

【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】

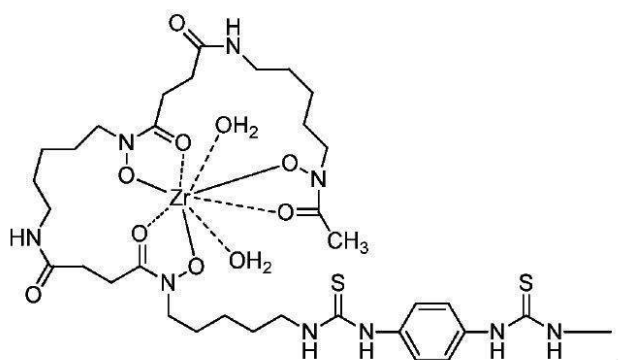
【提出日】令和 3 年 2 月 8 日 (2021.2.8)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

【化 6】



【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 $K_D$ 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1.1 nM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 $\beta$ )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、ペバシズマブ、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、CD3×CD20二重特異性抗体、PSMA×CD3二重特異性抗体、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、ドキシソルピシン、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、メトトレキサート、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 17 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 17 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ブ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 16 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 16 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 19 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 22 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、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、M D X - 1 1 0 5、R E G N 3 5 0 4、イビリムマブ、抗 C D - 2 8 抗体、抗 2 B 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、ペバシズマブ、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 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、ドキシソルピシン、ダウノルビシン、シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタピン、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。

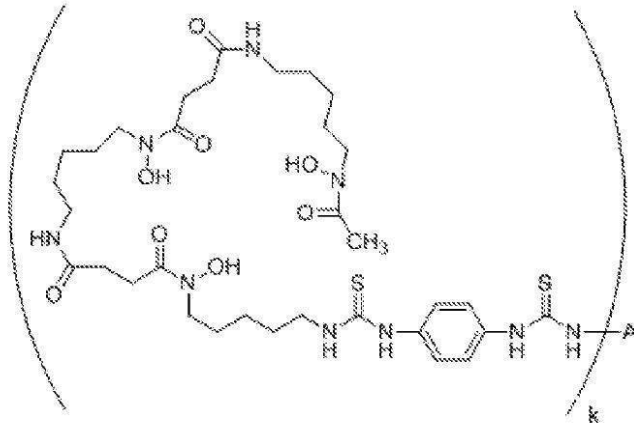
【請求項25】

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、非小細胞肺癌、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 (H C V R) / 軽鎖可変領域 (L C V R) 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、492 / 494 / 496 / 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 H C D R および 3 つの L C D R 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 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、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 (H C D R) - 1 ; 配列番号 422 を含む H C D R 2 ; および配列番号 424 を含む H C D R 3 ; 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 R 2 ; および配列番号 432 を含む L C D R 3 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 37】

PETを使用する、細胞におけるLAG3発現を識別または可視化するための、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。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0278

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0278】

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(LAG3)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、zは、独立して、出現ごとに、0または1であり、z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。

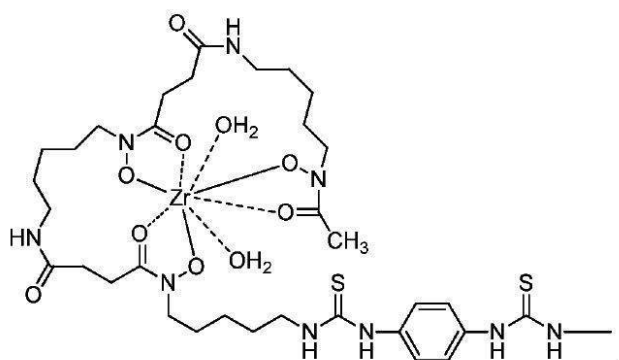
## (項目5)

前記ポジトロン放出体が<sup>89</sup>Zr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 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  $K_D$  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 1.1 nM 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 (HCV R) において 3 つの重鎖相補性決定領域 (HCD R) ; 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 (LCV R) において、3 つの軽鎖相補性決定領域 (LCD R) 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 (HCD R) - 1 ; 配列番号 422 を含む HCD R 2 ; および配列番号 424 を含む HCD R 3 ; 配列番号 428 を含む軽鎖相補性決定領域 (LCD R) - 1 ; 配列番号 430 を含む LCD R 2 ; および配列番号 432 を含む LCD R 3 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 HCV R に 3 つの CDR ; および配列番号 426 の LCV R 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

ツブ

を含む、腫瘍を処置する方法。

(項目 1 4)

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 1 5)

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、ペバシズマブ、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、CD3×CD20二重特異性抗体、PSMA×CD3二重特異性抗体、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、メトトレキサート、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13または14に記載の方法。

(項目 1 6)

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 1 7)

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 1 8)

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 1 9)

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 2 0)

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 2 1)

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 2 2)

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 2 3)

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 2 4)

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、イビリムマブ、抗 C D - 2 8 抗体、抗 2 B

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、ベパシズマブ、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 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 × C D 2 0 二重特異性抗体、P S M A × 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 C D 1 9 - D M 4 A D C、および抗 D S 6 - D M 4 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。

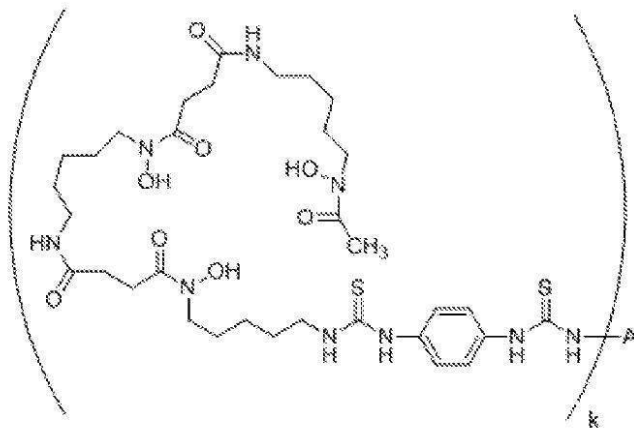
(項目 2 5)

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、非小細胞肺癌、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 1 3 から 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6)

式 ( I I I ) の化合物：

【化 7】



(式中、A は、L A G 3 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 ~ 3 0 である)。

(項目 2 7)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、以下：

( a ) 3 7 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 n M 未満の結合解離平衡定数 (  $K_D$  ) で、ヒト L A G 3 単量体に結合すること、

( b ) 2 5 において表面プラズモン共鳴アッセイにおいて、約 1 0 n M 未満の  $K_D$  で、ヒト L A G 3 単量体に結合すること、

( c ) 3 7 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 n M 未満の  $K_D$  で、ヒト L A G 3 二量体に結合すること、

( d ) 2 5 において表面プラズモン共鳴アッセイにおいて、約 1 . 1 n M 未満の  $K_D$  で、ヒト L A G 3 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 2 6 に記載の化合物。

(項目 2 8)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 2、1 8、3 4、5 0、6 6、8 2、

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26または27のいずれかに記載の化合物。

(項目29)

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)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、項目26から28のいずれか一項に記載の化合物。

(項目30)

前記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、492/494/496/524/526/528、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、項目26から28のいずれか一項に記載の方法。

(項目31)

前記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 2 6 から 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 2 )

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 4 2 0 を含む重鎖相補性決定領域 ( H C D R ) - 1 ; 配列番号 4 2 2 を含む H C D R 2 ; および配列番号 4 2 4 を含む H C D R 3 ; 配列番号 4 2 8 を含む軽鎖相補性決定領域 ( L C D R ) - 1 ; 配列番号 4 3 0 を含む L C D R 2 ; および配列番号 4 3 2 を含む L C D R 3 を含む、項目 2 6 から 3 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 3 )

k が 2 未満または 2 に等しい、項目 2 6 から 3 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 4 )

k が 1 または 2 である、項目 2 6 から 3 2 のいずれか一項に記載の化合物。