

【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】令和3年3月25日(2021.3.25)

【公表番号】特表2020-507571(P2020-507571A)

【公表日】令和2年3月12日(2020.3.12)

【年通号数】公開・登録公報2020-010

【出願番号】特願2019-543051(P2019-543051)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/44	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 1 2 M	1/34	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
A 6 1 K	51/10	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/675	(2006.01)
A 6 1 K	47/68	(2017.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	47/54	(2017.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/543	(2006.01)
G 0 1 T	1/161	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/44	
C 1 2 N	15/12	Z N A
C 0 7 K	16/18	
C 1 2 M	1/34	B
C 0 7 K	14/705	
A 6 1 K	51/10	2 0 0
A 6 1 K	51/00	2 0 0
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	47/68	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	47/54	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/543	5 9 5
G 0 1 T	1/161	A

【手続補正書】

【提出日】令和3年2月8日(2021.2.8)

【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】

リンパ球活性化遺伝子 - 3 ( L A G 3 ) に結合する抗体またはその抗原結合性断片、およびポジトロン放出体を含む、放射標識抗体コンジュゲートであって、前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 2 / 1 0 、 1 8 / 2 6 、 3 4 / 4 2 、 5 0 / 5 8 、 6 6 / 7 4 、 8 2 / 9 0 、 9 8 / 1 0 6 、 1 1 4 / 1 2 2 、 1 3 0 / 1 3 8 、 1 4 6 / 1 5 4 、 1 6 2 / 1 7 0 、 1 7 8 / 1 8 6 、 1 9 4 / 2 0 2 、 2 1 0 / 2 1 8 、 2 2 6 / 2 3 4 、 2 4 2 / 2 5 0 、 2 5 8 / 2 6 6 、 2 7 4 / 2 8 2 、 2 9 0 / 2 9 8 、 3 0 6 / 3 1 4 、 3 2 2 / 3 3 0 、 3 3 8 / 3 4 6 、 3 5 4 / 3 6 2 、 3 7 0 / 3 7 8 、 3 8 6 / 3 9 4 、 4 0 2 / 4 1 0 、 4 1 8 / 4 2 6 、 4 3 4 / 4 4 2 、 4 5 0 / 5 2 2 、 4 5 8 / 5 2 2 、 4 6 6 / 5 2 2 、 4 7 4 / 5 2 2 、 4 8 2 / 5 2 2 、 4 9 0 / 5 2 2 、 4 9 8 / 5 3 0 、 5 0 6 / 5 3 0 、 5 1 4 / 5 3 0 、 5 3 8 / 5 4 6 、 および 5 5 4 / 5 6 2 からなる群から選択される重鎖可変領域 ( H C V R ) / 軽鎖可変領域 ( L C V R ) アミノ酸配列対内に、3 つの重鎖相補性決定領域 ( H C D R ) および 3 つの軽鎖相補性決定領域 ( L C D R ) を含む、放射標識抗体コンジュゲート。

【請求項 2】

キレート形成性部分をさらに含む、請求項 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 3】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、式 ( A ) の 1 つまたは複数の部分：

- L - M <sub>z</sub>

( A )

( 式中、 L はキレート形成性部分であり、 M はポジトロン放出体であり、 <sub>z</sub> は、独立して、出現ごとに、 0 または 1 であり、 <sub>z</sub> の少なくとも 1 つは、 1 である ) に共有結合している、請求項 1 または 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4】

前記キレート形成性部分が、デスフェリオキサミンを含む、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

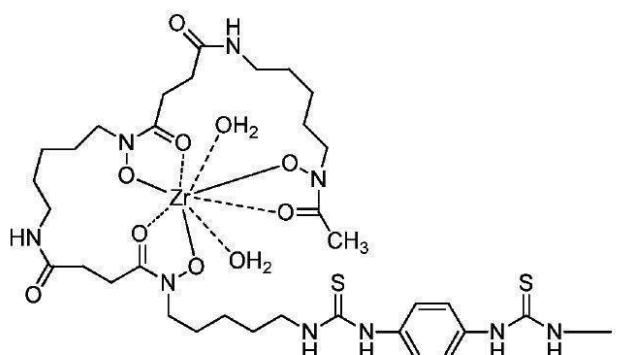
【請求項 5】

前記ポジトロン放出体が <sup>89</sup> Zr である、請求項 1 から 4 のいずれかに記載のコンジュゲート。

【請求項 6】

- L - M が、

【化 6】



であり、 Zr が前記ポジトロン放出体 <sup>89</sup> Zr である、請求項 3 に記載のコンジュゲート。

【請求項 7】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、式（A）の1つ、2つまたは3つの部分に共有結合している、請求項1から6のいずれかに記載のコンジュゲート。

#### 【請求項8】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、以下：

(a) 37において表面プラズモン共鳴アッセイで測定すると、約8nM未満の結合解離平衡定数( $K_D$ )で、ヒトLAG3単量体に結合すること、

(b) 25において表面プラズモン共鳴アッセイにおいて、約10nM未満の $K_D$ で、ヒトLAG3単量体に結合すること、

(c) 37において表面プラズモン共鳴アッセイで測定すると、約1nM未満の $K_D$ で、ヒトLAG3二量体に結合すること、

(d) 25において表面プラズモン共鳴アッセイにおいて、約1.1nM未満の $K_D$ で、ヒトLAG3二量体に結合すること

からなる群から選択される、1つまたは複数の特性を有する、請求項1から7のいずれかに記載のコンジュゲート。

#### 【請求項9】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号418のアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域(HCVR)において3つの重鎖相補性決定領域(HCDR)；および配列番号426のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域(LCVR)において、3つの軽鎖相補性決定領域(LCDR)を含む、請求項1から8のいずれかに記載のコンジュゲート。

#### 【請求項10】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号420を含む重鎖相補性決定領域(HCDR)-1；配列番号422を含むHCDR2；および配列番号424を含むHCDR3；配列番号428を含む軽鎖相補性決定領域(LCDR)-1；配列番号430を含むLCDR2；および配列番号432を含むLCDR3を含む、請求項1から9のいずれかに記載のコンジュゲート。

#### 【請求項11】

前記抗体が、配列番号418のHCVR；および配列番号426のLCVRを含む、請求項1から9のいずれかに記載のコンジュゲート。

#### 【請求項12】

LAG3を発現する組織をイメージングする方法において使用するための、請求項1から11のいずれか一項に記載の放射標識抗体コンジュゲートを含む組成物であって、前記方法は、前記組織に前記組成物を投与するステップ、およびポジトロン断層法(PET)イメージングによりLAG3発現を可視化するステップを含む、組成物。

#### 【請求項13】

ポジトロン断層法(PET)イメージングにより、腫瘍における放射標識抗体コンジュゲートの局在化をイメージングすることにより、固形腫瘍がLAG3ポジティブな細胞を含むことを判定する方法において使用するための、請求項1から11のいずれか一項に記載の放射標識抗体コンジュゲートを含む医薬組成物であって、前記腫瘍における前記放射標識抗体コンジュゲートの存在により、前記腫瘍がLAG3ポジティブな細胞を含むことを示す、医薬組成物。

#### 【請求項14】

前記固形腫瘍がLAG3ポジティブな細胞を含むことが決定された場合、前記抗腫瘍療法が、LAG3の阻害剤、PD-1/PD-L1シグナル伝達軸の阻害剤、CTLA-4阻害剤、TIM3阻害剤、BTLA阻害剤、TIGIT阻害剤、CD47阻害剤、GITR阻害剤、別のT細胞共阻害剤またはリガンドのアンタゴニスト、インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)阻害剤、血管内皮細胞成長因子(VEGF)アンタゴニスト、Ang2阻害剤、トランスフォーミング成長因子ベータ(TGF)阻害剤、上皮成長因子受容体(EGFR)阻害剤、CD20阻害剤、腫瘍特異的抗原に対する抗体、がんワクチン、二重特異性抗体、細胞毒、化学療法剤、シクロホスファミド、放射線療法、IL-6R阻害剤、IL-4R阻害剤、IL-10阻害剤、IL-2、IL-7、IL

- 21、IL-15、および抗体-薬物コンジュゲート(ADC)からなる群から選択される、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記抗腫瘍療法が、抗LAG3抗体、REGN2810、BGB-A317、ニボルマブ、ピジリズマブ、ペムプロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、MDX-1105、REGN3504、イピリムマブ、抗CD-28抗体、抗2B4抗体、抗LY108抗体、抗LAIR1抗体、抗ICOS抗体、抗CD160抗体、抗VIS-TA抗体、アフリベルセプト、ベバシズマブ、ラニビズマブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、ネスバクマブ、エルロチニブ、セツキシマブ、リツキシマブ、抗CA9抗体、抗CA125抗体、抗黒色腫関連抗原3(MAGE3)抗体、抗癌胎児性抗原(CEA)抗体、抗ビメンチン抗体、抗腫瘍-M2-PK抗体、抗前立腺特異的抗原(PSA)抗体、抗ムチン-1抗体、抗MART-1抗体、抗CA19-9抗体、カルメット-ゲラン桿菌、CD3xCD20二重特異性抗体、PSMAxCD3二重特異性抗体、ダカルバジン、テモゾロミド、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシン、ダウノルビシン、シスプラチニン、カルボプラチニン、ゲムシタビン、メトトレキセート、ミトキサントロン、オキサリプラチニン、パクリタキセル、ビンクリスチニン、シクロホスファミド、放射線療法、サリルマブ、デュピルマブ、抗CD19-DM4 ADC、および抗DS6-DM4 ADCからなる群から選択される、請求項13または14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記抗腫瘍療法が、抗LAG3抗体またはその抗原結合性断片、抗PD-1抗体またはその抗原結合性断片および抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片からなる群から選択される、請求項14または15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記抗腫瘍療法が、配列番号2/10、18/26、34/42、50/58、66/74、82/90、98/106、114/122、130/138、146/154、162/170、178/186、194/202、210/218、226/234、242/250、258/266、274/282、290/298、306/314、322/330、338/346、354/362、370/378、386/394、402/410、418/426、434/442、450/522、458/522、466/522、474/522、482/522、490/522、498/530、506/530、514/530、538/546、および554/562からなる群から選択される重鎖可変領域(HCVR)/軽鎖可変領域(LCVR)配列対内に、3つの重鎖相補性決定領域(HCDR)および3つの軽鎖相補性決定領域(LCDR)を含む抗LAG3抗体またはその抗原結合性断片である、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記抗LAG3抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号4/6/8/12/14/16、20/22/24/28/30/32、36/38/40/44/46/48、52/54/56/60/62/64、68/70/72/76/78/80、84/86/88/92/94/96、100/102/104/108/110/112、116/118/120/124/126/128、132/134/136/140/142/144、148/150/152/156/158/160、164/166/168/172/174/176、180/182/184/188/190/192、196/198/200/204/206/208、212/214/216/220/222/224、228/230/232/236/238/240、244/246/248/252/254/256、260/262/264/268/270/272、276/278/280/284/286/288、292/294/296/300/302/304、308/310/312/316/318/320、324/326/328/332/334/336、340/342/344/348/350/352、356/358/360/364/366/368、372/374/376/380/382/384、388/390/392/396/398/400、404/406/408

/ 4 1 2 / 4 1 4 / 4 1 6 、 4 2 0 / 4 2 2 / 4 2 4 / 4 2 8 / 4 3 0 / 4 3 2 、 4 3 6  
/ 4 3 8 / 4 4 0 / 4 4 4 / 4 4 6 / 4 4 8 、 4 5 2 / 4 5 4 / 4 5 6 / 5 2 4 / 5 2 6  
/ 5 2 8 、 4 6 0 / 4 6 2 / 4 6 4 / 5 2 4 / 5 2 6 / 5 2 8 、 4 6 8 / 4 7 0 / 4 7 2  
/ 5 2 4 / 5 2 6 / 5 2 8 、 4 7 6 / 4 7 8 / 4 8 0 / 5 2 4 / 5 2 6 / 5 2 8 、 4 8 4  
/ 4 8 6 / 4 8 8 / 5 2 4 / 5 2 6 / 5 2 8 、 4 9 2 / 4 9 4 / 4 9 6 / 5 2 4 / 5 2 6  
/ 5 2 8 、 5 0 0 / 5 0 2 / 5 0 4 / 5 3 2 / 5 3 4 / 5 3 6 、 5 0 8 / 5 1 0 / 5 1 2  
/ 5 3 2 / 5 3 4 / 5 3 6 、 5 1 6 / 5 1 8 / 5 2 0 / 5 3 2 / 5 3 4 / 5 3 6 、 5 4 0  
/ 5 4 2 / 5 4 4 / 5 4 8 / 5 5 0 / 5 5 2 、 および 5 5 6 / 5 5 8 / 5 6 0 / 5 6 4 /  
5 6 6 / 5 6 8 からなる群から選択される 3 つの H C D R および 3 つの L C D R を含む、  
請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 19】

前記抗 L A G 3 抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 4 1 8 の H C V R に 3 つの H C D R ； および配列番号 4 2 6 の L C V R に 3 つの L C D R を含む、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 20】

前記抗腫瘍療法が、 R E G N 2 8 1 0 、 ニボルマブおよびペムプロリズマブからなる群から選択される、抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合性断片である、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 21】

前記抗腫瘍療法が、アテゾリズマブ、アベルマブおよびデュルバルマブからなる群から選択される抗 P D - L 1 抗体またはその抗原結合性断片である、請求項 1 6 に記載の方法。

#### 【請求項 22】

前記抗 L A G 3 抗体が、第 2 の抗腫瘍療法と組み合わせて投与される、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 23】

前記第 2 の抗腫瘍療法が、 P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達軸の阻害剤、 C T L A - 4 阻害剤、 T I M 3 阻害剤、 B T L A 阻害剤、 T I G I T 阻害剤、 C D 4 7 阻害剤、 G I T R 阻害剤、別の T 細胞共阻害剤またはリガンドのアンタゴニスト、インドールアミン - 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ ( I D O ) 阻害剤、血管内皮細胞成長因子 ( V E G F ) アンタゴニスト、 A n g 2 阻害剤、トランスフォーミング成長因子ベータ ( T G F ) 阻害剤、上皮成長因子受容体 ( E G F R ) 阻害剤、 C D 2 0 阻害剤、腫瘍特異的抗原に対する抗体、がんワクチン、二重特異性抗体、細胞毒、化学療法剤、シクロホスファミド、放射線療法、 I L - 6 R 阻害剤、 I L - 4 R 阻害剤、 I L - 1 0 阻害剤、 I L - 2 、 I L - 7 、 I L - 2 1 、 I L - 1 5 、および抗体 - 薬物コンジュゲート ( A D C ) からなる群から選択される、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 24】

前記第 2 の抗腫瘍療法が、抗 L A G 3 抗体、 R E G N 2 8 1 0 、 B G B - A 3 1 7 、 ニボルマブ、ビジリズマブ、ペムプロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、 M D X - 1 1 0 5 、 R E G N 3 5 0 4 、イピリムマブ、抗 C D - 2 8 抗体、抗 B 2 4 抗体、抗 L Y 1 0 8 抗体、抗 L A I R 1 抗体、抗 I C O S 抗体、抗 C D 1 6 0 抗体、抗 V I S T A 抗体、アフリベルセプト、ベバシズマブ、ラニビズマブ、スニチニブ、ソラフエニブ、パゾパニブ、ネスバクマブ、エルロチニブ、セツキシマブ、リツキシマブ、抗 C A 9 抗体、抗 C A 1 2 5 抗体、抗黒色腫関連抗原 3 ( M A G E 3 ) 抗体、抗癌胎児性抗原 ( C E A ) 抗体、抗ビメンチン抗体、抗腫瘍 - M 2 - P K 抗体、抗前立腺特異的抗原 ( P S A ) 抗体、抗ムチン - 1 抗体、抗 M A R T - 1 抗体、抗 C A 1 9 - 9 抗体、カルメット - ゲラン桿菌、 C D 3 x C D 2 0 二重特異性抗体、 P S M A x C D 3 二重特異性抗体、ダカルバジン、テモゾロミド、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシン、ダウノルビシン、シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタビン、メトトレキセート、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ビンクリスチン、シクロホスファミド

、放射線療法、サリルマブ、デュピルマブ、抗CD19-DM4 ADC、および抗DS6-DM4 ADCからなる群から選択される、請求項22に記載の医薬組成物。

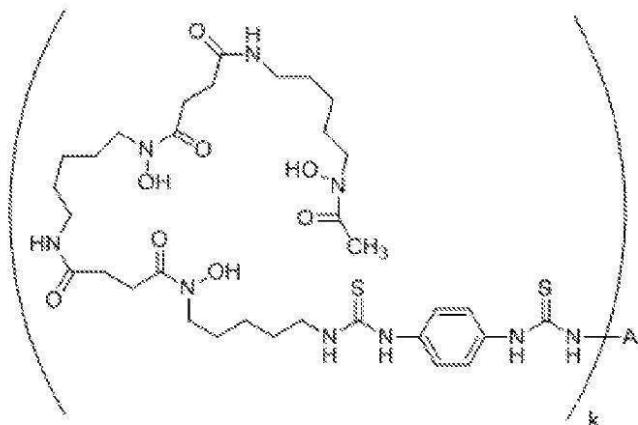
【請求項25】

前記腫瘍が、血液がん、脳がん、腎細胞がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、乳がん、肝細胞癌、骨がん、結腸がん、非小細胞肺がん、頭頸部の扁平上皮癌、結腸直腸がん、中皮腫、B細胞リンパ腫および黒色腫からなる群から選択される、請求項13から24のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項26】

式(III)の化合物：

【化7】



(式中、Aは、LAG3に結合する抗体またはその抗原結合性断片であり、kは1~30である)。

【請求項27】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、以下：

(a) 37において表面プラズモン共鳴アッセイで測定すると、約8nM未満の結合解離平衡定数( $K_D$ )で、ヒトLAG3単量体に結合すること、

(b) 25において表面プラズモン共鳴アッセイにおいて、約10nM未満の $K_D$ で、ヒトLAG3単量体に結合すること、

(c) 37において表面プラズモン共鳴アッセイで測定すると、約1nM未満の $K_D$ で、ヒトLAG3二量体に結合すること、

(d) 25において表面プラズモン共鳴アッセイにおいて、約1.1nM未満の $K_D$ で、ヒトLAG3二量体に結合すること

からなる群から選択される、1つまたは複数の特性を有する、請求項26に記載の化合物。

【請求項28】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号2/10、18/26、34/42、50/58、66/74、82/90、98/106、114/122、130/138、146/154、162/170、178/186、194/202、210/218、226/234、242/250、258/266、274/282、290/298、306/314、322/330、338/346、354/362、370/378、386/394、402/410、418/426、434/442、450/522、458/522、466/522、474/522、482/522、490/522、498/530、506/530、514/530、538/546、および554/562からなる群から選択される重鎖可変領域(HCVR)/軽鎖可変領域(LCVR)アミノ酸配列対内に、3つの重鎖相補性決定領域(HCDR)および3つの軽鎖相補性決定領域(LCDR)を含む、請求項26または27のいずれかに記載の化合物。

**【請求項 29】**

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号418/426の重鎖可変領域（HCVR）/軽鎖可変領域（LCVR）アミノ酸配列対を含む、請求項26から28のいずれか一項に記載の化合物。

**【請求項 30】**

前記抗抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号4/6/8/12/14/16、20/22/24/28/30/32、36/38/40/44/46/48、52/54/56/60/62/64、68/70/72/76/78/80、84/86/88/92/94/96、100/102/104/108/110/112、116/118/120/124/126/128、132/134/136/140/142/144、148/150/152/156/158/160、164/166/168/172/174/176、180/182/184/188/190/192、196/198/200/204/206/208、212/214/216/220/222/224、228/230/232/236/238/240、244/246/248/252/254/256、260/262/264/268/270/272、276/278/280/284/286/288、292/294/296/300/302/304、308/310/312/316/318/320、324/326/328/332/334/336、340/342/344/348/350/352、356/358/360/364/366/368、372/374/376/380/382/384、388/390/392/396/398/400、404/406/408/412/414/416、420/422/424/428/430/432、436/438/440/444/446/448、452/454/456/524/526/528、460/462/464/524/526/528、468/470/472/524/526/528、476/478/480/524/526/528、484/486/488/524/526/528、500/502/504/532/534/536、508/510/512/532/534/536、516/518/520/532/534/536、540/542/544/548/550/552、および556/558/560/564/566/568からなる群から選択される3つのHCDRおよび3つのLCDRを含む、請求項26から28のいずれか一項に記載の化合物。

**【請求項 31】**

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号418のHCVRに3つのHCDR；および配列番号426のLCVRに3つのLCDRを含む、請求項26から28のいずれか一項に記載の化合物。

**【請求項 32】**

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号420を含む重鎖相補性決定領域（HCDR）-1；配列番号422を含むHCDR2；および配列番号424を含むHCDR3；配列番号428を含む軽鎖相補性決定領域（LCDR）-1；配列番号430を含むLCDR2；および配列番号432を含むLCDR3を含む、請求項26から31のいずれか一項に記載の化合物。

**【請求項 33】**

kが2未満または2に等しい、請求項26から32のいずれか一項に記載の化合物。

**【請求項 34】**

kが1または2である、請求項26から32のいずれか一項に記載の化合物。

**【請求項 35】**

T細胞疲弊を識別するための、請求項1から11のいずれか一項に記載の放射標識抗体コンジュゲートを含む医薬組成物。

**【請求項 36】**

前記T細胞疲弊はがん、ウイルス感染、細菌感染、真菌感染または寄生虫感染によるものである、請求項35に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3 7】

P E T を使用する、細胞における L A G 3 発現を識別または可視化するための、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の放射標識抗体コンジュゲートを含む医薬組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 7 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 7 8】

上記の実施形態および実施例は、単に例示に過ぎず、非限定例であることが意図されている。当業者は、慣用法の実験だけを使用して、具体的な化合物、物質および手順の多数の等価物を認識するか、または突き止めることができる。このような等価物はすべて、本範囲内と考えられ、添付の特許請求の範囲によって包含される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

リンパ球活性化遺伝子 - 3 ( L A G 3 ) に結合する抗体またはその抗原結合性断片、およびポジトロン放出体を含む、放射標識抗体コンジュゲート。

(項目 2)

キレート形成性部分をさらに含む、項目 1 に記載のコンジュゲート。

(項目 3)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、式 ( A ) の 1 つまたは複数の部分：

- L - M <sub>z</sub>

( A )

(式中、 L はキレート形成性部分であり、 M はポジトロン放出体であり、 <sub>z</sub> は、独立して、出現ごとに、 0 または 1 であり、 <sub>z</sub> の少なくとも 1 つは、 1 である)

に共有結合している、項目 1 または 2 に記載のコンジュゲート。

(項目 4)

前記キレート形成性部分が、デスフェリオキサミンを含む、項目 2 に記載のコンジュゲート。

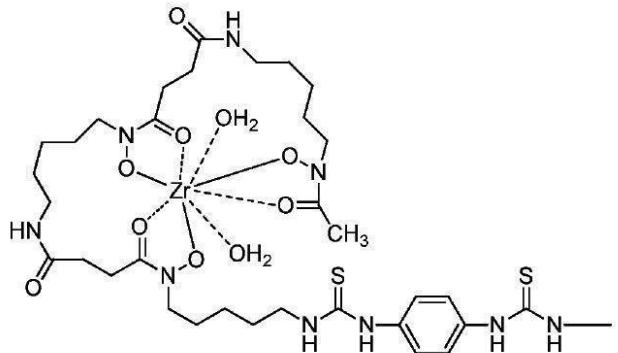
(項目 5)

前記ポジトロン放出体が <sup>8</sup> <sub>9</sub> Z r である、項目 1 から 4 のいずれかに記載のコンジュゲート。

(項目 6)

- L - M が、

【化 6】



である、項目 3 に記載のコンジュゲート。

(項目 7)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、式（A）の1つ、2つまたは3つの部分に共有結合している、項目1から6のいずれかに記載のコンジュゲート。

(項目8)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、以下：

(a) 37において表面プラズモン共鳴アッセイで測定すると、約8nM未満の結合解離平衡定数( $K_D$ )で、ヒトLAG3単量体に結合すること、

(b) 25において表面プラズモン共鳴アッセイにおいて、約10nM未満の $K_D$ で、ヒトLAG3単量体に結合すること、

(c) 37において表面プラズモン共鳴アッセイで測定すると、約1nM未満の $K_D$ で、ヒトLAG3二量体に結合すること、

(d) 25において表面プラズモン共鳴アッセイにおいて、約1.1nM未満の $K_D$ で、ヒトLAG3二量体に結合すること

からなる群から選択される、1つまたは複数の特性を有する、項目1から7のいずれかに記載のコンジュゲート。

(項目9)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、458、466、474、482、490、498、506、514、538および554からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域(HCVR)において3つの重鎖相補性決定領域(HCDR)；および配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、522、530、546および562からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域(LCVR)において、3つの軽鎖相補性決定領域(LCDR)を含む、項目1から8のいずれかに記載のコンジュゲート。

(項目10)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号420を含む重鎖相補性決定領域(HCDR)-1；配列番号422を含むHCDR2；および配列番号424を含むHCDR3；配列番号428を含む軽鎖相補性決定領域(LCDR)-1；配列番号430を含むLCDR2；および配列番号432を含むLCDR3を含む、項目1から9のいずれかに記載のコンジュゲート。

(項目11)

前記抗体が、配列番号418のHCVRに3つのCDR；および配列番号426のLCVRに3つのCDRを含む、項目1から9のいずれかに記載のコンジュゲート。

(項目12)

LAG3を発現する組織をイメージングする方法であって、前記組織に項目1から11のいずれか一項に記載の放射標識抗体コンジュゲートを投与するステップ、およびポジトロン断層法(PET)イメージングによりLAG3発現を可視化するステップを含む、方法。

(項目13)

(a) 固形腫瘍を有する対象を選択するステップ、

(b) (i)それを必要とする前記対象に項目1から11のいずれか一項に記載の放射標識抗体コンジュゲートを投与すること、および(ii)ポジトロン断層法(PET)イメージングにより、前記腫瘍における前記放射標識抗体コンジュゲートの局在化をイメージングすることを含む、前記固形腫瘍がLAG3ポジティブな細胞を含むことを判定するステップであって、前記腫瘍における前記放射標識抗体コンジュゲートの存在により、前記腫瘍がLAG3ポジティブな細胞を含むことを示す、判定するステップ、および

(c)それを必要とする前記対象に抗腫瘍療法の1つまたは複数の用量を投与するステ

ップ

を含む、腫瘍を処置する方法。

(項目 14)

前記抗腫瘍療法が、LAG3の阻害剤、PD-1 / PD-L1シグナル伝達軸の阻害剤、CTLA-4阻害剤、TIM3阻害剤、BTLA阻害剤、TIGIT阻害剤、CD47阻害剤、GITR阻害剤、別のT細胞共阻害剤またはリガンドのアンタゴニスト、インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)阻害剤、血管内皮細胞成長因子(VEGF)アンタゴニスト、Ang2阻害剤、トランスフォーミング成長因子ベータ(TGF)阻害剤、上皮成長因子受容体(EGFR)阻害剤、CD20阻害剤、腫瘍特異的抗原に対する抗体、がんワクチン、二重特異性抗体、細胞毒、化学療法剤、シクロホスファミド、放射線療法、IL-6R阻害剤、IL-4R阻害剤、IL-10阻害剤、IL-2、IL-7、IL-21、IL-15、および抗体-薬物コンジュゲート(ADC)からなる群から選択される、項目13に記載の方法。

(項目 15)

前記抗腫瘍療法が、抗LAG3抗体、REGN2810、BGB-A317、ニボルマブ、ピジリズマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、MDX-1105、REGN3504、イピリムマブ、抗CD-28抗体、抗2B4抗体、抗LY108抗体、抗LAIR1抗体、抗ICOS抗体、抗CD160抗体、抗VISTA抗体、アフリベルセプト、ベバシズマブ、ラニビズマブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、ネスバクマブ、エルロチニブ、セツキシマブ、リツキシマブ、抗CA9抗体、抗CA125抗体、抗黒色腫関連抗原3(MAGE3)抗体、抗癌胎児性抗原(CEA)抗体、抗ビメンチン抗体、抗腫瘍-M2-PK抗体、抗前立腺特異的抗原(PSA)抗体、抗ムチン-1抗体、抗MART-1抗体、抗CA19-9抗体、カルメット-ゲラン桿菌、CD3xCD20二重特異性抗体、PSMAxCD3二重特異性抗体、ダカルバジン、テモゾロミド、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシン、ダウノルビシン、シスプラチニン、カルボプラチニン、ゲムシタビン、メトトレキセート、ミトキサントロン、オキサリプラチニン、パクリタキセル、ビンクリスチニン、シクロホスファミド、放射線療法、サリルマブ、デュピルマブ、抗CD19-DM4 ADC、および抗DS6-DM4 ADCからなる群から選択される、項目13または14に記載の方法。

(項目 16)

前記抗腫瘍療法が、抗LAG3抗体またはその抗原結合性断片、抗PD-1抗体またはその抗原結合性断片および抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片からなる群から選択される、項目13から15のいずれか一項に記載の方法。

(項目 17)

前記抗腫瘍療法が、配列番号2/10、18/26、34/42、50/58、66/74、82/90、98/106、114/122、130/138、146/154、162/170、178/186、194/202、210/218、226/234、242/250、258/266、274/282、290/298、306/314、322/330、338/346、354/362、370/378、386/394、402/410、418/426、434/442、450/522、458/522、466/522、474/522、482/522、490/522、498/530、506/530、514/530、538/546、および554/562からなる群から選択される重鎖可変領域(HCVR) / 軽鎖可変領域(LCVR)配列対内に、3つの重鎖相補性決定領域(HCDR)および3つの軽鎖相補性決定領域(LCDR)を含む抗LAG3抗体またはその抗原結合性断片である、項目16に記載の方法。

(項目 18)

前記抗LAG3抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号4/6/8/12/14/16、20/22/24/28/30/32、36/38/40/44/46/48、52/54/56/60/62/64、68/70/72/76/78/80、84/86/88/92/94/96、100/102/104/108/110/112、116

/ 1 1 8 / 1 2 0 / 1 2 4 / 1 2 6 / 1 2 8 、 1 3 2 / 1 3 4 / 1 3 6 / 1 4 0 / 1 4 2  
 / 1 4 4 、 1 4 8 / 1 5 0 / 1 5 2 / 1 5 6 / 1 5 8 / 1 6 0 、 1 6 4 / 1 6 6 / 1 6 8  
 / 1 7 2 / 1 7 4 / 1 7 6 、 1 8 0 / 1 8 2 / 1 8 4 / 1 8 8 / 1 9 0 / 1 9 2 、 1 9 6  
 / 1 9 8 / 2 0 0 / 2 0 4 / 2 0 6 / 2 0 8 、 2 1 2 / 2 1 4 / 2 1 6 / 2 2 0 / 2 2 2  
 / 2 2 4 、 2 2 8 / 2 3 0 / 2 3 2 / 2 3 6 / 2 3 8 / 2 4 0 、 2 4 4 / 2 4 6 / 2 4 8  
 / 2 5 2 / 2 5 4 / 2 5 6 、 2 6 0 / 2 6 2 / 2 6 4 / 2 6 8 / 2 7 0 / 2 7 2 、 2 7 6  
 / 2 7 8 / 2 8 0 / 2 8 4 / 2 8 6 / 2 8 8 、 2 9 2 / 2 9 4 / 2 9 6 / 3 0 0 / 3 0 2  
 / 3 0 4 、 3 0 8 / 3 1 0 / 3 1 2 / 3 1 6 / 3 1 8 / 3 2 0 、 3 2 4 / 3 2 6 / 3 2 8  
 / 3 3 2 / 3 3 4 / 3 3 6 、 3 4 0 / 3 4 2 / 3 4 4 / 3 4 8 / 3 5 0 / 3 5 2 、 3 5 6  
 / 3 5 8 / 3 6 0 / 3 6 4 / 3 6 6 / 3 6 8 、 3 7 2 / 3 7 4 / 3 7 6 / 3 8 0 / 3 8 2  
 / 3 8 4 、 3 8 8 / 3 9 0 / 3 9 2 / 3 9 6 / 3 9 8 / 4 0 0 、 4 0 4 / 4 0 6 / 4 0 8  
 / 4 1 2 / 4 1 4 / 4 1 6 、 4 2 0 / 4 2 2 / 4 2 4 / 4 2 8 / 4 3 0 / 4 3 2 、 4 3 6  
 / 4 3 8 / 4 4 0 / 4 4 4 / 4 4 6 / 4 4 8 、 4 5 2 / 4 5 4 / 4 5 6 / 5 2 4 / 5 2 6  
 / 5 2 8 、 4 6 0 / 4 6 2 / 4 6 4 / 5 2 4 / 5 2 6 / 5 2 8 、 4 6 8 / 4 7 0 / 4 7 2  
 / 5 2 4 / 5 2 6 / 5 2 8 、 4 7 6 / 4 7 8 / 4 8 0 / 5 2 4 / 5 2 6 / 5 2 8 、 4 8 4  
 / 4 8 6 / 4 8 8 / 5 2 4 / 5 2 6 / 5 2 8 、 4 9 2 / 4 9 4 / 4 9 6 / 5 2 4 / 5 2 6  
 / 5 2 8 、 5 0 0 / 5 0 2 / 5 0 4 / 5 3 2 / 5 3 4 / 5 3 6 、 5 0 8 / 5 1 0 / 5 1 2  
 / 5 3 2 / 5 3 4 / 5 3 6 、 5 1 6 / 5 1 8 / 5 2 0 / 5 3 2 / 5 3 4 / 5 3 6 、 5 4 0  
 / 5 4 2 / 5 4 4 / 5 4 8 / 5 5 0 / 5 5 2 、 および 5 5 6 / 5 5 8 / 5 6 0 / 5 6 4 /  
 5 6 6 / 5 6 8 からなる群から選択される 3 つ の H C D R および 3 つ の L C D R を含む、  
 項目 1 7 に記載の方法。

(項目 19)

前記抗 L A G 3 抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 4 1 8 の H C V R に 3 つ の H C D R ； および配列番号 4 2 6 の L C V R に 3 つ の L C D R を含む、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 20)

前記抗腫瘍療法が、 R E G N 2 8 1 0 、 ニボルマブおよびペムプロリズマブからなる群から選択される、抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合性断片である、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 21)

前記抗腫瘍療法が、アテゾリズマブ、アベルマブおよびデュルバルマブからなる群から選択される抗 P D - L 1 抗体またはその抗原結合性断片である、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 22)

前記抗 L A G 3 抗体が、第 2 の抗腫瘍療法と組み合わせて投与される、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 23)

前記第 2 の抗腫瘍療法が、 P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達軸の阻害剤、 C T L A - 4 阻害剤、 T I M 3 阻害剤、 B T L A 阻害剤、 T I G I T 阻害剤、 C D 4 7 阻害剤、 G I T R 阻害剤、別の T 細胞共阻害剤またはリガンドのアンタゴニスト、インドールアミン - 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ ( I D O ) 阻害剤、血管内皮細胞成長因子 ( V E G F ) アンタゴニスト、 A n g 2 阻害剤、トランスフォーミング成長因子ベータ ( T G F ) 阻害剤、上皮成長因子受容体 ( E G F R ) 阻害剤、 C D 2 0 阻害剤、腫瘍特異的抗原に対する抗体、がんワクチン、二重特異性抗体、細胞毒、化学療法剤、シクロホスファミド、放射線療法、 I L - 6 R 阻害剤、 I L - 4 R 阻害剤、 I L - 1 0 阻害剤、 I L - 2 、 I L - 7 、 I L - 2 1 、 I L - 1 5 、 および抗体 - 薬物コンジュゲート ( A D C ) からなる群から選択される、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 24)

前記第 2 の抗腫瘍療法が、抗 L A G 3 抗体、 R E G N 2 8 1 0 、 B G B - A 3 1 7 、 ニボルマブ、ピジリズマブ、ペムプロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、 M D X - 1 1 0 5 、 R E G N 3 5 0 4 、 イピリムマブ、抗 C D - 2 8 抗体、抗 2 B

4抗体、抗LY108抗体、抗LAIR1抗体、抗ICOS抗体、抗CD160抗体、抗VISTA抗体、アフリベルセプト、ベバシズマブ、ラニビズマブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、ネスバクマブ、エルロチニブ、セツキシマブ、リツキシマブ、抗CA9抗体、抗CA125抗体、抗黒色腫関連抗原3(MAGE3)抗体、抗癌胎児性抗原(CEA)抗体、抗ビメンチン抗体、抗腫瘍-M2-PK抗体、抗前立腺特異的抗原(PSA)抗体、抗ムチン-1抗体、抗MART-1抗体、抗CA19-9抗体、カルメット-ゲラン桿菌、CD3xCD20二重特異性抗体、PSMAxCD3二重特異性抗体、ダカルバジン、テモゾロミド、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシン、ダウノルビシン、シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタビン、メトトレキセート、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ビンクリスチン、シクロホスファミド、放射線療法、サリルマブ、デュピルマブ、抗CD19-DM4 ADC、および抗DS6-DM4 ADCからなる群から選択される、項目22に記載の方法。

---

( 項目 2 5 )

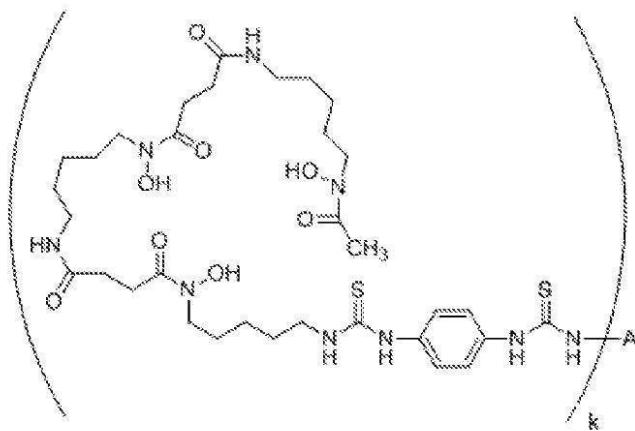
前記腫瘍が、血液がん、脳がん、腎細胞がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、乳がん、肝細胞癌、骨がん、結腸がん、非小細胞肺がん、頭頸部の扁平上皮癌、結腸直腸がん、中皮腫、B細胞リンパ腫および黒色腫からなる群から選択される、項目13から24のいずれか一項に記載の方法。

---

( 項目 2 6 )

### 式 (III) の化合物：

【化 7】



(式中、Aは、LAG3に結合する抗体またはその抗原結合性断片であり、kは1～30である)。

（項目27）

前記抗体またはその抗原結合性断片が、以下：

(a) 37 において表面プラズモン共鳴アッセイで測定すると、約 8 nM 未満の結合解離平衡定数 ( $K_D$ ) で、ヒト LAG3 単量体に結合すること、

(b) 25 において表面プラズモン共鳴アッセイにおいて、約 10 nM 未満の  $K_D$  で、ヒト LAG3 単量体に結合すること、

(c) 37 において表面プラズモン共鳴アッセイで測定すると、約 1 nM 未満の K<sub>D</sub> で、ヒト LAG3 二量体に結合すること、

(d) 25 において表面プラズモン共鳴アッセイにおいて、約 1.1 nM 未満の K<sub>D</sub> で、ヒト LAG3 二量体に結合すること

からなる群から選択される、1つまたは複数の特性を有する、項目26に記載の化合物。  
(項目26)

(項目28)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号2、18、34、50、66、82、

9 8 、 1 1 4 、 1 3 0 、 1 4 6 、 1 6 2 、 1 7 8 、 1 9 4 、 2 1 0 、 2 2 6 、 2 4 2 、 2  
 5 8 、 2 7 4 、 2 9 0 、 3 0 6 、 3 2 2 、 3 3 8 、 3 5 4 、 3 7 0 、 3 8 6 、 4 0 2 、 4  
 1 8 、 4 3 4 、 4 5 0 、 4 5 8 、 4 6 6 、 4 7 4 、 4 8 2 、 4 9 0 、 4 9 8 、 5 0 6 、 5  
 1 4 、 5 3 8 および 5 5 4 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、重鎖可変領域 (H C V R) において 3 つの重鎖相補性決定領域 (H C D R) ; および配列番号 1 0 、  
 2 6 、 4 2 、 5 8 、 7 4 、 9 0 、 1 0 6 、 1 2 2 、 1 3 8 、 1 5 4 、 1 7 0 、 1 8 6 、 2  
 0 2 、 2 1 8 、 2 3 4 、 2 5 0 、 2 6 6 、 2 8 2 、 2 9 8 、 3 1 4 、 3 3 0 、 3 4 6 、 3  
 6 2 、 3 7 8 、 3 9 4 、 4 1 0 、 4 2 6 、 4 4 2 、 5 2 2 、 5 3 0 、 5 4 6 および 5 6 2  
 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域 (L C V R) において、3  
 つの軽鎖相補性決定領域 (L C D R) を含む、項目 2 6 または 2 7 のいずれかに記載の化  
 合物。

(項目 2 9)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 2 / 1 0 、 1 8 / 2 6 、 3 4 / 4 2 、  
 5 0 / 5 8 、 6 6 / 7 4 、 8 2 / 9 0 、 9 8 / 1 0 6 、 1 1 4 / 1 2 2 、 1 3 0 / 1 3 8  
 、 1 4 6 / 1 5 4 、 1 6 2 / 1 7 0 、 1 7 8 / 1 8 6 、 1 9 4 / 2 0 2 、 2 1 0 / 2 1 8  
 、 2 2 6 / 2 3 4 、 2 4 2 / 2 5 0 、 2 5 8 / 2 6 6 、 2 7 4 / 2 8 2 、 2 9 0 / 2 9 8  
 、 3 0 6 / 3 1 4 、 3 2 2 / 3 3 0 、 3 3 8 / 3 4 6 、 3 5 4 / 3 6 2 、 3 7 0 / 3 7 8  
 、 3 8 6 / 3 9 4 、 4 0 2 / 4 1 0 、 4 1 8 / 4 2 6 、 4 3 4 / 4 4 2 、 4 5 0 / 5 2 2  
 、 4 5 8 / 5 2 2 、 4 6 6 / 5 2 2 、 4 7 4 / 5 2 2 、 4 8 2 / 5 2 2 、 4 9 0 / 5 2 2  
 、 4 9 8 / 5 3 0 、 5 0 6 / 5 3 0 、 5 1 4 / 5 3 0 、 5 3 8 / 5 4 6 、 および 5 5 4 /  
 5 6 2 からなる群から選択される重鎖可変領域 (H C V R) / 軽鎖可変領域 (L C V R)  
 配列対内に、3 つの重鎖相補性決定領域 (H C D R) および 3 つの軽鎖相補性決定領域 (L C D R) を含む、項目 2 6 から 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 0)

前記抗抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 4 / 6 / 8 / 1 2 / 1 4 / 1 6 、 2  
 0 / 2 2 / 2 4 / 2 8 / 3 0 / 3 2 、 3 6 / 3 8 / 4 0 / 4 4 / 4 6 / 4 8 、 5 2 / 5 4  
 / 5 6 / 6 0 / 6 2 / 6 4 、 6 8 / 7 0 / 7 2 / 7 6 / 7 8 / 8 0 、 8 4 / 8 6 / 8 8 /  
 9 2 / 9 4 / 9 6 、 1 0 0 / 1 0 2 / 1 0 4 / 1 0 8 / 1 1 0 / 1 1 2 、 1 1 6 / 1 1 8  
 / 1 2 0 / 1 2 4 / 1 2 6 / 1 2 8 、 1 3 2 / 1 3 4 / 1 3 6 / 1 4 0 / 1 4 2 / 1 4 4  
 、 1 4 8 / 1 5 0 / 1 5 2 / 1 5 6 / 1 5 8 / 1 6 0 、 1 6 4 / 1 6 6 / 1 6 8 / 1 7 2  
 / 1 7 4 / 1 7 6 、 1 8 0 / 1 8 2 / 1 8 4 / 1 8 8 / 1 9 0 / 1 9 2 、 1 9 6 / 1 9 8  
 / 2 0 0 / 2 0 4 / 2 0 6 / 2 0 8 、 2 1 2 / 2 1 4 / 2 1 6 / 2 2 0 / 2 2 2 / 2 2 4  
 、 2 2 8 / 2 3 0 / 2 3 2 / 2 3 6 / 2 3 8 / 2 4 0 、 2 4 4 / 2 4 6 / 2 4 8 / 2 5 2  
 / 2 5 4 / 2 5 6 、 2 6 0 / 2 6 2 / 2 6 4 / 2 6 8 / 2 7 0 / 2 7 2 、 2 7 6 / 2 7 8  
 / 2 8 0 / 2 8 4 / 2 8 6 / 2 8 8 、 2 9 2 / 2 9 4 / 2 9 6 / 3 0 0 / 3 0 2 / 3 0 4  
 、 3 0 8 / 3 1 0 / 3 1 2 / 3 1 6 / 3 1 8 / 3 2 0 、 3 2 4 / 3 2 6 / 3 2 8 / 3 3 2  
 / 3 3 4 / 3 3 6 、 3 4 0 / 3 4 2 / 3 4 4 / 3 4 8 / 3 5 0 / 3 5 2 、 3 5 6 / 3 5 8  
 / 3 6 0 / 3 6 4 / 3 6 6 / 3 6 8 、 3 7 2 / 3 7 4 / 3 7 6 / 3 8 0 / 3 8 2 / 3 8 4  
 、 3 8 8 / 3 9 0 / 3 9 2 / 3 9 6 / 3 9 8 / 4 0 0 、 4 0 4 / 4 0 6 / 4 0 8 / 4 1 2  
 / 4 1 4 / 4 1 6 、 4 2 0 / 4 2 2 / 4 2 4 / 4 2 8 / 4 3 0 / 4 3 2 、 4 3 6 / 4 3 8  
 / 4 4 0 / 4 4 4 / 4 4 6 / 4 4 8 、 4 5 2 / 4 5 4 / 4 5 6 / 5 2 4 / 5 2 6 / 5 2 8  
 、 4 6 0 / 4 6 2 / 4 6 4 / 5 2 4 / 5 2 6 / 5 2 8 、 4 6 8 / 4 7 0 / 4 7 2 / 5 2 4  
 / 5 2 6 / 5 2 8 、 4 7 6 / 4 7 8 / 4 8 0 / 5 2 4 / 5 2 6 / 5 2 8 、 4 8 4 / 4 8 6  
 / 4 8 8 / 5 2 4 / 5 2 6 / 5 2 8 、 4 9 2 / 4 9 4 / 4 9 6 / 5 2 4 / 5 2 6 / 5 2 8  
 、 5 0 0 / 5 0 2 / 5 0 4 / 5 3 2 / 5 3 4 / 5 3 6 、 5 0 8 / 5 1 0 / 5 1 2 / 5 3 2  
 / 5 3 4 / 5 3 6 、 5 1 6 / 5 1 8 / 5 2 0 / 5 3 2 / 5 3 4 / 5 3 6 、 5 4 0 / 5 4 2  
 / 5 4 4 / 5 4 8 / 5 5 0 / 5 5 2 、 および 5 5 6 / 5 5 8 / 5 6 0 / 5 6 4 / 5 6 6 /  
 5 6 8 からなる群から選択される 3 つの H C D R および 3 つの L C D R を含む、項目 2 6  
 から 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 1)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号418のH C V Rに3つのH C D R；および配列番号426のL C V Rに3つのL C D Rを含む、項目26から28のいずれか一項に記載の化合物。

(項目32)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号420を含む重鎖相補性決定領域(H C D R)-1；配列番号422を含むH C D R2；および配列番号424を含むH C D R3；配列番号428を含む軽鎖相補性決定領域(L C D R)-1；配列番号430を含むL C D R2；および配列番号432を含むL C D R3を含む、項目26から31のいずれか一項に記載の化合物。

(項目33)

kが2未満または2に等しい、項目26から32のいずれか一項に記載の化合物。

(項目34)

kが1または2である、項目26から32のいずれか一項に記載の化合物。