

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】平成30年12月13日 (2018.12.13)

【公表番号】特表2017-538441 (P2017-538441A)

【公表日】平成29年12月28日 (2017.12.28)

【年通号数】公開・登録公報2017-050

【出願番号】特願2017-540960 (P2017-540960)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 38/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 31/00

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/46

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/08

G 0 1 N 33/53 D

【手続補正書】

【提出日】平成30年10月29日 (2018.10.29)

【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】

T I M - 3 に結合可能であり、所望により単離されており、アミノ酸配列 i ) ~ v i )

:

## 【化 1】

i) LC-CDR1:	SGSSSNIGNNYVS	(配列番号:10);
ii) LC-CDR2:	GNNWRPS	(配列番号:11);
iii) LC-CDR3:	EAWDYYVAAGY	(配列番号:12),
	DSWDSADASGV	(配列番号:13),
	DSWDYDYAAGV	(配列番号:14),
	DSWDSYLAAGV	(配列番号:15),
	ESWDYDYASGV	(配列番号:16),
	DSWDSSDSSGV	(配列番号:17),
	EAWDSAYAAGS	(配列番号:18),
	DSWDAALSAGV	(配列番号:19), または
	ESWDAAAAAGY	(配列番号:20);
iv) HC-CDR1:	GYYS	(配列番号:61), または
	GGSFSGYYWS	(配列番号:30);
v) HC-CDR2:	EINHSGSTNYNPSLKS	(配列番号:31);
vi) HC-CDR3:	GYVAGSDA	(配列番号:32),
	GYVAGFDD	(配列番号:33),
	GYVAGFDS	(配列番号:34),
	GYVAGYDY	(配列番号:35),
	GYVAGSDA	(配列番号:36),
	GYVAGFDS	(配列番号:37),
	GYVAGDDY	(配列番号:38),
	GYVAGYDY	(配列番号:39), または
	GYVAGSDA	(配列番号:40).

を有する抗体または抗原結合性断片。

## 【請求項 2】

( i ) 以下の C D R :

## 【化 2】

LC-CDR1:	SGSSSNIGNNYVS	(配列番号:10)
LC-CDR2:	GNNWRPS	(配列番号:11)
LC-CDR3:	EAWDYYVAAGY	(配列番号:12)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域 ; 及び、  
以下の C D R

## 【化 3】

HC-CDR1:	GYYSWS	(配列番号:61), または
	GGSFSGYYWS	(配列番号:30)
HC-CDR2:	EINHSGSTNYPNPSLKS	(配列番号:31)
HC-CDR3:	GYVAGSDA	(配列番号:32)

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域 ; あるいは、

( i i ) 以下の C D R :

## 【化 4】

LC-CDR1:	SGSSSNIGNNYVS	(配列番号:10)
LC-CDR2:	GNNWRPS	(配列番号:11)
LC-CDR3:	DSWDSADASGV	(配列番号:13)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域 ; 及び、

以下の C D R

## 【化 5】

HC-CDR1:	GYYSWS	(配列番号:61), または
	GGSFSGYYWS	(配列番号:30)
HC-CDR2:	EINHSGSTNYPNPSLKS	(配列番号:31)
HC-CDR3:	GYVAGFDD	(配列番号:33)

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域 ; あるいは、

( i i i ) 以下の C D R :

## 【化 6】

LC-CDR1:	SGSSSNIGNNYVS	(配列番号:10)
LC-CDR2:	GNNWRPS	(配列番号:11)
LC-CDR3:	DSWDYDYAAGV	(配列番号:14)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域 ; 及び、

以下の C D R

## 【化 7】

HC-CDR1:	GYYSWS	(配列番号:61), または
	GGSFSGYYWS	(配列番号:30)
HC-CDR2:	EINHSGSTNYPNPSLKS	(配列番号:31)
HC-CDR3:	GYVAGFDS	(配列番号:34)

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域 ; あるいは、

( i V ) 以下の C D R :

## 【化 8】

LC-CDR1: SGSSSNIGNNYVS (配列番号:10)

LC-CDR2: GNNWRPS (配列番号:11)

LC-CDR3: DSWDSYLAAGV (配列番号:15)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域 ; 及び、  
以下の C D R

## 【化 9】

HC-CDR1: GYYWS (配列番号:61), または

GGSFSGYYWS (配列番号:30)

HC-CDR2: EINHSGSTNYNPSLKS (配列番号:31)

HC-CDR3: GYVAGYDY (配列番号:35);

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域 ; あるいは、  
( v ) 以下の C D R :

## 【化 10】

LC-CDR1: SGSSSNIGNNYVS (配列番号:10)

LC-CDR2: GNNWRPS (配列番号:11)

LC-CDR3: ESWDYDYASGV (配列番号:16)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域 ; 及び、  
以下の C D R

## 【化 11】

HC-CDR1: GYYWS (配列番号:61), または

GGSFSGYYWS (配列番号:30)

HC-CDR2: EINHSGSTNYNPSLKS (配列番号:31)

HC-CDR3: GYVAGSDA (配列番号:36)

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域 ; あるいは、  
( v i ) 以下の C D R :

## 【化 12】

LC-CDR1: SGSSSNIGNNYVS (配列番号:10)

LC-CDR2: GNNWRPS (配列番号:11)

LC-CDR3: DSWDSSDSSGV (配列番号:17)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域 ; 及び、  
以下の C D R

## 【化 1 3】

HC-CDR1:	GYYSWS	(配列番号:61), または
	GGSFSGYYWS	(配列番号:30)
HC-CDR2:	EINHSGSTNYNPSLKS	(配列番号:31)
HC-CDR3:	GYVAGFDS	(配列番号:37)

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域 ; あるいは、

( v i i ) 以下の C D R :

## 【化 1 4】

LC-CDR1:	SGSSSNIGNNYVS	(配列番号:10)
LC-CDR2:	GNNWRPS	(配列番号:11)
LC-CDR3:	EAWDSAYAAGS	(配列番号:18)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域 ; 及び、

以下の C D R

## 【化 1 5】

HC-CDR1:	GYYSWS	(配列番号:61), または
	GGSFSGYYWS	(配列番号:30)
HC-CDR2:	EINHSGSTNYNPSLKS	(配列番号:31)
HC-CDR3:	GYVAGDDY	(配列番号:38)

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域 ; あるいは、

( v i i i ) 以下の C D R :

## 【化 1 6】

LC-CDR1:	SGSSSNIGNNYVS	(配列番号:10)
LC-CDR2:	GNNWRPS	(配列番号:11)
LC-CDR3:	DSWDAALSAGV	(配列番号:19)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域 ; 及び、

以下の C D R

## 【化 1 7】

HC-CDR1:	GYYSWS	(配列番号:61), または
	GGSFSGYYWS	(配列番号:30)
HC-CDR2:	EINHSGSTNYNPSLKS	(配列番号:31)
HC-CDR3:	GYVAGYDY	(配列番号:39)

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域 ; あるいは、

( i x ) 以下の C D R :

## 【化 1 8】

LC-CDR1: SGSSSNIGNNYVS (配列番号:10)  
 LC-CDR2: GNNWRPS (配列番号:11)  
 LC-CDR3: ESWDAAAAAGY (配列番号:20)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域；及び、  
以下の C D R

## 【化 1 9】

HC-CDR1: GYYWS (配列番号:61), または  
 GGSFSGYYWS (配列番号:30)  
 HC-CDR2: EINHSGSTNYNPSLKS (配列番号:31)  
 HC-CDR3: GYVAGSDA (配列番号:40).

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域；  
 を有する、請求項 1 の抗体または抗原結合性断片。

## 【請求項 3】

細胞が細胞傷害性である、請求項 1 または請求項 2 の抗体または抗原結合性断片。

## 【請求項 4】

細胞が、T 細胞消耗または T 細胞アネルギーを示す T 細胞において、T 細胞機能を回復させるために有効である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

## 【請求項 5】

重鎖可変領域配列及び軽鎖可変領域配列を含み、ここにおいて、  
重鎖可変領域配列は配列番号 21 - 29 (図 2) のいずれか 1 つの重鎖可変領域配列と  
少なくとも 85 % 配列同一性を有し、そして、  
軽鎖可変領域配列は配列番号 1 - 9 (図 1) のいずれか 1 つの軽鎖可変領域配列と少な  
くとも 85 % 配列同一性を有する、  
 請求項 1 ~ 4 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

## 【請求項 6】

TIM - 3 に結合可能であり、( i ) 請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の抗原結合性断片、および ( i i ) TIM - 3 以外のターゲットタンパク質に結合可能な抗原結合性ドメインを含む、二重特異性抗体または二重特異性抗原結合性断片である、所望により単離された、抗体または抗原結合性断片。

## 【請求項 7】

TIM - 3 以外のターゲットタンパク質に結合可能である抗原結合性ドメインが、CD 3 または CD 3 ポリペプチドに結合可能である、請求項 6 の抗体または抗原結合性断片。

## 【請求項 8】

TIM - 3 に結合した、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の、抗体または抗原結合性断片を含む、所望により単離された、*in vitro* 複合体。

## 【請求項 9】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片、および少なくとも 1 つの薬学的に許容されうるキャリアーを含む、組成物。

## 【請求項 10】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片をコードする、単離核酸。

## 【請求項 11】

請求項 10 のいずれか 1 つの核酸を含むベクター。

## 【請求項 12】

請求項 11 のベクターを含む宿主細胞。

## 【請求項 13】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片を作製するための方法であって、抗体または抗原結合性断片をコードするベクターを発現するために適切な条件下で、請求項 12 の宿主細胞を培養し、そして抗体または抗原結合性断片を回収する工程を含む、前記方法。

## 【請求項 14】

癌、T細胞機能不全障害または感染症疾患の治療において使用するための、請求項 9 に記載の組成物。

## 【請求項 15】

癌、T細胞機能不全障害または感染症疾患 T細胞機能不全障害の治療において使用するための薬剤製造における、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片の使用。

## 【請求項 16】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片を、TIM-3を発現する細胞に投与する工程を含む、TIM-3を発現する細胞を死滅させる、in vitroの方法。

## 【請求項 17】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片を、機能不全 T細胞に投与する工程を含む、T細胞機能を増進させる、in vitroの方法。

## 【請求項 18】

TIM-3を含有するかまたは含有すると推測される試料を、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片と接触させ、そして抗体または抗原結合性断片およびTIM-3の複合体の形成を検出する工程を含む方法。

## 【請求項 19】

被験体における疾患または状態を診断する方法であって、in vitroで、被験体由来の試料を、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片と接触させ、そして抗体または抗原結合性断片およびTIM-3の複合体の形成を検出する工程を含む、前記方法。

## 【請求項 20】

TIM-3シグナル伝達の調節因子での治療のため、被験体を選択するかまたは層別化する方法であって、in vitroで、被験体由来の試料を、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片と接触させ、そして抗体または抗原結合性断片およびTIM-3の複合体の形成を検出する工程を含む、前記方法。

## 【請求項 21】

in vitroでTIM-3を検出するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片の使用。

## 【請求項 22】

in vitro診断剤としての、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片の使用。

## 【請求項 23】

T細胞を、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片と、in vitroまたはex vivoで接触させる、T細胞集団を拡大するための方法。

## 【請求項 24】

T細胞機能不全障害、癌または感染症疾患を有する被験体の治療であって、T細胞集団を拡大させるように、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片の存在下で、被験体由来の血液試料から得たT細胞を培養し、拡大されたT細胞を収集し、そして治療の必要がある被験体に、拡大されたT細胞を投与する工程を含む、治療方法において使用するための薬剤製造における、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片の使用。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0238

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0238】

結果を図7に示す。抗TIM-3クローン2C7-抗CD3二重特異性抗体は、中程度から高濃度で、AML幹細胞をex vivoで死滅させる能力を示した。

非限定的に、本発明は以下の態様を含む。

[態様1]

TIM-3に結合可能であり、所望により単離されており、アミノ酸配列(i)~(vi)

:

【化1】

- |               |  |                |
|---------------|--|----------------|
| i) LC-CDR1:   | SGSSSNIGNNYVS  | (配列番号 10)      |
| ii) LC-CDR2:  | GNNWRPS  | (配列番号 11)      |
| iii) LC-CDR3: | X <sub>1</sub> X <sub>2</sub> WDX <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> X <sub>6</sub> X <sub>7</sub> GX <sub>8</sub> | (配列番号 41)      |
| iv) HC-CDR1:  | GYYSWS   | (配列番号 61), または |
|               | GGSFSGYYWS   | (配列番号 30)      |
| v) HC-CDR2:   | EINHSGSTNYPNPSLKS  | (配列番号 31)      |
| vi) HC-CDR3:  | GYZ <sub>1</sub> AGZ <sub>2</sub> DZ <sub>3</sub>  | (配列番号 42)      |

を有する抗体または抗原結合性断片、あるいは配列(i)~(vi)の1またはそれより多くにおいて、1または2または3アミノ酸が別のアミノ酸で置換されているその変異体であって、式中、X<sub>1</sub> = EまたはD、X<sub>2</sub> = AまたはS、X<sub>3</sub> = Y、SまたはA、X<sub>4</sub> = Y、A、DまたはS、X<sub>5</sub> = V、D、Y、LまたはA、X<sub>6</sub> = AまたはS、X<sub>7</sub> = AまたはS、X<sub>8</sub> = Y、VまたはSおよびZ<sub>1</sub> = VまたはY、Z<sub>2</sub> = S、F、YまたはD、Z<sub>3</sub> = A、D、SまたはYである、前記抗体または抗原結合性断片。

[態様2]

LC-CDR3が、EAWDY YVAAGY (配列番号 12)、DSWDSADASGV (配列番号 13)、DSWDYDYAAGV (配列番号 14)、DSWDSYLAAGV (配列番号 15)、ESWDYDYASGV (配列番号 16)、DSWDS S D S S G V (配列番号 17)、EAWDSAYAAAGS (配列番号 18) DSWDAAL S A G V (配列番号 19)またはESWDA A A A A G Y (配列番号 20)の1つである、態様1の抗体または抗原結合性断片。

[態様3]

HC-CDR3が、GYVAGSDA (配列番号 32)、GYVAGFDD (配列番号 33)、GYVAGFDS (配列番号 34)、GYVAGYDY (配列番号 35)、GYVAGSDA (配列番号 36)、GYVAGFDS (配列番号 37)、GYVAGDDY (配列番号 38)、GYVAGYDY (配列番号 39)、またはGYVAGSDA (配列番号 40)の1つである、態様1または2の抗体または抗原結合性断片。

[態様4]

以下のCDR:



## 【化 2】

LC-CDR1: SGSSSNIGNNYVS (配列番号 10)

LC-CDR2: GNNWRPS (配列番号 11)

LC-CDR3: EAWDYYYAAGY (配列番号 12)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 3 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 5 ]

以下の C D R :

## 【化 3】

LC-CDR1: SGSSSNIGNNYVS (配列番号 10)

LC-CDR2: GNNWRPS (配列番号 11)

LC-CDR3: DSWDSADASGV (配列番号 13)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 3 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 6 ]

以下の C D R :

## 【化 4】

LC-CDR1: SGSSSNIGNNYVS (配列番号 10)

LC-CDR2: GNNWRPS (配列番号 11)

LC-CDR3: DSWDYDYAAGV (配列番号 14)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 3 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 7 ]

以下の C D R :

## 【化 5】

LC-CDR1: SGSSSNIGNNYVS (配列番号 10)

LC-CDR2: GNNWRPS (配列番号 11)

LC-CDR3: DSWDSYLAAGV (配列番号 15)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 3 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 8 ]

以下の C D R :

## 【化 6】

LC-CDR1: SGSSSNIGNNYVS (配列番号 10)

LC-CDR2: GNNWRPS (配列番号 11)

LC-CDR3: ESWDYDYASGV (配列番号 16)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 3 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態 様 9 ]

以下の C D R :

## 【 化 7 】

LC-CDR1:	SGSSSNIGNNYVS	(配列番号 10)
LC-CDR2:	GNNWRPS	(配列番号 11)
LC-CDR3:	DSWDSSDSSGV	(配列番号 17)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 3 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態 様 1 0 ]

以下の C D R :

## 【 化 8 】

LC-CDR1:	SGSSSNIGNNYV	(配列番号 10)
LC-CDR2:	GNNWRPS	(配列番号 11)
LC-CDR3:	EAWDSAYAAGS	(配列番号 18)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 3 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態 様 1 1 ]

以下の C D R :

## 【 化 9 】

LC-CDR1:	SGSSSNIGNNYVS	(配列番号 10)
LC-CDR2:	GNNWRPS	(配列番号 11)
LC-CDR3:	DSWDAALSAGV	(配列番号 19)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 3 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態 様 1 2 ]

以下の C D R :

## 【 化 1 0 】

LC-CDR1:	SGSSSNIGNNYVS	(配列番号 10)
LC-CDR2:	GNNWRPS	(配列番号 11)
LC-CDR3:	ESWDAAAAAGY	(配列番号 20)

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 3 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態 様 1 3 ]

以下の C D R :

## 【化 1 1】

HC-CDR1:	GYYSWS	(配列番号 61), または
	GGSFSGYYWS	(配列番号 30)
HC-CDR2:	EINHSGSTNYNPSLKS	(配列番号 31)
HC-CDR3:	GYVAGSDA	(配列番号 32)

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 1 2 の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 1 4 ]

以下の C D R :

## 【化 1 2】

HC-CDR1:	GYYSWS	(配列番号 61), または
	GGSFSGYYWS	(配列番号 30)
HC-CDR2:	EINHSGSTNYNPSLKS	(配列番号 31)
HC-CDR3:	GYVAGFDD	(配列番号 33)

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 1 2 の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 1 5 ]

以下の C D R :

## 【化 1 3】

HC-CDR1:	GYYSWS	(配列番号 61), または
	GGSFSGYYWS	(配列番号 30)
HC-CDR2:	EINHSGSTNYNPSLKS	(配列番号 31)
HC-CDR3:	GYVAGFDS	(配列番号 34)

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 1 2 の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 1 6 ]

以下の C D R :

## 【化 1 4】

HC-CDR1:	GYYSWS	(配列番号 61), または
	GGSFSGYYWS	(配列番号 30)
HC-CDR2:	EINHSGSTNYNPSLKS	(配列番号 31)
HC-CDR3:	GYVAGYDY	(配列番号 35)

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 1 2 の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 1 7 ]

以下の C D R :

## 【化 1 5】

HC-CDR1:	GYYSWS	(配列番号 61), または
	GGSFSGYYWS	(配列番号 30)
HC-CDR2:	EINHSGSTNYNPSLKS	(配列番号 31)
HC-CDR3:	GYVAGSDA	(配列番号 36)

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 1 2 の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 1 8 ]

以下の C D R :

## 【化 1 6】

HC-CDR1:	GYYSWS	(配列番号 61), または
	GGSFSGYYWS	(配列番号 30)
HC-CDR2:	EINHSGSTNYNPSLKS	(配列番号 31)
HC-CDR3:	GYVAGFDS	(配列番号 37)

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 1 2 の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 1 9 ]

以下の C D R :

## 【化 1 7】

HC-CDR1:	GYYSWS	(配列番号 61), または
	GGSFSGYYWS	(配列番号 30)
HC-CDR2:	EINHSGSTNYNPSLKS	(配列番号 31)
HC-CDR3:	GYVAGDDY	(配列番号 38)

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 1 2 の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 2 0 ]

以下の C D R :

## 【化 1 8】

HC-CDR1:	GYYSWS	(配列番号 61), または
	GGSFSGYYWS	(配列番号 30)
HC-CDR2:	EINHSGSTNYNPSLKS	(配列番号 31)
HC-CDR3:	GYVAGYDY	(配列番号 39)

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 1 2 の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 2 1 ]

以下の C D R :

## 【化 19】

HC-CDR1: GYYWS (配列番号 61), または  
 GGSFSGYYWS (配列番号 30)  
 HC-CDR2: EINHSGSTNYPNPSLKS (配列番号 31)  
 HC-CDR3: GYVAGSDA (配列番号 40)

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 12 の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 22 ]

細胞が細胞傷害性である、態様 1 ~ 21 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 23 ]

細胞が、T 細胞消耗または T 細胞アネルギーを示す T 細胞において、T 細胞機能を回復させるために有効である、態様 1 ~ 22 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 24 ]

TIM-3 に結合した、態様 1 ~ 23 のいずれか一項記載の、抗体または抗原結合性断片を含む、所望により単離された、*in vitro* 複合体。

## [ 態様 25 ]

以下の CDR :

## 【化 20】

LC-CDR1: SGSSSNIGNNYVS (配列番号 10)  
 LC-CDR2: GNNWRPS (配列番号 11)  
 LC-CDR3:  $X_1X_2WDX_3X_4X_5X_6X_7GX_8$  (配列番号 41)

を含み、式中、 $X_1 = E$  または  $D$ 、 $X_2 = A$  または  $S$ 、 $X_3 = Y$ 、 $S$  または  $A$ 、 $X_4 = Y$ 、 $A$ 、 $D$  または  $S$ 、 $X_5 = V$ 、 $D$ 、 $Y$ 、 $L$  または  $A$ 、 $X_6 = A$  または  $S$ 、 $X_7 = A$  または  $S$ 、 $X_8 = Y$ 、 $V$  または  $S$  である、単離軽鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態様 26 ]

LC-CDR3 が、EAWDY YVAAGY (配列番号 12)、DSWDSADASGV (配列番号 13)、DSWDYDYAAGV (配列番号 14)、DSWDSYLAAGV (配列番号 15)、ESWDYDYASGV (配列番号 16)、DSWDS SSDSSGV (配列番号 17)、EAWDSAYAAGS (配列番号 18)、DSWDAALSAAGV (配列番号 19) または ESWDA A A A A G Y (配列番号 20) の 1 つである、態様 25 の単離軽鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態様 27 ]

以下の CDR :

## 【化 21】

HC-CDR1: GYYWS (配列番号 61), または  
 GGSFSGYYWS (配列番号 30)  
 HC-CDR2: EINHSGSTNYPNPSLKS (配列番号 31)  
 HC-CDR3:  $GYZ_1AGZ_2DZ_3$  (配列番号 42)

を含み、式中、 $Z_1 = V$  または  $Y$ 、 $Z_2 = S$ 、 $F$ 、 $Y$ 、 $D$ 、 $Z_3 = A$ 、 $D$ 、 $S$ 、 $Y$  である、単離重鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態様 28 ]

HC-CDR3 が、GYVAGSDA (配列番号 32)、GYVAGFDD (配列番号

33)、GYVAGFDS (配列番号34)、GYVAGYDY (配列番号35)、GYVAGSDA (配列番号36)、GYVAGFDS (配列番号37)、GYVAGDDY (配列番号38)、GYVAGYDY (配列番号39)、またはGYVAGSDA (配列番号40)の1つである、態様27の単離重鎖可変領域ポリペプチド。

[ 態様29 ]

態様27または28記載の重鎖可変領域ポリペプチドと組み合わせられた、態様25または26の単離軽鎖可変領域ポリペプチド。

[ 態様30 ]

TIM-3に結合可能であり、重鎖および軽鎖可変領域配列を含む抗体または抗原結合性断片であって：

重鎖が：それぞれ、GYYSWS (配列番号61)またはGGSFSGYYWS (配列番号30)、EINHSGSTNYNPSSLKS (配列番号31)、GYZ<sub>1</sub>AGZ<sub>2</sub>DZ<sub>3</sub> (配列番号42)に少なくとも85%の全体の配列同一性を有する、HC-CDR1、HC-CDR2、HC-CDR3を含み、式中、Z<sub>1</sub> = VまたはY、Z<sub>2</sub> = S、F、Y、D、Z<sub>3</sub> = A、D、S、Yであり、そして

軽鎖が：それぞれ、SGSSSNIGNNYVS (配列番号10)、GNNWRPS (配列番号11)、X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>WDX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>GX<sub>8</sub> (配列番号41)に少なくとも85%の全体の配列同一性を有する、LC-CDR1、LC-CDR2、LC-CDR3を含み、式中、X<sub>1</sub> = EまたはD、X<sub>2</sub> = AまたはS、X<sub>3</sub> = Y、SまたはA、X<sub>4</sub> = Y、A、DまたはS、X<sub>5</sub> = V、D、Y、LまたはA、X<sub>6</sub> = AまたはS、X<sub>7</sub> = AまたはS、X<sub>8</sub> = Y、VまたはSである、前記抗体または抗原結合性断片。

[ 態様31 ]

TIM-3に結合可能であり、所望により単離され、重鎖および軽鎖可変領域配列を含む抗体または抗原結合性断片であって：

重鎖配列が、配列番号21～29 (図2)の1つの重鎖配列に少なくとも85%の配列同一性を有し、そして

軽鎖配列が、配列番号1～9 (図1)の1つの軽鎖配列に少なくとも85%の配列同一性を有する

前記抗体または抗原結合性断片。

[ 態様32 ]

TIM-3に結合可能であり、(i)態様1～31のいずれか一項に記載の抗原結合性断片またはポリペプチド、および(ii)TIM-3以外のターゲットタンパク質に結合可能な抗原結合性ドメインを含む、二重特異性抗体または二重特異性抗原結合性断片である、所望により単離された、抗体または抗原結合性断片。

[ 態様33 ]

TIM-3以外のターゲットタンパク質に結合可能である抗原結合性ドメインが、CD3またはCD3ポリペプチドに結合可能である、態様32の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様34 ]

態様1～33のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片またはポリペプチド、および少なくとも1つの薬学的に許容されうるキャリアーを含む、組成物。

[ 態様35 ]

態様1～33のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片またはポリペプチドをコードする、単離核酸。

[ 態様36 ]

態様35のいずれか1つの核酸を含むベクター。

[ 態様37 ]

態様36のベクターを含む宿主細胞。

[ 態様38 ]

態様1～33のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片またはポリペプチドを作製するための方法であって、抗体または抗原結合性断片またはポリペプチドをコードするベク

ターを発現するために適切な条件下で、態様 37 の宿主細胞を培養し、そして抗体または抗原結合性断片またはポリペプチドを回収する工程を含む、前記方法。

[ 態様 39 ]

療法または医学的治療法において使用するための、態様 1 ~ 33 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチド。

[ 態様 40 ]

癌または T 細胞機能不全障害の治療において使用するための、態様 1 ~ 33 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチド。

[ 態様 41 ]

癌の治療において使用するための、態様 1 ~ 33 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチド。

[ 態様 42 ]

感染性疾患の治療において使用するための、態様 1 ~ 33 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチド。

[ 態様 43 ]

癌または T 細胞機能不全障害の治療において使用するための薬剤製造における、態様 1 ~ 33 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチドの使用。

[ 態様 44 ]

癌の治療において使用するための薬剤製造における、態様 1 ~ 33 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチドの使用。

[ 態様 45 ]

感染性疾患の治療において使用するための薬剤製造における、態様 1 ~ 33 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチドの使用。

[ 態様 46 ]

態様 1 ~ 33 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチドを、TIM-3 を発現する細胞に投与する工程を含む、TIM-3 を発現する細胞を死滅させる、*in vitro* または *in vivo* の方法。

[ 態様 47 ]

態様 1 ~ 33 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチドを、機能不全 T 細胞に投与する工程を含む、T 細胞機能を増進させる、*in vitro* または *in vivo* の方法。

[ 態様 48 ]

癌または T 細胞機能不全障害を患う患者に、態様 1 ~ 33 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチドを投与する工程を含む、癌または T 細胞機能不全障害を治療する方法。

[ 態様 49 ]

癌を患う患者に、態様 1 ~ 33 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチドを投与する工程を含む、癌を治療する方法。

[ 態様 50 ]

感染性疾患を患う患者に、態様 1 ~ 33 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチドを投与する工程を含む、感染性疾患を治療する方法。

[ 態様 51 ]

TIM-3 を含有するかまたは含有すると推測される試料を、態様 1 ~ 33 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片と接触させ、そして抗体または抗原結合性断片および TIM-3 の複合体の形成を検出する工程を含む方法。

[ 態様 52 ]

被験体における疾患または状態を診断する方法であって、*in vitro* で、被験体由来の試料を、態様 1 ~ 33 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片と接触させ、そして抗体または抗原結合性断片および TIM-3 の複合体の形成を検出する工程を含む、前記方法。

## [ 態様 5 3 ]

TIM-3シグナル伝達の調節因子での治療のため、被験体を選択するかまたは層別化する方法であって、*in vitro*で、被験体由来の試料を、態様1～33のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片と接触させ、そして抗体または抗原結合性断片およびTIM-3の複合体の形成を検出する工程を含む、前記方法。

## [ 態様 5 4 ]

*in vitro*でTIM-3を検出するための、態様1～33のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片の使用。

## [ 態様 5 5 ]

*in vitro*診断剤としての、態様1～33のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片の使用。

## [ 態様 5 6 ]

T細胞を、態様1～33のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチドと、*in vitro*または*ex vivo*で接触させる、T細胞集団を拡大するための方法。

## [ 態様 5 7 ]

T細胞機能不全障害を有する被験体の治療法であって、T細胞集団を拡大させるように、態様1～33のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチドの存在下で、被験体由来の血液試料から得たT細胞を培養し、拡大されたT細胞を収集し、そして治療の必要がある被験体に、拡大されたT細胞を投与する工程を含む、前記方法。