明　細　書

発明の名称 ：

血管新生阻害剤と組み合わせて使用するための抗Ｔ細胞抗原結合分子

技術分野

[0001] 本開示は、血管新生阻害剤と組み合わせて使用するための抗T細胞抗原結合分子に関する。さらに、本開示は、抗T細胞抗原結合分子の投与の伴う、サイトカイン産生による副作用の予防、軽減、または治療するための医薬組成物及び方法に関する。

背景技術

[0002] 抗体は血漿中での安定性が高く、副作用が少ないことから医薬品として注目されている（非特許文献１および非特許文献２）。抗体は、抗原に結合する作用、アゴニスト作用やアンタゴニスト作用だけでなく、ADCC（Antibody Dependent Cytotoxicity：抗体依存性傷害活性），ADCP（Antibody Dependent Cell phagocytosis：抗体依存性細胞食作用），CDC（補体依存性細胞傷害活性）といったエフェクター細胞による細胞傷害活性（エフェクター機能とも言う）を誘導し、癌細胞に対する抗腫瘍効果を発揮することが知られている（非特許文献３）。これまでに優れた抗腫瘍効果を示す複数の治療用抗体が、癌治療を目的とする医薬品として開発されており（非特許文献４）、既存の治療用抗体には優れた作用が認められるものの、こうした抗体の投与によって得られる治療成績はまだ満足できるものではない。

[0003] 複数のターゲットを阻害する分子として、1分子で2種類以上の抗原と結合する抗体（Bispecific抗体、二重特異性抗体）が研究されている。Bispecific抗体が認識する抗原がいずれもがんに特異的に発現している抗原であれば、いずれの抗原に結合してもがん細胞に対して細胞傷害活性を示すため、一つの抗原を認識する通常の抗体医薬品よりも効率的な抗腫瘍効果が期待できる。

[0004] Bispecific抗体の一つとして、T細胞をエフェクター細胞として動員する細

胞傷害をその抗腫瘍効果のメカニズムとする抗体であるT細胞リダイレクティング抗体（T cell-redirecting抗体）が1980年代から知られている（非特許文献５、６、７）。NK細胞やマクロファージをエフェクター細胞として動員するADCCをその抗腫瘍効果のメカニズムとする抗体とは異なり、T細胞リダイレクティング抗体は、T細胞上のT細胞レセプター（TCR）複合体の構成サブユニットのいずれかに対する抗体、特にCD3 epsilon鎖に結合する抗体と、標的である癌細胞上の抗原に結合する抗体を含むbi-specific抗体である。T細胞リダイレクティング抗体がCD3 epsilon鎖と癌抗原に同時に結合することにより、T細胞が癌細胞に接近する。その結果、T細胞の持つ細胞傷害作用により癌細胞に対する抗腫瘍効果が発揮されると考えられている。例えば、近年、2つのFabでそれぞれ癌抗原（GPC3）とT細胞に発現しているCD3ε鎖に結合し、かつFcγRに対する結合活性を低減させたFc領域を有する、新たなT細胞リダイレクティング抗体が提供されている（特許文献１、２）。

[0005] 一方で、T細胞リダイレクティング抗体の高い抗腫瘍活性の発揮に伴う毒性の発生、例えば、サイトカイン放症候群（Cytokine Release Syndrome, CRS）の発生が報告されている（非特許文献８）。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：WO2012/073985（TRABのコンセプト特許）

特許文献2：WO2016/047722（ERY974物質特許）

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Nat. Biotechnol. (2005) 23, 1073-1078

非特許文献2：Eur J Pharm Biopharm. (2005) 59 (3), 389-396

非特許文献3：Drug Des Devel Ther (2009) 3, 7-16

非特許文献4：Clin Cancer Res. (2010) 16 (1), 11-20

非特許文献5：Nature (1985) 314 (6012), 628-31

非特許文献6：Int J Cancer (1988) 41 (4), 609-15.

非特許文献7：Proc Natl Acad Sci USA (1986) 83 (5), 1453-7

非特許文献8：Cancer J. 2014 Mar-Apr; 20(2): 119-122.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 非限定的な一態様において、本開示は、抗T細胞抗原結合分子および血管新生阻害剤を含む併用療法、および当該併用療法に用いるための医薬組成物等に関する。

課題を解決するための手段

[0009] 非限定的な一態様において、発明者らは、代表的な血管新生阻害剤である血管上皮細胞成長因子（Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF）阻害剤の投与により、個体における、抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うサイトカイン放出症候群（CRS）を、予防、軽減、または治療することが可能であることを見出した。

[0010] 非限定的な一態様において、本開示は、以下に関する：

（Ａ１） 抗Ｔ細胞抗原結合分子を含む医薬組成物であって、前記医薬組成物が血管上皮細胞成長因子（ＶＥＧＦ）阻害剤と併用することにより、サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防および／または軽減および／または治療することを特徴とする医薬組成物。

（Ａ１－１） 前記医薬組成物の投与前、同時、または投与後に、前記ＶＥＧＦ阻害剤が投与される、（Ａ１）に記載の医薬組成物。

（Ａ１－２） 前記医薬組成物の投与前または同時に、前記ＶＥＧＦ阻害剤が投与される、（Ａ１）に記載の医薬組成物。

（Ａ１－３） 前記医薬組成物の投与６日前、５日前、４日前、３日前、２日前、１日前または当日において、前記医薬組成物の投与前に、前記ＶＥＧＦ阻害剤が投与される、（Ａ１）から（Ａ１－２）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ａ１－４） 前記ＶＥＧＦ阻害剤が、抗ＶＥＧＦ抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ１抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ２抗原結合分子、ＶＥＧＦ受容体またはその断片を含む融合タンパク質、およびチロシンキナーゼ阻害剤から選択さ

れる１以上のＶＥＧＦ阻害剤である、（Ａ１）から（Ａ１－３）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ａ１－５）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、Ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ、Ｒａｍｕｃｉｒｕｍａｂ、およびＡｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔから選択される１以上のＶＥＧＦ阻害剤である、（Ａ１）から（Ａ１－４）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ａ１－６）　前記医薬組成物が、さらに付加的に、免疫チェックポイント阻害剤と併用するための医薬組成物である、（Ａ１）から（Ａ１－５）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ａ１－７）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、および抗ＰＤ－Ｌ２抗体から選択される免疫チェックポイント阻害剤である、（Ａ１－６）に記載の医薬組成物。

（Ａ１－８）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂである、（Ａ１－６）または（Ａ１－７）に記載の医薬組成物。

（Ａ１－９）　前記医薬組成物の投与前または同時に、コルチコステロイド（Ｃｏｒｔｉｃｏｓｔｅｒｏｉｄ）が投与されない、（Ａ１）から（Ａ１－８）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ａ１－１０）　前記医薬組成物の投与前、同時または投与後に、さらに、コルチコステロイドが投与される、（Ａ１）から（Ａ１－８）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ａ１－１１）　前記コルチコステロイドが、デキサメタゾン（Ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ）、その薬学的に許容可能な塩、またはその誘導体である、（Ａ１－９）または（Ａ１－１０）に記載の医薬組成物。

（Ａ１－１２）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、（２）　癌抗原結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

を含む、二重特異性抗原結合分子である、（Ａ１）から（Ａ１－１１）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ａ１－１３）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

（２）　グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、

（３）　Ｆｃγ受容体に対する結合活性が低下しているＦｃ領域を含むドメイン、

を含む二重特異性抗体である、（Ａ１）から（Ａ１－１２）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ａ１－１４）　癌の治療のための、（Ａ１）から（Ａ１－１３）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ａ１－１５）　サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防または軽減しつつ、癌を治療するための、（Ａ１）から（Ａ１－１４）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ａ１－１６）　前記サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出は、前記抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うサイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出である、（Ａ１）から（Ａ１－１５）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ａ１－１７）　前記サイトカイン放出症候群が、非腫瘍組織および腫瘍組織の、いずれか、または両方からのサイトカイン放出に起因する、（Ａ１）から（Ａ１－１６）のいずれかに記載の医薬組成物。

[0011]　あるいは、非限定的な一態様において、本開示は、以下に関する：

（Ａ２）　（ｉ）　容器、（ｉｉ）　抗Ｔ細胞抗原結合分子を含む、当該容器内の医薬組成物、および（ｉｉｉ）当該医薬組成物の投与前、同時または投与後に、サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防および／または軽減および／または治療するためにＶＥＧＦ阻害剤を投与することを指示する文書、を含む、キット。

（Ａ２－１）　（ｉ）　容器、（ｉｉ）　抗Ｔ細胞抗原結合分子を含む、当

該容器内の医薬組成物、および（ｉｉｉ）前記医薬組成物の投与６日前、５日前、４日前、３日前、２日前、１日前または当日において、前記医薬組成物の投与前に、サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防および／または軽減および／または治療するためにＶＥＧＦ阻害剤を投与することを指示する文書、を含む、キット。

（Ａ２－２）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、抗ＶＥＧＦ抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ１抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ２抗原結合分子、ＶＥＧＦ受容体またはその断片を含む融合タンパク質、およびチロシンキナーゼ阻害剤から選択される１以上のＶＥＧＦ阻害剤である、（Ａ２）または（Ａ２－１）に記載のキット。

（Ａ２－３）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、Ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ、Ｒａｍｕｃｉｒｕｍａｂ、およびＡｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔから選択される１以上のＶＥＧＦ阻害剤である、（Ａ２）から（Ａ２－２）のいずれかに記載のキット。

（Ａ２－４）　前記医薬組成物を、癌の治療に使用することができることを示す、容器に付されたラベルをさらに含む、（Ａ２）から（Ａ２－３）のいずれかに記載のキット。

（Ａ２－５）　前記医薬組成物が、さらに付加的に、免疫チェックポイント阻害剤と併用することを指示する文書を含む、（Ａ２）から（Ａ２－４）のいずれかに記載のキット。

（Ａ２－６）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、および抗ＰＤ－Ｌ２抗体から選択される免疫チェックポイント阻害剤である、（Ａ２－５）に記載のキット。

（Ａ２－７）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂである、（Ａ２－５）または（Ａ２－６）に記載の医薬組成物。

（Ａ２－８）　前記医薬組成物の投与前または同時に、コルチコステロイド（Ｃｏｒｔｉｃｏｓｔｅｒｏｉｄ）を投与しないことを指示する文書を更に含む、（Ａ２）から（Ａ２－７）のいずれかに記載のキット。

（Ａ２－９）　前記医薬組成物の投与前、同時または投与後に、さらに、コルチコステロイドを投与することを指示する文書を更に含む、（Ａ２）から（Ａ２－７）のいずれかに記載のキット。

（Ａ２－１０）　前記コルチコステロイドが、デキサメタゾン（Ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ）、その薬学的に許容可能な塩、またはその誘導体である、（Ａ２－８）または（Ａ２－９）に記載のキット。

（Ａ２－１１）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、（２）　癌抗原結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

を含む、二重特異性抗原結合分子である、（Ａ２）から（Ａ２－１０）のいずれかに記載のキット。

（Ａ２－１２）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

（２）　グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、

（３）　Ｆｃγ受容体に対する結合活性が低下しているＦｃ領域を含むドメイン、

を含む二重特異性抗体である、（Ａ２）から（Ａ２－１１）のいずれかに記載のキット。

（Ａ２－１３）　前記医薬組成物の処方が、前記文書の指示に従い行われる、（Ａ２）から（Ａ２－１２）のいずれかに記載のキット。

（Ａ２－１４）　前記文書に指示された処方により、癌を治療するための、（Ａ２）から（Ａ２－１３）のいずれかに記載のキット。

（Ａ２－１５）　前記サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出は、前記抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うサイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出である、（Ａ２）から（Ａ２－１４）のいずれかに記載のキット。

（Ａ２－１６）　前記サイトカイン放出症候群が、非腫瘍組織および腫瘍組織の、いずれか、または両方からのサイトカイン放出に起因する、（Ａ２）から（Ａ１－１５）のいずれかに記載のキット。

（Ａ２－１７）　前記医薬組成物の処方が、前記文書の指示に従い行われる、（Ａ２）から（Ａ２－１６）のいずれかに記載のキット。

（Ａ３）　抗Ｔ細胞抗原結合分子の、ＶＥＧＦ阻害剤と併用することにより、サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防および／または軽減および／または治療しつつ、癌を治療することを特徴とする医薬組成物の製造における使用。

（Ａ３－１）　前記医薬組成物の投与前、同時または投与後に、前記ＶＥＧＦ阻害剤が投与される、（Ａ３）に記載の使用。

（Ａ３－２）　前記医薬組成物の投与前または同時に、前記ＶＥＧＦ阻害剤が投与される、（Ａ３）に記載の使用。

（Ａ３－３）　前記医薬組成物の投与６日前、５日前、４日前、３日前、２日前、１日前または当日において、前記医薬組成物の投与前に、前記ＶＥＧＦ阻害剤が投与される、（Ａ３）から（Ａ３－２）のいずれかに記載の使用。

（Ａ３－４）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、抗ＶＥＧＦ抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ１抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ２抗原結合分子、ＶＥＧＦ受容体またはその断片を含む融合タンパク質、およびチロシンキナーゼ阻害剤から選択される１以上のＶＥＧＦ阻害剤である、（Ａ３）から（Ａ３－３）のいずれかに記載の使用。

（Ａ３－５）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、Ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ、Ｒａｍｕｃｉｒｕｍａｂ、およびＡｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔから選択される１以上のＶＥＧＦ阻害剤である、（Ａ３）から（Ａ３－４）のいずれかに記載の使用。

（Ａ３－６）　前記医薬組成物は、さらに付加的に、免疫チェックポイント阻害剤と併用される、（Ａ３）から（Ａ３－５）のいずれかに記載の使用。

（Ａ３－７）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ

－Ｌ１抗体、および抗ＰＤ－Ｌ２抗体から選択される免疫チェックポイント阻害剤である、（Ａ３－６）に記載の使用。

（Ａ３－８）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂである、（Ａ３－６）または（Ａ３－７）に記載の使用。

（Ａ３－９）　前記医薬組成物の投与前または同時に、コルチコステロイド（Ｃｏｒｔｉｃｏｓｔｅｒｏｉｄ）が投与されない、（Ａ３）から（Ａ３－８）のいずれかに記載の使用。

（Ａ３－１０）　前記医薬組成物の投与前、同時または投与後に、さらに、コルチコステロイドが投与される、（Ａ３）から（Ａ３－８）のいずれかに記載の使用。

（Ａ３－１１）　前記コルチコステロイドが、デキサメタゾン（Ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ）、その薬学的に許容可能な塩、またはその誘導体である、（Ａ３－９）または（Ａ３－１０）に記載の使用。

（Ａ３－１２）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、（２）　癌抗原結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

を含む、二重特異性抗原結合分子である、（Ａ３）から（Ａ３－１１）のいずれかに記載の使用。

（Ａ３－１３）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

（２）　グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、

（３）　Ｆｃγ受容体に対する結合活性が低下しているＦｃ領域を含むドメイン、

を含む二重特異性抗体である、（Ａ３）から（Ａ３－１２）のいずれかに記載の使用。

（Ａ３－１４）　前記サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン

放出は、前記抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うサイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出である、（Ａ３）から（Ａ３－１３）のいずれかに記載の使用。

（Ａ３－１５）　前記サイトカイン放出症候群が、非腫瘍組織および腫瘍組織の、いずれか、または両方からのサイトカイン放出に起因する、（Ａ３）から（Ａ３－１４）のいずれかに記載の使用。

（Ａ４）　抗Ｔ細胞抗原結合分子の、ＶＥＧＦ阻害剤との併用療法における使用であって、前記併用療法は、サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防および／または軽減および／または治療しつつ、癌を治療するための併用療法である。

（Ａ４－１）　前記併用療法において、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前、同時または投与後に、前記ＶＥＧＦ阻害剤が投与される、（Ａ４）に記載の使用。

（Ａ４－２）　前記併用療法において、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前または同時に、前記ＶＥＧＦ阻害剤が投与される、（Ａ４）に記載の使用。

（Ａ４－３）　前記併用療法において、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与６日前、５日前、４日前、３日前、２日前、１日前または当日において、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前に、前記ＶＥＧＦ阻害剤が投与される、（Ａ４）から（Ａ４－２）のいずれかに記載の使用。

（Ａ４－４）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、抗ＶＥＧＦ抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ１抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ２抗原結合分子、ＶＥＧＦ受容体またはその断片を含む融合タンパク質、およびチロシンキナーゼ阻害剤から選択される１以上のＶＥＧＦ阻害剤である、（Ａ４）から（Ａ４－３）のいずれかに記載の使用。

（Ａ４－５）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、Ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ、Ｒａｍｕｃｉｒｕｍａｂ、およびＡｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔから選択される１以上のＶＥＧＦ阻害剤である、（Ａ４）から（Ａ４－４）のいずれかに記載の使用。

（Ａ４－６）　前記併用療法は、さらに付加的に、免疫チェックポイント阻

害剤が投与される、（Ａ４）から（Ａ４－５）のいずれかに記載の使用。

（Ａ４－７）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、および抗ＰＤ－Ｌ２抗体から選択される免疫チェックポイント阻害剤である、（Ａ４－６）に記載の使用。

（Ａ４－８）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂである、（Ａ４－６）または（Ａ４－７）に記載の使用。

（Ａ４－９）　前記併用療法において、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前または同時に、コルチコステロイド（Ｃｏｒｔｉｃｏｓｔｅｒｏｉｄ）が投与されない、（Ａ４）から（Ａ４－８）のいずれかに記載の使用。

（Ａ４－１０）　前記併用療法において、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前、同時または投与後に、さらに、コルチコステロイドが投与される、（Ａ４）から（Ａ４－８）のいずれかに記載の使用。

（Ａ４－１１）　前記コルチコステロイドが、デキサメタゾン（Ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ）、その薬学的に許容可能な塩、またはその誘導体である、（Ａ４－９）または（Ａ４－１０）に記載の使用。

（Ａ４－１２）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、（２）　癌抗原結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

を含む、二重特異性抗原結合分子である、（Ａ４）から（Ａ４－１１）のいずれかに記載の使用。

（Ａ４－１３）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

（２）　グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、

（３）　Ｆｃγ受容体に対する結合活性が低下しているＦｃ領域を含むドメイン、

を含む二重特異性抗体である、（Ａ４）から（Ａ４－１２）のいずれかに記

載の使用。

（Ａ４－１４）　前記サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出は、前記抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うサイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出である、（Ａ４）から（Ａ４－１３）のいずれかに記載の使用。

（Ａ４－１５）　前記サイトカイン放出症候群が、非腫瘍組織および腫瘍組織の、いずれか、または両方からのサイトカイン放出に起因する、（Ａ４）から（Ａ４－１４）のいずれかに記載の使用。

[0012]　あるいは、非限定的な一態様において、本開示は、以下に関する：

（Ａ５）　ＶＥＧＦ阻害剤と併用することを含む、対象に、抗Ｔ細胞抗原結合分子を投与することにより、サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防および／または軽減および／または治療しつつ、癌を治療する方法。

（Ａ５－１）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前、同時、または投与後に、前記ＶＥＧＦ阻害剤が投与される、（Ａ５）に記載の方法。

（Ａ５－２）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前または同時に、前記ＶＥＧＦ阻害剤が投与される、（Ａ５）に記載の方法。

（Ａ５－３）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与６日前、５日前、４日前、３日前、２日前、１日前または当日において、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前に、前記ＶＥＧＦ阻害剤が投与される、（Ａ５）から（Ａ５－２）のいずれかに記載の方法。

（Ａ５－４）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、抗ＶＥＧＦ抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ１抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ２抗原結合分子、ＶＥＧＦ受容体またはその断片を含む融合タンパク質、およびチロシンキナーゼ阻害剤から選択される１以上のＶＥＧＦ阻害剤である、（Ａ５）から（Ａ５－３）のいずれかに記載の方法。

（Ａ５－５）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、Ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ、Ｒａｍｕｃｉｒｕｍａｂ、およびＡｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔから選択される１以上のＶ

ＥＧＦ阻害剤である、（Ａ５）から（Ａ５－４）のいずれかに記載の方法。

（Ａ５－６）　免疫チェックポイント阻害剤と更に併用すること含む、（Ａ５）から（Ａ５－５）のいずれかに記載の方法。

（Ａ５－７）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、および抗ＰＤ－Ｌ２抗体から選択される免疫チェックポイント阻害剤である、（Ａ５－６）に記載の方法。

（Ａ５－８）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂである、（Ａ５－６）または（Ａ５－７）に記載の方法。

（Ａ５－９）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前または同時に、コルチコステロイド（Ｃｏｒｔｉｃｏｓｔｅｒｏｉｄ）が投与されない、（Ａ５）から（Ａ５－８）のいずれかに記載の方法。

（Ａ５－１０）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前、同時または投与後に、さらに、コルチコステロイドが投与される、（Ａ５）から（Ａ５－８）のいずれかに記載の方法。

（Ａ５－１１）前記コルチコステロイドが、デキサメタゾン（Ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ）、その薬学的に許容可能な塩、またはその誘導体である、（Ａ５－９）または（Ａ５－１０）に記載の方法。

（Ａ５－１２）前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、（２）　癌抗原結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

を含む、二重特異性抗原結合分子である、（Ａ５）から（Ａ５－１１）のいずれかに記載の方法。

（Ａ５－１３）前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

（２）　グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、

（３）　Ｆｃγ受容体に対する結合活性が低下しているＦｃ領域を含むドメ

イン、

を含む二重特異性抗体である、（Ａ５）から（Ａ５－１２）のいずれかに記載の方法。

（Ａ５－１４）　前記サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出は、前記抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うサイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出である、（Ａ５）から（Ａ５－１３）のいずれかに記載の方法。

（Ａ５－１５）　前記サイトカイン放出症候群が、非腫瘍組織および腫瘍組織の、いずれか、または両方からのサイトカイン放出に起因する、（Ａ

[0013]　あるいは本開示は、以下の態様を含む；

（Ｂ１）　ＶＥＧＦ阻害剤を含む、サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防および／または軽減および／または治療するための医薬組成物。

（Ｂ１－１）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、抗ＶＥＧＦ抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ１抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ２抗原結合分子、ＶＥＧＦ受容体またはその断片を含む融合タンパク質、およびチロシンキナーゼ阻害剤から選択される１以上のＶＥＧＦ阻害剤である、（Ｂ１）に記載の医薬組成物。

（Ｂ１－２）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、ベバシズマブ（Ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ）、ラムシルマブ（Ｒａｍｕｃｉｒｕｍａｂ）、およびアフリベルセプト（Ａｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔ）からなる群から選択される、（Ｂ１）または（Ｂ１－１）に記載の医薬組成物。

（Ｂ１－３）　前記医薬組成物が、免疫チェックポイント阻害剤と併用するための医薬組成物である、（Ｂ１）から（Ｂ１－２）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ｂ１－４）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、および抗ＰＤ－Ｌ２抗体から選択される免疫チェックポイント阻害剤である、（Ｂ１－３）に記載の医薬組成物。

（Ｂ１－５）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍ

ａｂである、（Ｂ１－３）または（Ｂ１－４）に記載の医薬組成物。

（Ｂ１－６）　抗Ｔ細胞抗原結合分子との併用療法に用いるための、（Ｂ１）から（Ｂ１－５）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ｂ１－７）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前、同時または投与後に投与するための、（Ｂ１－６）に記載の医薬組成物。

（Ｂ１－８）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前または同時に投与するための、（Ｂ１－６）に記載の医薬組成物。

（Ｂ１－９）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与６日前、５日前、４日前、３日前、２日前、１日前または当日において、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前に投与するための、（Ｂ１－６）から（Ｂ１－８）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ｂ１－１０）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前または同時に、コルチコステロイド（Ｃｏｒｔｉｃｏｓｔｅｒｏｉｄ）が投与されない、（Ｂ１－６）から（Ｂ１－９）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ｂ１－１１）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前、同時または投与後に、さらに、コルチコステロイドが投与される、（Ｂ１－６）から（Ｂ１－９）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ｂ１－１２）　前記コルチコステロイドが、デキサメタゾン（Ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ）、その薬学的に許容可能な塩、またはその誘導体である、（Ｂ１－１０）または（Ｂ１－１１）に記載の医薬組成物。

（Ｂ１－１３）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、（２）　癌抗原結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

を含む、二重特異性抗原結合分子である、（Ｂ１－６）から（Ｂ１－１２）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ｂ１－１４）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

（２）　グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、

（３）　Ｆｃγ受容体に対する結合活性が低下しているＦｃ領域を含むドメイン、

を含む二重特異性抗体である、（Ｂ１－６）から（Ｂ１－１３）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ｂ１－１５）　前記医薬組成物と前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の併用は、サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防および／または軽減および／または治療しつつ、癌を治療するための併用である、（Ｂ１－６）から（Ｂ１－１４）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ｂ１－１６）　前記サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出は、前記抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うサイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出である、（Ｂ１－６）から（Ｂ１－１５）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ｂ１－１７）　前記サイトカイン放出症候群が、非腫瘍組織および腫瘍組織の、いずれか、または両方からのサイトカイン放出に起因する、（Ｂ１）から（Ｂ１－１６）のいずれかに記載の医薬組成物。

[0014]　あるいは、非限定的な一態様において、本開示は、以下に関する：

（Ｂ２）　（ｉ）　容器、（ｉｉ）　ＶＥＧＦ阻害剤を含む、当該容器内の医薬組成物、および（ｉｉｉ）サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防および／または軽減および／または治療するために、当該医薬組成物を投与することを指示する文書、を含む、キット。

（Ｂ２－１）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、抗ＶＥＧＦ抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ１抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ２抗原結合分子、ＶＥＧＦ受容体またはその断片を含む融合タンパク質、およびチロシンキナーゼ阻害剤から選択される１以上のサイトカイン阻害剤である、（Ｂ２）に記載のキット。

（Ｂ２－２）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、Ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ、Ｒａｍｕｃｉｒｕｍａｂ、およびＡｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔから選択される１以上のＶ

ＥＧＦ阻害剤である、（Ｂ２）または（Ｂ２－１）に記載のキット。

（Ｂ２－３）　前記医薬組成物を、免疫チェックポイント阻害剤と併用することを指示する文書をさらに含む、（Ｂ２）から（Ｂ２－２）に記載のキット。

（Ｂ２－４）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、および抗ＰＤ－Ｌ２抗体から選択される免疫チェックポイント阻害剤である、（Ｂ２－３）に記載のキット。

（Ｂ２－５）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂである、（Ｂ２－３）または（Ｂ２－４）に記載の医薬組成物。

（Ｂ２－６）　前記医薬組成物を、抗Ｔ細胞抗原結合分子と併用することを指示する文書、をさらに含む、（Ｂ２）から（Ｂ２－５）のいずれかに記載のキット。

（Ｂ２－７）　前記医薬組成物を、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前、同時または投与後に、投与することを指示する文書、をさらに含む、（Ｂ２－６）に記載のキット。

（Ｂ２－８）　前記医薬組成物を、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前または同時に投与することを指示する文書、をさらに含む、（Ｂ２－６）に記載のキット。

（Ｂ２－９）　前記医薬組成物を、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与６日前、５日前、４日前、３日前、２日前、１日前または当日において、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前に、投与することを指示する文書、をさらに含む、（Ｂ２－６）から（Ｂ２－８）のいずれかに記載キット。

（Ｂ２－１０）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前または同時に、コルチコステロイド（Ｃｏｒｔｉｃｏｓｔｅｒｏｉｄ）を投与しないことを指示する文書を更に含む、（Ｂ２－６）から（Ｂ２－９）のいずれかに記載のキット。

（Ｂ２－１１）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前、同時または投与後に、さらに、コルチコステロイドを投与することを指示する文書を更に含む、

（Ｂ２－６）から（Ｂ２－９）のいずれかに記載のキット。

（Ｂ２－１２）　前記コルチコステロイドが、デキサメタゾン（Ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ）、その薬学的に許容可能な塩、またはその誘導体である、（Ｂ２－１０）または（Ｂ２－１１）に記載のキット。

（Ｂ２－１３）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、（２）　癌抗原結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

を含む、二重特異性抗原結合分子である、（Ｂ２－６）から（Ｂ２－１２）のいずれかに記載のキット。

（Ｂ２－１４）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

（２）　グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、

（３）　Ｆｃγ受容体に対する結合活性が低下しているＦｃ領域を含むドメイン、

を含む二重特異性抗体である、（Ｂ２－６）から（Ｂ２－１３）のいずれかに記載のキット。

（Ｂ２－１５）　前記医薬組成物と前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の併用は、サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防および／または軽減および／または治療しつつ、癌を治療するための併用である、（Ｂ２－６）から（Ｂ２－１４）のいずれかに記載のキット。

（Ｂ２－１６）　前記サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出は、前記抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うサイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出である、（Ｂ２－６）から（Ｂ２－１５）のいずれかに記載のキット。

（Ｂ２－１７）　前記サイトカイン放出症候群が、非腫瘍組織および腫瘍組織の、いずれか、または両方からのサイトカイン放出に起因する、（Ｂ２）

から（Ｂ２－１６）のいずれかに記載のキット。

（Ｂ２－１８）　前記医薬組成物の処方が、前記文書の指示に従い行われる、（Ｂ２）から（Ｂ２－１７）のいずれかに記載のキット。

（Ｂ３）　ＶＥＧＦ阻害剤の、サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防および／または軽減および／または治療するための医薬組成物の製造における使用。

（Ｂ３－１）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、抗ＶＥＧＦ抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ１抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ２抗原結合分子、ＶＥＧＦ受容体またはその断片を含む融合タンパク質、およびチロシンキナーゼ阻害剤から選択される１以上のサイトカイン阻害剤である、（Ｂ３）に記載の使用。

（Ｂ３－２）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、Ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ、Ｒａｍｕｃｉｒｕｍａｂ、およびＡｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔから選択される１以上のＶＥＧＦ阻害剤である、（Ｂ３）または（Ｂ３－１）に記載の使用。

（Ｂ３－３）　前記医薬組成物は、免疫チェックポイント阻害剤と併用される医薬組成物である、（Ｂ３）から（Ｂ３－２）のいずれかに記載の使用。

（Ｂ３－４）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、および抗ＰＤ－Ｌ２抗体から選択される免疫チェックポイント阻害剤である、（Ｂ３－３）に記載の使用。

（Ｂ３－５）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂである、（Ｂ３－３）または（Ｂ３－４）に記載の使用。

（Ｂ３－６）　前記医薬組成物は、抗Ｔ細胞抗原結合分子との併用療法のための医薬組成物である、（Ｂ３）から（Ｂ３－５）のいずれかに記載の使用。

（Ｂ３－７）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前、同時または投与後に、前記医薬組成物が投与される、（Ｂ３－６）に記載の使用。

（Ｂ３－８）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前または同時に、前記医薬組成物が投与される、（Ｂ３－６）に記載の使用。

（Ｂ３－９）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与６日前、５日前、４日前、

３日前、２日前、１日前または当日において、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前に、前記医薬組成物が投与される、（Ｂ３－６）から（Ｂ３－８）のいずれかに記載の使用。

（Ｂ３－１０）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前または同時に、コルチコステロイド（Ｃｏｒｔｉｃｏｓｔｅｒｏｉｄ）が投与されない、（Ｂ３－６）から（Ｂ３－９）のいずれかに記載の使用。

（Ｂ３－１１）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前、同時または投与後に、さらに、コルチコステロイドが投与される、（Ｂ３－６）から（Ｂ３－９）のいずれかに記載の使用。

（Ｂ３－１２）　前記コルチコステロイドが、デキサメタゾン（Ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ）、その薬学的に許容可能な塩、またはその誘導体である、（Ｂ３－１０）または（Ｂ３－１１）に記載の使用。

（Ｂ３－１３）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、（２）　癌抗原結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

を含む、二重特異性抗原結合分子である、（Ｂ３－６）から（Ｂ３－１２）のいずれかに記載の使用。

（Ｂ３－１４）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

（２）　グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、

（３）　Ｆｃγ受容体に対する結合活性が低下しているＦｃ領域を含むドメイン、

を含む二重特異性抗体である、（Ｂ３－６）から（Ｂ３－１３）のいずれかに記載の使用。

（Ｂ３－１５）　前記医薬組成物と前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の併用療法は、サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防および／

または軽減および／または治療しつつ、癌を治療するための併用療法である、（Ｂ３－６）から（Ｂ３－１４）のいずれかに記載の使用。

（Ｂ３－１６）　前記サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出は、前記抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うサイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出である、（Ｂ３－６）から（Ｂ３－１５）のいずれかに記載の使用。

（Ｂ３－１７）　前記サイトカイン放出症候群が、非腫瘍組織および腫瘍組織の、いずれか、または両方からのサイトカイン放出に起因する、（Ｂ３）から（Ｂ３－１６）のいずれかに記載の使用。

（Ｂ４）　ＶＥＧＦ阻害剤の、サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出の予防および／または軽減および／または治療における使用。

（Ｂ４－１）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、抗ＶＥＧＦ抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ１抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ２抗原結合分子、ＶＥＧＦ受容体またはその断片を含む融合タンパク質、およびチロシンキナーゼ阻害剤から選択される１以上のＶＥＧＦ阻害剤である、（Ｂ４）に記載の使用。

（Ｂ４－２）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、Ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ、Ｒａｍｕｃｉｒｕｍａｂ、およびＡｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔから選択される１以上のＶＥＧＦ阻害剤である、（Ｂ４）また（Ｂ４－１）に記載の使用。

（Ｂ４－３）　前記ＶＥＧＦ阻害剤は、免疫チェックポイント阻害剤と併用される、（Ｂ４）から（Ｂ４－２）のいずれかに記載の使用。

（Ｂ４－４）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、および抗ＰＤ－Ｌ２抗体から選択される免疫チェックポイント阻害剤である、（Ｂ４－３）に記載の使用。

（Ｂ４－５）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂである、（Ｂ４－３）または（Ｂ４－４）に記載の使用。

（Ｂ４－６）　前記ＶＥＧＦ阻害剤は、抗Ｔ細胞抗原結合分子と併用される、（Ｂ４）から（Ｂ４－５）のいずれかに記載の使用。

（Ｂ４－７）　前記ＶＥＧＦ阻害剤は、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前

、同時または投与後に、投与される、（Ｂ４－６）に記載の使用。

（Ｂ４－８）　前記ＶＥＧＦ阻害剤は、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前または同時に、投与される、（Ｂ４－６）に記載の使用。

（Ｂ４－９）　前記ＶＥＧＦ阻害剤は、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与６日前、５日前、４日前、３日前、２日前、１日前または当日において、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前に、投与される、（Ｂ４－６）から（Ｂ４－８）のいずれかに記載の使用。

（Ｂ４－１０）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前または同時に、コルチコステロイド（Ｃｏｒｔｉｃｏｓｔｅｒｏｉｄ）が投与されない、（Ｂ４－６）から（Ｂ４－９）のいずれかに記載の使用。

（Ｂ４－１１）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前、同時または投与後に、さらに、コルチコステロイドが投与される、（Ｂ４－６）から（Ｂ４－９）のいずれかに記載の使用。

（Ｂ４－１２）　前記コルチコステロイドが、デキサメタゾン（Ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ）、その薬学的に許容可能な塩、またはその誘導体である、（Ｂ４－１０）または（Ｂ４－１１）に記載の使用。

（Ｂ４－１３）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、（２）　癌抗原結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

を含む、二重特異性抗原結合分子である、（Ｂ４－６）から（Ｂ４－１２）のいずれかに記載の使用。

（Ｂ４－１４）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

（２）　グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、

（３）　Ｆｃγ受容体に対する結合活性が低下しているＦｃ領域を含むドメイン、

を含む二重特異性抗体である、（Ｂ４－６）から（Ｂ４－１３）のいずれかに記載の使用。

（Ｂ４－１５）　前記ＶＥＧＦ阻害剤と前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の併用は、サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防および／または軽減および／または治療しつつ、癌を治療するための併用である、（Ｂ４－６）から（Ｂ４－１４）のいずれかに記載の使用。

（Ｂ４－１６）　前記サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出は、前記抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うサイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出である、（Ｂ４－６）から（Ｂ４－１５）のいずれかに記載の使用。

（Ｂ４－１７）　前記サイトカイン放出症候群が、非腫瘍組織および腫瘍組織の、いずれか、または両方からのサイトカイン放出に起因する、（Ｂ４）から（Ｂ４－１６）のいずれかに記載の使用。

[0015]　あるいは、非限定的な一態様において、本開示は、以下に関する：

（Ｂ５）　対象に、ＶＥＧＦ阻害剤を投与することを含む、サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防および／または軽減および／または治療のための方法。

（Ｂ５－１）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、抗ＶＥＧＦ抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ１抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ２抗原結合分子、ＶＥＧＦ受容体またはその断片を含む融合タンパク質、およびチロシンキナーゼ阻害剤から選択される１以上のＶＥＧＦ阻害剤である、（Ｂ５）に記載の方法。

（Ｂ５－２）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、Ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ、Ｒａｍｕｃｉｒｕｍａｂ、およびＡｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔから選択される１以上のＶＥＧＦ阻害剤である、（Ｂ５）または（Ｂ５－１）に記載の方法。

（Ｂ５－３）　前記サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出は、抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うサイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出である、（Ｂ５）から（Ｂ５－２）のいずれかに記載の方法。

（Ｂ５－４）　前記ＶＥＧＦ阻害剤は、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前、同時または投与後に、対象に投与すされる、（Ｂ５－３）に記載の方法。

（Ｂ５－５）　前記ＶＥＧＦ阻害剤は、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前または同時に、対象に投与すされる、（Ｂ５－３）に記載の方法。

（Ｂ５－６）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与６日前、５日前、４日前、３日前、２日前、１日前または当日において、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前に、対象に、前記ＶＥＧＦ阻害剤が投与される、（Ｂ５－３）から（Ｂ５－５）のいずれかに記載の方法。

（Ｂ５－７）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、（２）　癌抗原結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

を含む、二重特異性抗原結合分子である、（Ｂ５－３）から（Ｂ５－６）のいずれかに記載の方法。

（Ｂ５－８）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

（２）　グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、

（３）　Ｆｃγ受容体に対する結合活性が低下しているＦｃ領域を含むドメイン、

を含む二重特異性抗体である、（Ｂ５－３）から（Ｂ５－７）のいずれかに記載の方法。

（Ｂ５－９）　サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防および／または軽減および／または治療をしつつ、癌を治療するための、（Ｂ５）から（Ｂ５－８）のいずれかに記載の方法。

（Ｂ５－１０）　前記サイトカイン放出症候群が、非腫瘍組織および腫瘍組織の、いずれか、または両方からのサイトカイン放出に起因する、（Ｂ５－９）に記載の方法。

[0016] あるいは、非限定的な一態様において、本開示は、以下に関する：

（Ｃ１） 対象に、抗Ｔ細胞抗原結合分子およびＶＥＧＦ阻害剤を投与することを含む、サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防および／または軽減および／または治療しつつ、癌を治療する方法。

（Ｃ１－１） 対象に、抗Ｔ細胞抗原結合分子を投与する工程、およびＶＥＧＦ阻害剤を投与する工程を含む、サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防および／または軽減および／または治療しつつ、癌を治療するする併用療法のための方法。

（Ｃ１－２） 対象に、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前、同時または投与後に、前記ＶＥＧＦ阻害剤が投与される、（Ｃ１）または（Ｃ１－１）に記載の方法。

（Ｃ１－３） 対象に、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前または同時に、前記ＶＥＧＦ阻害剤が投与される、（Ｃ１）から（Ｃ１－２）のいずれかに記載の方法。

（Ｃ１－４） 対象に、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与６日前、５日前、４日前、３日前、２日前、１日前または当日において、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前に、前記ＶＥＧＦ阻害剤が投与される、（Ｃ１）から（Ｃ１－３）のいずれかに記載の方法。

（Ｃ１－５） 前記ＶＥＧＦ阻害剤が、抗ＶＥＧＦ抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ１抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ２抗原結合分子、ＶＥＧＦ受容体またはその断片を含む融合タンパク質、およびチロシンキナーゼ阻害剤から選択される１以上のＶＥＧＦ阻害剤である、（Ｃ１）から（Ｃ１－４）のいずれかに記載の方法。

（Ｃ１－６） 前記ＶＥＧＦ阻害剤が、Ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ、Ｒａｍｕｃｉｒｕｍａｂ、およびＡｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔから選択される１以上のＶＥＧＦ阻害剤である、（Ｃ１）から（Ｃ１－５）のいずれかに記載の方法。

（Ｃ１－７） 対象に、免疫チェックポイント阻害剤を更に投与すること含む、（Ｃ１）から（Ｃ１－６）のいずれかに記載の方法。

（Ｃ１－８）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、および抗ＰＤ－Ｌ２抗体から選択される免疫チェックポイント阻害剤である、（Ｃ１－７）に記載の方法。

（Ｃ１－９）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂである、（Ｃ１－７）または（Ｃ１－８）に記載の方法。

（Ｃ１－１０）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前または同時に、対象に、コルチコステロイド（Ｃｏｒｔｉｃｏｓｔｅｒｏｉｄ）が投与されない、（Ｃ１）から（Ｃ１－９）のいずれかに記載の方法。

（Ｃ１－１１）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前、同時または投与後に、さらに、対象に、コルチコステロイドを投与することを含む、（Ｃ１）から（Ｃ１－９）のいずれかに記載の方法。

（Ｃ１－１２）　前記コルチコステロイドが、デキサメタゾン（Ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ）、その薬学的に許容可能な塩、またはその誘導体である、（Ｃ１－１０）または（Ｃ１－１１）に記載の方法。

（Ｃ１－１３）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、（２）　癌抗原結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

を含む、二重特異性抗原結合分子である、（Ｃ１）から（Ｃ１－１２）のいずれかに記載の方法。

（Ｃ１－１４）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

（２）　グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、

（３）　Ｆｃγ受容体に対する結合活性が低下しているＦｃ領域を含むドメイン、

を含む二重特異性抗体である、（Ｃ１）から（Ｃ１－１３）のいずれかに記載の方法。

（Ｃ１－１５）　前記サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出は、前記抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うサイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出である、（Ｃ１）から（Ｃ１－１４）のいずれかに記載の方法。

（Ｃ１－１６）　前記サイトカイン放出症候群が、非腫瘍組織および腫瘍組織の、いずれか、または両方からのサイトカイン放出に起因する、（Ｃ１）から（Ｃ１－１５）のいずれかに記載の方法。

[0017]　非限定の一局面において、本開示は、抗T細胞抗原結合分子およびＶＥＧＦ阻害剤を投与することを含む、本明細書に開示される様々な態様の併用療法、当該併用療法による癌の治療方法、および、当該併用療法による抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うサイトカイン放出症候群の予防、軽減、及び治療からなる群から選択されるいずれか、またはそれらの組み合わせのための方法に関する。

[0018]　あるいは、非限定的な一態様において、本開示は、以下に関する：

（Ｃ２）　抗Ｔ細胞抗原結合分子およびＶＥＧＦ阻害剤を含む、サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防および／または軽減および／または治療しつつ、癌を治療する組合せ療法。

（Ｃ２－１）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前、同時または投与後に、前記ＶＥＧＦ阻害剤が投与される、（Ｃ２）に記載の組合せ療法。

（Ｃ２－２）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前または同時に、前記ＶＥＧＦ阻害剤が投与される、（Ｃ２）または（Ｃ２－１）に記載の組合せ療法。

（Ｃ２－３）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与６日前、５日前、４日前、３日前、２日前、１日前または当日において、前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前に、前記ＶＥＧＦ阻害剤が投与される、（Ｃ２）または（Ｃ２－１）に記載の組合せ療法。

（Ｃ２－４）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、抗ＶＥＧＦ抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ１抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ２抗原結合分子、ＶＥＧＦ受容体または

その断片を含む融合タンパク質、およびチロシンキナーゼ阻害剤から選択される１以上のサイトカイン阻害剤である、（Ｃ２）から（Ｃ２－３）のいずれかに記載の組合せ療法。

（Ｃ２－５）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、Ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ、Ｒａｍｕｃｉｒｕｍａｂ、およびＡｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔから選択される１以上のＶＥＧＦ阻害剤である、（Ｃ２）から（Ｃ２－４）のいずれかに記載の組合せ療法。

（Ｃ２－６）　免疫チェックポイント阻害剤と更に併用すること含む、（Ｃ２）から（Ｃ２－５）のいずれかに記載の組合せ療法。

（Ｃ２－７）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、および抗ＰＤ－Ｌ２抗体から選択される免疫チェックポイント阻害剤である、（Ｃ２－６）に記載の組合せ療法。

（Ｃ２－８）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂである、（Ｃ２－６）または（Ｃ２－７）に記載の組合せ療法。

（Ｃ２－９）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前または同時に、コルチコステロイド（Ｃｏｒｔｉｃｏｓｔｅｒｏｉｄ）が投与されない、（Ｃ２）から（Ｃ２－８）のいずれかに記載の組合せ療法。

（Ｃ２－１０）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与前、同時または投与後に、さらに、コルチコステロイドが投与される、（Ｃ２）から（Ｃ２－８）のいずれかに記載の組合せ療法。

（Ｃ２－１１）　前記コルチコステロイドが、デキサメタゾン（Ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ）、その薬学的に許容可能な塩、またはその誘導体である、（Ｃ２－９）または（Ｃ２－１０）に記載の組合せ療法。

（Ｃ２－１２）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、（２）　癌抗原結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

を含む、二重特異性抗原結合分子である、（Ｃ２）から（Ｃ２－１１）のいずれかに記載の組合せ療法。

（Ｃ２－１３）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

（２）　グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、

（３）　Ｆｃγ受容体に対する結合活性が低下しているＦｃ領域を含むドメイン、

を含む二重特異性抗体である、（Ｃ２）から（Ｃ２－１２）のいずれかに記載の組合せ療法。

（Ｃ２－１４）　前記サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出は、前記抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うサイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出である、（Ｃ２）から（Ｃ２－１３）のいずれかに記載の組合せ療法。

（Ｃ２－１５）　前記サイトカイン放出症候群が、非腫瘍組織および腫瘍組織の、いずれか、または両方からのサイトカイン放出に起因する、（Ｃ２）から（Ｃ２－１４）のいずれかに記載の組合せ療法。

（Ｃ３）　抗Ｔ細胞抗原結合分子およびＶＥＧＦ阻害剤を含み、サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出を予防および／または軽減および／または治療しつつ、癌を治療するための、医薬組成物。

（Ｃ３－１）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、抗ＶＥＧＦ抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ１抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ２抗原結合分子、ＶＥＧＦ受容体またはその断片を含む融合タンパク質、およびチロシンキナーゼ阻害剤から選択される１以上のサイトカイン阻害剤である、（Ｃ３）からに記載の医薬組成物。

（Ｃ３－２）　前記ＶＥＧＦ阻害剤が、Ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ、Ｒａｍｕｃｉｒｕｍａｂ、およびＡｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔから選択される１以上のＶＥＧＦ阻害剤である、（Ｃ３）または（Ｃ３－１）に記載の医薬組成物。

（Ｃ３－３）　免疫チェックポイント阻害剤と更に併用される、（Ｃ３）か

ら（Ｃ３－２）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ｃ３－４）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、および抗ＰＤ－Ｌ２抗体から選択される免疫チェックポイント阻害剤である、（Ｃ３－３）に記載の医薬組成物。

（Ｃ３－５）　前記免疫チェックポイント阻害剤が、Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂである、（Ｃ３－３）または（Ｃ３－４）に記載の医薬組成物。

（Ｃ３－６）　前記医薬組成物の投与前または同時に、コルチコステロイド（Ｃｏｒｔｉｃｏｓｔｅｒｏｉｄ）が投与されない、（Ｃ３）から（Ｃ３－５）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ｃ３－７）　前記医薬組成物の投与前、同時または投与後に、さらに、コルチコステロイドが投与される、（Ｃ３）から（Ｃ３－５）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ｃ３－８）　前記コルチコステロイドが、デキサメタゾン（Ｄｅｘａｍｅｔｈａｓｏｎｅ）、その薬学的に許容可能な塩、またはその誘導体である、（Ｃ３－６）または（Ｃ３－７）に記載の医薬組成物。

（Ｃ３－９）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、（２）　癌抗原結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

を含む、二重特異性抗原結合分子である、（Ｃ３）から（Ｃ３－８）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ｃ３－１０）　前記抗Ｔ細胞抗原結合分子が、

（１）　Ｔ細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

（２）　グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、

（３）　Ｆｃγ受容体に対する結合活性が低下しているＦｃ領域を含むドメイン、

を含む二重特異性抗体である、（Ｃ３）から（Ｃ３－９）のいずれかに記載

の医薬組成物。

（Ｃ３－１１）　前記サイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出は、前記抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うサイトカイン放出症候群および／またはサイトカイン放出である、（Ｃ３）から（Ｃ３－１０）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ｃ３－１２）　前記サイトカイン放出症候群が、非腫瘍組織および腫瘍組織の、いずれか、または両方からのサイトカイン放出に起因する、（Ｃ３）から（Ｃ３－１１）のいずれかに記載の医薬組成物。

（Ｃ４）抗T細胞抗原結合分子およびＶＥＧＦ阻害剤の組合せ。

発明の効果

[0019]　ＣＤ３などのＴ細胞抗原に結合する抗T細胞抗原結合分子は、生体が備えているＴ細胞の抗腫瘍作用を利用する癌の新しい治療手段として着目されている。一方で、サイトカインを産生するＴ細胞を標的としているために、サイトカイン産生による副作用（例えば、サイトカイン放出症候群；ＣＲＳ）を惹起する可能性があることも指摘されている。そのため抗T細胞抗原結合分子の投与には、サイトカイン産生による予期せぬ副作用の懸念があった。本開示によれば、抗T細胞抗原結合分子を、あらかじめＶＥＧＦ阻害剤と組み合わせて投与するため、サイトカインによる予期せぬ副作用を予防または軽減することが可能である。

図面の簡単な説明

[0020] [図1]抗マウスVEGFR2抗体（DC101）の併用によるERY974サロゲート抗体（GC33/2C11）の薬効への影響を表す図である。図中、縦軸は腫瘍体積（ｍｍ^3）を、横軸は腫瘍移植当日を０日とする腫瘍移植後日数を示す。

[図2-A]抗マウスVEGFR2抗体（DC101）の併用によるERY974サロゲート抗体（GC33/2C11）による腫瘍由来のサイトカイン（ＩＬ－６）産生への影響を示す図である。図中、縦軸はＩＬ－６の血漿中濃度（ｐｇ／ｍＬ）を、横軸はマウスに投与した成分を示し、「ｃｏｍｂｏ」が両者の併用である。グラフ上には、有効成分投与時を０とする投与後の経過時間を示した。

[図2-B]抗マウスVEGFR2抗体（DC101）の併用によるERY974サロゲート抗体（GC33/2C11）による腫瘍由来のサイトカイン(TNF)産生への影響を示す図である。図中、縦軸はＴＮＦの血漿中濃度（ｐｇ／ｍＬ）を、横軸はマウスに投与した成分を示し、「ｃｏｍｂｏ」が両者の併用である。グラフ上には、有効成分投与時を０とする投与後の経過時間を示した。

[図2-C]抗マウスVEGFR2抗体（DC101）の併用によるERY974サロゲート抗体（GC33/2C11）による腫瘍由来のサイトカイン(IFNgamma)産生への影響を示す図である。図中、縦軸はＩＦＮγの血漿中濃度（ｐｇ／ｍＬ）を、横軸はマウスに投与した成分を示し、「ｃｏｍｂｏ」が両者の併用である。グラフ上には、有効成分投与時を０とする投与後の経過時間を示した。

[図2-D]抗マウスVEGFR2抗体（DC101）の併用によるERY974サロゲート抗体（GC33/2C11）による腫瘍由来のサイトカイン(CXCL9)産生への影響を示す図である。図中、縦軸はＣＸＣリガンド９の血漿中濃度（ｐｇ／ｍＬ）を、横軸はマウスに投与した成分を示し、「ｃｏｍｂｏ」が両者の併用である。グラフ上には、有効成分投与時を０とする投与後の経過時間を示した。

[図2-E]抗マウスVEGFR2抗体（DC101）の併用によるERY974サロゲート抗体（GC33/2C11）による腫瘍由来のサイトカイン(CXCL10)産生への影響を示す図である。図中、縦軸はＣＸＣＬ１０の血漿中濃度（ｐｇ／ｍＬ）を、横軸はマウスに投与した成分を示し、「ｃｏｍｂｏ」が両者の併用である。グラフ上には、有効成分投与時を０とする投与後の経過時間を示した。

[図3]抗マウスVEGFR2抗体（DC101）の併用によるERY974サロゲート抗体（GC33/2C11）による正常組織由来のサイトカイン産生への影響を示す図である。図中、縦軸には投与後２時間後のＩＬ－６（左上）、ＴＮＦα（右上）、ＩＦＮγ（左中）、ＩＬ－２（右中）、ＣＸＣＬ９（左下）および、ＣＸＣＬ１０（右下）の血漿中濃度（ｐｇ／ｍＬ）を、そして横軸には投与した有効成分を示した。

[図4]軽鎖可変領域配列とKabat等の各種ナンバリングを示す図である。

発明を実施するための形態

[0021] I. 定義

以下の定義は、本明細書において説明する本発明の理解を容易にするために提供される。

[0022] 特異的

「特異的」とは、特異的に結合する分子の一方の分子がその一または複数の結合する相手方の分子以外の分子に対しては何ら有意な結合を示さない状態をいう。また、抗体可変領域を含むドメインが、ある抗原中に含まれる複数のエピトープのうち特定のエピトープに対して特異的である場合にも用いられる。また、抗体可変領域を含むドメインが結合するエピトープが複数の異なる抗原に含まれる場合には、当該抗体可変領域を含むドメインを有する抗原結合分子は当該エピトープを含む様々な抗原と結合することができる。

[0023] 結合活性（binding activity）

用語「結合活性（binding activity）」は、分子（例えば、抗体）の１個またはそれ以上の結合部位と、分子の結合パートナー（例えば、抗原）との間の、非共有結合的な相互作用の合計の強度のことをいう。ここで、「結合活性（binding activity）」は、ある結合対のメンバー（例えば、抗体と抗原）の間の１：１相互作用に厳密に限定されない。例えば、結合対のメンバーが１価での１：１相互作用を反映する場合、この結合活性を特に、固有の結合アフィニティ（「アフィニティ」）と呼ぶ。結合対のメンバーが、１価での結合および多価での結合の両方が可能である場合、結合活性は、これらの結合力の総和となる。分子Xのそのパートナー Yに対する結合活性は、一般的に、解離定数（KD）または「単位リガンド量当たりのアナライト結合量」（以下「結合量」と呼ぶことがある）により表すことができる。一般に、乖離定数（KD）は、その数値が低いほど結合活性は高くなり、「単位リガンド量当たりのアナライト結合量」または「結合量」は、その数値が高いほど結合活性が高くなることが当業者に理解されよう。結合活性は、本明細書に記載のものを含む、当該技術分野において知られた通常の方法によって測定され得る。結合活性（アフィニティを含む）を測定するための具体的な実例

となるおよび例示的な態様については、下で述べる。結合アフィニティを測定するための具体的な実例となるおよび例示的な態様については、下で述べる。

[0024] 抗『標的抗原』結合抗原結合分子

用語「抗『標的抗原』結合抗原結合分子」（ここで、『標的抗原』は、標的化しうる抗原タンパク質であれば何でもよく、例えば、T細胞抗原、癌抗原、サイトカイン、及びサイトカイン受容体を含む。）または「標的抗原に結合する抗原結合分子は、充分なアフィニティで標的抗原と結合することのできる抗原結合分子であって、その結果その抗原結合分子が当該抗原を標的化したときに診断剤および／または治療剤として有用であるような、抗原結合分子のことをいう。一態様において、無関係な非標的抗原タンパク質への抗原結合分子の結合の程度は、（例えば、放射免疫測定法（radioimmunoassay: RIA）により）測定したとき、抗原結合分子の標的抗原への結合の約10%未満である。特定の態様において、標的抗原に結合する抗原結合分子は、≦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。特定の態様において、抗原結合分子は、異なる種からの標的抗原間で保存されている標的抗原のエピトープに結合する。

[0025] 参照抗原結合分子と「同じエピトープに結合する」抗原結合分子

参照抗原結合分子と「同じエピトープに結合する」抗原結合分子は、競合アッセイにおいてその参照抗原結合分子が自身の抗原へする結合を50%以上阻止する抗原結合分子のことをいい、また逆にいえば、参照抗原結合分子は、競合アッセイにおいて前述の抗原結合分子が自身の抗原へする結合を50%以上阻止する。例示的な競合アッセイが、本明細書で提供される。

[0026] 例示的な競合アッセイにおいて、固定化された抗原（例えば、GPC3, CD3及び/又はＶＥＧＦ）は、当該抗原に結合する第1の標識された抗原結合分子および当該抗原への結合に関して第1の抗原結合分子と競合する能力に関して試験される第2の未標識の抗原結合分子を含む溶液中でインキュベートされる。

第2の抗原結合分子は、ハイブリドーマ上清に存在し得る。対照として、固定化された当該抗原が、第1の標識された抗原結合分子を含むが第2の未標識の抗原結合分子を含まない溶液中でインキュベートされる。第1の抗原結合分子の当該抗原に対する結合を許容する条件下でのインキュベーションの後、余分な未結合の抗原結合分子が除去され、固定化された当該抗原に結合した標識の量が測定される。固定化された当該抗原に結合した標識の量が対照サンプルと比較して試験サンプルにおいて実質的に減少している場合、それは第2の抗原結合分子が当該抗原への結合に関して第1の抗原結合分子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) を参照のこと。

[0027] 抗原結合分子

本明細書で用語「抗原結合分子」は、最も広い意味で使用され、所望の抗原結合活性を示す限りは、これらに限定されるものではないが、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）、抗体誘導体および抗体断片を含む、種々の抗体構造を包含する。

[0028] 特定の態様において、本明細書で提供される抗体は、当該技術分野において知られておりかつ容易に入手可能な追加の非タンパク質部分を含むように、さらに修飾されてもよい（これを、「抗体誘導体」と呼ぶ）。抗体の誘導体化に好適な部分は、これに限定されるものではないが、水溶性ポリマーを含む。水溶性ポリマーの非限定的な例は、これらに限定されるものではないが、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でも）、および、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、ポリプロピレングリコールホモポリマー、ポリプロピレンオキシド／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類（例えばグリセロール）、ポリビニルアルコール、および、これらの混合物を含む。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、その水に対する安定性のために、製造において有利であるだろう。ポリマーは、いかなる分子量でもよく、枝分かれしていてもしていなくてもよい。抗体に付加されるポリマーの数には幅があってよく、1つ以上のポリマーが付加されるならそれらは同じ分子であってもよいし、異なる分子であってもよい。一般的に、誘導体化に使用されるポリマーの数および／またはタイプは、これらに限定されるものではないが、改善され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の療法に使用されるか否か、などへの考慮に基づいて、決定することができる。

[0029] 抗体断片

「抗体断片」は、完全抗体が結合する抗原に結合する当該完全抗体の一部分を含む、当該完全抗体以外の分子のことをいう。抗体断片の例は、これらに限定されるものではないが、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）；および、抗体断片から形成された多重特異性抗体を含む。

[0030] 参照抗体と同じエピトープに結合する抗体

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その参照抗体が自身の抗原へする結合を50%以上阻止する抗体のことをいい、また逆にいえば、参照抗体は、競合アッセイにおいて前述の抗体が自身の抗原へする結合を50%以上阻止する。例示的な競合アッセイが、本明細書で提供される。

[0031] キメラ抗体

用語「キメラ」抗体は、重鎖および／または軽鎖の一部分が特定の供給源または種に由来する一方で、重鎖および／または軽鎖の残りの部分が異なった供給源または種に由来する抗体のことをいう。

[0032] 抗体のクラス

抗体の「クラス」は、抗体の重鎖に備わる定常ドメインまたは定常領域の

タイプのことをいう。抗体には5つの主要なクラスがある：IgA、IgD、IgE、IgG、およびIgMである。そして、このうちいくつかはさらにサブクラス（アイソタイプ）に分けられてもよい。例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、およびIgA2である。異なるクラスの免疫グロブリンに対応する重鎖定常ドメインを、それぞれ、α、δ、ε、γ、およびμと呼ぶ。

[0033] IgG1、IgG2、IgG3、IgG4の各アイソタイプの定常領域は、それぞれ、Cγ1、Cγ2、Cγ3、Cγ4と呼ばれている。ヒトCγ1、Cγ2、Cγ3、Cγ4のFc領域を構成するポリペプチドのアミノ酸配列が、配列番号：２３、２４、２５、２６に例示される。各アミノ酸配列を構成するアミノ酸残基と、kabatのEUナンバリング（本明細書においてEU INDEXとも呼ばれる）との関係は図１に示されている。

[0034] Fc領域

本明細書で用語「Fc領域」は、少なくとも定常領域の一部分を含む免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するために用いられる。この用語は、天然型配列のFc領域および変異体Fc領域を含む。一態様において、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延びる。ただし、Fc領域のC末端のリジン（Lys447）またはグリシン－リジン（Gly446-Lys447）は、存在していてもしていなくてもよい。本明細書では別段特定しない限り、Fc領域または定常領域中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 に記載の、EUナンバリングシステム（EUインデックスとも呼ばれる）にしたがう。

[0035] Fc受容体

「Fc受容体」または「FcR」は、抗体のFc領域に結合する受容体のことをいう。いくつかの態様において、FcRは、天然型ヒトFcRである。いくつかの態様において、FcRは、IgG抗体に結合するもの（ガンマ受容体）であり、FcγRI、FcγRII、およびFcγRIIIサブクラスの受容体を、これらの受容体の対立

遺伝子変異体および選択的スプライシングによる形態を含めて、含む。FcγRII受容体は、FcγRIIA（「活性化受容体」）およびFcγRIIB（「阻害受容体」）を含み、これらは主としてその細胞質ドメインにおいて相違する類似のアミノ酸配列を有する。活性化受容体FcγRIIAは、その細胞質ドメインに免疫受容体チロシン活性化モチーフ（immunoreceptor tyrosine-based activation motif: ITAM）を含む。阻害受容体FcγRIIBは、その細胞質ドメインに免疫受容体チロシン阻害モチーフ（immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif: ITIM）を含む。（例えば、Daeron, Annu. Rev. Immunol. 15:203-234（1997）を参照のこと。）FcRは、例えば、Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol 9:457-92（1991）；Capel et al., Immunomethods 4:25-34（1994）；およびde Haas et al., J. Lab. Clin. Med 126:330-41（1995)において総説されている。将来同定されるものを含む他のFcRも、本明細書の用語「FcR」に包含される。

[0036] 用語「Fc受容体」または「FcR」はまた、母体のIgGの胎児への移動（Guyer et al., J. Immunol. 117:587（1976)およびKim et al., J. Immunol. 24:249（1994)）ならびに免疫グロブリンのホメオスタシスの調節を担う、新生児型受容体FcRnを含む。FcRnへの結合を測定する方法は公知である（例えば、Ghetie and Ward., Immunol. Today 18(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); WO2004/92219（Hinton et al.)を参照のこと）。

[0037] インビボでのヒトFcRnへの結合およびヒトFcRn高アフィニティ結合ポリペプチドの血漿半減期は、例えばヒトFcRnを発現するトランスジェニックマウスもしくはトランスフェクトされたヒト細胞株においてまたは変異Fc領域を伴うポリペプチドが投与される霊長類において測定され得る。WO2000/42072（Presta）は、FcRに対する結合が増加したまたは減少した抗体変異体を記載している。例えば、Shields et al. J. Biol. Chem. 9(2):6591-6604（2001）も参照のこと。

[0038] Fc領域含有抗体

用語「Fc領域含有抗体」は、Fc領域を含む抗体のことをいう。Fc領域のC末端リジン（EUナンバリングシステムにしたがえば残基447）またはFc領域のC末端グリシン－リジン（残基446-447）は、例えば抗体の精製の間にまたは抗体をコードする核酸の組み換え操作によって除去され得る。したがって、本発明によるFc領域を有する抗体を含む組成物は、G446-K447を伴う抗体、G446を伴いK447を伴わない抗体、G446-K447が完全に除去された抗体、または上記3つのタイプの抗体の混合物を含み得る。

[0039] Fc受容体に対する結合活性が低下しているFc領域は、FcγI、FcγIIA、FcγIIB、FcγIIIA及び／又はFcγIIIBのいずれかのFcγ受容体に対する結合活性が低下しているFc領域を含む。がFcγI、FcγIIA、FcγIIB、FcγIIIA及び／又はFcγIIIBのいずれかのFcγ受容体に対する結合活性が低下していることは、当業者に公知であるFACSやELISAフォーマットのほか、ALPHAスクリーン（Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay）や表面プラズモン共鳴（SPR）現象を利用したBIACORE法等によって確認することができる（Proc.Natl.Acad.Sci.USA (2006) 103 (11), 4005-4010）。

[0040] Fc受容体に対する結合活性が低下しているFc領域を含む抗原結合分子または抗体は、減少したエフェクター機能を伴う抗原結合分子または抗体を含む。減少したエフェクター機能を伴う抗原結合分子または抗体は、Fc領域残基238、265、269、270、297、327、および329の1つまたは複数の置換を伴うものを含む（米国特許第6,737,056号）。このようなFc変異体は、残基265および297のアラニンへの置換を伴ういわゆる「DANA」Fc変異体（米国特許第7,332,581号）を含む、アミノ酸ポジション265、269、270、297、および327の2つ以上の置換を伴うFc変異体を含む。

[0041] FcRsへの増加または減少した結合性を伴う特定の抗体変異体が、記述されている。（米国特許第6,737,056号；WO2004/056312、およびShields et al., J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001) を参照のこと。）

[0042] 特定の態様において、抗体変異体は、ADCCを改善する1つまたは複数のアミ

ノ酸置換（例えば、Fc領域のポジション298、333、および／または334（EUナンバリングでの残基）のところでの置換）を伴うFc領域を含む。

[0043] いくつかの態様において、例えば米国特許第6,194,551号、WO99/51642、およびIdusogie et al. J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000) に記載されるように、改変された（つまり、増加したか減少したかのいずれかである）C1q結合性および／または補体依存性細胞傷害（CDC）をもたらす改変が、Fc領域においてなされる。

[0044] いくつかの態様において、Fc受容体に対する結合活性が低下しているFc領域は、本明細書に例示されているFc領域のFc変異体を含む。

[0045] フレームワーク

「フレームワーク」または「FR」は、超可変領域（HVR）残基以外の、可変ドメイン残基のことをいう。可変ドメインのFRは、通常4つのFRドメイン：FR1、FR2、FR3、およびFR4からなる。それに応じて、HVRおよびFRの配列は、通常次の順序でVH（またはVL）に現れる：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

[0046] 全長抗体

用語「全長抗体」、「完全抗体」、および「全部抗体」は、本明細書では相互に交換可能に用いられ、天然型抗体構造に実質的に類似した構造を有する、または本明細書で定義するFc領域を含む重鎖を有する抗体のことをいう。

[0047] 宿主細胞

用語「宿主細胞」、「宿主細胞株」、および「宿主細胞培養物」は、相互に交換可能に用いられ、外来核酸を導入された細胞（そのような細胞の子孫を含む）のことをいう。宿主細胞は「形質転換体」および「形質転換細胞」を含み、これには初代の形質転換細胞および継代数によらずその細胞に由来する子孫を含む。子孫は、親細胞と核酸の内容において完全に同一でなくてもよく、変異を含んでいてもよい。オリジナルの形質転換細胞がスクリーニングされたまたは選択された際に用いられたものと同じ機能または生物学的

活性を有する変異体子孫も、本明細書では含まれる。

[0048] ヒト抗体

「ヒト抗体」は、ヒトもしくはヒト細胞によって産生された抗体またはヒト抗体レパートリーもしくは他のヒト抗体コード配列を用いる非ヒト供給源に由来する抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を備える抗体である。このヒト抗体の定義は、非ヒトの抗原結合残基を含むヒト化抗体を、明確に除外するものである。

[0049] ヒトコンセンサスフレームワーク

「ヒトコンセンサスフレームワーク」は、ヒト免疫グロブリンVLまたはVHフレームワーク配列の選択群において最も共通して生じるアミノ酸残基を示すフレームワークである。通常、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サブグループからである。通常、配列のサブグループは、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3におけるサブグループである。一態様において、VLについて、サブグループは上記のKabatらによるサブグループκIである。一態様において、VHについて、サブグループは上記のKabatらによるサブグループIIIである。

[0050] ヒト化抗体

「ヒト化」抗体は、非ヒトHVRからのアミノ酸残基およびヒトFRからのアミノ酸残基を含む、キメラ抗体のことをいう。ある態様では、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの実質的にすべてを含み、当該可変領域においては、すべてのもしくは実質的にすべてのHVR（例えばCDR）は非ヒト抗体のものに対応し、かつ、すべてのもしくは実質的にすべてのFRは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分を含んでもよい。抗体（例えば、非ヒト抗体）の「ヒト化された形態」は、ヒト化を経た抗体のことをいう。

[0051] 超可変領域

本明細書で用いられる用語「超可変領域」、「HVR」または「CDR」は、配

列において超可変であり（「相補性決定領域」または「complementarity determining region」）、および／または構造的に定まったループ（「超可変ループ」）を形成し、および／または抗原接触残基（「抗原接触」）を含む、抗体の可変ドメインの各領域のことをいう。通常、抗体は6つのCDRを含む：VHに3つ（H1、H2、H3）、およびVLに3つ（L1、L2、L3）である。本明細書での例示的なCDRは、以下のものを含む：

(a) アミノ酸残基26-32 (L1)、50-52 (L2)、91-96 (L3)、26-32 (H1)、53-55 (H2)、および96-101 (H3)のところで生じる超可変ループ (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))；

(b) アミノ酸残基24-34 (L1)、50-56 (L2)、89-97 (L3)、31-35b (H1)、50-65 (H2)、 および95-102 (H3)のところで生じるCDR (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))；

(c) アミノ酸残基27c-36 (L1)、46-55 (L2)、89-96 (L3)、30-35b (H1)、47-58 (H2)、および93-101 (H3) のところで生じる抗原接触 (MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996))；ならびに、

(d) アミノ酸残基46-56 (L2)、47-56 (L2)、48-56 (L2)、49-56 (L2)、26-35 (H1)、26-35b (H1)、49-65 (H2)、93-102 (H3)、および94-102 (H3)を含む、(a)、(b)、および／または(c)の組合せ。

別段示さない限り、CDR残基および可変ドメイン中の他の残基（例えば、FR残基）は、本明細書では上記のKabatらにしたがって番号付けされる。

[0052] 個体

「個体」、「被験体」または「被験者」は哺乳動物である。哺乳動物は、これらに限定されるものではないが、飼育動物（例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、ウマ）、霊長類（例えば、ヒト、およびサルなどの非ヒト霊長類）、ウサギ、ならびに、げっ歯類（例えば、マウスおよびラット）を含む。特定の態様では、個体または被験体は、ヒトである。

[0053] 単離された抗原結合分子

「単離された」抗原結合分子は、そのもともとの環境の成分から分離されたものである。いくつかの態様において、例えば、電気泳動（例えば、SDS-PAGE、等電点分離法（isoelectric focusing: IEF)、キャピラリー電気泳動）またはクロマトグラフ（例えば、イオン交換または逆相HPLC）で測定して、95%または99%を超える純度まで精製される。抗体の純度の評価のための方法の総説として、例えば、Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007) を参照のこと。

[0054] 単離された核酸

「単離された」核酸は、そのもともとの環境の成分から分離された核酸分子のことをいう。単離された核酸は、その核酸分子を通常含む細胞の中に含まれた核酸分子を含むが、その核酸分子は染色体外に存在しているかまたは本来の染色体上の位置とは異なる染色体上の位置に存在している。

[0055] 抗原結合分子をコードする単離された核酸

「抗原結合分子をコードする単離された核酸」は、抗原結合分子の1又は2以上のポリペプチド鎖またはその断片（抗体である場合は、抗体の重鎖および軽鎖またはその断片）をコードする1つまたは複数の核酸分子のことをいい、1つのベクターまたは別々のベクターに乗っている核酸分子、および、宿主細胞中の1つまたは複数の位置に存在している核酸分子を含む。

[0056] モノクローナル抗体

本明細書でいう用語「モノクローナル抗体」は、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体のことをいう。すなわち、その集団を構成する個々の抗体は、生じ得る変異抗体（例えば、自然に生じる変異を含む変異抗体、またはモノクローナル抗体調製物の製造中に発生する変異抗体。そのような変異体は通常若干量存在している。）を除いて、同一でありおよび／または同じエピトープに結合する。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に対するものである。したがって、修飾語「モノクローナル」は、実質的に均一な抗体の集団

から得られるものである、という抗体の特徴を示し、何らかの特定の方法による抗体の製造を求めるものと解釈されるべきではない。例えば、本発明にしたがって用いられるモノクローナル抗体は、これらに限定されるものではないが、ハイブリドーマ法、組換えDNA法、ファージディスプレイ法、ヒト免疫グロブリン遺伝子座の全部または一部を含んだトランスジェニック動物を利用する方法を含む、様々な手法によって作成されてよく、モノクローナル抗体を作製するためのそのような方法および他の例示的な方法は、本明細書に記載されている。

[0057] 添付文書

用語「添付文書」は、治療用品の商用パッケージに通常含まれ、そのような治療用品の使用に関する、適応症、用法、用量、投与方法、併用療法、禁忌、および／または警告についての情報を含む使用説明書のことをいうために用いられる。

[0058] アミノ酸配列同一性

参照ポリペプチド配列に対する「パーセント（％）アミノ酸配列同一性」は、最大のパーセント配列同一性を得るように配列を整列させてかつ必要ならギャップを導入した後の、かつ、いかなる保存的置換も配列同一性の一部と考えないとしたときの、参照ポリペプチド配列中のアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基の、百分率比として定義される。パーセントアミノ酸配列同一性を決める目的のアラインメントは、当該技術分野における技術の範囲内にある種々の方法、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN、Megalign（DNASTAR）ソフトウェア、またはGENETYX（登録商標）（株式会社ゼネティックス）などの、公に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用することにより達成することができる。当業者は、比較される配列の全長にわたって最大のアラインメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、配列のアラインメントをとるための適切なパラメーターを決定することができる。

[0059] ALIGN-2配列比較コンピュータプログラムは、ジェネンテック社の著作であ

り、そのソースコードは米国著作権庁（U.S. Copyright Office, Wasington D.C., 20559）に使用者用書類とともに提出され、米国著作権登録番号TXU510087として登録されている。ALIGN-2プログラムは、ジェネンテック社（Genentech, Inc., South San Francisco, California）から公に入手可能であるし、ソースコードからコンパイルしてもよい。ALIGN-2プログラムは、Digital UNIX V4.0Dを含むUNIXオペレーティングシステム（UNIXは登録商標）上での使用のためにコンパイルされる。すべての配列比較パラメーターは、ALIGN-2プログラムによって設定され、変動しない。

アミノ酸配列比較にALIGN-2が用いられる状況では、所与のアミノ酸配列Aの、所与のアミノ酸配列Bへの、またはそれとの、またはそれに対する％アミノ酸配列同一性（あるいは、所与のアミノ酸配列Bへの、またはそれとの、またはそれに対する、ある％アミノ酸配列同一性を有するまたは含む所与のアミノ酸配列A、ということもできる）は、次のように計算される：分率X／Yの100倍。ここで、Xは配列アラインメントプログラムALIGN-2によって、当該プログラムのAおよびBのアラインメントにおいて同一である一致としてスコア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全数である。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、AのBへの％アミノ酸配列同一性は、BのAへの％アミノ酸配列同一性と等しくないことが、理解されるであろう。別段特に明示しない限り、本明細書で用いられるすべての％アミノ酸配列同一性値は、直前の段落で述べたとおりALIGN-2コンピュータプログラムを用いて得られるものである。

[0060] 薬学的製剤

用語「薬学的製剤」は、その中に含まれた有効成分の生物学的活性が効果を発揮し得るような形態にある調製物であって、かつ製剤が投与される被験体に許容できない程度に毒性のある追加の要素を含んでいない、調製物のことをいう。

[0061] 薬学的に許容される担体

「薬学的に許容される担体」は、被験体に対して無毒な、薬学的製剤中の

有効成分以外の成分のことをいう。薬学的に許容される担体は、これらに限定されるものではないが、緩衝液、賦形剤、安定化剤、または保存剤を含む。

[0062] 治療

本明細書で用いられる「治療」（および、その文法上の派生語、例えば「治療する」、「治療すること」など）は、治療される個体の自然経過を改変することを企図した臨床的介入を意味し、予防のためにも、臨床的病態の経過の間にも実施され得る。治療の望ましい効果は、これらに限定されるものではないが、疾患の発生または再発の防止、症状の軽減、疾患による任意の直接的または間接的な病理的影響の減弱、転移の防止、疾患の進行速度の低減、疾患状態の回復または緩和、および寛解または改善された予後を含む。いくつかの態様において、本発明の抗体は、疾患の発症を遅らせる、または疾患の進行を遅くするために用いられる。

[0063] 可変領域

用語「可変領域」または「可変ドメイン」は、抗体を抗原へと結合させることに関与する、抗体の重鎖または軽鎖のドメインのことをいう。天然型抗体の重鎖および軽鎖の可変ドメイン（それぞれVHおよびVL）は、通常、各ドメインが4つの保存されたフレームワーク領域（FR）および3つの超可変領域（HVR）を含む、類似の構造を有する。（例えば、Kindt et al. Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007) 参照。）1つのVHまたはVLドメインで、抗原結合特異性を与えるに充分であろう。さらに、ある特定の抗原に結合する抗体は、当該抗原に結合する抗体からのVHまたはVLドメインを使ってそれぞれVLまたはVHドメインの相補的ライブラリをスクリーニングして、単離されてもよい。例えばPortolano et al., J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson et al., Nature 352:624-628 (1991) 参照。

[0064] ベクター

本明細書で用いられる用語「ベクター」は、それが連結されたもう1つの核酸を増やすことができる、核酸分子のことをいう。この用語は、自己複製核

酸構造としてのベクター、および、それが導入された宿主細胞のゲノム中に組み入れられるベクターを含む。あるベクターは、自身が動作的に連結された核酸の、発現をもたらすことができる。そのようなベクターは、本明細書では「発現ベクター」とも称される。

[0065] 多重特異性抗体

特定の態様において、本明細書で提供される抗原結合分子（または抗体）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つの異なる部位に結合特異性を有する、モノクローナル抗体である。多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）は、全長抗体としてまたは抗体断片として調製され得る。

[0066] 多重特異性抗体を作製するための手法は、これらに限定されるものではないが、異なる特異性を有する2つの免疫グロブリン重鎖－軽鎖ペアの組み換え共発現（Milstein and Cuello, Nature 305: 537 (1983)、WO93/08829、およびTraunecker et al., EMBO J. 10: 3655 (1991) 参照）、およびknob-in-hole技術（例えば、米国特許第5,731,168号参照）を含む。多重特異性抗体は、Fcヘテロ二量体分子を作製するために静電ステアリング効果（electrostatic steering effects）を操作すること（WO2009/089004A1）；2つ以上の抗体または断片を架橋すること（米国特許第4,676,980号およびBrennan et al., Science, 229: 81 (1985)参照）；ロイシンジッパーを用いて2つの特異性を有する抗体を作成すること（Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992) 参照）；「ダイアボディ」技術を用いて二重特異性抗体断片を作製すること（Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993) 参照）；および、単鎖Fv（scFv）二量体を用いること（Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994) 参照）；および、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、によって作製してもよい。

[0067] 「オクトパス抗体」を含む、3つ以上の機能的抗原結合部位を伴う改変抗体も、本明細書では含まれる（例えば、米国特許出願公開第2006/0025576号A1

参照）。

[0068] 本明細書で抗原結合分子または断片は、特定の抗原と別の異なる抗原とに結合する1つの抗原結合部位を含む、「デュアルアクティングFab」または「DAF」も含む（例えば、米国特許出願公開第2008/0069820号参照）。

[0069] II. 抗T細胞抗原結合分子および医薬組成物

一態様において、「抗T細胞抗原結合分子」とは、T細胞上の抗原に結合する抗原結合分子であり、T細胞受容体複合体に結合する抗原結合分子を含む。一態様において、抗T細胞抗原結合分子は多重特異性抗原結合分子である。一態様において、抗T細胞抗原結合分子は、「T細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン」、および「癌抗原結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン」を含む、二重特異性抗原結合分子であり、好ましくは二重特異性抗体である。一態様において、二重特異性抗体は、単鎖抗体の構造、例えば、抗体可変領域をリンカーで結合した構造を有していてもよい。一態様において、抗T細胞抗原結合分子は、さらに、Fcγ受容体に対する結合活性が低下しているFc領域を含む。

[0070] また、一態様において、T細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメインは、好ましくは、T細胞受容体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメインであり、さらに好ましくは、CD3結合活性を有する抗体可変領域を含むドメインである。また、一態様において、上記「抗体可変領域を含むドメイン」は、一または複数の抗体の可変ドメインより提供され、好ましくは、抗体可変領域を含むドメインは抗体軽鎖可変領域（VL）と抗体重鎖可変領域（VH）とを含む。こうした抗体可変領域を含むドメインの例としては、各種抗体断片、例えば、「scFv（single chain Fv）」、「単鎖抗体（single chain antibody）」、「Fv」、「scFv2（single chain Fv 2）」、「Fab」または「F(ab')2」等が好適に挙げられる。

[0071] 癌抗原結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン

本明細書において、「癌抗原結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン」とは、癌抗原の一部または全部に特異的に結合し、かつ相補的である領

域を含んでなる抗体の部分をいう。

[0072] 癌特異的抗原

本明細書において、「癌特異的抗原」とは、癌細胞と健常細胞を区別することを可能とする、癌細胞が発現する抗原を意味し、例えば、細胞の悪性化に伴って発現する抗原、細胞が、がん化した際に細胞表面やタンパク質分子上に現れる異常な糖鎖が含まれる。具体的には、例えば、GPC3、ALK受容体（プレイオトロフィン受容体）、プレイオトロフィン、KS 1/4膵臓癌抗原、卵巣癌抗原（CA125）、前立腺酸リン酸、前立腺特異的抗原（PSA）、メラノーマ関連抗原p97、メラノーマ抗原gp75、高分子量メラノーマ抗原（HMW-MAA）、前立腺特異的膜抗原、癌性胚抗原(CEA)、多型上皮ムチン抗原、ヒト乳脂肪球抗原、CEA、TAG-72、CO17-1A、GICA 19-9、CTA-1およびLEAなどの結腸直腸腫瘍関連抗原、バーキットリンパ腫抗原-38.13、CD19、ヒトBリンパ腫抗原-CD20、CD33、ガングリオシドGD2、ガングリオシドGD3、ガングリオシドGM2およびガングリオシドGM3などのメラノーマ特異的抗原、腫瘍特異的移植型細胞表面抗原（TSTA）、T抗原、DNA腫瘍ウイルスおよびRNA腫瘍ウイルスのエンベロープ抗原などのウイルスにより誘導される腫瘍抗原、結腸のCEA、5T4癌胎児トロホブラスト糖タンパク質および膀胱腫瘍癌胎児抗原などの癌胎児抗原α-フェトプロテイン、ヒト肺癌抗原L6およびL20などの分化抗原、線維肉腫の抗原、ヒト白血病T細胞抗原-Gp37、新生糖タンパク質、スフィンゴ脂質、EGFR（上皮増殖因子受容体）などの乳癌抗原、NY-BR-16、NY-BR-16およびHER2抗原（p185HER2）、多型上皮ムチン（PEM）、悪性ヒトリンパ球抗原-APO-1、胎児赤血球に認められるI抗原などの分化抗原、成人赤血球に認められる初期内胚葉I抗原、移植前の胚、胃癌に認められるI（Ma）、乳腺上皮に認められるM18、M39、骨髄細胞に認められるSSEA-1、VEP8、VEP9、Myl、VIM-D5、結腸直腸癌に認められるD156-22、TRA-1-85（血液群H）、精巣および卵巣癌に認められるSCP-1、結腸癌に認められるC14、肺癌に認められるF3、胃癌に認められるAH6、Yハプテン、胚性癌細胞に認められるLey、TL5（血液群A）、A431細胞に認められるEGF受容体、膵臓癌に認められるE1シリーズ（血液群B）、

胚性癌細胞に認められるFC10.2、胃癌抗原、腺癌に認められるCO-514（血液群Lea）、腺癌に認められるNS-10、CO-43（血液群Leb）、A431細胞のEGF受容体に認められるG49、結腸癌に認められるMH2（血液群ALeb/Ley）、結腸癌に認められる19.9、胃癌ムチン、骨髄細胞に認められるT5A7、メラノーマに認められるR24、胚性癌細胞に認められる4.2、GD3、D1.1、OFA-1、GM2、OFA-2、GD2、およびM1:22:25:8ならびに4～8細胞段階の胚に認められるSSEA-3およびSSEA-4、皮下T細胞リンパ腫抗原、MART-1抗原、シアリルTn(STn)抗原、結腸癌抗原NY-CO-45、肺癌抗原NY-LU-12変異体A、腺癌抗原ART1、腫瘍随伴性関連脳-精巣癌抗原(癌神経抗原MA2、腫瘍随伴性神経抗原)、神経癌腹部抗原2（NOVA2）、血液細胞癌抗原遺伝子520、腫瘍関連抗原CO-029、腫瘍関連抗原MAGE-C1（癌／精巣抗原CT7）、MAGE-B1（MAGE-XP抗原）、MAGE-B2（DAM6）、MAGE-2、MAGE-4a、MAGE-4bおよびMAGE-X2、癌-精巣抗原（NY-EOS-1）、YKL-40および上記ポリペプチドのいずれかの断片またはこれらに対して修飾された構造等（前記の修飾リン酸基や糖鎖等）、EpCAM、EREG、CA19-9、CA15-3、シリアルSSEA-1(SLX)、HER2、PSMA、CEA、CLEC12A等が挙げられる。本発明の癌特異的抗原結合ドメインの対象となる癌特異的抗原としては、特に、細胞表面に発現するものが好ましく、そのような癌特異的抗原としては、例えば、CD19、CD20、EGFR、HER2、EpCAM、EREGがあげられる。

[0073] GPC3結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン

本明細書において「グリピカン３(GPC3)結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン」とは、上記GPC3 タンパク質又はその部分ペプチドの一部または全部に特異的に結合し且つ相補的である領域を含んで成る抗体の部分をいう。

[0074] 本明細書において、グリピカン3（GPC3）は、グリコシルホスファチジルイノシトールを介して細胞表面に結合しているヘパラン硫酸プロテオグリカンの一群、すなわちグリピカンファミリーに属するタンパク質である(Filmus, J. Clin. Invest., 2001, 108, 497-501)。グリピカンは細胞の増殖、分化、遊走に重要な役割を果たしている。GPC3は、外科的切除または生検により得

られた肝細胞癌組織の70%以上に発現しており、隣接する非腫瘍性の肝臓病変や大部分の成人組織においては全く、あるいはほとんど発現していない(Zhu-Zu-W, Gut, 2001, 48, 558-564、Yamauchi, Mod. Pathol., 2005, 18, 1591-1598)。

[0075] T細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン

本明細書において、「T細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン」とは、T細胞受容体複合体の一部または全部に特異的に結合し且つ相補的である領域を含んで成るT細胞受容体複合体抗体の部分をいう。T細胞受容体複合体は、T細胞受容体自身でもよいし、T細胞受容体とともにT細胞受容体複合体を構成するアダプター分子でもよい。アダプターとして好適なものはCD3である。

[0076] T細胞受容体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン

本明細書において、「T細胞受容体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン」とは、T細胞受容体の一部または全部に特異的に結合し且つ相補的である領域を含んでなるT細胞受容体抗体の部分をいう。

本発明のドメインが結合するT細胞受容体の部分としては、可変領域でもよいし、定常領域でもよいが、好ましくは定常領域に存在するエピトープである。定常領域の配列として、例えばRefSeq登録番号CAA26636.1のT細胞受容体α鎖（配列番号：９）、RefSeq登録番号C25777のT細胞受容体β鎖（配列番号：１０）、RefSeq登録番号A26659のT細胞受容体γ1鎖（配列番号：１１）、RefSeq登録番号AAB63312.1のT細胞受容体γ2鎖（配列番号：１２）、RefSeq登録番号AAA61033.1のT細胞受容体δ鎖（配列番号：１３）の配列を挙げることができる

[0077] CD3結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン

本明細書において「CD3結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン」とは、CD3の一部または全部に特異的に結合し且つ相補的である領域を含んで成るCD3抗体の部分をいう。

[0078] 本発明に係るCD3結合活性を有する抗体可変領域を含むドメインは、ヒトCD

3を構成するγ鎖、δ鎖又はε鎖配列に存在するエピトープであればいずれのエピトープに結合するものであり得る。本発明において、好ましくはヒトCD3複合体のε鎖の細胞外領域に存在するエピトープに結合する抗CD3抗体の軽鎖可変領域（VL）と抗CD3抗体の重鎖可変領域（VH）とを含むドメインが好適に用いられる。こうしたドメインとしては、実施例に記載の抗CD3抗体の軽鎖可変領域(VL)と抗CD3抗体の重鎖可変領域(VH)の他に、OKT3抗体（Proc. Natl. Acad. Sci. USA（1980）77, 4914-4917）や種々の公知のCD3抗体の軽鎖可変領域（VL）とCD3抗体の重鎖可変領域（VH）とを含むCD3結合ドメインが好適に用いられる。また、ヒトCD3を構成するγ鎖、δ鎖又はε鎖を前記の方法によって所望の動物に免疫することによって取得された所望の性質を有する抗CD3抗体を起源とする抗体可変領域を含むドメインが適宜使用され得る。CD3結合活性を有する抗体可変領域を含むドメインの起源となる抗CD3抗体は前記のとおり適宜ヒト化された抗体やヒト抗体が適宜用いられる。CD3を構成するγ鎖、δ鎖又はε鎖の構造は、そのポリヌクレオチド配列が、配列番号：9（NM_000073.2）、10（NM_000732.4）及び11（NM_000733.3）に、そのポリペプチド配列が、配列番号：12（NP_000064.1）、13（NP_000723.1）及び14（NP_000724.1）に記載されている（カッコ内はRefSeq登録番号を示す）。

[0079] 本発明の抗原結合分子における抗体可変領域を含むドメインは、同一のエピトープに結合することができる。ここで同一のエピトープは、配列番号：２あるいは配列番号：14に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質中に存在することができる。あるいは本発明の抗原結合分子における抗体可変領域を含むドメインは、互いに異なるエピトープに結合することができる。ここで異なるエピトープは、配列番号：２あるいは配列番号：１４に記載のアミノ酸配列からなるタンパク質中に存在することができる。

[0080] Fcγ受容体に対する結合活性が低下しているFc領域

一態様において、Fcγ受容体に対する結合活性が低下しているとは、例えば、対照とする抗原結合分子の結合活性に比較して被検抗原結合分子の結合活性が、50%以下、好ましくは45%以下、40%以下、35%以下、30%以下、2

0%以下、15%以下、特に好ましくは10%以下、9%以下、8%以下、7%以下、6%以下、5%以下、4%以下、3%以下、2%以下、1%以下の結合活性を示すことをいう。

[0081] 対照とする抗原結合分子としては、IgG1、IgG2、IgG3又はIgG4モノクローナル抗体のFc領域を有する抗原結合分子が適宜使用され得る。また、ある特定のアイソタイプの抗体のFc領域の変異体を有する抗原結合分子を被検物質として使用する場合には、当該特定のアイソタイプの抗体のFc領域を有する抗原結合分子を対照として用いることによって、当該変異体が有する変異によるFcγ受容体への結合活性に対する効果が検証される。上記のようにして、Fcγ受容体に対する結合活性が低下していることが検証されたFc領域の変異体を有する抗原結合分子が適宜作製される。

[0082] このような変異体の例としては、EUナンバリングに従って特定されるアミノ酸である231A-238Sの欠失（WO 2009/011941）、C226S, C229S, P238S, (C220S)（J.Rheumatol (2007) 34, 11）、C226S, C229S (Hum.Antibod.Hybridomas (1990) 1(1), 47-54)、C226S, C229S, E233P, L234V, L235A (Blood (2007) 109, 1185-1192）等の変異体が公知である。

[0083] すなわち、特定のアイソタイプの抗体のFc領域を構成するアミノ酸のうち、EUナンバリングに従って特定される下記のいずれかのアミノ酸；220位、226位、229位、231位、232位、233位、234位、235位、236位、237位、238位、239位、240位、264位、265位、266位、267位、269位、270位、295位、296位、297位、298位、299位、300位、325位、327位、328位、329位、330位、331位、332位が置換されているFc領域を有する抗原結合分子が好適に挙げられる。Fc領域の起源である抗体のアイソタイプとしては特に限定されず、IgG1、IgG2、IgG3又はIgG4モノクローナル抗体を起源とするFc領域が適宜利用され得るが、IgG1抗体を起源とするFc領域が好適に利用される。

[0084] 例えば、IgG1抗体のFc領域を構成するアミノ酸のうち、EUナンバリングに従って特定される下記のいずれかの置換（数字がEUナンバリングに従って特定されるアミノ酸残基の位置、数字の前に位置する一文字のアミノ酸記号が

置換前のアミノ酸残基、数字の後に位置する一文字のアミノ酸記号が置換前のアミノ酸残基をそれぞれ表す）；

(a) L234F、L235E、P331S、

(b) C226S、C229S、P238S、

(c) C226S、C229S、

(d) C226S、C229S、E233P、L234V、L235A

(e) L234A、L235A又はL235R、N297A

(f) L235A又はL235R、S239K、N297A

が施されているFc領域、又は、231位から238位のアミノ酸配列が欠失したFc領域を有する抗原結合分子も適宜使用され得る。

[0085] また、IgG2抗体のFc領域を構成するアミノ酸のうち、EUナンバリングに従って特定される下記のいずれかの置換（数字がEUナンバリングに従って特定されるアミノ酸残基の位置、数字の前に位置する一文字のアミノ酸記号が置換前のアミノ酸残基、数字の後に位置する一文字のアミノ酸記号が置換前のアミノ酸残基をそれぞれ表す）；

(g) H268Q、V309L、A330S、P331S

(h) V234A

(i) G237A

(j) V234A、G237A

(k) A235E、G237A

(l) V234A、A235E、G237A

が施されているFc領域を有する抗原結合分子も適宜使用され得る。

[0086] また、IgG3抗体のFc領域を構成するアミノ酸のうち、EUナンバリングに従って特定される下記のいずれかの置換（数字がEUナンバリングに従って特定されるアミノ酸残基の位置、数字の前に位置する一文字のアミノ酸記号が置換前のアミノ酸残基、数字の後に位置する一文字のアミノ酸記号が置換前のアミノ酸残基をそれぞれ表す）；

(m) F241A

(n) D265A

(o) V264A

が施されているFc領域を有する抗原結合分子も適宜使用され得る。

[0087] また、IgG4抗体のFc領域を構成するアミノ酸のうち、EUナンバリングに従って特定される下記のいずれかの置換（数字がEUナンバリングに従って特定されるアミノ酸残基の位置、数字の前に位置する一文字のアミノ酸記号が置換前のアミノ酸残基、数字の後に位置する一文字のアミノ酸記号が置換前のアミノ酸残基をそれぞれ表す）；

(p) L235A、G237A、E318A

(q) L235E

(r) F234A、L235A

が施されているFc領域を有する抗原結合分子も適宜使用され得る。

[0088] その他の好ましい例として、IgG1抗体のFc領域を構成するアミノ酸のうち、EUナンバリングに従って特定される下記のいずれかのアミノ酸；233位、234位、235位、236位、237位、327位、330位、331位が、対応するIgG2またはIgG4においてそのEUナンバリングが対応するアミノ酸に置換されているFc領域を有する抗原結合分子が挙げられる。

[0089] その他の好ましい例として、IgG1抗体のFc領域を構成するアミノ酸のうち、EUナンバリングに従って特定される下記のいずれか一つ又はそれ以上のアミノ酸；234位、235位、297位が他のアミノ酸によって置換されているFc領域を有する抗原結合分子が好適に挙げられる。置換後に存在するアミノ酸の種類は特に限定されないが、234位、235位、297位のいずれか一つ又はそれ以上のアミノ酸がアラニンに置換されているFc領域を有する抗原結合分子が特に好ましい。

[0090] その他の好ましい例として、IgG1抗体のFc領域を構成するアミノ酸のうち、EUナンバリングに従って特定される下記のいずれかのアミノ酸；265位が他のアミノ酸によって置換されているFc領域を有する抗原結合分子が好適に挙げられる。置換後に存在するアミノ酸の種類は特に限定されないが、265位の

アミノ酸がアラニンに置換されているFc領域を有する抗原結合分子が特に好ましい。

[0091] 抗グリピカン3(GPC3)／T細胞受容体複合体二重特異性抗体

一態様において、抗T細胞抗原結合分子は、（１）グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、（２）T細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、（３）Fcγ受容体に対する結合活性が低下しているFc領域を含むドメイン、を含む二重特異性抗体である。一態様において、本発明のグリピカン3結合活性を有する抗体可変領域とT細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域に含まれる抗体L鎖可変領域は、グリピカン3に対して結合活性を有するH鎖とT細胞受容体複合体に対して結合活性を有するH鎖の両方に結合能を与え得る共通のL鎖を取得し、これを前記二重特異性抗体の共通L鎖可変領域として用いることが好ましい。

[0092] 本開示における好ましいグリピカン3結合活性を有する抗体可変領域に含まれる抗体H鎖可変領域としては、例えば、表１に記載の抗体H鎖可変領域、或いは、CDR1、CDR2及びCDR3のアミノ酸配列が表１に記載の抗体H鎖可変領域の有するCDR1、CDR2及びCDR3のアミノ酸配列と同一のCDR配列を有する抗体H鎖可変領域、或いは、当該可変領域と機能的に同等の抗体H鎖可変領域が挙げられる。

[0093]

[表1]

配列名	配列番号
H0000	40
GCH003	170
GCH005	171
GCH006	172
GCH007	173
GCH008	174
GCH010	175
GCH012	176
GCH013	177
GCH014	178
GCH015	179
GCH016	180
GCH019	181
GCH022	182
GCH023	183
GCH025	184
GCH026	185
GCH027	186
GCH029	187
GCH032	188
GCH034	189
GCH035	190
GCH039	191
GCH040	192

配列名	配列番号
GCH042	193
GCH043	194
GCH045	195
GCH053	196
GCH054	197
GCH055	198
GCH056	199
GCH057	200
GCH059	201
GCH060	202
GCH061	203
GCH062	204
GCH064	205
GCH065	206
GCH066	207
GCH067	208
GCH068	209
GCH073	210
GCH094	211
GCH098	212
GCH099	213
GCH100	214
H0610	215

[0094] また、本開示における好ましいT細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域としては、T細胞受容体に対する結合活性を有する抗体可変領域が挙げられる。T細胞受容体の中でもCD3が好ましく、特にCD3εが好ましい。そのような抗体可変領域に含まれる抗体H鎖可変領域としては、例えば、表２に記載の抗体H鎖可変領域、或いは、CDR1、CDR2及びCDR3のアミノ酸配列が表２に記載の抗体H鎖可変領域の有するCDR1、CDR2及びCDR3のアミノ酸配列と同一のCDR配列を有する抗体H鎖可変領域、或いは、当該可変領域と機能的に同等の抗体H鎖可変領域が挙げられる。

[0095] [表2]

配列名	配列番号
hCE115HA	52
CE115HA177	64
CE115HA178	65
CE115HA179	66
CE115HA180	67
hCE115HAa	68
TR01H006	69
TR01H007	70
TR01H008	71
TR01H009	72
TR01H010	73
TR01H011	74
TR01H012	75
TR01H013	76
TR01H014	77
TR01H015	78
TR01H016	79
TR01H017	80
TR01H018	81
TR01H019	82
TR01H020	83
TR01H021	84
TR01H022	85
TR01H023	86
TR01H024	87
TR01H025	88
TR01H026	89
TR01H027	90
TR01H028	91
TR01H029	92
TR01H030	93
TR01H031	94
TR01H032	95
TR01H033	96
TR01H034	97
TR01H035	98

配列名	配列番号
TR01H036	99
TR01H037	100
TR01H038	101
TR01H039	102
TR01H040	103
TR01H041	104
TR01H042	105
TR01H043	106
TR01H044	107
TR01H045	108
TR01H046	109
TR01H047	110
TR01H048	111
TR01H049	112
TR01H050	113
TR01H051	114
TR01H052	115
TR01H053	116
TR01H054	117
TR01H055	118
TR01H056	119
TR01H057	120
TR01H058	121
TR01H061	122
TR01H062	123
TR01H063	124
TR01H064	125
TR01H065	126
TR01H066	127
TR01H067	128
TR01H068	129
TR01H069	130
TR01H070	131
TR01H071	132
TR01H072	133
TR01H073	134

配列名	配列番号
TR01H074	135
TR01H075	136
TR01H076	137
TR01H077	138
TR01H079	139
TR01H080	140
TR01H081	141
TR01H082	142
TR01H083	143
TR01H084	144
TR01H090	145
TR01H091	146
TR01H092	147
TR01H093	148
TR01H094	149
TR01H095	150
TR01H096	151
TR01H097	152
TR01H098	153
TR01H099	154
TR01H100	155
TR01H101	156
TR01H102	157
TR01H103	158
TR01H104	159
TR01H105	160
TR01H106	161
TR01H107	162
TR01H108	163
TR01H109	164
TR01H110	165
TR01H111	166
TR01H112	167
TR01H113	168
TR01H114	169
TR01H001	420
TR01H002	421
TR01H003	422
TR01H004	423
rCE115H	424
CE115HA121	425
CE115HA122	426
CE115HA124	427
CE115HA192	428
CE115HA236	429
CE115HA251	430
CE115HA252	431

[0096] 抗体H鎖アミノ酸配列を構成するアミノ酸残基のCDR領域と、kabatナンバリングとの関係については図２に例示される。

[0097] 本発明で用いられる共通のL鎖可変領域としては、表3に記載のL鎖可変領域、又は、CDR1、CDR2及びCDR3のアミノ酸配列が表３に記載の抗体L鎖可変領域の有するCDR1、CDR2及びCDR3のアミノ酸配列と同一のCDR配列を有する抗体L鎖可変領域、又は、当該可変領域と機能的に同等の抗体L可変領域が挙げられる。

[0098]

[表3]

配列名	配列番号	配列名	配列番号	配列名	配列番号
L0000	53	L0125	264	L0214	312
L0002	217	L0126	265	L0215	313
L0003	218	L0127	266	L0216	314
L0006	219	L0129	267	L0217	315
L0007	220	L0132	268	L0218	316
L0008	221	L0134	269	L0219	317
L0009	222	L0136	270	L0220	318
L0011	223	L0137	271	L0222	319
L0012	224	L0138	272	L0223	320
L0013	225	L0139	273	L0224	321
L0014	226	L0140	274	L0226	322
L0015	227	L0141	275	L0227	323
L0016	228	L0143	276	L0228	324
L0032	229	L0144	277	L0229	325
L0038	230	L0145	278	L0230	326
L0039	231	L0147	279	L0231	327
L0041	232	L0148	280	L0232	328
L0042	233	L0149	281	L0233	329
L0043	234	L0151	282	L0234	330
L0044	235	L0152	283	L0235	331
L0045	236	L0154	284	L0236	332
L0046	237	L0155	285	L0237	333
L0047	238	L0157	286	L0238	334
L0062	239	L0160	287	L0239	335
L0063	240	L0161	288	L0240	336
L0064	241	L0163	289	L0241	337
L0065	242	L0167	290	L0242	338
L0066	243	L0168	291	L0243	339
L0069	244	L0173	292	L0246	340
L0075	245	L0175	293	L0247	341
L0079	246	L0180	294	L0248	342
L0082	247	L0181	295	L0249	343
L0085	248	L0186	296	L0250	344
L0089	249	L0187	297	L0258	345
L0090	250	L0200	298	L0259	346
L0091	251	L0201	299	L0260	347
L0093	252	L0202	300	L0261	348
L0104	253	L0203	301	L0262	349
L0106	254	L0204	302	L0263	350
L0107	255	L0205	303	L0264	351
L0109	256	L0206	304	L0265	352
L0113	257	L0207	305	L0266	353
L0115	258	L0208	306	L0267	354
L0117	259	L0209	307	L0268	355
L0120	260	L0210	308	L0269	356
L0122	261	L0211	309	L0270	357
L0123	262	L0212	310	L0271	358
L0124	263	L0213	311	L0272	359

[0099] 抗体L鎖アミノ酸配列を構成するアミノ酸残基のCDR領域と、kabatナンバリングとの関係については図４に例示される。

[0100] 好ましい一態様において、グリピカン3結合活性を有する抗体可変領域とT細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域の組合せとしては、例えば、表4に記載の抗体H鎖可変領域の組合せ、或いは、CDR1、CDR2及びCDR3のアミノ酸配列が表４に記載の抗体H鎖可変領域の有するCDR1、CDR2及びCDR3のアミノ酸配列と同一のCDR配列を有する抗体H鎖可変領域の組合せ、或いは、当該可変領域と機能的に同等の抗体H鎖可変領域の組合せが挙げられる。

[0101] [表4]

GPC3側/T細胞受容体複合体側	配列番号
H0000/hCE115HA	40/52
H0000/CE115HA251	40/430
H0000/CE115HA236	40/429
H0000/TR01H002	40/421
H0000/CE115HA122	40/426
H0610/rCE115H	215/424
H0610/TR01H040	215/103
H0610/TR01H061	215/122
H0610/TR01H068	215/129
H0610/TR01H071	215/132
GCH054/TR01H067	197/128
GCH094/TR01H082	211/142
GCH094/TR01H084	211/144
GCH065/TR01H084	206/144
GCH065/TR01H082	206/142
GCH094/TR01H109	211/164
GCH065/TR01H109	206/164
GCH094/TR01H113	211/168
GCH065/TR01H113	206/168

[0102] 上記のグリピカン3結合活性を有する抗体可変領域とT細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域の組合せに対して、好ましい共通L鎖としては、例えば、L0000、 L0011、L0201、L0203、L0204、L0206、L0208、L0209、L0211、L0212、L0222、或いは、共通L鎖のCDR1、CDR2及びCDR3のアミノ酸配列が、これら共通L鎖のCDR1、CDR2及びCDR3のアミノ酸配列と同一のCDR配列を有

する共通L鎖を挙げることができる。具体的な好ましい組合せとしては、例えば、表5に記載の抗体H鎖可変領域及び共通L鎖の組合せ、或いは、CDR1、CDR2及びCDR3のアミノ酸配列が表5に記載の抗体可変領域及び共通L鎖の有するCDR1、CDR2及びCDR3のアミノ酸配列と同一のCDR配列を有する抗体可変領域の組合せ、或いは、当該可変領域と機能的に同等の抗体H鎖可変領域及び共通L鎖の組合せが挙げられる。

[0103] [表5]

GPC3側/T細胞受容体複合体側/共通L鎖	配列番号
H0610/rCE115H/L0000	215/424/53
H0610/TR01H040/L0000	215/103/53
H0610/TR01H040/L0201	215/103/299
H0610/TR01H040/L0203	215/103/301
H0610/TR01H040/L0204	215/103/302
H0610/TR01H040/L0206	215/103/304
H0610/TR01H040/L0208	215/103/306
H0610/TR01H040/L0209	215/103/307
H0610/TR01H040/L0211	215/103/309
H0610/TR01H061/L0000	215/122/53
H0610/TR01H068/L0000	215/129/53
H0610/TR01H071/L0000	215/132/53
GCH054/TR01H067/L0201	197/128/299
GCH054/TR01H067/L0212	197/128/310
GCH054/TR01H067/L0222	197/128/319
GCH054/TR01H067/L0000	197/128/53
GCH094/TR01H082/L0201	211/142/299
GCH094/TR01H082/L0011	211/142/223
GCH094/TR01H084/L0011	211/144/223
GCH065/TR01H084/L0011	206/144/223
GCH065/TR01H082/L0011	206/142/223
GCH094/TR01H109/L0011	211/164/223
GCH065/TR01H109/L0011	206/164/223
GCH094/TR01H113/L0011	211/168/223
GCH065/TR01H113/L0011	206/168/223

[0104] 抗T細胞抗原結合分子（好ましくは二重特異性抗体）に含まれるFc領域は、Fcγ受容体に対する結合活性が低下しているFc領域である限り特に制限されないが、好ましいFc領域としては、例えば、E22HhのFc領域部分とE22HkのFc領域部分の組合せ、E2702GsKscのFc領域部分とE2704sEpscのFc領域部分の組

合せ、E2702sKscのFc領域部分とE2704sEpscのFc領域部分の組合せを挙げることができる。

[0105] ERY974

一態様において、本開示の抗T細胞抗原結合分子は、ERY974である。ERY974は（１）グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、（２）T細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、（３）Fcγ受容体に対する結合活性が低下しているFc領域を含むドメイン、を含む二重特異性抗体であり、CD3側の重鎖可変領域としてTR01H113（配列番号：168）、CD3側の重鎖定常領域としてE2702sKsc（配列番号：62）、GPC3側の重鎖可変領域としてGCH065（配列番号：206）、GPC3側の重鎖定常領域としてE2704sEpsc （配列番号：61）、共通軽鎖可変領域としてL0011（配列番号：223）、および共通軽鎖定常領域としてk0（配列番号：63）、を含む。別の態様において、ERY974の、CD3側重鎖は配列番号：402のアミノ酸配列、GPC3側重鎖は配列番号：385のアミノ酸配列、共通軽鎖は、配列番号：410のアミノ酸配列をそれぞれ含む。

[0106] 一態様において、本開示におけるアミノ酸配列に含まれるアミノ酸は翻訳後に修飾を受ける場合もある。例えば、N末端のグルタミン残基（Q）はピログルタミル化によりピログルタミン酸(pGlu)となることは、当業者によく知られた修飾である。そのようにアミノ酸が翻訳後修飾された場合であっても当然のことながら、本開示に記載されているアミノ酸配列に含まれる。

[0107] 本開示における、他の好ましい抗T細胞抗原結合分子としては、グリピカン3に対する結合活性を有する抗体可変領域と、CD3εに対する結合活性を有する抗体可変領域を有する二重特異性抗体が挙げられる。より好ましくは、二重特異性抗体であるGPC3_ERY22_rCE115（WO2015156268の実施例１に開示される）と比較して、細胞傷害活性が同等又はそれ以上であることが好ましい。そのような二重特異性抗体としては、例えば、WO2015156268の実施例３（表１３）に記載のH鎖およびL鎖を有する二重特異性抗体、又は、当該抗体が結合するエピトープと重複するエピトープに結合し、上述のFcγ受容体に対す

る結合活性が低下しているFc領域を有する二重特異性抗体を挙げることができる。

[0108] ここで、本開示において「機能的に同等」とは、抗原に対する結合親和性が同等である、或いは、二重特異性抗体として用いられた場合に、グリピカン３が発現している細胞又は当該細胞を含む組織に対する細胞傷害活性が同等であることを意味する。結合親和性および細胞傷害活性は、本明細書の記載に基づいて測定することができる。細胞傷害活性を測定する細胞は、GPC3が発現している所望の細胞又は当該細胞を含む所望の組織を用いてよいが、例えばGPC3を発現するヒトがん細胞株であるPC-10またはNCI-H446を用いることができる。また抗体定常領域においては、Fcγ受容体に対する結合活性の低下が同等であることでもよい。

[0109] 例えば、本願明細書に記載された抗体H鎖可変領域（元となるH鎖可変領域）と機能的に同等な抗体H鎖可変領域は、その元となるH鎖の対として本願明細書に記載されている抗体L鎖可変領域と組み合わせた場合、結合親和性が同等である、或いは、二重特異性抗体として用いられた場合に、グリピカン３が発現している細胞又は当該細胞を含む組織に対する細胞傷害活性が同等であることを意味する。また本願明細書に記載された抗体L鎖可変領域（元となるL鎖可変領域）と機能的に同等な抗体L鎖可変領域は、その元となるL鎖の対として本願明細書に記載されている抗体H鎖可変領域と組み合わせた場合、結合親和性が同等である、或いは、二重特異性抗体として用いられた場合に、グリピカン３が発現している細胞又は当該細胞を含む組織に対する細胞傷害活性が同等であることを意味する。

[0110] また、「同等」とは、必ずしも同程度の活性である必要がなく、活性が増強されていてもよい。具体的には、抗原に対する結合親和性の場合は、対照となる抗体可変領域の結合親和性(親KD値)と比較した値(KD値/親KD値)が1.5以下の場合を挙げることができる。KD値/親KD値の値は、好ましくは1.3以下であり、より好ましくは1.2以下、1.1以下、1.0以下、0.9以下、0.8以下、0.7以下、0.6以下、または0.5以下である。下限に制限はないが、例えば10^{-1}、1

0^{-2}、10^{-3}、10^{-4}、10^{-5}、または10^{-6} であってよい。具体的には、本発明においてKD値/親KD値の値は、10^{-6}～$1.5x10^{-0}$ が好ましく、より好ましくは10^{-6}～10^{-1}、より好ましくは10^{-6}～10^{-2}、より好ましくは10^{-6}～10^{-3} である。細胞傷害活性の場合は、対照となる二重特異性抗体の細胞増殖抑制率(親細胞増殖抑制率)と比較した値(細胞増殖抑制率/親細胞増殖抑制率)が0.7以上の場合を挙げることができる。添加する多重特異性抗原結合分子の濃度は適宜決定されるが、好ましくは、例えば0.01nM、0.05nM、0.1nM、0.5nM、または1nM、好ましくは0.05nMまたは0.1nMで測定する。細胞増殖抑制率/親細胞増殖抑制率の値は、好ましくは0.8以上であり、より好ましくは0.9以上、1.0以上、1.2以上、1.5以上、2以上、3以上、5以上、10以上、または20以上である。上限に制限はないが、例えば10、10^{2}、10^{3}、10^{4}、10^{5}、または10^{6} であってよい。

[0111] また細胞傷害活性の場合は、元の二重特異性抗体の細胞に対する50%増殖抑制濃度(親細胞50%増殖抑制濃度)と比較した値(細胞50%増殖抑制濃度/親細胞50%増殖抑制濃度)が1.5以下の場合を挙げることができる。50%増殖抑制濃度とは、多重特異性抗原結合分子を添加しない場合に比べ、細胞増殖率を半減させるのに必要な多重特異性抗原結合分子の濃度のことである。「細胞50%増殖抑制濃度/親細胞50%増殖抑制濃度」の値は、好ましくは1.3以下であり、より好ましくは1.2以下、1.1以下、1.0以下、0.9以下、0.8以下、0.7以下、0.6以下、または0.5以下である。下限に制限はないが、例えば10^{-1}、10^{-2}、10^{-3}、10^{-4}、10^{-5}、または10^{-6} であってよい。具体的には 10^{-6}～$1.5x10^{-0}$ が好ましく、より好ましくは10^{-6}～10^{-1}、より好ましくは10^{-6}～10^{-2}、より好ましくは10^{-6}～10^{-3} である。

[0112] また、GPC3結合活性を有する抗体可変領域を含むドメインについては、GPC3（例えばヒトGPC3）に対するKD値は、例えば $5x10^{-9}$ M 以下であってよく、好ましくは $4x10^{-9}$M以下、例えば $3x10^{-9}$M以下、$2x10^{-9}$M以下、$1x10^{-9}$M以下、$8x10^{-10}$M以下、$5x10^{-10}$M以下、$4x10^{-10}$M以下、$3x10^{-10}$M以下、$2x10^{-10}$M以下、$1x10^{-10}$M以下、$8x10^{-11}$M以下、$5x10^{-11}$M以下、$4x10^{-11}$M以下、$3x10^{-11}$M以下、$2x10^{-11}$M以下、$1x10^{-11}$M以下、$8x10^{-12}$M以下、$5x10^{-12}$M以下、$4x10^{-12}$M以下、$3x10^{-12}$M以下、$2x10^{-12}$M

以下、1x10^{-12}M以下、8x10^{-13}M以下、5x10^{-13}M以下、4x10^{-13}M以下、3x10^{-13}M以下、2x10^{-13}M以下、または1x10^{-13}M以下であってよい。

[0113] また、T細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメインについては、ヒトT細胞受容体複合体、例えばヒトT細胞受容体、より具体的には例えばヒトCD3ε鎖に対するKD値は、例えば 2x10^{-7} M 以下であってよく、好ましくは1.5x10^{-7} M 以下、例えば 1.4x10^{-7}M以下、1.3x10^{-7}M以下、1.2x10^{-7}M以下、1x10^{-7}M以下、3x10^{-8}M以下、2x10^{-8}M以下、1x10^{-8}M以下、8x10^{-9}M以下、5x10^{-9}M以下、4x10^{-9}M以下、3x10^{-9}M以下、2x10^{-9}M以下、1x10^{-9}M以下、8x10^{-10}M以下、5x10^{-10}M以下、4x10^{-10}M以下、3x10^{-10}M以下、2x10^{-10}M以下、1x10^{-10}M以下、8x10^{-11}M以下、5x10^{-11}M以下、4x10^{-11}M以下、3x10^{-11}M以下、2x10^{-11}M以下、1x10^{-11}M以下、8x10^{-12}M以下、5x10^{-12}M以下、4x10^{-12}M以下、3x10^{-12}M以下、2x10^{-12}M以下、または1x10^{-12}M以下である。

[0114] 本開示の二重特異性抗体は、好ましくは、ヒトGPC3およびヒトT細胞受容体複合体（例えばヒトCD3ε鎖）に対するKD値は、それぞれ5x10^{-9} M以下および2x10^{-7} M以下であり、より好ましくは、それぞれ1x10^{-9} M以下および 5x10^{-8} M以下である。

[0115] 本発明において「機能的に同等」の抗体可変領域とは、上述の条件を満たす抗体H鎖可変領域及び/又は抗体L鎖可変領域であれば特に限定されない。そのような抗体可変領域として、例えば、上述の表1～３に記載の可変領域のアミノ酸配列に1または複数のアミノ酸（例えば1、2、3、4、5または10アミノ酸）が置換、欠失、付加及び／又は挿入されていてもよい。アミノ酸配列において、1または複数のアミノ酸が置換、欠失、付加及び／又は挿入するための、当業者によく知られた方法としては、タンパク質に変異を導入する方法が知られている。例えば、当業者であれば、部位特異的変異誘発法（Hashimoto-Gotoh, T, Mizuno, T, Ogasahara, Y, and Nakagawa, M. (1995) An oligodeoxyribonucleotide-directed dual amber method for site-directed mutagenesis. Gene 152, 271-275、Zoller, MJ, and Smith, M.(1983) Oligonucleotide-directed mutagenesis of DNA fragments cloned into M13 vectors

.Methods Enzymol. 100, 468-500、Kramer,W, Drutsa,V, Jansen,HW, Kramer,B, Pflugfelder,M, and Fritz,HJ(1984) The gapped duplex DNA approach to oligonucleotide-directed mutation construction. Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456、Kramer W, and Fritz HJ(1987) Oligonucleotide-directed construction of mutations via gapped duplex DNA Methods. Enzymol. 154, 350-367、Kunkel,TA(1985) Rapid and efficient site-specific mutagenesis without phenotypic selection.Proc Natl Acad Sci U S A. 82, 488-492）などを用いてアミノ酸配列に適宜変異を導入することにより、上述の機能を有する抗体可変領域と機能的に同等な可変領域を調製することができる。

[0116] アミノ酸残基を改変する場合には、アミノ酸側鎖の性質が保存されている別のアミノ酸に変異されることが望ましい。例えばアミノ酸側鎖の性質としては、疎水性アミノ酸（A、I、L、M、F、P、W、Y、V）、親水性アミノ酸（R、D、N、C、E、Q、G、H、K、S、T）、脂肪族側鎖を有するアミノ酸（G、A、V、L、I、P）、水酸基含有側鎖を有するアミノ酸（S、T、Y）、硫黄原子含有側鎖を有するアミノ酸（C、M）、カルボン酸及びアミド含有側鎖を有するアミノ酸（D、N、E、Q）、塩基含有側鎖を有するアミノ酸（R、K、H）、及び、芳香族含有側鎖を有するアミノ酸（H、F、Y、W）を挙げることができる（括弧内はいずれもアミノ酸の一文字標記を表す）。これらの各グループ内のアミノ酸の置換を保存的置換と称す。あるアミノ酸配列に対する1又は複数個のアミノ酸残基の欠失、付加及び／又は他のアミノ酸による置換により修飾されたアミノ酸配列を有するポリペプチドがその生物学的活性を維持することはすでに知られている（Mark, D. F. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA (1984)81:5662-6； Zoller, M. J. and Smith, M., Nucleic Acids Res.(1982)10:6487-500; Wang, A. et al., Science(1984)224:1431-3; Dalbadie-McFarland, G. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA (1982)79:6409-13）。このようなアミノ酸改変を含む本発明の可変領域は、改変前の可変領域のCDR配列、FR配列又は可変領域全体のアミノ酸配列と少なくとも70%、より好ましくは少な

くとも75%、より好ましくは少なくとも80%、さらに好ましくは少なくとも85%、さらにより好ましくは少なくとも90%、そして、最も好ましくは少なくとも95%のアミノ酸配列の同一性を有する。本明細書において配列の同一性は、配列同一性が最大となるように必要に応じ配列を整列化し、適宜ギャップを導入した後、元となったH鎖可変領域又はL鎖可変領域のアミノ酸配列の残基と同一の残基の割合として定義される。アミノ酸配列の同一性は、後述の方法により決定することができる。

[0117] また、「機能的に同等の抗体可変領域」には、例えば、上述の表1～３に記載の可変領域のアミノ酸配列をコードする塩基配列からなる核酸にストリンジェントな条件下でハイブリダイズする核酸から得ることも可能である。可変領域のアミノ酸配列をコードする塩基配列からなる核酸にストリンジェントな条件下でハイブリダイズする核酸を単離するための、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件としては、6 M尿素、0.4% SDS、0.5 x SSC、37℃の条件またはこれと同等のストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件を例示できる。よりストリンジェンシーの高い条件、例えば、6 M尿素、0.4% SDS、0.1 x SSC、42℃の条件を用いれば、より相同性の高い核酸の単離を期待することができる。ハイブリダイゼーション後の洗浄条件は、例えば0.5xSSC（1xSSCは0.15 M NaCL、0.015M クエン酸ナトリウム、pH7.0）、および0.1% SDS、60℃における洗浄、より好ましくは 0.2xSSC、および0.1% SDS、60℃における洗浄、より好ましくは 0.2xSSC、および0.1% SDS、62℃における洗浄、より好ましくは 0.2xSSC、および0.1% SDS、65℃における洗浄、より好ましくは 0.1xSSC、および0.1% SDS、65℃における洗浄である。単離した核酸の配列の決定は、後述の公知の方法によって行うことが可能である。単離された核酸の相同性は、塩基配列全体で、少なくとも50%以上、さらに好ましくは70%以上、さらに好ましくは90%以上（例えば、95%、96%、97%、98%、99%以上）の配列の同一性を有する。

上記ハイブリダイゼーション技術を利用する方法にかえて、可変領域のアミノ酸配列をコードする塩基配列情報を基に合成したプライマーを用いる遺

伝子増幅法、例えば、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR) 法を利用して、可変領域のアミノ酸配列をコードする塩基配列からなる核酸とストリンジェントな条件下でハイブリダイズする核酸を単離することも可能である。

[0118] 塩基配列及びアミノ酸配列の同一性は、Karlin and Altschulによるアルゴリズム BLAST (Proc.Natl.Acad.Sci.USA(1993)90:5873-7) によって決定することができる。このアルゴリズムに基づいて、BLASTNやBLASTXと呼ばれるプログラムが開発されている (Altschul et al.,J.Mol.Biol.(1990)215:403-10) 。BLASTに基づいてBLASTNによって塩基配列を解析する場合には、パラメーターは例えばscore = 100、wordlength = 12とする。また、BLASTに基づいてBLASTXによってアミノ酸配列を解析する場合には、パラメーターは例えばscore = 50、wordlength = 3とする。BLASTとGapped BLASTプログラムを用いる場合には、各プログラムのデフォルトパラメーターを用いる。これらの解析方法の具体的な手法は公知である (NCBI (National Center for Biotechnology Information) の BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) のウェブサイトを参照；http://www.ncbi.nlm.nih.gov) 。

[0119] 抗T細胞抗原結合分子を含む医薬組成物

別の観点においては、本開示は、抗T細胞抗原結合分子、好ましくは、（１）グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、（２）T細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び（３）Fcγ受容体に対する結合活性が低下しているFc領域を含むドメイン、を含む二重特異性抗体を有効成分として含有する医薬組成物を提供する。又、本開示は、当該抗T細胞抗原結合分子を有効成分として含有する細胞傷害を誘導する医薬組成物に関する。本開示の医薬組成物は、当該細胞傷害、特にT細胞依存的細胞傷害を誘導し、当該活性が予防又は治療に必要な疾患を罹患している個体または再発する可能性がある個体に投与されることが好ましい。

[0120] 先に具体的に述べたように、ヒトグリピカン３(GPC3)は、癌細胞において特異的に発現している癌抗原である。したがって、グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメインで構成された抗T細胞抗原結合分子を有効

成分とする医薬組成物は、癌にり患しているか、その再発の可能性のある個体において、その治療、および予防の、いずれか、または両方を目的として投与されることが好ましい。すなわち本開示は、（１）グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、（２）T細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び（３）Fcγ受容体に対する結合活性が低下しているFc領域を含むドメイン、を含む二重特異性抗体を有効成分として含有する医薬組成物であって、ＶＥＧＦ阻害剤とともに投与するための、癌の治療および予防の、いずれか、または両方のための医薬組成物であって、前記医薬組成物の投与に起因するCRSおよびサイトカイン放出の、いずれか、または両方の、予防、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの組み合わせのための医薬組成物を提供する。

[0121] また本開示は、（１）グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、（２）T細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び（３）Fcγ受容体に対する結合活性が低下しているFc領域を含むドメイン、を含む二重特異性抗体の、ＶＥＧＦ阻害剤とともに投与する、癌の治療および予防の、いずれか、または両方のための医薬組成物であって、前記医薬組成物の投与に起因するCRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の、予防、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの組み合わせのための医薬組成物の製造に関する。

あるいは本開示は、（１）グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、（２）T細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び（３）Fcγ受容体に対する結合活性が低下しているFc領域を含むドメイン、を含む二重特異性抗体を、ＶＥＧＦ阻害剤とともに投与して、癌の治療および予防の、いずれか、または両方のための方法であって、前記医薬組成物の投与に起因するCRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の、予防、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの組み合わせのための方法に関する。

[0122] 更に本開示は、（１）グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含む

ドメイン、（２）T細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び（３）Fcγ受容体に対する結合活性が低下しているFc領域を含むドメイン、を含む二重特異性抗体の、ＶＥＧＦ阻害剤とともに投与する、癌の治療および予防の、いずれか、または両方における使用における、前記ＶＥＧＦ阻害剤の、前記二重特異性抗体の投与に起因するCRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の、予防、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの組み合わせのための使用を提供する。

[0123] したがって、本開示の好ましい態様においては、医薬組成物を投与する前に、GPC3を発現している癌にり患している対象を同定する工程を含むことができる。がん組織を生体から採取して、採取組織に含まれる癌細胞を特定し、そのGPC3の発現レベルを決定する手法は公知である。試料とする細胞のGPC発現レベルは、必要に応じ、正常組織におけるGPC3の発現レベルと比較して、より高い場合にGPC3の発現レベルが高いと判断することもできる。発現レベルを比較するための好ましい正常組織は、癌細胞が由来する組織（臓器）と同じ組織（臓器）の正常細胞である。

さらに具体的には、本開示のある態様において、GPC3の発現レベルが高い癌にり患している対象を同定する工程と、同定された対象に１）グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、（２）T細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び（３）Fcγ受容体に対する結合活性が低下しているFc領域を含むドメイン、を含む二重特異性抗体を、ＶＥＧＦ阻害剤とともに投与する工程を含む、癌の治療および予防の、いずれか、または両方のための方法であって、前記二重特異性抗体の投与に起因するCRSおよびサイトカイン放出の、いずれか、または両方の、予防、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの組み合わせのための方法が提供される。

[0124] また、本開示においては、

（１）グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、

（２）T細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及

び、

（３）Fcγ受容体に対する結合活性が低下しているFc領域を含むドメイン、

を含む多重特異性抗原結合分子を有効成分として含有する、細胞傷害誘導剤および細胞増殖抑制剤は、当該抗T細胞抗原結合分子を個体に投与する工程を含む細胞傷害を誘導する方法、または、細胞傷害誘導剤および細胞増殖抑制剤の製造における当該抗T細胞抗原結合分子の使用と表現することもできる。

[0125] 本開示において、「（１）グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、（２）T細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、（３）Fcγ受容体に対する結合活性が低下しているFc領域を含むドメイン、を含む多重特異性抗原結合分子を有効成分として含有する」とは、当該抗T細胞抗原結合分子を主要な活性成分として含むという意味であり、当該抗T細胞抗原結合分子の含有率を制限するものではない。

[0126] また、必要に応じ本発明の抗T細胞抗原結合分子、好ましくは二重特異性抗体は、マイクロカプセル（ヒドロキシメチルセルロース、ゼラチン、ポリ［メチルメタクリル酸］等のマイクロカプセル）に封入され、コロイドドラッグデリバリーシステム（リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル等）とされ得る（"Remington's Pharmaceutical Science 16th edition", Oslo Ed. (1980)等参照）。さらに、薬剤を徐放性の薬剤とする方法も公知であり、当該方法は本発明の抗T細胞抗原結合分子に適用され得る（J.Biomed.Mater.Res. (1981) 15, 267-277、Chemtech. (1982) 12, 98-105、米国特許第3773719号、欧州特許公開公報EP58481号・EP133988号、Biopolymers (1983) 22, 547-556）。

[0127] 本開示における抗T細胞抗原結合分子を含む医薬組成物は、経口、非経口投与のいずれかによって患者に投与することができる。好ましくは非経口投与である。係る投与方法としては具体的には、注射投与、経鼻投与、経肺投与、経皮投与などが挙げられる。注射投与としては、例えば、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、皮下注射などが挙げられる。例えば注射投与によって本発明の医薬組成物、あるいは細胞傷害誘導剤および細胞増殖抑制剤が全

身または局部的に投与できる。また、患者の年齢、症状により適宜投与方法を選択することができる。投与量としては、例えば、一回の投与につき体重1 kgあたり0.0001 mgから1000 mgの範囲で投与量が選択できる。あるいは、例えば、患者あたり0.001 mg/bodyから100000 mg/bodyの範囲で投与量が選択され得る。しかしながら、本発明の医薬組成物、あるいは細胞傷害誘導剤および細胞増殖抑制剤はこれらの投与量に制限されるものではない。

[0128] 本開示における抗T細胞抗原結合分子を含む医薬組成物は、常法に従って製剤化することができ（例えば、Remington's Pharmaceutical Science, latest edition, Mark Publishing Company, Easton, U.S.A）、医薬的に許容される担体や添加物を共に含むものであってもよい。例えば界面活性剤、賦形剤、着色料、着香料、保存料、安定剤、緩衝剤、懸濁剤、等張化剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤等が挙げられる。更にこれらに制限されず、その他常用の担体が適宜使用できる。具体的には、軽質無水ケイ酸、乳糖、結晶セルロース、マンニトール、デンプン、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、中鎖脂肪酸トリグリセライド、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、白糖、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を担体として挙げることができる。

[0129] 一態様において、本開示は、抗T細胞抗原結合分子、例えば二重特異性抗体、好ましくは癌抗原及びCD3に結合する二重特異性抗体を含む、ＶＥＧＦ阻害剤との併用療法に用いるための医薬組成物であって、前記二重特異性抗体の投与に起因するCRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の、予防、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの組み合わせのための医薬組成物に関する。一態様において、ＶＥＧＦ阻害剤は、たとえば抗VEGF抗原結合分子、抗VEGFR1抗原結合分子、抗VEGFR2抗原結合分子、VEGF受容体またはその断片を含む融合タンパク質、およびチロシンキナーゼ阻害剤からなる群から選択することができる。中でも、ＶＥＧＦ、あるい

はＶＥＧＦＲ１やＶＥＧＦＲ２に結合する抗体は好ましいＶＥＧＦ阻害剤である。具体的には、Bevacizumabはヒト化抗ＶＥＧＦ抗体、あるいはRamucirumabは抗ＶＥＧＦＲ２ヒト抗体である。そのほか、Afliberceptのように、ＶＥＧＦを標的として開発された分子標的薬もＶＥＧＦ阻害剤の好ましい例である。当該併用療法の詳細は、本明細書の「V. 併用療法」において開示される。

[0130] III. ＶＥＧＦ阻害剤

一態様において、「ＶＥＧＦ阻害剤」または「ＶＥＧＦアンタゴニスト」とは、ＶＥＧＦを阻害する、不活性化する、または、その発現レベル若しくは活性レベルを低減させることができる物質をいう。ＶＥＧＦ阻害剤は、例えば、ＶＥＧＦに結合し、その活性を部分的にまたは全面的に遮断する、減少させる、予防する、活性化を遅延させる、不活性化する、脱感作する、またはその活性もしくは発現を下方制御する化合物、例えばアンタゴニストである。別の例において、ＶＥＧＦ阻害剤は、ＶＥＧＦの受容体に結合し、またはＶＥＧＦの受容体への結合を阻害することによって、ＶＥＧＦの活性を部分的にまたは全面的に遮断する、減少させる、予防する、活性化を遅延させる、不活性化する、脱感作する、またはその活性を下方制御する化合物である。ＶＥＧＦ阻害剤は、抗原結合分子、抗体、抗体誘導体、抗体断片、可溶性受容体などのようなポリペプチドインヒビター、それらの誘導体、ならびに、siRNAまたはアンチセンスRNAなどの核酸インヒビター、それらの誘導体、可溶性因子の遺伝子改変型、例えば、変更された活性を有する型、ならびに、天然に存在するおよび合成の可溶性因子アンタゴニスト、低分子化合物などが含まれるが、これらに限定されない。

[0131] 一態様において、ＶＥＧＦ阻害剤は、抗VEGF抗原結合分子、抗VEGFR1抗原結合分子、抗VEGFR2抗原結合分子、VEGF受容体またはその断片を含む融合タンパク質、およびチロシンキナーゼ阻害剤から選択される1以上のＶＥＧＦ阻害剤である。一態様において、ＶＥＧＦ阻害剤は、抗VEGF抗原結合分子、抗VEGFR1抗原結合分子、抗VEGFR2抗原結合分子、VEGF受容体またはその断片を含

む融合タンパク質、またはチロシンキナーゼ阻害剤から選択される１以上のシグナル伝達因子またはその受容体に結合する抗体、抗体誘導体または抗体断片である。

[0132] ＶＥＧＦシグナル伝達阻害剤

一態様において、ＶＥＧＦ阻害剤は、ＶＥＧＦのシグナル伝達の阻害剤、例えば、ＶＥＧＦまたはＶＥＧＦ受容体の阻害剤である。一態様において、阻害剤は、抗ＶＥＧＦ抗原結合分子、抗ＶＥＧＦ抗体（キメラ抗ＶＥＧＦ抗体、ヒト化抗ＶＥＧＦ抗体、ヒト抗ＶＥＧＦ抗体を含む）、その抗原結合断片または抗体誘導体であってもよい。別の態様において、阻害剤は、抗ＶＥＧＦ受容体（ＶＥＧＦＲ）抗原結合分子、抗ＶＥＧＦＲ抗体（キメラ抗ＶＥＧＦＲ抗体、ヒト化抗ＶＥＧＦＲ抗体、ヒト抗ＶＥＧＦＲ抗体を含む）またはその抗原結合断片または抗体誘導体であってもよい。一態様において、これらの阻害剤は、ＶＥＧＦのシグナル伝達を遮断することができる、可溶性ＶＥＧＦ受容体またはその断片であってもよい。さらなる実施態様において、ＶＥＧＦ受容体またはその断片は、異種ドメイン、例えば、Ｆｃドメインに融合された融合タンパク質、例えば、ＶＥＧＦＲ－Ｆｃ融合タンパク質であってもよい。

[0133] 一態様において、抗VEGF抗体は、例えば、BevacizumabやRanibizumabを含む。別の態様において、抗ＶＥＧＦ受容体抗体は、例えば、Ramucirumab含む。一態様において、ＶＥＧＦシグナル伝達の阻害剤は、Afliberceptなどの組換え融合蛋白質を含む。

[0134] Bevacizumab

Bevacizumabは、ヒト化抗ＶＥＧＦ抗体である。ベバシズマブは、日本医薬品一般的名称（Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals、略してJAN）ベバシズマブ、またはCAS Registry番号216974-75-3、またはINN名Bevacizumabで示される抗体である。Bevacizumabはまた、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からな

る。Bevacizumabは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。Bevacizumabは、453個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。「Bevacizumab」には、バイオシミラーのBevacizumabも含まれている。

[0135] ＶＥＧＦ阻害剤を含む医薬組成物

別の観点においては、本開示は、ＶＥＧＦ阻害剤、好ましくは、ＶＥＧＦやその受容体に対する抗体、さらに好ましくはBevacizumab、あるいはRamucirumabを有効成分として含有する医薬組成物を提供する。一方で本開示には、ＶＥＧＦ受容体の細胞外ドメインを含む融合タンパク質、好ましくはAflibercept を有効成分として含有する医薬組成物を提供する。又、本開示は、当該ＶＥＧＦ阻害剤を有効成分として含有し、サイトカイン放出症候群（CRS）、およびサイトカインの放出のいずれか、または両方の症状の、予防、軽減、および治療から選択される目的の、いずれか、またはそれらの組み合わせのための医薬組成物に関する。本開示の医薬組成物は、CRS、あるいはサイトカインの放出が発生する可能性がある、及び／又は、CRSまたはCRSの兆候が発生し治療が必要である個体に投与されることが好ましい。本開示のある態様において、対象におけるCRSやサイトカイン放出をもたらした（あるいは将来もたらされる）メカニズムは任意である。つまり、どのような原因であれ、CRSやサイトカイン放出が観察されるか、あるいは発生が予測される対象に対して、当該ＶＥＧＦ阻害剤を投与することができる。たとえば、ある薬剤の投与によってCRSやサイトカイン放出がもたらされる可能性がある場合、その薬剤が投与された（または投与される）対象を選択して、当該ＶＥＧＦ阻害剤を投与することができる。たとえば、過去にある薬剤の投与によって、CRSやサイトカイン放出が観察されたことが有る対象に対して、再び同じ薬剤を投与する場合は、CRSやサイトカイン放出がもたらされる可能性がある。

[0136] 本開示のある態様において、過去にある薬剤の投与によって、CRSやサイトカイン放出が観察されたことが有る対象に対して、同じ薬剤を投与する予定

か、または既に投与された対象を選択する工程と、当該対象に、前記薬剤とともに投与するためのＶＥＧＦ阻害剤が提供される。あるいは本開示は、過去にある薬剤の投与によって、CRSやサイトカイン放出が観察されたことが有る対象に対して、同じ薬剤を投与するために、当該対象に、前記薬剤とともに投与するためのＶＥＧＦ阻害剤の使用が提供される。また本開示は、過去にある薬剤の投与によって、CRSやサイトカイン放出が観察されたことが有る対象に対して、同じ薬剤を投与する対象を選択する工程と、当該対象に、前記薬剤とともにＶＥＧＦ阻害剤を投与する工程を含む、同じ薬剤の投与によってもたらされるCRS、およびサイトカイン放出から選択される少なくとも一つの症状を、予防、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの組み合わせのための方法を提供する。本開示によって、対象において、CRSやサイトカイン放出をもたらす可能性のある処置として、対象に対する抗T細胞抗原結合分子、例えば二重特異性抗体、好ましくは癌抗原及びCD3に結合する二重特異性抗体の投与を挙げることができる。

[0137] 限定されるものではないが、本開示におけるVEGF阻害剤を有効成分として含有する医薬組成物がCRSやサイトカイン放出をのいずれか、または両方を予防もしくは、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの組み合わせのために使用できるメカニズムとして、VEGFシグナルを阻害することによりIL-6の放出を抑制できることにある。限定されるものではないが、本開示におけるVEGF阻害剤を有効成分として含有する医薬組成物がCRSを予防もしくは、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの組み合わせのために使用できる別のメカニズムとして、VEGF阻害剤により血管透過性が抑制され、サイトカインの血管から組織への浸透を抑制できることにある。

[0138] したがって、本開示において、ＶＥＧＦ阻害剤を有効成分として含有する医薬組成物は、当該ＶＥＧＦ阻害剤を個体に投与する工程を含む、抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うCRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方を予防、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの

組み合わせのための方法、または、抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うCRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の、予防、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの組み合わせのための医薬の製造における当該ＶＥＧＦ阻害剤の使用と表現することもできる。

[0139] 本開示において、「ＶＥＧＦ阻害剤を有効成分として含有する」とは、当該ＶＥＧＦ阻害剤を主要な活性成分として含むという意味であり、当該ＶＥＧＦ阻害剤の含有率を制限するものではない。

[0140] また、必要に応じ本発明のＶＥＧＦ阻害剤は、マイクロカプセル（ヒドロキシメチルセルロース、ゼラチン、ポリ［メチルメタクリル酸］等のマイクロカプセル）に封入され、コロイドドラッグデリバリーシステム（リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル等）とされ得る（"Remington's Pharmaceutical Science 16th edition", Oslo Ed. (1980)等参照）。さらに、薬剤を徐放性の薬剤とする方法も公知であり、当該方法は本発明のＶＥＧＦ阻害剤に適用され得る（J.Biomed. Mater.Res. (1981) 15, 267-277、Chemtech. (1982) 12, 98-105、米国特許第3773719号、欧州特許公開公報EP58481号・EP133988号、Biopolymers (1983) 22, 547-556）。

[0141] 本開示におけるＶＥＧＦ阻害剤を含む医薬組成物は、経口、非経口投与のいずれかによって患者に投与することができる。好ましくは非経口投与である。係る投与方法としては具体的には、注射投与、経鼻投与、経肺投与、経皮投与などが挙げられる。注射投与としては、例えば、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、皮下注射などが挙げられる。例えば注射投与によって本発明の医薬組成物、あるいは細胞傷害誘導剤および細胞増殖抑制剤が全身または局部的に投与できる。また、患者の年齢、症状により適宜投与方法を選択することができる。投与量としては、例えば、一回の投与につき体重1 kgあたり0.0001 mgから1000 mgの範囲で投与量が選択できる。あるいは、例えば、患者あたり0.001 mg/bodyから100000 mg/bodyの範囲で投与量が選択され得る。しかしながら、本発明の医薬組成物はこれらの投与量に制限されるも

のではない。

[0142] 一態様において、ＶＥＧＦ阻害剤がBevacizumabである場合、有効成分は、1回あたり約5～15mg/kg、例えば、体重が30Kg以上の患者については1回あたり5mg/kgまたはそれ以下の用量、7.5mg/kgまたはそれ以下の用量、10mg/kgまたはそれ以下の用量、15mg/kgまたはそれ以下の用量から選ばれる用量、例えば、0.5時間、1時間、2時間、または3時間の経過にわたって、静脈内注射により投与される。一態様において、ＶＥＧＦ阻害剤がRamucirumabである場合、有効成分は、1回あたり約4～15mgmg/kg、例えば、体重が30Kg以上の患者については1回あたりついては8mg/kgまたはそれ以下の用量、10mg/kgまたはそれ以下の用量、例えば、0.5時間、1時間、2時間、または3時間の経過にわたって、静脈内注射により投与される。異なる態様において、BevacizumabやRamucirumabがCRSの治療目的で投与され、1回目のBevacizumabやRamucirumabを患者に投与した後もCRSの症状が改善しない場合は、BevacizumabやRamucirumabの投与を、最大で3回まで追加することができる。一例において、このように続けてBevacizumabやRamucirumabを投与する場合、前回の投与から8時間以上の間隔を空ける必要がある。

[0143] 本開示におけるＶＥＧＦ阻害剤を含む医薬組成物は、常法に従って製剤化することができ（例えば、Remington's Pharmaceutical Science, latest edition, Mark Publishing Company, Easton, U.S.A）、医薬的に許容される担体や添加物を共に含むものであってもよい。例えば界面活性剤、賦形剤、着色料、着香料、保存料、安定剤、緩衝剤、懸濁剤、等張化剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤等が挙げられる。更にこれらに制限されず、その他常用の担体が適宜使用できる。具体的には、軽質無水ケイ酸、乳糖、結晶セルロース、マンニトール、デンプン、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、中鎖脂肪酸トリグリセライド、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、白糖、カルボキシメチルセルロース、コーンス

ターチ、無機塩類等を担体として挙げることができる。

[0144] 一態様において、本開示は、ＶＥＧＦ阻害剤、好ましくは、ＶＥＧＦ阻害剤であり、さらに好ましくは、ＶＥＧＦやその受容体に対する抗体、最も好ましくは、BevacizumabやRamucirumabを含む、抗T細胞抗原結合分子との併用療法に用いるための医薬組成物に関する。更に本開示は、ＶＥＧＦ受容体のリガンド結合部位を含む融合タンパク質からなるＶＥＧＦ阻害剤、好ましくはAfliberceptを有効成分として含む、抗T細胞抗原結合分子との併用療法に用いるための医薬組成物に関する。一態様において、抗T細胞抗原結合分子は、例えば二重特異性抗体であり、好ましくは癌抗原及びCD3に結合する二重特異性抗体である。当該併用療法の詳細は、本明細書の「V. 併用療法」において開示される。

[0145] IV. サイトカイン放出症候群 (Cytokine Release Syndrome; CRS)

一態様において、サイトカイン放出症候群（CRS）は、薬剤、例えば、抗体医薬品（例えば、抗T細胞抗体）またはＴ細胞医薬品（例えば、キメラ抗原受容体（chimeric antigen receptor, CAR）T細胞（CAR-T細胞））を投与した際に生じ得る、重篤かつ生命を脅かしうる副作用である。抗体医薬品やT細胞医薬品の投与により、体内の免疫応答が必要以上に活性化され、炎症性サイトカイン等が放出されることによって、悪寒、悪心、倦怠感、頭痛、発熱、頻脈、血圧変動等の種々の症状が起こる。重症の場合を、特にサイトカインストームと呼ぶことがある。CRSは、多数のリンパ球および／または骨髄性細胞が活性化の際に炎症性サイトカインを放出する場合の高レベルの免疫活性化の結果である。CRSの重症度および症状の開始のタイミングは、個体における免疫細胞活性化の規模、投与される薬剤の種類、および／または全身腫瘍組織量の程度に応じて変化し得る。がんのためのＴ細胞療法の場合、症状の開始は、例えば、インビボでのＴ細胞増殖のピークがある場合、典型的には、Ｔ細胞療法の投与後、数日から数週間である。例えば、Lee et al. Blood. 124.2(2014): 188-95を参照されたい。

[0146] 一態様において、CRSの症状は、神経毒性、播種性血管内凝固、心機能障害

、成人呼吸窮迫症候群、腎不全、および／または肝不全を含んでもよい。例えば、CRSの症状は、悪寒を伴う、もしくは伴わない発熱・高熱、疲労、不快感、筋肉痛、嘔吐、頭痛、悪心、食欲不振、関節痛、下痢、発疹、低酸素症、多呼吸、低血圧、脈圧拡大、心拍出量の潜在的な低下（後期）、心拍出量の増加（前期）、高窒素血症、出血を伴う、もしくは伴わない低フィブリノゲン血症、Ｄ－ダイマーの上昇、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、混乱、せん妄、精神状態の変化、幻覚、振戦（震え）、発作、歩行の変化、喚語困難、明らかな失語症、または認知症を含んでもよい。

[0147] 一態様において、CRSは、個体における、いくつかのサイトカインの濃度上昇によって特徴付けられる。一態様において、サイトカインはIL-1β、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、IL-1Ra、IL-2R、IFN-α、IFN-γ、MIP-1α、MIP-1β、MCP-1、TNFα、GM-CSF、G-CSF、CXCL9、CXCL10、CXCR因子、VEGF、RANTES、エオタキシン、EGF、HGF、FGF-β、CD30、CD30L、CD40、CD40L、フェリチン、RAGEを含むが、これに限定されない。好ましくは、サイトカインは、IL-6、IL-1 beta、またはTNF-alpha、またはそれらの任意の組み合わせを含む。もっとも好ましくは、サイトカインは、IL-6である。一態様において、大きな腫瘍量を有する患者は、サイトカイン症候群の発生率及び重症度が高い。

[0148] 一態様において、「サイトカイン濃度」という用語が、濃度の測定値、倍数変化の大きさ、パーセント（％）変化の大きさ、または変化割合の大きさを包含することは、当業者であれば理解できるであろう。さらに、血液、唾液、血清、尿、血漿、および/または血清中のサイトカインを測定する方法は、当分野で周知である。

[0149] CRSの重症度（グレード）

一態様において、CRSは、1～5の重症度（Grade、グレード）に分類することができる。一態様において、グレード1のCRSについては、対症処置のみが必要であり（例えば、悪心、発熱、疲労、筋肉痛、不快感、頭痛）、症状は生命を脅かすものではない。グレード2のCRSについては、症状は適度の介入

を必要とし、一般的には、適度の介入に応答する。グレード2のCRSを有する個体は、液体もしくは１種の低用量昇圧剤に応答する低血圧を発症する；または彼らはグレード2の臓器毒性もしくは低流量の酸素（40%未満の酸素）に応答する軽度の呼吸器症状を発症する。グレード3のCRSを有する個体においては、低血圧は、一般的には、液体療法または１種の低用量昇圧剤によって逆転させることができない。これらの個体は、一般的には、より低流量の酸素を必要とし、グレード3の臓器毒性（例えば、腎もしくは心機能障害または血液凝固障害）および／またはグレード4の高トランスアミナーゼ血症を有する。グレード3のCRSを有する個体は、より積極的な介入、例えば、40%以上の酸素、高用量昇圧剤、および／または複数の昇圧剤を必要とする。グレード4のＣＲＳを有する個体は、グレード4の臓器毒性または機械的人工換気の必要性を含む、すぐに生命を脅かす症状に罹患する。グレード4のCRSを有する個体は、一般的には、高トランスアミナーゼ血症を有さない。グレード5のCRSを有する個体においては、毒性は、死亡の原因となる。

[0150] 一態様において、CRSのグレードづけは、表６に示す有害事象共通用語基準 v4.03 （Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03）、表７に示す有害事象共通用語基準 v5.0 （Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0）、表８に示す2014年のLeeのクライテリア（Lee DW, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood, 124 (2014), pp. 188-195）、表９に示す2019年のASTCT CRS Consensus Grading （Lee DW, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Apr;25(4):625-638）、Pennのクライテリア、MSKCCのクライテリア、CARTOXのクライテリア（上記Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Apr;25(4):625-638）に基づいて行われる。好ましくは、CRSのグレードづけは、CTCAE v 4.03、CTCAE v 5.0、または2014年のLeeのクライテリアに基づいて行われる。特に指定が無い限り、本明細書で使用されるCRSは、表８の基準（2014年のLe

eのクライテリア）によるCRSを指す。

[0151] [表6]

（CTCAE v 4.03）

Grade I	軽度の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない
Grade II	治療または点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療（例：抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液）には速やかに反応する；≦24時間の予防的投薬を要する
Grade III	遷延（例：症状に対する治療および／または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない）；一度改善しても再発する；続発症（例：腎障害、肺浸潤）により入院を要する.
Grade IV	生命を脅かす；陽圧呼吸または人工呼吸を要する
Grade V	死亡

[0152] [表7]

（CTCAE v 5.0）

Grade I	全身症状の有無は問わない発熱
Grade II	輸液に反応する低血圧；＜40%の酸素投与に反応する低酸素症
Grade III	昇圧剤単剤で管理できる低血圧；≧40%の酸素投与を要する低酸素症
Grade IV	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade V	死亡

[0153] [表8]

（Leeのクライテリア）

Grade I	生命を脅かさない；対症処置のみを要する（発熱、悪心、疲労、頭痛、筋肉痛、不快感）
Grade II	適度な介入を要する；>40%の酸素投与に反応する低酸素症；静脈内輸液または低用量の昇圧剤単剤に反応する低血圧；Grade 2以上の臓器毒性
Grade III	積極的な介入を要する；≦40%の酸素投与に反応する低酸素症；高用量または複数剤の昇圧剤に反応する低血圧；Grade 3以上の臓器毒性またはGrade 4以上の高トランスアミナーゼ血症
Grade IV	生命を脅かす；機械的人工換気を要する；Grade 4以上の臓器毒性（高トランスアミナーゼ血症を除く）
Grade V	死亡

[0154]

[表9]

(ASTCT CRS Consensus Grading)

	発熱		低血圧　及び/又は、低酸素症
Grade I	38℃以上	及び	低血圧：無し、低酸素症：無し
Grade II	38℃以上	及び	昇圧剤不要の低血圧、及び/又は、低流量鼻カニューレまたはブローバイ（blow-by）を要する低酸素症
Grade III	38℃以上	及び	昇圧剤単剤（バソプレッシンの併用有無を問わない）を要する低血圧、及び/又は、高流量鼻カニューレ、フェイスマスク、非再呼吸式マスク、またはベンチュリーマスク（Venturi mask）を要する低酸素症
Grade IV	38℃以上	及び	複数剤の昇圧剤（バソプレッシンを除く）を要する低血圧、及び/又は、陽圧（例えば、CPAP、BiPAP、挿管、及び機械的人工換気）を要する低酸素症

[0155] 一態様において、CRSの症状は、薬剤の投与開始後の数分以内、数時間以内、または数日以内に発生するが、一部には、遅発性の症状もみられる。好ましくは、CRSの症状は、抗T細胞抗原結合分子の投与開始後の約96時間以内、約72時間以内、または約48時間以内に発生し、さらに好ましくは、抗T細胞抗原結合分子の投与投与当日から翌日に発生する。別の態様において、CRSの症状の重症度は、サイトカインのピーク濃度と相関する。

[0156] CRSの兆候

一態様において、CRSの兆候とは、上述したCRS（Gradeを問わない）の前触れとなる、CRS類似の症状をいう。具体例として、抗T細胞抗原結合分子の投与後最初に発生する、発熱または低血圧を含むが、これに限定されない。

[0157] CRSの治療

一態様において、CRSの治療方法としては、ＶＥＧＦ阻害剤、バゼドキシフェン、SGP130遮断剤、血管作動性薬剤、全身性副腎皮質ホルモン（例えば、コルチコステロイド）、免疫抑制剤、および機械的人工換気が挙げられる。

[0158] 一態様において、抗VEGF抗原結合分子、抗VEGFR1抗原結合分子、抗VEGFR2抗原結合分子、VEGF受容体またはその断片を含む融合タンパク質、およびチロシンキナーゼ阻害剤から選択される１以上のＶＥＧＦ阻害剤又はアンタゴ

ニスト阻害剤である。好ましいＶＥＧＦ阻害剤は、本明細書の「III.ＶＥＧＦ阻害剤」で開示される。

[0159] 一態様において、ＶＥＧＦ阻害剤がBevacizumabである場合、有効成分は、1回あたり約5～15mg/kg、例えば、体重が30Kg以上の患者については1回あたり5mg/kgまたはそれ以下の用量、7.5mg/kgまたはそれ以下の用量、10mg/kgまたはそれ以下の用量、15mg/kgまたはそれ以下の用量から選ばれる用量、例えば、0.5時間、1時間、2時間、または3時間の経過にわたって、静脈内注射により投与される。一態様において、ＶＥＧＦ阻害剤がRamucirumabである場合、有効成分は、1回あたり約4～15mgmg/kg、例えば、体重が30Kg以上の患者については1回あたりついては8mg/kgまたはそれ以下の用量、10mg/kgまたはそれ以下の用量、例えば、0.5時間、1時間、2時間、または3時間の経過にわたって、静脈内注射により投与される。異なる態様において、Bevacizumab（アバスチン）やRanibizumab（ルセンティス）がCRSの治療目的で投与され、1回目の投与後もCRSの症状が改善しない場合は、Bevacizumab（アバスチン）やRanibizumab（ルセンティス）の投与を、最大で3回まで追加することができる。一例において、このように続けてBevacizumab（アバスチン）やRanibizumab（ルセンティス）を投与する場合、前回の投与から8時間以上の間隔を空ける必要がある。

[0160] 例示的な血管作動性薬剤としては、これらに限定されないが、アンギオテンシン－１１、エンドセリン－１、アルファアドレナリンアゴニスト、ロスタノイド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、エンドセリンアンタゴニスト、循環作動薬（例えば、アドレナリン、ドブタミン、イソプレナリン、エフェドリン）、昇圧剤（例えば、ノルアドレナリン、バソプレッシン、メタラミノール、バソプレッシン、メチレンブルー）、強心性血管拡張薬（例えば、ミルリノン、レボシメンダン）、およびドーパミンが挙げられる。

[0161] 例示的な昇圧剤としては、これらに限定されないが、ノルエピネフリン、ドーパミン、フェニレフリン、エピネフリン、およびバソプレッシンが挙げられる。一態様において、昇圧剤は、高用量昇圧剤及び低用量昇圧剤を含む

。一態様において、高用量昇圧剤は、下記：20μg/min以上のノルエピネフリン単剤療法、10μg/kg/min以上のドーパミン単剤療法、200μg/min以上のフェニレフリン単剤療法、および／または10μg/min以上のエピネフリン単剤療法のうちの１または複数を含む。一部の実施形態において、個体がバソプレッシンを投与中の場合、高用量昇圧剤は、バソプレッシン＋10μg/min以上のノルエピネフリン等価物（ここで、ノルエピネフリン等価物用量＝［ノルエピネフリン（μg/min）］＋［ドーパミン（μg/kg/min）/2］＋［エピネフリン（μg/min）］＋［フェニレフリン（μg/min）/10］である）を含む。一部の実施形態において、個体が組合せ昇圧剤（バソプレッシンではない）を投与中の場合、高用量昇圧剤は、20μg/min以上のノルエピネフリン等価物（ここで、ノルエピネフリン等価物用量＝［ノルエピネフリン（μg/min）］＋［ドーパミン（μg/kg/min）/2］＋［エピネフリン（μg/min）］＋［フェニレフリン（μg/min）/10］である）を含む。例えば、同上を参照されたい。

[0162] 一態様において、低用量昇圧剤は、高用量昇圧剤について上記に列挙された１または複数の用量未満の用量で投与される昇圧剤である。

[0163] 例示的なコルチコステロイドとしては、これらに限定されないが、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、およびメチルプレドニゾロンが挙げられる。一態様において、0.5mg/kgの用量のデキサメタゾンが、経口または静脈内投与により使用される。一態様において、1回あたり用量8～20mgのデキサメタゾン、その薬学的に許容可能な塩、またはその誘導体が、経口または静脈内投与により使用される。デキサメタゾンの投与量は上記に限定されるものではなく、個体の状態やCRSの重症度に応じて、適宜変更し得ることが当業者に理解される。

[0164] 例示的な免疫抑制剤としては、TNF-alphaの阻害剤またはIL-1の阻害剤が挙げられる。一態様において、TNF-alphaの阻害剤は、抗TNF-alpha抗体、例えば、モノクローナル抗体、例えば、インフリキシマブ（Infliximab）を含む。一態様において、TNF-alphaの阻害剤は、可溶性TNF-alpha受容体（例えば、エタネルセプト（Etanercept））を含む。実施形態において、IL-1またはI

L-1R阻害剤は、アナキンラ（Anakinra）を含む。

[0165] V. 併用療法

一態様において、本開示は、任意の薬剤と、ＶＥＧＦ阻害剤との併用であって、前記薬剤は投与対象においてCRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の原因となる薬剤であり、当該薬剤の投与に起因するCRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の、予防、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの組み合わせのための併用に関する。本開示における併用療法を、次のように定義することもできる：

すなわち、薬剤Ａおよび薬剤Ｂの併用療法であって、薬剤Ａは、対象への投与によってCRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方を誘導しうる作用を持ち、薬剤ＢはＶＥＧＦ阻害剤であって、薬剤Ａの投与によって誘導されるCRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の、予防、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの組み合わせのための、併用療法である。

別の一態様において、本開示は、任意の薬剤（薬剤Ａ）を含み、ＶＥＧＦ阻害剤（薬剤Ｂ）との併用療法に用いるための医薬組成物であって、前記薬剤は投与対象においてCRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方を誘導しうる薬剤であり、当該薬剤の投与に起因するCRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の、予防、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの組み合わせのための医薬組成物に関する。更なる一態様において、本開示は、ＶＥＧＦ阻害剤を含み、任意の薬剤との併用療法に用いるための医薬組成物であって、前記薬剤は投与対象においてCRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方を誘導しうる薬剤であり、当該薬剤の投与に起因するCRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の、予防、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの組み合わせのための医薬組成物に関する。本開示において、CRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方を誘導する可能性のある薬剤が抗T細胞抗原結合分子である場合は、ＶＥＧＦ阻害剤の投与による、抗T細胞抗原結合

分子に起因するCRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の、予防、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの組み合わせによって特徴付けられる、癌を治療する方法に関する。

本開示において、投与対象においてCRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方を誘導しうる薬剤とは、CRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の原因となる可能性を持つ薬剤を意味する。具体的には、投与に伴う副作用として、CRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の誘導が報告されている薬剤が含まれる。たとえば、リンパ球を標的とする薬剤は、その刺激によって、サイトカインの産生を誘導する可能性のある薬剤である。言い換えると、リンパ球刺激性を持つ薬剤は、CRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の原因となりうる。このような薬剤の例として、抗T細胞抗原結合分子を有効成分として含む薬剤を示すことができる。

[0166] 一態様において、ＶＥＧＦ阻害剤の投与により、個体における、CRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の、予防、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの組み合わせが達成される。したがって、本開示は、ＶＥＧＦ阻害剤を投与することを含む、CRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の発生の、予防、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの組み合わせのための方法、と言い換えてもよい。

[0167] 一態様において、ＶＥＧＦ阻害剤は、CRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の原因となる任意の薬剤の投与前、同時または投与後に、個体に、皮下または静脈内投与される。好ましくは、ＶＥＧＦ阻害剤は、前記薬剤の投与前、同時または投与後に、個体に静脈内投与される。限定する趣旨ではないが、ＶＥＧＦ阻害剤が、前記薬剤の投与前または同時に投与される場合は、当該薬剤の投与に伴うCRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の発生を予防または軽減する効果を有する。一態様において、ＶＥＧＦ阻害剤は、CRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の原因となる任意の薬剤の、投与6日前、5日前、4日前、3日前、2日前、1日前または

当日において、当該薬剤の投与前に投与される。または、ＶＥＧＦ阻害剤は、当該薬剤の投与当日に、当該薬剤と同時に投与されてもよい（本開示において、CRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の原因となる任意の薬剤の投与前におけるＶＥＧＦ阻害剤の投与、及び、当該薬剤の投与と同時に行われるＶＥＧＦ阻害剤の投与を総称して、「ＶＥＧＦ阻害剤の前投与」と呼ぶ。）。一態様において、ＶＥＧＦ阻害剤の前投与により、CRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の原因となる任意の薬剤の薬効（例えば、TDCC（T cell-dependent cellular cytotoxicity;T細胞依存性細胞傷害活性）や抗腫瘍効果など）を著しく損なうことなく、当該薬剤の投与に伴うCRSの発生を予防または軽減する。

[0168] また、ＶＥＧＦ阻害剤が、CRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の原因となる任意の薬剤の投与後、CRSの発生前に投与される場合は、その後に発生しうるCRSを予防または軽減する効果を有する。また、ＶＥＧＦ阻害剤が、当該薬剤の投与後、CRSまたはCRSの兆候が発生した後に投与される場合は、CRSを治療し、その症状を軽減する効果を有する。

[0169] したがって、本開示は、CRSおよびサイトカイン放出のいずれか、または両方の原因となる任意の処置後、CRSの発生をモニタリングし、その兆候が見られた対象を選択してＶＥＧＦ阻害剤を投与する工程を含む、CRSの治療および症状の軽減のいずれか、または両方のための方法を提供する。CRSの発生をモニタリングして、その兆候を知るための方法は、先に述べたように公知である。

[0170] ＶＥＧＦ阻害剤によるCRS、およびサイトカイン放出の、いずれか、または両方の、予防、軽減、および治療から選択される目的の、いずれか、またはそれらの組み合わせの効果は、本開示において初めて明らかにされた作用である。したがって、本開示は、ＶＥＧＦ阻害剤を含む医薬組成物であって、CRS、およびサイトカイン放出の、いずれか、または両方の、予防、軽減、および治療から選択される目的の、いずれかまたはそれらの組み合わせのための医薬組成物を提供する。あるいは本開示は、ＶＥＧＦ阻害剤の、CRS、およ

びサイトカイン放出の、いずれか、または両方の、予防、軽減、および治療から選択される目的の、いずれか、またはそれらの組み合わせのための医薬組成物の製造における使用を提供する。更に本開示は、ＶＥＧＦ阻害剤の、CRS、およびサイトカイン放出の、いずれか、または両方の、予防、軽減、および治療から選択される目的の、いずれかまたはそれらの組み合わせの目的おける使用を提供する。そして本開示は、CRS、およびサイトカイン放出の、いずれか、または両方を発症した対象、その発生の兆候が見られた対象、そしてCRS、およびサイトカイン放出の、いずれか、または両方を伴う可能性のある処置を施される対象から選択されるいずれかの対象を選択し、ＶＥＧＦ阻害剤を投与する工程を含む、CRS、およびサイトカイン放出の、いずれか、または両方の予防、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの組み合わせのための方法を提供する。本開示において、CRS、およびサイトカイン放出の、いずれか、または両方を伴う可能性のある処置には、たとえば抗T細胞抗原結合分子の投与が含まれる。

[0171] 一態様において、当該併用療法に用いられる抗T細胞抗原結合分子は、「T細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン」、および「癌抗原結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン」を含む、二重特異性抗原結合分子であり、好ましくは二重特異性抗体である。一態様において、二重特異性抗体は、単鎖抗体の構造、例えば、抗体可変領域をリンカーで結合した構造を有していてもよい。一態様において、抗T細胞抗原結合分子は、さらに、Fcγ受容体に対する結合活性が低下しているFc領域を含む。好ましくは、抗T細胞抗原結合分子は、（１）グリピカン３結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、（２）T細胞受容体複合体結合活性を有する抗体可変領域を含むドメイン、及び、（３）Fcγ受容体に対する結合活性が低下しているFc領域を含むドメイン、を含む二重特異性抗体である。

[0172] 一態様において、当該併用療法に用いられるＶＥＧＦ阻害剤は、ＶＥＧＦ阻害剤であり、好ましくはVEGFやその受容体に対する抗体であり、最も好ましくはBevacizumabやRamucirumabである。そのほかの態様において、当該併

用療法に用いられるＶＥＧＦ阻害剤は、ＶＥＧＦ受容体のリガンド結合部位を含む融合タンパクであり、その好ましい例として、Afliberceptがあげられる。一態様において、BevacizumabやRamucirumabが、抗T細胞抗原結合分子の投与前または同時に投与される場合、BevacizumabやRamucirumabは、ヒトの成人及び小児に対し、例えば、5mg/kg～100mg/kg、例えば、5mg/kg～90mg/kg、5mg/kg～80mg/kg、5mg/kg～70mg/kg、5mg/kg～60mg/kg、5mg/kg～50mg/kg、5mg/kg～40mg/kg、5mg/kg～30mg/kg、5mg/kg～20mg/kg、5mg/kg～15mg/kg、また、例えば、10mg/kg～100mg/kg、20mg/kg～100mg/kg、30mg/kg～100mg/kg、40mg/kg～100mg/kg、50mg/kg～100mg/kg、60mg/kg～100mg/kg、70mg/kg～100mg/kg、80mg/kg～100mg/kg、90mg/kg～100mg/kg等の中から選択される用量を、1回あたりの用量として投与される。なお、疑義を避けるために明記するが、例えば、5mg～100mg/kgと記載される場合、5.0mg/kg、5.1mg/kg、5.2mg/kg、5.3mg/kg、5.4mg/kg、49.9mg/kg、50mg/kg、50.1mg/kg、50.2mg/kg、・・・99.8mg/kg、99.9mg/kg、100mg/kgといったように、0.1mg/kgの変動量で、5mg～100mg/kgの間に包含されるあらゆる投与量が、個別具体的に本明細書に記載されていることが意図されている。一態様においては、抗T細胞抗原結合分子の投与前または同時に、1回あたり、体重30kg以上の患者に対しては15mg/kg以下、0.5～15mg/kg、1～15mg/kg、2～15mg/kg、3～15mg/kg、4～15mg/kg、のBevacizumabが投与される。一態様においては、抗T細胞抗原結合分子の投与前または同時に、1回あたり、体重30kg以上の患者に対しては10mg/kg以下、0.5～10mg/kg、1～10mg/kg、2～10mg/kg、3～10mg/kg、4～10mg/kgのRamucirumabが投与される。

[0173] 本開示によれば、いくつかの実施態様において、前記抗T細胞抗原結合分子とＶＥＧＦ阻害剤との併用に加え、さらに付加的に免疫チェックポイント阻害剤を併用することができる。「免疫チェックポイント」とは、免疫担当細胞（T細胞を含む）上に発現し、リガンドと結合することによって、当該免疫担当細胞に対し免疫応答を阻害するシグナルを伝達する分子をいう。免疫チェックポイントおよびそのリガンドには、例えば、PD-1、CTLA-4、TIM3、LAG

3、PD-L1、PD-L2, BTNL2, B7-H3, B7-H4, CD48, CD80, 2B4, BTLA, CD160, CD60, CD86, またはVISTA等の分子が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施態様において、本発明における「免疫チェックポイント阻害剤」とは、免疫チェックポイントとそのリガンドとの結合を阻害することにより、当該免疫チェックポイントによるシグナル伝達を阻害する薬剤をいう。

[0174] 本開示における非限定の一態様として、免疫チェックポイント阻害剤の好適な例としては、PD1抗体、PDL1抗体、CTLA-4抗体、TIM３抗体又はLAG3抗体が挙げられるが、これに限定されることはない。例えば、PD-1抗体の例としては、Pembrolizumab（CAS登録番号：1374853-91-4）、Nivolumab（CAS登録番号：946414-94-4）、MEDI0680、PDR001、BGB-A317、REGN2810、SHR-1210、PF-06801591や種々の公知のPD1抗体を挙げることができる。PD-L1抗体の例としては、Atezolizumab（CAS登録番号：1380723-44-3）、Avelumab（CAS登録番号：1537032-82-8）、Durvalumab（CAS登録番号：1428935-60-7）、MDX-1105や種々の公知のPD-L1抗体を挙げることができる。CTLA-4抗体の例としては、Ipilimumab（CAS登録番号：477202-00-9）, Tremelimumab（CAS登録番号：745013-59-6）や種々の公知のCTLA-4抗体を挙げることができる。TIM3抗体の例としては、MBG452や種々の公知のTIM3抗体を挙げることができる。LAG3抗体の例としては、BMS-986016、LAG525や種々の公知のLAG3抗体を挙げることができる。

本開示のある態様において、前記抗T細胞抗原結合分子とＶＥＧＦ阻害剤との併用に加え、さらに付加的に免疫チェックポイント阻害剤を併用する場合、免疫チェックポイント阻害剤は、任意のタイミングで対象に投与することができる。具体的には、たとえば前記抗T細胞抗原結合分子とＶＥＧＦ阻害剤との併用投与の前、あるいは後に、免疫チェックポイント阻害剤を投与することができる。したがって、たとえば、前記抗T細胞抗原結合分子とＶＥＧＦ阻害剤との併用、あるいは免疫チェックポイント阻害剤のいずれかによるがんの縮退効果を評価したのちに、他方を付加的に投与することができる。あるいは、上記３剤を同時に投与することもできる。

[0175] 本開示の併用療法は、さらに付加的に、コルチコステロイドの投与を含んでもよい。一態様において、抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うCRSを予防または軽減する目的で、当該抗T細胞抗原結合分子の投与日の2日前、1日前、または0日前（当日）に、当該抗T細胞抗原結合分子の投与前に、コルチコステロイドが、個体に、経口または静脈内投与される。または、抗T細胞抗原結合分子の投与と同時に、コルチコステロイドが、個体に、経口または静脈内投与される（これらを、「コルチコステロイドの前投与」または「ステロイドの前投与」と呼ぶことがある。）。好ましくは、コルチコステロイドの前投与は、ＶＥＧＦ阻害剤の前投与に追加して（ＶＥＧＦ阻害剤の前投与と組み合わせて）行われる。限定する趣旨ではないが、好ましいコルチコステロイドの例として、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、およびメチルプレドニゾロンが挙げられる。好ましくは、コルチコステロイドは、デキサメタゾン、その薬学的に許容可能な塩、またはその誘導体であり、経口または静脈内投与により投与される。デキサメタゾンの投与量は上記に限定されるものではなく、個体の状態やCRSの発生状況等により、適宜変更し得ることが当業者に理解される。

[0176] 一態様において、併用療法は、抗T細胞抗原結合分子の投与当日に、(1)コルチコステロイドの前投与、(2)ＶＥＧＦ阻害剤の前投与、(3)抗T細胞抗原結合分子の投与、の順で行われる。この場合、例えば、ＶＥＧＦ阻害剤の投与開始の1時間以上、2時間以上、3時間以上、4時間以上、または5時間以上前、好ましくは、2時間以上前に、コルチコステロイドの個体への投与が終了し、かつ、抗T細胞抗原結合分子の投与開始の1時間以上、2時間以上、3時間以上、4時間以上、または5時間以上前、好ましくは、2時間以上前に、ＶＥＧＦ阻害剤の個体への投与が終了する。別の一態様において、投与は、抗T細胞抗原結合分子の投与当日に、(1)ＶＥＧＦ阻害剤の前投与、(2)コルチコステロイドの前投与、(3)抗T細胞抗原結合分子の投与、の順で行われる。この場合、例えば、コルチコステロイドの投与開始の1時間以上、2時間以上、3時間以上、4時間以上、または5時間以上前、好ましくは、2時間以上前に、ＶＥＧＦ阻

害剤の個体への投与が終了し、かつ、抗T細胞抗原結合分子の投与開始の1時間以上、2時間以上、3時間以上、4時間以上、または5時間以上前、好ましくは、2時間以上前にコルチコステロイドの個体への投与が終了する。

[0177] 異なる一態様において、本開示の併用療法は、コルチコステロイドの前投与を含まない。限定する趣旨ではないが、ＶＥＧＦ阻害剤の前投与により、抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うCRSの発生が予防または軽減され、CRSの予防または軽減目的でのコルチコステロイドの投与が不要となる。

[0178] 本開示の併用療法は、さらに、tocilizumab（トシリズマブ）の投与を含んでもよい。一態様において、抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うCRSを予防または軽減する目的で、当該抗T細胞抗原結合分子の投与日の2日前、1日前、または0日前（当日）に、当該抗T細胞抗原結合分子の投与前に、tocilizumabが、個体に、静脈内投与される。または、抗T細胞抗原結合分子の投与と同時に、tocilizumabが、個体に、は静脈内投与される（これらを、「tocilizumabの前投与」または「tocilizumabの前投与」と呼ぶことがある。）。好ましくは、tocilizumabの前投与は、ＶＥＧＦ阻害剤の前投与に追加して（ＶＥＧＦ阻害剤の前投与と組み合わせて）行われる。tocilizumabの投与量は上記に限定されるものではなく、個体の状態やCRSの発生状況等により、適宜変更し得ることが当業者に理解される。

[0179] 一態様において、併用療法は、抗T細胞抗原結合分子の投与当日に、(1) tocilizumabの前投与、(2)ＶＥＧＦ阻害剤の前投与、(3)抗T細胞抗原結合分子の投与、の順で行われる。この場合、例えば、ＶＥＧＦ阻害剤の投与開始の1時間以上、2時間以上、3時間以上、4時間以上、または5時間以上前、好ましくは、2時間以上前に、tocilizumabの個体への投与が終了し、かつ、抗T細胞抗原結合分子の投与開始の1時間以上、2時間以上、3時間以上、4時間以上、または5時間以上前、好ましくは、2時間以上前に、ＶＥＧＦ阻害剤の個体への投与が終了する。別の一態様において、投与は、抗T細胞抗原結合分子の投与当日に、(1)ＶＥＧＦ阻害剤の前投与、(2) tocilizumabの前投与、(3)抗T細胞抗原結合分子の投与、の順で行われる。この場合、例えば、tocilizumab

の投与開始の1時間以上、2時間以上、3時間以上、4時間以上、または5時間以上前、好ましくは、2時間以上前に、ＶＥＧＦ阻害剤の個体への投与が終了し、かつ、抗T細胞抗原結合分子の投与開始の1時間以上、2時間以上、3時間以上、4時間以上、または5時間以上前、好ましくは、2時間以上前にtocilizumabの個体への投与が終了する。

[0180] 異なる一態様において、本開示の併用療法は、tocilizumabの前投与を含まない。限定する趣旨ではないが、ＶＥＧＦ阻害剤の前投与により、抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うCRSの発生が予防または軽減され、CRSの予防または軽減目的でのtocilizumabの投与が不要となる。

[0181] 本開示における抗T細胞抗原結合分子、ＶＥＧＦ阻害剤、及び/又は他の薬剤のいずれについても、投与タイミング、投与間隔、及び投与量のそれぞれについて、一定の「許容範囲」が伴い得ることが、当業者には当然に理解され、当業者は当該許容範囲を適宜決定できる。例えば、個体の症状等に基づき、医師の判断により、抗T細胞抗原結合分子、ＶＥＧＦ阻害剤、及び／又は他の薬剤の投与間隔を適時増減し、または、投与量を適宜増減することは、上記の「許容範囲」の範囲内である。

[0182] 以下に、抗T細胞抗原結合分子およびＶＥＧＦ阻害剤を含む併用療法の、非限定的な具体例が説明される。

[0183] ＶＥＧＦ阻害剤の前投与を伴う、抗T細胞抗原結合分子の投与

一態様において、本開示は、抗T細胞抗原結合分子を含み、ＶＥＧＦ阻害剤との併用療法に用いるための医薬組成物を提供する。異なる態様において、本開示は、ＶＥＧＦ阻害剤を含み、抗T細胞抗原結合分子との併用療法に用いるための医薬組成物を提供する。更なる態様において、ＶＥＧＦ阻害剤は、前記抗T細胞抗原結合分子の投与前または同時に、個体に投与される。限定する趣旨ではないが、ＶＥＧＦ阻害剤が、抗T細胞抗原結合分子の投与前または同時に投与される場合は、抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うCRSの発生を予防または軽減する効果を有する。一態様において、ＶＥＧＦ阻害剤は、抗T細胞抗原結合分子の、投与6日前、5日前、4日前、3日前、2日前、1日前または

当日において、前記二重特異性抗体の投与前に投与される。または、ＶＥＧＦ阻害剤は、抗T細胞抗原結合分子の投与当日に、前記抗T細胞抗原結合分子と同時に投与される。一態様において、ＶＥＧＦ阻害剤の前投与により、抗Ｔ細胞抗原結合分子の薬効（例えば、TDCC（T cell-dependent cellular cytotoxicity;T細胞依存性細胞傷害活性）や抗腫瘍効果など）を著しく損なうことなく、当該抗T細胞抗原結合分子の投与に伴うCRSの発生を予防または軽減する。

[0184] VI. 抗グリピカン3(GPC3)／T細胞受容体複合体二重特異性抗体とＶＥＧＦ阻害剤の併用療法

一態様において、本開示は、抗GPC3/T細胞受容体複合体二重特異性抗体を含み、ＶＥＧＦ阻害剤との併用療法に用いるための医薬組成物を提供する。異なる態様において、本開示は、ＶＥＧＦ阻害剤を含み、抗グリピカン3(GPC3)／T細胞受容体複合体二重特異性抗体との併用療法に用いるための医薬組成物を提供する。一態様において、ＶＥＧＦ阻害剤は、前記抗GPC3/T細胞受容体複合体二重特異性抗体の投与前、または同時に、個体に投与される。

[0185] 限定する趣旨ではないが、ＶＥＧＦ阻害剤が、抗GPC3/T細胞受容体複合体二重特異性抗体の投与前または同時に投与される場合は、抗GPC3/T細胞受容体複合体二重特異性抗体の投与に伴うCRSの発生を予防または軽減する効果を有する。一態様において、ＶＥＧＦ阻害剤は、抗GPC3/T細胞受容体複合体二重特異性抗体の、投与6日前、5日前、4日前、3日前、2日前、1日前または当日において、前記二重特異性抗体の投与前に投与される。または、ＶＥＧＦ阻害剤は、抗GPC3/T細胞受容体複合体二重特異性抗体の投与当日に、前記二重特異性抗体と同時に投与される（ＶＥＧＦ阻害剤の前投与）。ＶＥＧＦ阻害剤の前投与を含む併用療法の具体例手としては、上述した各種態様を参照のこと。一態様において、ＶＥＧＦ阻害剤の前投与により、抗GPC3/T細胞受容体複合体二重特異性抗体の薬効（例えば、TDCC（T cell-dependent cellular cytotoxicity;T細胞依存性細胞傷害活性）や抗腫瘍効果など）を著しく損なうことなく、当該抗GPC3/T細胞受容体複合体二重特異性抗体の投与に伴うC

RSの発生を予防または軽減する。

[0186] VII. 製造方法及びキット

また本発明は、本発明の抗T細胞抗原結合分子または本発明の製造方法により製造された抗T細胞抗原結合分子を含む、本発明の方法に用いるためのキットを提供する。該キットには、その他、薬学的に許容される担体、媒体、使用方法を記載した指示書等をパッケージしておくことができる。

また本発明は、本発明の方法に使用するための、本発明の抗T細胞抗原結合分子または本発明の製造方法により製造された抗T細胞抗原結合分子に関する。

また本発明は、VEGF阻害剤を含む、本発明の方法に用いるためのキットを提供する。該キットには、その他、薬学的に許容される担体、媒体、使用方法を記載した指示書等をパッケージしておくことができる。

また本発明は、本発明の方法に使用するための、VEGF阻害剤に関する。

[0187] また本発明は、これらの分子をコードする核酸、該核酸が導入されたベクター、該核酸または該ベクターを含む細胞、該細胞を培養することにより、該分子を製造する方法、および、該方法によって製造された抗T細胞抗原結合分子またはVEGF阻害剤にも関する。

[0188] たとえば、抗Ｔ細胞抗原結合分子をコードする核酸、あるいは該核酸が導入されたベクターを適切な宿主細胞に導入し、そして宿主細胞を培養することにより、該抗Ｔ細胞抗原結合分子を製造することができる。抗Ｔ細胞抗原結合分子が分泌される場合には、その培養上清から目的とする抗Ｔ細胞抗原結合分子を回収することができる。培養物から目的とする抗Ｔ細胞抗原結合分子を精製する方法も公知である。一方、ＶＥＧＦ阻害剤も同様に、それが抗体などのタンパク成分であれば、該ＶＥＧＦ阻害剤分子をコードする核酸、あるいは該核酸が導入されたベクターを適切な宿主細胞に導入し、そして宿主細胞を培養することにより、該多重特異性抗原結合分子と同様に製造することができる。

[0189] 本開示において、抗Ｔ細胞抗原結合分子とＶＥＧＦ阻害剤は、それぞれ独

立して、薬学的に許容される担体、媒体、使用方法を記載した指示書等をパッケージしておくことができる。あるいは両者を製剤化したうえで、組み合わせてキットすることもできる。具体的には、キットは、たとえば製剤化された抗Ｔ細胞抗原結合分子を収容したパッケージと、製剤化されたＶＥＧＦ阻害剤を収容したパッケージを含むことができる。キットを構成する各製剤が凍結乾燥されたもの、あるいは液状の濃縮製剤である場合には、それを溶解、あるいは希釈するための液体媒体をキットに組み合わせることもできる。

[0190] 本開示は上述した抗T細胞抗原結合分子を含む医薬組成物であって、ＶＥＧＦ阻害剤とともに投与するための、癌の治療および予防の、いずれか、または両方のための医薬組成物であって、前記医薬組成物の投与に起因するCRSおよびサイトカイン放出の、いずれか、または両方の、予防、軽減、および治療から選択される目的のいずれか、またはそれらの組み合わせのための医薬組成物を提供する。

[0191] ここで前記医薬組成物は抗T細胞抗原結合分子を含む医薬組成物に限らず、キメラ抗原受容体（Chimeric Antigen Receptor：以下、「CAR」ともいう）をコードする遺伝子を通常の末梢血Ｔ細胞（末梢血Ｔリンパ球）に導入することにより作成されたCAR発現T細胞（以下、単に「CAR-T細胞」ともいう）であってもよい。ＣＡＲは、がん細胞などの細胞表面抗原を認識する抗体と、Ｔ細胞の活性化を誘導するシグナル伝達領域を人工的に融合させたキメラタンパク質である。末梢血Ｔリンパ球にCARをコードする遺伝子を導入することにより、CAR-T細胞が作製される。このような手法で作製されるCAR発現T細胞は、養子免疫療法（adoptive immunotherapy）によるがんなどの疾患の治療に用いられている。かかるCAR-T細胞は抗原を発現する標的細胞に対して反応性を有し、主要組織適合遺伝子複合体（MHC）との相互作用に依存することなく標的細胞の傷害を導くことが可能となる。

[0192] CAR-T細胞の投与によるがん免疫療法、より具体的には、患者からＴ細胞を採取し、かかるT細胞にCARをコードする遺伝子を導入して拡大培養し、再度

患者に移入する療法について、世界中で臨床試験が行われている（非特許文献１）。CAR-T細胞の投与によるがん免疫療法が、白血病やリンパ腫などの造血器悪性腫瘍などにおいて有効性を示す結果が得られている。2017年には、CD19を抗原とするCAR-TであるKymriah（登録商標）（Novartis、tisagenlecleucel、CTL-019、CD3ゼータ-CD137)及びYescarta（登録商標）（KiTE、axicabtagene ciloleucel、CD3ゼータ-CD28）が米国において医薬品として承認されている。

[0193] CAR-T細胞の投与によるがん免疫療法に起因するCRSおよびサイトカイン放出が報告されている（Lee DW, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014 Jul 10; 124(2): 188-95.）。抗T細胞抗原結合分子を含む医薬組成物を投与した場合とCAR-T細胞の投与した場合に惹起されるＣＲＳメカニズムは共通であることが示唆されていることから、VEGF阻害剤の投与によりCAR-T細胞の投与に伴うサイトカイン放出症候群（CRS）を、予防、軽減、または治療することが可能であることが理解される。

[0194] なお、本明細書において引用された全ての先行技術文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

実施例

[0195] ［実施例１］

抗マウスVEGFR2抗体（DC101）の併用によるERY974サロゲート抗体（GC33/2C11）の薬効への影響

シンジェニックマウスモデルを用いた試験における、抗マウスVEGFR2抗体、DC101（Bio X Cell（US)社製）の併用によるERY974サロゲート抗体の薬効への影響を評価する試験は下記のように行われた。なお、ERY974サロゲート抗体としては、GC33/2C11（GPC3側の重鎖として配列番号：433のアミノ酸配列、GPC3側の軽鎖として配列番号：434のアミノ酸配列、CD3側の重鎖として配列番号：435のアミノ酸配列、CD3側の軽鎖として配列番号：436のアミノ酸配列、を含む抗体）が使用された。

[0196] マウス癌細胞株であるMC38にヒトGPC3を高発現させた、MC38/hGPC3がん細胞は、C57BL/6Jマウスの皮下に移植された。移植の日をday 0とした。Day14で、腫瘍サイズに応じて当該マウスは4群に群分けされた。群分けされたマウスに対し、(1) Vehicle、(2)GC33/2C11 (5 mg/kg) 、(3) 抗マウスVEGFR2抗体(DC101) (10 mg/kg) 、並びに(4) GC33/2C11 (5 mg/kg) および抗マウスVEGFR2抗体 (10 mg/kg) が、それぞれday 14, day18に尾静脈内投与された。

[0197] その結果、GC33/2C1と抗マウスVEGFR2抗体の併用により各抗体の単剤よりも薬効が増強された。(図1)

[0198] ［実施例２］

抗マウスVEGFR2抗体 (DC101) の併用によるERY974サロゲート抗体 (GC33/2C11) による腫瘍由来のサイトカイン産生への影響

シンジェニックマウスモデルを用いた試験における、抗マウスVEGFR2抗体(DC101)の併用によるERY974サロゲート抗体 (GC33/2C11) による腫瘍組織由来のサイトカイン産生への影響を評価する試験は下記のように行われた。

[0199] マウス癌細胞株であるMC38にヒトGPC3を高発現させた、MC38/hGPC3がん細胞は、C57BL/6Jマウスの皮下に移植された。移植の日をday 0とした。

Day13で、腫瘍サイズに応じて当該マウスは4群に群分けされた。群分けされたマウスに対し、(1) Vehicle、(2)GC33/2C11 (5 mg/kg) 、抗マウスVEGFR2抗体 (10 mg/kg) 、並びに(4) GC33/2C11 (5 mg/kg) および抗マウスVEGFR2抗体 (10 mg/kg) が、day13に尾静脈内投与された。マウスの血液は、投与前、抗体投与後2、6, 24時間後に採取され、血漿成分が回収され、血漿中のサイトカインの測定が行われた。サイトカインの測定には、マウスサイトカインケモカインマグネティックビーズパネル１(ミリポア)試薬を用いて、MAGPIXRxPONT4.2システム(メルク)を用いて測定された。

[0200] その結果、GC33/2C11のみを投与した場合と比較して、GC33/2C11及び抗マウスVEGFR2抗体の併用群の方が、腫瘍由来のサイトカインの産生量は減少する傾向が認められた。よって、血管新生阻害剤を併用することにより、ERY974による腫瘍由来のサイトカインの産生量が減少することが示唆された(図2A

から2E)。

[0201] ［実施例３］

抗マウスVEGFR2抗体（DC101）の併用によるERY974サロゲート抗体（GC33/2C11）による正常組織由来のサイトカイン産生への影響

ヒトGPC3 ノックインマウスを用いた試験における、抗マウスVEGFR2抗体(DC101)の併用によるERY974サロゲート抗体（GC33/2C11）による正常組織由来のサイトカイン産生への影響を評価する試験は下記のように行われた。

[0202] ヒトGPC3を発現するヒトGPC3ノックインマウスは、マウスGPC3プローモータによる発現制御の下で、ヒトGPC3を発現するマウスである（WO2018/038046）。一方、マウスとヒトにおけるGPC3陽性組織は共通していることが報告されている。ヒト、マウス共通して肺においてGPC3の軽微な発現が認められる（Clin. Cancer. Res (2004) 10, 8630-40）。したがって、上記ヒトGPC3ノックインマウスにGC33/2C11を投与してサイトカインの産生量を測定することで、ヒトにERY974を投与した場合の、正常組織由来のサイトカイン産生メカニズムを予測・評価することが可能である。

[0203] ヒトGPC3を発現するヒトGPC3ノックインマウスは、4群に群分けされ、(1)Vehicle、(2) GC33/2C11 (5 mg/kg)、(3) 抗マウスVEGF2抗体 (10 mg/kg)、並びに(4) GC33/2C11 (5 mg/kg) および抗マウスVEGFR2抗体 (10 mg/kg) が、それぞれ尾静脈内投与された。マウスの血液は投与前、抗体投与後2時間後に採取され、血漿成分が回収され、血漿中のサイトカインの測定が行われた。サイトカインの測定にはマウスサイトカインケモカインマグネティックビーズパネル１(ミリポア)試薬を用いて、MAGPIXRxPONT4.2システム(メルク)を用いて測定された。

[0204] その結果、GC33/2C11のみを投与した場合と比較して、GC33/2C11及び抗マウスVEGFR2抗体の併用群の方が、正常組織由来のサイトカインの産生量は減少する傾向が認められた。よって、血管新生阻害剤を併用することにより、ERY974による正常組織由来のサイトカインの産生量が減少することが示唆された（図３）。

産業上の利用可能性

[0205] 本開示は、抗Ｔ細胞抗原結合分子の投与などにともなう、サイトカイン産生による副作用の予防、軽減、または治療に有用である。抗Ｔ細胞抗原結合分子は、癌の治療手段などとして注目されている。したがって、ある態様において、本開示は、抗Ｔ細胞抗原結合分子による癌の治療において有用である。