

【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2017-536111 (P2017-536111A)

【公表日】平成29年12月7日 (2017.12.7)

【年通号数】公開・登録公報2017-047

【出願番号】特願2017-522640 (P2017-522640)

【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 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 K	38/17	(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)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 N	5/0783	(2010.01)
C 1 2 N	1/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/531	(2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 K	38/17	1 0 0
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	
C 1 2 P	21/02	C
C 0 7 K	16/28	
C 1 2 N	5/0783	
C 1 2 N	1/00	B
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/531	A

## 【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いる抗体または抗原結合性断片であって、

以下の C D R :

【化 1】

LC-CDR1:                   SGSSSNIGNNYVS                   (配列番号 47)

LC-CDR2:                   GNNWRPS                   (配列番号 48)

LC-CDR3:                   ETWDSSLSAGV                   (配列番号 49)

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 2】

HC-CDR1:                   GYYSWS                   (配列番号 61), または

                              GGSFSGYYWS                   (配列番号 52)

HC-CDR2:                   EINHSGSTNYPNPSLK (配列番号 53)

HC-CDR3:                   GYVAGFDY                   (配列番号 54)

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

【請求項 2】

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 50 若しくは 51 の重鎖可変領域配列と少なくとも 70 % 配列同一性を有し、そして、

軽鎖可変領域配列は配列番号 45 若しくは 46 の軽鎖可変領域配列と少なくとも 70 % 配列同一性を有する、

請求項 1 の抗体または抗原結合性断片。

【請求項 3】

抗体または抗原結合性断片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】

抗体または抗原結合性断片が、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】

T I M - 3 に結合可能であり、( i ) 請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗原結合性断片、および ( i i ) T I M - 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 6】

T I M - 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、C D 3 または C D 3 ポリペプチドに結合可能である、請求項 5 の抗体または抗原結合性断片。

## 【請求項 7】

T I M - 3 に結合した、請求項 1 ~ 6 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、*i n v i t r o* 複合体。

## 【請求項 8】

請求項 1 ~ 6 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 9】

請求項 1 ~ 6 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 10】

請求項 9 のいずれか 1 つの核酸を含むベクター。

## 【請求項 11】

請求項 10 のベクターを含む宿主細胞。

## 【請求項 12】

請求項 1 ~ 6 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 11 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 13】

癌、T 細胞機能不全障害または感染性疾患の治療において使用するための、請求項 8 記載の組成物。

## 【請求項 14】

癌、T 細胞機能不全障害または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、請求項 1 ~ 6 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 15】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片を、T I M - 3 を発現する細胞に投与する工程を含む、T I M - 3 を発現する細胞を死滅させる、i n v i t r o の方法。

## 【請求項 16】

請求項 1 ~ 6 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、i n v i t r o の方法。

## 【請求項 17】

T I M - 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 ~ 6 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 T I M - 3 の複合体の形成を検出する工程を含む方法。

## 【請求項 18】

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、*i n v i t r o* で、被験体由来の試料を、請求項 1 ~ 6 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 T I M - 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 19】

T I M - 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、*i n v i t r o* で、被験体由来の試料を、請求項 1 ~ 6 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 T I M - 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】

*i n v i t r o* で T I M - 3 を検出するための、請求項 1 ~ 6 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 21】

*in vitro* 診断剤としての、請求項 1 ~ 6 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】

T 細胞を、請求項 1 ~ 6 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 23】

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 ~ 6 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 ~ 6 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 24】

請求項 1 ~ 6 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、キメラ抗原受容体 (CAR)。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0312

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0312】

結果を図 16 に示す。抗 TIM-3 クローン A11 - 抗 CD3 二重特異性抗体は 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: | RASQDIGSYLA       | (配列番号 6)       |
| ii)  | LC-CDR2: | AASTLQS           | (配列番号 7)       |
| iii) | LC-CDR3: | QQSYSSPPT         | (配列番号 8)       |
| iv)  | HC-CDR1: | SYMH              | (配列番号 58), または |
|      |          | GYFTSYMH          | (配列番号 24)      |
| v)   | HC-CDR2: | IINPSGGSTSYAQKFQG | (配列番号 25)      |
| vi)  | HC-CDR3: | SPGVVTALFDY       | (配列番号 26)      |

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る、前記抗体または抗原結合性断片。

[態様 2]

以下の CDR :

## 【化 2】

LC-CDR1: RASQDIGSYLA (配列番号 6)

LC-CDR2: AASTLQS (配列番号 7)

LC-CDR3: QQSYSSPPT (配列番号 8)

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 の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 3 ]

以下の C D R :

## 【化 3】

HC-CDR1: SYVMH (配列番号 58), または

GYTFTSYVMH (配列番号 24)

HC-CDR2: IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 25)

HC-CDR3: SPGVVTALFDY (配列番号 26)

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 または 2 の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 4 ]

抗体が細胞傷害性である、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 ]

抗体が、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 ~ 4 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 6 ]

T I M - 3 に結合した、態様 1 ~ 5 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 7 ]

以下の C D R :

## 【化 4】

LC-CDR1: RASQDIGSYLA (配列番号 6)

LC-CDR2: AASTLQS (配列番号 7)

LC-CDR3: QQSYSSPPT (配列番号 8)

を含む、単離軽鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態様 8 ]

以下の C D R :

## 【化 5】

HC-CDR1:	SYVMH	(配列番号 58), または
	GYFTSYVMH	(配列番号 24)
HC-CDR2:	IINPSGGSTSYAQKFQG	(配列番号 25)
HC-CDR3:	SPGVVTALFDY	(配列番号 26)

を含む、単離重鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態 様 9 ]

態様 8 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 7 の単離軽鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態 様 1 0 ]

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、SYVMH (配列番号 58) または GYFTSYVMH (配列番号 24)、IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 25)、SPGVVTALFDY (配列番号 26) に、それぞれ、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、そして

軽鎖が、RASQDIGSYLA (配列番号 6)、AASTLQS (配列番号 7)、QSYSSPPT (配列番号 8) に、それぞれ、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 を含む、前記抗体または抗原結合性断片。

## [ 態 様 1 1 ]

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、重鎖配列：配列番号 19 に少なくとも 85% の配列同一性を有し、そして

軽鎖配列が、軽鎖配列：配列番号 1 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 1 2 ]

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) ~ v) :

## 【化 6】

i)	LC-CDR1:	RASQSVGSYLA	(配列番号 9)
ii)	LC-CDR2:	DATNRAT	(配列番号 10)
iii)	LC-CDR3:	QHRRT	(配列番号 11)
iv)	HC-CDR1:	SSDYYWG	(配列番号 59), または
		GGSIGSSDYYWG	(配列番号 27)
v)	HC-CDR2:	SIYYSGSTYYNPSLKS	(配列番号 28)
vi)	HC-CDR3:	GEHRGEFDY	(配列番号 29)

を有する抗体または抗原結合性断片、あるいは配列 ( i ) ~ ( v i ) 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る、前記抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 1 3 ]

以下の C D R :

【化 7】

LC-CDR1:	RASQSVGSYLA	(配列番号 9)
LC-CDR2:	DATNRAT	(配列番号 10)
LC-CDR3:	QHRRT	(配列番号 11)

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 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 8】

HC-CDR1:	SSDYYWG	(配列番号 59), または
	GGSIGSSDYYWG	(配列番号 27)
HC-CDR2:	SIYYSGSTYYNPSLKS	(配列番号 28)
HC-CDR3:	GEHRGEFDY	(配列番号 29)

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 2 または 1 3 の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 1 5 ]

抗体が細胞傷害性である、態様 1 2 ~ 1 4 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 1 6 ]

抗体が、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 2 ~ 1 5 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 1 7 ]

T I M - 3 に結合した、態様 1 2 ~ 1 6 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、i n v i t r o 複合体。

[ 態様 1 8 ]

以下の C D R :

【化 9】

LC-CDR1:	RASQSVGSYLA	(配列番号 9)
LC-CDR2:	DATNRAT	(配列番号 10)
LC-CDR3:	QHRRT	(配列番号 11)

を含む、単離軽鎖可変領域ポリペプチド。

[ 態様 1 9 ]

以下の C D R :

## 【化 1 0】

HC-CDR1:                   SSDYYWG                   (配列番号 59), または  
                                  GGSIGSSDYYWG               (配列番号 27)  
 HC-CDR2:                   SIYYSGSTYYNPSLKS   (配列番号 28)  
 HC-CDR3:                   GEHRGEFDY            (配列番号 29)

を含む、単離重鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態 様 2 0 ]

態様 19 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 18 の単離軽鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態 様 2 1 ]

T I M - 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、S S D Y Y W G (配列番号 59) または G G S I G S S D Y Y W G (配列番号 27)、S I Y Y S G S T Y Y N P S L K S (配列番号 28)、G E H R G E F D Y (配列番号 29) に、それぞれ、少なくとも 85 % の全体の配列同一性を有する、H C - C D R 1、H C - C D R 2、H C - C D R 3 を含み、そして

軽鎖が、R A S Q S V G S Y L A (配列番号 9)、D A T N R A T (配列番号 10)、Q H R R T (配列番号 11) に、それぞれ、少なくとも 85 % の全体の配列同一性を有する、L C - C D R 1、L C - C D R 2、L C - C D R 3 を含む、前記抗体または抗原結合性断片。

## [ 態 様 2 2 ]

T I M - 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、重鎖配列：配列番号 20 に少なくとも 85 % の配列同一性を有し、そして

軽鎖配列が、軽鎖配列：配列番号 2 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 2 3 ]

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 1】

i) LC-CDR1:                   RSSQSLLHSNGYNYLD (配列番号 12)  
 ii) LC-CDR2:                   LGSNRAS               (配列番号 13)  
 iii) LC-CDR3:                   MQGTHWPPT           (配列番号 14)  
 iv) HC-CDR1:                   SSNWWS               (配列番号 60), または  
                                  GGSISSSNWWS           (配列番号 30)  
 v) HC-CDR2:                   EIYHSGSTNYNPSLKS   (配列番号 31)  
 vi) HC-CDR3:                   VVAVAGTVDY           (配列番号 32)



を有する抗体または抗原結合性断片、あるいは配列 ( i ) ~ ( v i ) 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る、前記抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 2 4 ]

以下の C D R :

【化 1 2】

LC-CDR1: RSSQSLLHSNGYNYLD (配列番号 12)

LC-CDR2: LGSNRAS (配列番号 13)

LC-CDR3: MQGTHWPPT (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 2 3 の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 2 5 ]

以下の C D R :

【化 1 3】

HC-CDR1: SSNWWS (配列番号 60), または

GGSISSNWWS (配列番号 30)

HC-CDR2: EIYHSGSTNYNPSLKS (配列番号 31)

HC-CDR3: VVAVAGTVDY (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 2 3 または 2 4 の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 2 6 ]

抗体が細胞傷害性である、態様 2 3 ~ 2 5 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 2 7 ]

抗体が、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 2 3 ~ 2 6 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 2 8 ]

T I M - 3 に結合した、態様 2 3 ~ 2 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、i n v i t r o 複合体。

[ 態様 2 9 ]

以下の C D R :

【化 1 4】

LC-CDR1: RSSQSLLHSNGYNYLD (配列番号 12)

LC-CDR2: LGSNRAS (配列番号 13)

LC-CDR3: MQGTHWPPT (配列番号 14)

を含む、単離軽鎖可変領域ポリペプチド。

[ 態様 3 0 ]

以下の C D R :

## 【化 1 5】

HC-CDR1: SSNWWS (配列番号 60), または  
 GGSISSSNWWS (配列番号 30)  
 HC-CDR2: EIYHSGSTNYPNPSLKS (配列番号 31)  
 HC-CDR3: VVAVAGTVDY (配列番号 32)

を含む、単離重鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態 様 3 1 ]

態様 30 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 29 の単離軽鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態 様 3 2 ]

T I M - 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、SSNWWS (配列番号 60) または GGSISSSNWWS (配列番号 30)、EIYHSGSTNYPNPSLKS (配列番号 31)、VVAVAGTVDY (配列番号 32) に、それぞれ、少なくとも 85 % の全体の配列同一性を有する、HC - CDR 1、HC - CDR 2、HC - CDR 3 を含み、そして

軽鎖が、RSSQSLLHSNGYNYLD (配列番号 12)、LGSNRAS (配列番号 13)、MQGTHWPPT (配列番号 14) に、それぞれ、少なくとも 85 % の全体の配列同一性を有する、LC - CDR 1、LC - CDR 2、LC - CDR 3 を含む、前記抗体または抗原結合性断片。

## [ 態 様 3 3 ]

T I M - 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、重鎖配列：配列番号 21 に少なくとも 85 % の配列同一性を有し、そして

軽鎖配列が、軽鎖配列：配列番号 3 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 3 4 ]

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 6】

- i) LC-CDR1: RASQSVSSSYLA (配列番号 15)
- ii) LC-CDR2: GASSRAT (配列番号 16)
- iii) LC-CDR3: QQYGSSPIT (配列番号 17)
- iv) HC-CDR1: SYMH (配列番号 58), または  
GYTFTSYMH (配列番号 24)
- v) HC-CDR2: IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 25)
- vi) HC-CDR3: DQYSSGWYYYGMDV (配列番号 33)

を有する抗体または抗原結合性断片、あるいは配列 ( i ) ~ ( v i ) 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る、前記抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 3 5 ]

以下の C D R :

【化 1 7】

LC-CDR1: RASQSVSSSYLA (配列番号 15)

LC-CDR2: GASSRAT (配列番号 16)

LC-CDR3: QQYGSSPIT (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 3 4 の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 3 6 ]

以下の C D R :

【化 1 8】

HC-CDR1: SYMH (配列番号 58), または

GYTFTSYMH (配列番号 24)

HC-CDR2: IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 25)

HC-CDR3: DQYSSGWYYYGMDV (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 3 4 または 3 5 の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 3 7 ]

抗体が細胞傷害性である、態様 3 4 ~ 3 6 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 3 8 ]

抗体が、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 3 4 ~ 3 7 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 3 9 ]

TIM-3 に結合した、態様 3 4 ~ 3 8 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 4 0 ]

以下の C D R :

【化 1 9】

LC-CDR1: RASQSVSSSYLA (配列番号 15)

LC-CDR2: GASSRAT (配列番号 16)

LC-CDR3: QQYGSSPIT (配列番号 17)

を含む、単離軽鎖可変領域ポリペプチド。

[ 態様 4 1 ]

以下の C D R :

## 【化 2 0】

HC-CDR1: SYMH (配列番号 58), または  
GYFTSYMH (配列番号 24)

HC-CDR2: IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 25)

HC-CDR3: DQYSSGWYYYGMDV (配列番号 33)

を含む、単離重鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態 様 4 2 ]

態 様 4 1 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 4 0 の単離軽鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態 様 4 3 ]

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、SYMH (配列番号 58) またはGYFTSYMH (配列番号 24)、IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 25)、DQYSSGWYYYGMDV (配列番号 33) に、それぞれ、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、そして

軽鎖が、RASQSVSSSYLA (配列番号 15)、GASSRAT (配列番号 16)、QQYGSSPIT (配列番号 17) に、それぞれ、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 を含む、前記抗体または抗原結合性断片。

## [ 態 様 4 4 ]

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、重鎖配列：配列番号 22 に少なくとも 85 % の配列同一性を有し、そして

軽鎖配列が、軽鎖配列：配列番号 4 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 4 5 ]

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 2 1】

- i) LC-CDR1: RASQSVSSSYLA (配列番号 15)
- ii) LC-CDR2: GASSRAT (配列番号 16)
- iii) LC-CDR3: QQYGSSPIT (配列番号 17)
- iv) HC-CDR1: SYMH (配列番号 58), または  
GYFTSYMH (配列番号 24)
- v) HC-CDR2: IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 25)
- vi) HC-CDR3: DLYSYGFYYYGMDV (配列番号 34)

を有する抗体または抗原結合性断片、あるいは配列 ( i ) ~ ( v i ) 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る、前記抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 4 6 ]

以下の C D R :

【化 2 2】

LC-CDR1: RASQSVSSSYLA (配列番号 15)

LC-CDR2: GASSRAT (配列番号 16)

LC-CDR3: QQYGSSPIT (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 4 5 の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 4 7 ]

以下の C D R :

【化 2 3】

HC-CDR1: SYMH (配列番号 58), または

GYTFTSYMH (配列番号 24)

HC-CDR2: IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 25)

HC-CDR3: DLYSYGFYYYGMDV (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 4 5 または 4 6 の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 4 8 ]

抗体が細胞傷害性である、態様 4 5 ~ 4 7 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 4 9 ]

抗体が、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 4 5 ~ 4 8 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 5 0 ]

T I M - 3 に結合した、態様 4 5 ~ 4 9 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 5 1 ]

以下の C D R :

【化 2 4】

LC-CDR1: RASQSVSSSYLA (配列番号 15)

LC-CDR2: GASSRAT (配列番号 16)

LC-CDR3: QQYGSSPIT (配列番号 17)

を含む、単離軽鎖可変領域ポリペプチド。

[ 態様 5 2 ]

以下の C D R :

## 【化 2 5】

HC-CDR1: SYMH (配列番号 58), または  
GYTFTSYMH (配列番号 24)

HC-CDR2: IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 25)

HC-CDR3: DLYSYGFYYYGMDV (配列番号 34)

を含む、単離重鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態様 5 3 ]

態様 5 2 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 5 1 の単離軽鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態様 5 4 ]

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、SYMH (配列番号 58) またはGYTFTSYMH (配列番号 24)、IINPSGGSTSYAQKFQG (配列番号 25)、DLYSYGFYYYGMDV (配列番号 34) に、それぞれ、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、そして

軽鎖が、RASQSVSSSYLA (配列番号 15)、GASSRAT (配列番号 16)、QQYGSSPIT (配列番号 17) に、それぞれ、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 を含む、前記抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 5 5 ]

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、重鎖配列：配列番号 23 に少なくとも 85 % の配列同一性を有し、そして

軽鎖配列が、軽鎖配列：配列番号 5 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 5 6 ]

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 2 6】

i) LC-CDR1: SGSSSNIGNNYVS (配列番号 47)

ii) LC-CDR2: GNNWRPS (配列番号 48)

iii) LC-CDR3: ETWDSSLSAGV (配列番号 49)

iv) HC-CDR1: GYYWS (配列番号 61), または  
GGSFSGYYWS (配列番号 52)

v) HC-CDR2: EINHSGSTNYPNPSLKS (配列番号 53)

vi) HC-CDR3: GYVAGFDY (配列番号 54)

を有する抗体または抗原結合性断片、あるいは配列 ( i ) ~ ( v i ) 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る、前記抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 5 7 ]

以下の C D R :

【化 2 7】

LC-CDR1: SGSSSNIGNNYVS (配列番号 47)

LC-CDR2: GNNWRPS (配列番号 48)

LC-CDR3: ETWDSSLSAGV (配列番号 49)

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 の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 5 8 ]

以下の C D R :

【化 2 8】

HC-CDR1: GYYWS (配列番号 61), または

GGSFSGYYWS (配列番号 52)

HC-CDR2: EINHSGSTNYPNPSLKS (配列番号 53)

HC-CDR3: GYVAGFDY (配列番号 54)

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 または 2 の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 5 9 ]

抗体が細胞傷害性である、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 0 ]

抗体が、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 ~ 4 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 6 1 ]

T I M - 3 に結合した、態様 1 ~ 5 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、i n v i t r o 複合体。

[ 態様 6 2 ]

以下の C D R :

【化 2 9】

LC-CDR1: SGSSSNIGNNYVS (配列番号 47)

LC-CDR2: GNNWRPS (配列番号 48)

LC-CDR3: ETWDSSLSAGV (配列番号 49)

を含む、単離軽鎖可変領域ポリペプチド。

[ 態様 6 3 ]

以下の C D R :

## 【化 3 0】

HC-CDR1: GYYWS (配列番号 61), または  
GGSFSGYYWS (配列番号 52)  
HC-CDR2: EINHSGSTNYNPSLKS (配列番号 53)  
HC-CDR3: GYVAGFDY (配列番号 54)

を含む、単離重鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態 様 6 4 ]

態様 8 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 7 の単離軽鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態 様 6 5 ]

T I M - 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、G Y Y W S ( 配列番号 6 1 ) または G G S F S G Y Y W S ( 配列番号 5 2 ) 、 E I N H S G S T N Y N P S L K S ( 配列番号 5 3 ) 、 G Y V A G F D Y ( 配列番号 5 4 ) に、それぞれ、少なくとも 8 5 % の全体の配列同一性を有する、H C - C D R 1 、 H C - C D R 2 、 H C - C D R 3 を含み、そして

軽鎖が、S G S S S N I G N N Y V S ( 配列番号 4 7 ) 、 G N N W R P S ( 配列番号 4 8 ) 、 E T W D S S L S A G V ( 配列番号 4 9 ) に、それぞれ、少なくとも 8 5 % の全体の配列同一性を有する、L C - C D R 1 、 L C - C D R 2 、 L C - C D R 3 を含む、前記抗体または抗原結合性断片。

## [ 態 様 6 6 ]

T I M - 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、重鎖配列：配列番号 5 0 または 5 1 に少なくとも 8 5 % の配列同一性を有し、そして

軽鎖配列が、軽鎖配列：配列番号 4 5 または 4 6 に少なくとも 8 5 % 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 6 7 ]

T I M - 3 に結合可能であり、( i ) 態様 1 ~ 6 6 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 ( i i ) T I M - 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 6 8 ]

T I M - 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、C D 3 または C D 3 ポリペプチドに結合可能である、態様 6 7 の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態 様 6 9 ]

態様 1 ~ 6 8 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 7 0 ]

態様 1 ~ 6 8 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 7 1 ]

態様 7 0 のいずれか 1 つの核酸を含むベクター。

## [ 態 様 7 2 ]

態様 7 1 のベクターを含む宿主細胞。



## [ 態様 7 3 ]

態様 1 ~ 6 8 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 7 2 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 7 4 ]

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 ~ 6 8 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 7 5 ]

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 ~ 6 8 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 7 6 ]

癌の治療において使用するための、態様 1 ~ 6 8 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 7 7 ]

感染性疾患の治療において使用するための、態様 1 ~ 6 8 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 7 8 ]

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 ~ 6 8 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 7 9 ]

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 ~ 6 8 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 8 0 ]

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 ~ 6 8 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 8 1 ]

態様 1 ~ 6 8 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、T I M - 3 を発現する細胞に投与する工程を含む、T I M - 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 8 2 ]

態様 1 ~ 6 8 6 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 8 3 ]

癌または T 細胞機能不全障害を患う患者に、態様 1 ~ 6 8 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 8 4 ]

癌を患う患者に、態様 1 ~ 6 8 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 8 5 ]

感染性疾患を患う患者に、態様 1 ~ 6 8 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 8 6 ]

T I M - 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 ~ 6 8 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 T I M - 3 の複合体の形成を検出する工程を含む方法。

## [ 態様 8 7 ]

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１～６８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 88 ]

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１～６８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 89 ]

*in vitro*でTIM-3を検出するための、態様１～６８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 90 ]

*in vitro*診断剤としての、態様１～６８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 91 ]

T細胞を、態様１～６８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方法。

[ 態様 92 ]

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１～６８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。