

【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3年7月29日(2021.7.29)

【公表番号】特表2020-530263(P2020-530263A)

【公表日】令和2年10月22日(2020.10.22)

【年通号数】公開・登録公報2020-043

【出願番号】特願2019-570898(P2019-570898)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/573 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/08

A 6 1 P 37/04

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 48/00

G 0 1 N 33/573 A

C 1 2 N 15/12

【手続補正書】

【提出日】令和3年6月21日(2021.6.21)

【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】

ヒトCD73に結合する抗体分子であって、

(a) (i) 配列番号88の重鎖相補性決定領域1 (VHCDR1) アミノ酸配列、配列番号89のVHCDR2アミノ酸配列及び配列番号37のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (VH) ; 並びに

(ii) 配列番号48の軽鎖相補性決定領域1 (VLCDR1) アミノ酸配列、配列番号49のVLCDR2アミノ酸配列及び配列番号50のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (VL) ; 又は

(b) (i) 配列番号189のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号89のVHCDR2アミノ酸配列及び配列番号43のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH ; 並びに

(ii) 配列番号48のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号49のVLCDR2アミノ酸配列及び配列番号50のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL

を含む抗体分子。

【請求項 2】

(i) 配列番号38のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号36のVHCDR2アミノ酸配列及び配列番号37のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH ; 並びに配列番号48のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号49のVLCDR2アミノ酸配列及び配列番号50のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL ;

(ii) 配列番号72のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号71のVHCDR2アミノ酸配列及び配列番号37のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH ; 並びに配列番号48のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号49のVLCDR2アミノ酸配列及び配列番号50のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL ;

(iii) 配列番号38のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号71のVHCDR2アミノ酸配列及び配列番号37のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH ; 並びに配列番号48のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号49のVLCDR2アミノ酸配列及び配列番号50のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL ;

(iv) 配列番号137のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号136のVHCDR2アミノ酸配列及び配列番号37のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH ; 並びに配列番号48のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号49のVLCDR2アミノ酸配列及び配列番号50のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL ;

(v) 配列番号137のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号146のVHCDR2アミノ酸配列及び配列番号37のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH ; 並びに配列番号48のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号49のVLCDR2アミノ酸配列及び配列番号50のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL ;

(vi) 配列番号137のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号154のVHCDR2アミノ酸配列及び配列番号37のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH ; 並びに配列番号48のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号49のVLCDR2アミノ酸配列及び配列番号50のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL ;

(vii) 配列番号190のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号36のVHCDR2アミノ酸配列及び配列番号43のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH ; 並びに配列番号48のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号49のVLCDR2アミノ酸配列及び配列番号50のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL ;

(viii) 配列番号191のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号71のVHCDR2アミノ酸配列及び配列番号43のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH ; 並びに配列番号48のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号49のVLCDR2アミノ酸配列及び配列番号50のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL ;

(ix) 配列番号192のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号71のVHCDR2アミノ酸配列及び配列番号43のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH；並びに配列番号48のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号49のVLCDR2アミノ酸配列及び配列番号50のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL；

(x) 配列番号193のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号136のVHCDR2アミノ酸配列及び配列番号43のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH；並びに配列番号48のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号49のVLCDR2アミノ酸配列及び配列番号50のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL；

(xi) 配列番号194のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号146のVHCDR2アミノ酸配列及び配列番号43のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH；並びに配列番号48のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号49のVLCDR2アミノ酸配列及び配列番号50のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL；又は

(xii) 配列番号195のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号154のVHCDR2アミノ酸配列及び配列番号43のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH；並びに配列番号48のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号49のVLCDR2アミノ酸配列及び配列番号50のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL

を含む、請求項1に記載の抗体分子。

【請求項3】

(i) 配列番号44、77、84、142、151若しくは159のアミノ酸配列又は配列番号44、77、84、142、151若しくは159と少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；

(ii) 配列番号55のアミノ酸配列又は配列番号55と少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(iii) 配列番号46、79、86、114、116若しくは117のアミノ酸配列又は配列番号46、79、86、114、116若しくは117と少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖；

(iv) 配列番号57のアミノ酸配列又は配列番号57と少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖；

(v) 配列番号44のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む重鎖可変領域及び配列番号55のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む軽鎖可変領域；

(vi) 配列番号77のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む重鎖可変領域及び配列番号55のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む軽鎖可変領域；

(vii) 配列番号84のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む重鎖可変領域及び配列番号55のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む軽鎖可変領域；

(viii) 配列番号142のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む重鎖可変領域及び配列番号55のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む軽鎖可変領域；

(ix) 配列番号151のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む重鎖可変領域及び配列番号55のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む軽鎖可変領域；

(x) 配列番号159のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む重鎖可変領域及び配列番号55

のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約 85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む軽鎖可変領域；又は

（x i）配列番号 44 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号 55 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む、請求項 1 又は 2 に記載の抗体分子。

【請求項 4】

（i）配列番号 46 のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約 85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む重鎖及び配列番号 57 のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約 85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む軽鎖；

（i i）配列番号 114 のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約 85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む重鎖及び配列番号 57 のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約 85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む軽鎖；

（i i i）配列番号 79 のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約 85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む重鎖及び配列番号 57 のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約 85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む軽鎖；

（i v）配列番号 116 のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約 85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む重鎖及び配列番号 57 のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約 85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む軽鎖；

（v）配列番号 86 のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約 85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む重鎖及び配列番号 57 のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約 85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む軽鎖；

（v i）配列番号 117 のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約 85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む重鎖及び配列番号 57 のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約 85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む軽鎖；又は

（v i i）配列番号 46 のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 57 のアミノ酸配列を含む軽鎖

を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項 5】

ヒト CD73 に結合する抗体分子であって、

（a）（i）配列番号 90 の VHCDR1 アミノ酸配列、配列番号 91 の VHCDR2 アミノ酸配列及び配列番号 3 の VHCDR3 アミノ酸配列を含む VH；並びに

（i i）配列番号 14 の VLCDR1 アミノ酸配列、配列番号 15 の VLCDR2 アミノ酸配列及び配列番号 16 の VLCDR3 アミノ酸配列を含む VL；又は

（b）（i）配列番号 196 の VHCDR1 アミノ酸配列、配列番号 91 の VHCDR2 アミノ酸配列及び配列番号 9 の VHCDR3 アミノ酸配列を含む VH；並びに

（i i）配列番号 14 の VLCDR1 アミノ酸配列、配列番号 15 の VLCDR2 アミノ酸配列及び配列番号 16 の VLCDR3 アミノ酸配列を含む VL

を含む抗体分子。

【請求項 6】

（i）配列番号 61 の VHCDR1 アミノ酸配列、配列番号 60 の VHCDR2 アミノ酸配列及び配列番号 3 の VHCDR3 アミノ酸配列を含む VH；並びに配列番号 14 の VLCDR1 アミノ酸配列、配列番号 15 の VLCDR2 アミノ酸配列及び配列番号 16 の VLCDR3 アミノ酸配列を含む VL；

（i i）配列番号 4 の VHCDR1 アミノ酸配列、配列番号 26 の VHCDR2 アミノ酸

配列及び配列番号3のVHC DR 3アミノ酸配列を含むVH；並びに配列番号14のVLC DR 1アミノ酸配列、配列番号15のVLC DR 2アミノ酸配列及び配列番号16のVLC DR 3アミノ酸配列を含むVL；

(iii) 配列番号4のVHC DR 1アミノ酸配列、配列番号2のVHC DR 2アミノ酸配列及び配列番号3のVHC DR 3アミノ酸配列を含むVH；並びに配列番号14のVLC DR 1アミノ酸配列、配列番号15のVLC DR 2アミノ酸配列及び配列番号16のVLC DR 3アミノ酸配列を含むVL；

(iv) 配列番号163のVHC DR 1アミノ酸配列、配列番号162のVHC DR 2アミノ酸配列及び配列番号3のVHC DR 3アミノ酸配列を含むVH；並びに配列番号14のVLC DR 1アミノ酸配列、配列番号15のVLC DR 2アミノ酸配列及び配列番号16のVLC DR 3アミノ酸配列を含むVL；

(v) 配列番号66、31、10若しくは168のアミノ酸配列又は配列番号66、31、10若しくは168と少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；

(vi) 配列番号21のアミノ酸配列又は配列番号21と少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(vii) 配列番号68、33、12、115、113若しくは112のアミノ酸配列又は配列番号68、33、12、115、113若しくは112と少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖；

(viii) 配列番号23のアミノ酸配列又は配列番号23と少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖；

(ix) 配列番号66のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む重鎖可変領域及び配列番号21のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む軽鎖可変領域；

(x) 配列番号31のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む重鎖可変領域及び配列番号21のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む軽鎖可変領域；

(xi) 配列番号10のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む重鎖可変領域及び配列番号21のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む軽鎖可変領域；

(xii) 配列番号168のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む重鎖可変領域及び配列番号21のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む軽鎖可変領域；

(xiii) 配列番号68のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む重鎖及び配列番号23のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む軽鎖；

(xiv) 配列番号115のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む重鎖及び配列番号23のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む軽鎖；

(xv) 配列番号33のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む重鎖及び配列番号23のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列）を含む軽鎖；

(xvi) 配列番号113のアミノ酸配列（又はそれに対して少なくとも約85%、90%

%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列)を含む重鎖及び配列番号23のアミノ酸配列(又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列)を含む軽鎖;

(xvii)配列番号12のアミノ酸配列(又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列)を含む重鎖及び配列番号23のアミノ酸配列(又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列)を含む軽鎖;

(xviii)配列番号112のアミノ酸配列(又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列)を含む重鎖及び配列番号23のアミノ酸配列(又はそれに対して少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有する配列)を含む軽鎖

(xix)配列番号197のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号60のVHCDR2アミノ酸配列及び配列番号9のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH;並びに配列番号14のVLC DR1アミノ酸配列、配列番号15のVLC DR2アミノ酸配列及び配列番号16のVLC DR3アミノ酸配列を含むVL;

(xx)配列番号198のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号26のVHCDR2アミノ酸配列及び配列番号9のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH;並びに配列番号14のVLC DR1アミノ酸配列、配列番号15のVLC DR2アミノ酸配列及び配列番号16のVLC DR3アミノ酸配列を含むVL;

(xxi)配列番号199のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号2のVHCDR2アミノ酸配列及び配列番号9のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH;並びに配列番号14のVLC DR1アミノ酸配列、配列番号15のVLC DR2アミノ酸配列及び配列番号16のVLC DR3アミノ酸配列を含むVL;又は

(xxii)配列番号200のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号162のVHCDR2アミノ酸配列及び配列番号9のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH;並びに配列番号14のVLC DR1アミノ酸配列、配列番号15のVLC DR2アミノ酸配列及び配列番号16のVLC DR3アミノ酸配列を含むVL

を含む、請求項5に記載の抗体分子。

【請求項7】

(i)前記抗体分子が、ヒト抗体、完全長抗体、二重特異性抗体、Fab、F(ab')₂、Fv又は単鎖Fvフラグメント(scFv)である;

(ii)前記抗体分子が、IgG1、IgG2、IgG3及びIgG4から選択される重鎖定常領域並びにカッパ又はラムダの軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域を含む;
又は、

(iii)前記抗体分子が、配列番号92~103、119及び120からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖定常領域並びに/又は配列番号104のアミノ酸配列を含む軽鎖定常領域を含む、

請求項1~6のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項8】

以下の特性:

(i)例えば、前記抗体分子がOctetを使用して二価の抗体分子として試験されるとき、約 1×10^{-8} M未満の解離定数(K_D)を有してヒトCD73に結合すること;

(ii)可溶性ヒトCD73及び/又は膜結合型ヒトCD73に結合すること;

(iii)例えば、Octetを使用して決定されるとおり、マウスCD73に結合しないこと;

(iv)例えば、マラカイトグリーン(MG)リン酸アッセイ又は改変された細胞力価Glo(CTG)アッセイによって測定されるとおり、CD73(例えば、可溶性ヒトCD73又は膜結合型ヒトCD73)の酵素活性、例えばヒトCD73媒介性のアデノシンリン酸(AMP)のアデノシンへの変換を阻害又は低減すること;

(v)例えば、前記抗体分子が、改変された細胞力価Glo(CTG)アッセイを用いて

二価の抗体分子として試験されるとき、膜結合型ヒトCD73の酵素活性の少なくとも約60%、70%、80%又は90%を阻害すること；

(vi) 例えば、CellTrace Violet (CTV) 細胞増殖アッセイによって測定されるとおり、アデノシンリン酸 (AMP) の存在下で抗CD3 / 抗CD28 刺激性T細胞、例えばCD4+ T細胞の増殖を増大させること；

(vii) ヒトCD73のN末端ドメインに結合すること；

(viii) 配列番号105の残基27~547のアミノ酸配列を含むタンパク質（例えば、配列番号171のアミノ酸配列からなるタンパク質）の1つ以上の領域において、それに対して結合される場合、例えば前記抗体分子が水素重水素交換質量分析を使用して二価の抗体分子として試験されるとき、水素重水素交換を減少させることであって、前記1つ以上の領域は、配列番号105の残基158~172、残基206~215、残基368~387及び残基87~104からなる群から選択される、減少させること；

(ix) 配列番号105の残基27~547のアミノ酸配列を含むタンパク質（例えば、配列番号171のアミノ酸配列からなるタンパク質）に結合される場合、配列番号105の残基368~387における立体構造変化を誘導すること；

(x) 配列番号105の残基158~172内の少なくとも1つ、2つ、3つ又は4つの残基に例えば直接的又は間接的に接触すること；

(xi) 配列番号105の残基206~215内の少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ又は5つの残基に例えば直接的又は間接的に接触すること；

(xii) 配列番号105又は106の残基368~387内の少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ又は5つの残基に例えば直接的又は間接的に接触すること；

(xiii) 配列番号105の残基87~104内の少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ又は5つの残基に例えば直接的又は間接的に接触すること；

(xiv) 例えば、サイズ排除クロマトグラフィーを使用して試験されるとき、ヒトCD73二量体であって、第1のCD73単量体及び第2のCD73単量体からなるヒトCD73二量体に結合することであって、前記抗体分子が第1の抗原結合ドメイン及び第2の抗原結合ドメインを含む場合、前記第1の抗原結合ドメインは、前記第1のCD73単量体に結合し、且つ前記第2の抗原結合ドメインは、前記第2のCD73単量体に結合する、結合すること；

(xv) 前記抗体分子がヒトCD73の触媒的に不活性な開構造に結合するときより低い親和性、例えば50%、60%、70%、80%、90%、95%又は99%低い親和性を有してヒトCD73の触媒的に活性な閉構造に結合すること；

(xvi) 触媒的に不活性な開構造においてヒトCD73を固定すること；

(xvii) 触媒的に不活性な開構造から触媒的に活性な閉構造へのヒトCD73の変換を妨げるか又は減少させること、例えば前記抗体分子の非存在下での前記変換と比較して前記変換を少なくとも1.5倍、2倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍又は100倍だけ減少させること；及び

(xviii) ヒトCD73二量体であって、第1のCD73単量体及び第2のCD73単量体からなるヒトCD73二量体に結合し、前記抗体分子が第1の抗原結合ドメイン及び第2の抗原結合ドメインを含む場合、前記第1の抗原結合ドメインは、前記第1のCD73単量体に結合し、且つ前記第2の抗原結合ドメインは、前記第2のCD73単量体に結合すること

の1つ以上（例えば、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15、16、17又はそれを超えるもの、例えば全て）を有する、請求項1~7のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項9】

請求項1~27のいずれか一項に記載の複数の抗体分子を含む組成物であって、前記抗体分子は、ヒトCD73二量体であって、第1のCD73単量体及び第2のCD73単量体からなり、各単量体は、配列番号105の残基27~547のアミノ酸配列を含む、ヒトCD73二量体に結合し、前記複数における前記抗体分子がそれぞれ同じ第1の抗原結

合ドメイン及び同じ第2の抗原結合ドメインを含む場合、

(i) 前記組成物中の前記抗体分子の少なくとも30%、35%又は40%は、前記CD73二量体に結合して複合体を形成し、前記複合体の各々は、1つの抗体分子及び1つのCD73二量体からなる；又は

(ii) 前記組成物中の前記抗体分子の最大で60%、65%又は70%は、前記CD73二量体に結合して複合体を形成し、前記複合体の各々は、2つ以上の抗体分子及び2つ以上のCD73二量体を含む、

組成物。

【請求項10】

(a) 配列番号105の残基27～547のアミノ酸配列を含むタンパク質の1つ以上の領域において、それに対して結合される場合、例えば前記抗体分子が水素重水素交換質量分析を使用して二価の抗体分子として試験されるとき、水素重水素交換を減少させ、前記1つ以上の領域は、配列番号105の残基158～172、残基206～215、残基368～387及び残基87～104からなる群から選択される；

(b) 配列番号105の残基27～547のアミノ酸配列を含むタンパク質に結合される場合、例えば、前記抗体分子が、pH7～8（例えば、pH7.5）及び室温で1分間の交換について行われる水素重水素交換質量分析を使用して二価の抗体分子として試験されるとき、コア領域C（配列番号105の残基368～387）から選択される X_C 残基において、コア領域A（配列番号105の残基158～172）から選択される X_A 残基、コア領域B（配列番号105の残基206～215）から選択される X_B 残基又はコア領域D（配列番号105の残基297～309）から選択される X_D 残基より大きい程度まで平均の水素重水素交換を減少させ、ここで、

X_C は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15又は20に等しく、

X_A は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13又は14に等しく、

X_B は、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10に等しく、及び

X_D は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12又は13に等しい；

(c) 配列番号105の残基27～547のアミノ酸配列を含むタンパク質に結合される場合、例えば、前記抗体分子が、pH7～8（例えば、pH7.5）及び室温で1分間の交換について行われる水素重水素交換質量分析を使用して二価の抗体分子として試験されるとき、コア領域A（配列番号105の残基158～172）から選択される X_A 残基において、コア領域B（配列番号105の残基206～215）から選択される X_B 残基、コア領域C（配列番号105の残基368～387）から選択される X_C 残基又はコア領域D（配列番号105の残基297～309）から選択される X_D 残基より大きい程度まで平均の水素重水素交換を減少させ、ここで、

X_A は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13又は14に等しく、

X_B は、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10に等しく、

X_C は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15又は20に等しく、及び

X_D は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12又は13に等しい；

(d) 配列番号105の残基27～547のアミノ酸配列を含むタンパク質の1つ以上の領域において、それに対して結合される場合、例えば、前記抗体分子が、pH7～8（例えば、pH7.5）及び室温で1分間の交換について行われる水素重水素交換質量分析を使用して二価の抗体分子として試験されるとき、水素重水素交換を減少させ、前記1つ以上の領域は、配列番号105の残基158～172、残基206～215、残基368～387及び残基87～104からなる群から選択され、前記1つ以上の領域のうち、平均の水素重水素交換の最も大きい減少を有する領域は、配列番号105の残基206～215ではない；又は、

(e) 配列番号105の残基27～547のアミノ酸配列を含むタンパク質に結合される場合、

(i) 例えば、前記抗体分子が、pH 7 ~ 8 (例えば、pH 7 . 5) 及び室温で1分間の交換について行われる水素重水素交換質量分析を使用して二価の抗体分子として試験されるとき、配列番号105の残基368 ~ 387で1残基当たり例えば0 . 02、0 . 03、0 . 04、0 . 05又は0 . 06 Daを超える平均の水素重水素交換の減少、又は

(i i) 例えば、前記抗体分子が、pH 7 ~ 8 (例えば、pH 7 . 5) 及び室温で1分間の交換について行われる水素重水素交換質量分析を使用して二価の抗体分子として試験されるとき、配列番号105の残基206 ~ 215で1残基当たり例えば0 . 05、0 . 04、0 . 03又は0 . 02 Da未満の平均の水素重水素交換の減少をもたらす、

請求項1 ~ 8のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項11】

(a) 配列番号105の残基27 ~ 547のアミノ酸配列を含むタンパク質の残基K136 (配列番号105に従って番号付けされる) において、それに対して結合される場合、例えば、前記抗体分子が、例えば実施例9において記載される方法を用いて、TMT同位体標識を用いて、例えば30秒間の標識時間にわたって行われるTMT同位体標識を用いて二価の抗体分子として試験されるとき、タンデム質量タグ (TMT) 標識を減少させ、任意選択的に前記タンパク質の残基K133、K162、K179、K206、K214、K285、K291及びK341 (配列番号105に従って番号付けされる) の1つ以上、例えば前記タンパク質の残基K162、K206、K214、K285、K291及びK341 (配列番号105に従って番号付けされる) の1つ以上でTMT標識をさらに減少させる；

(b) 前記タンパク質の残基K262及びK274 (配列番号105に従って番号付けされる) の1つ又は両方において、それに対して結合される場合、例えば、前記抗体分子が、例えば実施例9において記載される方法を用いて、TMT同位体標識を用いて、例えば30秒間の標識時間にわたって行われるTMT同位体標識を用いて二価の抗体分子として試験されるとき、TMT標識を増加させる；

(c) 配列番号105の残基27 ~ 547のアミノ酸配列を含むタンパク質の残基K206及びK214 (配列番号105に従って番号付けされる) において、それに対して結合される場合、例えば、前記抗体分子が、例えば実施例9において記載される方法を用いて、TMT同位体標識を用いて二価の抗体分子として試験されるとき、TMT標識を減少させ、残基K214での前記減少は、残基K206での前記減少の90、80、70、60又は50%以上であり、例えば、残基K214での前記減少は、30秒間の標識時間にわたって行われるTMT同位体標識を用いる残基K206での前記減少の90、80、70、60又は50%以上であり、例えば、残基K214での前記減少は、300秒間の標識時間にわたって行われるTMT同位体標識を用いる残基K206での前記減少の90、80、70、60、50、40又は30%以上である；又は

(d) 配列番号105の残基27 ~ 547のアミノ酸配列を含むタンパク質の残基K162 (配列番号105に従って番号付けされる) において、それに対して結合される場合、例えば、前記抗体分子が、例えば実施例9において記載される方法を用いて二価の抗体分子として試験されるとき、前記抗体分子が、30秒間の標識時間にわたって行われるTMT同位体標識を用いて試験されるとき、TMT標識を減少させ、

(i) 300秒間の標識時間にわたって行われるTMT同位体標識を用いて試験されるときに残基K162でTMT標識を減少させないか、又は

(i i) 300秒間の標識時間にわたって行われるTMT同位体標識を用いて試験されるときに残基K162でTMT標識を減少させ、300秒の標識時間下における残基K162での前記減少は、30秒の標識時間下における残基K162での前記減少の20、30、40又は50%以下である、

請求項1 ~ 8及び10のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項12】

(i) 例えば、実施例8において記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用い

て測定されるとおり、例えば静電相互作用及び/又は水素結合を介してCD73の1つ以上の残基に結合し、前記1つ以上の残基は、配列番号105に従って番号付けされる残基Y110、K136、L132、L157、K162、S155及びT209からなる群から選択される；

(ii) 前記抗体分子(例えば、前記重鎖可変領域、例えばKabatナンバリングに従って番号付けされる前記重鎖可変領域のR54)は、例えば、実施例8において記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用いて測定されるとおり、例えば静電相互作用を介して、CD73(配列番号105に従って番号付けされる)のY110(例えば、Y110の主鎖カルボニル)又はK136(例えば、K136の主鎖カルボニル)に結合する；

(iii) 前記抗体分子(例えば、前記重鎖可変領域、例えばKabatナンバリングに従って番号付けされる前記重鎖可変領域のR31)は、例えば、実施例8において記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用いて測定されるとおり、例えば静電相互作用を介して、CD73(配列番号105に従って番号付けされる)のL132(例えば、L132の主鎖カルボニル)又はL157(例えば、L157の主鎖カルボニル)に結合する；

(iv) 前記抗体分子(例えば、前記重鎖可変領域、例えばKabatナンバリングに従って番号付けされる前記重鎖可変領域のS99(例えば、S99の主鎖カルボニル)、R31(例えば、R31の主鎖カルボニル)又はE95(例えば、E95の側鎖))は、例えば、実施例8において記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用いて測定されるとおり、例えば静電相互作用を介して、CD73(配列番号105に従って番号付けされる)のK162(例えば、K162の側鎖)に結合する；

(v) 前記抗体分子(例えば、前記重鎖可変領域、例えばKabatナンバリングに従って番号付けされる前記重鎖可変領域のE98)は、例えば、実施例8において記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用いて測定されるとおり、例えば水素結合を介して、CD73(配列番号105に従って番号付けされる)のS155(例えば、S155の側鎖)に結合する；

(vi) 前記抗体分子(例えば、前記軽鎖可変領域、例えばKabatナンバリングに従って番号付けされる前記軽鎖可変領域のW32(例えば、W32の側鎖))は、例えば、実施例8において記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用いて測定されるとおり、例えば水素結合を介して、CD73(配列番号105に従って番号付けされる)のT209(例えば、T209の側鎖)に結合する；

(vii) 例えば、実施例8において記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用いて測定されるとおり、例えば形状相補性及び/又はファンデルワールス相互作用を介して、CD73の1つ以上の領域に結合し、前記1つ以上の領域は、配列番号105に従って番号付けされる残基155~170、136~138及び209~210からなる群から選択される；

(viii) 前記抗体分子(例えば、前記重鎖可変領域、例えばKabatナンバリングに従って番号付けされる前記重鎖可変領域の残基33、50、52、56、97、98、100又は100a)は、例えば、実施例8において記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用いて測定されるとおり、例えば形状相補性及び/又はファンデルワールス相互作用を介して、CD73の残基155~170(配列番号105に従って番号付けされる)に結合する；

(ix) 前記抗体分子(例えば、前記重鎖可変領域、例えばKabatナンバリングに従って番号付けされる前記重鎖可変領域の残基30又は31)は、例えば、実施例8において記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用いて測定されるとおり、例えば形状相補性及び/又はファンデルワールス相互作用を介して、CD73の残基136~138(配列番号105に従って番号付けされる)に結合する；又は

(x) 前記抗体分子(例えば、前記軽鎖可変領域、例えばKabatナンバリングに従って番号付けされる前記軽鎖可変領域の残基30又は32)は、例えば、実施例8において

記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用いて測定されるとおり、CD73の残基209～210（配列番号105に従って番号付けされる）に結合する、請求項1～8、10及び11のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項13】

ヒトCD73二量体であって、第1のCD73単量体及び第2のCD73単量体からなるヒトCD73二量体に結合する抗体分子であって、前記抗体分子が第1の抗原結合ドメイン及び第2の抗原結合ドメインを含む場合、前記第1の抗原結合ドメインは、前記第1のCD73単量体に結合し、且つ前記第2の抗原結合ドメインは、前記第2のCD73単量体に結合する、抗体分子。

【請求項14】

複数のヒトCD73二量体であって、第1のCD73単量体及び第2のCD73単量体からなり、各単量体は、配列番号105の残基27～547のアミノ酸配列を含む、ヒトCD73二量体に結合する複数の抗体を含む組成物であって、前記複数における前記抗体分子がそれぞれ同じ第1の抗原結合ドメイン及び同じ第2の抗原結合ドメインを含む場合、

(i) 前記組成物中の前記抗体分子の少なくとも30%、35%又は40%は、前記CD73二量体に結合して複合体を形成し、前記複合体の各々は、1つの抗体分子及び1つのCD73二量体からなる；又は

(ii) 前記組成物中の前記抗体分子の最大で60%、65%又は70%は、前記CD73二量体に結合して複合体を形成し、前記複合体の各々は、2つ以上の抗体分子及び2つ以上のCD73二量体を含む、組成物。

【請求項15】

ヒトCD73に結合する抗体分子であって、配列番号105の残基27～547のアミノ酸配列を含むタンパク質の1つ以上の領域において、それに対して結合される場合、例えば、前記抗体分子が、水素重水素交換質量分析を使用して二価の抗体分子として試験される時、水素重水素交換を減少させ、前記1つ以上の領域は、配列番号105の残基158～172、残基206～215、残基368～387及び残基87～104からなる群から選択される、抗体分子。

【請求項16】

(a) 配列番号105の残基27～547のアミノ酸配列を含むタンパク質に結合される場合、例えば、前記抗体分子が、pH7～8（例えば、pH7.5）及び室温で1分間の交換について行われる水素重水素交換質量分析を使用して二価の抗体分子として試験される時、コア領域C（配列番号105の残基368～387）から選択される X_C 残基において、コア領域A（配列番号105の残基158～172）から選択される X_A 残基、コア領域B（配列番号105の残基206～215）から選択される X_B 残基又はコア領域D（配列番号105の残基297～309）から選択される X_D 残基より大きい程度まで平均の水素重水素交換を減少させ、ここで、

X_C は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15又は20に等しく、

X_A は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13又は14に等しく、

X_B は、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10に等しく、及び

X_D は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12又は13に等しい、抗体分子；

(b) 配列番号105の残基27～547のアミノ酸配列を含むタンパク質に結合される場合、例えば、前記抗体分子が、pH7～8（例えば、pH7.5）及び室温で1分間の交換について行われる水素重水素交換質量分析を使用して二価の抗体分子として試験される時、コア領域A（配列番号105の残基158～172）から選択される X_A 残基において、コア領域B（配列番号105の残基206～215）から選択される X_B 残基、コア領域C（配列番号105の残基368～387）から選択される X_C 残基又はコア領

域 D (配列番号 105 の残基 297 ~ 309) から選択される X_D 残基より大きい程度まで平均の水素重水素交換を減少させ、ここで、

X_A は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 又は 14 に等しく、

X_B は、1、2、3、4、5、6、7、8、9 又は 10 に等しく、

X_C は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15 又は 20 に等しく、及び

X_D は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 又は 13 に等しい、抗体分子；

(c) 配列番号 105 の残基 27 ~ 547 のアミノ酸配列を含むタンパク質の 1 つ以上の領域において、それに対して結合される場合、例えば、前記抗体分子が、pH 7 ~ 8 (例えば、pH 7.5) 及び室温で 1 分間の交換について行われる水素重水素交換質量分析を使用して二価の抗体分子として試験されるとき、水素重水素交換を減少させ、前記 1 つ以上の領域は、配列番号 105 の残基 158 ~ 172、残基 206 ~ 215、残基 368 ~ 387 及び残基 87 ~ 104 からなる群から選択され、前記 1 つ以上の領域のうち、平均の水素重水素交換の最も大きい減少を有する領域は、配列番号 105 の残基 206 ~ 215 ではない、抗体分子；又は

(d) 配列番号 105 の残基 27 ~ 547 のアミノ酸配列を含むタンパク質に結合される場合、

(i) 例えば、前記抗体分子が、pH 7 ~ 8 (例えば、pH 7.5) 及び室温で 1 分間の交換について行われる水素重水素交換質量分析を使用して二価の抗体分子として試験されるとき、配列番号 105 の残基 368 ~ 387 で 1 残基当たり例えば 0.02、0.03、0.04、0.05 又は 0.06 Da を超える平均の水素重水素交換の減少、又は

(ii) 例えば、前記抗体分子が、pH 7 ~ 8 (例えば、pH 7.5) 及び室温で 1 分間の交換について行われる水素重水素交換質量分析を使用して二価の抗体分子として試験されるとき、配列番号 105 の残基 206 ~ 215 で 1 残基当たり例えば 0.05、0.04、0.03 又は 0.02 Da 未満の平均の水素重水素交換の減少をもたらす、抗体分子、

である、請求項 15 に記載の抗体分子。

【請求項 17】

ヒト CD73 に結合する抗体分子であって、配列番号 105 の残基 27 ~ 547 のアミノ酸配列を含むタンパク質の残基 K136 (配列番号 105 に従って番号付けされる) において、それに対して結合される場合、例えば、前記抗体分子が、例えば実施例 9 において記載される方法を用いて、TMT 同位体標識を用いて、例えば 30 秒間の標識時間にわたって行われる TMT 同位体標識を用いて二価の抗体分子として試験されるとき、タンデム質量タグ (TMT) 標識を減少させ、任意選択的に前記タンパク質の残基 K133、K162、K179、K206、K214、K285、K291 及び K341 (配列番号 105 に従って番号付けされる) の 1 つ以上、例えば前記タンパク質の残基 K162、K206、K214、K285、K291 及び K341 (配列番号 105 に従って番号付けされる) の 1 つ以上で TMT 標識をさらに減少させる、抗体分子。

【請求項 18】

(a) 前記タンパク質の残基 K262 及び K274 (配列番号 105 に従って番号付けされる) の 1 つ又は両方において、それに対して結合される場合、例えば、前記抗体分子が、例えば実施例 9 において記載される方法を用いて、TMT 同位体標識を用いて、例えば 30 秒間の標識時間にわたって行われる TMT 同位体標識を用いて二価の抗体分子として試験されるとき、TMT 標識を増加させる；

(b) 配列番号 105 の残基 27 ~ 547 のアミノ酸配列を含むタンパク質の残基 K206 及び K214 (配列番号 105 に従って番号付けされる) において、それに対して結合される場合、例えば、前記抗体分子が、例えば実施例 9 において記載される方法を用いて、TMT 同位体標識を用いて二価の抗体分子として試験されるとき、TMT 標識を減少させ、残基 K214 での前記減少は、残基 K206 での前記減少の 90、80、70、60

又は50%以上であり、例えば、残基K214での前記減少は、30秒間の標識時間にわたって行われるTMT同位体標識を用いる残基K206での前記減少の90、80、70、60又は50%以上であり、例えば、残基K214での前記減少は、300秒間の標識時間にわたって行われるTMT同位体標識を用いる残基K206での前記減少の90、80、70、60、50、40又は30%以上である；又は

(c) 配列番号105の残基27～547のアミノ酸配列を含むタンパク質の残基K162(配列番号105に従って番号付けされる)において、それに対して結合される場合、例えば、前記抗体分子が、例えば実施例9において記載される方法を用いて二価の抗体分子として試験されるとき、前記抗体分子が、30秒間の標識時間にわたって行われるTMT同位体標識を用いて試験されるとき、TMT標識を減少させ、

(i) 300秒間の標識時間にわたって行われるTMT同位体標識を用いて試験されるときに残基K162でTMT標識を減少させないか、又は

(ii) 300秒間の標識時間にわたって行われるTMT同位体標識を用いて試験されるときに残基K162でTMT標識を減少させ、300秒の標識時間下における残基K162での前記減少は、30秒の標識時間下における残基K162での前記減少の20、30、40又は50%以下である、

請求項17に記載の抗体分子。

【請求項19】

ヒトCD73に結合する抗体分子であって、例えば、実施例8において記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用いて測定されたとおり、例えば静電相互作用及び/又は水素結合を介してCD73の1つ以上の残基に結合し、前記1つ以上の残基は、配列番号105に従って番号付けされる残基Y110、K136、L132、L157、K162、S155及びT209からなる群から選択される、抗体分子。

【請求項20】

(a) 重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、以下の特性：

(i) 前記抗体分子(例えば、前記重鎖可変領域、例えばKabatナンバリングに従って番号付けされる前記重鎖可変領域のR54)は、例えば、実施例8において記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用いて測定されたとおり、例えば静電相互作用を介して、CD73(配列番号105に従って番号付けされる)のY110(例えば、Y110の主鎖カルボニル)又はK136(例えば、K136の主鎖カルボニル)に結合すること、

(ii) 前記抗体分子(例えば、前記重鎖可変領域、例えばKabatナンバリングに従って番号付けされる前記重鎖可変領域のR31)は、例えば、実施例8において記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用いて測定されたとおり、例えば静電相互作用を介して、CD73(配列番号105に従って番号付けされる)のL132(例えば、L132の主鎖カルボニル)又はL157(例えば、L157の主鎖カルボニル)に結合すること、

(iii) 前記抗体分子(例えば、前記重鎖可変領域、例えばKabatナンバリングに従って番号付けされる前記重鎖可変領域のS99(例えば、S99の主鎖カルボニル)、R31(例えば、R31の主鎖カルボニル)又はE95(例えば、E95の側鎖))は、例えば、実施例8において記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用いて測定されたとおり、例えば静電相互作用を介して、CD73(配列番号105に従って番号付けされる)のK162(例えば、K162の側鎖)に結合すること、

(iv) 前記抗体分子(例えば、前記重鎖可変領域、例えばKabatナンバリングに従って番号付けされる前記重鎖可変領域のE98)は、例えば、実施例8において記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用いて測定されたとおり、例えば水素結合を介して、CD73(配列番号105に従って番号付けされる)のS155(例えば、S155の側鎖)に結合すること、及び

(v) 前記抗体分子(例えば、前記軽鎖可変領域、例えばKabatナンバリングに従って番号付けされる前記軽鎖可変領域のW32(例えば、W32の側鎖))は、例えば、

実施例 8 において記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用いて測定されたとおり、例えば水素結合を介して、CD73（配列番号 105 に従って番号付けされる）の T209（例えば、T209 の側鎖）に結合すること

の 1 つ以上（例えば、1 つ、2 つ、3 つ、4 つ又は全て）を有する；

（b）例えば、実施例 8 において記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用いて測定されたとおり、例えば形状相補性及び / 又はファンデルワールス相互作用を介して、CD73 の 1 つ以上の領域に結合し、前記 1 つ以上の領域は、配列番号 105 に従って番号付けされる残基 155 ~ 170、136 ~ 138 及び 209 ~ 210 からなる群から選択される；又は

（c）重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、以下の特性：

（i）前記抗体分子（例えば、前記重鎖可変領域、例えば K a b a t ナンバリングに従って番号付けされる前記重鎖可変領域の残基 33、50、52、56、97、98、100 又は 100 a）は、例えば、実施例 8 において記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用いて測定されたとおり、例えば形状相補性及び / 又はファンデルワールス相互作用を介して、CD73 の残基 155 ~ 170（配列番号 105 に従って番号付けされる）に結合すること、

（i i）前記抗体分子（例えば、前記重鎖可変領域、例えば K a b a t ナンバリングに従って番号付けされる前記重鎖可変領域の残基 30 又は 31）は、例えば、実施例 8 において記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用いて測定されたとおり、例えば形状相補性及び / 又はファンデルワールス相互作用を介して、CD73 の残基 136 ~ 138（配列番号 105 に従って番号付けされる）に結合すること、及び

（i i i）前記抗体分子（例えば、前記軽鎖可変領域、例えば K a b a t ナンバリングに従って番号付けされる前記軽鎖可変領域の残基 30 又は 32）は、例えば、実施例 8 において記載される方法を用いて、例えば結晶構造解析を用いて測定されたとおり、CD73 の残基 209 ~ 210（配列番号 105 に従って番号付けされる）に結合すること
の 1 つ以上（例えば、1 つ、2 つ又は全て）を有する、

請求項 19 に記載の抗体分子。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 8、10 ~ 13 及び 15 ~ 20 のいずれか一項に記載の抗体分子とヒト CD73 に対する結合に関して競合する抗体分子。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 8、10 ~ 13 及び 15 ~ 20 のいずれか一項に記載の抗体分子と同じエピトープ、実質的に同じエピトープ、重複するエピトープ又は実質的に重複するエピトープに結合する抗体分子。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 8、10 ~ 13 及び 15 ~ 22 のいずれか一項に記載の抗体分子又は請求項 9 又は 14 に記載の組成物、及び薬学的に許容される担体、賦形剤又は安定剤を含む医薬組成物。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 8、10 ~ 13 及び 15 ~ 22 のいずれか一項に記載の抗体分子の前記抗体重鎖又は軽鎖可変領域をコードする核酸。

【請求項 25】

（i）重鎖可変領域をコードする核酸であって、配列番号 45、78、85、143、152 若しくは 160 のヌクレオチド配列又は配列番号 45、78、85、143、152 若しくは 160 と少なくとも約 85%、90%、95% 若しくは 99% の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む核酸；

（i i）重鎖をコードし、配列番号 47、80、87、69、34 若しくは 13 のヌクレオチド配列又は配列番号 47、80、87、69、34 若しくは 13 と少なくとも約 85%、90%、95% 若しくは 99% の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む核酸；

（i i i）軽鎖可変領域をコードする核酸であって、配列番号 56、144、22 若しくは

は170のヌクレオチド配列又は配列番号56、144、22若しくは170と少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む核酸；又は

(iv) 軽鎖をコードし、配列番号58若しくは24のヌクレオチド配列、又は配列番号58若しくは24と少なくとも約85%、90%、95%若しくは99%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む核酸

である、請求項24に記載の核酸。

【請求項26】

請求項24又は25に記載の核酸を含む発現ベクター。

【請求項27】

請求項24又は25に記載の核酸又は請求項26に記載の発現ベクターを含む、宿主細胞。

【請求項28】

抗体分子を作製する方法であって、遺伝子発現に好適な条件下で請求項27に記載の宿主細胞を培養することを含む方法。

【請求項29】

対象において免疫応答を刺激するために用いられる、請求項1～8、10～13及び15～22のいずれか一項に記載の抗体分子、請求項9又は14に記載の組成物又は請求項23に記載の医薬組成物を含む、組成物。

【請求項30】

対象において癌を治療するために用いられる、請求項1～8、10～13及び15～22のいずれか一項に記載の抗体分子、請求項9又は14に記載の組成物又は請求項23に記載の医薬組成物を含む、組成物。

【請求項31】

前記癌は、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、膵臓癌（例えば、膵管腺癌）、乳癌（例えば、三種陰性乳癌）、黒色腫、頭頸部癌（例えば、扁平上皮頭頸部癌）、結腸直腸癌（例えば、マイクロサテライト安定性（MSS）結腸直腸癌）、卵巣癌又は腎臓癌（例えば、腎細胞癌）から選択される、請求項30に記載の組成物。

【請求項32】

(i) 前記抗体分子は、約100mg～1600mg、約100mg～1400mg、約100mg～1200mg、約100mg～1000mg、約100mg～800mg、約100mg～600mg、約100mg～400mg、約100mg～200mg又は約100mg、約180mg若しくは約200mgの用量において2週間毎に1回（Q2W）投与され、任意選択的に、前記抗体分子は、少なくとも約180mgの用量においてQ2Wで投与される；

(ii) 前記抗体分子は、約5mg～100mg、約100mg～500mg、約500mg～1000mg、約1000mg～1500mg、約1500mg～2000mg、約2000mg～2500mg、約2500mg～3000mg、約3000mg～3500mg又は約3500mg～4000mgの用量、例えば約6mg、約20mg、約60mg、約200mg、約600mg、約1200mg、約2400mg、約3000mg又は約3600mgの用量において、例えば1週間毎に1回（QW）、2週間毎に1回（Q2W）又は4週間毎に1回（Q4W）、例えばQ2Wで例えば静脈内に投与される、

(iii) 前記抗体分子は、PD-1阻害剤と組み合わせて投与され、任意選択的に、前記PD-1阻害剤は、PDR001、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591及びAMP-224からなる群から選択され、

前記抗PD-1阻害剤は、抗PD-1抗体分子であり、前記抗PD-1抗体分子は、約250mg～350mg、約350mg～450mg又は約450mg～550mgの用量、例えば約300mg又は約400mgの用量において、例えば3週間毎に1回（Q3W）又は4週間毎に1回（Q4W）、例えば約300mgの用量においてQ3W又は約4

00 mg の用量において Q4W で例えば静脈内に投与され、

前記抗 CD73 抗体分子は、約 5 mg ~ 100 mg、例えば 20 mg の容量において Q2W で例えば静脈内に投与され、且つ前記抗 PD-1 抗体分子は、約 350 mg ~ 450 mg、例えば 400 mg の用量において Q4W で例えば静脈内に投与され、

前記抗 CD73 抗体分子は、約 5 mg ~ 100 mg、例えば 60 mg の用量において Q2W で例えば静脈内に投与され、且つ前記抗 PD-1 抗体分子は、約 350 mg ~ 450 mg、例えば 400 mg の用量において Q4W で例えば静脈内に投与され、

前記抗 CD73 抗体分子は、約 100 mg ~ 500 mg、例えば 200 mg の用量において Q2W で例えば静脈内に投与され、且つ前記抗 PD-1 抗体分子は、約 350 mg ~ 450 mg、例えば 400 mg の用量において Q4W で例えば静脈内に投与され、

前記抗 CD73 抗体分子は、約 500 mg ~ 1000 mg、例えば 600 mg の用量において Q2W で例えば静脈内に投与され、且つ前記抗 PD-1 抗体分子は、約 350 mg ~ 450 mg、例えば 400 mg の用量において Q4W で例えば静脈内に投与され、

前記抗 CD73 抗体分子は、約 1000 mg ~ 1500 mg、例えば 1200 mg の用量において Q2W で例えば静脈内に投与され、且つ前記抗 PD-1 抗体分子は、約 350 mg ~ 450 mg、例えば 400 mg の用量において Q4W で例えば静脈内に投与され、

前記抗 CD73 抗体分子は、約 2000 mg ~ 2500 mg、例えば 2400 mg の用量において Q2W で例えば静脈内に投与され、且つ前記抗 PD-1 抗体分子は、約 350 mg ~ 450 mg、例えば 400 mg の用量において Q4W で例えば静脈内に投与され、

前記抗 CD73 抗体分子は、約 3000 mg ~ 3500 mg、例えば 3000 mg の用量において Q2W で例えば静脈内に投与され、且つ前記抗 PD-1 抗体分子は、約 350 mg ~ 450 mg、例えば 400 mg の用量において Q4W で例えば静脈内に投与され、

又は

前記抗 CD73 抗体分子は、約 3500 mg ~ 4000 mg、例えば 3600 mg の用量において Q2W で例えば静脈内に投与され、且つ前記抗 PD-1 抗体分子は、約 350 mg ~ 450 mg、例えば 400 mg の用量において Q4W で例えば静脈内に投与される

;

(iv) 前記抗体分子は、アデノシン A2AR アンタゴニストと組み合わせて投与され、任意選択的に、

前記アデノシン A2AR アンタゴニストは、PBF509、CPI444、AZD4635、ビパデナント、GBV-2034 及び AB928 からなる群から選択され、

前記アデノシン A2AR アンタゴニストは、5-プロモ-2, 6-ジ-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン; (S)-7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-((6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)メチル)-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-5-アミン; (R)-7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-((6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)メチル)-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-5-アミン又はそのラセミ体; 7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-((6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)メチル)-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-5-アミン; 及び 6-(2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-トリアジン-3-アミンからなる群から選択され、

前記アデノシン A2AR アンタゴニストは、約 20 mg ~ 60 mg、約 60 mg ~ 100 mg、約 100 mg ~ 140 mg、約 140 mg ~ 180 mg、約 180 mg ~ 220 mg、約 220 mg ~ 260 mg、約 260 mg ~ 300 mg、約 300 mg ~ 340 mg、約 340 mg ~ 380 mg、約 380 mg ~ 480 mg、約 480 mg ~ 580 mg 又は約 580 mg ~ 680 mg の用量、例えば約 40 mg、約 80 mg、約 160 mg、約 320 mg、約 480 mg 又は約 620 mg の用量において、例えば 1日1回 (QD)、1日2回 (BID) 又は 1日3回 (TID)、例えば BID で例えば経口投与され、

前記抗CD73抗体分子は、約5mg～100mg、例えば20mgの用量においてQ2Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA2ARアンタゴニストは、約20mg～60mg、例えば40mgの用量においてBIDで例えば経口投与され、

前記抗CD73抗体分子は、約5mg～100mg、例えば60mgの用量においてQ2Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA2ARアンタゴニストは、約20mg～60mg、例えば40mgの用量においてBIDで例えば経口投与され、

前記抗CD73抗体分子は、約100mg～500mg、例えば200mgの用量においてQ2Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA2ARアンタゴニストは、約60mg～100mg、例えば80mgの用量においてBIDで例えば経口投与され、

前記抗CD73抗体分子は、約100mg～500mg、例えば200mgの用量においてQ2Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA2ARアンタゴニストは、約140mg～180mg、例えば160mgの用量においてBIDで例えば経口投与され、

前記抗CD73抗体分子は、約500mg～1000mg、例えば600mgの用量においてQ2Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA2ARアンタゴニストは、約140mg～180mg、例えば160mgの用量においてBIDで例えば経口投与され、

前記抗CD73抗体分子は、約1000mg～1500mg、例えば1200mgの用量においてQ2Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA2ARアンタゴニストは、約140mg～180mg、例えば160mgの用量においてBIDで例えば経口投与され、

前記抗CD73抗体分子は、約2000mg～2500mg、例えば2400mgの用量においてQ2Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA2ARアンタゴニストは、約140mg～180mg、例えば160mgの用量においてBIDで例えば経口投与され、

前記抗CD73抗体分子は、約2000mg～2500mg、例えば2400mgの用量においてQ2Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA2ARアンタゴニストは、約300mg～340mg、例えば320mgの用量においてBIDで例えば経口投与され、

前記抗CD73抗体分子は、約2000mg～2500mg、例えば2400mgの用量においてQ2Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA2ARアンタゴニストは、約480mg～580mg、例えば480mgの用量においてBIDで例えば経口投与され、

前記抗CD73抗体分子は、約2000mg～2500mg、例えば2400mgの用量においてQ2Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA2ARアンタゴニストは、約580mg～680mg、例えば620mgの用量においてBIDで例えば経口投与され、

前記抗CD73抗体分子は、約3000mg～3500mg、例えば3000mgの用量においてQ2Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA2ARアンタゴニストは、約300mg～340mg、例えば320mgの用量においてBIDで例えば経口投与され、

前記抗CD73抗体分子は、約3000mg～3500mg、例えば3000mgの用量においてQ2Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA2ARアンタゴニストは、約480mg～580mg、例えば480mgの用量においてBIDで例えば経口投与され、

前記抗CD73抗体分子は、約3000mg～3500mg、例えば3000mgの用量においてQ2Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA2ARアンタゴニストは、約580mg～680mg、例えば620mgの用量においてBIDで例えば経口投与され、

前記抗CD73抗体分子は、約3500mg～4000mg、例えば3600mgの用

量においてQ 2 Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA 2 A Rアンタゴニストは、約3 0 0 m g ~ 3 4 0 m g、例えば3 2 0 m gの用量においてB I Dで例えば経口投与され、

前記抗C D 7 3抗体分子は、約3 5 0 0 m g ~ 4 0 0 0 m g、例えば3 6 0 0 m gの用量においてQ 2 Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA 2 A Rアンタゴニストは、約4 8 0 m g ~ 5 8 0 m g、例えば4 8 0 m gの用量においてB I Dで例えば経口投与され、又は

前記抗C D 7 3抗体分子は、約3 5 0 0 m g ~ 4 0 0 0 m g、例えば3 6 0 0 m gの用量においてQ 2 Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA 2 A Rアンタゴニストは、約5 8 0 m g ~ 6 8 0 m g、例えば6 2 0 m gの用量においてB I Dで例えば経口投与される；又は

(v)前記抗体分子は、P D - 1阻害剤及びアデノシンA 2 A Rアンタゴニストと組み合わせて投与され、任意選択的に、

前記抗P D - 1阻害剤は、抗P D - 1抗体分子であり、前記抗P D - 1抗体分子は、約2 5 0 m g ~ 3 5 0 m g、約3 5 0 m g ~ 4 5 0 m g又は約4 5 0 m g ~ 5 5 0 m gの用量、例えば約3 0 0 m g又は約4 0 0 m gの用量において、例えば3週間毎に1回(Q 3 W)又は4週間毎に1回(Q 4 W)、例えば約3 0 0 m gの用量においてQ 3 W又は約4 0 0 m gの用量においてQ 4 Wで例えば静脈内に投与され、

前記アデノシンA 2 A Rアンタゴニストは、約2 0 m g ~ 6 0 m g、約6 0 m g ~ 1 0 0 m g、約1 0 0 m g ~ 1 4 0 m g、約1 4 0 m g ~ 1 8 0 m g、約1 8 0 m g ~ 2 2 0 m g、約2 2 0 m g ~ 2 6 0 m g、約2 6 0 m g ~ 3 0 0 m g、約3 0 0 m g ~ 3 4 0 m g又は約3 4 0 m g ~ 3 8 0 m gの用量、例えば約4 0 m g、約8 0 m g、約1 6 0 m g又は約3 2 0 m gの用量において、例えば1日1回(Q D)、1日2回(B I D)又は1日3回(T I D)、例えばB I Dで例えば経口投与され、

前記抗C D 7 3抗体分子は、約5 m g ~ 1 0 0 m g、例えば2 0 m gの用量においてQ 2 Wで例えば静脈内に投与され、前記抗P D - 1抗体分子は、約3 5 0 m g ~ 4 5 0 m g、例えば4 0 0 m gの用量においてQ 4 Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA 2 A Rアンタゴニストは、約2 0 m g ~ 6 0 m g、例えば4 0 m gの用量においてB I Dで例えば経口投与され、

前記抗C D 7 3抗体分子は、約5 m g ~ 1 0 0 m g、例えば6 0 m gの用量においてQ 2 Wで例えば静脈内に投与され、前記抗P D - 1抗体分子は、約3 5 0 m g ~ 4 5 0 m g、例えば4 0 0 m gの用量においてQ 4 Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA 2 A Rアンタゴニストは、約2 0 m g ~ 6 0 m g、例えば4 0 m gの用量においてB I Dで例えば経口投与され、

前記抗C D 7 3抗体分子は、約1 0 0 m g ~ 5 0 0 m g、例えば2 0 0 m gの用量においてQ 2 Wで例えば静脈内に投与され、前記抗P D - 1抗体分子は、約3 5 0 m g ~ 4 5 0 m g、例えば4 0 0 m gの用量においてQ 4 Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA 2 A Rアンタゴニストは、約6 0 m g ~ 1 0 0 m g、例えば8 0 m gの用量においてB I Dで例えば経口投与され、

前記抗C D 7 3抗体分子は、約1 0 0 m g ~ 5 0 0 m g、例えば2 0 0 m gの用量においてQ 2 Wで例えば静脈内に投与され、前記抗P D - 1抗体分子は、約3 5 0 m g ~ 4 5 0 m g、例えば4 0 0 m gの用量においてQ 4 Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA 2 A Rアンタゴニストは、約1 4 0 m g ~ 1 8 0 m g、例えば1 6 0 m gの用量においてB I Dで例えば経口投与され、

前記抗C D 7 3抗体分子は、約5 0 0 m g ~ 1 0 0 0 m g、例えば6 0 0 m gの用量においてQ 2 Wで例えば静脈内に投与され、前記抗P D - 1抗体分子は、約3 5 0 m g ~ 4 5 0 m g、例えば4 0 0 m gの用量においてQ 4 Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA 2 A Rアンタゴニストは、約1 4 0 m g ~ 1 8 0 m g、例えば1 6 0 m gの用量においてB I Dで例えば経口投与され、

前記抗C D 7 3抗体分子は、約1 0 0 0 m g ~ 1 5 0 0 m g、例えば1 2 0 0 m gの用

量においてQ 2 Wで例えば静脈内に投与され、前記抗PD - 1抗体分子は、約350mg ~ 450mg、例えば400mgの用量においてQ 4 Wで例えば静脈内に投与され、且つ前記アデノシンA 2 A Rアンタゴニストは、約580mg ~ 680mg、例えば620mgの用量においてB I Dで例えば経口投与される、
請求項29 ~ 31のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項33】

前記抗体分子は、第2の治療剤又は処置と組み合わせて投与されるものであり、
前記第2の治療剤又は処置は、化学療法、標的化抗癌療法、腫瘍溶解性薬剤、細胞傷害性薬剤、免疫に基づく療法、サイトカイン、外科的処置、放射線処置、共刺激分子の活性化剤、阻害性分子の阻害剤、ワクチン又は細胞療法の1つ以上から選択され、

前記第2の治療剤は、

(i) PD - 1 阻害剤、

(i i) アデノシンA 2 A Rアンタゴニスト、

(i i i) PD - 1 阻害剤とアデノシンA 2 A Rアンタゴニスト、

(i v) CTLA - 4 阻害剤、

(v) TIM - 3 阻害剤、

(v i) LAG - 3 阻害剤、

(v i i) GITRアゴニスト、

(v i i i) 抗CD3多重特異性抗体分子、

(i x) IL - 15 受容体アルファ (IL - 15 R a) の可溶性形態と複合体を形成したIL - 15、

(x) STINGアゴニスト、

(x i) マクロファージコロニー刺激因子 (M - CSF) の阻害剤、

(x i i) CSF - 1 R 阻害剤、

(x i i i) インドールアミン2 , 3 - ジオキシゲナーゼ (IDO) 及びノ又はトリプトファン2 , 3 - ジオキシゲナーゼ (TDO) の阻害剤、

(x i v) TGF - 阻害剤、

(x v) 腫瘍溶解性ワクチン、

(x v i) キメラ抗原受容体 (CAR) T細胞療法、又は

(x v i i) 表18に開示される化合物

である、

請求項29 ~ 32のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項34】

生体試料又は対象においてCD73を検出する方法であって、(i) 前記試料又は前記対象 (及び任意選択的に参照試料又は対象) を、請求項1 ~ 8、10、13及び15 ~ 22のいずれか一項に記載の抗体分子と、前記抗体分子とCD73との相互作用が発生することを可能にする条件下で接触させること、及び (i i) 前記抗体分子と前記試料又は前記対象 (及び任意選択的に前記参照試料又は対象) との間の複合体の形成を検出することを含む方法。