

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7555953号
(P7555953)

(45)発行日 令和6年9月25日(2024.9.25)

(24)登録日 令和6年9月13日(2024.9.13)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28	Z N A
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	1/15 (2006.01)	C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19 (2006.01)	C 1 2 N	1/19	
請求項の数 23 (全79頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2021-557383(P2021-557383)	(73)特許権者	514291864	
(86)(22)出願日	令和2年3月27日(2020.3.27)		ソレント・セラピューティクス・インコ	
(65)公表番号	特表2022-527084(P2022-527084		ーポレイテッド	
	A)		Sorrento Therapeut	
(43)公表日	令和4年5月30日(2022.5.30)		ics, Inc.	
(86)国際出願番号	PCT/US2020/025181		アメリカ合衆国9 2 1 2 1カリフォルニ	
(87)国際公開番号	WO2020/205499		ア州サンディエゴ、ジュディシャル・ド	
(87)国際公開日	令和2年10月8日(2020.10.8)		ライブ9 3 8 0番	
審査請求日	令和5年2月8日(2023.2.8)	(74)代理人	100078282	
(31)優先権主張番号	62/825,983		弁理士 山本 秀策	
(32)優先日	平成31年3月29日(2019.3.29)	(74)代理人	100113413	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 森下 夏樹	
		(74)代理人	100181674	
			弁理士 飯田 貴敏	
		(74)代理人	100181641	
				最終頁に続く

(54)【発明の名称】 C D 3 8 に結合する操作されたバリエーション抗体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】

重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗 C D 3 8 抗原結合性タンパク質もしくは完全ヒト抗 C D 3 8 抗体、またはそれらの抗原結合性断片であって、

前記重鎖可変領域が、重鎖相補性決定領域 1 (C D R 1)、重鎖 C D R 2 および重鎖 C D R 3 を含み、前記軽鎖可変領域が、軽鎖 C D R 1、軽鎖 C D R 2 および軽鎖 C D R 3 を含み；かつ

(a) 前記重鎖 C D R 1 が、配列番号 2 9 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 3 0 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 が、配列番号 3 1 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 1 が、配列番号 3 2 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 2 が、配列番号 3 3 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 が、配列番号 3 4 のアミノ酸配列を有するか； (b) 前記重鎖 C D R 1 が、配列番号 3 5 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 3 6 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 が、配列番号 3 7 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 1 が、配列番号 3 8 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 2 が、配列番号 3 9 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 が、配列番号 4 0 のアミノ酸配列を有するか； (c) 前記重鎖 C D R 1 が、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 2 が、配列番号 4 2 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 C D R 3 が、配列番号 4 3 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 1 が、配列番号 4 4 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 2 が、配列番号 4 5 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 C D R 3 が、配列番号 4 6 のアミノ酸配列を有するか； (d) 前記重鎖 C D R 1 が、配列番号 4

7のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号48のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3が、配列番号49のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR1が、配列番号50のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR2が、配列番号51のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR3が、配列番号52のアミノ酸配列を有するか；(e)前記重鎖CDR1が、配列番号53のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号54のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3が、配列番号55のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR1が、配列番号56のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR2が、配列番号57のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR3が、配列番号58のアミノ酸配列を有するか；(f)前記重鎖CDR1が、配列番号59のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号60のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3が、配列番号61のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR1が、配列番号62のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR2が、配列番号63のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR3が、配列番号64のアミノ酸配列を有するか；(g)前記重鎖CDR1が、配列番号65のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号66のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3が、配列番号67のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR1が、配列番号68のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR2が、配列番号69のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR3が、配列番号70のアミノ酸配列を有するか；(h)前記重鎖CDR1が、配列番号71のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号72のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3が、配列番号73のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR1が、配列番号74のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR2が、配列番号75のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR3が、配列番号76のアミノ酸配列を有するか；(i)前記重鎖CDR1が、配列番号77のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号78のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3が、配列番号79のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR1が、配列番号80のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR2が、配列番号81のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR3が、配列番号82のアミノ酸配列を有するか；または(j)前記重鎖CDR1が、配列番号83のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号84のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3が、配列番号85のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR1が、配列番号86のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR2が、配列番号87のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR3が、配列番号88のアミノ酸配列を有する、
抗CD38抗原結合性タンパク質もしくは完全ヒト抗CD38抗体、またはそれらの抗原結合性断片。

【請求項2】

前記重鎖可変領域が、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有し、前記軽鎖可変領域が、配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する、請求項1に記載の抗原結合性タンパク質、抗体またはそれらの抗原結合性断片。

【請求項3】

重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗原結合性タンパク質もしくは完全ヒト抗CD38抗体、またはそれらの抗原結合性断片であって、前記重鎖可変領域が、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖可変領域が、配列番号4または12のアミノ酸配列を有する抗原結合性タンパク質もしくは完全ヒト抗CD38抗体、またはそれらの抗原結合性断片。

【請求項4】

重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗原結合性タンパク質もしくは完全ヒト抗CD38抗体、またはそれらの抗原結合性断片であって、前記重鎖可変領域および前記軽鎖可変領域が、それぞれ、配列番号3および4；それぞれ、配列番号5および4；それぞれ、配列番号6および4；それぞれ、配列番号7および2；それぞれ、配列番号9および2；それぞれ、配列番号10および2；それぞれ、配列番号11および12；それぞれ、配列番号13および12；それぞれ、配列番号1および4；または、それぞれ、配列番号3および12のアミノ酸配列を含む、抗原結合性タンパク質もしくは完全ヒト抗CD38抗体

、またはそれらの抗原結合性断片。

【請求項 5】

重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗原結合性タンパク質もしくは完全ヒト抗 C D 3 8 抗体、またはそれらの抗原結合性断片であって、前記重鎖可変領域および前記軽鎖可変領域が、

それぞれ、配列番号 3 および 4 のアミノ酸配列を含み、前記重鎖可変領域の 5 4 ～ 5 6 位の N G R モチーフが、S G R モチーフに置き換わっている；

それぞれ、配列番号 5 および 4 のアミノ酸配列を含み、前記重鎖可変領域の 5 4 ～ 5 6 位の N G R モチーフが、S G R モチーフに置き換わっている；

それぞれ、配列番号 6 および 4 のアミノ酸配列を含み、前記重鎖可変領域の 5 4 ～ 5 6 位の N G R モチーフが、S G R モチーフに置き換わっている；

それぞれ、配列番号 7 および 2 のアミノ酸配列を含み、前記重鎖可変領域の 5 4 ～ 5 6 位の N G R モチーフが、S G R モチーフに置き換わっている；

それぞれ、配列番号 9 および 2 のアミノ酸配列を含み、前記重鎖可変領域の 5 4 ～ 5 6 位の N G R モチーフが、S G R モチーフに置き換わっている；

それぞれ、配列番号 1 0 および 2 のアミノ酸配列を含み、前記重鎖可変領域の 5 4 ～ 5 6 位の N G R モチーフが、S G R モチーフに置き換わっている；

それぞれ、配列番号 1 1 および 1 2 のアミノ酸配列を含み、前記重鎖可変領域の 5 4 ～ 5 6 位の N G R モチーフが、S G R モチーフに置き換わっている；

それぞれ、配列番号 1 3 および 1 2 のアミノ酸配列を含み、前記重鎖可変領域の 5 4 ～ 5 6 位の N G R モチーフが、S G R モチーフに置き換わっている；

それぞれ、配列番号 1 および 4 のアミノ酸配列を含み、前記重鎖可変領域の 5 4 ～ 5 6 位の N G R モチーフが、S G R モチーフに置き換わっている；または

それぞれ、配列番号 3 および 1 2 のアミノ酸配列を含み、前記重鎖可変領域の 5 4 ～ 5 6 位の N G R モチーフが、S G R モチーフに置き換わっている、

抗原結合性タンパク質もしくは完全ヒト抗 C D 3 8 抗体、またはそれらの抗原結合性断片。

【請求項 6】

F a b 断片を含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の抗原結合性断片。

【請求項 7】

一本鎖抗体を含み、前記重鎖可変領域および前記軽鎖可変領域が、ペプチドリinker で互いに接続されている、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の抗原結合性断片。

【請求項 8】

I g G 1、I g G 2、I g G 3 または I g G 4 クラスの抗体である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質または完全ヒト抗 C D 3 8 抗体。

【請求項 9】

ヒトおよびカニクイザル由来の C D 3 8 タンパク質に結合する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片。

【請求項 1 0】

C D 3 8 タンパク質を発現する細胞に結合する、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片。

【請求項 1 1】

C D 3 8 タンパク質を発現するヒト骨髓腫細胞に結合する、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片。

【請求項 1 2】

請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

抗原結合性タンパク質もしくは完全ヒト抗 C D 3 8 抗体、またはそれらの抗原結合性断片の抗体の重鎖可変領域を含む第 1 のポリペプチドをコードする第 1 の核酸であって、前記抗体の重鎖可変領域の前記アミノ酸配列が、配列番号 3、5、6、7、9、1 0、1 1 ま

10

20

30

40

50

たは13のアミノ酸配列を有する、第1の核酸、および前記抗原結合性タンパク質もしくは完全ヒト抗CD38抗体、または抗原結合性断片の抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドをコードする第2の核酸であって、前記抗体の軽鎖可変領域の前記アミノ酸配列が、配列番号4または12のアミノ酸配列を有する、第2の核酸。

【請求項14】

請求項1から11のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片をコードする1つまたは複数の核酸。

【請求項15】

請求項13に記載の第1および第2の核酸に作動可能に連結している1つまたは複数のプロモーターを含む1つまたは複数の発現ベクター。

【請求項16】

請求項14に記載の1つまたは複数の核酸に作動可能に連結している1つまたは複数のプロモーターを含む1つまたは複数の発現ベクター。

【請求項17】

請求項15または16に記載の1つまたは複数の発現ベクターを持つ宿主細胞。

【請求項18】

前記抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチド、および前記抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチド、または前記抗原結合性タンパク質、抗体もしくは抗原結合性断片を調製するための方法であって、請求項17に記載の宿主細胞の集団を、前記第1のポリペプチドおよび前記第2のポリペプチド、または前記抗体もしくは抗原結合性断片を発現するために好適な条件下で培養するステップを含む方法。

【請求項19】

前記宿主細胞の前記集団から、発現した前記第1のポリペプチドおよび発現した前記第2のポリペプチド、または発現した前記抗体もしくは抗原結合性断片を回収するステップをさらに含む、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

CD38を発現する細胞を死滅させるための方法であって、(i)エフェクター細胞の集団を、(ii)CD38を発現する標的細胞の集団と、(iii)請求項1から11のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片の存在下、前記CD38を発現する細胞を死滅させるために好適な条件下で接触させるステップを含み、*in vitro*の方法である方法。

【請求項21】

CD38過剰発現またはCD38陽性がんに関連する疾患を有する対象を処置するための治療用組成物であって、請求項1から11のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片を含む治療用組成物。

【請求項22】

CD38陽性がんを有する対象を処置するための治療用組成物であって、請求項1から11のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片を含み、前記CD38陽性がんが、B細胞白血病、B細胞リンパ腫またはB細胞骨髄腫を含む、治療用組成物。

【請求項23】

CD38の発現と関連する疾患を有する対象を処置するための治療用組成物であって、請求項1から11のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片を含み、CD38の発現と関連する前記疾患が、多発性骨髄腫(MM)、バーキットリンパ腫(BL)を含む非ホジキンリンパ腫(NHL)、B慢性リンパ性白血病(B-CLL)、全身性エリテマトーデス(SLE)、BおよびT急性リンパ性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、慢性骨髄性白血病(CML)、ヘアリー細胞白血病(HCL)、濾胞性リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、マントル細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫(HL)、形質細胞性骨髄腫、前駆B細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫、形質細胞

10

20

30

40

50

腫、巨細胞骨髄腫、形質細胞性骨髄腫、重鎖骨髄腫、軽鎖またはベンス・ジョーンズ骨髄腫、リンパ腫様肉芽腫症、移植後リンパ増殖性障害、免疫調節障害、関節リウマチ、重症筋無力症、特発性血小板減少性紫斑病、抗リン脂質症候群、シャーガス病、グレーブス病、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、尋常性天疱瘡、強皮症、多発性硬化症、抗リン脂質症候群、ANCA関連血管炎、グッドパスチャー病、川崎病、自己免疫性溶血性貧血、および急速進行性糸球体腎炎、重鎖病、原発性または免疫細胞関連アミロイド症、ならびに意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症である、治療用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019年3月29日に出願された米国仮特許出願第62／825，983号に対する米国特許法119条の優先権の利益を主張する。前述の出願の開示は、その全体が参照によって組み込まれる。

【0002】

本出願全体を通して、さまざまな刊行物、特許および／または特許出願を参照する。刊行物、特許および／または特許出願の開示は、本開示が関係する最先端技術をより完全に記載するために、ここに、それらの全体が参照によって本出願に組み込まれる。参照によって組み込まれた任意の資料が本出願の明示された内容と矛盾する場合に限り、この明示された内容が優先される。

技術分野

【0003】

本開示は、抗CD38抗原結合性タンパク質、例えば、それらの野生型親抗体と比較して、それらの重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域に変化したアミノ酸配列をそれぞれ有する完全ヒト抗CD38 IgGクラスの抗体を提供する。開示されるバリエーション抗体は、それらの親抗体と比較して、改善された抗原結合性、細胞結合性および細胞傷害性の能力を示す。開示されるバリエーション抗体は、それらの親抗体と同じ種の交差反応性も示す。

【背景技術】

【0004】

CD38は、長いC末端細胞外ドメインおよび短いN末端細胞質ドメインを有する、45kDのII型膜貫通糖タンパク質である。CD38タンパク質は、NAD⁺の環状ADPリボース(cADPR)への変換を触媒し、さらにcADPRをADPリボースに加水分解することができる二機能性のエクト酵素である。個体発生過程の間に、CD38は、CD34⁺の運命決定された幹細胞、ならびにリンパ系、赤血球系および骨髄系の細胞の系列決定前駆細胞において現れる。CD38の発現は、T細胞およびB細胞の発達の異なる段階でさまざまな発現レベルで、主にリンパ系列において持続する。

【0005】

CD38は、非ホジキンリンパ腫(NHL)、バーキットリンパ腫(BL)、多発性骨髄腫(MM)、B慢性リンパ性白血病(B-CLL)、BおよびT急性リンパ性白血病(ALL)、T細胞リンパ腫(TCL)、急性骨髄性白血病(AML)、ヘアリー細胞白血病(HCL)、ホジキンリンパ腫(HL)および慢性骨髄性白血病(CML)を含む、多くの造血器(hematopoietic)悪性腫瘍およびさまざまな造血器悪性腫瘍に由来する細胞系において上方調節される。他方では、造血系のほとんどの原始多能性幹細胞は、CD38⁻である。CD38は造血器悪性腫瘍において発現され、疾患進行と関連するので、抗CD38抗体療法のための魅力的な標的である。

【0006】

CD38は、Ca²⁺動員(Morra et al., 1998, FASEB J., 12: 581-592; Zilber et al., 2000, Proc. N

10

20

30

40

50

at l. Acad. Sci. USA, 97: 2840-2845)、ならびにリンパ系および骨髄系の細胞または細胞系において、ホスホリパーゼC- γ 、ZAP-70、sykおよびc-cblを含む多数のシグナル分子のチロシンリン酸化によるシグナル伝達(Funaro et al., 1993, Eur. J. Immunol., 23: 2407-2411; Morra et al., 1998, FASEB J., 12: 581-592; Funaro et al., 1990, J Immunol, 145: 2390-2396; Zubiaur et al., 1997, J Immunol, 159: 193-205; Deaglio et al., 2003, Blood 102: 2146-2155; Todisco et al., 2000, Blood, 95: 535-542; Konopleva et al., 1998, J. Immunol., 161: 4702-4708; Zilber et al., 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97: 2840-2845; Kitanaka et al., 1997, J. Immunol., 159: 184-192; Kitanaka et al., 1999, J. Immunol., 162: 1952-1958; Mallone et al., 2001, Int. Immunol., 13: 397-409)に関与することが報告されている。CD38は、リンパ系および骨髄系の細胞の正常な発達の間の、リンパ系および骨髄系の細胞の成熟および活性化における重要なシグナル分子であると提案された。

【0007】

CD38の機能についての証拠は、CD38^{-/-}ノックアウトマウスに由来し、これらのマウスは、自然免疫の欠陥、および樹状細胞の遊走の欠陥に起因するT細胞依存性の体液性応答の低減を有する(Partida-Sanchez et al., 2004, Immunity, 20: 279-291; Partida-Sanchez et al., 2001, Nat. Med., 7: 1209-1216)。それにもかかわらず、造血の間のCD38の発現パターンがヒトおよびマウスの間で大きく異なり、a) ヒトの未成熟前駆幹細胞とは違って、マウスの同様の前駆幹細胞が高レベルのCD38を発現し(Randall et al., 1996, Blood, 87: 4057-4067; Dagher et al., 1998, Biol. Blood Marrow Transplant, 4: 69-74)、b) ヒトB細胞の発達の間に、高レベルのCD38の発現が胚中心B細胞および形質細胞において見られるが(Uckun, 1990, Blood, 76: 1908-1923; Kumagai et al., 1995, J. Exp. Med., 181: 1101-1110)、マウスにおいて、対応する細胞におけるCD38の発現レベルが低い(Oliver et al., 1997, J. Immunol., 158: 108-1115; Ridderstad and Tarlinton 1998, J. Immunol., 160: 4688-4695)ので、マウスにおけるCD38の機能が、ヒトのものと同一であるかは明確ではない。

【0008】

さまざまな腫瘍細胞および細胞系に対して異なる増殖特性を有するいくつかの抗ヒトCD38抗体が、文献に記載されている。例えば、マウスFabおよびヒトIgG1 Fcを有するキメラOKT10抗体は、MM患者または正常な個体のいずれか由来の末梢血単核エフェクター細胞の存在下、リンパ腫細胞に対して非常に効率的に抗体依存性細胞媒介性傷害(ADCC)を媒介する(Stevenson et al., 1991, Blood, 77: 1071-1079)。抗CD38抗体AT13/5のCDRグラフトされたヒト化バージョンは、CD38陽性細胞系に対して強力なADCC活性を有することが示されている。ヒトモノクローナル抗CD38抗体は、*in vitro*でADCCおよび/または補体依存性細胞傷害(CDC)によるCD38陽性細胞系の殺滅を媒介すること、ならびにMM細胞系RPMI-8226を有するSCIDマウスにおいて腫瘍成長を遅延させることが示されている(WO2005/103083A2)。他方では、い

くつかの抗CD38抗体IB4、SUN-4B7およびOKT10は、正常な個体由来の末梢血単核細胞（PBMC）の増殖を誘導したが、抗CD38抗体IB6、AT1やAT2はこうした増殖を誘導しなかった（Ausello et al. 2000, Tissue Antigens, 56:539-547）。

【0009】

先行技術の一部の抗体は、ストローマ細胞依存性またはストローマ由来サイトカイン依存性の様式で、CD38⁺B細胞におけるアポトーシスを引き起こすことが可能であることが報告されている。アゴニスト性抗CD38抗体（IB4）は、ヒト胚中心（GC）B細胞のアポトーシスを防止すること（Zupo et al. 1994, Eur. J. Immunol., 24:1218-1222）、ならびにKG-1細胞およびHL-60 AML細胞の増殖を誘導すること（Konopleva et al. 1998, J. Immunol., 161:4702-4708）が報告されているが、Jurkatリンパ芽球細胞においてアポトーシスを誘導する（Morra et al. 1998, FASEB J., 12:581-592）。別の抗CD38抗体のT16は、ALL患者由来の未成熟のリンパ系細胞および白血病性リンパ芽球細胞（Kumagai et al. 1995, J. Exp. Med., 181:1101-1110）、ならびにAML患者由来の白血病性骨髓芽球細胞（Todisco et al. 2000, Blood, 95:535-542）のアポトーシスを誘導したが、T16は、ストローマ細胞またはストローマ由来サイトカイン（IL-7、IL-3、幹細胞因子）の存在下でのみアポトーシスを誘導した。

CD38、特に抗CD38抗体に基づく有効な処置の必要性が、当技術分野において依然としてある。本開示は、それらの標的抗原へのより高親和性での結合、および野生型親抗体と比較して改善された細胞殺滅能を示すように操作されたバリエーション抗体を提供する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【文献】Morra et al., 1998, FASEB J., 12: 581-592;

【文献】Zilber et al., 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97: 2840-2845

【文献】Funaro et al., 1993, Eur. J. Immunol., 23: 2407-2411

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

本開示は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗CD38抗原結合性タンパク質もしくは完全ヒト抗CD38抗体、またはそれらの抗原結合性断片であって、重鎖可変領域が、重鎖相補性決定領域1（CDR1）、重鎖CDR2および重鎖CDR3を含み、軽鎖可変領域が、軽鎖CDR1、軽鎖CDR2および軽鎖CDR3を含み；（a）重鎖CDR1が、配列番号29のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2が、配列番号30のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3が、配列番号31のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR1が、配列番号32のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR2が、配列番号33のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR3が、配列番号34のアミノ酸配列を有するか；（b）重鎖CDR1が、配列番号35のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2が、配列番号36のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3が、配列番号37のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR1が、配列番号38のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR2が、配列番号39のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR3が、配列番号40のアミノ酸配列を有するか；（c）重鎖CDR1が、配列番号41のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR2が、配列番号42のアミノ酸配列を有し、重鎖CDR3が、配列番号43のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR1が、配列番号44のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR2が、配列番号45のアミノ酸配列を有し、軽鎖CDR3が、配列

番号 46 のアミノ酸配列を有するか；(d) 重鎖 C D R 1 が、配列番号 47 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 が、配列番号 48 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 が、配列番号 49 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 1 が、配列番号 50 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 2 が、配列番号 51 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 3 が、配列番号 52 のアミノ酸配列を有するか；(e) 重鎖 C D R 1 が、配列番号 53 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 が、配列番号 54 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 が、配列番号 55 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 1 が、配列番号 56 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 2 が、配列番号 57 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 3 が、配列番号 58 のアミノ酸配列を有するか；(f) 重鎖 C D R 1 が、配列番号 59 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 が、配列番号 60 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 が、配列番号 61 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 1 が、配列番号 62 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 2 が、配列番号 63 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 3 が、配列番号 64 のアミノ酸配列を有するか；(g) 重鎖 C D R 1 が、配列番号 65 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 が、配列番号 66 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 が、配列番号 67 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 1 が、配列番号 68 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 2 が、配列番号 69 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 3 が、配列番号 70 のアミノ酸配列を有するか；(h) 重鎖 C D R 1 が、配列番号 71 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 が、配列番号 72 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 が、配列番号 73 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 1 が、配列番号 74 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 2 が、配列番号 75 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 3 が、配列番号 76 のアミノ酸配列を有するか；(i) 重鎖 C D R 1 が、配列番号 77 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 が、配列番号 78 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 が、配列番号 79 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 1 が、配列番号 80 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 2 が、配列番号 81 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 3 が、配列番号 82 のアミノ酸配列を有するか；または (j) 重鎖 C D R 1 が、配列番号 83 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 が、配列番号 84 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 が、配列番号 85 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 1 が、配列番号 86 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 2 が、配列番号 87 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 3 が、配列番号 88 のアミノ酸配列を有する、抗 C D 38 抗原結合性タンパク質もしくは完全ヒト抗 C D 38 抗体、またはそれらの抗原結合性断片を提供する。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号 3、5、6、7、9、10、11 または 13 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有する重鎖可変領域、および配列番号 4 または 12 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含む。

【0012】

本開示は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、完全ヒト抗 C D 38 抗体またはその抗原結合性断片であって、重鎖可変領域が、配列番号 3、5、6、7、9、10、11 または 13 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有し、軽鎖可変領域が、配列番号 4 または 12 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有する完全ヒト抗 C D 38 抗体またはその抗原結合性断片を提供する。

【0013】

本開示は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む、完全ヒト抗 C D 38 抗体またはその抗原結合性断片であって、重鎖可変領域および軽鎖可変領域が、それぞれ、配列番号 3 および 4 (例えば、本明細書において、3 H 10 m 1 という)；それぞれ、配列番号 5 および 4 (例えば、本明細書において、3 G 8 m 1 という)；それぞれ、配列番号 6 および 4 (例えば、本明細書において、3 E 3 m 1 という)；それぞれ、配列番号 7 および 2 (例えば、本明細書において、3 G 3 という)；それぞれ、配列番号 9 および 2 (例えば、本明細書において、3 E 1 1 という)；それぞれ、配列番号 10 および 2 (例えば、本明細書において、3 H 1 0 という)；それぞれ、配列番号 11 および 12 (例えば、本明細書において、3 H 1 0 N という)；それぞれ、配列番号 13 および 12 (例えば、本明細書において、3 H 1 0 N S という)；それぞれ、配列番号 1 および 4 (例えば、本明細書

10

20

30

40

50

において、３Ｅ１０という）；または、それぞれ、配列番号３および１２（例えば、本明細書において、３Ｈ１０ｍ１ｇという）のアミノ酸配列を含む完全ヒト抗ＣＤ３８抗体またはその抗原結合性断片を提供する。

【００１４】

本開示は、完全ヒト抗ＣＤ３８抗体またはその抗原結合性断片であって、抗原結合性断片が、重鎖由来の可変ドメイン領域および軽鎖由来の可変ドメイン領域を含むＦａｂ断片であり、（ａ）重鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号２９のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域１（ＣＤＲ１）、配列番号３０のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ２、配列番号３１のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ３を含み；軽鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号３２のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号３３のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ２、および配列番号３４のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ３を含むか；（ｂ）重鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号３５のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ１、配列番号３６のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ２、配列番号３７のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ３を含み；軽鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号３８のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号３９のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ２、および配列番号４０のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ３を含むか；（ｃ）重鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号４１のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ１、配列番号４２のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ２、配列番号４３のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ３を含み；軽鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号４４のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号４５のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ２、および配列番号４６のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ３を含むか；（ｄ）重鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号４７のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ１、配列番号４８のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ２、配列番号４９のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ３を含み；軽鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号５０のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５１のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ２、および配列番号５２のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ３を含むか；（ｅ）重鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号５３のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ１、配列番号５４のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ２、配列番号５５のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ３を含み；軽鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号５６のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号５７のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ２、および配列番号５８のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ３を含むか；（ｆ）重鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号５９のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ１、配列番号６０のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ２、配列番号６１のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ３を含み；軽鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号６２のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号６３のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ２、および配列番号６４のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ３を含むか；（ｇ）重鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号６５のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ１、配列番号６６のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ２、配列番号６７のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ３を含み；軽鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号６８のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号６９のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ２、および配列番号７０のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ３を含むか；（ｈ）重鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号７１のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ１、配列番号７２のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ２、配列番号７３のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ３を含み；軽鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号７４のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号７５のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ２、および配列番号７６のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ３を含むか；（ｉ）重鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号７７のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ１、配列番号７８のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ２、配列番号７９のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ３を含み；軽鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号８０のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ１、配列番号８１のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ２、および配列番号８２のアミノ酸配列を有する軽鎖ＣＤＲ３を含むか；または（ｊ）重鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号８３のアミノ酸配列を有する重鎖ＣＤＲ１、配列番号８４のアミノ酸配列を有する重

10

20

30

40

50

鎖 C D R 2、配列番号 8 5 のアミノ酸配列を有する重鎖 C D R 3 を含み；軽鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号 8 6 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 1、配列番号 8 7 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 2、および配列番号 8 8 のアミノ酸配列を有する軽鎖 C D R 3 を含む完全ヒト抗 C D 3 8 抗体またはその抗原結合性断片を提供する。

【0015】

本開示は、完全ヒト抗 C D 3 8 抗体またはその抗原結合性断片であって、抗原結合性断片が、重鎖由来の可変ドメイン領域および軽鎖由来の可変ドメイン領域を含む F a b 断片であり、重鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号 3、5、6、7、9、10、11 または 13 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号 4 または 12 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有する配列を含む完全ヒト抗 C D 3 8 抗体またはその抗原結合性断片を提供する。

【0016】

本開示は、完全ヒト抗 C D 3 8 抗体またはその抗原結合性断片であって、抗原結合性断片が、重鎖由来の可変ドメイン領域および軽鎖由来の可変ドメイン領域を含む F a b 断片であり、重鎖由来の可変ドメイン領域および軽鎖由来の可変ドメイン領域が、それぞれ、配列番号 3 および 4（例えば、本明細書において、3 H 1 0 m 1 という）；それぞれ、配列番号 5 および 4（例えば、本明細書において、3 G 8 m 1 という）；それぞれ、配列番号 6 および 4（例えば、本明細書において、3 E 3 m 1 という）；それぞれ、配列番号 7 および 2（例えば、本明細書において、3 G 3 という）；それぞれ、配列番号 9 および 2（例えば、本明細書において、3 E 1 1 という）；それぞれ、配列番号 10 および 2（例えば、本明細書において、3 H 1 0 という）；それぞれ、配列番号 11 および 12（例えば、本明細書において、3 H 1 0 N という）；それぞれ、配列番号 13 および 12（例えば、本明細書において、3 H 1 0 N S という）；それぞれ、配列番号 1 および 4（例えば、本明細書において、3 E 1 0 という）；または、それぞれ、配列番号 3 および 12（例えば、本明細書において、3 H 1 0 m 1 g という）であり、必要に応じて、重鎖可変領域の 54～56 位の N G R モチーフが、S G R モチーフに置き換わっている完全ヒト抗 C D 3 8 抗体またはその抗原結合性断片を提供する（表 1 を参照されたい）。

【0017】

本開示は、完全ヒト抗 C D 3 8 抗体またはその抗原結合性断片であって、抗原結合性断片が、ペプチドリンカーで互いに接続された重鎖由来の可変ドメイン領域および軽鎖由来の可変ドメイン領域を含む一本鎖抗体であり；（a）重鎖相補性決定領域 1（C D R 1）が、配列番号 29 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 が、配列番号 30 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 が、配列番号 31 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 1 が、配列番号 32 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 2 が、配列番号 33 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 3 が、配列番号 34 のアミノ酸配列を有するか（例えば、本明細書において、3 H 1 0 m 1 という）；（b）重鎖 C D R 1 が、配列番号 35 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 が、配列番号 36 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 が、配列番号 37 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 1 が、配列番号 38 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 2 が、配列番号 39 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 3 が、配列番号 40 のアミノ酸配列を有するか（例えば、本明細書において、3 G 8 m 1 という）；（c）重鎖 C D R 1 が、配列番号 41 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 が、配列番号 42 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 が、配列番号 43 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 1 が、配列番号 44 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 2 が、配列番号 45 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 3 が、配列番号 46 のアミノ酸配列を有するか（例えば、本明細書において、3 E 3 m 1 という）；（d）重鎖 C D R 1 が、配列番号 47 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 が、配列番号 48 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 が、配列番号 49 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 1 が、配列番号 50 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 2 が、配列番号 51 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 3 が、配列番号 52 のアミノ酸配列を有するか（例えば、本明細書において、3 G 3 という）；（e）重鎖 C D R 1 が、配列番号 53 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 が、配列番号 54 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R

3 が、配列番号 55 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR1 が、配列番号 56 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR2 が、配列番号 57 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR3 が、配列番号 58 のアミノ酸配列を有するか（例えば、本明細書において、3E11 という）；（f）重鎖 CDR1 が、配列番号 59 のアミノ酸配列を有し、重鎖 CDR2 が、配列番号 60 のアミノ酸配列を有し、重鎖 CDR3 が、配列番号 61 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR1 が、配列番号 62 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR2 が、配列番号 63 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR3 が、配列番号 64 のアミノ酸配列を有するか（例えば、本明細書において、3H10 という）；（g）重鎖 CDR1 が、配列番号 65 のアミノ酸配列を有し、重鎖 CDR2 が、配列番号 66 のアミノ酸配列を有し、重鎖 CDR3 が、配列番号 67 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR1 が、配列番号 68 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR2 が、配列番号 69 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR3 が、配列番号 70 のアミノ酸配列を有するか（例えば、本明細書において、3H10N という）；（h）重鎖 CDR1 が、配列番号 71 のアミノ酸配列を有し、重鎖 CDR2 が、配列番号 72 のアミノ酸配列を有し、重鎖 CDR3 が、配列番号 73 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR1 が、配列番号 74 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR2 が、配列番号 75 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR3 が、配列番号 76 のアミノ酸配列を有するか（例えば、本明細書において、3H10NS という）；（i）重鎖 CDR1 が、配列番号 77 のアミノ酸配列を有し、重鎖 CDR2 が、配列番号 78 のアミノ酸配列を有し、重鎖 CDR3 が、配列番号 79 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR1 が、配列番号 80 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR2 が、配列番号 81 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR3 が、配列番号 82 のアミノ酸配列を有するか（例えば、本明細書において、3E10 という）；または（j）重鎖 CDR1 が、配列番号 83 のアミノ酸配列を有し、重鎖 CDR2 が、配列番号 84 のアミノ酸配列を有し、重鎖 CDR3 が、配列番号 85 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR1 が、配列番号 86 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR2 が、配列番号 87 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 CDR3 が、配列番号 88 のアミノ酸配列を有する（例えば、本明細書において、3H10m1g という）完全ヒト抗 CD38 抗体またはその抗原結合性断片を提供する。
【0018】

本開示は、完全ヒト抗 CD38 抗体またはその抗原結合性断片であって、抗原結合性断片が、ペプチドリinker で互いに接続されている重鎖由来の可変ドメイン領域および軽鎖由来の可変ドメイン領域を含む一本鎖抗体であり、重鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号 3、5、6、7、9、10、11 または 13 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有する配列を含み、軽鎖由来の可変ドメイン領域が、配列番号 4 または 12 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有する配列を含む完全ヒト抗 CD38 抗体またはその抗原結合性断片を提供する。

【0019】

本開示は、完全ヒト抗 CD38 抗体またはその抗原結合性断片であって、抗原結合性断片が、ペプチドリinker で互いに接続された重鎖由来の可変ドメイン領域および軽鎖由来の可変ドメイン領域を含む一本鎖抗体であり、重鎖由来の可変ドメイン領域および軽鎖由来の可変ドメイン領域が、それぞれ、配列番号 3 および 4（例えば、本明細書において、3H10m1 という）；それぞれ、配列番号 5 および 4（例えば、本明細書において、3G8m1 という）；それぞれ、配列番号 6 および 4（例えば、本明細書において、3E3m1 という）；それぞれ、配列番号 7 および 2（例えば、本明細書において、3G3 という）；それぞれ、配列番号 9 および 2（例えば、本明細書において、3E11 という）；それぞれ、配列番号 10 および 2（例えば、本明細書において、3H10 という）；それぞれ、配列番号 11 および 12（例えば、本明細書において、3H10N という）；それぞれ、配列番号 13 および 12（例えば、本明細書において、3H10NS という）；それぞれ、配列番号 1 および 4（例えば、本明細書において、3E10 という）；または、それぞれ、配列番号 3 および 12（例えば、本明細書において、3H10m1g という）であり、必要に応じて、重鎖可変領域の 54～56 位の NGR モチーフが、SGR モチーフに置き換わっている完全ヒト抗 CD38 抗体またはその抗原結合性断片を提供する（表

1を参照されたい)。

【0020】

一実施形態では、本明細書に開示される完全ヒト抗CD38抗体のいずれか、またはその抗原結合性断片のいずれかは、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4クラスの抗体である。

【0021】

一実施形態では、本明細書に開示される完全ヒト抗CD38抗体のいずれか、またはその抗原結合性断片のいずれかは、IgG1またはIgG4クラスの抗体である。

【0022】

一実施形態では、本明細書に開示される完全ヒト抗CD38抗体のいずれか、またはその抗原結合性断片のいずれかは、ヒトCD38タンパク質(配列番号19)に結合し、カニクイザル(配列番号20)、マウス(配列番号21)および／またはラット(配列番号22)由来の2つもしくはそれよりも多くのCD38タンパク質のいずれか1つまたは任意の組合せ由来のCD38タンパク質と交差反応する。

10

【0023】

一実施形態では、本明細書に開示される完全ヒト抗CD38抗体のいずれか、またはその抗原結合性断片のいずれかは、ヒトCD38タンパク質(配列番号19)に結合し、カニクイザル(配列番号20)、マウス(配列番号21)やラット(配列番号22)由来のCD38タンパク質と交差反応しない。

【0024】

一実施形態では、本明細書に開示される完全ヒト抗CD38抗体のいずれか、またはその抗原結合性断片のいずれかは、 10^{-8} Mまたはそれよりも低い K_D でヒトCD38タンパク質に結合する。一実施形態では、本明細書に開示される完全ヒト抗CD38抗体のいずれか、またはその抗原結合性断片のいずれかは、 10^{-7} Mまたはそれよりも低い K_D でカニクイザルCD38タンパク質に結合する。一実施形態では、本明細書に開示される完全ヒト抗CD38抗体のいずれか、またはその抗原結合性断片のいずれかは、 10^{-5} Mまたはそれよりも低い K_D でマウスCD38タンパク質に結合する。

20

【0025】

一実施形態では、本明細書に開示される完全ヒト抗CD38抗体のいずれか、またはその抗原結合性断片のいずれかは、CD38タンパク質を発現または過剰発現する細胞に結合し、例えば、ヒト骨髓腫細胞(例えば、ヒト多発性骨髓腫細胞)、ヒトBリンパ腫細胞、活性化T細胞、またはRPMI8226、RajiもしくはRamosを含む培養細胞系に結合することを含む。一実施形態では、CD38タンパク質を発現する細胞は、組換えDNA技術を使用してCD38タンパク質を発現するように操作された遺伝子導入細胞を含む。

30

【0026】

本開示は、開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つ、またはその抗原結合性断片のいずれか、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0027】

本開示は、開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つ、またはその抗原結合性断片のいずれかを含むキットを提供する。

40

【0028】

本開示は、本明細書に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片をコードする1つもしくは複数の核酸を提供する。一部の実施形態では、1つまたは複数の核酸は、1つまたは複数のベクターに含有される。1つまたは複数の核酸は、1つまたは複数のプロモーターに作動可能に連結されていてもよい。1つもしくは複数の核酸またはベクターを含む宿主細胞も提供される。本明細書に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片を産生する方法であって、宿主細胞を、抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片が産生される条件下で培養するステップを含む方法も提供される。

【0029】

50

本開示は、開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの重鎖相補性決定領域（CDR）を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドをコードする第1の核酸であって、（a）配列番号29のアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域1（CDR1）、配列番号30のアミノ酸配列を有する重鎖CDR2、配列番号31のアミノ酸配列を有する重鎖CDR3；（b）配列番号35のアミノ酸配列を有する重鎖CDR1、配列番号36のアミノ酸配列を有する重鎖CDR2、配列番号37のアミノ酸配列を有する重鎖CDR3；（c）配列番号41のアミノ酸配列を有する重鎖CDR1、配列番号42のアミノ酸配列を有する重鎖CDR2、配列番号43のアミノ酸配列を有する重鎖CDR3；（d）配列番号47のアミノ酸配列を有する重鎖CDR1、配列番号48のアミノ酸配列を有する重鎖CDR2、配列番号49のアミノ酸配列を有する重鎖CDR3；（e）配列番号53のアミノ酸配列を有する重鎖CDR1、配列番号54のアミノ酸配列を有する重鎖CDR2、配列番号55のアミノ酸配列を有する重鎖CDR3；（f）配列番号59のアミノ酸配列を有する重鎖CDR1、配列番号60のアミノ酸配列を有する重鎖CDR2、配列番号61のアミノ酸配列を有する重鎖CDR3；（g）配列番号65のアミノ酸配列を有する重鎖CDR1、配列番号66のアミノ酸配列を有する重鎖CDR2、配列番号67のアミノ酸配列を有する重鎖CDR3；（h）配列番号71のアミノ酸配列を有する重鎖CDR1、配列番号72のアミノ酸配列を有する重鎖CDR2、配列番号73のアミノ酸配列を有する重鎖CDR3；（i）配列番号77のアミノ酸配列を有する重鎖CDR1、配列番号78のアミノ酸配列を有する重鎖CDR2、配列番号79のアミノ酸配列を有する重鎖CDR3；または（j）配列番号83のアミノ酸配列を有する重鎖CDR1、配列番号84のアミノ酸配列を有する重鎖CDR2、配列番号85のアミノ酸配列を有する重鎖CDR3を含む第1の核酸を提供する。

10

20

【0030】

本開示は、本明細書に開示される本開示のヒト抗CD38抗体のいずれか1つのCDR1、2および3を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドをコードする第1の核酸に作動可能に連結された第1のプロモーターを含む第1のベクターを提供する。

【0031】

本開示は、本明細書に開示される本開示のヒト抗CD38抗体のいずれか1つのCDR1、2および3を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドをコードする第1の核酸に作動可能に連結された第1のプロモーターを含む第1のベクターを持つ第1の宿主細胞を提供する。一実施形態では、第1のベクターは、第1の発現ベクターを含む。一実施形態では、第1の宿主細胞は、本明細書に開示される本開示のヒト抗CD38抗体のいずれか1つのCDR1、2および3を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドを発現する。

30

【0032】

本開示は、CDR1、2および3を含む抗体の重鎖可変領域を有する第1のポリペプチドを調製するための方法であって、第1の発現ベクターを持つ第1の宿主細胞の集団（例えば、複数）を、CDR1、2および3を含む抗体の重鎖可変領域を有する第1のポリペプチドを発現するために好適な条件下で培養するステップを含む方法を提供する。一実施形態では、方法は、第1の宿主細胞の集団から、CDR1、2および3を含む抗体の重鎖可変領域を有する発現した第1のポリペプチドを回収するステップをさらに含む。

40

【0033】

本開示は、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドをコードする第1の核酸を提供する。

【0034】

本開示は、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドをコードする第1の核酸に作動可能に連結された第1のプロモーターを含む第1のベクターを提供する。

50

【0035】

本発明は、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドをコードする第1の核酸に作動可能に連結された第1のプロモーターを含む第1のベクターを持つ第1の宿主細胞を提供する。一実施形態では、第1のベクターは、第1の発現ベクターを含む。一実施形態では、第1の宿主細胞は、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドを発現する。

【0036】

本開示は、抗体の重鎖可変領域を有する第1のポリペプチドを調製するための方法であって、第1の発現ベクターを持つ第1の宿主細胞の集団（例えば、複数）を、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域を有する第1のポリペプチドを発現するために好適な条件下で培養するステップを含む方法を提供する。一実施形態では、方法は、第1の宿主細胞の集団から、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する発現した第1のポリペプチドを回収するステップをさらに含む。

【0037】

本開示は、開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの軽鎖相補性決定領域（CDR）を有する抗体の軽鎖可変領域を含むポリペプチドをコードする第2の核酸であって、
（a）配列番号32のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR1、配列番号33のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR2、および配列番号34のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR3；（b）配列番号38のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR1、配列番号39のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR2、および配列番号40のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR3；（c）配列番号44のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR1、配列番号45のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR2、および配列番号46のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR3；（d）配列番号50のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR1、配列番号51のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR2、および配列番号52のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR3；（e）配列番号56のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR1、配列番号57のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR2、および配列番号58のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR3；（f）配列番号62のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR1、配列番号63のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR2、および配列番号64のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR3；（g）配列番号68のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR1、配列番号69のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR2、および配列番号70のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR3；（h）配列番号74のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR1、配列番号75のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR2、および配列番号76のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR3；（i）配列番号80のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR1、配列番号81のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR2、および配列番号82のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR3；または（j）配列番号86のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR1、配列番号87のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR2、および配列番号88のアミノ酸配列を有する軽鎖CDR3を含む第2の核酸を提供する。

【0038】

本開示は、本明細書に開示される本開示のヒト抗CD38抗体のいずれか1つのCDR1、2および3を有する抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドをコードする第2の核酸に作動可能に連結された第2のプロモーターを含む第2のベクターを提供する。

【0039】

本開示は、本明細書に開示される本開示のヒト抗CD38抗体のいずれか1つのCDR1、2および3を有する抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドをコードする第2の核酸に作動可能に連結された第2のプロモーターを含む第2のベクターを持つ第2の宿主細胞を提供する。一実施形態では、第2のベクターは、第2の発現ベクターを含む。一実施形態では、第2の宿主細胞は、本明細書に開示される本開示のヒト抗CD38抗体の

いずれか1つのCDR1、2および3を有する抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドを発現する。

【0040】

本開示は、CDR1、2および3を含む抗体の軽鎖可変領域を有する第2のポリペプチドを調製するための方法であって、第2の発現ベクターを持つ第2の宿主細胞の集団（例えば、複数）を、CDR1、2および3を含む抗体の軽鎖可変領域を有する第2のポリペプチドを発現するために好適な条件下で培養するステップを含む方法を提供する。一実施形態では、方法は、第2の宿主細胞の集団から、CDR1、2および3を含む抗体の軽鎖可変領域を有する発現した第2のポリペプチドを回収するステップをさらに含む。

【0041】

本開示は、配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドをコードする第2の核酸を提供する。

【0042】

本開示は、配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドをコードする第2の核酸に作動可能に連結された第2のプロモーターを含む第2のベクターを提供する。

【0043】

本発明は、配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドをコードする第2の核酸に作動可能に連結された第2のプロモーターを含む第2のベクターを持つ第2の宿主細胞を提供する。一実施形態では、第2のベクターは、第2の発現ベクターを含む。一実施形態では、第2の宿主細胞は、配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドを発現する。

【0044】

本開示は、抗体の軽鎖可変領域を有する第2のポリペプチドを調製するための方法であって、第2の発現ベクターを持つ第2の宿主細胞の集団（例えば、複数）を、配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を有する第2のポリペプチドを発現するために好適な条件下で培養するステップを含む方法を提供する。一実施形態では、方法は、第2の宿主細胞の集団から、配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する発現した第2のポリペプチドを回収するステップをさらに含む。

【0045】

本開示は、開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの重鎖相補性決定領域（HC-CDR1、2および3）を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドをコードする第1の核酸、および開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの軽鎖相補性決定領域（LC-CDR1、2および3）を有する抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドをコードする第2の核酸であって、（a）重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号29、30および31のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号32、33および34のアミノ酸配列を含むか；または（b）重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号35、36および37のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号38、39および40のアミノ酸配列を含むか；または（c）重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号41、42および43のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号44、45および46のアミノ酸配列を含むか；または（d）重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号47、48および49のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号50、51および52のアミノ酸配列を含むか；または（e）重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号53、54および55のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号56、57および58のアミノ酸配列を含むか；または（f）重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号59、60および61のアミノ酸配列を

含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号62、63および64のアミノ酸配列を含むか；または（g）重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号65、66および67のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号68、69および70のアミノ酸配列を含むか；または（h）重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号71、72および73のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号74、75および76のアミノ酸配列を含むか；または（i）重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号77、78および79のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号80、81および82のアミノ酸配列を含むか；または（j）重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号83、84および85のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号86、87および88のアミノ酸配列を含む第1の核酸および第2の核酸を提供する。

10

【0046】

本開示は、開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの重鎖相補性決定領域（HC-CDR1、2および3）を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドをコードする第1の核酸に作動可能に連結されたベクターを提供し、ベクターは、開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの軽鎖相補性決定領域（LC-CDR1、2および3）を有する抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドをコードする第2の核酸に作動可能に連結されている。一実施形態では、ベクターは、第1および第2の核酸に作動可能に連結されたプロモーターを含む。一実施形態では、ベクターは、第1の核酸に作動可能に連結された第1のプロモーターを含み、ベクターは、第2の核酸に作動可能に連結された第2のプロモーターを含む。

20

【0047】

本開示は、開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの重鎖相補性決定領域（HC-CDR1、2および3）を含む第1のポリペプチドをコードする第1の核酸に作動可能に連結されたベクターを持つ宿主細胞であって、ベクターが、開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの軽鎖相補性決定領域（LC-CDR1、2および3）を含む第2のポリペプチドをコードする第2の核酸に作動可能に連結されている（*comprises is operably linked to*）、宿主細胞を提供する。一実施形態では、ベクターは、発現ベクターを含む。一実施形態では、ベクターは、第1および第2の核酸に作動可能に連結されたプロモーターを含む。一実施形態では、ベクターは、第1の核酸に作動可能に連結された第1のプロモーターを含み、ベクターは、第2の核酸に作動可能に連結された第2のプロモーターを含む。一実施形態では、宿主細胞は、開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの重鎖相補性決定領域（HC-CDR1、2および3）を含む第1のポリペプチド、および開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの軽鎖相補性決定領域（LC-CDR1、2および3）を含む第2のポリペプチドを発現する。

30

【0048】

本開示は、第1および第2のポリペプチドを調製するための方法であって、発現ベクターを持つ宿主細胞の集団（例えば、複数）を、開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの重鎖相補性決定領域（HC-CDR1、2および3）を含む第1のポリペプチド、および開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの軽鎖相補性決定領域（LC-CDR1、2および3）を含む第2のポリペプチドを発現するために好適な条件下で培養するステップを含む方法を提供する。一実施形態では、方法は、宿主細胞の集団から、発現した第1および第2のポリペプチドを回収するステップをさらに含む。

40

【0049】

本開示は、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドをコードする第1の核酸、および配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドをコードする第2の核酸を提供する。

50

【0050】

本開示は、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドをコードする第1の核酸に作動可能に連結されたベクターであって、配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドをコードする第2の核酸に作動可能に連結されているベクターを提供する。一実施形態では、ベクターは、第1および第2の核酸に作動可能に連結されたプロモーターを含む。一実施形態では、ベクターは、第1の核酸に作動可能に連結された第1のプロモーターを含み、ベクターは、第2の核酸に作動可能に連結された第2のプロモーターを含む。

10

【0051】

本発明は、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドをコードする第1の核酸に作動可能に連結されたベクターを持つ宿主細胞であって、ベクターが、配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドをコードする第2の核酸に作動可能に連結されている、宿主細胞を提供する。一実施形態では、ベクターは、発現ベクターを含む。一実施形態では、ベクターは、第1および第2の核酸に作動可能に連結されたプロモーターを含む。一実施形態では、ベクターは、第1の核酸に作動可能に連結された第1のプロモーターを含み、ベクターは、第2の核酸に作動可能に連結された第2のプロモーターを含む。一実施形態では、宿主細胞は、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドを発現し、宿主細胞は、配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドを発現する。

20

【0052】

本開示は、抗体の重鎖可変領域を有する第1のポリペプチドおよび抗体の軽鎖可変領域を有する第2のポリペプチドを調製するための方法であって、発現ベクターを持つ宿主細胞の集団（例えば、複数）を、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドを発現するため、および配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を有する第2のポリペプチドを発現するために好適な条件下で培養するステップを含む方法を提供する。一実施形態では、方法は、宿主細胞の集団から、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域を含む発現した第1のポリペプチド、および配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する発現した第2のポリペプチドを回収するステップをさらに含む。

30

【0053】

本開示は、開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの重鎖相補性決定領域（HC-CDR1、2および3）を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドをコードする第1の核酸、および開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの軽鎖相補性決定領域（LC-CDR1、2および3）を有する抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドをコードする第2の核酸であって、（a）重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号29、30および31のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号32、33および34のアミノ酸配列を含むか；または（b）重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号35、36および37のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号38、39および40のアミノ酸配列を含むか；または（c）重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号41、42および43のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号44、45および46のアミノ酸配列を含むか；または（d）重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号47、48および49のアミノ酸配

40

50

列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号50、51および52のアミノ酸配列を含むか；または(e)重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号53、54および55のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号56、57および58のアミノ酸配列を含むか；または(f)重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号59、60および61のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号62、63および64のアミノ酸配列を含むか；または(g)重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号65、66および67のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号68、69および70のアミノ酸配列を含むか；または(h)重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号71、72および73のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号74、75および76のアミノ酸配列を含むか；または(i)重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号77、78および79のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号80、81および82のアミノ酸配列を含むか；または(j)重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号83、84および85のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号86、87および88のアミノ酸配列を含む第1の核酸および第2の核酸を提供する。

10

【0054】

本開示は、開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの重鎖相補性決定領域(HC-CDR1、2および3)を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドをコードする第1の核酸に作動可能に連結された第1のプロモーターを含む第1のベクター、および開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの軽鎖相補性決定領域(LC-CDR1、2および3)を有する抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドをコードする第2の核酸に作動可能に連結された第2のプロモーターを含む第2のベクターを提供する。

20

【0055】

本開示は、開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの重鎖相補性決定領域(HC-CDR1、2および3)を含む第1のポリペプチドをコードする第1の核酸に作動可能に連結された第1のプロモーターを含む第1のベクターを持つ宿主細胞、および開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの軽鎖相補性決定領域(LC-CDR1、2および3)を含む第2のポリペプチドをコードする第2の核酸に作動可能に連結された第2のプロモーターを含む第2のベクターを持つ宿主細胞を提供する。一実施形態では、第1および第2のベクターは、それぞれ、第1および第2の発現ベクターである。一実施形態では、宿主細胞は、開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの重鎖相補性決定領域(HC-CDR1、2および3)を含む第1のポリペプチドを発現し、宿主細胞は、開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの軽鎖相補性決定領域(LC-CDR1、2および3)を含む第2のポリペプチドを発現する。

30

【0056】

本開示は、第1および第2のポリペプチドを調製するための方法であって、第1および第2の発現ベクターを持つ宿主細胞の集団(例えば、複数)を、開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの重鎖相補性決定領域(HC-CDR1、2および3)を含む第1のポリペプチド、および開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの軽鎖相補性決定領域(LC-CDR1、2および3)を含む第2のポリペプチドを発現するために好適な条件下で培養するステップを含む方法を提供する。一実施形態では、方法は、宿主細胞の集団から、発現した第1および第2のポリペプチドを回収するステップをさらに含む。

40

【0057】

本開示は、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドをコードする第1の核酸、および配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドをコードする第2の核酸を提供する。

50

【0058】

本開示は、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドをコードする第1の核酸に作動可能に連結された第1のプロモーターを含む第1のベクター、および配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドをコードする第2の核酸に作動可能に連結された第2のプロモーターを含む第2のベクターを提供する。

【0059】

本発明は、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドをコードする第1の核酸に作動可能に連結された第1のプロモーターを含む第1のベクターを持つ宿主細胞であって、配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドをコードする第2の核酸に作動可能に連結された第2のプロモーターを含む第2のベクターを持つ宿主細胞を提供する。一実施形態では、第1および第2のベクターは、それぞれ、第1および第2の発現ベクターを含む。一実施形態では、宿主細胞は、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドを発現し、宿主細胞は、配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を含む第2のポリペプチドを発現する。

【0060】

本開示は、抗体の重鎖可変領域を有する第1のポリペプチドおよび抗体の軽鎖可変領域を有する第2のポリペプチドを調製するための方法であって、第1および第2の発現ベクターを持つ宿主細胞の集団（例えば、複数）を、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域を含む第1のポリペプチドを発現するため、および配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を有する第2のポリペプチドを発現するために好適な条件下で培養するステップを含む方法を提供する。一実施形態では、方法は、宿主細胞の集団から、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域を含む発現した第1のポリペプチド、および配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する発現した第2のポリペプチドを回収するステップをさらに含む。

【0061】

本開示は、開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの重鎖相補性決定領域（HC-CDR1、2および3）を有する抗体の重鎖可変領域、および開示されるヒト抗CD38抗体のいずれか1つの軽鎖相補性決定領域（LC-CDR1、2および3）を有する抗体の軽鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、scFvを含む一本鎖抗体）をコードする核酸であって、（a）重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号29、30および31のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号32、33および34のアミノ酸配列を含むか；または（b）重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号35、36および37のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号38、39および40のアミノ酸配列を含むか；または（c）重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号41、42および43のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号44、45および46のアミノ酸配列を含むか；または（d）重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号47、48および49のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号50、51および52のアミノ酸配列を含むか；または（e）重鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号53、54および55のアミノ酸配列を含み、軽鎖CDR1、2および3領域が、それぞれ、配列番号56

、５７および５８のアミノ酸配列を含むか；または（ｆ）重鎖ＣＤＲ１、２および３領域が、それぞれ、配列番号５９、６０および６１のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、２および３領域が、それぞれ、配列番号６２、６３および６４のアミノ酸配列を含むか；または（ｇ）重鎖ＣＤＲ１、２および３領域が、それぞれ、配列番号６５、６６および６７のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、２および３領域が、それぞれ、配列番号６８、６９および７０のアミノ酸配列を含むか；または（ｈ）重鎖ＣＤＲ１、２および３領域が、それぞれ、配列番号７１、７２および７３のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、２および３領域が、それぞれ、配列番号７４、７５および７６のアミノ酸配列を含むか；または（ｉ）重鎖ＣＤＲ１、２および３領域が、それぞれ、配列番号７７、７８および７９のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、２および３領域が、それぞれ、配列番号８０、８１および８２のアミノ酸配列を含むか；または（ｊ）重鎖ＣＤＲ１、２および３領域が、それぞれ、配列番号８３、８４および８５のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、２および３領域が、それぞれ、配列番号８６、８７および８８のアミノ酸配列を含む核酸を提供する。

【００６２】

本開示は、開示されるヒト抗ＣＤ３８抗体のいずれか１つの重鎖相補性決定領域（ＨＣ－ＣＤＲ１、２および３）を有する抗体の重鎖可変領域、および開示されるヒト抗ＣＤ３８抗体のいずれか１つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣ－ＣＤＲ１、２および３）を有する抗体の軽鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、ｓｃＦｖを含む一本鎖抗体）をコードする核酸に作動可能に連結されたプロモーターを含むベクターを提供する。

【００６３】

本開示は、開示されるヒト抗ＣＤ３８抗体のいずれか１つの重鎖相補性決定領域（ＨＣ－ＣＤＲ１、２および３）を有する抗体の重鎖可変領域、および開示されるヒト抗ＣＤ３８抗体のいずれか１つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣ－ＣＤＲ１、２および３）を有する抗体の軽鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、ｓｃＦｖを含む一本鎖抗体）をコードする核酸に作動可能に連結されたプロモーターを含むベクターを持つ宿主細胞を提供する。一実施形態では、ベクターは、発現ベクターを含む。一実施形態では、宿主細胞は、開示されるヒト抗ＣＤ３８抗体のいずれか１つの重鎖相補性決定領域（ＨＣ－ＣＤＲ１、２および３）を有する抗体の重鎖可変領域、および開示されるヒト抗ＣＤ３８抗体のいずれか１つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣ－ＣＤＲ１、２および３）を有する抗体の軽鎖可変領域を含むポリペプチドを発現する。

【００６４】

本開示は、本明細書に記載のポリペプチドを調製するための方法であって、本明細書に記載の発現ベクターを持つ宿主細胞の集団（例えば、複数）を、ポリペプチドを発現するために好適な条件下で培養するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、ポリペプチドは、開示されるヒト抗ＣＤ３８抗体のいずれか１つの重鎖相補性決定領域（ＨＣ－ＣＤＲ１、２および３）を有する抗体の重鎖可変領域、および開示されるヒト抗ＣＤ３８抗体のいずれか１つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣ－ＣＤＲ１、２および３）を有する抗体の軽鎖可変領域を含む。一実施形態では、方法は、宿主細胞の集団から、発現したポリペプチドを回収するステップをさらに含む。

【００６５】

本開示は、配列番号３、５、６、７、９、１０、１１または１３のアミノ酸配列と少なくとも９５％の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域、および配列番号４または１２のアミノ酸配列と少なくとも９５％の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、ｓｃＦｖを含む一本鎖抗体）をコードする核酸を提供する。

【００６６】

本開示は、配列番号３、５、６、７、９、１０、１１または１３のアミノ酸配列と少なくとも９５％の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域、および配列番号４または１２のアミノ酸配列と少なくとも９５％の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、ｓｃＦｖを含む一本鎖抗体）をコードする核酸に作動可能に連結されたプロモーターを含むベクターを提供する。

【0067】

本発明は、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域、および配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、s c F vを含む一本鎖抗体）をコードする核酸に作動可能に連結されたプロモーターを含むベクターを持つ宿主細胞を提供する。一実施形態では、ベクターは、発現ベクターを含む。一実施形態では、宿主細胞は、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域、および配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、s c F vを含む一本鎖抗体）を発現する。

10

【0068】

本開示は、ポリペプチド（例えば、s c F vを含む一本鎖抗体）を調製するための方法であって、発現ベクターを持つ宿主細胞の集団（例えば、複数）を、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域、および配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を含むポリペプチド（例えば、s c F vを含む一本鎖抗体）を発現するために好適な条件下で培養するステップを含む方法を提供する。一実施形態では、方法は、宿主細胞の集団から、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域、および配列番号4または12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域を含む発現したポリペプチド（例えば、s c F vを含む一本鎖抗体）を回収するステップをさらに含む。

20

【0069】

本開示は、CD38を発現する細胞の成長または増殖を阻害するための方法（例えば、*in vitro*の方法）であって、(i) エフェクター細胞の集団（例えば、複数）を、(ii) CD38を発現する標的細胞の集団（例えば、複数）と、(iii) 本明細書に記載のヒト抗CD38抗体のいずれか1つ、またはその2〜3つの任意の組合せの存在下、CD38を発現する細胞の成長または増殖を阻害するために好適な条件下で接触させるステップを含む方法を提供する。一実施形態では、エフェクター細胞の集団は、P B M CまたはN K細胞を含む。一実施形態では、標的細胞の集団は、CD38を発現する多発性骨髄腫（MM）細胞、またはCD38を発現する遺伝子導入細胞を含む。一実施形態では、エフェクター細胞の標的細胞に対する比は、1：1、2：1、3：1、4：1または5：1である。一実施形態では、エフェクター細胞の標的細胞に対する比は、5～10：1、10～20：1または20～30：1である。

30

【0070】

本開示は、CD38を発現する細胞を死滅させるための方法（例えば、*in vitro*の方法）であって、(i) エフェクター細胞の集団（例えば、複数）を、(ii) CD38を発現する標的細胞の集団（例えば、複数）と、(iii) 本明細書に記載のヒト抗CD38抗体のいずれか1つ、またはその2〜3つの任意の組合せの存在下、CD38を発現する細胞を死滅させるために好適な条件下で接触させるステップを含む方法を提供する。一実施形態では、エフェクター細胞の集団は、P B M CまたはN K細胞を含む。一実施形態では、標的細胞の集団は、CD38を発現する多発性骨髄腫（MM）細胞、またはCD38を発現する遺伝子導入細胞を含む。一実施形態では、エフェクター細胞の標的細胞に対する比は、1：1、2：1、3：1、4：1または5：1である。一実施形態では、エフェクター細胞の標的細胞に対する比は、5～10：1、10～20：1または20～30：1である。

40

【0071】

本開示は、CD38の過剰発現と関連する疾患を有する対象を処置するための方法であって、対象に、本明細書に記載のヒト抗CD38抗体のいずれか1つ、またはその2〜3

50

つの任意の組合せを含む有効量の治療用組成物を投与するステップを含む方法を提供する。一実施形態では、CD38の過剰発現と関連する疾患は、B細胞白血病、B細胞リンパ腫またはB細胞骨髄腫を含む。一実施形態では、CD38の過剰発現と関連する疾患は、多発性骨髄腫（MM）、バーキットリンパ腫（BL）を含む非ホジキンリンパ腫（NHL）、B慢性リンパ性白血病（B-CLL）、全身性エリテマトーデス（SLE）、BおよびT急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、慢性骨髄性白血病（CML）、ヘアリー細胞白血病（HCL）、濾胞性リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、マントル細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫（HL）、形質細胞性骨髄腫、前駆B細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫、形質細胞腫、巨細胞骨髄腫、形質細胞性骨髄腫、重鎖骨髄腫、軽鎖またはペンス・ジョーンズ骨髄腫、リンパ腫様肉芽腫症、移植後リンパ増殖性障害、免疫調節障害、関節リウマチ、重症筋無力症、特発性血小板減少性紫斑病、抗リン脂質症候群、シャーガス病、グレーブス病、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、尋常性天疱瘡、強皮症、多発性硬化症、抗リン脂質症候群、ANCA関連血管炎、グッドパスチャー病、川崎病、自己免疫性溶血性貧血、および急速進行性糸球体腎炎、重鎖病、原発性または免疫細胞関連アミロイド症、ならびに意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症からなる群から選択される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗CD38抗原結合性タンパク質もしくは完全ヒト抗CD38抗体、またはそれらの抗原結合性断片であって、

前記重鎖可変領域が、重鎖相補性決定領域1（CDR1）、重鎖CDR2および重鎖CDR3を含み、前記軽鎖可変領域が、軽鎖CDR1、軽鎖CDR2および軽鎖CDR3を含み；

（a）前記重鎖CDR1が、配列番号29のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号30のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3が、配列番号31のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR1が、配列番号32のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR2が、配列番号33のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR3が、配列番号34のアミノ酸配列を有するか；（b）前記重鎖CDR1が、配列番号35のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号36のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3が、配列番号37のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR1が、配列番号38のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR2が、配列番号39のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR3が、配列番号40のアミノ酸配列を有するか；（c）前記重鎖CDR1が、配列番号41のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号42のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3が、配列番号43のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR1が、配列番号44のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR2が、配列番号45のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR3が、配列番号46のアミノ酸配列を有するか；（d）前記重鎖CDR1が、配列番号47のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号48のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3が、配列番号49のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR1が、配列番号50のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR2が、配列番号51のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR3が、配列番号52のアミノ酸配列を有するか；（e）前記重鎖CDR1が、配列番号53のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号54のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3が、配列番号55のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR1が、配列番号56のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR2が、配列番号57のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR3が、配列番号58のアミノ酸配列を有するか；（f）前記重鎖CDR1が、配列番号59のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2が、配列番号60のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR3が、配列番号61のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR1が、配列番号62のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR2が、配列番号63のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖CDR3が、配列番号64のアミノ酸配列を有するか；（g）前記重鎖CDR1が、配列番号65のアミノ酸配列を有し、前記重鎖CDR2

が、配列番号 66 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 CDR3 が、配列番号 67 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 CDR1 が、配列番号 68 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 CDR2 が、配列番号 69 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 CDR3 が、配列番号 70 のアミノ酸配列を有するか；(h) 前記重鎖 CDR1 が、配列番号 71 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 CDR2 が、配列番号 72 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 CDR3 が、配列番号 73 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 CDR1 が、配列番号 74 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 CDR2 が、配列番号 75 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 CDR3 が、配列番号 76 のアミノ酸配列を有するか；(i) 前記重鎖 CDR1 が、配列番号 77 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 CDR2 が、配列番号 78 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 CDR3 が、配列番号 79 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 CDR1 が、配列番号 80 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 CDR2 が、配列番号 81 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 CDR3 が、配列番号 82 のアミノ酸配列を有するか；または(j) 前記重鎖 CDR1 が、配列番号 83 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 CDR2 が、配列番号 84 のアミノ酸配列を有し、前記重鎖 CDR3 が、配列番号 85 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 CDR1 が、配列番号 86 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 CDR2 が、配列番号 87 のアミノ酸配列を有し、前記軽鎖 CDR3 が、配列番号 88 のアミノ酸配列を有する、
抗 CD38 抗原結合性タンパク質もしくは完全ヒト抗 CD38 抗体、またはそれらの抗原結合性断片。

(項目 2)

前記重鎖可変領域が、配列番号 3、5、6、7、9、10、11 または 13 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有し、前記軽鎖可変領域が、配列番号 4 または 12 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有する、項目 1 に記載の抗原結合性タンパク質、抗体またはそれらの抗原結合性断片。

(項目 3)

重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗原結合性タンパク質もしくは完全ヒト抗 CD38 抗体、またはそれらの抗原結合性断片であって、前記重鎖可変領域が、配列番号 3、5、6、7、9、10、11 または 13 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有し、前記軽鎖可変領域が、配列番号 4 または 12 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を有する抗原結合性タンパク質もしくは完全ヒト抗 CD38 抗体、またはそれらの抗原結合性断片。

(項目 4)

重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗原結合性タンパク質もしくは完全ヒト抗 CD38 抗体、またはそれらの抗原結合性断片であって、前記重鎖可変領域および前記軽鎖可変領域が、それぞれ、配列番号 3 および 4 (例えば、本明細書において、3H10m1 という)；それぞれ、配列番号 5 および 4 (例えば、本明細書において、3G8m1 という)；それぞれ、配列番号 6 および 4 (例えば、本明細書において、3E3m1 という)；それぞれ、配列番号 7 および 2 (例えば、本明細書において、3G3 という)；それぞれ、配列番号 9 および 2 (例えば、本明細書において、3E11 という)；それぞれ、配列番号 10 および 2 (例えば、本明細書において、3H10 という)；それぞれ、配列番号 11 および 12 (例えば、本明細書において、3H10N という)；それぞれ、配列番号 13 および 12 (例えば、本明細書において、3H10NS という)；それぞれ、配列番号 1 および 4 (例えば、本明細書において、3E10 という)；または、それぞれ、配列番号 3 および 12 (例えば、本明細書において、3H10m1g という) のアミノ酸配列を含み、必要に応じて、前記重鎖可変領域の 54~56 位の NGR モチーフが、SGR モチーフに置き換わっている、抗原結合性タンパク質もしくは完全ヒト抗 CD38 抗体、またはそれらの抗原結合性断片。

(項目 5)

Fab 断片を含む、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の抗原結合性断片。

(項目 6)

一本鎖抗体を含み、前記重鎖可変ドメイン、前記軽鎖可変ドメインが、ペプチドリンカ

10

20

30

40

50

ーで互いに接続されている、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の抗原結合性断片。

(項目 7)

I g G 1、I g G 2、I g G 3 または I g G 4 クラスの抗体である、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質または完全ヒト抗 C D 3 8 抗体。

(項目 8)

ヒトおよびカニクイザル由来の C D 3 8 タンパク質に結合する、先行する項目のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片。

(項目 9)

C D 3 8 タンパク質を発現する細胞に結合する、先行する項目のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片。

(項目 10)

C D 3 8 タンパク質を発現するヒト骨髓腫細胞に結合する、先行する項目のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片。

(項目 11)

先行する項目のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

(項目 12)

項目 3 に記載の抗体の重鎖可変領域を含む第 1 のポリペプチドをコードする第 1 の核酸であって、前記抗体の重鎖可変領域の前記アミノ酸配列が、配列番号 3、5、6、7、9、10、11 または 13 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % の配列同一性を有する、第 1 の核酸、および項目 2 に記載の抗体の軽鎖可変領域を含む第 2 のポリペプチドをコードする第 2 の核酸であって、前記抗体の軽鎖可変領域の前記アミノ酸配列が、配列番号 4 または 12 のアミノ酸配列と少なくとも 95 % の配列同一性を有する、第 2 の核酸。

(項目 13)

項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片をコードする 1 つまたは複数の核酸。

(項目 14)

項目 12 に記載の第 1 および第 2 の核酸に作動可能に連結している 1 つまたは複数のプロモーターを含む 1 つまたは複数の発現ベクター。

(項目 15)

項目 13 に記載の 1 つまたは複数の核酸に作動可能に連結している 1 つまたは複数のプロモーターを含む 1 つまたは複数の発現ベクター。

(項目 16)

項目 14 または 15 に記載の 1 つまたは複数の発現ベクターを持つ宿主細胞。

(項目 17)

前記抗体の重鎖可変領域を含む第 1 のポリペプチド、および前記抗体の軽鎖可変領域を含む第 2 のポリペプチド、または前記抗原結合性タンパク質、抗体もしくは抗原結合性断片を調製するための方法であって、項目 16 に記載の宿主細胞の集団を、前記第 1 のポリペプチドおよび前記第 2 のポリペプチド、または前記抗体もしくは抗原結合性断片を発現するために好適な条件下で培養するステップを含む方法。

(項目 18)

前記宿主細胞の前記集団から、発現した前記第 1 のポリペプチドおよび発現した前記第 2 のポリペプチド、または発現した前記抗体もしくは抗原結合性断片を回収するステップをさらに含む、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

C D 3 8 を発現する細胞を死滅させるための方法であって、(i) エフェクター細胞の集団を、(i i) C D 3 8 を発現する標的細胞の集団と、(i i i) 項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片の存在下、前記 C D 3 8 を発現する細胞を死滅させるために好適な条件下で接触させるステップを含み、必要に応じて、i n v i t r o の方法である方法。

10

20

30

40

50

(項目 2 0)

C D 3 8 過剰発現または C D 3 8 陽性がんに関連する疾患を有する対象を処置するための方法であって、前記対象に、項目 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片を含む有効量の治療用組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 2 1)

C D 3 8 陽性がんを有する対象を処置するための方法であって、前記 C D 3 8 陽性がんが、B 細胞白血病、B 細胞リンパ腫または B 細胞骨髄腫を含み、前記対象に、項目 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片を含む有効量の治療用組成物を投与するステップを含む方法。

10

(項目 2 2)

C D 3 8 の発現と関連する疾患を有する対象を処置するための方法であって、前記 C D 3 8 の発現と関連する前記疾患が、多発性骨髄腫 (M M)、バーキットリンパ腫 (B L) を含む非ホジキンリンパ腫 (N H L)、B 慢性リンパ性白血病 (B - C L L)、全身性エリテマトーデス (S L E)、B および T 急性リンパ性白血病 (A L L)、急性骨髄性白血病 (A M L)、慢性リンパ性白血病 (C L L)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、慢性骨髄性白血病 (C M L)、ヘアリー細胞白血病 (H C L)、濾胞性リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、マントル細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫 (H L)、形質細胞性骨髄腫、前駆 B 細胞リンパ芽球性白血病 / リンパ腫、形質細胞腫、巨細胞骨髄腫、形質細胞性骨髄腫、重鎖骨髄腫、軽鎖またはベンス・ジョーンズ骨髄腫、リンパ腫様肉芽腫症、移植後リンパ増殖性障害、免疫調節障害、関節リウマチ、重症筋無力症、特発性血小板減少性紫斑病、抗リン脂質症候群、シャーガス病、グレーブス病、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、尋常性天疱瘡、強皮症、多発性硬化症、抗リン脂質症候群、A N C A 関連血管炎、グッドパスチャー病、川崎病、自己免疫性溶血性貧血、および急速進行性糸球体腎炎、重鎖病、原発性または免疫細胞関連アミロイド症、ならびに意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症であり、前記方法が、前記対象に、項目 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の抗原結合性タンパク質、抗体または抗原結合性断片を含む有効量の治療用組成物を投与するステップを含む、方法。

20

【図面の簡単な説明】

【0072】

【図1】図1は、抗 C D 3 8 抗体 (ダラツムマブ) の結合動態の S P R センサーグラムを示す。

30

【0073】

【図2】図2は、抗 C D 3 8 抗体 (親抗体 A 2) の結合動態の S P R センサーグラムを示す。

【0074】

【図3】図3は、抗 C D 3 8 抗体 (バリエント抗体 3 H 1 0 m 1) の結合動態の S P R センサーグラムを示す。

【0075】

【図4】図4は、抗 C D 3 8 抗体 (バリエント抗体 3 G 3) の結合動態の S P R センサーグラムを示す。

40

【0076】

【図5】図5は、抗 C D 3 8 抗体 (バリエント抗体 3 E 1 0) の結合動態の S P R センサーグラムを示す。

【0077】

【図6】図6は、ダラツムマブと比較した、親抗体 A 2、ならびにバリエント抗体 3 E 1 0 および 3 H 1 0 m 1 の S P R データから得られた結合動態をまとめた表を示す。

【0078】

【図7】図7は、親抗体 A 2、バリエント抗体 3 H 1 0 m 1 および 3 E 1、ならびにダラツムマブを含むさまざまな抗 C D 3 8 抗体で染色された非活性化 T 細胞のフローサイトメ

50

トリーデータのヒストグラムを示す。

【0079】

【図8-1】図8Aは、親抗体A2、バリエント抗体3H10m1および3E1、ならびにダラツムマブを含むさまざまな抗CD38抗体で染色された活性化T細胞のフローサイトメトリーデータのヒストグラムを示す。

【0080】

【図8-2】図8Bは、抗CD47 H3D4抗体で染色された活性化T細胞のフローサイトメトリーデータを示す。

【0081】

【図9】図9は、親抗体A2、バリエント抗体3H10m1および3G3および3E1、ならびにダラツムマブを含むさまざまな抗CD38抗体で染色されたRPMI8226細胞の結合滴定アッセイの棒グラフを示す。それぞれのデータセットは、10ug/mL、1ug/mLおよび0.1ug/mLの3つの異なる抗体濃度（左から右）を含む。

10

【0082】

【図10】図10は、抗CD38 scFv-Fc（ラインA）、親抗体A2（ラインB）、バリエント抗体3G3（ラインC）、バリエント抗体3H10m1（ラインD）およびダラツムマブ（ラインE）を含む、ヒトBリンパ腫細胞系Rajiに結合するさまざまな抗CD38抗体の細胞結合アッセイのグラフを示す。

【0083】

【図11】図11は、抗CD38 scFv-Fc（ラインA）、親抗体A2（ラインB）、ダラツムマブ（ラインC）、バリエント抗体3G3（ラインD）およびバリエント抗体3H10m1（ラインE）を含む、ヒトBリンパ腫細胞系Ramosに結合するさまざまな抗CD38抗体の細胞結合アッセイのグラフを示す。

20

【0084】

【図12】図12は、抗CD38 scFv-Fc（ラインA）、親抗体A2（ラインB）、バリエント抗体3G3（ラインC）、ダラツムマブ（ラインD）およびバリエント抗体3H10m1（ラインE）を含む、ヒト初代T細胞に結合するさまざまな抗CD38抗体の細胞結合アッセイのグラフを示す。

【0085】

【図13】図13は、抗CD38-A2親抗体と比較した、ダラツムマブの種交差反応性アッセイの棒グラフを示す。

30

【0086】

【図14】図14は、バリエント抗体3G3および3H10m1、ならびにダラツムマブと比較した、親抗体A2の種交差反応性アッセイのフローサイトメトリーデータを示す。

【0087】

【図15】図15は、A2親抗体の殺滅活性を、バリエント抗体3G3および3H10m1、ならびにダラツムマブと比較する、抗体依存性細胞食作用（ADCP）アッセイの棒グラフを示す。

【0088】

【図16】図16は、親抗体A2（ラインA）、ダラツムマブ（ラインB）、抗CD38 scFv-Fc（ラインC）、バリエント抗体3H10m1（ラインD）およびバリエント抗体3G3（ラインE）を含むさまざまな抗CD38抗体の殺滅活性を比較する抗体依存性細胞傷害（ADCC）アッセイのグラフを示す。

40

【0089】

【図17】図17は、バリエント抗体3G3、3H10、3H10m1、3E11、3E3m1および3G8m1のランク付けされた親和性のSPRセンサーグラムを示す。

【発明を実施するための形態】

【0090】

定義

他に定義されない限り、本明細書で使用される技術用語および科学用語は、他に定義さ

50

れた場合を除いて当業者によって通常理解される意味を有する。一般に、本明細書に記載の、細胞および組織培養、分子生物学、免疫学、微生物学、遺伝学、遺伝子導入細胞生成、タンパク質化学および核酸化学、ならびにハイブリダイゼーションの技法に関する専門用語は、当技術分野において周知であり、通常使用されている。本明細書に提供される方法および技法は、一般に、当技術分野において周知の従来の手順、ならびに他に指示されない限り本明細書において引用および議論されるさまざまな一般のおよびより具体的な参考文献に記載の従来の手順に従って行われる。例えば、Sambrook et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (1989) および Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates (1992) を参照されたい。Borrebaeck (ed) *Antibody Engineering*, 2nd Edition Freeman and Company, NY, 1995; McCafferty et al. *Antibody Engineering, A Practical Approach* IRL at Oxford Press, Oxford, England, 1996; および Paul (1995) *Antibody Engineering Protocols* Humana Press, Towata, N. J., 1995; Paul (ed.), *Fundamental Immunology*, Raven Press, N. Y., 1993; Coligan (1991) *Current Protocols in Immunology* Wiley/Greene, NY; Harlow and Lane (1989) *Antibodies: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Press, NY; Stites et al. (eds.) *Basic and Clinical Immunology* (4th ed.) Lange Medical Publications, Los Altos, Calif. およびそこで引用される参考文献; *Coding Monoclonal Antibodies: Principles and Practice* (2nd ed.) Academic Press, New York, N. Y., 1986 ならびに Kohler および Milstein *Nature* 256: 495-497, 1975 を含むいくつかの基本テキストが、標準的な抗体産生プロセスを記載している。本明細書に引用されるすべての参考文献は、それらの全体が参照によって本明細書に組み込まれる。酵素反応および富化／精製技法も周知であり、当技術分野において通常完成されている通りまたは本明細書に記載の通り、製造者の仕様書に従って行われる。本明細書に記載の分析化学、合成有機化学、ならびに医薬および薬化学に関連して使用される専門用語、ならびにそれらの実験手順および技法は、当技術分野で周知であり、通常使用されている。標準的な技法は、化学合成、化学分析、医薬品の調製、製剤化および送達、ならびに患者の処置のために使用することができる。

【0091】

本明細書に提供される見出しは、本開示のさまざまな態様を限定するものではなく、この態様は、明細書全体を参照することによって理解することができる。

【0092】

本明細書の文脈によって他に必要とされない限り、単数形の用語は、複数形を含むものとし、複数形の用語は、単数形を含むものとする。単数形の「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」、ならびに任意の語の単数形の使用は、1つの指示対象に明示的および明確に限定されていない限り、複数の指示対象を含む。

【0093】

本明細書における選択肢（例えば、「または」）の使用は、選択肢の1つ、またはその両方、またはその任意の組合せのいずれかを意味すると解釈されることが理解される。

【0094】

本明細書で使用される「および／または」という用語は、他のものがあるか、もしくはなく、特定の特徴または成分のそれぞれの特定の開示を意味すると解釈されるべきである。例えば、本明細書で「Aおよび／またはB」などの語句において使用される「および／または」という用語は、「AおよびB」、「AまたはB」、「A」（単独）および「B」（単独）を含むことを意図する。同様に、「A、Bおよび／またはC」などの語句において使用される「および／または」という用語は、以下の態様のそれぞれを包含することを意図する：A、BおよびC；A、BまたはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；AおよびC；AおよびB；BおよびC；A（単独）；B（単独）；およびC（単独）。

【0095】

本明細書で使用される場合、本明細書で使用される「含む (comprising)」、「含む (including)」、「有する (having)」および「含有する (containing)」という用語、ならびにそれらの文法上の変形は、リスト中の1つの項目または複数の項目が、リストされた項目に置換またはそれに追加され得る他の項目を除外しないように、非限定的であることを意図する。態様が、「含む (comprising)」という言葉で本明細書に記載されているならばどこでも、そうでなければ「からなる (consisting of)」および／または「本質的にからなる (consisting essentially of)」に関して記載されている類似の態様も提供されることが理解される。

【0096】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、当業者によって決定される特定の値または組成について許容される誤差範囲内である値または組成を指し、これは、一部分では、値または組成が測定または決定される方法、すなわち測定系の限界に依存する。例えば、「約」または「およそ」は、当技術分野における慣例に従い、1または1超の標準偏差内を意味し得る。あるいは、「約」または「およそ」は、測定系の限界に依存して、最大で10%（すなわち、±10%）またはそれよりも広い範囲を意味し得る。例えば、約5mgは、4.5mg～5.5mgの間の任意の数を含み得る。さらにまた、特に生物システムまたはプロセスに関して、この用語は、最大で1桁または最大で5倍の値を意味し得る。特定の値または組成が本開示で提供される場合、他に規定されない限り、「約」または「およそ」の意味は、その特定の値または組成について許容される誤差範囲内にあると仮定されるべきである。

【0097】

本明細書で使用される「ペプチド」、「ポリペプチド」および「タンパク質」という用語、ならびに他の関連する用語は、互換可能に使用され、アミノ酸のポリマーを指し、任意の特定の長さ限定されない。ポリペプチドは、天然アミノ酸および非天然アミノ酸を含んでもよい。ポリペプチドは、組換え形態または化学合成された形態を含む。ポリペプチドは、切断、例えば、分泌シグナルペプチドによるか、またはある特定のアミノ酸残基での非酵素的切断による切断にまだ付されていない、前駆体分子も含む。ポリペプチドは、切断を受けた成熟分子を含む。これらの用語は、天然および人工のタンパク質、タンパク質断片ならびにタンパク質配列のポリペプチドアナログ（例えば、ムテイン、バリアント、キメラタンパク質および融合タンパク質）、ならびに翻訳後修飾されたタンパク質、または他の共有結合でもしくは非共有結合で修飾されたタンパク質を包含する。組換え手順を使用して調製されるCD38に結合する結合タンパク質のアミノ酸配列を含むポリペプチド（例えば、抗CD38バリエント抗体またはそのバリエント抗原結合性部分）を本明細書に記載する。

【0098】

本明細書で使用される「核酸」、「ポリヌクレオチド」および「オリゴヌクレオチド」という用語、ならびに他の関連する用語は、互換可能に使用され、ヌクレオチドのポリマーを指し、任意の特定の長さ限定されない。核酸は、組換え形態および化学合成された形態を含む。核酸は、DNA分子（cDNAまたはゲノムDNA）、RNA分子（例えば、mRNA）、ヌクレオチドアナログ（例えば、ペプチド、核酸および天然に存在しない

10

20

30

40

50

ヌクレオチドアナログ)を使用して作出されるDNAまたはRNAのアナログ、およびそれらのハイブリッドを含む。核酸分子は、一本鎖または二本鎖であり得る。一実施形態では、本開示の核酸分子は、抗体、あるいはその断片もしくはscFv、誘導体、ムテインまたはバリエーションをコードする隣接するオープンリーディングフレームを含む。一実施形態では、核酸は、一種類のポリヌクレオチド、または2またはそれよりも多くの異なる種類のポリヌクレオチドの混合物を含む。抗体のバリエーション軽鎖、抗体のバリエーション重鎖、抗CD38バリエーション抗体、またはそれらのバリエーション抗原結合性部分をコードする核酸を本明細書に記載する。一実施形態では、核酸は、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11または配列番号13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を含む重鎖可変領域をコードする。一実施形態では、核酸は、配列番号4または配列番号12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を含む軽鎖可変領域をコードする。

【0099】

「回収する(recover)」または「回収(recovery)」または「回収する(recovering)」という用語、および他の関連する用語は、タンパク質(例えば、抗体またはその抗原結合性部分)を、宿主細胞培養培地から、または宿主細胞溶解物から、または宿主細胞膜から得ることを指す。一実施形態では、タンパク質は、発現したタンパク質の分泌を媒介する分泌シグナルペプチド配列と融合させた組換えタンパク質として、宿主細胞によって発現される。分泌されたタンパク質は、宿主細胞の培地から回収することができる。一実施形態では、タンパク質は、宿主細胞溶解物から回収することができる分泌シグナルペプチド配列を欠く組換えタンパク質として、宿主細胞によって発現される。一実施形態では、タンパク質は、発現したタンパク質を宿主細胞膜から放出させるために界面活性剤を使用して回収することができる膜結合タンパク質として、宿主細胞によって発現される。一実施形態では、タンパク質を回収するために使用される方法に関係なく、タンパク質は、細胞残屑を回収されたタンパク質から除去する手順に付すことができる。例えば、回収されたタンパク質は、クロマトグラフィー、ゲル電気泳動および/または透析に付すことができる。一実施形態では、クロマトグラフィーは、アフィニティークロマトグラフィー、ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィーおよび/またはシリカでのクロマトグラフィーを含む手順のいずれか1つ、または任意の組合せ、または2つまたはそれよりも多くを含む。一実施形態では、アフィニティークロマトグラフィーは、*Staphylococcus aureus*由来の細胞壁成分)を含む。

【0100】

「単離された」という用語は、天然に会合した成分(例えば、他の細胞物質、または細胞発現系と関連する成分)を実質的に含まないタンパク質(例えば、抗体またはその抗原結合性部分)またはポリヌクレオチドを指す。タンパク質は、当技術分野において周知のタンパク質精製技法を使用して、単離によって、天然に会合した成分(または、抗体を産生するために使用される細胞発現系もしくは化学合成法と関連する成分)を実質的に含まない状態であってもよい。単離されたという用語はまた、一部の実施形態では、同じ種の他の分子、例えば、異なるアミノ酸またはヌクレオチドの配列をそれぞれ有する他のタンパク質またはポリヌクレオチドを実質的に含まないタンパク質またはポリヌクレオチドを指す。均一な所望の分子の純度は、ゲル電気泳動などの低分解能の方法、およびHPLCまたは質量分析などの高分解能の方法を含む、当技術分野において周知の技法を使用して、アッセイすることができる。一実施形態では、本明細書に記載の抗体のバリエーション軽鎖、抗体のバリエーション重鎖、抗CD38バリエーション抗体、またはバリエーション抗原結合性タンパク質のいずれかを単離することができる。

【0101】

本明細書で使用される「抗原結合性タンパク質」および関連する用語は、抗原に結合する部分、および必要に応じて、抗原結合性タンパク質の抗原への結合を促進するコンフォメーションを抗原結合性部分が取ることを可能にする足場またはフレームワーク部分を含

む、タンパク質を指す。抗原結合性タンパク質の例としては、抗体、抗体断片（例えば、抗体の抗原結合性部分）、抗体の誘導体および抗体アナログが挙げられる。抗原結合性タンパク質は、例えば、代替のタンパク質足場、またはグラフトされたCDRもしくはCDR誘導体を有する人工足場を含み得る。そのような足場としては、限定されるものではないが、例えば、抗原結合性タンパク質の三次元構造を安定させるために導入された変異を含む、抗体由来の足場、および例えば、生体適合性ポリマーを含む全体的に合成の足場が挙げられる。例えば、Korndorfer et al., 2003, Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, Volume 53, Issue 1:121-129; Roque et al., 2004, Biotechnol. Prog. 20:639-654を参照されたい。加えて、ペプチド抗体ミメティック（「PAM」）、およびフィブロネクチン成分を利用する抗体ミメティックに基づく足場を足場として使用することができる。CD38に結合する抗原結合性タンパク質を本明細書に記載する。

【0102】

抗原結合性タンパク質は、例えば、免疫グロブリンの構造を有することができる。一実施形態では、「免疫グロブリン」は、2つの同一の対のポリペプチド鎖で構成される四量体分子を指し、それぞれの対は、1つの「軽」鎖（約25 kDa）および1つの「重」鎖（約50～70 kDa）を有する。それぞれの鎖のアミノ末端部分は、主に抗原認識に関与する約100～110、またはそれよりも多くのアミノ酸の可変領域を含む。それぞれの鎖のカルボキシ末端部分は、主にエフェクター機能に関与する定常領域を定義する。ヒト軽鎖は、カッパまたはラムダ軽鎖として分類される。重鎖は、ミュー、デルタ、ガンマ、アルファまたはイプシロンとして分類され、抗体のアイソタイプをそれぞれIgM、IgD、IgG、IgAおよびIgEとして定義する。軽鎖および重鎖内で、可変領域および定常領域は、約12またはそれよりも多くのアミノ酸の「J」領域によって接続され、重鎖は約10よりも多くのアミノ酸の「D」領域も含む。一般に、Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))を参照されたい（その全体がすべての目的のために参照によって組み込まれる）。それぞれの軽鎖／重鎖の対の可変領域は、インタクトな免疫グロブリンが2つの抗原結合部位を有するように、抗体結合部位を形成する。一実施形態では、抗原結合性タンパク質は、四量体免疫グロブリン分子とは異なる構造を有するが、1つの標的抗原に依然として結合するか、または2つもしくはそれよりも多くの標的抗原に結合する、合成分子であり得る。例えば、合成抗原結合性タンパク質は、抗体断片、1～6つもしくはそれよりも多くのポリペプチド鎖、ポリペプチドの非対称アセンブリー、または他の合成分子を含み得る。CD38に特異的に結合する免疫グロブリン様の特性を有する抗原結合性タンパク質を本明細書に記載する。

【0103】

免疫グロブリン鎖の可変領域は、相補性決定領域またはCDRともいう3つの超可変領域によって接続された、比較的保存されたフレームワーク領域（FR）の同じ一般構造を示す。N末端からC末端に、軽鎖および重鎖は両方とも、FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3およびFR4のドメインを含む。

【0104】

1つまたは複数のCDRを、それを抗原結合性タンパク質にするために、共有結合または非共有結合のいずれかで分子に組み込んでもよい。抗原結合性タンパク質は、より大きなポリペプチド鎖の一部としてCDR（複数可）を組み込んでもよく、CDR（複数可）を別のポリペプチド鎖と共有結合で連結させてもよく、またはCDR（複数可）を非共有結合で組み込んでもよい。CDRは、抗原結合性タンパク質が目的の特定の抗原に特異的に結合することを可能にする。

【0105】

それぞれのドメインへのアミノ酸の割り当ては、Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US

10

20

30

40

50

Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991における Kabatらの定義に従う。免疫グロブリン鎖中のアミノ酸に対する他の番号付けシステムとしては、IMGT.RTM. (international Immunogenetics information system; Lefranc et al., Dev. Comp. Immunol. 29:185-203; 2005) および Aho (Honegger and Pluckthun, J. Mol. Biol. 309 (3):657-670; 2001); Chothia (Al-Lazikani et al., 1997 Journal of Molecular Biology 273:927-948); Contact (Maccallum et al., 1996 Journal of Molecular Biology 262:732-745)、および Aho (Honegger and Pluckthun 2001 Journal of Molecular Biology 309:657-670) が挙げられる。
【0106】

本明細書で使用される「1つの抗体」および「複数の抗体」ならびに関連する用語は、インタクトな免疫グロブリン、または抗原に特異的に結合するその抗原結合性部分を指す。抗原結合性部分は、組換えDNA技法によって、またはインタクト抗体の酵素的もしくは化学的切断によって生成し得る。抗原結合性部分は、とりわけ、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、ドメイン抗体(dAb)、および相補性決定領域(CDR)断片、一本鎖抗体(scFv)、キメラ抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、およびポリペプチドに特異的な抗原結合を与えるのに十分な免疫グロブリンの少なくとも一部分を含有するポリペプチドが挙げられる。

【0107】

抗体は、組換えで作製された抗体および抗原結合性部分を含む。抗体は、非ヒト抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体および完全ヒト抗体を含む。抗体は、単一特異性、多特異性(例えば、二特異性、三特異性およびそれよりも高次の特異性)を含む。抗体は、四量体抗体、軽鎖単量体、重鎖単量体、軽鎖二量体、重鎖二量体を含む。抗体は、F(ab')₂断片、Fab'断片およびFab断片を含む。抗体は、シングルドメイン抗体、一価抗体、一本鎖抗体、一本鎖可変断片(scFv)、ラクダ化抗体、アフィボディ、ジスルフィド連結Fv(sdFv)、抗イデオタイプ抗体(抗Id)、ミニボディを含む。抗体は、モノクローナルおよびポリクローナルな集団を含む。バリエーション軽鎖および／または重鎖を含む抗CD38バリエーション抗体を本明細書に記載する。

【0108】

本明細書で使用される「抗原結合ドメイン」、「抗原結合領域」または「抗原結合部位」および他の関連する用語は、抗原と相互作用し、抗原結合性タンパク質の抗原に対する特異性および親和性に寄与するアミノ酸残基(または他の部分)を含有する抗原結合性タンパク質の一部を指す。その抗原に特異的に結合する抗体については、これは、少なくとも1つのそのCDRドメインの少なくとも一部を含む。抗CD38バリエーション抗体由来の抗原結合ドメインを本明細書に記載する。

【0109】

「特異的結合(specific binding)」、「特異的に結合する(specifically binds)」または「特異的に結合する(specific binding)」という用語および他の関連する用語は、抗体または抗原結合性タンパク質または抗体断片の文脈において本明細書で使用される場合、他の分子または部分と比べて、抗原への非共有結合または共有結合による優先される結合を指す(例えば、抗体は、他の利用可能な抗原と比べて特定の抗原に特異的に結合する)。一実施形態では、 10^{-5} Mもしくはそれ未満の、または 10^{-6} Mもしくはそれ未満の、または 10^{-7} Mもしくはそれ未満の、または 10^{-8} Mもしくはそれ未満の、または 10^{-9} Mもしくはそれ未満の、または 10^{-10} Mもしくはそれ未満の解離定数 K_D で抗原に結合する場合、抗体は、標的抗原に特異的に結合する。CD38に特異的に結合する抗CD38バリアン

10

20

30

40

50

ト抗体を本明細書に記載する。

【0110】

一実施形態では、解離定数 (K_D) は、B I A C O R E 表面プラズモン共鳴 (S P R) アッセイを使用して測定することができる。表面プラズモン共鳴は、例えば、B I A C O R E システム (G E H e a l t h c a r e の B i a c o r e L i f e S c i e n c e s 部門、P i s c a t a w a y , N J) を使用して、バイオセンサーマトリックス内のタンパク質濃度の変化の検出によって、リアルタイム相互作用の分析を可能にする光学現象を指す。

【0111】

本明細書で使用される「エピトープ」および関連する用語は、抗原結合性タンパク質が (例えば、抗体またはその抗原結合性部分によって) 結合する抗原の部分の部分を指す。エピトープは、抗原結合性タンパク質が結合する2つまたはそれよりも多くの抗原の部分を含み得る。エピトープは、1つの抗原、または2つもしくはそれよりも多くの抗原の連続していない部分 (例えば、抗原の一次配列において連続していないが、抗原の三次および四次構造の状況において、抗原結合性タンパク質が結合するのに互いに十分近いアミノ酸残基) を含み得る。一般に、抗体の可変領域、特にC D R は、エピトープと相互作用する。C D 3 8 ポリペプチド (抗原) のエピトープに結合する、抗C D 3 8 バリエーション抗体およびそのバリエーション抗原結合性タンパク質を本明細書に記載する。

10

【0112】

本明細書で使用される「抗体断片」、「抗体部分」、「抗体の抗原結合性断片」または「抗体の抗原結合性部分」および他の関連する用語は、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含む、インタクトな抗体以外の分子を指す。抗体断片の例としては、限定されるものではないが、F v、F a b、F a b'、F a b' - S H、F (a b')₂ ; F d ; および F v 断片、ならびに d A b ; ダイアボディ ; 直鎖状抗体 ; 一本鎖抗体分子 (例えば、s c F v) ; ポリペプチドに特異的な抗原結合を与えるのに十分な抗体の少なくとも一部分を含有するポリペプチドが挙げられる。抗体の抗原結合性部分は、組換えDNA技法によって、またはインタクト抗体の酵素的もしくは化学的切断によって生成し得る。抗原結合性部分は、とりわけ、F a b、F a b'、F (a b')₂、F v、ドメイン抗体 (d A b)、および相補性決定領域 (C D R) 断片、キメラ抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ならびに抗体断片に抗原結合特性を与えるのに十分な免疫グロブリンの少なくとも一部分を含有するポリペプチドが挙げられる。抗C D 3 8 バリエーション抗体の抗原結合性断片を本明細書に記載する。

20

【0113】

「F a b」、「F a b 断片」という用語および他の関連する用語は、可変軽鎖領域 (V_L)、定常軽鎖領域 (C_L)、可変重鎖領域 (V_H) および第1の定常領域 (C_{H1}) を含む一価断片を指す。F a b は、抗原に結合することができる。F (a b')₂ 断片は、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F a b 断片を含む二価断片である。F (A b')₂ は、抗原結合能を有する。F d 断片は、 V_H および C_{H1} 領域を含む。F v 断片は、 V_L および V_H 領域を含む。F v は、抗原に結合することができる。d A b 断片は、 V_H ドメイン、 V_L ドメイン、または V_H ドメインもしくは V_L ドメインの抗原結合性断片を有する (米国特許第6, 846, 634号および同第6, 696, 245号 ; 米国特許出願公開第2002/02512号、同第2004/0202995号、同第2004/0038291号、同第2004/0009507号、同第2003/0039958号 ; および Ward et al., Nature 341:544-546, 1989)。抗C D 3 8 バリエーション抗体由来の抗原結合性部分を含むF a b 断片を本明細書に記載する。

30

【0114】

一本鎖抗体 (s c F v) は、 V_L および V_H 領域がリンカー (例えば、アミノ酸残基の合成配列) を介して接続されて、連続したタンパク質鎖を形成する抗体である。好ましくは、リンカーは、タンパク質鎖がそれ自身において折り畳まれ、一価の抗原結合部位を形

40

50

成させるのに十分な長さである（例えば、Bird et al., 1988, Science 242:423-26およびHuston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-83を参照されたい）。抗CD38バリエーション抗体由来の抗原結合性部分を含む一本鎖抗体を本明細書に記載する。

【0115】

ダイアボディは、2つのポリペプチド鎖を含む二価抗体であり、それぞれのポリペプチド鎖は、同じ鎖の2つのドメインの間を対形成させるには短すぎ、そのため、それぞれのドメインを別のポリペプチド鎖の相補性ドメインと対形成させるリンカーによって接続されたV_HおよびV_Lドメインを含む（例えば、Holliger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-48およびPoljak et al., 1994, Structure 2:1121-23を参照されたい）。ダイアボディの2つのポリペプチド鎖が同一である場合、その結果、それらの対形成から生じるダイアボディは2つの同一の抗原結合部位を有する。異なる配列を有するポリペプチド鎖を使用して、2つの異なる抗原結合部位を有するダイアボディを作製することができる。同様に、トリボディおよびテトラボディは、それぞれ3つおよび4つのポリペプチド鎖を含み、それぞれ、同じまたは異なり得る、3つおよび4つの抗原結合部位を形成する、抗体である。ダイアボディ、トリボディおよびテトラボディ構築物は、本明細書に記載の抗CD38バリエーション抗体のいずれか由来の抗原結合性部分を使用して調製することができる。

【0116】

「ヒト抗体」という用語は、ヒト免疫グロブリン配列に由来する1つまたは複数の可変領域および定常領域を有する抗体を指す。一実施形態では、可変ドメインおよび定常ドメインはすべて、ヒト免疫グロブリン配列に由来する（例えば、完全ヒト抗体）。これらの抗体は、組換え方法論によるか、またはヒト重鎖および／もしくは軽鎖をコードする遺伝子に由来する抗体を発現するように遺伝子改変されたマウスの目的の抗原による免疫化によることを含む、各種の方法で調製されてもよく、その例を下記に記載する。バリエーション抗体である完全ヒト抗CD38抗体およびその抗原結合性タンパク質を本明細書に記載する。

【0117】

「ヒト化」抗体は、1つもしくは複数のアミノ酸の置換、欠失および／または付加によって非ヒト種に由来する抗体の配列とは異なる配列を有する抗体を指し、その結果、ヒト化抗体は、それがヒト対象に投与された場合に、非ヒト種抗体と比較して、免疫応答を誘導する可能性が低い、および／またはそれほど高くない免疫応答を誘導する。一実施形態では、非ヒト種抗体の重鎖および／または軽鎖のフレームワークドメインおよび定常ドメイン中のある特定のアミノ酸を変異させて、ヒト化抗体を生成する。別の実施形態では、ヒト抗体由来の定常ドメイン（複数可）は、非ヒト種の可変ドメイン（複数可）に融合されている。別の実施形態では、非ヒト抗体の1つまたは複数のCDR配列中の1つまたは複数のアミノ酸残基を変化させて、それがヒト対象に投与された場合に非ヒト抗体の可能性のある免疫原性を低減させ、変化したアミノ酸残基は、その抗原への抗体の免疫特異的結合に重要ではないか、または行われるアミノ酸配列への変化は保存的変化であるかのいずれかであり、その結果、ヒト化抗体の抗原への結合が非ヒト抗体の抗原への結合よりも有意に悪くない。ヒト化抗体の作製方法の例は、米国特許第6,054,297号、同第5,886,152号および同第5,877,293号に見ることができる。

【0118】

本明細書で使用される「キメラ抗体」という用語および関連する用語は、第1の抗体由来の1つまたは複数の領域、および他の1つまたは複数の抗体由来の1つまたは複数の領域を含有する抗体を指す。一実施形態では、1つまたは複数のCDRは、ヒト抗体に由来する。別の実施形態では、すべてのCDRが、ヒト抗体に由来する。別の実施形態では、2つ以上のヒト抗体由来のCDRは、キメラ抗体において混合され、適合している。例え

ば、キメラ抗体は、第1のヒト抗体の軽鎖由来のCDR1、第2のヒト抗体の軽鎖由来のCDR2およびCDR3、ならびに第3の抗体の重鎖由来CDRを含んでいてもよい。別の例では、CDRは、ヒトおよびマウス、またはヒトおよびウサギ、またはヒトおよびヤギなどの異なる種が起源である。当業者は、他の組合せが可能であることを理解する。

【0119】

さらに、フレームワーク領域は、同じ抗体のそれに由来していてもよく、1つまたは複数の異なる抗体に由来していてもよく、例えば、ヒト抗体由来、またはヒト化抗体に由来していてもよい。キメラ抗体の一例では、重鎖および／または軽鎖の一部は、特定の種由来の抗体と同一であるか、それと相同であるか、もしくはそれに由来しているか、または特定の抗体のクラスもしくはサブクラスに属しているが、鎖の残りは、別の種由来の抗体と同一であるか、それと相同であるか、もしくはそれに由来しているか、または別の抗体のクラスもしくはサブクラスに属している。所望の生物活性（すなわち、標的抗原に特異的に結合する能力）を示すそのような抗体の断片も含む。キメラ抗体は、本明細書に記載の抗CD38バリエーション抗体のいずれかの部分から調製することができる。

【0120】

本明細書で使用される場合、「バリエーション」ポリペプチドおよびポリペプチドの「バリエーション」という用語は、参照ポリペプチド配列と比べて、1つまたは複数のアミノ酸残基をアミノ酸配列に挿入した、アミノ酸配列から欠失させた、および／またはアミノ酸配列において置換した、そのアミノ酸配列を含むポリペプチドを指す。ポリペプチドバリエーションは、融合タンパク質を含む。同じように、バリエーションポリヌクレオチドは、別のポリヌクレオチド配列と比べて、ヌクレオチド配列に挿入され、それから欠失し、および／またはそれに、置換により組み込まれた、1つまたは複数のヌクレオチドを有するヌクレオチド配列を含む。ポリヌクレオチドバリエーションは、融合ポリヌクレオチドを含む。

【0121】

本明細書で使用される場合、ポリペプチドの「誘導体」という用語は、例えば、例えばポリエチレングリコール、アルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）などの別の化学的部分へのコンジュゲーション、リン酸化およびグリコシル化を介して、化学的に修飾されているポリペプチド（例えば、抗体）である。他に指示されない限り、「抗体」という用語は、2つの全長重鎖および2つの全長軽鎖を含む抗体に加えて、それらの誘導体、バリエーション、断片およびムテインを含み、それらの例を下記に記載する。

【0122】

「Fc」または「Fc領域」という用語は、本明細書で使用される場合、ヒンジ領域中またはその後始まり、重鎖のC末端で終わる、抗体の重鎖定常領域の部分の部分を指す。Fc領域は、CHおよびCH3領域の少なくとも一部を含み、ヒンジ領域の一部を含んでいてもよく、または含んでいなくてもよい。Fc領域の半分をそれぞれ持つ2つのポリペプチド鎖は、二量体化して、完全Fcドメインを形成することができる。Fcドメインは、Fc細胞表面受容体および免疫補体系の一部のタンパク質に結合することができる。Fcドメインは、補体依存性細胞傷害（CDC）、抗体依存性細胞媒介性傷害（ADCC）、抗体依存性食作用（ADP）、オプソニン化および／もしくは細胞結合を含む2つまたはそれよりも多くの活性のいずれか1つまたは任意の組合せを含むエフェクター機能を示す。Fcドメインは、FcγRI（例えば、CD64）、FcγRII（例えば、CD32）および／またはFcγRIII（例えば、CD16a）を含むFc受容体に結合することができる。

【0123】

「標識抗体」という用語または関連する用語は、本明細書で使用される場合、未標識か、または検出のための検出可能な標識もしくは部分に接続された、抗体およびそれらの抗原結合性部分であって、検出可能な標識または部分が、放射性、比色、抗原性、酵素的、検出可能なビーズ（磁気または高電子密度（例えば、金）のビーズなど）、ビオチン、ストレプトアビジンまたはプロテインAである抗体およびそれらの抗原結合性部分を指す。限定されるものではないが、放射性核種、蛍光体、酵素、酵素基質、酵素補因子、酵素阻

害剤およびリガンド（例えば、ビオチン、ハプテン）を含む各種の標識を用いることができる。本明細書に記載の抗CD38バリエーション抗体のいずれかは、未標識であり得るか、または検出可能な標識もしくは部分に接続され得る。

【0124】

本明細書で使用される「同一性パーセント」または「相同性パーセント」および関連する用語は、2つのポリペプチド配列の間、または2つのポリヌクレオチド配列の間の類似性の定量的測定を指す。2つのポリペプチド配列の間の同一性パーセントは、2つのポリペプチド配列の整列を最適化するために導入することが必要であり得る、ギャップの数、およびそれぞれのギャップの長さを考慮に入れた、2つのポリペプチド配列の間で共有される整列された位置での同一のアミノ酸の数の関数である。同じ方法において、2つのポリヌクレオチド配列の間の同一性パーセントは、2つのポリヌクレオチド配列の整列を最適化するために導入することが必要であり得る、ギャップの数、およびそれぞれのギャップの長さを考慮に入れた、2つのポリヌクレオチド配列の間で共有される整列された位置での同一のヌクレオチドの数の関数である。2つのポリペプチド配列の間、または2つのポリヌクレオチド配列の間の配列の比較および同一性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成され得る。例えば、2つのポリペプチド配列もしくは2つのポリヌクレオチド配列の「同一性パーセント」または「相同性パーセント」は、GAPコンピュータープログラム（GCG Wisconsinパッケージ、バージョン10.3の一部（Accelrys, San Diego, Calif.））を使用して、そのデフォルトパラメーターを使用して、配列を比較することによって決定されてもよい。試験配列に関する「Yと少なくともX%の同一性を有する配列を含む」などの語句は、上記に記載の配列Yと整列させた場合に、試験配列が、Yの残基の少なくともX%と同一の残基を含むことを意味する。

【0125】

一実施形態では、試験抗体のアミノ酸配列は、本明細書に記載の抗CD38バリエーション抗体またはそのバリエーション抗原結合性タンパク質のいずれかを作り上げる軽鎖および／または重鎖ポリペプチドのアミノ酸配列のいずれかと同一ではないが類似していてもよい。試験抗体およびポリペプチドの間の類似性は、本明細書に記載の抗CD38バリエーション抗体またはそのバリエーション抗原結合性タンパク質のいずれかを作り上げる軽鎖および／または重鎖ポリペプチドのいずれかと、少なくとも95%、または（or at or at）少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一であり得る。一実施形態では、類似のポリペプチドは、重鎖および／または軽鎖内にアミノ酸置換を含有することができる。一実施形態では、アミノ酸置換は、1つまたは複数の保存的アミノ酸置換を含む。「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が、類似の化学的特性（例えば、電荷または疎水性）を有する側鎖（R基）を有する別のアミノ酸残基によって置換されることである。一般に、保存的アミノ酸置換は、タンパク質の機能的特性を実質的に変化させない。当業者であれば、抗体の物理的構造、結合能力や細胞殺滅能力に負の影響を与えることなく、重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域中に最大で5%の保存的および／または非保存的アミノ酸置換を導入することができる。抗体の結合特徴を維持または改善するために設計される可変領域中の保存的アミノ酸置換を特定および作製するための周知の方法は、Brummel, et al., 1993 Biochemistry 32:1180-1187; Kobayashi et al., 1999 Protein Engineering 12(10):879-884; およびBurks et al., 1997 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:412-417に記載されている。抗原結合を維持または改善するための重鎖および／または軽鎖可変領域中の非保存的アミノ酸置換を特定および作製するための方法も公知である（Near et al., 1993 Molecular Immunology 30(4):369-377）。そのため、当業者であれば、抗体の抗原結合能力を著しく減少させることなく、重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域中の最大で5%のアミノ酸を予測および変更することができる。2つまたはそ

れよりも多くのアミノ酸配列が保存的置換によって互いに異なる場合、配列同一性パーセントまたは類似性の度合いは、置換の保存的な性質を修正するために上方に調整されてもよい。この調整を行うための手段は、当業者に周知である。例えば、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる Pearson (1994) Methods Mol. Biol. 24: 307-331 を参照されたい。類似の化学的特性を有する側鎖を有するアミノ酸のグループの例としては、(1) 脂肪族側鎖：グリシン、アラニン、バリン、ロイシンおよびイソロイシン；(2) 脂肪族-ヒドロキシル側鎖：セリンおよびトレオニン；(3) アミド含有側鎖：アスパラギンおよびグルタミン；(4) 芳香族側鎖：フェニルアラニン、チロシンおよびトリプトファン；(5) 塩基性側鎖：リシン、アルギニンおよびヒスチジン；(6) 酸性側鎖：アスパラギン酸およびグルタミン酸、ならびに(7) 硫黄含有側鎖はシステインおよびメチオニンが挙げられる。

10

【0126】

抗体は、さまざまな抗原特異性を有する免疫グロブリンを含有する血清または血漿などの起源から得ることができる。そのような抗体をアフィニティー精製に付す場合、それらは、特定の抗原特異性について富化することができる。そのような抗体の富化調製物は、通常、特定の抗原に対する特異的結合活性を有する約10%未満の抗体で構成される。これらの調製物を数ラウンドのアフィニティー精製に付すことで、抗原に対する特異的結合活性を有する抗体の割合を増加させることができる。このように調製された抗体は、多くの場合、「単一特異的」と称される。単一特異的抗体調製物は、特定の抗原に対する特異的結合活性を有する、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、99%または99.9%の抗体で構成され得る。抗体は、以下に記載する組換え核酸技術を使用して生成することができる。

20

【0127】

本明細書で使用される「ベクター」および関連する用語は、外来性遺伝物質（例えば、核酸導入遺伝子）に作動可能に連結され得る核酸分子（例えば、DNAまたはRNA）を指す。ベクターは、細胞（例えば、宿主細胞）に外来性遺伝物質を導入するためのビヒクルとして使用することができる。ベクターは、ベクターへの導入遺伝子の挿入のために、少なくとも1つの制限エンドヌクレアーゼ認識配列を含むことができる。ベクターは、ベクター-導入遺伝子構築物を持つ宿主細胞の選択を助ける抗生物質耐性または選択可能な特徴を与える少なくとも1つの遺伝子配列を含むことができる。ベクターは、一本鎖または二本鎖核酸分子であり得る。ベクターは、直鎖状または環状の核酸分子であり得る。ジungkフィンガーヌクレアーゼ、TALENまたはCRISPR/Casを用いる遺伝子編集方法のために使用されるドナー核酸は、ベクターの一種であり得る。ベクターの1種は、「プラスミド」であり、これは、導入遺伝子に連結され得、宿主細胞中で複製することができる、導入遺伝子を転写および／もしくは翻訳することができる、直鎖状または環状の二本鎖染色体外DNA分子を指す。ウイルスベクターは、典型的には、導入遺伝子に連結され得る、ウイルスのRNAまたはDNA骨格配列を含有する。ウイルスの骨格配列は、感染を無効にするが、ウイルス骨格および共連結された導入遺伝子の宿主細胞ゲノムへの挿入を維持するように改変することができる。ウイルスベクターの例としては、レトロウイルス、レンチウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、バキュロウイルス、パポバウイルス、ワクシニアウイルス、単純ヘルペスウイルスおよびエプスタイン・バーウイルスのベクターが挙げられる。ある特定のベクターは、それらが導入される宿主細胞中で自己複製の能力がある（例えば、細菌の複製開始点を含む細菌ベクター、およびエピソード哺乳動物ベクター）。他のベクター（例えば、非エピソード哺乳動物ベクター）は、宿主細胞に導入されると宿主細胞のゲノムに組み込まれ、それによって、宿主ゲノムと一緒に複製される。

30

40

【0128】

「発現ベクター」は、誘導性プロモーターおよび／または構成的プロモーター、ならびにエンハンサーなどの1つまたは複数の調節配列を含有し得る、ベクターの一種である。発現ベクターは、リボソーム結合部位および／またはポリアデニル化部位を含むことがで

50

きる。調節配列は、宿主細胞に形質導入される発現ベクターに連結された導入遺伝子の、転写または転写および翻訳を指示する。調節配列（複数可）は、導入遺伝子の発現のレベル、タイミングおよび／または場所を制御することができる。調節配列は、例えば、導入遺伝子において直接、または1つもしくは複数の他の分子（例えば、調節配列および／または核酸に結合するポリペプチド）の作用を通して、その効果を発揮することができる。調節配列は、ベクターの一部であり得る。調節配列のさらなる例は、例えば、Goeddel, 1990, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Calif. および Baron et al., 1995, Nucleic Acids Res. 23:3605-3606に記載されている。発現ベクターは、本明細書に記載の軽鎖、重鎖または抗CD38バリエーション抗体のいずれかの少なくとも一部をコードする核酸を含むことができる。

10

【0129】

抗体のバリエーション軽鎖、抗体のバリエーション重鎖、抗CD38バリエーション抗体、またはそれらのバリエーション抗原結合性部分をコードする核酸に作動可能に連結されたベクター（例えば、発現ベクター）を本明細書に記載する。一実施形態では、ベクターは、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11または配列番号13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を含む重鎖可変領域をコードする核酸に作動可能に連結されている。一実施形態では、核酸は、配列番号4または配列番号12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を含む軽鎖可変領域をコードする。

20

【0130】

導入遺伝子は、導入遺伝子と、ベクターに含有される導入遺伝子配列の機能または発現を可能にするベクターとの間の連結が存在する場合、ベクターに「作動可能に連結されている」。一実施形態では、導入遺伝子は、調節配列が導入遺伝子の発現（例えば、発現のレベル、タイミングまたは場所）に影響を与える場合、調節配列に「作動可能に連結されている」。

【0131】

本明細書で使用される「トランスフェクトされた」もしくは「形質転換された」もしくは「形質導入された」という用語または他の関連する用語は、外因性核酸（例えば、導入遺伝子）が宿主細胞に移入または導入されるプロセスを指す。「トランスフェクトされた」または「形質転換された」または「形質導入された」宿主細胞は、外因性核酸（導入遺伝子）で、トランスフェクトされたか、形質転換されたか、または形質導入されたものである。宿主細胞は、対象の初代細胞およびその子孫を含む。本明細書に記載の軽鎖、重鎖または抗CD38バリエーション抗体のいずれかの少なくとも一部をコードする外因性核酸を宿主細胞に導入することができる。本明細書に記載の軽鎖、重鎖または抗CD38バリエーション抗体のいずれかの少なくとも一部を含む発現ベクターを、宿主細胞に導入することができ、宿主細胞は、軽鎖、重鎖または抗CD38バリエーション抗体の少なくとも一部を含むポリペプチドを発現することができる。

30

【0132】

「宿主細胞」もしくは「または宿主細胞の集団」という用語または関連する用語は、本明細書で使用される場合、外来性（外因性または導入遺伝子）核酸が導入されている細胞（またはその集団）を指す。外来性核酸は、導入遺伝子に作動可能に連結された発現ベクターを含むことができ、宿主細胞は、外来性核酸（導入遺伝子）によってコードされる核酸および／またはポリペプチドを発現するために使用することができる。宿主細胞（またはその集団）は、培養細胞であり得るか、または対象から抽出され得る。宿主細胞（またはその集団）は、対象の初代細胞、および継代の数を問わないその子孫を含む。子孫細胞は、親細胞と比較して、同一の遺伝物質を持っていなくてもよく、または持たなくてもよい。宿主細胞は、子孫細胞も包含する。一実施形態では、宿主細胞は、本明細書に開示の抗体を発現する任意の方法で、改変され、トランスフェクトされ、形質導入され、形質転換

40

50

され、および／または操作された任意の細胞（その子孫を含む）を記載する。一例では、宿主細胞（またはその集団）は、本明細書に記載の所望の抗体またはその抗原結合性部分をコードする核酸に作動可能に連結された発現ベクターで導入され得る。宿主細胞およびその集団は、宿主のゲノムに安定に組み込まれる発現ベクターを持つことができるか、または染色体外に発現ベクターを持つことができる。一実施形態では、宿主細胞およびその集団は、数回の細胞分裂後に存在するか、または一過性で存在し、数回の細胞分裂後に失われる、染色体外のベクターを持つことができる。

【0133】

遺伝子組換え宿主細胞は、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、T A L E NまたはC R I S P R／C a sを含む周知のデザイナーヌクレアーゼを含む非ウイルス法を使用して、調製することができる。導入遺伝子は、ジンクフィンガーヌクレアーゼなどのゲノム編集技術を使用して、宿主細胞のゲノムに導入することができる。ジンクフィンガーヌクレアーゼは、操作されたジンクフィンガーモチーフ由来のDNA結合ドメインに融合させた制限エンドヌクレアーゼ（例えば、F o k I）の非特異的エンドヌクレアーゼドメインをそれぞれ含有するキメラタンパク質の対を含む。DNA結合ドメインは、宿主のゲノム中の特異的配列に結合するように操作することができ、エンドヌクレアーゼドメインは、二本鎖を切断する。ドナーDNAは、導入遺伝子、例えば、本明細書に記載のC A RまたはD A R構築物をコードする核酸のいずれか、および宿主細胞のゲノム中の意図する挿入部位のいずれかの側の領域に相同であるフランキング配列を運ぶ。宿主細胞のDNA修復機構は、相同DNA修復による導入遺伝子の正確な挿入を可能にする。遺伝子組換え哺乳動物宿主細胞は、ジンクフィンガーヌクレアーゼを使用して調製されている（米国特許第9, 597, 357号、同第9, 616, 090号、同第9, 816, 074号および同第8, 945, 868号）。遺伝子組換え宿主細胞は、それらが正確な導入遺伝子の挿入を送達することができるDNA結合ドメインに融合させた非特異的エンドヌクレアーゼドメインを含むという点で、ジンクフィンガーヌクレアーゼに類似するT A L E N（転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ）を使用して、調製することができる。ジンクフィンガーヌクレアーゼのように、T A L E Nも、宿主のDNAに二本鎖切断を導入する。遺伝子組換え宿主細胞は、C R I S P R（クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート）を使用して調製することができる。C R I S P Rは、標的特異的なドナーDNA組込みのためにガイドRNAにカップリングされたC a sエンドヌクレアーゼを用いる。ガイドRNAは、標的DNA中のgRNA結合領域の上流のプロトSpacer隣接モチーフ（P A M）配列を含有する保存されたマルチヌクレオチドを含み、C a sエンドヌクレアーゼが二本鎖標的DNAを切断する宿主細胞の標的部位にハイブリダイズする。ガイドRNAは、特異的標的部位にハイブリダイズするように設計され得る。ジンクフィンガーヌクレアーゼおよびT A L E Nと同様に、C R I S P R／C a s系を使用して、挿入部位に対する相同性を有するフランキング配列を有するドナーDNAの部位特異的挿入を導入することができる。ゲノムを改変するために使用されるC R I S P R／C a s系の例は、例えば、米国特許第8, 697, 359号、同第10, 000, 772号、同第9, 790, 490号、および米国特許出願公開番号U S 2 0 1 8／0 3 4 6 9 2 7に記載されている。一実施形態では、遺伝子組換え宿主細胞は、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、T A L E NまたはC R I S P R／C a s系を使用して調製することができ、宿主の標的部位は、T R A C遺伝子（T細胞受容体アルファ定常）であり得る。ドナーDNAは、例えば、本明細書に記載のC A RまたはD A R構築物をコードする核酸のいずれかを含むことができる。電気穿孔、ヌクレオフェクションまたはリポフェクションを使用して、ドナーDNAとジンクフィンガーヌクレアーゼ、T A L E NまたはC R I S P R／C a s系とを宿主細胞に共送達することができる。

【0134】

宿主細胞は、原核生物、例えば、E . C o l iであり得るか、または真核生物、例えば、単細胞真核生物（例えば、酵母または他の真菌）、植物細胞（例えば、タバコまたはトマト植物細胞）、哺乳動物細胞（例えば、ヒト細胞、サル細胞、ハムスター細胞、ラット

10

20

30

40

50

細胞、マウス細胞または昆虫細胞) またはハイブリドーマであり得る。一実施形態では、宿主細胞は、所望の抗体をコードする核酸に作動可能に連結された発現ベクターで導入され、それによって、トランスフェクトされた／形質転換された宿主細胞による抗体の発現のために好適な条件下で培養されるトランスフェクトされた／形質転換された宿主細胞を作出することができ、必要に応じてトランスフェクトされた／形質転換された宿主細胞から抗体を回収する(例えば、宿主細胞溶解物からの回収)か、または培養培地から回収することができる。一実施形態では、宿主細胞は、CHO、BHK、NS0、SP2／0およびYB2／0を含む非ヒト細胞を含む。一実施形態では、宿主細胞は、HEK293、HT-1080、HuH-7およびPER.C6を含むヒト細胞を含む。宿主細胞の例としては、サルの腎臓細胞のCOS-7系(ATCC CRL 1651)(Gluzman et al., 1981, Cell 23: 175を参照されたい)、L細胞、C127細胞、3T3細胞(ATCC CCL 163)、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞またはそれらの誘導体、例えばVeggie CHOおよび血清不含培地で成長する関連細胞系(Rasmussen et al., 1998, Cytotechnology 28: 31を参照されたい)、またはDHFRが欠損しているCHO株DX-B11(Urlaub et al., 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216-20を参照されたい)、HeLa細胞、BHK(ATCC CRL 10)細胞系、アフリカミドリザルの腎臓細胞系CV1に由来するCV1／EBNA細胞系(ATCC CCL 70)(McMahan et al., 1991, EMBO J. 10: 2821を参照されたい)、ヒト胎児腎臓細胞、例えば、293、293 EBNAもしくはMSR 293、ヒト表皮A431細胞、ヒトColo 205細胞、他の形質転換された霊長類細胞系、正常2倍体細胞、初代組織のin vitro培養物に由来する細胞株、初代外植片、HL-60、U937、HaKまたはJurkat細胞が挙げられる。一実施形態では、宿主細胞は、Y0、NS0またはSp20などのリンパ系細胞を含む。一実施形態では、宿主細胞は、哺乳動物宿主細胞であるが、ヒト宿主細胞ではない。典型的には、宿主細胞は、次に宿主細胞中で発現し得るポリペプチドをコードする核酸で形質転換またはトランスフェクトすることができる培養細胞である。「遺伝子組換え宿主細胞」または「組換え宿主細胞」という語句は、発現される核酸で形質転換されているか、トランスフェクトされている宿主細胞を表すために使用することができる。宿主細胞はまた、核酸を含むが、調節配列が核酸と作動可能に連結されるように宿主細胞に導入されない限り、所望のレベルでそれを発現しない細胞であり得る。宿主細胞という用語は、特定の対象の細胞だけでなく、そのような細胞の子孫または潜在的な子孫も指すことが理解される。ある特定の改変が、その後代において、例えば、変異または環境の影響に起因して起こり得るので、そのような子孫は、実際に、親細胞と同一ではない場合があるが、依然として、本明細書で使用される用語の範囲内に含まれる。

【0135】

抗体のバリエーション軽鎖、抗体のバリエーション重鎖、抗CD38バリエーション抗体、またはそれらのバリエーション抗原結合性部分をコードする核酸に作動可能に連結されたベクター(例えば、発現ベクター)を持つ宿主細胞または宿主細胞の集団を本明細書に記載する。一実施形態では、宿主細胞は、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11または配列番号13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を含む重鎖可変領域をコードする核酸に作動可能に連結されたベクターを持つ。一実施形態では、核酸は、配列番号4または配列番号12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を含む軽鎖可変領域をコードする。

【0136】

本開示のポリペプチド(例えば、抗体および抗原結合性タンパク質)は、当技術分野において公知の任意の方法を使用して産生させることができる。一例では、ポリペプチドは、宿主細胞に導入され、発現を促進する条件下で宿主細胞によって発現される組換え発現ベクターに、ポリペプチドをコードする核酸配列(例えば、DNA)を挿入することによる組換え核酸法によって産生させる。

【0137】

組換え核酸操作のための一般的な技法は、例えば、それらの全体が参照によって本明細書に組み込まれる、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2 ed., 1989、またはF. Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology (Green Publishing and Wiley-Interscience: New York, 1987)、および定期更新版に記載されている。ポリペプチドをコードする核酸（例えば、DNA）は、哺乳動物、ウイルスまたは昆虫遺伝子に由来する1つもしくは複数の好適な転写もしくは翻訳の調節エレメントを運ぶ発現ベクターに作動可能に連結されている。そのような調節エレメントは、転写プロモーター、転写を制御する必要に応じたオペレーター配列、好適なmRNAリボソーム結合部位をコードする配列、ならびに転写および翻訳の終結を制御する配列を含む。発現ベクターは、宿主細胞において複製能力を与える複製起点を含むことができる。発現ベクターは、遺伝子組換え宿主細胞（例えば、形質転換体）の認識を容易にするための選択を与える遺伝子を含むことができる。

10

【0138】

組換えDNAは、タンパク質を精製するために有用であり得る任意の種類のタンパク質のタグ配列もコードし得る。タンパク質タグの例としては、限定されるものではないが、ヒスチジンタグ、FLAGタグ、mycタグ、HAタグまたはGSTタグが挙げられる。細菌、真菌、酵母および哺乳動物細胞の宿主による使用のために適切なクローニングおよび発現ベクターは、Cloning Vectors: A Laboratory Manual, (Elsevier, N. Y., 1985)に見ることができる。

20

【0139】

発現ベクター構築物は、宿主細胞に適切な方法を使用して宿主細胞に導入することができる。宿主細胞に核酸を導入するための各種の方法が、当技術分野において公知であり、限定されるものではないが、電気穿孔；塩化カルシウム、塩化ルビジウム、リン酸カルシウム、DEAE-デキストランまたは他の物質を用いるトランスフェクション；ウイルストランスフェクション；非ウイルストランスフェクション；微粒子銃；リポフェクション；および感染（例えば、ベクターが感染病原体である場合）が挙げられる。好適な宿主細胞としては、原核生物、酵母、哺乳動物細胞または細菌細胞が挙げられる。

30

【0140】

好適な細菌としては、グラム陰性またはグラム陽性の生物、例えば、E. coliまたはBacillus spp. が挙げられる。酵母、好ましくは、Saccharomyces種から、例えば、S. cerevisiaeも、ポリペプチドの産生のために使用してもよい。さまざまな哺乳動物細胞または昆虫細胞の培養系も、組換えタンパク質を発現するために用いることができる。昆虫細胞における異種タンパク質の産生のためのバキュロウイルス系は、LuckowおよびSummers (Bio/Technology, 6:47, 1988)により概説されている。好適な哺乳動物宿主細胞系の例としては、内皮細胞、COS-7サル腎臓細胞、CV-1、L細胞、C127、3T3、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)、ヒト胎児腎臓細胞、HeLa、293、293TおよびBHK細胞系が挙げられる。精製されたポリペプチドは、好適な宿主／ベクター系を培養して、組換えタンパク質を発現させることによって調製される。多くの適用のために、本明細書に開示されるポリペプチドの多くの小さなサイズは、E. coliにおける発現を、発現のための好ましい方法にする。次いで、タンパク質を、培養培地または細胞抽出物から精製する。軽鎖、重鎖もしくは抗CD38バリエーション抗体、またはそれらのバリエーション抗原結合性タンパク質のいずれかは、遺伝子組換え宿主細胞によって発現され得る。

40

【0141】

本明細書に開示される抗体および抗原結合性タンパク質は、細胞翻訳系を使用して産生させることもできる。そのような目的のために、ポリペプチドをコードする核酸を改変し

50

て、*in vitro*での転写を可能にして、mRNAを産生させ、利用される特定の無細胞系（真核生物細胞、例えば、哺乳動物または酵母細胞を含まない翻訳系、または原核生物細胞、例えば、細菌細胞を含まない翻訳系）におけるmRNAの無細胞翻訳を可能にしなければならない。

【0142】

本明細書に開示されるさまざまなポリペプチドのいずれかをコードする核酸は、化学的に合成されてもよい。コドン使用頻度を、細胞における発現を改善するために、選択してもよい。そのようなコドン使用頻度は、選択した細胞型に依存する。特殊化したコドン使用頻度パターンは、*E. coli*および他の細菌、ならびに哺乳動物細胞、植物細胞、酵母細胞および昆虫細胞について発達している。例えば、Mayfield et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003 100 (2): 438-42; Sinclair et al. Protein Expr. Purif. 2002 (1): 96-105; Connell N D. Curr. Opin. Biotechnol. 2001 12 (5): 446-9; Makrides et al. Microbiol. Rev. 1996 60 (3): 512-38; および Sharp et al. Yeast. 1991 7 (7): 657-78を参照されたい。

【0143】

本明細書に記載の抗体および抗原結合性タンパク質は、化学合成によって（例えば、Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd ed., 1984, The Pierce Chemical Co., Rockford, Illに記載の方法によって）生成することもできる。タンパク質への修飾は、化学合成によって生成することもできる。

【0144】

本明細書に記載の抗体および抗原結合性タンパク質は、タンパク質化学の分野で一般に公知のタンパク質のための単離／精製方法によって精製することができる。非限定的な例としては、抽出、再結晶、塩析（例えば、硫酸アンモニウムもしくは硫酸ナトリウムを用いる）、遠心分離、透析、限外濾過、吸着クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、順相クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、ゲル濾過、ゲル浸透クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、電気泳動、向流分配、またはこれらの任意の組合せが挙げられる。精製後、ポリペプチドは、限定されるものではないが、濾過および透析を含む、当技術分野において公知の任意の各種の方法によって、異なる緩衝液に交換されてもよい、および／または濃縮されてもよい。

【0145】

本明細書に記載の精製された抗体および抗原結合性タンパク質は、好ましくは、少なくとも65%純粋、少なくとも75%純粋、少なくとも85%純粋、より好ましくは、少なくとも95%純粋、最も好ましくは、少なくとも98%純粋である。正確な純度の数値に関わらず、ポリペプチドは、医薬製品としての使用のために十分に純粋である。本明細書に記載の軽鎖、重鎖もしくは抗CD38バリエント抗体、またはそれらのバリエント抗原結合性タンパク質のいずれかは、遺伝子組換え宿主細胞によって発現され得、次いで、任意の当技術分野で公知の方法を使用して、約65~98%の純度または高レベルの純度に精製され得る。

【0146】

ある特定の実施形態では、本明細書の抗体および抗原結合性タンパク質は、翻訳後修飾をさらに含むことができる。翻訳後のタンパク質修飾の例としては、リン酸化、アセチル化、メチル化、ADP-リボシル化、ユビキチン化、グリコシル化、カルボニル化、SUMO化、ビオチン化、またはポリペプチドの側鎖もしくは疎水性基の付加が挙げられる。結果として、修飾されたポリペプチドには、脂質、多糖または単糖、およびリン酸などの非アミノ酸エレメントを含有していてもよい。グリコシル化の好ましい形態は、ポリペプチドに1つまたは複数のシアル酸部分をコンジュゲートするシアリル化である。シアル酸部分は、溶解度および血清半減期を改善するが、タンパク質の可能性のある免疫原性も低

減させる。Raju et al. Biochemistry. 2001 31; 40 (30): 8868-76を参照されたい。

【0147】

一実施形態では、本明細書に記載の抗体および抗原結合性タンパク質は、修飾されて可溶性ポリペプチドになり得、これは、抗体および抗原結合性タンパク質の非タンパク質性ポリマーへの連結を含む。一実施形態では、非タンパク質性ポリマーは、米国特許第4,640,835号；同第4,496,689号；同第4,301,144号；同第4,670,417号；同第4,791,192号または同第4,179,337号に記載されている様式で、ポリエチレングリコール（「PEG」）、ポリプロピレングリコールまたはポリオキシアルキレンを含む。

【0148】

PEGは、市販されているか、または当技術分野において周知の方法に従ってエチレングリコールの開環重合により調製され得る水溶性ポリマーである（Sandler and Karo, Polymer Synthesis, Academic Press, New York, Vol. 3, pages 138-161）。「PEG」という用語は、サイズまたはPEGの末端の修飾に関わらず、任意のポリエチレングリコール分子を広く包含するように使用され、式： $X-O(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2OH$ （1）（式中、 n は、20~2300であり、 X は、 H または末端修飾、例えば C_{1-4} アルキルである）によって表すことができる。一実施形態では、PEGは、一方の末端がヒドロキシまたはメトキシである、すなわち、 X が、 H または CH_3 である（「メトキシPEG」）。PEGは、結合反応のために必要な化学基をさらに含有することができ；これは、分子の化学合成から生じるか；またはこれは、分子の部分の最適な距離のためのスペーサーである。加えて、そのようなPEGは、互いに連結された1つまたは複数のPEG側鎖からなり得る。2つ以上のPEG鎖を有するPEGは、マルチアームまたは分枝PEGという。分枝PEGは、例えば、ポリエチレンオキシドの、グリセロール、ペンタエリスリトール（pentaerythritol）およびソルビトールを含むさまざまなポリオールへの付加によって調製することができる。例えば、4アームの分枝PEGは、ペンタエリスリトールおよびエチレンオキシドから調製することができる。分枝PEGは、例えば、EP-A0473084および米国特許第5,932,462号に記載されている。PEGの一形態としては、リシンの第一級アミノ基を介して連結された2つのPEG側鎖（PEG2）が挙げられる（Monfardini et al., Bioconjugate Chem. 6 (1995) 62-69）。

【0149】

PEG修飾されたポリペプチドの血清クリアランス速度は、ポリペプチドに結合する修飾されていない抗体および抗原結合性タンパク質のクリアランス速度と比べて、約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、またはさらに90%にモジュレートされ得る（例えば、増加または減少され得る）。PEG修飾された抗体および抗原結合性タンパク質は、修飾されていないポリペプチドの半減期（ $t_{1/2}$ ）と比べて、増強された半減期を有していてもよい。PEG修飾されたポリペプチドの半減期は、修飾されていない抗体および抗原結合性タンパク質の半減期と比べて、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、300%、400%もしくは500%、またはさらに1000%増強され得る。一部の実施形態では、タンパク質の半減期は、*in vitro*、例えば、緩衝食塩水溶液または血清中で決定される。他の実施形態では、タンパク質の半減期は、*in vivo*の半減期、例えば、動物の血清または他の体液中でのタンパク質の半減期である。

【0150】

本開示は、本明細書に記載の、軽鎖、重鎖もしくは抗CD38バリエーション抗体、またはそれらのバリエーション抗原結合性タンパク質のいずれか、および薬学的に許容される賦形剤を含む治療用組成物を提供する。賦形剤は、担体、安定剤および賦形剤を包含する。薬学

10

20

30

40

50

的に許容される賦形剤の賦形剤としては、例えば、不活性の希釈剤または増量剤（例えば、スクロースおよびソルビトール）、滑沢剤、流動促進剤および抗付着剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、シリカ、硬化植物油またはタルク）が挙げられる。追加の例としては、緩衝剤、安定化剤、保存剤、非イオン性界面活性剤、抗酸化剤および等張剤が挙げられる。

【0151】

治療用組成物およびそれらを調製するための方法は、当技術分野において周知であり、例えば、"Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (20th ed., ed. A. R. Gennaro A R., 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa.において見られる。治療用組成物は、非経口投与ために製剤化することができ、例えば、賦形剤、滅菌水、生理食塩水、ポリエチレングリコールなどのポリアルキレングリコール、植物起源の油、または水素化ナフタレンを含有していてもよく、またそれらを含有することができる。生体適合性の生分解性ラクチドポリマー、ラクチド／グリコリドコポリマーまたはポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンコポリマーを使用して、本明細書に記載の抗体（またはその抗原結合性タンパク質）の放出を制御してもよい。ナノ粒子製剤（例えば、生分解性ナノ粒子、固体脂質ナノ粒子、リポソーム）を使用して、抗体（またはその抗原結合性タンパク質）の生体内分布を制御してもよい。他の可能性のある有用な非経口送達系としては、エチレンービニルアセレートコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、埋め込み型注入系およびリポソームが挙げられる。製剤中の抗体（またはその抗原結合性タンパク質）の濃度は、投与される薬物の投薬量および投与の経路を含むいくつかの因子に応じて変わる。

【0152】

抗CD38バリエント抗体（またはそのバリエント抗原結合性部分）のいずれかは、製薬業界において通常使用される非毒性の酸付加塩または金属錯体などの薬学的に許容される塩として投与されてもよい。酸付加塩の例としては、有機酸、例えば、酢酸、乳酸、パモ酸、マレイン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、安息香酸、パルミチン酸、スベリン酸、サリチル酸、酒石酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸またはトリフルオロ酢酸など；ポリマー酸、例えば、タンニン酸、カルボキシメチルセルロースなど；および無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などが挙げられる。金属錯体としては、亜鉛、鉄などが挙げられる。一例では、抗体（またはその抗原結合性部分）は、熱的安定性を増加させるために、酢酸ナトリウムの存在下で製剤化される。

【0153】

バリエント抗CD38抗体（またはそのバリエント抗原結合性部分）のいずれかは、経口使用のために製剤化されてもよく、活性成分を非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合して含有する錠剤を含む。経口使用のための製剤はまた、チュアブル錠として、または活性成分が不活性の固体希釈剤と混合された硬ゼラチンカプセル剤として、または活性成分が水もしくは油性媒体と混合された軟ゼラチンカプセル剤として、提供されてもよい。

【0154】

「対象」という用語は、本明細書で使用される場合、ヒトおよび非ヒト動物を指し、脊椎動物、哺乳動物および非哺乳動物を含む。一実施形態では、対象は、ヒト、非ヒト霊長類、サル、類人猿、ネズミ科動物（例えば、マウスおよびラット）、ウシ、ブタ、ウマ、イヌ、ネコ、ヤギ、オオカミ、カエルまたは魚であり得る。

【0155】

「投与する」、「投与された」という用語、および文法上の変形は、当業者に公知のさまざまな方法および送達系のいずれかを使用する、対象への薬剤の物理的導入を指す。本明細書に開示される製剤のための投与の例示的な経路としては、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄または他の非経口投与経路、例えば、注射または注入によるものが挙げられる。「非経口投与」という語句は、本明細書で使用される場合、通常、注射による、腸および局所投与以外の投与の様式を意味し、限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄

腔内、リンパ内、病巣内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内の注射および注入、ならびに *in vivo* 電気穿孔が挙げられる。一部の実施形態では、製剤は、非経口ではない経路を介して、例えば、経口で投与される。他の非経口ではない経路としては、局所、表皮または粘膜の投与経路、例えば、鼻腔内、膣、直腸、舌下または局所が挙げられる。投与は、例えば、1回、複数回、および／または1回または複数回の長期間にわたって行うこともできる。本明細書に記載の抗CD38バリエーション抗体（またはそのバリエーション抗原結合性タンパク質）のいずれかは、当技術分野で公知の方法および送達経路を使用して、対象に投与することができる。

【0156】

「有効量」、「治療有効量」もしくは「有効用量」という用語、または関連する用語は、互換可能に使用され得、対象に投与された場合に、腫瘍もしくはがん抗原の発現と関連する疾患または障害の測定可能な改善または予防をもたらすのに十分な抗体または抗原結合性タンパク質（例えば、本明細書に記載の抗CD38バリエーション抗体またはそのバリエーション抗原結合性タンパク質のいずれか）の量を指す。本明細書で提供される抗体の治療有効量は、単独または組み合わせて使用される場合に、抗体および組合せの相対的活性（例えば、細胞成長の阻害における）に依存して、ならびに対象および処置される疾患の状態、対象の体重および年齢および性別、対象における疾患の状態の重症度、投与の方法などに依存して変わり、これは、当業者によって容易に決定することができる。

【0157】

一実施形態では、治療有効量は、処置される対象のある特定の態様、および処置される障害に依存し、公知の技法を使用して当業者によって確認され得る。一般に、ポリペプチドは、1日あたり約0.01g/kg～約50mg/kg、好ましくは、1日あたり0.01mg/kg～約30mg/kg、最も好ましくは、1日あたり0.1mg/kg～約20mg/kgで投与される。ポリペプチドは、毎日（例えば、毎日1回、2回、3回または4回）、または好ましくは、それよりも低い頻度（例えば、毎週、2週間ごと、3週間ごと、毎月、または3か月ごと）で投与されてもよい。加えて、当技術分野において公知であるように、年齢、ならびに体重、全体的な健康、性別、食事、投与の時間、薬物相互作用、および疾患の重症度についての調整が必要である場合がある。

【0158】

本開示は、CD38の発現と関連する疾患を有する対象を処置するための方法を提供する。疾患は、腫瘍関連抗原を発現するがんまたは腫瘍細胞を含む。一実施形態では、がんまたは腫瘍には、前立腺、乳房、卵巣、頭頸部、膀胱、皮膚、結腸直腸、肛門、直腸、膵臓、肺（非小細胞肺癌および小細胞肺癌を含む）、平滑筋腫、脳、神経膠腫、神経膠芽腫、食道、肝臓、腎臓、胃、結腸、子宮頸部、子宮、子宮内膜、外陰部、喉頭、膣、骨、鼻腔、副鼻腔、鼻咽頭、口腔、中咽頭、喉頭、下喉頭、唾液腺、尿管、尿道、陰茎および精巣のがんが挙げられる。

【0159】

一実施形態では、がんは、白血病、リンパ腫、骨髄腫およびB細胞リンパ腫を含む、血液がんを含む。血液がんとしては、多発性骨髄腫（MM）、バーキットリンパ腫（BL）を含む非ホジキンリンパ腫（NHL）、B慢性リンパ性白血病（B-CLL）、全身性エリテマトーデス（SLE）、BおよびT急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、慢性骨髄性白血病（CML）、ヘアリー細胞白血病（HCL）、濾胞性リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、マントル細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫（HL）、形質細胞性骨髄腫、前駆B細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫、形質細胞腫、巨細胞骨髄腫、形質細胞性骨髄腫、重鎖骨髄腫、軽鎖またはベンス・ジョーンズ骨髄腫、リンパ腫様肉芽腫症、移植後リンパ増殖性障害、免疫調節障害、関節リウマチ、重症筋無力症、特発性血小板減少性紫斑病、抗リン脂質症候群、シャーガス病、グレーブス病、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、尋常性天疱瘡、強皮症、多発性硬化症、

10

20

30

40

50

抗リン脂質症候群、ANCA関連血管炎、グッドパスチャー病、川崎病、自己免疫性溶血性貧血、および急速進行性糸球体腎炎、重鎖病、原発性または免疫細胞関連アミロイド症、ならびに意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症が挙げられる。

【0160】

抗CD38親抗体は、2018年8月28日に米国特許第10,059,774号として登録された、2016年10月13日に公開された米国特許出願公開番号US2016/0297888A1（その開示は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる）に開示されている。この抗体は、本明細書において「親」および／または「野生型」抗体と称され、配列番号1のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を有する親重鎖、および配列番号2のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を有する親軽鎖を含む。本明細書に開示される親抗体は、「A2」と示される。

10

【0161】

本開示は、CD38に特異的に結合する、抗CD38バリエーション抗体またはその抗原結合性部分を含む抗CD38抗原結合性タンパク質、およびその使用を提供する。抗CD38バリエーション抗体は、親抗体A2と比較して改善された特徴を示すことができ、改善された特徴は、改善されたCD38抗原への結合、改善されたCD38を発現する細胞への結合、および／またはより高いレベルの細胞傷害性を含む。抗CD38バリエーション抗体は、親抗体A2のように、カニクイザルCD38抗原と交差反応（結合）することができる。

【0162】

一部の実施形態では、本開示は、CD38ポリペプチド（例えば、標的抗原）またはCD38ポリペプチドの断片のエピトープに結合するIgGクラスの完全ヒト抗体などの抗原結合性タンパク質であって、抗体が、親抗体A2とは異なる重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域を有するバリエーション抗体である抗原結合性タンパク質を提供する。一実施形態では、CD38標的抗原は、野生型または多形型または変異体のアミノ酸配列を有する天然に存在するポリペプチド（例えば、UniProtKB受託番号P28907（NP_0017766.2））を含む。CD38標的抗原は、組換え法によって調製することができるか、または化学的に合成することができる。CD38標的抗原は、可溶性または膜結合型（例えば、細胞またはファージによって発現される）であり得る。一実施形態では、CD38標的抗原は、細胞表面のCD38抗原の細胞外部分を含む。一実施形態では、CD38標的抗原は、細胞、例えば、Raji、Ramos、Daudi、MOLT-4、Karpas-707、REH、U-266/70、U-698、RPMI-8226、A549などの天然でCD38を発現するがんもしくは非がん細胞系によって発現されるか、またはCHO、HeLa、HEK293もしくはPanoply（商標）（Creative Biogene製、Shirley、New York）などのCD38を発現するように操作された細胞系によって発現される。天然にCD38を発現しない細胞系は、例えば、K562、A-431、ARH-77、PC-3およびHEK 293などの抗CD38抗体に結合するとは予測されない。CD38標的抗原は、例えば、フルオロフォアなどの検出可能な部分との融合タンパク質であり得るか、またはそれとコンジュゲートされ得る。CD38標的抗原は、ヒスチジンタグあり、またはなしの組換えポリペプチドであり得る。CD38標的抗原は、ヒト、マウスまたはカニクイザル由来のCD38 hisタグ化タンパク質（例えば、Sino Biological製、それぞれ、カタログ番号10818-H08H、50191-M08Hまたは90050-C08H）であり得る。一実施形態では、CD38ポリペプチドは、配列番号19のアミノ酸配列を含む。

20

30

40

【0163】

一実施形態では、野生型および／または変異ヒトCD38抗原は、抗CD38親抗体（A2）と比較する本明細書に記載の抗CD38バリエーション抗体のいずれかの結合能力を比較するアッセイにおいて、および／または抗CD38親抗体（A2）と比較する本明細書に記載の抗CD38バリエーション抗体のいずれかの結合能力を比較するエピトープマッピングアッセイにおいて、使用することができる。

50

【0164】

一部の実施形態では、本開示は、CD38ポリペプチド（標的抗原）のエピトープに結合するIgGクラスの完全ヒト抗体などの抗原結合性タンパク質であって、抗体が、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11もしくは配列番号13のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を有する重鎖可変領域を含むバリエーション抗体であり、抗CD38バリエーション抗体が、配列番号4もしくは配列番号12のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含むか、あるいは抗体が、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性を有する重鎖可変領域を含むバリエーション抗体である抗原結合性タンパク質を提供する。一部の実施形態では、本開示は、CD38ポリペプチド（標的抗原）のエピトープに結合するIgGクラスの完全ヒト抗体などの抗原結合性タンパク質であって、抗体が、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11もしくは配列番号13のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性のアミノ酸配列と、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を有する重鎖可変領域を含むバリエーション抗体であり、抗CD38バリエーション抗体が、配列番号4もしくは配列番号12のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含む抗原結合性タンパク質を提供する。一実施形態では、抗CD38バリエーション抗体は、単離された抗体である。一実施形態では、抗CD38バリエーション抗体は、組換え抗体である。一実施形態では、抗CD38バリエーション抗体は、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4クラスの抗体を含む。一実施形態では、抗CD38バリエーション抗体は、IgG1またはIgG4クラスの抗体を含む。一実施形態では、抗CD38抗体のヒンジ領域を変異させて、可能性があるジスルフィド結合形成の数を変えることができる。一実施形態では、抗CD38バリエーション抗体は、アミノ酸配列CPPC、CPSC、SPPCまたはSPSCを有するヒンジ領域を含む。一実施形態では、抗CD38バリエーション抗体は、アミノ酸配列CPSC、SPPCまたはSPSCが、配列CPPCを置き換えるヒンジ領域を有する重鎖定常領域を含む（例えば、配列番号14、15または16の109～112位の太字および下線付きの配列を参照されたい）。一実施形態では、抗CD38抗体の重鎖を変異させて、異性化することが公知の1つまたは複数のNGモチーフ（例えば、NGRモチーフの一部として）を取り除くことができる。一実施形態では、異性化部位は、インテグリンに結合することができる。一実施形態では、抗CD38バリエーション抗体は、NGRモチーフを置き換えるSGRモチーフを含む重鎖を含む。一実施形態では、抗CD38バリエーション抗体は、SGRモチーフがNGRモチーフを置き換える重鎖可変領域を含む（例えば、表1の配列番号3、5、6、7、9、10、11または13の54～56位の太字および下線付きの配列を参照されたい）。一実施形態では、抗CD38バリエーション抗体は、配列番号17または18のアミノ酸配列を含む軽鎖定常領域を含む。一実施形態では、抗CD38抗体の重鎖および／または軽鎖を変異させることができ、変異した抗体は、CD38抗原および／またはCD38を発現する細胞に対する同じまたは類似の結合能力を示す。

【0165】

一実施形態では、抗CD38バリエーション抗体またはその断片は、 10^{-6} Mもしくはそれ未満の、 10^{-7} Mもしくはそれ未満の、 10^{-8} Mもしくはそれ未満の、 10^{-9} Mもしくはそれ未満の、または 10^{-10} Mもしくはそれ未満の結合親和性（ K_D ）でCD38

10

20

30

40

50

ポリペプチド（標的抗原）のエピトープに結合する抗原結合性部分を含む（図１～６を参照されたい）。一実施形態では、抗ＣＤ３８バリエーション抗体またはその断片の間の結合は、表面プラズモン共鳴、フローサイトメトリーおよび／またはＥＬＩＳＡを使用して、検出および測定することができる。

【０１６６】

本開示は、ヒト由来のＣＤ３８ポリペプチドのエピトープに結合し、かつマウス、ラット、ヤギ、ウサギ、ハムスターおよび／またはサル（例えば、カニクイザル）などの少なくとも１つの非ヒト動物由来のＣＤ３８ポリペプチド（例えば、同種抗原）のエピトープに結合（例えば、交差反応）することができる、抗ＣＤ３８バリエーション抗体を提供する。一実施形態では、抗ＣＤ３８バリエーション抗体は、 10^{-5} Mもしくはそれ未満の、または 10^{-6} Mもしくはそれ未満の、または 10^{-7} Mもしくはそれ未満の、または 10^{-8} Mもしくはそれ未満の、または 10^{-9} Mもしくはそれ未満の、または 10^{-10} Mもしくはそれ未満の結合親和性 K_D でマウスＣＤ３８に結合する。一実施形態では、抗ＣＤ３８バリエーション抗体は、 10^{-5} Mもしくはそれ未満の、または 10^{-6} Mもしくはそれ未満の、または 10^{-7} Mもしくはそれ未満の、または 10^{-8} Mもしくはそれ未満の、または 10^{-9} Mもしくはそれ未満の、または 10^{-10} Mもしくはそれ未満の結合親和性 K_D でカニクイザルＣＤ３８に結合する。一実施形態では、非ヒトＣＤ３８は、マウスＣＤ３８ポリペプチド（例えば、Sino Biological製、カタログ番号５０１９１－Ｍ０８Ｈ）、またはカニクイザルＣＤ３８ポリペプチド（例えば、Sino Biological製、カタログ番号９００５０－Ｃ０８Ｈ）を含む。

【０１６７】

本開示は、ＣＤ３８ポリペプチドに結合する完全ヒト抗体であって、抗体が、重鎖および軽鎖の両方を含むバリエーション抗体であり、重鎖／軽鎖可変領域のアミノ酸配列が、以下のアミノ酸配列のセット：配列番号３および４（本明細書において、３Ｈ１０ｍ１という）、配列番号５および４（本明細書において、３Ｇ８ｍ１という）、配列番号６および４（本明細書において、３Ｅ３ｍ１という）、配列番号７および２（本明細書において、３Ｇ３という）、配列番号９および２（本明細書において、３Ｅ１１という）、配列番号１０および２（本明細書において、３Ｈ１０という）、配列番号１１および１２（本明細書において、３Ｈ１０Ｎという）、配列番号１３および１２（本明細書において、３Ｈ１０ＮＳという）、配列番号１および４（本明細書において、３Ｅ１０という）、または配列番号３および１２（本明細書において、３Ｈ１０ｍ１ｇという）のいずれかと、少なくとも９５％の配列同一性、または少なくとも９６％の配列同一性、または少なくとも９７％の配列同一性、または少なくとも９８％の配列同一性、または少なくとも９９％の配列同一性を有する完全ヒト抗体を提供する。

【０１６８】

本開示は、重鎖由来の可変領域および軽鎖由来の可変領域を含むバリエーション抗体断片であるFab完全ヒト抗体断片を提供する。一部の実施形態では、重鎖由来の可変領域の配列は、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１もしくは配列番号１３のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも９５％同一、または少なくとも９６％同一、または少なくとも９７％同一、または少なくとも９８％同一、または少なくとも９９％同一であり、軽鎖由来の可変領域の配列は、配列番号４もしくは配列番号１２のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも９５％同一、または少なくとも９６％同一、または少なくとも９７％同一、または少なくとも９８％同一、または少なくとも９９％同一である。一部の実施形態では、重鎖由来の可変領域の配列は、配列番号３、配列番号５、配列番号６、配列番号７、配列番号９、配列番号１０、配列番号１１もしくは配列番号１３のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも９５％同一、または少なくとも９６％同一、または少なくとも９７％同一、または少なくとも９８％同一、または少なくとも９９％同一であり、軽鎖由来の可変領域の配列は、配列番号４もしくは配列番号１２のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも９５％同一、または少なくとも９６％同一、または少なくとも９７％同一、

または少なくとも 98% 同一、または少なくとも 99% 同一である。

【0169】

本開示は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含むバリエーション抗体断片である Fab 完全ヒト抗体断片であって、重鎖／軽鎖可変領域のアミノ酸配列が、以下のアミノ酸配列のセット：配列番号 3 および 4（本明細書において、3H10m1 という）、配列番号 5 および 4（本明細書において、3G8m1 という）、配列番号 6 および 4（本明細書において、3E3m1 という）、配列番号 7 および 2（本明細書において、3G3 という）、配列番号 9 および 2（本明細書において、3E11 という）、配列番号 10 および 2（本明細書において、3H10 という）、配列番号 11 および 12（本明細書において、3H10N という）、配列番号 13 および 12（本明細書において、3H10NS という）、配列番号 1 および 4（本明細書において、3E10 という）、または配列番号 3 および 12（本明細書において、3H10m1g という）のいずれかと、少なくとも 95% 同一、または少なくとも 96% 同一、または少なくとも 97% 同一、または少なくとも 98% 同一、または少なくとも 99% 同一である Fab 完全ヒト抗体断片を提供する。

【0170】

本開示は、完全ヒト重鎖由来の可変領域および完全ヒト軽鎖由来の可変領域、ならびに必要に応じて可変重鎖領域および可変軽鎖領域を接続するリンカー（例えば、ペプチドリンカー）を有するポリペプチド鎖を含むバリエーション一本鎖抗体である、一本鎖完全ヒト抗体を提供する。一部の実施形態では、可変重鎖領域は、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11 もしくは配列番号 13 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 95% の配列同一性、または少なくとも 96% の配列同一性、または少なくとも 97% の配列同一性、または少なくとも 98% の配列同一性、または少なくとも 99% の配列同一性を含み、可変軽鎖領域は、配列番号 4 もしくは配列番号 12 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 95% の配列同一性、または少なくとも 96% の配列同一性、または少なくとも 97% の配列同一性、または少なくとも 98% の配列同一性、または少なくとも 99% の配列同一性を含む。一部の実施形態では、可変重鎖領域は、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11 もしくは配列番号 13 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 95% の配列同一性、または少なくとも 96% の配列同一性、または少なくとも 97% の配列同一性、または少なくとも 98% の配列同一性、または少なくとも 99% の配列同一性を含み、可変軽鎖領域は、配列番号 4 もしくは配列番号 12 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 95% の配列同一性、または少なくとも 96% の配列同一性、または少なくとも 97% の配列同一性、または少なくとも 98% の配列同一性、または少なくとも 99% の配列同一性を含む。

【0171】

本開示は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有するポリペプチド鎖を含むバリエーション一本鎖抗体である一本鎖完全ヒト抗体であって、重鎖／軽鎖可変領域のアミノ酸配列のセットが、以下のアミノ酸配列のセット：配列番号 3 および 4（本明細書において、3H10m1 という）、配列番号 5 および 4（本明細書において、3G8m1 という）、配列番号 6 および 4（本明細書において、3E3m1 という）、配列番号 7 および 2（本明細書において、3G3 という）、配列番号 9 および 2（本明細書において、3E11 という）、配列番号 10 および 2（本明細書において、3H10 という）、配列番号 11 および 12（本明細書において、3H10N という）、配列番号 13 および 12（本明細書において、3H10NS という）、配列番号 1 および 4（本明細書において、3E10 という）、または配列番号 3 および 12（本明細書において、3H10m1g という）のいずれかと、少なくとも 95% 同一、または少なくとも 96% 同一、または少なくとも 97% 同一、または少なくとも 98% 同一、または少なくとも 99% 同一である一本鎖完全ヒト抗体を提供する。一実施形態では、一本鎖完全ヒト抗体は、可変重鎖領域および可変軽鎖領域を接続する必要に応じたリンカー（例えば、ペプチドリンカー）を含む。

【0172】

本開示は、本明細書に記載の抗CD38バリエーション抗体またはそのバリエーション抗原結合性タンパク質のいずれか、および薬学的に許容される賦形剤を含む治療用組成物を提供する。賦形剤は、担体および安定剤を包含する。一実施形態では、治療用組成物は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む抗CD38バリエーション抗体またはそのバリエーション抗原結合性断片を含み、重鎖／軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、以下のアミノ酸配列のセット：配列番号3および4（本明細書において、3H10m1という）、配列番号5および4（本明細書において、3G8m1という）、配列番号6および4（本明細書において、3E3m1という）、配列番号7および2（本明細書において、3G3という）、配列番号9および2（本明細書において、3E11という）、配列番号10および2（本明細書において、3H10という）、配列番号11および12（本明細書において、3H10Nという）、配列番号13および12（本明細書において、3H10NSという）、配列番号1および4（本明細書において、3E10という）、または配列番号3および12（本明細書において、3H10m1gという）のいずれかと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一である。

【0173】

本開示は、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11もしくは配列番号13のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域をコードする核酸を提供する。本開示は、配列番号4もしくは配列番号12のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域をコードする核酸を提供する。

【0174】

本開示は、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11もしくは配列番号13のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域をコードする核酸を提供する。本開示は、配列番号4もしくは配列番号12のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域をコードする核酸を提供する。

【0175】

本開示は、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11もしくは配列番号13のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域をコードする核酸、および配列番号4もしくは配列番号12のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域をコードする核酸を提供する。

【0176】

本開示は、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11もしくは配列番号13のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の

配列同一性を有する抗体の重鎖可変領域をコードする核酸、および配列番号 4 もしくは配列番号 1 2 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 9 5 % の配列同一性、または少なくとも 9 6 % の配列同一性、または少なくとも 9 7 % の配列同一性、または少なくとも 9 8 % の配列同一性、または少なくとも 9 9 % の配列同一性を有する抗体の軽鎖可変領域をコードする核酸を提供する。

【0177】

本開示は、重鎖および軽鎖の両方を含むバリエーション抗体をコードする核酸であって、重鎖／軽鎖可変領域のアミノ酸配列が、以下のアミノ酸配列のセット：配列番号 3 および 4（本明細書において、3 H 1 0 m 1 という）、配列番号 5 および 4（本明細書において、3 G 8 m 1 という）、配列番号 6 および 4（本明細書において、3 E 3 m 1 という）、配列番号 7 および 2（本明細書において、3 G 3 という）、配列番号 9 および 2（本明細書において、3 E 1 1 という）、配列番号 1 0 および 2（本明細書において、3 H 1 0 という）、配列番号 1 1 および 1 2（本明細書において、3 H 1 0 N という）、配列番号 1 3 および 1 2（本明細書において、3 H 1 0 N S という）、配列番号 1 および 4（本明細書において、3 E 1 0 という）、または配列番号 3 および 1 2（本明細書において、3 H 1 0 m 1 g という）のいずれかと、少なくとも 9 5 % の配列同一性、または少なくとも 9 6 % の配列同一性、または少なくとも 9 7 % の配列同一性、または少なくとも 9 8 % の配列同一性、または少なくとも 9 9 % の配列同一性を有する核酸を提供する。

【0178】

本開示は、重鎖由来の可変領域および軽鎖由来の可変領域を含むバリエーション抗体断片である F a b 完全ヒト抗体断片をコードする核酸であって、重鎖由来の可変領域のアミノ酸配列が、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 1 0、配列番号 1 1 もしくは配列番号 1 3 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 9 5 % 同一、または少なくとも 9 6 % 同一、または少なくとも 9 7 % 同一、または少なくとも 9 8 % 同一、または少なくとも 9 9 % 同一である核酸を提供する。本開示は、重鎖由来の可変領域および軽鎖由来の可変領域を含むバリエーション抗体断片である F a b 完全ヒト抗体断片をコードする核酸であって、軽鎖由来の可変領域のアミノ酸配列が、配列番号 4 もしくは配列番号 1 2 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 9 5 % 同一、または少なくとも 9 6 % 同一、または少なくとも 9 7 % 同一、または少なくとも 9 8 % 同一、または少なくとも 9 9 % 同一である核酸を提供する。

【0179】

本開示は、重鎖由来の可変領域および軽鎖由来の可変領域を含むバリエーション抗体断片である F a b 完全ヒト抗体断片をコードする核酸であって、重鎖由来の可変領域のアミノ酸配列が、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 1 0、配列番号 1 1 もしくは配列番号 1 3 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 9 5 % 同一、または少なくとも 9 6 % 同一、または少なくとも 9 7 % 同一、または少なくとも 9 8 % 同一、または少なくとも 9 9 % 同一である核酸を提供する。本開示は、重鎖由来の可変領域および軽鎖由来の可変領域を含むバリエーション抗体断片である F a b 完全ヒト抗体断片をコードする核酸であって、軽鎖由来の可変領域のアミノ酸配列が、配列番号 4 もしくは配列番号 1 2 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 9 5 % 同一、または少なくとも 9 6 % 同一、または少なくとも 9 7 % 同一、または少なくとも 9 8 % 同一、または少なくとも 9 9 % 同一である核酸を提供する。

【0180】

本開示は、重鎖由来の可変領域および軽鎖由来の可変領域を含むバリエーション抗体断片である F a b 完全ヒト抗体断片をコードする核酸であって、重鎖由来の可変領域のアミノ酸配列が、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 1 0、配列番号 1 1 もしくは配列番号 1 3 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 9 5 % 同一、または少なくとも 9 6 % 同一、または少なくとも 9 7 % 同一、または少なくとも 9 8 % 同一、または少なくとも 9 9 % 同一であり、核酸が、軽鎖由来の可変領域をコードし、軽鎖由来の可変領域のアミノ酸配列が、配列番号 4 もしくは配列番号 1 2 の

アミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一である核酸を提供する。

【0181】

本開示は、重鎖由来の変領域および軽鎖由来の変領域を含むバリエーション抗体断片であるFab完全ヒト抗体断片をコードする核酸であって、重鎖由来の変領域のアミノ酸配列が、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11もしくは配列番号13のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一であり、核酸が、軽鎖由来の変領域をコードし、軽鎖由来の変領域のアミノ酸配列が、配列番号4もしくは配列番号12のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一である核酸を提供する。

10

【0182】

本開示は、重鎖変領域および軽鎖変領域を含むバリエーション抗体断片であるFab完全ヒト抗体断片をコードする核酸であって、重鎖／軽鎖変領域のアミノ酸配列が、以下のアミノ酸配列のセット：配列番号3 (SEQ ID NOS: SEQ ID NOS: 3) および4 (本明細書において、3H10m1という)、配列番号5および4 (本明細書において、3G8m1という)、配列番号6および4 (本明細書において、3E3m1という)、配列番号7および2 (本明細書において、3G3という)、配列番号9および2 (本明細書において、3E11という)、配列番号10および2 (本明細書において、3H10という)、配列番号11および12 (本明細書において、3H10Nという)、配列番号13および12 (本明細書において、3H10NSという)、配列番号1および4 (本明細書において、3E10という)、または配列番号3および12 (本明細書において、3H10m1gという)のいずれかと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一である核酸を提供する。

20

【0183】

本開示は、完全ヒト重鎖由来の変領域および完全ヒト軽鎖由来の変領域、ならびに必要なに応じて可変重鎖領域および可変軽鎖領域を接続するリンカー (例えば、ペプチドリリンカー) を有するポリペプチド鎖を含む一本鎖完全ヒト抗体をコードする核酸を提供する。一部の実施形態では、可変重鎖領域は、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11もしくは配列番号13のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を含み、配列番号4もしくは配列番号12のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を含む可変軽鎖領域。

30

40

【0184】

本開示は、完全ヒト重鎖由来の変領域および完全ヒト軽鎖由来の変領域、ならびに必要なに応じて可変重鎖領域および可変軽鎖領域を接続するリンカー (例えば、ペプチドリリンカー) を有するポリペプチド鎖を含む一本鎖完全ヒト抗体をコードする核酸を提供する。一部の実施形態では、可変重鎖領域は、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11もしくは配列番号13のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を含み、配列番号4もしくは配列番号12のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも

50

96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を含む可変軽鎖領域。

【0185】

本開示は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を有するポリペプチド鎖を含むバリエーション一本鎖抗体である一本鎖完全ヒト抗体をコードする核酸であって、重鎖／軽鎖可変領域のアミノ酸配列のセットが、以下のアミノ酸配列のセット：配列番号3 (SEQ ID NOS: SEQ ID NOS: SEQ ID NOS: 3) および4 (本明細書において、3H10m1という)、配列番号5および4 (本明細書において、3G8m1という)、配列番号6および4 (本明細書において、3E3m1という)、配列番号7および2 (本明細書において、3G3という)、配列番号9および2 (本明細書において、3E11という)、配列番号10および2 (本明細書において、3H10という)、配列番号11および12 (本明細書において、3H10Nという)、配列番号13および12 (本明細書において、3H10NSという)、配列番号1および4 (本明細書において、3E10という)、または配列番号3および12 (本明細書において、3H10m1gという)のいずれかと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一である核酸を提供する。一実施形態では、核酸は、可変重鎖領域および可変軽鎖領域を接続する必要に応じたリンカー (例えば、ペプチドリンカー) を含む一本鎖完全ヒト抗体をコードする。

【0186】

本開示は、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11または配列番号13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を含む重鎖可変領域をコードする核酸に作動可能に連結された第1のベクター (例えば、第1の発現ベクター)、および配列番号4または配列番号12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を含む軽鎖可変領域をコードする核酸に作動可能に連結された第2のベクター (例えば、第2の発現ベクター) を提供する。本開示はまた、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11または配列番号13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を含む重鎖可変領域をコードする核酸に作動可能に連結された第1のベクター (例えば、第1の発現ベクター)、および配列番号4または配列番号12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を含む軽鎖可変領域をコードする核酸に作動可能に連結された第2のベクター (例えば、第2の発現ベクター) を提供する。

【0187】

本開示は、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11または配列番号13のアミノ酸配列と、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を含む重鎖可変領域をコードする核酸に作動可能に連結された第1のベクター (例えば、第1の発現ベクター) を提供する。一実施形態では、第1のベクターはまた、配列番号4または配列番号12のアミノ酸配列と、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を含む軽鎖可変領域をコードする核酸に作動可能に連結されている。本開示はまた、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11または配列番号13のアミノ酸配列と、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を含む重鎖可変領域をコードする核酸に作動可能に連結された第1のベクター (例えば、第1の発現ベクター) であって、配列番号4または配列番号12のアミノ酸配列と、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を含む軽鎖可変領域をコードする核酸にも作動可能に連結され

ている第1のベクターを提供する。

【0188】

本開示は、重鎖および軽鎖の両方を含むバリエーション抗体をコードする核酸をコードするベクター（例えば、発現ベクター）であって、重鎖／軽鎖可変領域のアミノ酸配列が、以下のアミノ酸配列のセット：配列番号3および4（本明細書において、3H10m1という）、配列番号5および4（本明細書において、3G8m1という）、配列番号6および4（本明細書において、3E3m1という）、配列番号7および2（本明細書において、3G3という）、配列番号9および2（本明細書において、3E11という）、配列番号10および2（本明細書において、3H10という）、配列番号11および12（本明細書において、3H10Nという）、配列番号13および12（本明細書において、3H10NSという）、配列番号1および4（本明細書において、3E10という）、または配列番号3および12（本明細書において、3H10m1gという）のいずれかと、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を有するベクターを提供する。

【0189】

本開示は、重鎖由来の可変領域および軽鎖由来の可変領域を含むバリエーション抗体断片であるFab完全ヒト抗体断片をコードする核酸に作動可能に連結された第1のベクター（例えば、第1の発現ベクター）であって、重鎖由来の可変領域のアミノ酸配列が、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11もしくは配列番号13のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一である第1のベクターを提供する。本開示はまた、重鎖由来の可変領域および軽鎖由来の可変領域を含むバリエーション抗体断片であるFab完全ヒト抗体断片をコードする核酸に作動可能に連結された第2のベクター（例えば、第2の発現ベクター）であって、軽鎖由来の可変領域のアミノ酸配列が、配列番号4もしくは配列番号12のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一である第2のベクター。

【0190】

本開示は、重鎖由来の可変領域および軽鎖由来の可変領域を含むバリエーション抗体断片であるFab完全ヒト抗体断片をコードする核酸に作動可能に連結された第1のベクター（例えば、第1の発現ベクター）であって、重鎖由来の可変領域のアミノ酸配列が、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11もしくは配列番号13のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一である第1のベクターを提供する。本開示はまた、重鎖由来の可変領域および軽鎖由来の可変領域を含むバリエーション抗体断片であるFab完全ヒト抗体断片をコードする核酸に作動可能に連結された第2のベクター（例えば、第2の発現ベクター）であって、軽鎖由来の可変領域のアミノ酸配列が、配列番号4もしくは配列番号12のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一である第2のベクター。

【0191】

本開示は、重鎖由来の可変領域および軽鎖由来の可変領域を含むバリエーション抗体断片であるFab完全ヒト抗体断片をコードする核酸に作動可能に連結されたベクター（例えば、発現ベクター）であって、重鎖由来の可変領域のアミノ酸配列が、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11もしくは配列番号13のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または

少なくとも99%同一であり、ベクターが、軽鎖由来の変領域をコードする核酸に作動可能に連結されており、軽鎖由来の変領域のアミノ酸配列が、配列番号4もしくは配列番号12のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一であるベクターを提供する。

【0192】

本開示は、重鎖由来の変領域および軽鎖由来の変領域を含むバリエーション抗体断片であるFab完全ヒト抗体断片をコードする核酸に作動可能に連結されたベクター（例えば、発現ベクター）であって、重鎖由来の変領域のアミノ酸配列が、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11もしくは配列番号13のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一であり、ベクターが、軽鎖由来の変領域をコードする核酸に作動可能に連結されており、軽鎖由来の変領域のアミノ酸配列が、配列番号4もしくは配列番号12のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一であるベクターを提供する。

【0193】

本開示は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含むバリエーション抗体断片であるFab完全ヒト抗体断片をコードする核酸に作動可能に連結されたベクター（例えば、発現ベクター）であって、重鎖／軽鎖可変領域のアミノ酸配列が、以下のアミノ酸配列のセット：配列番号3（SEQ ID NOS: SEQ ID NOS: 3）および4（本明細書において、3H10m1という）、配列番号5および4（本明細書において、3G8m1という）、配列番号6および4（本明細書において、3E3m1という）、配列番号7および2（本明細書において、3G3という）、配列番号9および2（本明細書において、3E11という）、配列番号10および2（本明細書において、3H10という）、配列番号11および12（本明細書において、3H10Nという）、配列番号13および12（本明細書において、3H10NSという）、配列番号1および4（本明細書において、3E10という）、または配列番号3および12（本明細書において、3H10m1gという）のいずれかと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一であるベクターを提供する。

【0194】

本開示は、完全ヒト重鎖由来の変領域および完全ヒト軽鎖由来の変領域、および必要に応じて可変重鎖領域および可変軽鎖領域を接続するリンカー（例えば、ペプチドリリンカー）を有するポリペプチド鎖を含む一本鎖完全ヒト抗体をコードする核酸に作動可能に連結された第1のベクター（例えば、第1の発現ベクター）であって、可変重鎖領域が、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11もしくは配列番号13のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を含み、可変軽鎖領域が、配列番号4もしくは配列番号12のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%の配列同一性、または少なくとも96%の配列同一性、または少なくとも97%の配列同一性、または少なくとも98%の配列同一性、または少なくとも99%の配列同一性を含む第1のベクターを提供する。

【0195】

本開示はまた、完全ヒト重鎖由来の変領域および完全ヒト軽鎖由来の変領域、および必要に応じて可変重鎖領域および可変軽鎖領域を接続するリンカー（例えば、ペプチドリリンカー）を有するポリペプチド鎖を含む一本鎖完全ヒト抗体をコードする核酸に作動可能に連結された第1のベクター（例えば、第1の発現ベクター）であって、可変重鎖領域

が、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11 もしくは配列番号 13 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 95% の配列同一性、または少なくとも 96% の配列同一性、または少なくとも 97% の配列同一性、または少なくとも 98% の配列同一性、または少なくとも 99% の配列同一性を含み、可変軽鎖領域が、配列番号 4 もしくは配列番号 12 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 95% の配列同一性、または少なくとも 96% の配列同一性、または少なくとも 97% の配列同一性、または少なくとも 98% の配列同一性、または少なくとも 99% の配列同一性を含む第 1 のペクターを提供する。

【0196】

本開示は、宿主細胞または宿主細胞の集団であって、宿主細胞または宿主細胞の集団由来の個々の宿主細胞が、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11 または配列番号 13 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を含む重鎖可変領域をコードする核酸に作動可能に連結された第 1 のペクター（例えば、第 1 の発現ペクター）を持ち、宿主細胞または宿主細胞の集団由来の個々の宿主細胞が、配列番号 4 または配列番号 12 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を含む軽鎖可変領域をコードする核酸に作動可能に連結された第 2 のペクター（例えば、第 2 の発現ペクター）を持つ宿主細胞または宿主細胞の集団を提供する。一実施形態では、宿主細胞または宿主細胞の集団において、第 1 の発現ペクターは、重鎖可変領域の発現を指示し、第 2 の発現ペクターは、軽鎖可変領域の発現を指示する。

【0197】

本開示はまた、宿主細胞または宿主細胞の集団であって、宿主細胞または宿主細胞の集団由来の個々の宿主細胞が、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11 または配列番号 13 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を含む重鎖可変領域をコードする核酸に作動可能に連結された第 1 のペクター（例えば、第 1 の発現ペクター）を持ち、宿主細胞または宿主細胞の集団由来の個々の宿主細胞が、配列番号 4 または配列番号 12 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を含む軽鎖可変領域をコードする核酸に作動可能に連結された第 2 のペクター（例えば、第 2 の発現ペクター）を持つ宿主細胞または宿主細胞の集団を提供する。一実施形態では、宿主細胞または宿主細胞の集団において、第 1 の発現ペクターは、重鎖可変領域の発現を指示し、第 2 の発現ペクターは、軽鎖可変領域の発現を指示する。

【0198】

本開示は、第 1 の宿主細胞または第 1 の宿主細胞の集団であって、第 1 の宿主細胞または第 1 の宿主細胞の集団由来の個々の宿主細胞が、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11 または配列番号 13 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を含む重鎖可変領域をコードする核酸に作動可能に連結された第 1 のペクター（例えば、第 1 の発現ペクター）を持つ第 1 の宿主細胞または第 1 の宿主細胞の集団、および第 2 の宿主細胞または第 2 の宿主細胞の集団であって、第 2 の宿主細胞または第 2 の宿主細胞の集団由来の個々の宿主細胞が、配列番号 4 または配列番号 12 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を含む軽鎖可変領域をコードする核酸に作動可能に連結された第 2 のペクター（例えば、第 1 の発現ペクター）を持つ第 2 の宿主細胞または第 2 の宿主細胞の集団を提供する。一実施形態では、第 1 の発現ペクターは、第 1 の宿主細胞において、重鎖可変領域の発現を指示し、第 2 の発現ペクターは、第 2 の宿主細胞において、軽鎖可変領域の発現を指示する。

【0199】

本開示はまた、第 1 の宿主細胞または第 1 の宿主細胞の集団であって、第 1 の宿主細胞または第 1 の宿主細胞の集団由来の個々の宿主細胞が、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11 または配列番号 13 のアミノ酸配列と少なくとも 95% の配列同一性を含む重鎖可変領域をコードする核酸に作動可能に連結された第 1 のペクター（例えば、第 1 の発現ペクター）を持つ、第 1 の宿主細胞または第 1 の宿主細胞の集団、および第 2 の宿主細胞または第 2 の宿主細胞の集団であっ

て、第2の宿主細胞または第2の宿主細胞由来の個々の宿主細胞が、配列番号4または配列番号12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を含む軽鎖可変領域をコードする核酸に作動可能に連結された第2のベクター（例えば、第1の発現ベクター）を持つ第2の宿主細胞または第2の宿主細胞の集団を提供する。一実施形態では、第1の発現ベクターは、第1の宿主細胞において、重鎖可変領域の発現を指示し、第2の発現ベクターは、第2の宿主細胞において、軽鎖可変領域の発現を指示する。

【0200】

本開示は、宿主細胞または宿主細胞の集団であって、宿主細胞または宿主細胞の集団由来の個々の宿主細胞が、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11または配列番号13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を含む重鎖可変領域をコードする核酸に作動可能に連結されたベクター（例えば、発現ベクター）を持ち、宿主細胞中のベクターが、配列番号4または配列番号12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を含む軽鎖可変領域をコードする核酸にも作動可能に連結されている、宿主細胞または宿主細胞の集団を提供する。一実施形態では、発現ベクターは、宿主細胞において、重鎖可変領域および軽鎖可変領域の発現を指示する。

10

【0201】

本開示はまた、宿主細胞または宿主細胞の集団であって、宿主細胞または宿主細胞の集団由来の個々の宿主細胞が、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11または配列番号13のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を含む重鎖可変領域をコードする核酸に作動可能に連結されたベクター（例えば、発現ベクター）を持ち、宿主細胞中のベクターが、配列番号4または配列番号12のアミノ酸配列と少なくとも95%の配列同一性を含む軽鎖可変領域をコードする核酸にも作動可能に連結されている、宿主細胞または宿主細胞の集団を提供する。一実施形態では、発現ベクターは、宿主細胞において、重鎖可変領域および軽鎖可変領域の発現を指示する。

20

【0202】

本開示は、宿主細胞または宿主細胞の集団であって、宿主細胞または宿主細胞の集団由来の個々の宿主細胞が、重鎖由来の可変領域および軽鎖由来の可変領域を含むバリエーション抗体断片であるFab完全ヒト抗体断片をコードする核酸に作動可能に連結された第1のベクター（例えば、第1の発現ベクター）を持ち、重鎖由来の可変領域のアミノ酸配列が、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列番号11もしくは配列番号13のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一である宿主細胞または宿主細胞の集団を提供する。一実施形態では、宿主細胞または宿主細胞の集団由来の個々の宿主細胞はまた、重鎖由来の可変領域および軽鎖由来の可変領域を含むバリエーション抗体断片であるFab完全ヒト抗体断片をコードする核酸に作動可能に連結された第2のベクター（例えば、第2の発現ベクター）を持ち（harbors also harbors）、軽鎖由来の可変領域のアミノ酸配列は、配列番号4もしくは配列番号12のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一である。一実施形態では、宿主細胞において、第1の発現ベクターは、重鎖可変領域の発現を指示し、第2の発現ベクターは、軽鎖可変領域の発現を指示する。

30

40

【0203】

本開示は、宿主細胞または宿主細胞の集団であって、宿主細胞または宿主細胞の集団由来の個々の宿主細胞が、重鎖由来の可変領域および軽鎖由来の可変領域を含むバリエーション抗体断片であるFab完全ヒト抗体断片をコードする核酸に作動可能に連結された第1のベクター（例えば、第1の発現ベクター）を持ち、重鎖由来の可変領域のアミノ酸配列が、配列番号3、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号9、配列番号10、配列

50

番号 11 もしくは配列番号 13 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 95% 同一、または少なくとも 96% 同一、または少なくとも 97% 同一、または少なくとも 98% 同一、または少なくとも 99% 同一である宿主細胞または宿主細胞の集団を提供する。一実施形態では、宿主細胞または宿主細胞の集団由来の個々の宿主細胞はまた、重鎖由来の可変領域および軽鎖由来の可変領域を含むバリエーション抗体断片である Fab 完全ヒト抗体断片をコードする核酸に作動可能に連結された第 2 のベクター（例えば、第 2 の発現ベクター）を持ち（harbors also harbors）、軽鎖由来の可変領域のアミノ酸配列は、配列番号 4 もしくは配列番号 12 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 95% 同一、または少なくとも 96% 同一、または少なくとも 97% 同一、または少なくとも 98% 同一、または少なくとも 99% 同一である。一実施形態では、宿主細胞において、第 1 の発現ベクターは、重鎖可変領域の発現を指示し、第 2 の発現ベクターは、軽鎖可変領域の発現を指示する。

【0204】

本開示は、宿主細胞または宿主細胞の集団であって、宿主細胞または宿主細胞の集団由来の個々の宿主細胞が、重鎖由来の可変領域および軽鎖由来の可変領域を含むバリエーション抗体断片である Fab 完全ヒト抗体断片をコードする核酸に作動可能に連結された第 1 のベクター（例えば、第 1 の発現ベクター）を持ち、重鎖由来の可変領域のアミノ酸配列が、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11 もしくは配列番号 13 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 95% 同一、または少なくとも 96% 同一、または少なくとも 97% 同一、または少なくとも 98% 同一、または少なくとも 99% 同一であり、第 1 のベクターが、軽鎖由来の可変領域をコードする核酸に作動可能に連結されており、軽鎖由来の可変領域のアミノ酸配列が、配列番号 4 もしくは配列番号 12 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 95% 同一、または少なくとも 96% 同一、または少なくとも 97% 同一、または少なくとも 98% 同一、または少なくとも 99% 同一である宿主細胞または宿主細胞の集団を提供する。一実施形態では、第 1 の発現ベクターは、宿主細胞において、重鎖可変領域および軽鎖可変領域の発現を指示する。

【0205】

本開示は、宿主細胞または宿主細胞の集団であって、宿主細胞または宿主細胞の集団由来の個々の宿主細胞が、重鎖由来の可変領域および軽鎖由来の可変領域を含むバリエーション抗体断片である Fab 完全ヒト抗体断片をコードする核酸に作動可能に連結された第 1 のベクター（例えば、第 1 の発現ベクター）を持ち、重鎖由来の可変領域のアミノ酸配列が、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11 もしくは配列番号 13 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 95% 同一、または少なくとも 96% 同一、または少なくとも 97% 同一、または少なくとも 98% 同一、または少なくとも 99% 同一であり、第 1 のベクターが、軽鎖由来の可変領域をコードする核酸に作動可能に連結されており、軽鎖由来の可変領域のアミノ酸配列が、配列番号 4 もしくは配列番号 12 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 95% 同一、または少なくとも 96% 同一、または少なくとも 97% 同一、または少なくとも 98% 同一、または少なくとも 99% 同一である、宿主細胞または宿主細胞の集団を提供する。一実施形態では、第 1 の発現ベクターは、宿主細胞において、重鎖可変領域および軽鎖可変領域の発現を指示する。

【0206】

本開示は、宿主細胞または宿主細胞の集団であって、宿主細胞または宿主細胞の集団由来の個々の宿主細胞が、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含むバリエーション抗体断片である Fab 完全ヒト抗体断片をコードする核酸に作動可能に連結されたベクター（例えば、発現ベクター）を持ち、重鎖／軽鎖可変領域のアミノ酸配列が、以下のアミノ酸配列のセット：配列番号 3（SEQ ID NOS：3）および 4（本明細書において、3H10m1 という）、配列番号 5 および 4（本明細書において、3G8m1 という）、配列番号 6 および 4（本明細書において、3E3m1 という）、配列番号

7 および 2（本明細書において、3 G 3 という）、配列番号 9 および 2（本明細書において、3 E 1 1 という）、配列番号 1 0 および 2（本明細書において、3 H 1 0 という）、配列番号 1 1 および 1 2（本明細書において、3 H 1 0 N という）、配列番号 1 3 および 1 2（本明細書において、3 H 1 0 N S という）、配列番号 1 および 4（本明細書において、3 E 1 0 という）、または配列番号 3 および 1 2（本明細書において、3 H 1 0 m 1 g という）のいずれかと、少なくとも 9 5 % 同一、または少なくとも 9 6 % 同一、または少なくとも 9 7 % 同一、または少なくとも 9 8 % 同一、または少なくとも 9 9 % 同一である宿主細胞または宿主細胞の集団を提供する。一実施形態では、発現ベクターは、宿主細胞において、重鎖／軽鎖可変領域の発現を指示する。

【0207】

本開示は、宿主細胞または宿主細胞の集団であって、宿主細胞または宿主細胞の集団由来の個々の宿主細胞が、以下のアミノ酸配列のセット：配列番号 3 および 4（本明細書において、3 H 1 0 m 1 という）、配列番号 5 および 4（本明細書において、3 G 8 m 1 という）、配列番号 6 および 4（本明細書において、3 E 3 m 1 という）、配列番号 7 および 2（本明細書において、3 G 3 という）、配列番号 9 および 2（本明細書において、3 E 1 1 という）、配列番号 1 0 および 2（本明細書において、3 H 1 0 という）、配列番号 1 1 および 1 2（本明細書において、3 H 1 0 N という）、配列番号 1 3 および 1 2（本明細書において、3 H 1 0 N S という）、配列番号 1 および 4（本明細書において、3 E 1 0 という）、または配列番号 3 および 1 2（本明細書において、3 H 1 0 m 1 g という）のいずれかをコードする核酸に作動可能に連結された第 1 のベクター（例えば、第 1 の発現ベクター）を持つ宿主細胞または宿主細胞の集団を提供する。一実施形態では、発現ベクターは、宿主細胞において、重鎖／軽鎖可変領域の発現を指示する。

【0208】

本開示は、宿主細胞または宿主細胞の集団であって、宿主細胞または宿主細胞の集団由来の個々の宿主細胞が、完全ヒト重鎖由来の可変領域および完全ヒト軽鎖由来の可変領域、および必要に応じて可変重鎖領域および可変軽鎖領域を接続するリンカー（例えば、ペプチドリナー）を有するポリペプチド鎖を含む一本鎖完全ヒト抗体をコードする核酸に作動可能に連結された第 1 のベクター（例えば、第 1 の発現ベクター）を持ち、可変重鎖領域が、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 1 0、配列番号 1 1 もしくは配列番号 1 3 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 9 5 % の配列同一性、または少なくとも 9 6 % の配列同一性、または少なくとも 9 7 % の配列同一性、または少なくとも 9 8 % の配列同一性、または少なくとも 9 9 % の配列同一性を含み、可変軽鎖領域が、配列番号 4 もしくは配列番号 1 2 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 9 5 % の配列同一性、または少なくとも 9 6 % の配列同一性、または少なくとも 9 7 % の配列同一性、または少なくとも 9 8 % の配列同一性、または少なくとも 9 9 % の配列同一性を含む宿主細胞または宿主細胞の集団を提供する。一実施形態では、発現ベクターは、宿主細胞において、一本鎖抗体の発現を指示する。

【0209】

本開示はまた、宿主細胞または宿主細胞の集団であって、宿主細胞または宿主細胞の集団由来の個々の宿主細胞が、完全ヒト重鎖由来の可変領域および完全ヒト軽鎖由来の可変領域、および必要に応じて可変重鎖領域および可変軽鎖領域を接続するリンカー（例えば、ペプチドリナー）を有するポリペプチド鎖を含む一本鎖完全ヒト抗体をコードする核酸に作動可能に連結された第 1 のベクター（例えば、第 1 の発現ベクター）を持ち、可変重鎖領域が、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 1 0、配列番号 1 1 もしくは配列番号 1 3 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 9 5 % の配列同一性、または少なくとも 9 6 % の配列同一性、または少なくとも 9 7 % の配列同一性、または少なくとも 9 8 % の配列同一性、または少なくとも 9 9 % の配列同一性を含み、可変軽鎖領域が、配列番号 4 もしくは配列番号 1 2 のアミノ酸配列、またはそれらの組合せと、少なくとも 9 5 % の配列同一性、または少なくとも 9 6 % の配列同一性、または少なくとも 9 7 % の配列同一性、または少なくとも 9 8 % の配列同一性

、または少なくとも99%の配列同一性を含む宿主細胞または宿主細胞の集団を提供する。一実施形態では、発現ベクターは、宿主細胞において、一本鎖抗体の発現を指示する。

【0210】

本開示は、標的細胞の成長もしくは増殖を阻害するための方法、または標的細胞を死滅させるための方法（例えば、細胞傷害性）であって、エフェクター細胞の集団を、標的細胞（例えば、CD38を発現する標的細胞）の集団と、本明細書に記載の抗CD38バリエーション抗体（またはそのバリエーション抗体断片）のいずれかの存在下、標的細胞を死滅させるために好適な条件下で接触させるステップを含む方法を提供する。一実施形態では、エフェクター細胞の集団は、ナチュラルキラー（NK）細胞または末梢血単核細胞（PBMC）を含む。PBMCは、T細胞、B細胞および／またはNK細胞を含む、リンパ球を含み得る。一実施形態では、標的細胞の集団は、Raji、Ramos、Daudi、MOLT-4、Karpas-707、REH、U-266/70、U-698、RPMI-8226、A549、Bリンパ球、CD4+細胞、CD8+細胞、またはCD38の発現と関連する疾患を有する対象由来の細胞を含む、CD38を発現する細胞を含む。一実施形態では、標的細胞の集団は、CD38を発現するように操作された任意の種類の遺伝子導入細胞である。一実施形態では、標的細胞の集団は、CHO、HeLa、HEK293またはPanoply（商標）（Creative Biogene製、Shirley、New York）などのCD38を発現するように操作された細胞系を含む。一実施形態では、エフェクターの標的細胞に対する比は、約1:1、または約2:1、または約3:1、または約4:1、または約5:1、または約5~10:1、または約10~20:1、または約20~30:1であり得る。

10

20

【0211】

本開示は、標的細胞の食作用を促進するための方法であって、マクロファージ細胞の集団を、標的細胞（例えば、CD38を発現する標的細胞）の集団と、本明細書に記載の抗CD38バリエーション抗体（またはそのバリエーション抗体断片）のいずれかの存在下、標的細胞の食作用を促進するために好適な条件下で接触させるステップを含む方法を提供する。一実施形態では、マクロファージ細胞の集団は、単球をマクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）と培養して、単球のマクロファージ細胞への増殖および分化を促進することによって、得ることができる。一実施形態では、マクロファージ細胞の集団は、CD14を発現する。一実施形態では、標的細胞の集団は、Raji、Ramos、Daudi、MOLT-4、Karpas-707、REH、U-266/70、U-698、RPMI-8226、A549、Bリンパ球、CD4+細胞、CD8+細胞、またはCD38の発現と関連する疾患を有する対象由来の細胞を含む、CD38を発現する細胞を含む。一実施形態では、標的細胞の集団は、CD38を発現するように操作された任意の種類の遺伝子導入細胞である。一実施形態では、標的細胞の集団は、CHO、HeLa、HEK293またはPANOPLYなどのCD38を発現するように操作された細胞系を含む。一実施形態では、マクロファージ細胞の標的細胞に対する比は、約1:1、または約2:1、または約3:1、または約4:1、または約5:1、または約5~10:1、または約10~20:1、または約20~30:1であり得る。

30

【0212】

本開示は、CD38の発現（例えば、過剰発現）と関連する疾患を有する対象を処置するための方法であって、対象に、本明細書に記載の完全ヒト抗CD38抗体のいずれか、本明細書に記載のFab完全ヒト抗CD38抗体のいずれか、および本明細書に記載の一本鎖ヒト抗CD38抗体のいずれかからなる群から選択される抗CD38バリエーション抗体またはそのバリエーション抗原結合性断片を含む有効量の治療用組成物を投与するステップを含む方法を提供する。一実施形態では、CD38の発現と関連する疾患は、白血病、リンパ腫、骨髄腫またはB細胞リンパ腫を含む血液がんである。一実施形態では、血液がんとしては、多発性骨髄腫（MM）、バーキットリンパ腫（BL）を含む非ホジキンリンパ腫（NHL）、B慢性リンパ性白血病（B-CLL）、全身性エリテマトーデス（SLE）、BおよびT急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ

40

50

性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、慢性骨髄性白血病（CML）、ヘアリー細胞白血病（HCL）、濾胞性リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、マントル細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫（HL）、形質細胞性骨髄腫、前駆B細胞リンパ芽球性白血病／リンパ腫、形質細胞腫、巨細胞骨髄腫、形質細胞性骨髄腫、重鎖骨髄腫、軽鎖またはベンス・ジョーンズ骨髄腫、リンパ腫様肉芽腫症、移植後リンパ増殖性障害、免疫調節障害、関節リウマチ、重症筋無力症、特発性血小板減少性紫斑病、抗リン脂質症候群、シャーガス病、グレーブス病、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、尋常性天疱瘡、強皮症、多発性硬化症、抗リン脂質症候群、ANCA関連血管炎、グッドパスチャー病、川崎病、自己免疫性溶血性貧血、および急速進行性糸球体腎炎、重鎖病、原発性または免疫細胞関連アミロイド症、ならびに意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症が挙げられる。

10

配列表

【0213】

表1は、本明細書に開示される例示的な配列の一覧表を提供する。一実施形態では、抗CD38抗原結合性タンパク質は、SGRモチーフがNGRモチーフを置き換える重鎖可変領域を含み、例えば、配列番号3、5、6、7、9、10、11または13のいずれか1つにおいて、54～56位のNGRモチーフ（表1における太字および下線付き）がSGRモチーフで置き換えられてもよい。

【0214】

表1：

20

30

40

50

【表 1－1】

重鎖可変領域:	軽鎖可変領域:
A2 親重鎖配列番号 1 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS<u>NGR</u>PTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREDWGGEFTDWGRGTLVTV SS	A2 親軽鎖配列番号 2 QAGLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNI GINFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSG VPDRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDDSLSGYVFGSGTKVTVL
3H10m1配列番号 3 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS<u>NGR</u>PTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREGWSGEFTDWGQGTTLVTV SS	3H10m1配列番号 4 QAGLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNI GFHFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSG VPDRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDDSLSGYVFGSGTKVTVL
3G8m1配列番号 5 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS<u>NGR</u>PTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREAWGGEFTNWGQGTTLVTV SS	3G8m1配列番号 4 QAGLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNI GFHFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSG VPDRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDDSLSGYVFGSGTKVTVL
3E3m1配列番号 6 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS<u>NGR</u>PTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREAWGGEFTDWGQGTTLVTV SS	3D3m1配列番号 4 QAGLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNI GFHFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSG VPDRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDDSLSGYVFGSGTKVTVL

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

重鎖可変領域:	軽鎖可変領域:
3G3 配列番号7 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS <u>NGR</u> PPTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREAWSGEFTDWGQGTLVTV SS	3G3 配列番号2 QAGLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNI GINFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSG VPDRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDDSLSGYVFGSGTKVTVL
3E11 配列番号9 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS <u>NGR</u> PPTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREGWGGEFTDWGQGTLVTV SS	3E11 配列番号2 QAGLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNI GINFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSG VPDRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDDSLSGYVFGSGTKVTVL
3H10 配列番号10 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS <u>NGR</u> PPTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREGWSGEFTDWGQGTLVTV SS	3H10 配列番号2 QAGLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNI GINFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSG VPDRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDDSLSGYVFGSGTKVTVL
3H10N 配列番号11 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS <u>NGR</u> PPTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREDWGGEFTDWGQGTLVTV SS	3H10N 配列番号12 QSVLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNIG FHFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSGVP DRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADYYCA AWDDSLSGYVFGSGTKVTVL
3H10NS 配列番号13 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS <u>SGR</u> PPTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREDWGGEFTDWGQGTLVTV SS	3H10NS 配列番号12 QSVLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNIG FHFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSGVP DRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADYYCA AWDDSLSGYVFGSGTKVTVL

10

20

30

40

50

【表 1－3】

重鎖可変領域:	軽鎖可変領域:
3E10 配列番号1 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS <u>NGR</u> PTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREDWGGEFTDWGRGTLVTV SS	3E10 配列番号4 QAGLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNI GFHFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSG VPDRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDDSLSGYVFGSGTKVTVL
3H10m1g 配列番号3 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS <u>NGR</u> PTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREGWSGEFTDWGQGTLVTV SS	3H10m1g 配列番号12 QSVLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNI FHFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSGVP DRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADYYCA AWDDSLSGYVFGSGTKVTVL

【0 2 1 5】

表 2：

【表 2－1】

CDRs 1, 2および 3:	
<u>A2 親:</u>	
A2 (VH－CDR1) 配列番号	23 DDYMS
A2 (VH－CDR2) 配列番号	24 SVSNGRPTTTYADSVRG
A2 (VH－CDR3) 配列番号	25 EDWGGEFTD
A2 (VL－CDR1) 配列番号	26 SGSSSNIGINFVY
A2 (VL－CDR2) 配列番号	27 KNNQRPS
A2 (VL－CDR3) 配列番号	28 AAWDDSLSGYV
<u>3H10m1:</u>	
3H10m1 (VH－CDR1) 配列番号	29 DDYMS
3H10m1 (VH－CDR2) 配列番号	30 SVSNGRPTTTYADSVRG
3H10m1 (VH－CDR3) 配列番号	31 EGWSGEFTD
3H10m1 (VL－CDR1) 配列番号	32 SGSSSNIGFHFVY

【表 2 - 2】

CDRs 1, 2および 3:		
3H10m1 (VL - CDR2) 配列番号	33	KNNQRPS
3H10m1 (VL - CDR3) 配列番号	34	AAWDDSLSGYV
<u>3G8m1:</u>		
3G8m1 (VH - CDR1) 配列番号	35	DDYMS
3G8m1 (VH - CDR2) 配列番号	36	SVSNGRPTTYADSVRG
3G8m1 (VH - CDR3) 配列番号	37	EAWGGEFTN
3G8m1 (VL - CDR1) 配列番号	38	SGSSSNIGFHFVY
3G8m1 (VL - CDR2) 配列番号	39	KNNQRPS
3G8m1 (VL - CDR3) 配列番号	40	AAWDDSLSGYV
<u>3E3m1:</u>		
3E3m1 (VH - CDR1) 配列番号	41	DDYMS
3E3m1 (VH - CDR2) 配列番号	42	SVSNGRPTTYADSVRG
3E3m1 (VH - CDR3) 配列番号	43	EAWGGEFTD
3E3m1 (VL - CDR1) 配列番号	44	SGSSSNIGFHFVY
3E3m1 (VL - CDR2) 配列番号	45	KNNQRPS
3E3m1 (VL - CDR3) 配列番号	46	AAWDDSLSGYV
<u>3G3:</u>		
3G3 (VH - CDR1) 配列番号	47	DDYMS
3G3 (VH - CDR2) 配列番号	48	SVSNGRPTTYADSVRG
3G3 (VH - CDR3) 配列番号	49	EAWSGEFTD
3G3 (VL - CDR1) 配列番号	50	SGSSSNIGINFVY
3G3 (VL - CDR2) 配列番号	51	KNNQRPS
3G3 (VL - CDR3) 配列番号	52	AAWDDSLSGYV
<u>3E11:</u>		
3E11(VH - CDR1) 配列番号	53	DDYMS
3E11(VH - CDR2) 配列番号	54	SVSNGRPTTYADSVRG

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

CDRs 1, 2 および 3:	
3E11(VH - CDR3) 配列番号	55 EGWGGEFTD
3E11(VL - CDR1) 配列番号	56 SGSSSNIGINFVY
3E11(VL - CDR2) 配列番号	57 KNNQRPS
3E11(VL - CDR3) 配列番号	58 AAWDDSLSGYV
<u>3H10:</u>	
3H10 (VH - CDR1) 配列番号	59 DDYMS
3H10 (VH - CDR2) 配列番号	60 SVSNGRPTTYADSVRG
3H10 (VH - CDR3) 配列番号	61 EGWSGEFTD
3H10 (VL - CDR1) 配列番号	62 SGSSSNIGINFVY
3H10 (VL - CDR2) 配列番号	63 KNNQRPS
3H10 (VL - CDR3) 配列番号	64 AAWDDSLSGYV
<u>3H10N:</u>	
3H10N (VH - CDR1) 配列番号	65 DDYMS
3H10N (VH - CDR2) 配列番号	66 SVSNGRPTTYADSVRG
3H10N (VH - CDR3) 配列番号	67 EDWGGEFTD
3H10N (VL - CDR1) 配列番号	68 SGSSSNIGFHFVY
3H10N (VL - CDR2) 配列番号	69 KNNQRPS
3H10N (VL - CDR3) 配列番号	70 AAWDDSLSGYV
<u>3H10NS:</u>	
3H10NS (VH - CDR1) 配列番号	71 DDYMS
3H10NS (VH - CDR2) 配列番号	72 SVSSGRPTTYADSVRG
3H10NS (VH - CDR3) 配列番号	73 EDWGGEFTD
3H10NS (VL - CDR1) 配列番号	74 SGSSSNIGFHFVY
3H10NS (VL - CDR2) 配列番号	75 KNNQRPS
3H10NS (VL - CDR3) 配列番号	76 AAWDDSLSGYV
<u>3E10:</u>	

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

CDRs 1, 2 および 3:			
3E10 (VH - CDR1)	配列番号	77	DDYMS
3E10 (VH - CDR2)	配列番号	78	SVSNGRPTTYADSVRG
3E10 (VH - CDR3)	配列番号	79	EDWGGEFTD
3E10 (VL - CDR1)	配列番号	80	SGSSSNIGFHFVY
3E10 (VL - CDR2)	配列番号	81	KNNQRPS
3E10 (VL - CDR3)	配列番号	82	AAWDDSLSGYV
3H10m1g:			
3H10m1g (VH - CDR1)	配列番号	83	DDYMS
3H10m1g (VH - CDR2)	配列番号	84	SVSNGRPTTYADSVRG
3H10m1g (VH - CDR3)	配列番号	85	EGWSGEFTD
3H10m1g (VL - CDR1)	配列番号	86	SGSSSNIGFHFVY
3H10m1g (VL - CDR2)	配列番号	87	KNNQRPS
3H10m1g (VL - CDR3)	配列番号	88	AAWDDSLSGYV

追加配列：

【 0 2 1 6 】

抗 C D 3 8 I g G 1 ：重鎖定常領域：配列番号 1 4

【 0 2 1 7 】

【化 1】

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

【 0 2 1 8 】

抗 C D 3 8 I g G 1 - S P P C ：重鎖定常領域：配列番号 1 5

【 0 2 1 9 】

【化 2 - 1】

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTSPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT

10

20

30

40

50

【化 2 - 2】

CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

【0 2 2 0】

抗 C D 3 8 I g G 4 : 重鎖定常領域 : 配列番号 1 6

【0 2 2 1】

【化 3】

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPECPAPEFLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

10

【0 2 2 2】

抗 C D 3 8 : ラムダ軽鎖定常領域 : 配列番号 1 7

【0 2 2 3】

【化 4】

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT
PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

20

【0 2 2 4】

抗 C D 3 8 : カッパ軽鎖定常領域 : 配列番号 1 8

【0 2 2 5】

【化 5】

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

30

【0 2 2 6】

C D 3 8 抗原 - ヒト (U n i P r o t P 2 8 9 0 7) : 配列番号 1 9

【0 2 2 7】

【化 6】

MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVSILVLILVVVLAVVVPRWRQQWSGPGTTK
RFPETVLARCVKYTEIHPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTVPCNK
ILLWSRIKDLAQFTQVQVQDMFTLEDTLGLYLAADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDRKDCSNNPV
SVFWKTVSRRAEAACDVVHVMLNGSRSKI FDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTLAWVIHGGRED
SRDLCQDPTIKELESIISKRNIFQSCKNIRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEI

40

【0 2 2 8】

C D 3 8 抗原 - カニクイザル (U n i P r o t Q 5 V A N 0) : 配列番号 2 0

【0 2 2 9】

50

MANCEFSFVSGDKPCCRLSRRAQVCLGVCLLVLLILVVVVAVVLPRWRQQWSGSGTT
SRFPETVLARCVKYTEVHPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKYPCNITEEDYQPLVKLGTQTVPCN
KTLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDMLLGYLADDLTWCGEFNTFEINYQSCPDWRKDCSNNP
VSVFWKTVSRRFAETACGVVHVMLNGSRSKI FDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQALEAWVIHGGRE
DSRDLCODPTIKELESII SKRNIRFFCKNIYRPDKFLOCVKNPEDSSCLSG

MANYEFSQVSGDRPGCRLSRKAQIGLVGLLVLIALVVGIVVILLRPRSLLVWTGEP
TTKHFSDIFLGRCLIIYTQILRPEMRDQNCQEILSTFKGAFVSKNPCNITREDYAPLVKLVTQTI
PCNKTLFWSKSKHLAHOYTWIOGKMETLEDTLIGYIADDLRWCGDPSTSDMNYVSCPHWSENC

NNPITVFWKVISQKFAEDACGVVQVMLNGSLREPFYKNSTFGSVEVFSLDPNKVHKLQAWVMHD
IEGASSNACSSSSSLNELKMIVOKRNMIFACVDNYRPARFLOCVKNPHEHPSCLNT

MANYEFSQVSEDRPGCRLTRKAQIGLGVGLLLLVALVVVVIVLWPRSPLVWKGKPT
TKHFADIILGRCLIIYTQILRPEMRDQDCKILSTFKRGFISKNPCNITNEDYAPLVKLVQTIP
CNKTLFWSKSKHLAHQYTWIQGKMFTLEDTLGYIADDLRWCGDPSTSDMNYDSCPHWSENCNP
NPVAVFWNVISQKFAEDACGVVQVMLNGSLSEPFYRNSTFGSVEVFNLDPNKVHKLQAWVMHDI
KGTSSNACSSPSINELKSIVNKRNMIFACODNYRBPVRFLOCVKNPHEHPSCLNV

以下の実施例は、例示を意図しており、本開示の実施形態をさらに理解するために使用することができ、本教示の範囲を決して限定するものとして解釈されるべきではない。

親抗体 A 2 およびバリエーション抗体の比較抗原結合分析。

A2親抗体、バリエーション抗体および市販の抗CD38抗体であるダラツムマブ（Darzalex）の結合動態を、表面プラズモン共鳴（SPR）を使用して測定した。Hisタグ化CD38タンパク質およびさまざまな抗CD38バリエーション抗体の間の動態学的相互作用を、Biacore T200表面プラズモン共鳴（GE Healthcare）を使用して、およそ25℃で測定した。

ヒト抗体捕捉キット（カタログ番号BR-1008-39、GE Healthcare）

e 製)からの抗ヒトFc抗体を、標準的なN-ヒドロキシスクシンイミド/1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(NHS/EDC)カップリング方法論を使用して、およそ5000の共鳴単位(RU)となるように、シリーズSセンサーチップCM5(カタログ番号BR-1005-30、GE Healthcare)上に固定化した。抗CD38抗体(およそ2μg/mL)を、およそ10μL/分の流速で60秒間捕捉した。組換えヒトhisタグ化CD38タンパク質(Sino Biological製、カタログ番号10818-H08H)を、0.01MのHEPES pH7.4、0.15MのNaCl、3mMのEDTA、0.05%v/vのSurfactant P20(HBS-EP+)のランニング緩衝液に連続希釈した。すべての測定は、30μL/分の流速で、HBS-EP+緩衝液中で実施した。表面を、3MのMgCl₂で60秒間再生した。1:1(ラングミュア)結合モデルを使用して、データをフィットさせた。SPRセンサーグラムを、図1(ダラツムマブ、Janssen Biotech製)、図2(親抗体A2)、図3(バリエント抗体3H10m1)、図4(バリエント抗体3G3)および図5(バリエント抗体3E10)に示す。結合動態を含む結合アッセイの結果を、図6に示した表にまとめる。結合アッセイは、それらの測定されたK_D値によって示される通り、バリエント抗体3E10、3G3および3H10m1が、親抗体A2と比較してCD38タンパク質への改善された親和性を示すこと、およびこれらのバリエント抗体が、ダラツムマブと比較してCD38タンパク質に対するより高い親和性を示すことを示す。

10

【0238】

20

表面プラズモン共鳴も、6つのバリエント抗体の親和性をランク付けするために使用した(バリエント抗体3E10はこの分析に含めなかった)。図17のSPRセンサーグラムは、最高から最低の親和性のランク付け順序3G3>3H10>3H10m1>3E11>3E3m1>3G8m1を示す。

【0239】

(実施例2)

親抗体A2およびバリエント抗体の比較細胞結合分析。

【0240】

親抗体A2、バリエント抗体およびダラツムマブの非活性化T細胞または活性化T細胞に結合する能力を、フローサイトメトリーを使用して測定した。10μg/mL、1μg/mLまたは0.1μg/mLの抗体の連続希釈物を、96ウェルプレートのウェル中、100μLのPBS+2%のFCSの最終体積で、1×10⁵個のヒトT細胞(非活性化または活性化)に添加した。4℃で15分後、ウェルを、PBS+2%のFCSの溶液で洗浄した。細胞を、1:1,000の最終濃度でAPC標識ヤギ抗ヒトIgGを含有する100μLのPBS+2%のFCSの溶液に再懸濁させた。4℃で15分後、細胞を、PBS+2%のFCSの溶液で洗浄し、次いで、フローサイトメトリーによる分析のために150μLのPBS+2%のFCSに再懸濁させた。これらの細胞結合アッセイについての対照は、(1)無関係のアイソタイプ対照抗体とインキュベートし、続いてAPC標識ヤギ抗ヒトIgGとインキュベートされたT細胞、および(2)抗CD47抗体で染色されたT細胞を含んでいた。図7、8Aおよび8Bに示した結果は、バリエント抗体3H10m1、3G3および3E10が、すべての試験された濃度で、親抗体A2と比較して改善された細胞結合能力を示すこと、およびこれらのバリエント抗体が、ダラツムマブと同等の細胞結合能力を有することを実証する。

30

40

【0241】

(実施例3)

親抗体A2およびバリエント抗体の比較細胞結合分析。

【0242】

親抗体A2、バリエント抗体およびダラツムマブのRPMI8226細胞に結合する能力を、フローサイトメトリーを使用して測定した。抗体の連続希釈物を、上記の実施例2に記載のようにして調製した。希釈された抗体を、上記の実施例2に記載の手順と同様に

50

、 1×10^5 個のRPMI 8226細胞に添加した。図9における結果は、バリエント抗体3H10m1、3G3および3E10が、すべての試験された濃度で、親抗体A2と比較して改善された細胞結合能力を示すこと、およびこれらのバリエント抗体が、ダラツムマブと同等の細胞結合能力を有することを実証する。

【0243】

(実施例4)

親抗体A2およびバリエント抗体の比較細胞結合分析。

【0244】

親抗体A2、バリエント抗体およびダラツムマブのBリンパ腫細胞に結合する能力を、フローサイトメトリーを使用して測定した。 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ または $0.01 \mu\text{g}/\text{mL}$ の抗体の連続希釈物を、上記の実施例2に記載のようにして調製した。希釈された抗体を、上記の実施例2に記載の手順と同様に、 1×10^5 個のRaji細胞(図9)またはRamos細胞(図10)に添加した。

【0245】

図10および下記の表3における結果は、バリエント抗体3H10m1のEC50が、Raji細胞に結合する場合に、親抗体A2のEC50よりも低く、ダラツムマブのEC50と同等であることを示す。

【0246】

図11および下記の表4における結果は、バリエント抗体3H10m1のEC50が、Ramos細胞に結合する場合に、親抗体A2のEC50よりも低く、ダラツムマブのEC50と同等であることを示す。

【0247】

表3：

【表3】

	A2-IgG1	scFv-Fc	3H10m1	3G3	ダラツムマブ
EC50	0.4039	2.152	0.09775	1.128	0.1061

【0248】

表4：

【表4】

	A2-IgG1	scFv-Fc	3H10m1	3G3	ダラツムマブ
EC50	0.302	1.883	0.1196	1.9	0.1023

【0249】

(実施例5)

親抗体A2およびバリエント抗体の比較細胞結合分析。

【0250】

親抗体A2、バリエント抗体およびダラツムマブの初代T細胞に結合する能力を、フローサイトメトリーを使用して測定した。 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ または $0.01 \mu\text{g}/\text{mL}$ の抗体の連続希釈物を、上記の実施例2に記載のようにして調製した。希釈された抗体を、上記の実施例2に記載の手順と同様に、 1×10^5 個のヒト初代T細胞(図12)に添加した。

【0251】

図12および下記の表5における結果は、バリエント抗体3H10m1および3G3のEC50が、初代T細胞に結合する場合に、親抗体A2のEC50よりも低い、ダラツムマブのEC50ほど低くないことを示す。

【0252】

表5：

10

20

30

40

50

【表 5】

	A2-IgG1	3H10m1	3G3	ダラツムマブ
EC50	2.239	0.2361	0.5307	0.01892

【0253】

(実施例6)

親抗体A2およびダラツムマブの交差反応性分析。

【0254】

親抗体A2およびダラツムマブのマウスおよびカニクイザルCD38タンパク質に結合する能力を分析した。96ウェルのNi-NTAプレートを使用して、50 μ Lの組換えヒト(Sino Biological、カタログ番号10818-H08H)、マウス(Sino Biological、カタログ番号50191-M08H)、またはカニクイザル(Sino Biological、カタログ番号90050-C08H)のCD38/Hisタグ(PBS中1 μ g/mL)を捕捉した。室温で30分間インキュベートした後、ウェルを、PBS-0.05%のTween(登録商標)20(PBST)で3回洗浄した。カゼインに希釈された50 μ Lの抗体(約1 μ g/mL)を添加し、室温で、振とうしながら30分間インキュベートした。プレートを、PBSTで3回洗浄し、続いて、50 μ Lの西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)コンジュゲートヤギ抗ヒトFc(カゼイン中1:1000)と30分間インキュベートした。洗浄した後、25 μ Lの3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン(TMB)基質を添加し、室温で30分間展開した。25 μ Lの2MのH₂SO₄を使用して反応を停止し、ODを450nmで読み取った。図13に示したグラフは、親抗体A2およびダラツムマブが、ヒトCD38タンパク質に結合するが、マウスCD38タンパク質に結合しないことを示す。特に、親抗体A2は、カニクイザルCD38タンパク質に結合するが、ダラツムマブは結合しない。この結果は、親抗体A2が、CD38に基づく免疫療法研究のために、非ヒト霊長類における毒性評価を可能にし得ることを示す。

【0255】

(実施例7)

親抗体A2およびバリエント抗体の交差反応性分析。

【0256】

親抗体A2、バリエント抗体3H10m1および3G3、ならびにダラツムマブのカニクイザルT細胞に結合する能力を分析した。

【0257】

カニクイザルの血液由来の末梢血リンパ球を、抗CD3 FITC抗体と示された抗CD38抗体とで染色した。ダラツムマブを除くすべての試薬は、カニクイザルT細胞と反応性であった。図14における結果は、バリエント抗体3H10m1および3G3が、カニクイザルT細胞に結合するが、ダラツムマブが結合しないことを示す。

【0258】

(実施例8)

親抗体A2およびバリエント抗体のADCP分析。

【0259】

親抗体A2、バリエント抗体3H10m1および3G3、ならびにダラツムマブの抗体依存性細胞食作用(ADCP)活性を示す能力を分析した。

【0260】

マクロファージを、精製ヒト単球を30ng/mLのマクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)と6~7日間培養することによって調製した。単球を、ビオチン抗ヒトCD14に対する反応性によって末梢血単核細胞(PBMC)から得て、続いて磁気抗ビオチンビーズを添加し、磁石に取り付けられたカラムの通過による標識集団の陽性選択を行

った。これは、典型的には、 $>90\%$ 純粋な CD14 陽性単球の集団をもたらした。

【0261】

食作用アッセイの前日に、バーキットBリンパ腫細胞系の Ramos 由来の細胞を、蛍光色素のカルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル (CFSE) で標識した。Ramos 細胞を、収集し、500g で5分間遠心分離し、ペレット化した細胞を、900 μ L の PBS に再懸濁させた。次いで、100 μ L の 5 μ M の CFSE の溶液を、細胞に添加した (最終 CFSE 濃度: 500 nM)。37℃ で8分後、細胞を、RPMI + 10% の FCS で2回洗浄し、次いで、再培養した。

【0262】

食作用活性を測定するために、 1×10^5 個のマクロファージを、1mL あたり 10 μ g の抗 CD38 抗体の存在下または非存在下、96 ウェルプレートのウェル中、 5×10^3 個の Ramos 細胞と培養した。37℃ での3時間のインキュベーション後、細胞を、フィコエリトリン (PE) コンジュゲート抗ヒト CD11b で染色して、マクロファージを特定した。次いで、細胞をフローサイトメトリーによって分析し、CD11b 染色および CFSE 標識の両方に対して陽性であった細胞として食細胞活性を検出した。

【0263】

図15に示した棒グラフは、親抗体 A2、ならびにバリエーション抗体 3H10m1 および 3G3 が、ダラツムマブと比較してより高いレベルの ADCP 活性を示したことを実証する。

【0264】

(実施例9)

親抗体 A2 およびバリエーション抗体の ADCC 分析。

【0265】

親抗体 A2、バリエーション抗体 3H10m1 および 3G3、ならびにダラツムマブの抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を示す能力を分析した。

【0266】

NK細胞は、ADCCアッセイにおけるエフェクター集団としての機能を果たした。NK細胞を、ヒトNK細胞富化キット (StemCell Technologies) を使用して、末梢血単核細胞 (PBMC) から調製した。調製したら、NK細胞を、IL-2 (100 U/mL) を含有する RPMI + 10% の FCS 中で培養した。37℃ および 5% の CO₂ での培養の1日後、NK細胞を収集し、500g で5分間の遠心分離によって洗浄し、次いで、RPMI + 10% の FCS に再懸濁させ、血球計を使用して計数した。

【0267】

抗 CD38 抗体を、10 μ g/mL またはその示された希釈で、96 ウェル白色プレートのウェルにおいて 100 μ L の RPMI + 10% の FCS 中の 5×10^3 個の Raji または 5×10^3 個の T細胞に添加した。37℃ および 5% の CO₂ で20分間インキュベートした後、細胞を、RPMI + 2% の FCS で洗浄し、続いて 1.5×10^5 個の NK細胞を添加して、10:1 のエフェクターの標的に対する比を与えた。細胞を、37℃ および 5% の CO₂ で最低4時間インキュベートし、続いて、Cytotoxic Glo (商標) キットを使用して、製造者の指示に従って細胞傷害性を測定し、FlexStationにおいて発光を決定した。対照は、一次抗体が添加されなかったことを除いて上記のようにして処理された細胞からなり、無関係なアイソタイプが一致した対照抗体を除いて上記のようにして処理された細胞を、抗 CD38 抗体の代わりに使用した。

【0268】

図16のグラフは、バリエーション抗体 3H10m1 (ラインD) および 3G3 (ラインE) が、親抗体 A2 (ラインA) およびダラツムマブ (ラインB) と比較して、細胞傷害性を促進するより高い能力を示すことを示す。

【0269】

(実施例10)

親抗体 A2 およびバリエーション抗体の熱的安定性。

【0270】

Unchained Labs製のUNcleを使用して、Tmに関して、蛍光を使用して熱的安定性を測定した。典型的な実行では、0.1mg/mL～100mg/mLの範囲の濃度の9μLの抗体をロードした。熱の勾配は、1℃/分のスキャン速度で20℃～90℃で行い、250～720nmの全スペクトル範囲の蛍光を、CCDデジタルカメラを使用してキャプチャーした。UNcleソフトウェアは、BCMによって計算された蛍光曲線、および熱転移温度の中心点（Tm、または熱転移温度）を自動的に表示する。結果を、下記の表6にまとめる。

【0271】

表6：

【表6】

IgG1	Tm
A2	70.6
3H10m1	67.9
3G3	69.2

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

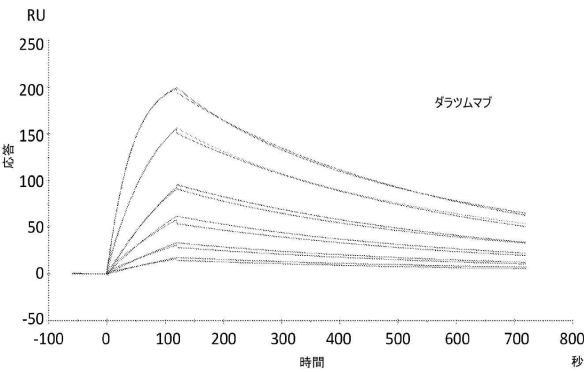


FIG. 1

【図 2】

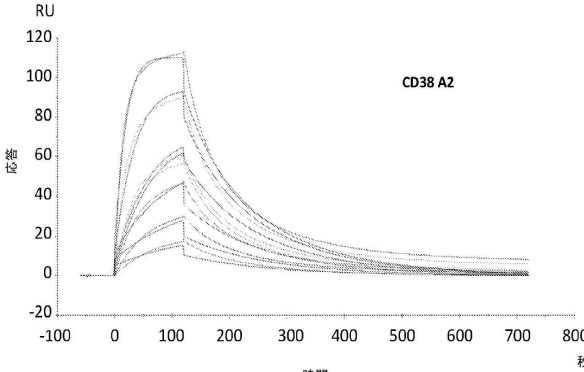


FIG. 2

【図 3】

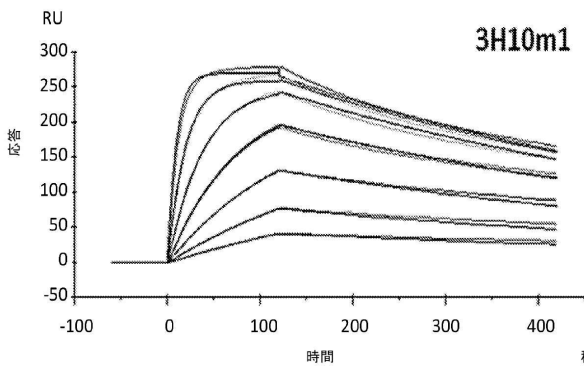


FIG. 3

【図 4】

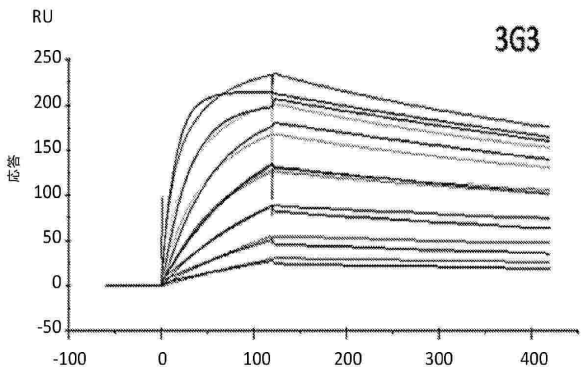


FIG. 4

10

20

30

40

50

【図 5】

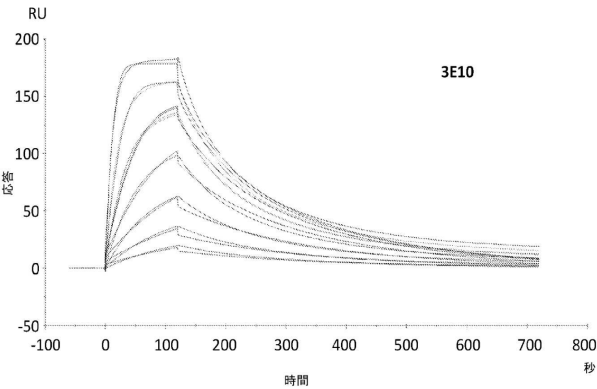


FIG. 5

【図 6】

名称	ka (1/Ms)	kd (1/s)	Rmax (RU)	KD (nM)	Chi ²
A2	6.90E5	0.012	109.6	17	9.24
3E10	1.48E6	0.01	172.7	6.9	13.2
3G3	6.78E5	0.0008	215.3	1.3	---
3H10m1	1.07E6	0.0017	269.1	1.6	---
ダラツムマブ	2.8E5	0.002	218.8	7.9	7.41

FIG. 6

【図 7】

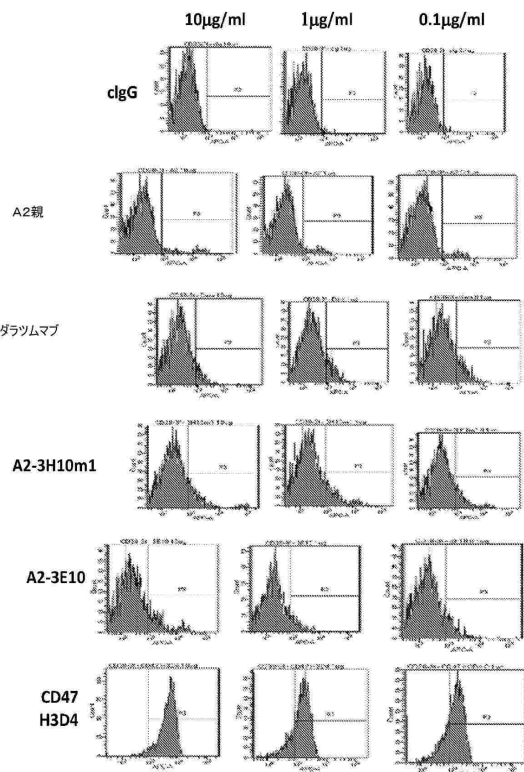


FIG. 7

【図 8 - 1】

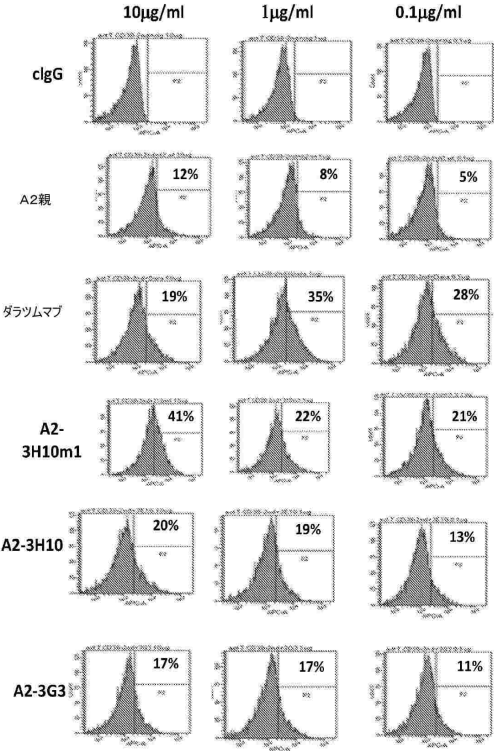
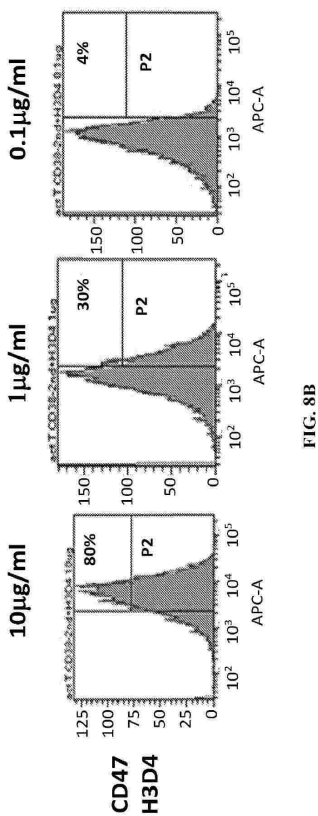
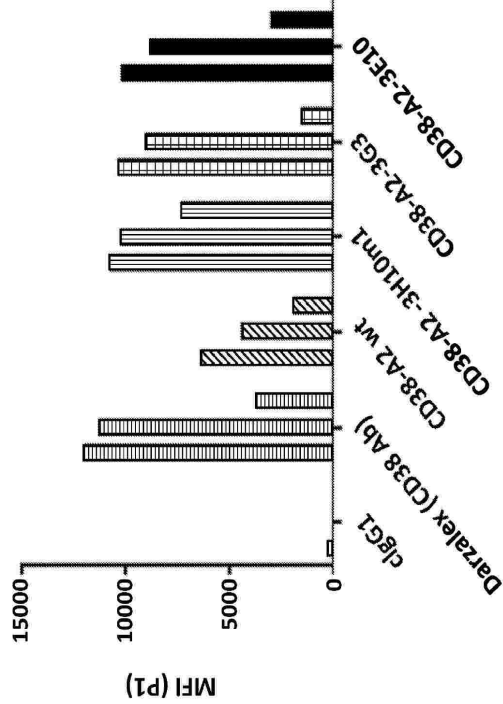


FIG. 8A

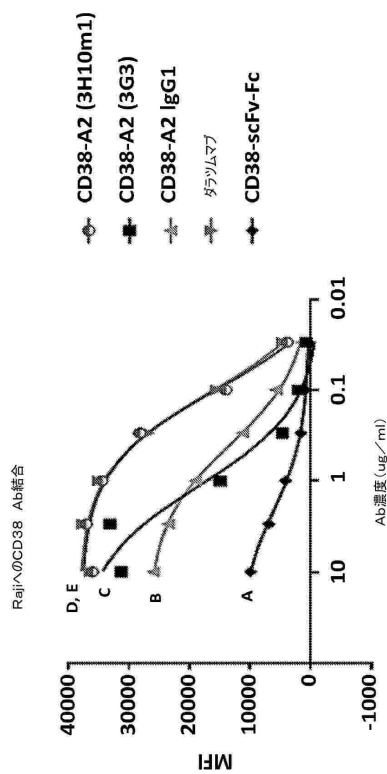
【図 8 - 2】



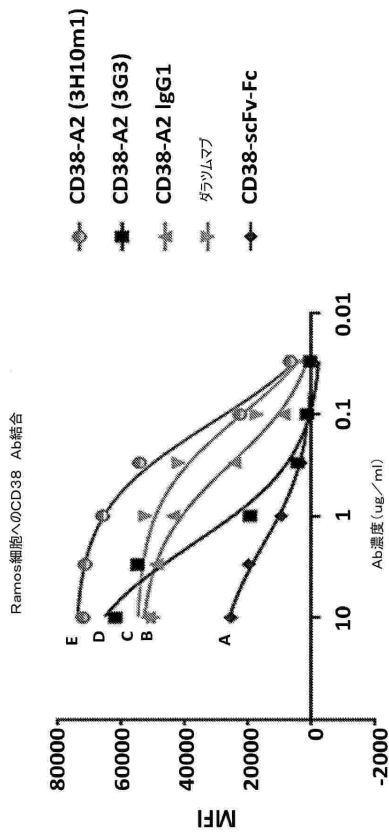
【図 9】



【図 10】



【図 11】



10

20

30

40

50

【図 1 2】

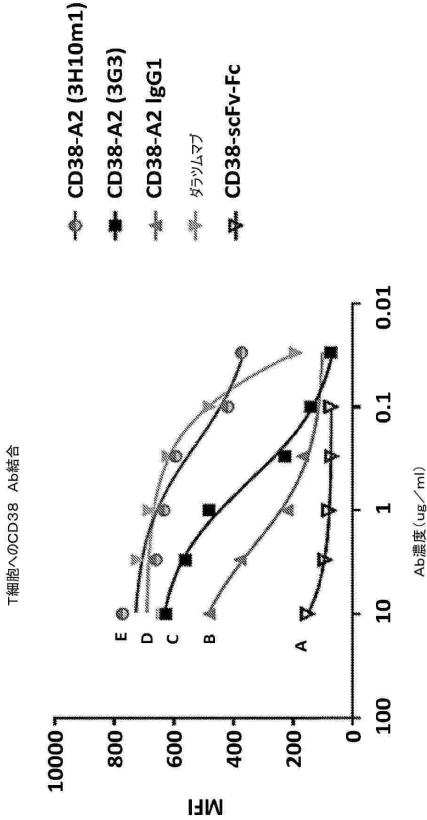


FIG. 12

【図 1 3】

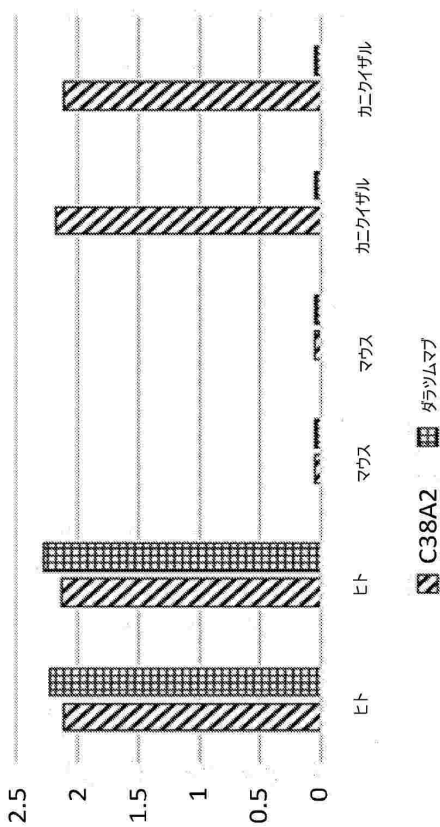


FIG. 13

【図 1 4】

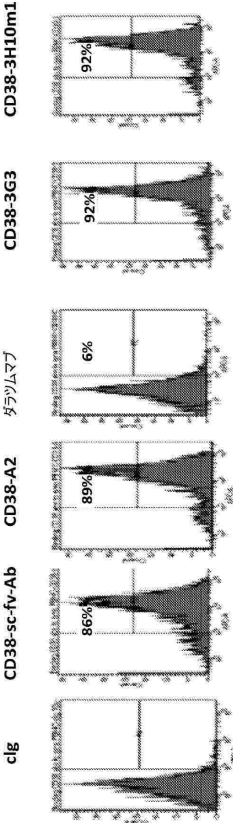


FIG. 14

【図 1 5】

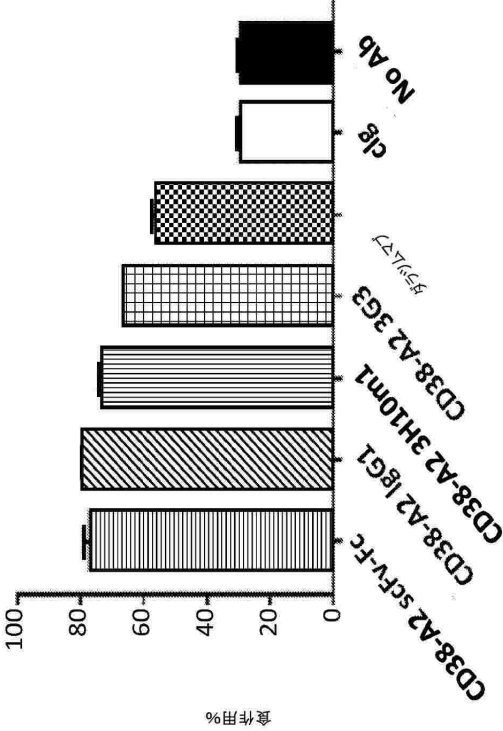


FIG. 15

10

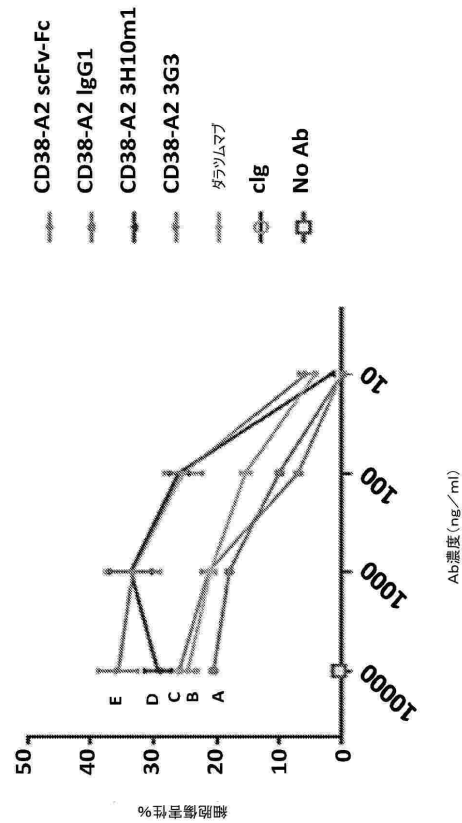
20

30

40

50

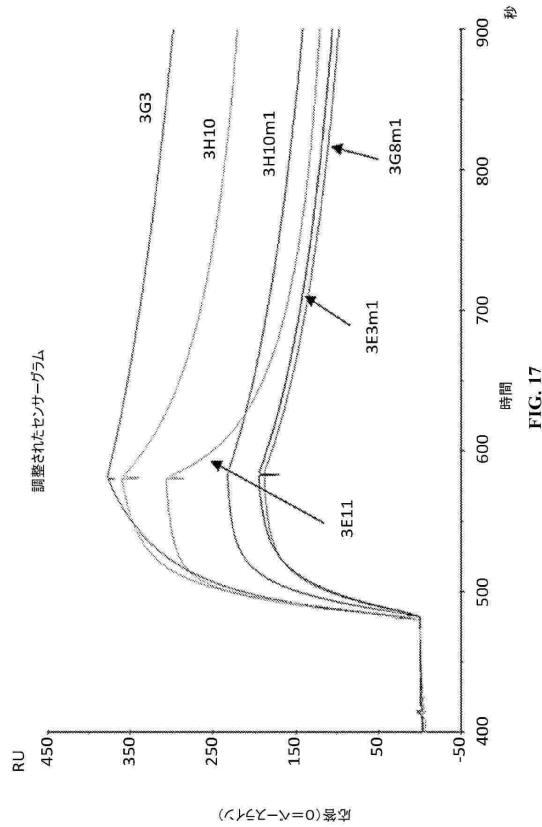
【図 1 6】



【配列表】

0007555953000001.app

【図 1 7】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 1 2 N	1/21 (2006.01)	C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/08 (2006.01)	C 1 2 P	21/08	
C 1 2 Q	1/02 (2006.01)	C 1 2 Q	1/02	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	21/02 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
		A 6 1 P	7/00	

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ツァオ, シア

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ディレクターズ プレイス 4 9 5 5

(72)発明者 ジョウ, ヘユエ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ディレクターズ プレイス 4 9 5 5

(72)発明者 グレイ, ジョン ディクソン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ディレクターズ プレイス 4 9 5 5

(72)発明者 スワンソン, バーバラ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ディレクターズ プレイス 4 9 5 5

審査官 福間 信子

(56)参考文献 特表 2 0 1 8 - 5 1 3 1 4 9 (J P, A)

米国特許出願公開第 2 0 1 8 / 0 3 6 0 9 8 5 (U S, A 1)

特表 2 0 1 4 - 5 0 9 1 8 7 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 8 / 2 2 4 6 8 3 (W O, A 1)

特表 2 0 0 8 - 5 3 3 9 7 7 (J P, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 1 2 N

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

G e n B a n k / E M B L / D D B J / G e n e S e q

U n i P r o t / G e n e S e q

S w i s s P r o t / G e n e S e q