(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2021-521267
(P2021-521267A)
(43)公表日　令和3年8月26日(2021.8.26)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07K 16/46	(2006.01)	C07K	16/46		2G045
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	N	4C085
A61K 51/10	(2006.01)	A61K	51/10		4H045
A61P 37/04	(2006.01)	A61P	37/04		
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 109 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-501072 (P2021-501072)
(86)(22)出願日　平成31年3月29日 (2019.3.29)
(85)翻訳文提出日　令和2年11月26日 (2020.11.26)
(86)国際出願番号　PCT/CN2019/080496
(87)国際公開番号　WO2019/185035
(87)国際公開日　令和1年10月3日 (2019.10.3)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2018/081096
(32)優先日　平成30年3月29日 (2018.3.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国 (CN)

(71)出願人　520053809
アダジーン　インコーポレイテッド
英国領ケイマン諸島　グランド　ケイマン　ケーワイ１－１１０３，　サウス　チャーチ　ストリート　１０３，　ハーバープレイス，　ピー．オー．ボックス　２５８２
(74)代理人　110002860
特許業務法人秀和特許事務所
(72)発明者　ルオ，ピーター　ペイジ
中華人民共和国　チアンス　２１５１２３　スーチョウ　スーチョウインダストリアル　パーク　シンフー　ストリート　２１８

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗ＰＤ－Ｌ１抗体およびその使用

(57)【要約】
本開示は、Ｔ細胞共阻害因子リガンドプログラム死リガンドｌ（ＰＤ－Ｌ１）タンパク質に結合する抗体、および使用方法を提供する。本開示の様々な実施形態では、抗体は、ＰＤ－Ｌ１に結合する完全ヒト抗体である。ある特定の実施形態では、本開示は、ＰＤ－Ｌ１に結合する第１の結合特異性および腫瘍細胞抗原、感染細胞特異的抗原、またはＴ細胞共阻害因子に結合する第２の結合特異性を含む、多重特異性抗原結合分子を提供する。一部の実施形態では、本開示の抗体は、ＰＤ－Ｌ１活性の阻害または中和のために有用であり、そのため、がんまたはウイルス感染症などの疾患または障害を治療する手段を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＨＶＲ＿Ｌ１、ＨＶＲ＿Ｌ２、およびＨＲＶ＿Ｌ３を含む、単離された抗体、またはその抗原結合断片であって、
（１）前記ＨＶＲ＿Ｌ１が、
（ａ）ＲＡＳＱＸ１Ｘ２Ｘ３Ｘ４Ｘ５ＬＡ（配列番号１）：
Ｘ１：Ｇ　Ｓ
Ｘ２：Ｉ　Ｖ
Ｘ３：Ｅ　Ｇ　Ｓ
Ｘ４：Ｋ　Ｐ　Ｓ
Ｘ５：Ｆ　Ｗ　Ｙ

（ｂ）ＲＡＳＸ１ＳＶＤＦＸ２ＧＸ３ＳＦＬＸ４（配列番号２）：
Ｘ１：Ｅ　Ｑ
Ｘ２：Ｆ　Ｈ　Ｙ
Ｘ３：Ｉ　Ｋ
Ｘ４：Ａ　Ｄ

（ｃ）Ｘ１ＡＳＱＸ２ＩＰＸ３ＦＬＸ４（配列番号３）：
Ｘ１：Ｑ　Ｒ
Ｘ２：Ｄ　Ｓ　Ｔ
Ｘ３：Ｋ　Ｓ　Ｔ
Ｘ４：Ａ　Ｎ

（ｄ）ＲＡＳＱＧＸ１ＳＸ２Ｘ３ＬＡ（配列番号４）：
Ｘ１：Ｉ　Ｖ
Ｘ２：Ｐ　Ｓ
Ｘ３：Ｗ　Ｙ
および

（ｅ）ＲＡＳＱＸ１ＩＰＳＦＬＮ（配列番号５）：
Ｘ１：Ｓ　Ｔ
からなる群から選択されるアミノ酸配列を有し、
（２）前記ＨＶＲ＿Ｌ２が、
（ａ）ＤＡＳＸ１Ｘ２Ｘ３Ｘ４ＧＸ５（配列番号６）：
Ｘ１：Ｎ　Ｓ
Ｘ２：Ｌ　Ｒ
Ｘ３：Ａ　Ｅ
Ｘ４：Ｓ　Ｔ
Ｘ５：Ｉ　Ｖ

（ｂ）ＡＡＳＸ１ＬＱＳＧＶ（配列番号７）：
Ｘ１：Ｓ　Ｔ
および

（ｃ）ＤＡＳＮＸ１Ｘ２ＴＧＸ３（配列番号８）：
Ｘ１：Ｌ　Ｒ
Ｘ２：Ａ　Ｅ
Ｘ３：Ｉ　Ｖ
からなる群から選択されるアミノ酸配列を有し、

（３）前記ＨＶＲ＿Ｌ３が、
（ｉ）ＹＣＱＱＹＤＸ１ＷＰＹＴ（配列番号９）：
Ｘ１：Ａ　Ｈ　Ｓ　Ｙ

（ｊ）ＹＣＱＸ１ＹＸ２ＳＷＰＲＸ３ＦＴ（配列番号１０）：
Ｘ１：Ｈ　Ｑ
Ｘ２：Ｇ　Ｉ　Ｓ　Ｔ　Ｖ
Ｘ３：Ｇ　Ｌ　Ｑ　Ｒ　Ｖ

（ｋ）ＹＣＱＱＹＤＸ１ＷＰＹＴ（配列番号１１）：
Ｘ１：Ａ　Ｓ
および
（ｌ）ＹＣＱＨＹＸ１ＳＷＰＲＱＦＴ（配列番号１２）：
Ｘ１：Ｉ　Ｔ
からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、
抗体、またはその断片。
【請求項２】
配列番号１３～３９および９４～１０２からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ１、配列番号４０～６６および１０３～１１１からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ２、ならびに／または配列番号６７～９３および１１２～１２０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ３を含む、請求項１に記載の抗体またはその断片。
【請求項３】
配列番号１３～３９からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する前記ＨＶＲ＿Ｌ１、配列番号４０～６６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する前記ＨＶＲ＿Ｌ２、および／または配列番号６７～９３からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する前記ＨＶＲ＿Ｌ３を有する前記抗体またはその断片が、ヒトおよびサルＰＤ－Ｌ１と交差反応性を示す、請求項２に記載の抗体またはその断片。
【請求項４】
配列番号９４～１０２からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する前記ＨＶＲ＿Ｌ１、配列番号１０３～１１１からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する前記ＨＶＲ＿Ｌ２、および／または配列番号１１２～１２０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する前記ＨＶＲ＿Ｌ３を有する前記抗体またはその断片が、ヒト、サルおよびマウスＰＤ－Ｌ１と交差反応性を示す、請求項２に記載の抗体またはその断片。
【請求項５】
配列番号１２１～１２５からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬを含む、請求項１～２のいずれか１項に記載の抗体またはその断片：
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＸ１Ｘ２Ｘ３Ｘ４Ｘ５ＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＸ６Ｘ７Ｘ８Ｘ９ＧＸ１０ＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＸ１１ＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１２１）：
Ｘ１：Ｇ　Ｓ
Ｘ２：Ｉ　Ｖ
Ｘ３：Ｅ　Ｇ　Ｓ
Ｘ４：Ｋ　Ｐ　Ｓ
Ｘ５：Ｆ　Ｗ　Ｙ
Ｘ６：Ｎ　Ｓ
Ｘ７：Ｌ　Ｒ
Ｘ８：Ａ　Ｅ
Ｘ９：Ｓ　Ｔ

X１０：I　V
X１１：A　S　Y

ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＸ１ＳＶＤＦＸ２ＧＸ３ＳＦＬＸ４ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＸ５Ｘ６Ｘ７Ｘ８ＧＸ９ＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＸ１０ＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１２２）：

X１：E　Q
X２：F　H　Y
X３：I　K
X４：A　D
X５：N　S
X６：L　R
X７：A　E
X８：S　T
X９：I　V
X１０：A　H　S　Y

ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＸ１ＡＳＱＸ２ＩＰＸ３ＦＬＸ４ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＸ５ＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＸ６ＹＸ７ＳＷＰＲＸ８ＦＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１２３）：

X１：Q　R
X２：D　S　T
X３：K　S　T
X４：A　N
X５：S　T
X６：H　Q
X７：G　I　S　T　V
X８：G　L　Q　R　V

ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＸ１ＳＸ２Ｘ３ＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＸ４Ｘ５ＴＧＸ６ＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＸ７ＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１２４）：

X１：I　V
X２：P　S
X３：W　Y
X４：L　R
X５：A　E
X６：I　V
X７：A　S

ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＸ１ＩＰＳＦＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＨＹＸ２ＳＷＰＲＱＦＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１２５）：

X１：S　T
X２：I　T。

【請求項６】

配列番号１２１～１２２および１２４からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する前記ＶＬを有する前記抗体またはその断片が、ヒトおよびサルＰＤ－Ｌ１と交差反応性を示す、請求項５に記載の抗体またはその断片。

【請求項７】

配列番号１２３および１２５からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する前記ＶＬを有する前記抗体またはその断片が、ヒト、サルおよびマウスＰＤ－Ｌ１と交差反応性を示す、請求項５に記載の抗体またはその断片。

【請求項８】

配列番号１６４および１６７からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｈ１、配列番号１６５および１６８からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｈ２、ならびに／または配列番号１６６および１６９からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｈ３をさらに含む、請求項１～７のいずれか１項に記載の抗体またはその断片。

【請求項９】

配列番号１２６～１２７からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＨをさらに含む、請求項８に記載の抗体またはその断片。

【請求項１０】

配列番号１２８～１６３からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬを含む、請求項９に記載の抗体またはその断片。

【請求項１１】

表面プラズモン共鳴による測定で、１００ｎＭまたはそれ未満、好ましくは５０ｎＭまたはそれ未満、より好ましくは１０ｎＭまたはそれ未満のK_DでヒトＰＤ－Ｌ１に結合する、請求項１～７のいずれか１項に記載の抗体またはその断片。

【請求項１２】

ヒトＩｇＧ１またはＩｇＧ４重鎖定常領域Ｆｃ、またはそのバリアントをさらに含む、請求項１～１１のいずれか１項に記載の抗体またはその断片。

【請求項１３】

請求項１～１２のいずれか１項に記載の抗体またはその断片および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項１４】

それを必要とする対象においてがんを治療しかつ／または腫瘍成長を低減する方法であって、治療有効量の請求項１～１２のいずれか１項に記載の抗体またはその断片を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項１５】

請求項１～１２のいずれか１項に記載の抗体またはその断片および診断イメージング剤を含み、好ましくは、前記診断イメージング剤が放射性核種標識である、セラノスティック組成物。

【請求項１６】

それを必要とする対象においてがんを診断および治療する方法であって、有効量の請求項１５に記載のセラノスティック組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項１７】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏでＰＤ－Ｌ１を検出する方法であって、パラホルムアルデヒドを用いて細胞を固定すること、および請求項１～１２のいずれか１項に記載の抗体またはその断片を用いて前記細胞を免疫染色することを含む、方法。

【請求項１８】

請求項１～１２のいずれか１項に記載の抗体またはその断片、抗ＣＤ１３７抗体またはその抗原結合断片、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物であって、好ましくは、前記抗ＣＤ１３７抗体またはその断片が、以下のＨＶＲ＿Ｈ１、ＨＶＲ＿Ｈ２、ＨＶＲ＿Ｈ３、ＨＶＲ＿Ｌ１、ＨＶＲ＿Ｌ２、および／またはＨＲＶ＿Ｌ３：

（１）（ｄ）Ｘ１ＴＦＸ２Ｘ３ＹＸ４ＩＨＷＶ（配列番号１７２）：

Ｘ１：ＦまたはＹ
Ｘ２：ＳまたはＴ
Ｘ３：ＧまたはＮまたはＳ
Ｘ４：ＡまたはＧまたはＷ
好ましくは、Ｘ２はＳであり、かつ／または、Ｘ４はＷである；
（ｅ）ＹＳＩＸ１ＳＧＸ２Ｘ３ＷＸ４ＷＩ（配列番号１７３）：
Ｘ１：ＳまたはＴ
Ｘ２：ＨまたはＹ
Ｘ３：ＨまたはＹ
Ｘ４：ＡまたはＤまたはＧまたはＮまたはＳまたはＴ
好ましくは、Ｘ４は、Ａ、Ｄ、Ｇ、Ｎ、またはＳである；および
（ｆ）ＦＳＬＳＴＸ１ＧＶＸ２ＶＸ３ＷＩ（配列番号１７４）：
Ｘ１：ＧまたはＳ
Ｘ２：ＡまたはＧ
Ｘ３：ＡまたはＧまたはＳまたはＴ
好ましくは、Ｘ３はＡまたはＧまたはＳである；
からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｈ１

（２）（ｄ）ＬＡＬＩＤＷＸ１Ｘ２ＤＫＸ３ＹＳＸ４ＳＬＫＳＲＬ（配列番号１７５）：
Ｘ１：ＡまたはＤまたはＹ
Ｘ２：ＤまたはＧ
Ｘ３：ＲまたはＳまたはＹ
Ｘ４：ＰまたはＴ；
（ｅ）ＩＧＸ１ＩＹＨＳＧＸ２ＴＹＹＸ３ＰＳＬＫＳＲＶ（配列番号１７６）：
Ｘ１：ＤまたはＥ
Ｘ２：ＮまたはＳ
Ｘ３：ＮまたはＳ；および
（ｆ）ＶＳＸ１ＩＳＧＸ２ＧＸ３Ｘ４ＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦ（配列番号１７７）：
Ｘ１：ＡまたはＧまたはＳまたはＶまたはＹ
Ｘ２：ＡまたはＤまたはＳまたはＹ
Ｘ３：ＤまたはＧまたはＳ
Ｘ４：ＳまたはＴ
好ましくは、Ｘ１はＧまたはＳまたはＶまたはＹである；
からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｈ２

（３）ＡＲＸ１ＧＸ２Ｘ３Ｘ４ＶＸ５ＧＤＷＦＸ６Ｙ（配列番号１７８）：
Ｘ１：ＥまたはＧ
Ｘ２：ＥまたはＳ
Ｘ３：ＤまたはＴ
Ｘ４：ＡまたはＴまたはＶ
Ｘ５：ＡまたはＩまたはＬまたはＴまたはＶ
Ｘ６：ＡまたはＤまたはＧ；
のアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｈ３

（４）Ｘ１ＡＳＱＸ２Ｘ３Ｘ４Ｘ５Ｘ６Ｘ７Ｘ８（配列番号１７９）：
Ｘ１：ＱまたはＲ
Ｘ２：ＤまたはＧまたはＳ
Ｘ３：ＩまたはＶ
Ｘ４：ＧまたはＲまたはＳまたはＴ

Ｘ５：ＰまたはＲまたはＳまたはＴ
Ｘ６：ＡまたはＤまたはＦまたはＳまたはＶまたはＹ
Ｘ７：ＬまたはＶ
Ｘ８：ＡまたはＧまたはＮ
好ましくは、Ｘ６はＡまたはＦまたはＳまたはＶまたはＹであり、かつ／または、Ｘ８はＡまたはＧである；
のアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ１

（５）Ｘ１ＡＳＸ２Ｘ３Ｘ４Ｘ５ＧＸ６（配列番号１８０）：
Ｘ１：ＡまたはＤ
Ｘ２：ＮまたはＳまたはＴ
Ｘ３：ＬまたはＲ
Ｘ４：ＡまたはＥまたはＱ
Ｘ５：ＳまたはＴ
Ｘ６：ＩまたはＶ
好ましくは、Ｘ２はＮまたはＳである；
のアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ２

（６）（ｃ）ＹＣＱＱＸ１ＹＸ２Ｘ３Ｘ４Ｔ（配列番号１８１）：
Ｘ１：ＡまたはＧまたはＳまたはＹ
Ｘ２：ＱまたはＳまたはＹ
Ｘ３：ＩまたはＬまたはＴまたはＹ
Ｘ４：ＩまたはＳまたはＶまたはＷ；
好ましくは、
Ｘ１：ＡまたはＧ
Ｘ２：ＳまたはＹ
Ｘ３：ＩまたはＬまたはＴ
Ｘ４：Ｗ；および
（ｄ）ＹＣＸ１ＱＸ２Ｘ３Ｘ４Ｘ５ＰＸ６Ｔ（配列番号１８２）：
Ｘ１：ＥまたはＱ
Ｘ２：ＰまたはＳまたはＹ
Ｘ３：ＤまたはＬまたはＳまたはＴまたはＹ
Ｘ４：ＤまたはＥまたはＨまたはＳまたはＴ
Ｘ５：ＤまたはＬまたはＴまたはＷ
Ｘ６：ＬまたはＰまたはＲまたはＶ
からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ３
を含む、医薬組成物。
【請求項１９】
それを必要とする対象においてがんを治療しかつ／または腫瘍成長を低減する方法であって、治療有効量の請求項１～１２のいずれか１項に記載の抗体またはその断片および抗ＣＤ１３７抗体またはその抗原結合断片を前記対象に投与することを含み、好ましくは、前記抗ＣＤ１３７抗体またはその断片が、以下のＨＶＲ＿Ｈ１、ＨＶＲ＿Ｈ２、ＨＶＲ＿Ｈ３、ＨＶＲ＿Ｌ１、ＨＶＲ＿Ｌ２、および／またはＨＲＶ＿Ｌ３：
（１）（ｇ）Ｘ１ＴＦＸ２Ｘ３ＹＸ４ＩＨＷＶ（配列番号１７２）：
Ｘ１：ＦまたはＹ
Ｘ２：ＳまたはＴ
Ｘ３：ＧまたはＮまたはＳ
Ｘ４：ＡまたはＧまたはＷ
好ましくは、Ｘ２はＳであり、かつ／または、Ｘ４はＷである；
（ｈ）ＹＳＩＸ１ＳＧＸ２Ｘ３ＷＸ４ＷＩ（配列番号１７３）：

Ｘ１：ＳまたはＴ
Ｘ２：ＨまたはＹ
Ｘ３：ＨまたはＹ
Ｘ４：ＡまたはＤまたはＧまたはＮまたはＳまたはＴ
好ましくは、Ｘ４は、Ａ、Ｄ、Ｇ、Ｎ、またはＳである；および
（ｉ）ＦＳＬＳＴＸ１ＧＶＸ２ＶＸ３ＷＩ（配列番号１７４）：
Ｘ１：ＧまたはＳ
Ｘ２：ＡまたはＧ
Ｘ３：ＡまたはＧまたはＳまたはＴ
好ましくは、Ｘ３はＡまたはＧまたはＳである；
からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｈ１

（２）（ｇ）ＬＡＬＩＤＷＸ１Ｘ２ＤＫＸ３ＹＳＸ４ＳＬＫＳＲＬ（配列番号１７５）：
Ｘ１：ＡまたはＤまたはＹ
Ｘ２：ＤまたはＧ
Ｘ３：ＲまたはＳまたはＹ
Ｘ４：ＰまたはＴ；
（ｈ）ＩＧＸ１ＩＹＨＳＧＸ２ＴＹＹＸ３ＰＳＬＫＳＲＶ（配列番号１７６）：
Ｘ１：ＤまたはＥ
Ｘ２：ＮまたはＳ
Ｘ３：ＮまたはＳ；および
（ｉ）ＶＳＸ１ＩＳＧＸ２ＧＸ３Ｘ４ＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦ（配列番号１７７）：
Ｘ１：ＡまたはＧまたはＳまたはＶまたはＹ
Ｘ２：ＡまたはＤまたはＳまたはＹ
Ｘ３：ＤまたはＧまたはＳ
Ｘ４：ＳまたはＴ
好ましくは、Ｘ１はＧまたはＳまたはＶまたはＹである；
からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｈ２

（３）ＡＲＸ１ＧＸ２Ｘ３Ｘ４ＶＸ５ＧＤＷＦＸ６Ｙ（配列番号１７８）：
Ｘ１：ＥまたはＧ
Ｘ２：ＥまたはＳ
Ｘ３：ＤまたはＴ
Ｘ４：ＡまたはＴまたはＶ
Ｘ５：ＡまたはＩまたはＬまたはＴまたはＶ
Ｘ６：ＡまたはＤまたはＧ；
のアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｈ３

（４）Ｘ１ＡＳＱＸ２Ｘ３Ｘ４Ｘ５Ｘ６Ｘ７Ｘ８（配列番号１７９）：
Ｘ１：ＱまたはＲ
Ｘ２：ＤまたはＧまたはＳ
Ｘ３：ＩまたはＶ
Ｘ４：ＧまたはＲまたはＳまたはＴ
Ｘ５：ＰまたはＲまたはＳまたはＴ
Ｘ６：ＡまたはＤまたはＦまたはＳまたはＶまたはＹ
Ｘ７：ＬまたはＶ
Ｘ８：ＡまたはＧまたはＮ
好ましくは、Ｘ６はＡまたはＦまたはＳまたはＶまたはＹであり、かつ／または、Ｘ８はＡまたはＧである；

のアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ１

（５）Ｘ１ＡＳＸ２Ｘ３Ｘ４Ｘ５ＧＸ６（配列番号１８０）：
Ｘ１：ＡまたはＤ
Ｘ２：ＮまたはＳまたはＴ
Ｘ３：ＬまたはＲ
Ｘ４：ＡまたはＥまたはＱ
Ｘ５：ＳまたはＴ
Ｘ６：ＩまたはＶ
好ましくは、Ｘ２はＮまたはＳである；
のアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ２

（６）（ａ）ＹＣＱＱＸ１ＹＸ２Ｘ３Ｘ４Ｔ（配列番号１８１）：
Ｘ１：ＡまたはＧまたはＳまたはＹ
Ｘ２：ＱまたはＳまたはＹ
Ｘ３：ＩまたはＬまたはＴまたはＹ
Ｘ４：ＩまたはＳまたはＶまたはＷ；
好ましくは、
Ｘ１：ＡまたはＧ
Ｘ２：ＳまたはＹ
Ｘ３：ＩまたはＬまたはＴ
Ｘ４：Ｗ；および
（ｂ）ＹＣＸ１ＱＸ２Ｘ３Ｘ４Ｘ５ＰＸ６Ｔ（配列番号１８２）：
Ｘ１：ＥまたはＱ
Ｘ２：ＰまたはＳまたはＹ
Ｘ３：ＤまたはＬまたはＳまたはＴまたはＹ
Ｘ４：ＤまたはＥまたはＨまたはＳまたはＴ
Ｘ５：ＤまたはＬまたはＴまたはＷ
Ｘ６：ＬまたはＰまたはＲまたはＶ
からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ３
を含む、方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片、それをコードする核酸、その治療用組成物、ならびに細胞媒介性免疫応答を上方調節するためおよび腫瘍免疫などのＴ細胞機能不全障害の治療、およびがんの治療のためにＴ細胞機能を増進するためのその使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
抗原に対する免疫応答を媒介するＴ細胞の能力は、２つの別個のシグナル伝達相互作用を必要とする（Viglietta, V. et al. (2007) Neurotherapeutics 4:666-675; Korman, A. J. et al. (2007) Adv. Immunol. 90:297-339）。第１に、抗原提示細胞（ＡＰＣ）の表面上に並んだ抗原が抗原特異的ナイーブＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞に提示される。そのような提示は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）を介してシグナルを送達し、該シグナルは、提示された抗原に特異的な免疫応答を開始させるようにＴ細胞に指令する。第２に、ＡＰＣと別個のＴ細胞表面分子との相互作用を通じて媒介される様々な共刺激および阻害シグナルは、Ｔ細胞の活性化および増殖ならびに最終的にその阻害を誘発する。
【０００３】

免疫系は、共刺激および共抑制リガンドおよび受容体のネットワークにより緊密に制御される。これらの分子は、Ｔ細胞活性化のための第２のシグナルを提供し、正および負のシグナルの均衡の取れたネットワークを提供して、自己に対する免疫を制限しながら感染に対する免疫応答を最大化させる（Wang, L. et al. (Epub Mar. 7, 2011) J. Exp. Med. 208(3):577-92; Lepenies, B. et al. (2008) Endocrine, Metabolic & Immune Disorders- Drug Targets 8:279-288）。共刺激シグナルの例としては、ＡＰＣのＢ７．１（ＣＤ８０）およびＢ７．２（ＣＤ８６）リガンドとＣＤ４　Ｔリンパ球のＣＤ２８およびＣＴＬＡ－４受容体との間の結合が挙げられる（Sharpe, A. H. et al. (2002) Nature Rev. Immunol. 2: 116-126; Lindley, P. S. et al. (2009) Immunol. Rev. 229:307-321）。ＣＤ２８へのＢ７．１またはＢ７．２の結合はＴ細胞活性化を刺激する一方、ＣＴＬＡ－４へのＢ７．１またはＢ７．２の結合はそのような活性化を阻害する（Dong, C. et al. (2003) Immunolog. Res. 28(l):39-48; Greenwald, R. J. et al. (2005) Ann. Rev. Immunol. 23:515- 548）。ＣＤ２８はＴ細胞の表面上に構成的に発現される一方（Gross, J., et al. (1992) J. Immunol. 149:380-388）、ＣＴＬＡ－４発現はＴ細胞活性化後に急速に上方調節される（Linsley, P. et al. (1996) Immunity 4:535-543）。

【０００４】

ＣＤ２８受容体の他のリガンドとしては、「Ｂ７スーパーファミリー」としても公知の、関連するＢ７分子の群が挙げられる（Coyle, A. J. et al. (2001) Nature Immunol. 2(3):203-209; Sharpe, A. H. et al. (2002) Nature Rev. Immunol. 2: 116-126; Collins, M. et al. (2005) Genome Biol. 6:223.1- 223.7; Korman, A. J. et al. (2007) Adv. Immunol. 90:297-339）。Ｂ７スーパーファミリーのいくつかのメンバーが公知であり、これには、Ｂ７．１（ＣＤ８０）、Ｂ７．２（ＣＤ８６）、誘導性共刺激因子リガンド（ＩＣＯＳ－Ｌ）、プログラム死－１リガンド（ＰＤ－Ｌｌ；Ｂ７－Ｈ１）、プログラム死－２リガンド（ＰＤ－Ｌ２；Ｂ７－ＤＣ）、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４およびＢ７－Ｈ６が含まれる（Collins, M. et al. (2005) Genome Biol. 6:223.1- 223.7）。

【０００５】

プログラム死１（ＰＤ－１）タンパク質は、Ｔ細胞調節因子の拡張ＣＤ２８／ＣＴＬＡ－４ファミリーの阻害性メンバーである（Okazaki et al. (2002) Curr Opin Immunol 14: 391779-82; Bennett et al. (2003) J. Immunol. 170:711-8）。ＣＤ２８ファミリーの他のメンバーとしては、ＣＤ２８、ＣＴＬＡ－４、ＩＣＯＳおよびＢＴＬＡが挙げられる。ＰＤ－１について２つの細胞表面糖タンパク質リガンド、プログラム死リガンド１（ＰＤ－Ｌｌ）およびプログラム死リガンド２（ＰＤ－Ｌ２）が同定されている。ＰＤ－ＬｌおよびＰＤ－Ｌ２は、ＰＤ－１に結合するとＴ細胞活性化およびサイトカイン分泌を下方制御することが示されている（Freeman et al. (2000) J Exp Med 192: 1027-34; Latchman et al. (2001) Nat Immunol 2:261-8; Carter et al. (2002) Eur J Immunol 32:634-43; Ohigashi et al. (2005) Clin Cancer Res 11 :2947-53）。

【０００６】

ＰＤ－Ｌｌ（分化クラスター２７４（ＣＤ２７４）またはＢ７ホモログ１（Ｂ７－Ｈ１）としても公知）は４０ｋＤａの１型膜貫通タンパク質である。ＰＤ－Ｌｌは、活性化Ｔ細胞、Ｂ細胞、および骨髄細胞上に見出されるその受容体、ＰＤ－１に結合して、活性化または阻害を調節する。ＰＤ－ＬｌおよびＰＤ－Ｌ２の両方は、ＰＤ－１に結合するがＣＤ２８およびＣＴＬＡ－４のいずれにも結合しないＢ７ホモログである（Blank et al. (2005) Cancer Immunol Immunother. 54:307-14）。Ｔ細胞上のその受容体ＰＤ－１とのＰＤ－Ｌｌの結合は、ＩＬ－２産生およびＴ細胞増殖のＴＣＲ媒介性活性化を阻害するシグナルを送達する。機序は、ＺＡＰ７０リン酸化およびＣＤ３Ｃとのその会合の阻害を伴う（Sheppard et al. (2004) FEB S Lett. 574:37-41）。ＰＤ－１シグナル伝達は、転写因子ＮＦ－κＢおよびＡＰ－１の活性化、ならびにＩＬ－２の産生のために必要な、ＴＣＲシグナル伝達の結果としてもたらされるＰＫＣ－Θ活性化ループリン酸化を減弱する。ＰＤ－Ｌｌはまた、共刺激分子ＣＤ８０（Ｂ７－１）に結合するがＣＤ８６（Ｂ７－２）に結合しない（Butte et al. (2008) Mol Immunol. 45:3567-72）。

【０００７】
細胞表面上のＰＤ－Ｌｌの発現は、ＩＦＮ－γ刺激を通じて上方調節されることが示されている。ＰＤ－Ｌｌ発現は、ヒト肺、卵巣および結腸癌ならびに様々な骨髄腫を含む多くのがんにおいて見出されており、多くの場合に予後不良と関連付けられる（Iwai et al. (2002) PNAS 99:12293-7; Ohigashi et al. (2005) Clin Cancer Res 11 :2947-53; Okazaki et al. (2007) Intern. Immun. 19:813-24; Thompson et al. (2006) Cancer Res. 66:3381-5）。ＰＤ－Ｌｌは、抗原特異的Ｔ細胞クローンのアポトーシスを増加させることにより腫瘍免疫において役割を果たすことが示唆されている（Dong et al. (2002) Nat Med 8:793-800）。ＰＤ－Ｌｌは腸粘膜炎症に関与する可能性があり、ＰＤ－Ｌｌの阻害は、大腸炎と関連付けられる消耗性疾患を抑制することもまた示唆されている（Kanai et al. (2003) J Immunol 171:4156-63）。

【０００８】
免疫応答の調節における免疫チェックポイント経路の重要性を考慮すると、ＰＤ－Ｌｌなどの免疫阻害タンパク質の活性を調節し、そのため免疫系の活性化に繋がる新規の剤を開発する必要性が存在する。そのような剤は、例えば、がん免疫療法および他の状態、例えば慢性感染症の治療のために使用され得る。

【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００９】
【非特許文献１】Viglietta, V. et al. (2007) Neurotherapeutics 4:666-675; Korman, A. J. et al. (2007) Adv. Immunol. 90:297-339
【非特許文献２】Wang, L. et al. (Epub Mar. 7, 2011) J. Exp. Med. 208(3):577-92
【非特許文献３】Lepenies, B. et al. (2008) Endocrine, Metabolic & Immune Disorders- Drug Targets 8:279-288
【非特許文献４】Sharpe, A. H. et al. (2002) Nature Rev. Immunol. 2: 116-126
【非特許文献５】Lindley, P. S. et al. (2009) Immunol. Rev. 229:307-321
【非特許文献６】Dong, C. et al. (2003) Immunolog. Res. 28(l):39-48
【非特許文献７】Greenwald, R. J. et al. (2005) Ann. Rev. Immunol. 23:515- 548
【非特許文献８】Gross, J., et al. (1992) J. Immunol. 149:380-388
【非特許文献９】Linsley, P. et al. (1996) Immunity 4:535-543
【非特許文献１０】Coyle, A. J. et al. (2001) Nature Immunol. 2(3):203-209
【非特許文献１１】Collins, M. et al. (2005) Genome Biol. 6:223.1- 223.7
【非特許文献１２】Korman, A. J. et al. (2007) Adv. Immunol. 90:297-339
【非特許文献１３】Okazaki et al. (2002) Curr Opin Immunol 14: 391779-82
【非特許文献１４】Bennett et al. (2003) J. Immunol. 170:711-8
【非特許文献１５】Freeman et al. (2000) J Exp Med 192: 1027-34
【非特許文献１６】Latchman et al. (2001) Nat Immunol 2:261-8
【非特許文献１７】Carter et al. (2002) Eur J Immunol 32:634-43
【非特許文献１８】Ohigashi et al. (2005) Clin Cancer Res 11 :2947-53
【非特許文献１９】Blank et al. (2005) Cancer Immunol Immunother. 54:307-14
【非特許文献２０】Sheppard et al. (2004) FEB S Lett. 574:37-41
【非特許文献２１】Butte et al. (2008) Mol Immunol. 45:3567-72
【非特許文献２２】Iwai et al. (2002) PNAS 99:12293-7
【非特許文献２３】Okazaki et al. (2007) Intern. Immun. 19:813-24
【非特許文献２４】Thompson et al. (2006) Cancer Res. 66:3381-5
【非特許文献２５】Kanai et al. (2003) J Immunol 171:4156-63

【発明の概要】
【００１０】
本開示は、そのような抗体をコードする核酸およびそのような抗体を含有する組成物を含む、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、ならびに細胞媒介性免疫応答を上方調節するためおよび感染症

（例えば、急性および慢性）および腫瘍免疫を含むＴ細胞機能不全障害の治療のためにＴ細胞機能を増進するためのその使用を提供する。

【００１１】

一態様では、以下のＨＶＲ＿Ｌ１、ＨＶＲ＿Ｌ２、および／もしくはＨＲＶ＿Ｌ３の１つもしくはより多くを含む、またはＨＶＲ＿Ｌ１、ＨＶＲ＿Ｌ２、およびＨＲＶ＿Ｌ３の３つ全てを含む（またはそれに対して少なくとも８５％の配列同一性を有する配列）、単離された抗体、またはその抗原結合断片が本明細書において提供される：

（１）（ａ）ＲＡＳＱＸ１Ｘ２Ｘ３Ｘ４Ｘ５ＬＡ（配列番号１）：

Ｘ１：Ｇ　Ｓ
Ｘ２：Ｉ　Ｖ
Ｘ３：Ｅ　Ｇ　Ｓ
Ｘ４：Ｋ　Ｐ　Ｓ
Ｘ５：Ｆ　Ｗ　Ｙ

（ｂ）ＲＡＳＸ１ＳＶＤＦＸ２ＧＸ３ＳＦＬＸ４（配列番号２）：

Ｘ１：Ｅ　Ｑ
Ｘ２：Ｆ　Ｈ　Ｙ
Ｘ３：Ｉ　Ｋ
Ｘ４：Ａ　Ｄ

（ｃ）Ｘ１ＡＳＱＸ２ＩＰＸ３ＦＬＸ４（配列番号３）：

Ｘ１：Ｑ　Ｒ
Ｘ２：Ｄ　Ｓ　Ｔ
Ｘ３：Ｋ　Ｓ　Ｔ
Ｘ４：Ａ　Ｎ

（ｄ）ＲＡＳＱＧＸ１ＳＸ２Ｘ３ＬＡ（配列番号４）：

Ｘ１：Ｉ　Ｖ
Ｘ２：Ｐ　Ｓ
Ｘ３：Ｗ　Ｙ

および

（ｅ）ＲＡＳＱＸ１ＩＰＳＦＬＮ（配列番号５）：

Ｘ１：Ｓ　Ｔ

からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ１

（２）（ａ）ＤＡＳＸ１Ｘ２Ｘ３Ｘ４ＧＸ５（配列番号６）：

Ｘ１：Ｎ　Ｓ
Ｘ２：Ｌ　Ｒ
Ｘ３：Ａ　Ｅ
Ｘ４：Ｓ　Ｔ
Ｘ５：Ｉ　Ｖ

（ｂ）ＡＡＳＸ１ＬＱＳＧＶ（配列番号７）：

Ｘ１：Ｓ　Ｔ

および

（ｃ）ＤＡＳＮＸ１Ｘ２ＴＧＸ３（配列番号８）：

Ｘ１：Ｌ　Ｒ
Ｘ２：Ａ　Ｅ

Ｘ３：Ｉ　Ｖ
からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ２

（３）（ａ）ＹＣＱＱＹＤＸ１ＷＰＹＴ（配列番号９）：
Ｘ１：Ａ　Ｈ　Ｓ　Ｙ

（ｂ）ＹＣＱＸ１ＹＸ２ＳＷＰＲＸ３ＦＴ（配列番号１０）：
Ｘ１：Ｈ　Ｑ
Ｘ２：Ｇ　Ｉ　Ｓ　Ｔ　Ｖ
Ｘ３：Ｇ　Ｌ　Ｑ　Ｒ　Ｖ

（ｃ）ＹＣＱＱＹＤＸ１ＷＰＹＴ（配列番号１１）：
Ｘ１：Ａ　Ｓ
および

（ｄ）ＹＣＱＨＹＸ１ＳＷＰＲＱＦＴ（配列番号１２）：
Ｘ１：Ｉ　Ｔ
からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ３。
【００１２】
一部の実施形態では、抗体またはその断片は、配列番号１３～３９および９４～１０２からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ１、配列番号４０～６６および１０３～１１１からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ２、ならびに／または配列番号６７～９３および１１２～１２０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ３を含み得る。
【００１３】
ある特定の実施形態では、抗体またはその断片は、配列番号１３～３９からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ１、配列番号４０～６６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ２、および／または配列番号６７～９３からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ３を含み得る。実施形態では、そのような抗体またはその断片は、ヒトおよびサルＰＤ－Ｌ１と交差反応性を示す。
【００１４】
ある特定の実施形態では、抗体またはその断片は、配列番号９４～１０２からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ１、配列番号１０３～１１１からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ２、および／または配列番号１１２～１２０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ３を有し得る。実施形態では、そのような抗体またはその断片は、ヒト、サルおよびマウスＰＤ－Ｌ１と交差反応性を示す。
【００１５】
ある特定の実施形態では、抗体またはその断片は、配列番号１２１～１２５からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬを有し得る：
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＸ１Ｘ２Ｘ３Ｘ４Ｘ５ＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＸ６Ｘ７Ｘ８Ｘ９ＧＸ１０ＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＸ１１ＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１２１）：
Ｘ１：Ｇ　Ｓ
Ｘ２：Ｉ　Ｖ
Ｘ３：Ｅ　Ｇ　Ｓ
Ｘ４：Ｋ　Ｐ　Ｓ
Ｘ５：Ｆ　Ｗ　Ｙ
Ｘ６：Ｎ　Ｓ

X７：L　R
X８：A　E
X９：S　T
X１０：I　V
X１１：A　S　Y

ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＸ１ＳＶＤＦＸ２ＧＸ３ＳＦＬＸ４ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＸ５Ｘ６Ｘ７Ｘ８ＧＸ９ＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＸ１０ＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１２２）：

X１：E　Q
X２：F　H　Y
X３：I　K
X４：A　D
X５：N　S
X６：L　R
X７：A　E
X８：S　T
X９：I　V
X１０：A　H　S　Y

ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＸ１ＡＳＱＸ２ＩＰＸ３ＦＬＸ４ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＸ５ＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＸ６ＹＸ７ＳＷＰＲＸ８ＦＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１２３）：

X１：Q　R
X２：D　S　T
X３：K　S　T
X４：A　N
X５：S　T
X６：H　Q
X７：G　I　S　T　V
X８：G　L　Q　R　V

ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＸ１ＳＸ２Ｘ３ＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＸ４Ｘ５ＴＧＸ６ＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＸ７ＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１２４）：

X１：I　V
X２：P　S
X３：W　Y
X４：L　R
X５：A　E
X６：I　V
X７：A　S

ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＸ１ＩＰＳＦＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＨＹＸ２ＳＷＰＲＱＦＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１２５）：

Ｘ１：Ｓ　Ｔ
Ｘ２：Ｉ　Ｔ

【００１６】
一部の実施形態では、抗体またはその断片は、ヒトおよびサルＰＤ－Ｌ１と交差反応性を示し得る、配列番号１２１～１２２および１２４からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬを有し得る。

【００１７】
一部の実施形態では、抗体またはその断片は、ヒト、サルおよびマウスＰＤ－Ｌ１と交差反応性を示し得る、配列番号１２３および１２５からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬを有し得る。

【００１８】
様々な実施形態では、抗体またはその断片は、配列番号１６４および１６７からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｈ１、配列番号１６５および１６８からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｈ２、ならびに／または配列番号１６６および１６９からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｈ３をさらに含み得る。

【００１９】
一部の実施形態では、抗体またはその断片は、配列番号１２６～１２７からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＨを有し得る。

【００２０】
一部の実施形態では、抗体またはその断片は、配列番号１２８～１６３からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬを有し得る。

【００２１】
一部の実施形態では、抗体またはその断片は、表面プラズモン共鳴による測定で、１００ｎＭまたはそれ未満、好ましくは５０ｎＭまたはそれ未満、より好ましくは１０ｎＭまたはそれ未満のK_DでヒトＰＤ－Ｌ１に結合する。

【００２２】
さらなる態様は、本明細書に開示される抗体またはその断片の１つまたはより多くおよび薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

【００２３】
別の態様は、それを必要とする対象においてがんを治療しかつ／または腫瘍成長を低減する方法であって、治療有効量の本明細書に開示される抗体またはその断片の１つまたはより多くを前記対象に投与することを含む、方法に関する。

【００２４】
本明細書に開示される抗体またはその断片の１つまたはより多くおよび診断イメージング剤を含み、好ましくは、診断イメージング剤が放射性核種標識である、セラノスティック組成物もまた本明細書において提供される。

【００２５】
さらなる態様は、それを必要とする対象においてがんを診断および治療する方法であって、有効量の本明細書に開示されるセラノスティック組成物を前記対象に投与することを含む、方法に関する。

【００２６】
ｉｎ　ｖｉｔｒｏでＰＤ－Ｌ１を検出する方法であって、パラホルムアルデヒドを用いて細胞を固定すること、および本明細書に開示される抗体またはその断片の１つまたはより多くを用いて細胞を免疫染色することを含む、方法もまた、本明細書において提供される。

【００２７】
ある特定の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片（antigen-binding fragement）は、配列番号１～１６９の１つまたはより多くに対して少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、

少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性を有する配列を有する。

【００２８】

よりさらなる態様では、本明細書に開示される抗体のいずれか１つは、ヒトまたはマウス定常領域をさらに含み得る。ヒト定常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４からなる群から選択されてもよい。一部の実施形態では、ヒト定常領域はＩｇＧ１である。マウス定常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２Ａ、ＩｇＧ２Ｂ、およびＩｇＧ３からなる群から選択されてもよい。一部の実施形態では、マウス定常領域はＩｇＧ２Ａである。

【００２９】

さらなる態様では、本明細書に開示される抗ＰＤ－Ｌ１抗体のいずれかから選択される参照抗体とヒトＰＤ－Ｌ１タンパク質への結合について競合する、単離された抗体またはその抗原結合断片が本明細書において提供される。一部の実施形態では、抗体または断片は、以下の特性：（ａ）３７℃での表面プラズモン共鳴アッセイにおける測定で約３１０ｐＭ未満の結合解離平衡定数（K_D）で単量体ＰＤ－Ｌ１に結合すること、（ｂ）２５℃での表面プラズモン共鳴アッセイにおいて約１８０ｐＭ未満のK_Dで単量体ヒトＰＤ－Ｌ１に結合すること、（ｃ）３７℃での表面プラズモン共鳴アッセイにおける測定で約１５ｐＭ未満のK_Dで二量体ヒトＰＤ－Ｌ１に結合すること、および（ｄ）２５℃での表面プラズモン共鳴アッセイにおいて約８ｐＭ未満のK_Dで二量体ヒトＰＤ－Ｌ１に結合すること、の１つまたはより多くを有する。

【００３０】

よりさらなる態様では、本明細書に開示される配列のいずれか１つをコードする核酸が提供される。核酸は、上記の抗ＰＤ－Ｌ１抗体のいずれかをコードする核酸の発現のために好適なベクターをさらに含んでもよい。一部の実施形態では、ベクターは、核酸の発現のために好適な宿主細胞と共にまたはその内部に提供される。宿主細胞は真核細胞または原核細胞であってもよい。一部の実施形態では、真核細胞は、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）などの哺乳動物細胞である。

【００３１】

ＰＤ－Ｌ１に特異的に結合する第１の抗原結合特異性、ならびに、例えば、腫瘍細胞特異的な抗原、ウイルス感染細胞に特異的な抗原、およびＴ細胞共阻害因子から選択される抗原に特異的に結合する第２の抗原結合特異性を含む、二重特異性抗体もしくは多重特異性抗体またはその抗原結合分子もしくは断片もまた本明細書において提供される。腫瘍細胞特異的な抗原は、ＣＡ９、ＣＡ１２５、黒色腫関連抗原（ＭＡＧＥ）、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、ビメンチン、腫瘍Ｍ２－ＰＫ、前立腺特異的抗原（ＰＳＡ）、ＭＡＲＴ－１、およびＣＡ１９－９の１つまたはより多くであってもよい。ウイルス感染細胞は、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（ＬＣＭＶ）、および類人猿免疫不全ウイルス（ＳＩＶ）の１つまたはより多くから選択されるウイルスに感染していてもよい。Ｔ細胞共阻害因子は、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、Ｂ７－１、ＣＴＬＡ－４、ＢＴＬＡ、ＣＤ２８、２Ｂ４、ＬＹ１０８、ＴＩＧＩＴ、ＩＣＯＳ、およびＣＤ１６０の１つまたはより多くであってもよい。一部の実施形態では、二重または多重特異性抗体は、腎細胞癌、結腸直腸がん、卵巣がん、前立腺がん、乳がん、結腸がん、非小細胞肺がんおよび黒色腫の１つまたはより多くから選択されるがんを治療するために使用され得る。ある特定の実施形態では、二重または多重特異性抗体は、ＨＩＶ、ＨＰＶ、ＨＢＶ、ＨＣＶ、ＬＣＭＶおよびＳＩＶの１つまたはより多くから選択されるウイルスにより引き起こされるウイルス感染症を治療するために使用され得る。

【００３２】

よりさらなる態様では、本開示は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片を製造する方法であって、上記の抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片のいずれかをコードす

る核酸を発現のために好適な形態で含有する宿主細胞を、そのような抗体または断片を産生するために好適な条件下で培養すること、および抗体または断片を回収することを含む、方法を提供する。

【００３３】

よりさらなる態様では、本開示は、本明細書において提供されるような抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片（または二重もしくは多重特異性抗体）および少なくとも１つの薬学的に許容される担体を含む、抗ＰＤ－Ｌ１組成物を提供する。

【００３４】

よりさらなる態様では、本開示は、治療有効量の本明細書に開示される抗ＰＤ－Ｌ１組成物を封入した容器およびＴ細胞機能不全障害の治療のための使用を指し示す添付文書を含む、製品を提供する。

【００３５】

よりさらなる態様では、本開示は、少なくとも１つのＢＮＣＡ分子と組み合わせて上記の抗ＰＤ－Ｌ１組成物のいずれかを含む、製品を提供する。一態様では、ＢＮＣＡ分子は、抗体、抗原結合抗体断片、ＢＮＣＡオリゴペプチド、ＢＮＣＡ　ＲＮＡｉまたはＢＮＣＡ小分子である。別の態様では、Ｂ７陰性共刺激分子は、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、Ｂ７．１、Ｂ７－Ｈ３およびＢ７－Ｈ４からなる群から選択される。

【００３６】

よりさらなる態様では、化学療法剤と組み合わせて上記の抗ＰＤ－Ｌ１組成物のいずれかを含む、製品が本明細書において提供される。一実施形態では、化学療法剤はゲムシタビンである。

【００３７】

よりさらなる態様では、本開示は、陽性共刺激分子の１つまたはより多くのアゴニストと組み合わせて上記の抗ＰＤ－Ｌ１抗体のいずれかを含む、製品を提供する。一実施形態では、陽性共刺激分子はＢ７ファミリー共刺激分子である。別の実施形態では、陽性共刺激分子は、ＣＤ２８、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＩＣＯＳ／ＩＣＯＳＬからなる群から選択される。さらに別の実施形態では、陽性共刺激分子はＴＮＦＲファミリー共刺激分子である。さらなる実施形態では、ＴＮＦＲ共刺激分子は、ＯＸ４０／ＯＸ４０Ｌ、４－１ＢＢ／４－１ＢＢＬ、ＣＤ２７／ＣＤ２７Ｌ、ＣＤ３０／ＣＤ３０ＬおよびＨＶＥＭ／ＬＩＧＨＴ、ならびにその可溶性断片、構築物およびアゴニスト抗体からなる群から（form）選択される。

【００３８】

よりさらなる態様では、本開示は、１つまたはより多くの抗生物質と組み合わせて上記の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（または二重もしくは多重特異性抗体）のいずれかを含む、製品を提供する。一態様では、抗生物質は、抗ウイルス剤、抗細菌剤、抗真菌剤、抗原生動物剤からなる群から選択される。

【００３９】

一部の実施形態では、抗ウイルス剤は、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、侵入または融合阻害剤、成熟阻害剤、ウイルス放出阻害剤、免疫応答増進剤、抗ウイルス相乗増進剤、ワクチン、肝臓アゴニストおよび薬草療法からなる群から選択される。さらに別の態様では、組合せは、１つまたはより多くのカテゴリーの抗ウイルス剤を含む。

【００４０】

よりさらなる態様では、本開示は、１つまたはより多くのワクチンと組み合わせて上記の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（または二重もしくは多重特異性抗体）のいずれかを含む、製品を提供する。

【００４１】

よりさらなる態様では、本開示は、有効量の上記の抗ＰＤ－Ｌ１抗体または組成物（または二重もしくは多重特異性抗体）のいずれかを投与することを含む、Ｔ細胞機能を増進

する方法を提供する。一実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体または組成物は、機能不全Ｔ細胞を機能不全ではないものにする。

【００４２】

よりさらなる態様では、本開示は、治療有効量の上記の抗ＰＤ－Ｌ１抗体または組成物（または二重もしくは多重特異性抗体）のいずれかを投与することを含む、Ｔ細胞機能不全障害を治療する方法を提供する。１つの特定の実施形態では、Ｔ細胞機能不全障害は感染症または腫瘍免疫である。感染症は急性または慢性であり得る。一部の実施形態では、慢性感染症は、持続性、潜伏性または遅発性である。さらに別の実施形態では、慢性感染症は、細菌、ウイルス、真菌および原生動物からなる群から選択される病原体の結果としてもたらされる。さらなる実施形態では、宿主における病原体レベルが低減される。

【００４３】

よりさらなる実施形態では、方法は、ワクチンを用いる治療をさらに含む。よりさらなる実施形態では、方法は、抗生物質を用いる治療をさらに含む。よりさらなる実施形態では、病原体は細菌であり、かつ、方法は抗菌剤の投与をさらに含む。よりさらなる実施形態では、細菌は、マイコバクテリウム属菌（Mycobacterium spp.）、サルモネラ属菌（Salmonella spp.）、リステリア属菌（Listeria spp.）、ストレプトコッカス属菌（Streptococcus spp.）、ヘモフィルス属菌（Haemophilus spp.）、ナイセリア属菌（Neisseria spp.）、クレブシエラ属菌（Klebsiella spp.）、ボレリア属菌（Borrelia spp.）、バクテロイデス・フラギリス（Bacterioides fragillis）、トレポネーマ属菌（Treponema spp.）、およびヘリコバクター・ピロリ（Helicobacter pylori）からなる群から選択される。よりさらなる実施形態では、病原体はウイルスであり、かつ、方法は抗ウイルス剤の投与をさらに含む。よりさらなる態様では、ウイルスは、Ｂ型、Ｃ型肝炎、単純ヘルペスウイルスＩ型、ＩＩ型、ヒト免疫不全ウイルスＩ型、ＩＩ型、サイトメガロウイルス、エプスタイン・バー（Eppstein Barr）ウイルス、ヒトパピローマウイルス、ヒトＴリンパ球向性ウイルスＩ型、ＩＩ型、水痘帯状疱疹（varicella zoster）からなる群から選択される。よりさらなる実施形態では、病原体は真菌であり、かつ、方法は抗真菌剤の投与をさらに含む。よりさらなる実施形態では、障害は、アスペルギルス症（aspergilosis）、ブラストミセス症、カンジダ・アルビカンス症（candidiasis albicans）、コクシジオイデス・イミチス症（coccidioiodmycosis immitis）、ヒストプラズマ症、パラコクシジオイデス症（paracoccidioiomycosis）、ミクロスポリジウム症からなる群から選択される。よりさらなる実施形態では、病原体は原生動物であり、かつ、方法は抗原生動物剤の投与をさらに含む。よりさらなる実施形態では、障害は、リーシュマニア症、プラスモジウム症（すなわち、マラリア）、クリプトスポリジウム症、トキソプラズマ症、トリパノソーマ症、および蠕虫感染症からなる群から選択され、蠕虫感染症としては、吸虫（例えば、住血吸虫症）、条虫（例えば、エキノコックス症）および線虫（nemotodes）（例えば、トリヒナ症（trchinosis）、回虫症、フィラリア症（filariosis）および糞線虫症（strongylodiosis））の結果としてもたらされるものが挙げられる。

【００４４】

よりさらなる態様では、Ｔ細胞機能不全障害は腫瘍免疫である。よりさらなる実施形態では、ＰＤ－Ｌ１抗体または組成物は、放射線療法、化学療法、標的療法、免疫療法、ホルモン療法、血管新生阻害および緩和ケアからなる群から選択される従来の療法をさらに含む治療レジメンと組み合わせられる。よりさらなる特定の実施形態では、化学療法治療は、ゲムシタビン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、パクリタキセル、シスプラチンからなる群から選択される。よりさらなる特定の実施形態では、腫瘍免疫は、乳房、肺、結腸、卵巣、黒色腫、膀胱、腎臓、肝臓、唾液、胃（ｓｔｏｍａｃｈ）、神経膠腫、甲状腺、胸腺、上皮、頭頸部がん、胃（ｇａｓｔｒｉｃ）、および膵臓がんからなる群から選択されるがんの結果としてもたらされる。

【００４５】

本明細書に開示される抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその断片、国際出願ＰＣＴ／ＣＮ２０１７／０９８３３２号明細書（参照することにより全体が本明細書に組み込まれる）に開示

されるような抗ＣＤ１３７抗体またはその抗原結合断片、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物もまた本明細書において提供される。抗ＣＤ１３７抗体またはその断片は、以下のＨＶＲ＿Ｈ１、ＨＶＲ＿Ｈ２、ＨＶＲ＿Ｈ３、ＨＶＲ＿Ｌ１、ＨＶＲ＿Ｌ２、および／またはＨＲＶ＿Ｌ３を含み得る：

（１）（ａ）Ｘ１ＴＦＸ２Ｘ３ＹＸ４ＩＨＷＶ（配列番号１７２）：

Ｘ１：ＦまたはＹ

Ｘ２：ＳまたはＴ

Ｘ３：ＧまたはＮまたはＳ

Ｘ４：ＡまたはＧまたはＷ

好ましくは、Ｘ２はＳであり、かつ／または、Ｘ４はＷである；

（ｂ）ＹＳＩＸ１ＳＧＸ２Ｘ３ＷＸ４ＷＩ（配列番号１７３）：

Ｘ１：ＳまたはＴ

Ｘ２：ＨまたはＹ

Ｘ３：ＨまたはＹ

Ｘ４：ＡまたはＤまたはＧまたはＮまたはＳまたはＴ

好ましくは、Ｘ４は、Ａ、Ｄ、Ｇ、Ｎ、またはＳである；および

（ｃ）ＦＳＬＳＴＸ１ＧＶＸ２ＶＸ３ＷＩ（配列番号１７４）：

Ｘ１：ＧまたはＳ

Ｘ２：ＡまたはＧ

Ｘ３：ＡまたはＧまたはＳまたはＴ

好ましくは、Ｘ３はＡまたはＧまたはＳである；

からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｈ１

（２）（ａ）ＬＡＬＩＤＷＸ１Ｘ２ＤＫＸ３ＹＳＸ４ＳＬＫＳＲＬ（配列番号１７５）：

Ｘ１：ＡまたはＤまたはＹ

Ｘ２：ＤまたはＧ

Ｘ３：ＲまたはＳまたはＹ

Ｘ４：ＰまたはＴ；

（ｂ）ＩＧＸ１ＩＹＨＳＧＸ２ＴＹＹＸ３ＰＳＬＫＳＲＶ（配列番号１７６）：

Ｘ１：ＤまたはＥ

Ｘ２：ＮまたはＳ

Ｘ３：ＮまたはＳ；および

（ｃ）ＶＳＸ１ＩＳＧＸ２ＧＸ３Ｘ４ＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦ（配列番号１７７）：

Ｘ１：ＡまたはＧまたはＳまたはＶまたはＹ

Ｘ２：ＡまたはＤまたはＳまたはＹ

Ｘ３：ＤまたはＧまたはＳ

Ｘ４：ＳまたはＴ

好ましくは、Ｘ１はＧまたはＳまたはＶまたはＹである；

からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｈ２

（３）ＡＲＸ１ＧＸ２Ｘ３Ｘ４ＶＸ５ＧＤＷＦＸ６Ｙ（配列番号１７８）：

Ｘ１：ＥまたはＧ

Ｘ２：ＥまたはＳ

Ｘ３：ＤまたはＴ

Ｘ４：ＡまたはＴまたはＶ

Ｘ５：ＡまたはＩまたはＬまたはＴまたはＶ

Ｘ６：ＡまたはＤまたはＧ

のアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｈ３

（４）Ｘ１ＡＳＱＸ２Ｘ３Ｘ４Ｘ５Ｘ６Ｘ７Ｘ８（配列番号１７９）：
Ｘ１：ＱまたはＲ
Ｘ２：ＤまたはＧまたはＳ
Ｘ３：ＩまたはＶ
Ｘ４：ＧまたはＲまたはＳまたはＴ
Ｘ５：ＰまたはＲまたはＳまたはＴ
Ｘ６：ＡまたはＤまたはＦまたはＳまたはＶまたはＹ
Ｘ７：ＬまたはＶ
Ｘ８：ＡまたはＧまたはＮ
好ましくは、Ｘ６はＡまたはＦまたはＳまたはＶまたはＹであり、かつ／または、Ｘ８はＡまたはＧである；
のアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ１

（５）Ｘ１ＡＳＸ２Ｘ３Ｘ４Ｘ５ＧＸ６（配列番号１８０）：
Ｘ１：ＡまたはＤ
Ｘ２：ＮまたはＳまたはＴ
Ｘ３：ＬまたはＲ
Ｘ４：ＡまたはＥまたはＱ
Ｘ５：ＳまたはＴ
Ｘ６：ＩまたはＶ
好ましくは、Ｘ２はＮまたはＳである；
のアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ２

（６）（ａ）ＹＣＱＱＸ１ＹＸ２Ｘ３Ｘ４Ｔ（配列番号１８１）：
Ｘ１：ＡまたはＧまたはＳまたはＹ
Ｘ２：ＱまたはＳまたはＹ
Ｘ３：ＩまたはＬまたはＴまたはＹ
Ｘ４：ＩまたはＳまたはＶまたはＷ；
好ましくは、
Ｘ１：ＡまたはＧ
Ｘ２：ＳまたはＹ
Ｘ３：ＩまたはＬまたはＴ
Ｘ４：Ｗ；および
（ｂ）ＹＣＸ１ＱＸ２Ｘ３Ｘ４Ｘ５ＰＸ６Ｔ（配列番号１８２）：
Ｘ１：ＥまたはＱ
Ｘ２：ＰまたはＳまたはＹ
Ｘ３：ＤまたはＬまたはＳまたはＴまたはＹ
Ｘ４：ＤまたはＥまたはＨまたはＳまたはＴ
Ｘ５：ＤまたはＬまたはＴまたはＷ
Ｘ６：ＬまたはＰまたはＲまたはＶ
からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ３。

【００４６】
さらなる態様は、それを必要とする対象においてがんを治療しかつ／または腫瘍成長を低減する方法であって、治療有効量の本明細書に開示される抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその断片および上記の抗ＣＤ１３７抗体またはその抗原結合断片を前記対象に投与することを含む、方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【００４７】
【図１Ａ】図１Ａは、哺乳動物細胞表面上に発現されたヒト、サルおよびマウスＰＤ－Ｌ１に対する例示的な抗体のフローサイトメトリーベースの結合アッセイを示す。それはま

た、パネルの上に指し示されるような他の免疫チェックポイント分子に対してではなくＰＤ－Ｌ１に対する例示的な抗体の結合特異性を示す。
【図１Ｂ】図１Ｂは、哺乳動物細胞表面上に発現されたヒト、サルおよびマウスＰＤ－Ｌ１に対する例示的な抗体のフローサイトメトリーベースの結合アッセイを示す。それはまた、パネルの上に指し示されるような他の免疫チェックポイント分子に対してではなくＰＤ－Ｌ１に対する例示的な抗体の結合特異性を示す。
【図１Ｃ】図１Ｃは、哺乳動物細胞表面上に発現されたヒト、サルおよびマウスＰＤ－Ｌ１に対する例示的な抗体のフローサイトメトリーベースの結合アッセイを示す。それはまた、パネルの上に指し示されるような他の免疫チェックポイント分子に対してではなくＰＤ－Ｌ１に対する例示的な抗体の結合特異性を示す。
【図１Ｄ】図１Ｄは、哺乳動物細胞表面上に発現されたヒト、サルおよびマウスＰＤ－Ｌ１に対する例示的な抗体のフローサイトメトリーベースの結合アッセイを示す。それはまた、パネルの上に指し示されるような他の免疫チェックポイント分子に対してではなくＰＤ－Ｌ１に対する例示的な抗体の結合特異性を示す。
【図２】図２は、例示的な抗体がフローサイトメトリーベースのアッセイによりＰＤ－Ｌ１およびそのリガンドＰＤ１の結合を完全に遮断することを示す。
【図３】図３は、例示的な抗体がＢＬＩアッセイによりＰＤ－Ｌ１およびそのリガンドＰＤ１の結合を完全に遮断することを示す。
【図４】図４は、例示的な抗体がＥＬＩＳＡアッセイによりＰＤ－Ｌ１およびそのリガンドＰＤ１の結合を完全に遮断することを示す。
【図５】図５は、１つの例示的な抗体ＴＹ２１４２１が約１ｎＭのＥＣ５０で哺乳動物細胞表面上に発現されるヒトＰＤ－Ｌ１に結合することを示す。
【図６】図６は、１つの例示的な抗体ＴＹ２１４２１が、パラホルムアルデヒドを用いて固定された細胞表面ＰＤ－Ｌ１に結合することを示す。
【図７】図７は、１つの例示的な抗体ＴＹ２１４２１がＰｒｏｍｅｇａ　ＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１レポーター遺伝子アッセイにおいて強力であることを示す。
【図８】図８は、例示的な抗体がＤＣ－ＭＬＲアッセイにおいてＤＣ－ＣＤ４＋　Ｔ細胞によるＩＦＮ－γ放出を刺激することを示す。
【図９】図９は、１つの例示的な抗体ＴＹ２１４２１がＭＬＲアッセイにおいてＩＬ２およびＩＦＮ－γ放出を強力に刺激することを示す。
【図１０】図１０は、１つの例示的な抗体ＴＹ２１４２１が参照抗体テセントリクとは対照的にＡＤＣＣ効果を持つことを示す。
【図１１】図１１は、Ｈ２２マウス肝臓がんモデルにおける２つの例示的な交差反応性抗体の抗腫瘍有効性を示す。
【図１２】図１２は、ＭＣ３８マウス結腸がんモデルにおける２つの例示的な交差反応性抗体の抗腫瘍有効性を示す。
【図１３】図１３は、ＬＬ／２マウス肺がんモデルにおけるＴＹ２１４２１と交差反応性抗ＣＤ１３７抗体との組合せを用いて増進された抗腫瘍有効性を示す。
【図１４】図１４は、３ＬＬマウス肺がんモデルにおけるＴＹ２１４２１と交差反応性抗ＣＤ１３７抗体との組合せを用いて増進された抗腫瘍有効性を示す。
【図１５】図１５は、ＭＣ３８異種移植片を有するマウスにおけるＰＥＴ／ＣＴイメージングおよび^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１の体内分布解析を示す。（Ａ）^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１の注射後０．５時間、１２時間、２４時間、３６時間、４８時間および６２時間におけるＭＣ３８異種移植片を有するマウスの代表的なＰＥＴ／ＣＴ画像。（Ｂ）注射後０．５時間、１２時間、２４時間、３６時間、４８時間および６２時間におけるマウス腫瘍、肝臓、筋肉、脳および肺における^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１の取込みの平均時間経過（ｎ＝４）。（Ｃ）注射後１２ｈ、２４ｈおよび４８ｈにおける^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１の平均（ｎ＝３）体内分布および取込みの時間経過。
【図１６】図１６は、異なる腫瘍中のＰＤ－Ｌ１発現レベルの評価における従来のＰＥＴプローブ^{18}Ｆ－ＦＤＧとＰＤ－Ｌ１特異的ＰＥＴプローブ^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１と

の比較を示す。（Ａ）ＭＣ３８および４Ｔ１異種移植片を有するマウスにおける^{18}Ｆ－ＦＤＧおよび^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１の代表的なＰＥＴ画像。（Ｂ）ＮＵ／ＮＵマウス中のＭＣ３８および４Ｔ１腫瘍における^{18}Ｆ－ＦＤＧおよび^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１の平均（ｎ＝４）取込み。

【図１７】図１７は、注射後１２時間でのＢＧＣ８２３およびＵ８７ＭＧ腫瘍異種移植片を有するＮｕ／Ｎｕマウスにおける^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１のマイクロＰＥＴイメージングを示す。Ｆ

【発明を実施するための形態】

【００４８】

本開示の実施は、他に指し示されなければ、当該技術分野の技術的範囲内である、分子生物学（組換え技術を含む）、微生物学、細胞生物学、生化学および免疫学の従来技術を用いる。そのような技術は、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, second edition (Sambrook et al., 1989); Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait, ed., 1984); Animal Cell Culture (R. I. Freshney, ed., 1987); Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.); Current Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubel et al., eds 1987, and periodic updates); PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis et al., ed., 1994); A Practical Guide to Molecular Cloning (Perbal Bernard V., 1988); Phage Display: A Laboratory Manual (Barbas et al., 2001)などの文献において充分に説明されている。

【００４９】

リンパ球の発生および活性化、Ｔ細胞およびその機能、免疫応答、免疫グロブリンスーパーファミリー（Ｂ７．１（ＣＤ８０）／Ｂ７．２（ＣＤ８６）－ＣＤ２８／ＣＴＬＡ－４（ＣＤ１５２）Ｔ細胞共刺激経路、ＩＣＯＳ／ＩＣＯＳＬシグナル伝達、ＰＤ－１経路などを含む）およびＴＮＦＲファミリー共刺激分子による共刺激を含む、宿主免疫の機序（mechnisams）は、米国特許第８，２１７，４１９号明細書の段落１１～２４（参照することにより全体が組み込まれる）において総説されている。プログラム死－１／プログラム死リガンド－１（ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１）経路およびがん療法におけるその意義は、例えば、Ohaegbulam et al., Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway, Trends in Molecular Medicine, Volume 21, Issue 1, pp. 24-33, January 2015 (DOI: dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2014.10.009)およびDolan et al., PD-1 Pathway Inhibitors: Changing the Landscape of Cancer Immunotherapy, Cancer Control, July 2014, Vol. 21, No. 3, pp. 231-237（これらの参考文献は参照することにより全体が組み込まれる）において総説されている。

【００５０】

一態様では、本開示は、ＰＤ－Ｌ１がＰＤ－１と相互作用することを遮断し、それにより、ＰＤ－Ｌ１がＴ細胞および他の抗原提示細胞に陰性共刺激シグナルを送信するのを防止することを含む、ＰＤ－Ｌ１を通じたシグナル伝達のアンタゴニズムが、感染症（例えば、急性および慢性）および腫瘍免疫に応答した免疫を増進する可能性があるような、抗ＰＤ－Ｌ１抗体を提供する。さらに、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＰＤ－１：ＰＤ－Ｌ１シグナル伝達の他の成分のアンタゴニスト、例えば、抗ＰＤ－１および抗ＰＤ－Ｌ２抗体と組み合わせられてもよい。

【００５１】

定義

簡便性のために、本明細書、実施例、および添付の特許請求の範囲において用いられるある特定の用語がここに集められる。他に定義されなければ、本明細書において使用される全ての科学技術用語は、本開示が属する技術分野の当業者により一般的に理解されるものと同じ意味を有する。

【００５２】

本明細書において使用される場合、以下の用語および語句は、以下の意味を有することが意図される。

【００５３】
冠詞「ａ」および「ａｎ」は、１つまたは１つより多く（すなわち、少なくとも１つ）の、冠詞の文法的対象物を指すために本明細書において使用される。例として、「要素」（an element）は、１つの要素または１つより多くの要素を意味する。
【００５４】
本明細書において使用される場合、「約」という用語は、この技術分野における当業者に容易に知られる各々の値についての通常の誤差範囲、例えば、２０％以内、より好ましくは１０％以内、最も好ましくは５％以内を意味する。
【００５５】
「セラノスティック剤」（theranostic）という用語は、診断能力および治療能力を組み合わせた二重機能剤を指す。例えば、セラノスティック剤は、療法および診断イメージングのモダリティーを組み合わせることができる。ある特定の実施形態では、本明細書に記載のセラノスティック剤は、同じ用量内で治療薬および診断イメージング剤を同時に送達する。１つの薬物中にこれらの特徴を組み合わせることにより、セラノスティック剤は、別個のイメージングおよび治療剤の間で現在存在する体内分布および選択性における望ましくない差異を克服し得る。さらに、この態様では、本開示のセラノスティック剤は、１つのパッケージにおいてがんをイメージングし、腫瘍、送達速度論、および治療薬の有効性をモニターし、結果として、個々の患者に対して療法およびその用量を微調整する能力を医師に与える。一部の実施形態では、セラノスティック剤は、対象における疾患（例えば、がん）の診断を特異的に可能とし、次に疾患を治療するために同一または密接に関連する剤を使用する放射性核種標識剤（例えば、本明細書に開示される抗体（antobodies））であり得る。
【００５６】
免疫機能障害の文脈における「機能障害」は、抗原刺激に対する免疫応答性が低減した状態を指す。該用語は、抗原認識が起こり得るが、次いで起こる免疫応答が、感染または腫瘍成長を制御するためには効果的でない、疲弊および／またはアネルギー（anergy）の両方の一般的な要素を含む。
【００５７】
「Ｔ細胞機能不全障害」は、抗原刺激への減少した応答性により特徴付けられるＴ細胞の障害または状態である。特定の実施形態では、Ｔ細胞機能不全障害は、ＰＤ－１を通じた不適切な増加したシグナル伝達と特に関連付けられる障害である。別の実施形態では、Ｔ細胞機能不全障害は、Ｔ細胞がアネルギー性である、またはサイトカインの分泌、増殖、もしくは細胞溶解活性の能力が減少しているものである。特定の態様では、減少した応答性は、免疫原を発現する病原体または腫瘍の効果的でない制御を結果としてもたらす。Ｔ細胞機能障害により特徴付けられるＴ細胞機能不全障害の例としては、未解消の急性感染症、慢性感染症および腫瘍免疫が挙げられる。
【００５８】
「Ｔ細胞機能の増進」は、持続的なもしくは増幅された生物学的機能を有するように、または疲弊したもしくは不活性のＴ細胞を再生もしくは再活性化するようにＴ細胞を誘導し、惹起しまたは刺激することを意味する。Ｔ細胞機能の増進の例としては、介入前のレベルと比べた、ＣＤ８＋　Ｔ細胞からのγ－インターフェロンの分泌の増加、増殖の増加、抗原応答性（例えば、ウイルスまたは病原体クリアランス）の増加が挙げられる。一実施形態では、増進のレベルは、少なくとも（as least）５０％、あるいは、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、１２０％、１５０％、２００％である。この増進を測定する方式は当業者に公知である。
【００５９】
「慢性感染症」は、感染性因子（例えば、ウイルス、細菌、原生動物寄生虫、または真菌などの病原体）が、感染した宿主において免疫応答を誘導したが、急性感染症におけるように、その宿主からクリアランスまたは除去されていない感染症を指す。慢性感染症は、持続性、潜伏性、または遅発性であってもよい。急性感染症は通常は数日または数週以

内に免疫系により解消されるが（例えば、インフルエンザ）、持続性感染症は、何か月、何年、何十年、または生涯にわたり比較的低いレベルで持続し得る（例えば、Ｂ型肝炎）。対照的に、潜伏性感染症は、長期間の無症候性活動が、急速に増加する高グレード感染および上昇した病原体レベルの期間により中断されることを特徴とする（例えば、単純ヘルペス）。最後に、遅発性感染症は、長期間の潜伏、続いて臨床症状の発病後に開始する遅延性および進行性の臨床経過などの、疾患症状における段階的および連続的な増加により特徴付けられる感染症である。潜伏性および持続性感染症とは異なり、遅発性感染症は、ウイルス増殖の急性期と共に開始しないことがある（例えば、ピコルナウイルス感染症、ビスナウイルス、スクレイピー、クロイツフェルト・ヤコブ病）。慢性感染症を誘導することができる例示的な感染性因子としては、ウイルス（例えば、サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルスＩ型およびＩＩ型、ヒト免疫不全ウイルス１型および２型、ヒトパピローマウイルス、ヒトＴリンパ球向性ウイルス１型および２型、および水痘帯状疱疹ウイルスなど）、細菌（例えば、結核菌（Mycobacterium tuberculosis）、リステリア属菌、クレブシエラ・ニューモニエ（Klebsiella pneumoniae）、ストレプトコッカス・ニューモニエ（Streptococcus pneumoniae）、スタフィロコッカス・アウレウス（Staphylococcus aureus）、ボレリア属菌（Borrelia spp.）、およびヘリコバクター・ピロリなど）、原生動物寄生虫（例えば、リーシュマニア属虫（Leishmania spp.）、プラスモジウム・ファルシパルム（Plasmodium falciparum）、シストソーマ属虫（Schistosoma spp.）、トキソプラスマ属虫（Toxoplasma spp.）、トリパノソーマ属虫（Trypanosoma spp.）、およびテニア・クラシセプス（Taenia carssiceps）など）、ならびに真菌（例えば、アスペルギルス属菌（Aspergillus spp.）、カンジダ・アルビカンス（Candida albicans）、コクシジオイデス・イミチス（Coccidioides immitis）、ヒストプラズマ・カプスラーツム（Histoplasma capsulatum）、およびニューモシスチス・カリニ（Pneumocystis carinii）など）が挙げられる。追加の感染性因子としては、プリオンまたはミスフォールディングしたタンパク質が挙げられ、これらは、脳またはニューロン構造においてタンパク質ミスフォールディングをさらに繁殖させて、細胞死、組織損傷および最終的に死を引き起こすアミロイドプラークの形成を結果としてもたらすことによりこれらの組織に影響する。プリオン感染症の結果としてもたらされる疾患の例としては、クロイツフェルト・ヤコブ病およびその変種、ゲルストマン－ストロイスラー－シャインカー症候群（ＧＳＳ）、致死性家族性不眠症（ｓＦＩ）、クールー、スクレイピー、ウシにおける牛海綿状脳症（ＢＳＥ）（別名「狂牛」病）、ならびに脳症の様々な他の動物形態［例えば、伝達性ミンク脳症（ＴＭＥ）、オジロジカ、ヘラジカおよびミュールジカにおける慢性消耗性疾患（ＣＷＤ）、ネコ海綿状脳症、ニアーラ、オリックスおよびクーズーにおける外来有蹄動物脳症（ＥＵＥ）、ダチョウの海綿状脳症］が挙げられる。

【００６０】

「腫瘍免疫」は、腫瘍が免疫認識およびクリアランスを回避するプロセスを指す。そのため、治療的な概念として、腫瘍免疫は、そのような回避が減弱され、腫瘍が免疫系により認識および攻撃される場合に「治療される」。腫瘍認識の例としては、腫瘍結合、腫瘍収縮および腫瘍クリアランスが挙げられる。

【００６１】

「Ｂ７陰性共刺激アンタゴニスト」（「ＢＮＣＡ」）は、Ｂ７ファミリーのメンバーにより媒介されるＴリンパ球上に発現された細胞表面タンパク質により媒介されるまたはそれを通じた陰性共刺激シグナルを減少させ、遮断し、阻害し、妨げまたはそれに干渉する剤である。一態様では、ＢＮＣＡは、単独で、または本開示の抗ＰＤ－１抗体との組合せで、機能不全Ｔ細胞を機能不全ではないものとしてもよい。別の態様では、ＢＮＣＡは、Ｂ７陰性共刺激分子の核酸もしくはタンパク質合成、発現、シグナル伝達、および／または発現後プロセシングを阻害する剤であってもよい。さらに別の態様では、ＢＮＣＡは、Ｂ７陰性共刺激分子によるシグナル伝達を減少させ、遮断し、阻害し、妨げまたはそれに干渉する抗体、抗原結合抗体断片、ＢＮＣＡオリゴペプチド、ＢＮＣＡ　ＲＮＡｉまたは

ＢＮＣＡ小分子である。例示的なＢ７陰性共刺激分子としては、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－１、Ｂ７．１（Ｔ細胞上に発現される）、ＰＤ－Ｌ２、Ｂ７－Ｈ３およびＢ７－Ｈ４が挙げられる。

【００６２】

「陽性共刺激アゴニスト」は、Ｔリンパ球上に発現された細胞表面タンパク質により媒介されるまたはそれを通じた共刺激シグナルを増加させ、増進し、増大させまたは促進する分子である。一態様では、陽性共刺激分子は、陽性共刺激経路を活性化させる細胞外ドメイン、可溶性構成物またはアゴニスト抗体であり得る。例示的な陽性共刺激分子としては、Ｂ７スーパーファミリー分子、例えば、Ｂ７．１、Ｂ７．２、ＣＤ２８およびＩＣＯＳ／ＩＣＯＳＬが挙げられる。追加の例としては、ＴＮＦＲファミリー共刺激分子、例えば、ＯＸ４０／ＯＸ４０Ｌ、４１－ＢＢ／４１－ＢＢＬ、ＣＤ２７／ＣＤ２７Ｌ、ＣＤ３０／ＣＤ３０ＬおよびＨＶＥＭ／ＬＩＧＨＴが挙げられる。

【００６３】

「小分子」または「小有機分子」は、約５００ダルトンより低い分子量を有する分子である。

【００６４】

「抗生物質」という用語は、ウイルス、細菌、真菌または原生動物などの微生物の増殖を特異的に阻害しまたは消失させるが、投与される濃度および投与間隔において宿主に対して非致死性である、任意の分子を含む。本明細書において使用される場合、抗生物質という用語は、抗細菌剤、抗ウイルス、剤、抗真菌剤および抗原生動物剤を含む。特定の態様では、抗生物質は、投与される濃度および投与間隔において宿主に対して非毒性である。抗細菌性抗生物質または抗細菌剤は、殺菌性（すなわち、直接的に殺傷する）または静菌性（すなわち、分裂を防止する）のいずれかとして広く分類され得る。抗殺菌性抗生物質（anti-bactericidal antibiotics）は、狭域（すなわち、例えばグラム陰性など、細菌のサブセットの小さいクラスにのみ影響する）または広域（すなわち、広範なクラスに影響する）としてさらに下位分類され得る。抗生物質の例としては、（ｉ）アミノグリコシド類、例えば、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、ピューロマイシン（paromycin）、（ｉｉ）アンサマイシン類、例えば、ゲルダナマイシン、ハービマイシン、（ｉｉｉ）カルバセフェム類、例えば、ロラカルベフ、（ｉｖ）カルバペネム類、例えば、エルタペネム（ertapenum）、ドリペネム、イミペネム／シラスタチン、メロペネム、（ｖ）セファロスポリン類（第１世代）、例えば、セファドロキシル、セファゾリン、セファロチン、セファレキシン、（ｖｉ）セファロスポリン類（第２世代）、例えば、セファクロル（ceflaclor）、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム、（ｖｉ）セファロスポリン類（第３世代）、例えば、セフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフポドキシム、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、（ｖｉｉ）セファロスポリン類（第４世代）、例えば、セフェピム、（ｖｉｉｉ）セファロスポリン類（第５世代）、例えば、セフトビプロル、（ｉｘ）糖ペプチド、例えば、テイコプラニン、バンコマイシン、（ｘ）マクロライド類、例えば、アジスロマイシン（axithromycin）、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン（dirithromycine）、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、トロレアンドマイシン、テリスロマイシン、スペクチノマイシン、（ｘｉ）モノバクタム類、例えば、アズトレオナム（axtreonam）、（ｘｉｉ）ペニシリン類（penicilins）、例えば、アモキシシリン、アンピシリン、アズロシリン（axlocillin）、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メズロシリン、メチシリン（meticillin）、ナフシリン（nafcilin）、オキサシリン、ペニシリン、ピペラシリン（peperacillin）、チカルシリン、（ｘｉｉｉ）抗生物質ポリペプチド、例えば、バシトラシン、コリスチン、ポリミキシンＢ、（ｘｉｖ）キノロン類、例えば、シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、レメフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフロキサシン、オルフロキサシン（orfloxacin）、トロバフロキサシン、（ｘｖ）スルホンアミド

類、例えば、マフェニド、プロントジル、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファニルアミド、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリム、トリメトプリム－スルファメトキサゾール（ＴＭＰ－ＳＭＸ）、（ｘｖｉ）テトラサイクリン類、例えば、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリンおよび（ｘｖｉｉ）その他、例えば、アルスフェナミン（arspenamine）、クロラムフェニコール、クリンダマイシン、リンコマイシン、エタンブトール、ホスホマイシン、フシジン酸、フラゾリドン、イソニアジド、リネゾリド、メトロニダゾール、ムピロシン、ニトロフラントイン、プラテンシマイシン、ピラジナミド、キヌプリスチン／ダルホプリスチン、リファンピン／リファンピシンまたはチニダゾールが挙げられる。

【００６５】

「抗ウイルス剤」という用語は、ウイルスの増殖、罹患性および／または生存を阻害しまたは消失させる任意の分子を含む。これは、抗レトロウイルス薬物、例えば、（１）逆転写酵素阻害剤、例えば、（ａ）ヌクレオシドアナログ逆転写酵素阻害剤（ＮＲＴＩ）（例えば、アシクロビル（aciclovir）／アシクロビル（acyclovir）（ＺＯＶＩＲＡＸ（登録商標）、ＺＯＶＩＲ（登録商標））、シドホビル、アジドチミジン／ジドブジン（ＡＺＴ、ＲＥＴＲＯＶＩＲ（登録商標））、ジダノシン（ｄｄＩ、ＶＩＤＥＸ（登録商標）；ザルシタビン（ｄｄＣ、ＨＩＶＩＤ（登録商標））；スタブジン（ｄ４Ｔ、ＺＥＲＩＴ（登録商標）；ラミブジン（３ＴＣ、ＥＰＩＶＩＲ（登録商標））；アバカビル（ＺＩＡＧＥＮ（登録商標））；エムトリシタビン（ＥＭＴＲＩＶＡ（登録商標））；ブリブジン（ＨＥＬＰＩＮ（登録商標））；エンテカビル（ＢＡＲＡＣＬＵＤＥ（登録商標））；イドクスウリジン；ビラミジン（Ｖａｌｅａｎｔ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉａｌｓによるタリバビリン）、シチジンヌクレオシドアナログポリメラーゼ阻害剤ＰＣＩ－６１３０、およびＰｈａｒｍａｓｓｅｔ／Ｒｏｃｈｅによるプロドラッグバリアント（例えば、Ｒ７１２８）；Ｍｅｒｃｋ／Ｉｓｉｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓによるヌクレオシドアナログ阻害剤－－ＭＫ－０６０８、（ｂ）ヌクレオチドアナログ逆転写酵素阻害剤（ＮｔＲＴＩ）（例えば、テノホビル（ＶＩＲＥＡＤ（登録商標））；アデホビル（ＰＲＥＶＥＯＮ（登録商標）、ＨＥＰＳＥＲＡ（登録商標））；ホミビルセン（ＶＩＴＲＡＶＥＮＥ（登録商標））；（ｃ）非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（ＮＮＲＴＩ）、エファビレンツ（ＳＵＳＴＩＶＡ（登録商標）、ＳＴＯＣＲＩＮ（登録商標））；ネビラピン（ＶＩＲＡＭＵＮＥ（登録商標））、デラビルジン（ＲＥＳＣＲＥＰＴＯＲ（登録商標））、エトラビリン（ＩＮＴＥＬＥＮＣＥ（登録商標））、ロビリド；ＶｉｒｏＣｈｅｍ　ＰｈａｒｍａによるＨＣＶ　ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼの非ヌクレオシド阻害剤－－ＶＣＨ－７５９、ＰｆｉｚｅｒによるＨＣＶポリメラーゼ阻害剤の非ヌクレオシド阻害剤－－ＰＦ－８６８５５４；および（ｄ）ポリメラーゼ阻害剤、例えば、Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍによる Ｃ型肝炎ウイルスのＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼ－－ＢＩＬＢ－１９４１、ＲｏｃｈｅによるＲＮＡポリメラーゼ阻害剤－－Ｒ１６２６；ＡＣＨ－０１３７１７１　Ａｃｈｉｌｌｉｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓによるレプリカーゼ阻害剤、Ｒ７１２８－－Ｒｏｃｈｅ／Ｐｈａｒｍａｓｓｅｔによるポリメラーゼ阻害剤、ＡＢＴ－３３３、およびＡＢＴ－０７２－－Ａｂｂｏｔｔによるポリメラーゼ阻害剤、ＢＩ　２０７１２７　Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍによるポリメラーゼ阻害剤、ＰＳＩ－７８５１－－Ｐｈａｒｍａｓｓｅｔによるポリメラーゼ阻害剤、ＡＮＡ５９８－－Ａｎａｄｙｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓによるポリメラーゼ阻害剤、ＭＫ－３２８１－－Ｍｅｒｃｋによるポリメラーゼ阻害剤、ＩＤＸ１８４－－Ｉｄｅｎｉｘによるポリメラーゼ阻害剤、ＧＳＫ　６２５４３３－－Ｇｌａｘｏ　Ｓｍｉｔｈ　Ｋｌｉｎｅによるポリメラーゼ阻害剤、ＩＮＸ－１８９－－Ｉｎｈｉｂｉｔｅｘによるポリメラーゼ阻害剤、ＮＭ２８３－－Ｉｄｅｎｉｘによるポリメラーゼ阻害剤、ＨＣＶ７９６－－Ｗｙｅｔｈによるポリメラーゼ阻害剤、ＧＬ６０６６７およびＧＳ９１９０－－Ｇｉｌｅａｄによるポリメラーゼ阻害剤、ＰＦ－００８６８５５４　０　Ｐｆｉｚｅｒによるポリメラーゼ阻害剤、ＶＣＨ７５９、ＶＣＨ９１６、ＶＸ２２２およびＶＸ７５９－－Ｖｉｒ

ｏｃｈｅｍによるポリメラーゼ阻害剤、ＩＤＸ１８４およびＩＤＸ３７５－－Ｉｄｅｎｉｘによるポリメラーゼ阻害剤、ＢＭＳ６５００３２－－Ｂｒｉｓｔｏｌ　Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂによるポリメラーゼ阻害剤；（２）プロテアーゼ阻害剤、例えば、サキナビル（ＦＯＲＯＶＡＳＥ（登録商標）／ＩＮＶＩＲＡＳＥ（登録商標））、リトナビル（ＮＯＲＶＩＲ（登録商標））、インジナビル（ＣＲＩＸＩＶＡＮ（登録商標））、ネルフィナビル（ＶＩＲＡＣＥＰＴ（登録商標））、アムプレナビル（ＡＧＥＮＥＲＡＳＥ（登録商標））、ロピナビル（ＫＡＬＥＴＲＡ（登録商標））、アタザナビル（ＲＥＹＡＴＡＺ（登録商標））、フォサムプレナビル（ＬＥＸＩＶＡ（登録商標））、チプラナビル（ＡＰＴＩＶＵＳ（登録商標））、ダルナビル（ＰＲＥＺＩＳＴＡ（登録商標））、テラプレビル（telapravir）（ＶＸ－９５０）；Ｖｅｒｔｅｘ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓによる第２世代ＨＣＶプロテアーゼ阻害剤－－ＶＸ－５００およびＶＸ－８１３；Ｉｎｔｅｒｍｕｎｅ／ＲｏｃｈｅによるＮＳ３／４Ａプロテアーゼ阻害剤－－ＩＴＭＮ－１９１／Ｒ－７２２７、ボセプレビル、Ｓｃｈｅｒｉｎｇ－Ｐｌｏｕｇｈによるプロテアーゼ阻害剤－－ＳＣＨ　５０３０３４、Ｍｅｄｉｖｉｒ／ＴｉｂｏｔｅｃによるＨＣＶ　ＮＳ３／４Ａプロテアーゼ阻害剤（inbihitor）－－ＴＭＣ４３５／ＴＭＣ４３５３５０、ＡＣＨ－１６２５　Ａｃｈｉｌｌｉｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓによるプロテアーゼ阻害剤、ＡＣＨ－８０６－－Ａｃｈｉｌｌｉｏｎ／Ｇｉｌｅａｄによるプロテアーゼ阻害剤、ＢＩ２０１３３５およびＢＩＬＮ　２０６１－－Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍによるプロテアーゼ阻害剤、ＳＣＨ　９００５１８／ＳＰ９００５１８（ナルラプレビル）－－Ｓｃｈｅｒｉｎｇ－Ｐｌｏｕｇｈによるプロテアーゼ阻害剤、ＭＫ－７００９－－Ｍｅｒｃｋによるプロテアーゼ阻害剤、ＢＭＳ－６５００３２、ＢＭＳ－７９００５２およびＢＭＳ－７９１３２５－－Ｂｒｉｓｔｏｌ　Ｍｙｅｒｅｓ　Ｓｑｕｉｂｂによるプロテアーゼ阻害剤、Ｒ７２２７－－Ｒｏｃｈｅによるプロテアーゼ阻害剤、ＰＨＸ１７６６－－Ｐｈｅｎｏｍｉｘによるプロテアーゼ阻害剤、ＡＶＬ－１８１－－Ａｖｉｌａ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓによるプロテアーゼ阻害剤、ビリベルジン、ＣＴＳ－１０２７－－Ｒｏｃｈｅ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓによるプロテアーゼ阻害剤、ＶＸ９８５－－Ｖｅｒｔｅｘによるプロテアーゼ阻害剤、ＶＣＨ－７５９およびＶＣＨ－９１７－－Ｖｉｒｏｃｈｅｍ／Ｖｅｒｔｅｘによるプロテアーゼ阻害剤、ＩＤＸ－１３６および３１６－－Ｉｄｅｎｉｘによるプロテアーゼ阻害剤、ＡＢＴ－４５０－－Ａｂｂｏｔｔによるプロテアーゼ阻害剤、ＶＢＹ　３７６－－Ｖｉｒｏｂａｙによるプロテアーゼ阻害剤；（３）インテグラーゼ阻害剤、例えば、ラルテグラビル（ＩＳＥＮＴＲＥＳＳ（登録商標））、エルビテグラビル；（４）ヌクレオシドアナログ／ヌクレオチドアナログ阻害剤のコンボ療法、アトリプラ（テノホビル＋エムトリシタビン（embricitabine）＋エファビレンツ）、コンビビル（ラミブジン（lamivudein）＋ジドブジン）、（５）侵入または融合阻害剤、例えば、マラビロク、エンフビルチド、ドコサノール、抗ＣＤ４抗体、抗ｇｐ１２０抗体、抗ＣＣＲ５抗体、ＨＣＶ　ＮＳ５ａアンタゴニスト：（ａ）Ａｒｒｏｗ　ＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓによるＡ－８３１、Ａ－６８９およびＡＺＤ　２８３６、（ｂ）Ｂｒｉｓｔｏｌ　Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂによる ＢＭＳ－７９００５２およびＢＭＳ－８２４３９３、（ｃ）Ｇｌａｘｏ　Ｓｍｉｔｈ　Ｋｌｉｎｅによる ＧＳＫ－６２５４３３、（ｄ）ＮＳ４ａアンタゴニストＡＣＨ－１０９５；（５）成熟阻害剤、例えば、ベビリマト（bevirimat）およびビベコン（vivecon）；（６）ウイルス放出阻害剤、例えば、ザナミビル（ＲＥＬＥＮＺＡ（登録商標））、オセルタミビル（ＴＡＭＩＦＬＵ（登録商標））、アルビドール；（７）免疫応答増進剤、例えば、インターフェロン－α（例えば、Ｂｉｏｌｅｘ　ＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓによるＢＬＸ－８８３およびＢＬＸ　８８３　ＣＲ、Ｎａｕｔｉｌｕｓ　Ｂｉｏｔｅｃｈによるベレロフォン（belerofon）、ＬＧ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓによる長期作用性ＩＦＮ－α、ＩＦＮ－α　ＳＲ、Ｆｌａｍｅｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓによる長期作用性ＩＦＮ－α２ｂ　ＣＲおよびＩＦＮ－α２ｂ　ＸＬ、ペグ化ＩＦＮ－α（例えば、ＰＥＧ－ＩＦＮ－α－２ａ、ＰＥＧＡＳＹＳ（登録商標）；ＰＥＧ－ＩＦＮ－α２ｂ、ＰＥＧＩＮＴＲＯＮ（登録商標））、ＩＦＮ－α２ｂ－ヒト血清アルブミン融合タンパク質（ＡＬＢＵＦＥＲＯＮ（登録商標））；インターフ

ェロン－β、例えば、ＩＦＮ－β－１ｂ（ＢＥＴＡＳＥＲＯＮ（登録商標））、インターフェロン－γ、インターフェロン－λ、ペグ化インターフェロン－λ（例えば、ＺｙｍｏＧｅｎｅｔｉｃｓ／Ｎｏｖｏ Ｎｏｒｄｉｓｋによる ＰＥＧ－ｒＩＬ－２９）、インターフェロン－ω／白血球ＩＩインターフェロン（例えば、Ｉｎｔａｒｃｉａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、ｔｏｌｌ様受容体７アゴニスト、例えば、Ａｎａｄｙｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓによるイミキモド、イサトリビンおよびそのプロドラッグバリアント（例えば、ＡＮＡ－９７５およびＡＮＡ－９７１）、Ｉｍｐｌｉｃｉｔ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅによるオグルファニド（ＩＭ８６２、Ｌ－Ｇｌｕ－Ｌ－Ｔｒｐ－ＯＨ）およびその脂質またはグリコシル共役バリアント、ＮＯＶ－２０５（例えば、Ｍｏｌｉｘａｎ（登録商標）－－Ｎｏｖｅｌｏｓ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．によるペプチド性抗ウイルス剤）、Ｅｎｚｏ Ｂｉｏｃｈｅｍによる抗ウイルス剤ＥＨＣ１８、ガンマ－Ｄ－グルタミル－Ｌ－トリプトファン（例えば、ＳＣＶ－０７、ＳｃｉＣｌｏｎｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ／Ｖｅｒｔａ）、アロフェロン（aloferon）（例えば、アロフェロン（aloferon）－１－ＨＧＶＳＧＨＧＱＨＧＶＨＧ、アロフェロン（aloferon）－２－ＧＶＳＧＨＧＱＨＧＶＨＧ）、ＣＰＧ １０１０１－－Ｃｏｌｅｙ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ／ＡｃｔｉｌｏｎによるＴＬＲ－９アゴニスト；（８）抗ウイルス性相乗増進剤、すなわち、単独でほとんどまたは全く抗ウイルス特性がないが、他の抗ウイルス剤の効果を増進するもの－－例えば、クロロキン（choroquine）、グレープフルーツジュース、ヒドロキシウレア、レフルノミド、ミコフェノール酸、レスベラトロール、リトナビル（ritonavi）；それ以外に、他の抗ウイルス薬物、例えば、アマンタジン、エドクスジン、ファムシクロビル（ＦＡＭＶＩＲ（登録商標））、ペンシクロビル、ホスカルネット（fascarnet）、ホスホネット、ガンシクロビル（ＣＹＴＯＶＥＮＥ（登録商標）、ＣＹＭＥＶＥＮＥ（登録商標）、ＶＩＴＲＡＳＥＲＴ（登録商標））、ガーダシル、イバシタビン、イムノビル、モロキシジン、ネキサビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、リバビリン、リマンタジン、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビダラビン、およびインターフェロン増進剤、例えば、Ｔｒａｎｓｉｔｉｏｎ ＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓによるＥＭＺ７０２、ヒスタミン二塩酸塩（例えば、Ｃｅｐｌｅｎｅ（登録商標）＋ＩＦＮ－α）；ならびに（９）種々雑多なまたは未分類の抗ウイルス剤、例えば、Ｋｅｍｉｎ ＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓによるＫＰＥ－０２００３００２（アルテニモール）、ミトキノン－－Ａｎｔｉｐｏｄｅａｎ ＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓによるコエンザイムＱ１０抗酸化剤アゴニスト、アルファ－グルコシダーゼ（alpha-glucosydase）Ｉ阻害剤（例えば、Ｍｉｇｅｎｉｘ ＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓによるＭＸ－３２５３－セルゴシビル、カスタノスペルミン、グルココルチコイドアンタゴニスト（例えば、ＶＧＸ ＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓによるＨＣＶ ＩＲＥＳ阻害剤、ミフェプリストン、ＶＧＸ－４１０Ｃ）、肝臓アゴニスト（例えば、Ｐｈｙｎｏｖａ ＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓによるＰＹＮ１７）、従来の薬草療法に由来する抗ウイルス剤、例えば、Ｐｈｙｎｏｖａ ＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓによるＰＹＮ１８、カスパーゼ阻害剤（例えば、ＬＧ Ｌｉｆｅ ＳｃｉｅｎｃｅｓによるＬＢ－８４４５１、エムリカサン－－ＰｆｉｚｅｒによるＰＦ－０３４９１３９０／ＩＤＮ－６５５６）、シクロフィリンＡへの結合を防止することによりウイルス複製を阻害するサイクロスポリンアナログ（例えば、Ｎｏｖａｒｔｉｓによる ＳＤＺ ＮＩＭ ９１１、ＤｅｂｉｏｐｈａｒｍによるＤｅｂｉｏ－０２５）などを含む。

【００６６】

「抗真菌剤」という用語は、真菌の増殖、罹患性（morbity）および／または生存を阻害しまたは消失させる任意の分子を含む。これは、例えば、（１）ポリエン抗真菌剤、例えば、ナタマイシン（natamyin）、リモシジン、フィリピン、ナイスタチン、アムホテリシンＢ、カンジシン；（２）イミダゾール、例えば、ミコナゾール、ケトコナゾール（ＬＯＴＲＩＭＩＮ（登録商標））、エコナゾール、ビホナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール（ＥＲＴＡＣＺＯ

（登録商標））、スルコナゾール、チオコナゾール、（３）トリアゾール、例えば、フルコナゾール、イトラコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール　ポサコナゾール、ボリコナゾール、テルコナゾール；（４）アリルアミン、例えば、テルビナフィン（ＬＡＭＩＳＩＬ（登録商標））、アモロルフィン、ナフチフィン（Ｎａｆｔｉｎ（登録商標））、ブテナフィン（ＬＯＴＲＩＭＩＮ　ＵＬＴＲＡ（登録商標））；（５）エキノカンジン、例えば、アニデュラファンギン、カスポファンギン、ミカファンギン、および抗真菌特性を有する他の物質、例えば、安息香酸、シクロピロクス（cicclopix）、フルシトシン、グリセオフルビン、ゲンチアナバイオレット、ハロプロギン、トルナフテート（ＴＩＮＡＣＴＩＮ（登録商標）、ＤＥＳＥＮＥＸ（登録商標）、ＡＦＴＡＴＥ（登録商標））、ウンデシレン酸、ティーツリー油－－ＩＳＯ　４７３０（メラルーカ油、テルピネン－４－オール型）　シトロネラ油、レモングラス、オレンジ油、パルマローザ油、パチョリ、レモンマートル、ニーム種子油、ココナッツ油を含む。

【００６７】

「抗原生動物剤」（anti-protozoan agent）または「抗原生動物剤」（anti-protozoal agent）という用語は、増殖、罹患性および／または生存または原生生物を阻害しまたは消失させる任意の分子を含む。例示的な抗原生動物剤としては、（１）抗マラリア剤、例えば、キニーネ、キニマックス、キニジン、キニマックス、クロロキン（ＡＲＡＬＥＮ（登録商標））、ヒドロキシクロロキン（Hydroxycloroquine）（ＰＬＡＱＵＥＮＩＬ（登録商標））、アモジアキン、ピリメタミン（ＤＡＲＡＰＲＩＭ（登録商標））、スルファドキシン（sulphadoxine）、プログアニル、メフロキン（ＬＡＲＩＡＭ（登録商標））、ハロファントリン、プリマキン、アルテミシニン（artemesinin）およびその（ｉｔ）誘導体（例えば、アルテムエーテル、アルテスネイト（artensunate）、ジヒドロアルテミシニン、アルテエーテル）、クリンダマイシンおよびその組合せ；（２）プロテアーゼ阻害剤、および薬物、ベンズニダゾール（benznidaole）、ブパルバクオン（buparvaquone）、カルバルソン、クリオキノール、ジスルフィラム（disulfuram）、エフロルニチン、エメチン、フラゾリドン、アンチモン酸メグルミン、メラルソプロール、メトロニダゾール（ＦＬＡＧＹＬ（登録商標））、ミルテホシン、ニフルチモクス、ニタゾキサニド、オルニダゾール、パロモマイシン硫酸塩、ペンタミジン、ピリメタミン（ＤＡＲＡＰＲＩＭ（登録商標））、セクニダゾール、チニダゾールが挙げられる。

【００６８】

本明細書において使用される「ワクチン」という用語は、宿主に接種された場合に、特定の病原体に対する保護免疫を誘導する任意の非病原性免疫原を含む。ワクチンは多くの形態をとることができる。ワクチンは、病原体（pathogem）と重要な抗原を共有するが、それ自体は病原性でない生物全体であり得る（例えば、牛痘）。ワクチンはまた、殺傷（例えば、ソークポリオワクチン）または弱毒化（疾患を生じさせる能力を喪失；例えば、サビンポリオワクチン）されたものから調製され得る。ワクチンはまた、病原性生物から単離された精製された高分子から調製され得る。例えば、不活性形態の可溶性細菌毒素を含有するトキソイドワクチン（例えば、破傷風およびジフテリア）は、インタクトな細菌への免疫ではなく、抗毒素抗体の産生を結果としてもたらす。サブユニットワクチン（例えば、Ｂ型肝炎）は、目的の病原体から単離されたただ一つの免疫原性タンパク質を含有する。ハプテンコンジュゲートワクチンは、目的の病原体から単離されたある特定の炭水化物またはポリペプチドエピトープを、破傷風トキソイドなどの免疫原性キャリアに取り付ける。これらの戦略は、抗体産生を誘導するためのハプテンとしてエピトープを本質的に使用し、それが次に天然の病原体中の同じエピトープを認識する。しかしながら、最大に効果的であるために、そのようなワクチンは、Ｂ細胞およびＴ細胞の両方の細胞エピトープを組み込まなければならず、Ｔ細胞エピトープは、宿主個体の免疫系により認識、提示および応答され得ることを確実にするように選択されなければならない。

【００６９】

本明細書に記載の方法のために抗ＰＤ－Ｌ１抗体と組み合わせて使用され得る抗ウイルスワクチンの例としては、Ｐｅｖｉｏｎ　ＢｉｏｔｅｃｈによるＨＣＶワクチン（ビロソ

ーム（virasome））、ＴＧ４０４０（ＮＳ３、ＮＳ４およびＮＳ５Ｂに対する細胞（細胞傷害性Ｔリンパ球ＣＤ４＋およびＣＤ８＋）免疫応答を増進するように設計されたＴｒａｎｓｇｅｎｅ　ｖｉｒｏｎによるＭＶＡ－ＨＣＶ、ＣＨＲＯＮＶＡＣ（登録商標）－－Ｉｎｏｖｉｏ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌによるコドン最適化ＮＳ３／４ａ　ＤＮＡワクチン、ＮｏｖａｒｔｉｓによるＨＣＶ／ＣｐＧワクチン、ＧＩ－５００５－－ＧｌｏｂｅｉｍｍｕｎｅによるＨＣＶワクチン、ＩＣ４１　Ｉｎｔｅｒｃｅｌｌによるポリ－Ｌ－アルギニンと組み合わせてＨＣＶ　ＣＤ４およびＣＤ８　Ｔエピトープを有する合成ペプチドの混合物が挙げられる。

【００７０】

免疫原への宿主応答は、アジュバントとの混合物として投与された場合に増進され得る。免疫アジュバントは、以下の様式の１つまたはより多くにおいて機能する：（１）免疫原の保持を長期化すること、（２）免疫原の効果的なサイズを増加させる（それゆえ、食作用およびマクロファージへの提示を促進する）こと、（３）注射部位へのマクロファージもしくは他の免疫細胞の流入を刺激すること、または（４）局所的なサイトカイン産生および他の免疫学的活性を促進すること。例示的なアジュバントとしては、完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ）、アルミニウム塩、およびマイコバクテリウム由来タンパク質、例えば、ムラミルジまたはトリペプチドが挙げられる。

【００７１】

「抗体」という用語は、モノクローナル抗体（免疫グロブリンＦｃ領域を有する全長抗体を含む）、ポリエピトープ特異性を有する抗体組成物、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体、ダイアボディ、および一本鎖分子の他に、抗体断片（例えば、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、およびＦｖ）を含む。「免疫グロブリン」（Ｉｇ）という用語は、本明細書において「抗体」と交換可能に使用される。

【００７２】

基本的な４鎖抗体単位は、２つの同一の軽（Ｌ）鎖および２つの同一の重（Ｈ）鎖から構成されるヘテロ四量体糖タンパク質である。ＩｇＭ抗体は、Ｊ鎖と呼ばれる追加のポリペプチドと共に基本的なヘテロ四量体単位の５つからなり、１０の抗原結合部位を含有するが、ＩｇＡ抗体は、重合してＪ鎖との組合せで多価集合体を形成し得る２～５個の基本的な４鎖単位を含む。ＩｇＧの場合、４鎖単位は概して約１５０，０００ダルトンである。各Ｌ鎖は、１つの共有結合性ジスルフィド結合によりＨ鎖に結合されており、２つのＨ鎖は、Ｈ鎖アイソタイプに依存して１つまたはより多くのジスルフィド結合により互いに結合されている。各ＨおよびＬ鎖はまた、周期的な間隔の鎖内ジスルフィド架橋を有する。各Ｈ鎖は、Ｎ末端において、可変ドメイン（ＶＨ）、続いてα鎖およびγ鎖のそれぞれについて３つの定常ドメイン（ＣＨ）、μおよびεアイソタイプについて４つのＣＨドメインを有する。各Ｌ鎖は、Ｎ末端において可変ドメイン（ＶＬ）、続いてその他端において定常ドメインを有する。ＶＬはＶＨと位置合わせされ、ＣＬは重鎖の第１の定常ドメイン（ＣＨＩ）と位置合わせされる。特定のアミノ酸残基が軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインとの間に接点を形成すると考えられている。ＶＨおよびＶＬのペア形成は、一緒になって単一の抗原結合部位を形成する。抗体の異なるクラスの構造および特性について、例えば、Basic and Clinical Immunology, 8th Edition, Daniel P. Sties, Abba I. Terr and Tristram G. Parsolw (eds), Appleton & Lange, Norwalk, Conn., 1994のpage 71およびChapter 6を参照。任意の脊椎動物種からのＬ鎖は、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパおよびラムダと呼ばれる２つの明確に異なる種類の１つに割り当てることができる。重鎖の定常ドメイン（ＣＨ）のアミノ酸配列に依存して、免疫グロブリンは、異なるクラスまたはアイソタイプに割り当てることができる。ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧおよびＩｇＭという５つのクラスの免疫グロブリンがあり、これらはそれぞれα、δ、ε、γおよびμと称される重鎖を有する。γおよびαクラスは、ＣＨ配列および機能における比較的小さい差異に基づいてサブクラスにさらに分けられ、例えば、ヒトは以下のサブクラス：ＩｇＧ１、ＩｇＧ２Ａ、ＩｇＧ２Ｂ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１およびＩｇＡ２を発現する。

【００７３】
「単離された」抗体は、その生成環境（例えば、天然または組換え）の成分から同定、分離および／または回収された抗体である。好ましくは、単離されたポリペプチドは、その生成環境からの全ての他の成分との会合を含まない。組換え形質転換細胞の結果としてもたらされるものなどの、その生成環境の夾雑物成分は、通常は、抗体についての研究、診断または治療的使用に干渉しない材料であり、酵素、ホルモン、および他のタンパク質性または非タンパク質性溶質を含み得る。好ましい実施形態では、ポリペプチドは、（１）例えばローリー法による決定で、抗体の９５重量％を超えるまで、一部の実施形態では、９９重量％を超えるまで、（１）スピニングカップシークエネーターの使用によりＮ末端もしくは内部アミノ酸配列の少なくとも１５残基を得るために充分な程度まで、または（３）クマシーブルーもしくは、好ましくは、銀染色を使用する非還元もしくは還元条件下でのＳＤＳ－ＰＡＧＥにより均質に精製される。単離された抗体は、抗体の天然の環境の少なくとも１つの成分が存在しないので、組換え細胞内のｉｎ　ｓｉｔｕの抗体を含む。通常は、しかしながら、単離されたポリペプチドまたは抗体は、少なくとも１つの精製ステップにより調製される。

【００７４】
抗体の「可変領域」または「可変ドメイン」は、抗体の重鎖または軽鎖のアミノ末端ドメインを指す。重鎖および軽鎖の可変ドメインはそれぞれ「ＶＨ」および「ＶＬ」と称されることがある。これらのドメインは、概しては、抗体の（同じクラスの他の抗体に対して）最も可変の部分であり、抗原結合部位を含有する。一部の実施形態では、軽鎖可変領域はカッパ型であり、「ＶＫ」と称されることがある。

【００７５】
「可変」という用語は、可変ドメインのある特定のセグメントが抗体の間で配列において大規模に異なるという事実を指す。Ｖドメインは抗原結合を媒介し、その特定の抗原に対する特定の抗体の特異性を定義する。しかしながら、可変性は、可変ドメインの全範囲にわたり均等に分布しているわけではない。代わりに、それは、軽鎖および重鎖の両方の可変ドメイン中の超可変領域（ＨＶＲ）と呼ばれる３つのセグメントに集中している。可変ドメインのより高度に保存された部分はフレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる。天然の重鎖および軽鎖の可変ドメインはそれぞれ４つのＦＲ領域を含み、これらは概ねベータシート構造を取り、３つのＨＶＲにより接続されており、３つのＨＶＲは、ベータシート構造を接続し、一部の場合にはその部分を形成するループを形成する。各鎖中のＨＶＲは、ＦＲ領域により近接されて、および他の鎖からのＨＶＲと共に、一緒に保持され、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する（Kabat et al., Sequences of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)を参照）。定常ドメインは、抗原への抗体の結合に直接的には関与しないが、抗体依存性細胞傷害性における抗体の参加などの様々なエフェクター機能を呈する。

【００７６】
「全長抗体」、「インタクトな抗体」または「全体抗体」という用語は交換可能に使用され、抗体断片とは対照的に、その実質的にインタクトな形態にある抗体を指す。特に、全体抗体は、Ｆｃ領域を含む重鎖および軽鎖を有する抗体を含む。定常ドメインは、天然配列定常ドメイン（例えば、ヒト天然配列定常ドメイン）またはそのアミノ酸配列のバリアントであってもよい。一部の場合には、インタクトな抗体は、１つまたはより多くのエフェクター機能を有してもよい。

【００７７】
「Ｆｃ領域」という用語は、免疫グロブリン重鎖のＣ末端領域を定義するために使用される。「Ｆｃ領域」は天然配列Ｆｃ領域またはバリアントＦｃ領域であってもよい。免疫グロブリン重鎖のＦｃ領域の境界は異なり得るが、ヒトＩｇＧ重鎖Ｆｃ領域は、通常、位置Ｃｙｓ２２６におけるアミノ酸残基またはＰｒｏ２３０から、そのカルボキシル末端まで広がるように定義される。「天然配列Ｆｃ領域」は、天然に見出されるＦｃ領域のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を含む。天然配列ヒトＦｃ領域は、天然配列ヒトＩｇＧ１

Ｆｃ領域（非ＡおよびＡアロタイプ）、天然配列ヒトＩｇＧ２　Ｆｃ領域、天然配列ヒトＩｇＧ３　Ｆｃ領域、および天然配列ヒトＩｇＧ４　Ｆｃ領域の他に、その自然に起こるバリアントを含む。「変種Ｆｃ領域」は、本明細書において定義されるような少なくとも１つの「アミノ酸改変」により天然配列Ｆｃ領域とは異なるアミノ酸配列を含む。バリアントＦｃ領域は、天然配列Ｆｃ領域または親抗体のＦｃ領域と比較して少なくとも１つのアミノ酸置換を有することができ、例えば、天然配列Ｆｃ領域中または親抗体のＦｃ領域中の約１～約１０アミノ酸の置換、または約１～約５アミノ酸の置換を有してもよい。バリアントＦｃ領域は、天然配列Ｆｃ領域および／または親抗体のＦｃ領域と少なくとも約８０％の同一性を有することができ、それと少なくとも約９０％の同一性、またはそれと少なくとも約９５％の同一性を有してもよい。

【００７８】

「抗体断片」または「抗原結合断片」は、インタクトな抗体の部分、好ましくは、インタクトな抗体の抗原結合および／または可変領域を含む。抗体断片の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２およびＦｖ断片；ダイアボディ；直鎖状抗体（米国特許第５，６４１，８７０号明細書、実施例２；Zapata et al., Protein Eng. 8(10): 1057-1062 [1995]を参照）；抗体断片から形成される一本鎖抗体分子および多重特異性抗体が挙げられる。抗体のパパイン消化は、「Ｆａｂ」断片と呼ばれる２つの同一の抗原結合断片、および残余の「Ｆｃ」断片を生成し、「Ｆｃ」断片という名称は、容易に結晶化する能力を反映している。Ｆａｂ断片は、Ｈ鎖の可変領域ドメイン（ＶＨ）、および１つの重鎖の第１の定常ドメイン（ＣＨ１）と共にＬ鎖全体からなる。各Ｆａｂ断片は抗原結合に関して一価であり、すなわち、単一の抗原結合部位を有する。抗体のペプシン処理は単一の大きいＦ（ａｂ’）２断片をもたらし、これは概ね、異なる抗原結合活性を有する２つのジスルフィド結合されたＦａｂ断片に対応し、依然として抗原を架橋することができる。Ｆａｂ’断片は、抗体ヒンジ領域からの１つまたはより多くのシステインを含むＣＨ１ドメインのカルボキシ末端における数個の追加の残基を有することによりＦａｂ断片とは異なる。Ｆａｂ’－ＳＨは、定常ドメインのシステイン残基が遊離チオール基を有するＦａｂ’についての本明細書における名称である。Ｆ（ａｂ’）２抗体断片は元々、それらの間にヒンジシステインを有するＦａｂ’断片のペアとして製造された。抗体断片の他の化学的結合もまた公知である。

【００７９】

Ｆｃ断片は、ジスルフィドにより一緒に保持された両方のＨ鎖のカルボキシ末端部分を含む。抗体のエフェクター機能は、Ｆｃ領域中の配列により決定され、該領域はまた、ある特定の種類の細胞上に見出されるＦｃ受容体（ＦｃＲ）により認識される。

【００８０】

「Ｆｖ」は、完全な抗原認識および結合部位を含有する最小抗体断片である。この断片は、緊密な非共有結合性の会合をした１つの重鎖および１つの軽鎖可変領域ドメインの二量体からなる。これらの２つのドメインのフォールディングから、抗原結合のためのアミノ酸残基に寄与し、抗体に抗原結合特異性を付与する６つの超可変ループ（ＨおよびＬ鎖から各３つのループ）が発する。しかしながら、単一の可変ドメイン（または抗原に特異的な３つのＨＶＲのみを含むＦｖの半分）でさえ、結合部位全体より低い親和性ではあるが、抗原を認識してそれに結合する能力を有する。

【００８１】

「ｓＦｖ」または「ｓｃＦｖ」とも略記される「一本鎖Ｆｖ」は、接続されて一本のポリペプチド鎖となったＶＨおよびＶＬ抗体ドメインを含む抗体断片である。好ましくは、ｓＦｖポリペプチドは、ＶＨドメインとＶＬドメインとの間にポリペプチドリンカーをさらに含み、ポリペプチドリンカーは、ｓＦｖが抗原結合のための所望の構造を形成することを可能とする。ｓＦｖの総説について、Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)を参照。

【００８２】

本開示の抗体の「機能的断片」は、インタクトな抗体の部分を含み、該部分は、概して、インタクトな抗体の抗原結合領域もしくは可変領域、またはＦｃＲ結合能力を保持するもしくは改変されたＦｃＲ結合能力を有する抗体のＦｃ領域を含む。抗体断片の例としては、直鎖状抗体、一本鎖抗体分子および抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられる。

【００８３】

「ダイアボディ」という用語は、Ｖドメインの鎖内ではなく鎖間ペア形成が達成され、それにより、二価断片、すなわち、２つの抗原結合部位を有する断片が結果としてもたらされるようにＶＨドメインとＶＬドメインとの間に短いリンカー（約５～１０残基）を有するｓＦｖ断片（前段落を参照）を構築することにより調製される小さい抗体断片を指す。二重特異性ダイアボディは、２つの抗体のＶＨおよびＶＬドメインが異なるポリペプチド鎖上に存在する２つの「クロスオーバー」ｓＦｖ断片のヘテロ二量体である。ダイアボディは、例えば、欧州特許第４０４，０９７号明細書、国際公開第９３／１１１６１号パンフレット、Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)により詳細に記載されている。

【００８４】

本明細書における抗体は、特に、重鎖および／または軽鎖の部分が、特定の種に由来するまたは特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一または相同であり、鎖の残余が、別の種に由来するまたは別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一または相同である、「キメラ」抗体（免疫グロブリン）の他に、所望の生物学的活性を呈する限り、そのような抗体の断片を含む（米国特許第４，８１６，５６７号明細書；Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)）。本明細書における目的のキメラ抗体としては、抗体の抗原結合領域が、例えば、目的の抗原を用いてマカクザルを免疫化することにより、製造される抗体に由来する、ＰＲＩＭＡＴＴＺＦＤ（登録商標）抗体が挙げられる。本明細書において使用される場合、「ヒト化抗体」は、「キメラ抗体」のサブセットとして使用される。

【００８５】

「ヒト化」型の非ヒト（例えば、マウス）抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小の配列を含有するキメラ抗体である。一実施形態では、ヒト化抗体は、レシピエントのＨＶＲ（以下において定義される）からの残基が、所望の特異性、親和性、および／または能力を有するマウス、ラット、ウサギまたは非ヒト霊長動物などの非ヒト種（ドナー抗体）のＨＶＲからの残基により置換されたヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。一部の事例では、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク（「ＦＲ」）残基は、対応する非ヒト残基により置換される。さらには、ヒト化抗体は、レシピエント抗体中にもドナー抗体中にも見出されない残基を含んでもよい。これらの改変は、結合親和性などの抗体性能をさらに改良するために為されてもよい。一般に、ヒト化抗体は、超可変ループの全てまたは実質的に全てが非ヒト免疫グロブリン配列のものに対応し、かつＦＲ領域の全てまたは実質的に全てがヒト免疫グロブリン配列のものである、少なくとも１つの、通常は２つの、可変ドメインの実質的に全てを含むが、ＦＲ領域は、結合親和性、異性化、免疫原性などの抗体性能を向上させる１つまたはより多くの個々のＦＲ残基置換を含んでもよい。ＦＲ中のこれらのアミノ酸置換の数は、通常は、Ｈ鎖において６個以下であり、Ｌ鎖において３個以下である。ヒト化抗体はまた、任意選択的に、通常はヒト免疫グロブリンの、免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の少なくとも一部分を含む。さらなる詳細について、例えば、Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988);およびPresta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)を参照のこと。例えば、Vaswani and Hamilton, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1:105-115 (1998); Harris, Biochem. Soc. Transactions 23:1035-1038 (1995); Hurle and Gross, Curr. Op. Biotech. 5:428-433 (1994)；ならびに米国特許第６，９８２，３２１号明細書および同第７，０８７，４０９号明細書も参照のこと。

【００８６】

「ヒト抗体」は、ヒトにより産生される抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有する抗体かつ／または本明細書に開示されるようなヒト抗体を製造するための任意の技術を使用して製造された抗体である。ヒト抗体のこの定義は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を特に除外する。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリーを含む、当該技術分野において公知の様々な技術を使用して製造され得る。Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581 (1991)。Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner et al., J. Immunol., 147(1):86-95 (1991)に記載の方法もまた、ヒトモノクローナル抗体の調製のために利用可能である。van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol., 5: 368-74 (2001)も参照。ヒト抗体は、抗原負荷に応答してそのような抗体を産生するように改変されているが、その内因性遺伝子座が無能にされたトランスジェニック動物（例えば、免疫化ゼノマウス）に抗原を投与することにより調製され得る（ＸＥＮＯＭＯＵＳＥ（商標）技術に関して、例えば、米国特許第６，０７５，１８１号明細書および同第６，１５０，５８４号明細書を参照）。ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術を介して生成されるヒト抗体に関して、例えば、Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)も参照。

【００８７】

「超可変領域」、「ＨＶＲ」、または「ＨＶ」という用語は、本明細書において使用される場合、配列が超可変でありかつ／または構造的に定義されたループを形成する、抗体可変ドメインの領域を指す。概して、抗体は、ＶＨにおいて３つ（Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３）、ＶＬにおいて３つ（Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３）の６つのＨＶＲを含む。天然抗体において、Ｈ３およびＬ３は、６つのＨＶＲのうちで最大の多様性を示し、Ｈ３は特に、抗体への優れた特異性の付与において特有の役割を果たすと考えられている。例えば、Xu et al., Immunity 13:37-45 (2000); Johnson and Wu, in Methods in Molecular Biology 248:1-25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, N.J., 2003)を参照のこと。実際、重鎖のみからなる天然に存在するラクダ科動物抗体は、軽鎖の非存在下で機能的かつ安定である。例えば、Hamers-Casterman et al., Nature 363:446-448 (1993); Sheriff et al., Nature Struct. Biol. 3:733-736 (1996)を参照のこと。

【００８８】

多数のＨＶＲの説明が使用されており、本明細書に包含される。Ｋａｂａｔ相補性決定領域（ＣＤＲ）は配列可変性に基づき、最も一般的に使用される（Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)）。Ｃｈｏｔｈｉａは代わりに、構造ループの位置を参照する（Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)）。ＡｂＭ　ＨＶＲは、Ｋａｂａｔ　ＨＶＲとＣｈｏｔｈｉａ構造ループとの折衷を表し、Ｏｘｆｏｒｄ　ＭｏｌｅｃｕｌａｒのＡｂＭ抗体モデリングソフトウェアにより使用される。「コンタクト」（contact）ＨＶＲは、利用可能な複合体結晶構造の解析に基づく。これらの各ＨＶＲからの残基を以下に記す。

【表１】

ループ	Kabat	AbM	Chothia	コンタクト
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1(Kabatナンバリング)	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B
H1(Chothiaナンバリング)	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

【００８９】

一部の実施形態では、重鎖の３つのＨＶＲは本明細書においてＨＶＲ＿Ｈ１、ＨＶＲ＿Ｈ２、およびＨＶＲ＿Ｈ３として参照され、軽鎖の３つのＨＶＲはＨＶＲ＿Ｌ１、ＨＶＲ＿Ｌ２、およびＨＶＲ＿Ｌ３として参照され、その定義は、以下に示すような「ＡＤＧ」ナンバリングシステムによる。各V_HおよびV_Lは、アミノ末端からカルボキシ末端へと以下の順序：ＦＷ１、ＨＶＲ１、ＦＷ２、ＨＶＲ２、ＦＷ３、ＨＶＲ３、ＦＷ４で並んだ３つのＨＶＲおよび４つのＦＷ（フレームワーク領域）から構成される。比較のために、Yvonne Chen, et al. (Selection and Analysis of an Optimized Anti-VEGF Antibody: Crystal Structure of an Affinity-matured Fab in Complex with Antigen, J. Mol. Biol. (1999) 293, 865-881)によるＫａｂａｔ　ＣＤＲ定義もまた以下に示す。

【表２】

```
VH    EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYGIHWVRQAPGKGLEWVSGISGAGDTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYCARERDYDFDYWGQGTLVTVSS
ADG   <----------FW1---------><--HVR_H1-><---FW2--><-------HVR_H2------><-----------FW3----------><-HVR_H3-><---FW4--->
VH    EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYGIHWVRQAPGKGLEWVSGISGAGDTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQLNSLRAEDTAVYYCARERDYDFDYWGQGTLVTVSS
Kabat <----------FW1---------><--CDR1--><-----FW2----><------CDR2-----><-------------FW3-------------><-CDR3-><---FW4--->

VL    DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSYLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTSHTFGQGTKVEIKR
ADG   <---------FW1---------><--HVR_L1-><-----FW2-----><-HVR_L2><------------FW3----------><--HVR_L3-><---FW4--->
VL    DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSSYLAWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTSHTFGQGTKVEIKR
Kabat <---------FW1---------><---CDR1--><-----FW2-----><-CDR2><--------------FW3-------------><--CDR3-><---FW4--->
```

【００９０】

ＨＶＲは、以下：ＶＬにおける２４～３６または２４～３４（Ｌ１）、４６～５６または５０～５６（Ｌ２）および８９～９７または８９～９６（Ｌ３）、ならびにＶＨにおける２６～３５（Ｈ１）、５０～６５または４９～６５（Ｈ２）および９３～１０２、９４～１０２、または９５～１０２（Ｈ３）のような「拡張ＨＶＲ」を含んでもよい。可変ドメイン残基は、これらの各定義について、上掲のKabat et al.にしたがってナンバリングされる。

【００９１】

「Ｋａｂａｔにおけるような可変ドメイン残基ナンバリング」または「Ｋａｂａｔにおけるようなアミノ酸位置ナンバリング」という表現、およびその変形形態は、上掲のKabat et al.において抗体のコンピレーション（ｃｏｍｐｉｌａｔｉｏｎ）の重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインのために使用されるナンバリングシステムを指す。このナンバリングシステムを使用して、実際の直鎖状アミノ酸配列は、可変ドメインのＦＲまたはＨＶＲの短縮または挿入に対応してより少ないまたは追加のアミノ酸を含有してもよい。例えば、重鎖可変ドメインは、Ｈ２の残基５２の後に単一のアミノ酸インサート（Ｋａｂａｔによる残基５２ａ）ならびに重鎖ＦＲ残基８２の後に挿入された残基（例えば、Ｋａｂ

ａｔによる残基８２ａ、８２ｂ、および８２ｃなど）を含んでもよい。残基のＫａｂａｔナンバリングは、所与の抗体について、「標準」Ｋａｂａｔナンバリング配列との抗体の配列の相同性の領域におけるアライメントにより決定されてもよい。

【００９２】

「フレームワーク」または「ＦＲ」残基は、本明細書において定義されるようなＨＶＲ残基以外の可変ドメイン残基である。「ヒトコンセンサスフレームワーク」または「アクセプターヒトフレームワーク」は、ヒト免疫グロブリンＶＬまたはＶＨフレームワーク配列の選択において最も共通して存在するアミノ酸残基を表すフレームワークである。概して、ヒト免疫グロブリンＶＬまたはＶＨ配列の選択は、可変ドメイン配列のサブグループから為される。概して、配列のサブグループは、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)におけるようなサブグループである。ＶＬについての例として（Examples include for the VL）、サブグループは、上掲のKabat et al.におけるようなサブグループカッパＩ、カッパＩＩ、カッパＩＩＩまたはカッパＩＶであってもよい。さらに、ＶＨについて、サブグループは、上掲のKabat et al.におけるようなサブグループＩ、サブグループＩＩ、またはサブグループＩＩＩであってもよい。あるいは、ヒトコンセンサスフレームワークは、ヒトフレームワーク残基が、ドナーフレームワーク配列を様々なヒトフレームワーク配列のコレクションとアライメントすることによりドナーフレームワークに対するその相同性に基づいて選択される場合のように、上記の特定の残基（the above in which particular residues）に由来し得る。ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークに「由来する」アクセプターヒトフレームワークは、その同じアミノ酸配列を含んでもよく、または既存のアミノ酸配列変化を含有してもよい。一部の実施形態では、既存のアミノ酸変化の数は、１０もしくはそれ未満、９もしくはそれ未満、８もしくはそれ未満、７もしくはそれ未満、６もしくはそれ未満、５もしくはそれ未満、４もしくはそれ未満、３もしくはそれ未満、または２もしくはそれ未満である。

【００９３】

例えばＦｃ領域の、指定された位置における「アミノ酸改変」は、特定の残基の置換もしくは欠失、または特定の残基に隣接する少なくとも１つのアミノ酸残基の挿入を指す。特定の残基に「隣接する」挿入は、その１～２残基以内の挿入を意味する。挿入は、特定の残基に対してＮ末端またはＣ末端であってもよい。本明細書における好ましいアミノ酸改変は置換である。

【００９４】

「親和性成熟」抗体は、変更を有しない親抗体と比較して、抗原に対する抗体の親和性の向上を結果としてもたらす、その１つまたはより多くのＨＶＲにおける１つまたはより多くの変更を有する抗体である。一実施形態では、親和性成熟抗体は、標的抗原に対してナノモル濃度またはさらにはピコモル濃度の親和性を有する。親和性成熟抗体は、当該技術分野において公知の手順により製造される。例えば、Marks et al., Bio/Technology 10:779-783 (1992)は、ＶＨおよびＶＬドメインシャッフリングによる親和性成熟を記載する。ＨＶＲおよび／またはフレームワーク残基のランダム突然変異誘発は、例えば、Barbas et al. Proc Nat. Acad. Sci. USA 91:3809-3813 (1994); Schier et al. Gene 169:147-155 (1995); Yelton et al. J. Immunol. 155:1994-2004 (1995); Jackson et al., J. Immunol. 154(7):3310-9 (1995);およびHawkins et al, J. Mol. Biol. 226:889-896 (1992)に記載されている。

【００９５】

本明細書において使用（use）される場合、「特異的に結合する」または「特異的な」という用語は、生物学的分子を含む分子の不均質集団の存在下で標的の存在の決定因子となる、標的と抗体との結合などの測定可能かつ再現性のある相互作用を指す。例えば、標的（エピトープであり得る）に特異的に結合する抗体は、それが他の標的に結合するよりも高い親和性、アビディティで、より容易に、かつ／またはより長い持続期間でこの標的

に結合する抗体である。一実施形態では、無関連の標的への抗体の結合の程度は、例えばラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）による測定で、標的への抗体の結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態では、標的に特異的に結合する抗体は、≦１μＭ、≦１００ｎＭ、≦１０ｎＭ、≦１ｎＭ、または≦０．１ｎＭの解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態では、抗体は、異なる種からのタンパク質の間で保存されたタンパク質上のエピトープに特異的に結合する。別の実施形態では、特異的結合は、排他的な結合を含み得るが、それを必要としない。

【００９６】

「遮断」抗体または「アンタゴニスト」抗体は、それが結合する抗原の生物学的活性を阻害または低減する抗体である。一部の実施形態では、遮断抗体またはアンタゴニスト抗体は、抗原の生物学的活性を実質的または完全に阻害する。本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、抗原刺激に対する機能不全状態からＴ細胞による機能的な応答を回復させるようにＰＤ－１を通じたシグナル伝達を遮断する。

【００９７】

「アゴニスト」または活性化抗体は、それが結合する抗原によるシグナル伝達を増進または開始させる抗体である。一部の実施形態では、アゴニスト抗体は、天然リガンドの存在なしにシグナル伝達を引き起こしまたは活性化させる。

【００９８】

「抗体エフェクター機能」は、抗体のＦｃ領域（天然配列Ｆｃ領域またはアミノ酸配列バリアントＦｃ領域）に帰せられる生物学的活性を指し、抗体アイソタイプと共に異なる。抗体エフェクター機能の例としては、Ｃ１ｑ結合および補体依存性細胞傷害性、Ｆｃ受容体結合、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性（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、ならびにＢ細胞活性化が挙げられる。「低減または最小化された」抗体エフェクター機能は、野生型または非改変抗体から少なくとも５０％（あるいは、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％）低減した抗体エフェクター機能を意味する。抗体エフェクター機能は、当業者により容易に決定可能かつ測定可能である。好ましい実施形態では、補体結合、補体依存性細胞傷害性および抗体依存性細胞傷害性の抗体エフェクター機能が影響される。本開示の一部の実施形態では、エフェクター機能は、グリコシル化を除去した（eliminated）定常領域中の突然変異、例えば、「エフェクターレス突然変異」（effector-less mutation）を通じて除去される。一態様では、エフェクターレス突然変異は、ＣＨ２領域中のＮ２９７ＡまたはＤＡＮＡ突然変異（Ｄ２６５Ａ＋Ｎ２９７Ａ）である。Shields et al., J. Biol. Chem. 276 (9): 6591-6604 (2001)。あるいは、エフェクター機能の低減または除去を結果としてもたらす追加の突然変異としては、Ｋ３２２ＡおよびＬ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ（ＬＡＬＡ）が挙げられる。あるいは、エフェクター機能は、グリコシル化を行わない（例えば、大腸菌（E. coli））、またはエフェクター機能の促進において効果的でないもしくは効果がより低い改変したグリコシル化（glycolsylation）パターンを結果としてもたらす宿主細胞中での発現などの製造技術を通じて低減または除去され得る（例えば、Shinkawa et al., J. Biol. Chem. 278(5): 3466-3473 (2003)。

【００９９】

「抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性」またはＡＤＣＣは、ある特定の細胞傷害性細胞（例えば、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、好中球およびマクロファージ）上に存在するＦｃ受容体（ＦｃＲ）に結合した分泌されたＩｇにより、これらの細胞傷害性エフェクター細胞は、抗原保有標的細胞に特異的に結合し、その後に細胞毒を用いて標的細胞を殺傷することが可能となる、細胞傷害性の形態を指す。抗体は細胞傷害性細胞の「アーム（ａｒｍ）」となり、この機序による標的細胞の殺傷のために必要とされる。ＡＤＣＣを媒介する主要な細胞、ＮＫ細胞はＦｃγＲＩＩＩのみを発現する一方、単球はＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩおよびＦｃγＲＩＩＩを発現する。造血細胞上のＦｃ発現は、Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9: 457-92 (1991)のpage 464のTable 3において要約されている。目的の分子のＡＤＣＣ活性を評価するために、米国特許第５，５００，３６２号明細書

または同第５，８２１，３３７号明細書に記載されるようなｉｎ　ｖｉｔｒｏ　ＡＤＣＣアッセイが行われてもよい。そのようなアッセイのために有用なエフェクター細胞としては、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）およびナチュラルキラー（ＮＫ）細胞が挙げられる。あるいは、またはさらに、目的の分子のＡＤＣＣ活性は、例えば、Clynes et al., PNAS USA 95:652-656 (1998)に開示されるような動物モデルにおいて、ｉｎ　ｖｉｖｏで評価されてもよい。

【０１００】

本明細書において他に指し示されなければ、免疫グロブリン重鎖中の残基のナンバリングは、上掲のKabat et al.におけるようなＥＵインデックスのものである。「Kabatにおけるようなインデックス」は、ヒトＩｇＧ１ＥＵ抗体の残基ナンバリングを指す。

【０１０１】

「補体依存性細胞傷害性」または「ＣＤＣ」は、補体の存在下での標的細胞の溶解を指す。古典的な補体経路の活性化は、その同族の抗原に結合した（適切なサブクラスの）抗体への補体システムの第１の成分（Ｃ１ｑ）の結合により開始される。補体活性化を評価するために、例えば、Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202: 163 (1996)に記載されるようなＣＤＣアッセイが行われてもよい。改変したＦｃ領域アミノ酸配列および増加または減少したＣ１ｑ結合能力を有する抗体バリアントが米国特許第６，１９４，５５１Ｂ１号明細書および国際公開第９９／５１６４２号パンフレットに記載されている。これらの特許刊行物の内容は参照することにより本明細書に具体的に組み込まれる。Idusogie et al. J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000)も参照のこと。

【０１０２】

「結合親和性」は、概して、分子（例えば、抗体）の単一の結合部位とその結合パートナー（例えば、抗原）との非共有結合性相互作用の総計の強度を指す。他に指し示されなければ、本明細書において使用される場合、「結合親和性」は、結合ペアのメンバー（例えば、抗体および抗原）間の１：１の相互作用を反映した固有の結合親和性を指す。パートナーＹに対する分子Ｘの親和性は、概して、解離定数（Ｋｄ）により表され得る。親和性は、本明細書に記載のものを含む、当該技術分野において公知の一般的な方法により測定され得る。低親和性抗体は、概して、抗原に緩徐に結合し、容易に解離する傾向がある一方、高親和性抗体は、概しては、より早く抗原に結合し、より長く結合したままとなる傾向がある。結合親和性を測定する様々な方法が当該技術分野において公知であり、そのいずれも本開示の目的のために使用することができる。結合親和性を測定するための特定の実例的および例示的な実施形態は以下において記載される。

【０１０３】

本開示による「Ｋｄ」または「Ｋｄ値」は、一実施形態では、Ｆａｂ型の抗体および抗原分子を用いて行われる放射性標識抗原結合アッセイ（ＲＩＡ）により測定され、該アッセイは、非標識抗原の滴定系列の存在下で最小濃度の（１２５Ｉ）標識抗原を用いてＦａｂを平衡化し、次に抗Ｆａｂ抗体コーティングプレートを用いて結合した抗原を捕捉することにより抗原に対するＦａｂの溶液結合親和性を測定する、以下のアッセイにより記載されるようなものである（Chen, et al., (1999) J. Mol. Biol 293:865-881）。アッセイのための条件を確立するために、５０ｍＭの炭酸ナトリウム（ｐＨ９．６）中の５ｕｇ／ｍｌの捕捉用抗Ｆａｂ抗体（Ｃａｐｐｅｌ　Ｌａｂｓ）を用いてマイクロタイタープレート（Ｄｙｎｅｘ）を終夜コーティングし、その後にＰＢＳ中の２％（ｗ／ｖ）のウシ血清アルブミンを用いて室温（約２３℃）で２～５時間ブロッキングする。非吸着プレート（Ｎｕｎｃ　＃２６９６２０）中で１００ｐＭまたは２６ｐＭの［１２５Ｉ］－抗原を目的のＦａｂの段階希釈液と混合する（Presta et al., (1997) Cancer Res. 57:4593-4599における抗ＶＥＧＦ抗体、Ｆａｂ－１２の評価と合致する）。次に目的のＦａｂを終夜インキュベートするが、平衡に達することを確実なものとするためにインキュベーションはより長期間（例えば、６５時間）継続されてもよい。その後、混合物を室温で１時間のインキュベーションのために捕捉プレートに移す。溶液を次に除去し、ＰＢＳ中の０．１％のＴｗｅｅｎ－２０（登録商標）を用いてプレートを８回洗浄する。プレートが乾燥して

いる場合、１５０ｕｌ／ウェルのシンチラント（ｓｃｉｎｔｉｌｌａｎｔ）（ＭｉｃｒｏＳｃｉｎｔ－２０；Ｐａｃｋａｒｄ）を加え、Ｔｏｐｃｏｕｎｔガンマカウンター（Ｐａｃｋａｒｄ）で１０分間プレートを計数する。最大結合の２０％未満または２０％を与える各Ｆａｂの濃度を競合結合アッセイにおいて使用するために選択する。

【０１０４】

別の実施形態によれば、Ｋｄは、約１０応答単位（ＲＵ）において固定化された抗原ＣＭ５チップを用いて２５℃でＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－２０００、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－３０００またはＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－Ｔ２００ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ（ＢＩＡｃｏｒｅ，　Ｉｎｃ．、Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ、Ｎ．Ｊ．）を使用する表面プラズモン共鳴アッセイを使用することにより測定される。簡潔に述べれば、供給業者の指示にしたがってＮ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ）およびＮ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）を用いてカルボキシメチル化デキストランバイオセンサーチップ（ＣＭ５、ＢＩＡｃｏｒｅ　Ｉｎｃ．）を活性化させる。ｐＨ４．８の１０ｍＭの酢酸ナトリウムを用いて抗原を５μｇ／ｍｌ（約０．２μＭ）に希釈した後、５μＬ／分の流速で注入して約１０応答単位（ＲＵ）の結合タンパク質を達成する。抗原の注入後、１Ｍのエタノールアミンを注入して未反応基をブロッキングする。速度論測定のために、Ｆａｂの２倍段階希釈液（０．７８ｎＭ～５００ｎＭ）を０．０５％のＴＷＥＥＮ　２０（登録商標）界面活性剤を含むＰＢＳ（ＰＢＳＴ）に約２５μＬ／分の流速で２５℃において注入する。会合および解離センサーグラムを同時にフィッティングすることにより単純な１対１ラングミュア結合モデル（ＢＩＡｃｏｒｅ（登録商標）　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｓｏｆｔｗａｒｅバージョン３．２）を使用して会合速度（k_{on}）および解離速度（k_{off}）を算出する。平衡解離定数（Ｋｄ）は、比k_{off}/k_{on}として算出される。例えば、Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999)を参照のこと。オンレートが上記の表面プラズモン共鳴アッセイにより１０６Ｍ－１　ｓ－１を超えている場合、オンレートは、ストップフローを備えた分光光度計（Ａｖｉｖ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）または撹拌キュベットを有する８０００シリーズＳＬＭ－ＡＭＩＮＣＯ（商標）分光光度計（ＴｈｅｒｍｏＳｐｅｃｔｒｏｎｉｃ）などの分光計で測定される、増加する濃度の抗原の存在下でのｐＨ７．２のＰＢＳ中の２０ｎＭの抗抗原抗体（Ｆａｂ形態）の２５℃における蛍光放出強度（励起＝２９５ｎｍ；放出＝３４０ｎｍ、１６ｎｍのバンドパス）の増加または減少を測定する蛍光クエンチング技術を使用することにより決定され得る。

【０１０５】

本開示による「オンレート」、「会合の速度」、「会合速度」、または「k_{on}」はまた、約１０応答単位（ＲＵ）において固定化された抗原ＣＭ５チップを用いて２５℃でＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－２０００またはＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－３０００システム（ＢＩＡｃｏｒｅ，　Ｉｎｃ．、Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ、Ｎ．Ｊ．）を使用して上記のように決定され得る。簡潔に述べれば、供給業者の指示にしたがってＮ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド塩酸塩（ＥＣＤ）およびＮ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）を用いてカルボキシメチル化デキストランバイオセンサーシップ（biosensor ships）（ＣＭ５、ＢＩＡｃｏｒｅ　Ｉｎｃ．）を活性化させる。ｐＨ４．８の１０ｍＭの酢酸ナトリウムを用いて抗原を５μｇ／ｍｌ　０．２ｍＭ）に希釈した後、５μＬ／分の流速で注入して約１０応答単位（ＲＵ）の結合タンパク質を達成する。抗原の注入後、１Ｍのエタノールアミンを加えて未反応基をブロッキングする。速度論測定のために、Ｆａｂの２倍段階希釈液（０．７８ｎＭ～５００ｎＭ）を０．０５％のＴｗｅｅｎ　２０（登録商標）を含むＰＢＳ（ＰＢＳＴ）に約２５ｕｌ／分の流速で２５℃において注入する。会合および解離センサーグラムを同時にフィッティングすることにより単純な１対１ラングミュア結合モデル（ＢＩＡｃｏｒｅ　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｓｏｆｔｗａｒｅバージョン３．２）を使用して会合速度（k_{on}）および解離速度（k_{off}）を算出する。平衡解離定数（Ｋｄ）は、比k_{off}/k_{on}として算出される。例えば、Chen, Y., et al., (1999) J. Mol. Biol 293:865-881を参照のこと。しかしなが

ら、オンレートが上記の表面プラズモン共鳴アッセイにより１０６Ｍ－１　ｓ－１を超えている場合、オンレートは、ストップフローを備えた分光光度計（spectrophometer）（Ａｖｉｖ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）または撹拌キュベットを有する８０００シリーズＳＬＭ－Ａｍｉｎｃｏ分光光度計（ＴｈｅｒｍｏＳｐｅｃｔｒｏｎｉｃ）などの分光計で測定される、増加する濃度の抗原の存在下でのｐＨ７．２のＰＢＳ中の２０ｎＭの抗抗原抗体（Ｆａｂ形態）の２５℃における蛍光放出強度（励起＝２９５ｎｍ；放出＝３４０ｎｍ、１６ｎｍのバンドパス）の増加または減少を測定する蛍光クエンチング技術を使用することにより決定されることが好ましい。

【０１０６】

「実質的に低減された」、または「実質的に異なる」という語句は、本明細書において使用される場合、２つの数値（概して、一方は分子と関連付けられ、他方は参照／比較用分子と関連付けられる）の間の充分に高い程度の差異であって、当業者が、２つの値の間の差異を、前記値（例えば、Ｋｄ値）により測定される生物学的特徴の文脈において統計的有意性があると考えるようなものを表す。前記２つの値の間の差異は、例えば、参照／比較用分子についての値の関数として約１０％より大きい、約２０％より大きい、約３０％より大きい、約４０％より大きい、かつ／または約５０％より大きい。

【０１０７】

「実質的に類似した」または「実質的に同じ」という用語は、本明細書において使用される場合、２つの数値（例えば、一方は本開示の抗体と関連付けられ、他方は参照／比較用抗体と関連付けられる）の間の充分に高い程度の類似性であって、当業者が、２つの値の間の差異を、前記値（例えば、Ｋｄ値）により測定される生物学的特徴の文脈において生物学的および／または統計的有意性がほとんどまたは全くないと考えるようなものを表す。前記２つの値の間の差異は、例えば、参照／比較用の値の関数として約５０％未満、約４０％未満、約３０％未満、約２０％未満、かつ／または約１０％未満である。

【０１０８】

「交差競合する」、「交差競合」、「交差遮断する」、「交差遮断される」および「交差遮断」という用語は本明細書において交換可能に使用され、直接的または間接的に本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体のアロステリック調節を通じて標的ヒトＰＤ－Ｌ１への結合に干渉する抗体またはその断片の能力を意味する。抗体またはその断片が標的に対する別のものの結合に干渉できる程度、およびしたがって、本開示にしたがって交差遮断または交差競合すると言うことができるかどうかは、競合結合アッセイを使用して決定され得る。１つの特に好適な定量的交差競合アッセイは、ＦＡＣＳまたはＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎベースのアプローチを使用して、標的への結合の観点で、標識化（例えば、Ｈｉｓタグ化、ビオチン化または放射性標識化）抗体またはその断片と他の抗体またはその断片との競合を測定する。一般に、交差競合的な抗体またはその断片は、例えば、交差競合アッセイにおいて第２の抗体またはその断片の存在下で、本開示による免疫グロブリン単一可変ドメインまたはポリペプチドの記録される置換が、所与の量で存在する試験される潜在的に交差遮断的な抗体またはその断片による最大の理論的置換（例えば、交差遮断される必要があるコールド（例えば、非標識）抗体またはその断片による置換）の１００％まで（例えば、ＦＡＣＳベースの競合アッセイにおいて）であるように、該アッセイにおいて標的に結合するものである。好ましくは、交差競合的な抗体またはその断片は、１０％～１００％、より好ましくは５０％～１００％の記録される置換を有する。

【０１０９】

ペプチド、ポリペプチドまたは抗体配列に関する「アミノ酸配列同一性パーセント（％）」および「相同性」は、最大配列同一性パーセントを達成するための配列のアライメントおよび必要な場合はギャップの導入後の、配列同一性の部分としていかなる保存的置換も考慮しない、特定のペプチドまたはポリペプチド配列中のアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基のパーセンテージとして定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを決定する目的のためのアライメントは、当業者の技術的範囲内にある様々なやり方で達成することができ、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮまたはＭＥＧ

ＡＬＩＧＮ（登録商標）（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェアなどの公開されているコンピューターソフトウェアが使用される。当業者は、比較されている配列の全長にわたり最大のアライメントを達成するために必要とされる任意のアルゴリズムを含む、アライメントを測定するための適切なパラメーターを決定することができる。本明細書における目的のために、しかしながら、アミノ酸配列同一性の％値は、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，　Ｉｎｃ．により作成された配列比較コンピュータープログラムＡＬＩＧＮ－２を使用して生成される。ＡＬＩＧＮ－２のソースコードは、米国著作権局、Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ　Ｄ．Ｃ．、２０５５９のユーザードキュメンテーションに提出されており、米国著作権登録第ＴＸＵ５１００８７号の下で登録されている。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，　Ｉｎｃ．、Ｓｏｕｔｈ　Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ、Ｃａｌｉｆ．を通じて公開されている。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、ＵＮＩＸ（登録商標）オペレーティングシステム、好ましくはデジタルＵＮＩＸ（登録商標）　Ｖ４．０Ｄ上で使用のためにコンパイルされるべきである。全ての配列比較パラメーターはＡＬＩＧＮ－２プログラムにより設定され、変更されない。

【０１１０】

ＡＬＩＧＮ－２がアミノ酸配列比較のために用いられる状況において、所与のアミノ酸配列Ｂに対する（to、with、またはagainst）所与のアミノ酸配列Ａのアミノ酸配列同一性％（これはあるいは、所与のアミノ酸配列Ｂに対してある特定の％のアミノ酸配列同一性を有するまたは含む所与のアミノ酸配列Ａとして表現され得る）は、以下：

１００×比率Ｘ／Ｙ

（Ｘは、ＡおよびＢの配列アライメントプログラムＡＬＩＧＮ－２でのアライメントにおいてそのプログラムにより同一のマッチとしてスコア付けされるアミノ酸残基の数であり、Ｙは、Ｂにおけるアミノ酸残基の総数である）のように算出される。アミノ酸配列Ａの長さがアミノ酸配列Ｂの長さに等しくない場合、Ｂに対するＡのアミノ酸配列同一性％はＡに対するＢのアミノ酸配列同一性％に等しくないことが理解されるであろう。

【０１１１】

他に特に記載されなければ、本明細書において使用されるアミノ酸配列同一性の全ての％値は、ＡＬＩＧＮ－２コンピュータープログラムを使用して直前の段落に記載されるように得られる。

【０１１２】

本明細書における抗体をコードする「単離された」核酸分子は、それが生成される環境において通常関連する少なくとも１つの夾雑物核酸分子から同定および分離された核酸分子である。好ましくは、単離された核酸は、生成環境と関連する全ての成分との会合を含まない。本明細書におけるポリペプチドおよび抗体をコードする単離された核酸分子は、それが天然に見出される形態または状況以外の形態である。単離された核酸分子は、したがって、細胞中に天然に存在する本明細書におけるポリペプチドおよび抗体をコードする核酸から区別される。

【０１１３】

「制御配列」という用語は、特定の宿主生物中での作動可能に結合したコーディング配列の発現のために必要なＤＮＡ配列を指す。例えば、原核生物のために好適な制御配列は、プロモーター、任意選択的にオペレーター配列、およびリボソーム結合部位を含む。真核細胞は、プロモーター、ポリアデニル化シグナル、およびエンハンサーを利用することが公知である。

【０１１４】

核酸は、別の核酸配列との機能的な関係性に置かれている場合に「作動可能に結合」している。例えば、プレ配列または分泌リーダーのためのＤＮＡは、ポリペプチドの分泌に参加するプレタンパク質として発現される場合にポリペプチドのためのＤＮＡに作動可能に結合しており、プロモーターもしくはエンハンサーは、配列の転写に影響する場合にコーディング配列に作動可能に結合しており、またはリボソーム結合部位は、翻訳を促進するように配置されている場合にコーディング配列に作動可能に結合している。概して、「

作動可能に結合した」は、結合しているＤＮＡ配列が連続することを意味しており、分泌リーダーの場合は、連続しかつ読む段階（ｒｅａｄｉｎｇ　ｐｈａｓｅ）にあることを意味する。しかしながら、エンハンサーは連続している必要はない。結合は、好都合な制限部位におけるライゲーションにより達成される。そのような部位が存在しない場合、合成オリゴヌクレオチドアダプターまたはリンカーが従来の実施にしたがって使用される。

【０１１５】

「宿主」は、ベクターのためまたは外因性核酸分子、ポリヌクレオチド、および／もしくはタンパク質の組込みのためのレシピエントであり得るまたは該レシピエントであった任意の個々のウイルスまたは細胞またはその培養物を含むことが意図される。それはまた、単一のウイルスまたは細胞の子孫を含むことが意図される。子孫は、天然の、偶発的な、または故意的な突然変異により、元々の親細胞に対して必ずしも（形態またはゲノムもしくは全ＤＮＡ相補体において）完全に同一でなくてもよい。ウイルスはファージであり得る。細胞は原核性または真核性であってもよく、細菌細胞、酵母細胞、昆虫細胞、動物細胞、および哺乳動物細胞、例えば、マウス、ラット、類人猿、またはヒト細胞が挙げられるがそれに限定されない。

【０１１６】

本明細書において使用される場合、「ベクター」という用語は、それが結合した別の核酸を輸送することができる核酸分子を指す。ベクターとしては、適切な制御エレメントと関連付けられた場合に複製することができ（例えば、複製機構タンパク質を動員することにより複製の開始を可能とするＤＮＡ配列である複製起点を含有する）、かつ遺伝子配列を宿主中にまたは宿主間で移入することができる任意の遺伝子エレメント、例えば、プラスミド、ファージベクター、ファージミド、トランスポゾン、コスミド、染色体、人工染色体、エピソーム、ウイルス、ビリオンなどが挙げられる。１つの種類のベクターはエピソーム、すなわち、染色体外複製が可能な核酸である。別の種類のベクターは、宿主細胞の遺伝材料と組換えを起こすように設計された組込みベクターである。ベクターは自律複製性および組込み型の両方であってもよく、ベクターの特性は細胞状況に依存して異なってもよい（すなわち、ベクターは、１つの宿主細胞種中で自律複製性であり、かつ別の宿主細胞種中で純粋に組込み型であってもよい）。ベクターは、概して、１つまたは少数の制限エンドヌクレアーゼ認識部位および／または部位特異的組換え用の部位を含有する。外来ＤＮＡ断片は、これらの部位において切断されてベクターにライゲートされてもよい。ベクターは、形質転換またはトランスフェクトされた細胞の同定において使用するために好適なマーカーを含有してもよい。例えば、マーカーは、抗生物質抵抗性、蛍光、酵素の形質の他に、他の形質を提供してもよい。第２の例として、マーカーは、栄養要求欠損を補完してもよく、または培養培地中にない不可欠な栄養分を供給してもよい。

【０１１７】

「安定」製剤は、その中のタンパク質が貯蔵時にその物理的および化学的安定性ならびに完全性を本質的に保持する製剤である。タンパク質の安定性を測定するための様々な分析技術が当該技術分野において利用可能であり、Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991)およびJones, A. Adv. Drug Delivery Rev. 10: 29-90 (1993)において総説されている。安定性は、選択された期間にわたり選択された温度において測定され得る。迅速なスクリーニングのために、製剤を２週～１か月間４０℃で保存することができ、その期間に安定性が測定される。製剤が２～８℃で貯蔵される場合、概して、製剤は、３０℃もしくは４０℃で少なくとも１か月間安定かつ／または２～８℃で少なくとも２年間安定であるはずである。製剤が３０℃で貯蔵される場合、概して、製剤は、３０℃で少なくとも２年間安定かつ／または４０℃で少なくとも６か月間安定であるはずである。例えば、貯蔵の間の凝集の程度は、タンパク質安定性の指標として使用され得る。そのため、「安定」製剤は、約１０％未満、好ましくは約５％未満のタンパク質が製剤中で凝集物として存在する製剤であってもよい。他の実施形態では、製剤の貯蔵の間の凝集物形成の任意の増加が決定され得る。

【０１１８】
「再調製（ｒｅｃｏｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎ）」製剤は、凍結乾燥されたタンパク質または抗体製剤を希釈剤中に該タンパク質が全体に分散されるように溶解することにより調製された製剤である。再調製製剤は、目的のタンパク質を用いて治療されるべき患者への投与（例えば、皮下（subscutaneous）投与）のために好適であり、本開示のある特定の実施形態では、非経口または静脈内投与のために好適な製剤であってもよい。
【０１１９】
「等張」製剤は、ヒト血液と本質的に同じ浸透圧を有する製剤である。等張製剤は、概して、約２５０～３５０ｍＯｓｍの浸透圧を有する。「低張」という用語は、ヒト血液の浸透圧より低い浸透圧を有する製剤を記載する。対応して、「高張」という用語は、ヒト血液の浸透圧より高い浸透圧を有する製剤を記載するために使用される。等張性は、例えば、蒸気圧または氷結型浸透圧計（ｉｃｅ－ｆｒｅｅｚｉｎｇ　ｔｙｐｅ　ｏｓｍｏｍｅｔｅｒ）を使用して測定され得る。本開示の製剤は、塩および／または緩衝剤の添加の結果として高張である。
【０１２０】
本明細書において使用される「担体」は、用いられる投与量および濃度において曝露される細胞または哺乳動物に対して非毒性である薬学的に許容される担体、賦形剤、または安定化剤を含む。多くの場合に、生理学的に許容される担体は水性ｐＨ緩衝化溶液である。生理学的に許容される担体の例としては、緩衝剤、例えば、リン酸塩、クエン酸塩、および他の有機酸；酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；タンパク質、例えば、血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニンもしくはリジン；単糖、二糖、および他の炭水化物、例えば、グルコース、マンノース、もしくはデキストリン；キレート剤、例えば、ＥＤＴＡ；糖アルコール、例えば、マンニトールもしくはソルビトール；塩形成対イオン、例えば、ナトリウム；ならびに／または非イオン性界面活性剤、例えば、ＴＷＥＥＮ（登録商標）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、およびＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（登録商標）が挙げられる。
【０１２１】
「添付文書」は、効能、用法、投与量、投与、禁忌、パッケージ製品と組み合わせられる他の医薬、および／またはそのような医薬の使用に関する警告などに関する情報を含有する医薬の商用パッケージ中に慣習的に含まれる適応症に関する情報を含有する医薬の商用パッケージ中に慣習的に含まれる指示を指す。
【０１２２】
「薬学的に許容される酸」は、配合される濃度および方法において非毒性である無機および有機酸を含む。例えば、好適な無機酸としては、塩酸、過塩素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、スルホン酸、スルフィン酸、スルファニル酸、リン酸、炭酸などが挙げられる。好適な有機酸としては、直鎖および分岐鎖アルキルの、芳香族の、環状の、脂環式の、アリール脂肪族の、複素環の、飽和の、不飽和の、モノ、ジおよびトリカルボン酸が挙げられ、これには、例えば、ギ酸、酢酸、２－ヒドロキシ酢酸、トリフルオロ酢酸、フェニル酢酸、トリメチル酢酸、酢酸ｔ－ブチル、アントラニル酸、プロパン酸、２－ヒドロキシプロパン酸、２－オキソプロパン酸、プロパン二酸（propandioic）、シクロペンタンプロピオン酸（cyclopentanepropionic）、シクロペンタンプロピオン酸（cyclopentane propionic）、３－フェニルプロピオン酸、ブタン酸、ブタン二酸（butandioic）、安息香酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、２－アセトキシ－安息香酸、アスコルビン酸、ケイ皮酸、ラウリル硫酸、ステアリン酸、ムコン酸、マンデル酸、コハク酸、エンボン酸、フマル酸、リンゴ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、マロン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、グリコール酸、グリコン酸、グルコン酸、ピルビン酸、グリオキサル酸、シュウ酸、メシル酸、コハク酸、サリチル酸、フタル酸、パモ酸（palmoic）、パルメイン酸（palmeic）、チオシアン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン

酸、１，２－エタン二スルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、４－クロロベンゼンスルホン酸（4-chorobenzenesulfonic）、ナフタレン－２－スルホン酸（napthalene-2-sulphonic）、ｐ－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸（ｃａｍｐｈｏｒｓｕｌｐｈｏｎｉｃ）、４－メチルビシクロ［２．２．２］－オクター２－エン－１－カルボン酸、グルコヘプトン酸、４，４’－メチレンビス－３－（ヒドロキシ－２－エン－１－カルボン酸）、ヒドロキシナフトエ酸が含まれる。

【０１２３】

「薬学的に許容される塩基」は、配合される濃度および方法において非毒性である無機および有機塩基を含む。例えば、好適な塩基としては、無機塩基形成金属、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アンモニウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムから形成されるもの、Ｎ－メチルグルカミン、モルホリン、ピペリジン、ならびに有機非毒性塩基、例えば、第一級、第二級および第三級アミン、置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、［例えば、Ｎ（Ｒ’）４＋（式中、Ｒ’は独立してＨまたはＣ１～４アルキル、例えば、アンモニウム、トリス）である］、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、２－ジエチルアミノエタノール、トリメタミン（trimethamine）、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、およびポリアミン樹脂などが挙げられる。特に好ましい有機非毒性塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメタミン（trimethamine）、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである。本開示と共に使用可能な追加の薬学的に許容される酸および塩基としては、例えば、ヒスチジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジンおよびアスパラギンといったアミノ酸に由来するものが挙げられる。

【０１２４】

「薬学的に許容される」緩衝剤および塩は、上記に指し示される酸および塩基の酸付加塩および塩基付加塩の両方に由来するものが挙げられる。特定の緩衝剤および／または塩としては、ヒスチジン、コハク酸塩および酢酸塩が挙げられる。

【０１２５】

「薬学的に許容される糖」は、目的のタンパク質と組み合わせられた場合に、貯蔵時のタンパク質の化学的および／または物理的な不安定性を有意に防止または低減する分子である。製剤が凍結乾燥された後に再調製されることが意図される場合、「薬学的に許容される糖」はまた、「凍結乾燥保護剤」として知られることがある。例示的な糖およびその対応する糖アルコールとしては、アミノ酸、例えば、グルタミン酸一ナトリウムまたはヒスチジン；メチルアミン、例えば、ベタイン；リオトロピック塩、例えば、硫酸マグネシウム；ポリオール、例えば、３価（trihydric）またはより高分子量の糖アルコール、例えば、グリセリン、デキストラン、エリスリトール、グリセロール、アラビトール、キシリトール、ソルビトール、およびマンニトール；プロピレングリコール；ポリエチレングリコール；ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（登録商標）；ならびにその組合せが挙げられる。追加の例示的な凍結乾燥保護剤としては、グリセリンおよびゼラチン、ならびに糖メリビオース（mellibiose）、メレジトース、ラフィノース、マンノトリオースおよびスタキオースが挙げられる。還元糖の例としては、グルコース、マルトース、ラクトース、マルツロース、イソマルツロースおよびラクツロースが挙げられる。非還元糖の例としては、糖アルコールおよび他の直鎖ポリアルコールから選択されるポリヒドロキシ化合物の非還元グリコシドが挙げられる。好ましい糖アルコールは、モノグリコシド、特に、二糖、例えば、ラクトース、マルトース、ラクツロースおよびマルツロースの還元により得られる化合物である。グリコシド側鎖は、グルコシドまたはガラクトシドのいずれかのものであり得る。糖アルコールの追加の例は、グルシトール、マルチトール、ラクチトールおよびイソマルツロースである。好ましい薬学的に許容される糖は、非還元糖トレハロースまたはスクロ

ースである。薬学的に許容される糖は、タンパク質が貯蔵の間（例えば、再調製および貯蔵後）にその物理的および化学的安定性ならびに完全性を本質的に保持することを意味する「保護量」で製剤に添加される（例えば、凍結乾燥前）。

【０１２６】

本明細書における目的の「希釈剤」は、薬学的に許容され（ヒトへの投与のために安全かつ非毒性）、かつ凍結乾燥後に再調製される製剤などの液体製剤の調製のために有用なものである。例示的な希釈剤は、滅菌水、注射用静菌水（ＢＷＦＩ）、ｐＨ緩衝化溶液（例えば、リン酸緩衝生理食塩水）、滅菌生理食塩水溶液、リンガー溶液またはデキストロース溶液を含む。代替的な実施形態では、希釈剤は、塩および／または緩衝剤の水性溶液を含み得る。

【０１２７】

「防腐剤」は、細菌活性を低減するために本明細書の製剤に添加され得る化合物である。防腐剤の添加は、例えば、複数使用（複数回投与）製剤の製造を促進し得る。潜在的な防腐剤の例としては、オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンザルコニウム（アルキル基が長鎖化合物であるアルキルベンジルジメチルアンモニウムクロリドの混合物）、および塩化ベンゼトニウムが挙げられる。他の種類の防腐剤としては、芳香族アルコール、例えば、フェノール、ブチルおよびベンジルアルコール、アルキルパラベン、例えば、メチルまたはプロピルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、３－ペンタノール、ならびにｍ－クレゾールが挙げられる。本明細書における最も好ましい防腐剤はベンジルアルコールである。

【０１２８】

「治療」は、処置（処理）されている個体または細胞の自然経過を変化させるように設計された臨床的介入を指し、予防のためまたは臨床病理の経過中のいずれかで行われ得る。治療の望ましい効果としては、疾患の発生または再発の予防、転移の予防、疾患進行速度の減少、疾患状態の寛解（ａｍｅｌｉｏｒａｔｉｎｇ）または緩和、および寛解（ｒｅｍｉｓｓｉｏｎ）または予後の改善が挙げられる。一部の実施形態では、本開示の抗体は、疾患または障害の発生を遅延させるために使用される。対象は、例えば、本開示のアポトーシス抗ＰＤ－Ｌ１抗体を使用して、Ｔ細胞機能不全障害と関連付けられる１つまたはより多くの症状が軽減される場合に、成功裡に「治療される」。

【０１２９】

「有効量」は、必要な投与量および期間において、治療結果または予防結果を含む、所望のまたは指し示される効果を達成するために少なくとも効果的な量を指す。例えば、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体の有効量は、Ｔ細胞上のＰＤ－１または他のＡＰＣ上のＢ７．１または両方を通じたＰＤ－Ｌ１からのシグナル伝達の阻害を結果としてもたらす少なくとも最小濃度である。

【０１３０】

「治療有効量」は、特定の障害の測定可能な改善または予防をもたらすために必要とされる少なくとも最小濃度である。本明細書における治療有効量は、患者の疾患状態、年齢、性別、および体重、ならびに個体において所望の応答を誘発する抗体の能力などの要因にしたがって異なり得る。治療有効量はまた、抗体の任意の毒性または有害効果を治療的に有益な効果が凌いでいる量である。例えば、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体の治療有効量は、Ｔ細胞機能不全障害の少なくとも１つの症状の阻害を結果としてもたらす少なくとも最小濃度である。

【０１３１】

「予防有効量」は、必要な投与量および期間において、所望の予防結果を達成するために効果的な量を指す。例えば、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体の予防有効量は、Ｔ細胞機能不全障害の少なくとも１つの症状の発生を予防または減弱する少なくとも最小濃度である。

【０１３２】

「慢性」投与は、長期間にわたり初期の治療効果（活性）が主となる（main）ような、急性モードとは対照的に連続的な医薬の投与を指す。「間欠」投与は、中断なしに連続的

に行われるものではなく、むしろ周期的な性質の治療である。

【０１３３】

治療の目的のための「哺乳動物」は、哺乳動物として分類される任意の動物を指し、これには、ヒト、家畜および農用動物、ならびに動物園、競技、または愛玩動物、例えば、イヌ、ウマ、ウサギ、ウシ、ブタ、ハムスター、アレチネズミ、マウス、フェレット、ラット、ネコなどが含まれる。好ましくは、哺乳動物はヒトである。

【０１３４】

「薬学的製剤」という用語は、活性成分の生物学的活性が効果的となることを可能とするような形態にあり、かつ製剤が投与される対象に対して許容できない毒性の追加の成分を含有しない調製物を指す。そのような製剤は無菌である。

【０１３５】

「無菌」（sterile）製剤は、無菌的（aseptic）であり、または全ての生きた微生物およびその胞子を含まない。

【０１３６】

「自己免疫障害」は、個体自身の組織もしくは臓器から生じ、それを標的とする疾患もしくは障害、またはその共分離もしくは発現もしくはその結果として生じる状態である。自己免疫疾患は、臓器特異的疾患（すなわち、免疫応答が、内分泌系、造血系、皮膚、心肺系、胃腸および肝臓系、腎臓系、甲状腺、耳、神経筋系、中枢神経系などの臓器系を特異的に標的とする）または複数の臓器系に影響し得る全身性疾患（例えば、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、関節リウマチ（ＲＡ）、多発性筋炎など）であり得る。好ましいそのような疾患としては、自己免疫性リウマチ疾患（例えば、ＲＡ、シェーグレン症候群、強皮症、ＳＬＥおよびループス腎炎などのループス、多発性筋炎－皮膚筋炎、クリオグロブリン血症、抗リン脂質抗体症候群、および乾癬性関節炎など）、自己免疫性胃腸および肝臓障害（例えば、炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎およびクローン病）、自己免疫性胃炎および悪性貧血、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、およびセリアック病など）、血管炎（例えば、ＡＮＣＡ陰性血管炎およびＡＮＣＡ関連血管炎、例えば、チャーグ・ストラウス血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、および顕微鏡的多発血管炎など）、自己免疫性神経障害（例えば、多発性硬化症、オプソクローヌス－ミオクローヌス症候群、重症筋無力症、視神経脊髄炎、パーキンソン病、アルツハイマー病、および自己免疫性多発ニューロパチーなど）、腎障害（例えば、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、およびバージャー病など）、自己免疫性皮膚疾患（例えば、乾癬、蕁麻疹（urticaria）、蕁麻疹（hives）、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、および皮膚ループスエリテマトーデスなど）、血液障害（例えば、血小板減少性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病、輸血後紫斑病、および自己免疫性溶血性貧血など）、アテローム性動脈硬化症、ぶどう膜炎、自己免疫性聴覚疾患（例えば、内耳疾患および難聴など）、ベーチェット病、レイノー症候群、臓器移植、ならびに自己免疫性内分泌疾患（例えば、インスリン依存性糖尿病（ＩＤＤＭ）などの糖尿病関連自己免疫疾患、、アジソン病、および自己免疫性甲状腺疾患（例えば、グレーブス病（Ｇｒａｖｅｓ’　ｄｉｓｅａｓｅ）および甲状腺炎）など）が挙げられる。より好ましいそのような疾患としては、例えば、ＲＡ、潰瘍性大腸炎、ＡＮＣＡ関連血管炎、ループス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、グレーブス病、ＩＤＤＭ、悪性貧血、甲状腺炎、および糸球体腎炎が挙げられる。

【０１３７】

本明細書において使用される「イムノコンジュゲート（ｉｍｍｕｎｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ）」または「抗体－薬物コンジュゲート」という用語は、化学療法剤、毒素、免疫療法剤、およびイメージングプローブなどの別の剤との、抗体またはその抗原結合断片の結合を指す。結合は、共有結合、または静電力などを通じた非共有結合性相互作用であり得る。イムノコンジュゲートを形成するために、当該技術分野において公知の様々なリンカーが用いられ得る。さらに、イムノコンジュゲートは、イムノコンジュゲートをコードするポリヌクレオチドから発現され得る融合タンパク質の形態で提供され得る。本明細書において使用される場合、「融合タンパク質」は、元々は別々のタンパク質（ペプチドおよび

ポリペプチドを含む）をコードしていた２つまたはより多くの遺伝子または遺伝子断片の結合を通じて作られるタンパク質を指す。融合遺伝子の翻訳は、元々の各タンパク質に由来する機能特性を有する単一のタンパク質を結果としてもたらす。

【０１３８】

本明細書において使用される「細胞傷害剤」という用語は、細胞の機能を阻害もしくは防止しかつ／または細胞の破壊を引き起こす物質を指す。該用語は、放射活性同位体（例えば、Ａｔ２１１、Ｉ１３１、Ｉ１２５、Ｙ９０、Ｒｅ１８６、Ｒｅ１８８、Ｓｍ１５３、Ｂｉ２１２、Ｐ３２、およびＬｕの放射活性同位体）、ならびに毒素、例えば、細菌、真菌、植物もしくは動物起源の小分子毒素もしくは酵素活性毒素、またはその断片を含む。

【０１３９】

「化学療法剤」は、がんの治療において有用な化学的化合物である。化学療法剤の例としては、アルキル化剤、例えば、チオテパおよびシクロホスファミド（ＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標））；アルキルスルホネート、例えば、ブスルファン、インプロスルファン、およびピポスルファン；アジリジン、例えば、ベンゾドパ（benzodopa）、カルボコン、メツレドーパ（meturedopa）、およびウレドーパ（uredopa）；エチレンイミンおよびメチラメラミン（ｍｅｔｈｙｌａｍｅｌａｍｉｎｅ）、例えば、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド（triethiylene thiophosphoramide）およびトリメチロールメラミン（trimethylolomelamine）；アセトゲニン（特にブラタシンおよびブラタシノン）；デルター９－テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、ＭＡＲＩＮＯＬ（登録商標））；ベーターラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；カンプトテシン（合成アナログトポテカン（ＨＹＣＡＭＴＩＮ（登録商標））、ＣＰＴ－１１（イリノテカン、ＣＡＭＰＴＯＳＡＲ（登録商標））、アセチルカンプトテシン、スコポレチン（scopolectin）、および９－アミノカンプトテシンを含む）；ブリオスタチン；ペメトレキセド；カリスタチン；ＣＣ－１０６５（そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成アナログを含む）；ポドフィロトキシン；ポドフィリン酸；テニポシド；クリプトフィシン（特にクリプトフィシン１およびクリプトフィシン８）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成アナログ、ＫＷ－２１８９およびＣＢ１－ＴＭ１を含む）；エリュテロビン；パンクラチスタチン；ＴＬＫ－２８６；ＣＤＰ３２３、経口アルファ－４インテグリン阻害剤；サルコジクチン；スポンギスタチン；ナイトロジェンマスタード、例えば、クロラムブシル、クロマファジン（chlomaphazine）、クロロホスファミド（cholophosphamide）、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシドヒドロクロリド（mechlorethamine oxide hydrochloride）、メルファラン、ノベンビチン（novembichin）、フェネステリン（phenesterine）、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ニトロソウレア（nitrosureas）、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラニムスチン（ranimnustine）；抗生物質、例えば、エンジイン抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特にカリケアマイシンガンマ１ＩおよびカリケアマイシンオメガＩ１（例えば、Nicolaou et al., Angew. Chem. Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994)を参照）；ダイネマイシン、例えば、ダイネマイシンＡ；エスペラマイシン；他に、ネオカルジノスタチン発色団および関連色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン（authramycin）、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン（carabicin）、カミノマイシン（caminomycin）、カルジノフィリン、クロモマイシン（chromomycinis）、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン（ＡＤＲＩＡＭＹＣＩＮ（登録商標）、モルホリノ－ドキソルビシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン、ドキソルビシンＨＣｌリポソーム注射（ＤＯＸＩＬ（登録商標））およびデオキシドキソルビシンを含む）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、ミトマイシン、例えば、ミトマイシンＣ、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロ

マイシン、ポトフィロマイシン（potfiromycin)、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン（rodorubicin）、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；抗代謝剤、例えば、メトトレキサート、ゲムシタビン（ＧＥＭＺＡＲ（登録商標））、テガフール（ＵＦＴＯＲＡＬ（登録商標））、カペシタビン（ＸＥＬＯＤＡ（登録商標））、エポチロン、および５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）；葉酸アナログ、例えば、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキセート；プリンアナログ、例えば、フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジンアナログ、例えば、アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、およびイマチニブ（２－フェニルアミノピリミジン誘導体）、他のｃ－Ｋｉｔ阻害剤；抗アドレナル（ａｎｔｉ－ａｄｒｅｎａｌｓ）、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補充剤（folic acid replenisher）、例えば、フォリン酸（frolinic acid）；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトレキサート（edatraxate）；デホファミン（defofamine）；デメコルシン；ジアジコン；エルホルミチン（elformithine）；エリプチニウム酢酸塩；エトグルシド；ガリウム硝酸塩；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダイニン（lonidainine）；メイタンシノイド、例えば、メイタンシンおよびアンサミトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール（mopidanmol）；ニトラクリン（nitraerine）；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）多糖複合体（ＪＨＳ　Ｎａｔｕｒａｌ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ、Ｅｕｇｅｎｅ、Ｏｒｅｇ．）；ラゾキサン；リゾキシン；ゾフラン（sizofuran）；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；２，２’，２’’－トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特にＴ－２毒素、ベラクリンＡ（verracurin A）、ロリジンＡおよびアンギジン（anguidine））；ウレタン（urethan）；ビンデシン（ＥＬＤＩＳＩＮＥ（登録商標）、ＦＩＬＤＥＳＩＮ（登録商標））；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン（gacytosine）；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；チオテパ；タキソイド、例えば、パクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（登録商標））、パクリタキセルのアルブミン操作型ナノ粒子製剤（ＡＢＲＡＸＡＮＥ（商標））、およびドセタキセル（doxetaxel）（ＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標））；クロラムブシル（chloranbucil）；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金アナログ、例えば、シスプラチンおよびカルボプラチン；ビンブラスチン（ＶＥＬＢＡＮ（登録商標））；白金；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン（ＯＮＣＯＶＩＮ（登録商標））；オキサリプラチン；ロイコボリン（leucovovin）；ビノレルビン（ＮＡＶＥＬＢＩＮＥ（登録商標））；ノバントロン；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノプテリン；イバンドロネート；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ　２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイド、例えば、レチノイン酸；上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体；ならびに上記の２つまたはより多くの組合せ、例えば、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニゾロンの併用療法の略語であるＣＨＯＰ、および５－ＦＵおよびロイコボリンと組み合わせたオキサリプラチン（ＥＬＯＸＡＴＩＮ（商標））を用いる治療レジメンの略語であるＦＯＬＦＯＸが挙げられる。特に腫瘍免疫の治療における、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体と組み合わせて有用な特に好ましい化学療法剤はゲムシタビンである。

【０１４０】

がんの成長を促進し得るホルモンの効果を調節、低減、遮断、または阻害するように作用する抗ホルモン剤もまたこの定義に含まれ、多くの場合、全身性または全身治療の形態である。それらは、ホルモン自体であってもよい。例としては、抗エストロゲンおよび選択的エストロゲン受容体モジュレーター（ＳＥＲＭ）、例えば、タモキシフェン（ＮＯＬＶＡＤＥＸ（登録商標）タモキシフェンを含む）、ラロキシフェン（ＥＶＩＳＴＡ（登録

商標））、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、ＬＹ１１７０１８、オナプリストン、およびトレミフェン（ＦＡＲＥＳＴＯＮ（登録商標））；抗プロゲステロン；エストロゲン受容体下方制御剤（ＥＲＤ）；エストロゲン受容体アンタゴニスト、例えば、フルベストラント（ＦＡＳＬＯＤＥＸ（登録商標））；卵巣を抑制しまたは活動停止させるように機能する剤、例えば、黄体形成（leutinizing）ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）アゴニスト、例えば、ロイプロリド酢酸塩（ＬＵＰＲＯＮ（登録商標）およびＥＬＩＧＡＲＤ（登録商標））、ゴセレリン酢酸塩、ブセレリン酢酸塩およびトリプトレリン（tripterelin）；抗アンドロゲン、例えば、フルタミド、ニルタミドおよびビカルタミド；および副腎中でのエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、４（５）－イミダゾール、アミノグルテチミド、メゲストロール酢酸塩（ＭＥＧＡＳＥ（登録商標））、エキセメスタン（ＡＲＯＭＡＳＩＮ（登録商標））、ホルメスタニー（formestanie）、ファドロゾール、ボロゾール（ＲＩＶＩＳＯＲ（登録商標））、レトロゾール（ＦＥＭＡＲＡ（登録商標））、およびアナストロゾール（ＡＲＩＭＩＤＥＸ（登録商標））が挙げられる。さらに、化学療法剤のそのような定義は、ビスホスホネート、例えば、クロドロン酸塩（例えば、ＢＯＮＥＦＯＳ（登録商標）またはＯＳＴＡＣ（登録商標））、エチドロン酸塩（ＤＩＤＲＯＣＡＬ（登録商標））、ＮＥ－５８０９５、ゾレドロン酸／ゾレドロン酸塩（ＺＯＭＥＴＡ（登録商標））、アレンドロン酸塩（ＦＯＳＡＭＡＸ（登録商標））、パミドロン酸塩（ＡＲＥＤＩＡ（登録商標））、チルドロン酸塩（ＳＫＥＬＩＤ（登録商標））、またはリセドロン酸塩（ＡＣＴＯＮＥＬ（登録商標））；他に、トロキサシタビン（１，３－ジオキソランヌクレオシドシトシンアナログ）；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、例えば、ＰＫＣ－アルファ、Ｒａｆ、Ｈ－Ｒａｓ、および上皮成長因子受容体（ＥＧＦ－Ｒ）などの異常（abherant）細胞増殖に関係があるとされるシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの；ワクチン、例えば、ＴＨＥＲＡＴＯＰＥ（登録商標）ワクチンおよび遺伝子療法ワクチン、例えば、ＡＬＬＯＶＥＣＴＩＮ（登録商標）ワクチン、ＬＥＵＶＥＣＴＩＮ（登録商標）ワクチン、およびＶＡＸＩＤ（登録商標）ワクチン；トポイソメラーゼ１阻害剤（例えば、ＬＵＲＴＯＴＥＣＡＮ（登録商標））；抗エストロゲン、例えば、フルベストラント；Ｋｉｔ阻害剤、例えば、イマチニブまたはＥＸＥＬ－０８６２（チロシンキナーゼ阻害剤）；ＥＧＦＲ阻害剤、例えば、エルロチニブまたはセツキシマブ；抗ＶＥＧＦ阻害剤、例えば、ベバシズマブ；イリノテカン（arinotecan）；ｒｍＲＨ（例えば、ＡＢＡＲＥＬＩＸ（登録商標））；ラパチニブおよびラパチニブ二トシル酸塩（ＧＷ５７２０１６としても公知のＥｒｂＢ－２およびＥＧＦＲ二重チロシンキナーゼ小分子阻害剤）；１７ＡＡＧ（熱ショックタンパク質（Ｈｓｐ）９０毒であるゲルダナマイシン誘導体）、ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体を含む。

【０１４１】

「増殖阻害剤」は、細胞の増殖を阻害する化合物または組成物を指し、該増殖は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏのいずれかにおいて受容体活性化に依存する。そのため、増殖阻害剤としては、Ｓ期の受容体依存性細胞のパーセンテージを有意に低減するものが挙げられる。増殖阻害剤の例としては、細胞周期の進行を（Ｓ期以外の場所において）遮断する剤、例えば、Ｇ１停止およびＭ期停止を誘導する剤が挙げられる。古典的なＭ期遮断剤としては、ビンカおよびビンカアルカロイド（ビンクリスチンおよびビンブラスチン）、タキサン、ならびにトポイソメラーゼＩＩ阻害剤、例えば、ドキソルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、エトポシド、およびブレオマイシンが挙げられる。Ｇ１停止させる剤はＳ期停止にも波及し、これには例えば、ＤＮＡアルキル化剤、例えば、タモキシフェン、プレドニゾン、ダカルバジン、メクロレタミン、シスプラチン、メトトレキサート、５－フルオロウラシル、およびａｒａ－Ｃがある。さらなる情報は、The Molecular Basis of Cancer, Mendelsohn and Israel, eds., Chapter 1、タイトル「Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs」、Murakami et al. (WB Saunders: Philadelphia, 1995)の特に第１３頁において見出すことができる。タキサン（パクリ

タキセルおよびドセタキセル）は共にイチイの木に由来する抗がん薬である。ヨーロッパイチイに由来するドセタキセル（ＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標）、Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃ　Ｒｏｒｅｒ）は、パクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）の半合成アナログである。

【０１４２】

「サイトカイン」という用語は、１つの細胞集団により放出され、細胞間メディエーターとして別の細胞に作用するタンパク質の総称である。そのようなサイトカインの例は、リンホカイン、モノカイン；インターロイキン（ＩＬ）、例えば、ＰＲＯＬＥＵＫＩＮ（登録商標）ｒＩＬ－２を含む、ＩＬ－１、ＩＬ－１α、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１１、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－１５．．．ＩＬ－３５；腫瘍壊死因子、例えば、ＴＮＦ－αまたはＴＮＦ－β；ならびに他のポリペプチド因子、例えば、ＬＩＦおよびｋｉｔリガンド（ＫＬ）であり、「インターロイキン」という用語は、現在ではサイトカインという用語の本質的に同義語となっている。本明細書において使用される場合、サイトカインという用語は、天然の供給源または組換え細胞培養物からのタンパク質、および、合成的に製造された小分子実体を含む、天然配列サイトカインの生物学的に活性の同等物、ならびにその薬学的に許容される誘導体および塩を含む。サイトカインは、意図される標的の近位位置に基づいて分類することができ、オートクラインは、それが分泌される同じ細胞に対する作用を指し、パラクラインは、サイトカインが分泌されるすぐ近傍に限定された作用を指し、内分泌は、身体の遠くの領域中での作用を指す。免疫サイトカインはまた、細胞性免疫に有利に働くＩ型応答を増進するのか（例えば、ＩＦＮ－γ、ＴＧＦ－βなど）、それとも抗体または液性免疫に有利に働くＩＩ型応答を増進するのか（ＩＬ－４、ＩＬ－１０、ＩＬ－１３など）により分類され得る。免疫サイトカインは、様々な免疫細胞の共刺激、成熟、増殖、活性化、炎症、成長、分化、サイトカイン産生および分泌、生存において役割を果たす。

【０１４３】

本明細書において使用される、免疫学、がん免疫療法、薬理学、組換え核酸技術、抗体操作工学、ならびに分子生物学および細胞生物学の分野において使用される他の用語は、適用される技術分野の当業者により一般に理解される。

【０１４４】

抗体ライブラリーおよびそのスクリーニング

ファージ（ミド）ディスプレイ（本明細書においてファージディスプレイと称されることもある）は、例えば、配列設計および／またはランダム化により生成されるライブラリー中の多くの異なる潜在的なバリアント抗体を生成し、スクリーニングするための簡便かつ迅速な方法として使用され得る。しかしながら、改変した抗体を作製しスクリーニングする他の方法は当業者に利用可能である。

【０１４５】

ファージ（ミド）ディスプレイ（本明細書の一部の文脈においてファージディスプレイと称されることもある）は、配列ランダム化により生成されるライブラリー中の多くの異なる潜在的なバリアント抗体を生成しスクリーニングするための簡便かつ迅速な方法として使用され得る。しかしながら、改変した抗体を作製しスクリーニングする他の方法は当業者に利用可能である。

【０１４６】

ファージ（ミド）ディスプレイ技術は、抗原などのリガンドに結合する新規のタンパク質を生成および選択するための強力なツールを提供している。ファージ（ミド）ディスプレイの技術の使用は、高親和性で標的分子に結合する配列について迅速に選別できるタンパク質バリアントの大きなライブラリーの生成を可能とする。バリアントポリペプチドをコードする核酸は、概して、遺伝子ＩＩＩタンパク質または遺伝子ＶＩＩＩタンパク質などのウイルスコートタンパク質をコードする核酸配列に融合している。タンパク質またはポリペプチドをコードする核酸配列が遺伝子ＩＩＩタンパク質の一部分をコードする核酸

配列に融合している一価ファージミドディスプレイシステムが開発されている。（Bass, S., Proteins, 8:309 (1990); Lowman and Wells, Methods: A Companion to Methods in Enzymology, 3:205 (1991)）。一価ファージミドディスプレイシステムにおいて、遺伝子融合物は低いレベルで発現され、野生型遺伝子ＩＩＩタンパク質もまた発現され、それにより粒子の感染力が保持される。ペプチドライブラリーを生成し、それらのライブラリーをスクリーニングする方法は多くの特許において開示されている（例えば、米国特許第５，７２３，２８６号明細書、米国特許第５，４３２，０１８号明細書、米国特許第５，５８０，７１７号明細書、米国特許第５，４２７，９０８号明細書および米国特許第５，４９８，５３０号明細書）。

【０１４７】

抗体または抗原結合ポリペプチドのライブラリーは、ランダムなＤＮＡ配列を挿入することにより単一の遺伝子を改変させることまたは関連遺伝子のファミリーをクローニングすることによるものを含む多数のやり方で調製されている。ファージ（ミド）ディスプレイを使用して抗体または抗原結合断片を提示するための方法は、米国特許第５，７５０，３７３号明細書、同第５，７３３，７４３号明細書、同第５，８３７，２４２号明細書、同第５，９６９，１０８号明細書、同第６，１７２，１９７号明細書、同第５，５８０，７１７号明細書、および同第５，６５８，７２７号明細書に記載されている。ライブラリーは次に、所望の特徴を有する抗体または抗原結合タンパク質の発現のためにスクリーニングされる。

【０１４８】

一実施形態では、国際出願ＰＣＴ／ＣＮ２０１７／０９８３３３号明細書および国際出願ＰＣＴ／ＣＮ２０１７／０９８２９９号明細書（参照することにより全体が本明細書に組み込まれる）に記載されているように、重鎖および軽鎖ライブラリーが調製され、スクリーニングされる。

【０１４９】

選択したアミノ酸を鋳型核酸に置換する方法は当該技術分野においてよく確立されており、その一部は本明細書に記載される。例えば、超可変領域残基は、クンケル（Kunkel）法を使用して置換され得る。例えば、Kunkel et al., Methods Enzymol. 154:367-382 (1987)を参照のこと。

【０１５０】

オリゴヌクレオチドの配列は、改変させる超可変領域残基のために設計されたコドンセットの１つまたはより多くを含む。コドンセットは、所望のバリアントのアミノ酸をコードするために使用される異なるヌクレオチドトリプレット配列のセットである。コドンセットは、ＩＵＢコードにより以下に示されるような特定のヌクレオチドまたはヌクレオチドの等モル混合物を指定するための記号を使用して表すことができる。

【表３】

IUBコード		
G（グアニン）	Y（CまたはT）	H（AまたはCまたはT）
A（アデニン）	M（AまたはC）	B（CまたはGまたはT）
T（チミン）	K（GまたはT）	V（AまたはCまたはG）
C（シトシン）	S（CまたはG）	D（AまたはGまたはT）
R（AまたはG）	W（AまたはT）	N（AまたはCまたはGまたはT）
例えば、コドンセットDVKにおいて、DはヌクレオチドAまたはGまたはTであり得、VはAまたはGまたはCであり得、KはGまたはTであり得る。このコドンセットは、18の異なるコドンを示すことができ、アミノ酸Ala、Trp、Tyr、Lys、Thr、Asn、Lys、Ser、Arg、Asp、Glu、Gly、およびCysをコードすることができる。		

【０１５１】

組換え体の調製

本開示はまた、抗ＰＤ－Ｌ１抗体をコードする単離された核酸、そのような核酸を含むベクターおよび宿主細胞、ならびに抗体の産生のための組換え技術を提供する。

【０１５２】

抗体の組換え体生産のために、それをコードする核酸が単離され、さらにクローニング（ＤＮＡの増幅）するためまたは一般的な組換えＤＮＡ技術により発現させるために複製可能なベクターに挿入される。上記のようなライブラリースクリーニング後に、抗体をコードするＤＮＡは、従来の手順を使用して容易に推定または他に単離され、シークエンシングされる（例えば、抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによる）。当該技術分野において公知の多くのベクターがＤＮＡのクローニングのために利用可能である。ベクターの選択は、部分的には、使用される宿主細胞に依存する。概して、好ましい宿主細胞は、原核由来または真核（概しては哺乳動物）由来のものである。抗体がクローニングされたら、抗体は、当該技術分野において周知の方法を使用して発現および精製され得る。

【０１５３】

エピトープマッピングおよび関連技術

本開示は、例えば、細胞外（ＩｇＶ様）ドメイン、細胞外ＩｇＣ様ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞内ドメインを含む、ＰＤ－Ｌ１分子の１つまたはより多くのドメイン内に見出される１つまたはより多くのアミノ酸と相互作用する抗ＰＤ－Ｌ１抗体を含む。抗体が結合するエピトープは、ＰＤ－Ｌ１分子の上述の任意のドメイン内に位置する３つまたはより多く（例えば、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０またはより多く）のアミノ酸の単一の連続する配列からなるものであってもよい（例えば、ドメイン中の線形エピトープ）。あるいは、エピトープは、ＰＤ－Ｌ１分子の上述のドメインのいずれかまたは両方に位置する複数の連続しないアミノ酸（またはアミノ酸配列）からなるものであってもよい（例えば、コンフォメーショナルエピトープ）。

【０１５４】

抗体がポリペプチドまたはタンパク質内の「１つまたはより多くのアミノ酸と相互作用する」かどうかを決定するために当業者に公知の様々な技術が使用され得る。例示的な技術としては、例えば、Antibodies, Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY)に記載されるものなどのルーチンの交差遮断アッセイ（ｃｒｏｓｓ－ｂｌｏｃｋｉｎｇ　ａｓｓａｙｓ）が挙げられる。他の方法としては、アラニンスキャニング突然変異解析、ペプチドブロット解析（Reineke (2004) Methods Mol. Biol. 248: 4

43-63）、ペプチド切断解析　結晶学的研究およびＮＭＲ解析が挙げられる。さらに、エピトープ切除、エピトープ抽出および抗原の化学修飾などの方法が用いられ得る（Tomer (2000) Prot. Sci. 9: 487-496）。抗体が相互作用するポリペプチド内のアミノ酸を同定するために使用され得る別の方法は、質量分析により検出される水素／重水素交換である。一般的に、水素／重水素交換法は、目的のタンパク質を重水素標識すること、続いて抗体を重水素標識タンパク質に結合させることを伴う。次に、タンパク質／抗体複合体が水に移され、抗体複合体により保護されたアミノ酸内の交換可能なプロトンが、境界面の部分ではないアミノ酸内の交換可能なプロトンより遅い速度で重水素から水素への逆交換を受ける。結果として、タンパク質／抗体境界面の部分を形成するアミノ酸は重水素を保持することができ、したがって、境界面に含まれないアミノ酸と比較して比較的より高い質量を呈する。抗体の解離後、標的タンパク質はプロテアーゼ切断および質量分析に供され、それにより、抗体が相互作用する特定のアミノ酸に対応する重水素標識残基が明らかになる。例えば、Ehring (1999) Analytical Biochemistry 267: 252-259; EngenおよびSmith (2001) Anal. Chem. 73: 256A-265Aを参照のこと。

【０１５５】

「エピトープ」という用語は、Ｂおよび／またはＴ細胞が応答する抗原上の部位を指す。Ｂ細胞エピトープは、連続するアミノ酸、またはタンパク質の三次フォールディングにより並置される連続し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るエピトープは、通常は、変性溶媒への曝露時に保持される一方、三次フォールディングにより形成されるエピトープは、通常は、変性溶媒を用いた処理により失われる。エピトープは、通常は、特有の空間的配座において少なくとも３つ、より通常は、少なくとも５または８～１０のアミノ酸を含む。抗原構造ベース抗体プロファイリング（Ａｎｔｉｇｅｎ　Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ－ｂａｓｅｄ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｐｒｏｆｉｌｉｎｇ）（ＡＳＡＰ）としても公知の修飾補助プロファイリング（Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ－Ａｓｓｉｓｔｅｄ　Ｐｒｏｆｉｌｉｎｇ）（ＭＡＰ）は、化学的または酵素的に修飾された抗原表面に対する各抗体の結合プロファイルの類似性にしたがって、同じ抗原を標的とする多数の抗体を分類する方法である（米国特許第２００４／０１０１９２０号明細書を参照のこと；参照することにより全体が本明細書に具体的に組み込まれる）。各カテゴリーは、別のカテゴリーにより表されるエピトープから明確に異なるか、またはそれと部分的に重複する特有のエピトープを反映し得る。この技術は、遺伝学的に同一の抗体の迅速なフィルタリングを可能とし、そのような特徴付けは、遺伝学的に異なる抗体に焦点を合わせることができる。ハイブリドーマスクリーニングに応用される場合、ＭＡＰは、所望の特徴を有するｍＡｂを産生する希少なハイブリドーマクローンの同定を容易にし得る。ＭＡＰは、本開示の抗体を異なるエピトープに結合する抗体のグループに選別するために使用されてもよい。

【０１５６】

当該技術分野において公知のルーチンの方法を使用することにより、抗体が参照抗ＰＤ－Ｌ１抗体と同じエピトープに結合するか、または参照抗ＰＤ－Ｌ１抗体と結合について競合するかどうかを容易に決定することができる。例えば、試験抗体が本開示の参照抗ＰＤ－Ｌ１抗体と同じエピトープに結合するかどうかを決定するために、参照抗体を飽和条件下でＰＤ－Ｌ１タンパク質またはペプチドに結合させる。次に、試験抗体の、ＰＤ－Ｌ１分子に結合する能力が評価される。試験抗体が参照抗ＰＤ－Ｌ１抗体との飽和結合後にＰＤ－Ｌ１に結合できる場合、試験抗体は参照抗ＰＤ－Ｌ１抗体とは異なるエピトープに結合すると結論することができる。他方、試験抗体が参照抗ＰＤ－Ｌ１抗体との飽和結合後にＰＤ－Ｌ１タンパク質に結合できない場合、試験抗体は、本開示の参照抗ＰＤ－Ｌ１抗体が結合するエピトープと同じエピトープに結合する可能性がある。

【０１５７】

抗体が参照抗ＰＤ－Ｌ１抗体と結合について競合するかどうかを決定するために、上記の結合方法論が２つの方向性で行われる：第１の方向性において、参照抗体を飽和条件下でＰＤ－Ｌ１タンパク質に結合させ、続いてＰＤ－Ｌ１分子への試験抗体の結合を評価す

る。第２の方向性において、試験抗体を飽和条件下でＰＤ－Ｌ１分子に結合させ、続いてＰＤ－Ｌ１分子への参照抗体の結合を評価する。両方の方向性において第１の（飽和）抗体のみがＰＤ－Ｌ１分子に結合できる場合、試験抗体および参照抗体はＰＤ－Ｌ１への結合について競合すると結論づけられる。当業者により理解されるように、参照抗体と結合について競合する抗体は、参照抗体と同一のエピトープに必ずしも結合しないことがあり、重複または隣接するエピトープに結合することにより参照抗体の結合を立体的に遮断することがある。

【０１５８】

２つの抗体は、それぞれが抗原への他方の結合を競合的に阻害（遮断）する場合に、同じまたは重複するエピトープに結合する。すなわち、１、５、１０、２０または１００倍過剰の一方の抗体は、競合結合アッセイにおける測定で、他方の結合を少なくとも５０％、好ましくは７５％、９０％またはさらには９９％阻害する（例えば、Junghans et al., Cancer Res. 1990 50:1495-1502を参照）。あるいは、一方の抗体の結合を低減または除去する抗原中の本質的に全てのアミノ酸突然変異が他方の結合を低減または除去する場合に、２つの抗体は同じエピトープを有する。一方の抗体の結合を低減または除去する一部のアミノ酸突然変異が他方の結合を低減または除去する場合に、２つの抗体は重複するエピトープを有する。

【０１５９】

試験抗体の結合の観察された欠如が、実際に参照抗体と同じエピトープへの結合に起因するのかどうか、または立体遮断（もしくは別の現象）が観察される結合の欠如に関与するのかどうかを確認するために、追加のルーチンの実験（例えば、ペプチド変異および結合解析）が次に実行され得る。この種類の実験は、ＥＬＩＳＡ、ＲＩＡ、表面プラズモン共鳴、フローサイトメトリーまたは当該技術分野において利用可能な任意の他の定量的もしくは定性的な抗体結合アッセイを使用して行われ得る。

【０１６０】

抗体および断片

一部の実施形態では、以下のＨＶＲ＿Ｌ１、ＨＶＲ＿Ｌ２、および／またはＨＲＶ＿Ｌ３の１つまたはより多くを含む、単離された抗体、またはその抗原結合断片が本明細書において提供される：

（１）（ａ）ＲＡＳＱＸ１Ｘ２Ｘ３Ｘ４Ｘ５ＬＡ（配列番号１）：

Ｘ１：Ｇ　Ｓ
Ｘ２：Ｉ　Ｖ
Ｘ３：Ｅ　Ｇ　Ｓ
Ｘ４：Ｋ　Ｐ　Ｓ
Ｘ５：Ｆ　Ｗ　Ｙ

（ｂ）ＲＡＳＸ１ＳＶＤＦＸ２ＧＸ３ＳＦＬＸ４（配列番号２）：

Ｘ１：Ｅ　Ｑ
Ｘ２：Ｆ　Ｈ　Ｙ
Ｘ３：Ｉ　Ｋ
Ｘ４：Ａ　Ｄ

（ｃ）Ｘ１ＡＳＱＸ２ＩＰＸ３ＦＬＸ４（配列番号３）：

Ｘ１：Ｑ　Ｒ
Ｘ２：Ｄ　Ｓ　Ｔ
Ｘ３：Ｋ　Ｓ　Ｔ
Ｘ４：Ａ　Ｎ

（ｄ）ＲＡＳＱＧＸ１ＳＸ２Ｘ３ＬＡ（配列番号４）：

Ｘ１：Ｉ　Ｖ

X２：Ｐ　Ｓ
X３：Ｗ　Ｙ
および

（ｅ）ＲＡＳＱＸ１ＩＰＳＦＬＮ（配列番号５）：
X１：Ｓ　Ｔ
からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ１

（２）（ａ）ＤＡＳＸ１Ｘ２Ｘ３Ｘ４ＧＸ５（配列番号６）：
X１：Ｎ　Ｓ
X２：Ｌ　Ｒ
X３：Ａ　Ｅ
X４：Ｓ　Ｔ
X５：Ｉ　Ｖ

（ｂ）ＡＡＳＸ１ＬＱＳＧＶ（配列番号７）：
X１：Ｓ　Ｔ
および
（ｃ）ＤＡＳＮＸ１Ｘ２ＴＧＸ３（配列番号８）：
X１：Ｌ　Ｒ
X２：Ａ　Ｅ
X３：Ｉ　Ｖ
からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ２

（３）（ｅ）ＹＣＱＱＹＤＸ１ＷＰＹＴ（配列番号９）：
X１：Ａ　Ｈ　Ｓ　Ｙ

（ｆ）ＹＣＱＸ１ＹＸ２ＳＷＰＲＸ３ＦＴ（配列番号１０）：
X１：Ｈ　Ｑ
X２：Ｇ　Ｉ　Ｓ　Ｔ　Ｖ
X３：Ｇ　Ｌ　Ｑ　Ｒ　Ｖ

（ｇ）ＹＣＱＱＹＤＸ１ＷＰＹＴ（配列番号１１）：
X１：Ａ　Ｓ
および
（ｈ）ＹＣＱＨＹＸ１ＳＷＰＲＱＦＴ（配列番号１２）：
X１：Ｉ　Ｔ
からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ３。

【０１６１】

ある特定の実施形態では、抗体またはその断片は、配列番号１３～３９および９４～１０２からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ１、配列番号４０～６６および１０３～１１１からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ２、ならびに／または配列番号６７～９３および１１２～１２０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ３を含み得る。一部の実施形態では、配列番号１３～３９からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ１、配列番号４０～６６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ２、および／または配列番号６７～９３からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ３を有する抗体またはその断片は、ヒトおよびサルＰＤ－Ｌ１と交差反応性を示す。ある特定の実施形態では、配列番号９４～１０２からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ１、配列番号１０３～１１１からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ２、およ

び／または配列番号１１２～１２０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｌ３を有する抗体またはその断片は、ヒト、サルおよびマウスＰＤ－Ｌ１と交差反応性を示す。

＞Ｂ１４０３３－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＧＩＧＳＦＬＡ（配列番号１３）
＞Ｂ１４６１４－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＥＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＤ（配列番号１４）
＞Ｂ１４６１５－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＡ（配列番号１５）
＞Ｂ１４６１７－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＥＳＶＤＦＦＧＫＳＦＬＡ（配列番号１６）
＞Ｂ１４６２２－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＤ（配列番号１７）
＞Ｂ１４６２７－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＳＶＳＳＷＬＡ（配列番号１８）
＞Ｂ１４６３１－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＥＳＶＤＦＦＧＫＳＦＬＡ（配列番号１９）
＞Ｂ１４６３３－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＥＳＶＤＦＨＧＩＳＦＬＡ（配列番号２０）
＞Ｂ１４６３４－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＳＶＳＰＹＬＡ（配列番号２１）
＞Ｂ１４６３８－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＳＶＧＳＩＹＬＧ（配列番号２２）
＞Ｂ１４６４２－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＡ（配列番号２３）
＞Ｂ１４６４４－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＥＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＡ（配列番号２４）
＞Ｂ１４６４５－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＤ（配列番号２５）
＞Ｂ１４６５０－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＥＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＤ（配列番号２６）
＞Ｂ１４６５１－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＥＳＶＤＦＨＧＫＳＦＬＡ（配列番号２７）
＞Ｂ１４６５２－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＧＶＳＰＷＬＡ（配列番号２８）
＞Ｂ１４６５４－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＳＶＳＰＹＬＡ（配列番号２９）
＞Ｂ１４６５８－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＳＶＤＦＨＧＫＳＦＬＤ（配列番号３０）
＞Ｂ１４６６５－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＡ（配列番号３１）
＞Ｂ１４６７３－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＥＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＡ（配列番号３２）
＞Ｂ１４６７４－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＳＩＥＫＷＬＡ（配列番号３３）
＞Ｂ１４６８１－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＳＶＤＦＨＧＩＳＦＬＤ（配列番号３４）
＞Ｂ１４６８９－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＤ（配列番号３５）

＞Ｂ１４６９０－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＳＶＤＦＨＧＩＳＦＬＤ（配列番号３６）
＞Ｂ１３００２－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＧＶＳＳＹＬＡ（配列番号３７）
＞Ｂ１３００４－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＧＩＳＰＷＬＡ（配列番号３８）
＞Ｂ１３００５－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＳＶＳＳＹＬＡ（配列番号３９）

＞Ｂ１４０３３－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＳＬＥＳＧＶ（配列番号４０）
＞Ｂ１４６１４－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＮＲＡＴＧＩ（配列番号４１）
＞Ｂ１４６１５－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＳＬＥＳＧＶ（配列番号４２）
＞Ｂ１４６１７－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＳＬＥＳＧＶ（配列番号４３）
＞Ｂ１４６２２－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＮＲＡＴＧＩ（配列番号４４）
＞Ｂ１４６２７－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＳＬＥＳＧＶ（配列番号４５）
＞Ｂ１４６３１－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＮＬＥＴＧＶ（配列番号４６）
＞Ｂ１４６３３－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＮＲＡＴＧＩ（配列番号４７）
＞Ｂ１４６３４－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＮＬＥＴＧＶ（配列番号４８）
＞Ｂ１４６３８－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＮＲＡＴＧＩ（配列番号４９）
＞Ｂ１４６４２－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＳＬＥＳＧＶ（配列番号５０）
＞Ｂ１４６４４－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＮＲＡＴＧＩ（配列番号５１）
＞Ｂ１４６４５－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＮＬＥＴＧＶ（配列番号５２）
＞Ｂ１４６５０－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＮＲＡＴＧＩ（配列番号５３）
＞Ｂ１４６５１－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＮＲＡＴＧＩ（配列番号５４）
＞Ｂ１４６５２－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＳＬＥＳＧＶ（配列番号５５）
＞Ｂ１４６５４－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＮＲＡＴＧＩ（配列番号５６）
＞Ｂ１４６５８－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＮＲＡＴＧＩ（配列番号５７）
＞Ｂ１４６６５－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＳＬＥＳＧＶ（配列番号５８）
＞Ｂ１４６７３－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＳＬＥＳＧＶ（配列番号５９）
＞Ｂ１４６７４－ＨＶＲ＿Ｌ２

ＤＡＳＳＬＥＳＧＶ（配列番号６０）
＞Ｂ１４６８１－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＮＲＡＴＧＩ（配列番号６１）
＞Ｂ１４６８９－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＳＬＥＳＧＶ（配列番号６２）
＞Ｂ１４６９０－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＮＬＥＴＧＶ（配列番号６３）
＞Ｂ１３００２－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＮＬＥＴＧＶ（配列番号６４）
＞Ｂ１３００４－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＮＲＡＴＧＩ（配列番号６５）
＞Ｂ１３００５－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＮＬＥＴＧＶ（配列番号６６）

＞Ｂ１４０３３－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＹＷＰＹＴ（配列番号６７）
＞Ｂ１４６１４－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴ（配列番号６８）
＞Ｂ１４６１５－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＨＷＰＹＴ（配列番号６９）
＞Ｂ１４６１７－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴ（配列番号７０）
＞Ｂ１４６２２－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴ（配列番号７１）
＞Ｂ１４６２７－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴ（配列番号７２）
＞Ｂ１４６３１－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＨＷＰＹＴ（配列番号７３）
＞Ｂ１４６３３－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＨＷＰＹＴ（配列番号７４）
＞Ｂ１４６３４－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＡＷＰＹＴ（配列番号７５）
＞Ｂ１４６３８－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴ（配列番号７６）
＞Ｂ１４６４２－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＡＷＰＹＴ（配列番号７７）
＞Ｂ１４６４４－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＹＷＰＹＴ（配列番号７８）
＞Ｂ１４６４５－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＡＷＰＹＴ（配列番号７９）
＞Ｂ１４６５０－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＨＷＰＹＴ（配列番号８０）
＞Ｂ１４６５１－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＨＷＰＹＴ（配列番号８１）
＞Ｂ１４６５２－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＡＷＰＹＴ（配列番号８２）
＞Ｂ１４６５４－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＡＷＰＹＴ（配列番号８３）
＞Ｂ１４６５８－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴ（配列番号８４）

＞Ｂ１４６６５－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴ（配列番号８５）
＞Ｂ１４６７３－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴ（配列番号８６）
＞Ｂ１４６７４－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＡＷＰＹＴ（配列番号８７）
＞Ｂ１４６８１－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＨＷＰＹＴ（配列番号８８）
＞Ｂ１４６８９－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＨＷＰＹＴ（配列番号８９）
＞Ｂ１４６９０－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴ（配列番号９０）
＞Ｂ１３００２－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＡＷＰＹＴ（配列番号９１）
＞Ｂ１３００４－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴ（配列番号９２）
＞Ｂ１３００５－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＡＷＰＹＴ（配列番号９３）
＞Ｂ１４０３２－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＱＡＳＱＤＩＰＴＦＬＡ（配列番号９４）
＞Ｂ１５０１２－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＴＩＰＳＦＬＮ（配列番号９５）
＞Ｂ１５０１４－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＤＩＰＫＦＬＡ（配列番号９６）
＞Ｂ１５０１６－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＴＩＰＳＦＬＮ（配列番号９７）
＞Ｂ１５０２２－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＳＩＰＳＦＬＮ（配列番号９８）
＞Ｂ１５０２４－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＳＩＰＴＦＬＮ（配列番号９９）
＞Ｂ１５０４１－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＳＩＰＳＦＬＮ（配列番号１００）
＞Ｂ１５０７４－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＴＩＰＳＦＬＮ（配列番号１０１）
＞Ｂ１５０８２－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＴＩＰＳＦＬＮ（配列番号１０２）
＞Ｂ１４０３２－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＡＡＳＳＬＱＳＧＶ（配列番号１０３）
＞Ｂ１５０１２－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＡＡＳＴＬＱＳＧＶ（配列番号１０４）
＞Ｂ１５０１４－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＡＡＳＴＬＱＳＧＶ（配列番号１０５）
＞Ｂ１５０１６－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＡＡＳＳＬＱＳＧＶ（配列番号１０６）
＞Ｂ１５０２２－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＡＡＳＴＬＱＳＧＶ（配列番号１０７）
＞Ｂ１５０２４－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＡＡＳＴＬＱＳＧＶ（配列番号１０８）
＞Ｂ１５０４１－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＡＡＳＳＬＱＳＧＶ（配列番号１０９）

＞Ｂ１５０７４－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＡＡＳＴＬＱＳＧＶ（配列番号１１０）
＞Ｂ１５０８２－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＡＡＳＳＬＱＳＧＶ（配列番号１１１）
＞Ｂ１４０３２－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＶＳＷＰＲＧＦＴ（配列番号１１２）
＞Ｂ１５０１２－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＨＹＳＳＷＰＲＧＦＴ（配列番号１１３）
＞Ｂ１５０１４－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＨＹＶＳＷＰＲＱＦＴ（配列番号１１４）
＞Ｂ１５０１６－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＨＹＴＳＷＰＲＱＦＴ（配列番号１１５）
＞Ｂ１５０２２－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＳＳＷＰＲＬＦＴ（配列番号１１６）
＞Ｂ１５０２４－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＨＹＶＳＷＰＲＬＦＴ（配列番号１１７）
＞Ｂ１５０４１－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＨＹＩＳＷＰＲＱＦＴ（配列番号１１８）
＞Ｂ１５０７４－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＨＹＩＳＷＰＲＶＦＴ（配列番号１１９）
＞Ｂ１５０８２－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＨＹＧＳＷＰＲＲＦＴ（配列番号１２０）

【０１６２】

一部の実施形態では、抗体またはその断片は、配列番号１２１～１２５からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬを含み得る：

ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＸ１Ｘ２Ｘ３Ｘ４Ｘ５ＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＸ６Ｘ７Ｘ８Ｘ９ＧＸ１０ＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＸ１１ＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１２１）：

Ｘ１：Ｇ　Ｓ
Ｘ２：Ｉ　Ｖ
Ｘ３：Ｅ　Ｇ　Ｓ
Ｘ４：Ｋ　Ｐ　Ｓ
Ｘ５：Ｆ　Ｗ　Ｙ
Ｘ６：Ｎ　Ｓ
Ｘ７：Ｌ　Ｒ
Ｘ８：Ａ　Ｅ
Ｘ９：Ｓ　Ｔ
Ｘ１０：Ｉ　Ｖ
Ｘ１１：Ａ　Ｓ　Ｙ

ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＸ１ＳＶＤＦＸ２ＧＸ３ＳＦＬＸ４ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＸ５Ｘ６Ｘ７Ｘ８ＧＸ９ＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＸ１０ＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１２２）：

Ｘ１：Ｅ　Ｑ
Ｘ２：Ｆ　Ｈ　Ｙ
Ｘ３：Ｉ　Ｋ
Ｘ４：Ａ　Ｄ
Ｘ５：Ｎ　Ｓ

X６：Ｌ　Ｒ
X７：Ａ　Ｅ
X８：Ｓ　Ｔ
X９：Ｉ　Ｖ
X１０：Ａ　Ｈ　Ｓ　Ｙ

ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣX１ＡＳＱX２ＩＰX３ＦＬX４ＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳX５ＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱX６ＹX７ＳＷＰＲX８ＦＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１２３）：

X１：Ｑ　Ｒ
X２：Ｄ　Ｓ　Ｔ
X３：Ｋ　Ｓ　Ｔ
X４：Ａ　Ｎ
X５：Ｓ　Ｔ
X６：Ｈ　Ｑ
X７：Ｇ　Ｉ　Ｓ　Ｔ　Ｖ
X８：Ｇ　Ｌ　Ｑ　Ｒ　Ｖ

ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧX１ＳX２X３ＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮX４X５ＴＧX６ＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤX７ＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１２４）：

X１：Ｉ　Ｖ
X２：Ｐ　Ｓ
X３：Ｗ　Ｙ
X４：Ｌ　Ｒ
X５：Ａ　Ｅ
X６：Ｉ　Ｖ
X７：Ａ　Ｓ

ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱX１ＩＰＳＦＬＮＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＨＹX２ＳＷＰＲＱＦＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１２５）：

X１：Ｓ　Ｔ
X２：Ｉ　Ｔ

【０１６３】

一部の実施形態では、配列番号１２１～１２２、および１２４からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬを有する抗体またはその断片は、ヒトおよびサルＰＤ－Ｌ１と交差反応性を示す。ある特定の実施形態では、配列番号１２３および１２５からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬを有する抗体またはその断片は、ヒト、サルおよびマウスＰＤ－Ｌ１と交差反応性を示す。

【０１６４】

様々な実施形態では、抗体またはその断片は、配列番号１６４および１６７からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｈ１、配列番号１６５および１６８からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｈ２、ならびに／または配列番号１６６および１６９からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＶＲ＿Ｈ３をさらに含み得る：

ＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶ（配列番号１６４）

ＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶ（配列番号１６５）
ＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹ（配列番号１６６）
ＹＳＩＳＳＧＹＹＷＧＷＩ（配列番号１６７）
ＩＧＩＩＹＰＳＧＧＧＴＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶ（配列番号１６８）
ＡＲＧＧＧＬＧＦＤＹ（配列番号１６９）

【０１６５】

一部の実施形態では、抗体またはその断片は、配列番号１２６～１２７からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＨをさらに含む。実施形態では、抗体またはその断片は、配列番号１２８～１６３からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＶＬを含み得る。これらの配列は、Ｆａｂの形態であり得る。

＞Ｂ１４０３２－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＳＩＳＳＧＹＹＷＧＷＩＲＱ
ＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＰＳＧＧＧＴＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬ
ＹＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＧＧＬＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１２７）
＞Ｂ１４０３２－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＱＡＳＱＤＩＰＴＦＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＶＳＷＰＲＧＦＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１２８）

＞Ｂ１４０３３－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１２６）
＞Ｂ１４０３３－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＧＳＦＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＹＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１２９）

＞Ｂ１４６１４－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６１４－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＤＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１３０）

＞Ｂ１４６１５－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６１５－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＡＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ

ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＨＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１３１）

＞Ｂ１４６１７－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６１７－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＦＦＧＫＳＦＬＡＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１３２）

＞Ｂ１４６２２－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６２２－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＤＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１３３）

＞Ｂ１４６２７－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６２７－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＶＳＳＷＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１３４）

＞Ｂ１４６３１－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６３１－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＦＦＧＫＳＦＬＡＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＥＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＨＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１３５）

＞Ｂ１４６３３－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ

（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６３３－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＦＨＧＩＳＦＬＡＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＨＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１３６
）

＞Ｂ１４６３４－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６３４－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＶＳＰＹＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＥＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＡＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１３７）

＞Ｂ１４６３８－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６３８－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＶＧＳＩＹＬＧＷＹＱＱＫ
ＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱ
ＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１３８）

＞Ｂ１４６４２－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６４２－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＡＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＡＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１３９
）

＞Ｂ１４６４４－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６４４－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＡＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＹＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１４０
）

＞Ｂ１４６４５－ＶＨ

ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６４５－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＤＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＥＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＡＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１４１
）

＞Ｂ１４６５０－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６５０－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＤＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＨＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１４２
）

＞Ｂ１４６５１－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６５１－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＦＨＧＫＳＦＬＡＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＨＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１４３
）

＞Ｂ１４６５２－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６５２－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＶＳＰＷＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＡＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１４４）

＞Ｂ１４６５４－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６５４－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＶＳＰＹＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ

ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＡＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１４５）

＞Ｂ１４６５８－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６５８－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＶＤＦＨＧＫＳＦＬＤＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１４６
）

＞Ｂ１４６６５－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６６５－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＡＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１４７
）

＞Ｂ１４６７３－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６７３－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＡＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１４８
）

＞Ｂ１４６７４－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６７４－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＥＫＷＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＡＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１４９）

＞Ｂ１４６８１－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）

＞Ｂ１４６８１－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＶＤＦＨＧＩＳＦＬＤＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＨＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１５０
）

＞Ｂ１４６８９－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６８９－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＶＤＦＹＧＫＳＦＬＤＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＳＬＥＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＨＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１５１
）

＞Ｂ１４６９０－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１４６９０－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＶＤＦＨＧＩＳＦＬＤＷＹ
ＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＥＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１５２
）

＞Ｂ１５０１２－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＳＩＳＳＧＹＹＷＧＷＩＲＱ
ＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＰＳＧＧＧＴＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬ
ＹＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＧＧＬＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配
列番号１２７）
＞Ｂ１５０１２－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＴＩＰＳＦＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＴＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＨＹＳＳＷＰＲＧＦＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１５３）

＞Ｂ１５０１４－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＳＩＳＳＧＹＹＷＧＷＩＲＱ
ＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＰＳＧＧＧＴＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬ
ＹＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＧＧＬＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配
列番号１２７）
＞Ｂ１５０１４－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＩＰＫＦＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＴＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＨＹＶＳＷＰＲＱＦＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１５４）

＞Ｂ１５０１６－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＳＩＳＳＧＹＹＷＧＷＩＲＱ

ＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＰＳＧＧＧＴＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬ
ＹＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＧＧＬＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１２７）
＞Ｂ１５０１６－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＴＩＰＳＦＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＨＹＴＳＷＰＲＱＦＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１５５）

＞Ｂ１５０２２－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＳＩＳＳＧＹＹＷＧＷＩＲＱ
ＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＰＳＧＧＧＴＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬ
ＹＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＧＧＬＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１２７）
＞Ｂ１５０２２－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＰＳＦＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＴＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＳＳＷＰＲＬＦＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１５６）

＞Ｂ１５０２４－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＳＩＳＳＧＹＹＷＧＷＩＲＱ
ＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＰＳＧＧＧＴＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬ
ＹＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＧＧＬＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１２７）
＞Ｂ１５０２４－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＰＴＦＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＴＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＨＹＶＳＷＰＲＬＦＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１５７）

＞Ｂ１５０４１－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＳＩＳＳＧＹＹＷＧＷＩＲＱ
ＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＰＳＧＧＧＴＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬ
ＹＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＧＧＬＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１２７）
＞Ｂ１５０４１－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＰＳＦＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＨＹＩＳＷＰＲＱＦＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１５８）

＞Ｂ１５０７４－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＳＩＳＳＧＹＹＷＧＷＩＲＱ
ＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＰＳＧＧＧＴＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬ
ＹＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＧＧＬＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１２７）
＞Ｂ１５０７４－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＴＩＰＳＦＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＴＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＨＹＩＳＷＰＲＶＦＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１５９）

＞Ｂ１５０８２－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＳＩＳＳＧＹＹＷＧＷＩＲＱ

ＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＰＳＧＧＧＴＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬ
ＹＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＧＧＬＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１２７）
＞Ｂ１５０８２－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＴＩＰＳＦＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＨＹＧＳＷＰＲＲＦＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１６０）

＞Ｂ１３００２－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１３００２－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＶＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＥＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＡＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１６１）

＞Ｂ１３００４－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１３００４－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＳＰＷＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１６２）

＞Ｂ１３００５－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞Ｂ１３００５－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＶＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＥＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＡＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１６３）
【０１６６】
一部の実施形態では、上記の配列の１つまたはより多くは、ＩｇＧ、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４に変換され得る。例示的なＩｇＧ配列は、以下のＶＨおよび／またはＶＬを有し得る：

＞ＴＹ２１４１８－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞ＴＹ２１４１８－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＶＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＬＥＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ

ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＡＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１６１）

＞ＴＹ２１４１９－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶＲＱＡ
ＰＧＫＧＬＥＷＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＹ
ＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ
（配列番号１２６）
＞ＴＹ２１４１９－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＧＩＳＰＷＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１６２）

＞ＴＹ２１４２０－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＳＩＳＳＧＹＹＷＧＷＩＲＱ
ＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＰＳＧＧＧＴＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬ
ＹＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＧＧＬＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配
列番号１２７）
＞ＴＹ２１４２０－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＴＩＰＳＦＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＨＹＴＳＷＰＲＱＦＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１５５）

＞ＴＹ２１４２１－ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＹＳＩＳＳＧＹＹＷＧＷＩＲＱ
ＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＩＩＹＰＳＧＧＧＴＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬ
ＹＬＱＬＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＧＧＬＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配
列番号１２７）
＞ＴＹ２１４２１－ＶＬ
ＤＩＱＬＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＳＩＰＳＦＬＮＷＹＱＱＫＰ
ＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＳＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰ
ＥＤＦＡＴＹＹＣＱＨＹＩＳＷＰＲＱＦＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１５８）

【０１６７】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合断片は、以下のＨＶＲ領域配列（例えば、ＩｇＧ中）の１つまたはより多くを含み得る：

＞ＴＹ２１４１８－ＨＶＲ＿Ｈ１
ＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶ（配列番号１６４）
＞ＴＹ２１４１８－ＨＶＲ＿Ｈ２
ＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶ（配列番号１６５）
＞ＴＹ２１４１８－ＨＶＲ＿Ｈ３
ＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹ（配列番号１６６）
＞ＴＹ２１４１８－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＧＶＳＳＹＬＡ（配列番号３７）
＞ＴＹ２１４１８－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＮＬＥＴＧＶ（配列番号６４）
＞ＴＹ２１４１８－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＡＷＰＹＴ（配列番号９１）

＞ＴＹ２１４１９－ＨＶＲ＿Ｈ１
ＹＴＦＳＮＹＧＩＨＷＶ（配列番号１６４）

＞ＴＹ２１４１９－ＨＶＲ＿Ｈ２
ＩＧＷＩＹＰＳＧＧＧＴＫＹＡＱＫＦＱＧＲＶ（配列番号１６５）
＞ＴＹ２１４１９－ＨＶＲ＿Ｈ３
ＡＲＥＧＧＧＹＧＹＡＬＤＹ（配列番号１６６）
＞ＴＹ２１４１９－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＧＩＳＰＷＬＡ（配列番号３８）
＞ＴＹ２１４１９－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＤＡＳＮＲＡＴＧＩ（配列番号６５）
＞ＴＹ２１４１９－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＱＹＤＳＷＰＹＴ（配列番号９２）

＞ＴＹ２１４２０－ＨＶＲ＿Ｈ１
ＹＳＩＳＳＧＹＹＷＧＷＩ（配列番号１６７）
＞ＴＹ２１４２０－ＨＶＲ＿Ｈ２
ＩＧＩＩＹＰＳＧＧＧＴＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶ（配列番号１６８）
＞ＴＹ２１４２０－ＨＶＲ＿Ｈ３
ＡＲＧＧＧＬＧＦＤＹ（配列番号１６９）
＞ＴＹ２１４２０－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＴＩＰＳＦＬＮ（配列番号９７）
＞ＴＹ２１４２０－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＡＡＳＳＬＱＳＧＶ（配列番号１０６）
＞ＴＹ２１４２０－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＨＹＴＳＷＰＲＱＦＴ（配列番号１１５）

＞ＴＹ２１４２１－ＨＶＲ＿Ｈ１
ＹＳＩＳＳＧＹＹＷＧＷＩ（配列番号１６７）
＞ＴＹ２１４２１－ＨＶＲ＿Ｈ２
ＩＧＩＩＹＰＳＧＧＧＴＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶ（配列番号１６８）
＞ＴＹ２１４２１－ＨＶＲ＿Ｈ３
ＡＲＧＧＧＬＧＦＤＹ（配列番号１６９）
＞ＴＹ２１４２１－ＨＶＲ＿Ｌ１
ＲＡＳＱＳＩＰＳＦＬＮ（配列番号１００）
＞ＴＹ２１４２１－ＨＶＲ＿Ｌ２
ＡＡＳＳＬＱＳＧＶ（配列番号１０９）
＞ＴＹ２１４２１－ＨＶＲ＿Ｌ３
ＹＣＱＨＹＩＳＷＰＲＱＦＴ（配列番号１１８）

【０１６８】

ある特定の状況において、全体抗体よりもむしろ抗体断片を使用することに利点がある。より小さい断片サイズは迅速なクリアランスを可能とし、固形腫瘍への向上したアクセスに繋がり得る。

【０１６９】

抗体断片の生産のために様々な技術が開発されてきた。伝統的に、これらの断片は、インタクトな抗体のタンパク質消化分解を介して得られた（例えば、Morimoto et al., Ｊ Biochem Biophys. Method. 24:107-117 (1992);およびBrennan et al., Science 229:81 (1985)を参照）。しかしながら、これらの断片は、現在では、組換え宿主細胞により直接的に産生することができる。Ｆａｂ、ＦｖおよびｓｃＦｖ抗体断片は全て、大腸菌において発現および分泌され得るため、大量のこれらの断片の簡易な生産が可能である。抗体断片は、上記の抗体ファージライブラリーから単離することができる。あるいは、Ｆａｂ’－ＳＨ断片は、大腸菌から直接的に回収され、化学的に結合されてＦ（ａｂ’）２断片を形成し得る（Carter et al., Bio/Technology 10:163-167 (1992)）。別のアプローチに

よれば、Ｆ（ａｂ’）２断片は、組換え宿主細胞培養物から直接的に単離され得る。増加したｉｎ　ｖｉｖｏ半減期を有するＦａｂおよびＦ（ａｂ’）２が米国特許第５，８６９，０４６号明細書に記載されている。他の実施形態では、選択される抗体は一本鎖Ｆｖ断片（ｓｃＦｖ）である。国際公開第９３／１６１８５号パンフレット；米国特許第５，５７１，８９４号明細書および米国特許第５，５８７，４５８号明細書を参照のこと。抗体断片はまた、例えば、米国特許第５，６４１，８７０号明細書に記載されるような「直鎖状抗体」であってもよい。そのような直鎖状抗体断片は、単一特異性または二重特異性であってもよい。

【０１７０】

二重特異性および多重特異性抗体

二重特異性抗体（ＢｓＡｂ）は、同じまたは別のタンパク質上のエピトープを含む、少なくとも２つの異なるエピトープに対して結合特異性を有する抗体である。あるいは、一方のアームは標的抗原に結合することができ、別のアームは、標的抗原発現細胞に対する細胞防御機構を集中および局在化させるように、Ｔ細胞受容体分子（例えば、ＣＤ３）、またはＩｇＧについてＦｃ受容体（ＦｃγＲ）、例えば、ＦｃγＲ１（ＣＤ６４）、ＦｃγＲＩＩ（ＣＤ３２）およびＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）などの白血球上の誘発性分子に結合するアームと組み合わせられ得る。そのような抗体は、全長抗体または抗体断片（例えば、Ｆ（ａｂ’）２二重特異性抗体）に由来し得る。

【０１７１】

二重特異性抗体はまた、標的抗原を発現する細胞に細胞傷害剤を局在化させるために、使用されてもよい。そのような抗体は、所望の抗原に結合する一方のアーム、および細胞傷害剤（例えば、サポリン、抗インターフェロン－α、ビンカアルカロイド（vinca alkoloid）、リシンＡ鎖、メトトレキサートまたは放射活性同位体ハプテン）に結合する別のアームを有する。公知の二重特異性抗体の例としては、抗ＥｒｂＢ２／抗ＦｃｇＲＩＩＩ（国際公開第９６／１６６７３号パンフレット）、抗ＥｒｂＢ２／抗ＦｃｇＲＩ（米国特許第５，８３７，２３４号明細書）、抗ＥｒｂＢ２／抗ＣＤ３（米国特許第５，８２１，３３７号明細書）が挙げられる。

【０１７２】

二重特異性抗体を作製する方法は当該技術分野において公知である。全長二重特異性抗体の従来の作製は２つの免疫グロブリン重鎖／軽鎖ペアの共発現に基づいており、２つの鎖は異なる特異性を有する。Millstein et al., Nature, 305:537-539 (1983)。免疫グロブリン重鎖および軽鎖のランダムな組合せのため、これらのハイブリドーマ（クアドローマ）は、１０の異なる抗体分子の潜在的な混合物を産生し、そのうちの１つのみが正しい二重特異性構造を有する。アフィニティークロマトグラフィーステップにより通常行われる正しい分子の精製はかなり面倒であり、生成物の収率は低い。類似した手順が国際公開第９３／０８８２９号パンフレットおよびTraunecker et al., EMBO J., 10:3655-3659 (1991)に開示されている。

【０１７３】

異なるアプローチによれば、所望の結合特異性を有する抗体可変ドメイン（抗体－抗原組合せ部位）は、免疫グロブリン定常ドメイン配列に融合される。好ましくは、融合物は、ヒンジ、ＣＨ２、およびＣＨ３領域の少なくとも一部分を含む、免疫グロブリン重鎖定常ドメインを有する。融合物の少なくとも１つに存在する、軽鎖結合のために必要な部位を含有する第１の重鎖定常領域（ＣＨ１）を有することが好ましい。免疫グロブリン重鎖融合物および、所望の場合、免疫グロブリン軽鎖をコードするＤＮＡは、別々の発現ベクターに挿入され、好適な宿主生物に共トランスフェクトされ（ｃｏ－ｔｒａｎｓｆｅｃｔｅｄ）る。これは、構築において使用される３つのポリペプチド鎖の不均等な比率が最適な収率をもたらす場合の実施形態において、３つのポリペプチド断片の相互の割合の調整において大きい柔軟性を提供する。しかしながら、等しい比で少なくとも２つのポリペプチド鎖の発現が高い収率を結果としてもたらす場合、または比が特に意義を持たない場合、１つの発現ベクター中に２つまたは３つ全てのポリペプチド鎖のコーディング配列を挿

入することが可能である。

【０１７４】

このアプローチの好ましい実施形態では、二重特異性抗体は、一方のアーム中の第１の結合特異性を有するハイブリッド免疫グロブリン重鎖、および他のアーム中のハイブリッド免疫グロブリン重鎖－軽鎖ペア（第２の結合特異性を提供する）から構成される。この非対称構造は、二重特異性分子の１つの半分においてのみ免疫グロブリン軽鎖が存在することにより容易な分離方法が提供されるので、不要な免疫グロブリン鎖の組合せからの所望の二重特異性化合物の分離を容易にする。このアプローチは国際公開第９４／０４６９０号パンフレットに開示されている。二重特異性抗体の生成のさらなる詳細については、例えば、Suresh et al., Methods in Enzymology 121: 210 (1986)を参照のこと。

【０１７５】

国際公開第９６／２７０１１号パンフレットまたは米国特許第５，７３１，１６８号明細書に記載の別のアプローチによれば、抗体分子のペアの間の境界面は、組換え細胞培養物から回収されるヘテロ二量体のパーセンテージを最大化するように操作され得る。好ましい境界面は、抗体定常ドメインのＣＨ３領域の少なくとも一部分を含む。この方法では、第１の抗体分子の境界面からの１つまたはより多くの小さなアミノ酸側鎖は、より大きい側鎖（例えば、チロシンまたはトリプトファン）で置換される。大きなアミノ酸側鎖をより小さなアミノ酸側鎖（例えば、アラニンまたはスレオニン）で置換することにより、大きな側鎖と同一または類似のサイズの代償的な「空洞（ｃａｖｉｔｉｅｓ）」が第２の抗体分子の境界面に作製される。これは、ホモ二量体などの他の不要な最終生成物よりもヘテロ二量体の収率を増加させる機序を提供する。

【０１７６】

抗体断片から二重特異性抗体を生成する技術は文献に記載されている。例えば、二重特異性抗体は、化学的結合を使用して調製され得る。Brennan et al., Science 229: 81 (1985)は、インタクトな抗体がタンパク質分解により切断されてＦ（ａｂ’）２断片を生成する手順を記載する。ビシナルジチオールを安定化させ、かつ分子間ジスルフィド形成を防止するために、これらの断片はジチオール錯化剤亜ヒ酸ナトリウムの存在下で還元される。生成されたＦａｂ’断片は次にチオニトロベンゾエート（ＴＮＢ）誘導体に変換される。Ｆａｂ’－ＴＮＢ誘導体の１つは次にＦａｂ’－ＴＮＢ誘導体に再変換されて二重特異性抗体を形成する。生成された二重特異性抗体は、酵素の選択的固定化用の剤として使用され得る。

【０１７７】

Ｆａｂ’断片は、大腸菌から直接的に回収され、化学的に結合されて二重特異性抗体を形成してもよい。Shalaby et al., J. Exp. Med. 175: 217-225 (1992)は、完全ヒト化二重特異性抗体Ｆ（ａｂ’）２分子の産生を記載する。各Ｆａｂ’断片は大腸菌から別々に分泌され、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの特異的化学的結合に供されて二重特異性抗体を形成した。そのようにして形成された二重特異性抗体は、ＥｒｂＢ２受容体を過剰発現する細胞および正常なヒトＴ細胞に結合することができた他に、ヒト乳房腫瘍標的に対するヒト細胞傷害性リンパ球の溶解作用を誘発することができた。

【０１７８】

組換え細胞培養物から直接的に二価抗体断片を作成し単離する様々な技術が記載されている。例えば、二価ヘテロ二量体がロイシンジッパーを使用して作製されている。Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992)。ＦｏｓおよびＪｕｎタンパク質からのロイシンジッパーペプチドが遺伝子融合により２つの異なる抗体のＦａｂ’部分に結合された。抗体ホモ二量体をヒンジ領域において還元して単量体が形成され、次に再酸化して抗体ヘテロ二量体が形成された。Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 6444-6448 (1993)に記載された「ダイアボディ」技術は、二重特異性／二価抗体断片を作製するための代替的な機構を提供した。断片は、同じ鎖上で２つのドメイン間のペア形成を可能とするには短すぎるリンカーにより軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）に接続された重鎖可変ドメイン（ＶＨ）を含む。したがって、一方の断片のＶＨおよびＶＬドメインは別

の断片の相補的なＶＬおよびＶＨドメインとペア形成することを強いられ、それにより、２つの抗原結合部位が形成される。一本鎖Ｆｖ（ｓＦｖ）二量体の使用により二重特異性／二価抗体断片を作製する別の戦略もまた報告されている。Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994)を参照のこと。

【０１７９】

２より大きい価数を有する抗体が想定される。例えば、三重特異性抗体が調製され得る。Tutt et al., J. Immunol. 147: 60 (1991)。

【０１８０】

例示的な二重特異性抗体は、所与の分子上の２つの異なるエピトープに結合してもよい。あるいは、特定のタンパク質を発現する細胞に細胞防御機構を集中させるように、抗タンパク質アームは、Ｔ細胞受容体分子（例えば、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ２８もしくはＢ７）、またはＩｇＧについてＦｃ受容体（ＦｃγＲ）、例えば、ＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）、ＦｃγＲＩＩ（ＣＤ３２）およびＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）などの白血球上の誘発性分子に結合するアームと組み合わせられてもよい。二重特異性抗体はまた、特定のタンパク質を発現する細胞に細胞傷害剤を局在化させるために使用されてもよい。そのような抗体は、タンパク質結合アームおよび細胞傷害剤または放射性核種キレーター、例えば、ＥＯＴＵＢＥ、ＤＰＴＡ、ＤＯＴＡもしくはＴＥＴＡに結合するアームを有する。目的の別の二重特異性抗体は、目的のタンパク質に結合し、組織因子（ＴＦ）にさらに結合する。

【０１８１】

イムノコンジュゲート

本開示は、がんを治療するための細胞毒または化学療法剤などの治療部分に共役したヒト抗ＰＤ－Ｌ１抗体（「イムノコンジュゲート」）を包含する。本明細書において使用される場合、「イムノコンジュゲート」という用語は、細胞毒、放射性剤、サイトカイン、インターフェロン、標的もしくはレポーター部分、酵素、毒素、ペプチドもしくはタンパク質または治療剤に化学的または生物学的に結合された抗体を指す。抗体は、その標的に結合できる限り、分子の任意の位置において細胞毒、放射性剤、サイトカイン、インターフェロン、標的もしくはレポーター部分、酵素、毒素、ペプチドまたは治療剤に結合していてもよい。イムノコンジュゲートの例としては、抗体薬物コンジュゲート（antibody drug conjudages）および抗体－毒素融合タンパク質が挙げられる。一実施形態では、剤は、ＰＤ－Ｌ１に対する第２の異なる抗体であってもよい。ある特定の実施形態では、抗体は、腫瘍細胞またはウイルス感染細胞に特異的な剤に共役していてもよい。抗ＰＤ－Ｌ１抗体に共役していてもよい治療部分の種類は、治療される状態および達成されるべき所望の治療効果を考慮に入れる。イムノコンジュゲートを形成するために好適な剤の例は当該技術分野において公知であり、例えば、国際公開第０５／１０３０８１号パンフレットを参照のこと。

【０１８２】

エフェクター機能工学

例えば、抗体の抗原依存性細胞媒介性細胞傷害性（antigen-dependent cell-mediated cytotoxicity）（ＡＤＣＣ）および／または補体依存性細胞傷害性（ＣＤＣ）を改変（例えば、増進または除去）するように、Ｆｃエフェクター機能に関して本開示の抗体を改変することが望ましいことがある。好ましい実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体のＦｃエフェクター機能は低減または除去される。これは、抗体のＦｃ領域に１つまたはより多くのアミノ酸置換を導入することにより達成されてもよい。あるいは、またはさらに、システイン残基は、Ｆｃ領域に導入されてもよく、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が可能となる。そのようにして生成されるホモ二量体抗体は、向上した内部移行能力ならびに／または増加した補体媒介性細胞殺傷および抗体依存性細胞傷害性（ＡＤＣＣ）を有してもよい。Caron et al., J. Exp Med. 176:1191-1195 (1992)およびShopes, B. J. Immunol. 148:2918-2922 (1992)を参照のこと。増進した抗腫瘍活性を有するホモ二量体抗体はまた、Wolff et al., Cancer Research 53:2560-2565 (1993)に記載されるようなヘテロ二官能性クロスリンカーを使用して調製されてもよい。あるいは、二重Ｆ

ｃ領域を有し、かつそれにより増進した補体溶解およびＡＤＣＣ能力を有してもよい抗体が設計され得る。Stevenson et al., Anti-Cancer Drug Design 3:219-230 (1989)を参照のこと。

【０１８３】

抗体の血清半減期を増加させるために、例えば、米国特許第５，７３９，２７７号明細書に記載されるように抗体（特に抗体断片）にサルベージ受容体結合エピトープを組み込んでもよい。本明細書において使用される場合、「サルベージ受容体結合エピトープ」という用語は、ＩｇＧ分子（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４）のｉｎ　ｖｉｖｏ血清半減期の増加に関与するＩｇＧ分子のＦｃ領域のエピトープを指す。

【０１８４】

他のアミノ酸配列改変

本明細書に記載の抗体のアミノ酸配列改変が想定される。例えば、抗体の結合親和性および／または他の生物学的特性を向上させることが望ましいことがある。抗体のアミノ酸配列バリアントは、抗体核酸に適切なヌクレオチド変化を導入すること、またはペプチド合成により調製される。そのような改変としては、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基の欠失および／または挿入および／または置換が挙げられる。最終構築物が所望の特徴を有する限り、最終構築物に達するように欠失、挿入、および置換の任意の組合せが行われる。アミノ酸の変更はまた、グリコシル化部位の数または位置の変化などの、抗体の翻訳後プロセシングを変化させることがある。

【０１８５】

突然変異誘発のために好ましい位置である抗体のある特定の残基または領域の同定のために有用な方法は、Cunningham and Wells in Science, 244:1081-1085 (1989)に記載されるように「アラニンスキャニング突然変異誘発」と呼ばれる。ここでは、残基または標的残基のグループが同定され（例えば、ａｒｇ、ａｓｐ、ｈｉｓ、ｌｙｓ、およびｇｌｕのような荷電残基）、中性のまたは負に荷電したアミノ酸（最も好ましくはアラニンまたはポリアラニン）により置換され、アミノ酸抗原の相互作用に影響を与える。置換に対する機能的な感受性を実証するアミノ酸位置は次に、置換の部位にさらなるバリアントまたは他のバリアントを導入することにより改良される。そのため、アミノ酸配列の変異を導入するための部位は予め決定されるが、突然変異の性質自体は予め決定される必要はない。例えば、所与の部位における突然変異の性能を解析するために、ａｌａスキャニングまたはランダム突然変異誘発が標的コドンまたは領域において実行され、発現された抗体バリアントが所望の活性についてスクリーニングされる。

【０１８６】

アミノ酸配列挿入としては、１残基から１００またはより多くの残基を含有するポリペプチドまでの長さのアミノおよび／またはカルボキシル末端融合物の他に、単一または複数のアミノ酸残基の配列内挿入が挙げられる。末端挿入の例としては、Ｎ末端メチオニル残基を有する抗体または細胞傷害性ポリペプチドに融合した抗体が挙げられる。抗体分子の他の挿入変異体としては、酵素（例えば、ＡＤＥＰＴのため）または抗体の血清半減期を増加させるポリペプチドへの抗体のＮまたはＣ末端に対する融合物が挙げられる。

【０１８７】

別の種類のバリアントはアミノ酸置換バリアントである。これらのバリアントは、異なる残基により置換された抗体分子中の少なくとも１つのアミノ酸残基を有する。置換突然変異誘発のために最も関心対象となる部位としては超可変領域が挙げられるが、ＦＲの改変もまた想定される。保存的置換を、以下の表１に「好ましい置換」の見出しの下で示す。そのような置換が生物学的活性の変化を結果としてもたらす場合、表１において「例示的な置換」と命名される、またはアミノ酸クラスに関してさらに以下に記載される、より実質的な変化が導入され、生成物がスクリーニングされてもよい。

【表４】

表１．アミノ酸置換

元々の残基	例示的な置換	好ましい置換
Ala (A)	val; leu; ile	val
Arg (R)	lys; gln; asn	lys
Asn (N)	gln; his; asp, lys; arg	gln
Asp (D)	glu; asn	glu
Cys (C)	ser; ala	ser
Gln (Q)	asn; glu	asn
Glu (E)	asp; gln	asp
Gly (G)	ala	ala
His (H)	asn; gln; lys; arg	arg
Ile (I)	leu; val; met; ala; phe;	leu
	ノルロイシン	
Leu (L)	ノルロイシン; ile; val; met;	ile
	ala; phe	
Lys (K)	arg; gln; asn	arg
Met (M)	leu; phe; ile	leu
Phe (F)	leu; val; ile; ala; tyr	tyr
Pro (P)	Ala	ala
Ser (S)	Thr	thr
Thr (T)	Ser	ser
Trp (W)	tyr; phe	tyr
Tyr (Y)	trp; phe; thr; ser	phe
Val (V)	ile; leu; met; phe; ala;	leu
	ノルロイシン	

【０１８８】

抗体の生物学的特性における実質的な改変は、（ａ）置換の領域におけるポリペプチド骨格の構造、例えば、シート状もしくはらせん状構造、（ｂ）標的部位における分子の電荷もしくは疎水性、または（ｃ）側鎖のバルクの維持において効果が顕著に異なる置換を選択することにより達成される。天然に存在する残基は、共通の側鎖特性に基づいてグループに分けられる：

（１）疎水性：ノルロイシン、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ；

（２）中性親水性：Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ；

（３）酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ；

（４）塩基性：Ａｓｎ、Ｇｌｎ、Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ；

（５）鎖配向に影響を及ぼす残基：Ｇｌｙ、Ｐｒｏ；および
（６）芳香族：Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ。
【０１８９】
非保存的置換は、これらの１つのクラスのメンバーを別のクラスのものに交換することを伴う。
【０１９０】
抗体の適切なコンフォメーションの維持に関与しない任意のシステイン残基もまた、分子の酸化安定性を向上させかつ異常な架橋を防止するために、一般的にセリンで置換されてもよい。反対に、その安定性を向上させるためにシステイン結合が抗体に付加されてもよい（特に、抗体がＦｖ断片などの抗体断片である場合）。
【０１９１】
特に好ましい種類の置換バリアントは、親抗体（例えば、ヒト化またはヒト抗体）の１つまたはより多くの超可変領域残基を置換することを伴う。概して、さらなる開発のために選択されることで得られるバリアントは、その生成の由来となる親抗体と比べて向上した生物学的特性を有する。そのような置換バリアントを生成するための簡便なやり方は、ファージディスプレイを使用する親和性成熟を伴う。簡潔に述べれば、いくつかの超可変領域部位（例えば、６～７の部位）が、各部位における全ての可能なアミノ置換を生成するように突然変異される。そのようにして生成される抗体バリアントは、各糸状ファージ粒子内にパッケージングされたＭ１３の遺伝子ＩＩＩ生成物への融合物として該粒子から一価の様式で提示される。ファージの提示バリアントは次に、本明細書に開示されるように生物学的活性（例えば、結合親和性）についてスクリーニングされる。改変のための候補超可変領域部位を同定するために、アラニンスキャニング突然変異誘発を行って、抗原結合に顕著に寄与する超可変領域残基を同定することができる。あるいは、またはさらに、抗原－抗体複合体の結晶構造を解析して、抗体とその標的（例えば、ＰＤ－Ｌ１、Ｂ７．１）との間の接触点を同定することが有益なことがある。そのような接触残基および隣接する残基は、本明細書に詳述される技術により置換のための候補となる。そのようなバリアントが生成されたら、バリアントのパネルは本明細書に記載されるようなスクリーニングに供され、１つまたはより多くの関連するアッセイにおいて優れた特性を有する抗体は、さらなる開発のために選択されてもよい。
【０１９２】
抗体の別の種類のアミノ酸バリアントは、抗体の元々のグリコシル化パターンを変化させる。変化させることは、抗体中に見出される１つもしくはより多くの炭水化物部分を欠失させること、および／または抗体中に存在しない１つもしくはより多くのグリコシル化部位を付加することを意味する。
【０１９３】
抗体のグリコシル化は、通常は、Ｎ結合型またはＯ結合型のいずれかである。Ｎ結合型は、アスパラギン残基の側鎖への炭水化物部分の付着（ａｔｔａｃｈｍｅｎｔ）を指す。トリペプチド配列アスパラギン－Ｘ－セリンおよびアスパラギン－Ｘ－スレオニン（Ｘは、プロリンを除く任意のアミノ酸である）は、アスパラギン側鎖への炭水化物部分の酵素による付着のための認識配列である。そのため、ポリペプチド中のこれらのトリペプチド配列のいずれかの存在は、潜在的なグリコシル化部位を生成する。Ｏ結合型グリコシル化は、ヒドロキシアミノ酸、最も一般的にはセリンまたはスレオニンへの糖Ｎ－アセチルガラクトサミン（N-aceylgalactosamine）、ガラクトース、またはキシロースの１つの付着を指すが、５－ヒドロキシプロリンまたは５－ヒドロキシリジンもまた使用され得る。
【０１９４】
抗体へのグリコシル化部位の付加は、便利に、上記のトリペプチド配列の１つまたはより多くを含有するようにアミノ酸配列を改変させることにより達成される（Ｎ結合型グリコシル化部位の場合）。改変はまた、元々の抗体の配列への１つまたはより多くのセリンまたはスレオニン残基の付加、またはそれによる置換により為されてもよい（Ｏ結合型グリコシル化部位の場合）。

【０１９５】
本開示の抗体に対するアミノ酸配列バリアントをコードする核酸分子は、当該技術分野において公知の様々な方法により調製される。これらの方法としては、天然源からの単離（天然に存在するアミノ酸配列バリアントの場合）または以前に調製されたバリアントもしくは非バリアントバージョンのオリゴヌクレオチド媒介性（もしくは部位特異的）突然変異誘発、ＰＣＲ突然変異誘発、およびカセット突然変異誘発による調製が挙げられるがそれに限定されない。
【０１９６】
他の抗体改変
本開示の抗体は、当該技術分野において公知かつ容易に利用可能な非タンパク質性部分を含有するようにさらに改変され得る。好ましくは、抗体の誘導体化のために好適な部分は水溶性ポリマーである。水溶性ポリマーの非限定的な例としては、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、エチレングリコール／プロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ－１，３－ジオキソラン、ポリ－１，３，６－トリオキサン、エチレン／マレイン酸無水物コポリマー、ポリアミノ酸（ホモポリマーまたはランダムコポリマーのいずれか）、およびデキストランまたはポリ（ｎ－ビニルピロリドン）ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールホモポリマー、ポリプロピレンオキシド／エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール（例えば、グリセロール）、ポリビニルアルコール、ならびにこれらの混合物が挙げられるがそれに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、水中でのその安定性のために、製造において利点を有することがある。ポリマーは任意の分子量であってもよく、分岐または非分岐であってもよい。抗体に付着するポリマーの数は変動してもよく、１以上のポリマーが付着する場合、それらは同じ分子または異なる分子であってよい。一般に、誘導体化のために使用されるポリマーの数および／または種類は、向上させるべき抗体の特定の特性または機能、抗体誘導体が定義された条件下での療法において使用されるかどうかなどが挙げられるが、それに限定されない考慮事項に基づいて決定され得る。そのような技術および他の好適な製剤は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Alfonso Gennaro, Ed., Philadelphia College of Pharmacy and Science (2000)に開示されている。
【０１９７】
抗体の治療的使用
本開示の抗体は、がん、自己免疫疾患もしくはウイルス感染症などの疾患もしくは障害もしくは状態の治療、予防、および／もしくは寛解のため、ならびに／またはそのような疾患、障害もしくは状態と関連する少なくとも１つの症状を寛解させるために有用である。本開示の一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体は、原発性がんまたは再発性がんを患う対象を治療するために有用であり、該がんとしては、例えば、腎細胞癌、前立腺がん、卵巣がん、腎臓がん、結腸直腸がん、胃がん、乳がん、頭頸部がん、非小細胞肺がん、脳がん、多発性骨髄腫、および黒色腫が挙げられる。抗体は、がんの早期ステージまたは後期ステージの症状を治療するために使用されてもよい。一実施形態では、本開示の抗体またはその断片は、転移がんを治療するために使用されてもよい。抗体は、固形腫瘍および血液がんの両方の腫瘍成長の低減または阻害または縮小において有用である。ある特定の実施形態では、抗体は、腫瘍の再発を予防するために使用されてもよい。ある特定の実施形態では、本開示の抗体またはその抗原結合断片を用いる治療は、対象において腫瘍の５０％より高い退縮、６０％より高い退縮、７０％より高い退縮、８０％より高い退縮または９０％より高い退縮をもたらし得る。ある特定の実施形態では、抗体は、がんを患う対象の生存を増加させるために使用されてもよい。
【０１９８】
ある特定の実施形態では、本開示の抗体は、慢性ウイルス感染症を患う対象を治療するために有用である。一部の実施形態では、本開示の抗体は、宿主におけるウイルス力価の減少および／または疲弊したＴ細胞の救済において有用である。一実施形態では、本開示

の抗体またはその抗原結合断片は、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）またはヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）またはＢ／Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ／ＨＣＶ）による感染症を有する患者に治療用量で投与されてもよい。関連する実施形態では、本開示の抗体またはその抗原結合断片は、カニクイザルなどの類人猿対象におけるサル免疫不全ウイルス（ＳＩＶ）による感染症を治療するために使用されてもよい。別の実施形態では、本開示の抗体またはその断片は、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（ＬＣＭＶ）による慢性ウイルス感染症を治療するために使用されてもよい。

【０１９９】

ある特定の実施形態では、本開示の遮断抗体は、がんまたはウイルス感染症を患う対象に治療有効量で投与されてもよい。

【０２００】

ある特定の実施形態では、本開示の抗体は、自己免疫疾患を治療するために有用であり、自己免疫疾患としては、円形脱毛症、自己免疫性肝炎、セリアック病、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、溶血性貧血、炎症性腸疾患、炎症性ミオパチー、多発性硬化症、原発性胆汁性胆管炎、乾癬、関節リウマチ、強皮症、シェーグレン症候群、全身性ループスエリテマトーデス（systemic lupus erthyematosus）、白斑、自己免疫性膵炎、自己免疫性蕁麻疹、自己免疫性血小板減少性紫斑病、クローン病、Ｉ型糖尿病、好酸球性筋膜炎、好酸球性胃腸炎、グッドパスチャー症候群、重症筋無力症、乾癬性関節炎、リウマチ熱、潰瘍性大腸炎、血管炎およびウェゲナー肉芽腫症が挙げられるがそれに限定されない。ある特定の実施形態では、本開示の活性化抗体は、自己免疫疾患を患う対象を治療するために使用されてもよい。

【０２０１】

本開示の１つまたはより多くの抗体は、疾患または障害の症状または状態の１つまたはより多くの重篤度を緩和しまたは予防しまたは減少させるために投与されてもよい。

【０２０２】

がん、および慢性ウイルス感染症などの疾患または障害を発生するリスクがある患者に対して予防的に本開示の１つまたはより多くの抗体を使用することもまた本明細書において想定される。

【０２０３】

本開示のさらなる実施形態では、本発明の抗体は、がん、自己免疫疾患またはウイルス感染症を患う患者を治療するための医薬組成物の調製のために使用される。本開示の別の実施形態では、本発明の抗体は、がん、自己免疫疾患またはウイルス感染症を治療するために有用な、当業者に公知の任意の他の剤または任意の他の療法との補助療法として使用される。

【０２０４】

併用療法

併用療法は、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体、および、本開示の抗体、または本開示の抗体の生物学的に有効な断片と有利に組み合わせることができる任意の追加の治療剤を含んでもよい。

【０２０５】

本開示の抗体は、例えば、腎細胞癌、卵巣がん、前立腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、および黒色腫を含むがんを治療するために使用される１つまたはより多くの抗がん薬物または療法と相乗的に組み合わせられてもよい。腫瘍成長を阻害し、かつ／またはがん患者の生存を増進するために、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体を免疫賦活および／または免疫支援療法と組み合わせて使用することが、本明細書において想定される。免疫賦活療法としては、免疫応答を活性化させるために抑制された免疫細胞に対する「ブレーキの解放」または「アクセルを踏むこと」のいずれかにより免疫細胞活性を増大させる直接的な免疫賦活療法が挙げられる。例としては、他のチェックポイント受容体の標的化、ワクチン接種およびアジュバントが挙げられる。免疫支援モダリティーは、免疫原性の細胞死、炎症を促進することにより腫瘍の抗原性を増加させてもよく、または抗腫瘍免疫応答を促

進する他の間接的な効果を有してもよい。

【０２０６】

例としては、放射線、化学療法、抗血管新生剤、および手術が挙げられる。

【０２０７】

様々な実施形態では、本開示の１つまたはより多くの抗体は、ＰＤ－Ｌ１に対する第２の抗体、ＰＤ－１に対する抗体（例えば、ニボルマブ）、ＬＡＧ－３阻害剤、ＣＴＬＡ－４阻害剤（例えば、イピリムマブ）、ＴＩＭ３阻害剤、ＢＴＬＡ阻害剤、ＴＩＧＩＴ阻害剤、ＣＤ４７阻害剤、別のＴ細胞共阻害因子もしくはリガンドのアンタゴニスト（例えば、ＣＤ－２８、２Ｂ４、ＬＹ１０８、ＬＡＩＲ１、ＩＣＯＳ、ＣＤ１６０もしくはＶＩＳＴＡに対する抗体）、インドールアミン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）阻害剤、血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）アンタゴニスト［例えば、「ＶＥＧＦ－トラップ」、例えば、アフリベルセプト、もしくは米国特許第７，０８７，４１１号明細書に示されるような他のＶＥＧＦ阻害性融合タンパク質、もしくは抗ＶＥＧＦ抗体もしくはその抗原結合断片（例えば、ベバシズマブ、もしくはラニビズマブ）もしくはＶＥＧＦ受容体の小分子キナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、ソラフェニブ、もしくはパゾパニブ）］、Ａｎｇ２阻害剤（例えば、ネスバクマブ）、トランスフォーミング増殖因子ベータ（ＴＧＦ３）阻害剤、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）阻害剤（例えば、エルロチニブ、セツキシマブ）、共刺激性受容体に対するアゴニスト（例えば、グルココルチコイド誘導性ＴＮＦＲ関連タンパク質に対するアゴニスト）、腫瘍特異抗原（例えば、ＣＡ９、ＣＡ１２５、黒色腫関連抗原３（ＭＡＧＥ３）、癌胎児性抗原（ＣＥＡ）、ビメンチン、腫瘍Ｍ２－ＰＫ、前立腺特異的抗原（ＰＳＡ）、ムチン－１、ＭＡＲＴ－１、およびＣＡ１９－９）に対する抗体、ワクチン（例えば、バチルスカルメット－ゲラン、がんワクチン）、抗原提示を増加させるためのアジュバント（例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子）、二重特異性抗体（例えば、ＣＤ３ｘＣＤ２０二重特異性抗体、ＰＳＭＡｘＣＤ３二重特異性抗体）、細胞毒、化学療法剤（例えば、ダカルバジン、テモゾロミド、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシン、ダウノルビシン、シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタビン、メトトレキサート、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、およびビンクリスチン）、シクロホスファミド、放射線療法、ＩＬ－６Ｒ阻害剤（例えば、サリルマブ）、ＩＬ－４Ｒ阻害剤（例えば、デュピルマブ）、ＩＬ－１０阻害剤、サイトカイン、例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－７、ＩＬ－２１、およびＩＬ－１５、抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）（例えば、抗ＣＤ１９－ＤＭ４　ＡＤＣ、および抗ＤＳ６－ＤＭ４　ＡＤＣ）、抗炎症性薬物（例えば、コルチコステロイド、および非ステロイド抗炎症性薬物）、栄養補助食品、例えば、抗酸化剤、またはがんを治療するための任意の緩和ケアと組み合わせて使用されてもよい。ある特定の実施形態では、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、抗腫瘍応答を増大するために樹状細胞ワクチン、腫瘍溶解性ウイルス、腫瘍細胞ワクチンなどを含むがんワクチンと組み合わせて使用されてもよい。本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体と組み合わせて使用され得るがんワクチンの例としては、黒色腫および膀胱がんに対するＭＡＧＥ３ワクチン、乳がんに対するＭＵＣ１ワクチン、脳がん（多形膠芽腫を含む）に対するＥＧＦＲｖ３（例えば、リンドペピムト）、またはＡＬＶＡＣ－ＣＥＡ（ＣＥＡ＋がんのため）が挙げられる。ある特定の実施形態では、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、抗酸化剤などの栄養補助食品またはがんを治療するための任意の緩和ケアと組み合わせて使用されてもよい。

【０２０８】

ある特定の実施形態では、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、長期的に持続する抗腫瘍応答を生成しかつ／またはがんを有する患者の生存を増進する方法において放射線療法と組み合わせて投与されてもよい。一部の実施形態では、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、がん患者に放射線療法を投与する前に、同時にまたは後に投与されてもよい。例えば、放射線療法は、腫瘍病変に１つまたはより多くの用量で投与され、続いて本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体の１つまたはより多くの用量が投与されてもよい。一部の実施形態では、放射線療法は、患者の腫瘍の局所的な免疫原性を増進するため（アジュバント性放射線（adjuvinating

radiation）および／または腫瘍細胞を殺傷するため（切除性放射線）に腫瘍病変に局所的に投与され、続いて本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体が全身投与されてもよい。例えば、頭蓋内放射線は、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体の全身投与と共に脳のがん（例えば、多形膠芽腫）を有する患者に投与されてもよい。ある特定の実施形態では、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、放射線療法および化学療法剤（例えば、テモゾロミド）またはＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、アフリベルセプト）と組み合わせて投与されてもよい。

【０２０９】

本開示の抗体またはその断片は、当該技術分野において公知の１つまたはより多くの抗ウイルス薬物と組み合わせて投与されてもよく、該薬物としては、ジドブジン、ラミブジン、アバカビル、リバビリン、ロピナビル、エファビレンツ、コビシスタット、テノホビル、リルピビリンおよびコルチコステロイドが挙げられるがそれに限定されない。一部の実施形態では、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＬＡＧ３阻害剤、ＣＴＬＡ－４阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、または慢性ウイルス感染症を治療するための別のＴ細胞共阻害因子の任意のアンタゴニストと組み合わせて投与されてもよい。

【０２１０】

本開示のその断片の抗体（The antibodies of fragments thereof）は、自己免疫疾患または障害を治療するために当該技術分野において公知の任意の薬物または療法（例えば、コルチコステロイドおよび他の免疫抑制剤）と組み合わせて使用されてもよく、該疾患または障害としては、円形脱毛症、自己免疫性肝炎、セリアック病、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、溶血性貧血、炎症性腸疾患、炎症性ミオパチー、多発性硬化症、原発性胆汁性胆管炎、乾癬、関節リウマチ、強皮症、シェーグレン症候群、全身性ループスエリテマトーデス（systemic lupus erthyematosus）、白斑、自己免疫性膵炎、自己免疫性蕁麻疹（autoimmune urticaira）、自己免疫性血小板減少性紫斑病、クローン病、Ｉ型糖尿病、好酸球性筋膜炎、好酸球性胃腸炎、グッドパスチャー症候群、重症筋無力症、乾癬性関節炎、リウマチ熱、潰瘍性大腸炎、血管炎およびウェゲナー肉芽腫症が挙げられるがそれに限定されない。

【０２１１】

追加の治療活性成分は、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体の投与の前に、同時に、または後に投与されてもよい。本開示の目的のために、そのような投与レジメンは、第２の治療活性成分と「組み合わせた」抗ＰＤ－Ｌ１抗体の投与と考えられる。

【０２１２】

追加の治療活性成分は、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体の投与の前に対象に投与されてもよい。例えば、第１の成分が第２の成分の投与の１週間前、７２時間前、６０時間前、４８時間前、３６時間前、２４時間前、１２時間前、６時間前、５時間前、４時間前、３時間前、２時間前、１時間前、３０分前、１５分前、１０分前、５分前、または１分未満の前に投与される場合に、第１の成分は第２の成分の「前に」投与されるとみなすことができる。他の実施形態では、追加の治療活性成分は、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体の投与の後に対象に投与されてもよい。例えば、第１の成分が第２の成分の投与の１分後、５分後、１０分後、１５分後、３０分後、１時間後、２時間後、３時間後、４時間後、５時間後、６時間後、１２時間後、２４時間後、３６時間後、４８時間後、６０時間後、７２時間後に投与される場合に、第１の成分は第２の成分の「後に」投与されるとみなすことができる。さらに他の実施形態では、追加の治療活性成分は、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体の投与と同時に対象に投与されてもよい。「同時」投与は、本開示の目的のために、例えば、単一の剤形（例えば、共配合）、または互いに約３０分もしくはそれ未満の時間内に対象に投与される別々の投与形態での対象への抗ＰＤ－Ｌ１抗体および追加の治療活性成分の投与を含む。別々の剤形で投与される場合、各剤形は同じ経路を介して投与されてもよく（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体および追加の治療活性成分の両方は、静脈内、皮下などに投与されてもよい）、あるいは、各剤形は、異なる経路を介して投与されてもよい（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は静脈内に投与されてもよく、かつ、追加の治療活性成分は皮下に投与されてもよい）。いずれの場合にも、単一の剤形（single dosage from）、同じ経路による

別々の剤形、または異なる経路による別々の剤形での成分の投与は全て、本開示の目的のために「同時投与」と考えられる。本開示の目的のために、追加の治療活性成分の投与の「前」、「同時」または「後」（これらの用語は本明細書において上記に定義される通りである）の抗ＰＤ－Ｌ１抗体の投与は、追加の治療活性成分と「組み合わせた」抗ＰＤ－Ｌ１抗体の投与と考えられる）。

【０２１３】

本開示は、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、様々な投与量の組合せを使用して本明細書の他の箇所において記載されるような追加の治療活性成分の１つまたはより多くと共配合された医薬組成物を含む。

【０２１４】

抗ＰＤ－Ｌ１抗体およびＶＥＧＦアンタゴニストを含む共製剤（ｃｏ－ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ）の投与を含む、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体がＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどのＶＥＧＦトラップ）と組み合わせて投与される例示的な実施形態では、個々の成分は、様々な投与量の組合せを使用して対象に投与されかつ／または共配合されてもよい。例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、０．０１ｍｇ、０．０２ｍｇ、０．０３ｍｇ、０．０４ｍｇ、０．０５ｍｇ、０．１ｍｇ、０．２ｍｇ、０．３ｍｇ、０．４ｍｇ、０．５ｍｇ、０．６ｍｇ、０．７ｍｇ、０．８ｍｇ、０．９ｍｇ、１．０ｍｇ、１．５ｍｇ、２．０ｍｇ、２．５ｍｇ、３．０ｍｇ、３．５ｍｇ、４．０ｍｇ、４．５ｍｇ、５．０ｍｇ、６．０ｍｇ、７．０ｍｇ、８．０ｍｇ、９．０ｍｇ、および１０．０ｍｇからなる群から選択される量で対象に投与されかつ／または共製剤中に含有されてもよく、かつ、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、アフリベルセプトなどのＶＥＧＦトラップ）は、０．１ｍｇ、０．２ｍｇ、０．３ｍｇ、０．４ｍｇ、０．５ｍｇ、０．６ｍｇ、０．７ｍｇ、０．８ｍｇ、０．９ｍｇ、１．０ｍｇ、１．１ｍｇ、１．２ｍｇ、１．３ｍｇ、１．４ｍｇ、１．５ｍｇ、１．６ｍｇ、１．７ｍｇ、１．８ｍｇ、１．９ｍｇ、２．０ｍｇ、２．１ｍｇ、２．２ｍｇ、２．３ｍｇ、２．４ｍｇ、２．５ｍｇ、２．６ｍｇ、２．７ｍｇ、２．８ｍｇ、２．９ｍｇおよび３．０ｍｇからなる群から選択される量で対象に投与されかつ／または共製剤中に含有されてもよい。組合せ／共製剤は、本明細書の他の箇所において開示される任意の投与レジメンにしたがって対象に投与されてもよく、これには、例えば、週に２回、毎週１回、２週毎に１回、３週毎に１回、毎月１回、２か月毎に１回、３か月毎に１回、４か月毎に１回、５か月毎に１回、６か月毎に１回などが含まれる。

【０２１５】

抗体の診断的使用

本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、例えば診断目的のために、試料中のＰＤ－Ｌ１を検出および／または測定するために使用されてもよい。一部の実施形態は、がん、自己免疫疾患または慢性ウイルス感染症などの疾患または障害を検出するためのアッセイにおける本開示の１つまたはより多くの抗体の使用を想定する。ＰＤ－Ｌ１についての例示的な診断アッセイは、例えば、患者から得られた試料を本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体と接触させることを含んでもよく、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、検出可能な標識もしくはレポーター分子を用いて標識されるか、または患者試料からＰＤ－Ｌ１を選択的に単離するための捕捉リガンドとして使用される。あるいは、非標識の抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、それ自体が検出可能に標識された二次抗体と組み合わせて診断用途において使用され得る。検出可能な標識またはレポーター分子は、放射性同位体、例えば、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、もしくは^{125}Ｉ；蛍光もしくは化学発光部分、例えば、フルオレセインイソチオシアネート、もしくはローダミン；または酵素、例えば、アルカリホスファターゼ、β－ガラクトシダーゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ、もしくはルシフェラーゼであり得る。試料中のＰＤ－Ｌ１を検出または測定するために使用され得る特定の例示的なアッセイとしては、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）、および蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ）が挙げられる。

【０２１６】

本開示によるＰＤ－Ｌ１診断アッセイにおいて使用することができる試料としては、正常または病的状態下の、検出可能な量のＰＤ－Ｌ１タンパク質、またはその断片のいずれかを含有する、患者から得られ得る任意の組織または液体試料が挙げられる。

【０２１７】

概して、健常患者（例えば、がんまたは自己免疫疾患に罹患していない患者）から得られた特定の試料中のＰＤ－Ｌ１のレベルが測定されて、ＰＤ－Ｌ１のベースラインまたは標準レベルが最初に確立される。ＰＤ－Ｌ１のこのベースラインレベルは次に、がん関連状態、またはそのような状態と関連する症状を有することが疑われる個体から得られた試料中で測定されたＰＤ－Ｌ１のレベルに対して比較され得る。

【０２１８】

ＰＤ－Ｌ１に特異的な抗体は、追加の標識および部分のいずれも含有しなくてもよく、またはＮ末端もしくはＣ末端の標識もしくは部分を含有してもよい。一実施形態では、標識または部分はビオチンである。結合アッセイにおいて、標識（存在する場合）の位置は、ペプチドが結合した表面に対するペプチドの配向を決定し得る。例えば、表面がアビジンでコーティングされている場合、Ｎ末端ビオチンを含有するペプチドは、ペプチドのＣ末端部分が表面に対して遠位となるように配向している。

【０２１９】

本開示の態様は、患者においてがんまたは自己免疫障害の予後を予測するためのマーカーとしての開示される抗体の使用に関する。本開示の抗体は、患者においてがんの予後を評価するため、および生存を予測するための診断アッセイにおいて使用されてもよい。

【０２２０】

薬学的製剤

治療用製剤は、所望の程度の純度を有する活性成分を、任意の薬学的に許容される担体、賦形剤または安定化剤と混合することにより貯蔵のために調製される（Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Lippincott Williams & Wiklins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, Pa. 2000）。許容される担体、賦形剤、または安定化剤は、用いられる投与量および濃度においてレシピエントに対して非毒性であり、緩衝剤、酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸、メチオニン、ビタミンＥ、ピロ亜硫酸ナトリウム；防腐剤、等張化剤、安定化剤、金属錯体（例えば、Ｚｎ－タンパク質錯体）；キレート剤、例えば、ＥＤＴＡおよび／または非イオン性界面活性剤を含む。

【０２２１】

治療剤が抗体断片である場合、標的タンパク質の結合ドメインに特異的に結合する最小の阻害断片が好ましい。例えば、抗体の可変領域配列に基づいて、標的タンパク質配列に結合する能力を保持する抗体断片、またはさらにはペプチド分子が設計され得る。そのようなペプチドは、化学的に合成され得かつ／または組換えＤＮＡ技術により製造され得る（例えば、Marasco et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 7889-7893 [1993]を参照）。

【０２２２】

特に安定性がｐＨ依存的である場合に、治療効果を最適化する範囲内にｐＨを制御するために緩衝剤が使用される。緩衝剤は、好ましくは、約５０ｍＭ～約２５０ｍＭの範囲内の濃度において存在する。本開示と共に使用するための好適な緩衝化剤としては、有機酸および無機酸の両方ならびにその塩が挙げられる。例えば、クエン酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、酢酸塩である。さらに、緩衝剤は、ヒスチジンおよびトリメチルアミン塩、例えば、トリスを含んでもよい。

【０２２３】

防腐剤は、微生物増殖を遅らせるために添加され、通常は、０．２％～１．０％（ｗ／ｖ）の範囲内で存在する。本開示と共に使用するための好適な防腐剤としては、オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；塩化ヘキサメトニウム；ベンザルコニウムハロゲン化物（例えば、塩化物、臭化物、ヨウ化物）、塩化ベンゼトニウム；チメロサー

ル、フェノール、ブチルまたはベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えば、メチルまたはプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール、３－ペンタノール、およびｍ－クレゾールが挙げられる。

【０２２４】

「安定化剤」として知られることもある等張化剤は、組成物中の液体の浸透圧を調整または維持するために存在する。タンパク質および抗体などの大きい荷電性生体分子と共に使用される場合、それらはしばしば「安定化剤」と称され、その理由は、それらはアミノ酸側鎖の荷電性基と相互作用し、それにより、分子間および分子内相互作用の可能性を減少させることができるからである。等張化剤は、他の成分の相対量を考慮に入れて、０．１％～２５重量％、好ましくは１～５％の任意の量で存在し得る。好ましい等張化剤としては、多価糖アルコール、好ましくは、三価またはより高い価数の糖アルコール、例えば、グリセリン、エリスリトール、アラビトール、キシリトール、ソルビトールおよびマンニトールが挙げられる。

【０２２５】

追加の賦形剤としては、以下：（１）充填剤、（２）溶解性増進剤、（３）安定化剤、および（４）および変性または容器壁への付着を防止する剤の１つまたはより多くとして働くことができる剤が挙げられる。そのような賦形剤としては、多価糖アルコール（上記に列挙したもの）；アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、リジン、オルニチン、ロイシン、２－フェニルアラニン、グルタミン酸、スレオニンなど；有機糖または糖アルコール、例えば、スクロース、ラクトース、ラクチトール、トレハロース、スタキオース、マンノース、ソルボース、キシロース、リボース、リビトール、ミオイニシトース（myoinisitose）、ミオイノシトール、ガラクトース、ガラクチトール、グリセロール、シクリトール（例えば、イノシトール）、ポリエチレングリコール；硫黄含有還元剤、例えば、尿素、グルタチオン、チオクト酸、チオグリコール酸ナトリウム、チオグリセロール、α－モノチオグリセロールおよびチオ硫酸ナトリウム；低分子量タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、ウシ血清アルブミン、ゼラチンまたは他の免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン；単糖（例えば、キシロース、マンノース、フルクトース、グルコース；二糖（例えば、ラクトース、マルトース、スクロース）；三糖、例えば、ラフィノース；ならびに多糖、例えば、デキストリンまたはデキストランが挙げられる。

【０２２６】

非イオン性界面活性剤または洗浄剤（「湿潤剤」としても公知）は、治療剤の可溶化を助ける他に、撹拌誘導性の凝集から治療用タンパク質を保護するために存在し、それはまた、活性の治療用タンパク質または抗体の変性を引き起こすことなく製剤がせん断表面応力に曝露されることを可能とする。非イオン性界面活性剤は、約０．０５ｍｇ／ｍｌ～約１．０ｍｇ／ｍｌ、好ましくは約０．０７ｍｇ／ｍｌ～約０．２ｍｇ／ｍｌの範囲内で存在する。

【０２２７】

好適な非イオン性界面活性剤としては、ポリソルベート（２０、４０、６０、６５、８０など）、ポロキサマー（１８４、１８８など）、ＰＬＵＲＯＮＩＣ（登録商標）ポリオール、ＴＲＩＴＯＮ（登録商標）、ポリオキシエチレンソルビタンモノエーテル（ＴＷＥＥＮ（登録商標）－２０、ＴＷＥＥＮ（登録商標）－８０など）、ラウロマクロゴール４００、ステアリン酸ポリオキシル４０、ポリオキシエチレン水添ヒマシ油１０、５０および６０、モノステアリン酸グリセロール、スクロース脂肪酸エステル、メチルセルロース（methyl celluose）ならびにカルボキシメチルセルロースが挙げられる。使用され得る陰イオン界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチル（dioctyle）ソジウムスルホサクシネートおよびジオクチルソジウムスルホネートが挙げられる。陽イオン界面活性剤としては、塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトニウムが挙げられる。

【０２２８】

製剤がｉｎ　ｖｉｖｏ投与のために使用されるためには、それらは無菌でなければなら

ない。製剤は、無菌濾過膜を通じた濾過により無菌とされてもよい。本明細書における治療用組成物は、概して、無菌アクセスポートを有する容器、例えば、皮下注射針により貫通可能なストッパーを有する静脈内溶液バッグまたはバイアルに入れられる。

【０２２９】

投与の経路は、公知の許容される方法によるものであり、それは例えば、好適な方式での長期間にわたる単回または複数回ボーラスまたは注入によるもの、例えば、皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内、動脈内、病巣内もしくは関節内経路による注射もしくは注入、外用投与、吸入、または徐放性手段もしくは持続放出性手段によるものである。

【０２３０】

本明細書における製剤はまた、治療されている特定の適応症のために必要に応じて１つより多くの活性化合物、好ましくは、互いに悪影響を及ぼさない相補的な活性を有するものを含有してもよい。あるいは、またはさらに、組成物は、細胞傷害剤、サイトカインまたは増殖阻害剤を含んでもよい。そのような分子は、意図される目的に有効な量で組合せて好適に存在する。

【０２３１】

活性成分はまた、例えば、コアセルベーション（coascervation）技術によりもしくは界面重合により調製されるマイクロカプセル中に、例えば、それぞれヒドロキシメチルセルロースもしくはゼラチンマイクロカプセルおよびポリ（メチルメタクリレート（methyl methacylate））マイクロカプセル中に、コロイド薬物送達システム（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルション、ナノ粒子およびナノカプセル）中に、またはマクロエマルション中に捕捉されてもよい。そのような技術は、上掲のRemington's Pharmaceutical Sciences 18th editionに開示されている。

【０２３２】

本明細書に記載のタンパク質および抗体の安定性は、非毒性の「水溶性多価金属塩」の使用を通じて増進されてもよい。例としては、Ｃａ２＋、Ｍｇ２＋、Ｚｎ２＋、Ｆｅ２＋、Ｆｅ３＋、Ｃｕ２＋、Ｓｎ２＋、Ｓｎ４＋、Ａｌ２＋およびＡｌ３＋が挙げられる。上記の多価金属陽イオンと水溶性塩を形成できる例示的な陰イオンとしては、無機酸および／または有機酸から形成されるものが挙げられる。そのような水溶性塩は、少なくとも約２０ｍｇ／ｍｌ、あるいは少なくとも約１００ｍｇ／ｍｌ、あるいは少なくとも約２００ｍｇ／ｍｌの水（２０℃）中での溶解度を有する。

【０２３３】

「水溶性多価金属塩」を形成するために使用され得る好適な無機酸としては、塩酸、酢酸、硫酸、硝酸、チオシアン酸およびリン酸が挙げられる。使用され得る好適な有機酸としては、脂肪族カルボン酸および芳香族酸が挙げられる。この定義内の脂肪族酸は、飽和または不飽和Ｃ２～９カルボン酸（例えば、脂肪族モノ、ジおよびトリカルボン酸）として定義されてもよい。例えば、この定義内の例示的なモノカルボン酸としては、飽和Ｃ２～９モノカルボン酸である酢酸、プロピオン酸（proprionic）、酪酸、吉草酸、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸　ペラルゴン酸およびカプリン酸（capryonic）、ならびに不飽和Ｃ２～９モノカルボン酸であるアクリル酸、プロピオール酸（propriolic）　メタクリル酸、クロトン酸およびイソクロトン酸が挙げられる。例示的なジカルボン酸としては、飽和Ｃ２～９ジカルボン酸であるマロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸およびピメリン酸が挙げられ、不飽和Ｃ２～９ジカルボン酸としては、マレイン酸、フマル酸、シトラコン酸およびメサコン酸が挙げられる。例示的なトリカルボン酸としては、飽和Ｃ２～９トリカルボン酸であるトリカルバリル酸および１，２，３－ブタントリカルボン酸が挙げられる。さらに、この定義のカルボン酸はまた、ヒドロキシカルボン酸を形成するために１または２つのヒドロキシル基を含有してもよい。例示的なヒドロキシカルボン酸としては、グリコール酸、乳酸、グリセリン酸、タルトロン酸、リンゴ酸、酒石酸およびクエン酸が挙げられる。この定義内の芳香族酸としては、安息香酸およびサリチル酸が挙げられる。

【０２３４】

本開示のカプセル化ポリペプチドの安定化を助けるために使用されてもよい一般的に用いられる水溶性多価金属塩としては、例えば、（１）ハロゲン化物（例えば、塩化亜鉛、塩化カルシウム）、硫酸、硝酸、リン酸およびチオシアン酸の無機酸金属塩；（２）脂肪族カルボン酸金属塩（例えば、酢酸カルシウム、酢酸亜鉛、プロピオン酸カルシウム（calcium proprionate）、グリコール酸亜鉛、乳酸カルシウム、乳酸亜鉛および酒石酸亜鉛）；ならびに（３）安息香酸（例えば、安息香酸亜鉛）およびサリチル酸の芳香族カルボン酸金属塩が挙げられる。

【０２３５】

薬学的投与量

本開示の薬学的組成物の投与量および所望の薬物濃度は、想定される特定の用途に依存して変化し得る。適切な投与量または投与経路の決定は、充分に当業者の技術的範囲内である。動物実験は、ヒト療法のための有効量の決定のための信頼できるガイダンスを提供する。有効量の種間スケーリングは、Mordenti, J. and Chappell, W. “The Use of Interspecies Scaling in Toxicokinetics,” In Toxicokinetics and New Drug Development, Yacobi et al., Eds, Pergamon Press, New York 1989, pp. 42-46により規定された原則にしたがって行うことができる。

【０２３６】

本明細書に記載のポリペプチドまたは抗体のｉｎ　ｖｉｖｏ投与が使用される場合、通常の投与量は、投与の経路に依存して、１日当たり哺乳動物の体重１ｋｇ当たり約１０ｎｇから約１００ｍｇまで、好ましくは約１ｍｇ／ｋｇ／日～１０ｍｇ／ｋｇ／日で変動し得る。特定の投与量および送達の方法に関するガイダンスは文献中に提供されている。例えば、米国特許第４，６５７，７６０号明細書、同第５，２０６，３４４号明細書、または同第５，２２５，２１２号明細書を参照のこと。異なる製剤が異なる治療および異なる障害のために効果的であること、ならびに特定の臓器または組織を治療することが意図される投与は、別の臓器または組織への投与とは異なる方式での送達を必要とし得ることは、本開示の範囲内である。さらに、投与量は、１つもしくはより多くの別々の投与により、または連続注入により投与されてもよい。数日またはより長い期間にわたる繰返しの投与では、状態に応じて、治療は、疾患症状の所望の抑制が起こるまで持続される。しかしながら、他の投与量レジメンが有用なことがある。この療法の経過は、従来技術およびアッセイにより容易にモニターされる。

【０２３７】

製剤の投与

再調製製剤および液体製剤が挙げられるがそれに限定されない本開示の製剤は、公知の方法、例えば、ボーラスとしてもしくは期間にわたる連続注入による静脈内投与、筋肉内、腹腔内、脳脊髄内（intracerobrospinal）、皮下、関節内、滑液嚢内、髄腔内、経口、外用、または吸入経路によって、抗ＰＤ－Ｌ１抗体を用いる治療を必要とする哺乳動物、好ましくはヒトに投与される。

【０２３８】

好ましい実施形態では、製剤は、皮下（すなわち、皮膚下）投与により哺乳動物に投与される。そのような目的のために、製剤は、シリンジを使用して注射されてもよい。しかしながら、製剤の投与のための他のデバイスが利用可能であり、これは例えば、注射デバイス（例えば、ＩＮＪＥＣＴ－ＥＡＳＥ（商標）およびＧＥＮＪＥＣＴ（商標）デバイス）；インジェクターペン（例えば、ＧＥＮＰＥＮ（商標））；オートインジェクターデバイス、無針デバイス（例えば、ＭＥＤＩＪＥＣＴＯＲ（商標）およびＢＩＯＪＥＣＴＯＲ（商標））；ならびに皮下パッチ送達システムである。

【０２３９】

特定の実施形態では、本開示は、単回用量投与ユニットのためのキットを対象とする。そのようなキットは、単一または複数の両方のチャンバーの事前充填シリンジを含む、治療用タンパク質または抗体の水性製剤の容器を含む。例示的な事前充填シリンジは、Ｖｅｔｔｅｒ　ＧｍｂＨ、Ｒａｖｅｎｓｂｕｒｇ、Ｇｅｒｍａｎｙから入手可能である。

【０２４０】
タンパク質の適切な投与量（「治療有効量」）は、例えば、治療される状態、状態の重篤度および経過、タンパク質が予防目的または治療目的のいずれのために投与されるのか、以前の療法、患者の臨床歴および抗ＰＤ－Ｌ１抗体に対する応答、使用される製剤のフォーマット、ならびに主治医の自由裁量に依存する。抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、好適には、１回または一連の治療にわたり患者に投与され、診断後の任意の時点において患者に投与されてもよい。抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、単独の治療としてまたは問題とする状態の治療において有用な他の薬物もしくは療法と組み合わせて投与されてもよい。
【０２４１】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体について、初期候補投与量は、患者への投与のために約０．１～２０ｍｇ／ｋｇの範囲に及ぶことができ、これは、１つまたはより多くの別々の投与の形態をとることができる。しかしながら、他の投与量レジメンが有用なことがある。そのような療法の経過は、従来技術により容易にモニターされる。
【０２４２】
本開示のある特定の実施形態によれば、抗ＰＤ－ＬＩ抗体（または抗ＰＤ－Ｌ１抗体と本明細書に記載の任意の追加の治療活性剤との組合せを含む医薬組成物）の複数の用量は、定義された時間経過にわたり対象に投与されてもよい。本開示のこの態様による方法は、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体の複数の用量を対象に逐次的に投与することを含む。本明細書において使用される場合、「逐次的に投与する」は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体の各用量が異なる時点、例えば、予め決定された間隔（例えば、数時間、数日、数週間または数ヶ月）で区切られた異なる日に対象に投与されることを意味する。本開示は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体の単一の開始用量、続いて抗ＰＤ－ＬＩ抗体の１つまたはより多くの二次用量、および任意に、続いて抗ＰＤ－Ｌ１抗体の１つまたはより多くの三次用量を患者に逐次的に投与することを含む方法を含む。抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、０．１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇの用量で投与されてもよい。
【０２４３】
「開始用量」、「二次用量」、および「三次用量」という用語は、本開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体の投与の時間的順序を指す。そのため、「開始用量」は、治療レジメンの始めに投与される用量（「ベースライン用量」とも称される）であり、「二次用量」は、開始用量の後に投与される用量であり、「三次用量」は、二次用量の後に投与される用量である。開始用量、二次用量、および三次用量は全て、同じ量の抗ＰＤ－Ｌ１抗体を含有してもよいが、概して、投与の頻度の観点で互いに異なってもよい。しかしながら、ある特定の実施形態では、開始用量、二次用量および／または三次用量に含有される抗ＰＤ－Ｌ１抗体の量は、治療の経過の間に互いから変更される（例えば、適宜に増加または減少させるように調整される）。ある特定の実施形態では、２またはより多く（例えば、２、３、４、または５）の用量が「負荷用量」として治療レジメンの始めに投与され、続いてより低い頻度でその後の用量が投与される（例えば、「維持用量」）。
【０２４４】
本開示のある特定の例示的な実施形態では、各二次用量および／または三次用量は、直前の用量の１～２６（例えば、１、１　１／２、２、２　１／２、３、３　１／２、４、４　１／２、５、５　１／２、６、６　１／２、７、７　１／２、８、８　１／２、９、９　１／２、１０、１０　１／２、１１、１１　１／２、１２、１２　１／２、１３、１３　１／２、１４、１４　１／２、１５、１５　１／２、１６、１６　１／２、１７、１７　１／２、１８、１８　１／２、１９、１９　１／２、２０、２０　１／２、２１、２１　１／２、２２、２２　１／２、２３、２３　１／２、２４、２４　１／２、２５、２５　１／２、２６、２６　１／２、またはより長い）週後に投与される。「直前の用量」という語句は、本明細書において使用される場合、複数の投与の順序において、間に介在する投与なしで順序のすぐ次の用量の投与の前に患者に投与された抗ＰＤ－Ｌ１抗体の用量を意味する。
【０２４５】

本開示のこの態様による方法は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体の任意の数の二次用量および／または三次用量を患者に投与することを含んでもよい。例えば、ある特定の実施形態では、単一の二次用量のみが患者に投与される。他の実施形態では、２またはより多く（例えば、２、３、４、５、６、７、８、またはより多く）の二次用量が患者に投与される。同様に、ある特定の実施形態では、単一の三次用量のみが患者に投与される。他の実施形態では、２またはより多く（例えば、２、３、４、５、６、７、８、またはより多く）の三次用量が患者に投与される。

【０２４６】

複数の二次用量を伴う実施形態では、各二次用量は、他の二次用量と同じ頻度で投与されてもよい。例えば、各二次用量は、直前の投与の１～２週または１～２か月後に患者に投与されてもよい。同様に、複数の三次用量を伴う実施形態では、各三次用量は、他の三次用量と同じ頻度で投与されてもよい。例えば、各三次用量は、直前の投与の２～１２週後に患者に投与されてもよい。本開示のある特定の実施形態では、二次用量および／または三次用量が患者に投与される頻度は、治療レジメンの経過にわたり変動することができる。投与の頻度はまた、臨床検査後に個々の患者の必要性に依存して医師により治療の経過の間に調整されてもよい。

【０２４７】

本開示は、２～６の負荷用量が第１の頻度（例えば、週に１回、２週毎に１回、３週毎に１回、月に１回、２か月毎に１回など）において患者に投与され、続いてより低い頻度で２つまたはより多くの維持用量が患者に投与される投与レジメンを含む。例えば、本開示のこの態様によれば、負荷用量が例えば月に１回の頻度で投与される（例えば、２、３、４、またはより多くの負荷用量が月に１回投与される）場合、維持用量は、５週毎に１回、６週毎に１回、７週毎に１回、８週毎に１回、１０週毎に１回、１２週毎に１回などで患者に投与されてもよい）。

【０２４８】

製品

本開示の別の実施形態では、製剤を含有し、好ましくは、その使用のための指示を提供する、製品が提供される。製品は容器を含む。好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル（例えば、デュアルチャンバーバイアル）、シリンジ（例えば、シングルまたはデュアルチャンバーシリンジ）および試験チューブが挙げられる。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成されてもよい。容器は製剤を保持する。容器に貼られた、または容器に関連するラベルは、再調製および／または使用のための指示を指し示してもよい。ラベルは、製剤は、皮下投与のため、および／またはＴ細胞機能不全障害の治療のために有用または意図されることをさらに指し示してもよい。製剤を保持する容器は、再調製製剤の繰返し投与（例えば、２～６回の投与）を可能とする、複数回使用バイアルであってもよい。製品は、好適な希釈剤（例えば、ＢＷＦＩ）を含む第２の容器をさらに含んでもよい。希釈剤と凍結乾燥製剤を混合すると、再調製製剤中のタンパク質の終濃度は、概して、少なくとも５０ｍｇ／ｍｌとなる。製品は、商用およびユーザーの見地から望ましい他の材料をさらに含んでもよく、これには、他の緩衝剤、希釈剤、フィルター、針、シリンジ、および使用のための指示を含む添付文書が含まれる。

【０２４９】

本開示は、以下の実施例を参照することによってより充分に理解される。しかしながら、それらは、本開示の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本開示を通じた全ての引用は、参照することにより本明細書に明示的に組み込まれる。

【０２５０】

別の実施形態では、本開示は、オートインジェクターデバイスにおける投与のために本明細書に記載の製剤を含む製品を提供する。オートインジェクターは、作動されると、患者または管理者からの追加の行為を必要とせずにその内容物を送達する注射デバイスとして記載され得る。それらは、送達速度が一定でなければならず、かつ送達時間が数秒より長い場合に、治療用製剤のセルフメディケーションのために特に適する。

【実施例】
【０２５１】
実施例１
ＰＤ－Ｌ１に特異的に結合する一次Ｆａｂの発見
私有のファージミドライブラリーを用いてヒト抗原ＰＤ－Ｌ１－Ｈｉｓ（Ｓｉｎｏ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ ＃ １００８４－Ｈ０８Ｈ）に対するパニングを行った。抗原をビオチン化し、製造業者の指示にしたがってＫｉｎｇＦｉｓｈｅｒ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を通じたパニングのためにＤｙｎａｂｅａｄｓ（Ｍ２８０、Ｓｔｒｅｐｔａｖｉｄｉｎ、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ ＃６０２１０）により捕捉した。標準的なファージパニングプロトコールを処理において用いた。３～４ラウンドのパニングを実行し、次に単一コロニー上清ＥＬＩＳＡを行って、ヒトＰＤ－Ｌ１に結合する一次Ｆａｂを同定した。一次ヒットは、そのＥＬＩＳＡシグナルがバックグラウンドの少なくとも２倍であるものとして定義した。計９６０のクローンを上清ＥＬＩＳＡ分析のために選び、特有の配列を有する１０１のクローンが発見された。これらの特有の一次ヒットは、Ｆａｂ ＥＬＩＳＡアッセイに基づいて２つの群に分離することができ、１つの群はヒトＰＤ－Ｌ１に特異的であり、他の群はヒトＰＤ－Ｌ１およびマウスＰＤ－Ｌ１の両方と交差反応する。ほとんどの一次ヒットのＫＤは、バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）アッセイによる測定で０．５ｎＭ～１０ｎＭの範囲に及んだ。
【０２５２】
ＫＤ値は、同じ抗体を用いる異なる測定方法において、１０～２０％異なり得ることに留意すべきである。ＫＤにおける差異はまた、ＰＤ－Ｌ１の単量体または二量体形態の結果としてもたらされた可能性がある。驚くべきことに、ＰＤ－Ｌ１－Ｆｃ（二量体と推定される）をチップ表面に固定化した場合、同じアッセイにおける従来の抗体と比較して有意により高い親和性（＜１５ｐＭ）が観察された。
【０２５３】
７つの交差反応性ヒットおよび５つのヒト特異的ヒットからなる１２の一次ヒットを、軽鎖シャッフリングを通じたさらなる親和性成熟のために選択した。親和性成熟は、ファージディスプレイまたは酵母ディスプレイを通じて行った。ＰＤ－Ｌ１に対して増進した親和性を有する計３６のヒットを同定し、それらを２つの群に分離した。２７のＦａｂヒットを含む１つの群はヒトＰＤ－Ｌ１に結合し（後にサルＰＤ－Ｌ１にも結合することが確認された）、９のＦａｂヒットを含む他の群はヒトおよびマウスからのＰＤ－Ｌ１に結合する（後にサルＰＤ－Ｌ１にも結合することが確認された）。特有のヒットに対応するＦａｂを大腸菌において発現させ、精製した。ヒトまたはマウスＰＤ－Ｌ１に対するそれらの親和性をＢＬＩアッセイにより測定した。簡潔に述べれば、ＡＨＣセンサー（Ａｎｔｉ－Ｈｕｍａｎ ＩｇＧ Ｆｃ Ｃａｐｔｕｒｅ Ｄｉｐ ａｎｄ Ｒｅａｄ Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒｓ）を使用してＰＤ－Ｌ１－Ｆｃ融合タンパク質（Ｓｉｎｏ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃａｔ＃ １００８４－Ｈ０２Ｈ）を捕捉し、キネティック緩衝液（１０ｍＭのＨＥＰＥＳ、１５０ｍＭのＮａＣｌ、３ｍＭのＥＤＴＡ、０．００５％ ｖ／ｖのＳｕｒｆａｃｔａｎｔ Ｐ２０、ｐＨ７．４）を用いて５～１０μｇ／ｍｌに希釈した精製されたＦａｂを含有するウェルに浸した。取得したデータをＤａｔａ Ａｃｑｕｉｓｉｔｉｏｎ ｓｏｆｔｗａｒｅ ７．１を用いて処理し、速度論的データを１：１ラングミュア結合モデルにフィッティングした。親和性および速度論的パラメーター（バックグラウンドを差し引いたもの）を表２に列記する。全てのＶＨおよびＶＬのアミノ酸配列を配列番号１２６～１６３に示す。
【０２５４】
２７のＦａｂヒットの群はヒトおよびサルＰＤ－Ｌ１に結合する。それらは同一のＶＨ（配列番号１２６）を有するが、異なるＶＬを有する。
【０２５５】
９のＦａｂヒットの群はヒト、サルおよびマウスからのＰＤ－Ｌ１に結合し、それらは同一のＶＨ（配列番号１２７）を有するが、異なるＶＬを有する。

【表５】

表２．ForteBioにより測定されたヒトまたはマウスPD-L1に対するFabの親和性

Fab_ID	Kdアッセイのために使用したPD-L1種	Fab_Kd
ヒトマウス交差反応性		
B14032	ヒト	5.11E-09
B14032	マウス	4.84E-09
B15012	ヒト	1.76E-09
B15012	マウス	2.03E-09
B15014	ヒト	2.43E-09
B15014	マウス	3.87E-09
B15016	ヒト	3.56E-09
B15016	マウス	2.84E-09
B15022	ヒト	3.68E-09
B15022	マウス	3.03E-09
B15024	ヒト	4.52E-09
B15024	マウス	3.48E-09
B15041	ヒト	1.68E-09
B15041	マウス	1.67E-09
B15074	ヒト	4.31E-09
B15074	マウス	2.98E-09
B15082	ヒト	4.79E-09
B15082	マウス	3.23E-09
ヒト(およびサル)のみ		
B14033	ヒト	8.75E-10
B14614	ヒト	3.53E-10
B14615	ヒト	2.28E-10
B14617	ヒト	2.88E-10
B14622	ヒト	2.74E-10
B14627	ヒト	1.82E-10
B14631	ヒト	1.83E-10
B14633	ヒト	3.22E-10
B14634	ヒト	2.07E-10
B14638	ヒト	3.14E-10
B14642	ヒト	1.89E-10
B14644	ヒト	2.48E-10
B14645	ヒト	2.96E-10
B14650	ヒト	3.57E-10
B14651	ヒト	3.01E-10
B14652	ヒト	2.94E-10
B14654	ヒト	2.32E-10
B14658	ヒト	1.42E-10
B14665	ヒト	3.69E-10
B14673	ヒト	3.23E-10
B14674	ヒト	5.02E-10
B14681	ヒト	5.43E-10
B14689	ヒト	1.63E-10
B14690	ヒト	4.67E-10
B13002	ヒト	2.51E-10
B13004	ヒト	3.00E-10
B13005	ヒト	3.46E-10

【０２５６】

実施例２

ＩｇＧ変換および発現：ＴＹ２１４１８、ＴＹ２１４１９、ＴＹ２１４２０およびＴＹ２１４２１

４つのＦａｂ、Ｂ１３００２、Ｂ１３００４、Ｂ１５０１６、およびＢ１５０４１を選

択してＩｇＧ１に変換した。それらの２つ（Ｂ１３００２およびＢ１３００４）はヒトＰＤ－Ｌ１に特異的であり、他の２つ（Ｂ１５０１６およびＢ１５０４１）はヒトおよびマウスＰＤ－Ｌ１と交差反応性を示した。それらの重鎖および軽鎖をＩｇＧ１アイソタイプにおいて哺乳動物発現ベクターｐＣＤＮＡ３．３（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　ｃａｔ＃　Ｋ８３０００１）に別々にクローニングした。参照抗体（ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０）の重鎖および軽鎖もまた、ＩｇＧ１アイソタイプにおいてｐＣＤＮＡ３．３にクローニングした（参考文献米国特許第８２１７１４９Ｂ２号明細書（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ） Anti-PD-L1 antibodies, compositions and articles of manufacture）。ここで使用したＩｇＧを表３に示す。

＞米国特許第８２１７１４９Ｂ２号明細書からのＹＷ２４３．５５．Ｓ７０＿ＶＨ
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＨＷＰＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＡ（配列番号１７０）

＞米国特許第８２１７１４９Ｂ２号明細書からのＹＷ２４３．５５．Ｓ７０＿ＶＬ
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＬＹＨＰＡＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号１７１）

【表６】

表３：IgGのリスト

IgG	Fab	アイソタイプ	特異性	説明
TY21418	B13002	IgG1	ヒト、サル	Adagene mAb
TY21419	B13004	IgG1	ヒト、サル	Adagene mAb
TY21420	B15016	IgG1	ヒト、サル、マウス	Adagene mAb
TY21421	B15041	IgG1	ヒト、サル、マウス	Adagene mAb
参照	YW243.55.S70	IgG1	ヒト、サル、マウス	参照

【０２５７】

プラスミドのペアをＨＥＫ２９３Ｆ細胞に一過的にトランスフェクトした。６日後に上清を回収し、遠心分離および濾過により清澄化し、標準的なプロテインＡアフィニティークロマトグラフィー（ＭａｂＳｅｌｅｃｔ　ＳｕＲｅ、ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を用いてＩｇＧを精製した。ＩｇＧを溶出させ、中和し、ＰＢ緩衝液（２０ｍＭのリン酸ナトリウム、１５０ｍＭのＮａＣｌ、ｐＨ７．０）に緩衝液交換した。ＵＶ分光光度法によりタンパク質濃度を測定し、変性性の還元条件下および非還元条件下でＳＤＳ－ＰＡＧＥまたはＳＥＣ－ＨＰＬＣによりＩｇＧ純度を分析した。

【０２５８】

実施例３

ＰＤ－Ｌ１抗体は哺乳動物細胞表面上に発現されるＰＤ－Ｌ１に選択的に結合する

ＰＤ－Ｌ１に対する抗体の選択性をフローサイトメトリーを使用して評価した。簡潔に述べれば、ヒト、アカゲザルおよびマウスＰＤ－Ｌ１の他に、ヒトＰＤ１、ＣＴＬＡ４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３およびＢ７－Ｈ３を個々にＨＥＫ２９３Ｆ細胞の膜上に一過的に発現させた。トランスフェクトされた細胞を、予備冷却した染色緩衝液（２％のＦＢＳを添加したＰＢＳ）中で洗浄し、次に１００ｎＭの試験抗体と共に氷上で１時間インキュベートした。染色緩衝液を用いて細胞を２回洗浄し、フィコエリトリン（ＰＥ）共役マウス抗ヒ

トＦｃ抗体を加え、氷上で３０分間インキュベートした。染色緩衝液を用いて試料を１回洗浄した後、フローサイトメトリーにより分析した。図１に示されるように、ＴＹ２１４１８、ＴＹ２１４１９、ＴＹ２１４２０、ＴＹ２１４２１および参照抗体はヒトおよびアカゲザルＰＤ－Ｌ１に強く結合したが、ＴＹ２１４２０、ＴＹ２１４２１および参照抗体のみがマウスＰＤ－Ｌ１に結合することができ、これは精製されたＦａｂタンパク質を用いたＥＬＩＳＡに基づく以前の観察に合致していた。重要なことに、候補抗体ＴＹ２１４１８、ＴＹ２１４１９、ＴＹ２１４２０およびＴＹ２１４２１はＰＤ－Ｌ１のみに結合し、それらのいずれも、他の試験された免疫チェックポイント分子へのいかなる可視的な結合も示さなかった。

【０２５９】

実施例４

抗体によるＰＤ１およびＰＤ－Ｌ１相互作用の遮断

候補抗体がＰＤ－Ｌ１とそのリガンドＰＤ１との相互作用を遮断するかどうかを決定するために、３種類のアッセイを行った。それらは、フローサイトメトリー、ＢＬＩおよびＥＬＩＳＡを含んだ。３つ全ての方法は、４つの候補抗体ＴＹ２１４１８、ＴＹ２１４１９、ＴＹ２１４２０およびＴＹ２１４２１はＰＤ－Ｌ１へのＰＤ１の結合を完全に遮断することを実証した。

【０２６０】

４ａ．フローサイトメトリーを通じた測定でのＰＤ１とＰＤ－Ｌ１との結合の遮断

全長ヒトＰＤ－Ｌ１をコードするプラスミドをＨＥＫ２９３Ｆ細胞中で一過的に発現させた。染色緩衝液（１％のＢＳＡを添加したＰＢＳ）を用いて細胞を洗浄し、１００ｎＭの試験抗体を含有する染色緩衝液に再懸濁した。氷上での１時間のインキュベーション後、１００ｎＭのビオチン化ＰＤ１－Ｈｉｓ（Ｓｉｎｏ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ ｃａｔ＃１０３７７－Ｈ０８Ｈ）を各ウェルに加え、氷上でさらに３０分間インキュベートした。１×ＰＢＳＡを用いて細胞を１回洗浄し、Ａｌｅｘａ ｆｌｕｏｒ ６３３共役ストレプトアビジンを含有する１００μＬの染色緩衝液を加え、氷上で３０分間インキュベートした。次に、細胞を１回洗浄し、ＣｙｔｏＦｌｅｘフローサイトメトリーにより分析した。図２に示されるように、４つ全ての候補抗体は、参照抗体と同様に、ＰＤ－Ｌ１とＰＤ１との結合を効果的に遮断した。

【０２６１】

４ｂ．ＢＬＩを通じた測定でのＰＤ１とＰＤ－Ｌ１との結合の遮断

このアッセイでは、ビオチン化ＰＤ－Ｌ１－Ｈｉｓを４μｇ／ｍｌに調整し、Ｓｔｒｅｐｔａｖｉｄｉｎ（ＳＡ） Ｄｉｐ ａｎｄ Ｒｅａｄ Ｂｉｏｓｅｎｓｏｒに並行して流した。キネティック緩衝液中での３０秒の平衡後、キネティック緩衝液中で３７．５μｇ／ｍｌに調整した異なる抗体を含有するウェルにバイオセンサーを浸した。シグナルがプラトーに達した後に、ＰＤ１－Ｆｃ（５μｇ／ｍｌ）と対応する抗体（３７．５μｇ／ｍｌ）との混合物を含有するウェルにバイオセンサーを浸した。シグナルの増加は効果的な結合を指し示した。図３に立証されるように、４つ全ての候補抗体は、参照抗体と同様に、ＰＤ１シグナルの増加を防止し、それらはＰＤ－Ｌ１とＰＤ１との相互作用を効果的に遮断することを示唆した。

【０２６２】

４ｃ．ＥＬＩＳＡを通じた測定でのＰＤ１とＰＤ－Ｌ１との結合の遮断

組換えヒトＰＤ１－ＦｃをＰＢＳ中で１μｇ／ｍＬに希釈し、４℃で終夜Ｍａｘｉｓｏｒｐプレートにコーティングした。３％の脱脂乳を添加したＰＢＳを用いてプレートを３７℃で１時間ブロッキングした。洗浄後、５０μＬのビオチン化ＰＤ－Ｌ１－Ｆｃ（３μｇ／ｍＬ）と様々な濃度の試験抗体（５０μｇ／ｍＬ～０．１９５μｇ／ｍＬの範囲に及ぶ８つの１：２段階希釈液）との総体積１００μＬの混合物を各ウェルに加え、３７℃で１時間インキュベートした。プレートを３回洗浄し、１００μＬのＨＲＰ共役ニュートラアビジン（１：１，０００）を各ウェルに加え、３７℃で１時間インキュベートした。以前に記載したようにプレートを洗浄し、５０μＬのＴＭＢ基質溶液を加え、室温でインキ

ュベートした。各反応を５０μＬのH_2SO_4により停止させた。図４に示されるように、４つ全ての候補抗体は、参照抗体と同様に、ＰＤ１へのＰＤ－Ｌ１の結合を効果的に遮断する。

【０２６３】

実施例５

ＰＤ－Ｌ１に結合する抗体の特徴付け

ヒト、アカゲザル、マウスおよびラットＰＤ－Ｌ１に対する抗体の結合親和性をＢｉａｃｏｒｅにより測定した。結果を表４～６に要約する。

【０２６４】

５ａ．ＳＰＲによるヒトＰＤ－Ｌ１に対するＴＹ２１４１８およびＴＹ２１４１９の結合親和性および速度論の測定

製造業者のガイドラインにしたがって、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標） Ｔ２００機器（Ｂｉａｃｏｒｅ ＡＢ、Ｕｐｐｓａｌａ、Ｓｗｅｄｅｎ）を使用して表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）分析により、ヒトＰＤ－Ｌ１タンパク質に対するＴＹ２１４１８およびＴＹ２１４１９の結合親和性および速度論を調べた。Ｈｕｍａｎ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｃａｐｔｕｒｅ Ｋｉｔ（ＧＥ ＢＲ－１００８－３９）からの抗ヒトＩｇＧ（Ｆｃ）抗体を、Ａｍｉｎｅ Ｃｏｕｐｌｉｎｇ ｋｉｔ（ＧＥ Ｂｉａｃｏｒｅ ＃ＢＲ－１０００－５０）の指示にしたがってセンサーチップのカルボキシル化表面上へそのアミン基をカップリングすることにより、ＣＭ５チップに固定化した。固定化された抗ヒトＩｇＧ（Ｆｃ）抗体を使用してＴＹ２１４１８、ＴＹ２１４１９、または参照抗体を捕捉した。最後に、６つの濃度（３．１３、６．２５、１２．５、２５、５０、１００）（ｎＭ）（ランニング緩衝液中に希釈）のヒトＰＤ－Ｌ１－Ｈｉｓ６（Ｓｉｎｏ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ ＃ １００８４－Ｈ０８Ｈ）を３０μＩ／分の流速で３００秒間注入し、解離時間は３００秒であった。使用したランニング緩衝液は、１×ＨＢＳ－ＥＰ（１０ｍＭのＨＥＰＥＳ、１５０ｍＭのＮａＣｌ、３ｍＭのＥＤＴＡ、０．００５％ ｖ／ｖのＳｕｒｆａｃｔａｎｔ Ｐ２０、ｐＨ７．４、２５℃）であった。「バックグラウンド」を引くために、タンパク質が固定化されていないブランクフローセルを使用して各ケースにおいて対応する対照を実施した。製造業者のガイドラインにしたがってＢＩＡｃｏｒｅ Ｔ２００ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｓｏｆｔｗａｒｅ（Ｂｉａｃｏｒｅ ＡＢ、Ｕｐｐｓａｌａ、Ｓｗｅｄｅｎ）を使用して、会合および解離曲線を１：１ラングミュア結合モデルにフィッティングした。表４に示されるように、ＴＹ２１４１８およびＴＹ２１４１９の両方は、参照抗体と類似して、ナノモル濃度以下の親和性でヒトＰＤ－Ｌ１に結合する。しかしながら、参照抗体とは対照的に、ＴＹ２１４１８およびＴＹ２１４１９のいずれも、ＢｉａｃｏｒｅにおいてマウスＰＤ－Ｌ１へのいかなる結合も示さなかった。

【表７】

表４．ヒトPD-L1に対するTY21418およびTY21419の結合親和性

	Biacore		
	Kon (1/Ms)	Koff (1/s)	KD (M)
TY21418	4.48E+05	1.79E-04	3.99E-10
TY21419	3.07E+05	1.43E-04	4.65E-10
参照	4.32E+05	1.33E-04	3.07E-10

【０２６５】

５ｂ．ＳＰＲによるヒトＰＤ－Ｌ１に対するＴＹ２１４２１の結合親和性および速度論の測定

ヒトＰＤ－Ｌ１－Ｆｃ融合タンパク質を３００ＲＵまでＣＭ５チップに直接的に固定化し、ランニング緩衝液（ＨＢＳ－ＥＰ）中のＩｇＧの２倍段階希釈液（０．０９８ｎＭ～１．５６３ｎＭ）を３０μＩ／分の流速で３００秒間２５℃において注入し、続いて１，２００秒の解離時間とした以外は、同様に、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）　Ｔ２００機器（Ｂｉａｃｏｒｅ　ＡＢ、Ｕｐｐｓａｌａ、Ｓｗｅｄｅｎ）を使用したＳＰＲ分析により、ヒトＰＤ－Ｌ１タンパク質に対するＴＹ２１４２１の結合親和性および速度論を調べた。製造業者のガイドラインにしたがってＢＩＡｃｏｒｅ　Ｔ２００　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ（Ｂｉａｃｏｒｅ　ＡＢ、Ｕｐｐｓａｌａ、Ｓｗｅｄｅｎ）を使用して会合および解離曲線を１：１ラングミュア結合モデルにフィッティングした。表５に示されるように、ＴＹ２１４２１は、極めて高親和性（ＫＤ＜１０ｐＭ）で、固定化されたヒトＰＤ－Ｌ１－Ｆcに結合し、参照抗体と同等またはわずかにより良好であった。

【表８】

表５．固定化されたヒトPD-L1-Fcに対するTY21421の結合親和性

	Biacore		
	Kon (1/Ms)	Koff (1/s)	KD (M)
TY21421	6.64E+06	5.73E-05	8.63E-12
参照	5.50E+05	5.61E-06	1.02E-11

【０２６６】

５ｃ．他の種由来のＰＤ－Ｌ１に対するＴＹ２１４２１の結合親和性および速度論のＳＰＲによる測定

ヒト、アカゲザル、マウスおよびラット由来のＰＤ－Ｌ１－Ｆｃ融合タンパク質を約５００ＲＵまでＣＭ５チップに直接的に固定化し、ランニング緩衝液（ＨＢＳ－ＥＰ）中のＩｇＧの２倍段階希釈液（０．０９８ｎＭ～１．５６３ｎＭ）を３０μＩ／分の流速で３００秒間２５℃において注入し、続いて１，２００秒の解離時間とした以外は同様に、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）　Ｔ２００機器（Ｂｉａｃｏｒｅ　ＡＢ、Ｕｐｐｓａｌａ、Ｓｗｅｄｅｎ）を使用してＳＰＲ分析により、ヒト、アカゲザル（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　ｃａｔ＃　９０２５１－Ｃ０２Ｈ）、マウスおよびラット（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　ｃａｔ＃　８０４５０－Ｒ０８Ｈ）由来のＰＤ－Ｌ１タンパク質に対するＴＹ２１４２１の結合親和性および速度論を調べた。製造業者のガイドラインにしたがって、ＢＩＡｃｏｒｅ　Ｔ２００　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ（Ｂｉａｃｏｒｅ　ＡＢ、Ｕｐｐｓａｌａ、Ｓｗｅｄｅｎ）を使用して、会合および解離曲線を１：１ラングミュア結合モデルにフィッティングした。表６に示されるように、ＴＹ２１４２１は、ピコモル濃度の親和性で全ての試験した種由来の固定化されたＰＤ－Ｌ１に結合するが、ラットＰＤ－Ｌ１に対するその親和性は、ヒト、アカゲザルまたはマウスからのＰＤ－Ｌ１と比較してわずかに悪い（ＫＤ＝２０．９ｐＭ）。

【表９】

表６．異なる種由来の固定化されたPD-L1に対するTY21421の結合親和性

	Biacore		
	Kon (1/Ms)	Koff (1/s)	KD (M)
ヒト	4.80E+06	2.97E-05	6.19E-12
カニクイザル	3.93E+06	7.27E-06	1.85E-12
マウス	1.11E+07	2.06E-05	1.86E-12
ラット	5.07E+06	1.06E-04	2.09E-11

【０２６７】

５ｄ．細胞表面上に発現されたＰＤ－Ｌ１に対するＴＹ２１４２１のＥＣ５０のフローサイトメトリーによる測定

細胞表面上に発現されたＰＤ－Ｌ１に対するＴＹ２１４２１の親和性を測定するために、その膜上にＰＤ－Ｌ１を発現する安定な細胞株２９３Ｔ－００２（Ｃｒｏｗｎｂｉｏ＃Ｃ２００５）を用いた。簡潔に述べれば、冷たいＦＡＣＳ緩衝液（１％のＢＳＡを添加した１×ＰＢＳ）を用いて細胞を１回洗浄し、次にＴＹ２１４２１の３倍段階希釈液（１００ｎＭから開始）で氷上で１時間インキュベートし、予備冷却したＦＡＣＳ緩衝液を用いて２回洗浄し、アロフィコシアニン（ＡＰＣ）共役マウス抗ヒトＦｃ抗体と共に氷上で３０分間インキュベートした。細胞を１回洗浄した後に、フローサイトメトリー（Ｂｅｃｋｍａｎ（登録商標）　ＣｙｔｏＦｌｅｘ）による分析を行った。図５に示されるように、ＴＹ２１４２１は、１．０８ｎＭのＥＣ５０で細胞表面上に発現されたＰＤ－Ｌ１に強く結合する。

【０２６８】

実施例６

パラホルムアルデヒドを用いた固定後の細胞表面ＰＤ－Ｌ１に結合する抗体

パラホルムアルデヒドを用いた固定後の細胞表面ＰＤ－Ｌ１に結合する能力についても抗体を調べた。簡潔に述べれば、１０，０００のＰＤ－Ｌ１発現ＨＣＣ８２７ヒト細胞（Ｃｅｌｌ　Ｂａｎｋ，　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｃｈｉｎｅｓｅ　Ａｃａｄｅｍｙ　ｏｆ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）を９６ウェルプレートにプレーティングした。組織培養インキュベーター中での終夜のインキュベーション後、細胞を４％のパラホルムアルデヒドを用いて固定し、１％のＢＳＡを用いてブロッキングした。次に、ＴＹ２１４２１の段階希釈液をウェルに加え、４℃で終夜インキュベートした。ＰＢＳＴを用いた洗浄後、ＨＲＰ共役抗ＩｇＧ　Ｆｃ抗体（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ、ｓｃ－２００５）およびＴＭＢ基質を加え、細胞結合を４５０ｎｍでの吸光度により測定した。図６に示されるように、ＴＹ２１４２１は、パラホルムアルデヒドを用いた固定後の細胞表面ＰＤ－Ｌ１に高親和性で結合し、その算出されたＥＣ５０は０．３０ｎＭである。

【０２６９】

実施例７

Ｐｒｏｍｅｇａ　ＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１レポーター遺伝子アッセイを使用する抗体の機能的特徴付け

Ｐｒｏｍｅｇａ　ＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１レポーター遺伝子アッセイを使用して、ＰＤ－Ｌ１抗体が、ＰＤ－Ｌ１依存性ＮＦＡＴ媒介性ルシフェラーゼ発現の活性化において機能的かどうかを調べた。簡潔に述べれば、４０．０００のＰＤ－Ｌ１発現ＣＨＯ細胞（Ｐｒｏｍｅｇａ　ｃａｔ＃　Ｊ１０８１）を９６ウェル白色プレートの各ウェルにプレーティングし、３７℃で１６～１８ｈインキュベートした。次に、４０，０００のＰＤ－１発現Ｊ

ｕｒｋａｔ細胞（Ｐｒｏｍｅｇａ　ｃａｔ＃　Ｊ１１２１）を２％のＦＢＳ－ＲＰＭＩ１６４０中で各ウェルに加えた。ＴＹ２１４２１の段階希釈液を培養物に加え、プレートを３７℃で６ｈさらにインキュベートした後、相対発光単位（ＲＬＵ）を測定した。その算出されたＥＣ５０により抗体力価を評価した。図７に示されるように、ＴＹ２１４２１はＰＤ－Ｌ１依存性シグナル伝達経路を強力に刺激し、その算出されたＥＣ５０は０．３９ｎＭに達する。

【０２７０】

実施例８

抗ＰＤ－Ｌ１抗体によるＣＤ４＋　Ｔ細胞活性の刺激

ＤＣ－ＭＬＲアッセイにおいてＴ細胞活性を増進する能力についてもＰＤ－Ｌ１抗体を試験した。簡潔に述べれば、密度勾配遠心分離により健常ドナーからＰＢＭＣを単離し、ポジティブセレクション市販キット（ＳｔｅｍＣｅｌｌ）によりＰＢＭＣからＣＤ１４＋単球を精製した。１０％の不活性化ＦＢＳ、１％のペニシリン／ストレプトマイシン、２０ｎｇ／ｍＬのｒｈＧＭ－ＣＳＦおよび２０ｎｇ／ｍＬのｒｈＩＬ－４を添加したＲＰＭＩ　１６４０培地中でｉｎ　ｖｉｔｒｏで６日間培養することにより、それらをＤＣにし、培養培地は３日目に新鮮なものに変更した。１０％の不活性化ＦＢＳ、１％のペニシリン／ストレプトマイシン、および５０ｎｇ／ｍＬのｒｈＴＮＦ－αを添加したＲＰＭＩ１６４０培地中で６日目に２４時間ＤＣ成熟を誘導した。密度勾配媒体での遠心分離により全血から調製された新鮮なヒトＰＢＭＣからの陰性単離（ｎｅｇａｔｉｖｅ　ｉｓｏｌａｔｉｏｎ）により、別の健常ドナーからのＣＤ４＋　Ｔ細胞を精製した。成熟ＤＣ（１０，０００）を、次に、ＰＤ－Ｌ１抗体の段階希釈液の存在下で同種ＣＤ４＋　Ｔ細胞（１００，０００）と共培養した。５日後、上清中のＩＦＮ－γサイトカインをＥＬＩＳＡにより測定した。図８に示されるように、ＴＹ２１４１８、ＴＹ２１４１９およびＴＹ２１４２１は、試験した最低濃度である０．０３μｇ／ｍｌにおいてでも、ＩＦＮ－γサイトカインの分泌を有意に増進した。

【０２７１】

別のドナーペアにおいて、ＤＣ成熟の別のアプローチを用いて、すなわち、５０ｎｇ／ｍＬのｒｈＴＮＦ－αの代わりに１ｍｇ／ｍＬのＬＰＳ（Ｓｉｇｍａ）および５０ｎｇ／ｍＬのＩＦＮ－γ（Ｎｏｖｏｐｒｏｔｅｉｎ）を使用して、放出されるＩＬ２およびＩＦＮ－γの増加により例示されるＴ細胞活性の刺激において、ＴＹ２１４２１は参照抗体と同等に効果的であることが示された（図９）。

【０２７２】

実施例９

抗ＰＤ－Ｌ１抗体による抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性（ＡＤＣＣ）

候補抗体を野生型ＩｇＧ１アイソタイプにおいて構築した。ｉｎ　ｖｉｔｒｏ実験を実行してそれらのＡＤＣＣ効果を実証した。簡潔に述べれば、健常ドナーからのヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）をＰＤ－Ｌ１発現ＨＣＣ８２７細胞と共に３０：１の比でインキュベートした。次に、段階希釈したＴＹ２１４２１または市販のテセントリク（ＡＤＣＣについての陰性対照として）を培養物に加え、４時間インキュベートした。ＬＤＨ　ｃｙｔｏｔｏｘｉｃｉｔｙ　ｋｉｔ（Ｄｏｊｉｎｄｏ　ｃａｔ＃　ＣＫ１２）により標的細胞からの乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）の放出を測定することにより細胞傷害性を評価した。図１０に立証されるように、ＴＹ２１４２１は強力なＡＤＣＣ効果を示す。対照的に、以前の報告と合致して、テセントリクは高濃度であってもＡＤＣＣ効果をほとんど示さない。

【０２７３】

実施例１０

抗ＰＤ－Ｌ１抗体を用いたマウス同系モデルの治療

マウスＰＤ－Ｌ１との種交差反応性は迅速なｉｎ　ｖｉｖｏ機能評価を可能とする。ＴＹ２１４２０およびＴＹ２１４２１を複数のマウス同系モデルにおいて試験した。

【０２７４】

１０ａ．ＰＤ－Ｌ１抗体はＨ２２マウス肝臓がんモデルにおいて抗腫瘍有効性を呈する
ＢＡＬＢ／ｃマウス（ｎ＝８／群）の皮下に２×１０^{6}のＨ２２マウス肝臓がん細胞を移植した。腫瘍が確立された時に（約１００ｍｍ^{3}）、ビヒクル、ＴＹ２１４２０（１０ｍｇ／ｋｇ）、またはＴＹ２１４２１（１０ｍｇ／ｋｇ）を用いた週に２回、３週間までの腹腔内注射により、これらの腫瘍保有マウスを治療した。腫瘍成長を週に２回モニターし、平均腫瘍体積±ＳＥＭとして経時的に報告した。図１１に示されるように、ＴＹ２１４２０およびＴＹ２１４２１の両方は、Ｈ２２腫瘍成長の抑制において有効であった。

【０２７５】

１０ｂ．ＰＤ－Ｌ１抗体はＭＣ３８マウス結腸がんモデルにおいて抗腫瘍有効性を呈する

９つのＦａｂヒットの群はヒト、サルおよびマウス由来のＰＤ－Ｌ１に結合し、それらは同一のＶＨ（配列番号１２７）を有するが、異なるＶＬを有する。Ｃ５７ＢＬ／６マウスの皮下に３×１０^{5}のＭＣ３８マウス結腸がん細胞を移植した。腫瘍が確立された時に（約７５ｍｍ^{3}）、ビヒクル、ＴＹ２１４２０（１０ｍｇ／ｋｇ）、またはＴＹ２１４２１（１０ｍｇ／ｋｇ）を用いた週に２回、３週間までの腹腔内注射により、これらの腫瘍保有マウスを治療した。腫瘍成長を週に３回モニターし、平均腫瘍体積±ＳＥＭとして経時的に報告した。図１２に示されるように、ＴＹ２１４２０およびＴＹ２１４２１の両方は、ＭＣ３８腫瘍成長の抑制において有効であった。

【０２７６】

実施例１１

抗体の組合せを用いて増進された抗腫瘍有効性

１１ａ．ＬＬ／２マウス肺がんモデルにおけるＴＹ２１４２１と種交差反応性抗ＣＤ１３７抗体との組合せを用いて増進された抗腫瘍有効性

Ｃ５７ＢＬ／６マウス（ｎ＝８／群）の皮下に２×１０５のＬＬ／２マウス肺がん細胞を移植した。腫瘍が確立された時に（約８７ｍｍ３）、単剤療法または組合せのいずれかとして、アイソタイプ対照、ＴＹ２１４２１（７．５ｍｇ／ｋｇ、週３回×３週）、または国際出願ＰＣＴ／ＣＮ２０１７／０９８３３２号明細書（参照することにより全体が本明細書に組み込まれる）に開示されるものなどの抗ＣＤ１３７抗体（１０ｍｇ／ｋｇ、週２回×３週）の腹腔内注射によりこれらの腫瘍保有マウスを治療した。腫瘍成長を週に２回モニターし、平均腫瘍体積±ＳＥＭとして経時的に報告した。図１３に示されるように、単剤療法としてのＴＹ２１４２１または抗ＣＤ１３７抗体のいずれかは、ＬＬ／２マウス腫瘍成長の抑制において有効であった。興味深いことに、組合せで使用した場合、ＴＹ２１４２１および抗ＣＤ１３７抗体はＬＬ／２マウス腫瘍成長の抑制においてよりいっそう強力であった。

【０２７７】

１１ｂ．３ＬＬマウス肺がんモデルにおけるＴＹ２１４２１と種交差反応性抗ＣＤ１３７抗体との組合せを用いて増進された抗腫瘍有効性

Ｃ５７ＢＬ／６マウス（ｎ＝８／群）の皮下に２×１０６の３ＬＬマウス肺がん細胞を移植した。腫瘍が確立された時に（約７６ｍｍ３）、単剤療法または組合せのいずれかとして、アイソタイプ対照、ＴＹ２１４２１（１０ｍｇ／ｋｇ、週２回×３週）、または抗ＣＤ１３７抗体（１０ｍｇ／ｋｇ、週２回×３週）の腹腔内注射によりこれらの腫瘍保有マウスを治療した。腫瘍成長を週に２回モニターし、平均腫瘍体積±ＳＥＭとして経時的に報告した。図１４に示されるように、単剤療法としてのＴＹ２１４２１または抗ＣＤ１３７抗体のいずれかは、３ＬＬマウス腫瘍成長の抑制において有効であった。興味深いことに、組合せで使用した場合、ＴＹ２１４２１および抗ＣＤ１３７抗体は３ＬＬマウス腫瘍成長の抑制においてはるかにより強力であった。

【０２７８】

実施例１２

がん免疫療法用のセラノスティック剤としての抗ＰＤ－Ｌ１抗体の応用

マウス交差反応性抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＴＹ２１４２１をがん免疫療法用のセラノスティッ

ク剤として試験した。ＰＢＳ緩衝液中で抗体ＴＹ２１４２１にｐ－ＳＣＮ－Ｂｎ－ＮＯＴＡ（Ｍａｃｒｏｃｙｃｌｉｃｓ，　Ｉｎｃ．　Ｄａｌｌａｓ、ＴＸ）を共役させた。ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ－ＭＳによる測定で、平均で３分子のｐ－ＳＣＮ－Ｂｎ－ＮＯＴＡが各ＴＹ２１４２１分子に共役された。その後、$^{64}Cu-Cu^{2+}$（Ｐｅｋｉｎｇ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｈｏｓｐｉｔａｌ、Ｂｅｉｊｉｎｇ、Ｃｈｉｎａ）を３７℃で１時間キレートし、キレートした抗体（^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１）をサイズ排除クロマトグラフィーを通じて分別し、ＰＢＳ（ｐＨ７．４）中で保存した。

【０２７９】

１２ａ．ＭＣ３８異種移植片を有するマウスにおけるＰＥＴ／ＣＴイメージングおよび^{64}Ｃｕ－ＡＧ１０１３０の体内分布

放射性標識した抗ＰＤ－Ｌ１抗体^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１（２２．２±０．２ＭＢｑ）をＭＣ３８異種移植片を有する雌Ｃ５７ＢＬ／６マウスに注射し、ＮａｎｏＳｃａｎ　ＰＥＴ－ＣＴスキャナー（Ｍｅｄｉｓｏ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ　ＨＵＮ，　Ｉｎｃ．）を使用して注射後０．５時間、１２時間、２４時間、３６時間、４８時間および６２時間において画像を記録した。画像をＴｅｒａ－Ｔｏｍｏ　３Ｄ法により再構築し、再構築されたＰＥＴ画像において、Ｎｕｃｌｉｎｅ　ＮａｎｏＳｃａｎソフトウェア（ＩｎｔｅｒＶｉｅｗ（商標）　ＦＵＳＩＯＮ、Ｍｅｄｉｓｏ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ　ＨＵＮ，　Ｉｎｃ．）により、Ｖａｒｉａｎｃｅ　Ｒｅｄｕｃｅｄ　Ｄ．Ｗ．　Ｔｈｒｅｅ－Ｄｉｍｅｎｓｉｏｎａｌ　ＲＯＩ（目的の領域）を取得した。

【０２８０】

図１５における代表的なＰＥＴ／ＣＴ画像に示されるように、ＲＯＩにより測定された腫瘍部位における^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１の取込みは、注射後０．５時間における２．３±１．２％　ＩＤ／ｇから注射後６２時間における１０．２±１．７％　ＩＤ／ｇへと徐々に増加した（図１５、パネルＢ）。対照的に、同じ期間の間に、肝臓および筋肉における^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１の取込みは徐々に減少した（図１５、パネルＢ）。したがって、腫瘍／肝臓および腫瘍／筋肉のＲＯＩ比は、注射後６２時間においてそれぞれ６２．１±２３．３および３．１８±１．０６に安定的に増加した。

【０２８１】

次に、注射後１２時間、２４時間および４８時間において^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１のｅｘ　ｖｉｖｏ体内分布研究を実行した。ＭＣ３８腫瘍保有雌Ｃ５７ＢＬ／６マウス（各時点についてｎ＝３）の静脈内に^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１を注射し、その分解（ｄｅｃａｙ）により補正した場合、各マウスについての注射用量は、注射後１２時間、２４時間および４８時間において０．５６ＭＢｑであった。腫瘍および複数のマウス臓器を解剖および計量し、放射能をガンマカウンターにより測定した。図１５、パネルＣおよび表７に示されるように、腫瘍、肝臓、筋肉および骨における^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１の取込みはＰＥＴ／ＣＴイメージングと合致し、すなわち、腫瘍への取込みは時間依存的な方式で増加し、注射後４８時間において肝臓および他の主要な臓器より高くなった。

【表１０】

表７．MC38腫瘍を有するC57BL/6マウス(n=4)における^{64}Cu-TY21421の平均体内分布

（ｎ＝４）

臓器	12時間	24時間	48時間
血液	10.35±2.96	7.64±0.78	8.19±2.53
膵臓	11.72±0.27	1.85±0.13	1.12±0.26
脾臓	18.82±1.83	15.11±0.55	6.37±0.48
小腸	8.44±0.25	5.43±0.21	3.04±0.24
大腸	6.50±2.46	4.12±0.76	2.00±0.10
肝臓	11.61±0.64	19.33±2.24	12.35±1.27
腎臓	9.02±1.54	4.76±2.24	4.39±1.13
胃	2.03±0.31	2.18±0.26	1.52±0.14
脂肪	3.23±0.51	2.15±0.67	2.85±0.94
筋肉	1.09±0.15	1.31±0.23	0.64±0.16
骨	2.32±0.49	1.95±0.06	0.24±1.32
肺	8.73±1.67	7.86±1.87	4.44±0.66
心臓	5.19±0.52	4.19±0.55	3.43±0.60
脳	0.48±0.11	0.39±0.00	0.48±0.13
尾	9.61±1.29	8.35±2.52	2.56±0.46
腫瘍	5.16±0.17	8.19±0.18	15.06±4.52

【０２８２】

１２ｂ．従来のＰＥＴプローブ^{18}Ｆ－ＦＤＧとＰＤ－Ｌ１特異的ＰＥＴプローブ^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１との比較

従来のＰＥＴプローブ^{18}Ｆ－ＦＤＧとＰＤ－Ｌ１特異的ＰＥＴプローブ^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１とを比較対照するために、ＭＣ３８および４Ｔ１異種移植片を有するマウスに^{18}Ｆ－ＦＤＧ（７．４ＭＢｑ）を注射し、１時間後に画像を記録した。その後、^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１（７．４ＭＢｑ）を注射し、１２時間後に画像を記録した。図１６に示されるように、ＭＣ３８および４Ｔ１腫瘍部位において^{18}Ｆ－ＦＤＧ取込みの有意差は観察されず、^{18}Ｆ－ＦＤＧ取込みはＭＣ３８異種移植片について５．３±０．４％ＩＤ／ｇ、４Ｔ１異種移植片について６．４±０．６％ＩＤ／ｇであった（図１６、パネルＢ）。対照的に、^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１ははるかにより特異的であり、^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１取込みはＰＤ－Ｌ１発現ＭＣ３８腫瘍について５．６±０．３％ ＩＤ／ｇ、ＰＤ－Ｌ１を発現しない４Ｔ１腫瘍について１．３±０．４％ ＩＤ／ｇであり、４倍より大きい差異であった（図１６、パネルＢ）。ＭＣ３８腫瘍におけるＰＤ－Ｌ１の

存在および４Ｔ１腫瘍におけるその不在は、ＩＨＣ特異的抗ＰＤ－Ｌ１抗体（＃６４９８８、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）を使用するＩＨＣ実験を用いて確認された。

【０２８３】

１２ｃ．ヒトがんモデルにおける^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１のＰＥＴイメージング

放射性標識した抗ＰＤ－Ｌ１抗体^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１を使用して、ヒトがん異種移植片におけるＰＤ－Ｌ１発現レベルも評価した。Ｎｕ／Ｎｕマウスにヒト胃がん（ＢＧＣ８２３、Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｆｒａｓｔｒａｃｔｕｒｅ　ｏｆ　Ｃｅｌｌ　Ｌｉｎｅ　Ｒｅｓｏｕｒｃｅｓ、Ｃｈｉｎａ）およびヒト膠芽腫（Ｕ８７ＭＧ、Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｆｒａｓｔｒａｃｔｕｒｅ　ｏｆ　Ｃｅｌｌ　Ｌｉｎｅ　Ｒｅｓｏｕｒｃｅｓ、Ｃｈｉｎａ）の異種移植片を接種し、両方はＰＤ－Ｌ１発現を有することが報告されていた。^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１は、ＢＧＣ８２３およびＵ８７ＭＧの両方の異種移植片において特異的な蓄積を呈した（図１７）。注射後１２時間において^{64}Ｃｕ－ＴＹ２１４２１の取込みはＢＧＣ８２３（ｎ＝３）において４．６±０．５％　ＩＤ／ｇ、Ｕ８７ＭＧ（ｎ＝３）において５．３±０．４％　ＩＤ／ｇであった。

【０２８４】

均等

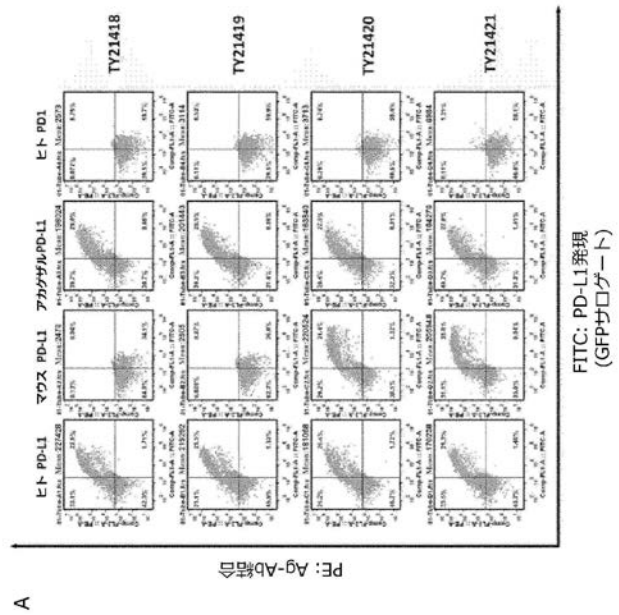
本開示は、特に、新規の抗ＰＤ－Ｌ１抗体およびその使用を提供する。主題の開示の特定の実施形態を議論したが、上記の説明は実例的なものであり、限定的なものではない。本開示の多くの変形形態が本明細書を読んだ当業者に明らかとなる。本開示の全範囲は、均等の全範囲と共に特許請求の範囲、およびそのような変形形態と共に本明細書を参照することにより決定されるべきである。

【０２８５】

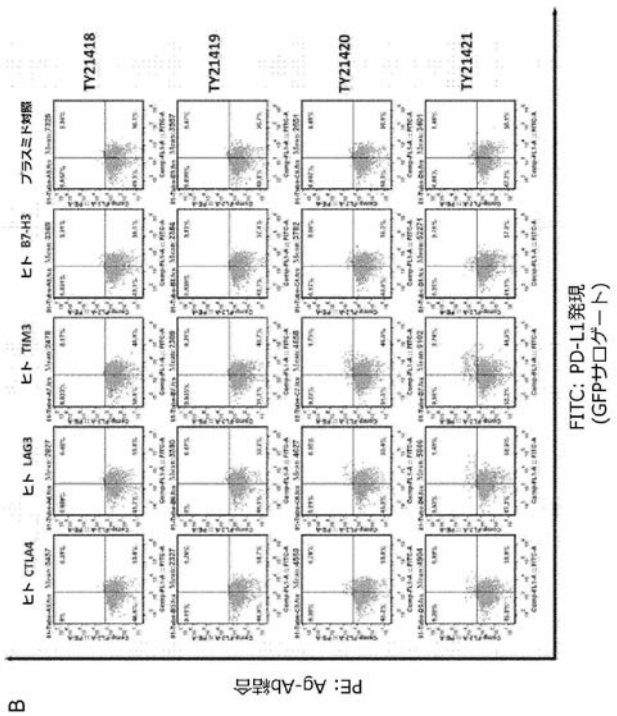
参照による組込み

本明細書に記載の全ての刊行物、特許および配列データベースエントリーは、各個々の刊行物または特許が参照することにより組み込まれると具体的および個々に指し示された場合と同様に参照することにより全体が本明細書に組み込まれる。

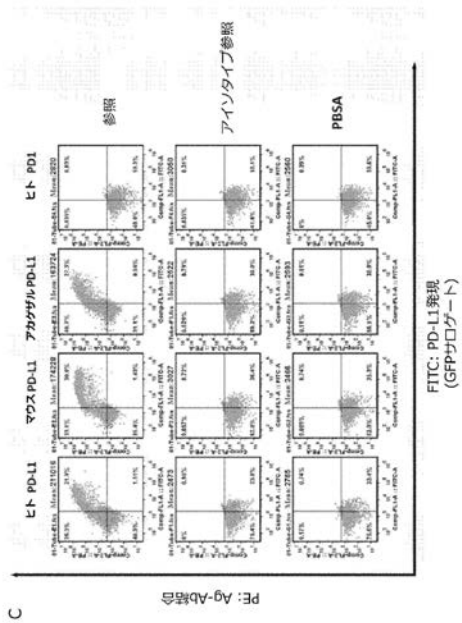
【図１Ａ】



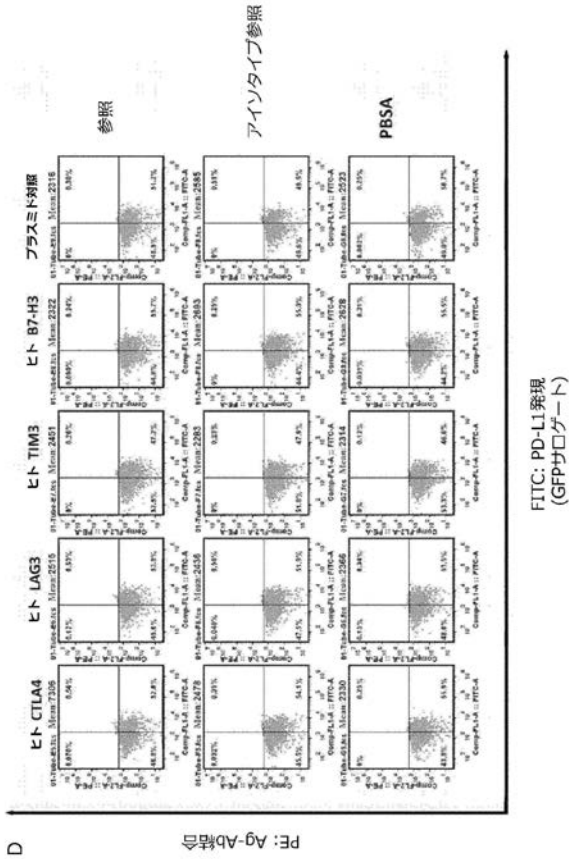
【図１Ｂ】



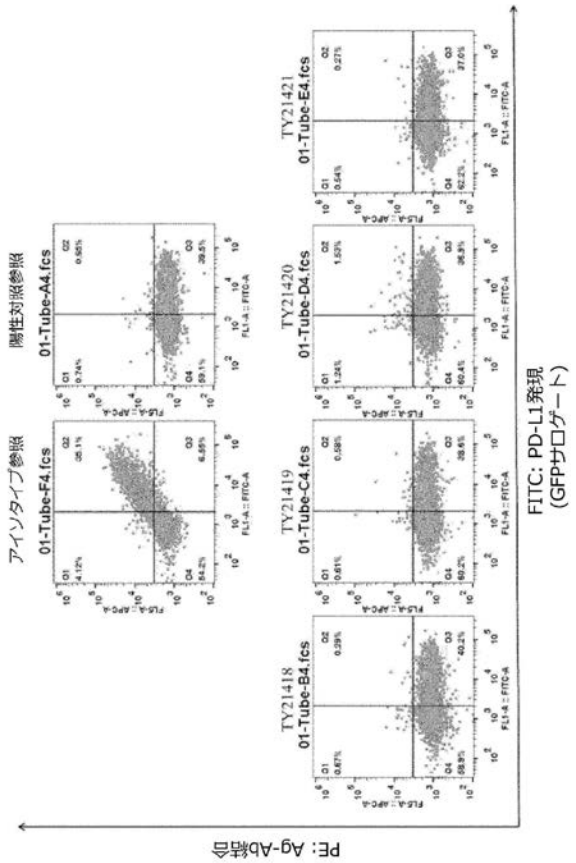
【図１Ｃ】



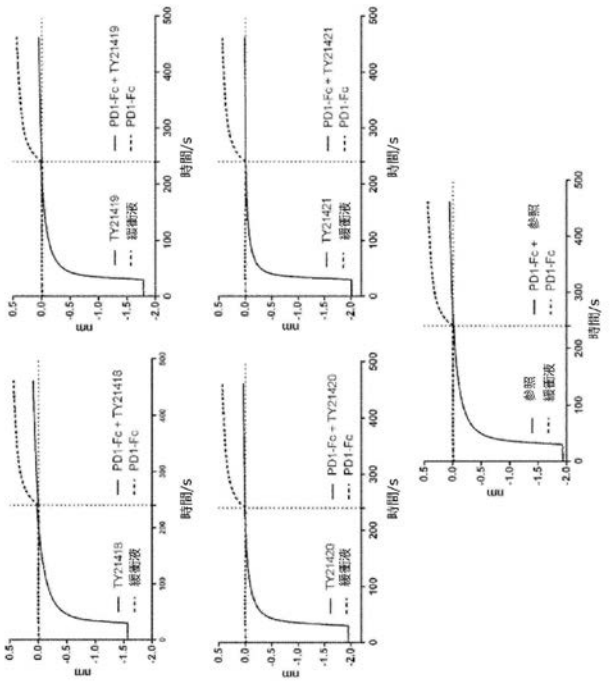
【図１Ｄ】



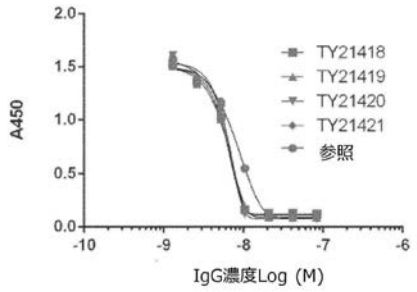
【図２】



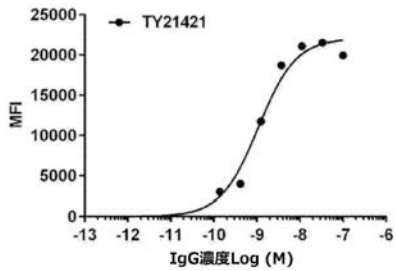
【図３】



【図４】

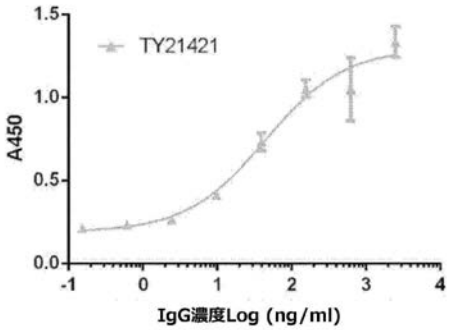


【図５】

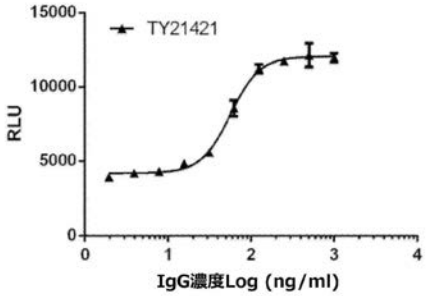


	TY21421 (nM)
EC50	1.08

【図６】

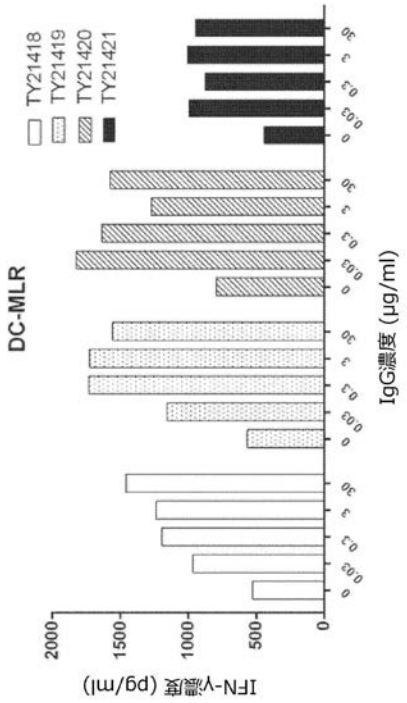


【図７】

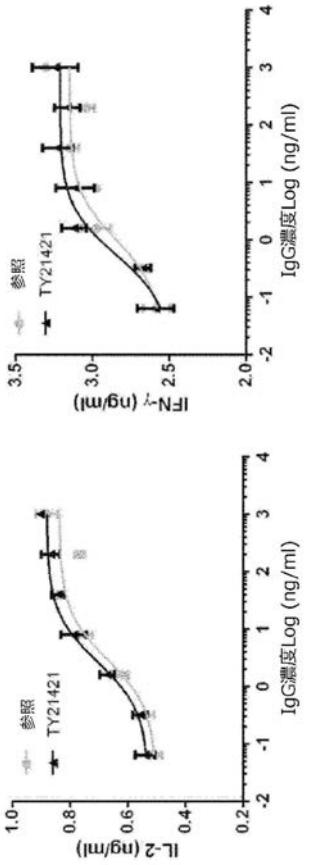


	EC50 (nM)
TY21421	0.39

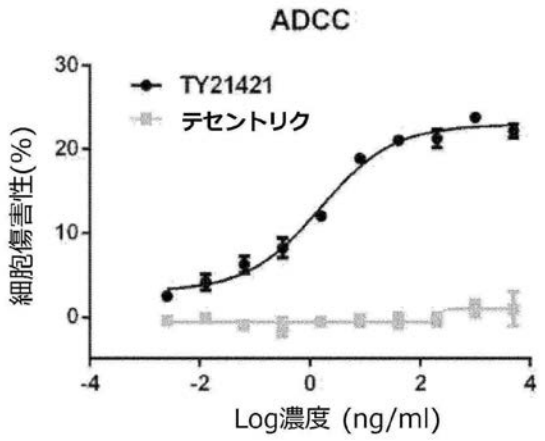
【図８】


DC-MLR
TY21418
TY21419
TY21420
TY21421
IgG濃度 (μg/ml)
IFN-γ濃度 (pg/ml)

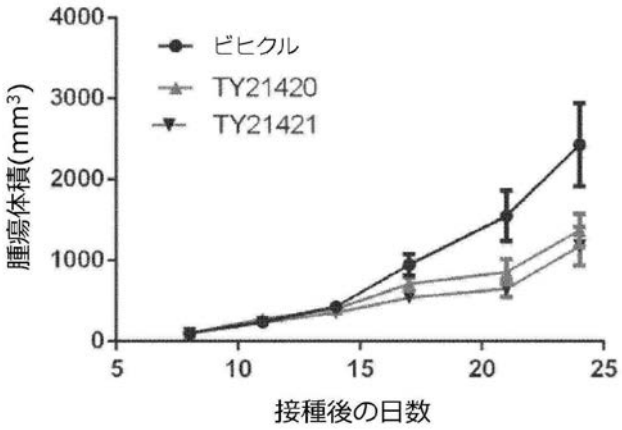
【図９】


参照
TY21421
IFN-γ (ng/ml)
IL-2 (ng/ml)
IgG濃度Log (ng/ml)

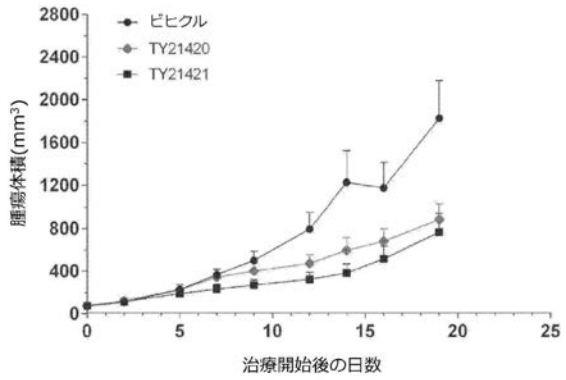
【図１０】


ADCC
TY21421
テセントリク
細胞傷害性(%)
Log濃度 (ng/ml)

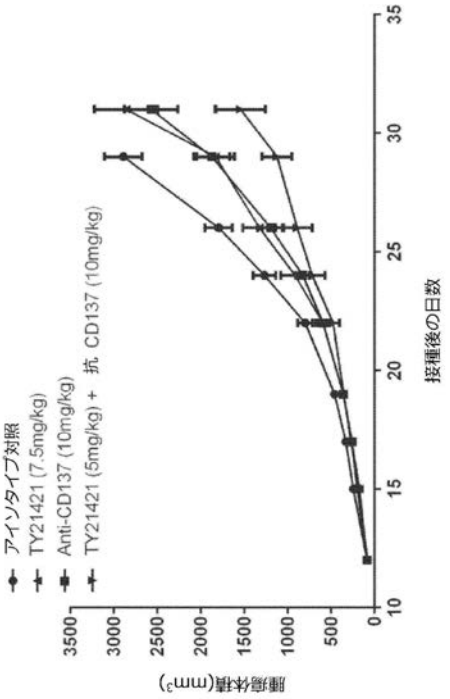
【図１１】


ビヒクル
TY21420
TY21421
腫瘍体積(mm3)
接種後の日数

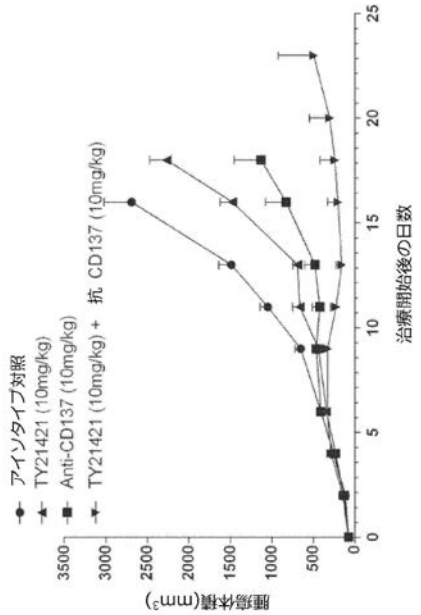
【図１２】



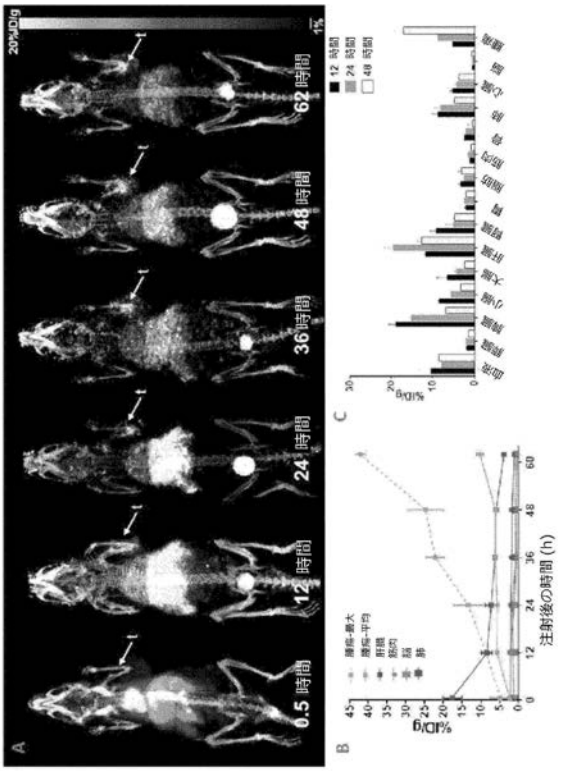
【図１３】



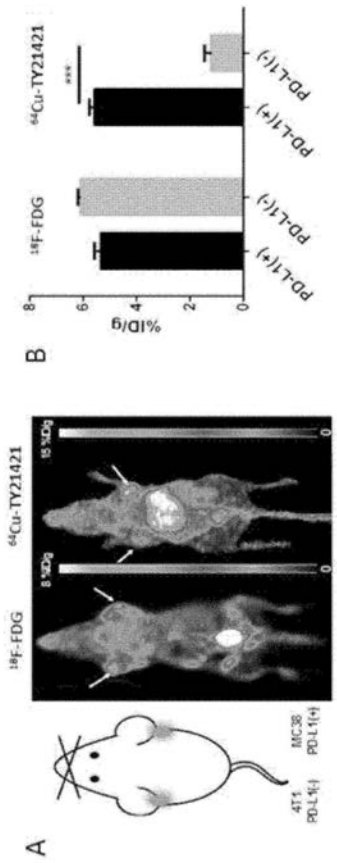
【図１４】



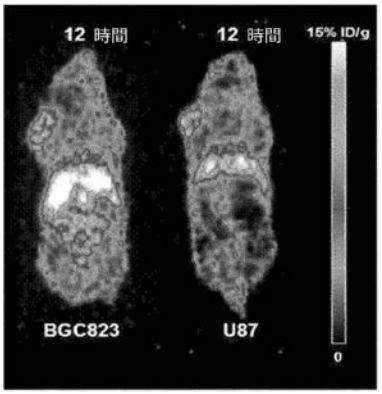
【図１５】



【図１６】



【図１７】



【配列表】

2021521267000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2019/080496

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 16/28(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; G01N 33/577(2006.01)i; G01N 33/68(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K; A61K; A61P; G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNMED;CPRSABS;CNABS;DWPI;SIPOABS;CNTXT;WOTXT;EPTXT;JPTXT;CNKI;Pubmed;Google scholar;Genbank; NCBI Blast: PD-L1, programmed death ligand 1, antibody, monoclonal, sequence search based on SEQ ID NOs:37, 38, 64, 65, 91, 92, 97, 100, 106, 109, 115, 118, 126, 127, 155, 158, 161, 162

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017215590 A1 (I-MAB) 21 December 2017 (2017-12-21) see the whole document	1-19
A	WO 2016061142 A1 (NOVARTIS AG ET AL.) 21 April 2016 (2016-04-21) see the whole document	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 June 2019	**16 August 2019**
Name and mailing address of the ISA/CN **National Intellectual Property Administration, PRC** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing** **100088** **China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer **LI,Kangqi** Telephone No. **62411034**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2019/080496

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

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

1. ☑ Claims Nos.: **16,19**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Although claims 16,19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition/antibodies.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2019/080496

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2017215590 A1	21 December 2017	US 2018346574 A1	06 December 2018
		KR 20180039182 A	17 April 2018
		US 2018346573 A1	06 December 2018
		US 2018208659 A1	26 July 2018
		IL 263509 D0	31 January 2019
		SG 11201811003P A	30 January 2019
		CL 2018003583 A1	17 May 2019
		KR 20190079713 A	05 July 2019
		AU 2017284632 A1	03 January 2019
		CA 3027209 A1	21 December 2017
		EP 3325513 A1	30 May 2018
		US 10059769 B2	28 August 2018
		US 10208119 B2	19 February 2019
		EP 3325513 A4	19 December 2018
		CO 2018013500 A2	19 February 2019
		CN 108350082 A	31 July 2018
WO 2016061142 A1	21 April 2016	AU 2015333687 A1	27 April 2017
		TW 201620940 A	16 June 2016
		BR 112017007379 A2	19 December 2017
		US 2018186882 A1	05 July 2018
		CR 20170143 A	19 June 2017
		PE 10672017 A1	24 July 2017
		KR 20170069257 A	20 June 2017
		CN 107001478 A	01 August 2017
		US 9988452 B2	05 June 2018
		TN 2017000129 A1	19 October 2018
		SG 11201702401R A	27 April 2017
		PH 12017500692 A1	09 October 2017
		CA 2964367 A1	21 April 2016
		GT 201700081 A	27 November 2018
		EP 3206711 A1	23 August 2017
		UY 36351 A	01 June 2016
		EA 201790834 A1	31 January 2018
		US 2016108123 A1	21 April 2016
		IL 251563 D0	29 May 2017
		CU 20170052 A7	07 November 2017
		MX 2017004810 A	16 October 2017
		JP 2017536099 A	07 December 2017
		CL 2017000888 A1	18 August 2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
G01N	***33/48***	***(2006.01)***	G01N	33/48	P	
G01N	***33/53***	***(2006.01)***	G01N	33/53	D	
G01N	***33/574***	***(2006.01)***	G01N	33/53	Y	
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	G01N	33/574	A	
C12N	*15/62*	*(2006.01)*	C12N	15/13	ZNA	
C07K	*16/30*	*(2006.01)*	C12N	15/62	Z	
			C07K	16/30		

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

(72)発明者　デュ，ファンヨン
中華人民共和国　チアンス　２１５１２３　スーチョウ　スーチョウインダストリアル　パーク　シンフー　ストリート　２１８
(72)発明者　リュ，ギゾン
中華人民共和国　チアンス　２１５１２３　スーチョウ　スーチョウインダストリアル　パーク　シンフー　ストリート　２１８
(72)発明者　リ，ヤン
中華人民共和国　チアンス　２１５１２３　スーチョウ　スーチョウインダストリアル　パーク　シンフー　ストリート　２１８

Ｆターム(参考)　2G045 AA24 AA26 AA35 BA13 BB20 BB24 CA18 CA25 CB01 CB02 CB13 CB17 CB21 CB26 DA13 DA36 FA29 FA37 FB01 FB03 FB08 FB12 FB15 GC11 GC15 JA01
4C085 AA13 AA14 AA19 BB11 DD62 EE01 GG01 HH03 KA29 KB82 LL18
4H045 AA11 AA20 AA30 BA41 CA40 DA76 EA28 EA29 FA74 GA26