

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和1年8月22日(2019.8.22)

【公表番号】特表2018-529312(P2018-529312A)

【公表日】平成30年10月11日(2018.10.11)

【年通号数】公開・登録公報2018-039

【出願番号】特願2018-501357(P2018-501357)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)  
 C 0 7 K 19/00 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/46 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/62 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/63 (2006.01)  
 C 1 2 P 21/08 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/68 (2017.01)  
 A 6 1 K 47/65 (2017.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 A 6 1 K 49/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 51/10 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/531 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A  
 C 0 7 K 16/28  
 C 0 7 K 19/00  
 C 0 7 K 16/46  
 C 1 2 N 15/62 Z  
 C 1 2 N 15/63 Z  
 C 1 2 P 21/08  
 A 6 1 K 47/68  
 A 6 1 K 47/65  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 37/04  
 A 6 1 K 39/395 D  
 A 6 1 K 39/395 N  
 A 6 1 K 39/395 U  
 A 6 1 K 39/395 E  
 A 6 1 K 39/395 T  
 A 6 1 K 39/395 C  
 A 6 1 K 39/395 L  
 A 6 1 K 49/00

A 6 1 K 51/10 2 0 0  
 G 0 1 N 33/531 A  
 A 6 1 P 3/10

## 【手続補正書】

【提出日】令和1年7月12日(2019.7.12)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

哺乳動物PD-1に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合断片(AB)であって、該ABが、以下からなる群より選択される特徴のうちの1つまたは複数をもつ、前記抗体またはその抗原結合断片(AB)：

(a) ABは、5 nM未満のEC<sub>50</sub>値で哺乳動物PDL1に対する哺乳動物PD-1の結合を阻害する；

(b) ABは、5 nM未満のEC<sub>50</sub>値で哺乳動物PDL2に対する哺乳動物PD-1の結合を阻害する；

および

(c) ABは、ヒトPD-1およびカニクイザルPD-1に特異的に結合する。

【請求項2】

活性化状態では、哺乳動物PD-1に特異的に結合する活性化可能抗体であって、以下を含む、前記活性化可能抗体：

哺乳動物PD-1に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片(AB)；

活性化可能抗体が非切断状態にある場合に哺乳動物PD-1に対するABの結合を阻害するマスキング部分(MM)；および

ABにカップリングされた切断可能部分(CM)であって、プロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、前記CM。

【請求項3】

前記ABが、

GFTFSGYAMS (SEQ ID NO: 653)を含むVH CDR1配列、

YISNSGGNAH (SEQ ID NO: 658)を含むVH CDR2配列、

EDYGTSPFVY (SEQ ID NO: 664)を含むVH CDR3配列、

RASESVDSYGISFMN (SEQ ID NO: 675)およびRASESVDAYGISFMN (SEQ ID NO: 676)からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むVL CDR1配列、

AASNQGS (SEQ ID NO: 678)を含むVL CDR2配列、

QQSKDVPWT (SEQ ID NO: 683)を含むVL CDR3配列

を含む、請求項1記載の単離された抗体もしくはその抗原結合断片または請求項2記載の活性化可能抗体。

【請求項4】

前記ABが、

GFTFSGYAMS (SEQ ID NO: 653)を含むVH CDR1配列、

YISNSGGNAH (SEQ ID NO: 658)を含むVH CDR2配列、

EDYGTSPFVY (SEQ ID NO: 664)を含むVH CDR3配列、

RASESVDSYGISFMN (SEQ ID NO: 675)およびRASESVDAYGISFMN (SEQ ID NO: 676)からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むVL CDR1配列、

AASNQGS (SEQ ID NO: 678)を含むVL CDR2配列、

QQSKDVPWT (SEQ ID NO: 683)を含むVL CDR3配列

を含む、請求項2記載の活性化可能抗体。

【請求項5】

ヒト免疫グロブリン重鎖定常領域を含む重鎖をさらに含み、任意で、該ヒト免疫グロブリン重鎖定常領域がSEQ ID NO: 63、381、382、383、および1807からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項4記載の活性化可能抗体。

【請求項6】

MMが、ABに対する結合について、PD-1に対するABの解離定数よりも大きい解離定数を有する、および/または任意で

活性化可能抗体が切断状態にある場合、MMが、PD-1に対する結合についてABに干渉も競合もしない、および/または任意で

MMが、40アミノ酸以下の長さのポリペプチドである、および/または任意で

MMのポリペプチド配列がヒトPD-1のポリペプチド配列とは異なる、および/または任意で

MMのポリペプチド配列の、ABのあらゆる天然の結合パートナーに対する同一性が、50%以下である、および/または任意で

MMのポリペプチド配列の、ABのあらゆる天然の結合パートナーに対する同一性が、25%以下である、

請求項2~5のいずれか一項記載の活性化可能抗体。

【請求項7】

MMが、SEQ ID NO: 66~213、384~514、および548~571からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、任意で

MMが、SEQ ID NO: 384~514および548~571からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、または

MMが、SEQ ID NO: 66、67、70、71、74、77、81、82、84、90、91、93、および99からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、

請求項2~4のいずれか一項記載の活性化可能抗体。

【請求項8】

CMが、罹患組織において活性であるプロテアーゼの基質である、任意で

CMが、SEQ ID NO: 214、294~361、1092~1112、1157、1158、1161、1162、1165、1166、1169、1520、および1695~1704からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、

請求項2~7のいずれか一項記載の活性化可能抗体。

【請求項9】

その抗原結合断片が、Fab断片、F(ab')<sub>2</sub>断片、scFv、scAb、dAb、単ドメイン重鎖抗体、および単ドメイン軽鎖抗体からなる群より選択される、請求項1および3のいずれか一項記載の抗体または請求項2~7のいずれか一項記載の活性化可能抗体。

【請求項10】

ABがCMに連結されており、ここで、該ABが直接もしくは連結ペプチドを介して該CMに連結されている、請求項2~9のいずれか一項記載の活性化可能抗体。

【請求項11】

非切断状態では前記活性化可能抗体がN末端からC末端に向かってMM-CM-ABもしくはAB-CM-MMのような構造的配置を含むように、MMがCMに連結されている、および/または任意で

前記活性化可能抗体がMMとCMとの間に連結ペプチドを含む、および/または任意で

前記活性化可能抗体がCMとABとの間に連結ペプチドを含む、および/または任意で

前記活性化可能抗体が第1の連結ペプチド(LP1)および第2の連結ペプチド(LP2)を含み、かつ非切断状態では該活性化可能抗体がN末端からC末端に向かってMM-LP1-CM-LP2-ABもしくはAB-LP2-CM-LP1-MMのような構造的配置を有する、および/または任意で

該2つの連結ペプチドが互いに同一である必要はない、および/または任意で

LP1およびLP2の各々が、約1~20アミノ酸長のペプチドである、

請求項2~10のいずれか一項記載の活性化可能抗体。

【請求項12】

SEQ ID NO: 215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、27

3、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、919、921、923、925、927、929、931、933、935、937、939、941、943、945、947、949、951、953、955、957、959、961、963、965、967、969、971、973、975、977、979、981、983、985、987、989、991、993、995、997、1028、1029、1041～1076、1138、1139、1143、1144、1147、1148、1151、1152、1155、1156、1159、1160、1163、1164、1167、1168、1170、1171、1174、1175、1178、1179、1182、1183、1186、1187、1190、1191、1194、1195、1198、1199、1202、1203、2055、2054、2057、2056、2059、および2058からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項2～11のいずれか一項記載の活性化可能抗体。

【請求項13】

ABが、SEQ ID NO: 676のアミノ酸配列を含むVL CDR1配列を含む、請求項2～11のいずれか一項記載の活性化可能抗体。

【請求項14】

ABが、SEQ ID NO: 675のアミノ酸配列を含むVL CDR1配列を含む、請求項2～11のいずれか一項記載の活性化可能抗体。

【請求項15】

CMが、SEQ ID NO: 1100のアミノ酸配列を含む、請求項2～14のいずれか一項記載の活性化可能抗体。

【請求項16】

MMが、SEQ ID NO: 99のアミノ酸配列を含む、請求項2～15のいずれか一項記載の活性化可能抗体。

【請求項17】

ABが、SEQ ID NO: 21のアミノ酸配列を含むVHと、SEQ ID NO: 47のアミノ酸配列を含むVLとを含む、請求項2～13のいずれか一項記載の活性化可能抗体。

【請求項18】

ABが、SEQ ID NO: 21のアミノ酸配列を含むVHと、SEQ ID NO: 45のアミノ酸配列を含むVLとを含む、請求項2～11および14のいずれか一項記載の活性化可能抗体。

【請求項19】

SEQ ID NO: 2056および2057からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、任意で

SEQ ID NO: 2053のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項17記載の活性化可能抗体。

【請求項20】

SEQ ID NO: 2056のアミノ酸配列を含む軽鎖と、SEQ ID NO: 2053のアミノ酸配列を含む重鎖とを含む、請求項19記載の活性化可能抗体。

【請求項21】

SEQ ID NO: 2057のアミノ酸配列を含む軽鎖と、SEQ ID NO: 2053のアミノ酸配列を含む重鎖とを含む、請求項19記載の活性化可能抗体。

【請求項22】

SEQ ID NO: 2057が、SEQ ID NO: 2057のN末端にコンジュゲートされたスペーサー配列を有する、請求項21記載の活性化可能抗体。

【請求項23】

SEQ ID NO: 2057が、SEQ ID NO: 2057のN末端にコンジュゲートされたスペーサー配列を有し、該スペーサー配列が非通常アミノ酸を含む、請求項21記載の活性化可能抗体。

【請求項24】

非通常アミノ酸が、スペーサー配列のN末端にある、請求項23記載の活性化可能抗体。

【請求項25】

作用物質にコンジュゲートされた、請求項1、3、および9のいずれか一項記載の抗体または請求項2～24のいずれか一項記載の活性化可能抗体を含む、コンジュゲートされた抗体またはコンジュゲートされた活性化可能抗体。

【請求項26】

請求項1、3、および9のいずれか一項記載の抗体、請求項2~24のいずれか一項記載の活性化可能抗体、または請求項25記載のコンジュゲートされた活性化可能抗体、ならびに担体を含む、薬学的組成物。

【請求項27】

請求項1、3、および9のいずれか一項記載の抗体または請求項2~24のいずれか一項記載の活性化可能抗体をコードする、単離された核酸分子。

【請求項28】

請求項27記載の単離された核酸分子を含むベクター。

【請求項29】

請求項27記載の核酸分子を含む細胞を、活性化可能抗体の発現をもたらす条件下で培養することによって、活性化可能抗体を産生する方法。

【請求項30】

請求項1、3、および9のいずれか一項記載の抗体、または請求項2~24のいずれか一項記載の活性化可能抗体、または請求項25記載のコンジュゲートされた抗体もしくはコンジュゲートされた活性化可能抗体、または請求項26記載の薬学的組成物を含む、がんを処置するための治療用製剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0454

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0454】

本発明による薬学的組成物は本発明の抗体と担体を含んでもよい。これらの薬学的組成物は、例えば、診断キットなどのキットに含まれてもよい。

[本発明1001]

哺乳動物PD-1に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合断片(AB)であって、該ABが、以下からなる群より選択される特徴のうちの1つまたは複数を有する、前記抗体またはその抗原結合断片(AB)：

(a) ABは、5 nM未満の $EC_{50}$ 値で哺乳動物PDL1に対する哺乳動物PD-1の結合を阻害する；

(b) ABは、5 nM未満の $EC_{50}$ 値で哺乳動物PDL2に対する哺乳動物PD-1の結合を阻害する；

および

(c) ABは、ヒトPD-1およびカニクイザルPD-1に特異的に結合する。

[本発明1002]

活性化状態では、哺乳動物PD-1に特異的に結合する活性化可能抗体であって、以下を含む、前記活性化可能抗体：

哺乳動物PD-1に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片(AB)；

活性化可能抗体が非切断状態にある場合に哺乳動物PD-1に対するABの結合を阻害するマスキング部分(MM)；および

ABにカップリングされた切断可能部分(CM)であって、プロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、前記CM。

[本発明1003]

活性化状態では、

(a) 哺乳動物PD-1に特異的に結合する；かつ

(b) PD-1の天然リガンドが哺乳動物PD-1に結合するのを特異的にブロックする、活性化可能抗体であって、

哺乳動物PD-1に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片(AB)；

活性化可能抗体が非切断状態にある場合に哺乳動物PD-1に対するABの結合を阻害するマスキング部分(MM)；および

ABにカップリングされた切断可能部分(CM)であって、プロテアーゼの基質として機能するポリペプチドである、前記CM

を含む、前記活性化可能抗体。

[本発明1004]

非切断状態では、

0.5 nM ~ 1 nM、0.5 nM ~ 2 nM、0.5 nM ~ 5 nM、0.5 nM ~ 10 nM、0.5 nM ~ 15 nM、0.5 nM ~ 20 nM、0.5 nM ~ 25 nM、0.5 nM ~ 50 nM、0.5 nM ~ 75 nM、0.5 nM ~ 100 nM、0.5 nM ~ 150 nM、0.5 nM ~ 200 nM、0.5 nM ~ 300 nM、0.5 nM ~ 400 nM、

1 nM ~ 2 nM、1 nM ~ 5 nM、1 nM ~ 10 nM、1 nM ~ 15 nM、1 nM ~ 20 nM、1 nM ~ 25 nM、1 nM ~ 50 nM、1 nM ~ 75 nM、1 nM ~ 100 nM、1 nM ~ 150 nM、1 nM ~ 200 nM、1 nM ~ 300 nM、1 nM ~ 400 nM、

2 nM ~ 5 nM、2 nM ~ 10 nM、2 nM ~ 15 nM、2 nM ~ 20 nM、2 nM ~ 25 nM、2 nM ~ 50 nM、2 nM ~ 75 nM、2 nM ~ 100 nM、2 nM ~ 150 nM、2 nM ~ 200 nM、2 nM ~ 300 nM、2 nM ~ 400 nM

5 nM ~ 10 nM、5 nM ~ 15 nM、5 nM ~ 20 nM、5 nM ~ 25 nM、5 nM ~ 50 nM、5 nM ~ 75 nM、5 nM ~ 100 nM、5 nM ~ 150 nM、5 nM ~ 200 nM、5 nM ~ 300 nM、5 nM ~ 400 nM、

10 nM ~ 15 nM、10 nM ~ 20 nM、10 nM ~ 25 nM、10 nM ~ 50 nM、10 nM ~ 75 nM、10 nM ~ 100 nM、10 nM ~ 150 nM、10 nM ~ 200 nM、10 nM ~ 300 nM、10 nM ~ 400 nM、

15 nM ~ 20 nM、15 nM ~ 25 nM、15 nM ~ 50 nM、15 nM ~ 75 nM、15 nM ~ 100 nM、15 nM ~ 150 nM、15 nM ~ 200 nM、15 nM ~ 300 nM、15 nM ~ 400 nM、

20 nM ~ 25 nM、20 nM ~ 50 nM、20 nM ~ 75 nM、20 nM ~ 100 nM、20 nM ~ 150 nM、20 nM ~ 200 nM、20 nM ~ 300 nM、20 nM ~ 400 nM、

25 nM ~ 50 nM、25 nM ~ 75 nM、25 nM ~ 100 nM、25 nM ~ 150 nM、25 nM ~ 200 nM、25 nM ~ 300 nM、25 nM ~ 400 nM、

50 nM ~ 75 nM、50 nM ~ 100 nM、50 nM ~ 150 nM、50 nM ~ 200 nM、50 nM ~ 300 nM、50 nM ~ 400 nM、

75 nM ~ 100 nM、75 nM ~ 150 nM、75 nM ~ 200 nM、75 nM ~ 300 nM、75 nM ~ 400 nM、

150 nM ~ 200 nM、150 nM ~ 300 nM、150 nM ~ 400 nM、

200 nM ~ 300 nM、200 nM ~ 400 nM、または

300 nM ~ 400 nM

の解離定数で哺乳動物PD-1に特異的に結合する、本発明1002または1003の活性化可能抗体。

[本発明1005]

活性化状態では、

0.01 nM ~ 5 nM、0.05 nM ~ 5 nM、0.1 nM ~ 5 nM、0.2 nM ~ 5 nM、0.3 nM ~ 5 nM、0.4 nM ~ 5 nM、0.5 nM ~ 5 nM、0.75 nM ~ 5 nM、1 nM ~ 5 nM、2 nM ~ 5 nM、

0.01 nM ~ 2 nM、0.05 nM ~ 2 nM、0.1 nM ~ 2 nM、0.2 nM ~ 2 nM、0.3 nM ~ 2 nM、0.4 nM ~ 2 nM、0.5 nM ~ 2 nM、0.75 nM ~ 1 nM、1 nM ~ 2 nM、

0.01 nM ~ 1 nM、0.05 nM ~ 1 nM、0.1 nM ~ 1 nM、0.2 nM ~ 1 nM、0.3 nM ~ 1 nM、0.4 nM ~ 1 nM、0.5 nM ~ 1 nM、0.75 nM ~ 1 nM、

0.01 nM ~ 0.75 nM、0.05 nM ~ 0.75 nM、0.1 nM ~ 0.75 nM、0.2 nM ~ 0.75 nM、0.3 nM ~ 0.75 nM、0.4 nM ~ 0.75 nM、0.5 nM ~ 0.75 nM、

0.01 nM ~ 0.5 nM、0.05 nM ~ 0.5 nM、0.1 nM ~ 0.5 nM、0.2 nM ~ 0.5 nM、0.3 nM ~ 0.5 nM、0.4 nM ~ 0.5 nM、

0.01 nM ~ 0.4 nM、0.05 nM ~ 0.4 nM、0.1 nM ~ 0.4 nM、0.2 nM ~ 0.4 nM、0.3 nM ~ 0.4 nM、

0.01 nM ~ 0.3 nM、0.05 nM ~ 0.3 nM、0.1 nM ~ 0.3 nM、0.2 nM ~ 0.3 nM、

0.01 nM ~ 0.2 nM、0.05 nM ~ 0.2 nM、0.1 nM ~ 0.2 nM、

0.01 nM ~ 0.1 nM、0.05 nM ~ 0.1 nM、または

0.01 nM ~ 0.05 nM

の解離定数で哺乳動物PD-1に特異的に結合する、本発明1002 ~ 1004のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1006]ABが、0.01 nM ~ 5 nM、0.05 nM ~ 5 nM、0.1 nM ~ 5 nM、0.2 nM ~ 5 nM、0.3 nM ~ 5 nM、0.4 nM ~ 5 nM、0.5 nM ~ 5 nM、0.75 nM ~ 5 nM、1 nM ~ 5 nM、2 nM ~ 5 nM、0.01 nM ~ 2 nM、0.05 nM ~ 2 nM、0.1 nM ~ 2 nM、0.2 nM ~ 2 nM、0.3 nM ~ 2 nM、0.4 nM ~ 2 nM、0.5 nM ~ 2 nM、0.75 nM ~ 1 nM、1 nM ~ 2 nM、0.01 nM ~ 1 nM、0.05 nM ~ 1 nM、0.1 nM ~ 1 nM、0.2 nM ~ 1 nM、0.3 nM ~ 1 nM、0.4 nM ~ 1 nM、0.5 nM ~ 1 nM、0.75 nM ~ 1 nM、0.01 nM ~ 0.75 nM、0.05 nM ~ 0.75 nM、0.1 nM ~ 0.75 nM、0.2 nM ~ 0.75 nM、0.3 nM ~ 0.75 nM、0.4 nM ~ 0.75 nM、0.5 nM ~ 0.75 nM、0.01 nM ~ 0.5 nM、0.05 nM ~ 0.5 nM、0.1 nM ~ 0.5 nM、0.2 nM ~ 0.5 nM、0.3 nM ~ 0.5 nM、0.4 nM ~ 0.5 nM、0.01 nM ~ 0.4 nM、0.05 nM ~ 0.4 nM、0.1 nM ~ 0.4 nM、0.2 nM ~ 0.4 nM、0.3 nM ~ 0.4 nM、0.01 nM ~ 0.3 nM、0.05 nM ~ 0.3 nM、0.1 nM ~ 0.3 nM、0.2 nM ~ 0.3 nM、0.01 nM ~ 0.2 nM、0.05 nM ~ 0.2 nM、0.1 nM ~ 0.2 nM、0.01 nM ~ 0.1 nM、0.05 nM ~ 0.1 nM、または0.01 nM ~ 0.05 nMの解離定数で哺乳動物PD-1に特異的に結合する、本発明1001の抗体または本発明1002 ~ 1005のいずれかの活性化可能抗体。[本発明1007]哺乳動物PD-1が、ヒトPD-1、マウスPD-1、およびカニクイザルPD-1からなる群より選択される、本発明1001もしくは1006の抗体、または本発明1002 ~ 1006のいずれかの活性化可能抗体。[本発明1008]ABが1 nM未満の解離定数でヒトPD-1またはカニクイザルPD-1に特異的に結合する、本発明1001、1006もしくは1007のいずれかの抗体、または本発明1002 ~ 1007のいずれかの活性化可能抗体。[本発明1009]哺乳動物PD-1がヒトPD-1である、本発明1001および1006 ~ 1008のいずれかの抗体または本発明1002 ~ 1008のいずれかの活性化可能抗体。[本発明1010]ABが、以下からなる群より選択される特徴のうちの1つまたは複数を有する、本発明1001および1006 ~ 1009のいずれかの抗体、または本発明1002 ~ 1009のいずれかの活性化可能抗体：(a) ABは、ヒトPD-1およびカニクイザルPD-1に特異的に結合する；(b) ABは、ヒトPD-1に対するヒトPDL1およびヒトPDL2の結合を阻害する；(c) ABは、カニクイザルPD-1に対するカニクイザルPDL1およびカニクイザルPDL2の結合を阻害する；(d) ABは、マウスPD-1に特異的に結合する。[本発明1011]ABが、0.1 nM ~ 10 nM、0.1 nM ~ 5 nM、0.1 nM ~ 3 nM、0.1 nM ~ 2 nM、0.1 nM ~ 1 nM、0.1 nM ~ 0.5 nM、0.1 nM ~ 0.25 nM、0.25 nM ~ 10 nM、0.25 nM ~ 5 nM、0.25 nM ~ 3 nM、0.25 nM ~ 2 nM、0.25 nM ~ 1 nM、0.25 nM ~ 0.5 nM、0.5 nM ~ 10 nM、0.5 nM ~ 5 nM、0.5 nM ~ 3 nM、0.5 nM ~ 2 nM、0.5 nM ~ 1 nM、1 nM ~ 10 nM、1 nM ~ 5 nM、1 nM ~ 3 nM、1 nM ~ 2 nM、2 nM ~ 10 nM、2 nM ~ 5 nM、2 nM ~ 3 nM、3 nM ~ 10 nM、3 nM ~ 5 nM、または

5 nM ~ 10 nM

のEC<sub>50</sub>で、哺乳動物PDL1に結合する天然リガンドの能力をブロックする、本発明1001および1006~1010のいずれかの抗体または本発明1002~1010のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1012]

天然リガンドが哺乳動物PDL1または哺乳動物PDL2である、本発明1011の抗体または活性化可能抗体。

[本発明1013]

天然リガンドが、ヒトPDL1、ヒトPDL2、マウスPDL1、マウスPDL2、カニクイザルPDL1、およびカニクイザルPDL2からなる群より選択される、本発明1011の抗体または活性化可能抗体。

[本発明1014]

(a) ABは、非肥満糖尿病(NOD)マウスにおいて1型糖尿病を誘発する；および

(b) 活性化可能抗体は、非切断状態ではNODマウスにおいて1型糖尿病の誘発を阻害する、

本発明1002~1013のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1015]

3 mg/kg ~ 10 mg/kg、3 mg/kgまたは10 mg/kgの単回用量での活性化可能抗体の投与後にNODマウスにおいて1型糖尿病の誘発を阻害する、本発明1014の活性化可能抗体。

[本発明1016]

ABが、1 mg/kg ~ 20 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kgまたは20 mg/kgの単回用量でのABの投与後にNODマウスにおいて1型糖尿病を誘発する、本発明1015の活性化可能抗体。

[本発明1017]

(a) 活性化可能抗体は、非切断状態では非肥満糖尿病(NOD)マウス集団の50%超において1型糖尿病を誘発しない、および

(b) ABは、NODマウス集団の50%超、60%超、70%超、80%超、50%~100%、50%~75%、または70%~90%において1型糖尿病を誘発する、

本発明1002~1016のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1018]

NODマウス集団における各マウスへの、3 mg/kg ~ 10 mg/kg、3 mg/kgまたは10 mg/kgの投与量での活性化可能抗体の単回用量の投与後に、該集団の50%超、60%超、70%超、80%超、50%~100%、50%~75%、または70%~90%において1型糖尿病を誘発しない、本発明1017の活性化可能抗体。

[本発明1019]

(a) 活性化可能抗体は、非切断状態では3 mg/kgの単回用量で投与された場合に非肥満糖尿病(NOD)マウス集団の50%超、60%超、70%超、80%超、50%~100%、50%~75%、または70%~90%において1型糖尿病を誘発しない；および

(b) ABは、3 mg/kgの単回用量で投与された場合に、NODマウス集団の50%超、60%超、70%超、80%超、50%~100%、50%~75%、または70%~90%において1型糖尿病を誘発する、本発明1018の活性化可能抗体。

[本発明1020]

(a) 活性化可能抗体は、非切断状態では10 mg/kgの単回用量で投与された場合に非肥満糖尿病(NOD)マウス集団の50%超、60%超、70%超、80%超、50%~100%、50%~75%、または70%~90%において1型糖尿病を誘発しない；および

(b) ABは、10 mg/kgの単回用量で投与された場合に、NODマウス集団の50%超、60%超、70%超、80%超、50%~100%、50%~75%、または70%~90%において1型糖尿病を誘発する、本発明1018の活性化可能抗体。

[本発明1021]

NODマウス集団における各マウスへの、3 mg/kg ~ 20 mg/kg、3 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kgまたは20 mg/kgの投与量でのABの単回用量の投与後に、ABが、該集団の50%超、60%超、

70%超、80%超、50%~100%、50%~75%、または70%~90%において1型糖尿病を誘発する、本発明1018の活性化可能抗体。

[本発明1022]

非切断状態では、抗CTLA4抗体を同時に投与した非肥満糖尿病(NOD)マウス集団の50%超において1型糖尿病を誘発しない、本発明1002~1016のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1023]

NODマウス集団が、10 mg/kgの投与量での活性化可能抗体の単回用量を各々投与される、本発明1022の活性化可能抗体。

[本発明1024]

NODマウス集団が、10 mg/kgの投与量での抗CTLA4抗体の単回用量を各々投与される、本発明1022または1023の活性化可能抗体。

[本発明1025]

NODマウス集団が、10 mg/kgの投与量での活性化可能抗体の単回用量および10 mg/kgの投与量での抗CTLA4抗体の単回用量を各々投与される、本発明1022~1024のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1026]

NODマウスが雌性NOD/ShiLtJマウス亜系である、本発明1014~1025のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1027]

NODマウス集団が、活性化可能抗体の最初の投与時に各々5週齢である、本発明1026の活性化可能抗体。

[本発明1028]

NODマウス集団が、活性化可能抗体の最初の投与時に各々10週齢である、本発明1026の活性化可能抗体。

[本発明1029]

ABが、

(a) SEQ ID NO: 653~657からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む可変重鎖相補性決定領域1 (VH CDR1);

(b) SEQ ID NO: 658~663からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む可変重鎖相補性決定領域2 (VH CDR2);

(c) SEQ ID NO: 664~668からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む可変重鎖相補性決定領域3 (VH CDR3);

(d) SEQ ID NO: 669~677からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む可変軽鎖相補性決定領域1 (VL CDR1);

(e) SEQ ID NO: 678~682からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む可変軽鎖相補性決定領域2 (VL CDR2); および

(f) SEQ ID NO: 683~687からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む可変軽鎖相補性決定領域3 (VL CDR3)

を含む、本発明1001および1006~1013のいずれかの抗体または本発明1002~1028のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1030]

ABが、

GFTFSGYAMS (SEQ ID NO: 653)

を含むVH CDR1配列;

YISNSGGNAH (SEQ ID NO: 658)

を含むVH CDR2配列;

EDYGTSPFVY (SEQ ID NO: 664)

を含むVH CDR3配列;

RASESVDAYGISFMN (SEQ ID NO: 676)

を含むVL CDR1配列;

AASNQGS (SEQ ID NO: 678)

を含むVL CDR2配列; および

QQSKDVPWT (SEQ ID NO: 683)

を含むVL CDR3配列

を含む、本発明1001、1006～1013、および1029のいずれかの抗体または本発明1002～1029のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1031]

ABが、

GFTFSGYAMS (SEQ ID NO: 653)

を含むVH CDR1配列;

YISNSGGNAH (SEQ ID NO: 658)

を含むVH CDR2配列;

EDYGTSPFVY (SEQ ID NO: 664)

を含むVH CDR3配列;

RASESVDSYGISFMN (SEQ ID NO: 675)

を含むVL CDR1配列;

AASNQGS (SEQ ID NO: 678)

を含むVL CDR2配列; および

QQSKDVPWT (SEQ ID NO: 683)

を含むVL CDR3配列

を含む、本発明1001、1006～1013、1029、および1030のいずれかの抗体または本発明1002～1030のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1032]

ABが、SEQ ID NO: 21、23、25、27、29、31、33、35、37、2052、および2053からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む可変重鎖(VH)と、SEQ ID NO: 39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、および59からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む可変軽鎖(VL)とを含む、本発明1001、1006～1013、および1029～1031のいずれかの抗体または本発明1002～1031のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1033]

ABが、SEQ ID NO: 21、2052、および2053からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むVHと、SEQ ID NO: 47のアミノ酸配列を含むVLとを含む、本発明1001、1006～1013、および1029～1032のいずれかの抗体または本発明1002～1032のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1034]

ABが、SEQ ID NO: 21のアミノ酸配列を含むVHと、SEQ ID NO: 45のアミノ酸配列を含むVLとを含む、本発明1001、1006～1013、および1029～1033のいずれかの抗体または本発明1002～1033のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1035]

MMが、ABに対する結合について、PD-1に対するABの解離定数よりも大きい解離定数を有する、本発明1002～1034のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1036]

前記活性化可能抗体が切断状態にある場合、MMが、PD-1に対する結合についてABに干渉も競合もしない、本発明1002～1035のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1037]

MMが、40アミノ酸以下の長さのポリペプチドである、本発明1002～1036のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1038]

MMのポリペプチド配列がヒトPD-1のポリペプチド配列とは異なる、本発明1002～1037のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1039]

MMのポリペプチド配列の、ABのあらゆる天然の結合パートナーに対する同一性が、50%

以下である、本発明1002～1038のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1040]

MMのポリペプチド配列の、ABのあらゆる天然の結合パートナーに対する同一性が、25%以下である、本発明1002～1039のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1041]

MMが、SEQ ID NO: 66～213、384～514、および548～571からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、本発明1002～1040のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1042]

MMが、SEQ ID NO: 384～514および548～571からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、本発明1002～1040のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1043]

MMが、SEQ ID NO: 66、67、70、71、74、77、81、82、84、90、91、93、および99からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、本発明1002～1040のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1044]

CMが、罹患組織において活性であるプロテアーゼの基質である、本発明1002～1043のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1045]

CMが、SEQ ID NO: 214、294-361、1092～1112、1157、1158、1161、1162、1165、1166、1169、1520、および1695～1704からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、本発明1002～1044のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1046]

CMが、SEQ ID NO: 214、294、300、302、303、305、308、318、347、361、1092～1102、1111、および1157からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、本発明1002～1044のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1047]

その抗原結合断片が、Fab断片、F(ab')<sub>2</sub>断片、scFv、scAb、dAb、単ドメイン重鎖抗体、および単ドメイン軽鎖抗体からなる群より選択される、本発明1001、1006～1013、および1029～1034のいずれかの抗体または本発明1002～1044のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1048]

ABがCMに連結されている、本発明1002～1047のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1049]

ABがCMに直接連結されている、本発明1048の活性化可能抗体。

[本発明1050]

ABが連結ペプチドを介してCMに連結されている、本発明1048の活性化可能抗体。

[本発明1051]

非切断状態では前記活性化可能抗体がN末端からC末端に向かってMM-CM-ABまたはAB-CM-MMのような構造的配置を含むように、MMがCMに連結されている、本発明1002～1050のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1052]

MMとCMとの間に連結ペプチドを含む、本発明1051の活性化可能抗体。

[本発明1053]

CMとABとの間に連結ペプチドを含む、本発明1051の活性化可能抗体。

[本発明1054]

前記活性化可能抗体が第1の連結ペプチド(LP1)および第2の連結ペプチド(LP2)を含み、かつ非切断状態では該活性化可能抗体がN末端からC末端に向かってMM-LP1-CM-LP2-ABまたはAB-LP2-CM-LP1-MMのような構造的配置を有する、本発明1051の活性化可能抗体。

[本発明1055]

2つの連結ペプチドが互いに同一である必要はない、本発明1055の活性化可能抗体。

[本発明1056]

LP1およびLP2の各々が、約1~20アミノ酸長のペプチドである、本発明1054または1055の活性化可能抗体。

[本発明1057]

SEQ ID NO: 215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、919、921、923、925、927、929、931、933、935、937、939、941、943、945、947、949、951、953、955、957、959、961、963、965、967、969、971、973、975、977、979、981、983、985、987、989、991、993、995、997、1028、1029、1041~1076、1138、1139、1143、1144、1147、1148、1151、1152、1155、1156、1159、1160、1163、1164、1167、1168、1170、1171、1174、1175、1178、1179、1182、1183、1186、1187、1190、1191、1194、1195、1198、1199、1202、1203、2055、2054、2057、2056、2059、および2058からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、本発明1002~1056のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1058]

SEQ ID NO: 919、921、923、925、927、929、931、933、935、937、939、941、943、945、947、949、951、953、955、957、959、961、963、965、967、969、971、973、975、977、979、981、983、985、987、989、991、993、995、997、1028、1041~1076、1138、1144、1148、1152、1156、1160、1164、1168、1170、1174、1178、1182、1186、1190、1194、1198、1202、2055、2057、および2059からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、本発明1002~1056のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1059]

SEQ ID NO: 215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、1029、1139、1143、1147、1151、1155、1159、1163、1167、1171、1175、1179、1183、1187、1191、1195、1199、1203、2054、2056、および2058からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、本発明1002~1056のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1060]

SEQ ID NO: 515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539、541、572、574、576、578、580、582、999、1001、1003、1005、1007、1009、1011、1013、1015、1017、1019、1021、1023、1025、1027、1030、1032、1034、1036、1039、1077~1090、1113~1120、1123、1124、1127、1128、1131、1132、1134、および1135のアミノ酸配列を含む、本発明1002~1056のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1061]

SEQ ID NO: 999、1001、1003、1005、1007、1009、1011、1013、1015、1017、1019、1021、1023、1025、1027、1030、1032、1034、1036、1039、1070~1090、1119、1123、1127、1131、および1134のアミノ酸配列を含む、本発明1002~1056のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1062]

SEQ ID NO: 515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539、541、572、574、576、578、580、582、1120、1124、1128、1132、および1135のアミノ酸配列を含む、本発明1002~1056のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1063]

ABが、

(i) SEQ ID NO: 1346の重鎖アミノ酸配列の相補性決定領域(CDR)配列と、SEQ ID NO: 626の軽鎖アミノ酸配列のCDR配列との組み合わせ、または

(ii) VH CDR1配列、VH CDR2配列、VH CDR3配列、VL CDR1配列、VL CDR2配列、およびVL CDR3配列の組み合わせを含み、ここでVH CDR1配列が

GITFSNSG (SEQ ID NO: 1705)

を含み; VH CDR2配列が

IWYDGSKR (SEQ ID NO: 1706)

を含み; VH CDR3配列が

TNDDY (SEQ ID NO: 1707)

を含み; VL CDR1配列が

QSVSSY (SEQ ID NO: 1708)

を含み; VL CDR2配列が

DAS (SEQ ID NO: 1709)

を含み; およびVL CDR3配列が

QQSSNWPRT (SEQ ID NO: 1710)

を含む、

本発明1002～1028および1035～1056のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1064]

MMが、SEQ ID NO: 1206～1295からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、本発明1063の活性化可能抗体。

[本発明1065]

ABが、SEQ ID NO: 1346のアミノ酸配列を含む重鎖と、SEQ ID NO: 626のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む、本発明1063または1064の活性化可能抗体。

[本発明1066]

SEQ ID NO: 1296、1297、1300、1301、1304、1305、1308、1309、1312、1313、1316、1317、1320、1321、1324、1325、1328、1329、1332、1333、1336、1337、1340、および1341からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、本発明1063～1065のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1067]

SEQ ID NO: 1297、1301、1305、1309、1313、1317、1321、1325、1329、1333、1337、および1341からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、本発明1063～1066のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1068]

ABが、

(i) SEQ ID NO: 1514の重鎖アミノ酸配列の相補性決定領域(CDR)配列と、SEQ ID NO: 638の軽鎖アミノ酸配列のCDR配列との組み合わせ、または

(ii) VH CDR1配列、VH CDR2配列、VH CDR3配列、VL CDR1配列、VL CDR2配列、およびVL CDR3配列の組み合わせ

を含み、ここでVH CDR1配列が

GYTFTNYY (SEQ ID NO: 1711)

を含み; VH CDR2配列が

INPSNGGT (SEQ ID NO: 1712)

を含み; VH CDR3配列が

RRDYRFDMGFDY (SEQ ID NO: 1713)

を含み; VL CDR1配列が

KGVSTSGYSY (SEQ ID NO: 1714)

を含み; VL CDR2配列が

LAS (SEQ ID NO: 1715)

を含み; およびVL CDR3配列が

QHSRDLPLT (SEQ ID NO: 1716)

を含む、

本発明1002～1028および1035～1056のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1069]

MMが、SEQ ID NO: 1351～1465からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、本発明1

068の活性化可能抗体。

[本発明1070]

ABが、SEQ ID NO: 1514のアミノ酸配列を含む重鎖と、SEQ ID NO: 638のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む、本発明1068または1069の活性化可能抗体。

[本発明1071]

SEQ ID NO: 1466、1467、1470、1471、1474、1475、1478、1479、1482、1483、1486、1487、1490、1491、1494、1495、1498、1499、1502、1503、1506、1507、1510、および1511からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、本発明1069～1070のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1072]

SEQ ID NO: 1467、1471、1475、1479、1483、1487、1491、1495、1499、1503、1507、および1511からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、本発明1069～1070のいずれかの活性化可能抗体。

[本発明1073]

作用物質にコンジュゲートされた、本発明1001、1006～1013、1029～1034、および1047のいずれかの抗体または本発明1002～1072のいずれかの活性化可能抗体を含む、コンジュゲートされた抗体またはコンジュゲートされた活性化可能抗体。

[本発明1074]

作用物質がリンカーを介して活性化可能抗体にコンジュゲートされている、本発明1073のコンジュゲートされた抗体またはコンジュゲートされた活性化可能抗体。

[本発明1075]

リンカーが切断可能リンカーである、本発明1074のコンジュゲートされた抗体またはコンジュゲートされた活性化可能抗体。

[本発明1076]

リンカーが非切断可能リンカーである、本発明1074のコンジュゲートされた抗体またはコンジュゲートされた活性化可能抗体。

[本発明1077]

作用物質が検出可能部分である、本発明1073～1076のいずれかのコンジュゲートされた抗体またはコンジュゲートされた活性化可能抗体。

[本発明1078]

検出可能部分が診断用作用物質である、本発明1077のコンジュゲートされた抗体またはコンジュゲートされた活性化可能抗体。

[本発明1079]

本発明1001、1006～1013、1029～1034、および1047のいずれかの抗体、本発明1002～1070のいずれかの活性化可能抗体、または本発明1073～1078のいずれかのコンジュゲートされた抗体またはコンジュゲートされた活性化可能抗体、ならびに担体を含む、薬学的組成物。

[本発明1080]

本発明1001、1006～1013、1029～1034、および1047のいずれかの抗体または本発明1002～1072のいずれかの活性化可能抗体を含む、薬学的組成物。

[本発明1081]

さらなる作用物質を含む、本発明1079の薬学的組成物。

[本発明1082]

さらなる作用物質を含む、本発明1080の薬学的組成物。

[本発明1083]

さらなる作用物質が治療用作用物質である、本発明1081の薬学的組成物。

[本発明1084]

さらなる作用物質が治療用作用物質である、本発明1082の薬学的組成物。

[本発明1085]

本発明1001、1006～1013、1029～1034、および1047のいずれかの抗体または本発明1002

~1072のいずれかの活性化可能抗体をコードする、単離された核酸分子。

[本発明1086]

本発明1085の単離された核酸分子を含むベクター。

[本発明1087]

本発明1085の核酸分子を含む細胞を、活性化可能抗体の発現をもたらす条件下で培養することによって、活性化可能抗体を産生する方法。

[本発明1088]

(a) 本発明1002~1072のいずれかの活性化可能抗体の発現をもたらす条件下で、活性化可能抗体をコードする核酸構築体を含む細胞を培養する段階; および

(b) 活性化可能抗体を回収する段階を含む、活性化状態ではPD-1に結合する活性化可能抗体を製造する方法。

[本発明1089]

有効量の、本発明1001、1006~1013、1029~1034、および1047のいずれかの抗体もしくは本発明1002~1072のいずれかの活性化可能抗体、または本発明1080、1082もしくは1083の薬学的組成物を、その必要のある対象に投与する段階を含む、T細胞上のPD-1に対するPDL1またはPDL2からなる群より選択されるリガンドの結合を低減させる方法。

[本発明1090]

治療的有効量の、本発明1001~1008のいずれかの単離された抗体、本発明1002~1072のいずれかのもしくは本発明1039~1065のいずれかのもしくは本発明1066~1070のいずれかの活性化可能抗体、または本発明1080、1082もしくは1083のいずれかの薬学的組成物を、その必要のある対象に投与する段階を含む、T細胞上のPD-1に対するPDL1またはPDL2からなる群より選択されるリガンドの結合を低減させる方法。

[本発明1091]

リガンドが腫瘍または他の免疫細胞上に位置する、本発明1089または1090の方法。

[本発明1092]

治療的有効量の、本発明1001、1006~1013、1029~1034、および1047のいずれかの抗体もしくは本発明1002~1072のいずれかの活性化可能抗体、もしくは本発明1073~1078のいずれかのコンジュゲートされた抗体もしくはコンジュゲートされた活性化可能抗体、または本発明1080、1082もしくは1083のいずれかの薬学的組成物を、その必要のある対象に投与する段階を含む、免疫抑制を低減させる方法。

[本発明1093]

免疫抑制が、T細胞上のPD-1の、腫瘍または他の免疫細胞上のPDL1またはPDL2に対する係合によって媒介される、本発明1092の方法。

[本発明1094]

治療的有効量の、本発明1001、1006~1013、1029~1034、および1047のいずれかの抗体または本発明1002~1070のいずれかの活性化可能抗体、または本発明1080、1082もしくは1083のいずれかの薬学的組成物を、その必要のある対象に投与する段階を含む、障害または疾患を処置する、その症状を緩和する、またはその進行を遅らせる方法。

[本発明1095]

PDL1により媒介される障害または疾患が、がんである、本発明1084の方法。

[本発明1096]

がんが、膀胱癌、骨がん、乳癌、カルチノイド、子宮頸癌、胆管癌、結腸癌、子宮内膜癌、神経膠腫、頭頸部癌、肝臓癌、肺癌、リンパ腫、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎臓癌、肉腫、皮膚癌、胃癌、精巣癌、胸腺癌、甲状腺癌、泌尿生殖器癌、または尿路上皮癌である、本発明1095の方法。

[本発明1097]

がんが、黒色腫(MEL)、腎細胞癌(RCC)、扁平上皮非小細胞肺癌(NSCLC)、非扁平上皮NSCLC、大腸癌(CRC)、去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)、肝細胞癌(HCC)、頭頸部扁平上皮癌、胸腺腫、食道、卵巣、胃腸管および乳房の癌、または例えば多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫および慢性骨髄性白血病な

どの血液悪性腫瘍からなる群より選択される、本発明1095の方法。

[本発明1098]

さらなる作用物質を投与する段階を含む、本発明1089～1097のいずれかの方法。

[本発明1099]

さらなる作用物質が治療用作用物質である、本発明1098の方法。

[本発明1100]

SEQ ID NO: 1296、1300、1304、1308、1312、1316、1320、1324、1328、1332、1336、  
および1340からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、本発明1063～1065のいずれか  
の活性化可能抗体。

[本発明1101]

SEQ ID NO: 1466、1470、1474、1478、1482、1486、1490、1494、1498、1502、1506、  
および1510からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、本発明1069～1070のいずれか  
の活性化可能抗体。

专利名称(译)	抗PD-1抗体，可活化的抗PD-1抗体及其使用方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2018529312A5</a>	公开(公告)日	2019-08-22
申请号	JP2018501357	申请日	2016-07-13
[标]发明人	チプトンキンバリーアン ウェストジェームズウィリアム チャンシャンティマリアテグ		
发明人	チプトン キンバリー アン ウェスト ジェームズ ウィリアム チャン シャンティ マリアテグ		
IPC分类号	C12N15/13 C07K16/28 C07K19/00 C07K16/46 C12N15/62 C12N15/63 C12P21/08 A61K47/68 A61K47/65 A61K45/00 A61P35/00 A61P43/00 A61P37/04 A61K39/395 A61K49/00 A61K51/10 G01N33/531 A61P3/10		
CPC分类号	A61K2039/505 A61K2039/507 A61K2039/545 A61K47/6849 C07K16/2818 C07K2317/24 C07K2317/76 C07K2317/92 C07K2319/50 C07K16/30 C07K16/3015 C07K16/3023 C07K16/303 C07K16/3038 C07K16/3046 C07K16/3053 C07K16/3069 A61K39/3955 C07K2317/54 C07K2317/55 C07K2317/56 C07K2317/565 C07K2317/569 C07K2317/622		
FI分类号	C12N15/13.ZNA C07K16/28 C07K19/00 C07K16/46 C12N15/62.Z C12N15/63.Z C12P21/08 A61K47/68 A61K47/65 A61K45/00 A61P35/00 A61P43/00.105 A61P43/00.111 A61P37/04 A61K39/395.D A61K39/395.N A61K39/395.U A61K39/395.E A61K39/395.T A61K39/395.C A61K39/395.L A61K49/00 A61K51/10.200 G01N33/531.A A61P3/10		
F-TERM分类号	4B064/AG27 4B064/CA01 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4C076/AA95 4C076/CC07 4C076/CC21 4C076/CC27 4C076/CC41 4C076/CC50 4C076/EE59 4C084/AA19 4C084/NA05 4C084/ZB021 4C084/ZB091 4C084/ZB211 4C084/ZB261 4C084/ZC351 4C084/ZC421 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA24 4C085/AA25 4C085/AA26 4C085/CC02 4C085/CC05 4C085/CC23 4C085/CC31 4C085/DD62 4C085/DD63 4C085/EE01 4C085/EE03 4C085/GG02 4C085/GG04 4C085/GG05 4C085/GG08 4C085/GG10 4C085/HH01 4C085/HH03 4C085/HH11 4C085/KA03 4C085/KA04 4C085/KA26 4C085/KA27 4C085/KA29 4C085/KB82 4C085/LL18 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA41 4H045/BA50 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA74		
代理人(译)	清水初衷 井上隆一 佐藤俊光 小林智彦 正人大关 五十嵐弘		
优先权	62/191902 2015-07-13 US 62/205825 2015-08-17 US 62/295314 2016-02-15 US 62/323543 2016-04-15 US 62/333629 2016-05-09 US		
其他公开文献	JP2018529312A		

#### 摘要(译)

本发明通常涉及与程序性细胞死亡蛋白1 (PD-1) 特异性结合的抗体，与PD-1及其抗PD-1和抗PD抗体特异性结合的可活化抗体。图1涉及在各种治疗，诊断和预防应用中制备和使用可活化抗体的方法。

