

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和4年7月21日(2022.7.21)

【国際公開番号】WO2020/012038

【公表番号】特表2021-526845(P2021-526845A)

【公表日】令和3年10月11日(2021.10.11)

【出願番号】特願2021-500908(P2021-500908)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13(2006.01)

10

C 0 7 K 16/28(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 P 37/04(2006.01)

A 6 1 P 37/06(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 9/127(2006.01)

G 0 1 N 33/531(2006.01)

20

G 0 1 N 33/574(2006.01)

C 1 2 Q 1/02(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/28 Z N A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 P 37/04

30

A 6 1 P 37/06

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 9/127

G 0 1 N 33/531 A

G 0 1 N 33/574 D

C 1 2 Q 1/02

【手続補正書】

40

【提出日】令和4年7月12日(2022.7.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

CD38に結合する抗原結合領域と、

ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基

50

の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、バリエーションFc領域と

を含み、かつ

CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する抗体バリエーションを含む、対象におけるがんを治療するための薬学的組成物。

【請求項2】

前記CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少が、免疫応答を促進させる、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項3】

前記CD38発現免疫細胞がCD38発現免疫抑制細胞である、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

10

【請求項4】

前記CD38発現免疫抑制細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少が、それらの免疫抑制活性を低下させる、請求項3に記載の薬学的組成物。

【請求項5】

前記CD38発現免疫抑制細胞が、制御性T細胞(Treg)、制御性B細胞(Breg)、骨髄由来サブレッサー細胞(MDSC)、免疫抑制性NK細胞、免疫抑制性NKT細胞、免疫抑制性の抗原提示細胞(APC)、免疫抑制性マクロファージ、またはそれらの2つ以上の任意の組み合わせを含む、請求項3または4に記載の薬学的組成物。

【請求項6】

前記CD38発現免疫抑制細胞がCD38発現Tregを含む、請求項3～5のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

20

【請求項7】

前記トロゴサイトーシスが、Fcガンマ受容体(FcR)を発現するエフェクター細胞、例えばマクロファージ、単球、またはそれらの組み合わせを含むFc受容体を発現するエフェクター細胞によって生じる、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項8】

前記CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少が、エフェクターT細胞(Teff)応答、例えばCD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T細胞、またはその両方によって媒介されるTeff応答を含む免疫応答を促進させる、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

30

【請求項9】

前記CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少が、対象における腫瘍細胞に対する免疫応答を促進させる、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項10】

前記がんの腫瘍細胞が検出可能なCD38発現を欠いている、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項11】

前記がんの腫瘍細胞がCD38を発現している、請求項1～9のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

40

【請求項12】

前記対象が血液のがん、例えば、多発性骨髄腫(MM)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(成人)(AML)、マンテル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫(FL)、およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)からなる群より選択される血液のがんを有する、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項13】

前記がんがCLL、マンテル細胞リンパ腫、DLBCL、FL、MM、または急性骨髄性白血病(成人)(AML)である、請求項12に記載の薬学的組成物。

50

## 【請求項14】

前記がんが固形腫瘍、例えば、肺がん、扁平上皮非小細胞肺がん(NSCLC)、非扁平上皮NSCLC、メラノーマ、結腸直腸がん、前立腺がん、去勢抵抗性前立腺がん、胃がん(stomach cancer)、卵巣がん、胃がん(gastric cancer)、肝臓がん、膵臓がん、甲状腺がん、頭頸部の扁平上皮がん、食道または胃腸管のがん、乳がん、卵管がん、脳腫瘍、尿道がん、尿生殖器がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、肺腺がん、腎細胞がん(RCC)(例えば、腎明細胞がんまたは腎乳頭状細胞がん)、中皮腫、鼻咽頭がん(NPC)、食道または胃腸管のがん、またはそれらのいずれかの転移性病変を含む、請求項1~11のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

## 【請求項15】

前記がんが、(a) CD38抗体を含む以前の治療に難治性である、または(b) CD38抗体を含む以前の治療の後に再発する、請求項1~14のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

10

## 【請求項16】

前記CD38抗体がガラツムマブである、請求項15に記載の薬学的組成物。

## 【請求項17】

使用前に対象から採取した生物学的サンプル中のCD38発現免疫細胞、例えばCD38発現Tregの存在を決定することをさらに含み、任意で前記生物学的サンプルが血液サンプル、骨髄サンプルおよび腫瘍生検から選択される、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

## 【請求項18】

任意で以下の段階：

(a) 細胞培養培地に、ウェルあたり約500,000個の新たに分離したPBMCを37℃で一晩プレATINGする段階；

(b) ウェルあたり約100,000個の、一般的な蛍光細胞内アミン色素で標識したCD38抗体オプソニン化Tregを、37℃で一晩添加する段階；および

(c) フローサイトメーターでTreg上のCD38発現を測定する段階であって、対照と比較して、CD38抗体オプソニン化Treg上のCD38の減少がトロゴサイトーシスを示す、段階を含むアッセイで測定した場合に、

末梢血リンパ球(PBMC)の存在下でTreg上のCD38分子の数を減少させる、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物であって、任意で前記対照がアイソタイプ対照抗体である、薬学的組成物。

20

30

## 【請求項19】

前記アッセイにおいて、前記抗体バリエーションが、ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基の変異を除いて同一のアミノ酸配列を有する参照抗体と比較して、Treg上のCD38発現の減少をもたらす、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされ、好ましくは、前記1つまたは複数のアミノ酸残基の変異が、E430G、E345K、E430S、E430F、E430T、E345Q、E345R、E345Y、S440YおよびS440Wからなる群より選択され、より好ましくは、前記1つまたは複数のアミノ酸残基の変異が、E430G、E345K、E430SおよびE345Qに対応する群より選択される、請求項18に記載の薬学的組成物。

40

## 【請求項20】

前記1つまたは複数のアミノ酸残基の変異が、E430Gを含む、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

## 【請求項21】

前記1つまたは複数のアミノ酸残基の変異が、E430Gからなる、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

## 【請求項22】

前記バリエーションFc領域が1つまたは複数のさらなる変異を含み、該1つまたは複数のさらなる変異が、該1つまたは複数のさらなる変異を含まない抗体バリエーションによって誘導される補体依存性細胞傷害(CDC)と抗体依存性細胞傷害(ADCC)の両方を低下させず、

50

好ましくは、前記1つまたは複数のさらなる変異が、アミノ酸残基の、12個以下の変異、例えば11、10、9、8、7、6、5、4、3、2または1個の変異、例えば置換、挿入または欠失である、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項23】

前記バリエーションFc領域が、列挙した変異を除いて、ヒトIgG1、IgG2、IgG3もしくはIgG4アイソタイプ、またはそれらの混合アイソタイプである、好ましくは、前記バリエーションFc領域が、列挙した変異を除いて、ヒトIgG1 Fc領域である、より好ましくは、前記バリエーションFc領域が、列挙した変異を除いて、ヒトIgG1m(f)、IgG1m(a)、IgG1m(x)、IgG1m(z)アロタイプ、またはそれらの混合アロタイプである、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

10

【請求項24】

前記抗体バリエーションが二価抗体である、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項25】

前記抗体バリエーションが全長抗体である、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項26】

前記抗体バリエーションが、列挙した変異を除いて、ヒト抗体である、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項27】

前記抗体バリエーションがモノクローナル抗体である、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

20

【請求項28】

前記抗体バリエーションが、列挙した変異を除いて、IgG1抗体である、好ましくは、列挙した変異を除いて、ヒトモノクローナル全長二価IgG1m(f)抗体である、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項29】

前記抗体バリエーションが、

(a) 202位のAspがGlyで置換されているヒトCD38のバリエーションに結合せず、(ii) 272位のGlnがArgで置換されているヒトCD38のバリエーションに結合し、(iii) 274位のSerがPheで置換されているヒトCD38のバリエーションに結合し、かつ(iv) 237位のThrがAlaで置換されているヒトCD38のバリエーションに結合し；

30

(b) 274位のSerがPheで置換されているヒトCD38のバリエーションに、それがヒトCD38に結合するのと同程度までは結合せず、272位のGlnがArgで置換されているヒトCD38のバリエーションに、それがヒトCD38に結合するのと同程度までは結合せず；または

(c) 274位のSerがPheで置換されているヒトCD38のバリエーションに、それがヒトCD38に結合するのと同程度に結合し、272位のGlnがArgで置換されているヒトCD38のバリエーションに、それがヒトCD38に結合するのと同程度に結合し、かつ237位のThrがAlaで置換されているヒトCD38のバリエーションに、それがヒトCD38に結合するのと同程度に結合する、

40

前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項30】

前記抗体バリエーションが領域SKRNIQFSCKNIYR (SEQ ID NO:86)および領域EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO:87)に特異的に結合し、任意で請求項29の(b)または(c)に記載の結合特性をさらに有する、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項31】

前記抗体バリエーションが、

(a) CD38シクラーゼ活性に対する阻害効果を有し、任意で請求項29の(a)または(b)に記載の抗体の結合特性を有する；

(b) CD38シクラーゼ活性に対する阻害効果を有さず、任意で請求項29の(c)に記載

50

の抗体の結合特性を有する；

- (c) ヒトCD38を発現する細胞の補体依存性細胞傷害 (CDC) を誘導する；
- (d) ヒトCD38を発現する細胞の抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を誘導する；
- (e) 抗体依存性細胞貪食 (ADCP) を誘導する；
- (f) Fc架橋抗体の非存在下ではアポトーシスを誘導しない；または
- (g) (a) および (b) のうちの1つと、(c) ~ (f) のうちの1つまたは複数との任意の組み合わせの特性を有する、

前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項32】

前記抗体バリエーションがヒトCD38のシクラーゼ活性に対する阻害効果を有し、任意で前記シクラーゼ活性が、

(a) マルチウェルプレートで、ウェルあたり100  $\mu$ Lの20mM Tris-HCL中の200,000個のDaudi細胞またはWien133細胞を播種する段階；またはウェルあたり100  $\mu$ Lの20mM Tris-HCL中の0.6  $\mu$ g/mLのHisタグ付き可溶性CD38 (SEQ ID NO:84) を播種する段階；

(b) 各ウェルに1  $\mu$ g/mLのCD38抗体と80  $\mu$ MのNGDを添加する段階；

(c) プラトーに達するまで (例えば、5、10、または30分) 蛍光を測定する段階；および

(d) アイソタイプ対照抗体とインキュベートしたウェルなどの対照と比較して、阻害パーセントを決定する段階

を含む方法によって決定される、

前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項33】

前記CDCが、

(a) マルチウェルプレートで、ウェルあたり0.2%のBSAを添加した培養培地40  $\mu$ Lに100,000個のCD38発現細胞をプレATINGする段階；

(b) 細胞を40  $\mu$ Lの段階希釈したCD38抗体 (0.0002 ~ 10  $\mu$ g/mL) と共に20分間ブレインキュベートする段階；

(c) 各ウェルを20%のプールした正常ヒト血清と共に37  $^{\circ}$ Cで45分間インキュベートする段階；

(d) 生死判別色素を添加し、フローサイトメーターで細胞溶解の割合を測定する段階；

(e) 非線形回帰を用いて最大溶解を決定する段階

を含むアッセイによって決定される、請求項31または32に記載の薬学的組成物。

【請求項34】

前記抗原結合領域が、

(a) SEQ ID NO:37に記載の配列を有するVH CDR1、SEQ ID NO:38に記載の配列を有するVH CDR2、SEQ ID NO:39に記載の配列を有するVH CDR3、SEQ ID NO:41に記載の配列を有するVL CDR1、配列AASを有するVL CDR2、およびSEQ ID NO:42に記載の配列を有するVL CDR3；

(b) SEQ ID NO:9に記載の配列を有するVH CDR1、SEQ ID NO:10に記載の配列を有するVH CDR2、SEQ ID NO:11に記載の配列を有するVH CDR3、SEQ ID NO:13に記載の配列を有するVL CDR1、配列DASを有するVL CDR2、およびSEQ ID NO:14に記載の配列を有するVL CDR3；

(c) SEQ ID NO:2に記載の配列を有するVH CDR1、SEQ ID NO:3に記載の配列を有するVH CDR2、SEQ ID NO:4に記載の配列を有するVH CDR3、SEQ ID NO:6に記載の配列を有するVL CDR1、配列AASを有するVL CDR2、およびSEQ ID NO:7に記載の配列を有するVL CDR3；

(d) SEQ ID NO:16に記載の配列を有するVH CDR1、SEQ ID NO:17に記載の配列を有するVH CDR2、SEQ ID NO:18に記載の配列を有するVH CDR3、SEQ ID NO:20に記載の配列を有するVL CDR1、SEQ ID NO:DASに記載の配列を有するVL CDR2

10

20

30

40

50

、およびSEQ ID NO:21に記載の配列を有するVL CDR3；

(e) SEQ ID NO:23に記載の配列を有するVH CDR1、SEQ ID NO:24に記載の配列を有するVH CDR2、SEQ ID NO:25に記載の配列を有するVH CDR3、SEQ ID NO:27に記載の配列を有するVL CDR1、配列AASを有するVL CDR2、およびSEQ ID NO:28に記載の配列を有するVL CDR3；

(f) SEQ ID NO:30に記載の配列を有するVH CDR1、SEQ ID NO:31に記載の配列を有するVH CDR2、SEQ ID NO:32に記載の配列を有するVH CDR3、SEQ ID NO:34に記載の配列を有するVL CDR1、配列AASを有するVL CDR2、およびSEQ ID NO:35に記載の配列を有するVL CDR3；

(g) SEQ ID NO:44に記載の配列を有するVH CDR1、SEQ ID NO:45に記載の配列を有するVH CDR2、SEQ ID NO:46に記載の配列を有するVH CDR3、SEQ ID NO:48に記載の配列を有するVL CDR1、配列AASを有するVL CDR2、およびSEQ ID NO:49に記載の配列を有するVL CDR3；

(h) SEQ ID NO:51に記載の配列を有するVH CDR1、SEQ ID NO:52に記載の配列を有するVH CDR2、SEQ ID NO:53に記載の配列を有するVH CDR3、SEQ ID NO:55に記載の配列を有するVL CDR1、配列AASを有するVL CDR2、およびSEQ ID NO:56に記載の配列を有するVL CDR3；または

(i) SEQ ID NO:88に記載の配列を有するVH CDR1、SEQ ID NO:89に記載の配列を有するVH CDR2、SEQ ID NO:90に記載の配列を有するVH CDR3、SEQ ID NO:91に記載の配列を有するVL CDR1、配列AASを有するVL CDR2、およびSEQ ID NO:92に記載の配列を有するVL CDR3

からなる群より選択される相補性決定領域（CDR）を含む可変重鎖（VH）領域と可変軽鎖（VL）領域を含む、請求項1～3.3のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項35】

前記抗原結合領域が、

(i) 請求項34の(a)のVH CDRおよびVL CDR、ならびにSEQ ID NO:36に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:36とは異なる、VH領域；

(ii) 請求項34の(b)のVH CDRおよびVL CDR、ならびにSEQ ID NO:8に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:8とは異なる、VH領域；

(iii) 請求項34の(c)のVH CDRおよびVL CDR、ならびにSEQ ID NO:1に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:1とは異なる、VH領域；

(iv) 請求項34の(d)のVH CDRおよびVL CDR、ならびにSEQ ID NO:15に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:15とは異なる、VH領域；

(v) 請求項34の(e)のVH CDRおよびVL CDR、ならびにSEQ ID NO:22に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:22とは異なる、VH領域；

(vi) 請求項34の(f)のVH CDRおよびVL CDR、ならびにSEQ ID NO:29に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:29とは異なる、VH領域；

(vii) 請求項34の(g)のVH CDRおよびVL CDR、ならびにSEQ ID NO:43に対して

10

20

30

40

50

少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:43とは異なる、VH領域；または

(viii) 請求項34の(h)のVH CDRおよびVL CDR、ならびにSEQ ID NO:50に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:50とは異なる、VH領域

を含む、請求項34に記載の薬学的組成物。

【請求項36】

前記抗原結合領域が、

請求項35の(i)のVH領域、およびSEQ ID NO:40に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:40とは異なる、VL領域；

請求項35の(ii)のVH領域、およびSEQ ID NO:12に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:12とは異なる、VL領域；

請求項35の(iii)のVH領域、およびSEQ ID NO:5に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:5とは異なる、VL領域；

請求項35の(iv)のVH領域、およびSEQ ID NO:19に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:19とは異なる、VL領域；

請求項35の(v)のVH領域、およびSEQ ID NO:26に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:26とは異なる、VL領域；

請求項35の(vi)のVH領域、およびSEQ ID NO:33に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:33とは異なる、VL領域；

請求項35の(vii)のVH領域、およびSEQ ID NO:47に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:47とは異なる、VL領域；または

請求項35の(viii)のVH領域、およびSEQ ID NO:54に対して少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:54とは異なる、VL領域

を含む、請求項34または35に記載の薬学的組成物。

【請求項37】

前記抗原結合領域が、

(a) SEQ ID NO:36を含むVH領域およびSEQ ID NO:40を含むVL領域；

(b) SEQ ID NO:8を含むVH領域およびSEQ ID NO:12を含むVL領域；

(c) SEQ ID NO:1を含むVH領域およびSEQ ID NO:5を含むVL領域；

(d) SEQ ID NO:15を含むVH領域およびSEQ ID NO:19を含むVL領域；

(e) SEQ ID NO:22を含むVH領域およびSEQ ID NO:26を含むVL領域；

10

20

30

40

50

(f) SEQ ID NO:29を含むVH領域およびSEQ ID NO:33を含むVL領域；  
 (g) SEQ ID NO:43を含むVH領域およびSEQ ID NO:47を含むVL領域；または  
 (h) SEQ ID NO:50を含むVH領域およびSEQ ID NO:54を含むVL領域  
 を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項38】

前記抗原結合領域が、SEQ ID NO:36を含むVH領域およびSEQ ID NO:40を含むVL領域を含む、請求項37に記載の薬学的組成物。

【請求項39】

前記抗原結合領域が、SEQ ID NO:8を含むVH領域およびSEQ ID NO:12を含むVL領域を含む、請求項37に記載の薬学的組成物。

10

【請求項40】

核酸または核酸の組み合わせ、または前記核酸または核酸の組み合わせを含む送達ビヒクルを含む、対象におけるがんの治療のための薬学的組成物であって、

該核酸または核酸の組み合わせが、

CD38に結合する抗原結合領域と、

ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、バリエーションFc領域と

を含む、抗体バリエーションをコードしており、かつ

該抗体バリエーションが、CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、

20

前記薬学的組成物。

【請求項41】

請求項2～39のいずれか一項または複数に記載のさらなる特徴を含む、請求項40に記載の薬学的組成物。

【請求項42】

送達ビヒクルが粒子である、例えば脂質ナノ粒子(LNP)である、任意で前記LNPが、脂質、イオン化可能なアミノ脂質、PEG脂質、コレステロール、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項40または41に記載の薬学的組成物。

【請求項43】

30

CD38に結合する抗原結合領域と、

ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、バリエーションFc領域と

を含み、かつ

CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する抗体バリエーションを含む、対象における免疫応答を促進させるための薬学的組成物。

【請求項44】

CD38に結合する抗原結合領域と、

ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、バリエーションFc領域と

40

を含み、かつ

CD38発現腫瘍細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する抗体バリエーションを含む、対象におけるがんの治療のための薬学的組成物。

【請求項45】

請求項2～39のいずれか一項または複数に記載のさらなる特徴を含む、請求項43または44に記載の薬学的組成物。

【請求項46】

治療上有効な量で、かつ/または前記疾患を治療するのに十分な時間にわたり投与される

50

、請求項1～45のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項47】

核酸または核酸の組み合わせ、または前記核酸または核酸の組み合わせを含む送達ビヒクルを含む、対象における免疫応答を促進させるための薬学的組成物であって、  
 該核酸または核酸の組み合わせが、  
 CD38に結合する抗原結合領域と、  
 ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、バリエーションFc領域と  
 を含む、抗体バリエーションをコードしており、かつ  
 該抗体バリエーションが、CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、  
 前記薬学的組成物。

10

【請求項48】

核酸または核酸の組み合わせ、または前記核酸または核酸の組み合わせを含む送達ビヒクルを含む、対象におけるがんの治療のための薬学的組成物であって、  
 該核酸または核酸の組み合わせが、  
 CD38に結合する抗原結合領域と、  
 ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、バリエーションFc領域と  
 を含む、抗体バリエーションをコードしており、かつ  
 該抗体バリエーションが、CD38発現腫瘍細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、  
 前記薬学的組成物。

20

【請求項49】

請求項2～39のいずれか一項または複数に記載のさらなる特徴を含む、請求項47または48に記載の薬学的組成物。

【請求項50】

送達ビヒクルが粒子である、例えば脂質ナノ粒子(LNP)である、任意で前記LNPが、  
 脂質、イオン化可能なアミノ脂質、PEG脂質、コレステロール、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項47～49のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

30

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

[本発明1001]

対象におけるがんの治療に使用するための抗体バリエーションであって、  
 CD38に結合する抗原結合領域と、

40

ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、バリエーションFc領域と  
 を含み、かつ

CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、  
 前記抗体バリエーション。

[本発明1002]

前記CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少が、免疫応答を促進させる、本発明1001の使用のための抗体バリエーション。

50

## [本発明1003]

前記CD38発現免疫細胞がCD38発現免疫抑制細胞である、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエント。

## [本発明1004]

前記CD38発現免疫抑制細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少が、それらの免疫抑制活性を低下させる、本発明1003の使用のための抗体バリエント。

## [本発明1005]

前記CD38発現免疫抑制細胞が、制御性T細胞(Treg)、制御性B細胞(Breg)、骨髄由来サプレッサー細胞(MDSC)、免疫抑制性NK細胞、免疫抑制性NKT細胞、免疫抑制性の抗原提示細胞(APC)、免疫抑制性マクロファージ、またはそれらの2つ以上の任意の組み合わせを含む、本発明1003または1004の使用のための抗体バリエント。

10

## [本発明1006]

前記CD38発現免疫抑制細胞がCD38発現Tregを含む、本発明1003~1005のいずれかの使用のための抗体バリエント。

## [本発明1007]

前記トロゴサイトーシスが、Fcガンマ受容体(Fc $\gamma$ R)を発現するエフェクター細胞によって生じる、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエント。

## [本発明1008]

前記Fc $\gamma$ 受容体を発現するエフェクター細胞が、マクロファージ、単球、またはそれらの組み合わせを含む、本発明1007の使用のための抗体バリエント。

20

## [本発明1009]

前記CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少が、エフェクターT細胞(Teff)応答を含む免疫応答を促進させる、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエント。

## [本発明1010]

前記Teff応答が、CD3 $\pm$ CD4 $\pm$ T細胞、CD3 $\pm$ CD8 $\pm$ T細胞、またはその両方によって媒介される、本発明1009の使用のための抗体バリエント。

## [本発明1011]

前記CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少が、対象における腫瘍細胞に対する免疫応答を促進させる、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエント。

30

## [本発明1012]

前記がんの腫瘍細胞が検出可能なCD38発現を欠いている、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエント。

## [本発明1013]

前記がんの腫瘍細胞がCD38を発現している、本発明1001~1011のいずれかの使用のための抗体バリエント。

## [本発明1014]

前記対象が血液のがんを有する、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエント。

## [本発明1015]

前記血液のがんが、多発性骨髄腫(MM)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(成人)(AML)、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫(FL)、およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)からなる群より選択される、本発明1013の使用のための抗体バリエント。

40

## [本発明1016]

前記がんがCLLである、本発明1014の使用のための抗体バリエント。

## [本発明1017]

前記がんがマントル細胞リンパ腫である、本発明1014の使用のための抗体バリエント。

## [本発明1018]

前記がんがDLBCLである、本発明1014の使用のための抗体バリエント。

50

[本発明1019]

前記がんがFLである、本発明1014の使用のための抗体バリエーション。

[本発明1020]

前記がんがMMである、本発明1014の使用のための抗体バリエーション。

[本発明1021]

前記がんが急性骨髄性白血病（成人）（AML）である、本発明1014の使用のための抗体バリエーション。

[本発明1022]

前記がんが固形腫瘍を含む、本発明1001～1013のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

10

[本発明1023]

前記固形腫瘍が、肺がん、扁平上皮非小細胞肺癌（NSCLC）、非扁平上皮NSCLC、メラノーマ、結腸直腸がん、前立腺がん、去勢抵抗性前立腺がん、胃がん（stomach cancer）、卵巣がん、胃がん（gastric cancer）、肝臓がん、膵臓がん、甲状腺がん、頭頸部の扁平上皮がん、食道または胃腸管のがん、乳がん、卵管がん、脳腫瘍、尿道がん、尿生殖器がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、肺腺がん、腎細胞がん（RCC）（例えば、腎明細胞がんまたは腎乳頭状細胞がん）、中皮腫、鼻咽頭がん（NPC）、食道または胃腸管のがん、またはそれらのいずれかの転移性病変である、本発明1022の使用のための抗体バリエーション。

[本発明1024]

前記がんが、CD38抗体を含む以前の治療に難治性である、本発明1001～1023のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

20

[本発明1025]

前記がんが、CD38抗体を含む以前の治療の後に再発する、本発明1001～1023のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1026]

前記CD38抗体がガラツムマブである、本発明1024または1025の使用のための抗体バリエーション。

[本発明1027]

使用前に対象から採取した生物学的サンプル中のCD38発現免疫細胞の存在を決定することをさらに含む、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

30

[本発明1028]

使用前に対象から採取した生物学的サンプル中のCD38発現Tregの存在を決定することをさらに含む、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1029]

前記生物学的サンプルが、血液サンプル、骨髄サンプルおよび腫瘍生検から選択される、本発明1027または1028の使用のための抗体バリエーション。

[本発明1030]

任意で以下の段階：

（a）細胞培養培地に、ウェルあたり約500,000個の新たに分離したPBMCを37 で一晩プレATINGする段階；

40

（b）ウェルあたり約100,000個の、一般的な蛍光細胞内アミン色素で標識したCD38抗体オプソニン化Tregを、37 で一晩添加する段階；および

（c）フローサイトメーターでTreg上のCD38発現を測定する段階であって、対照と比較して、CD38抗体オプソニン化Treg上のCD38の減少がトロゴサイトーシスを示す、段階

を含むアッセイで測定した場合に、

末梢血リンパ球（PBMC）の存在下でTreg上のCD38分子の数を減少させる、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1031]

50

前記対照がアイソタイプ対照抗体である、本発明1030の使用のための抗体バリエーション。

[本発明1032]

前記アッセイにおいて、ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基の変異を除いて同一のアミノ酸配列を有する参照抗体と比較して、Treg上のCD38発現の減少をもたらす、抗体バリエーションであって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、本発明1030の使用のための抗体バリエーション。

[本発明1033]

前記1つまたは複数のアミノ酸残基の変異が、E430G、E345K、E430S、E430F、E430T、E345Q、E345R、E345Y、S440YおよびS440Wからなる群より選択される、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

10

[本発明1034]

前記1つまたは複数のアミノ酸残基の変異が、E430G、E345K、E430SおよびE345Qに対応する群より選択される、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1035]

前記1つまたは複数のアミノ酸残基の変異が、E430Gを含む、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1036]

前記1つまたは複数のアミノ酸残基の変異が、E430Gからなる、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

20

[本発明1037]

前記バリエーションFc領域が1つまたは複数のさらなる変異を含み、該1つまたは複数のさらなる変異が、該1つまたは複数のさらなる変異を含まない抗体バリエーションによって誘導される補体依存性細胞傷害(CDC)と抗体依存性細胞傷害(ADCC)の両方を低下させない、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1038]

前記1つまたは複数のさらなる変異が、アミノ酸残基の、12個以下の変異、例えば11、10、9、8、7、6、5、4、3、2または1個の変異、例えば置換、挿入または欠失である、本発明1037の使用のための抗体バリエーション。

[本発明1039]

前記バリエーションFc領域が、列挙した変異を除いて、ヒトIgG1、IgG2、IgG3もしくはIgG4アイソタイプ、またはそれらの混合アイソタイプである、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

30

[本発明1040]

前記バリエーションFc領域が、列挙した変異を除いて、ヒトIgG1 Fc領域である、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1041]

前記バリエーションFc領域が、列挙した変異を除いて、ヒトIgG1m(f)、IgG1m(a)、IgG1m(x)、IgG1m(z)アロタイプ、またはそれらの混合アロタイプである、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

40

[本発明1042]

二価抗体である、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1043]

全長抗体である、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1044]

列挙した変異を除いて、ヒト抗体である、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1045]

二価抗体である、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1046]

50

モノクローナル抗体である、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1047]

列挙した変異を除いて、IgG1抗体である、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1048]

列挙した変異を除いて、ヒトモノクローナル全長二価IgG1m(f)、抗体である、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1049]

(a) 202位のAspがGlyで置換されているヒトCD38のバリエーションに結合せず、(ii) 272位のGlnがArgで置換されているヒトCD38のバリエーションに結合し、(iii) 274位のSerがPheで置換されているヒトCD38のバリエーションに結合し、かつ(iv) 237位のThrがAlaで置換されているヒトCD38のバリエーションに結合し；

(b) 274位のSerがPheで置換されているヒトCD38のバリエーションに、それがヒトCD38に結合するのと同程度までは結合せず、272位のGlnがArgで置換されているヒトCD38のバリエーションに、それがヒトCD38に結合するのと同程度までは結合せず；または

(c) 274位のSerがPheで置換されているヒトCD38のバリエーションに、それがヒトCD38に結合するのと同程度に結合し、272位のGlnがArgで置換されているヒトCD38のバリエーションに、それがヒトCD38に結合するのと同程度に結合し、かつ237位のThrがAlaで置換されているヒトCD38のバリエーションに、それがヒトCD38に結合するのと同程度に結合する、

前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1050]

領域SKRNIQFSCCKNIYR (SEQ ID NO:86)および領域EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO:87)に特異的に結合し、任意で本発明1049の(b)または(c)の結合特性をさらに有する、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1051]

(a) CD38シクラーゼ活性に対する阻害効果を有し、任意で本発明1049の(a)または(b)の抗体の結合特性を有する；

(b) CD38シクラーゼ活性に対する阻害効果を有さず、任意で本発明1049の(c)の抗体の結合特性を有する；

(c) ヒトCD38を発現する細胞の補体依存性細胞傷害(CDC)を誘導する；

(d) ヒトCD38を発現する細胞の抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘導する；

(e) 抗体依存性細胞貪食(ADCP)を誘導する；

(f) Fc架橋抗体の非存在下ではアポトーシスを誘導しない；または

(g) (a) および(b)のうちの一つと、(c) ~ (f)のうちの一つまたは複数との任意の組み合わせの特性を有する、

前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1052]

ヒトCD38のシクラーゼ活性に対する阻害効果を有する、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1053]

前記シクラーゼ活性が、

(a) マルチウェルプレートで、ウェルあたり100  $\mu$ Lの20mM Tris-HCL中の200,000個のDaudi細胞またはWien133細胞を播種する段階；またはウェルあたり100  $\mu$ Lの20mM Tris-HCL中の0.6  $\mu$ g/mLのHisタグ付き可溶性CD38 (SEQ ID NO:84)を播種する段階；

(b) 各ウェルに1  $\mu$ g/mLのCD38抗体と80  $\mu$ MのNGDを添加する段階；

(c) プラトーに達するまで(例えば、5、10、または30分)蛍光を測定する段階；および

(d) アイソタイプ対照抗体とインキュベートしたウェルなどの対照と比較して、阻害

10

20

30

40

50

パーセントを決定する段階

を含む方法によって決定される、本発明1051または1052の使用のための抗体バリエーション。

[本発明1054]

前記CDCが、

(a) マルチウェルプレートで、ウェルあたり0.2%のBSAを添加した培養培地40  $\mu$ Lに100,000個のCD38発現細胞をプレATINGする段階；

(b) 細胞を40  $\mu$ Lの段階希釈したCD38抗体(0.0002 ~ 10  $\mu$ g/mL)と共に20分間プレインキュベートする段階；

(c) 各ウェルを20%のプールした正常ヒト血清と共に37 で45分間インキュベートする段階； 10

(d) 生死判別色素を添加し、フローサイトメーターで細胞溶解の割合を測定する段階；

(e) 非線形回帰を用いて最大溶解を決定する段階

を含むアッセイによって決定される、本発明1051 ~ 1053のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1055]

前記抗原結合領域が、

(a) SEQ ID NO:37に記載の配列を有するVH CDR1、SEQ ID NO:38に記載の配列を有するVH CDR2、SEQ ID NO:39に記載の配列を有するVH CDR3、SEQ ID NO:41に記載の配列を有するVL CDR1、配列AASを有するVL CDR2、およびSEQ ID NO:42に記載の配列を有するVL CDR3； 20

(b) SEQ ID NO:9に記載の配列を有するVH CDR1、SEQ ID NO:10に記載の配列を有するVH CDR2、SEQ ID NO:11に記載の配列を有するVH CDR3、SEQ ID NO:13に記載の配列を有するVL CDR1、配列DASを有するVL CDR2、およびSEQ ID NO:14に記載の配列を有するVL CDR3；

(c) SEQ ID NO:2に記載の配列を有するVH CDR1、SEQ ID NO:3に記載の配列を有するVH CDR2、SEQ ID NO:4に記載の配列を有するVH CDR3、SEQ ID NO:6に記載の配列を有するVL CDR1、配列AASを有するVL CDR2、およびSEQ ID NO:7に記載の配列を有するVL CDR3；

(d) SEQ ID NO:16に記載の配列を有するVH CDR1、SEQ ID NO:17に記載の配列を有するVH CDR2、SEQ ID NO:18に記載の配列を有するVH CDR3、SEQ ID NO:20に記載の配列を有するVL CDR1、SEQ ID NO:DASに記載の配列を有するVL CDR2、およびSEQ ID NO:21に記載の配列を有するVL CDR3； 30

(e) SEQ ID NO:23に記載の配列を有するVH CDR1、SEQ ID NO:24に記載の配列を有するVH CDR2、SEQ ID NO:25に記載の配列を有するVH CDR3、SEQ ID NO:27に記載の配列を有するVL CDR1、配列AASを有するVL CDR2、およびSEQ ID NO:28に記載の配列を有するVL CDR3；

(f) SEQ ID NO:30に記載の配列を有するVH CDR1、SEQ ID NO:31に記載の配列を有するVH CDR2、SEQ ID NO:32に記載の配列を有するVH CDR3、SEQ ID NO:34に記載の配列を有するVL CDR1、配列AASを有するVL CDR2、およびSEQ ID NO:35に記載の配列を有するVL CDR3； 40

(g) SEQ ID NO:44に記載の配列を有するVH CDR1、SEQ ID NO:45に記載の配列を有するVH CDR2、SEQ ID NO:46に記載の配列を有するVH CDR3、SEQ ID NO:48に記載の配列を有するVL CDR1、配列AASを有するVL CDR2、およびSEQ ID NO:49に記載の配列を有するVL CDR3；

(h) SEQ ID NO:51に記載の配列を有するVH CDR1、SEQ ID NO:52に記載の配列を有するVH CDR2、SEQ ID NO:53に記載の配列を有するVH CDR3、SEQ ID NO:55に記載の配列を有するVL CDR1、配列AASを有するVL CDR2、およびSEQ ID NO:56に記載の配列を有するVL CDR3；または

(i) SEQ ID NO:88に記載の配列を有するVH CDR1、SEQ ID NO:89に記載の配列 50

を有するVH CDR2、SEQ ID NO:90に記載の配列を有するVH CDR3、SEQ ID NO:91に記載の配列を有するVL CDR1、配列AASを有するVL CDR2、およびSEQ ID NO:92に記載の配列を有するVL CDR3

からなる群より選択される相補性決定領域（CDR）を含む可変重鎖（VH）領域と可変軽鎖（VL）領域を含む、本発明1001～1054のいずれかの使用のための抗体バリエーション。  
[本発明1056]

（i）（a）のVH CDRおよびVL CDR、ならびにSEQ ID NO:36に対して少なくとも80%の同一性、例えば90%、95%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:36とは異なり、任意で、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換を含むかまたは該アミノ酸置換からなる、VH領域；

10

（ii）（b）のVH CDRおよびVL CDR、ならびにSEQ ID NO:8に対して少なくとも80%の同一性、例えば90%、95%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:8とは異なり、任意で、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換を含むかまたは該アミノ酸置換からなる、VH領域；

（iii）（c）のVH CDRおよびVL CDR、ならびにSEQ ID NO:1に対して少なくとも80%の同一性、例えば90%、95%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:1とは異なり、任意で、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換を含むかまたは該アミノ酸置換からなる、VH領域；

20

（iv）（d）のVH CDRおよびVL CDR、ならびにSEQ ID NO:15に対して少なくとも80%の同一性、例えば90%、95%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:15とは異なり、任意で、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換を含むかまたは該アミノ酸置換からなる、VH領域；

30

（v）（e）のVH CDRおよびVL CDR、ならびにSEQ ID NO:22に対して少なくとも80%の同一性、例えば90%、95%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:22とは異なり、任意で、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換を含むかまたは該アミノ酸置換からなる、VH領域；

（vi）（f）のVH CDRおよびVL CDR、ならびにSEQ ID NO:29に対して少なくとも80%の同一性、例えば90%、95%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:29とは異なり、任意で、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換を含むかまたは該アミノ酸置換からなる、VH領域；

40

（vii）（g）のVH CDRおよびVL CDR、ならびにSEQ ID NO:43に対して少なくとも80%の同一性、例えば90%、95%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:43とは異なり、任意で、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換を含むかまたは該アミノ酸置換からなる、VH領域；または

（viii）（h）のVH CDRおよびVL CDR、ならびにSEQ ID NO:50に対して少なくとも80%の同一性、例えば90%、95%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有する

50

アミノ酸配列を含むVH領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:50とは異なり、任意で、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換を含むかまたは該アミノ酸置換からなる、VH領域を含む、本発明1055の使用のための抗体バリエーション。

[本発明1057]

(i) のVH領域、およびSEQ ID NO:40に対して少なくとも80%の同一性、例えば90%、95%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:40とは異なり、任意で、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換を含むかまたは該アミノ酸置換からなる、VL領域；

(ii) のVH領域、およびSEQ ID NO:12に対して少なくとも80%の同一性、例えば90%、95%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:12とは異なり、任意で、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換を含むかまたは該アミノ酸置換からなる、VL領域；

(iii) のVH領域、およびSEQ ID NO:5に対して少なくとも80%の同一性、例えば90%、95%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:5とは異なり、任意で、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換を含むかまたは該アミノ酸置換からなる、VL領域；

(iv) のVH領域、およびSEQ ID NO:19に対して少なくとも80%の同一性、例えば90%、95%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:19とは異なり、任意で、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換を含むかまたは該アミノ酸置換からなる、VL領域；

(v) のVH領域、およびSEQ ID NO:26に対して少なくとも80%の同一性、例えば90%、95%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:26とは異なり、任意で、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換を含むかまたは該アミノ酸置換からなる、VL領域；

(vi) のVH領域、およびSEQ ID NO:33に対して少なくとも80%の同一性、例えば90%、95%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:33とは異なり、任意で、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換を含むかまたは該アミノ酸置換からなる、VL領域；

(vii) のVH領域、およびSEQ ID NO:47に対して少なくとも80%の同一性、例えば90%、95%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:47とは異なり、任意で、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換を含むかまたは該アミノ酸置換からなる、VL領域；  
または

(viii) のVH領域、およびSEQ ID NO:54に対して少なくとも80%の同一性、例えば90%、95%、97%、98%、もしくは99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むVL領域であって、任意で、フレームワーク領域における1つまたは複数のアミノ酸挿入、欠失および/または置換の点でSEQ ID NO:54とは異なり、任意で、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換を含むかまたは該アミノ酸置換からなる、VL領域を含む、本発明1055または1056の使用のための抗体バリエーション。

[本発明1058]

(a) SEQ ID NO:36を含むVH領域およびSEQ ID NO:40を含むVL領域；

(b) SEQ ID NO:8を含むVH領域およびSEQ ID NO:12を含むVL領域；  
(c) SEQ ID NO:1を含むVH領域およびSEQ ID NO:5を含むVL領域；  
(d) SEQ ID NO:15を含むVH領域およびSEQ ID NO:19を含むVL領域；  
(e) SEQ ID NO:22を含むVH領域およびSEQ ID NO:26を含むVL領域；  
(f) SEQ ID NO:29を含むVH領域およびSEQ ID NO:33を含むVL領域；  
(g) SEQ ID NO:43を含むVH領域およびSEQ ID NO:47を含むVL領域；または  
(h) SEQ ID NO:50を含むVH領域およびSEQ ID NO:54を含むVL領域  
を含む、前記本発明のいずれかの使用のための抗体バリエーション。

[本発明1059]

SEQ ID NO:36を含むVH領域およびSEQ ID NO:40を含むVL領域を含む、本発明1058の使用のための抗体バリエーション。

10

[本発明1060]

SEQ ID NO:8を含むVH領域およびSEQ ID NO:12を含むVL領域を含む、本発明1058の使用のための抗体バリエーション。

[本発明1061]

対象におけるがんの治療に使用するための核酸または核酸の組み合わせであって、

該核酸または核酸の組み合わせが、

CD38に結合する抗原結合領域と、

ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、バリエーションFc領域と

20

を含む、抗体バリエーションをコードしており、かつ

該抗体バリエーションが、CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、

前記核酸または核酸の組み合わせ。

[本発明1062]

本発明1002～1060のいずれかまたは複数のさらなる特徴を含む、本発明1061の使用のための核酸または核酸の組み合わせ。

[本発明1063]

対象におけるがんの治療に使用するための核酸または核酸の組み合わせを含む送達ビヒクルであって、

30

該核酸または核酸の組み合わせが、

CD38に結合する抗原結合領域と、

ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、バリエーションFc領域と

を含む、抗体バリエーションをコードしており、かつ

該抗体バリエーションが、CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、

前記送達ビヒクル。

40

[本発明1064]

本発明1002～1060のいずれかまたは複数のさらなる特徴を含む、本発明1063の送達ビヒクル。

[本発明1065]

粒子である、本発明1063または1064の送達ビヒクル。

[本発明1066]

前記粒子が脂質ナノ粒子(LNP)である、本発明1065の送達ビヒクル。

[本発明1067]

前記LNPが、脂質、イオン化可能なアミノ脂質、PEG脂質、コレステロール、またはそれらの任意の組み合わせを含む、本発明1066の送達ビヒクル。

50

[本発明1068]

対象における免疫応答を促進させるのに使用するための抗体バリエーションであって、  
CD38に結合する抗原結合領域と、  
ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残  
基の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って  
番号付けされる、バリエーションFc領域と  
を含み、かつ  
CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、  
前記抗体バリエーション。

[本発明1069]

対象におけるがんの治療に使用するための抗体バリエーションであって、  
CD38に結合する抗原結合領域と、  
ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残  
基の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って  
番号付けされる、バリエーションFc領域と  
を含み、かつ  
CD38発現腫瘍細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、  
前記抗体バリエーション。

[本発明1070]

本発明1002～1060のいずれかまたは複数のさらなる特徴を含む、本発明1068また  
は1069の使用のための抗体バリエーション。

[本発明1071]

抗体バリエーションを対象に投与する段階を含む、対象におけるがんを治療する方法であ  
って、  
該抗体バリエーションが、  
CD38に結合する抗原結合領域と、  
ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残  
基の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って  
番号付けされる、バリエーションFc領域と  
を含み、かつ  
CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、  
前記方法。

[本発明1072]

抗体バリエーションを対象に投与する段階を含む、対象における免疫応答を促進させる方法  
であって、  
該抗体バリエーションが、  
CD38に結合する抗原結合領域と、  
ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残  
基の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って  
番号付けされる、バリエーションFc領域と  
を含み、かつ  
CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、  
前記方法。

[本発明1073]

抗体バリエーションを対象に投与する段階を含む、対象におけるがんを治療する方法であ  
って、  
該抗体バリエーションが、  
CD38に結合する抗原結合領域と、  
ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残  
基の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って

10

20

30

40

50

番号付けされる、バリエーションFc領域と  
を含み、かつ

CD38発現腫瘍細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、  
前記方法。

[本発明1074]

前記抗体バリエーションが、治療上有効な量で、かつ/または前記疾患を治療するのに十分な時間にわたり投与される、本発明1071~1073のいずれかの方法。

[本発明1075]

本発明1002~1060のいずれかの特徴をさらに含む、本発明1071~1074のいずれかの方法。

10

[本発明1076]

対象における免疫応答を促進させるのに使用するための核酸または核酸の組み合わせであって、

該核酸または核酸の組み合わせが、

CD38に結合する抗原結合領域と、

ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、バリエーションFc領域と

を含む、抗体バリエーションをコードしており、かつ

該抗体バリエーションが、CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、

20

前記核酸または核酸の組み合わせ。

[本発明1077]

対象におけるがんの治療に使用するための核酸または核酸の組み合わせであって、

該核酸または核酸の組み合わせが、

CD38に結合する抗原結合領域と、

ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、バリエーションFc領域と

を含む、抗体バリエーションをコードしており、かつ

30

該抗体バリエーションが、CD38発現腫瘍細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、

前記核酸または核酸の組み合わせ。

[本発明1078]

本発明1002~1060のいずれかまたは複数のさらなる特徴を含む、本発明1076または1077の使用のための核酸または核酸の組み合わせ。

[本発明1079]

対象における免疫応答を促進させるのに使用するための核酸または核酸の組み合わせを含む送達ビヒクルであって、

該核酸または核酸の組み合わせが、

CD38に結合する抗原結合領域と、

ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、バリエーションFc領域と

を含む、抗体バリエーションをコードしており、かつ

40

該抗体バリエーションが、CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、

前記送達ビヒクル。

[本発明1080]

対象におけるがんの治療に使用するための核酸または核酸の組み合わせを含む送達ビヒ

50

クルであって、

該核酸または核酸の組み合わせが、

CD38に結合する抗原結合領域と、

ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、バリエーションFc領域と

を含む、抗体バリエーションをコードしており、かつ

該抗体バリエーションが、CD38発現腫瘍細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、

前記送達ビヒクル。

[本発明1081]

本発明1002~1060のいずれかまたは複数のさらなる特徴を含む、本発明1079または1080の送達ビヒクル。

[本発明1082]

粒子である、本発明1079~1081のいずれかの送達ビヒクル。

[本発明1083]

前記粒子が脂質ナノ粒子(LNP)である、本発明1082の送達ビヒクル。

[本発明1084]

前記LNPが、脂質、イオン化可能なアミノ脂質、PEG脂質、コレステロール、またはそれらの任意の組み合わせを含む、本発明1083の送達ビヒクル。

[本発明1085]

核酸または核酸の組み合わせを対象に投与する段階を含む、対象におけるがんを治療する方法であって、

該核酸または核酸の組み合わせが、

CD38に結合する抗原結合領域と、

ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、バリエーションFcと

を含む、抗体バリエーションをコードしており、かつ

該抗体バリエーションが、CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、

前記方法。

[本発明1086]

核酸または核酸の組み合わせを対象に投与する段階を含む、対象における免疫応答を促進させる方法であって、

該核酸または核酸の組み合わせが、

CD38に結合する抗原結合領域と、

ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基の変異を含むバリエーションFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、バリエーションFc領域と

を含む、抗体バリエーションをコードしており、かつ

該抗体バリエーションが、CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、

前記方法。

[本発明1087]

核酸または核酸の組み合わせを対象に投与する段階を含む、対象におけるがんを治療する方法であって、

該核酸または核酸の組み合わせが、

CD38に結合する抗原結合領域と、

ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残

10

20

30

40

50

基の変異を含むバリエントFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、バリエントFc領域と  
を含む、抗体バリエントをコードしており、かつ  
該抗体バリエントが、CD38発現腫瘍細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、  
 前記方法。

[本発明1088]

本発明1002～1060のいずれかまたは複数の特徴をさらに含む、本発明1085～1087のいずれかの方法。

[本発明1089]

核酸または核酸の組み合わせを含む送達ビヒクルを対象に投与する段階を含む、対象におけるがんを治療する方法であって、

該核酸または核酸の組み合わせが、

CD38に結合する抗原結合領域と、

ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基の変異を含むバリエントFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、バリエントFc領域と

を含む、抗体バリエントをコードしており、かつ

該抗体バリエントが、CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、

前記方法。

[本発明1090]

核酸または核酸の組み合わせを含む送達ビヒクルを対象に投与する段階を含む、対象における免疫応答を促進させる方法であって、

該核酸または核酸の組み合わせが、

CD38に結合する抗原結合領域と、

ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基の変異を含むバリエントFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、バリエントFc領域と

を含む、抗体バリエントをコードしており、かつ

該抗体バリエントが、CD38発現免疫細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、

前記方法。

[本発明1091]

核酸または核酸の組み合わせを含む送達ビヒクルを対象に投与する段階を含む、対象におけるがんを治療する方法であって、

該核酸または核酸の組み合わせが、

CD38に結合する抗原結合領域と、

ヒトIgG1重鎖中のE430、E345およびS440に対応する1つまたは複数のアミノ酸残基の変異を含むバリエントFc領域であって、該アミノ酸残基はEUインデックスに従って番号付けされる、バリエントFc領域と

を含む、抗体バリエントをコードしており、かつ

該抗体バリエントが、CD38発現腫瘍細胞上でのトロゴサイトーシスを介したCD38の減少を誘導する、

前記方法。

[本発明1092]

本発明1002～1060のいずれかまたは複数の特徴をさらに含む、本発明1089～1091のいずれかの方法。

[本発明1093]

前記送達ビヒクルが粒子である、本発明1089～1092のいずれかの方法。

10

20

30

40

50

[本発明1094]

前記粒子が脂質ナノ粒子(LNP)である、本発明1093の方法。

[本発明1095]

前記LNPが、脂質、イオン化可能なアミノ脂質、PEG脂質、コレステロール、またはそれらの任意の組み合わせを含む、本発明1094の方法。

本発明のこれらおよび他の局面および態様は、以下でより詳細に説明される。

10

20

30

40

50