

【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3月8日(2018.3.8)

【公表番号】特表2017-511687(P2017-511687A)

【公表日】平成29年4月27日(2017.4.27)

【年通号数】公開・登録公報2017-017

【出願番号】特願2016-549254(P2016-549254)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(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)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	16/18	
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	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 K	39/395	U
G 0 1 N	33/53	D

【手続補正書】

【提出日】平成30年1月29日(2018.1.29)

【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】

(a) 配列番号9から選択されるV H C D R 1 アミノ酸配列；配列番号10のV H C D

R 2 アミノ酸配列；および配列番号 5 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (V H)；および配列番号 1 2 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 1 3 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 1 4 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (V L)；

(b) 配列番号 3 から選択される V H C D R 1 アミノ酸配列；配列番号 4 の V H C D R 2 アミノ酸配列；および配列番号 5 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ；および配列番号 6 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 7 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 8 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L ；

(c) 配列番号 9 から選択される V H C D R 1 アミノ酸配列；配列番号 2 5 の V H C D R 2 アミノ酸配列；および配列番号 5 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ；および配列番号 1 2 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 1 3 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 1 4 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L ；

(d) 配列番号 3 から選択される V H C D R 1 アミノ酸配列；配列番号 2 4 の V H C D R 2 アミノ酸配列；および配列番号 5 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ；および配列番号 6 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 7 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 8 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L ；

(e) 配列番号 9 から選択される V H C D R 1 アミノ酸配列；配列番号 3 1 の V H C D R 2 アミノ酸配列；および配列番号 5 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ；および配列番号 1 2 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 1 3 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 1 4 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L ；または

(f) 配列番号 3 から選択される V H C D R 1 アミノ酸配列；配列番号 3 0 の V H C D R 2 アミノ酸配列；および配列番号 5 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ；および配列番号 6 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 7 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 8 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L

を含む、ヒト T 細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメイン 3 (T I M - 3) と結合できる単離抗体分子。

【請求項 2】

ヒト化抗体分子および／または单一特異性抗体分子または二重特異性抗体分子である、請求項 1 に記載の抗体分子。

【請求項 3】

T I M - 3 に対する第一結合特異性および P D - 1 、 L A G - 3 、 C E A C A M - 1 、 C E A C A M - 5 、 P D - L 1 または P D - L 2 に対する第二結合特異性を有する、および／または抗体の抗原結合フラグメント、例えば、半抗体または半抗体の抗原結合フラグメントを含む、請求項 1 または 2 に記載の抗体分子。

【請求項 4】

F a b 、 F (a b ') ₂ 、 F v または一本鎖 F v フラグメント (s c F v) であるか、または、 I g G 1 、 I g G 2 、 I g G 3 および I g G 4 から選択された重鎖定常領域および／またはカッパまたはラムダの軽鎖定常領域から選択された軽鎖定常領域を含む、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 5】

配列番号 1 、 1 6 、 2 6 、 3 2 、 3 6 、 4 4 、 4 8 、 5 2 、 6 0 、 6 8 、 7 2 、 7 6 、 8 0 、 8 4 、 9 2 または 1 0 0 のアミノ酸配列または配列番号 1 、 1 6 、 2 6 、 3 2 、 3 6 、 4 4 、 4 8 、 5 2 、 6 0 、 6 8 、 7 2 、 7 6 、 8 0 、 8 4 、 9 2 または 1 0 0 のいずれかと少なくとも 8 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および／または配列番号 2 、 2 0 、 4 0 、 5 6 、 6 4 、 8 8 、 9 6 または 1 0 4 のアミノ酸配列または配列番号 2 、 2 0 、 4 0 、 5 6 、 6 4 、 8 8 、 9 6 または 1 0 4 のいずれかと少なくとも 8 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 6】

配列番号 1 、 配列番号 1 6 、 配列番号 2 6 、 配列番号 3 2 、 配列番号 3 6 、 配列番号 4

4、配列番号48、配列番号52、配列番号60、配列番号68、配列番号72、配列番号76、配列番号80、配列番号84、配列番号92または配列番号100から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および/または配列番号2、配列番号20、配列番号40、配列番号56、配列番号64、配列番号88、配列番号96または配列番号104から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項1～5のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項7】

配列番号18、配列番号121、配列番号28、配列番号34、配列番号38、配列番号116、配列番号46、配列番号50、配列番号54、配列番号62、配列番号70、配列番号74、配列番号78、配列番号82、配列番号86、配列番号94または配列番号102から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖；および/または配列番号22、配列番号42、配列番号58、配列番号66、配列番号90、配列番号98または配列番号106から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項1～6のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項8】

- (a) 配列番号1のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号2のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
- (b) 配列番号16のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
- (c) 配列番号26のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
- (d) 配列番号32のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
- (e) 配列番号36のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号40のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
- (f) 配列番号44のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号40のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
- (g) 配列番号48のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号40のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
- (h) 配列番号36のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
- (i) 配列番号16のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号40のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
- (j) 配列番号52のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号56のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
- (k) 配列番号60のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号56のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
- (l) 配列番号52のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号64のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
- (m) 配列番号60のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号64のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
- (n) 配列番号68のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号64のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
- (o) 配列番号72のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号64のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
- (p) 配列番号76のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号56のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
- (q) 配列番号80のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号56のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
- (r) 配列番号68のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号56のアミノ

酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

(s) 配列番号72のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号56のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

(t) 配列番号76のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号64のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

(u) 配列番号80のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号64のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

(v) 配列番号84のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号88のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

(w) 配列番号92のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号96のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；または

(x) 配列番号100のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号104のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン

を含む、請求項1～5のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項9】

(a) 配列番号18のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号22のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(b) 配列番号28のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号22のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(c) 配列番号34のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号22のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(d) 配列番号38のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号42のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(e) 配列番号46のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号42のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(f) 配列番号50のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号42のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(g) 配列番号116のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号22のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(h) 配列番号121のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号42のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(i) 配列番号54のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号58のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(j) 配列番号62のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号58のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(k) 配列番号54のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号66のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(l) 配列番号62のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号66のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(m) 配列番号70のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号66のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(n) 配列番号74のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号66のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(o) 配列番号78のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号58のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(p) 配列番号82のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号58のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(q) 配列番号70のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号58のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(r) 配列番号74のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号58のアミノ酸配列を含む

軽鎖；

(s) 配列番号 78 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 66 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(t) 配列番号 82 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 66 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(u) 配列番号 86 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 90 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

(v) 配列番号 94 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 98 のアミノ酸配列を含む軽鎖；または

(w) 配列番号 102 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 106 のアミノ酸配列を含む軽鎖

を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 10】

(a) EU番号付けによる 228 位または配列番号 108 または 110 の 108 位に変異を有するヒト IgG4 重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；

(b) EU番号付けによる 228 位または配列番号 108 または 110 の 108 位にセリンからプロリン変異を有するヒト IgG4 重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；

(c) EU番号付けによる 297 位または配列番号 112 の 180 位にアスパラギンからアラニン変異を有するヒト IgG1 重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；

(d) EU番号付けによる 265 位または配列番号 113 の 148 位にアスパラギン酸からアラニン変異および EU番号付けによる 329 位または配列番号 113 の 212 位にプロリンからアラニン変異を有するヒト IgG1 重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；または

(e) EU番号付けによる 234 位または配列番号 114 の 117 位にロイシンからアラニン変異および EU番号付けによる 235 位または配列番号 114 の 118 位にロイシンからアラニン変異を有するヒト IgG1 重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域

を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 11】

1 個、 2 個、 3 個または全ての以下の特性

(a) ヒト TIM-3 に約 0.5 nM 未満の解離定数 (K_D) で結合できる；

(b) (i) TIM-3 のホスファチジルセリン (PtdSer)、HMG B1、CEA CAM-1、セマフォリン-4A またはこれらの組合せへの結合または PtdSer、HMG B1、CEA CAM-1、セマフォリン-4A またはこれらの組合せを発現する細胞への結合、または

(ii) TIM-3 の PtdSer 介在膜浸透を減少できる；

(c) 抗原特異的 T 細胞応答を増強できる；または

(d) TIM-3 の IgV ドメインに結合する、

を有する、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 12】

ヒト T 細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメイン 3 (TIM-3) へのモノクローナル抗体のエピトープと同じエピトープまたは重複するエピトープと結合する単離抗体分子であって、該モノクローナル抗体が：

(a) 配列番号 9 から選択される VHCDR1 アミノ酸配列；配列番号 10 の VHCDR2 アミノ酸配列；および配列番号 5 の VHCDR3 アミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (VH)；および配列番号 12 の VLCDR1 アミノ酸配列、配列番号 13 の VLCDR2 アミノ酸配列および配列番号 14 の VLCDR3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (VL)；

(b) 配列番号 3 から選択される VHCDR1 アミノ酸配列；配列番号 4 の VHCDR2 アミノ酸配列；および配列番号 5 の VHCDR3 アミノ酸配列を含む VH；および配列番

号6のV L C D R 1アミノ酸配列、配列番号7のV L C D R 2アミノ酸配列および配列番号8のV L C D R 3アミノ酸配列を含むV L；

(c) 配列番号9から選択されるV H C D R 1アミノ酸配列；配列番号25のV H C D R 2アミノ酸配列；および配列番号5のV H C D R 3アミノ酸配列を含むV H；および配列番号12のV L C D R 1アミノ酸配列、配列番号13のV L C D R 2アミノ酸配列および配列番号14のV L C D R 3アミノ酸配列を含むV L；

(d) 配列番号3から選択されるV H C D R 1アミノ酸配列；配列番号24のV H C D R 2アミノ酸配列；および配列番号5のV H C D R 3アミノ酸配列を含むV H；および配列番号6のV L C D R 1アミノ酸配列、配列番号7のV L C D R 2アミノ酸配列および配列番号8のV L C D R 3アミノ酸配列を含むV L；

(e) 配列番号9から選択されるV H C D R 1アミノ酸配列；配列番号31のV H C D R 2アミノ酸配列；および配列番号5のV H C D R 3アミノ酸配列を含むV H；および配列番号12のV L C D R 1アミノ酸配列、配列番号13のV L C D R 2アミノ酸配列および配列番号14のV L C D R 3アミノ酸配列を含むV L；または

(f) 配列番号3から選択されるV H C D R 1アミノ酸配列；配列番号30のV H C D R 2アミノ酸配列；および配列番号5のV H C D R 3アミノ酸配列を含むV H；および配列番号6のV L C D R 1アミノ酸配列、配列番号7のV L C D R 2アミノ酸配列および配列番号8のV L C D R 3アミノ酸配列を含むV L

を含み、

(1) ヒトT I M - 3におけるA鎖のN末端に隣接する2個の残基(ヒトT I M - 3におけるV a 1 2 4およびG 1 u 2 5)、B C ループ、C C' ループまたはG鎖の1個、2個、3個または全てと結合する；および

(2) 次の1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個または全ての特性を有する：

(i) T I M - 3のP t d S e r 依存性膜浸透を低下させる；

(i i) T I M - 3のP t d S e r 、H M G B 1またはC E A C A M - 1の1個、2個または全てへの結合を減少させる；

(i i i) T I M - 3のガレクチン-9への結合を阻害しない；

(i v) T I M - 3のC y s 5 8、A s n 1 1 9およびL y s 1 2 2の1個、2個または全てへの結合についてC E A C A M - 1と競合する；

(v) T I M - 3のL y s 1 2 2とC E A C A M - 1のA s n 4 2の間の水素結合の形成を減少させる；

(v i) T I M - 3のF G ループおよびC C' ループへの結合についてP t d S e r と競合する；

(v i i) T I M - 3のG 1 u 6 2への結合についてH M G B 1と競合する；または

(v i i i) T I M - 3への結合についてガレクチン-9と競合しない、

単離抗体分子。

【請求項13】

以下の1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個または全て

(a) A鎖、E F ループ、F鎖またはF G ループの1個、2個、3個または全て；

(b) A鎖のN末端から三番目の残基(ヒトT I M - 3におけるG 1 u 2 3)、C鎖、C' C" ループまたはC" 鎖の1個、2個、3個または全て；

(c) A鎖のN末端に隣接する残基V a 1 2 4およびG 1 u 2 5の一方または両方；B C ループ内の残基T h r 4 1；G鎖内の残基G 1 u 1 2 1、L y s 1 2 2、P h e 1 2 3、A s n 1 2 4、L e u 1 2 5、L y s 1 2 6、L e u 1 2 7およびV a 1 1 2 8の4個、5個、6個、7個または全て；およびC C' ループ内の残基G 1 y 5 6、A 1 a 5 7、C y s 5 8、P r o 5 9、V a 1 6 0およびP h e 6 1の3個、4個、5個または全て；

(d) A鎖のN末端に隣接する残基V a 1 2 4およびG 1 u 2 5；B C ループ内の残基T h r 4 1；G鎖内の残基G 1 u 1 2 1、L y s 1 2 2、P h e 1 2 3、A s n 1 2 4、L e u 1 2 5、L y s 1 2 6、L e u 1 2 7およびV a 1 1 2 8；およびC C' ループ内の残基G 1 y 5 6、A 1 a 5 7、C y s 5 8、P r o 5 9、V a 1 6 0およびP h e 6 1；

(e) A鎖内の残基Tyr26、BCループ内の残基Phe39およびTyr40；EFループ内の残基Ser105；F鎖内の残基Gly106およびIle107；およびFGループ内の残基Asn119およびAsp120から選択される1個以上の残基；

(f) A鎖内の残基Tyr26、BCループ内の残基Phe39およびTyr40；EFループ内の残基Ser105；F鎖内の残基Gly106およびIle107；およびFGループ内の残基Asn119およびAsp120；

(g) A鎖のN末端の残基Glu23；BCループ内の残基Pro42、Ala43、Ala44、Pro45、Gly46、Asn47、Leu48、Val49およびPro50；C鎖内の残基Val51、Cys52、Trp53、Gly54およびLys55；C' C"ループ内の残基Arg73およびAsp74；およびC"鎖内の残基Val75、Asn76およびTyr77から選択される1個以上の残基；および/または

(h) A鎖のN末端の残基Glu23；BCループ内の残基Pro42、Ala43、Ala44、Pro45、Gly46、Asn47、Leu48、Val49およびPro50；Cループ内の残基Val51、Cys52、Trp53、Gly54およびLys55；C' C"鎖内の残基Arg73およびAsp74；およびC"鎖内の残基Val75、Asn76およびTyr77

とさらに結合する、請求項12に記載の抗体分子。

【請求項14】

請求項1～13のいずれかに記載の単離抗体分子および薬学的に許容される担体、添加物または安定化剤を含む、医薬組成物。

【請求項15】

請求項1～13のいずれかに記載の抗体分子の抗体重鎖および軽鎖可変領域をコードする、単離核酸。

【請求項16】

配列番号3-10、12-14、24、25、30または31をコードするヌクレオチド配列を含む、重鎖CDR1～3および/または軽鎖CDR1～3をコードする単離核酸。

【請求項17】

さらに重鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を含み、該ヌクレオチド配列が、配列番号11、17、29、33、37、45、49、53、61、69、73、77、81、85、93、101、115または120のいずれかを含む、または配列番号11、17、29、33、37、45、49、53、61、69、73、77、81、85、93、101、115または120のいずれかと少なくとも85%同一である；および/または

さらに軽鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を含み、該ヌクレオチド配列が、配列番号15、21、41、57、65、89、97、105、118、123、125または127のいずれかを含む、または配列番号15、21、41、57、65、89、97、105、118、123、125または127のいずれかと少なくとも85%同一である。

請求項16に記載の核酸。

【請求項18】

さらに重鎖をコードするヌクレオチド配列を含み、該ヌクレオチド配列が、配列番号19、29、35、39、47、51、55、63、71、75、79、83、87、95、103、117または122のいずれかを含む、または配列番号19、29、35、39、47、51、55、63、71、75、79、83、87、95、103、117または122のいずれかと少なくとも85%同一である；および/または

さらに軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含み、該ヌクレオチド配列が、配列番号23、43、59、67、91、99、107、119、124、126または128のいずれかを含む、または配列番号23、43、59、67、91、99、107、119、124、126または128のいずれかと少なくとも85%同一である。

請求項 1 6 に記載の核酸。

【請求項 1 9】

請求項 1 5 ~ 1 8 のいずれかに記載の核酸を含む、発現ベクター。

【請求項 2 0】

請求項 1 5 ~ 1 8 のいずれかに記載の核酸を含む、宿主細胞。

【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載の宿主細胞を、遺伝子発現に適する条件下で培養することを含む、抗体分子またはそのフラグメントを產生する方法。

【請求項 2 2】

(i) サンプルまたは対象（所望により、対照サンプルまたは対象）と請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の単離抗体分子を、抗体分子とポリペプチドの相互作用を生じさせる条件下に接触させ、そして (i i) 抗体分子とサンプルまたは対象（所望により、対照サンプルまたは対象）の間の複合体形成を検出することを含む、生物学的サンプルにおける T I M - 3 を検出する方法。

【請求項 2 3】

対象における免疫応答の刺激または癌または感染性疾患の処置に使用するための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の抗体分子または請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

請求項 2 3 に記載の使用するための抗体分子または医薬組成物であって、癌は、固形腫瘍、肺癌、黒色腫、腎臓癌、肝臓癌、前立腺癌、乳癌、頭頸部癌、結腸直腸癌、膵臓癌、脳腫瘍、造血器癌、または癌の転移病変から選択され、所望により：

(a) 肺癌は、非小細胞性肺癌 (N S C L C) 、肺腺癌、扁平上皮細胞肺癌、または小細胞性肺癌から選択され；

(b) 黒色腫は、進行型黒色腫、切除不能黒色腫、転移黒色腫、 B R A F 変異を有する黒色腫、 N R A S 変異を有する黒色腫、皮膚黒色腫、または眼内黒色腫から選択され；

(c) 腎臓癌は、腎細胞癌 (R C C) 、転移腎細胞癌、明細胞腎細胞癌 (C C R C C) 、腎臓明細胞癌、または腎臓乳頭細胞癌から選択され；または

(d) 血液癌は、リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫）、骨髄腫、または白血病から選択される、

抗体分子または医薬組成物。

【請求項 2 5】

請求項 2 3 または 2 4 に記載の使用するための抗体分子または医薬組成物であって、抗体分子を第二の治療剤または方法と組み合わせて使用する、所望により、第二の治療剤または方法は、化学療法剤、標的抗癌治療剤、腫瘍溶解性薬剤、細胞毒性剤、免疫ベース治療、サイトカイン、外科手技、放射線治療、共刺激分子のアクトィベーター、阻害分子の阻害剤、ワクチンまたは細胞性免疫療法の 1 以上から選択され、

所望により、抗体分子を：

(a) O X 4 0 、 C D 2 、 C D 2 7 、 C D S 、 I C A M - 1 、 L F A - 1 (C D 1 1 a / C D 1 8) 、 I C O S (C D 2 7 8) 、 4 - 1 B B (C D 1 3 7) 、 G I T R 、 C D 3 0 、 C D 4 0 、 B A F F R 、 H V E M 、 C D 7 、 L I G H T 、 N K G 2 C 、 S L A M F 7 、 N K p 8 0 、 C D 1 6 0 、 B 7 - H 3 または C D 8 3 リガンドの 1 以上から選択される共刺激分子のアゴニスト；または

(b) P D - 1 、 P D - L 1 、 P D - L 2 、 C T L A - 4 、 L A G - 3 、 C E A C A M - 1 、 C E A C A M - 5 、 V I S T A 、 B T L A 、 T I G I T 、 L A I R 1 、 C D 1 6 0 、 2 B 4 または T G F R の 1 以上から選択される免疫チェックポイント分子の阻害剤と組み合わせて使用する、

抗体分子または医薬組成物。

【請求項 2 6】

請求項 23～25のいずれかに記載の使用するための抗体分子または医薬組成物であつて、

抗体分子を以下の1以上と組み合わせて使用する：

(a) PD-1阻害剤、所望により、PD-1阻害剤は、抗-PD-1抗体分子または融合タンパク質であるか、またはMDX-1106、Merck 3475、CT-011、AMP-224、またはAMP-514から選択され；

(b) PD-L1阻害剤、所望により、PD-L1阻害剤は、抗-PD-L1抗体分子または融合タンパク質であるか、またはYW243.55.S70、MPDL3280A、MED1-4736、MSB-0010718C、またはMDX-1105から選択され；

(c) LAG-3阻害剤、所望により、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体分子または融合タンパク質であり；

(d) GITRのアゴニスト、所望により、GITRのアゴニストは抗GITR抗体分子または融合タンパク質であり；

(e) 肺癌を処置するための化学療法剤、所望により、化学療法剤はプラチナダブレット療法であり；

(f) 肺癌を処置するためのインドールアミン-ピロール2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)阻害剤、所望により、IDO阻害剤はINC24360であり；

(g) 肺癌または黒色腫を処置するためのCTLA-4阻害剤、所望により、CTLA-4阻害剤は、抗CTLA-4抗体(例えば、イピリムマブ)またはCTLA-4の可溶性リガンドであり、所望により、抗体分子または医薬組成物を、さらにBRAF阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダラフェニブ)と組み合わせて使用する；

(h) 肺癌、黒色腫または腎臓癌を処置するためのMEK阻害剤；

(i) 癌ワクチン、所望により、癌ワクチンは、樹状細胞腎臓癌(DC-RCC)ワクチンであり；

(j) 1つ以上の、

(i) 免疫ベース戦略、所望により、免疫ベース戦略は、インターロイキン-2またはインターフェロン-を含み；

(ii) ターゲティング剤、所望により、ターゲティング剤は、VEGF阻害剤(例えば抗-VEGF抗体)であり；

(iii) VEGFチロシンキナーゼ阻害剤、所望により、VEGFチロシンキナーゼ阻害剤は、スニチニブ、ソラフェニブ、アクシチニブまたはパゾパニブから選択され；

(iv) RNAi阻害剤；または

(v) 腎臓癌を処置するためのVEGFシグナル伝達の下流メディエーターの阻害剤、所望により、VEGFシグナル伝達の下流メディエーターの阻害剤は、ラパマイシンの哺乳動物標的(mTOR)の阻害剤、例えば、エベロリムスまたはテムシロリムスであり；

(k) 肺癌、黒色腫、または腎臓癌を処置するための、オキサリプラチン、ロイコボリンまたは5-FUの1、2または全て；または

(l) 腎臓癌を処置するためのチロシンキナーゼ阻害剤、所望により、チロシンキナーゼ阻害剤はアクシチニブである抗体分子または医薬組成物。

【請求項27】

請求項23～26のいずれかに記載の使用するための抗体分子または医薬組成物であつて、

対象は、

(a) TIM-3を発現する癌；

(b) PD-L1、CD8、またはIFN-の1、2または全てについて陽性である癌；

(c) PD-L1、CD8およびIFN-について三種陽性である癌；または

(d) 腫瘍浸潤性リンパ球(TIL)陽性である癌

の 1 以上を有するまたは有するとして同定される、
抗体分子または医薬組成物。

【請求項 28】

請求項 23～27のいずれかに記載の使用するための抗体分子または医薬組成物であつて、

抗体分子は、約 1～30 mg / kg、例えば、約 1～5 mg / kg の用量で投与され、所望により、抗体分子は、週 1 回ないし 2 週毎、3 週毎または 4 週毎に投与され、または抗体分子は、隔週約 10～20 mg / kg の用量で投与される、
抗体分子または医薬組成物。

【請求項 29】

請求項 23～28のいずれかに記載の使用するための抗体分子または医薬組成物であつて、

抗体分子または医薬組成物を 1) タンパク質キナーゼ C (PKC) 阻害剤； 2) ヒートショックタンパク質 90 (HSP90) 阻害剤； 3) ホスホイノシチド 3 - キナーゼ (PI3K) および / またはラパマイシンの標的 (mTOR) の阻害剤； 4) シトクロム P450 阻害剤 (例えば、CYP17 阻害剤または 17 アルファ - ヒドロキシラーゼ / C17-20 リアーゼ阻害剤)； 5) 鉄キレート剤； 6) アロマターゼ阻害剤； 7) p53 阻害剤、例えば、p53 / Mdm2 相互作用の阻害剤； 8) アポトーシスインデューサー； 9) 血管形成阻害剤； 10) アルドステロンシンターゼ阻害剤； 11) スムーズンド (SMO) 受容体阻害剤； 12) プロラクチン受容体 (PRLR) 阻害剤； 13) Wnt シグナル伝達阻害剤； 14) CDK4 / 6 阻害剤； 15) 線維芽細胞増殖因子受容体 2 (FGFR2) / 線維芽細胞増殖因子受容体 4 (FGFR4) 阻害剤； 16) マクロファージコロニースト激因子 (M-CSF) 阻害剤； 17) c-KIT、ヒスタミン遊離、F1t3 (例えば、FLK2 / STK1) または PKC の 1 以上の阻害剤； 18) VEGFR-2 (例えば、FLK-1 / KDR)、PDGFR ベータ、c-KIT または Raf キナーゼ C の 1 以上の阻害剤； 19) ソマトスタチンアゴニストおよび / または成長ホルモン遊離阻害剤； 20) 未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 阻害剤； 21) インシュリン様増殖因子 1 受容体 (IGF-1R) 阻害剤； 22) P-糖タンパク質 1 阻害剤； 23) 血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR) 阻害剤； 24) BCR-ABL キナーゼ阻害剤； 25) FGFR 阻害剤； 26) CYP11B2 の阻害剤； 27) HDM2 阻害剤、例えば、HDM2 - p53 相互作用の阻害剤； 28) チロシンキナーゼ阻害剤； 29) c-MET 阻害剤； 30) JAK 阻害剤； 31) DAC 阻害剤； 32) 11 - ヒドロキシラーゼ阻害剤； 33) IAP 阻害剤； 34) PIM キナーゼ阻害剤； 35) Porcupine 阻害剤； 36) BRAF、例えば、BRAF V600E または野生型 BRAF 阻害剤； 37) HER3 阻害剤； 38) MEK 阻害剤； または 39) 脂質キナーゼ阻害剤の 1 以上と組み合わせて使用する、

抗体分子または医薬組成物。

【請求項 30】

請求項 23～29のいずれかに記載の使用するための抗体分子または医薬組成物であつて、抗体分子または医薬組成物を表 6 に記載の化合物 A1～A51 の 1 以上と組み合わせて使用する、抗体分子または医薬組成物。

【請求項 31】

対象における免疫応答の刺激または癌または感染性疾患の処置用医薬の製造における、
請求項 1～13 のいずれかに記載の抗体分子または請求項 14 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 32】

請求項 31 に記載の使用であつて、

癌は、肺癌、黒色腫、腎臓癌、肝臓癌、前立腺癌、乳癌、頭頸部癌、結腸直腸癌、脾臓癌、脳腫瘍、造血器癌、または癌の転移病変から選択され、

所望により：

(a) 肺癌は、非小細胞性肺癌 (N S C L C) 、肺腺癌、扁平上皮細胞肺癌、または小細胞性肺癌から選択され；

(b) 黒色腫は、進行型黒色腫、切除不能黒色腫、転移黒色腫、B R A F 変異を有する黒色腫、N R A S 変異を有する黒色腫、皮膚黒色腫、または眼内黒色腫から選択され；

(c) 腎臓癌は、腎細胞癌 (R C C) 、転移腎細胞癌、明細胞腎細胞癌 (C C R C C) 、腎臓明細胞癌、または腎臓乳頭細胞癌から選択され；または

(d) 血液癌は、リンパ腫 (例えば、非ホジキンリンパ腫) 、骨髄腫、または白血病から選択される、

使用。

【請求項 3 3】

請求項 3 1 または 3 2 に記載の使用であって、

抗体分子を第二の治療剤または方法と組み合わせて使用する、

所望により、第二の治療剤または方法は、化学療法剤、標的抗癌治療剤、腫瘍溶解性薬剤、細胞毒性剤、免疫ベース治療、サイトカイン、外科手技、放射線治療、共刺激分子のアクティベーター、阻害分子の阻害剤、ワクチンまたは細胞性免疫療法の 1 以上から選択され、

所望により、抗体分子を：

(a) O X 4 0 、 C D 2 、 C D 2 7 、 C D S 、 I C A M - 1 、 L F A - 1 (C D 1 1 a / C D 1 8) 、 I C O S (C D 2 7 8) 、 4 - 1 B B (C D 1 3 7) 、 G I T R 、 C D 3 0 、 C D 4 0 、 B A F F R 、 H V E M 、 C D 7 、 L I G H T 、 N K G 2 C 、 S L A M F 7 、 N K p 8 0 、 C D 1 6 0 、 B 7 - H 3 または C D 8 3 リガンドの 1 以上から選択される共刺激分子のアゴニスト；または

(b) P D - 1 、 P D - L 1 、 P D - L 2 、 C T L A - 4 、 L A G - 3 、 C E A C A M - 1 、 C E A C A M - 5 、 V I S T A 、 B T L A 、 T I G I T 、 L A I R 1 、 C D 1 6 0 、 2 B 4 または T G F R の 1 以上から選択される免疫チェックポイント分子の阻害剤と組み合わせて使用する、

使用。

【請求項 3 4】

請求項 3 1 ~ 3 3 のいずれかに記載の使用であって、

抗体分子を以下の 1 以上と組み合わせて使用する：

(a) P D - 1 阻害剤、所望により、P D - 1 阻害剤は、抗 - P D - 1 抗体分子または融合タンパク質であるか、または M D X - 1 1 0 6 、 M e r c k 3 4 7 5 、 C T - 0 1 1 、 A M P - 2 2 4 、または A M P - 5 1 4 から選択され；

(b) P D - L 1 阻害剤、所望により、P D - L 1 阻害剤は、抗 - P D - L 1 抗体分子または融合タンパク質であるか、または Y W 2 4 3 . 5 5 . S 7 0 、 M P D L 3 2 8 0 A 、 M E D I - 4 7 3 6 、 M S B - 0 0 1 0 7 1 8 C 、または M D X - 1 1 0 5 から選択され；

(c) L A G - 3 阻害剤、所望により、L A G - 3 阻害剤は抗 L A G - 3 抗体分子または融合タンパク質であり；

(d) G I T R のアゴニスト、所望により、G I T R のアゴニストは抗 G I T R 抗体分子または融合タンパク質であり；

(e) 肺癌を処置するための化学療法剤、所望により、化学療法剤はプラチナダブレット療法であり；

(f) 肺癌を処置するためのインドールアミン - ピロール 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ (I D O) 阻害剤、所望により、I D O 阻害剤は I N C B 2 4 3 6 0 であり；

(g) 肺癌または黒色腫を処置するための C T L A - 4 阻害剤、所望により、C T L A - 4 阻害剤は、抗 C T L A - 4 抗体 (例えば、イピリムマブ) または C T L A - 4 の可溶性リガンドであり、所望により、抗体分子または医薬組成物を、さらに B R A F 阻害剤 (例えば、ベムラフェニブまたはダラフェニブ) と組み合わせて使用する；

(h) 肺癌、黒色腫または腎臓癌を処置するための M E K 阻害剤；

(i) 癌ワクチン、所望により、癌ワクチンは、樹状細胞腎臓癌 (D C - R C C) ワクチンであり；

(j) 1つ以上の、

(i) 免疫ベース戦略、所望により、免疫ベース戦略は、インターロイキン - 2 またはインターフェロン - を含み；

(i i) ターゲティング剤、所望により、ターゲティング剤は、V E G F 阻害剤 (例えば抗 - V E G F 抗体) であり；

(i i i) V E G F チロシンキナーゼ阻害剤、所望により、V E G F チロシンキナーゼ阻害剤は、スニチニブ、ソラフェニブ、アクシチニブまたはパゾパニブから選択され；

(i v) R N A i 阻害剤；または

(v) 腎臓癌を処置するためのV E G F シグナル伝達の下流メディエーターの阻害剤、所望により、V E G F シグナル伝達の下流メディエーターの阻害剤は、ラパマイシンの哺乳動物標的 (m T O R) の阻害剤、例えば、エベロリムスまたはテムシロリムスであり；

(k) 肺癌、黒色腫、または腎臓癌を処置するための、オキサリプラチン、ロイコボリンまたは5 - F U の1、2または全て；または

(l) 腎臓癌を処置するためのチロシンキナーゼ阻害剤、所望により、チロシンキナーゼ阻害剤はアクシチニブである

使用。

【請求項 3 5】

請求項 3 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の使用であって、

対象は、

(a) T I M - 3 を発現する癌；

(b) P D - L 1、C D 8、または I F N - の1、2または全てについて陽性である癌；

(c) P D - L 1、C D 8 および I F N - について三種陽性である癌；または

(d) 腫瘍浸潤性リンパ球 (T I L) 陽性である癌の1以上を有するまたは有するとして同定される、

使用。

【請求項 3 6】

請求項 3 1 ~ 3 5 のいずれかに記載の使用であって、

抗体分子は、約 1 ~ 3 0 m g / k g 、例えば、約 1 ~ 5 m g / k g の用量で投与され、所望により、抗体分子は、週1回ないし2週毎、3週毎または4週毎に投与され、または抗体分子は、隔週約 1 0 ~ 2 0 m g / k g の用量で投与される、

使用。

【請求項 3 7】

請求項 3 1 ~ 3 6 のいずれかに記載の使用であって、

抗体分子または医薬組成物を1) タンパク質キナーゼ C (P K C) 阻害剤；2) ヒートショックタンパク質 9 0 (H S P 9 0) 阻害剤；3) ホスホイノシチド 3 - キナーゼ (P I 3 K) および / またはラパマイシンの標的 (m T O R) の阻害剤；4) シトクロム P 4 5 0 阻害剤 (例えば、C Y P 1 7 阻害剤または 1 7 アルファ - ヒドロキシラーゼ / C 1 7 - 2 0 リアーゼ阻害剤)；5) 鉄キレート剤；6) アロマターゼ阻害剤；7) p 5 3 阻害剤、例えば、p 5 3 / M d m 2 相互作用の阻害剤；8) アポトーシスインデューサー；9) 血管形成阻害剤；10) アルドステロンシンターゼ阻害剤；11) スムーズエンド (S M O) 受容体阻害剤；12) プロラクチン受容体 (P R L R) 阻害剤；13) W n t シグナル伝達阻害剤；14) C D K 4 / 6 阻害剤；15) 線維芽細胞増殖因子受容体 2 (F G F R 2) / 線維芽細胞増殖因子受容体 4 (F G F R 4) 阻害剤；16) マクロファージコロニーステレオカチニン (M - C S F) 阻害剤；17) c - K I T 、ヒスタミン遊離、F l t 3 (例えば、F L K 2 / S T K 1) または P K C の1以上の阻害剤；18) V E G F R - 2 (例えば、F L K - 1 / K D R) 、P D G F R ベータ、c - K I T または R a f キナーゼ C の1以上の阻害剤；19) ソマトスタチンアゴニストおよび / または成長ホルモン遊離阻害剤

; 20) 未分化リンパ腫キナーゼ (A L K) 阻害剤 ; 21) インシュリン様増殖因子 1 受容体 (I G F - 1 R) 阻害剤 ; 22) P - 糖タンパク質 1 阻害剤 ; 23) 血管内皮細胞増殖因子受容体 (V E G F R) 阻害剤 ; 24) B C R - A B L キナーゼ阻害剤 ; 25) F G F R 阻害剤 ; 26) C Y P 1 1 B 2 の阻害剤 ; 27) H D M 2 阻害剤、例えば、H D M 2 - p 5 3 相互作用の阻害剤 ; 28) チロシンキナーゼ阻害剤 ; 29) c - M E T 阻害剤 ; 30) J A K 阻害剤 ; 31) D A C 阻害剤 ; 32) 1 1 - ヒドロキシラーゼ阻害剤 ; 33) I A P 阻害剤 ; 34) P I M キナーゼ阻害剤 ; 35) P o r c u p i n e 阻害剤 ; 36) B R A F 、例えば、B R A F V 6 0 0 E または野生型 B R A F 阻害剤 ; 37) H E R 3 阻害剤 ; 38) M E K 阻害剤 ; または 39) 脂質キナーゼ阻害剤の 1 以上と組み合わせて使用する、

使用。

【請求項 38】

請求項 31 ~ 37 のいずれかに記載の使用であって、抗体分子または医薬組成物を表 6 に記載の化合物 A 1 ~ A 5 1 の 1 以上と組み合わせて使用する、使用。