(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2017-530691
(P2017-530691A)
(43)公表日　平成29年10月19日(2017.10.19)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	ZNAA	4B065
C07K 16/18	(2006.01)	C07K	16/18		4C084
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15		4C085
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19		4H045
C12N 1/21	(2006.01)	C12N	1/21		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 82 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-501231 (P2017-501231)
(86)(22)出願日　平成27年5月29日 (2015.5.29)
(85)翻訳文提出日　平成29年3月7日 (2017.3.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/033395
(87)国際公開番号　WO2016/007235
(87)国際公開日　平成28年1月14日 (2016.1.14)
(31)優先権主張番号　62/023,741
(32)優先日　平成26年7月11日 (2014.7.11)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　509012625
ジェネンテック，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　サウス　サンフランシスコ　ディーエヌエー　ウェイ　1
(71)出願人　516357063
スプリング　バイオサイエンス　コーポレーション
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４５８８，　プレザントン，　ハシエンダ　ドライブ　４３００

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗ＰＤ－Ｌ１抗体及びその診断上の使用

(57)【要約】
本発明は、プログラム死リガンド１（ＰＤ－Ｌ１）抗体、及びその使用方法を提供する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＰＤ－Ｌ１に特異的に結合する単離抗体であって、該抗体が、ヒトＰＤ－Ｌ１ポリペプチドのアミノ酸残基２７９～２９０（配列番号１）を含むエピトープに結合する、抗体。
【請求項２】
抗体が、次の超可変領域（ＨＶＲ）：
（ａ）ＳＮＧＬＴ（配列番号２）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、
（ｂ）ＴＩＮＫＤＡＳＡＹＹＡＳＷＡＫＧ（配列番号３）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び
（ｃ）ＩＡＦＫＴＧＴＳＩ（配列番号４）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む、請求項１に記載の前記抗体。
【請求項３】
次の重鎖可変ドメインフレームワーク領域（ＦＲ）：
（ａ）ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＫＰＤＥＴＬＴＩＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳ（配列番号５）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ１、
（ｂ）ＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＧ（配列番号６）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ２、
（ｃ）ＲＬＴＩＳＫＰＳＳＴＫＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＧＲ（配列番号７）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ３、及び
（ｄ）ＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号８）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ４を更に含む、請求項２に記載の抗体。
【請求項４】
次のＨＶＲ：
（ａ）ＱＡＳＥＳＶＹＳＮＮＹＬＳ（配列番号９）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、
（ｂ）ＬＡＳＴＬＡＳ（配列番号１０）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び
（ｃ）ＩＧＧＫＳＳＳＴＤＧＮＡ（配列番号１１）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を更に含む、請求項２または３に記載の抗体。
【請求項５】
次の軽鎖可変ドメインＦＲ：
（ａ）ＡＩＶＭＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣ（配列番号１２）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ１、
（ｂ）ＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹ（配列番号１３）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ２、
（ｃ）ＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣ（配列番号１４）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ３、及び
（ｄ）ＦＧＧＧＴＥＶＶＶＲ（配列番号１５）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ４を更に含む、請求項４に記載の抗体。
【請求項６】
抗体が、次のＨＶＲ：
（ａ）ＱＡＳＥＳＶＹＳＮＮＹＬＳ（配列番号９）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、
（ｂ）ＬＡＳＴＬＡＳ（配列番号１０）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び
（ｃ）ＩＧＧＫＳＳＳＴＤＧＮＡ（配列番号１１）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、請求項１に記載の抗体。
【請求項７】
次の軽鎖可変ドメインＦＲ：
（ａ）ＡＩＶＭＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣ（配列番号１２）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ１、
（ｂ）ＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹ（配列番号１３）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ２、
（ｃ）ＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣ（配列番号１４）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ３、及び

（ｄ）ＦＧＧＧＴＥＶＶＶＲ（配列番号１５）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ４を更に含む、請求項６に記載の抗体。
【請求項８】
（ａ）配列番号１６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するＶＨ配列、（ｂ）配列番号１７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するＶＬ配列、または（ｃ）（ａ）にあるようなＶＨ配列及び（ｂ）にあるようなＶＬ配列を含む、請求項１に記載の抗体。
【請求項９】
配列番号１６のＶＨ配列を含む、請求項８に記載の抗体。
【請求項１０】
配列番号１７のＶＬ配列を含む、請求項８に記載の抗体。
【請求項１１】
ＰＤ－Ｌ１に特異的に結合する単離抗体であって、該抗体が、次のＨＶＲ：
（ａ）ＳＮＧＬＴ（配列番号２）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、
（ｂ）ＴＩＮＫＤＡＳＡＹＹＡＳＷＡＫＧ（配列番号３）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、
（ｃ）ＩＡＦＫＴＧＴＳＩ（配列番号４）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、
（ｄ）ＱＡＳＥＳＶＹＳＮＮＹＬＳ（配列番号９）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、
（ｅ）ＬＡＳＴＬＡＳ（配列番号１０）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び
（ｆ）ＩＧＧＫＳＳＳＴＤＧＮＡ（配列番号１１）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、抗体。
【請求項１２】
抗体が、次の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインＦＲ：
（ａ）ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＫＰＤＥＴＬＴＩＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳ（配列番号５）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ１、
（ｂ）ＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＧ（配列番号６）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ２、
（ｃ）ＲＬＴＩＳＫＰＳＳＴＫＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＧＲ（配列番号７）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ３、
（ｄ）ＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号８）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ４、
（ｅ）ＡＩＶＭＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣ（配列番号１２）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ１、
（ｆ）ＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹ（配列番号１３）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ２、
（ｇ）ＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣ（配列番号１４）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ３、及び
（ｈ）ＦＧＧＧＴＥＶＶＶＲ（配列番号１５）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ４を更に含む、請求項１１に記載の抗体。
【請求項１３】
抗体が、配列番号１６のＶＨ配列及び配列番号１７のＶＬ配列を含む、請求項１１または１２に記載の抗体。
【請求項１４】
ＰＤ－Ｌ１への結合に対して、請求項１～１３のいずれか１項に記載の抗体と競合する、単離抗体。
【請求項１５】
請求項１～１３のいずれか１項に記載の抗体と同じエピトープに結合する、単離抗体。
【請求項１６】
抗体がモノクローナル抗体である、請求項１～１５のいずれか１項に記載の前記抗体。
【請求項１７】
モノクローナル抗体が、ウサギモノクローナル抗体である、請求項１６に記載の抗体。
【請求項１８】

抗体がＩｇＧ抗体である、請求項１～１５のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項１９】
抗体が、ＰＤ－Ｌ１に特異的に結合する抗体断片である、請求項１～１５のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項２０】
抗体断片が、Ｆａｂ、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、Ｆｖ、Ｆａｂ′、Ｆａｂ′－ＳＨ、Ｆ（ａｂ′）$_2$、及びダイアボディからなる群から選択される、請求項１９に記載の抗体。
【請求項２１】
請求項１～２０のいずれか１項に記載の単離抗体をコードする、単離核酸。
【請求項２２】
請求項２１に記載の核酸を含む、ベクター。
【請求項２３】
請求項２２に記載のベクターを含む、宿主細胞。
【請求項２４】
請求項１～２０のいずれか１項に記載の抗体を含む、免疫複合体。
【請求項２５】
生体試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルの検出に使用するための、請求項１～２０のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項２６】
検出が、免疫組織化学法（ＩＨＣ）、免疫蛍光法（ＩＦ）、フローサイトメトリー、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、または免疫ブロットによる、請求項２５に記載の抗体。
【請求項２７】
検出がＩＨＣによる、請求項２６に記載の抗体。
【請求項２８】
前記試料が固定組織を含む、請求項２５～２７のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項２９】
固定組織が、ホルマリン固定パラフィン包埋（ＦＦＰＥ）組織である、請求項２８に記載の抗体。
【請求項３０】
前記試料が、癌または免疫機能不全を有するか、またはその危険性がある対象からのものである、請求項２５～２９のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項３１】
免疫機能不全がＴ細胞機能不全障害である、請求項３０に記載の抗体。
【請求項３２】
Ｔ細胞機能不全障害が、未解決の急性感染、慢性感染、または腫瘍免疫である、請求項３１に記載の抗体。
【請求項３３】
生体試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルの検出方法であって、該生体試料を請求項１～２０のいずれか１項に記載の抗体と接触させることと、結合抗体の存在を検出することと、を含む、方法。
【請求項３４】
検出が、ＩＨＣ、ＩＦ、フローサイトメトリー、ＥＬＩＳＡ、または免疫ブロットによる、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
検出がＩＨＣによる、請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
前記試料が固定組織を含む、請求項３３～３５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３７】
固定組織がＦＦＰＥ組織である、請求項３６に記載の方法。

【請求項３８】
前記試料が、癌または免疫機能不全を有するか、またはその危険性がある対象からのものである、請求項３３～３７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３９】
免疫機能不全がＴ細胞機能不全障害である、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
Ｔ細胞機能不全障害が、未解決の急性感染、慢性感染、または腫瘍免疫である、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
前記試料が、癌を有する対象からのものである、請求項３８に記載の方法。
【請求項４２】
前記試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルが、対象が抗癌療法を用いた治療に応答する可能性が高いことを示す、請求項３３～４１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４３】
前記試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルが、対象が抗癌療法を用いた治療に応答する可能性がより高いことを示す、請求項３３～４１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４４】
前記試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルが、対象が抗癌療法を用いた治療による有益性を示す可能性があることを示す、請求項３３～４１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４５】
方法が、前記試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルに基づいて、対象のための抗癌療法を選択することを更に含む、請求項４１～４４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４６】
方法が、治療有効量の抗癌療法を対象に施すことを更に含む、請求項４１～４５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４７】
癌が、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞癌、小細胞肺癌、腹膜の癌、肝細胞癌、消化管癌、膵臓癌、神経膠腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝細胞腫、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜または子宮癌腫、唾液腺癌腫、腎臓癌、肝臓癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝癌腫、白血病、及び頭頸部癌からなる群から選択される、請求項３８及び４１～４６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４８】
癌が非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
ＮＳＣＬＣが、肺の腺癌腫または肺の扁平上皮癌腫である、請求項４８に記載の方法。
【請求項５０】
前記試料が、腫瘍試料である、請求項３８及び４１～４９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５１】
腫瘍試料が、腫瘍浸潤免疫細胞、腫瘍細胞、間質細胞、またはこれらの任意の組み合わせを含む、請求項５０に記載の方法。
【請求項５２】
腫瘍試料が、面積にして該腫瘍試料の約１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞内で、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有する、請求項５１に記載の方法。
【請求項５３】
腫瘍試料が、面積にして該腫瘍試料の約５％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞内で、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有する、請求項５２に記載の方法。
【請求項５４】
腫瘍試料が、面積にして該腫瘍試料の約１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞内で、

ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有する、請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
腫瘍試料が、該腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％以上において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有する、請求項５０～５４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５６】
腫瘍試料が、該腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％以上において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有する、請求項５５に記載の方法。
【請求項５７】
腫瘍試料が、該腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１０％以上において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有する、請求項５６に記載の方法。
【請求項５８】
抗癌療法が、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む、請求項４６～５７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５９】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、及びＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストからなる群から選択される、請求項５８に記載の方法。
【請求項６０】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストである、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】
ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１の、そのリガンド結合パートナーのうちの１つ以上への結合を阻害する、請求項６０に記載の方法。
【請求項６２】
ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１の、ＰＤ－１への結合を阻害する、請求項６１に記載の方法。
【請求項６３】
ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１の、Ｂ７－１への結合を阻害する、請求項６１に記載の方法。
【請求項６４】
ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１の、ＰＤ－１及びＢ７－１の両方への結合を阻害する、請求項６１～６３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６５】
ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、抗体である、請求項６０～６４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６６】
抗体が、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＰＤＬ３２８０Ａ（アテゾリズマブ（ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂ））、ＭＤＸ－１１０５、及びＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ（ｄｕｒｖａｌｕｍａｂ））、及びＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ（ａｖｅｌｕｍａｂ））からなる群から選択される、請求項６５に記載の方法。
【請求項６７】
ＰＤ－１軸結合アンタゴニストが、ＰＤ－１結合アンタゴニストである、請求項５９に記載の方法。
【請求項６８】
ＰＤ－１結合アンタゴニストが、ＰＤ－１の、そのリガンド結合パートナーのうちの１つ以上への結合を阻害する、請求項６７に記載の方法。
【請求項６９】
ＰＤ－１結合アンタゴニストが、ＰＤ－１の、ＰＤ－Ｌ１への結合を阻害する、請求項６８に記載の方法。
【請求項７０】

ＰＤ－１結合アンタゴニストが、ＰＤ－１の、ＰＤ－Ｌ２への結合を阻害する、請求項６８に記載の方法。
【請求項７１】
ＰＤ－１結合アンタゴニストが、ＰＤ－１の、ＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２の両方への結合を阻害する、請求項６８～７０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７２】
ＰＤ－１結合アンタゴニストが、抗体である、請求項６７～７１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７３】
抗体が、ＭＤＸ１１０６（ニボルマブ）、ＭＫ－３４７５（ペンブロリズマブ）、ＣＴ－０１１（ピディリズマブ）、ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）、ＰＤＲ００１、ＲＥＧＮ２８１０、及びＢＧＢ－１０８からなる群から選択される、請求項７２に記載の方法。
【請求項７４】
ＰＤ－１結合アンタゴニストが、Ｆｃ融合タンパク質である、請求項６７～７１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７５】
Ｆｃ融合タンパク質が、ＡＭＰ－２２４である、請求項７４に記載の方法。
【請求項７６】
有効量の第２の治療剤を患者に投与することを更に含む、請求項４６～７５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７７】
第２の治療剤が、細胞傷害性剤、成長阻害剤、放射線療法剤、血管新生阻害剤、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項７６に記載の方法。
【請求項７８】
対象がヒトである、請求項３３～７７のいずれか１項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１４年７月１１日出願の米国仮出願第６２／０２３，７４１号の出願日の利益を主張し、この開示は、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本発明は、抗プログラム死リガンド１（ＰＤ－Ｌ１）抗体、及びその使用方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
プログラム死リガンド１（ＰＤ－Ｌ１）は、慢性感染、妊娠、組織同種移植片、自己免疫疾患、及び癌における免疫系応答の抑制に関係があるとされているタンパク質である。ＰＤ－Ｌ１は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、及び単球の表面上に発現される、プログラム死１（ＰＤ－１）として知られる阻害受容体に結合することにより免疫応答を調節する。ＰＤ－Ｌ１は、別の受容体、Ｂ７．１（別名Ｂ７－１またはＣＤ８０）との相互作用によっても、Ｔ細胞機能を負に調節する。ＰＤ－Ｌ１／ＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ１／Ｂ７．１複合体の形成は、Ｔ細胞受容体のシグナル伝達を負に調節し、その後、Ｔ細胞活性化の下方調節、及び抗腫瘍免疫活性の抑制をもたらす。ＰＤ－Ｌ１は、膀胱腫瘍、乳房腫瘍、結腸腫瘍、肺腫瘍、黒色腫腫瘍、卵巣腫瘍、唾液腫瘍、胃腫瘍、及び甲状腺腫瘍などの幅広い種々の固形腫瘍を含む多くの癌において過剰発現される。腫瘍細胞内のＰＤ－Ｌ１の過剰発現は、腫瘍浸潤を進める可能性があり、しばしば予後不良に関連付けられる。
【０００４】
癌発症及び免疫系調節におけるＰＤ－Ｌ１の役割を考慮すると、例えば診断及び／また

は患者選択を目的とした、ＰＤ－Ｌ１の存在を検出するための追加のツールが、望ましい。

【発明の概要】

【０００５】

本発明は、抗プログラム死リガンド１（ＰＤ－Ｌ１）抗体、及びその使用方法に関する。

【０００６】

一態様において、本発明は、ＰＤ－Ｌ１に特異的に結合する単離抗体を特徴とし、該抗体は、ヒトＰＤ－Ｌ１　ポリペプチドのアミノ酸残基２７９～２９０（配列番号１）を含むエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、本抗体は、次の超可変領域（ＨＶＲ）：（ａ）ＳＮＧＬＴ（配列番号２）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）ＴＩＮＫＤＡＳＡＹＹＡＳＷＡＫＧ（配列番号３）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）ＩＡＦＫＴＧＴＳＩ（配列番号４）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、本抗体は、次の重鎖可変ドメインフレームワーク領域（ＦＲ）：（ａ）ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＫＰＤＥＴＬＴＩＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳ（配列番号５）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ１、（ｂ）ＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＧ（配列番号６）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ２、（ｃ）ＲＬＴＩＳＫＰＳＳＴＫＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＧＲ（配列番号７）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ３、及び（ｄ）ＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号８）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ４を更に含む。いくつかの実施形態において、本抗体は、次のＨＶＲ：（ａ）ＱＡＳＥＳＶＹＳＮＮＹＬＳ（配列番号９）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）ＬＡＳＴＬＡＳ（配列番号１０）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）ＩＧＧＫＳＳＳＴＤＧＮＡ（配列番号１１）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を更に含む。いくつかの実施形態において、本抗体は、次の軽鎖可変ドメインＦＲ：（ａ）ＡＩＶＭＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣ（配列番号１２）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ１、（ｂ）ＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹ（配列番号１３）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ２、（ｃ）ＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣ（配列番号１４）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ３、及び（ｄ）ＦＧＧＧＴＥＶＶＶＲ（配列番号１５）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ４を更に含む。いくつかの実施形態において、本抗体は、（ａ）配列番号１６のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するＶＨ配列、（ｂ）配列番号１７のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するＶＬ配列、または（ｃ）（ａ）にあるようなＶＨ配列及び（ｂ）にあるようなＶＬ配列を含む。いくつかの実施形態において、本抗体は、配列番号１６のＶＨ配列を含む。いくつかの実施形態において、本抗体は、配列番号１７のＶＬ配列を含む。

【０００７】

他の実施形態において、本抗体は、次のＨＶＲ：（ａ）ＱＡＳＥＳＶＹＳＮＮＹＬＳ（配列番号９）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）ＬＡＳＴＬＡＳ（配列番号１０）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）ＩＧＧＫＳＳＳＴＤＧＮＡ（配列番号１１）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、本抗体は、次の軽鎖可変ドメインＦＲ：（ａ）ＡＩＶＭＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣ（配列番号１２）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ１、（ｂ）ＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹ（配列番号１３）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ２、（ｃ）ＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣ（配列番号１４）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ３、及び（ｄ）ＦＧＧＧＴＥＶＶＶＲ（配列番号１５）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ４を更に含む。

【０００８】

別の態様において、本発明は、ＰＤ－Ｌ１に特異的に結合する単離抗体を特徴とし、該抗体は、次のＨＶＲ：（ａ）ＳＮＧＬＴ（配列番号２）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）ＴＩＮＫＤＡＳＡＹＹＡＳＷＡＫＧ（配列番号３）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）ＩＡＦＫＴＧＴＳＩ（配列番号４）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３

、（ｄ）ＱＡＳＥＳＶＹＳＮＮＹＬＳ（配列番号９）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）ＬＡＳＴＬＡＳ（配列番号１０）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）ＩＧＧＫＳＳＳＴＤＧＮＡ（配列番号１１）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。いくつかの実施形態において、本抗体は、次の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインＦＲ：（ａ）ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＫＰＤＥＴＬＴＩＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳ（配列番号５）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ１、（ｂ）ＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＧ（配列番号６）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ２、（ｃ）ＲＬＴＩＳＫＰＳＳＴＫＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＧＲ（配列番号７）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ３、（ｄ）ＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号８）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ４、（ｅ）ＡＩＶＭＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣ（配列番号１２）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ１、（ｆ）ＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹ（配列番号１３）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ２、（ｇ）ＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣ（配列番号１４）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ３、及び（ｈ）ＦＧＧＧＴＥＶＶＶＲ（配列番号１５）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ４を更に含む。いくつかの実施形態において、本抗体は、配列番号１６のＶＨ配列及び配列番号１７のＶＬ配列を含む。

【０００９】

別の態様において、本発明は、ＰＤ－Ｌ１への結合に対して、前述の抗体のうちのいずれか１つと競合する、単離抗体を特徴とする。

【００１０】

別の態様において、本発明は、前述の抗体のうちのいずれか１つと同じエピトープに結合する、単離抗体を特徴とする。

【００１１】

いくつかの実施形態において、前述の抗体のうちのいずれか１つは、モノクローナル抗体であり得る。いくつかの実施形態において、該モノクローナル抗体は、ウサギモノクローナル抗体であり得る。

【００１２】

いくつかの実施形態において、前述の抗体のうちのいずれか１つは、ＩｇＧ抗体（例えば、ＩｇＧ１抗体）であり得る。

【００１３】

いくつかの実施形態において、前述の抗体のうちのいずれか１つは、ＰＤ－Ｌ１に特異的に結合する抗体断片であり得る。いくつかの実施形態において、本抗体断片は、Ｆａｂ、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、Ｆｖ、Ｆａｂ′、Ｆａｂ′－ＳＨ、Ｆ（ａｂ′）$_2$、及びダイアボディからなる群から選択される。

【００１４】

別の態様において、本発明は、前述の抗体のうちのいずれか１つを含む免疫複合体を特徴とする。

【００１５】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載の抗体のうちのいずれかをコードする単離核酸を特徴とする。別の態様において、本発明は、抗体を発現させるための核酸を含むベクター（例えば、発現ベクター）を特徴とする。別の態様において、本発明は、前述の核酸及び／またはベクターを含む宿主細胞を特徴とする。

【００１６】

いくつかの態様において、前述の抗体のうちのいずれか１つは、生体試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルの検出に使用するためのものであり得る。いくつかの実施形態において、検出は、免疫組織化学法（ＩＨＣ）、免疫蛍光法（ＩＦ）、フローサイトメトリー、ＥＬＩＳＡ、または免疫ブロットによる。いくつかの実施形態において、検出は、ＩＨＣによる。いくつかの実施形態において、試料は、固定組織を含む。いくつかの実施形態において、固定組織は、ホルマリン固定パラフィン包埋（ＦＦＰＥ）組織である。いくつかの実施形態において、試料は、癌または免疫機能不全を有するか、またはその危険性がある対象からのものである。いくつかの実施形態において、免疫機能不全は、Ｔ細胞

機能不全障害である。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞機能不全障害は、未解決の急性感染、慢性感染、または腫瘍免疫である。

【００１７】

本発明の更なる態様は、生体試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルの検出方法であって、生体試料を前述の抗体のうちのいずれか１つと接触させることと、結合抗体の存在を検出することと、を含む方法である。いくつかの実施形態において、検出は、ＩＨＣ、ＩＦ、フローサイトメトリー、ＥＬＩＳＡ、または免疫ブロットによる。いくつかの実施形態において、検出は、ＩＨＣによる。いくつかの実施形態において、試料は、固定組織を含む。いくつかの実施形態において、固定組織は、ＦＦＰＥ組織である。いくつかの実施形態において、試料は、癌または免疫機能不全を有するか、またはその危険性がある対象からのものである。いくつかの実施形態において、免疫機能不全は、Ｔ細胞機能不全障害である。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞機能不全障害は、未解決の急性感染、慢性感染、または腫瘍免疫である。いくつかの実施形態において、試料は、癌を有する対象からのものである。いくつかの実施形態において、試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルが、対象が抗癌療法を用いた治療に応答する可能性が高いことを示す。いくつかの実施形態において、試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルが、対象が抗癌療法を用いた治療に応答する可能性がより高いことを示す。いくつかの実施形態において、試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルが、対象が抗癌療法を用いた治療による有益性を示す可能性があることを示す。いくつかの実施形態において、本方法は、試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルに基づいて、対象のための抗癌療法を選択することを更に含む。いくつかの実施形態において、本方法は、治療有効量の抗癌療法を対象に施すことを更に含む。いくつかの実施形態において、癌は、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞癌、小細胞肺癌、腹膜の癌、肝細胞癌、消化管癌、膵臓癌、神経膠腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝細胞腫、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜または子宮癌腫、唾液腺癌腫、腎臓癌、肝臓癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝癌腫、白血病、及び頭頸部癌からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、癌は、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣは、肺の線癌腫または肺の扁平上皮癌腫である。いくつかの実施形態において、試料は、腫瘍試料である。いくつかの実施形態において、腫瘍試料は、腫瘍浸潤免疫細胞、腫瘍細胞、間質細胞、またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍試料は、面積にして腫瘍試料の約１％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞内で、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有する。いくつかの実施形態において、腫瘍試料は、面積にして腫瘍試料の約５％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞内で、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有する。いくつかの実施形態において、腫瘍試料は、面積にして腫瘍試料の約１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞内で、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有する。いくつかの実施形態において、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％以上において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有する。いくつかの実施形態において、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％以上において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有する。いくつかの実施形態において、腫瘍試料が、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１０％以上において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有する。いくつかの実施形態において、抗癌療法は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む。いくつかの実施形態において、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、及びＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、そのリガンド結合パートナーのうちの１つ以上への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、ＰＤ－１への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、Ｂ７－１への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、ＰＤ－１及びＢ７－１の両方への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アン

タゴニストは、抗体である。いくつかの実施形態において、本抗体は、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＰＤＬ３２８０Ａ（アテゾリズマブ（ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂ））、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ（ｄｕｒｖａｌｕｍａｂ））、及びＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ（ａｖｅｌｕｍａｂ））からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１結合アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、そのリガンド結合パートナーのうちの１つ以上への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、ＰＤ　Ｌ１への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、ＰＤ　Ｌ２への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、ＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２の両方への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、抗体である。いくつかの実施形態において、本抗体は、ＭＤＸ１１０６（ニボルマブ（ｎｉｖｏｌｕｍａｂ））、ＭＫ－３４７５（ペンブロリズマブ（ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂ））、ＣＴ－０１１（ピディリズマブ（ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂ））、ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）、ＰＤＲ００１、ＲＥＧＮ２８１０、及びＢＧＢ－１０８からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、Ｆｃ融合タンパク質である。いくつかの実施形態において、Ｆｃ融合タンパク質は、ＡＭＰ－２２４である。いくつかの実施形態において、本方法は、有効量の第２の治療剤を患者に投与することを更に含む。いくつかの実施形態において、第２の治療剤は、細胞毒性剤、成長阻害剤、放射線療法剤、血管新生阻害剤、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、対象は、ヒトである。

【００１８】

本出願ファイルは、カラーで制作された少なくとも１つの図面を含む。カラー図面を備えた本特許または特許出願の複製は、要請、及び必要手数料の支払いに応じて、特許庁により提供されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００１９】

【図１】ＳＰ１４２抗ＰＤ－Ｌ１抗体に関する一般的な抗体作製プロセスを示す概略図である。

【図２Ａ－２Ｄ】図２Ａは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、空ベクター（陰性対照）でトランスフェクトされたホルマリン固定パラフィン包埋（ＦＦＰＥ）ＨＥＫ－２９３細胞上の免疫組織化学法（ＩＨＣ）の結果を示す画像である。図２Ｂは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ　ＤＯＲ－１３細胞（低～中発現）上のＩＨＣの結果を示す画像である。図２Ｃは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ結腸癌腫ＲＫＯ細胞（中発現）上のＩＨＣの結果を示す画像である。図２Ｄは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、全長ヒトＰＤ－Ｌ１でトランスフェクトされたＦＦＰＥ　ＨＥＫ－２９３細胞（高発現）上のＩＨＣの結果を示す画像である。

【図３Ａ－３Ｃ】図３Ａは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ胎盤組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図３Ｂは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ扁桃腺組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図３Ｃは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥホジキン（ＨＫ）リンパ腫患者組織切上のＩＨＣの結果を示す画像である。

【図４】抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ　ＮＩＨ　Ｈ８２０肺腺癌腫細胞株（高発現）、Ｋａｒｐａｓ２９９Ｔ細胞リンパ腫細胞株（中程度の発現）、及びＣａｌｕ－３肺腺癌腫細胞株（陰性対照）からの、細胞可溶化物中のＰＤ－Ｌ１発現を示すウェスタンブロットである。

【図５Ａ－５Ｊ】図５Ａは、０．１１μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ胎盤組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図５Ｂは、０．４４μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎ　ＦＦＰＥ胎盤組織切片における

ＩＨＣの結果を示す画像である。図５Ｃは、１．７５μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ胎盤組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図５Ｄは、７．０μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ胎盤組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図５Ｅは、２８．０μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ胎盤組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図５Ｆは、０．１１μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ胎盤組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図５Ｇは、０．４４μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ胎盤組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図５Ｈは、１．７５μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ胎盤組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図５Ｉは、７．０μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ胎盤組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図５Ｊは、２８．０μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ胎盤組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。

【図６Ａ－６Ｔ】図６Ａは、０．１１μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ胃上皮組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図６Ｂは、０．４４μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ胃上皮組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図６Ｃは、１．７５μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ胃上皮組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図６Ｄは、７．０μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ胃上皮組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図６Ｅは、２８．０μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ胃上皮組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図６Ｆは、０．１１μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ神経組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図６Ｇは、０．４４μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ神経組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図６Ｈは、１．７５μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ神経組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図６Ｉは、７．０μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ神経組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図６Ｊは、２８．０μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ神経組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図６Ｋは、０．１１μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ胃上皮組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図６Ｌは、０．４４μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ胃上皮組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図６Ｍは、１．７５μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ胃上皮組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図６Ｎは、７．０μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ胃上皮組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図６Ｏは、２８．０μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ胃上皮組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図６Ｐは、０．１１μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ神経組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図６Ｑは、０．４４μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ神経組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図６Ｒは、１．７５μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ神経組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図６Ｓは、７．０μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ神経組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図６Ｔは、２８．０μｇ／ｍｌの濃度で抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ神経組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。

【図７Ａ－７Ｊ】図７Ａは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ胃上皮組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図７Ｂは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎ

を使用した、ＦＦＰＥ腎臓組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図７Ｃは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ膀胱移行細胞癌腫（ＴＣＣ）組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図７Ｄは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ乳管癌腫（Ｃａ）組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図７Ｅは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ肺扁平上皮細胞癌腫組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図７Ｆは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ胃上皮組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図７Ｇは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ腎臓組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図７Ｈは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ膀胱移行細胞癌腫（ＴＣＣ）組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図７Ｉは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ乳管癌腫（Ｃａ）組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図７Ｊは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ肺扁平上皮細胞癌腫組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。

【図８Ａ－８Ｌ】図８Ａは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ扁桃腺組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図８Ｂは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ子宮頸部扁平上皮細胞癌腫（ＳＣＣ）組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図８Ｃは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥホジキンリンパ腫（ＨＫリンパ腫）組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図８Ｄは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ膵臓腺癌腫組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図８Ｅは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ前立腺腺癌腫組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図８Ｆは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＦＦＰＥ皮膚ＳＣＣ組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図８Ｇは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ扁桃腺組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図８Ｈは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ子宮頸部扁平上皮細胞癌腫（ＳＣＣ）組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図８Ｉは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥホジキンリンパ腫（ＨＫリンパ腫）組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図８Ｊは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ膵臓腺癌腫組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図８Ｋは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ前立腺腺癌腫組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図８Ｌは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＦＦＰＥ皮膚ＳＣＣ組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。

【図９Ａ－９Ｊ】図９Ａは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図９Ｂは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図９Ｃは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図９Ｄは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図９Ｅは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎを使用した、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図９Ｆは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図９Ｇは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図９Ｈは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図９Ｉは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。図９Ｊは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。

【図１０】抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。画像は、腫瘍間質中に凝集体として存在す

るＰＤ－Ｌ１陽性腫瘍浸潤免疫細胞（ＩＣ、濃褐色染色）を示す。組織片をヘマトキシリン（青色）で対比染色した。

【図１１】抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織切片におけるＩＨＣの結果を示す画像である。画像は、ＰＤ－Ｌ１陽性腫瘍細胞（ＴＣ）染色を示す。ＰＤ－Ｌ１シグナルは、濃褐色で示される。組織片をヘマトキシリン（青色）で対比染色した。

【図１２Ａ－１２Ｃ】図１２Ａは、Ｈ＆Ｅ染色ＮＳＣＬＣ腫瘍切除試験片における間質の領域及び腫瘍面積を示す画像である。矢印は、腫瘍周囲間質、腫瘍細胞塊、及び腫瘍内間質を示す。黒色の線は、腫瘍面積の縁の外形を示す。画像は、より高い拡大率で撮られた。図１２Ｂ～１２Ｃは、ＮＳＣＬＣ切除試験片の腫瘍面積を示す画像である。腫瘍試験片の連続切片を、Ｈ＆Ｅで（図１２Ｂ）、またはＳＰ１４２抗体を使用してＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣにより（図１２Ｃ）染色した。図１２ＣのＰＤ－Ｌ１シグナルは、濃褐色として示される。青色の線は、腫瘍面積の外形を示す（実施例５を参照されたい）。これらの画像は、図１２Ａで示される同じ試験片に対応するが、より低い拡大率で撮られた。

【図１３】ＰＤ－Ｌ１陽性腫瘍浸潤免疫細胞により覆われた腫瘍面積の割合（ＩＣ％）を決定するための、例となる作業フローを示す概略図である。この実施例において、ＩＣ％は、視覚的に１０％と推測された。

【図１４Ａ－１４Ｂ】ＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣ凝集体染色パターンを有するＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣのための、例となる点数化方法を示す。図１４Ａは、ＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣ凝集体（濃褐色のシグナル）が、可能な限り綿密に視覚的に取り囲まれ、各ＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣ凝集体（青色の外形）の外形が生成されたことを示す。これらの領域を組み合わせて、この組み合わせた面積を、腫瘍面積の割合として推測した（図１４Ｂ）。図１４Ｂにおいて、腫瘍面積を１／１０（ボックス）に分割し、図１４ＡのＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣ凝集体の外形を組み合わせた。外形がボックスのうちの１つを埋めたため、この実施例において、ＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣにより覆われた腫瘍面積の割合を、１０％と推測した。画像は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織切片に対するＩＨＣの結果を示す。

【図１５Ａ－１５Ｂ】単一細胞の広がりでのＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣ染色パターンを有する画像を示す。この実施例において、この画像を、参照画像との比較した単一細胞の広がりの密度に基づいて点数化した（例えば、図１６を参照されたい）。図１５Ａは、単一細胞の広がりでのＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣの細胞密度が１％であった画像を示す。図１５Ｂは、単一細胞の広がりでのＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣの細胞密度が５％であった画像を示す。画像は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織切片に対するＩＨＣの結果を示す。

【図１６Ａ－１６Ｈ】示されたＰＤ－Ｌ１　ＩＣの発現カットオフにおける単一細胞の広がりでのＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣ染色パターンに関する、例となる参照画像を示す。画像は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織切片に対するＩＨＣの結果を示す。図１６Ａ～１６Ｂは、ＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣ％が１％未満であった画像を示す。図１６Ｃ～１６Ｄは、ＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣ％が１％以上～５％未満であった画像を示す。図１６Ｅ～１６Ｆは、ＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣ％が５％以上～１０％未満であった画像を示す。図１６Ｇ－１６Ｈは、ＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣ％が１０％以上であった画像を示す。

【図１７Ａ】Ｈ＆Ｅ染色されたか（上）、または抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用してＩＨＣに対して処理された（下）、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織連続切片の画像を示す。この実施例において、Ｈ＆Ｅ染色切片中で腫瘍内ＩＣは検出されず、強いＴＣ　ＰＤ－Ｌ１染色がＩＨＣにより検出された。ＩＣを間質において点数化した（矢印）。

【図１７Ｂ】Ｈ＆Ｅ染色されたか（上）、または抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用してＩＨＣに対して処理された（下）、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織連続切片の画像を示す。この実施例において、Ｈ＆Ｅ染色切片中で腫瘍内ＩＣが検出され、弱～中程度のＴＣ　ＰＤ－Ｌ１染色がＩＨＣにより検出された。ＩＣを、間質及び腫瘍細胞群の両方にお

いて点数化した。
【図１７Ｃ】Ｈ＆Ｅ染色されたか（上）、または抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用してＩＨＣに対して処理された（下）、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織連続切片の画像を示す。この実施例において、この実施例において、Ｈ＆Ｅ染色切片中で腫瘍内ＩＣは検出されず、粒状のＰＤ－Ｌ１　ＴＣ染色がＩＨＣにより検出された。粒状の染色を、その染色が線状の様式で（すなわち、細胞膜の外形に沿って）配置される限り、ＰＤ－Ｌ１陽性ＴＣとして点数化した。
【図１８Ａ－１８Ｆ】示されたＰＤ－Ｌ１　ＴＣ％のカットオフにおけるＰＤ－Ｌ１陽性ＴＣ染色パターンに関する、例となる画像を示す。画像は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２を使用した、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織切片に対するＩＨＣの結果を示す。図１８Ａ～１８Ｂは、ＴＣ％が５％未満であった画像を示す。図１８Ｃ～１８Ｄは、ＴＣ％が５％以上～５０％未満であった画像を示す。図１８Ｅ～１８Ｆは、ＴＣ％が５０％以上であった画像を示す。
【発明を実施するための形態】
【００２０】
Ｉ．定義
用語「ａｂｏｕｔ」は、本明細書で使用される場合、当業者にとって容易に既知であるそれぞれの値に対する通常の誤差範囲を指す。本明細書で「ａｂｏｕｔ」の値またはパラメータを参照することは、その値またはパラメータをそれ自体で対象とする実施形態を含む（かつ説明する）。例えば、「ａｂｏｕｔ　Ｘ」を参照する記述は、「Ｘ」の記述を含む。
【００２１】
「親和性」は、分子（例えば、抗体）及びその結合パートナー（例えば、抗原）の単結合部位間の総計の非共有相互作用の強度を指す。別途示されない限り、本明細書で使用される場合、「結合親和性」は、結合対のメンバー（例えば、抗体及び抗原）間の１：１の相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。分子Ｘのそのパートナー Ｙに対する親和性は概して、解離定数（Ｋｄ）により表わされ得る。親和性は、本明細書に記載されるものを含む、当技術分野で既知の一般的な方法により測定され得る。結合親和性を測定するための具体的で、例示的な、かつ例となる実施形態は、以下に記載される。
【００２２】
「親和性成熟」抗体は、１つ以上の超可変領域（ＨＶＲ）内に１つ以上の改変を有する抗体を、かかる改変を保有しない親抗体と比較して指し、かかる改変は、抗原に対する抗体の親和性における改善をもたらす。
【００２３】
用語「アネルギー」は、Ｔ細胞受容体を介して伝えられた不完全または不十分なシグナルにより生じる抗原刺激に対する無応答の状態を指す（例えば、ｒａｓ活性化の不在下での細胞内Ca^{+2}の増加）。Ｔ細胞アネルギーは、共刺激の不在下での抗原の刺激からも生じ得、これは、共刺激との関連においてでさえ抗原によるその後の活性化に対して不応性になる細胞をもたらす。無応答状態はしばしば、インターロイキン２の存在により覆され得る。アネルギー性Ｔ細胞は、クローン増殖を経ず、かつ／またはエフェクター機能を取得しない。
【００２４】
用語「抗癌療法」は、癌を治療において有用な治療を指す。抗癌療法剤の例には、細胞毒性剤、化学療法剤、成長阻害剤、放射線療法で使用される薬剤、抗血管新生剤、アポトーシス剤、抗チューブリン剤、及び癌を治療するための他の薬剤、例えば次の標的ＰＤＧＦＲ－β、ＢｌｙＳ、ＡＰＲＩＬ、ＢＣＭＡ受容体（複数可）、ＴＲＡＩＬ／Ａｐｏ２、他の生理活性及び有機化学薬剤などのうちの１つ以上に結合するＰＤ－１軸結合アンタゴニスト、抗ＣＤ２０抗体、血小板由来成長因子阻害剤（例えば、ＧＬＥＥＶＥＣ（商標）（イマチニブメシル酸塩））、ＣＯＸ－２阻害剤（例えば、セレコキシブ）、インターフェロン、サイトカイン、アンタゴニスト（例えば、中和抗体）が含まれるが、これらに限

定される。これらの組み合わせも、本発明に含まれる。

【００２５】

用語「抗ＰＤ－Ｌ１抗体（ａｎｔｉ－ＰＤ－Ｌ１　ａｎｔｉｂｏｄｙ）」、「抗ＰＤ－Ｌ１抗体（ａｎｔｉ－ＰＤ－Ｌ１　ａｎｔｉｂｏｄｙ）」、「ＰＤ－Ｌ１に特異的に結合する抗体」、及び「ＰＤ－Ｌ１に結合する抗体」は、抗体がＰＤ－Ｌ１を標的とする上で診断剤及び／または治療剤として有用になるように、十分な親和性でＰＤ－Ｌ１に結合することができる抗体を指す。一実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体の、無関係の非ＰＤ－Ｌ１タンパク質への結合の程度は、例えば放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）により測定されたときに、抗体の、ＰＤ－Ｌ１への結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、ＰＤ－Ｌ１に結合する抗体は、≦１μＭ、≦１００ｎＭ、≦１０ｎＭ、≦１ｎＭ、≦０．１ｎＭ、≦０．０１ｎＭ、または≦０．００１ｎＭ（例えば、10^{-8}Ｍ以下、例えば、10^{-8}Ｍ～10^{-13}Ｍ、例えば、10^{-9}Ｍ～10^{-13}Ｍ）の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、異なる種由来のＰＤ－Ｌ１の間で保存されているＰＤ－Ｌ１のエピトープに結合する。

【００２６】

用語「抗ＰＤ－１抗体」及び「ＰＤ－１に結合する抗体」は、抗体がＰＤ－１を標的とする上で診断剤及び／または治療剤として有用になるように、十分な親和性でＰＤ－１に結合することができる抗体を指す。一実施形態において、抗ＰＤ－１抗体の、無関係の非ＰＤ－１タンパク質への結合の程度は、例えば放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）により測定されたときに、抗体の、ＰＤ－１への結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、ＰＤ－１に結合する抗体は、≦１μＭ、≦１００ｎＭ、≦１０ｎＭ、≦１ｎＭ、≦０．１ｎＭ、≦０．０１ｎＭ、または≦０．００１ｎＭ（例えば、10^{-8}Ｍ以下、例えば、10^{-8}Ｍ～10^{-13}Ｍ、例えば、10^{-9}Ｍ～10^{-13}Ｍ）の解離定数（Ｋｄ）を有する。ある特定の実施形態において、抗ＰＤ－１抗体は、異なる種由来のＰＤ－１の間で保存されているＰＤ－１のエピトープに結合する。例となる抗ＰＤ－１抗体には、ＭＤＸ１１０６（ニボルマブ）、ＭＫ－３４７５（ペンブロリズマブ）、及びＣＴ－０１１（ピディリズマブ）が含まれるが、これらに限定されない。

【００２７】

本明細書の用語「抗体」は、最も広範な意味で使用され、様々な抗体構造を包含し、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば二重特異性抗体）、及び抗体断片を、それらが所望の抗原結合活性を示す限り含むが、これらに限定されない。

【００２８】

「抗体断片」は、無傷抗体が結合する抗原に結合する、無傷抗体の一部を含む無傷抗体以外の分子を指す。抗体断片の例には、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ′、Ｆａｂ′－ＳＨ、Ｆ（ａｂ′）$_2$；ダイアボディ；線状抗体；単鎖抗体分子（例えばｓｃＦｖ）；及び抗体断片から形成される多重特異性抗体が含まれるが、これらに限定されない。

【００２９】

抗体のパパイン消化は、「Ｆａｂ」断片と呼称される２つの同一の抗原結合断片を作製し、各々が、単一の抗原結合部位、及び残留「Ｆｃ」断片を有し、その名称は、容易に結晶化するその能力を反映する。ペプシン処理は、Ｆ（ａｂ′）$_2$断片を生成し、これは、２つの抗原結合部位を有し、依然として抗原を架橋することができる。

【００３０】

「Ｆｖ」は、完全な抗原結合部位を含有する最小抗体断片である。一実施形態において、２つの鎖のＦｖ種は、密接した非共有会合における１つの重鎖及び１つの軽鎖可変ドメインの二量体からなる。単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）種において、１本重鎖及び１本軽鎖可変ドメインは、軽鎖及び重鎖が、２本鎖Ｆｖ種におけるものに類似した「二量体」構造において会合し得るように、柔軟性ペプチドリンカーにより共有結合的に連結され得る。各可変ドメインの３つのＨＶＲが相互作用してＶＨ－ＶＬ二量体の表面上で抗原結合部位を規定するのは、この構成においてである。まとめると、６つのＨＶＲは、抗原結合特異性を抗体に与える。しかし、単一の可変ドメイン（または、抗原に対して特異的なわずか３つの

ＨＶＲを含む半分のＦｖ）でさえ、全体の結合部位よりも低い親和性ではあるものの、抗原を認識及び結合する能力を有する。

【００３１】

Ｆａｂ断片は、重及び軽鎖可変ドメインを含有し、軽鎖の定常ドメイン及び重鎖の第１の定常ドメイン（ＣＨ１）も含有する。Ｆａｂ′断片は、重鎖ＣＨ１ドメインのカルボキシ末端で、抗体ヒンジ領域からの１つ以上のシステインを含むいくつかの残基の追加により、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（複数可）が遊離チオール基を有するＦａｂ’に関し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、Ｆａｂ′断片の対で、それらの間にヒンジシステインを有する対として作製された。抗体断片の他の化学結合も既知である。

【００３２】

「単鎖Ｆｖ」または「ｓｃＦｖ」抗体断片は、抗体のＶＨ及びＶＬドメインを含み、ここで、これらのドメインは、ポリペプチド単鎖内に存在する。概して、ｓｃＦｖポリペプチドは、ＶＨドメインとＶＬドメインとの間に、ｓｃＦｖが抗原結合にとって所望の構造を形成することを可能にするポリペプチドリンカーを更に含む。ｓｃＦｖの概説に関して、例えばＰｌｕｃｋｔｈｕｎ，ｉｎ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ 編．，（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４），ｐｐ．２６９－３１５を参照されたい。

【００３３】

用語「ダイアボディ」は、２つの抗原結合部位を有する抗体断片を指し、その断片は、同じポリペプチド鎖（ＶＨ－ＶＬ）内で軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）に結びつく重鎖可変ドメイン（ＶＨ）を含む。同じ鎖上で２つのドメイン間の対を可能にするには短すぎるリンカーを使用することにより、ドメインは、別の鎖の相補的ドメインと対にされ、２つの抗原結合部位を創出する。ダイアボディは、二価または二重特異性であって良い。ダイアボディは、例えばＥＰ４０４，０９７、ＷＯ１９９３／０１１６１、Ｈｕｄｓｏｎら，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）、及びＨｏｌｌｉｎｇｅｒら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ９０：６４４４－６４４８（１９９３）でより完全に記載される。トリアボディ及びテトラボディもまた、Ｈｕｄｓｏｎら，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）に記載される。

【００３４】

参照抗体と「同じエピトープに結合する抗体」は、競合アッセイにおいて、参照抗体のその抗原への結合を５０％以上遮断する抗体を指し、逆に言えば、参照抗体は、競合アッセイにおいて、本抗体のその抗原への結合を５０％以上遮断する。例となる競合アッセイは、本明細書で提供される。

【００３５】

「自己免疫疾患」は、個体自身の組織若しくは臓器から起こり、かつそれを攻撃する疾患若しくは障害、またはその共分離若しくは徴候、またはそれによる結果としての病態である。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、消化管及び肝臓系、腎臓系、甲状腺、耳、神経筋系、中枢神経系などの臓器系に特異的に指向する）、または多臓器系に影響を及ぼし得る全身性疾患（例えば、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、リウマチ性関節炎（ＲＡ）、多発性筋炎など）であり得る。非限定的な例となる自己免疫疾患には、自己免疫リウマチ障害（例えば、ＲＡ、シェーグレン症候群、強皮症、ＳＬＥ及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、ならびに乾癬性関節炎など）、自己免疫消化管及び肝臓障害（例えば、炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎及びクローン病）、自己免疫胃炎及び悪性貧血、自己免疫肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、ならびにセリアック病など）、脈管炎（例えば、チャーグストラウス脈管炎を含むＡＮＣＡ陰性脈管炎及びＡＮＣＡ関連脈管炎、ウェゲナー肉芽腫症、ならびに顕微鏡的多発血管炎など）、自己免疫神経障害（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、及び自己免疫多発ニューロパチーなど）、腎臓障害（例えば、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、及びベルガー病など）、自己免疫皮膚科学的障害（例えば、乾癬、じんま疹、皮疹、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、及び皮膚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、及び自己免疫溶血性貧血など）、アテローム性動脈硬化症、ブドウ膜炎、自己免疫聴覚疾患（例えば、内耳疾患及び聴覚損失など）、ベーチェット病、レイノー症候群、臓器移植、ならびに自己免疫内分泌障害（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、及び自己免疫甲状腺疾患（例えば、グレーブス病及び甲状腺炎）など）が含まれる。より好ましいかかる疾患には、例えばＲＡ、潰瘍性大腸炎、ＡＮＣＡ関連脈管炎、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、及び糸球体腎炎が含まれる。

【００３６】

句「ｂａｓｅｄ　ｏｎ」は、本明細書で使用されるとき、１つ以上のバイオマーカー（例えば、ＰＤ－Ｌ１）に関しての情報が、例えば治療決定、添付文書上で提供される情報、またはマーケティング／宣伝指針を伝えるために使用されることを意味する。

【００３７】

「生体試料」による意味は、対象または患者から取得した類似細胞の採集物である。生体試料は、組織または細胞試料であり得る。組織または細胞試料の供給源は、新鮮、凍結、及び／または保管された、臓器または組織試料または生体組織または吸引液；血液または任意の血液組成成分；脳脊髄液、羊膜液、腹腔液、または組織液などの体液；対象の妊娠期間または発育における任意の時期の細胞からの固形組織であって良い。生体試料は、インビトロ組織または細胞培養物からも取得され得る。組織試料は、防腐剤、抗凝血剤、緩衝剤、固定剤、栄養剤、抗生物質、またはそれらに類するものなどの、本質的に組織と自然に入り混じらない化合物を含有して良い。本明細書の生体試料の例には、腫瘍生体組織、循環腫瘍細胞、血清または血漿、循環血漿タンパク質、腹水、腫瘍に由来するかまたは腫瘍の様な特性を示す初代細胞培養物または細胞株、ならびにホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍試料または凍結腫瘍試料などの保管された腫瘍試料が含まれるが、これらに限定されない。

【００３８】

用語「バイオマーカー」は、本明細書で使用される場合、例えば予測、診断、及び／または予後の指標を指し、例えばＰＤ－Ｌ１は、試料中で検出され得る。バイオマーカーは、ある特定の分子的、病理学的、組織学的、及び／または臨床的特徴を特徴とする疾患または障害（例えば、癌）の特定のサブタイプの指標としての役割を果たして良い。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、遺伝子である。バイオマーカーには、ポリヌクレオチド（例えば、ＤＮＡ及び／またはＲＮＡ）、ポリヌクレオチドコピー数の改変（例えば、ＤＮＡコピー数）、ポリペプチド、ポリペプチド及びポリヌクレオチド修飾（例えば、翻訳後修飾）、炭水化物、ならびに／または糖脂質系分子マーカーが含まれるが、これらに限定されない。

【００３９】

「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ものである。好ましい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にまたは完全に阻害する。

【００４０】

用語「癌」及び「癌性」は、非調節の細胞成長／増殖を典型的には特徴とする哺乳動物の生理的状態を指すか、または説明する。癌の例には、癌腫、リンパ腫（例えば、ホジキン及び非ホジキンリンパ腫）、芽細胞腫、肉腫、及び白血病が含まれるが、これらに限定されない。かかる癌のより特定な例には、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）（肺の腺癌腫及び肺の扁平上皮癌腫を含む）、扁平上皮細胞癌、小細胞肺癌、腹膜の癌、肝細胞癌、消化管癌、膵臓癌、神経膠腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝細胞腫、乳癌、結腸癌、

結腸直腸癌、子宮内膜または子宮癌腫、唾液腺癌腫、腎臓癌、肝臓癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝癌腫、白血病及び他のリンパ増殖性障害、ならびに様々な型の頭頸部癌が含まれる。特定の実施形態において、癌は、ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣは、肺の線癌腫または肺の扁平上皮癌腫である。ＮＳＣＬＣは、扁平上皮ＮＳＣＬＣまたは非扁平上皮ＮＳＣＬＣである。

【００４１】

「化学療法剤」は、癌の治療において有用な化学化合物である。化学療法剤の例には、チオテパ及びＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標）シクロスホスファミド（ｃｙｃｌｏｓｐｈｏｓｐｈａｍｉｄｅ）などのアルキル化薬剤；ブスルファン、インプロスルファン、及びピポスルファンなどのアルキルスルホネート；ベンゾドパ（ｂｅｎｚｏｄｏｐａ）、カルボコン、メツレドパ（ｍｅｔｕｒｅｄｏｐａ）、及びウレドパ（ｕｒｅｄｏｐａ）などのアジリジン；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ルアミド（ｔｒｉｅｔｙｌｅｎｅｐｈｏｓｐｈｏｒａｍｉｄｅ）、トリエチレンチオホスホルアミド（ｔｒｉｅｔｈｉｙｌｅｎｅｔｈｉｏｐｈｏｓｐｈｏｒａｍｉｄｅ）、及びトリメチローロメラミン（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｏｌｏｍｅｌａｍｉｎｅ）を含むエチレンイミン及びメチルアメラミン（ｍｅｔｈｙｌａｍｅｌａｍｉｎｅ）；アセトゲニン（特にブラタシン及びブラタシノン）；デルタ－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、スコポレクチン（ｓｃｏｐｏｌｅｃｔｉｎ）、及び９－アミノカンプトテシンを含む）；ブリオスタチン；カリスタチン；ＣＣ－１０６５（そのアドゼレシン、カルゼレシン、及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及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及びＣＢ１－ＴＭ１を含む）；エリュテロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチイン；スポンジスタチン；クロラムブシル、クロルナファジン（ｃｈｌｏｒｎａｐｈａｚｉｎｅ）、コロホスファミド（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塩酸塩、メルファラン、ノベムビシン（ｎｏｖｅｍｂｉｃｈｉｎ）、フェネステリン、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などの窒素マスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムヌスチン（ｒａｎｉｍｎｕｓｔｉｎｅ）などのニトロスレア；エンジイン抗生物質（例えば、カリケアミシン、特にカリケアミシンγ１Ｉ及びカリケアミシンω１Ｉ（例えば、Ｎｉｃｏｌａｏｕら，．Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ Ｉｎｔｌ．版．Ｅｎｇｌ．，３３：１８３－１８６（１９９４）を参照されたい）などの抗生物質；ダイネミシンＡを含むダイネミシン；エスペラミシン；ならびにネオカルジノスタチンクロモフォア及び関連クロモタンパク質エンジイン抗オビオティッククロモフォア）、アクラシノマイシン（ａｃｌａｃｉｎｏｍｙｓｉｎｓ）、アクチノマイシン、オースラマイシン（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）、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシニ（ｃｈｒｏｍｏｍｙｃｉｎｉ）、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、ＡＤＲＩＡＭＹＣＩＮ（登録商標）ドキソルビシン（モルフォリノ－ドキソルビシン、シアノモルフォリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン、及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（ｅｓｏｒｕｂｉｃｉｎ）、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシンＣなどのマイトマイシン、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、ケラマイシン（ｑｕｅｌａｍｙｃｉｎ）、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；メソトレキセート及び５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）などの抗代謝剤；デノプテリン、メソトレキセート、

プテロプテリン、トリメトレキサートなどの葉酸アナログ；フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリンアナログ；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、フロクスウリジンなどのピリミジンアナログ；カルステロン、プロピオン酸ドロスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎；フロリン酸などの葉酸補液；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（ｂｅｓｔｒａｂｕｃｉｌ）；ビスアントレン；エダトラキセート；デフォファミン（ｄｅｆｏｆａｍｉｎｅ）；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォルニチン；エリプチニウム酢酸塩；エポチロン；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）；マイタンシン及びアンサマイトシンなどのマイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール；ニトラエリン；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（ｅｔｈｙｌｈｙｄｒａｚｉｄｅ）；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）多糖類複合体（ＪＨＳ　Ｎａｔｕｒａｌ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｅｕｇｅｎｅ，ＯＲ）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；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（ｖｅｒｒａｃｕｒｉｎ）Ａ、ロリジンＡ、及びアングイジン）；ウレタン；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ＴＡＸＯＬ（登録商標）パクリタキセル（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，Ｎ．Ｊ．）、パクリタキセルのＡＢＲＡＸＡＮＥ（商標）クレモフォール不含のアルブミン遺伝子操作されたナノ粒子製剤（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｐａｒｔｎｅｒｓ，Ｓｃｈａｕｍｂｅｒｇ，Ｉｌｌｉｎｏｉｓ）、及びＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標）ドセタキセル（Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃ　Ｒｏｒｅｒ，Ａｎｔｏｎｙ，Ｆｒａｎｃｅ）を含むタキサン；クロランブシル（ｃｈｌｏｒａｎｂｕｃｉｌ）；ゲムシタビン（ＧＥＭＺＡＲ（登録商標））；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メソトレキセート；シスプラチン及びカルボプラチンなどのプラチナアナログ；ビンブラスチン（ＶＥＬＢＡＮ（登録商標））；プラチナ；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；ロイコボビン；ビノレルビン（ＮＡＶＥＬＢＩＮＥ（登録商標））；ノバントロン；エダトレキサート；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ＲＦＳ２０００；ジフルオロメトルヒロルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイン酸などのレチノイド；カペシタビン（ＸＥＬＯＤＡ（登録商標））；薬学上許容される塩、酸、または上記のうちのいずれかの誘導体；ならびにシクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾロンが組み合わされた治療の略語であるＣＨＯＰ、また５－ＦＵ及びロイコボリンと組み合わされたオキサリプラチン（ＥＬＯＸＡＴＩＮ（商標））を用いた治療レジメンの略語であるＦＯＬＦＯＸなどの上記の２つ以上の組み合わせが含まれる。追加の化学療法剤には、例えばマイタンシノイド（例えば、ＤＭ１）、ならびにオーリスタチンＭＭＡＥ及びＭＭＡＦなどの抗体薬物複合体として有用な細胞毒性剤が含まれる。

【００４２】

「化学療法剤」には、癌の成長を促進し得るホルモンの有効性を調節、低減、遮断、または阻害するために作用し、しばしば全身性または体全体の治療の形態にある「抗ホルモン薬剤」または「内分泌治療剤」も含まれる。それらは、それら自体がホルモンであって良い。例には、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）、ＥＶＩＳＴＡ（登録商標）ラロキシフェン、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、及びＦＡＲＥＳＴＯＮ（登録商標）トレミフェンを含む抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体修飾薬（ＳＥＲＭ）；抗プロゲステロン；エストロゲン受容体下方調節薬（ＥＲＤ）；卵巣を抑制するかまたは閉鎖させるように機能する薬剤、例えばＬＵＰＲＯＮ（登録商標）及びＥＬＩＧＡＲＤ（登録商標）ロイプロリド酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩、ブセレリン酢酸塩、ならびにトリプテレリンなどの黄体形成ホルモン放出ホルモン（ＬＨＲＨ）アゴニスト；フルタミド、ニルタミド、及びビカルタミドなどの他の抗アンドロゲン；更に例えば、４（５）－イミダゾール、アミノグルテチミド、ＭＥＧＡＳＥ（登録商標）メゲストロール酢酸塩、ＡＲＯＭＡＳＩＮ（登録商標）エキセメスタン、ホルメスタイン、ファドロゾール、ＲＩＶＩＳＯＲ（登録商標）ボロゾール、ＦＥＭＡＲＡ（登録商標）レトロゾール、及びＡＲＩＭＩＤＥＸ（登録商標）アナストロゾールなどの、副腎内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が含まれる。加えて、化学療法剤のかかる定義には、クロドロネート（例えば、ＢＯＮＥＦＯＳ（登録商標）またはＯＳＴＡＣ（登録商標））、ＤＩＤＲＯＣＡＬ（登録商標）エチドロネート、ＮＥ－５８０９５、ＺＯＭＥＴＡ（登録商標）ゾレドロン酸／ゾレドロネート、ＦＯＳＡＭＡＸ（登録商標）アレンドロネート、ＡＲＥＤＩＡ（登録商標）パミドロネート、ＳＫＥＬＩＤ（登録商標）チルドロネート、またはＡＣＴＯＮＥＬ（登録商標）リセドロネートなどのビスホスホネート；ならび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、及び表皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）などの異所（ａｂｈｅｒａｎｔ）細胞増殖に関係があるとされるシグナル伝達系路における遺伝子の発現を阻害するもの；ＴＨＥＲＡＴＯＰＥ（登録商標）ワクチン及び遺伝子治療ワクチン、例えばＡＬＬＯＶＥＣＴＩＮ（登録商標）ワクチン、ＬＥＵＶＥＣＴＩＮ（登録商標）ワクチン、及びＶＡＸＩＤ（登録商標）ワクチンなどのワクチン；ＬＵＲＴＯＴＥＣＡＮ（登録商標）トポイソメラーゼ１阻害剤；ＡＢＡＲＥＬＩＸ（登録商標）ｒｍＲＨ；ジトシル酸ラパチニブ（別名ＧＷ５７２０１６、ＥｒｂＢ－２及びＥＧＦＲ二重チロシンキナーゼ小分子阻害剤）；更に薬学上許容される塩、酸、または上記のうちのいずれかの誘導体が含まれる。

【００４３】

用語「キメラ」抗体は、重及び／または軽鎖の一部が、特定の供給源または種に由来するが、一方で残りの重及び／または軽鎖が異なる供給源または種に由来する抗体を指す。

【００４４】

抗体の「クラス」は、その重鎖により保有される定常ドメインまたは定常領域の型を指す。抗体の５つの主なクラスには：ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭがあり、これらのうちのいくつかは、サブクラス（アイソタイプ）、例えばIgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1、及びIgA_2に更に分割されて良い。免疫グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインはそれぞれ、α、δ、ε、γ、及びμと呼称される。

【００４５】

「相関させる」または「相関させること」による意味は、任意の方法で、第１の分析またはプロトコルの能力及び／または結果を、第２の分析またはプロトコルの能力及び／または結果と比較することである。例えば、第１の分析若しくはプロトコルの結果は、第２のプロトコルを行う上で使用されても良く、かつ／または第１の分析若しくはプロトコルの結果は、第２の分析若しくはプロトコルを実施すべきかどうかを決定するために使用されて良い。ポリペプチド分析またはプロトコルの実施形態に関して、ポリペプチド発現分析またはプロトコルの結果は、特異的治療レジメンを実施すべきかどうかを決定するために使用されて良い。ポリヌクレオチド分析またはプロトコルの実施形態に関して、ポリヌクレオチド発現分析またはプロトコルの結果は、特異的治療レジメンを実施すべきかどうかを決定するために使用されて良い。

【００４６】

用語「細胞毒性剤」は、本明細書で使用される場合、細胞機能を阻害若しくは防止し、

かつ／または細胞死若しくは破壊を引き起こす物質を指す。細胞毒性剤には、放射性同位体（例えば、At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}、及びＬｕの放射性同位体）；化学療法剤または薬物（例えば、メソトレキセート、アドリアミシン、ビンカアルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド）、ドキソルビシン、メルファラン、マイトマイシンＣ、クロラムブシル、ダウノルビシン、または他の挿入剤）；成長阻害剤；核酸分解酵素などの酵素及びこれらの断片；抗生物質；細菌、真菌、植物、または動物起源の小分子毒素または酵素活性毒素などの、これらの断片及び／または変異体を含む毒素、ならびに以下で開示される様々な抗腫瘍または抗癌剤が含まれるが、これらに限定されない。

【００４７】

用語「検出する」は、直接的及び間接的検出を含む一切の検出の意味を含む。

【００４８】

用語「診断」は、分子的または病理学的状態、疾患、または状態（例えば、癌）の特定または分類を指すために本明細書で使用される。例えば、「診断」は、癌の特定の型の特定を指して良い。「診断」は、例えば病理組織的基準によるか、または分子特徴により癌の特定のサブタイプの分類も指して良い（例えば、バイオマーカーのうちの１つまたは組み合わせの発現を特徴とするサブタイプ（例えば、特定の遺伝子、または該遺伝子によりコードされるタンパク質））。

【００４９】

「障害」は、哺乳動物が問題の障害に罹る病理学的健康状態を含む慢性及び急性障害または疾患を含むが、これらに限定されない、治療により有益性を受けるであろう任意の状態である。

【００５０】

「エフェクター機能」は、抗体のＦｃ領域を原因とするそれらの生物学的活性を指し、それは、抗体アイソタイプと共に変化する。抗体エフェクター機能の例には、Ｃ１ｑ結合及び補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）、Ｆｃ受容体結合、抗体依存性細胞介在性細胞傷害（ＡＤＣＣ）、食作用、細胞表面受容体（例えば、Ｂ細胞受容体）の下方調節、ならびにＢ細胞活性化が含まれる。

【００５１】

本明細書の用語「Ｆｃ領域」は、定常領域の少なくとも一部を含有する免疫グロブリン重鎖のＣ末端領域を規定するために使用される。本用語は、ネイティブ配列Ｆｃ領域及び変異体Ｆｃ領域を含む。一実施形態において、ヒトＩｇＧ重鎖Ｆｃ領域は、Ｃｙｓ２２６からかまたはＰｒｏ２３０から、重鎖のカルボキシル末端まで延在する。しかし、Ｆｃ領域のＣ末端リジン（Ｌｙｓ４４７）は、存在しても、しなくても良い。本明細書で別途指定がない限り、Ｆｃ領域または定常領域内のアミノ酸残基の番号付けは、KabatらSequences of Proteins of Immunological Interest. 第5版. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, １９９１に記載されるような、ＥＵ指数とも呼称されるＥＵの番号付け方式に従う。

【００５２】

「フレームワーク」または「ＦＲ」は、超可変領域残基（ＨＶＲ）以外の可変ドメイン残基を指す。可変ドメインのＦＲは概して、４つのＦＲドメイン：ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、及びＦＲ４からなる。したがって、ＨＶＲ及びＦＲ配列は概して、ＶＨ（またはＶＬ）内の次の配列に現れる：ＦＲ１－Ｈ１（Ｌ１）－ＦＲ２－Ｈ２（Ｌ２）－ＦＲ３－Ｈ３（Ｌ３）－ＦＲ４。

【００５３】

用語「全長抗体」、「無傷抗体」、及び「全抗体」は、ネイティブ抗体構造に実質的に類似する構造を有するか、または本明細書で定義されるようなＦｃ領域を含有する重鎖を有する抗体を指すために相互変換可能に本明細書で使用される。

【００５４】

用語「発現のレベル」または「発現レベル」は概して、相互変換可能に使用され、概して、生体試料中のポリヌクレオチド、ｍＲＮＡ、またはアミノ酸産物若しくはタンパク質の量を指す。「発現」は概して、プロセスを指し、これにより、遺伝子コードされた情報は、細胞内に存在し、作動する構造体内に転換される。よって、本発明によると、遺伝子（例えば、ＰＤ－Ｌ１遺伝子）の「発現」は、ポリヌクレオチドへの転写、タンパク質への翻訳、または更にタンパク質の翻訳後修飾を指して良い。転写されたポリヌクレオチドの断片、翻訳されたタンパク質、または翻訳後修飾されたタンパク質も、それらが、代替的なスプライシングにより生成された転写産物、または劣化した転写産物、または例えば、タンパク質分解によるタンパク質の翻訳後処理を起源とするかどうかにかかわらず、発現されたと見なされよう。いくつかの実施形態において、「発現レベル」は、免疫組織化学法（ＩＨＣ）、免疫ブロット（例えば、ウェスタンブロッティング）、免疫蛍光法（ＩＦ）、フローサイトメトリー、例えば蛍光活性化細胞分取（ＦＡＣＳ（商標））、または酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）を含むが、これらに限定されない、当該技術分野で既知であるか、または本明細書に記載される方法を使用して決定された生体試料中のタンパク質（例えば、ＰＤ－Ｌ１）の量を指す。

【００５５】

「増加した発現」、「増加した発現レベル」、「増加したレベル」、「上昇した発現」、「上昇した発現レベル」、または「上昇したレベル」は、疾患若しくは障害（例えば、癌）を患っていない個体（複数可）または内部対照（例えば、ハウスキーピングバイオマーカー）などの対照に対する、個体におけるバイオマーカーの増加した発現または増加したレベルを指す。

【００５６】

「低下した発現」、「低下した発現レベル」、「低下したレベル」、「低減した発現」、「低減した発現レベル」、または「低減したレベル」は、疾患若しくは障害（例えば、癌）を患っていない個体（複数可）または内部対照（例えば、ハウスキーピングバイオマーカー）などの対照に対する、個体におけるバイオマーカーの低下発現または低下したレベルを指す。いくつかの実施形態において、低減した発現は、ほとんど発現がないか、まったくない。

【００５７】

用語「宿主細胞」、「宿主細胞株」、及び「宿主細胞培養物」は、相互変換可能に使用され、外因性核酸が導入された細胞を、かかる細胞の子孫を含めて指す。宿主細胞は、初代形質転換細胞及び継代数にかかわらずそれに由来する子孫を含む、「形質転換体」及び「形質転換された細胞」を含む。子孫は、核酸含有量が親細胞と完全に同一でなくても良いが、突然変異を含有しても良い。元の形質転換された細胞においてスクリーニングされたか、または選択されたのと同じ機能または生物学的活性を有する変異体子孫が、本明細書に含まれる。

【００５８】

「ヒト抗体」は、アミノ酸配列を保有するものであり、それは、ヒト若しくはヒト細胞により産生されたか、またはヒト抗体レパートリー若しくは他のヒト抗体コード配列を活用する非ヒト供給源に由来する抗体のそれに対応する。このヒト抗体の定義は具体的には、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を除く。

【００５９】

「ヒトコンセンサスフレームワーク」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、最も一般的に発生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である。概して、配列のサブグループは、Ｋａｂａｔら，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ．Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ ９１－３２４２，Ｂｅｔｈｅｓｄａ ＭＤ，Ｖｏｌｓ．１－３，１９９１にあるようなサブグループである。一実施形態において、ＶＬに関して、サブグループは、上記Ｋａｂａｔら，にあるような

サブグループカッパＩである。一実施形態において、ＶＨに関して、サブグループは、上記Ｋａｂａｔら，にあるようなサブグループＩＩＩである。

【００６０】

「ヒト化」抗体は、非ヒトＨＶＲからのアミノ酸残基及びヒトＦＲからのアミノ酸残基を含むキメラ抗体を指す。ある特定の実施形態において、ヒト化抗体は、少なくとも１つ及び典型的には２つの可変ドメインを実質的に全て含み、ここでは、ＨＶＲ（例えば、ＣＤＲ）の全てまたは実質的に全てが、非ヒト抗体のそれらに対応し、ＦＲの全てまたは実質的に全てが、ヒト抗体のそれらに対応する。ヒト化抗体は任意選択で、ヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部を含んで良い。抗体の「ヒト化形態」、例えば非ヒト抗体は、ヒト化を経た抗体を指す。

【００６１】

用語「超可変領域」または「ＨＶＲ」は、本明細書で使用される場合、配列中で超可変（「相補性決定領域」または「ＣＤＲ」）であり、かつ／または構造的に定義されたループ（「超可変ループ」）を形成し、かつ／または抗原接触残基（「抗原接触体」）を含有する、抗体可変ドメインの領域の各々を指す。概して、抗体は、３つはＶＨ（Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３）にあり、３つはＶＬ（Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３）にある、６つのＨＶＲを含む。本明細書の例となるＨＶＲには、

（ａ）アミノ酸残基２６～３２（Ｌ１）、５０～５２（Ｌ２）、９１～９６（Ｌ３）、２６～３２（Ｈ１）、５３～５５（Ｈ２）、及び９６～１０１（Ｈ３）で発生する超可変ループ（ＣｈｏｔｈｉａらＪ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７，１９８７）、

（ｂ）アミノ酸残基２４～３４（Ｌ１）、５０～５６（Ｌ２）、８９～９７（Ｌ３）、３１～３５ｂ（Ｈ１）、５０～６５（Ｈ２）、及び９５～１０２（Ｈ３）で発生するＣＤＲ（Ｋａｂａｔら，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ．第５版．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ，１９９１）、

（ｃ）アミノ酸残基２７ｃ～３６（Ｌ１）、４６～５５（Ｌ２）、８９～９６（Ｌ３）、３０～３５ｂ（Ｈ１）、４７～５８（Ｈ２）、及び９３～１０１（Ｈ３）で発生する抗原接触体（ＭａｃＣａｌｌｕｍらＪ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２６２：７３２－７４５，１９９６）、ならびに

（ｄ）ＨＶＲアミノ酸残基４６～５６（Ｌ２）、４７～５６（Ｌ２）、４８～５６（Ｌ２）、４９～５６（Ｌ２）、２６～３５（Ｈ１）、２６～３５ｂ（Ｈ１）、４９～６５（Ｈ２）、９３～１０２（Ｈ３）、及び９４～１０２（Ｈ３）を含む（ａ）、（ｂ）、及び／または（ｃ）の組み合わせを含む。別途示されない限り、可変ドメイン内のＨＶＲ残基及び他の残基（例えば、ＦＲ残基）は、上記Ｋａｂａｔら，に従って本明細書で番号付けされる。

【００６２】

「免疫機能不全」は、免疫系に影響を及ぼす障害または状態であり、例えば自己免疫疾患及びＴ細胞機能不全障害を含む。

【００６３】

本明細書で使用される場合、用語「免疫アドヘシン」は、異種タンパク質（「アドヘシン」）の結合特異性を免疫グロブリン定常ドメインのエフェクター機能と組み合わせた抗体の様な分子を表す。構造的に、免疫アドヘシンは、抗体の抗原認識及び結合部位以外である所望の結合特異性（すなわち、「異種」である）を有するアミノ酸配列、及び免疫グロブリン定常ドメイン配列の融合物を含む。免疫アドヘシン分子のアドヘシン部分は典型的に、受容体またはリガンドの少なくとも結合部位を含む近接するアミノ酸配列である。免疫アドヘシン中の免疫グロブリン定常ドメイン配列は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２（ＩｇＧ２Ａ及びＩｇＧ２Ｂを含む）、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４サブタイプ、ＩｇＡ（ＩｇＡ１及びＩｇＡ２を含む）、ＩｇＥ、ＩｇＤ、またはＩｇＭなどの任意の免疫グロブリンから取

得されて良い。Ｉｇ融合物は好ましくは、Ｉｇ分子内の少なくとも１つの可変領域の場所において本明細書に記載されるポリペプチドまたは抗体のドメインの置換を含む。特に好ましい実施形態において、免疫グロブリン融合は、ヒンジ、ＣＨ２、及びＣＨ３、またはＩｇＧ１分子のヒンジ、ＣＨ１、ＣＨ２、及びＣＨ３領域を含む。免疫グロブリン融合物の作製に関して、米国特許第５，４２８，１３０号も参照されたい。例えば、本明細書で治療にとって有用な薬品として、有用な免疫アドヘシンは、免疫グロブリン配列の定常ドメインに融合される、ＰＤ－Ｌ１若しくはＰＤ－Ｌ２の細胞外ドメイン（ＥＣＤ）若しくはＰＤ－１結合部分、またはＰＤ－１の細胞外若しくはＰＤ－Ｌ１若しくはＰＤ－Ｌ２結合部分、例えばそれぞれＰＤ－Ｌ１　ＥＣＤ－Ｆｃ、ＰＤ－Ｌ２　ＥＣＤ－Ｆｃ、及びＰＤ－１　ＥＣＤ－Ｆｃを含むポリペプチドを含む。細胞表面受容体のＩｇＦｃ及びＥＣＤの免疫アドヘシンの組み合わせは時に、可溶性受容体と呼ばれる。

【００６４】

「融合タンパク質」及び「融合ポリペプチド」は、共有結合的に一つに連結された２つの部分を有するポリペプチドを指し、ここで、部分の各々は、異なる特性を有するポリペプチドである。この特性は、インビトロまたはインビボでの活性などの生物学的特性であって良い。この特性はまた、標的分子への結合、反応の触媒作用などの単純な化学的または物理的特性であって良い。２つの部分は、単一のペプチド結合により、またはペプチドリンカーを介して直接的に連結されて良いが、互いに読み枠内にある。

【００６５】

「免疫複合体」は、細胞毒性剤を含むが、これに限定されない１つ以上の異種分子（複数可）に複合された抗体である。

【００６６】

「単離」抗体は、その自然環境の構成成分から分離されているものである。いくつかの実施形態において、抗体は、例えば電気泳動的（例えば、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、等電点電気泳動（ＩＥＦ）、キャピラリー電気泳動）、またはクロマトグラフ的（例えば、イオン交換または逆相ＨＰＬＣ）により決定される９５％超または９９％純度まで精製される。抗体純度の評価のための方法の概説に関して、例えばＦｌａｔｍａｎらＪ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．Ｂ．８４８：７９－８７，２００７を参照されたい。

【００６７】

「単離」核酸は、その自然環境の構成成分から分離されている核酸分子を指す。単離核酸は、核酸分子を通常含有する細胞内に含有される核酸分子を含むが、核酸分子は、染色体外か、またはその天然染色体上の箇所とは異なる染色体上の箇所に存在する。

【００６８】

「抗ＰＤ－Ｌ１抗体をコードする単離核酸」は、単一のベクターまたは分離ベクター中のかかる核酸分子（複数可）、及び宿主細胞内の１つ以上の箇所に存在するかかる核酸分子（複数可）を含む、抗体重及び軽鎖（またはこれらの断片）をコードする１つ以上の核酸分子を指す。

【００６９】

単語「標識」は、本明細書で使用されるとき、ポリヌクレオチドプローブなどの試薬または抗体に直接的または間接的に複合または融合され、試薬に複合または融合して試薬の検出を容易にする化合物または組成物を指す。標識は、それ自身が検出可能であって良い（例えば、放射性同位標識または蛍光標識）か、または酵素標識の場合、検出可能である基質化合物若しくは組成物の化学改変を触媒化して良い。この用語は、検出可能物質をプローブまたは抗体に結合すること（すなわち、物理的に連結すること）によるプローブまたは抗体の直接的標識化、ならびに直接的に標識化される別の試薬との反応性によるプローブまたは抗体の間接的標識化を包含することを意図する。間接的標識化の例には、蛍光標識化された二次抗体を使用した一次抗体の検出、及び、それが蛍光標識化されたストレプトアビジンを用いて検出され得るようなビオチンを有するＤＮＡプローブの末端標識化が含まれる。

【００７０】

用語「モノクローナル抗体」は、本明細書で使用される場合、実質的に均質な抗体の集団から得られた抗体を指し、すなわちその集団を含む個別の抗体が、同一であり、かつ／または、例えば自然発生する突然変異を含有するか、若しくはモノクローナル抗体調製物の作製中に起こる、変異体抗体の可能性のあるものを除いた同じエピトープに結合し、かかる変異体は、概してわずかな量で存在する。異なる決定要因（エピトープ）に指向する異なる抗体を典型的に含むポリクローナル抗体の調製物と対照的に、モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は、抗原における単一の決定要因に指向する。よって、修飾物質「モノクローナル」は、抗体の実質的に均質な集団から得られているような抗体の特質を示し、任意の特定の方法により抗体の作製を必要とすると解釈されるべきではない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法、組換えＤＮＡ法、ファージディスプレイ法、及びヒト免疫グロブリン座の全てまたは部分を含有する遺伝子組換え動物を活用する方法、またはこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない種々の技法により作製されて良い。

【００７１】

参照ポリペプチド配列に関する「アミノ酸配列同一性パーセント（％）」は、最大パーセント配列同一性を達成するために必要に応じて配列を整列させ間隙を導入した後の、参照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割合と定義され、いずれの保存的置換も配列同一性の部分として見なされない。アミノ酸配列同一性パーセントを決定することを目的とした整列は、当業者が備えている技能の範囲内である様々な方法、例えばＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮ、またはＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェアなどの公に利用可能なコンピューターソフトウェアを使用して達成され得る。当業者は、比較されている配列の全長を上回る最大限の整列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、配列を整列させるための適切なパラメータを決定し得る。しかし、本明細書の目的に関して、アミノ酸配列同一性％値は、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配列比較コンピュータープログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．，により著され、ソースコードは、米国著作権局、Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ Ｄ．Ｃ．，２０５５９内に利用者文書と共に登録されており、そこでは、それは、米国著作権登録番号ＴＸＵ５１００８７として登録されている。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．，Ｓｏｕｔｈ Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａより公に利用可能であるか、またはソースコードから収集されて良い。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、デジタルＵＮＩＸ Ｖ４．０Ｄを含むＵＮＩＸ作動システムで使用するために収集されるべきである。全ての配列比較パラメータは、ＡＬＩＧＮ－２プログラムにより設定され、変化しない。

【００７２】

ＡＬＩＧＮ－２がアミノ酸配列比較のために利用される状況において、供されたアミノ酸配列Ｂに対して、ついて、または比べて供されたアミノ酸配列Ａのアミノ酸配列同一性％（代替的に、供されたアミノ酸配列Ｂに対して、ついて、または比べてある特定のアミノ酸配列同一性％を有するかまたは含む供されたアミノ酸配列Ａと表現され得る）は、次のように計算される。

１００×分率Ｘ／Ｙ

式中、Ｘは、そのプログラムのＡ及びＢの整列内における配列整列プログラムＡＬＩＧＮ－２により同一マッチとして点数化された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。アミノ酸配列Ａの長さがアミノ酸配列Ｂの長さと等しくない場合、ＡのＢに対するアミノ酸配列同一性％は、ＢのＡに対するアミノ酸配列同一性％と等しくならないことが理解されるであろう。別途具体的に記述されない限り、本明細書で使用される全てのアミノ酸配列同一性％値は、直前の段落に記載されるように、ＡＬＩＧＮ－２コンピュータープログラムを使用して取得される。

【００７３】

用語「医薬製剤」は、有効的になるようにそこに含有される活性成分の生物学的活性を

許可するようなかかる形態であり、製剤が投与されるであろう対象にとって許容できないほどの毒性がある追加の構成成分を含有しない調製物を指す。

【００７４】

「薬学上許容される担体」は、対象にとって非毒性である、活性成分以外の医薬製剤における成分を指す。薬学上許容される担体には、緩衝剤、賦形剤、安定剤、または防腐剤が含まれるが、これらに限定されない。

【００７５】

用語「プログラム細胞死１リガンド１」、「ＰＤ－Ｌ１」、「プログラム死リガンド１」、「分化抗原群２７４」、「ＣＤ２７４」、または「Ｂ７相同体１」は、本明細書で使用される場合、別途示されない限り霊長類などの哺乳動物（例えば、ヒト）及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）を含む、任意の脊椎動物供給源からの任意のネイティブＰＤ－Ｌ１を指す。この用語は、「全長」で未処理のＰＤ－Ｌ１、ならびに細胞内における処理により生じるＰＤ－Ｌ１の任意の形態を包含する。ＰＤ－Ｌ１は、膜貫通型タンパク質としてか、または可溶性タンパク質として存在し得る。この用語は、ＰＤ－Ｌ１の自然発生する変異体、例えばスプライス変異体またはアレリック変異体も包含する。ＰＤ－Ｌ１の基本的な構造は、４つのドメイン：細胞外Ｉｇの様なＶ型及びＩｇの様なＣ２型ドメイン、膜貫通型ドメイン、ならびに細胞質ドメインを含む。ゲノムＤＮＡ配列を含むヒトＰＤ－Ｌ１遺伝子における追加の情報は、ＮＣＢＩ遺伝子番号２９１２６で見ることができる。ゲノムＤＮＡ配列を含むマウスＰＤ－Ｌ１遺伝子における追加の情報は、ＮＣＢＩ遺伝子番号６０５３３で見ることができる。例となる全長ヒトＰＤ－Ｌ１タンパク質のアミノ酸配列は、配列番号１８で示される。例となる全長ヒトＰＤ－Ｌ１タンパク質のアミノ酸配列は、例えばＮＣＢＩ受託番号ＮＰ＿００１２５４６５３またはユニットプロット受託番号Ｑ９ＮＺＱ７で見ることができるが、一方で例となる全長マウスＰＤ－Ｌ１タンパク質配列は、例えばＮＣＢＩ受託番号ＮＰ＿０６８６９３またはユニットプロット受託番号Ｑ９ＥＰ７３で見ることができる。

【００７６】

用語「ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト」は、ＰＤ－１シグナル伝達軸におけるシグナル伝達から生じるＴ細胞機能不全を除去し、結果として、Ｔ細胞機能を復元するか、または高めるような（例えば、増殖、サイトカイン産生、及び／または標的細胞殺滅）、ＰＤ－１軸結合パートナーとその結合パートナーのうちの１つ以上との相互作用を阻害する分子を指す。本明細書で使用される場合、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストには、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、及びＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストが含まれる。

【００７７】

本明細書で使用される場合、「ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト」は、ＰＤ－Ｌ１と、ＰＤ－１及び／またはＢ７－１などのその結合パートナーのうちの１つ以上との相互作用から生じるシグナル形質導入を低下、遮断、阻害、無効化、または妨害する分子である。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な態様において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、ＰＤ－１及び／またはＢ７－１への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体及びこれらの抗原結合断片、免疫アドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、小分子アンタゴニスト、ポリヌクレオチドアンタゴニスト、ならびにＰＤ－Ｌ１と、ＰＤ－１及び／またはＢ７－１などのその結合パートナーのうちの１つ以上との相互作用から生じるシグナル形質導入を低下、遮断、阻害、無効化、または妨害する他の分子を含む。一実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－１を介したシグナル伝達により媒介されるＴリンパ球及び他の細胞上で発現される細胞表面タンパク質によりまたはそれを介して媒介される、負のシグナルを低減し、これにより、機能不全のＴ細胞の機能不全状態を軽減する。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。具体的な態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＹＷ２４３

．５５．Ｓ７０である。別の具体的な態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＭＤＸ－１１０５である。更に別の具体的な態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＭＰＤＬ３２８０Ａ（アテゾリズマブ）である。更に別の具体的な態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）である。更に別の具体的な態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ）である。ＭＤＸ－１１０５、別名ＢＭＳ－９３６５５９は、ＷＯ２００７／００５８７４に記載される抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。抗体ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０は、ＷＯ２０１０／０７７６３４及びＵＳ８，２１７，１４９に記載される抗ＰＤ－Ｌ１抗体であり、これらの各々の全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００７８】

本明細書で使用される場合、「ＰＤ－１結合アンタゴニスト」は、ＰＤ－１と、ＰＤ－Ｌ１及び／またはＰＤ－Ｌ２などのその結合パートナーのうちの１つ以上との相互作用から生じるシグナル形質導入を低下、遮断、阻害、無効化、または妨害する分子である。いくつかの実施形態において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な態様において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、ＰＤ－Ｌ１及び／またはＰＤ－Ｌ２への結合を阻害する。例えば、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－１抗体及びこれらの抗原結合断片、免疫アドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、小分子アンタゴニスト、ポリヌクレオチドアンタゴニスト、ならびにＰＤ－１と、ＰＤ－Ｌ１及び／またはＰＤ－Ｌ２との相互作用から生じるシグナル形質導入を低下、遮断、阻害、無効化、または妨害する他の分子を含む。一実施形態において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１を介したシグナル伝達により媒介される、Ｔリンパ球及び他の細胞上で発現される細胞表面タンパク質によりまたはそれを介して媒介される、負のシグナルを低減し、これにより、機能不全のＴ細胞の機能不全状態を軽減する。いくつかの実施形態において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－１抗体である。具体的な態様において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＭＤＸ－１１０６（ニボルマブ）である。別の具体的な態様において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＭＫ－３４７５（ペンブロリズマブ）である。別の具体的な態様において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＣＴ－０１１（ピディリズマブ）である。別の具体的な態様において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）である。別の具体的な態様において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤＲ００１である。別の具体的な態様において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＲＥＧＮ２８１０である。別の具体的な態様において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＢＧＢ－１０８である。別の具体的な態様において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＡＭＰ－２２４である。ＭＤＸ－１１０６、別名ＭＤＸ－１１０６－０４、ＯＮＯ－４５３８、ＢＭＳ－９３６５５８、またはニボルマブは、ＷＯ２００６／１２１１６８に記載される抗ＰＤ－１抗体である。ＡＭＰ－２２４、別名Ｂ７－ＤＣＩｇは、ＷＯ２０１０／０２７８２７及びＷＯ２０１１／０６６３４２に記載されるＰＤ－Ｌ２－Ｆｃ融合可溶性受容体である。

【００７９】

「参照試料」、「参照細胞」、「参照組織」、「対照試料」、「対照細胞」、または「対照組織」は、本明細書で使用される場合、比較目的のために使用される試料、細胞、組織、標準、またはレベルを指す。一実施形態において、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、同じ対象または個体の身体の健康及び／または非疾患部分（例えば、組織または細胞）から取得される。例えば、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、疾患細胞または組織に隣接する健康及び／または非疾患細胞または組織（例えば、腫瘍に隣接する細胞または組織）であって良い。別の実施形態において、参照試料は、同じ対象または個体の身体の治療されていない組織及び／または細胞から取得される。更に別の実施形態において、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、その対象またはその個体ではない、個体の身体の健康及び／または非疾患部分（例えば、組織または細胞）から取得され

る。更に別の実施形態において、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、その対象または個体ではない、個体の身体の治療されていない組織及び／または細胞から取得される。

【００８０】

「個体応答」または「応答」は、（１）減速及び完全阻止を含む疾患進行（例えば、癌進行）のある程度の阻害、（２）腫瘍サイズの低減、（３）隣接する末梢臓器及び／若しくは組織への癌細胞浸潤の阻害（すなわち、低減、減速、または完全停止）、（４）メタタシスの阻害（すなわち、低減、減速、または完全停止）、（５）疾患若しくは障害（例えば、癌）に関連する１つ以上の症状のある程度の軽減、（６）全生存期間及び無増悪生存期間を含む生存期間の長さの増加若しくは延長、ならびに／または（９）治療後の所定の時点における低下した死亡率を限定することなく含む、個体への有益性を示す任意のエンドポイントを使用して評価され得る。

【００８１】

薬品を用いた治療に対する患者の「有効な応答」または患者の「応答性」及び類似の単語は、癌などの疾患若しくは障害の危険性があるか、またはそれを患う患者に付与される臨床的または治療的有益性を指す。一実施形態において、かかる有益性には、生存期間（全生存期間及び無増悪生存期間を含む）を延長すること、客観的奏効（完全奏効または部分奏効を含む）をもたらすこと、または癌の徴候若しくは症状を改善することのうちのいずれか１つ以上が含まれる。一実施形態において、バイオマーカー（例えばＩＨＣを使用して決定される、例えばＰＤ－Ｌ１発現）は、バイオマーカーを発現しない患者に対して、薬品を用いた治療（例えば、抗癌療法を含む治療）に応答する可能性が増加していると予測される患者を特定するために使用される。一実施形態において、バイオマーカー（例えばＩＨＣを使用して決定される、例えばＰＤ－Ｌ１発現）は、同じレベルでバイオマーカーを発現しない患者に対して、薬品を用いた治療（例えば、抗癌療法）に応答する可能性が増加していると予測される患者を特定するために使用される。一実施形態において、バイオマーカーの存在は、バイオマーカーの存在を有しない患者に対して、薬品を用いた治療に応答する可能性がより高い患者を特定するために使用される。別の実施形態において、バイオマーカーの存在は、患者が、バイオマーカーの存在を有しない患者に対して、薬品を用いた治療から有益性を被る可能性が増加していることを決定するために使用される。

【００８２】

「客観的奏効」は、完全奏効（ＣＲ）または部分奏効（ＰＲ）を含む測定可能な応答を指す。いくつかの実施形態において、「客観的奏効率（ＯＲＲ）」は、完全奏効（ＣＲ）率及び部分奏効（ＰＲ）率の合計を指す。

【００８３】

「完全奏効」または「ＣＲ」により、治療に対する応答において、癌の全ての徴候の消滅（例えば、全ての標的病巣の消滅）が意図される。これは、必ずしも癌が治癒されたことを意味しない。

【００８４】

「持続奏効」は、治療中断後の腫瘍成長の低減における持続した有効性を指す。例えば、腫瘍サイズは、投与期の始まりのサイズと比較したときに同じままか、またはより小さくて良い。いくつかの実施形態において、持続奏効は、治療期間と少なくとも同じか、治療期間の長さの少なくとも１．５Ｘ、２．０Ｘ、２．５Ｘ、若しくは３．０Ｘか、またはそれ以上の期間を有する。

【００８５】

本明細書で使用される場合、「癌の再発を低減または阻害すること」は、腫瘍若しくは癌の再発または腫瘍若しくは癌の進行を低減または阻害することを意味する。本明細書で開示されるように、癌の再発及び／または癌の進行には、癌転移が限定されることなく含まれる。

【００８６】

本明細書で使用される場合、「部分奏効」または「ＰＲ」は、治療に対する応答において、１つ以上の腫瘍若しくは病巣のサイズ、または身体内の癌の範囲の低下を指す。例えば、いくつかの実施形態において、ＰＲは、標的病巣の最長径の合計（ＳＬＤ）において、少なくとも３０％の低下を指し、これは参照ベースラインＳＬＤとされる。

【００８７】

本明細書で使用される場合、「安定疾患」または「ＳＤ」は、ＰＲと言えるほどの十分な標的病巣の収縮も、ＰＤと言えるほどの十分な増加もないことを指し、これは治療開始以来の参照最小ＳＬＤとされる。

【００８８】

本明細書で使用される場合、「進行性疾患」または「ＰＤ」は、治療開始以来記録された参照最小ＳＬＤとされる、標的病巣のＳＬＤにおいて少なくとも２０％の増加または１つ以上の新たな病巣の存在を指す。

【００８９】

用語「生存期間」は、患者が生存していることを指し、全生存期間、ならびに無増悪生存期間を含む。

【００９０】

本明細書で使用される場合、「無増悪生存期間」（ＰＦＳ）は、治療中及び治療後の時間の長さを指し、その間、治療されている疾患（例えば、癌）は悪化しない。無増悪生存期間は、患者が完全奏効または部分奏効を経験した時間量、ならびに患者が安定疾患を経験した時間量を含んで良い。

【００９１】

本明細書で使用される場合、「全生存期間」（ＯＳ）は、特定の期間後に生きている可能性が高い、群における個体の割合を指す。

【００９２】

「生存延長」による意味は、治療されていない患者に対して（すなわち、薬品で治療されていない患者に対して）、または指定されたレベルでバイオマーカーを発現しない患者に対して、及び／または承認済み抗腫瘍剤で治療された患者に対して、治療された患者における全生存期間または無増悪生存期間が増加することである。

【００９３】

本明細書の目的に関して、組織試料の「切片」は、組織試料の単一の部分または片、例えば組織試料（例えば、腫瘍試料）から切り取られた組織または細胞の薄切片を意味する。組織試料の複数の切片が取られて分析にかけられて良いことを理解されたいが、但し、組織試料の同じ切片が、形態及び分子レベルの両方で分析されるか、またはポリペプチド（例えば、免疫組織化学法による）及び／若しくはポリヌクレオチド（例えば、原位置ハイブリッド形成法による）に関して分析されて良いことが理解されることを条件とする。

【００９４】

本明細書で使用される場合、用語「～に特異的に結合する」または「～に対して特異的な」は、標的と抗体との間の結合などの測定可能及び再生可能な相互作用を指し、それは、生体分子を含む分子の不均一な集団の存在下で標的の存在を確定させる。例えば、標的（エピトープ、例えばヒトＰＤ－Ｌ１のアミノ酸残基２７９～２９０（配列番号１）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大きな親和性、結合活性を以って、より容易に、及び／またはより長期間この標的に結合する抗体である。一実施形態において、抗体の、無関係の標的への結合の程度は、例えば放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）により測定されたときに、抗体の標的への結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、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において、抗体は、異なる種由来のタンパク質の間で保存されるタンパク質上のエピトープに特異的に結合する。別の実施形態において、特異的な結合は、排他的な結合を含み得るが、これを必要とはしない。

【００９５】

「対象」または「個体」は、哺乳動物である。哺乳動物には、飼育動物（例えば、雌ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、及びウマ）、霊長類（例えば、ヒト及びサルなどの非ヒト霊長類）、ウサギ、及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、個体または対象は、ヒトである。

【００９６】

用語「ｓｕｂｓｔａｎｔｉａｌｌｙ　ｔｈｅ　ｓａｍｅ」は、本明細書で使用される場合、当業者が、該値（例えば、Ｋｄ値または発現レベル）により測定される生物学的特質の文脈において、２つの値の間にある差異を生物学的及び／または統計学的に重要性が殆どないか、まったくないと見なすような、２つの数値間の十分に程度の高い類似性を意味する。該２つの値の間にある差異は、参照／比較値の関数として、例えば約５０％未満、約４０％未満、約３０％未満、約２０％未満、及び／または約１０％未満である。

【００９７】

句「実質的に異なる」、本明細書で使用される場合、当業者が、該値（例えば、Ｋｄ値または発現レベル）により測定される生物学的特質の文脈において、２つの値の間にある差異を統計学的に重要性があると見なすような、２つの数値間の十分に程度の高い差異を意味する。該２つの値の間にある差異は、参照／比較分子に対する値の関数として、例えば約１０％超、約２０％超、約３０％超、約４０％超、及び／または約５０％超である。

【００９８】

「Ｔ細胞機能不全障害」は、抗原刺激に対する増加または低下した応答性を特徴とするＴ細胞の障害または状態である。特定の実施形態において、Ｔ細胞機能不全障害は、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１及び／またはＰＤ－Ｌ１／Ｂ７．１を介した不適切な増加シグナル伝達に特異的に関連する障害である。別の実施形態において、Ｔ細胞機能不全障害は、Ｔ細胞が、アネルギー性であるか、またはサイトカインを分泌するか、増殖するか、若しくは細胞溶解活性を実行する能力を低下させている状態である。別の実施形態において、Ｔ細胞機能不全は、Ｔ細胞の消耗が多くの慢性感染及び癌において発生する持続ＴＣＲシグナル伝達により起こる状態である。それは、アネルギーとは区別され、この場合、それは、不完全または不足したシグナル伝達によるのではなく、持続シグナル伝達から起こる。それは、乏しいエフェクター機能、阻害受容体の持続発現、及び機能的エフェクターまたはメモリーＴ細胞のとは異なる転写状態により定義される。消耗は、感染及び腫瘍の最適な制御を防止する。消耗は、外因性負調節系路（例えば、免疫調節性サイトカイン）、ならびに細胞固有の負調節（共刺激）系路（ＰＤ－１、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４など）の両方から生じ得る。具体的な態様において、低下した応答性は、免疫原を発現する病原体または腫瘍の無効な制御をもたらす。Ｔ細胞機能不全を特徴とするＴ細胞機能不全障害の例には、未解決の急性感染、慢性感染、及び腫瘍免疫が含まれる。

【００９９】

本明細書で使用される場合、「治療」（及び「治療する」または「治療している」などの、これの文法上の変化形）は、治療されている個体の自然経過を改変する試みにおける臨床措置を指し、予防のためか、または臨床病理学の経過中のどちらかで実施され得る。治療の望ましい有効性には、疾患の発生または繰り返しを予防すること、症状の緩和、疾患の任意の直接的または間接的病理学的結果の減弱、転移を予防すること、疾患進行の速度を低下させること、疾患状態の向上または寛解、及び緩解または改善された予後が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、抗体（例えば、抗ＰＤ－１抗体及び／または抗ＰＤ－Ｌ１抗体）は、疾患の進展を遅らせるか、または疾患の進行を減速させるために使用される。

【０１００】

用語「腫瘍」は、本明細書で使用される場合、悪性または良性にかかわらず全ての腫瘍性細胞の成長及び増殖、ならびに全ての前癌状態及び癌状態の細胞及び組織を指す。用語「癌」、「癌状態」、及び「腫瘍」は、本明細書で言及されるように相互排他的ではない。

【０１０１】

「腫瘍浸潤免疫細胞」は、本明細書で使用される場合、腫瘍またはこれらの試料中に存在する任意の免疫細胞を指す。腫瘍浸潤免疫細胞には、腫瘍内免疫細胞、腫瘍周囲免疫細胞、他の腫瘍間質細胞（例えば、線維芽細胞）、またはこれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。かかる腫瘍浸潤免疫細胞は、例えばＴリンパ球（ＣＤ８＋Ｔリンパ球及び／またはＣＤ４＋Ｔリンパ球など）、Ｂリンパ球、または顆粒球（例えば、好中球、好酸球、及び好塩基球）、単球、マクロファージ、樹状細胞（例えば、互いに組み合う樹状細胞）、組織球、及びナチュラルキラー細胞を含む他の骨髄系細胞であり得る。

【０１０２】

「腫瘍細胞」は、本明細書で使用される場合、腫瘍またはこれらの試料中に存在する任意の腫瘍細胞を指す。腫瘍細胞は、当技術分野で既知であり、かつ／または本明細書に記載される方法を使用して腫瘍試料中に存在し得る他の細胞、例えば間質細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞と区別されて良い。

【０１０３】

「腫瘍免疫」は、腫瘍が、免疫認識及び排除を回避するプロセスを指す。よって、治療概念として、腫瘍免疫は、かかる回避が減衰され、腫瘍が免疫系により認識及び攻撃されるときに「治療される」。腫瘍認識の例には、腫瘍結合、腫瘍収縮、及び腫瘍排除が含まれる。

【０１０４】

「治療有効量」は、哺乳動物において疾患または障害を治療または予防するための治療剤の量を指す。癌の場合、治療有効量の治療剤は、癌細胞の数を低減、原発腫瘍サイズを低減、末梢臓器への癌細胞浸潤を阻害（すなわち、ある程度の減速及び好ましくは停止）、腫瘍転移を阻害（すなわち、ある程度の減速及び好ましくは停止）、腫瘍成長のある程度の阻害、及び／または障害に関連する症状のうちの１つ以上をある程度軽くして良い。薬物が存在する癌細胞の成長を予防し、かつ／またはそれらを殺滅する限りにおいて、それは、細胞増殖抑制性及び／または細胞毒性であって良い。癌治療に関して、インビボでの有効度は、例えば生存期間、疾患進行までの期間（ＴＴＰ）、奏効率（例えば、ＣＲ及びＰＲ）、奏効期間、及び／または生活の質を評価することにより測定され得る。

【０１０５】

用語「可変領域」または「可変ドメイン」は、抗体の抗原への結合に伴われる、抗体重鎖または軽鎖のドメインを指す。ネイティブ抗体の重鎖及び軽鎖の可変ドメイン（それぞれ、ＶＨ及びＶＬ）は概して、類似の構造を有し、各ドメインは４つの保存されたフレームワーク領域（ＦＲ）及び３つの超可変領域（ＨＶＲ）を含む。例えば、ＫｉｎｄｔらＫｕｂｙ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．第６版，ｐａｇｅ　９１，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ　ａｎｄ　Ｃｏ．，２００７を参照されたい。単一のＶＨまたはＶＬドメインは、抗原結合特異性を与えるのに十分であり得る。更に、特定の抗原に結合する抗体は、抗原に結合して相補的ＶＬまたはＶＨドメインのライブラリーをスクリーニングする抗体から、それぞれＶＨまたはＶＬドメインを使用して単離され得る。例えば、ＰｏｒｔｏｌａｎｏらＪ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５０：８８０－８８７，１９９３及びＣｌａｒｋｓｏｎらＮａｔｕｒｅ．３５２：６２４－６２８，１９９１を参照されたい。

【０１０６】

用語「Ｋａｂａｔにあるような可変ドメイン残基番号付け」または「Ｋａｂａｔにあるようなアミノ酸位置番号付け」、及びこれらの変化形は、上記Ｋａｂａｔら，にある抗体の収集の重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインに関して使用される番号付け方式を指す。この番号付け方式を使用して、実際の線状アミノ酸配列は、可変ドメインのＦＲまたはＨＶＲの短縮、またはこれへの挿入に対応するより少ないかまたは追加のアミノ酸を含有して良い。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挿入断片（Ｋａｂａｔによる残基５２ａ）、及び重鎖ＦＲ残基８２の後に挿入された残基（例えば、Ｋａｂａｔによる残基８２ａ、８２ｂ、及び８２ｃなど）を含んで良い。残基のＫａｂａｔ番号付けは、抗体の配列と「標準」Ｋａｂａｔ番号付け配列との相同関係の領域に

おける整列により供された抗体に関して決定されて良い。

【０１０７】

Ｋａｂａｔ番号付け方式は概して、可変ドメイン（およそ軽鎖の残基１～１０７及び重鎖の残基１～１１３）内の残基に言及するときに使用される（例えば、Ｋａｂａｔら，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ．５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ、Ｂｅｔｈｅｓｄａ、Ｍｄ．（１９９１））。「ＥＵ番号付け方式」または「ＥＵ指数」は概して、免疫グロブリン重鎖定常領域内の残基に言及するときに使用される（例えば、上記Ｋａｂａｔら，で報告されるＥＵ指数）。「ＫａｂａｔのＥＵ指数」は、ヒトＩｇＧ１　ＥＵ抗体の残基番号付けを指す。

【０１０８】

用語「ベクター」は、本明細書で使用される場合、それが連結される別の核酸を増やすことができる核酸分子を指す。この用語は、自己複製核酸構造としてのベクター、ならびにベクターが導入された宿主細胞のゲノムに組み込まれたベクターを含む。ある特定のベクターは、それらが作動可能に連結される核酸の発現を指示することができる。かかるベクターは、本明細書中で「発現ベクター」と称される。

【０１０９】

「成長阻害剤」は、本明細書で使用されるとき、インビトロまたはインビボのどちらかで細胞（例えば、成長が、ＰＤ－Ｌ１発現に依存する細胞）の成長及び／または増殖を阻害する化合物または組成物を指す。よって、成長阻害剤は、Ｓ相における細胞の割合を著しく低減するものであって良い。成長阻害剤の例には、Ｇ１阻止剤及びＭ相阻止剤を含む薬剤などの細胞周期進行を（Ｓ相以外の場所で）遮断する薬剤が含まれる。従来のＭ相遮断剤には、アントラサイクリン抗生物質ドキソルビシン（（８Ｓ－シス）－１０－［（３－アミノ－２，３，６－トリデオキシ－α－Ｌ－リキソ－ヘキサピラノシル）オキシ］－７，８，９，１０－テトラヒドロ－６，８，１１－トリヒドロキシ－８－（ヒドロキシアセチル）－１－メトキシ－５，１２－ナフタセンジオン）、エピルビシン、ダウノルビシン、エトポシド、及びブレオマイシンなどのビンカ（ビンクリスチン及びビンブラスチン）、タキサン、及びトポイソメラーゼＩＩ阻害剤が含まれる。Ｇ１を阻止するこれらの薬剤は、Ｓ相阻止剤、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、メソトレキセート、５－フルオロウラシル、及びａｒａ－ＣなどのＤＮＡアルキル化薬剤中に溢流もする。更なる情報は、“Ｔｈｅ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ，”Ｍｅｎｄｅｌｓｏｈｎ ａｎｄ Ｉｓｒａｅｌ，ｅｄｓ．，Ｃｈａｐｔｅｒ １，ｅｎｔｉｔｌｅｄ“Ｃｅｌｌ ｃｙｃｌｅ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ，ｏｎｃｏｇｅｎｅｓ，ａｎｄ ａｎｔｉｎｅｏｐｌａｓｔｉｃ ｄｒｕｇｓ”ｂｙ Ｍｕｒａｋａｍｉら（ＷＢ Ｓａｕｎｄｅｒｓ：Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，１９９５）、特にｐ．１３で見ることができる。タキサン（パクリタキセル及びドセタキセル）は両方とも、イチイの木に由来する抗癌薬物である。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。パクリタキセル及びドセタキセルは、チューブリン二量体からの微小管の組み立てを促進し、脱重合を防止することにより微小管を安定させ、これは、細胞内の有糸分裂の阻害をもたらす。

【０１１０】

「放射線療法」による意味は、細胞に十分な損害を誘発するために、指向性ガンマ線またはベータ線を使用することであり、これにより、その通常に機能する能力を限定するかまたは細胞をまとめて破壊させる。用量及び治療の期間を決定するための、当技術分野で既知の多くの方法があることが理解されるであろう。典型的な治療は、単回投与及び１日１０～２００単位（Ｇｒａｙｓ）の範囲の典型的な用量として与えられる。

【０１１１】

本明細書で使用される場合、用語「患者」または「対象」は、相互変換可能に使用され

、治療が所望される任意の単一の動物、より好ましくは哺乳動物（例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ウサギ、動物園の動物、雌ウシ、ブタ、ヒツジ、及び非ヒト霊長類などのかかる非ヒト動物を含む）を指す。特定の実施形態において、本明細書の患者は、ヒトである。

【０１１２】

本明細書で使用される場合、「投与すること」は、対象（例えば、患者）への化合物（例えば、抗癌療法剤）または薬学的組成物（例えば、抗癌療法剤を含む薬学的組成物）の用量の供与方法を意味する。投与することは、非経口的、肺内、及び鼻腔内、ならびに局所的治療が所望される場合は、病変内投与を含む任意の好適な手段によることができる。非経口的注入には、例えば筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、または皮下投与が含まれる。投薬は、任意の好適な経路により、例えば投与が短時間であるかそれとも慢性的であるかに部分的に応じた、静脈内注射または皮下注射などの注射により、行うことができる。単回投与、または様々な時点にわたる複数回投与、ボーラス投与、及びパルス注入を含むが、これらに限定されない様々な投薬スケジュールが、本明細書に企図される。

【０１１３】

用語「同時に」は、少なくとも投与の部分が時間的に重複している、２つ以上の治療剤の投与を指すために本明細書で使用される。したがって、同時投与は、１つ以上の薬剤（複数可）の投与が、１つ以上の他の薬剤（複数可）の投与の中止後に続くときの投薬レジメンを含む。

【０１１４】

ＩＩ．組成物及び方法

本発明は、ＰＤ－Ｌ１に結合する新規の抗体を提供する。本発明の抗体は、例えばＰＤ－Ｌ１の存在またはＰＤ－Ｌ１の発現レベルを（例えば、腫瘍試料を含む生体試料中で）検出するために有用である。

【０１１５】

Ａ．例となる抗ＰＤ－Ｌ１抗体

本発明は、例えば診断用途（例えば、免疫組織化学法（ＩＨＣ）、免疫蛍光法（ＩＦ）、及び免疫ブロット（例えば、ウェスタンブロット））のために有用な抗ＰＤ－Ｌ１抗体を提供する。一例において、本発明は、ＰＤ－Ｌ１のアミノ酸残基２７９～２９０を含むエピトープ（例えば、ヒトＰＤ－Ｌ１　ＳＫＫＱＳＤＴＨＬＥＥＴ（配列番号１）のアミノ酸残基２７９～２９０）に結合する抗ＰＤ－Ｌ１抗体を提供し、それは、ヒトＰＤ－Ｌ１のＮ末端細胞質領域の部分である。ＰＤ－Ｌ１上のエピトープは、コンフォメーション依存性またはコンフォメーション非依存性である手法で認識されて良い。

【０１１６】

いくつかの事例において、ＰＤ－Ｌ１のアミノ酸残基２７９～２９０に結合する抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。例えば、いくつかの事例において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。いくつかの事例において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０１１７】

抗ＰＤ－Ｌ１抗体がＰＤ－Ｌ１のアミノ酸残基２７９～２９０に結合し、かつ（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む、いくつかの事例において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、次の重鎖可変ドメインフレームワーク領域（ＦＲ

）：（ａ）ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＫＰＤＥＴＬＴＩＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳ（配列番号５）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ１、（ｂ）ＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＧ（配列番号６）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ２、（ｃ）ＲＬＴＩＳＫＰＳＳＴＫＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＧＲ（配列番号７）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ３、または（ｄ）ＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号８）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ４を更に含む。抗ＰＤ－Ｌ１抗体がＰＤ－Ｌ１のアミノ酸残基２７９～２９０に結合し、かつ（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む、いくつかの事例において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、次の重鎖可変ドメインフレームワーク領域（ＦＲ）：（ａ）ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＫＰＤＥＴＬＴＩＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳ（配列番号５）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ１、（ｂ）ＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＧ（配列番号６）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ２、（ｃ）ＲＬＴＩＳＫＰＳＳＴＫＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＧＲ（配列番号７）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ３、及び（ｄ）ＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号８）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ４を更に含む。

【０１１８】

抗ＰＤ－Ｌ１抗体がＰＤ－Ｌ１のアミノ酸残基２７９～２９０に結合するいくつかの事例において、該抗体は、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）ＱＡＳＥＳＶＹＳＮＮＹＬＳ（配列番号９）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）ＬＡＳＴＬＡＳ（配列番号１０）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）ＩＧＧＫＳＳＳＴＤＧＮＡ（配列番号１１）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。いくつかの事例において、これらの抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、次のＦＲ：（ａ）ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＫＰＤＥＴＬＴＩＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳ（配列番号５）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ１、（ｂ）ＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＧ（配列番号６）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ２、（ｃ）ＲＬＴＩＳＫＰＳＳＴＫＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＧＲ（配列番号７）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ３、及び（ｄ）ＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号８）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ４を含み、追加的または代替的に、（ｅ）ＡＩＶＭＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣ（配列番号１２）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ１、（ｆ）ＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹ（配列番号１３）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ２、（ｇ）ＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣ（配列番号１４）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ３、及び（ｈ）ＦＧＧＧＴＥＶＶＶＲ（配列番号１５）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ４を含んで良い。

【０１１９】

いくつかの事例において、ＰＤ－Ｌ１のアミノ酸残基２７９～２９０に結合する抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、配列番号１６のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％（例えば、少なくとも８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、または８９％）、少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、または９４％）、または少なくとも９５％（例えば、少なくとも９６％、９７％、９８％、または９９％）の配列同一性またはその配列を有する重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列も含んで良い。ある特定の実施形態において、少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するＶＨ配列は、参照配列（配列番号１６）に対して、置換（例えば、保存的置換）、挿入、または欠失を含有するが、その配列を含む抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＰＤ－Ｌ１に結合する能力を保持する。ある特定の実施形態において、総計１～１０個のアミノ酸（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個のアミノ酸）が、配列番号１６において置換、挿入、及び／または欠失されている。ある特定の実施形態において、置換、挿入、または欠失は、ＨＶＲの外の領域（すなわち、ＦＲ内）で発生する。任意選択で、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、配列番号１６におけるＶＨ配列を、その配列の翻訳後修飾も含めて、含む。特定の実施形態において、ＶＨは、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ

）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。

【０１２０】

いくつかの事例において、ＰＤ－Ｌ１のアミノ酸残基２７９～２９０に結合する抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、配列番号１７のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％（例えば、少なくとも８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、または８９％）、少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、または９４％）、または少なくとも９５％（例えば、少なくとも９６％、９７％、９８％、または９９％）の配列同一性またはその配列を有する軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）も含んで良い。ある特定の実施形態において、少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するＶＬ配列は、参照配列（配列番号１７）に対して、置換（例えば、保存的置換）、挿入、または欠失を含有するが、その配列を含む抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＰＤ－Ｌ１に結合する能力を保持する。ある特定の実施形態において、総計１～１０個のアミノ酸（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、または１０個のアミノ酸）が、配列番号１７において置換、挿入、及び／または欠失されている。ある特定の実施形態において、置換、挿入、または欠失は、ＨＶＲの外の領域（すなわち、ＦＲ内）で発生する。任意選択で、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、配列番号１７におけるＶＬ配列を、その配列の翻訳後修飾も含めて、含む。特定の実施形態において、ＶＬは、（ａ）配列番号９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。

【０１２１】

いくつかの事例において、ＰＤ－Ｌ１のアミノ酸残基２７９～２９０に結合する抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、配列番号１６及び１７のアミノ酸配列に対して少なくとも８０％（例えば、少なくとも８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、または８９％）、少なくとも９０％（例えば、少なくとも９１％、９２％、９３％、または９４％）、または少なくとも９５％（例えば、少なくとも９６％、９７％、９８％、または９９％）の配列同一性またはそれらの配列をそれぞれ有する、ＶＨ及びＶＬ配列の両方を含み、それらの配列の翻訳後修飾を含んでも、含まなくても良い。

【０１２２】

他の事例において、本発明は、ＰＤ－Ｌ１に特異的に結合する抗体を提供し、ここで、該抗体は、（ａ）配列番号２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）ＱＡＳＥＳＶＹＳＮＮＹＬＳ（配列番号９）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）ＬＡＳＴＬＡＳ（配列番号１０）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）ＩＧＧＫＳＳＳＴＤＧＮＡ（配列番号１１）のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。いくつかの事例において、これらの抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、次のＦＲ：（ａ）ＱＳＬＥＥＳＧＧＲＬＶＫＰＤＥＴＬＴＩＴＣＴＶＳＧＩＤＬＳ（配列番号５）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ１、（ｂ）ＷＶＲＱＡＰＧＥＧＬＥＷＩＧ（配列番号６）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ２、（ｃ）ＲＬＴＩＳＫＰＳＳＴＫＶＤＬＫＩＴＳＰＴＴＥＤＴＡＴＹＦＣＧＲ（配列番号７）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ３、及び（ｄ）ＷＧＰＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号８）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｈ４を含み、追加的または代替的に、（ｅ）ＡＩＶＭＴＱＴＰＳＰＶＳＡＡＶＧＧＴＶＴＩＮＣ（配列番号１２）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ１、（ｆ）ＷＦＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹ（配列番号１３）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ２、（ｇ）ＧＶＰＳＲＦＫＧＳＧＳＧＴＱＦＴＬＴＩＳＧＶＱＣＤＤＡＡＴＹＹＣ（配列番号１４）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ３、及び（ｈ）ＦＧＧＧＴＥＶＶＶＲ（配列番号１５）のアミノ酸配列を含むＦＲ－Ｌ４を含んで良い。いくつかの実施形態において、例えば抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、配列番号１６及び１７のアミノ酸配列の配列をそれぞれ含むＶＨ及びＶＬ配列の両方を含み、翻訳後修飾を含んでも、含まなくても良い

。

【０１２３】

例えば、本発明は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２などの、以下の重及び軽鎖可変領域配列を有する抗ＰＤ－Ｌ１抗体を特徴とする。

【０１２４】

ＳＰ１４２の重鎖可変領域のアミノ酸配列は、次の通りである。

QSLEESGGRLVKPDETLTITCTVSGIDLSSNGLTWVRQAPGEGLEWIGTINKDASAYYASWAKGRLTISKP

HVR-H1　　HVR-H2

SSTKVDLKITSPTTEDTATYFCGRIAFKTGTSIWGPGTLVTVSS（配列番号１６）。

HVR-H3

【０１２５】

ＳＰ１４２の軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、次の通りである。

AIVMTQTPSPVSAAVGGTVTINCQASESVYSNNYLSWFQQKPGQPPKLLIYLASTLASGVPSRFKGSGSG

HVR-L1　　HVR-L2

TQFTLTISGVQCDDAATYYCIGGKSSSTDGNAFGGGTEVVVR（配列番号１７）。

HVR-L3

【０１２６】

いくつかの事例において、本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＰＤ－Ｌ１への結合に対して、上述の抗ＰＤ－Ｌ１抗体のうちのいずれか１つ以上と競合する抗体である。いくつかの事例において、本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、上述の抗ＰＤ－Ｌ１抗体のうちのいずれか１つ以上と同じエピトープまたは実質的に同じエピトープに結合する抗体である。

【０１２７】

いくつかの事例において、上記の実施形態のうちのいずれかによる抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、モノクローナル抗体であって良く、キメラ、ヒト化、またはヒト抗体を含む。一実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、抗体断片、例えばＦｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ′、ｓｃＦｖ、ダイアボディ、またはＦ（ａｂ′）$_2$断片である。別の実施形態において、抗体は、全長抗体、例えば無傷のＩｇＧ抗体（例えば、無傷のＩｇＧ１抗体）、または本明細書で定義されるような他の抗体クラス若しくはアイソタイプである。

【０１２８】

本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、以下の実施例により例証されるように生体試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルの検出にとって有用であるが、治療用途のためにも使用されるかまたは適合されて良いことを理解されたい。

【０１２９】

更なる態様において、上記の実施形態のうちのいずれかによる抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、以下の項１～５に記載されるような特徴のうちのいずれかを、単独でまたは組み合わせて組み込んで良い。

【０１３０】

１．抗体親和性

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される抗体は、≦１μＭ、≦１００ｎＭ、≦１０ｎＭ、≦１ｎＭ、≦０．１ｎＭ、≦０．０１ｎＭ、または≦０．００１ｎＭ（例えば、10^{-8}Ｍ以下、例えば、10^{-8}Ｍ～10^{-13}Ｍ、例えば、10^{-9}Ｍ～10^{-13}Ｍ）の解離定数（Ｋｄ）を有する。

【０１３１】

一実施形態において、Ｋｄは、次のアッセイにより記載されるように、目的の抗体及びその抗原のＦａｂバージョンで実施される放射標識化抗原結合アッセイ（ＲＩＡ）により測定される。抗原に対するＦａｂの溶液結合親和性は、標識化されていない抗原の滴定シリーズの存在下で、（^{125}Ｉ）標識化抗原の最小濃度でＦａｂを平衡化することにより

測定され、次いで、抗Ｆａｂ抗体コート板と結合した抗原を捕捉する（例えば、ＣｈｅｎらＪ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９３：８６５－８８１，１９９９を参照されたい）。アッセイのための条件を確立するために、ＭＩＣＲＯＴＩＴＥＲ（登録商標）多坑井型板（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）が、５０ｍＭの炭酸ナトリウム（ｐＨ９．６）中の５μｇ／ｍｌの捕捉抗Ｆａｂ抗体（Ｃａｐｐｅｌ　Ｌａｂｓ）で一晩コーティングされ、その後、室温（およそ２３℃）で２～５時間、ＰＢＳ中２％（ｗ／ｖ）のウシ血清アルブミンで遮断される。非吸着性の板（Ｎｕｎｃ＃２６９６２０）において、１００ｐＭまたは２６ｐＭ［^{125}Ｉ］抗原は、目的のＦａｂの連続希釈液と混合される（例えば、ＰｒｅｓｔａらＣａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５７：４５９３－４５９９，１９９７の抗ＶＥＧＦ抗体、Ｆａｂ－１２の評価と一致する）。次いで、目的のＦａｂは、一晩温置されるが、平衡状態に到達したことを確実にするために、温置をより長時間の間（例えば、約６５時間）続けて良い。その後、混合物は捕捉板に移されて、室温で（例えば、１時間）温置される。次いで、溶液は除去され、板は、ＰＢＳ中０．１％のポリソルベート２０（ＴＷＥＥＮ－２０（商標））で８回洗浄される。板が乾燥すると、１５０μｌ／ウェルのシンチラント（ＭＩＣＲＯＳＣＩＮＴ－２０（商標）；Ｐａｃｋａｒｄ）が追加され、板は、１０分間ＴＯＰＣＯＵＮＴ（商標）ガンマ計数器（Ｐａｃｋａｒｄ）で数えられる。最大限の結合の２０％以下を供する各Ｆａｂの濃度が、競合結合アッセイでの使用のために選ばれる。

【０１３２】

別の実施形態に従って、Ｋｄは、２５℃で、約１０の応答単位（ＲＵ）で固定化抗原ＣＭ５チップを用いて、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－２０００またはＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－３０００（ＢＩＡｃｏｒｅ，Ｉｎｃ．，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，ＮＪ）を使用した表面プラズモン共鳴アッセイを使用して測定される。要するに、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．）は、供給者の指示書に従って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）及びＮ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）で活性化される。抗原は、ｐＨ４．８の１０ｍＭの酢酸ナトリウムで５μｇ／ｍｌ（約０．２μＭ）に希釈され、結合したタンパク質のおよそ１０の応答単位（ＲＵ）を達成するように５μｌ／分の流量で投入される。抗原の投入後、反応していない群を遮断するために１Ｍのエタノールアミンが投入される。動態測定のために、２倍に連続希釈したＦａｂ（０．７８ｎＭ～５００ｎＭ）が、２５℃でおよそ２５μｌ／分の流量で０．０５％のポリソルベート２０（ＴＷＥＥＮ－２０（商標））界面活性剤（ＰＢＳＴ）を有するＰＢＳ中に投入される。会合速度（k_{on}）と解離速度（k_{off}）は、会合及び解離のセンサーグラムを同時に適合させることにより、単純一対一ラングミュア結合モデル（ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）評価ソフトウェアバージョン３．２）を使用して計算される。平衡状態解離定数（Ｋｄ）は、k_{off}／k_{on}比として計算される。例えば、ＣｈｅｎらＪ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９３：８６５－８８１，１９９９を参照されたい。上記の表面プラズモン共鳴アッセイにより結合速度が$10^{6}M^{-1}s^{-1}$を超える場合、結合速度は、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備えた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、増加濃度の抗原の存在下で、ｐＨ７．２のＰＢＳ中、２５℃における、２０ｎＭの抗抗原抗体（Ｆａｂ型）の蛍光発光強度（励起＝２９５ｎＭ、発光＝３４０ｎＭ、１６ｎＭの帯域通過）における増加または減少を測定する蛍光消光技術を使用することにより、決定され得る。

【０１３３】

２．抗体断片

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される抗体は、抗体断片である。抗体断片には、Ｆａｂ、Ｆａｂ′、Ｆａｂ′－ＳＨ、Ｆ（ａｂ′）$_2$、Ｆｖ、及びｓｃＦｖ断片、ならびに以下に記載される他の断片が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の抗体断片の概説に関して、ＨｕｄｓｏｎらＮａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４，２００

３を参照されたい。ｓｃＦｖ断片の概説に関して、例えばＰｌｕｃｋｔｈｕｎ．Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ．Ｖｏｌ．１１３，ｐｐ．２６９－３１５，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ 編．Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４を参照されたく、またＷＯ９３／１６１８５、ならびに米国特許第５，５７１，８９４号及び同第５，５８７，４５８号も参照されたい。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含み、インビボ半減期を増加させるＦａｂ及びＦ（ａｂ′）$_2$断片の考察に関して、米国特許第５，８６９，０４６号を参照されたい。

【０１３４】

ダイアボディは、二価または二重特異性であって良い、２つの抗原結合部位を有する抗体断片である。例えば、ＥＰ４０４，０９７、ＷＯ１９９３／０１１６１、ＨｕｄｓｏｎらＮａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４，２００３、及びＨｏｌｌｉｎｇｅｒらＰｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．９０：６４４４－６４４８，１９９３を参照されたい。トリアボディ及びテトラボディもまた、ＨｕｄｓｏｎらＮａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４，２００３に記載される。

【０１３５】

単一ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全て若しくは一部、または軽鎖可変ドメインの全て若しくは一部を含む抗体断片である。ある特定の実施形態において、単一ドメイン抗体は、ヒト単一ドメイン抗体である（Ｄｏｍａｎｔｉｓ，Ｉｎｃ．，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ；例えば、米国特許第６，２４８，５１６号を参照されたい）。

【０１３６】

抗体断片は、本明細書に記載されるような、無傷抗体のタンパク質消化、ならびに組換え宿主細胞による産生（例えば大腸菌またはファージ）を含むが、これらに限定されない様々な技法により作製され得る。

【０１３７】

３．キメラ及びヒト化抗体

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される抗体は、キメラ抗体である。ある特定のキメラ抗体は、例えば米国特許第４，８１６，５６７号、及びＭｏｒｒｉｓｏｎらＰｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．８１：６８５１－６８５５，１９８４に記載される。一例において、キメラ抗体は、非ヒト可変領域（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、または非ヒト霊長類、例えばサル、由来の可変領域）及びヒト定常領域を含む。更なる例において、キメラ抗体は、クラスまたはサブクラスが親抗体のそれから変化した「クラスが転換された」抗体である。キメラ抗体は、それらの抗原結合断片を含む。

【０１３８】

ある特定の実施形態において、キメラ抗体は、ヒト化抗体である。典型的に、非ヒト抗体は、親の非ヒト抗体の特異性及び親和性を保持しながら、ヒト化されてヒトに対する免疫原性を低減する。概して、ヒト化抗体は、ＨＶＲ、例えばＣＤＲ（またはこれらの部分）が、非ヒト抗体に由来し、ＦＲ（またはこれらの部分）が、ヒト抗体配列に由来する、１つ以上の可変ドメインを含む。ヒト化抗体は任意選択で、ヒト定常領域の少なくとも一部も含むであろう。いくつかの実施形態において、ヒト化抗体中のいくつかのＦＲ残基は、非ヒト抗体（例えば、ＨＶＲ残基の由来となる抗体）からの対応する残基で置換されて、例えば抗体の特異性または親和性を復元または改善する。

【０１３９】

ヒト化抗体及びそれらの作製方法は、例えば、ＡｌｍａｇｒｏらＦｒｏｎｔ．Ｂｉｏｓｃｉ．１３：１６１９－１６３３，２００８で概説され、また、例えば、ＲｉｅｃｈｍａｎｎらＮａｔｕｒｅ．３３２：３２３－３２９，１９８８、ＱｕｅｅｎらＰｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．８６：１００２９－１００３３，１９８９、米国特許第５，８２１，３３７号、同第７，５２７，７９１号、同第６，９８２，３２１号、及び同第７，０８７，４０９号、ＫａｓｈｍｉｒｉらＭｅｔｈｏｄｓ．３６： ２５－３４，

２００５（ＳＤＲ（ａ－ＣＤＲ）グラフティングを記載する）、Ｐａｄｌａｎ．Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２８：　４８９－４９８，　１９９１（「リサーフェイシング」を記載する）、ＤａＵ'ＡｃｑｕａらＭｅｔｈｏｄｓ．３６：　４３－６０，　２００５（「ＦＲシャフリング」を記載する　）、ならびにＯｓｂｏｕｒｎらＭｅｔｈｏｄｓ　３６：　６１－６８、２００５及びＫｌｉｍｋａらＢｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ．８３：　２５２－２６０，　２０００（「誘導選択（ｇｕｉｄｅｄ　ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ）」アプローチを記載する）に更に記載される。

【０１４０】

ヒト化のために使用されて良いヒトフレームワーク領域は、「最良適合」方法を使用して選択されるフレームワーク領域（例えば、Ｓｉｍｓら　Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５１：２２９６，１９９３を参照されたい）、軽または重鎖可変領域の特定のサブグループのヒト抗体のコンセンサス配列に由来するフレームワーク領域（例えば、ＣａｒｔｅｒらＰｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．８９：４２８５，１９９２及びＰｒｅｓｔａらＪ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５１：２６２３，１９９３を参照されたい）、ヒト成熟（体細胞的に突然変異した）フレームワーク領域またはヒト生殖系フレームワーク領域（例えば、ＡｌｍａｇｒｏらＦｒｏｎｔ．Ｂｉｏｓｃｉ．１３：１６１９－１６３３，２００８を参照されたい）、及びスクリーニングＦＲライブラリーに由来するフレームワーク領域（例えば、ＢａｃａらＪ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７２：１０６７８－１０６８４，１９９７及びＲｏｓｏｋらＪ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７１：２２６１１－２２６１８，１９９６を参照されたい）が含まれるが、これらに限定されない。

【０１４１】

４．多重特異性抗体

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される抗体は、多重特異性抗体、例えば二重特異性抗体である。多重特異性抗体は、少なくとも２つの異なる部位に対して結合特異性を有するモノクローナル抗体である。ある特定の実施形態において、結合特異性のうちの１つは、ＰＤ－Ｌ１に関し、他のものは、任意の他の抗原に関する。ある特定の実施形態において、二重特異性抗体は、ＰＤ－Ｌ１の２つの異なるエピトープに結合して良い。二重特異性抗体は、ＰＤ－Ｌ１を発現させる細胞に細胞毒を局所化するためにも使用されて良い。二重特異性抗体は、全長抗体または抗体断片として調製され得る。

【０１４２】

多重特異性抗体を作製するための技法には、異なる特異性を有する２つの免疫グロブリン重鎖－軽鎖対の組換え共発現（ＭｉｌｓｔｅｉｎらＮａｔｕｒｅ．３０５：５３７，１９８３、ＷＯ　９３／０８８２９、及びＴｒａｕｎｅｃｋｅｒらＥＭＢＯ　Ｊ．１０：３６５５，　１９９１），　ａｎｄ　「ｋｎｏｂ－ｉｎ－ｈｏｌｅ」　ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ（例えば、米国特許第５，７３１，１６８号を参照されたい）が含まれるが、これらに限定されない。多重特異性抗体は、抗体Ｆｃヘテロ二量体分子を作製するために静電式ステアリング効果を遺伝子操作すること（ＷＯ２００９／０８９００４Ａ１）、２つ以上の抗体または断片を架橋すること（例えば、米国特許第４，６７６，９８０号及びＢｒｅｎｎａｎらＳｃｉｅｎｃｅ．２２９：８１，１９８５を参照されたい）、二重特異性抗体を作製するためのロイシンジッパーを使用すること（例えば、ＫｏｓｔｅｌｎｙらＪ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８（５）：１５４７－１５５３，１９９２を参照されたい）、二重特異性抗体断片を作製するための「ダイアボディ」技術を使用すること（例えば、ＨｏｌｌｉｎｇｅｒらＰｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．，９０：６４４４－６４４８，１９９３を参照されたい）、及び単鎖Ｆｖ（ｓＦｖ）二量体を使用すること（例えば、ＧｒｕｂｅｒらＪ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５２：５３６８，１９９４を参照されたい）、ならびに例えば、ＴｕｔｔらＪ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７：６０，１９９１に記載されるような三重特異性抗体を調製することによっても作製されて良い。

【０１４３】

「オクトパス抗体」を含む、３つ以上の機能抗原結合部位を有する遺伝子操作された抗体も、本明細書に含まれる（例えば、ＵＳ２００６／００２５５７６Ａ１を参照されたい

）。

【０１４４】

本明細書の抗体または断片は、ＰＤ－Ｌ１、ならびに別の異なる抗原に結合する抗原結合部位を含む「二重作用ＦＡｂ」または「ＤＡＦ」も含む（例えば、ＵＳ２００８／００６９８２０を参照されたい）。

【０１４５】

５．抗体変異体

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される抗体のアミノ酸配列変異体が企図される。例えば、抗体の結合親和性及び／または他の生物学的特性を改善することが望ましい場合がある。抗体のアミノ酸配列変異体は、抗体をコードするヌクレオチド配列に適切な修飾を導入することによるか、またはペプチド合成により調製されて良い。かかる修飾には、例えば抗体のアミノ酸配列からの残基の欠失、及び／またはアミノ酸配列中への残基の挿入、及び／またはアミノ酸配列中の残基の置換が含まれる。欠失、挿入、及び置換の任意の組み合わせは、最終構築物を達成するようになされ得るが、但し、最終構築物は所望の特質、例えば抗原結合性を保有することを条件とする。

【０１４６】

ａ）置換、挿入、及び欠失変異体

ある特定の実施形態において、１つ以上のアミノ酸置換を有する抗体変異体が、提供される。置換変異誘発のための目的の部位は、ＨＶＲ及びＦＲを含む。保存的置換を表１の見出し「好ましい置換」の下に示す。より実質的な変化は表１の見出し「例となる置換」の下に提供され、アミノ酸側鎖クラスに関連して、以下で更に記載される。アミノ酸置換は、目的の抗体中に導入され得、産物は、所望の活性、例えば保持／改善された抗原結合、低下された免疫原性、または改善されたＡＤＣＣ若しくはＣＤＣに関してスクリーニングされる。

表１．例となる、かつ好ましいアミノ酸置換

元の残基	例となる置換	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、ノルロイシン	Ｌｅｕ
Ｌｅｕ（Ｌ）	ノルロイシン、Ｉｌｅ、Ｖａｌ、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｐｈｅ	Ｉｌｅ
Ｌｙｓ（Ｋ）	Ａｒｇ、Ｇｌｎ、Ａｓｎ	Ａｒｇ
Ｍｅｔ（Ｍ）	Ｌｅｕ、Ｐｈｅ、Ｉｌｅ	Ｌｅｕ
Ｐｈｅ（Ｆ）	Ｔｒｐ、Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｌａ、Ｔｙｒ	Ｔｙｒ
Ｐｒｏ（Ｐ）	Ａｌａ	Ａｌａ
Ｓｅｒ（Ｓ）	Ｔｈｒ	Ｔｈｒ
Ｔｈｒ（Ｔ）	Ｖａｌ、Ｓｅｒ	Ｓｅｒ
Ｔｒｐ（Ｗ）	Ｔｙｒ、Ｐｈｅ	Ｔｙｒ
Ｔｙｒ（Ｙ）	Ｔｒｐ、Ｐｈｅ、Ｔｈｒ、Ｓｅｒ	Ｐｈｅ
Ｖａｌ（Ｖ）	Ｉｌｅ、Ｌｅｕ、Ｍｅｔ、Ｐｈｅ、Ａｌａ、ノルロイシン	Ｌｅｕ

アミノ酸は共通の側鎖特性に従ってグループ化されて良い：

（１）疎水性：ノルロイシン、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、

（２）中性親水性：Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ、

（３）酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ、

（４）塩基性：Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ、

（５）鎖の配向に影響を及ぼす残基：Ｇｌｙ、Ｐｒｏ、

（６）芳香族：Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ。

非保存的置換は、これらのクラスのうちの１つのメンバーを別のクラスと交換することを伴うであろう。

【０１４７】

置換変異体の１つのタイプは、親抗体（例えば、ヒト化抗体またはヒト抗体）の１つ以上の超可変領域残基を置換することを伴う。概して、更なる研究のために選択された変異体（複数可）は、親抗体に対してある特定の生物学的特性（例えば、親和性の増加、免疫原性の低減）における修飾（例えば、改善）を有し、かつ／または親抗体のある特定の生物学的特性を実質的に保持するであろう。例となる置換変異体は、親和性成熟抗体であり、それは、例えば本明細書で記載されるものなどのファージディスプレイに基づく親和性成熟法を使用して簡便に生成されて良い。要するに、１つ以上のＨＶＲ残基は、突然変異され、変異体抗体は、ファージ上に表示され、特定の生物学的活性（例えば、結合親和性）に関してスクリーニングされる。

【０１４８】

改変（例えば、置換）は、例えば抗体親和性を改善するためにＨＶＲ内で行われて良い。かかる改変は、ＨＶＲ「ホットスポット」、すなわち体細胞成熟プロセスの間、高頻度で突然変異を経験するコドンによりコードされる残基（例えば、Ｃｈｏｗｄｈｕｒｙ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２０７：１７９－１９６，２００８を参照されたい）、及び／またはＳＤＲ（ａ－ＣＤＲ）において行われて良く、得られた変異体ＶＨまたはＶＬは結合親和性に関して試験される。二次ライブラリーからの構築及び再選択による親和性成熟が、例えばＨｏｏｇｅｎｂｏｏｍらＭｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ．１７８：１－３７，Ｏ’Ｂｒｉｅｎらｅｄｓ．，Ｈｕｍａｎ　Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００１に記載されている。親和性成熟法のいくつかの実施形態において、多様性は、種々の方法（例えば、エラープローンＰＣＲ、鎖シャッフリング、またはオリゴヌクレオチド指向性変異誘発）のうちのいずれかにより、成熟させるために選ばれた可変遺伝子中に導入される。次いで、二次ライブラリーが創出される。次いで、ライブラリーは、所望の親和性を有する任意の抗体変異体を特定するためにスクリーニングされる。多様性を導入するための別の方法はＨＶＲ指向アプローチを伴い、その方法では、いくつかのＨＶＲ残基（例えば、一度に４～６個の残基）がランダム化される。抗原結合で伴われるＨＶＲ残基は、例えばアラニンスキャニング変異誘発またはモデリングを使用して、特異的に特定され得る。特にＨＶＲ－Ｈ３及びＨＶＲ－Ｌ３がしばしば標的とされる。

【０１４９】

ある特定の実施形態において、置換、挿入、または欠失は、かかる改変が抗原に結合する抗体の能力を実質的に低減しない限り、１つ以上のＨＶＲ内で起こって良い。例えば、結合親和性を実質的に低減しない保存的改変（例えば、本明細書で提供される保存的置換）は、ＨＶＲ内で行われて良い。かかる改変は、ＨＶＲ「ホットスポット」またはＳＤＲの外であって良い。上記で提供された変異体ＶＨ及びＶＬ配列のある特定の実施形態において、各ＨＶＲは改変されていないか、または１個、２個、若しくは３個以下のアミノ酸置換を含有するかのどちらかである。

【０１５０】

変異誘発の標的となって良い抗体の残基または領域の特定にとって有用な方法は、ＣｕｎｎｉｎｇｈａｍらＳｃｉｅｎｃｅ．２４４：１０８１－１０８５，１９８９により記載される「アラニンスキャニング変異誘発」と呼称される。この方法において、残基または標的残基のグループ（例えば、Ａｒｇ、Ａｓｐ、Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、及びＧｌｕなどの荷電残基）は、特定され、かつ中性または負に荷電されたアミノ酸（例えば、アラニンまたはポリアラニン）により交換されて、抗体と抗原との相互作用が影響を受けたかどうかを決定する。更なる置換が、初期置換に対して機能感受性を示すアミノ酸箇所に導入され得る。代替的に、または追加的に、抗原－抗体の結晶構造抗体は、抗体と抗原との間の接触点を特定するために複雑になる。かかる接触残基及び隣接残基は、置換のための候補として標的とされ得るか、または消去され得る。変異体は、それらが所望の特性を含有するかど

うかを決定するためにスクリーニングされて良い。

【０１５１】

アミノ酸配列の挿入は、長さにおいて１個の残基から１００個以上の残基を含有するポリペプチドに及ぶアミノ末端及び／またはカルボキシル末端融合物、ならびに単一または複数のアミノ酸残基の配列間挿入を含む。末端挿入の例には、Ｎ末端メチオニル残基を有する抗体が含まれる。抗体分子の他の挿入変異体は、抗体の血清半減期を増加させる酵素（例えば、ＡＤＥＰＴのための）またはポリペプチドへの、抗体のＮ末端またはＣ末端への融合を含む。

【０１５２】

ｂ）グリコシル化変異体

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される抗体は、抗体がグリコシル化される程度に増加または低下させるために改変される。グリコシル化部位の抗体への追加または欠失は、１つ以上のグリコシル化部位が創出または除去されるように、アミノ酸配列を改変することにより簡便に果たされて良い。

【０１５３】

抗体がＦｃ領域を含む場合、そこに付着する炭水化物は、改変されて良い。哺乳動物細胞により産生されるネイティブ抗体は典型的に、概してＮ連鎖によりＦｃ領域のＣＨ２ドメインのＡｓｎ２９７へ付着する分岐状の二分岐のオリゴ糖を含む。例えば、ＷｒｉｇｈｔらＴＩＢＴＥＣＨ．１５：２６－３２，１９９７を参照されたい。オリゴ糖は、様々な炭水化物、例えばマンノース、Ｎアセチルグルコサミン（ＧｌｃＮＡｃ）、ガラクトース、及びシアル酸、ならびに二分岐のオリゴ糖構造体の「幹」にあるＧｌｃＮＡｃに付着するフコースを含んで良い。いくつかの実施形態において、本発明の抗体内のオリゴ糖の修飾は、ある特定の改善された特性を有する抗体変異体を創出するために行われて良い。

【０１５４】

一実施形態において、Ｆｃ領域に（直接的または間接的に）付着するフコースが欠如している炭水化物構造を有する抗体変異体が提供される。例えば、かかる抗体内のフコースの量は、１％～８０％、１％～６５％、５％～６５％、または２０％～４０％であって良い。フコースの量は、例えばＷＯ２００８／０７７５４６に記載されるように、ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ質量分光分析により測定されるＡｓｎ２９７に付着する全てのグリコ構造体（例えば、複合、混成、及び高マンノース構造体）の合計に対する、Ａｓｎ２９７における糖鎖内のフコースの平均量を計算することにより決定される。Ａｓｎ２９７は、Ｆｃ領域内の位置２９７（Ｆｃ領域残基のＥＵ番号付け）周辺箇所にあるアスパラギン残基を指すが、Ａｓｎ２９７は、抗体のわずかな配列変形に因り、位置２９７の約±３のアミノ酸上流または下流、すなわち２９４～３００の箇所にもあって良い。かかるフコシル化変異体は、ＡＤＣＣ機能を改善して良い。例えば、米国特許公開第ＵＳ２００３／０１５７１０８号及び同第ＵＳ２００４／００９３６２１号を参照されたい。「脱フコシル化」または「フコース欠損」抗体変異体に関連する刊行物の例としては、ＵＳ２００３／０１５７１０８、ＷＯ２０００／６１７３９、ＷＯ２００１／２９２４６、ＵＳ２００３／０１１５６１４、ＵＳ２００２／０１６４３２８、ＵＳ２００４／００９３６２１、ＵＳ２００４／０１３２１４０、ＵＳ２００４／０１１０７０４、ＵＳ２００４／０１１０２８２、ＵＳ２００４／０１０９８６５、ＷＯ２００３／０８５１１９、ＷＯ２００３／０８４５７０、ＷＯ２００５／０３５５８６、ＷＯ２００５／０３５７７８、ＷＯ２００５／０５３７４２、ＷＯ２００２／０３１１４０、ＯｋａｚａｋｉらＪ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３３６：１２３９－１２４９，　２００４、及びＹａｍａｎｅ－ＯｈｎｕｋｉらＢｉｏｔｅｃｈ．Ｂｉｏｅｎｇ．８７：　６１４，　２００４が含まれる。脱フコシル化抗体を産生することができる細胞株の例には、タンパク質フコシル化が不足するＬｅｃ１３　ＣＨＯ細胞（ＲｉｐｋａらＡｒｃｈ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．２４９：５３３－５４５，１９８６、ＵＳ２００３／０１５７１０８、及びＷＯ２００４／０５６３１２、特に実施例１１）、及びアルファ－１，６－フコシルトランスフェラーゼ遺伝子、ＦＵＴ８、ノックアウトＣＨＯ細胞などのノックアウト細胞株（例えば、Ｙａｍａｎｅ－Ｏｈｎｕｋｉら

Ｂｉｏｔｅｃｈ．Ｂｉｏｅｎｇ．８７：６１４，２００４、ＫａｎｄａらＢｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｂｉｏｅｎｇ．９４（４）：６８０－６８８，２００６、及びＷＯ２００３／０８５１０７を参照されたい）が含まれる。

【０１５５】

二分されたオリゴ糖を有する抗体変異体が更に提供され、例えばここでは、抗体のＦｃ領域に付着する二分岐のオリゴ糖は、ＧｌｃＮＡｃにより二分される。かかる抗体変異体は、フコシル化及び／または改善されたＡＤＣＣ機能を低減して良い。かかる抗体変異体の例は、例えばＷＯ２００３／０１１８７８、米国特許第６，６０２，６８４号、及びＵＳ２００５／０１２３５４６に記載される。Ｆｃ領域に付着するオリゴ糖中で少なくとも１つのガラクトース残基を有する抗体変異体も、提供される。かかる抗体変異体は、ＣＤＣ機能を改善して良い。かかる抗体変異体は、例えばＷＯ１９９７／３００８７、ＷＯ１９９８／５８９６４、及びＷＯ１９９９／２２７６４に記載される。

【０１５６】

ｃ）Ｆｃ領域変異体

ある特定の実施形態において、１つ以上のアミノ酸修飾は、本明細書で提供される本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）のＦｃ領域中に導入されて良く、それにより、Ｆｃ領域変異体を生成する。Ｆｃ領域変異体は、１つ以上のアミノ酸位置でアミノ酸修飾（例えば、置換）を含むヒトＦｃ領域配列（例えば、ヒトＩｇＧ$_1$、ＩｇＧ$_2$、ＩｇＧ$_3$、またはＩｇＧ$_4$Ｆｃ領域）を含んで良い。

【０１５７】

ある特定の実施形態において、本発明は、いくつかではあるが全てではないエフェクター機能を保有する抗体変異体を企図し、それにより、インビボでの抗体の半減期は重要ではあるが、ある特定のエフェクター機能（補体及びＡＤＣＣなどの）が不要または有害である用途において、それが望ましい候補になる。インビトロ及び／またはインビボ細胞毒性アッセイが、ＣＤＣ及び／またはＡＤＣＣ活性の低減／減損を確認するために実施され得る。例えば、Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）結合アッセイが、抗体はＦｃｙＲ結合が欠如している（つまり、ＡＤＣＣ活性が欠如している可能性が高い）が、ＦｃＲｎ結合能力を保持していることを確実にするために実施され得る。ＡＤＣＣを媒介するための初代細胞、ＮＫ細胞は、ＦｃｙＲＩＩＩのみを発現するが、一方で単球は、ＦｃｙＲＩ、ＦｃｙＲＩＩ、及びＦｃｙＲＩＩＩを発現する。造血細胞上でのＦｃＲ発現は、ＲａｖｅｔｃｈらＡｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．９：４５７－４９２，１９９１のページ４６４の表３にまとめられる。目的の分子のＡＤＣＣ活性を評価するためのインビトロアッセイの非限定的な例は、米国特許第５，５００，３６２号及び同第５，８２１，３３７号、ＨｅｌｌｓｔｒｏｍらＰｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．８３：７０５９－７０６３，１９８６、ＨｅｌｌｓｔｒｏｍらＰｒｏｃ．Ｎａｔｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．８２：１４９９－１５０２，１９８５、ならびにＢｒｕｇｇｅｍａｎｎらＪ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１６６：１３５１－１３６１，１９８７に記載される。代替的に、非放射性アッセイが利用されて良い（例えば、フローサイトメトリーのためのＡＣＴＩ（商標）非放射性細胞毒性アッセイ（ＣｅｌｌＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｖｉｅｗ，ＣＡ、及びＣｙｔｏＴｏｘ９６（登録商標）非放射性細胞毒性アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）を参照されたい。かかるアッセイにとって有用なエフェクター細胞は、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）及びナチュラルキラー（ＮＫ）細胞を含む。代替的に、または追加的に、目的の分子のＡＤＣＣ活性は、インビボ、例えばＣｌｙｎｅｓらＰｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．９５：６５２－６５６，１９９８で開示されるものなどの動物モデルにおいて評価されて良い。Ｃ１ｑ結合アッセイが、抗体はＣ１ｑに結合することができず、つまりＣＤＣ活性が欠如していることを確認するために行われても良い。例えば、ＷＯ２００６／０２９８７９及びＷＯ２００５／１００４０２のＣ１ｑ及びＣ３ｃ結合ＥＬＩＳＡを参照されたい。補体活性化を評価するために、ＣＤＣアッセイが実施されて良い（例えば、Ｇａｚｚａｎｏ－ＳａｎｔｏｒｏらＪ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ．２０２：１６３，１９９６、ＣｒａｇｇらＢｌｏｏｄ．１０１：

１０４５－１０５２，２００３、及びＣｒａｇｇらＢｌｏｏｄ １０３：２７３８－２７４３，２００４を参照されたい。ＦｃＲｎ結合及びインビボ排除／半減期の決定は、当技術分野で既知の方法を使用しても実施され得る（例えば、ＰｅｔｋｏｖａらＩｎｔｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８（１２）：１７５９－１７６９，２００６を参照されたい）。

【０１５８】

低減したエフェクター機能を有する抗体は、Ｆｃ領域残基２３８、２６５、２６９、２７０、２９７、３２７、及び３２９のうちの１つ以上の置換を有するものを含む（米国特許第６，７３７，０５６号）。かかるＦｃ突然変異体は、アラニンに対して残基２６５及び２９７の置換を有する所謂「ＤＡＮＡ」Ｆｃ突然変異体を含む、アミノ酸位置２６５、２６９、２７０、２９７、及び３２７のうちの２つ以上で置換を有するＦｃ突然変異体を含む（米国特許第７，３３２，５８１号）。

【０１５９】

ＦｃＲｓへの改善されたまたは減弱された結合を有するある特定の抗体変異体が、記載される。例えば、米国特許第６，７３７，０５６号、ＷＯ２００４／０５６３１２、及びＳｈｉｅｌｄｓらＪ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．９（２）：６５９１－６６０４，２００１を参照されたい。

【０１６０】

ある特定の実施形態において、抗体変異体は、ＡＤＣＣを改善する１つ以上のアミノ酸置換、例えばＦｃ領域の位置２９８、３３３、及び／または３３４（残基のＥＵ番号付け）における置換を有するＦｃ領域を含む。

【０１６１】

いくつかの実施形態において、改変は、例えば米国特許第６，１９４，５５１号、ＷＯ９９／５１６４２、及びＩｄｕｓｏｇｉｅらＪ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６４：４１７８－４１８４，２０００に記載されるような、改変された（すなわち、改善されたかまたは減弱されたかのどちらか）Ｃ１ｑ結合及び／または補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）をもたらすＦｃ領域内でなされる。

【０１６２】

胎児への母性ＩｇＧｓの移動を引き起こす、増加した半減期及び改善された新生児Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）への結合を有する抗体（ＧｕｙｅｒらＪ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１７：５８７，１９７６及びＫｉｍら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４：２４９，１９９４）は、米国特許出願第２００５／００１４９３４号に記載される。これらの抗体は、Ｆｃ領域をそこにある１つ以上の置換と共に含み、それは、Ｆｃ領域の、ＦｃＲｎへの結合を改善する。かかるＦｃ変異体は、Ｆｃ領域残基：２３８、２５６、２６５、２７２、２８６、３０３、３０５、３０７、３１１、３１２、３１７、３４０、３５６、３６０、３６２、３７６、３７８、３８０、３８２、４１３、４２４、または４３４のうちの１つ以上における置換、例えばＦｃ領域残基４３４の置換を有するものを含む（米国特許第７，３７１，８２６号）。Ｆｃ領域変異体の他の例に関する、ＤｕｎｃａｎらＮａｔｕｒｅ．３２２：７３８－７４０，１９８８、米国特許第５，６４８，２６０号及び同第５，６２４，８２１号、ならびにＷＯ９４／２９３５１も参照されたい。

【０１６３】

ｄ）システイン遺伝子操作された抗体変異体

ある特定の実施形態において、抗体の１個以上の残基がシステイン残基で置換される、システイン遺伝子操作された抗体、例えば「チオＭＡｂ」を創出することが望ましい場合がある。特定の実施形態において、置換された残基は、抗体の採取可能な部位で発生する。これらの残基をシステインで置換することにより、反応性チオール基はそれにより、抗体の採取可能な部位に位置され、本明細で更に記載されるように、薬物部分またはリンカー薬物部分などの他の部分に抗体を複合するために使用され、免疫複合体を創出して良い。ある特定の実施形態において、次の残基のうちのいずれか１つ以上は、システインで置換されて良い：軽鎖のＶ２０５（Ｋａｂａｔ番号付け）、重鎖のＡ１１８（ＥＵ番号付け）、及び重鎖Ｆｃ領域のＳ４００（ＥＵ番号付け）。システイン遺伝子操作された抗体は

、例えば米国特許第７，５２１，５４１号に記載されるように生成されて良い。
【０１６４】
ｅ）抗体誘導体
ある特定の実施形態において、本明細書で提供される本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）は、当技術分野で既知であり、容易に利用可能である追加の非タンパク質性部分を含有するために更に修飾されて良い。抗体の誘導化にとって好適な部分には、水溶性ポリマーが含まれるが、これらに限定されない。水溶性ポリマーの非限定的な例には、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／無水マレイン酸コポリマー、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どちらか）、及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、プロプロピレングリコールホモポリマー、プロ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含まれるが、これらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、その水中での安定性に因り、製造において有益性を有して良い。ポリマーは、任意の分子量であって良く、分岐状または非分岐状であって良い。抗体に付着するポリマーの数は、変化して良く、１つを超えるポリマーが付着する場合、それらは、同じかまたは異なる分子であり得る。概して、誘導化のために使用されるポリマーの数及び／または型は、改善される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の下、治療で使用されるかどうかなどが含まれるが、これらに限定されない考慮に基づいて決定され得る。
【０１６５】
別の実施形態において、放射線に曝露されることにより選択的に加熱されて良い抗体及び非タンパク質性部分の複合体が、提供される。一実施形態において、非タンパク質性部分は、カーボンナノチューブである（ＫａｍらＰｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．１０２：１１６００－１１６０５，２００５）。放射線は、任意の波長であって良く、通常の細胞に害を与えないが抗体非タンパク質性部分に近位の細胞が殺滅される温度まで非タンパク質性部分を加熱する波長を含むが、これらに限定されない。
【０１６６】
Ｂ．組換え方法及び組成物
抗体は、例えば米国特許第４，８１６，５６７号に記載されるように組換え方法及び組成物を使用して作製されて良い。一実施形態において、本明細書に記載される抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）をコードする単離核酸が、提供される。かかる核酸は、抗体のＶＬを含むアミノ酸配列及び／またはＶＨを含むアミノ酸配列をコードして良い（例えば、抗体の軽及び／または重鎖）。更なる実施形態において、かかる核酸を含む１つ以上のベクター（例えば、発現ベクター）が、提供される。更なる実施形態において、かかる核酸を含む宿主細胞が、提供される。１つのかかる実施形態において、宿主細胞は、（１）抗体のＶＬを含むアミノ酸配列及び抗体のＶＨを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含むベクター、または（２）抗体のＶＬを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第１のベクター及び抗体のＶＨを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第２のベクターを含む（例えば、これらで形質転換されている）。一実施形態において、宿主細胞は、真核細胞性、例えばチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞またはリンパ球細胞（例えば、Ｙ０、ＮＳＯ、Ｓｐ２０細胞）である。一実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体の作製方法が提供され、ここで本方法は、抗体の発現にとって好適な条件下で、上記で提供されるように、抗体をコードする核酸を含む宿主細胞を培養すること、及び任意選択で、宿主細胞（または宿主細胞培養培地）から抗体を回復することを含む。
【０１６７】
抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）の組換え作製に関して、例えば上述のような抗体をコードする核酸が単離され、宿主細胞内での更なるクローニング及び／または発現

のために１つ以上のベクター中に挿入される。かかる核酸は、従来の手順を使用して容易に単離及び配列されて良い（例えば、抗体の重及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り）。

【０１６８】

抗体コードベクターのクローニングまたは発現にとって好適な宿主細胞には、本明細書に記載される原核生物細胞または真核生物細胞が含まれる。例えば、抗体は、特にグリコシル化及びＦｃエフェクター機能が必要ではないときに細菌中で産生されて良い。細菌中の抗体断片及びポリペプチドの発現に関して、例えば米国特許第５，６４８，２３７号、同第５，７８９，１９９号、及び同第５，８４０，５２３号を参照されたい。また、大腸菌内の抗体断片の発現を記載する、Ｃｈａｒｌｔｏｎ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ．Ｖｏｌ．２４８，ｐｐ．２４５－２５４，Ｂ．Ｋ．Ｃ．Ｌｏ，版，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００３も参照されたい。発現後、抗体は、可溶性画分中の細菌細胞ペーストから単離されて良く、更に精製され得る。

【０１６９】

原核生物に加えて、グリコシル化系路が「ヒト化」されている菌類及び酵母菌株を含む糸状菌類または酵母などの真核微生物は、抗体コードベクターにとって好適なクローニングまたは発現宿主であり、それらは、部分的または完全にヒトグリコシル化されたパターンを有する抗体の作製をもたらす。Ｇｅｒｎｇｒｏｓｓ．Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２２：１４０９－１４１４，２００４、及びＬｉらＮａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２４：２１０－２１５，２００６を参照されたい。

【０１７０】

グリコシル化された抗体の発現にとって好適な宿主細胞は、多細胞生物（無脊椎動物及び脊椎動物）にも由来する。無脊椎動物細胞の例には、植物及び昆虫細胞が含まれる。昆虫細胞と併せて使用されて良い多数のバキュロウイルス菌株は、特にスポドプテラフルギペルダ細胞のトランスフェクションのために特定されている。

【０１７１】

植物細胞培養物も、宿主細胞として活用され得る。例えば米国特許第５，９５９，１７７号、同第６，０４０，４９８号、同第６，４２０，５４８号、同第７，１２５，９７８号、及び同第６，４１７，４２９号を参照されたい（遺伝子組換え植物内で抗体を作製するためのＰＬＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ（商標）技術を記載する）。

【０１７２】

脊椎動物細胞も、宿主として使用されて良い。例えば、混濁液中で成長するように適合される哺乳動物細胞株は、有用である場合がある。有用な哺乳動物宿主細胞株の他の例は、ＳＶ４０により形質転換されたサル腎臓ＣＶ１株（ＣＯＳ－７）、ヒト胚性腎臓株（例えば、ＧｒａｈａｍらＪ．Ｇｅｎ Ｖｉｒｏｌ．３６：５９，１９７７に記載されるような２９３または２９３細胞）、ベビーハムスター腎臓細胞（ＢＨＫ）、マウスセルトリ細胞（例えば、Ｍａｔｈｅｒ．Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐｒｏｄ．２３：２４３－２５１，１９８０に記載されるようなＴＭ４細胞）、サル腎臓細胞（ＣＶ１）、アフリカミドリザル腎臓細胞（ＶＥＲＯ－７６）、ヒト子宮頸癌腫細胞（ＨＥＬＡ）、イヌ腎臓細胞（ＭＤＣＫ、バッファローラット肝臓細胞（ＢＲＬ ３ Ａ）、ヒト肺細胞（Ｗ１３８）、ヒト肝臓細胞（Ｈｅｐ Ｇ２）、マウス乳房腫瘍（ＭＭＴ ０６０５６２）、例えばＭａｔｈｅｒらＡｎｎａｌｓ Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．３８３：４４－６８，１９８２に記載されるようなＴＲＩ細胞、ＭＲＣ５細胞、及びＦＳ４細胞である。他の有用な哺乳動物宿主細胞株には、ＤＨＦＲ」ＣＨＯ細胞を含むチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞（ＵｒｌａｕｂらＰｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．７７：４２１６，１９８０）、ならびにＹ０、ＮＳ０、及びＳｐ２／０などの骨髄腫細胞株が含まれる。抗体作製にとって好適なある特定の哺乳動物宿主細胞株の概説に関して、例えばＹａｚａｋｉらＭｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ．Ｖｏｌ．２４８，ｐｐ．２５５－２６８，Ｂ．Ｋ．Ｃ．Ｌｏ，編，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２

００３を参照されたい。
【０１７３】
Ｃ．アッセイ
本明細書で提供される抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、当技術分野で既知の様々なアッセイにより、それらの物理的／化学特性及び／または生物学的活性に関して特定されるか、スクリーニングされるか、またはそれらを特徴として良い。
【０１７４】
１．結合アッセイ及び他のアッセイ
一態様において、本発明の抗体は、例えば酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、免疫ブロット（例えば、ウェスタンブロッティング）、フローサイトメトリー（例えば、ＦＡＣＳ（商標））、免疫組織化学法、免疫蛍光法などの既知の方法によりその抗原結合活性に関して試験される。
【０１７５】
別の態様において、競合アッセイは、ＰＤ－Ｌ１に結合するための本発明の抗体のうちのいずれか１つ（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２）と競合する抗体を特定するために使用されて良い。ある特定の実施形態において、かかる競合抗体は、本発明の抗体のうちのいずれか１つ（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２）により結合される同じエピトープ（例えば、線状またはコンフォメーションエピトープ）に結合する。抗体が結合するエピトープをマッピングするための例となる方法の詳細は、Ｍｏｒｒｉｓ“Ｅｐｉｔｏｐｅ Ｍａｐｐｉｎｇ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ，”ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ Ｖｏｌ．６６（Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，１９９６）で提供される。
【０１７６】
例となる競合アッセイにおいて、固定化ＰＤ－Ｌ１は、ＰＤ－Ｌ１に結合する第１の標識化抗体（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２）、及びＰＤ－Ｌ１に結合することに関して第１の抗体と競合するその能力に関して試験されている第２の非標識化抗体を含む溶液中に温置される。第２の抗体は、ハイブリドーマ上清中に存在し得る。対照として、固定化ＰＤ－Ｌ１は、第２の非標識化抗体ではなく第１の標識化抗体を含む溶液中に温置される。第１の抗体をＰＤ－Ｌ１に結合するのに許容的な条件下で温置後、過剰非結合抗体は除去され、固定化ＰＤ－Ｌ１に関連する標識の量が測定される。固定化ＰＤ－Ｌ１に関連する標識の量は、対照試料に対して試験試料中で実質的に低減され、次いでそれは、第２の抗体が、ＰＤ－Ｌ１に結合するために第１の抗体と競合していることを示す。例えば、ＨａｒｌｏｗらＡｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ．Ｃｈ．１４（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ，１９８８）を参照されたい。
【０１７７】
２．検出アッセイ
一態様において、アッセイは、例えば免疫組織化学法（ＩＨＣ）、免疫蛍光法（ＩＦ）、免疫ブロット（例えば、ウェスタンブロッティング）、フローサイトメトリー（例えば、ＦＡＣＳ（商標））、または酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）アッセイにおいてＰＤ－Ｌ１の存在を検出するために有用な抗ＰＤ－Ｌ１抗体を特定するために提供される。ある特定の実施形態において、本発明の抗体は、かかる活性に関して試験される。
【０１７８】
Ｄ．免疫複合体
本発明は、放射性同位体などの、１つ以上の標識及び／または薬剤に複合する本明細書の抗ＰＤ－Ｌ１抗体を含む免疫複合体も提供する。
【０１７９】
一実施形態において、免疫複合体は、放射性原子に複合されて放射性複合体を形成する、本明細書に記載される抗体を含む。種々の放射性同位体が、放射性複合体の作製のために利用可能である。例としては、At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}

、Ｒｅ^{188}、Ｓｍ^{153}、Ｂｉ^{212}、Ｐ^{32}、Ｐｂ^{212}、及びＬｕの放射性同位体が挙げられる。放射性複合体が検出のために使用されるとき、それは、シンチグラフィー研究のための放射性原子、例えばｔｃ９９ｍ若しくはＩ^{123}、または核磁気共鳴（ＮＭＲ）画像法（別名、磁気共鳴画像法、ＭＲＩ）のためのスピン標識、例えば、再びヨード－１２３、ヨード－１３１、インジウム－１１１、フッ素－１９、炭素－１３、窒素－１５、酸素－１７、ガドリニウム、マンガン、若しくは鉄を含んで良い。

【０１８０】

抗ＰＤ－Ｌ１抗体及び標識または薬剤の複合体は、Ｎ－サクシニミジル－３－（２－ピリジルジチオ）プロピオン酸塩（ＳＰＤＰ）、サクシニミジル－４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボン酸塩（ＳＭＣＣ）、イミノチオラン（ＩＴ）、イミドエステルの二官能性誘導体（アジプイミド酸ジメチルＨＣｌなど）、活性エステル（スベリン酸ジサクシニミジルなど）、アルデヒド（グルタルアルデヒドなど）、ビス－アジド化合物（ビス（ｐ－アジドベンゾイル）ヘキサンジアミンなど）、ビス－ジアゾニウム誘導体（ビス－（ｐ－ジアゾニウムベンゾイル）－エチレンジアミンなど）、ジイソシアネート（トルエン２，６－ジイソシアネートなど）、及びビス活性フッ素化合物（１，５－ジフルオロ－２，４－ジニトロベンゼンなど）などの種々の二官能性タンパク質結合薬剤を使用して作製されて良い。例えば、リシン免疫毒素は、Ｖｉｔｅｔｔａら，Ｓｃｉｅｎｃｅ２３８：１０９８（１９８７）に記載されるように調製され得る。炭素－１４－標識化１－イソチオシアナトベンジル－３－メチルジエチレントリアミン五酢酸（ＭＸ－ＤＴＰＡ）は、放射性ヌクレオチドの、抗体への複合のための例となるキレート剤である。ＷＯ９４／１１０２６を参照されたい。リンカーは、標識または薬剤の放出を容易にする「解離性リンカー」であって良い。例えば、酸不安定性リンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー、感光性リンカー、ジメチルリンカー、またはジスルフィド含有リンカー（Ｃｈａｒｉら，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５２：１２７－１３１（１９９２）、米国特許第５，２０８，０２０号）が、使用されて良い．

【０１８１】

本明細書のイムヌオ複合体は、ＢＭＰＳ、ＥＭＣＳ、ＧＭＢＳ、ＨＢＶＳ、ＬＣ－ＳＭＣＣ、ＭＢＳ、ＭＰＢＨ、ＳＢＡＰ、ＳＩＡ、ＳＩＡＢ、ＳＭＣＣ、ＳＭＰＢ、ＳＭＰＨ、スルホ－ＥＭＣＳ、スルホ－ＧＭＢＳ、スルホ－ＫＭＵＳ、スルホ－ＭＢＳ、スルホ－ＳＩＡＢ、スルホ－ＳＭＣＣ、及びスルホ－ＳＭＰＢ、ならびに市販されるＳＶＳＢ（例えば、Ｐｉｅｒｃｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．，Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ．，Ｕ．Ｓ．Ａからの）（サクシニミジル－（４－ビニルスルホン）安息香酸塩）が含まれるが、これらに限定されない架橋剤試薬で調製されたかかる複合体を明白に企図するが、これらに限定されない。

【０１８２】

Ｅ．診断及び検出のための方法及び組成物

ある特定の実施形態において、本明細書で提供される抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、上記の項Ａの例えば「例となる抗ＰＤ－Ｌ１抗体」に記載されるＳＰ１４２または任意の他の抗ＰＤ－Ｌ１抗体）は、生体試料中のＰＤ－Ｌ１の存在を検出するために有用である。用語「検出する」は、本明細書で使用される場合、量的または質的検出を包含する。

【０１８３】

一事例において、診断または検出方法で使用するための抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）が、提供される。別の事例において、本発明は、診断または検出方法で使用するための試薬の製造における抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）の使用を提供する。一事例において、例えば以下に記載される生体試料中のＰＤ－Ｌ１の存在の検出方法が、提供される。ある特定の実施形態において、本方法は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体をＰＤ－Ｌ１に結合するのに許容的な条件下で、生体試料を本明細書に記載される抗ＰＤ－Ｌ１抗体と接触させることと、複合体が抗ＰＤ－Ｌ１抗体とＰＤ－Ｌ１との間で形成されているかどうかを検出することと、を含む。かかる方法は、インビトロまたはインビボ方法であって良い。本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）が、例えば免疫組織化学法（Ｉ

ＨＣ）、免疫蛍光法（ＩＦ）、免疫ブロット（例えば、ウェスタンブロッティング）、フローサイトメトリー（例えば、ＦＡＣＳ（商標））、及び酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）を含む、例えば免疫アッセイで使用され得る。一実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、例えばＰＤ－Ｌ１が患者の選択のためのバイオマーカーである、抗ＰＤ－Ｌ１抗体を用いた治療に適格な対象を選択するために使用される。本発明は、障害（例えば、癌または免疫機能不全）を患う対象の診断方法における抗ＰＤ－Ｌ１抗体の使用を更に提供し、本方法は、試料を本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）と接触させることにより、対象から取得した試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルを決定することと、結合抗体の存在を検出することと、を含む。

【０１８４】

例えば、本方法は、癌を患う対象の診断方法における抗ＰＤ－Ｌ１抗体の使用を提供し、本方法は、試料を本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）と接触させることにより、対象から取得した試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルを決定することと、結合抗体の存在を検出することと、を含む。いくつかの事例において、試料は、組織試料、全血試料、血清試料、及び血漿試料からなる群から選択される。いくつかの事例において、組織試料は、腫瘍試料である。いくつかの事例において、腫瘍試料は、腫瘍浸潤免疫細胞、腫瘍細胞、間質細胞、及びこれらの任意の組み合わせを含む。

【０１８５】

本発明は、障害（例えば、癌または免疫機能不全）を患う対象の診断方法で使用するための試薬の製造における抗ＰＤ－Ｌ１抗体の使用をなおも更に提供し、本方法は、試料を本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）と接触させることにより、対象から取得した試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルを決定することと、結合抗体の存在を検出することと、を含む。

【０１８６】

例えば、本方法は、癌を患う対象の診断方法で使用するための試薬の製造における抗ＰＤ－Ｌ１抗体の使用を提供し、本方法は、試料を本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）と接触させることにより、対象から取得した試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルを決定することと、結合抗体の存在を検出することと、を含む。いくつかの事例において、試料は、組織試料、全血試料、血清試料、及び血漿試料からなる群から選択される。いくつかの事例において、組織試料は、腫瘍試料である。いくつかの事例において、腫瘍試料は、腫瘍浸潤免疫細胞、腫瘍細胞、間質細胞、及びこれらの任意の組み合わせを含む。

【０１８７】

別の事例において、本発明は、治療に応答する可能性が高い、障害（例えば、癌または免疫機能不全）を患う対象を特定するための方法を提供し、本方法は、試料を本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）と接触させることにより、対象から取得した試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルを決定することと、結合抗体の存在を検出することと、を含み、ここで、試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルは、対象が治療に応答する可能性が高いことを示す。

【０１８８】

例えば、本発明は、抗癌療法を用いた治療に応答する可能性が高い、癌を患う対象を特定するための方法を提供し、本方法は、試料を本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）と接触させることにより、対象から取得した試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルを決定することと、結合抗体の存在を検出することと、を含み、ここで、試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルは、対象が抗癌療法を用いた治療に応答する可能性が高いことを示す。いくつかの事例において、試料は、組織試料、全血試料、血清試料、及び血漿試料からなる群から選択される。いくつかの事例において、組織試料は、腫瘍試料である。いくつかの事例において、腫瘍試料は、腫瘍浸潤免疫細胞、腫瘍細胞、間質細胞、及びこれらの任意の組み合わせを含む。

【０１８９】

更に別の事例において、本発明は、障害（例えば、癌または免疫機能不全）を患う個体の、治療への応答性を予測するための方法を提供し、本方法は、試料を本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）と接触させることにより、対象から取得した試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルを決定することと、結合抗体の存在を検出することと、を含み、ここで、試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルは、対象が治療に応答する可能性がより高いことを示す。

【０１９０】

例えば、本発明は、癌を患う個体の、抗癌療法を用いた治療への応答性を予測するための方法を提供し、本方法は、試料を本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）と接触させることにより、対象から取得した試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルを決定することと、結合抗体の存在を検出することと、を含み、ここで、試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルは、対象が抗癌療法を用いた治療に応答する可能性がより高いことを示す。いくつかの事例において、試料は、組織試料、全血試料、血清試料、及び血漿試料からなる群から選択される。いくつかの事例において、組織試料は、腫瘍試料である。いくつかの事例において、腫瘍試料は、腫瘍浸潤免疫細胞、腫瘍細胞、間質細胞、及びこれらの任意の組み合わせを含む。

【０１９１】

更に別の事例において、本発明は、障害（例えば、癌または免疫機能不全）を患う対象が治療による有益性を示すであろう可能性があることを決定するための方法を提供し、本方法は、試料を本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）と接触させることにより、対象から取得した試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルを決定することと、結合抗体の存在を検出することと、を含み、ここで、試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルは、対象が治療を用いた治療による有益性を示すであろう可能性があることを示す。

【０１９２】

例えば、本発明は、癌を患う対象が抗癌療法を用いた治療による有益性を示すであろう可能性があることを決定するための方法を提供し、本方法は、試料を本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）と接触させることにより、対象から取得した試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルを決定することと、結合抗体の存在を検出することと、を含み、ここで、試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルは、対象が抗癌療法を用いた治療による有益性を示すであろう可能性があることを示す。いくつかの事例において、試料は、組織試料、全血試料、血清試料、及び血漿試料からなる群から選択される。いくつかの事例において、組織試料は、腫瘍試料である。いくつかの事例において、腫瘍試料は、腫瘍浸潤免疫細胞、腫瘍細胞、間質細胞、及びこれらの任意の組み合わせを含む。

【０１９３】

別の事例において、本発明は、障害（例えば、癌または免疫機能不全）を患う対象のための治療を選択するための方法を提供し、本方法は、試料を本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）と接触させることにより、対象から取得した試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルを決定することと、結合抗体の存在を検出することと、試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルに基づいて、対象のための抗癌療法を選択することと、を含む。

【０１９４】

例えば、本発明は、癌を患う対象のための治療を選択するための方法を提供し、本方法は、試料を本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）と接触させることにより、対象から取得した試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルを決定することと、結合抗体の存在を検出することと、試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルに基づいて、対象のための抗癌療法を選択することと、を含む。いくつかの事例において、試料は、組織試料、全血試料、血清試料、及び血漿試料からなる群から選択される。いくつかの事例において、組織試料は、腫瘍試料である。いくつかの事例において、腫瘍試料は、腫瘍浸潤免疫細胞、腫瘍細胞、間質細胞、及びこれらの任意の組み合わせを含む。

【０１９５】
前述の方法のうちのいずれにおいても、腫瘍試料は、例えば面積にして、腫瘍試料の約１％以上（例えば、約１％以上、約２％以上、約３％以上、約４％以上、約５％以上、約１０％以上、約１５％以上、約２０％以上、約２５％以上、約３０％以上、約３５％以上、約４０％以上、約５０％以上、約５５％以上、約６０％以上、約６５％以上、約７０％以上、約８０％以上、約８５％以上、約９０％以上、約９５％以上、または約９９％以上）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞内で、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。例えば、いくつかの事例において、腫瘍試料は、例えば面積にして、腫瘍試料の約１％～約９９％未満（例えば、約１％～約９５％未満、約１％～約９０％未満、約１％～約８５％未満、約１％～約８０％未満、約１％～約７５％未満、約１％～約７０％未満、約１％～約６５％未満、約１％～約６０％未満、約１％～約５５％未満、約１％～約５０％未満、約１％～約４０％未満、約１％～約３５％未満、約１％～約３０％未満、約１％～約２５％未満、約１％～約２０％未満、約１％～約１５％未満、約１％～約１０％未満、約１％～約５％未満、約５％～約９５％未満、約５％～約９０％未満、約５％～約８５％未満、約５％～約８０％未満、約５％～約７５％未満、約５％～約７０％未満、約５％～約６５％未満、約５％～約６０％未満、約５％～約５５％未満、約５％～約５０％未満、約５％～約４０％未満、約５％～約３５％未満、約５％～約３０％未満、約５％～約２５％未満、約５％～約２０％未満、約５％～約１５％未満、約１０％～約９５％未満、約１０％～約９０％未満、約１０％～約８５％未満、約１０％～約８０％未満、約１０％～約７５％未満、約１０％～約７０％未満、約１０％～約６５％未満、約１０％～約６０％未満、約１０％～約５５％未満、約１０％～約５０％未満、約１０％～約４０％未満、約１０％～約３５％未満、約１０％～約３０％未満、約１０％～約２５％未満、約１０％～約２０％未満、約１０％～約１５％未満）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞内で、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。例えば、いくつかの事例において、腫瘍は、例えば面積にして、腫瘍試料の約１％以上～５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞内で、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。他の事例において、腫瘍は、例えば面積にして、腫瘍試料の約５％以上～１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞内で、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。他の事例において、腫瘍は、例えば面積にして、腫瘍試料の約１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞内で、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。

【０１９６】
前述の方法のうちのいずれにおいても、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％以上（例えば、約１％以上、約２％以上、約３％以上、約４％以上、約５％以上、約１０％以上、約１５％以上、約２０％以上、約２５％以上、約３０％以上、約３５％以上、約４０％以上、約５０％以上、約５５％以上、約６０％以上、約６５％以上、約７０％以上、約８０％以上、約８５％以上、約９０％以上、約９５％以上、または約９９％以上）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。例えば、いくつかの事例において、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％～約９９％未満（例えば、約１％～約９５％未満、約１％～約９０％未満、約１％～約８５％未満、約１％～約８０％未満、約１％～約７５％未満、約１％～約７０％未満、約１％～約６５％未満、約１％～約６０％未満、約１％～約５５％未満、約１％～約５０％未満、約１％～約４０％未満、約１％～約３５％未満、約１％～約３０％未満、約１％～約２５％未満、約１％～約２０％未満、約１％～約１５％未満、約１％～約１０％未満、約１％～約５％未満、約５％～約９５％未満、約５％～約９０％未満、約５％～約８５％未満、約５％～約８０％未満、約５％～約７５％未満、約５％～約７０％未満、約５％～約６５％未満、約５％～約６０％未満、約５％～約５５％未満、約５％～約５０％未満、約５％～約４０％未満、約５％～約３５％未満、約５％～約３０％未満、約５％～約２５％未満、約５％～約２０％未満、約５％～約１５％未満、約１０％～約９５％未満、約１０％～約９０％未満、約１０％～約８５％未満、約１０％～約８０％未満、約１０％～約７５％未満、約１０％～約７０％未満、約１０％～約６５％未満、約１０％～約６０％未満、約１０％～約５

５％未満、約１０％～約５０％未満、約１０％～約４０％未満、約１０％～約３５％未満、約１０％～約３０％未満、約１０％～約２５％未満、約１０％～約２０％未満、約１０％～約１５％未満）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。例えば、いくつかの事例において、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％以上～５％未満において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。他の事例において、腫瘍は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％以上～１０％未満において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。他の事例において、腫瘍は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１０％以上において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。

【０１９７】

前述の方法のうちのいずれにおいても、癌は、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、扁平上皮細胞癌（肺の腺癌腫及び肺の扁平上皮癌腫を含む）、小細胞肺癌、腹膜の癌、肝細胞癌、消化管癌、膵臓癌、神経膠腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝細胞腫、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜または子宮癌腫、唾液腺癌腫、腎臓癌、肝臓癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝癌腫、白血病、及び頭頸部癌であって良い。いくつかの事例において、癌は、ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣは、肺の線癌腫または肺の扁平上皮癌腫である。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣは、扁平上皮ＮＳＣＬＣまたは非扁平上皮ＮＳＣＬＣである。

【０１９８】

前述の方法のうちのいずれかの有益性及び／または応答は、当技術分野で既知であり、かつ／または本明細書に記載される任意の、例えば（１）減速及び完全阻止を含む疾患進行（例えば、癌進行）のある程度の阻害、（２）腫瘍サイズの低減、（３）隣接する末梢臓器及び／若しくは組織への癌細胞浸潤の阻害（すなわち、低減、減速、または完全停止）、（４）メタタシスの阻害（すなわち、低減、減速、または完全停止）、（５）疾患若しくは障害（例えば、癌）に関連する１つ以上の症状のある程度の軽減、（６）全生存期間及び無増悪生存期間を含む生存期間の長さの増加若しくは延長、ならびに／または（９）治療後の所定の時点における低下した死亡率であって良い。いくつかの事例において、かかる有益性には、生存期間（全生存期間及び無増悪生存期間を含む）を延長すること、客観的奏効（完全奏効または部分奏効を含む）をもたらすこと、または癌の徴候若しくは症状を改善することのうちのいずれか１つ以上が含まれる。

【０１９９】

前述の方法のうちのいずれも、試料中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルに基づいて、治療有効量の抗癌療法を対象に施すことを更に含んで良い。いくつかの事例において、抗癌療法は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む。ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、当該技術分野で既知であるか、または本明細書に記載される任意のＰＤ－１軸結合アンタゴニストであって良い。

【０２００】

例えば、いくつかの事例において、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、及びＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストからなる群から選択される。いくつかの事例において、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストである。いくつかの事例において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、そのリガンド結合パートナーのうちの１つ以上への結合を阻害する。他の事例において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、ＰＤ－１への結合を阻害する。更に他の事例において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、Ｂ７－１への結合を阻害する。いくつかの事例において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、ＰＤ－１及びＢ７－１の両方への結合を阻害する。いくつかの事例において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、抗体である。いくつかの実施形態において、本抗体は、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＰＤＬ３２８０Ａ（アテゾリズマブ（ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂ））、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ（ｄｕｒｖａｌｕｍａｂ））、及びＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ（ａｖｅｌｕｍａｂ））からなる群から選択される。

【０２０１】
いくつかの事例において、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－１結合アンタゴニストである。例えば、いくつかの事例において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、そのリガンド結合パートナーのうちの１つ以上への結合を阻害する。いくつかの事例において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、ＰＤ－Ｌ１への結合を阻害する。他の事例において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、ＰＤ－Ｌ２への結合を阻害する。更に他の事例において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、ＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２の両方への結合を阻害する。いくつかの事例において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、抗体である。いくつかの事例において、抗体は、ＭＤＸ１１０６（ニボルマブ）、ＭＫ－３４７５（ペンブロリズマブ）、ＣＴ－０１１（ピディリズマブ）、ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）、ＰＤＲ００１、ＲＥＧＮ２８１０、及びＢＧＢ－１０８からなる群から選択される。いくつかの事例において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、Ｆｃ融合タンパク質である。例えば、いくつかの事例において、Ｆｃ融合タンパク質は、ＡＭＰ－２２４である。

【０２０２】
いくつかの事例において、本方法は、有効量の第２の治療剤を患者に投与することを更に含む。いくつかの事例において、第２の治療剤は、細胞毒性剤、成長阻害剤、放射線療法剤、血管新生阻害剤、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【０２０３】
前述の実施形態のうちのいずれかで使用される試料は、以下の項Ｆの「生体試料」で記載されるようであって良い。いくつかの実施形態において、腫瘍試料は、腫瘍細胞、腫瘍浸潤免疫細胞、間質細胞、またはこれらの任意の組み合わせを含む。前述の実施形態のうちのいずれにおいても、腫瘍試料は、ホルマリン固定及びパラフィン包埋（ＦＦＰＥ）腫瘍試料、保管用腫瘍試料、新鮮腫瘍試料、または凍結腫瘍試料であって良い。

【０２０４】
ある特定の実施形態において、試料中のＰＤ－Ｌ１の存在及び／または発現レベル／量は、ＩＨＣ及び染色プロトコルを使用して決定されて良い。組織切片のＩＨＣ染色は、試料中のタンパク質の存在を決定または検出する信頼できる方法であると示されている。一実施形態において、ＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、（ａ）本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えばＳＰ１４２を用いた、試料（対象から取得した腫瘍試料など）のＩＨＣ分析を実施することと、（ｂ）試料中のＰＤ－Ｌ１の存在及び／または発現レベルを決定することと、を含む方法を使用して決定される。いくつかの実施形態において、ＩＨＣ染色強度は、参照に対して、決定される。いくつかの実施形態において、参照するのは、参照値である。いくつかの実施形態において、参照するのは、参照試料である（例えば、対照細胞株染色試料、非癌状態患者からの組織試料、ＰＤ－Ｌ１発現の定められたレベルを有することで知られる参照試料（例えば、定義されたＩＣ％またはＴＣ％を有する参照試料）、またはＰＤ－Ｌ１陰性腫瘍試料）。

【０２０５】
ＩＨＣは、形態的染色及び／または原位置ハイブリッド形成法（例えば、ＦＩＳＨ）などの追加の技法と組み合わせて実施されて良い。ＩＨＣの２つの一般的な方法、直接的及び間接的アッセイが、利用可能である。第１のアッセイに従って、抗体の、標的抗原への結合が、直接的に決定される。この直接的アッセイは、更なる抗体相互作用無しに視覚化され得る、蛍光性タグまたは酵素標識化一次抗体などの標識化試薬を使用する。典型的な間接的アッセイにおいて、非複合一次抗体は、抗原に結合し、次いで標識化二次抗体が、一次抗体に結合する。二次抗体が、酵素標識に複合する場合、発色性または蛍光発生基質が、抗原の視覚化を提供するために追加される。いくつかの二次抗体が一次抗体上で異なるエピトープと反応して良いため、シグナル増幅が発生する。ＩＨＣのために使用される一次及び／または二次抗体は典型的に、検出可能部分で標識化されるであろう。概して次の部類にグループ化される多数の標識が、利用可能である：（ａ）^{35}Ｓ、^{14}Ｃ、^{125}Ｉ、^{3}Ｈ、及び^{131}Ｉなどの放射性同位体、（ｂ）コロイド金粒子、（ｃ）希土キレ

ート（ユーロピウムキレート）、Ｔｅｘａｓ　Ｒｅｄ、ローダミン、フルオレセイン、ダンシル、リサミン、ウンベリフェロン、フィコクリセリン（ｐｈｙｃｏｃｒｙｔｈｅｒｉｎ）、フィコシアニン、若しくはＳＰＥＣＴＲＵＭ　ＯＲＡＮＧＥ７及びＳＰＥＣＴＲＵＭ　ＧＲＥＥＮ７などの市販されるフルオロフォア、ならびに／または上記のうちのいずれか１つ以上の誘導体を含むが、これらに限定されない蛍光標識、（ｄ）様々な酵素基質標識が、利用可能であり、米国特許第４，２７５，１４９号が、これらのいくつかの概説を提供する。酵素標識の例には、ルシフェラーゼ（例えば、ホタルルシフェラーゼ及び細菌ルシフェラーゼ；例えば、米国特許第４，７３７，４５６号を参照されたい）、ルシフェリン、２，３－ジヒドロフタラジンジオン、リンゴ酸デヒドロゲナーゼ、ウレアーゼ、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（ＨＲＰＯ）などのペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、β－ガラクトシダーゼ、グルコアミラーゼ、リゾチーム、糖質オキシダーゼ（例えば、グルコースオキシダーゼ、ガラクトースオキシダーゼ、及びグルコース－６－リン酸デヒドロゲナーゼ）、複素環式オキシダーゼ（ウリカーゼ及びキサンチンオキシダーゼなど）、ラクトペルオキシダーゼ、マイクロペルオキシダーゼなどが含まれる。

【０２０６】

酵素－基質の組み合わせの例には、例えば基質として水素ペルオキシダーゼを有するホースラディッシュペルオキシダーゼ（ＨＲＰＯ）、発色基質としてパラ－ニトロフェニルリン酸塩を有するアルカリホスファターゼ（ＡＰ）、及び発色基質（例えば、ｐ－ニトロフェニル－β－Ｄ－ガラクトシダーゼ）または蛍光発生基質（例えば、４－メチルアンベリフェリル－β－Ｄ－ガラクトシダーゼ）を有するβ－Ｄ－ガラクトシダーゼ（β－Ｄ－Ｇａｌ）が含まれる。これらの遺伝子的概説に関して、例えば米国特許第４，２７５，１４９号及び同第４，３１８，９８０号を参照されたい。

【０２０７】

試験片は、例えば手動で、または自動化染色装置（例えば、ＶｅｎｔａｎａベンチマークＸＴまたはベンチマークＵＬＴＲＡ装置）を使用して調製されて良い。つまり、調製された試験片は、乗せられてカバーガラスをかぶせられて良い。次いで、スライド評価を、例えば顕微鏡を使用して決定し、当技術分野で日常的に使用される染色強度基準を利用して良い。一実施形態において、腫瘍からの細胞及び／または組織を、ＩＨＣを使用して調査するとき、染色は概して、（試料中に存在し得る間質または周辺組織と対照的に）腫瘍細胞（複数可）及び／または組織において決定または評価されることを理解されたい。いくつかの実施形態において、腫瘍からの細胞及び／または組織を、ＩＨＣを使用して調査するとき、染色は、腫瘍内免疫細胞または腫瘍周囲免疫細胞を含む腫瘍浸潤免疫細胞において決定することか、または評価することを含むことが理解される。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１の存在は、ＩＨＣにより、試料の＞０％、試料の少なくとも１％、試料の少なくとも５％、試料の少なくとも１０％、試料の少なくとも１５％、試料の少なくとも１５％、試料の少なくとも２０％、試料の少なくとも２５％、試料の少なくとも３０％、試料の少なくとも３５％、試料の少なくとも４０％、試料の少なくとも４５％、試料の少なくとも５０％、試料の少なくとも５５％、試料の少なくとも６０％、試料の少なくとも６５％、試料の少なくとも７０％、試料の少なくとも７５％、試料の少なくとも８０％、試料の少なくとも８５％、試料の少なくとも９０％、試料の少なくとも９５％以上で検出される。試料を、本明細書に記載される、例えば病理学者による基準のうちのいずれかを使用して、または自動化画像分析を使用して点数化して良い。

【０２０８】

前述の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、例えばＩＨＣを使用して腫瘍細胞、腫瘍浸潤免疫細胞、またはこれらの組み合わせにおいて検出される。腫瘍浸潤免疫細胞には、腫瘍内免疫細胞、腫瘍周囲免疫細胞、またはこれらの任意の組み合わせ、及び他の腫瘍間質細胞（例えば、線維芽細胞）が含まれるが、これらに限定されない。かかる腫瘍浸潤免疫細胞は、Ｔリンパ球（ＣＤ８＋Ｔリンパ球及び／またはＣＤ４＋Ｔリンパ球など）、Ｂリンパ球、または顆粒球（好中球、好酸球、好塩基球）、単球、マクロファージ、樹状細胞（例えば、互いに組み合う樹状細胞）、組

織球、及びナチュラルキラー細胞を含む他の骨髄系細胞であり得る。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１に対する染色は、膜染色、細胞質染色、及びこれらの組み合わせとして検出される。他の実施形態において、ＰＤ－Ｌ１の不在は、試料中の染色の不在、または染色がないこととして検出される。いくつかの実施形態において、本方法は、例えば本明細書に記載されるような（例えば、実施例５に記載されるようなＩＣ％を参照されたい）、検出可能な量のＰＤ－Ｌ１を発現する腫瘍浸潤免疫細胞により覆われた腫瘍面積の割合を決定することを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、例えば本明細書に記載されるような（例えば、実施例５を参照されたい）、腫瘍試料中の検出可能な量のＰＤ－Ｌ１を発現する腫瘍細胞の割合を決定することを含む。

【０２０９】

ある特定の事例において、標識化抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、提供される。標識には、直接的に検出される標識または部分（蛍光性、発色性、高電子密度性、化学発光性、及び放射標識など）、ならびに例えば、酵素反応または分子相互作用を介して間接的に検出される、酵素またはリガンドなどの部分が含まれるが、これらに限定されない。例となる標識には、放射性同位体^{32}Ｐ、^{14}Ｃ、^{125}Ｉ、^{3}Ｈ、及び^{131}Ｉ、希土キレートまたはフルオレセイン及びその誘導体などのフルオロフォア、ローダミン及びその誘導体、ダンシル、ウンベリフェロン、ルセリフェラーゼ（ｌｕｃｅｒｉｆｅｒａｓｅ）、例えばホタルルシフェラーゼ及び細菌ルシフェラーゼ（米国特許第４，７３７，４５６号）、ルシフェリン、２，３－ジヒドロフタラジンジオン、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）、アルカリホスファターゼ、β－ガラクトシダーゼ、グルコアミラーゼ、リゾチーム、糖質オキシダーゼ、例えばグルコースオキシダーゼ、ガラクトースオキシダーゼ、及びグルコース－６－リン酸デヒドロゲナーゼ、ＨＲＰ、ラクトペルオキシダーゼ、またはマイクロペルオキシダーゼなどの、過酸化水素を利用して染料前駆体を酸化させる酵素と共役させた、ウリカーゼ及びキサンチンオキシダーゼなどの複素環式オキシダーゼ、ビオチン／アビジン、スピン標識、バクテリオファージ標識、安定フリーラジカルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【０２１０】

診断及び／または検出のための上記の方法のうちのいずれかが、非複合抗ＰＤ－Ｌ１抗体の代わりに、またはそれに加えて上述のような本発明の免疫複合体を使用して行われて良いことも理解される。

【０２１１】

Ｆ．生体試料

ある特定の実施形態において、本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、上記の項Ａの例えば「例となる抗ＰＤ－Ｌ１抗体」に記載されるＳＰ１４２または任意の他の抗ＰＤ－Ｌ１抗体）は、当該技術分野で既知であるか、または本明細書に記載される方法を使用して、生体試料中のＰＤ－Ｌ１の存在を検出するために使用され得る。

【０２１２】

いくつかの事例において、生体試料は、組織または細胞試料を含む。例えば、生体試料には、例えば乳房、結腸、肺、腎臓、骨、脳、筋肉、胃、膵臓、膀胱、卵巣、子宮の正常及び癌状態組織などの正常または癌患者からの細胞または組織、ならびに心臓、胚性、及び胎盤組織が含まれて良い。

【０２１３】

ある特定の事例において、組織または細胞試料の供給源は、新鮮、凍結、及び／または保管された臓器または組織試料または生体組織または吸引液；血液または任意の血液組成成分；脳脊髄液、羊膜液、腹腔液、または組織液などの体液；対象の妊娠期間または発育における任意の時期の細胞からの固形組織であって良い。いくつかの実施形態において、生体試料は、インビトロ組織または細胞培養物から取得される。本明細書の生体試料の例には、腫瘍生体組織、循環腫瘍細胞、血清または血漿、循環血漿タンパク質、腹水、腫瘍に由来するかまたは腫瘍の様な特性を示す初代細胞培養物または細胞株、ならびにホルマリン固定パラフィン包埋（ＦＦＰＥ）腫瘍試料または凍結腫瘍試料などの保管された腫瘍

試料が含まれるが、これらに限定されない。

【０２１４】

いくつかの実施形態において、生体試料は、防腐剤、抗凝血剤、緩衝剤、栄養剤、抗生物質、またはそれらに類するものなどの、本質的に組織と自然に入り混じらない化合物を含有する。ある特定の実施形態において、生体試料は、１つ以上の固定剤に曝露されており、かつ／またはそれを含有する。本発明の方法及び組成物と共に使用され得る固定剤には、ホルマリン、グルタルアルデヒド、オスミウムテトラオキシド、酢酸、エタノール、アセトン、ピクリン酸、クロロホルム、重クロム酸カリウム及び塩化第二水銀、ならびに／またはマイクロ波加熱若しくは凍結により安定させることが含まれる。

【０２１５】

いくつかの実施形態において、生体試料は、免疫機能不全を有するか、その素因があるか、またはそれに関して検査されている対象からのものである。ある特定の実施形態において、免疫機能不全は、Ｔ細胞機能不全障害である。いくつかの実施形態において、Ｔ細胞機能不全障害は、未解決の急性感染、慢性感染、または腫瘍免疫である。ある特定の実施形態において、免疫機能不全は、自己免疫疾患である。いくつかの実施形態において、自己免疫疾患は、自己免疫リウマチ障害（リウマチ性関節炎、シェーグレン症候群、強皮症、ＳＬＥ及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、ならびに乾癬性関節炎を含む）、自己免疫消化管及び肝臓障害（炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎及びクローン病）、自己免疫胃炎及び悪性貧血、自己免疫肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、ならびにセリアック病を含む）、脈管炎（チャーグストラウス脈管炎を含むＡＮＣＡ陰性脈管炎及びＡＮＣＡ関連脈管炎、ウェゲナー肉芽腫症、ならびに顕微鏡的多発血管炎を含む）、自己免疫神経障害（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、及び自己免疫多発ニューロパチーを含む）、腎臓障害（糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、及びベルガー病を含む）、自己免疫皮膚科学的障害（乾癬、じんま疹、皮疹、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、及び皮膚エリテマトーデスを含む）、血液障害（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、及び自己免疫溶血性貧血を含む）、アテローム性動脈硬化症、ブドウ膜炎、自己免疫聴覚疾患（内耳疾患及び聴覚損失を含む）、ベーチェット病、レイノー症候群、臓器移植、または自己免疫内分泌障害（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、及び自己免疫甲状腺疾患（グレーブス病及び甲状腺炎を含む）を含む）である。

【０２１６】

他の実施形態において、生体試料は、癌を有するか、その素因があるか、またはそれに関して検査されている対象からのものである。ある特定の実施形態において、癌は、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）（肺の腺癌腫及び肺の扁平上皮癌腫を含む）、癌腫、リンパ腫（ホジキン及び非ホジキンリンパ腫を含む）、芽細胞腫、肉腫、白血病、扁平上皮細胞癌、小細胞肺癌、腹膜の癌、肝細胞癌、消化管癌、膵臓癌、神経膠腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝細胞腫、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜若しくは子宮癌腫、唾液腺癌腫、腎臓癌、肝臓癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝癌腫、白血病及び他のリンパ増殖性障害、または様々な型の頭頸部癌である。特定の実施形態において、癌は、ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣは、肺の線癌腫または肺の扁平上皮癌腫である。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣは、非扁平上皮ＮＳＣＬＣまたは扁平上皮ＮＳＣＬＣである。

【０２１７】

Ｇ．ＰＤ－Ｌ１の存在及び／または発現レベルに基づく治療方法

本発明は、本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体を使用して決定されるような、対象から取得した試料中のＰＤ－Ｌ１の存在及び／または発現レベルに基づいて、障害（例えば、癌または免疫機能不全）を患う対象の治療方法を提供する。いくつかの場合、本方法は、本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体を使用して決定されるような、対象から取得した試料中のＰＤ－Ｌ１の

存在及び／または発現レベルに基づいて、治療（例えば、抗癌療法）を施すことを伴う。いくつかの事例において、治療方法は、本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体を使用して決定されるような、ＰＤ－Ｌ１の存在及び／または発現レベルを、例えば本明細書に記載されるように、対象が抗癌療法から有益性を被るか、またはそれに応答する可能性と相関させることを伴う。

【０２１８】

本方法は、障害（例えば、癌または免疫機能不全）を患う対象の治療方法を提供し、本方法は、試料を本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）と接触させることにより、対象から取得した試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルを決定することと、結合抗体の存在を検出することと、治療有効量の治療を対象に施すことと、を含む。

【０２１９】

例えば、本方法は、癌を患う対象の治療方法を提供し、本方法は、試料を本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）と接触させることにより、対象から取得した試料中のＰＤ－Ｌ１の存在または発現レベルを決定することと、結合抗体の存在を検出することと、治療有効量の抗癌療法を対象に施すことと、を含む。いくつかの事例において、試料は、組織試料、全血試料、血清試料、及び血漿試料からなる群から選択される。いくつかの事例において、組織試料は、腫瘍試料である。いくつかの事例において、腫瘍試料は、腫瘍浸潤免疫細胞、腫瘍細胞、間質細胞、及びこれらの任意の組み合わせを含む。前述の方法のうちのいずれにおいても、腫瘍試料は、例えば面積にして、腫瘍試料の約１％以上（例えば、約１％以上、約２％以上、約３％以上、約４％以上、約５％以上、約１０％以上、約１５％以上、約２０％以上、約２５％以上、約３０％以上、約３５％以上、約４０％以上、約５０％以上、約５５％以上、約６０％以上、約６５％以上、約７０％以上、約８０％以上、約８５％以上、約９０％以上、約９５％以上、または約９９％以上）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞内で、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。例えば、いくつかの事例において、腫瘍試料は、例えば面積にして、腫瘍試料の約１％～約９９％未満（例えば、約１％～約９５％未満、約１％～約９０％未満、約１％～約８５％未満、約１％～約８０％未満、約１％～約７５％未満、約１％～約７０％未満、約１％～約６５％未満、約１％～約６０％未満、約１％～約５５％未満、約１％～約５０％未満、約１％～約４０％未満、約１％～約３５％未満、約１％～約３０％未満、約１％～約２５％未満、約１％～約２０％未満、約１％～約１５％未満、約１％～約１０％未満、約１％～約５％未満、約５％～約９５％未満、約５％～約９０％未満、約５％～約８５％未満、約５％～約８０％未満、約５％～約７５％未満、約５％～約７０％未満、約５％～約６５％未満、約５％～約６０％未満、約５％～約５５％未満、約５％～約５０％未満、約５％～約４０％未満、約５％～約３５％未満、約５％～約３０％未満、約５％～約２５％未満、約５％～約２０％未満、約５％～約１５％未満、約５％～約１０％未満、約１０％～約９５％未満、約１０％～約９０％未満、約１０％～約８５％未満、約１０％～約８０％未満、約１０％～約７５％未満、約１０％～約７０％未満、約１０％～約６５％未満、約１０％～約６０％未満、約１０％～約５５％未満、約１０％～約５０％未満、約１０％～約４０％未満、約１０％～約３５％未満、約１０％～約３０％未満、約１０％～約２５％未満、約１０％～約２０％未満、約１０％～約１５％未満）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞内で、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。例えば、いくつかの事例において、腫瘍は、例えば面積にして、腫瘍試料の約１％以上～５％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞内で、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。他の事例において、腫瘍は、例えば面積にして、腫瘍試料の約５％以上～１０％未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞内で、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。他の事例において、腫瘍は、例えば面積にして、腫瘍試料の約１０％以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞内で、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。

【０２２０】

前述の方法のうちのいずれにおいても、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％以上（例えば、約１％以上、約２％以上、約３％以上、約４％以上、約５％以上、約１０％

以上、約１５％以上、約２０％以上、約２５％以上、約３０％以上、約３５％以上、約４０％以上、約５０％以上、約５５％以上、約６０％以上、約６５％以上、約７０％以上、約８０％以上、約８５％以上、約９０％以上、約９５％以上、または約９９％以上）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。例えば、いくつかの事例において、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％～約９９％未満（例えば、約１％～約９５％未満、約１％～約９０％未満、約１％～約８５％未満、約１％～約８０％未満、約１％～約７５％未満、約１％～約７０％未満、約１％～約６５％未満、約１％～約６０％未満、約１％～約５５％未満、約１％～約５０％未満、約１％～約４０％未満、約１％～約３５％未満、約１％～約３０％未満、約１％～約２５％未満、約１％～約２０％未満、約１％～約１５％未満、約１％～約１０％未満、約１％～約５％未満、約５％～約９５％未満、約５％～約９０％未満、約５％～約８５％未満、約５％～約８０％未満、約５％～約７５％未満、約５％～約７０％未満、約５％～約６５％未満、約５％～約６０％未満、約５％～約５５％未満、約５％～約５０％未満、約５％～約４０％未満、約５％～約３５％未満、約５％～約３０％未満、約５％～約２５％未満、約５％～約２０％未満、約５％～約１５％未満、約１０％～約９５％未満、約１０％～約９０％未満、約１０％～約８５％未満、約１０％～約８０％未満、約１０％～約７５％未満、約１０％～約７０％未満、約１０％～約６５％未満、約１０％～約６０％未満、約１０％～約５５％未満、約１０％～約５０％未満、約１０％～約４０％未満、約１０％～約３５％未満、約１０％～約３０％未満、約１０％～約２５％未満、約１０％～約２０％未満、約１０％～約１５％未満）において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。例えば、いくつかの事例において、腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１％以上～５％未満において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。他の事例において、腫瘍は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約５％以上～１０％未満において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。他の事例において、腫瘍は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約１０％以上において、ＰＤ－Ｌ１の検出可能な発現レベルを有し得る。

【０２２１】

前述の方法のうちのいずれにおいても、癌は、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）（肺の腺癌腫及び肺の扁平上皮癌腫を含む）、扁平上皮細胞癌、小細胞肺癌、腹膜の癌、肝細胞癌、消化管癌、膵臓癌、神経膠腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝細胞腫、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜または子宮癌腫、唾液腺癌腫、腎臓癌、肝臓癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝癌腫、白血病、及び頭頸部癌であって良い。いくつかの事例において、癌は、ＮＳＣＬＣである。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣは、肺の線癌腫または肺の扁平上皮癌腫である。いくつかの実施形態において、ＮＳＣＬＣは、非扁平上皮ＮＳＣＬＣまたは扁平上皮ＮＳＣＬＣである。

【０２２２】

前述の方法のうちのいずれにおいても、抗癌療法は、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含んで良い。いくつかの事例において、本方法は、腫瘍試料中の腫瘍細胞及び／または腫瘍浸潤免疫細胞内のＰＤ－Ｌ１の発現レベルに基づいて、治療有効量のＰＤ－１軸結合アンタゴニストを患者に投与することを含んで良い。ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、当該技術分野で既知であるか、または本明細書に記載される任意のＰＤ－１軸結合アンタゴニストであって良い。

【０２２３】

例えば、いくつかの事例において、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストには、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、及びＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストが含まれる。ＰＤ－１（プログラム死１）は、当技術分野で「プログラム細胞死１」、「ＰＤＣＤ１」、「ＣＤ２７９」、及び「ＳＬＥＢ２」とも称される。例となるヒトＰＤ－１は、ユニットプロットＫＢ／スイスプロット受託番号Ｑ１５１１６に示される。ＰＤ－Ｌ１（プログラム死リガンド１）は、当技術分野で「プログラム細胞死１リガンド１」、「ＰＤＣＤ１ＬＧ１」、「ＣＤ２７４」、「Ｂ７－Ｈ」、及び「ＰＤＬ１」とも称される。例となるヒトＰＤ－Ｌ１は、ユニットプロットＫＢ／スイスプロット受託番号Ｑ９ＮＺＱ

７．１に示される。ＰＤ－Ｌ２（プログラム死リガンド２）は、当技術分野で「プログラム細胞死１リガンド２」、「ＰＤＣＤ１ＬＧ２」、「ＣＤ２７３」、「Ｂ７－ＤＣ」、「Ｂｔｄｃ」、及び「ＰＤＬ２」とも称される。例となるヒトＰＤ－Ｌ２は、ユニットプロットＫＢ／スイスプロット受託番号Ｑ９ＢＱ５１に示される。いくつかの実施形態において、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、及びＰＤ－Ｌ２は、ヒトＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、及びＰＤ－Ｌ２である。

【０２２４】

いくつかの実施形態において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、そのリガンド結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な態様において、ＰＤ－１リガンド結合パートナーは、ＰＤ－Ｌ１及び／またはＰＤ－Ｌ２である。別の実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、その結合リガンドへの結合を阻害する分子である。具体的な態様において、ＰＤ－Ｌ１結合パートナーは、ＰＤ－１及び／またはＢ７－１である。別の実施形態において、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ２の、そのリガンド結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な態様において、ＰＤ－Ｌ２結合リガンドパートナーは、ＰＤ－１である。アンタゴニストは、抗体、これらの抗原結合断片、免疫アドヘシン、融合タンパク質、またはオリゴペプチドであって良い。

【０２２５】

いくつかの実施形態において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、例えば以下で記載されるような、抗ＰＤ－１抗体（例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体）である。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－１抗体は、ＭＤＸ－１１０６（ニボルマブ）、ＭＫ－３４７５（ペンブロリズマブ）、ＣＴ－０１１（ピディリズマブ）ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）、ＰＤＲ００１、ＲＥＧＮ２８１０、及びＢＧＢ－１０８からなる群から選択される。ＭＤＸ－１１０６、別名ＭＤＸ－１１０６－０４、ＯＮＯ－４５３８、ＢＭＳ－９３６５５８、またはニボルマブは、ＷＯ２００６／１２１１６８に記載される抗ＰＤ－１抗体である。ＭＫ－３４７５、別名ペンブロリズマブまたはランブロリズマブは、ＷＯ２００９／１１４３３５に記載される抗ＰＤ－１抗体である。ＣＴ－０１１、別名ｈＢＡＴ、ｈＢＡＴ－１、またはピディリズマブは、ＷＯ２００９／１０１６１１に記載される抗ＰＤ－１抗体である。いくつかの実施形態において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、免疫アドヘシン（例えば、定常領域（例えば、免疫グロブリン配列のＦｃ領域）に融合するＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２の細胞外またはＰＤ－１結合部分を含む免疫アドヘシンである。いくつかの実施形態において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＡＭＰ－２２４である。ＡＭＰ－２２４、別名Ｂ７－ＤＣＩｇは、ＷＯ２０１０／０２７８２７及びＷＯ２０１１／０６６３４２に記載されるＰＤ－Ｌ２－Ｆｃ融合可溶性受容体である。

【０２２６】

いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－１抗体は、ＭＤＸ－１１０６である。「ＭＤＸ－１１０６」に対する代替的な名称には、ＭＤＸ－１１０６－０４、ＯＮＯ－４５３８、ＢＭＳ－９３６５５８、及びニボルマブが含まれる。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブ（ＣＡＳ登録番号：９４６４１４－９４－４）である。

【０２２７】

いくつかの実施形態において、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ２抗体（例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体）である。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストは、免疫アドヘシンである。

【０２２８】

いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＰＤ－Ｌ１とＰＤ－１及び／またはＰＤ－Ｌ１とＢ７－１との間の結合を阻害することができる。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態におい

て、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、Ｆａｂ、Ｆａｂ′－ＳＨ、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、及び（Ｆａｂ′）$_2$断片からなる群から選択される抗体断片である。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ヒト化抗体である。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ヒト抗体である。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＰＤＬ３２８０Ａ（アテゾリズマブ（ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂ））、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ（ｄｕｒｖａｌｕｍａｂ））、及びＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ（ａｖｅｌｕｍａｂ））からなる群から選択される。抗体ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０は、ＷＯ２０１０／０７７６３４及び米国特許第８，２１７，１４９号に記載される抗ＰＤ－Ｌ１であり、これらの各々の全体が参照により本明細書に組み込まれる。ＭＤＸ－１１０５、別名ＢＭＳ－９３６５５９は、ＷＯ２００７／００５８７４に記載される抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。ＭＥＤＩ４７３６は、ＷＯ２０１１／０６６３８９及びＵＳ２０１３／０３４５５９に記載される抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体である。本発明の方法にとって有用な抗ＰＤ－Ｌ１抗体の例、及びこれらを作製するための方法は、ＰＣＴ特許出願ＷＯ２０１０／０７７６３４、ＷＯ２００７／００５８７４、ＷＯ２０１１／０６６３８９、米国特許第８，２１７，１４９号、及びＵＳ２０１３／０３４５５９に記載され、これらの各々の全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０２２９】

前述の実施形態のうちのいずれにおいても、単離抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ヒトＰＤ－Ｌ１、例えばユニットプロットＫＢ／スイスプロット受託番号Ｑ９ＮＺＱ７．１に示されるヒトＰＤ－Ｌ１、またはこれらの変異体に結合し得る。

【０２３０】

更に別の実施形態において、本明細書に記載の抗体のうちのいずれかをコードする単離核酸が提供される。いくつかの実施形態において、核酸は、前述の抗ＰＤ－Ｌ１抗体のうちのいずれかをコードする核酸の発現にとって好適なベクターを更に含む。更に別の具体的な態様において、ベクターは、核酸の発現にとって好適な宿主細胞内にある。更に別の具体的な態様において、宿主細胞は、真核生物細胞または原核生物細胞である。更に別の具体的な態様において、真核生物細胞は、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞などの哺乳動物細胞である。

【０２３１】

抗体またはこれらの抗原結合断片は、例えばかかる抗体または断片を作製するのに好適な条件下で、発現にとって好適な形態にある前述の抗ＰＤ－Ｌ１抗体または抗原結合断片のうちのいずれかをコードする核酸を含有する宿主細胞を培養することと、抗体または断片を回復することと、を含む方法により、当技術分野で既知の方法を使用して作製されて良い。上記で列挙される実施形態のうちのいずれかで使用するためのかかるＰＤ－１軸結合アンタゴニスト抗体（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＰＤ－１抗体、及び抗ＰＤ－Ｌ２抗体）、または本明細書に記載される他の抗体（例えば、ＰＤ－Ｌ１の発現レベルの検出のための抗ＰＤ－Ｌ１抗体）は、項Ａの「例となる抗ＰＤ－Ｌ１抗体」の１～５の小節に記載される特徴のうちのいずれかを、単独でまたは組み合わせて有して良いことが明白に企図される。

【０２３２】

いくつかの事例において、前述の方法のうちのいずれも、有効量の第２の治療剤を患者に投与することを更に含む。いくつかの事例において、第２の治療剤は、細胞毒性剤、成長阻害剤、放射線療法剤、血管新生阻害剤、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【０２３３】

本明細書に記載される方法で活用される組成物（例えば、抗癌療法剤）は、例えば静脈内に、筋肉内に、皮下に、皮内に、経皮的に、動脈内に、腹腔内に、病変内に、頭蓋内に、関節内に、前立腺内に、胸膜内に、気管内に、くも膜下腔内に、鼻腔内に、膣内に、直腸内に、局所的に、腫瘍内に、腹膜に、結膜下に、肺胞内に、粘膜に、心膜内に、臍帯内に、眼内に、眼窩内に、経口的に、局所的に、経皮的に、硝子体内に（例えば、硝子体内

注射）、点眼により、吸入により、注射により、移植により、注入により、継続的注入により、標的細胞を直接的に浸す局所灌流により、カテーテルにより、洗浄により、クリームに入れて、または脂質組成物に入れて、を含む任意の好適な方法により投与され得る。本明細書に記載される方法で活用される組成物は、全身的にまたは局所的にも投与され得る。投与方法は、様々な因子（例えば、投与されている化合物または組成物、及び治療されている状態、疾患、または障害の深刻度）に応じて変化し得る。いくつかの実施形態において、抗癌療法（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト）は、静脈内に、筋肉内に、皮下に、局所的に、経口的に、経皮的に、腹腔内に、眼窩内に、移植により、吸入により、くも膜下腔内に、脳室内に、または鼻腔内に投与される。投薬は、任意の好適な経路により、例えば投与が短時間であるかそれとも慢性的であるかに部分的に応じた、静脈内注射または皮下注射などの注射により、行うことができる。単回投与、または様々な時点にわたる複数回投与、ボーラス投与、及びパルス注入を含むが、これらに限定されない様々な投薬スケジュールが、本明細書に企図される。

【０２３４】

本明細書に記載される治療剤（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト（例えば、抗体、結合ポリペプチド、及び／または小分子））は、良質な医療のための原則と一致する形で、製剤、投薬、投与されて良い。この文脈において考慮される因子には、治療されている特定の障害、治療されている特定の哺乳動物、各患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医師に既知の他の因子が含まれる。治療剤（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト）は、問題の障害を予防するかまたは治療するために現在使用される１つ以上の薬剤である必要はないが、任意選択でそれらと共に製剤され、かつ／またはそれらと同時に投与される。かかる他の薬剤の有効量は、製剤中に存在する治療剤（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト）の量、障害または治療の型、及び上記で考察される他の因子に応じる。これらは概して、本明細書に記載されるのと同じ用量及び投与経路で、または本明細書に記載される用量の約１～９９％か、または適切であると実証的／臨床的に決定された任意の用量及び任意の経路により使用される。

【０２３５】

癌（例えば、非小細胞肺癌）を予防するかまたは治療するために、本明細書に記載される治療剤（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト）の適切な用量は（１つ以上の他の追加の治療剤と単独または組み合わせて使用されるとき）、治療される疾患の型、疾患の深刻度及び経過、治療剤（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト）が予防目的で投与されるのかまたは治療目的で投与されるのかどうか、以前の治療、患者の臨床歴及び治療剤（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト）に対する応答、ならび主治医の裁量に応じるであろう。治療剤（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト）は好適に、一度にまたは連続した治療にわたって患者に投与される。１つの典型的な一日の用量は、上述の因子に応じて約１μｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇ以上の範囲であろう。数日またはそれ以上にわたって反復される投与に関して、治療は概して、状態に応じて、疾患症状の所望の抑制が発生するまで持続されるであろう。かかる用量は、断続的に、例えば毎週または３週間毎で（例えば、患者が、治療剤（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト）の用量を、例えば約２回～約２０回、または例えば約６回受けるように）投与されて良い。初期のより高い投入用量の後に、１回以上のより低い用量が、投与されて良い。しかしながら、他の投薬レジメンが有用であって良い。この治療の進行は、従来の技法及びアッセイにより容易に監視される。

【０２３６】

例えば、一般的な提案として、ヒトに投与される治療有効量のアンタゴニスト抗体（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト抗体）は、１回以上の投与によるかどうかにかかわらず、患者の体重の約０．０１～約５０ｍｇ／ｋｇの範囲であろう。いくつかの実施形態において、例えば毎日、毎週、２週間毎、３週間毎、または毎月に投与される、使用される本抗体は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約３０

ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、または約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態において、本抗体は、１５ｍｇ／ｋｇで投与される。しかしながら、他の投薬レジメンが有用であって良い。一実施形態において、本明細書に記載されるアンタゴニスト抗体（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト抗体）は、２１日周期（３週間毎、ｑ３ｗ）の１日目に約１００ｍｇ、約２００ｍｇ、約３００ｍｇ、約４００ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、約７００ｍｇ、約８００ｍｇ、約９００ｍｇ、約１０００ｍｇ、約１１００ｍｇ、約１２００ｍｇ、約１３００ｍｇ、約１４００ｍｇ、約１５００ｍｇ、約１６００ｍｇ、約１７００ｍｇ、または約１８００ｍｇの用量でヒトに投与される。用量は、注入物などの、単回用量としてまたは複数回の用量（例えば、２回または３回の用量）として投与されて良い。治療と組み合わせて投与される抗体の用量は、単一の治療と比較して低減されて良い。この治療の進行は、従来の技法により容易に監視される。

【０２３７】

いくつかの実施形態において、本方法は、有効量の第２の治療剤を患者に投与することを更に伴う。いくつかの実施形態において、第２の治療剤は、細胞毒性剤、化学療法剤、成長阻害剤、放射線療法剤、血管新生阻害剤、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、治療剤（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト）は、化学療法または化学療法剤と併せて投与されて良い。いくつかの実施形態において、治療剤（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト）は、放射線療法剤と併せて投与されて良い。いくつかの実施形態において、治療剤（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト）は、標的治療または標的治療剤と併せて投与されて良い。いくつかの実施形態において、治療剤（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト）は、免疫療法または免疫療法剤、例えばモノクローナル抗体と併せて投与されて良い。

【０２３８】

上述のかかる治療の組み合わせは、組み合わされた投与（２つ以上の治療剤が、同じかまたは分離した製剤中に含まれる）、ならびに治療剤（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト）の投与が、追加の治療剤または薬剤の投与の前、投与と同時に、及び／または投与の後に発生し得る、分離された投与を包含する。一実施形態において、治療剤（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト）の投与及び追加の治療剤の投与は、互いに約１か月以内、または約１週間、２週間、若しくは３週間以内、または約１日、２日、３日、４日、５日、若しくは６日以内に発生する。

【０２３９】

本発明に従って使用される治療剤（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト）の治療製剤は、所望の純度を有するアンタゴニストを、凍結乾燥された製剤または水溶液の形態にある任意選択の薬学上許容される担体、賦形剤、または安定剤と混合することにより、保管のために調製される。製剤に関する一般情報に関して、を参照されたい。例えばＧｉｌｍａｎら（編） Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｅｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，８ｔｈ Ｅｄ．，Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，１９９０、Ａ．Ｇｅｎｎａｒｏ（編），Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ'ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ，１９９０、Ａｖｉｓら（編） Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９３；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎら（ｅｄｓ．） Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９０、Ｌｉｅｂｅｒｍａｎら（編），Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｄｉｓｐｅｒｓｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９０、及びＷａｌｔｅｒｓ（編） 皮膚科学的 ａｎｄ Ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ 製剤（薬物 ａｎｄ ｔｈｅ

Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ），Ｖｏｌ １１９，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，２００２を参照されたい。

【０２４０】

許容される担体、賦形剤、または安定剤は、受容者に対し、利用される用量及び濃度で非毒性であり、リン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸などの緩衝剤；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤（オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチル、またはベンジルアルコール；メチルまたはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；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；及びｍ－クレゾールなど）；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、若しくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；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、若しくはリジンなどのアミノ酸；単糖類、二糖類、及びグルコース、マンノース、若しくはデキストリンを含む他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート剤；ショ糖、マンニトール、トレハロース、若しくはソルビトールなどの糖；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Ｚｎ－タンパク質錯体）；ならびに／またはＴＷＥＥＮ（商標）、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（商標）、若しくはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの非イオン性界面活性剤を含む。

【０２４１】

本明細書の製剤は、１つを超える活性化合物、好ましくは、互いに影響を不利に及ぼさない相補的活性を有するものも含有して良い。かかる薬品の型及び有効量は、例えば製剤中に存在するアンタゴニストの量及び型、ならびに対象の臨床的パラメータに応じる。

【０２４２】

活性成分はまた、例えばコアセルベーション技法または界面重合により調製されたマイクロカプセル、例えばそれぞれヒドロキシメチルセルロース若しくはゼラチン－マイクロカプセル及びポリ－（メチルメタチレート）マイクロカプセル中に、コロイド薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロ乳濁液、ナノ粒子、及びナノカプセル）中に、またはマクロ乳濁液中に取り込まれて良い。かかる技法は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ １６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．版（１９８０）で開示される。

【０２４３】

持続放出調製物が、調製されて良い。持続放出調製物の好適な例には、アンタゴニストを含有する固体の疎水性ポリマーの半透性マトリクスが含まれ、そのマトリクスは、成形品、例えばフイルムまたはマイクロカプセルの形態にある。持続放出マトリクスの例には、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）、またはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第３，７７３，９１９号）、Ｌ－グルタミン酸とγエチル－Ｌ－グルタメートとのコポリマー、非分解性エチレン酢酸ビニル、例えばＬＵＰＲＯＮ ＤＥＰＯＴ（商標）などの分解性の乳酸－グリコール酸コポリマー（乳酸－グリコール酸コポリマー及び酢酸ロイプロリドから構成される注射可能なマイクロスフェア）、ならびにポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸が含まれる。

【０２４４】

インビボ投与のために使用される製剤は、無菌であるべきである。これは、無菌ろ過膜によるろ過により容易に果たされる。

【０２４５】

上記の製品のうちのいずれも、抗体、例えば抗ＰＤ－Ｌ１抗体または抗ＰＤ－１抗体の代わりに、またはそれに加えて本明細書に記載される免疫複合体を含んで良いことを理解されたい。

【０２４６】

ＩＩＩ．実施例

以下は、本発明の方法及び組成物の実施例である。様々な他の実施形態が、上記で提供された一般的な記述に基づいて実践され得ることが理解される。

【０２４７】

実施例１．抗ＰＤ－Ｌ１抗体の生成

図１に概して描写されるように、抗ＰＤ－Ｌ１ウサギモノクローナル抗体を生成した。要するに、ヒトＰＤ－Ｌ１（ＳＫＫＱＳＤＴＨＬＥＥＴ；配列番号１）のＮ末端細胞質領域（アミノ酸残基２７９～２９０）のペプチド断片を合成した。免疫化が意図される１２個のアミノ酸断片を、抗体作製を介して実質的な免疫応答を刺激するための広範囲にわたって使用される担体タンパク質である、キーホールリンペットヘモシアニン（ＫＬＨ）に複合した。配列の自然発生するＮ－末端に２個のアミノ酸（Ｃｙｓ－Ｇｌｙ）を付加することは、担体タンパク質ＫＬＨへの複合を可能にした。ニュージーランドシロウサギを完全フロイント補助剤で乳化されたＫＬＨ複合ＰＤ－Ｌ１抗原で、その後、不完全フロイント補助剤で乳化された一連のＰＤ－Ｌ１抗原効能促進剤で免疫化した。抗体発現細胞を、ＰＤ－Ｌ１抗原を使用して酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）によりスクリーニングした。全てのＥＬＩＳＡ陽性クローンを免疫組織化学法（ＩＨＣ）により更にスクリーニングし、最も高い特異性を有する抗体を産生するクローンを選択した。抗ＰＤ－Ｌ１抗体の組換え作製のために、抗体の重鎖及び軽鎖配列に関してコードするｃＤＮＡをクローン化し、コトランスフェクションにより発現させ、ＩＨＣによりＰＤ－Ｌ１（配列番号１）への結合に関してスクリーニングした。抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体（ＳＰ１４２）を、これらの方法を使用して作製し、その後、タンパク質Ａ親和性クロマトグラフィーにより精製した。ＳＰ１４２抗体の重及び軽鎖可変領域配列は、次の通りである。

重鎖可変領域：

QSLEESGGRLVKPDETLTITCTVSGIDLSSNGLTWVRQAPGEGLEWIGTINKDASAYYASWAKGRLTISKP

HVR-H1　　HVR-H2

SSTKVDLKITSPTTEDTATYFCGRIAFKTGTSIWGPGTLVTVSS（配列番号１６）

HVR-H3

軽鎖可変領域：

AIVMTQTPSPVSAAVGGTVTINCQASESVYSNNYLSWFQQKPGQPPKLLIYLASTLASGVPSRFKGSGSG

HVR-L1　　HVR-L2

TQFTLTISGVQCDDAATYYCIGGKSSSTDGNAFGGGTEVVVR（配列番号１７）

HVR-L3

【０２４８】

実施例２．抗ＰＤ－Ｌ１抗体の診断用途

ＳＰ１４２抗ＰＤ－Ｌ１抗体を、更なるＩＨＣ及びウェスタンブロット分析で使用した。ＩＨＣ分析に関して、組織切片をＳＰ１４２で１６分間温置し、続いて、標準洗浄し、ヤギ抗ウサギビオチン化抗体を用いた二次検出を行った。ＳＰ１４２の特異性を、異なるＰＤ－Ｌ１発現レベル（対照（陰性）としての空ベクターでトランスフェクトされたヒト胚性腎臓ＨＥＫ－２９３細胞、ならびにＤＯＲ－１３（低～中発現）、結腸癌腫ＲＫＯ細胞（中発現）、及びＰＤ－Ｌ１にトランスフェクトされた２９３細胞（高発現）；図２Ａ～２Ｄを参照されたい）を有するか、または異なる組織型（胎盤組織、扁桃腺組織、及びホジキン（ＨＫ）リンパ腫；図３Ａ～３Ｃを参照されたい）からのホルマリン固定パラフィン包埋（ＦＦＰＥ）細胞で評価した。ＳＰ１４２の特異性を更に決定するために、ウェスタンブロット分析を、異なるＰＤ－Ｌ１発現レベルを有する細胞株（ＮＩＨ　Ｈ８２０肺腺癌腫細胞株（高発現）、Ｋａｒｐａｓ２９９Ｔ細胞リンパ腫細胞株（中程度の発現）、及びＣａｌｕ－３肺腺癌腫細胞株（陰性対照）；図４を参照されたい）の細胞可溶化物で実施した。

【０２４９】

実施例３．ＳＰ１４２抗ＰＤ－Ｌ１抗体とＥ１Ｌ３Ｎ抗ＰＤ－Ｌ１抗体との比較

ＳＰ１４２抗ＰＤ－Ｌ１抗体を、非小細胞肺癌腫（ＮＳＣＬＣ）患者からの組織を含む、正常及び腫瘍組織片のＩＨＣ分析において抗ＰＤ－Ｌ１抗体Ｅ１Ｌ３Ｎ（細胞シグナル伝達技術）と比較した。要するに、ＩＨＣ実験に関して、ＳＰ１４２及びＥ１Ｌ３Ｎ抗ＰＤ－Ｌ１抗体の両方を連続的に希釈した（０．１１～２８μｇ／ｍｌ）。組織切片のスライドを、キシレン代替物及び段階的アルコールを使用して脱パラフィンした。ＥＤＴＡ緩衝剤（ｐＨ８．０）中で１０分間組織切片を煮沸し、続いて、２０分間室温で冷却することにより、抗原修復を達成した。組織切片を、ＳＰ１４２またはＥ１Ｌ３Ｎのどちらかで１０分間温置し、続いて、標準洗浄し、１５分間ヤギ抗ウサギ抗体を用いた二次検出を行った。レポーター分子３，３′－ジアミノベンジジン（ＤＡＢ）を用いた最終温置を、１０分間実施した。感受性を評価するために、異なる濃度のＥ１Ｌ３Ｎ及びＳＰ１４２を、胎盤組織のＦＦＰＥ組織切片で比較した（図５Ａ～５Ｊを参照されたい）。Ｅ１Ｌ３Ｎ及びＳＰ１４２の特異性を、正常及び腫瘍組織型（胃上皮組織、神経組織、腎臓組織、膀胱移行細胞癌腫（ＴＣＣ）、乳管癌腫（Ｃａ）、及び肺扁平皮細胞癌腫（肺ＳＣＣａ）；図６Ａ～６Ｔ及び図７Ａ～７Ｊを参照されたい）を使用して決定した。ＩＨＣ分析は、Ｅ１Ｌ３NまたはＳＰ１４２のどちらかで染色された異なるＦＦＰＥ組織型の切片上（扁桃腺組織、子宮頸部扁平上皮細胞癌腫（ＳＣＣ）、ホジキンリンパ腫（ＨＫリンパ腫）、膵臓腺癌腫、前立腺腺癌腫、及び皮膚ＳＣＣ；図８Ａ～８Ｌを参照されたい）においても実施した。

【０２５０】

次いで、Ｅ１Ｌ３Ｎ及びＳＰ１４２を用いたＰＤ－Ｌ１発現の検出を、ＮＳＣＬＳＣ患者からのＦＦＰＥ組織切片において比較した。Ｅ１Ｌ３Ｎは、ＰＤ－Ｌ１状況に関して事前に決定されていない１１９個のＮＳＣＬＣ試料から５０個のＰＤ－Ｌ１陽性症例を検出し、ＳＰ１４２は、５８個のＰＤ－Ｌ１陽性症例を検出し、ここで、陽性に染色された腫瘍細胞の５％以上を、ＰＤ－Ｌ１陽性症例を示すと見なした。これらの抗体を用いたＰＤ－Ｌ１の検出を更に評価するために、ＮＳＣＬＣ患者からのＦＦＰＥ組織切片を、Ｅ１Ｌ３Ｎ及びＳＰ１４２の両方で順次に染色した（図９Ａ～９Ｊ）。次いで、膜免疫反応性の程度（すなわち、Ｈ点数）を、Ｅ１Ｌ３NまたはＳＰ１４２で染色された１１９個のＮＳＣＬＣ患者の組織切片に関して計算した。ＰＤ－Ｌ１に関するＨ点数を、次の式、すなわち：Ｈ点数＝３（強く染色した膜の割合）＋２（適度に染色した膜の割合）＋１（弱く染色した膜の割合）を用いて計算し、それにより０～３００の範囲のＨ点数を供した。これらの１１９個のＮＳＣＬＣ症例からの平均Ｈ点数は、Ｅ１Ｌ３Ｎ（５６±８）に関して、ＳＰ１４２（１００±１１）より著しく低かった。これらの収集データは、ＳＰ１４２が、Ｅ１Ｌ３Ｎより感受性があり、かつ特異的であることを示す。

【０２５１】

実施例４．ＩＨＣ分析における抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２の使用は、免疫細胞（ＩＣ）及び腫瘍細胞（ＴＣ）内のＰＤ－Ｌ１染色を示す。

抗ＰＤ－Ｌ１抗体ＳＰ１４２は、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、子宮頸部扁平上皮細胞癌腫、ＨＫリンパ腫、膵臓腺癌腫、前立腺腺癌腫、及び皮膚扁平上皮細胞癌腫を含むが、これらに限定されない、試験した全ての癌の型（およそ、２８～３０個の型）における代表症例の腫瘍浸潤免疫細胞（ＩＣ）及び腫瘍細胞内でＰＤ－Ｌ１発現を検出した（例えば、図８Ａ～８Ｌ、９Ａ～９Ｊ、１０、１１、１５Ａ～１５Ｂ、１６Ａ～１６Ｈ、及び１８Ａ～１８Ｆを参照されたい）。

【０２５２】

免疫細胞（ＩＣ）

免疫細胞（ＩＣ）は、リンパ球、マクロファージ、樹状細胞、及び網状形態を有する細胞を含む、形態的に不均一である集団の細胞の型を含む腫瘍内間質及び近接する腫瘍周囲間質に存在する腫瘍浸潤免疫細胞である。腫瘍組織切片のＩＨＣ分析を、ＳＰ１４２抗体を使用して実施した。腫瘍組織片において、ＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣはしばしば、リンパ球に関して濃褐色の点状または非継続的な膜染色を示した（図１０）。ＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣは

典型的に、腫瘍内間質及び腫瘍周囲間質における凝集体として、ならびに／または腫瘍細胞群（腫瘍切片内の箇所に基づく腫瘍細胞の群化間の単一細胞若しくはびまん性の広がりとして観察された。ＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣ染色は、腫瘍－間質境界面でも観察され、三次リンパ球構造において網状染色としても観察された。

【０２５３】

腫瘍細胞（ＴＣ）

上述のＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣに加えて、ＳＰ１４２抗体を使用したＩＨＣ分析において、ＰＤ－Ｌ１陽性腫瘍細胞（ＴＣ）も腫瘍試料中に存在することを決定した。ＰＤ－Ｌ１陽性ＴＣは典型的に、細胞質染色に時に関連する膜染色を特徴とした（図１１）。

【０２５４】

結果は、ＳＰ－１４２抗体を、ＰＤ－Ｌ１発現のＩＨＣ分析で使用するとき、感受性があり、かつ特異的な腫瘍組織切片のＰＤ－Ｌ１染色を取得するために使用し得ることを示し、腫瘍組織片中のＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣ、ならびにＰＤ－Ｌ１陽性ＴＣの存在を更に明らかにした。

【０２５５】

材料及び方法

ＦＦＰＥ組織切片を脱パラフィンし、ＥＤＴＡ抗原修復緩衝剤中で加熱した後に、ウサギ抗ヒトＰＤ－Ｌ１（ＳＰ１４２）モノクローナル抗体を組織片に添加した。ＩＨＣを自動染色システム（ベンチマークＵＬＴＲＡ，Ｒｏｃｈｅ）または半自動染色システム（オートステイナー，Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で処理した。表２は、ベンチマークＵＬＴＲＡシステムに関して使用されたプロトコルを示す。

表２．ＳＰ１４２を使用したベンチマークＵＬＴＲＡシステムのためのＩＨＣプロトコル

プロトコル選択	ベンチマークＵＬＴＲＡ
ソフトウェアツール	ＮｅｘＥＳ　ｖ１０．６
染色手順	Ｕ　ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＤＡＢ　ＩＨＣ　ｖ４
脱パラフィン	選択済み
細胞の条件づけ	４８分間のＣＣ１
予備一次ペルオキシダーゼ	選択済み
一次温置	１６分間、３６°Ｃ
ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＨＱリンカー	８分間
ＯｐｔｉＶｉｅｗ　ＨＲＰマルチマー	８分間
ＯｐｔｉＶｉｅｗ増幅	選択済み
増幅器及び増幅Ｈ２Ｏ２	８分間
増幅マルチマー	８分間
ヘマトキシリンＩＩ	４分間
青みづけ試薬	４分間

【０２５６】
実施例５．ＩＣ、ＴＣ、及びこれらの組み合わせにおけるＰＤ－Ｌ１陽性の決定
抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、本発明の抗ＰＤ－Ｌ１抗体のうちのいずれか、例えばＳＰ１４２）で染色された組織を、異なるカットオフ（例えば、１％、５％、１０％など）を使用して、ＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣ、ＴＣ、またはＩＣ及びＴＣの組み合わせの存在に関して点数化し得る。これらの異なるカットオフを、患者層別化、例えば特定の抗癌療法（例えば、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストを含む抗癌療法）に応答する可能性が高い患者の選択のために使用し得る。
【０２５７】
免疫細胞の点数化方法
任意の強度のＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣで覆われる腫瘍面積の割合（本明細書では、「ＩＣ％」と称される）に基づいて、ＩＣをＰＤ－Ｌ１発現に関して点数化し得る。腫瘍面積は、本明細書で使用される場合、腫瘍細胞、ならびにそれらに伴う腫瘍内間質及び近接する腫瘍周囲間質により占有された面積（例えば、腫瘍切片の面積）を指す（図１２Ａ～１２Ｃ）。ＩＣが間質内に存在しただけでなく、いくつかの症例においては、腫瘍細胞内で単一細胞としてまたはびまん性の広がりを有して存在したため、腫瘍面積をこの点数化アプローチにおける共通因子として選んだ。以下で記載されるように、いくつかの事例において、ＩＣは、腫瘍切片内で凝集体として観察されたが、一方で他の事例において、ＩＣは、腫瘍切片にわたって広がった１つまたは数個の細胞の増殖巣として観察された。
【０２５８】
腫瘍試料のＩＣ％を決定するための例となる作業フローは、図１３に示される。いくつかの事例において、腫瘍試料の連続切片を、上述のようにＨ＆Ｅまたは抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、ＳＰ１４２）のどちらかで染色した。この作業フローの第１のステップは、腫瘍、壊死、及び／またはＩＣの存在を決定するためにＨ＆Ｅ染色スライドを精査することであった。次に、例えば顕微鏡を使用して、対応するＰＤ－Ｌ１染色スライドを、低拡大率（例えば、２ｘまたは４ｘの対物レンズ；２０ｘ～４０ｘの総拡大）を用いて調査し、全体的なＰＤ－Ｌ１染色パターンを評価する。例えば、腫瘍組織切片が、ＩＣ、ＴＣ、ＩＣ及びＴＣの両方においてＰＤ－Ｌ１染色を示すかどうか、または腫瘍組織切片が、実質的なＰＤ－Ｌ１染色を示さないかどうかの決定がなされて良い。次に、ＰＤ－Ｌ１染色スライドを、より高拡大率（例えば、１０ｘまたは２０ｘの対物レンズ、１００ｘ～２００ｘの拡大）で調査し、ＩＣ染色に関して間質及び腫瘍細胞群を調査した。より高拡大率の使用は、弱い染色ＩＣの確認、ならびに中間の強さのＴＣ染色におけるＩＣを区別することを可能にした。最後に、ＰＤ－Ｌ１染色スライドを、ＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣ割合（任意の強度における、ＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣで覆われた腫瘍面積の割合）を決定するか、または推測するためにより低い拡大率（例えば、２ｘまたは４ｘの対物レンズ；２０～４０ｘの総拡大）で調査した。
【０２５９】
例えば図１４に示されるように、より高い拡大で染色を精査及び確認した後に、任意の強度のＰＤ－Ｌ１染色を有するＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣで覆われた腫瘍面積の割合を、より低い拡大率（例えば、２ｘまたは４ｘの対物レンズ；２０～４０ｘの総拡大率）で決定し得る。ＩＣ染色パターンが単一細胞の広がりを特徴とする場合、ＩＣ染色の特定の範囲（例えば、１％、５％、１０％）に関する参照画像は、任意の強度のＰＤ－Ｌ１染色を有するＰＤ－Ｌ１陽性ＩＣで覆われた腫瘍面積の割合を推測または決定するための比較目的で使用されて良い（例えば図１５Ａ及び１５Ｂ、ならびに１６Ａ～１６Ｈを参照されたい）。
【０２６０】
腫瘍細胞点数化方法
腫瘍細胞（ＴＣ）を、任意の強度の任意の認識できる膜ＰＤ－Ｌ１染色を示す腫瘍細胞の総数の割合（本明細書では「ＴＣ％」とも称される）に基づいて、ＰＤ－Ｌ１発現に関して点数化し得る。ＴＣは、Ｈ＆Ｅ及びＩＨＣ染色スライド中の細胞形態に基づいて、ＩＣから容易に区別可能である。例えば、図１７Ａ～１７Ｃを参照されたい。膜染色は、粒

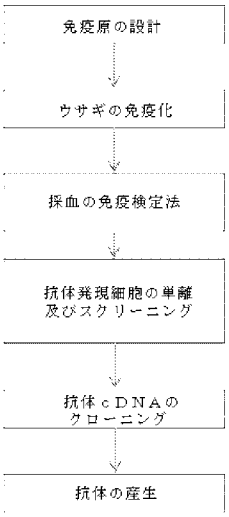
状感を伴ったとしても、線状染色（すなわち、細胞膜の外形に沿って線状に並んでいる）として可視であるはずである。図１８Ａ～１８Ｆは、ＴＣ　ＰＤ－Ｌ１染色の特定の範囲（すなわち、＜５％、≧５～＜５０％、または≧５０％のＴＣ％）を示したＰＤ－Ｌ１染色ＮＳＣＬＣ腫瘍組織切片の例を示す。

【０２６１】

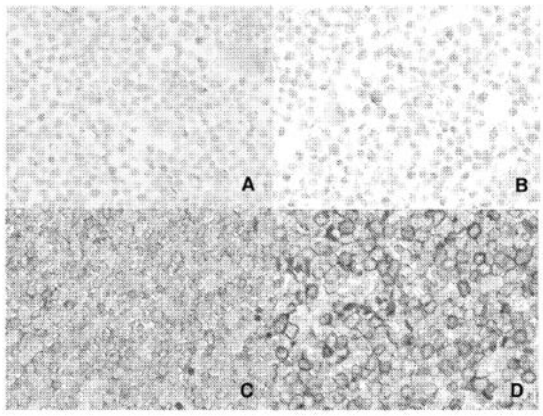
他の実施形態

前述の発明は、明確な理解を目的として例示及び実施例の方法で詳細に説明されているが、説明及び実施例は、本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない。本明細書で説明される全ての特許及び科学文献の開示は、参照することによりそれらの全体が明白に組み込まれる。

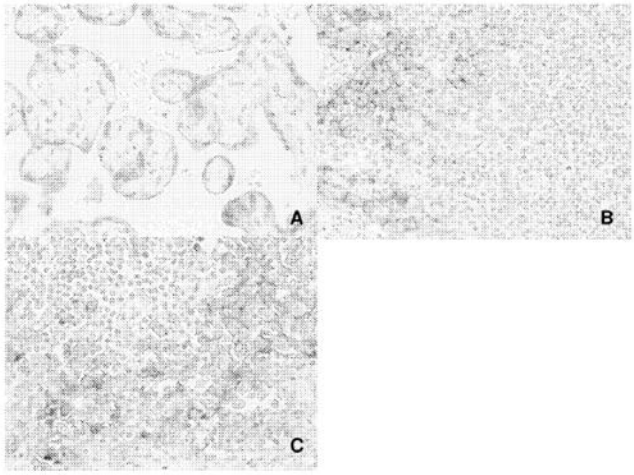
【図１】



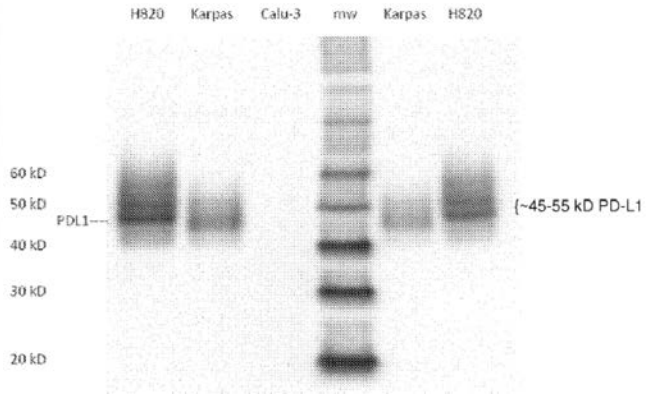
【図２Ａ－２Ｄ】



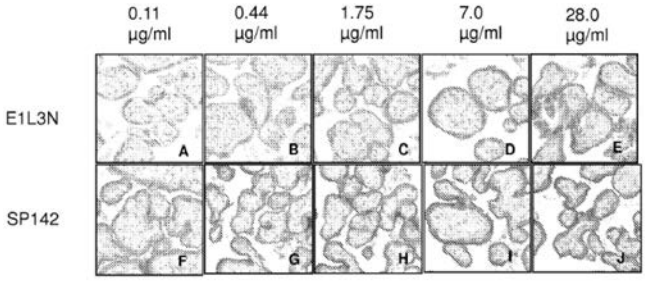
【図３Ａ－３Ｃ】



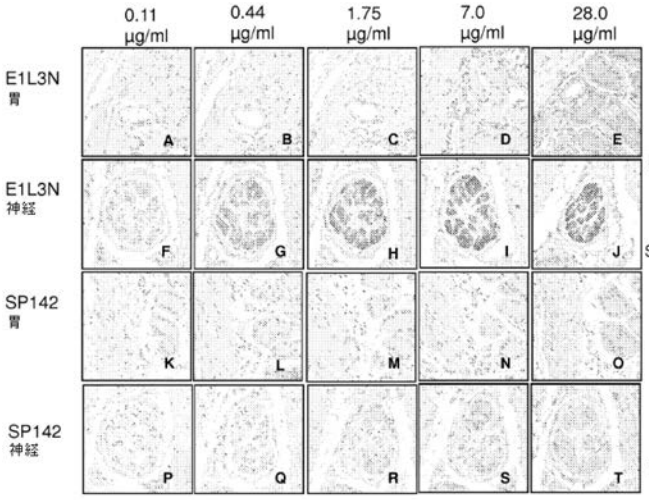
【図４】



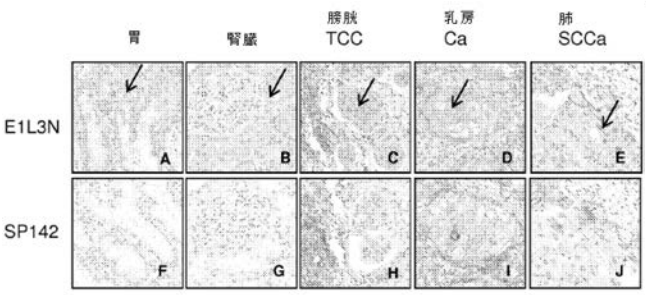
【図５Ａ－５Ｊ】



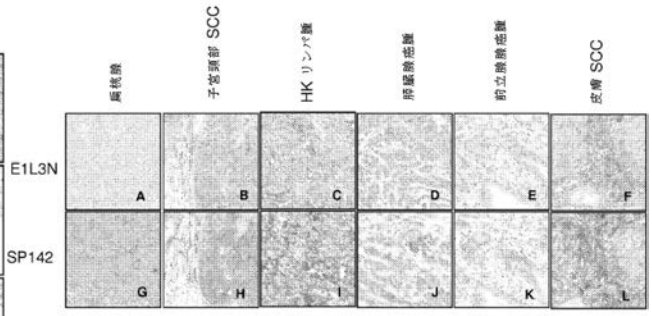
【図６Ａ－６Ｔ】



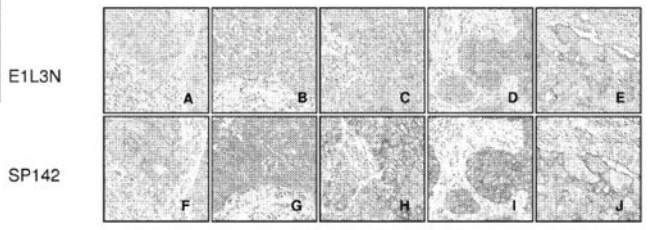
【図７Ａ－７Ｊ】



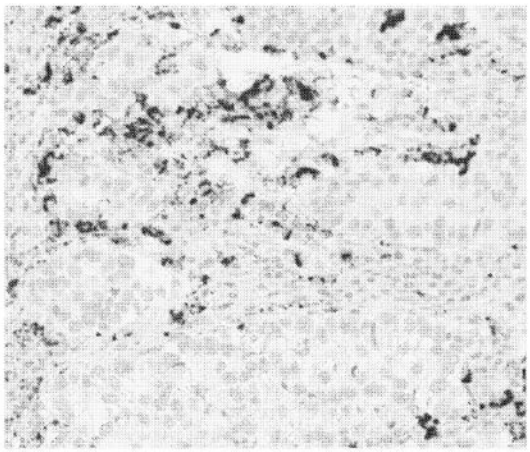
【図８Ａ－８Ｌ】



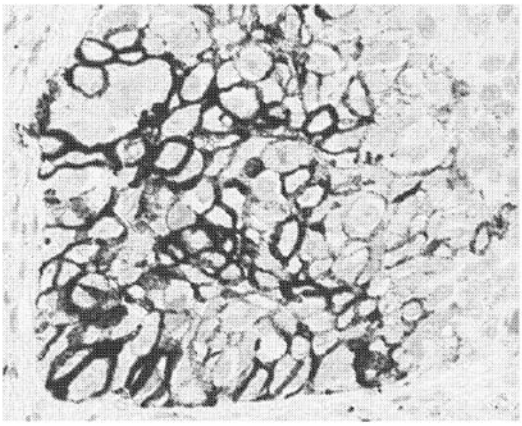
【図９Ａ－９Ｊ】



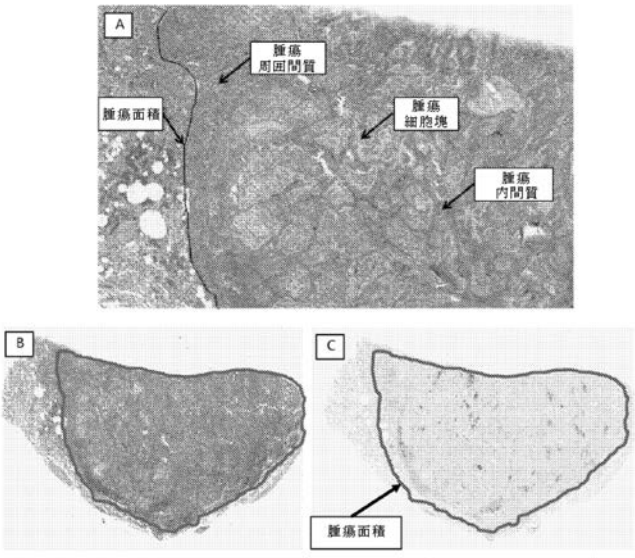
【図１０】



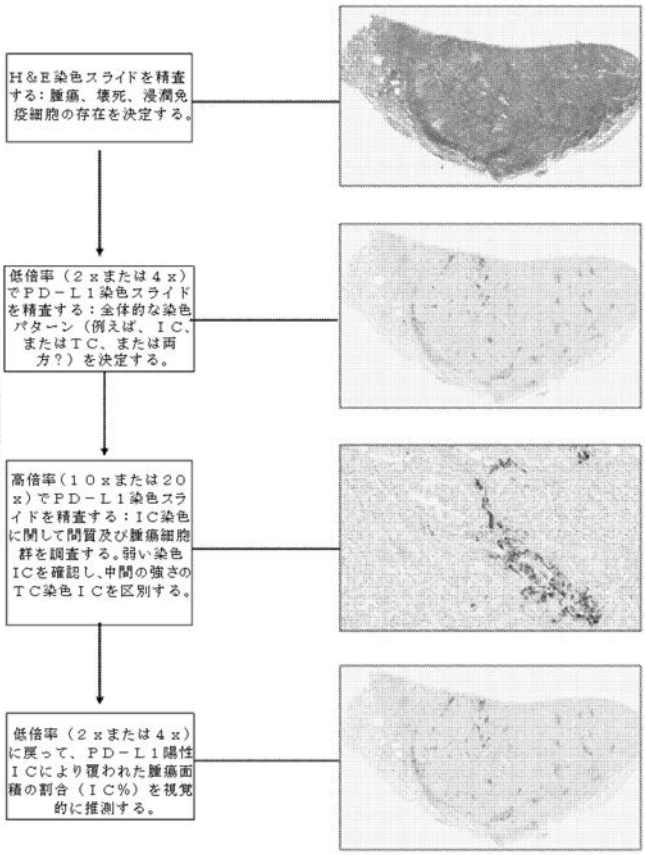
【図１１】



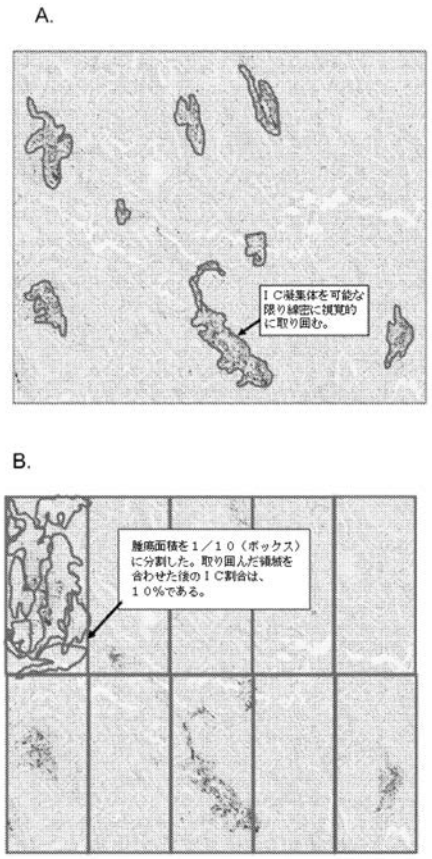
【図１２Ａ－１２Ｃ】



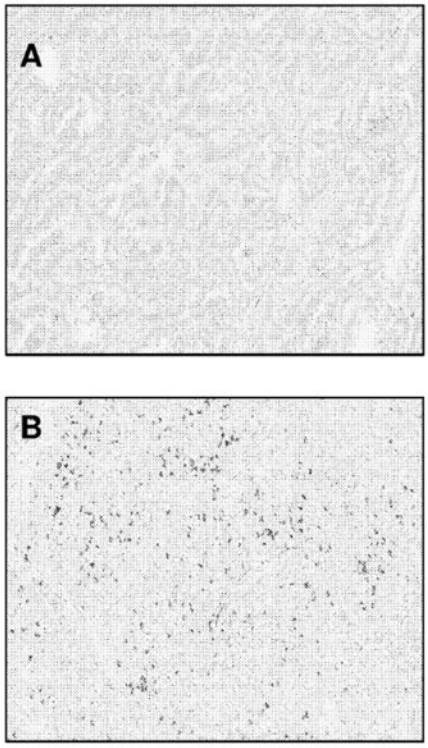
【図１３】



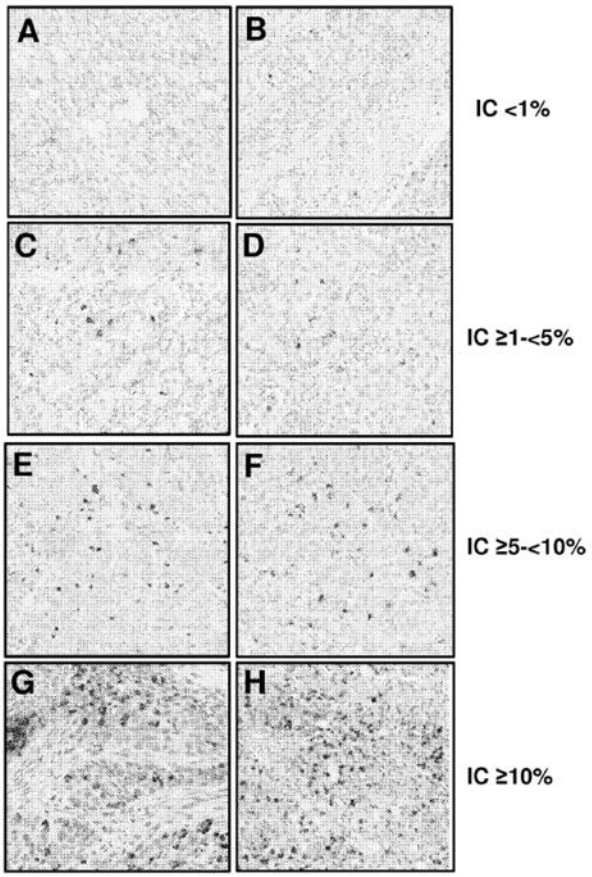
【図１４Ａ－１４Ｂ】



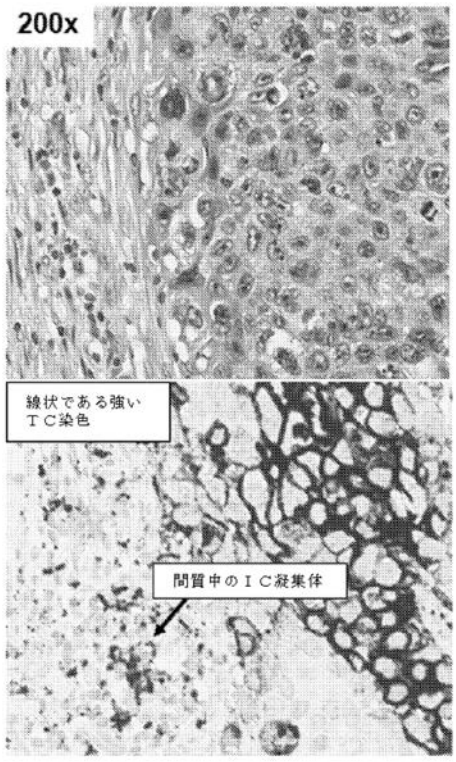
【図１５Ａ－１５Ｂ】



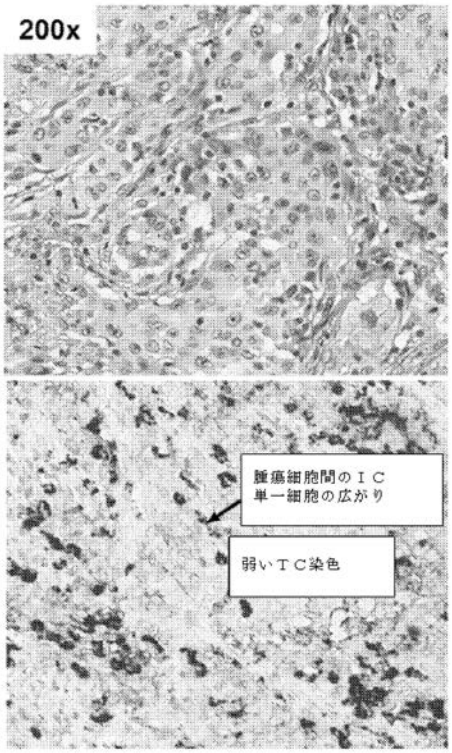
【図１６Ａ－１６Ｈ】



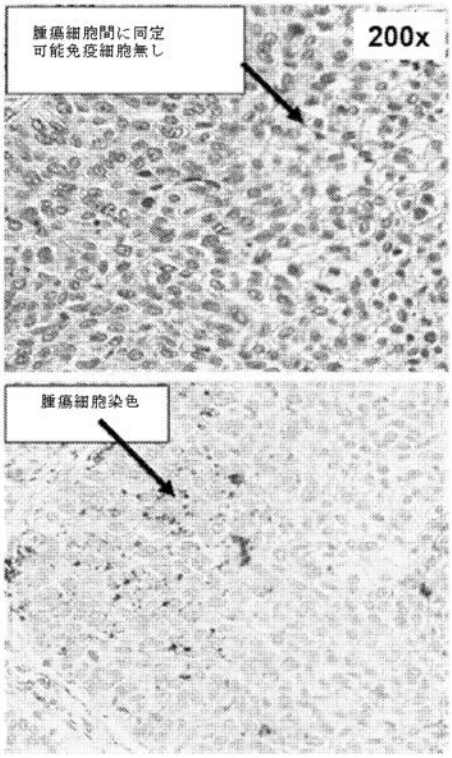
【図１７Ａ】



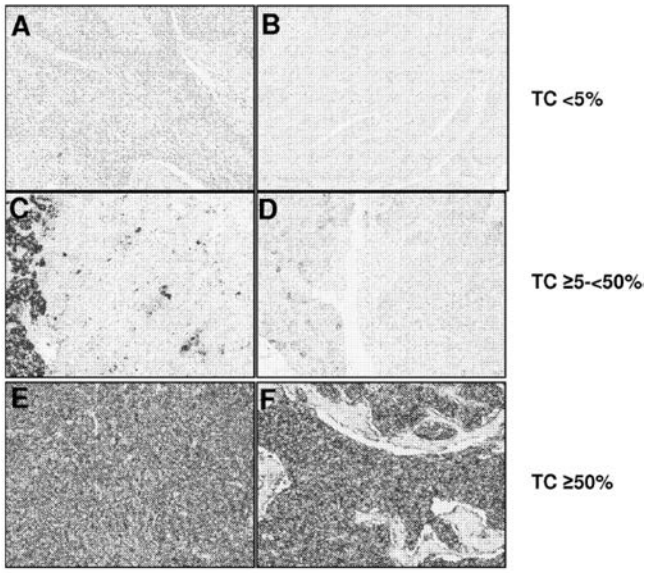
【図１７Ｂ】



【図１７Ｃ】



【図１８Ａ－１８Ｆ】



【配列表】
2017530691000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/033395

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 G01N33/53
ADD.

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 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)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013/309250 A1 (COGSWELL JOHN [US] ET AL) 21 November 2013 (2013-11-21) the whole document in particular, pages 4, 10-13, 22, 23, 26-29 -----	1-78
A	WO 2014/100079 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; PIERCE ROBERT H [US]; BOURNE PATRICIA [US];) 26 June 2014 (2014-06-26) the whole document in particular, pages 2, 4, 5, 32, 33 and 34 ----- -/--	1-78

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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
27 July 2015	05/08/2015

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Pérez-Mato, Isabel

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/033395

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	M. SZNOL ET AL: "Antagonist Antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the Treatment of Advanced Human Cancer", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 19, no. 5, 1 March 2013 (2013-03-01), pages 1021-1034, XP055123957, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2063 the whole document in particular, table 1 on pages 1024-1027 -----	1-78
A	CHEN BENJAMIN J ET AL: "PD-L1 Expression Is Characteristic of a Subset of Aggressive B-cell Lymphomas and Virus-Associated Malignancies", CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 19, no. 13, 1 July 2013 (2013-07-01), pages 3462-3473, XP009177218, ISSN: 1078-0432 [retrieved on 2013-05-14] the whole document in particular, pages 3464-3465 -----	1-78
A	J. HAMANISHI ET AL: "Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 104, no. 9, 27 February 2007 (2007-02-27), pages 3360-3365, XP055030513, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.0611533104 the whole document in particular, page 3361 -----	1-78
A	Stephanie A Mullane ET AL: "PD-L1 expression in mononuclear cells and not in tumor cells, correlated with prognosis in metastatic urothelial carcinoma", 2014 ASCO Annual Meeting (Abstract 4552), 2 June 2014 (2014-06-02), XP055203892, Retrieved from the Internet: URL:http://meetinglibrary.asco.org/print/1736722 [retrieved on 2015-07-22] abstract ----- -/--	1-78

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/033395

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Antonio Calles: "Differential expression of LKB1, PD-L1, and PD-L2 in KRAS-mutant non-small cell lung cancer in never-smokers. 8032", , 20 May 2014 (2014-05-20), XP055203919, Retrieved from the Internet: URL:http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/8032?sid=6f38aa03-d4fe-49fc-81b8-769a548d4d57 [retrieved on 2015-07-22] abstract -----	1-78

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/033395

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2015/033395

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2013309250 A1	21-11-2013	AU 2013263076 A1	22-01-2015
		CA 2873402 A1	21-11-2013
		CN 104470949 A	25-03-2015
		EA 201492105 A1	30-06-2015
		EP 2850102 A1	25-03-2015
		IL 235591 A	29-01-2015
		JP 2015518826 A	06-07-2015
		KR 20150020189 A	25-02-2015
		US 2013309250 A1	21-11-2013
		US 2015125463 A1	07-05-2015
		WO 2013173223 A1	21-11-2013
WO 2014100079 A1	26-06-2014	CA 2895191 A1	26-06-2014
		TW 201429990 A	01-08-2014
		WO 2014100079 A1	26-06-2014

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ　5/10	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10		
Ｇ０１Ｎ　33/53	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｄ	
Ｇ０１Ｎ　33/536	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/536	Ｃ	
Ａ６１Ｋ　45/00	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/53	Ｙ	
Ａ６１Ｐ　35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｐ　43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｋ　39/395	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｋ　45/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｅ	
Ａ６１Ｐ　35/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ	
		Ａ６１Ｋ	45/06		
		Ａ６１Ｐ	35/02		

(81)指定国　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,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,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,TZ,UA,UG,US

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＵＮＩＸ

(71)出願人　511286517
ヴェンタナ　メディカル　システムズ，　インク.
アメリカ合衆国　アリゾナ　８５７５５，　ツーソン，　イースト　イノヴェーション　パーク　ドライヴ　１９１０
(74)代理人　110002077
園田・小林特許業務法人
(72)発明者　ヴェンナプサ，　バラシィ
アメリカ合衆国　アリゾナ　８５７３７，　ツーソン，　ノース　グァバ　ドライブ　１０８７１
(72)発明者　リャオ，　チミン
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４５８８，　プレザントン，　ハシエンダ　ドライブ　４３００
(72)発明者　コワネッツ，　マルチン
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０－４９９０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　１
(72)発明者　ボイド，　ザカリー
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０－４９９０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　１
(72)発明者　ケッペン，　ハルトムート
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０－４９９０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　１
(72)発明者　ロッシュ，　パトリック　シー.
アメリカ合衆国　アリゾナ　８５７１８，　ツーソン，　イースト　カーレ　マリポーザ　９３１
(72)発明者　チュー，　イーフェイ
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９５１３１，　サン　ノゼ，　マックスウェル　ウェイ　１４

０８

Ｆターム(参考) 4B065 AA01X AA57X AA87X AB01 AC14 BA02 CA25 CA46
4C084 AA17 AA19 AA20 MA13 MA16 MA55 MA56 MA59 MA66 NA05
NA14 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC201 ZC202
4C085 AA13 AA14 AA19 BB31 BB41 BB43 BB44 CC22 CC23 EE01
EE03 GG01 GG02 GG03 GG04 GG06
4H045 AA11 AA20 AA30 DA76 EA50 EA51 FA74

专利名称(译)	抗PD-L1抗体及其诊断用途		
公开(公告)号	JP2017530691A	公开(公告)日	2017-10-19
申请号	JP2017501231	申请日	2015-05-29
[标]申请(专利权)人(译)	健泰科生物技术公司 文塔纳医疗系统公司		
申请(专利权)人(译)	Genentech公司 本塔纳医疗系统，墨水.		
[标]发明人	ヴェンナプサバラシィ リャオチミン コワネッツマルチン ボイドザカリー ケッペンハルトムート ロッシュパトリックシー チューイーフェイ		
发明人	ヴェンナプサ, バラシィ リャオ, チミン コワネッツ, マルチン ボイド, ザカリー ケッペン, ハルトムート ロッシュ, パトリック シー. チュー, イーフェイ		
IPC分类号	C12N15/09 C07K16/18 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 G01N33/53 G01N33/536 A61K45/00 A61P35/00 A61P43/00 A61K39/395 A61K45/06 A61P35/02		
CPC分类号	C07K14/70532 C07K16/2827 C07K2317/34 G01N33/57484 A61P35/00 A61P35/02 A61P43/00 G01N33/53 A61K39/3955 A61K45/06 A61N2005/1021 C07K2317/54 C07K2317/55 C07K2317/622 C07K2317/76 C07K2319/30 G01N2500/10 G01N2800/52		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A C07K16/18 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 G01N33/53.D G01N33/536.C G01N33/53.Y A61K45/00 A61P35/00 A61P43/00.111 A61K39/395.E A61K39/395.T A61K45/06 A61P35/02		
F-TERM分类号	4B065/AA01X 4B065/AA57X 4B065/AA87X 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA25 4B065/CA46 4C084/AA17 4C084/AA19 4C084/AA20 4C084/MA13 4C084/MA16 4C084/MA55 4C084/MA56 4C084/MA59 4C084/MA66 4C084/NA05 4C084/NA14 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4C084/ZB271 4C084/ZB272 4C084/ZC201 4C084/ZC202 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA19 4C085/BB31 4C085/BB41 4C085/BB43 4C085/BB44 4C085/CC22 4C085/CC23 4C085/EE01 4C085/EE03 4C085/GG01 4C085/GG02 4C085/GG03 4C085/GG04 4C085/GG06 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/DA76 4H045/EA50 4H045/EA51 4H045/FA74		
优先权	62/023741 2014-07-11 US		
其他公开文献	JP2017530691A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了编程的死亡配体1（PD-L1）抗体及其使用方法

(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2017-530691
(P2017-530691A)
(43)公表日　平成29年10月19日(2017.10.19)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	ZNAA	4B065
C07K 16/18	(2006.01)	C07K	16/18		4C084
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15		4C085
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19		4H045
C12N 1/21	(2006.01)	C12N	1/21		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 82 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-501231 (P2017-501231)
(86)(22)出願日　平成27年5月29日 (2015.5.29)
(85)翻訳文提出日　平成29年3月7日 (2017.3.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/033395
(87)国際公開番号　WO2016/007235
(87)国際公開日　平成28年1月14日 (2016.1.14)
(31)優先権主張番号　62/023,741
(32)優先日　平成26年7月11日 (2014.7.11)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　509012625
ジェネンテック，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　サウス　サンフランシスコ　ディーエヌエー　ウェイ　1
(71)出願人　516357063
スプリング　バイオサイエンス　コーポレーション
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４５８８，　プレザントン，　ハシエンダ　ドライブ　４３００

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗ＰＤ－Ｌ１抗体及びその診断上の使用