領域に結合したオリゴ糖類において少なくとも１つのガラクトース残基を有する、抗体変異型もまた提供される。かかる抗体変異型は、向上したＣＤＣ機能を有し得る。かかる抗体変異型は、例えば、国際公開第１９９７／３００８７号（Ｐａｔｅｌ ｅｔ ａｌ．）、国際公開第１９９８／５８９６４号（Ｒａｊｕ，Ｓ．）、及び国際公開第１９９９／２２７６４号（Ｒａｊｕ，Ｓ．）に記載されている。

【０２７８】

ｃ）Ｆｃ領域変異体

ある特定の実施形態では、１つ以上のアミノ酸修飾が、本明細書に提供される抗体のＦｃ領域に導入され、それによりＦｃ領域変異型を生成することができる。Ｆｃ領域変異型は、１つ以上のアミノ酸位置にアミノ酸修飾（例えば、置換）を含む、ヒトＦｃ領域配列（例えば、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４ Ｆｃ領域）を含んでもよい。

【０２７９】

ある特定の実施形態では、本発明は、全部ではなくいくつかのエフェクター機能を保有し、それにより、インビボでの抗体の半減期が重要であるが、ある特定のエフェクター機能（補体及びＡＤＣＣ等）が不必要または有害である用途に関して望ましい候補となる、抗体変異型を企図する。インビトロ及び／またはインビボ細胞傷害性アッセイを実施して、ＣＤＣ及び／またはＡＤＣＣ活性の低減／枯渇を確認することができる。例えば、Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）結合アッセイを実施して、抗体がＦｃγＲ結合を欠いている（よって、ＡＤＣＣ活性を欠いている可能性が高い）が、ＦｃＲｎ結合能力を保持していることを確実にすることができる。ＡＤＣＣを媒介するための主要な細胞であるＮＫ細胞はＦｃ（ＲＩＩＩのみを発現するが、一方で単球はＦｃ（ＲＩ、Ｆｃ（ＲＩＩ、及びＦｃ（ＲＩＩＩを発現する。造血細胞上でのＦｃＲ発現は、Ｒａｖｅｔｃｈ ａｎｄ Ｋｉｎｅｔ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．９：４５７－４９２（１９９１）の４６４頁の表３に要約されている。目的の分子のＡＤＣＣ活性を評価するためのインビトロアッセイの非限定的な例は、米国特許第５，５００，３６２（例えば、Ｈｅｌｌｓｔｒｏｍ，Ｉ．ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８３：７０５９－７０６３（１

９８６）を参照されたい）及びＨｅｌｌｓｔｒｏｍ，Ｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８２：１４９９－１５０２（１９８５）、同第５，８２１，３３７号（Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ，Ｍ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１６６：１３５１－１３６１（１９８７）を参照されたい）に記載されている。代替的に、非放射性アッセイ法が用いられてもよい（例えば、フローサイトメトリーのためのＡＣＴＩ（商標）非放射性細胞傷害性アッセイ（ＣｅｌｌＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｖｉｅｗ，ＣＡ、及びＣｙｔｏＴｏｘ ９６（登録商標）非放射性細胞傷害性アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）を参照されたい。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）及びナチュラルキラー（ＮＫ）細胞が含まれる。代替的に、または追加的に、目的の分子のＡＤＣＣ活性は、例えば、Ｃｌｙｎｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９５：６５２－６５６（１９９８）に開示されるもの等の動物モデルにおいて、インビボで評価されてもよい。また、Ｃ１ｑ結合アッセイを行って、抗体がＣ１ｑに結合不可能であり、よってＣＤＣ活性を欠いていることを確認してもよい。例えば、国際公開第２００６／０２９８７９号及び国際公開第２００５／１００４０２号におけるＣ１ｑ及びＣ３ｃ結合ＥＬＩＳＡを参照されたい。補体活性化を評価するために、ＣＤＣアッセイを実施してもよい（例えば、Ｇａｚｚａｎｏ－Ｓａｎｔｏｒｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２０２：１６３（１９９６）、Ｃｒａｇｇ，Ｍ．Ｓ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ １０１：１０４５－１０５２（２００３）、及びＣｒａｇｇ，Ｍ．Ｓ． ａｎｄ Ｍ．Ｊ．Ｇｌｅｎｎｉｅ，Ｂｌｏｏｄ １０３：２７３８－２７４３（２００４）を参照されたい）。ＦｃＲｎ結合及びインビボ除去／半減期の判定も、当該技術分野で既知の方法を使用して行うことができる（例えば、Ｐｅｔｋｏｖａ，Ｓ．Ｂ． ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ’ｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８（１２）：１７５９－１７６９（２００６）を参照されたい）。

【０２８０】

いくつかの実施形態では、抗体は、Ｆｃ受容体への結合を減少させる変異を有するＦｃ領域を含む。低減したエフェクター機能を有する抗体には、Ｆｃ領域残基２３８、２６５、２６９、２７０、２９７、３２７、及び３２９のうちの１つ以上の置換を有するものが含まれるが、これらに限定されない（米国特許第６，７３７，０５６号）。かかるＦｃ変異体には、残基２６５及び２９７のアラニンへの置換を有するいわゆる「ＤＡＮＡ」Ｆｃ変異体を含む、アミノ酸２６５位、２６９位、２７０位、２９７位、及び３２７位のうちの２つ以上における置換を有するＦｃ変異体が含まれる（米国特許第７，３３２，５８１号）。

【０２８１】

ＦｃＲに対する向上または減少した結合性を有する、ある特定の抗体変異型が記載される。（例えば、米国特許第６，７３７，０５６号、国際公開第２００４／０５６３１２号、及びＳｈｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．９（２）：６５９１－６６０４（２００１）を参照されたい。）

【０２８２】

ある特定の実施形態では、抗体変異型は、ＡＤＣＣを改善する１つ以上のアミノ酸置換、例えば、Ｆｃ領域の２９８位、３３３位、及び／または３３４位（残基のＥＵ付番）における置換を有するＦｃ領域を含む。

【０２８３】

いくつかの実施形態では、改変はＦｃ領域内で行われ、例えば、米国特許第６，１９４，５５１号、国際公開第９９／５１６４２号、及びＩｄｕｓｏｇｉｅ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６４：４１７８－４１８４（２０００）に記載されるように、改変された（すなわち、改善したかまたは減少したかのいずれか）Ｃ１ｑ結合性及び／または補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）をもたらす。

【０２８４】

胎児への母性ＩｇＧｓの移動を引き起こす、増加した半減期及び新生児Ｆｃ受容体（Ｆ

ｃＲｎ）への改善された結合を有する抗体（Ｇｕｙｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１７：５８７（１９７６）及びＫｉｍ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４：２４９（１９９４））は、米国第２００５／００１４９３４Ａ１号（Ｈｉｎｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．）に記載されている。これらの抗体は、ＦｃＲｎに対するＦｃ領域の結合性を向上させる１つ以上の置換をその中に有するＦｃ領域を含む。かかるＦｃ変異形には、Ｆｃ領域残基２３８、２５６、２６５、２７２、２８６、３０３、３０５、３０７、３１１、３１２、３１７、３４０、３５６、３６０、３６２、３７６、３７８、３８０、３８２、４１３、４２４、または４３４のうちの１つ以上における置換、例えば、Ｆｃ領域残基４３４の置換を有するものが含まれる（米国特許第７，３７１，８２６号）。

【０２８５】

Ｆｃ領域変異型の他の例に関しては、Ｄｕｎｃａｎ＆Ｗｉｎｔｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ ３２２：７３８－４０（１９８８）、米国特許第５，６４８，２６０号、米国特許第５，６２４，８２１号、及び国際公開第９４／２９３５１号も参照されたい。

【０２８６】

ｄ）システイン操作された抗体変異体

ある特定の実施形態では、抗体の１つ以上の残基がシステイン残基で置換されている、システイン操作された抗体、例えば、「チオマブ（ｔｈｉｏＭＡｂ）」を作り出すことが望ましい場合がある。具体的な実施形態では、置換残基は、抗体の接触しやすい部位において生じる。これらの残基をシステインで置換することによって、反応性のチオール基がそれにより抗体の接触しやすい部位に位置付けられ、それを使用して、薬物部分またはリンカー－薬物部分等の他の部分に抗体を複合して、本明細書にさらに記載される免疫複合体を作り出してもよい。ある特定の実施形態では、以下の残基、軽鎖のＶ２０５（Ｋａｂａｔ付番）、重鎖のＡ１１８（ＥＵ付番）、及び重鎖Ｆｃ領域のＳ４００（ＥＵ付番）のうちの任意の１つ以上が、システインで置換されてもよい。システイン操作された抗体は、例えば、米国特許第７，５２１，５４１号に記載されるように生成され得る。

【０２８７】

ｅ）抗体誘導体

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される抗体は、当該技術分野で既知であり、かつ容易に入手可能な、追加の非タンパク質性部分を含有するようにさらに修飾されてもよい。抗体の誘導体化に好適な部分には、水溶性ポリマーが含まれるが、これに限定されない。水溶性ポリマーの非限定的な例としては、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、エチレングリコール／プロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ－１，３－ジオキソラン、ポリ－１，３，６－トリオキサン、エチレン／無水マレイン酸コポリマー、ポリアミノ酸（ホモポリマーまたはランダムコポリマーのいずれか）、及びデキストランまたはポリ（ｎ－ビニルピロリドン）ポリエチレングリコール、プロプロピレン（ｐｒｏｐｒｏｐｙｌｅｎｅ）グリコールホモポリマー、プロリプロピレン（ｐｒｏｌｙｐｒｏｐｙｌｅｎｅ）オキシド／エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール（例えば、グリセロール）、ポリビニルアルコール、ならびにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、水中でのその安定性により、製造における利点を有し得る。ポリマーは、任意の分子量のものであってもよく、分岐していても非分岐であってもよい。抗体に結合したポリマーの数は様々であり得、１つを超えるポリマーが結合される場合、それらは、同じ分子または異なる分子であり得る。一般に、誘導体化に使用されるポリマーの数及び／または種類は、向上させるべき抗体の特定の特性または機能、抗体誘導体が規定の条件下で療法において使用されるかどうか等を含むがこれらに限定されない検討事項に基づいて決定することができる。

【０２８８】

別の実施形態では、放射線への曝露によって選択的に加熱されてもよい、抗体と非タンパク質性部分との複合体が提供される。一実施形態では、非タンパク質性部分は、カーボンナノチューブである（Ｋａｍ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ

．ＵＳＡ　１０２：１１６００－１１６０５（２００５））。放射線は、任意の波長のものであってよく、これには、一般の細胞を害さないが、抗体－非タンパク質性部分に近位の細胞が殺滅される温度まで非タンパク質性部分を加熱する波長が含まれるが、これらに限定されない。

【０２８９】

組み換え方法及び組成物

抗体は、例えば、米国特許第４，８１６，５６７号に記載されるもの等の組み換え方法及び組成物を使用して産生され得る。一実施形態では、本明細書に記載される抗ＯＸ４０抗体をコードする単離核酸が提供される。かかる核酸は、抗体のＶＬを含むアミノ酸配列及び／またはＶＨを含むアミノ酸配列（例えば、抗体の軽鎖及び／または重鎖）をコードし得る。さらなる実施形態では、かかる核酸を含む１つ以上のベクター（例えば、発現ベクター）が提供される。さらなる実施形態では、かかる核酸を含む宿主細胞が提供される。１つのかかる実施形態では、宿主細胞は、（１）抗体のＶＬを含むアミノ酸配列及び抗体のＶＨを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含むベクター、または（２）抗体のＶＬを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第１のベクター、及び抗体のＶＨを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第２のベクターを含む（例えば、それらで形質転換されている）。一実施形態では、宿主細胞は、真核性、例えば、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞またはリンパ系細胞（例えば、Ｙ０、ＮＳ０、Ｓｐ２０細胞）である。一実施形態では、抗ＯＸ４０抗体を作製する方法が提供され、本方法は、上記抗体をコードする核酸を含む宿主細胞を、抗体の発現に好適な条件下で培養することと、任意で、抗体を宿主細胞（または宿主細胞培養培地）から回収することとを含む。

【０２９０】

抗ＯＸ４０抗体の組み換え産生のために、例えば、上述のもの等の、抗体をコードする核酸が単離され、宿主細胞内でのさらなるクローニング及び／または発現のために、１つ以上のベクター中に挿入される。かかる核酸は、従来の手順を使用して（例えば、抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合可能である、オリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）、容易に単離され、配列決定され得る。

【０２９１】

抗体コードベクターのクローニングまたは発現に好適な宿主細胞には、本明細書に記載される原核細胞または真核細胞が含まれる。例えば、抗体は、特にグリコシル化及びＦｃエフェクター機能が必要とされない場合に、細菌において産生されてもよい。細菌における抗体断片及びポリペプチドの発現に関して、例えば、米国特許第５，６４８，２３７号、同第５，７８９，１９９号、及び同第５，８４０，５２３号を参照されたい。（また、大腸菌における抗体断片の発現を記載する、Ｃｈａｒｌｔｏｎ，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４８（Ｂ．Ｋ．Ｃ．Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００３），ｐｐ．２４５－２５４も参照されたい。）発現後、抗体は、可溶性画分において細菌細胞ペーストから単離されてもよく、またさらに精製されてもよい。

【０２９２】

原核生物に加えて、糸状菌または酵母等の真核微生物は、抗体コードベクターに好適なクローニングまたは発現宿主であり、それには、グリコシル化経路が「ヒト化」されており、部分的または完全ヒトグリコシル化パターンを有する抗体の産生をもたらす、真菌及び酵母株が含まれる。Ｇｅｒｎｇｒｏｓｓ，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２２：１４０９－１４１４（２００４）、及びＬｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２４：２１０－２１５（２００６）を参照されたい。

【０２９３】

グリコシル化抗体の発現に好適な宿主細胞はまた、多細胞生物（無脊椎動物及び脊椎動物）にも由来する。無脊椎動物細胞の例としては、植物及び昆虫細胞が挙げられる。昆虫細胞と併せて、特にスポドプテラフルギペルダ（Ｓｐｏｄｏｐｔｅｒａ　ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ）細胞のトランスフェクションのために使用され得る、多数のバキュロウイルス株

が特定されている。

【０２９４】

植物細胞培養物もまた、宿主として利用することができる。例えば、米国特許第５，９５９，１７７号、同第６，０４０，４９８号、同第６，４２０，５４８号、同第７，１２５，９７８号、及び同第６，４１７，４２９号（トランスジェニック植物において抗体を産生するためのＰＬＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ（商標）技術を記載している）を参照されたい。

【０２９５】

脊椎動物細胞もまた、宿主として使用され得る。例えば、懸濁液中で成長するように適合される哺乳類細胞株が、有用であり得る。有用な哺乳動物宿主細胞株の他の例は、ＳＶ４０により形質転換されたサル腎臓ＣＶ１株（ＣＯＳ－７）；ヒト胚性腎臓株（例えば、Ｇｒａｈａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｇｅｎ Ｖｉｒｏｌ．３６：５９（１９７７）に記載される２９３または２９３細胞）；ベビーハムスター腎臓細胞（ＢＨＫ）；マウスセルトリ細胞（例えば、Ｍａｔｈｅｒ，Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐｒｏｄ．２３：２４３－２５１（１９８０）に記載されるＴＭ４細胞）；サル腎臓細胞（ＣＶ１）；アフリカミドリザル腎臓細胞（ＶＥＲＯ－７６）；ヒト子宮頸がん細胞（ＨＥＬＡ）；イヌ腎臓細胞（ＭＤＣＫ；バッファローラット肝臓細胞（ＢＲＬ ３Ａ）；ヒト肺細胞（Ｗ１３８）；ヒト肝臓細胞（Ｈｅｐ Ｇ２）；マウス乳房腫瘍（ＭＭＴ ０６０５６２）；例えば、Ｍａｔｈｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎａｌｓ Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．３８３：４４－６８（１９８２）に記載されるＴＲＩ細胞；ＭＲＣ ５細胞；及びＦＳ４細胞である。他の有用な哺乳類宿主細胞株には、ＤＨＦＲ－ＣＨＯ細胞（Ｕｒｌａｕｂ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：４２１６（１９８０））を含むチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、ならびにＹ０、ＮＳ０、及びＳｐ２／０等のミエローマ細胞株が含まれる。抗体産生にとって好適なある特定の哺乳動物宿主細胞株の概説に関して、例えばＹａｚａｋｉ ａｎｄ Ｗｕ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４８（Ｂ．Ｋ．Ｃ．Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００３），ｐｐ．２５５－２６８（２００３）を参照されたい。

【０２９６】

アッセイ

本明細書に提供される抗ＯＸ４０抗体は、それらの物理的／化学的特性及び／または生物活性について、当該技術分野で既知の様々なアッセイによって、特定され、スクリーニングされ、または特徴付けられてもよい。

【０２９７】

１．結合アッセイ及び他のアッセイ

一態様において、本発明の抗体は、例えば、ＥＬＩＳＡ、ウェスタンブロット等の既知の方法によって、その抗原結合活性について試験される。ＯＸ４０結合性は、当該技術分野で既知の方法を使用して決定されてもよく、例示的な方法が本明細書に開示される。一実施形態では、結合性は、ラジオイムノアッセイを使用して測定される。例示的なラジオイムノアッセイは、実施例において例証される。ＯＸ４０抗体をヨウ素化し、一定濃度のヨウ素化抗体及び減少した濃度の連続希釈された非標識ＯＺ Ｘ４０抗体を含有する競合反応混合物を調製する。ＯＸ４０を発現する細胞（例えば、ヒトＯＸ４０で安定的にトランスフェクトされたＢＴ４７４細胞）を、反応混合物に付加する。インキュベーションに続いて、細胞を洗浄し、遊離ヨウ素化ＯＸ４０抗体を、細胞に結合したＯＸ４０抗体から分離する。例えば、細胞に関連する放射能を計数することによって結合したヨウ素化ＯＸ４０抗体のレベルが決定され、標準的な方法を使用して結合親和性が決定される。別の実施形態では、ＯＸ４０抗体の表面発現ＯＸ４０に結合する（例えば、Ｔ細胞サブセット上で）能力を、フローサイトメトリーを使用して評価する。末梢血白血球が得られ（例えば、ヒト、カニクイザル、ラット、またはマウスから）、細胞は血清で遮断される。標識ＯＸ４０抗体を連続希釈物内に付加し、Ｔ細胞サブセットを特定する（当該技術分野で既知

の方法を使用して）ためにＴ細胞もまた染色する。試料のインキュベーション及び洗浄に続いて、フローサイトメーターを使用して細胞を分類し、当該技術分野で周知の方法を使用してデータを分析する。別の実施形態では、表面プラズモン共鳴を使用してＯＸ４０結合性を分析してもよい。例示的な表面プラズモン共鳴方法は、実施例において例証される。

【０２９８】

別の態様において、競合アッセイを使用して、本明細書に開示されるＯＸ４０への結合のための抗ＯＸ４０抗体のいずれかと競合する抗体を特定してもよい。ある特定の実施形態では、かかる競合抗体は、本明細書に開示される抗ＯＸ４０抗体のいずれかによって結合される、同じエピトープ（例えば、直線状または立体配座エピトープ）に結合する。抗体が結合するエピトープをマッピングするための詳細な例示的な方法は、Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ｖｏｌ．６６（Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ）におけるＭｏｒｒｉｓ（１９９６）「Ｅｐｉｔｏｐｅ Ｍａｐｐｉｎｇ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ」に提供されている。競合アッセイは、実施例において例証される。

【０２９９】

例示的な競合アッセイにおいて、固定化されたＯＸ４０を、ＯＸ４０に結合する第１の標識抗体（例えば、ｍａｂ １Ａ７．ｇｒ．１、ｍａｂ ３Ｃ８．ｇｒ５）、及びＯＸ４０への結合について第１の抗体と競合する能力について試験されている第２の非標識抗体を含む溶液中でインキュベートする。第２の抗体は、ハイブリドーマ上清中に存在してもよい。対照として、固定化されたＯＸ４０を、第１の標識抗体を含むが第２の非標識抗体を含まない溶液中でインキュベートする。第１の抗体のＯＸ４０への結合を許容する条件下でのインキュベーションの後、過剰な非結合抗体を除去し、固定化されたＯＸ４０に関連する標識の量を測定する。固定化されたＯＸ４０に関連する標識の量が、対照試料と比較して試験試料中で実質的に低減される場合、それは、第２の抗体がＯＸ４０への結合について第１の抗体と競合していることを示す。Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ（１９８８）Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ ｃｈ．１４（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ）を参照されたい。

【０３００】

２．活性アッセイ

一態様において、生物活性を有する抗ＯＸ４０抗体を特定するためのアッセイが提供される。生物活性には、例えば、ＯＸ４０を結合すること（例えば、ヒト及び／またはカニクイザルＯＸ４０を結合する）、ＯＸ４０媒介シグナル伝達（例えば、ＮＦｋＢ媒介性転写）を増加させること、ヒトＯＸ４０を発現する細胞（例えば、Ｔ細胞）を枯渇させること、ＡＤＣＣ及び／または食作用によってヒトＯＸ４０を発現する細胞を枯渇させること、例えばエフェクターＴ細胞増殖を増加させる及び／またはエフェクターＴ細胞によるサイトカイン産生（例えば、ガンマインターフェロン）を増加させることでＴエフェクター細胞機能（例えば、ＣＤ４＋エフェクターＴ細胞）を増強すること、例えばメモリーＴ細胞増殖を増加させる及び／またはメモリーＴ細胞によるサイトカイン産生（例えば、ガンマインターフェロン）を増加させることでメモリーＴ細胞機能（例えば、ＣＤ４＋メモリーＴ細胞）を増強すること、制御性Ｔ細胞機能を阻害すること（例えば、エフェクターＴ細胞機能（例えば、ＣＤ４＋エフェクターＴ細胞機能）のＴｒｅｇ抑制を減少させることによって）、ヒトエフェクター細胞を結合することが含まれる。インビボ及び／またはインビトロでかかる生物活性を有する抗体もまた提供される。

【０３０１】

ある特定の実施形態では、本発明の抗体は、かかる生物活性に関して試験される。

【０３０２】

Ｔ細胞共刺激は、当該技術分野で既知の方法を使用してアッセイされてもよく、例示的な方法が本明細書に開示される。例えば、Ｔ細胞（例えば、メモリーまたはエフェクター

Ｔ細胞）を、末梢白血球（例えば、フィコール比重遠心法を使用してヒト全血から単離された）から得てもよい。メモリーＴ細胞（例えば、ＣＤ４＋メモリーＴ細胞）またはエフェクターＴ細胞（例えば、ＣＤ４＋Ｔｅｆｆ細胞）は、当該技術分野で既知の方法を使用してＰＢＭＣから単離され得る。例えば、ＭｉｌｔｅｎｙｉのＣＤ４＋メモリーＴ細胞単離キットまたはＭｉｌｔｅｎｙｉのナイーブＣＤ４＋Ｔ細胞単離キットを使用してもよい。単離したＴ細胞を、抗原提示細胞（例えば、ＣＤ３２及びＣＤ８０を発現する照射Ｌ細胞）の存在下で培養し、ＯＸ４０アゴニスト抗体の存在または不在下で抗ＣＤ３抗体の付加により活性化させる。Ｔ細胞増殖へのアゴニストＯＸ４０抗体の効果は、当該技術分野で既知の方法を使用して測定され得る。例えば、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏキット（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用してもよく、その結果をＭｕｌｔｉｌａｂｅｌ　Ｒｅａｄｅｒ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）上に読み込む。Ｔ細胞機能へのアゴニストＯＸ４０抗体の効果もまた、Ｔ細胞によって産生されたサイトカインの分析によって決定され得る。一実施形態では、ＣＤ４＋Ｔ細胞によるインターフェロンガンマの産生は、例えば、細胞培養液上清中のインターフェロンガンマの測定によって決定される。インターフェロンガンマを測定する方法は、当該技術分野において周知である。

【０３０３】

Ｔｒｅｇ細胞機能は、当該技術分野で既知の方法を使用してアッセイされてもよく、例示的な方法が本明細書に開示される。一例において、ＴｒｅｇのエフェクターＴ細胞増殖を抑制する能力がアッセイされる。Ｔ細胞は、当該技術分野で既知の方法を使用してヒト全血から単離される（例えば、メモリーＴ細胞またはナイーブＴ細胞を単離する）。精製されたＣＤ４＋ナイーブＴ細胞は標識され（例えば、ＣＦＳＥを用いて）、精製されたＴｒｅｇ細胞は異なる試薬を用いて標識される。照射抗原提示細胞（例えば、ＣＤ３２及びＣＤ８０を発現するＬ細胞）は、標識された精製ナイーブＣＤ４＋Ｔ細胞及び精製Ｔｒｅｇと共培養される。共培養物は、抗ＣＤ３抗体を使用して活性化され、アゴニストＯＸ４０抗体の存在及び不在下で試験される。好適な時間（例えば、６日間の共培養）の後、ＣＤ４＋ナイーブＴ細胞増殖のレベルが、低減した標識染色（例えば、低減したＣＦＳＥ標識染色）においてＦＡＣＳ分析を使用して色素希釈によって記録される。

【０３０４】

ＯＸ４０シグナル伝達は、当該技術分野で周知の方法を使用してアッセイされてもよく、例示的な方法が本明細書に開示される。一実施形態では、ヒトＯＸ４０を発現するトランスジェニック細胞が生成され、レポーター遺伝子は、レポーター遺伝子に融合したＮＦｋＢプロモーターを含む（例えば、ベータルシフェラーゼ）。ＯＸ４０アゴニスト抗体の細胞への付加は、増加したＮＦｋＢ転写をもたらし、それはレポーター遺伝子のためのアッセイを使用して検出される。

【０３０５】

食作用は、例えば、単球由来マクロファージまたはＵ９３７細胞（成熟マクロファージの形態論及び特性を有するヒト組織球性リンパ腫細胞株）を使用してアッセイされてもよい。ＯＸ４０発現細は、抗ＯＸ４０アゴニスト抗体の存在または不在下で、単球由来マクロファージまたはＵ９３７細胞に付加される。好適な期間に亘る細胞の培養に続いて、１）マクロファージまたはＵ９３７細胞、及び２）ＯＸ４０発現細胞のマーカーの染色が倍になった細胞の割合を考察し、これを、ＯＸ４０発現細胞（例えば、ＧＦＰ）のマーカーを示す細胞の総数で割ることで、食作用の割合が決定される。分析は、フローサイトメトリーによって行ってもよい。別の実施形態では、分析は、蛍光顕微鏡分析によって行ってもよい。

【０３０６】

ＡＤＣＣは、例えば、当該技術分野で周知の方法を使用してアッセイしてもよい。例示的な方法は、定義の段落に記載され、例示的なアッセイは、実施例に開示されている。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０のレベルは、ＡＤＣＣアッセイにおいて試験に使用されるＯＸ４０発現細胞上に特徴付けられる。細胞を、検出可能に標識された抗ＯＸ４０抗体（例えば、ＰＥ標識）で染色してもよく、次いで、フローサイトメトリーを使用して蛍光

レベルが決定され、その結果は、蛍光強度中央値（ＭＦＩ）として提示される。別の実施形態では、ＡＤＣＣをＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏアッセイキットで分析してもよく、細胞生存率／細胞傷害性は、化学発光によって決定され得る。

【０３０７】

様々な抗体のＦｃγＲＩＡ、ＦｃγＲＩＩＡ、ＦｃγＲＩＩＢ、及びＦｃγＲＩＩＩＡの２つのアロタイプ（Ｆ１５８及びＶ１５８）への結合親和性は、それぞれの組み換えＦｃγ受容体を使用したＥＬＩＳＡベースのリガンド結合アッセイによって測定され得る。精製されたヒトＦｃγ受容体は、Ｃ末端でＧｌｙ／６ｘＨｉｓ／グルタチオン　Ｓ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）ポリペプチドタグと結合する受容体γ鎖の細胞外ドメインを含有する融合タンパク質として発現する。抗体のこれらのヒトＦｃγ受容体への結合親和性は、次のようにアッセイされる。低親和性受容体、すなわち、ＦｃγＲＩＩＡ（ＣＤ３２Ａ）、ＦｃγＲＩＩＢ（ＣＤ３２Ｂ）、ならびにＦｃγＲＩＩＩＡ（ＣＤ１６）の２つのアロタイプであるＦ－１５８及びＶ－１５８について、抗体は、抗体対架橋Ｆ（ａｂ’）２が１：３である適切なモル比でヤギ抗ヒトカッパ鎖のＦ（ａｂ’）２断片（ＩＣＮ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ；Ｉｒｖｉｎｅ，ＣＡ）と架橋することにより、多量体として試験されてもよい。プレートは、抗ＧＳＴ抗体（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）でコーティングされ、ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）で遮断されている。ＥＬｘ４０５（商標）プレートウォッシャー（Ｂｉｏｔｅｋ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ；Ｗｉｎｏｏｓｋｉ，ＶＴ）と共に、０．０５％のＴｗｅｅｎ－２０を含有するリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）で洗浄した後、Ｆｃγ受容体を２５ｎｇ／ウェルでプレートに付加し、室温で１時間、インキュベートする。プレートを洗浄した後、試験抗体の連続希釈物を多量体複合体として付加し、プレートを室温で２時間、インキュベートする。非結合抗体を除去するためのプレート洗浄に続いて、Ｆｃγ受容体に結合する抗体が、西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）で複合されたヤギ抗ヒトＦ（ａｂ’）２のＦ（ａｂ’）２断片（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ；Ｗｅｓｔ　Ｇｒｏｖｅ，ＰＡ）によって検出され、続いて、基質であるテトラメチルベンジジン（ＴＭＢ）（Ｋｉｒｋｅｇａａｒｄ＆Ｐｅｒｒｙ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ；Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ，ＭＤ）を付加した。発色現像を可能にするため、プレートを、試験されるＦｃγ受容体に応じて５～２０分間、室温でインキュベートした。反応は１　Ｍ　Ｈ３ＰＯ４で停止し、４５０ｎｍの吸光度がマイクロプレートリーダ（ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ（登録商標）１９０，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ；Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ，ＣＡ）で測定された。２連の抗体希釈物の吸光度の平均値を抗体濃度に対してプロットすることで用量反応結合曲線が生成される。Ｆｃγ受容体への結合からの最大応答の５０％が検出された抗体の有効濃度（ＥＣ５０）の値は、ＳｏｆｔＭａｘ　Ｐｒｏ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）を使用して結合曲線を４パラメータ方程式に当てはめた後に決定された。

【０３０８】

細胞死を誘発する抗体を選択するために、例えば、ヨウ化プロピジウム（ＰＩ）、トリパンブルー、または７ＡＡＤの取り込みによって示される膜統合性の喪失が、対照と比べて評価されてもよい。ＰＩ取り込みアッセイは、補体及び免疫エフェクター細胞の不在下で行うことができる。ＯＸ４０発現細胞を、培地のみ、または例えば約１０μｇ／ｍｌの適切なモノクローナル抗体を含有する培地でインキュベートする。細胞を、一定期間（例えば、１日または３日）インキュベートする。各処置に続いて、細胞を洗浄し、分取する。いくつかの実施形態では、細胞集塊の除去のために、細胞を、３５ｍｍストレーナでキャッピングされた１２×７５チューブ（チューブ毎に１ｍｌ、処置グループ毎に３チューブ）に分取する。次いで、チューブはＰＩ（１０μｇ／ｍｌ）を受容する。試料を、ＦＡＣＳＣＡＮ（商標）フローサイトメーター及びＦＡＣＳＣＯＮＶＥＲＴ（商標）ＣｅｌｌＱｕｅｓｔソフトウェア（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ）を使用して分析してもよい。

【０３０９】

上記のインビトロアッセイのいずれかにおける使用のための細胞には、ＯＸ４０を天然

に発現する、またはＯＸ４０を発現するように操作された細胞または細胞株が含まれる。かかる細胞には、ＯＸ４０を天然に発現する活性化Ｔ細胞、Ｔｒｅｇ細胞、及び活性化メモリーＴ細胞が含まれる。かかる細胞にはまた、ＯＸ４０を発現する細胞株、及びＯＸ４０を通常発現しないがＯＸ４０をコードする核酸をトランスフェクトされた細胞株も含まれる。本明細書に提供される、上記のインビトロアッセイのいずれかにおける使用のための例示的な細胞株には、ヒトＯＸ４０を発現するトランスジェニックＢＴ４７４細胞（ヒト乳がん細胞株）が含まれる。

【０３１０】

上記のアッセイはいずれも、抗ＯＸ４０抗体の代わりに、またはそれに加えて、本発明の免疫複合体を使用して行うことができることが理解される。

【０３１１】

上記のアッセイはいずれも、抗ＯＸ４０抗体及び追加の治療剤を使用して行うことができることが理解される。

【０３１２】

免疫複合体

本発明はまた、化学療法剤または化学療法薬、成長阻害剤、毒素（例えば、タンパク質毒素、細菌真菌、植物、若しくは動物起源の酵素活性毒素、またはそれらの断片）、若しくは放射性同位体等の１つ以上の細胞傷害性薬剤と複合された本明細書における抗ＯＸ４０抗体を含む、免疫複合体を提供する。

【０３１３】

一実施形態では、免疫複合体は、マイタンシノイド（米国特許第５，２０８，０２０号、同第５，４１６，０６４号、及び欧州特許第ＥＰ０４２５２３５　Ｂ１号を参照されたい）；モノメチルオーリスタチン薬物部分ＤＥ及びＤＦ（ＭＭＡＥ及びＭＭＡＦ）等のオーリスタチン（米国特許第５，６３５，４８３号、及び同第５，７８０，５８８号、及び同第７，４９８，２９８号を参照されたい）；ドラスタチン；カリケアマイシンまたはその誘導体（米国特許第５，７１２，３７４号、同第５，７１４，５８６号、同第５，７３９，１１６号、同第５，７６７，２８５号、同第５，７７０，７０１号、同第５，７７０，７１０号、同第５，７７３，００１号、及び同第５，８７７，２９６、Ｈｉｎｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５３：３３３６－３３４２（１９９３）、ならびにＬｏｄｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５８：２９２５－２９２８（１９９８）を参照されたい）；ダウノマイシンまたはドキソルビシン等のアントラサイクリン（Ｋｒａｔｚ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１３：４７７－５２３（２００６）、Ｊｅｆｆｒｅｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ&Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔｅｒｓ　１６：３５８－３６２（２００６）、Ｔｏｒｇｏｖ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．１６：７１７－７２１（２００５）、Ｎａｇｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９７：８２９－８３４（２０００）、Ｄｕｂｏｗｃｈｉｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ．&Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔｅｒｓ　１２：１５２９－１５３２（２００２）、Ｋｉｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４５：４３３６－４３４３（２００２）、及び米国特許第６，６３０，５７９号を参照されたい）；メトトレキサート；ビンデシン；ドセタキセル、パクリタキセル、ラロタキセル（ｌａｒｏｔａｘｅｌ）、テセタキセル（ｔｅｓｅｔａｘｅｌ）、及びオルタタキセル（ｏｒｔａｔａｘｅｌ）等のタキサン；トリコテセン；ならびにＣＣ１０６５を含むがこれらに限定されない、１つ以上の薬物に抗体が複合された抗体－薬物複合体（ＡＤＣ）である。

【０３１４】

別の実施形態では、免疫複合体は、ジフテリアＡ鎖、ジフテリア毒素の非結合活性断片、外毒素Ａ鎖（緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）由来）、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデシンＡ鎖、アルファ－サルシン、シナアブラギリ（Ａｌｅｕｒｉｔｅｓ　ｆｏｒｄｉｉ）タンパク質、ジアンシンタンパク質、アメリカヤマゴボウ（Ｐｈｙｔｏｌａｃａ　ａｍｅｒｉｃａｎａ）タンパク質（ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩ、及びＰ

ＡＰ－Ｓ）、ニガウリ（ｍｏｍｏｒｄｉｃａ　ｃｈａｒａｎｔｉａ）阻害剤、クルシン、クロチン、サボンソウ（ｓａｐａｏｎａｒｉａ　ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ）阻害剤、ゲロニン、ミトゲリン、レストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシン、及びトリコテセンが含むがこれらに限定されない酵素活性毒素またはその断片に複合された、本明細書に記載される抗体を含む。

【０３１５】

別の実施形態では、免疫複合体は、放射性原子に複合されて放射性複合体を形成する、本明細書に記載される抗体を含む。多様な放射性同位体が、放射性複合体の作製のために利用可能である。例としては、Ａｔ２１１、Ｉ１３１、Ｉ１２５、Ｙ９０、Ｒｅ１８６、Ｒｅ１８８、Ｓｍ１５３、Ｂｉ２１２、Ｐ３２、Ｐｂ２１２、及びＬｕの放射性同位体が挙げられる。放射性複合体が検出のために使用されるとき、それは、シンチグラフィー研究のための放射性原子、例えばｔｃ９９ｍ若しくはＩ１２３、または核磁気共鳴（ＮＭＲ）画像法（磁気共鳴画像法、ｍｒｉとしても知られる）のためのスピン標識、例えば、再びヨウ素－１２３、ヨウ素－１３１、インジウム－１１１、フッ素－１９、炭素－１３、窒素－１５、酸素－１７、ガドリニウム、マンガン、若しくは鉄を含んでもよい。

【０３１６】

抗体及び細胞傷害性薬剤の複合体は、Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオ）プロピオネート（ＳＰＤＰ）、スクシンイミジル－４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボキシレート（ＳＭＣＣ）、イミノチオラン（ＩＴ）、イミドエステルの二官能性誘導体（アジプイミド酸ジメチルＨＣｌ等）、活性エステル（スベリン酸ジスクシンイミジル等）、アルデヒド（グルタルアルデヒド等）、ビス－アジド化合物（ビス（ｐ－アジドベンゾイル）ヘキサンジアミン等）、ビス－ジアゾニウム誘導体（ビス－（ｐ－ジアゾニウムベンゾイル）－エチレンジアミン等）、ジイソシアネート（トルエン２，６－ジイソシアネート等）、及びビス－活性フッ素化合物（１，５－ジフルオロ－２，４－ジニトロベンゼン等）等の多様な二官能性タンパク質結合薬剤を使用して作製されてもよい。例えば、リシン免疫毒素は、Ｖｉｔｅｔｔａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２３８：１０９８（１９８７）に記載されるように調製され得る。炭素－１４－標識された１－イソチオシアナトベンジル－３－メチルジエチレントリアミン五酢酸（ＭＸ－ＤＴＰＡ）は、放射性ヌクレオチドを抗体に複合させるための、例示的なキレート剤である。国際公開第９４／１１０２６号を参照されたい。リンカーは、細胞内の細胞傷害性薬物の放出を容易にする「切断可能なリンカー」であってもよい。例えば、酸不安定性リンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー、感光性リンカー、ジメチルリンカー、またはジスルフィド含有リンカー（Ｃｈａｒｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５２：１２７－１３１（１９９２）、米国特許第５，２０８，０２０号）を使用してもよい。

【０３１７】

本明細書のイムヌオ複合体またはＡＤＣは、ＢＭＰＳ、ＥＭＣＳ、ＧＭＢＳ、ＨＢＶＳ、ＬＣ－ＳＭＣＣ、ＭＢＳ、ＭＰＢＨ、ＳＢＡＰ、ＳＩＡ、ＳＩＡＢ、ＳＭＣＣ、ＳＭＰＢ、ＳＭＰＨ、スルホ－ＥＭＣＳ、スルホ－ＧＭＢＳ、スルホ－ＫＭＵＳ、スルホ－ＭＢＳ、スルホ－ＳＩＡＢ、スルホ－ＳＭＣＣ、及びスルホ－ＳＭＰＢ、ならびに市販される（例えば、Ｐｉｅｒｃｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．，Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ．，Ｕ．Ｓ．Ａから）ＳＶＳＢ（スクシンイミジル－（４－ビニルスルホン）ベンゾエート）を含むがこれらに限定されない、架橋剤試薬で調製されたかかる複合体を明白に企図するが、これらに限定されない。

【０３１８】

ＩＶ．応答性を予測する方法

がんを有する対象のＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性を予測する方法、及びＯＸ４０アゴニストでの治療のためのがんを有する対象を特定または選択する方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、本方法は、対象から得られた白血球を含有する試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、該１つ以上のマーカー遺伝子が、ＣＤ８ａ、ＣＤ８ｂ、Ｈ２－ｄ、ＣＴＬＡ４、ＣＤ６４、ＣＸＣ

Ｌ９、ＩＦＮｇ、ＩＤＯ１、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＰＤＣＡ１、ＫＬＲＫ１、ＰＴＰＲＣ、ＣＸＣＬ１、ＩＴＧＡＭ、及びＩＬ７Ｒから選択される、該測定することと、対象を、対象から得られた試料中の該１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較した発現レベルに基づき、応答性または非応答性である対象として分類することであって、該１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較して増加した発現レベルが、対象がＯＸ４０アゴニスト治療薬に対して応答性であり得ることを示す、あるいは、該１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較して減少した発現レベルが、対象がＯＸ４０アゴニスト治療薬に対して応答性でない可能性を示す、該分類することと、を含む。いくつかの実施形態では、１つ以上のマーカー遺伝子は、ＣＤ８ａ、ＣＤ８ｂ、ＩＦＮｇ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、及びＰＤＣＡ１から選択されてもよい。いくつかの実施形態では、１つ以上のマーカー遺伝子は、Ｈ２－ｄ、ＣＴＬＡ４、ＣＸＣＬ９、ＰＴＰＲＣ、ＩＬ７Ｒ、ＫＬＲＫ１、及びＣＸＣＬ１から選択されてもよい。いくつかの実施形態では、１つ以上のマーカー遺伝子は、ＣＤ６４、ＩＤＯ１、及びＩＴＧＡＭから選択されてもよい。

【０３１９】

他の実施形態では、本方法は、対象から得られた白血球を含有する試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、該１つ以上のマーカー遺伝子が、ＣＳＦ２、ＣＣＬ２２、ＥＰＣＡＭ、ＧＡＴＡ３、ＩＬ１３、及びＶＴＣＮ１から選択される、該測定することと、対象を、対象から得られた試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較した発現レベルに基づき、応答性または非応答性である対象として分類することであって、該１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較して減少した発現レベルが、対象がＯＸ４０アゴニスト治療薬に対して応答性であり得ることを示す、あるいは、該１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較して増加した発現レベルが、対象がＯＸ４０アゴニスト治療薬に対して応答性でない可能性を示す、該分類することと、を含む。

【０３２０】

本開示のある特定の態様は、１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することに関する。当該技術分野において既知の、遺伝子発現を測定するための任意の好適な方法を使用してもよい。いくつかの実施形態では、発現レベルは、ｍＲＮＡ発現レベルを指してもよい。ｍＲＮＡ発現レベルは、数々の方法によって測定され得る。かかる方法は、ｍＲＮＡ特異プローブへのハイブリダイゼーションの量を測定することによって試料中に存在する特定のｍＲＮＡのコピーを定量化し得る。他の方法は、ｍＲＮＡ、またはｍＲＮＡから生成されるｃＤＮＡを増幅し、生成されたアンプリコンの量を定量化することで、試料中に存在していたｍＲＮＡの量を推定し得る。なお他の方法は、ｍＲＮＡ転写物、若しくはｍＲＮＡから生成されるｃＤＮＡの一部または全ての次世代配列決定に関与し得、次いで、特定の遺伝子（複数可）と対応する、検出された配列の数を定量化し得る。いくつかの実施形態では、ｍＲＮＡ発現レベルは、定量ＰＣＲ、半定量ＰＣＲ、ヌクレオチドマイクロアレイ、ＲＮＡ－ｓｅｑ、インサイツハイブリダイゼーション、及び／またはノーザンブロット法からなる群から選択されるアッセイによって測定される。

【０３２１】

いくつかの実施形態では、発現レベルは、タンパク質発現レベルを指してもよい。タンパク質発現レベルは、数々の方法によって測定され得る。かかる方法は、特定のタンパク質に特異的に結合するプローブ、例えば抗体を使用して、試料中に存在するタンパク質を定量化し、次いで、試料における特異的結合の量を検出し得る。他の方法は、タンパク質を短鎖ペプチドに分解し、次いで、これらのペプチドを検出し、特定のタンパク質（複数可）に対応するペプチドの数を定量化し得る。いくつかの実施形態では、タンパク質発現レベルは、ウェスタンブロット法、ペプチドマイクロアレイ、免疫組織化学的検査、フローサイトメトリー、及び／または質量分析法によって測定される。

【０３２２】

本明細書に記載されるように、いくつかのマーカー遺伝子は、マウスホモログの名前で列挙される場合もある。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される１つ以上のマーカー遺伝子のヒトホモログの発現レベルは、ヒト試料において測定され得る。マウス遺伝

子のヒトホモログを決定する方法は、当該技術分野において既知である。いくつかの実施形態では、ホモログは、機能的に、すなわち同様の細胞機能を実行することにより決定され得る。いくつかの実施形態では、ホモログは、配列相同性によって、例えば、本明細書に記載されるＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮ、Ｍｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）、またはＡＬＩＧＮ－２ソフトウェア等のプログラムを使用することで決定され得る。

【０３２３】

いくつかの実施形態では、マーカー遺伝子は、以下の表３に提供されるマーカー遺伝子のうちの１つ以上であり得る。表３は、本明細書に記載されるように、その発現レベルがＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性を予測するのに有用であると発見された遺伝子のリストを提供する。表３において、陽性予測因子は、増加したレベルで発現した場合に、ＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性を予測する遺伝子である。陰性予測因子は、減少したレベルで発現した場合に、ＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性を予測する遺伝子である。例示的な遺伝子／タンパク質の名前または別名、ならびにヒトタンパク質ホモログに対応する例示的な受入番号もまた提供される。

表３．

番号	遺伝子	予測因子	別名（非網羅的）	受入番号
１	ＣＳＦ２	陰性	顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子；ＧＭ－ＣＳＦ；ＣＳＦ；	ＮＭ＿０００７４９
２	ＣＣＬ２２	陰性	ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド２２；ＣＣケモカインＳＴＣＰ－１；小誘導性サイトカインＡ２２	ＮＭ＿０２２９９０
３	ＧＡＴＡ３	陰性	ＧＡＴＡ－結合因子３、トランス作用性Ｔ細胞－特異的転写因子ＧＡＴＡ３	ＮＭ＿００１００２２９５
４	ＣＤ８ａ	陽性	Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ８アルファ鎖；ＯＫＴ８　Ｔ細胞抗原；Ｔ細胞抗原Ｌｅｕ２；ＣＤ８抗原、アルファポリペプチドｐ３２	ＮＭ＿００１１４５８７３
５	ＣＤ８ｂ	陽性	Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ８ベータ鎖；ＣＤ８抗原、アルファポリペプチドｐ３７	ＮＭ＿１７２２１３
６	Ｈ２－ｄ	陽性	ＭＨＣクラスＩ　Ｂ	ＮＭ＿００５５１４
７	ＣＴＬＡ４	陽性	細胞傷害性Ｔリンパ球タンパク質４；ＣＤ１５２アイソフォーム；セリアック病３；インスリン依存性糖尿病１２	ＮＭ＿００５２１４
８	ＣＤ６４	陽性	ＦｃガンマＲＩ；ＦｃガンマＲＩＡ	ＮＭ＿０００５６６
９	ＣＸＣＬ９	陽性	Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン９；小誘導性サイトカインＢ９；ガンマインターフェロン誘導性モノカイン	ＮＭ＿００２４１６
１０	ＩＦＮｇ	陽性	インターフェロンガンマ	ＮＭ＿０００６１９
１１	ＩＤＯ１	陽性	インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ　１	ＮＭ＿００２１６４
１２	ＧＺＭＡ	陽性	グランザイムＡ；ｈ因子；ＣＴＬトリプターゼ；フラグメンチン（ｆｒａｇｍｅｎｔｉｎ）－１；細胞傷害性Ｔリンパ球プロテイナーゼ１；ハヌカ（Ｈａｎｕｋａｈ）因子セリンプロテアーゼ	ＮＭ＿００６１４４

１３	ＧＺＭＢ	陽性	グランザイムＢ；Ｃ１１；ＣＴＬＡ－１；フラグメンチン（ｆｒａｇｍｅｎｔｉｎ）－２；カテプシンＧ－様１；Ｔ細胞セリンプロテアーゼ１－３Ｅ；細胞傷害性Ｔリンパ球プロテイナーゼ２	ＮＭ＿００４１３１
１４	ＰＲＦ１	陽性	パーフォリン－１；サイトリシン；リンパ球孔形成タンパク質	ＮＭ＿００１０８３１１６
１５	ＰＤＣＡ１	陽性	骨髄間質細胞抗原２；ＮＰＣ－Ａ－７；ＨＭ１．２４抗原	ＮＭ＿００４３３５
１６	ＫＬＲＫ１	陽性	キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーＫ、メンバー１；ＮＫＧ２－Ｄ　ＩＩ型内在性膜タンパク質；ＮＫ細胞受容体Ｄ	ＮＭ＿００７３６０
１７	ＰＴＰＲＣ	陽性	受容体型チロシン－タンパク質ホスファターゼＣ；ＣＤ４５抗原；Ｔ２００糖タンパク質	ＮＭ＿００２８３８
１８	ＣＸＣＬ１	陽性	成長調節アルファタンパク質；Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１；ＭＧＳＡアルファ；線維芽細胞分泌性タンパク質；ＧＲＯ１発がん遺伝子	ＮＭ＿００１５１１
１９	ＩＴＧＡＭ	陽性	インテグリンアルファ－Ｍ；ＣＲ－３アルファ鎖；抗原ＣＤ１１ｂ（ｐ１７０）；白血球接着因子受容体ＭＯ１；好中球接着因子受容体アルファ－Ｍサブユニット；マクロファージ抗原アルファポリペプチド	ＮＭ＿００１１４５８０８
２０	ＩＬ７Ｒ	陽性	インターロイキン－７受容体サブユニットアルファ；ＣＤ１２７抗原	ＮＭ＿００２１８５
２１	ＩＬ１３	陰性	インターロイキン－１３	ＮＭ＿００２１８８
２２	ＥＰＣＡＭ	陰性	上皮細胞接着分子；細胞表面糖タンパク質Ｔｒｏｐ－１；腺がん関連抗原；ＧＡ７３３－２；上皮糖タンパク質３１４	ＮＭ＿００２３５４
２３	ＶＴＣＮ１	陰性	Ｖ－セットドメイン接触Ｔ細胞活性化阻害剤１；Ｂ７－Ｈ４	ＮＭ＿０２４６２６

【０３２４】

いくつかの実施形態では、ｍＲＮＡまたはタンパク質の発現レベルは、参照遺伝子の発現レベルに対して正規化され得る。特定の遺伝子の発現レベルの参照に対する正規化は、試料サイズ及び／またはｍＲＮＡ／タンパク質抽出物における差異を考慮することで、試料全体の再現性を増強すると考えられている。これらの例において、参照と比べた発現レベルが測定される。いくつかの実施形態では、単独で、または集合で（例えば、平均をと

ることで）複数の参照遺伝子を使用してもよい。他の実施形態では、ｍＲＮＡまたはタンパク質の発現レベルは、絶対発現レベルを指してもよい。

【０３２５】

いくつかの実施形態では、参照遺伝子は、ハウスキーピング遺伝子であってもよい。ハウスキーピング遺伝子は、基本的な細胞機能及び／または維持に必要とされるタンパク質をコードする遺伝子等の、通常及び／または病理学的状態にある細胞内で構造的に発現すると考えられている。ハウスキーピング遺伝子は典型的に、それらが複数の試料に亘って検出可能な及び／または再現可能なレベルで発現することを確実にするために、参照として使用される。例示的なハウスキーピング遺伝子、及びかかる遺伝子の参照としての使用についてのさらなる記載は、例えば、ｄｅ　Ｋｏｋ，Ｊ．Ｂ．，ｅｔ　ａｌ．（２００５）Ｌａｂ　Ｉｎｖｅｓｔ．８５（１）：１５４－９に見出すことができる。

【０３２６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルは、参照と比較される。いくつかの実施形態では、参照は、がんを有する対象からの白血球を含む試料中の対応するマーカー遺伝子の発現レベルの平均（ａｖｅｒａｇｅ）、平均値（ｍｅａｎ）、または中央値である。いくつかの実施形態では、参照は、治療を受けた後にＯＸ４０アゴニスト治療薬に応答性でない、がんを有する他の対象からの白血球を含む試料中の対応するマーカー遺伝子の発現レベルの平均（ａｖｅｒａｇｅ）、平均値（ｍｅａｎ）、または中央値である。例えば、共通の特徴を有するがんから得られた試料のセット（例えば、同じ種類及び／若しくは病期のがん、またはＯＸ４０アゴニスト等の共通の治療への曝露）を、例えば、臨床転帰研究に伴って集団から研究してもよい。このセットを、対象の試料が比較され得る参照、例えば参照数値を得るために使用してもよい。

【０３２７】

いくつかの実施形態では、治療への応答性は、生存期間（全生存期間及び無増悪生存期間を含む）が延長すること、客観的応答（完全奏効または部分奏効を含む）が生じること、または、がんの徴候若しくは症状が改善することのうちの任意の１つ以上を指し得る。いくつかの実施形態では、応答性は、がん患者における腫瘍の状態、すなわち応答している、安定している、または進行しているかを判定するための公開されている一式のＲＥＣＩＳＴまたは免疫関連応答基準ガイドラインに従う、１つ以上の要因の改善を指し得る。これらのガイドラインのより詳細な考察については、Ｅｉｓｅｎｈａｕｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｕｒ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ　２００９；４５：２２８－４７、Ｔｏｐａｌｉａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ　２０１２；３６６：２４４３－５４、Ｗｏｌｃｈｏｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ　Ｃａｎ　Ｒｅｓ２００９；１５：７４１２－２０、及びＴｈｅｒａｓｓｅ，　Ｐ．，ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｎａｔｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｎｓｔ．９２：２０５－１６（２０００）を参照されたい。応答性である対象は、そのがん（複数可）が、例えば、ＲＥＣＩＳＴまたは免疫関連応答基準に基づく１つ以上の要因に従って改善を示す対象を指し得る。非応答性である対象は、そのがん（複数可）が、例えば、ＲＥＣＩＳＴまたは免疫関連応答基準に基づく１つ以上の要因に従って改善を示さない対象を指し得る。いくつかの実施形態では、応答性は、免疫活性化を含んでもよい。いくつかの実施形態では、応答性は、治療の有効性を含んでもよい。いくつかの実施形態では、応答性は、免疫活性化及び治療の有効性を含んでもよい。

【０３２８】

従来の応答基準は、新しい病変の出現を含む、初期の明白な放射線医学的進行に先んじられ得る、遅延した応答を生み出すこともできる免疫療法薬の抗腫瘍活性を特徴付けるのに適切でない場合がある。したがって、想定される新しい病変の出現を説明でき、続く評価において放射線医学的進行を確認することを可能にする、修正された応答基準が開発されてきた。したがって、いくつかの実施形態では、応答性は、免疫関連応答基準（ｉｒＲＣ）に従う、１つ以上の要因の改善を指し得る。例えば、Ｗｏｌｃｈｏｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ　Ｃａｎ　Ｒｅｓ　２００９；１５：７４１２－２０を参照されたい。いくつかの実施形態では、新しい病変は、既定の腫瘍量に付加され、例えば続く評価における放

射線医学的進行のためにフォローされる。いくつかの実施形態では、非標的病変の存在は、完全奏効評価に含まれ、放射線医学的進行の評価には含まれない。いくつかの実施形態では、放射線医学的進行は、測定可能な疾患にのみ基づいて決定され、及び／または最初に記録された日から４週間以上の連続的評価によって確認され得る。

【０３２９】

いくつかの実施形態では、腫瘍は、複数のがん細胞、例えば本明細書に記載されるがんのいずれかの特徴を示す細胞を含有する物理的な塊を指し得る。腫瘍の例としては、上記の種類のがんのいずれかの原発性腫瘍、または上記の種類のがんのいずれかに由来する第２の部位における転移性腫瘍を挙げてもよい。いくつかの実施形態では、腫瘍は、がん細胞及び腫瘍間質を含有してもよい。

【０３３０】

本開示のある特定の態様は、試料中の１つ以上の遺伝子の発現レベルの測定に関する。いくつかの実施形態では、試料は、白血球を含んでもよい。いくつかの実施形態では、試料は、腫瘍試料であってもよい。腫瘍試料には、がん細胞、リンパ球、白血球、間質、血管、結合組織、基底膜、及び腫瘍に関連する任意の他の細胞型が含まれ得る。いくつかの実施形態では、試料は、腫瘍浸潤性白血球を含有する腫瘍組織試料である。本明細書で使用される場合、腫瘍に関連するいかなる白血球も、腫瘍浸潤性白血球と見なしてもよい。腫瘍浸潤性免疫細胞の例としては、Ｔリンパ球（ＣＤ８＋　Ｔリンパ球及び／またはＣＤ４＋　Ｔリンパ球等）、Ｂリンパ球、または顆粒球（好中球、好酸球、好塩基球）、単球、マクロファージ、樹状細胞（すなわち、互いに組み合う樹状細胞）、組織球、及びナチュラルキラー細胞を含む他の骨髄系細胞が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、腫瘍浸潤性白血球は、腫瘍のがん細胞と関連付けられ得る。いくつかの実施形態では、腫瘍浸潤性白血球は、腫瘍間質と関連付けられ得る。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、マクロ解剖によって腫瘍域に関して濃縮されている。

【０３３１】

いくつかの実施形態では、試料は、１つ以上の細胞型（例えば、白血球）を分離または単離するために処理されてもよい。いくつかの実施形態では、試料は、細胞型の分離または単離を伴わずに使用されてもよい。腫瘍試料は、生検、内視鏡検査、または外科的処置を含むがこれらに限定されない、当該技術分野において既知の任意の方法によって対象から得られてもよい。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、冷凍、固定（例えば、ホルマリンまたは同様の固定剤を使用することによる）、及び／またはパラフィン包埋等の方法によって調製され得る。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、切開されてもよい。いくつかの実施形態では、新鮮な腫瘍試料（すなわち、上記の方法で調製されていないもの）を使用してもよい。いくつかの実施形態では、試料は、ｍＲＮＡ及び／またはタンパク質の完全性を保存するために、溶液におけるインキュベーションによって調製されてもよい。白血球を含有する腫瘍試料は、マーカー遺伝子の発現レベルを測定するための本明細書に記載される任意の技法によってアッセイされてもよい。

【０３３２】

いくつかの実施形態では、試料は、末梢血試料であってもよい。末梢血試料には、白血球、ＰＢＭＣ等が含まれ得る。当該技術分野において既知の、末梢血試料から白血球を単離するための任意の技法を使用してもよい。例えば、血液試料を採取し、赤血球を溶解し、白血球ペレットを単離して試料に使用することができる。別の例において、密度勾配分離を使用して、白血球（例えば、ＰＢＭＣ）を赤血球から分離してもよい。末梢血試料から単離された白血球は、マーカー遺伝子の発現レベルを測定するための本明細書に記載される任意の技法によってアッセイされてもよい。

【０３３３】

Ｖ．薬力学的活性及び応答性を監視する方法

対象から得られた白血球を含む試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、対象がＯＸ４０アゴニストで治療されており、該１つ以上のマーカー遺伝子が、ＡＲＧ１、ＣＣＬ２、ＣＣＬ２２、ＣＣＬ５、ＣＣＲ５、ＣＤ２２６、ＣＤ２

７、ＣＤ２７４、ＣＤ２８、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ４０、ＣＤ８Ａ、ＣＤ８ｂ、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、ＥＯＭＥＳ、ＦａｓＬ、Ｆｃｇｒ１／ＣＤ６４、ＦＯＸＰ３、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＨＡＶＣＲ２、ＩＣＡＭ１、ＩＤＯ１、ＩＦＮｇ、ＩＬ１０、ＩＬ１２Ａ（ＴＤＯ２）、ＩＬ１３、ＩＬ２、ＩＬ７Ｒ、ＩＴＧＡＭ、ＫＬＲＫ１、ＬＡＧ３、ＭＡＰ４Ｋ１、ＭＳ４Ａ１、ＰＤＣＤ１、ＰＤＣＤ１ＬＧ２、ＰＲＦ１、ＰＴＰＲＣ、ＴＮＦ、ＴＮＦＲＳＦ１４、ＴＮＦＲＳＦ９、及びＴＮＦＳＦ４から選択される、該測定することと、対象から得られた試料中の該１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較した発現レベルに基づき、治療が薬力学的活性を実証していると判定することであって、１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較して増加した発現レベルが、ＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する薬力学的活性を示す、該判定することとにより、ＯＸ４０アゴニスト治療薬の薬力学的活性を監視する方法が、本明細書に提供される。これらの方法は、特定のマーカー遺伝子（例えば、ＡＲＧ１、ＣＣＬ２、ＣＣＬ２２、ＣＣＬ５、ＣＣＲ５、ＣＤ２２６、ＣＤ２７、ＣＤ２７４、ＣＤ２８、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ４０、ＣＤ８Ａ、ＣＤ８ｂ、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ９、ＥＯＭＥＳ、ＦａｓＬ、Ｆｃｇｒ１／ＣＤ６４、ＦＯＸＰ３、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＨＡＶＣＲ２、ＩＣＡＭ１、ＩＤＯ１、ＩＦＮｇ、ＩＬ１０、ＩＬ１２Ａ（ＴＤＯ２）、ＩＬ１３、ＩＬ２、ＩＬ７Ｒ、ＩＴＧＡＭ、ＫＬＲＫ１、ＬＡＧ３、ＭＡＰ４Ｋ１、ＭＳ４Ａ１、ＰＤＣＤ１、ＰＤＣＤ１ＬＧ２、ＰＲＦ１、ＰＴＰＲＣ、ＴＮＦ、ＴＮＦＲＳＦ１４、ＴＮＦＲＳＦ９、及び／またはＴＮＦＳＦ４）の発現が、かかる治療に対して応答性である腫瘍、及びかかる腫瘍に対して非応答性である腫瘍におけるＯＸ４０アゴニスト治療に際して上方制御されるという、本明細書に記載される発見に部分的に基づく。マーカー遺伝子の発現レベルは、本明細書に記載されるように１つ以上の方法によって測定することができる。

【０３３４】

本明細書で使用される場合、「薬力学的（ＰＤ）活性」は、対象に対する治療薬（例えば、ＯＸ４０アゴニスト治療薬）の効果を指し得る。ＰＤ活性の例としては、１つ以上の遺伝子の発現レベルの調節が挙げられ得る。理論に束縛されるものではないが、例えば遺伝子マーカーの発現を測定することによるＰＤ活性の監視は、ＯＸ４０アゴニストを試験する臨床治験中に有利であると考えられている。ＰＤ活性の監視は、例えば、治療、毒性等への応答を監視するために使用され得る。

【０３３５】

いくつかの実施形態では、１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルは、治療（例えば、ＯＸ４０アゴニスト治療）を受けていない対象からの試料を含み得る参照と比較されてもよい。いくつかの実施形態では、参照は、治療（例えば、ＯＸ４０アゴニスト治療）を受ける前の同じ対象からの試料を含んでもよい。いくつかの実施形態では、参照は、治療（例えば、ＯＸ４０アゴニスト治療）を受ける他の対象の１つ以上の試料からの参照値を含んでもよい。例えば、患者の集団を治療し、１つ以上の遺伝子の発現レベルの平均値（ｍｅａｎ）、平均（ａｖｅｒａｇｅ）、または中央値を集団全体から生成してもよい。共通の特徴を有するがんから得られた試料のセット（例えば、同じ種類及び／若しくは病期のがん、またはＯＸ４０アゴニスト等の共通の治療への曝露）を、例えば、臨床転帰研究に伴って集団から研究してもよい。このセットを、対象の試料が比較され得る参照、例えば参照数値を得るために使用してもよい。本明細書に記載される参照はいずれも、ＰＤ活性を監視するための参照として使用され得る。

【０３３６】

いくつかの実施形態では、１つ以上のマーカー遺伝子は、ＣＤ３、ＣＤ８、ＩＦＮｇ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＴＮＦａ、ＰＤＣＤ１、及びＣＤ２７４から選択される。いくつかの実施形態では、マーカー遺伝子は、以下の表４に提供されるマーカー遺伝子のうちの１つ以上であり得る。表４は、本明細書に記載されるように、その発現レベルが、ＯＸ４０アゴニスト治療に際して（例えば、ＰＤ活性のマーカーとして）上方制御されることが発見された遺伝子のリストを提供する。例示的な遺伝子／タンパク質の名前または別名、ならびにヒトタンパク質ホモログに対応する例示的な受入番号が提供される。

表４．

番号	遺伝子	別名（非網羅的）	受入番号
１	ＡＲＧ１	アルギナーゼ－１；肝型アルギナーゼ	ＮＭ＿００１２４４４３８
２	ＣＣＬ２	Ｃ－Ｃモチーフサイトカイン２；小誘導性サイトカイン２；単球化学誘因タンパク質１	ＮＭ＿０００２９８２
３	ＣＣＬ２２	ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド２２；ＣＣケモカインＳＴＣＰ－１；小誘導性サイトカインＡ２２	ＮＭ＿０２２９９０
４	ＣＣＬ５	Ｃ－Ｃモチーフサイトカイン５；ベータケモカインＲＡＮＴＥＳ；Ｔ細胞特異的タンパク質ｐ２８８；好酸球遊走性サイトカイン	ＮＭ＿００１２７８７３６
５	ＣＣＲ５	Ｃ－Ｃケモカイン受容体５；ＨＩＶ－１融合共受容体	ＮＭ＿００１１００１６８
６	ＣＤ２２６	ＤＮＡＸアクセサリー分子－１；血小板及びＴ細胞活性化抗原１；Ｔ系－特異的活性化抗原１	ＮＭ＿０００６６５６
７	ＣＤ２７	ＣＤ２７Ｌ受容体；Ｔ細胞活性化抗原Ｓ１５２；Ｔ細胞活性化抗原ＣＤ２７；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー７	ＮＭ＿００１２４２
８	ＣＤ２７４	ＰＤ－Ｌ１；Ｂ７－Ｈ１；Ｂ７－４；Ｂ７－Ｈ	ＮＭ＿０１４１４３
９	ＣＤ２８	Ｔ細胞－特異的表面糖タンパク質ＣＤ２８	ＮＭ＿００６１３９
１０	ＣＤ３Ｅ	Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ３エプシロン鎖；ＣＤ３－エプシロン；Ｔ細胞表面抗原Ｔ３／Ｌｅｕ－４エプシロン鎖；ＣＤ３ｅ抗原、エプシロンポリペプチド（ＴｉＴ３複合体）；Ｔ細胞抗原受容体複合体、Ｔ３のエプシロンサブユニット	ＮＭ＿０００７３３
１１	ＣＤ４０	腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー５；ＣＤ４０Ｌ受容体；Ｂ細胞関連分子；神経成長因子受容体関連Ｂリンパ球活性化分子	ＮＭ＿００１２５０
１２	ＣＤ８Ａ	Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ８アルファ鎖；ＯＫＴ８　Ｔ細胞抗原；Ｔ細胞抗原Ｌｅｕ２；ＣＤ８抗原、アルファポリペプチドｐ３２	ＮＭ＿００１１４５８７３
１３	ＣＤ８ｂ	Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ８ベータ鎖；ＣＤ８抗原、アルファポリペプチドｐ３７	ＮＭ＿１７２２１３

１４	ＣＸＣＬ１０	Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０；ガンマＩＰ１０；小誘導性サイトカインＢ１０；インターフェロン誘導性サイトカインＩＰ－１０；１０ｋＤａインターフェロンガンマ誘導タンパク質；小誘導性サイトカインサブファミリーＢ（Ｃｙｓ－Ｘ－Ｃｙｓ）、メンバー１０	ＮＭ＿００１５６５
１５	ＣＸＣＬ９	Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン９；小誘導性サイトカインＢ９；ガンマインターフェロン誘導性モノカイン	ＮＭ＿００２４１６
１６	ＥＯＭＥＳ	エオメソデルミン（ｅｏｍｅｓｏｄｅｒｍｉｎ）ホモログ；Ｔボックス脳タンパク質２	ＮＭ＿００１２７８１８２
１７	ＦａｓＬ	腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー６；ＣＤ９５リガンド；ｆａｓ抗原リガンド；アポトーシス（ＡＰＯ－１）抗原リガンド１	ＮＭ＿０００６３９
１８	Ｆｃｇｒ１／ＣＤ６４	ＦｃガンマＲＩ；ＦｃガンマＲＩＡ	ＮＭ＿０００５６６
１９	ＦＯＸＰ３	フォークヘッド（ｆｏｒｋｈｅａｄ）ボックスタンパク質Ｐ３；スクルフィン（ｓｃｕｒｆｉｎ）；ＦＯＸＰ３デルタ７；免疫不全、多腺性内分泌障害、腸疾患、Ｘ連鎖	ＮＭ＿０１４００９
２０	ＧＺＭＡ	グランザイムＡ；ｈ因子；ＣＴＬトリプターゼ；フラグメンチン（ｆｒａｇｍｅｎｔｉｎ）－１；細胞傷害性Ｔリンパ球プロテイナーゼ１；ハヌカ（Ｈａｎｕｋａｈ）因子セリンプロテアーゼ	ＮＭ＿００６１４４
２１	ＧＺＭＢ	グランザイムＢ；Ｃ１１；ＣＴＬＡ－１；フラグメンチン（ｆｒａｇｍｅｎｔｉｎ）－２；カテプシンＧ－様１；Ｔ細胞セリンプロテアーゼ１－３Ｅ；細胞傷害性Ｔリンパ球プロテイナーゼ２	ＮＭ＿００４１３１
２２	ＨＡＶＣＲ２	Ａ型肝炎ウイルス細胞受容体２；腎臓損傷分子－３；Ｔ細胞膜タンパク質３；Ｔ細胞免役グロブリンムチン３；Ｔ細胞免役グロブリンムチン受容体３	ＮＭ＿０３２７８２
２３	ＩＣＡＭ１	細胞間接着分子１；細胞表面糖タンパク質Ｐ３．５８；主要群ライノウイルス受容体	ＮＭ＿０００２０１
２４	ＩＤＯ１	インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ　１	ＮＭ＿００２１６４
２５	ＩＦＮｇ	インターフェロンガンマ	ＮＭ＿０００６１９

２６	ＩＬ１０	インターロイキン－１０；Ｔ細胞成長阻害因子；サイトカイン合成阻害因子	ＮＭ＿０００５７２
２７	ＩＬ１２Ａ（ＴＤＯ２）	インターロイキン－１２サブユニットアルファ；ＣＬＭＦ　ｐ３５；ＩＬ－１２、サブユニットｐ３５；インターロイキン－１２アルファ鎖；ＮＦ細胞刺激因子鎖１；ＮＫ細胞刺激細胞鎖１；細胞傷害性リンパ球成熟因子１、ｐ３５	ＮＭ＿０００８８２
２８	ＩＬ１３	インターロイキン－１３	ＮＭ＿００２１８８
２９	ＩＬ２	インターロイキン－２；アルデスロイキン；Ｔ細胞成長因子	ＮＭ＿０００５８６
３０	ＩＬ７Ｒ	インターロイキン－７受容体サブユニットアルファ；ＣＤ１２７抗原	ＮＭ＿００２１８５
３１	ＩＴＧＡＭ	インテグリンアルファ－Ｍ；ＣＲ－３アルファ鎖；抗原ＣＤ１１ｂ（ｐ１７０）；白血球接着因子受容体ＭＯ１；好中球接着因子受容体アルファ－Ｍサブユニット；マクロファージ抗原アルファポリペプチド	ＮＭ＿００１１４５８０８
３２	ＫＬＲＫ１	キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーＫ、メンバー１；ＮＫＧ２－Ｄ　ＩＩ型内在性膜タンパク質；ＮＫ細胞受容体Ｄ	ＮＭ＿００７３６０
３３	ＬＡＧ３	リンパ球活性化遺伝子３タンパク質	ＮＭ＿００２２８６
３４	ＭＡＰ４Ｋ１	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ１；ＭＥＫＫＫ１；ＭＥＫキナーゼキナーゼ１；ＭＡＰＫ／ＥＲＫキナーゼキナーゼキナーゼ１；造血前駆細胞キナーゼ１	ＮＭ＿００１０４２６００
３５	ＭＳ４Ａ１	Ｂリンパ球抗原ＣＤ２０；白血球表面抗原Ｌｅｕ－１６；Ｂリンパ球細胞表面抗原Ｂ１	ＮＭ＿０２１９５０
３６	ＰＤＣＤ１	ＣＤ２７９；ＳＬＥＢ２	ＮＭ＿００５０１８
３７	ＰＤＣＤ１ＬＧ２	Ｂ７－ＤＣ；Ｂｔｄｃ；ＣＤ２７３；ＰＤ－Ｌ２	ＮＭ＿０２５２３９
３８	ＰＲＦ１	パーフォリン－１；サイトリシン；リンパ球孔形成タンパク質	ＮＭ＿００１０８３１１６
３９	ＰＴＰＲＣ	受容体型チロシン－タンパク質ホスファターゼＣ；ＣＤ４５抗原；Ｔ２００糖タンパク質	ＮＭ＿００２８３８
４０	ＴＮＦ	腫瘍壊死因子；ＴＮＦ－ａ；カケクチン（ｃａｃｈｅｃｔｉｎ）；ＡＰＣ１タンパ	ＮＭ＿０００５９４

		ク質；ＴＮＦ、単球－マクロファージ由来；腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー２	
４１	ＴＮＦＲＳＦ１４	腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー１４；ＣＤ４０－様タンパク質；ヘルペスウイルス侵入媒介物Ａ；腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー－様遺伝子２	ＮＭ＿００３８２０
４２	ＴＮＦＲＳＦ９	腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー９；ＣＤ１３７抗原；Ｔ細胞抗原ＩＬＡ；４－１ＢＢリガンド受容体；リンパ球活性化により誘発（ＩＬＡ）；インターロイキン活性化受容体、マウスＬｙ６３のホモログ	ＮＭ＿００１５６１
４３	ＴＮＦＳＦ４	腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー４；ＣＤ１３４リガンド；糖タンパク質Ｇｐ３４；ＯＸ４０抗原リガンド；ｔａｘ転写活性化糖タンパク質１（３４ｋＤ）	ＮＭ＿００３３２６

【０３３７】

対象から得られた白血球を含む試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、対象がＯＸ４０アゴニストで治療されており、１つ以上のマーカー遺伝子が、ＢＴＬＡ、ＣＤ４、ＣＤ６９、ＣＤ８０、ＣＤ８３、ＣＤ８６、ＣＳＦ２、ＣＴＬＡ４、ＣＸＣＲ３、Ｆｃｇｒ２ｂ／ＣＤ３２、Ｆｃｇｒ３／ＣＤ１６、Ｈ２－ａａ、Ｈ２－ｄ、Ｈ２－ｋ、ＩＣＯＳ、ＩＬ１０、ＰＤＣＡ１、及びＴＮＦＲＳＦ１８からなる群から選択される、測定することと、対象を、対象から得られた試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較した発現レベルに基づき、治療薬に対して応答性または非応答性である対象として分類することであって、１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較して増加した発現レベルが、応答性である対象を示す、分類することとにより、対象のＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性を監視する方法が、本明細書に提供される。これらの方法は、特定のマーカー遺伝子（例えば、ＢＴＬＡ、ＣＤ４、ＣＤ６９、ＣＤ８０、ＣＤ８３、ＣＤ８６、ＣＳＦ２、ＣＴＬＡ４、ＣＸＣＲ３、Ｆｃｇｒ２ｂ／ＣＤ３２、Ｆｃｇｒ３／ＣＤ１６、Ｈ２－ａａ、Ｈ２－ｄ、Ｈ２－ｋ、ＩＣＯＳ、ＩＬ１０、ＰＤＣＡ１及び／またはＴＮＦＲＳＦ１８）の発現が、かかる治療に対して応答性である腫瘍において特異的にＯＸ４０アゴニスト治療に際して上方制御されるという、本明細書に記載される発見に部分的に基づく。マーカー遺伝子の発現レベルは、本明細書に記載されるように１つ以上の方法によって測定することができる。

【０３３８】

いくつかの実施形態では、応答性を監視するための参照は、治療（例えば、ＯＸ４０アゴニスト治療）を受けていない対象からの試料を含んでもよい。いくつかの実施形態では、応答性を監視するための参照は、治療（例えば、ＯＸ４０アゴニスト治療）を受ける前の同じ対象からの試料を含んでもよい。いくつかの実施形態では、応答性を監視するための参照は、治療（例えば、ＯＸ４０アゴニスト治療）を受ける他の患者の１つ以上の試料からの参照値を含んでもよい。例えば、患者の集団を治療し、１つ以上の遺伝子の発現レベルの平均値（ｍｅａｎ）、平均（ａｖｅｒａｇｅ）、または中央値を集団全体から生成してもよい。共通の特徴を有するがんから得られた試料のセット（例えば、同じ種類及び／若しくは病期のがん、またはＯＸ４０アゴニスト等の共通の治療への曝露）を、例えば

、臨床転帰研究に伴って集団から研究してもよい。このセットを、対象の試料が比較され得る参照、例えば参照数値を得るために使用してもよい。本明細書に記載される参照はいずれも、ＰＤ活性を監視するための参照として使用され得る。

【０３３９】

いくつかの実施形態では、１つ以上のマーカー遺伝子は、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＩＣＯＳ、Ｈ２－ａａ、及びＣＸＣＲ３から選択される。いくつかの実施形態では、マーカー遺伝子は、以下の表５に提供されるマーカー遺伝子のうちの１つ以上であり得る。表５は、本明細書に記載されるように、その発現レベルが、かかる治療に対して応答性である腫瘍におけるＯＸ４０アゴニスト治療に際して（例えば、応答性のマーカーとして）上方制御されることが発見された遺伝子のリストを提供する。例示的な遺伝子／タンパク質の名前または別名、ならびにヒトタンパク質ホモログに対応する例示的な受入番号が提供される。

表５．

番号	遺伝子	別名（非網羅的）	受入番号
１	ＢＴＬＡ	Ｂリンパ球及びＴリンパ球アテニュエータ（ａｔｔｅｎｕａｔｏｒ）；Ｂリンパ球及びＴリンパ球関連タンパク質	ＮＭ＿１８１７８０
２	ＣＤ４	Ｔ細胞表面糖タンパク質ＣＤ４；ＣＤ４　受容体；ＣＤ４抗原（ｐ５５）；Ｔ細胞表面抗原Ｔ４／Ｌｅｕ－３	ＮＭ＿０００６１６
３	ＣＤ６９	早期活性化抗原ＣＤ６９；白血球表面抗原Ｌｅｕ－２３；早期Ｔ細胞活性化抗原ｐ６０；早期リンパ球活性化抗原；活性化インデューサー分子（ＡＩＭ／ＣＤ６９）；Ｃ型レクチンドメインファミリー２、メンバーＣ	ＮＭ＿００１７８１
４	ＣＤ８０	Ｔリンパ球活性化抗原ＣＤ８０；活性化Ｂ７－１抗原；共刺激因子ＣＤ８０；ＣＴＬＡ－４対抗受容体Ｂ７．１；Ｂリンパ球活性化抗原Ｂ７；共刺激分子変異型ＩｇＶ－ＣＤ８０	ＮＭ＿００５１９１
５	ＣＤ８３	ＣＤ８３抗原；Ｂ細胞活性化タンパク質；細胞表面タンパク質ＨＢ１５；細胞表面糖タンパク質	ＮＭ＿００４２３３
６	ＣＤ８６	Ｔリンパ球　活性化タンパク質ＣＤ８６；ＢＵ６３；ＦＵＮ－１；ＣＴＬＡ－４対抗受容体Ｂ７．２；Ｂリンパ球活性化タンパク質Ｂ７－２	ＮＭ＿１７５８６２
７	ＣＳＦ２	顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子；ＧＭ－ＣＳＦ；ＣＳＦ；	ＮＭ＿０００７４９
８	ＣＴＬＡ４	細胞傷害性Ｔリンパ球タンパク質４；ＣＤ１５２アイソフォーム；セリアック病３；インスリン依存性糖尿病１２	ＮＭ＿００５２１４
９	ＣＸＣＲ３	Ｃ－Ｘ－Ｃケモカイン受容体タイプ３；Ｍｉｇ受容体；ＩＰ１０受容体；Ｇタンパク質結合受容体９；インターフェロン誘導性タンパク質１０受容体	ＮＭ＿００１５０４
１０	Ｆｃｇｒ２ｂ／ＣＤ３２	低親和性免役グロブリンガンマＦｃ領域受容体ＩＩ－ｂ；ＣＤｗ３２；ＦｃガンマＲＩＩｂ	ＮＭ＿００４００１
１１	Ｆｃｇｒ３／ＣＤ１６	低親和性免役グロブリンガンマＦｃ領域受容体ＩＩＩ－Ａ；ＦｃガンマＲＩＩＩＡ；ＣＤ１６ａ抗原；好中球特異的抗原ＮＡ	ＮＭ＿００１１２７５９２
１２	Ｈ２－ａａ	ＭＨＣクラスＩＩＡ	ＮＭ＿００２１２２
１３	Ｈ２－ｄ	ＭＨＣクラスＩ　Ｂ	ＮＭ＿００５５１４
１４	Ｈ２－ｋ	ＭＨＣクラスＩＡ	ＮＭ＿００２１１

			６
１５	ＩＣＯＳ	誘導性Ｔ細胞共刺激分子；活性化誘導性リンパ球免疫調節性分子	ＮＭ＿０１２０９２
１６	ＩＬ１０	インターロイキン－１０；Ｔ細胞成長阻害因子；サイトカイン合成阻害因子	ＮＭ＿０００５７２
１７	ＰＤＣＡ１	骨髄間質細胞抗原２；ＮＰＣ－Ａ－７；ＨＭ１．２４抗原	ＮＭ＿００４３３５
１８	ＴＮＦＲＳＦ１８	腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー１８；活性化誘導性ＴＮＦＲファミリー受容体；グルココルチコイド誘導ＴＮＦＲ関連タンパク質；ＴＮＦ受容体スーパーファミリー活性化誘導性タンパク質	ＮＭ＿００４１９５

【０３４０】

いくつかの実施形態では、腫瘍は、複数のがん細胞、例えば本明細書に記載されるがんのいずれかの特徴を示す細胞を含有する物理的な塊を指し得る。腫瘍の例としては、上記の種類のがんのいずれかの原発性腫瘍、または上記の種類のがんのいずれかに由来する第２の部位における転移性腫瘍を挙げてもよい。いくつかの実施形態では、腫瘍は、がん細胞及び腫瘍間質を含有してもよい。

【０３４１】

本開示のある特定の態様は、試料中の１つ以上の遺伝子の発現レベルの測定に関する。いくつかの実施形態では、試料は、白血球を含んでもよい。いくつかの実施形態では、試料は、腫瘍試料であってもよい。腫瘍試料には、がん細胞、リンパ球、白血球、間質、血管、結合組織、基底膜、及び腫瘍に関連する任意の他の細胞型が含まれ得る。いくつかの実施形態では、試料は、腫瘍浸潤性白血球を含有する腫瘍組織試料である。例えば、腫瘍に関連する白血球は、腫瘍浸潤性白血球と見なされ得る。腫瘍浸潤性免疫細胞の例としては、Ｔリンパ球（ＣＤ８＋　Ｔリンパ球及び／またはＣＤ４＋　Ｔリンパ球等）、Ｂリンパ球、または顆粒球（好中球、好酸球、好塩基球）、単球、マクロファージ、樹状細胞（すなわち、互いに組み合う樹状細胞）、組織球、及びナチュラルキラー細胞を含む他の骨髄系細胞が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、腫瘍浸潤性白血球は、腫瘍のがん細胞と関連付けられ得る。いくつかの実施形態では、腫瘍浸潤性白血球は、腫瘍間質と関連付けられ得る。

【０３４２】

いくつかの実施形態では、試料は、１つ以上の細胞型（例えば、白血球）を分離または単離するために処理されてもよい。いくつかの実施形態では、試料は、細胞型の分離または単離を伴わずに使用されてもよい。腫瘍試料は、生検、内視鏡検査、または外科的処置を含むがこれらに限定されない、当該技術分野において既知の任意の方法によって対象から得られてもよい。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、冷凍、固定（例えば、ホルマリンまたは同様の固定剤を使用することによる）、及び／またはパラフィン包埋等の方法によって調製され得る。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、切開されてもよい。いくつかの実施形態では、新鮮な腫瘍試料（すなわち、上記の方法で調製されていないもの）を使用してもよい。いくつかの実施形態では、試料は、ｍＲＮＡ及び／またはタンパク質の完全性を保存するために、溶液におけるインキュベーションによって調製されてもよい。白血球を含有する腫瘍試料は、マーカー遺伝子の発現レベルを測定するための本明細書に記載される任意の技法によってアッセイされてもよい。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、マクロ解剖によって腫瘍域に関して濃縮されている。

【０３４３】

いくつかの実施形態では、試料は、末梢血試料であってもよい。末梢血試料には、白血

球、ＰＢＭＣ等が含まれ得る。当該技術分野において既知の、末梢血試料から白血球を単離するための任意の技法を使用してもよい。例えば、血液試料を採取し、赤血球を溶解し、白血球ペレットを単離して試料に使用することができる。別の例において、密度勾配分離を使用して、白血球（例えば、ＰＢＭＣ）を赤血球から分離してもよい。いくつかの実施形態では、新鮮な末梢血試料（すなわち、上記の方法で調製されていないもの）を使用してもよい。いくつかの実施形態では、末梢血試料は、ｍＲＮＡ及び／またはタンパク質の完全性を保存するために、溶液におけるインキュベーションによって調製されてもよい。

【０３４４】

いくつかの実施形態では、治療への応答性は、生存期間（全生存期間及び無増悪生存期間を含む）が延長すること、客観的応答（完全奏効または部分奏効を含む）が生じること、または、がんの徴候若しくは症状が改善することのうちの任意の１つ以上を指し得る。いくつかの実施形態では、応答性は、がん患者における腫瘍の状態、すなわち応答している、安定している、または進行しているかを判定するための公開されている一式のＲＥＣＩＳＴガイドラインに従う、１つ以上の要因の向上を指し得る。これらのガイドラインのより詳細な考察については、Ｅｉｓｅｎｈａｕｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ ２００９；４５：２２８－４７、Ｔｏｐａｌｉａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ２０１２；３６６：２４４３－５４、Ｗｏｌｃｈｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎ Ｒｅｓ２００９；１５：７４１２－２０、及びＴｈｅｒａｓｓｅ，Ｐ．，ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｎａｔｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．９２：２０５－１６（２０００）を参照されたい。応答性である対象は、そのがん（複数可）が、例えば、ＲＥＣＩＳＴ基準に基づく１つ以上の要因に従って改善を示す対象を指し得る。非応答性である対象は、そのがん（複数可）が、例えば、ＲＥＣＩＳＴ基準に基づく１つ以上の要因に従って改善を示さない対象を指し得る。

【０３４５】

従来の応答基準は、新しい病変の出現を含む、初期の明白な放射線医学的進行に先んじられ得る、遅延した応答を生み出すこともできる免疫療法薬の抗腫瘍活性を特徴付けるのに適切でない場合がある。したがって、想定される新しい病変の出現を説明でき、続く評価において放射線医学的進行を確認することを可能にする、修正された応答基準が開発されてきた。したがって、いくつかの実施形態では、応答性は、免疫関連応答基準２（ｉｒＲＣ）に従う、１つ以上の要因の改善を指し得る。例えば、Ｗｏｌｃｈｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎ Ｒｅｓ ２００９；１５：７４１２－２０を参照されたい。いくつかの実施形態では、新しい病変は、既定の腫瘍量に付加され、例えば続く評価における放射線医学的進行のためにフォローされる。いくつかの実施形態では、非標的病変の存在は、完全奏効評価に含まれ、放射線医学的進行の評価には含まれない。いくつかの実施形態では、放射線医学的進行は、測定可能な疾患にのみ基づいて決定され、及び／または最初に記録された日から４週間以上の連続的評価によって確認され得る。

【０３４６】

いくつかの実施形態では、応答性は、免疫活性化を含んでもよい。いくつかの実施形態では、応答性は、治療の有効性を含んでもよい。いくつかの実施形態では、応答性は、免疫活性化及び治療の有効性を含んでもよい。

【０３４７】

ＶＩ．治療方法

一態様において、個体のがんを治療する、またはその進行を遅延させる方法であって、個体に有効量のＯＸ４０アゴニストを投与することを含む方法が、本明細書に提供される。本開示の方法は、とりわけ、がんまたはＴ細胞機能障害性疾患の治療のための腫瘍免疫原性の増加等、免疫原性の増強が所望される病態を治療する際に、使用を見出し得る。これらの方法によって、多様ながんが治療され得るか、または、それらの進行が遅延され得る。

【０３４８】

対象から得られた白血球を含む試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、該１つ以上のマーカー遺伝子が、ＣＤ８ａ、ＣＤ８ｂ、Ｈ２－ｄ、ＣＴＬＡ４、ＣＤ６４、ＣＸＣＬ９、ＩＦＮｇ、ＩＤＯ１、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＰＤＣＡ１、ＫＬＲＫ１、ＰＴＰＲＣ、ＣＸＣＬ１、ＩＴＧＡＭ、及びＩＬ７Ｒから選択される、該測定することと、対象から得られた試料中の該１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルが参照よりも高い場合、対象に有効量のＯＸ４０アゴニストを投与することと、によって対象のがんを治療する、またはその進行を遅延させる方法が、本明細書に提供される。対象のがんを治療する、またはその進行を遅延させる方法であって、対象に有効量のＯＸ４０アゴニストを投与することを含み、対象から得られた白血球を含む試料が、ＣＤ８ａ、ＣＤ８ｂ、Ｈ２－ｄ、ＣＴＬＡ４、ＣＤ６４、ＣＸＣＬ９、ＩＦＮｇ、ＩＤＯ１、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＰＤＣＡ１、ＫＬＲＫ１、ＰＴＰＲＣ、ＣＸＣＬ１、ＩＴＧＡＭ、及びＩＬ７Ｒから選択される１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較して増加した発現を有する、方法が本明細書にさらに提供される。これらの方法は、特定の免疫活性化及びＴｈ１マーカー（例えば、ＣＤ８ａ、ＣＤ８ｂ、Ｈ２－ｄ、ＣＴＬＡ４、ＣＤ６４、ＣＸＣＬ９、ＩＦＮｇ、ＩＤＯ１、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＰＤＣＡ１、ＫＬＲＫ１、ＰＴＰＲＣ、ＣＸＣＬ１、ＩＴＧＡＭ、及び／またはＩＬ７Ｒ）のより高い発現が、ＯＸ４０アゴニスト治療薬に対するより良い応答性と関連するという本明細書に記載される発見に部分的に基づく。

【０３４９】

対象から得られた白血球を含む試料中の１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルを測定することであって、該１つ以上のマーカー遺伝子が、ＣＳＦ２、ＣＣＬ２２、ＥＰＣＡＭ、ＧＡＴＡ３、ＩＬ１３、及びＶＴＣＮ１から選択される、該測定することと、対象から得られた試料中の該１つ以上のマーカー遺伝子の発現レベルが参照よりも低い場合、対象に有効量のＯＸ４０アゴニストを投与することと、によって対象のがんを治療する、またはその進行を遅延させる方法が、本明細書になおさらに提供される。対象のがんを治療する、またはその進行を遅延させる方法であって、対象に有効量のＯＸ４０アゴニストを投与することを含み、対象から得られた白血球を含む試料が、ＣＳＦ２、ＣＣＬ２２、ＥＰＣＡＭ、ＧＡＴＡ３、ＩＬ１３、及びＶＴＣＮ１から選択される１つ以上のマーカー遺伝子の参照と比較して減少した発現を有する、方法が本明細書にさらに提供される。これらの方法は、特定の免疫活性化及びＴｈ１マーカー（例えば、ＣＳＦ２、ＣＣＬ２２、ＥＰＣＡＭ、ＧＡＴＡ３、ＩＬ１３、及び／またはＶＴＣＮ１）のより低い発現が、ＯＸ４０アゴニスト治療薬に対するより良い応答性と関連するという本明細書に記載される発見に部分的に基づく。

【０３５０】

いくつかの実施形態では、対象からの白血球を含有する試料において、ＣＤ８ａ、ＣＤ８ｂ、Ｈ２－ｄ、ＣＴＬＡ４、ＣＤ６４、ＣＸＣＬ９、ＩＦＮｇ、ＩＤＯ１、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＰＤＣＡ１、ＫＬＲＫ１、ＰＴＰＲＣ、ＣＸＣＬ１、ＩＴＧＡＭ、及びＩＬ７Ｒからなる群から選択される１つ以上のマーカー遺伝子の増加した発現、ならびに／またはＣＳＦ２、ＣＣＬ２２、ＥＰＣＡＭ、ＧＡＴＡ３、ＩＬ１３、及びＶＴＣＮ１からなる群から選択される１つ以上のマーカー遺伝子の減少した発現が検出された対象に、ＯＸ４０アゴニストが投与される。

【０３５１】

目的のタンパク質を発現する試料または細胞（ＣＤ８ａ、ＣＤ８ｂ、Ｈ２－ｄ、ＣＴＬＡ４、ＣＤ６４、ＣＸＣＬ９、ＩＦＮｇ、ＩＤＯ１、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＰＤＣＡ１、ＫＬＲＫ１、ＰＴＰＲＣ、ＣＸＣＬ１、ＩＴＧＡＭ、ＩＬ７Ｒ、ＣＳＦ２、ＣＣＬ２２、ＥＰＣＡＭ、ＧＡＴＡ３、ＩＬ１３、及びＶＴＣＮ１等）は、タンパク質をコードするｍＲＮＡ、またはその断片を含む、タンパク質が、試料または細胞中に存在すると決定されるものであり得る。

【０３５２】

がんの一種において１つ以上のマーカー（ＣＤ８ａ、ＣＤ８ｂ、Ｈ２－ｄ、ＣＴＬＡ４

、ＣＤ６４、ＣＸＣＬ９、ＩＦＮｇ、ＩＤＯ１、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＰＤＣＡ１、ＫＬＲＫ１、ＰＴＰＲＣ、ＣＸＣＬ１、ＩＴＧＡＭ、ＩＬ７Ｒ等）の増加した発現を有する試料、細胞、腫瘍、またはがんは、その種類のがんに関する当業者によって１つ以上のマーカーの発現のレベルが増加したと見なされるものであり得る。例えば、かかる増加は、同じ種類のがんの試料、細胞、腫瘍、またはがんの集団におけるレベルと比べて、少なくとも約０．５倍、少なくとも約１倍、少なくとも約２倍、少なくとも約５倍でありうる。

【０３５３】

がんの一種において１つ以上のマーカー（ＣＳＦ２、ＣＣＬ２２、ＥＰＣＡＭ、ＧＡＴＡ３、ＩＬ１３、及び／またはＶＴＣＮ１等）の減少した発現を有する試料、細胞、腫瘍、またはがんは、その種類のがんに関する当業者によって１つ以上のマーカーの発現のレベルが減少したと見なされるものであり得る。例えば、かかる減少は、同じ種類のがんの試料、細胞、腫瘍、またはがんの集団におけるレベルと比べて、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも７０％の減少でありうる。

【０３５４】

いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療されるがんには、扁平上皮細胞がん（例えば、上皮系扁平上皮細胞がん）、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、肺の腺がん、及び肺の扁平上皮がんを含む肺がん、腹膜のがん、肝細胞がん、消化管がん、及び消化管間質がんを含む胃がん（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）または胃がん（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、膵臓がん、膠芽腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、泌尿器系のがん、肝臓がん、乳がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜がんまたは子宮がん、唾液腺がん、腎臓がん（ｋｉｄｎｅｙ　ｃａｎｃｅｒ）または腎臓がん（ｒｅｎａｌ　ｃａｎｃｅｒ）、前立腺がん、外陰部がん、甲状腺がん、肝がん、肛門がん、陰茎がん、黒色腫、表在拡大型黒色腫、悪性黒子型黒色腫、末端黒子型黒色腫、結節型黒色腫、多発性骨髄腫及びＢ細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、有毛細胞性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、移植後リンパ増殖性障害（ＰＴＬＤ）、ならびに、母斑症、浮腫（例えば脳腫瘍に関連するもの等）、メイグス症候群、脳に関連する異常血管増殖、ならびに頭頸部がん、及び関連する転移が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。いくつかの実施形態では、がんは、非小細胞肺がん、腎細胞がん腫、卵巣がん、膀胱がん、膠芽腫、神経芽腫、黒色腫、乳がん、胃がん、及び肝細胞がんから選択される。いくつかの実施形態では、がんは、トリプルネガティブ乳がんである。いくつかの実施形態では、がんは、早期がんであっても後期がんであってもよい。いくつかの実施形態では、がんは、原発性腫瘍であってもよい。いくつかの実施形態では、がんは、上記の種類のがんのいずれかに由来する第２の部位における転移性腫瘍であってもよい。

【０３５５】

いくつかの実施形態では、がんの例としては、Ｂ細胞リンパ腫（低悪性度／濾胞性非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、小リンパ球性（ＳＬ）ＮＨＬ、中悪性度／濾胞性ＮＨＬ、中悪性度びまん性ＮＨＬ、高悪性度免疫芽細胞性ＮＨＬ、高悪性度リンパ芽球性ＮＨＬ、高悪性度小型非切れ込み核細胞性ＮＨＬ、巨大腫瘤病変性ＮＨＬ、マントル細胞リンパ腫、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、及びヴァルデンストレームマクログロブリン血症を含む）；慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）；急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）；有毛細胞性白血病；慢性骨髄芽球性白血病；及び移植後リンパ増殖性障害（ＰＴＬＤ）、ならびに母斑症、浮腫（例えば脳腫瘍に関連するもの等）、Ｂ細胞増殖性障害、及びメイグス症候群に関連する異常血管増殖がさらに含まれるが、これらに限定されない。より具体的な例としては、再発性または難治性ＮＨＬ、フロントライン低悪性度ＮＨＬ、第ＩＩＩ／ＩＶ病期ＮＨＬ、化学療法耐性ＮＨＬ、前駆Ｂリンパ芽球性白血病及び／またはリンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、Ｂ細胞慢性リンパ球性白血病及び／または前リンパ球性白血病及び／または小リンパ球性リンパ腫、Ｂ細胞前リンパ球性リンパ腫、免疫細胞腫及び／またはリンパ形質細

胞性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、結節外辺縁帯－ＭＡＬＴリンパ腫、結節性辺縁帯リンパ腫、有毛細胞白血病、形質細胞腫及び／または形質細胞骨髄腫、低悪性度／濾胞性リンパ腫、中悪性度／濾胞性ＮＨＬ、マントル細胞リンパ腫、濾胞中心リンパ腫（濾胞性）、中悪性度びまん性ＮＨＬ、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、侵攻性ＮＨＬ（侵攻性フロントラインＮＨＬ及び侵攻性再発性ＮＨＬを含む）、自家幹細胞移植後に再発するまたはそれに対して不応性のＮＨＬ、原発性縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、高悪性度免疫芽球性ＮＨＬ、高悪性度リンパ芽球性ＮＨＬ、高悪性度小型非切れ込み核細胞性ＮＨＬ、巨大腫瘤病変ＮＨＬ、バーキットリンパ腫、前駆体（末梢）大顆粒リンパ球性白血病、菌状息肉腫及び／またはセザリー症候群、皮膚（ｓｋｉｎ）（皮膚（ｃｕｔａｎｅｏｕｓ））リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、血管中心性リンパ腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３５６】

いくつかの実施形態では、がんの例としては、Ｂ細胞増殖性障害がさらに挙げられるがこれに限定されず、それには、リンパ腫（例えば、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ））及び慢性リンパ性白血病がさらに含まれるがこれらに限定されない。かかるリンパ腫及びリンパ性白血病には、例えば、ａ）濾胞性リンパ腫、ｂ）小型非切れ込み核細胞性リンパ腫／バーキットリンパ腫（地域性バーキットリンパ腫、散発性バーキットリンパ腫、及び非バーキットリンパ腫を含む）、ｃ）辺縁帯リンパ腫（結節外辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（粘膜関連リンパ組織リンパ腫、ＭＡＬＴ）、結節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、及び脾臓辺縁帯リンパ腫を含む）、ｄ）マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、ｅ）大細胞型リンパ腫（Ｂ細胞びまん性大細胞型リンパ腫（ＤＬＣＬ）、びまん性混合細胞型リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、原発性縦隔Ｂ細胞性リンパ腫、血管中心性リンパ腫、肺Ｂ細胞リンパ腫を含む）、ｆ）有毛細胞性リンパ腫、ｇ）リンパ球性リンパ腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、ｈ）急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）／小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、ｉ）形質細胞腫瘍、形質細胞骨髄腫、多発性骨髄腫、形質細胞腫、及び／またはｊ）ホジキン病が含まれる。

【０３５７】

方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、がんは、Ｂ細胞増殖性障害である。いくつかの実施形態では、Ｂ細胞増殖性障害は、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、侵攻性ＮＨＬ、再発性侵攻性ＮＨＬ、再発性緩慢性ＮＨＬ、難治性ＮＨＬ、難治性緩慢性ＮＨＬ、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫、白血病、有毛細胞白血病（ＨＣＬ）、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）またはマントル細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態では、Ｂ細胞増殖性障害は、緩慢性ＮＨＬ及び／または侵攻性ＮＨＬ等のＮＨＬである。いくつかの実施形態では、Ｂ細胞増殖性障害は、緩慢性濾胞性リンパ腫またはびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫である。

【０３５８】

いくつかの実施形態では、対象は、がんを有するか、またはがんを発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、治療は、治療の休止後の対象における持続性応答をもたらす。いくつかの実施形態では、対象は、早期または後期にあり得るがんを有する。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、及びウマ）、霊長類（例えば、ヒト、及びサル等の非ヒト霊長類）、ウサギ、及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）等の哺乳動物である。

【０３５９】

いくつかの実施形態では、対象のがんを治療する、またはその進行を遅延させる方法であって、対象に有効量のＯＸ４０アゴニストを投与することを含み、追加の療法を施すことをさらに含む方法が提供される。追加の療法は、放射線療法、手術（例えば、乳腺腫瘍摘出術及び乳房切除術）、化学療法、遺伝子療法、ＤＮＡ療法、ウイルス療法、ＲＮＡ療法、免疫療法、骨髄移植、ナノ療法、モノクローナル抗体療法、または前述のものの組み合わせであってもよい。追加の療法は、アジュバントまたはネオアジュバント療法の形態であってもよい。いくつかの実施形態では、追加の療法は、小分子酵素阻害剤または抗転

移剤の投与である。いくつかの実施形態では、追加の療法は、副作用制限剤（例えば、治療の副作用の発生及び／または重症度を減少させることを目的とする薬剤、例えば抗悪心剤等）の投与である。いくつかの実施形態では、追加の療法は、放射線療法である。いくつかの実施形態では、追加の療法は、手術である。いくつかの実施形態では、追加の療法は、放射線療法と手術との組み合わせである。いくつかの実施形態では、追加の療法は、ガンマ線照射である。いくつかの実施形態では、追加の療法は、ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ／ｍＴＯＲ経路を標的とする療法、ＨＳＰ９０阻害剤、チューブリン阻害剤、アポトーシス阻害剤、及び／または化学防御剤である。追加の療法は、上述の化学療法剤のうちの１つ以上であってもよい。

【０３６０】

上で述べたかかる併用療法には、組み合わせ投与（２つ以上の治療剤が同じまたは別個の配合物中に含まれる）及び別個の投与が含まれ、別個の投与の場合、本発明のＯＸ４０の投与は、追加の治療剤（単数または複数）の投与の前、それと同時、及び／またはその後に行うことができる。一実施形態では、ＯＸ４０アゴニストの投与及び追加の治療剤の投与は、互いに約１か月以内、または約１、２、３週間以内、または約１、２、３、４、５、若しくは６日以内に発生する。本発明のＯＸ４０アゴニストはまた、放射線療法と組み合わせて使用してもよい。

【０３６１】

いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニストは、化学療法または化学療法剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニストは、放射線療法または放射線療法剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニストは、標的療法または標的療法薬と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、抗ヒトＯＸ４０アゴニストは、免疫療法または免疫療法剤、例えばモノクローナル抗体と併せて投与されてもよい。

【０３６２】

いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストと併せて投与されてもよい。ＰＤ－１軸結合アンタゴニストには、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、及びＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストが含まれるが、これらに限定されない。「ＰＤ－１」の代替名には、ＣＤ２７９及びＳＬＥＢ２が含まれる。「ＰＤ－Ｌ１」の代替名には、Ｂ７－Ｈ１、Ｂ７－４、ＣＤ２７４、及びＢ７－Ｈが含まれる。「ＰＤ－Ｌ２」の代替名には、Ｂ７－ＤＣ、Ｂｔｄｃ、及びＣＤ２７３が含まれる。いくつかの実施形態では、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、及びＰＤ－Ｌ２は、ヒトＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、及びＰＤ－Ｌ２である。いくつかの実施形態では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、そのリガンド結合パートナーに結合することを阻害する分子である。具体的な態様において、ＰＤ－１リガンド結合パートナーは、ＰＤ－Ｌ１及び／またはＰＤ－Ｌ２である。別の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な態様において、ＰＤ－Ｌ１結合パートナーは、ＰＤ－１及び／またはＢ７－１である。別の実施形態では、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ２の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な態様において、ＰＤ－Ｌ２結合パートナーは、ＰＤ－１である。アンタゴニストは、抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、またはオリゴペプチドであってもよい。いくつかの実施形態では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－１抗体（例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体）である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ＭＤＸ－１　１０６、Ｍｅｒｃｋ３４７５、及びＣＴ－０１１からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、イムノアドヘシン（例えば、定常領域（例えば、免疫グロブリン配列のＦｃ領域）に融合するＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２の細胞外またはＰＤ－１結合部分を含むイムノアドヘシンである。いくつかの実施形態では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＡＭＰ－２２４である。いくつかの実施形態では、ＰＤ－Ｌｌ結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌｌ抗体である。いくつかの実施形態で

は、抗ＰＤ－Ｌｌ結合アンタゴニストは、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、（アテゾリズマブ）、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）、ＭＤＸ－１１０５、及びＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ（ａｖｅｌｕｍａｂ））からなる群から選択される。ＢＭＳ－９３６５５９としても知られるＭＤＸ－１　１０５は、国際公開第２００７／００５８７４号に記載される抗ＰＤ－Ｌｌ抗体である。抗体ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０（配列番号２０及び２１にそれぞれ示される重鎖及び軽鎖可変領域配列）は、国際公開第２０１０／０７７６３４Ａｌ号に記載される抗ＰＤ－Ｌｌである。ＭＤＸ－１　１０６－０４、ＯＮＯ－４５３８、またはＢＭＳ－９３６５５８としても知られるＭＤＸ－１　１０６は、国際公開第２００６／１２１１６８号に記載される抗ＰＤ－１抗体である。ＭＫ－３４７５、ＳＣＨ－９００４７５、ペンブロリズマブ、及びＫＥＹＴＲＵＤＡ（登録商標）としても知られるＭｅｒｃｋ　３７４５は、国際公開第２００９／１１４３３５号に記載される抗ＰＤ－１抗体である。ｈＢＡＴ、ｈＢＡＴ－１、及びピディリズマブとしても知られるＣＴ－０１１は、国際公開第２００９／１０１６１１号に記載される抗ＰＤ－１抗体である。Ｂ７－ＤＣＩｇとしても知られるＡＭＰ－２２４は、国際公開第２０１０／０２７８２７号及び国際公開第２０１１／０６６３４２号に記載されるＰＤ－Ｌ２－Ｆｃ融合可溶性受容体である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ＭＤＸ－１１０６である。「ＭＤＸ－１１０６」の代替名には、ＭＤＸ－１　１０６－０４、ＯＮＯ－４５３８、ＢＭＳ－９３６５５８、ニボルマブ、またはＯＰＤＩＶＯ（登録商標）が含まれる。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブ（ＣＡＳ登録番号：９４６４１４－９４－４）である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ＭＤＸ－１１０６（ニボルマブ、ＯＰＤＩＶＯ（登録商標））、Ｍｅｒｃｋ３４７５（ＭＫ－３４７５、ペンブロリズマブ、ＫＥＹＴＲＵＤＡ（登録商標））、ＣＴ－０１１（ピディリズマブ）、ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）、ＰＤＲ００１、ＲＥＧＮ２８１０、ＢＧＢ－１０８、及びＢＧＢ－Ａ３１７からなる群から選択される。

【０３６３】

いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＣＴＬＡ－４（ＣＤ１５２としても知られる）に対するアンタゴニスト、例えば、遮断抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、イピリムマブ（ＭＤＸ－０１０、ＭＤＸ－１０１、またはＹｅｒｖｏｙ（登録商標）としても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、トレメリムマブ（チシリムマブまたはＣＰ－６７５，２０６としても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、Ｂ７－Ｈ３（ＣＤ２７６としても知られる）に対するアンタゴニスト、例えば、遮断抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＭＧＡ２７１と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＴＧＦベータ対するアンタゴニスト、例えば、メテリムマブ（ｍｅｔｅｌｉｍｕｍａｂ）（ＣＡＴ－１９２としても知られる）、フレソリムマブ（ｆｒｅｓｏｌｉｍｕｍａｂ）（ＧＣ１００８としても知られる）、またはＬＹ２１５７２９９と併せて投与されてもよい。

【０３６４】

いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、キメラ抗体受容体（ＣＡＲ）を発現するＴ細胞（例えば、細胞傷害性Ｔ細胞またはＣＴＬ）の養子移入を含む治療と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ドミナントネガティブＴＧＦベータ受容体、例えばドミナントネガティブＴＧＦベータＩＩ型受容体を含むＴ細胞の養子移入を含む治療と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＨＥＲＣＲＥＥＭプロトコル（例えば、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ　Ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｒ　ＮＣＴ０

０８８９９５４を参照されたい）を含む治療と併せて投与されてもよい。

【０３６５】

いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＣＤ１３７（ＴＮＦＲＳＦ９、４－１ＢＢ、またはＩＬＡとしても知られる）に対するアゴニスト、例えば活性化抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ウレルマブ（ｕｒｅｌｕｍａｂ）（ＢＭＳ－６６３５１３としても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＣＤ４０に対するアゴニスト、例えば活性化抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＣＰ－８７０８９３と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＯＸ４０（ＣＤ１３４としても知られる）に対するアゴニスト、例えば活性化抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、異なる抗ＯＸ４０抗体（例えば、ＡｇｏｎＯＸ）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＣＤ２７に対するアゴニスト、例えば活性化抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＣＤＸ－１１２７と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、インドールアミン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）に対するアンタゴニストと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＩＤＯアンタゴニストと共にあるのは、１－メチル－Ｄ－トリプトファン（１－Ｄ－ＭＴとしても知られる）である。

【０３６６】

いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、抗体－薬物複合体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、抗体－薬物複合体は、メルタンシン（ｍｅｒｔａｎｓｉｎｅ）またはモノメチルオーリスタチンＥ（ＭＭＡＥ）を含む。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）抗ＮａＰｉ２ｂ抗体－ＭＭＡＥ複合（ＤＮＩＢ０６００ＡまたはＲＧ７５９９としても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、トラスツズマブエムタンシン（Ｔ－ＤＭ１、アドトラスツズマブエムタンシン、またはＫＡＤＣＹＬＡ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈとしても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＤＭＵＣ５７５４Ａと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、エンドセリンＢ受容体（ＥＤＮＢＲ）に対する抗体－薬物複合体、例えばＭＭＡＥと複合されたＥＤＮＢＲに対する抗体と併せて投与されてもよい。

【０３６７】

いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、血管新生阻害剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＶＥＧＦに対する抗体、例えばＶＥＧＦ－Ａと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈとしても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、アンジオポエチン２（Ａｎｇ２としても知られる）に対する抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＭＥＤＩ３６１７と併せて投与されてもよい。

【０３６８】

いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、抗腫瘍薬と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＣＳＦ－１Ｒ（Ｍ－ＣＳＦＲまたはＣＤ１１５としても知られる）を標的とする薬剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、抗ＣＳＦ－１Ｒ（ＩＭＣ－ＣＳ４としても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、インターフェロン、例えばインターフェロンアルファまたはインターフェロンガンマと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ロフェロン－Ａ（組み換えインターフェロンアルファ－２ａとしても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＧＭ－ＣＳＦ（組み換えヒト顆粒球マクロファーコロニー刺激因子、ｒｈｕ　ＧＭ－ＣＳＦ、サルグラモスチム、またはＬｅｕｋｉｎｅ（登録商標）としても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＩＬ－２（アルデスロイキンまたはＰｒｏｌｅｕｋｉｎ（登録商標）としても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＩＬ－１２と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＣＤ２０を標的とする抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＣＤ２０を標的とする抗体は、オビヌツズマブ（ＧＡ１０１またはＧａｚｙｖａ（登録商標）としても知られる）またはリツキシマブである。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＧＩＴＲを標的とする抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＧＩＴＲを標的とする抗体は、ＴＲＸ５１８である。

【０３６９】

いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、がんワクチンと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、がんワクチンは、ペプチドがんワクチンであり、いくつかの実施形態では、個別化ペプチドワクチンである。いくつかの実施形態では、ペプチドがんワクチンは、多価長ペプチド、マルチペプチド、ペプチドカクテル、ハイブリッドペプチド、またはペプチドパルス樹状細胞ワクチンである（例えば、Ｙａｍａｄａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｓｃｉ，１０４：１４－２１，２０１３を参照されたい）。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、アジュバントと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＴＬアゴニスト（例えば、Ｐｏｌｙ－ＩＣＬＣ（Ｈｉｌｔｏｎｏｌ（登録商標）としても知られる）、ＬＰＳ、ＭＰＬ、またはＣｐＧ　ＯＤＮを含む治療薬と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）アルファと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＩＬ－１と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＨＭＧＢ１と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＩＬ－１０アンタゴニストと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＩＬ－４アンタゴニストと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＩＬ－１３アンタゴニスト．と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＨＶＥＭアンタゴニストと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、例えばＩＣＯＳ－Ｌの投与によってＩＣＯＳアゴニストと、またはＩＣＯＳに向けられたアゴニスティック

な抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＣＸ３ＣＬ１を標的とする治療薬と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＣＸＣＬ９を標的とする治療薬と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＣＸＣＬ１０を標的とする治療薬と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＣＣＬ５を標的とする治療薬と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＬＦＡ－１またはＩＣＡＭ１アゴニストと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、セレクチンアンタゴニストと併せて投与されてもよい。

【０３７０】

いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、標的療法と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、Ｂ－Ｒａｆの阻害剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ベムラフェニブ（Ｚｅｌｂｏｒａｆ（登録商標）としても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ダブラフェニブ（Ｔａｆｉｎｌａｒ（登録商標）としても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ（登録商標）としても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＭＥＫ１（ＭＡＰ２Ｋ１としても知られる）またはＭＥＫ２（ＭＡＰ２Ｋ２としても知られる）等のＭＥＫの阻害剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、コビメチニブ（ＧＤＣ－０９７３またはＸＬ－５１８としても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、トラメチニブ（Ｍｅｋｉｎｉｓｔ（登録商標）としても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、Ｋ－Ｒａｓの阻害剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ｃ－Ｍｅｔの阻害剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、オナルツズマブ（ＭｅｔＭＡｂとしても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、Ａｌｋの阻害剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＡＦ８０２（ＣＨ５４２４８０２またはアレクチニブとしても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）の阻害剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＢＫＭ１２０と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、イデラリシブ（ＧＳ－１１０１またはＣＡＬ－１０１としても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ペリホシン（ＫＲＸ－０４０１としても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、Ａｋｔの阻害剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＭＫ２２０６と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＧＳＫ６９０６９

３と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＧＤＣ－０９４１と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ｍＴＯＲの阻害剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、シロリムス（ラパマイシンとしても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、テムシロリムス（ＣＣＩ－７７９またはＴｏｒｉｓｅｌ（登録商標）としても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、エベロリムス（ＲＡＤ００１としても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、リダフォロリムス（ＡＰ－２３５７３、ＭＫ－８６６９、またはデフォロリムスとしても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＯＳＩ－０２７と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＡＺＤ８０５５と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＩＮＫ１２８と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、二重ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲ阻害剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＸＬ７６５と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＧＤＣ－０９８０と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＢＥＺ２３５（ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５としても知られる）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＢＧＴ２２６と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＧＳＫ２１２６４５８と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＰＦ－０４６９１５０２と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ヒトＯＸ４０アゴニスト抗体）は、ＰＦ－０５２１２３８４（ＰＫＩ－５８７としても知られる）と併せて投与されてもよい。

【０３７１】

本発明のＯＸ４０アゴニスト（及び任意の追加の治療剤）は、非経口投与、肺内投与、及び鼻腔内投与、ならびに局所治療で所望される場合、病変内投与を含む、任意の好適な手段によって投与することができる。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、または皮下投与が含まれる。投薬は、投与が短時間であるか慢性的であるかに部分的に応じて、任意の好適な経路、例えば、静脈内または皮下注射等の注射によるものであってもよい。単回または様々な時点に亘る複数回投与、ボーラス投与、及びパルス注入を含むがこれらに限定されない様々な投薬スケジュールが本明細書で企図される。

【０３７２】

本発明のＯＸ４０アゴニストは、良好な医療行為と一致した様式で、製剤化され、投薬され、かつ投与されることになる。この文脈における考慮の要因には、治療されている特定の障害、処置されている特定の哺乳動物、個々の患者の臨床的病態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与のスケジュール管理、及び医療従事者に知られている他の要因が含まれる。必然的にではなく任意で、抗体は、問題の障害を予防または治療するために現在使用される１つ以上の薬剤と共に製剤化される。そのような他の薬剤の有効量は、配合物中に存在する抗体の量、障害または治療の種類、及び上記に考察された他の要因に依存する。これらは、一般に、本明細書に記載されるのと同じ投薬量で、本明細書に記載される投与経路により、または本明細書に記載される投薬量の約１～９９％、または経験的／臨床的に適切であると決定される任意の投薬量及び任意の経路によって、使用される

。

【０３７３】

疾患の予防または治療のために、本発明のＯＸ４０アゴニストの適切な投薬量は（単独でまたは１つ以上の他の追加の治療剤と組み合わせて使用されるとき）、治療対象の疾患の種類、抗体の種類、疾患の重症度及び経過、抗体が予防目的または治療目的で投与されるかどうか、以前の治療法、患者の病歴、抗体への反応、ならびに主治医の裁量によって決定されることになる。抗体は、患者に、１回で、または一連の治療に亘って好適に投与される。疾患の種類及び重症度に応じて、例えば、１回以上の別個の投与によるものであれ、連続注入によるものであれ、約１μｇ／ｋｇ～４０ｍｇ／ｋｇの抗体が、患者への投与のための初期候補投薬量であり得る。１つの典型的な１日用量は、上述の要因に応じて、約１μｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇ以上の範囲に及び得る。数日間またはそれ以上に亘る反復投与については、病態に応じて、疾患症状の所望の抑制が生じるまで治療が継続されることが一般的であろう。そのような用量は、断続的に、例えば毎週または３週間毎（例えば、患者が約２～約２０回、または例えば約６回の用量の抗体を受容するように）投与されてもよい。より高い初回負荷用量を投与し、続いてより低い用量を１回以上投与してもよい。しかしながら、他の投薬レジメンも有用な場合がある。この治療の経過は、従来的な技法及びアッセイによって容易に監視される。

【０３７４】

本開示の方法のいくつかの実施形態では、がんは、上昇したレベルのＴ細胞浸潤を有する。本明細書で使用される場合、がんのＴ細胞浸潤は、がん組織内にあるかまたは別様にそれに関連する、腫瘍浸潤性リンパ球（ＴＩＬ）等のＴ細胞の存在を指す場合がある。Ｔ細胞浸潤が、ある特定のがんにおいて改善された臨床転帰と関連付けられ得ることは、当該技術分野において既知である（例えば、Ｚｈａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４８（３）：２０３－２１３（２００３）を参照されたい）。いくつかの実施形態では、ＴＩＬは、ＯＸ４０＋であってもよい。いくつかの実施形態では、ＴＩＬは、ＣＤ４＋　ＯＸ４０＋　Ｆｏｘｐ３＋　ＴｒｅｇまたはＣＤ４＋ＯＸ４０＋Ｆｏｘｐ３－Ｔｅｆｆ細胞であってもよい。

【０３７５】

ＶＩＩ．キット及び製品

上記に記載または示唆される用途での使用のために、キットまたは製品もまた本発明により提供される。かかるキットは、本明細書に記載されるマーカー遺伝子（例えば、表３～５に記載される遺伝子）の発現レベルを検出するのに特異的な少なくとも１つの試薬を含み、本明細書に記載される方法を実施するための指示書を含み得る。

【０３７６】

いくつかの実施形態では、本発明は、マーカー遺伝子またはその任意の特定の部分のポリヌクレオチドの特異的な増幅を可能にするプライマー及びプライマー対と、本明細書に記載される核酸分子またはその任意の部分に選択的にまたは特異的にハイブリダイズされるプローブとを含む組成物及びキットを提供する。プローブは、例えば、放射性同位体、蛍光化合物、生物発光化合物、化学発光化合物、金属キレート剤、または酵素等の検出可能なマーカーで標識されてもよい。かかるプローブ及びプライマーを使用して、ポリヌクレオチドによってコードされたタンパク質を発現する細胞を検出する方法として、試料中の、表３～５に列挙された遺伝子に対応するポリヌクレオチド等のポリヌクレオチドの存在を検出することができる。当業者に理解されるように、多数の異なるプライマー及びプローブが、本明細書に提供される配列に基づいて調製され得、ｍＦＮＡの増幅、クローン作製、及び／またはその存在及び／またはレベルを判定するために有効に使用され得る。いくつかの実施形態では、キットは、増幅した核酸を検出するための捕捉プローブのための表面または基質（マイクロアレイ等）をさらに含み得る。いくつかの実施形態では、キットは、ｑＲＴ－ＰＣＲを使用して１つのマーカー遺伝子の発現レベルをを検出するための、少なくとも１対のプライマー及びプローブを含む。

【０３７７】

マーカー遺伝子のタンパク質発現レベルを検出するための試薬は、マーカー遺伝子のにコードされたタンパク質に特異的に結合する抗体を含み得る。

【０３７８】

いくつかの実施形態では、キットは、ＯＸ４０アゴニスト（例えば、抗ＯＸ４０アゴニスト抗体）をさらに含む。キットは、患者がＯＸ４０アゴニスト治療薬に対して応答性であると特定された場合のＯＸ４０アゴニストの投与に関する指示書を含み得る。

【０３７９】

キットは、厳重な管理下で、バイアル、管等の１つ以上の容器手段を受容するように区分化された担体手段をさらに含み得、容器手段のそれぞれは、本方法において使用される別個の要素のうちの１つを含む。例えば、容器手段のうちの１つは、検出可能に標識されているか、または標識され得るプローブを含んでもよい。かかるプローブは、マーカー遺伝子に特異的な抗体またはポリヌクレオチドであってもよい。キットが核酸ハイブリダイゼーションを利用して標的核酸を検出する場合、キットは、標的核酸配列の増幅のためのヌクレオチド（複数可）を含む容器、及び／または酵素、蛍光、もしくは放射性同位元素標識等のレポーター分子に結合される、アビジンもしくはストレプトアビジン等のビオチン結合タンパク質等のレポーター手段を含む容器も有し得る。

【０３８０】

本発明のキットは、典型的に、上記の容器と、緩衝剤、希釈剤、フィルター、針、シリンジ、及び使用上の指示を伴う添付文書を含む、商業的及びユーザの視点から望ましい材料を含む１つ以上の他の容器と、を備える。標識は、組成物が特定の治療または非治療的用途に使用されることを示すために容器上に提示され得、上記のもの等のインビボ使用またはインビトロ使用のいずれかに関する指示も示し得る。

【０３８１】

キットは、組織または細胞試料を調製するため、及び試料から核酸（ｍＲＮＡ等）を調製するための指示書及び材料の一式をさらに含んでもよい。

【０３８２】

本明細書は、当業者が本発明を実践することを可能にするのに十分であると考えられる。本明細書に示され説明されるものに加えて、本発明の様々な改変形態が、前述の説明から当業者には明らかであり、それらは、添付の「特許請求の範囲」の範囲に含まれるものとする。

【０３８３】

本明細書に引用される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、あらゆる目的のために、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【０３８４】

本発明は、以下の実施例を参照することによってさらに理解され得るが、実施例は、例示として提供されるものであり、限定的であることを意図するものではない。

【０３８５】

実施例１：ＯＸ４０アゴニスト治療は、Ｔ細胞活性及び抗腫瘍活性を調節する。

ＯＸ４０は、活性化ＣＤ４Ｔ細胞（Ｔｅｆｆ）及びＴ制御性（Ｔｒｅｇ）細胞上に発現する共刺激分子であることが知られている。ＴＣＲ刺激の存在下でのＯＸ４０の連結は、Ｔｅｆｆ細胞の増強及びＴｒｅｇ細胞の阻害という二重機構を介してＴエフェクター細胞機能を増強することが知られている。

【０３８６】

ＯＸ４０アゴニスト治療による抗腫瘍免疫の増強は、がんを治療するための有望な治療手段である。したがって、共刺激活性を特徴付け、抗腫瘍有効性を評価し、ＯＸ４０アゴニストの予測性及び薬力学的（ＰＤ）バイオマーカーを特定するために、インビトロ及びインビボでの前臨床研究を実施した。

【０３８７】

材料及び方法

インビトロＴ細胞共刺激アッセイ

ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞を、磁気濃縮（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ）を介して健常ドナーからのＰＢＭＣから単離した。分類したＣＤ４$^{+}$をＰＨＡで刺激してＯＸ４０発現を誘発し、ＩＬ－２の存在下に静置し、次いで、プレートに固定化した形態の一定濃度の抗ＣＤ３及び可変濃度の抗ＯＸ４０（抗ヒトＯＸ４０ｍＡｂ）で再刺激した。ＡＴＰレベル（Ｐｒｏｍｅｇａ）の定量化によってＴ細胞増殖を測定し、ＥＬＩＳＡによって上清ＩＦＮ－ガンマレベルを評価した。

【０３８８】

インビトロＴｒｅｇ抑制アッセイ

ＣＤ４$^{+}$ＣＤ２５$^{+}$ＣＤ１２７$^{-}$Ｔ細胞及びナイーブＴ細胞を、それぞれ、ＦＡＣＳ及び磁気精製を介して健常ドナーから単離した。抑制アッセイ培養物は、Ｔ細胞及びＣＦＳＥ標識ナイーブＣＤ４$^{+}$細胞（２Ｔｒｅｇ：１ナイーブ）、ＡＰＣとしての照射ＣＤ８０$^{+}$ ＣＤ３２$^{+}$Ｌ細胞、抗ＣＤ３、及び抗ヒトＯＸ４０ｍＡｂで構成された。ナイーブＴ細胞増殖の抑制を、ＦＡＣＳを介して定量化した。

【０３８９】

インビボ腫瘍研究

同系腫瘍細胞を、Ｃ５７／Ｂｌ６またはＢａｌｂＣマウスの皮下（ＣＴ２６、５１Ｂｌｉｍ１０）、若しくは同所性（ＥＭＴ６、ＪＣ）のいずれかに植え付けた。予測性バイオマーカー分析のため、腫瘍を、１５０～２５０ｍｍ^{3}の体積に達したときに採取した。有効性及び薬力学的バイオマーカー分析のため、腫瘍が１５０～２５０ｍｍ^{3}の体積に達したとき、マウスを、３週間、週２回、１０ｍｇ／ｋｇの参照Ａｂまたはマウス抗マウスＯＸ４０ｍＡｂのいずれかで治療した。１回目の投薬後から２日目、９日目、及び１６日目に腫瘍及び末梢血を採取した。

【０３９０】

フローサイトメトリー

腫瘍組織を小片に切り取り、コラゲナーゼ及びＤＮＡｓｅ（Ｒｏｃｈｅ）と共にインキュベートし、製造者のプロトコルに従い、ｇｅｎｔｌｅ ＭＡＣＳ Ｄｉｓｓｏｃｉａｔｏｒ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ）を使用して単細胞懸濁液を調製した。製造者の指示に従い、ＣＤ４５、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５（全てＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、及びＦｏｘｐ３（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）に対する市販の抗体を用いて腫瘍浸潤性リンパ球（ＴＩＬ）の表現型決定を行った。Ｌｉｖｅ／Ｄｅａｄ Ｆｉｘａｂｌｅ Ｎｅａｒ－ＩＲ Ｄｅａｄ Ｃｅｌｌ Ｓｔａｉｎ Ｋｉｔ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）プロトコルを使用して、分析から死細胞を除外した。染色した細胞をＢＤ ＦＡＣＳ Ｃａｎｔｏフローサイトメーター上で分析した。

遺伝子発現分析

【０３９１】

製造者から供給された完全ＲＮＡ単離プロトコルに従い、ｍｉｒｖａｎａ ｍｉＲＮＡ Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ ｋｉｔ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、腫瘍ライセートからＲＮＡを抽出した。Ａｇｉｌｅｎｔ ２１００ Ｂｉｏａｎａｌｙｚｅｒを使用してＲＮＡの品質を評価した。ＰＣＲサイクル条件を全増幅での１４サイクルから１６サイクルに変更した点を除いて、ＰＣＲ製造者のプロトコルに従い、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ Ｐｌａｔｉｎｕｍ Ｔａｑ／Ｒｅｖｅｒｓｅ Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔａｓｅの酵素ミックスを使用したワンステップｃＤＮＡ合成／前増幅反応に、ＲＮＡ（２００ｎｇ）を供した。増幅に続いて、試料をＴＥに対して１：４で希釈し、製造者のプロトコルに従い、前述のようにＢｉｏＭａｒｋ（商標）ＨＤシステムを使用してＦｌｕｉｄｉｇｍ ９６．９６ Ｄｙｎａｍｉｃ Ａｒｒａｙｓ上でｑＰＣＲを実施した（Ｓｈａｍｅｓ，Ｄ．Ｓ．，ｅｔ ａｌ．（２０１３）ＰＬｏＳ ＯＮＥ８：ｅ５６７６５）。試料は２連で用い、サイクル閾値（Ｃｔ）を、各標的遺伝子の平均値から３個の参照遺伝子の平均値を減算することによって、相対発現値（負のデルタＣｔ）に変換した。これらの研究で評価された全ての遺伝子のリストは、以下の表６に提供される。

表６

アッセイ	遺伝子	アッセイ	遺伝子	アッセイ	遺伝子	アッセイ	遺伝子
１	ＣＤ３Ｅ	２５	ＣＤ２７４	４９	ＣＣＬ５	７３	Ｈ２－ｋ
２	ＣＤ４	２６	ＣＤ２７６	５０	ＣＣＬ２２	７４	Ｆｃｇｒ２ｂ／ＣＤ３２
３	ＣＤ８Ａ	２７	ＰＤＣＤ１ＬＧ２	５１	ＰＶＲ	７５	ＩＣＡＭ１
４	ＣＤ８ｂ	２８	ＶＴＣＮ１	５２	ＣＣＲ５	７６	ＶＣＡＭ１
５	ＧＡＴＡ３	２９	ＩＬ１Ｂ	５３	ＣＣＲ７	７７	ＥＰＣＡＭ
６	ＴＢＸ２１	３０	ＩＬ２	５４	ＣＸ３ＣＬ１	７８	ＴＮＦＳＦ４（ＯＸ４０Ｌ）
７	ＲＯＲＣ	３１	ＩＬ４	５５	ＣＸＣＲ３	７９	ＴＮＦＳＦ９（４－１ＢＢＬ）
８	ＦＯＸＰ３	３２	ＩＬ６	５６	ＶＥＧＦＡ	８０	ＴＮＦＲＳＦ９（４－１ＢＢ）
９	ＢＴＬＡ	３３	ＩＬ７	５７	ＣＤ４０	８１	ＨＡＶＣＲ２
１０	ＣＴＬＡ４	３４	ＩＬ７Ｒ	５８	ＭＳ４Ａ１	８２	ＴＮＦＲＳＦ１４
１１	ＰＤＣＤ１	３５	ＩＬ１０	５９	Ｆｃｇｒ３／ＣＤ１６	８３	ＦａｓＬ
１２	ＣＤ２８	３６	ＩＬ１２Ａ	６０	ＫＬＲＫ１	８４	ＣＤ４８
１３	ＣＤ２７	３７	ＩＬ１３	６１	ＴＩＧＩＴ	８５	ＴＮＦＲＳＦ１８（ＧＩＴＲ）
１４	ＣＤ６９	３８	ＩＬ１７Ａ	６２	ＩＦＮａ	８６	ＰＴＰＲＣ
１５	ＩＣＯＳ	３９	ＩＬ３３	６３	ＮＣＡＭ１	８７	ＰＧＥ２／ＰＧＥＳ２
１６	ＥＯＭＥＳ	４０	ＣＳＦ２	６４	ＣＤ８３	８８	ＰＴＧＥＲ４
１７	ＣＤ２２６	４１	ＩＦＮｇ	６５	ＣＤ２０９ａ	８９	ＩＤＯ１
１	ＬＡＧ	４２	ＴＧＦＢ	６６	ＰＤＣＡ	９０	ＬＧＡＬＳ９

アッセイ	遺伝子	アッセイ	遺伝子	アッセイ	遺伝子	アッセイ	遺伝子
８	３		１		１		
１９	ＴＮＦＲＳＦ４	４３	ＴＮＦ	６７	Ｚｂｔｂ４６	９１	ＭＡＰ４Ｋ１
２０	ＧＺＭＡ	４４	ＩＬ２ＲＡ	６８	ＰＴＧＳ２	９２	ＩＬ９
２１	ＧＺＭＢ	４５	ＣＸＣＬ１	６９	ＡＲＧ１	９３	ＳＰ２
２２	ＰＲＦ１	４６	ＣＸＣＬ９	７０	ＩＴＧＡＭ	９４	ＹＷＨＡＺ
２３	ＣＤ８０	４７	ＣＸＣＬ１０	７１	Ｈ２－ｄ	９５	ＧＵＳｂ
２４	ＣＤ８６	４８	ＣＣＬ２	７２	Ｈ２－ａａ	９６	Ｆｃｇｒ１／ＣＤ６４

【０３９２】

データ分析

予測性バイオマーカー分析のために、各遺伝子の発現を、中央値発現に対して正規化した。より高い応答性（ＥＭＴ６及びＣＴ２６）ならびにより低い応答性（ＪＣ及び５１Ｂｌｉｍ１０）モデルとの間でで、統計学的に有意な（スチューデントｔ検定、ｐ＜０．０５）差次的発現の少なくとも２倍の平均値を示した遺伝子を、下流分析のために選択した。Ｃｌｕｓｔｅｒ　ｖ３．０を使用した完全連結法を用いて中央値を中央に置いたデータ上で階層的クラスタリングを行い、Ｔｒｅｅｖｉｅｗを使用して可視化した（Ｅｉｓｅｎ，　Ｍ．Ｂ．，ｅｔ　ａｌ．（１９９８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．９５：１４８６３－８）。

結果

【０３９３】

ＯＸ４０は、マウス及びヒト腫瘍のＴｅｆｆ及びＴｒｅｇ細胞上に高度に発現することが知られている。かくして、ＯＸ４０活性を調節することは、がんにおけるＴ細胞機能を調節する、すなわちがん免疫療法のための手段を提供し得る。したがって、インビトロでのＴ細胞機能に対するＯＸ４０アゴニスト治療薬の効果を試験した。

【０３９４】

単離したＣＤ４＋Ｔ細胞をＰＢＭＣから単離し、ＯＸ４０発現を誘発するように刺激し、次いで、上述のようにアゴニスト抗ヒトＯＸ４０　ｍＡｂの存在下において抗ＣＤ３で再刺激した。図１Ａ及び１Ｂは、Ｔ細胞増殖（図１Ａ）及びＩＦＮγ産生（図１Ｂ）が、対照治療と比較して、抗ＯＸ４０での治療によってどちらも増強したことを示す。

【０３９５】

さらに、抗ＯＸ４０治療は、上記のインビトロＴｒｅｇ抑制アッセイにおいてＴｒｅｇ活性を低減することが発見された（図２）。これらの結果は、ＯＸ４０アゴニスト治療が、いくつかの重要なＴ細胞機能を調節可能であることを示す。

【０３９６】

次いで、ＯＸ４０アゴニズムがインビボでの腫瘍成長に効果を有するかどうかを試験す

るために、ＯＸ４０アゴニスト治療薬をいくつかの同系マウス腫瘍モデル中で分析した。腫瘍を発生させるためにマウスに様々な同系腫瘍細胞型を植え付け、これらの腫瘍が閾値の大きさに達したら、上記のようにマウスをマウス抗マウスＯＸ４０ｍＡｂまたは対照抗体で治療した。

【０３９７】

図３Ａ～３Ｃに示されるように、抗ＯＸ４０アゴニスト治療薬は、ＥＭＴ６乳がんモデル（図３Ａ）、クラウドマン黒色腫腫瘍モデル（図３Ｂ）、及びＣＴ２６結腸直腸がん（ＣＲＣ）モデル（図３Ｃ）を含む、いくつかの腫瘍モデルにおいて劇的な低減及び恒久的な退縮をもたらした。対照的に、ＭＣ３８　ＣＲＣ腫瘍モデル（図４Ａ）、５１Ｂｌｉｍ１０　ＣＲＣ腫瘍モデル（図４Ｂ）、及びＪＣ乳がん腫瘍モデル（図４Ｃ）等の他のマウス腫瘍モデルは、治療に対してより低い応答性を示した。これらの結果は、マウス腫瘍モデルにおけるＯＸ４０アゴニスト治療薬の差次的抗腫瘍活性を示す。しかしながら、ＯＸ４０アゴニスト治療は、いくつかの腫瘍モデルにおいて、恒久的な腫瘍退縮を含む抗腫瘍活性を導いた。

【０３９８】

実施例２：腫瘍における遺伝子発現に関連するベースライン免疫機能は、ＯＸ４０アゴニスト治療薬の差次的抗腫瘍活性について予測的であり得る。

ＯＸ４０アゴニスト治療薬が様々な腫瘍モデルにおける差次的発現をもたらすという所見に基づき、９０超の免疫関連遺伝子の発現を試験し、ＯＸ４０アゴニスト治療薬に対してより高い応答性であると発見された腫瘍モデルにおける遺伝子発現と、ＯＸ４０アゴニスト治療薬に対してより低い応答性であると発見された腫瘍モデルにおける遺伝子発現とを比較した。上述のように、これらの試料は、腫瘍が閾値の大きさに達した際に、ＯＸ４０アゴニストによるいかなる治療も施すより前に単離されていた。

【０３９９】

図５に示されるように、特定の免疫活性の及びＴｈ１マーカーのより高い発現は、ＥＭＴ６及びＣＴ２６腫瘍におけるより良い応答性と関連付けられ得る。例えば、ＣＤ８、ＩＦＮｇ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、及びＰＤＣＡ１のより高い発現は、抗ＯＸ４０治療薬へのより良い応答性と関連付けられ得る。加えて、ＣＸＣＬ９、ＰＴＰＲＣ、ＩＬ７Ｒ、ＫＬＲＫ１、及びＣＸＣＬ１のより高い発現もまた、抗ＯＸ４０治療薬へのより良い応答性と関連付けられ得る。

【０４００】

対照的に、ＣＣＬ２、ＧＡＴＡ３、ＩＬ１３、ＶＴＣＮ１、及びＣＳＦ２のより高い発現は、抗ＯＸ４０治療薬への乏しい応答性と関連付けられ得るが、これらの遺伝子のより低い発現は、抗ＯＸ４０治療薬へのより良い応答性と関連付けられ得る。応答性及び非応答性腫瘍型において差次的に発現した遺伝子は、以下の表７に列挙される。表７に示されるように、より高レベルで発現したときにより良い応答性と相関することが発見された遺伝子を陽性予測因子として分類し、より高レベルで発現したときに乏しい応答性と相関することが発見された遺伝子を陰性予測因子として分類した。これらの陰性予測因子は、腫瘍においてより低レベルで発現したときにより良い応答性と相関し得る。

表７．予測性バイオマーカー評価のための差次的発現遺伝子

遺伝子	予測因子
ＣＳＦ２	陰性
ＣＣＬ２２	陰性
ＧＡＴＡ３	陰性
ＣＤ８ａ	陽性
ＣＤ８ｂ	陽性
Ｈ２－ｄ	陽性
ＣＴＬＡ４	陽性
ＣＤ６４	陽性
ＣＸＣＬ９	陽性
ＩＦＮｇ	陽性
ＩＤＯ１	陽性
ＧＺＭＡ	陽性
ＧＺＭＢ	陽性
ＰＲＦ１	陽性
ＰＤＣＡ１	陽性
ＫＬＲＫ１	陽性
ＰＴＰＲＣ	陽性
ＣＸＣＬ１	陽性
ＩＴＧＡＭ	陽性
ＩＬ７Ｒ	陽性
ＩＬ１３	陰性
ＥＰＣＡＭ	陰性
ＶＴＣＮ１	陰性

【０４０１】

要約すると、これらの結果は、特定の遺伝子の発現レベルは、ＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性と関連付けられ得ることを示す。

【０４０２】

実施例３：ＯＸ４０アゴニスト治療薬は、異なる腫瘍モデルにおいて免疫調節を誘発する。

遺伝子発現に加えて、様々な腫瘍モデルにおけるＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する免疫調節の他のパラメータを次いで試験した。

【０４０３】

図６Ａ及び６Ｂは、ＥＭＴ６腫瘍モデル中の末梢血細胞上での抗ＯＸ４０治療薬の用量依存的効果を示す。マウス抗マウスＯＸ４０ｍＡｂを使用した抗ＯＸ４０治療は、末梢Ｔｒｅｇ細胞の用量依存的減少（図６Ａ）、及び末梢ＣＤ８Ｔ細胞増殖の用量依存的増加（図６Ｂ）を導いた。

【０４０４】

腫瘍内のＴ細胞亜集団もまた分析した。抗ＯＸ４０治療は、抗ＯＸ４０治療薬へのより良い応答性を示したＥＭＴ６乳がん腫瘍モデル中のＴｒｅｇ細胞の低減をもたらした（図７Ａ）。重要なことには、抗ＯＸ４０治療薬は、ＥＭＴ６モデルにおけるＣＤ８腫瘍浸潤の持続的な増加を誘発した（図７Ｂ）。抗ＯＸ４０治療薬に対してより低い応答性であったＪＣ乳がんモデルにおいても、抗ＯＸ４０抗体は、ＪＣ腫瘍中のＴｒｅｇ細胞の低減を

もたらした（図８Ａ）。しかしながら、ＪＣ腫瘍中のＣＤ８Ｔ細胞は、ＥＭＴ６細胞におけるよりも少ない増加を示した（図８Ｂ）。

【０４０５】

免疫活性の特定のマーカーの遺伝子発現も、これらの腫瘍モデルにおいて試験した。図９Ａ～９Ｄに示されるように、いくつかの遺伝子マーカーの発現は、両方の腫瘍モデルにおいて薬力学的（ＰＤ）活性と関連付けられ、ＪＣモデルと比較して、ＥＭＴ６モデルにおいてわずかに増加した活性が示された。これらの遺伝子マーカーには、ＩＦＮｇ（図９Ａ）、グランザイムＡ（図９Ｂ）、パーフォリン（図９Ｃ）、及びＴＮＦａ（図９Ｄ）が含まれる。表８は、これらの実験で特定されたＰＤ活性のためのマーカーを列挙する。

表８．ＰＤ活性のためのマーカー

ＡＲＧ１	ＩＣＡＭ１
ＣＣＬ２	ＩＤＯ１
ＣＣＬ２２	ＩＦＮｇ
ＣＣＬ５	ＩＬ１０
ＣＣＲ５	ＩＬ１２Ａ（ＴＤＯ２）
ＣＤ２２６	ＩＬ１３
ＣＤ２７	ＩＬ２
ＣＤ２７４	ＩＬ７Ｒ
ＣＤ２８	ＩＴＧＡＭ
ＣＤ３Ｅ	ＫＬＲＫ１
ＣＤ４０	ＬＡＧ３
ＣＤ８Ａ	ＭＡＰ４Ｋ１
ＣＤ８ｂ	ＭＳ４Ａ１
ＣＸＣＬ１０	ＰＤＣＤ１
ＣＸＣＬ９	ＰＤＣＤ１ＬＧ２
ＥＯＭＥＳ	ＰＲＦ１
ＦａｓＬ	ＰＴＰＲＣ
Ｆｃｇｒ１／ＣＤ６４	ＴＮＦ
ＦＯＸＰ３	ＴＮＦＲＳＦ１４
ＧＺＭＡ	ＴＮＦＲＳＦ９
ＧＺＭＢ	ＴＮＦＳＦ４
ＨＡＶＣＲ２	

【０４０６】

これらの結果は、免疫活性に関連する遺伝子は、ＥＭＴ６及びＪＣ腫瘍の両方において抗ＯＸ４０によって誘発されるが、この発現の増加は、ＪＣ腫瘍において抗腫瘍活性に必要とされる閾値に達しない場合があることを示唆する。重要なことには、これらの結果は、応答性及び非応答性腫瘍の両方においてＰＤ活性のためのマーカーとして使用され得る遺伝子を特定する。

【０４０７】

抗原提示、共刺激、及びＩＦＮｇ応答に関連する他の遺伝子は、ＥＭＴ６腫瘍において差次的に上方制御された（図１０Ａ～１０Ｄ）。これらの遺伝子マーカーには、Ｈ２－ａａ（図１０Ａ）、ＣＤ８６（図１０Ｂ）、ＩＣＯＳ（図１０Ｃ）、及びＣＸＣＲ３（図１０Ｄ）が含まれる。表９は、これらの実験で特定された、ＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性のためのマーカーを列挙する。

表９．応答性のためのマーカー

ＢＴＬＡ	Ｆｃｇｒ２ｂ／ＣＤ３２
ＣＤ４	Ｆｃｇｒ３／ＣＤ１６
ＣＤ６９	Ｈ２－ａａ
ＣＤ８０	Ｈ２－ｄ
ＣＤ８３	Ｈ２－ｋ
ＣＤ８６	ＩＣＯＳ
ＣＳＦ２	ＩＬ１０
ＣＴＬＡ４	ＰＤＣＡ１
ＣＸＣＲ３	ＴＮＦＲＳＦ１８

【０４０８】

これらの結果は、ＪＣ腫瘍と比較した、ＥＭＴ６腫瘍における抗ＯＸ４０（マウス抗マウスＯＸ４０ｍＡｂ）による増強したＰＤ調節は、より良い抗腫瘍応答と関連付けられ得る。さらに、これらの結果は、ＯＸ４０アゴニスト治療薬に対する応答性のためのマーカーとして使用することができる遺伝子を特定する。

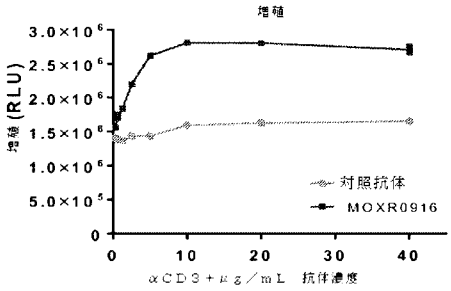
【０４０９】

要約すると、これらの結果は、ＯＸ４０アゴニストは、有効なＴ細胞活性を誘発し、前臨床システムにおいて抗腫瘍免疫及び有効性を促進することを示す。加えて、これらの研究において特定されたバイオマーカーは、作用機構を確認すること、用量設定を知らせること、及び臨床試験における患者ならびに指標の選択を導くことに利用され得る。

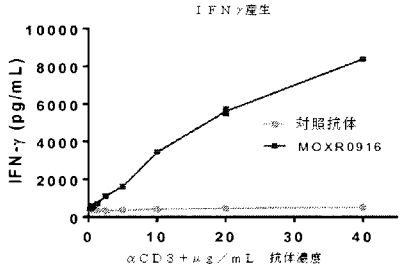
【０４１０】

本明細書において引用される全ての特許、特許出願、文書、及び論文は、参照によりそれら全体が本明細書に組み込まれる。

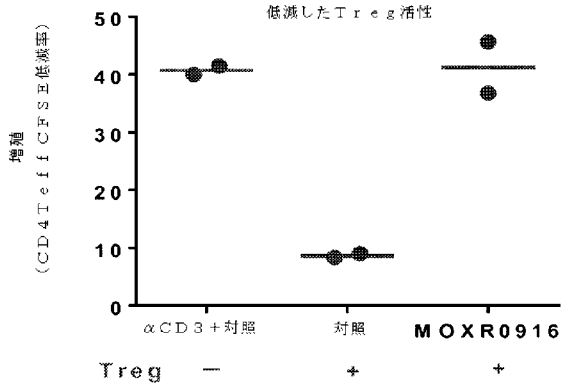
【図１Ａ】



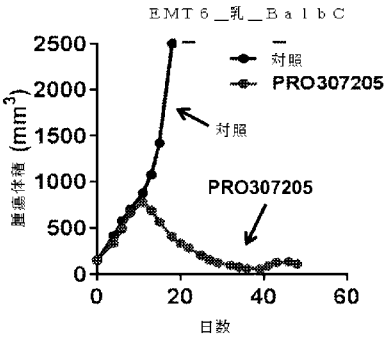
【図１Ｂ】



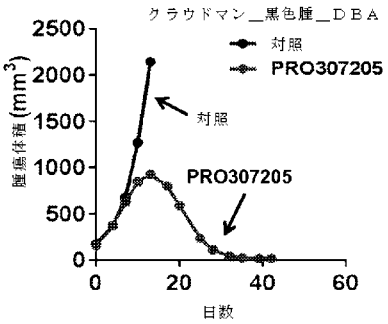
【図２】



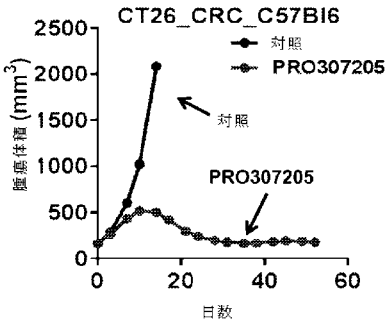
【図３Ａ】



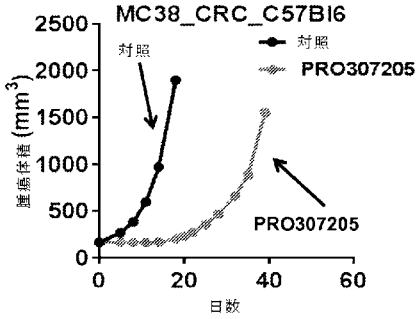
【図３Ｂ】



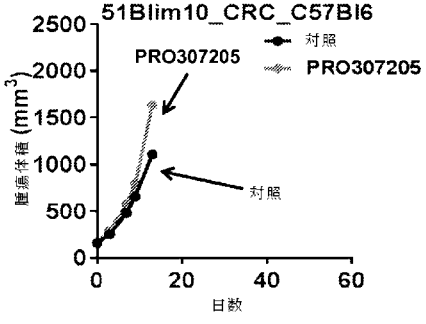
【図３Ｃ】



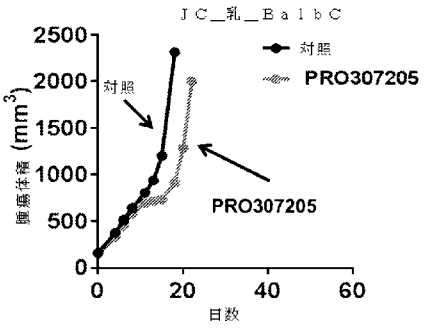
【図４Ａ】



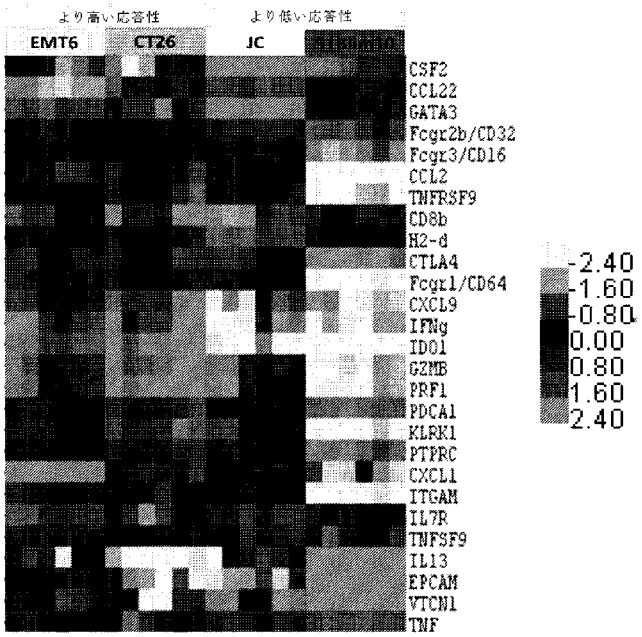
【図４Ｂ】



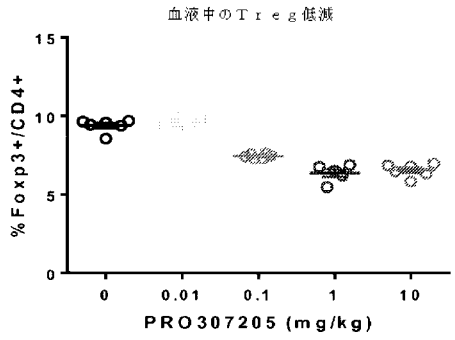
【図４Ｃ】



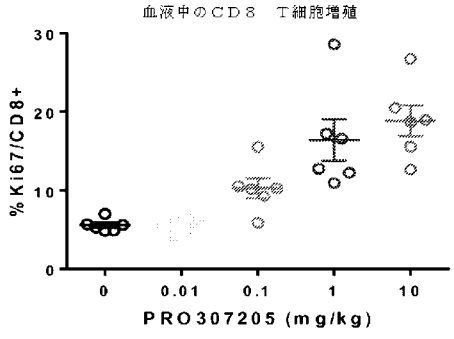
【図５】



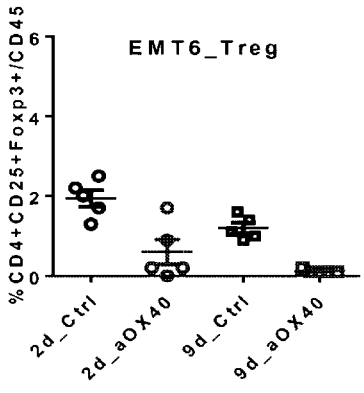
【図６Ａ】



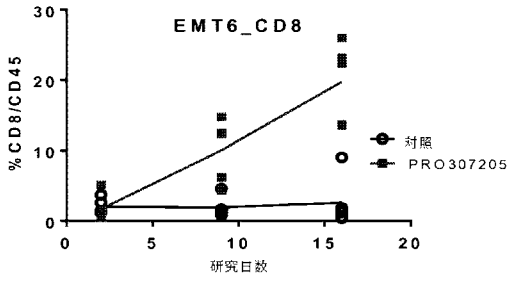
【図６Ｂ】



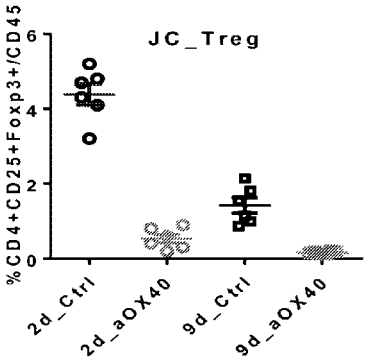
【図７Ａ】



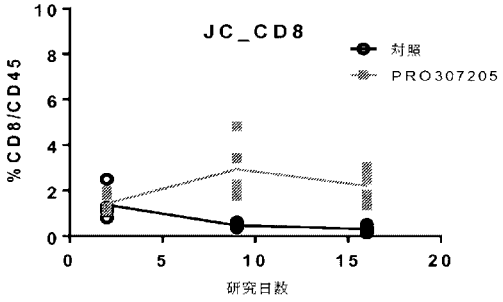
【図７Ｂ】



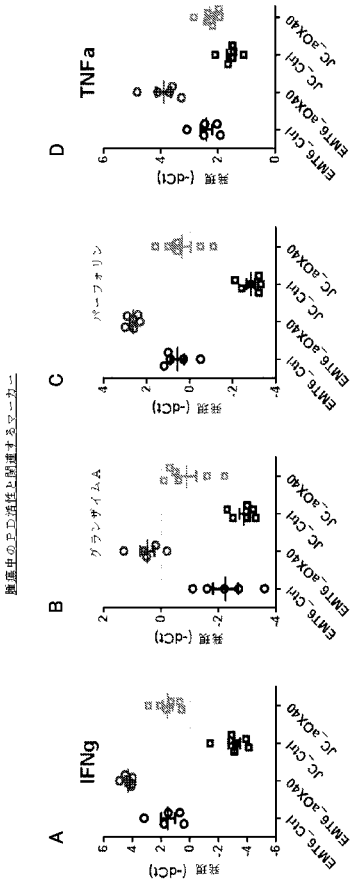
【図８Ａ】



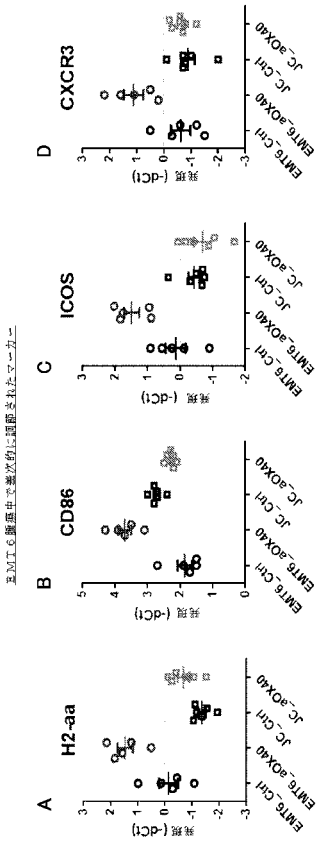
【図８Ｂ】



【図９】



【図１０】



【配列表】
2017536842000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/058677

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12Q1/68
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)
C12Q

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.
X,P	WO 2015/095423 A2 (GENENTECH INC [US]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 25 June 2015 (2015-06-25) claims 1,28-36,38,85 paragraphs [0034] - [0035], [0155], [0353], [0393] - [0394], [0436] - [0445], [0465] - [0479] ----- -/--	1-37

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 January 2016	05/02/2016

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bruma, Anja

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/058677

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	MAHRUKH HUSENI ET AL: "Anti-tumor efficacy and biomarker evaluation of agonistic anti-OX40 antibodies in preclinical models", JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 2, no. Suppl 3, 6 November 2014 (2014-11-06), page P253, XP021202522, ISSN: 2051-1426, DOI: 10.1186/2051-1426-2-S3-P253 the whole document	1-37
Y	WO 2013/119202 A1 (PROVIDENCE HEALTH & SERVICES OREGON [US]; CURTI BRENDAN [US]; KOVACSOV) 15 August 2013 (2013-08-15) claims 1-19,38-60 paragraphs [0008] - [0033], [0077] - [0120] example 4	1-37
Y	WO 2014/009535 A2 (INST NAT SANTE RECH MED [FR]; UNIV PARIS DESCARTES [FR]; ASSIST PUBL H) 16 January 2014 (2014-01-16) claims 12-22	1-37
A	GARRISON K ET AL: "The small molecule TGF-[beta] signaling inhibitor SM16 synergizes with agonistic OX40 antibody to suppress established mammary tumors and reduce spontaneous metastasis", CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 61, no. 4, 1 April 2012 (2012-04-01), pages 511-521, XP002752658, ISSN: 1432-0851, DOI: 10.1007/S00262-011-1119-Y [retrieved on 2011-10-05] the whole document	1-37
A	WEINBERG A D ET AL: "Science gone translational: the OX40 agonist story", IMMUNOLOGICAL REVIEWS, WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC, US, vol. 244, no. 1, 1 November 2011 (2011-11-01), pages 218-231, XP002739167, ISSN: 0105-2896, DOI: 10.1111/J.1600-065X.2011.01069.X [retrieved on 2011-10-21] the whole document	1-37

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2015/058677

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015095423 A2	25-06-2015	US 2015190506 A1	09-07-2015
		WO 2015095423 A2	25-06-2015
WO 2013119202 A1	15-08-2013	AU 2012369202 A1	25-09-2014
		CA 2863818 A1	15-08-2013
		EP 2812022 A1	17-12-2014
		US 2015098942 A1	09-04-2015
		WO 2013119202 A1	15-08-2013
WO 2014009535 A2	16-01-2014	EP 2872646 A2	20-05-2015
		JP 2015528698 A	01-10-2015
		US 2015203919 A1	23-07-2015
		WO 2014009535 A2	16-01-2014

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
A61P 35/00		*(2006.01)*	G01N	33/48	P	
A61K 45/00		*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P 43/00		*(2006.01)*	A61K	45/00		
A61K 39/395		*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
C12N 15/02		*(2006.01)*	A61K	39/395	E	
C12N 15/09		*(2006.01)*	A61K	39/395	T	
			C12N	15/00	C	
			C12N	15/00	F	

(81)指定国 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,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,KN,KP,KR,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,UA,UG,US

Fターム(参考) 2G045 AA13 AA16 AA24 AA26 AA29 BA13 BA14 BB20 BB24 CA11
CA17 CA18 CA19 CA23 CA24 CA25 CA26 CB01 CB02 CB03
CB07 CB08 CB11 CB12 CB14 CB17 DA14 DA20 DA36 FA16
FA29 FA37 FB01 FB02 FB03 FB08 FB12 FB13 GC10 GC15
JA01
4B063 QA01 QA19 QQ02 QQ53 QR36 QR40 QR48 QR62 QR72 QS25
QS34 QX02
4C084 AA17 MA55 MA59 MA66 NA20 ZB262 ZC422
4C085 AA13 AA14 BB11 BB36 BB42 CC21 EE01 GG01 GG02 GG03
GG04 GG06
4H045 AA11 AA30 CA40 DA76 EA20 FA74

专利名称(译)	用于预测OX40激动剂治疗剂的功效和评价的方法和生物标志物		
公开(公告)号	JP2017536842A	公开(公告)日	2017-12-14
申请号	JP2017542822	申请日	2015-11-02
[标]申请(专利权)人(译)	健泰科生物技术公司		
申请(专利权)人(译)	Genentech公司		
[标]发明人	フセニマールーク		
发明人	フセニ, マールーク		
IPC分类号	C12Q1/68 C07K16/28 G01N33/53 G01N33/574 G01N33/48 A61P35/00 A61K45/00 A61P43/00 A61K39/395 C12N15/02 C12N15/09		
CPC分类号	A61P35/00 A61P43/00 C12Q1/6886 C12Q2600/106 C12Q2600/158 G01N33/57484 G01N2800/52 C07K16/2878 C07K2317/24 C07K2317/75		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A C07K16/28 G01N33/53.D G01N33/574.A G01N33/574.D G01N33/48.P A61P35/00 A61K45/00 A61P43/00.111 A61K39/395.E A61K39/395.T C12N15/00.C C12N15/00.F		
F-TERM分类号	2G045/AA13 2G045/AA16 2G045/AA24 2G045/AA26 2G045/AA29 2G045/BA13 2G045/BA14 2G045/BB20 2G045/BB24 2G045/CA11 2G045/CA17 2G045/CA18 2G045/CA19 2G045/CA23 2G045/CA24 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB01 2G045/CB02 2G045/CB03 2G045/CB07 2G045/CB08 2G045/CB11 2G045/CB12 2G045/CB14 2G045/CB17 2G045/DA14 2G045/DA20 2G045/DA36 2G045/FA16 2G045/FA29 2G045/FA37 2G045/FB01 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB08 2G045/FB12 2G045/FB13 2G045/GC10 2G045/GC15 2G045/JA01 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ53 4B063/QR36 4B063/QR40 4B063/QR48 4B063/QR62 4B063/QR72 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QX02 4C084/AA17 4C084/MA55 4C084/MA59 4C084/MA66 4C084/NA20 4C084/ZB262 4C084/ZC422 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BB11 4C085/BB36 4C085/BB42 4C085/CC21 4C085/EE01 4C085/GG01 4C085/GG02 4C085/GG03 4C085/GG04 4C085/GG06 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/FA74		
优先权	62/074612 2014-11-03 US		
其他公开文献	JP2017536842A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本公开内容提供了通过测量一种或多种生物标志物的表达水平来预测癌症受试者对OX40激动剂治疗剂的响应性的方法。还提供了通过测量一种或多种生物标志物的表达水平来监测OX40激动剂治疗剂的药效学活性或其反应性的方法。此外，与此相关，通过施用OX40激动剂有效量给受试者以治疗受试者中癌症或提供延缓其进展的方法。本文描述了用于所有此类方法的特定生物标志物。

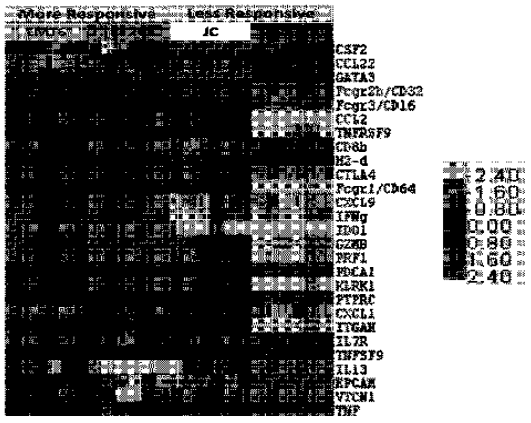


FIG. 5