

【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 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年4月26日 (2018.4.26)

【公表番号】特表2017-513937(P2017-513937A)

【公表日】平成29年6月1日 (2017.6.1)

【年通号数】公開・登録公報2017-020

【出願番号】特願2017-504289(P2017-504289)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)

C 0 7 K 16/24 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/543 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

C 1 2 Q 1/68 Z N A A

C 0 7 K 16/24

A 6 1 P 11/06

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/543 5 1 1 A

【手続補正書】

【提出日】平成30年3月19日 (2018.3.19)

【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】

喘息を有する患者を選択的に治療する方法で用いるための、IL - 13 アンタゴニストを含む医薬組成物であって、

前記方法は、

i) AIR マーカー 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 からなる群から選択される少なくとも 1 つの AIR マーカーを有する患者を同定するステップと、

ii) その後、治療有効量の IL - 13 アンタゴニストを前記患者に投与するステップと

を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

前記同定するステップが、前記患者からの生物学的試料を前記群から選択される少なくとも 1 つの AIR マーカーの存在についてアッセイすることを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

喘息を有する患者を選択的に治療する方法で用いるための、IL - 13 アンタゴニストを含む医薬組成物であって、

前記方法は、

i) 前記患者からの生物学的試料を AIR マーカー 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 からなる前記群から選択される少なくとも 1 つの AIR マーカーの存在または非存

在についてアッセイするステップと、

i i) 前記試料中の前記群から選択される少なくとも1つのA I Rマーカの存在を検出し、それにより、前記患者が前記A I Rマーカについて陽性であることを判定するステップと、

i i i) 陽性である前記患者に治療有効量のI L - 1 3アンタゴニストを選択的に投与するステップと

を含む、医薬組成物。

【請求項4】

前記A I Rマーカが同型接合または異型接合型で存在するかどうかを判定するステップをさらに含み、同型接合型の前記少なくとも1つのA I Rマーカの存在が、前記患者が前記A I Rマーカについて陽性であることを決定づける、請求項1から3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記A I RマーカがA I Rマーカ-3およびA I Rマーカ-7からなる群から選択される、請求項1から4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記患者が前記A I Rマーカについて同型接合または異型接合であるかを判定するステップと、治療有効量のI L - 1 3アンタゴニストを

A I Rマーカ-3およびA I Rマーカ-7の一方について同型接合であり、他方について異型接合であるか、

A I Rマーカ-3およびA I Rマーカ-7の両方について同型接合であるか、または

A I Rマーカ-3について同型接合である

前記患者に選択的に投与するステップとを

さらに含む、請求項1、2、3および4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

喘息を有する患者がI L - 1 3アンタゴニストによる治療に反応する可能性を予測するのを補助する方法であって、前記患者からの生物学的試料をA I Rマーカ-1、2、3、4、5、6、7、8および9からなる群から選択される少なくとも1つのA I Rマーカの存在または非存在についてアッセイするステップを含み、

a) 前記少なくとも1つのA I Rマーカの存在が、前記患者が前記I L - 1 3アンタゴニストによる治療に反応する可能性の増大を示し、

b) 前記少なくとも1つのA I Rマーカの非存在が、前記患者が前記I L - 1 3アンタゴニストによる治療に反応する可能性の低減を示す、方法。

【請求項8】

喘息を有する患者がI L - 1 3アンタゴニストによる治療に反応する可能性を予測するのを補助する方法であって、前記患者からの生物学的試料を同型接合型のA I Rマーカ-1、2、3、4、5、6、7、8および9からなる群から選択される少なくとも1つのA I Rマーカの存在または非存在についてアッセイするステップを含み、

a) 同型接合型の前記少なくとも1つのA I Rマーカの存在が、前記患者が前記I L - 1 3アンタゴニストによる治療に反応する可能性の増大を示し、

b) 同型接合型の前記少なくとも1つのA I Rマーカの非存在が、前記患者が前記I L - 1 3アンタゴニストによる治療に反応する可能性の低減を示す、方法。

【請求項9】

喘息を有する患者がI L - 1 3アンタゴニストによる治療に反応する可能性を予測するのを補助する方法であって、

a) 前記患者からの生物学的試料を少なくとも1つのA I Rマーカの存在または非存在についてアッセイするステップと、

b) 前記A I Rマーカが同型接合または異型接合型で存在するかを判定するステップと

を含み、

同型接合型の前記少なくとも１つのＡＩＲマーカーの存在が、前記患者が前記ＩＬ－１３アンタゴニストによる治療に反応する可能性の増大を示し、前記少なくとも１つのＡＩＲマーカーが

- i) それぞれ同型接合型で存在するＡＩＲマーカー３およびＡＩＲマーカー７、
- ii) 同型接合型で存在するＡＩＲマーカー３および異型接合型のＡＩＲマーカー７

；

- a. 同型接合型で存在するＡＩＲマーカー７および異型接合型のＡＩＲマーカー３

；

- b. 同型接合型のＡＩＲマーカー３

からなる群から選択される、方法。

【請求項１０】

前記アッセイするステップが、前記生物学的試料を前記少なくとも１つのＡＩＲマーカーの核酸産物、または前記少なくとも１つのＡＩＲマーカーのポリペプチド産物についてアッセイすることを含む、請求項２から９のいずれか一項に記載の医薬組成物または方法。

【請求項１１】

前記アッセイするステップが、前記生物学的試料を前記少なくとも１つのＡＩＲマーカーのゲノム配列についてアッセイすることを含む、請求項２から９のいずれか一項に記載の医薬組成物または方法。

【請求項１２】

前記生物学的試料が、血液、血清、大便、血漿、尿、涙液、唾液および組織試料からなる群から選択される、請求項２から１１のいずれか一項に記載の医薬組成物または方法。

【請求項１３】

アッセイするステップが、ノーザンブロット解析、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（ＲＴ－ＰＣＲ）、ＴａｑＭａｎを用いたアッセイ、直接配列決定法、動的対立遺伝子特異的ハイブリダイゼーション、高密度オリゴヌクレオチドＳＮＰアレイ、制限断片長多型（ＲＦＬＰ）アッセイ、プライマー伸長アッセイ、オリゴヌクレオチドリガーゼアッセイ、一本鎖高次構造多型の解析、温度勾配ゲル電気泳動（ＴＧＧＥ）、変性高速液体クロマトグラフィー、高分解能溶融分析、ＤＮＡミスマッチ結合タンパク質アッセイ、ＳＮＰＬｅｘ（登録商標）、キャピラリー電気泳動、サザンブロット、免疫検定、免疫組織化学、ＥＬＩＳＡ、フローサイトメトリ、ウエスタンブロット、ＨＰＬＣおよび質量分析からなる群から選択される技術を含む、請求項２から１２のいずれか一項に記載の医薬組成物または方法。

【請求項１４】

ＩＬ－１３アンタゴニストによる治療に対する喘息を有する患者の反応性を予測するための伝達できる形の情報を作成する方法であって、

請求項７、８または９に記載の方法により得られた結果を、伝達に用いる有形または無形媒体形式に記録するステップを含む方法。

【請求項１５】

前記ＩＬ－１３アンタゴニストが、競合を促進する条件下でＩＬ－１３への結合についてＡＮＴＩＢＯＤＹ ０１９５１／Ｇ１２（配列番号１４および１６）と競合する、請求項１から１４のいずれか一項に記載の医薬組成物または方法。

【請求項１６】

前記ＩＬ－１３アンタゴニストが、ポリペプチドまたはその断片、抗体またはその抗原結合断片、Ｆａｂ、ＳｃＦｖである、請求項１から１５のいずれか一項に記載の医薬組成物または方法。

【請求項１７】

前記ＩＬ－１３アンタゴニストが、配列番号１の残基１０３～１０７として示されるＦＣＰＨＫＶ（配列番号６７）残基を含むＩＬ－１３のエピトープに結合する抗体またはそ

の断片である、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物または方法。

【請求項 18】

前記 I L - 13 アンタゴニストが、配列番号 20 に示す重鎖および配列番号 18 に示す軽鎖を含む抗体である、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物または方法。

【請求項 19】

前記 I L - 13 アンタゴニストが、4 週ごとに約 50 ~ 1000 mg の用量で i . v . 投与される抗体である、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の医薬組成物または方法。

【請求項 20】

前記 I L - 13 アンタゴニストが、約 100 ~ 200 p M の K_D を有する、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の医薬組成物または方法。

【請求項 21】

前記 I L - 13 アンタゴニストが、約 21 日の i n v i v o 半減期を有する、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の医薬組成物または方法。

【請求項 22】

前記 I L - 13 アンタゴニストが、

i . (a) 配列番号 2 または 5 に示す $V_H CDR1s$ 、(b) 配列番号 3 または 6 に示す $V_H CDR2s$ 、(c) 配列番号 4 または 7 に示す $V_H CDR3s$ 、(d) 配列番号 8 または 11 に示す $V_L CDR1s$ 、(e) 配列番号 9 または 12 に示す $V_L CDR2s$ 、(f) 配列番号 10 または 13 に示す $V_L CDR3s$ からなるリストから選択される 1 つまたは複数の CDR を含む抗体、

i i . 配列番号 2 の重鎖可変領域 CDR1 ; 配列番号 3 の重鎖可変領域 CDR2 ; 配列番号 4 の重鎖可変領域 CDR3 ; 配列番号 8 の軽鎖可変領域 CDR1 ; 配列番号 9 の軽鎖可変領域 CDR2 ; および配列番号 10 の軽鎖可変領域 CDR3 を含む抗体、

i i i . 配列番号 5 の重鎖可変領域 CDR1 ; 配列番号 6 の重鎖可変領域 CDR2 ; 配列番号 7 の重鎖可変領域 CDR3 ; 配列番号 11 の軽鎖可変領域 CDR1 ; 配列番号 12 の軽鎖可変領域 CDR2 ; および配列番号 13 の軽鎖可変領域 CDR3 を含む抗体、

i v . 配列番号 14 に示す重鎖可変領域および配列番号 16 に示す軽鎖可変領域を含む抗体、

v . 配列番号 20 に示す重鎖および配列番号 18 に示す軽鎖を含む抗体

からなる群から選択される抗体である、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の医薬組成物または方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0212

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0212】

【表 15】

標準化活動を含む喘息生活の質質問票(AQLQ(S))

評価日

DD-MON-YYYY

喘息の結果として過去2週間にこれらの活動がどの程度制限されましたか？

	1-完全に制限された	2-極めて制限された	3-非常に制限された	4-中程度の制限	5-ある程度の制限	6-わずかな制限	7-全く制限されない
1. 激しい活動(急ぎ足、運動、階段を走って上る、スポーツなど)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 中程度の活動(歩行、家事、園芸、買い物、階段を上るなど)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 社会的活動(会話する、ペット/小児と遊ぶ、友人/近親者を訪問するなど)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 仕事に関連する活動(職場で行わなければならない課題*)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*雇用されていないまたは自営の場合、これらは、ほぼ毎日しなければならない課題です							
5. 睡眠	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

過去2週間にどの程度の不快または苦痛を感じましたか？

	1-非常に大きい	2-大きい	3-かなり大きい	4-中程度	5-ある程度	6-非常にわずか	7-ない
6. 胸部の圧迫感の結果として過去2週間にわたってどの程度の不快または苦痛を感じましたか？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

一般的に、過去2週間にどれほどの時間

	1-常時	2-大部分の時間	3-かなりの多くの時間	4-ある程度の時間	5-わずかな時間	6-きわめて少ない時間	7-全くない
7. 喘息を有することについての懸念を感じましたか？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. 喘息の結果として息切れを感じましたか？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. タバコの煙に曝露した結果として喘息の症状を経験しましたか？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. 胸部の喘鳴を経験しましたか？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. タバコの煙のために状況または環境を避けなければならなかったと感じましたか？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

本発明は以下の態様を包含し得る。

[1] 喘息を有する患者を選択的に治療する方法であって、

i) AIR マーカー 1、2、3、4、5、6、7、8 および 9 からなる群から選択され

る少なくとも1つのA I Rマーカーを有する患者を同定するステップと、

i i) その後、治療有効量のI L - 1 3アンタゴニストを前記患者に投与するステップとを含む方法。

[2] 前記同定するステップが、前記患者からの生物学的試料を前記群から選択される少なくとも1つのA I Rマーカーの存在についてアッセイすることを含む、上記[1]に記載の方法。

[3] 喘息を有する患者を選択的に治療する方法であって、

i v) 前記患者からの生物学的試料をA I Rマーカー1、2、3、4、5、6、7、8および9からなる前記群から選択される少なくとも1つのA I Rマーカーの存在または非存在についてアッセイするステップと、

v) 前記試料中の前記群から選択される少なくとも1つのA I Rマーカーの存在を検出し、それにより、前記患者が前記A I Rマーカーについて陽性であることを判定するステップと、

v i) 陽性である前記患者に治療有効量のI L - 1 3アンタゴニストを選択的に投与するステップとを含む方法。

[4] 前記A I Rマーカーが同型接合または異型接合型で存在するかどうかを判定するステップをさらに含み、同型接合型の前記少なくとも1つのA I Rマーカーの存在が、前記患者が前記A I Rマーカーについて陽性であることを決定づける、上記[1]から[3]のいずれか一項に記載の方法。

[5] 前記A I RマーカーがA I Rマーカー3およびA I Rマーカー7からなる群から選択される、上記[1]から[4]のいずれか一項に記載の方法。

[6] 前記患者が前記A I Rマーカーについて同型接合または異型接合であるかを判定するステップと、治療有効量のI L - 1 3アンタゴニストを

A I Rマーカー3およびA I Rマーカー7の一方について同型接合であり、他方について異型接合であるか、

A I Rマーカー3およびA I Rマーカー7の両方について同型接合であるか、またはA I Rマーカー3について同型接合である

前記患者に選択的に投与するステップとを

さらに含む、上記[1]、[2]、[3]および[4]のいずれか一項に記載の方法。

[7] 喘息を有する患者がI L - 1 3アンタゴニストによる治療に反応する可能性を予測する方法であって、前記患者からの生物学的試料をA I Rマーカー1、2、3、4、5、6、7、8および9からなる群から選択される少なくとも1つのA I Rマーカーの存在または非存在についてアッセイするステップを含み、

a) 前記少なくとも1つのA I Rマーカーの存在が、前記患者が前記I L - 1 3アンタゴニストによる治療に反応する可能性の増大を示し、

b) 前記少なくとも1つのA I Rマーカーの非存在が、前記患者が前記I L - 1 3アンタゴニストによる治療に反応する可能性の低減を示す、方法。

[8] 喘息を有する患者がI L - 1 3アンタゴニストによる治療に反応する可能性を予測する方法であって、前記患者からの生物学的試料を同型接合型のA I Rマーカー1、2、3、4、5、6、7、8および9からなる群から選択される少なくとも1つのA I Rマーカーの存在または非存在についてアッセイするステップを含み、

a) 同型接合型の前記少なくとも1つのA I Rマーカーの存在が、前記患者が前記I L - 1 3アンタゴニストによる治療に反応する可能性の増大を示し、

b) 同型接合型の前記少なくとも1つのA I Rマーカーの非存在が、前記患者が前記I L - 1 3アンタゴニストによる治療に反応する可能性の低減を示す、方法。

[9] 喘息を有する患者がI L - 1 3アンタゴニストによる治療に反応する可能性を予測する方法であって、

a) 前記患者からの生物学的試料を少なくとも1つのA I Rマーカーの存在または非存

在についてアッセイするステップと、

b) 前記 A I R マーカーが同型接合または異型接合型で存在するかを判定するステップと
を含み、

同型接合型の前記少なくとも 1 つの A I R マーカーの存在が、前記患者が前記 I L - 1 3 アンタゴニストによる治療に反応する可能性の増大を示し、前記少なくとも 1 つの A I R マーカーが

i) それぞれ同型接合型で存在する A I R マーカー 3 および A I R マーカー 7、

i i) 同型接合型で存在する A I R マーカー 3 および異型接合型の A I R マーカー 7

;

a. 同型接合型で存在する A I R マーカー 7 および異型接合型の A I R マーカー 3

;

b. 同型接合型の A I R マーカー 3

からなる群から選択される、方法。

[1 0] 前記アッセイするステップが、前記生物学的試料を前記少なくとも 1 つの A I R マーカーの核酸産物、または前記少なくとも 1 つの A I R マーカーのポリペプチド産物についてアッセイすることを含む、上記 [2] から [9] のいずれか一項に記載の方法。

[1 1] 前記アッセイするステップが、前記生物学的試料を前記少なくとも 1 つの A I R マーカーのゲノム配列についてアッセイすることを含む、上記 [2] から [9] のいずれか一項に記載の方法。

[1 2] 前記生物学的試料が、血液、血清、大便、血漿、尿、涙液、唾液および組織試料からなる群から選択される、上記 [2] から [1 1] のいずれか一項に記載の方法。

[1 3] アッセイするステップが、ノーザンブロット解析、ポリメラーゼ連鎖反応 (P C R)、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (R T - P C R)、T a q M a n を用いたアッセイ、直接配列決定法、動的対立遺伝子特異的ハイブリダイゼーション、高密度オリゴヌクレオチド S N P アレイ、制限断片長多型 (R F L P) アッセイ、プライマー伸長アッセイ、オリゴヌクレオチドリガーゼアッセイ、一本鎖高次構造多型の解析、温度勾配ゲル電気泳動 (T G G E)、変性高速液体クロマトグラフィー、高分解能溶融分析、DNA ミスマッチ結合タンパク質アッセイ、S N P L e x (登録商標)、キャピラリー電気泳動、サザンブロット、免疫検定、免疫組織化学、E L I S A、フローサイトメトリ、ウエスタンブロット、H P L C および質量分析からなる群から選択される技術を含む、上記 [2] から [1 2] のいずれか一項に記載の方法。

[1 4] I L - 1 3 アンタゴニストによる治療に対する喘息を有する患者の反応性を予測するための伝達できる形の情報を作成する方法であって、

(a) 前記患者が上記 [7]、[8] または [9] に記載の I L - 1 3 アンタゴニストによる治療に反応する可能性の増大を判定するステップと、

b) 前記判定するステップの結果を、伝達に用いる有形または無形媒体形式に記録するステップと
を含む方法。

[1 5] 前記 I L - 1 3 アンタゴニストが、競合を促進する条件下で I L - 1 3 への結合について A N T I B O D Y 0 1 9 5 1 / G 1 2 (配列番号 1 4 および 1 6) と競合する、上記 [1] から [1 4] のいずれか一項に記載の方法。

[1 6] 前記 I L - 1 3 アンタゴニストが、ポリペプチドまたはその断片、抗体またはその抗原結合断片、F a b、S c F v である、上記 [1] から [1 5] のいずれか一項に記載の方法。

[1 7] 前記 I L - 1 3 アンタゴニストが、配列番号 1 の残基 1 0 3 ~ 1 0 7 として示される F C P H K V (配列番号 6 7) 残基を含む I L - 1 3 のエピトープに結合する抗体またはその断片である、上記 [1] から [1 6] のいずれか一項に記載の方法。

[1 8] 前記 I L - 1 3 アンタゴニストが、配列番号 2 0 に示す重鎖および配列番号 1 8 に示す軽鎖を含む抗体である、上記 [1] から [1 7] のいずれか一項に記載の方法。

[1 9] 前記 I L - 1 3 アнтаゴニストが、4 週ごとに約 5 0 ~ 1 0 0 0 m g の用量で i . v . 投与される抗体である、上記 [1] から [1 8] のいずれか一項に記載の方法。

[2 0] 前記 I L - 1 3 アнтаゴニストが、約 1 0 0 ~ 2 0 0 p M の K_D を有する、上記 [1] から [1 9] のいずれか一項に記載の方法。

[2 1] 前記 I L - 1 3 アнтаゴニストが、約 2 1 日の i n v i v o 半減期を有する、上記 [1] から [2 0] のいずれか一項に記載の方法。

[2 2] 前記 I L - 1 3 アнтаゴニストが、

i . (a) 配列番号 2 または 5 に示す $V_H CDR1s$ 、(b) 配列番号 3 または 6 に示す $V_H CDR2s$ 、(c) 配列番号 4 または 7 に示す $V_H CDR3s$ 、(d) 配列番号 8 または 1 1 に示す $V_L CDR1s$ 、(e) 配列番号 9 または 1 2 に示す $V_L CDR2s$ 、(f) 配列番号 1 0 または 1 3 に示す $V_L CDR3s$ からなるリストから選択される 1 つまたは複数の C D R を含む抗体、

i i . 配列番号 2 の重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 3 の重鎖可変領域 C D R 2 ; 配列番号 4 の重鎖可変領域 C D R 3 ; 配列番号 8 の軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 9 の軽鎖可変領域 C D R 2 ; および配列番号 1 0 の軽鎖可変領域 C D R 3 を含む抗体、

i i i . 配列番号 5 の重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 6 の重鎖可変領域 C D R 2 ; 配列番号 7 の重鎖可変領域 C D R 3 ; 配列番号 1 1 の軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 1 2 の軽鎖可変領域 C D R 2 ; および配列番号 1 3 の軽鎖可変領域 C D R 3 を含む抗体、

i v . 配列番号 1 4 に示す重鎖可変領域および配列番号 1 6 に示す軽鎖可変領域を含む抗体、

v . 配列番号 2 0 に示す重鎖および配列番号 1 8 に示す軽鎖を含む抗体

からなる群から選択される抗体である、上記 [1] から [2 1] のいずれか一項に記載の方法。