(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2017-532059
(P2017-532059A)
(43)公表日　平成29年11月2日(2017.11.2)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	ZNAA	4B064
C07K 16/28	(2006.01)	C07K	16/28		4B065
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15		4C048
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19		4C050
C12N 1/21	(2006.01)	C12N	1/21		4C057

審査請求 有　予備審査請求 未請求　（全 217 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-528771 (P2017-528771)
(86)(22)出願日　平成27年8月17日 (2015.8.17)
(85)翻訳文提出日　平成29年2月15日 (2017.2.15)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/045481
(87)国際公開番号　WO2016/028672
(87)国際公開日　平成28年2月25日 (2016.2.25)
(31)優先権主張番号　62/039,081
(32)優先日　平成26年8月19日 (2014.8.19)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/171,319
(32)優先日　平成27年6月5日 (2015.6.5)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　596129215
メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
Ｍｅｒｃｋ　Ｓｈａｒｐ　＆　Ｄｏｈｍｅ　Ｃｏｒｐ．
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７　ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
１２６　Ｅａｓｔ　Ｌｉｎｃｏｌｎ　Ａｖｅｎｕｅ，Ｒａｈｗａｙ，Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ　０７０６５－０９０７　Ｕ．Ｓ．Ａ．
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗ＬＡＧ３抗体および抗原結合性フラグメント

(57)【要約】
本発明は、ヒトまたはカニクイザルＬＡＧ３に特異的に結合する抗体およびその抗原結合性フラグメントおよびその免疫グロブリン鎖、ならびにそれをコードするポリヌクレオチド、ならびにそのような抗体またはフラグメントを含む注射装置を含む。かかる抗体およびフラグメントを含むワクチン、ならびに該抗体およびフラグメント（例えば、抗ＰＤ－１抗体を含む）を含む組成物も本発明に含まれる。かかる組成物を使用する癌または感染症の治療または予防方法もまた提供される。また、該抗体およびフラグメントの組換え発現のための方法も本発明の一部である。
【選択図】図１

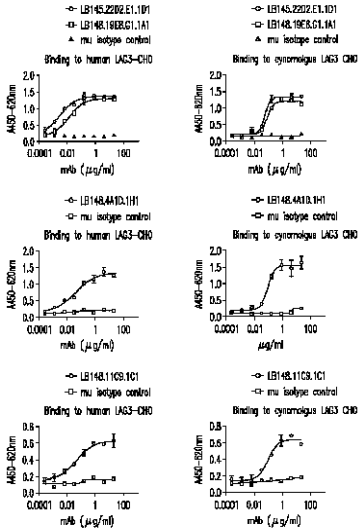


FIG.1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）配列番号７、１７、２７、３７、５７、５９、６１、６３、６５、１０１、１２６、１３０、１３２、１３６、１３８、２０８、２１０、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２４１、２５７、２５９、２６１、２６３、３５１、３６９、３７１、３７３、３７５、４０１、４０３、４０５、４２６、４２７、４５０～４５３もしくは４５９～４６１に記載されているアミノ酸配列を含む免疫グロブリン鎖のＶ$_L$ドメインのＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３、ならびに／または
（ｂ）配列番号２、１２、２２、３２、４５、４７、４９、５１、５３、５５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０３、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２８、１３４、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２３４、２３５、２３７、２３９、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０６～４１９、４３４～４４２、４４８、４４９、４６２、４６３もしくは４６４に記載されているアミノ酸配列を含む免疫グロブリン鎖のＶ$_H$ドメインのＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３
を含む、ヒトＬＡＧ３に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメント。
【請求項２】
（１）
アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、
アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２および
アミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３
を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくは
アミノ酸配列：ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、
アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＮＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５８）を含むＣＤＲ－Ｈ２および
アミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含むＣＤＲ－Ｈ３
を含む重鎖可変ドメイン、または
（２）
アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、
アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２および
アミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３
を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくは
アミノ酸配列：ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈｌ、
アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＳＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５６）を含むＣＤＲ－Ｈ２および
アミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含むＣＤＲ－Ｈ３
を含む重鎖可変ドメイン、または
（３）
アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、

アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２および
アミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３
を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくは
アミノ酸配列ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、
アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＤＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５７）を含むＣＤＲ－Ｈ２および
アミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含むＣＤＲ－Ｈ３
を含む重鎖可変ドメイン、または
（４）
アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、
アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２および
アミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３
を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくは
アミノ酸ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、
アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＱＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５５）を含むＣＤＲ－Ｈ２および
アミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含むＣＤＲ－Ｈ３
を含む重鎖可変ドメイン、または
（５）
アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、
アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２および
アミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３
を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくは
アミノ酸ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、
アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＧＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５４）を含むＣＤＲ－Ｈ２および
アミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含むＣＤＲ－Ｈ３
を含む重鎖可変ドメイン
を含む抗体である、請求項１記載の抗体またはフラグメント。
【請求項３】
（１）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１０６もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；
（２）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１０８もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；
（３）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１１０もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン

；
（４）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１１２もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン
；
（５）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１１４もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン
；
（６）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１１６もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン
；
（７）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１１８もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン
；
（８）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１２０もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン
；ならびに
（９）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１２２もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン
からなる群から選択される、軽鎖免疫グロブリン、重鎖免疫グロブリン、または軽鎖免疫グロブリンと重鎖免疫グロブリンとの両方を含む、ヒトＬＡＧ３に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメント。
【請求項４】
（１）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ

２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または
配列番号１０６もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１０６もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；または
（２）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または
配列番号１０８もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１０８もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；または
（３）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または
配列番号１１０もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１１０もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；または
（４）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または
配列番号１１２もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１１２もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；または
（５）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または
配列番号１１４もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１１４もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；または
（６）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または
配列番号１１６もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１１６もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；または

（７）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または
配列番号１１８もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１１８もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；または
（８）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または
配列番号１２０もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２０もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；または
（９）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または
配列番号１２２もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２２もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン
を含む、請求項３記載の抗体または抗原結合性フラグメント。
【請求項５】
配列同一性が少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％である、請求項３～４のいずれか１項記載の抗体または抗原結合性フラグメント。
【請求項６】
（１）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１０６もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；または
（２）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１０８もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；または
（３）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１１０もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；または
（４）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または

配列番号１１２もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；または
（５）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１１４もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；または
（６）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１１６もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；または
（７）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１１８もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；または
（８）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１２０もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；または
（９）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１２２もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン
を含む、請求項５記載の抗体または抗原結合性フラグメント。
【請求項７】
配列番号７、１７、２７、３７、５７、５９、６１、６３、６５、１０１、１２６、１３０、１３２、１３６、１３８、２０８、２１０、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２４１、２５７、２５９、２６１、２６３、３５１、３６９、３７１、３７３、３７５、４０１、４０３、４０５もしくは４２２～４３０の成熟もしくは未プロセス化V_Lドメインもしくは軽鎖免疫グロブリン、および／または配列番号２、１２、２２、３２、４５、４７、４９、５１、５３、５５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０３、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２８、１３４、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２３４、２３５、２３７、２３９、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０６～４２１もしくは４３１～４４２の成熟もしくは未プロセス化V_Hドメインもしくは重鎖免疫グロブリンを含む、請求項１記載の抗体

またはその抗原結合性フラグメント。
【請求項８】
（ｉ）ＬＡＧ３の残基ＱＥＧＡＰＡＱＬ（配列番号４４３のアミノ酸３５～４２）およびＲＰＡＲＲＡＤＡＧＥＹＲＡＡＶＨ（配列番号４４３のアミノ酸１３７～１５２）および場合によっては残基ＤＥＲＧＲＱＲＧＤＦＳＬＷ（配列番号４４３のアミノ酸１２３～１３５）、もしくは残基ＳＰＴＩＰＬＱＤＬ（配列番号４４３のアミノ酸４５～５３）および場合によってはＤＥＲＧＲＱＲＧＤＦＳＬ（配列番号４４３のアミノ酸１２３～１３４）、もしくは残基ＨＰＬＡＰＧＰＨＰＡＡＰＳＳＷＧＰＲＰＲＲＹＴＶＬ（配列番号４４３のアミノ酸７８～１０２）に接触することによりヒトＬＡＧ３に結合し、ならびに／または
（ｉｉ）ヒトＬＡＧ３に特異的に結合し、配列番号１０６のアミノ酸１～１１９に対して少なくとも７８．９９％のアミノ酸配列同一性を有する重鎖免疫グロブリン可変領域および／もしくは配列番号２２４のアミノ酸１～１１１に対して少なくとも７８．３８％のアミノ酸配列同一性を有する軽鎖免疫グロブリン可変領域を含み、
所望により、請求項１～７のいずれか１項記載の抗体もしくはフラグメントを交差遮断し、または請求項１～７のいずれか１項記載の抗体もしくはフラグメントにより交差遮断される、ヒトＬＡＧ３に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメント。
【請求項９】
操作された酵母Ｎ結合グリカンまたはＣＨＯ　Ｎ結合グリカンでグリコシル化されている、請求項１～８のいずれか１項記載の抗体またはフラグメント。
【請求項１０】
抗体である、請求項１および３～８のいずれか１項記載の抗体またはフラグメント。
【請求項１１】
請求項１～１０のいずれか１項記載の抗体またはフラグメントを、さらなる治療剤と共に含む組成物またはキット。
【請求項１２】
２、３、４、５、７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５、１７、１８、１９、２０、２２、２３、２４、２５、２７、２８、２９、３０、３２、３３、３４、３５、３７、３８、３９、４０、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２３４、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２６、４２７、４３４、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４６、４４８、４４９、４５１、４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７、４５８、４５９、４６０、４６１、４６２、４６３および４６４からなる群

から選択されるアミノ酸配列またはその成熟フラグメントおよび／もしくは可変免疫グロブリンドメインを含むポリペプチド。
【請求項１３】
請求項１２記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。
【請求項１４】
請求項１３記載のポリヌクレオチドを含むベクター。
【請求項１５】
請求項１～１０、１２、１３または１４のいずれか１項記載の抗体、フラグメント、ポリペプチド、ポリヌクレオチドまたはベクターを含む宿主細胞。
【請求項１６】
請求項１～１０、１２、１３または１４のいずれか１項記載の抗体、抗原結合性フラグメント、ポリペプチド、ポリヌクレオチドまたはベクターと、医薬上許容される担体または希釈剤とを、所望によりさらなる治療剤と共に含む組成物。
【請求項１７】
請求項１～１１のいずれか１項記載の抗体またはフラグメントまたは組成物と共に抗原および医薬上許容される担体を含むワクチン。
【請求項１８】
請求項１～１０、１２、１３または１４のいずれか１項記載の抗体、抗原結合性フラグメント、組成物、ポリペプチド、ポリヌクレオチドまたはベクターを含み、所望により、医薬上許容される担体または希釈剤を含む容器または注射装置。
【請求項１９】
前記さらなる治療剤が、抗癌治療剤、免疫調節受容体のインヒビター、抗嘔吐物質、ＭＴＯＲ（ラパマイシンの哺乳類標的）インヒビター、細胞毒性物質、白金物質、ＥＧＦＲインヒビター、ＶＥＧＦインヒビター、微小管安定化剤、タキサン、ＣＤ２０インヒビター、ＣＤ５２インヒビター、ＣＤ３０インヒビター、ＲＡＮＫ（核因子カッパＢの受容体アクチベーター）インヒビター、ＲＡＮＫＬ（核因子カッパＢリガンドの受容体アクチベーター）インヒビター、ＥＲＫインヒビター、ＭＡＰキナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＭＥＫインヒビター、ＰＩ３Ｋインヒビター、ＨＥＲ１インヒビター、ＨＥＲ２インヒビター、ＨＥＲ３インヒビター、ＨＥＲ４インヒビター、Ｂｃｌ２インヒビター、ＣＤ２２インヒビター、ＣＤ７９ｂインヒビター、ＥｒｂＢ２インヒビター、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター、抗ＰＤ－１抗体またはその抗原結合性フラグメント、ペンブロリズマブ（ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂ）、ニボルマブ（ｎｉｖｏｌｕｍａｂ）、ＣＴ－０１１、抗ＣＴＬＡ４抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＴＩＭ３抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＣＳ１抗体またはその抗原結合性フラグメント、エロツズマブ（ｅｌｏｔｕｚｕｍａｂ）、抗ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３抗体またはその抗原結合性フラグメント、リリルマブ（ｌｉｒｉｌｕｍａｂ）、抗ＣＤ１３７抗体またはその抗原結合性フラグメント、ウレルマブ（ｕｒｅｌｕｍａｂ）、抗ＧＩＴＲ抗体またはその抗原結合性フラグメント、ＴＲＸ５１８、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合性フラグメント、ＢＭＳ－９３６５５９、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、抗ＰＤ－Ｌ２抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ１抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ２抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ３抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ４抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ５抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ６抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ７抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ８抗体もしくはその抗原結合性フラグメント、抗ＣＤ４０抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＯＸ４０抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＣＤ１３７抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ２ＤＬ１抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ２ＤＬ２／３抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ２ＤＬ４抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ａ抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ｂ抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ３Ｄ

Ｌ１抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ３ＤＬ２抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ３ＤＬ３抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＮＫＧ２Ａ抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＮＫＧ２Ｃ抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＮＫＧ２Ｅ抗体またはその抗原結合性フラグメント、ＩＬ－１０、抗ＩＬ－１０、抗ＴＳＬＰ、ＰＥＧ化ＩＬ－１０、１３－シス－レチノイン酸、３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、４－ヒドロキシタモキシフェン、５－デオキシウリジン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、５－フルオロウラシル、６－メルカプトプリン、７－ヒドロキシスタウロスポリン、Ａ－４４３６５４、アビラテロンアセタート（ａｂｉｒａｔｅｒｏｎｅａｃｅｔａｔｅ）、アブラキサン（ａｂｒａｘａｎｅ）、ＡＢＴ－５７８、アコルビフェン（ａｃｏｌｂｉｆｅｎｅ）、ＡＤＳ－１００３８０、アフリベルセプト（ａｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔ）、ＡＬＴ－１１０、アルトレタミン（ａｌｔｒｅｔａｍｉｎｅ）、アミホスチン（ａｍｉｆｏｓｔｉｎｅ）、アミノグルテチミド（ａｍｉｎｏｇｌｕｔｅｔｈｉｍｉｄｅ）、アムルビシン（ａｍｒｕｂｉｃｉｎ）、アムサクリン（Ａｍｓａｃｒｉｎｅ）、アナグレリド（ａｎａｇｒｅｌｉｄｅ）、アナストロゾール（ａｎａｓｔｒｏｚｏｌｅ）、アンジオスタチン（ａｎｇｉｏｓｔａｔｉｎ）、ＡＰ－２３５７３、ＡＲＱ－１９７、アルゾキシフェン（ａｒｚｏｘｉｆｅｎｅ）、ＡＳ－２５２４２４、ＡＳ－６０５２４０、アスパラギナーゼ、ＡＴ－９２６３、ＡＴＩ３３８７、アトラセンタン（ａｔｒａｓｅｎｔａｎ）、アキシチニブ（ａｘｉｔｉｎｉｂ）、ＡＺＤ１１１５、カルメットゲラン桿菌（Ｂａｃｉｌｌｕｓ Ｃａｌｍｅｔｔｅ－Ｇｕｅｒｉｎ）（ＢＣＧ）ワクチン、バタブリン（ｂａｔａｂｕｌｉｎ）、ＢＣ－２１０、ＢＧＪ３９８、ベソデュトクス（ｂｅｓｏｄｕｔｏｘ）、ベバシズマブ（ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ）、ビカルタミド（ｂｉｃａｌｕｔａｍｉｄｅ）、Ｂｉｏ１１１、ＢＩＯ１４０、ＢＫＭ１２０、ブレオマイシン、ＢＭＳ－２１４６６２、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－２７５２９１、ＢＭＳ－３１０７０５、ボルテジミブ（ｂｏｒｔｅｚｉｍｉｂ）、ブセレリン（ｂｕｓｅｒｅｌｉｎ）、ブスルファン（ｂｕｓｕｌｆａｎ）、カルシトリオール（ｃａｌｃｉｔｒｉｏｌ）、カンプトテシン（ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃｉｎ）、カネルチニブ（ｃａｎｅｒｔｉｎｉｂ）、カペシタビン（ｃａｐｅｃｉｔａｂｉｎｅ）、カルボプラチン（ｃａｒｂｏｐｌａｔｉｎ）、カルムスチン（ｃａｒｍｕｓｔｉｎｅ）、ＣＣ８４９０、ＣＥＡワクチン、セジラニブ（ｃｅｄｉｒａｎｉｂ）、ＣＧ－１５２１、ＣＧ－７８１、クラミドシン（ｃｈｌａｍｙｄｏｃｉｎ）、クロラムブシル（ｃｈｌｏｒａｍｂｕｃｉｌ）、クロロトキシン（ｃｈｌｏｒｏｔｏｘｉｎ）、シレンジチド（ｃｉｌｅｎｇｉｔｉｄｅ）、シミチジン（ｃｉｍｉｔｉｄｉｎｅ）、シスプラチン、クラドリビン（ｃｌａｄｒｉｂｉｎｅ）、クロドロナート（ｃｌｏｄｒｏｎａｔｅ）、コビメトニブ（ｃｏｂｉｍｅｔｎｉｂ）、ＣＯＬ－３、ＣＰ－７２４７１４、シクロホスファミド、シプロテロン（ｃｙｐｒｏｔｅｒｏｎｅ）、シプロテロンアセタート、シタラビン、シトシンアラビノシド、ダブラフェニブ（ｄａｂｒａｆｅｎｉｂ）、ダカルバジン（ｄａｃａｒｂａｚｉｎｅ）、ダシノスタット（ｄａｃｉｎｏｓｔａｔ）、ダクチノマイシン（ｄａｃｔｉｎｏｍｙｃｉｎ）、ダロツズマブ（ｄａｌｏｔｕｚｕｍａｂ）、ダヌセルチブ（ｄａｎｕｓｅｒｔｉｂ）、ダサタニブ（ｄａｓａｔａｎｉｂ）、ダウノルビシン（ｄａｕｎｏｒｕｂｉｃｉｎ）、デカタニブ（ｄｅｃａｔａｎｉｂ）、デグエリン（ｄｅｇｕｅｌｉｎ）、デニロイキン（ｄｅｎｉｌｅｕｋｉｎ）、デオキシコホルマイシン（ｄｅｏｘｙｃｏｆｏｒｍｙｃｉｎ）、デプシペプチド（ｄｅｐｓｉｐｅｐｔｉｄｅ）、ジアリールプロピオニトリル、ジエチルスチルベストロール（ｄｉｅｔｈｙｌｓｔｉｌｂｅｓｔｒｏｌ）、ジフチトックス（ｄｉｆｔｉｔｏｘ）、ＤＮＥ０３、ドセタキセル（ｄｏｃｅｔａｘｅｌ）、ドビチニブ（ｄｏｖｉｔｉｎｉｂ）、ドキソルビシン（ｄｏｘｏｒｕｂｉｃｉｎ）、ドロロキシフェン（ｄｒｏｌｏｘｉｆｅｎｅ）、エドテカリン（ｅｄｏｔｅｃａｒｉｎ）、イットリウム－９０標識化エドトレオチド（ｅｄｏｔｒｅｏｔｉｄｅ）、エドトレオチド、ＥＫＢ－５６９、ＥＭＤ１２１９７４、エンコラフェニブ（ｅｎｃｏｒａｆｅｎｉｂ）、エンドスタチン（ｅｎｄｏｓｔａｔｉｎ）、エンザルタミド（ｅｎｚａｌｕｔａｍｉｄｅ）、エンザスタウリン（ｅｎｚａｓｔａｕｒｉｎ）、エピルビシン（ｅｐｉｒｕｂｉ

ｃｉｎ）、エピチロン（ｅｐｉｔｈｉｌｏｎｅ）Ｂ、ＥＲＡ－９２３、エルビツクス（ｅｒｂｉｔｕｘ）、エルロチニブ（ｅｒｌｏｔｉｎｉｂ）、エストラジオール（ｅｓｔｒａｄｉｏｌ）、エストラムスチン（ｅｓｔｒａｍｕｓｔｉｎｅ）、エトポシド（ｅｔｏｐｏｓｉｄｅ）、エベロリムス（ｅｖｅｒｏｌｉｍｕｓ）、エキセメスタン（ｅｘｅｍｅｓｔａｎｅ）、フィクラツズマブ（ｆｉｃｌａｔｕｚｕｍａｂ）、フィナステリド（ｆｉｎａｓｔｅｒｉｄｅ）、フラボピリドール（ｆｌａｖｏｐｉｒｉｄｏｌ）、フロクスウリジン（ｆｌｏｘｕｒｉｄｉｎｅ）、フルダラビン（ｆｌｕｄａｒａｂｉｎｅ）、フルドロコルチゾン（ｆｌｕｄｒｏｃｏｒｔｉｓｏｎｅ）、フルオキシメステロン（ｆｌｕｏｘｙｍｅｓｔｅｒｏｎｅ）、フルタミド（ｆｌｕｔａｍｉｄｅ）、ＦＯＬＦＯＸレジメン、フルベストラント（ｆｕｌｖｅｓｔｒａｎｔ）、ガレテロン（ｇａｌｅｔｅｒｏｎｅ）、ガネテスピブ（ｇａｎｅｔｅｓｐｉｂ）、ゲフィチニブ（ｇｅｆｉｔｉｎｉｂ）、ゲムシタビン（ｇｅｍｃｉｔａｂｉｎｅ）、ギマテカン（ｇｉｍａｔｅｃａｎ）、グルコピラノシルリピドＡ、ゴセレリン（ｇｏｓｅｒｅｌｉｎ）、酢酸ゴセレリン、ゴシポール（ｇｏｓｓｙｐｏｌ）、ＧＳＫ４６１３６４、ＧＳＫ６９０６９３、ＨＭＲ－３３３９、ヒドロキシプロゲステロンカプロアート、ヒドロキシウレア、ＩＣ８７１１４、イダルビシン（ｉｄａｒｕｂｉｃｉｎ）、イドキシフェン（ｉｄｏｘｙｆｅｎｅ）、イホスファミド（ｉｆｏｓｆａｍｉｄｅ）、ＩＭ８６２、イマチニブ（ｉｍａｔｉｎｉｂ）、イミキモド（ｉｍｉｑｕｉｍｏｄ）、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＩＮＣＢ２４３６０、ＩＮＣ２８０、ＩＮＯ１００１、インターフェロン、インターロイキン２、インターロイキン１２、イピリムマブ（ｉｐｉｌｉｍｕｍａｂ）、イリノテカン（ｉｒｉｎｏｔｅｃａｎ）、ＪＮＪ－１６２４１１９９、ケトコナゾール、ＫＲＸ－０４０２、ラパチニブ（ｌａｐａｔｉｎｉｂ）、ラソホキシフェン（ｌａｓｏｆｏｘｉｆｅｎｅ）、ＬＥＥ０１１、レトロゾール（ｌｅｔｒｏｚｏｌｅ）、ロイコボリン（ｌｅｕｃｏｖｏｒｉｎ）、ロイプロリド（ｌｅｕｐｒｏｌｉｄｅ）、酢酸ロイプロリド、レバミゾール（ｌｅｖａｍｉｓｏｌｅ）、リポソーム封入パクリタキセル（ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ）、ロムスチン（ｌｏｍｕｓｔｉｎｅ）、ロナファルニブ（ｌｏｎａｆａｒｎｉｂ）、ルカントン（ｌｕｃａｎｔｈｏｎｅ）、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６４６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９４００２、ＬＹ３００９１２０、ＬＹ３１７６１５、マリマスタット（ｍａｒｉｍａｓｔａｔ）、メクロレタミン（ｍｅｃｈｌｏｒｅｔｈａｍｉｎｅ）、メドロキシプロゲステロンアセタート（ｍｅｄｒｏｘｙｐｒｏｇｅｓｔｅｒｏｎｅａｃｅｔａｔｅ）、メゲストロールアセタート（ｍｅｇｅｓｔｒｏｌａｃｅｔａｔｅ）、ＭＥＫ１６２、メルファラン（ｍｅｌｐｈａｌａｎ）、メルカプトプリン（ｍｅｒｃａｐｔｏｐｕｒｉｎｅ）、メスナ（ｍｅｓｎａ）、メトトレキセート（ｍｅｔｈｏｔｒｅｘａｔｅ）、ミトラマイシン（ｍｉｔｈｒａｍｙｃｉｎ）、マイトマイシン（ｍｉｔｏｍｙｃｉｎ）、ミトタン（ｍｉｔｏｔａｎｅ）、ミトキサントロン（ｍｉｔｏｘａｎｔｒｏｎｅ）、トザセルチブ（ｔｏｚａｓｅｒｔｉｂ）、ＭＬＮ８０５４、加熱殺菌マイコバクテリウム・オブエンス（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｏｂｕｅｎｓｅ）の懸濁液、ナチトクラックス（ｎａｔｉｔｏｃｌａｘ）、ネオバスタット（ｎｅｏｖａｓｔａｔ）、ネラチニブ（ｎｅｒａｔｉｎｉｂ）、ニューラジアブ（ｎｅｕｒａｄｉａｂ）、ニロチニブ（ｎｉｌｏｔｉｎｉｂ）、ニルチミド（ｎｉｌｕｔｉｍｉｄｅ）、ノラトレキセド（ｎｏｌａｔｒｅｘｅｄ）、ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５、オブリメルセン（ｏｂｌｉｍｅｒｓｅｎ）、オクトレオチド（ｏｃｔｒｅｏｔｉｄｅ）、オファツムマブ（ｏｆａｔｕｍｕｍａｂ）、オレゴボマブ（ｏｒｅｇｏｖｏｍａｂ）、オルナツズマブ（ｏｒｎａｔｕｚｕｍａｂ）、オルテロネル（ｏｒｔｅｒｏｎｅｌ）、オキサリプラチン（ｏｘａｌｉｐｌａｔｉｎ）、パクリタキセル（ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ）、パルボシクリブ（ｐａｌｂｏｃｉｃｌｉｂ）、パミドロナート（ｐａｍｉｄｒｏｎａｔｅ）、パニツムマブ（ｐａｎｉｔｕｍｕｍａｂ）、パゾパニブ（ｐａｚｏｐａｎｉｂ）、ＰＤ０３２５９０１、ＰＤ１８４３５２、ＰＥＧ－インターフェロン、ペメトレキセド（ｐｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）、ペントスタチン（ｐｅｎｔｏｓｔａｔｉｎ）、ペリホシン（ｐｅｒｉｆｏｓｉｎｅ）、フェニルアラニンマスタード（ｐｈｅｎｙｌａｌａｎｉｎｅｍｕｓｔａｒｄ）

、ＰＩ－１０３、ピクチリシブ（ｐｉｃｔｉｌｉｓｉｂ）、ＰＩＫ－７５、ピペンドキシフェン（ｐｉｐｅｎｄｏｘｉｆｅｎｅ）、ＰＫＩ－１６６、プリカマイシン（ｐｌｉｃａｍｙｃｉｎ）、ＰＬＸ８３９４、ポリ－ＩＣＬＣ、ポルフィマー（ｐｏｒｆｉｍｅｒ）、プレドニゾン（ｐｒｅｄｎｉｓｏｎｅ）、プロカルバジン（ｐｒｏｃａｒｂａｚｉｎｅ）、プロゲスチン（ｐｒｏｇｅｓｔｉｎ）、ＰＳＫ、ＰＸ－８６６、Ｒ－７６３、ラロキシフェン（ｒａｌｏｘｉｆｅｎｅ）、ラルチトレキセド（ｒａｌｔｉｔｒｅｘｅｄ）、ラゾキシン（ｒａｚｏｘｉｎ）、リダホロリムス（ｒｉｄａｆｏｒｏｌｉｍｕｓ）、リツキシマブ（ｒｉｔｕｘｉｍａｂ）、ロミデプシン（ｒｏｍｉｄｅｐｓｉｎ）、ＲＴＡ７４４、ルビテカン（ｒｕｂｉｔｅｃａｎ）、スクリプタイド（ｓｃｒｉｐｔａｉｄ）、Ｓｄｘ１０２、セリシクリブ（ｓｅｌｉｃｉｃｌｉｂ）、セルメチニブ（ｓｅｌｕｍｅｔｉｎｉｂ）、セマキサニブ（ｓｅｍａｘａｎｉｂ）、ＳＦ１１２６、シロリムス（ｓｉｒｏｌｉｍｕｓ）、ＳＮ３６０９３、ソラフェニブ（ｓｏｒａｆｅｎｉｂ）、スピロノラクトン（ｓｐｉｒｏｎｏｌａｃｔｏｎｅ）、スクアラミン（ｓｑｕａｌａｍｉｎｅ）、ＳＲ１３６６８、ストレプトゾシン（ｓｔｒｅｐｔｏｚｏｃｉｎ）、ＳＵ６６６８、スベロイルアナリド（ｓｕｂｅｒｏｙｌａｎａｌｉｄｅ）ヒドロキサム酸、スニチニブ（ｓｕｎｉｔｉｎｉｂ）、合成エストロゲン、タランパネル（ｔａｌａｍｐａｎｅｌ）、タリモゲン ラヘルパレプベック（ｔａｌｉｍｏｇｅｎｅ ｌａｈｅｒｐａｒｅｐｖｅｃ）、タモキシフェン（ｔａｍｏｘｉｆｅｎ）、テモゾロミド（ｔｅｍｏｚｏｌｏｍｉｄｅ）、テムシロリムス（ｔｅｍｓｉｒｏｌｉｍｕｓ）、テニポシド（ｔｅｎｉｐｏｓｉｄｅ）、テスミリフェン（ｔｅｓｍｉｌｉｆｅｎｅ）、テストステロン、テトランドリン（ｔｅｔｒａｎｄｒｉｎｅ）、ＴＧＸ－２２１、サリドマイド、６－チオグアニン、チオテパ、チシリムマブ（ｔｉｃｉｌｉｍｕｍａｂ）、チピファルニブ（ｔｉｐｉｆａｒｎｉｂ）、チボザニブ（ｔｉｖｏｚａｎｉｂ）、ＴＫＩ－２５８、ＴＬＫ２８６、ＴＮＦα、トポテカン（ｔｏｐｏｔｅｃａｎ）、クエン酸トレミフェン（ｔｏｒｅｍｉｆｅｎｅ）、トラベクテジン（ｔｒａｂｅｃｔｅｄｉｎ）、トラメチニブ（ｔｒａｍｅｔｉｎｉｂ）、トラスツズマブ（ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）、トレチノイン（ｔｒｅｔｉｎｏｉｎ）、トリコスタチン（ｔｒｉｃｈｏｓｔａｔｉｎ）Ａ、トリシリビンホスファート（ｔｒｉｃｉｒｉｂｉｎｅｐｈｏｓｐｈａｔｅ）一水和物、トリプトレリン（ｔｒｉｐｔｏｒｅｌｉｎ）パモアート、ＴＳＥ－４２４、ウラシルマスタード、バルプロ酸、バルルビシン（ｖａｌｒｕｂｉｃｉｎ）、バンデタニブ（ｖａｎｄｅｔａｎｉｂ）、バタラニブ（ｖａｔａｌａｎｉｂ）、ＶＥＧＦトラップ、ベムラフェニブ（ｖｅｍｕｒａｆｅｎｉｂ）、ビンブラスチン（ｖｉｎｂｌａｓｔｉｎｅ）、ビンクリスチン（ｖｉｎｃｒｉｓｔｉｎｅ）、ビンデシン（ｖｉｎｄｅｓｉｎｅ）、ビノレルビン（ｖｉｎｏｒｅｌｂｉｎｅ）、ビタキシン（ｖｉｔａｘｉｎ）、ビテスパン（ｖｉｔｅｓｐａｎ）、ボリノスタット（ｖｏｒｉｎｏｓｔａｔ）、ＶＸ－７４５、ウォートマンニン（ｗｏｒｔｍａｎｎｉｎ）、Ｘｒ３１１、ザノリムマブ（ｚａｎｏｌｉｍｕｍａｂ）、ＺＫ１８６６１９、ＺＫ－３０４７０９、ＺＭ３３６３７２、ＺＳＴＫ４７４、Ｚ－１００、カソピタント（ｃａｓｏｐｉｔａｎｔ）、ネツピタント（ｎｅｔｕｐｉｔａｎｔ）、パロノセトロン（ｐａｌｏｎｏｓｅｔｒｏｎ）、アプレピタント（ａｐｒｅｐｉｔａｎｔ）、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド（ｍｅｔｏｃｌｏｐｒａｍｉｄｅ）、ロラゼパム（ｌｏｒａｚｅｐａｍ）、アルプラゾラム（ａｌｐｒａｚｏｌａｍ）、ハロペリドール、ドロペリドール（ｄｒｏｐｅｒｉｄｏｌ）、ドロナビノール（ｄｒｏｎａｂｉｎｏｌ）、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン（ｇｒａｎｉｓｅｔｒｏｎ）、オンダンセトロン（ｏｎｄａｎｓｅｔｒｏｎ）、ドラセトロン（ｄｏｌａｓｅｔｒｏｎ）、トロピセトロン（ｔｒｏｐｉｓｅｔｒｏｎ）、ＧＣＳＦ、ＰＥＧ－ＧＣＳＦ、エリスロポエチン、エポエチン（ｅｐｏｅｔｉｎ）アルファ、ダルベポエチン（ｄａｒｂｅｐｏｅｔｉｎ）アルファ、ブルトンチロシンキナーゼ（ＢＴＫ）インヒビター、前立腺特異的抗原ワクチン、アザシチジン（ａｚａｃｉｔｉｄｉｎｅ）、メシル酸エリブリン（ｅｒｉｂｕｌｉｎ）、メシル酸レンバチニブ（ｌｅｎｖａｔｉｎｉｂ）、エパカドスタット（ｅｐａｃａｄｏｓｔａｔ）、抗４－１ＢＢアゴニスト抗体または抗原結合性フラグメント、クリゾチニブ（ｃｒｉｚｏ

ｔｉｎｉｂ）、ＣＳＦ１受容体キナーゼインヒビター、エンチノスタット（ｅｎｔｉｎｏｓｔａｔ）、ビリナパント（ｂｉｒｉｎａｐａｎｔ）およびニラパリブ（ｎｉｒａｐａｒｉｂ）からなる群から選択されるメンバーである、請求項１１記載の組成物またはキット。

【請求項２０】

ＬＡＧ３に拮抗させることを要するヒト患者においてＬＡＧ３に拮抗させるための方法であって、請求項１～１０のいずれか１項記載の抗体またはフラグメントの有効量を該患者に投与することを含む方法。

【請求項２１】

請求項１～１１、１６および１７のいずれか１項記載の抗体または抗原結合性フラグメントまたは組成物またはワクチンの有効量を、所望により治療手技と組合せて、対象に投与することを含む、対象における癌の治療方法。

【請求項２２】

癌が、癌、転移癌、固形腫瘍、血液癌、白血病、リンパ腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、腎臓癌、白血病、腎移行細胞癌、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、非小細胞肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎臓のラブドイド腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、脳腫瘍、神経膠芽腫、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉性腫瘍、髄芽腫、星細胞腫、退形成性星細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、脈絡叢乳頭腫、真性多血症、血小板血症、特発性筋線維症、軟部組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌または肝臓癌、乳癌または胃癌からなる群から選択されるメンバーである、請求項２１記載の方法。

【請求項２３】

請求項１～１４、１６および１７のいずれか１項記載の抗体、抗原結合性フラグメント、組成物、ポリペプチド、ワクチン、ベクターまたはポリヌクレオチドを対象に投与する方法であって、注射装置を使用して該抗体、フラグメント、ポリペプチド、ワクチンまたはポリヌクレオチドを対象の体内に注射し、所望により、さらなる治療剤または治療手技をも対象に投与することを含む方法。

【請求項２４】

請求項１～１０および１２のいずれか１項記載の抗体またはその抗原結合性フラグメントまたはポリペプチドの製造方法であって、

ａ．該ポリペプチドまたは該抗体もしくは抗原結合性フラグメントの免疫グロブリン鎖をコードするポリヌクレオチドを含む宿主細胞を、該ポリヌクレオチドの発現に有利な条件下で培地内で培養し、

ｂ．所望により、該宿主細胞および／または培地から該抗体、抗原結合性フラグメントまたはポリペプチドを回収することを含む製造方法。

【請求項２５】

宿主細胞がチャイニーズハムスター卵巣細胞である、請求項２４記載の製造方法。

【請求項２６】

請求項２４～２５のいずれか１項記載の製造方法の産物である、ヒトＬＡＧ３またはポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメント。

【請求項２７】

サンプル中のＬＡＧ３ペプチドまたはそのフラグメントの存在を検出するための方法であって、該方法が、請求項１～１０のいずれか１項記載の抗体または抗原結合性フラグメントとサンプルを接触させ、該抗体またはフラグメントと該ペプチドとの複合体の存在を検出することを含み、該複合体の検出がＬＡＧ３ペプチドの存在を示す、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本出願は、２０１４年８月１９日付け出願の米国仮特許出願第６２／０３９，０８１号

および２０１５年６月５日付け出願の米国仮特許出願第６２／１７１，３１９号（それらのそれぞれの全体を参照により本明細書に組み入れることとする）。

【０００２】

本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表を含み、その全体を参照により本明細書に組み入れることとする。２０１５年６月２９日付け作成のこのＡＳＣＩＩコピーは２３７９１＿ｓｅｑｌｉｓｔと称され、９６７キロバイトのサイズである。

【０００３】

発明の分野

本発明は抗ＬＡＧ３抗体ならびに癌および感染症のような疾患の治療における本発明の抗体の使用に関する。

【背景技術】

【０００４】

ＬＡＧ３（ＣＤ２２３）は活性化Ｔ細胞（Ｈｕａｒｄら，Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｅｔｉｃｓ　３９：２１３－２１７，１９９４）、ＮＫ細胞（Ｔｒｉｅｂｅｌら，Ｊ　Ｅｘｐ　Ｍｅｄ　１７１：１３９３－１４０５，１９９０）、Ｂ細胞（Ｋｉｓｉｅｌｏｗら，Ｅｕｒ　Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　３５：２０８１－２０８８，２００５）および形質細胞様樹状細胞（Ｗｏｒｋｍａｎら，Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１８２：１８８５－１８９１，２００９）上で発現される細胞表面分子であり、これらのリンパ球サブセットの機能において重要な役割を果たしている。また、ＬＡＧ３とその主要リガンドであるクラスＩＩ　ＭＨＣとの間の相互作用は樹状細胞機能のモジュレーションにおいて或る役割を果たすと考えられている（Ａｎｄｒｅａｅら，Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１６８：３８７４－３８８０，２００２）。最近の前臨床研究はＣＤ８　Ｔ細胞枯渇におけるＬＡＧ－３の役割を実証している（Ｂｌａｃｋｂｕｒｎら，Ｎａｔ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１０：２９－３７，２００９）。

【０００５】

慢性ウイルス感染の場合と同様に、腫瘍抗原特異的ＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞はエフェクター機能の低下を示し、また、炎症性サイトカインの産生の低下および抗原再刺激に対する低反応性により特徴づけられる劣化表現型を示す。これは、細胞外因性メカニズム、例えば調節性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）、および細胞内因性メカニズム、例えば、腫瘍浸潤性リンパ球（ＴＩＬ）の枯渇に際してアップレギュレーションされる抑制性分子によりもたらされる。これらの抑制性メカニズムは有効な抗腫瘍免疫に対する非常に大きな障壁に相当する。

【０００６】

ＬＡＧは寛容化ＴＩＬ上で発現され、このことは、それらが腫瘍媒介性免疫抑制に寄与することを示唆している。ＬＡＧ３の抑制は抗原特異的Ｔ細胞の活性化の増強をもたらすことが可能であり、これにより治療上の利益が得られうる。腫瘍に対する強力な免疫応答を生成させるために使用されうる、ＬＡＧ３の活性に拮抗する高い有効性の治療用抗体が当技術分野において必要とされている。

【発明の概要】

【０００７】

本発明は、配列番号１０６のアミノ酸１～１１９に対して少なくとも７８．９９％のアミノ酸配列同一性を有する重鎖免疫グロブリン可変領域および／または配列番号２２４のアミノ酸１～１１１に対して少なくとも７８．３８％のアミノ酸配列同一性を有する軽鎖免疫グロブリン可変領域を含む、ＬＡＧ３［例えば、ヒトおよび／またはマカカ・ファシクラリス（Ｍａｃａｑａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）（カニクイザル）、例えば、配列番号４４３または４４５］に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、抗体、抗原結合性フラグメント、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体、ヒト化抗体、単離された抗体またはその抗原結合性フラグメント、ヒト化アンタゴニスト抗体、完全ヒト抗体、キメラ抗体およびラクダ化単一ドメイン抗体）を提供する。

【０００８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントは、本明細書に記載されているＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８またはＡｂ９の軽鎖および重鎖免疫グロブリン（例えば、重鎖および軽鎖可変ドメインまたは重鎖および軽鎖ＣＤＲ）を含む。

【０００９】

本発明は、（ａ）配列番号７、１７、２７、３７、５７、５９、６１、６３、６５、１０１、１２６、１３０、１３２、１３６、１３８、２０８、２１０、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２４１、２５７、２５９、２６１、２６３、３５１、３６９、３７１、３７３、３７５、４０１、４０３、４０５、４２６、４２７、４５０～４５３もしくは４５９～４６１に記載されているアミノ酸配列を含む免疫グロブリン鎖のV_LドメインのＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３、ならびに／または（ｂ）配列番号２、１２、２２、３２、４５、４７、４９、５１、５３、５５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０３、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２８、１３４、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２３４、２３５、２３７、２３９、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０６～４１９、４３４～４４２、４４８、４４９、４６２、４６３もしくは４６４に記載されているアミノ酸配列を含む免疫グロブリン鎖のV_HドメインのＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含む、ＬＡＧ３（例えば、ヒトまたはカニクイザルＬＡＧ３）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメントを提供する。

【００１０】

本発明はまた、（１）アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２およびアミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくはアミノ酸配列：ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＮＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５８）を含むＣＤＲ－Ｈ２およびアミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含むＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖可変ドメイン、または（２）アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２およびアミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくはアミノ酸配列：ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈｌ、アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＳＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５６）を含むＣＤＲ－Ｈ２およびアミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含む重鎖可変ドメイン、または（３）アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２およびアミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくはアミノ酸配列ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＤＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５７）を含むＣＤＲ－Ｈ２およびアミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含むＣＤＲ－Ｈ３を含む

重鎖可変ドメイン、または（４）アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２およびアミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくはアミノ酸ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＱＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５５）を含むＣＤＲ－Ｈ２およびアミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含むＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖可変ドメイン、または（５）アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２およびアミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくはアミノ酸ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＧＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５４）を含むＣＤＲ－Ｈ２およびアミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含むＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖可変ドメインを含む、ＬＡＧ３（例えば、ヒトまたはカニクイザル）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメントを提供する。

【００１１】

本発明の１つの実施形態においては、ＬＡＧ３（例えば、ヒトまたはカニクイザルＬＡＧ３）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメントは、例えば以下のような種々の軽鎖および／または重鎖可変領域のＣＤＲを含み、該可変領域に対して少なくとも９０％の全アミノ酸配列同一性を有する（すなわち、該鎖内の可変性はＣＤＲの外部に見出される）：（１）配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または配列番号１０６もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１０６もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；（２）配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または配列番号１０８もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１０８もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；（３）配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または配列番号１１０もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１１０もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；（４）配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または配列番号１１２もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１１２もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；（５）配列番号１２６もしく

はそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または配列番号１１４もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１１４もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；（６）配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または配列番号１１６もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１１６もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；（７）配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または配列番号１１８もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１１８もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；（８）配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または配列番号１２０もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２０もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；ならびに／または（９）配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または配列番号１２２もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２２もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン。本発明の１つの実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントは種々の成熟軽鎖および／または成熟重鎖免疫グロブリン可変領域を含み、未プロセス化（プロセシングされていない）免疫グロブリン可変領域（シグナル配列を含む）に対して少なくとも９０％の全アミノ酸同一性を有する（すなわち、成熟免疫グロブリン鎖配列の外部に可変性が見出される）。

【００１２】

本発明は、配列番号７、１７、２７、３７、５７、５９、６１、６３、６５、１０１、１２６、１３０、１３２、１３６、１３８、２０８、２１０、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２４１、２５７、２５９、２６１、２６３、３５１、３６９、３７１、３７３、３７５、４０１、４０３、４０５、４２６、４２７、４５０～４５３もしくは４５９～４６１の成熟もしくは未プロセス化V_Lドメインもしくは軽鎖免疫グロブリン、および／または配列番号２、１２、２２、３２、４５、４７、４９、５１、５３、５５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０３、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１

８、１２０、１２２、１２４、１２８、１３４、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２３４、２３５、２３７、２３９、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０６～４１９、４３４～４４２、４４８、４４９、４６２、４６３もしくは４６４の成熟もしくは未プロセス化V_Hドメインもしくは重鎖免疫グロブリンを含む、ＬＡＧ３（例えば、ヒトまたはカニクイザルＬＡＧ３）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメントを提供する。本発明の１つの実施形態においては、該抗体またはその抗原結合性フラグメントは以下のものを含む：（１）アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２およびアミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくはアミノ酸配列：ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＮＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５８）を含むＣＤＲ－Ｈ２およびアミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含むＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖可変ドメイン、または（２）アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２およびアミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくはアミノ酸配列：ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈｌ、アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＳＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５６）を含むＣＤＲ－Ｈ２およびアミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含むＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖可変ドメイン、または（３）アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２およびアミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくはＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＤＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５７）を含むＣＤＲ－Ｈ２およびアミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含むＣＤＲ－Ｈ３、または（４）アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２およびアミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくはＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＱＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５５）を含むＣＤＲ－Ｈ２およびアミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含むＣＤＲ－Ｈ３、または（５）アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２およびアミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくはＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＧＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５４）を含むＣＤＲ－Ｈ２およびアミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含むＣＤＲ－Ｈ３を含む、ＬＡＧ３（例えば、ヒトまたはカニクイザル）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメントを提供する。本発明の１つの実施形態においては、該抗体またはフラグメントは、操作された酵母Ｎ結合グリカンまたはＣＨＯ　Ｎ結合グリカンでグリコシル化されて

いる。所望により、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントのいずれかは以下の特性の１以上により特徴づけられる：ＭＨＣクラスＩＩ分子へのＬＡＧ３結合を抑制する；ＬＡＧ結合に関してＭＨＣクラスＩＩ分子と競合する；ＬＡＧ３のエキストラループに結合する；約10^{-9}Ｍ～約2×10^{-12}ＭのK_DでＬＡＧ３に結合する；活性化ＣＤ４＋および／またはＣＤ８＋　Ｔ細胞の表面上の天然ＬＡＧ３に結合する；ヒトおよび／またはカニクイザルＬＡＧ３に結合する；ＬＡＧ３ホモ二量体化を抑制する；ＩＬ－２の抗原特異的Ｔ細胞産生を刺激する；扁桃組織を標識する；脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、膵臓および／または下垂体組織を標識しない；ＬＡＧ３の残基ＱＥＧＡＰＡＱＬ（配列番号４４３のアミノ酸３５～４２）およびＲＰＡＲＲＡＤＡＧＥＹＲＡＡＶＨ（配列番号４４３のアミノ酸１３７～１５２）および場合によっては残基ＤＥＲＧＲＱＲＧＤＦＳＬＷ（配列番号４４３のアミノ酸１２３～１３５）、またはＬＡＧ３の残基ＳＰＴＩＰＬＱＤＬ（配列番号４４３のアミノ酸４５～５３）および場合によってはＤＥＲＧＲＱＲＧＤＦＳＬ（配列番号４４３のアミノ酸１２３～１３４）、またはＬＡＧ３の残基ＨＰＬＡＰＧＰＨＰＡＡＰＳＳＷＧＰＲＰＲＲＹＴＶＬ（配列番号４４３のアミノ酸７８～１０２）に接触することにより、および／またはそのような残基のアミドバックボーン上の水素を重水素との交換から保護することにより、ヒトＬＡＧ３に結合する。本発明はまた、医薬上許容される担体または希釈剤中の任意のそのような抗体またはフラグメントを提供する。本発明の１つの実施形態においては、抗ＬＡＧ３抗体またはフラグメントは固体基体に固定化されている。本発明の１つの実施形態においては、抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントはＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８またはＡｂ９（本明細書に記載されている）である。

【００１３】

本発明はまた、ＬＡＧ３（例えば、ヒトまたはカニクイザル）もしくはその断片と複合体形成した、または抗ＬＡＧ３抗体もしくはフラグメントに特異的に結合する二次抗体（例えば、検出可能な様態で標識された二次抗体）と複合体形成した、本明細書に記載されている抗ＬＡＧ３抗体またはフラグメント（例えば、４Ａ１０，１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）を含む複合体を提供する。本発明の１つの実施形態においては、該抗体またはフラグメントはインビトロで存在し（例えば、固体基体に固定化されている）、あるいは対象（被験者）の体内に存在する。本発明の１つの実施形態においては、ＬＡＧ３はインビトロで存在し（例えば、固体基体に固定化されている）、あるいは細胞の表面上に存在し、あるいは対象の体内に存在する。

【００１４】

本発明は更に、単離されたモノクローナル抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化されたもの）、例えば、ヒト化拮抗性抗体およびその抗原結合性フラグメントである本発明の複数の抗ＬＡＧ３抗体または抗原結合性フラグメントを含む組成物を提供する。

【００１５】

本発明はまた、本明細書に記載されている抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントを、さらなる治療剤（例えば、モノクローナル抗体もしくはその抗原結合性フラグメントまたは有機小分子）、例えば免疫調節受容体のインヒビター、抗嘔吐物質、ＭＴＯＲ（ラパマイシンの哺乳類標的）インヒビター、細胞毒性物質、白金物質、ＥＧＦＲ（上皮増殖因子受容体）インヒビター、ＶＥＧＦ（血管上皮増殖因子）インヒビター、微小管安定化剤、タキサン、ＣＤ２０インヒビター、ＣＤ５２インヒビター、ＣＤ３０インヒビター、ＲＡＮＫ（核因子カッパＢの受容体アクチベーター）インヒビター、ＲＡＮＫＬ（核因子カッパＢリガンドの受容体アクチベーター）インヒビター、ＥＲＫインヒビター、ＭＡＰキナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＭＥＫインヒビター、ＰＩ３Ｋインヒビター、ＨＥＲ１インヒビター、ＨＥＲ２インヒビター、ＨＥＲ３インヒビター、ＨＥＲ４インヒビター、Ｂｃｌ２インヒビター、ＣＤ２２インヒビター、ＣＤ７９ｂインヒビター、ＥｒｂＢ２インヒビターおよび／またはファルネシルタンパク質トランスフェラー

ゼインヒビターと共に含む組成物を提供する。本発明のもう１つの実施形態においては、前記さらなる治療剤として以下のものが挙げられる：抗ＰＤ－１抗体またはその抗原結合性フラグメント、ペンブロリズマブ（ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂ）、ニボルマブ（ｎｉｖｏｌｕｍａｂ）、ＣＴ－０１１、抗ＣＴＬＡ４抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＴＩＭ３抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＣＳ１抗体またはその抗原結合性フラグメント、エロツズマブ（ｅｌｏｔｕｚｕｍａｂ）、抗ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３抗体またはその抗原結合性フラグメント、リリルマブ（ｌｉｒｉｌｕｍａｂ）、抗ＣＤ１３７抗体またはその抗原結合性フラグメント、ウレルマブ（ｕｒｅｌｕｍａｂ）、抗ＧＩＴＲ抗体またはその抗原結合性フラグメント、ＴＲＸ５１８、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合性フラグメント、ＢＭＳ－９３６５５９、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、抗ＰＤ－Ｌ２抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ１抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ２抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ３抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ４抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ５抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ６抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ７抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ８抗体もしくはその抗原結合性フラグメント、抗ＣＤ４０抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＯＸ４０抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＣＤ１３７抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ２ＤＬ１抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ２ＤＬ２／３抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ２ＤＬ４抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ａ抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ｂ抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ３ＤＬ１抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ３ＤＬ２抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ３ＤＬ３抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＮＫＧ２Ａ抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＮＫＧ２Ｃ抗体またはその抗原結合性フラグメント、および／または抗ＮＫＧ２Ｅ抗体またはその抗原結合性フラグメント、あるいはそのような標的の任意の小有機分子インヒビター；ＩＬ－１０、抗ＩＬ－１０、抗ＴＳＬＰおよび／またはＰＥＧ化ＩＬ－１０。本発明の１つの実施形態においては、前記さらなる治療剤として以下のものが挙げられる：１３－シス－レチノイン酸、３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、４－ヒドロキシタモキシフェン、５－デオキシウリジン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、５－フルオロウラシル、６－メルカプトプリン、７－ヒドロキシスタウロスポリン、Ａ－４４３６５４、アビラテロンアセタート（ａｂｉｒａｔｅｒｏｎｅａｃｅｔａｔｅ）、アブラキサン（ａｂｒａｘａｎｅ）、ＡＢＴ－５７８、アコルビフェン（ａｃｏｌｂｉｆｅｎｅ）、ＡＤＳ－１００３８０、アフリベルセプト（ａｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔ）、ＡＬＴ－１１０、アルトレタミン（ａｌｔｒｅｔａｍｉｎｅ）、アミホスチン（ａｍｉｆｏｓｔｉｎｅ）、アミノグルテチミド（ａｍｉｎｏｇｌｕｔｅｔｈｉｍｉｄｅ）、アムルビシン（ａｍｒｕｂｉｃｉｎ）、アムサクリン（ａｍｓａｃｒｉｎｅ）、アナグレリド（ａｎａｇｒｅｌｉｄｅ）、アナストロゾール（ａｎａｓｔｒｏｚｏｌｅ）、アンジオスタチン（ａｎｇｉｏｓｔａｔｉｎ）、ＡＰ－２３５７３、ＡＲＱ－１９７、アルゾキシフェン（ａｒｚｏｘｉｆｅｎｅ）、ＡＳ－２５２４２４、ＡＳ－６０５２４０、アスパラギナーゼ、ＡＴ－９２６３、ＡＴＩ３３８７、アトラセンタン（ａｔｒａｓｅｎｔａｎ）、アキシチニブ（ａｘｉｔｉｎｉｂ）、ＡＺＤ１１１５、カルメットゲラン桿菌（Ｂａｃｉｌｌｕｓ Ｃａｌｍｅｔｔｅ－Ｇｕｅｒｉｎ）（ＢＣＧ）ワクチン、バタブリン（ｂａｔａｂｕｌｉｎ）、ＢＣ－２１０、ＢＧＪ３９８、ベソデュトクス（ｂｅｓｏｄｕｔｏｘ）、ベバシズマブ（ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ）、ビカルタミド（ｂｉｃａｌｕｔａｍｉｄｅ）、Ｂｉｏ１１１、ＢＩＯ１４０、ＢＫＭ１２０、ブレオマイシン、ＢＭＳ－２１４６６２、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－２７５２９１、ＢＭＳ－３１０７０５、ボルテジミブ（ｂｏｒｔｅｚｉｍｉｂ）、ブセレリン（ｂｕｓｅｒｅｌｉｎ）、ブスルファン（ｂｕｓｕｌｆａｎ）、カルシトリオール（ｃａｌｃｉｔｒｉｏｌ）、カンプトテシン（ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃｉｎ）、カネルチニブ（ｃａｎｅｒｔｉｎｉｂ）、カペシタビン（ｃａｐｅｃｉｔａｂｉｎｅ

）、カルボプラチン（ｃａｒｂｏｐｌａｔｉｎ）、カルムスチン（ｃａｒｍｕｓｔｉｎｅ）、ＣＣ８４９０、セジラニブ（ｃｅｄｉｒａｎｉｂ）、ＣＧ－１５２１、ＣＧ－７８１、クラミドシン（ｃｈｌａｍｙｄｏｃｉｎ）、クロラムブシル（ｃｈｌｏｒａｍｂｕｃｉｌ）、クロロトキシン（ｃｈｌｏｒｏｔｏｘｉｎ）、シレンジチド（ｃｉｌｅｎｇｉｔｉｄｅ）、シミチジン（ｃｉｍｉｔｉｄｉｎｅ）、シスプラチン、クラドリビン（ｃｌａｄｒｉｂｉｎｅ）、クロドロナート（ｃｌｏｄｒｏｎａｔｅ）、コビメトニブ（ｃｏｂｉｍｅｔｎｉｂ）、ＣＯＬ－３、ＣＰ－７２４７１４、シクロホスファミド、シプロテロン（ｃｙｐｒｏｔｅｒｏｎｅ）、シプロテロンアセタート、シタラビン、シトシンアラビノシド、ダブラフェニブ（ｄａｂｒａｆｅｎｉｂ）、ダカルバジン（ｄａｃａｒｂａｚｉｎｅ）、ダシノスタット（ｄａｃｉｎｏｓｔａｔ）、ダクチノマイシン（ｄａｃｔｉｎｏｍｙｃｉｎ）、ダロツズマブ（ｄａｌｏｔｕｚｕｍａｂ）、ダヌセルチブ（ｄａｎｕｓｅｒｔｉｂ）、ダサタニブ（ｄａｓａｔａｎｉｂ）、ダウノルビシン（ｄａｕｎｏｒｕｂｉｃｉｎ）、デカタニブ（ｄｅｃａｔａｎｉｂ）、デグエリン（ｄｅｇｕｅｌｉｎ）、デニロイキン（ｄｅｎｉｌｅｕｋｉｎ）、デオキシコホルマイシン（ｄｅｏｘｙｃｏｆｏｒｍｙｃｉｎ）、デプシペプチド（ｄｅｐｓｉｐｅｐｔｉｄｅ）、ジアリールプロピオニトリル、ジエチルスチルベストロール（ｄｉｅｔｈｙｌｓｔｉｌｂｅｓｔｒｏｌ）、ジフチトックス（ｄｉｆｔｉｔｏｘ）、ＤＮＥ０３、ドセタキセル（ｄｏｃｅｔａｘｅｌ）、ドビチニブ（ｄｏｖｉｔｉｎｉｂ）、ドキソルビシン（ｄｏｘｏｒｕｂｉｃｉｎ）、ドロロキシフェン（ｄｒｏｌｏｘｉｆｅｎｅ）、エドテカリン（ｅｄｏｔｅｃａｒｉｎ）、イットリウム－９０標識化エドトレオチド（ｅｄｏｔｒｅｏｔｉｄｅ）、エドトレオチド、ＥＫＢ－５６９、ＥＭＤ１２１９７４、エンコラフェニブ（ｅｎｃｏｒａｆｅｎｉｂ）、エンドスタチン（ｅｎｄｏｓｔａｔｉｎ）、エンザルタミド（ｅｎｚａｌｕｔａｍｉｄｅ）、エンザスタウリン（ｅｎｚａｓｔａｕｒｉｎ）、エピルビシン（ｅｐｉｒｕｂｉｃｉｎ）、エピチロン（ｅｐｉｔｈｉｌｏｎｅ）Ｂ、ＥＲＡ－９２３、エルビツクス（ｅｒｂｉｔｕｘ）、エルロチニブ（ｅｒｌｏｔｉｎｉｂ）、エストラジオール（ｅｓｔｒａｄｉｏｌ）、エストラムスチン（ｅｓｔｒａｍｕｓｔｉｎｅ）、エトポシド（ｅｔｏｐｏｓｉｄｅ）、エベロリムス（ｅｖｅｒｏｌｉｍｕｓ）、エキセメスタン（ｅｘｅｍｅｓｔａｎｅ）、フィクラツズマブ（ｆｉｃｌａｔｕｚｕｍａｂ）、フィナステリド（ｆｉｎａｓｔｅｒｉｄｅ）、フラボピリドール（ｆｌａｖｏｐｉｒｉｄｏｌ）、フロクスウリジン（ｆｌｏｘｕｒｉｄｉｎｅ）、フルダラビン（ｆｌｕｄａｒａｂｉｎｅ）、フルドロコルチゾン（ｆｌｕｄｒｏｃｏｒｔｉｓｏｎｅ）、フルオキシメステロン（ｆｌｕｏｘｙｍｅｓｔｅｒｏｎｅ）、フルタミド（ｆｌｕｔａｍｉｄｅ）、ＦＯＬＦＯＸレジメン、フルベストラント（ｆｕｌｖｅｓｔｒａｎｔ）、ガレテロン（ｇａｌｅｔｅｒｏｎｅ）、ガネテスピブ（ｇａｎｅｔｅｓｐｉｂ）、ゲフィチニブ（ｇｅｆｉｔｉｎｉｂ）、ゲムシタビン（ｇｅｍｃｉｔａｂｉｎｅ）、ギマテカン（ｇｉｍａｔｅｃａｎ）、ゴセレリン（ｇｏｓｅｒｅｌｉｎ）、酢酸ゴセレリン、ゴシポール（ｇｏｓｓｙｐｏｌ）、ＧＳＫ４６１３６４、ＧＳＫ６９０６９３、ＨＭＲ－３３３９、ヒドロキシプロゲステロンカプロアート、ヒドロキシウレア、ＩＣ８７１１４、イダルビシン（ｉｄａｒｕｂｉｃｉｎ）、イドキシフェン（ｉｄｏｘｙｆｅｎｅ）、イホスファミド（ｉｆｏｓｆａｍｉｄｅ）、ＩＭ８６２、イマチニブ（ｉｍａｔｉｎｉｂ）、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＩＮＣＢ２４３６０、ＩＮＣ２８０、ＩＮＯ１００１、インターフェロン、インターロイキン１２、イピリムマブ（ｉｐｉｌｉｍｕｍａｂ）、イリノテカン（ｉｒｉｎｏｔｅｃａｎ）、ＪＮＪ－１６２４１１９９、ケトコナゾール、ＫＲＸ－０４０２、ラパチニブ（ｌａｐａｔｉｎｉｂ）、ラソホキシフェン（ｌａｓｏｆｏｘｉｆｅｎｅ）、ＬＥＥ０１１、レトロゾール（ｌｅｔｒｏｚｏｌｅ）、ロイコボリン（ｌｅｕｃｏｖｏｒｉｎ）、ロイプロリド（ｌｅｕｐｒｏｌｉｄｅ）、酢酸ロイプロリド、レバミゾール（ｌｅｖａｍｉｓｏｌｅ）、リポソーム封入パクリタキセル（ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ）、ロムスチン（ｌｏｍｕｓｔｉｎｅ）、ロナファルニブ（ｌｏｎａｆａｒｎｉｂ）、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６４６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９４００２、ＬＹ３００９１２０、ＬＹ３１７６１５、マリマスタット（ｍａｒｉｍａｓｔａｔ）、メクロレタミン（ｍｅｃｈｌｏｒｅｔｈａｍｉｎｅ）、メドロ

キシプロゲステロンアセタート（ｍｅｄｒｏｘｙｐｒｏｇｅｓｔｅｒｏｎｅａｃｅｔａｔｅ）、メゲストロールアセタート（ｍｅｇｅｓｔｒｏｌａｃｅｔａｔｅ）、ＭＥＫ１６２、メルファラン（ｍｅｌｐｈａｌａｎ）、メルカプトプリン（ｍｅｒｃａｐｔｏｐｕｒｉｎｅ）、メスナ（ｍｅｓｎａ）、メトトレキセート（ｍｅｔｈｏｔｒｅｘａｔｅ）、ミトラマイシン（ｍｉｔｈｒａｍｙｃｉｎ）、マイトマイシン（ｍｉｔｏｍｙｃｉｎ）、ミトタン（ｍｉｔｏｔａｎｅ）、ミトキサントロン（ｍｉｔｏｘａｎｔｒｏｎｅ）、トザセルチブ（ｔｏｚａｓｅｒｔｉｂ）、ＭＬＮ８０５４、ナチトクラックス（ｎａｔｉｔｏｃｌａｘ）、ネオバスタット（ｎｅｏｖａｓｔａｔ）、ネラチニブ（ｎｅｒａｔｉｎｉｂ）、ニューラジアブ（ｎｅｕｒａｄｉａｂ）、ニロチニブ（ｎｉｌｏｔｉｎｉｂ）、ニルチミド（ｎｉｌｕｔｉｍｉｄｅ）、ノラトレキセド（ｎｏｌａｔｒｅｘｅｄ）、ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５、オブリメルセン（ｏｂｌｉｍｅｒｓｅｎ）、オクトレオチド（ｏｃｔｒｅｏｔｉｄｅ）、オファツムマブ（ｏｆａｔｕｍｕｍａｂ）、オレゴボマブ（ｏｒｅｇｏｖｏｍａｂ）、オルナツズマブ（ｏｒｎａｔｕｚｕｍａｂ）、オルテロネル（ｏｒｔｅｒｏｎｅｌ）、オキサリプラチン（ｏｘａｌｉｐｌａｔｉｎ）、パクリタキセル（ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ）、パルボシクリブ（ｐａｌｂｏｃｉｃｌｉｂ）、パミドロナート（ｐａｍｉｄｒｏｎａｔｅ）、パニツムマブ（ｐａｎｉｔｕｍｕｍａｂ）、パゾパニブ（ｐａｚｏｐａｎｉｂ）、ＰＤ０３２５９０１、ＰＤ１８４３５２、ＰＥＧ－インターフェロン、ペメトレキセド（ｐｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）、ペントスタチン（ｐｅｎｔｏｓｔａｔｉｎ）、ペリホシン（ｐｅｒｉｆｏｓｉｎｅ）、フェニルアラニンマスタード（ｐｈｅｎｙｌａｌａｎｉｎｅｍｕｓｔａｒｄ）、ＰＩ－１０３、ピクチリシブ（ｐｉｃｔｉｌｉｓｉｂ）、ＰＩＫ－７５、ピペンドキシフェン（ｐｉｐｅｎｄｏｘｉｆｅｎｅ）、ＰＫＩ－１６６、プリカマイシン（ｐｌｉｃａｍｙｃｉｎ）、ＰＬＸ８３９４、ポルフィマー（ｐｏｒｆｉｍｅｒ）、プレドニゾン（ｐｒｅｄｎｉｓｏｎｅ）、プロカルバジン（ｐｒｏｃａｒｂａｚｉｎｅ）、プロゲスチン（ｐｒｏｇｅｓｔｉｎ）、ＰＸ－８６６、Ｒ－７６３、ラロキシフェン（ｒａｌｏｘｉｆｅｎｅ）、ラルチトレキセド（ｒａｌｔｉｔｒｅｘｅｄ）、ラゾキシン（ｒａｚｏｘｉｎ）、リダホロリムス（ｒｉｄａｆｏｒｏｌｉｍｕｓ）、リツキシマブ（ｒｉｔｕｘｉｍａｂ）、ロミデプシン（ｒｏｍｉｄｅｐｓｉｎ）、ＲＴＡ７４４、ルビテカン（ｒｕｂｉｔｅｃａｎ）、スクリプタイド（ｓｃｒｉｐｔａｉｄ）、Ｓｄｘ１０２、セリシクリブ（ｓｅｌｉｃｉｃｌｉｂ）、セルメチニブ（ｓｅｌｕｍｅｔｉｎｉｂ）、セマキサニブ（ｓｅｍａｘａｎｉｂ）、ＳＦ１１２６、シロリムス（ｓｉｒｏｌｉｍｕｓ）、ＳＮ３６０９３、ソラフェニブ（ｓｏｒａｆｅｎｉｂ）、スピロノラクトン（ｓｐｉｒｏｎｏｌａｃｔｏｎｅ）、スクアラミン（ｓｑｕａｌａｍｉｎｅ）、ＳＲ１３６６８、ストレプトゾシン（ｓｔｒｅｐｔｏｚｏｃｉｎ）、ＳＵ６６６８、スベロイルアナリド（ｓｕｂｅｒｏｙｌａｎａｌｉｄｅ）ヒドロキサム酸、スニチニブ（ｓｕｎｉｔｉｎｉｂ）、合成エストロゲン、タランパネル（ｔａｌａｍｐａｎｅｌ）、タリモゲン　ラヘルパレプベック（ｔａｌｉｍｏｇｅｎｅ　ｌａｈｅｒｐａｒｅｐｖｅｃ）、タモキシフェン（ｔａｍｏｘｉｆｅｎ）、テモゾロミド（ｔｅｍｏｚｏｌｏｍｉｄｅ）、テムシロリムス（ｔｅｍｓｉｒｏｌｉｍｕｓ）、テニポシド（ｔｅｎｉｐｏｓｉｄｅ）、テスミリフェン（ｔｅｓｍｉｌｉｆｅｎｅ）、テストステロン、テトランドリン（ｔｅｔｒａｎｄｒｉｎｅ）、ＴＧＸ－２２１、サリドマイド、６－チオグアニン、チオテパ、チシリムマブ（ｔｉｃｉｌｉｍｕｍａｂ）、チピファルニブ（ｔｉｐｉｆａｒｎｉｂ）、チボザニブ（ｔｉｖｏｚａｎｉｂ）、ＴＫＩ－２５８、ＴＬＫ２８６、トポテカン（ｔｏｐｏｔｅｃａｎ）、クエン酸トレミフェン（ｔｏｒｅｍｉｆｅｎｅ）、トラベクテジン（ｔｒａｂｅｃｔｅｄｉｎ）、トラメチニブ（ｔｒａｍｅｔｉｎｉｂ）、トラスツズマブ（ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）、トレチノイン（ｔｒｅｔｉｎｏｉｎ）、トリコスタチン（ｔｒｉｃｈｏｓｔａｔｉｎ）Ａ、トリシリビンホスファート（ｔｒｉｃｉｒｉｂｉｎｅｐｈｏｓｐｈａｔｅ）一水和物、トリプトレリン（ｔｒｉｐｔｏｒｅｌｉｎ）パモアート、ＴＳＥ－４２４、ウラシルマスタード、バルプロ酸、バルルビシン（ｖａｌｒｕｂｉｃｉｎ）、バンデタニブ（ｖａｎｄｅｔａｎｉｂ）、バタラニブ（ｖａｔａｌａｎｉｂ）、ＶＥＧＦトラップ、ベムラフ

ェニブ（ｖｅｍｕｒａｆｅｎｉｂ）、ビンブラスチン（ｖｉｎｂｌａｓｔｉｎｅ）、ビンクリスチン（ｖｉｎｃｒｉｓｔｉｎｅ）、ビンデシン（ｖｉｎｄｅｓｉｎｅ）、ビノレルビン（ｖｉｎｏｒｅｌｂｉｎｅ）、ビタキシン（ｖｉｔａｘｉｎ）、ビテスパン（ｖｉｔｅｓｐａｎ）、ボリノスタット（ｖｏｒｉｎｏｓｔａｔ）、ＶＸ－７４５、ウォートマンニン（ｗｏｒｔｍａｎｎｉｎ）、Ｘｒ３１１、ザノリムマブ（ｚａｎｏｌｉｍｕｍａｂ）、ＺＫ１８６６１９、ＺＫ－３０４７０９、ＺＭ３３６３７２、ＺＳＴＫ４７４、カソピタント（ｃａｓｏｐｉｔａｎｔ）、ネツピタント（ｎｅｔｕｐｉｔａｎｔ）、パロノセトロン（ｐａｌｏｎｏｓｅｔｒｏｎ）、アプレピタント（ａｐｒｅｐｉｔａｎｔ）、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド（ｍｅｔｏｃｌｏｐｒａｍｉｄｅ）、ロラゼパム（ｌｏｒａｚｅｐａｍ）、アルプラゾラム（ａｌｐｒａｚｏｌａｍ）、ハロペリドール、ドロペリドール（ｄｒｏｐｅｒｉｄｏｌ）、ドロナビノール（ｄｒｏｎａｂｉｎｏｌ）、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン（ｇｒａｎｉｓｅｔｒｏｎ）、オンダンセトロン（ｏｎｄａｎｓｅｔｒｏｎ）、ドラセトロン（ｄｏｌａｓｅｔｒｏｎ）、トロピセトロン（ｔｒｏｐｉｓｅｔｒｏｎ）、ＧＣＳＦ、ＰＥＧ－ＧＣＳＦ、エリスロポエチン、エポエチン（ｅｐｏｅｔｉｎ）アルファおよびダルベポエチン（ｄａｒｂｅｐｏｅｔｉｎ）アルファ。本発明の１つの実施形態においては、抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントはペンブロリズマブ（ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂ）と組合される。本発明の１つの実施形態においては、抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントはノボルマブ（ｎｏｖｏｌｕｍａｂ）と組合される。本発明の１つの実施形態においては、抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントはＣＴ－０１１と組合される。本発明の１つの実施形態においては、抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントはＢＭＳ－９３６５５９と組合される。

【００１６】

本発明はまた、２、３、４、５、７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５、１７、１８、１９、２０、２２、２３、２４、２５、２７、２８、２９、３０、３２、３３、３４、３５、３７、３８、３９、４０、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２３４、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２６、４２７、４３４、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４６、４４８、４４９、４５１、４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７、４５８、４５９、４６０、４６１、４６２、４６３および４６４、例えば配列番号２、７、１２、１７、２２、２７、３２および３７からなる群から選択されるアミノ酸配列またはそれらの成熟フラグメント（成熟断片を含むポリペプチドを提供する。本発明はまた、例えば、配列番号１、６、１１、１６、２１、２６、３１、

３６、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５６、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７４、７６、７８、８０、８２、８４、８６、８８、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０２、１０４、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３６、２３８、２４０、２４２、２４４、２４６、２４８、２５０、２５２、２５４、２５６、２５８、２６０、２６２、２６４、２６６、２６８、２７０、２７２、２７４、２７６、２７８、２８０、２８２、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、３０２、３０４、３０６、３０８、３１０、３１２、３１４、３１６、３１８、３２０、３２２、３２４、３２６、３２８、３３０、３３２、３３４、３３６、３３８、３４０、３４２、３４４、３４６、３４８、３５０、３５２、３５４、３５６、３５８、３６０、３６２、３６４、３６６、３６８、３７０、３７２、３７４、３７６、３７８、３８０、３８２、３８４、３８６、３８８、３９０、３９２、３９４、３９６、３９８、４００、４０２および４０４からなる群から選択されるヌクレオチド配列またはそれらの成熟断片を含む、そのようなポリペプチドのいずれかをコードするポリヌクレオチドを提供する。該ポリヌクレオチドを含むベクター（例えば、プラスミド）も本発明に含まれる。宿主細胞（例えば、哺乳類、細菌、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）、下等真核生物、真菌、酵母、ピチア（Ｐｉｃｈｉａ）、ピチア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ））も本発明の一部であり、ここで、該宿主細胞は、本明細書に記載されている抗体、フラグメント、ポリペプチド、ポリヌクレオチドおよび／またはベクターを含む。

【００１７】

本発明はまた、本明細書に記載されている抗体またはそのフラグメント、抗原（例えば、ウイルスペプチド抗原、ウイルス様粒子、腫瘍ペプチド抗原）および医薬上許容される担体を含むワクチンを提供する。

【００１８】

本発明はまた、本明細書に記載されているいずれかのの抗体、フラグメント、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、組成物またはワクチンを含む容器（例えば、プラスチックまたはガラスバイアル）または注射装置（例えば、プレフィルド（予充填）シリンジまたは自動注入装置）を提供する。

【００１９】

本発明はまた、本明細書に記載されている抗ＬＡＧ３抗体または抗原結合性フラグメントまたはワクチンの有効量を、所望によりさらなる治療剤または治療手技（例えば、外科的腫瘍摘出術または抗癌放射線療法）と組合せて、対象に投与することを含む、対象における癌（例えば、骨肉腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、腎臓癌、白血病、腎移行細胞癌、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎臓のラブドイド腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、脳腫瘍、神経膠芽腫、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉性腫瘍、髄芽腫、星細胞腫、退形成性星細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、脈絡叢乳頭腫、真性多血症、血小板血症、特発性筋線維症、軟部組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌または肝臓癌、乳癌または胃癌）の治療方法を提供する。

【００２０】

本発明はまた、本明細書に記載されている抗ＬＡＧ３抗体、フラグメント、組成物、ポリペプチド、ワクチンもしくはポリヌクレオチドまたはその医薬組成物を対象に投与する方法であって、注射装置を使用して該抗体、フラグメント、ポリペプチド、ワクチンまた

はポリヌクレオチドを対象の体内に注射し、所望により、さらなる治療剤をも対象に投与することを含む方法を提供する。

【００２１】

本発明はまた、本明細書に記載されている抗ＬＡＧ３抗体もしくはその抗原結合性フラグメントまたはポリペプチドの製造方法であって、ａ．該抗体もしくはフラグメントの免疫グロブリン鎖または該ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む宿主細胞を、該ポリヌクレオチドの発現に有利な条件下で培地内で培養し、ｂ．所望により、該宿主細胞および／または培地から該抗体、フラグメントまたはポリペプチドを回収することを含む製造方法を提供する。本発明の１つの実施形態においては、該製造方法は、例えば形質転換またはトランスフェクションにより、該ポリヌクレオチドを該宿主細胞内に導入する工程を含む。

【００２２】

本発明はまた、サンプル中のＬＡＧ３ペプチドまたはそのフラグメントの存在を検出するための方法であって、該方法が、本明細書に記載されている抗ＬＡＧ３抗体またはフラグメントとサンプルを接触させ、該抗体またはフラグメントと該ペプチドとの複合体の存在を検出することを含み、該複合体の検出がＬＡＧ３ペプチドの存在を示す、方法を提供する。

【００２３】

詳細な説明

本発明は、本明細書に記載されているとおり、ヒトＬＡＧ３およびカニクイザルＬＡＧ３に対して極めて高いアフィニティを有する抗体およびその抗原結合性フラグメント、例えばＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８またはＡｂ９、ならびにそれらの使用およびそれらの製造方法を提供する。例えば、ＫｉｎＥｘＡアッセイによるヒトＬＡＧ３に対するアフィニティ（K_D）は２ｐＭもの値として測定され、カニクイザルＬＡＧ３に対するアフィニティは低い２桁のｐＭの範囲内である。特に低い等電点（例えば、約６．３）はこれらの抗体の幾つかを特有のものとする。更に、幾つかの抗体は主にループ外（エキストラループ）領域の外側においてＬＡＧ３に結合するが、それらは、ＬＡＧ３／ＭＣＨクラスＩＩ結合を遮断する能力を示す。更に、本発明の抗ＬＡＧ３抗体は、他の関連タンパク質よりも高い度合の、ＬＡＧ３への結合に関する特異性を有する。本明細書に記載されているそのような抗体およびフラグメントは例えば種々の癌および感染症の治療に有用でありうる。

【００２４】

略語

本発明の詳細な説明および実施例の全体にわたって、以下の略語を用いる。

【００２５】

ＡＤＣＣ　抗体依存性細胞傷害；
ＣＤＣ　補体依存性細胞傷害；
ＣＤＲ　Ｋａｂａｔ（カバト）番号付け系を用いて定められた、免疫グロブリン可変領域内の相補性決定領域；
ＣＨＯ　チャイニーズハムスター卵巣；
ＥＣ５０　５０％の効力または結合をもたらす濃度；
ＥＬＩＳＡ　酵素結合イムノソルベントアッセイ；
ＦＲ　抗体フレームワーク領域：ＣＤＲ領域を除く免疫グロブリン可変領域；
ＨＲＰ　ホースラディッシュペルオキシダーゼ；
ＩＣ５０　５０％の抑制をもたらす濃度；
ＩｇＧ　免疫グロブリンＧ；
Ｋａｂａｔ　Ｅｌｖｉｎ　Ａ．Ｋａｂａｔ（（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ　Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．）により開発された免疫グロブ

リンアライメントおよび番号付け系；
ｍＡｂまたはＭａｂまたはＭＡｂ　モノクローナル抗体；
ＰＣＲ　ポリメラーゼ連鎖反応；
Ｖ領域　異なる抗体間で配列が可変性であるＩｇＧ鎖のセグメント。それは軽鎖内のＫａｂａｔ残基１０９および重鎖内の１１３まで伸長する；
ＶＨ　免疫グロブリン重鎖可変領域；
ＶＫ　免疫グロブリンカッパ軽鎖可変領域。

【００２６】

定義

本発明がより容易に理解されうるように、幾つかの科学技術用語を以下に具体的に定義する。本明細書中の他の箇所で特に定義されていない限り、本明細書中で用いる他の全ての科学技術用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般に理解される意味を有する。

【００２７】

添付の特許請求の範囲を含む本明細書において用いる単数形の語は、文脈に明らかに矛盾しない限り、その対応複数対象物を含む。

【００２８】

ＬＡＧ３

本発明の抗体および抗原結合性フラグメントが結合するポリペプチドに関する「ＬＡＧ３」なる語は、ヒトおよびカニクイザル、例えばマカカ・ファシクラリス（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）またはマカカ・ムラッタ（Ｍａｃａｃａ　ｍｕｌａｔｔａ）ＬＡＧ３、ならびにそれらの断片、例えば、シグナルペプチドを欠くそれらの成熟断片を意味する。

【００２９】

本発明の１つの実施形態においては、ヒトＬＡＧ３（リンパ球活性化遺伝子３）のアミノ酸配列は以下のアミノ酸配列を含む。

【化１】

MWEAQFLGLL FLQPLWVAPV KPLQPGAEVP VVWAQEGAPA QLPCSPTIPL QDLSLLRRAG
VTWQHQPDSG PPAAAPGHPL APGPHPAAPS SWGPRPRRYT VLSVGPGGLR SGRLPLQPRV
QLDERGRQRG DFSLWLRPAR RADAGEYRAA VHLRDRALSC RLRLRLGQAS MTASPPGSLR

ASDWVILNCS FSRPDRPASV HWFRNRGQGR VPVRESPHHH LAESFLFLPQ VSPMDSGPWG
CILTYRDGFN VSIMYNLTVL GLEPPTPLTV YAGAGSRVGL PCRLPAGVGT RSFLTAKWTP
PGGGPDLLVT GDNGDFTLRL EDVSQAQAGT YTCHIHLQEQ QLNATVTLAI ITVTPKSFGS
PGSLGKLLCE VTPVSGQERF VWSSLDTPSQ RSFSGPWLEA QEAQLLSQPW QCQLYQGERL
LGAAVYFTEL SSPGAQRSGR APGALPAGHL LLFLILGVLS LLLLVTGAFG FHLWRRQWRP
RRFSALEQGI HPPQAQSKIE ELEQEPEPEP EPEPEPEPEP EPEQL

【００３０】

（配列番号４４３）：Ｕｎｉｐｒｏｔアクセッション番号Ｐ１８６２７も参照されたい。

【００３１】

本発明の１つの実施形態においては、マウスＬＡＧ３のアミノ酸配列は以下のアミノ酸配列を含む。

【化２】

MREDLLLGFL LLGLLWEAPV VSSGPGKELP VVWAQEGAPV HLPCSLKSPN LDPNFLRRGG
VIWQHQPDSG QPTPIPALDL HQGMPSPRQP APGRYTVLSV APGGLRSGRQ PLHPHVQLEE
RGLQRGDFSL WLRPALRTDA GEYHATVRLP NRALSCSLRL RVGQASMIAS PSGVLKLSDW
VLLNCSFSRP DRPVSVHWFQ GQNRVPVYNS PRHFLAETFL LLPQVSPLDS GTWGCVLTYR
DGFNVSITYN LKVLGLEPVA PLTVYAAEGS RVELPCHLPP GVGTPSLLIA KWTPPGGGPE
LPVAGKSGNF TLHLEAVGLA QAGTYTCSIH LQGQQLNATV TLAVITVTPK SFGLPGSRGK
LLCEVTPASG KERFVWRPLN NLSRSCPGPV LEIQEARLLA ERWQCQLYEG QRLLGATVYA
AESSSGAHSA RRISGDLKGG HLVLVLILGA LSLFLLVAGA FGFHWWRKQL LLRRFSALEH
GIQPFPAQRK IEELERELET EMGQEPEPEP EPQLEPEPRQ L

【００３２】

（配列番号４４４）；Ｕｎｉｐｒｏｔアクセッション番号Ｑ６１７９０も参照されたい。

【００３３】

本発明の１つの実施形態においては、カニクイザルＬＡＧ３のアミノ酸配列は以下のアミノ酸配列を含む。

【化３】

MWEAQFLGLL FLQPLWVAPV KPPQPGAEIS VVWAQEGAPA QLPCSPTIPL QDLSLLRRAG
VTWQHQPDSG PPAXAPGHPP VPGHRPAAPY SWGPRPRRYT VLSVGPGGLR SGRLPLQPRV
QLDERGRQRG DFSLWLRPAR RADAGEYRAT VHLRDRALSC RLRLRVGQAS MTASPPGSLR
TSDWVILNCS FSRPDRPASV HWFRSRGQGR VPVQGSPHHH LAESFLFLPH VGPMDSGLWG
CILTYRDGFN VSIMYNLTVL GLEPATPLTV YAGAGSRVEL PCRLPPAVGT QSFLTAKWAP
PGGGPDLLVA GDNGDFTLRL EDVSQAQAGT YICHIRLQGQ QLNATVTLAI ITVTPKSFGS
PGSLGKLLCE VTPASGQEHF VWSPLNTPSQ RSFSGPWLEA QEAQLLSQPW QCQLHQGERL
LGAAVYFTEL SSPGAQRSGR APGALRAGHL PLFLILGVLF LLLLVTGAFG FHLWRRQWRP
RRFSALEQGI HPPQAQSKIE ELEQEPELEP EPELERELGP EPEPGPEPEP EQL

【００３４】

（配列番号４４５）；ＮＣＢＩ参照番号ＸＰ＿００５５７００１１．１も参照されたい。

【００３５】

ヒト、マウスおよびカニクイザルＬＡＧ３の成熟配列、すなわち、シグナルペプチドの除去の後の配列は、配列番号４４３、４４４または４４５のアミノ酸１～２８を含む。

【００３６】

ＬＡＧ３配列は、例えば、保存された突然変異または非保存領域内の突然変異を有することによって異なることが可能であり、例えば、この場合、ＬＡＧ３は配列番号４４３または４４５のＬＡＧ３と実質的に同じ生物学的機能を有する。例えば、ＬＡＧ３の生物学的機能は、主要組織適合複合体（ＭＨＣ）クラスＩＩ分子に結合すること、およびホモ二量体を形成することである。

【００３７】

個々のＬＡＧ３配列は、一般に、アミノ酸配列において、配列番号４４３もしくは４４５のＬＡＧ３または他のアイソフォームに対して少なくとも９０％同一である。ある場合には、ＬＡＧ３は配列番号４４３もしくは４４５のＬＡＧ３または他のアイソフォームもしくは変異体に対して少なくとも９５％または更には少なくとも９６％、９７％、９８％または９９％同一でありうる。ある実施形態においては、ＬＡＧ３配列は、配列番号４４３もしくは４４５のいずれかのＬＡＧ３または他のアイソフォームもしくは変異体と比較した場合に１０個以下のアミノ酸相違を示す。ある実施形態においては、ＬＡＧ３は、配列番号４４３もしくは４４５のＬＡＧ３または他のアイソフォームもしくは変異体と比較した場合に５個以下または更には４個以下、３個以下、２個以下または１個以下のアミノ酸相違を示しうる。同一性（％）は、本明細書に記載されているとおりに決定されうる。

【００３８】

抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメント

本発明は、ＬＡＧ３［例えば、ヒトおよび／またはカニクイザル、例えばマカカ・ファシクラリス（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）またはマカカ・ムラッタ（Ｍａｃａｃａ　ｍｕｌａｔｔａ）ＬＡＧ３］に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメント、例えば４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９、２２Ｄ２、例えばＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８またはＡｂ９を提供し、また、そのような抗体またはフラグメントの使用を提供する。本発明の１つの実施形態においては、該抗体またはフラグメントは抗体である。

【００３９】

本明細書中で用いる抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントは、ヒトまたはカニクイザルＬＡＧ３に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメントを意味する。与えられた配列（この場合は、ヒトまたはカニクイザルＬＡＧ３のエピトープ）を含むポリペプチドに抗体が特異的に結合すると言えるのは、それが、ＬＡＧ３配列を含むポリペプチドには約１ｎＭのＫＤまたはより高いアフィニティ（例えば、１ｎＭ～２ｐＭ、１ｎＭ、１００ｐＭ、１０ｐＭまたは２ｐＭ）で結合するが、該配列を欠くタンパク質には結合しない場合である。例えば、ヒトまたはカニクイザルＬＡＧ３を含むポリペプチドに特異的に結合する抗体または抗原結合性フラグメントはヒトまたはカニクイザルＬＡＧ３のＦＬＡＧ（登録商標）タグ付き形態に結合しうるが、ＬＡＧ３エピトープを欠く他のＦＬＡＧ（登録商標）タグ付きタンパク質には結合しない。

【００４０】

本発明は抗ＬＡＧ３抗体およびその使用方法を含む。本明細書中で用いる「抗体」なる語は、所望の生物活性を示す任意の形態の抗体を意味する。したがって、それは最も広い意味で用いられ、特に、所望の生物活性を示すモノクローナル抗体（完全長モノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、キメラ抗体およびラクダ化単一ドメイン抗体を含むが、これらに限定されるものではない。

【００４１】

本発明は親抗ＬＡＧ抗体およびその抗原結合性フラグメントならびにそれらの使用方法を含む。「親抗体およびその抗原結合性フラグメント」は、意図される使用のために修飾可能な抗体およびフラグメント、例えば、ヒト治療用抗体またはフラグメントとしての使用のための抗体のヒト化体である。

【００４２】

本発明は抗ＬＡＧ３抗原結合性フラグメントおよびその使用方法を含む。本明細書中で用いる「抗体フラグメント」または「抗原結合性フラグメント」は、特に示されていない限り、抗体の抗原結合性フラグメント、すなわち、完全長抗体により結合される抗原に特異的に結合する能力を保有する抗体フラグメント、例えば、１以上のＣＤＲ領域を保有するフラグメントを意味する。抗原結合性フラグメントの例には、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$およびＦｖフラグメント；ジアボディ；一本鎖抗体分子、例えばｓｃＦｖ；ならびに抗体フラグメントから形成される多重特異性抗体およびナノボディが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【００４３】

本発明は抗ＬＡＧ３　Ｆａｂフラグメントおよびその使用方法を含む。「Ｆａｂフラグメント」は１個の軽鎖ならびに１個の重鎖の可変領域およびC_H1から構成される。Ｆａｂ分子の重鎖は別の重鎖分子とはジスルフィド結合を形成し得ない。「Ｆａｂフラグメント」は抗体のパパイン切断の産物でありうる。

【００４４】

本発明は、抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメント（Ｆｃ領域を含む）ならびにそれらの使用方法を含む。「Ｆｃ」領域は、抗体のC_H1およびC_H2ドメインを含む２個の重鎖フラグメントを含有する。それらの２個の重鎖フラグメントは２以上のジスルフィド結合により、およびC_H3ドメインの疎水性相互作用により結合している。

【００４５】
本発明は抗ＬＡＧ３　Ｆａｂ’フラグメントおよびその使用方法を含む。「Ｆａｂ’フラグメント」は１個の軽鎖、ならびにV_HドメインおよびC_H１ドメインを含有する１個の重鎖の部分または断片、ならびにC_H１およびC_H２ドメイン間の領域を含有し、その結果、２個のＦａｂ’フラグメントの、２個の重鎖間で鎖間ジスルフィド結合が形成されてＦ（ａｂ’）$_2$分子を形成しうる。
【００４６】
本発明は抗ＬＡＧ３　Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメントおよびその使用方法を含む。「Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメント」は、２個の軽鎖、ならびにC_H１およびC_H２ドメイン間の定常領域の部分を含有する２個の重鎖を含有し、その結果、それらの２個の重鎖の間で鎖間ジスルフィド結合が形成される。したがって、Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメントは、それらの２個の重鎖の間のジスルフィド結合により連結された２個のＦａｂ’フラグメントから構成される。「Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメント」は抗体のペプシン切断の産物でありうる。
【００４７】
本発明は抗ＬＡＧ３　Ｆｖフラグメントおよびその使用方法を含む。「Ｆｖ領域」は重鎖および軽鎖の両方からの可変領域を含むが、定常領域を欠いている。
【００４８】
本発明は抗ＬＡＧ３　ｓｃＦｖフラグメントおよびその使用方法を含む。「一本鎖Ｆｖ」または「ｓｃＦｖ」抗体なる語は、抗体のV_HおよびV_Lドメインを含む抗体フラグメントであって、これらのドメインが単一ポリペプチド鎖内に存在するものを意味する。一般に、Ｆｖポリペプチドは更に、抗原結合のための所望の構造をｓｃＦｖが形成することを可能にする、V_HおよびV_Lドメイン間のポリペプチドリンカーを含む。ｓｃＦｖの総説としては、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ（１９９４）ＴＨＥ　ＰＨＡＲＭＡＣＯＬＯＧＹ　ＯＦ　ＭＯＮＯＣＬＯＮＡＬ　ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ，ｖｏｌ．１１３，ＲｏｓｅｎｂｕｒｇおよびＭｏｏｒｅ編，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ｐｐ．２６９－３１５を参照されたい。また、国際特許出願公開番号ＷＯ　８８／０１６４９ならびに米国特許第４，９４６，７７８号および第５，２６０，２０３号を参照されたい。
【００４９】
本発明は抗ＬＡＧ３ドメイン抗体およびその使用方法を含む。「ドメイン抗体」は、重鎖の可変領域または軽鎖の可変領域のみを含有する免疫学的に機能性の免疫グロブリンフラグメントである。幾つかの場合には、２以上のV_H領域がペプチドリンカーにより共有結合されて２価ドメイン抗体を形成する。２価ドメイン抗体の、２個のV_H領域は、同じまたは異なる抗原を標的化しうる。
【００５０】
本発明は抗ＬＡＧ３二価抗体およびその使用方法を含む。「二価抗体」は２個の抗原結合部位を含む。幾つかの場合には、それらの２個の結合部位は同じ抗原特異性を有する。しかし、二価抗体は二重特異性でありうる（後記を参照されたい）。
【００５１】
本発明は抗ＬＡＧ３ラクダ化単一ドメイン抗体およびその使用方法を含む。ある実施形態においては、本明細書における抗体はラクダ化単一ドメイン抗体をも含む。例えば、Ｍｕｙｌｄｅｒｍａｎｓら（２００１）Ｔｒｅｎｄｓ　Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｃｉ．２６：２３０；Ｒｅｉｃｈｍａｎｎら（１９９９）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．２３１：２５；ＷＯ　９４／０４６７８；ＷＯ　９４／２５５９１；米国特許第６，００５，０７９号を参照されたい。１つの実施形態においては、本発明は、単一ドメイン抗体が形成されるように修飾を有する２個のV_Hドメインを含む単一ドメイン抗体を提供する。
【００５２】
本発明は抗ＬＡＧ３ジアボディおよびその使用方法を含む。本明細書中で用いる「ジアボディ」なる語は、２個の抗原結合部位を有する小さな抗体フラグメントを意味し、該フラグメントは、同一ポリペプチド鎖内で軽鎖可変ドメイン（V_L）に連結された重鎖可変ドメイン（ＶＨ）（V_H－V_LまたはV_L－V_H）を含む。同一鎖上で２個のドメイン間

のペア形成を可能にするには短すぎるリンカーを使用することにより、それらのドメインは別の鎖の相補的ドメインとペア形成することを強要され、２個の抗原結合部位を生成する。ジアボディは、例えばＥＰ　４０４，０９７；ＷＯ　９３／１１１６１；およびＨｏｌｌｉｎｇｅｒら（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ　Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９０：６４４４－６４４８に、より詳細に記載されている。操作された抗体変異体の総説としては、全般的には、ＨｏｌｌｉｇｅｒおよびＨｕｄｓｏｎ（２００５）Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２３：１１２６－１１３６を参照されたい。

【００５３】

典型的には、何らかの方法で修飾された本発明の抗体または抗原結合性フラグメントは、活性がモル基準で表された場合、（親抗体と比較した場合に）そのＬＡＧ３［例えば、ヒトおよび／またはカニクイザル、例えばマカカ・ファシクラリス（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）またはマカカ・ムラッタ（Ｍａｃａｃａ　ｍｕｌａｔｔａ）ＬＡＧ３］結合活性の少なくとも１０％を保有する。好ましくは、本発明の抗体または抗原結合性フラグメントは親抗体としてのＬＡＧ３［例えば、ヒトおよび／またはカニクイザル、例えばマカカ・ファシクラリス（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）またはマカカ・ムラッタ（Ｍａｃａｃａ　ｍｕｌａｔｔａ）ＬＡＧ３］結合活性の少なくとも２０％、５０％、７０％、８０％、９０％、９５％または１００％またはそれ以上を保有する。また、本発明の抗体または抗原結合性フラグメントは、その生物活性を実質的に改変しない保存的または非保存的アミノ酸置換（抗体の「保存的変異体」または「機能性保存変異体」と称される）を含みうると意図される。

【００５４】

本発明は、単離された抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）ならびにそれらの使用方法、ならびにそれらの単離されたポリペプチド免疫グロブリン鎖、ならびにそのようなポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチド、ならびにそのようなポリヌクレオチドを含む単離されたベクターを含む。「単離（された）」抗体またはその抗原結合性フラグメント、ポリペプチド、ポリヌクレオチドおよびベクターは、それらが産生された細胞または細胞培養からの他の生物学的分子を少なくとも部分的に含有しない。そのような生物学的分子には、核酸、タンパク質、脂質、炭水化物、または細胞残渣および増殖培地のような他の物質が含まれる。単離された抗体または抗原結合性フラグメントは更に、宿主細胞からの又はその増殖培地の生物学的分子のような発現系成分を少なくとも部分的に含有しない。一般に、「単離（された）」なる語は、そのような生物学的分子の完全な非存在、または水、バッファーもしくは塩の非存在、または該抗体もしくはフラグメントを含む医薬製剤の成分を意味するものではない。

【００５５】

本発明はモノクローナル抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメントを含む。また、本発明は、多量（ｐｌｕｒａｌｉｔｙ）の単離されたモノクローナル抗体を含むモノクローナル組成物を含む。本明細書中で用いる「モノクローナル抗体」なる語は実質的に均一な抗体の集団を意味し、すなわち、該集団を構成する抗体分子は、僅かな量で存在しうる考えられうる自然突然変異以外は、アミノ酸配列において同一である。組成物中の「多量」のそのようなモノクローナル抗体およびフラグメントは、例えばマウスまたはヒトのような宿主生物の血液における、天然に通常存在するものを上回る、同一の（すなわち、前記のとおり、僅かな量で存在しうる考えられうる自然突然変異以外はアミノ酸配列において同一の）抗体およびフラグメントの濃度に関するものである。これとは対照的に、通常の（ポリクローナル）抗体調製物は、典型的には、異なるエピトープに対して特異的であることが多い可変ドメイン、特にＣＤＲ内に異なるアミノ酸配列を有する多数の異なる抗体を含む。修飾語「モノクローナル」は、実質的に均一な抗体集団から得られるという該抗体の特性を示しており、いずれかの特定の方法による該抗体の製造を要するとは解釈されない。例えば、本発明に従い使用されるモノクローナル抗体は、Ｋｏｈｌｅｒら（

１９７５）Ｎａｔｕｒｅ ２５６，４９５により最初に記載されたハイブリドーマ法により製造可能であり、あるいは組換えＤＮＡ法（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号を参照されたい）により製造可能である。また、「モノクローナル抗体」は、例えば、Ｃｌａｃｋｓｏｎら（１９９１）Ｎａｔｕｒｅ ３５２：６２４－６２８およびＭａｒｋｓら（１９９１）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ ２２２：５８１－５９７に記載されている技術を用いて、ファージ抗体ライブラリーから単離されうる。Ｐｒｅｓｔａ（２００５）Ｊ．Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１６：７３１も参照されたい。

【００５６】

本発明は抗ＬＡＧ３キメラ抗体（例えば、ヒト定常ドメイン／マウス可変ドメイン）およびその使用方法を含む。本明細書中で用いる「キメラ抗体」は、第１抗体からの可変ドメインと第２抗体からの定常ドメインとを有する抗体であり、ここで、第１抗体および第２抗体は異なる種からのものである（米国特許第４，８１６，５６７号およびＭｏｒｒｉｓｏｎら，（１９８４）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８１：６８５１－６８５５）。典型的には、可変ドメインはげっ歯類のような実験動物からの抗体（「親抗体」）から得られ、定常ドメイン配列はヒト抗体から得られ、その結果、生じるキメラ抗体は、ヒト対象において有害な免疫応答を惹起する可能性が、親（例えば、マウス）抗体より低いであろう。

【００５７】

本発明は抗ＬＡＧ３ヒト化抗体およびその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化されたマウス抗体）ならびにそれらの使用方法を含む。本明細書中で用いる「ヒト化抗体」なる語は、ヒト抗体および非ヒト（例えば、マウスまたはラット）抗体の両方からの配列を含有する抗体の形態を意味する。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも１つ、典型的には２つの可変ドメインの実質的に全部を含み、ここで、超可変ループの全部または実質的に全部は非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、フレームワーク（ＦＲ）領域の全部または実質的に全部はヒト免疫グロブリン配列のものである。ヒト化抗体は、所望により、ヒト免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の少なくとも一部を含みうる。

【００５８】

本発明は抗ＬＡＧ３完全ヒト抗体およびその抗原結合性フラグメントならびにそれらの使用方法を含む。「完全ヒト抗体」なる語は、ヒト免疫グロブリンタンパク質配列のみを含む抗体を意味する。完全ヒト抗体は、マウスにおいて、マウス細胞において、あるいはマウス細胞に由来するハイブリドーマにおいて産生された場合には、マウス炭水化物鎖を含有しうる。同様に、「マウス抗体」は、マウス免疫グロブリン配列のみを含む抗体を意味する。あるいは、完全ヒト抗体は、ラットにおいて、ラット細胞において、あるいはラット細胞に由来するハイブリドーマにおいて産生された場合には、ラット炭水化物鎖を含有しうる。同様に、「ラット抗体」は、ラット免疫グロブリン配列のみを含む抗体を意味する。本発明の１つの実施形態においては、完全ヒト抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントは、完全ヒト免疫グロブリン遺伝子を有するように遺伝的に修飾されたトランスジェニック動物、例えばマウス（例えば、ＨＵＭＡＢマウス、例えば、米国特許第５，５４５，８０６号、第５，５６９，８２５号、第５，６２５，１２６号、第５，６３３，４２５号、第５，６６１，０１６号、第５，７７０，４２９号、第５，７８９，６５０号、第５，８１４，３１８号、第５，８７４，２９９号および第５，８７７，３９７号、ならびにＨａｒｄｉｎｇら，（１９９５）Ａｎｎ．ＮＹ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．７６４：５３６ ５４６を参照されたい；またはＸＥＮＯＭＯＵＳＥ、例えば、Ｇｒｅｅｎら，１９９９，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２３１：１１－２３を参照されたい）からの単離産物、または抗ＬＡＧ３完全ヒト抗体もしくはその抗原結合性フラグメントの免疫グロブリン鎖を発現するファージもしくはウイルスからの単離産物である。

【００５９】

一般に、基本的な抗体構造単位は四量体を含む。各四量体は、ポリペプチド鎖の、２つの同一ペアを含み、各ペアは１つの「軽」鎖（約２５ｋＤａ）および１つの「重」鎖（約５０～７０ｋＤａ）を有する。各鎖のアミノ末端部分は、主に抗原認識をもたらす約１０

０～１１０個またはそれ以上のアミノ酸の可変領域を含む。重鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能を主にもたらす定常領域を定めうる。典型的には、ヒト軽鎖はカッパおよびラムダ軽鎖として分類される。更に、ヒト重鎖は、典型的には、ミュー、デルタ、ガンマ、アルファまたはイプシロンとして分類され、それぞれＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ、ＩｇＡおよびＩｇＥとしての、抗体のアイソタイプを定める。軽鎖および重鎖においては、可変領域および定常領域は約１２個以上のアミノ酸の「Ｊ」領域により連結されており、重鎖は約１０個以上のアミノ酸の「Ｄ」領域をも含む。全般的には、Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｃｈ．７（Ｐａｕｌ，Ｗ．編，２ｎｄ ｅｄ．Ｒａｖｅｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｎ．Ｙ．（１９８９））を参照されたい。

【００６０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体は、定常領域を含む２つの重鎖と２つの軽鎖とを有する完全四量体構造を含む。

【００６１】

各軽／重鎖ペアの可変領域は抗体結合部位を形成する。したがって、一般に、無傷抗体は２つの結合部位を有する。二官能性または二重特異性抗体の場合を除き、それらの２つの結合部位は一般に同じである。

【００６２】

典型的には、重鎖および軽鎖の両方の可変ドメインは、比較的保存されたフレームワーク領域（ＦＲ）内に位置する、相補性決定領域（ＣＤＲ）とも称される３つの超可変領域を含む。ＣＤＲは、通常、特定のエピトープへの結合が可能になるように、フレームワーク領域により整列されている。一般に、Ｎ末端からＣ末端方向に、軽鎖および重鎖可変ドメインの両方はＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３およびＦＲ４を含む。各ドメインへのアミノ酸の帰属は、一般に、Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｋａｂａｔら；Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．；５^{ｔｈ} ｅｄ．；ＮＩＨ Ｐｕｂｌ．Ｎｏ．９１－３２４２（１９９１）；Ｋａｂａｔ（１９７８）Ａｄｖ．Ｐｒｏｔ．Ｃｈｅｍ．３２：１－７５；Ｋａｂａｔら（１９７７）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５２：６６０９－６６１６；Ｃｈｏｔｈｉａら（１９８７）Ｊ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７またはＣｈｏｔｈｉａら（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４２：８７８－８８３の定義に基づいている。

【００６３】

本明細書中で用いる「超可変領域」なる語は、抗原結合をもたらす、抗体またはその抗原結合性フラグメントのアミノ酸残基を意味する。超可変領域は「相補性決定領域」または「ＣＤＲ」（すなわち、軽鎖可変ドメイン内のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３ならびに重鎖可変ドメイン内のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３）からのアミノ酸残基を含む。Ｋａｂａｔら（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．；Ｊｏｈｎｓｏｎら（２００１）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２００１；２９（１）：２０５－２０６（配列により抗体のＣＤＲ領域を定めている）を参照されたい。また、ＣｈｏｔｈｉａおよびＬｅｓｋ（１９８７）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７；Ｃｈｏｔｈｉａら，Ｎａｔｕｒｅ ３４２，８７７（１９８９）ならびにＴｒａｍｏｎｔａｎｏら，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５，１７５（１９９０）（構造により抗体のＣＤＲ領域を定めている）も参照されたい。また、Ｍａｃａｌｌｕｍら，Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．１９９６ Ｏｃｔ．１１；２６２（５）：７３２－４５も参照されたい。本明細書中で用いる「フレームワーク」または「ＦＲ」残基なる語は、ＣＤＲ残基として本明細書中で定義されている超可変領域残基以外の可変ドメイン残基を意味する。

【００６４】

本発明の範囲は、配列番号７、１７、２７および／もしくは３７の免疫グロブリン軽鎖

からのＣＤＲの任意の組合せを有する、ならびに／または配列番号２、１２、２２および３２からの免疫グロブリン重鎖からのＣＤＲの任意の組合せを有する、ＬＡＧ３に特異的に結合する抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメントを含み、ここで、該ＣＤＲはＫａｂａｔおよびＣｈｏｔｈｉａ（前記を参照されたい）により定められているとおりである。

【００６５】

「相同性」は、最適にアライメント（整列）された２つのポリヌクレオチド配列間または２つのポリペプチド配列間の配列類似性を意味する。それらの２つの比較される配列の両方における位置が同一塩基またはアミノ酸単量体サブユニットにより占拠されている場合、例えば、２つのＤＮＡ分子のそれぞれにおける位置がアデニンにより占拠されている場合、該分子はその位置において相同である。相同性の割合（％）は、２つの配列により共有される相同位置の数を、比較される位置の総数で割り算し、１００を掛け算したものである。例えば、２つの配列における位置の１０個中６個が、それらの配列が最適にアライメントされた場合に、一致（マッチ）している又は相同である場合、それらの２つの配列は６０％相同である。一般に、該比較は、最大相同性（％）を与えるように２つの配列がアライメントされた場合に行われる。

【００６６】

「単離された核酸分子」または「単離されたポリヌクレオチド」（例えば、ＤＮＡまたはＲＮＡ）は、該単離ポリヌクレオチドが天然で見出される場合のポリヌクレオチドの全部または一部を伴っておらず、あるいはそれが天然で連結していないポリヌクレオチドに連結している。本開示の目的においては、特定のヌクレオチド配列を「含む核酸分子」は無傷染色体を含まない、と理解されるべきである。特定されている核酸配列を「含む」単離された核酸分子は、特定されている配列に加えて、１０個まで又は更には２０個まで又はそれ以上の他のタンパク質またはその一部もしくは断片のコード配列を含むことが可能であり、あるいは、挙げられている核酸配列のコード領域の発現を制御する機能的に連結された調節配列を含むことが可能であり、および／あるいは、ベクター配列を含むことが可能である。後記のとおり、本発明は、本明細書に記載されている免疫グロブリン鎖のいずれかをコードする単離されたポリヌクレオチドを含む。

【００６７】

本明細書中で用いる「制御配列」なる語は、特定の宿主生物における機能的に連結されたコード配列の発現に必要なＤＮＡ配列を意味する。原核生物に適した制御配列には、例えば、プロモーター、所望により、オペレーター配列、およびリボソーム結合部位が含まれる。真核細胞はプロモーター、ポリアデニル化シグナルおよびエンハンサーを用いることが公知である。

【００６８】

核酸またはポリヌクレオチドが「機能的に連結」されていると言えるのは、それが別の核酸配列に対して機能的な関係で配置されている場合である。例えば、プレ配列または分泌リーダーのＤＮＡがポリペプチドのＤＮＡに機能的に連結されていると言えるのは、それが、該ポリペプチドの分泌に関与するプレタンパク質として発現される場合であり、プロモーターまたはエンハンサーがコード配列に機能的に連結されていると言えるのは、それが該配列の転写に影響を及ぼす場合であり、あるいはリボソーム結合部位がコード配列に機能的に連結されていると言えるのは、翻訳を促進するようにそれが位置している場合である。一般に（しかし常にそうである必要はないが）、「機能的に連結（されている）」は、連結されているそれらのＤＮＡ配列が連続的であり、分泌リーダーの場合には、連続的であり、かつ、リーディングフレームが一致していることを意味する。しかし、エンハンサーは連続的である必要はない。連結は簡便な制限部位における連結により達成される。そのような部位が存在しない場合には、通常の慣例に従って合成オリゴヌクレオチドアダプターまたはリンカーが使用される。

【００６９】

本明細書中で用いる「細胞」および「細胞系」なる表現は互換的に用いられ、全てのそ

のような表示は後代を含む。したがって、「形質転換体」および「形質転換細胞」なる語は、導入（トランスファー）の数には無関係に、初代対象細胞、およびそれに由来する培養を含む。また、意図的な又は故意でない突然変異のため、全ての後代は厳密に同一のＤＮＡ含量を有するわけではないと理解される。元の形質転換細胞においてスクリーニングされたものと同じ機能または生物活性を有する突然変異体後代も含まれる。異なる名称が意図される場合、それは文脈から明らかであろう。

【００７０】

本明細書中で用いる「ポリメラーゼ連鎖反応」または「ＰＣＲ」は、例えば米国特許第４，６８３，１９５号に記載されているとおり、特定の核酸配列、ＲＮＡおよび／またはＤＮＡを増幅する方法または技術を意味する。一般に、関心領域の末端またはその向こうからの配列情報を用いて、オリゴヌクレオチドプライマーを設計する。これらのプライマーは、増幅すべき鋳型の逆鎖と配列において同一または類似であろう。それらの２つのプライマーの５’末端ヌクレオチドは、増幅される物質の末端と一致しうる。ＰＣＲは、特異的ＲＮＡ配列、全ゲノムＤＮＡからの特異的ＤＮＡ配列、および全細胞ＲＮＡから転写されたｃＤＮＡ、バクテリオファージまたはプラスミド配列などを増幅するために用いられうる。全般的には、Ｍｕｌｌｉｓら，（１９８７）Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｓｙｍｐ．Ｑｕａｎｔ．Ｂｉｏｌ．５１：２６３；Ｅｒｌｉｃｈ編，（１９８９）ＰＣＲ ＴＥＣＨＮＯＬＯＧＹ（Ｓｔｏｃｋｔｏｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｎ．Ｙ．）を参照されたい。本明細書中で用いるＰＣＲは、プライマーとしての既知核酸と核酸の特異的断片を増幅し又は生成させるための核酸ポリメラーゼとの使用を含む、核酸試験サンプルを増幅するための核酸ポリメラーゼ反応法の一例（しかし唯一の例ではない）とみなされる。

【００７１】

本明細書中で用いる「生殖系列配列」は未再構成免疫グロブリンＤＮＡ配列の配列を意味する。いずれかの適当な未再構成免疫グロブリン配列源が用いられうる。ヒト生殖系列配列は、例えば、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ ａｎｄ Ｍｕｓｃｕｌｏｓｋｅｌｅｔａｌ ａｎｄ Ｓｋｉｎ Ｄｉｓｅａｓｅｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈのウェブサイト上でＪＯＩＮＳＯＬＶＥＲ生殖系列データベースから得られうる。マウス生殖系列配列は、例えば、Ｇｉｕｄｉｃｅｌｌｉら，（２００５）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．３３：Ｄ２５６－Ｄ２６１に記載されているとおりに得られうる。

【００７２】

典型的な抗ＬＡＧ３抗体の物理的および機能的特性

本発明は、抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）、ならびに疾患の治療または予防における該抗体またはその抗原結合性フラグメントの使用方法を提供する。１つの実施形態においては、本発明は、マウスまたはヒト化抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメント、ならびに疾患の治療または予防における該抗体またはその抗原結合性フラグメントの使用方法を提供する。１つの実施形態においては、本発明は、拮抗性（アンタゴニスト）抗ＬＡＧ３抗体、および疾患の治療または予防における該抗体またはその抗原結合性フラグメントの使用方法を提供する。

【００７３】

本明細書においては、特定の軽鎖と特定の重鎖とを含む抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントは「軽鎖／重鎖」と称されうる。例えば、４５ＡＧＸ＿２２Ｄ２＿ＶＬ３軽鎖とヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ．２２Ｄ２ ＶＨ６ Ｎ５４Ｄ重鎖とを含む抗体は「４５ＡＧＸ＿２２Ｄ２＿ＶＬ３／ヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ．２２Ｄ２ ＶＨ６ Ｎ５４Ｄ」と称されうる。

【００７４】

本発明の「抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント」は、ＬＡＧ３（例えば、ヒトまたはカニクイザルＬＡＧ３）に特異的に結合する、本明細書に記載されている任

意の抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０，１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）を含む。そのような抗体およびフラグメントは、ＬＡＧ３に特異的に結合する、本明細書に記載されているマウスもしくはヒト化軽鎖および重鎖またはそのような鎖の変異体の任意の組合せを有するヒト化抗体およびフラグメントを含む。そのような抗体およびフラグメントは、ＬＡＧ３に特異的に結合する、本明細書に記載されているマウスまたはヒト化鎖のＣＤＲ（例えば、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、ＣＤＲ－Ｌ３、ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３）またはそのようなＣＤＲの変異体のいずれか１以上を含む任意の抗体またはフラグメントを含む。更に、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントは、本明細書に記載されている抗体およびフラグメントが結合するのと同じＬＡＧ３内のエピトープに結合する任意の抗体またはその抗原結合性フラグメント、ならびにＬＡＧ３結合に関して（部分的または完全に）交差遮断する又は本明細書に記載されている抗体もしくはフラグメントにより（部分的または完全に）交差遮断される任意の抗体または抗原結合性フラグメント、ならびにそれらの任意の変異体を含む。本発明の特定の実施形態は、マウス免疫グロブリン鎖のみ又はヒト化免疫グロブリン鎖のみを含む、および／または、該免疫グロブリン鎖またはＣＤＲが全て、直接的または間接的に、同じ元のマウスクローンに由来する、抗体およびフラグメント、すなわち、ヒト化４Ａ１０重鎖とペア形成したヒト化４Ａ１０軽鎖、ヒト化１９Ｅ８重鎖とペア形成したヒト化１９Ｅ８軽鎖、ヒト化１１Ｃ９重鎖とペア形成したヒト化１１Ｃ９軽鎖、またはヒト化２２Ｄ２重鎖とペア形成したヒト化２２Ｄ２軽鎖、あるいはマウス４Ａ１０重鎖とペア形成したマウス４Ａ１０軽鎖、マウス１９Ｅ８重鎖とペア形成したマウス１９Ｅ８軽鎖、マウス１１Ｃ９重鎖とペア形成したマウス１１Ｃ９軽鎖、またはマウス２２Ｄ２重鎖とペア形成したマウス２２Ｄ２軽鎖を含む。これらの抗体およびフラグメントは、それらの使用（例えば、前記に記載されているもの）と共に、本発明の一部である。

【００７５】

本明細書に記載されている交差遮断性抗体およびその抗原結合性フラグメントは、結合アッセイ（例えば、バイオレイヤーインターフェロメトリー（ＢＬＩ；例えば、ＦＯＲＴＥＢＩＯ　ＯＣＴＥＴ結合アッセイ；Ｐａｌｌ　ＦｏｒｔｅＢｉｏ　Ｃｏｒｐ；Ｍｅｎｌｏ　Ｐａｒｋ，ＣＡ）、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）、ＢＩＡＣｏｒｅ、ＥＬＩＳＡ、フローサイトメトリー）において、本明細書に具体的に記載されている抗体またはフラグメント、例えばＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２のいずれかがＬＡＧ３への結合を遮断するそれらの能力に基づいて特定されうる。例えば、本発明の１つの実施形態においては、ＢＬＩを使用する場合に、光ファイバープローブの先端をリガンド（例えば、ＬＡＧ３）でコーティングし、バイオセンサーとして作用させ、この場合、抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントの、ＬＡＧ３への結合は、ＬＡＧ３に結合したプローブ層および内部参照層からの反射白色光の干渉パターンを変化させる。このシフト（変化）はＬＡＧ３／抗ＬＡＧ３結合を示す。本発明の１つの実施形態においては、ＬＡＧ３でコーティングされた先端を、例えば９６ウェルまたは３８４ウェルプレートのウェル内で、抗体または抗原結合性フラグメントを含有するアナライトの溶液に浸漬する。本発明の１つの実施形態においては、該プレートを読取り中に振とうしてオービタル・フロー（ｏｒｂｉｔａｌ　ｆｌｏｗ）を生成させる。該アッセイを読取るために、白色光をファイバーの長さの方向に下に向ける。前記のとおり、該先端のＬＡＧ３を含有する固定化表面および参照層に反射する光の間の干渉は、ファイバーを通って上へ戻ってくる光の特徴的パターンを生成する。分子が該固定化センサー表面に結合するにつれて、そのパターンは結合の度合に比例して変化する。例えば、ＢＬＩプローブまたはプレート上にＬＡＧ３（例えば、ヒトＬＡＧ３）タンパク質を固定化し、参照抗ＬＡＧ３抗体またはフラグメントを（例えば、飽和濃度で）ＬＡＧ３に結合させ、試験抗ＬＡＧ３抗体またはフラグメントを加えるアッセイが用いられうる。ついで、ＬＡＧ３結合に関して試験抗体が参照抗体

と競合する能力を測定する。ＢＬＩ方式においては、ＬＡＧ３複合体の光干渉をモニターして、試験抗体が参照抗体と有効に競合するかどうかを決定する。例えば、経時的な数ナノメートルの光波長シフトをモニターし、ここで、シフトは試験抗体の追加的結合および交差遮断の欠如を示す。本発明の１つの実施形態において、ＢＬＩ方式においては、試験抗体の追加的結合が観察されないならば、該抗体間で交差遮断が生じたと定性的にみなされる。本発明の１つの実施形態においては、対照として、参照抗体のそれ自体との交差遮断を確認する。この場合、参照抗体がそれ自体をＬＡＧ３結合から交差遮断しうるならば、該アッセイは適切に機能していると判断される。試験抗体がＬＡＧ３（例えば、ヒトＬＡＧ３）への例えばＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２の結合を抑制しうることは、該試験抗体がＬＡＧ３（例えば、ヒトＬＡＧ３）への結合に関してＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２を交差遮断することが可能であり、したがって、幾つかの場合には、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８、Ａｂ９、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２と同じ、ＬＡＧ３（例えば、ヒトＬＡＧ３）上のエピトープに結合しうることを証明している。前記のとおり、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはフラグメントのいずれかと同じエピトープに結合する抗体およびフラグメントも本発明の一部を構成する。本発明の１つの実施形態においては、ＢＬ１をサンドイッチ方式で行い、この場合、参照抗ＬＡＧ３抗体または抗原結合性フラグメントを該プローブに固定化し、ついでＬＡＧ３に結合させる。ついで試験抗ＬＡＧ３抗体または抗原結合性フラグメントを、該参照抗体またはフラグメントの結合を遮断する能力に関して試験する。

【００７６】

本明細書中で言及されている「４Ａ１０」、「１９Ｅ８」、「１１Ｃ９」および「２２Ｄ２」抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメントは、それぞれ、マウス免疫グロブリン軽鎖４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９または２２Ｄ２のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３、およびそれらの変異体、ならびに、それぞれ、マウス免疫グロブリン重鎖４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９または２２Ｄ２のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３、およびそれらの変異体を含む。そのような「４Ａ１０」、「１９Ｅ８」、「１１Ｃ９」および「２２Ｄ２」抗体およびフラグメントは、ヒト化抗体またはその抗原結合性フラグメント、例えばＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８またはＡｂ９でありうる。

【００７７】

抗ＬＡＧ３抗体の免疫グロブリン鎖およびそれらのＣＤＲの例には、限定的なものではないが、以下のものが含まれる。

【００７８】

４Ａ１０－V_H配列

【化４】

ATGAAATGCAGCTGGGTCATCTTCTTCCTGATGGCAGTGGTTATAGGAATCAATTCAGAGGTTCAGCTGCTCCAGTC
TGGGGCAGAACTTGTGAGGTCAGGGGCCTCAGTCAAGTTGTCCTGCACAGCCTCTGGCTTCAACATTGAAGACTACT
ATATGCACTGGATGAAACAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGATGGATTGATCCTGTGAATGGTGATACT
GAATATGCCCCGAAGTTCCAGGGCAAGGCCACTATGACTGCAGACACATCCTCCAACACAGCCTACCTACACCTCAA
CAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTACTGTAATTTCTATGATGGTTACCTCTTTGCTTTCTGGGGCCAAG
GGACCCTGGTCACTGTCTCTGCA

【００７９】

（配列番号１；ここで、ＣＤＲは下線で示されており、シグナル配列は太字で示されている）

【化５】

MKCSWVIFFLMAVVIGINSEVQLLQSGAELVRSGASVKLSCTASGFNIEDYYMHWMKQRPEQGLEWIGWIDPVNGDT
EYAPKFQGKATMTADTSSNTAYLHLNSLTSEDTAVYYCNFYDGYLFAFWGQGTLVTVSA

【００８０】

（配列番号２；ここで、ＣＤＲは下線で示されており、シグナル配列は太字で示されている）

ＣＤＲ－Ｈ１：ＧＦＮＩＥＤＹＹＭＨ（配列番号３）

ＣＤＲ－Ｈ２：ＷＩＤＰＶＮＧＤＴＥＹＡＰＫＦＱＧ（配列番号４）

ＣＤＲ－Ｈ３：ＹＤＧＹＬＦＡＦ（配列番号５）

４Ａ１０－V_L配列

【化６】

ATGAGGTGCCTAGCTGAGTTCCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGATCCCTGGAGCCATTGGGGATATTGTGCTGACTCA
GGCTGCACCCTCTGTACCTGTCACTCCTGGAGAGTCAGTGTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTGCATA
GTGATGGCAACACTTATCTGTATTGGCTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATATATCGGATGTCC
AACCTTGCCTCAGGGGTCCCAGACAGGTTCAGCGGCAGTGGGTCAGGAACTGTTTTCACACTGAGAATCAGCAGACT
GGAGGCTGAGGATGTGGGTATTTATTACTGTATGCAACATCTAGAATATCCTTTCACGTTTGGAGGGGGGACCAAGC
TGGAAATAAAA

【００８１】

（配列番号６；ここで、ＣＤＲは下線で示されており、シグナル配列は太字で示されている）

【化７】

MRCLAEFLGLLVLWIPGAIGDIVLTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSLLHSDGNTYLYWLLQRPGQSPQLLIYRMS
NLASGVPDRFSGSGSGTVFTLRISRLEAEDVGIYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIK

【００８２】

（配列番号７；ここで、ＣＤＲは下線で示されており、シグナル配列は太字で示されている）

ＣＤＲ－Ｌ１：ＲＳＳＫＳＬＬＨＳＤＧＮＴＹＬＹ（配列番号８）

ＣＤＲ－Ｌ２：ＹＲＭＳＮＬＡＳ（配列番号９）

ＣＤＲ－Ｌ３：ＭＱＨＬＥＹＰＦＴ（配列番号１０）

１９Ｅ８－V_H配列

【化８】

ATGGGATGGAGCTGGATCTTTCTTTTCCTCCTGTCAGGAACTGCAGGTGTCCGTTGCCAGATCCGACTGCAGCAGTC
TGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGGGTCCTCCTTCACTGACTACT
ATATAAACTGGGTGAAGCAGAAGCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATGGATTTATCCTGGAAGCGGTAATTCT
ATCTACAATGAGAACTTCAAGGCCAAGGCCACATTGACTGTAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCATCTCAG
CAGCCTGACATCTGAGGACACTGCTGTCTATTTCTGTGCAAGAGAGGCTGATTACGACGATGCTTTGGACTACTGGG
GTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCA

【００８３】

（配列番号１１；ここで、ＣＤＲは下線で示されており、シグナル配列は太字で示されている）

【化９】

MGWSWIFLFLLSGTAGVRCQIRLQQSGPELVKPGASVKISCKASGSSFTDYYINWVKQKPGQGLEWIGWIYPGSGNS
IYNENFKAKATLTVDTSSSTAYMHLSSLTSEDTAVYFCAREADYDDALDYWGQGTSVTVSS

【００８４】

（配列番号１２；ここで、ＣＤＲは下線で示されており、シグナル配列は太字で示されて

いる）
ＣＤＲ－Ｈ１：ＧＳＳＦＴＤＹＹＩＮ（配列番号１３）
ＣＤＲ－Ｈ２：ＷＩＹＰＧＳＧＮＳＩＹＮＥＮＦＫＡ（配列番号１４）
ＣＤＲ－Ｈ３：ＥＡＤＹＤＤＡＬＤＹ（配列番号１５）
１９Ｅ８－Ｖ$_{L}$配列
【化１０】

ATGGTATCCACACCTCAGTTCCTTGTATTTTTGCTTTTCTGGATTCCAGCCTCCAGAGGTCACATCTTGCTGACTCA
GTCTCCAGCCATTCTGTCTGTGAGTCCAGGAGAAAGAGTCAGTTTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGCATTGGCACAA
GCATACACTGGTATCAGCAAAGAACAAATGGTTCTCCAAGGCTTCTCATAAAGTATGCTTCTGAGTCTATCTCTGGG
ATCCCTTCCAGGTTTAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTTACTCTTAGCATCAACAGTGTGGAGTCAGAAGATAT
TGCAGATTATTACTGTCAACAAAGTAATAGCTGGCCAACGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

【００８５】
（配列番号１６；ここで、ＣＤＲは下線で示されており、シグナル配列は太字で示されている）
【化１１】

MVSTPQFLVFLLFWIPASRGHILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQSIGTSIHWYQQRTNG
SPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQSNS WPTYTFGGGTKLEIK

【００８６】
（配列番号１７；ここで、ＣＤＲは下線で示されており、シグナル配列は太字で示されている）
ＣＤＲ－Ｌ１：ＲＡＳＱＳＩＧＴＳＩＨ（配列番号１８）
ＣＤＲ－Ｌ２：ＹＡＳＥＳＩＳ（配列番号１９）
ＣＤＲ－Ｌ３：ＱＱＳＮＳＷＰＴＹＴ（配列番号２０）
１１Ｃ９－Ｖ$_{H}$配列
【化１２】

ATGAGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCAACTCCCAGGTCCAACTGCAGCAGCC
TGGGGCTGAGCTTGTGATGCCTGGGGCTTCAGCGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACACTCACTGACTACT
GGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATCGGAGCGATTGATATTTCTGATAGTTATTCT
AGCTACAATCAAAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACGAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAC
CAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGATCCCCTTTCTACAATAGTAGAGGGGGGAACTACT
TTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

【００８７】
（配列番号２１；ここで、ＣＤＲは下線で示されており、シグナル配列は太字で示されている）
【化１３】

MRWSCIILFLVATATGVNSQVQLQQPGAELVMPGASAKMSCKASGYTLTDYW
MHWVKQRPGQGLEWIGAIDISDSYSSYNQKFKGKATLTVDESSSTAYMQLTSLTSEDSAVYYCARSPFYNSRGGNYF
DYWGQGTTLTVSS

【００８８】
（配列番号２２；ここで、ＣＤＲは下線で示されており、シグナル配列は太字で示されている）
ＣＤＲ－Ｈ１：ＧＹＴＬＴＤＹＷＭＨ（配列番号２３）
ＣＤＲ－Ｈ２：ＡＩＤＩＳＤＳＹＳＳＹＮＱＫＦＫＧ（配列番号２４）
ＣＤＲ－Ｈ３：ＳＰＦＹＮＳＲＧＧＮＹＦＤＹ（配列番号２５）
１１Ｃ９－Ｖ$_{L}$配列

【化１４】

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGATGTGATATCCAGATGACACA
GACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAATT
ATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACTCCTGATCTACTACACATCAAGATTACACTCAGGA
GTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATAT
TGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTGATACGCTTCCTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

【００８９】

（配列番号２６；ここで、ＣＤＲは下線で示されており、シグナル配列は太字で示されている）

【化１５】

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGDTLPPWTFGGGTKLEIK

【００９０】

（配列番号２７；ここで、ＣＤＲは下線で示されており、シグナル配列は太字で示されている）

ＣＤＲ－Ｌ１：ＲＡＳＱＤＩＳＮＹＬＮ（配列番号２８）

ＣＤＲ－Ｌ２：ＹＴＳＲＬＨＳ（配列番号２９）

ＣＤＲ－Ｌ３：ＱＱＧＤＴＬＰＰＷＴ（配列番号３０）

２２Ｄ２－V_H配列

【化１６】

ATGGGATGGACCTGGATCTTTCTCTTCTTCCTGTCAGGAACTGCAGGTGTCCTCTCTGAGGTCCTGCTGCTACAGTC
TGGACCTGAACTGGTGAAGCCTGGGACTTCAGTGAAAATCCCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACA
ACGTGGACTGGGTGAAGCAGCGCCATGGAAAGGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCAAACAATGGTGGTACT
ATCTACAGTCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTTGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTTCATGGAGCTCCG
CAGCCTGACATCTGAGGACACTGCAGTCTATTTCTGTGCAAGGAACTATAGGTGGTTTGGTGCTATGGACCACTGGG
GTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCCAAAACAACAGCCCCATCGGTCTATCCACTG

【００９１】

（配列番号３１；ここで、ＣＤＲは下線で示されており、シグナル配列は太字で示されている）

【化１７】

MGWTWIFLFFLSGTAGVLSEVLLLQSGPELVKPGTSVKIPCKASGYTFTDYNVDWVKQRHGKGLEWIGDINPN
NGGTIYSQKFKGKATLTVDKSSSTAFMELRSLTSEDTAVYFCARNYRWFGAMDHWGQGTSVTVSS

【００９２】

（配列番号３２；ここで、ＣＤＲは下線で示されており、シグナル配列は太字で示されている）

ＣＤＲ－Ｈ１：ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）

ＣＤＲ－Ｈ２：ＤＩＮＰＮＮＧＧＴＩＹＳＱＫＦＫＧ（配列番号３４）

ＣＤＲ－Ｈ３：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）

２２Ｄ２－V_L配列

【化１８】

ATGGAGACAGACACAATCCTGCTATGGGTGCTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGGTGACATTGTGTTGACCCA
ATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCCAGGGCAGAGGGCCACCATTTCCTGCAAGGCCAGTCAAAGTCTTGATTATG
AAGGTGATAGTGATATGAATTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAGACTCCTCATCTCTGGTGCATCCAAT
CTAGAGTCTGGGATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTGTTAACATCCATCCTGTGGA
GGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTACTGAGGATCCTCGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGG
AAATCAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCC
TCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAGATTGATGGCAGTGAACGACA
AAATGGCG

【００９３】

（配列番号３６；ここで、ＣＤＲは下線で示されており、シグナル配列は太字で示されている）

【化１９】

METDTILLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSPGQRATISCKASQSLDYEGDSDMNWYQQKPGQPPRLLISGASN
LESGIPARFSGSGSGTDFTVNIHPVEEEDAATYYCQQSTEDPRTFGGGTKLEIK

【００９４】

（配列番号３７；ここで、ＣＤＲは下線で示されており、シグナル配列は太字で示されている）

ＣＤＲ－Ｌ１：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）

ＣＤＲ－Ｌ２：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）

ＣＤＲ－Ｌ３：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）

２２Ｄ２マウス親重鎖または軽鎖は本明細書においてはＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．１Ｄ１と称されうる。１９Ｅ８マウス親重鎖または軽鎖は本明細書においてはＬＢ１４８．１９Ｅ８．Ｇ１．１Ａ１と称されうる。４Ａ１０マウス親重鎖または軽鎖は本明細書においてはＬＢ１４８．４Ａ１０．１Ｈ１と称されうる。１１Ｃ９マウス親重鎖または軽鎖は本明細書においてはＬＢ１４８．１１Ｃ９．１Ｃ１と称されうる。

【００９５】

本発明はまた、後記の重鎖および／もしくは軽鎖（またはそれらの変異体）またはそのような鎖（またはそれらの変異体）のＣＤＲ（またはその変異体）もしくは成熟フラグメントまたはそのような鎖（またはそれらの変異体）のその可変ドメインの１以上を含む任意の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）を含む。軽鎖は「V_L」または「ＶＫ」と称されることが可能であり、重鎖は「V_H」と称されることが可能である。

【００９６】

マウス免疫グロブリン鎖

「４Ａ１０」、「１９Ｅ８」、「１１Ｃ９」および「２２Ｄ２」の表示を有する後記の鎖は本明細書においてはそのように称されうる。本明細書に記載されているとおり、本発明の範囲は、後記の免疫グロブリン鎖からの任意の１以上（例えば、３個）の軽鎖ＣＤＲおよび／または任意の１以上（例えば、３個）の重鎖ＣＤＲ、あるいは免疫グロブリン軽鎖の任意の成熟可変ドメインおよび／または免疫グロブリン重鎖の成熟可変ドメイン（配列番号４５～１０４に記載されている）を含む抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、ヒト化拮抗性抗体）およびその抗原結合性フラグメントを含む。

【００９７】

ヒト化鎖

本発明の１つの実施形態においては、本発明のヒト化（例えば、ヒト化拮抗性）抗ＬＡＧ３抗体または抗原結合性フラグメントは以下の免疫グロブリン鎖の重鎖および軽鎖成熟可変ドメインの任意の組合せを含む。本発明の１つの実施形態においては、１１Ｃ９ヒト化軽鎖は１１Ｃ９ヒト化重鎖とペア形成しており、１９Ｅ８ヒト化軽鎖は１９Ｅ８ヒト化

重鎖とペア形成しており、４Ａ１０ヒト化軽鎖は４Ａ１０ヒト化重鎖とペア形成しており、２２Ｄ２ヒト化軽鎖は２２Ｄ２ヒト化重鎖とペア形成している。本発明の１つの実施形態においては、ヒト化抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントは、例えば配列番号２７４のアミノ酸配列またはその成熟フラグメント（例えば、配列番号２７４のアミノ酸２１～１３１）を含む「４５ＡＧＸ＿２２Ｄ２＿ＶＬ３」免疫グロブリン可変ドメイン軽鎖、およびそれぞれ配列番号４２６または配列番号４２７のアミノ酸配列を含む「ヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ．２２Ｄ２　ＶＨ６　Ｎ５４Ｄ」または「ヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ．２２Ｄ２　ＶＨ６　Ｎ５４Ｇ」免疫グロブリン可変ドメイン重鎖を含む。

【００９８】

「４Ａ１０」、「１９Ｅ８」、「１１Ｃ９」および「２２Ｄ２」の表示を有する後記の鎖は本明細書においてはそのように称されうる。本明細書に記載されているとおり、本発明の範囲は、本明細書に記載されている免疫グロブリン鎖からの任意の１以上（例えば、３個）の軽鎖ＣＤＲおよび／または任意の１以上（例えば、３個）の重鎖ＣＤＲ、あるいは任意の成熟もしくは未プロセス化V_Lドメインもしくは軽鎖免疫グロブリンおよび／または成熟もしくは未プロセス化V_Hドメインもしくは重鎖免疫グロブリン（本明細書に記載されているもの）を含む抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、ヒト化拮抗性抗体）およびその抗原結合性フラグメントを含む。本発明の範囲はまた、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異または点欠失を有する該ヒト化ポリペプチドまたはポリヌクレオチドまたはそれらの可変ドメインのいずれかを含む。

【００９９】

本発明の特定の実施形態は、後記の免疫グロブリン軽鎖および重鎖を含む任意のヒト化抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメント、またはその軽鎖および重鎖ＣＤＲを有する任意の抗体またはフラグメント（例えば、ＩｇＧ１またはＩｇＧ４）を含む。そのような抗体およびフラグメントは、以下のとおり、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８またはＡｂ９のいずれかと称されうる。

【０１００】

・Ａｂ１：ヒト化軽鎖４５ＡＧＸヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．Ｄ１（ＶＬ３））カッパ（ＰＸ）（またはその可変ドメイン）およびヒト化重鎖５３ＡＨＨヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．Ｄ１　ＶＨ６）ＩｇＧ１／カッパ（ＰＸ）（またはその可変ドメイン）であって、例えば以下のものを含むもの：

以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン：

【化２０】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０１０１】

（配列番号１２６のアミノ酸２１～２３８）；および

以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン：

【化２１】

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNNGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０１０２】

（配列番号１０６）；または
以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン：
【化２２】
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

【０１０３】
（配列番号１２６のアミノ酸２１～１３１（ＣＤＲが下線で示されている））；および
以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン可変ドメイン：
【化２３】
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNNGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

【０１０４】
（配列番号１０６のアミノ酸１～１１９（ＣＤＲが下線で示されている））；または以下のＣＤＲを含むもの：
ＣＤＲ－Ｌ１：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）；
ＣＤＲ－Ｌ２：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）；
ＣＤＲ－Ｌ３：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）；
ＣＤＲ－Ｈ１：ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）；
ＣＤＲ－Ｈ２：ＤＩＮＰＮＮＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５８）；および
ＣＤＲ－Ｈ３：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）。
【０１０５】
・Ａｂ２：ヒト化軽鎖４５ＡＧＸヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．Ｄ１（ＶＬ３））カッパ（ＰＸ）（またはその可変ドメイン）およびヒト化重鎖５６ＡＨＨヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．Ｄ１ＶＨ６　Ｎ５５Ｓ）ＩｇＧ１／カッパ（ＰＸ）（またはその可変ドメイン）であって、例えば以下のものを含むもの：
以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン：
【化２４】
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０１０６】
（配列番号１２６のアミノ酸２１～２３８）；および
以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン：
【化２５】
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNSGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０１０７】
（配列番号１０８）；または
以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン：

【化２６】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

【０１０８】

（配列番号１２６のアミノ酸２１～１３１（ＣＤＲが下線で示されている））；および
以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン可変ドメイン：

【化２７】

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNSGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

【０１０９】

（配列番号１０８のアミノ酸１～１１９（ＣＤＲが下線で示されている））；または以下のＣＤＲを含むもの：
ＣＤＲ－Ｌ１：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）；
ＣＤＲ－Ｌ２：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）；
ＣＤＲ－Ｌ３：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）；
ＣＤＲ－Ｈ１：ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）；
ＣＤＲ－Ｈ２：ＤＩＮＰＮＳＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５６）；および
ＣＤＲ－Ｈ３：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）。

【０１１０】

・Ａｂ３：ヒト化軽鎖４５ＡＧＸヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．Ｄ１（ＶＬ３））カッパ（ＰＸ）（またはその可変ドメイン）およびヒト化重鎖５４ＡＨＨヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．Ｄ１ＶＨ６　Ｎ５５Ｄ）ＩｇＧ１／カッパ（ＰＸ）（またはその可変ドメイン）であって、例えば以下のものを含むもの：
以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン：

【化２８】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０１１１】

（配列番号１２６のアミノ酸２１～２３８）；および
以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン：

【化２９】

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０１１２】

（配列番号１１０）；または
以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン：

【化３０】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

【０１１３】
（配列番号１２６のアミノ酸２１～１３１（ＣＤＲが下線で示されている））；および
以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン可変ドメイン：
【化３１】
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

【０１１４】
（配列番号１１０のアミノ酸１～１１９（ＣＤＲが下線で示されている））；または以下のＣＤＲを含むもの：
ＣＤＲ－Ｌ１：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）；
ＣＤＲ－Ｌ２：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）；
ＣＤＲ－Ｌ３：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）；
ＣＤＲ－Ｈ１：ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）；
ＣＤＲ－Ｈ２：ＤＩＮＰＮＤＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５７）；および
ＣＤＲ－Ｈ３：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）。
【０１１５】
・Ａｂ４：ヒト化軽鎖４５ＡＧＸヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．Ｄ１（ＶＬ３））カッパ（ＰＸ）（またはその可変ドメイン）およびヒト化重鎖５２ＡＨＨヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．Ｄ１ＶＨ６　Ｎ５５Ｑ）ＩｇＧ１／カッパ（ＰＸ）（またはその可変ドメイン）であって、例えば以下のものを含むもの：
以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン：
【化３２】
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０１１６】
（配列番号１２６のアミノ酸２１～２３８）；および
以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン：
【化３３】
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNQGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０１１７】
（配列番号１１２）；または
以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン：
【化３４】
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

【０１１８】
（配列番号１２６のアミノ酸２１～１３１（ＣＤＲが下線で示されている））；および
以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン可変ドメイン：

【化３５】

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNQGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

【０１１９】

（配列番号１１２のアミノ酸１～１１９（ＣＤＲが下線で示されている））；または以下のＣＤＲを含むもの：
ＣＤＲ－Ｌ１：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）；
ＣＤＲ－Ｌ２：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）；
ＣＤＲ－Ｌ３：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）；
ＣＤＲ－Ｈ１：ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）；
ＣＤＲ－Ｈ２：ＤＩＮＰＮＱＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５５）；および
ＣＤＲ－Ｈ３：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）。

【０１２０】

・Ａｂ５：ヒト化軽鎖４５ＡＧＸヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．Ｄ１（ＶＬ３））カッパ（ＰＸ）（またはその可変ドメイン）およびヒト化重鎖５７ＡＨＨヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．Ｄ１ＶＨ６）ＩｇＧ４　Ｓ２２８Ｐ（ＰＸ）（またはその可変ドメイン）であって、例えば以下のものを含むもの：
以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン：

【化３６】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０１２１】

（配列番号１２６のアミノ酸２１～２３８）；および
以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン：

【化３７】

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNNGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP
EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【０１２２】

（配列番号１１４）；または
以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン：

【化３８】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

【０１２３】

（配列番号１２６のアミノ酸２１～１３１（ＣＤＲが下線で示されている））；および
以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン可変ドメイン：

【化３９】

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNNGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

【０１２４】
（配列番号１１４のアミノ酸１～１１９（ＣＤＲが下線で示されている））；または以下のＣＤＲを含むもの：
ＣＤＲ－Ｌ１：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）；
ＣＤＲ－Ｌ２：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）；
ＣＤＲ－Ｌ３：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）；
ＣＤＲ－Ｈ１：ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）；
ＣＤＲ－Ｈ２：ＤＩＮＰＮＮＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５８）；および
ＣＤＲ－Ｈ３：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）。

【０１２５】
・Ａｂ６：ヒト化軽鎖４５ＡＧＸヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．Ｄ１（ＶＬ３））カッパ（ＰＸ）（またはその可変ドメイン）およびヒト化重鎖７３ＡＨＤヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．Ｄ１ＶＨ６　Ｎ５５Ｄ／ＶＬ３）ＩｇＧ４　Ｓ２２８Ｐ／カッパ（ＰＸ）（またはその可変ドメイン）であって、例えば以下のものを含むもの：
以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン：

【化４０】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０１２６】
（配列番号１２６のアミノ酸２１～２３８）；および
以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン：

【化４１】

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP
EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【０１２７】
（配列番号１１６）；または
以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン：

【化４２】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

【０１２８】
（配列番号１２６のアミノ酸２１～１３１（ＣＤＲが下線で示されている））；および
以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン可変ドメイン：

【化４３】

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

【０１２９】
（配列番号１１６のアミノ酸１～１１９（ＣＤＲが下線で示されている））；または以下のＣＤＲを含むもの：
ＣＤＲ－Ｌ１：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）；

ＣＤＲ－Ｌ２：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）；
ＣＤＲ－Ｌ３：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）；
ＣＤＲ－Ｈ１：ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）；
ＣＤＲ－Ｈ２：ＤＩＮＰＮＤＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５７）；および
ＣＤＲ－Ｈ３：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）。

【０１３０】

・Ａｂ７：ヒト化軽鎖４５ＡＧＸヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．Ｄ１（ＶＬ３））カッパ（ＰＸ）（またはその可変ドメイン）およびヒト化重鎖２１ＡＨＧヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．Ｄ１ＶＨ６　Ｎ５５Ｓ／ＶＬ３）ＩｇＧ４　Ｓ２２８Ｐ／カッパ（ＰＸ）（またはその可変ドメイン）であって、例えば以下のものを含むもの：

以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン：

【化４４】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０１３１】

（配列番号１２６のアミノ酸２１～２３８）；および

以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン：

【化４５】

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNSGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP
EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【０１３２】

（配列番号１１８）；または

以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン：

【化４６】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

【０１３３】

（配列番号１２６のアミノ酸２１～１３１（ＣＤＲが下線で示されている））；および

以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン可変ドメイン：

【化４７】

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNSGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

【０１３４】

（配列番号１１８のアミノ酸１～１１９（ＣＤＲが下線で示されている））；または以下のＣＤＲを含むもの：

ＣＤＲ－Ｌ１：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）；
ＣＤＲ－Ｌ２：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）；
ＣＤＲ－Ｌ３：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）；
ＣＤＲ－Ｈ１：ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）；
ＣＤＲ－Ｈ２：ＤＩＮＰＮＳＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５６）；および

ＣＤＲ－Ｈ３：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）。

【０１３５】

・Ａｂ８：ヒト化軽鎖４５ＡＧＸヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．Ｄ１（ＶＬ３））カッパ（ＰＸ）（またはその可変ドメイン）およびヒト化重鎖８０ＡＨＧヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．Ｄ１ＶＨ６　Ｎ５５Ｑ／ＶＬ３）ＩｇＧ４　Ｓ２２８Ｐ／カッパ（ＰＸ）（またはその可変ドメイン）であって、例えば以下のものを含むもの：

以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン：

【化４８】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０１３６】

（配列番号１２６のアミノ酸２１～２３８）；および

以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン：

【化４９】

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNQGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP
EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【０１３７】

（配列番号１２０）；または

以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン：

【化５０】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

【０１３８】

（配列番号１２６のアミノ酸２１～１３１（ＣＤＲが下線で示されている））；および

以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン可変ドメイン：

【化５１】

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNQGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

【０１３９】

（配列番号１２０のアミノ酸１～１１９（ＣＤＲが下線で示されている））；または以下のＣＤＲを含むもの：

ＣＤＲ－Ｌ１：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）；

ＣＤＲ－Ｌ２：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）；

ＣＤＲ－Ｌ３：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）；

ＣＤＲ－Ｈ１：ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）；

ＣＤＲ－Ｈ２：ＤＩＮＰＮＱＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５５）；および

ＣＤＲ－Ｈ３：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）。あるいは

・Ａｂ９：ヒト化軽鎖４５ＡＧＸヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．Ｄ１（ＶＬ３））カッパ（ＰＸ）（またはその可変ドメイン）およびヒト化重鎖７２ＡＨＤヒト化ｘ［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．Ｄ１

ＶＨ６　Ｎ５５Ｇ／ＶＬ３）ＩｇＧ４　Ｓ２２８Ｐ／カッパ（ＰＸ）（またはその可変ドメイン）であって、例えば以下のものを含むもの：

以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン：

【化５２】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０１４０】

（配列番号１２６のアミノ酸２１～２３８）；および

以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン：

【化５３】

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNGGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP
EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【０１４１】

（配列番号１２２）；または

以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン可変ドメイン：

【化５４】

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

【０１４２】

（配列番号１２６のアミノ酸２１～１３１（ＣＤＲが下線で示されている））；および

以下のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン可変ドメイン：

【化５５】

QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNGGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

【０１４３】

（配列番号１２２のアミノ酸１～１１９（ＣＤＲが下線で示されている））；または以下のＣＤＲを含むもの：

ＣＤＲ－Ｌ１：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）；

ＣＤＲ－Ｌ２：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）；

ＣＤＲ－Ｌ３：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）；

ＣＤＲ－Ｈ１：ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）；

ＣＤＲ－Ｈ２：ＤＩＮＰＮＧＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５４）；および

ＣＤＲ－Ｈ３：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）。

【０１４４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の任意の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントのＣＤＲ－Ｈ２は、アミノ酸配列：

ＤＩＮＰＮX_1ＧＧＴＩＹX_2ＱＫＦ$X_3$$X_4$（配列番号４４６）

を含み、ここで、

X_1＝Ｄ、Ｎ、ＳまたはＱ；

X_2＝ＡまたはＳ；

X_3＝ＱまたはＫ；

X_4＝ＥまたはＧ。

【０１４５】

ヒト化免疫グロブリン重鎖は配列番号１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２４、１２８、１３４、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６，１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２３４、２３５、２３７、２３９、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０６～４１９、４４８、４４９、４６２および４６３に記載されている。ヒト化免疫グロブリン重鎖をコードするＤＮＡは配列番号１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２７、１３３、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２３３、２３６、２３８、２４２、２４４、２４６、２４８、２５０、２５２、２５４、２６４、２６６、２６８、２７０、２７２、２７４、２７６、２７８、２８０、２８２、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、３０２、３０４、３０６、３０８、３１０、３１２、３１４、３１６、３１８、３２０、３２２、３２４、３２６、３２８、３３０、３３２、３３４、３３６、３３８、３４０、３４２、３４４、３４６、３４８、３５２、３５４、３５６、３５８、３６０、３６２、３６４、３６６、３７６、３７８、３８０、３８２、３８４、３８６、３８８、３９０、３９２、３９４、３９６および３９８に記載されている。

【０１４６】

ヒト化免疫グロブリン軽鎖は配列番号１２６、１３０、１３２、１３６、１３８、２０８、２１０、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２４１、２５７、２５９、２６１、２６３、３５１、３６９、３７１、３７３、３７５、４０１、４０３、４０５、４５０～４５３、４２６、４２７および４５９～４６１に記載されている。ヒト化免疫グロブリン軽鎖をコードするＤＮＡは配列番号１２５、１２９、１３１、１３５、１３７、２０７、２０９、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２４０、２５６、２５８、２６０、２６２、３５０、３６８、３７０、３７２、３７４、４００、４０２および４０４に記載されている。

【０１４７】

免疫グロブリン鎖のようなポリペプチドの「変異体」は、ＢＬＡＳＴアルゴリズム［ここで、該アルゴリズムのパラメータは、それぞれの参照配列の全長にわたってそれぞれの配列の間で最大マッチを与えるように選択される（例えば、予想閾値：１０；ワードサイズ：３；クエリ範囲内の最大マッチ：０；ＢＬＯＳＵＭ６２マトリックス；ギャップコスト：存在１１、伸長１；条件付き組成スコアマトリックス補正（ｃｏｎｄｉｔｉｏｎａｌ　ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎａｌ　ｓｃｏｒｅ　ｍａｔｒｉｘ　ａｄｊｕｓｔｍｅｎｔ））］により比較を行った場合、本明細書に記載されている参照アミノ酸配列に対して少なくとも約７０～９９．９％（例えば、７０、７２、７４、７５、７６、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、９９．５、９９．９％）同一である又は類似しているアミ

ノ酸配列を含むポリペプチドを意味する。

【０１４８】

ポリヌクレオチドの「変異体」は、ＢＬＡＳＴアルゴリズム［ここで、該アルゴリズムのパラメータは、それぞれの参照配列の全長にわたってそれぞれの配列の間で最大マッチを与えるように選択される（例えば、予想閾値：１０；ワードサイズ：２８；クエリ範囲内の最大マッチ：０；マッチ／ミスマッチスコア：１，－２；ギャップコスト：リニア）］により比較を行った場合、本明細書に記載されている参照ヌクレオチド配列に対して少なくとも約７０～９９．９％（例えば、７０、７２、７４、７５、７６、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、９９．５、９９．９％）同一であるヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを意味する。

【０１４９】

本発明のポリペプチドおよび抗ＬＡＧ３抗体およびそれらの抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体）は、本発明の１つの実施形態においては、配列番号１０６のアミノ酸１～１１９に対して少なくとも７８．９９％（例えば、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％）のアミノ酸配列同一性を有する重鎖免疫グロブリン可変領域、および／または配列番号２２４のアミノ酸１～１１１に対して少なくとも７８．３８％（例えば、７９％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％）のアミノ酸配列同一性を有する重鎖免疫グロブリン可変領域を含む。

【０１５０】

また、変異体は、１以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個）の突然変異、例えばミスセンス突然変異（例えば、保存的置換）、ナンセンス突然変異、欠失または挿入以外は本明細書に記載のものと同じアミノ酸配列を含むポリペプチドでありうる。そのようなポリペプチドは、免疫グロブリン軽鎖、免疫グロブリン重鎖および／またはＣＤＲ（例えば、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、ＣＤＲ－Ｌ３、ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２および／またはＣＤＲ－Ｈ３の任意の１以上）でありうる。

【０１５１】

本明細書に記載されているとおり、本発明は、本明細書に具体的に記載されている配列を有するフレームワーク配列（例えば、ＦＲ－Ｌ１、ＦＲ－Ｌ２、ＦＲ－Ｌ３、ＦＲ－Ｌ４、ＦＲ－Ｈ１、ＦＲ－Ｈ２、ＦＲ－Ｈ３および／またはＦＲ－Ｈ４の任意の１以上）の変異体の１以上、ＣＤＲの変異体の１以上（例えば、１、２もしくは３個の変異体ＣＤＲ－Ｌおよび／または１、２もしくは３個の変異体ＣＤＲ－Ｈ）および／または免疫グロブリン鎖の変異体の１以上（例えば、１もしくは２個の変異体$Ｖ_{L}$および／または１もしくは２個の$Ｖ_{H}$）を含む抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメントを含む。そのような抗体および抗原結合性フラグメント自体が変異体と称されうる。１以上の変異体ＦＲ、ＣＤＲ－Ｌ、ＣＤＲ－Ｈおよび／または免疫グロブリン鎖を含む単純なポリペプチド鎖自体も本発明の一部である。そのような変異体ポリペプチド鎖をコードするポリヌクレオチドも本発明の一部である。例えば、本発明は、本明細書に記載されている抗体Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８またはＡｂ９の$Ｖ_{H}$および$Ｖ_{L}$のアミノ酸配列を含む抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメント、ならびに該Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８またはＡｂ９のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、ＣＤＲ－Ｌ３、ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２および／またはＣＤＲ－Ｈ３を含み、かつ、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８またはＡｂ９の該$Ｖ_{H}$および$Ｖ_{L}$に対して７０％以上（例えば、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％または９９％）の全体的なアミノ酸配列同一性または類似性を含む、それらの変異体を提供する。したがって、そのような実施形態においては、該抗体およびフラグメントのＣＤＲはＡｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８またはＡｂ９の$Ｖ_{H}$および$Ｖ_{L}$のものと同一であるが、そのような$Ｖ_{H}$および$Ｖ_{L}$との何らかの相違がフレームワークおよび／または免疫グロブリン定常ドメイン内に存在する。

【０１５２】
本発明は、本明細書に記載されている１以上の変異体ＣＤＲ（例えば、ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、ＣＤＲ－Ｌ３、ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２および／もしくはＣＤＲ－Ｈ３の任意の１以上）および／もしくはフレームワーク領域（例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４の任意の１以上）、ならびに／または、例えば、配列番号２、３、４、５、７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５、１７、１８、１９、２０、２２、２３、２４、２５、２７、２８、２９、３０、３２、３３、３４、３５、３７、３８、３９、４０、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２３４、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２６、４２７、４３４、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４６、４４８、４４９、４５１、４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７、４５８、４５９、４６０、４６１、４６２、４６３もしくは４６４に対して例えば少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９８％、９９％もしくは９９．９％の配列同一性もしくは類似性を有する、本明細書に記載されているそのような抗体もしくはフラグメントの１以上の変異体V_Lドメインおよび／もしくは１以上の変異体V_Hドメインを含む、ＬＡＧ３に特異的に結合する変異体抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）を提供する。

【０１５３】
前記のとおり、本発明の範囲は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個またはそれ以上の突然変異を有する１以上の変異体ＣＤＲ（例えば、１、２もしくは３個の変異体ＣＤＲ－Ｌおよび／または１、２もしくは３個の変異体ＣＤＲ－Ｈ）および／またはフレームワーク領域（例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４の任意の１以上）ならびに／または変異体V_Lおよび／もしくは変異体V_Hドメイン（シグナル配列を伴う又は伴わない）を含む変異体抗ＬＡＧ３抗体または抗原結合性フラグメントを含む。該突然変異には、例えばフレームワーク領域内および／またはＣＤＲ内の保存的または非保存的アミノ酸置換または点欠失である点突然変異が含まれうる。前記のとおり、本発明は、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８またはＡｂ９のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、ＣＤＲ－Ｌ３、ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含むがそのフレームワーク領域内に突然変異を有する抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメントを提供する。

【０１５４】
保存的に修飾された変異体抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメントも本発明

の一部である。「保存的に修飾された変異体」または「保存的置換」は、ポリペプチド内のアミノ酸が、類似特性（例えば、電荷、側鎖サイズ、疎水性／親水性、バックボーンコンホメーションおよび剛性など）を有する他のアミノ酸で置換された１以上の置換が存在する変異体に関するものである。そのような変化は、しばしば、該抗体またはフラグメントの生物活性を有意に破壊することなく施されうる。一般に、ポリペプチドの非必須領域における単一アミノ酸置換は生物活性を実質的に変化させない、と当業者は認識している（例えば、Ｗａｔｓｏｎら（１９８７）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ ｔｈｅ Ｇｅｎｅ，Ｔｈｅ Ｂｅｎｊａｍｉｎ／Ｃｕｍｍｉｎｇｓ Ｐｕｂ．Ｃｏ．，ｐ．２２４（４ｔｈ Ｅｄ．）を参照されたい）。また、構造的または機能的に類似したアミノ酸の置換は、生物活性を損なう可能性が低い。

【０１５５】

本明細書に記載されている本発明の変異体抗ＬＡＧ３抗体または抗原結合性フラグメントは、１以上の保存的置換を有する１以上のＣＤＲ（例えば、１、２もしくは３個の変異体ＣＤＲ－Ｌおよび／または１、２もしくは３個の変異体ＣＤＲ－Ｈ）、フレームワーク領域（例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および／またはＦＲ４の任意の１以上）および／または免疫グロブリン鎖を含む。例えば、そのような抗体およびフラグメントは、本明細書に開示されているアミノ酸配列、例えば、配列番号２、３、４、５、７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５、１７、１８、１９、２０、２２、２３、２４、２５、２７、２８、２９、３０、３２、３３、３４、３５、３７、３８、３９、４０、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２３４、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２６、４２７、４３４、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４６、４４８、４４９、４５１、４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７、４５８、４５９、４６０、４６１、４６２、４６３または４６４を含むことが可能であり、ここで、そのようなアミノ酸配列は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１５、２０個またはそれ以上のその保存的アミノ酸置換を含みうる。典型的な保存的置換を表１に示す。

【表１】

表1．典型的な保存的アミノ酸置換

元の残基	保存的置換
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys; His
Asn (N)	Gln; His
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; His
Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

【０１５６】

該抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメントの機能保存的変異体も本発明の一部である。該抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメント（本明細書に記載されているもの）の変異体のいずれかは「機能保存的変異体」でありうる。そのような機能保存的変異体は、幾つかの場合には、保存的に修飾された変異体としても特徴づけられうる。本明細書中で用いる「機能保存的変異体」は、該抗体またはフラグメントの機能特性の１以上が有意に変化することなく（例えば、１、２、３、４、５もしくは６個のＣＤＲの、および／または$Ｖ_{L}$の、および／または$Ｖ_{H}$の）１以上のアミノ酸残基が変化している、該抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメントの変異体を意味する。本発明の１つの実施形態においては、本発明の機能保存的変異体抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）は、以下の機能特性の１以上を示す、本明細書に記載されているもののいずれか、例えば、配列番号２、３、４、５、７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５、１７、１８、１９、２０、２２、２３、２４、２５、２７、２８、２９、３０、３２、３３、３４、３５、３７、３８、３９、４０、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２３４、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、

３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２６、４２７、４３４、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４６、４４８、４４９、４５１、４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７、４５８、４５９、４６０、４６１、４６２、４６３または４６４のいずれかの、免疫グロブリン鎖（例えば、１または２個の変異体V_Hおよび／または１以上の変異体V_L）の、および／またはＣＤＲ（例えば、１、２もしくは３個の変異体ＣＤＲ－Ｌおよび／または１、２もしくは３個の変異体ＣＤＲ－Ｈ）の変異体を含む：

・例えばダウディ（Ｄａｕｄｉ）細胞上のＭＨＣクラスＩＩ分子へのＬＡＧ３結合を抑制する；例えば、ダウディ細胞上のヒトＬＡＧ３／ＭＨＣクラスＩＩ結合を約１．９～２．９ｎＭ、例えば２．１ｎＭ、２．８ｎＭ、２．０ｎＭ、１．９ｎＭ、２．５ｎＭ、２．６ｎＭ、２．１ｎＭ、２．４ｎＭまたは２．５ｎＭ（例えば、約２．１～２．６ｎＭ）のIC_{50}で抑制する；

・例えばダウディ細胞上のＬＡＧ３結合に関してＭＨＣクラスＩＩ分子と競合する；

・ＬＡＧ３のエキストラループに結合する；

・約10^{-9}Ｍ～約2×10^{-12}Ｍ（例えば、表面プラズモン共鳴またはＫｉｎＥｘＡにより測定した場合）のアフィニティのK_DでＬＡＧ３に結合する、例えば、約２、３、６、１０または１１ｐＭ（例えば、２～１１ｐＭ）のＫＤでヒトＬＡＧ３に結合する、および／または約１１、１２、１６または２５ｐＭ（例えば、１１～２５ｐＭ）（例えば、ＫｉｎＥｘＡによる測定）のＫＤでカニクイザルＬＡＧ３に結合する；

・活性化ＣＤ４＋および／またはＣＤ８＋　Ｔ細胞の表面上の天然ＬＡＧ３に結合する；例えば、ヒトＬＡＧ３を発現するヒトＣＤ４＋　Ｔ細胞に約３９、４１または５７ｐＭ（例えば、約３９～５７ｐＭ）のEC_{50}で結合する；ヒトＬＡＧ３を発現するヒトＣＤ８＋　Ｔ細胞に約３３、３５または４９ｐＭ（例えば、約３３～４９ｐＭ）のEC_{50}で結合する；カニクイザルＬＡＧ３を発現するカニクイザルＣＤ４＋　Ｔ細胞に約２７、３０または３５ｐＭ（例えば、約２７～３５ｐＭ）のEC_{50}で結合する；カニクイザルＬＡＧ３を発現するカニクイザルＣＤ８＋　Ｔ細胞に約３０、３１または４１ｐＭ（例えば、約３０～４１ｐＭ）のEC_{50}で結合する（例えば、Ｔ細胞が血液から単離される場合）；

・ヒトおよび／またはカニクイザル、例えばマカカ・ファシクラリス（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）またはマカカ・ムラッタ（Ｍａｃａｃａ　ｍｕｌａｔｔａ）ＬＡＧ３に結合する；

・ＬＡＧ３ホモ二量体化を抑制する；

・ＩＬ－２の抗原特異的Ｔ細胞産生、例えば、ヒトＬＡＧ３を発現する３Ａ９マウスＴ細胞ハイブリドーマからのＩＬ２産生を、約１．０６～１．６５ｎＭ、１．７４～１．８３ｎＭ、３．５６～４．０６ｎＭ、２．８３～２．９６ｎＭ、０．５７～１．０７ｎＭ、０．４５～１．２７ｎＭ、０．４７～１．０１ｎＭまたは０．７２～１．０８ｎＭのEC_{50}で刺激する；

・扁桃組織を標識する；および／または

・抗ＰＤ１抗体、例えばペンブロリズマブ（ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂ）によるＴ細胞活性化を増強する、例えば、Ｔ細胞によるＩＬ－２産生を増加させる；

・脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、膵臓および／または下垂体組織を標識しない；

・ＬＡＧ３の残基ＱＥＧＡＰＡＱＬ（配列番号４４３のアミノ酸３５～４２）およびＲＰＡＲＲＡＤＡＧＥＹＲＡＡＶＨ（配列番号４４３のアミノ酸１３７～１５２）および場合によっては残基ＤＥＲＧＲＱＲＧＤＦＳＬＷ（配列番号４４３のアミノ酸１２３～１３５）、またはＬＡＧ３の残基ＳＰＴＩＰＬＱＤＬ（配列番号４４３のアミノ酸４５～５

３）および場合によってはＤＥＲＧＲＱＲＧＤＦＳＬ（配列番号４４３のアミノ酸１２３～１３４）、またはＬＡＧ３の残基ＨＰＬＡＰＧＰＨＰＡＡＰＳＳＷＧＰＲＰＲＲＹＴＶＬ（配列番号４４３のアミノ酸７８～１０２）に接触することにより、および／またはそのような残基のアミドバックボーン上の水素を（例えば、D_2Oからの）重水素との交換から保護することにより、ヒトＬＡＧ３に結合する。

【０１５７】

本発明は、ＱＥＧＡＰＡＱＬ（配列番号４４３のアミノ酸３５～４２）、ＲＰＡＲＲＡＤＡＧＥＹＲＡＡＶＨ（配列番号４４３のアミノ酸１３７～１５２）、ＤＥＲＧＲＱＲＧＤＦＳＬＷ（配列番号４４３のアミノ酸１２３～１３５）、ＳＰＴＩＰＬＱＤＬ（配列番号４４３のアミノ酸４５～５３）、ＤＥＲＧＲＱＲＧＤＦＳＬ（配列番号４４３のアミノ酸１２３～１３４）、およびＨＰＬＡＰＧＰＨＰＡＡＰＳＳＷＧＰＲＰＲＲＹＴＶＬ（配列番号４４３のアミノ酸７８～１０２）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、それらからなる又はそれらから実質的になる１以上のペプチド（例えば、この場合、該ペプチドは、医薬上許容される担体と共に製剤化されている）の有効量を非ヒト宿主動物（例えば、マウス、ラビット、ラクダ、ラマまたはラット）に投与することを含む、ＬＡＧ３に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメントの製造方法を提供する。所望により、該抗体またはフラグメントを宿主動物から、例えば、宿主動物の血清または血液から単離する。所望により、２以上の用量の該ペプチドを宿主動物に投与する。そのような単離されたペプチド、例えば、キーホールリンペットヘモシアニン（ＫＬＨ）、ヒト血清アルブミンまたはウシ血清アルブミンのような免疫原に融合したそのような単離されたペプチドは、本発明の一部である。

【０１５８】

配列同一性は、２つの配列が最適にアライメントされた場合に２つのポリペプチドのアミノ酸が同等位置において同一である度合を意味する。配列類似性は、同一残基、および同一でない生化学的に関連したアミノ酸を含む。類似特性を有し、互換可能でありうる生化学的に関連したアミノ酸は前記に記載されている。

【０１５９】

以下の参考文献は、配列分析にしばしば使用されるＢＬＡＳＴアルゴリズムに関するものである：ＢＬＡＳＴアルゴリズム：Ａｌｔｓｃｈｕｌら（２００５）ＦＥＢＳ Ｊ．２７２（２０）：５１０１－５１０９；Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．ら（１９９０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０；Ｇｉｓｈ，Ｗ．ら（１９９３）Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ．３：２６６－２７２；Ｍａｄｄｅｎ，Ｔ．Ｌ．ら（１９９６）Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．２６６：１３１－１４１；Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．ら（１９９７）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２；Ｚｈａｎｇ，Ｊ．ら（１９９７）Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．７：６４９－６５６；Ｗｏｏｔｔｏｎ，Ｊ．Ｃ．ら（１９９３）Ｃｏｍｐｕｔ．Ｃｈｅｍ．１７：１４９－１６３；Ｈａｎｃｏｃｋ，Ｊ．Ｍ．ら（１９９４）Ｃｏｍｐｕｔ．Ａｐｐｉ．Ｂｉｏｓｃｉ．１０：６７－７０；アライメント・スコアリング・システム：Ｄａｙｈｏｆｆ，Ｍ．Ｏ．ら，“Ａ ｍｏｄｅｌ ｏｆ ｅｖｏｌｕｔｉｏｎａｒｙ ｃｈａｎｇｅ ｉｎ ｐｒｏｔｅｉｎｓ”，Ａｔｌａｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ．（１９７８）ｖｏｌ．５，ｓｕｐｐｌ．３．Ｍ．Ｏ．Ｄａｙｈｏｆｆ（編），ｐｐ．３４５－３５２，Ｎａｔｌ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｒｅｓ．Ｆｏｕｎｄ．，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，ＤＣ；Ｓｃｈｗａｒｔｚ，Ｒ．Ｍ．ら，“Ｍａｔｒｉｃｅｓ ｆｏｒ ｄｅｔｅｃｔｉｎｇ ｄｉｓｔａｎｔ ｒｅｌａｔｉｏｎｓｈｉｐｓ”，Ａｔｌａｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ．（１９７８）ｖｏｌ．５，ｓｕｐｐｌ．３．“Ｍ．Ｏ．Ｄａｙｈｏｆｆ（編），ｐｐ．３５３－３５８，Ｎａｔｌ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｒｅｓ．Ｆｏｕｎｄ．，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，ＤＣ；Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．（１９９１）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１９：５５５－５６５；Ｓｔａｔｅｓ，Ｄ．Ｊ．ら（１９９１）Ｍｅｔｈｏｄｓ３：６６－７０；Ｈｅｎｉｋｏｆｆ，Ｓ．ら（１９９２）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８９：１０９１５－１０９１９；Ａｌｔｓｃｈ

ｕｌ，Ｓ．Ｆ．ら（１９９３）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｅｖｏｌ．３６：２９０－３００；アライメント統計学：Ｋａｒｌｉｎ，Ｓ．ら（１９９０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８７：２２６４－２２６８；Ｋａｒｌｉｎ，Ｓ．ら（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：５８７３－５８７７；Ｄｅｍｂｏ，Ａ．ら（１９９４）Ａｎｎ．Ｐｒｏｂ．２２：２０２２－２０３９；およびＡｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．“Ｅｖａｌｕａｔｉｎｇ ｔｈｅ ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ ｓｉｇｎｉｆｉｃａｎｃｅ ｏｆ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｄｉｓｔｉｎｃｔ ｌｏｃａｌ ａｌｉｇｎｍｅｎｔｓ”．Ｔｈｅｏｒｅｔｉｃａｌ ａｎｄ Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（Ｓ．Ｓｕｈａｉ編），（１９９７）ｐｐ．１－１４，Ｐｌｅｎｕｍ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ。

【０１６０】

本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）は、本明細書に開示されている免疫グロブリン鎖の相補性決定領域（ＣＤＲ）の１、２、３、４、５または６個を含みうる（ここで、該ＣＤＲの１、２、３、４、５または６個は、所望により、本明細書に記載されているものの変異体であってもよい）。前記の１、２、３、４、５または６個のＣＤＲは、独立して、本明細書に開示されている種々の免疫グロブリン鎖のＣＤＲ配列から選択されうる。あるいは、前記の１、２、３、４、５または６個のＣＤＲは、記載されている単一の本発明抗体のＣＤＲ配列から選択されうる。

【０１６１】

例えば、本発明は、

・４Ａ１０　ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３；
・４Ａ１０　ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３；
・１１Ｃ９　ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３；
・１１Ｃ９　ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３；
・１９Ｅ８　ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３；
・１９Ｅ８　ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３；
・２２Ｄ２　ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３；および／または
・２２Ｄ２　ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３

を含む抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメントならびに免疫グロブリンポリペプチド鎖を含み、ここで、４Ａ１０、１１Ｃ９、１９Ｅ８および２２Ｄ２　ＣＤＲは、それぞれ、本明細書に記載されているマウスまたはヒト化４Ａ１０、１１Ｃ９、１９Ｅ８および２２Ｄ２免疫グロブリン鎖（例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８またはＡｂ９）から誘導されうる。

【０１６２】

本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントは、４Ａ１０　V_H（例えば、配列番号２）のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２またはＣＤＲ－Ｈ３の１以上（例えば、３個）を含む少なくとも１つの抗体重鎖可変（V_H）ドメインを含むことが可能であり、例えば、この場合、該ＣＤＲは、それぞれ、配列番号３（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）、４（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）および５（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）に記載されているアミノ酸配列を含む。

【０１６３】

本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントは、４Ａ１０　V_L（例えば、配列番号７）のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２またはＣＤＲ－Ｌ３の１以上（例えば、３個）を含む少なくとも１つの抗体軽鎖可変（V_L）ドメインを含むことが可能であり、例えば、この場合、該ＣＤＲは、それぞれ、配列番号８（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）、

９（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）および１０（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）に記載されているアミノ酸配列を含む。

【０１６４】

本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントは、１９Ｅ８　V_H（例えば、配列番号１２）のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２またはＣＤＲ－Ｈ３の１以上（例えば、３個）を含む少なくとも１つの抗体重鎖可変（V_H）ドメインを含むことが可能であり、例えば、この場合、該ＣＤＲは、それぞれ、配列番号１３（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）、１４（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）および１５（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）に記載されているアミノ酸配列を含む。

【０１６５】

本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントは、１９Ｅ８　V_L（例えば、配列番号１７）のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２またはＣＤＲ－Ｌ３の１以上（例えば、３個）を含む少なくとも１つの抗体軽鎖可変（V_L）ドメインを含むことが可能であり、例えば、この場合、該ＣＤＲは、それぞれ、配列番号１８（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）、１９（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）および２０（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）に記載されているアミノ酸配列を含む。

【０１６６】

本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントは、１１Ｃ９　V_H（例えば、配列番号２２）のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２またはＣＤＲ－Ｈ３の１以上（例えば、３個）を含む少なくとも１つの抗体重鎖可変（V_H）ドメインを含むことが可能であり、例えば、この場合、該ＣＤＲは、それぞれ、配列番号２３（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）、２４（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）および２５（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）に記載されているアミノ酸配列を含む。

【０１６７】

本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントは、１１Ｃ９　V_L（例えば、配列番号２７）のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２またはＣＤＲ－Ｌ３の１以上（例えば、３個）を含む少なくとも１つの抗体軽鎖可変（V_L）ドメインを含むことが可能であり、例えば、この場合、該ＣＤＲは、それぞれ、配列番号２８（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）、２９（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）および３０（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）に記載されているアミノ酸配列を含む。

【０１６８】

本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントは、２２Ｄ２　V_H（例えば、配列番号３２、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０または１２２）のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２またはＣＤＲ－Ｈ３の１以上（例えば、３個）を含む少なくとも１つの抗体重鎖可変（V_H）ドメインを含むことが可能であり、例えば、この場合、該ＣＤＲは、それぞれ、配列番号３３（あるいは１、２、３、４、５、

６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）、３４、４４６、４５４、４５５、４５６、４５７または４５８（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）および３５（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）に記載されているアミノ酸配列を含む。

【０１６９】

本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントは、２２Ｄ２　$Ｖ_{L}$（例えば、配列番号３７または１２６）のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２またはＣＤＲ－Ｌ３の１以上（例えば、３個）を含む少なくとも１つの抗体軽鎖可変（$Ｖ_{L}$）ドメインを含むことが可能であり、例えば、この場合、該ＣＤＲは、それぞれ、配列番号３８（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）、３９（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）および４０（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）に記載されているアミノ酸配列を含む。

【０１７０】

本発明は、

・４Ａ１０　ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３；ならびに４Ａ１０　ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３；

・１１Ｃ９　ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３；ならびに１１Ｃ９　ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３；

・１９Ｅ８　ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３；ならびに１９Ｅ８　ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３；または

・２２Ｄ２　ＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３；ならびに２２Ｄ２　ＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３

を含む抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメントを提供し、ここで、４Ａ１０、１１Ｃ９、１９Ｅ８および２２Ｄ２　ＣＤＲは、それぞれ、本明細書に記載されているマウスまたはヒト化４Ａ１０、１１Ｃ９、１９Ｅ８および２２Ｄ２免疫グロブリン鎖（例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８またはＡｂ９）から誘導可能であり、所望により、該ＣＤＲの１、２、３、４、５または６個は、本明細書に記載されているものの変異体であってもよい。

【０１７１】

本発明は、４Ａ１０　$Ｖ_{L}$（例えば、配列番号８（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）、９（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）および１０（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体））のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２またはＣＤＲ－Ｌ３を含む抗体軽鎖可変（$Ｖ_{L}$）ドメイン；および４Ａ１０　$Ｖ_{H}$（例えば、配列番号３（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）、４（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）および５（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体））のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２またはＣＤＲ－Ｈ３を含む抗体重鎖可変（$Ｖ_{H}$）ドメインを含む抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントを提供する。

【０１７２】

もう１つの実施形態においては、抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントは、１９Ｅ８　$Ｖ_{L}$（例えば、配列番号１８（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）、１９（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失

を有するその変異体）および２０（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体））のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２またはＣＤＲ－Ｌ３を含む抗体軽鎖可変（$Ｖ_{Ｌ}$）ドメイン；および１９Ｅ８　$Ｖ_{Ｈ}$（例えば、配列番号１３（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）、１４（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）および１５（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体））のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２またはＣＤＲ－Ｈ３を含む抗体重鎖可変（$Ｖ_{Ｈ}$）ドメインを含む。

【０１７３】

もう１つの実施形態においては、抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントは、１１Ｃ９　$Ｖ_{Ｌ}$（例えば、配列番号２８（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）、２９（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）および３０（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体））のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２またはＣＤＲ－Ｌ３を含む抗体軽鎖可変（$Ｖ_{Ｌ}$）ドメイン；および１１Ｃ９　$Ｖ_{Ｈ}$（例えば、配列番号２３（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）、２４（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）および２５（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体））のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２またはＣＤＲ－Ｈ３を含む抗体重鎖可変（$Ｖ_{Ｈ}$）ドメインを含む。

【０１７４】

もう１つの実施形態においては、抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントは、２２Ｄ２　$Ｖ_{Ｌ}$（例えば、配列番号３８（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）、３９（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）および４０（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体））のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２またはＣＤＲ－Ｌ３を含む抗体軽鎖可変（$Ｖ_{Ｌ}$）ドメイン；および２２Ｄ２　$Ｖ_{Ｈ}$（例えば、配列番号３３（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）、３４、４４６、４５４、４５５、４５６、４５７または４５８（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体））および３５（あるいは１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０個の点突然変異および／または点欠失を有するその変異体）のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２またはＣＤＲ－Ｈ３を含む抗体重鎖可変（$Ｖ_{Ｈ}$）ドメインを含む。

【０１７５】

もう１つの実施形態においては、該抗体はヒト化アンタゴニスト抗ＬＡＧ３抗体である。そのようなヒト化抗ＬＡＧ３抗体の例には、４Ａ１０のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３、ならびに４Ａ１０のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含むものが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【０１７６】

もう１つの実施形態においては、該抗体はヒト化アンタゴニスト抗ＬＡＧ３抗体である。そのようなヒト化抗ＬＡＧ３抗体の例には、１９Ｅ８のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３、ならびに１９Ｅ８のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含むものが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【０１７７】

もう１つの実施形態においては、該抗体はヒト化アンタゴニスト抗ＬＡＧ３抗体である

。そのようなヒト化抗ＬＡＧ３抗体の例には、１１Ｃ９のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３、ならびに１１Ｃ９のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含むものが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【０１７８】

もう１つの実施形態においては、該抗体はヒト化アンタゴニスト抗ＬＡＧ３抗体である。そのようなヒト化抗ＬＡＧ３抗体の例には、２２Ｄ２のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３、ならびに２２Ｄ２のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含むもの、例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８またはＡｂ９が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【０１７９】

本発明は、

・成熟４Ａ１０　V_L免疫グロブリンドメインおよび／または成熟４Ａ１０　V_Hドメイン；

・成熟１９Ｅ８　V_L免疫グロブリンドメインおよび／または成熟１９Ｅ８　V_Hドメイン；

・成熟１１Ｃ９　V_L免疫グロブリンドメインおよび／または成熟１１Ｃ９　V_Hドメイン；および／または

・成熟２２Ｄ２　V_L免疫グロブリンドメインおよび／または成熟２２Ｄ２　V_Hドメイン

を含む抗ＬＡＧ３抗体もしくはその抗原結合性フラグメントまたは免疫グロブリンポリペプチドを提供し、ここで、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９、および２２Ｄ２　V_LまたはV_Hドメインは、本明細書に記載されているマウスまたはヒト化４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９、および２２Ｄ２　V_LまたはV_Hドメインであり、ここで、所望により、該V_Lおよび／またはV_Hは、本明細書に記載されているV_LまたはV_H（例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８またはＡｂ９）の変異体であってもよい。

【０１８０】

本発明は更に、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９または２２Ｄ２の成熟V_Lドメインを含む抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントを提供し、ここで、該V_Lドメインは、配列番号７、１７、２７、３７、５７、５９、６１、６３、６５、１０１、１２６、１３０、１３２、１３６、１３８、２０８、２１０、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２４１、２５７、２５９、２６１、２６３、３５１、３６９、３７１、３７３、３７５、４０１、４０３、４０５、４２６、４２７、４５０～４５３もしくは４５９～４６１またはそれらの変異体のアミノ酸配列を含む。

【０１８１】

本発明は更に、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９または２２Ｄ２の成熟V_Hドメインを含む抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントを提供し、ここで、該V_Hドメインは、配列番号２、１２、２２、３２、４５、４７、４９、５１、５３、５５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０３、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２８、１３４、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２３４、２３５、２３７、２３９、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５３、３５

５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０６～４１９、４３４～４４２、４４８、４４９、４６２、４６３もしくは４６４またはそれらの変異体のアミノ酸配列を含む。

【０１８２】

本発明は更に、４Ａ１０の成熟V_Lドメイン（例えば、配列番号７のアミノ酸２１～１３２またはその変異体）と４Ａ１０の成熟V_Hドメイン（例えば、配列番号２のアミノ酸２０～１３６またはその変異体）とを含む抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントを提供する。

【０１８３】

本発明は更に、１９Ｅ８の成熟V_Lドメイン（例えば、配列番号１７のアミノ酸２１～１２８またはその変異体）と１９Ｅ８の成熟V_Hドメイン（例えば、配列番号１２のアミノ酸２０～１３８またはその変異体）とを含む抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントを提供する。

【０１８４】

本発明は更に、１１Ｃ９の成熟V_Lドメイン（例えば、配列番号２７のアミノ酸２１～１２８またはその変異体）と１１Ｃ９の成熟V_Hドメイン（例えば、配列番号２２のアミノ酸２０～１４２またはその変異体）とを含む抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントを提供する。

【０１８５】

本発明は更に、２２Ｄ２の成熟V_Lドメイン（例えば、配列番号３７または１２６のアミノ酸２１～１３１またはその変異体）と２２Ｄ２の成熟V_Hドメイン（例えば、配列番号３２、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０もしくは１２２のアミノ酸２１～１３８もしくは２１～１３１またはそれらの変異体）とを含む抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントを提供する。

【０１８６】

本発明はまた、配列番号２もしくはそのアミノ酸２０～１３６に記載されているアミノ酸配列またはその変異体を含むポリペプチド、またはそのようなポリペプチドをコードする任意のポリヌクレオチドを提供する。

【０１８７】

本発明はまた、配列番号７もしくはそのアミノ酸２１～１３２に記載されているアミノ酸配列またはその変異体を含むポリペプチド、またはそのようなポリペプチドをコードする任意のポリヌクレオチドを提供する。

【０１８８】

本発明はまた、配列番号１２もしくはそのアミノ酸２０～１３８に記載されているアミノ酸配列またはその変異体を含むポリペプチド、またはそのようなポリペプチドをコードする任意のポリヌクレオチドを提供する。

【０１８９】

本発明はまた、配列番号１７もしくはそのアミノ酸２１～１２８に記載されているアミノ酸配列またはその変異体を含むポリペプチド、またはそのようなポリペプチドをコードする任意のポリヌクレオチドを提供する。

【０１９０】

本発明はまた、配列番号２２もしくはそのアミノ酸２０～１４２に記載されているアミノ酸配列またはその変異体を含むポリペプチド、またはそのようなポリペプチドをコードする任意のポリヌクレオチドを提供する。

【０１９１】

本発明はまた、配列番号２７もしくはそのアミノ酸２１～１２８に記載されているアミノ酸配列またはその変異体を含むポリペプチド、またはそのようなポリペプチドをコードする任意のポリヌクレオチドを提供する。

【０１９２】

本発明はまた、配列番号３２、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０もしくは１２２またはその成熟断片（例えば、それらのアミノ酸２０～１３８もしくは２０～１３１またはその変異体を含む）を含むポリペプチド、またはそのようなポリペプチドをコードする任意のポリヌクレオチドを提供する。

【０１９３】

本発明はまた、配列番号３７もしくは１２６またはその成熟断片（例えば、それらのアミノ酸２１～１３１またはその変異体を含む）を含むポリペプチド、またはそのようなポリペプチドをコードする任意のポリヌクレオチドを提供する。

【０１９４】

本発明はまた、配列番号２を含むV_HドメインのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３（例えば、配列番号３～５）を含むポリペプチド（例えば、ヒト化免疫グロブリン鎖）、またはそのようなポリペプチドをコードする任意のポリヌクレオチドを提供する。所望により、そのようなＣＤＲの１、２または３個は、本明細書に記載されている配列の変異体であってもよい。

【０１９５】

本発明はまた、配列番号７を含むV_LドメインのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３（例えば、配列番号８～１０）を含むポリペプチド（例えば、ヒト化免疫グロブリン鎖）、またはそのようなポリペプチドをコードする任意のポリヌクレオチドを提供する。所望により、そのようなＣＤＲの１、２または３個は、本明細書に記載されている配列の変異体であってもよい。

【０１９６】

本発明はまた、配列番号１２を含むV_HドメインのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３（例えば、配列番号１３～１５）を含むポリペプチド（例えば、ヒト化免疫グロブリン鎖）、またはそのようなポリペプチドをコードする任意のポリヌクレオチドを提供する。所望により、そのようなＣＤＲの１、２または３個は、本明細書に記載されている配列の変異体であってもよい。

【０１９７】

本発明はまた、配列番号１７を含むV_LドメインのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３（例えば、配列番号１８～２０）を含むポリペプチド（例えば、ヒト化免疫グロブリン鎖）、またはそのようなポリペプチドをコードする任意のポリヌクレオチドを提供する。所望により、そのようなＣＤＲの１、２または３個は、本明細書に記載されている配列の変異体であってもよい。

【０１９８】

本発明はまた、配列番号２２を含むV_HドメインのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３（例えば、配列番号２３～２５）を含むポリペプチド（例えば、ヒト化免疫グロブリン鎖）、またはそのようなポリペプチドをコードする任意のポリヌクレオチドを提供する。所望により、そのようなＣＤＲの１、２または３個は、本明細書に記載されている配列の変異体であってもよい。

【０１９９】

本発明はまた、配列番号２７を含むV_LドメインのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３（例えば、配列番号２８～３０）を含むポリペプチド（例えば、ヒト化免疫グロブリン鎖）、またはそのようなポリペプチドをコードする任意のポリヌクレオチドを提供する。所望により、そのようなＣＤＲの１、２または３個は、本明細書に記載されている配列の変異体であってもよい。

【０２００】

本発明はまた、配列番号３２、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０もしくは１２２を含むV_HドメインのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３（例えば、配列番号３３、３４（または４４６、４５４、４５５、４５６、４５７または４５８）または３５）を含むポリペプチド（例えば、ヒト化免疫グロブリン鎖）、またはそのようなポリペプチドをコードする任意のポリヌクレオチドを提供する。所

望により、そのようなＣＤＲの１、２または３個は、本明細書に記載されている配列の変異体であってもよい。

【０２０１】

本発明はまた、配列番号３７または１２６を含むV_LドメインのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３（例えば、配列番号３８～４０）を含むポリペプチド（例えば、ヒト化免疫グロブリン鎖）、またはそのようなポリペプチドをコードする任意のポリヌクレオチドを提供する。所望により、そのようなＣＤＲの１、２または３個は、本明細書に記載されている配列の変異体であってもよい。

【０２０２】

本発明は本発明の抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメントの結晶性組成物を含む。

【０２０３】

ポリヌクレオチド

本発明は更に、本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメント（本明細書に具体的に記載されているアミノ酸鎖の変異体を含む）のポリペプチドまたは免疫グロブリン鎖のいずれかをコードするポリヌクレオチドを含む。例えば、本発明は、配列番号１、６、１１、１６、２１、２６、３１、３６、４６、４８、５０、５２、５４、５６、５６、５８、６０、６２、６４、６６、６８、７０、７２、７４、７６、７８、８０、８２、８４、８６、８８、９０、９２、９４、９６、９８、１００、１０２、１０４、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、１４３、１４５、１４７、１４９、１５１、１５３、１５５、１５７、１５９、１６１、１６３、１６５、１６７、１６９、１７１、１７３、１７５、１７７、１７９、１８１、１８３、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９５、１９７、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１１、２１３、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７、２２９、２３１、２３３、２３６、２３８、２４０、２４２、２４４、２４６、２４８、２５０、２５２、２５４、２５６、２５８、２６０、２６２、２６４、２６６、２６８、２７０、２７２、２７４、２７６、２７８、２８０、２８２、２８４、２８６、２８８、２９０、２９２、２９４、２９６、２９８、３００、３０２、３０４、３０６、３０８、３１０、３１２、３１４、３１６、３１８、３２０、３２２、３２４、３２６、３２８、３３０、３３２、３３４、３３６、３３８、３４０、３４２、３４４、３４６、３４８、３５０、３５２、３５４、３５６、３５８、３６０、３６２、３６４、３６６、３６８、３７０、３７２、３７４、３７６、３７８、３８０、３８２、３８４、３８６、３８８、３９０、３９２、３９４、３９６、３９８、４００、４０２または４０４に記載されているポリヌクレオチドおよびそれらの変異体（例えば、そのようなヌクレオチド配列（前記のとおり）に対して少なくとも７０％、８０％、９０％、９５％または９９％のＢＬＡＳＴ配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む）、ならびに例えば配列番号２、３、４、５、７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５、１７、１８、１９、２０、２２、２３、２４、２５、２７、２８、２９、３０、３２、３３、３４、３５、３７、３８、３９、４０、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２３４、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、

２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２６、４２７、４３４、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４６、４４８、４４９、４５１、４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７、４５８、４５９、４６０、４６１、４６２、４６３または４６４において本明細書に記載されているアミノ酸をコードするポリヌクレオチドを含む。本発明の範囲はまた、そのようなポリヌクレオチドのいずれかにハイブリダイズする変異体ポリヌクレオチドを含む。

【０２０４】

更に、本発明は、免疫グロブリン重鎖および軽鎖（例えば、それらの可変領域）、および／または本明細書に記載されているポリヌクレオチドによりコードされる重鎖および軽鎖ＣＤＲを含む抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメントを含む。

【０２０５】

例えば、本発明は、配列番号１０７に記載されている（または重鎖免疫グロブリンの可変ドメインをコードする）ヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドによりコードされる重鎖免疫グロブリンと、配列番号１２５に記載されている（または軽鎖免疫グロブリンの可変ドメインをコードする）ヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖免疫グロブリンとを含む抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメントを含む。例えば、本発明はまた、配列番号１１５に記載されている（または重鎖免疫グロブリンの可変ドメインをコードする）ヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドによりコードされる重鎖免疫グロブリンと、配列番号１２５に記載されている（または軽鎖免疫グロブリンの可変ドメインをコードする）ヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖免疫グロブリンとを含む抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメントを含む。

【０２０６】

本発明は、

・４Ａ１０　V_Lまたはその成熟フラグメント；
・４Ａ１０　V_Hまたはその成熟フラグメント；
・１９Ｅ８　V_Lまたはその成熟フラグメント；
・１９Ｅ８　V_Hまたはその成熟フラグメント；
・１１Ｃ９　V_Lまたはその成熟フラグメント；
・１１Ｃ９　V_Hまたはその成熟フラグメント；
・２２Ｄ２　V_Lまたはその成熟フラグメント；および／または
・２２Ｄ２　V_Hまたはその成熟フラグメント

をコードするポリヌクレオチドを提供し、ここで、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９、および２２Ｄ２　V_LまたはV_Hドメインは、本明細書に記載されているマウスまたはヒト化４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９、および２２Ｄ２　V_LまたはV_Hドメインであり、ここで、所望により、該V_Lおよび／またはV_Hは、本明細書に記載されているV_LまたはV_Hの変異体であってもよい。

【０２０７】

本発明はまた、配列番号１もしくはそのヌクレオチド５８～４０８に記載されているヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、またはその変異体を提供する。

【０２０８】

本発明はまた、配列番号６もしくはそのヌクレオチド６１～３９６に記載されているヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、またはその変異体を提供する。

【０２０９】
本発明はまた、配列番号１１もしくはそのヌクレオチド５８～４１４に記載されているヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、またはその変異体を提供する。
【０２１０】
本発明はまた、配列番号１６もしくはそのヌクレオチド６１～３８４に記載されているヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、またはその変異体を提供する。
【０２１１】
本発明はまた、配列番号２１もしくはそのヌクレオチド５８～４２６に記載されているヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、またはその変異体を提供する。
【０２１２】
本発明はまた、配列番号２６もしくはそのヌクレオチド６１～３８４に記載されているヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、またはその変異体を提供する。
【０２１３】
本発明はまた、配列番号３１もしくはそのヌクレオチド６１～４４７に記載されているヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、またはその変異体を提供する。
【０２１４】
本発明はまた、配列番号３６もしくはそのヌクレオチド６１～５４７に記載されているヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、またはその変異体を提供する。
【０２１５】
本明細書に記載されている変異体ポリヌクレオチドには、低度、中等度または高度なストリンジェンシーの条件下、本明細書に記載されているポリヌクレオチドに、または本明細書記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドにハイブリダイズするものであって、ＬＡＧ３（ヒトおよび／またはカニクイザル、例えばマカカ・ファシクラリス（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）またはマカカ・ムラッタ（Ｍａｃａｃａ　ｍｕｌａｔｔａ））に特異的に結合する能力を維持する抗ＬＡＧ３抗体または抗原結合性フラグメントの免疫グロブリン鎖をコードするものが含まれる。第１ポリヌクレオチド分子が第２ポリヌクレオチド分子に「ハイブリダイズ可能」と言えるのは、温度および溶液イオン強度の適当な条件下（Ｓａｍｂｒｏｏｋら，前掲を参照されたい）、第１ポリヌクレオチド分子の一本鎖形態が第２ポリヌクレオチド分子にアニーリングしうる場合である。温度およびイオン強度の条件はハイブリダイゼーションの「ストリンジェンシー」を決定する。典型的な低度ストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件は５５℃、５×ＳＳＣ、０．１％　ＳＤＳおよびホルムアミドの非存在；または３０％　ホルムアミド、５×ＳＳＣ、０．５％　ＳＤＳ、４２℃を含む。典型的な中等度ストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件は５×または６×ＳＳＣの存在下の４０％　ホルムアミド、および０．１％　ＳＤＳ、４２℃である。高度ストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件は５０％　ホルムアミド、５×または６×ＳＳＣ、４２℃、または所望により、より高い温度（例えば、５７℃、５９℃、６０℃、６２℃、６３℃、６５℃または６８℃）である。一般に、ＳＳＣは０．１５Ｍ　ＮａＣｌおよび０．０１５Ｍ　クエン酸Ｎａである。ハイブリダイゼーションは、それらの２つのポリヌクレオチドが相補的配列を含有することを要する。尤も、ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーに応じて、塩基間のミスマッチが可能である。ポリヌクレオチドのハイブリダイゼーションのための適当なストリンジェンシーはポリヌクレオチドの長さ、および相補性の度合、当技術分野でよく知られた変数に左右される。２つのヌクレオチド配列間の類似性または相同性の度合が大きければ大きいほど、それらの核酸がハイブリダイズしうるストリンジェンシーは高くなる。１００ヌクレオチドを超える長さのハイブリッドの場合、融解温度を計算するための式が導き出されている（Ｓａｍｂｒｏｏｋら，前掲，９．５０－９．５１を参照されたい）。より短いポリヌクレオチド、例えばオリゴヌクレオチドでのハイブリダイゼーションの場合、ミスマッチの位置がより重要となり、オリゴヌクレオチドの長さがその特異性を決定する（Ｓａｍｂｒｏｏｋら，前掲，１１．７－１１．８を参照されたい）。
【０２１６】

本発明のもう１つの実施形態においては、本明細書に記載されている抗ＬＡＧ３抗体または抗原結合性フラグメントの免疫グロブリンポリペプチド鎖をコードするポリヌクレオチド、例えばＤＮＡは、本発明の一部を構成する。１つの実施形態においては、該ポリヌクレオチドは少なくとも１つの成熟免疫グロブリンポリペプチド軽鎖可変（V_L）ドメインおよび少なくとも１つの成熟免疫グロブリンポリペプチド重鎖可変（V_H）ドメインをコードし、ここで、該V_Lドメインは、配列番号８～１０、１８～２０、２８～３０および３８～４０から選択される配列を有するＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含み、該V_Hドメインは、配列番号３～５、１３～１５、２３～２５および３３～３５から選択される配列を有するＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む。１つの実施形態においては、該核酸は４Ａ１０、１１Ｃ９、１９Ｅ８または２２Ｄ２成熟軽鎖可変領域および／または４Ａ１０、１１Ｃ９、１９Ｅ８または２２Ｄ２成熟重鎖可変領域配列をコードしている。本発明の幾つかの実施形態においては、該ポリヌクレオチドは単一ポリヌクレオチド分子上で軽鎖および重鎖の両方をコードし、本発明の他の実施形態においては、該軽鎖および重鎖は、例えば別々の又は共通の宿主細胞において、別々のポリヌクレオチド分子上でコードされる。

【０２１７】

本発明の１つの実施形態においては、該ポリヌクレオチドは、配列番号７のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む成熟免疫グロブリン軽鎖可変（V_L）ドメインをコードする。そのようなポリヌクレオチドの変異体も本発明の一部である。

【０２１８】

本発明の１つの実施形態においては、該ポリヌクレオチドは、配列番号１７のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む成熟免疫グロブリン軽鎖可変（V_L）ドメインをコードする。そのようなポリヌクレオチドの変異体も本発明の一部である。

【０２１９】

本発明の１つの実施形態においては、該ポリヌクレオチドは、配列番号２７のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む成熟免疫グロブリン軽鎖可変（V_L）ドメインをコードする。そのようなポリヌクレオチドの変異体も本発明の一部である。

【０２２０】

本発明の１つの実施形態においては、該ポリヌクレオチドは、配列番号３７または１２６のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む成熟免疫グロブリン軽鎖可変（V_L）ドメインをコードする。そのようなポリヌクレオチドの変異体も本発明の一部である。

【０２２１】

本発明の１つの実施形態においては、該ポリヌクレオチドは、配列番号２のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む成熟免疫グロブリン重鎖可変（V_H）ドメインをコードする。そのようなポリヌクレオチドの変異体も本発明の一部である。

【０２２２】

本発明の１つの実施形態においては、該ポリヌクレオチドは、配列番号１２のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む成熟免疫グロブリン重鎖可変（V_H）ドメインをコードする。そのようなポリヌクレオチドの変異体も本発明の一部である。

【０２２３】

本発明の１つの実施形態においては、該ポリヌクレオチドは、配列番号２２のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む成熟免疫グロブリン重鎖可変（V_H）ドメインをコードする。そのようなポリヌクレオチドの変異体も本発明の一部である。

【０２２４】

本発明の１つの実施形態においては、該ポリヌクレオチドは、配列番号３２、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０または１２２のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む成熟免疫グロブリン重鎖可変（V_H）ドメインをコードする。そのようなポリヌクレオチドの変異体も本発明の一部である。

【０２２５】

本発明の１つの実施形態においては、該ポリヌクレオチドは、配列番号７、１７、２７および／または３７の免疫グロブリン軽鎖可変（V_L）ドメインをコードする。そのようなポリヌクレオチドの変異体も本発明の一部である。

【０２２６】

本発明の１つの実施形態においては、該ポリヌクレオチドは、配列番号２、１２、２２、３２、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０および／または１２２の免疫グロブリン重鎖可変（V_H）ドメインをコードする。そのようなポリヌクレオチドの変異体も本発明の一部である。

【０２２７】

本発明はまた、本発明のポリヌクレオチド（本明細書に記載されている配列およびそれらの変異体、例えば配列番号１２５、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９および／または１２１）を含むベクター、例えば発現ベクター、例えばプラスミドを提供し、ここで、該ポリヌクレオチドは、宿主細胞が該ベクターでトランスフェクトされた場合に宿主細胞により認識される制御配列に機能的に連結されている。また、本発明のポリヌクレオチド（例えば、宿主細胞のゲノム、例えば染色体内に組込まれたもの）またはベクターを含む宿主細胞も提供する。また、該抗体またはその抗原結合性フラグメントの免疫グロブリン鎖をコードする発現ベクターまたはポリヌクレオチドを含有する宿主細胞を培地内で培養し、該宿主細胞または培地から該抗原またはその抗原結合性フラグメントを単離することを含む、本明細書に開示されている抗体またはその抗原結合性フラグメントまたはポリペプチドの製造方法も提供する。

【０２２８】

結合アフィニティ

限定的なものではなく一例に過ぎないが、本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメントはヒトおよび／またはカニクイザル、例えば例えばマカカ・ファシクラリス（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）またはマカカ・ムラッタ（Ｍａｃａｃａ　ｍｕｌａｔｔａ）ＬＡＧ３に、例えば、少なくとも約１００ｎＭ（1×10^{-7}Ｍ）、少なくとも約１０ｎＭまたは少なくとも約１ｎＭのK_D値で結合する。他の実施形態においては、該抗体は少なくとも約２００ｐＭ（2×10^{-10}Ｍ）、１００ｐＭ、５０ｐＭ、２０ｐＭ、１０ｐＭ、５ｐＭまたは更には２ｐＭのK_D値を有する。例えば、K_Dは約2.77×10^{-12}Ｍ、1.47×10^{-11}Ｍ、1.47×10^{-09}Ｍまたは9.03×10^{-11}Ｍまたはより高いアフィニティである。本発明の１つの実施形態においては、K_Dは、ＫｉｎＥｘＡアッセイまたは類似した動力学的排除（ｋｉｎｅｔｉｃ　ｅｘｃｌｕｓｉｏｎ）アッセイにより測定されたものである。例えば、Ｄａｒｌｉｎｇら，Ａｓｓａｙ　ａｎｄ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｖ．Ｔｅｃｈ．２（６）：６４７－６５７（２００４）を参照されたい。

【０２２９】

抗体およびその抗原結合性フラグメントの製造方法

本明細書に記載されている親（例えば、マウス）モノクローナル抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントを産生するハイブリドーマ細胞は当技術分野で一般に公知の方法により製造されうる。そのような単離されたハイブリドーマは本発明の一部である。これらの方法には、Ｋｏｈｌｅｒら（１９７５）（Ｎａｔｕｒｅ　２５６：４９５－４９７）により最初に開発されたハイブリドーマ技術およびトリオーマ技術（Ｈｅｒｉｎｇら（１９８８）Ｂｉｏｍｅｄ．Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ａｃｔａ．４７：２１１－２１６およびＨａｇｉｗａｒａら（１９９３）Ｈｕｍ．Ａｎｔｉｂｏｄ．Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ　４：１５）、ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術（Ｋｏｚｂｏｒら（１９８３）Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　Ｔｏｄａｙ　４：７２およびＣｏｔｅら（１９８３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ　８０：２０２６－２０３０）、ＥＢＶ－ハイブリドーマ技術（Ｃｏｌｅら，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ　ａｎｄ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ，Ａｌａｎ　Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．，ｐｐ．７７－９６，１９８５）およびサイトパルス大チャンバ細胞融合エレクトロポレーター（Ｃｙｔｏ　Ｐｕｌｓｅ　ｌａｒ

ｇｅ ｃｈａｍｂｅｒ ｃｕｌｌ ｆｕｓｉｏｎ ｅｌｅｃｔｒｏｐｏｒａｔｏｒ）（Ｃｙｔｏ Ｐｕｌｓｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｃ．，Ｇｌｅｎ Ｂｕｒｎｉｅ，ＭＤ）を使用する電場に基づく電気融合が含まれるが、これらに限定されるものではない。好ましくは、マウス脾細胞を単離し、標準的なプロトコールに従い、ＰＥＧで又は電気融合によりマウス骨髄腫細胞系と融合させる。ついで、生じたハイブリドーマを抗原特異的抗体の産生に関してスクリーニングすることが可能である。例えば、免疫化マウスからの脾臓リンパ球の単細胞浮遊液を、５０％ ＰＥＧを使用して、Ｐ３Ｘ６３－Ａｇ８．６５３非分泌マウス骨髄腫細胞（ＡＴＣＣ，ＣＲＬ １５８０）の数の６分の１と融合させることが可能である。細胞を平底マイクロタイタープレート内で約2×10^{5}細胞／ｍＬでプレーティングし、ついで、２０％ 胎児クローン血清、１８％「６５３」馴らし培地、５％ オリジン（ｏｒｉｇｅｎ）（ＩＧＥＮ）、４ｍＬ Ｌ－グルタミン、１ｍＭ Ｌ－グルタミン、１ｍＭ ピルビン酸ナトリウム、５ｍＭ ＨＥＰＥＳ、０．０５５ｍＭ ２－メルカプトエタノール、５０単位／ｍｌ ペニシリン、５０ｍｇ／ｍｌ ストレプトマイシン、５０ｍｇ／ｍｌ ゲンタマイシンおよび１×ＨＡＴ（Ｓｉｇｍａ；該融合の２４時間後にＨＡＴを加える）を含有する選択培地内で２週間のインキュベーションを行うことが可能である。２週間後、該ＨＡＴがＨＴで置換された培地内で細胞を培養することが可能である。ついで個々のウェルを抗ＬＡＧ３モノクローナルＩｇＧ抗体に関してＥＬＩＳＡによりスクリーニングすることが可能である。十分なハイブリドーマ増殖が生じたら、培地を通常１０～１４日後に観察することが可能である。該抗体分泌ハイブリドーマを再プレーティングし、再びスクリーニングし、ヒトＩｇＧに関して尚も陽性である場合には、抗ＬＡＧ３モノクローナル抗体を限界希釈により少なくとも２回サブクローニングすることが可能である。ついで、特徴づけのために組織培養培地内で少量の抗体を産生させるために安定サブクローンをインビトロで培養することが可能である。

【０２３０】

したがって、本発明は、抗体またはフラグメントを発現するハイブリドーマ細胞をそのような発現に好ましい条件下で培養し、所望により、該抗体またはフラグメントを該ハイブリドーマから単離することを含む、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントの製造方法を含む。

【０２３１】

本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体は組換え法によって（例えば、大腸菌(Ｅ．ｃｏｌｉ)／Ｔ７発現系において）も製造されうる。この実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体免疫グロブリン分子（例えば、V_HまたはV_L；例えば、配列番号１２５、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９および／または１２１の任意の１以上）をコードする核酸をｐＥＴ系プラスミド内に挿入し、大腸菌(Ｅ．ｃｏｌｉ)／Ｔ７系内で発現させることが可能である。例えば、本発明は、抗体またはその抗原結合性フラグメントまたはその免疫グロブリン鎖を宿主細胞（例えば、細菌宿主細胞、例えば、大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）、例えば、ＢＬ２１またはＢＬ２１ＤＥ３）内で発現させるための方法を含み、該方法は、Ｔ７プロモーターに機能的に連結された免疫グロブリン鎖をコードするポリヌクレオチドをも含む細胞内でＴ７ ＲＮＡポリメラーゼを発現させることを含む。例えば、本発明の１つの実施形態においては、細菌宿主細胞、例えば大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）は、ｌａｃプロモーターに機能的に連結されたＴ７ ＲＮＡポリメラーゼ遺伝子をコードするポリヌクレオチドを含み、ＩＰＴＧ（イソプロピル－ベーターＤ－チオガラクトピラノシド）の存在下の該宿主細胞のインキュベーションにより該ポリメラーゼおよび該鎖の発現が誘導される。

【０２３２】

当技術分野で公知である組換え抗体を製造するための幾つかの方法が存在する。抗体の組換え製造のための方法の一例は米国特許第４，８１６，５６７号に開示されている。

【０２３３】

形質転換は、ポリヌクレオチドを宿主細胞内に導入するためのいずれかの公知方法により行われうる。哺乳類細胞内に異種ポリヌクレオチドを導入するための方法は当技術分野

でよく知られており、デキストラン媒介性トランスフェクション、リン酸カルシウム沈降、ポリブレン媒介性トランスフェクション、プロトプラスト融合、エレクトロポレーション、リポソーム内へのポリヌクレオチドの封入、遺伝子銃注入および核内へのＤＮＡの直接マイクロインジェクションを包含する。また、ウイルスベクターにより哺乳類細胞内に核酸分子を導入することが可能である。細胞を形質転換する方法は当技術分野でよく知られている。例えば、米国特許第４，３９９，２１６号、第４，９１２，０４０号、第４，７４０，４６１号および第４，９５９，４５５号を参照されたい。

【０２３４】

したがって、本発明は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントまたはその免疫グロブリン鎖の組換え製造方法であって、（ｉ）該抗体またはフラグメントの免疫グロブリン鎖（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２の重鎖免疫グロブリン；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９、および／または４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２の軽鎖免疫グロブリン；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の１以上をコードするポリヌクレオチド（例えば、配列番号１２５、１０５、１０７、１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９および／または１２１の任意の１以上）を導入し、ここで、該ポリヌクレオチドはベクター中に存在し、および／またはプロモーターに機能的に連結されており、（ｉｉ）該ポリヌクレオチドの発現に好ましい条件下で宿主細胞（例えば、ＣＨＯまたはピチア（Ｐｉｃｈｉａ）またはピチア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓ））を培養し、（ｉｉｉ）所望により、該宿主細胞から、および／または該宿主細胞を増殖させた培地から、該抗体またはフラグメントまたは鎖を単離することを含む製造方法を含む。２以上の免疫グロブリン鎖を含む抗体または抗原結合性フラグメント、例えば、２個の免疫グロブリン重鎖と２個の免疫グロブリン軽鎖とを含む抗体を製造する場合、単一の宿主細胞における該鎖の共発現は、例えば細胞内または細胞表面上または細胞の外部（そのような鎖が分泌される場合）において、該鎖の会合をもたらして、該抗体または抗原結合性フラグメント分子を形成する。該方法は、免疫グロブリン重鎖のみ又は免疫グロブリン軽鎖のみ（例えば、成熟フラグメントおよび／またはその可変ドメインを含む本明細書に記載されているもののいずれか）を発現させる方法を含む。そのような鎖は、例えば、そのような鎖を含む抗体または抗原結合性フラグメントの発現における中間体として有用である。例えば、本発明はまた、そのような製造方法の産物である、そして所望により、本明細書に記載されている精製方法の産物である、配列番号１１５に記載されている（またはその可変ドメインをコードする）ヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドによりコードされる重鎖免疫グロブリン（またはその可変ドメインまたはそのＣＤＲ）と、配列番号１２５に記載されている（またはその可変ドメインをコードする）ヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖免疫グロブリン（またはその可変ドメインまたはそのＣＤＲ）とを含む抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメントを含む。

【０２３５】

抗ＬＡＧ３抗体は、米国特許第６，３３１，４１５号に記載されている方法のいずれかによっても合成されうる。

【０２３６】

本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体またはフラグメントまたは免疫グロブリン鎖の発現のための宿主としての、哺乳類細胞を含む真核宿主細胞および原核宿主細胞は当技術分野でよく知られており、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）から入手可能な多数の不死化細胞系を包含する。これらは、とりわけ、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、ＮＳＯ、ＳＰ２細胞、ＨｅＬａ細胞、ベビーハムスター腎臓（ＢＨＫ）細胞、サル腎細胞（ＣＯＳ）、ヒト肝細胞癌細胞（例えば、Ｈｅｐ Ｇ２）、Ａ５４９細胞、３Ｔ３細胞、ＨＥＫ－２９３細胞および多数の他の細胞系を包含する。哺乳類宿主細胞はヒト、マウス、ラット、イヌ、サル、ブタ、ヤギ、ウシ、ウマおよびハムスター細胞を包含する。特に好ましい細胞系は、どの細胞系が高

い発現レベルを有するのかを決定することにより選択される。使用されうる他の細胞系としては、昆虫細胞系（例えば、スポドプテラ・フルジペルダ（Ｓｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ）またはトリコプルシア・ニー（Ｔｒｉｃｈｏｐｌｕｓｉａ ｎｉ））、両生類細胞、細菌細胞、植物細胞および真菌細胞が挙げられる。真菌細胞には、例えば以下のものを含む酵母および糸状菌細胞が含まれる：ピチア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓ）、ピチア・フィンランディカ（Ｐｉｃｈｉａ ｆｉｎｌａｎｄｉｃａ）、ピチア・トレハロフィラ（Ｐｉｃｈｉａ ｔｒｅｈａｌｏｐｈｉｌａ）、ピチア・コクラメ（Ｐｉｃｈｉａ ｋｏｃｌａｍａｅ）、ピチア・メンブラネファシエンス（Ｐｉｃｈｉａ ｍｅｍｂｒａｎａｅｆａｃｉｅｎｓ）、ピチア・ミヌタ（Ｐｉｃｈｉａ ｍｉｎｕｔａ）（オガタエア・ミヌタ（Ｏｇａｔａｅａ ｍｉｎｕｔａ）、ピチア・リンドネリ（Ｐｉｃｈｉａ ｌｉｎｄｎｅｒｉ））、ピチア・オプンチエ（Ｐｉｃｈｉａ ｏｐｕｎｔｉａｅ）、ピチア・テルモトレランス（Ｐｉｃｈｉａ ｔｈｅｒｍｏｔｏｌｅｒａｎｓ）、ピチア・サリクタリア（Ｐｉｃｈｉａ ｓａｌｉｃｔａｒｉａ）、ピチア・グエルクウム（Ｐｉｃｈｉａ ｇｕｅｒｃｕｕｍ）、ピチア・ピエペリ（Ｐｉｃｈｉａ ｐｉｊｐｅｒｉ）、ピチア・スチプティス（Ｐｉｃｈｉａ ｓｔｉｐｔｉｓ）、ピチア・メタノリカ（Ｐｉｃｈｉａ ｍｅｔｈａｎｏｌｉｃａ）、ピチア属種（Ｐｉｃｈｉａ ｓｐ．）、サッカロミセス・セレビシエ（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ）、サッカロミセス属種（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ ｓｐ．）、ハンゼヌラ・ポリモルファ（Ｈａｎｓｅｎｕｌａ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈａ）、クライベロミセス属種（Ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ ｓｐ．）、クライベロミセス・ラクチス（Ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ ｌａｃｔｉｓ）、カンジダ・アルビカンス（Ｃａｎｄｉｄａ ａｌｂｉｃａｎｓ）、アスペルギルス・ニデュランス（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｎｉｄｕｌａｎｓ）、アスペルギルス・ニガー（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｎｉｇｅｒ）、アスペルギルス・オリゼ（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｏｒｙｚａｅ）、トリコデルマ・レーゼイ（Ｔｒｉｃｈｏｄｅｒｍａ ｒｅｅｓｅｉ）、クリソスポリウム・ルックノウエンス（Ｃｈｒｙｓｏｓｐｏｒｉｕｍ ｌｕｃｋｎｏｗｅｎｓｅ）、フザリウム属種（Ｆｕｓａｒｉｕｍ ｓｐ．）、フザリウム・グラミネウム（Ｆｕｓａｒｉｕｍ ｇｒａｍｉｎｅｕｍ）、フザリウム・ベネナツム（Ｆｕｓａｒｉｕｍ ｖｅｎｅｎａｔｕｍ）、フィスコミトレラ・パテンス（Ｐｈｙｓｃｏｍｉｔｒｅｌｌａ ｐａｔｅｎｓ）およびニューロスポラ・クラッサ（Ｎｅｕｒｏｓｐｏｒａ ｃｒａｓｓａ）。ピチア属種（Ｐｉｃｈｉａ ｓｐ．）、任意のサッカロミセス属種（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ ｓｐ．）、ハンゼヌラ・ポリモルファ（Ｈａｎｓｅｎｕｌａ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈａ）、任意のクライベロミセス属種（Ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ ｓｐ．）、カンジダ・アルビカンス（Ｃａｎｄｉｄａ ａｌｂｉｃａｎｓ）、任意のアスペルギルス属種（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｓｐ．）、トリコデルマ・レーゼイ（Ｔｒｉｃｈｏｄｅｒｍａ ｒｅｅｓｅｉ）、クリソスポリウム・ルックノウエンス（Ｃｈｒｙｓｏｓｐｏｒｉｕｍ ｌｕｃｋｎｏｗｅｎｓｅ）、任意のフザリウム属種（Ｆｕｓａｒｉｕｍ ｓｐ．）、ヤロウィア・リポリティカ（Ｙａｒｒｏｗｉａ ｌｉｐｏｌｙｔｉｃａ）、およびニューロスポラ・クラッサ（Ｎｅｕｒｏｓｐｏｒａ ｃｒａｓｓａ）。

【０２３７】

更に、生産細胞系からの本発明の抗体およびその抗原結合性フラグメントおよび免疫グロブリン鎖（またはそれからの他の部分）の発現は幾つかの公知技術により増強されうる。例えば、グルタミンシンテターゼ遺伝子発現系（ＧＳ系）は、一定条件下で発現を増強するための一般的アプローチである。ＧＳ系は欧州特許第０　２１６　８４６号、第０　２５６　０５５号および第０　３２３　９９７号ならびに欧州特許出願第８９３０３９６４．４号において全体的または部分的に考察されている。したがって、本発明の１つの実施形態においては、哺乳類宿主細胞（例えば、ＣＨＯ）はグルタミンシンテターゼ遺伝子を欠いており、グルタミンの非存在下の培地内で増殖されるが、この場合、該免疫グロブリン鎖をコードするポリヌクレオチドは、宿主細胞における該遺伝子の欠如を相補するグルタミンシンテターゼ遺伝子を含む。

【０２３８】
本発明は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントを精製するための方法を含み、該方法は、該抗体またはフラグメントを含むサンプル（例えば、培地、細胞ライセートまたは細胞ライセート画分、例えば、該ライセートの可溶性画分）を精製媒体（例えば、カチオン交換媒体、アニオン交換培地、疎水性交換媒体、アフィニティ精製媒体（例えば、プロテインＡ、プロテインＧ、プロテインＡ／Ｇ、プロテインＬ））に導入し、該媒体に結合しない該サンプルのフロースルー画分からの精製抗体またはフラグメントを集め、あるいは該フロースルー画分を廃棄し、結合抗体またはフラグメントを該媒体から溶出し、溶出液を集めることを含む。本発明の１つの実施形態においては、媒体は、サンプルが適用されるカラム内に存在する。本発明の１つの実施形態においては、該抗体またはフラグメントの組換え発現の後で該精製方法を行い、例えば、この場合、まず、宿主細胞を細胞溶解し、所望により、ライセートを不溶物から精製した後、媒体上の精製を行い、あるいは、該抗体またはフラグメントを宿主細胞により培地内に分泌させ、該培地またはその画分を精製媒体に適用する。

【０２３９】
一般に、個々の細胞系またはトランスジェニック動物において産生される糖タンパク質は、該細胞系またはトランスジェニック動物において産生される糖タンパク質に特徴的なグリコシル化パターンを有するであろう。したがって、抗体の個々のグリコシル化パターンは、該抗体を製造するために使用される個々の細胞系またはトランスジェニック動物に左右されるであろう。しかし、本発明で提供される核酸分子によりコードされる、または本発明で提供されるアミノ酸を含む全ての抗体は、該抗体が有しうるグリコシル化パターンには無関係に、本発明を構成する。同様に、特定の実施形態においては、非フコシル化Ｎ－グリカンのみを含むグリコシル化パターンを有する抗体が有利でありうる。なぜなら、これらの抗体は、インビトロおよびインビボの両方において、それらのフコシル化対応物より高い効力を典型的に示すことが示されているからである（例えば、Ｓｈｉｎｋａｗａら，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７８：３４６６－３４７３（２００３）；米国特許第６，９４６，２９２号および第７，２１４，７７５号を参照されたい）。非フコシル化Ｎ－グリカンを有するこれらの抗体は免疫原性でない可能性がある。なぜなら、それらの炭水化物構造は、ヒト血清ＩｇＧにおいて存在する集団の正常成分であるからである。

【０２４０】
本発明は、チャイニーズハムスター卵巣細胞において産生される免疫グロブリン（ＣＨＯ　Ｎ結合グリカン）に又は操作された酵母細胞（操作された酵母Ｎ結合グリカン）、例えばピチア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ）に典型的に付加されるＮ結合グリカンを含む抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）を含む。例えば、本発明の１つの実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントは、図６に記載されている「操作された酵母Ｎ結合グリカン」または「ＣＨＯ　Ｎ結合グリカン」（例えば、Ｇ０および／またはＧ０－Ｆおよび／またはＧ１および／またはＧ１－Ｆおよび／またはＧ２－Ｆおよび／またはＭａｎ５）の１以上を含む。本発明の１つの実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントは、操作されたＮ結合グリカン、すなわち、Ｇ０および／またはＧ１および／またはＧ２を含み、所望により、Ｍａｎ５を更に含みうる。本発明の１つの実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントは、ＣＨＯ　Ｎ結合グリカン、すなわち、Ｇ０－Ｆ、Ｇ１－ＦおよびＧ２－Ｆを含み、所望により、Ｇ０および／またはＧ１および／またはＧ２および／またはＭａｎ５を更に含む。本発明の１つの実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメント免疫グロブリン鎖上の全てのＮ結合グリカンの約８０％～約９５％（例えば、約８０～９０％、約８５％、約９０％または約９５％）が、操作された酵母Ｎ結合グリカンまたはＣＨＯ　Ｎ結合グリカンである。Ｎｅｔｔら，Ｙｅａｓｔ．２８（３）：２３７－２５２（２０１１）；Ｈａｍｉｌｔｏｎら，Ｓｃｉｅｎｃｅ．３１３（５７９２）：１４４１－１４４３（２００６）；H

amiltonら，Curr Opin Biotechnol．18（5）：387－392（2007）を参照されたい。例えば、本発明の1つの実施形態においては、操作された酵母細胞はGFI5．0またはYGLY8316、または米国特許第7，795，002号またはZhaら，Methods Mol Biol．988：31－43（2013）に記載されている株である。国際特許出願公開番号WO2013／066765も参照されたい。

【0241】

本発明は、本発明の抗LAG3抗体またはその抗原結合性フラグメント（Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8またはAb9）の1以上を含むポリクローナル抗LAG3抗体およびその抗原結合性フラグメント（例えば、複数の抗LAG3抗体およびフラグメントを含む組成物）、およびその使用方法を含む。ポリクローナル抗体は、1以上の他の非同一抗体のなかで又は存在下で産生された抗体を意味する。一般に、ポリクローナル抗体は、例えば、関心のある免疫原（これは、全てが該免疫原に対するものである異なる抗体の集団を産生する）で処理された動物のB－リンパ球のような異なるB－リンパ球の集合体から産生される。通常、ポリクローナル抗体は、免疫化動物、例えば脾臓、血清または腹水から直接得られる。

【0242】

本発明は「アンタゴニスト」抗LAG3抗体およびその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化アンタゴニスト抗LAG3抗体およびフラグメント）ならびにそれらの使用方法を含む。アンタゴニスト抗LAG3抗体またはその抗原結合性フラグメントは、例えば、MHCクラスII分子へのLAG3結合を抑制すること、LAG3結合に関してMHCクラスII分子と競合することにより、LAG3（例えば、ヒトLAG3）の活性に拮抗し、あるいは細胞または対象が該抗体またはフラグメントと接触すると、LAG3拮抗性に関連した生物学的表現型、例えばIL－2の抗原特異的T細胞集団の刺激が生じる。

【0243】

本発明は、LAG3および別の抗原、例えばPD－1またはPD－L1に対する結合特異性を有する二重特異性および二官能性抗体ならびに抗原結合性フラグメント、ならびにそれらの使用方法を含む。本発明のもう1つの実施形態においては、該抗PD1鎖は配列番号41および42のアミノ酸配列または配列番号43および44のアミノ酸配列を含む。二重特異性または二官能性抗体は、2つの異なる重鎖／軽鎖ペアおよび2つの異なる結合部位を有する人工ハイブリッド抗体である。二重特異性抗体は、ハイブリドーマの融合またはFab’フラグメントの連結を含む種々の方法により製造されうる。例えば、Songsivilaiら（1990）Clin．Exp．Immunol．79：315－321；Kostelnyら（1992）J．Immunol．148，1547－1553を参照されたい。また、二重特異性抗体は「ジアボディ」（Holligerら（1993）PNAS USA 90：6444－6448）または「ジャヌシン（Janusin）」（Traunecker ら（1991）EMBO J．10：3655－3659およびTraunecker ら（1992）Int．J．Cancer Suppl．7：51－52）として形成されうる。

【0244】

本発明は更に、本明細書に開示されている抗LAG3抗体の抗LAG3抗原結合性フラグメントを含む。該抗体フラグメントにはF（ab）$_2$フラグメントが含まれ、これは例えばペプシンによるIgGの酵素的切断により製造されうる。Fabフラグメントは、例えば、ジチオトレイトールまたはメルカプトエチルアミンでのF（ab）$_2$の還元により製造されうる。Fabフラグメントは、ジスルフィド架橋によりV_H－C_{H1}鎖に連結されたV_L－C_L鎖である。F（ab）$_2$フラグメントは、今度は2つのジスルフィド架橋により連結された2つのFabフラグメントである。F（ab）$_2$分子のFab部分は、ジスルフィド架橋が間に位置しているF_c領域の部分を含む。F_vフラグメントはV_LまたはV_H領域である。

【0245】

免疫グロブリンは、それらの重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、種々のクラスに帰属されうる。免疫グロブリンの、少なくとも５つの主要クラス、すなわち、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧおよびＩｇＭが存在し、これらの幾つかは更に、サブクラス（アイソタイプ）、例えばＩｇＧ－１、ＩｇＧ－２、ＩｇＧ－３およびＩｇＧ－４；ＩｇＡ－１およびＩｇＡ－２に分類されうる。本発明は抗体のこれらのクラスまたはサブクラスのいずれかの抗ＬＡＧ３抗体および抗原結合性フラグメントを含む。

【０２４６】

１つの実施形態においては、該抗ＬＡＧ３抗体または抗原結合性フラグメントは重鎖定常領域、例えばヒト定常領域、例えばγ１、γ２、γ３もしくはγ４ヒト重鎖定常領域またはそれらの変異体を含む。もう１つの実施形態においては、該抗ＬＡＧ３抗体または抗原結合性フラグメントは、軽鎖定常領域、例えばヒト軽鎖定常領域、例えばラムダもしくはカッパヒト軽鎖領域またはそれらの変異体を含む。例えば、限定的なものではないが、ヒト重鎖定常領域はγ４であることが可能であり、ヒト軽鎖定常領域はカッパであることが可能である。もう１つの実施形態においては、該抗体のＦｃ領域は、Ｓｅｒ２２８Ｐｒｏ突然変異を有するγ４である（Ｓｃｈｕｕｒｍａｎ，Ｊら，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３８：１－８，２００１）。

【０２４７】

幾つかの実施形態においては、種々の定常ドメインが、本発明で提供されるＣＤＲに由来するヒト化$Ｖ_{Ｌ}$および$Ｖ_{Ｈ}$領域に連結されうる。例えば、本発明の抗体（またはフラグメント）の個々の意図される使用がエフェクター機能の改変を求めるものである場合には、ヒトＩｇＧ１以外の重鎖定常ドメインが使用可能であり、あるいはハイブリッドＩｇＧ１／ＩｇＧ４が使用可能である。

【０２４８】

ヒトＩｇＧ１抗体は長い半減期およびエフェクター機能、例えば補体活性化および抗体依存性細胞傷害性をもたらすが、そのような活性は該抗体の全ての用途に望ましいとは限らない可能性がある。そのような場合、例えばヒトＩｇＧ４定常ドメインが使用されうる。本発明は、ＩｇＧ定常ドメインを含む抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメント、例えば、アンタゴニストヒト化抗ＬＡＧ３抗体およびフラグメント、ならびにそれらの使用方法を含む。１つの実施形態においては、該ＩｇＧ４定常ドメインはＥＵ系における２２８位およびＫＡＢＡＴ系における２４１位に対応する位置において天然ヒトＩｇＧ４定常ドメイン（Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔアクセッション番号Ｐ０１８６１．１）とは異なることが可能であり、この場合、適切な鎖内ジスルフィド結合形成を妨げうるＣｙｓ１０６およびＣｙｓ１０９（ＥＵ系におけるＣｙｓ２２６およびＣｙｓ２２９位ならびにＫＡＢＡＴ系におけるＣｙｓ２３９およびＣｙｓ２４２位に対応する）間の潜在的鎖間ジスルフィド結合を妨げるために天然Ｓｅｒ１０８はＰｒｏで置換される。Ａｎｇａｌら（１９９３）Ｍｏｌ．Ｉｍｕｎｏｌ．３０：１０５を参照されたい。他の場合においては、半減期を増加させるために又はエフェクター機能を低減するために修飾された修飾ＩｇＧ１定常ドメインが使用されうる。

【０２４９】

抗体の改変

親（例えば、マウス）モノクローナル抗体の可変ドメイン内のフレームワーク残基に対する修飾を含むように、例えば、該抗体またはフラグメントの特性を改善するために、該抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性タンパク質が、改変（操作）された抗体である実施形態が更に含まれる。典型的には、そのようなフレームワーク修飾は、該抗体またはフラグメントの免疫原性を低下させるために行われる。これは通常、親（例えば、げっ歯類）抗体またはフラグメントにおける可変ドメイン内の非ＣＤＲ残基（すなわち、フレームワーク残基）を、該抗体が使用されることになる種の免疫レパトワからの類似残基（例えば、ヒト用治療剤の場合にはヒト残基）で置換することにより達成される。そのような抗体またはフラグメントは「ヒト化」抗体またはフラグメントと称される。幾つかの場合には、改変（例えば、ヒト化）抗体の特異性を変化させ、またはアフィニティを増強すること

が望ましい。１つのアプローチは１以上のフレームワーク残基を対応生殖系列配列へと「復帰突然変異（ｂａｃｋｍｕｔａｔｅ）」させることである。より詳しくは、体細胞突然変異を受けた抗体またはフラグメントは、該抗体が由来する生殖系列配列とは異なるフレームワーク残基を含有しうる。そのような残基は、該抗体またはフラグメントが由来する生殖系列配列と該抗体またはフラグメントのフレームワーク配列を比較することにより特定されうる。もう１つのアプローチは、該改変（例えば、ヒト化）抗体の位置の１以上において元の親（例えば、げっ歯類）残基へと復帰突然変異させること、例えば、フレームワーク残基の置換の過程において喪失した可能がある結合アフィニティを回復させることである（例えば、米国特許第５，６９３，７６２号、米国特許第５，５８５，０８９号および米国特許第５，５３０，１０１号を参照されたい）。

【０２５０】

例えば、以下の表２は、（Ｋａｂａｔ番号付け系を用いた場合の）フレームワーク領域アミノ酸位置が生殖系列とは異なっている領域を示し、また、この位置が、示されている置換により生殖系列へとどのように復帰突然変異されうるかを示す。

【表２】

表2. 典型的な復帰突然変異

領域	フレームワークアミノ酸位置 (Kabatの番号付け)	復帰突然変異の例
AbA V_H	25	H25S
AbAV_H	68	S68T
AbA V_H	82a	T82aT

【０２５１】

もう１つのタイプのフレームワーク修飾は、フレームワーク領域内または更には１以上のＣＤＲ領域内の１以上の残基を突然変異させて、Ｔ細胞エピトープを除去し、それにより該抗体の潜在的免疫原性を低下させることを含む。このアプローチは「脱免疫化（ｄｅｉｍｍｕｎｉｚａｔｉｏｎ）」とも称され、米国特許第７，１２５，６８９号に更に詳細に記載されている。

【０２５２】

特定の実施形態においては、以下のとおりに、最終的な抗体の、より高い化学的安定性を得るために、露出側鎖を含有する或るアミノ酸を別のアミノ酸残基へと変化させることが望ましいであろう。アスパラギンの脱アミド化はＮ－ＧまたはＤ－Ｇ配列上で生じ、イソアスパラギン酸残基の生成をもたらすことが可能であり、該残基はポリペプチド鎖内にねじれ（キンク）を導入し、その安定性を低下させる（イソアスパラギン酸効果）。ある実施形態においては、本開示の抗体はアスパラギン異性部位を含有しない。

【０２５３】

例えば、特にＣＤＲ内の、いずれかのＡｓｎ－Ｇｌｙ配列におけるイソアスパルタートの形成の可能性を低減するために、アスパラギン（Ａｓｎ）残基はＧｌｎまたはＡｌａへと改変されうる。同様の問題はＡｓｐ－Ｇｌｙ配列においても生じうる。ＲｅｉｓｓｎｅｒおよびＡｓｗａｄ（２００３）Ｃｅｌｌ．Ｍｏｌ．Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ．６０：１２８１。イソアスパルタート形成は抗体のその標的抗原への結合を減弱し、または完全に阻止しうる。Ｐｒｅｓｔａ（２００５）Ｊ．Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１６：７３１，ｐ．７３４を参照されたい。１つの実施形態においては、該アスパラギンはグルタミン（Ｇｌｎ）へと改変される。小さなアミノ酸がアスパラギンまたはグルタミンに隣接して存在する場合にはより高い率で生じる脱アミド化の可能性を低減するために、アスパラギン（Ａｓｎ）またはグルタミン（Ｇｌｎ）残基に隣接したアミノ酸を改変することも望ましいかもしれない。Ｂｉｓｃｈｏｆｆ ＆ Ｋｏｌｂｅ（１９９４）Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇ．６６２：２６１を参照されたい。また、抗原結合アフィニティを低減し、そしてまた、最終抗体調製物における分子不均一性に寄与しうるメチオニン硫黄の酸化

の可能性を低減するために、ＣＤＲ内のいずれかのメチオニン残基（典型的には溶媒露出Ｍｅｔ）がＬｙｓ、Ｌｅｕ、ＡｌａまたはＰｈｅまたは他のアミノ酸へと改変されうる（同誌）。本発明の１つの実施形態においては、メチオニンはアラニン（Ａｌａ）へと改変される。また、Ａｓｎ－Ｐｒｏペプチド結合の潜在的な切断を妨げ又は最小にするために、ＣＤＲにおいて見出されるいずれかのＡｓｎ－Ｐｒｏの組合せをＧｌｎ－Ｐｒｏ、Ａｌａ－ＰｒｏまたはＡｓｎ－Ａｌａへと改変することが望ましいかもしれない。ついで、そのような置換を有する抗体をスクリーニングして、該置換がＬＡＧ３に対する抗体のアフィニティもしくは特異性または他の所望の生物活性を、許容し得ないレベルに低減しないことを確認する。

【表３】

表 3　典型的な安定化 CDR 変異体

CDR 残基	**安定化変異体配列**
Asn-Gly (N-G)	Gln-Gly, Ala-Gly, 又は Asn-Ala (Q-G), (A-G), 又は(N-A)
Asp-Gly (D-G)	Glu-Gly, Ala-Gly 又は Asp-Ala (E-G), (A-G), 又は(D-A)
Met (典型的には溶媒露出) (M)	Lys, Leu, Ala, 又は Phe (K), (L), (A), 又は(F)
Asn (N)	Gln 又は Ala (Q)又は(A)
Asn-Pro (N-P)	Gln-Pro, Ala-Pro, 又は Asn-Ala (Q-P), (A-P), 又は(N-A)

【０２５４】

前記免疫グロブリン鎖４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および２２Ｄ２は、二重の下線が付された残基を含有する。本発明の範囲は、そのような残基の任意の１以上が、例えば、前記表３に記載されている安定化変異体配列の残基を含む任意の他の残基に突然変異している、本明細書に記載されている抗体、抗原結合性フラグメント、ポリペプチドおよびポリヌクレオチドを含む。

【０２５５】

マウス抗ＬＡＧ３抗体および抗原結合性フラグメントは、当技術分野で公知の種々の方法によりヒト化されうる（例えば、ＷＯ２００５／０４７３２６またはＵＳ７８４６４４３に記載されているヒト化方法を参照されたい）。例えば、本発明の１つの実施形態においては、非ヒト免疫グロブリン鎖内のＣＤＲループを特定するためにコンピュータ支援分子モデリングを用いる方法により、マウス抗ＬＡＧ３抗体およびフラグメントをヒト化する。この特定は免疫グロブリン鎖の三次元構造および該鎖内の該ループの位置に基づいて行われる。

【０２５６】

非ヒトループが導入されるヒトフレームワーク（ＩＭＧＤ　Ｄａｔａｂａｓｅから得られる）は、フレームワーク内およびＣＤＲ内の両方における非ヒト配列との（アミノ酸配列比較による）最良マッチに基づいて選択される。V_HドメインにおけるＦＲ４に関しては、ヒト生殖系列のＶＪ領域を対応非ヒトＶＪ領域と比較し、V_LドメインにおけるＦＲ４に関しては、ヒト生殖系列配列のＪ－カッパおよびＪ－ラムダ領域を対応非ヒトＪ－カッパおよびＪ－ラムダ領域と比較する。

【０２５７】

抗原結合を維持するのに決定的に重要である、該ＣＤＲの適切な三次元配向は、部分的には、V_HとV_Lとの適切な連結にかかっている。したがって、V_L－V_H境界における残基を特定するために、およびＣＤＲコンホメーションを潜在的に改変して抗原に結合しうる残基を特定するために、分子モデルを構築し、使用する。必要に応じて、所望の特性

、例えば抗原結合を達成するために、免疫グロブリン鎖内の突然変異が導入されうる。

【０２５８】

分子モデリング技術の利用によりデベロパビリティフィルター（Ｄｅｖｅｌｏｐａｂｉｌｉｔｙ　Ｆｉｌｔｅｒ）を確立する。デベロパビリティフィルターは、望ましくない効果を回避するために最終免疫グロブリン鎖から特徴をフィルタリングするために用いられる基準である。グリコシル化、脱アミド化および酸化のような望ましくない効果もたらしうる溶媒露出アミノ酸を特定するために、分子モデルを更に用いる。抗体に対するそのような効果は抗体コンホメーションの変化、したがって機能の変化を招きうる。そのような問題は、例えば、過酷な化学的／物理的環境にさらされた場合に長時間にわたって又は大規模化中に生じうる。この場合も、必要に応じて、所望の特性を得るために、該鎖内に突然変異を導入する。

【０２５９】

デベロパビリティフィルターは、典型的には、これらの潜在的問題を排除／最小化するために、ヒト化鎖の設計段階の初期に導入される。ヒト化抗体は、良好な発現可能性および望ましい等電点のような設計基準に更に付される。

【０２６０】

Ｆｃ領域の抗体改変

本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はまた、Ｆｃ領域内の修飾を含むように、典型的には、該抗体の機能特性、例えば血清半減期、補体固定、Ｆｃ受容体結合および／またはエフェクター機能（例えば、抗原依存性細胞傷害性）の１以上を変化させるために改変（操作）されうる。更に、該抗体およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は化学的に修飾可能であり（例えば、１以上の化学的部分が該抗体に結合可能である）、あるいは、再び該抗体またはフラグメントの機能特性の１以上を改変するために、そのグリコシル化を改変するように修飾されうる。これらの実施形態のそれぞれは後記に更に詳細に記載されている。Ｆｃ領域内の残基の番号付けはＫａｂａｔのＥＵインデックスのものである。本明細書に記載されている修飾（例えば、Ｆｃ修飾）および／または改変を有する任意のそのような抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントは本発明の一部である。

【０２６１】

本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は、改変されたエフェクター機能をもたらすための、修飾（または遮断）されたＦｃ領域を有する抗体およびフラグメントをも含む。例えば、米国特許第５，６２４，８２１号；ＷＯ２００３／０８６３１０；ＷＯ２００５／１２０５７１；ＷＯ２００６／００５７７０２を参照されたい。そのような修飾は、診断および療法における可能な有益な効果を伴って、免疫系の種々の反応を増強または抑制するために用いられうる。Ｆｃ領域の改変には、アミノ酸変化（置換、欠失および挿入）、グリコシル化または脱グリコシル化および複数のＦｃの付加が含まれる。Ｆｃに対する変化はまた、治療用抗体における抗体の半減期を改変することが可能であり、それほど頻繁でない投与ならびにそれによる便利さの向上および物質の使用の減少を可能にする。Ｐｒｅｓｔａ（２００５）Ｊ．Ａｌｌｅｒｇｙ　Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１６：７３１，ｐ．７３４－３５を参照されたい。

【０２６２】

１つの実施形態においては、本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）およびその抗原結合性フラグメント（例え

ば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は、重鎖定常領域のヒンジ領域内の２２８位に対応する位置におけるセリンからプロリンへの突然変異（Ｓ２２８Ｐ；ＥＵインデックス）を含むＩｇＧ４アイソタイプ抗体またはそのフラグメントである。この突然変異はヒンジ領域内の重鎖間ジスルフィド架橋の不均一性を排除することが報告されている（Ａｎｇａｌら，前掲；２４１位はＫａｂａｔ番号付け系に基づく）。

【０２６３】

１つの実施形態においては、ＣＨ１のヒンジ領域は、該ヒンジ領域内のシステイン残基の数が増加または減少するように修飾される。このアプローチは米国特許第５，６７７，４２５号に更に詳細に記載されている。ＣＨ１のヒンジ領域内のシステイン残基の数は、例えば、軽鎖および重鎖の集合を促進させるために、または抗体の安定性を増強もしくは低減するために改変される。

【０２６４】

もう１つの実施形態においては、抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）のＦｃヒンジ領域は、該抗体またはフラグメントの生物学的半減期を減少させるために突然変異される。より詳細には、該抗体またはフラグメントが、天然ＦｃヒンジドメインＳｐＡ結合と比べて低減したスタヒロコッカスプロテインＡ（ＳｐＡ）結合を示すように、Ｆｃ－ヒンジフラグメントのＣＨ２－ＣＨ３ドメイン境界領域内に１以上のアミノ酸突然変異が導入される。このアプローチは米国特許第６，１６５，７４５号に更に詳細に記載されている。

【０２６５】

もう１つの実施形態においては、本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は、その生物学的半減期を増加させるために修飾される。種々のアプローチが可能である。例えば、米国特許６，２７７，３７５号に記載されているとおり、以下の突然変異の１以上が導入されうる：Ｔ２５２Ｌ、Ｔ２５４Ｓ、Ｔ２５６Ｆ。あるいは、米国特許第５，８６９，０４６号および第６，１２１，０２２号に記載されているとおり、生物学的半減期を増加させるために、該抗体は、ＩｇＧのＦｃ領域のＣＨ２ドメインの２つのループから取られたサルベージ（ｓａｌｖａｇｅ）受容体結合性エピトープを含有するようにＣＨ１またはＣＬ領域内で改変されうる。

【０２６６】

更に他の実施形態においては、該抗ＬＡＧ３抗体または抗原結合性フラグメントのエフェクター機能を改変するために、少なくとも１つのアミノ酸残基を異なるアミノ酸残基で置換することにより、Ｆｃ領域を改変する。例えば、抗原結合性タンパク質がエフェクターリガンドに対する改変されたアフィニティを有するが、親抗原結合性タンパク質の抗原結合能を保有するように、アミノ酸残基２３４、２３５、２３６、２３７、２９７、３１８、３２０および３２２から選択される１以上のアミノ酸が異なるアミノ酸残基で置換されうる。アフィニティが改変されるエフェクターリガンドは、例えば、Ｆｃ受容体または補体のＣ１成分でありうる。このアプローチは米国特許第５，６２４，８２１号および第５，６４８，２６０号に更に詳細に記載されている。

【０２６７】

もう１つの例においては、該抗ＬＡＧ３抗体がＣ１ｑ結合の変化および／または補体依存性細胞傷害性（ＣＤＣ）の低減もしくは消失を示すように、アミノ酸残基３２９、３３１および３３２から選択される１以上のアミノ酸は別のアミノ酸残基で置換されうる。このアプローチは米国特許第６，１９４，５５１号に詳細に記載されている。

【０２６８】
もう１つの例においては、アミノ酸２３１位および２３９位における１以上のアミノ酸残基を改変して、それにより、補体を固定する該抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントの能力を改変する。このアプローチはＰＣＴ公開ＷＯ９４／２９３５１に更に詳細に記載されている。
【０２６９】
更にもう１つの例においては、該抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）が抗体依存性細胞傷害性（ＡＤＣＣ）をもたらす能力を低減するために、および／またはＦｃγ受容体に対する該抗体またはフラグメントのアフィニティを低減するために、以下の位置：２３８、２３９、２４３、２４８、２４９、２５２、２５４、２５５、２５６、２５８、２６４、２６５、２６７、２６８、２６９、２７０、２７２、２７６、２７８、２８０、２８３、２８５、２８６、２８９、２９０、２９２、２９３、２９４、２９５、２９６、２９８、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１２、３１５、３２０、３２２、３２４、３２６、３２７、３２９、３３０、３３１、３３３、３３４、３３５、３３７、３３８、３４０、３６０、３７３、３７６、３７８、３８２、３８８、３８９、３９８、４１４、４１６、４１９、４３０、４３４、４３５、４３７、４３８または４３９位における１以上のアミノ酸を修飾することにより、Ｆｃ領域を修飾する。このアプローチはＰＣＴ公開ＷＯ　００／４２０７２に更に詳細に記載されている。更に、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩ、ＦｃγＲＩＩＩおよびＦｃＲｎに対するヒトＩｇＧ１上の結合部位が位置決定されており、改善した結合を示す変異体が記載されている（Ｓｈｉｅｌｄｓら（２００１）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７６：６５９１－６６０４を参照されたい）。
【０２７０】
本発明の１つの実施形態においては、該抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）または抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）がエフェクター機能をもたらす能力を低減するために、および／または抗炎症特性を増強するために、残基２４３および２６４を修飾することにより、Ｆｃ領域を修飾する。１つの実施形態においては、２４３位および２６４位における残基をアラニンへと変化させることにより、該抗体またはフラグメントのＦｃ領域を修飾する。１つの実施形態においては、該抗体またはフラグメントがエフェクター機能をもたらす能力を低減するために、および／または抗炎症特性を増強するために、残基２４３、２６４、２６７および３２８を修飾することにより、Ｆｃ領域を修飾する。
【０２７１】
更にもう１つの実施形態においては、該抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）または抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は特定のグリコシル化パターンを含む。例えば、非グリコシル化（ａｇｌｙｃｏｓｙｌａｔｅｄ）抗体またはフラグメント（すなわち、該抗体はグリコシル化を欠く）が製造されうる。抗体またはフラグメントのグリコシル化パターンは、例えば、ＬＡＧ３抗原に対する該抗体またはフラグメントのアフィニティまたはアビディティを増強するために改変されうる。そのような修飾は、例えば、該抗体またはフラグメント配列内のグリコシル化部位の１以上を改変することにより達成されうる。例えば、可変領域フレームワークグリコシル化部位の１以上の除去をもたらし、それによりその部位におけるグリコシル化を排除する１以上のアミノ酸置換が施されうる。そのような非グリコシル化は抗原に対する該抗体またはフラグメントのアフィニティまたはアビディティを増強しうる。例えば、米国特許第５，７１４，３５０号および

第６，３５０，８６１号を参照されたい。

【０２７２】

本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）および抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は更に、下等真核宿主細胞、特に真菌宿主細胞、例えば酵母（ピチア・パストリス（Ｐｉｃｈｉａ　ｐａｓｔｏｒｉｓ））および糸状菌において産生されるものを含み、該細胞は、哺乳類またはヒト様グリコシル化パターンを有する糖タンパク質を産生するように遺伝的に操作されている（例えば、Ｃｈｏｉら（２００３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．１００：５０２２－５０２７；Ｈａｍｉｌｔｏｎら（２００３）Ｓｃｉｅｎｃｅ　３０１：１２４４－１２４６；Ｈａｍｉｌｔｏｎら（２００６）Ｓｃｉｅｎｃｅ　３１３：１４４１－１４４３を参照されたい）。現在使用されている哺乳類細胞系と比較した場合の、これらの遺伝的に修飾された宿主細胞の格別の利点は、該細胞内で産生される糖タンパク質のグリコシル化プロファイルの制御が可能なことであり、その結果、特定のＮ－グリカン構造が優勢な糖タンパク質の組成物が製造されうる（例えば、米国特許第７，０２９，８７２号および米国特許第７，４４９，３０８号を参照されたい）。これらの遺伝的に修飾された宿主細胞は、特定のＮ－グリカン構造を主に有する抗体を製造するために使用されている（例えば、Ｌｉら（２００６）Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２４：２１０－２１５を参照されたい）。

【０２７３】

特定の実施形態においては、本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は更に、二分岐および多アンテナ（ｍｕｌｔｉａｎｔｅｎｎａｒｙ）種を含むフコシル化および非フコシル化ハイブリッドおよび複合Ｎ－グリカン（例えば、$GlcNAc_{(1-4)}Man_3GlcNAc_2$；$Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(1-4)}Man_3GlcNAc_2$；$NANA_{(1-4)}Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(1-4)}Man_3GlcNAc_2$のようなＮ－グリカンを含むが、これらに限定されるものではない）を含む、下等真核宿主細胞において産生されるものを含む。

【０２７４】

特定の実施形態においては、本発明において提供する抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は、$GlcNAcMan_5GlcNAc_2$；$GalGlcNAcMan_5GlcNAc_2$；および$NANAGalGlcNAcMan_5GlcNAc_2$からなる群から選択される少なくとも１つのハイブリッドＮ－グリカンを有する抗体またはフラグメントを含む。特定の態様においては、該ハイブリッドＮ－グリカンは該組成物中の主要Ｎ－グリカン種である。更に詳細な態様においては、該ハイブリッドＮ－グリカンは、該組成物中のハイブリッドＮ－グリカンの約３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％を構成する特定のＮ－グリカン種である。

【０２７５】

特定の実施形態においては、本発明において提供する抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は、$GlcNAcMan_3GlcNAc_2$；$GalGlcNAcMan_3GlcNAc_2$；$NANAGalGlcNAcMan_3GlcNAc_2$；$GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$；$GalGlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$；$Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNA$

c_2；$NANAGal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$；および$NANA_2Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$からなる群から選択される少なくとも１つの複合Ｎ－グリカンを有する抗体およびフラグメントを含む。特定の態様においては、該複合Ｎ－グリカンは該組成物中の主要Ｎ－グリカン種である。更に詳細な態様においては、該複合Ｎ－グリカンは、該組成物中の複合Ｎ－グリカンの約３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％を構成する特定のＮ－グリカン種である。

【０２７６】

特定の実施形態においては、該抗ＬＡＧ３抗体および抗原結合性フラグメントＮ－グリカンはフコシル化されている。一般に、該フコースは、該Ｎ－グリカンの還元末端におけるＧｌｃＮＡｃとのα１，３－結合、該Ｎ－グリカンの還元末端におけるＧｌｃＮＡｃとのα１，６－結合、該Ｎ－グリカンの非還元末端におけるＧａｌとのα１，２－結合、該Ｎ－グリカンの非還元末端におけるＧｌｃＮＡｃとのα１，３－結合、または該Ｎ－グリカンの非還元末端におけるＧｌｃＮＡｃとのα１，４－結合で存在する。

【０２７７】

したがって、前記の糖タンパク質組成物の特定の態様においては、該グリコフォーム（ｇｌｙｃｏｆｏｒｍ）は、$Man_5GlcNAc_2$（Ｆｕｃ）、$GlcNAcMan_5GlcNAc_2$（Ｆｕｃ）、$Man_3GlcNAc_2$（Ｆｕｃ）、$GlcNAcMan_3GlcNAc_2$（Ｆｕｃ）、$GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$（Ｆｕｃ）、$GalGlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$（Ｆｕｃ）、$Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$（Ｆｕｃ）、$NANAGal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$（Ｆｕｃ）および$NANA_2Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$（Ｆｕｃ）からなる群から選択されるグリコフォームを与えるα１，３－結合またはα１，６－結合フコース；$GlcNAc(Fuc)Man_5GlcNAc_2$、$GlcNAc(Fuc)Man_3GlcNAc_2$、$GlcNAc_2(Fuc_{1-2})Man_3GlcNAc_2$、$GalGlcNAc_2(Fuc_{1-2})Man_3GlcNAc_2$、$Gal_2GlcNAc_2$（Ｆｕｃ１－２）$Man_3GlcNAc_2$、$NANAGal2GlcNAc2(Fuc_{1-2})Man_3GlcNAc_2$および$NANA_2Gal_2GlcNAc_2(Fuc_{1-2})Man_3GlcNAc_2$からなる群から選択されるグリコフォームを与えるα１，３－結合またはα１，４－結合フコース；あるいは$Gal(Fuc)GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$、$Gal_2(Fuc_{1-2})GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$、$NANAGal_2(Fuc_{1-2})GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$および$NANA_2Gal_2(Fuc_{1-2})GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$からなる群から選択されるグリコフォームを与えるα１，２－結合フコースで存在する。

【０２７８】

更に詳細な態様においては、該抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメントは、$Man_8GlcNAc_2$、$Man_7GlcNAc_2$、$Man_6GlcNAc_2$、$Man_5GlcNAc_2$、$Man_4GlcNAc_2$、または$Man_3GlcNAc_2$ Ｎ－グリカン構造からなるＮ－グリカン（これらに限定されるものではない）を含む高マンノースＮ－グリカンを含む。

【０２７９】

前記の更に詳細な態様においては、該複合Ｎ－グリカンは更に、フコシル化および非フコシル化二分岐および多アンテナ種を含む。

【０２８０】

本発明の１つの実施形態においては、抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８またはＡｂ９）は、シアル酸（例えば、Ｎ－アセチルノイラミン酸）、例えば末端α２，３－シアル酸または末端α２，６－シアル酸を含むグリカンを含む免疫グロブリンＦｃドメインを含む。本発明の１つの実施形態においては、該Ｆｃ上のグリカンは、５、１０、２０、５０、９０％以上がシアル酸化された種である。本発明の１つの実施形態においては、該

Ｆｃは２９７、２６４および／または２４３に突然変異を含む。

【０２８１】

本明細書中で用いる「Ｎ－グリカン」および「グリコフォーム（糖形態）」なる語は互換的に用いられ、Ｎ－結合オリゴ糖を意味し、例えば、ポリペプチドのアスパラギン残基にアスパラギン－Ｎ－アセチルグルコサミン結合により結合しているＮ－結合オリゴ糖を意味する。Ｎ－結合糖タンパク質は、タンパク質中のアスパラギン残基のアミド窒素に結合したＮ－アセチルグルコサミン残基を含有する。糖タンパク質上で見出される主な糖としては、グルコース、ガラクトース、マンノース、フコース、Ｎ－アセチルガラクトサミン（ＧａｌＮＡｃ）、Ｎ－アセチルグルコサミン（ＧｌｃＮＡｃ）およびシアル酸（例えば、Ｎ－アセチル－ノイラミン酸（ＮＡＮＡ））が挙げられる。糖基のプロセシングは翻訳と同時にＥＲの内腔において生じ、翻訳後はＮ－結合糖タンパク質のためにゴルジ装置において継続する。

【０２８２】

Ｎ－グリカンは$Man_3GlcNAc_2$の共通の五糖コアを有する（「Ｍａｎ」はマンノースを意味し、「Ｇｌｃ」はグルコースを意味し、「ＮＡｃ」はＮ－アセチルを意味し、ＧｌｃＮＡｃはＮ－アセチルグルコサミンを意味する）。通常、Ｎ－グリカン構造は、非還元末端を左側に、そして還元末端を右側にして表される。Ｎ－グリカンの還元末端は、該タンパク質上のグリコシル化部位を含むＡｓｎ残基が結合している末端である。Ｎ－グリカンは、「トリマンノースコア」、「五糖コア」または「少（ｐａｕｃｉ）マンノースコア」とも称される$Man_3GlcNAc_2$（「Man_3」）コア構造に付加される周辺糖（例えば、ＧｌｃＮＡｃ、ガラクトース、フコースおよびシアル酸）を含む分岐（アンテナ）の数において異なる。Ｎ－グリカンは、その分岐（分枝）構成成分に従い分類される（例えば、高マンノース、複合またはハイブリッド）。「高マンノース」型Ｎ－グリカンは５個以上のマンノース残基を有する。「複合」型Ｎ－グリカンは、典型的には、「トリマンノース」コアの１，６マンノースアームに結合した少なくとも１つのＧｌｃＮＡｃと、１，３マンノースアームに結合した少なくとも１つのＧｌｃＮＡｃとを有する。複合Ｎ－グリカンは、シアル酸または誘導体（例えば、「ＮＡＮＡ」または「ＮｅｕＡｃ」が挙げられ、ここで、「Ｎｅｕ」はノイラミン酸を意味し、「Ａｃ」はアセチルを意味する）で修飾されていてもよいガラクトース（「Ｇａｌ」）またはＮ－アセチルガラクトサミン（「ＧａｌＮＡｃ」）残基をも有しうる。複合Ｎ－グリカンは、コアフコース（「Ｆｕｃ」）および「二分岐（ｂｉｓｅｃｔｉｎｇ）」ＧｌｃＮＡｃを含む鎖内置換をも有しうる。複合Ｎ－グリカンはまた、「トリマンノース・コア」上に複数のアンテナを有することが可能であり、これは、しばしば、「多アンテナグリカン」と称される。「ハイブリッド」Ｎ－グリカンは、トリマンノースコアの１，３マンノースアームの末端における少なくとも１つのＧｌｃＮＡｃと、トリマンノースコアの１，６マンノースアーム上の０個以上のマンノースとを有する。前記の種々のＮ－グリカンは「グリコフォーム（糖形態）」とも称される。

【０２８３】

複合Ｎ－グリカンに関しては、「Ｇ－２」、「Ｇ－１」、「Ｇ０」、「Ｇ１」、「Ｇ２」、「Ａ１」および「Ａ２」なる語は以下を意味する。「Ｇ－２」は、$Man_3GlcNAc_2$として特徴づけられうるＮ－グリカン構造を意味し、「Ｇ－１」なる語は、$GlcNAcMan_3GlcNAc_2$として特徴づけられうるＮ－グリカン構造を意味し、「Ｇ０」なる語は、$GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$として特徴づけられるＮ－グリカン構造を意味し、「Ｇ１」なる語は、$GalGlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$として特徴づけられるＮ－グリカン構造を意味し、「Ｇ２」なる語は、$Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$として特徴づけられるＮ－グリカン構造を意味し、「Ａ１」なる語は、$NANAGal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$として特徴づけられるＮ－グリカン構造を意味し、「Ａ２」なる語は、$NANA_2Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$として特徴づけられるＮ－グリカン構造を意味する。特に示されていない限り、「Ｇ－２」、「Ｇ－１」、「Ｇ０」、「Ｇ１」、「Ｇ２」、「Ａ１」および「

Ａ２」なる語は、Ｎ－グリカンの還元末端においてＧｌｃＮＡｃ残基に結合したフコースを欠くＮ－グリカン種を意味する。該用語が「Ｆ」を含む場合、「Ｆ」は、該Ｎ－グリカン種が該Ｎ－グリカンの還元末端においてＧｌｃＮＡｃ残基上にフコース残基を含有することを示す。例えば、Ｇ０Ｆ、Ｇ１Ｆ、Ｇ２Ｆ、Ａ１ＦおよびＡ２Ｆは全て、Ｎ－グリカンが、該Ｎ－グリカンの還元末端においてＧｌｃＮＡｃ残基に結合したフコース残基を更に含むことを示す。酵母および糸状菌のような下等真核生物は、通常、フコースを示すＮ－グリカンを産生しない。

【０２８４】

多アンテナＮ－グリカンに関しては、「多アンテナＮ－グリカン」なる語は、該Ｎ－グリカンの１，６アームもしくは１，３アームの非還元末端を含むマンノース残基上のＧｌｃＮＡｃ残基、または該Ｎ－グリカンの１，６アームおよび１，３アームの非還元末端を含むマンノース残基のそれぞれにおいてＧｌｃＮＡｃ残基を更に含むＮ－グリカンを意味する。したがって、多アンテナＮ－グリカンは、式$GlcNAc_{(2-4)}Man_3GlcNAc_2$、$Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(2-4)}Man_3GlcNAc_2$、または$NANA_{(1-4)}Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(2-4)}Man_3GlcNAc_2$により特徴づけられうる。「１－４」なる語は１、２、３または４個の残基を意味する。

【０２８５】

二分岐Ｎ－グリカンに関しては、「二分岐Ｎ－グリカン」なる語は、ＧｌｃＮＡｃ残基が該Ｎ－グリカンの還元末端においてマンノース残基に結合している、Ｎ－グリカンを意味する。二分岐Ｎ－グリカンは式$GlcNAc_3Man_3GlcNAc_2$により特徴づけられることが可能であり、ここで、各マンノース残基はその非還元末端においてＧｌｃＮＡｃ残基に結合している。これに対して、多アンテナＮ－グリカンが$GlcNAc_3Man_3GlcNAc_2$として特徴づけられる場合、該式は、２つのＧｌｃＮＡｃ残基が、Ｎ－グリカンの、２つのアームの一方の非還元末端において、マンノース残基に結合しており、１つのＧｌｃＮＡｃ残基が、該Ｎ－グリカンの他方のアームの非還元末端において、マンノース残基に結合していることを示す。

【０２８６】

抗体の物理特性

本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は更に、軽鎖または重鎖免疫グロブリン可変領域内に１以上のグリコシル化部位を含有しうる。そのようなグリコシル化部位は抗原結合の変化による該抗体のｐＫの変化または該抗体もしくはフラグメントの免疫原性の増強をもたらしうる（Ｍａｒｓｈａｌｌら（１９７２）Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｂｉｏｃｈｅｍ ４１：６７３－７０２；ＧａｌａおよびＭｏｒｒｉｓｏｎ（２００４）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １７２：５４８９－９４；Ｗａｌｌｉｃｋら（１９８８）Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ １６８：１０９９－１０９；Ｓｐｉｒｏ（２００２）Ｇｌｙｃｏｂｉｏｌｏｇｙ １２：４３Ｒ－５６Ｒ；Ｐａｒｅｋｈら（１９８５）Ｎａｔｕｒｅ ３１６：４５２－７；Ｍｉｍｕｒａら（２０００）Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ ３７：６９７－７０６）。グリコシル化は、Ｎ－Ｘ－Ｓ／Ｔ配列を含有するモチーフにおいて生じることが公知である。

【０２８７】

各抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）または抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は特有の等電点（ｐＩ）を有する。例えば、幾つかの抗体、例えばＡｂ６は約６．３のｐＩを有する。

【０２８８】

各抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）または抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ

２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は特徴的な融解温度を有し、より高い融解温度は、より大きなインビボ総安定性を示す（Ｋｒｉｓｈｎａｍｕｒｔｈｙ ＲおよびＭａｎｎｉｎｇ ＭＣ（２００２）Ｃｕｒｒ Ｐｈａｒｍ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ ３：３６１－７１）。一般に、T_{M1}（初期アンフォールディングの温度）は６０℃より高い、６５℃より高い、または７０℃より高いことが可能である。抗体またはフラグメントの融点は、示差走査熱量測定（Ｃｈｅｎら（２００３）Ｐｈａｒｍ Ｒｅｓ ２０：１９５２－６０；Ｇｈｉｒｌａｎｄｏら（１９９９）Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｌｅｔｔ ６８：４７－５２）または円二色性（Ｍｕｒｒａｙら（２００２）Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ Ｓｃｉ ４０：３４３－９）を用いて測定されうる。

【０２８９】

もう１つの実施形態においては、急速に分解しない抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）を選択する。抗体またはフラグメントの分解は、キャピラリー電気泳動（ＣＥ）およびＭＡＬＤＩ－ＭＳ（Ａｌｅｘａｎｄｅｒ ＡＪおよびＨｕｇｈｅｓ ＤＥ（１９９５）Ａｎａｌ Ｃｈｅｍ ６７：３６２６－３２）を用いて測定されうる。

【０２９０】

もう１つの実施形態においては、望ましくない免疫応答の誘発および／または変化した若しくは好ましくない薬物動態特性を招きうる凝集作用が最小である抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）およびその抗原結合性フラグメントを選択する。一般に、２５％以下、２０％以下、１５％以下、１０％以下または５％以下の凝集を示す抗体およびフラグメントが許容される。凝集は、サイズ排除カラム（ＳＥＣ）、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）および光散乱を含む幾つかの技術により測定されうる。

【０２９１】

抗体コンジュゲート

本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は化学的部分にコンジュゲート化（結合）されることも可能である。そのようなコンジュゲート化抗体およびフラグメントは本発明の一部である。該化学的部分は、とりわけ、重合体、放射性核種、細胞毒性因子でありうる。特定の実施形態においては、該化学的部分は、対象の体内の該抗体またはフラグメントの半減期を増加させる重合体である。適当な重合体には、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）（例えば、２ｋＤａ、５ｋＤａ、１０ｋＤａ、１２ｋＤａ、２０ｋＤａ、３０ｋＤａまたは４０ｋＤａの分子量を有するＰＥＧ）、デキストランおよびモノメトキシポリエチレングリコール（ｍＰＥＧ）（これらに限定されるものではない）を包含する親水性重合体が含まれるが、これらに限定されるものではない。Ｌｅｅら（１９９９）（Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．１０：９７３－９８１）はＰＥＧコンジュゲート化一本鎖抗体を開示している。Ｗｅｎら，（２００１）（Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．１２：５４５－５５３）は、放射性金属キレーター（ジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ））に結合したＰＥＧに対して抗体をコンジュゲート化することを開示している。

【０２９２】

本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はまた、例えば^{99}Ｔｃ、^{90}Ｙ、^{111}Ｉｎ、^{32}Ｐ、^{14}Ｃ、^{125}Ｉ、^{3}Ｈ、^{131}Ｉ、^{11}Ｃ、^{15}Ｏ、^{13}Ｎ、^{18}Ｆ、

^{35}Ｓ、^{51}Ｃｒ、^{57}Ｔｏ、^{226}Ｒａ、^{60}Ｃｏ、^{59}Ｆｅ、^{57}Ｓｅ、^{152}Ｅｕ、^{67}ＣＵ、^{217}Ｃｉ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｐｂ、^{47}Ｓｃ、^{109}Ｐｄ、^{234}Ｔｈおよび^{40}Ｋ、^{157}Ｇｄ、^{55}Ｍｎ、^{52}ＴｒおよびＦｅのような標識に対してコンジュゲート化されうる。

【０２９３】

本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）および抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は、例えば、その生物学的（例えば、血清）半減期を増加させるために、ペグ化（ｐｅｇｙｌａｔｅ）されることも可能である。抗体またはフラグメントをペグ化するためには、典型的には、１以上のＰＥＧ基が該抗体または抗体フラグメントに結合する条件下、該抗体またはフラグメントを、反応性形態のポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、例えば、ＰＥＧの反応性エステルまたはアルデヒド誘導体と反応させる。特定の実施形態においては、ペグ化は、反応性ＰＥＧ分子（または類似反応性水溶性高分子）でのアルキル化反応またはアシル化反応により行われる。本明細書中で用いる「ポリエチレングリコール」なる語は、他のタンパク質を誘導体化するために使用されているＰＥＧの形態のいずれか、例えばモノ（Ｃ１－Ｃ１０）アルコキシ－またはアリールオキシ－ポリエチレングリコールまたはポリエチレングリコール－マレイミドを含むと意図される。ある実施形態においては、ペグ化されるべき抗体またはフラグメントは非グリコシル化抗体またはフラグメントである。タンパク質をペグ化するための方法は当技術分野で公知であり、本発明の抗体に適用されうる。例えば、ＥＰ　０　１５４　３１６およびＥＰ　０　４０１　３８４を参照されたい。

【０２９４】

本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）および抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は、蛍光または化学発光標識、例えば発蛍光団、例えば希土類キレート、フルオレセインおよびその誘導体、ローダミンおよびその誘導体、イソチオシアナート、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、ｏ－フタルアルデヒド、フルオレスカミン、^{152}Ｅｕ、ダンシル、ウンベリフェロン、ルシフェリン、ルミナール標識、イソルミナール標識、芳香族アクリジニウムエステル標識、イミダゾール標識、アクリジミウム塩標識、シュウ酸エステル標識、エクオリン標識、２，３－ジヒドロフタラジンジオン、ビオチン／アビジン、スピン標識および安定フリーラジカルに対してコンジュゲート化されることも可能である。

【０２９５】

該抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は、細胞毒性因子、例えばジフテリア毒素、シュードモナス・エルジノーサ（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）外毒素Ａ鎖、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデシンＡ鎖、アルファ－サルシン、アレウリテス・フォルディ（Ａｌｅｕｒｉｔｅｓ　ｆｏｒｄｉｉ）タンパク質および化合物（例えば、脂肪酸）、フィトイアッカ・アメリカナ（Ｐｈｙｔｏｉａｃｃａ　ａｍｅｒｉｃａｎａ）タンパク質ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩおよびＰＡＰ－Ｓ、モモルディカ・カランチア（ｍｏｍｏｒｄｉｃａ　ｃｈａｒａｎｔｉａ）インヒビター、クルシン、クロチン、サポナリア・オフィシナリス（ｓａｐｏｎａｒｉａ　ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ）インヒビター、ミトゲリン、レストリクトシン、フェノマイシンおよびエノマイシンにコンジュゲート化されることも可能である。

【０２９６】

該抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２

２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）を種々の部分にコンジュゲート化するための当技術分野で公知のいずれかの方法が利用可能であり、該方法は、Ｈｕｎｔｅｒら（１９６２）Ｎａｔｕｒｅ １４４：９４５；Ｄａｖｉｄら（１９７４）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ １３：１０１４；Ｐａｉｎら（１９８１）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．４０：２１９；およびＮｙｇｒｅｎ，Ｊ．（１９８２）Ｈｉｓｔｏｃｈｅｍ．ａｎｄ Ｃｙｔｏｃｈｅｍ．３０：４０７に記載されている方法を包含する。抗体およびフラグメントのコンジュゲート化方法は常套手段であり、当技術分野において非常によく知られている。

【０２９７】

抗ＬＡＧ３抗体の治療用途

更に、癌の治療または予防を要する対象（例えば、ヒト対象）における癌の治療または予防方法を提供し、該方法は、そのような治療または予防に有効でありうる本明細書に開示されている本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を投与することによるものである。本発明の１つの実施形態においては、そのような対象は癌に罹患しており、癌に対して治療され、該癌は、例えば、ＬＡＧ３を発現する固形腫瘍であり、これは、腫瘍細胞に加えて、腫瘍浸潤性リンパ球（ＴＩＬ）、例えばＴ細胞、例えば以下のものを含む：骨肉腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、腎臓癌、白血病、腎移行細胞癌、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、乳癌（例えば、ＢＲＣＡ１および／またはＢＲＣＡ２における突然変異により特徴づけられる）、前立腺癌、骨癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎臓のラブドイド腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、脳腫瘍、神経膠芽腫、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉性腫瘍、髄芽腫、星細胞腫、退形成性星細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、脈絡叢乳頭腫、真性多血症、血小板血症、特発性筋線維症、軟部組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌または肝臓癌、乳癌または胃癌。本発明の１つの実施形態においては、該癌は、例えば前記の種々のものの、転移癌である。

【０２９８】

本発明はまた、対象における感染症の治療または予防方法を提供し、該方法は、そのような治療または予防に有効でありうる本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を対象に投与することによるものである。本発明の１つの実施形態においては、該感染症はウイルス感染症である。本発明の１つの実施形態においては、該感染症は細菌感染症である。本発明の１つの実施形態においては、該感染症は寄生虫感染症である。本発明の１つの実施形態においては、該感染症は真菌感染症である。

【０２９９】

本発明は、本明細書に記載されている他の化学療法剤または治療方法のいずれかと所望により組合されていてもよい抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の治療的有効量を投与することによる、本明細書に記載されている癌または感染症のいずれかの治療方法、ならびにそのような他の化学療法剤と組合されたそのような抗体またはフラグメントを含む組成物を含む。

【０３００】

本発明の１つの実施形態においては、ウイルス感染は、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）、エボラウイルス、肝炎ウイルス（Ａ、ＢまたはＣ）、ヘルペスウイルス（例えば、ＶＺＶ、ＨＳＶ－１、ＨＡＶ－６、ＨＳＶ－ＩＩおよびＣＭＶ、エプスタインバーウイルス）、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビウイルス、エコーウイルス、ライ

ノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、ワクシニアウイルス、ＨＴＬＶウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、ＪＣウイルスまたはアルボウイルス性脳炎ウイルスからなる群から選択されるウイルスによる感染である。

【０３０１】

本発明の１つの実施形態においては、細菌感染は、クラミジア（Ｃｈｌａｍｙｄｉａ）、リケッチア細菌、マイコバクテリア、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌および淋菌、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュードモナス、レジオネラ（Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ）、コリネバクテリウム・ジフテリエ（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａｅ）、サルモネラ（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ）、桿菌、ビブリオ・コレレ（Ｖｉｂｒｉｏ ｃｈｏｌｅｒａｅ）クロストリジウム・テタン（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｔｅｔａｎ）、クロストリジウム・ボツリヌム（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｔｕｌｉｎｕｍ）、バシラス・アンスリシス（Ｂａｃｉｌｌｕｓ ａｎｔｈｒｉｃｉｓ）、エルシニア・ペスチス（Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｅｓｔｉｓ）、マイコバクテリウム・レプレ（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｅｐｒａｅ）、マイコバクテリウム・レプロマトシス（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｅｐｒｏｍａｔｏｓｉｓ）およびボリエラ（Ｂｏｒｒｉｅｌｌａ）からなる群から選択される細菌による感染である。

【０３０２】

本発明の１つの実施形態においては、真菌感染は、カンジダ（Ｃａｎｄｉｄａ）（アルビカンス（ａｌｂｉｃａｎｓ）、クルセイ（ｋｒｕｓｅｉ）、グラブラタ（ｇｌａｂｒａｔａ）、トロピカリス（ｔｒｏｐｉｃａｌｉｓ）など）、クリプトコッカス・ネオフォルマンス（Ｃｒｙｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｎｅｏｆｏｒｍａｎｓ）、アスペルギルス（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ）（フミガタス（ｆｕｍｉｇａｔｕｓ）、ニガー（ｎｉｇｅｒ）など）、ムコラーレス（Ｍｕｃｏｒａｌｅｓ）属（ムコール（ｍｕｃｏｒ）、アブシジア（ａｂｓｉｄｉａ）、リゾプス（ｒｈｉｚｏｐｕｓ）属）、スポロスリクス・シェンキイ（Ｓｐｏｒｏｔｈｒｉｘ ｓｃｈｅｎｋｉｉ）、ブラストマイセス・デルマチチディス（Ｂｌａｓｔｏｍｙｃｅｓ ｄｅｒｍａｔｉｔｉｄｉｓ）、パラコクシジオイデス・ブラシリエンシス（Ｐａｒａｃｏｃｃｉｄｉｏｉｄｅｓ ｂｒａｓｉｌｉｅｎｓｉｓ）、コクシジオイデス・イミティス（Ｃｏｃｃｉｄｉｏｉｄｅｓ ｉｍｍｉｔｉｓ）およびヒストプラスマ・カプスラツム（Ｈｉｓｔｏｐｌａｓｍａ ｃａｐｓｕｌａｔｕｍ）からなる群から選択される真菌による感染である。

【０３０３】

本発明の１つの実施形態においては、寄生虫感染は、エンタモエバ・ヒストリティカ（Ｅｎｔａｍｏｅｂａ ｈｉｓｔｏｌｙｔｉｃａ）、バランチジウム・コリ（Ｂａｌａｎｔｉｄｉｕｍ ｃｏｌｉ）、ネグレリア・フォウレリ（Ｎａｅｇｌｅｒｉａ ｆｏｗｌｅｒｉ）、アカンタモエバ（Ａｃａｎｔｈａｍｏｅｂａ）、ジアルジア・ランビア（Ｇｉａｒｄｉａ ｌａｍｂｉａ）、クリプトスポリジウム（Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ）、ニューモシスチス・カリニ（Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ ｃａｒｉｎｉｉ）、プラスモジウム・ビバックス（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｖｉｖａｘ）、バベシア・ミクロッティ（Ｂａｂｅｓｉａ ｍｉｃｒｏｔｉ）、トリパノソーマ・ブルセイ（Ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａ ｂｒｕｃｅｉ）、トリパノソーマ・クルジ（Ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａ ｃｒｕｚｉ）、リーシュマニア・ドノバニ（Ｌｅｉｓｈｍａｎｉａ ｄｏｎｏｖａｎｉ）、トキソプラスマ・ゴンディ（Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ ｇｏｎｄｉｉ）、ニッポストロンジルス・ブラシリエンシス（Ｎｉｐｐｏｓｔｒｏｎｇｙｌｕｓ ｂｒａｓｉｌｉｅｎｓｉｓ）からなる群から選択される寄生虫による感染である。

【０３０４】

また、本発明は、対象（例えば、ヒト）におけるＭＨＣクラスＩＩへのＬＡＧ３結合の予防もしくは抑制、抗原特異的Ｔ細胞活性化の増強、またはインターロイキン２のＴ細胞産生の刺激のための方法を提供し、例えば、ここで、該対象は癌または感染症（例えば、

本明細書に記載されているとおり）に罹患しており、該方法は、抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９、２２Ｄ２、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、さらなる化学療法剤、例えばペンブロリズマブ（ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂ）またはニボルマブ（ｎｉｖｏｌｕｍａｂ）と所望により組合せて、該対象に投与することを含む。

【０３０５】

本発明の範囲は、対象における癌または感染症を治療するための医薬の製造における、本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の使用を提供する。

【０３０６】

本発明は骨肉腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３０７】

本発明は横紋筋肉腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３０８】

本発明は神経芽細胞腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３０９】

本発明は腎臓癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３１０】

本発明は白血病の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３１１】

本発明は腎移行細胞癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３１２】

本発明は膀胱癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体また

はその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３１３】

本発明はウィルムス癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３１４】

本発明は卵巣癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３１５】

本発明は膵臓癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３１６】

本発明は乳癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。本発明の１つの実施形態においては、乳癌の治療または予防方法は、本発明のＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントの有効量を、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシンおよび／またはエピルビシン）および／またはタキサン（例えば、パクリタキセルおよび／またはドセタキセル）と組合せて投与することを含む。所望により、アントラサイクリンおよびタキサンは５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、シクロホスファミドおよびカルボプラチンと組合される。乳癌がＨＥＲ２陽性である本発明の１つの実施形態においては、該抗ＬＡＧ３抗体またはフラグメントを、トラスツズマブと組合せて、所望によりタキサンおよび／またはペルツズマブ（ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ）と組合せて、投与する。

【０３１７】

本発明は前立腺癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３１８】

本発明は骨癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３１９】

本発明は肺癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体または

その抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。本発明の１つの実施形態においては、肺癌の治療または予防方法は、本発明のＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントの有効量をベバシズマブおよび／またはセツキシマブ（ｃｅｔｕｘｉｍａｂ）と組合せて投与することを含む。

【０３２０】

本発明は非小細胞肺癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。本発明の１つの実施形態においては、非小細胞肺癌の治療または予防方法は、本発明のＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントの有効量を、シスプラチン、カルボプラチン、パクリタキセル、アルブミン結合パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、ビノレルビン、イリノテカン、エトポシド、ビンブラスチンおよび／またはペメトレキセドと組合せて投与することを含む。

【０３２１】

本発明は胃癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３２２】

本発明は結腸直腸癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。本発明の１つの実施形態においては、結腸直腸癌の治療または予防方法は、本発明のＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントの有効量を、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、カペシタビン、イリノテカンおよび／またはオキサリプラチン（ＦＯＬＦＯＸ、ＦＯＬＦＩＲＩ、ＦＯＬＦＯＸＩＲＩまたはＣａｐｅＯｘ）と組合せて投与することを含む。

【０３２３】

本発明は子宮頸癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３２４】

本発明は滑膜肉腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３２５】

本発明は頭頸部癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ

８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３２６】

本発明は扁平上皮癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３２７】

本発明は多発性骨髄腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３２８】

本発明は腎細胞癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３２９】

本発明は網膜芽細胞腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３３０】

本発明は肝芽腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３３１】

本発明は肝細胞癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３３２】

本発明は黒色腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３３３】

本発明は腎臓のラブドイド腫瘍の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３３４】
本発明はユーイング肉腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。
【０３３５】
本発明は軟骨肉腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。
【０３３６】
本発明は脳腫瘍の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。
【０３３７】
本発明は神経膠芽腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。本発明の１つの実施形態においては、多形性神経膠芽腫の治療または予防方法は、本発明のＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントの有効量を、テモゾロミドと組合せて投与することを含む。
【０３３８】
本発明は髄膜腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。
【０３３９】
本発明は下垂体腺腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。
【０３４０】
本発明は前庭神経鞘腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。
【０３４１】
本発明は原始神経外胚葉性腫瘍の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（

所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３４２】

本発明は髄芽腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３４３】

本発明は星細胞腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３４４】

本発明は退形成性星細胞腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。本発明の１つの実施形態においては、難治性退形成性星細胞腫の治療または予防方法は、本発明のＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントの有効量を、トモゾロミドと組合せて投与することを含む。

【０３４５】

本発明は乏突起膠腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３４６】

本発明は上衣腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３４７】

本発明は脈絡叢乳頭腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３４８】

本発明は真性多血症の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３４９】

本発明は血小板血症の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａ

ｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３５０】

本発明は特発性筋線維症の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３５１】

本発明は軟部組織肉腫の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３５２】

本発明は甲状腺癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３５３】

本発明は子宮内膜癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３５４】

本発明はカルチノイド癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３５５】

本発明は肝臓癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３５６】

本発明は乳癌（例えば、ＢＲＣＡ１および／またはＢＲＣＡ２における突然変異により特徴づけられる）の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペンブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３５７】

本発明は胃癌の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに（所望により、ペン

ブロリズマブまたはニボルマブと組合せて）投与することを含む。

【０３５８】

本発明は対象におけるヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤、例えばプロテアーゼインヒビター、ヌクレオシド／ヌクレオチド逆転写酵素インヒビター、非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター、侵入インヒビター、融合インヒビターまたはインテグラーゼインヒビターを対象に投与する。

【０３５９】

本発明は対象におけるブンディブギョ（Ｂｕｎｄｉｂｕｇｙｏ）ウイルス（ＢＤＢＶ）、スーダンウイルス（ＳＵＤＶ）、タイフォレストウイルス（ＴＡＦＶ）および／またはエボラウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤、例えば、ＢＤＢＶ、ＳＵＤＶ、ＴＡＦＶもしくはエボラウイルスに特異的に結合する１以上の抗体またはヌクレオシドＲＮＡポリメラーゼまたはワクチンを対象に投与する。

【０３６０】

本発明は対象におけるＡ型肝炎ウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３６１】

本発明は対象におけるＢ型肝炎ウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３６２】

本発明は対象におけるＣ型肝炎ウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤、例えばインターフェロンおよび／またはリバビリンを対象に投与する。

【０３６３】

本発明は対象におけるヘルペスウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３６４】

本発明は対象における水疱性口内炎ウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、

該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３６５】

本発明は対象における単純ヘルペスウイルスＩによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３６６】

本発明は対象におけるＨＡＶ－６ウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３６７】

本発明は対象における単純ヘルペスウイルスＩＩによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３６８】

本発明は対象におけるサイトメガロウイルス（ＣＭＶ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３６９】

本発明は対象におけるエプスタインバーウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３７０】

本発明は対象におけるアデノウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３７１】

本発明は対象におけるインフルエンザウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、

Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３７２】

本発明は対象におけるフラビウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３７３】

本発明は対象におけるエコーウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３７４】

本発明は対象におけるライノウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３７５】

本発明は対象におけるコクサッキーウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３７６】

本発明は対象におけるコロナウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３７７】

本発明は対象における呼吸器合胞体ウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３７８】

本発明は対象におけるムンプスウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３７９】

本発明は対象におけるロタウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は

、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３８０】

本発明は対象における麻疹ウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３８１】

本発明は対象における風疹ウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３８２】

本発明は対象におけるパルボウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３８３】

本発明は対象におけるワクシニアウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３８４】

本発明は対象におけるヒトＴリンパ球向性ウイルス（ＨＴＬＶ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３８５】

本発明は対象におけるデングウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３８６】

本発明は対象におけるパピローマウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３８７】

本発明は対象における軟属腫ウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３８８】

本発明は対象におけるポリオウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３８９】

本発明は対象における狂犬病ウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３９０】

本発明は対象におけるジョン・カニンガム・ウイルス（ＪＣウイルス）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３９１】

本発明は対象におけるアルボウイルス性脳炎ウイルスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗ウイルス治療剤を対象に投与する。

【０３９２】

本発明は対象におけるクラミジア・トラコマチス（Ｃｈｌａｍｙｄｉａ　ｔｒａｃｈｏｍａｔｉｓ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。

【０３９３】

本発明は対象におけるリケッチア細菌による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。

【０３９４】

本発明は対象におけるマイコバクテリアによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。

【０３９５】
本発明は対象におけるブドウ球菌による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。
【０３９６】
本発明は対象における連鎖球菌による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。
【０３９７】
本発明は対象における肺炎球菌による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。
【０３９８】
本発明は対象における髄膜炎菌による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。
【０３９９】
本発明は対象における淋菌による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。
【０４００】
本発明は対象におけるクレブシエラによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。
【０４０１】
本発明は対象におけるプロテウス［例えば、プロテウス・ブルガリス（Ｐ．ｖｕｌｇａｒｉｓ）、プロテウス・ミラビリス（Ｐ．ｍｉｒａｂｉｌｉｓ）またはプロテウス・ペンネリ（Ｐ．ｐｅｎｎｅｒｉ）］による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。
【０４０２】
本発明は対象におけるセラチアによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。

【０４０３】
本発明は対象におけるシュードモナスによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。
【０４０４】
本発明は対象におけるレジオネラによる感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。
【０４０５】
本発明は対象におけるコリネバクテリウム・ジフテリエ（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａｅ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。
【０４０６】
本発明は対象におけるサルモネラ（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ）［例えば、サルモネラ・ボンゴリ（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ　ｂｏｎｇｏｒｉ）またはサルモネラ・エンテリカ（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ　ｅｎｔｅｒｉｃａ）］による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。
【０４０７】
本発明は対象における桿菌による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。
【０４０８】
本発明は対象におけるビブリオ・コレレ（Ｖｉｂｒｉｏ　ｃｈｏｌｅｒａｅ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。
【０４０９】
本発明は対象におけるクロストリジウム・テタニ（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｔｅｔａｎｉ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。
【０４１０】
本発明は対象におけるクロストリジウム・ボツリヌム（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｂｏｔｕｌｉｎｕｍ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ

３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。

【０４１１】

本発明は対象におけるバシラス・アンスラシス（Ｂａｃｉｌｌｕｓ　ａｎｔｈｒａｃｉｓ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。

【０４１２】

本発明は対象におけるエルシニア・ペスチス（Ｙｅｒｓｉｎｉａ　ｐｅｓｔｉｓ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。

【０４１３】

本発明は対象におけるレプトスピラ（Ｌｅｐｔｏｓｐｉｒａ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。

【０４１４】

本発明は対象におけるボレリア（Ｂｏｒｒｅｌｉａ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗菌抗生物質を対象に投与する。

【０４１５】

本発明は対象におけるカンジダ・アルビカンス（Ｃａｎｄｉｄａ　ａｌｂｉｃａｎｓ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗真菌治療剤を対象に投与する。

【０４１６】

本発明は対象におけるカンジダ・クルセイ（Ｃａｎｄｉｄａ　ｋｒｕｓｅｉ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗真菌治療剤を対象に投与する。

【０４１７】

本発明は対象におけるカンジダ・グラブラタ（Ｃａｎｄｉｄａ　ｇｌａｂｒａｔａ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２

；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗真菌治療剤を対象に投与する。

【０４１８】

本発明は対象におけるカンジダ・トロピカリス（Ｃａｎｄｉｄａ　ｔｒｏｐｉｃａｌｉｓ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗真菌治療剤を対象に投与する。

【０４１９】

本発明は対象におけるクリプトコッカス・ネオフォルマンス（Ｃｒｙｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｎｅｏｆｏｒｍａｎｓ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗真菌治療剤を対象に投与する。

【０４２０】

本発明は対象におけるアスペルギルス・フミガタス（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ　ｆｕｍｉｇａｔｕｓ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗真菌治療剤を対象に投与する。

【０４２１】

本発明は対象におけるアスペルギルス・ニガー（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ　ｎｉｇｅｒ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗真菌治療剤を対象に投与する。

【０４２２】

本発明は対象におけるムコラーレス・ムコール（Ｍｕｃｏｒａｌｅｓ　ｍｕｃｏｒ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗真菌治療剤を対象に投与する。

【０４２３】

本発明は対象におけるムコラーレス・アブシジア（Ｍｕｃｏｒａｌｅｓ　ａｂｓｉｄｉａ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗真菌治療剤を対象に投与する。

【０４２４】

本発明は対象におけるムコラーレス・リゾプス（Ｍｕｃｏｒａｌｅｓ　ｒｈｉｚｏｐｕｓ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８お

よび／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗真菌治療剤を対象に投与する。

【０４２５】

本発明は対象におけるスポロスリクス・シェンキイ（Ｓｐｏｒｏｔｈｒｉｘ　ｓｃｈｅｎｋｉｉ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗真菌治療剤を対象に投与する。

【０４２６】

本発明は対象におけるブラストマイセス・デルマチチディス（Ｂｌａｓｔｏｍｙｃｅｓ　ｄｅｒｍａｔｉｔｉｄｉｓ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗真菌治療剤を対象に投与する。

【０４２７】

本発明は対象におけるパラコクシジオイデス・ブラシリエンシス（Ｐａｒａｃｏｃｃｉｄｉｏｉｄｅｓ　ｂｒａｓｉｌｉｅｎｓｉｓ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗真菌治療剤を対象に投与する。

【０４２８】

本発明は対象におけるコクシジオイデス・イミティス（Ｃｏｃｃｉｄｉｏｉｄｅｓ　ｉｍｍｉｔｉｓ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗真菌治療剤を対象に投与する。

【０４２９】

本発明は対象におけるヒストプラスマ・カプスラツム（Ｈｉｓｔｏｐｌａｓｍａ　ｃａｐｓｕｌａｔｕｍ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。所望により、抗真菌治療剤を対象に投与する。

【０４３０】

本発明は対象におけるエンタモエバ・ヒストリティカ（Ｅｎｔａｍｏｅｂａ　ｈｉｓｔｏｌｙｔｉｃａ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。

【０４３１】

本発明は対象におけるバランチジウム・コリ（Ｂａｌａｎｔｉｄｉｕｍ　ｃｏｌｉ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／

またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。
【０４３２】
本発明は対象におけるネグレリア・フォウレリ（Ｎａｅｇｌｅｒｉａ　ｆｏｗｌｅｒｉ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。
【０４３３】
本発明は対象におけるアカンタモエバ属種（Ａｃａｎｔｈａｍｏｅｂａ　ｓｐ．）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。
【０４３４】
本発明は対象におけるジアルジア・ランビア（Ｇｉａｒｄｉａ　ｌａｍｂｉａ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。
【０４３５】
本発明は対象におけるクリプトスポリジウム属種（Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ　ｓｐ．）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。
【０４３６】
本発明は対象におけるニューモシスチス・カリニ（Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ　ｃａｒｉｎｉｉ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。
【０４３７】
本発明は対象におけるプラスモジウム・ビバックス（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ　ｖｉｖａｘ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。
【０４３８】
本発明は対象におけるバベシア・ミクロッティ（Ｂａｂｅｓｉａ　ｍｉｃｒｏｔｉ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。
【０４３９】
本発明は対象におけるトリパノソーマ・ブルセイ（Ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａ　ｂｒｕｃｅｉ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または

２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。

【０４４０】

本発明は対象におけるトリパノソーマ・クルジ（Ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａ　ｃｒｕｚｉ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。

【０４４１】

本発明は対象におけるリーシュマニア・ドノバニ（Ｌｅｉｓｈｍａｎｉａ　ｄｏｎｏｖａｎｉ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。

【０４４２】

本発明は対象におけるトキソプラスマ・ゴンディ（Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ　ｇｏｎｄｉｉ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。

【０４４３】

本発明は対象におけるニッポストロンジルス・ブラシリエンシス（Ｎｉｐｐｏｓｔｒｏｎｇｙｌｕｓ　ｂｒａｓｉｌｉｅｎｓｉｓ）による感染の治療または予防方法を含み、該方法は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の有効量を、それを要する対象、例えばヒトに投与することを含む。

【０４４４】

「対象」は哺乳動物、例えばヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、サル［例えば、カニクイザル、例えば、マカカ・ファシクラリス（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）またはマカカ・ムラッタ（Ｍａｃａｃａ　ｍｕｌａｔｔａ）］またはラットである。

【０４４５】

特定の実施形態においては、本明細書に開示されている本発明の抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は、いずれかの疾患、例えば癌（例えば、本明細書に記載されているもの）を治療または予防するために、そのような治療または予防を要する対象において、単独で、あるいは他の治療剤および／または治療方法と組合せて使用されうる。そのような抗体およびフラグメントを他の治療剤と共に含む組成物またはキット、例えば、医薬上許容される担体を含む医薬組成物も本発明の一部である。

【０４４６】

特定の実施形態においては、本明細書に開示されている本発明の抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は、

抗癌治療剤または免疫調節薬、例えば免疫調節受容体インヒビター、例えば、該受容体に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメントと組合せて使用されうる。

【０４４７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は、例えば以下のような１以上のインヒビター（例えば、小さな有機分子または抗体もしくはその抗原結合性フラグメント）と組合される：ＭＴＯＲ（ラパマイシンの哺乳類標的）インヒビター、細胞毒性物質、白金物質、ＢＲＡＦインヒビター、ＣＤＫ４／６インヒビター、ＥＧＦＲインヒビター、ＶＥＧＦインヒビター、微小管安定化剤、タキサン、ＣＤ２０インヒビター、ＣＤ５２インヒビター、ＣＤ３０インヒビター、ＲＡＮＫ（核因子カッパＢの受容体アクチベーター）インヒビター、ＲＡＮＫＬ（核因子カッパＢリガンドの受容体アクチベーター）インヒビター、ＥＲＫインヒビター、ＭＡＰキナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＭＥＫインヒビター、ＰＩ３Ｋインヒビター、ＨＥＲ１インヒビター、ＨＥＲ２インヒビター、ＨＥＲ３インヒビター、ＨＥＲ４インヒビター、Ｂｃｌ２インヒビター、ＣＤ２２インヒビター、ＣＤ７９ｂインヒビター、ＥｒｂＢ２インヒビターまたはファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター。

【０４４８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は以下のものの１以上と組合される：抗ＰＤ－１（例えば、ペンブロリズマブ（ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂ）、ニボルマブ（ｎｉｖｏｌｕｍａｂ）、ＣＴ－０１１）、抗ＰＤＬ１、抗ＣＴＬＡ４、抗ＴＩＭ３、抗ＣＳ１（例えば、エロツズマブ（ｅｌｏｔｕｚｕｍａｂ））、抗ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３（例えば、リリルマブ（ｌｉｒｉｌｕｍａｂ））、抗ＣＤ２７、抗ＣＤ１３７（例えば、ウレルマブ（ｕｒｅｌｕｍａｂ））、抗ＧＩＴＲ（例えば、ＴＲＸ５１８）、抗ＰＤ－Ｌ１（例えば、ＢＭＳ－９３６５５９、ＭＳＢ００１０７１８ＣまたはＭＰＤＬ３２８０Ａ）、抗ＰＤ－Ｌ２、抗ＩＬＴ１、抗ＩＬＴ２、抗ＩＬＴ３、抗ＩＬＴ４、抗ＩＬＴ５、抗ＩＬＴ６、抗ＩＬＴ７、抗ＩＬＴ８、抗ＣＤ４０、抗ＯＸ４０、抗ＣＤ１３７、抗ＫＩＲ２ＤＬ１、抗ＫＩＲ２ＤＬ２／３、抗ＫＩＲ２ＤＬ４、抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ａ、抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ｂ、抗ＫＩＲ３ＤＬ１、抗ＫＩＲ３ＤＬ２、抗ＫＩＲ３ＤＬ３、抗ＮＫＧ２Ａ、抗ＮＫＧ２Ｃ、抗ＮＫＧ２Ｅまたはそのような標的の任意の小有機分子インヒビター；ＩＬ－１０、抗ＩＬ－１０、抗ＴＳＬＰ（胸腺間質性リンパ球新生因子）またはＰＥＧ化ＩＬ－１０。

【０４４９】

本発明の1つの実施形態においては、ＰＥＧ化ＩＬ－１０分子上のポリエチレングリコール（ＰＥＧ）部分の分子量は約１２，０００ダルトンまたは約２０，０００ダルトンである。本発明の１つの実施形態においては、ＰＥＧ化ＩＬ－１０（例えば、ＰＥＧ化ヒトＩＬ－１０）は、ＩＬ－１０の単一サブユニットの単一アミノ酸残基にリンカー（例えば、C_{2-12}アルキル、例えば、－$CH_2CH_2CH_2$－）を介して共有結合した１以上のポリエチレングリコール分子を含み、ここで、該アミノ酸残基はＮ末端アミノ酸残基のアルファアミノ基またはリジン残基のイプシロンアミノ基である。本発明の１つの実施形態においては、ＰＥＧ化ＩＬ－１０は$(PEG)_b$－Ｌ－ＮＨ－ＩＬ－１０であり、ここで、ｂは１～９であり、Ｌは、ＩＬ－１０の単一アミノ酸残基の窒素（Ｎ）に共有結合したC_{2-12}アルキルリンカー部分である。本発明の１つの実施形態においては、ＰＥＧ化ＩＬ－１０のＩＬ－１０は式：$[X-O(CH_2CH_2O)_n]_b$－Ｌ－ＮＨ－ＩＬ－１０を有し、ここで、ＸはＨまたはC_{1-4}アルキルであり、ｎは２０～２３００であり、ｂは１～９であり、Ｌは、１つのＩＬ－１０サブユニットのアミノ末端におけるアルフ

ァアミノ基の窒素（Ｎ）に共有結合しているＣ$_{1-11}$アルキルリンカー部分であり、ただし、ｂが１より大きい場合、ｎの合計は２３００を超えない。ＵＳ７，０５２，６８６を参照されたい。

【０４５０】

本発明の１つの実施形態においては、抗ＩＬ－１０抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体）は、以下に示すＣＤＲを含む：
ＣＤＲ－Ｌ１：ＫＴＳＱＮＩＦＥＮＬＡ（配列番号４６５）；
ＣＤＲ－Ｌ２：ＮＡＳＰＬＱＡ（配列番号４６６）；
ＣＤＲ－Ｌ３：ＨＱＹＹＳＧＹＴ（配列番号４６７）；
ＣＤＲ－Ｈ１：ＧＦＴＦＳＤＹＨＭＡ（配列番号４６８）；
ＣＤＲ－Ｈ２：ＳＩＬＤＡＴＹＴＹＹＲＤＳＶＲＧ（配列番号４６９）；
ＣＤＲ－Ｈ３：ＨＲＧＦＳＶＷＬＤＹ（配列番号４７０）；
（ＵＳ７，６６２，３７９を参照されたい）。

【０４５１】

本発明の１つの実施形態においては、抗ＴＳＬＰ抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体）は、以下に示すＣＤＲを含む：
ＣＤＲ－Ｈ１：ＧＹＩＦＴＤＹＡＭＨ（配列番号４２８）；
ＣＤＲ－Ｈ２：ＴＦＩＰＬＬＤＴＳＤＹＮＱＮＦＫ（配列番号４２９）；
ＣＤＲ－Ｈ３：ＭＧＶＴＨＳＹＶＭＤＡ（配列番号４３０）；
ＣＤＲ－Ｌ１：ＲＡＳＱＰＩＳＩＳＶＨ（配列番号４３１）；
ＣＤＲ－Ｌ２：ＦＡＳＱＳＩＳ（配列番号４３２）；
ＣＤＲ－Ｌ３：ＱＱＴＦＳＬＰＹＴ（配列番号４３３）；
（ＷＯ２００８／７６３２１を参照されたい）。

【０４５２】

本発明の１つの実施形態においては、抗ＣＤ２７抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体）は、以下に示すＣＤＲを含む：
ＣＤＲ－Ｈ１：ＧＦＩＩＫＡＴＹＭＨ（配列番号４２０）；
ＣＤＲ－Ｈ２：ＲＩＤＰＡＮＧＥＴＫＹＤＰＫＦＱＶ（配列番号４２１）；
ＣＤＲ－Ｈ３：ＹＡＷＹＦＤＶ（配列番号４２２）；
ＣＤＲ－Ｌ１：ＲＡＳＥＮＩＹＳＦＬＡ（配列番号４２３）；
ＣＤＲ－Ｌ２：ＨＡＫＴＬＡＥ（配列番号４２４）；
ＣＤＲ－Ｌ３：ＱＨＹＹＧＳＰＬＴ（配列番号４２５）；
（ＷＯ２０１２／０４３６７を参照されたい）。

【０４５３】

したがって、本発明は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）をペンブロリズマブと共に含む組成物を含む。また、本発明は、抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントをペンブロリズマブ（例えば、ペンブロリズマブは３週間ごとに１回、２００ｍｇで投与される）と共に対象に投与することを含む、対象における癌の治療または予防方法を含む。所望により、さらなる他の治療剤と組合せて対象に投与する。

【０４５４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は、アミノ酸配列：

【化５６】

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTT
TAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA
PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【０４５５】

（配列番号４１）を含む免疫グロブリン重鎖（またはそのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３）と、アミノ酸配列：

【化５７】

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTL
TISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０４５６】

（配列番号４２）を含む免疫グロブリン軽鎖（またはそのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３）とを含むペンブロリズマブ抗体と組合される。

【０４５７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は、アミノ酸配列：

【化５８】

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKN
TLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【０４５８】

（配列番号４３）を含む免疫グロブリン重鎖（またはそのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３）と、アミノ酸配列：

【化５９】

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISS
LEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０４５９】

（配列番号４４）を含む免疫グロブリン軽鎖（またはそのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３）とを含む抗体と組合される。

【０４６０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は以下のものの任意の１以上と組合される：１３－シス－レチノイン酸、３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、４－ヒドロキシタモキシフェン、５－デオキシ

ウリジン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、５－フルオロウラシル、６－メルカプトプリン、７－ヒドロキシスタウロスポリン、Ａ－４４３６５４、アビラテロンアセタート（ａｂｉｒａｔｅｒｏｎｅａｃｅｔａｔｅ）、アブラキサン（ａｂｒａｘａｎｅ）、ＡＢＴ－５７８、アコルビフェン（ａｃｏｌｂｉｆｅｎｅ）、ＡＤＳ－１００３８０、アフリベルセプト（ａｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔ）、ＡＬＴ－１１０、アルトレタミン（ａｌｔｒｅｔａｍｉｎｅ）、アミホスチン（ａｍｉｆｏｓｔｉｎｅ）、アミノグルテチミド（ａｍｉｎｏｇｌｕｔｅｔｈｉｍｉｄｅ）、アムルビシン（ａｍｒｕｂｉｃｉｎ）、アムサクリン（ａｍｓａｃｒｉｎｅ）、アナグレリド（ａｎａｇｒｅｌｉｄｅ）、アナストロゾール（ａｎａｓｔｒｏｚｏｌｅ）、アンジオスタチン（ａｎｇｉｏｓｔａｔｉｎ）、ＡＰ－２３５７３、ＡＲＱ－１９７、アルゾキシフェン（ａｒｚｏｘｉｆｅｎｅ）、ＡＳ－２５２４２４、ＡＳ－６０５２４０、アスパラギナーゼ、ＡＴＩ３３８７、ＡＴ－９２６３、アトラセンタン（ａｔｒａｓｅｎｔａｎ）、アキシチニブ（ａｘｉｔｉｎｉｂ）、ＡＺＤ１１１５、カルメットゲラン桿菌（Ｂａｃｉｌｌｕｓ　Ｃａｌｍｅｔｔｅ－Ｇｕｅｒｉｎ）（ＢＣＧ）ワクチン、バタブリン（ｂａｔａｂｕｌｉｎ）、ＢＣ－２１０、ベソデュトクス（ｂｅｓｏｄｕｔｏｘ）、ベバシズマブ（ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ）、ＢＧＪ３９８、ビカルタミド（ｂｉｃａｌｕｔａｍｉｄｅ）、Ｂｉｏ１１１、ＢＩＯ１４０、ＢＫＭ１２０、ブレオマイシン、ＢＭＳ－２１４６６２、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－２７５２９１、ＢＭＳ－３１０７０５、ボルテジミブ（ｂｏｒｔｅｚｉｍｉｂ）、ブセレリン（ｂｕｓｅｒｅｌｉｎ）、ブスルファン（ｂｕｓｕｌｆａｎ）、カルシトリオール（ｃａｌｃｉｔｒｉｏｌ）、カンプトテシン（ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃｉｎ）、カネルチニブ（ｃａｎｅｒｔｉｎｉｂ）、カペシタビン（ｃａｐｅｃｉｔａｂｉｎｅ）、カルボプラチン（ｃａｒｂｏｐｌａｔｉｎ）、カルムスチン（ｃａｒｍｕｓｔｉｎｅ）、ＣＣ８４９０、ＣＥＡ（組換えワクシニア－癌胎児抗原ワクチン）、セジラニブ（ｃｅｄｉｒａｎｉｂ）、ＣＧ－１５２１、ＣＧ－７８１、クラミドシン（ｃｈｌａｍｙｄｏｃｉｎ）、クロラムブシル（ｃｈｌｏｒａｍｂｕｃｉｌ）、クロロトキシン（ｃｈｌｏｒｏｔｏｘｉｎ）、シレンジチド（ｃｉｌｅｎｇｉｔｉｄｅ）、シミチジン（ｃｉｍｉｔｉｄｉｎｅ）、シスプラチン、クラドリビン（ｃｌａｄｒｉｂｉｎｅ）、クロドロナート（ｃｌｏｄｒｏｎａｔｅ）、コビメトニブ（ｃｏｂｉｍｅｔｎｉｂ）、ＣＯＬ－３、ＣＰ－７２４７１４、シクロホスファミド、シプロテロン（ｃｙｐｒｏｔｅｒｏｎｅ）、シプロテロンアセタート、シタラビン、シトシンアラビノシド、ダブラフェニブ（ｄａｂｒａｆｅｎｉｂ）、ダカルバジン（ｄａｃａｒｂａｚｉｎｅ）、ダシノスタット（ｄａｃｉｎｏｓｔａｔ）、ダクチノマイシン（ｄａｃｔｉｎｏｍｙｃｉｎ）、ダロツズマブ（ｄａｌｏｔｕｚｕｍａｂ）、ダヌセルチブ（ｄａｎｕｓｅｒｔｉｂ）、ダサタニブ（ｄａｓａｔａｎｉｂ）、ダウノルビシン（ｄａｕｎｏｒｕｂｉｃｉｎ）、デカタニブ（ｄｅｃａｔａｎｉｂ）、デグエリン（ｄｅｇｕｅｌｉｎ）、デニロイキン（ｄｅｎｉｌｅｕｋｉｎ）、デオキシコホルマイシン（ｄｅｏｘｙｃｏｆｏｒｍｙｃｉｎ）、デプシペプチド（ｄｅｐｓｉｐｅｐｔｉｄｅ）、ジアリールプロピオニトリル、ジエチルスチルベストロール（ｄｉｅｔｈｙｌｓｔｉｌｂｅｓｔｒｏｌ）、ジフチトックス（ｄｉｆｔｉｔｏｘ）、ＤＮＥ０３、ドセタキセル（ｄｏｃｅｔａｘｅｌ）、ドビチニブ（ｄｏｖｉｔｉｎｉｂ）、ドキソルビシン（ｄｏｘｏｒｕｂｉｃｉｎ）、ドロロキシフェン（ｄｒｏｌｏｘｉｆｅｎｅ）、エドテカリン（ｅｄｏｔｅｃａｒｉｎ）、イットリウム－９０標識化エドトレオチド（ｅｄｏｔｒｅｏｔｉｄｅ）、エドトレオチド、ＥＫＢ－５６９、ＥＭＤ１２１９７４、エンコラフェニブ（ｅｎｃｏｒａｆｅｎｉｂ）、エンドスタチン（ｅｎｄｏｓｔａｔｉｎ）、エンザルタミド（ｅｎｚａｌｕｔａｍｉｄｅ）、エンザスタウリン（ｅｎｚａｓｔａｕｒｉｎ）、エピルビシン（ｅｐｉｒｕｂｉｃｉｎ）、エピチロン（ｅｐｉｔｈｉｌｏｎｅ）Ｂ、ＥＲＡ－９２３、エルビツクス（ｅｒｂｉｔｕｘ）、エルロチニブ（ｅｒｌｏｔｉｎｉｂ）、エストラジオール（ｅｓｔｒａｄｉｏｌ）、エストラムスチン（ｅｓｔｒａｍｕｓｔｉｎｅ）、エトポシド（ｅｔｏｐｏｓｉｄｅ）、エベロリムス（ｅｖｅｒｏｌｉｍｕｓ）、エキセメスタン（ｅｘｅｍｅｓｔａｎｅ）、フィクラツズマブ（ｆｉｃｌａｔｕｚｕｍａｂ）、フィナステリド（ｆｉｎａｓｔｅｒｉｄｅ）、フラボピリドール（ｆｌａｖｏｐｉｒｉｄｏｌ）、フ

ロクスウリジン（ｆｌｏｘｕｒｉｄｉｎｅ）、フルダラビン（ｆｌｕｄａｒａｂｉｎｅ）、フルドロコルチゾン（ｆｌｕｄｒｏｃｏｒｔｉｓｏｎｅ）、フルオキシメステロン（ｆｌｕｏｘｙｍｅｓｔｅｒｏｎｅ）、フルタミド（ｆｌｕｔａｍｉｄｅ）、ＦＯＬＦＯＸレジメン、フルベストラント（ｆｕｌｖｅｓｔｒａｎｔ）、ガレテロン（ｇａｌｅｔｅｒｏｎｅ）、ガネテスピブ（ｇａｎｅｔｅｓｐｉｂ）、ゲフィチニブ（ｇｅｆｉｔｉｎｉｂ）、ゲムシタビン（ｇｅｍｃｉｔａｂｉｎｅ）、ギマテカン（ｇｉｍａｔｅｃａｎ）、グルコピラノシルリピドＡ、ゴセレリン（ｇｏｓｅｒｅｌｉｎ）、酢酸ゴセレリン、ゴシポール（ｇｏｓｓｙｐｏｌ）、ＧＳＫ４６１３６４、ＧＳＫ６９０６９３、ＨＭＲ－３３３９、ヒドロキシプロゲステロンカプロアート、ヒドロキシウレア、ＩＣ８７１１４、イダルビシン（ｉｄａｒｕｂｉｃｉｎ）、イドキシフェン（ｉｄｏｘｙｆｅｎｅ）、イホスファミド（ｉｆｏｓｆａｍｉｄｅ）、ＩＭ８６２、イマチニブ（ｉｍａｔｉｎｉｂ）、ＩＭＣ－１Ｃ１１、イミキモド（ｉｍｉｑｕｉｍｏｄ）、ＩＮＣ２８０、ＩＮＣＢ２４３６０、ＩＮＯ１００１、インターフェロン、インターロイキン２、インターロイキン１２、イピリムマブ（ｉｐｉｌｉｍｕｍａｂ）、イリノテカン（ｉｒｉｎｏｔｅｃａｎ）、ＪＮＪ－１６２４１１９９、ケトコナゾール、ＫＲＸ－０４０２、ラパチニブ（ｌａｐａｔｉｎｉｂ）、ラソホキシフェン（ｌａｓｏｆｏｘｉｆｅｎｅ）、ＬＥＥ０１１、レトロゾール（ｌｅｔｒｏｚｏｌｅ）、ロイコボリン（ｌｅｕｃｏｖｏｒｉｎ）、ロイプロリド（ｌｅｕｐｒｏｌｉｄｅ）、酢酸ロイプロリド、レバミゾール（ｌｅｖａｍｉｓｏｌｅ）、リポソーム封入パクリタキセル（ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ）、ロムスチン（ｌｏｍｕｓｔｉｎｅ）、ロナファルニブ（ｌｏｎａｆａｒｎｉｂ）、ルカントン（ｌｕｃａｎｔｈｏｎｅ）、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６４６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９４００２、ＬＹ３１７６１５、ＬＹ３００９１２０、マリマスタット（ｍａｒｉｍａｓｔａｔ）、メクロレタミン（ｍｅｃｈｌｏｒｅｔｈａｍｉｎｅ）、メドロキシプロゲステロンアセタート（ｍｅｄｒｏｘｙｐｒｏｇｅｓｔｅｒｏｎｅａｃｅｔａｔｅ）、メゲストロールアセタート（ｍｅｇｅｓｔｒｏｌａｃｅｔａｔｅ）、ＭＥＫ１６２、メルファラン（ｍｅｌｐｈａｌａｎ）、メルカプトプリン（ｍｅｒｃａｐｔｏｐｕｒｉｎｅ）、メスナ（ｍｅｓｎａ）、メトトレキセート（ｍｅｔｈｏｔｒｅｘａｔｅ）、ミトラマイシン（ｍｉｔｈｒａｍｙｃｉｎ）、マイトマイシン（ｍｉｔｏｍｙｃｉｎ）、ミトタン（ｍｉｔｏｔａｎｅ）、ミトキサントロン（ｍｉｔｏｘａｎｔｒｏｎｅ）、加熱殺菌マイコバクテリウム・オブエンス（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｏｂｕｅｎｓｅ）の懸濁液、トザセルチブ（ｔｏｚａｓｅｒｔｉｂ）、ＭＬＮ８０５４、ナチトクラックス（ｎａｔｉｔｏｃｌａｘ）、ネオバスタット（ｎｅｏｖａｓｔａｔ）、ネラチニブ（Ｎｅｒａｔｉｎｉｂ）、ニューラジアブ（ｎｅｕｒａｄｉａｂ）、ニロチニブ（ｎｉｌｏｔｉｎｉｂ）、ニルチミド（ｎｉｌｕｔｉｍｉｄｅ）、ノラトレキセド（ｎｏｌａｔｒｅｘｅｄ）、ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５、オブリメルセン（ｏｂｌｉｍｅｒｓｅｎ）、オクトレオチド（ｏｃｔｒｅｏｔｉｄｅ）、オファツムマブ（ｏｆａｔｕｍｕｍａｂ）、オレゴボマブ（ｏｒｅｇｏｖｏｍａｂ）、オルナツズマブ（ｏｒｎａｔｕｚｕｍａｂ）、オルテロネル（ｏｒｔｅｒｏｎｅｌ）、オキサリプラチン（ｏｘａｌｉｐｌａｔｉｎ）、パクリタキセル（ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ）、パルボシクリブ（ｐａｌｂｏｃｉｃｌｉｂ）、パミドロナート（ｐａｍｉｄｒｏｎａｔｅ）、パニツムマブ（ｐａｎｉｔｕｍｕｍａｂ）、パゾパニブ（ｐａｚｏｐａｎｉｂ）、ＰＤ０３２５９０１、ＰＤ１８４３５２、ＰＥＧ－インターフェロン、ペメトレキセド（ｐｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）、ペントスタチン（ｐｅｎｔｏｓｔａｔｉｎ）、ペリホシン（ｐｅｒｉｆｏｓｉｎｅ）、フェニルアラニンマスタード（ｐｈｅｎｙｌａｌａｎｉｎｅ　ｍｕｓｔａｒｄ）、ＰＩ－１０３、ピクチリシブ（ｐｉｃｔｉｌｉｓｉｂ）、ＰＩＫ－７５、ピペンドキシフェン（ｐｉｐｅｎｄｏｘｉｆｅｎｅ）、ＰＫＩ－１６６、プリカマイシン（ｐｌｉｃａｍｙｃｉｎ）、ポリ－ＩＣＬＣ、ポルフィマー（ｐｏｒｆｉｍｅｒ）、プレドニゾン（ｐｒｅｄｎｉｓｏｎｅ）、プロカルバジン（ｐｒｏｃａｒｂａｚｉｎｅ）、プロゲスチン（ｐｒｏｇｅｓｔｉｎ）、ＰＳＫタンパク質結合多糖（バシドミセテ・コリオルス・ベルシコロル（Ｂａｓｉｄｉｏｍｙｃｅｔｅ　ｃｏｒｉｏｌｕｓ　ｖｅｒｓｉｃｏｌｏｒ）由来）、ＰＬＸ８３９４、ＰＸ－８６６、Ｒ－７６３、ラロキシフェン（ｒ

ａｌｏｘｉｆｅｎｅ）、ラルチトレキセド（ｒａｌｔｉｔｒｅｘｅｄ）、ラゾキシン（ｒａｚｏｘｉｎ）、リダホロリムス（ｒｉｄａｆｏｒｏｌｉｍｕｓ）、リツキシマブ（ｒｉｔｕｘｉｍａｂ）、ロミデプシン（ｒｏｍｉｄｅｐｓｉｎ）、ＲＴＡ７４４、ルビテカン（ｒｕｂｉｔｅｃａｎ）、スクリプタイド（ｓｃｒｉｐｔａｉｄ）、Ｓｄｘ１０２、セリシクリブ（ｓｅｌｉｃｉｃｌｉｂ）、セルメチニブ（ｓｅｌｕｍｅｔｉｎｉｂ）、セマキサニブ（ｓｅｍａｘａｎｉｂ）、ＳＦ１１２６、シロリムス（ｓｉｒｏｌｉｍｕｓ）、ＳＮ３６０９３、ソラフェニブ（ｓｏｒａｆｅｎｉｂ）、スピロノラクトン（ｓｐｉｒｏｎｏｌａｃｔｏｎｅ）、スクアラミン（ｓｑｕａｌａｍｉｎｅ）、ＳＲ１３６６８、ストレプトゾシン（ｓｔｒｅｐｔｏｚｏｃｉｎ）、ＳＵ６６６８、スベロイルアナリド（ｓｕｂｅｒｏｙｌａｎａｌｉｄｅ）ヒドロキサム酸、スニチニブ（ｓｕｎｉｔｉｎｉｂ）、合成エストロゲン、タランパネル（ｔａｌａｍｐａｎｅｌ）、タリモゲン　ラヘルパレプベック（ｔａｌｉｍｏｇｅｎｅ　ｌａｈｅｒｐａｒｅｐｖｅｃ）、タモキシフェン（ｔａｍｏｘｉｆｅｎ）、テモゾロミド（ｔｅｍｏｚｏｌｏｍｉｄｅ）、テムシロリムス（ｔｅｍｓｉｒｏｌｉｍｕｓ）、テニポシド（ｔｅｎｉｐｏｓｉｄｅ）、テスミリフェン（ｔｅｓｍｉｌｉｆｅｎｅ）、テストステロン、テトランドリン（ｔｅｔｒａｎｄｒｉｎｅ）、ＴＧＸ－２２１、サリドマイド、６－チオグアニン、チオテパ、チシリムマブ（ｔｉｃｉｌｉｍｕｍａｂ）、チピファルニブ（ｔｉｐｉｆａｒｎｉｂ）、チボザニブ（ｔｉｖｏｚａｎｉｂ）、ＴＫＩ－２５８、ＴＬＫ２８６、ＴＮＦα（腫瘍壊死因子アルファ）、トポテカン（ｔｏｐｏｔｅｃａｎ）、クエン酸トレミフェン（ｔｏｒｅｍｉｆｅｎｅ）、トラベクテジン（ｔｒａｂｅｃｔｅｄｉｎ）、トラメチニブ（ｔｒａｍｅｔｉｎｉｂ）、トラスツズマブ（ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）、トレチノイン（ｔｒｅｔｉｎｏｉｎ）、トリコスタチン（ｔｒｉｃｈｏｓｔａｔｉｎ）Ａ、トリシリビンホスファート（ｔｒｉｃｉｒｉｂｉｎ
ｅｐｈｏｓｐｈａｔｅ）一水和物、トリプトレリン（ｔｒｉｐｔｏｒｅｌｉｎ）パモアート、ＴＳＥ－４２４、ウラシルマスタード、バルプロ酸、バルルビシン（ｖａｌｒｕｂｉｃｉｎ）、バンデタニブ（ｖａｎｄｅｔａｎｉｂ）、バタラニブ（ｖａｔａｌａｎｉｂ）、ＶＥＧＦトラップ、ベムラフェニブ（ｖｅｍｕｒａｆｅｎｉｂ）、ビンブラスチン（ｖｉｎｂｌａｓｔｉｎｅ）、ビンクリスチン（ｖｉｎｃｒｉｓｔｉｎｅ）、ビンデシン（ｖｉｎｄｅｓｉｎｅ）、ビノレルビン（ｖｉｎｏｒｅｌｂｉｎｅ）、ビタキシン（ｖｉｔａｘｉｎ）、ビテスパン（ｖｉｔｅｓｐａｎ）、ボリノスタット（ｖｏｒｉｎｏｓｔａｔ）、ＶＸ－７４５、ウォートマンニン（ｗｏｒｔｍａｎｎｉｎ）、Ｘｒ３１１、結核菌（Ｂａｃｉｌｌｕｓ　ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）のＺ－１００熱水抽出物、ザノリムマブ（ｚａｎｏｌｉｍｕｍａｂ）、ＺＫ１８６６１９、ＺＫ－３０４７０９、ＺＭ３３６３７２またはＺＳＴＫ４７４。

【０４６１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は、以下のもの（それらに限定されるものではない）を含む１以上の抗嘔吐物質と組合される：カソピタント（ｃａｓｏｐｉｔａｎｔ）（Ｇｌａｘｏ　ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）、ネツピタント（Ｎｅｔｕｐｉｔａｎｔ）（ＭＧＩ－Ｈｅｌｓｉｎｎ）および他のＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン（ｐａｌｏｎｏｓｅｔｒｏｎ）（ＭＧＩ　ＰｈａｒｍａによりＡｌｏｘｉとして販売されている）、アプレピタント（ａｐｒｅｐｉｔａｎｔ）（Ｍｅｒｃｋ　ａｎｄ　Ｃｏ．；Ｒａｈｗａｙ，ＮＪによりＥｍｅｎｄとして販売されている）、ジフェンヒドラミン（Ｐｆｉｚｅｒ；Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹによりＢｅｎａｄｒｙｌ（登録商標）として販売されている）、ヒドロキシジン（Ｐｆｉｚｅｒ；Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹによりＡｔａｒａｘ（登録商標）として販売されている）、メトクロプラミド（ｍｅｔｏｃｌｏｐｒａｍｉｄｅ）（ＡＨ　Ｒｏｂｉｎｓ　Ｃｏ，；Ｒｉｃｈｍｏｎｄ，ＶＡによりＲｅｇｌａｎ（登録商標）として販売されている）、ロラゼパム（ｌｏｒａｚｅｐａｍ）（

Ｗｙｅｔｈ；Ｍａｄｉｓｏｎ，ＮＪによりＡｔｉｖａｎ（登録商標）として販売されている）、アルプラゾラム（ａｌｐｒａｚｏｌａｍ）（Ｐｆｉｚｅｒ；Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹによりＸａｎａｘ（登録商標）として販売されている）、ハロペリドール（Ｏｒｔｈｏ－ＭｃＮｅｉｌ；Ｒａｒｉｔａｎ，ＮＪによりＨａｌｄｏｌ（登録商標）として販売されている）、ドロペリドール（ｄｒｏｐｅｒｉｄｏｌ）（Ｉｎａｐｓｉｎｅ（登録商標））、ドロナビノール（ｄｒｏｎａｂｉｎｏｌ）（Ｓｏｌｖａｙ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．；Ｍａｒｉｅｔｔａ，ＧＡによりＭａｒｉｎｏｌ（登録商標）として販売されている）、デキサメタゾン（Ｍｅｒｃｋ　ａｎｄ　Ｃｏ．；Ｒａｈｗａｙ，ＮＪによりＤｅｃａｄｒｏｎ（登録商標）として販売されている）、メチルプレドニゾロン（Ｐｆｉｚｅｒ；Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹによりＭｅｄｒｏｌ（登録商標）として販売されている）、プロクロルペラジン（Ｇｌａｘｏｓｍｉｔｈｋｌｉｎｅ；Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｔｒｉａｎｇｌｅ　Ｐａｒｋ，ＮＣによりＣｏｍｐａｚｉｎｅ（登録商標）として販売されている）、グラニセトロン（ｇｒａｎｉｓｅｔｒｏｎ）（Ｈｏｆｆｍａｎｎ－Ｌａ　Ｒｏｃｈｅ　Ｉｎｃ．；Ｎｕｔｌｅｙ，ＮＪによりＫｙｔｒｉｌ（登録商標）として販売されている）、オンダンセトロン（ｏｎｄａｎｓｅｔｒｏｎ）（Ｇｌａｘｏｓｍｉｔｈｋｌｉｎｅ；Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｔｒｉａｎｇｌｅ　Ｐａｒｋ，ＮＣによりＺｏｆｒａｎ（登録商標）として販売されている）、ドラセトロン（ｄｏｌａｓｅｔｒｏｎ）（Ｓａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ；Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹによりＡｎｚｅｍｅｔ（登録商標）として販売されている）、トロピセトロン（ｔｒｏｐｉｓｅｔｒｏｎ）（Ｎｏｖａｒｔｉｓ；Ｅａｓｔ　Ｈａｎｏｖｅｒ，ＮＪによりＮａｖｏｂａｎ（登録商標）として販売されている）。

【０４６２】

癌治療の他の副作用には、赤血球および白血球の欠乏症が含まれる。したがって、本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は、そのような欠乏症を治療または予防する物質、例えばフィルグラスチム（ｆｉｌｇｒａｓｔｉｍ）、ＰＥＧ－フィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファまたはダルベポエチンアルファと組合される。

【０４６３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はワクチンと組合される。本発明の１つの実施形態においては、該ワクチンは抗癌ワクチン、ペプチドワクチンまたはＤＮＡワクチンである。例えば、本発明の１つの実施形態においては、該ワクチンは腫瘍細胞（例えば、照射腫瘍細胞）または樹状細胞（例えば、腫瘍ペプチドが添加された樹状細胞）である。

【０４６４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は治療手技と組合せて投与される。治療手技は、治療される対象における（例えば、癌および／または感染症の）１以上の症状を軽減することを意図した対象の治療において医師または臨床家により行われる１以上の工程であり、そのような症状の退縮または消失を誘導すること、あるいはいずれかの臨床的に測定可能な程度でそのような症状、例えば癌の症状、例えば腫瘍成長または転移の進行を抑制することによるものである。

【０４６５】

本発明の１つの実施形態においては、治療手技は抗癌放射線療法である。例えば、本発明の１つの実施形態においては、放射線療法は外部照射療法（ＥＢＴ）であり、これは、腫瘍の位置に高エネルギーＸ線のビームを放出するための方法である。該ビームは患者の外部で（例えば、線形加速装置により）生成され、腫瘍部位を標的化する。これらのＸ線は癌細胞を破壊することが可能であり、注意深い治療計画は周辺の正常組織が救われることを可能にする。患者の体内には放射能源は配置されない。本発明の１つの実施形態においては、放射線療法は、Ｘ線ではなく陽子を罹患組織に照射する原体（ｃｏｎｆｏｒｍａ１）治療の一種である陽子線治療である。本発明の１つの実施形態においては、放射線療法は原体外部ビーム放射線療法であり、これは、放射線療法を個々の身体構造に適合させる先進的技術を用いる方法である。

【０４６６】

本発明の１つの実施形態においては、放射線療法は密封小線源治療であり、この場合、放射線の余分の線量、つまりブーストを或る領域に与えるために通常使用される放射性物質が体内に一時的に配置される。

【０４６７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）と組合されて適用される外科手技は外科的腫瘍摘出である。

【０４６８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＭＴＯＲ（ラパマイシンの哺乳類標的）インヒビターと組合される。

【０４６９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は細胞毒性物質と組合される。

【０４７０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は白金物質と組合される。

【０４７１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＥＧＦＲインヒビターと組合される。

【０４７２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＶＥＧＦインヒビターと組合される。

【０４７３】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は微小管安定化剤と組合される。
【０４７４】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はタキサン　ＣＤ２０インヒビターと組合される。
【０４７５】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＣＤ５２インヒビターと組合される。
【０４７６】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＣＤ３０インヒビターと組合される。
【０４７７】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＲＡＮＫ（核因子カッパＢの受容体アクチベーター）インヒビターと組合される。
【０４７８】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＲＡＮＫＬ（核因子カッパＢリガンドの受容体アクチベーター）インヒビターと組合される。
【０４７９】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は、例えば黒色腫の治療のために、ＢＲＡＦインヒビターと組合される。
【０４８０】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は、例えば黒色腫の治療のために、ＣＤＫ４／６インヒビターと組合される。
【０４８１】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フ

ラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＥＲＫインヒビターと組合される。

【０４８２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＭＡＰキナーゼインヒビターと組合される。

【０４８３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＡＫＴインヒビターと組合される。

【０４８４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は，例えば黒色腫の治療のために、ＭＥＫインヒビターと組合される。

【０４８５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＰＩ３Ｋインヒビターと組合される。

【０４８６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＨＥＲ１インヒビターと組合される。

【０４８７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＨＥＲ２インヒビターと組合される。

【０４８８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＨＥＲ３インヒビターと組合される。

【０４８９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、

Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＨＥＲ４インヒビターと組合される。

【０４９０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＢｃｌ２インヒビターと組合される。

【０４９１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＣＤ２２インヒビターと組合される。

【０４９２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＣＤ７９ｂインヒビターと組合される。

【０４９３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＥｒｂＢ２インヒビターと組合される。

【０４９４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビターと組合される。

【０４９５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＰＤ－１と組合される。

【０４９６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はニボルマブと組合される。

【０４９７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＣＴ－０１１と組合される。

【０４９８】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＰＤＬ１と組合される。
【０４９９】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＣＴＬＡ４と組合される。
【０５００】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＴＩＭ３と組合される。
【０５０１】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＣＳ１と組合される。
【０５０２】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はエロツズマブ（ｅｌｏｔｕｚｕｍａｂ）と組合される。
【０５０３】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３と組合される。
【０５０４】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はリリルマブ（ｌｉｒｉｌｕｍａｂ）と組合される。
【０５０５】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＣＤ１３７抗体またはその抗原結合性フラグメント、例えば、アゴニスト抗ＣＤ１３７抗体またはフラグメントと組合される。
【０５０６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はウレルマブ（ｕｒｅｌｕｍａｂ）と組合される。

【０５０７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＧＩＴＲと組合される。

【０５０８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＴＲＸ５１８と組合される。

【０５０９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＰＤ－Ｌ１と組合される。

【０５１０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＢＭＳ－９３６５５９と組合される。

【０５１１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＭＳＢ００１０７１８Ｃと組合される。

【０５１２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＭＰＤＬ３２８０Ａと組合される。

【０５１３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＰＤ－Ｌ２と組合される。

【０５１４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ

１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＩＬＴ１と組合される。

【０５１５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＩＬＴ２と組合される。

【０５１６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＩＬＴ３と組合される。

【０５１７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＩＬＴ４と組合される。

【０５１８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＩＬＴ５と組合される。

【０５１９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＩＬＴ６と組合される。

【０５２０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＩＬＴ７と組合される。

【０５２１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＩＬＴ８と組合される。

【０５２２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＣＤ４０と組合さ

れる。
【０５２３】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＯＸ４０と組合される。
【０５２４】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＣＤ１３７と組合される。
【０５２５】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＫＩＲ２ＤＬ１と組合される。
【０５２６】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＫＩＲ２ＤＬ２／３と組合される。
【０５２７】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＫＩＲ２ＤＬ４と組合される。
【０５２８】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ａと組合される。
【０５２９】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ｂと組合される。
【０５３０】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＫＩＲ３ＤＬ１と組合される。
【０５３１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＫＩＲ３ＤＬ２と組合される。

【０５３２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＫＩＲ３ＤＬ３と組合される。

【０５３３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＮＫＧ２Ａと組合される。

【０５３４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＮＫＧ２Ｃと組合される。

【０５３５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＮＫＧ２Ｅと組合される。

【０５３６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＩＬ－１０と組合される。

【０５３７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＩＬ－１０と組合される。

【０５３８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は抗ＴＳＬＰ（胸腺間質性リンパ球新生因子）と組合される。

【０５３９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ

１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＰＥＧ化ＩＬ－１０と組合される。本発明の１つの実施形態においては、ＰＥＧ化ＩＬ－１０は２０マイクログラム／ｋｇまで（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０マイクログラム／ｋｇ）の用量で対象に投与される［例えば、２０マイクログラム／ｋｇで毎日、例えば、４回まで（例えば、１、２、３または４回）の２８日周期、例えば、２０マイクログラム／ｋｇ／日で４回の２８日周期］。

【０５４０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は１３－シス－レチノイン酸と組合される。

【０５４１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロンと組合される。

【０５４２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は４－ヒドロキシタモキシフェンと組合される。

【０５４３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は５－デオキシウリジンと組合される。

【０５４４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は５’－デオキシ－５－フルオロウリジンと組合される。

【０５４５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は５－フルオロウラシルと組合される。

【０５４６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は６－メルカプトプリンと組合される。

【０５４７】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は７－ヒドロキシスタウロスポリンと組合される。
【０５４８】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＡ－４４３６５４と組合される。
【０５４９】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はアビラテロンアセタート（ａｂｉｒａｔｅｒｏｎｅａｃｅｔａｔｅ）と組合される。
【０５５０】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はアブラキサン（ａｂｒａｘａｎｅ）と組合される。
【０５５１】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＡＢＴ－５７８と組合される。
【０５５２】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はアコルビフェン（ａｃｏｌｂｉｆｅｎｅ）と組合される。
【０５５３】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＡＤＳ－１００３８０と組合される。
【０５５４】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＡＬＴ－１１０と組合される。
【０５５５】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フ

ラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はアルトレタミン（ａｌｔｒｅｔａｍｉｎｅ）と組合される。

【０５５６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はアミホスチン（ａｍｉｆｏｓｔｉｎｅ）と組合される。

【０５５７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はアミノグルテチミド（ａｍｉｎｏｇｌｕｔｅｔｈｉｍｉｄｅ）と組合される。

【０５５８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はアムルビシン（ａｍｒｕｂｉｃｉｎ）と組合される。

【０５５９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はアムサクリン（Ａｍｓａｃｒｉｎｅ）と組合される。

【０５６０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はアナグレリド（ａｎａｇｒｅｌｉｄｅ）と組合される。

【０５６１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はアナストロゾール（ａｎａｓｔｒｏｚｏｌｅ）と組合される。

【０５６２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はアンジオスタチン（ａｎｇｉｏｓｔａｔｉｎ）と組合される。

【０５６３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、

Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＡＰ－２３５７３と組合される。

【０５６４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＡＲＱ－１９７と組合される。

【０５６５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はアルゾキシフェン（ａｒｚｏｘｉｆｅｎｅ）と組合される。

【０５６６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＡＳ－２５２４２４と組合される。

【０５６７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＡＳ－６０５２４０と組合される。

【０５６８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はアスパラギナーゼと組合される。

【０５６９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＡＴ－９２６３と組合される。

【０５７０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はアトラセンタン（ａｔｒａｓｅｎｔａｎ）と組合される。

【０５７１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はアキシチニブ（ａｘｉｔｉｎｉｂ）と組合される。

【０５７２】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＡＺＤ１１１５と組合される。
【０５７３】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はカルメットゲラン桿菌（Ｂａｃｉｌｌｕｓ　Ｃａｌｍｅｔｔｅ－Ｇｕｅｒｉｎ）（ＢＣＧ）ワクチンと組合される。
【０５７４】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はバタブリン（ｂａｔａｂｕｌｉｎ）と組合される。
【０５７５】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＢＣ－２１０と組合される。
【０５７６】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はベソデュトクス（ｂｅｓｏｄｕｔｏｘ）と組合される。
【０５７７】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はベバシズマブ（ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ）と組合される。
【０５７８】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はビカルタミド（ｂｉｃａｌｕｔａｍｉｄｅ）と組合される。
【０５７９】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＢｉｏ１１１と組合される。
【０５８０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＢＩＯ１４０と組合される。

【０５８１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はブレオマイシンと組合される。

【０５８２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＢＭＳ－２１４６６２と組合される。

【０５８３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＢＭＳ－２４７５５０と組合される。

【０５８４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＢＭＳ－２７５２９１と組合される。

【０５８５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はボルテジミブ（ｂｏｒｔｅｚｉｍｉｂ）と組合される。

【０５８６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はブセレリン（ｂｕｓｅｒｅｌｉｎ）と組合される。

【０５８７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はブスルファン（ｂｕｓｕｌｆａｎ）と組合される。

【０５８８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ

１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はカルシトリオール（ｃａｌｃｉｔｒｉｏｌ）と組合される。

【０５８９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はカンプトテシン（ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃｉｎ）と組合される。

【０５９０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はカネルチニブ（ｃａｎｅｒｔｉｎｉｂ）と組合される。

【０５９１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はカペシタビン（ｃａｐｅｃｉｔａｂｉｎｅ）と組合される。

【０５９２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はカルボプラチン（ｃａｒｂｏｐｌａｔｉｎ）と組合される。

【０５９３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はカルムスチン（ｃａｒｍｕｓｔｉｎｅ）と組合される。

【０５９４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＣＣ８４９０と組合される。

【０５９５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＣＥＡ（組換えワクシニアー癌胎児抗原ワクチン）と組合される。

【０５９６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はセジラニブ（ｃｅｄ

ｉｒａｎｉｂ）と組合される。
【０５９７】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＣＧ－１５２１と組合される。
【０５９８】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＣＧ－７８１と組合される。
【０５９９】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はクラミドシン（ｃｈｌａｍｙｄｏｃｉｎ）と組合される。
【０６００】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はクロラムブシル（ｃｈｌｏｒａｍｂｕｃｉｌ）と組合される。
【０６０１】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はクロロトキシン（ｃｈｌｏｒｏｔｏｘｉｎ）と組合される。
【０６０２】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はシレンジチド（ｃｉｌｅｎｇｉｔｉｄｅ）と組合される。
【０６０３】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はシミチジン（ｃｉｍｉｔｉｄｉｎｅ）と組合される。
【０６０４】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はシスプラチンと組合される。
【０６０５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はクラドリビン（ｃｌａｄｒｉｂｉｎｅ）と組合される。

【０６０６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はクロドロナート（ｃｌｏｄｒｏｎａｔｅ）と組合される。

【０６０７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＣＯＬ－３と組合される。

【０６０８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＣＰ－７２４７１４と組合される。

【０６０９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はシクロホスファミドと組合される。

【０６１０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はシプロテロン（ｃｙｐｒｏｔｅｒｏｎｅ）と組合される。

【０６１１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はシプロテロンアセタートと組合される。

【０６１２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はシタラビンと組合される。

【０６１３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ

１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はシトシンアラビノシドと組合される。

【０６１４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はダカルバジン（ｄａｃａｒｂａｚｉｎｅ）と組合される。

【０６１５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はダシノスタット（ｄａｃｉｎｏｓｔａｔ）と組合される。

【０６１６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はダクチノマイシン（ｄａｃｔｉｎｏｍｙｃｉｎ）と組合される。

【０６１７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はダロツズマブ（ｄａｌｏｔｕｚｕｍａｂ）と組合される。

【０６１８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はダヌセルチブ（ｄａｎｕｓｅｒｔｉｂ）と組合される。

【０６１９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はダサタニブ（ｄａｓａｔａｎｉｂ）と組合される。

【０６２０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はダウノルビシン（ｄａｕｎｏｒｕｂｉｃｉｎ）と組合される。

【０６２１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はデカタニブ（ｄｅｃ

ａｔａｎｉｂ）と組合される。
【０６２２】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はデグエリン（ｄｅｇｕｅｌｉｎ）と組合される。
【０６２３】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はデニロイキン（ｄｅｎｉｌｅｕｋｉｎ）と組合される。
【０６２４】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はデオキシコホルマイシン（ｄｅｏｘｙｃｏｆｏｒｍｙｃｉｎ）と組合される。
【０６２５】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はデプシペプチド（ｄｅｐｓｉｐｅｐｔｉｄｅ）と組合される。
【０６２６】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はジアリールプロピオニトリルと組合される。
【０６２７】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はジエチルスチルベストロール（ｄｉｅｔｈｙｌｓｔｉｌｂｅｓｔｒｏｌ）と組合される。
【０６２８】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はジフチトックス（ｄｉｆｔｉｔｏｘ）と組合される。
【０６２９】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はドセタキセル（ｄｏｃｅｔａｘｅｌ）と組合される。
【０６３０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はドビチニブ（ｄｏｖｉｔｉｎｉｂ）と組合される。

【０６３１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はドキソルビシン（ｄｏｘｏｒｕｂｉｃｉｎ）と組合される。

【０６３２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はドロロキシフェン（ｄｒｏｌｏｘｉｆｅｎｅ）と組合される。

【０６３３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はエドテカリン（ｅｄｏｔｅｃａｒｉｎ）と組合される。

【０６３４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はイットリウム－９０標識化エドトレオチド（ｅｄｏｔｒｅｏｔｉｄｅ）と組合される。

【０６３５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はエドトレオチドと組合される。

【０６３６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＥＫＢ－５６９と組合される。

【０６３７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＥＭＤ１２１９７４と組合される。

【０６３８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ

１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はエンドスタチン（ｅｎｄｏｓｔａｔｉｎ）と組合される。

【０６３９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はエンザルタミド（ｅｎｚａｌｕｔａｍｉｄｅ）と組合される。

【０６４０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はエンザスタウリン（ｅｎｚａｓｔａｕｒｉｎ）と組合される。

【０６４１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はエピルビシン（ｅｐｉｒｕｂｉｃｉｎ）と組合される。

【０６４２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はエピチロン（ｅｐｉｔｈｉｌｏｎｅ）Ｂと組合される。

【０６４３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＥＲＡ－９２３と組合される。

【０６４４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はセツキシマブ（Ｃｅｔｕｘｉｍａｂ）と組合される。

【０６４５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はエルロチニブ（ｅｒｌｏｔｉｎｉｂ）と組合される。

【０６４６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はエストラジオール（

ｅｓｔｒａｄｉｏｌ）と組合される。
【０６４７】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はエストラムスチン（ｅｓｔｒａｍｕｓｔｉｎｅ）と組合される。
【０６４８】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はエトポシド（ｅｔｏｐｏｓｉｄｅ）と組合される。
【０６４９】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はエベロリムス（ｅｖｅｒｏｌｉｍｕｓ）と組合される。
【０６５０】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はエキセメスタン（ｅｘｅｍｅｓｔａｎｅ）と組合される。
【０６５１】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はフィクラツズマブ（ｆｉｃｌａｔｕｚｕｍａｂ）と組合される。
【０６５２】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はフィナステリド（ｆｉｎａｓｔｅｒｉｄｅ）と組合される。
【０６５３】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はフラボピリドール（ｆｌａｖｏｐｉｒｉｄｏｌ）と組合される。
【０６５４】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はフロクスウリジン（ｆｌｏｘｕｒｉｄｉｎｅ）と組合される。
【０６５５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はフルダラビン（ｆｌｕｄａｒａｂｉｎｅ）と組合される。

【０６５６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はフルドロコルチゾン（ｆｌｕｄｒｏｃｏｒｔｉｓｏｎｅ）と組合される。

【０６５７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はフルオキシメステロン（ｆｌｕｏｘｙｍｅｓｔｅｒｏｎｅ）と組合される。

【０６５８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はフルタミド（ｆｌｕｔａｍｉｄｅ）と組合される。

【０６５９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＦＯＬＦＯＸレジメンと組合される。

【０６６０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はフルベストラント（ｆｕｌｖｅｓｔｒａｎｔ）と組合される。

【０６６１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はガレテロン（ｇａｌｅｔｅｒｏｎｅ）と組合される。

【０６６２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はゲフィチニブ（ｇｅｆｉｔｉｎｉｂ）と組合される。

【０６６３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ

１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はゲムシタビン（ｇｅｍｃｉｔａｂｉｎｅ）と組合される。

【０６６４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はギマテカン（ｇｉｍａｔｅｃａｎ）と組合される。

【０６６５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はグリコピラノシルリピドＡと組合される。

【０６６６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はゴセレリン（ｇｏｓｅｒｅｌｉｎ）と組合される。

【０６６７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は酢酸ゴセレリンと組合される。

【０６６８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はゴシポール（ｇｏｓｓｙｐｏｌ）と組合される。

【０６６９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＧＳＫ４６１３６４と組合される。

【０６７０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＧＳＫ６９０６９３と組合される。

【０６７１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＨＭＲ－３３３９と

組合される。
【０６７２】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はヒドロキシプロゲステロンカプロアートと組合される。
【０６７３】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はヒドロキシウレアと組合される。
【０６７４】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＩＣ８７１１４と組合される。
【０６７５】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はイダルビシン（ｉｄａｒｕｂｉｃｉｎ）と組合される。
【０６７６】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はイドキシフェン（ｉｄｏｘｙｆｅｎｅ）と組合される。
【０６７７】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はイホスファミド（ｉｆｏｓｆａｍｉｄｅ）と組合される。
【０６７８】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＩＭ８６２と組合される。
【０６７９】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はイマチニブ（ｉｍａｔｉｎｉｂ）と組合される。
【０６８０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はイミキモド（ｉｍｉｑｕｉｍｏｄ）と組合される。

【０６８１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＩＭＣ－１Ｃ１１と組合される。

【０６８２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＩＮＣＢ２４３６０と組合される。

【０６８３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＩＮＯ１００１と組合される。

【０６８４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はインターフェロンと組合される。

【０６８５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はインターロイキン２（ＩＬ－２）と組合される。

【０６８６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はインターロイキン１２（ＩＬ－１２）と組合される。

【０６８７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はイピリムマブ（ｉｐｉｌｉｍｕｍａｂ）と組合される。

【０６８８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ

１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はイリノテカン（ｉｒｉｎｏｔｅｃａｎ）と組合される。

【０６８９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＪＮＪ－１６２４１１９９と組合される。

【０６９０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はケトコナゾールと組合される。

【０６９１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＫＲＸ－０４０２と組合される。

【０６９２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はラパチニブ（ｌａｐａｔｉｎｉｂ）と組合される。

【０６９３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はラソホキシフェン（ｌａｓｏｆｏｘｉｆｅｎｅ）と組合される。

【０６９４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はレトロゾール（ｌｅｔｒｏｚｏｌｅ）と組合される。

【０６９５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はロイコボリン（ｌｅｕｃｏｖｏｒｉｎ）と組合される。

【０６９６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はロイプロリド（ｌｅｕｐｒｏｌｉｄｅ）と組合される。

【０６９７】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は酢酸ロイプロリドと組合される。
【０６９８】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はレバミゾール（ｌｅｖａｍｉｓｏｌｅ）と組合される。
【０６９９】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はリポソーム封入パクリタキセル（ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ）と組合される。
【０７００】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はロムスチン（ｌｏｍｕｓｔｉｎｅ）と組合される。
【０７０１】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はロナファルニブ（ｌｏｎａｆａｒｎｉｂ）と組合される。
【０７０２】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はルカントン（ｌｕｃａｎｔｈｏｎｅ）と組合される。
【０７０３】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＬＹ２９２２２３と組合される。
【０７０４】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＬＹ２９２６９６と組合される。
【０７０５】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フ

ラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＬＹ２９３６４６と組合される。

【０７０６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＬＹ２９３６８４と組合される。

【０７０７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＬＹ２９４００２と組合される。

【０７０８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＬＹ３１７６１５と組合される。

【０７０９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はマリマスタット（ｍａｒｉｍａｓｔａｔ）と組合される。

【０７１０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はメクロレタミン（ｍｅｃｈｌｏｒｅｔｈａｍｉｎｅ）と組合される。

【０７１１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はメドロキシプロゲステロンアセタート（ｍｅｄｒｏｘｙｐｒｏｇｅｓｔｅｒｏｎｅａｃｅｔａｔｅ）と組合される。

【０７１２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はメゲストロールアセタート（ｍｅｇｅｓｔｒｏｌａｃｅｔａｔｅ）と組合される。

【０７１３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ

１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はメルファラン（ｍｅｌｐｈａｌａｎ）と組合される。

【０７１４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はメルカプトプリン（ｍｅｒｃａｐｔｏｐｕｒｉｎｅ）と組合される。

【０７１５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はメスナ（ｍｅｓｎａ）と組合される。

【０７１６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はメトトレキセート（ｍｅｔｈｏｔｒｅｘａｔｅ）と組合される。

【０７１７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はミトラマイシン（ｍｉｔｈｒａｍｙｃｉｎ）と組合される。

【０７１８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はマイトマイシン（ｍｉｔｏｍｙｃｉｎ）と組合される。

【０７１９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はミトタン（ｍｉｔｏｔａｎｅ）と組合される。

【０７２０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はミトキサントロン（ｍｉｔｏｘａｎｔｒｏｎｅ）と組合される。

【０７２１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はトザセルチブ（ｔｏ

ｚａｓｅｒｔｉｂ）と組合される。

【０７２２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は加熱殺菌マイコバクテリウム・オブエンス（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｏｂｕｅｎｓｅ）の懸濁液と組合される。

【０７２３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＭＬＮ８０５４と組合される。

【０７２４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はネオバスタット（ｎｅｏｖａｓｔａｔ）と組合される。

【０７２５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はネラチニブ（Ｎｅｒａｔｉｎｉｂ）と組合される。

【０７２６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はニューラジアブ（ｎｅｕｒａｄｉａｂ）と組合される。

【０７２７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はニロチニブ（ｎｉｌｏｔｉｎｉｂ）と組合される。

【０７２８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はニルチミド（ｎｉｌｕｔｉｍｉｄｅ）と組合される。

【０７２９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はノラトレキセド（ｎｏｌａｔｒｅｘｅｄ）と組合される。

【０７３０】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＮＶＰ－ＢＥＺ２３５と組合される。
【０７３１】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はオブリメルセン（ｏｂｌｉｍｅｒｓｅｎ）と組合される。
【０７３２】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はオクトレオチド（ｏｃｔｒｅｏｔｉｄｅ）と組合される。
【０７３３】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はオファツムマブ（ｏｆａｔｕｍｕｍａｂ）と組合される。
【０７３４】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はオレゴボマブ（ｏｒｅｇｏｖｏｍａｂ）と組合される。
【０７３５】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はオルテロネル（ｏｒｔｅｒｏｎｅｌ）と組合される。
【０７３６】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はオキサリプラチン（ｏｘａｌｉｐｌａｔｉｎ）と組合される。
【０７３７】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はパクリタキセル（ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ）と組合される。
【０７３８】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フ

ラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はパルボシクリブ（ｐａｌｂｏｃｉｃｌｉｂ）と組合される。

【０７３９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はパミドロナート（ｐａｍｉｄｒｏｎａｔｅ）と組合される。

【０７４０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はパニツムマブ（ｐａｎｉｔｕｍｕｍａｂ）と組合される。

【０７４１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はパゾパニブ（ｐａｚｏｐａｎｉｂ）と組合される。

【０７４２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＰＤ０３２５９０１と組合される。

【０７４３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＰＤ１８４３５２と組合される。

【０７４４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＰＥＧ－インターフェロンと組合される。

【０７４５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はペメトレキセド（ｐｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）と組合される。

【０７４６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、

Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はペントスタチン（ｐｅｎｔｏｓｔａｔｉｎ）と組合される。

【０７４７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はペリホシン（ｐｅｒｉｆｏｓｉｎｅ）と組合される。

【０７４８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はフェニルアラニンマスタード（ｐｈｅｎｙｌａｌａｎｉｎｅｍｕｓｔａｒｄ）と組合される。

【０７４９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＰＩ－１０３と組合される。

【０７５０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はピクチリシブ（ｐｉｃｔｉｌｉｓｉｂ）と組合される。

【０７５１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＰＩＫ－７５と組合される。

【０７５２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はピペンドキシフェン（ｐｉｐｅｎｄｏｘｉｆｅｎｅ）と組合される。

【０７５３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＰＫＩ－１６６と組合される。

【０７５４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はプリカマイシン（ｐｌｉｃａｍｙｃｉｎ）と組合される。

【０７５５】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はポリ－ＩＣＬＣと組合される。
【０７５６】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はポルフィマー（ｐｏｒｆｉｍｅｒ）と組合される。
【０７５７】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はプレドニゾン（ｐｒｅｄｎｉｓｏｎｅ）と組合される。
【０７５８】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はプロカルバジン（ｐｒｏｃａｒｂａｚｉｎｅ）と組合される。
【０７５９】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はプロゲスチン（ｐｒｏｇｅｓｔｉｎ）と組合される。
【０７６０】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＰＳＫタンパク質結合多糖（バシドミセテ・コリオルス・ベルシコロル（Ｂａｓｉｄｉｏｍｙｃｅｔｅ ｃｏｒｉｏｌｕｓ ｖｅｒｓｉｃｏｌｏｒ）由来）と組合される。
【０７６１】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＰＸ－８６６と組合される。
【０７６２】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＲ－７６３と組合される。
【０７６３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はラロキシフェン（ｒａｌｏｘｉｆｅｎｅ）と組合される。

【０７６４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はラルチトレキセド（ｒａｌｔｉｔｒｅｘｅｄ）と組合される。

【０７６５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はラゾキシン（ｒａｚｏｘｉｎ）と組合される。

【０７６６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はリダホロリムス（ｒｉｄａｆｏｒｏｌｉｍｕｓ）と組合される。

【０７６７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はリツキシマブ（ｒｉｔｕｘｉｍａｂ）と組合される。

【０７６８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はロミデプシン（ｒｏｍｉｄｅｐｓｉｎ）と組合される。

【０７６９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＲＴＡ７４４と組合される。

【０７７０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はルビテカン（ｒｕｂｉｔｅｃａｎ）と組合される。

【０７７１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ

１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はスクリプタイド（ｓｃｒｉｐｔａｉｄ）と組合される。

【０７７２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＳｄｘ１０２と組合される。

【０７７３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はセリシクリブ（ｓｅｌｉｃｉｃｌｉｂ）と組合される。

【０７７４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はセルメチニブ（ｓｅｌｕｍｅｔｉｎｉｂ）と組合される。

【０７７５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はセマキサニブ（ｓｅｍａｘａｎｉｂ）と組合される。

【０７７６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＳＦ１１２６と組合される。

【０７７７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はシロリムス（ｓｉｒｏｌｉｍｕｓ）と組合される。

【０７７８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＳＮ３６０９３と組合される。

【０７７９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はソラフェニブ（ｓｏ

ｒａｆｅｎｉｂ）と組合される。
【０７８０】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はスピロノラクトン（ｓｐｉｒｏｎｏｌａｃｔｏｎｅ）と組合される。
【０７８１】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はスクアラミン（ｓｑｕａｌａｍｉｎｅ）と組合される。
【０７８２】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＳＲ１３６６８と組合される。
【０７８３】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はストレプトゾシン（ｓｔｒｅｐｔｏｚｏｃｉｎ）と組合される。
【０７８４】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＳＵ６６６８と組合される。
【０７８５】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はスベロイルアナリド（ｓｕｂｅｒｏｙｌａｎａｌｉｄｅ）ヒドロキサム酸と組合される。
【０７８６】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はスニチニブ（ｓｕｎｉｔｉｎｉｂ）と組合される。
【０７８７】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は合成エストロゲンと組合される。
【０７８８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はタランパネル（ｔａｌａｍｐａｎｅｌ）と組合される。

【０７８９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はタリモゲン　ラヘルパレプベック（ｔａｌｉｍｏｇｅｎｅ　ｌａｈｅｒｐａｒｅｐｖｅｃ）と組合される。

【０７９０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はタモキシフェン（ｔａｍｏｘｉｆｅｎ）と組合される。

【０７９１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はテモゾロミド（ｔｅｍｏｚｏｌｏｍｉｄｅ）と組合される。

【０７９２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はテムシロリムス（ｔｅｍｓｉｒｏｌｉｍｕｓ）と組合される。

【０７９３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はテニポシド（ｔｅｎｉｐｏｓｉｄｅ）と組合される。

【０７９４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はテスミリフェン（ｔｅｓｍｉｌｉｆｅｎｅ）と組合される。

【０７９５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はテストステロンと組合される。

【０７９６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ

１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はテトランドリン（ｔｅｔｒａｎｄｒｉｎｅ）と組合される。

【０７９７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＴＧＸ－２２１と組合される。

【０７９８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はサリドマイドと組合される。

【０７９９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は６－チオグアニンと組合される。

【０８００】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はチオテパと組合される。

【０８０１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はチシリムマブ（ｔｉｃｉｌｉｍｕｍａｂ）と組合される。

【０８０２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はチピファルニブ（ｔｉｐｉｆａｒｎｉｂ）と組合される。

【０８０３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はチボザニブ（ｔｉｖｏｚａｎｉｂ）と組合される。

【０８０４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＴＫＩ－２５８と組

合される。
【０８０５】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＴＬＫ２８６と組合される。
【０８０６】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はトポテカン（ｔｏｐｏｔｅｃａｎ）と組合される。
【０８０７】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はクエン酸トレミフェン（ｔｏｒｅｍｉｆｅｎｅ）と組合される。
【０８０８】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はトラベクテジン（ｔｒａｂｅｃｔｅｄｉｎ）と組合される。
【０８０９】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はトラスツズマブ（ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）と組合される。
【０８１０】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はトレチノイン（ｔｒｅｔｉｎｏｉｎ）と組合される。
【０８１１】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はトリコスタチン（ｔｒｉｃｈｏｓｔａｔｉｎ）Ａと組合される。
【０８１２】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はトリシリビンホスファート（ｔｒｉｃｉｒｉｂｉｎｅｐｈｏｓｐｈａｔｅ）一水和物と組合される。
【０８１３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はトリプトレリン（ｔｒｉｐｔｏｒｅｌｉｎ）パモアートと組合される。

【０８１４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＴＳＥ－４２４と組合される。

【０８１５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は腫瘍壊死因子アルファ（ＴＮＦα）と組合される。

【０８１６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はウラシルマスタードと組合される。

【０８１７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はバルプロ酸と組合される。

【０８１８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はバルルビシン（ｖａｌｒｕｂｉｃｉｎ）と組合される。

【０８１９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はバンデタニブ（ｖａｎｄｅｔａｎｉｂ）と組合される。

【０８２０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はバタラニブ（ｖａｔａｌａｎｉｂ）と組合される。

【０８２１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ

１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＶＥＧＦトラップと組合される。

【０８２２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はビンブラスチン（ｖｉｎｂｌａｓｔｉｎｅ）と組合される。

【０８２３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はビンクリスチン（ｖｉｎｃｒｉｓｔｉｎｅ）と組合される。

【０８２４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はビンデシン（ｖｉｎｄｅｓｉｎｅ）と組合される。

【０８２５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はビノレルビン（ｖｉｎｏｒｅｌｂｉｎｅ）と組合される。

【０８２６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はビタキシン（ｖｉｔａｘｉｎ）と組合される。

【０８２７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はビテスパン（ｖｉｔｅｓｐａｎ）と組合される。

【０８２８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はボリノスタット（ｖｏｒｉｎｏｓｔａｔ）と組合される。

【０８２９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＶＸ－７４５と組合

される。
【０８３０】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はウォートマンニン（ｗｏｒｔｍａｎｎｉｎ）と組合される。
【０８３１】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＸｒ３１１と組合される。
【０８３２】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はザノリムマブ（ｚａｎｏｌｉｍｕｍａｂ）と組合される。
【０８３３】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は結核菌（Ｂａｃｉｌｌｕｓ　ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）のＺ－１００熱水抽出物と組合される。
【０８３４】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＺＫ１８６６１９と組合される。
【０８３５】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＺＫ－３０４７０９と組合される。
【０８３６】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＺＭ３３６３７２と組合される。
【０８３７】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＺＳＴＫ４７４と組合される。
【０８３８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はネツピタント（ｎｅｔｕｐｉｔａｎｔ）と組合される。

【０８３９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＮＫ－１受容体アンタゴニストと組合される。

【０８４０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はパロノセトロン（ｐａｌｏｎｏｓｅｔｒｏｎ）と組合される。

【０８４１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はアプレピタント（ａｐｒｅｐｉｔａｎｔ）と組合される。

【０８４２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はジフェンヒドラミンと組合される。

【０８４３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はヒドロキシジンと組合される。

【０８４４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はメトクロプラミド（ｍｅｔｏｃｌｏｐｒａｍｉｄｅ）と組合される。

【０８４５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はロラゼパム（ｌｏｒａｚｅｐａｍ）と組合される。

【０８４６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ

１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はアルプラゾラム（ａｌｐｒａｚｏｌａｍ）と組合される。

【０８４７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はハロペリドールと組合される。

【０８４８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はドロペリドール（ｄｒｏｐｅｒｉｄｏｌ）と組合される。

【０８４９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はドロナビノール（ｄｒｏｎａｂｉｎｏｌ）と組合される。

【０８５０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はデキサメタゾンと組合される。

【０８５１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はメチルプレドニゾロンと組合される。

【０８５２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はプロクロルペラジンと組合される。

【０８５３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はグラニセトロン（ｇｒａｎｉｓｅｔｒｏｎ）と組合される。

【０８５４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はオンダンセトロン（

ｏｎｄａｎｓｅｔｒｏｎ）と組合される。
【０８５５】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はドラセトロン（ｄｏｌａｓｅｔｒｏｎ）と組合される。
【０８５６】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はトロピセトロン（ｔｒｏｐｉｓｅｔｒｏｎ）と組合される。
【０８５７】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はフィルグラスチム（ｆｉｌｇｒａｓｔｉｍ）と組合される。
【０８５８】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＰＥＧ－フィルグラスチムと組合される。
【０８５９】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はエリスロポエチンと組合される。
【０８６０】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はエポエチン（ｅｐｏｅｔｉｎ）アルファと組合される。
【０８６１】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はダルベポエチン（ｄａｒｂｅｐｏｅｔｉｎ）アルファと組合される。
【０８６２】
本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はダブラフェニブ（ｄａｂｒａｆｅｎｉｂ）と組合される。
【０８６３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はトラメチニブ（ｔｒａｍｅｔｉｎｉｂ）と組合される。

【０８６４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はベムラフェニブ（ｖｅｍｕｒａｆｅｎｉｂ）と組合される。

【０８６５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はコビメトニブ（ｃｏｂｉｍｅｔｎｉｂ）と組合される。

【０８６６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＬＹ３００９１２０と組合される。

【０８６７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＤＮＥ０３と組合される。

【０８６８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＡＴＩ１３３８７と組合される。

【０８６９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はガネテスピブ（ｇａｎｅｔｅｓｐｉｂ）と組合される。

【０８７０】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はエンコラフェニブ（ｅｎｃｏｒａｆｅｎｉｂ）と組合される。

【０８７１】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ

１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＭＥＫ１６２と組合される。

【０８７２】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＢＫＭ１２０と組合される。

【０８７３】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＬＥＥ０１１と組合される。

【０８７４】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＢＧＪ３９８と組合される。

【０８７５】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＩＮＣ２８０と組合される。

【０８７６】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はＰＬＸ８３９４と組合される。

【０８７７】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はオルナツズマブ（ｏｒｎａｔｕｚｕｍａｂ）と組合される。

【０８７８】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はナチトクラックス（ｎａｔｉｔｏｃｌａｘ）と組合される。

【０８７９】

本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はアフリベルセプト（

ａｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔ）と組合される。
【０８８０】
「組合される」なる語は、成分、すなわち、本発明の抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）、および例えばペンブロリズマブまたはニボルマブのような別の物質が、例えば同時運搬のために、単一組成物へと製剤化されることが可能であり、あるいは２以上の組成物（例えば、キット）に別々に製剤化されることが可能であることを示す。各成分は、その他の成分が投与される時点とは異なる時点で対象に投与されうる。例えば、各投与は、ある時間にわたって、間隔をあけて非同時（例えば、別々または連続的）に行われうる。更に、そのような別々の成分は、同じ経路または異なる経路［例えば、この場合、抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は非経口投与され、パクリタキセルは経口投与される］によって対象に投与されうる。
【０８８１】
アッセイならびに実験的および診断的用途
本発明は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントとＬＡＧ３（例えば、ヒトまたはカニクイザルＬＡＧ３）との複合体を形成させるための任意の方法を含み、該方法は、結合および複合体形成に適した条件下、該ＬＡＧ３ポリペプチドを該抗ＬＡＧ３抗体またはフラグメントと接触させることを含む。
【０８８２】
本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はアフィニティ精製剤として使用されうる。このプロセスにおいては、当技術分野でよく知られた方法を用いて、該抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメントを固相、例えばセファデックス、ガラスもしくはアガロース樹脂または濾紙上に固定化する。該固定化抗体またはフラグメントを、精製すべきＬＡＧ３タンパク質（またはその断片）を含有するサンプルと接触させ、ついで、該固定化抗体またはフラグメントに結合したＬＡＧ３タンパク質以外のサンプル中の物質を実質的に除去する適当な溶媒で支持体を洗浄する。最後に、該結合ＬＡＧ３（例えば、プロテインＡ）を溶出する溶媒で該支持体を洗浄する。そのような固定化抗体およびフラグメントは本発明の一部を形成する。
【０８８３】
本発明は、該抗体またはフラグメントの存在下で特定の対象が示している又は示しうるＴ細胞活性化の度合を決定するために、本発明の抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメントを使用するための方法を提供する。例えば、本発明の幾つかの実施形態は、（ｉ）対象からのＴ細胞（例えば、ＣＤ４＋　Ｔ細胞）を、該抗ＬＡＧ３抗体またはフラグメントの存在下、例えば５００ｐｇ／ｍｌ以上、例えば約１０ｎｇ／ｍｌまたは１００ｎｇ／ｍｌの濃度のスーパー抗原［例えば、ブドウ球菌スーパー抗原、例えばＳＥＡ、ＳＥＢ（スタヒロコッカス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）エンテロトキシンＢ）、ＳＥＣ２、ＳＥＣ３、ＳＥＤ、ＳＥＨおよび／またはＴＳＳＴの任意の１以上；および／または連鎖球菌スーパー抗原、例えばＳＰＥ－Ａ、ＳＰＥ－Ｃ、ＳＰＥ－Ｈおよび／またはＳＭＥＺ－２の任意の１以上］と接触させ（所望により、該Ｔ細胞を該スーパー抗原（例えば、ＳＥＢ）および抗体またはフラグメントと共に約４８または７２時間プレインキュベートする）、（ｉｉ）該Ｔ細胞のサイトカイン（例えば、ＴＮＦ－アルファ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＦＮ－ガンマおよび／またはＩＬ－２）産生の産生レベルを決定することを含む方法を含み、ここで、該サイトカインの産生レベルは該抗体またはフラグメントの存在下のＴ

細胞活性化のレベルを示す。スーパー抗原および抗体の存在下でサイトカイン産生（例えば、高レベルのサイトカイン産生、例えば、その抗ＬＡＧ３依存的増加）を示すＴ細胞を有する対象は、療法として該抗体またはフラグメントの投与を受けるための、例えば、癌または感染症の治療のための優れた候補体とみなされる。本発明の１つの実施形態においては、そのような優れた候補体は、該抗体またはフラグメントの投与を受けるために選択される。本発明の１つの実施形態においては、そのような優れた候補体に該抗体またはフラグメントの有効量を投与する。本発明の１つの実施形態においては、該方法は、対象の血液からＴ細胞を単離する工程を含む。本発明の１つの実施形態においては、該Ｔ細胞を本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントおよびペンブロリズマブと接触させる。

【０８８４】

更に、例えば、ウエスタンブロットおよび本明細書に記載されている他のイムノアッセイを行うのに有用である二次抗体を産生させるための抗原を提供する。特に、本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体またはフラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の可変領域および／またはＣＤＲ配列を含み、例えば治療場面において該抗体の存在を特異的に検出するために使用される抗イディオタイプ抗体を産生させるために使用されうるポリペプチドを開示する。

【０８８５】

本発明は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメントを使用する、細胞に基づくＥＬＩＳＡ法を含む。本発明の１つの実施形態においては、該方法は、（ｉ）ＬＡＧ３の存在に関して試験される固体表面（例えば、マイクロプレート）に固定化された細胞（例えば、腫瘍から摘出された細胞または組織、例えば、ＬＡＧ３を発現する疑いのあるリンパ球を含むもの）を本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントと接触させ、（ｉｉ）所望により、該混合物を洗浄して、未結合抗ＬＡＧ３抗体またはフラグメントを除去し、（ｉｉｉ）該抗ＬＡＧ３抗体またはフラグメントを、該抗ＬＡＧ３抗体またはフラグメントに結合する標識二次抗体またはその抗原結合性フラグメントと接触させ、（ｉｖ）所望により、該複合体を洗浄して、未結合抗体またはフラグメントを除去し、（ｖ）該二次抗体またはフラグメント上の標識の存在を検出する工程を含み、ここで、該標識の検出は、該細胞がＬＡＧ３を含有することを示す。例えば、本発明は、腫瘍サンプルにおいてＬＡＧ３＋　細胞を特定するための、細胞に基づくそのようなＥＬＩＳＡ法を含む。

【０８８６】

本発明は、本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の使用を含むＥＬＩＳＡアッセイ（酵素結合イムノソルベントアッセイ）を含む。

【０８８７】

例えば、そのような方法は以下の工程を含む：

（ａ）抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）で基体（例えば、マイクロタイタープレートウェル、例えばプラスチックプレートの表面）をコーティングすること；

（ｂ）ＬＡＧ３の存在に関して試験されるべきサンプル（例えば、腫瘍から摘出された細胞、例えば、ＬＡＧ３を発現する疑いのあるリンパ球を含むもの）を該基体に適用すること；

（ｃ）該プレートを洗浄して、該サンプル中の未結合物質を除去すること；

（ｄ）ＬＡＧ３抗原に同様に特異的である検出可能な様態で標識された抗体（例えば、

酵素結合抗体）を適用すること；
（ｅ）該基体を洗浄して、未結合標識抗体を除去すること；
（ｆ）標識抗体が酵素結合体である場合には、蛍光シグナルへと酵素により変換される化学物質を適用すること；および
（ｇ）標識抗体の存在を検出すること。
【０８８８】
該基体に結合した標識の検出はＬＡＧ３タンパク質の存在を示す。該ＥＬＩＳＡ法も、腫瘍サンプルにおけるＬＡＧ３＋　細胞を特定するために使用されうる。
【０８８９】
もう１つの実施形態においては、該標識抗体またはその抗原結合性フラグメントはペルオキシダーゼで標識され、これはＡＢＴＳ（例えば、２，２’－アジノ－ビス（３－エチルベンゾチアゾリン－６－スルホン酸））または３，３’，５，５’－テトラメチルベンジジンと反応して、検出可能な変色をもたらす。あるいは、該標識抗体またはフラグメントは、検出可能な放射性同位体（例えば、^{3}Ｈ）で標識され、これは、シンチラントの存在下、シンチレーションカウンターにより検出されうる。
【０８９０】
本発明の抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はウエスタンブロットまたは免疫－タンパク質ブロット法において使用されうる。そのような方法は本発明の一部を構成し、例えば以下のことを含む。（１）ＬＡＧ３の存在に関して試験すべきサンプルを含む膜または他の固体基体を準備し［例えば、所望により、当技術分野で公知の方法（例えば、半乾燥ブロッティングまたはタンクブロッティング）を用いて、（例えば、サンプル中のタンパク質のＰＡＧＥまたはＳＤＳ－ＰＡＧＥ電気泳動分離からの）ＬＡＧ３の存在に関して試験すべきサンプルから膜または他の固体基体上へタンパク質を工程を含む］、結合ＬＡＧ３またはその断片の存在に関して試験すべき膜または他の固体基体を本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントと接触させること。
【０８９１】
そのような膜は、例えば、非変性ＰＡＧＥ（ポリアクリルアミドゲル電気泳動）ゲルまたはＳＤＳ－ＰＡＧＥ（ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動）ゲルにおいてＬＡＧ３の存在に関して試験すべきタンパク質が（例えば、該ゲルにおける電気泳動分離の後で）ニトロセルロースまたはビニル系（例えば、ポリビニリデンフルオリド（ＰＶＤＦ））にトランスファー（転移）された膜の形態をとりうる。該膜を該抗ＬＡＧ３抗体またはフラグメントと接触させる前に、所望により、該膜上の非特異的タンパク質結合部位に結合するように、該膜を例えば脱脂乾燥乳などでブロッキングしてもよい。（２）該膜を１回以上洗浄して、未結合抗ＬＡＧ３抗体またはフラグメントおよび他の未結合物質を除去すること；ならびに（３）結合した抗ＬＡＧ３抗体またはフラグメントを検出すること。
【０８９２】
結合抗体またはフラグメントの検出は、該膜または基体上および該サンプル中にＬＡＧ３タンパク質が存在することを示す。該結合抗体またはフラグメントの検出は、検出可能な様態で標識された二次抗体（抗免疫グロブリン抗体）に該抗体またはフラグメントを結合させ、該二次抗体標識の存在を検出することによるものでありうる。
【０８９３】
本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は免疫組織化学的方法にも使用されうる。そのような方法は本発明の一部を構成し、例えば、（１）ＬＡＧ３タンパク質の存在に関

して試験すべき腫瘍細胞（例えば、黒色腫）およびＴＩＬを含む組織を本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントと接触させ、（２）ＴＩＬ上またはＴＩＬ中の該抗体またはフラグメントを検出することを含む。

【０８９４】

該抗体またはフラグメント自体が検出可能な様態で標識されている場合、それは直接的に検出されうる。あるいは、該抗体またはフラグメントは、検出可能な様態で標識された二次抗体に結合可能であり、この場合、ついで該標識を検出する。

【０８９５】

本明細書に開示されている或る抗ＬＡＧ３抗体およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）はインビボ腫瘍イメージングにも使用されうる。そのような方法は、検出可能な様態で標識された、例えば放射能標識された、抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント（本明細書に記載されているもの）を、ＬＡＧ３発現に関連した（例えば、ＬＡＧ３を、例えば腫瘍浸潤性リンパ球（ＴＩＬ）上で発現する）腫瘍の存在に関して試験すべき患者の体内に注射し、ついで該患者の身体のイメージング、例えば核イメージングを行って、例えば、該腫瘍に結合または関連した高濃度の該抗体またはフラグメントを含む部位において、該標識抗体またはフラグメントの存在を検出することを含みうる。該部位の検出は腫瘍におけるＬＡＧ３$^{+}$　ＴＩＬの存在を示す。

【０８９６】

イメージング技術には、ＳＰＥＣＴイメージング（単一光子放出型コンピュータ断層撮影）またはＰＥＴ（陽電子放出断層撮影）が含まれる。標識には、例えばヨウ素－１２３（^{123}Ｉ）およびテクネチウム－９９ｍ（^{99m}Ｔｃ）（例えば、ＳＰＥＣＴイメージングと組合されるもの）、または^{11}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｏまたは^{18}Ｆ（例えば、ＰＥＴイメージングと組合されるもの）、またはインジウム－１１１が含まれる（例えば、Ｇｏｒｄｏｎら（２００５）Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｒｅｖ．Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ．６７：３８５－４４０を参照されたい）。

【０８９７】

本発明は、対象における腫瘍が本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントでの治療に感受性であるかどうかを決定するための方法を提供し、該方法は、ＬＡＧ３が腫瘍浸潤性リンパ球（ＴＩＬ）中またはＴＩＬ上で発現されるかどうかを決定し、該発現が特定された場合には、該腫瘍が該治療に感受性であると決定することを含む。ＴＩＬは、本明細書に記載されている方法のいずれか、例えばＥＬＩＳＡまたはインビボイメージングを用いて、ＬＡＧ３を発現すると決定されうる。本発明の１つの実施形態においては、該方法は、ＬＡＧ３発現の決定を行う前に該腫瘍組織のサンプルを得る工程を含む。例えば、本発明の１つの実施形態においては、例えば生検、例えば穿刺生検、部分的腫瘍摘出により、サンプルを外科的に得る。本発明の１つの実施形態においては、ＴＩＬを該抗体またはフラグメントと接触させ、腫瘍組織または断片に結合した該抗体またはフラグメントの存在を検出することにより、ＬＡＧ３発現を決定する。

【０８９８】

医薬組成物および投与

該抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）およびその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）の医薬組成物または無菌組成物を製造するためには、該抗体またはその抗原結合性フラグメントを医薬上許容される担体または賦形剤と混合する。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　ＳｃｉｅｎｃｅｓおよびＵ．Ｓ．　Ｐｈａｒｍａｃｏｐｅｉａ：Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｆｏｒｍｕｌａｒｙ，Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ（１９８４）を参照されたい。そのような組成物は本発明の一部である。

【０８９９】
本発明の範囲は、抗ＬＡＧ３抗体もしくはその抗原結合性フラグメントを含む乾燥された、例えば凍結乾燥された組成物、または医薬上許容される担体を含むが水を実質的に欠くその医薬組成物を含む。
【０９００】
治療用および診断用物質の製剤は、例えば凍結乾燥粉末、スラリー、水性溶液または懸濁液の形態で、生理的に許容される担体、賦形剤または安定剤と混合することにより製造されうる（例えば、Ｈａｒｄｍａｎら（２００１）Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；Ｇｅｎｎａｒｏ（２０００）Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，ＷｉｌｌｉａｍｓおよびＷｉｌｋｉｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；Ａｖｉｓら（編）（１９９３）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎら（編）（１９９０）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎら（編）（１９９０）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｄｉｓｐｅｒｓｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，ＮＹ；ＷｅｉｎｅｒおよびＫｏｔｋｏｓｋｉｅ（２０００）Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔ Ｔｏｘｉｃｉｔｙ ａｎｄ Ｓａｆｅｔｙ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹを参照されたい）。
【０９０１】
本発明は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメント、およびPO_4^{2-}、例えばリン酸ナトリウムまたはリン酸カリウム（例えば、約１０ｍＭ）、ＮａＣｌ（例えば、約７．５ｍＭ）およびスクロース（例えば、約３％）（例えば、約７．４または約７．３のｐＨを有する）；あるいはＮａＯＡｃ（例えば、約２０ｍＭ）およびスクロース（約７または約９％）（例えば、約５．０のｐＨを有する）を含む任意の医薬製剤を含む。
【０９０２】
単独で又は別の治療剤と組合せて投与される該抗体またはフラグメント組成物の毒性および治療効力は、例えばLD_{50}（集団の５０％に致死的である用量）およびED_{50}（集団の５０％において治療的に有効である用量）を決定するための、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手法により決定されうる。毒性効果と治療効果との用量比は治療係数（LD_{50}／ED_{50}）である。特定の態様においては、高い治療係数を示す抗体が望ましい。これらの細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータは、ヒトにおける使用のための投与量の範囲の決定において使用されうる。そのような化合物の投与量は、好ましくは、毒性をほとんど又は全く伴わないED_{50}を含む循環濃度の範囲内である。該投与量は、使用される剤形および投与経路に応じて、この範囲内で変動しうる。
【０９０３】
もう１つの実施形態においては、本明細書において開示されている抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えばアンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）と組合せて対象に投与されるさらなる治療剤は、Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ’Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ ２００３（Ｔｈｏｍｓｏｎ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ；５７ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ（２００２年１１月１日））に従い、対象に投与される。
【０９０４】
投与様式は様々でありうる。投与経路には、経口、直腸、経粘膜、腸、非経口；筋肉内、皮下、髄内、鞘内、直接心室内、静脈内、腹腔内、鼻腔内、眼内、吸入、吹送、局所、皮膚、経皮または動脈内が含まれる。

【０９０５】
本発明は、抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントを対象に体内に導入することを含む、抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントを投与するための方法を提供する。例えば、該方法は、対象の身体をシリンジの針で穿刺し、該抗体またはフラグメントを対象の体内に、例えば静脈、動脈、腫瘍、筋肉組織または皮下に注射することを含む。
【０９０６】
本発明は、本明細書に記載されている抗体もしくは抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）、ポリペプチドもしくはポリヌクレオチドのいずれかを含む容器（例えば、プラスチックまたはガラスバイアル、例えば、キャップまたはクロマトグラフィーカラム、中空穿孔針またはシリンジシリンダーを有するもの）、または医薬上許容される担体を含むその医薬組成物を含むそのような容器を提供する。
【０９０７】
本発明はまた、本明細書に記載されている抗体もしくは抗原結合性フラグメント、ポリペプチドもしくはポリヌクレオチド、またはその医薬組成物のいずれかを含む注射装置を提供する。注射装置は、非経口経路、例えば筋肉内、皮下または静脈内経路により対象の体内に物質を導入する装置である。例えば、注射装置はシリンジ（例えば、医薬組成物が予め充填されたもの、例えば、自動注入装置）であることが可能であり、これは、例えば、注射すべき流体を保持するためのシリンダー（円筒形物）または筒状物（例えば、該抗体もしくはフラグメントまたはその医薬組成物を含むもの）、該流体の注射のために皮膚および／または血管を穿刺するための針、ならびに該シリンダーから及び針穿孔を介して該流体を押出すプランジャーを含む。本発明の１つの実施形態においては、本発明の抗体もしくはその抗原結合性フラグメントまたはその医薬組成物を含む注射装置は静脈内（ＩＶ）注射装置である。そのような装置は、カニューレまたはトロカール／針を介して患者の体内に導入される流体（例えば、生理食塩水；またはＮａＣｌ、乳酸ナトリウム、ＫＣｌ、$CaCl_2$を含み、所望によりグルコースを含む乳酸リンゲル液）を保持するためのバッグ（袋）またはリザーバ（貯蔵容器）に接続されうるチューブに接続されうるカニューレまたはトロカール／針の中に該抗体もしくはフラグメントまたはその医薬組成物を含む。本発明の１つの実施形態においては、トロカールおよびカニューレが対象の静脈内に挿入され、挿入カニューレからトロカールが取り外されたら、該抗体もしくはフラグメントまたはその医薬組成物が装置内に導入されうる。ＩＶ装置は、例えば、（例えば、手または腕における）末梢静脈内；上大静脈または下大静脈、または心臓の右心房（例えば、中央ＩＶ）内；あるいは鎖骨下、内頚、または大腿静脈に挿入されることが可能であり、例えば、それが上大静脈または右心房（例えば、中心静脈線）に達するまで、心臓に向けて進入可能である。本発明の１つの実施形態においては、注射装置は自動注入装置、ジェットインジェクターまたは外部注入ポンプである。ジェットインジェクターは、該抗体もしくはフラグメントまたはその医薬組成物を患者の体内へ導入するために、表皮に浸透する液体の高圧ナロー（ｎａｒｒｏｗ）ジェットを使用する。外部注入ポンプは、制御された量の該抗体もしくはフラグメントまたはその医薬組成物を患者の体内に運搬する医療装置である。外部注入ポンプは電気的または機械的に駆動されうる。ポンプは、ポンプによって異なる様態で作動する。例えば、シリンジポンプはシリンジのリザーバ内に流体を保持し、可動式ピストンが流体運搬を制御し、弾性（ｅｌａｓｔｏｍｅｒｉｃ）ポンプは伸縮性バルーンリザーバ内に流体を保持し、バルーンの弾性壁からの圧力が流体運搬を駆動する。蠕動ポンプにおいては、１組のローラーが可撓性チューブの或る長さを絞り込んで、流体を前方へ押出す。マルチチャネルポンプにおいては、流体は複数のリザーバから複数の速度で運搬されうる。
【０９０８】
本明細書に開示されている医薬組成物は、例えば米国特許第６，６２０，１３５号、第

６，０９６，００２号、第５，３９９，１６３号、第５，３８３，８５１号、第５，３１２，３３５号、第５，０６４，４１３号、第４，９４１，８８０号、第４，７９０，８２４号または第４，５９６，５５６号に開示されている装置のような無針（ｎｅｅｄｌｅｌｅｓｓ）皮下注射装置によっても投与されうる。該医薬組成物を含むそのような無針装置も本発明の一部である。本明細書に開示されている医薬組成物は注入によっても投与されうる。医薬組成物を投与するための良く知られたインプラントおよびモジュールの例には、米国特許第４，４８７，６０３号（これは、制御された速度で医薬を分注するための移植可能な微量注入ポンプを開示している）、米国特許第４，４４７，２３３号（これは、正確な注入速度で医薬を運搬するための医薬注入ポンプを開示している）、米国特許第４，４４７，２２４号（これは、連続的薬物運搬のための可変流量移植可能注入装置を開示している）、米国特許第４，４３９，１９６号（これは、マルチチャンバ・コンパートメントを有する浸透性薬物運搬系を開示している）に開示されているものが含まれる。多数の他のそのようなインプラント、運搬系およびモジュールは当業者によく知られており、本発明の医薬組成物を含むものは本発明の範囲内である。

【０９０９】

あるいは、該抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）を全身的ではなく局所的に、例えば、腫瘍（例えば、ＬＡＧ３$^{+}$　腫瘍）内に該抗体またはフラグメントを直接注射することにより投与することが可能である。更に、標的化薬物運搬系により、例えば、組織特異的抗体（例えば、免疫病理学的に特徴づけられる腫瘍、例えば、ＬＡＧ３$^{+}$　腫瘍を標的化するもの）で被覆されたリポソーム中に含有させて、該抗体またはフラグメントを投与することが可能である。該リポソームは罹患組織に標的化され、罹患組織により選択的に取り込まれるであろう。そのような方法およびリポソームは本発明の一部である。

【０９１０】

「治療する」または「治療」は、本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントを、該抗ＬＡＧ３抗体および抗原結合性フラグメントが有効である疾患の症状の１以上を有する対象に、例えば、該物質が治療活性を示す癌もしくは感染症を有する又は癌もしくは感染症を有する疑いのある対象の治療において投与することを意味する。典型的には、該抗体またはフラグメントは、いずれかの臨床的に測定可能な度合によるそのような症状の退縮もしくは消失の誘導またはそのような症状（例えば、癌の症状、例えば、腫瘍の成長または転移）の進行の抑制により、治療対象または集団における（例えば、癌または感染症の）１以上の症状を軽減する「有効量」または「有効用量」で投与される。該抗体またはフラグメントの有効量は患者の病態、年齢および体重、ならびに対象において所望の応答を惹起する薬物の能力のような要因によって変動しうる。

【０９１１】

本明細書に開示されている抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は連続的注入により投与可能でありあるいは、例えば、毎日、週１～７回、毎週、隔週、毎月、隔月、年４回、年２回、毎年などで投与される用量で投与される。投与は、例えば、静脈内、皮下、局所、経口、鼻腔内、直腸、筋肉内、脳内、脊髄内に、または吸入により行われうる。本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗原結合性フラグメントの有効量は、例えば癌または感染症の治療または予防には、約０．１ｍｇ／ｋｇ（体重）～約１００ｍｇ／ｋｇ（体重）である。本発明の１つの実施形態においては、ＬＡＧ３の過剰発現が生じる医学的状態の治療のための有効量は、対象の体内で、例えば対象のＴ細胞上でＬＡＧ３抗原の完全飽和が生じる用量、または約１０％の飽和もしくは約１０％を超える飽和が生じる用量である。

【０９１２】

適当な用量の決定は、例えば、治療に影響を及ぼすことが当技術分野で知られている又は疑われているパラメータまたは因子を用いて、臨床家によりなされる。一般に、用量を決定する場合、用量は、最適用量より幾分少ない量から開始し、ついで、負の副作用と比較して所望または最適効果が得られるまで、少しずつ増量する。重要な診断尺度には、例えば炎症の症状の尺度、または産生される炎症性サイトカインのレベルが含まれる。一般に、使用される生物学的物質は、治療のために標的化される動物と同じ種から誘導され、それにより該薬剤に対する免疫応答を最小化することが望ましい。ヒト対象の場合には、例えば、キメラ、ヒト化および完全ヒト抗体が望ましいかもしれない。抗ＬＡＧ３抗体またはフラグメントの適当な用量を選択する際の指針が入手可能である（例えば、Ｗａｗｒｚｙｎｃｚａｋ（１９９６）Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｂｉｏｓ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐｕｂ．Ｌｔｄ，Ｏｘｆｏｒｄｓｈｉｒｅ，ＵＫ；Ｋｒｅｓｉｎａ（編）（１９９１）Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ｃｙｔｏｋｉｎｅｓ ａｎｄ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；Ｂａｃｈ（編）（１９９３）Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｔｈｅｒａｐｙ ｉｎ Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ Ｄｉｓｅａｓｅｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；Ｂａｅｒｔら（２００３）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４８：６０１－６０８；Ｍｉｌｇｒｏｍら（１９９９）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４１：１９６６－１９７３；Ｓｌａｍｏｎら（２００１）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４４：７８３－７９２；Ｂｅｎｉａｍｉｎｏｖｉｔｚら（２０００）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４２：６１３－６１９；Ｇｈｏｓｈら（２００３）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４８：２４－３２；Ｌｉｐｓｋｙら（２０００）Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３４３：１５９４－１６０２を参照されたい）。

【０９１３】

疾患症状が軽減したかどうかは、その症状の重症度または進行状態を評価するために医師または他の熟練医療提供者により典型的に用いられるいずれかの臨床的測定により評価されうる。本発明の或る実施形態（例えば、治療方法または製造品）は全ての対象における標的疾患症状の軽減において有効であるとは限らないかもしれないが、それは、当技術分野で公知のいずれかの統計的検定、例えばスチューデントｔ検定、カイ^{2}検定、マン（Ｍａｎｎ）およびホイットニー（Ｗｈｉｔｎｅｙ）によるＵ検定、クルスカル－ワリス（Ｋｒｕｓｋａｌ－Ｗａｌｌｉｓ）検定（Ｈ検定）、ヨンケーレ－テルプストラ（Ｊｏｎｃｋｈｅｅｒｅ－Ｔｅｒｐｓｔｒａ）検定およびウィルコクソン（Ｗｉｌｃｏｘｏｎ）検定により決定される統計的に有意な対象数において、標的疾患症状を軽減するべきである。

【０９１４】

キット

更に、本明細書に記載されているさらなる治療剤（これに限定されるものではない）を含む１以上の追加的成分と共に、本明細書に開示されている抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）（これらに限定されるものではない）を含む１以上の成分を含むキットを提供する。該抗体もしくはフラグメントおよび／または該治療剤は、純粋な組成物として、または医薬組成物において医薬上許容される担体と組合せて製剤化されうる。

【０９１５】

１つの実施形態においては、該キットは、本発明の抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）もしくはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）またはその医薬組成物を１つの容器（例えば、無菌ガラスまたはプラスチックバイアル）内に、そしてさらなる治療剤をもう１つの容器（例えば、無菌ガラスまたはプラスチックバイアル）内に含む。

【０９１６】
もう１つの実施形態においては、該キットは、単一の共通の容器内に、所望により医薬組成物において、一緒に製剤化された１以上の治療剤と組合された、本発明の抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）もしくはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）またはその医薬組成物を含む、本発明の組合せを含む。
【０９１７】
該キットが対象への非経口投与のための医薬組成物を含む場合、該キットは、そのような投与を行うための装置を含みうる。例えば、該キットは前記の１以上の皮下針または他の注射装置を含みうる。したがって、本発明は、注射装置と本発明の抗ＬＡＧ３抗体またはその抗体結合性フラグメントとを含むキットを含み、例えば、この場合、該注射装置は該抗体またはフラグメントを含み、あるいは該抗体またはフラグメントは別個の容器内に存在する。
【０９１８】
該キットは、該キットにおける医薬組成物および剤形に関する情報を含む添付文書を含みうる。一般に、そのような情報は、封入されている医薬組成物および剤形を有効かつ安全に使用することにおいて患者および医師を補助する。例えば、本発明の組合せに関する以下の情報が添付文書（インサート）において供給されうる：薬物動態、薬力学、臨床試験、有効性パラメータ、適応症および用法、禁忌、警告、予防策、有害反応、過剰投薬、適切な投与量および投与、供給方法、適切な保存条件、参考資料、製造業者／流通業者情報ならびに特許情報。
【０９１９】
検出用キットおよび治療用キット
便宜上、本発明の抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）もしくはその抗原結合性フラグメント（例えば、４Ａ１０、１９Ｅ８、１１Ｃ９および／または２２Ｄ２；例えば、Ａｂ１、Ａｂ２、Ａｂ３、Ａｂ４、Ａｂ５、Ａｂ６、Ａｂ７、Ａｂ８および／またはＡｂ９）は、キットとして、すなわち、診断用または検出用アッセイを行うための説明を含む所定量の試薬のパッケージ化された組合せとして提供されうる。該抗体またはフラグメントが酵素で標識されている場合には、該キットは、該酵素により要求される基質および補因子（例えば、検出可能な発色団または発蛍光団を与える基質前駆体）を含む。また、他の添加物、例えば安定剤、緩衝剤（例えば、阻止緩衝剤または細胞溶解緩衝剤）などが含まれうる。種々の試薬の相対量は、アッセイの感度を実質的に最適化する試薬の溶液中濃度をもたらすように大きく変動しうる。特に、該試薬は、適当な濃度を有する試薬溶液を溶解時に与える賦形剤を含む乾燥粉末、通常は凍結乾燥粉末として提供されうる。
【０９２０】
また、例えばＥＬＩＳＡ（サンドイッチ型または競合形態）のようなイムノアッセイを含む種々の検出アッセイにおいて使用される１以上のそのような試薬を含む診断用または検出用試薬およびキットを提供する。キットの成分は固体支持体に予め結合していることが可能であり、あるいはキットが使用される際に固体支持体の表面に適用されることが可能である。本発明の幾つかの実施形態においては、シグナル生成手段は、本発明の抗体またはフラグメントが予め結合した状態で提供されることが可能であり、あるいは使用前に１以上の成分、例えばバッファー、抗体－酵素コンジュゲート、酵素基質などと一緒にすることを要しうる。キットはまた、追加的な試薬、例えば、固相表面への非特異的結合を低減するためのブロッキング試薬、洗浄試薬、酵素基質などを含みうる。該固相表面はチューブ、ビーズ、マイクロタイタープレート、ミクロスフェア、またはタンパク質、ペプチドもしくはポリペプチドを固定化するのに適した他の材料の形態でありうる。特定の態様においては、化学発光性もしくは発色性産物の形成または化学発光性もしくは発色性基質の低減を触媒する酵素がシグナル生成手段の成分の１つである。そのような酵素は当技

術分野でよく知られている。キットは、本明細書に記載されている捕捉剤および検出試薬のいずれかを含みうる。所望により、キットは、本発明の方法を実施するための説明をも含みうる。

【０９２１】

また、容器、例えばバイアルまたはボトル内にパッケージングされた抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメントを含み、更に、該容器に貼付またはパッケージングされたラベルを含むキットを提供し、該ラベルは該容器の内容物を記載し、本明細書に記載されている１以上の病態を治療するための該容器の内容物の使用に関する指示および／または説明を提供する。

【０９２２】

１つの態様においては、該キットは、癌を治療するためのものであり、抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメントおよびさらなる治療剤またはワクチンを含む。該キットは、所望により、更に、非経口投与用、例えば静脈内投与用のシリンジを含みうる。もう１つの態様においては、該キットは、該ワクチンまたはさらなる治療剤と共に、該抗体またはフラグメントを使用することを示す、容器に貼付またはパッケージングされたラベル、および抗ＬＡＧ３抗体（例えば、ヒト化抗体、例えば、アンタゴニストヒト化抗体）またはその抗原結合性フラグメントを含む。更にもう１つの態様においては、該キットは、該抗ＬＡＧ３抗体またはフラグメントと共に、該ワクチンまたはさらなる治療剤を使用することを示す、容器に貼付またはパッケージングされたラベル、および該ワクチンまたはさらなる治療剤を含む。ある実施形態においては、抗ＬＡＧ３抗体およびワクチンまたはさらなる治療剤は別個のバイアル内に存在し、あるいは同じ医薬組成物中で一緒になっている。

【０９２３】

併用療法の節において前記したとおり、２つの治療剤の同時投与は、それらの治療剤がそれらの治療効果を奏する期間の重複が存在する限り、それらの治療剤が同時に又は同じ経路によって投与されることを要しない。異なる日または週の投与と同様に、同時または連続投与が想定される。

【０９２４】

本明細書に開示されている抗体、ペプチド、抗原結合性フラグメントまたはポリヌクレオチドの少なくとも１つと、検出試薬または治療剤として該組成物を使用するための説明とを含む、本明細書に開示されている治療用キットおよび検出用キットも調製されうる。そのようなキットにおいて使用される容器は、典型的には、該検出用および／または治療用組成物の１以上が配置されうる、そして好ましくは、適切にアリコート化されうる、少なくとも１つのバイアル、試験管、フラスコ、ボトル、シリンジまたは他の適当な容器を含みうる。第２の治療剤も提供される場合には、該キットは、この第２の検出用および／または治療用組成物が配置されうる第２の異なる容器をも含有しうる。あるいは複数の化合物が単一医薬組成物において調製可能であり、単一収容手段、例えばバイアル、フラスコ、シリンジ、ボトルまたは他の適当な単一容器内にパッケージングされうる。本明細書に開示されているキットはまた、典型的には、商業的販売のために密封された、該バイアルを収容するための手段、例えば、所望のバイアルが保持される射出成形またはブロー成形プラスチック容器を含む。放射能標識、発色性、蛍光性または他のタイプの検出可能な標識または検出手段が該キット内に含まれる場合、標識剤は検出用または治療用組成物自体と同じ容器において提供されることが可能であり、あるいは、第２の組成物が配置されうる、そして適切にはアリコート化されうる第２の異なる収容手段内に配置されうる。あるいは検出試薬および標識は単一収容手段において調製されることが可能であり、ほとんどの場合、該キットは、典型的には、商業的販売および／または簡便な包装および運搬のために密封して該バイアルを収容するための手段をも含む。

【０９２５】

本明細書に記載されている検出またはモニタリング方法を実施するための装置または器具をも提供する。そのような装置は、サンプルが入れられうるチャンバーまたはチューブ

、サンプルの流れを装置に通すためのバルブまたはポンプを所望により含む流体処理系、血液から血漿または血清を分離するための所望により含まれていてもよいフィルター、捕捉剤または検出試薬の添加のための混合チャンバー、および捕捉剤免疫複合体に結合した検出可能な標識の量を検出するための所望により含まれていてもよい検出装置を含みうる。サンプルの流れは受動的（例えば、サンプルが適用されたら該装置の更なる操作を要しない毛管力、流体静力または他の力）または能動的（例えば、機械ポンプ、電気浸透ポンプ、遠心力または空気圧の増加により生じる力の適用によるもの）でありうる。

【０９２６】

他の実施形態においては、プロセッサ、コンピュータ可読メモリおよびルーチンをも提供し、これは、該コンピュータ可読メモリ上で保存され、本明細書に記載されている方法のいずれかを実施するために該プロセッサ上で実行されるように適合化される。適当なコンピューティングシステム、環境および／または設定の例には、パーソナルコンピュータ、サーバコンピュータ、ハンドヘルドまたはラップトップデバイス、マルチプロセッサシステム、マイクロプロセッサベースシステム、セットトップボックス、プログラマブルコンシューマエレクトロニクス、ネットワークＰＣ、ミニコンピュータ、メインフレームコンピュータ、前記のシステムまたはデバイスのいずれかを含む分散コンピューティング環境、あるいは当技術分野で公知のいずれかの他のシステムが含まれる。

【０９２７】

一般的方法

分子生物学における標準的な方法は、Ｓａｍｂｒｏｏｋ，Ｆｒｉｔｓｃｈおよび Ｍａｎｉａｔｉｓ（１９８２ ＆ １９８９ 2nd Ｅｄｉｔｉｏｎ，２００１ 3rd Ｅｄｉｔｉｏｎ）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ；Ｓａｍｂｒｏｏｋおよび Ｒｕｓｓｅｌｌ（２００１）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ，3rd ed，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ；Ｗｕ（１９９３）Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ ＤＮＡ，Ｖｏｌ．２１７，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ．に記載されている。標準的な方法は、Ａｕｓｂｅｌら（２００１）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，ＶｏＩｓ．１－４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹにも記載されており、これは、細菌細胞におけるクローニングおよびＤＮＡ突然変異誘発（Ｖｏｌ．１）、哺乳類細胞および酵母におけるクローニング（Ｖｏｌ．２）、複合糖質およびタンパク質発現（Ｖｏｌ．３）、ならびにバイオインフォマティクス（Ｖｏｌ．４）を記載している。

【０９２８】

免疫沈降、クロマトグラフィー、電気泳動、遠心分離および結晶化を含むタンパク質精製のための方法が記載されている（Ｃｏｌｉｇａｎら（２０００）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉｅｎｃｅ，Ｖｏｌ．１，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ）。化学分析、化学修飾、翻訳後修飾、融合タンパク質の製造、タンパク質のグリコシル化が記載されている（例えば、Ｃｏｌｉｇａｎら（２０００）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉｅｎｃｅ，Ｖｏｌ．２，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；Ａｕｓｕｂｅｌら（２００１）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．３，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，ＮＹ，ＮＹ，ｐｐ．１６．０．５－１６．２２．１７；Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｃｏ．（２００１）Ｐｒｏｄｕｃｔｓ ｆｏｒ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ；ｐｐ．４５－８９；Ａｍｅｒｓｈａｍ Ｐｈａｒｍａｃｉａ Ｂｉｏｔｅｃｈ（２００１）ＢｉｏＤｉｒｅｃｔｏｒｙ，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，Ｎ．Ｊ．，ｐｐ．３８４－３９１を参照されたい）。ポリクローナルおよびモノクローナル抗体の製造、精製およびフラグメント化が記載されて

いる（Coliganら（２００１）Current Protcols in Immunology, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York；HarlowおよびLane（１９９９）Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY；HarlowおよびLane, 前掲）。リガンド／受容体相互作用を特徴づけるための標準的な技術が利用可能である（例えば、Coliganら（２００１）Current Protcols in Immunology, Vol. 4, John Wiley, Inc., New Yorkを参照されたい）。

【０９２９】

モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体およびヒト化抗体は製造可能である（例えば、SheperdおよびDean（編）（２０００）Monoclonal Antibodies, Oxford Univ. Press, New York, NY；KontermannおよびDubel（編）（２００１）Antibody Engineering, Springer－Verlag, New York；HarlowおよびLane（１９８８）Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp. １３９－２４３；Carpenterら（２０００）J. Immunol. １６５：６２０５；Heら（１９９８）J. Immunol. １６０：１０２９；Tangら（１９９９）J. Biol. Chem. ２７４：２７３７１－２７３７８；Bacaら（１９９７）J. Biol. Chem. ２７２：１０６７８－１０６８４；Chothiaら（１９８９）Nature ３４２：８７７－８８３；FooteおよびWinter（１９９２）J. Mol. Biol. ２２４：４８７－４９９；米国特許第６，３２９，５１１号を参照されたい）。

【０９３０】

ヒト化に代わる手段は、ファージ上で提示されるヒト抗体ライブラリー、またはトランスジェニックマウスにおけるヒト抗体ライブラリーを使用することである（Vaughanら（１９９６）Nature Biotechnol. １４：３０９－３１４；Barbas（１９９５）Nature Medicine １：８３７－８３９；Mendezら（１９９７）Nature Genetics １５：１４６－１５６；HoogenboomおよびChames（２０００）Immunol. Today ２１：３７１－３７７；Barbasら（２００１）Phage Display：A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York；Kayら（１９９６）Phage Display of Peptides and Proteins：A Laboratory Manual, Academic Press, San Diego, CA；de Bruinら（１９９９）Nature Biotechnol. １７：３９７－３９９）。

【０９３１】

一本鎖抗体およびジアボディが記載されている（例えば、Maleckiら（２００２）Proc. Natl. Acad. Sci. USA ９９：２１３－２１８；Conrathら（２００１）J. Biol. Chem. ２７６：７３４６－７３５０；Desmyterら（２００１）J. Biol. Chem. ２７６：２６２８５－２６２９０；HudsonおよびKortt（１９９９）J. Immunol. Methods ２３１：１７７－１８９；ならびに米国特許第４，９４６，７７８号を参照されたい）。二官能性抗体が提供される（例えば、Macksら（１９９５）Proc. Natl. Acad. Sci. USA ９２：７０２１－７０２５；Carter（２００１）J. Immunol. Methods ２４８：７－１５；Volkelら（２００１）Protein Engineering １４：８１５－８２３；Segalら（２００１）J. Immunol. Methods ２４８：１－６；Brennanら（１９８５）Scien

ｃｅ ２２９：８１－８３；Ｒａｓｏら（１９９７）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７２：２７６２３；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ（１９８５）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２９：１２０２－１２０７；Ｔｒａｕｎｅｃｋｅｒら（１９９１）ＥＭＢＯ Ｊ．１０：３６５５－３６５９；ならびに米国特許第５，９３２，４４８号、第５，５３２，２１０号および第６，１２９，９１４号を参照されたい）。

【０９３２】

二重特異性抗体も提供される（例えば、Ａｚｚｏｎｉら（１９９８）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６１：３４９３；Ｋｉｔａら（１９９９）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６２：６９０１；Ｍｅｒｃｈａｎｔら（２０００）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．７４：９１１５；Ｐａｎｄｅｙら（２０００）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７５：３８６３３；Ｚｈｅｎｇら（２００１）Ｊ．Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２７６：１２９９９；Ｐｒｏｐｓｔら（２０００）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６５：２２１４；Ｌｏｎｇ（１９９９）Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７：８７５を参照されたい）。

【０９３３】

抗原の精製は抗体の製造に必要ではない。関心のある抗原を含有する細胞で動物を免疫化することが可能である。ついで該免疫化動物から脾細胞を単離し、該脾細胞を骨髄腫細胞系と融合させてハイブリドーマを得ることが可能である（例えば、Ｍｅｙａａｒｄら（１９９７）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ７：２８３－２９０；Ｗｒｉｇｈｔら（２０００）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ １３：２３３－２４２；Ｐｒｅｓｔｏｎら，前掲；Ｋａｉｔｈａｍａｎａら（１９９９）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６３：５１５７－５１６４を参照されたい）。

【０９３４】

抗体は例えば小薬物分子、酵素、リポソーム、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）にコンジュゲート化されうる。抗体は治療、診断、キットまたは他の目的に有用であり、例えば色素、放射性同位体、酵素または金属、例えばコロイド金に結合した抗体を包含する（例えば、Ｌｅ Ｄｏｕｓｓａｌら（１９９１）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４６：１６９－１７５；Ｇｉｂｅｌｌｉｎｉら（１９９８）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６０：３８９１－３８９８；ＨｓｉｎｇおよびＢｉｓｈｏｐ（１９９９）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６２：２８０４－２８１１；Ｅｖｅｒｔｓら（２００２）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６８：８８３－８８９を参照されたい）。

【０９３５】

蛍光標識細胞分取検出系（ＦＡＣＳ）を含むフローサイトメトリーのための方法が利用可能である（例えば、Ｏｗｅｎｓら（１９９４）Ｆｌｏｗ Ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｆｏｒ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｈｏｂｏｋｅｎ，ＮＪ；Ｇｉｖａｎ（２００１）Ｆｌｏｗ Ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ，２ｎｄ ｅｄ．；Ｗｉｌｅｙ－Ｌｉｓｓ，Ｈｏｂｏｋｅｎ，ＮＪ；Ｓｈａｐｉｒｏ（２００３）Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｆｌｏｗ Ｃｙｔｏｍｅｔｒｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｈｏｂｏｋｅｎ，ＮＪを参照されたい）。例えば診断試薬としての使用のための、核酸プライマーおよびプローブを含む核酸、ポリペプチドおよび抗体を修飾するのに適した蛍光試薬が利用可能である（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓｙ（２００３）Ｃａｔａｌｏｇｕｅ，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ，Ｉｎｃ．，Ｅｕｇｅｎｅ，ＯＲ；Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ（２００３）Ｃａｔａｌｏｇｕｅ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）。

【０９３６】

免疫系の標準的な組織学的方法が記載されている（例えば、Ｍｕｌｌｅｒ－Ｈａｒｍｅｌｉｎｋ（編）（１９８６）Ｈｕｍａｎ Ｔｈｙｍｕｓ：Ｈｉｓｔｏｐａｔｈｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；Ｈｉａｔｔら（２０００）Ｃｏｌｏｒ Ａｔｌａｓ ｏｆ Ｈｉｓｔｏｌｏｇｙ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ，ａｎｄ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａ，ＰＡ；Ｌｏｕｉｓら（２００２）Ｂａｓｉｃ Ｈｉｓｔｏｌｏｇｙ：Ｔｅｘｔ ａｎｄ Ａｔｌａｓ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹを参照されたい）。

【０９３７】
例えば抗原フラグメント、リーダー配列、タンパク質フォールディング、機能的ドメイン、グリコシル化部位および配列アライメントを決定するためのソフトウェアパッケージおよびデータベースが利用可能である（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ，Ｖｅｃｔｏｒ ＮＴＩ（登録商標）Ｓｕｉｔｅ（Ｉｎｆｏｒｍａｘ，Ｉｎｃ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ）；ＧＣＧ Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｐａｃｋａｇｅ（Ａｃｃｅｌｒｙｓ，Ｉｎｃ．，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）；ＤｅＣｙｐｈｅｒ（登録商標）（ＴｉｍｅＬｏｇｉｃ Ｃｏｒｐ．，Ｃｒｙｓｔａｌ Ｂａｙ，Ｎｅｖａｄａ）；Ｍｅｎｎｅら（２０００）Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ １６：７４１－７４２；Ｍｅｎｎｅら（２０００）Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ Ｎｏｔｅ １６：７４１－７４２；Ｗｒｅｎら（２００２）Ｃｏｍｐｕｔ．Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｐｒｏｇｒａｍｓ Ｂｉｏｍｅｄ．６８：１７７－１８１；ｖｏｎ Ｈｅｉｊｎｅ（１９８３）Ｅｕｒ．Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．１３３：１７－２１；ｖｏｎ Ｈｅｉｊｎｅ（１９８６）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１４：４６８３－４６９０を参照されたい）。

【図面の簡単な説明】

【０９３８】
【図１】ヒトおよびカニクイザルＬＡＧ３発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞への抗ヒトＬＡＧ３クローンの結合。
【図２】カニクイザルおよびヒト初代Ｔ細胞へのＬＡＧ３クローンの結合。
【図３】ヒトＬＡＧ３の三次元構造。抗体２２Ｄ２、１１Ｃ９および４Ａ１０エピトープの位置が示されている。
【図４】図４（ａ～ｃ）．抗体結合により重水素化から強く又は弱く保護されたヒトＬＡＧ３における領域を示すヒートマップ。（ａ）ヒトＬＡＧ３／２２Ｄ２差分ヒートマップ；（ｂ）ヒトＬＡＧ３／１１Ｃ９差分ヒートマップ；（ｃ）ヒトＬＡＧ３／４Ａ１０差分ヒートマップ。
【図５】図５（ａ～ｂ）．（ａ）２２Ｄ２、１１Ｃ９および４Ａ１０結合により重水素化から保護されたヒトＬＡＧ３上の領域ならびに（ｂ）ＭＨＣ２結合をもたらすヒトＬＡＧ３における位置を示す組み合わせヒートマップ。
【図６】チャイニーズハムスター卵巣細胞において産生されたモノクローナル抗体に関する優勢なＮ結合グリカン（ＣＨＯ Ｎ結合グリカン）および操作された酵母細胞において産生されたモノクローナル抗体に関する優勢なＮ結合グリカン（操作酵母Ｎ結合グリカン）：四角形：Ｎ－アセチルグルコサミン（ＧｌｃＮａｃ）；円形：マンノース（Ｍａｎ）；菱形：ガラクトース（Ｇａｌ）；三角形：フコース（Ｆｕｃ）。
【図７】ＳＥＢ刺激ヒトＰＢＭＣにおけるＩＬ－２産生に対する抗ヒトＬＡＧ－３抗体処理＋／－抗ＰＤ－１処理の効果。ＰＢＭＣをＳＥＢにより３日間活性化し、培養上清中のＩＬ－２濃度をＭＳＤにより決定した。ドナー０９０：ＳＥＢ ６０ｎｇ／ｍＬ、ドナー０８９：ＳＥＢ ３０ｎｇ／ｍＬ。抗ＰＤ１を１０μｇ／ｍＬで使用した。
【図８】ＭＬＲ刺激ヒトＰＢＭＣにおけるＩＦＮ－γおよびＴＮＦα産生に対するｈｕ２２Ｄ２処理＋／－抗ＰＤ－１処理の効果。ＰＢＭＣを同種異系単球由来ＤＣで７日間活性化し、培養上清中のＩＦＮ－γおよびＴＮＦ－α濃度をＭＳＤにより決定した。抗ＰＤ－１を３μｇ／ｍＬで使用した。アイソタイプを２００ｎＭで使用した。
【図９】種々の用量（０．０３ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ）におけるカニクイザル被験体における未結合および部分結合抗ＬＡＧ３抗体Ａｂ６の濃度の経時的な抗原捕捉アッセイ分析。
【図１０】種々の用量（０．０３ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ）におけるカニクイザル被験体における全抗ＬＡＧ３抗体Ａｂ６の濃度のユニバーサル（汎用）アッセイ分析。
【図１１】種々の用量（０．０３ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ）におけるカニクイザル被験体におけるＡｂ６の経時的な用量正規化濃度データ。

【図１２】種々の用量の抗ＬＡＧ３抗体Ａｂ６の標的関連クリアランス（Ｖｍａｘ、Ｋｍ）評価。

【０９３９】

実施例

これらの実施例は本発明を例示することを意図したものであり、本発明を限定するものではない。実施例に記載されている組成物および方法は本発明の一部を構成する。

【０９４０】

実施例１．ヒトＬＡＧ３に対する抗体の作製

ヒトＬＡＧ３に対する抗体を作製するために、ＲＩＢＩアジュバントおよび足蹠注射を隔週のスケジュールで用いて、Ｂａｌｂ／Ｃマウスを５μｇのヒトＬＡＧ３－ｈＦｃタグ付き組換えタンパク質で免疫化した。免疫化マウスを採血し、細胞に基づくＥＬＩＳＡ（後記）を用いてヒトＬＡＧ３トランスフェクト化ＣＨＯＫ１細胞への結合に関して血清力価を決定した。最高力価を有するマウスに組換えタンパク質で最終ブーストを行い、４日後、流入領域膝窩リンパ節を単離した。Ｃｙｔｏｐｕｌｓｅ　Ｈｙｂｒｉｍｍｕｎｅ電気融合系を使用して、単離リンパ球を骨髄腫融合相手Ｐ３Ｘ６３－ＡＧ８．６５３と電気融合させることにより、ハイブリドーマを作製した。融合した細胞をＤＭＥＭ／Ｆ１２、１５％ＢＣＳ、ＨＡＴ、ＩＬ－６、ＯＰＩサプリメントおよびゲンタマイシン中で９６ウェルプレートにおいてプレーティングした。

【０９４１】

細胞に基づくＥＬＩＳＡ形態を用いて、ヒトＬＡＧ３発現ＣＨＯＫ１細胞への結合およびカニクイザルＬＡＧ３発現ＣＨＯ細胞に対する交差反応性に関して、ハイブリドーマ上清をアッセイした。ヒトＬＡＧ３およびカニクイザルＬＡＧ３を発現するＣＨＯ－Ｋ１細胞を、５０μｌのＤＭＥＭ／Ｆ１２，１０％　ＢＣＳおよびゲンタマイシン（ＣＨＯ－Ｋ１培地）中で９６ウェル組織培養プレートにおいてプレーティングした。アッセイの２日前に２×１０^{４}細胞／ウェルで、またはアッセイの前日に４×１０^{４}細胞／ウェルのいずれかで、細胞をプレーティングした。アッセイ前にウェルから培地を除去し、５０μｌのハイブリドーマ上清を加えた。ハイブリドーマ上清を３７℃で３０～６０分間インキュベートし、細胞ＥＬＩＳＡ洗浄プロトコールを用い、Ｂｉｏｔｅｋ　ＥＬ４０５ｘ　Ｓｅｌｅｃｔ　ＣＷプレート洗浄機を使用して、ＰＢＳ／０．０５％　Ｔｗｅｅｎ２０で3回洗浄した。５０マイクロリットルの検出抗体、ＨＲＰ結合ヤギ抗マウスＩｇＧ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ　ｃａｔ＃１０３１－０５）をＣＨＯ－Ｋ１培地内に１：２０００希釈で加え、３７℃で３０～６０分間インキュベートした。アッセイプレートを前記のとおりに洗浄し、ＴＭＢで現像し、ＴＭＢ停止溶液（ＫＰＬ　ｃａｔ＃５０－８５－０６）で反応停止させた。４５０ｎｍ～６２０ｎｍにおける吸光度を測定した。

【０９４２】

陽性ハイブリドーマを限界希釈によりサブクローニングし、または半固体培地内でのハイブリドーマのプレーティングによりサブクローニングし、ＣｌｏｎｅＰｉｘ（Ｇｅｎｅｔｉｘ）でクローンを採取した。最終サブクローンを小規模培養において血清非含有ハイブリドーマ産生培地内で増殖させ、プロテインＧスピンカラムで精製して、更なる特徴づけのために精製抗体を得た。クローンＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．１Ｄ１（２２Ｄ２）、ＬＢ１４８．１９Ｅ８．Ｇ１．１Ａ１（１９Ｅ８）、ＬＢ１４８．４Ａ１０．１Ｈ１（４Ａ１０）およびＬＢ１４８．１１Ｃ９．１Ｃ１（１１Ｃ９）からの精製抗体を更に特徴づけし、$Ｖ_{Ｈ}$および$Ｖ_{Ｌ}$の配列決定を行った。

【０９４３】

実施例２．チャイニーズハムスター卵巣細胞の表面上で発現されたヒトＬＡＧ３およびカニクイザルＬＡＧ３へのマウス抗ＬＡＧ３抗体の結合

細胞に基づくＥＬＩＳＡを用いて、ヒトＬＡＧ３およびカニクイザルＬＡＧ３発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞への結合に関してマウス抗ヒトＬＡＧ３抗体を試験した。ＣＨＯ－Ｋ１細胞を前記のとおりにプレーティングし、培地を除去した後、試験サンプルを加えた。クローンＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．１Ｄ１（２２Ｄ２）、ＬＢ１４８．１９Ｅ８．Ｇ１．１

Ａ１（１９Ｅ８）、ＬＢ１４８．４Ａ１０．１Ｈ１（４Ａ１０）およびＬＢ１４８．１１Ｃ９．１Ｃ１（１１Ｃ９）からの精製抗体をＤＭＥＭ／Ｆ１２、１０％　ＢＣＳ（ＣＨＯ－Ｋ１培地）内で系列希釈し、ＣＨＯ－Ｋ１プレートに加えた。該サンプルを３７℃で３０～６０分間インキュベートし、前記のとおり、Ｂｉｏｔｅｋ洗浄機を使用し、細胞洗浄プログラムを用いて、ＰＢＳ／０．０５％　Ｔｗｅｅｎ－２０で３回洗浄した。ＣＨＯ－Ｋ１培地内に１：２０００希釈で加えたＨＲＰ結合ヤギ抗マウスＩｇＧ（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ　ｃａｔ＃１０３１－０５）二次抗体を使用して、結合を検出し、３７℃で３０～６０分間インキュベートした。前記のとおりにアッセイプレートを洗浄し、ＴＭＢで現像し、ＴＭＢ停止溶液（ＫＰＬ　ｃａｔ＃５０－８５－０６）で反応停止させた。４５０ｎｍ～６２０ｎｍにおける吸光度を測定した。ヒトおよびカニクイザルＬＡＧ３トランスフェクト化ＣＨＯ－Ｋ１細胞への結合に関する代表的な結合曲線を図１に示す。

【０９４４】

実施例３．ヒトＬＡＧ３組換えタンパク質へのマウス抗ＬＡＧ３抗体の結合に関するアフィニティの決定

Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００システム（Ｂｉａｃｏｒｅ，ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，ＮＪ）を使用する表面プラズモン共鳴により、ヒトＬＡＧ３－Ｈｉｓタグ付き組換えタンパク質を使用してマウス抗ヒトＬＡＧ３クローンＬＢ１４８．１９Ｅ８．Ｇ１．１Ａ１、ＬＢ１４８．４Ａ１０．１Ｈ１、ＬＢ１４８．１１Ｃ９．１Ｃ１およびＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．１Ｄ１の動力学的結合活性を測定した。約４０００ＲＵのヤギ抗マウスＩｇＧ　Ｆｃガンマ、フラグメント特異的（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　カタログ＃１１５－００６－０７１，Ｌｏｔ　８１３１３）を、アミンカップリング化学法により、シリーズ（Ｓｅｒｉｅｓ）Ｓ　ＣＭ４センサーチップ（カタログ番号ＢＲ－１００５－３４）上に固定化した。前記のマウス抗ヒトＬＡＧ３クローンを４０ＲＵの捕捉レベルのための１μｇ／ｍＬで該固定化ヤギ抗マウス表面上に注入した。ＨＢＳ－ＥＰ＋バッファー（ＢＲ－１００６－６９）を３０μＬ／分の流速でランニングバッファーとして使用した。

【０９４５】

０．１５ｎＭ～１８．８ｎＭの範囲の種々の濃度のヒトＬＡＧ３－Ｈｉｓタンパク質を４０μＬ／分の流速で抗体表面上に注入した。各注入サイクルの後、１０ｍＭ　グリシン（ｐＨ１．５）溶液の６秒間の１回の注入、およびそれに続く、６０μＬ／分の流速での１２．５ｍＭ　ＮａＯＨ溶液の注入により、シリーズＳ　ＣＭ４チップ表面を再生させた。

【０９４６】

会合（k_a）および解離（k_d）の速度定数ならびに平衡解離定数K_Dを分析するために、バックグラウンド減算結合センサーグラムを使用した。得られたデータセットを、Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００評価ソフトウェア（バージョン２．０）を使用して、１：１ラングミュア結合モデルでフィットさせた。表４は組換えヒトＬＡＧ３に対するマウス抗ヒトＬＡＧ３抗体のアフィニティを要約する。

【表４】

表4．組換えヒトLAG3に対するマウス抗ヒトLAG3抗体のアフィニティの測定

クローン ID	ka1 (1/Ms)	kd1 (1/s)	K_D (M)
LB145.22D2.E1.1D1	1.39E+07	3.84E-05	2.77E-12
LB148.19E8.G1.1A1	7.43E+06	1.09E-04	1.47E-11
LB148.11C9.1C1	1.31E+06	1.92E-03	1.47E-09
LB148.4A10.1H1	1.25E+06	1.13E-04	9.03E-11

【０９４７】

更に、ヒトＣＤ４（これはＬＡＧ３に構造的に関連しており、どちらも４つの細胞外Ｉ

ｇ様ドメインを有する）へのＡｂ６結合は、トランスフェクト化Ｌ細胞上でＣＤ４が発現された場合には、ＦＡＣＳによるＢｉａＣｏｒｅによっては検出されなかった。

【０９４８】

実施例４．ヒトＬＡＧ３を発現するマウスＴ細胞ハイブリドーマ３Ａ９細胞に対する抗ＬＡＧ３抗体の効果

抗原特異的Ｔ細胞活性化を増強する抗ＬＡＧ３抗体の能力を、既に記載されているＴ細胞活性化アッセイ（Ｗｏｒｋｍａｎら（２００２）Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３２：２２５５－２２６３）の変法で試験した。

【０９４９】

ＨＥＬペプチド$_{48-63}$特異的マウスＴ細胞ハイブリドーマ（３Ａ９）をハプロタイプ合致ＭＨＣＩＩ$^{+}$，ＨＥＬペプチド$_{48-63}$パルス（ｐｕｌｓｅｄ）Ｂ細胞系（ＬＫ３５．２）で刺激し、抗原特異的Ｔ細胞活性化に関する指標としてＩＬ－２放出を評価した。ＨＥＬペプチド$_{48-63}$パルスＬＫ３５．２細胞に対する３Ａ９　Ｔ細胞応答は用量依存的であった。

【０９５０】

マウスまたはヒトＬＡＧ３を安定に過剰発現する３Ａ９　Ｔ細胞系をレトロウイルストランスダクションにより作製した。ＬＫ３５．２細胞上のマウスＭＨＣ２はヒトおよびマウスの両方のＬＡＧ３に関与して、準最適Ｔ細胞活性化濃度で抗原特異的ＩＬ－２産生の強力な低減をもたらすことを、本発明者らは示した。ＨＥＬペプチド$_{48-63}$を３１．２ｎＭの濃度で力価測定した場合に、ＬＡＧ３活性の最大効果が観察された。より高いペプチド用量（＞１００ｎＭに対応する）でパルスされたＬＫ３５．２Ｂ細胞を使用した場合には、ＬＡＧ３過剰発現の抑制効果は見られなかった。１０μｇ／ｍｌの商業的に入手可能なマウスＬＡＧ３抗体Ｃ９Ｂ７Ｗで処理することにより、本発明者らはベクター３Ａ９細胞のレベルまでＩＬ－２をレスキューすることが可能であった。

【０９５１】

このアッセイにおける抗ＬＡＧ３抗体の効果を評価するために、マウスまたはヒトＬＡＧ３を過剰発現する３Ａ９　Ｔ細胞（ウェルあたり１００，０００個）を抗ＬＡＧ３抗体（１０μｇ／ｍｌから３倍希釈で系列希釈）で３７℃で３０分間前処理し、３１．２ｎＭＨＥＬペプチド$_{48-63}$との共培養の前に３０分間パルスされたＬＫ３５．２細胞（ウェルあたり３３，３３３個）で刺激した。３７℃および５．０％　CO_2で２４時間刺激した後、ＩＬ－２分泌を培養上清中でメソスケールで評価した。アンタゴニスト抗体でのＬＡＧ３の抑制はＴ細胞機能を回復させて、ＩＬ－２産生を用量依存的にレスキューした。３Ａ９細胞をアイソタイプ対照抗体で前処理した場合には、ＩＬ－２産生はレスキューされなかった。抗ＬＡＧ３抗体での処理の後、ＬＡＧ３の過剰発現が、ＩＬ－２のレスキューと共役してＩＬ－２分泌を抑制しうることは、頑強（ロバスト）なスクリーニング手段としてのこのアッセイの妥当性を証明している。表５は、マウス抗ヒトＬＡＧ３抗体に関するｈＬＡＧ３－３Ａ９系を使用した場合のＩＬ－２レスキューに関するＥＣ５０を示す。

【表５】

表5．マウス抗ヒトLAG3抗体はhLAG3-3A9 T細胞系におけるIL-2産生を刺激する

クローン ID	EC50 (nM)	EC50 (nM)
LB145.22D2.E1.1D1	1.06	1.65
LB148.19E8.G1.1A1	1.74	1.83
LB148.11C9.1C1	3.56	4.06
LB148.4A10.1H1	2.83	2.96

【０９５２】

実施例５．ダウディ（Ｄａｕｄｉ）細胞上のＬＡＧ３／ＭＨＣクラスＩＩ結合の遮断

マウス抗ヒトＬＡＧ３クローンを、ヒトＭＨＣクラスＩＩとのｈＬＡＧ３の相互作用を

遮断するその能力に関して試験した。ダウディ細胞（ＡＴＣＣ＃ＣＣＬ－２１３）を、ヒトＭＨＣクラスＩＩ発現に関して陽性である細胞株として使用した。ダウディ細胞を氷上の２％　ＢＣＳおよびＨＢＳＳ中のヤギＩｇＧ（１０μｇ／ｍｌ）で３０分間ブロッキングし、０．５×１０^{6}細胞／サンプルを９６ウェルＶ底プレート内にアリコート化し、ブロッキングバッファーを除去した。クローンＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．１Ｄ１、ＬＢ１４８．１９Ｅ８．Ｇ１．１Ａ１、ＬＢ１４８．４Ａ１０．１Ｈ１およびＬＢ１４８．１１Ｃ９．１Ｃ１を、ＨＢＳＳ／２％　ＢＣＳ中、２０μｇ／ｍｌから出発して系列希釈し、１００μｌの最終体積で９６ウェルポリプロピレンＵ底プレート内で２μｇ／ｍｌのヒトＬＡＧ３－ｈｕＦｃと共にプレインキュベートし、氷上で３０分間インキュベートした。プレインキュベーション後、ヒトＬＡＧ３－Ｆｃ／ハイブリドーマ上清混合物を、ブロッキングされたダウディ細胞に加え、氷上で４５分間インキュベートした。細胞を１２００ｒｐｍでの遠心分離によりペレット化し、ＨＢＳＳ／２％　ＢＣＳで２回洗浄した。１００μｌの染色容量中の１：２００の希釈度のＦ（ａｂ）’$_{2}$ヤギ抗ヒトＩｇＧ－ＰＥコンジュゲート（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ　Ｃａｔ＃）を使用して、ダウディ細胞へのヒトＬＡＧ３－Ｆｃの結合を検出し、それを氷上で２０分間インキュベートした。細胞を前記のとおりに２回洗浄し、ＨＢＳＳ／２％　ＢＣＳに再懸濁させ、ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒで読取った。表６はマウス抗ヒトＬＡＧ３クローンに関するＭＨＣクラスＩＩ遮断に関するＩＣ５０を要約している。

【表６】

表6：マウス抗ヒトLAG3抗体はヒトLAG3-Fc組換えタンパク質とのヒトMHCクラスIIの相互作用を遮断する

クローン ID	IC50 (nM)
LB145.22D2.E1.1D1	2.10
LB148.19E8.G1.1A1	2.80
LB148.11C9.1C1	2.00
LB148.4A10.1H1	1.90

【０９５３】

実施例６．免疫組織化学による正常ヒト組織の集中（ｆｏｃｕｓｅｄ）セットにおける組織交差反応性に関する４つの抗ヒトＬＡＧ３親抗体の評価

潜在的な予想外の組織反応性をスクリーニングするために、４つの抗ヒトＬＡＧ３抗体クローン（ＬＢ１４８．４Ａ１０．１Ｈ１（４Ａ１０）、ＬＢ１４８．１１Ｃ９．１Ｃ１（１１Ｃ９）、ＬＢ１４８．１９Ｅ８．Ｇ１．１Ａ１（１９Ｅ８）、ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．１Ｄ１（２２Ｄ２））を免疫組織化学的試薬として使用して、正常ヒト組織（脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、膵臓、下垂体）のサブセットの凍結切片を染色した。ヒト扁桃を陽性染色対照として使用した。マウスＩｇＧ２ａ、ＩｇＧ１およびＩｇＧ２ｂ（以下、「アイソタイプ対照」抗体と称される）を、非特異的標識の評価のための比較体として用いるために、全ての組織上でそれぞれの抗ヒトＬＡＧ３クローンと同時に使用した。

【０９５４】

抗体４Ａ１０，１１Ｃ９、および１９Ｅ８および２２Ｄ２の免疫組織化学的交差反応性試験を別々の実験で行った。

【０９５５】

全てのスライドが病理学者により精査され、免疫組織化学的シグナルが０～３のスケール（０＝陰性、＋１＝低、＋２＝中等度、＋３＝高）でスコア化された。染色強度およびパターンを被験体とアイソタイプ対照試薬との間で比較した。強度がアイソタイプ対照のものを実質的に上回っているか、または組織内の分布パターンにおける明確で再現性のある相違を有する場合に、被験体の染色は有意だとみなされた。

【表７】

表7. Lag3クローン4A10 (5μg/mL)

スライド# 抗体	組織同定（ヒト）	試験抗体	IgG2a アイソタイプ
Lag3 ｸﾛｰﾝ 4A10 5 ug/mL	D6414 B1 脳	+1	+1
Lag3 ｸﾛｰﾝ 4A10 5 ug/mL	D1106 B1 心臓	+1	+1
Lag3 ｸﾛｰﾝ 4A10 5 ug/mL	D7462 B1 腎臓	+1	+1
Lag3 ｸﾛｰﾝ 4A10 5 ug/mL	D7122 B1 肝臓	+2	+2
Lag3 ｸﾛｰﾝ 4A10 5 ug/mL	D7092 B1 肺	+1	+1
Lag3 ｸﾛｰﾝ 4A10 5 ug/mL	D5425 B1 膵臓	+2, 外分泌細胞	0
Lag3 ｸﾛｰﾝ 4A10 5 ug/mL	D5745 B1 下垂体	+1	+1
陽性対照			
Lag3 ｸﾛｰﾝ 4A10 5 ug/mL	D7530 B2 扁桃	+2（適切な標識）	+1

【０９５６】

膵外分泌細胞（存在する全集団の約２０％）の陽性標識は、試験抗体で処理されたサンプルにおいてのみ見られるが、細胞質に限局されている。

【表８】

表8. Lag3クローン11C9

(10 ug/mL)

スライド# 抗体	組織同定（ヒト）	試験抗体	IgG1 アイソタイプ
Lag3 ｸﾛｰﾝ 11C9 10 ug/mL	D6414 B1 脳	+1	+1
Lag3 ｸﾛｰﾝ 11C9 10 ug/mL	D1106 B1 心臓	0	0
Lag3 ｸﾛｰﾝ 11C9 10 ug/mL	D7462 B1 腎臓	0	0
Lag3 ｸﾛｰﾝ 11C9 10 ug/mL	D7122 B1 肝臓	+1	+2
Lag3 ｸﾛｰﾝ 11C9 10 ug/mL	D7092 B1 肺	0	0
Lag3 ｸﾛｰﾝ 11C9 10 ug/mL	D5425 B1 膵臓	0	0
Lag3 ｸﾛｰﾝ 11C9 10 ug/mL	D5745 B1 下垂体	0	0
陽性対照			
Lag3 ｸﾛｰﾝ 11C9 10 ug/mL	D7530 B2 扁桃	+2（適切な標識）	0

【０９５７】

表に示されている全ての陽性シグナル（陽性対照におけるもの以外）は、実施方法に人工的に関連していると解釈され、アイソタイプ対照と同じであるか、またはアイソタイプ対照において、より強い。

【表９】

表9. Lag3クローン19E8

(0.5 ug/mL)

スライド# 抗体	組織同定（ヒト）	試験抗体	IgG2b アイソタイプ
Lag3 ｸﾛｰﾝ 19E8 0.5 ug/mL	D6414 B1 脳	+1（血管平滑筋）	0

Lag3 ｸﾛｰﾝ 19E8 0.5 ug/mL	D1106 B1 心臓	+1（血管平滑筋）	0
Lag3 ｸﾛｰﾝ 19E8 0.5 ug/mL	D7462 B1 腎臓	+1（血管平滑筋）	+1
Lag3 ｸﾛｰﾝ 19E8 0.5 ug/mL	D7122 B1 肝臓	+1（血管平滑筋）	+1
Lag3 ｸﾛｰﾝ 19E8 0.5 ug/mL	D7092 B1 肺	0	+1
Lag3 ｸﾛｰﾝ 19E8 0.5 ug/mL	D5425 B1 膵臓	+1（血管平滑筋）	0
Lag3 ｸﾛｰﾝ 19E8 0.5 ug/mL	D5745 B1 下垂体	+1（血管平滑筋）	0
陽性対照			
Lag3 ｸﾛｰﾝ 19E8 0.5 ug/mL	D7530 B2 扁桃	+3（適当な標識）	+1

【０９５８】

血管平滑筋の非特異的標識は、試験抗体で処理されたサンプルにおいてのみ観察されるが、筋漿／細胞質に限局されている。

【表１０】

表10. Lag3クローン22D2

(10 ug/mL)

抗体	組織同定（ヒト）	試験抗体	IgG2a アイソタイプ
Lag3 ｸﾛｰﾝ 22D2 10 ug/mL	D6414 B1 脳	+2	+2
Lag3 ｸﾛｰﾝ 22D2 10 ug/mL	D1106 B1 心臓	+1	+1
Lag3 ｸﾛｰﾝ 22D2 10 ug/mL	D7462 B1 腎臓	+2	+2
Lag3 ｸﾛｰﾝ 22D2 10 ug/mL	D7122 B1 肝臓	+1	+2
Lag3 ｸﾛｰﾝ 22D2 10 ug/mL	D7092 B1 肺	+2	+2
Lag3 ｸﾛｰﾝ 22D2 10 ug/mL	D5425 B1 膵臓	+1	+1
Lag3 ｸﾛｰﾝ 22D2 10 ug/mL	D5745 B1 下垂体	+2	+2
Lag3 ｸﾛｰﾝ 22D2 10 ug/mL	D7530 B2 扁桃	+3（適当な標識）	+2

【０９５９】

表に示されている全ての陽性シグナル（陽性対照におけるもの以外）は、実施方法に人工的に関連していると解釈され、アイソタイプ対照と同じであるか、またはアイソタイプ対照において、より強い。

【０９６０】

結論としては、クローン１９Ｅ８は、肺以外の全ての被検組織において、血管平滑筋の比較的顕著な筋漿標識を示した。クローン４Ａ１０は、膵外分泌腺細胞の約２０％において、細胞質免疫組織化学的反応性を示した。クローン１１Ｃ９および２２Ｄ２は、アイソタイプ対照で観察されるものを上回る標識を示さなかった。

【０９６１】

実施例７：ヒトおよびカニクイザル血液から単離されたＴ細胞へのＬａｇ３クローンの結合

ヒトおよびカニクイザル（ｃｙｎｏ）末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を使用して、初代Ｔ細胞へのＬａｇ３　ｍＡｂクローンの結合を調べた。地元のドナーからヒトの血液を得、Ｂｉｏｒｅｃｌａｍａｔｉｏｎからｃｙｎｏの血液を得た。Ｆｉｃｏｌｌ－Ｐａｑｕｅ Ｐｌｕｓ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，Ｃａｔ＃１７－１４４０－０３）密度勾配遠心分離を５２４×ｇで４０分間用いて、ＰＢＭＣを全血から単離した。ＰＢＭＣを培地：血

漿界面から集め、リン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）で２回洗浄した。塩化アンモニウム－カリウム赤血球細胞溶解溶液（ＡＣＫ，ＧＩＢＣＯ，ｃａｔ＃Ａ１０４９２－０１０）を使用して、残留赤血球を細胞溶解した。カニクイザルまたはヒトＰＢＭＣ（３×１０^{6}／ｍｌ）を４μｇ／ｍｌのＰＨＡ（Ｓｉｇｍａ，Ｌ２７６９）でそれぞれ４８時間および２０時間刺激した。フローサイトメトリー分析のために、５０μｌのＦＡＣＳ染色バッファー（ＢＤ，ｃａｔ＃５５４６５７）中の染色当たり１×１０^{6}個のＰＨＡ活性化ＰＢＭＣを使用した。Ｌａｇ３　ｍＡｂクローンまたは対応アイソタイプ対照（表１１）をヒトまたはｃｙｎｏ　ＰＢＭＳと共にインキュベートし、ついでヤギ抗マウスＩｇＧ－ＰＥ（ＢＤ　５５０５８９）を使用して検出を行った。マウス抗ヒトＣＤ３－パシフィックブルー（ＢＤ　５５８１２４，クローンＳＰ３４－２）、マウス抗ヒトＣＤ４－ＰｅｒＣＰ（ＢＤ　５５０６３１，クローンＬ２００）およびマウス抗ヒトＣＤ８－ＡＰＣ－Ｃｙ７（ＢＤ　５５７８３４，クローンＳＫ１）を表現型マーカーとして使用した。ＬＳＲ　ＩＩフローサイトメーターでサンプル採取を行い、ＦｌｏｗＪｏソフトウェアバージョン１０．０．６（Ｔｒｅｅ　Ｓｔａｒ，Ｉｎｃ．）を使用してデータを分析した。

【０９６２】

フローサイトメトリー分析は、初代ヒトおよびｃｙｎｏ　Ｔ細胞への全ての被検Ｌａｇ３クローンの結合を示した（代表的なデータが図２に示されている）。

【表１１】

表 11. この研究で使用した Lag3 クローンおよびアイソタイプ対照

TC31.3E1.7C	28ACM	mIgG2a/K	10mM リン酸 Na, 75mM NaCl, 3% スクロース, pH7.3
TC31.27F11.C2	64AFW	mIgG1/K	10mM ホスファート, 75mM NaCl, 3% スクロース, pH7.3
KM9.LP1.MAB3	63ADP	mIgG2b/K	20mM 酢酸 Na, 7% スクロース, pH5.5
社内 Lag3	ﾛｯﾄ番号	ｱｲｿﾀｲﾌﾟ	組成
LB148.19E8.G1.1A1	42AGF	mIgG2b/K	10mM PO4,75mM NaCl, 3% スクロース, pH7.4
LB145.22D2.E1.1D1	98AGF	mIgG2a/K	10mM PO4,75mM NaCl, 3% スクロース, pH7.4
LB148.4A10.1H1	45AGF	mIgG2a/K	10mM PO4,75mM NaCl, 3% スクロース, pH7.4
LB148.11C9.1C1	47AGF	mIgG1/K	20mM NaAc, 9% スクロース, pH5.0

【０９６３】

実施例８：水素重水素交換質量分析によるｈＬＡＧ３抗体のエピトープマッピング

重水素交換質量分析を用いて、抗ＬＡＧ３抗体とヒトＬＡＧ３との接触を測定した。

【０９６４】

材料

・ヒトＬＡＧ３－Ｈｉｓ：［ＶＥＧＦリーダー］－ＬＡＧ３＿Ｈ－［Ｈｉｓ９Ｇ］

【化６０】

(LQPGAEVPVVWAQEGAPAQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGHPLAPGPHPAAPSSWG
PRPRRYTVLSVGPGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRAAVHLRDRALSCRLRL
RLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPVRESPHHHLAESFLFLPQVSPMD
SGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLEPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFLTAKWTPPGGGPD
LLVTGDNGDFTLRLEDVSQAQAGTYTCHIHLQEQQLNATVTLAIITVTPKSFGSPGSLGKLLCEVTPVSGQ
ERFVWSSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAVYFTELSSPGAQRSGRAPGALPAG
HLLHHHHHHHHHGGQ)

【０９６５】

（配列番号４４７）

・抗ｈＬＡＧ３クローン２２Ｄ２（［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．Ｄ１（ＶＨ０／ＶＬ０）Ｇｅｎｅａｒｔ）ＩｇＧ４　Ｓ２２８Ｐ／カッパ（ＰＸ）とヒンジ安定化Ｓ２２８Ｐ突然変異含有ヒトＩｇＧ４フレームワークとを含むキメラ抗体）

・抗ｈＬＡＧ３クローン１１Ｃ９（マウス×［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４８．１

１Ｃ９．１Ｃ１）ＩｇＧ１／カッパ（ＨＹ）／マウスＩｇＧ１）
・抗ｈＬＡＧ３クローン４Ａ１０（マウス×［ＬＡＧ３＿Ｈ］ｍＡｂ（ＬＢ１４８．４Ａ１０．１Ｈ１）ＩｇＧ２ａ／カッパ（ＨＹ）／マウスＩｇＧ２ａ）

液体クロマトグラフィー－質量分析

質量分析計はＴｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｏｒｂｉｔｒａｐ－Ｖｅｌｏｓであった。重水素標識サンプルの測定のために、６０，０００の分解能、１Ｅ６の標的イオン数および５００ミリ秒の最大イオン注入時間でオービトラップ（ｏｒｂｉｔｒａｐ）において１つのフルスキャンＭＳデータを取得するように、質量分析計を設定した。ペプチド同定のためのＭＳ／ＭＳデータの取得のために、６０，０００の分解能で１つのフルスキャンスペクトルを取得するように、ついでイオントラップにおいて１０個のデータ依存性ＭＳ／ＭＳスペクトルを取得するように、質量分析計を設定した。

【０９６６】

液体クロマトグラフィー系は分析カラム勾配にはＷａｔｅｒｓ ｎａｎｏＡｃｑｕｉｔｙであり、サンプルの消化およびローディングにはＷａｔｅｒｓ ５１５アイソクラティックポンプであった。サンプルの消化およびローディングに使用したバッファーは流速８０μｌ／分の２％ アセトニトリルおよび０．０５％ トリフルオロ酢酸であった。分析勾配のためのバッファーは、バッファーＡ）：水中の０．１％ 蟻酸、およびバッファーＢ）：アセトニトリル中の０．１％ 蟻酸であった。

【０９６７】

勾配は、４０μｌ／分で２％ Ｂから３６％ Ｂまでの１０分間であり、ついで８０％ Ｂでの１．５分間の洗浄および２％ Ｂで３分間の再平衡化を行った。ついで、２％～８０％ Ｂの３回（各工程は１分間）の勾配の循環によりカラムを洗浄し、ついで２％ Ｂで５分間の最終平衡化を行った。トラップカラムはＷａｔｅｒｓ Ｖａｎｇｕａｒｄ Ｃ１８ ＢＥＨ １．７μｍ Ｇｕａｒｄ Ｃｏｌｕｍｎであり、分析カラムはＷａｔｅｒｓ Ｃ１８ ＢＥＨ３００，１．７μｍ １×５０ｍｍカラムであった。

【０９６８】

重水素標識のためのサンプル処理をＬｅａｐｔｅｃ Ｈ／ＤＸ ＰＡＬシステムにより行った。標識サンプルトレイを２５℃の温度に設定し、クエンチングトレイを１．５℃に設定し、トラップおよび分析カラムチャンバーを１．５℃に設定した。固定化ペプシンカラム（Ｐｏｒｏｓｙｍｅ Ｉｍｍｏｂｉｌｉｚｅｄ Ｐｅｐｓｉｎ ２．１×３０ｍｍｍ，Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を該カラムチャンバーの外に室温で維持した。

【０９６９】

重水素標識

抗体クローン２２Ｄ２および１１Ｃ９に関しては、ｈＬＡＧ３－Ｈｉｓ（１１３ｐｍｏｌ／μｌ）を等体積の該抗体（５５ｐｍｏｌ／μｌ）または非結合対照としてのＰＢＳ（ｐＨ７．６）と混合した。該抗体結合サンプルおよび該非結合対照を室温で１時間インキュベートした後、標識実験を開始した。４Ａ１０に関しては、抗体（３０ｐｍｏｌ／μｌ）をｈＬＡＧ３－Ｈｉｓと２：１のｖ／ｖ比で混合した。後続の工程は全てのサンプルについて同一であった。

【０９７０】

サンプルを重水素標識するために、２μｌのサンプルを重水（ｐＤ７．６）中の２５μｌのＰＢＳと混合した。標識の時点は３０、３００、３０００または９０００秒であった。設定時間の後、２５μｌの標識混合物を４０μの冷クエンチバッファー（８Ｍ 尿素，１００ｍＭ ＴＣＥＰ，０．０２％ ドデシルマルトシド）に加えた。クエンチしたサンプルを１．５℃で２分間インキュベートした。ついで５５μｌをカラム冷却チャンバに注入し、ここでサンプルをペプシンカラムに通し、得られたペプチドをトラップカラムにローディングした。３分後、分析勾配および質量分析計を起動した。

【０９７１】

２μｌのｈＬＡＧ３を１０８μｌの重水素化変性バッファー（４Ｍ 尿素，１００ｍＭ ＴＣＥＰ，０．０１％ ＤＤＭ（９９．５％ 重水素中））と共にインキュベートする

ことにより、完全に重水素化されたサンプルを得た。該サンプルを３７℃で一晩インキュベートした。ついで５５μｌをカラムチャンバー内に直接注入し、前記のとおりにデータを取得した。

【０９７２】

データ分析

タンパク質の消化が成功したことを確認するために、そしてペプチドの一覧を作製するために、重水素標識の前に、未標識サンプルのＬＣ－ＭＳ／ＭＳデータを取得し、検索した。Ｐｒｏｔｅｏｍｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｅｒ １．４およびＳＥＱＵＥＳＴ ＨＴ検索アルゴリズム（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、データをデータベース検索した。使用したタンパク質データベースは、酵母サッカロミセス・セレビシエ（Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ）データベースに連結されたヒトＬＡＧ３－Ｈｉｓ配列であった。

【０９７３】

重水素標識実験からのＭＳデータをＨＤ Ｅｘａｍｉｎｅｒ（Ｓｉｅｒｒａ Ａｎａｌｙｔｉｃｓ）により処理した。各ペプチドに関して該ソフトウェアにより選択された質量および保持時間を手動で検証した。

【０９７４】

結果

ＬＡＧ３タンパク質に結合した場合の２２Ｄ２、４Ａ１０および１１Ｃ９抗体により保護されたヒトＬＡＧ３残基を図３、４（ａ～ｃ）および５（ａ～ｂ）に示す。

【０９７５】

実施例９：細胞に基づくＫｉｎＥｘＡ

細胞に基づく動力学的排除アッセイ（Ｋｉｎｅｔｉｃ Ｅｘｃｌｕｓｉｏｎ Ａｓｓａｙ）（ＫｉｎＥｘＡ）を用いて、ＬＡＧ３に対するＬＡＧ３抗体のアフィニティを決定した。細胞に基づくＫｉｎＥｘＡは、細胞表面上の結合相手に対する分子のアフィニティを測定するためにも用いられうる（Ｒａｔｈａｎａｓｗａｍｉら，Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ３７３（１）：５２－６０（２００８）；Ｘｉｅら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ３０４（１－２）：１－１４（２００５））。この場合、ヒトおよびカニクイザルＬＡＧ３タンパク質でＢａＦ／３細胞を安定にトランスフェクトした。１０％ ＦＢＳ、１０ｎｇ／ｍｌ ＩＬ－３、５μｇ／ｍｌ ピューロマイシンを含有する１×ＲＰＭＩ １６４０培地内で、３７℃、１２０ ＲＰＭ、５％ CO_2で、１ｍｌ当たり１．７×10^6～３．２×10^6細胞／ｍｌの密度まで、トランスフェクト化細胞または親ＢａＦ／３対照細胞系を増殖させた。細胞を濃縮し、細胞培養培地内で１５ｐＭまたは１５０ｐＭの抗体と混合し、２０～３０ＲＰＭで回転させながら室温で２４～４８時間インキュベートした。細胞は２×10^7細胞／ｍｌ（親ＢａＦ／３またはカニクイザルＬＡＧ３トランスフェクタント）または１×10^7細胞／ｍｌ（ヒトＬＡＧ３トランスフェクタント）の最高濃度で存在し、２倍の１８メンバー（ｍｅｍｂｅｒ）の系列で希釈した。細胞をペレット化し、ＫｉｎＥｘＡ ３２００装置（Ｓａｐｉｄｙｎｅ，Ｉｄａｈｏ，ＵＳＡ）を使用して上清中の遊離抗体を測定した。該装置は、ヤギＦ（ａｂ’）$_2$抗ヒトＦｃγ（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ，ＵＳＡ）でコーティングされたポリメチルメタクリラートビーズ（Ｓａｐｉｄｙｎｅ）に該遊離抗体を結合させた。該ビーズ上の抗体を１．５μｇ／ｍｌ Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ（登録商標）６４７結合ヤギ抗ヒト（Ｆａｂ’）$_2$（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）で標識し、洗浄し、全てＫｉｎＥｘＡ（商標）３２００を使用して蛍光シグナルを読取った。ＫｉｎＥｘＡ（商標）Ｐｒｏ ｎ－Ｃｕｒｖｅ Ａｎａｌｙｓｉｓソフトウェアバージョン４．０．１１（Ｓａｐｉｄｙｎｅ）を使用して、１５ｐＭおよび１５０ｐＭ濃度の各抗体からのデータを同時にフィットさせた。

【表１２】

表12. KinExAアフィニティ測定

	ヒト LAG3 K_D		カニクイザル LAG3 K_D	
	K_D (pM)	n	K_D (pM)	n
22D2 キメラ	3	2	11	2
Hu22D2 VH6/VL3 (Ab 5)	6	2	25	2
Hu22D2 VH6/VL3 N55S (Ab 7)	10	2	11	2
Hu22D2 VH6/VL3 N55Q (Ab 8)	11	2	16	2
Hu22D2 VH6/VL3 N55D (Ab 6)	2	3	12	3

【０９７６】

実施例１０．ヒトＬＡＧ３を発現するマウスＴ細胞ハイブリドーマ３Ａ９細胞に対する抗ＬＡＧ３抗体の効果

抗原特異的Ｔ細胞活性化を増強する抗ＬＡＧ３抗体の能力を、既に記載されているＴ細胞活性化アッセイ（Ｗｏｒｋｍａｎら，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．３２：２２５５－２２６３（２００２））の変法で試験した。

【０９７７】

ＨＥＬペプチド$_{48-63}$特異的マウスＴ細胞ハイブリドーマ（３Ａ９）をハプロタイプ合致ＭＨＣＩＩ$^{+}$，ＨＥＬペプチド$_{48-63}$パルス（ｐｕｌｓｅｄ）Ｂ細胞系（ＬＫ３５．２）で刺激し、抗原特異的Ｔ細胞活性化に関する指標としてＩＬ－２放出を評価した。ＨＥＬペプチド$_{48-63}$パルスＬＫ３５．２細胞に対する３Ａ９　Ｔ細胞応答は用量依存的であった。

【０９７８】

マウスまたはヒトＬＡＧ３を安定に過剰発現する３Ａ９　Ｔ細胞系をレトロウイルストランスダクションにより作製した。ＬＫ３５．２細胞上のマウスＭＨＣ２はヒトおよびマウスの両方のＬＡＧ３に関与して、準最適Ｔ細胞活性化濃度で抗原特異的ＩＬ－２産生の強力な低減をもたらすことを、本発明者らは示した。ＨＥＬペプチド$_{48-63}$を３１．２ｎＭの濃度で力価測定した場合に、ＬＡＧ３活性の最大効果が観察された。より高いペプチド用量（＞１００ｎＭに対応する）でパルスされたＬＫ３５．２Ｂ細胞を使用した場合には、ＬＡＧ３過剰発現の抑制効果は見られなかった。１０μｇ／ｍｌの商業的に入手可能なマウスＬＡＧ３抗体Ｃ９Ｂ７Ｗで処理することにより、ベクター３Ａ９細胞のレベルまでＩＬ－２レベルがレスキューされた。

【０９７９】

このアッセイにおける抗ＬＡＧ３抗体の効果を評価するために、マウスまたはヒトＬＡＧ３を過剰発現する３Ａ９　Ｔ細胞（ウェルあたり１００，０００個）を抗ＬＡＧ３抗体（１０μｇ／ｍｌから３倍希釈で系列希釈）で３７℃で３０分間前処理し、３１．２ｎＭＨＥＬペプチド$_{48-63}$との共培養の前に３０分間パルスされたＬＫ３５．２細胞（ウェルあたり３３，３３３個）で刺激した。３７℃および５．０％　CO_2で２４時間刺激した後、ＩＬ－２分泌を培養上清中でメソスケールで評価した。アンタゴニスト抗体でのＬＡＧ３の抑制はＴ細胞機能を回復させて、ＩＬ－２産生を用量依存的にレスキューした。３Ａ９細胞をアイソタイプ対照抗体で前処理した場合には、ＩＬ－２産生はレスキューされなかった。抗ＬＡＧ３抗体での処理の後、ＬＡＧ３の過剰発現が、ＩＬ－２のレスキューと共役してＩＬ－２分泌を抑制しうることは、頑強（ロバスト）なスクリーニング手段としてのこのアッセイの妥当性を証明している。表１３は、マウス抗ヒトＬＡＧ３抗体およびヒト化抗ＬＡＧ３抗体に関するｈＬＡＧ３－３Ａ９系を使用した場合のＩＬ－２レスキューに関するEC_{50}を示す。

【表１３】

表13. マウス抗ヒトLAG3抗体はhLAG3-3A9 T細胞系におけるIL-2産生を刺激する

抗体	範囲 EC50, nM (n)
LB145.22D2.E1.1D1	1.06-1.65 (2)
LB148.19E8.G1.1A1	1.74-1.83 (2)
LB148.11C9.1C1	3.56-4.06 (2)
LB148.4A10.1H1	2.83-2.96 (2)
22D2 キメラ	0.69-1.91 (5)
Hu22D2 VH6/VL3 (Ab 5)	0.57-1.07 (6)
Hu22D2 VH6/VL3 N55S (Ab 7)	0.45-1.27 (6)
Hu22D2 VH6/VL3 N55D (Ab 6)	0.47-1.01 (6)
Hu22D2 VH6/VL3 N55Q (Ab 8)	0.72-1.08 (6)

【０９８０】

実施例１１：ダウディ（Ｄａｕｄｉ）細胞上のＬＡＧ３／ＭＨＣクラスＩＩ結合の遮断

マウス抗ヒトＬＡＧ３およびヒト化抗ＬＡＧ３クローンを、ヒトＭＨＣクラスＩＩとのｈＬＡＧ３の相互作用を遮断するそれらの能力に関して試験した。ダウディ細胞（ＡＴＣＣ＃ＣＣＬ－２１３）を、ヒトＭＨＣクラスＩＩ発現に関して陽性である細胞株として使用した。ダウディ細胞を氷上の２％　ＢＣＳおよびＨＢＳＳ中のヤギＩｇＧ（１０μｇ／ｍｌ）で３０分間ブロッキングし、０．５×１０^{6}細胞／サンプルを９６ウェルＶ底プレート内にアリコート化し、ブロッキングバッファーを除去した。クローンＬＢ１４５．２２Ｄ２．Ｅ１．１Ｄ１、ＬＢ１４８．１９Ｅ８．Ｇ１．１Ａ１、ＬＢ１４８．４Ａ１０．１Ｈ１およびＬＢ１４８．１１Ｃ９．１Ｃ１ならびにｈｕ２２Ｄ２　ＶＨ６／ＶＬ３、ｈｕ２２Ｄ２　ＶＨ６／ＶＬ３　Ｎ５５Ｑ、ｈｕ２２Ｄ２　ＶＨ６／ＶＬ３　Ｎ５５Ｓ、ｈｕ２２Ｄ２　ＶＨ６／ＶＬ３　Ｎ５５Ｄおよびキメラ２２Ｄ２を、ＨＢＳＳ／２％　ＢＣＳ中、２０μｇ／ｍｌから出発して系列希釈し、１００μｌの最終体積で９６ウェルポリプロピレンＵ底プレート内で２μｇ／ｍｌのヒトＬＡＧ３－ｈｕＦｃまたはビオチン化ヒトＬＡＧ３－ｈｕＦｃと共にプレインキュベートし、氷上で３０分間インキュベートした。プレインキュベーション後、ヒトＬＡＧ３－Ｆｃ／抗体　抗体混合物を、ブロッキングされたダウディ細胞に加え、氷上で４５分間インキュベートした。細胞を１２００ｒｐｍでの遠心分離によりペレット化し、ＨＢＳＳ／２％　ＢＣＳで２回洗浄した。非コンジュゲート化ｈｕＬＡＧ３－ｈｕＦｃに関しては１：２００の希釈度のＦ（ａｂ）’$_{2}$ヤギ抗ヒトＩｇＧ－ＰＥコンジュゲート（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈ　Ｃａｔ＃）、またはビオチン化ｈｕＬＡＧ３－ｈｕＦｃに関しては１：５００の希釈度のストレプトアビジン－ＰＥ（１００μｌの染色容量中）を使用して、ダウディ細胞へのヒトＬＡＧ３－Ｆｃの結合を検出し、それを氷上で２０分間インキュベートした。細胞を前記のとおりに２回洗浄し、ＨＢＳＳ／２％　ＢＣＳに再懸濁させ、ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒで読取った。表１４はマウス抗ヒトＬＡＧ３クローンに関するＭＨＣクラスＩＩ遮断に関するＩＣ５０を要約している。

【０９８１】

ヒト化抗ヒトＬＡＧ３抗体（ＶＨ６／ＶＬ３、ＶＨ６／ＶＬ３　Ｎ５５Ｄ、ＶＨ６／ＶＬ３　Ｎ５５Ｑ、ＶＨ６／ＶＬ３　Ｎ５５Ｓおよびキメラ２２Ｄ２）を、前記のとおり、ヒトＭＨＣクラスＩＩとのｈＬＡＧ３の相互作用を遮断するそれらの能力について試験した。ビオチン化ヒトＬＡＧ３－ｈｕＦｃを使用し、検出を、ストレプトアビジン－ＰＥを使用して行った。

【表１４】

表14. マウス抗ヒトLAG3抗体はヒトLAG3-Ｆｃ組換えタンパク質とのヒトMHCクラスIIの相互作用を遮断する

抗体	IC50 (nM)
LB145.22D2.E1.1D1	2.1
LB148.19E8.G1.1A1	2.8
LB148.11C9.1C1	2.0
LB148.4A10.1H1	1.9
キメラ 22D2	2.5
Hu22D2 VH6/VL3 (Ab 5)	2.6
Hu22D2 VH6/VL3 N55S (Ab 7)	2.1
Hu22D2 VH6/VL3 N55D (Ab 6)	2.4
Hu22D2 VH6/VL3 N55Q (Ab 8)	2.5

【０９８２】

実施例１２：ヒトおよびカニクイザル血液から単離されたＴ細胞へのＬａｇ３クローンの結合

ヒトおよびカニクイザル（ｃｙｎｏ）末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を使用して、初代Ｔ細胞へのＬａｇ３　ｍＡｂクローンの結合を調べた。地元のドナーからヒトの血液を得、Ｂｉｏｒｅｃｌａｍａｔｉｏｎからｃｙｎｏの血液を得た。Ｆｉｃｏｌｌ－Ｐａｑｕｅ　Ｐｌｕｓ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，Ｃａｔ＃１７－１４４０－０３）密度勾配遠心分離を５２４×ｇで４０分間用いて、ＰＢＭＣを全血から単離した。ＰＢＭＣを培地：血漿界面から集め、リン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）で２回洗浄した。塩化アンモニウム－カリウム赤血球細胞溶解溶液（ＡＣＫ，ＧＩＢＣＯ，ｃａｔ＃Ａ１０４９２－０１０）を使用して、残留赤血球を細胞溶解した。カニクイザルまたはヒトＰＢＭＣ（３×１０^{6}／ｍｌ）を４μｇ／ｍｌのＰＨＡ（Ｓｉｇｍａ，Ｌ２７６９）でそれぞれ４８時間および２０時間刺激した。フローサイトメトリー分析のために、５０μｌのＦＡＣＳ染色バッファー（ＢＤ，ｃａｔ＃５５４６５７）中の染色当たり１×１０^{6}個のＰＨＡ活性化ＰＢＭＣを使用した。ＬＡＧ３　ｍＡｂクローンまたは対応アイソタイプ対照をヒトまたはｃｙｎｏＰＢＭＳと共にインキュベートし、ついでヤギ抗マウスＩｇＧ－ＰＥ（ＢＤ　５５０５８９）を使用して検出を行った。マウス抗ヒトＣＤ３－パシフィックブルー（ＢＤ　５５８１２４，クローンＳＰ３４－２）、マウス抗ヒトＣＤ４－ＰｅｒＣＰ（ＢＤ　５５０６３１，クローンＬ２００）およびマウス抗ヒトＣＤ８－ＡＰＣ－Ｃｙ７（ＢＤ　５５７８３４，クローンＳＫ１）を表現型マーカーとして使用した。ＬＳＲ　ＩＩフローサイトメーターでサンプル採取を行い、ＦｌｏｗＪｏソフトウェアバージョン１０．０．６（Ｔｒｅ

ｅ　Ｓｔａｒ，Ｉｎｃ．）を使用してデータを分析した。

【０９８３】

フローサイトメトリー分析は初代ヒトおよびｃｙｎｏ　Ｔ細胞への全ての被検抗ＬＡＧ３抗体の結合を示した。ヒトおよびカニクイザルＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞への結合に関するＥＣ$_{50}$をヒト化２２Ｄ２抗体について決定し、表１５に要約する。該データは、染色前の４μｇ／ｍｌのＰＨＡでの４０時間の刺激の後の、３人のヒトドナーおよび３頭のカニクイザルドナーを表す。

【表１５】

表15. ヒトおよびカニクイザルCD4^{+}およびCD8^{+} T細胞への結合に関するEC$_{50}$

	(EC50, pM)			
	ヒト LAG-3		カニクイザル LAG-3	
	CD4^{+}	CD8^{+}	CD4^{+}	CD8^{+}
Hu22D2 VH6/VL3 N55S (Ab 7)	57	49	35	41
Hu22D2 VH6/VL3 N55D (Ab 6)	39	33	30	30
Hu22D2 VH6/VL3 N55Q (Ab 8)	41	35	27	31

【０９８４】

実施例１３：ＳＥＢで刺激されたヒトＰＢＭＣにおけるＩＬ－２産生に対する抗ヒトＬＡＧ－３抗体処理＋／－抗ＰＤ－１処理の効果

ヒト初代Ｔ細胞アッセイ　－　最初のアッセイは、ヒトＰＢＭＣのＳＥＢ活性化の後のＴ細胞によるＩＬ－２産生を増加させる、単独での又は抗ＰＤ－１と組合された場合の、ＬＡＧ３遮断の機能を試験した（図７）。単独での又は抗ＰＤ－１の存在下のＬＡＧ３活性の中和はＩＬ－２産生の増加をもたらした。抗ＬＡＧ３抗体の用量漸増にわたる２名のドナーからのＩＬ－２メソスケールカウントの例が示されている。Ｈｕ２２Ｄ２は、ＳＥＢ刺激ＰＢＭＣによるＩＬ－２産生を、アイソタイプ対照と比較して１．５４倍（範囲１．１５～２．３６倍，ｎ＝８）増加させ、抗ＰＤ１と組合せた場合には、抗ＰＤ－１単独＋アイソタイプ対照と比較して１．４５倍（範囲１．１５～２．３６倍，ｎ＝４，１０または０．３μｇ／ｍｌの抗ＰＤ－１において）増加させた。単独の又は抗ＰＤ－１と組合されたＨｕ２２Ｄ２は基準抗ＬＡＧ３抗体に匹敵する活性を示した。Ｈｕ２Ｄ２はＡｂ６である。α－ＰＤ－１は完全ヒトＩｇＧ４抗ヒトＰＤ１モノクローナル抗体である。基準抗ＬＡＧ３は、ヒトＬＡＧ３エキストラループに結合する完全ヒトＩｇＧ４抗ヒトＬＡＧ３モノクローナル抗体である。

【０９８５】

実施例１４：ＭＬＲ刺激ヒトＰＢＭＣにおけるＩＦＮ－ガンマおよびＴＮＦα産生に対するｈｕ２２Ｄ２処理＋／－抗ＰＤ－１処理の効果

初代Ｔ細胞におけるｈｕ２２Ｄ２の活性を試験するために、ＭＬＲ系を使用した。ヒトＰＢＭＣは異なるドナーからの単球由来樹状細胞で刺激されて、ＭＨＣ不一致によるＴ細胞活性化を招く。このアッセイにおいては、ドナー応答における高度の変動が認められた。しかし、予備データは、ＩＦＮ－γおよびＴＮＦ－α産生により評価された場合、３名中２名のドナーにおいて、単独での又は抗ＰＤ－１の存在下のＬＡＧ３活性の中和がＴ細胞活性化を増強することを示した（図８）。Ｈｕ２Ｄ２はＡｂ６である。

【０９８６】

実施例１５：カニクイザルにおける抗ＬＡＧ３の薬物動態学的および薬力学的分析

カニクイザルにおけるＡｂ６の薬物動態学的および薬力学的プロファイルを評価した。本研究における動物の管理および使用に関する手順が再検討され、承認された。該研究中

、動物の管理および使用は、Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ａｎｄ Ａｃｃｒｅｄｉｔａｔｉｏｎ ｏｆ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌ Ｃａｒｅ（ＡＡＡＬＡＣ），ｔｈｅ Ａｎｉｍａｌ Ｗｅｌｆａｒｅ Ａｃｔ，ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｖｅｔｅｒｉｎａｒｙ Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ（ＡＶＭＡ） Ｅｕｔｈａｎａｓｉａ Ｐａｎｅｌ ｏｎ ＥｕｔｈａｎａｓｉａおよびＩｎｓｔｉｔｕｔｅ ｆｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（ＩＬＡＲ）Ｇｕｉｄｅ ｔｏ ｔｈｅ Ｃａｒｅ ａｎｄ Ｕｓｅ ｏｆ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌｓの指針に概説されている原則に従い行った。

【０９８７】

中国起源の２５頭のナイーブ雄カニクイザル（投与時に４．０～７．０ｋｇ）を使用した。動物を１日２回観察した。更に、各採血時点で動物を観察した。各投与の前に１回、体重を記録した。

【０９８８】

該研究においては、５人の男性を５群のそれぞれに割り当てた。全群の動物に５用量の試験物または対照物を橈側皮静脈から１０分間にわたって投与した。それらの群における用量は０．０３ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇおよび３０ｍｇ／ｋｇであった。第１日：投与前ならびに投与の１５分後および１、４、８、２４（第２日）、４８（第３日）および９６（第５日）時間後、全動物において薬物動態学的サンプルを採取した。また、第８日：投与前ならびに投与の１、８、２４（第９日）、４８、（第１０日）、１２０（第１３日）および１６８（第１５日）時間後、サンプルを集めた。全サンプルを血漿へと処理し、分析まで－７０℃±１０℃で凍結保存した。第１日：投与前ならびに投与の１５分後および１、４、８、２４（第２日）、４８（第３日）および９６（第５日）時間後、全動物において薬力学的サンプルを採取した。また、第８日：投与前ならびに投与の１、８、２４（第９日）、４８、（第１０日）、１２０（第１３日）および１６８（第１５日）時間後、サンプルを集めた。全サンプルを血漿へと処理し、分析まで－７０℃±１０℃で凍結保存した。

【０９８９】

全抗体および遊離抗体（未結合抗体および部分結合抗体）を、２つの異なるアッセイ、すなわち、それぞれユニバーサル（汎用）アッセイおよび抗原捕捉アッセイにより評価した。この評価からのデータを図９（Ａｇ捕捉アッセイの結果）および図１０（ユニバーサルアッセイの結果）に示した。各用量レベルにおける定常状態での分布容積およびクリアランスを推定し、表１６（抗原捕捉アッセイ）および１７（ユニバーサルアッセイ）に示した。抗体クリアランスおよび分布容積のパラメータの間の相違は、Ａｂ６抗体の一部分がカニクイザル対象におけるその標的に嵌合していることを実証した。

【表１６】

表16. LAG3抗原捕捉アッセイ - 種々の用量におけるAb6のクリアランスおよび定常状態での分布容積(Vss)

用量 (mg/kg)	クリアランス (mL/時間/kg)	Vss (mL/kg)
0.03	6.8	76.4
0.3	0.48	75.5
1	0.45	95.3
10	0.33	72.3
30	0.29	63.6

【０９９０】
抗原捕捉データはサンプル中の遊離抗体を検出した。これらの抗原捕捉データ（データ非表示）は、調べた用量範囲（０．００３ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ）にわたるクリアランスにおける２３倍の相違を示した。
【表１７】

表17. 全抗体アッセイ – 種々の用量におけるAb6のクリアランスおよび定常状態での分布容積(Vss)

用量 (mg/kg)	クリアランス (mL/時間/kg)	Vss (mL/kg)
0.03	0.94	47
0.3	0.36	48.9
1	0.33	56.1
10	0.26	60.9
30	0.26	66.5

【０９９１】
全抗体のデータはサンプル中の全抗体を検出した。これらの全抗体のデータ（図９）は、調べた用量範囲（０．００３ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇ）にわたるクリアランスにおける３．６倍の相違を示した（表１７）。
【０９９２】
０．０３ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇおよび３０ｍｇ／ｋｇの用量における経時的なカニクイザルにおけるＡｂ６の総濃度を評価した。この評価からのデータを図１０に示す。用量が増加するにつれて、対象からの抗体のクリアランスは減少する。経時的なＡｂ６の用量正規化濃度データを図１１に示す。より後の時点では、Ａｂの第２のＩＶボーラス投与の後、曝露の喪失が認められたが、これは該抗体に対する潜在的な免疫原性を示している。
【０９９３】
サル対象において抗体の濃度を経時的に観察したところ、Ａｂ６抗体のＬＡＧ３標的媒介性クリアランスが観察された。Ａｂ６に関する濃度－時間プロファイルを記述するために、線形および非線形（Ｖｍａｘ，Ｋｍ）クリアランスパラメータを用いる２コンパートメントＰＫモデルを開発した。これらのデータを図１２に示す。
【０９９４】
本明細書中に引用されている全ての参考文献を、各個の刊行物、データベースエントリー（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ配列またはＧｅｎｅＩＤエントリー）、特許出願または特許が参照により本明細書に組み入れられると具体的かつ個別に示されている場合と同様に、参照により本明細書に組み入れることとする。参照により組み入れるというこの陳述は、そのような引用が、参照により組み入れるという宣誓陳述の直前直後にない場合であっても、３７　Ｃ．Ｆ．Ｒ．§１．５７（ｂ）（１）に従い、各個の刊行物、データベースエントリー（例えば、Ｇｅｎｂａｎｋ配列またはＧｅｎｅＩＤエントリー）、特許出願または特許［それらのそれぞれは３７　Ｃ．Ｆ．Ｒ．§１．５７（ｂ）（２）に従い明らかに特定されるものである］に関連づけることを出願人が意図しているものである。参照により組み入れるという宣誓陳述が明細書中に含まれている場合、それは、参照により組み入れるというこの一般的（ｇｅｎｅｒａｌ）陳述を何ら弱めるものではない。本明細書における参考文献の引用は、該参考文献が関連先行技術であると自認するものではなく、また、それは、これらの刊行物または文書の内容または日付に関して何ら自認するものでもな

い。

【０９９５】

本発明は、本明細書に記載されている特定の実施形態により範囲において限定されるものではない。実際、本明細書に記載されているものに加えて、本発明の種々の修飾が前記説明および添付図面から当業者に明らかとなるであろう。そのような修飾は添付の特許請求の範囲の範囲に含まれると意図される。

【０９９６】

前記の明細書は、当業者が本発明を実施することを可能にするのに十分なものであるとみなされる。本明細書に示され記載されているものに加えて、本発明の種々の修飾が前記説明から当業者に明らかとなり、添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれる。

【図１】

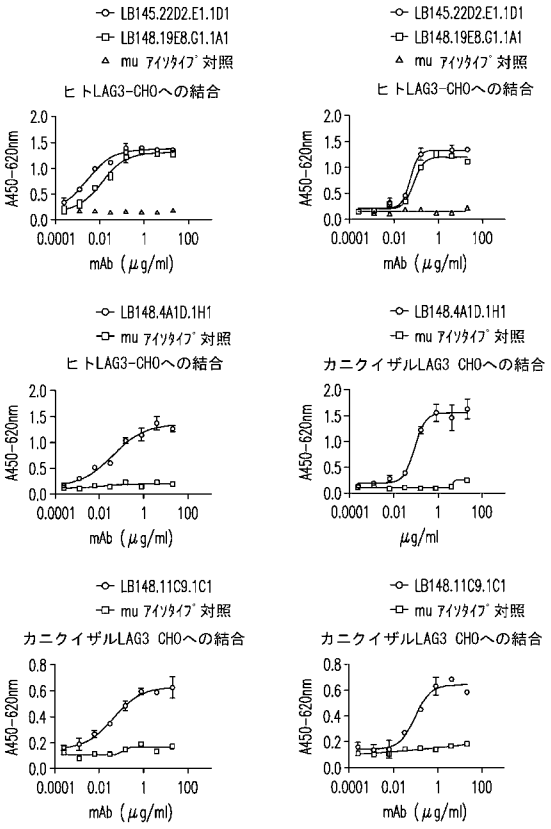


FIG.1

【図２】

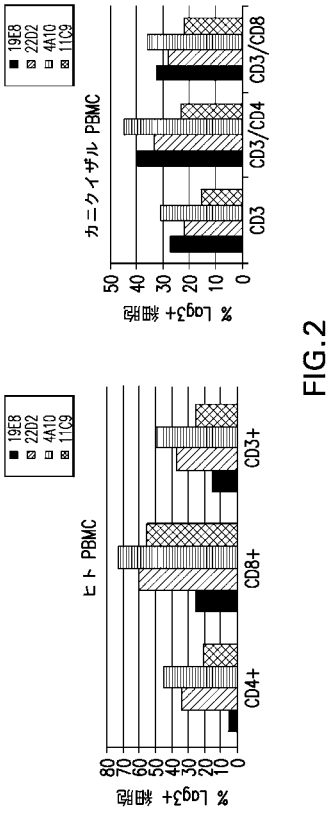


FIG.2

【図３】

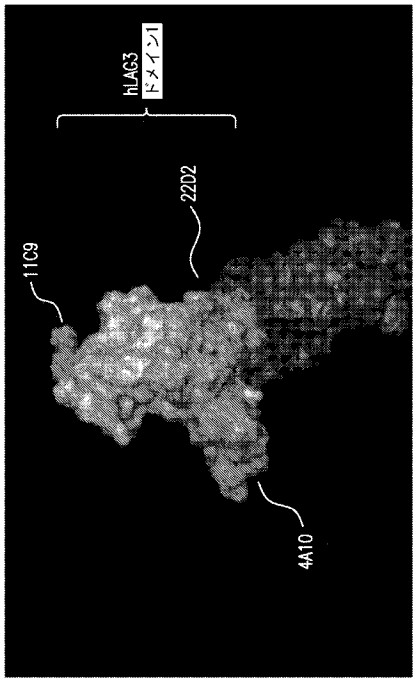


FIG.3

【図４Ａ－１】

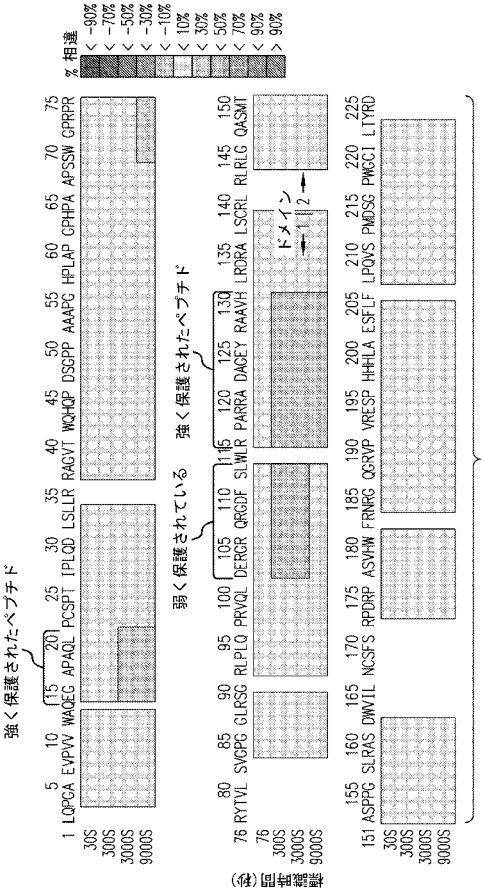


FIG.4A

【図４Ａ－２】

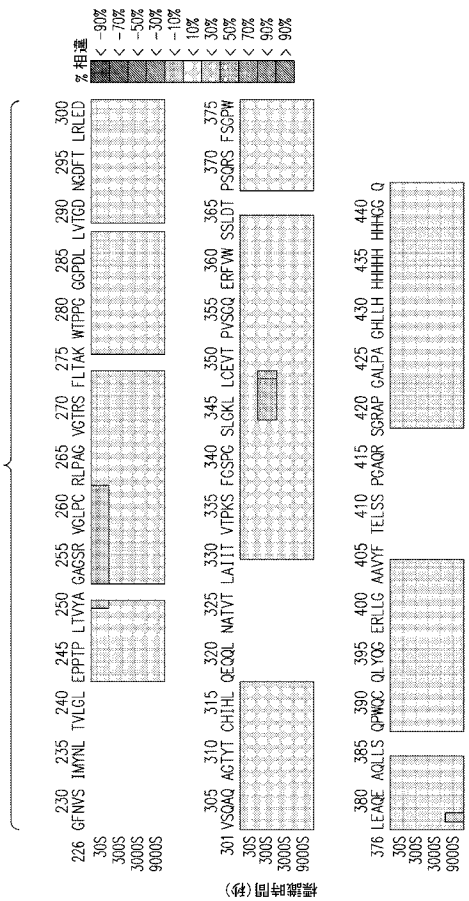


FIG.4A-1

【図４Ｂ－１】

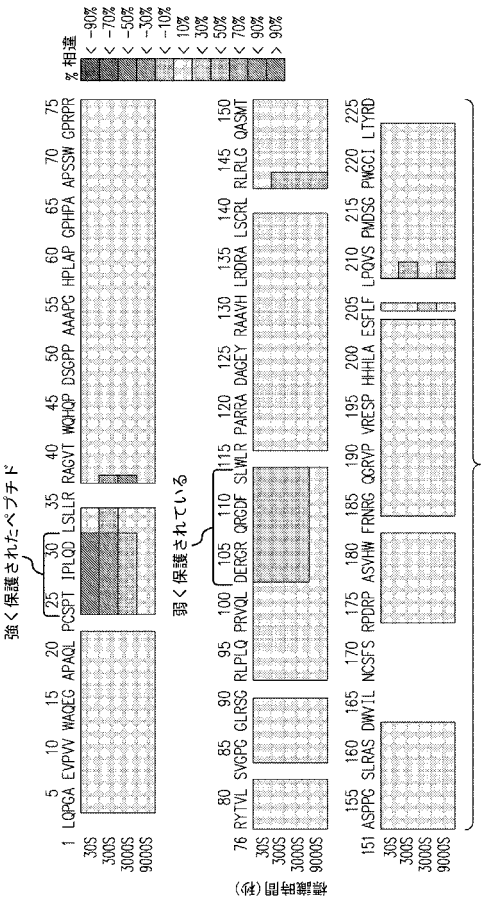


FIG.4B

【図４Ｂ－２】

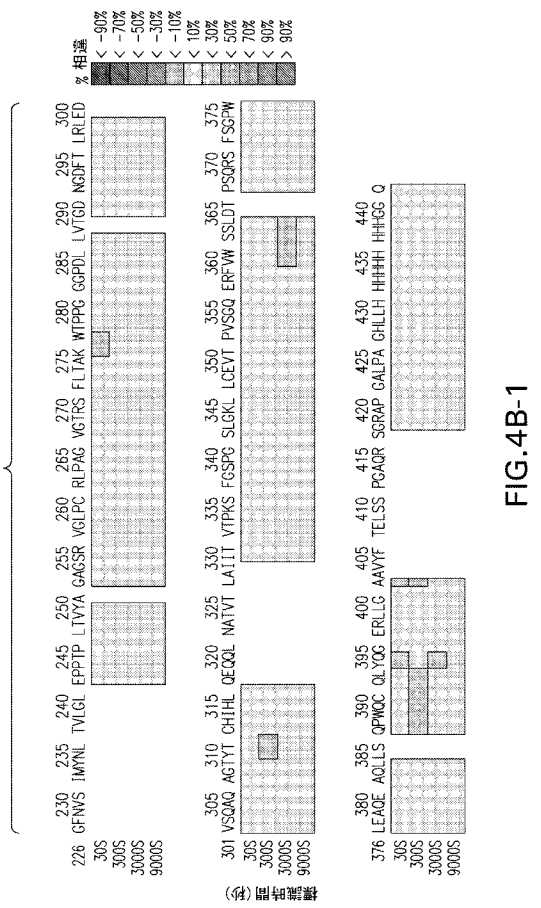


FIG.4B-1

【図４Ｃ－１】

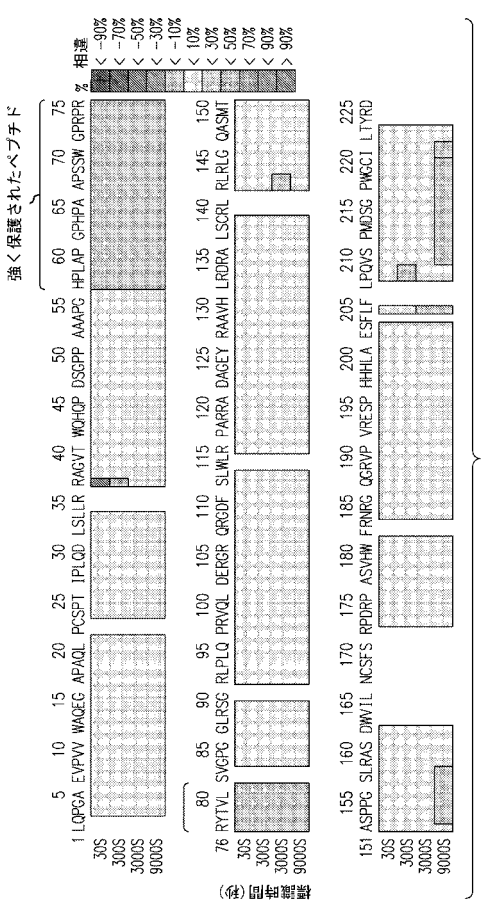


FIG.4C

【図４Ｃ－２】

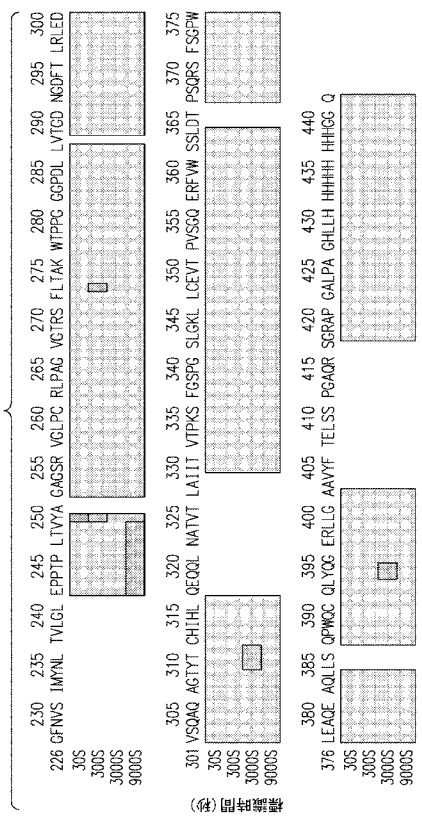


FIG.4C-1

【図５Ａ－１】

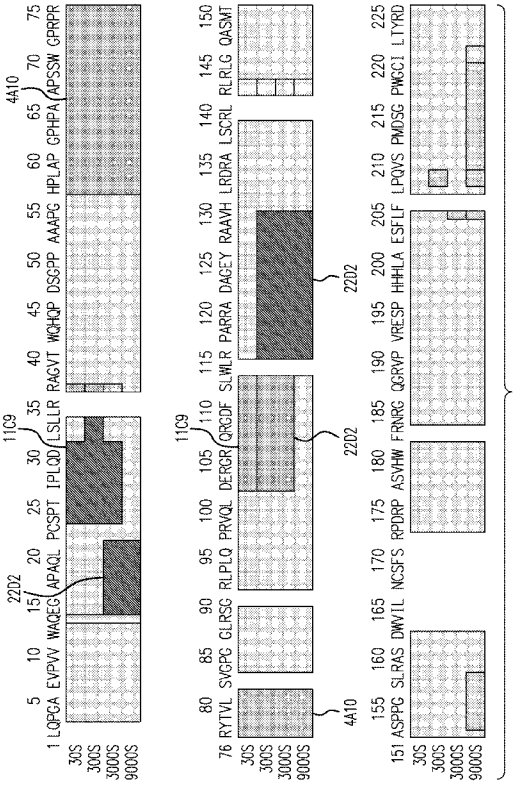


FIG.5A

【図５Ａ－２】

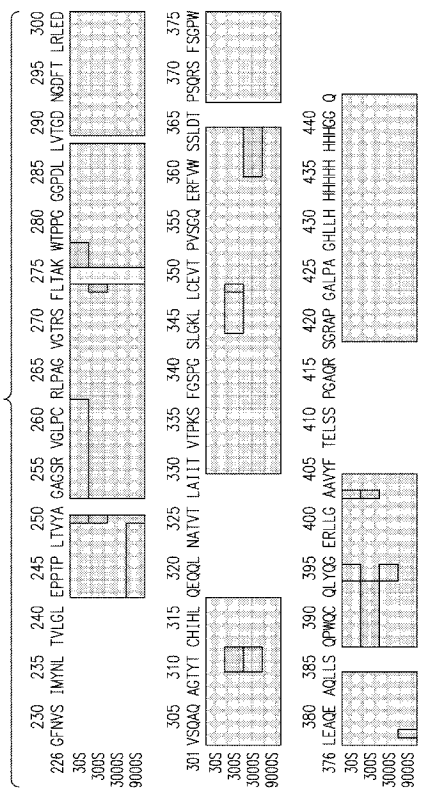


FIG.5A-1

【図５Ｂ】

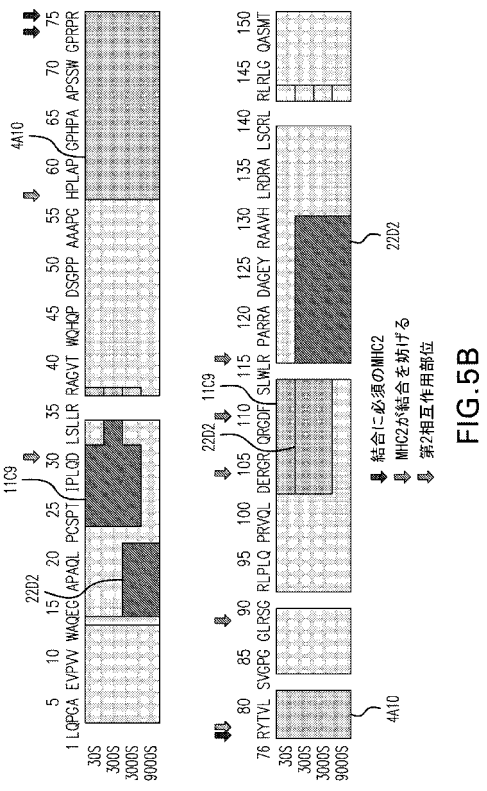


FIG.5B

【図６】

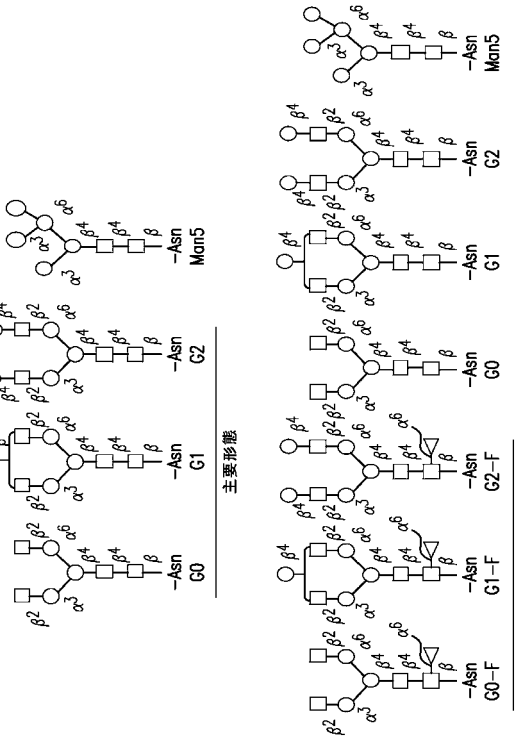


FIG.6

【図７】

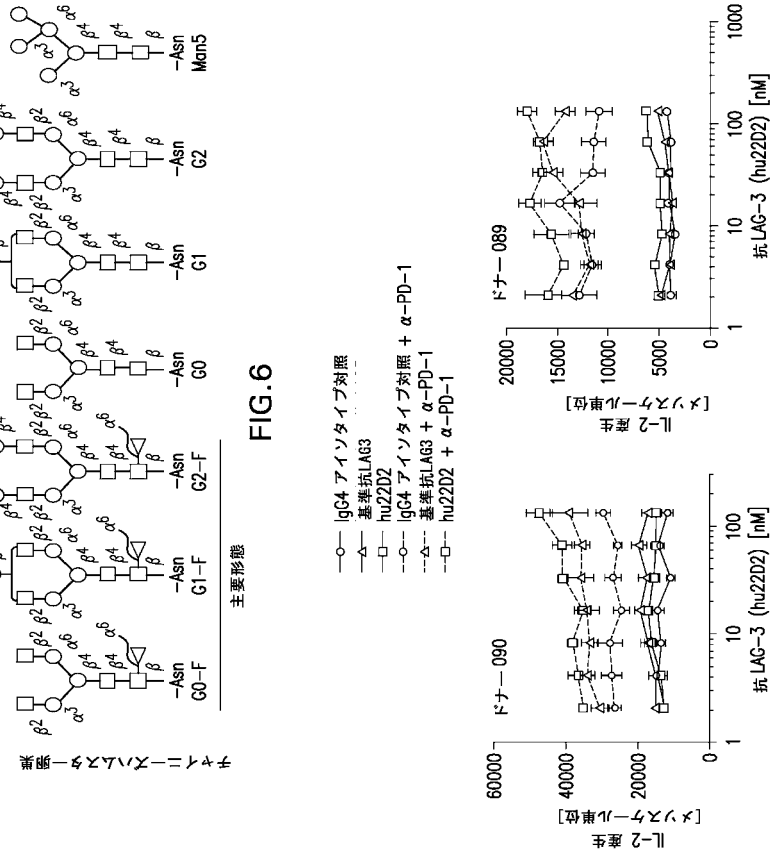


FIG.7

【図８】

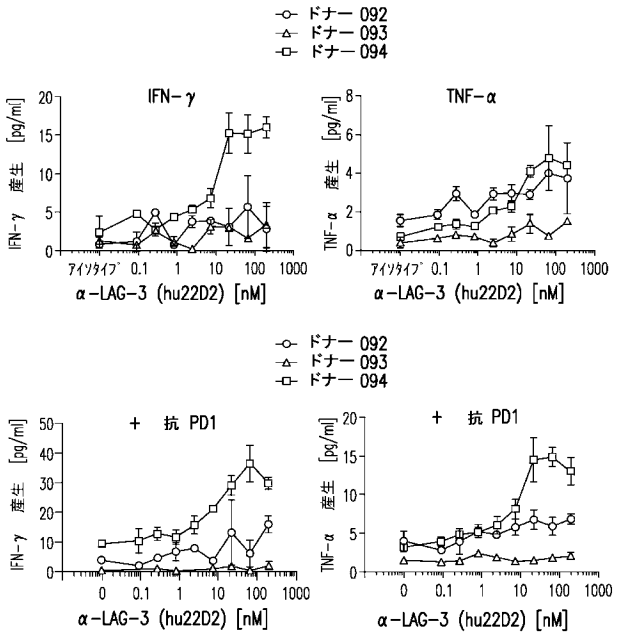


FIG.8

【図９】

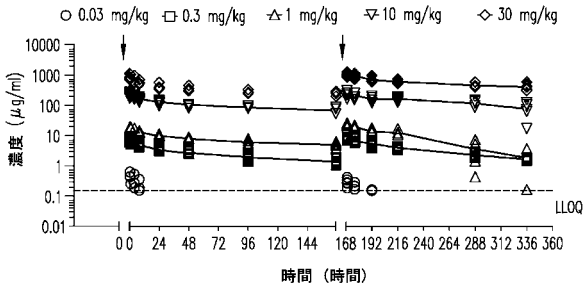


FIG.9

【図１０】

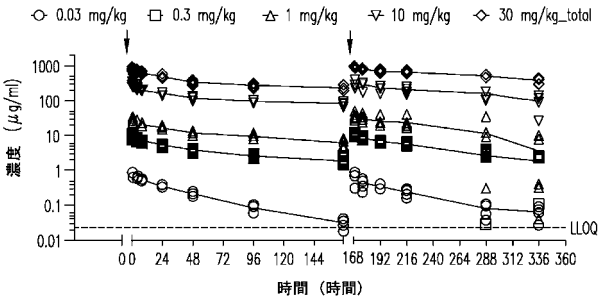


FIG.10

【図１１】

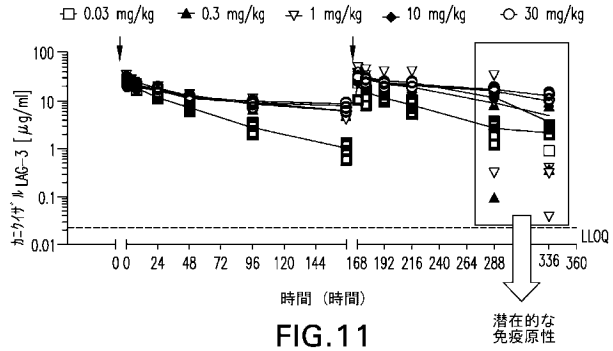


FIG.11

【図１２】

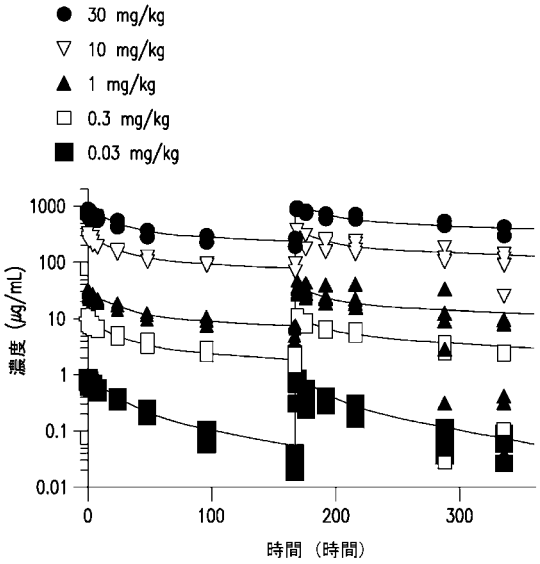


FIG.12

【配列表】
2017532059000001.app
【手続補正書】
【提出日】平成29年2月15日(2017.2.15)
【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】
（ａ）配列番号７、１７、２７、３７、５７、５９、６１、６３、６５、１０１、１２６、１３０、１３２、１３６、１３８、２０８、２１０、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２４１、２５７、２５９、２６１、２６３、３５１、３６９、３７１、３７３、３７５、４０１、４０３、４０５、４２６、４２７、４５０～４５３もしくは４５９～４６１に記載されているアミノ酸配列を含む免疫グロブリン鎖のＶ$_{L}$ドメインのＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３、ならびに／または
（ｂ）配列番号２、１２、２２、３２、４５、４７、４９、５１、５３、５５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０３、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２８、１３４、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２３４、２３５、２３７、２３９、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０６～４１９、４３４～４４２、４４８、４４９、４６２、４６３もしくは４６４に記載されているアミノ酸配列を含む免疫グロブリン鎖のＶ$_{H}$ドメインのＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３
を含む、ヒトＬＡＧ３に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメント。
【請求項２】
（１）
アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、
アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２および
アミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３
を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくは
アミノ酸配列：ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、
アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＮＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５８）を含むＣＤＲ－Ｈ２および
アミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含むＣＤＲ－Ｈ３
を含む重鎖可変ドメイン、または
（２）
アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、
アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２および

アミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３
を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくは
アミノ酸配列：ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈｌ、
アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＳＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５６）を含むＣＤＲ－Ｈ２および
アミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含むＣＤＲ－Ｈ３
を含む重鎖可変ドメイン、または
（３）
アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、
アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２および
アミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３
を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくは
アミノ酸配列ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、
アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＤＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５７）を含むＣＤＲ－Ｈ２および
アミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含むＣＤＲ－Ｈ３
を含む重鎖可変ドメイン、または
（４）
アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、
アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２および
アミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３
を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくは
アミノ酸ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、
アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＱＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５５）を含むＣＤＲ－Ｈ２および
アミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含むＣＤＲ－Ｈ３
を含む重鎖可変ドメイン、または
（５）
アミノ酸配列：ＫＡＳＱＳＬＤＹＥＧＤＳＤＭＮ（配列番号３８）を含むＣＤＲ－Ｌ１、
アミノ酸配列：ＧＡＳＮＬＥＳ（配列番号３９）を含むＣＤＲ－Ｌ２および
アミノ酸配列：ＱＱＳＴＥＤＰＲＴ（配列番号４０）を含むＣＤＲ－Ｌ３
を含む軽鎖可変ドメイン、ならびに／もしくは
アミノ酸ＤＹＮＶＤ（配列番号３３）を含むＣＤＲ－Ｈ１、
アミノ酸配列：ＤＩＮＰＮＧＧＧＴＩＹＡＱＫＦＱＥ（配列番号４５４）を含むＣＤＲ－Ｈ２および
アミノ酸配列：ＮＹＲＷＦＧＡＭＤＨ（配列番号３５）を含むＣＤＲ－Ｈ３
を含む重鎖可変ドメイン
を含む抗体である、請求項１記載の抗体またはフラグメント。
【請求項３】
（１）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１０６もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン
；
（２）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または

配列番号１０８もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；

（３）

配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または

配列番号１１０もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；

（４）

配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または

配列番号１１２もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；

（５）

配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または

配列番号１１４もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；

（６）

配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または

配列番号１１６もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；

（７）

配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または

配列番号１１８もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；

（８）

配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または

配列番号１２０もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；ならびに

（９）

配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または

配列番号１２２もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して

少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンからなる群から選択される、軽鎖免疫グロブリン、重鎖免疫グロブリン、または軽鎖免疫グロブリンと重鎖免疫グロブリンとの両方を含む、ヒトＬＡＧ３に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメント。

【請求項４】

（１）

配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または

配列番号１０６もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１０６もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；または

（２）

配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または

配列番号１０８もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１０８もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；または

（３）

配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または

配列番号１１０もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１１０もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；または

（４）

配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または

配列番号１１２もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１１２もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；または

（５）

配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または

配列番号１１４もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１１４もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；または

（６）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または
配列番号１１６もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１１６もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；または
（７）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または
配列番号１１８もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１１８もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；または
（８）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または
配列番号１２０もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２０もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン；または
（９）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２およびＣＤＲ－Ｌ３を含む軽鎖免疫グロブリン、ならびに／または
配列番号１２２もしくはそのアミノ酸１～１１９のアミノ酸配列を含む、および配列番号１２２もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列に対して少なくとも９０％のアミノ酸配列同一性を有する免疫グロブリンのＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２およびＣＤＲ－Ｈ３を含む重鎖免疫グロブリン
を含む、請求項３記載の抗体または抗原結合性フラグメント。
【請求項５】
配列同一性が少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％である、請求項３～４のいずれか１項記載の抗体または抗原結合性フラグメント。
【請求項６】
（１）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１０６もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；または
（２）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１０８もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列を含む重

鎖免疫グロブリン；または
（３）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１１０もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；または
（４）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１１２もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；または
（５）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１１４もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；または
（６）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１１６もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；または
（７）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１１８もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；または
（８）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１２０もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン；または
（９）
配列番号１２６もしくはそのアミノ酸２１～１３１に記載されているアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリン、および／または
配列番号１２２もしくはそのアミノ酸１～１１９に記載されているアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリン
を含む、請求項５記載の抗体または抗原結合性フラグメント。
【請求項７】
配列番号７、１７、２７、３７、５７、５９、６１、６３、６５、１０１、１２６、１３０、１３２、１３６、１３８、２０８、２１０、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２４１、２５７、２５９、２６１、２６３、３５１、３６９、３７１、３７３、３７５、４０１、４０３、４０５もしくは４２２～４３０の成熟もしくは未プロセス化V_Lドメインもしくは軽鎖免疫グロブリン、および／または配列番号２、１２、２２、３２、４５、４７、４９、５１、５３、５５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０３、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２８、１３４、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２

、２３４、２３５、２３７、２３９、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０６～４２１もしくは４３１～４４２の成熟もしくは未プロセス化V_Hドメインもしくは重鎖免疫グロブリンを含む、請求項１記載の抗体またはその抗原結合性フラグメント。

【請求項８】

（ｉ）ＬＡＧ３の残基ＱＥＧＡＰＡＱＬ（配列番号４４３のアミノ酸３５～４２）およびＲＰＡＲＲＡＤＡＧＥＹＲＡＡＶＨ（配列番号４４３のアミノ酸１３７～１５２）および場合によっては残基ＤＥＲＧＲＱＲＧＤＦＳＬＷ（配列番号４４３のアミノ酸１２３～１３５）、もしくは残基ＳＰＴＩＰＬＱＤＬ（配列番号４４３のアミノ酸４５～５３）および場合によってはＤＥＲＧＲＱＲＧＤＦＳＬ（配列番号４４３のアミノ酸１２３～１３４）、もしくは残基ＨＰＬＡＰＧＰＨＰＡＡＰＳＳＷＧＰＲＰＲＲＹＴＶＬ（配列番号４４３のアミノ酸７８～１０２）に接触することによりヒトＬＡＧ３に結合し、ならびに／または

（ｉｉ）ヒトＬＡＧ３に特異的に結合し、配列番号１０６のアミノ酸１～１１９に対して少なくとも７８．９９％のアミノ酸配列同一性を有する重鎖免疫グロブリン可変領域および／もしくは配列番号２２４のアミノ酸１～１１１に対して少なくとも７８．３８％のアミノ酸配列同一性を有する軽鎖免疫グロブリン可変領域を含み、

所望により、請求項１～７のいずれか１項記載の抗体もしくはフラグメントを交差遮断し、または請求項１～７のいずれか１項記載の抗体もしくはフラグメントにより交差遮断される、ヒトＬＡＧ３に特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメント。

【請求項９】

操作された酵母Ｎ結合グリカンまたはＣＨＯ　Ｎ結合グリカンでグリコシル化されている、請求項１～８のいずれか１項記載の抗体またはフラグメント。

【請求項１０】

抗体である、請求項１および３～８のいずれか１項記載の抗体またはフラグメント。

【請求項１１】

請求項１～１０のいずれか１項記載の抗体またはフラグメントを、さらなる治療剤と共に含む組成物またはキット。

【請求項１２】

２、３、４、５、７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５、１７、１８、１９、２０、２２、２３、２４、２５、２７、２８、２９、３０、３２、３３、３４、３５、３７、３８、３９、４０、４５、４７、４９、５１、５３、５５、５７、５９、６１、６３、６５、６７、６９、７１、７３、７５、７７、７９、８１、８３、８５、８７、８９、９１、９３、９５、９７、９９、１０１、１０３、１０６、１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５０、１５２、１５４、１５６、１５８、１６０、１６２、１６４、１６６、１６８、１７０、１７２、１７４、１７６、１７８、１８０、１８２、１８４、１８６、１８８、１９０、１９２、１９４、１９６、１９８、２００、２０２、２０４、２０６、２０８、２１０、２１２、２１４、２１６、２１８、２２０、２２２、２２４、２２６、２２８、２３０、２３２、２３４、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５３、２５５、２５７、２５９、２６１、２６３、２６５、２６７、２６９、２７１、２７３、２７５、２７７、２７９、２８１、２８３、２８５、２８７、２８９、２９１、２９３、２９５、２９７、２９９、３０１、３０３、３０５、３０７、３０９、３１１、３１

３、３１５、３１７、３１９、３２１、３２３、３２５、３２７、３２９、３３１、３３３、３３５、３３７、３３９、３４１、３４３、３４５、３４７、３４９、３５１、３５３、３５５、３５７、３５９、３６１、３６３、３６５、３６７、３６９、３７１、３７３、３７５、３７７、３７９、３８１、３８３、３８５、３８７、３８９、３９１、３９３、３９５、３９７、３９９、４０１、４０３、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２６、４２７、４３４、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４６、４４８、４４９、４５１、４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７、４５８、４５９、４６０、４６１、４６２、４６３および４６４からなる群から選択されるアミノ酸配列またはその成熟フラグメントおよび／もしくは可変免疫グロブリンドメインを含むポリペプチド。

【請求項１３】

請求項１２記載のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

【請求項１４】

請求項１３記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項１５】

請求項１～１０、１２、１３または１４のいずれか１項記載の抗体、フラグメント、ポリペプチド、ポリヌクレオチドまたはベクターを含む宿主細胞。

【請求項１６】

請求項１～１０、１２、１３または１４のいずれか１項記載の抗体、抗原結合性フラグメント、ポリペプチド、ポリヌクレオチドまたはベクターと、医薬上許容される担体または希釈剤とを、所望によりさらなる治療剤と共に含む組成物。

【請求項１７】

請求項１～１１のいずれか１項記載の抗体またはフラグメントまたは組成物と共に抗原および医薬上許容される担体を含むワクチン。

【請求項１８】

請求項１～１０、１２、１３または１４のいずれか１項記載の抗体、抗原結合性フラグメント、組成物、ポリペプチド、ポリヌクレオチドまたはベクターを含み、所望により、医薬上許容される担体または希釈剤を含む容器または注射装置。

【請求項１９】

前記さらなる治療剤が、抗癌治療剤、免疫調節受容体のインヒビター、抗嘔吐物質、ＭＴＯＲ（ラパマイシンの哺乳類標的）インヒビター、細胞毒性物質、白金物質、ＥＧＦＲインヒビター、ＶＥＧＦインヒビター、微小管安定化剤、タキサン、ＣＤ２０インヒビター、ＣＤ５２インヒビター、ＣＤ３０インヒビター、ＲＡＮＫ（核因子カッパＢの受容体アクチベーター）インヒビター、ＲＡＮＫＬ（核因子カッパＢリガンドの受容体アクチベーター）インヒビター、ＥＲＫインヒビター、ＭＡＰキナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＭＥＫインヒビター、ＰＩ３Ｋインヒビター、ＨＥＲ１インヒビター、ＨＥＲ２インヒビター、ＨＥＲ３インヒビター、ＨＥＲ４インヒビター、Ｂｃｌ２インヒビター、ＣＤ２２インヒビター、ＣＤ７９ｂインヒビター、ＥｒｂＢ２インヒビター、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター、抗ＰＤ－１抗体またはその抗原結合性フラグメント、ペンブロリズマブ（ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂ）、ニボルマブ（ｎｉｖｏｌｕｍａｂ）、ＣＴ－０１１、抗ＣＴＬＡ４抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＴＩＭ３抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＣＳ１抗体またはその抗原結合性フラグメント、エロツズマブ（ｅｌｏｔｕｚｕｍａｂ）、抗ＫＩＲ２ＤＬ１／２／３抗体またはその抗原結合性フラグメント、リリルマブ（ｌｉｒｉｌｕｍａｂ）、抗ＣＤ１３７抗体またはその抗原結合性フラグメント、ウレルマブ（ｕｒｅｌｕｍａｂ）、抗ＧＩＴＲ抗体またはその抗原結合性フラグメント、ＴＲＸ５１８、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合性フラグメント、ＢＭＳ－９３６５５９、ＭＳＢ００１０７１８Ｃ、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、抗ＰＤ－Ｌ２抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ１抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ２抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬ

Ｔ３抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ４抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ５抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ６抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ７抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＩＬＴ８抗体もしくはその抗原結合性フラグメント、抗ＣＤ４０抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＯＸ４０抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＣＤ１３７抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ２ＤＬ１抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ２ＤＬ２／３抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ２ＤＬ４抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ａ抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ２ＤＬ５Ｂ抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ３ＤＬ１抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ３ＤＬ２抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＫＩＲ３ＤＬ３抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＮＫＧ２Ａ抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＮＫＧ２Ｃ抗体またはその抗原結合性フラグメント、抗ＮＫＧ２Ｅ抗体またはその抗原結合性フラグメント、ＩＬ－１０、抗ＩＬ－１０、抗ＴＳＬＰ、ＰＥＧ化ＩＬ－１０、１３－シス－レチノイン酸、３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、４－ヒドロキシタモキシフェン、５－デオキシウリジン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、５－フルオロウラシル、６－メルカプトプリン、７－ヒドロキシスタウロスポリン、Ａ－４４３６５４、アビラテロンアセタート（ａｂｉｒａｔｅｒｏｎｅａｃｅｔａｔｅ）、アブラキサン（ａｂｒａｘａｎｅ）、ＡＢＴ－５７８、アコルビフェン（ａｃｏｌｂｉｆｅｎｅ）、ＡＤＳ－１００３８０、アフリベルセプト（ａｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔ）、ＡＬＴ－１１０、アルトレタミン（ａｌｔｒｅｔａｍｉｎｅ）、アミホスチン（ａｍｉｆｏｓｔｉｎｅ）、アミノグルテチミド（ａｍｉｎｏｇｌｕｔｅｔｈｉｍｉｄｅ）、アムルビシン（ａｍｒｕｂｉｃｉｎ）、アムサクリン（Ａｍｓａｃｒｉｎｅ）、アナグレリド（ａｎａｇｒｅｌｉｄｅ）、アナストロゾール（ａｎａｓｔｒｏｚｏｌｅ）、アンジオスタチン（ａｎｇｉｏｓｔａｔｉｎ）、ＡＰ－２３５７３、ＡＲＱ－１９７、アルゾキシフェン（ａｒｚｏｘｉｆｅｎｅ）、ＡＳ－２５２４２４、ＡＳ－６０５２４０、アスパラギナーゼ、ＡＴ－９２６３、ＡＴＩ３３８７、アトラセンタン（ａｔｒａｓｅｎｔａｎ）、アキシチニブ（ａｘｉｔｉｎｉｂ）、ＡＺＤ１１１５、カルメットゲラン桿菌（Ｂａｃｉｌｌｕｓ Ｃａｌｍｅｔｔｅ－Ｇｕｅｒｉｎ）（ＢＣＧ）ワクチン、バタブリン（ｂａｔａｂｕｌｉｎ）、ＢＣ－２１０、ＢＧＪ３９８、ベソデュトクス（ｂｅｓｏｄｕｔｏｘ）、ベバシズマブ（ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ）、ビカルタミド（ｂｉｃａｌｕｔａｍｉｄｅ）、Ｂｉｏ１１１、ＢＩＯ１４０、ＢＫＭ１２０、ブレオマイシン、ＢＭＳ－２１４６６２、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－２７５２９１、ＢＭＳ－３１０７０５、ボルテジミブ（ｂｏｒｔｅｚｉｍｉｂ）、ブセレリン（ｂｕｓｅｒｅｌｉｎ）、ブスルファン（ｂｕｓｕｌｆａｎ）、カルシトリオール（ｃａｌｃｉｔｒｉｏｌ）、カンプトテシン（ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃｉｎ）、カネルチニブ（ｃａｎｅｒｔｉｎｉｂ）、カペシタビン（ｃａｐｅｃｉｔａｂｉｎｅ）、カルボプラチン（ｃａｒｂｏｐｌａｔｉｎ）、カルムスチン（ｃａｒｍｕｓｔｉｎｅ）、ＣＣ８４９０、ＣＥＡワクチン、セジラニブ（ｃｅｄｉｒａｎｉｂ）、ＣＧ－１５２１、ＣＧ－７８１、クラミドシン（ｃｈｌａｍｙｄｏｃｉｎ）、クロラムブシル（ｃｈｌｏｒａｍｂｕｃｉｌ）、クロロトキシン（ｃｈｌｏｒｏｔｏｘｉｎ）、シレンジチド（ｃｉｌｅｎｇｉｔｉｄｅ）、シミチジン（ｃｉｍｉｔｉｄｉｎｅ）、シスプラチン、クラドリビン（ｃｌａｄｒｉｂｉｎｅ）、クロドロナート（ｃｌｏｄｒｏｎａｔｅ）、コビメトニブ（ｃｏｂｉｍｅｔｎｉｂ）、ＣＯＬ－３、ＣＰ－７２４７１４、シクロホスファミド、シプロテロン（ｃｙｐｒｏｔｅｒｏｎｅ）、シプロテロンアセタート、シタラビン、シトシンアラビノシド、ダブラフェニブ（ｄａｂｒａｆｅｎｉｂ）、ダカルバジン（ｄａｃａｒｂａｚｉｎｅ）、ダシノスタット（ｄａｃｉｎｏｓｔａｔ）、ダクチノマイシン（ｄａｃｔｉｎｏｍｙｃｉｎ）、ダロツズマブ（ｄａｌｏｔｕｚｕｍａｂ）、ダヌセルチブ（ｄａｎｕｓｅｒｔｉｂ）、ダサタニブ（ｄａｓａｔａｎｉｂ）、ダウノルビシン（ｄａｕｎｏｒｕｂｉｃｉｎ）、デカタニブ（ｄｅｃａｔａｎｉｂ）、デグエリン（ｄｅｇｕｅｌｉｎ）、デニロイキン（ｄｅｎｉｌｅｕｋｉｎ）、デオキシコホルマイシン（ｄｅｏｘｙｃｏ

ｆｏｒｍｙｃｉｎ）、デプシペプチド（ｄｅｐｓｉｐｅｐｔｉｄｅ）、ジアリールプロピオニトリル、ジエチルスチルベストロール（ｄｉｅｔｈｙｌｓｔｉｌｂｅｓｔｒｏｌ）、ジフチトックス（ｄｉｆｔｉｔｏｘ）、ＤＮＥ０３、ドセタキセル（ｄｏｃｅｔａｘｅｌ）、ドビチニブ（ｄｏｖｉｔｉｎｉｂ）、ドキソルビシン（ｄｏｘｏｒｕｂｉｃｉｎ）、ドロロキシフェン（ｄｒｏｌｏｘｉｆｅｎｅ）、エドテカリン（ｅｄｏｔｅｃａｒｉｎ）、イットリウム－９０標識化エドトレオチド（ｅｄｏｔｒｅｏｔｉｄｅ）、エドトレオチド、ＥＫＢ－５６９、ＥＭＤ１２１９７４、エンコラフェニブ（ｅｎｃｏｒａｆｅｎｉｂ）、エンドスタチン（ｅｎｄｏｓｔａｔｉｎ）、エンザルタミド（ｅｎｚａｌｕｔａｍｉｄｅ）、エンザスタウリン（ｅｎｚａｓｔａｕｒｉｎ）、エピルビシン（ｅｐｉｒｕｂｉｃｉｎ）、エピチロン（ｅｐｉｔｈｉｌｏｎｅ）Ｂ、ＥＲＡ－９２３、エルビツクス（ｅｒｂｉｔｕｘ）、エルロチニブ（ｅｒｌｏｔｉｎｉｂ）、エストラジオール（ｅｓｔｒａｄｉｏｌ）、エストラムスチン（ｅｓｔｒａｍｕｓｔｉｎｅ）、エトポシド（ｅｔｏｐｏｓｉｄｅ）、エベロリムス（ｅｖｅｒｏｌｉｍｕｓ）、エキセメスタン（ｅｘｅｍｅｓｔａｎｅ）、フィクラツズマブ（ｆｉｃｌａｔｕｚｕｍａｂ）、フィナステリド（ｆｉｎａｓｔｅｒｉｄｅ）、フラボピリドール（ｆｌａｖｏｐｉｒｉｄｏｌ）、フロクスウリジン（ｆｌｏｘｕｒｉｄｉｎｅ）、フルダラビン（ｆｌｕｄａｒａｂｉｎｅ）、フルドロコルチゾン（ｆｌｕｄｒｏｃｏｒｔｉｓｏｎｅ）、フルオキシメステロン（ｆｌｕｏｘｙｍｅｓｔｅｒｏｎｅ）、フルタミド（ｆｌｕｔａｍｉｄｅ）、ＦＯＬＦＯＸレジメン、フルベストラント（ｆｕｌｖｅｓｔｒａｎｔ）、ガレテロン（ｇａｌｅｔｅｒｏｎｅ）、ガネテスピブ（ｇａｎｅｔｅｓｐｉｂ）、ゲフィチニブ（ｇｅｆｉｔｉｎｉｂ）、ゲムシタビン（ｇｅｍｃｉｔａｂｉｎｅ）、ギマテカン（ｇｉｍａｔｅｃａｎ）、グルコピラノシルリピドＡ、ゴセレリン（ｇｏｓｅｒｅｌｉｎ）、酢酸ゴセレリン、ゴシポール（ｇｏｓｓｙｐｏｌ）、ＧＳＫ４６１３６４、ＧＳＫ６９０６９３、ＨＭＲ－３３３９、ヒドロキシプロゲステロンカプロアート、ヒドロキシウレア、ＩＣ８７１１４、イダルビシン（ｉｄａｒｕｂｉｃｉｎ）、イドキシフェン（ｉｄｏｘｙｆｅｎｅ）、イホスファミド（ｉｆｏｓｆａｍｉｄｅ）、ＩＭ８６２、イマチニブ（ｉｍａｔｉｎｉｂ）、イミキモド（ｉｍｉｑｕｉｍｏｄ）、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＩＮＣＢ２４３６０、ＩＮＣ２８０、ＩＮＯ１００１、インターフェロン、インターロイキン２、インターロイキン１２、イピリムマブ（ｉｐｉｌｉｍｕｍａｂ）、イリノテカン（ｉｒｉｎｏｔｅｃａｎ）、ＪＮＪ－１６２４１１９９、ケトコナゾール、ＫＲＸ－０４０２、ラパチニブ（ｌａｐａｔｉｎｉｂ）、ラソホキシフェン（ｌａｓｏｆｏｘｉｆｅｎｅ）、ＬＥＥ０１１、レトロゾール（ｌｅｔｒｏｚｏｌｅ）、ロイコボリン（ｌｅｕｃｏｖｏｒｉｎ）、ロイプロリド（ｌｅｕｐｒｏｌｉｄｅ）、酢酸ロイプロリド、レバミゾール（ｌｅｖａｍｉｓｏｌｅ）、リポソーム封入パクリタキセル（ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ）、ロムスチン（ｌｏｍｕｓｔｉｎｅ）、ロナファルニブ（ｌｏｎａｆａｒｎｉｂ）、ルカントン（ｌｕｃａｎｔｈｏｎｅ）、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６４６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９４００２、ＬＹ３００９１２０、ＬＹ３１７６１５、マリマスタット（ｍａｒｉｍａｓｔａｔ）、メクロレタミン（ｍｅｃｈｌｏｒｅｔｈａｍｉｎｅ）、メドロキシプロゲステロンアセタート（ｍｅｄｒｏｘｙｐｒｏｇｅｓｔｅｒｏｎｅａｃｅｔａｔｅ）、メゲストロールアセタート（ｍｅｇｅｓｔｒｏｌａｃｅｔａｔｅ）、ＭＥＫ１６２、メルファラン（ｍｅｌｐｈａｌａｎ）、メルカプトプリン（ｍｅｒｃａｐｔｏｐｕｒｉｎｅ）、メスナ（ｍｅｓｎａ）、メトトレキセート（ｍｅｔｈｏｔｒｅｘａｔｅ）、ミトラマイシン（ｍｉｔｈｒａｍｙｃｉｎ）、マイトマイシン（ｍｉｔｏｍｙｃｉｎ）、ミトタン（ｍｉｔｏｔａｎｅ）、ミトキサントロン（ｍｉｔｏｘａｎｔｒｏｎｅ）、トザセルチブ（ｔｏｚａｓｅｒｔｉｂ）、ＭＬＮ８０５４、加熱殺菌マイコバクテリウム・オブエンス（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｏｂｕｅｎｓｅ）の懸濁液、ナチトクラックス（ｎａｔｉｔｏｃｌａｘ）、ネオバスタット（ｎｅｏｖａｓｔａｔ）、ネラチニブ（ｎｅｒａｔｉｎｉｂ）、ニューラジアブ（ｎｅｕｒａｄｉａｂ）、ニロチニブ（ｎｉｌｏｔｉｎｉｂ）、ニルチミド（ｎｉｌｕｔｉｍｉｄｅ）、ノラトレキセド（ｎｏｌａｔｒｅｘｅｄ）、ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５、オブリメルセン（ｏｂｌｉｍｅｒｓｅｎ）、オクトレオチド（ｏｃｔｒｅｏｔｉｄｅ）、オファツ

ムマブ（ｏｆａｔｕｍｕｍａｂ）、オレゴボマブ（ｏｒｅｇｏｖｏｍａｂ）、オルナツズマブ（ｏｒｎａｔｕｚｕｍａｂ）、オルテロネル（ｏｒｔｅｒｏｎｅｌ）、オキサリプラチン（ｏｘａｌｉｐｌａｔｉｎ）、パクリタキセル（ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ）、パルボシクリブ（ｐａｌｂｏｃｉｃｌｉｂ）、パミドロナート（ｐａｍｉｄｒｏｎａｔｅ）、パニツムマブ（ｐａｎｉｔｕｍｕｍａｂ）、パゾパニブ（ｐａｚｏｐａｎｉｂ）、ＰＤ０３２５９０１、ＰＤ１８４３５２、ＰＥＧ－インターフェロン、ペメトレキセド（ｐｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）、ペントスタチン（ｐｅｎｔｏｓｔａｔｉｎ）、ペリホシン（ｐｅｒｉｆｏｓｉｎｅ）、フェニルアラニンマスタード（ｐｈｅｎｙｌａｌａｎｉｎｅｍｕｓｔａｒｄ）
、ＰＩ－１０３、ピクチリシブ（ｐｉｃｔｉｌｉｓｉｂ）、ＰＩＫ－７５、ピペンドキシフェン（ｐｉｐｅｎｄｏｘｉｆｅｎｅ）、ＰＫＩ－１６６、プリカマイシン（ｐｌｉｃａｍｙｃｉｎ）、ＰＬＸ８３９４、ポリ－ＩＣＬＣ、ポルフィマー（ｐｏｒｆｉｍｅｒ）、プレドニゾン（ｐｒｅｄｎｉｓｏｎｅ）、プロカルバジン（ｐｒｏｃａｒｂａｚｉｎｅ）、プロゲスチン（ｐｒｏｇｅｓｔｉｎ）、ＰＳＫ、ＰＸ－８６６、Ｒ－７６３、ラロキシフェン（ｒａｌｏｘｉｆｅｎｅ）、ラルチトレキセド（ｒａｌｔｉｔｒｅｘｅｄ）、ラゾキシン（ｒａｚｏｘｉｎ）、リダホロリムス（ｒｉｄａｆｏｒｏｌｉｍｕｓ）、リツキシマブ（ｒｉｔｕｘｉｍａｂ）、ロミデプシン（ｒｏｍｉｄｅｐｓｉｎ）、ＲＴＡ７４４、ルビテカン（ｒｕｂｉｔｅｃａｎ）、スクリプタイド（ｓｃｒｉｐｔａｉｄ）、Ｓｄｘ１０２、セリシクリブ（ｓｅｌｉｃｉｃｌｉｂ）、セルメチニブ（ｓｅｌｕｍｅｔｉｎｉｂ）、セマキサニブ（ｓｅｍａｘａｎｉｂ）、ＳＦ１１２６、シロリムス（ｓｉｒｏｌｉｍｕｓ）、ＳＮ３６０９３、ソラフェニブ（ｓｏｒａｆｅｎｉｂ）、スピロノラクトン（ｓｐｉｒｏｎｏｌａｃｔｏｎｅ）、スクアラミン（ｓｑｕａｌａｍｉｎｅ）、ＳＲ１３６６８、ストレプトゾシン（ｓｔｒｅｐｔｏｚｏｃｉｎ）、ＳＵ６６６８、スベロイルアナリド（ｓｕｂｅｒｏｙｌａｎａｌｉｄｅ）ヒドロキサム酸、スニチニブ（ｓｕｎｉｔｉｎｉｂ）、合成エストロゲン、タランパネル（ｔａｌａｍｐａｎｅｌ）、タリモゲン　ラヘルパレプベック（ｔａｌｉｍｏｇｅｎｅ　ｌａｈｅｒｐａｒｅｐｖｅｃ）、タモキシフェン（ｔａｍｏｘｉｆｅｎ）、テモゾロミド（ｔｅｍｏｚｏｌｏｍｉｄｅ）、テムシロリムス（ｔｅｍｓｉｒｏｌｉｍｕｓ）、テニポシド（ｔｅｎｉｐｏｓｉｄｅ）、テスミリフェン（ｔｅｓｍｉｌｉｆｅｎｅ）、テストステロン、テトランドリン（ｔｅｔｒａｎｄｒｉｎｅ）、ＴＧＸ－２２１、サリドマイド、６－チオグアニン、チオテパ、チシリムマブ（ｔｉｃｉｌｉｍｕｍａｂ）、チピファルニブ（ｔｉｐｉｆａｒｎｉｂ）、チボザニブ（ｔｉｖｏｚａｎｉｂ）、ＴＫＩ－２５８、ＴＬＫ２８６、ＴＮＦα、トポテカン（ｔｏｐｏｔｅｃａｎ）、クエン酸トレミフェン（ｔｏｒｅｍｉｆｅｎｅ）、トラベクテジン（ｔｒａｂｅｃｔｅｄｉｎ）、トラメチニブ（ｔｒａｍｅｔｉｎｉｂ）、トラスツズマブ（ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）、トレチノイン（ｔｒｅｔｉｎｏｉｎ）、トリコスタチン（ｔｒｉｃｈｏｓｔａｔｉｎ）Ａ、トリシリビンホスファート（ｔｒｉｃｉｒｉｂｉｎｅｐｈｏｓｐｈａｔｅ）一水和物、トリプトレリン（ｔｒｉｐｔｏｒｅｌｉｎ）パモアート、ＴＳＥ－４２４、ウラシルマスタード、バルプロ酸、バルルビシン（ｖａｌｒｕｂｉｃｉｎ）、バンデタニブ（ｖａｎｄｅｔａｎｉｂ）、バタラニブ（ｖａｔａｌａｎｉｂ）、ＶＥＧＦトラップ、ベムラフェニブ（ｖｅｍｕｒａｆｅｎｉｂ）、ビンブラスチン（ｖｉｎｂｌａｓｔｉｎｅ）、ビンクリスチン（ｖｉｎｃｒｉｓｔｉｎｅ）、ビンデシン（ｖｉｎｄｅｓｉｎｅ）、ビノレルビン（ｖｉｎｏｒｅｌｂｉｎｅ）、ビタキシン（ｖｉｔａｘｉｎ）、ビテスパン（ｖｉｔｅｓｐａｎ）、ボリノスタット（ｖｏｒｉｎｏｓｔａｔ）、ＶＸ－７４５、ウォートマンニン（ｗｏｒｔｍａｎｎｉｎ）、Ｘｒ３１１、ザノリムマブ（ｚａｎｏｌｉｍｕｍａｂ）、ＺＫ１８６６１９、ＺＫ－３０４７０９、ＺＭ３３６３７２、ＺＳＴＫ４７４、Ｚ－１００、カソピタント（ｃａｓｏｐｉｔａｎｔ）、ネツピタント（ｎｅｔｕｐｉｔａｎｔ）、パロノセトロン（ｐａｌｏｎｏｓｅｔｒｏｎ）、アプレピタント（ａｐｒｅｐｉｔａｎｔ）、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド（ｍｅｔｏｃｌｏｐｒａｍｉｄｅ）、ロラゼパム（ｌｏｒａｚｅｐａｍ）、アルプラゾラム（ａｌｐｒａｚｏｌａｍ）、ハロペリドール、ドロペリドール（ｄｒｏｐｅｒｉｄｏｌ）、ド

ロナビノール（ｄｒｏｎａｂｉｎｏｌ）、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン（ｇｒａｎｉｓｅｔｒｏｎ）、オンダンセトロン（ｏｎｄａｎｓｅｔｒｏｎ）、ドラセトロン（ｄｏｌａｓｅｔｒｏｎ）、トロピセトロン（ｔｒｏｐｉｓｅｔｒｏｎ）、ＧＣＳＦ、ＰＥＧ－ＧＣＳＦ、エリスロポエチン、エポエチン（ｅｐｏｅｔｉｎ）アルファ、ダルベポエチン（ｄａｒｂｅｐｏｅｔｉｎ）アルファ、ブルトンチロシンキナーゼ（ＢＴＫ）インヒビター、前立腺特異的抗原ワクチン、アザシチジン（ａｚａｃｉｔｉｄｉｎｅ）、メシル酸エリブリン（ｅｒｉｂｕｌｉｎ）、メシル酸レンバチニブ（ｌｅｎｖａｔｉｎｉｂ）、エパカドスタット（ｅｐａｃａｄｏｓｔａｔ）、抗４－１ＢＢアゴニスト抗体または抗原結合性フラグメント、クリゾチニブ（ｃｒｉｚｏｔｉｎｉｂ）、ＣＳＦ１受容体キナーゼインヒビター、エンチノスタット（ｅｎｔｉｎｏｓｔａｔ）、ビリナパント（ｂｉｒｉｎａｐａｎｔ）およびニラパリブ（ｎｉｒａｐａｒｉｂ）からなる群から選択されるメンバーである、請求項１１記載の組成物またはキット。

【請求項２０】

請求項１～１０のいずれか１項記載の抗体またはフラグメントを含む、ＬＡＧ３に拮抗させることを要するヒト患者においてＬＡＧ３に拮抗させるための医薬組成物。

【請求項２１】

請求項１～１１、１６および１７のいずれか１項記載の抗体または抗原結合性フラグメントまたは組成物またはワクチンを含む、対象における癌の治療用医薬組成物。

【請求項２２】

癌が、癌、転移癌、固形腫瘍、血液癌、白血病、リンパ腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、腎臓癌、白血病、腎移行細胞癌、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、非小細胞肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎臓のラブドイド腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、脳腫瘍、神経膠芽腫、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉性腫瘍、髄芽腫、星細胞腫、退形成性星細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、脈絡叢乳頭腫、真性多血症、血小板血症、特発性筋線維症、軟部組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌または肝臓癌、乳癌または胃癌からなる群から選択されるメンバーである、請求項２１記載の医薬組成物。

【請求項２３】

請求項１～１４、１６および１７のいずれか１項記載の抗体、抗原結合性フラグメント、組成物、ポリペプチド、ワクチン、ベクターまたはポリヌクレオチドを含む医薬組成物であって、

注射装置を使用して該抗体、フラグメント、ポリペプチド、ワクチンまたはポリヌクレオチドを対象の体内に注射することによって、所望により、さらなる治療剤または治療手技と共に対象に投与される医薬組成物。

【請求項２４】

請求項１～１０および１２のいずれか１項記載の抗体またはその抗原結合性フラグメントまたはポリペプチドの製造方法であって、

ａ．該ポリペプチドまたは該抗体もしくは抗原結合性フラグメントの免疫グロブリン鎖をコードするポリヌクレオチドを含む宿主細胞を、該ポリヌクレオチドの発現に有利な条件下で培地内で培養し、

ｂ．所望により、該宿主細胞および／または培地から該抗体、抗原結合性フラグメントまたはポリペプチドを回収することを含む製造方法。

【請求項２５】

宿主細胞がチャイニーズハムスター卵巣細胞である、請求項２４記載の製造方法。

【請求項２６】

請求項２４～２５のいずれか１項記載の製造方法の産物である、ヒトＬＡＧ３またはポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその抗原結合性フラグメント。

【請求項２７】

サンプル中のＬＡＧ３ペプチドまたはそのフラグメントの存在を検出するための方法であって、該方法が、請求項１～１０のいずれか１項記載の抗体または抗原結合性フラグメントとサンプルを接触させ、該抗体またはフラグメントと該ペプチドとの複合体の存在を検出することを含み、該複合体の検出がＬＡＧ３ペプチドの存在を示す、方法。
【手続補正書】
【提出日】平成29年6月7日(2017.6.7)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】追加
【補正の内容】
【配列表】
2017532059000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/045481

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/395 A61K39/00 A61P37/02 C07K16/28
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/008218 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 9 January 2014 (2014-01-09) abstract, p. 2 line 18 - p. 6 line 27, examples and claims -----	1-27
X	WO 2010/019570 A2 (MEDAREX INC [US]; THUDIUM KENT B [US]; KORMAN ALAN J [US]; LEBLANC HEI) 18 February 2010 (2010-02-18) abstract, p. 2 line 17 - p. 8 line 31, examples 1-8 and claims ----- -/--	1-27

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 September 2015	09/10/2015

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3016	Hermann, Patrice

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/045481

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	S.-R. WOO ET AL: "Immune Inhibitory Molecules LAG-3 and PD-1 Synergistically Regulate T-cell Function to Promote Tumoral Immune Escape", CANCER RESEARCH, vol. 72, no. 4, 20 December 2011 (2011-12-20), pages 917-927, XP055151722, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1620 abstract, page 4 second full paragraph, page 5 3rd full paragraph - page 6 line 5, page 7 second full paragraph - page 8 first full paragraph, the paragraph bridging age 8 to page 9 - page 9 third full paragraph, fig. 2 and 3	1-27
X A	US 2011/070238 A1 (TRIEBEL FREDERIC [FR] ET AL) 24 March 2011 (2011-03-24) abstract, paragraphs [0005] - [0018], examples 1-6 and claims	1-20, 23-27 21,22
A	WO 2004/078928 A2 (PARDOLL DREW M [US]; HUANG CHING-TAI [US]; VIGNALI DARIO A [US]; WORKM) 16 September 2004 (2004-09-16) the whole document	1-27

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2015/045481

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014008218 A1	09-01-2014	AR 091649 A1	18-02-2015
		AU 2013286914 A1	29-01-2015
		CA 2877746 A1	09-01-2014
		CL 2014003637 A1	27-03-2015
		CN 104411723 A	11-03-2015
		CO 7170127 A2	28-01-2015
		EA 201590138 A1	30-07-2015
		EP 2867258 A1	06-05-2015
		IL 236517 A	26-02-2015
		KR 20150023909 A	05-03-2015
		PE 02212015 A1	19-02-2015
		PH 12014502854 A1	23-02-2015
		TW 201406784 A	16-02-2014
		US 2014093511 A1	03-04-2014
		UY 34887 A	31-12-2013
		WO 2014008218 A1	09-01-2014
WO 2010019570 A2	18-02-2010	AR 072999 A1	06-10-2010
		AU 2009282134 A1	18-02-2010
		AU 2014221286 A1	02-10-2014
		CA 2734335 A1	18-02-2010
		CL 2013002062 A1	10-01-2014
		CN 102176921 A	07-09-2011
		CN 103923213 A	16-07-2014
		CO 6351751 A2	20-12-2011
		DK 2320940 T3	26-05-2015
		EA 201100340 A1	30-08-2011
		EP 2320940 A2	18-05-2011
		EP 2905030 A1	12-08-2015
		ES 2537203 T3	03-06-2015
		HR P20150453 T1	19-06-2015
		JP 5647981 B2	07-01-2015
		JP 2012500006 A	05-01-2012
		JP 2015096503 A	21-05-2015
		KR 20110050507 A	13-05-2011
		NZ 590991 A	30-11-2012
		NZ 602780 A	30-04-2014
		NZ 623319 A	28-08-2015
		PE 03062011 A1	21-05-2011
		PE 16582014 A1	08-11-2014
		PT 2320940 E	19-06-2015
		SI 2320940 T1	31-07-2015
		SM T201500125 B	09-07-2015
		TW 201019958 A	01-06-2010
		US 2011150892 A1	23-06-2011
		WO 2010019570 A2	18-02-2010
US 2011070238 A1	24-03-2011	NONE	
WO 2004078928 A2	16-09-2004	AU 2004217526 A1	16-09-2004
		CA 2517287 A1	16-09-2004
		DK 1897548 T3	18-11-2013
		EP 1596871 A2	23-11-2005
		EP 1897548 A1	12-03-2008
		EP 2659893 A2	06-11-2013
		ES 2439580 T3	23-01-2014
		HK 1114339 A1	22-11-2013
		JP 2006523226 A	12-10-2006

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2015/045481

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2011116755 A	16-06-2011
		JP 2014058523 A	03-04-2014
		PT 1897548 E	19-11-2013
		SI 1897548 T1	31-12-2013
		US 2006240024 A1	26-10-2006
		US 2010196394 A1	05-08-2010
		US 2013095114 A1	18-04-2013
		US 2014127226 A1	08-05-2014
		WO 2004078928 A2	16-09-2004

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
C12N 5/10	***(2006.01)***	C12N	5/10		4C063
C12P 21/08	***(2006.01)***	C12P	21/08		4C065
A61K 39/395	***(2006.01)***	A61K	39/395	N	4C072
A61K 31/7088	***(2006.01)***	A61K	31/7088		4C076
A61K 35/76	***(2015.01)***	A61K	35/76		4C084
A61K 48/00	***(2006.01)***	A61K	48/00		4C085
A61K 39/00	***(2006.01)***	A61K	39/00	H	4C086
A61K 31/7072	***(2006.01)***	A61K	31/7072		4C087
A61K 31/704	***(2006.01)***	A61K	31/704		4C091
A61K 31/473	***(2006.01)***	A61K	31/473		4C206
A61K 31/519	***(2006.01)***	A61K	31/519		4H045
A61K 31/4196	***(2006.01)***	A61K	31/4196		
A61K 31/4535	***(2006.01)***	A61K	31/4535		
A61K 31/4025	***(2006.01)***	A61K	31/4025		
A61K 31/18	***(2006.01)***	A61K	31/18		
A61K 31/277	***(2006.01)***	A61K	31/277		
A61K 31/4745	***(2006.01)***	A61K	31/4745		
A61K 31/4164	***(2006.01)***	A61K	31/4164		
A61K 31/337	***(2006.01)***	A61K	31/337		
A61K 31/565	***(2006.01)***	A61K	31/565		
A61K 31/436	***(2006.01)***	A61K	31/436		
A61K 31/40	***(2006.01)***	A61K	31/40		
A61K 31/472	***(2006.01)***	A61K	31/472		
A61K 31/5513	***(2006.01)***	A61K	31/5513		
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P	35/00		
A61P 35/02	***(2006.01)***	A61P	35/02		
A61K 9/08	***(2006.01)***	A61K	9/08		
A61K 9/10	***(2006.01)***	A61K	9/10		
G01N 33/53	***(2006.01)***	G01N	33/53	D	
C07H 19/073	*(2006.01)*	C07H	19/073		
C07H 15/252	*(2006.01)*	C07H	15/252		
C07D 219/12	*(2006.01)*	C07D	219/12		
C07D 487/04	*(2006.01)*	C07D	487/04	144	
C07D 249/08	*(2006.01)*	C07D	249/08	534	
C07D 333/64	*(2006.01)*	C07D	333/64		
C07D 405/04	*(2006.01)*	C07D	405/04		
C07D 491/22	*(2006.01)*	C07D	491/22		
C07D 233/90	*(2006.01)*	C07D	233/90	A	
C07D 305/14	*(2006.01)*	C07D	305/14		
C07J 1/00	*(2006.01)*	C07J	1/00		
C07D 498/18	*(2006.01)*	C07D	498/18		
C07D 295/088	*(2006.01)*	C07D	295/088		
C07D 471/04	*(2006.01)*	C07D	471/04	105C	
C07D 475/08	*(2006.01)*	C07D	475/08		
C07D 519/04	*(2006.01)*	C07D	519/04		
C07D 243/24	*(2006.01)*	C07D	243/24		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
(74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
(74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
(74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦
(74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博
(74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵
(74)代理人 100196483
弁理士 川嵜 洋祐
(74)代理人 100203035
弁理士 五味渕 琢也
(74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和
(74)代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一
(74)代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔
(74)代理人 100202267
弁理士 森山 正浩
(74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
(74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
(72)発明者 リヤン，リンダ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４０４３、マウンテン・ビュー、エイダ・アベニュー・１２８、アパートメント・８
(72)発明者 ファヤダットーディルマン，ローレンス
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４３０４、パロ・アルト、サウス・カリフォルニア・アベニュー・９０１
(72)発明者 マルフィート，レネ・デ・ヴァール
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４３０４、パロ・アルト、サウス・カリフォルニア・アベニュー・９０１
(72)発明者 ラグナサン，ゴパラン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９４３０４、パロ・アルト、サウス・カリフォルニア・アベニュー・９０１

Ｆターム(参考) 4B064 AG27 CA19 CC24
4B065 AA90X AC14 CA44
4C048 TT08 UU01 XX01
4C050 AA01 AA07 BB04 BB05 CC07 CC08 DD02 EE02 EE03 FF01
FF02 GG02 GG03 HH01
4C057 BB02 BB05 DD01 JJ50 LL12 LL19
4C063 AA01 BB01 CC81 DD03 EE01
4C065 AA05 BB06 CC09 DD03 EE02 HH01 JJ07 KK09 LL01 PP01
4C072 AA03 BB03 CC01 CC12 DD07 EE09 FF15 GG07 HH01 QQ00
UU01
4C076 AA11 AA16 BB11 CC27 CC29
4C084 AA13 MA02 MA16 MA66 NA05 NA14 ZB26 ZB27
4C085 AA14 DD62 EE01 EE03 GG01
4C086 AA01 AA02 BA02 BC07 BC21 BC38 BC56 BC60 CB05 CB09
CB21 CB22 DA09 DA25 EA10 EA17 GA02 GA04 GA07 GA12
MA02 MA04 MA07 MA16 MA66 NA05 NA14 ZB26 ZB27
4C087 AA01 AA02 BC83 CA12 MA02 MA16 MA66 NA14 ZB26 ZB27
4C091 AA01 BB03 BB04 BB07 CC01 DD01 EE04 FF01 GG01 HH01
JJ01 KK01 LL01 MM03 NN01 PA09 QQ01
4C206 AA01 AA02 JA13 JA19 MA02 MA04 MA11 MA28 MA36 MA86
NA05 NA14 ZB26 ZB27
4H045 AA10 AA30 BA10 CA40 DA76 EA20 FA74

专利名称(译)	抗LAG3抗体和抗原结合片段		
公开(公告)号	JP2017532059A	公开(公告)日	2017-11-02
申请号	JP2017528771	申请日	2015-08-17
[标]申请(专利权)人(译)	默沙东CORP.		
申请(专利权)人(译)	默克公司和夏普公司巨蛋		
[标]发明人	リヤンリンダ ファヤダットディルマンローレンス マルフィートレネデヴァール ラグナサンゴパラン		
发明人	リヤン,リンダ ファヤダット-ディルマン,ローレンス マルフィート,レネ·デ·ヴァール ラグナサン,ゴパラン		
IPC分类号	C12N15/09 C07K16/28 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12P21/08 A61K39/395 A61K31/7088 A61K35/76 A61K48/00 A61K39/00 A61K31/7072 A61K31/704 A61K31/473 A61K31/519 A61K31/4196 A61K31/4535 A61K31/4025 A61K31/18 A61K31/277 A61K31/4745 A61K31/4164 A61K31/337 A61K31/565 A61K31/436 A61K31/40 A61K31/472 A61K31/5513 A61P35/00 A61P35/02 A61K9/08 A61K9/10 G01N33/53 C07H19/073 C07H15/252 C07D219/12 C07D487/04 C07D249/08 C07D333/64 C07D405/04 C07D491/22 C07D233/90 C07D305/14 C07J1/00 C07D498/18 C07D295/088 C07D471/04 C07D475/08 C07D519/04 C07D243/24		
CPC分类号	A61K2039/507 C07K16/2803 C07K2317/33 C07K2317/76 C07K2317/92 A61P31/00 A61P35/00 A61P35/02 A61P37/02 A61P37/04 A61P43/00 C07K16/2818 C07K16/2896 A61K39/395 A61K39/39566 A61K45/06 A61K2039/505 C07K2317/24 C07K2317/32 C07K2317/34 C07K2317/41 C07K2317/50		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A C07K16/28 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12P21/08 A61K39/395.N A61K31/7088 A61K35/76 A61K48/00 A61K39/00.H A61K31/7072 A61K31/704 A61K31/473 A61K31/519 A61K31/4196 A61K31/4535 A61K31/4025 A61K31/18 A61K31/277 A61K31/4745 A61K31/4164 A61K31/337 A61K31/565 A61K31/436 A61K31/40 A61K31/472 A61K31/5513 A61P35/00 A61P35/02 A61K9/08 A61K9/10 G01N33/53.D C07H19/073 C07H15/252 C07D219/12 C07D487/04.144 C07D249/08.534 C07D333/64 C07D405/04 C07D491/22 C07D233/90.A C07D305/14 C07J1/00 C07D498/18 C07D295/088 C07D471/04.105.C C07D475/08 C07D519/04 C07D243/24		
F-TERM分类号	4B064/AG27 4B064/CA19 4B064/CC24 4B065/AA90X 4B065/AC14 4B065/CA44 4C048/TT08 4C048/UU01 4C048/XX01 4C050/AA01 4C050/AA07 4C050/BB04 4C050/BB05 4C050/CC07 4C050/CC08 4C050/DD02 4C050/EE02 4C050/EE03 4C050/FF01 4C050/FF02 4C050/GG02 4C050/GG03 4C050/HH01 4C057/BB02 4C057/BB05 4C057/DD01 4C057/JJ50 4C057/LL12 4C057/LL19 4C063/AA01 4C063/BB01 4C063/CC81 4C063/DD03 4C063/EE01 4C065/AA05 4C065/BB06 4C065/CC09 4C065/DD03 4C065/EE02 4C065/HH01 4C065/JJ07 4C065/KK09 4C065/LL01 4C065/PP01 4C072/AA03 4C072/BB03 4C072/CC01 4C072/CC12 4C072/DD07 4C072/EE09 4C072/FF15 4C072/GG07 4C072/HH01 4C072/QQ00 4C072/UU01 4C076/AA11 4C076/AA16 4C076/BB11 4C076/CC27 4C076/CC29 4C084/AA13 4C084/MA02 4C084/MA16 4C084/MA66 4C084/NA05 4C084/NA14 4C084/ZB26 4C084/ZB27 4C085/AA14 4C085/DD62 4C085/EE01 4C085/EE03 4C085/GG01 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BA02 4C086/BC07 4C086/BC21 4C086/BC38 4C086/BC56 4C086/BC60 4C086/CB05 4C086/CB09 4C086/CB21 4C086/CB22 4C086/DA09 4C086/DA25 4C086/EA10 4C086/EA17 4C086/GA02 4C086/GA04 4C086/GA07 4C086/GA12 4C086/MA02 4C086/MA04 4C086/MA07 4C086/MA16 4C086/MA66 4C086/NA05 4C086/NA14 4C086/ZB26 4C086/ZB27 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/BC83 4C087/CA12 4C087/MA02 4C087/MA16 4C087/MA66 4C087/NA14 4C087/ZB26 4C087/ZB27 4C091		

	/AA01 4C091/BB03 4C091/BB04 4C091/BB07 4C091/CC01 4C091/DD01 4C091/EE04 4C091/FF01 4C091/GG01 4C091/HH01 4C091/JJ01 4C091/KK01 4C091/LL01 4C091/MM03 4C091/NN01 4C091/PA09 4C091/QQ01 4C206/AA01 4C206/AA02 4C206/JA13 4C206/JA19 4C206/MA02 4C206/MA04 4C206/MA11 4C206/MA28 4C206/MA36 4C206/MA86 4C206/NA05 4C206/NA14 4C206/ZB26 4C206/ZB27 4H045/AA10 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/FA74
代理人(译)	小野 诚 金山 贤教 安藤健二 市川英彦 青木孝弘 五味渊拓哉 近藤俊 饭野洋一 市川雄介 森山正博
优先权	62/039081 2014-08-19 US 62/171319 2015-06-05 US
外部链接	Espacenet

摘要(译)

本发明包括与人或食蟹猴LAG3特异性结合的抗体及其抗原结合片段和其免疫球蛋白链，以及编码该多核苷酸的多核苷酸，以及包含该抗体或片段的注射装置。 包含此类抗体和片段的疫苗，以及包含所述抗体和片段的组合物（包括例如抗PD-1抗体）也包括在本发明中。 还提供了使用这种组合物治疗或预防癌症或传染病的方法。 同样，用于重组表达所述抗体和片段的方法也是本发明的一部分。 [选型图]图1

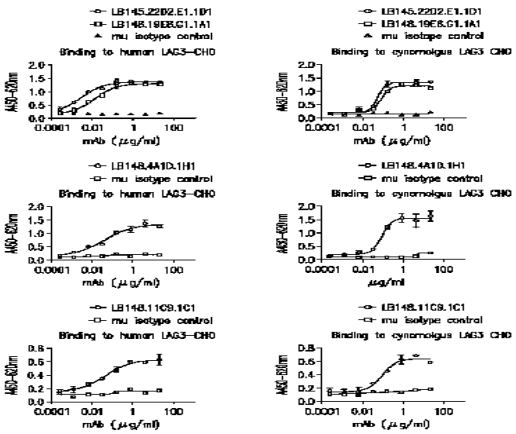


FIG.1