

【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】令和2年5月14日(2020.5.14)

【公表番号】特表2019-519199(P2019-519199A)

【公表日】令和1年7月11日(2019.7.11)

【年通号数】公開・登録公報2019-027

【出願番号】特願2018-553410(P2018-553410)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (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 0 7 K 16/28 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 P 21/08

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 0 7 K 16/28

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 G

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 K 39/395 T

【手続補正書】

【提出日】令和2年4月3日(2020.4.3)

【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】

抗 T I M - 3 抗体またはその抗原結合部分であって、該抗体が、ヒト T I M - 3 への結合について重鎖および軽鎖可変ドメインが以下のアミノ酸配列を含む抗体と競合するか、または重鎖および軽鎖可変ドメインが以下のアミノ酸配列を含む抗体と同じヒト T I M - 3 のエピトープに結合する、抗 T I M - 3 抗体またはその抗原結合部分：

- a) それぞれ配列番号 1 5 および 4 ；
- b) それぞれ配列番号 3 および 4 ；
- c) それぞれ配列番号 2 8 および 2 9 ；
- d) それぞれ配列番号 3 8 および 3 9 ；
- e) それぞれ配列番号 4 8 および 4 9 ；
- f) それぞれ配列番号 5 8 および 5 9 ；
- g) それぞれ配列番号 6 8 および 6 9 ；
- h) それぞれ配列番号 7 8 および 7 9 ；
- i) それぞれ配列番号 8 8 および 8 9 ；
- j) それぞれ配列番号 9 8 および 9 9 ；
- k) それぞれ配列番号 1 0 8 および 1 0 9 ；
- l) それぞれ配列番号 1 1 8 および 1 1 9 ；
- m) それぞれ配列番号 1 2 8 および 1 2 9 ；
- n) それぞれ配列番号 1 3 8 および 1 3 9 ；
- o) それぞれ配列番号 1 4 8 および 1 4 9 ；
- p) それぞれ配列番号 1 5 8 および 1 5 9 ；
- q) それぞれ配列番号 1 6 8 および 1 6 9 ；
- r) それぞれ配列番号 1 7 8 および 1 7 9 ；
- s) それぞれ配列番号 1 8 8 および 1 8 9 ；
- t) それぞれ配列番号 1 9 8 および 1 9 9 ；
- u) それぞれ配列番号 2 0 8 および 2 0 9 ；
- v) それぞれ配列番号 2 1 8 および 2 1 9 ；または
- w) それぞれ配列番号 2 2 8 および 2 2 9 。

## 【請求項 2】

該抗 T I M - 3 抗体が、

- a) その重鎖相補性決定領域 ( H - C D R ) 1 - 3 および軽鎖相補性決定領域 ( L - C D R ) 1 - 3 が、それぞれ配列番号 7 - 1 2 のアミノ酸配列を含む、抗体；
- b) その重鎖可変ドメイン ( V H ) が配列番号 1 5 または 3 のアミノ酸配列を含む、抗体；
- c) その重鎖 ( H C ) が、( i ) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列および配列番号 2 5、2 3 または 2 4 のアミノ酸配列を含むか、または ( i i ) 配列番号 3 および 5 のアミノ酸配列を含む、抗体；
- d) その軽鎖可変ドメイン ( V L ) が、配列番号 4 のアミノ酸配列を含む、抗体；
- e) その軽鎖 ( L C ) が、配列番号 4 および 6 のアミノ酸配列を含む、抗体；
- f) その V H が、配列番号 1 5 または 3 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有し、その V L が、配列番号 4 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有する、抗体；
- g) その V H が、配列番号 1 5 または 3 のアミノ酸配列を含み、その V L が、配列番号 4 のアミノ酸配列を含む、抗体；または
- h) その H C が、( i ) 配列番号 1 5 のアミノ酸配列および配列番号 2 5、2 3 または 2 4 のアミノ酸配列を含むか、または ( i i ) 配列番号 3 および 5 のアミノ酸配列を含み；かつ、その L C が、配列番号 4 および 6 のアミノ酸配列を含む、抗体である、請求項 1 に記載の抗 T I M - 3 抗体またはその抗原結合部分。

## 【請求項 3】

抗TIM-3抗体またはその抗原結合部分であって、該抗体が、以下のアミノ酸配列のH-CDR1-3およびL-CDR1-3を含む、抗TIM-3抗体またはその抗原結合部分：

- a) それぞれ配列番号7-12；
- b) それぞれ配列番号30-35；
- c) それぞれ配列番号40-45；
- d) それぞれ配列番号50-55；
- e) それぞれ配列番号60-65；
- f) それぞれ配列番号70-75；
- g) それぞれ配列番号80-85；
- h) それぞれ配列番号90-95；
- i) それぞれ配列番号100-105；
- j) それぞれ配列番号110-115；
- k) それぞれ配列番号120-125；
- l) それぞれ配列番号130-135；
- m) それぞれ配列番号140-145；
- n) それぞれ配列番号150-155；
- o) それぞれ配列番号160-165；
- p) それぞれ配列番号170-175；
- q) それぞれ配列番号180-185；
- r) それぞれ配列番号190-195；
- s) それぞれ配列番号200-205；
- t) それぞれ配列番号210-215；
- u) それぞれ配列番号220-225；または
- v) それぞれ配列番号230-235。

【請求項4】

抗TIM-3抗体またはその抗原結合部分であって、該抗体が、その可変ドメインが以下のアミノ酸配列を有するHCおよびLCを含む、抗TIM-3抗体またはその抗原結合部分：

- a) それぞれ配列番号15および4；
- b) それぞれ配列番号3および4；
- c) それぞれ配列番号28および29；
- d) それぞれ配列番号38および39；
- e) それぞれ配列番号48および49；
- f) それぞれ配列番号58および59；
- g) それぞれ配列番号68および69；
- h) それぞれ配列番号78および79；
- i) それぞれ配列番号88および89；
- j) それぞれ配列番号98および99；
- k) それぞれ配列番号108および109；
- l) それぞれ配列番号118および119；
- m) それぞれ配列番号128および129；
- n) それぞれ配列番号138および139；
- o) それぞれ配列番号148および149；
- p) それぞれ配列番号158および159；
- q) それぞれ配列番号168および169；
- r) それぞれ配列番号178および179；
- s) それぞれ配列番号188および189；
- t) それぞれ配列番号198および199；
- u) それぞれ配列番号208および209；

v) それぞれ配列番号 218 および 219 ; または

w) それぞれ配列番号 228 および 229、

ここで、該 HC および LC が所望により以下のアミノ酸配列：

i) それぞれ配列番号 5 および 6 ;

ii) それぞれ配列番号 25 および 6 ;

iii) それぞれ配列番号 23 および 6 ; または

iv) それぞれ配列番号 24 および 6、

をさらに含む、抗 TIM - 3 抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 5】

配列番号 15 および 25 のアミノ酸配列を含む HC ならびに配列番号 4 および 6 のアミノ酸配列を含む LC を含む、抗 TIM - 3 抗体。

【請求項 6】

a) アミノ酸残基 F61 および I117 ;

b) アミノ酸残基 F61、R69、および I117 ;

c) アミノ酸残基 P50、F61、E62、I117、M118、および D120 ;

d) アミノ酸残基 P50、V60、F61、E62、G64、I117、M118、および D120 ;

e) アミノ酸残基 P50、V60、F61、E62、G64、R69、I117、M118、および D120 ;

f) アミノ酸残基 F61、R69、および I117 ;

g) アミノ酸残基 P50、F61、E62、I117、M118、および D120 ;

h) アミノ酸残基 62 - 67 ; または

i) アミノ酸残基 114 - 117 ;

を含むヒト TIM - 3 上のエピトープに結合する、抗 TIM - 3 抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 7】

抗体が、Fc 領域内に少なくとも 1 つの変異を含み、ここで、変異が所望により、IMGT の番号付けスキームにより番号付けされた、重鎖アミノ酸の位置 228、233、234 および 235 の 1 つ以上にあり、

ここで位置 234 および 235 のアミノ酸残基の一方または両方が所望により Ala に変異している、および / または位置 228 のアミノ酸残基が所望により Pro に変異している、

請求項 4 または 6 に記載の抗 TIM - 3 抗体。

【請求項 8】

以下の特性の少なくとも 1 つを有する、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の抗 TIM - 3 抗体またはその抗原結合部分：

a) 表面プラズモン共鳴により測定される 23 nM 以下の  $K_D$  でヒト TIM - 3 に結合する；

b) 表面プラズモン共鳴により測定される 22 nM 以下の  $K_D$  でカニクイザル TIM - 3 に結合する；

c) ELISA により測定される 1.2 nM 以下の EC50 でヒト TIM - 3 に結合する；

d) ELISA により測定される 46 nM 以下の EC50 でカニクイザル TIM - 3 に結合する；

e) 一方向混合リンパ球反応アッセイにおいて IFN - 分泌を増加させる；

f) 二方向混合リンパ球反応アッセイにおいて IFN - 分泌を増加させる；

g) 一方向混合リンパ球反応アッセイにおいて TNF - 分泌を増加させる；

h) 樹状細胞からの TNF - 分泌を増加させる；および

i) TIM - 3 とホスファチジルセリンとの相互作用を阻害する。

【請求項 9】

請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗 T I M - 3 抗体またはその抗原結合部分の、重鎖をコードするヌクレオチド配列、または軽鎖をコードするヌクレオチド配列、または両方を含む、単離された核酸分子。

【請求項 1 0】

発現制御配列をさらに含む、請求項 9 に記載の単離された核酸分子を含むベクター。

【請求項 1 1】

請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗 T I M - 3 抗体またはその抗原結合部分の、重鎖をコードするヌクレオチド配列、および軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、宿主細胞。

【請求項 1 2】

抗 T I M - 3 抗体またはその抗原結合部分を作製する方法であって、請求項 1 1 に記載の宿主細胞を提供し、該抗体またはその部分の発現に好適な条件下で該宿主細胞を培養し、そして得られた抗体またはその抗原結合部分を単離することを含む、作製方法。

【請求項 1 3】

請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗 T I M - 3 抗体の抗原結合部分および別の異なる抗体の抗原結合部分を有する、二重特異性結合分子。

【請求項 1 4】

それを必要とする患者において免疫を増強するまたは癌を処置するための、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗 T I M - 3 抗体または抗原結合部分、または請求項 1 3 に記載の二重特異性結合分子を含む、医薬組成物。

【請求項 1 5】

a) 患者が皮膚、肺、腸、卵巣、脳、前立腺、腎臓、軟組織、造血組織、頭頸部、肝臓、膀胱、乳房、胃、子宮または膵臓に由来する癌を有する；

b) 患者が、白血病、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫を有する；

c) 患者が固形腫瘍を有する；または

d) 患者が、黒色腫、非小細胞肺癌、結腸直癌または腎細胞癌を有する；

請求項 1 4 に記載の医薬組成物。