

【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1年10月17日(2019.10.17)

【公表番号】特表2018-537400(P2018-537400A)

【公表日】平成30年12月20日(2018.12.20)

【年通号数】公開・登録公報2018-049

【出願番号】特願2018-511202(P2018-511202)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	33/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/10	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	41/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)  
A 6 1 P 27/02 (2006.01)  
A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
C 1 2 P 21/08 (2006.01)

## 【 F I 】

C 0 7 K	16/18	Z N A
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	41/00	
A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	7/02	

A 6 1 P 27/02  
A 6 1 P 43/00 1 0 5  
C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】令和1年8月23日(2019.8.23)

【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(LAG-3)に結合し、抗原により誘導されるCD4<sup>+</sup>T細胞および／もしくはCD8<sup>+</sup>T細胞の増殖、ならびに／または抗原により誘導されるCD4<sup>+</sup>T細胞および／もしくはCD8<sup>+</sup>T細胞の活性化を阻害する単離抗体またはその抗原結合性断片であって、

必要に応じて、

(i) 該単離抗体またはその抗原断片が、抗原により誘導されるCD4<sup>+</sup>T細胞および抗原により誘導されるCD8<sup>+</sup>T細胞の増殖を阻害する；ならびに／あるいは

(ii) 該単離抗体またはその抗原断片が、抗原により誘導されるCD8<sup>+</sup>T細胞の増殖を、抗原により誘導されるCD4<sup>+</sup>T細胞の増殖より強く阻害する；ならびに／あるいは

(iii) 抗原により誘導されるCD8<sup>+</sup>T細胞の増殖の該阻害が、LAG-3依存性、かつIL-2非依存性である、

単離抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項2】

モノクローナル抗体17B4より大きなアフィニティーで、LAG-3に結合する；ならびに／あるいは

LAG-3またはIMP321の、MHCクラスII陽性細胞への結合を阻害する；ならびに／あるいは

LAG-3により誘導される抗原提示細胞(APC)の活性化、またはIMP321により誘導される单球の活性化を阻害する；ならびに／あるいは

LAG-3のMHCクラスII結合性部位と重複する、LAG-3のエピトープに結合する、請求項1に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項3】

配列番号7のアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変(VH)領域の、1つ、2つ、もしくは3つの相補性決定領域(CDR)、および／または配列番号8のアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変 VL 領域の、1つ、2つ、もしくは3つのCDRを含む、請求項1または2に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片であって、

必要に応じて、

(i) 該抗体VH領域のCDRが、配列番号1、2、3、21、22、および23のアミノ酸配列のCDRから選択され、該抗体VL領域のCDRが、配列番号4、5、6、24、25、および26のアミノ酸配列のCDRから選択される；ならびに／あるいは

(ii) 該単離抗体またはその抗原結合性断片が、VH CDR1、VH CDR2、およびVH CDR3を含む抗体VH領域を含み、該VH CDR1が、配列番号1および21から選択されるアミノ酸配列を有し、かつ／または該VH CDR2が、配列番号2および22から選択されるアミノ酸配列を有し、かつ／または該VH CDR3が、配列番号3および23から選択されるアミノ酸配列を有し；

必要に応じて、

該 V H C D R 1 が、配列番号 1 および 2 1 から選択されるアミノ酸配列を有し、該 V H C D R 2 が、配列番号 2 および 2 2 から選択されるアミノ酸配列を有するか；

該 V H C D R 1 が、配列番号 1 および 2 1 から選択されるアミノ酸配列を有し、該 V H C D R 3 が、配列番号 3 および 2 3 から選択されるアミノ酸配列を有するか；

該 V H C D R 2 が、配列番号 2 および 2 2 から選択されるアミノ酸配列を有し、該 V H C D R 3 が、配列番号 3 および 2 3 から選択されるアミノ酸配列を有するか；または

該 V H C D R 1 が、配列番号 1 および 2 1 から選択されるアミノ酸配列を有し、該 V H C D R 2 が、配列番号 2 および 2 2 から選択されるアミノ酸配列を有し、該 V H C

D R 3 が、配列番号 3 および 2 3 から選択されるアミノ酸配列を有する；ならびに / ある

いは

( i i i ) 該单離抗体またはその抗原結合性断片が、V L C D R 1 、 V L C D R 2 、および V L C D R 3 を含む抗体 V L 領域を含み、該 V L C D R 1 が、配列番号 4 および 2 4 から選択されるアミノ酸配列を有し、かつ / または該 V L C D R 2 が、配列番号 5 および 2 5 から選択されるアミノ酸配列を有し、かつ / または該 V L C D R 3 が、配列番号 6 および 2 6 から選択されるアミノ酸配列を有し；

必要に応じて、

該 V L C D R 1 が、配列番号 4 および 2 4 から選択されるアミノ酸配列を有し、該 V L C D R 2 が、配列番号 5 および 2 5 から選択されるアミノ酸配列を有するか；

該 V L C D R 1 が、配列番号 4 および 2 4 から選択されるアミノ酸配列を有し、該 V L C D R 3 が、配列番号 6 および 2 6 から選択されるアミノ酸配列を有するか；

該 V L C D R 2 が、配列番号 5 および 2 5 から選択されるアミノ酸配列を有し、該 V L C D R 3 が、配列番号 6 および 2 6 から選択されるアミノ酸配列を有するか；または

該 V L C D R 1 が、配列番号 4 および 2 4 から選択されるアミノ酸配列を有し、該 V L C D R 2 が、配列番号 5 および 2 5 から選択されるアミノ酸配列を有し、該 V L C

D R 3 が、配列番号 6 および 2 6 から選択されるアミノ酸配列を有する、

单離抗体またはその抗原結合性断片。

#### 【請求項 4】

前記 V H C D R 1 が、配列番号 1 および 2 1 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V H C D R 2 が、配列番号 2 および 2 2 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V H C D R 3 が、配列番号 3 および 2 3 から選択されるアミノ酸配列を有し；かつ / または前記 V L C D R 1 が、配列番号 4 および 2 4 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V L C D R 2 が、配列番号 5 および 2 5 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V L C D R 3 が、配列番号 6 および 2 6 から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項 3 の ( i i ) または ( i i i ) に記載の单離抗体またはその抗原結合性断片。

#### 【請求項 5】

前記抗体 V H 領域の C D R が、配列番号 1 、 2 、および 3 のアミノ酸配列の C D R であり、前記抗体 V L 領域の C D R が、配列番号 4 、 5 、および 6 のアミノ酸配列の C D R である；あるいは

前記抗体 V H 領域の C D R が、配列番号 2 1 、 2 2 、および 2 3 のアミノ酸配列の C D R であり、前記抗体 V L 領域の C D R が、配列番号 2 4 、 2 5 、および 2 6 のアミノ酸配列の C D R である、請求項 3 または 4 に記載の单離抗体またはその抗原結合性断片。

#### 【請求項 6】

配列番号 1 、 2 、および 3 のアミノ酸配列を含む C D R を有する抗体 V H 領域、ならびに / または配列番号 4 、 5 、および 6 のアミノ酸配列を含む C D R を有する抗体 V L 領域を含む；あるいは

配列番号 2 1 、 2 2 、および 2 3 のアミノ酸配列を含む C D R を有する抗体 V H 領域、ならびに / または配列番号 2 4 、 2 5 、および 2 6 のアミノ酸配列を含む C D R を有する抗体 V L 領域を含む、

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の单離抗体またはその抗原結合性断片。

#### 【請求項 7】

( a ) 配列番号 1、または配列番号 1 と比較して、1、2、3、4、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V H C D R 1 領域；( b ) 配列番号 2、または配列番号 2 と比較して、1、2、3、4、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V H C D R 2 領域；および( c ) 配列番号 3、または配列番号 3 と比較して、1、2、3、4、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V H C D R 3 領域を含む重鎖可変領域；ならびに / あるいは( a ) 配列番号 4、または配列番号 4 と比較して、1、2、3、4、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V L C D R 1 領域；( b ) 配列番号 5、または配列番号 5 と比較して、1、2、3、4、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V L C D R 2 領域；および( c ) 配列番号 6、または配列番号 6 と比較して、1、2、3、4、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V L C D R 3 領域を含む軽鎖可変領域を含む；あるいは

( a ) 配列番号 2 1、または配列番号 2 1 と比較して、1、2、3、4、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V H C D R 1 領域；( b ) 配列番号 2 2、または配列番号 2 2 と比較して、1、2、3、4、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V H C D R 2 領域；および( c ) 配列番号 2 3、または配列番号 2 3 と比較して、1、2、3、4、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V H C D R 3 領域を含む重鎖可変領域；ならびに / あるいは( a ) 配列番号 2 4、または配列番号 2 4 と比較して、1、2、3、4、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V L C D R 1 領域；( b ) 配列番号 2 5、または配列番号 2 5 と比較して、1、2、3、4、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V L C D R 2 領域；および( c ) 配列番号 2 6、または配列番号 2 6 と比較して、1、2、3、4、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V L C D R 3 領域を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の单離抗体またはその抗原結合性断片。

#### 【請求項 8】

配列番号 7 のアミノ酸配列、もしくは配列番号 7 のアミノ酸配列と少なくとも 60 % 同一であるアミノ酸配列を含む抗体 V H 領域、および / または配列番号 8 のアミノ酸配列、もしくは配列番号 8 のアミノ酸配列と少なくとも 60 % 同一であるアミノ酸配列を含む抗体 V L 領域を含む、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の单離抗体またはその抗原結合性断片であって、

必要に応じて、

配列番号 7 のアミノ酸配列と少なくとも 60 % 同一であるアミノ酸配列を含む抗体 V H 領域、および配列番号 8 のアミノ酸配列と少なくとも 60 % 同一であるアミノ酸配列を含む抗体 V L 領域を含む；

配列番号 7 のアミノ酸配列と少なくとも 60 % 同一であるアミノ酸配列を含む抗体 V H 領域、および配列番号 8 のアミノ酸配列を含む抗体 V L 領域を含む；

配列番号 7 のアミノ酸配列を含む抗体 V H 領域、および配列番号 8 のアミノ酸配列と少なくとも 60 % 同一であるアミノ酸配列を含む抗体 V L 領域を含む；あるいは

配列番号 7 のアミノ酸配列を含む抗体 V H 領域、および配列番号 8 のアミノ酸配列を含む抗体 V L 領域を含む、单離抗体またはその抗原結合性断片。

#### 【請求項 9】

配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む抗体 V H 領域の、1つ、2つ、もしくは 3 つの C D R、および / または配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む抗体 V L 領域の、1つ、2つ、もしくは 3 つの C D R を含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の单離抗体またはその抗原結合性断片であって、

必要に応じて、

( i ) 該抗体 V H 領域の C D R が、配列番号 1 1、1 2、1 3、3 1、3 2、および 3

3のアミノ酸配列のCDRから選択され、該抗体VL領域のCDRが、配列番号14、15、16、34、35、および36のアミノ酸配列のCDRから選択される；ならびに/あるいは

(i i) 該単離抗体またはその抗原結合性断片が、VH CDR1、VH CDR2、およびVH CDR3を含む抗体VH領域を含み、該VH CDR1が、配列番号11および31から選択されるアミノ酸配列を有し、かつ/または該VH CDR2が、配列番号12および32から選択されるアミノ酸配列を有し、かつ/または該VH CDR3が、配列番号13および33から選択されるアミノ酸配列を有し；

必要に応じて、

該VH CDR1が、配列番号11および31から選択されるアミノ酸配列を有し、該VH CDR2が、配列番号12および32から選択されるアミノ酸配列を有するか；

該VH CDR1が、配列番号11および31から選択されるアミノ酸配列を有し、該VH CDR3が、配列番号13および33から選択されるアミノ酸配列を有するか；

該VH CDR2が、配列番号12および32から選択されるアミノ酸配列を有し、該VH CDR3が、配列番号13および33から選択されるアミノ酸配列を有するか；または

該VH CDR1が、配列番号11および31から選択されるアミノ酸配列を有し、該VH CDR2が、配列番号12および32から選択されるアミノ酸配列を有し、該VH CDR3が、配列番号13および33から選択されるアミノ酸配列を有する；ならびに/あるいは

(i i i) 該単離抗体またはその抗原結合性断片が、VL CDR1、VL CDR2、およびVL CDR3を含む抗体VL領域を含み、該VL CDR1が、配列番号14および34から選択されるアミノ酸配列を有し、かつ/または該VL CDR2が、配列番号15および35から選択されるアミノ酸配列を有し、かつ/または該VL CDR3が、配列番号16および36から選択されるアミノ酸配列を有し；

必要に応じて、

該VL CDR1が、配列番号14および34から選択されるアミノ酸配列を有し、該VL CDR2が、配列番号15および35から選択されるアミノ酸配列を有するか；

該VL CDR1が、配列番号14および34から選択されるアミノ酸配列を有し、該VL CDR3が、配列番号16および36から選択されるアミノ酸配列を有するか；

該VL CDR2が、配列番号15および35から選択されるアミノ酸配列を有し、該VL CDR3が、配列番号16および36から選択されるアミノ酸配列を有するか；または

該VL CDR1が、配列番号14および34から選択されるアミノ酸配列を有し、該VL CDR2が、配列番号15および35から選択されるアミノ酸配列を有し、該VL CDR3が、配列番号16および36から選択されるアミノ酸配列を有する、  
単離抗体またはその抗原結合性断片。

#### 【請求項10】

前記VH CDR1が、配列番号11および31から選択されるアミノ酸配列を有し、前記VH CDR2が、配列番号12および32から選択されるアミノ酸配列を有し、前記VH CDR3が、配列番号13および33から選択されるアミノ酸配列を有し；かつ/または前記VL CDR1が、配列番号14および34から選択されるアミノ酸配列を有し、前記VL CDR2が、配列番号15および35から選択されるアミノ酸配列を有し、前記VL CDR3が、配列番号16および36から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項9の(i i)または(i i i)に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

#### 【請求項11】

前記抗体VH領域のCDRが、配列番号11、12、および13のアミノ酸配列のCDRであり、前記抗体VL領域のCDRが、配列番号14、15、および16のアミノ酸配列のCDRである；あるいは

前記抗体VH領域のCDRが、配列番号31、32、および33のアミノ酸配列のCD

Rであり、前記抗体V L領域のCDRが、配列番号34、35、および36のアミノ酸配列のCDRである、請求項9または10に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

**【請求項12】**

配列番号11、12、および13のアミノ酸配列を含むCDRを有する抗体V H領域、ならびに/または配列番号14、15、および16のアミノ酸配列を含むCDRを有する抗体V L領域；あるいは

配列番号31、32、および33のアミノ酸配列を含むCDRを有する抗体V H領域、ならびに/または配列番号34、35、および36のアミノ酸配列を含むCDRを有する抗体V L領域

を含む、請求項1から11のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

**【請求項13】**

(a) 配列番号11、または配列番号11と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むV H CDR1領域；(b) 配列番号12、または配列番号12と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むV H CDR2領域；および(c) 配列番号13、または配列番号13と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むCDR3領域を含む重鎖可変領域；ならびに/あるいは(a)配列番号14、または配列番号14と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むV L CDR1領域；(b)配列番号15、または配列番号15と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むV L CDR2領域；および(c)配列番号16、または配列番号16と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むV L CDR3領域を含む軽鎖可変領域を含む；あるいは

(a) 配列番号31、または配列番号31と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むV H CDR1領域；(b)配列番号32、または配列番号32と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むV H CDR2領域；および(c)配列番号33、または配列番号33と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むCDR3領域を含む重鎖可変領域；ならびに/あるいは(a)配列番号34、または配列番号34と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むV L CDR1領域；(b)配列番号35、または配列番号35と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むV L CDR2領域；および(c)配列番号36、または配列番号36と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むV L CDR3領域を含む軽鎖可変領域を含む、請求項1から12のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

**【請求項14】**

配列番号17のアミノ酸配列、もしくは配列番号17のアミノ酸配列と少なくとも60%同一であるアミノ酸配列を含む抗体V H領域、および/または配列番号18のアミノ酸配列、もしくは配列番号18のアミノ酸配列と少なくとも60%同一であるアミノ酸配列を含む抗体V L領域を含む、請求項1から13のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片であって、

必要に応じて、

配列番号17のアミノ酸配列と少なくとも60%同一であるアミノ酸配列を含む抗体V H領域、および配列番号18のアミノ酸配列と少なくとも60%同一であるアミノ酸配列を含む抗体V L領域；

配列番号17のアミノ酸配列と少なくとも60%同一であるアミノ酸配列を含む抗体V

H領域、および配列番号18のアミノ酸配列を含む抗体VL領域；

配列番号17のアミノ酸配列を含む抗体VH領域、および配列番号18のアミノ酸配列と少なくとも60%同一であるアミノ酸配列を含む抗体VL領域；あるいは

配列番号17のアミノ酸配列を含む抗体VH領域、および配列番号18のアミノ酸配列を含む抗体VL領域

を含む、単離抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項15】

モノクローナル抗体またはその抗原結合性断片、あるいはヒト化モノクローナル抗体またはその抗原結合性断片を含む、請求項1から14のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項16】

ヒト化軽鎖フレームワーク領域を含む、請求項1から15のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片であって、

必要に応じて、

(i) 該ヒト化軽鎖フレームワーク領域が、VL<sub>1</sub>、VL<sub>2</sub>、VL<sub>3</sub>、またはVL<sub>4</sub>について表27に示したアミノ酸置換のうちのいずれかを有するアミノ酸配列を含む；ならびに/あるいは

(ii) 該ヒト化軽鎖フレームワーク領域が、配列番号68～83のうちのいずれかのアミノ酸配列を含み；必要に応じて、該単離抗体またはその抗原結合性断片は、

配列番号68のVLフレームワーク領域1(VL FR1)；配列番号69のVL FR2；配列番号70のVL FR3；および配列番号71のVL FR4；

配列番号72のVLフレームワーク領域1(VL FR1)；配列番号73のVL FR2；配列番号74のVL FR3；および配列番号75のVL FR4；

配列番号76のVLフレームワーク領域1(VL FR1)；配列番号77のVL FR2；配列番号78のVL FR3；および配列番号79のVL FR4；または

配列番号80のVLフレームワーク領域1(VL FR1)；配列番号81のVL FR2；配列番号82のVL FR3；および配列番号83のVL FR4

を含む；ならびに/あるいは

(iii) 該単離抗体またはその抗原結合性断片は、

配列番号68のアミノ酸配列を有するVL FR1；配列番号4および24から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1；配列番号69のアミノ酸配列を有するVL FR2；配列番号5および25から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR2；配列番号70のアミノ酸配列を有するVL FR3；配列番号6および26から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR3；ならびに配列番号71のアミノ酸配列を有するVL FR4；

配列番号68のアミノ酸配列を有するVL FR1；配列番号4のアミノ酸配列を有するVL CDR1；配列番号69のアミノ酸配列を有するVL FR2；配列番号5のアミノ酸配列を有するVL CDR2；配列番号70のアミノ酸配列を有するVL FR3；配列番号6のアミノ酸配列を有するVL CDR3；ならびに配列番号71のアミノ酸配列を有するVL FR4；

配列番号68のアミノ酸配列を有するVL FR1；配列番号24のアミノ酸配列を有するVL CDR1；配列番号69のアミノ酸配列を有するVL FR2；配列番号25のアミノ酸配列を有するVL CDR2；配列番号70のアミノ酸配列を有するVL FR3；配列番号26のアミノ酸配列を有するVL CDR3；ならびに配列番号71のアミノ酸配列を有するVL FR4；

配列番号72のアミノ酸配列を有するVL FR1；配列番号4および24から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1；配列番号73のアミノ酸配列を有するVL FR2；配列番号5および25から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR2；配列番号74のアミノ酸配列を有するVL FR3；配列番号6および26から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR3；ならびに配列番号75のアミノ酸配列を有するVL

L F R 4 ;

配列番号 7 2 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 4 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 7 3 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 7 4 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 7 5 のアミノ酸配列を有する V L F R 4 ;

配列番号 7 2 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 7 3 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 7 4 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 7 5 のアミノ酸配列を有する V L F R 4 ;

配列番号 7 6 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 4 および 2 4 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 7 7 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 5 および 2 5 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 7 8 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 6 および 2 6 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 7 9 のアミノ酸配列を有する V L F R 4 ;

配列番号 7 6 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 4 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 7 7 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 7 8 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 7 9 のアミノ酸配列を有する V L F R 4 ;

配列番号 7 6 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 7 7 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 7 8 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 7 9 のアミノ酸配列を有する V L F R 4 ;

配列番号 8 0 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 4 および 2 4 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 8 1 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 5 および 2 5 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 8 2 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 6 および 2 6 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 8 3 のアミノ酸配列を有する V L F R 4 ;

配列番号 8 0 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 4 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 8 1 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 8 2 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 6 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 8 3 のアミノ酸配列を有する V L F R 4 ; あるいは

配列番号 8 0 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 8 1 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 2 5 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 8 2 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 2 6 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 8 3 のアミノ酸配列を有する V L F R 4

を含む抗体 V L 領域を含む；ならびに / あるいは

( i v ) 該単離抗体またはその抗原結合性断片は、

配列番号 6 8 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 1 4 および 3 4 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 6 9 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 1 5 および 3 5 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 7 0 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 1 6 および 3 6 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 7 1 のアミノ酸配列を有



する V L C D R 1 ; 配列番号 8 1 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 1 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 8 2 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 8 3 のアミノ酸配列を有する V L F R 4 ; あるいは

配列番号 8 0 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 3 4 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 8 1 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 8 2 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 8 3 のアミノ酸配列を有する V L F R 4

を含む抗体 V L 領域を含む、単離抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 17】

ヒト化重鎖フレームワーク領域を含む、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片であって、

必要に応じて、

( i ) 該ヒト化重鎖フレームワーク領域が、V H 1 、V H 2 、V H 3 、または V H 4 について表 2 6 に示したアミノ酸置換のうちのいずれかを有するアミノ酸配列を含む；ならびに / あるいは

( i i ) 該ヒト化重鎖フレームワーク領域が、配列番号 5 2 ~ 6 7 のうちのいずれかのアミノ酸配列を含み；

必要に応じて、該単離抗体またはその抗原結合性断片が、

配列番号 5 2 の V H フレームワーク領域 1 ( V H F R 1 ) ; 配列番号 5 3 の V H F R 2 ; 配列番号 5 4 の V H F R 3 ; および配列番号 5 5 の V H F R 4 ;

配列番号 5 6 の V H フレームワーク領域 1 ( V H F R 1 ) ; 配列番号 5 7 の V H F R 2 ; 配列番号 5 8 の V H F R 3 ; および配列番号 5 9 の V H F R 4 ;

配列番号 6 0 の V H フレームワーク領域 1 ( V H F R 1 ) ; 配列番号 6 1 の V H F R 2 ; 配列番号 6 2 の V H F R 3 ; および配列番号 6 3 の V H F R 4 ; または

配列番号 6 4 の V H フレームワーク領域 1 ( V H F R 1 ) ; 配列番号 6 5 の V H F R 2 ; 配列番号 6 6 の V H F R 3 ; および配列番号 6 7 の V H F R 4

を含む；ならびに / あるいは

( i i i ) 該単離抗体またはその抗原結合性断片が、

配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 および 2 1 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 および 2 2 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 および 2 3 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; ならびに配列番号 5 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 4 ;

配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; ならびに配列番号 5 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 4 ;

配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 5 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 4 ;

配列番号 5 6 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 および 2 1 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 5 7 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 および 2 2 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 5 8 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 および 2 3 から選択される

アミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有する V H F R 4 ;

配列番号 5 6 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 5 7 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 5 8 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有する V H F R 4 ;

配列番号 5 6 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 5 7 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 5 8 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有する V H F R 4 ;

配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 および 2 1 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 および 2 2 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 および 2 3 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 6 3 のアミノ酸配列を有する V H F R 4 ;

配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 6 3 のアミノ酸配列を有する V H F R 4 ;

配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 6 3 のアミノ酸配列を有する V H F R 4 ;

配列番号 6 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 および 2 1 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 および 2 2 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 および 2 3 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 6 7 のアミノ酸配列を有する V H F R 4 ;

配列番号 6 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 6 7 のアミノ酸配列を有する V H F R 4 ; あるいは

配列番号 6 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 6 7 のアミノ酸配列を有する V H F R 4

を含む抗体 V H 領域を含む；ならびに / あるいは

( i v ) 該単離抗体またはその抗原結合性断片は、

配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 1 および 3 1 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 1 2 および 3 2 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 および 3 3 から選択さ



配列番号 6 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 6 7 のアミノ酸配列を有する V H F R 4 ; あるいは

配列番号 6 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 3 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 3 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 6 7 のアミノ酸配列を有する V H F R 4

を含む抗体 V H 領域を含む、単離抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 1 8】

配列番号 6 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 および 2 1 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 および 2 2 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 および 2 3 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; ならびに配列番号 6 7 のアミノ酸配列を有する V H F R 4 を含む抗体 V H 領域と；配列番号 7 6 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 4 および 2 4 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 7 7 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 5 および 2 5 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 7 8 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 6 および 2 6 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 7 9 のアミノ酸配列を有する V L F R 4 を含む抗体 V L 領域；あるいは

配列番号 6 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; ならびに配列番号 6 7 のアミノ酸配列を有する V H F R 4 を含む抗体 V H 領域と；配列番号 7 6 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 4 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 7 7 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 7 8 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 7 9 のアミノ酸配列を有する V L F R 4 を含む抗体 V L 領域；あるいは

配列番号 6 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; ならびに配列番号 6 7 のアミノ酸配列を有する V H F R 4 を含む抗体 V H 領域と；配列番号 7 6 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 7 7 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 7 8 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 7 9 のアミノ酸配列を有する V L F R 4 を含む抗体 V L 領域

を含む、請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 1 9】

キメラ抗体分子、またはその抗原結合性断片であり、必要に応じて、請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の抗体の可変領域アミノ酸配列、およびヒト定常領域アミノ酸配列を含む；ならびに / あるいは

補体依存性細胞傷害性 (C D C) および抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性 (A D C C) を欠く；ならびに / あるいは

ヒトLAG-3タンパク質（またはヒトLAG-3Igタンパク質）に、例えば、Biacore解析により決定される、100pM以下の、90pM以下の、80pM以下の、70pM以下の、60pM以下の、50pM以下の、40pM以下の、30pM以下の、または25pM以下の解離定数（K<sub>d</sub>）で結合する；ならびに／あるいは

アゴニスト性の抗LAG-3抗体またはその抗原結合性断片である；ならびに／あるいは

ヒトLAG-3タンパク質の、第1のN末端D1ドメインの、30アミノ酸のエクストラループ配列（配列番号40）に結合しない。

請求項1から18のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

**【請求項20】**

配列番号76のアミノ酸配列を有するVL FR1；配列番号4および24から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1；配列番号77のアミノ酸配列を有するVL FR2；配列番号5および25から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR2；配列番号78のアミノ酸配列を有するVL FR3；配列番号6および26から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR3；ならびに配列番号79のアミノ酸配列を有するVL FR4を含む抗体VL領域；ならびに

配列番号52のアミノ酸配列を有するVH FR1；配列番号1および21から選択されるアミノ酸配列を有するVH CDR1；配列番号53のアミノ酸配列を有するVH FR2；配列番号2および22から選択されるアミノ酸配列を有するVH CDR2；配列番号54のアミノ酸配列を有するVH FR3；配列番号3および23から選択されるアミノ酸配列を有するVH CDR3；ならびに配列番号55のアミノ酸配列を有するVH FR4を含む抗体VH領域

を含む、請求項1から8、15、16(i)、16(ii)、16(iii)、17(i)、17(ii)または19のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片、あるいは

1つまたは複数の可変領域フレームワークのグリコシル化部位の消失を結果としてもたらす、この部位におけるグリコシル化を消失させる1つまたは複数のアミノ酸置換を含む該抗体またはその抗原結合性断片の改変バージョン。

**【請求項21】**

配列番号76のアミノ酸配列を有するVL FR1；配列番号4および24から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1；配列番号77のアミノ酸配列を有するVL FR2；配列番号5および25から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR2；配列番号78のアミノ酸配列を有するVL FR3；配列番号6および26から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR3；ならびに配列番号79のアミノ酸配列を有するVL FR4を含む抗体VL領域；ならびに

VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3であって、該VH CDR1は、配列番号1および21から選択されるアミノ酸配列を有し、該VH CDR2は、配列番号2および22から選択されるアミノ酸配列を有し、該VH CDR3は、配列番号3および23から選択されるアミノ酸配列を有する、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3、ならびに配列番号52～67のうちのいずれかのアミノ酸配列を含むヒト化重鎖フレームワーク領域を含む抗体VH領域

を含む、請求項1から8、15、16(i)、16(ii)、16(iii)、17(i)、17(ii)または19のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

**【請求項22】**

請求項1から21のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片をコードするスクレオチド配列；または

配列番号9、10、19、もしくは20のうちのいずれかのスクレオチド配列、または配列番号9、10、19、もしくは20のうちのいずれかのスクレオチド配列と、少なくとも80%同一であるスクレオチド配列

を含む核酸。

【請求項 2 3】

請求項 2 2 に記載の核酸を含む組換えベクター。

【請求項 2 4】

請求項 2 2 に記載の核酸、または請求項 2 3 に記載の組換えベクターを含む組換え細胞。

【請求項 2 5】

請求項 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片、および薬学的に許容されるキャリア、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 6】

医薬としての使用のための、請求項 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の単離抗体もしくはその抗原結合性断片を含む組成物、または請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

T 細胞媒介性免疫障害の処置における使用のための、請求項 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の単離抗体もしくはその抗原結合性断片を含む組成物、または請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

T 細胞媒介性免疫障害を処置するための医薬の製造における、請求項 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の単離抗体もしくはその抗原結合性断片、または請求項 2 5 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 2 9】

請求項 2 7 に記載の使用のための単離抗体もしくはその抗原結合性断片を含む組成物または請求項 2 8 に記載の使用であって、

前記 T 細胞媒介性免疫障害が、炎症性疾患または自己免疫障害である；あるいは

前記 T 細胞媒介性免疫障害が、関節炎、関節リウマチ、喘息、C O P D、骨盤炎症性疾患、アルツハイマー病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、ペーロニー病、セリアック病、胆囊疾患、毛巣病、腹膜炎、乾癬、血管炎、手術に伴う癒着、脳卒中、I 型糖尿病、ライム病、髄膜脳炎、自己免疫性ブドウ膜炎；多発性硬化症、ループス（全身性エリテマトーデスなど）、およびギラン-バレー症候群など、中枢および末梢神経系の免疫媒介性炎症性障害；アトピー性皮膚炎、自己免疫性肝炎、線維化肺胞炎、グレーブス病、I g A 腎症、特発性血小板減少性紫斑病、メニエール病、天疱瘡、原発性胆汁性肝硬変、サルコイドーシス、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、他の自己免疫障害、膵炎、外傷（手術による外傷）、移植片対宿主病、移植片拒絶；心筋梗塞およびアテローム性動脈硬化などの虚血性疾患を含む心疾患；血管内凝固、骨吸収、骨粗鬆症、骨関節炎、歯周炎、ならびに低塩酸症 (*hypochlorhydia*)、または母児間免疫寛容の欠如と関連する不妊症からなる群から選択される、組成物または使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 6 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 6 8】

本明細書で言及される全ての刊行物は、それらとの関係で刊行物が引用される、方法および／または材料について開示および記載するために、参照により本明細書に組み込まれる。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

リンパ球活性化遺伝子 3 (L A G - 3) に結合し、抗原により誘導される C D 4<sup>+</sup> T 細胞および／もしくは C D 8<sup>+</sup> T 細胞の増殖、または抗原により誘導される C D 4<sup>+</sup> T 細胞および／もしくは C D 8<sup>+</sup> T 細胞の活性化を阻害する単離抗体またはその抗原結合性断片

。  
(項目2)

抗原により誘導されるCD4<sup>+</sup>T細胞および抗原により誘導されるCD8<sup>+</sup>T細胞の増殖を阻害する、項目1に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目3)

抗原により誘導されるCD8<sup>+</sup>T細胞の増殖を、抗原により誘導されるCD4<sup>+</sup>T細胞の増殖より強く阻害する、項目1または2に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目4)

抗原により誘導されるCD8<sup>+</sup>T細胞の増殖の前記阻害が、LAG-3依存性、かつIL-2非依存性である、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目5)

抗原により誘導されるCD4<sup>+</sup>T細胞および/またはCD8<sup>+</sup>T細胞の増殖、ならびに抗原により誘導されるCD4<sup>+</sup>T細胞および/またはCD8<sup>+</sup>T細胞の活性化を阻害する、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目6)

リンパ球活性化遺伝子3(LAG-3)に結合し、抗原により誘導されるCD4<sup>+</sup>T細胞および/またはCD8<sup>+</sup>T細胞の活性化を阻害する単離抗体またはその抗原結合性断片

。  
(項目7)

モノクローナル抗体17B4より大きなアフィニティーで、LAG-3に結合する、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目8)

LAG-3またはIMP321の、MHCクラスII陽性細胞への結合を阻害する、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目9)

LAG-3により誘導される抗原提示細胞(APC)の活性化、またはIMP321により誘導される单球の活性化を阻害する、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目10)

LAG-3のMHCクラスII結合性部位と重複する、LAG-3のエピトープに結合する、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目11)

配列番号7のアミノ酸配列を含む抗体重鎖可変(VH)領域の、1つ、2つ、もしくは3つの相補性決定領域(CDR)、および/または配列番号8のアミノ酸配列を含む抗体軽鎖可変(VL)領域の、1つ、2つ、もしくは3つのCDRを含む、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目12)

前記抗体VH領域のCDRが、配列番号1、2、3、21、22、および23のアミノ酸配列のCDRから選択され、前記抗体VL領域のCDRが、配列番号4、5、6、24、25、および26のアミノ酸配列のCDRから選択される、項目11に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目13)

VH CDR1、VH CDR2、およびVH CDR3を含む抗体VH領域を含む、項目11または12に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片であって、該VH CDR1が、配列番号1および21から選択されるアミノ酸配列を有し、かつ/または該VH CDR2が、配列番号2および22から選択されるアミノ酸配列を有し、かつ/または該VH CDR3が、配列番号3および23から選択されるアミノ酸配列を有する、単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目14)

前記 V H C D R 1 が、配列番号 1 および 2 1 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V H C D R 2 が、配列番号 2 および 2 2 から選択されるアミノ酸配列を有するか；

前記 V H C D R 1 が、配列番号 1 および 2 1 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V H C D R 3 が、配列番号 3 および 2 3 から選択されるアミノ酸配列を有するか；

前記 V H C D R 2 が、配列番号 2 および 2 2 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V H C D R 3 が、配列番号 3 および 2 3 から選択されるアミノ酸配列を有するか；または

前記 V H C D R 1 が、配列番号 1 および 2 1 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V H C D R 2 が、配列番号 2 および 2 2 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V H C D R 3 が、配列番号 3 および 2 3 から選択されるアミノ酸配列を有する、項目 1 3 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 15)

V L C D R 1 、 V L C D R 2 、および V L C D R 3 を含む抗体 V L 領域を含む、項目 1 1 から 1 4 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片であって、該 V L C D R 1 が、配列番号 4 および 2 4 から選択されるアミノ酸配列を有し、かつ／または該 V L C D R 2 が、配列番号 5 および 2 5 から選択されるアミノ酸配列を有し、かつ／または該 V L C D R 3 が、配列番号 6 および 2 6 から選択されるアミノ酸配列を有する、単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 16)

前記 V L C D R 1 が、配列番号 4 および 2 4 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V L C D R 2 が、配列番号 5 および 2 5 から選択されるアミノ酸配列を有するか；

前記 V L C D R 1 が、配列番号 4 および 2 4 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V L C D R 3 が、配列番号 6 および 2 6 から選択されるアミノ酸配列を有するか；

前記 V L C D R 2 が、配列番号 5 および 2 5 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V L C D R 3 が、配列番号 6 および 2 6 から選択されるアミノ酸配列を有するか；または

前記 V L C D R 1 が、配列番号 4 および 2 4 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V L C D R 2 が、配列番号 5 および 2 5 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V L C D R 3 が、配列番号 6 および 2 6 から選択されるアミノ酸配列を有する、項目 1 5 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 17)

前記 V H C D R 1 が、配列番号 1 および 2 1 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V H C D R 2 が、配列番号 2 および 2 2 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V H C D R 3 が、配列番号 3 および 2 3 から選択されるアミノ酸配列を有し；かつ／または前記 V L C D R 1 が、配列番号 4 および 2 4 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V L C D R 2 が、配列番号 5 および 2 5 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V L C D R 3 が、配列番号 6 および 2 6 から選択されるアミノ酸配列を有する、項目 1 3 から 1 6 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 18)

前記抗体 V H 領域の C D R が、配列番号 1 、 2 、および 3 のアミノ酸配列の C D R であり、前記抗体 V L 領域の C D R が、配列番号 4 、 5 、および 6 のアミノ酸配列の C D R である、項目 1 1 から 1 7 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 19)

前記抗体 V H 領域の C D R が、配列番号 2 1 、 2 2 、および 2 3 のアミノ酸配列の C D R であり、前記抗体 V L 領域の C D R が、配列番号 2 4 、 2 5 、および 2 6 のアミノ酸配列の C D R である、項目 1 1 から 1 7 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 20)

配列番号 1 、 2 、および 3 のアミノ酸配列を含む C D R を有する抗体 V H 領域、ならびに／または配列番号 4 、 5 、および 6 のアミノ酸配列を含む C D R を有する抗体 V L 領域

を含む、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目21)

配列番号21、22、および23のアミノ酸配列を含むCDRを有する抗体VH領域、ならびに/または配列番号24、25、および26のアミノ酸配列を含むCDRを有する抗体VL領域を含む、項目1から19のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目22)

(a) 配列番号1、または配列番号1と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むVH CDR1領域；(b) 配列番号2、または配列番号2と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むVH CDR2領域；および(c) 配列番号3、または配列番号3と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むVH CDR3領域を含む重鎖可変領域；ならびに/あるいは(a)配列番号4、または配列番号4と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むVL CDR1領域；(b)配列番号5、または配列番号5と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むVL CDR2領域；および(c)配列番号6、または配列番号6と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むVL CDR3領域を含む軽鎖可変領域を含む、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目23)

(a) 配列番号21、または配列番号21と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むVH CDR1領域；(b)配列番号22、または配列番号22と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むVH CDR2領域；および(c)配列番号23、または配列番号23と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むVH CDR3領域を含む重鎖可変領域；ならびに/あるいは(a)配列番号24、または配列番号24と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むVL CDR1領域；(b)配列番号25、または配列番号25と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むVL CDR2領域；および(c)配列番号26、または配列番号26と比較して、1、2、3、4、もしくは5つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含むVL CDR3領域を含む軽鎖可変領域を含む、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目24)

配列番号7のアミノ酸配列、もしくは配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも60%同一であるアミノ酸配列を含む抗体VH領域、および/または配列番号8のアミノ酸配列、もしくは配列番号8のアミノ酸配列と少なくとも60%同一であるアミノ酸配列を含む抗体VL領域を含む、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目25)

配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも60%同一であるアミノ酸配列を含む抗体VH領域、および配列番号8のアミノ酸配列と少なくとも60%同一であるアミノ酸配列を含む抗体VL領域を含む、項目24に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目26)

配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも60%同一であるアミノ酸配列を含む抗体VH領域、および配列番号8のアミノ酸配列を含む抗体VL領域を含む、項目24に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 27)

配列番号 7 のアミノ酸配列を含む抗体 V H 領域、および配列番号 8 のアミノ酸配列と少なくとも 60 % 同一であるアミノ酸配列を含む抗体 V L 領域を含む、項目 24 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 28)

配列番号 7 のアミノ酸配列を含む抗体 V H 領域、および配列番号 8 のアミノ酸配列を含む抗体 V L 領域を含む、項目 24 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 29)

配列番号 17 のアミノ酸配列を含む抗体 V H 領域の、1つ、2つ、もしくは3つの CDR、および / または配列番号 18 のアミノ酸配列を含む抗体 V L 領域の、1つ、2つ、もしくは3つの CDR を含む、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 30)

前記抗体 V H 領域の CDR が、配列番号 11、12、13、31、32、および 33 のアミノ酸配列の CDR から選択され、前記抗体 V L 領域の CDR が、配列番号 14、15、16、34、35、および 36 のアミノ酸配列の CDR から選択される、項目 29 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 31)

V H CDR 1、V H CDR 2、および V H CDR 3 を含む抗体 V H 領域を含む、項目 29 または 30 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片であって、該 V H CDR 1 が、配列番号 11 および 31 から選択されるアミノ酸配列を有し、かつ / または該 V H CDR 2 が、配列番号 12 および 32 から選択されるアミノ酸配列を有し、かつ / または該 V H CDR 3 が、配列番号 13 および 33 から選択されるアミノ酸配列を有する、単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 32)

前記 V H CDR 1 が、配列番号 11 および 31 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V H CDR 2 が、配列番号 12 および 32 から選択されるアミノ酸配列を有するか ;

前記 V H CDR 1 が、配列番号 11 および 31 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V H CDR 3 が、配列番号 13 および 33 から選択されるアミノ酸配列を有するか ;

前記 V H CDR 2 が、配列番号 12 および 32 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V H CDR 3 が、配列番号 13 および 33 から選択されるアミノ酸配列を有するか ; または

前記 V H CDR 1 が、配列番号 11 および 31 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V H CDR 2 が、配列番号 12 および 32 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V H CDR 3 が、配列番号 13 および 33 から選択されるアミノ酸配列を有する、項目 31 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 33)

V L CDR 1、V L CDR 2、および V L CDR 3 を含む抗体 V L 領域を含む、項目 29 から 32 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片であって、該 V L CDR 1 が、配列番号 14 および 34 から選択されるアミノ酸配列を有し、かつ / または該 V L CDR 2 が、配列番号 15 および 35 から選択されるアミノ酸配列を有し、かつ / または該 V L CDR 3 が、配列番号 16 および 36 から選択されるアミノ酸配列を有する、単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 34)

前記 V L CDR 1 が、配列番号 14 および 34 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V L CDR 2 が、配列番号 15 および 35 から選択されるアミノ酸配列を有するか ;

前記 V L CDR 1 が、配列番号 14 および 34 から選択されるアミノ酸配列を有し、

前記 V L C D R 3 が、配列番号 1 6 および 3 6 から選択されるアミノ酸配列を有するか；

前記 V L C D R 2 が、配列番号 1 5 および 3 5 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V L C D R 3 が、配列番号 1 6 および 3 6 から選択されるアミノ酸配列を有するか；または

前記 V L C D R 1 が、配列番号 1 4 および 3 4 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V L C D R 2 が、配列番号 1 5 および 3 5 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V L C D R 3 が、配列番号 1 6 および 3 6 から選択されるアミノ酸配列を有する、項目 3 3 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 3 5 )

前記 V H C D R 1 が、配列番号 1 1 および 3 1 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V H C D R 2 が、配列番号 1 2 および 3 2 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V H C D R 3 が、配列番号 1 3 および 3 3 から選択されるアミノ酸配列を有し；かつ / または前記 V L C D R 1 が、配列番号 1 4 および 3 4 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V L C D R 2 が、配列番号 1 5 および 3 5 から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 V L C D R 3 が、配列番号 1 6 および 3 6 から選択されるアミノ酸配列を有する、項目 3 1 から 3 4 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 3 6 )

前記抗体 V H 領域の C D R が、配列番号 1 1 、 1 2 、 および 1 3 のアミノ酸配列の C D R であり、前記抗体 V L 領域の C D R が、配列番号 1 4 、 1 5 、 および 1 6 のアミノ酸配列の C D R である、項目 2 9 から 3 5 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 3 7 )

前記抗体 V H 領域の C D R が、配列番号 3 1 、 3 2 、 および 3 3 のアミノ酸配列の C D R であり、前記抗体 V L 領域の C D R が、配列番号 3 4 、 3 5 、 および 3 6 のアミノ酸配列の C D R である、項目 2 9 から 3 5 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 3 8 )

配列番号 1 1 、 1 2 、 および 1 3 のアミノ酸配列を含む C D R を有する抗体 V H 領域、ならびに / または配列番号 1 4 、 1 5 、 および 1 6 のアミノ酸配列を含む C D R を有する抗体 V L 領域を含む、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 3 9 )

配列番号 3 1 、 3 2 、 および 3 3 のアミノ酸配列を含む C D R を有する抗体 V H 領域、ならびに / または配列番号 3 4 、 3 5 、 および 3 6 のアミノ酸配列を含む C D R を有する抗体 V L 領域を含む、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 4 0 )

(a) 配列番号 1 1 、または配列番号 1 1 と比較して、1 、 2 、 3 、 4 、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V H C D R 1 領域；(b) 配列番号 1 2 、または配列番号 1 2 と比較して、1 、 2 、 3 、 4 、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V H C D R 2 領域；および(c) 配列番号 1 3 、または配列番号 1 3 と比較して、1 、 2 、 3 、 4 、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む C D R 3 領域を含む重鎖可変領域；ならびに / あるいは(a) 配列番号 1 4 、または配列番号 1 4 と比較して、1 、 2 、 3 、 4 、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V L C D R 1 領域；(b) 配列番号 1 5 、または配列番号 1 5 と比較して、1 、 2 、 3 、 4 、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V L C D R 2 領域；および(c) 配列番号 1 6 、または配列番号 1 6 と比較して、1 、 2 、 3 、 4 、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V L C D R 3 領域。

しくは付加を有するアミノ酸配列を含む V L C D R 3 領域を含む軽鎖可変領域を含む、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 4 1 )

( a ) 配列番号 3 1 、または配列番号 3 1 と比較して、 1 、 2 、 3 、 4 、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V H C D R 1 領域；( b ) 配列番号 3 2 、または配列番号 3 2 と比較して、 1 、 2 、 3 、 4 、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V H C D R 2 領域；および( c ) 配列番号 3 3 、または配列番号 3 3 と比較して、 1 、 2 、 3 、 4 、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む C D R 3 領域を含む重鎖可変領域；ならびに / あるいは( a ) 配列番号 3 4 、または配列番号 3 4 と比較して、 1 、 2 、 3 、 4 、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V L C D R 1 領域；( b ) 配列番号 3 5 、または配列番号 3 5 と比較して、 1 、 2 、 3 、 4 、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V L C D R 2 領域；および( c ) 配列番号 3 6 、または配列番号 3 6 と比較して、 1 、 2 、 3 、 4 、もしくは 5 つの、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む V L C D R 3 領域を含む軽鎖可変領域を含む、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 4 2 )

配列番号 1 7 のアミノ酸配列、もしくは配列番号 1 7 のアミノ酸配列と少なくとも 60 % 同一であるアミノ酸配列を含む抗体 V H 領域、および / または配列番号 1 8 のアミノ酸配列、もしくは配列番号 1 8 のアミノ酸配列と少なくとも 60 % 同一であるアミノ酸配列を含む抗体 V L 領域を含む、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 4 3 )

配列番号 1 7 のアミノ酸配列と少なくとも 60 % 同一であるアミノ酸配列を含む抗体 V H 領域、および配列番号 1 8 のアミノ酸配列と少なくとも 60 % 同一であるアミノ酸配列を含む抗体 V L 領域を含む、項目 4 2 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 4 4 )

配列番号 1 7 のアミノ酸配列と少なくとも 60 % 同一であるアミノ酸配列を含む抗体 V H 領域、および配列番号 1 8 のアミノ酸配列と少なくとも 60 % 同一であるアミノ酸配列を含む抗体 V L 領域を含む、項目 4 2 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 4 5 )

配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む抗体 V H 領域、および配列番号 1 8 のアミノ酸配列と少なくとも 60 % 同一であるアミノ酸配列を含む抗体 V L 領域を含む、項目 4 2 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 4 6 )

配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む抗体 V H 領域、および配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む抗体 V L 領域を含む、項目 4 2 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 4 7 )

ヒト化モノクローナル抗体またはその抗原結合性断片である、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 4 8 )

ヒト化軽鎖フレームワーク領域を含む、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 4 9 )

前記ヒト化軽鎖フレームワーク領域が、 V L<sub>1</sub> 、 V L<sub>2</sub> 、 V L<sub>3</sub> 、または V L<sub>4</sub> について表 2 7 に示したアミノ酸置換のうちのいずれかを有するアミノ酸配列を含む、項目 4 8 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 5 0 )

前記ヒト化軽鎖フレームワーク領域が、配列番号 6 8 ~ 8 3 のうちのいずれかのアミノ

酸配列を含む、項目 4 8 または 4 9 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 5 1 )

配列番号 6 8 の V L フレームワーク領域 1 ( V L F R 1 ) ; 配列番号 6 9 の V L F R 2 ; 配列番号 7 0 の V L F R 3 ; および配列番号 7 1 の V L F R 4 ;  
配列番号 7 2 の V L フレームワーク領域 1 ( V L F R 1 ) ; 配列番号 7 3 の V L F R 2 ; 配列番号 7 4 の V L F R 3 ; および配列番号 7 5 の V L F R 4 ;  
配列番号 7 6 の V L フレームワーク領域 1 ( V L F R 1 ) ; 配列番号 7 7 の V L F R 2 ; 配列番号 7 8 の V L F R 3 ; および配列番号 7 9 の V L F R 4 ; または  
配列番号 8 0 の V L フレームワーク領域 1 ( V L F R 1 ) ; 配列番号 8 1 の V L F R 2 ; 配列番号 8 2 の V L F R 3 ; および配列番号 8 3 の V L F R 4

を含む、項目 5 0 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 5 2 )

配列番号 6 8 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 4 および 2 4 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 6 9 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 5 および 2 5 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 7 0 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 6 および 2 6 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 7 1 のアミノ酸配列を有する V L F R 4

を含む抗体 V L 領域を含む、項目 4 8 から 5 1 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 5 3 )

配列番号 6 8 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 4 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 6 9 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 7 0 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 7 1 のアミノ酸配列を有する V L F R 4

を含む抗体 V L 領域を含む、項目 4 8 から 5 1 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 5 4 )

配列番号 6 8 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 6 9 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 7 0 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 7 1 のアミノ酸配列を有する V L F R 4

を含む抗体 V L 領域を含む、項目 4 8 から 5 1 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 5 5 )

配列番号 7 2 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 4 および 2 4 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 7 3 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 5 および 2 5 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 7 4 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 6 および 2 6 から選択されるアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 7 5 のアミノ酸配列を有する V L F R 4

を含む抗体 V L 領域を含む、項目 4 8 から 5 1 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 5 6 )

配列番号 7 2 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 4 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 7 3 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 7 4 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 7 5 のアミノ酸

配列を有する VL F R 4

を含む抗体VL領域を含む、項目48から51のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目57)

配列番号72のアミノ酸配列を有するVL F R 1；配列番号24のアミノ酸配列を有するVL C D R 1；配列番号73のアミノ酸配列を有するVL F R 2；配列番号25のアミノ酸配列を有するVL C D R 2；配列番号74のアミノ酸配列を有するVL F R 3；配列番号26のアミノ酸配列を有するVL C D R 3；ならびに配列番号75のアミノ酸配列を有するVL F R 4

を含む抗体VL領域を含む、項目48から51のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目58)

配列番号76のアミノ酸配列を有するVL F R 1；配列番号4および24から選択されるアミノ酸配列を有するVL C D R 1；配列番号77のアミノ酸配列を有するVL F R 2；配列番号5および25から選択されるアミノ酸配列を有するVL C D R 2；配列番号78のアミノ酸配列を有するVL F R 3；配列番号6および26から選択されるアミノ酸配列を有するVL C D R 3；ならびに配列番号79のアミノ酸配列を有するVL F R 4

を含む抗体VL領域を含む、項目48から51のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目59)

配列番号76のアミノ酸配列を有するVL F R 1；配列番号4のアミノ酸配列を有するVL C D R 1；配列番号77のアミノ酸配列を有するVL F R 2；配列番号5のアミノ酸配列を有するVL C D R 2；配列番号78のアミノ酸配列を有するVL F R 3；配列番号6のアミノ酸配列を有するVL C D R 3；ならびに配列番号79のアミノ酸配列を有するVL F R 4

を含む抗体VL領域を含む、項目48から51のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目60)

配列番号76のアミノ酸配列を有するVL F R 1；配列番号24のアミノ酸配列を有するVL C D R 1；配列番号77のアミノ酸配列を有するVL F R 2；配列番号25のアミノ酸配列を有するVL C D R 2；配列番号78のアミノ酸配列を有するVL F R 3；配列番号26のアミノ酸配列を有するVL C D R 3；ならびに配列番号79のアミノ酸配列を有するVL F R 4

を含む抗体VL領域を含む、項目48から51のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目61)

配列番号80のアミノ酸配列を有するVL F R 1；配列番号4および24から選択されるアミノ酸配列を有するVL C D R 1；配列番号81のアミノ酸配列を有するVL F R 2；配列番号5および25から選択されるアミノ酸配列を有するVL C D R 2；配列番号82のアミノ酸配列を有するVL F R 3；配列番号6および26から選択されるアミノ酸配列を有するVL C D R 3；ならびに配列番号83のアミノ酸配列を有するVL F R 4

を含む抗体VL領域を含む、項目48から51のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目62)

配列番号80のアミノ酸配列を有するVL F R 1；配列番号4のアミノ酸配列を有するVL C D R 1；配列番号81のアミノ酸配列を有するVL F R 2；配列番号5のアミノ酸配列を有するVL C D R 2；配列番号82のアミノ酸配列を有するVL F R 3；配列番号6から選択されるアミノ酸配列を有するVL C D R 3；ならびに配列番号8

3のアミノ酸配列を有するVL FR 4

を含む抗体VL領域を含む、項目48から51のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目63)

配列番号80のアミノ酸配列を有するVL FR 1；配列番号24のアミノ酸配列を有するVL CDR 1；配列番号81のアミノ酸配列を有するVL FR 2；配列番号25から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR 2；配列番号82のアミノ酸配列を有するVL FR 3；配列番号26から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR 3；ならびに配列番号83のアミノ酸配列を有するVL FR 4

を含む抗体VL領域を含む、項目48から51のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目64)

配列番号68のアミノ酸配列を有するVL FR 1；配列番号14および34から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR 1；配列番号69のアミノ酸配列を有するVL FR 2；配列番号15および35から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR 2；配列番号70のアミノ酸配列を有するVL FR 3；配列番号16および36から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR 3；ならびに配列番号71のアミノ酸配列を有するVL FR 4

を含む抗体VL領域を含む、項目48から51のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目65)

配列番号68のアミノ酸配列を有するVL FR 1；配列番号14のアミノ酸配列を有するVL CDR 1；配列番号69のアミノ酸配列を有するVL FR 2；配列番号15のアミノ酸配列を有するVL CDR 2；配列番号70のアミノ酸配列を有するVL FR 3；配列番号16のアミノ酸配列を有するVL CDR 3；ならびに配列番号71のアミノ酸配列を有するVL FR 4

を含む抗体VL領域を含む、項目48から51のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目66)

配列番号68のアミノ酸配列を有するVL FR 1；配列番号34のアミノ酸配列を有するVL CDR 1；配列番号69のアミノ酸配列を有するVL FR 2；配列番号35のアミノ酸配列を有するVL CDR 2；配列番号70のアミノ酸配列を有するVL FR 3；配列番号36のアミノ酸配列を有するVL CDR 3；ならびに配列番号71のアミノ酸配列を有するVL FR 4

を含む抗体VL領域を含む、項目48から51のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目67)

配列番号72のアミノ酸配列を有するVL FR 1；配列番号14および34から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR 1；配列番号73のアミノ酸配列を有するVL FR 2；配列番号15および35から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR 2；配列番号74のアミノ酸配列を有するVL FR 3；配列番号16および36から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR 3；ならびに配列番号75のアミノ酸配列を有するVL FR 4

を含む抗体VL領域を含む、項目48から51のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目68)

配列番号72のアミノ酸配列を有するVL FR 1；配列番号14のアミノ酸配列を有するVL CDR 1；配列番号73のアミノ酸配列を有するVL FR 2；配列番号15のアミノ酸配列を有するVL CDR 2；配列番号74のアミノ酸配列を有するVL FR 3；配列番号16のアミノ酸配列を有するVL CDR 3；ならびに配列番号75のア

ミノ酸配列を有する VL F R 4

を含む抗体VL領域を含む、項目48から51のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目69)

配列番号72のアミノ酸配列を有するVL F R 1；配列番号34のアミノ酸配列を有するVL C D R 1；配列番号73のアミノ酸配列を有するVL F R 2；配列番号35のアミノ酸配列を有するVL C D R 2；配列番号74のアミノ酸配列を有するVL F R 3；配列番号36のアミノ酸配列を有するVL C D R 3；ならびに配列番号75のアミノ酸配列を有するVL F R 4

を含む抗体VL領域を含む、項目48から51のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目70)

配列番号76のアミノ酸配列を有するVL F R 1；配列番号14および34から選択されるアミノ酸配列を有するVL C D R 1；配列番号77のアミノ酸配列を有するVL F R 2；配列番号15および35から選択されるアミノ酸配列を有するVL C D R 2；配列番号78のアミノ酸配列を有するVL F R 3；配列番号16および36から選択されるアミノ酸配列を有するVL C D R 3；ならびに配列番号79のアミノ酸配列を有するVL F R 4

を含む抗体VL領域を含む、項目48から51のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目71)

配列番号76のアミノ酸配列を有するVL F R 1；配列番号14のアミノ酸配列を有するVL C D R 1；配列番号77のアミノ酸配列を有するVL F R 2；配列番号15のアミノ酸配列を有するVL C D R 2；配列番号78のアミノ酸配列を有するVL F R 3；配列番号16のアミノ酸配列を有するVL C D R 3；ならびに配列番号79のアミノ酸配列を有するVL F R 4

を含む抗体VL領域を含む、項目48から51のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目72)

配列番号76のアミノ酸配列を有するVL F R 1；配列番号34のアミノ酸配列を有するVL C D R 1；配列番号77のアミノ酸配列を有するVL F R 2；配列番号35のアミノ酸配列を有するVL C D R 2；配列番号78のアミノ酸配列を有するVL F R 3；配列番号36のアミノ酸配列を有するVL C D R 3；ならびに配列番号79のアミノ酸配列を有するVL F R 4

を含む抗体VL領域を含む、項目48から51のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目73)

配列番号80のアミノ酸配列を有するVL F R 1；配列番号14および34から選択されるアミノ酸配列を有するVL C D R 1；配列番号81のアミノ酸配列を有するVL F R 2；配列番号15および35から選択されるアミノ酸配列を有するVL C D R 2；配列番号82のアミノ酸配列を有するVL F R 3；配列番号16および36から選択されるアミノ酸配列を有するVL C D R 3；ならびに配列番号83のアミノ酸配列を有するVL F R 4

を含む抗体VL領域を含む、項目48から51のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目74)

配列番号80のアミノ酸配列を有するVL F R 1；配列番号14のアミノ酸配列を有するVL C D R 1；配列番号81のアミノ酸配列を有するVL F R 2；配列番号15のアミノ酸配列を有するVL C D R 2；配列番号82のアミノ酸配列を有するVL F R 3；配列番号16のアミノ酸配列を有するVL C D R 3；ならびに配列番号83のア

ミノ酸配列を有する V L F R 4

を含む抗体 V L 領域を含む、項目 4 8 から 5 1 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 7 5 )

配列番号 8 0 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 3 4 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 8 1 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 8 2 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 8 3 のアミノ酸配列を有する V L F R 4

を含む抗体 V L 領域を含む、項目 4 8 から 5 1 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 7 6 )

ヒト化重鎖フレームワーク領域を含む、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 7 7 )

前記ヒト化重鎖フレームワーク領域が、V H<sub>1</sub>、V H<sub>2</sub>、V H<sub>3</sub>、またはV H<sub>4</sub>について表 2 6 に示したアミノ酸置換のうちのいずれかを有するアミノ酸配列を含む、項目 7 6 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 7 8 )

前記ヒト化重鎖フレームワーク領域が、配列番号 5 2 ~ 6 7 のうちのいずれかのアミノ酸配列を含む、項目 7 6 または 7 7 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 7 9 )

配列番号 5 2 の V H フレームワーク領域 1 ( V H F R 1 ) ; 配列番号 5 3 の V H F R 2 ; 配列番号 5 4 の V H F R 3 ; および配列番号 5 5 の V H F R 4 ;  
配列番号 5 6 の V H フレームワーク領域 1 ( V H F R 1 ) ; 配列番号 5 7 の V H F R 2 ; 配列番号 5 8 の V H F R 3 ; および配列番号 5 9 の V H F R 4 ;  
配列番号 6 0 の V H フレームワーク領域 1 ( V H F R 1 ) ; 配列番号 6 1 の V H F R 2 ; 配列番号 6 2 の V H F R 3 ; および配列番号 6 3 の V H F R 4 ; または  
配列番号 6 4 の V H フレームワーク領域 1 ( V H F R 1 ) ; 配列番号 6 5 の V H F R 2 ; 配列番号 6 6 の V H F R 3 ; および配列番号 6 7 の V H F R 4

を含む、項目 7 8 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 8 0 )

配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 および 2 1 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 および 2 2 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 および 2 3 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; ならびに配列番号 5 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 4

を含む抗体 V H 領域を含む、項目 7 6 から 7 9 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 8 1 )

配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; ならびに配列番号 5 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 4

を含む抗体 V H 領域を含む、項目 7 6 から 7 9 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 8 2 )

配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有

する V H C D R 1 ; 配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 5 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 4

を含む抗体 V H 領域を含む、項目 7 6 から 7 9 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 8 3 )

配列番号 5 6 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 および 2 1 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 5 7 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 および 2 2 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 5 8 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 および 2 3 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有する V H F R 4

を含む抗体 V H 領域を含む、項目 7 6 から 7 9 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 8 4 )

配列番号 5 6 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 5 7 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 5 8 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有する V H F R 4

を含む抗体 V H 領域を含む、項目 7 6 から 7 9 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 8 5 )

配列番号 5 6 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 5 7 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 5 8 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有する V H F R 4

を含む抗体 V H 領域を含む、項目 7 6 から 7 9 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 8 6 )

配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 および 2 1 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 および 2 2 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 および 2 3 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 6 3 のアミノ酸配列を有する V H F R 4

を含む抗体 V H 領域を含む、項目 7 6 から 7 9 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 8 7 )

配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 6 3 のアミノ酸配列を有する V H F R 4

を含む抗体 V H 領域を含む、項目 7 6 から 7 9 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 8 8 )

配列番号 6 0 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有

する V H C D R 1 ; 配列番号 6 1 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 6 3 のアミノ酸配列を有する V H F R 4

を含む抗体 V H 領域を含む、項目 7 6 から 7 9 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 8 9 )

配列番号 6 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 および 2 1 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 および 2 2 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 および 2 3 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 6 7 のアミノ酸配列を有する V H F R 4

を含む抗体 V H 領域を含む、項目 7 6 から 7 9 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 9 0 )

配列番号 6 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 6 7 のアミノ酸配列を有する V H F R 4

を含む抗体 V H 領域を含む、項目 7 6 から 7 9 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 9 1 )

配列番号 6 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 6 7 のアミノ酸配列を有する V H F R 4

を含む抗体 V H 領域を含む、項目 7 6 から 7 9 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 9 2 )

配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 1 および 3 1 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 1 2 および 3 2 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 および 3 3 から選択されるアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 5 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 4

を含む抗体 V H 領域を含む、項目 7 6 から 7 9 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 9 3 )

配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 1 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; および配列番号 5 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 4

を含む抗体 V H 領域を含む、項目 7 6 から 7 9 のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 9 4 )

配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 3 1 のアミノ酸配列を有

するV H C D R 1 ; 配列番号5 3 のアミノ酸配列を有するV H F R 2 ; 配列番号3 2 のアミノ酸配列を有するV H C D R 2 ; 配列番号5 4 のアミノ酸配列を有するV H F R 3 ; 配列番号3 3 のアミノ酸配列を有するV H C D R 3 ; および配列番号5 5 のアミノ酸配列を有するV H F R 4

を含む抗体V H領域を含む、項目7 6から7 9のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目9 5 )

配列番号5 6 のアミノ酸配列を有するV H F R 1 ; 配列番号1 1 および3 1 から選択されるアミノ酸配列を有するV H C D R 1 ; 配列番号5 7 のアミノ酸配列を有するV H F R 2 ; 配列番号1 2 および3 2 から選択されるアミノ酸配列を有するV H C D R 2 ; 配列番号5 8 のアミノ酸配列を有するV H F R 3 ; 配列番号1 3 および3 3 から選択されるアミノ酸配列を有するV H C D R 3 ; および配列番号5 9 のアミノ酸配列を有するV H F R 4

を含む抗体V H領域を含む、項目7 6から7 9のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目9 6 )

配列番号5 6 のアミノ酸配列を有するV H F R 1 ; 配列番号1 1 のアミノ酸配列を有するV H C D R 1 ; 配列番号5 7 のアミノ酸配列を有するV H F R 2 ; 配列番号1 2 のアミノ酸配列を有するV H C D R 2 ; 配列番号5 8 のアミノ酸配列を有するV H F R 3 ; 配列番号1 3 のアミノ酸配列を有するV H C D R 3 ; および配列番号5 9 のアミノ酸配列を有するV H F R 4

を含む抗体V H領域を含む、項目7 6から7 9のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目9 7 )

配列番号5 6 のアミノ酸配列を有するV H F R 1 ; 配列番号3 1 のアミノ酸配列を有するV H C D R 1 ; 配列番号5 7 のアミノ酸配列を有するV H F R 2 ; 配列番号3 2 のアミノ酸配列を有するV H C D R 2 ; 配列番号5 8 のアミノ酸配列を有するV H F R 3 ; 配列番号3 3 のアミノ酸配列を有するV H C D R 3 ; および配列番号5 9 のアミノ酸配列を有するV H F R 4

を含む抗体V H領域を含む、項目7 6から7 9のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目9 8 )

配列番号6 0 のアミノ酸配列を有するV H F R 1 ; 配列番号1 1 および3 1 から選択されるアミノ酸配列を有するV H C D R 1 ; 配列番号6 1 のアミノ酸配列を有するV H F R 2 ; 配列番号1 2 および3 2 から選択されるアミノ酸配列を有するV H C D R 2 ; 配列番号6 2 のアミノ酸配列を有するV H F R 3 ; 配列番号1 3 および3 3 から選択されるアミノ酸配列を有するV H C D R 3 ; および配列番号6 3 のアミノ酸配列を有するV H F R 4

を含む抗体V H領域を含む、項目7 6から7 9のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目9 9 )

配列番号6 0 のアミノ酸配列を有するV H F R 1 ; 配列番号1 1 のアミノ酸配列を有するV H C D R 1 ; 配列番号6 1 のアミノ酸配列を有するV H F R 2 ; 配列番号1 2 のアミノ酸配列を有するV H C D R 2 ; 配列番号6 2 のアミノ酸配列を有するV H F R 3 ; 配列番号1 3 のアミノ酸配列を有するV H C D R 3 ; および配列番号6 3 のアミノ酸配列を有するV H F R 4

を含む抗体V H領域を含む、項目7 6から7 9のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目1 0 0 )

配列番号6 0 のアミノ酸配列を有するV H F R 1 ; 配列番号3 1 のアミノ酸配列を有

するVH CDR1；配列番号61のアミノ酸配列を有するVH FFR2；配列番号32のアミノ酸配列を有するVH CDR2；配列番号62のアミノ酸配列を有するVH FFR3；配列番号33のアミノ酸配列を有するVH CDR3；および配列番号63のアミノ酸配列を有するVH FFR4

を含む抗体VH領域を含む、項目76から79のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目101)

配列番号64のアミノ酸配列を有するVH FFR1；配列番号11および31から選択されるアミノ酸配列を有するVH CDR1；配列番号65のアミノ酸配列を有するVH FFR2；配列番号12および32から選択されるアミノ酸配列を有するVH CDR2；配列番号66のアミノ酸配列を有するVH FFR3；配列番号13および33から選択されるアミノ酸配列を有するVH CDR3；および配列番号67のアミノ酸配列を有するVH FFR4

を含む抗体VH領域を含む、項目76から79のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目102)

配列番号64のアミノ酸配列を有するVH FFR1；配列番号11のアミノ酸配列を有するVH CDR1；配列番号65のアミノ酸配列を有するVH FFR2；配列番号12のアミノ酸配列を有するVH CDR2；配列番号66のアミノ酸配列を有するVH FFR3；配列番号13のアミノ酸配列を有するVH CDR3；および配列番号67のアミノ酸配列を有するVH FFR4

を含む抗体VH領域を含む、項目76から79のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目103)

配列番号64のアミノ酸配列を有するVH FFR1；配列番号31のアミノ酸配列を有するVH CDR1；配列番号65のアミノ酸配列を有するVH FFR2；配列番号32のアミノ酸配列を有するVH CDR2；配列番号66のアミノ酸配列を有するVH FFR3；配列番号33のアミノ酸配列を有するVH CDR3；および配列番号67のアミノ酸配列を有するVH FFR4

を含む抗体VH領域を含む、項目76から79のいずれかに記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目104)

配列番号64のアミノ酸配列を有するVH FFR1；配列番号1および21から選択されるアミノ酸配列を有するVH CDR1；配列番号65のアミノ酸配列を有するVH FFR2；配列番号2および22から選択されるアミノ酸配列を有するVH CDR2；配列番号66のアミノ酸配列を有するVH FFR3；配列番号3および23から選択されるアミノ酸配列を有するVH CDR3；ならびに配列番号67のアミノ酸配列を有するVH FFR4を含む抗体VH領域と；配列番号76のアミノ酸配列を有するVL FFR1；配列番号4および24から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR1；配列番号77のアミノ酸配列を有するVL FFR2；配列番号5および25から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR2；配列番号78のアミノ酸配列を有するVL FFR3；配列番号6および26から選択されるアミノ酸配列を有するVL CDR3；ならびに配列番号79のアミノ酸配列を有するVL FFR4を含む抗体VL領域とを含む、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目105)

配列番号64のアミノ酸配列を有するVH FFR1；配列番号1のアミノ酸配列を有するVH CDR1；配列番号65のアミノ酸配列を有するVH FFR2；配列番号2のアミノ酸配列を有するVH CDR2；配列番号66のアミノ酸配列を有するVH FFR3；配列番号3のアミノ酸配列を有するVH CDR3；ならびに配列番号67のアミノ酸配列を有するVH FFR4を含む抗体VH領域と；配列番号76のアミノ酸配列を有する

V L F R 1 ; 配列番号 4 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 7 7 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 7 8 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 7 9 のアミノ酸配列を有する V L F R 4 を含む抗体 V L 領域とを含む、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 106)

配列番号 6 4 のアミノ酸配列を有する V H F R 1 ; 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ; 配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有する V H F R 2 ; 配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ; 配列番号 6 6 のアミノ酸配列を有する V H F R 3 ; 配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ; ならびに配列番号 6 7 のアミノ酸配列を有する V H F R 4 を含む抗体 V H 領域と；配列番号 7 6 のアミノ酸配列を有する V L F R 1 ; 配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ; 配列番号 7 7 のアミノ酸配列を有する V L F R 2 ; 配列番号 2 5 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ; 配列番号 7 8 のアミノ酸配列を有する V L F R 3 ; 配列番号 2 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ; ならびに配列番号 7 9 のアミノ酸配列を有する V L F R 4 を含む抗体 V L 領域とを含む、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 107)

キメラ抗体分子、またはその抗原結合性断片である、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 108)

先行するいずれかの項目に記載の抗体の可変領域アミノ酸配列、およびヒト定常領域アミノ酸配列を含む、項目 107 に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 109)

補体依存性細胞傷害性 (C D C) および抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性 (A D C C) を欠く、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 110)

ヒト L A G - 3 タンパク質（またはヒト L A G - 3 I g タンパク質）に、例えば、B i a c o r e 解析により決定される、1 0 0 p M 以下の、9 0 p M 以下の、8 0 p M 以下の、7 0 p M 以下の、6 0 p M 以下の、5 0 p M 以下の、4 0 p M 以下の、3 0 p M 以下の、または 2 5 p M 以下の解離定数 (K D) で結合する、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 111)

アゴニスト性の抗 L A G - 3 抗体またはその抗原結合性断片である、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 112)

ヒト L A G - 3 タンパク質の、第 1 の N 末端 D 1 ドメインの、3 0 アミノ酸のエクストラループ配列（配列番号 4 0）に結合しない、先行するいずれかの項目に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 113)

先行するいずれかの項目に記載の抗体またはその抗原結合性断片をコードするヌクレオチド配列を含む核酸。

(項目 114)

配列番号 9 、 1 0 、 1 9 、もしくは 2 0 のうちのいずれかのヌクレオチド配列、または配列番号 9 、 1 0 、 1 9 、もしくは 2 0 のうちのいずれかのヌクレオチド配列と、少なくとも 8 0 % 同一であるヌクレオチド配列を含む核酸。

(項目 115)

項目 113 または 114 に記載の核酸を含む組換えベクター。

(項目 116)

項目 113 もしくは 114 に記載の核酸、または項目 115 に記載の組換えベクターを

含む組換え細胞。

(項目117)

項目1から112のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片、および薬学的に許容されるキャリア、賦形剤、または希釈剤を含む医薬組成物。

(項目118)

医薬としての使用のための、項目1から112のいずれか一項に記載の単離抗体もしくはその抗原結合性断片、または項目117に記載の医薬組成物。

(項目119)

T細胞媒介性免疫障害の処置における使用のための、項目1から112のいずれか一項に記載の単離抗体もしくはその抗原結合性断片、または項目117に記載の医薬組成物。

(項目120)

T細胞媒介性免疫障害を処置するための医薬の製造における、項目1から112のいずれか一項に記載の単離抗体もしくはその抗原結合性断片、または項目117に記載の医薬組成物の使用。

(項目121)

T細胞媒介性免疫障害を処置する方法であって、有効量の、項目1から112のいずれか一項に記載の単離抗体もしくはその抗原結合性断片、または項目117に記載の医薬組成物を、このような処置を必要とする被験体へと投与するステップを含む方法。

(項目122)

前記T細胞媒介性免疫障害が、炎症性疾患または自己免疫障害である、項目119に記載の単離抗体もしくはその抗原結合性断片、項目120に記載の使用、または項目121に記載の方法。

(項目123)

前記T細胞媒介性免疫障害が、感染症（ウイルス、細菌、真菌、および寄生虫の）、感染症と関連する内毒素性ショック、敗血症、関節炎、関節リウマチ、喘息、COPD、骨盤炎症性疾患、アルツハイマー病、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、ペーロニー病、セリアック病、胆嚢疾患、毛嚢病、腹膜炎、乾癬、血管炎、手術に伴う癒着、脳卒中、I型糖尿病、ライム病、関節炎、髄膜脳炎、自己免疫性ブドウ膜炎；多発性硬化症、ループス（全身性エリテマトーデスなど）、およびギラン-バレー症候群など、中枢および末梢神経系の免疫媒介性炎症性障害；アトピー性皮膚炎、自己免疫性肝炎、線維化肺胞炎、グレーブス病、IgA腎症、特発性血小板減少性紫斑病、メニエール病、天疱瘡、原発性胆汁性肝硬変、サルコイドーシス、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、他の自己免疫障害、膵炎、外傷（手術による外傷）、移植片対宿主病、移植片拒絶；心筋梗塞およびアテローム性動脈硬化などの虚血性疾患を含む心疾患；血管内凝固、骨吸收、骨粗鬆症、骨関節炎、歯周炎、ならびに低塩酸症（hypochlorhydia）、または母児間免疫寛容の欠如と関連する不妊症からなる群から選択される、項目119に記載の単離抗体もしくはその抗原結合性断片、項目120に記載の使用、または項目121に記載の方法。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0518

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0518】

ヒト化抗体（抗体IMP761）の軽鎖フレームワーク配列は：

V L F R 1 : DIVMTQTPSSLSASVGDRVTITC (配列番号7\_6) ;

V L F R 2 : WYQQRPGQAPKLLIY (配列番号7\_7) ;

V L F R 3 : GVPSRFSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (配列番号7\_8) ; および

V L F R 4 : FGQGTRLDIK (配列番号7\_9)

である。