

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7606518号
(P7606518)

(45)発行日 令和6年12月25日(2024.12.25)

(24)登録日 令和6年12月17日(2024.12.17)

(51)国際特許分類	F I		
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28
C 0 7 K	16/46 (2006.01)	C 0 7 K	16/46
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	19/00
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395
			D
		請求項の数	22 (全123頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-535120(P2022-535120)	(73)特許権者	509101402
(86)(22)出願日	令和3年1月6日(2021.1.6)		ヴァクシネックス、インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2023-509323(P2023-509323)		アメリカ合衆国 ニューヨーク 1462
	A)		0, ロチェスター、マウント ホープ
(43)公表日	令和5年3月8日(2023.3.8)		アベニュー 1895
(86)国際出願番号	PCT/US2021/012329	(74)代理人	100078282
(87)国際公開番号	WO2021/142002		弁理士 山本 秀策
(87)国際公開日	令和3年7月15日(2021.7.15)		100113413
審査請求日	令和5年12月21日(2023.12.21)	(74)代理人	弁理士 森下 夏樹
(31)優先権主張番号	62/957,758	(72)発明者	ホランド、パメラ エム.
(32)優先日	令和2年1月6日(2020.1.6)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		139, ケンブリッジ、ハンプシャーストリート 50, 8ティーエイチ フ
(31)優先権主張番号	62/985,152		ロア, サーフィス オンコロジー, イ
(32)優先日	令和2年3月4日(2020.3.4)		最終頁に続く
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗CCR8抗体及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヒトCCR8のN末端細胞外ドメイン内の1つ以上のアミノ酸に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分であって、前記抗体またはその抗原結合部分が、

配列番号45に記載されているアミノ酸配列を含むVH CDR1、配列番号46に記載されているアミノ酸配列を含むVH CDR2、配列番号47に記載されているアミノ酸配列を含むVH CDR3、配列番号48に記載されているアミノ酸配列を含むVL CDR1、配列番号49に記載されているアミノ酸配列を含むVL CDR2、及び配列番号50に記載されているアミノ酸配列を含むVL CDR3；ならびに、配列番号41に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号43に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL鎖

を含み、

前記抗体またはその抗原結合部分が、約1nM以下のK_DでヒトCCR8に結合する、前記抗体またはその抗原結合部分。

【請求項2】

- (a)腫瘍に対する免疫応答を強化すること、
- (b)腫瘍浸潤性制御性T(「T_{reg}」)細胞を、低減、激減、または殺傷すること、
- (c)腫瘍浸潤性制御性T(「T_{reg}」)細胞のCCR8の内在化を誘導すること、
- (d)NK細胞を活性化すること、

(e) 腫瘍浸潤性制御性T(「T_{reg}」)細胞のNK細胞媒介性殺傷を誘導すること、
 (f) 前記抗CCR8抗体の投与後、対象における抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘導すること、

(g) NK細胞の表面上の4-1BB、ICAM-1、または4-1BB及びICAM-1の両方の上方制御を誘導すること、

(h) 前記対象におけるNK細胞の表面上のCD16の下方制御を誘導すること、または

(i) これらの任意の組み合わせ、ができる、請求項1に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項3】

配列番号41に記載のアミノ酸配列を含むVH鎖および配列番号43に記載のアミノ酸配列を含むVL鎖を含む、請求項1に記載の抗体またはその抗原結合部分。 10

【請求項4】

ヒト化抗体またはキメラ抗体である、請求項1に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項5】

抗体の一本鎖可変断片(scfv)を含む、請求項1に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項6】

二重特異性抗体、二重特異性T細胞誘導抗体、多重特異性抗体、バイパラトピック抗体、免疫複合体、抗体薬物複合体、またはこれらの任意の組み合わせである、請求項1に記載の抗体またはその抗原結合部分。 20

【請求項7】

前記抗体またはその抗原結合部分の投与後、対象における抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘導することができる、請求項1～6のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項8】

前記抗体またはその抗原結合部分は、前記抗体またはその抗原結合部分の投与後、1μg/mL以下のEC50でADCCを誘導する、請求項7に記載の抗体またはその抗原結合部分。 30

【請求項9】

請求項1～8のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分を含む、二重特異性抗体または多重特異性抗体。

【請求項10】

請求項1～8のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分を含む、二重特異性T細胞誘導抗体。

【請求項11】

請求項1～8のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分を含む、バイパラトピック抗体。

【請求項12】

前記二重特異性抗体、前記二重特異性T細胞誘導抗体、前記多重特異性抗体、または前記バイパラトピック抗体が、(i)第1VH CDR1、第1VH CDR2、及び第1VH CDR3を含む第1VHドメイン；(ii)第1VL CDR1、第1VL CDR2、及び第1VL CDR3を含む第1VLドメイン；(iii)第2VH CDR1、第2VH CDR2、及び第2VH CDR3を含む第2VHドメイン；ならびに、(iv)第2VL CDR1、第2VL CDR2、及び第2VL CDR3を含む第2VLドメイン、を含み、

前記第1VH CDR1は配列番号45に記載されているアミノ酸配列を含み、前記第1VH CDR2は配列番号46に記載されているアミノ酸配列を含み、前記第1VH CDR3は配列番号47に記載されているアミノ酸配列を含み、前記第1VL CDR1は配列番号48に記載されているアミノ酸配列を含み、前記第1VL CDR2は配列番号49に記載されているアミノ酸配列を含み、及び前記第1VL CDR3は配列番号50

10

20

30

40

50

前記第 2 V H C D R 2 は配列番号 9 6 に記載されているアミノ酸配列を含み、前記第 2 V H C D R 3 は配列番号 9 7 に記載されているアミノ酸配列を含み、前記第 2 V L C D R 1 は配列番号 9 8 に記載されているアミノ酸配列を含み、前記第 2 V L C D R 2 は配列番号 9 9 に記載されているアミノ酸配列を含み、及び前記第 2 V L C D R 3 は配列番号 1 0 0 に記載されているアミノ酸配列を含むか、

(o) 前記第 2 V H C D R 1 は配列番号 1 2 5 に記載されているアミノ酸配列を含み、前記第 2 V H C D R 2 は配列番号 1 2 6 に記載されているアミノ酸配列を含み、前記第 2 V H C D R 3 は配列番号 1 2 7 に記載されているアミノ酸配列を含み、前記第 2 V L C D R 1 は配列番号 1 2 8 に記載されているアミノ酸配列を含み、前記第 2 V L C D R 2 は配列番号 1 2 9 に記載されているアミノ酸配列を含み、及び前記第 2 V L C D R 3 は配列番号 1 3 0 に記載されているアミノ酸配列を含むか、
10

(p) 前記第 2 V H C D R 1 は配列番号 1 5 5 に記載されているアミノ酸配列を含み、前記第 2 V H C D R 2 は配列番号 1 5 6 に記載されているアミノ酸配列を含み、前記第 2 V H C D R 3 は配列番号 1 5 7 に記載されているアミノ酸配列を含み、前記第 2 V L C D R 1 は配列番号 1 5 8 に記載されているアミノ酸配列を含み、前記第 2 V L C D R 2 は配列番号 1 5 9 に記載されているアミノ酸配列を含み、及び前記第 2 V L C D R 3 は配列番号 1 6 0 に記載されているアミノ酸配列を含むか、または

(q) 前記第 2 V H C D R 1 は配列番号 1 6 5 に記載されているアミノ酸配列を含み、前記第 2 V H C D R 2 は配列番号 1 6 6 に記載されているアミノ酸配列を含み、前記第 2 V H C D R 3 は配列番号 1 6 7 に記載されているアミノ酸配列を含み、前記第 2 V L C D R 1 は配列番号 1 6 8 に記載されているアミノ酸配列を含み、前記第 2 V L C D R 2 は配列番号 1 6 9 に記載されているアミノ酸配列を含み、及び前記第 2 V L C D R 3 は配列番号 1 7 0 に記載されているアミノ酸配列を含む、請求項 6 に記載の抗体またはその抗原結合部分。
20

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分を含む、免疫複合体。

【請求項 1 4】

抗体薬物複合体である、請求項 1 3 に記載の免疫複合体。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分を含む、キメラ抗原受容体 (C A R)。
30

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分を含む、T 細胞受容体 (T C R)。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分をコードする核酸分子または核酸分子のセット。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分、及び、医薬的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。
40

【請求項 1 9】

腫瘍の治療を必要とする対象における腫瘍を治療するための組成物であって、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分を含む、前記組成物。

【請求項 2 0】

脱フコシル化されている、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 2 1】

C C R 8 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分であって、前記抗体またはその抗原結合部分が、それぞれ配列番号 4 5 、 4 6 および 4 7 に記載の重鎖 C D R 1 、 C D R 2 および C D R 3 配列、ならびに配列番号 4 8 、 4 9 および 5 0 に記載の軽鎖 C D R 1
50

、 C D R 2 および C D R 3 配列を含む、前記抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 22】

C C R 8 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分であって、前記抗体またはその抗原結合部分が、配列番号 4 1 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号 4 3 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、前記抗体またはその抗原結合部分。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本 PCT 出願は、2020 年 1 月 6 日に出願の米国特許仮出願番号第 62/957,758 号、2020 年 3 月 4 日に出願の米国特許仮出願番号第 62/985,152 号、及び 2020 年 11 月 13 日に出願の米国特許仮出願番号第 63/198,803 号の利益を請求し、それぞれの内容の全体が参考により本明細書に援用される。 10

【0002】

配列表の参照

本出願に提出された、電子的に提出される配列表の内容（名称：4416_010PC03_Seq1ising_ST25、サイズ：91,925 バイト；作成日：2021 年 1 月 4 日）は、その全体が参考により本明細書に援用される。 20

【0003】

本開示は、ヒト CCR8 に特異的に結合する抗体及びその抗原結合部分を提供する。 20

【背景技術】

【0004】

免疫療法は、急速に進歩し、様々な形態のがんに対して非常に有望な治療法であり、今日、多くの成功を収めている。しかし、一部の患者は現在の免疫療法に対して応答がないため限定的であり、また初期の応答後、再発を起こす患者もいる。 30

【0005】

ヒトの免疫システムには、過剰な免疫システムが身体に害を及ぼすことを防ぐように作用する抑制と均衡が含まれる。制御性 T 細胞 (Treg) は、免疫応答を抑制することによって機能的な免疫システムを維持する上で重要な役割を果たす。しかし、Treg 及び特に腫瘍浸潤性 Treg の能力は、免疫応答を鈍らせるために、腫瘍に対する自然な免疫応答をブロックすることがある。 30

【0006】

免疫細胞の本質的な役割に部分的に起因して、Treg、より詳細には腫瘍浸潤性 Treg を特異的に標的とする療法を作り出すことは非常に困難である。したがって、腫瘍微小環境における Treg の活性を特異的に標的及び阻害できる療法が依然として必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本開示のある特定の態様は、ヒト CCR8 の N 末端細胞外ドメイン内の 1 つ以上のアミノ酸に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分に関する。いくつかの態様において、抗体は、(a) 肿瘍に対する免疫応答の強化、(b) 肿瘍浸潤性制御性 T (Treg) 細胞の低減、激減、または殺傷、(c) 肿瘍浸潤性制御性 T (Treg) 細胞の CCR8 の内在化の誘導、(d) NK 細胞の活性化、(e) 肿瘍浸潤性制御性 T (Treg) 細胞の NK 細胞媒介性殺傷の誘導、(f) カニクイザル (cyno) CCR8 への結合、(g) B I A C O R E (商標) によって測定した際に 10 nM 以下の K_D でのヒト CCR8 への結合、または (h) これらの任意の組み合わせ、ができる。 40

【0008】

いくつかの態様において、ヒト CCR8 の N 末端細胞外ドメインは、配列番号 172 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、抗体は、配列番号 172

10

20

30

40

50

に記載されている、少なくとも 2 個、少なくとも 3 個、少なくとも 4 個、少なくとも 5 個、少なくとも 6 個、少なくとも 7 個、少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、または少なくとも 10 個のアミノ酸に結合する。いくつかの態様において、抗体は、配列番号 172 に記載されている、少なくとも 2 個、少なくとも 3 個、少なくとも 4 個、少なくとも 5 個、少なくとも 6 個、少なくとも 7 個、少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、または少なくとも 10 個の連続するアミノ酸に結合する。いくつかの態様において、抗体は、配列番号 180 ~ 200 から選択されるアミノ酸配列に結合する。

【0009】

いくつかの態様において、抗体は、cyno CCR8 にさらに結合する。

【0010】

いくつかの態様において、抗体は、BIA CORE (商標) によって測定した際に 10 nM 以下の K_D でヒトCCR8 に結合する。いくつかの態様において、抗体は、BIA CORE (商標) によって測定した際に 1 nM 以下の K_D でヒトCCR8 に結合する。

【0011】

いくつかの態様において、抗体は、抗CCR8 抗体の投与後、対象における抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を誘導する。いくつかの態様において、ADCC は、抗体またはその抗原結合部分の投与後、1 μg / mL 以下の EC50 を含む。いくつかの態様において、ADCC は、抗体またはその抗原結合部分の投与後、0.1 μg / mL 以下の EC50 を含む。

【0012】

いくつかの態様において、抗体は、NK 細胞の活性化を誘導することができる。いくつかの態様において、抗体は、NK 細胞の表面上の 4-1BB、ICAM-1、または 4-1BB 及び ICAM-1 NK の両方の上方制御を誘導することができる。いくつかの態様において、抗体は、対象における NK 細胞の表面上の CD16 の下方制御を誘導することができる。

【0013】

いくつかの態様において、抗体は、対象における腫瘍浸潤性 T_{reg} 細胞の NK 細胞媒介性殺傷を誘導することができる。いくつかの態様において、抗体は、投与前の腫瘍浸潤性 T_{reg} 細胞の数と比較して、抗体またはその抗原結合部分の投与後の対象における腫瘍浸潤性 T_{reg} 細胞の数の激減を誘導する。いくつかの態様において、腫瘍浸潤性 T_{reg} 細胞の数は、投与前の腫瘍浸潤性 T_{reg} の数と比較して、少なくとも約 10%、少なくとも約 15%、少なくとも約 20%、少なくとも約 25%、少なくとも約 30%、少なくとも約 35%、少なくとも約 40%、少なくとも約 45%、または少なくとも約 50% 激減される。いくつかの態様において、抗体は、腫瘍浸潤性 T_{reg} 細胞による CCR8 の内在化を誘導する。

【0014】

いくつかの態様において、抗体は、VH 相補性決定領域 (CDR) 1、VH CDR2 、及び VH CDR3 を含む、可変重鎖 (VH) を含み、ここで、該 VH CDR3 は、配列番号 7、17、27、37、47、57、67、77、87、97、107、117、127、137、147、157、及び 167 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0015】

いくつかの態様において、VH CDR2 は、配列番号 6、16、26、36、46、56、66、76、86、96、106、116、126、136、146、156、及び 166 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0016】

いくつかの態様において、VH CDR1 は、配列番号 5、15、25、35、45、55、65、75、85、95、105、115、125、135、145、155、及び 165 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0017】

10

20

30

40

50

いくつかの態様において、V L C D R 3は、配列番号10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、及び170に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0018】

いくつかの態様において、V L C D R 2は、配列番号9、19、29、39、49、59、69、79、89、99、109、119、129、139、149、159、及び169に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0019】

いくつかの態様において、V L C D R 1は、配列番号8、18、28、38、48、58、68、78、88、98、108、118、128、138、148、158、及び168に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。 10

【0020】

いくつかの態様において、抗体は、c y n o C C R 8に結合しない。

【0021】

いくつかの態様において、抗体は、V H 相補性決定領域(C D R)1、V H C D R 2、及びV H C D R 3を含む、可変重鎖(V H)を含み、ここで、該V H C D R 3は、配列番号47、107、117、137、及び147に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0022】

いくつかの態様において、V H C D R 2は、配列番号46、106、116、136、及び146に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。 20

【0023】

いくつかの態様において、V H C D R 1は、配列番号45、105、115、135、及び145に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0024】

いくつかの態様において、V L C D R 3は、配列番号50、110、120、140、及び150に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0025】

いくつかの態様において、V L C D R 2は、配列番号49、109、119、139、及び149に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。 30

【0026】

いくつかの態様において、V L C D R 1は、配列番号48、108、118、138、及び148に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0027】

いくつかの態様において、抗体は、(a)配列番号45に記載されているアミノ酸配列を含むV H C D R 1、配列番号46に記載されているアミノ酸配列を含むV H C D R 2、配列番号47に記載されているアミノ酸配列を含むV H C D R 3、配列番号48に記載されているアミノ酸配列を含むV L C D R 1、配列番号49に記載されているアミノ酸配列を含むV L C D R 2、及び配列番号50に記載されているアミノ酸配列を含むV L C D R 3、(b)配列番号105に記載されているアミノ酸配列を含むV H C D R 1、配列番号106に記載されているアミノ酸配列を含むV H C D R 2、配列番号107に記載されているアミノ酸配列を含むV H C D R 3、配列番号108に記載されているアミノ酸配列を含むV L C D R 1、配列番号109に記載されているアミノ酸配列を含むV L C D R 2、及び配列番号110に記載されているアミノ酸配列を含むV L C D R 3、(c)配列番号115に記載されているアミノ酸配列を含むV H C D R 1、配列番号116に記載されているアミノ酸配列を含むV H C D R 2、配列番号117に記載されているアミノ酸配列を含むV H C D R 3、配列番号118に記載されているアミノ酸配列を含むV L C D R 1、配列番号119に記載されているアミノ酸配列を含むV L C D R 2、及び配列番号120に記載されているアミノ酸配列を含むV L C D R 3、(d)配列番号135に記載されているアミノ酸配列を含むV H C D R 1、配列番号136に

記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 1 3 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 1 3 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 1 3 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 1 4 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、または (e) 配列番号 1 4 5 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 1 4 6 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 1 4 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 1 4 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 1 4 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 1 5 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、を含む。

【 0 0 2 8 】

10

いくつかの態様において、V H鎖は、配列番号 4 1、1 0 1、1 1 1、1 3 1、及び 1 4 1 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L鎖は、配列番号 4 2、1 0 2、1 1 2、1 3 2、及び 1 4 2 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

【 0 0 2 9 】

いくつかの態様において、抗体は、(a) 配列番号 4 1 に記載されているアミノ酸配列を含む V H鎖、及び配列番号 4 2 に記載されているアミノ酸配列を含む V L鎖、(b) 配列番号 1 0 1 に記載されているアミノ酸配列を含む V H鎖、及び配列番号 1 0 2 に記載されているアミノ酸配列を含む V L鎖、(c) 配列番号 1 1 1 に記載されているアミノ酸配列を含む V H鎖、及び配列番号 1 1 2 に記載されているアミノ酸配列を含む V L鎖、(d) 配列番号 1 3 1 に記載されているアミノ酸配列を含む V H鎖、及び配列番号 1 3 2 に記載されているアミノ酸配列を含む V L鎖、または (e) 配列番号 1 4 1 に記載されているアミノ酸配列を含む V H鎖、及び配列番号 1 4 2 に記載されているアミノ酸配列を含む V L鎖、を含む。

20

【 0 0 3 0 】

いくつかの態様において、抗体は、ヒト C C R 8 及び c y n o C C R 8 に結合する。

【 0 0 3 1 】

いくつかの態様において、抗体は、V H相補性決定領域 (C D R) 1、V H C D R 2、及び V H C D R 3 を含む、可変重鎖 (V H) を含み、ここで、該 V H C D R 3 は、配列番号 7、1 7、2 7、3 7、5 7、6 7、7 7、8 7、9 7、1 2 7、1 5 7、及び 1 6 7 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

30

【 0 0 3 2 】

いくつかの態様において、V H C D R 2 は、配列番号 6、1 6、2 6、3 6、5 6、6 6、7 6、8 6、9 6、1 2 6、1 5 6、及び 1 6 6 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

【 0 0 3 3 】

いくつかの態様において、V H C D R 1 は、配列番号 5、1 5、2 5、3 5、5 5、6 5、7 5、8 5、9 5、1 2 5、1 5 5、及び 1 6 5 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

40

【 0 0 3 4 】

いくつかの態様において、V L C D R 3 は、配列番号 1 0、2 0、3 0、4 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 3 0、1 6 0、及び 1 7 0 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

【 0 0 3 5 】

いくつかの態様において、V L C D R 2 は、配列番号 9、1 9、2 9、3 9、5 9、6 9、7 9、8 9、9 9、1 2 9、1 5 9、及び 1 6 9 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

【 0 0 3 6 】

いくつかの態様において、V L C D R 1 は、配列番号 8、1 8、2 8、3 8、5 8、6 8、7 8、8 8、9 8、1 2 8、1 5 8、及び 1 6 8 に記載されているアミノ酸配列か

50

ら選択されるアミノ酸配列を含む。

【 0 0 3 7 】

10

20

30

40

50

号 155 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 156 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 157 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 158 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 159 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 160 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、または(1)配列番号 165 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 166 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 167 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 168 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 169 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 170 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、を含む。

10

【0038】

いくつかの態様において、V H鎖は、配列番号 1、11、21、31、51、61、71、81、91、121、151、及び 161 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L鎖は、配列番号 2、12、22、32、52、62、72、82、92、122、152、及び 162 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0039】

いくつかの態様において、抗体は、(a)配列番号 1 に記載されているアミノ酸配列を含む V H鎖、及び配列番号 2 に記載されているアミノ酸配列を含む V L鎖、(b)配列番号 11 に記載されているアミノ酸配列を含む V H鎖、及び配列番号 12 に記載されているアミノ酸配列を含む V L鎖、(c)配列番号 21 に記載されているアミノ酸配列を含む V H鎖、及び配列番号 22 に記載されているアミノ酸配列を含む V L鎖、(d)配列番号 31 に記載されているアミノ酸配列を含む V H鎖、及び配列番号 32 に記載されているアミノ酸配列を含む V L鎖、(e)配列番号 51 に記載されているアミノ酸配列を含む V H鎖、及び配列番号 52 に記載されているアミノ酸配列を含む V L鎖、(f)配列番号 61 に記載されているアミノ酸配列を含む V H鎖、及び配列番号 62 に記載されているアミノ酸配列を含む V L鎖、(g)配列番号 71 に記載されているアミノ酸配列を含む V H鎖、及び配列番号 72 に記載されているアミノ酸配列を含む V L鎖、(h)配列番号 81 に記載されているアミノ酸配列を含む V H鎖、及び配列番号 82 に記載されているアミノ酸配列を含む V L鎖、(i)配列番号 91 に記載されているアミノ酸配列を含む V H鎖、及び配列番号 92 に記載されているアミノ酸配列を含む V L鎖、(j)配列番号 121 に記載されているアミノ酸配列を含む V H鎖、及び配列番号 122 に記載されているアミノ酸配列を含む V L鎖、(k)配列番号 151 に記載されているアミノ酸配列を含む V H鎖、及び配列番号 152 に記載されているアミノ酸配列を含む V L鎖、または(1)配列番号 161 に記載されているアミノ酸配列を含む V H鎖、及び配列番号 162 に記載されているアミノ酸配列を含む V L鎖、を含む。

20

【0040】

いくつかの態様において、抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体である。いくつかの態様において、抗体は、抗体の一本鎖可変断片 (scFv) を含む。

【0041】

いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、脱フコシル化される。

30

【0042】

いくつかの態様において、抗体は、二重特異性抗体、二重特異性 T 細胞誘導抗体 (BiTE)、多重特異性抗体、バイパラトピック抗体、免疫複合体、抗体薬物複合体、またはこれらの任意の組み合わせである。

【0043】

本開示のある特定の態様は、本明細書にて開示される抗体またはその抗原結合部分を含む二重特異性抗体に関する。

40

【0044】

本開示のある特定の態様は、本明細書にて開示される抗体またはその抗原結合部分を含

50

む B i T E に関する。

【 0 0 4 5 】

本開示のある特定の態様は、本明細書にて開示される抗体またはその抗原結合部分を含む多重特異性抗体に関する。

【 0 0 4 6 】

本開示のある特定の態様は、本明細書にて開示される抗体またはその抗原結合部分を含むバイパラトピック抗体に関する。

【 0 0 4 7 】

いくつかの態様において、二重特異性抗体、B i T E、多重特異性抗体、またはバイパラトピック抗体は、第 1 V H C D R 1、第 1 V H C D R 2、及び第 1 V H C D R 3 を含む第 1 V H ドメイン；第 1 V L C D R 1、第 1 V L C D R 2、及び第 1 V L C D R 3 を含む第 1 V L ドメイン；第 2 V H C D R 1、第 2 V H C D R 2、及び第 2 V H C D R 3 を含む第 2 V H ドメイン；ならびに、第 2 V L C D R 1、第 2 V L C D R 2、及び第 2 V L C D R 3 を含む第 2 V L ドメイン、を含み、ここで、(a) 第 1 V H C D R 1 は、配列番号 4 5、1 0 5、1 1 5、1 3 5、及び 1 4 5 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、(b) 第 1 V H C D R 2 は、配列番号 4 6、1 0 6、1 1 6、1 3 6、及び 1 4 6 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、(c) 第 1 V H C D R 3 は、配列番号 4 7、1 0 7、1 1 7、1 3 7、及び 1 4 7 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

10

【 0 0 4 8 】

いくつかの態様において、(a) 第 1 V L C D R 1 は、配列番号 4 8、1 0 8、1 1 8、1 3 8、及び 1 4 8 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、(b) 第 1 V L C D R 2 は、配列番号 4 9、1 0 9、1 1 9、1 3 9、及び 1 4 9 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、かつ(c) 第 1 V L C D R 3 は、配列番号 5 0、1 1 0、1 2 0、1 4 0、及び 1 5 0 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、(a) 第 2 V H C D R 1 は、配列番号 5、1 5、2 5、3 5、5 5、6 5、7 5、8 5、9 5、1 2 5、1 5 5、及び 1 6 5 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、(b) 第 2 V H C D R 2 は、配列番号 6、1 6、2 6、3 6、5 6、6 6、7 6、8 6、9 6、1 2 6、1 5 6、及び 1 6 6 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、かつ(c) 第 2 V H C D R 3 は、配列番号 7、1 7、2 7、3 7、5 7、6 7、7 7、8 7、9 7、1 2 7、1 5 7、及び 1 6 7 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、(a) 第 2 V L C D R 1 は、配列番号 8、1 8、2 8、3 8、5 8、6 8、7 8、8 8、9 8、1 2 8、1 5 8、及び 1 6 8 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、(b) 第 2 V L C D R 2 は、配列番号 9、1 9、2 9、3 9、5 9、6 9、7 9、8 9、9 9、1 2 9、1 5 9、及び 1 6 9 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、かつ(c) 第 2 V L C D R 3 は、配列番号 1 0、2 0、3 0、4 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 3 0、1 6 0、及び 1 7 0 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

20

【 0 0 4 9 】

本開示のある特定の態様は、本明細書にて開示される抗体またはその抗原結合部分を含む免疫複合体に関する。いくつかの態様において、免疫複合体は、抗体薬物複合体である。

【 0 0 5 0 】

本開示のある特定の態様は、本明細書にて開示される抗体またはその抗原結合部分を含むキメラ抗原受容体 (C A R) に関する。

【 0 0 5 1 】

本開示のある特定の態様は、本明細書にて開示される抗体またはその抗原結合部分を含む T 細胞受容体 (T C R) に関する。

【 0 0 5 2 】

30

40

50

本開示のある特定の態様は、本明細書にて開示される抗体またはその抗原結合部分、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示されるB i T E、本明細書にて開示される多重特異性抗体、本明細書にて開示されるバイパラトピック抗体、本明細書にて開示される免疫複合体、本明細書にて開示されるC A R、または本明細書にて開示されるT C Rをコードする核酸分子または核酸分子のセットに関する。

【 0 0 5 3 】

本開示のある特定の態様は、本明細書にて開示される核酸分子または核酸分子のセットを含むベクターまたはベクターのセットに関する。

【 0 0 5 4 】

本開示のある特定の態様は、本明細書にて開示されるC A R、本明細書にて開示されるT C R、本明細書にて開示される核酸分子または核酸分子のセット、あるいは本明細書にて開示されるベクターまたはベクターのセットを含む細胞に関する。いくつかの態様において、細胞は、宿主細胞である。いくつかの態様において、細胞は、免疫細胞である。いくつかの態様において、細胞は、T 細胞である。

10

【 0 0 5 5 】

本開示のある特定の態様は、本明細書にて開示される抗体またはその抗原結合部分、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示されるB i T E、本明細書にて開示される多重特異性抗体、本明細書にて開示されるバイパラトピック抗体、本明細書にて開示される免疫複合体、本明細書にて開示されるC A R、本明細書にて開示されるT C R、本明細書にて開示される核酸分子または核酸分子のセット、本明細書にて開示されるベクターまたはベクターのセット、あるいは本明細書にて開示される細胞、及び医薬的に許容可能な担体、を含む医薬組成物に関する。

20

【 0 0 5 6 】

本開示のある特定の態様は、それを必要とする対象における腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、本明細書にて開示される抗体またはその抗原結合部分、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示されるB i T E、本明細書にて開示される多重特異性抗体、本明細書にて開示されるバイパラトピック抗体、本明細書にて開示される免疫複合体、本明細書にて開示されるC A R、本明細書にて開示されるT C R、本明細書にて開示される核酸分子または核酸分子のセット、本明細書にて開示されるベクターまたはベクターのセット、本明細書にて開示される細胞、または本明細書にて開示される医薬組成物を、該対象へ投与することを含む。

30

【 0 0 5 7 】

本開示のある特定の態様は、腫瘍浸潤性制御性T（「T_{reg}」）細胞を、低減、激減、または殺傷する方法に関し、該方法は、T_{reg}細胞を、本明細書にて開示される抗体またはその抗原結合部分、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示されるB i T E、本明細書にて開示される多重特異性抗体、本明細書にて開示されるバイパラトピック抗体、本明細書にて開示される免疫複合体、本明細書にて開示されるC A R、本明細書にて開示されるT C R、本明細書にて開示される核酸分子または核酸分子のセット、本明細書にて開示されるベクターまたはベクターのセット、本明細書にて開示される細胞、または本明細書にて開示される医薬組成物と接触させることを含む。

40

【 0 0 5 8 】

本開示のある特定の態様は、N K 細胞を活性化するか、または腫瘍浸潤性制御性T（「T_{reg}」）細胞のN K 細胞媒介性殺傷を誘導する方法に関し、該方法は、T_{reg}細胞を、本明細書にて開示される抗体またはその抗原結合部分、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示される多重特異性抗体、本明細書にて開示されるバイパラトピック抗体、本明細書にて開示される免疫複合体、本明細書にて開示されるC A R、本明細書にて開示されるT C R、本明細書にて開示される核酸分子または核酸分子のセット、本明細書にて開示されるベクターまたはベクターのセット、本明細書にて開示される細胞、または本

50

明細書にて開示される医薬組成物と接触させることを含む。

【 0 0 5 9 】

いくつかの態様において、接触は、インビトロまたはエクスピボで行われる。いくつかの態様において、接触は、インビボで行われる。

【 0 0 6 0 】

いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、NK細胞の活性化を誘導する。いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、NK細胞の表面上の4-1BB、ICAM-1、または4-1BB及びICAM-1の両方の上方制御を誘導する。

【 0 0 6 1 】

いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、NK細胞の表面上のCD16の下方制御を誘導する。いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、腫瘍浸潤性T_{reg}細胞のNK細胞媒介性殺傷を誘導する。いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、抗体またはその抗原結合部分の不在下での腫瘍浸潤性T_{reg}細胞の数と比較して、腫瘍浸潤性T_{reg}細胞の数を激減させる。いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、抗体またはその抗原結合部分の不在下での腫瘍浸潤性T_{reg}細胞の数と比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、または少なくとも約50%、腫瘍浸潤性T_{reg}細胞の数を激減させる。いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、腫瘍浸潤性T_{reg}細胞によるCCR8の内在化を誘導する。

10

【 0 0 6 2 】

いくつかの態様において、腫瘍は、カポジ肉腫、白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髓性白血病、骨髓芽球前骨髓球骨髓单球性单球性赤白血病、慢性白血病、慢性骨髓性（顆粒球性）白血病、慢性リンパ球性白血病、マントル細胞リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、バーキットリンパ腫及び辺縁帯B細胞リンパ腫、真性多血症リンパ腫、ホジキン病、非ホジキン病、多発性骨髓腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、重鎖病、固体腫瘍、肉腫、及び癌腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮腫、滑膜腫、中皮腫、ユーリング肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸肉腫、結腸直腸癌、脾臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、囊胞腺癌、髓様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝細胞癌（HCC）、肝癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星細胞腫、髓芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髓膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、上咽頭癌、食道癌、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、骨癌、脳及び中枢神経系（CNS）癌、子宮頸癌、絨毛癌、結腸直腸癌、結合組織癌、消化器系癌、子宮内膜癌、食道癌、眼癌、頭頸部癌、胃癌、上皮内腫瘍、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌、肺癌（小細胞、大細胞）、黒色腫、神経芽細胞腫；口腔癌（例えば、唇、舌、口、及び咽頭）、卵巣癌、脾臓癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、直腸癌；呼吸器系癌、肉腫、皮膚癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌、及び泌尿器系癌、あるいはこれらの任意の組み合わせ、からなる群から選択される。いくつかの態様において、腫瘍は、難治性または再発性である。いくつかの態様において、腫瘍は、進行性、局所的に進行性、または転移性である。

20

【 0 0 6 3 】

いくつかの態様において、方法は、追加の抗癌剤を投与することをさらに含む。いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、小分子、ポリペプチド、放射線療法、手術、及びこれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、化学療法を含む。いくつかの態様において、化学療法は、白金ベースの化学療法を含む。いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、PD-1アントゴニスト、PD-L1阻害剤、TIM-3阻害剤、LAG-3阻害剤、TIGIT阻害剤、CD112R阻害剤、TAM阻害剤、STINGアゴニスト、4-1BBアゴニスト、CCL22阻害剤、NK細胞活性化を

30

40

50

誘導する薬剤、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、P D - 1 アンタゴニストを含む。いくつかの態様において、P D - 1 アンタゴニストは、P D R 0 0 1 、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、ピジリズマブ、M E D I 0 6 8 0 、R E G N 2 8 1 0 、T S R - 0 4 2 、P F - 0 6 8 0 1 5 9 1 、及びA M P - 2 2 4 からなる群から選択される。いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、P D - L 1 阻害剤を含む。いくつかの態様において、P D - L 1 阻害剤は、F A Z 0 5 3 、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、及びB M S - 9 3 6 5 5 9 からなる群から選択される。いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、スニチニブ(S U T E N T (登録商標))、カボザンチニブ(C A B O M E T Y X (登録商標))、アキシチニブ(I N L Y T A (登録商標))、レンバチニブ(L E N V I M A (登録商標))、エベロリムス(A F I N I T O R (登録商標))、ベバシズマブ(A V A S T I N (登録商標))、エパカドスタッフ、N K T R - 2 1 4 (C D - 1 2 2 バイアスアゴニスト)、チボザニブ(F O T I V D A (登録商標))、アベキシノスタッフ、イピリムマブ(Y E R V O Y (登録商標))、トレメリムマブ、バゾパニブ(V O T R I E N T (登録商標))、ソラフェニブ(N E X A V A R (登録商標))、テムシロリムス(T O R I S E L (登録商標))、ラムシルマブ(C Y R A M Z A (登録商標))、ニラバリブ、サボリチニブ、ボロラニブ(X - 8 2)、レゴラフェニブ(S T I V A R G O (登録商標))、ドナフェニブ(マルチキナーゼ阻害剤)、カムレリズマブ(S H R - 1 2 1 0)、ペキサスチモジンデバシレブベク(J X - 5 9 4)、ラムシルマブ(C Y R A M Z A (登録商標))、アパチニブ(Y N 9 6 8 D 1)、カプセル化ドキソルビシン(T H E R M O D O X (登録商標))、チバンチニブ(A R Q 1 9 7)、A D I - P E G 2 0 、ビニメチニブ、アパチニブメシレート、ニンテダニブ、リリルマブ、ニボルマブ(O P D I V O (登録商標))、ペムプロリズマブ(K E Y T R U D A (登録商標))、アテゾリズマブ(T E C E N T R I Q (登録商標))、アベルマブ(B A V E N C I O (登録商標))、デュルバルマブ(I M F I M Z I (登録商標))、セミプリマブ- r w l c (L I B T A Y O (登録商標))、チスレリズマブ、スバルタリズマブ、及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される抗癌剤を含む。いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、T I M - 3 阻害剤を含む。いくつかの態様において、T I M - 3 阻害剤は、M G B 4 5 3 またはT S R - 0 2 2 である。いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、L A G - 3 阻害剤を含む。いくつかの態様において、L A G - 3 阻害剤は、L A G 5 2 5 、B M S - 9 8 6 0 1 6 、及びT S R - 0 3 3 からなる群から選択される。いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、T I G I T 阻害剤を含む。いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、C D 1 1 2 R 阻害剤を含む。いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、T A M (A x 1 、M e r 、T y r o) 阻害剤を含む。いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、4 - 1 B B アゴニストを含む。いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、チロシンキナーゼ阻害剤(T K I)を含む。いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、N K 細胞活性化を誘導し、それによりA D C C 活性を強化する薬剤を含む。いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、C C L 2 阻害剤を含む。いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、N K 細胞活性化を誘導する薬剤を含む。

【 0 0 6 4 】

いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、追加の抗癌剤の前に投与される。いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、追加の抗癌剤の後に投与される。いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分及び追加の抗癌剤は、同時投与される。

【 0 0 6 5 】

本開示のある特定の態様は、抗体またはその抗原結合部分を製造する方法に関し、該方法は、適切な条件下で本明細書にて開示される細胞を培養することを含む。いくつかの態様において、方法は、抗体またはその抗原結合部分を単離することをさらに含む。

【 0 0 6 6 】

いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、脱フコシル化される。

【 0 0 6 7 】

10

20

30

40

50

本開示のある特定の態様は、それを必要とする対象における腫瘍を治療する際の医薬品の製造のための、本明細書にて開示される抗体またはその抗原結合部分、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示される B i T E、本明細書にて開示される多重特異性抗体、本明細書にて開示されるバイパラトピック抗体、本明細書にて開示される免疫複合体、本明細書にて開示される C A R、本明細書にて開示される T C R、本明細書にて開示される核酸分子または核酸分子のセット、本明細書にて開示されるベクターまたはベクターのセット、本明細書にて開示される細胞、本明細書にて開示される医薬組成物の使用に関する。

【 0 0 6 8 】

本開示のある特定の態様は、それを必要とする対象における腫瘍浸潤性 T _{r e g} 細胞を低減、激減、または殺傷する際の医薬品の製造のための、本明細書にて開示される抗体またはその抗原結合部分、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示される B i T E、本明細書にて開示される多重特異性抗体、本明細書にて開示されるバイパラトピック抗体、本明細書にて開示される免疫複合体、本明細書にて開示される核酸分子または核酸分子のセット、本明細書にて開示されるベクターまたはベクターのセット、本明細書にて開示される細胞、本明細書にて開示される医薬組成物の使用に関する。

10

【 0 0 6 9 】

本開示のある特定の態様は、それを必要とする対象における、N K 細胞の活性化または腫瘍浸潤性 T _{r e g} 細胞の N K 細胞媒介性殺傷を誘導する際の医薬品の製造のための、本明細書にて開示される抗体またはその抗原結合部分、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示される B i T E、本明細書にて開示される多重特異性抗体、本明細書にて開示されるバイパラトピック抗体、本明細書にて開示される免疫複合体、本明細書にて開示される C A R、本明細書にて開示される T C R、本明細書にて開示される核酸分子または核酸分子のセット、本明細書にて開示されるベクターまたはベクターのセット、本明細書にて開示される細胞、本明細書にて開示される医薬組成物の使用に関する。

20

【 0 0 7 0 】

本開示のある特定の態様は、それを必要とする対象における腫瘍を治療する方法にて使用するための、本明細書にて開示される抗体またはその抗原結合部分、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示される B i T E、本明細書にて開示される多重特異性抗体、本明細書にて開示されるバイパラトピック抗体、本明細書にて開示される免疫複合体、本明細書にて開示される C A R、本明細書にて開示される T C R、本明細書にて開示される核酸分子または核酸分子のセット、本明細書にて開示されるベクターまたはベクターのセット、本明細書にて開示される細胞、本明細書にて開示される医薬組成物に關する。

30

【 0 0 7 1 】

本開示のある特定の態様は、それを必要とする対象における腫瘍浸潤性 T _{r e g} 細胞を低減、激減、または殺傷する方法にて使用するための、本明細書にて開示される抗体またはその抗原結合部分、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示される B i T E、本明細書にて開示される多重特異性抗体、本明細書にて開示されるバイパラトピック抗体、本明細書にて開示される免疫複合体、本明細書にて開示される C A R、本明細書にて開示される T C R、本明細書にて開示される核酸分子または核酸分子のセット、本明細書にて開示されるベクターまたはベクターのセット、本明細書にて開示される細胞、本明細書にて開示される医薬組成物に關する。

40

【 0 0 7 2 】

本開示のある特定の態様は、それを必要とする対象における、N K 細胞の活性化または腫瘍浸潤性 T _{r e g} 細胞の N K 細胞媒介性殺傷を誘導するする方法にて使用するための、本明細書にて開示される抗体またはその抗原結合部分、本明細書にて開示される二重特異性

50

抗体、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示される BiTE、本明細書にて開示される多重特異性抗体、本明細書にて開示されるバイバラトピック抗体、本明細書にて開示される免疫複合体、本明細書にて開示されるCAR、本明細書にて開示されるTCR、本明細書にて開示される核酸分子または核酸分子のセット、本明細書にて開示されるベクターまたはベクターのセット、本明細書にて開示される細胞、本明細書にて開示される医薬組成物に関する。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

ヒトCCR8のN末端細胞外ドメイン内の1つ以上のアミノ酸に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分。

10

(項目 2)

- (a) 腫瘍に対する免疫応答を強化すること、
- (b) 腫瘍浸潤性制御性T(「Treg」)細胞を、低減、激減、または殺傷すること、
- (c) 腫瘍浸潤性制御性T(「Treg」)細胞のCCR8の内在化を誘導すること、
- (d) NK細胞を活性化すること、
- (e) 腫瘍浸潤性制御性T(「Treg」)細胞のNK細胞媒介性殺傷を誘導すること、
- (f) カニクイザル(「cyno」)CCR8に結合すること、
- (g) BIACORE(商標)によって測定した際に10nM以下のKDでヒトCCR8に結合すること、または
- (h) これらの任意の組み合わせ、ができる、項目1に記載の抗体。

20

(項目 3)

前記ヒトCCR8のN末端細胞外ドメインは、配列番号172に記載されているアミノ酸配列を含む、項目1または2に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 4)

配列番号172に記載されている、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、または少なくとも10個のアミノ酸に結合する、項目1～3のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 5)

配列番号172に記載されている、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、または少なくとも10個の連続するアミノ酸に結合する、項目1～4のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

30

(項目 6)

配列番号180～200から選択されるアミノ酸配列に結合する、項目1～6のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 7)

cyno CCR8にさらに結合する、項目1～7のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 8)

BIACORE(商標)によって測定した際に10nM以下のKDでヒトCCR8に結合する、項目1～7のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

40

(項目 9)

BIACORE(商標)によって測定した際に1nM以下のKDでヒトCCR8に結合する、項目1～8のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 10)

前記抗CCR8抗体の投与後、対象における抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘導する、項目1～9のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 11)

前記ADCCは、前記抗体またはその抗原結合部分の投与後、1μg/mL以下のEC

50

5 0 を含む、項目 1 0 に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 1 2)

前記 A D C C は、前記抗体またはその抗原結合部分の投与後、0 . 1 μ g / m L 以下の E C 5 0 を含む、項目 1 0 または 1 1 に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 1 3)

N K 細胞の活性化を誘導することができる、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 1 4)

N K 細胞の表面上の 4 - 1 B B 、 I C A M - 1 、または 4 - 1 B B 及び I C A M - 1 の両方の上方制御を誘導することができる、項目 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

10

(項目 1 5)

前記対象における N K 細胞の表面上の C D 1 6 の下方制御を誘導することができる、項目 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 1 6)

前記対象における腫瘍浸潤性 T r e g 細胞の N K 細胞媒介性殺傷を誘導することができる、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 1 7)

投与前の腫瘍浸潤性 T r e g 細胞の数と比較して、前記抗体またはその抗原結合部分の投与後の対象における腫瘍浸潤性 T r e g 細胞の数の激減を誘導する、項目 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

20

(項目 1 8)

腫瘍浸潤性 T r e g 細胞の数は、投与前の腫瘍浸潤性 T r e g 細胞の数と比較して、少なくとも約 1 0 % 、少なくとも約 1 5 % 、少なくとも約 2 0 % 、少なくとも約 2 5 % 、少なくとも約 3 0 % 、少なくとも約 3 5 % 、少なくとも約 4 0 % 、少なくとも約 4 5 % 、または少なくとも約 5 0 % 激減される、項目 1 7 に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 1 9)

腫瘍浸潤性 T r e g 細胞による C C R 8 の内在化を誘導する、項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 2 0)

30

V H 相補性決定領域 (C D R) 1 、 V H C D R 2 、及び V H C D R 3 を含む可変重鎖 (V H) を含み、前記 V H C D R 3 は、配列番号 7 、 1 7 、 2 7 、 3 7 、 4 7 、 5 7 、 6 7 、 7 7 、 8 7 、 9 7 、 1 0 7 、 1 1 7 、 1 2 7 、 1 3 7 、 1 4 7 、 1 5 7 、及び 1 6 7 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 2 1)

前記 V H C D R 2 は、配列番号 6 、 1 6 、 2 6 、 3 6 、 4 6 、 5 6 、 6 6 、 7 6 、 8 6 、 9 6 、 1 0 6 、 1 1 6 、 1 2 6 、 1 3 6 、 1 4 6 、 1 5 6 、及び 1 6 6 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 2 1 に記載の抗体またはその抗原結合部分。

40

(項目 2 2)

前記 V H C D R 1 は、配列番号 5 、 1 5 、 2 5 、 3 5 、 4 5 、 5 5 、 6 5 、 7 5 、 8 5 、 9 5 、 1 0 5 、 1 1 5 、 1 2 5 、 1 3 5 、 1 4 5 、 1 5 5 、及び 1 6 5 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 2 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 2 3)

前記 V L C D R 3 は、配列番号 1 0 、 2 0 、 3 0 、 4 0 、 5 0 、 6 0 、 7 0 、 8 0 、 9 0 、 1 0 0 、 1 1 0 、 1 2 0 、 1 3 0 、 1 4 0 、 1 5 0 、 1 6 0 、及び 1 7 0 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 2 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

50

(項目 24)

前記 V L C D R 2 は、配列番号 9、19、29、39、49、59、69、79、89、99、109、119、129、139、149、159、及び 169 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 21～31 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 25)

前記 V L C D R 1 は、配列番号 8、18、28、38、48、58、68、78、88、98、108、118、128、138、148、158、及び 168 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 21～34 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

10

(項目 26)

c y n o C C R 8 に結合しない、項目 1～6、及び 8～25 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 27)

V H 相補性決定領域 (C D R) 1、V H C D R 2、及び V H C D R 3 を含む可変重鎖 (V H) を含み、前記 V H C D R 3 は、配列番号 47、107、117、137、及び 147 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 26 に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 28)

前記 V H C D R 2 は、配列番号 46、106、116、136、及び 146 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 27 に記載の抗体またはその抗原結合部分。

20

(項目 29)

前記 V H C D R 1 は、配列番号 45、105、115、135、及び 145 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 27 または 28 に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 30)

前記 V L C D R 3 は、配列番号 50、110、120、140、及び 150 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 27～29 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

30

(項目 31)

前記 V L C D R 2 は、配列番号 49、109、119、139、及び 149 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 27～30 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 32)

前記 V L C D R 1 は、配列番号 48、108、118、138、及び 148 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 27～31 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 33)

(a) 配列番号 45 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 46 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 47 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 48 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 49 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 50 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、

40

(b) 配列番号 105 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 106 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 107 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 108 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 109 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 110 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、

(c) 配列番号 115 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 1

50

16に記載されているアミノ酸配列を含むVH CDR2、配列番号117に記載されているアミノ酸配列を含むVH CDR3、配列番号118に記載されているアミノ酸配列を含むVL CDR1、配列番号119に記載されているアミノ酸配列を含むVL CDR2、及び配列番号120に記載されているアミノ酸配列を含むVL CDR3、

(d) 配列番号135に記載されているアミノ酸配列を含むVH CDR1、配列番号136に記載されているアミノ酸配列を含むVH CDR2、配列番号137に記載されているアミノ酸配列を含むVH CDR3、配列番号138に記載されているアミノ酸配列を含むVL CDR1、配列番号139に記載されているアミノ酸配列を含むVL CDR2、及び配列番号140に記載されているアミノ酸配列を含むVL CDR3、

(e) 配列番号145に記載されているアミノ酸配列を含むVH CDR1、配列番号146に記載されているアミノ酸配列を含むVH CDR2、配列番号147に記載されているアミノ酸配列を含むVH CDR3、配列番号148に記載されているアミノ酸配列を含むVL CDR1、配列番号149に記載されているアミノ酸配列を含むVL CDR2、及び配列番号150に記載されているアミノ酸配列を含むVL CDR3、を含む、項目27～32のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目34)

前記VH鎖は、配列番号41、101、111、131、及び141に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目27～33のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目35)

前記VL鎖は、配列番号42、102、112、132、及び142に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目27～34のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目36)

(a) 配列番号41に記載されているアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号42に記載されているアミノ酸配列を含むVL鎖、

(b) 配列番号101に記載されているアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号102に記載されているアミノ酸配列を含むVL鎖、

(c) 配列番号111に記載されているアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号112に記載されているアミノ酸配列を含むVL鎖、

(d) 配列番号131に記載されているアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号132に記載されているアミノ酸配列を含むVL鎖、

(e) 配列番号141に記載されているアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号142に記載されているアミノ酸配列を含むVL鎖、を含む、項目27～35のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目37)

ヒトCCR8及びcyno CCR8に結合する、項目1～6、及び8～25のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目38)

VH相補性決定領域(CDR)1、VH CDR2、及びVH CDR3を含む可変重鎖(VH)を含み、前記VH CDR3は、配列番号7、17、27、37、57、67、77、87、97、127、157、及び167に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目37に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目39)

前記VH CDR2は、配列番号6、16、26、36、56、66、76、86、96、126、156、及び166に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目38に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目40)

前記VH CDR1は、配列番号5、15、25、35、55、65、75、85、95、125、155、及び165に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配

10

20

30

40

50

列を含む、項目 3 8 または 3 9 に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 4 1)

前記 V L C D R 3 は、配列番号 1 0、2 0、3 0、4 0、6 0、7 0、8 0、9 0、1 0 0、1 3 0、1 6 0、及び 1 7 0 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 8 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 4 2)

前記 V L C D R 2 は、配列番号 9、1 9、2 9、3 9、5 9、6 9、7 9、8 9、9 9、1 2 9、1 5 9、及び 1 6 9 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 8 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 4 3)

前記 V L C D R 1 は、配列番号 8、1 8、2 8、3 8、5 8、6 8、7 8、8 8、9 8、1 2 8、1 5 8、及び 1 6 8 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 8 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 4 4)

(a) 配列番号 5 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 6 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 1 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、

(b) 配列番号 1 5 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 1 6 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 1 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 1 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 1 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 2 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、

(c) 配列番号 2 5 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 2 6 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 2 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 2 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 2 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 3 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、

(d) 配列番号 3 5 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 3 6 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 3 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 3 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 3 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 4 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、

(e) 配列番号 5 5 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 5 6 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 5 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 5 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 5 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 6 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、

(f) 配列番号 6 5 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 6 6 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 6 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 6 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 6 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 7 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、

(g) 配列番号 7 5 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 7 6 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 7 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 7 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 7 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 8 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、

(h) 配列番号 8 5 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 8 6

10

20

30

40

50

に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 8 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 8 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 8 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 9 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、

(i) 配列番号 9 5 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 9 6 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 9 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 9 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 9 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 1 0 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、

(j) 配列番号 1 2 5 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 1 2 6 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 1 2 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 1 2 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 1 2 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 1 3 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、

(k) 配列番号 1 5 5 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 1 5 6 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 1 5 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 1 5 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 1 5 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 1 6 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、

(l) 配列番号 1 6 5 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 1 6 6 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 1 6 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 1 6 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 1 6 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 1 7 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、を含む、項目 3 8 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 4 5)

前記 V H 鎖は、配列番号 1、1 1、2 1、3 1、5 1、6 1、7 1、8 1、9 1、1 2 1、1 5 1、及び 1 6 1 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 8 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 4 6)

前記 V L 鎖は、配列番号 2、1 2、2 2、3 2、5 2、6 2、7 2、8 2、9 2、1 2 2、1 5 2、及び 1 6 2 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 3 7 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 4 7)

(a) 配列番号 1 に記載されているアミノ酸配列を含む V H 鎖、及び配列番号 2 に記載されているアミノ酸配列を含む V L 鎖、

(b) 配列番号 1 1 に記載されているアミノ酸配列を含む V H 鎖、及び配列番号 1 2 に記載されているアミノ酸配列を含む V L 鎖、

(c) 配列番号 2 1 に記載されているアミノ酸配列を含む V H 鎖、及び配列番号 2 2 に記載されているアミノ酸配列を含む V L 鎖、

(d) 配列番号 3 1 に記載されているアミノ酸配列を含む V H 鎖、及び配列番号 3 2 に記載されているアミノ酸配列を含む V L 鎖、

(e) 配列番号 5 1 に記載されているアミノ酸配列を含む V H 鎖、及び配列番号 5 2 に記載されているアミノ酸配列を含む V L 鎖、

(f) 配列番号 6 1 に記載されているアミノ酸配列を含む V H 鎖、及び配列番号 6 2 に記載されているアミノ酸配列を含む V L 鎖、

(g) 配列番号 7 1 に記載されているアミノ酸配列を含む V H 鎖、及び配列番号 7 2 に記載されているアミノ酸配列を含む V L 鎖、

(h) 配列番号 8 1 に記載されているアミノ酸配列を含む V H 鎖、及び配列番号 8 2 に記載されているアミノ酸配列を含む V L 鎖、

10

20

30

40

50

(i) 配列番号 9_1 に記載されているアミノ酸配列を含む V_H 鎖、及び配列番号 9_2 に記載されているアミノ酸配列を含む V_L 鎖、

(j) 配列番号 1_2_1 に記載されているアミノ酸配列を含む V_H 鎖、及び配列番号 1_2_2 に記載されているアミノ酸配列を含む V_L 鎖、

(k) 配列番号 1_5_1 に記載されているアミノ酸配列を含む V_H 鎖、及び配列番号 1_5_2 に記載されているアミノ酸配列を含む V_L 鎖、

(l) 配列番号 1_6_1 に記載されているアミノ酸配列を含む V_H 鎖、及び配列番号 1_6_2 に記載されているアミノ酸配列を含む V_L 鎖、を含む、項目 3_7 ~ 4_6 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 4_8)

ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体である、項目 1 ~ 4_7 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 4_9)

抗体の一本鎖可変断片 (scFv) を含む、項目 1 ~ 4_8 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 5_0)

二重特異性抗体、二重特異性 T 細胞誘導抗体 (BiTE)、多重特異性抗体、バイパラトピック抗体、免疫複合体、抗体薬物複合体、またはこれらの任意の組み合わせである、項目 1 ~ 4_9 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分。

(項目 5_1)

項目 1 ~ 4_9 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分を含む、二重特異性抗体。

(項目 5_2)

項目 1 ~ 4_9 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分を含む、BiTE。

(項目 5_3)

項目 1 ~ 4_9 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分を含む、多重特異性抗体。

(項目 5_4)

項目 1 ~ 4_9 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分を含む、バイパラトピック抗体。

(項目 5_5)

第 1 V_H_CDR1、第 1 V_H_CDR2、及び第 1 V_H_CDR3 を含む第 1 V_H ドメイン；第 1 V_L_CDR1、第 1 V_L_CDR2、及び第 1 V_L_CDR3 を含む第 1 V_L ドメイン；第 2 V_H_CDR1、第 2 V_H_CDR2、及び第 2 V_H_CDR3 を含む第 2 V_H ドメイン；ならびに、第 2 V_L_CDR1、第 2 V_L_CDR2、及び第 2 V_L_CDR3 を含む第 2 V_L ドメイン、を含み、

(a) 前記第 1 V_H_CDR1 は、配列番号 4_5、1_0_5、1_1_5、1_3_5、及び 1_4_5 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、

(b) 前記第 1 V_H_CDR2 は、配列番号 4_6、1_0_6、1_1_6、1_3_6、及び 1_4_6 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、及び

(c) 前記第 1 V_H_CDR3 は、配列番号 4_7、1_0_7、1_1_7、1_3_7、及び 1_4_7 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 5_1 に記載の二重特異性抗体、項目 5_2 に記載の BiTE、項目 5_3 に記載の多重特異性抗体、または項目 5_4 に記載のバイパラトピック抗体。

(項目 5_6)

(a) 前記第 1 V_L_CDR1 は、配列番号 4_8、1_0_8、1_1_8、1_3_8、及び 1_4_8 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、

(b) 前記第 1 V_L_CDR2 は、配列番号 4_9、1_0_9、1_1_9、1_3_9、及び 1_4_9 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、及び

(c) 前記第 1 V_L_CDR3 は、配列番号 5_0、1_1_0、1_2_0、1_4_0、及び 1_5_0

10

20

30

40

50

に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 5 1 に記載の二重特異性抗体、項目 5 2 に記載の BiTE、項目 5 3 に記載の多重特異性抗体、または項目 5 5 に記載のバイパラトピック抗体。

(項目 5 7)

(a) 前記第 2 VH CDR 1 は、配列番号 5、15、25、35、55、65、75、85、95、125、155、及び 165 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、

(b) 前記第 2 VH CDR 2 は、配列番号 6、16、26、36、56、66、76、86、96、126、156、及び 166 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、及び、

(c) 前記第 2 VH CDR 3 は、配列番号 7、17、27、37、57、67、77、87、97、127、157、及び 167 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 5 5 または 5 6 に記載のバイパラトピック抗体。

(項目 5 8)

(a) 前記第 2 VL CDR 1 は、配列番号 8、18、28、38、58、68、78、88、98、128、158、及び 168 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、

(b) 前記第 2 VL CDR 2 は、配列番号 9、19、29、39、59、69、79、89、99、129、159、及び 169 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、及び、

(c) 前記第 2 VL CDR 3 は、配列番号 10、20、30、40、60、70、80、90、100、130、160、及び 170 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む、項目 5 5 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載のバイパラトピック抗体。

(項目 5 9)

項目 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分を含む、免疫複合体。

(項目 6 0)

抗体薬物複合体である、項目 5 9 に記載の免疫複合体。

(項目 6 1)

項目 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分を含む、キメラ抗原受容体 (CAR)。

(項目 6 2)

項目 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分を含む、T 細胞受容体 (TCR)。

(項目 6 3)

項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分、項目 5 1 に記載の二重特異性抗体、項目 5 2 に記載の BiTE、項目 5 3 に記載の多重特異性抗体、項目 5 4 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載のバイパラトピック抗体、項目 5 9 または 6 0 に記載の免疫複合体、項目 6 1 に記載の CAR、あるいは、項目 6 2 に記載の TCR、をコードする核酸分子または核酸分子のセット。

(項目 6 4)

項目 6 3 に記載の核酸分子または核酸分子のセットを含む、ベクターまたはベクターのセット。

(項目 6 5)

項目 6 1 に記載の CAR、項目 6 2 に記載の TCR、項目 6 3 に記載の核酸分子または核酸分子のセット、または項目 6 4 に記載のベクターまたはベクターのセットを含む、細胞。

(項目 6 6)

宿主細胞である、項目 6 5 に記載の細胞。

(項目 6 7)

免疫細胞である、項目 6 5 または 6 6 に記載の細胞。

10

20

30

40

50

(項目 6 8)

T 細胞である、項目 6 5 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載の細胞。

(項目 6 9)

項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分、項目 5 1 に記載の二重特異性抗体、項目 5 2 に記載の B i T E 、項目 5 3 に記載の多重特異性抗体、項目 5 4 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載のバイパラトピック抗体、項目 5 9 または 6 0 に記載の免疫複合体、項目 6 1 に記載の C A R 、項目 6 2 に記載の T C R 、項目 6 3 に記載の核酸分子または核酸分子のセット、項目 6 4 に記載のベクターまたはベクターのセット、あるいは、項目 6 5 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の細胞、及び、医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物。

10

(項目 7 0)

それを必要とする対象における腫瘍を治療する方法であって、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分、項目 5 1 に記載の二重特異性抗体、項目 5 2 に記載の B i T E 、項目 5 3 に記載の多重特異性抗体、項目 5 4 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載のバイパラトピック抗体、項目 5 9 または 6 0 に記載の免疫複合体、項目 6 1 に記載の C A R 、項目 6 2 に記載の T C R 、項目 6 3 に記載の核酸分子または核酸分子のセット、項目 6 4 に記載のベクターまたはベクターのセット、項目 6 5 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の細胞、あるいは、項目 6 9 に記載の医薬組成物を、前記対象に投与することを含む前記方法。

(項目 7 1)

20

腫瘍浸潤性制御性 T (「 T r e g 」) 細胞を低減、激減、または殺傷する方法であって、 T r e g 細胞を、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体、項目 5 1 に記載の二重特異性抗体、項目 5 2 に記載の B i T E 、項目 5 3 に記載の多重特異性抗体、項目 5 4 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載のバイパラトピック抗体、項目 5 9 または 6 0 に記載の免疫複合体、項目 6 1 に記載の C A R 、項目 6 2 に記載の T C R 、項目 6 3 に記載の核酸分子または核酸分子のセット、項目 6 4 に記載のベクターまたはベクターのセット、項目 6 5 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の細胞、あるいは、項目 6 9 に記載の医薬組成物と接触させることを含む前記方法。

(項目 7 2)

30

N K 細胞を活性化するか、または腫瘍浸潤性制御性 T (「 T r e g 」) 細胞の N K 細胞媒介性殺傷を誘導する方法であって、 T r e g 細胞を、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体、項目 5 1 に記載の二重特異性抗体、項目 5 2 に記載の B i T E 、項目 5 3 に記載の多重特異性抗体、項目 5 4 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載のバイパラトピック抗体、項目 5 9 または 6 0 に記載の免疫複合体、項目 6 1 に記載の C A R 、項目 6 2 に記載の T C R 、項目 6 3 に記載の核酸分子または核酸分子のセット、項目 6 4 に記載のベクターまたはベクターのセット、項目 6 5 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の細胞、あるいは、項目 6 9 に記載の医薬組成物と接触させることを含む前記方法。

(項目 7 3)

40

前記接触させることは、インピトロまたはエクスピボで行われる、項目 7 1 または 7 2 に記載の方法。

(項目 7 4)

前記接触させることは、インピボで行われる、項目 7 1 または 7 2 に記載の方法。

(項目 7 5)

前記抗体またはその抗原結合部分は、N K 細胞の活性化を誘導する、項目 7 0 ~ 7 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 6)

前記抗体またはその抗原結合部分は、N K 細胞の表面上の 4 - 1 B B 、 I C A M - 1 、または 4 - 1 B B 及び I C A M - 1 の両方の上方制御を誘導する、項目 7 0 ~ 7 5 のいず

50

れか 1 項に記載の方法。

(項目 7 7)

前記抗体またはその抗原結合部分は、N K 細胞の表面上の C D 1 6 の下方制御を誘導する、項目 7 0 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 8)

前記抗体またはその抗原結合部分は、腫瘍浸潤性 T_{reg} 細胞の N K 細胞媒介性殺傷を誘導する、項目 7 0 ~ 7 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7 9)

前記抗体またはその抗原結合部分は、前記抗体またはその抗原結合部分の不在下での腫瘍浸潤性 T_{reg} 細胞の数と比較して、腫瘍浸潤性 T_{reg} 細胞の数を激減させる、項目 7 0 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

(項目 8 0)

前記抗体またはその抗原結合部分は、前記抗体またはその抗原結合部分の不在下での腫瘍浸潤性 T_{reg} 細胞の数と比較して、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 35 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 45 %、または少なくとも約 50 % 肿瘍浸潤性 T_{reg} 細胞の数を激減させる、項目 7 0 ~ 7 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 1)

前記抗体またはその抗原結合部分は、腫瘍浸潤性 T_{reg} 細胞による C C R 8 の内在化を誘導する、項目 7 0 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

(項目 8 2)

前記腫瘍は、カポジ肉腫、白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髓性白血病、骨髓芽球前骨髓球骨髓单球性单球性赤白血病、慢性白血病、慢性骨髓性（顆粒球性）白血病、慢性リンパ球性白血病、マントル細胞リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、バーキットリンパ腫及び辺縁帯 B 細胞リンパ腫、真性多血症リンパ腫、ホジキン病、非ホジキン病、多発性骨髓腫、ワルデンシュトーレムマクログロブリン血症、重鎖病、固形腫瘍、肉腫、及び癌腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸肉腫、結腸直腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、囊胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝細胞癌（H C C）、肝癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聽神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、上咽頭癌、食道癌、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、骨癌、脳及び中枢神経系（C N S）癌、子宮頸癌、絨毛癌、結腸直腸癌、結合組織癌、消化器系癌、子宮内膜癌、食道癌、眼癌、頭頸部癌、胃癌、上皮内腫瘍、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌、肺癌（小細胞、大細胞）、黒色腫、神経芽細胞腫；口腔癌（例えば、唇、舌、口、及び咽頭）、卵巣癌、膵臓癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、直腸癌；呼吸器系癌、肉腫、皮膚癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌、及び泌尿器系癌、あるいはこれらの任意の組み合わせ、からなる群から選択される、項目 7 0 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

(項目 8 3)

前記腫瘍は、難治性または再発性である、項目 7 0 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 4)

前記腫瘍は、進行性、局所的に進行性、または転移性である、項目 7 0 ~ 8 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 5)

追加の抗癌剤を投与することをさらに含む、項目 7 0 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8 6)

40

50

前記追加の抗癌剤は、小分子、ポリペプチド、放射線療法、手術、及びこれらの組み合
わせから選択される、項目 8 5 に記載の方法。

(項目 8 7)

前記追加の抗癌剤は、化学療法を含む、項目 8 5 または 8 6 に記載の方法。

(項目 8 8)

前記化学療法は、白金ベースの化学療法を含む、項目 8 7 に記載の方法。

(項目 8 9)

前記追加の抗癌剤は、P D - 1 アンタゴニスト、P D - L 1 阻害剤、T I M - 3 阻害剤
、L A G - 3 阻害剤、T I G I T 阻害剤、C D 1 1 2 R 阻害剤、T A M 阻害剤、S T I N
G アゴニスト、4 - 1 B B アゴニスト、C C L 2 2 阻害剤、N K 細胞活性化を誘導する薬
剤、またはこれらの組み合わせを含む、項目 8 5 ~ 8 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

(項目 9 0)

前記追加の抗癌剤は、P D - 1 アンタゴニストを含む、項目 8 5 ~ 8 9 のいずれか 1 項
に記載の方法。

(項目 9 1)

前記 P D - 1 アンタゴニストは、P D R 0 0 1 、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、ビジ
リズマブ、M E D I 0 6 8 0 、R E G N 2 8 1 0 、T S R - 0 4 2 、P F - 0 6 8 0 1 5
9 1 、及び A M P - 2 2 4 からなる群から選択される、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 2)

前記追加の抗癌剤は、P D - L 1 阻害剤を含む、項目 8 5 ~ 9 1 のいずれか 1 項に記載
の方法。

20

(項目 9 3)

前記 P D - L 1 阻害剤は、F A Z 0 5 3 、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマ
ブ、及び B M S - 9 3 6 5 5 9 からなる群から選択される、項目 9 2 に記載の方法。

(項目 9 4)

前記追加の抗癌剤は、スニチニブ (S U T E N T (登録商標)) 、カボザンチニブ (C
A B O M E T Y X (登録商標)) 、アキシチニブ (I N L Y T A (登録商標)) 、レンバ
チニブ (L E N V I M A (登録商標)) 、エベロリムス (A F I N I T O R (登録商標))
、ベバシズマブ (A V A S T I N (登録商標)) 、エパカドスタット、N K T R - 2 1
4 (C D - 1 2 2 バイアスアゴニスト) 、チボザニブ (F O T I V D A (登録商標)) 、
アベキシノスタット、イピリムマブ (Y E R V O Y (登録商標)) 、トレメリムマブ、パ
ゾパニブ (V O T R I E N T (登録商標)) 、ソラフェニブ (N E X A V A R (登録商標))
、テムシロリムス (T O R I S E L (登録商標)) 、ラムシルマブ (C Y R A M Z A
(登録商標)) 、ニラパリブ、サボリチニブ、ボロラニブ (X - 8 2) 、レゴラフェニブ
(S T I V A R G O (登録商標)) 、ドナフェニブ (マルチキナーゼ阻害剤) 、カムレリ
ズマブ (S H R - 1 2 1 0) 、ペキサスチモジンデバシレブベク (J X - 5 9 4) 、ラム
シルマブ (C Y R A M Z A (登録商標)) 、アパチニブ (Y N 9 6 8 D 1) 、カプセル化
ドキソルビシン (T H E R M O D O X (登録商標)) 、チバンチニブ (A R Q 1 9 7) 、
A D I - P E G 2 0 、ビニメチニブ、アパチニブメシレート、ニンテダニブ、リリルマブ
、ニボルマブ (O P D I V O (登録商標)) 、ペムプロリズマブ (K E Y T R U D A (登
録商標)) 、アテゾリズマブ (T E C E N T R I Q (登録商標)) 、アベルマブ (B A V
E N C I O (登録商標)) 、デュルバルマブ (I M F I M Z I (登録商標)) 、セミブリ
マブ - r w l c (L I B T A Y O (登録商標)) 、チスレリズマブ、スバルタリズマブ、
及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される抗癌剤を含む、項目 8 5 ~ 9 3
のいずれか 1 項に記載の方法。

30

(項目 9 5)

前記追加の抗癌剤は、T I M - 3 阻害剤を含む、項目 8 5 ~ 9 4 のいずれか 1 項に記載
の方法。

(項目 9 6)

前記 T I M - 3 阻害剤は、M G B 4 5 3 または T S R - 0 2 2 である、項目 9 5 に記載

40

50

の方法。

(項目 9 7)

前記追加の抗癌剤は、L A G - 3 阻害剤を含む、項目 8 5 ~ 9 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 8)

前記 L A G - 3 阻害剤は、L A G 5 2 5 、B M S - 9 8 6 0 1 6 、及び T S R - 0 3 3 からなる群から選択される、項目 9 7 に記載の方法。

(項目 9 9)

前記追加の抗癌剤は、T I G I T 阻害剤を含む、項目 8 5 ~ 9 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

(項目 1 0 0)

前記追加の抗癌剤は、C D 1 1 2 R 阻害剤を含む、項目 8 5 ~ 9 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 1)

前記追加の抗癌剤は、T A M (A x 1 、M e r 、T y r o) 阻害剤を含む、項目 8 5 ~ 1 0 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 2)

前記追加の抗癌剤は、4 - 1 B B アゴニストを含む、項目 8 5 ~ 1 0 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 3)

前記追加の抗癌剤は、チロシンキナーゼ阻害剤 (T K I) を含む、項目 8 5 ~ 1 0 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

(項目 1 0 4)

前記追加の抗癌剤は、C C L 2 阻害剤を含む、項目 8 5 ~ 1 0 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 5)

前記追加の抗癌剤は、N K 細胞活性化を誘導する薬剤を含む、項目 8 5 ~ 1 0 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 6)

前記抗体またはその抗原結合部分は、前記追加の抗癌剤の前に投与される、項目 8 5 ~ 1 0 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

(項目 1 0 7)

前記抗体またはその抗原結合部分は、前記追加の抗癌剤の後に投与される、項目 8 5 ~ 1 0 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 8)

前記抗体またはその抗原結合部分、及び前記追加の抗癌剤は、同時投与される、項目 8 5 ~ 1 0 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 0 9)

抗体またはその抗原結合部分を作製する方法であって、適切な条件下で項目 6 5 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の細胞を培養することを含む、前記方法。

40

(項目 1 1 0)

前記抗体またはその抗原結合部分を単離することをさらに含む、項目 1 0 9 に記載の方法。

(項目 1 1 1)

それを必要とする対象の腫瘍の治療における医薬品の製造のための、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体、項目 5 1 に記載の二重特異性抗体、項目 5 2 に記載の B i T E 、項目 5 3 に記載の多重特異性抗体、項目 5 4 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載のバイパラトピック抗体、項目 5 9 または 6 0 に記載の免疫複合体、項目 6 1 に記載の C A R 、項目 6 2 に記載の T C R 、項目 6 3 に記載の核酸分子または核酸分子のセット、項目 6 4 に記載のベクタ

50

一またはベクターのセット、項目 6 5 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の細胞、あるいは、項目 6 9 に記載の医薬組成物の、使用。

(項目 1 1 2)

それを必要とする対象における腫瘍浸潤性 T_{reg} 細胞を低減、激減、または殺傷する際の医薬品の製造のための、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体、項目 5 1 に記載の二重特異性抗体、項目 5 2 に記載の B i T E、項目 5 3 に記載の多重特異性抗体、項目 5 4 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載のバイパラトピック抗体、項目 5 9 または 6 0 に記載の免疫複合体、項目 6 1 に記載の C A R、項目 6 2 に記載の T C R、項目 6 3 に記載の核酸分子または核酸分子のセット、項目 6 4 に記載のベクターまたはベクターのセット、項目 6 5 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の細胞、あるいは、項目 6 9 に記載の医薬組成物の、使用。

10

(項目 1 1 3)

それを必要とする対象における、N K 細胞を活性化するかまたは腫瘍浸潤性 T_{reg} 細胞の N K 細胞媒介性殺傷を誘導する際の医薬品の製造のための、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体、項目 5 1 に記載の二重特異性抗体、項目 5 2 に記載の B i T E、項目 5 3 に記載の多重特異性抗体、項目 5 4 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載のバイパラトピック抗体、項目 5 9 または 6 0 に記載の免疫複合体、項目 6 1 に記載の C A R、項目 6 2 に記載の T C R、項目 6 3 に記載の核酸分子または核酸分子のセット、項目 6 4 に記載のベクターまたはベクターのセット、項目 6 5 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の細胞、あるいは、項目 6 9 に記載の医薬組成物の、使用。

20

(項目 1 1 4)

それを必要とする対象における腫瘍を治療する方法で使用するための、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体、項目 5 1 に記載の二重特異性抗体、項目 5 2 に記載の B i T E、項目 5 3 に記載の多重特異性抗体、項目 5 4 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載のバイパラトピック抗体、項目 5 9 または 6 0 に記載の免疫複合体、項目 6 1 に記載の C A R、項目 6 2 に記載の T C R、項目 6 3 に記載の核酸分子または核酸分子のセット、項目 6 4 に記載のベクターまたはベクターのセット、項目 6 5 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の細胞、あるいは、項目 6 9 に記載の医薬組成物。

30

(項目 1 1 5)

それを必要とする対象における腫瘍浸潤性 T_{reg} 細胞を低減、激減、または殺傷する方法で使用するための、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体、項目 5 1 に記載の二重特異性抗体、項目 5 2 に記載の B i T E、項目 5 3 に記載の多重特異性抗体、項目 5 4 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載のバイパラトピック抗体、項目 5 9 または 6 0 に記載の免疫複合体、項目 6 1 に記載の C A R、項目 6 2 に記載の T C R、項目 6 3 に記載の核酸分子または核酸分子のセット、項目 6 4 に記載のベクターまたはベクターのセット、項目 6 5 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の細胞、あるいは、項目 6 9 に記載の医薬組成物。

(項目 1 1 6)

40

それを必要とする対象における、N K 細胞を活性化するかまたは腫瘍浸潤性 T_{reg} 細胞の N K 細胞媒介性殺傷を誘導する方法で使用するための、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合部分、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の二重特異性抗体、項目 5 1 に記載の二重特異性抗体、項目 5 2 に記載の B i T E、項目 5 3 に記載の多重特異性抗体、項目 5 4 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載のバイパラトピック抗体、項目 5 9 または 6 0 に記載の免疫複合体、項目 6 1 に記載の C A R、項目 6 2 に記載の T C R、項目 6 3 に記載の核酸分子または核酸分子のセット、項目 6 4 に記載のベクターまたはベクターのセット、項目 6 5 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の細胞、あるいは、項目 6 9 に記載の医薬組成物。

(項目 1 1 7)

50

前記抗体またはその抗原結合部分は、脱フコシル化される、項目1～50のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合部分、項目51に記載の二重特異性抗体、項目52に記載のBiTE、項目53に記載の多重特異性抗体、項目54～58のいずれか1項に記載のバイパラトピック抗体、項目59または60に記載の免疫複合体、項目61に記載のCAR、あるいは、項目62に記載のTCR。

(項目118)

前記抗体またはその抗原結合部分は、脱フコシル化される、項目70～110のいずれか1項に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0073】

【図1A】蛍光吸光度によって測定した際のヒトCCR8(HuCCR8-ECD-Fc)またはcyno CCR8(CyCCR8-ECD-Fc)への結合のグラフ表示であり、抗CCR8-1抗体の結合を示している。

【図1B】ヒトCCR8、cyno CCR8、ヒトCCR2、マウスCCR8を発現している293T細胞及び陰性対照293T細胞への二次抗体を介した結合の比較のグラフ表示であり、抗CCR8-1抗体の結合を示している。

【図1C】蛍光吸光度によって測定した際のヒトCCR8(HuCCR8-ECD-Fc)またはcyno CCR8(CyCCR8-ECD-Fc)への結合のグラフ表示であり、抗CCR8-1-1抗体の結合を示している。

【図1D】ヒトCCR8、cyno CCR8、ヒトCCR2、マウスCCR8を発現している293T細胞及び陰性対照293T細胞への二次抗体を介した結合の比較のグラフ表示であり、抗CCR8-1-1抗体の結合を示している。

【図1E】蛍光吸光度によって測定した際のヒトCCR8(HuCCR8-ECD-Fc)またはcyno CCR8(CyCCR8-ECD-Fc)への結合のグラフ表示であり、抗CCR8-1-2抗体の結合を示している。

【図1F】ヒトCCR8、cyno CCR8、ヒトCCR2、マウスCCR8を発現している293T細胞及び陰性対照293T細胞への二次抗体を介した結合の比較のグラフ表示であり、抗CCR8-1-2抗体の結合を示している。

【図1G】蛍光吸光度によって測定した際のヒトCCR8(HuCCR8-ECD-Fc)またはcyno CCR8(CyCCR8-ECD-Fc)への結合のグラフ表示であり、抗CCR8-1-3抗体の結合を示している。

【図1H】ヒトCCR8、cyno CCR8、ヒトCCR2、マウスCCR8を発現している293T細胞及び陰性対照293T細胞への二次抗体を介した結合の比較のグラフ表示であり、抗CCR8-1-3抗体の結合を示している。

【図1I】蛍光吸光度によって測定した際のヒトCCR8(HuCCR8-ECD-Fc)またはcyno CCR8(CyCCR8-ECD-Fc)への結合のグラフ表示であり、抗CCR8-1-4抗体の結合を示している。

【図1J】ヒトCCR8、cyno CCR8、ヒトCCR2、マウスCCR8を発現している293T細胞及び陰性対照293T細胞への二次抗体を介した結合の比較のグラフ表示であり、抗CCR8-1-4抗体の結合を示している。

【図1K】蛍光吸光度によって測定した際のヒトCCR8(HuCCR8-ECD-Fc)またはcyno CCR8(CyCCR8-ECD-Fc)への結合のグラフ表示であり、抗CCR8-1-5抗体の結合を示している。

【図1L】ヒトCCR8、cyno CCR8、ヒトCCR2、マウスCCR8を発現している293T細胞及び陰性対照293T細胞への二次抗体を介した結合の比較のグラフ表示であり、抗CCR8-1-5抗体の結合を示している。

【図2A】蛍光吸光度によって測定した際のヒトCCR8(HuCCR8-ECD-Fc)またはcyno CCR8(CyCCR8-ECD-Fc)への結合のグラフ表示であり、抗CCR8-2抗体の結合を示している。

【図2B】ヒトCCR8、cyno CCR8、ヒトCCR2、マウスCCR8を発現し

10

20

30

40

50

ている 293T 細胞及び陰性対照 293T 細胞への二次抗体を介した結合の比較のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 抗体の結合を示している。

【図 2 C】蛍光吸光度によって測定した際のヒトCCR8 (HuCCR8 - ECD - Fc) または cyno CCR8 (CyCCR8 - ECD - Fc) への結合のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 1 抗体の結合を示している。

【図 2 D】ヒトCCR8、cyno CCR8、ヒトCCR2、マウスCCR8 を発現している 293T 細胞及び陰性対照 293T 細胞への二次抗体を介した結合の比較のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 1 抗体の結合を示している。

【図 2 E】蛍光吸光度によって測定した際のヒトCCR8 (HuCCR8 - ECD - Fc) または cyno CCR8 (CyCCR8 - ECD - Fc) への結合のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 1 抗体の結合を示している。 10

【図 2 F】ヒトCCR8、cyno CCR8、ヒトCCR2、マウスCCR8 を発現している 293T 細胞及び陰性対照 293T 細胞への二次抗体を介した結合の比較のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 2 抗体の結合を示している。

【図 2 G】蛍光吸光度によって測定した際のヒトCCR8 (HuCCR8 - ECD - Fc) または cyno CCR8 (CyCCR8 - ECD - Fc) への結合のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 2 抗体の結合を示している。

【図 2 H】ヒトCCR8、cyno CCR8、ヒトCCR2、マウスCCR8 を発現している 293T 細胞及び陰性対照 293T 細胞への二次抗体を介した結合の比較のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 3 抗体の結合を示している。 20

【図 2 I】蛍光吸光度によって測定した際のヒトCCR8 (HuCCR8 - ECD - Fc) または cyno CCR8 (CyCCR8 - ECD - Fc) への結合のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 4 抗体の結合を示している。

【図 2 J】ヒトCCR8、cyno CCR8、ヒトCCR2、マウスCCR8 を発現している 293T 細胞及び陰性対照 293T 細胞への二次抗体を介した結合の比較のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 4 抗体の結合を示している。

【図 2 K】蛍光吸光度によって測定した際のヒトCCR8 (HuCCR8 - ECD - Fc) または cyno CCR8 (CyCCR8 - ECD - Fc) への結合のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 5 抗体の結合を示している。 30

【図 2 L】ヒトCCR8、cyno CCR8、ヒトCCR2、マウスCCR8 を発現している 293T 細胞及び陰性対照 293T 細胞への二次抗体を介した結合の比較のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 5 抗体の結合を示している。

【図 2 M】蛍光吸光度によって測定した際のヒトCCR8 (HuCCR8 - ECD - Fc) または cyno CCR8 (CyCCR8 - ECD - Fc) への結合のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 6 抗体の結合を示している。

【図 2 N】ヒトCCR8、cyno CCR8、ヒトCCR2、マウスCCR8 を発現している 293T 細胞及び陰性対照 293T 細胞への二次抗体を介した結合の比較のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 6 抗体の結合を示している。

【図 2 O】蛍光吸光度によって測定した際のヒトCCR8 (HuCCR8 - ECD - Fc) または cyno CCR8 (CyCCR8 - ECD - Fc) への結合のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 7 抗体の結合を示している。 40

【図 2 P】ヒトCCR8、cyno CCR8、ヒトCCR2、マウスCCR8 を発現している 293T 細胞及び陰性対照 293T 細胞への二次抗体を介した結合の比較のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 7 抗体の結合を示している。

【図 2 Q】蛍光吸光度によって測定した際のヒトCCR8 (HuCCR8 - ECD - Fc) または cyno CCR8 (CyCCR8 - ECD - Fc) への結合のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 8 抗体の結合を示している。

【図 2 R】ヒトCCR8、cyno CCR8、ヒトCCR2、マウスCCR8 を発現している 293T 細胞及び陰性対照 293T 細胞への二次抗体を介した結合の比較のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 8 抗体の結合を示している。 50

【図2S】蛍光吸光度によって測定した際のヒトCCR8 (HuCCR8 - ECD - Fc) または cyno CCR8 (CyCCR8 - ECD - Fc) への結合のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 9 抗体の結合を示している。

【図2T】ヒトCCR8、cyno CCR8、ヒトCCR2、マウスCCR8を発現している293T細胞及び陰性対照293T細胞への二次抗体を介した結合の比較のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 9 抗体の結合を示している。

【図2U】蛍光吸光度によって測定した際のヒトCCR8 (HuCCR8 - ECD - Fc) または cyno CCR8 (CyCCR8 - ECD - Fc) への結合のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 10 抗体の結合を示している。

【図2V】ヒトCCR8、cyno CCR8、ヒトCCR2、マウスCCR8を発現している293T細胞及び陰性対照293T細胞への二次抗体を介した結合の比較のグラフ表示であり、抗CCR8 - 2 - 10 抗体の結合を示している。 10

【図3】Aは、ヒトCCR8、cyno CCR8、及び種々の陰性対照（アミロイド前駆体様タンパク質2 (APLP2)、アルファ1アンチキモトリプシン (SERPINA3)、溶質キャリアファミリー6メンバー9 (SLC6A9)、及びリン脂質ホスファターゼ3 (PLPP3)）に対する、抗CCR8 - 1 抗体の細胞表面親和性 (K_D) を示す棒グラフである。Bは、ヒトCCR8、cyno CCR8、及び種々の陰性対照（アミロイド前駆体様タンパク質2 (APLP2)、アルファ1アンチキモトリプシン (SERPINA3)、溶質キャリアファミリー6メンバー9 (SLC6A9)、及びリン脂質ホスファターゼ3 (PLPP3)）に対する、抗CCR8 - 2 抗体の細胞表面親和性 (K_D) を示す棒グラフである。 20

【図4】Aは、それぞれ四角印と三角印で示された乳房腫瘍試料及び腎臓腫瘍試料から単離した腫瘍浸潤性白血球 (TIL) への抗CCR8 - 1 抗体及び抗CCR8 - 2 抗体の結合を示すグラフ表示である。Bは、図示されるように、腎細胞癌試料から単離した制御性T細胞 (Treg細胞) へのアイソタイプ対照、抗CCR8 - 1、抗CCR8 - 2、及び陽性対照抗CCR8 抗体の結合の比較を示すグラフ表示である。

【図5】図示されるように、抗CCR8 - 1 抗体及び抗CCR8 - 2 抗体と接触させた後の、ヒトCCR8 またはカニクイザル (cyno) CCR8 を強制的に発現させた293T細胞におけるADCシグナル伝達を示す棒グラフである。

【図6】Aは、図示されるように、2人のドナー (D1及びD2) からの試料で抗CCR8 - 1 抗体または抗CCR8 - 2 抗体と接触させた後に残った、ヒトCCR8を発現する293T細胞の割合によって明らかとなったADCを示す棒グラフである。Bは、図示されるように、2人のドナー (D1及びD2) からの試料で抗CCR8 - 1 抗体または抗CCR8 - 2 抗体と接触させた後に残った、cyno CCR8を発現する293T細胞の割合によって明らかとなったADCを示す棒グラフである。 30

【図7】Aは、図示されるように、抗CCR8 - 1 抗体または抗CCR8 - 2 抗体と接触させた後の、ヒトCCR8を発現している標的 Raji死細胞の割合を示す線グラフである。Bは、図示されるように、抗CCR8 - 1 抗体または抗CCR8 - 2 抗体と接触させた後の、空ベクター (EV) を発現している標的 Raji死細胞の割合を示す線グラフである。 40

【図8A】図示されるように、抗CCR8 - 1 抗体または抗CCR8 - 2 抗体と培養物を接触させた後の、CCR8を強制的に発現させたRaji細胞を含む培養物中の4 - 1 B B⁺ / CD16⁻細胞 (NK細胞) の割合を示す線グラフである。

【図8B】アイソタイプ対照と比較した、抗CCR8 - 1 抗体または抗CCR8 - 2 抗体に曝露した後の、CCR8表面標的を発現するRaji細胞（黒い棒）の数を示す棒グラフである。CCR8表面標的を発現していない対照Raji細胞は、右の棒で示されている。

【図8C】CCR8を強制的に発現させたRaji細胞を含む培養物内のCD3⁻NK p 46⁺ NK細胞での（アイソタイプ対照と比較した）4 - 1 BB発現のレベルを示す棒グラフである（左の棒）。CCR8表面標的を発現していない対照Raji細胞は、右の棒

10

20

30

40

50

で示されている。

【図9】図示されるように、新たに切除されたヒト腫瘍から単離し、抗CCR8-1抗体または抗CCR8-2抗体と共にインキュベートした総CD3⁺/CD4⁺TILのFOXP3⁺細胞の数(%)を比較したグラフ表示である。

【図10】ヒトCCR8または空ベクターを強制的に発現させた293T細胞におけるCCR8の内在化を示す棒グラフである。

【図11】フローサイトメトリーによって測定した際の、ヒトCCR8(BIOLAGE ND(登録商標)から購入、カタログ番号360603)に結合するモノクローナル抗体と、抗CCR8-1抗体または抗CCR8-2抗体との競合結合を示す線グラフである。

【図12A】図示されるように、抗CCR8-1野生型抗体、脱フコシル化抗CCR8-1抗体、抗CCR8-2野生型抗体、脱フコシル化抗CCR8-2抗体、及びアイソタイプ対照の濃度を増加させてインキュベーションした後の、CD16VV Jurkat ADCCLレポーター細胞における抗体濃度に対するADCC活性を示す線グラフである。

10

【図12B】図示されるように、抗CCR8-1野生型抗体、脱フコシル化抗CCR8-1抗体、抗CCR8-2野生型抗体、脱フコシル化抗CCR8-2抗体、及びアイソタイプ対照の濃度を増加させてインキュベーションした後の、CD16FF Jurkat ADCCLレポーター細胞における抗体濃度に対するADCC活性を示す線グラフである。

【図13A】腫瘍Tregへの抗CCR8-1抗体の結合を示すグラフ表示である。CD3⁺/FOXP3⁺である、腫瘍から単離したTILにおけるTregをフローサイトメトリーを使用して同定した。抗CCR8-1抗体の結合は、APC複合体化二次抗体を使用して、腎臓腫瘍及び乳房腫瘍からのゲート細胞で測定した。抗CCR8-1抗体、陽性対照、及び二次のみ(陰性対照)と接触させたTregでの、抗体対陽性対照結合比を示す散布図である。

20

【図13B】腫瘍Tregへの抗CCR8-1抗体の結合を示すグラフ表示である。CD3⁺/FOXP3⁺である、腫瘍から単離したTILにおけるTregをフローサイトメトリーを使用して同定した。抗CCR8-1抗体の結合は、APC複合体化二次抗体を使用して、腎臓腫瘍及び乳房腫瘍からのゲート細胞で測定した。IgG1アイソタイプ対照(灰色のトレース)または抗CCR8-1(黒色のトレース)の最頻値に正規化した頻度でのヒト腎臓腫瘍からのゲートTregに対するAPC-A染色を描いた2つのヒストグラムトレースを示す。

30

【図13C】同種異系のナチュラルキラー(NK)細胞と共にインキュベートして、対照抗体、抗CCR8-1抗体、または陽性対照抗体と接触させた、腫瘍からのCD3⁺単離TIL細胞の割合を示す散布図である。各抗体条件に関して、左側のグループは、FOXP3-細胞(例えば、非Treg)であるCD3⁺細胞の割合であり、また、右側のグループは、FOXP3⁺細胞(例えば、Treg)であるCD3⁺細胞の正規化した割合である。

【発明を実施するための形態】

【0074】

本開示のある特定の態様は、CCR8に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分(「抗CCR8抗体」)に関する。ある特定の態様において、抗CCR8抗体は、ヒトCCR8のN末端細胞外ドメインに特異的に結合する。本開示の他の態様は、本明細書にて開示される抗CCR8抗体を投与することを含む、それを必要とする対象を治療する方法に関する。

40

【0075】

I. 用語

本開示がより容易に理解するために、特定の用語をまず定義する。本出願にて使用される場合、本明細書にて明示的に記載されている場合を除き、以下の用語のそれぞれは、以下に記載されている意味を有するものとする。他の定義についても、本明細書の全体を通して説明する。

【0076】

50

用語「*a*」または「*a n*」の実体は、その実体の1つ以上を指し、例えば、「ヌクレオチド配列（*a nucleotide sequence*）」は、1つ以上のヌクレオチド配列を表すと理解されることに留意されたい。したがって、用語「*a*」（または「*a n*」）、「1つ以上の」、及び「少なくとも1つの」は、本明細書で同じ意味で用いられる場合がある。

【0077】

さらに、「及び／または」は、本明細書で使用される場合、その他のものの有無にかかわらず、2つの明示した特徴または成分のそれぞれの個別の開示として解釈されるべきである。したがって、本明細書で「A及び／またはB」などの語句で使用される用語「及び／または」は、「A及びB」、「AまたはB」、「A」（単独）、ならびに「B」（単独）を包括することが意図される。同様に、「A、B、及び／またはC」などの語句で使用される「及び／または」という用語は、次の態様：A、B、及びC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；A及びC；A及びB；B及びC；A（単独）；B（単独）；ならびにC（単独）の各々を包含することが意図される。

10

【0078】

「約」という用語は、本明細書では、およそ、大体、おおよそ、またはその範囲内の意味で使用される。「約」という用語を数値範囲と併せて使用する場合、その用語は、示されている数値の前後まで、その境界を広げることによって、その範囲を修飾する。概して、「約」という用語は、本明細書では、示されている値の前後のプラスマイナス（上下）10パーセントの幅で、数値を修飾する目的で使用される。

20

【0079】

本明細書において「含む（comprising）」という言葉で態様が説明されている場合は常に、「からなる（consisting of）」及び／または「から本質的になる（consisting essentially of）」という用語で説明されている他の類似の態様も提供されることを理解されたい。

【0080】

特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての専門的及び科学的用語は、本開示が関連する当業者によって一般に理解されているものと同じ意味を有する。例えば、the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press, The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press、及びthe Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Pressは、本開示で使用される用語の多くの一般的な辞書を当業者に提供する。

30

【0081】

単位、接頭辞、及び記号は、それらの国際単位系（SI）で承認された形式で示される。数値範囲は、その範囲を定義する数を含むものとする。特に記載がない限り、ヌクレオチド配列は、5'から3'の方向で左から右に記載される。アミノ酸配列は、アミノからカルボキシの方向で左から右に記載される。本明細書において提供する見出しあは、本明細書全体を参照することにより得ることができる本開示の様々な態様を限定するものではない。したがって、直下で定義する用語は、本明細書全体を参照することによって、より十分に定義される。

40

【0082】

本明細書で使用される場合、用語「量」または「レベル」は、最も広い意味で使用され、物質（例えば、代謝産物、小分子、タンパク質、mRNA、マーカー）の量、濃度または存在量を指す。代謝産物または小分子（例えば、薬物）に言及する場合、用語「量」、「レベル」、及び「濃度」は、概して同じ意味で用いられ、一般に生体試料中の検出可能な量を指す。「上昇したレベル」または「増加したレベル」とは、対照試料、例えば疾患

50

もしくは障害（例えば、がん）に罹患していない1つもしくは複数の個体に由来するものまたは内部対照と比較した、試料中の物質の量、濃度または存在量の増加を指す。いくつかの態様において、試料中の物質（例えば、薬物）の上昇したレベルとは、当該技術分野において既知の技術（例えば、HPLC）によって測定される、対照試料中の物質の量と比較した、約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の物質の量の増加を指す。「低下したレベル」とは、対照、例えば疾患もしくは障害（例えば、がん）に罹患していない1つもしくは複数の個体に由来するものまたは内部対照と比較した、個体中の物質（例えば、薬物）の量、濃度または存在量の減少を指す。いくつかの態様において、低下したレベルとは、わずかな、または検出不可能な量、濃度、または存在量である。いくつかの態様において、試料中の物質（例えば、薬物）の低下したレベルとは、当該技術分野において既知の技術（例えば、HPLC）によって測定される、対照試料中の物質の量と比較した、約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の物質の量の減少を指す。

【0083】

本明細書に記載のタンパク質、mRNA、またはマーカーに言及する場合、用語「発現のレベル」または「発現レベル」は、概して同じ意味で用いられ、かつ一般的に生体試料中のタンパク質、mRNA、またはマーカーの検出可能な量を指す。いくつかの態様において、タンパク質、mRNA、またはマーカーの検出可能な量または検出可能なレベルは、本明細書に記載のものなどの作用物質に対する応答の尤度に関連する。「発現」は、一般的に、遺伝子内に含有された情報が、細胞内に存在し作動する構造体（例えば、PD-L1などのタンパク質マーカー）へと転換される、プロセスを指す。したがって、本明細書で使用される場合、「発現」とは、ポリヌクレオチドへの転写、ポリペプチドへの翻訳、またはさらにはポリヌクレオチド及び／もしくはポリペプチド修飾（例えば、ポリペプチドの翻訳後修飾）を指す場合がある。転写されたポリヌクレオチド、翻訳されたポリペプチド、またはポリヌクレオチド及び／もしくはポリペプチド修飾（例えば、ポリペプチドの翻訳後修飾）の断片も、それらが選択的スプライシングによって生成された転写物もしくは分解された転写物に由来するか、または例えばタンパク質分解によるポリペプチドの翻訳後プロセッシングに由来するかどうかにかかわらず、発現されたものと見なすものとする。「発現遺伝子」は、mRNAとしてポリヌクレオチドに転写され、その後、ポリペプチドに翻訳される遺伝子を含み、RNAに転写されるが、ポリペプチドに翻訳されない遺伝子（例えば、トランスファーRNA及びリボゾームRNA）も含む。「上昇した発現」、「上昇した発現レベル」、または「上昇したレベル」とは、対照試料、例えば疾患もしくは障害（例えば、がん）に罹患していない1つもしくは複数の個体または内部対照と比較した、試料内の物質の発現の増加またはレベルの増加を指す。いくつかの態様において、試料中の物質（例えば、PD-L1などのタンパク質マーカー）の上昇した発現とは、当該技術分野において既知の技術（例えば、FACS）によって測定される、対照試料中の物質の量と比較した、約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の物質の量の増加を指す。「低下した発現」、「低下した発現レベル」、または「低下したレベル」とは、対照、例えば疾患もしくは障害（例えば、がん）に罹患していない1つもしくは複数の個体または内部対照と比較した、個体中の物質（例えば、タンパク質マーカー）の発現の減少またはレベルの減少を指す。いくつかの態様において、低下した発現とは、わずかな発現、または発現が全くないことである。いくつかの態様において、試料中の物質（例えば、タンパク質マーカー）の低下した発現とは、当該技術分野において既知の技術（例えば、FACS）によって測定される、対照試料中の物質の量と比較した、約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の物質の量の減少を指す。

10

20

30

40

50

5 %、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の物質の量の減少を指す。

【0084】

本明細書で使用される場合、用語「アンタゴニスト」とは、本明細書にて開示される天然ポリペプチドの生物活性を部分的または完全にブロック、阻害、または中和する任意の分子を指す。好適なアンタゴニスト分子としては、具体的には、アンタゴニスト抗体もしくは抗体断片、天然ポリペプチドの断片もしくはアミノ酸配列変異体、ペプチドもしくはタンパク質が挙げられる。いくつかの態様において、アンタゴニストの存在下での阻害は、用量依存的に観察される。いくつかの態様において、測定されたシグナル（例えば、生物活性）は、同等の条件下で陰性対照を用いて測定されたシグナルよりも、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約100%低い。本明細書では、本開示の方法における使用に好適なアンタゴニストを同定する方法も開示する。例えば、これらの方法はとしては、酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）などの結合アッセイ、ForteBio（登録商標）システム、ラジオイムノアッセイ（RIA）、Meso Scale Discoveryアッセイ（例えば、Meso Scale Discovery Electrochemiluminescence (MSD-ECL)）、及びビーズベースLuminex（登録商標）アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。これらのアッセイは、目的のポリペプチド（例えば、受容体またはリガンド）に結合するアンタゴニストの能力を測定し、ゆえに、ポリペプチドの活性を阻害、中和、またはブロックするアンタゴニストの能力を示す。ポリペプチドまたはアゴニストの機能を阻害するアンタゴニストの能力などの、アンタゴニストの有効性は、機能性アッセイを使用して測定することもできる。例えば、機能性アッセイは、ポリペプチドを候補アンタゴニスト分子と接触させること、及びポリペプチドに通常関連する1つ以上の生物活性における検出可能な変化を測定することを含む場合がある。アンタゴニストの効力は、通常、そのIC₅₀値（アゴニスト応答の50%を阻害するために必要な濃度）によって定義される。IC₅₀値が低いほど、アンタゴニストの効力は大きくなり、最大の生物学的応答を阻害するために必要な濃度は低くなる。

【0085】

本明細書で使用される場合、用語「抗CCR8抗体」は、CCR8に特異的に結合する抗体を指す。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、CCR8生物活性、及び／またはCCR8シグナル伝達もしくは他のCCR8媒介機能によって媒介される下流経路（複数可）を阻害する。抗CCR8抗体には、限定はされないが、受容体結合及び／またはCCR8もしくはその代謝産物に対する細胞応答の誘発（例えば、免疫抑制）など、CCR8シグナル伝達または機能によって媒介される下流経路を含む、CCR8生物活性（例えば、リガンド結合、Gタンパク質シグナル伝達の活性化）をブロック、拮抗、阻止、阻害または低下させる抗体が含まれる。いくつかの態様において、本開示により提供される抗CCR8抗体は、ヒトCCR8に結合して、リガンド（例えば、CCL1）へのヒトCCR8の結合、またはCCR8とGタンパク質との間の相互作用を、阻止、ブロック、または阻害する。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、CCL1へのヒトCCR8の結合を阻止、ブロック、または阻害する。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、CCL8へのヒトCCR8の結合を阻止、ブロック、または阻害する。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、CCL16へのヒトCCR8の結合を阻止、ブロック、または阻害する。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、CCL18へのヒトCCR8の結合を阻止、ブロック、または阻害する。

【0086】

本明細書で使用される場合、用語「抗体」は、2つの軽鎖ポリペプチド及び2つの重鎖

10

20

30

40

50

ポリペプチドを含む全抗体を指す。全抗体には、IgM、IgG、IgA、IgD、及びIgE抗体などの異なる抗体アイソタイプが含まれる。用語「抗体」には、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ化またはキメラ抗体、ヒト化抗体、靈長類化抗体、脱免疫化抗体、及び完全ヒト抗体が含まれる。抗体は、様々な種、例えば、哺乳動物、例えばヒト、非ヒト靈長類（例えば、オランウータン、ヒヒ、またはチンパンジー）、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、スナネズミ、ハムスター、ラット及びマウスのいずれかにおいて作製されるか、またはそれらに由来する場合がある。抗体は、精製された抗体、または組換え抗体である場合がある。本明細書で使用される場合、用語「抗体断片」、「抗原結合断片」、または類似の用語は、標的抗原（例えば、CCR8）へ結合して、その標的抗原の活性を阻害する能力を維持する抗体の断片を指す。このような断片には、例えば、一本鎖抗体、一本鎖Fv断片（scFv）、Fd断片、Fab断片、Fab'断片、またはFab(ab')2断片が含まれる。scFv断片とは、そのscFvが由来する抗体の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域の両方を含む単一のポリペプチド鎖である。加えて、イントラボディ、ミニボディ、トリアボディ、及びダイアボディも抗体の定義に含まれ、本明細書に記載の方法での使用に適合性がある。例えば、Todorovska et al., (2001) J. Immunol. Methods 248(1): 47-66、Hudson and Kortt, (1999) J. Immunol. Methods 231(1): 177-189、Poljak, (1994) Structure 2(12): 1121-1123、Rondon and Marasco, (1997) Annu. Rev. Microbiol. 51: 257-283を参考されたく、それぞれの開示は、その全体が参考により本明細書に援用される。10 20

【0087】

本明細書で使用される場合、用語「抗体断片」はまた、例えば、ラクダ化單一ドメイン抗体など單一ドメイン抗体を含む。例えば、Muyl dermans et al., (2001) Trends Biochem. Sci. 26: 230-235、Nuttall et al., (2000) Curr. Pharm. Biotech. 1: 253-263、Reichmann et al., (1999) J. Immunol. Meth. 231: 25-38、PCT出願公開番号第WO94/04678号及び第WO94/25591号、ならびに米国特許第6,005,079号を参考されたく、これらの全ては、その全体が参考により本明細書に援用される。いくつかの態様において、本開示は、單一ドメイン抗体が形成されるように修飾された2つのVHドメインを含む單一ドメイン抗体を提供する。30

【0088】

いくつかの態様において、抗原結合断片は、重鎖ポリペプチドの可変領域及び軽鎖ポリペプチドの可変領域を含む。いくつかの態様において、本明細書に記載の抗原結合断片は、抗体の軽鎖ポリペプチド及び重鎖ポリペプチドのCDRを含む。

【0089】

本明細書で使用される場合、用語「二重特異性」または「二機能性抗体」は、2つの異なる重鎖対及び2つの異なる結合部位を有する人工ハイブリッド抗体を指す。二重特異性抗体は、ハイブリドーマの融合またはFab'断片の連結を含む様々な方法によって作製することができる。例えば、Song sivilai & Lachmann, (1990) Clin. Exp. Immunol. 79: 315-321、Kostelny et al., (1992) J. Immunol. 148: 1547-1553を参考されたい。40

【0090】

従来より、二重特異性抗体の組換え作製は、2つの重鎖/軽鎖対が異なる特異性を有する、2つの免疫グロブリン重鎖/軽鎖対の共発現に基づく(Milstein and Cuello, (1983) Nature 305: 537-539)。所望の結合特異性を有する抗体可変ドメイン（抗体-抗原複合部位）は、免疫グロブリン定常ドメイン配列に融合され得る。重鎖可変領域の融合は、好ましくは、ヒンジ、CH2、及びCH3領域のうち少なくとも一部を含む免疫グロブリン重鎖定常ドメインとの融合である。二重特異50

性抗体を生成するための例示的な現在公知の方法のさらなる詳細については、例えば、Suresh et al. (1986) Methods Enzymol. 121: 210、PCT公開番号第WO96/27011号、Brennan et al. (1985) Science 229: 81、Shalaby et al. (1992) J. Exp. Med. 175: 217-225、Kostelny et al. (1992) J. Immunol. 148(5): 1547-1553、Hollinger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448、Gruber et al. (1994) J. Immunol. 152: 5368、及びTutt et al. (1991) J. Immunol. 147: 60を参考されたい。二重特異性抗体としては、架橋またはヘテロコンジュゲート抗体も挙げられる。ヘテロコンジュゲート抗体は、任意の簡便な架橋方法を使用して作製され得る。好適な架橋剤が当該技術分野で周知であり、いくつかの架橋技法とともに米国特許第4,676,980号に開示されている。

【0091】

二重特異性抗体断片を組換え細胞培養物から直接作製及び単離するための様々な技法についても記載されている。例えば、ロイシンジッパーを使用した二重特異性抗体が作製されている。例えば、Kostelny et al. (1992) J. Immunol. 148(5): 1547-1553を参考されたい。Fos及びJunタンパク質由来のロイシンジッパーペプチドは、遺伝子融合によって2つの異なる抗体のFab'部分に連結され得る。抗体ホモ二量体は、ヒンジ領域で還元されて、単量体が形成され、その後、再酸化されて抗体ヘテロ二量体が形成される。この方法は、抗体ホモ二量体の作製にも利用され得る。Hollinger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448に記載されている「ダイアボディ」技術は、二重特異性抗体断片を作製するための代替的機序を提供している。断片は、同じ鎖上の2つのドメイン間の対合を可能にするには短すぎるリンカーによって軽鎖可変ドメイン(VL)に連結された重鎖可変ドメイン(VH)を含む。したがって、1つの断片のVH及びVLドメインが別の断片の相補的VL及びVHドメインと対合させられ、それにより2つの抗原結合部位が形成される。一本鎖Fv(scFv)二量体を使用して二重特異性抗体断片を作製するための別の戦略も報告されている。例えば、Gruber et al. (1994) J. Immunol. 152: 5368を参考されたい。あるいは、抗体は、例えばZapata et al. (1995) Protein Eng. 8(10): 1057-1062に記載されているような「直鎖抗体」であってもよい。要約すると、これらの抗体は、一対の抗原結合領域を形成する、一対のタンデムFdセグメント(VH-CH1-VH-CH1)を含む。直鎖抗体は、二重特異性または単一特異性であり得る。

【0092】

2価を超える抗体(例えば、三重特異性抗体)は、企図され、例えば、Tutt et al. (1991) J. Immunol. 147: 60に記載されている。

【0093】

本明細書で使用される場合、用語「バイバラトピック」は、单一の抗原、例えば、ポリペプチド、標的上の2つのエピトープに結合できる抗体を指す。いくつかの態様において、バイバラトピック抗体は、第1抗原結合領域及び第2抗原結合領域を含み、ここで、該第1抗原結合領域は、第1エピトープに結合し、該第2抗原結合領域は、同じ抗原上の第2エピトープに結合する。

【0094】

本開示はまた、多重特異性抗体の変異体形態、例えば、Wu et al. (2007) Nat. Biotechnol. 25(11): 1290-1297に記載されている、二重可変ドメイン免疫グロブリン(DVD-Ig)分子も包括する。DVD-Ig分子は、2つの異なる親抗体からの2つの異なる軽鎖可変ドメイン(VL)が直接タンデムで、または組換えDNA技術による短いリンカーを介して連結され、それに軽鎖定常ドメインが続くように設計されている。同様に、重鎖は、タンデムで連結された2つの異なる重鎖可

変ドメイン（VH）、それに続いて定常ドメインCH1及びFc領域を含む。2つの親抗体からのDVD-Ig分子を作製するための方法については、例えば、PCT公開番号第WO08/024188号及び第WO07/024715号にさらに記載されている。いくつかの態様において、二重特異性抗体は、第2特異性を有する軽鎖可変領域が全抗体の重鎖可変領域に融合している、タンデム型Fab免疫グロブリンである。このような抗体については、例えば、国際特許出願公開番号第WO2015/103072号に記載されている。

【0095】

本明細書で使用される場合、「がん抗原」または「腫瘍抗原」とは、(i)腫瘍特異的抗原、(ii)腫瘍関連抗原、(iii)腫瘍特異的抗原を発現する細胞、(iv)腫瘍関連抗原を発現する細胞、(v)腫瘍上の胎性抗原、(vi)自己由来腫瘍細胞、(vii)腫瘍特異的膜抗原、(viii)腫瘍関連膜抗原、(ix)成長因子受容体、(x)成長因子リガンド、及び(xi)任意のその他のタイプの抗原もしくは抗原提示細胞もしくはがんに関連する物質を指す。10

【0096】

本明細書で使用される場合、用語「がん特異的免疫応答」は、腫瘍、がん細胞、またはがん抗原の存在によって誘発された免疫応答を指す。ある特定の態様において、応答は、がん抗原特異的リンパ球の増殖を含む。ある特定の態様において、応答は、抗体及びT細胞受容体の発現及び上方制御、ならびに、リンフォカイン、ケモカイン及びサイトカインの形成及び放出を含む。先天性免疫システム及び後天性免疫システムの両方は相互作用し、腫瘍、がん細胞、またはがん抗原に対する抗原応答を開始する。ある特定の態様において、がん特異的免疫応答は、T細胞応答である。20

【0097】

用語「癌腫」は、当該技術分野で認識されており、呼吸器系癌、消化器系癌、泌尿生殖器系癌、精巣癌、乳癌、前立腺癌、内分泌系癌、及び黒色腫を含む上皮または内分泌組織の悪性腫瘍を指す。本明細書に記載の抗CCR8抗体を使用して、腎癌もしくは黒色腫を含む任意のタイプのがん、または任意のウイルス性疾患を有する、有する疑いがある、または発症するリスクが高い可能性がある患者を治療することができる。例示的な癌種には、子宮頸部、肺、前立腺、乳房、頭頸部、結腸及び卵巣の組織から形成されるものが含まれる。この用語には、がん性及び肉腫性組織で構成される悪性腫瘍を含む癌肉腫も含まれる。「腺癌」は、腺組織に由来するか、または腫瘍細胞が認識可能な腺構造を形成する癌腫を指す。30

【0098】

本明細書で使用される場合、用語「CCR8」または「CCケモカイン受容体タイプ8」は、Gタンパク質共役受容体を指す。CCR8は、CCL1、CCL8、CCL16、及びCCL18の少なくとも4つのリガンドを有することが知られている。CCL1は、STAT3依存的にCCR8、Foxp3、CD39、グランザイムB、及びIL-10発現を誘導することによってヒトTreg細胞を増強すると考えられている。例えば、Barsheshet et al., PNAS 114 (23): 6086-91 (June 6, 2017)を参照されたい。CCR8は、主としてTreg細胞に発現し、かつTH2細胞、単球細胞、NK細胞、及びCD8⁺細胞の小画分でわずかに発現する。CCR8は、7つの膜貫通ドメイン、細胞外N末端ドメイン（配列番号172）、及びGタンパク質と相互作用する細胞内C末端ドメインを有する膜貫通受容体である。ヒトCCR8のアミノ酸配列（Uniprot P51685、配列番号171）を、下記表1に示す。40

【表 1】

表1：ヒトCCR8配列。N末端細胞外ドメイン（配列番号172）には下線がひかれている。

MDYTLDSLVTVDYYPDIFSSPCDAELIQTN <u>GK</u> LLL
AVFYCLLFVFSLLGNSLVI <u>L</u> VLVVCKKLRSITDVYLLN
LALSDLLFVFSPFPQTYYLLDQWVFGTVMCKVVSGFYY
I GFYSSMFFITLMSVDRYLA <u>V</u> HAVYALKVRTIRMGTT
LCLAVWLTAIMATIPLLVFYQVASEDGVLQCYSFYNQQ
TLKWKIFTNFKMNLGLLIPFTIFMF CYIKILHQLKRC
QNHNKTKAIRLVLIVVIASLLFWVPFNVVLFLTS LHSM
HILDGCSI <u>S</u> QQLTYATHVTEIISFTHCCVNPVIYAFVG
EKFKKHLSEIFQKSCSQIFNYLGRQMPRESCEKSSSCQ
QHSSRSSSVDYIL (配列番号171)

10

【0099】

本明細書で使用される場合、用語「競合する」は、同じエピトープへの結合をめぐって競合する抗原結合タンパク質（例えば、免疫グロブリン、抗体、またはその抗原結合断片）の文脈で使用される場合、アッセイ（例えば、競合結合アッセイ、クロスプロッキングアッセイ）によって測定される抗原結合タンパク質間の相互作用を指し、ここで、試験抗原結合タンパク質（例えば、試験抗体）は、共通抗原（例えば、CCR8またはその断片）への参照抗原結合タンパク質（例えば、参照抗体）の特異的結合を阻害する（例えば、低下またはブロックする）。

20

【0100】

設計されたポリペプチドまたはタンパク質が「由来する」ポリペプチドまたはアミノ酸配列は、そのポリペプチドの起源を意味する。好ましくは、特定の配列に由来するポリペプチドまたはアミノ酸配列は、その配列またはその一部と本質的に同一であるアミノ酸配列を有し、ここで、その部分は、少なくとも10～20のアミノ酸、好ましくは少なくとも20～30のアミノ酸、より好ましくは少なくとも30～50のアミノ酸で構成されるか、あるいは、配列中にその起源を有するものとして当業者にとって特定可能なものである。別のペプチドに由来するポリペプチドは、出発ポリペプチドと比較して、1つ以上の突然変異、例えば、別のアミノ酸残基で置換されたか、または1つ以上のアミノ酸残基挿入または欠失を有する1つ以上のアミノ酸残基を有する場合がある。

30

【0101】

ポリペプチドは、天然に存在しないアミノ酸配列を含む場合がある。このような変異体は、必然的に出発分子と100%未満の配列同一性、または類似性を有する。ある特定の態様において、変異体は、例えば、変異体分子の長さにわたって、出発ポリペプチドのアミノ酸配列と約75%～100%未満、より好ましくは約80%～100%未満、より好ましくは約85%～100%未満、より好ましくは約90%～100%未満（例えば、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%）、及び最も好ましくは約95%～100%未満のアミノ酸配列同一性または類似性のアミノ酸配列を有する。

40

【0102】

ある特定の態様において、本開示の抗体は、ヌクレオチド配列によってコードされる。本発明のヌクレオチド配列は、多くの用途、例えば、クローニング、遺伝子治療、タンパク質発現及び精製、突然変異導入、それを必要とする宿主のDNAワクチン接種、例えば、受動免疫のための抗体生成、PCR、プライマー及びプローブの生成などに有用である

50

可能性がある。

【0103】

本明細書にて開示される方法での使用に好適な抗体は、天然配列の望ましい活性を保持しつつ、それらが由来する天然に生じるまたは天然配列とは配列が異なるように改変され得ることも当業者は理解するであろう。例えば、「非必須」アミノ酸残基における保存的置換または変化をもたらすヌクレオチドまたはアミノ酸置換が、行われてもよい。突然変異は、部位特異的突然変異誘発及びPCR媒介突然変異誘発などの標準的な技術によって導入されてよい。

【0104】

本明細書にて開示される方法での使用に好適な抗体は、1つ以上のアミノ酸残基、例えば、必須または非必須アミノ酸残基での保存的アミノ酸置換を含む場合がある。「保存的アミノ酸置換」とは、アミノ酸残基が類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられた置換である。類似の側鎖を有するアミノ酸残基ファミリーは、当該技術分野において定義されており、そのような側鎖としては、塩基性側鎖（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、分岐側鎖（例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン）及び芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が挙げられる。したがって、結合ポリペプチドにおける非必須アミノ酸残基は、好ましくは同じ側鎖ファミリーからの別のアミノ酸残基で置き換えられる。ある特定の態様において、アミノ酸のストリングは、順序が異なる構造的に類似したストリング、及び／または側鎖ファミリーメンバーの構成物で置き換えることができる。あるいは、ある特定の態様において、突然変異は、例えば飽和突然変異誘発によって、コード配列の全てまたは一部に沿って無作為に誘導され得、得られた突然変異体は、本発明の結合ポリペプチドに組み込まれて、所望の標的に結合するそれらの能力に関してスクリーニングされ得る。

10

20

【0105】

本明細書で使用される場合、用語「交差反応」は、本開示の抗体が異なる種に由来するCCR8に結合する能力を指す。例えば、ヒトCCR8に結合する本開示の抗体はさらに、別の種のCCR8に結合し得る。本明細書で使用される場合、交差反応性は、結合アッセイ（例えば、SPR、ELISA）における精製抗原との特異的反応性、またはCCR8を生理学的に発現する細胞への結合、そうでなければ機能的相互作用の検出によって測定される。交差反応性の決定方法には、例えば、BIACORE（商標）2000 SPR装置（BIACORE AB, Uppsala, Sweden）を使用したBIACORE（商標）表面プラズモン共鳴（SPR）分析による本明細書に記載されるような標準的な結合アッセイ、またはフローサイトメトリー技術が含まれる。

30

【0106】

本明細書で使用される場合、用語「細胞傷害性Tリンパ球（CTL）応答」は、細胞傷害性T細胞によって誘導される免疫応答を指す。CTL応答は、主にCD8⁺T細胞によって媒介される。

40

【0107】

本明細書で使用される場合、用語「EC₅₀」は、インビトロまたはインビオアッセイで応答を誘導する抗体またはその抗原結合部分の濃度を指し、最大応答の50%、すなわち、最大応答とベースラインの中間点の濃度である。

【0108】

本明細書で使用される場合、用語「有効用量」または「有効な投薬量」は、所望の効果を達成する、または少なくとも部分的に達成するのに十分な量として定義される。用語「治療的有効量」は、疾患をすでに患っている患者における疾患及びその合併症を治療する、または少なくとも部分的に静止させるのに十分な量として定義される。この用途に効果

50

的な量は、治療される疾患の重症度、及び患者自身の免疫システムの一般的な状態に依存する。

【0109】

本明細書で使用される場合、用語「エピトープ」または「抗原決定基」は、免疫グロブリンまたは抗体が特異的に結合する抗原の部位を指す。用語「エピトープマッピング」は、抗体またはその抗原結合断片が、その標的タンパク質抗原上の結合部位またはエピトープを認識するプロセスまたは方法を指す。エピトープマッピング方法及び技術は、本明細書で提供される。エピトープは、連続するアミノ酸、またはタンパク質の第3次折り畳みによって並列した連続していないアミノ酸の両方から形成され得る。連続するアミノ酸から形成されたエピトープは、通常、変性溶媒に曝される際には保持されるが、第3次折り畳みによって形成されたエピトープは、通常、変性溶媒での処置の際に失われる。エピトープは、典型的には、固有の空間構造で少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14または15個のアミノ酸を含む。所与の抗体がどのエピトープに結合するかを決定する方法（すなわち、エピトープマッピング）は、当該技術分野で周知であり、例えば、免疫プロット法及び免疫沈降アッセイが含まれ、この場合、CCR8からの重複または連続性ペプチドを、所与の抗CCR8抗体との反応性に関して試験する。エピトープの空間構造を決定する方法には、当該技術分野における技術及び本明細書に記載する技術、例えば、X線結晶構造解析及び2次元核磁気共鳴が含まれる（例えば、Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996)を参照されたい）。

10

【0110】

また、本開示は、本明細書に記載の特定の抗体によって認識されるエピトープの全てまたは一部（例えば、同じもしくは重複領域または領域間の領域もしくは領域にまたがる領域）を含むCCR8上のエピトープに結合する抗体を包含する。

【0111】

本開示は、本明細書に記載の抗体と同じエピトープに結合する抗体、及び／またはヒトCCR8への結合の際に本明細書に記載の抗体と競合する抗体も包括する。同じエピトープを認識する、または結合をめぐって競合する抗体は、通常の技術を使用して同定できる。そのような技術には、例えば、ある抗体が別の抗体の標的抗原への結合をロックする能力を示すイムノアッセイ、すなわち競合結合アッセイが含まれる。競合結合は、試験中の免疫グロブリンがCCR8などの共通抗原に対する参考抗体の特異的結合を阻害するアッセイにて決定される。多くの種類の競合結合アッセイが公知であり、例えば、固相直接または間接ラジオイムノアッセイ（RIA）、固相直接または間接酵素イムノアッセイ（EIA）、サンドイッチ競合アッセイ（Stahli et al., Methods in Enzymology 9:242 (1983)を参照されたい）、固相直接ビオチン-アビシンEIA（Kirkland et al., J. Immunol. 137:3614 (1986)を参照されたい）、固相直接標識アッセイ、固相直接標識サンドイッチアッセイ（Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press (1988)を参照されたい）、I-125標識を使用した固相直接標識RIA（Morel et al., Mol. Immunol. 25(1):7 (1988)を参照されたい）、固相直接ビオチン-アビシンEIA（Cheung et al., Virology 176:546 (1990)）、及び直接標識RIA（Moldenhauer et al., Scand. J. Immunol. 32:77 (1990)）などがある。典型的には、このようなアッセイは、固体物表面に結合した精製抗原、またはこれらのいずれかを有する細胞、非標識試験免疫グロブリン及び標識参考免疫グロブリンの使用を含む。競合阻害は、試験免疫グロブリンの存在下で固体物表面または細胞への標識結合の量を決定することによって測定される。通常、試験免疫グロブリンは、過剰に存在する。通常、競合する抗体が過剰に存在する場合、それは、少なくとも50～55%、55～60%、60～65

20

30

40

50

%、65～70% 70～75%またそれ以上、共通抗原への参照抗体の特異的結合を阻害する。

【0112】

その他の技術としては、例えば、抗原-抗体複合体の結晶のX線解析などのエピトープマッピング方法が挙げられ、これは、エピトープの原子分解能観察、及び水素/重水素(H/D)交換と組み合わせた質量分析法を提供し、これにより抗原-抗体相互作用の構造及び動態が研究される。その他の方法により、抗原断片または抗原の突然変異体への抗体の結合がモニターされ、その際、抗原配列中のアミノ酸残基の修飾に起因する結合の喪失が、エピトープ成分の指標と見なされることが多い。加えて、エピトープマッピング向けに計算コンビナトリアル法が使用される場合もある。これらの方法は、コンビナトリアルファージディスプレイペプチドライブラリーから特定の短いペプチドをアフィニティー単離する目的の抗体の能力に依存する。さらに、ペプチドは、ペプチドライブラリーをスクリーニングするために使用される抗体に対応するエピトープの定義を導くと見なされている。エピトープマッピングのために、構造的に不連続なエピトープをマッピングすることを示した計算アルゴリズムがこれまでに開発されている。

10

【0113】

本明細書で使用される場合、用語「Fc媒介エフェクター機能」または「Fcエフェクター機能」は、抗体の主要な機能及び目的以外の抗体の生物活性を指す。例えば、治療にとらわれない抗体のエフェクター機能は、標的タンパク質または経路の活性化以外の生物活性である。抗体のエフェクター機能の例としては、C1q結合及び補体依存性細胞傷害、Fc受容体結合、抗体依存性細胞媒介細胞傷害(ADCC)、食作用、細胞表面受容体(例えば、B細胞受容体)の下方制御、Fc受容体を発現する血小板の活性の欠如、及びB細胞活性化が挙げられる。多くのエフェクター機能は、Fc受容体へのFc結合から始まる。いくつかの態様において、腫瘍抗原を標的とする抗体は、エフェクター機能、例えばADCC活性を有する。いくつかの態様において、本明細書に記載の腫瘍抗原を標的とする抗体は、未修飾形態の定常領域と比較して、エフェクター機能が増強された(例えば、ADCCを媒介する能力が増強された)変異体定常領域を含む。

20

【0114】

本明細書で使用される場合、用語「Fc受容体」は、抗体のFc領域によって結合される、免疫エフェクター細胞の表面で見られるポリペプチドを指す。いくつかの態様において、Fc受容体は、Fc受容体である。Fc受容体の3つのサブクラス、FcRI(CD64)、FcRII(CD32)、及びFcRIII(CD16)が存在する。4つの全てのIgGアイソタイプ(IgG1、IgG2、IgG3及びIgG4)は、Fc受容体FcRI、FcRIIA、及びFcRIIIAに結合して、それらを活性化する。FcRIIBは、抑制性受容体であるため、この受容体に結合する抗体は、補体及び細胞応答を活性化しない。FcRIは、単量体形態でIgGに結合する高親和性受容体であり、その一方で、FcRIIA及びFcRIIIAは、多量体形態でIgGのみに結合し、かつ親和性がわずかに低い低親和性受容体である。Fc受容体及び/またはC1qへの抗体の結合は、Fc領域内の特定の残基またはドメインによって制御される。結合はまた、抗体のヒンジ領域及びCH2部分内にある残基に依存する。いくつかの態様において、本明細書に記載の抗体の拮抗的及び/または治療的活性は、Fc受容体(例えば、FcR)へのFc領域の結合に依存する。いくつかの態様において、本明細書に記載の抗体の拮抗的及び/または治療的活性は、Fc受容体(例えば、FcR)へのFc領域の結合によって強化される。

30

【0115】

本明細書で使用される場合、用語「ヒト抗体」は、ヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列の可変領域及び定常領域(存在する場合)を有する抗体を含む。本開示のヒト抗体は、ヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列によってコードされていないアミノ酸残基(例えば、インビトロでの無作為にもしくは部位特異的突然変異誘発によって、またはインビボでの体細胞突然変異によって導入される突然変異)を含む場合がある(例えば、Loneberg

40

50

et al., (1994) *Nature* 368 (6474) : 856 - 859)、Lonberg, (1994) *Handbook of Experimental Pharmacology* 113: 49 - 101、Lonberg & Huszar, (1995) *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65 - 93、及びHarding & Lonberg, (1995) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 764: 536 - 546を参照されたい)。ただし、用語「ヒト抗体」は、マウスなどの別の哺乳類種の生殖系列に由来するCDR配列がヒトフレームワーク配列に移植された抗体(例えば、ヒト化抗体)を含まない。

【0116】

本明細書で使用される場合、用語「ヒト化」は、非ヒト抗体のCDRドメインの外側のアミノ酸の一部、ほとんどまたは全てがヒト免疫グロブリンに由来する対応するアミノ酸で置き換えられている抗体を指す。ヒト化形態の抗体のいくつかの実施形態では、CDRドメインの外側のアミノ酸の一部、ほとんどまたは全てがヒト免疫グロブリンに由来するアミノ酸で置き換えられているが、その一方で、1つ以上のCDR領域内的一部、ほとんどまたは全てのアミノ酸は変化していない。アミノ酸のわずかな追加、削除、挿入、置換、または修飾は、特定の抗原に結合する抗体の能力を抑止しない限り許容される。「ヒト化」抗体は、元の抗体と類似する抗原特異性を保持する。

10

【0117】

「キメラ抗体」とは、その可変領域がある種に由来し、かつその定常領域は別の種に由来する抗体、例えば、その可変領域がマウス抗体に由来し、かつその定常領域がヒト抗体に由来する抗体を指す。

20

【0118】

本明細書で使用される場合、用語「異種抗体」は、そのような抗体を産生する遺伝子導入非ヒト生物に関する定義である。この用語は、遺伝子導入非ヒト動物を含まない生物、及び一般に遺伝子導入非ヒト動物以外の種で見られるものに対応するアミノ酸配列またはコード化核酸配列を有する抗体を指す。

【0119】

用語「免疫応答を誘導する」及び「免疫応答を強化する」は、同じ意味で用いられ、特定の抗原に対する免疫応答(すなわち、受動的または適応的な)の刺激を指す。CDCまたはADC/Cを誘導することに関して使用される用語「誘導する」は、特定の直接的な細胞殺傷機序の刺激を指す。

30

【0120】

本明細書で使用される場合、用語「免疫原性細胞死」(あるいは「免疫原性アポトーシス」としても知られる)は、腫瘍細胞の免疫原性を増強し、かつ免疫原性様式での(例えば、食作用による)腫瘍細胞の死をもたらす、腫瘍細胞に由来するダメージ関連分子パターン(DAMP)分子(例えば、アデノシン三リン酸、ATP)の死亡前発現及び放出を誘導する1つ以上のシグナル伝達経路の活性化に関連する細胞死様式を指す。本明細書で使用される場合、用語「免疫原性細胞死誘導剤」は、免疫原性細胞死プロセス、経路、または様式を誘導する化学的、生物学的、または薬理学的薬剤を指す。

【0121】

本明細書で使用される場合、用語「阻害する」、「低下させる」、または「ブロックする」(例えば、細胞内のSTAT1及び/またはSTAT3のヒトCCR8媒介リン酸化の阻害、または低減を意味する)は、同じ意味で用いられ、部分的な阻害/ブロック及び完全な阻害/ブロックの両方を包括する。CCR8の阻害/ブロックにより、阻害またはブロックされずに生じる通常のレベルまたはタイプの活性を低下または変化させる。阻害及びブロックはまた、抗CCR8抗体と接触していないCCR8と比較して、抗CCR8抗体と接触している場合のCCR8の結合親和性の、任意の測定可能な低減を含むことを意図し、例えば、CCR8の結合を少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%阻害する。

40

50

【 0 1 2 2 】

本明細書で使用される場合、用語「増殖を阻害する」（例えば、腫瘍または細胞、例えば腫瘍細胞に言及する）は、腫瘍または細胞の増殖の、任意の測定可能な低減を含むことを意図し、例えば、腫瘍の増殖を少なくとも約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、99%、または 100% 阻害する。

【 0 1 2 3 】

本明細書で使用される場合、「予防が必要」、「治療が必要」、または「それが必要」である対象は、適切な医療従事者（例えば、ヒトの場合は、医師、看護師、またはナース・プラクティショナー、非ヒト哺乳動物の場合は、獣医師）の判断により、所与の治療（例えば、抗 CCR8 抗体を含む組成物を用いた治療）から合理的に利益を得るであろうものを指す。10

【 0 1 2 4 】

用語「インビボ」は、生体内で生じるプロセスを指す。

【 0 1 2 5 】

本明細書で使用される場合、用語「単離された抗体」は、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指すことが意図される（例えば、ヒト CCR8 に特異的に結合する単離された抗体は、CCR8 以外の抗原と特異的に結合する抗体を実質的に含まない）。しかしながら、エピトープに特異的に結合する単離された抗体は、異なる種に由来する他の CCR8 タンパク質に対する交差反応性を有し得る。しかしながら、抗体は、本明細書に記載するような特異的結合アッセイにおいて、ヒト CCR8 への特異的結合を提示し続ける。加えて、単離された抗体は、典型的には、他の細胞物質及び／または化学物質を実質的に含まない。いくつかの態様において、異なる CCR8 特異性を有する「単離された」抗体の組み合わせは、十分に定義された組成で組み合わされる。20

【 0 1 2 6 】

本明細書で使用される場合、用語「単離された核酸分子」は、CCR8 に結合する抗体または抗体部分（例えば、V_H、V_L、CDR3）をコードする核酸を指し、抗体または抗体部分をコードするヌクレオチド配列が、CCR8 以外の抗原に結合する抗体または抗体部分をコードする他のヌクレオチド配列を含まず、他の配列は、ヒトゲノム DNA 中の核酸に自然に隣接し得る、核酸分子を指すと意図される。例えば、表 8 に記載されている配列から選択される配列は、本明細書に記載の抗 CCR8 抗体モノクローナル抗体の重鎖（V_H）及び軽鎖（V_L）可変領域を含むヌクレオチド配列に対応する。30

【 0 1 2 7 】

本明細書で使用される場合、「アイソタイプ」は、重鎖定常領域遺伝子によってコードされる抗体クラス（例えば、IgM または IgG1）を指す。いくつかの態様において、本開示のヒトモノクローナル抗体は、IgG1 アイソタイプのものである。いくつかの態様において、本開示のヒトモノクローナル抗体は、IgG2 アイソタイプのものである。いくつかの態様において、本開示のヒトモノクローナル抗体は、IgG3 アイソタイプのものである。いくつかの態様において、本開示のヒトモノクローナル抗体は、IgG4 アイソタイプのものである。当業者には明らかなように、抗体アイソタイプ（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD、及び IgE）の識別は、当技術分野において日常的であり、一般に既知の抗体、公開されているFc 变異体配列及び保存配列との配列アライメントの組み合わせを伴う。40

【 0 1 2 8 】

本明細書で使用される場合、用語「KD」または「K_D」は、抗体及び抗原の間の結合反応の平衡解離定数を指す。K_D の値は、抗体の解離速度定数（k_d）と抗体の結合速度定数（k_a）との比率を数値で表したものである。K_D の値は、抗原への抗体の結合親和性と逆相關の関係にある。K_D 値が小さいほど、その抗原に対する抗体の親和性が高くなる。親和性は、そのリガンドに対する単一の分子の結合の強さであり、通常、2 分子の相互作用の強さを評価及びランク付けするために使用される平衡解離定数（K_D）によって測定及び記録される。50

【 0 1 2 9 】

本明細書で使用される場合、用語「 k_d 」または「 $k_{d'}$ 」（あるいは「 k_{off} 」または「 $k_{off'}$ 」）は、抗体／抗原複合体からの抗体の解離の解離速度定数を指すことを意図する。 k_d の値は、1秒あたりに崩壊または解離する複合体の割合を数値で表したものであり、単位は秒 $^{-1}$ で表される。

【 0 1 3 0 】

本明細書で使用される場合、用語「 k_a 」または「 $k_{a'}$ 」（あるいは「 k_{on} 」または「 $k_{on'}$ 」）は、抗体の抗原との結合の結合速度定数を指すことを意図する。 k_a の値は、抗体及び抗原の1モル（1M）溶液内で1秒あたりに形成される抗体／抗原複合体の数を数値で表したものであり、単位はM $^{-1}$ 秒 $^{-1}$ で表される。

10

【 0 1 3 1 】

本明細書で使用される場合、用語「リンパ球」は、身体の免疫防御に関する白血球または白血球細胞の一種を指す。2つのタイプのリンパ球、すなわちB細胞及びT細胞が存在する。用語「腫瘍浸潤リンパ球」（略して「TIL」）または「腫瘍浸潤性Treg」は、本明細書で使用される場合、それぞれ腫瘍細胞に関連する、例えば腫瘍の塊に局在する、リンパ球またはTregを指す。

【 0 1 3 2 】

本明細書で使用される場合、用語「連結された」、「融合された」、または「融合」は、同じ意味で用いられる。これらの用語は、化学的接合または組換え手段を含む任意の手段による2つ以上の要素、成分またはドメインの結合を指す。化学的接合の方法（例えば、ヘテロ二官能性架橋剤を使用する）は、当技術分野で知られている。

20

【 0 1 3 3 】

本明細書で使用される場合、用語「モノクローナル抗体」は、特定のエピトープに対して单一結合特異性及び親和性を示す抗体を指す。それに応じて、用語「ヒトモノクローナル抗体」は、単一結合特異性を示し、かつヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列に由来する可変領域及び任意の定常領域を有する抗体を指す。いくつかの態様において、ヒトモノクローナル抗体は、不死化細胞に融合されたヒト重鎖導入遺伝子及び軽鎖導入遺伝子を含むゲノムを有する、遺伝子導入非ヒト動物、例えば、遺伝子導入マウスから得られたB細胞を含むハイブリドーマによって作製される。

【 0 1 3 4 】

30

本明細書で使用される場合、用語「ナチュラルキラー（NK）細胞」は、細胞傷害性リンパ球の一種を指す。これらは大きく、通常は顆粒状の非T、非Bリンパ球であり、特定の腫瘍細胞を殺傷し、ウイルス及びその他の細胞内の病原体に対する先天性免疫、ならびに抗体依存性細胞媒介細胞傷害（ADCC）において重要な役割を果たす。

【 0 1 3 5 】

本明細書で使用される場合、用語「天然に存在する」は、ある対象物に当てはめた場合、ある対象物が天然において検出され得るという事実を指す。例えば、天然のソースから単離され得、かつ研究室において人間によって意図的に修飾されていないある生物（ウイルスを含む）に存在するポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列は、天然に存在するものである。

40

【 0 1 3 6 】

本明細書で使用される場合、用語「核酸」は、一本鎖、または二本鎖形態のデオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチドとそれらのポリマーを指す。特に限定されない限り、この用語は、参照核酸と同様の結合特性を有し、かつ天然に存在するヌクレオチドと類似の様式で代謝される天然ヌクレオチドの既知の類似体を含む核酸を包括する。特に明記しない限り、特定の核酸配列は、保存的に改変されたその突然変異体（例えば、縮重コドン置換）及び相補的配列、ならびに明示的に示された配列も暗に包含する。具体的には、縮重コドン置換は、1つ以上の選択された（または全ての）コドンの第3位が、混合塩基及び／またはデオキシイノシン残基で置換された配列を生成することによって達成することができる（Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:

50

5081, 1991, Ohtsuka et al., Biol. Chem. 260: 2605-2608, 1985, 及び Cassol et al., 1992, Rossolini et al., Mol. Cell. Probes 8: 91-98, 1994)。アルギニン及びロイシンの場合、2番目の塩基での修飾も保存的である場合がある。用語、核酸は、遺伝子、cDNA、及び遺伝子によってコードされたmRNAと同じ意味で用いられる。

【0137】

本明細書で使用されるポリヌクレオチドは、任意のポリリボヌクレオチドまたはポリデオキシリボヌクレオチドで構成される場合があり、これらは、未修飾RNAもしくはDNA、または修飾されたRNAまたはDNAである場合がある。例えば、ポリヌクレオチドは、一本鎖及び二本鎖DNA、一本鎖及び二本鎖領域が組み合わさったDNA、一本鎖及び二本鎖RNA、ならびに、一本鎖及び二本鎖領域が組み合わさったRNA、一本鎖、もしくはより典型的には二本鎖、または一本鎖及び二本鎖領域が組み合わさったDNA及びRNAを含むハイブリッド分子、で構成される場合がある。加えて、ポリヌクレオチドは、RNAもしくはDNA、またはRNA及びDNAの両方を含む三本鎖領域で構成される場合がある。ポリヌクレオチドはまた、安定性または他の理由のために修飾された、1つ以上の修飾された塩基またはDNAまたはRNA骨格を含み得る。「修飾された」塩基は、例えば、トリチル化された塩基、及びイノシンなどの稀に見る塩基を含む。種々の修飾は、DNA及びRNAに対して行われる場合があり、したがって、「ポリヌクレオチド」は、化学的、酵素的、または代謝的に修飾された形態を包含する。

【0138】

核酸は、それが別の核酸配列と機能的な関係性に置かれている場合に、「操作可能に連結され」ている。例えば、プロモーターまたはエンハンサーは、配列の転写に影響を及ぼす場合にコード配列に操作可能に連結される。転写制御配列に関して、操作可能に連結されているとは、連結されるDNA配列が隣接しており、また必要に応じてリーディングフレーム内で連続した2つの隣接したタンパク質コード領域が繋げられることを意味する。スイッチ配列の場合、操作可能に連結されているとは、配列がスイッチ組換えをもたらすことができるることを意味する。

【0139】

本明細書で使用される場合、「非経口投与」、「非経口的に投与する」、及び他の文法的に等しい語句は、経腸及び局所投与以外の投与様式を指し、通常、注射によるものであり、限定されないが、静脈内、鼻腔内、眼内、筋肉内、動脈内、髄腔内、被膜内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髓内、硬膜外、脳内、頭蓋内、頸動脈内及び胸骨内注射及び注入を含む。

【0140】

本明細書で使用される場合、用語「患者」は、予防的または治療的処置のいずれかを受けるヒト及び他の哺乳動物対象を含む。

【0141】

2つ以上の核酸またはポリペプチドの配列の文脈における、「パーセント同一性」という用語は、下記の配列比較アルゴリズム（例えば、BLASTP及びBLASTNまたは当業者に利用可能な他のアルゴリズム）の1つを用いて、または目視検査によって測定されるような、最大一致について比較及びアライメントしたときに、同一である特定の割合（%）のヌクレオチドまたはアミノ酸残基を有する2つ以上の配列または部分配列を指す。用途によっては、「パーセント同一性」は、比較される配列の領域、例えば、機能的ドメインにわたって存在する場合があるか、あるいは、比較される2つの配列の全長にわたって存在する場合がある。配列比較のために、典型的には、1つの配列が参照配列として機能し、これと試験配列を比較する。配列比較アルゴリズムを使用する場合、試験配列及び参照配列をコンピュータに入力し、必要に応じてサブシーケンス座標を指定し、配列アルゴリズムプログラムパラメータを指定する。次に、配列比較アルゴリズムが、指定されたプログラムパラメータに基づいて試験配列（複数可）の参照配列に対するパーセント配

10

20

30

40

50

列同一性を算出する。

【0142】

比較のための配列の最適なアライメントは、例えば、Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2: 482 (1981) の局所的相同性アルゴリズムによって、Needleman & Wunsc h, J. Mol. Biol. 48: 443 (1970) の相同性アライメントアルゴリズムによって、Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85: 2444 (1988) の類似性検索法によって、これらのアルゴリズム (Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis. のGAP、BESTFIT、FASTA、及びTFASTA) のコンピュータ化実装によって、または目視検査 (一般的に、Ausubel et al., 下記を参照されたい) によって、行うことができる。

【0143】

パーセント配列同一性及び配列類似性を同定するのに適したアルゴリズムの一例としては、BLASTアルゴリズムがあり、これは、Altschul et al., J. Mol. Biol. 215: 403 - 410 (1990) に記載されている。BLAST分析を行うためのソフトウェアは、全米バイオテクノロジー情報センター (National Center for Biotechnology Information) のウェブサイトを介して一般に利用可能である。

【0144】

本明細書で概して使用される「医薬的に許容可能な」は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒト及び動物の組織、臓器及び/または体液と接触させて使用するのに適した、安全な医学的判断の範囲内にあり、妥当な利益/リスク比に見合う、化合物、材料、組成物及び/または製剤を指す。

【0145】

本明細書で使用される場合、「医薬的に許容可能な担体」は、生理学的に適合性である、ありとあらゆる溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌及び抗カビ剤、等張剤及び吸収遅延剤などを指し、かつそれらを含む。組成物は、医薬的に許容可能な塩、例えば、酸付加塩または塩基付加塩を含む場合がある (例えば、Berge et al. (1977) J Pharm Sci 66: 1 - 19 を参照されたい)。

【0146】

本明細書で使用される場合、用語「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」は、同じ意味で用いられ、アミノ酸残基のポリマーを指す。これらの用語は、1つ以上のアミノ酸残基が対応する天然アミノ酸の人工的な化学的模倣体であるアミノ酸ポリマーに、同じく天然アミノ酸ポリマーに、また非天然アミノ酸ポリマーに用いられる。

【0147】

本明細書で使用される場合、病態に対して使用される場合の用語「予防する」は、組成物を受けない対象と比較して、対象における医学的病態の症状の頻度を減らすか、発症を遅らせる組成物の投与を指す。

【0148】

本明細書で使用される場合、本明細書に記載のタンパク質 (抗体または断片) のいずれかに用いられる用語「精製された」または「単離された」は、例えば、タンパク質を発現する原核生物におけるその他のタンパク質、脂質、及び核酸など、天然にそれに付随する成分 (例えば、タンパク質またはその他の天然に存在する生物学的または有機分子) から、ポリペプチドが分離されたか、または精製されたことを指す。典型的には、ポリペプチドは、試料内の総タンパク質の重量に対して、少なくとも 60% (例えば、少なくとも 65%、70%、75%、80%、85%、90%、92%、95%、97%、または 99%) を構成する場合に精製される。

【0149】

本明細書で使用される場合、用語「再編成された」は、Vセグメントが、D - J または

10

20

30

40

50

」セグメントのすぐ隣に位置し、それぞれ完全 V_Hまたは V_Lドメインを本質的にコードする構造となっている重鎖または軽鎖免疫グロブリン遺伝子座の立体配置を指す。再編成された免疫グロブリン遺伝子座は、生殖系列 DNAとの比較によって同定することができ、再編成された座は、少なくとも 1つの組換えヘプタマー／ノナマー相同性要素を有する。

【 0 1 5 0 】

本明細書で使用される場合、用語「組換え宿主細胞」（または単に「組換え細胞」）は、組換え発現ベクターが導入された細胞を指すことを意図する。このような用語は、特定の対象細胞だけではなく、そのような細胞の子孫も指すことを意図することを理解されたい。突然変異または環境的影響のいずれかに起因して、後続の世代においてある特定の修飾が起こる場合があるため、かかる子孫は、実際には、親細胞と同一でない場合があるが、本明細書で使用される用語「宿主細胞」の範囲内に依然として含まれる。

【 0 1 5 1 】

本明細書で使用される場合、用語「組換え抗体」は、例えば (a) ヒト免疫グロブリン遺伝子に関して遺伝子導入したもしくはトランスクロモソーマルである動物（例えばマウス）から、またはそれから調製されたハイブリドーマから単離された抗体、(b) 抗体を発現するように形質転換された宿主細胞から、例えばトランスフェクトーマから単離された抗体、(c) 組換えコンビナトリアルヒト抗体ライブラリーから単離された抗体、及び (d) ヒト免疫グロブリン遺伝子配列の他の DNA 配列へのスプライシングを伴う何らかの他の手段により調製、発現、作製または単離された抗体など、組換え手段により調製、発現、作製または単離された全てのヒト抗体を含む。このような組換えヒト抗体は、生殖系列遺伝子によってコードされる特定のヒト生殖細胞免疫グロブリン配列を利用する可変領域及び定常領域を含むが、例えば抗体成熟中に起こるその後の再編成及び突然変異も含む。当該技術分野で知られているように（例えば、Lonberg (2005) *Nature Biotech.* 23 (9) : 1117 - 1125 を参照されたい）、可変領域は、抗原結合ドメインを含み、これは、再編成して外来抗原に特異的な抗体を形成する様々な遺伝子によってコードされる。再編成に加え、可変領域は、外来抗原に対する抗体の親和性を増強するように、複数の单一アミノ酸の変化（体細胞突然変異または超突然変異と呼ばれる）によってさらに修飾される。定常領域は、抗原にさらに応答して変化することになる（すなわち、アイソタイプスイッチ）。それゆえ、抗原に応答して軽鎖免疫グロブリンポリペプチド及び重鎖免疫グロブリンポリペプチドをコードする再編成された及び体細胞突然変異した核酸分子は、元の核酸分子と配列同一性を持たない可能性があるが、代わりに実質的に同一または類似することになる（すなわち、少なくとも 80% の同一性を有する）。

【 0 1 5 2 】

本明細書で使用される場合、用語「参照抗体」（「参照 mAb」と同じ意味で用いられる）または「参照抗原結合タンパク質」は、CCR8 上の特定のエピトープに結合する抗体またはその抗原結合断片を指し、それ自体と 1 つ以上の別個の抗体との関係を立証するために使用され、この際のこの関係とは、参照抗体及び 1 つ以上の別個の抗体の、CCR8 上の同じエピトープへの結合である。本明細書で使用される場合、本用語は、本明細書に記載のものなどの試験またはアッセイ（例えば、競合結合アッセイ）において競合物質として有用である抗 CCR8 抗体を暗示し、そのアッセイは、同じエピトープに結合する 1 つ以上の別個の抗体の発見、同定または構築に有用である。

【 0 1 5 3 】

本明細書で使用される場合、「特異的結合」、「選択的結合」、「選択的に結合する」、及び「特異的に結合する」という用語は、所定の抗原上のエピトープへの抗体結合を指す。典型的には、抗体は、組換えヒト CCR8 を分析物として及び抗体をリガンドとして使用して BIA CORE（商標）2000 装置にて表面プラズモン共鳴（SPR）技術により決定した場合に、およそ 10^{-6} M 未満、例えばおよそ 10^{-7} 、 10^{-8} M、 10^{-9} M もしくは 10^{-10} M 未満またはさらに低い平衡解離定数 (K_D) で結合し、所定の抗原に、所定の抗原または密接に関連する抗原以外の非特異的抗原（例えば、BSA、カゼ

10

20

30

40

50

イン)に対する結合のその親和性より少なくとも2倍大きい親和性で結合する。ある特定の態様において、CCR8に特異的に結合する抗体は、組換えヒトCCR8を分析物として及び抗体をリガンドとして使用してBIACORE(商標)2000装置にて表面プラズモン共鳴(SPR)技術によって測定した場合に、およそ100nM未満(10^{-7} M)、任意選択でおよそ50nM未満(5×10^{-8} M)、任意選択でおよそ15nM未満(1.5×10^{-8} M)、任意選択でおよそ10nM未満(10^{-8} M)、任意選択でおよそ5nM未満(5×10^{-9} M)、任意選択でおよそ1nM未満(10^{-9} M)、任意選択でおよそ0.1nM未満(10^{-10} M)、任意選択でおよそ0.01nM未満(10^{-11} M)、あるいはそれを下回る平衡解離定数(K_D)で結合し、この際、所定の抗原への結合は、所定の抗原または密接に関連する抗原以外の非特異的抗原(例えば、BSA、カゼイン)に対する結合の抗体の親和性よりも少なくとも2倍大きい親和性で生じる。語句「抗原を認識する抗体」及び「抗原に特異的な抗体」は、本明細書では「抗原に特異的に結合する抗体」という用語と同じ意味で用いられる。

【0154】

本明細書で使用される場合、用語「対象」は、任意のヒトまたは非ヒト動物を含む。例えば、本発明の方法及び組成物は、免疫疾患を有する対象の治療のために使用することができる。用語「非ヒト動物」は、全ての脊椎動物、例えば、哺乳動物及び非哺乳動物、例えば、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ウシ、ニワトリ、両性類、爬虫類などを含む。

【0155】

核酸に関して、用語「実質的に相同性」とは、2つの核酸またはその指定された配列が、最適に整列及び比較された場合に、適切なヌクレオチド挿入または欠失を伴ってヌクレオチドの少なくとも約80%、通常少なくとも約90%~95%、及びより好ましくはヌクレオチドの少なくとも約98%~99.5%同一であることを意味する。あるいは、実質的な相同性は、セグメントが選択的ハイブリダイゼーション条件下で鎖の補体にハイブリダイズする場合に存在する。

【0156】

2つの配列間のパーセント同一性は、配列によって共有される同一位置の数の関数(すなわち、パーセント相同性=同一位置の数/位置の総数×100)であり、2つの配列の最適なアライメントのために導入されなければならないギャップの数及び各ギャップの長さが考慮される。配列の比較及び2つの配列間のパーセント同一性の決定は、下記の非限定的実施例に記載されているように、数学的アルゴリズムを使用して達成され得る。

【0157】

2つのヌクレオチド配列間のパーセント同一性は、GCGソフトウェアパッケージ中のGAPプログラムを使用して決定することができ(<http://www.gcg.com>にて入手可能)、これは、NWGapDNA.CMPマトリックス、ならびに40、50、60、70または80のギャップ加重及び1、2、3、4、5または6の長さ加重を使用する。2つのヌクレオチドまたはアミノ酸配列間のパーセント同一性はまた、E.Meyers及びW.Miller(CABIOS, 4:11-17(1989))のアルゴリズムを使用して決定することができ、これは、ALIGNプログラム(バージョン2.0)に組み込まれており、PAM120加重残基表、12のギャップ長ペナルティー及び4のギャップペナルティーを使用する。加えて、2つのアミノ酸配列間のパーセント同一性は、Needleman及びWunsch(J.Mol.Biol.(48):444-453(1970))アルゴリズムを使用して決定することができ、これは、GCGソフトウェアパッケージ中のGAPプログラムに組み込まれており(<http://www.gcg.com>にて入手可能)、Blosum62マトリックスまたはPAM250マトリックスのいずれか、ならびに16、14、12、10、8、6または4のギャップ加重及び1、2、3、4、5または6の長さ加重を使用する。

【0158】

さらに、本開示の核酸配列及びタンパク質配列は、例えば関連配列を特定するために公共のデータベースに対して検索を行うための「クエリー配列」として使用することもでき

10

20

30

40

50

る。そのような検索は、Altschul et al. (1990) J. Mol. Bio 1. 215: 403 - 10 の NBLAST 及び XBLAST プログラム (バージョン 2.0) を使用して行うことができる。BLAST ヌクレオチド検索は、本発明の核酸分子に相同なヌクレオチド配列を得るために、NBLAST プログラム、スコア = 100、ワード長 = 12 を用いて実施されてよい。BLAST タンパク質検索は、本発明のタンパク質分子に相同なアミノ酸配列を得るために、XBLAST プログラム、スコア = 50、ワード長 = 3 を用いて実施されてよい。比較目的のためのギャップアライメントを得るために、Gapped BLAST を、Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25 (17): 3389 - 3402 に記載のように利用することができる。BLAST 及び Gapped BLAST プログラムを利用する場合、それぞれのプログラム (例えば、XBLAST 及び NBLAST) のデフォルトパラメータを使用できる。<http://www.ncbi.nlm.nih.gov> を参照されたい。

【0159】

核酸は、細胞全体、細胞溶解物、または部分的に精製されるか、または実質的に純粋な形態で存在し得る。核酸は、アルカリ / SDS 処理、CSC1 バンディング、カラムクロマトグラフィー、アガロースゲル電気泳動法、及び当該技術分野で公知の他の技術を含む標準的な技術により、他の細胞成分または他の混入物質、例えば、他の細胞内核酸またはタンパク質を取り除いて精製されている場合に、「単離される」か、または「実質的に純粋にされる」。Ausubel, et al., ed. Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York (1987) を参考されたい。

【0160】

本開示の核酸組成物は、しばしば天然配列 (修飾された制限部位などを除く) であるが、遺伝子配列を提供する標準的な技術に従って、cDNA、ゲノムまたはそれらの混合物のいずれかから変異し得る。コード配列に関して、これらの突然変異は、必要に応じてアミノ酸配列に影響を与えることができる。具体的には、天然 V、D、J、定常、スイッチ及び本明細書に記載する他のこののような配列に実質的に相同するまたは由来とする DNA 配列が企図される (この場合、「由来する」は、ある配列が別の配列と同一であるかまたは別の配列から修飾されていることを示す)。

【0161】

用語「T 細胞」は、細胞表面上の T 細胞受容体の存在によって他の白血球細胞と区別できる白血球細胞の一種を指す。T 細胞にはいくつかのサブセットがあり、T ヘルパー細胞 (別名、TH 細胞または CD4⁺ T 細胞) ならびにサブタイプ、例えば TH1、TH2、TH3、TH17、TH9、及び TFH 細胞、細胞傷害性 T 細胞 (別名、TC 細胞、CD8⁺ T 細胞、細胞傷害性 T リンパ球、T キラー細胞、キラー T 細胞)、メモリー T 細胞ならびにサブタイプ、例えばセントラルメモリー T 細胞 (TCM 細胞)、エフェクターメモリー T 細胞 (TEM 及び TEMRA 細胞)、及びレジデントメモリー T 細胞 (TRM 細胞)、制御性 T 細胞 (別名、Treg 細胞またはサプレッサー T 細胞) ならびにサブタイプ、例えば CD4⁺ FOXP3⁺ Treg 細胞、CD4⁺ FOXP3⁻ Treg 細胞、Tr1 細胞、Th3 細胞、及び Treg17 細胞、ナチュラルキラー T 細胞 (別名、NKT 細胞)、粘膜関連不变異体 T 細胞 (MAIT)、ならびにガンマデルタ T 細胞 (γ T 細胞)、例えば V9/V2 T 細胞を含むがこれらに限定されない。前述した、または言及していない T 細胞のうちの 1 つ以上のいずれかは、本発明の使用方法の標的細胞型であり得る。

【0162】

本明細書で使用される場合、「T 細胞媒介性応答」という用語は、エフェクター T 細胞 (例えば、CD8⁺ 細胞) 及びヘルパー T 細胞 (例えば、CD4⁺ 細胞) を含むがこれらに限定されない、T 細胞により媒介される任意の応答を指す。T 細胞媒介性応答には、例えば、T 細胞傷害及び増殖が含まれる。

10

20

30

40

50

【 0 1 6 3 】

本明細書で使用される場合、本明細書で同じ意味で用いられる用語「制御性T細胞」、「T制御性細胞」「T_{reg}」または「T_{reg}」は、免疫システムを調節し、自己抗原への耐性を維持し、かつ自己免疫疾患を防ぐT細胞の亜集団を指す。T_{reg}は、免疫抑制因子であり、一般にエフェクターT細胞の誘導及び増殖を抑制及び下方制御する。T_{reg}は、エフェクターT細胞の溶解を誘導し、寛容原性樹状細胞形成をサポートし、M2マクロファージ形成をサポートし、免疫抑制因子代謝産物及びサイトカインを产生し、IL-2シンクとして機能し、かつ新生血管系形成を促進することが知られている。T_{reg}には多くの種類が存在するが、多くのT_{reg}は、多くの場合、FOXP3がT_{reg}のマーカーとして機能する状態でCD4及びFOXP3を発現する。

10

【 0 1 6 4 】

本明細書で使用される場合、用語「治療有効量」もしくは「治療有効用量」、または本明細書で使用される同様の用語は、望ましい生物学的または医学的応答（例えば、がんの1つ以上の症状における改善）を引き出し得る作用物質（例えば、抗CCR8抗体またはその抗原結合断片）の量を意味することが意図される。

【 0 1 6 5 】

用語「治療」、「治療すること」、及び「治療法」は、本明細書で使用される場合、本明細書に記載の治療手段または予防手段を指す。「治療」の方法は、疾患もしくは再発性疾患の1つ以上の症状を、予防、治癒、遅延、重症度を軽減、もしくは改善するために、またはかかる治療の不在下で予想されるものを超えて対象の生存を延長するために、このような治療が必要な対象、例えば、特定の抗原に対する免疫応答の強化を必要とする対象、または最終的にこのような疾患に罹る可能性がある対象への本開示のヒト抗体の投与を用いる。

20

【 0 1 6 6 】

本明細書で使用される場合、用語「腫瘍微小環境」（あるいは、「がん微小環境」略してTME）は、周囲の血管、ならびに、限定されないが、免疫細胞、線維芽細胞、骨髄由来炎症性細胞、及びリンパ球を含む非がん性細胞を含む、腫瘍または新生物が存在する細胞環境または環境を指す。シグナル伝達分子及び細胞外マトリックスもまたTMEを含む。腫瘍及び周囲の微小環境は、密接に関係し、かつ絶えず相互作用している。腫瘍は、細胞外シグナルを放出し、腫瘍の血管新生を促進し、末梢免疫寛容を誘導することにより、微小環境に影響を与える場合があり、一方で、微小環境内の免疫細胞は、腫瘍細胞の増殖及び発達に影響を及ぼす場合がある。

30

【 0 1 6 7 】

本明細書で使用される場合、用語「ベクター」は、それが連結している別の核酸を輸送できる核酸分子を指すことを意図する。1つの種類のベクターは「プラスミド」であり、これは、追加のDNAセグメントがライゲートされ得る環状二本鎖DNAループを指す。別の種類のベクターは、ウイルスベクターであり、追加のDNAセグメントがウイルスゲノムにライゲートされ得る。ある特定のベクターは、それらが導入される宿主細胞内で自律的複製が可能である（例えば、細菌由来の複製開始点を有する細菌ベクター及びエピソーム哺乳動物ベクター）。他のベクター（例えば、非エピソーム哺乳動物ベクター）は、宿主細胞への導入の際に、宿主細胞のゲノムに組み込まれ得、それにより、宿主ゲノムと一緒に複製される。さらに、あるベクターは、それらが機能的に連結された遺伝子の発現を司ることができる。そのようなベクターは、本明細書において、「組換え発現ベクター」（または単に「発現ベクター」と称される。一般に、組換えDNA技法において利用される発現ベクターは、プラスミドの形態である場合が多い。本明細書では、「プラスミド」及び「ベクター」は、プラスミドがベクターの最も一般的に使用される形態であるため、同じ意味で用いられる場合がある。しかしながら、本発明には、ウイルスベクター（例えば、複製欠陥レトロウイルス、アデノウイルス及びアデノ随伴ウイルス）などの、同等の機能を果たす他の形の発現ベクターを含むことが意図される。

40

【 0 1 6 8 】

50

特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。好ましい方法及び材料については後述するが、本明細書に記載されるものと類似するまたは同等の方法及び材料も、本明細書にて開示する方法及び組成物の実践または試験において使用することができる。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、参照によりその全体が援用される。

【0169】

本開示の種々の態様については、以下のサブセクションにてさらに詳細に説明する。

【0170】

I I . 本開示の組成物

本開示のある特定の態様は、CCR8に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分（「抗CCR8抗体」）に関する。ある特定の態様において、抗CCR8抗体は、ヒトCCR8のN末端細胞外ドメインに特異的に結合する。歴史的に見て、CCR8に対する治療用抗体を生成することは非常に困難であった。CCR8は、その他のGPCRと同様に、それらの強い膜結合、細胞表面での配列の露出の欠如、及びそのCCR8完全長タンパク質の発現の難しさが起因して、それに対する抗体を作製することは難題である。複数の抗体生成プラットホームを活用した多くのこれまでの試みは、成功に至らなかった。（J o and Jung, Experimental & Molecular Medicine 48 : e207 (2016) も参照されたい）。本開示は、ヒトCCR8のN末端ドメインを特異的に標的にすることによってこの問題を解決する。N末端ドメインを特異的に標的にする抗体を作製することによって、本開示は、CCR8の最も長い細胞該部分を標的にする抗体を生成することに注目した。これにより、これまで達成できなかった抗CCR8抗体の実現が可能となった。そうすることで、本明細書に記載の抗体は、これまでに説明されていない方法でCCR8活性を阻害することができる。特に、本明細書にて開示される抗体は、(a)腫瘍に対する免疫応答の強化、(b)腫瘍浸潤性制御性T（「Treg」）細胞の低減、激減、または殺傷、(c)腫瘍浸潤性制御性T（「Treg」）細胞のCCR8の内在化の誘導、(d)NK細胞の活性化、(e)腫瘍浸潤性制御性T（「Treg」）細胞のNK細胞媒介性殺傷の誘導、(f)カニクイザル（「cyno」）CCR8への結合、(g)BIA CORE（商標）によって測定した際に10nM以下のKDでのヒトCCR8への結合、または(h)これらの任意の組み合わせ、ができる。

10

20

30

40

【0171】

いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、さらに、1つ以上の翻訳後修飾を除去するによって遺伝子操作される。いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、1つ以上のフコース糖単位を除去するように遺伝子操作される。いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、抗体の(IgG1)Fc領域から1つ以上のフコース糖単位を除去するように修飾される。いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合部分は、脱フコシル化される。いくつかの態様において、1つ以上のフコース糖単位の除去により、抗体またはその抗原結合断片のADCCが増強される。いくつかの態様において、1つ以上のフコース糖単位を除去するように修飾された抗CCR8抗体（例えば、脱フコシル化された抗体）のADCCは、1つ以上のフコース糖単位を除去するように修飾されていない抗CCR8抗体（例えば、フコシル化された抗体）よりも、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2.0倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約3.0倍、少なくとも約3.5倍、少なくとも約4.0倍、少なくとも約4.5倍、または少なくとも約5.0倍高い。いくつかの態様において、1つ以上のフコース糖単位を除去するように修飾された抗CCR8抗体のADCCは、1つ以上のフコース糖単位を除去するように修飾されていない抗CCR8抗体よりも、少なくとも約3.0倍高い。いくつかの態様において、1つ以上のフコース糖単位を除去するように修飾された抗CCR8抗体のADCCは、1つ以上のフコース糖単位を除去するように修飾されていない抗CCR8抗体よりも、少なくとも約3.5倍高い。いくつかの態様において、1つ以上のフコース糖単位を除去するように修飾された抗CCR8抗体よりも、少なくとも約3.5倍高い。

50

ス糖単位を除去するように修飾された抗 C C R 8 抗体の A D C C は、1つ以上のフコース糖単位を除去するように修飾されていない抗 C C R 8 抗体よりも、少なくとも約 4 . 0 倍高い。

【 0 1 7 2 】

ある特定の態様において、抗 C C R 8 抗体は、腫瘍に対する免疫応答を誘導することができる。T r e g 細胞は、免疫システムを抑制する手段として T 細胞の活性を下方制御することによって免疫応答を制御するように作用する。腫瘍浸潤性 T r e g は、腫瘍を標的とする免疫応答を妨げるよう作用する場合があり、それにより、対象の免疫システムによる腫瘍の破壊を回避させる。本明細書に記載の抗体は、腫瘍浸潤性 T r e g を阻害することができ、それによって、抗腫瘍免疫応答に対するこの障壁を弱める。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、それを必要とする対象における腫瘍に対する免疫応答を、抗 C C R 8 抗体の不在下での免疫応答と比較して、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 1 0 0 %、少なくとも約 1 5 0 %、少なくとも約 2 0 0 %、少なくとも約 2 5 0 %、少なくとも約 3 0 0 %、少なくとも約 3 5 0 %、少なくとも約 4 0 0 %、少なくとも約 4 5 0 %、または少なくとも約 5 0 0 % 増強させる。10

【 0 1 7 3 】

抗腫瘍免疫応答は、当技術分野で既知の任意のインジケーターを使用して測定することができる。いくつかの態様において、抗腫瘍免疫応答は、対象から得た腫瘍試料中の腫瘍浸潤性 T 細胞 (T I L) の数を、抗 C C R 8 抗体と腫瘍を接触させる前と後で比較することによって決定される。いくつかの態様において、T I L の数は、免疫組織化学または定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (q P C R) によって測定される。いくつかの態様において、腫瘍試料中の T I L の数は、腫瘍に抗 C C R 8 抗体を接触させる前の対象から得た腫瘍試料中の T I L の数と比較して、少なくとも約 1 . 5 倍、少なくとも約 2 倍、少なくとも約 2 . 5 倍、少なくとも約 3 倍、少なくとも約 3 . 5 倍、少なくとも約 4 倍、少なくとも約 4 . 5 倍、少なくとも約 5 倍、少なくとも約 6 倍、少なくとも約 7 倍、少なくとも約 8 倍、少なくとも約 9 倍、少なくとも約 1 0 倍、少なくとも約 1 5 倍、または少なくとも約 2 0 倍増加する。20

【 0 1 7 4 】

ある特定の態様において、抗 C C R 8 抗体は、腫瘍浸潤性 T r e g 細胞を低減、激減、または殺傷することができる。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、投与前の腫瘍浸潤性 T r e g 細胞の数と比較して、抗体またはその抗原結合部分の投与後の対象における腫瘍浸潤性 T r e g 細胞の数の激減を誘導する。いくつかの態様において、腫瘍浸潤性 T r e g 紹介細胞の数は、投与前の腫瘍浸潤性 T r e g 紹介細胞の数と比較して、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 4 5 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 5 5 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 %、または約 1 0 0 % 激減する。いくつかの態様において、抗 C C R 8 は、末梢の T r e g 紹介細胞と比較して腫瘍浸潤性 T r e g 紹介細胞を優先的に低減、激減、または殺傷する。30

【 0 1 7 5 】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、抗 C C R 8 抗体の投与後、対象における抗体依存性細胞傷害 (A D C C) を誘導する。いくつかの態様において、A D C C は、抗体またはその抗原結合部分の投与後、約 1 0 0 μ g / m L 以下の E C 5 0 を含む。いくつかの態様において、A D C C は、抗 C C R 8 抗体の投与後、約 1 0 0 μ g / m L 以下、約 9 0 μ g / m L 以下、約 8 0 μ g / m L 以下、約 7 0 μ g / m L 以下、約 6 0 μ g / m L 以下、約 5 0 μ g / m L 以下、約 4 5 μ g / m L 以下、約 4 0 μ g / m L 以下、約 3 5 μ g / m L 以下、約 3 0 μ g / m L 以下、約 3 0 μ g / m L 以下、約 2 5 μ g / m L 以下、約 2 0 μ g / m L 以下、約 1 5 μ g / m L 以下、約 1 0 μ g / m L 以下、約 5 μ g / m L 以下、約 1 μ g / m L 以下、約 0 . 5 μ g / m L 以下、約 μ g / m L 以下、約 0 . 1 μ g / m L 以下。40

10

20

30

40

50

/ mL 以下、または約 0 . 0 1 μ g / mL 以下の E C 5 0 を含む。いくつかの態様において、A D C C は、抗体またはその抗原結合部分の投与後、約 1 μ g / mL 以下の E C 5 0 を含む。いくつかの態様において、A D C C は、抗体またはその抗原結合部分の投与後、約 0 . 1 μ g / mL 以下の E C 5 0 を含む。

【 0 1 7 6 】

いずれの理論または特定の機序に拘束されることなく、腫瘍浸潤性 T r e g の C C R 8 シグナル伝達の阻害は、腫瘍微小環境における N K 細胞の活性化をもたらすと仮定する。活性化された N K 細胞は、その後、腫瘍浸潤性 T r e g を標的及び殺傷することができ、それにより、それらの数が減り、かつ腫瘍に対する免疫応答が強化される。したがって、いくつかの態様では、抗 C C R 8 抗体は、N K 細胞を活性化することができる。いくつかの態様において、N K 細胞は、腫瘍微小環境で活性化される。いくつかの態様において、N K 紡錘形細胞は、腫瘍浸潤性 N K 細胞である。N K 細胞の活性化は、当該技術分野において既知の技術を使用して測定することができる。いくつかの態様において、N K 細胞活性化は、活性化された N K 細胞の 1 つ以上のマーカーを発現する細胞の割合を測定することによって決定される。ある特定の態様において、N K 細胞活性化は、N K p 4 6 を発現しているが、C D 3 を発現していない腫瘍微小環境における細胞（例えば、N K p 4 6⁺ / C D 3⁻ 細胞）の割合を測定することによって決定される。

10

【 0 1 7 7 】

いくつかの態様において、N K 細胞活性化は、N K 細胞による 1 つ以上の標的遺伝子の発現の増加を特徴とする。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、N K 細胞の表面上の 4 - 1 B B の上方制御を誘導することができる。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、N K 細胞の表面上の I C A M - 1 の上方制御を誘導することができる。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、N K 細胞の表面上の 4 - 1 B B 及び I C A M - 1 の上方制御を誘導することができる。いくつかの態様において、腫瘍に抗 C C R 8 抗体を接触させた後の N K 細胞の表面上の 4 - 1 B B 及び / または I C A M - 1 のレベルは、接触前に採取された腫瘍試料中の N K 細胞の表面上の 4 - 1 B B 及び / または I C A M - 1 のレベルと比較して、少なくとも約 1 . 5 倍、 2 倍、 2 . 5 倍、 3 . 0 倍、 3 . 5 倍、 4 . 0 倍、 4 . 5 倍、 5 倍、 6 倍、 7 倍、 8 倍、 9 倍、または 1 0 倍上方制御される。

20

【 0 1 7 8 】

いくつかの態様において、N K 紹介細胞活性化は、N K 紹介細胞による 1 つ以上の標的遺伝子の発現の低減を特徴とする。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、N K 紹介細胞の表面上の C D 1 6 の下方制御を誘導することができる。いくつかの態様において、腫瘍に抗 C C R 8 抗体を接触させた後の N K 紹介細胞の表面上の C D 1 6 のレベルは、接触前に採取された腫瘍試料中の N K 紹介細胞の表面上の C D 1 6 のレベルと比較して、少なくとも約 1 . 5 倍、 2 倍、 2 . 5 倍、 3 . 0 倍、 3 . 5 倍、 4 . 0 倍、 4 . 5 倍、 5 倍、 6 倍、 7 倍、 8 倍、 9 倍、または 1 0 倍下方制御される。

30

【 0 1 7 9 】

いくつかの態様において、腫瘍微小環境における活性化された N K 紹介細胞の数は、腫瘍に抗 C C R 8 抗体を接触させる前に対象から得た腫瘍試料中の活性化された N K 紹介細胞の割合と比較して、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 4 5 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 5 5 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 %、または約 1 0 0 % 増加する。いくつかの態様において、腫瘍微小環境における活性化された N K 紹介細胞の割合は、腫瘍に抗 C C R 8 抗体を接触させる前に対象から得た腫瘍試料中の活性化された N K 紹介細胞の数と比較して、少なくとも約 1 . 5 倍、少なくとも約 2 倍、少なくとも約 2 . 5 倍、少なくとも約 3 倍、少なくとも約 3 . 5 倍、少なくとも約 4 倍、少なくとも約 4 . 5 倍、少なくとも約 5 倍、少なくとも約 6 倍、少なくとも約 7 倍、少なくとも約 8 倍、少なくとも約 9 倍、少なくとも約 1 0 倍、少

40

50

なくとも約15倍、または少なくとも約20倍増加する。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、腫瘍浸潤性TregのNK細胞媒介性殺傷を誘導することができる。

【0180】

本明細書に記載の抗CCR8抗体は、ヒトCCR8に特異的結合することができる。しかし、いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、非ヒト動物からのCCR8に結合することができる。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、ヒトCCR8及び非ヒト靈長類CCR8に特異的に結合することができる。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、ヒトCCR8及びカニクイザル(cyno)CCR8に結合することができる。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、非ヒトCCR8(例えば、cynoCCR8)よりも高い親和性でヒトCCR8に結合する。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、ヒトCCR8に結合するが、cynoCCR8には結合しない。

10

【0181】

いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、約100nM以下の平衡解離定数(K_D)でヒトCCR8に結合する。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、約50nM以下の K_D でヒトCCR8に結合する。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、約25nM以下の K_D でヒトCCR8に結合する。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、約20nM以下の K_D でヒトCCR8に結合する。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、約15nM以下の K_D でヒトCCR8に結合する。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、約10nM以下の K_D でヒトCCR8に結合する。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、約5nM以下の K_D でヒトCCR8に結合する。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、約1nM以下の K_D でヒトCCR8に結合する。いくつかの態様において、 K_D は、BIACORE(商標)によって測定される。ある特定の態様において、抗CCR8抗体は、BIACORE(商標)によって測定した際に、約10nM以下の K_D でヒトCCR8に結合する。ある特定の態様において、抗CCR8抗体は、BIACORE(商標)によって測定した際に、約1nM以下の K_D でヒトCCR8に結合する。

20

【0182】

本明細書にて開示される抗体及びその抗原結合部分によるCCR8の阻害は、任意の機序を通して起こり得る。任意の特定の機序に拘束されることなく、いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、腫瘍浸潤性Treg細胞によるCCR8の内在化を誘導する。表面のCCR8受容体の内在化により、受容体のそのリガンドに結合する能力が排除され、細胞内シグナル伝達が増強され、それにより腫瘍浸潤性Treg細胞におけるCCR8活性が有効に阻害される。ある特定の態様において、抗CCR8抗体は、腫瘍浸潤性Treg細胞で発現しているCCR8に結合する。

30

【0183】

いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、例えば、立体障害、構造の変化、CCR8受容体の内在化、またはこれらの任意の組み合わせを介して、CCR8及びそのリガンドの間の相互作用をブロックする。いくつかの態様において、CCR8のN末端細胞外ドメインへの抗CCR8抗体の結合により、例えば、構造変化を介して、及び/またはCCR8受容体の内在化を介して、Gタンパク質と相互作用するCCR8受容体の能力が阻害される。

40

【0184】

I I . A . エピトープ

本明細書に記載の抗体は、CCR8またはその断片のN末端細胞外ドメインに特異的に結合する。ヒトCCR8のN末端細胞外ドメインは、一般に、完全長CCR8配列のアミノ酸1~35で構成されると定義されている(例えば、配列番号171のアミノ酸1~35)(uniprot.org/uniprot/P51685を参照されたい)。ヒトCCR8のN末端細胞外ドメインのアミノ酸配列は、アミノ酸配列MDYTLSDLSVTTVTDYYYPDIFSSPCDAELIQTNKG(配列番号172)を含む。

【0185】

50

いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、例えば、配列番号172に記載されているような、ヒトCCR8のN末端細胞外ドメイン内の、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、または少なくとも10個のアミノ酸に結合する。いくつかの態様において、例えば、配列番号172に記載されているような、ヒトCCR8のN末端細胞外ドメイン内の、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、または少なくとも10個のアミノ酸は、連続している。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、例えば、配列番号172に記載されているような、ヒトCCR8のN末端細胞外ドメイン内の、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、または少なくとも10個の連続するアミノ酸に結合する。いくつかの態様において、例えば、配列番号172に記載されているような、ヒトCCR8のN末端細胞外ドメイン内の、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、または少なくとも10個のアミノ酸は、連続していない。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、ヒトCCR8のN末端細胞外ドメイン内の少なくとも1つのアミノ酸、及びヒトCCR8のN末端細胞外ドメイン内にないヒトCCR8の少なくとも1つのアミノ酸に結合する。

【 0 1 8 6 】

8 上のエピトープに結合する。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 1 7 2 のアミノ酸残基 1 5 ~ 2 0 から選択される 1 つ以上のアミノ酸を含む、ヒト C C R 8 上のエピトープに結合する。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 1 7 2 のアミノ酸残基 1 5 ~ 2 5 から選択される 1 つ以上のアミノ酸を含む、ヒト C C R 8 上のエピトープに結合する。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 1 7 2 のアミノ酸残基 1 5 ~ 3 0 から選択される 1 つ以上のアミノ酸を含む、ヒト C C R 8 上のエピトープに結合する。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 1 7 2 のアミノ酸残基 1 5 ~ 3 5 から選択される 1 つ以上のアミノ酸を含む、ヒト C C R 8 上のエピトープに結合する。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 1 7 2 のアミノ酸残基 2 0 ~ 2 5 から選択される 1 つ以上のアミノ酸を含む、ヒト C C R 8 上のエピトープに結合する。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 1 7 2 のアミノ酸残基 2 0 ~ 3 0 から選択される 1 つ以上のアミノ酸を含む、ヒト C C R 8 上のエピトープに結合する。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 1 7 2 のアミノ酸残基 2 0 ~ 3 5 から選択される 1 つ以上のアミノ酸を含む、ヒト C C R 8 上のエピトープに結合する。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 1 7 2 のアミノ酸残基 2 5 ~ 3 0 から選択される 1 つ以上のアミノ酸を含む、ヒト C C R 8 上のエピトープに結合する。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 1 7 2 のアミノ酸残基 2 5 ~ 3 5 から選択される 1 つ以上のアミノ酸を含む、ヒト C C R 8 上のエピトープに結合する。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 1 7 2 のアミノ酸残基 3 0 ~ 3 5 から選択される 1 つ以上のアミノ酸を含む、ヒト C C R 8 上のエピトープに結合する。10
20

【 0 1 8 7 】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 1 8 0 ~ 2 0 0 から選択されるアミノ酸配列を含む、ヒト C C R 8 のエピトープに結合する。

【 0 1 8 8 】

I I . B . 抗体配列

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、全抗体、例えば、2つの軽鎖ポリペプチド及び2つの重鎖ポリペプチドを含む抗体を含む。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、C C R 8 に結合する能力を保持する全抗体の断片を含む。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、一本鎖抗体である。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、一本鎖 F v 断片 (s c F v) である。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、F d 断片である。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、F a b 断片である。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、F a b ' 断片である。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、F (a b ')₂ 断片である。いくつかの態様において、いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、イントラボディ、ミニボディ、トリアボディ、またはダイアボディから選択される。30

【 0 1 8 9 】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、可変重鎖 (V H) 及び可変軽鎖 (V L) を含む。いくつかの態様において、V H は、V H 相補性決定領域 (C D R) 1、V H C D R 2 及び V H C D R 3 を含み、かつ V L は、V L C D R 1、V L C D R 2、及び V L C D R 3 を含む。いくつかの態様において、V H C D R 1 は、表 2 A に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V H C D R 1 は、配列番号 2 0 1 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V H C D R 1 は、配列番号 2 0 2 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V H C D R 1 は、配列番号 2 0 3 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V H C D R 1 は、配列番号 2 0 4 に記載されているアミノ酸配列を含む。40

【表 2 A】

表 2 A : VH CDR 1 コンセンサス配列

配列番号	VH CDR 1 コンセンサス配列
201	(S/D/G/A) Y (Y/A/T) M (H/L/N)
202	(D/G/A) Y (A/T) M (H/L/N)
203	(G/A) YM (L/N)
204	(S/D) Y (Y/A) MH

注意：上記の括弧内（及び本開示の他の部分）に記載されているアミノ酸残基は、その特定の位置にあるアミノ酸の選択肢を示している。例えば、Y (Y/A) MHは、配列が、YY MHまたはYAMHのいずれかであることを意味する。

10

【0190】

いくつかの態様において、VH CDR 2 は、表 2 B に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VH CDR 2 は、配列番号 205 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VH CDR 2 は、配列番号 206 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VH CDR 2 は、配列番号 207 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VH CDR 2 は、配列番号 208 に記載されているアミノ酸配列を含む。

20

【表 2 B】

表 2 B : VH CDR 2 コンセンサス配列

配列番号	VH CDR 2 コンセンサス配列
205	(I/G/A) I (N/S/T) (P/W/A) (S/N) (G/S) G (S/R) (T/I) (S/G/Y) YA (Q/D) (K/S) (F/V) (Q/K) G
206	A I (T/S) ASGGRTYYADSVKG
207	(G/A) I (T/S) (W/A) (N/S) (S/G) G (S/R) (I/T) (G/Y) YADSVKG
208	(I/G) I (N/S) (P/W) (S/N) (G/S) GS (T/I) (S/G) YA (Q/D) (K/S) (F/V) (Q/K) G

30

【0191】

いくつかの態様において、VH CDR 3 は、表 2 C に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VH CDR 3 は、配列番号 209 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VH CDR 3 は、配列番号 210 に記載されているアミノ酸配列を含む。

40

50

【表 2 C】

表 2 C : VH CDR 3 コンセンサス配列

配列番号	VH CDR 3 コンセンサス配列
209	(A/G) V (R/G) N (R/G) F R F D Y
210	G R (K/V/D/E/R) S Y R (D/E/K/V) S L R F D Y

10

【0192】

いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号201に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR1、配列番号205に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR2、及び配列番号209に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号204に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR1、配列番号205に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR2、及び配列番号209に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号201に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR1、配列番号208に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR2、及び配列番号209に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号204に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR1、配列番号208に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR2、及び配列番号209に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号201に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR1、配列番号208に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR2、及び配列番号209に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号201に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR1、配列番号208に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR2、及び配列番号209に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号202に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR1、配列番号206に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR2、及び配列番号210に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号202に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR1、配列番号207に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR2、及び配列番号210に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号203に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR1、配列番号206に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR2、及び配列番号210に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号203に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR1、配列番号207に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR2、及び配列番号210に記載されているアミノ酸配列を有するVH CDR3を含む。

【0193】

いくつかの態様において、VL CDR1は、表3Aに記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VL CDR1は、配列番号211に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VL CDR1は、配列番号212に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VL CDR1は、配列番号213に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VL CDR1は、配列番号214に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VL CDR1は、配列番号214に記載されているアミノ酸配列を含む。

20

30

30

40

50

L C D R 1 は、配列番号 215 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L C D R 1 は、配列番号 216 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L C D R 1 は、配列番号 217 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L C D R 1 は、配列番号 218 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L C D R 1 は、配列番号 219 に記載されているアミノ酸配列を含む。

【表 3 A】

表 3 A : V L C D R 1 コンセンサス配列

配列番号	V L C D R 1 コンセンサス配列
211	S S Y (T/A) G (N/S/P) (I/R/V/S) (N/V/T) (L/-) (P/F/Y/H) VV
212	S S Y (T/A) G (N/S) (I/R/S) (N/V/T) (L/-) (P/F/Y/H) VV
213	S S Y A G S S T (F/Y) VV
214	S S Y A G S (R/I) (V/T) (F/H) VV
215	(A/G) (T/A) WD (Y/S) S L (T/R) (A/M) (V/W) V
216	(A/G) (T/A) WD (Y/S) S L (T/R/S) (A/M) (V/W) V
217	(A/G) TWD (Y/S) S L (T/S) A (V/W) V
218	G (A/T) WD S S L (R/S) (M/A) WV
219	(S/T) G (S/T) (G/S) S N I G (N/K) N (Y/F) VS

10

20

30

40

【0194】

いくつかの態様において、V L C D R 2 は、表 3 B に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L C D R 2 は、配列番号 220 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L C D R 2 は、配列番号 221 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L C D R 2 は、配列番号 222 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L C D R 2 は、配列番号 223 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L C D R 2 は、配列番号 224 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L C D R 2 は、配列番号 225 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L C D R 2 は、配列番号 226 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L C D R 2 は、配列番号 227 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L C D R 2 は、配列番号 228 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L C D R 2 は、配列番号 229 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L C D R 2 は、配列番号 230 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L C D R 2 は、配列番号 231 に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L C D R 2 は、配列番号 232 に記載されているアミノ酸配列を含む。

50

【表 3 B】

表3B : VL CDR 2 コンセンサス配列

配列番号	VL CDR 2 コンセンサス配列
220	E (V/A) (N/T/I/S) KRPS
221	E (V/A) (N/T/S) KRPS
222	EV (T/S) KRPS
223	E (A/V) TKRPS
224	EV (N/S) KRPS
225	EV (N/T) KRPS
226	DN (D/T) (K/R) PS
227	DN (D/T/N) (K/R) RPS
228	DN (D/N) KRPS
229	DN (T/N) (K/R) RPS
230	D (N/D) (D/T/N) (K/R) RPS
231	D (N/D) (D/N) KRPS
232	D (N/D) (T/N) (K/R) RPS

10

20

30

【0195】

いくつかの態様において、VL CDR 3は、表3Cに記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VL CDR 3は、配列番号233に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VL CDR 3は、配列番号234に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VL CDR 3は、配列番号235に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VL CDR 3は、配列番号236に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VL CDR 3は、配列番号236に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VL CDR 3は、配列番号236に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VL CDR 3は、配列番号237に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VL CDR 3は、配列番号238に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VL CDR 3は、配列番号239に記載されているアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、VL CDR 3は、配列番号240に記載されているアミノ酸配列を含む。

40

50

【表 3 C】

表3C : VL CDR3コンセンサス配列

配列番号	VL CDR3コンセンサス配列
233	S S Y (T/A) G (N/S/P) (I/R/V/S) (N/V/T) (L/-) (P/F/Y/H) VV
234	S S Y (T/A) G (N/S) (I/R/S) (N/V/T) (L/-) (P/F/Y/H) VV
235	S S Y A G S S T (F/Y) VV
236	S S Y A G S (R/I) (V/T) (F/H) VV
237	(A/G) (T/A) WD (Y/S) SL (T/R) (A/M) (V/W) V
238	(A/G) (T/A) WD (Y/S) SL (T/R/S) (A/M) (V/W) V
239	(A/G) TWD (Y/S) SL (T/S) A (V/W) V
240	G (A/T) WD S S L (R/S) (M/A) WV

10

20

【0196】

いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号211に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR1、配列番号220に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR2、及び配列番号233に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号212に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR1、配列番号221に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR2、及び配列番号234に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号213に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR1、配列番号222に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR2、及び配列番号235に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号213に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR1、配列番号223に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR2、及び配列番号236に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号213に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR1、配列番号223に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR2、及び配列番号235に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号213に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR1、配列番号223に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR2、及び配列番号235に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号217に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR1、配列番号227に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR2、及び配列番号238に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号218に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR1、配列番号231に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR2、及び配列番号239に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号219に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR1、配列番号232に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR2、及び配列番号240に記載されているアミノ酸配列を有するVL CDR3を含む。

30

40

【0197】

50

いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体の V H C D R 3 は、配列番号 7、17、27、37、47、57、67、77、87、97、107、117、127、137、147、157、及び 167 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体の V H C D R 2 は、配列番号 6、16、26、36、46、56、66、76、86、96、106、116、126、136、146、156、及び 166 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体の V H C D R 1 は、配列番号 5、15、25、35、45、55、65、75、85、95、105、115、125、135、145、155、及び 165 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

10

【0198】

いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体の V H C D R 3 は、配列番号 47、107、117、137、及び 147 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体の V H C D R 2 は、配列番号 46、106、116、136、及び 146 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体の V H C D R 1 は、配列番号 45、105、115、135、及び 145 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0199】

いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体の V H C D R 3 は、配列番号 7、17、27、37、57、67、77、87、97、127、157、及び 167 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体の V H C D R 2 は、配列番号 6、16、26、36、56、66、76、86、96、126、156、及び 166 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体の V H C D R 2 は、配列番号 5、15、25、35、55、65、75、85、95、125、155、及び 165 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

20

【0200】

いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体の V L C D R 3 は、配列番号 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、及び 170 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体の V L C D R 2 は、配列番号 9、19、29、39、49、59、69、79、89、99、109、119、129、139、149、159、及び 169 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体の V L C D R 1 は、配列番号 8、18、28、38、48、58、68、78、88、98、108、118、128、138、148、158、及び 168 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

30

【0201】

いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体の V L C D R 3 は、配列番号 50、110、120、140、及び 150 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体の V L C D R 2 は、配列番号 49、109、119、139、及び 149 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体の V L C D R 1 は、配列番号 48、108、118、138、及び 148 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

40

【0202】

いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体の V L C D R 3 は、配列番号 10、20、30、40、60、70、80、90、100、130、160、及び 170 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、抗 C

50

C R 8 抗体の V L C D R 2 は、配列番号 9、19、29、39、59、69、79、89、99、129、159、及び 169 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体の V L C D R 2 は、配列番号 8、18、28、38、58、68、78、88、98、128、158、及び 168 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

【 0 2 0 3 】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 45 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 46 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 47 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 48 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 49 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 50 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、を含む。

【 0 2 0 4 】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 105 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 106 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 107 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 108 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 109 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 110 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、を含む。

【 0 2 0 5 】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 115 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 116 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 117 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 118 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 119 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 120 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、を含む。

【 0 2 0 6 】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 135 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 136 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 137 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 138 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 139 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 140 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、を含む。

【 0 2 0 7 】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 145 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 146 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 147 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 148 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 149 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 150 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、を含む。

【 0 2 0 8 】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 5 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 6 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 10 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、を含む。

【 0 2 0 9 】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 15 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 16 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 17 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 18 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 19 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 20 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、を含む。

10

20

30

40

50

R 2、配列番号 1 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 1 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 1 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 2 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、を含む。

【 0 2 1 0 】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 2 5 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1 、配列番号 2 6 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2 、配列番号 2 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3 、配列番号 2 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1 、配列番号 2 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2 、及び配列番号 3 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3 、を含む。

(0 2 1 1)

いくつかの態様において、抗 CCCR8 抗体は、配列番号 35 に記載されているアミノ酸配列を含む VH CDR1、配列番号 36 に記載されているアミノ酸配列を含む VH CDR2、配列番号 37 に記載されているアミノ酸配列を含む VH CDR3、配列番号 38 に記載されているアミノ酸配列を含む VL CDR1、配列番号 39 に記載されているアミノ酸配列を含む VL CDR2、及び配列番号 40 に記載されているアミノ酸配列を含む VL CDR3、を含む。

(0 2 1 2)

いくつかの態様において、抗 CCCR8 抗体は、配列番号 55 に記載されているアミノ酸配列を含む VH_CDR1、配列番号 56 に記載されているアミノ酸配列を含む VH_CDR2、配列番号 57 に記載されているアミノ酸配列を含む VH_CDR3、配列番号 58 に記載されているアミノ酸配列を含む VL_CDR1、配列番号 59 に記載されているアミノ酸配列を含む VL_CDR2、及び配列番号 60 に記載されているアミノ酸配列を含む VL_CDR3、を含む。

[0 2 1 3]

いくつかの態様において、抗 CCCR8 抗体は、配列番号 65 に記載されているアミノ酸配列を含む VH CDR1、配列番号 66 に記載されているアミノ酸配列を含む VH CDR2、配列番号 67 に記載されているアミノ酸配列を含む VH CDR3、配列番号 68 に記載されているアミノ酸配列を含む VL CDR1、配列番号 69 に記載されているアミノ酸配列を含む VL CDR2、及び配列番号 70 に記載されているアミノ酸配列を含む VL CDR3、を含む。

[0 2 1 4]

いくつかの態様において、抗 CCCR8 抗体は、配列番号 75 に記載されているアミノ酸配列を含む V_H CDR1、配列番号 76 に記載されているアミノ酸配列を含む V_H CDR2、配列番号 77 に記載されているアミノ酸配列を含む V_H CDR3、配列番号 78 に記載されているアミノ酸配列を含む V_L CDR1、配列番号 79 に記載されているアミノ酸配列を含む V_L CDR2、及び配列番号 80 に記載されているアミノ酸配列を含む V_L CDR3、を含む。

【 0 2 1 5 】

いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体は、配列番号 85 に記載されているアミノ酸配列を含む VH CDR1、配列番号 86 に記載されているアミノ酸配列を含む VH CDR2、配列番号 87 に記載されているアミノ酸配列を含む VH CDR3、配列番号 88 に記載されているアミノ酸配列を含む VL CDR1、配列番号 89 に記載されているアミノ酸配列を含む VL CDR2、及び配列番号 90 に記載されているアミノ酸配列を含む VL CDR3 を含む。

【 0 2 1 6 】

いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体は、配列番号 95 に記載されているアミノ酸配列を含む VH_CDR1、配列番号 96 に記載されているアミノ酸配列を含む VH_CDR2、配列番号 97 に記載されているアミノ酸配列を含む VH_CDR3、配列番号 98

に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 9 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 1 0 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、を含む。

【 0 2 1 7 】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 1 2 5 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 1 2 6 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 1 2 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 1 2 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 1 2 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 1 3 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、を含む。

10

【 0 2 1 8 】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 1 5 5 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 1 5 6 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 1 5 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 1 5 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 1 5 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 1 6 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、を含む。

20

【 0 2 1 9 】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 1 6 5 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 1、配列番号 1 6 6 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 2、配列番号 1 6 7 に記載されているアミノ酸配列を含む V H C D R 3、配列番号 1 6 8 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 1、配列番号 1 6 9 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 2、及び配列番号 1 7 0 に記載されているアミノ酸配列を含む V L C D R 3、を含む。

20

【 0 2 2 0 】

いくつかの態様において、V H 鎖は、配列番号 4 1、1 0 1、1 1 1、1 3 1、及び 1 4 1 から選択されるアミノ酸に対して少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、または少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V H 鎖は、配列番号 4 1、1 0 1、1 1 1、1 3 1、及び 1 4 1 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L 鎖は、配列番号 4 2、1 0 2、1 1 2、1 3 2、及び 1 4 2 から選択されるアミノ酸に対して少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、または少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L 鎖は、配列番号 4 2、1 0 2、1 1 2、1 3 2、及び 1 4 2 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V H 鎖は、配列番号 4 1、1 0 1、1 1 1、1 3 1、及び 1 4 1 から選択されるアミノ酸に対して少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、または少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、V L 鎖は、配列番号 4 2、1 0 2、1 1 2、1 3 2、及び 1 4 2 から選択されるアミノ酸に対して少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、または少なくとも約 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、ここで、抗 C C R 8 抗体は、c y n o C C R 8 に結合しない。いくつかの態様において、V H 鎖は、配列番号 4 1、1 0 1、1 1 1、1 3 1、及び 1 4 1 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、かつ、V L 鎖は、配列番号 4 2、1 0 2、1 1 2、1 3 2、及び 1 4 2 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、ここで、抗 C C R 8 抗体は、c y n o C C R 8 に結合しない。

30

【 0 2 2 1 】

40

50

いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体は、配列番号 4 1 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH鎖、及び配列番号 4 2 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL鎖を含み、ここで、抗 CCR8 抗体は、cyno-CCR8 に結合しない。いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体は、配列番号 4 1 に記載されているアミノ酸配列を含む VH鎖、及び配列番号 4 2 に記載されているアミノ酸配列を含む VL鎖を含み、ここで、抗 CCR8 抗体は、cyno-CCR8 に結合しない。

【 0 2 2 2 】

いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号101に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号102に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL鎖を含み、ここで、抗CCR8抗体は、cynoCCR8に結合しない。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号101に記載されているアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号102に記載されているアミノ酸配列を含むVL鎖を含み、ここで、抗CCR8抗体は、cynoCCR8に結合しない。

【 0 2 2 3 】

いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号111に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号112に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL鎖を含み、ここで、抗CCR8抗体は、cynoCCR8に結合しない。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号111に記載されているアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号112に記載されているアミノ酸配列を含むVL鎖を含み、ここで、抗CCR8抗体は、cynoCCR8に結合しない。

〔 0 2 2 4 〕

いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号131に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号132に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL鎖を含み、ここで、抗CCR8抗体は、cyno-CCR8に結合しない。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号131に記載されているアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号132に記載されているアミノ酸配列を含むVL鎖を含み、ここで、抗CCR8抗体は、cyno-CCR8に結合しない。

(0 2 2 5)

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 1 4 1 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なく

とも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 鎖、及び配列番号 142 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L 鎖を含み、ここで、抗 C C R 8 抗体は、c y n o C C R 8 に結合しない。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 141 に記載されているアミノ酸配列を含む V H 鎖、及び配列番号 142 に記載されているアミノ酸配列を含む V L 鎖を含み、ここで、抗 C C R 8 抗体は、c y n o C C R 8 に結合しない。

【0226】

いくつかの態様において、V H 鎖は、配列番号 1、11、21、31、51、61、71、81、91、121、151、及び 161 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L 鎖は、配列番号 1、11、21、31、51、61、71、81、91、121、151、及び 161 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L 鎖は、配列番号 2、12、22、32、52、62、72、82、92、122、152、及び 162 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V L 鎖は、配列番号 2、12、22、32、52、62、72、82、92、122、152、及び 162 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、V H 鎖は、配列番号 1、11、21、31、51、61、71、81、91、121、151、及び 161 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、V L 鎖は、配列番号 2、12、22、32、52、62、72、82、92、122、152、及び 162 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含み、ここで、抗 C C R 8 抗体は、ヒト C C R 8 及び c y n o C C R 8 に結合する。いくつかの態様において、V H 鎖は、配列番号 1、11、21、31、51、61、71、81、91、121、151、及び 161 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、かつ、V L 鎖は、配列番号 2、12、22、32、52、62、72、82、92、122、152、及び 162 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、ここで、抗 C C R 8 抗体は、ヒト C C R 8 及び c y n o C C R 8 に結合する。

【0227】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 1 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 鎖、及び配列番号 2 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L 鎖を含み、ここで、抗 C C R 8 抗体は、ヒト C C R 8 及び c y n o C C R 8 に結合する。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 1 に記載されているアミノ酸配列を

10

20

30

40

50

含む V H 鎖、及び配列番号 2 に記載されているアミノ酸配列を含む V L 鎖を含み、ここで
、抗 C C R 8 抗体は、ヒト C C R 8 及び c y n o C C R 8 に結合する。

【 0 2 2 8 】

いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号11に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号12に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL鎖を含み、ここで、抗CCR8抗体は、ヒトCCR8及びcynoCCR8に結合する。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号11に記載されているアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号12に記載されているアミノ酸配列を含むVL鎖を含み、ここで、抗CCR8抗体は、ヒトCCR8及びcynoCCR8に結合する。

10

【 0 2 2 9 】

いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号21に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号22に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL鎖を含み、ここで、抗CCR8抗体は、ヒトCCR8及びcynoCCR8に結合する。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号21に記載されているアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号22に記載されているアミノ酸配列を含むVL鎖を含み、ここで、抗CCR8抗体は、ヒトCCR8及びcynoCCR8に結合する。

20

[0 2 3 0]

いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体は、配列番号 31 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH鎖、及び配列番号 32 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL鎖を含み、ここで、抗 CCR8 抗体は、ヒト CCR8 及び cyno CCR8 に結合する。いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体は、配列番号 31 に記載されているアミノ酸配列を含む VH鎖、及び配列番号 32 に記載されているアミノ酸配列を含む VL鎖を含み、ここで、抗 CCR8 抗体は、ヒト CCR8 及び cyno CCR8 に結合する。

30

[0 2 3 1]

いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体は、配列番号 51 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH鎖、及び配列番号 52 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL鎖を含み、ここで、抗 CCR8 抗体は、ヒト CCR8 及び cyno CCR8 に結合する。いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体は、配列番号 51 に記載されているアミノ酸配列を含む VH鎖、及び配列番号 52 に記載されているアミノ酸配列を含む VL鎖を含み、ここで、抗 CCR8 抗体は、ヒト CCR8 及び cyno CCR8 に結合する。

10

【 0 2 3 2 】

いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号61に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号62に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL鎖を含み、ここで、抗CCR8抗体は、ヒトCCR8及びcynoCCR8に結合する。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号61に記載されているアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号62に記載されているアミノ酸配列を含むVL鎖を含み、ここで、抗CCR8抗体は、ヒトCCR8及びcynoCCR8に結合する。

10

【 0 2 3 3 】

いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体は、配列番号 71 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH鎖、及び配列番号 72 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL鎖を含み、ここで、抗 CCR8 抗体は、ヒトCCR8 及び cyno CCR8 に結合する。いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体は、配列番号 71 に記載されているアミノ酸配列を含む VH鎖、及び配列番号 72 に記載されているアミノ酸配列を含む VL鎖を含み、ここで、抗 CCR8 抗体は、ヒトCCR8 及び cyno CCR8 に結合する。

20

【 0 2 3 4 】

いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体は、配列番号 8.1 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VH 鎖、及び配列番号 8.2 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む VL 鎖を含み、ここで、抗 CCR8 抗体は、ヒト CCR8 及び cyno CCR8 に結合する。いくつかの態様において、抗 CCR8 抗体は、配列番号 8.1 に記載されているアミノ酸配列を含む VH 鎖、及び配列番号 8.2 に記載されているアミノ酸配列を含む VL 鎖を含み、ここで、抗 CCR8 抗体は、ヒト CCR8 及び cyno CCR8 に結合する。

30

【 0 2 3 5 】

いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号91に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号92に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVL鎖を含み、ここで、抗CCR8抗体は、ヒトCCR8及びcynoCCR8に結合する。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、配列番号91に記載されているアミノ酸配列を含むVH鎖、及び配列番号92に記載されているアミノ酸配列を含むVL鎖を含み、ここで、抗CCR8抗体は、ヒトCCR8及びcynoCCR8に結合する。

40

【 0 2 3 6 】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 1 2 1 に記載されているアミノ

50

酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 鎖、及び配列番号 122 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L 鎖を含み、ここで、抗 C C R 8 抗体は、ヒト C C R 8 及び c y n o C C R 8 に結合する。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 121 に記載されているアミノ酸配列を含む V H 鎖、及び配列番号 122 に記載されているアミノ酸配列を含む V L 鎖を含み、ここで、抗 C C R 8 抗体は、ヒト C C R 8 及び c y n o C C R 8 に結合する。

【0237】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 151 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 鎖、及び配列番号 152 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L 鎖を含み、ここで、抗 C C R 8 抗体は、ヒト C C R 8 及び c y n o C C R 8 に結合する。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 151 に記載されているアミノ酸配列を含む V H 鎖、及び配列番号 152 に記載されているアミノ酸配列を含む V L 鎖を含み、ここで、抗 C C R 8 抗体は、ヒト C C R 8 及び c y n o C C R 8 に結合する。

【0238】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 161 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V H 鎖、及び配列番号 162 に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも約 80%、少なくとも約 85%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 96%、少なくとも約 97%、少なくとも約 98%、または少なくとも約 99% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む V L 鎖を含み、ここで、抗 C C R 8 抗体は、ヒト C C R 8 及び c y n o C C R 8 に結合する。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、配列番号 161 に記載されているアミノ酸配列を含む V H 鎖、及び配列番号 162 に記載されているアミノ酸配列を含む V L 鎖を含み、ここで、抗 C C R 8 抗体は、ヒト C C R 8 及び c y n o C C R 8 に結合する。

【0239】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、ヒト抗体である。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、ヒト化抗体である。いくつかの態様において、抗 C C R 8 は、キメラ抗体である。

【0240】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g M、I g A 1、I g A 2、I g D、及び I g E 抗体からなる群から選択される。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、I g G 1 抗体である。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、I g G 4 抗体である。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、野生型 I g G 1 重鎖定常領域を含む。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、野生型 I g G 4 重鎖定常領域を含む。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、少なくとも 1 つの突然変異を含む F c ドメインを含む。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、突然変異型 I g G 1 重鎖定常領域を含む。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、突然変異型 I g G 4 重鎖定常領域を含む。いくつかの態様において、突然変異型 I g G 4 重鎖定常領域は、E U ナンバリングによる置換 S 228P、L 235E、L 235A、のいずれか 1 つ、またはこれらの組み合わせを含む。

10

20

30

40

50

【 0 2 4 1 】

いくつかの態様において、本開示は、上述の態様のうちいずれか1つによる抗CCR8抗体と、ヒトCCR8上の同じエピトープに実質的に結合する抗体またはその抗原結合部分を提供する。いくつかの態様において、本開示は、上述の態様のうちいずれか1つによる抗CCR8抗体と、ヒトCCR8に結合する際に交差競合する抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【 0 2 4 2 】

いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、その対応する未改変の定常領域と比較して、改良されたエフェクター機能を有する改変された重鎖定常領域を含む。抗CCR8抗体の定常領域に関するエフェクター機能は、定常領域またはFc領域の特性を改変することによって調節することができる。改変されたエフェクター機能は、例えば、抗体依存性細胞傷害(ADCC)、補体依存性細胞傷害(CDCC)、アポトーシス、1つ以上のFc受容体への結合、及び炎症誘発性応答などの活性のうち1つ以上の調節を含む。調節とは、定常領域の未改変の形態の活性と比較して、改変された定常領域を含む対象抗体が呈するエフェクター機能活性の増強、低下、または排除を指す。特定の態様において、調節は、活性が消滅するか、または完全に存在しない状況を含む。

10

【 0 2 4 3 】

一態様において、抗CCR8抗体は、IgG4重鎖定常領域を含む。一態様において、IgG4重鎖定常領域は、野生型IgG4重鎖定常領域である。別の態様では、IgG4定常領域は、例えば、EUNANBリングによる突然変異、例えば、S228P及びL235EまたはL235Aの一方または両方を含む(Kabat, E. A., et al.、上記)。一態様において、本明細書に記載の抗CCR8抗体は、IgG1定常領域を含む。一態様において、IgG1重鎖定常領域は、野生型IgG1重鎖定常領域である。別の態様では、IgG1重鎖定常領域は、突然変異を含む。

20

【 0 2 4 4 】

改変されたFcR結合親和性及び/またはADCC活性及び/または改変されたCDC活性を有する改変された定常領域は、未改変の形態の定常領域と比較して、強化または低下したFcR結合活性及び/またはADCC活性及び/またはCDC活性を有するポリペプチドである。FcRへの結合が強化されたことを示す改変された定常領域は、未改変のポリペプチドよりも親和性が高い少なくとも1つのFcRに結合する。FcRへの結合が低下されたことを示す改変された定常領域は、未改変の形態の定常領域よりも親和性が低い少なくとも1つのFcRに結合する。FcRへの結合が低下されたことを示すこのような変異体は、FcRに対する天然配列免疫グロブリン定常領域またはFc領域の結合のレベルと比較して、FcRへのわずかな、または測定不可能な結合、例えば、0~50%(例えば、50、49、48、47、46、45、44、43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または1%)のFcRへの結合を有する場合がある。同様に、調節されたADCC及び/またはCDC活性を示す改変された定常領域は、未改変の定常領域と比較して、増強または低下したADCC及び/またはCDC活性を呈する場合がある。

30

【 0 2 4 5 】

いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、増強されたエフェクター機能を呈する。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、ハイブリッド定常領域、またはその一部分、例えば、G2/G4ハイブリッド定常領域を含む(例えば、Burton et al. (1992) Adv Immun 51:1-18, Canfield et al. (1991) J Exp Med 173:1483-1491、及びMueller et al. (1997) Mol Immunol 34(6):441-452を参照されたい)。

40

【 0 2 4 6 】

50

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、強化された補体依存性細胞傷害性（ C D C ）を呈する改変された定常領域を含む。調節された C D C 活性は、1つ以上のアミノ酸置換、挿入、または欠失を抗体の F c 領域に導入することによって実現することができる。例えば、米国特許番号第 6,194,551 を参照されたい。代替または追加として、システイン残基（複数可）を、F c 領域に導入して、それにより、この領域における鎖間ジスルフィド結合形成を可能にしてもよい。このように生成されたホモ二量体抗体は、改変された内在化能力、及び／または増強された補体媒介性細胞殺傷性を有する場合がある。例えば、Caron et al. (1992) J Exp Med 176:1191-1195 and Shope (1992) Immunol 148:2918-2922、PCT公開番号第 WO 99/51642 号及び第 WO 94/29351 号、Duncan and Winter (1988) Nature 322:738-40、ならびに米国特許第 5,648,260 号及び第 5,624,821 号を参照されたい。
10

【 0247 】

いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、二重特異性抗体、二重特異性 T 細胞誘導抗体（ BiTE ）、多重特異性抗体、バイパラトピック抗体、免疫複合体、抗体薬物複合体、またはこれらの任意の組み合わせである。

【 0248 】

I I . C . 抗体変異体及び免疫複合体

本開示のある特定の態様は、ヒト C C R 8 に結合する第 1 抗原結合領域、及び第 2 抗原に結合する第 2 抗原結合領域を含む抗体に関し、ここで、該第 1 抗原結合領域は、本明細書に記載の抗 C C R 8 抗体を含む。いくつかの態様において、抗体は、例えば、2つの抗原のみに結合することができる二重特異性抗体である。いくつかの態様において、抗体は、例えば、3つ以上の抗原に結合することができる多重特異性抗体である。いくつかの態様において、多重特異性抗体は、少なくとも約 3 個の抗原、少なくとも約 4 個の抗原、少なくとも約 5 個の抗原、または少なくとも約 6 個の抗原に結合することができる。
20

【 0249 】

いくつかの態様において、抗体は、バイパラトピック抗体である。バイパラトピック抗体は、単一のポリペプチド標的上の 2 つのエピトープに結合することができる。いくつかの態様において、バイパラトピック抗体は、第 1 抗原結合領域及び第 2 抗原結合領域を含み、ここで、該第 1 抗原結合領域及び／または該第 2 抗原結合領域は、本明細書にて開示される抗 C C R 8 抗体を含む。
30

【 0250 】

いくつかの態様において、多重特異性抗体は、二重特異性 T 細胞誘導抗体（ BiTE ）である。 BiTE 構築物は、T 細胞上の C D 3 受容体に結合する第 1 抗原結合領域及び第 2 抗原特異的結合領域を含む。いくつかの態様において、 BiTE は、 C D 3 に結合する第 1 抗原結合領域、及びヒト C C R 8 に結合する第 2 抗原結合領域を含み、ここで、該第 2 抗原結合領域は、本明細書にて開示される抗 C C R 8 抗体を含む。

【 0251 】

いくつかの態様において、二重特異性抗体、多重特異性抗体、 BiTE 、またはバイパラトピック抗体は、第 1 V H C D R 1 、第 1 V H C D R 2 、及び第 1 V H C D R 3 ；第 1 V L C D R 1 、第 1 V L C D R 2 、及び第 1 V L C D R 3 を含む第 1 V L ドメイン；第 2 V H C D R 1 、第 2 V H C D R 2 、及び第 2 V H C D R 3 を含む第 2 V H ドメイン；ならびに、第 2 V L C D R 1 、第 2 V L C D R 2 、及び第 2 V L C D R 3 を含む第 2 V L ドメイン、を含み、ここで、(a) 第 1 V H C D R 1 は、配列番号 45 、 105 、 115 、 135 、及び 145 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、(b) 第 1 V H C D R 2 は、配列番号 46 、 106 、 116 、 136 、及び 146 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、(c) 第 1 V H C D R 3 は、配列番号 47 、 107 、 117 、 137 、及び 147 に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、(a) 第 1 V L C D R 1 は、配列番号 48 、 108 、 118 、 138 、及び 148 に記載さ
40

れているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、(b)第1VL CDR2は、配列番号49、109、119、139、及び149に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、かつ(c)第1VL CDR3は、配列番号50、110、120、140、及び150に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0252】

いくつかの態様において、(a)VH CDR1は、配列番号5、15、25、35、55、65、75、85、95、125、155、及び165に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、(b)VH CDR2は、配列番号6、16、26、36、56、66、76、86、96、126、156、及び166に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、かつ(c)VH CDR3は、配列番号7、17、27、37、57、67、77、87、97、127、157、及び167に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、(a)VL CDR1は、配列番号8、18、28、38、58、68、78、88、98、128、158、及び168に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、(b)VL CDR2は、配列番号9、19、29、39、59、69、79、89、99、129、159、及び169に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、かつ(c)VL CDR3は、配列番号10、20、30、40、60、70、80、90、100、130、160、及び170に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。10

【0253】

いくつかの態様において、抗体は、バイパラトピック抗体であり、かつ(a)第2VH CDR1は、配列番号5、15、25、35、55、65、75、85、95、125、155、及び165に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、(b)第2VH CDR2は、配列番号6、16、26、36、56、66、76、86、96、126、156、及び166に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、かつ(c)第2VH CDR3は、配列番号7、17、27、37、57、67、77、87、97、127、157、及び167に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、抗体は、バイパラトピック抗体であり、かつ(a)第2VL CDR1は、配列番号8、18、28、38、58、68、78、88、98、128、158、及び168に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、(b)第2VL CDR2は、配列番号9、19、29、39、59、69、79、89、99、129、159、及び169に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含み、かつ(c)第2VL CDR3は、配列番号10、20、30、40、60、70、80、90、100、130、160、及び170に記載されているアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列を含む。20

【0254】

本開示のある特定の態様は、本明細書にて開示される抗CCR8抗体を含む免疫複合体に関する。いくつかの態様において、免疫複合体は、抗体薬物複合体である。免疫複合体は、本明細書にて開示される抗CCR8抗体に連結された当技術分野で既知の任意の細胞傷害性薬剤を含むことができる。いくつかの態様において、抗体薬物複合体は、メイタンシノイド(例えば、メイタイシン)、ドラスタチン、アウリストチン薬物類似体、クリプトフィシン、デュオカルマイシン誘導体(例えば、CC-1065類似体及びデュオカルマイシン)、エンジイン抗生物質(例えば、エスペラマイシン及びカリケアマイシン)、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)、及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される細胞傷害性薬剤を含む。抗CCR8抗体及び細胞傷害性薬剤を含む抗体薬物複合体は、NK細胞及びマクロファージを含む、エフェクター細胞の数が少ない腫瘍適応症における有効性を可能にする可能性がある。40

【0255】

I I . D . F c 領域変異体

10

20

30

40

50

ある特定の実施形態において、1つ以上のアミノ酸修飾が、本明細書にて提供される抗体のFc領域に導入され、それによりFc領域変異体が生成され得る。Fc領域変異体は、1つ以上のアミノ酸位置にアミノ酸修飾(例えば、置換)を含むヒトFc領域配列(例えば、ヒトIgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4Fc領域)を含んでもよい。

【0256】

ある特定の実施形態において、本発明は、全てではなくいくつかのエフェクター機能を保有し、それにより、インビボでの抗体の半減期が重要であるが、さらにある特定のエフェクター機能(補体及びADCCなど)が不必要であるか、または有害である用途に対して望ましい候補となる、抗体変異体を企図する。インビトロ及び/またはインビボ細胞傷害性アッセイを実行して、CDC及び/またはADCC活性の低減/激減を確認することが可能である。例えば、Fc受容体(FcR)結合アッセイを実行して、抗体がFcR結合を欠く(ゆえにADCC活性を欠く可能性が高い)が、FcRn結合能力を保持していることを確実にすることができます。ADCCを媒介するための主要な細胞であるNK細胞は、FcRIIIのみを発現するが、その一方で単核細胞は、FcRI、FcRRIII、及びFcRRIIIを発現する。造血細胞上のFcR発現については、Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9: 457-492 (1991) のページ464、表3にて概要が示されている。目的の分子のADCC活性を評価するためのインビトロアッセイの非限定的な例は、米国特許第5,500,362号(例えば、Hellstrom, I. et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83: 7059-7063 (1986) を参照)、及びHellstrom, I. et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82: 1499-1502 (1985)、5,821,337 (Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166: 1351-1361 (1987) を参照)に記載されている。あるいは、非放射性アッセイ方法を用いてもよい(例えば、フローサイトメトリーのためのACTI(商標)非放射性細胞毒性アッセイ(Cell Technology, Inc. Mountain View, CA、及びCytoTox 96(登録商標)非放射性細胞毒性アッセイ(Promega, Madison, WI)を参照されたい)。かかるアッセイに有用なエフェクター細胞には、末梢血単核細胞(PBMC)及びナチュラルキラー(NK)細胞が含まれる。代替または追加として、目的の分子のADCC活性は、インビボで、例えば、Claynes et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95: 652-656 (1998) に開示される動物モデルにおいて評価することができる。C1q結合アッセイをまた実施して、抗体がC1qに結合不可能であり、よってCDC活性を欠いていることを確認してもよい。例えば、WO 2006/029879及びWO 2005/100402におけるC1q及びC3c結合ELISAを参照されたい。補体活性化を評価するために、CDCアッセイが実施されてよい(例えば、Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202: 163 (1996)、Cragg, M. S. et al., Blood 101: 1045-1052 (2003)、及びCragg, M. S. and M. J. Glennie, Blood 103: 2738-2743 (2004) を参照されたい)。FcRn結合及びインビボクリアランス/半減期決定もまた、当該技術分野において既知の方法を使用して実施することができる(例えば、Petkova, S. B. et al., Int'l. Immunol. 18 (12): 1759-1769 (2006) を参照されたい)。

【0257】

低減されたエフェクター機能を有する抗体には、Fc領域残基238、265、269、270、297、327、及び329のうちの1つ以上の置換を有するものが含まれる(米国特許第6,737,056号)。かかるFc突然変異体には、アラニンへの残基265及び297の置換を有するいわゆる「DANA」Fc突然変異体を含む(米国特許第7,332,581号)、アミノ酸265、269、270、297、及び327位のうちの2つ以上において置換を有するFc突然変異体が含まれる。

【0258】

10

20

30

40

50

FcRへの結合が増強されるか、または低下したある特定の抗体変異型が記載されている（例えば、米国特許第6,737,056号、WO2004/056312、及びShields et al., J. Biol. Chem. 9(2):6591-6604(2001)を参照されたい）。

【0259】

ある特定の実施形態において、抗体変異体は、ADCを増強する1つ以上のアミノ酸置換、例えば、Fc領域の298、333、及び/または334位（残基のEUナンバリング）における置換を有する、Fc領域を含む。

【0260】

いくつかの実施形態において、例えば、米国特許第6,194,551号、WO99/51642、及びIdusogie et al. J. Immunol. 164:4178-4184(2000)に記載されるように、改変された（すなわち、増強されたかまたは低下したかのいずれか）C1q結合及び/または補体依存性細胞傷害性（CDC）をもたらす改変が、Fc領域において行われる。

10

【0261】

母体IgGの胎児への移入の原因である、延長された半減期及び新生児型Fc受容体（FcRn）への増強された結合を有する抗体（Guyer et al., J. Immunol. 117:587(1976)及びKim et al., J. Immunol. 24:249(1994)）については、米国公開特許第2005/0014934A1号（Hinton et al.）に記載されている。それらの抗体は、Fc領域のFcRnへの結合を増強する1つ以上の置換を有するFc領域を含む。かかるFc変異体には、Fc領域残基238、252、254、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424または434のうちの1つ以上における置換、例えば、Fc領域残基434の置換（例えば、米国特許第7,371,826号）を有するものが含まれる。

20

【0262】

Fc領域変異体の他の例について、Duncan & Winter, Nature 322:738-40(1988)、米国特許第5,648,260号、米国特許第5,624,821号、及びWO94/29351も参照されたい。

30

【0263】

いくつかの実施形態において、抗体が提供されるが、この際、そのアイソタイプはヒトIgG1である。いくつかの実施形態において、抗体が提供されるが、この際、そのアイソタイプはヒトIgG4である。いくつかの実施形態において、抗体が提供されるが、そのアイソタイプはヒトIgG4であり、また、228位でセリンからプロリン（S228P）への単一の突然変異が存在する。いくつかの実施形態において、抗体が提供されるが、この際、アイソタイプはヒトIgG4であり、また、228位でセリンからプロリン（S228P）へ、及び235位でロイシンからグルタミン酸（L235E）への2つの突然変異が存在する。S228P突然変異は、文献では228位で生じているが、抗体の突然変異の正確な位置は、どのように抗体が生産されるかによって異なる場合がある。

40

【0264】

I.I.E.キメラ抗原受容体（CAR）及びT細胞受容体（TCR）

本開示のある特定の態様は、ヒトCCR8のN末端細胞外ドメインに特異的に結合する抗原結合領域を含むキメラ抗原受容体（CAR）に関する。いくつかの態様において、抗原結合領域は、本明細書にて開示される抗CCR8抗体、または、本明細書にて開示される抗CCR8抗体と同じエピトープに結合する抗体もしくはその抗原結合断片を含む。いくつかの態様において、CARは、膜貫通ドメインをさらに含む。いくつかの態様において、CARは、細胞内シグナル伝達ドメインをさらに含む。いくつかの態様では、CARは、ヒンジ領域及び/またはスペーサ領域をさらに含む。

【0265】

50

本開示のある特定の態様は、ヒト CCR8 の N 末端細胞外ドメインに特異的に結合する抗原結合領域を含む T 細胞受容体 (TCR) に関する。いくつかの態様において、抗原結合領域は、本明細書にて開示される抗 CCR8 抗体、または、本明細書にて開示される抗 CCR8 抗体と同じエピトープに結合する抗体もしくはその抗原結合断片を含む。いくつかの態様において、TCR は、膜貫通ドメインをさらに含む。いくつかの態様において、TCR は、細胞内シグナル伝達ドメインをさらに含む。

【0266】

I I . F . 核酸分子、ベクター、及び細胞

本開示のある特定の態様は、本明細書にて開示される抗 CCR8 抗体をコードする核酸分子に関する。核酸は、細胞全体、細胞溶解物、または部分的に精製されるか、または実質的に純粋な形態で存在し得る。核酸は、アルカリ / SDS 処理、CsCl バンディング、カラムクロマトグラフィー、制限酵素、アガロースゲル電気泳動法、及び当該技術分野で公知の他の技術を含む標準的な技術により、他の細胞成分または他の混入物質、例えば、他の細胞内核酸（例えば、他の染色体 DNA、例えば、本質的に単離している DNA に連結された染色体 DNA）またはタンパク質を取り除いて精製されている場合に、「単離される」か、または「実質的に純粋にされる」。F. Ausubel, et al., ed. (1987) *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York を参照されたい。本明細書に記載の核酸は、例えば、DNA または RNA であってよく、また、介在配列を含んでいても含んでいなくてもよい。いくつかの実施形態において、核酸は、cDNA 分子である。

10

【0267】

本明細書に記載の核酸は、標準的な分子生物学技術を使用して得ることができる。ハイブリドーマ（例えば、さらに後述するようにヒト免疫グロブリン遺伝子を保有する遺伝子導入マウスから作成されるハイブリドーマ）で発現する抗体の場合、ハイブリドーマによって産出される抗体の軽鎖及び重鎖をコードする cDNA は、標準的な PCR 増幅または cDNA クローニング技術によって得ることができる。免疫グロブリン遺伝子ライブラリーから得られる抗体の場合（例えば、ファージディスプレイ技術を使用した）、抗体をコードする核酸は、ライブラリーから回収することができる。

20

【0268】

30

いくつかの態様において、核酸は、シグナルペプチドをさらにコードすることができる。

【0269】

本明細書に記載の核酸分子は、特定の配列、例えば、制限酵素認識配列を削除するか、またはコドンを最適化するように修飾されてよい。

【0270】

本明細書にて開示される抗 CCR8 抗体を作製する方法は、シグナルペプチドを用いて重鎖及び軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含む細胞株で重鎖及び軽鎖を発現させることを含む場合がある。これらのヌクレオチド配列を含む宿主細胞も、本明細書に含まれる。

【0271】

VH 及び VL セグメントをコードする DNA 断片が得られると、これらの DNA 断片は、さらに標準的な組換え DNA 技術によってさらにマニピュレートされ、例えば、可変領域遺伝子を完全長抗体鎖遺伝子、Fab 断片遺伝子、または scFv 遺伝子に変換することができる。これらのマニピュレーションでは、VL または VH をコードする DNA 断片は、別のタンパク質、例えば、抗体定常領域または可撓性リンカーをコードする別の DNA 断片に機能的に連結される。この文脈で使用される用語「機能的に連結される」は、2 つの DNA 断片によってコードされたアミノ酸配列がインフレームを維持するように 2 つの DNA 断片が繋がっていることを意味することを意図する。

40

【0272】

VH 領域をコードする単離された DNA は、重鎖定常領域（ヒンジ、CH1、CH2、及び / または CH3）をコードする別の DNA 分子に、VH をコードする DNA を機能的

50

に連結することによって完全長重鎖遺伝子に変換することができる。ヒト重鎖定常領域遺伝子の配列は、当技術分野において既知であり（例えば、Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242を参照されたい）、また、これらの領域を包含するDNA断片は、標準的なPCR增幅によって得ることができる。重鎖定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgMまたはIgD定常領域、例えば、IgG1領域である場合がある。Fab断片重鎖遺伝子の場合、VHをコードするDNAは、重鎖CH1定常領域のみをコードする別のDNA分子に機能的に連結される場合がある。

【0273】

VL領域をコードする単離されたDNAは、軽鎖定常領域、CLをコードする別のDNA分子に、VLをコードするDNAを機能的に連結することによって完全長軽鎖遺伝子（及びFab軽鎖遺伝子）に変換することができる。ヒト軽鎖定常領域遺伝子の配列は、当技術分野において既知であり（例えば、Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242を参照されたい）、また、これらの領域を包含するDNA断片は、標準的なPCR增幅によって得ることができる。軽鎖定常領域は、カッパまたはラムダ定常領域である場合がある。

【0274】

sCFv遺伝子を作成するために、VH及びVLをコードするDNA断片は、VL及びVH領域が可撓性リンカーによって繋がっている状態で、VH及びVL配列が連続的な一本鎖タンパク質として発現され得るように、可撓性リンカーをコードする、例えば、アミノ酸配列(Gly4-Ser)3をコードする別の断片に機能的に連結される（例えば、Bird et al. (1988) Science 242: 423-426, Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883, McCafferty et al. (1990) Nature 348: 552-554を参照されたい）。

【0275】

本明細書にて開示される抗CCR8抗体のものと相同であるVH及びVL配列をコードする核酸分子もまた、本明細書にて提供する。例示的な核酸分子は、本明細書にて開示されるVH及びVL配列をコードする核酸分子と、少なくとも70%同一であり、例えば、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも99%同一であるVH及びVL配列をコードする。例えば、コドン最適化のために、保存的置換（すなわち、核酸分子の翻訳の際に得られたアミノ酸配列を改変しない置換）を有する核酸分子もまた、本明細書にて提供する。

【0276】

本明細書に記載の抗CCR8抗体などの抗CCR8抗体のVH及び/またはVL領域をコードする核酸もまた提供し、ここで、該核酸は、本明細書に記載の抗CCR8抗体のVH及び/またはVL領域をコードするヌクレオチド配列のいずれかと、少なくとも約75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一であるヌクレオチド配列を含む。

【0277】

本明細書に記載の抗CCR8抗体などの抗CCR8抗体の重鎖及び/または軽鎖をコードする核酸もまた提供し、ここで、該核酸は、本明細書に記載の抗CCR8抗体の重鎖及び/または軽鎖をコードするヌクレオチド配列のいずれかと、少なくとも約75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一であるヌクレオ

10

20

20

30

40

50

チド配列を含む。

【0278】

本開示のある特定の態様は、本明細書にて開示される核酸分子を含むベクターに関する。いくつかの態様において、ベクターは、ウイルスベクター、哺乳動物ベクター、及び細菌ベクターから選択される。いくつかの態様において、ベクターは、ウイルス粒子またはウイルスである。いくつかの態様において、ベクターは、哺乳動物ベクターである。いくつかの態様において、ベクターは、細菌ベクターである。

【0279】

ある特定の態様において、ウイルスベクターは、レトロウイルスベクターである。いくつかの態様において、ウイルスベクターは、アデノウイルスベクター、レンチウイルス、Sendaiウイルス、バキュロウイルスベクター、Epstein Barrウイルスベクター、パポーバウイルスベクター、牛痘ウイルスベクター、単純ヘルペスウイルスベクター、及びアデノ関連ウイルス(AAV)ベクター、からなる群から選択される。特定の態様において、ベクターは、AAVベクターである。いくつかの態様において、ベクターは、レンチウイルスである。特定の態様において、ベクターは、AAVベクターである。いくつかの態様において、ベクターは、Sendaiウイルスである。いくつかの態様において、ベクターは、ハイブリッドベクターである。本開示で使用することができるハイブリッドベクターの例については、その全体が参照により本明細書に援用されるHuang and Kamihira, Biotechnol. Adv. 31(2): 208-23(2103)にて参照することができる。

10

20

【0280】

いくつかの態様において、ベクターは、限定はされないが、1つ以上のエンハンサー、プロモーター、mRNA結合配列、ポリA配列、介在配列、スプライスアクセプター部位、及びこれらの任意の組み合わせ、を含む1つ以上の制御性要素をさらに含む。いくつかの態様において、ベクターは、組織特異的エンハンサーを含む。いくつかの態様において、ベクターは、組織特異的プロモーターを含む。

【0281】

本開示のある特定の態様は、本明細書にて開示される抗CCR8抗体、本明細書にて開示される二重特異性抗体、本明細書にて開示されるBiTE、本明細書にて開示される多重特異性抗体、本明細書にて開示されるバイパラトピック抗体、本明細書にて開示されるCAR、本明細書にて開示されるTCR、本明細書にて開示される核酸分子、または本明細書にて開示されるベクターを含む細胞、例えば、宿主細胞に関する。細胞は、任意のタイプの細胞であってよい。いくつかの態様において、細胞は、哺乳動物細胞、細菌細胞、昆虫細胞、植物細胞、及び酵母細胞から選択される。いくつかの態様において、細胞は、*E. coli*細胞、*Saccharomyces cerevisiae*及び*Pichia pastoris*などの菌類、SF9などの昆虫細胞、哺乳動物細胞株(例えば、ヒト細胞株)、及び初代細胞株からなる群から選択される。

30

【0282】

いくつかの態様において、細胞は、免疫細胞である。いくつかの態様において、細胞は、T細胞である。したがって、本開示のある特定の態様は、免疫細胞、例えば、本明細書にて開示されるCARまたはTCRを含むT細胞に関する。

40

【0283】

I I . G . 医薬組成物

ある特定の態様において、本開示は、抗CCR8抗体を、医薬的に許容可能な希釈剤、担体、可溶化剤、乳化剤、保存剤及び/またはアジュvantと共に含む医薬組成物を提供する。

【0284】

ある特定の態様において、許容可能な製剤材料は、好ましくは、用いられる投薬量及び濃度にてレシピエントに対して非毒性である。ある特定の態様において、製剤材料(複数可)は、皮下投与及び/または静脈内投与用である。ある特定の態様において、医薬組成

50

物は、例えば、pH、浸透圧、粘度、透明度、色、等張性、臭気、無菌性、安定性、溶解または放出の速度、組成物の吸着または浸透を、調整、維持、または保存するための製剤材料を含有する場合がある。ある特定の態様において、適切な製剤材料には、アミノ酸（グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、またはリジンなど）、抗菌剤、抗酸化剤（アスコルビン酸、亜硫酸ナトリウム、または亜硫酸水素ナトリウムなど）、緩衝剤（ホウ酸塩、重炭酸塩、トリス-HCl、クエン酸塩、リン酸塩、またはその他の有機酸など）、充填剤（マンニトールまたはグリシンなど）、キレート剤（エチレンジアミン四酢酸（EDTA）など）、錯化剤（カフェイン、ポリビニルピロリドン、ベータシクロデキストリンまたはヒドロキシプロピルベータシクロデキストリンなど）、フィラー、単糖類、二糖類、及びその他の炭水化物（グルコース、マンノース、またはデキストリンなど）、タンパク質（血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリンなど）、着色剤、着香剤及び賦形剤、乳化剤、親水性ポリマー（ポリビニルピロリドンなど）、低分子量ポリペプチド、塩を形成する対イオン（ナトリウムなど）、保存剤（塩化ベンザルコニウム、安息香酸、サリチル酸、チメロサール、フェネチルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロルヘキシジン、ソルビン酸または過酸化水素など）、溶媒（グリセリン、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなど）、糖アルコール（マンニトールまたはソルビトールなど）、沈殿防止剤、界面活性剤または潤滑剤（ブルロニック（登録商標）、PEG、ソルビタンエステル、ポリソルベート20、ポリソルベート80などのポリソルベート、トリトン、トロメタミン、レシチン、コレステロール、チロキサポールなど）、安定性増強剤（ショ糖またはソルビトールなど）、等張性増強剤（アルカリ金属ハロゲン化物、好ましくは塩化ナトリウムまたは塩化カリウム、マンニトールソルビトールなど）、送達媒介物、希釈剤、賦形剤及び/または医薬アジュバント、が含まれるが、これらに限定されない。（Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A.R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company (1995)）。ある特定の態様において、製剤は、PBS；20mMのNaOAc（pH 5.2）、50mMのNaCl；及び/または10mMのNaOAc（pH 5.2）、9%のショ糖、を含む。ある特定の態様において、最適な医薬組成物は、例えば目的の投与経路、送達形態、及び所望の投薬量に応じて当業者によって決定されるであろう。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、上記を参照されたい。ある特定の態様において、このような組成物は、抗CCR8抗体の物理的状態、安定性、インビボでの放出の速度及び/またはインビボでのクリアランスの速度に影響を与える可能性がある。

【0285】

ある特定の態様において、医薬組成物中の一次媒介物または担体は、本質的に水性または非水性のいずれかであってよい。例えば、ある特定の態様において、好適な媒介物または担体は、注射用水、生理学的生理食塩水または人工脳脊髄液であり得、場合により非経口投与用の組成物で一般的な他の材料が補充されてよい。ある特定の態様において、生理食塩水は、等張リン酸塩緩衝生理食塩水を含む。ある特定の態様において、中性緩衝生理食塩水または血清アルブミンと混合された生理食塩水は、さらなる例示的な媒介物である。ある特定の態様において、医薬組成物は、pH約7.0~8.5のトリス緩衝液、またはpH約4.0~5.5の酢酸塩緩衝液を含み、これらはさらにソルビトールまたはその好適な代替物を含むことができる。ある特定の態様において、抗CCR8抗体を含む組成物は、所望の純度を有する選択された組成物を、凍結乾燥ケーキまたは水溶液の形態の任意選択の製剤作用物質（Remington's Pharmaceutical Sciences、上記）と混合することによって、貯蔵用に調製することができる。さらに、ある特定の態様において、抗CCR8抗体を含む組成物は、ショ糖などの適切な賦形剤を使用して、凍結乾燥物として製剤化することができる。

【0286】

ある特定の態様において、医薬組成物は、非経口送達用に選択することができる。ある特定の態様において、組成物は、経口などの消化管を介した吸入または送達用に選択する

10

20

30

40

50

ことができる。かかる医薬的に許容可能な組成物の調製は、当業者の技量の範囲内である。

【0287】

ある特定の態様において、製剤成分は、投与部位で許容可能な濃度で存在する。ある特定の態様において、緩衝剤を使用して、組成物を生理学的pHまたはわずかに低いpH、典型的には約5～約8のpH範囲内に維持する。

【0288】

ある特定の態様において、非経口投与が企図される場合、治療組成物は、医薬的に許容可能な媒介物中に抗CCR8抗体を含む、発熱物質を含まない非経口的に許容可能な水溶液の形態であり得る。ある特定の態様において、非経口注射用の媒介物は、抗CCR8抗体が滅菌等張性溶液として製剤化され、適正に保存される滅菌蒸留水である。ある特定の態様において、調製は、所望の分子の、その後デポ注射を介して送達することができる産物の制御放出または持続放出を提供できる作用物質、例えば、注射可能なマイクロスフェア、生体浸食性粒子、ポリマー化合物（例えば、ポリ乳酸またはポリグリコール酸）、ビーズまたはリポソームなどとの製剤化を伴う。ある特定の態様において、ヒアルロン酸も使用されてよく、それにより循環中の持続期間を促進する効果を保つこともできる。ある特定の態様において、埋植可能な薬物送達装置を使用して、所望の分子を導入することができる。

10

【0289】

ある特定の態様において、医薬組成物は、吸入用に製剤化され得る。ある特定の態様において、抗CCR8抗体は、吸入用の乾燥粉末として製剤化され得る。ある特定の態様において、抗CCR8抗体を含む吸入溶液は、エアロゾル送達のための噴霧剤と共に製剤化され得る。ある特定の態様において、溶液は、噴霧化される場合がある。肺への投与については、化学的修飾したタンパク質の肺送達について説明している、PCT出願番号第PCT/US94/001875号にさらに記載されている。

20

【0290】

ある特定の態様において、製剤は、経口投与できることが企図される。ある特定の態様において、この様式で投与される抗CCR8抗体は、錠剤及びカプセル剤などの固体剤形の配合において慣習的に使用される担体を用いて、または用いずに製剤化され得る。ある特定の態様において、カプセルは、胃腸管においてバイオアベイラビリティが最大化し、全身循環前分解が最小化する時点で製剤の活性部分が放出されるように設計され得る。ある特定の態様において、少なくとも1つの追加の作用物質が、抗CCR8抗体の吸収を促進するため含まれてもよい。ある特定の態様において、希釈剤、着香剤、低融点ワックス、植物油、潤滑剤、沈殿防止剤、錠剤崩壊剤、及び結合剤もまた用いることができる。

30

【0291】

ある特定の態様において、医薬組成物は、錠剤の製造に好適な非毒性の賦形剤との混合で有効量の抗CCR8抗体を内包することができる。ある特定の態様において、滅菌水または別の適切な媒介物に錠剤を溶解させることによって、単位服用量形態で溶液を調製することができる。ある特定の態様において、好適な賦形剤には、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウムもしくは重炭酸ナトリウム、ラクトース、もしくはリン酸カルシウム；または結合剤、例えばデンプン、ゼラチン、もしくはアラビアゴム；または潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、もしくはタルクなどが含まれるがこれらに限定されない。

40

【0292】

抗CCR8抗体を持続送達製剤または制御送達製剤中に内包する製剤を含む、追加的な医薬組成物は、当業者には明らかだろう。ある特定の態様において、リポソーム担体、生体浸食性微粒子または多孔質ビーズ及びデボ注射などの様々な他の持続送達手段または制御送達手段を製剤化するための技術も当業者には公知である。例えば、医薬組成物の送達のための多孔質ポリマー微粒子の制御放出について記載している、PCT出願番号第PCT/US93/00829号を参照されたい。ある特定の態様において、持続放出調製物は、半透性ポリマーマトリックスを、造形品、例えば、フィルム、またはマイクロカプセ

50

ルの形態で含み得る。持続放出マトリックスには、ポリエステル、ヒドロゲル、ポリラクチド(米国特許第3,773,919号及びEP058,481)、L-グルタミン酸及びガンマエチル-L-グルタメートの共重合体(Sidman et al., Biopolymers, 22:547-556(1983))、ポリ(2-ヒドロキシエチル-メタクリレート)(Langer et al., J. Biomed. Mater. Res., 15:167-277(1981)及びLanger, Chem. Tech., 12:98-105(1982))、エチレン酢酸ビニル(Langer et al., 上記)またはポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸(EP133,988)が含まれる。ある特定の態様において、持続放出組成物もまた、当技術分野で既知のいくつかの方法のいずれかによって調製することができるリポソームを含むことができる。例えば、Eppstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:3688-3692(1985)、EP036,676、EP088,046、及びEP143,949を参照されたい。

【0293】

インビオ投与で使用される医薬組成物は、典型的には滅菌である。ある特定の態様において、これは、滅菌濾過膜を通す濾過によって達成することができる。組成物が凍結乾燥される、ある特定の態様において、この方法を使用する滅菌は、凍結乾燥及び溶液調製前または後のどちらでも実施することができる。ある特定の態様において、非経口投与用の組成物は、凍結乾燥された形態で、または溶液中に保存される場合がある。ある特定の態様において、非経口組成物は、一般に、滅菌アクセスポットを有する容器、例えば、皮下注射針によって穿刺可能なストッパーを有する静脈用溶液袋またはバイアルに入れられる。

【0294】

ある特定の態様において、医薬組成物は、製剤化されると、溶液、懸濁液、ゲル、エマルション、固体物、または無水もしくは凍結乾燥粉末として、滅菌バイアルに保存される場合がある。ある特定の態様において、このような製剤は、すぐに使用できる形態、または投与前に液体を加えて元に戻す形態(例えば、凍結乾燥)のいずれかで保存することができる。

【0295】

ある特定の態様において、単回投与ユニットを作成するためのキットが提供される。ある特定の態様において、キットは、乾燥したタンパク質を含む第1容器、及び水性製剤を含む第2容器の両方を収容している場合がある。ある特定の態様において、單一チャンバー及びマルチチャンバーの事前充填型シリンジ(例えば、液体シリンジ及びリオシリンジ)を収容したキットが含まれる。

【0296】

ある特定の態様において、治療に用いられる抗CCR8抗体を含む医薬組成物の有効量は、例えば、治療の状況及び目的によって左右する。当業者は、ある特定の態様に従って、治療のための適切な投薬量レベルが、送達される分子、抗CCR8抗体が使用されている適応症、投与経路、ならびに患者のサイズ(体重、体表面積または臓器サイズ)及び/または状態(年齢及び全身健康状態)に依存して、部分的に変動するだろうことを理解するだろう。ある特定の態様において、臨床医は、最適な治療効果を得るために、投薬量を滴定し、かつ投与経路を変更することができる。

【0297】

ある特定の態様において、投薬の頻度は、使用される製剤中の抗CCR8抗体の薬物動態パラメータを考慮に入れるだろう。ある特定の態様において、臨床医は、所望の効果を達成する投薬量に達するまで組成物を投与するだろう。したがって、ある特定の態様において、組成物は、単回投与として、または経時的な2回以上の投与(同じ量の所望の分子を含む場合もあるし、含まない場合もある)として、あるいは、移植装置またはカテーテルを介した連続注入として、投与される場合がある。適切な投薬量のさらなる改良は、当業者によって日常的に行われ、かつ当業者によって日常的に実行されるタスクの範囲内にある。ある特定の態様において、適切な投薬量は、適切な用量応答データを使用すること

10

20

30

40

50

によって確認される場合がある。

【 0 2 9 8 】

ある特定の態様において、医薬組成物の投与経路は、既知の方法、例えば、経口の、静脈内、腹腔内、脳内（実質内）、脳室内、筋肉内、皮下、眼内、動脈内、門脈内注射、または病巣内経路を介した、持続放出システムによる、あるいは移植装置によるものである。ある特定の態様において、組成物は、ボーラス注射によって、または連続的な注入によって、あるいは移植装置によって投与される場合がある。ある特定の態様において、併用治療の個々の要素は、異なる経路によって投与される場合がある。

【 0 2 9 9 】

ある特定の態様において、組成物は、所望の分子が吸収されるかまたはカプセル化された膜、スポンジ、または別の適切な材料の移植を介して局所的に投与される場合がある。ある特定の態様において、移植装置が使用される場合、その装置は、任意の好適な組織または臓器に埋植され得、かつ所望の分子の送達は、拡散、徐放性ボーラス、または連続的な投与を介するものであり得る。ある特定の態様において、抗 C C R 8 抗体を含む医薬組成物をエクスピボ様式で使用することが望ましい場合がある。このような場合、患者から取り出された細胞、組織及び／または臓器は、抗 C C R 8 抗体を含む医薬組成物に曝露され、その後に続いて、その細胞、組織及び／または臓器は、移植によって患者の体内に戻される。

10

【 0 3 0 0 】

ある特定の態様において、抗 C C R 8 抗体は、本明細書に記載するような方法を使用して、ポリペプチドを発現及び分泌するように遺伝子操作された特定の細胞を移植することにより、送達することができる。ある特定の態様において、そのような細胞は、動物またはヒト細胞であり得、自己由来、異種構造、または異種発生性のものである場合がある。ある特定の態様において、細胞は、不死化される場合がある。ある特定の態様において、免疫応答の機会を減らすために、細胞は、周囲の組織の湿潤を回避するためにカプセル化される場合がある。ある特定の態様において、カプセル化材料は、典型的には、タンパク質生成物（複数可）を放出するが、患者の免疫システムによるか、または周囲の組織からの他の有害因子による細胞の破壊を防ぐことを可能にする、生体適合性の半透過性高分子封入物または膜である。

20

【 0 3 0 1 】

30

I I I . 本開示の方法

本開示のある特定の態様は、本明細書にて開示される抗 C C R 8 抗体を作製及び／または使用する方法に関する。

【 0 3 0 2 】

40

I I I . A . 使用方法

本開示のある特定の態様は、腫瘍浸潤性 T r e g を低減、激減、または殺傷する方法に關し、該方法は、本明細書にて開示される抗 C C R 8 抗体を対象に投与することを含む。本開示のいくつかの態様は、腫瘍浸潤性 T r e g を低減、激減、または殺傷する方法に關し、該方法は、本明細書にて開示される、二重特異性抗体、B i T E、多重特異性抗体、バイバラトピック抗体、免疫複合体、C A R、T C R、核酸分子もしくは核酸分子のセット、ベクターもしくはベクターのセット、細胞、または医薬組成物を投与することを含む。

【 0 3 0 3 】

本開示のある特定の態様は、N K 細胞を活性化するか、または腫瘍浸潤性制御性 T r e g の N K 細胞媒介性殺傷を誘導する方法に關し、該方法は、本明細書にて開示される抗 C C R 8 抗体を対象に投与することを含む。本開示のいくつかの態様は、N K 細胞を活性化するか、または腫瘍浸潤性制御性 T r e g の N K 細胞媒介性殺傷を誘導する方法に關し、該方法は、本明細書にて開示される、二重特異性抗体、B i T E、多重特異性抗体、バイバラトピック抗体、免疫複合体、C A R、T C R、核酸分子もしくは核酸分子のセット、ベクターもしくはベクターのセット、細胞、または医薬組成物を投与することを含む。

【 0 3 0 4 】

50

いくつかの態様において、接触は、インビトロで行われる。いくつかの態様において、接触は、インビボで行われる。いくつかの態様において、接触により、それを必要とする対象の疾患または病態を治療する。いくつかの態様において、接触により、対象の免疫応答を促進する。いくつかの態様において、対象は、腫瘍を有し、また接触により、腫瘍に対する免疫応答を強化する。

【0305】

本開示のある特定の態様は、それを必要とする対象の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、本明細書にて開示される抗CCR8抗体を対象に投与することを含む。本開示のいくつかの態様は、それを必要とする対象の腫瘍を治療する方法に関し、該方法は、本明細書にて開示される、二重特異性抗体、BiTE、多重特異性抗体、バイパラトピック抗体、免疫複合体、CAR、TCR、核酸分子もしくは核酸分子のセット、ベクターもしくはベクターのセット、細胞、または医薬組成物を投与することを含む。

10

【0306】

いくつかの態様において、対象は、腫瘍を有している。いくつかの態様において、腫瘍は、カポジ肉腫、白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髓性白血病、骨髓芽球前骨髓球骨髓单球性单球性赤白血病、慢性白血病、慢性骨髓性（顆粒球性）白血病、慢性リンパ球性白血病、マントル細胞リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、バーキットリンパ腫及び辺縁帯B細胞リンパ腫、真性多血症リンパ腫、ホジキン病、非ホジキン病、多発性骨髓腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、重鎖病、固体腫瘍、肉腫、及び癌腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮腫、滑膜腫、中皮腫、ユーリング肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸肉腫、結腸直腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、囊胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝細胞癌（HCC）、肝癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、上咽頭癌、食道癌、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、骨癌、脳及び中枢神経系（CNS）癌、子宮頸癌、絨毛癌、結腸直腸癌、結合組織癌、消化器系癌、子宮内膜癌、食道癌、眼癌、頭頸部癌、胃癌、上皮内腫瘍、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌、肺癌（小細胞、大細胞）、黒色腫、神経芽細胞腫；口腔癌（例えば、唇、舌、口、及び咽頭）、卵巣癌、膵臓癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、直腸癌；呼吸器系癌、肉腫、皮膚癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌、及び泌尿器系癌、あるいはこれらの任意の組み合わせ、からなる群から選択される。

20

【0307】

いくつかの態様において、腫瘍は、以前の治療に対して難治性である。いくつかの態様において、腫瘍は、以前の標準的な治療に対して難治性である。いくつかの態様において、以前の治療は、免疫療法、化学療法、手術、放射線療法、またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの態様において、腫瘍は、以前の化学療法に対して難治性である。いくつかの態様において、腫瘍は、以前の免疫療法に対して難治性である。いくつかの態様において、腫瘍は、再発性である。

30

【0308】

いくつかの態様において、腫瘍は、進行性である。いくつかの態様において、腫瘍は、局所的に進行性である。いくつかの態様において、腫瘍は、転移性である。

40

【0309】

いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、追加の抗癌剤と組み合わせて投与される。いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、小分子、ポリペプチド、放射線療法、手術、及びこれらの組み合わせから選択される。

【0310】

いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、追加の抗癌剤の前に投与される。いくつかの態様において、抗CCR8抗体は、追加の抗癌剤の後に投与される。いくつかの態様

50

において、抗 C C R 8 抗体は、追加の抗癌剤と同時に投与される。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体及び追加の抗癌剤は、単一の組成物で製剤化される。

【 0 3 1 1 】

いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、化学療法を含む。化学療法は、当技術分野で既知の任意の化学療法であり得る。いくつかの態様において、化学療法は、特定のがんタイプに対する標準的な治療である。いくつかの態様において、化学療法は、白金ベースの化学療法である。いくつかの態様において、化学療法は、ドキソルビシン (A D R I A M Y C I N (登録商標)) 、シスプラチン、カルボプラチン、硫酸ブレオマイシン、カルムスチン、クロラムブシリ (L E U K E R A N (登録商標)) 、シクロホスファミド (C Y T O X A N (登録商標)) 、 N E O S A R (登録商標)) 、レナリドマイド (R E V L I M I D (登録商標)) 、ポルテゾミブ (V E L C A D E (登録商標)) 、デキサメタゾン、ミトキサントロン、エトポシド、シタラビン、ベンダムスチン (T R E A N D A (登録商標)) 、リツキシマブ (R I T U X A N (登録商標)) 、イホスファミド、ピンクリスチン (O N C O V I N (登録商標)) 、フルダラビン (F L U D A R A (登録商標)) 、サリドマイド (T H A L O M I D (登録商標)) 、アレムツズマブ (C A M P A T H (登録商標)) 、オファツムマブ (A R Z E R R A (登録商標)) 、エベロリムス (A F I N I T O R (登録商標)) 、 Z O R T R E S S (登録商標)) 、カルフィルゾミブ (K Y P R O L I S T M) 、及びこれらの任意の組み合わせ、からなる群から選択される。10

【 0 3 1 2 】

いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、免疫療法を含む。いくつかの態様において、免疫療法は、 P D - 1 アンタゴニスト、 P D - L 1 阻害剤、 T I M - 3 阻害剤、 L A G - 3 阻害剤、 T I G I T 阻害剤、 C D 1 1 2 R 阻害剤、 T A M 阻害剤、 S T I N G アゴニスト、 4 - 1 B B アゴニスト、 C C L 2 2 阻害剤、 N K 細胞活性化を誘導する薬剤、及びこれらの任意の組み合わせ、から選択される。20

【 0 3 1 3 】

いくつかの態様において、追加の抗癌療法は、 P D - 1 アンタゴニストを含む。当技術分野で既知の任意の P D - 1 アンタゴニストが、本明細書にて開示される抗 C C R 8 抗体と組み合わせて使用されてよい。いくつかの態様において、 P D - 1 アンタゴニストは、 P D - 1 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分である。本明細書にて開示される抗 C C R 8 抗体と組み合わせて使用することができる P D - 1 アンタゴニストの非限定的例としては、 P D R 0 0 1 、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、ピジリズマブ、 M E D I 0 6 8 0 、 R E G N 2 8 1 0 、 T S R - 0 4 2 、 P F - 0 6 8 0 1 5 9 1 、及び A M P - 2 2 4 が挙げられる。30

【 0 3 1 4 】

いくつかの態様において、追加の抗癌療法は、 P D - L 1 阻害剤を含む。当技術分野で既知の任意の P D - L 1 阻害剤が、本明細書にて開示される抗 C C R 8 抗体と組み合わせて使用されてよい。いくつかの態様において、 P D - L 1 阻害剤は、 P D - L 1 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分である。本明細書にて開示される抗 C C R 8 抗体と組み合わせて使用することができる P D - L 1 阻害剤の非限定的例としては、 F A Z 0 5 3 、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、及び B M S - 9 3 6 5 5 9 が挙げられる。40

【 0 3 1 5 】

いくつかの態様において、追加の抗癌療法は、 T I M - 3 阻害剤を含む。当技術分野で既知の任意の T I M - 3 阻害剤が、本明細書にて開示される抗 C C R 8 抗体と組み合わせて使用されてよい。いくつかの態様において、 T I M - 3 阻害剤は、 T I M - 3 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分である。本明細書にて開示される抗 C C R 8 抗体と組み合わせて使用することができる T I M - 3 阻害剤の非限定的例としては、 M G B 4 5 3 及び T S R - 0 2 2 が挙げられる。

【 0 3 1 6 】

いくつかの態様において、追加の抗癌療法は、 L A G - 3 阻害剤を含む。当技術分野で

10

20

30

40

50

既知の任意の L A G - 3 阻害剤が、本明細書にて開示される抗 C C R 8 抗体と組み合わせて使用されてよい。いくつかの態様において、L A G - 3 阻害剤は、L A G - 3 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分である。本明細書にて開示される抗 C C R 8 抗体と組み合わせて使用することができる L A G - 3 阻害剤の非限定的例としては、L A G 5 2 5、B M S - 9 8 6 0 1 6 及び T S R - 0 3 3 が挙げられる。

【 0 3 1 7 】

いくつかの態様において、追加の抗癌療法は、T I G I T 阻害剤を含む。当技術分野で既知の任意の T I G I T 阻害剤が、本明細書にて開示される抗 C C R 8 抗体と組み合わせて使用されてよい。いくつかの態様において、T I G I T 阻害剤は、T I G I T に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分である。

10

【 0 3 1 8 】

いくつかの態様において、追加の抗癌療法は、C D 1 1 2 R 阻害剤を含む。当技術分野で既知の任意の C D 1 1 2 R 阻害剤が、本明細書にて開示される抗 C C R 8 抗体と組み合わせて使用されてよい。いくつかの態様において、C D 1 1 2 R 阻害剤は、C D 1 1 2 R に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分である。

【 0 3 1 9 】

いくつかの態様において、追加の抗癌療法は、C C L 2 2 阻害剤を含む。当技術分野で既知の任意の C C L 2 2 阻害剤が、本明細書にて開示される抗 C C R 8 抗体と組み合わせて使用されてよい。いくつかの態様において、C C L 2 2 阻害剤は、C C L 2 2 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分である。

20

【 0 3 2 0 】

いくつかの態様において、追加の抗癌療法は、N K 細胞活性化を誘導し、それにより C C R 8 抗体の A D C C 活性を強化する薬剤を含む。いくつかの態様において、N K 細胞活性化を誘導する薬剤は、抗体またはその抗原結合部分、小分子、サイトカイン、あるいはサイトカイン融合物である。

【 0 3 2 1 】

ある特定の態様において、追加の抗癌剤は、スニチニブ(S U T E N T (登録商標))、カボザンチニブ(C A B O M E T Y X (登録商標))、アキシチニブ(I N L Y T A (登録商標))、レンバチニブ(L E N V I M A (登録商標))、エベロリムス(A F I N I T O R (登録商標))、ベバシズマブ(A V A S T I N (登録商標))、エパカドスタッフ、N K T R - 2 1 4 (C D - 1 2 2 バイアスアゴニスト)、チボザニブ(F O T I V D A (登録商標))、アベキシノスタッフ、イピリムマブ(Y E R V O Y (登録商標))、トレメリムマブ、パゾパニブ(V O T R I E N T (登録商標))、ソラフェニブ(N E X A V A R (登録商標))、テムシロリムス(T O R I S E L (登録商標))、ラムシルマブ(C Y R A M Z A (登録商標))、ニラパリブ、サボリチニブ、ボロラニブ(X - 8 2)、レゴラフェニブ(S T I V A R G O (登録商標))、ドナフェニブ(マルチキナーゼ阻害剤)、カムレリズマブ(S H R - 1 2 1 0)、ペキサスチモジンデバシレブベク(J X - 5 9 4)、ラムシルマブ(C Y R A M Z A (登録商標))、アパチニブ(Y N 9 6 8 D 1)、カプセル化ドキソルビシン(T H E R M O D O X (登録商標))、チバンチニブ(A R Q 1 9 7)、A D I - P E G 2 0 、ビニメチニブ、アパチニブメシレート、ニンテダニブ、リリルマブ、ニボルマブ(O P D I V O (登録商標))、ペムブロリズマブ(K E Y T R U D A (登録商標))、アテゾリズマブ(T E C E N T R I Q (登録商標))、アベルマブ(B A V E N C I O (登録商標))、デュルバルマブ(I M F I M Z I (登録商標))、セミプリマブ - r w l c (L I B T A Y O (登録商標))、チスレリズマブ、スバルタリズマブ、及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される抗癌剤を含む。

30

【 0 3 2 2 】

いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、T A M (A x 1 、 M e r 、 T y r o) 阻害剤を含む。いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、4 - 1 B B アゴニストを含む。いくつかの態様において、追加の抗癌剤は、チロシンキナーゼ阻害剤(T K I)を含む。本

40

50

明細書にて開示される抗 C C R 8 抗体と組み合わせて使用することができる T K I の非限定的例としては、メシリ酸イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、及びボスチニブが挙げられる。

【 0 3 2 3 】

本開示の抗 C C R 8 抗体は、任意の好適な経路によって投与することができる。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、静脈内投与される。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、皮下投与される。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、筋肉内投与される。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、腹腔内投与される。いくつかの態様において、抗 C C R 8 抗体は、経口投与される。

【 0 3 2 4 】

I I I . B . 抗 C C R 8 抗体を作製する方法

本開示は、本明細書に記載の抗 C C R 8 抗体のいずれかを作製するための方法を特徴とする。いくつかの態様において、本明細書に記載の抗体を調製するための方法は、適切な免疫原を用いて対象（例えば、非ヒト哺乳動物）に免疫付与することを含む場合がある。本明細書に記載の抗体のいずれかを生成するための好適な免疫原について、本明細書に記載する。例えば、ヒト C C R 8 の N 末端細胞外ドメインに結合する抗体を生成するために、当業者は、N 末端細胞外ドメインを含むヒト C C R 8 の断片を用いて好適な対象（例えば、ラット、マウス、アレチネズミ、ハムスター、イヌ、ネコ、ブタ、ヤギ、ウマ、などの非ヒト哺乳動物、または非ヒト靈長類）に免疫付与することができる。いくつかの態様において、配列番号 1 7 2 に記載されているアミノ酸配列を含む断片ポリペプチドが、免疫原として使用される。

10

【 0 3 2 5 】

好適な対象（例えば、非ヒト哺乳動物）は、適切な抗原を後続の追加免疫を伴って、哺乳動物による抗体の產生を誘発するのに十分な回数用いて、免疫付与することができる。免疫原は、アジュバントを用いて対象（例えば、非ヒト哺乳動物）に投与することができる。対象において抗体を產生するのに有用なアジュバントには、限定されないが、タンパク質アジュバント；細菌アジュバント、例えば全細菌 (B C G 、 *Corynebacterium parvum* または *Salmonella minnesota*) 及び細菌成分、例えば細胞壁骨格、トレハロースジミコレート、モノホスホリルリピド A 、 *tubercle bacillus* のメタノール抽出残渣 (M E R) 、完全または不完全フロイントアジュバント、ウイルスアジュバント、化学的アジュバント、例えば、水酸化アルミニウム、ならびにヨードアセテート及びコレステリルヘミスクシネットが含まれる。免疫応答を誘導するための方法で使用することができる他のアジュバントには、例えば、コレラ毒素及びパラポックスウイルスタンパク質が含まれる。 B i e g e t a l . (1 9 9 9) *Autoimmunity* 3 1 (1) : 1 5 - 2 4 も参照されたい。例えば、 L o d m e l l e t a l . (2 0 0 0) *Vaccine* 1 8 : 1 0 5 9 - 1 0 6 6 、 J o h n s o n e t a l . (1 9 9 9) *J Med Chem* 4 2 : 4 6 4 0 - 4 6 4 9 、 B a l d r i d g e e t a l . (1 9 9 9) *Methods* 1 9 : 1 0 3 - 1 0 7 、及び G u p t a e t a l . (1 9 9 5) *Vaccine* 1 3 (1 4) : 1 2 6 3 - 1 2 7 6 も参照されたい。

20

【 0 3 2 6 】

いくつかの態様において、本方法は、免疫原に結合するモノクローナル抗体を分泌するハイブリドーマ細胞株を調製することを含む。例えば、好適な哺乳動物、例えば実験用マウスに、上記のように C C R 8 ポリペプチドを用いて免疫付与する。免疫付与された哺乳動物の抗体産生細胞（例えば、脾臓の B 細胞）は、少なくとも 1 回の免疫原の追加免疫付与を行って、その 2 ~ 4 日後に単離し、次いで、培養物中で短時間に増殖し、その後、好適な骨髄腫細胞株の細胞と融合させることができる。細胞は、例えば、牛痘ウイルスまたはポリエチレングリコールなどの融合プロモーターの存在下で融合させることができる。融合で得られたハイブリッド細胞は、クローニングされ、所望の抗体を分泌する細胞クローニングが選択される。例えば、好適な免疫原を用いて免疫付与された B a l b / c マウスの

30

40

50

脾臓細胞は、骨髄腫細胞株 P A I または骨髄腫細胞株 S p 2 / 0 - A g 1 4 の細胞と融合させることができる。融合後、正常な骨髄腫細胞による所望のハイブリドーマ細胞の過剰増殖を防ぐために、細胞を、定期的に選択培地、例えば H A T 培地を補充した好適な培養液中で増殖させる。次に、得られたハイブリッド細胞を、所望の抗体、例えば、ヒト C C R 8 に結合する抗体の分泌についてスクリーニングし、いくつかの態様において、例えば、米国特許第 6 , 3 0 0 , 0 6 4 号 (Knappik et al. ; Morphosys AG) 、及び Schoonbroodt et al. (2005) Nucleic Acids Res 33 (9) : e 8 1 に記載されているように、当業者は、非免疫バイオライブラリーから抗 C C R 8 抗体を同定することができる。

【0327】

10

いくつかの態様において、本明細書記載の方法は、例えば、ファージディスプレイ技術、細菌ディスプレイ、酵母表面ディスプレイ、真核生物ウイルスディスプレイ、哺乳動物細胞ディスプレイ、及び無細胞（例えば、リボゾームディスプレイ）抗体スクリーニング技術（例えば、Etz et al. (2001) J Bacteriol 183 : 69 24 - 6935、Cornelis (2000) Curr Opin Biotechnol 11 : 450 - 454、Klemm et al. (2000) Microbiology 146 : 3025 - 3032、Kieke et al. (1997) Protein Eng 10 : 1303 - 1310、Yeung et al. (2002) Biotechnol Prog 18 : 212 - 220、Boder et al. (2000) Methods Enzymology 328 : 430 - 444、Grabherr et al. (2001) Comb Chem High Throughput Screen 4 : 185 - 192、Michael et al. (1995) Gene Ther 2 : 660 - 668、Pereboev et al. (2001) J Virol 75 : 7107 - 7113、Schaffitzel et al. (1999) J Immunol Methods 231 : 119 - 135、及び Hanes et al. (2000) Nat Biotechnol 18 : 1287 - 1292 を参照されたい）を併用するか、またはそれらと組み合わせて使用することができる。

20

【0328】

30

種々のファージディスプレイ方法を使用した抗体を同定する方法は、当技術分野において既知である。ファージディスプレイ方法では、機能的抗体ドメインが、それらをコードするポリヌクレオチド配列を有するファージ粒子の表面で提示される。このようなファージは、レパートリーまたはコンビナトリアル抗体ライブラリー（例えば、ヒトまたはマウス）から発現される F a b 、 F v 、またはジスルフィド結合安定化 F v 抗体断片など、抗体の抗原結合ドメインの提示に利用することができる。これらの方法で使用されるファージは、典型的には f d 及び M 1 3 などの纖維状ファージである。抗原結合ドメインは、ファージコートタンパク質 p I I I 、 p V I I I 、または p I X のいずれかに対する組換え融合タンパク質として発現される。例えば、 Shi et al. (2010) JMB 397 : 385 - 396 を参照されたい。本明細書に記載の免疫グロブリンまたはその断片を作成するために使用できるファージディスプレイ法の例としては、 Brinkman et al. (1995) J Immunol Methods 182 : 41 - 50 、 Ames et al. (1995) J Immunol Methods 184 : 177 - 186 、 Kettleborough et al. (1994) Eur J Immunol 24 : 952 - 958 、 Persic et al. (1997) Gene 187 : 9 - 18 、 Burton et al. (1994) Advances in Immunology 57 : 191 - 280 、ならびに P C T 公開番号第 WO 90 / 02809 号、第 WO 91 / 10737 号、第 WO 92 / 01047 号、第 WO 92 / 18619 号、第 WO 93 / 11236 号、第 WO 95 / 15982 号、及び第 WO 95 / 20401 号に開示されるものが挙げられる。好適な方法については、例えば、米国特許番号第 5,698,426 号、第 5,223,409 号、第 5,403,484 号、第 5,580,717 号、第 5,427,908 号、第 5,750,753 号、第 5,821,047 号に開示されるものが挙げられる。

40

50

号、第5,571,698号、第5,427,908号、第5,516,637号、第5,780,225号、第5,658,727号、第5,733,743、及び第5,969,108号にも記載されている。

【0329】

いくつかの態様において、ファージディスプレイ抗体ライブラリーは、免疫付与された哺乳動物からのB細胞から収集したmRNAを使用して生成することができる。例えば、B細胞を含む脾臓細胞試料は、上記のようにCCR8ポリペプチドを用いて免疫付与したマウスから単離することができる。mRNAは、細胞から単離して、標準的な分子生物学技術を使用してcDNAに変換することができる。例えば、Sambrook et al. (1989) "Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition," Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., Harlow and Lane (1988), 上記、Benny K.C. Lo (2004), 上記、及びBorrebaek (1995), 上記を参照されたい。ファージディスプレイライブラリーを構築するために、免疫グロブリンの重鎖及び軽鎖ポリペプチドの可変領域をコードするcDNAが使用される。このようなライブラリーを生成する方法は、例えば、Merz et al. (1995) J Neurosci Methods 62 (1-2) : 213-9、Di Niro et al. (2005) Biochem J 388 (Pt 3) : 889-894、及びEngberg et al. (1995) Methods Mol Biol 51 : 355-376に記載されている。

10

20

【0330】

いくつかの態様において、例えば、ハイブリドーマ由来抗体の集団、またはファージディスプレイ抗体ライブラリーから目的の抗体を同定するために、選択及びスクリーニングの組み合わせが利用される場合がある。好適な方法は、当技術分野において既知であり、また、例えば、Hoogenboom (1997) Trends in Biotechnology 15 : 62-70、Brinkman et al. (1995), 上記、Ames et al. (1995), 上記、Kettleborough et al. (1994), 上記、Persic et al. (1997), 上記、及びBurton et al. (1994), 上記に記載されている。例えば、それぞれがバクテリオファージコートタンパク質(例えば、M13ファージのpIII、pVII、またはpIX)及び異なる抗原複合領域の融合タンパク質をコードする複数のファージミドベクターが、標準的な分子生物学技術を使用して作製され、次に、細菌(例えば、*E. coli*)の集団へと導入される。細菌におけるバクテリオファージの発現は、いくつかの態様において、ヘルパーファージの使用を必要とする場合がある。いくつかの態様において、ヘルパーファージは必要とされない(例えば、Chasteen et al., (2006) Nucleic Acids Res 34 (21) : e145を参照されたい)。細菌から產生されるファージは、回収され、次に、例えば、固体支持体に結合した(固定化された)標的抗原に接触させられる。ファージは、溶液中の抗原に接触される場合があり、その後、その複合体は、固体支持体に結合される。

30

【0331】

上記の方法を使用してスクリーニングされた抗体の亜集団は、当該技術分野で公知の任意の免疫学または生化学に基づく方法を使用して、特定の抗原(例えば、ヒトCCR8)に対するそれらの特異性及び結合親和性について特徴決定することができる。例えば、CCR8への抗体の特異的結合は、例えば、上記のELISAアッセイ、SPRアッセイ、免疫沈降アッセイ、アフィニティクロマトグラフィー、及び平衡透析などであるがこれらに限定されない免疫学または生化学に基づく方法を使用して同定され得る。抗体の免疫特異的結合及び交差反応性を解析するために使用できるイムノアッセイには、ウエスタンプロット、RIA、ELISA(酵素結合免疫吸着アッセイ)などの技術を使用する競合及び非競合アッセイシステム、「サンドイッチ」イムノアッセイ、免疫沈降アッセイ、免疫拡散アッセイ、凝集アッセイ、補体固定アッセイ、免疫放射定量アッセイ、蛍光イムノ

40

50

アッセイならびにプロテインAイムノアッセイが含まれるが、これらに限定されない。このようなアッセイは慣習的であり、当該技術分野において周知である。

【0332】

選択された C D R アミノ酸配列が短い配列（例えば、10～15アミノ酸長未満）である様様では、C D R をコードする核酸は、例えば、Shiraishi et al. (2007) Nucleic Acids Symposium Series 51(1): 129-130、及び米国特許第6,995,259号に記載されているように化学的に合成することができる。アクセプター抗体をコードする所与の核酸配列について、C D R をコードする核酸配列の領域は、標準的な分子生物学技術を使用して、化学的に合成された核酸によって置き換えることができる。化学的に合成される核酸の5'及び3'末端は、核酸をドナー抗体の可変領域をコードする核酸へとクローニングする際に使用するための粘着末端部制限酵素部位を含むように合成することができる。

10

【0333】

I III . C . 組換え抗体発現及び精製

本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片は、分子生物学及びタンパク質化学の分野で知られている様々な技術を使用して作製することができる。例えば、抗体の重鎖及び軽鎖ポリペプチドの1つまたは両方をコードする核酸が、例えば、プロモーター配列、リボゾーム結合部位を含む転写制御配列及び翻訳制御配列、転写開始配列及び転写終了配列、翻訳開始配列及び翻訳終了配列、転写終結シグナル、ポリアデニル化シグナル、及びエンハンサーまたはアクチベーター配列を含有する発現ベクターに挿入される場合がある。制御配列は、プロモーターならびに転写開始配列及び転写終了配列を含む。加えて、発現ベクターは、2つの異なる生物、例えば、発現のための哺乳動物細胞または昆虫細胞で、ならびにクローニング及び増幅のための原核生物宿主で維持され得るように、2つ以上の複製システムを含む場合がある。

20

【0334】

哺乳動物細胞の核酸からクローニングされた重鎖及び軽鎖ポリペプチドの発現のために、いくつかの可能なベクターシステムが利用可能である。ベクターのクラスは、宿主細胞ゲノムへの所望の遺伝子配列の組み込みに依存する。安定的に組み込まれたDNAを有する細胞は、E. coli gpt (Mulligan and Berg (1981) Proc Natl Acad Sci USA 78: 2072) またはTn5 neo (Southern and Berg (1982) Mol Appl Genet 1: 327)などの薬物耐性遺伝子を同時に導入することによって選択することができる。選択可能なマーカー遺伝子は、発現されるDNA遺伝子配列に連結され得るか、または同時トランスフェクションによって同じ細胞に導入され得るかのいずれかである (Wigler et al. (1979) Cell 16: 77)。ベクターの第2のクラスは、染色体外プラスミドに自律的に複製する能力を与えるDNA要素を利用する。これらのベクターは、動物ウイルス、例えばウシバビローマウイルス (Sarver et al. (1982) Proc Natl Acad Sci USA, 79: 7147)、サイトメガロウイルス、ポリオーマウイルス (Deans et al. (1984) Proc Natl Acad Sci USA 81: 1292)、またはSV40ウイルス (Lusky and Botchan (1981) Nature 293: 79) から誘導することができる。

30

【0335】

発現ベクターは、その後の核酸の発現に適したやり方で細胞に導入することができる。導入の方法は、以下で論じるが、主に標的とする細胞のタイプによって決定される。例示的な方法としては、CaPO₄沈殿、リポソーム融合、カチオン性リポソーム、エレクトロポレーション、ウイルス感染、デキストラン媒介トランスフェクション、ポリブレン媒介トランスフェクション、プロトプラスト融合、及び直接マイクロインジェクションが挙げられる。

40

【0336】

抗体またはその抗原結合断片の発現に適切な宿主細胞としては、酵母細胞、細菌細胞、

50

昆虫細胞、植物細胞、及び哺乳動物細胞が挙げられる。特に興味深いのは、*E. coli*などの細菌、*Saccharomyces cerevisiae*及び*Pichia pastoris*などの真菌、SF9などの昆虫細胞、哺乳動物細胞株（例えば、ヒト細胞株）、ならびに初代細胞株である。

【0337】

いくつかの態様において、抗体またはその断片は、遺伝子導入動物（例えば、遺伝子導入哺乳動物）で発現され、かつそれから精製される場合がある。例えば、抗体は、例えば、Houdebine (2002) Curr Opin Biotechnol 13 (6) : 625 - 629、van Kuik-Romeijn et al. (2000) Transgenic Res 9 (2) : 155 - 159、及びPollock et al. (1999) J Immunol Methods 231 (1 - 2) : 147 - 157に記載されるように、遺伝子導入非ヒト哺乳動物（例えば、げっ歯類）で作製して、乳汁から単離することができる。10

【0338】

抗体及びその断片は、タンパク質の発現を可能にするのに十分な条件下及び時間で、抗体または断片をコードする核酸を含有する発現ベクターで形質転換された宿主細胞を培養することによって、細胞から作製することができる。タンパク質発現のこのような条件は、発現ベクター及び宿主細胞の選択次第で異なり、日常的な実験を通じて当業者によって容易に確認されるであろう。例えば、*E. coli*で発現された抗体は、封入体からリフオールディングすることができる（例えば、Hou et al. (1998) Cytokine 10 : 319 - 320を参照されたい）。細菌発現系及びそれらを使用するための方法は、当該技術分野において周知である（Current Protocols in Molecular Biology, Wiley & Sons, and Molecular Cloning -- A Laboratory Manual -- 3rd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (2001) を参照されたい）。コドン、適切な発現ベクター、及び適切な宿主細胞の選択は、いくつかの要因に応じて異なるが、必要に応じて容易に最適化することができる。本明細書に記載の抗体（またはその断片）は、哺乳動物細胞、または他の発現系、例えば限定されないが酵母、バキュロウイルス、及びin vitro発現系において発現させることができる（例えば、Kaszubska et al. (2000) Protein Expression and Purification 18 : 213 - 220を参照されたい）。2030

【0339】

発現後、抗体及びその断片は単離される場合がある。抗体またはその断片は、試料中に存在する他の成分に応じて、当業者に周知の様々な方法で単離または精製することができる。標準的な精製方法には、電気泳動技術、分子技術、免疫学的技術、ならびにイオン交換、疎水性、親和性、及び逆相HPLCクロマトグラフィーを含むクロマトグラフ技術が挙げられる。例えば、抗体は、標準的な抗抗体カラム（例えば、プロテインAまたはプロテインGカラム）を使用して精製することができる。タンパク質濃度に関連する限外濾過及びダイアフィルトレーション技術も有用である。例えば、Scopes (1994) "Protein Purification, 3rd edition," Springer-Verlag, New York City, New Yorkを参照されたい。必要な精製の程度は、所望の用途によって異なる。場合によっては、発現された抗体またはその断片の精製は必要がないこともある。40

【0340】

精製された抗体またはその断片の収率または純度を決定するための方法は、当技術分野において既知であり、例えば、プラッドフォードアッセイ、UV分光法、ビュレットタンパク質アッセイ、ローリータンパク質アッセイ、アミドブラックタンパク質アッセイ、高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）、質量分析（MS）、及びゲル電気泳動法（例えば、クマシーカラーなどのタンパク質染色またはコロイド銀染色を使用する）などが挙

げられる。

【0341】

I I I . D . 抗体またはその抗原結合断片の修飾

抗体またはその抗原結合断片は、それらの発現及び精製の後に修飾され得る。修飾は、共有または非共有結合的修飾であり得る。このような修飾は、例えば、ポリペプチドの標的のアミノ酸残基を、選択された側鎖または末端残基と反応可能な有機物誘導体化剤と反応させることによって抗体または断片に導入することができる。修飾に適した部位は、例えば、抗体または断片の構造解析またはアミノ酸配列解析を含む種々の基準のいずれかを使用して選択することができる。

【0342】

いくつかの態様において、抗体またはその抗原結合断片は、異種部分に接合される場合がある。異種部分は、例えば、異種ポリペプチド、治療剤（例えば、毒素または薬物）、または検出可能な標識、例えば、限定されないが、放射性標識、酵素標識、蛍光標識、重金属標識、発光標識、またはビオチンもしくはストレプトアビジンなどの親和性タグであることができる。好適な異種ポリペプチドには、例えば、抗体または断片の精製に使用するための、抗原タグ（FLAG（D Y K D D D D K（配列番号241））、ポリヒスチジン（6-His；H H H H H H（配列番号142）、ヘマグルチニン（HA；Y P Y D V P D Y A（配列番号242））、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GST）、またはマルトース結合タンパク質（MBP））が含まれる。異種ポリペプチドには、診断または検出可能マーカーとして有用であるポリペプチド（例えば、酵素）、例えば、ルシフェラーゼ、蛍光タンパク質（例えば、緑色蛍光タンパク質（GFP））、またはクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ（CAT）も含まれる。好適な放射性標識には、例えば、³²P、³³P、¹⁴C、¹²⁵I、¹³¹I、³⁵S、及び³Hが含まれる。好適な蛍光標識には、限定されないが、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート（FITC）、緑色蛍光タンパク質（GFP）、DyLight（商標）488、フィコエリトリシン（PE）、ヨウ化プロピジウム（PI）、PerCP、PE-Alexa Fluor（登録商標）700、Cy5、アロフィコシアニン、及びCy7が含まれる。発光標識には、例えば、様々な発光ランタニド（例えば、ヨーロピウムまたはテルビウム）キレートのいずれかが含まれる。例えば、適切なヨーロピウムキレートとしては、ジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）またはテトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸（DOTA）のヨーロピウムキレートが挙げられる。酵素標識としては、例えば、アルカリホスファターゼ、CAT、ルシフェラーゼ、及びホースラディッシュペルオキシダーゼが挙げられる。

【0343】

2つのタンパク質（例えば、抗体及び異種部分）は、いくつかの既知の化学的架橋剤のいずれかを使用して架橋することができる。このような架橋剤の例としては、「ヒンダード」ジスルフィド結合を含む連結を介した2つのアミノ酸残基を連結せるものがある。これらの連結では、架橋部位におけるジスルフィド結合は、例えば、還元型グルタチオンまたは酵素ジスルフィド還元酵素の作用による還元から（ジスルフィド結合の両側の基を妨害することによって）保護される。好適な一試薬である4-スクシンイミジルオキシカルボニル- -メチル- -（2-ピリジルジチオ）トルエン（SMPt）は、一方のタンパク質の末端リジン及びもう一方の末端システインを利用して、2つのタンパク質間にこのような連結を形成する。各タンパク質の異なる結合部分によって架橋するヘテロ二機能性試薬も使用可能である。その他の有用な架橋剤としては、限定はされないが、2つのアミノ基（例えば、N-5-アジド-2-ニトロベンゾイルオキシスクシンイミド）、2つのスルフヒドリル基（例えば、1,4-ビス-マレイミドブタン）、アミノ基及びスルフヒドリル基（例えば、m-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル）、アミノ基及びカルボキシル基（例えば、4-[p-アジドサリチルアミド]ブチルアミン）、ならびに、アミノ基及びアルギニンの側鎖に存在するグアニジニウム基（例えば、p-アジドフェニルグリオキサールー水和物）、を連結させる試薬などが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0344】

いくつかの態様において、放射性標識は、抗体のアミノ酸骨格に直接接合される場合がある。あるいは、放射性標識を、遊離アミノ基に結合して関連タンパク質のメタヨードフェニル (mIP) 誘導体を形成するより大きな分子（例えば、メタ-[¹²⁵I]ヨードフェニル-N-ヒドロキシスクシンイミド（[¹²⁵I]mIPNHS）中の¹²⁵I）（例えば、Rogers et al. (1997) J Nucl Med 38: 1221-1229 を参照されたい）またはキレート（例えば、DOTAもしくはDTPA）の一部として含めることができ、次にそれをタンパク質骨格に結合する。放射性標識またはそれらを含有するより大きな分子 / キレートを、本明細書に記載の抗体または抗原結合断片に接合させる方法は、当技術分野において既知である。このような方法は、放射性標識またはキレートのタンパク質への結合を促進するといった条件下（例えば、pH、塩濃度、及び / または温度）で放射性標識と共にタンパク質をインキュベートすることを含む（例えば、米国特許番号第6,001,329号を参照されたい）。

【0345】

蛍光標識（「蛍光体」と呼ばれることがある）をタンパク質（例えば、抗体）に接合するための方法は、タンパク質化学の分野で既知である。例えば、蛍光体は、蛍光体に結合したスクシンイミジル (NHS) エステルまたはテトラフルオロフェニル (TFP) エステル部分を使用して、タンパク質の遊離アミノ基（例えば、リジンの）またはスルフヒドリル基（例えば、システイン）に接合させることができる。いくつかの態様において、蛍光体は、スルホ-SMCCなどのヘテロ二機能性架橋部分に接合させることができる。適切な接合方法は、蛍光体のタンパク質への結合を促進するといった条件下で、抗体タンパク質またはその断片を蛍光体と共にインキュベートすることを含む。例えば、Welch and Redvanly (2003) "Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications," John Wiley and Sons (ISBN 0471495603) を参照されたい。

【0346】

いくつかの態様において、抗体または断片は、循環中、例えば、血液、血清、または他の組織中で抗体の安定化及び / または維持を向上させる部分を用いて修飾することができる。例えば、抗体または断片は、例えば、Lee et al. (1999) Bioconjug Chem 10(6): 973-8、Kinstler et al. (2002) Advanced Drug Deliveries Reviews 54: 477-485、及び Roberts et al. (2002) Advanced Drug Delivery Reviews 54: 459-476 に記載のようにPEG化するか、またはHES化することができる（Fresenius Kabi, Germany、例えば、Pavisic et al. (2010) Int J Pharm 387(1-2): 110-119 を参照されたい）。安定化部分により、抗体（または断片）の安定性または維持を、少なくとも1.5倍（例えば、少なくとも2、5、10、15、20、25、30、40、または50倍以上）向上させることができる。

【0347】

いくつかの態様において、本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片は、グリコシリ化される場合がある。いくつかの態様において、本明細書に記載の抗体またはその抗原結合断片は、抗体またはその抗原結合断片のグリコシリ化を低下させるか、または無くすように酵素的または化学的処理に供されるか、または細胞から作製することができる。グリコシリ化が低下した抗体を作製するための方法は、当該技術分野で公知であり、例えば、米国特許第6,933,368号、Wright et al. (1991) EMBO J 10(10): 2717-2723、及び Co et al. (1993) Mol Immunol 30: 1361 に記載されている。

【実施例】**【0348】**

10

20

30

40

50

実施例 1 - 抗体の生成

ヒト CCR8 に特異的な 17 個のモノクローナル抗体を、CCR8 の N 末端断片に対して生成した。

【0349】

抗体ファージのパンニング、クローニング及びトランスフェクション

【0350】

6XHis タグ、それに続くマウス IgG2a-Fc (CCR8-Fc) に融合したヒト CCR8 またはカニクイザル CCR8 の、N 末端細胞外ドメインを発現する組換えタンパク質を、哺乳動物発現ベクターにクローニングした（それぞれ、表 4 の配列番号 173 及び 174）。ヒトタンパク質の場合、25 位の遊離システインを、ジスルフィド結合を防ぐためにセリンに変異させた。得られた分泌性タンパク質を、CHO 細胞でのトランスフェクションによって発現させ、プロテイン A を使用して精製し、Fab ディスプレイライブラーを使用したファージパンニングの抗原として使用した。パンニングに関して、精製したタンパク質を、M280 Tosyl ビーズ、または ELISA プレートに結合させ、標準的な方法を使用してパンニングを行った。ヒト CCR8-ECD-Fc に対して、またはカニクイザル CCR8-ECD-Fc と交互にパンニングのラウンドを繰り返し実施し、ラウンドごとに洗浄することによって非結合のファージを除去した。得られた結合ファージプールからの DNA を単離し、重鎖及び軽鎖配列を、哺乳動物発現ベクターにクローニングした。個々の形質転換されたコロニーを、96 ウェル細菌培養プレートのウェルで別々に増殖させ、DNA を QiaGen Turbo Miniprep Kit を使用して精製した。96 ウェル DNA ミニライブラーを使用して、同じ 96 ウェル方式で CHO 細胞をトランスフェクトし、分泌された抗体の上澄液を、37°C、7% の CO₂ インキュベータで 3 日間インキュベーションを行った後に回収した。

10

20

30

40

50

【表4】

表4 : CCR8-ECD-Fc配列（シグナルペプチド；CCR8細胞外ドメイン；6XHisタグ及びリンカー；及びマウスIgG2a-Fc）

ヒトCCR8-Fc	<i>MGWSC I I LFL VATATGAHSMDYTL DLSVTTVTDY YYPDIFSSPSDAELIQTNGK <u>HHHHHHSGGGGSEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLG GPSVFIFPPKIKDVLMISSL PIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQ THREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVR APQVYVLPPPEEMTKKKQVT LTCMVTDMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVL DS DG SYFMYSKLRVEKKNWV ERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSF SRT PGK</u></i>	10 (配列番号173)
カニクイザルCCR8-Fc	<i>MGWSC I I LFL VATATGAHSMDYTL DPSMTTMTDY YYPDSSLSSPSDGE LIQRNDK <u>HHHHHHSGGGGSEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLG GPSVFIFPPKIKDVLMISSL PIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQ THREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVR APQVYVLPPPEEMTKKKQVT LTCMVTDMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVL DS DG SYFMYSKLRVEKKNWV ERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSF SRT PGK</u></i>	20 配列番号174)

【0351】

CHO上澄液のフローサイトメトリー

【0352】

ヒトCCR8、カニクイザルCCR8、マウスCCR8及びヒトCCR2を発現する293T細胞を、Accutase（登録商標）を使用して回収し、100,000個の細胞を96ウェルV底プレートの各ウェルに分注した。場合により、天然のヒトCCR8を発現する細胞株Hut78も試験した。次に、ミニライブラリーCHO上澄液を、各細胞タイプに対して1:2の最終希釈で添加し、4℃で1時間のインキュベートに供した。ペレット化後、細胞を抗ヒト-Fc-ビオチン、続いて、ストレプトアビシン-APC、または抗ヒト-Fc-APCと共に、4℃で30分間インキュベートした。洗浄及び凝固後、生/死判別のためにヨウ化プロピジウムと共にFACS Cantor IIにて細胞を測定した。生細胞を分析し、CCR8（ヒト及び/またはカニクイザル）に特異的結合する

40

50

が CCR2 には特異的結合しないクローナーを、DNA シーケンシング及びさらなる試験のために送った。

【0353】

抗CCR8-1 の構築

【0354】

親抗体である抗CCR8 親1は、前述で概略を述べたように、ヒトCCR8 N末端タンパク質に対してファージパンニングによって構築し、それは、293TヒトCCR8細胞株に対して1nMの親和性を有していた。親和性を増強するために、ライブラリーを、牛痘ウイルスで作成し、この際、重鎖のCDR3は無作為化した。12,000個のCDR3変異体のライブラリーを牛痘で作成した。重鎖CDR3ライブラリー（細胞ごとに1つのクローナー）及び親軽鎖ウイルス構築物で一晩感染させて、完全長ヒトIgG抗体を、細胞表面で発現させた（参照）。感染させたA431細胞を、0.1μg/mlの最終濃度にてヒトCCR8 N末端タンパク質と共にインキュベートして、洗浄し、かつ抗Fc-Dy1ight649で染色し、CCR8タンパク質結合及び抗Hu-Fab-FITCを検出して、細胞表面上の抗体発現を検出した。高抗体発現及び高CCR8結合のある200個の細胞を選別し、ウイルスを増幅させた。DNAを、ウイルスプールから抽出して、新しい重鎖V遺伝子を、シグナル配列及びヒトIgG1定常ドメイン（完全長IgG1をもたらす）を含む哺乳動物細胞発現ベクターにクローニングし、前述で概略を述べたようにクローナー評価のためにCHO細胞で親軽鎖と共に共トランスフェクトした。抗CCR8-1抗体（配列番号41に記載されているアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び配列番号43に記載されているアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む）は、親重鎖と比較してCDR3に3つのアミノ酸突然変異、及び293TヒトCCR8細胞株に対して0.4nMの親和性を有することが判明した。抗CCR8-1抗体は、huCCR8-ECD-Fcには結合するが、CyCCR8-ECD-Fcには結合せず（図1A）、また抗体は、HuCCR8を発現している293T細胞には優先的に結合するが、cynoCCR8、ヒトCCR2、またはマウスCCR8には結合しない（図1B）ことが判明した。

10

20

30

【0355】

抗CCR8-1-1、抗CCR8-1-2、抗CCR8-1-3、抗CCR8-1-4
、及び抗CCR8-1-5の構築

【0356】

30

親抗体（抗CCR8 親1）の重鎖を、牛痘ウイルスにクローニングして、Vaccinex の牛痘ディスプレイ・ヒトIgGライブラリーを用いた軽鎖混合パンニングを促進した。簡単に述べると、 6×10^8 BHK細胞を、抗CCR8 親1抗体からの重鎖（H23188）、及びナイープソースからのラムダ軽鎖のプールに感染させた。37%、7% CO₂の2日間のインキュベーション後、上澄液を回収して、それらの表面でヒトIgGのライブラリーを発現している牛痘ウイルス粒子を、遠心分離によってペレット化した。ペレットを再懸濁して、M280 Tosylビーズに結合させた精製したヒトCCR8-Fcタンパク質と共にインキュベートした。非結合ウイルスを洗浄除去し、結合ウイルスを次のラウンドのために増幅させた。ヒトCCR8-Fcタンパク質に対して2ラウンド、続いてcynoCCR8-Fcタンパク質に対して2ラウンド実施した後、結合プールからのDNAを抽出して、新しい軽鎖を、CHOトランスフェクション用の哺乳動物発現ベクターに親重鎖と共にクローニングし、前述したようなフローサイトメトリー解析を行った。抗CCR8-1-1、抗CCR8-1-2、抗CCR8-1-3、抗CCR8-1-4、及び抗CCR8-1-5抗体は、CyCCR8-ECD-Fcよりも高い特異性でhuCCR8-ECD-Fcに結合し（それぞれ、図1C、1E、1G、1I、及び1K）、各抗体は、cynoCCR8、ヒトCCR2、及びマウスCCR8よりも、優先的にHuCCR8を発現している293T細胞に結合することが判明した（それぞれ、図1D、1F、1H、1J、及び1L）。

40

50

【表 5】

表 5 : 抗 CCR8 抗体

抗体源	モノクローナル抗体番号	重鎖(配列番号)	軽鎖	293T -HuCC CCR8細胞への親和性(nM)	293T -Cyclin CCR8細胞への親和性(nM)	Hu CCR8 -Fc cタンパク質への結合	Cy CCR8 -Fc cタンパク質への結合
親	抗 CCR8 親 1	H231 88	L10 37	1. 06	>50	++ ++	-
HCDR3無作為化	抗 CCR8 - 1	41	43	0. 41	>50	++ +	-
VL混合	抗 CCR8 - 1 - 1	101	103	1. 01	22. 1	++ +	+
VL混合	抗 CCR8 - 1 - 2	111	113	1. 06	>50	++ +	+
VL混合	抗 CCR8 - 1 - 3	121	123	1. 38	>50	++ +	+
VL混合	抗 CCR8 - 1 - 4	131	133	0. 28	35. 9	++ +	+
VL混合	抗 CCR8 - 1 - 5	141	143	1. 36	48. 6	++ +	+

10

20

30

【0357】

抗 CCR8 - 2 及び抗 CCR8 - 2 - 1 の構築

【0358】

親抗体(抗 CCR8 親 2)を、前述で概略を述べたように、ヒトタンパク質に対して 2 ラウンド、続いてカニクイザル N 末端タンパク質に対して 2 ラウンドのファージパンニングによって構築した。ヒト CCR8 細胞株及びカニクイザル CCR8 細胞株の両方に、それぞれ、19.9 nM、及び 11.1 nM の親和性で結合することが判明した。親和性を増強するために、ライブラリーを、ファージで作成し、この際、重鎖の CDR1 及び CDR2 を無作為化した。このライブラリーを Cyano-CCR8-ECD-Fc タンパク質に対して 1 ラウンド、続いてヒト CCR8-ECD-Fc タンパク質に対して連続して 2 ラウンドパンニングした。個々のファージクローンを、96 ウェル方式で処理し、ヒト及びカニクイザルタンパク質の両方、ならびに陰性抗原に関してファージ E L I S A によって分析した。CCR8 に特異的であったクローンを、シーケンシングのために送り、さらなる特性評価のために哺乳動物発現ベクターにクローニングした。CDR1 及び CDR2 におけるそれぞれ 2 つのアミノ酸突然変異によって誘導された抗 CCR8 - 2 抗体は、293T-HuCC CCR8 細胞に対して 0.4 nM、293T-Cyano CCR8 細胞に対して 0.9 nM の増強された親和性を有していた。抗 CCR8 - 2 抗体及び抗 CCR8 - 2 - 1 抗体の両方は、ヒト CCR8 タンパク質及び cyano CCR8 タンパク質(図 2 C 及び 2 E)、ならびにヒト CCR8 及び cyano CCR8 の両方を発現している細胞

40

50

(図2D及び2F)に結合することが明らかとなった。

【0359】

抗CCR8-2-2の構築

【0360】

親抗体である抗CCR8親2の重鎖を、牛痘ウイルスにクローニングして、牛痘ディスプレイ・ヒトIgGライブラリーを用いた軽鎖混合パンニングを促進した。簡単に述べると、 6×10^8 BHK細胞を、抗CCR8親2抗体からの重鎖(H23407)、及びナイープソースからのラムダ軽鎖のプールに感染させた。37%、7% CO₂の2日間のインキュベーション後、上澄液を回収して、それらの表面でヒトIgGのライブラリーを発現している牛痘ウイルス粒子を、遠心分離によってペレット化した。ペレットを再懸濁して、M280 Tosylビーズに結合させた精製したカニクイザルCCR8-Fcタンパク質と共にインキュベートした。非結合ウイルスを洗浄除去し、結合ウイルスを次のラウンドのために増幅させた。カニクイザルCCR8-Fcタンパク質に対して2ラウンド実施した後、結合プールを、0.1 μg/mlのビオチンカニクイザルCCR8-Fc、及び0.1 μg/mlのヒトCCR8-Fcタンパク質とのヒト/cyano交差結合体に関して分類した。両方のタンパク質に対して最も強い結合体を収集して、増幅し、DNAを抽出してCHOトランスフェクション用の哺乳動物発現ベクターにクローニングし、前述したようなフローサイトメトリー解析を行った。293T-CCR8細胞株に最も良く結合した軽鎖を、抗CCR8-2抗体からの重鎖(H23727)と交差対にして、親和性の相乗的改善について確認した。抗CCR8-2-2抗体は、親と比較して、ヒトCCR8への交差反応結合が増強したことを呈した(図2E~2F)。

【表6】

表6：抗CCR8抗体

抗体源	モノクローナル抗体番号	重鎖 (配列番号)	軽鎖 (配列番号)	293T-HuCCR8細胞への親和性 (nM)	293T-CyCCR8細胞への親和性 (nM)	HuCCR8-Fcタンパク質への結合	CyCCR8-Fcタンパク質への結合
親	抗CCR8親2	H23407	L1032	19.9	11.1	+++ +	+++ +
HCDR1/ HCDR2無作為化	抗CCR8-2	11	13	0.41	0.94	+++	+++
HCDR1/ HCDR2無作為化	抗CCR8-2-1	51	53	0.54	1.09	+++	+++
HCDR1/ HCDR2無作為化及びVL混合	抗CCR8-2-2	161	163	0.8	1.6	+++	+++

【0361】

10

20

30

40

50

抗 C C R 8 - 2 - 3 及び抗 C C R 8 - 2 - 4 の構築

【 0 3 6 2 】

親抗体である抗 C C R 8 親 3 を、前述で概略を述べたように、ヒトタンパク質に対して 2 ラウンド、続いてカニクイザル N 末端タンパク質に対して 2 ラウンドのファージパンニングによって構築した。ヒト C C R 8 細胞株に 6 . 8 n M の親和性で結合することが判明した。親和性を増強するために、ライプラリーを、ファージで作成し、この際、重鎖の C D R 3 は無作為化した。このライプラリーを C y n o - C C R 8 - E C D - F c タンパク質に対して 1 ラウンド、続いてヒト C C R 8 - E C D - F c タンパク質に対して 1 ラウンドパンニングした。結合プールから D N A を抽出し、C H O トランスフェクション用の哺乳動物発現ベクターにクローニングし、前述したようなフローサイトメトリー解析を行った。抗 C C R 8 - 2 - 3 抗体及び抗 C C R 8 - 2 - 4 抗体の両方は、ヒト C C R 8 細胞株及び c y n o C C R 8 細胞株の両方に交差反応結合することを示した（図 2 G ~ 2 J ）。 10

【 0 3 6 3 】

抗 C C R 8 - 2 - 5 及び抗 C C R 8 - 2 - 6 の構築

【 0 3 6 4 】

抗 C C R 8 親 3 抗体の重鎖の C D R 3 変異体のライプラリーもまた、牛痘ウイルスで作成した。ライプラリーを、1 μ g / m l のビオチンカニクイザル C C R 8 - F c 、及び 1 μ g / m l のヒト C C R 8 - F c タンパク質とのヒト / c y n o 交差結合体について選別した。両方のタンパク質に対して最も強い結合体を収集して、増幅し、D N A を抽出して C H O トランスフェクション用の哺乳動物発現ベクターにクローニングし、前述したようなフローサイトメトリー解析を行った。抗 C C R 8 - 2 - 5 抗体及び抗 C C R 8 - 2 - 6 抗体の両方は、ヒト C C R 8 細胞株及び c y n o C C R 8 細胞株の両方に交差反応結合することを示した（図 2 K ~ 2 N ）。 20

【 0 3 6 5 】

抗 C C R 8 - 2 - 7 、抗 C C R 8 - 2 - 8 、抗 C C R 8 - 2 - 9 、及び抗 C C R 8 - 2 - 10 の構築

【 0 3 6 6 】

抗 C C R 8 親 3 抗体の重鎖を、牛痘ウイルスにクローニングして、V a c c i n e x の牛痘ディスプレイ・ヒト I g G ライプラリーを用いた軽鎖混合パンニングを促進した。簡単に述べると、 6×10^8 B H K 細胞を、抗 C C R 8 親 3 抗体からの重鎖（H 2 3 3 7 3）、及びナイーブソースからのラムダ軽鎖のプールに感染させた。37% CO₂ の 2 日間のインキュベーション後、上澄液を回収して、それらの表面でヒト I g G のライプラリーを発現している牛痘ウイルス粒子を、遠心分離によってペレット化した。ペレットを再懸濁して、M 2 8 0 T o s y 1 ビーズに結合させた精製したカニクイザル C C R 8 - F c タンパク質と共にインキュベートした。非結合ウイルスを洗浄除去し、結合ウイルスを次のラウンドのために増幅させた。カニクイザル C C R 8 - F c タンパク質に対して 2 ラウンド実施した後、結合プールを、0 . 1 μ g / m l のビオチンカニクイザル C C R 8 - F c 、及び 0 . 1 μ g / m l のヒト C C R 8 - F c タンパク質とのヒト / c y n o 交差結合体について選別した。両方のタンパク質に対して最も強い結合体を収集して、増幅し、D N A を抽出して C H O トランスフェクション用の哺乳動物発現ベクターにクローニングし、前述したようなフローサイトメトリー解析を行った。抗 C C R 8 - 2 - 7 、抗 C C R 8 - 2 - 8 、抗 C C R 8 - 2 - 9 、及び抗 C C R 8 - 2 - 10 抗体は全て、抗 C C R 8 親 3 抗体よりも、ヒト C C R 8 細胞株及びカニクイザル C C R 8 細胞株の両方に対する結合が強いことを示した（図 2 O ~ 2 V ）。 30 40

【表7】

表7：抗CCR8抗体

抗体源	モノクロ 一ナル抗 体番号	重鎖 (配列 番号)	軽鎖 (配列 番号)	293T -HuC CCR8細 胞への親 和性 (n M)	293T -CyC CCR8細 胞への親 和性 (n M)	HuC CCR8 -Fc タンパ ク質へ の結合	CyC CCR8 -Fc タンパ ク質へ の結合
親	抗CCR 8親3	H23 373	L10 32	6. 8	>50	+++ +	+++ +
HCDR3無 作為化	抗CCR 8-2- 3	91	93	2. 5	3. 9	+++ +	+++ +
HCDR3無 作為化	抗CCR 8-2- 4	21	23	0. 96	2. 4	+++ +	+++ +
HCDR3無 作為化	抗CCR 8-2- 5	21	23	2. 9	5. 2	+++	+++
HCDR3無 作為化	抗CCR 8-2- 6	151	153	1. 5	4. 5	+++	+++
HCDR3無 作為化及びV L混合	抗CCR 8-2- 7	31	33	1. 3	3. 5	+++ +	+++
HCDR3無 作為化及びV L混合	抗CCR 8-2- 8	71	73	1. 5	2. 5	+++ +	+++
HCDR3無 作為化及びV L混合	抗CCR 8-2- 9	61	63	1. 5	3. 2	+++ +	+++ +
HCDR3無 作為化及びV L混合	抗CCR 8-2- 10	81	83	2. 4	3. 9	+++	+++

10

20

30

40

【0367】

実施例2：抗体結合CCR8

17個の抗体のうち2つを、配列番号41に記載されているアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び配列番号43に記載されているアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む抗CCR8-1、ならびに、配列番号11に記載されているアミノ酸配列を有する可変重鎖、及び配列番号13に記載されているアミノ酸配列を有する可変軽鎖を含む抗CCR8-2のさらなる特性評価のために選択した。

【0368】

CCR8抗体がヒトCCR8またはカニクイザルCCR8を発現している細胞に結合す

50

るかどうかを試験するために、^{293T}及びRaji細胞を、ヒトCCR8またはカニクイザルCCR8のレンチウイルスに感染させた。CCR8構築物を発現する細胞株を、4で30分間CCR8抗体と共に、用量依存的にインキュベートし、非結合CCR8抗体を洗浄除去し、かつ4で30分間、蛍光接合抗ヒト二次抗体を使用して結合CCR8抗体を検出した。結果は、抗CCR8-1(図3A)及び抗CCR8-2(図3B)の両方がヒトCCR8細胞株に結合し、その一方で、抗CCR8-2(図3B)がカニクイザルCCR8細胞株に結合することを示した。

【0369】

実施例3：CCR8⁺腫瘍Tregに結合する抗体

CCR8抗体がCCR8⁺腫瘍Tregに結合するかどうかを試験するために、腫瘍浸潤性白血球(TIL)を、新たに切除した腫瘍から単離し、96ウェルプレートにブレーティングした。腫瘍Tregを同定するために、TILを蛍光標識抗体パネル(CD3、CD4、FOXP3)と共に4でインキュベートした。さらに、CCR8抗体を、TILと共に、単一の濃度で4で30分間インキュベートし、非結合CCR8抗体を洗浄除去し、かつ4で30分間、蛍光接合抗ヒト二次抗体を使用して結合CCR8抗体を検出した。結果は、抗CCR8-1及び抗CCR8-2の両方がCCR8⁺腫瘍Tregに結合することを示した(図4A～4B)。

10

【0370】

実施例4：ADCCレポーターバイオアッセイにおけるADCCシグナル伝達を誘導する抗体

20

CCR8抗体がADCCシグナル伝達を誘導するかどうかを試験するために、製造者の指示に従って、CCR8抗体を、ヒトCCR8またはカニクイザルCCR8を強制的に発現させた^{293T}細胞と共に、96ウェルプレートにて用量依存的に37で6時間インキュベートした。CD16 Jurkat抗体依存性細胞傷害(ADCC)レポーター細胞を、CCR8抗体と複合体となった標的細胞と共に培養した。実験の完了と同時に、CD16 Jurkat ADCCレポーター細胞の生物発光読み取りによってADCCシグナル伝達を測定した。結果は、抗CCR8-1及び抗CCR8-2の両方が、標的としてヒトCCR8細胞株を利用したADCCシグナル伝達を誘導し、その一方で、抗CCR8-2も、カニクイザルCCR8細胞株を利用したADCCシグナル伝達を誘導することを示した(図5)。

30

【0371】

実施例5：エフェクター細胞としてPBM Cを利用したヒトCCR8及びカニクイザルCCR8を強制的に発現させた細胞のADCCを誘導する抗体

CCR8抗体がCCR8⁺細胞のADCCを誘導するかどうかを試験するために、CCR8抗体を、ヒトCCR8を強制的に発現させ、かつCellTrace Violetで標識付けした^{293T}またはRaji標的細胞と共に、96ウェルプレートにて用量依存的にインキュベートした。PBM Cを、CCR8抗体と複合体となった標的細胞と共に、37で一晩共培養した。実験の完了と同時に、CCR8⁺標的細胞の数を、フローサイトメトリーによって算定した。結果は、抗CCR8-1及び抗CCR8-2の両方が、ヒトCCR8細胞株のADCCを誘導し(図6A)、その一方で、抗CCR8-2も、カニクイザルCCR8細胞株のADCCを誘導することを示した(図6B)。

40

【0372】

実施例6：エフェクター細胞としてNK細胞を利用したヒトCCR8を強制的に発現させた細胞のADCCを誘導する抗体

CCR8抗体がCCR8⁺細胞のADCCを誘導するかどうかを試験するために、CCR8抗体を、ヒトCCR8を強制的に発現させ、かつCellTrace Violetで標識付けしたRaji標的細胞と共に、96ウェルプレートにて用量依存的にインキュベートした。NK細胞を、CCR8抗体と複合体となった標的細胞と共に、37で4時間共培養した。実験の完了と同時に、CCR8⁺標的細胞の数を、フローサイトメトリーによって算定した。結果は、抗CCR8-1及び抗CCR8-2の両方が、ヒトCCR8

50

細胞株の A D C C を誘導することを示した(図 7 A ~ 7 B)。

【 0 3 7 3 】

実施例 7 : ヒト C C R 8 を強制的発現させた細胞との共培養アッセイにて N K 細胞活性化マーカーを調節し、 C C R 8 を発現している細胞を殺傷する抗体

C C R 8 抗体が N K 細胞の活性化マーカーを調節するかどうかを試験するために、 C C R 8 抗体を、ヒト C C R 8 を強制的に発現させ、かつ C e l l T r a c e V i o l e t で標識付けした R a j i 標的細胞と共に、96 ウェルプレートにて用量依存的にインキュベートした。N K 細胞を、 C C R 8 抗体と複合体となった標的細胞と共に、37℃ で一晩共培養した。実験の完了と同時に、 C C R 8⁺ 標的細胞の数を、フローサイトメトリーによって算定して、 N K 細胞の細胞表面の 4 - 1 B B 、 I C A M - 1 、及び C D 1 6 発現を測定した。結果は、抗 C C R 8 - 1 及び抗 C C R 8 - 2 の両方が、細胞表面上の 4 - 1 B B 及び I C A M - 1 の上方制御を誘導し、一方、 C D 1 6 は、 N K 細胞の細胞表面で下方制御されることを示した(図 8 A、図 8 C)。

【 0 3 7 4 】

C C R 8 抗体が C C R 8 を発現している細胞を殺傷するかどうかを試験するために、抗体を、 R a j i 細胞及びヒト C C R 8 を強制的に発現させ、かつ C e l l T r a c e V i o l e t で標識付けした R a j i 標的細胞(R a j i - C C R 8 細胞)の両方と共に、96 ウェルプレートにて用量依存的にインキュベートした。実験の完了と同時に、 C C R 8⁺ 標的細胞の数を、フローサイトメトリーによって算定し、残っている C e l l T r a c e V i o l e t 陽性細胞の数を測定した。結果は、抗 C C R 8 - 1 及び抗 C C R 8 - 2 の両方が、 R a j i - C C R 8 細胞を殺傷するが、 C C R 8 を有さない R a j i 細胞は殺傷しないことを示した(図 8 B)。

【 0 3 7 5 】

実施例 8 : エフェクター細胞として N K 細胞を利用した腫瘍 T r e g の A D C C を誘導する抗体

C C R 8 抗体が C C R 8⁺ 腫瘍 T r e g の A D C C を誘導するかどうかを試験するために、 T I L を、新たに切除したヒト腫瘍から単離し、 C C R 8 抗体と共にインキュベートした。N K 細胞を、 T I L - 抗体複合体と共に、96 ウェルプレートにて37℃ で一晩共培養した。実験の完了と同時に、腫瘍 T r e g の数を、フローサイトメトリーによって算定した。結果は、抗 C C R 8 - 1 及び抗 C C R 8 - 2 の両方が、ヒト腫瘍 T r e g の殺傷を誘導することを示した(図 9)。

【 0 3 7 6 】

実施例 9 : ヒト C C R 8 を強制的に発現させた細胞で C C R 8 の内在化を誘導する抗体

C C R 8 抗体が C C R 8 - I g G 複合体の内在化を誘導するかどうかを試験するために、 C C R 8 抗体を、 p H 感受性 F a b F l u o r 試薬と共にインキュベートして、 C C R 8 内在化レポーター抗体を生成した。この抗体複合体を使用して、ヒト C C R 8 を強制的に発現させた 2 9 3 T 細胞を、37℃ で 30 分間処置した。2 9 3 T 細胞に対する抗体インキュベーションの間、抗体は、 C C R 8 に結合し、酸性エンドソームへの内在化を誘導し、複合体化 F a b F l u o r 試薬からの蛍光シグナルを誘発した。実験の完了と同時に、蛍光シグナルをフローサイトメトリーによって分析し、抗体複合体間を比較することが可能であった。結果は、抗 C C R 8 - 1 及び抗 C C R 8 - 2 の両方が、標的としてヒト C C R 8 細胞株を利用した C C R 8 内在化を誘導することを示した(図 10)。

【 0 3 7 7 】

実施例 10 : R e t r o g e n i x 抗体結合実験

C C R 8 抗体の標的を同定するために、 C C R 8 抗体を、固定状態で、または生存状態で、約 4 , 5 0 0 個の細胞表面タンパク質を強制的に発現させた細胞と共にインキュベートした。抗 C C R 8 - 1 は、 C C R 8 のみに結合し、その一方で、抗 C C R 8 - 2 も、アミロイド前駆体様タンパク質 2 (A P L P 2) に結合するものの、濃度は非常に低いものであった(データは示さず)。

【 0 3 7 8 】

10

20

30

40

50

実施例 11：抗 CCR8 抗体エピトープの特性評価

CCR8 抗体の結合部位の特性を決定するために、CCR8 抗体を Raji - CCR8 細胞と共に、96 ウェルプレートにて用量依存的に 4^oで 30 分間インキュベートした。非結合 CCR8 抗体を洗浄除去し、細胞を、蛍光接合ヒトモノクローナル抗 CCR8 抗体（市販の）と共に、単一の濃度で 37^oで 30 分間インキュベートした。実験の完了と同時に、市販のモノクローナル CCR8 抗体の結合を、フローサイトメトリーによって算定した。結果は、抗 CCR8 - 1 は、市販のモノクローナル CCR8 抗体の細胞への結合を部分的にブロックしたが、その一方で、抗 CCR8 - 2 はブロックしないことを示した（図 11）。

【0379】

実施例 12：強化された ADCD 活性を示す脱フコシル化 CCR8 抗体

抗 CCR8 - 1 を、抗体の (IgG1) Fc 領域からフコース糖単位を除去するようにさらに最適化した。ADCC シグナル伝達の誘導を試験するために、製造者の指示に従つて、CCR8 抗体を、ヒト CCR8 を強制的に発現させた 293T 細胞と共に、96 ウェルプレートにて用量依存的に 37^oで 6 時間インキュベートした。CD16VV または CD16FF Jurkat ADCC レポーター細胞を、CCR8 抗体と複合体となった標的細胞と共に培養した。実験の完了と同時に、CD16 Jurkat ADCC レポーター細胞の生物発光読み取りによって ADCC シグナル伝達を測定した。結果は、抗 CCR8 - 1 及び抗 CCR8 - 2 の両方が、標的としてヒト CCR8 細胞株を利用した ADCC シグナル伝達を誘導し、その一方で、抗 CCR8 - 2 も、カニクイザル CCR8 細胞株を利用した ADCC シグナル伝達を誘導することを示した（図 12A ~ 12B）。高親和性及び低親和性の対立遺伝子多型で活性の増強が観察された。

【0380】

実施例 13：腫瘍 Treg に結合し、かつ ADCC を誘導する抗体

CCR8 抗体が腫瘍 Treg に結合し ADCC を誘導するかどうかを試験するために、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) を、新たな腎臓及び乳房腫瘍切除物から単離し、抗 CCR8 - 1 抗体と共にインキュベートした。抗 CCR8 - 1 抗体結合を、PE 接合抗ヒト IgG 抗体（図 13A）を使用して測定し、市販の精製された抗ヒト CD213a1 (IL-13-R 1) 抗体を陽性対照として使用した（Biologend カタログ番号 360404）。図 13A に示すように、三角印は腎臓腫瘍からの TIL、丸印は乳房腫瘍からの TIL を表している。全てのデータはフローサイトメトリーによって取得した。

【0381】

経過観察実験において、新たな腎臓及び乳房腫瘍切除物から単離した TIL を、同種異系の NK 細胞、及び抗 CCR8 - 1 抗体、モガムリズマブ、またはアイソタイプ对照と共に 24 時間インキュベートした。Treg (FoxP3+) または他のリンパ球 (FoxP3-) であった CD3+ 細胞の割合を、フローサイトメトリーを使用して測定した。NK 細胞の存在下で、抗 CCR8 - 1 抗体は、Treg の大幅な減少をもたらしたが、その一方で非 Treg 集団には影響を与えたなかった。

【0382】

まとめると、これらのデータは、抗 CCR8 - 1 抗体が腫瘍 Treg に結合し、NK 細胞媒介 ADCC を引き起こしたことを見た。

10

20

30

40

50

【表8 - 1】

表8：配列

配列番号	配列
1	VQLVESGGGLVQPGRLRLSCAASGFTFDDYAMHW VRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTIS RDNSKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGRESYRVS LRFDYWGQGTLVTVSS
3	QSVL T Q P P S V S A A P G Q K V T I S C S G S S S N I G N N Y V S WYQQLP GTAPKLLIYDNNKRPSGI PDRFSGSKSGT SATLGITGLQTGDEADYYCGTW DSSLSAWVFGGGT KLT
5	DYAMH
6	G ISWN SG S I GYAD SVKG
7	GRE SYR VSL RFDY
8	SG S S S N I G N N Y V S
9	DNNKRPS
10	GTWDSSLSAWV
11	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAGGFTFSAYTMN WVRQAPGKGLEWVSAISASGGRTYYADSVKGRFTI SRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARRFARGWF DPWGQGT LVTVSS
13	QSVL T Q P P S V S A A P G Q K V T I S C S G S S S N I G N N Y V S WYQQLP GTAPKLLIYDNNKRPSGI PDRFSGSKSGT SATLGITGLQTGDEADYYCGTW DSSLSAWVFGGGT KLT
15	AYTMN
16	A ISASGGRTYYAD SVKG
17	RFARGWFDP
18	SG S S S N I G N N Y V S
19	DNNKRPS

10

20

30

40

50

【表8 - 2】

2 0	G TWDSSLSAWV	
2 1	EVQLVESGGGLVQPGRLSCAASGFTFDDYAMHW VRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISR DNSKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGRKSYRVSLR FDYWGQGTLVTVSS	10
2 3	QSVLTQPPSVSAAPGQKVТИSCSGSSNIGNNYVSW YQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSA TLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSSAWVFGGGTKL	20
2 5	DYAMH	
2 6	G ISWNSGSIGYADSVKG	
2 7	GRKSYRVSLRFDY	
2 8	SGSSNIGNNYVS	
2 9	DNNKRPS	
3 0	G TWDSSLSAWV	
3 1	EVQLVESGGGLVQPGRLSCAASGFTFDDYAMHW VRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISR DNSKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGRDSYRKSLR FDYWGQGTLVTVSS	30
3 3	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSGSNIGNNYVSW YQQLPGTAPKMLIYDNTRRPSGIPDRFSGSKSDTSA TLGITGLQTGDEADYYCAWDSSLRMWVFGGGTKLT VL	
3 5	DYAMH	
3 6	G ISWNSGSIGYADSVKG	
3 7	GRDSYRKSLRFDY	
3 8	TGSGSNIGNNYVS	
3 9	DNTRRPS	

【表8-3】

4 0	G A W D S S L R M W V V
4 1	Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T S Y Y M H W V R Q A P G Q G L E W M G I I N P S G G S T S Y A Q K F Q G R V T M T R D T S T S T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R A V R N R F R F D Y W G Q G T L V T V S S
4 2	
4 3	Q S A L T Q P A S V S G S P G Q S I T I S C T G T S S D V G S Y N L V S W Y Q Q H P G K A P K L M I Y E V S K R P S G V S N R F S G S K S G N T A S L T I S G L Q A E D E A D Y Y C S S Y A G S S T F V V F G G G T K L T V L
4 5	S Y Y M H
4 6	I I N P S G G S T S Y A Q K F Q G
4 7	A V R N R F R F D Y
4 8	T G T S S D V G S Y N L V S
4 9	E V S K R P S
5 0	S S Y A G S S T F V V
5 1	E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A R G F I F S G Y T M L W V R Q A P G K G L E W V S A I T A S G G R T Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R R F A R G W F D P W G Q G T L V T V S S
5 3	Q S V L T Q P P S V S A A P G Q K V T I S C S G S S S N I G N N Y V S W Y Q Q L P G T A P K L L I Y D N N K R P S G I P D R F S G S K S G T S A T L G I T G L Q T G D E A D Y Y C G T W D S S L S A W V F G G G T K L T
5 5	G Y T M L
5 6	A I T A S G G R T Y Y A D S V K G
5 7	R F A R G W F D P
5 8	S G S S S N I G N N Y V S
5 9	D N N K R P S

10

20

30

40

50

【表8 - 4】

6 0	G TWDSSLSAWV
6 1	EVQLVESGGGLVQPGRLSRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTI SRDNSKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGRKSYRD SLRFDYWGQGTIVTVSS
6 3	QS VLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSGSNIGNNYVS WYQQLPGTAPKMLIYDNTRRPSGI PDRFSGSKSDT SATLGITGLQTGDEADYYCGAWDSSLRMWVFGGGT KLTVL
6 5	DYAMH
6 6	G ISWNSGSIGYADSVKG
6 7	GRKSYRDSLRFDY
6 8	TGSGSNIGNNYVS
6 9	DNTRRPS
7 0	GAWDSSLRMWV
7 1	EVQLVESGGGLVQPGRLSRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTI SRDNSKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGRKSYRD SLRFDYWGQGTIVTVSS
7 3	QS VLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSGSNIGNNYVS WYQQLPGTAPKMLIYDNTRRPSGI PDRFSGSKSDT SATLGITGLQTGDEADYYCGAWDSSLRMWVFGGGT KLTVL
7 5	DYAMH
7 6	G ISWNSGSIGYADSVKG
7 7	GRRSYRDSLRFDY
7 8	TGSGSNIGNNYVS
7 9	DNTRRPS
8 0	GAWDSSLRMWV

10

20

30

40

50

【表8 - 5】

8 1	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTI SRDNSKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGRKSYRD SLRFDYWGQGT LTVSS	10
8 3	QSVLTQPPSVAAPGQKVТИSCSGTSSNIGKNFVS WYQQLPGTAPKLLIYDDNKRPSGIPDRFSGSKSAT SATLGITGLQTGDGADYYCGTWDSSLSAWVFGGGT KLTVL	
8 5	DYAMH	
8 6	G ISWNSGSIGYADSVKG	
8 7	GRKSYRDSLRFDY	
8 8	SGTSSNIGKNFVS	
8 9	DNNKRPS	
9 0	GTWDSSL SAWV	
9 1	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTI SRDNSKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGRKSYRD SLRFDYWGQGT LTVSS	20
9 3	QSVLTQPPSVAAPGQKVТИSCSGSSSNIGNNYVS WYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGT SATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSL SAWVFGGGT KLT	
9 5	DYAMH	
9 6	G ISWNSGSIGYADSVKG	
9 7	GRKSYRDSLRFDY	
9 8	SGSSSNIGNNYVS	
9 9	DNNKRPS	
100	GTWDSSL SAWV	

【表 8 - 6】

101	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSQAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGVGNGFRFDYWGQGT
103	QSALTQPSPSGSPGQSITISCTGTSSDVGTYNLWSWYQQHPGNAPKLMIYEVTKRPSGVSNRFSGSKSGNTATLTISGLQAEDEADYHCSSYAGSITHVVFGGTTKLTVL
105	SYYMH
106	IINPSGGSTSQAQKFQG
107	GVGNGFRFDY
108	TGTSSDVGTYNLVS
109	EVTKRPS
110	SSYAGSITHVV
111	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSQAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGVGNGFRFDYWGQGT
113	QSALTQPSPSGSPGQSITISCTGTSGDVGSYSLWSWYQHHPSRAPKLIYEVNKRPSGVSDRFSGSKSGNTASLTITGLQAEDEAHYFCSSYTGNINLPVVFGGGTKLTVL
115	SYYMH
116	IINPSGGSTSQAQKFQG
117	GVGNGFRFDY
118	TGTSGDVGSYSLVS
119	EVNKRPS
120	SSYTGNINLPVV
121	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSQAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGVGNGFRFDYWGQGT
123	QSALTQPSPSGSPGQSITISCSGTSSDVGIYNLWSWYQQHPGKAPKLIYEVIKRPSGISNRFSGFKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGPVTYVVFGGTTKLTVL
125	SYYMH
126	IINPSGGSTSQAQKFQG
127	GVGNGFRFDY
128	SGTSSDVGIYNLVS
129	EVIKRPS
130	SSYAGPVTYVV

10

20

30

40

50

【表 8 - 7】

131	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSQAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGVGNGFR FDYWGQGTTLVT	
133	QSALTQPASVSGSPGQSITISCGTSSNIKGYNLV SWYQQHPGEAPTLLIYEATKRPSGVSNRFSGSKSG NTASLTISGLQAEDEADYICSSYAGSRVFVVFGGG TKLTVL	10
135	SYYMH	
136	IINPSGGSTSQAQKFQG	
137	GVGNGFRFDY	
138	SGTSSNIKGYNLV	
139	EATKRPS	
140	SSYAGSRVFVV	
141	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSQAQKFQGRVTM TRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGVGNGFR FDYWGQGTTLT	
143	QSALTQPPSVSGSPGQSITISCGTSSDVGSYNLV SWYQQEPGKAPKLIIYEVNKRPSGVSNRFSGSKSG NTASLTISGLQAEDEADYHCSSYAGSSTYVVFGGG TKLTVL	20
145	SYYMH	
146	IINPSGGSTSQAQKFQG	
147	GVGNGFRFDY	
148	SGTSSDVGSYNLV	
149	EVNKRPS	
150	SSYAGSSTYVV	
151	EVQLVESGGGLVQPGRLRLSCAASGFTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTI SRDNSKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARGRVSYRE SLRFDYWGQGTLLT	30
153	QSVLTQPPSVSAAPGQKVТИSCSGSSNIGNV WYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGT SATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSLSAWVFGGGT KLT	
155	DYAMH	
156	GISWNSGSIGYADSVKG	
157	GRVSYRESLRFDY	
158	SGSSNIgnnyv	
159	DNNKRPS	
160	GTWDSLSAWV	

【表 8 - 8】

161	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAGGFTFSAYTMNWVRQAPGKGLEWVSAISASGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRFARGWFDPWGQGTLVT
163	QSVLTVPPSVSAAPGQRVTISCSGSTSNIGNHYVSWY QQLPRAVPKLVIYDNDKRPSGISDRFSGSRSGTSATLDISGLQAGDEADYYCATWDYSLTAVVFGGGTKLTVL
165	AYTMN
166	AISASGGRTYYADSVKG
167	RFARGWFDP
168	SGSTSNIGNHYVS
169	DNDKRPS
170	ATWDYSLTAVV
171	MDYTLDLSVTTVTDYYYYPDIFSSPCDAELIQTNGKLL LAVFYCLLFVFSLLGNSLVI LVLVVCKKLRSIT DVYLLNLALSDLFFVFS SFQTYLLDQWVFGTVMC VVSGFYYIGFYSSMFFITLMSVDRYLA VVHavy ALKVRTIRMGTTLC LAVWLTA IMATIPLLVFYQVASE DGVLQCYSFYNQQTLKW KIFTNF KMNI LGLLIP FTIFMF CYIKILH QLKRC QHNKT KAIR LVL IVVI AS LLFWV VPFN VVL FL TLS LHS MHILD GCS IS SQQLTY ATHVTE IIS FTHCC CVNP V IYAF VGE KF KHL SE IF FQK SCSQI FNYL GRQMP RE SCE K SS C QQH SS RSS SS VDY IL
172	MDYTLDLSVTTVTDYYYYPDIFSSPCDAELIQTNGK
173	MGWSCII LFLVATATGAHSM DYTL DLSVTT VTD YYYY P D IF SS PS SD AELI QTNGK HHHH HSGGG SE PRG PTIK PC PP CK CP AP AN LL LGG PS VF I F PP KI KD VL MI SL SPI V TC VV VD V SE DD PD VQ I SW F V NN VE VHT AQ TQ TH RED YN ST LR V V S AL P I QH QD W MSG K E F K C KV NN KDL P A P I ERT I SK PK GS VR AP Q V Y V L P P EE EM TKK QV T LT CM V TDF MP EDI Y VE WT NN G K TEL NY K N TE PV LD SD GS Y FM Y SK LR V E K KN W V ER N SY CS VV HE GL HN H TT KS F S R TP GK
174	MGWSCII LFLVATATGAHSM DYTL DLS SS PS SD GELI QR NDK HHHH HSGGG SE PRG PTIK PC PP CK CP AP AN LL LGG PS VF I F PP KI KD VL MI SL SPI V TC VV VD V SE DD PD VQ I SW F V NN VE VHT AQ TQ TH RED YN ST LR V V S AL P I QH QD W MSG K E F K C KV NN KDL P A P I ERT I SK PK GS VR AP Q V Y V L P P EE EM TKK QV T LT CM V TDF MP EDI Y VE WT NN G K TEL NY K N TE PV LD SD GS Y FM Y SK LR V E K KN W V ER N SY CS VV HE GL HN H TT KS F S R TP GK
175	MGWSCII LFLVATATGAHS

10

20

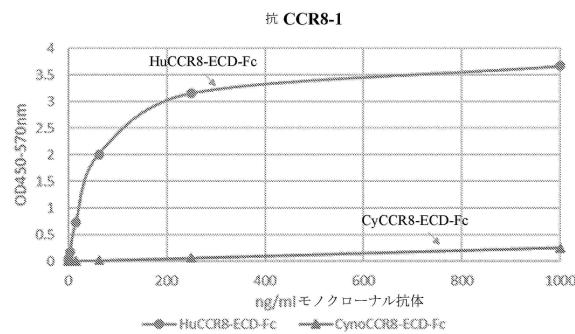
30

40

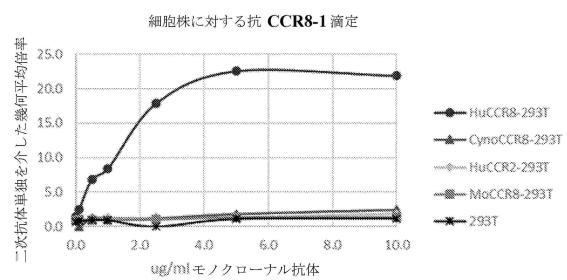
50

【図面】

【図 1 A】

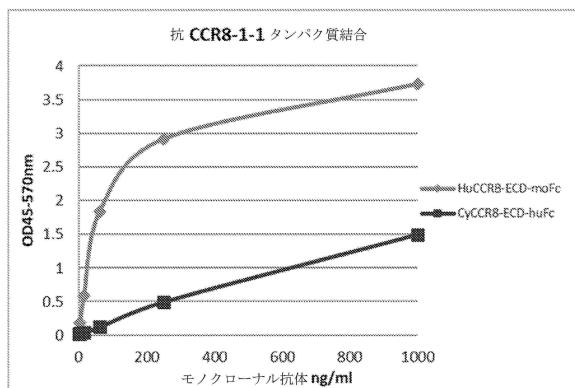


【図 1 B】

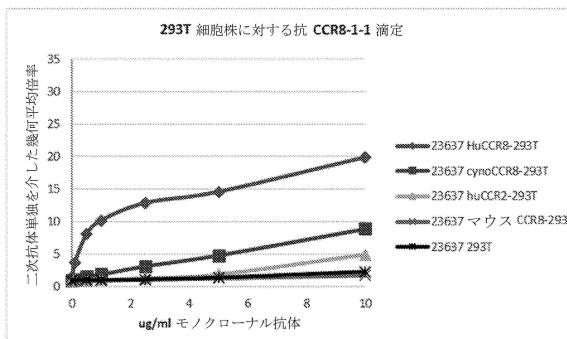


10

【図 1 C】

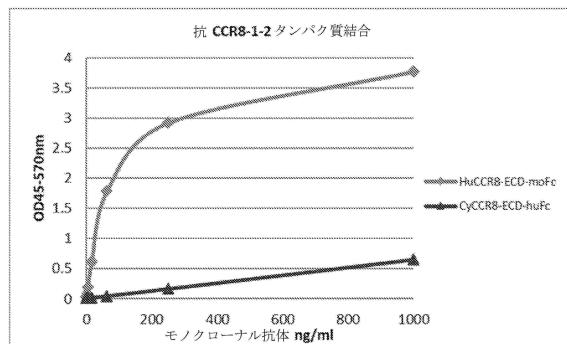


【図 1 D】

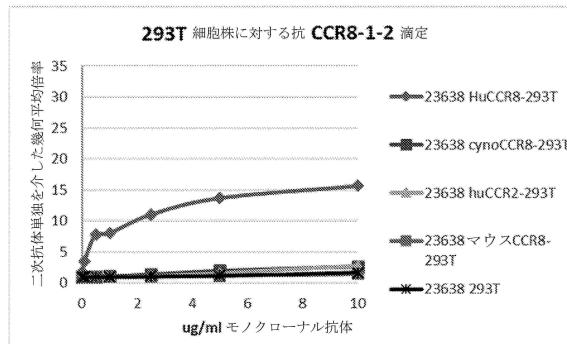


20

【図 1 E】



【図 1 F】

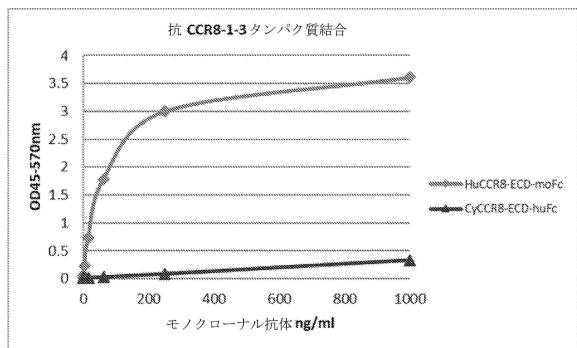


30

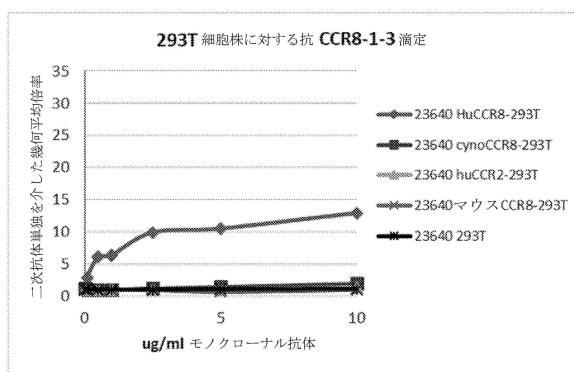
40

50

【図 1 G】

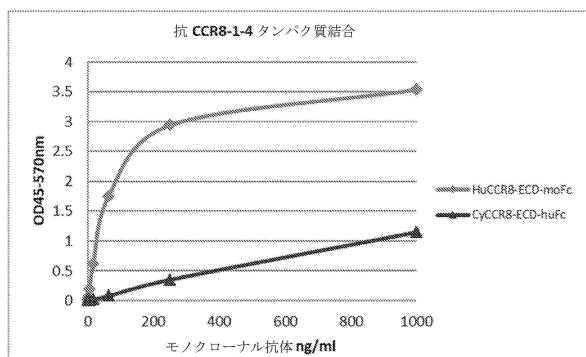


【図 1 H】

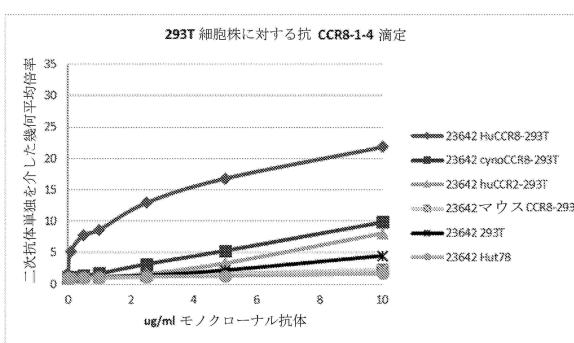


10

【図 1 I】

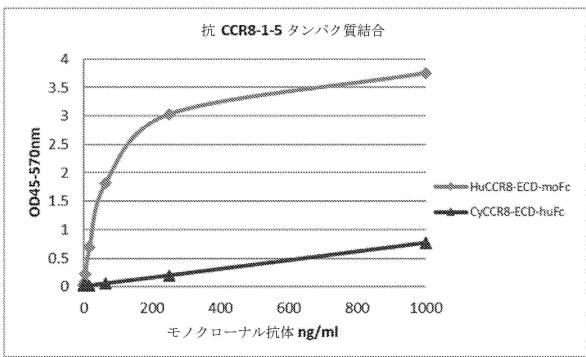


【図 1 J】

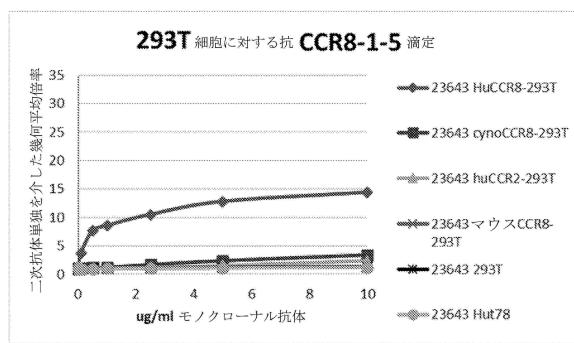


20

【図 1 K】



【図 1 L】

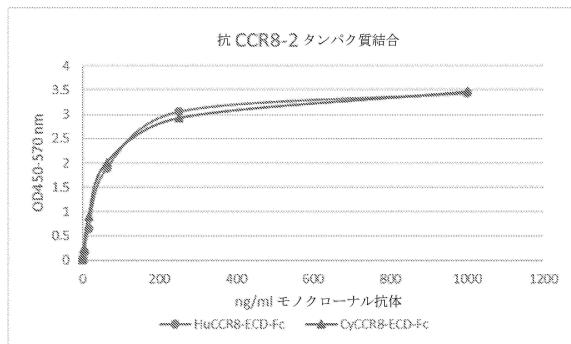


30

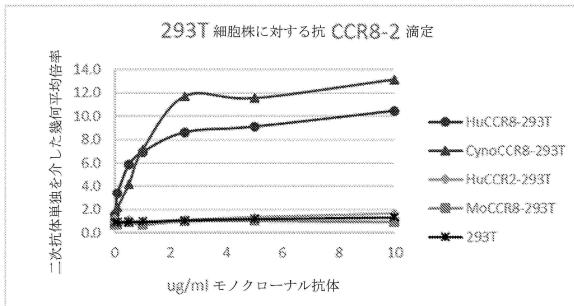
40

50

【図 2 A】

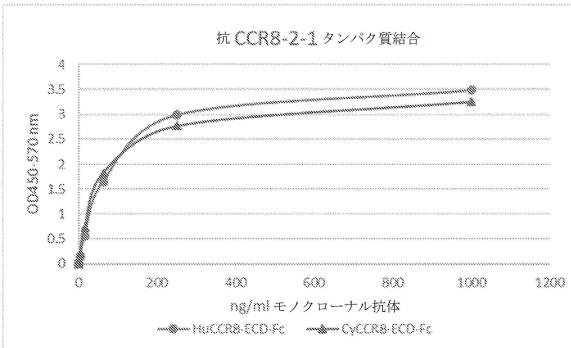


【図 2 B】

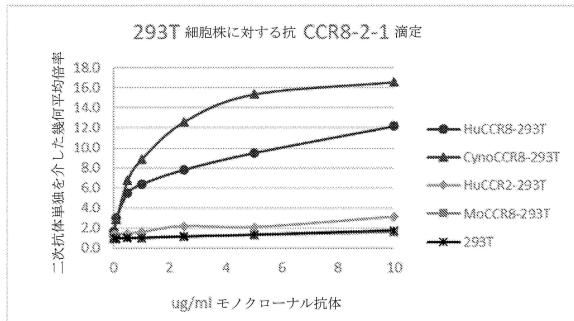


10

【図 2 C】

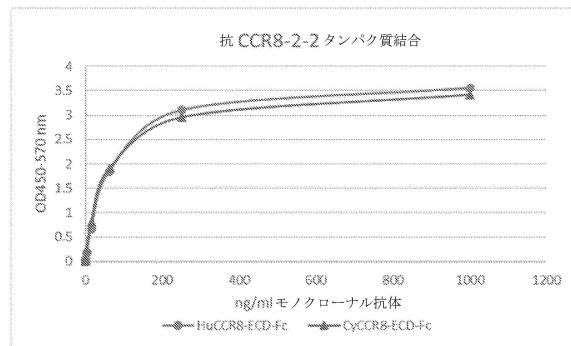


【図 2 D】

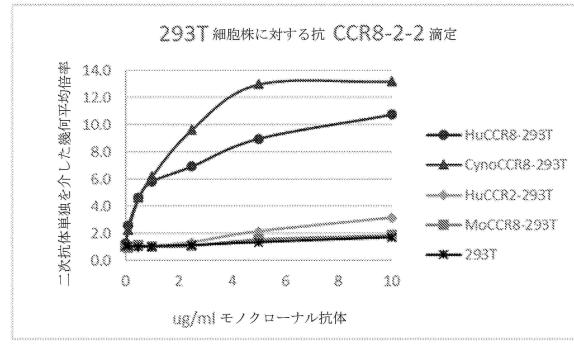


20

【図 2 E】



【図 2 F】

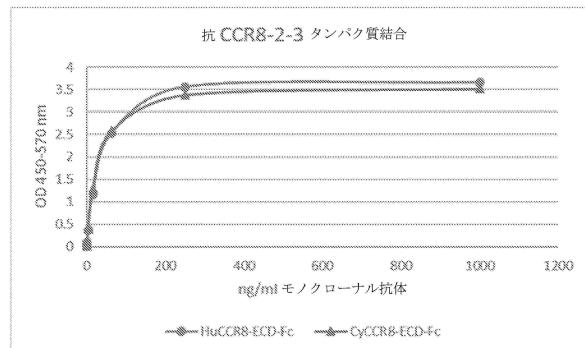


30

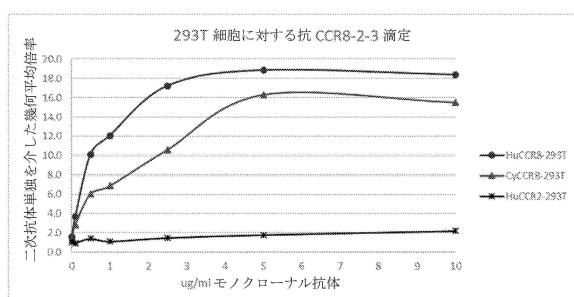
40

50

【図 2 G】

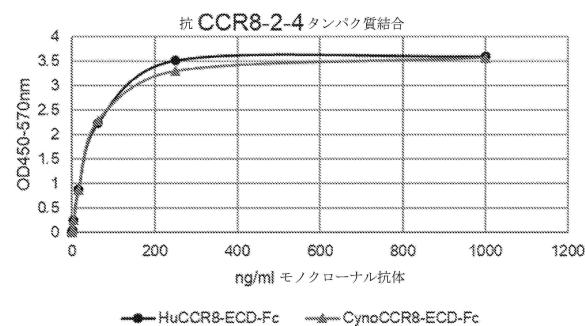


【図 2 H】

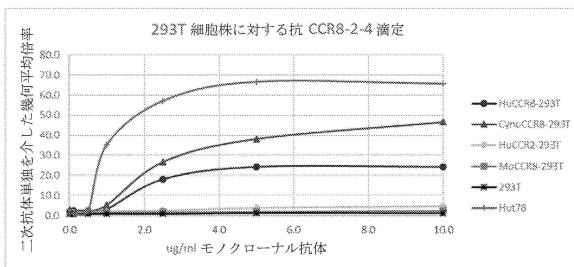


10

【図 2 I】

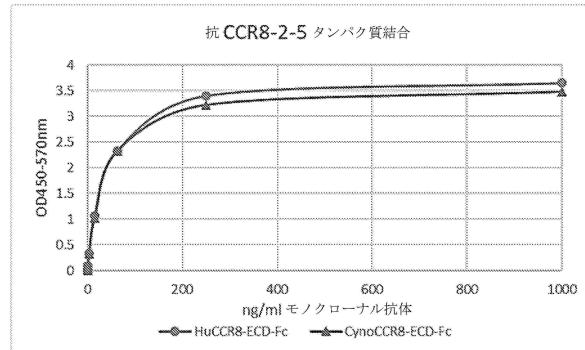


【図 2 J】

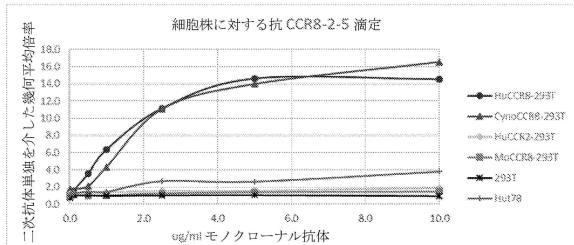


20

【図 2 K】



【図 2 L】

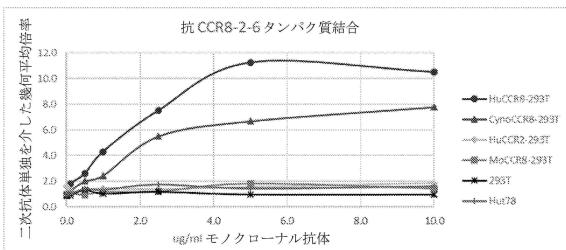


30

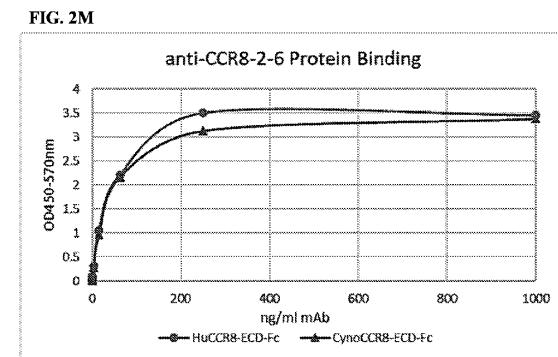
40

50

【図 2 M】

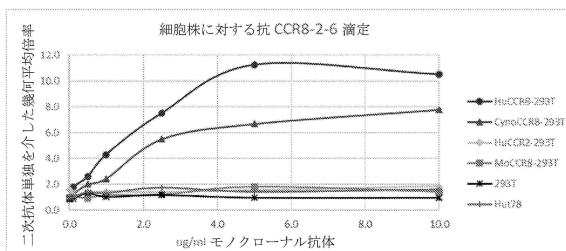


【図 2 M】

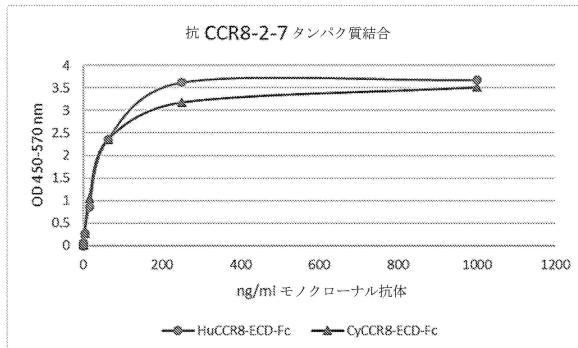


10

【図 2 N】

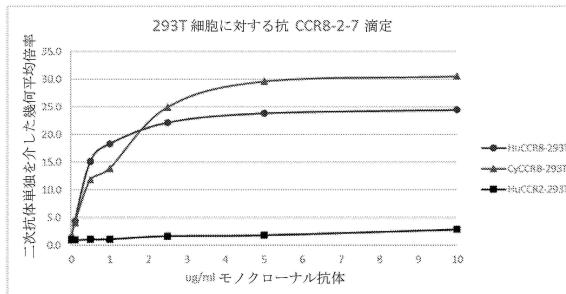


【図 2 O】

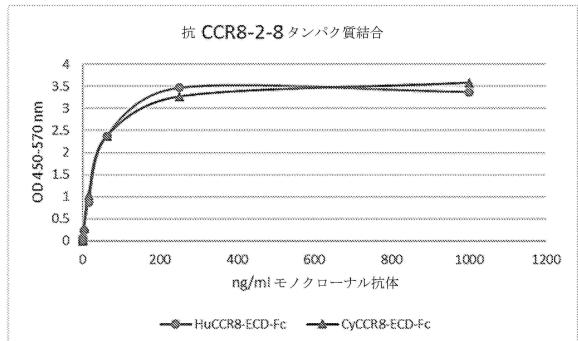


20

【図 2 P】



【図 2 Q】

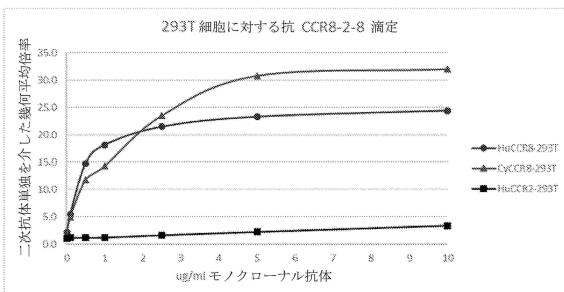


30

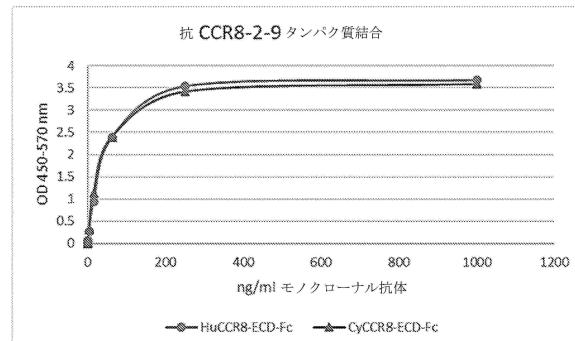
40

50

【図 2 R】

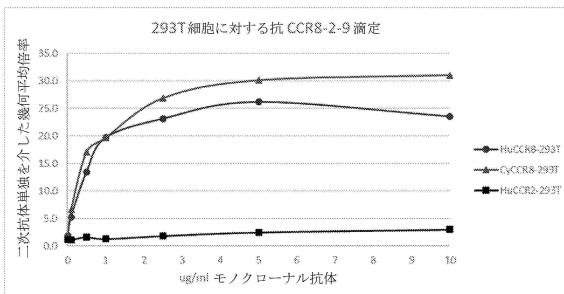


【図 2 S】

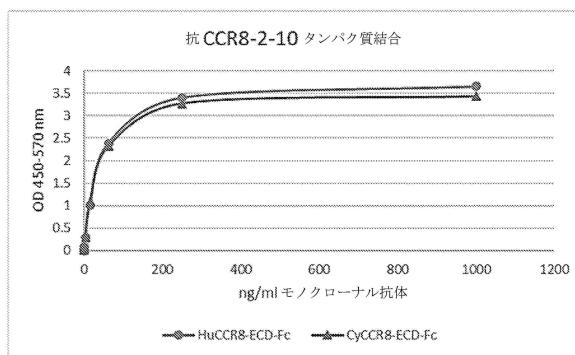


10

【図 2 T】



【図 2 U】



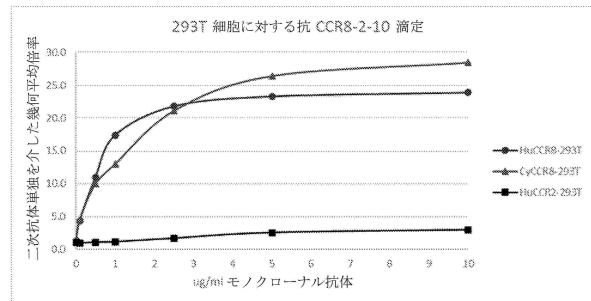
20

30

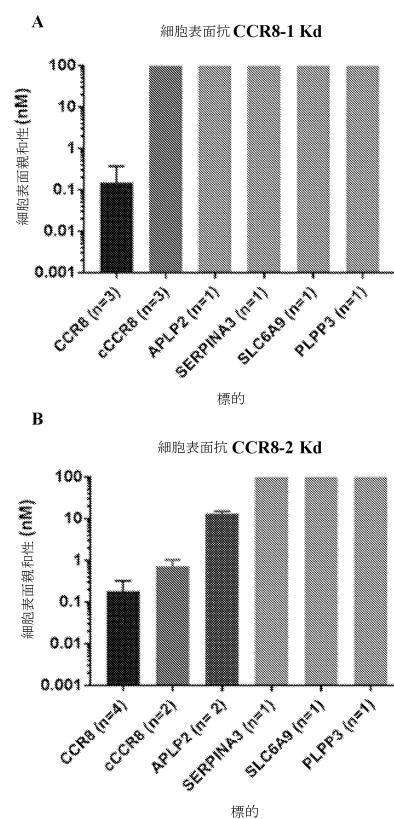
40

50

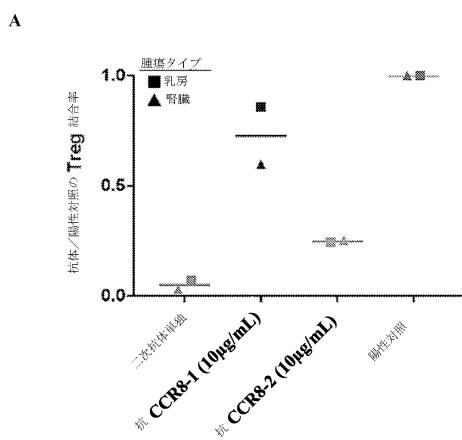
【図2V】



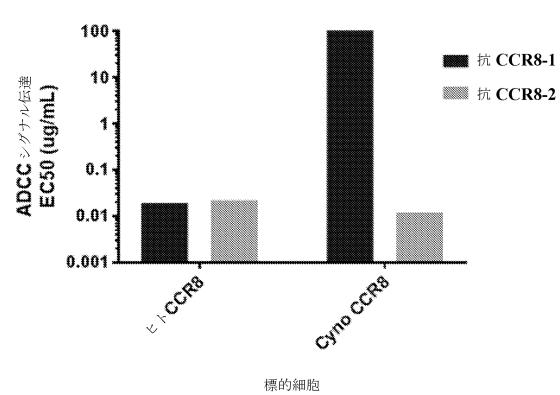
【図3】



【 4 】



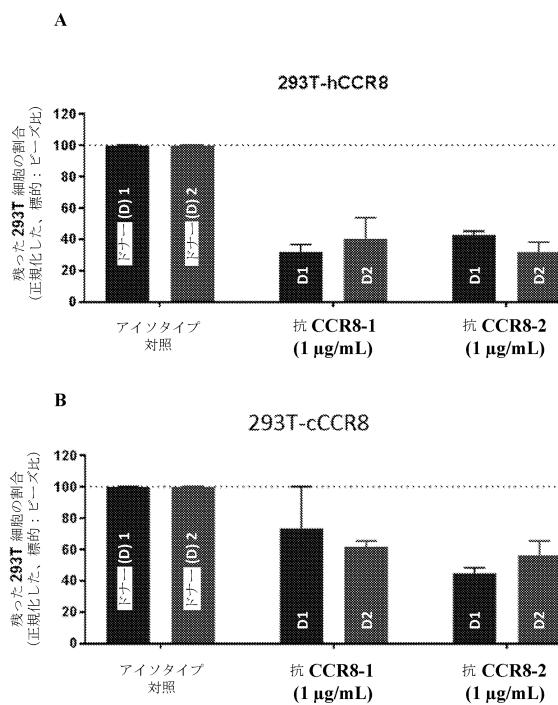
【 図 5 】



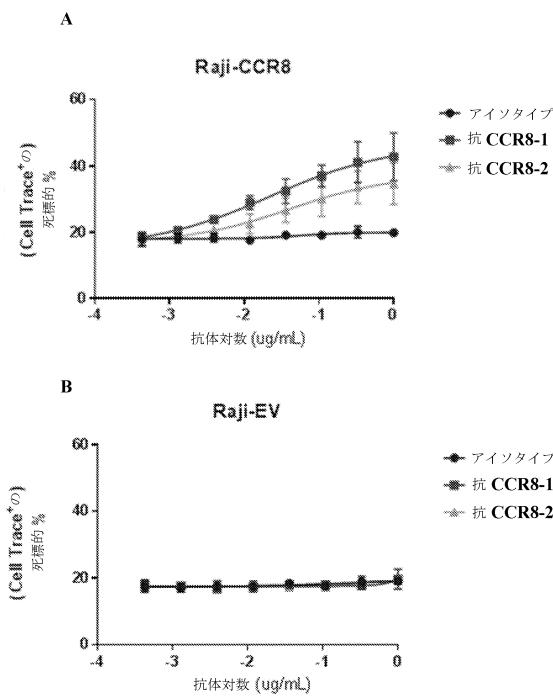
B

条件	CCR8-1 / CCR8-2	Treg 繋合率 (%)
二次抗体単独	-	2
抗	1	22
CCR8-1	1	53
CCR8-2	2	92
陽性対照	-	95

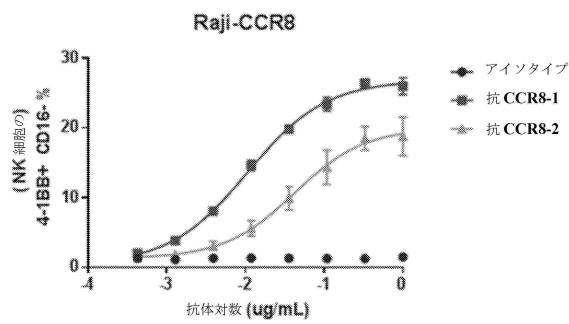
【図 6】



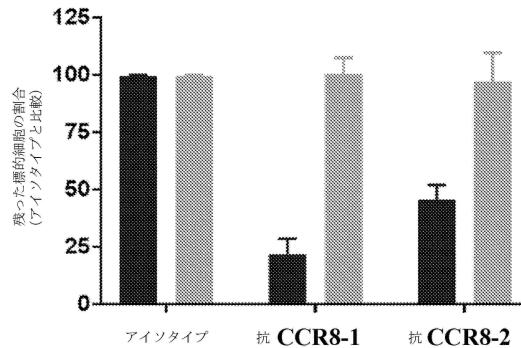
【図 7】



【図 8 A】



【図 8 B】



10

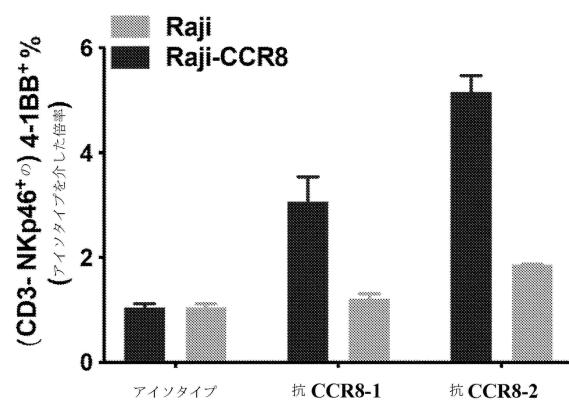
20

30

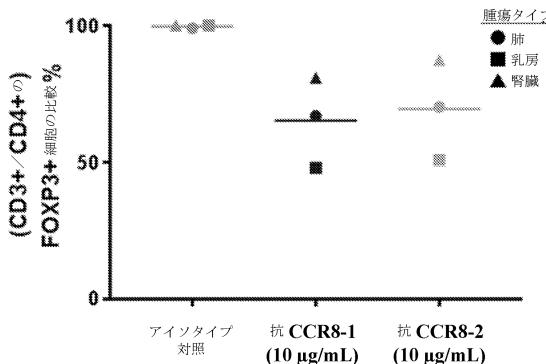
40

50

【図 8 C】

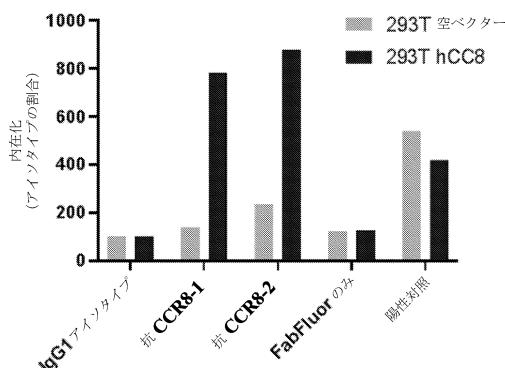


【図 9】

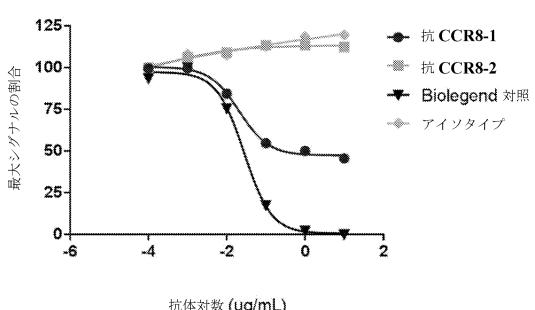


10

【図 10】

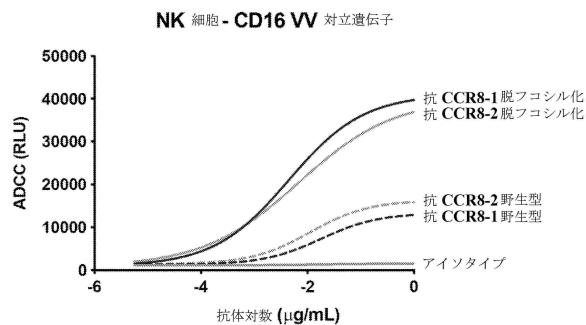


【図 11】

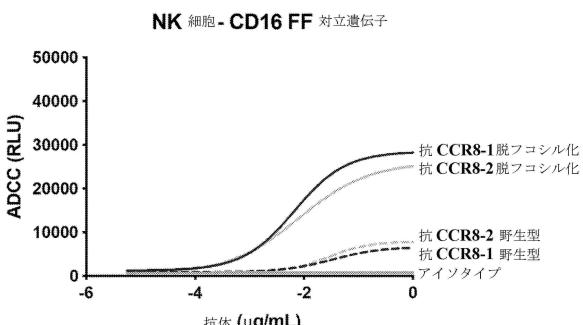


20

【図 12 A】



【図 12 B】

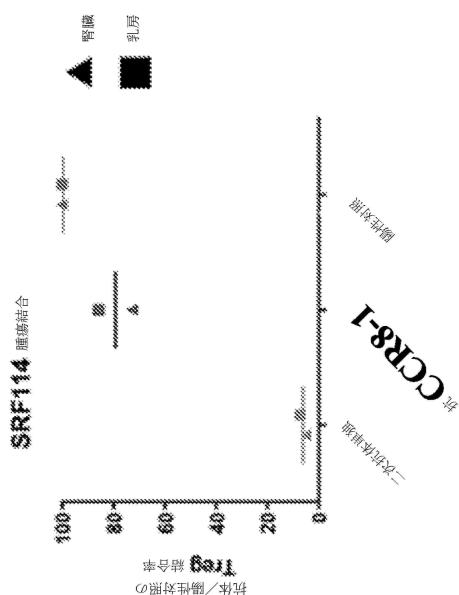


30

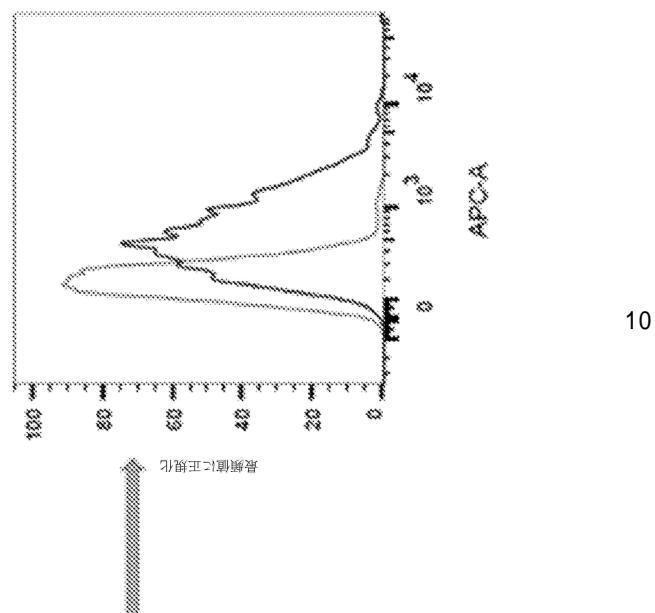
40

50

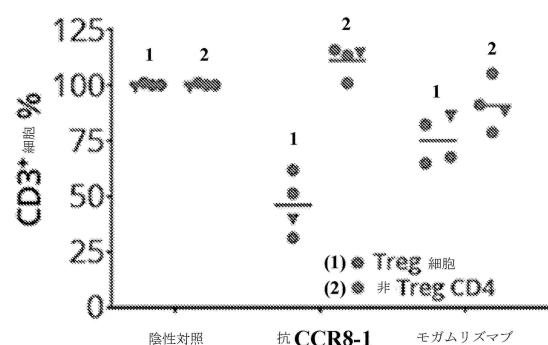
【図 1 3 A】



【図 1 3 B】



【図 1 3 C】



【配列表】

0007606518000001.app

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I		
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/395 U
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 K	39/395 N
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
		A 6 1 P	37/04
		A 6 1 P	43/00 1 0 5
		A 6 1 P	43/00 1 0 7
		A 6 1 K	39/395 C
		A 6 1 K	39/395 L
		A 6 1 P	43/00 1 2 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/198,803

(32)優先日 令和2年11月13日(2020.11.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

早期審査対象出願

ンコーポレイテッド 気付

(72)発明者 レイク , アンドリュー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139 , ケンブリッジ , ハンプシャー ストリート 5
0 , 8ティーエイチ フロア , サーフィス オンコロジー , インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 デュラク , オースティン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139 , ケンブリッジ , ハンプシャー ストリート 5
0 , 8ティーエイチ フロア , サーフィス オンコロジー , インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 スミス , アーネスト

アメリカ合衆国 ニューヨーク 14620 , ロチェスター , マウント ホープ アベニュー 18
95 , ヴァクシネックス , インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 スクリヴェンス , マリア

アメリカ合衆国 ニューヨーク 14620 , ロチェスター , マウント ホープ アベニュー 18
95 , ヴァクシネックス , インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ハービー , キャリー

アメリカ合衆国 ニューヨーク 14620 , ロチェスター , マウント ホープ アベニュー 18
95 , ヴァクシネックス , インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 カーク , レネ

アメリカ合衆国 ニューヨーク 14620 , ロチェスター , マウント ホープ アベニュー 18
95 , ヴァクシネックス , インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 バルチ , レスリー

アメリカ合衆国 ニューヨーク 14620 , ロチェスター , マウント ホープ アベニュー 18
95 , ヴァクシネックス , インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ダス , ソニア ジー .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139 , ケンブリッジ , ハンプシャー ストリート 5
0 , 8ティーエイチ フロア , サーフィス オンコロジー , インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ウエルズ , クリストファー コンバース

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139 , ケンブリッジ , ハンプシャー ストリート 5
0 , 8ティーエイチ フロア , サーフィス オンコロジー , インコーポレイテッド 気付

審査官 市島 洋介

(56)参考文献 国際公開第2007/044756 (WO , A2)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

C 07 K 1/00 - 19/00

C 12 N 15/00 - 15/90

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)