

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-506731
(P2025-506731A)

(43)公表日 令和7年3月13日(2025.3.13)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	35/12 (2015.01)	A 6 1 K	35/12		4 B 0 6 5
C 1 2 N	5/0783(2010.01)	C 1 2 N	5/0783	Z N A	4 C 0 8 4
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28		4 C 0 8 5
C 1 2 N	15/09 (2006.01)	C 1 2 N	15/09	1 0 0	4 C 0 8 6
C 1 2 N	15/113(2010.01)	C 1 2 N	15/113	1 4 0 Z	4 C 0 8 7
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全88頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-549148(P2024-549148)	(71)出願人	523275189
(86)(22)出願日	令和5年2月21日(2023.2.21)		ネクストポイント セラピューティクス, インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年8月20日(2024.8.20)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, メイン スト リート 2 3 8, 5 ティーエイチ フロア
(86)国際出願番号	PCT/US2023/013537		
(87)国際公開番号	WO2023/163956		
(87)国際公開日	令和5年8月31日(2023.8.31)		
(31)優先権主張番号	63/312,507	(74)代理人	100078282
(32)優先日	令和4年2月22日(2022.2.22)		弁理士 山本 秀策
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
(31)優先権主張番号	63/418,105	(74)代理人	100181674
(32)優先日	令和4年10月21日(2022.10.21)		弁理士 飯田 貴敏
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ	(74)代理人	230113332
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 K I R 3 D L 3 阻害剤及び免疫細胞活性化剤

(57)【要約】

本開示は、K I R 3 D L 3 阻害剤（例えば、抗K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片）及び免疫細胞活性化剤、ならびに免疫エフェクター細胞を修飾するためのそれらの使用に関する。キラー細胞免疫グロブリン様受容体（K I R）タンパク質は、2つ（K I R 2 D）または3つ（K I R 3 D）の免疫グロブリン様細胞外ドメインのいずれかを含む。K I R 3 D L 3 は、K I R ファミリーのメンバーであり、T細胞及びNK細胞の両方に見出されることが実証された受容体である。

【選択図】 図 1 A

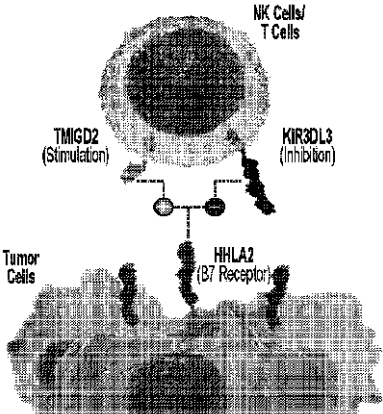


FIG. 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

疾患、障害または状態を有する対象を治療する方法であって、修飾された免疫エフェクター細胞の集団を投与することを含み、

投与前に、免疫エフェクター細胞の集団を少なくとも1つの免疫細胞活性化剤及び少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤と接触させ、それによって修飾された免疫エフェクター細胞の集団を形成する、前記方法。

【請求項 2】

疾患、障害、または状態を有する対象を治療する方法であって、

(i) 修飾された免疫エフェクター細胞の集団を前記対象に投与することであって、免疫エフェクター細胞の集団を、投与することの前に少なくとも1つの免疫細胞活性化剤と接触させ、それによって修飾された免疫エフェクター細胞の集団を形成する、前記投与することと、

(ii) 少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤を前記対象に投与することと、を含む、前記方法。

【請求項 3】

前記少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤が、抗KIR3DL3抗体もしくはその抗原結合断片、miRNA、shRNA、siRNA、CRISPR/Casガイドシステム、TALEN、ZFN、及び／または脱メチル化剤であるか、またはそれらを含む、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

前記抗原結合断片が、scFv、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fc、またはナノボディを含む、請求項3に記載の方法。

【請求項 5】

前記抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片が、

(a) それぞれ表1のVH CDRに対して少なくとも約90%の同一性を有する、1つ、2つ、もしくは3つのVH CDR配列を含む重鎖可変領域(VH)、及び／または

(b) それぞれ表1のVL CDRに対して少なくとも約90%の同一性を有する、1つ、2つ、もしくは3つのVL CDR配列を含む軽鎖可変領域(VL)を含む、請求項3または4に記載の方法。

【請求項 6】

前記脱メチル化剤が、5-アザ-2-デオキシシチジン(Aza)、5-アザシチジン、1-β-D-アラビノフラノシル-5-アザシトシン、またはジヒドロ-5-アザシチジンを含むか、またはそれらである、請求項3に記載の方法。

【請求項 7】

前記免疫細胞活性化剤が、T細胞増殖及び／または少なくとも1つのサイトカインの内因性発現の増加をもたらす、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 8】

前記免疫細胞活性化剤が、サイトカイン剤を含むか、またはサイトカイン剤である、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 9】

前記サイトカイン剤が、IL-2、IL-15、IL-12、IL-17、IL-18、及び／またはIL-21、IFNγ、及び／またはTNFαであるか、またはそれらを含む、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

前記IL-2が、IL-2Rα、IL-2Rβ、またはIL-2Rγに結合する、請求項9に記載の方法。

【請求項 11】

前記IL-2が、T細胞のみを拡大し、Tregを実質的に拡大しない、請求項9または10に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 12】

前記サイトカイン剤が、サイトカインシグナル伝達サプレッサー（SOCs）タンパク質の阻害剤であるか、またはそれを含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 13】

前記免疫細胞活性化剤が、共刺激抗体もしくはその抗原結合断片、小分子、ポリペプチド、糖タンパク質、または外因性細胞を含むか、またはそれらである、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

前記共刺激抗体もしくはその抗原結合断片または共刺激小分子が、4-1BB、CD3、CD40、CD28、OX40、GITR、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、TIM-3、TGF- β もしくはLAG-3、CD39、またはCD73に結合する、請求項 13 に記載の方法。

10

【請求項 15】

前記共刺激抗体またはその抗原結合断片が、OKT3を含むか、またはOKT3である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記共刺激ポリペプチドが、可溶性HLA2 Fc融合ポリペプチドを含むか、または可溶性HLA2 Fc融合ポリペプチドである、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

前記共刺激糖タンパク質が、フィブロネクチンタンパク質もしくはその断片を含むか、またはフィブロネクチンタンパク質もしくはその断片である、請求項 13 に記載の方法。

20

【請求項 18】

前記外因性細胞が、人工抗原提示細胞を含むか、または人工抗原提示細胞である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 19】

前記免疫エフェクター細胞が、末梢血単核細胞（PBMC）または腫瘍細胞から単離される、請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

前記修飾された免疫エフェクター細胞が、NK細胞及び／またはT細胞を含むか、またはそれらである、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 21】

前記T細胞が、CD4+ T細胞及び／またはCD8+ T細胞を含むか、またはそれらである、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記修飾された免疫エフェクター細胞が、少なくとも1つのCARを含む、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 23】

前記修飾された免疫エフェクター細胞が、前記少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤と接触してから約3時間未満以内に前記対象に投与される、請求項 1～22 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 24】

前記修飾された免疫エフェクター細胞が、前記少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤と接触してから約1分未満、約2分、約3分、約4分、約5分、約10分、約30分、もしくは約45分、約1時間、約1.5時間、約2時間、約2.5時間、または約3時間以内に前記対象に投与される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記修飾された免疫エフェクター細胞の集団及び／または前記KIR3DL3阻害剤が、非経口的に投与される、請求項 1～24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

非経口投与が、皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内注射または注入であるか、または

50

それらを含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記方法が、前記修飾された免疫エフェクター細胞の集団及び前記少なくとも 1 つの KIR3DL3 阻害剤の連続投与を含む、請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 28】

(i) 前記修飾された免疫エフェクター細胞の集団が、前記少なくとも 1 つの KIR3DL3 阻害剤の投与前に投与されるか、または

(ii) 前記修飾された免疫エフェクター細胞の集団が、前記少なくとも 1 つの KIR3DL3 阻害剤の投与後に投与される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記修飾された免疫エフェクター細胞の集団と、前記少なくとも 1 つの KIR3DL3 阻害剤との共投与を含む、請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 30】

前記方法が、注射による共投与を含む、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記対象が、がんを有する、請求項 1～30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

前記対象が、固形腫瘍を有する、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記固形腫瘍が、腎癌、骨癌、皮膚癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、子宮内膜癌、肺癌、卵巣癌、肝臓癌、胆管癌、または甲状腺癌のうちの 1 つ以上であるか、またはそれらを含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記対象が、血液癌を有する、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 35】

前記血液癌が、白血病またはリンパ腫を含むか、またはそれらである、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記白血病が、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性白血病、または急性白血病を含むか、またはそれらである、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記リンパ腫が、ホジキンリンパ腫 (HL)、非ホジキンリンパ腫、リンパ球性リンパ腫、またはびまん性大細胞 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) を含むか、またはそれらである、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 38】

前記対象が、サイトカイン剤を含む治療に耐性を有するがんを有する、請求項 31～37 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 39】

前記修飾された免疫エフェクター細胞によって TMIGD2 及び／または KIR3DL3 の発現を決定することをさらに含む、請求項 1～38 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 40】

前記免疫エフェクター細胞の活性化を決定することをさらに含む、請求項 1～39 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 41】

CD25、CD69、CD137、CD16、CD56、CD96、CD226、KIR2DL5、及び／または NKGD2 の発現を決定することをさらに含む、請求項 1～40 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 42】

対象への投与のために、前記修飾された免疫細胞の集団を組成物に製剤化することをさ

10

20

30

40

50

らに含む、請求項 1～4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 3】

修飾された免疫エフェクター細胞の集団を作製する方法であって、

(i) 免疫エフェクター細胞の集団を、少なくとも 1 つの免疫細胞活性化剤と接触させることと、

(i i) 前記免疫エフェクター細胞の集団を少なくとも 1 つの K I R 3 D L 3 阻害剤と接触させ、それによって修飾された免疫エフェクター細胞の集団を作製することと、を含む、前記方法。

【請求項 4 4】

修飾された免疫エフェクター細胞の集団と、少なくとも 1 つの免疫細胞活性化剤と、少なくとも 1 つの K I R 3 D L 3 阻害剤とを含む、組成物。

【請求項 4 5】

修飾された免疫エフェクター細胞の集団と、少なくとも 1 つの K I R 3 D L 3 阻害剤とを含む組成物であって、前記免疫エフェクター細胞を少なくとも 1 つの免疫細胞活性化剤と接触させた、前記組成物。

【請求項 4 6】

少なくとも 1 つの免疫細胞活性化剤と、少なくとも 1 つの K I R 3 D L 3 阻害剤と、使用及び／または投与の説明書とを含む、キット。

【請求項 4 7】

修飾された免疫エフェクター細胞の集団と、少なくとも 1 つの K I R 3 D L 3 阻害剤と、使用及び／または投与のための説明書とを含むキットであって、

前記免疫エフェクター細胞を、少なくとも 1 つの免疫細胞活性化剤と接触させた、前記キット。

【請求項 4 8】

(a) それぞれ表 1 の V H C D R に対して少なくとも約 9 0 % の同一性を有する、1 つ、2 つ、もしくは 3 つの V H C D R 配列を含む重鎖可変領域 (V H)、及び／または

(b) それぞれ表 1 の V L C D R に対して少なくとも約 9 0 % の同一性を有する、1 つ、2 つ、もしくは 3 つの V L C D R 配列を含む軽鎖可変領域 (V L) であるか、またはそれらを含む、抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 4 9】

(a) それぞれ表 1 の V H C D R に対して、少なくとも約 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 % もしくはそれ以上の同一性を有する、1 つ、2 つ、もしくは 3 つの V H C D R 配列を含む V H、及び／または

(b) それぞれ表 1 の V L C D R に対して、少なくとも約 9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 % もしくはそれ以上の同一性を有する、1 つ、2 つ、もしくは 3 つの V L C D R 配列を含む V L であるか、またはそれらを含む、請求項 4 8 に記載の抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 5 0】

(a) 表 1 の V H に対して、少なくとも約 9 0 % 以上の同一性を有する V H、及び／または

(b) 表 1 の V L に対して、少なくとも約 9 0 % 以上の同一性を有する V L であるか、またはそれらを含む、請求項 4 8 または 4 9 に記載の抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 5 1】

(a) 表 1 の V H に対して、少なくとも約 9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 % もしくはそれ以上の同一性を有する V H、及び／または

(b) 表 1 の V L に対して、少なくとも約 9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、9 9 . 5 % もしくはそれ以上の同一性を有する V L であるか、またはそれらを含む、請求項 5 0 に記載の抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 5 2】

(a) 表 1 の重鎖に対して、少なくとも約 90 % 以上の同一性を有する重鎖、及び／または

(b) 表 1 の軽鎖に対して、少なくとも約 90 % 以上の同一性を有する軽鎖であるか、またはそれらを含む、請求項 48 ～ 51 のいずれか 1 項に記載の抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 53】

(a) 表 1 の重鎖に対して、少なくとも約 95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 % もしくはそれ以上の同一性を有する重鎖、及び／または

(b) 表 1 の軽鎖に対して、少なくとも約 95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 % もしくはそれ以上の同一性を有する軽鎖であるか、またはそれらを含む、請求項 52 に記載の抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片。

10

【請求項 54】

請求項 48 ～ 53 のいずれか 1 項に記載の抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片をコードする核酸。

【請求項 55】

請求項 54 に記載の核酸を含む発現ベクター。

【請求項 56】

請求項 48 ～ 53 のいずれか 1 項に記載の抗 K I R 3 D L 3 抗体もしくはその抗原結合断片を含むかもしくは発現するか、請求項 54 に記載の核酸を含むか、または請求項 55 に記載の発現ベクターを含む、宿主細胞。

20

【請求項 57】

上記請求項のいずれかに記載の少なくとも 1 つの抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤とを含む薬学的組成物。

【請求項 58】

疾患、障害、または状態を有する対象を治療する方法であって、治療有効量の請求項 57 に記載の薬学的組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 59】

対象における免疫応答を調節する方法であって、治療有効量の請求項 57 に記載の薬学的組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 60】

前記対象が、がんを有するか、または発症するリスクがある、請求項 58 または 59 に記載の方法。

30

【請求項 61】

前記対象が、固形腫瘍または血液癌を有する、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 62】

前記固形腫瘍が、腎癌、骨癌、皮膚癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、子宮内膜癌、肺癌、卵巣癌、肝臓癌、胆管癌、または甲状腺癌のうちの 1 つ以上であるか、またはそれらを含む、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 63】

前記血液癌が、白血病またはリンパ腫を含むか、またはそれらである、請求項 61 に記載の方法。

40

【請求項 64】

前記白血病が、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性白血病、または急性白血病を含むか、またはそれらである、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 65】

前記リンパ腫が、ホジキンリンパ腫 (H L)、非ホジキンリンパ腫、リンパ球性リンパ腫、またはびまん性大細胞 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) を含むか、またはそれらである、請求項 63 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2022年2月22日に出願された米国仮特許出願第63／312,507号、及び2022年10月21日に出願された米国仮特許出願第63／418,105号の優先権を主張し、それぞれの内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

免疫療法は、がんを含む多くの疾患及び障害について調査されてきたが、なおも対処する必要がある機能的制限に遭遇してきた。免疫系は、共刺激ならびに共阻害リガンド及び受容体のネットワークによって厳密に制御される。免疫チェックポイントは、複雑な相互作用に基づいて免疫応答の進行を負に調節する。現在利用可能な免疫チェックポイント阻害剤は、一部の患者において免疫応答を調節することができるが、免疫チェックポイント発現及び天然の結合パートナーとの相互作用は、患者間で変化し得る。

10

【0003】

したがって、免疫チェックポイント経路を標的とするように最適化された新しい治療モダリティの開発の必要性が存在する。

【発明の概要】

【0004】

キラー細胞免疫グロブリン様受容体（KIR）タンパク質は、2つ（KIR2D）または3つ（KIR3D）の免疫グロブリン様細胞外ドメインのいずれかを含む。KIR3DL3は、KIRファミリーのメンバーであり、T細胞及びNK細胞の両方に見出されることが実証された受容体である。B7遺伝子ファミリーメンバーであるHLA2は、様々な腫瘍及び抗原提示細胞において広範に発現される。KIR3DL3へのHLA2結合は、活性化T細胞の免疫応答を阻害することが示されている。

20

【0005】

本開示は、とりわけ、本明細書に記載される抗KIR3DL3抗体及びその抗原結合断片の発見を包含する。重要なことに、本明細書に記載される抗KIR3DL3抗体及びその抗原結合断片は、以下の性質のうちの1つ以上を有し得る：（1）KIR3DL3（例えば、ヒトKIR3DL3）に高い親和性で特異的に結合する、（2）NK細胞及び／またはT細胞上に発現したKIR3DL3に特異的に結合する、（3）KIR3DL3のHLA2への結合をブロックする、（4）T細胞におけるHLA2媒介抑制活性をブロックする、（5）HLA2発現腫瘍細胞のNK細胞の殺傷を増強する、ならびに（6）抗腫瘍活性を増強する。したがって、本開示は、例えば、本明細書に記載されるがんなどの疾患、障害、及び状態を治療する方法、ならびに免疫応答を調節する方法に有用な、本明細書に記載される抗KIR3DL3抗体及びその抗原結合断片を提供する。

30

【0006】

KIR3DL3の阻害剤は、免疫療法として研究されているが、本開示は、とりわけ、本明細書に記載の免疫細胞活性化剤が、（i）機能的KIR3DL3阻害を増強するために、KIR3DL3発現を増加させることができること、及び／または（ii）KIR3DL3プロモーターの強度を（例えば、エピジェネティックに）増加させることができることの認識を包含する。したがって、本開示は、腎細胞癌（RCC）などの固形腫瘍を含む様々ながんを治療するために、KIR3DL3阻害剤と組み合わせることで特に有用である、かかる免疫細胞活性化剤のいくつかの例を提供する。

40

【0007】

一態様では、本開示は、疾患、障害または状態を有する対象を治療する方法であって、修飾された免疫エフェクター細胞の集団を投与することを含み、投与前に、免疫エフェクター細胞の集団を少なくとも1つの免疫細胞活性化剤及び少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤と接触させ、それによって修飾された免疫エフェクター細胞の集団を形成する方法を提供する。

50

【0008】

別の態様では、本開示は、疾患、障害、または状態を有する対象を治療する方法であって、(i) 修飾された免疫エフェクター細胞の集団を対象に投与することであって、免疫エフェクター細胞の集団を投与する前に少なくとも1つの免疫細胞活性化剤と接触させ、それによって修飾された免疫エフェクター細胞の集団を形成する、投与することと、(ii) 少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤を対象に投与することと、を含む方法を提供する。

【0009】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤は、抗KIR3DL3抗体もしくはその抗原結合断片、miRNA、shRNA、siRNA、CRISPR/Casガイドシステム、TALEN、ZFN、及び／または脱メチル化剤であるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、抗原結合断片は、scFv、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fc、またはナノボディを含む。

【0010】

いくつかの実施形態では、脱メチル化剤は、5-アザ-2-デオキシシチジン(Aza)、5-アザシチジン、1-β-D-アラビノフラノシル-5-アザシトシン、またはジヒドロ-5-アザシチジンを含むか、またはそれらである。

【0011】

いくつかの実施形態では、免疫細胞活性化剤は、T細胞増殖及び／または少なくとも1つのサイトカインの内因性発現の増加をもたらす。

【0012】

いくつかの実施形態では、免疫細胞活性化剤は、サイトカイン剤を含むか、またはサイトカイン剤である。いくつかの実施形態では、サイトカイン剤は、IL-2、IL-15、IL-12、IL-17、IL-18、IL-21、IFNγ、及び／またはTNFαであるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、IL-2は、IL-2Rα、IL-2Rβ、またはIL-2Rγに結合する。いくつかの実施形態では、IL-2は、T細胞のみを拡大し、Tregを実質的に拡大しない。いくつかの実施形態では、サイトカイン剤は、サイトカインシグナル伝達サプレッサー(SOCS)タンパク質の阻害剤であるか、またはそれを含む。

【0013】

いくつかの実施形態では、免疫細胞活性化剤は、共刺激抗体もしくはその抗原結合断片、小分子、ポリペプチド、糖タンパク質、または外因性細胞を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、共刺激抗体またはその抗原結合断片は、4-1BB、CD3、CD40、CD28、OX40、GITR、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、TIM-3、TGF-β、LAG-3、CD39、またはCD73に結合する。いくつかの実施形態では、共刺激抗体またはその抗原結合断片は、OKT3を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、共刺激小分子は、4-1BB、CD3、CD40、CD28、OX40、GITR、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、TIM-3、TGF-β、LAG-3、CD39、またはCD73に結合する。いくつかの実施形態では、共刺激ポリペプチドは、可溶性HLA2ポリペプチド（例えば、HLA2融合ポリペプチド、例えば、HLA2 Fc融合ポリペプチド）またはその断片を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、共刺激糖タンパク質は、フィブロネクチンタンパク質またはその断片を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、共刺激外因性細胞は、人工抗原提示細胞を含むか、またはそれである。

【0014】

いくつかの実施形態では、免疫エフェクター細胞は、末梢血単核細胞(PBMC)または腫瘍細胞から単離される。いくつかの実施形態では、修飾された免疫エフェクター細胞は、NK細胞及び／またはT細胞を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、T細胞は、CD4+ T細胞及び／またはCD8+ T細胞を含むか、またはそれら

10

20

30

40

50

である。いくつかの実施形態では、修飾された免疫エフェクター細胞は、少なくとも1つのCARを含む。

【0015】

いくつかの実施形態では、修飾された免疫エフェクター細胞は、少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤と接触してから約3時間未満以内に対象に投与される。いくつかの実施形態では、修飾された免疫エフェクター細胞は、少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤と接触してから、約1分未満、約2分、約3分、約4分、約5分、約10分、約30分、もしくは約45分、約1時間、約1.5時間、約2時間、約2.5時間、または約3時間以内に対象に投与される。

【0016】

いくつかの実施形態では、修飾された免疫エフェクター細胞集団及び／または少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤は、非経口投与される。いくつかの実施形態では、非経口投与は、皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内注射または注入であるか、またはそれらを含む。

【0017】

いくつかの実施形態では、方法は、修飾された免疫エフェクター細胞の集団及び少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤の連続投与を含む。いくつかの実施形態では、(i)少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤の投与前に、修飾された免疫エフェクター細胞の集団を投与するか、または(ii)少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤の投与後に、修飾された免疫エフェクター細胞の集団を投与する。

【0018】

いくつかの実施形態では、修飾された免疫エフェクター細胞の集団と、少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤との共投与を含む。いくつかの実施形態では、方法は、注射による共投与を含む。

【0019】

いくつかの実施形態では、対象は、がんを有する。いくつかの実施形態では、対象は、固形腫瘍を有する。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、腎癌、骨癌、皮膚癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、子宮内膜癌、肺癌、卵巣癌、肝臓癌、胆管癌、または甲状腺癌のうちの1つ以上であるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、対象は、血液癌を有する。いくつかの実施形態では、血液癌は、白血病またはリンパ腫を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、白血病は、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性白血病、または急性白血病を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、リンパ腫は、ホジキンリンパ腫(HL)、非ホジキンリンパ腫、リンパ球性リンパ腫、またはびまん性大細胞B細胞リンパ腫(DLBCL)を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、対象は、サイトカイン剤を含む治療に耐性のあるがんを有する。

【0020】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、修飾された免疫エフェクター細胞によってTMIGD2及び／またはKIR3DL3の発現を決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、免疫エフェクター細胞の活性化を決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、CD25、CD69、CD137、CD16、CD56、CD96、CD226、KIR2DL5、及び／またはNKG2Dの発現を決定することをさらに含む。

【0021】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、修飾された免疫細胞の集団を、対象に投与するための組成物に製剤化することをさらに含む。

【0022】

別の態様では、本開示は、修飾された免疫エフェクター細胞の集団を作製する方法であって、(i)免疫エフェクター細胞の集団を少なくとも1つの免疫細胞活性化剤と接触させることと、(ii)免疫エフェクター細胞の集団を少なくとも1つのKIR3DL3阻

10

20

30

40

50

害剤と接触させ、それによって修飾された免疫エフェクター細胞の集団を作製することと、を含む、方法を提供する。

【0023】

別の態様では、本開示は、修飾された免疫エフェクター細胞の集団と、少なくとも1つの免疫細胞活性化剤と、少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤とを含む組成物を提供する。

【0024】

別の態様では、本開示は、修飾された免疫エフェクター細胞の集団及び少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤を含み、免疫エフェクター細胞を少なくとも1つの免疫細胞活性化剤と接触させた組成物を提供する。

【0025】

別の態様では、本開示は、少なくとも1つの免疫細胞活性化剤と、少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤と、使用及び／または投与の説明書とを含むキットを提供する。

【0026】

別の態様では、本開示は、修飾された免疫エフェクター細胞の集団と、少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤と、使用及び／または投与のための説明書とを含むキットを提供し、免疫エフェクター細胞は、少なくとも1つの免疫細胞活性化剤と接触させた。

【0027】

別の態様では、本開示は、(a)それぞれ表1のVH CDRに対して少なくとも約90%の同一性を有する、1つ、2つ、もしくは3つのVH CDR配列を含む重鎖可変領域(VH)、及び／または(b)それぞれ表1のVL CDRに対して少なくとも約90%の同一性を有する、1つ、2つ、もしくは3つのVL CDR配列を含む軽鎖可変領域(VL)であるか、またはそれらを含む、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片を提供する。そのような抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、本明細書に記載される任意の態様または実施形態で使用され得る。

【0028】

いくつかの実施形態では、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、(a)それぞれ表1のVH CDRに対して、少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%、99.5%以上の同一性を有する1つ、2つ、もしくは3つのVH CDR配列を含むVH、及び／または(b)それぞれ表1のVL CDRに対して、少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%、99.5%以上の同一性を有する、1つ、2つ、もしくは3つのVL CDR配列を含むVLであるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、(a)それぞれ表1のVH CDRを含むかもしくはそれからなる、1つ、2つ、もしくは3つのVH CDR配列を含むVH、及び／または(b)それぞれ表1のVL CDRを含むかもしくはそれからなる、1つ、2つ、もしくは3つのVL CDR配列を含むVLであるか、またはそれらを含む。

【0029】

いくつかの実施形態では、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、(a)表1のVHに対して、少なくとも約90%以上の同一性を有するVH、及び／または(b)表1のVLに対して、少なくとも約90%以上の同一性を有するVLであるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、(a)表1のVHに対して、少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%、99.5%以上の同一性を有するVH、及び／または(b)表1のVLに対して、少なくとも約95%、96%、97%、98%、99%、99.5%以上の同一性を有するVLであるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、(a)表1のVHを含むか、もしくはそれからなるVH、及び／または(b)表1のVLを含むか、もしくはそれからなるVLであるか、またはそれらを含む。

【0030】

いくつかの実施形態では、抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 表 1 の重鎖と、少なくとも約 90 % 以上の同一性を有する重鎖、及び／または (b) 表 1 の軽鎖と、少なくとも約 90 % 以上の同一性を有する軽鎖であるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 表 1 の重鎖に対して、少なくとも約 95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 % 以上の同一性を有する重鎖、及び／または (b) 表 1 の軽鎖に対して、少なくとも約 95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 % 以上の同一性を有する軽鎖であるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 表 1 の重鎖を含むか、もしくはそれからなる重鎖、及び／または (b) 表 1 の軽鎖を含むか、もしくはそれからなる軽鎖であるか、またはそれらを含む。

10

【0031】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載の任意の態様または実施形態の抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片をコードする核酸を提供する。

【0032】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載の任意の態様または実施形態の核酸を含む発現ベクターを提供する。

【0033】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載の任意の態様もしくは実施形態の核酸を含む、または本明細書に記載の任意の態様もしくは実施形態の発現ベクターを含む、本明細書に記載の任意の態様または実施形態の抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片を含むか、または発現する、宿主細胞を提供する。

20

【0034】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載される任意の態様または実施形態の少なくとも 1 つの抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と、を含む薬学的組成物を提供する。

【0035】

別の態様では、本開示は、治療的有効量の本明細書に記載の任意の態様または実施形態の薬学的組成物を投与することを含む、疾患、障害、または状態を有する対象の治療の方法を提供する。

【0036】

別の態様では、本開示は、治療有効量の本明細書に記載の任意の態様または実施形態の薬学的組成物を投与することを含む、対象における免疫応答を調節する方法を提供する。

30

【0037】

いくつかの実施形態では、対象は、がんを発症しているか、またはがんを発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、対象は、固形腫瘍または血液癌を有する。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、腎癌、骨癌、皮膚癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、子宮内膜癌、肺癌、卵巣癌、肝臓癌、胆管癌、または甲状腺癌のうちの 1 つ以上であるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、血液癌は、白血病またはリンパ腫を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、白血病は、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性白血病、または急性白血病を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、リンパ腫は、ホジキンリンパ腫 (H L)、非ホジキンリンパ腫、リンパ球性リンパ腫、またはびまん性大細胞 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) を含むか、またはそれらである。

40

【0038】

一緒になって図面を構成する以下に記載されている図は、限定のためではなく、例示のみを目的としている。

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図 1 A】腫瘍細胞上に発現された H H L A 2 が、K I R 3 D L 3 または T M I G D 2 との相互作用を介して N K 及び T 細胞活性を調節することを示す、H H L A 2 チェックポイ

50

ント軸の概略図である。

【図 1 B】腫瘍細胞上に発現された HHLA2 が、KIR3DL3 または TMIGD2 との相互作用を介して NK 及び T 細胞活性を調節することを示す、HHLA2 チェックポイント軸の概略図である。

【0040】

【図 2】Biacore 装置を使用して SPR によって決定される、組換え KIR3DL3 タンパク質に対する本明細書に記載の抗 KIR3DL3 抗体 (NPX267) の一価結合親和性を示すグラフである。

【0041】

【図 3 A】抗ヒトフィコエリスリン (PE) 二次抗体を使用したフローサイトメトリーによる、300.19-KIR3DL3 細胞上に発現する KIR3DL3 への NPX267 の結合を示すグラフである。

10

【図 3 B】抗ヒトフィコエリスリン (PE) 二次抗体を使用したフローサイトメトリーによる、NK92MI 細胞上に発現する KIR3DL3 への NPX267 の結合を示すグラフである。

【図 3 C】抗ヒトフィコエリスリン (PE) 二次抗体を使用したフローサイトメトリーによる、初代ヒト NK 細胞上に発現する KIR3DL3 への NPX267 の結合を示すグラフである。

【0042】

【図 4】腫瘍浸潤 CD56⁺ NK 細胞上に発現される KIR3DL3 への NPX267 の結合を示す一連のグラフである。

20

【0043】

【図 5】10 mg/mL ~ 0.0005 mg/mL の範囲の濃度で 300.19-KIR3DL3 細胞を NPX267 または IgG4 アイソタイプ対照抗体で処理した後の HHLA2 への KIR3DL3 結合の割合 (%) を示すグラフである。

【0044】

【図 6】ルミノメーター (BioTek Synergy (商標) 2 マイクロプレートリーダー) を使用して決定される、NPX267 及び抗 CD28 アゴニスト抗体と予め複合体形成された HHLA2/TCR/CHO 細胞及び Jurkat/IL-2/KIR3DL3 細胞の T 細胞レポーターアッセイにおける発光の倍率誘導を示すグラフである。

30

【0045】

【図 7 A】フローサイトメトリーを使用して評価される、NPX267 または IgG4 アイソタイプ対照による処置後の、K562 細胞の NK92MI エフェクター細胞死滅を示すグラフである。

【図 7 B】フローサイトメトリーを使用して評価される、NPX267 または IgG4 アイソタイプ対照による処置後の、HCC827 細胞の KIR3DL3 + ヒト NK 細胞死滅を示すグラフである。

【0046】

【図 8】ルシフェラーゼタグ付き HCC827 細胞を腹腔内に注射され、腫瘍が確立された後、KIR3DL3⁺ 初代ヒト NK 細胞を注射され、続いて NPX267 親 Ab (26E10) または mIgG1 のいずれかを隔日で合計 5 回注射された NSG マウスにおける、撮像によって評価される腫瘍成長を示すグラフである。

40

【発明を実施するための形態】

【0047】

定義

本発明がより容易に理解されるために、ある特定の用語が、まず、以下に定義される。以下の用語及び他の用語の追加の定義は、本明細書全体に記載される。本発明の背景を記載し、その実施に関する追加の詳細を提供するために本明細書で参照される刊行物及び他の参考資料は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0048】

50

冠詞「a」及び「an」は、本明細書では、冠詞の文法的対象の1つ以上（すなわち、少なくとも1つ）を指すように使用している。例として、「1つの要素（an element）」は、1つの要素または複数の要素を意味する。

【0049】

およそまたは約：本明細書で使用される場合、「およそ」または「約」という用語は、1つ以上の対象の値に適用される場合、記載された参照値に類似する値を指す。ある特定の実施形態では、「およそ」または「約」という用語は、別段の記載がない限り、または特に文脈から明らかでない限り、記載された基準値のいずれかの方向（上回るまたは下回る）で、25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%以内に収まる値の範囲を指す（ただし、そのような数値が、取り得る値の100%を超える場合を除く）。

10

【0050】

薬剤：本明細書で使用される場合、「薬剤」という用語は、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞によって標的に送達されてもよく、または標的から発現されてもよく、放出されてもよく、または分泌されてもよい分子を指す。薬剤としては、サイトカイン剤（例えば、サイトカイン（IL-2、IL-15、IL-12、IL-12、IL-17、及び／またはIL-18））、核酸、抗生物質、抗炎症剤、抗体またはその断片、キメラ抗原受容体、抗体剤またはその断片、糖タンパク質、人工抗原提示細胞、成長因子、酵素、タンパク質（例えば、RNAse阻害剤）、ペプチド、融合タンパク質、合成分子、有機分子（例えば、小分子）、炭水化物、脂質、ホルモン、ミクロソーム、その誘導体または変異体、ならびにそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。薬剤は、標的または標的細胞上に存在する受容体、抗原決定基、または他の結合部位などの任意の細胞部分に結合することができる。薬剤は細胞内に拡散または輸送され、細胞内で作用することがある。

20

【0051】

免疫療法剤：「免疫療法剤」という用語は、宿主の免疫系を刺激して、対象の腫瘍またはがんに対する免疫応答を生成することができる任意の分子、ペプチド、抗体、または他の薬剤を含むことができる。様々な免疫療法剤は、本明細書に記載される組成物及び方法に有用である。

30

【0052】

親和性成熟（または「親和性成熟抗体」）：本明細書で使用される場合、1つ以上のCDRにおける1つ以上の変異（複数可）を有さない親抗体と比較して、抗原に対する抗体の親和性の改善をもたらすその1つ以上のCDR内に1つ以上の変異がある抗体を指す。いくつかの実施形態では、親和性成熟抗体は、標的抗原に対してナノモルまたはさらにはピコモルの親和性を有する。親和性成熟抗体は、当該技術分野で既知の様々な手順のいずれかによって産生されてもよい。Marks et al., BioTechnology 10: 779-783 (1992) は、V_H及びV_Lドメインシャッフリングによる親和性成熟を記載している。CDR及び／またはフレームワーク残基のランダム変異誘発は、Barbas et al. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A 91: 3809-3813 (1994)、Schier et al., Gene 169: 147-155 (1995)、Yelton et al., J. Immunol. 155: 1994-2004 (1995)、Jackson et al., J. Immunol. 154 (7): 3310-9 (1995)、及びHawkins et al., J. Mol. Biol. 226: 889-896 (1992) に記載されている。

40

【0053】

抗体：本明細書で使用される「抗体」という用語は、特定の標的抗原に特異的結合を付与するのに十分なカノニカル免疫グロブリン配列エレメントを含むポリペプチドを指す。当該技術分野で知られているように、天然で産生されるインタクトな抗体は、一般に「Y字形」構造と呼ばれるように互いに会合する2つの同一の重鎖ポリペプチド（それぞれ約

50

50 kD) 及び2つの同一の軽鎖ポリペプチド(それぞれ約25 kD)を含むおよそ150 kDの四量体剤である。各重鎖は、少なくとも4つのドメイン(それぞれ約110 アミノ酸長)、一アミノ末端可変(VH)ドメイン(Y構造の先端に位置する)、それに続く3つの定常ドメイン:CH1、CH2、及びカルボキシ末端CH3(Yの茎の基部に位置する)を含む。「スイッチ」として知られている、短い領域は、重鎖可変領域及び定常領域を接続する。「ヒンジ」は、CH2及びCH3ドメインを抗体の残りに接続する。このヒンジ領域中の2箇所のジスルフィド結合は、インタクト抗体中で2個の重鎖ポリペプチドを互いに接続する。各軽鎖は2つのドメインから構成されている。すなわち、アミノ末端可変(VL)ドメインの後にカルボキシ末端定常(CL)ドメインが続き、これらは、別の「スイッチ」によって互いから分離している。インタクト抗体四量体は、2つの重鎖-軽鎖二量体から構成されており、これらの二量体において、重鎖及び軽鎖が1つのジスルフィド結合によって互いに結合し、2つの他のジスルフィド結合が重鎖ヒンジ領域を互いに接続することにより、二量体同士が接続され、四量体が形成される。また、天然に産生された抗体は、典型的にはCH2ドメインでグリコシル化されている。自然抗体の各ドメインは、2つのベータシート(例えば、3本鎖、4本鎖、または5本鎖のシート)同士がまとまって固まった逆平行ベータバレルになることから形成された「免疫グロブリンフォールド」によって特徴付けられる構造を有する。各可変ドメインは、「補体決定領域」として知られる3つの超可変ループ(CDR1、CDR2、及びCDR3)及び4つの幾分不変な「フレームワーク」領域(FR1、FR2、FR3、及びFR4)を含有する。自然抗体がフォールドするとき、FR領域がベータシートを形成してドメインの構造フレームワークとなり、重鎖と軽鎖の両方のCDRループ領域が三次元空間で結合する結果、Y構造の先端に位置する1つの超可変抗原結合部位を作製する。天然に存在する抗体のFc領域は、補体系のエレメントに結合し、また、例えば、細胞傷害性を媒介するエフェクター細胞を含む、エフェクター細胞上の受容体にも結合する。Fc受容体に対するFc領域の親和性及び/または他の結合特性は、グリコシル化または他の修飾を介して調節することができる。いくつかの実施形態では、本開示に従って生成及び/または利用される抗体は、修飾または操作されたグリコシル化を有するFcドメインを含む、グリコシル化Fcドメインを含む。いくつかの実施形態では、自然抗体中に見出されるものとして、十分な免疫グロブリンドメイン配列を含む、いずれかのポリペプチド、またはポリペプチドの複合体は、このようなポリペプチドが自然に産生される(例えば、抗原に反応する動物によって生成される)か、遺伝子組換え工学、化学合成、または他の人工システムもしくはは方法論によって産生されるかどうかにかかわらず、「抗体」と称される、及び/または「抗体」として使用されることが可能である。いくつかの実施形態では、抗体は、ポリクローナルである。いくつかの実施形態では、抗体は、モノクローナルである。いくつかの実施形態では、抗体は、マウス、ウサギ、霊長類、またはヒト抗体に特徴的な定常領域配列を有する。いくつかの実施形態では、抗体配列エレメントは、当該技術分野で既知であるように、ヒト化、霊長類化、キメラ等である。さらに、本明細書で使用される「抗体」という用語は、適切な実施形態では(別段の記載がない限り、または文脈から明らかでない限り)、代替的な提示で抗体の構造的及び機能的特徴を利用するための、当該技術分野で既知または開発された構築物またはフォーマットのいずれかを指すことができる。例えば、いくつかの実施形態では、本発明に従う抗体は、インタクトなIgA、IgG、IgEまたはIgM抗体、二重特異性または多重特異性抗体(例えば、ZyboDies(登録商標)など)、本明細書で最も広い意味で使用されるような抗体断片から選択されるが、これらに限定されないフォーマットであり、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体(例えば、二重特異性抗体)、及び/または抗体断片(好ましくは、所望の抗原結合活性を示すそれらの断片)を含むが、これらに限定されない様々な抗体構造を包含する。本明細書に記載の抗体は、免疫グロブリン、重鎖抗体、軽鎖抗体、LRRベースの抗体、または抗体様特性を有する他のタンパク質足場、ならびに、例えば、Fab、Fab'、Fab'2、Fab2、Fab3、F(ab')2、Fd、Fv、Feb、scFv、SMIP、抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ミニボディ、マキ

10

20

30

40

50

シボディ、t a n d a b、D V D、B i T e、T a n d A b など、またはそれらの任意の組み合わせを含む、当該技術分野で既知の他の免疫学的結合部分であり得る。異なるクラスの抗体のサブユニット構造及び三次元構成は、当該技術分野において既知である。いくつかの実施形態では、抗体は、天然に産生される場合に有するであろう共有結合修飾（例えば、グリカンの付着）を欠いていてもよい。いくつかの実施形態では、抗体は、共有結合的修飾（例えば、グリカンの結合、ペイロード [例えば、検出可能な部分、治療的な部分、触媒部分など]、または他のペンダント基 [例えば、ポリエチレングリコールなど]）を含有することができる。

【0054】

抗原結合断片：「抗原結合断片」は、インタクトな抗体が結合する抗原に結合するインタクトな抗体の一部を指す。抗体の抗原結合断片は、抗原に特異的に結合して複合体を形成する任意の天然に存在する、酵素的に得られる、合成される、または遺伝子操作されたポリペプチドまたは糖タンパク質を含む。例示的な抗体断片としては、F v、F a b、F a b'、F a b'-S H、F (a b')₂、ダイアボディ、線状抗体、一本鎖抗体分子（例えば、s c F v または V H H または V H または V L ドメインのみ）、及び抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗体の抗原結合断片は、s c F v である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗体の抗原結合断片は、V H H ドメインのみである。完全な抗体分子と同様に、抗原結合断片は、単一特異性または多重特異性（例えば、二重特異性）であってもよい。抗体の多重特異性抗原結合断片は、少なくとも2つの異なる可変ドメインを含み得、各可変ドメインは、別個の抗原または同じ抗原の異なるエピトープに特異的に結合することができる。

【0055】

抗原提示細胞：本明細書で使用される場合、「抗原提示細胞」またはA P C という用語は、他の抗原提示細胞（例えば、ケラチノサイト、内皮細胞、アストロサイト、線維芽細胞、及び乏突起膠細胞）に加えて、プロフェッショナル抗原提示細胞（例えば、B リンパ球、単球、樹状細胞、ランゲルハンス細胞）を含む。

【0056】

抗体重鎖：本明細書で使用される場合、「抗体重鎖」という用語は、天然に存在するコンフォメーションで全ての抗体分子に存在する2つのタイプのポリペプチド鎖のうちより大きいものを指す。

【0057】

抗体軽鎖：本明細書で使用される場合、「抗体軽鎖」という用語は、天然に存在するコンフォメーションで全ての抗体分子に存在する2つのタイプのポリペプチド鎖のうちより小さいものを指す。

【0058】

活性化：本明細書で使用される場合、「活性化」という用語は、検出可能な細胞増殖を誘導するのに十分に刺激されているか、またはそのエフェクター機能を発揮するように刺激されている細胞、例えば、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞の状態を指す。活性化はまた、誘導増殖、サイトカイン産生、サイトカイン分泌、細胞シグナル伝達（例えば、遺伝子発現変化）、標的細胞殺傷、代謝変化、炎症性メディエーターの産生、及び／または抗原プロセッシング及び提示と関連付けられ得る。

【0059】

合成抗体：本明細書で使用される場合、「合成抗体」という用語は、組換えD N A 技術を使用して生成される抗体、例えば、本明細書に記載のバクテリオファージによって発現される抗体を指す。この用語はまた、抗体をコードするD N A 分子の合成によって生成された抗体、及びそのD N A 分子が抗体タンパク質を発現する抗体、または抗体を特定するアミノ酸配列を意味すると解釈されるべきであり、ここでD N A またはアミノ酸配列は、利用可能かつ当該技術分野で周知である合成D N A またはアミノ酸配列技術を使用して得られる。

10

20

30

40

50

【0060】

抗原：本明細書で使用される場合、「抗原」または「Ag」という用語は、免疫応答を誘発することができる分子を指す。この免疫応答は、抗体産生、特定の免疫学的に能力のある細胞の活性化、またはその両方を含み得る。当業者は、実質的に全てのタンパク質またはペプチドを含む任意の巨大分子が抗原として機能することができることを理解するであろう。さらに、抗原は組換えDNAまたはゲノムDNAに由来することができる。当業者は、免疫応答を誘発するタンパク質をコードするヌクレオチド配列または部分ヌクレオチド配列を含む任意のDNAが、その用語として「抗原」をコードすることを理解するであろう。さらに、当業者は、抗原が遺伝子の全長ヌクレオチド配列のみによってコードされる必要がないことを理解するであろう。本発明が、2つ以上の遺伝子の部分的なヌクレオチド配列の使用を含むが、これらに限定されず、これらのヌクレオチド配列が、所望の免疫応答を誘発するために様々な組み合わせで配置されることは容易に明らかである。さらに、当業者は、抗原が「遺伝子」によってコードされる必要はまったくないことを理解するであろう。抗原を、合成して生成することができるか、または生体試料に由来することができることは容易に明らかである。そのような生体試料には、組織試料、腫瘍試料、細胞または体液が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0061】

自己：本明細書で使用される場合、「自己」という用語は、それが後で同じ個体に再導入される個体に由来する任意の材料を指す。

【0062】

同種異系：本明細書で使用される場合、「同種異系」という用語は、同じ種の異なる動物に由来する任意の材料（例えば、細胞集団）を指す。

20

【0063】

異種：本明細書で使用される場合、「異種」という用語は、異なる種の動物に由来する任意の材料（例えば、細胞集団）を指す。

【0064】

キメラ抗原受容体：本明細書で使用される場合、「キメラ抗原受容体」または「CAR」という用語は、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞上で発現されるように操作され、細胞を特異的に標的とし、及び／または抗原に結合する人工細胞表面受容体を指す。CARは、例えば、養子細胞移入による治療として使用することができる。CARは、少なくとも1つの細胞外ドメイン、少なくとも1つの膜貫通ドメイン、及び少なくとも1つの細胞内ドメインを含むことができる。

30

【0065】

がん：本明細書で使用される場合、「がん」という用語は、異常細胞の急速で制御されない成長を特徴とする疾患を指す。がん細胞は、局所的に、または血流及びリンパ系を介して体の他の部分に広がる可能性がある。がんには、固形腫瘍と血液癌の両方を含めることができる。様々ながんの例が本明細書に記載され、限定されないが、腎癌、骨癌、皮膚癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、子宮内膜癌、肺癌、卵巣癌、肝臓癌、胆管癌、甲状腺癌、白血病、またはリンパ腫、ならびに本明細書の他の場所に記載されるものを含むいくつかの他のタイプが挙げられる。ある特定の実施形態では、がんは腎細胞癌（RCC）である。

40

【0066】

CDR：本明細書で使用される場合、抗体可変領域内の相補性決定領域を指す。可変領域の各々に対してCDR1、CDR2、及びCDR3と命名される、重鎖及び軽鎖の可変領域の各々に3つのCDRが存在する。「CDRのセット」または「CDRセット」は、抗原に結合することができる単一の可変領域または抗原に結合することができる同族の重鎖及び軽鎖可変領域のCDRのいずれかに存在する3つまたは6つのCDRの群を指す。特定のシステムは、CDR境界（例えば、Kababat、Chothiaなど）を画定するために当該技術分野において確立されており、当業者は、これらのシステム間の相違を理解し、特許請求される発明を理解し、実施するために必要な程度までCDR境界を理解す

50

ることができる。

【0067】

化学療法剤：本明細書で使用される場合、「化学療法剤」という用語は、例えば、好ましくない細胞増殖に関連する1つ以上の疾患、障害、または状態の治療に使用される、及び／または使用することが推奨される薬剤を具体的に含む、1つ以上のアポトーシス促進剤、細胞抑制剤、及び／または細胞傷害剤を指す、当該技術分野で理解されている意味を有する。多くの実施形態では、化学療法剤が、がんの治療において有益である。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、1つ以上のアルキル化剤、1つ以上のアントラサイクリン、1つ以上の細胞骨格破壊剤（例えば、タキサン、メイタンシン及びその類似体などの微小管標的化剤）、1つ以上のエポチロン、1つ以上のヒストンデアセチラーゼ阻害剤（H D A C）、1つ以上のトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、トポイソメラーゼ I 及び／またはトポイソメラーゼ II の阻害剤）、1つ以上のキナーゼ阻害剤、1つ以上のヌクレオチド類似体またはヌクレオチド前駆体類似体、1つ以上のペプチド抗生物質、1つ以上の白金系薬剤、1つ以上のレチノイド、1つ以上のピンカアルカロイド、及び／または以下のうちの1つ以上の1つ以上の類似体（すなわち、関連する抗増殖活性を共有するもの）であってもよい。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、アクチノマイシン、オールトランスレチノイン酸、オーリスタチン（A u i r i s t a t i n）、アザシチジン、アザチオプリン、プレオマイシン、ボルテゾミブ、カルボプラチン、カペシタビン、シスプラチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、クルクミン、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルビシン、エピルビシン、エポチロン、エトポシド、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イマチニブ、イリノテカン、メイタンシン及び／またはその類似体（例えば D M 1）メクロレタミン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ミトキサントロン、メイタンシノイド、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、テニポシド、チオグアニン、トポテカン、バルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、またはその組み合わせのうちの1つ以上であるか、またはそれらを含み得る。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、抗体薬物複合体に関連して利用され得る。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、h L L 1 - ドキシソルビシン、h R S 7 - S N - 3 8、h M N - 1 4 - S N - 3 8、h L L 2 - S N - 3 8、h A 2 0 - S N - 3 8、h P A M 4 - S N - 3 8、h L L 1 - S N - 3 8、h R S 7 - P r o - 2 - P - D o x、h M N - 1 4 - P r o - 2 - P - D o x、h L L 2 - P r o - 2 - P - D o x、h A 2 0 - P r o - 2 - P - D o x、h P A M 4 - P r o - 2 - P - D o x、h L L 1 - P r o - 2 - P - D o x、P 4 / D 1 0 - ドキシソルビシン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ブレンツキシマブベドチン、トラスツズマブエムタンシン、イノツズマブオゾガマイシン、グレンバツモマブベドチン、S A R 3 4 1 9、S A R 5 6 6 6 5 8、B I I B 0 1 5、B T 0 6 2、S G N - 7 5、S G N - C D 1 9 A、A M G - 1 7 2、A M G - 5 9 5、B A Y - 9 4 - 9 3 4 3、A S G - 5 M E、A S G - 2 2 M E、A S G - 1 6 M 8 F、M D X - 1 2 0 3、M L N - 0 2 6 4、抗 P S M A A D C、R G - 7 4 5 0、R G - 7 4 5 8、R G - 7 5 9 3、R G - 7 5 9 6、R G - 7 5 9 8、R G - 7 5 9 9、R G - 7 6 0 0、R G - 7 6 3 6、A B T - 4 1 4、I M G N - 8 5 3、I M G N - 5 2 9、ボルセツズマブマホドチン、及び／またはロルボツズマブメルタンシン、を含む抗体薬物コンジュゲートである。

【0068】

保存的配列修飾：本明細書で使用される場合、「保存的配列修飾」という用語は、アミノ酸配列を含有する抗体の結合特性に有意な影響を与えないか、またはそれを変化させないアミノ酸修飾を指す。そのような保存的修飾には、アミノ酸の置換、付加及び欠失が含まれる。修飾は、部位特異的変異導入及び P C R 媒介変異導入などの当該技術分野で知られている標準的な技術によって、種々の実施形態に適合する抗体に導入することができる。保存的アミノ酸置換は、アミノ酸残基が類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置換されるものである。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該技術分野において定義されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖（例えば、リジン、アルギニン、ヒ

スチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、ベータ分岐側鎖（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）、及び芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を有するアミノ酸が含まれる。したがって、抗体のCDR領域内の1つ以上のアミノ酸残基を、同じ側鎖ファミリーからの他のアミノ酸残基で置き換えることができ、変化した抗体を、本明細書に記載の機能アッセイを使用して抗原に結合する能力について試験することができる。

【0069】

併用療法：本明細書で使用される場合、「併用療法」という用語は、対象が両方の薬剤に同時に曝露されるように、2つ以上の異なる治療薬（例えば、本明細書に記載される修饰された免疫エフェクター細胞の集団及び本明細書に記載される少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤）が重複するレジメンで投与される状況を指す。併用療法で使用される場合、2つ以上の異なる治療薬が同時にまたは別々に投与されてもよい。この併用投与は、同じ剤形での2つ以上の治療薬の同時投与、別々の剤形での同時投与、及び別々の投与を含むことができる。すなわち、2つ以上の治療薬を同じ剤形で一緒に製剤化し、同時に投与することができる。代替的に、2つ以上の治療薬が同時に投与され得、薬剤は、別個の製剤中に存在する。別の代替では、第1の治療薬を投与し、続いて1つ以上の追加の治療薬を投与することができる。別個の投与プロトコールでは、2つ以上の治療薬を数分間隔で、または数時間間隔で、数日間隔で、または数週間間隔で投与してもよい。いくつかの実施形態では、2つ以上の治療薬は、数時間以内（例えば、約3時間未満）の間隔で投与され得る。

【0070】

組成物：当業者は、「組成物」という用語が、1つ以上の指定されたコンポーネントを含む別個の物理的エンティティを指すために使用され得ることを理解するであろう。一般に、別段の指定がない限り、組成物は、任意の形態、例えば、気体、ゲル、液体、または固体であってもよい。

【0071】

含む：1つ以上の挙げられた要素またはステップを「含む」として本明細書に記載される組成物または方法は、オープンエンドであり、挙げられた要素またはステップが必須であるが、他の要素またはステップが、組成物または方法の範囲内に追加され得ることを意味する。冗長さを避けるために、1つ以上の挙げられた要素またはステップを「含む（comprising）」（または「含む（comprises）」）と記載されている任意の組成物または方法はまた、対応する、より限定された組成物または方法であって、同じ挙げられた要素またはステップ「から本質的になる（consisting essentially of）」（または「から本質的になる（consists essentially of）」）組成物または方法も記載していることも理解され、これは、組成物または方法が、挙げられた本質的な要素またはステップを含み、かつ組成物または方法の基本的及び新規の特徴（複数可）に実質的に影響を及ぼさない追加の要素またはステップも含み得ることを意味する。また、1つ以上の挙げられた要素またはステップを「含む」またはそれら「から本質的になる」として本明細書に記載される任意の組成物または方法はまた、任意の他の挙げられていない要素またはステップを排除して、挙げられた要素またはステップ「からなる（consisting of）」（または「からなる（consists of）」）対応するより限定された、かつクローズドエンドの組成物または方法も記載していることが理解される。本明細書に開示される任意の組成物または方法では、任意の挙げられた必須要素またはステップの既知または開示された等価物が、その要素またはステップに置き換えられ得る。

【0072】

同時投与：本明細書で使用される場合、本明細書に記載される2つ以上の治療薬（例え

10

20

30

40

50

ば、本明細書に記載される免疫エフェクター細胞の集団及び本明細書に記載される少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤)に関する「同時投与」という用語は、投与される治療薬が体内に、例えば、体内の1つ以上の作用部位に、無視できない量で一定の時間間隔にわたって一緒に存在するように、用量及び時間間隔を使用して行われる投与である。時間間隔は、分(例えば、少なくとも1分、1~30分、30~60分)、時間(例えば、少なくとも1時間、1~2時間、2~6時間、6~12時間、12~24時間)、日(例えば、少なくとも1日、1~2日、2~4日、4~7日など)、または週(例えば、少なくとも1週間、2週間、または3週間など)であり得る。したがって、治療薬は、例えば、単一の組成物の一部として一緒に投与されてもよいが、必要ではない。さらに、治療薬は、本質的に同時に(例えば、5分未満以内、または1分未満以内の間隔で)、または互いに短時間(例えば、1時間未満、30分未満、10分未満、およそ5分の間隔で)投与されてもよいが、必要ではない。本開示の様々な実施形態によれば、そのような時間間隔内に投与される治療薬は、実質的に同時に投与されると見なされ得る。本開示のある特定の実施形態では、同時に投与される治療薬は、時間間隔にわたって体内に有効な濃度で存在する。同時に投与された場合、特定の生物学的応答を誘発するために必要な各治療薬の有効濃度は、単独で投与された場合の各治療薬の有効濃度よりも低くてもよく、それによって、薬剤が単一薬剤として投与された場合に必要とされる用量と比較して、1つ以上の治療薬の用量の減少を可能にしてもよい。複数の治療薬の効果は、相加的または相乗的であり得るが、必ずしもそうではない。治療薬は、複数回投与されてもよい。

10

20

【0073】

保存的配列修飾：本明細書で使用される場合、「保存的配列修飾」という用語は、アミノ酸配列を含有する抗体またはその抗原結合断片の結合特性に有意な影響を与えないか、またはその結合特性を変化させないアミノ酸修飾を指す。そのような保存的修飾には、アミノ酸の置換、付加及び欠失が含まれる。修飾は、部位特異的変異導入及びPCR媒介変異導入などの当該技術分野で知られている標準的な技術によって、種々の実施形態に適合する抗体に導入することができる。保存的アミノ酸置換は、アミノ酸残基が類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置換されるものである。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該技術分野において定義されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖(例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖(例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、非荷電極性側鎖(例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン)、非極性側鎖(例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン)、ベータ分岐側鎖(例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン)、及び芳香族側鎖(例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン)を有するアミノ酸が含まれる。したがって、抗体のCDR領域内の1つ以上のアミノ酸残基を、同じ側鎖ファミリーからの他のアミノ酸残基で置き換えることができ、変化した抗体を、本明細書に記載の機能アッセイを使用して抗原に結合する能力について試験することができる。

30

40

【0074】

細胞傷害性：本明細書で使用される場合、「細胞傷害性(cytotoxic)」または「細胞傷害性(cytotoxicity)」という用語は、細胞を殺傷または損傷することを指す。一実施形態では、代謝的に増強された細胞の細胞傷害性は改善され、例えば、本明細書に記載される免疫エフェクター細胞(例えば、T細胞またはNK細胞)の細胞溶解活性が増加される。

【0075】

有効量：本明細書で使用される場合、本明細書に記載の「有効量」は、個体におけるがんの少なくとも1つの徴候及び／または症状を予防または治療するのに十分な用量を指す。治療的または予防的使用に有効な量は、例えば、治療されている疾患、障害または状態の段階及び重症度、患者の年齢、体重、及び一般的な健康状態、ならびに処方医師の判断に依存する。用量のサイズはまた、選択された活性剤、投与方法、投与のタイミング及び頻度、特定の活性剤の投与に付随し得る任意の有害な副作用の存在、性質及び程度、なら

50

びに所望の生理学的効果によって決定される。様々な疾患または障害が、複数回の投与を伴う長期治療を必要とし得ることは、当業者によって理解されるであろう。本開示の目的のために、投与される治療薬（例えば、本明細書に記載の修飾された免疫エフェクター細胞及び／または本明細書に記載の少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤）の量または用量は、妥当な時間枠（例えば、少なくとも1つの徴候または症状の重症度または持続期間の減少または他の軽減）にわたって、対象において治療的または予防的応答をもたらすのに十分であるべきである。例えば、用量は、投与時から約2時間以上、例えば、約12～約24時間以上の期間でがんを検出、治療、または予防するのに十分であるべきである。ある特定の実施形態では、期間はさらに長くなり得る。用量は、特定の1つ以上の治療薬の有効性及び対象（例えば、ヒト）の状態、ならびに治療される対象（例えば、ヒト）の体重によって決定される。

10

【0076】

エフェクター機能：本明細書で使用される場合、「エフェクター機能」または「エフェクター活性」は、免疫細胞の刺激に応答して免疫細胞によって行われる特定の活性を指す。例えば、Tリンパ球のエフェクター機能は、抗原を認識し、抗原を発現する細胞を殺傷することを含む。

【0077】

エピトープ：本明細書で使用される場合、「エピトープ」という用語は、免疫グロブリン（例えば、抗体または受容体）結合成分によって特異的に認識される任意の部分指す。いくつかの実施形態では、エピトープは、抗原上の複数の化学原子または化学基から構成される。いくつかの実施形態では、そのような化学原子または化学基は、抗原が関連三次元立体配座をとる場合、表面に露出される。いくつかの実施形態では、そのような化学原子または化学基は、抗原がそのような立体配座をとる場合、空間内で物理的に互いに近接している。いくつかの実施形態では、抗原が別の立体配座をとる場合（例えば、直線化されている場合）、少なくともいくつかのそのような化学原子または化学基は、互いに物理的に隔てられている。

20

【0078】

「フレームワーク」または「フレームワーク領域」：本明細書で使用される場合、可変領域からCDRを除いた配列を指す。CDR配列は異なる系により決定することができるため、同様にフレームワーク配列は、対応して異なる解釈を受ける。6つのCDRは、重鎖及び軽鎖上のフレームワーク領域を、各鎖上の4つのサブ領域（FR1、FR2、FR3、及びFR4）に分割し、CDR1は、FR1とFR2との間、CDR2は、FR2とFR3との間、及びCDR3は、FR3とFR4との間に配置される。FR1、FR2、FR3、またはFR4として特定のサブ領域を特定することなく、フレームワーク領域は、他において言及されるように、単一の、天然に存在する免疫グロブリン鎖の可変領域内の組み合わせられたFRを表す。本明細書で使用される場合、FRは、4つのサブ領域のうちの1つを表し、例えば、FR1は、可変領域のアミノ末端に最も近い第1のフレームワーク領域を表し、CDR1に関しては5'を表し、FRは、フレームワーク領域を構成するサブ領域のうちの2つ以上を表す。

30

【0079】

免疫エフェクター機能：本明細書で使用される場合、「免疫エフェクター機能」または「免疫エフェクター応答」は、その用語が本明細書で使用される場合、例えば、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞（例えば、T細胞またはNK細胞）の機能または応答を指し、標的細胞の免疫攻撃を増強または促進する。例えば、免疫エフェクター機能または応答は、標的細胞の成長または増殖の阻害を促進するT細胞及び／またはNK細胞の特性を指す。例えば、T細胞の場合、一次刺激及び共刺激は、免疫エフェクター機能または応答の例である。

40

【0080】

コードする：本明細書で使用される場合、「コードする」は、ヌクレオチドの定義された配列（すなわち、rRNA、tRNA及びmRNA）またはアミノ酸の定義された配列

50

のいずれかを有する生物学的プロセスにおける他のポリマー及び巨大分子の合成のためのテンプレートとして機能する、遺伝子、cDNA、またはmRNAなどのポリヌクレオチドにおけるヌクレオチドの特定の配列の固有の特性、及びそれから生じる生物学的特性を指す。したがって、遺伝子は、その遺伝子に対応するmRNAの転写及び翻訳によって細胞または他の生体系においてタンパク質が産生される場合、タンパク質をコードする。mRNA配列と同一であり、通常配列表に提供されるヌクレオチド配列であるコード鎖、及び遺伝子またはcDNAの転写のためのテンプレートとして使用される非コード鎖の両方は、その遺伝子またはcDNAのタンパク質または他の生成物をコードすると称することができる。

【0081】

内因性：本明細書で使用される場合、「内因性」は、特定の生物、細胞、組織、または系からの、または特定の生物、細胞、組織、または系内で生成される任意の材料を指す。

【0082】

外因性：本明細書で使用される場合、「外因性」という用語は、特定の生物、細胞、組織、または系から導入されるか、または特定の生物、細胞、組織、または系の外で生成される任意の材料を指す。

【0083】

拡大：本明細書で使用される場合、「拡大」という用語は、細胞、例えば、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞、例えば、T細胞またはNK細胞の数の増加と同様に、数の増加を指す。一実施形態では、エクスピボで拡大された免疫細胞は、培養物中に最初に存在する数と比較して、数が増加する。別の実施形態では、培養物中の他の細胞型と比較して、エクスピボで拡大した免疫細胞の数が増加する。いくつかの実施形態では、拡大はインスピボで起こり得る。本明細書で使用される場合、「エクスピボ」という用語は、生体（例えば、ヒト）から除去され、生物の外側（例えば、培養皿、試験管、またはバイオリアクター内）で増殖した細胞を指す。

【0084】

発現：本明細書で使用される場合、核酸配列の「発現」という用語は、核酸配列からの任意の遺伝子産物の生成を指す。いくつかの実施形態では、遺伝子産物は転写物であり得る。いくつかの実施形態では、遺伝子産物はポリペプチドであり得る。いくつかの実施形態では、核酸配列の発現は、（1）DNA配列からのRNA鋳型の産生（例えば、転写による）、（2）RNA転写物のプロセッシング（例えば、スプライシング、編集、5'キャップ形成、及び／または3'末端形成による）、（3）RNAのポリペプチドもしくはタンパク質への翻訳、及び／または（4）ポリペプチドもしくはタンパク質の翻訳後修飾、のうちの1つ以上を含有する。

【0085】

断片：本明細書で使用される場合、「断片」または「部分」という用語は、全体の別個の部分を含むが、構造全体に見出される1つ以上の部分を欠く構造を指す。いくつかの実施形態では、断片は、そのような別個の部分からなる。いくつかの実施形態では、断片は、全体に見出される特徴的な構造要素または部分からなるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド断片は、ヌクレオチド全体に見出される少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500もしくはそれ以上のモノマー単位（例えば、核酸）を含むか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド断片は、ヌクレオチド全体に見出されるモノマー単位（例えば、残基）の少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、25%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上を含むか、またはそれらからな

10

20

30

40

50

る。

【0086】

相同性：本明細書で使用する「相同性」という用語は、ポリマー分子間、例えば、核酸分子（例えば、DNA分子及び／またはRNA分子）間、及び／またはポリペプチド分子間の全体的な関連性を指す。いくつかの実施形態では、ポリマー分子は、それらの配列が少なくとも25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または99%同一である場合、互いに「相同」とであると考えられる。いくつかの実施形態では、ポリマー分子は、それらの配列が少なくとも25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または99%類似（例えば、対応する位置に関連する化学特性を有する残基を含む）である場合、互いに「相同」とであると思われる。当業者によって理解されるように、配列の相同性の程度を決定するために、配列の比較を可能にする様々なアルゴリズムが利用可能であり、これには、異なる配列においてどの残基が互いに「対応する」かを考慮するときに、1つの配列における別の配列に対する指定された長さのギャップを可能にすることが含まれる。2つの核酸配列間の相同性パーセントの計算は、例えば、最適な比較目的のために2つの配列を整列させることによって行うことができる（例えば、最適な整列のために第1及び第2の核酸配列の一方または両方にギャップを導入することができ、対応しない配列は比較目的のために無視することができる）。ある特定の実施形態では、比較目的のための整列した配列の長さは、参照配列の少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、または実質的に100%である。次に、対応するヌクレオチド位置でのヌクレオチドが比較される。第1の配列内の位置が第2の配列内の対応する位置と同じヌクレオチドによって占有される場合、分子はその位置で同一であり、第1の配列内の位置が第2の配列内の対応する位置と同様のヌクレオチドによって占有される場合、分子はその位置で類似である。2つの配列間の相同性パーセントは、2つの配列の最適なアラインメントのために導入する必要があるギャップの数及び各ギャップの長さを考慮した、配列に共通する同一及び類似の位置の数の関数である。

【0087】

宿主細胞：本明細書で使用される場合、「宿主細胞」という用語は、外因性DNA（組換えまたはそれ以外の場合）が導入された細胞を指す。当業者は、本開示を読めば、そのような用語が特定の対象細胞だけでなく、そのような細胞の子孫も意味することを理解するであろう。特定の修飾は、変異または環境の影響のいずれかのために後の世代で生じ得るため、そのような子孫は、実際には、親細胞と同一ではない可能性があるが、依然として、本明細書で使用される宿主細胞という用語の範囲内に含まれる。いくつかの実施形態では、宿主細胞には、外因性DNA（例えば、組換え核酸配列）を発現するのに好適な生命界のいずれかから選択される原核細胞及び真核細胞が含まれる。例示的な細胞としては、原核生物及び真核生物（単細胞または多細胞）、細菌細胞（例えば、*E. coli*、*Bacillus* spp.、または*Streptomyces* spp.の株）、マイコバクテリア細胞、真菌細胞、酵母細胞（例えば、*S. cerevisiae*、*S. pombe*、*P. pastoris*、または*P. methanolicus*）、植物細胞、昆虫細胞（例えば、SF-9、SF-21、バキュロウイルスに感染した昆虫細胞、または*Trichoplusia ni*）、非ヒト動物細胞、ヒト細胞、または細胞融合物（例えば、ハイブリドーマまたはクアドローマ）が挙げられる。いくつかの実施形態では、細胞は、ヒト、サル、類人猿、ハムスター、ラット、またはマウス細胞を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、細胞は、以下から選択される真核細胞である：CHO（例えば、CHO-K1、DXB-11CHO、Veggie-CHO）、COS（例えば、COS-7）、網膜細胞、Vero、CV1、腎臓（例えば、HEK293、293EBNA、MSR 293、MDCK、HaK、BHK）、HeLa、HepG2、WI38、MRC5、Colo205、HB8065、HL-60、（例えば、BHK21）

、Jurkat、Daudi、A431（表皮）、CV-1、U937、3T3、L細胞、C127細胞、SP2/0、NS-0、MMT060562、Sertoli細胞、BRL3A細胞、HT1080細胞、骨髓腫細胞、腫瘍細胞、または前述の細胞に由来する細胞株を含む。いくつかの実施形態では、細胞は、1つ以上のウイルス遺伝子を含む。
【0088】

ヒト抗体：本明細書で使用される場合、「ヒト抗体」という用語は、ヒト免疫グロブリン配列から生成（または組み立て）される可変領域及び定常領域を有する抗体を含むことが意図される。いくつかの実施形態では、抗体（または抗体成分）は、それらのアミノ酸配列が、ヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列によってコードされない残基または要素（例えば、例えば、インビトロでのランダムまたは部位特異的変異誘発によって、またはインビボでの体細胞変異によって（当初）導入され得る配列変異を含む）を、例えば、1つ以上のCDR、特にCDR3に含むにもかかわらず、「ヒト」と見なされ得る。

【0089】

ヒト化：当該技術分野で知られているように、「ヒト化」という用語は、アミノ酸配列が、非ヒト種（例えば、マウス）で産生される参照抗体由来のV_H及びV_L領域配列を含むが、それらをより「ヒト様」、すなわち、ヒト生殖細胞系可変配列により類似させることを意図した参照抗体に対するそれらの配列の修飾も含む抗体（または抗体成分）を指すために一般的に使用される。いくつかの実施形態では、「ヒト化」抗体（または抗体成分）は、目的の抗原に免疫特異的に結合し、ヒト抗体のアミノ酸配列として実質的にアミノ酸配列を有するフレームワーク（FR）領域と、非ヒト抗体のアミノ酸配列として実質的にアミノ酸配列を有する相補性決定領域（CDR）とを有するものである。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（Fab、Fab'、F(ab')₂、FabC、Fv）の実質的に全てを含み、その中で、CDR領域の全てまたは実質的に全てが、非ヒト免疫グロブリン（すなわち、ドナー免疫グロブリン）のものに対応し、フレームワーク領域の全てまたは実質的に全てが、ヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体は、典型的にはヒト免疫グロブリン定常領域のものである、免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも一部分も含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体は、軽鎖及び重鎖の少なくとも可変ドメインの両方を含む。抗体はまた、C_H1、ヒンジ、C_H2、C_H3、及び任意選択で、重鎖定常領域のC_H4領域を含んでもよい。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体は、ヒト化V_L領域のみを含む。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体は、ヒト化V_H領域のみを含む。いくつかの特定の実施形態では、ヒト化抗体は、ヒト化V_H及びV_L領域を含む。

【0090】

同一性：本明細書で使用される「同一性」という用語は、2つのポリマー分子間、特に2つのアミノ酸分子間、例えば2つのポリペプチド分子間のサブユニット配列同一性を指す。2つのアミノ酸配列が同じ位置に同じ残基を有する場合、例えば、2つのポリペプチド分子のそれぞれの位置がアルギニンによって占められている場合、それらはその位置で同一である。2つのアミノ酸配列が、アラインメントにおいて同じ位置に同じ残基を有する同一性または程度は、多くの場合パーセンテージとして表される。2つのアミノ酸配列間の同一性は、一致している位置または同一である位置の数の一次関数であり、例えば、2つの配列中の位置の半分（例えば、10アミノ酸長のポリマー中の5つの位置）が同一である場合、2つの配列は50%同一であり、位置の90%（例えば、10のうち9つ）が一致しているかまたは同一である場合、2つのアミノ酸配列は90%同一である。

【0091】

実質的に同一：本明細書で使用される場合、「実質的に同一」という用語は、アミノ酸または核酸配列間の比較を指す。当業者には理解されるように、2つの配列は、それらが対応する位置に同一の残基を含有する場合、一般に「実質的に同一」と考えられる。当該技術分野において周知であるように、アミノ酸配列または核酸配列は、ヌクレオチド配列用のBLASTN、アミノ酸配列用のBLASTP、ギャップBLAST、及びPSI-BLASTなどの市販のコンピュータプログラムで利用可能なものを含む様々な

アルゴリズムのいずれかを使用して比較することができる。いくつかの実施形態では、2つの配列の対応する残基の少なくとも50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上が、関連する残基の伸長にわたって同一である場合、それら2つの配列は実質的に同一であると見なされる。いくつかの実施形態では、関連する伸長は、完全な配列である。いくつかの実施形態では、関連する伸長は、少なくとも10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、またはそれ以上の残基である。CDRとの関係において、「実質的な同一性」への言及は、通常、参照CDRのアミノ酸配列と少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%同一であるアミノ酸配列を有するCDRを指す。

10

【0092】

免疫細胞：本明細書で使用される場合、「免疫細胞」という用語は、免疫応答、例えば、免疫応答の促進に関与する細胞を指す。免疫細胞の例としては、T細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、マクロファージ、単球、樹状細胞、好中球、好酸球、肥満細胞、血小板、大型顆粒リンパ球、ランゲルハンス細胞、またはBリンパ球が挙げられるが、これらに限定されない。免疫細胞（例えば、T細胞またはNK細胞）の供給源は、対象から得ることができる。

20

【0093】

免疫チェックポイント：本明細書で使用される「免疫チェックポイント」という用語は、抗腫瘍免疫応答を下方調節または阻害することによって免疫応答を微調整する、CD4+及び／またはCD8+T細胞の細胞表面上の分子群を指す。免疫チェックポイントタンパク質は、当該技術分野で周知であり、限定されないが、KIRファミリー受容体、HHLA2、CTLA-4、PD-1、VISTA、B7-H2、B7-H3、PD-L1、B7-H4、B7-H6、ICOS、HVEM、PD-L2、CD160、gp49B、PIR-B、TIM-1、TIM-3、TIM-4、LAG-3、GITR、4-1BB、OX-40、BTLA、SIRPα（CD47）、CD48、2B4（CD244）、B7.1、B7.2、ILT-2、ILT-4、TIGIT、ブチロフィリン、及びA2aRを含む。この用語は、生物学的に活性なタンパク質断片、ならびに完全長免疫チェックポイントタンパク質をコードする核酸、及びその生物学的に活性なタンパク質断片をさらに包含する。いくつかの実施形態では、本用語は、本明細書に提供される相同性の説明による任意の断片をさらに包含する。

30

【0094】

免疫応答：本明細書で使用される場合、「免疫応答」という用語は、リンパ球が抗原分子を外來物として識別し、抗体の形成を誘導し、及び／またはリンパ球を活性化して抗原を除去するときに生じる、抗原に対する細胞性及び／または全身性応答を指す。

【0095】

免疫グロブリン：本明細書で使用される場合、「免疫グロブリン」または「Ig」という用語は、抗体として機能するタンパク質のクラスを指す。B細胞によって発現される抗体は、BCR（B細胞受容体）または抗原受容体と呼ばれることがある。このタンパク質クラスに含まれる5つのメンバーは、IgA、IgG、IgM、IgD、及びIgEである。IgAは、唾液、涙、母乳、胃腸分泌物、及び呼吸器及び泌尿生殖器の粘液分泌物などの体内分泌物に存在する一次抗体である。IgGは、最も一般的な循環抗体である。IgMは、ほとんどの対象において一次免疫応答において産生される主な免疫グロブリンである。凝集、補体固定、及び他の抗体応答において最も効率的な免疫グロブリンであり、細菌及びウイルスに対する防御において重要である。IgDは、既知の抗体機能を有さないが、抗原受容体として機能し得る免疫グロブリンである。IgEは、アレルゲンに対する曝露時にマスト細胞及び好塩基球からのメディエーターの放出を引き起こすことによ

40

50

て即時型過敏症を媒介する免疫グロブリンである。

【0096】

単離された：本明細書で使用される場合、「単離された」という用語は、自然状態から変化または取り除かれたものを指す。例えば、生体動物に天然に存在する核酸またはペプチドは「単離されていない」が、その天然状態の共存材料から部分的または完全に分離された同じ核酸またはペプチドは「単離されている」。単離された核酸またはタンパク質は、実質的に精製された形態で存在することができ、または例えば宿主細胞などの非天然環境で存在することができる。

【0097】

「改善する」、「増加する」、「阻害する」、「減少する」：本明細書で使用される場合、「改善する」、「増加する」、「阻害する」、「減少する」、またはその文法的等価物という用語は、ベースラインまたは他の参照測定値に対する相対的な値を示す。いくつかの実施形態では、適切な参照測定値は、特定の薬剤または治療の不存在（例えば、その前及び／または後）、または適切な比較可能な参照薬剤の存在下での、それ以外では同等な条件下での特定のシステム（例えば、単一の個体）における測定値であるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、適切な基準測定値は、関連する薬剤または治療の存在下で、特定の方法で応答することが知られているか、または予想される同等のシステムにおける測定値であるか、またはそれを含む。

【0098】

K_D ：本明細書で使用される場合、「 K_D 」という用語は、複合体とそのパートナー（例えば、抗体またはその抗原結合断片が結合するエピトープ）との結合剤（例えば、抗体またはその抗原結合断片）の解離定数を指す。本明細書で使用される場合、「 K_D 」という用語は、 K_{off} を K_{on} で割ったものに等しい。

【0099】

K_{off} ：本明細書で使用される場合、「 K_{off} 」という用語は、複合体とそのパートナー（例えば、抗体またはその抗原結合断片が結合するエピトープ）との結合剤（例えば、抗体またはその抗原結合断片）の解離のオフ速度定数を指す。

【0100】

K_{on} ：本明細書で使用される場合、「 K_{on} 」という用語は、結合剤（例えば、抗体またはその抗原結合断片）とそのパートナー（例えば、抗体またはその抗原結合断片が結合するエピトープ）との会合のオン速度定数を指す。

【0101】

調節する：本明細書で使用される「調節する」という用語は、治療または化合物の非存在下での対象における応答のレベル及び／または性質と比較して、及び／または他の方法では同一であるが治療されていない対象における応答のレベル及び／または性質と比較して、対象における応答のレベルの検出可能な増加または減少及び／または応答の性質の変化を媒介することを指す。この用語は、ネイティブシグナルまたは応答に摂動及び／または影響を及ぼすことによって、対象、好ましくはヒトにおける有益な治療応答を媒介することを包含する。モノクローナル抗体：「モノクローナル抗体」または「mAb」は、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、集団を含む個々の抗体は、可能性のあるバリエーション抗体（例えば、天然に存在する変異を含有するか、またはモノクローナル抗体調製物の産生中に生じる）を除いて、同一であり、及び／または同じエピトープに結合し、かかるバリエーションは、一般的に、わずかな量で存在する。異なる決定基（エピトープ）に対する異なる抗体を典型的に含む、ポリクローナル抗体製剤とは対照的に、モノクローナル抗体製剤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。

【0102】

核酸：本明細書で使用される場合、「核酸」という用語は、少なくとも3つのヌクレオチドのポリマーを指す。いくつかの実施形態では、核酸は、DNAを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、RNAを含む。いくつかの実施形態では、核酸は、一本鎖である。いくつかの実施形態では、核酸は、二本鎖である。いくつかの実施形態では、核酸は、一

10

20

30

40

50

本鎖部分及び二本鎖部分の両方を含む。いくつかの実施形態では、核酸は、1つ以上のホスホジエステル結合を含む主鎖を含む。いくつかの実施形態では、核酸は、ホスホジエステル結合及び非ホスホジエステル結合の両方を含む主鎖を含む。例えば、いくつかの実施形態では、核酸は、例えば、「ペプチド核酸」のように、1つ以上のホスホロチオエートまたは5'-N-ホスホラミダイト結合及び／または1つ以上のペプチド結合を含む骨格を含み得る。いくつかの実施形態では、核酸は、1つ以上の、または全ての天然残基（例えば、アデニン、シトシン、デオキシアデノシン、デオキシチジン、デオキシグアノシン、デオキシチミジン、グアニン、チミン、ウラシル）を含む。いくつかの実施形態では、核酸は、1つ以上の、または全ての非天然残基を含む。いくつかの実施形態では、非天然残基は、ヌクレオシドアナログ（例えば、2-アミノアデノシン、2-チオチミジン、イノシン、ピロローピリミジン、3-メチルアデノシン、5-メチルチジン、C-5プロピニル-チジン、C-5プロピニル-ウリジン、2-アミノアデノシン、C5-ブロモウリジン、C5-フルオロウリジン、C5-ヨードウリジン、C5-プロピニル-ウリジン、C5-プロピニル-チジン、C5-メチルチジン、2-アミノアデノシン、7-デアザアデノシン、7-デアザグアノシン、8-オキソアデノシン、8-オキソグアノシン、0(6)-メチルグアニン、2-チオチジン、メチル化塩基、インターカレート塩基、及びそれらの組み合わせ）を含む。いくつかの実施形態では、非天然残基は、天然残基と比較して、1つ以上の修飾糖（例えば、2'-フルオロリボース、リボース、2'-デオキシリボース、アラビノース、及びヘキソース）を含む。いくつかの実施形態では、核酸は、RNAまたはポリペプチドなどの機能的な遺伝子産物をコードするヌクレオチド配列を有する。いくつかの実施形態では、核酸は、1つ以上のイントロンを含むヌクレオチド配列を有する。いくつかの実施形態では、核酸は、天然源からの単離、酵素合成（例えば、相補的鋳型に基づく重合、例えば、インビボまたはインビトロ、組換え細胞または系における再生、または化学合成によって調製され得る。いくつかの実施形態では、核酸は少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000個以上の残基の長さである。

10

20

30

【0103】

作動可能に連結された：本明細書で使用される「作動可能に連結された」という用語は、例えば、調節配列と異種核酸配列との間の機能的連結を指し、後者の発現をもたらす。例えば、第1の核酸配列が第2の核酸配列と機能的な関係で配置される場合、第1の核酸配列は第2の核酸配列と作動可能に連結される。例えば、プロモーターは、そのプロモーターがコード配列の転写または発現に影響を及ぼす場合、コード配列に作動可能に連結される。一般に、作動可能に連結されるDNA配列は、同じリーディングフレームにおいて、隣接しており、必要な場合、2つのタンパク質コード領域を繋げるためのものである。

【0104】

薬学的に許容される：本明細書で使用される「薬学的に許容される」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしに、妥当な利益／リスク比に見合ったヒト及び動物の組織と接触して使用するのに好適な化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指す。

40

【0105】

薬学的に許容される担体：本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、対象の化合物をある器官または身体の一部から別の器官または身体の一部に運搬または輸送することに関与する、液体または固体充填剤、希釈剤、賦形剤、または溶媒カプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合し、対象に有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容される担体として機能することができる材料のいくつかの例

50

としては、糖、例えば、ラクトース、グルコース及びスクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン；セルロース、及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、ココアバター及び坐剤ワックス；油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及び大豆油；グリコール、例えば、プロピレングリコール；ポリオール、例えば、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；アガー；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱物質不含水、等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；pH緩衝溶液；ポリエステル、ポリ炭酸化合物及び／またはポリ酸無水物；ならびに薬学的製剤で使用される他の非毒性適合性物質が挙げられる。

10

【0106】

ポリヌクレオチド：本明細書で使用される場合、「ポリヌクレオチド」という用語は、ヌクレオチド鎖を指す。さらに、核酸は、ヌクレオチドのポリマーである。したがって、本明細書で使用される場合、核酸及びポリヌクレオチドは、互換性がある。当業者は、核酸がポリヌクレオチドであり、単量体「ヌクレオチド」に加水分解され得るという一般的な知識を有する。単量体ヌクレオチドは、ヌクレオシドに加水分解され得る。本明細書で使用される場合、ポリヌクレオチドには、非限定的に、組換え手段、すなわち通常のクローニング技術及びPCR（商標）などを用いた組換えライブラリーまたは細胞ゲノムからの核酸配列のクローニングを含む、当該技術分野において利用可能な任意の手段により、ならびに合成手段により得られる全ての核酸配列が含まれるが、これらに限定されるものではない。

20

【0107】

ポリペプチド：本明細書で使用される場合、「ポリペプチド」という用語は、典型的にはペプチド結合によって連結される残基（例えば、アミノ酸）の任意のポリマー鎖を指す。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、天然に存在するアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、天然に存在しないアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、人工的に設計及び／または作製されるという点で、操作されたアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、またはその両方を含むか、またはそれらからなり得る。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、天然アミノ酸のみまたは非天然アミノ酸のみを含むか、またはそれらからなり得る。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、D-アミノ酸、L-アミノ酸、または両方を含み得る。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、D-アミノ酸のみを含み得る。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、L-アミノ酸のみを含み得る。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、ポリペプチドのN末端、ポリペプチドのC末端、またはそれらの任意の組み合わせで、1つ以上のペナント基または他の修飾、例えば、1つ以上のアミノ酸側鎖の修飾またはそれへの結合を含み得る。いくつかの実施形態では、そのようなペナント基または修飾は、アセチル化、アミド化、脂質化、メチル化、ペグ化など、例えばそれらの組み合わせ、からなる群から選択され得る。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは環状であってもよく、及び／または環状部分を含んでもよい。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは環状ではなく、及び／または環状部分を含まない。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは直鎖状である。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、ステーブルポリペプチドであるか、またはそれを含み得る。いくつかの実施形態では、「ポリペプチド」という用語は、参照ポリペプチド、活性、または構造の名称に付加され得、そのような場合、これは、関連する活性または構造を共有し、したがってポリペプチドの同じクラスまたはファミリーのメンバーであると考えることができるポリペプチドを指すために本明細書で使用される。そのようなクラスごとに、アミノ酸配列及び／または機能が知られているクラス内の例示的なポリペプチドを本明細書が提供し、及び／または当業者はそれに気付くであろう。いくつかの実施形態では、そのような例示的なポリペプチドは、ポリペプチドのクラスまたはファミリーの参

30

40

50

照ポリペプチドである。いくつかの実施形態では、ポリペプチドクラスまたはファミリーのメンバーは、クラスの参照ポリペプチドと、いくつかの実施形態では、クラス内の全てのポリペプチドと）、有意な配列相同性または同一性を示し、共通の配列モチーフ（例えば、特徴的な配列要素）を共有し、及び／または共通の活性を共有する（いくつかの実施形態では、同等のレベルで、または指定範囲内で）。例えば、いくつかの実施形態では、メンバーポリペプチドは、少なくとも約30～40%であり、多くの場合、約50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上を超える参照ポリペプチドとの全体的な程度の配列相同性または同一性を示し、及び／または、多くの場合90%、またはさらに95%、96%、97%、98%、または99%を超える非常に高い配列同一性を示す少なくとも1つの領域（例えば、いくつかの実施形態では、特徴的な配列要素であるか、またはそれを含み得る保存領域）を含む。このような保存領域は、通常、少なくとも3～4個、多くの場合最大20個以上のアミノ酸を包含し、いくつかの実施形態では、保存領域は、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15またはそれ以上の連続アミノ酸の少なくとも1つの一続きを包含する。いくつかの実施形態では、有用なポリペプチドは、親ポリペプチドの断片を含むか、またはそれからなり得る。いくつかの実施形態では、有用なポリペプチドは、複数の断片を含むか、または複数の断片からなり得、そのそれぞれは、目的のポリペプチドに見られるものとは互いに対し異なる空間配置で、同じ親ポリペプチドに見られ（例えば、親に直接連結された断片は、目的のポリペプチドでは空間的に分離されているか、またはその逆である場合があり、及び／または断片は、親とは異なる順序で目的のポリペプチドに存在する場合がある）、したがって、目的のポリペプチドは、その親ポリペプチドの誘導体である。

10

20

30

40

50

【0108】

タンパク質：本明細書で使用される場合、「タンパク質」という用語は、ポリペプチド（すなわち、ペプチド結合によって互いに連結された少なくとも2つのアミノ酸の配列）を指す。タンパク質は、アミノ酸以外の部分を含むことができる（例えば、糖タンパク質、プロテオグリカンなどであり得る）、及び／または別途加工あるいは修飾され得る。当業者は、「タンパク質」が、細胞によって産生される完全なポリペプチド鎖（シグナル配列の有無を問わない）であっても、またはその特徴的部分であってもよいことを理解するであろう。当業者は、タンパク質が、例えば、1つ以上のジスルフィド結合によって連結されるか、または他の手段によって会合される2つ以上のポリペプチド鎖を含み得る場合があることを理解するであろう。ポリペプチドは、L-アミノ酸、D-アミノ酸、またはその両方を含有し得、当該技術分野で既知の様々なアミノ酸修飾または類似体のいずれかを含有し得る。有用な修飾としては、例えば、末端アセチル化、アミド化、メチル化などが挙げられる。いくつかの実施形態では、タンパク質は、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、合成アミノ酸、及びそれらの組み合わせを含んでもよい。「ペプチド」という用語は、一般的に、約100アミノ酸未満、約50アミノ酸未満、20アミノ酸未満、または10アミノ酸未満の長さを有するポリペプチドを指すように使用される。いくつかの実施形態では、タンパク質は、抗体、抗体断片、それらの生物学的に活性な部分、及び／またはそれらの特徴的部分である。

【0109】

組換え：本明細書で使用される場合、宿主細胞にトランスフェクトされた組換え発現ベクターを使用して発現されるポリペプチド、組換えヒトポリペプチドライブラリーから単離されたポリペプチドなどの、組換え手段によって設計された、組換え手段により操作された、調製された、発現された生成された、製造された、及び／または単離された（例えば、Hoogenboom, TIB Tech 15:62, 1997、Azzazy Clin. Biochem. 35:425, 2002、Gavilondo BioTechniques 29:128, 2002、Hoogenboom Immunology Today 21:371, 2000を参照されたい）、ヒト免疫グロブリン遺伝子に対してトランスジェニックである動物（例えば、マウス）から単離された抗体（例え

ば、Taylor Nuc. Acids Res. 20:6287, 1992、Little Immunology Today 12:364, 2000、Kellermann Curr. Opin. Biotechnol 13:593, 2002、Murphy Proc. Natl Acad Sci USA 111:5153, 2104を参照されたい)、または選択された配列要素を互いにスプライシングすることを伴う任意の他の手段によって調製、発現、産生または単離されたポリペプチドのことを意図する。いくつかの実施形態では、そのような選択された配列エレメントのうちの1つ以上が、自然界に見られる。いくつかの実施形態では、そのような選択された配列要素のうちの1つ以上は、インシリコで設計される。いくつかの実施形態では、1つ以上のそのような選択された配列エレメントは、既知の配列エレメントの変異誘発(例えば、インビボまたはインビトロ)、例えば、天然または合成源から生じる。例えば、いくつかの実施形態では、組換え抗体ポリペプチドは、目的の供給源生物(例えば、ヒト、マウスなど)の生殖細胞系に見出される配列からなる。いくつかの実施形態では、組換え抗体は、変異誘発(例えば、インビトロまたはインビボ、例えば、トランスジェニック動物において)に起因するアミノ酸配列を有するため、組換え抗体のVH及びVL領域のアミノ酸配列は、生殖細胞系VH及びVL配列に由来し関連するが、生殖細胞系抗体レパートリー内にインビボでは自然に存在しない配列である。

10

【0110】

シグナル伝達経路：本明細書で使用される場合、「シグナル伝達経路」という用語は、細胞の一部から細胞の別の部分へのシグナルの伝達に役割を果たす複数のシグナル伝達分子間の生化学的関係を指す。「細胞表面受容体」という語句には、シグナルを受け取り、細胞の原形質膜を介してシグナルを伝達することができる分子及び分子の複合体が含まれる。

20

【0111】

一本鎖抗体：本明細書で使用される場合、「一本鎖抗体」という用語は、免疫グロブリン重鎖及び軽鎖断片がアミノ酸の操作されたスパンを介してFv領域に連結される組換えDNA技術によって形成される抗体を指す。米国特許第4,694,778号、Bird (1988) Science 242:423-442、Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883、Ward et al. (1989) Nature 334:54454、Skerra et al. (1988) Science 242:1038-1041に記載されるものを含む、一本鎖抗体を生成する様々な方法が知られている。

30

【0112】

小分子：本明細書で使用される場合、「小分子」という用語は、低分子量の有機化合物及び／または無機化合物を指す。一般に、「低分子」は、約5キロダルトン(kD)未満のサイズである分子である。いくつかの実施形態では、低分子は、約4kD、3kD、約2kD、または約1kD未満である。いくつかの実施形態では、小分子は、約800ダルトン(D)未満、約600D、約500D、約400D、約300D、約200D、または約100Dである。いくつかの実施形態では、小分子は、約2000g/mol未満、約1500g/mol未満、約1000g/mol未満、約800g/mol未満、または約500g/mol未満である。いくつかの実施形態では、低分子は、ポリマーではない。いくつかの実施形態では、小分子は、ポリマー部分を含まない。いくつかの実施形態では、低分子は、タンパク質またはポリペプチドではない、及び／またはそれらを含まない(例えば、オリゴペプチドまたはペプチドではない)。いくつかの実施形態では、低分子は、ポリヌクレオチドではない、及び／またはポリヌクレオチドを含まない(例えば、オリゴヌクレオチドではない)。いくつかの実施形態では、低分子は、多糖ではない、及び／または多糖を含まず、例えば、いくつかの実施形態では、低分子は、糖タンパク質、プロテオグリカン、または糖脂質ではない。いくつかの実施形態では、小分子は脂質ではない。いくつかの実施形態では、小分子は、調節剤(例えば、阻害剤または活性化剤である)である。いくつかの実施形態では、小分子は、生物学的に活性である。いくつかの実

40

50

施形態では、低分子は検出可能である（例えば、少なくとも1つの検出可能な部分を含む）。いくつかの実施形態では、小分子は、治療薬である。本開示を読んでいる当業者であれば、特定の低分子化合物が、例えば、結晶形態、塩形態、保護形態、プロドラッグ形態、エステル形態、異性体形態（例えば、光学的及び／または構造的異性体）、または同位体形態などの様々な形態のいずれかで提供及び／または利用され得ることを理解するであろう。当業者は、特定の低分子化合物が、1つ以上の立体異性体形態で存在することができる構造を有することを理解するであろう。いくつかの実施形態では、そのような低分子は、本開示に従って、個々のエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは幾何異性体の形態で利用され得るか、あるいは立体異性体の混合物の形態であり得、いくつかの実施形態では、そのような低分子は、本開示に従ってラセミ混合物の形態で利用され得る。当業者は、特定の低分子化合物が、1つ以上の互変異性体形態で存在することができる構造を有することを理解するであろう。いくつかの実施形態では、そのような低分子は、本開示に従って、個々の互変異性体の形態で、または互変異性体間で相互変換する形態で利用され得る。当業者は、特定の低分子化合物が、同位体置換を可能にする構造（例えば、Hについては ^2H または ^3H 、 ^{12}C については ^{11}C 、 ^{13}C 、または ^{14}C 、 ^{14}N については ^{13}N または ^{15}N 、 ^{16}O については ^{17}O または ^{18}O 、 XXC については ^{36}Cl 、 XXF については ^{18}F 、 XXXI については ^{131}I など）を有することを理解するであろう。いくつかの実施形態では、そのような低分子は、本開示に従って、1つ以上の同位体修飾された形態、またはそれらの混合物で利用され得る。いくつかの実施形態では、特定の低分子化合物への言及は、その化合物の特定の形態に関連し得る。いくつかの実施形態では、特定の低分子化合物は、塩の形態で（例えば、化合物に応じて、酸付加または塩基付加塩の形態で）提供及び／または利用され得、いくつかのかかる実施形態では、塩の形態は、薬学的に許容される塩の形態であり得る。いくつかの実施形態では、低分子化合物が天然に存在するか、または天然に見出される化合物である場合、その化合物は、本開示に従って、それが天然に存在するか、または天然に見出されるものとは異なる形態で提供及び／または利用され得る。当業者は、いくつかの実施形態では、絶対量または相対量の化合物、またはその特定の形態を含有する特定の低分子化合物の調製物であって、対象の参照調製物（例えば、生物学的または環境的源などの目的の源からの一次試料）に存在する化合物または形態の絶対量または相対量（例えば、化合物の別の形態を含む、調製物の別の成分）とは異なるものが、参照調製物または供給源に存在する化合物とは異なることを理解するであろう。したがって、いくつかの実施形態では、例えば、小分子化合物の単一の立体異性体の調製物は、化合物のラセミ混合物とは異なる形態と見なされ、小分子化合物の特定の塩は、化合物の別の塩形態とは異なる形態と見なされ、二重結合の1つの立体異性体（（Z）または（E））を含む化合物の形態のみを含む調製物は、二重結合の別の立体異性体（E）または（Z）を含む化合物の形態とは異なる形態と見なされ、または1つ以上の原子が参照調製物に存在するものとは異なる同位体である調製物は、異なる形態であると見なされる。

【0113】

対象：本明細書で使用する「対象」という用語は、生物、例えば、哺乳動物（例えば、ヒト、非ヒト哺乳動物、非ヒト霊長類、霊長類、実験動物、マウス、ラット、ハムスター、アレチネズミ、ネコ、またはイヌ）を指す。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、成人、青年、または小児対象である。いくつかの実施形態では、対象は、疾患、障害または状態、例えば、本明細書で提供されるように治療することができる疾患、障害または状態、例えば、本明細書に列挙されるがんまたは腫瘍に罹患している。いくつかの実施形態では、対象は、疾患、障害、または状態に罹患しやすく、いくつかの実施形態では、罹患しやすい対象は、疾患、障害、または状態を発症する素因がある、及び／または（基準対象または基準集団で観察される平均リスクと比較して）リスクの増加を示す。いくつかの実施形態では、対象は、疾患、障害または状態の1つ以上の症状を示す。いくつかの実施形態では、対象は、疾患、障害、または状態の特定の症状（例えば、疾患の臨床症状）または特徴を示さない。いくつかの実施形態では、対象は、疾患、障害、または状態のいかな

10

20

30

40

50

る症状または特徴も示さない。いくつかの実施形態では、対象は、患者である。いくつかの実施形態では、対象は、診断及び／または療法が投与されているか、及び／または投与されたことがある個体である。

【0114】

実質的に：本明細書で使用される場合、「実質的に」という用語は、対象の特徴または特性の全程度またはほぼ全程度または程度を示す定性的条件を指す。生物学分野の当業者は、生物学的現象及び化学的現象が完了すること、及び／または完全な状態まで進むこと、または絶対的な結果を達成もしくは回避することは、あったとしてもまれであることを理解するであろう。したがって「実質的に」という用語は、多くの生物学的現象及び化学的現象に固有の完全性の潜在的な欠如を捕捉するために本明細書で使用される。

10

【0115】

罹患している：疾患、障害、及び／または状態に「罹患している」個体は、疾患、障害、及び／または状態の1つ以上の症状を診断されている、及び／または示している。

【0116】

標的：本明細書で使用される「標的」という用語は、提供される方法、システム、及び／または組成物の対象である体内の細胞、組織、臓器、または部位、例えば、治療を必要とする、または例えば、本明細書に記載の修飾された免疫エフェクター細胞の集団、または本明細書に記載のKIR3DL3阻害剤によって優先的に結合される体内の細胞、組織、臓器、または部位を指す。

【0117】

治療：本明細書で使用される場合、「治療」という用語は、治療及び／または予防を指す。治療効果は、例えば、疾患状態の抑制、寛解、または根絶によって得られる。

20

【0118】

治療薬：本明細書で使用される場合、「治療薬」という用語は、対象に投与された場合、治療効果を有する、及び／または所望の生物学的及び／または薬理学的効果を誘発する任意の薬剤を指す。いくつかの実施形態では、治療薬は、対象に投与されたときに、望ましくない副作用を防ぐことができる薬剤であり得る。いくつかの実施形態では、治療薬は、疾患、障害、及び／または状態の1つ以上の症状または特徴を緩和する、改善する、軽減する、阻害する、予防する、発生を遅延させる、重症度を低減させる、及び／または発生率を低減させるために使用され得る任意の物質である。治療薬としては、本明細書に記載される修飾された免疫エフェクター細胞の集団及び／または本明細書に記載される少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0119】

治療上有効な量：本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、治療レジメンの一部として投与されるときに所望の生物学的応答を誘発する物質（例えば、治療薬、組成物、及び／または製剤）の量を意味する。いくつかの実施形態では、物質の治療有効量は、疾患、障害、及び／または状態に罹患しているまたは罹患しやすい対象に投与された場合に、疾患、障害、及び／または状態を治療する、診断する、予防する、及び／またはその発症を遅延するのに十分な量である。当業者によって理解されるように、物質の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、送達される物質、及び／または標的細胞もしくは組織等の要因に応じて変化し得る。例えば、疾患、障害、及び／または状態を処置するための製剤中の化合物の有効量は、疾患、障害、及び／または状態の1つまたは複数の症状または特徴を、緩和する、改善する、軽減する、阻害する、防止する、その発症を遅延する、その重症度を低下させる及び／またはその発生率を低下させる量である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、単回用量で投与される。いくつかの実施形態では、治療上有効な量を送達するためには、複数の単位用量が必要である。

40

【0120】

治療：本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療」、または「治療すること」という用語は、疾患、障害、及び／または状態の1つ以上の症状もしくは特徴の発生率及び／または重症度の部分的もしくは完全な軽減、改善、発症の遅延、阻害、予防、軽減、

50

及び／または低減を指す。いくつかの実施形態では、治療は、疾患、障害、及び／または状態の徴候または特徴を示さない対象に施すことができる（例えば、予防的であり得る）。いくつかの実施形態では、治療は、例えば、疾患、障害、及び／または状態に関連する病理学を発症するリスクを低減する目的で、疾患、障害、及び／または状態の早期もしくは軽度の徴候もしくは特徴のみを示す対象に投与されてもよい。いくつかの実施形態では、治療は、疾患、障害、または状態の確立された、重度の、及び／または後期の徴候を示す対象に施すことができる。いくつかの実施形態では、治療は、本明細書に記載の修飾された免疫エフェクター細胞（例えば、T細胞またはNK細胞）の集団及び／または本明細書に記載の少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤を対象に投与することを含み得る。

【0121】

腫瘍：本明細書で使用される場合、「腫瘍」という用語は、細胞または組織の異常な成長を指す。いくつかの実施形態では、腫瘍は、前がん性（例えば、良性）、悪性、前転移性、転移性、及び／または非転移性の細胞を含み得る。いくつかの実施形態では、腫瘍は、がんに関連しているか、またはがんの徴候である。いくつかの実施形態では、腫瘍は分散性腫瘍または液状腫瘍であり得る。いくつかの実施形態では、腫瘍は、固形腫瘍であり得る。

【0122】

本開示の全体を通じて、本発明の種々の態様を範囲形式で提示することができる。範囲形式の説明は、単に利便性及び簡潔性のためであり、本発明の範囲に対する柔軟性のない限定として解釈されるべきではないことを理解されたい。したがって、範囲の説明は、全ての可能なサブ範囲ならびにその範囲内の個々の数値を具体的に開示したと見なされるべきである。例えば、1～6などの範囲の説明は、1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6などの具体的に開示されたサブ範囲、ならびにその範囲内の個々の数、例えば、1、2、2.7、3、4、5、5.3、及び6を有すると見なされるべきである。これは、範囲の幅に関係なく適用される。

【0123】

とりわけ、本明細書に提供されるのは、抗KIR3DL3抗体及びその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体及びその抗原結合断片は、高親和性をもってKIR3DL3（例えば、ヒトKIR3DL3）に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体及びその抗原結合断片は、KIR3DL3のHLA2への結合をブロックする。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体及びその抗原結合断片は、NK細胞上に発現されるKIR3DL3に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体及びその抗原結合断片は、T細胞におけるHLA2媒介性抑制活性をブロックする。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体及びその抗原結合断片は、HLA2発現腫瘍細胞のNK細胞死滅を増強する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体及びその抗原結合断片は、抗腫瘍活性を増強する。したがって、本開示は、本明細書に記載される抗KIR3DL3抗体及びその抗原結合断片であって、本明細書に記載される様々ながんなどの疾患、障害及び状態を治療する方法、及び免疫応答を調節する方法に有用であり得るものを提供する。

【0124】

免疫エフェクター細胞

本開示は、とりわけ、修飾された免疫エフェクター細胞の集団を産生するために、少なくとも1つの免疫細胞活性化剤及び／または少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤で修飾された、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞（例えば、NK細胞またはT細胞）を提供する。したがって、いくつかの実施形態では、修飾された免疫エフェクター細胞の集団は、例えば、修飾前の増殖と比較して、増殖の増強を示す。いくつかの実施形態では、修飾された免疫エフェクター細胞の集団は、例えば、修飾前の少なくとも1つのサイトカインの内因性発現と比較して、少なくとも1つのサイトカインの内因性発現の増加を示す。本明細書に記載される修飾された免疫エフェクター細胞の集団を作製する方法は、（i

10

20

30

40

50

）免疫エフェクター細胞の集団を、本明細書に記載される少なくとも1つの免疫細胞活性化剤と接触させること、及び／または（i i）免疫エフェクター細胞の集団を、本明細書に記載される少なくとも1つのK I R 3 D L 3 阻害剤と接触させることを含むことができる。

【0125】

本明細書で使用される場合、「免疫エフェクター細胞」という用語は、免疫応答、例えば、免疫応答の促進に関与する細胞を指す。免疫細胞エフェクター細胞の例としては、ナチュラルキラー（NK）細胞、T細胞（例えば、アルファ／ベータT細胞またはガンマ／デルタT細胞）、ナチュラルキラーT（NKT）細胞、B細胞、肥満細胞、及び骨髄由来の食細胞が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0126】

本明細書で使用される場合、「修飾された」または「修飾」という用語は、細胞（例えば、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞）または本明細書に記載の分子の変化した状態または構造を指す。細胞は、本明細書に記載の1つ以上の薬剤（例えば、本明細書に記載の少なくとも1つの免疫細胞活性化剤または本明細書に記載の少なくとも1つのK I R 3 D L 3 阻害剤）の導入によって修飾され得る。分子は、化学的、構造的、及び機能的など、多くの方法で修飾することができる。いくつかの実施形態では、修飾された免疫エフェクター細胞は、修飾、例えば、本明細書に記載の少なくとも1つの免疫細胞活性化剤（例えば、本明細書に記載のサイトカイン剤）及び／または本明細書に記載の少なくとも1つのK I R 3 D L 3 阻害剤と接触させた免疫エフェクター細胞の結果として、改善されたエフェクター機能を有する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのK I R 3 D L 3 阻害剤は、本明細書に記載の1つ以上の抗K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片である。

20

【0127】

T細胞

いくつかの実施形態では、免疫エフェクター細胞は、T細胞を含むか、またはT細胞である。T細胞は、1つ以上のT細胞受容体（TCR）の発現によって免疫応答を増加させるエフェクター機能（Teff）を有することができる。いくつかの実施形態では、エフェクター機能は、サイトカイン分泌、細胞傷害活性、及び／または抗自己認識のうちの1つ以上を含むか、またはそれらである。従来のT細胞（TconvまたはTeff）は、T調節細胞（Treg）ではない任意のT細胞集団であってもよく、限定するものではないが、ナイーブT細胞、活性化T細胞、メモリーT細胞、安静Tconv、または例えば、Th1またはTh2系統に分化したTconvを含む。いくつかの実施形態では、Teffは、CD4＋ヘルパーT細胞（例えば、Th0、Th1、Th17、またはTh17）などのCD4＋Teffを含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、Teffは、CD8＋細胞傷害性T細胞を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、Teffは、非Treg T細胞のサブセットを含むか、またはそのサブセットである。いくつかの実施形態では、細胞傷害性T細胞は、CD8＋Tリンパ球である。

30

【0128】

本明細書に記載されるT細胞の修飾の前に、T細胞の供給源は、対象から得ることができる。T細胞は、末梢血単核細胞（PBMC）、骨髄、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位からの組織、腹水、胸水、脾臓組織、及び腫瘍を含む、いくつかの供給源から得ることができる。いくつかの実施形態では、T細胞は、Ficol1（商標）分離または磁気ビーズ分離などの当業者に既知の任意の数の技術を使用して、対象から採取された血液のユニットから得ることができる。当該技術分野で利用可能な任意の数のT細胞株も使用され得る。

40

【0129】

T細胞は、CD3／TCR複合体関連シグナルを刺激する薬剤及びT細胞の表面上の共刺激分子を刺激するリガンドと結合した表面とT細胞を接触させるなど、当該技術分野で既知の任意の方法によって拡大され得る。T細胞集団は、抗CD3抗体、またはその抗原

50

結合断片との接触など、当該技術分野で既知の様々な方法を使用して刺激されてもよい。T細胞の表面上のアクセサリ分子の共刺激のために、アクセサリ分子に結合するリガンドが使用され得る。例えば、抗CD28抗体は、CTLA4の細胞表面へのトランスロケーション及びその後のT細胞抑制の前に、CD28を介してナイーブT細胞を活性化することによって、B7-1またはB7-2の活性を模倣してもよい。いくつかの実施形態では、T細胞の集団（例えば、CD4+T細胞またはCD8+T細胞）は、T細胞の増殖を刺激するのに適切な条件下で、抗CD3抗体及び抗CD28抗体と接触させることができる。いくつかの実施形態では、T細胞（例えば、CD4+T細胞またはCD8+T細胞）の集団は、T細胞の増殖を刺激するのに適切な条件下で、有効量のサイトカイン（例えば、IL-2またはIL-15）と接触させることができる。

10

【0130】

NK細胞

いくつかの実施形態では、免疫エフェクター細胞は、ナチュラルキラー（NK細胞）を含むか、またはそれである。NK細胞は、パーフォリン及びグランザイムプロテアーゼを含む様々なタンパク質を含有する細胞質顆粒のエキソサイトーシスを介して、様々な標的に対する細胞溶解活性を示すことができる。NK細胞による殺傷は、抗原に対する事前の感作を必要としない、接触依存性の非貪食細胞プロセスにおいて誘発され得る。ヒトNK細胞は、細胞表面マーカーCD16及びCD56の存在、ならびにT細胞受容体（CD3）の非存在によって特徴付けられ得る。

20

【0131】

成熟NK細胞、NK前駆細胞、またはNK前駆細胞及び成熟NK細胞の混合集団を、本明細書に記載の方法及び組成物に使用することができる。成熟NK細胞は、特徴的な表面マーカー（例えば、CD16及びCD56）及びNK細胞機能を有し、さらなる分化の可能性を欠く、コミットされたNK細胞を含むか、またはそれである。NK前駆細胞は、一般的なリンパ系前駆細胞（CLP）に由来し得る。

【0132】

本明細書に記載されるNK細胞の修飾の前に、NK細胞の供給源は、対象から得ることができる。NK細胞は、末梢血単核細胞（PBMC）、骨髓、リンパ節組織、臍帯血、胸腺組織、感染部位からの組織、腹水、胸水、脾臓組織、及び腫瘍を含む、いくつかの供給源から得ることができる。いくつかの実施形態では、NK細胞は、Ficoll（商標）分離または磁気ビーズ単離などの当業者に既知の任意の数の技術を使用して、対象から採取された血液のユニットから得ることができる。当該技術分野で利用可能な任意の数のNK細胞株（例えば、NK-92細胞株）を使用してもよい。

30

【0133】

NK細胞は、抗CD20抗体とインキュベートすることによって、またはCD20発現細胞と共培養することによってなど、当該技術分野で既知の様々な方法を使用して刺激されてもよい。いくつかの実施形態では、NK細胞の活性化状態は、マーカー（例えば、CD25、CD69、CD137、CD16、CD56、CD96、CD226、TIGIT、KIR2DL5、及び／またはNKG2D）の発現を評価することによって決定される。マーカーの細胞表面発現は、例えば、FACS分析または免疫組織学的染色技術によって決定され得る。

40

【0134】

抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性（ADCC）も、本明細書に記載されるNK細胞について判定され得る。ADCCは、細胞傷害性細胞（例えば、ナチュラルキラー（NK）細胞、好中球、及びマクロファージ）上に存在するFc受容体（FcR）に結合した分泌抗体が、これらの細胞傷害性エフェクター細胞を抗原保有標的細胞に特異的に結合させ、続いて標的細胞を死滅させることを可能にする、細胞傷害性の形態を指す。NK細胞のADCC活性を評価するために、米国特許第5,500,362号または同第5,821,337号に記載されているようなインビトロADCCアッセイを行ってもよい。

【0135】

50

本明細書に記載される免疫エフェクター細胞は、概して、例えば、米国特許第6,352,694号、同第6,534,055号、同第6,905,680号、同第6,692,964号、同第5,858,358号、同第6,887,466号、同第6,905,681号、同第7,144,575号、同第7,067,318号、同第7,172,869号、同第7,232,566号、同第7,175,843号、同第5,883,223号、同第6,905,874号、同第6,797,514号、同第6,867,041号、及び米国特許出願公開第20060121005号に記載される方法を使用して活性化及び拡大されてもよく、これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0136】

キメラ抗原受容体

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞（例えば、T細胞またはNK細胞）は、少なくとも1つのCARを含み得る。したがって、いくつかの実施形態では、少なくとも1つのCARを含む免疫エフェクター細胞は、（a）細胞外ドメイン（例えば、本明細書に記載の細胞外ドメイン）、（b）膜貫通ドメイン（例えば、本明細書に記載の膜貫通ドメイン）、及び（c）細胞内ドメイン（例えば、本明細書に記載の細胞内ドメイン）を含む。

【0137】

いくつかの実施形態では、CARは、例えば標的細胞上の抗原に結合する抗原結合ドメインを含む。いくつかの実施形態では、腫瘍抗原は、CD19、CD123、CD22、CD30、CD171、CS-1、C型レクチン様分子-1（CLL-1またはCLECL1）、CD33、上皮成長因子受容体バリエーションIII（EGFRvIII）、TNF受容体ファミリーメンバーB細胞成熟（BCMA）、前立腺特異的膜抗原（PSMA）、受容体チロシンキナーゼ様孤児受容体1（ROR1）、Fms様チロシンキナーゼ3（FLT3）、CD38、CD44v6、がん胎児抗原（CEA）、上皮細胞接着分子（EPCAM）、B7H3（CD276）、KIT（CD117）、インターロイキン-13受容体サブユニットアルファ-2（IL-13Ra2またはCD213A2）、メソテリン、血管内皮成長因子受容体2（VEGFR2）、Lewis（Y）抗原、またはCD24を含む。

【0138】

いくつかの実施形態では、CARは、1つ以上の細胞外リーダードメイン、1つ以上の細胞外ヒンジドメイン、及び／または1つ以上の細胞内共刺激ドメインを含む。いくつかの実施形態では、CARは、N末端にリーダー配列を含む。いくつかの実施形態では、CARは、細胞外抗原認識ドメインのN末端にリーダー配列を含み、リーダー配列は、細胞処理及びCARの細胞膜への局在化中に、任意選択により抗原認識ドメイン（例えば、scFv）から切断される。

【0139】

いくつかの実施形態では、CARは、例えば、細胞外ドメインを細胞内ドメインに接続する膜貫通ドメインを含む。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、CARの1つ以上の他のドメインに自然に会合する。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、T細胞受容体のアルファ、ベータ、またはゼータ鎖、CD28、CD3イプシロン、CD45、CD4、CD5、CD8（例えば、CD8アルファ、CD8ベータ）、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、ROR1、CD2、CD27、LFA-1（CD11a、CD18）、ICOS（CD278）、4-1BB（CD137）、GITR、CD40、BAFFR、HVEM（LIGHTR）、SLAMF7、NKP80（KLRF1）、NKP44、NKP30、NKP46、CD160、CD19、IL2Rベータ、IL2Rガンマ、IL7R α 、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、

10

20

30

40

50

CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKG2D、またはNKG2Cのうちの1つ以上を含む。

【0140】

いくつかの実施形態では、CARは、1つ以上の細胞内ドメインを含む。いくつかの実施形態では、CARの細胞内ドメインは、シグナル活性化及び／または形質導入に關与する少なくとも1つのドメインを含む。いくつかの実施形態では、細胞内ドメインは、少なくとも1つのシグナル伝達ドメインであるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、TCRゼータ、FcRガンマ、FcRベータ、CD3ゼータ、CD3ガンマ、CD3デルタ、CD3イプシロン、CD5、CD22、CD79a、CD79b、及びCD66dのうちの1つ以上に由来する機能的シグナル伝達ドメインを含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激シグナル伝達ドメインをさらに含むことができる。共刺激シグナル伝達ドメインは、共刺激分子の細胞内ドメインを含むCARの一部を指す。そのような共刺激分子の例としては、CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1 (PD1としても知られる)、ICOS、LFA-1、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、及びB7-H3が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0141】

KIR3DL3 阻害剤

本開示は、とりわけ、KIR3DL3 阻害剤を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞の集団を、少なくとも1つのKIR3DL3 阻害剤及び少なくとも1つの免疫細胞活性化剤と（例えば、少なくとも1つのKIR3DL3 阻害剤の前に、または実質的に同時に）接触させて、修飾された免疫エフェクター細胞の集団を形成する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのKIR3DL3 阻害剤は、対象に、修飾された免疫エフェクター細胞の集団（例えば、対象に投与する前に、少なくとも1つの免疫細胞活性化剤と接触して修飾された免疫エフェクター細胞の集団を形成する免疫エフェクター細胞）と組み合わせて投与される。

30

【0142】

HHLA2は、NK細胞及びT細胞機能を調節するB7ファミリーメンバーである。HHLA2は、様々な腫瘍及び抗原提示細胞において広く発現され、NK細胞及びT細胞の活性化及び阻害リガンドの両方として関与している。HHLA2は、TMIGD2の特異的リガンドであり、HHLA2とTMIGD2の相互作用は、細胞増殖及びサイトカイン産生を選択的に刺激する。HHLA2はまた、T細胞及びNK細胞上の受容体であるKIR3DL3に結合し、T細胞及びNK細胞の活性化の阻害をもたらす。本開示は、固形腫瘍及び血液腫瘍を含む様々ながんを治療するための免疫細胞活性化剤と組み合わせて使用するためのKIR3DL3 阻害剤を提供する。

40

【0143】

本明細書で使用される場合、「KIR3DL3」または「キラー細胞免疫グロブリン様受容体3DL3」という用語は、NK細胞及びT細胞によって発現されるキラー細胞免疫グロブリン様受容体膜貫通糖タンパク質ファミリーのメンバーを指す。KIR3DL3は、KIRC1、CD158Z、KIR3DL7、及びKIR44としても知られる。キラー細胞免疫グロブリン様受容体 (KIR) 遺伝子は、1Mbの白血球受容体複合体 (LRC) 内の染色体19q13.4上のクラスターに見出される多型及び非常に相同性の遺伝子である。いくつかの「フレームワーク」遺伝子が全てのハプロタイプ (KIR3DL3、KIR3DP1、KIR3DL4、及びKIR3DL2) に見出されるが、KIR遺伝

50

子クラスターの遺伝子含有量はハプロタイプ間で異なる。KIRタンパク質は、細胞外免疫グロブリンドメイン（2Dまたは3D）の数、及びそれらが長い（L）または短い（S）細胞質ドメインを有するかどうかによって分類される。長い細胞質ドメインを有するKIRタンパク質は、免疫チロシンベースの阻害モチーフ（ITIM）を介してリガンド結合時に阻害シグナルを形質導入するが、短い細胞質ドメインを有するKIRタンパク質は、ITIMモチーフを欠き、代わりにTYROタンパク質チロシンキナーゼ結合タンパク質と会合して、活性化シグナルを形質導入する。いくつかのKIRタンパク質のリガンドは、HLAクラスI分子のサブセットであり、したがって、KIRタンパク質は、免疫応答の調節において重要な役割を果たすと考えられる。KIR3DL3タンパク質は、N末端シグナル配列、3つのIgドメイン、正荷電残基を欠く膜貫通領域、及びITIMを含む長い細胞質尾部を有する。KIR3DL3は、他のKIRに見られる茎領域を欠いている。

10

【0144】

「KIR3DL3」という用語は、その断片、変異体（例えば、対立遺伝子変異体）、及び誘導体を含む。代表的なヒトKIR3DL3 cDNA及びヒトKIR3DL3ポリペプチド配列は、国立バイオテクノロジー情報センター（National Center for Biotechnology Information）（NCBI）から公的に入手可能である。例えば、少なくとも1つのヒトKIR3DL3アイソフォーム、すなわち転写物（NP_703144.3）によってコードされるヒトKIR3DL3（NM_153443.4）が知られている。ヒト以外の生物におけるKIR3DL3オーソログの核酸及びポリペプチド配列は既知であり、チンパンジーKIR3DL3（XM_003316679.3及びXP_003316727.3）、アカゲザルKIR3DL3（NM_001104552.2及びNP_001098022.1）、マウスKIR3DL3（NM_001310690.1及びNP_001297619.1、NM_177749.4及びNP_808417.2、NM_177748.2及びNP_808416.1）、ならびにラットKIR3DL3（NM_181479.2及びNP_852144.1）を含むがこれらに限定されない。

20

【0145】

いくつかの実施形態では、KIR3DL3阻害剤は、KIR3DL3またはその断片に対する結合親和性を示す（例えば、免疫組織化学（IHC）、ウェスタンブロット、細胞間フロー、またはELISAなどの診断アッセイで評価されるように）。いくつかの実施形態では、KIR3DL3阻害剤は、HLA2へのKIR3DL3結合を阻害する能力を示す。

30

【0146】

抗KIR3DL3抗体及び抗原結合断片

KIR3DL3の阻害剤、例えば、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片を含む方法、組成物、及び製剤が本明細書に開示される。例えば、抗KIR3DL3抗体またはその断片は、KIR3DL3上のエピトープに特異的に結合してもよい。

【0147】

いくつかの実施形態では、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、モノクローナル抗体を含むか、またはモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、例えば、免疫グロブリンFc領域を含む全長抗体を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、例えば、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を含む多重特異性抗体を含むか、またはそれであり、複数の第1の免疫グロブリン可変ドメイン配列は、第1のエピトープに対する結合特異性を有し、複数の第2の免疫グロブリン可変ドメイン配列は、第2のエピトープに対する結合特異性を有する。いくつかの実施形態では、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、二重特異性抗体分子を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、親和性成熟しているか、または親和性成熟した。

40

50

【0148】

抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、重（H）鎖可変ドメイン配列（VH）、及び軽（L）鎖可変ドメイン配列（VL）を含むことができる。いくつかの実施形態では、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、重鎖及び軽鎖（半抗体）を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、2つの重（H）鎖可変ドメイン配列及び2つの軽（L）鎖可変ドメイン配列を含むか、またはそれらであり、それによって、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fc、Fd、Fd'、Fv、一本鎖抗体（scFv）、単一可変ドメイン抗体、ダイアボディ（Dab）（二価及び二重特異性）、ならびにキメラ（例えば、ヒト化）抗体などの2つの抗原結合部位を形成し、これらは、組換えDNA技術を使用して、全抗体または新規に合成された抗体の修飾によって産生され得る。このような機能性抗体断片は、KIR3DL3と選択的に結合する能力を保持することができる。

10

【0149】

抗KIR3DL3抗体の抗原結合断片の例としては、(i) Fab断片、VL、VH、CL、及びCH1ドメインからなる一価断片、(ii) F(ab')₂断片、ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結された2つのFab断片を含む二価断片、(iii) VH及びCH1ドメインからなるFd断片、(iv) 抗体の単一アームのVL及びVHドメインからなるFv断片、(v) VHドメインからなるダイアボディ（dAb）断片、(vi) ラクダ科もしくはラクダ化可変ドメイン、(vii) scFv、ならびに(viii) 単一ドメイン抗体を挙げることができる。抗体断片は、当業者に既知の従来の技術を使用して得ることができ、断片は、インタクトな抗体と同じ方法で有用性についてスクリーニングされる。抗KIR3DL3抗体及び抗体断片は、IgG、IgA、IgM、IgD、及びIgEを含むがこれらに限定されない任意のクラスの抗体、ならびに抗体の任意のサブクラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、及びIgG4）に由来し得る。抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片の調製は、モノクローナルまたはポリクローナルであり得る。抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、ヒト、ヒト化、CDR移植、またはインビトロで生成することもできる。抗KIR3DL3抗体または断片は、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4から選択される重鎖定常領域を有することができる。抗KIR3DL3抗体または抗原結合断片はまた、例えば、カッパまたはラムダから選択される軽鎖を有することができる。「免疫グロブリン」（Ig）という用語は、本明細書では「抗体」という用語と同義的に使用される。

20

30

【0150】

VH及びVL領域は、「相補性決定領域」（CDR）と呼ばれる超可変性の領域に細分化することができ、「フレームワーク領域」（FRまたはFW）と呼ばれるより保存的な領域が点在する。本明細書で使用される場合、「相補性決定領域」及び「CDR」という用語は、抗原特異性及び結合親和性を付与する抗体可変領域内のアミノ酸の配列を指す。一般に、各重鎖可変領域には3つのCDR（HCDR1、HCDR2、及びHCDR3）があり、各軽鎖可変領域には3つのCDR（LCDR1、LCDR2、及びLCDR3）がある。フレームワーク領域及びCDRの範囲は、いくつかの周知のスキームを使用して正確に定義することができる（例えば、その全体が各々、参照により本明細書に組み込まれる、Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242, Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917、及びOxford Molecular's AbMの抗体モデリングソフトウェアで使われるAbMの定義を参照されたい）。

40

【0151】

いくつかの実施形態では、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、(a) それぞれ表1のVH CDRに対して、少なくとも約80%、85%、90%、91%、9

50

2%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%もしくはそれ以上の同一性を有する、1つ、2つ、もしくは3つのVH CDR配列を含む重鎖可変領域(VH)、及び／または(b)それぞれ表1のVL CDRに対して、少なくとも約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%もしくはそれ以上の同一性を有する、1つ、2つ、もしくは3つのVL CDR配列を含む軽鎖可変領域(VL)を含む。いくつかの実施形態では、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、(a)表1のVHに対して、少なくとも約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%以上の同一性を有するVH、及び／または(a)表1のVLに対して、少なくとも約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%以上の同一性を有するVLを含む。いくつかの実施形態では、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、(a)表1の重鎖に対して、少なくとも約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%以上の同一性を有する重鎖、及び／または(a)表1の軽鎖に対して、少なくとも約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%以上の同一性を有する軽鎖を含む。

10

【0152】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、(a)配列番号1のVH CDR1アミノ酸配列、配列番号2のVH CDR2アミノ酸配列、及び配列番号3のVH CDR3アミノ酸配列を含むVH、ならびに(b)配列番号14のVL CDR1アミノ酸配列、配列番号15のVL CDR2アミノ酸配列、及び配列番号16のVL CDR3アミノ酸配列を含むVLを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、それぞれ表1に開示される、(a)配列番号4のVH CDR1アミノ酸配列、配列番号5のVH CDR2アミノ酸配列、及び配列番号6のVH CDR3アミノ酸配列を含むVHと、(b)配列番号17のVL CDR1アミノ酸配列、配列番号18のVL CDR2アミノ酸配列、及び配列番号19のVL CDR3アミノ酸配列を含むVLと、を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、それぞれ表1に開示される、(a)配列番号7のVH CDR1アミノ酸配列、配列番号8のVH CDR2アミノ酸配列、及び配列番号9のVH CDR3アミノ酸配列を含むVHと、(b)配列番号20のVL CDR1アミノ酸配列、配列番号21のVL CDR2アミノ酸配列、及び配列番号22のVL CDR3アミノ酸配列を含むVLと、を含む。

20

30

【0153】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、配列番号10のアミノ酸配列、または配列番号10と少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%同一またはそれ以上同一のアミノ酸配列を含むVHを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、配列番号23のアミノ酸配列を含むVL、または配列番号23と少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%同一またはそれ以上同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、配列番号10のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号23のアミノ酸配列を含むVLを含む。

40

【0154】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、配列番号12のアミノ酸配列を含む重鎖、または配列番号12と少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%同一またはそれ以上同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、配列番号25のアミノ酸配列、または配列番号25と少なくとも85%、90%、9

50

5 %、もしくは99 %同一またはそれ以上同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗K I R 3 D L 3抗体またはその抗原結合断片は、配列番号12のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号25のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0155】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗K I R 3 D L 3抗体またはその抗原結合断片は、(a)配列番号27のV H C D R 1アミノ酸配列、配列番号28のV H C D R 2アミノ酸配列、及び配列番号29のV H C D R 3アミノ酸配列を含むV Hと、(b)配列番号40のV L C D R 1アミノ酸配列、配列番号41のV L C D R 2アミノ酸配列、及び配列番号42のV L C D R 3アミノ酸配列を含むV Lと、を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗K I R 3 D L 3抗体またはその抗原結合断片は、(a)配列番号30のV H C D R 1アミノ酸配列、配列番号31のV H C D R 2アミノ酸配列、及び配列番号32のV H C D R 3アミノ酸配列を含むV Hと、(b)配列番号43のV L C D R 1アミノ酸配列、配列番号44のV L C D R 2アミノ酸配列、及び配列番号45のV L C D R 3アミノ酸配列を含むV Lと、を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗K I R 3 D L 3抗体またはその抗原結合断片は、(a)配列番号33のV H C D R 1アミノ酸配列、配列番号34のV H C D R 2アミノ酸配列、及び配列番号35のV H C D R 3アミノ酸配列を含むV H、ならびに(b)配列番号46のV L C D R 1アミノ酸配列、配列番号47のV L C D R 2アミノ酸配列、及び配列番号48のV L C D R 3アミノ酸配列を含むV Lを含む。

【0156】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗K I R 3 D L 3抗体またはその抗原結合断片は、配列番号36のアミノ酸配列を含むV H、または配列番号36と少なくとも85 %、90 %、95 %、もしくは99 %同一またはそれ以上同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗K I R 3 D L 3抗体またはその抗原結合断片は、配列番号49のアミノ酸配列を含むV L、または配列番号49と少なくとも85 %、90 %、95 %、もしくは99 %同一またはそれ以上同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗K I R 3 D L 3抗体またはその抗原結合断片は、配列番号36のアミノ酸配列を含むV H及び配列番号49のアミノ酸配列を含むV Lを含む。

【0157】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗K I R 3 D L 3抗体またはその抗原結合断片は、配列番号38のアミノ酸配列を含む重鎖、または配列番号38と少なくとも85 %、90 %、95 %、もしくは99 %同一またはそれ以上同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗K I R 3 D L 3抗体またはその抗原結合断片は、配列番号51のアミノ酸配列、または配列番号51と少なくとも85 %、90 %、95 %、もしくは99 %同一またはそれ以上同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗K I R 3 D L 3抗体またはその抗原結合断片は、配列番号38のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号51のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。

【0158】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗K I R 3 D L 3抗体またはその抗原結合断片は、(a)配列番号53のV H C D R 1アミノ酸配列、配列番号54のV H C D R 2アミノ酸配列、及び配列番号55のV H C D R 3アミノ酸配列を含むV H、ならびに(b)配列番号66のV L C D R 1アミノ酸配列、配列番号67のV L C D R 2アミノ酸配列、及び配列番号68のV L C D R 3アミノ酸配列を含むV Lを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗K I R 3 D L 3抗体またはその抗原結合断片は、(a)配列番号56のV H C D R 1アミノ酸配列、配列番号57のV H C D R 2アミノ酸配列、及び配列番号58のV H C D R 3アミノ酸配列を含むV H、ならびに(b)配列番号69のV L C D R 1アミノ酸配列、配列番号70のV L C D R 2アミノ酸配

列、及び配列番号 71 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片は、(a) 配列番号 59 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 60 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 61 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H、ならびに (b) 配列番号 72 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 73 の V L C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 74 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L を含む。

【0159】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 62 のアミノ酸配列を含む V H、または配列番号 62 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 同一またはそれ以上同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 75 のアミノ酸配列を含む V L、または配列番号 75 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 同一またはそれ以上同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 62 のアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 75 のアミノ酸配列を含む V L を含む。

【0160】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 64 のアミノ酸配列を含む重鎖、または配列番号 64 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 同一またはそれ以上同一のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 77 のアミノ酸配列、または配列番号 77 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 同一またはそれ以上同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗 K I R 3 D L 3 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 64 のアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号 77 のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 例示的な抗K I R 3 D L 3 抗体のアミノ酸及びヌクレオチド配列。

クロー ン	配列	配列番号
Hu26E 10z7p7 (NPX2 67)	重鎖	
	HCDR1(IMG T) GYTFTSYN	配列番号 1
	HCDR2(IMG T) IYPGDAVT	配列番号 2
	HCDR3(IMG T) ARSGNYGNYEGFAY	配列番号 3
	HCDR1(Kab at) SYNIH	配列番号 4
	HCDR2(Kab at) YIYPGDAVTN YNQKFKG	配列番号 5
	HCDR3(Kab at) SGNYGNYEGFAY	配列番号 6
	HCDR1(組 み合わせ Kabat/IMG T) GYTFTSYNIH	配列番号 7
	HCDR2(組 み合わせ Kabat/IMG T) YIYPGDAVTN YNQKFKG	配列番号 8
	HCDR3(組 み合わせ Kabat/IMG T) SGNYGNYEGFAY	配列番号 9
	VH-アミノ酸配列 QAQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNIHWVRQAPGQG LEWMGYIYPGDAVTNYNQKFKGRVTMTADTSTSTVYMESSLRS EDTAVYYCARSGNYGNYEGFAYWGQGLTVTVSS	配列番号 10

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

VH-DNA 配列	CAGGCGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGG GCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATACCTTT ACCAGCTATAACATTCATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGG CCTGGAATGGATGGGCTATATTTATCCGGGCGATGCGGTGACCA ACTATAACCAGAAATTTAAAGGCCGCGTGACCATGACCGCGGAT ACCAGCACCAGCACCGTGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAG CGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCAGCGGCAACTATG GCAACTATGAAGGCTTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTG ACCGTGAGCAGC	配列番号 11
重鎖-アミノ酸配列	QAQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNIHWVRQAPGQGL EWMGYIYPGDAVTNYNQKFGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARSNGYGNIEGFAYWGQGLTVSSASTKGPSVFPLAPC SRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK	配列番号 12

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

	重鎖-DNA 配列 CAGGCGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGG GCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATACCTTT ACCAGCTATAACATTCATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGG CCTGGAATGGATGGGCTATATTTATCCGGGCGATGCGGTGACCA ACTATAACCAGAAATTTAAAGGCCGCGTGACCATGACCGCGGAT ACCAGCACCAGCACCGTGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAG CGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCAGCGGCAACTATG GCAACTATGAAGGCTTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTG ACCGTGAGCAGCGCGAGCACCAAGGCCCGAGCGTGTTTCCGCT GGCGCCGTGCAGCCGCGAGCACCAGCGAAAGCACCGCGGCGCTGG GCTGCCTGGTGAAAGATTATTTCCGGAACCGGTGACCGTGAGCT GGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGATACCTTTCCGGCG GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCGAGCAGCAGCCTGGGCACCAAAACCTATACCTGCAACG TGGATCATAAACCGAGCAACACCAAAAGTGGATAAACCGCTGGAA AGCAAATATGGCCCGCCGTGCCCCGCGTCCCCGGCGCCGGAATT TCTGGGCGGCCCGAGCGTGTTTCTGTTTCCGCCGAAACCGAAAGA TACCCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGT GGATGTGAGCCAGGAAGATCCGGAAGTGCAGTTTAACTGGTATG TGGATGGCGTGGAAGTGCATAACGCGAAAACCAACCGCGCGAA GAACAGTTTAAACAGCACCTATCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGT GCTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAATATAAATGCAAAG TGAGCAACAAAGGCCCTGCCGAGCAGCATTGAAAAAACCATAGC AAAGCGAAAGGCCAGCCGCGCGAACCAGGTCAGGTGTATACCCTGCC GCCGAGCCAGGAAGAAATGACCAAAAACAGGTGAGCCTGACCT GCCTGGTGAAAGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATGG GAAAGCAACGGCCAGCCGGAACCAACTATAAAACCAACCCCGCC GGTGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCCGCCTGAC CGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGGAAGGCAACGTGTTTAGCTGCA GCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCAGAAAAGC CTGAGCCTGAGCCTGGGCAAA	配列番号 13
	軽鎖	
	LCDR1(IMG) QDTQSY	配列番号 14
	LCDR2(IMG) RA	配列番号 15

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

LCDR3(IGMT) LQYDEFPYT	配列番号 16
LCDR1(Kabat) KASQDTQSYLS	配列番号 17
LCDR2(Kabat) RANRLVD	配列番号 18
LCDR3(Kabat) LQYDEFPYT	配列番号 19
LCDR1(組み合わせ Kabat/IGMT) KASQDTQSYLS	配列番号 20
LCDR2(組み合わせ Kabat/IGMT) RANRLVD	配列番号 21
LCDR3(組み合わせ Kabat/IGMT) LQYDEFPYT	配列番号 22
VL-アミノ酸配列 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDTQSYLSWFQKPGKAPKTL IYRANRLVDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFP YTFGGGTKVEIK	配列番号 23
VL-DNA 配列 GATATTTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGT GGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCAAAGCGAGCCAGGATACCC AGAGCTATCTGAGCTGGTTTCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCG AAAACCCTGATTTATCGCGCGAACC GCCTGGTGGATGGCGTGCC GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGA CCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCACCTATTATTGCC TGCAGTATGATGAATTTCCGTATACCTTTGGCGGCGGCACCAAA GTGGAAATTA	配列番号 24
軽鎖-アミノ酸配列 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDTQSYLSWFQKPGKAPKTL IYRANRLVDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDEFP YTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	配列番号 25

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

	軽鎖-DNA 配列 GATATTCAGATGACCCAGAGCCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGT GGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCAAAGCGAGCCAGGATACCC AGAGCTATCTGAGCTGGTTTCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCG AAAACCCTGATTTATCGCGCGAACC GCCTGGTGGATGGCGTGCC GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGA CCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCGACCTATTATTGC CTGCAGTATGATGAATTTCCGTATACCTTTGGCGGCGGCACCAA AGTGGAATTAACGCACCGTGCGGGCGCCGAGCGTGTTTATTT TTCCGCCGAGCGATGAACAGCTGAAAAGCGGCACCGCGAGCGT GGTGTGCCTGCTGAACAACCTTTATCCGCGCGAAGCGAAAAGTGC AGTGGAAGTGATAACGCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGA AAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTATAGCCTG AGCAGCACCTGACCCTGAGCAAAGCGGATTATGAAAAACATA AAGTGTATGCGTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGAGCAGCCCG GTGACCAAAAGCTTTAACC GC GCGCAATGC	配列番号 26
Hu12A 10z4p7	重鎖	
	HCDR1(IMG T) GYTFTSYN	配列番号 27
	HCDR2(IMG T) IFPGDAGT	配列番号 28
	HCDR3(IMG T) ARSGYYGNYEGFAY	配列番号 29
	HCDR1(Kabat) SYNMH	配列番号 30
	HCDR2(Kabat) YIFPGDAGTNYNQKFKG	配列番号 31
	HCDR3(Kabat) SGYYGNYEGFAY	配列番号 32
	HCDR1(組み合わせ Kabat/IMG T) GYTFTSYNMH	配列番号 33

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

HCDR2(組み合わせ Kabat/IMGT) YIFPGDAGTNYNQKFKG	配列番号 34
HCDR3(組み合わせ Kabat/IMGT) SGYYGNYEGFAY	配列番号 35
VH-アミノ酸配列 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQG LEWMGYIFPGDAGTNYNQKFKGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARSGYYGNYEGFAYWGQGTLLTVSS	配列番号 36
VH-DNA 配列 CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGG GCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATACCTTT ACCAGCTATAACATGCATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCAGGG CCTGGAATGGATGGGCTATATTTTCCGGGCGATGCGGGCACCA ACTATAACCAGAAATTTAAAGGCCGCGTGACCATGACCGCGGAT ACCAGCACCAGCACCGTGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAG CGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCAGCGGCTATTATG GCAACTATGAAGGCTTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTG ACCGTGAGCAGC	配列番号 37

10

20

【表 1 - 7】

重鎖-アミノ酸配列 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQG LEWMGYIFPGDAGTNYNQKFKGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARSGYYGNYEGFAYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK	配列番号 38
--	------------

30

40

50

【表 1 - 8】

	重鎖-DNA 配列 CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCG GGCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATACCT TTACCAGCTATAACATGCATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCCA GGGCCTGGAATGGATGGGCTATATTTTCCGGGCGATGCGGGC ACCAACTATAACCAGAAATTTAAAGGCCGCGTGACCATGACCG CGGATACCAGCACCAGCACCCTGTATATGGAAGTGAAGCAGCCT GCGCAGCGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCAGCGGC TATTATGGCAACTATGAAGGCTTTGCGTATTGGGGCCAGGGCAC CCTGGTGACCGTGAGCAGCGCGAGCACCAAAGGCCCGAGCGTG TTTCCGCTGGCGCCGTGCAGCCGCAGCACCGCGAAAGCACCG CGGCGCTGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTTCCGGAACCGGTG ACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGCATA CCTTCCGGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTATAGCCTGAGC AGCGTGGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGGCACCAAAACCT ATACCTGCAACGTGGATCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGA TAAACGCGTGGAAGCAAATATGGCCCGCGTGCCCGCGTGCG CCGGCGCCGGAATTTCTGGGCGGCCCGAGCGTGTCTGTTTCC GCCGAAACCGAAAGATACCCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAA GTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCAGGAAGATCCGGAAG TGCAGTTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATAACGC GAAAACCAAACCGCGCGAAGAACAGTTTAAACAGCACCTATCGC GTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAACG GCAAAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGGCCTGCCGAG CAGCATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCGC GAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCAGGAAGAAATGA CCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAAGGCTTTTAT CCGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAACGGCCAGCCGG AAAACAACATAAAACCACCCCGCCGGTGCTGGATAGCGATGG CAGCTTTTTTCTGTATAGCCGCTGACCGTGGATAAAAGCCGCT GGCAGGAAGGCAACGTGTTTAGCTGCAGCGTGATGCATGAAGC GCTGCATAACCATTATACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAGCCTG GGCAAA	配列番号 39
	軽鎖	
	LCDRI(IMG) QDIQSY	配列番号 40

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

	LCDR2(IMG T) RA	配列番号 41
	LCDR3(IMG T) LHYAEFPYT	配列番号 42
	LCDR1(Kabat) KASQDIQSYLS	配列番号 43
	LCDR2(Kabat) RANRLVD	配列番号 44
	LCDR3(Kabat) LHYAEFPYT	配列番号 45
	LCDR1(組み合わせ Kabat/IMG T) KASQDIQSYLS	配列番号 46
	LCDR2(組み合わせ Kabat/IMG T) RANRLVD	配列番号 47
	LCDR3(組み合わせ Kabat/IMG T) LHYAEFPYT	配列番号 48
	VL-アミノ酸配列 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDIQSYLSWFQKPGKAPKTL IYRANRLVDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLHYAEFP YTFGGGTKVEIK	配列番号 49
	VL-DNA 配列 GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGT GGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCAAAGCGAGCCAGGATATTC AGAGCTATCTGAGCTGGTTTCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCG AAAACCCTGATTTATCGCGCGAACCGCCTGGTGGATGGCGTGCC GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGA CCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCAGCCTATTATTGCC TGCATTATGCGGAATTTCCGTATACCTTTGGCGGCGGCACCAAAG TGGAATTTAAA	配列番号 50

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

	軽鎖-アミノ酸配列 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDIQSYLSWFQQKPGKAPKT LIYRANRLVDGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCLHYA EFPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	配列番号 51
	軽鎖-DNA 配列 GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGC GTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCAAAGCGAGCCAGGATA TTCAGAGCTATCTGAGCTGGTTTCAGCAGAAACCGGGCAAAGC GCCGAAAACCTGATTTATCGCGCGAACC GCCTGGTGGATGGC GTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTA CCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCGACCTA TTATTGCCTGCATTATGCGGAATTTCCGTATACCTTTGGCGGGC GCACCAAAGTGGAATTAACGCACCGTGGCGGCGCCGAGCG TGTTTATTTTTCCGCCGAGCGATGAACAGCTGAAAAGCGGCAC CGCGAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTTATCCGCGCGAA GCGAAAGTGCAGTGGAAGTGATAACGCGCTGCAGAGCGGC AACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGC ACCTATAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAAGCGGATT ATGAAAAACATAAAGTGTATGCGTGCGAAGTGACCCATCAGG GCCTGAGCAGCCCGGTGACCAAAAGCTTTAACCGCGGCGAATG C	配列番号 52

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

Hu1G7 z9	重鎖	
	HCDR1(IMG T) GFTFSNYW	配列番号 53
	HCDR2(IMG T) IRLKSNNYAT	配列番号 54
	HCDR3(IMG T) TPFYGSSFPY	配列番号 55
	HCDR1(Kabat) NYWMN	配列番号 56
	HCDR2(Kabat) EIRLKSNNYATHYAESVKG	配列番号 57
	HCDR3(Kabat) FYGSSFPY	配列番号 58
	HCDR1(組み合わせ Kabat/IMG T) GFTFSNYWMN	配列番号 59
	HCDR2(組み合わせ Kabat/IMG T) EIRLKSNNYATHYAESVKG	配列番号 60
	HCDR3(組み合わせ Kabat/IMG T) FYGSSFPY	配列番号 61
	VH-アミノ酸配列 ELQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKG LEWVAEIRLKSNNYATHYAESVKG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCTPFYGSSFPYWGQGT LTVSS	配列番号 62
	VH-DNA 配列 GAACTGCAGCTGGTGGAAAGCGG CGGCGGCCTGGTGCAGCCG GGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTG CGCGGCGAGCGGCTTTACCT TTAGCAACTATTGGATGAACTGGG TGCGCCAGGCGCCGGGCAA AGGCCTGGAATGGGTGGCGGAAAT TCGCCTGAAAAGCAACAA CTATGCGACCCATTATGCGGAAAGC GTGAAAGGCCGCTTTACC ATTAGCCGCGATAACGCGAAAAAC AGCCTGTATCTGCAGATGA ACAGCCTGCGCGCGGAAGATACCG CGGTGTATTATTGCACCCC GTTTTATGGCAGCAGCTTTCCGTAT TGGGGCCAGGGCACCTGG TGACCGTGAGCAGC	配列番号 63

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

重鎖-アミノ酸配列	配列番号
ELQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGL EWVAEIRLKSNNYATHYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCTPFYGGSSFPYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	64

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

	重鎖-DNA 配列	配列番号
	GAACTGCAGCTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCGG GCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGGCTTTACCTTT AGCAACTATTGGATGAACTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGCAAAG GCCTGGAATGGGTGGCGGAAATTTCGCCTGAAAAGCAACAATA TGCGACCCATTATGCGGAAAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATTA GCCGCGATAACGCGAAAAACAGCCTGTATCTGCAGATGAACAG CCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGTGTATTATTGCACCCCGTTTT ATGGCAGCAGCTTTCCGTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACC GTGAGCAGCGCGAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTTTCCGCTGG CGCCGTGCAGCCGCAGCACCAGCGAAAGCACCGCGGCGCTGGG CTGCCTGGTGAAAGATTATTTTCCGGAACCGGTGACCGTGAGCT GGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGACATACCTTTCCGGC GGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTG ACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGGCACCAAAACCTATACCTGCA ACGTGGATCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAACGCGT GGAAAGCAAATATGGCCCGCCGTGCCCGCCGTGCCCGGCGCCG GAATTTCTGGGCGGCCCCGAGCGTGTTTCTGTTTCCGCCGAAACC GAAAGATACCCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGTGACCTGC GTGGTGGTGGATGTGAGCCAGGAAGATCCGGAAGTGCAGTTTA ACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATAACGCGAAAAACCA ACCGCGCGAAGAACAGTTTAACAGCACCTATCGCGTGGTGAGC GTGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAAT ATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGGCCTGCCGAGCAGCATTGA AAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCGCGAACCGCAG GTGTATACCCTGCCGCCGAGCCAGGAAGAAATGACCAAAAACC AGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAAGGCTTTTATCCGAGCGAT ATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAACGGCCAGCCGGAACAACACT ATAAAACCAACCCCGCCGGTGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTT CTGTATAGCCGCTGACCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGGAAG GCAACGTGTTTAGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAAC CATTATACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAGCCTGGGCAAA	65

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

軽鎖	
LCDR1(IMG T) QDISNY	配列番号 66
LCDR2(IMG T) YT	配列番号 67
LCDR3(IMG T) QQGNALPFT	配列番号 68
LCDR1(Kabat) RASQDISNYLN	配列番号 69
LCDR2(Kabat) YTSILQL	配列番号 70
LCDR3(Kabat) QQGNALPFT	配列番号 71
LCDR1(組み合わせ Kabat/IMG T) RASQDISNYLN	配列番号 72
LCDR2(組み合わせ Kabat/IMG T) YTSILQL	配列番号 73
LCDR3(組み合わせ Kabat/IMG T) QQGNALPFT	配列番号 74
VL-アミノ酸配列 DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQDISNYLNWYQ QKPGKVPKLLIYYTSILQLG VPSRFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDVATYYCQQGNAL PFTFGGGTKVEIK	配列番号 75
VL-DNA 配列 GATATTCAGATGACCCAGAGCC CGAGCAGCCTGAGCGCGAGC GTGGGCGATCGCGTGACCATT ACCTGCCGCGCGAGCCAGGATA TTAGCAACTATCTGAACTGGT ATCAGCAGAAACCGGGCAAAGT GCCGAAACTGCTGATTTATTAT ACCAGCATTCTGCAGCTGGGC GTGCCGAGCCGCTTTAGCGGC AGCGGCAGCGGCACCGATTATA CCCTGACCATTAGCAGCCTGC AGCCGGAAGATGTGGCGACCTA TTATTGCCAGCAGGGCAACGCG CTGCCGTTTACCTTTGGCGGC GGCACCAAAGTGGAATTAAA	配列番号 76

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

	軽鎖-アミノ酸配列 DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDISNYLNWYQQKPGKVPKL LIYYTSILQLGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDVATYYCQQGNA LPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	配列番号 77
	軽鎖-DNA 配列 GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCG TGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCGCGCGAGCCAGGATATT AGCAACTATCTGAACTGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGTGC CGAAACTGCTGATTTATTATACCAGCATTCTGCAGCTGGGCGTG CCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTATACCC TGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATGTGGCGACCTATTAT TGCCAGCAGGGCAACGCGCTGCCGTTTACCTTTGGCGGCGGCAC CAAAGTGGAATTAACGCGCACCGTGCGGCGCCGAGCGTGTTT ATTTTTCCGCCGAGCGATGAACAGCTGAAAAGCGGCACCGCGA GCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTTTATCCGCGCGAAGCGAAA GTGCAGTGGAAGTGGATAACGCGCTGCAGAGCGGCAACAGCC AGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTATAG CCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAAGCGGATTATGAAAAA CATAAAGTGTATGCGTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGAGCA GCCCGGTGACCAAAAGCTTTAACC GCGGCGAATGC	配列番号 78

10

20

【0161】

30

ファージディスプレイ及び抗体を生成するための組み合わせ方法は、当該技術分野で既知である（例えば、Ladner et al. 米国特許第5,223,409号、Kang et al. 国際公開第WO92/18619号、Dower et al. 国際公開第WO91/17271号、Winter et al. 国際公開第WO92/20791号、Markland et al. 国際公開第WO92/15679号、Breitling et al. 国際公開第WO93/01288号、McCafferty et al. 国際公開第WO92/01047号、Garrard et al. 国際公開第WO92/09690号、Ladner et al. 国際公開第WO90/02809号、Fuchs et al. (1991) Bio/Technology 9:1370-1372、Hay et al. (1992) Hum Antibody Hybridomas 3:81-85、Huse et al. (1989) Science 246:1275-1281、Griffiths et al. (1993) EMB O J 12:725-734、Hawkins et al. (1992) J Mol Biol 226:889-896、Clackson et al. (1991) Nature 352:624-628、Gram et al. (1992) PNAS 89:3576-3580、Garrard et al. (1991) Bio/Technology 9:1373-1377、Hoogenboom et al. (1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137、及びBarbas et al. (1991) PNAS 88:7978-7982に記載されたとおりであり、その各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

40

50

【0162】

例として、KIR3DL3タンパク質の検出に好適な抗KIR3DL3抗体は当該技術分野で既知であり、例えば、抗体Cat#: FAB8919R、MAB8919、FAB8919G、FAB8919N、FAB8919S、FAB8919T、FAB8919U、及びFAB8919V (R&D systems) ; 抗体AP52374PU-N (Origene) ; 抗体PA5-26178 (ThermoFisher Scientific) ; 抗体OAA05761、OAA08125、OAA04122、OACA09134、OACA09135、OACD04988 ; 及びOASG01190 (Aviva Systems Biology) が含まれる。

【0163】

抗原結合断片

本開示は、とりわけ、抗KIR3DL3抗原結合断片を提供する。本明細書で使用される場合、「抗KIR3DL3抗原結合断片」は、本明細書に記載の抗体のいずれかに由来するVHもしくはVLの少なくとも1つの相補性決定領域(CDR)またはKIR3DL3結合部分を含有する免疫グロブリン分子の少なくとも一部分を含む、任意のタンパク質もしくはペプチド含有分子を含むか、またはそれらである。抗体断片は、当業者に既知の従来の技術を使用して得ることができ、断片は、インタクトな抗体と同じ方法で有用性についてスクリーニングされる。そのような機能性抗体断片は、KIR3DL3と選択的に結合する能力を保持することができる。

【0164】

本明細書に記載の抗KIR3DL3抗原結合断片の例としては、(i) Fab断片、VL、VH、CL、及びCH1ドメインを含む一価断片、(ii) F(ab')₂断片、ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結された2つのFab断片を含む二価断片、(iii) VH及びCH1ドメインを含むFd断片、(iv) 抗体の単一のアームのVL及びVHドメインを含むFv断片、(v) VHドメインを含むダイアボディ(dAb)断片、(vi) ラクダ科もしくはラクダ化可変ドメイン、(vii) scFv、VH及びVL領域の融合タンパク質、または(viii) 単一ドメイン抗体が挙げられ得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のその抗KIR3DL3抗原結合断片は、重鎖及び軽鎖(例えば、半抗体)を含むか、またはそれらである。

【0165】

作成方法

本開示は、とりわけ、本明細書に記載される抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片の作製方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、酵母ディスプレイ、ファージディスプレイ、またはリボソームディスプレイなどのディスプレイ技術を使用して同定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、ハイブリドーマライブラリー(例えば、哺乳類ハイブリドーマライブラリー、例えば、マウスハイブリドーマライブラリー)を使用して、続いて上清スクリーニングによって同定される。

【0166】

抗体を生成するための組み合わせ方法は、当該技術分野で既知である(例えば、Ladner et al. 米国特許第5,223,409号、Kang et al. 国際公開第WO 92/18619号、Dower et al. 国際公開第WO 91/17271号、Winter et al. 国際公開第WO 92/20791号、Markland et al. 国際公開第WO 92/15679号、Breitling et al. 国際公開第WO 93/01288号、McCafferty et al. 国際公開第WO 92/01047号、Garrard et al. 国際公開第WO 92/09690号、Ladner et al. 国際公開第WO 90/02809号、Fuchs et al. (1991) Bio/Technology 9:1370-1372、Hay et al. (1992) Hum Antibody Hybridomas 3:81-85、Huse et al. (1989) Science 246:1275

—1281、Griffiths et al. (1993) EMBO J 12:725—734、Hawkins et al. (1992) J Mol Biol 226:889—896、Clackson et al. (1991) Nature 352:624—628、Gram et al. (1992) PNAS 89:3576—3580、Garrad et al. (1991) Bio/Technology 9:1373—1377、Hoogenboom et al. (1991) Nuc Acid Res 19:4133—4137、及びBarbas et al. (1991) PNAS 88:7978—7982に記載されたとおりであり、その各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。

【0167】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、他の種に由来し得る。ヒト化抗体は、組換えDNA技術によって産生される抗体であり、抗原結合に必要とされないヒト免疫グロブリン軽鎖または重鎖のいくつかまたは全てのアミノ酸（例えば、可変ドメインの定常領域及び／またはフレームワーク領域）を使用して、同族の非ヒト抗体の軽鎖または重鎖からの対応するアミノ酸を置き換える。例として、所与の抗原に対するマウス抗体のヒト化型は、重鎖及び軽鎖の両方に、（1）ヒト抗体の定常領域、（2）ヒト抗体の可変ドメイン由来のFR、及び（3）マウス抗体由来のCDRを有する。ヒトFRは、マウスFR配列に対するそれらの最も高い配列相同性に基づいて選択され得る。必要に応じて、ヒトFR中の1つ以上の残基を、ヒト化抗体の標的への結合親和性を維持するために、マウス抗体中の対応する位置の残基に変更することができる。この変化は、「逆変異」と呼ばれることがある。同様に、所望の理由、例えば、標的に対する安定性または親和性のために、前方変異をマウス配列に戻すようにしてもよい。前者は、かなり少ない非ヒト成分を含有するため、ヒト化抗体は、一般的に、キメラヒト抗体と比較して、ヒトにおいて免疫応答を誘発する可能性が低い。

【0168】

非ヒト抗体をヒト化する方法は、当該技術分野で周知である。本開示に従ってヒト化抗体を作製するための好適な方法は、例えば、Winter EP0239400、Jones et al., Nature 321:522—525 (1986)、Riechmann et al., Nature 332:323—327 (1988)、Verhoeyen et al., Science 239:1534—1536 (1988)、Queen et al., Proc. Nat. Acad. Sci USA 86:10029 (1989)、米国特許第6,180,370号、及びOrlandi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:3833 (1989)に記載され、これらの各々の開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。一般に、非ヒト（例えば、マウス）CDRのヒト抗体への移植は、以下のように達成される。VH及びVLをコードするcDNAは、ハイブリドーマから単離され、CDRを含むVH及びVLをコードする核酸配列は、配列決定によって決定される。CDRをコードする核酸配列は、ヒト抗体VHまたはVLコード配列の対応する領域に挿入され、所望のアイソタイプ（例えば、CHについてはγL及びCLについてはκ）のヒト定常領域遺伝子セグメントに結合される。ヒト化重鎖及び軽鎖遺伝子は、哺乳動物宿主細胞（例えば、CHOまたはNSO細胞）において共発現され、可溶性ヒト化抗体を産生する。抗体の大規模な産生を容易にするために、多くの場合、例えば、プロデューサーラインにおけるDHFR遺伝子またはGS遺伝子を使用して高発現体を選択することが望ましい。

【0169】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、ヒト抗体を含むか、またはヒト抗体である。完全ヒト抗体は、ヒト対象の治療的治療に特に望ましい場合がある。ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン配列に由来する抗体ライブラリーを使用して、上述のファージディスプレイ方法を含む当該技術分野で既知の様々な方法によって作製することができる（例えば、米国特許第4,444,887号及び同第4,716,111号；ならびにPCT公開WO98/46645、WO98/60

10

20

30

40

50

433、WO98/24893、WO98/16664、WO96/34096、WO96/33735、及びWO91/10741を参照されたい。これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。ヒトモノクローナル抗体の調製のための技術もまた利用可能であり、例えば、Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Riss, (1985)、及びBoerner et al., *J. Immunol.*, 147 (1) : 86-95, (1991) にあり、それらの各々はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0170】

核酸

本開示は、とりわけ、本明細書に記載のKIR3DL3結合剤（例えば、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片）をコードする核酸を提供する。本開示は、本明細書に開示される1つ以上の重鎖、VHドメイン、重鎖FR、重鎖CDR、重鎖定常ドメイン、軽鎖、VLドメイン、軽鎖FR、軽鎖CDR、軽鎖定常ドメイン、または他の免疫グロブリン様配列、抗体、もしくは抗原結合断片をコードする核酸を含む。そのような核酸は、ベクター内に存在し得る。そのような核酸は、細胞、例えば、治療を必要とする対象の細胞、または抗体の産生のための細胞、例えば、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片の産生のための哺乳動物細胞のゲノム中に存在し得る。

【0171】

本明細書に記載のKIR3DL3結合剤（例えば、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片）をコードする核酸を、特定の細胞型または生物における発現のために最適化されたコドンを含むように修飾してもよい。コドン最適化配列は、合成配列であり、好ましくは、非コドン最適化親ポリヌクレオチドによってコードされる同一のポリペプチド（または完全長ポリペプチドと実質的に同じ活性を有する完全長ポリペプチドの生物学的に活性な断片）をコードする。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のKIR3DL3結合剤をコードする核酸のコード領域は、全体または部分的に、特定の細胞型（例えば、真核細胞または原核細胞）のコドン使用を最適化するための修飾配列を含み得る。例えば、本明細書に記載のヒト化重鎖（または軽鎖）可変領域のコード配列は、細菌細胞における発現のために最適化されてもよい。代替的に、コード配列は、哺乳動物細胞（例えば、CHO細胞）における発現のために最適化され得る。そのような配列は、コドン最適化配列として記載され得る。

【0172】

本開示の核酸構築物は、当該技術分野において既知の方法によって発現ベクターまたはウイルスベクターに挿入され得、核酸は、発現制御配列に作動可能に連結され得る。本明細書に記載される任意の核酸またはその断片を含むベクターは、本開示によってさらに提供される。本明細書に記載される任意の核酸またはその断片は、任意の好適なベクターにクローニングすることができ、任意の好適な宿主を形質転換またはトランスフェクションするために使用することができる。ベクターの選択及びそれらを構築する方法は、当業者に一般に知られている（例えば、“*Recombinant DNA Part D*,” *Methods in Enzymology*, Vol. 153, Wu and Grossman, eds., Academic Press (1987) を参照されたい）。

【0173】

例えば、電気泳動、リン酸カルシウム沈殿、DEAE-デキストラントランスフェクション、またはリポフェクションを含む従来使用される技術を使用して、外来核酸（例えば、DNAまたはRNA）を原核または真核宿主細胞に導入し得る。望ましくは、ベクターは、ベクターが導入される宿主の種類（例えば、細菌、真菌、植物、または動物）に特異的である、転写及び／または翻訳開始及び／または終了コドンなどの調節配列を必要に応じて含み得、ベクターがDNAであるかRNAであるかを考慮する。いくつかの実施形態では、ベクターは、宿主細胞の属に特異的な調節配列を含む。いくつかの実施形態では、ベクターは、宿主の種に特異的な調節配列を含む。

10

20

30

40

50

【0174】

複製系及び挿入された核酸に加えて、核酸構築物は、形質転換またはトランスフェクトされた宿主の選択を可能にする1つ以上のマーカー遺伝子を含むことができる。例示的なマーカー遺伝子は、例えば、殺生物剤耐性（例えば、抗生物質または重金属に対する耐性）または栄養不良宿主における相補性を含み、プロトローフィーを提供する。

【0175】

発現ベクターは、上記のような単離されたまたは精製された核酸に作動可能に結合された天然または非天然プロモーターを含むことができる。プロモーターの選択、例えば、強、弱、誘導性、組織特異的、及び／または発達特異的は、当業者の技術の範囲内である。同様に、上記のような核酸をプロモーターと組み合わせることも、当業者の技術の範囲内にある。

10

【0176】

好適なベクターとしては、増殖及び拡大、及び／または発現のために設計されたベクターが挙げられる。例えば、クローニングベクターは、pUCシリーズ、pBluescriptシリーズ（Stratagene、La Jolla, Calif.）、pETシリーズ（Novagen、Madison, Wis.）、pGEXシリーズ（Pharmacia Biotech、Uppsala, Sweden）、またはpEXシリーズ（Clontech、Palo Alto, Calif.）から選択されてもよい。λGT10、λGT11、λZapII（Stratagene）、λEMBL4、及びλNM1149などのバクテリオファージベクターを使用してもよい。使用できる植物発現ベクターの例としては、pBI110、pBI101.2、pBI101.3、pBI121、またはpBIN19（Clontech）が挙げられる。使用できる動物発現ベクターの例としては、pEUK-C1、pMAM、またはpMAMneo（Clontech）が挙げられる。TOPOクローニングシステム（Invitrogen、Carlsbad, Calif.）も、製造業者の推奨に従って使用することができる。

20

【0177】

追加の配列を、そのようなクローニング及び／または発現配列に添加して、クローニング及び／または発現におけるそれらの機能を最適化し、本明細書に記載のKIR3DL3結合剤をコードする核酸の単離を補助し、または核酸の細胞への導入を改善することができる。クローニングベクター、発現ベクター、アダプター、及びリンカーの使用は、当該技術分野において周知である（例えば、その各々の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Sambrook et al., Molecular Cloning, a Laboratory Manual, 2d edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (1989)、及びAusubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N. Y. (1994)を参照されたい）。

30

【0178】

いくつかの実施形態では、本開示の核酸及びベクターは、単離及び／または精製される。本開示はまた、任意選択的にベクターの形態である、単離されたまたは精製された核酸を含む組成物を提供する。単離された核酸及びベクターは、例えば、アルカリ／SDS処理、CsCl結合、カラムクロマトグラフィー、アガロースゲル電気泳動、及び／または当該技術分野で周知の他の技術を含む、当該技術分野で周知の標準的な技術を使用して調製されてもよい。組成物は、本明細書にさらに記載の他の成分を含むことができる。

40

【0179】

ベクターへの核酸の挿入のための当業者に既知の任意の方法を使用して、転写及び／または翻訳制御シグナルの制御下で、本明細書に記載される抗ヒトKIR3DL3抗体またはその抗原結合断片をコードする発現ベクターを構築してもよい。これらの方法は、インビトロ組換えDNA及び合成技術、ならびにインビボ組換えを含み得る（例えば、上記の

50

Ausubel、または上記の Sambrook を参照されたい)。

【0180】

同じエピトープに結合する抗体

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗 KIR3DL3 抗体またはその抗原結合断片は、本明細書に記載の表 1 に示される KIR3DL3 結合抗体と同じエピトープに結合する抗体及び抗体断片を含む。したがって、追加の抗体及び抗体断片は、KIR3DL3 結合アッセイで本明細書に記載の他の抗体と交差競合する（例えば、統計的に有意な様式での結合を競合的に阻害する）能力に基づいて特定することができる。本明細書に記載の抗体及び抗体断片の KIR3DL3 タンパク質（例えば、ヒト KIR3DL3）への結合を阻害する試験抗体の能力は、試験抗体が KIR3DL3 への結合についてその抗体または抗体断片と競合することができることを実証する。そのような抗体は、非限定的な理論によれば、それが競合する抗体または抗体断片として、KIR3DL3 タンパク質上の同じまたは関連する（例えば、構造的に類似したまたは空間的に近位の）エピトープに結合してもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗 KIR3DL3 抗体またはその抗原結合断片と同じ KIR3DL3 上のエピトープに結合する抗体は、ヒトまたはヒト化モノクローナル抗体である。このようなヒトまたはヒト化モノクローナル抗体を調製し、本明細書に記載のように単離することができる。

10

【0181】

KIR3DL3 遺伝子発現調節物質

遺伝子発現を調節する KIR3DL3 阻害剤、例えば、miRNA、shRNA、siRNA、CRISPR/Cas ガイドシステム、TALEN、または ZFN を含む方法、組成物、及び製剤が本明細書に開示される。

20

【0182】

いくつかの実施形態では、KIR3DL3 阻害剤は、遺伝子発現調節物質を含むか、または遺伝子発現調節物質である。遺伝子発現調節物質は、RNAi 分子（例えば、二本鎖 RNA (dsRNA)、一本鎖 RNA (ssRNA)、マイクロ RNA (miRNA)、短い干渉 RNA (siRNA)、短いヘアピン RNA (shRNA)、及び三本鎖形成オリゴヌクレオチド (TFO)）を含むことができる。遺伝子発現調節物質はまた、前述の RNA 分子のうちのいずれかの修飾バージョンを含んでもよく、したがって、合成化学的に修飾された RNA を含む。

30

【0183】

いくつかの実施形態では、RNAi は、細胞（例えば、NK 細胞または T 細胞）における KIR3DL3 のレベルを低下させる miRNA であり得る。いくつかの実施形態では、RNAi は、細胞（例えば、NK 細胞または T 細胞）における KIR3DL3 のレベルを低下させる shRNA であり得る。いくつかの実施形態では、RNAi は、細胞（例えば、NK 細胞または T 細胞）における KIR3DL3 のレベルを低下させる siRNA であり得る。miRNA 及び siRNA を使用した KIR3DL3 発現の調節は、例えば、Nuttall et al., Genes (Basel). 2019; 10 (8): 603 に記載され、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0184】

KIR3DL3 発現を低減するための市販の siRNA 及び shRNA としては、shRNA 産物 #TF303684、TR303684、TG303684、TL303684、及び TL303684V (HexaBiogen Groupe Clinisciences); shRNA 産物 #sc-60892-SH 及び sc-60892-V (Santa Cruz Biotechnology, Inc.); siRNA 産物 #SR314516 (HexaBiogen Groupe Clinisciences); ならびに siRNA 産物 #sc-60892 (Santa Cruz Biotechnology, Inc.) が挙げられる。

40

【0185】

いくつかの実施形態では、KIR3DL3 阻害剤は、エンドヌクレアーゼを含むか、ま

50

たはエンドヌクレアーゼである。エンドヌクレアーゼは、ゲノム内の所望の位置で二本鎖 DNA の切断を生成し、宿主細胞のメカニズムを用いて、例えば、相同組換えまたは非相同末端結合を用いて切断を修復することができる。遺伝子編集に使用することができるエンドヌクレアーゼのクラスとしては、クラスター化された規則的な配置の短い回文配列リピート（複数可）（CRISPR）、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（TALEN）（例えば、米国特許第 8,697,853 号、ならびに米国公開第 20150118216 号、同第 20150079064 号、及び同第 20140087426 号を参照されたい）、ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ZFN）（例えば、米国特許第 8,956,828 号、同第 8,921,112 号、同第 8,846,578 号、同第 8,569,253 号を参照されたい）、メガヌクレアーゼ（例えば、米国特許第 8,802,437 号、同第 8,445,251 号及び同第 8,338,157 号、ならびに米国公開第 20130224863 号、同第 20110113509 号及び同第 20110033935 号を参照されたい）、及びホーミングエンドヌクレアーゼ（例えば、米国公開第 20150166969 号、及び米国特許第 9,005,973 号を参照されたい）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0186】

いくつかの実施形態では、KIR3DL3 阻害剤は、CRISPR/Cas システムを含むか、またはそれである。本明細書で使用される場合、「CRISPR」または「KIR3DL3 に対する CRISPR」または「KIR3DL3 を阻害する CRISPR」という用語は、クラスター化された規則的な配置の短い回文配列リピートのセット、またはそのようなリピートのセットを含む系を指す。「Cas」は、本明細書で使用される場合、CRISPR 関連タンパク質を指す。「CRISPR/Cas システム」は、CRISPR 及び Cas に由来する系を指し、これは、本明細書に記載される免疫エフェクター細胞、例えば、NK 細胞または T 細胞内の KIR3DL3 遺伝子をサイレンシングまたは変異させるために使用され得る。

【0187】

KIR3DL3 発現を調節するための市販の CRISPR 構築物としては、CRISPR 製品 #KN224383、KN224383BN、KN224383RB、及び KN224383LP (Origene Technologies)、CRISPR 製品 #K1151421、K1151401、K1151402、K1151403、K1151404、K1151405、K1151406、K1151407、K1151408、及び K1151411 (Applied Biological Materials)、及び CRISPR 製品 #sc-406227、sc-406227-KO-2、sc-406227-HDR-2、sc-406227-NIC、及び sc-406227-NIC-2 (Santa Cruz Biotechnology) が含まれる。

【0188】

いくつかの実施形態では、KIR3DL3 阻害剤は、TALEN を含むか、または TALEN である。本明細書で使用される場合、「TALEN」または「KIR3DL3 への TALEN」または「KIR3DL3 を阻害する TALEN」という用語は、記載されるような免疫エフェクター細胞、例えば、NK 細胞または T 細胞における KIR3DL3 遺伝子を編集するために使用することができる人工ヌクレアーゼとしての転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼを指す。

【0189】

いくつかの実施形態では、KIR3DL3 阻害剤は、ZFN を含むか、または ZFN である。本明細書で使用される場合、「ZFN」または「ジンクフィンガーヌクレアーゼ」または「KIR3DL3 への ZFN」または「KIR3DL3 を阻害する ZFN」という用語は、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞、例えば、NK 細胞または T 細胞における KIR3DL3 遺伝子を編集するために使用することができる人工ヌクレアーゼとしてのジンクフィンガーヌクレアーゼを指す。

【0190】

脱メチル化剤

いくつかの実施形態では、KIR3DL3阻害剤は、脱メチル化剤を含むか、または脱メチル化剤である。本明細書で使用される場合、「脱メチル化剤」は、メチル化を阻害することができる化学物質を指す。いくつかの実施形態では、脱メチル化剤は、その全体が参照により本明細書に取り込まれる、例えば、Trundley et al, Immunogenetics (2006) 57: 904-916に記載されるとおり、5-アザ-2-デオキシシチジン (Aza) を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、脱メチル化剤は、5-アザシチジンを含むか、または5-アザシチジンである。いくつかの実施形態では、脱メチル化剤は、1-β-D-アラビノフラノシル-5-アザシトシンを含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、脱メチル化剤は、ジヒドロ-5-アザシチジンを含むか、またはジヒドロ-5-アザシチジンである。

10

【0191】

免疫細胞活性化剤

少なくとも1つの免疫細胞活性化剤、例えば、サイトカイン剤、共刺激抗体もしくはその抗原結合断片、ポリペプチド、糖タンパク質、または外因性細胞を含む方法、組成物、及び製剤が本明細書に開示される。

【0192】

本明細書で使用される場合、「免疫細胞活性化剤」という用語は、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞（例えば、NK細胞またはT細胞）を活性化し、それによって免疫エフェクター細胞を修飾する（例えば、インターロイキンの増殖及び／または内因性発現を増加させることによって）薬剤を指す。免疫細胞活性化剤は、サイトカイン剤（例えば、インターロイキン、例えば、サイトカイン（例えば、IL-2、IL-15、IL-12、IL-17、及び／またはIL-18））、抗体またはその断片（例えば、共刺激抗体またはその断片）、ポリペプチド、糖タンパク質、外因性細胞（例えば、人工抗原提示細胞）、核酸、抗生物質、抗炎症剤、キメラ抗原受容体、成長因子、酵素、融合タンパク質、合成分子、有機分子（例えば、小分子）、炭水化物、脂質、ホルモン、ミクロソーム、その誘導体または変異体、ならびにその任意の組み合わせを含み得るが、これらに限定されない。免疫細胞活性化剤は、本明細書に記載される免疫エフェクター細胞に対して内因性に発現されても外因性であってもよい。免疫細胞活性化剤は、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞上に存在する受容体、抗原決定基、または他の結合部位等の任意の細胞部分に結合し得る。免疫細胞活性化剤は、細胞内に拡散してもよいし、細胞内に輸送されてもよく、細胞内で作用してもよい。免疫活性化剤は、抗体またはその抗原結合断片、またはチェックポイントタンパク質（例えば、4-1BB、CD40、CD28、OX40、GITR、PD-1、PD-L1、PD-L2、TIM-3、TGF-β、もしくはLAG-3）、酵素（例えば、CD39もしくはCD73）、及び／または受容体（例えば、CTLA-4もしくはCD3）のうちの1つ以上の阻害活性を低下または遮断する小分子であり得る。

20

30

【0193】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞を本明細書に記載の免疫細胞活性化剤と接触させることは、免疫エフェクター細胞による少なくとも1つのインターロイキン（例えば、サイトカイン）の増殖及び／または内因性発現を増加させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞を少なくとも1つの免疫細胞活性化剤と接触させることは、例えば、少なくとも1つの免疫細胞活性化剤と接触していない免疫エフェクター細胞と比較して、増殖を増加させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞を少なくとも1つの免疫細胞活性化剤と接触させることは、例えば、少なくとも1つの免疫細胞活性化剤と接触していない免疫エフェクター細胞と比較して、本明細書に記載の少なくとも1つのインターロイキンの内因性発現を増加させる。

40

【0194】

いくつかの実施形態では、免疫細胞活性化剤は、サイトカイン剤を含むか、またはそれ

50

である。いくつかの実施形態では、免疫細胞活性化剤は、インターロイキンを含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、サイトカイン剤は、IL-2、IL-15、IL-12、IL-17、IL-18、IL-21、IFN γ 、またはTNF α であるか、またはそれらを含む。いくつかの実施形態では、サイトカイン剤は、IL-2であるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、サイトカイン剤は、IL-15であるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、サイトカイン剤は、IL-12であるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、サイトカイン剤は、IL-17であるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、サイトカイン剤は、IL-18であるか、またはそれを含む。いくつかの実施形態では、サイトカイン剤は、IL-21であるか、またはそれを含む。

10

【0195】

IL-2は、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15及びIL-21を含むサイトカインファミリーのメンバーであり、このファミリーの各メンバーは、4つのアルファヘリックスバンドルを有する。IL-2は、T細胞成長因子であり得、インビボでCD4+ヘルパーT細胞及びCD8+T細胞の両方によって内因的に分泌される。IL-2受容体複合体を通るIL-2シグナルは、IL-2R α (CD25)、IL-2R β (CD122)、及びIL-2R (CD132)の3本の鎖からなる。いくつかの実施形態では、IL-2は、IL-2R α (CD25)、IL-2R β (CD122)、及び／またはIL-2R (CD132)に結合して、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞、または免疫エフェクター細胞の増殖を活性化する。いくつかの実施形態では、IL-2は、T細胞（例えば、CD4+ヘルパーT細胞及び／またはCD8+T細胞）を拡大する。いくつかの実施形態では、IL-2は、Tregを実質的に拡大しない。いくつかの実施形態では、IL-2は、細胞傷害性を増強し、及び／またはNK細胞を拡大する。

20

【0196】

いくつかの実施形態では、サイトカイン剤は、サイトカインシグナル伝達サプレッサー（例えば、内因性サプレッサー）の阻害剤を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、サイトカイン剤は、サイトカインシグナル伝達サプレッサー（SOCS）タンパク質を含むか、またはそれである。

【0197】

いくつかの実施形態では、免疫細胞活性化剤は、共刺激抗体もしくはその抗原結合断片、または共刺激小分子を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、共刺激抗体またはその抗原結合断片は、CD3、4-1BB、CD40、CD28、OX40、GITR、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、TIM-3、TGF- β またはLAG-3に結合する。いくつかの実施形態では、共刺激小分子は、CD3、4-1BB、CD40、CD28、OX40、GITR、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、TIM-3、TGF- β 、LAG-3、CD39、またはCD73に結合する。

30

【0198】

いくつかの実施形態では、共刺激抗体またはその抗原結合断片は、抗CD3抗体またはその断片を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、抗CD3抗体は、OKT3（別名、ムロモナブ-CD3またはオルトクロンOKT3）を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、抗CD3抗体またはその断片は、T細胞の活性化をもたらすT細胞抗原受容体と会合するT細胞分子である、T3に結合する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞を抗CD3抗体またはその断片と接触させることは、例えば、抗CD3抗体またはその断片と接触しない免疫エフェクター細胞と比較して、免疫エフェクター細胞によるサイトカイン産生を増加させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞を抗CD3抗体またはその断片と接触させることは、例えば、抗CD3抗体またはその断片と接触していない免疫エフェクター細胞に対して、免疫エフェクター細胞の増殖を増強する。

40

【0199】

50

いくつかの実施形態では、共刺激抗体またはその抗原結合断片は、抗 4-1BB 抗体またはその断片を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、共刺激抗体またはその抗原結合断片は、抗 CD40 抗体またはその断片を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、共刺激抗体またはその抗原結合断片は、抗 CD28 抗体またはその断片を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、共刺激抗体またはその抗原結合断片は、抗 OX40 抗体またはその断片を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、共刺激抗体またはその抗原結合断片は、抗 GITR 抗体またはその断片を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、共刺激抗体またはその抗原断片の結合は、抗 CTLA-4 抗体またはその断片を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、共刺激抗体またはその抗原結合断片は、抗 PD-1 抗体またはその断片を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、共刺激抗体またはその抗原結合断片は、抗 PD-L1 抗体またはその断片を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、共刺激抗体またはその抗原結合断片は、抗 PD-L2 抗体またはその断片を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、共刺激抗体またはその抗原結合断片は、抗 TIM-3 抗体またはその断片を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、共刺激抗体またはその抗原結合断片は、抗 TGF- β 抗体またはその断片を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、共刺激抗体またはその抗原結合断片は、抗LAG-3 抗体またはその断片を含むか、またはそれらである。

10

【0200】

いくつかの実施形態では、免疫細胞活性化剤は、共刺激ポリペプチドを含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、共刺激ポリペプチドは、可溶性 HHLA2 Fc 融合ポリペプチドを含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、可溶性 HHLA2 Fc 融合ポリペプチドは、ヒト HHLA2 の細胞外ドメインを含む。いくつかの実施形態では、可溶性 HHLA2 Fc 融合ポリペプチドは、ヒト IgG Fc 領域を含む。いくつかの実施形態では、可溶性 HHLA2 Fc 融合ポリペプチドは、ヒト IgM Fc 領域を含む。いくつかの実施形態では、IgG は、IgG1 である。いくつかの実施形態では、可溶性 HHLA2 Fc 融合ポリペプチドは、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞中の KIR3DL3 に結合する。いくつかの実施形態では、可溶性 HHLA2 Fc 融合ポリペプチドは、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞における KIR3DL3 と HHLA2 との相互作用をブロックする。可溶性 HHLA2 Fc 融合ポリペプチドは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、WO2014/133728 に記載されている。

20

30

【0201】

いくつかの実施形態では、免疫細胞活性化剤は、糖タンパク質を含むか、または糖タンパク質である。いくつかの実施形態では、共刺激糖タンパク質は、フィブロネクチンタンパク質またはその断片を含むか、またはそれらである。フィブロネクチンは、膜にわたるインテグリンに結合することが知られている細胞外マトリックスの内因性発現高分子量（約 440 kDa）糖タンパク質である。いくつかの実施形態では、免疫細胞活性化剤は、組換えヒトフィブロネクチンタンパク質またはその断片を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、組換えヒトフィブロネクチン断片は、中央細胞結合ドメイン、ヘパリン結合ドメイン EI、及び CS1 配列を含む。いくつかの実施形態では、フィブロネクチンタンパク質またはその断片は、RetroNectin（登録商標）（Takara Bio Inc.）を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞をフィブロネクチンタンパク質またはその断片（例えば、RetroNectin（登録商標））と接触させることは、例えば、フィブロネクチンタンパク質またはその断片と接触しない免疫エフェクター細胞と比較して、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞の増殖を増加させる。

40

【0202】

いくつかの実施形態では、免疫細胞活性化剤は、共刺激外因性細胞を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、共刺激外因性細胞は、人工抗原提示細胞（aAPC

50

）を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、aAPCは、K562ベースのaAPCを含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞をaAPCと接触させることは、例えば、aAPCと接触していない免疫エフェクター細胞と比較して、免疫エフェクター細胞刺激を増強するために、免疫エフェクター細胞のサイトカイン産生（例えば、IL-2産生）を増強する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞をaAPCと接触させることは、例えば、aAPCと接触していない免疫エフェクター細胞と比較して、免疫エフェクター細胞の増殖を増強する。

【0203】

治療の方法

本開示は、とりわけ、本明細書に記載の少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤を含む薬学的組成物を投与することを含む、対象の疾患、障害または状態（例えば、本明細書に記載の疾患、障害または状態）を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤は、本明細書に記載の1つ以上の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片であるか、またはそれらを含む。

【0204】

いくつかの実施形態では、本開示は、薬剤として使用するための、表1に見出されるアミノ酸配列を含む、本明細書に記載の少なくとも1つの抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の疾患、障害、または状態の治療に使用するための表1に見出されるアミノ酸配列を含む、本明細書に記載の少なくとも1つの抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の疾患、障害、または状態の治療のための薬剤の製造のための、表1に見出されるアミノ酸配列を含む、本明細書に記載の少なくとも1つの抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片の使用を提供する。

【0205】

本開示は、とりわけ、本明細書に記載の修飾された免疫エフェクター細胞の集団を含む薬学的組成物を投与することを含む、対象の疾患、障害または状態（例えば、本明細書に記載の疾患、障害または状態）を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、投与する前に、本明細書に記載の免疫エフェクター細胞の集団を、本明細書に記載の少なくとも1つの免疫細胞活性化剤及び本明細書に記載の少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤（例えば、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片）と接触させ、それによって修飾された免疫エフェクター細胞の集団を形成する。

【0206】

本開示は、とりわけ、本明細書に記載の修飾された免疫エフェクター細胞の集団を含む薬学的組成物を対象に送達することと、本明細書に記載の少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤（例えば、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片）を含む薬学的組成物を対象に投与することとを含む、対象の疾患、障害または状態（例えば、本明細書に記載の疾患、障害または状態）を治療する方法も提供する。いくつかの実施形態では、投与前に、免疫エフェクター細胞の集団を少なくとも1つの免疫細胞活性化剤と接触させ、それによって修飾された免疫エフェクター細胞の集団を形成する。

【0207】

いくつかの実施形態では、治療有効量の本明細書に記載の少なくとも1つの薬学的組成物は、疾患、障害、または状態を有する対象に投与される。本明細書に記載される薬学的組成物は、対象における疾患、障害、または状態を治療する、または対象における免疫応答を刺激するための薬剤の製造に使用され得る。

【0208】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片を含む薬学的組成物を対象に投与する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の修飾された免疫エフェクター細胞の集団を含む薬学的組成物は、本明細書に記載の少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤（例えば、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体また

10

20

30

40

50

はその抗原結合断片)を含む薬学的組成物を対象に投与する前に、対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の修飾された免疫エフェクター細胞の集団を含む薬学的組成物は、本明細書に記載の少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤(例えば、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片)を含む薬学的組成物を対象に投与した後に、対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の修飾された免疫エフェクター細胞の集団を含む薬学的組成物は、対象に、本明細書に記載の少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤(例えば、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片)を含む薬学的組成物と実質的に同時に(例えば、注射による共投与)投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の修飾された免疫エフェクター細胞の集団と、少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤(例えば、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片)とを含む薬学的組成物を、対象に(例えば、注射によって)投与する。

10

【0209】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の修飾された免疫エフェクター細胞の集団を含む薬学的組成物は、免疫エフェクター細胞を本明細書に記載の少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤(例えば、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片)と接触させてから約3時間未満以内に対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の修飾された免疫エフェクター細胞の集団を含む薬学的組成物は、免疫エフェクター細胞を、本明細書に記載の少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤(例えば、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片)と接触させてから約1分未満、約2分、約3分、約4分、約5分、約10分、約30分、もしくは約45分、約1時間、約1.5時間、約2時間、約2.5時間、または約3時間以内に対象に投与される。

20

【0210】

本明細書に記載の方法で治療される対象は、哺乳動物、例えば、霊長類、例えば、ヒト(例えば、本明細書に記載の疾患、障害または状態を有するか、または有する危険性がある患者)であり得る。いくつかの実施形態では、免疫エフェクター細胞(例えば、NK細胞またはT細胞)は、対象に関して自己、同種、または異種であり得る。本明細書に記載される薬学的組成物は、本明細書に記載される投与レジメンに従って、単独で、または1つ以上の治療薬、手順、もしくはモダリティと組み合わせて、対象に投与され得る。

30

【0211】

本明細書に記載の免疫細胞(例えば、NK細胞またはT細胞)を含む薬学的組成物、及び／または少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤(例えば、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片)を含む薬学的組成物を用いて、対象のがんまたは腫瘍を治療する(例えば、その減少、阻害、または進行の遅延のうちの1つ以上)方法が提供される。対象は、がんの成人型または小児型を有する可能性がある。がんは、初期、中期、もしくは後期段階にあるか、または転移性がんであり得る。いくつかの実施形態では、対象は、例えば、本明細書に記載のサイトカイン剤を含む治療薬に耐性のあるがんを有する。

【0212】

本明細書に記載の免疫細胞(例えば、NK細胞またはT細胞)を含む薬学的組成物、及び／または少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤(例えば、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片)を含む薬学的組成物を用いて、対象のがんの徴候または症状を治療する(例えば、その徴候または症状の減少、阻害、または進行の遅延のうちの1つ以上)方法が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、がんの1つ以上の徴候または症状の発症を遅らせる、進行を遅らせる、または改善するのに有用である。いくつかの実施形態では、がんの生理学的徴候または症状は、腫瘍体積の増加、がん細胞の数の増加、転移の数の増加、平均余命の減少、がん細胞増殖の増加、及び／またはがん細胞生存の増加を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、がんの身体的徴候または症状は、皮膚病変(例えば、しこりまたは奇胎)、

40

50

体重減少、消化器系の問題、不快感、疲労、疼痛、嚥下障害、咳、異常な出血及び／または分泌物、腸及び／または膀胱の習慣の変化、及び／または精神的混乱を含むか、またはそれらである。

【0213】

がんとしては、固形腫瘍、血液癌（例えば、白血病、リンパ腫、または多発性骨髄腫などの骨髄腫）、または転移病変を挙げることができるが、これらに限定されない。固形腫瘍の例としては、悪性腫瘍、例えば、肉腫及び癌腫、例えば、肺、乳房、卵巣、リンパ系、消化管（例えば、結腸）、肛門、生殖器及び泌尿生殖管（例えば、腎臓、尿路、膀胱細胞、前立腺）、咽頭、CNS（例えば、脳細胞、神経細胞または神経膠細胞）、頭頸部、皮膚（例えば、黒色腫、例えば、皮膚黒色腫）、脾臓、及び骨（例えば、脊索腫）に影響を及ぼすもの等の様々な器官系の腺癌が挙げられる。

10

【0214】

いくつかの実施形態では、がんは、肺癌（例えば、非小細胞肺癌（NSCLC）（例えば、扁平上皮及び／または非扁平上皮組織に関する非小細胞肺癌（NSCLC）、またはNSCLC腺癌）、または小細胞肺癌（SCLC））、皮膚癌（例えば、メルケル細胞癌または黒色腫（例えば、進行性黒色腫））、卵巣癌、中皮腫、膀胱癌、軟部組織肉腫（例えば、血管周囲細胞腫（HPC））、骨癌（骨肉腫）、腎臓癌（例えば、腎癌（例えば、腎細胞癌））、肝臓癌（例えば、肝細胞癌）、胆管癌、肉腫、骨髄異形成症候群（MDS）、前立腺癌、乳癌（例えば、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、またはHer2/neuの1つ、2つまたは全てを発現しない乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌）、大腸癌（例えば、再発性大腸癌または転移性大腸癌、例えば、マイクロサテライト不安定性大腸癌、マイクロサテライト安定性大腸癌、ミスマッチ修復熟練（mismatch repair proficient）大腸癌、またはミスマッチ修復欠損大腸癌）、鼻咽頭癌、十二指腸癌、子宮内膜癌、脾臓癌、頭頸部癌（例えば、頭頸部扁平上皮細胞癌（HNSCC））、肛門癌、胃食道癌、甲状腺癌（例えば、甲状腺未分化癌）、子宮頸癌（例えば、子宮頸部扁平上皮細胞癌）、神経内分泌腫瘍（NET）（例えば、非定型肺カルチノイド腫瘍）、リンパ増殖性疾患（例えば、移植後リンパ増殖性疾患）、リンパ腫（例えば、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫）、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫）、または白血病（例えば、骨髄性白血病またはリンパ性白血病）、から選択される。いくつかの実施形態では、対象は、腎細胞癌を有する。

20

30

【0215】

いくつかの実施形態では、がんは、脳腫瘍、例えば膠芽腫、神経膠肉腫、または再発性脳腫瘍である。いくつかの実施形態では、がんは、脾臓癌、例えば、進行性脾臓癌である。いくつかの実施形態では、がんは、皮膚癌、例えば、黒色腫（例えば、ステージI〜IV黒色腫、HLA-A2陽性黒色腫、切除不能な黒色腫、または転移性黒色腫）、またはメルケル細胞癌である。いくつかの実施形態では、がんは、腎癌、例えば、腎細胞癌（RCC）（例えば、転移性腎細胞癌）である。いくつかの実施形態では、がんは、乳癌、例えば、転移性乳癌腫またはステージIV乳癌腫、例えば、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）である。いくつかの実施形態では、がんは、ウイルス関連癌である。いくつかの実施形態では、がんは、肛門管癌（例えば、肛門管の扁平上皮癌）である。いくつかの実施形態では、がんは、子宮頸癌（例えば、子宮頸部の扁平上皮癌）である。いくつかの実施形態では、がんは、胃癌（例えば、エプスタインバーウイルス（EBV）陽性の胃癌、または胃もしくは胃食道接合部癌）である。いくつかの実施形態では、がんは、頭頸部癌（例えば、頭頸部のHPV陽性及び陰性扁平上皮癌（SCCHN））である。いくつかの実施形態では、がんは、鼻咽頭癌（NPC）である。いくつかの実施形態では、がんは、大腸癌、例えば、再発性大腸癌、転移性大腸癌、例えば、マイクロサテライト不安定性大腸癌、マイクロサテライト安定性大腸癌、ミスマッチ修復熟練大腸癌、またはミスマッチ修復欠損大腸癌である。

40

【0216】

いくつかの実施形態では、がんは、血液癌である。いくつかの実施形態では、がんは、

50

白血病、例えば、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性白血病、または急性白血病である。いくつかの実施形態では、がんは、リンパ腫、例えば、ホジキンリンパ腫（HL）、非ホジキンリンパ腫、リンパ球性リンパ腫、またはびまん性大細胞B細胞リンパ腫（DLBCL）（例えば、再発または難治性HLまたはDLBCL）である。いくつかの実施形態では、がんは、骨髄腫、例えば多発性骨髄腫である。

【0217】

本明細書に記載の薬学的組成物の投与は、任意の都合のよい方法（例えば、注射、摂取、輸液、吸入、埋込み、または移植）で行うことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される薬学的組成物は、注射または注入によって投与される。本明細書に開示される薬学的組成物は、患者に、動脈内、皮下、静脈内、皮内、腫瘍内、結節内、髄内、筋肉内、または腹腔内に投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、非経口的に（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、または筋肉内に）投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内注入または注射によって投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、筋肉内または皮下注射によって投与される。本明細書に記載の薬学的組成物は、対象の炎症部位、局所疾患部位、リンパ節、臓器、腫瘍、または感染部位に直接注射することができる。

【0218】

本明細書に記載の方法で治療される対象は、哺乳動物（例えば、霊長類、マウス、ヒト化マウス、ラット、非ヒト哺乳動物、イヌ、ネコ、ウシ、またはウマ等の家畜）であり得、好ましくは、ヒト（例えば、本明細書に記載の疾患、障害、または状態を有するか、または有する危険性がある患者）であり得る。対象は、ヒト由来がんの異種移植動物モデルなどのがんの動物モデルであり得る。いくつかの実施形態では、対象は、化学療法、放射線療法、標的療法、及び／または免疫チェックポイント療法などの治療を受けていない。別の実施形態では、対象は、化学療法、放射線療法、標的療法、及び／または免疫チェックポイント療法などの治療を受けている。ある特定の実施形態では、対象は、がん性または前がん性組織を除去するための手術を受けている。他の実施形態では、がん性組織は除去されておらず、例えば、がん性組織は、生存に不可欠な組織などの体の手術不可能な領域、または外科的処置が対象にかなりの害を引き起こす可能性のある領域に位置してもよい。

【0219】

追加の薬剤

本開示は、とりわけ、併用療法において、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片とともに投与することができる1つ以上の追加の薬剤（例えば、2、3、4、5、またはそれ以上の追加の薬剤）を提供する。本明細書で使用される場合、追加の薬剤は、特定の疾患、障害、または状態（例えば、がん）に対する任意の既知の治療法であってもよく、またはそれを含んでもよい。例えば、追加の薬剤は、化学療法剤、免疫チェックポイント阻害剤、遺伝子発現調節物質、免疫調節インターロイキン、免疫調節ケモカイン、ホルモン療法、細胞ベースの療法、がんワクチン、エピジェネティック修飾因子（例えば、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）修飾因子、免疫調節薬、免疫調節抗体、栄養補助食品、温熱療法、光線力学療法、手術、放射線、または移植のうちの1つ以上であるか、またはそれらを含むことができる。

【0220】

いくつかの実施形態では、化学療法剤は、1つ以上のアントラサイクリン、1つ以上の細胞骨格破壊剤（例えば、タキサン、メイタンシン、及びその類似体などの微小管標的化剤）、1つ以上のエポチロン、1つ以上のヒストンデアセチラーゼ阻害剤（HDAC）、1つ以上のトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、トポイソメラーゼIまたはトポイソメラーゼIIの阻害剤のうちの1つ以上）、1つ以上のキナーゼ阻害剤、1つ以上のヌクレオチド類似体またはヌクレオチド前駆体類似体、1つ以上のペプチド抗生物質、1つ以上の白

金系薬剤、1つ以上のレチノイド、1つ以上のビンカアルカロイド、またはそれらの組み合わせを含むか、またはそれらである。

【0221】

いくつかの実施形態では、化学療法剤は、アクチノマイシン、オールトランスレチノイン酸、オーリスタチン (A u i r i s t a t i n)、アザシチジン、アザチオプリン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、カルボプラチン、カペシタビン、シスプラチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、クルクミン、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキソフルリジン、ドキソルビシン、エピルビシン、エポチロン、エトポシド、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イマチニブ、イリノテカン、メイタンシン及び／またはその類似体 (例えばDM1)、メクロレタミン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ミトキサントロン、メイタンシノイド、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、リツキサン、テニポシド、チオグアニン、トポテカン、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、またはビノレルビンのうちの1つ以上を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、抗体-薬物コンジュゲート (ADC) を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、ADCは、hLL1-ドキソルビシン、hRS7-SN-38、hMN-14-SN-38、hLL2-SN-38、hA20-SN-38、hPAM4-SN-38、hLL1-SN-38、hRS7-Pro-2-P-Dox、hMN-14-Pro-2-P-Dox、hLL2-Pro-2-P-Dox、hA20-Pro-2-P-Dox、hPAM4-Pro-2-P-Dox、hLL1-Pro-2-P-Dox、P4/D10-ドキソルビシン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ブレンツキシマブベドチン、トラスツズマブエムタンシン、イノツズマブオゾガマイシン、グレンバツモマブベドチン、SAR3419、SAR566658、BII B015、BT062、SGN-75、SGN-CD19A、AMG-172、AMG-595、BAY-94-9343、ASG-5ME、ASG-22ME、ASG-16M8F、MDX-1203、MLN-0264、抗PSMA ADC、RG-7450、RG-7458、RG-7593、RG-7596、RG-7598、RG-7599、RG-7600、RG-7636、ABT-414、IMGN-853、IMGN-529、ボルセツズマブマホドチン、ロルボツズマブメルタンシン、またはそれらの組み合わせを含むか、またはそれらである。

10

20

30

【0222】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、以下のうちの1つ以上を標的とする薬剤を含むか、またはその薬剤である：CTLA-4、PD-1、VISTA、B7-H2、B7-H3、PD-L1、B7-H4、B7-H6、2B4、ICOS、HVEM、PD-L2、CD160、gp49B、PIR-B、KIRファミリー受容体、TIM-1、TIM-3、TIM-4、LAG-3、BTLA、SIRPα (CD47)、CD48、2B4 (CD244)、B7.1、B7.2、ILT-2、ILT-4、TIGIT、HHLA2、TMIDG2、KIR3DL3、及びA2aR。

【0223】

いくつかの実施形態では、遺伝子発現調節物質は、阻害核酸、CRISPR/Casガイドシステム、TALEN、またはZFNのうちの1つ以上を含むか、またはそれらである。阻害核酸は、RNAi分子 (例えば、二本鎖RNA (dsRNA)、一本鎖RNA (ssRNA)、マイクロRNA (miRNA)、短い干渉RNA (siRNA)、短いヘアピンRNA (shRNA))、及び三本鎖形成オリゴヌクレオチド (TFO)) を含むことができる。遺伝子発現調節物質はまた、前述のRNA分子のうちのいずれかの修飾バージョンを含んでもよく、したがって、合成化学的に修飾されたRNAを含む。いくつかの実施形態では、CRISPR/Casガイドシステムは、Cas9、Cas12 (例えば、Cas12a)、またはCas13を含むことができる。

40

【0224】

いくつかの実施形態では、免疫調節インターロイキンは、IL-2、IL-6、IL-

50

7、IL-12、IL-17、またはIL-23のうちの1つ以上を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、免疫調節ケモカインは、CCL3、CCL26、及びCXCL7のうちの1つ以上を含むか、またはそれらである。

【0225】

いくつかの実施形態では、免疫調節薬は、免疫細胞抑制薬、グルココルチコイド、細胞抑制剤、イムノフィリン及びその調節物質（例えば、ラパマイシン、カルシニューリン阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン（cyclosporin）（シクロスポリン（cyclosporin））、ピメクロリムス、アベチムス、グスペリムス、リダフォロリムス、エベロリムス、テムシロリムス、またはゾタロリムス）、ヒドロコルチゾン（コルチゾール）、コルチゾンアセテート、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドコルチゾン、デオキシコルチコステロンアセテート（doca）アルドステロン、非グルココルチコイドステロイド、ピリミジン合成阻害剤、レフルノミド、テリフルノミド、葉酸類似体、メトトレキサート、抗胸腺細胞グロブリン、抗リンパ球グロブリン、サリドマイド、レナリドマイド、ペントキシフィリン、ブプロピオン、クルクミン、カテキン、オピオイド、IMP DH阻害剤、ミコフェノール酸、ミリオシン、フィンゴリモド、NF- κ B阻害剤、ラロキシフェン、ドロトレコギンアルファ、デノスマブ、NF- κ Bシグナル伝達カスケード阻害剤、ジスルフィラム、オルメサルタン、ジチオカルバメート、プロテアソーム阻害剤、ボルテゾミブ、MG132、Pro1、NPI-0052、クルクミン、ゲニステイン、レスベラトロール、パルテノライド、サリドマイド、レナリドマイド、フラボピリドール、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、三酸化ヒ素、デヒドロキシメチルエポキシキノマイシン（DHMEQ）、I3C（インドール-3-カルビノール）／DIM（ジ-インドールメタン）（I3C／DIM）、Bay11-7082、ルテオリン、細胞透過性ペプチドSN-50、IKBa、スーパーリプレッサー過剰発現、NFKBデコイオリゴデオキシヌクレオチド（ODN）、または前述のいずれかの誘導体もしくは類似体を含むか、またはそれらである。

【0226】

いくつかの実施形態では、免疫調節抗体は、CD40に結合する抗体、トール様受容体（TLR）、OX40、GITR、CD27、または4-1BB、T細胞二重特異性抗体、抗IL-2受容体抗体、抗CD3抗体、OKT3（ムロモナブ）、オテリキシズマブ、テプリズマブ、ビシリズマブ、抗CD4抗体、クレノリキシマブ、ケリキシマブ、ザノリムマブ、抗CD11抗体、エファリズマブ、抗CD18抗体、エルリズマブ、ロベリズマブ、抗CD20抗体、アフツズマブ、オクレリズマブ、オフアツムマブ、パスコリズマブ、リツキシマブ、抗CD23抗体、ルミリキシマブ、抗CD40抗体、テネリキシマブ、トラリズマブ、抗CD40L抗体、ルプリズマブ、抗CD62L抗体、アセリズマブ、抗CD80抗体、ガリキシマブ、抗CD147抗体、ガビリモマブ、Bリンパ球刺激物質（BlyS）阻害抗体、ベリムマブ、CTLA4-Ig融合タンパク質、アバタセプト、ベラタセプト、抗CTLA4抗体、イピリムマブ、トレメリムマブ、抗エオタキシン1抗体、ベルチリムマブ、抗 α 4-インテグリン抗体、ナタリズマブ、抗IL-6R抗体、トシリズマブ、抗LFA-1抗体、オズリモマブ、抗CD25抗体、バシリキシマブ、ダクリズマブ、イノリモマブ、抗CD5抗体、ゾリモマブ、抗CD2抗体、シプリズマブ、ネレリモマブ、ファラリモマブ、アトリズマブ、アトロリムマブ、セデリズマブ、ドルリモマブアリトックス、ドリキシズマブ、フォントリズマブ、ガンテネルマブ、ゴミリキシマブ、レプリリズマブ、マスリモマブ、モロリムマブ、ペクセリズマブ、レスリズマブ、ロベリズマブ、タリズマブ、テリモマブアリトックス、バパリキシマブ、ベパリモマブ、アフリベルセプト、アレファセプト、リロナセプト、IL-1受容体拮抗薬、アナキンラ、抗IL-5抗体、メボリズマブ、IgE阻害剤、オマリズマブ、IL12阻害剤、IL23阻害剤、またはウステキヌマブのうちの1つ以上を含むか、またはそれらである。

【0227】

いくつかの実施形態では、ホルモン療法は、タモキシフェン、ラロキシフェン、ロイプ

ロリド、ビカルアトミド、グラニセトロン、フルタミド、またはそれらの組み合わせであり得るか、またはそれらを含み得る。いくつかの実施形態では、細胞ベースの療法は、キメラ抗原受容体T（CAR-T）細胞、CAR-NK細胞、TCR形質導入T細胞、樹状細胞、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）、ナチュラルキラー（NK）細胞、放射線自己または同種腫瘍細胞、またはそれらの組み合わせを含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、温熱療法は、局所温熱（例えば、外部、管腔内、または間質性温熱）、領域温熱（例えば、深部組織温熱、局所灌流、または（連続温熱腹膜灌流）、または全身温熱を含むか、またはそれらである。いくつかの実施形態では、光線力学療法は、ヘマトポルフィリン及びその誘導体、Verteporfin（BPD-MA）、フタロシアニン、光増感剤Pc4、デメトキシヒポセリンA、2BA-2-DMHA、またはそれらの組み合わせなどの光増感剤の投与を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、手術は、がん組織または前がん組織を除去するための手術を含むか、またはそれである。いくつかの実施形態では、移植は、幹細胞移植または臓器移植を含むか、またはそれらである。

10

【0228】

いくつかの実施形態では、栄養補助食品は、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンCなどのうちの1つ以上を含むか、またはそれらである（例えば、米国特許第4,981,844号及び同第5,230,902号ならびにPCT公開第WO2004/004483号を参照されたい）。

【0229】

いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片の投与前、実質的に同時に、または投与後に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片及び追加の薬剤の投与は、本明細書に記載の二重特異性抗体分子またはその抗原結合断片または追加の薬剤単独のいずれかによって産生される改善よりも大きい程度の疾患、障害、または状態（例えば、がん）の改善をもたらす。併用効果と各薬剤単独の効果との間の差は、統計的に有意な差であり得る。いくつかの実施形態では、併用効果は、相乗効果であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片と追加の薬剤との併用投与は、標準投与レジメン、例えば、追加の薬剤のための承認された投与レジメンと比較して、減少した用量、減少した用量の数、及び／または減少した投与頻度で追加の薬剤を投与することを可能にする。

20

30

【0230】

治療薬へのコンジュゲート

本開示は、とりわけ、1つ以上の治療薬にコンジュゲートされた抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片を提供する。いくつかの実施形態では、治療薬は、細胞傷害剤、薬物、及び／または放射性同位体を含むか、またはそれらである。細胞傷害剤にコンジュゲートされるとき、かかるコンジュゲートは、「免疫毒素」と呼ばれてもよい。細胞傷害剤は、細胞に有害である（例えば、殺傷することができる）任意の薬剤を含む。細胞傷害剤の例としては、限定するものではないが、タキソール、サイトカラシンB、グラミシジンD、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド、ピンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒシン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンD、1-デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、及びプロマイシン、ならびに前述のいずれかの類似体または相同体が挙げられる。

40

【0231】

本明細書に記載の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、代謝拮抗剤（例えば、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、シタラビン、及び／または5-フルオロウラシルデカルバジン）、トポイソメラーゼI阻害剤（例えば、デルクステカン）、アルキル化剤（例えば、メクロレタミン、チオテパクロラムブシル、メル

50

ファラン、カルムスチン（BSNU）、ロムスチン（CCNU）、シクロホスファミド、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンC、及び／またはシスージクロロジアミン白金（II）（DDP）シスプラチン）、アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン（旧ダウノマイシン）及び／またはドキソルビシン）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ミトラマイシン、及び／またはアントラマイシン（AMC））、ならびに抗有糸分裂剤（例えば、ビンクリスチン及び／またはビンブラスチン）を含むが、これらに限定されない、1つ以上の治療薬（例えば、1つ以上の薬物）にコンジュゲートすることができる。本明細書に記載される抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片は、1つ以上の放射性同位体（例えば、放射性ヨウ素）にコンジュゲートされて、本明細書に記載されるがんなどの本明細書に記載される疾患、障害、または状態を治療するための細胞傷害性放射性医薬品を生成することができる。

10

【0232】

薬学的組成物

本開示は、とりわけ、1つ以上の薬学的または生理学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と組み合わせて、本明細書に記載される免疫エフェクター細胞（例えば、NK細胞またはT細胞）の集団を含む薬学的組成物を提供する。

【0233】

本開示は、とりわけ、少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤を、1つ以上の薬学的または生理学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と組み合わせて含む薬学的組成物も提供する。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片を、1つ以上の薬学的または生理学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と組み合わせて含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、本明細書に記載の修飾された免疫エフェクター細胞の集団と、本明細書に記載の少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤とを含む。

20

【0234】

「治療有効量」、「免疫学的有効量」、「抗免疫応答有効量」、または「免疫応答阻害有効量」が示される場合、本明細書に記載の修飾された免疫エフェクター細胞（例えば、NK細胞またはT細胞）の集団を含む正確な量の薬学的組成物、及び／または本明細書に記載の少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤（例えば、抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片）を含む薬学的組成物は、患者（対象）の年齢、体重、免疫応答、及び状態の個々の違いの考慮とともに、医師によって決定することができる。

30

【0235】

本明細書に記載の薬学的組成物は、中性緩衝生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）を含む緩衝液、グルコース、マンノース、スクロース、デキストラン、またはマンニトールなどの炭水化物、タンパク質、ポリペプチド、またはアミノ酸（例えば、グリシン）、酸化防止剤、EDTAまたはグルタチオンなどのキレート剤、アジュバント（例えば、水酸化アルミニウム）、及び保存剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、実質的に汚染物質を含まず、例えば、検出可能なレベルの汚染物質（例えば、エンドトキシン）は存在しない。

【0236】

本明細書に開示される薬学的組成物は、治療または予防される疾患、障害、または状態に適切な方法で投与され得る。投与の量及び頻度は、患者の状態、ならびに患者の疾患、障害、または状態の種類及び重症度などの要因によって判定されるが、適切な用量は臨床試験によって判定され得る。

40

【0237】

本明細書に開示される薬学的組成物は、様々な形態であってもよい。これらは、例えば、液体、半固体及び固体剤形、例えば、液体溶液（例えば、注射用及び注入用溶液）、分散液または懸濁液、リポソーム、ならびに坐剤を含む。好ましい組成物は、注射用または注入用溶液であってもよい。本明細書に記載される薬学的組成物は、静脈内、皮下、皮内、腫瘍内、結節内、髄内、筋肉内、動脈内、または腹腔内投与のために製剤化され得る。

50

【0238】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、非経口（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、または筋肉内）投与用に製剤化される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内注射または注入用に製剤化される。好ましい実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、注入の皮下または静脈内注射のために製剤化される。本明細書に記載される薬学的組成物は、免疫療法において一般的に知られている注入技術を使用することによって投与されるために製剤化され得る（例えば、Rosenberg et al., New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988を参照されたい（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる））。

10

【0239】

本発明で使用される場合、「非経口投与」及び「非経口的に投与された」という用語は、通常は注射または注入による、経腸及び局所投与以外の投与様式を指し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、硬膜外、腫瘍内、及び胸骨内注射及び注入を含むがこれらに限定されない。

【0240】

本明細書に記載の修飾された免疫エフェクター細胞（例えば、NK細胞またはT細胞）を含む薬学的組成物は、約 10^4 ～約 10^9 細胞/kg体重（例えば、約 10^5 ～約 10^6 細胞/kg体重）の投与量（それらの範囲内の全ての整数値を含む）で投与されてもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の修飾された免疫エフェクター細胞（例えば、NK細胞またはT細胞）の用量は、少なくとも約 1×10^6 、約 1.1×10^6 、約 2×10^6 、約 3.6×10^6 、約 5×10^6 、約 1×10^7 、約 1.8×10^7 、約 2×10^7 、約 5×10^7 、約 1×10^8 、約 2×10^8 、約 5×10^8 、約 1×10^9 、約 2×10^9 、または約 5×10^9 細胞を含む。本明細書に記載の薬学的組成物は、ある特定の投与量で複数回投与することもできる。特定の患者に最適な投与量及び治療レジーム（regime）は、患者を疾患、障害、または状態の徴候について監視し、適宜に治療を調整することによって、当業者によって容易に決定され得る。

20

【0241】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、化学療法剤（例えば、フルダラビン、外部ビーム放射線療法（XRT）、シクロホスファミド、またはリツキサン）を使用して、骨髄移植またはリンパ球除去療法と組み合わせて（例えば、その前、同時に、またはその後）投与される。ある特定の実施形態では、対象は、高用量化学療法による標準治療とその後の末梢血幹細胞移植を受ける。ある特定の実施形態では、移植後、対象は、本明細書に記載の1つ以上の薬学的組成物の注入を受ける。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、手術の前または後に投与され得る。

30

【0242】

対象に投与される任意の前述の療法の投与量は、治療される疾患、障害、または状態により、また特定の対象に基づいて、変化する。ヒトへの投与のための投与量のスケールリングは、当該技術分野で認められている慣行に従って行うことができる。

40

【0243】

キット

本開示は、とりわけ、本明細書に記載される少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤と、使用及び／または投与のための説明書とを含むキットを提供する。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に記載の少なくとも1つの抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片を含む薬学的組成物を含む1つ以上の容器と、使用及び／または投与のための説明書とを含んでもよい。

【0244】

本開示は、とりわけ、本明細書に記載される少なくとも1つの免疫細胞活性化剤と、本明細書に記載される少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤と、使用及び／または投与の

50

ための説明書とを含むキットを提供する。そのようなキットは、本明細書に記載される少なくとも1つの免疫細胞活性化剤、及び薬学的に許容される担体を含む第1の薬学的組成物、ならびに本明細書に記載される少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤及び薬学的に許容される担体を含む第2の薬学的組成物を含む1つ以上の容器を含んでもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のキットは、本明細書に記載の1つ以上の抗KIR3DL3抗体またはその抗原結合断片と、使用及び／または投与のための説明書とを含む。

【0245】

本開示は、とりわけ、修飾された免疫エフェクター細胞の集団と、少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤と、使用及び／または投与のための説明書とを含むキットを提供する。そのようなキットは、本明細書に記載される修飾された免疫エフェクター細胞の集団、及び薬学的に許容される担体を含む第1の薬学的組成物、ならびに本明細書に記載される少なくとも1つのKIR3DL3阻害剤及び薬学的に許容される担体を含む第2の薬学的組成物を含む1つ以上の容器を含んでもよい。いくつかの実施形態では、そのようなキットは、本明細書に記載される少なくとも1つのKIR3DL3抗体またはその抗原結合断片と、薬学的に許容される担体とを含む。

【0246】

いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に記載の任意の方法での使用説明書を含む。説明書は、対象において意図された活性を達成するための、対象への第1及び第2の薬学的組成物の投与の説明を含むことができる。キットは、対象が治療を必要としているかどうかを特定することに基づいて、治療に適した対象を選択する説明をさらに含んでもよい。いくつかの実施形態では、説明書は、治療を必要とする対象に、第1及び第2の薬学的組成物を投与する説明を含む。

【0247】

本明細書に記載の第1及び第2の薬学的組成物に関する説明書は、概して、意図される治療のための投薬量、投薬スケジュール、及び投与経路に関する情報を含む。容器は、単位用量、バルクパッケージ（例えば、複数用量パッケージ）またはサブユニット用量であってもよい。本開示のキットで提供される説明書は、典型的には、ラベルまたは添付文書上に書かれた説明書である。ラベルまたは添付文書は、薬学的組成物が、対象の疾患、障害または状態を治療する、発症を遅らせる、及び／または緩和するために使用されることを示す。

【0248】

本明細書に提供されるキットは、好適な包装である。好適なパッケージには、バイアル、ボトル、ジャー、フレキシブルパッケージなどが含まれるが、これらに限定されない。注入デバイスなどの特定のデバイスと組み合わせて使用するためのパッケージも企図される。キットは、無菌アクセスポートを有してもよい（例えば、容器は、静脈内溶液バッグまたは皮下注射針によって可能なストッパーピースを有するバイアルであってもよい）。容器はまた、滅菌されたアクセスポートを有してもよい。

【0249】

キットは、任意選択により、バッファー及び解釈情報などの追加の構成要素を提供してもよい。通常、キットは、容器と、容器上の、または容器に関連付けられたラベルまたは添付文書（複数可）とを備える。いくつかの実施形態では、本開示は、上述のキットの内容を含む製品を提供する。

【0250】

参照による組み込み

GenBank受託番号を含む、本明細書において言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、参照によりその全体が組み込まれる。さらに、材料、方法、及び実施例は、例示的なものにすぎず、限定的であることを意図するものではない。他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書において記載されているものと類似または同等の方法及び物質を本発明の実施または試験において使用する

ことができるが、好適な方法及び物質を本明細書に記載する。

【実施例】

【0251】

本開示は、以下の実施例によってさらに説明される。例は、例示目的のみのために提供される。それらの実施例は、本開示の範囲または内容を何らかの形で限定するものと解釈されるべきではない。

【0252】

実施例1：ヒトKIR3DL3に結合するクラス初のモノクローナル抗体

HHLA2-KIR3DL3遮断の治療可能性を探求するために、我々は、ヒトキラー細胞免疫グロブリン様受容体、3つのIgドメイン、及び長い細胞質尾部3（KIR3DL3）に高い親和性で結合するNPX267（表1のHu26E10z7p7）と呼ばれるクラス初のモノクローナル抗体を作製した。KIR3DL3は、キラー細胞Ig様（KIR）受容体ファミリーのメンバーであり、NK及びT細胞の両方によって発現される。KIR3DL3は、近年、B7リガンド、ヒト内因性レトロウイルスH長末端反復会合タンパク質2（HHLA2）の共阻害受容体であることが示されている（Bhatt et al, Cancer Immunol Res 2021; 9: 156-169及びWei et al. Science Immunol. 2021; 6: eab9792を参照されたい（これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる））。

【0253】

腫瘍微小環境中のT細胞及びNK細胞上に発現するKIR3DL3は、HHLA2との会合後の免疫応答を抑制する（図1A及び1B）。HHLA2誘導KIR3DL3活性化時に、SHP-1及びSHP-2をKIR3DL3の細胞質免疫受容体チロシンベースの阻害モチーフ（ITIM）に動員し、下流活性化シグナルを鈍らせる。その結果、T細胞及びNK細胞の活性が抑制される。HHLA2は、正常組織において限定的な発現を有するが、多くのがんにおいて多く発現されており、多くの場合、患者の転帰不良と関連している。腎細胞癌（RCC）において、HHLA2発現は、しばしば、PD-L1と共発現されない。しかしながら、RCC患者からの腫瘍におけるHHLA2及びPD-L1の共発現は、PD-L1を排他的に発現する腫瘍を有する患者よりも悪化した無増悪生存と関連している。したがって、KIR3DL3-HHLA2軸は、新規の免疫チェックポイント経路を表し、KIR3DL3シグナル伝達の遮断は、抗腫瘍免疫を促進するための有望な戦略であり得る。

【0254】

NPX267は、KIR3DL3に特異的に結合することが示されたヒト化IgG4モノクローナル抗体である（図2）。組換えKIR3DL3タンパク質に対するNPX267の一価結合親和性は、Biacore機器を使用してSPRによって決定され、KIR3DL3タンパク質をCM5チップ上に固定化し、NPX267を分析物として実行した。ヒトKIR3DL3に対するNPX267の親和性は679pMであった。5800を超える形質膜タンパク質のスクリーニングでは、オフターゲット結合は見出されなかった。

【0255】

NPX267は、300.19-KIR3DL3細胞、NK92MI細胞、及び初代ヒトNK細胞上に発現されるKIR3DL3に特異的に結合することが示された（図3A～3C）。300.19-KIR3DL3細胞を、10mg/mL～0.0005mg/mLの範囲の濃度で、NPX267またはIgG4アイソタイプ対照抗体で30分間処理した（図3A）。一次抗体結合のフローサイトメトリー分析を、抗ヒトPE二次抗体を使用して検出した。重複データ点の平均及び標準偏差を示す。重複して実施したデータをGraphPad Prismソフトウェアに入力し、4パラメータの非線形回帰方程式を使用してEC₅₀を決定した。

【0256】

NK92MI細胞を、10mg/mL～0.0005mg/mLの範囲の濃度のNPX

10

20

30

40

50

267で30分間処理した(図3B)。一次抗体結合のフローサイトメトリー分析を、抗ヒトPE二次抗体を使用して検出した。3重のデータ点の平均及び標準偏差を示す。

【0257】

初代ヒトNK細胞について、ヒト全血細胞を、 $10\text{ mg/mL} \sim 0.00016351\text{ mg/mL}$ の範囲の濃度のNPX267で30分間処理した(図3C)。赤血球を溶解し、細胞を抗ヒトCD3、抗ヒトCD56、及び抗ヒトIgG4 PEのカクテルで染色した。一次抗体結合のフローサイトメトリー分析を、抗ヒトPE二次抗体を使用して検出した。

【0258】

NPX267は、腫瘍浸潤CD56⁺NK細胞上でKIR3DL3に結合することが示された(図4)。凍結保存されたヒト解離腫瘍細胞を解凍し、NPX276及び蛍光マイナス1(FMO)条件に分割した。細胞を、生存性染料、CD45-BV421、EPCAM-FITC、及びCD56-PEの抗体カクテルで、30分間+/-NPX267-APC染色した。試料を、フローサイトメーターで直ちに取得した。各ドナーについて、FMO試料からNPX267+ゲートを決定した。KIR3DL3の発現は、浸潤CD56⁺NK細胞の6~15%の範囲であった。

【0259】

NPX267は、KIR3DL3のHHLA2への結合をブロックすることが示された(図5)。300.19-KIR3DL3細胞を、NPX267またはIgG4アイソタイプ対照抗体で、 $10\text{ mg/mL} \sim 0.0005\text{ mg/mL}$ の範囲の濃度で30分間処理した。5mg/mLの組換えビオチン化HHLA2を細胞に添加し、30分間インキュベートした。細胞を1:250のAPC-ストレプトアビジンで30分間処理して、細胞に結合した組換えビオチン化HHLA2を検出した。300.19-KIR3DL3細胞におけるAPC-ストレプトアビジンのgMFIをフローサイトメトリーによって測定し、阻害率を計算した。FACS緩衝液のみ、組換えビオチン化HHLA2タンパク質、及びAPC-ストレプトアビジンで処理した試料を使用して最大結合シグナル(0%阻害)を確立し、一方、APC-ストレプトアビジンを添加せずにビオチン化HHLA2で処理した試料を使用して最小結合シグナル(100%阻害)を設定した。NPX267は、組換えHHLA2-Fcがその阻害受容体KIR3DL3に用量依存的に結合するのをブロックした。

【0260】

NPX267は、T細胞レポーターアッセイにおいて、HHLA2媒介性抑制活性をブロックすることが示された(図6)。HHLA2/TCR/CHO細胞を、白色の透明な底の96ウェルプレートに播種し、一晚接着させた。翌日、Jurkat/IL-2/KIR3DL3細胞をNPX267で1時間インキュベートした。HHLA2/TCR/CHO細胞から組織培養培地を除去し、実験抗体及び抗CD28アゴニスト抗体と予め複合体化したJurkat/IL-2/KIR3DL3細胞を5~6時間添加した。ワンステップルシフェラーゼアッセイシステムを使用して、ルシフェラーゼアッセイを実施した。発光は、発光計(BioTek Synergy(商標)2マイクロプレートリーダー)を使用して測定した。全ての処置条件を3重で実施した。GraphPad Prismソフトウェアを使用して、発光強度データを分析した。化合物の不在下で、各データセットにおける発光強度(L_t)を1として定義した。各化合物の存在下での発光の倍率誘導は、次の式に従って計算された: 倍率誘導 = $(L - L_b) / (L_t - L_b)$ (式中、 L = 化合物の存在下での発光強度、 L_b = 細胞の不在下での発光強度、及び L_t = 化合物の不在下での発光強度)。倍率誘導値をGraphPad Prismソフトウェアでプロットし、4パラメータの非線形回帰方程式を使用してIC₅₀を決定した。

【0261】

NPX267は、HHLA2発現腫瘍細胞のNK細胞殺傷を増強することが示された(図7A及び7B)。NK92MIエフェクター細胞を丸底96ウェルプレートにプレートし、 10 mg/mL のNPX267で30分間処理した。処理後、NK92MI細胞を、

10

20

30

40

50

1 : 1 のエフェクター対標的比で H H L A 2 を発現するように操作された K 5 6 2 細胞と混合し、37℃及び5%CO₂で3時間インキュベートした。次いで、細胞をアポトーシスマーカーであるアネキシンVで染色し、フローサイトメトリーを介して分析して、標的細胞死を評価した。NPX267は、IgG4アイソタイプ対照と比較して、用量依存的様式で最大2倍まで標的細胞死を増加させた（図7A）。

【0262】

KIR3DL3+ヒトNK細胞を、10mg/mLのNPX267またはIgG4アイソタイプ対照と30分間インキュベートし、次いで、5個のNK細胞対1個のHCC827細胞の比率で、CellTrace Violet 標識HCC827細胞に6時間添加した。細胞を7-AADで染色した。フローサイトメトリーを使用して、非生存HCC827細胞（CellTrace Violet+7-AAD+）を検出した。特異的溶解は、特異的溶解 = (CellTrace Violet+7-AAD+細胞) / (CellTrace Violet+細胞) * 100 によって計算した。各条件の3重のデータ点の平均及び標準偏差を示す。P値は、両側スチューデントT検定を使用して計算した。NPX267は、様々なレベルのKIR3DL3を有する2つの異なるドナーにおいて標的細胞死を増加させた（図7B）。

10

【0263】

NPX267は、インビボでHCC827モデルにおけるNK細胞媒介性抗腫瘍活性を増強することが示された、26E10のヒト化バージョンである（図8）。6~8週齢のNSGマウス（n=6/群）に、ルシフェラーゼ標識HCC827細胞（4×10⁶）を腹腔内（i.p.）に注射した。腫瘍が確立されたとき、マウスに、KIR3DL3+NK細胞（1×10⁷）と共に、1μgのrhIL-2、1μgのrhIL-15、及び200μgのNPX267（またはmIgG1）を隔日で合計5回i.p.注射した。腫瘍成長を撮像によって評価した。

20

【0264】

要約すると、本明細書に提示されるデータは、NPX267が、用量依存的様式で、初代ヒトNK及びT細胞におけるKIR3DL3とのHHLA2エンゲージメントをブロックしたことを実証する。T細胞活性化のKIR3DL3媒介抑制をブロックするNPX267の能力を、T細胞レポーター系及び一次CD8⁺T細胞機能アッセイを用いて評価した。NPX267によるKIR3DL3遮断は、用量依存的様式でT細胞活性化のHHLA2媒介抑制を阻害した。NPX267によるKIR3DL3遮断の抗腫瘍活性もまた、NK細胞媒介細胞傷害性アッセイにおいて実証された。NPX267処置は、ヒトNK細胞株及び初代NK細胞がインビトロでHHLA2⁺腫瘍細胞を殺傷する能力を増強した。最後に、HHLA2媒介KIR3DL3シグナル伝達のNPX267遮断は、HHLA2⁺ヒト腫瘍を有するヒト化マウスモデルにおける抗腫瘍免疫を増強した。

30

【0265】

まとめると、これらのデータは、KIR3DL3-HHLA2経路が、先天性及び適応性の両方の抗腫瘍免疫応答を減弱させることによって腫瘍逃避を促進する新規の免疫チェックポイント軸であることを実証する。クラス初のKIR3DL3遮断抗体であるNPX267は、HHLA2⁺腫瘍に対する抗腫瘍免疫を増強し、特定の疾患、障害または状態、特にがんを治療するための有望なアプローチを表す。

40

【0266】

同等物

本開示の様々な変更、修正、及び改善が当業者に容易に想起されることが当業者によって理解されるであろう。そのような変更、修正、及び改善は、本開示の一部であることが意図され、本発明の趣旨及び範囲内であることが意図される。したがって、前述の説明及び図面は、単なる例であり、本開示に記載される任意の発明は、以下の請求項によって詳細にさらに説明される。

【0267】

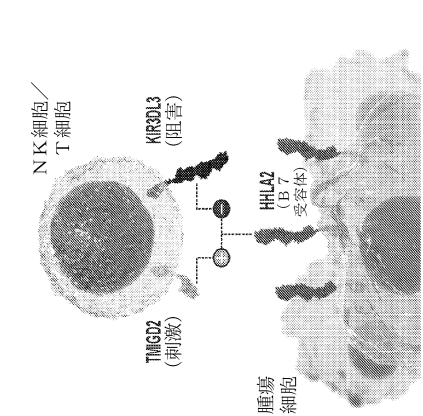
当業者であれば、本明細書に記載のアッセイまたは他のプロセスで得られた値に起因す

50

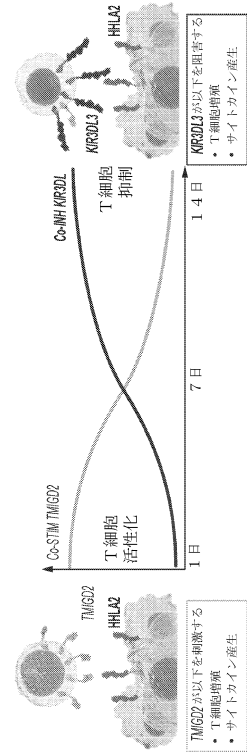
る偏差または誤差の典型的な基準を理解するであろう。本発明の背景を記載し、その実施に関する追加の詳細を提供するために本明細書で参照される刊行物、ウェブサイト及び他の参考資料は、参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【図面】

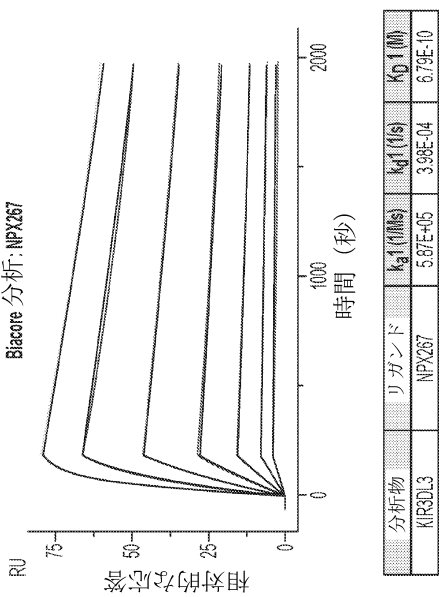
【図 1 A】



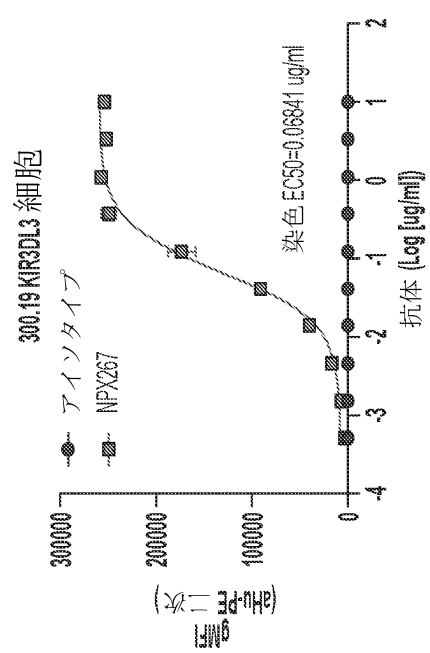
【図 1 B】



【図 2】



【図 3 A】



10

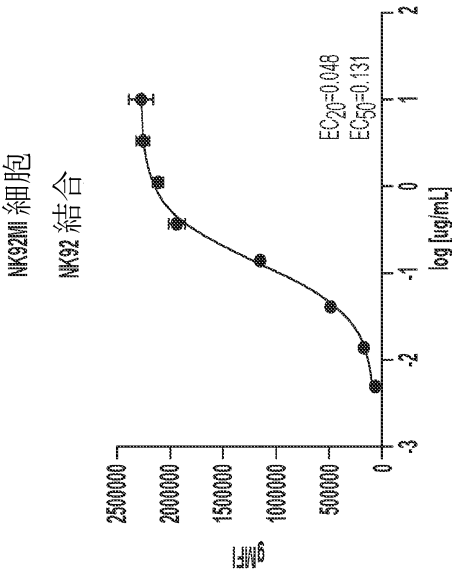
20

30

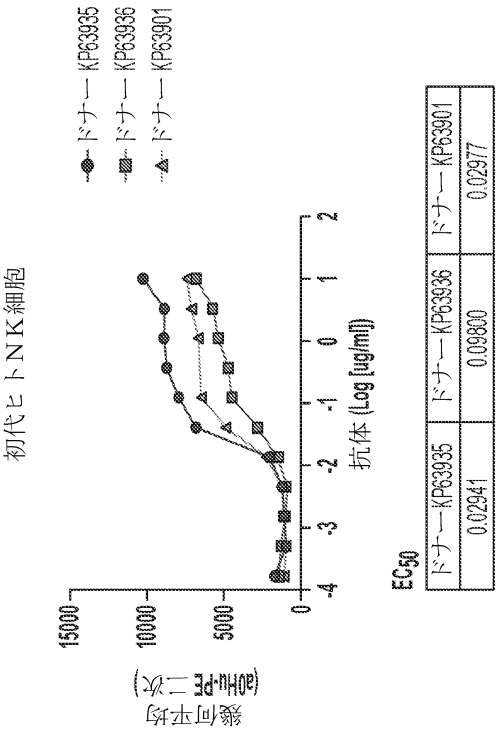
40

50

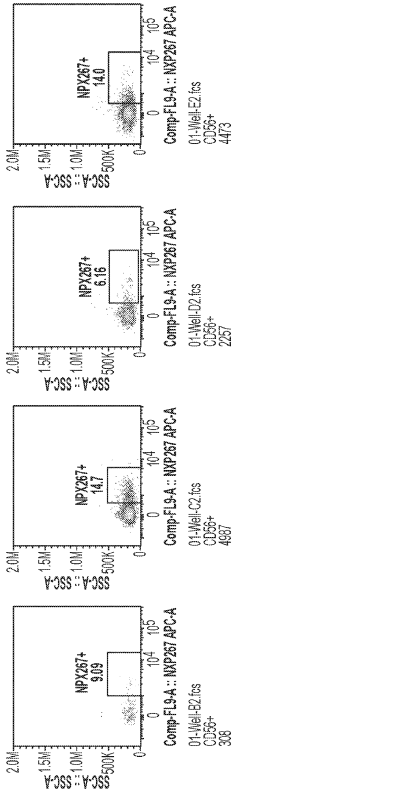
【図 3 B】



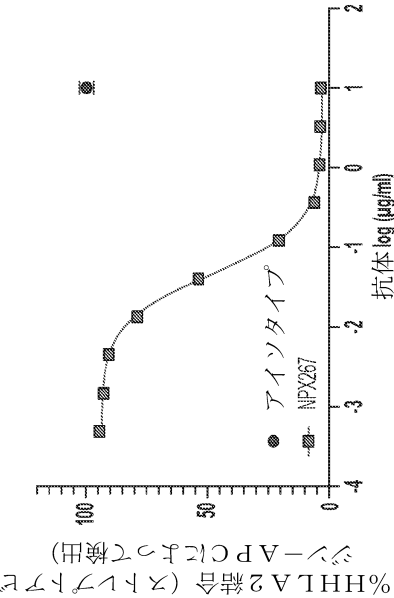
【図 3 C】



【図 4】



【図 5】



10

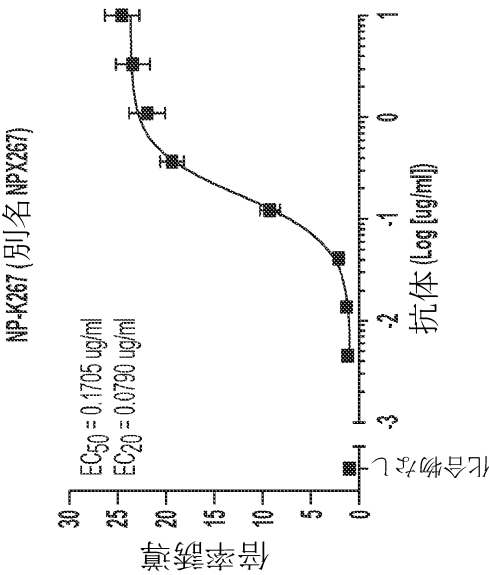
20

30

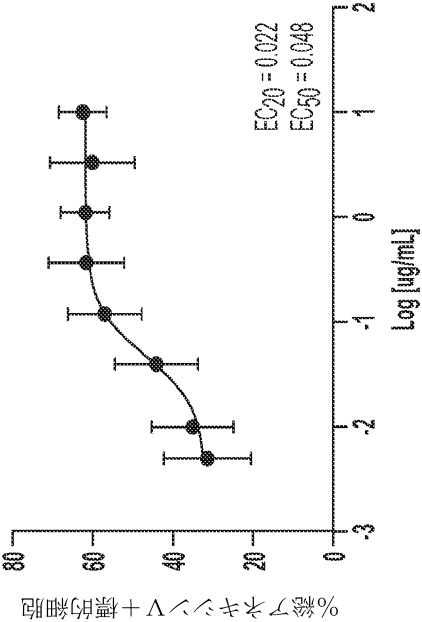
40

50

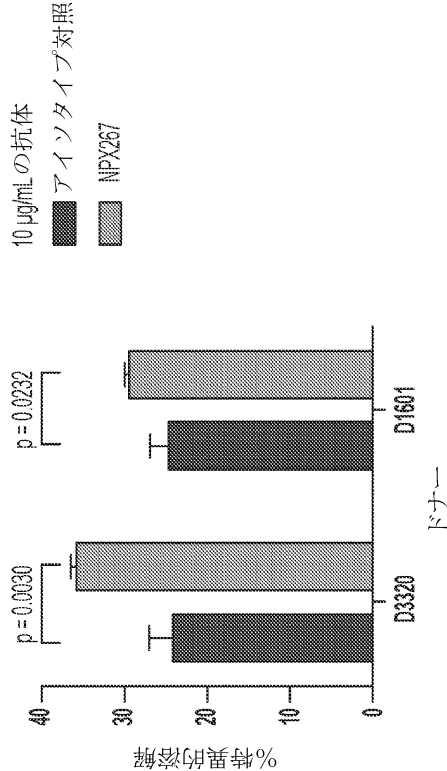
【図 6】



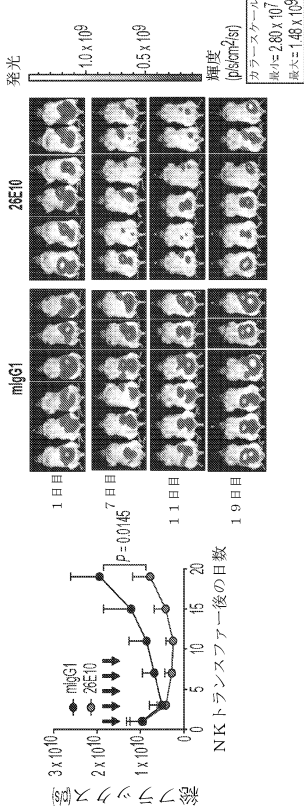
【図 7 A】



【図 7 B】



【図 8】



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2023/013537
Box No. 1	Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)	
1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing: a. ☐ forming part of the international application as filed. b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)), ☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.		
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.		
3. Additional comments:		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/013537

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 5, 7-42, 52-65
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-4, 6, and 43-51 are drawn to methods of treating a subject having a disease, disorder or condition, a method of making a population of modified immune effector cells, compositions, kits, and anti-KIR3DL3 antibodies.

The first invention of Group I+ is restricted to an anti-KIR3DL3 antibody comprising a heavy chain comprising SEQ ID NO: 10 and a light chain comprising SEQ ID NO: 23, methods of treating a subject having a disease, disorder or condition comprising the same, a method of making a population of modified immune effector cells comprising the same, compositions comprising the same, kits comprising the same. The first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Specifically, the first named invention was selected based on the first listed compound species presented in the claims (see claim 48). It is believed that claims 1-4 and 43-51 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on an anti-KIR3DL3 antibody comprising a heavy chain comprising SEQ ID NO: 10 and a light chain comprising SEQ ID NO: 23.

Applicant is invited to elect additional anti-KIR3DL3 antibodies and their respective, corresponding, SEQ ID NOs to be searched by paying an additional fee for each election. An exemplary election would be an anti-KIR3DL3 comprising a heavy chain comprising SEQ ID NO: 12 and a light chain comprising SEQ ID NO: 25, and immunogenic peptide compositions comprising the same. Additional antibodies and their respective, corresponding, SEQ ID NOs will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/013537

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

The Group I+ formulas do not share a significant structural element responsible for anti-KIR3DL3 antibodies requiring the selection of alternative heavy and light chain sequences “which is or comprises: (a) a heavy chain variable region (VH) comprising one, two, or three VH CDR sequences each with at least about 90% identity to a VH CDR of Table 1; and/or (b) a light chain variable region (VL) comprising one, two, or three VL CDR sequences each with at least about 90% identity to a VL CDR of Table 1.”

10

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a method of treating a subject having a disease, disorder or condition comprising administering a population of modified immune effector cells, wherein, prior to administering, a population of immune effector cells were contacted with at least one immune cell activating agent and at least one KIR3DL3 inhibitor, thereby forming a population of modified immune effector cells; A method of treating a subject having a disease, disorder, or condition comprising: (i) administering a population of modified immune effector cells to the subject, wherein a population of immune effector cells were contacted with at least one immune cell activating agent prior to administering, thereby forming a population of modified immune effector cells, and (ii) administering at least one KIR3DL3 inhibitor to the subject; A method of making a population of modified immune effector cells comprising: (i) contacting a population of immune effector cells with at least one immune cell activating agent, and (ii) contacting the population of immune effector cells with at least one KIR3DL3 inhibitor, thereby creating a population of modified immune effector cells; A composition comprising a population of modified immune effector cells, at least one immune cell activating agent, and at least one KIR3DL3 inhibitor; A composition comprising a population of modified immune effector cells and at least one KIR3DL3 inhibitor, wherein the immune effector cells were contacted with at least one immune cell activating agent; A kit comprising at least one immune cell activating agent, at least one KIR3DL3 inhibitor, and instructions for use and/or administration; A kit comprising a population of modified immune effector cells and at least one KIR3DL3 inhibitor, and instructions for use and/or administration, wherein the immune effector cells were contacted with at least one immune cell activating agent; and An anti-KIR3DL3 antibody or an antigen-binding fragment thereof, which is or comprises: (a) a heavy chain variable region (VH) comprising one, two, or three VH CDR sequences; and/or (b) a light chain variable region (VL) comprising one, two, or three VL CDR sequences, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

20

Specifically, US 2021/0246423 A1 to Novartis AG teaches a method of treating a subject having a disease, disorder or condition comprising administering a population of modified immune effector cells, wherein, prior to administering, a population of immune effector cells were contacted with at least one immune cell activating agent, thereby forming a population of modified immune effector cells (The method includes introducing a CAR molecule (e.g., a nucleic acid encoding a CAR molecule) into the immune cell population, under conditions suitable for expression (e.g., transient expression) of the CAR molecule (e.g., thereby producing a “first CAR-expressing cell population,” or a “transient CAR-expressing cell population” as referred to herein). In certain embodiments, the CAR molecule comprises an antigen binding domain (e.g., an antigen binding domain of an antibody molecule). The method includes contacting the first or transient CAR-expressing cell population with a ligand of the CAR molecule, e.g., a ligand of the CAR antigen binding domain (e.g., a cognate antigen molecule (e.g., a recombinant antigen) or an anti-idiotypic antibody molecule), under conditions such that immune cell expansion and/or activation occurs, thereby producing an “expanded and/or activated immune cell population,” Para. [0007]); A method of treating a subject having a disease, disorder, or condition comprising: (i) administering a population of modified immune effector cells to the subject, wherein a population of immune effector cells were contacted with at least one immune cell activating agent prior to administering, thereby forming a population of modified immune effector cells (The method includes introducing a CAR molecule (e.g., a nucleic acid encoding a CAR molecule) into the immune cell population, under conditions suitable for expression (e.g., transient expression) of the CAR molecule (e.g., thereby producing a “first CAR-expressing cell population,” or a “transient CAR-expressing cell population” as referred to herein). In certain embodiments, the CAR molecule comprises an antigen binding domain (e.g., an antigen binding domain of an antibody molecule). The method includes contacting the first or transient CAR-expressing cell population with a ligand of the CAR molecule, e.g., a ligand of the CAR antigen binding domain (e.g., a cognate antigen molecule (e.g., a recombinant antigen) or an anti-idiotypic antibody molecule), under conditions such that immune cell expansion and/or activation occurs, thereby producing an “expanded and/or activated immune cell population,” Para. [0007]; The method includes administering to the subject an expanded and/or activated immune cell population made according to one or more of the methods described herein, Para. [0036]); A method of making a population of modified immune effector cells comprising: (i) contacting a population of immune effector cells with at least one immune cell activating

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/013537

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

agent, and (ii) contacting the population of immune effector cells with at least one KIR3DL3 inhibitor, thereby creating a population of modified immune effector cells (The method includes introducing a CAR molecule (e.g., a nucleic acid encoding a CAR molecule) into the immune cell population, under conditions suitable for expression (e.g., transient expression) of the CAR molecule (e.g., thereby producing a "first CAR-expressing cell population," or a "transient CAR-expressing cell population" as referred to herein). In certain embodiments, the CAR molecule comprises an antigen binding domain (e.g., an antigen binding domain of an antibody molecule). The method includes contacting the first or transient CAR-expressing cell population with a ligand of the CAR molecule, e.g., a ligand of the CAR antigen binding domain (e.g., a cognate antigen molecule (e.g., a recombinant antigen) or an anti-idiotypic antibody molecule), under conditions such that immune cell expansion and/or activation occurs, thereby producing an "expanded and/or activated immune cell population," Para. [0007]); kits comprising modified immune cells and cell activating agents (compositions (e.g., modified immune cell populations, reaction mixtures) disclosed herein, Para. [0006]; contacting said CAR-expressing cell population with a ligand of the CAR molecule, Para. [0008]); compositions comprising modified immune cells and cell activating agents (compositions (e.g., modified immune cell populations, reaction mixtures) disclosed herein, Para. [0006]; contacting said CAR-expressing cell population with a ligand of the CAR molecule, Para. [0008]).

10

Further, "KIR3DL3-HHLA2 is a human immunosuppressive pathway and a therapeutic target," to Wei et al. teaches a KIR3DL3 inhibitory antibody (KIR3DL3 blockade promoted NK cell-based anti-tumor immunity in vitro... Treatment with... anti-KIR3DL3 (clone 26E10 or 34B10)... restored the cytotoxicity of the KIR3DL3+ NK92 cell line against HHLA2+ K562 cells, Pg. 7, right column, first full paragraph).

20

Further, WO 2021/67800 A1 to Dana-Farber Cancer Institute, Inc. teaches administering an anti-KIR3DL3 antibody (kit comprising at least one antibody, or antigen-binding fragment thereof, Claim 24); a composition comprising an anti-KIR3DL3 antibody; and a kit comprising an anti-KIR3DL3 antibody (provided herein are compositions and methods for targeting KIR3DL3 to modulate immune response, Pg. 2, first full paragraph); and an anti-KIR3DL3 antibody or an antigen-binding fragment thereof, which is or comprises: (a) a heavy chain variable region (VH) comprising one, two, or three VH CDR sequences; and/or (b) a light chain variable region (VL) comprising one, two, or three VL CDR sequences (Anti-kir3dl3 antibodies and uses thereof, Title; A monoclonal antibody, or antigen-binding fragment thereof, comprising: a) one, two, or three heavy chain CDR sequences, Claim 2).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/013537

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: **1-4, 43-51**

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/013537

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>A61K 39/395</i> (2023.01); <i>A61P 35/00</i> (2023.01); <i>C07K 16/28</i> (2023.01); <i>C12N 5/00</i> (2023.01) CPC: <i>C07K 16/2803</i> ; <i>A61K 39/3955</i> ; <i>A61K 39/4631</i> ; <i>A61P 35/00</i> ; <i>C12N 5/0636</i> ; <i>C12N 5/0646</i> ; <i>A61K 2039/505</i> ; <i>C07K 2317/565</i> ; <i>C07K 2317/76</i> ; <i>C12N 2501/20</i> According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021067800 A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE INC.) 08 April 2021 (08.04.2021) entire document	1-4, 43-51
A	WO 2021067633 A2 (ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE) 08 April 2021 (08.04.2021) entire document	1-4, 43-51
A	US 20190202912 A1 (NEXTCURE INC.) 04 July 2019 (04.07.2019) entire document	1-4, 43-51
A	US 20210246423 A1 (NOVARTIS AG et al.) 12 August 2021 (12.08.2021) entire document	1-4, 43-51
A	WEI et al., "KIR3DL3-HHLA2 is a human immunosuppressive pathway and a therapeutic target," <i>Science Immunology</i> , 09 July 2021 (09.07.2021), Vol. 9, No. 6: eabf9792, Pgs. 1-15. entire document	1-4, 43-51
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 December 2023 (14.12.2023)		Date of mailing of the international search report 06 February 2024 (06.02.2024)
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450		Authorized officer MATOS TAINA
Facsimile No. 571-273-8300		Telephone No. 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

4 H 0 4 5

C 0 7 K 14/52 (2006.01)
 C 0 7 K 19/00 (2006.01)
 C 0 7 K 16/00 (2006.01)
 C 0 7 K 14/705 (2006.01)
 C 0 7 K 14/725 (2006.01)
 C 1 2 N 15/13 (2006.01)
 C 1 2 N 15/63 (2006.01)
 C 1 2 N 1/15 (2006.01)
 C 1 2 N 1/19 (2006.01)
 C 1 2 N 1/21 (2006.01)
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)
 C 0 7 K 14/78 (2006.01)
 C 1 2 N 15/12 (2006.01)
 C 1 2 N 15/62 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 K 35/17 (2025.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7105 (2006.01)
 A 6 1 K 31/713 (2006.01)
 A 6 1 K 31/706 (2006.01)

C 0 7 K 14/52
 C 0 7 K 19/00
 C 0 7 K 16/00
 C 0 7 K 14/705
 C 0 7 K 14/725
 C 1 2 N 15/13
 C 1 2 N 15/63 Z
 C 1 2 N 1/15
 C 1 2 N 1/19
 C 1 2 N 1/21
 C 1 2 N 5/10
 C 0 7 K 14/78
 C 1 2 N 15/12
 C 1 2 N 15/62 Z
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 K 35/17
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 K 39/395 E
 A 6 1 K 39/395 T
 A 6 1 K 31/7105
 A 6 1 K 31/713
 A 6 1 K 31/706

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

弁護士 山本 健策

(72)発明者 チャップル, スコット

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, メイン ストリート 2 3 8,
 5 ティーエイチ フロア, ネクストポイント セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 エテマドーギルバートソン, ビジャン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, メイン ストリート 2 3 8,
 5 ティーエイチ フロア, ネクストポイント セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ビンスキーウィチ, デトレフ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, メイン ストリート 2 3 8,
 5 ティーエイチ フロア, ネクストポイント セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

F ターム (参考) 4B065 AA94X AC20 BA30 CA44 CA46

4C084 AA19 MA02 MA17 MA55 MA56 MA66 NA05 NA14 ZB071 ZB261
 ZB271 ZC202 ZC751

4C085 AA13 AA14 BB11 BB41 BB42 BB43 CC23 EE03 GG01 GG02
 GG03 GG04

4C086 AA01 AA02 EA16 MA02 MA04 MA17 MA55 MA56 MA66 NA05
 NA14 ZB07 ZB26 ZB27 ZC75

F ターム (参考)

5

4C087 AA01 AA02 AA03 BB63 MA02 MA17 MA55 MA56 MA66 NA05
NA14 ZB07 ZB26 ZB27 ZC75
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA76 EA28 FA74