

【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3部門第2区分

【発行日】令和6年6月10日(2024.6.10)

【国際公開番号】WO2021/247591

【公表番号】特表2023-528036(P2023-528036A)

【公表日】令和5年7月3日(2023.7.3)

【年通号数】公開公報(特許)2023-123

【出願番号】特願2022-573465(P2022-573465)

【国際特許分類】

C 0 7 K 1 6 / 2 8 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 7 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 9 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

C 1 2 P 2 1 / 0 8 (2 0 0 6 . 0 1)

C 1 2 N 1 5 / 1 3 (2 0 0 6 . 0 1)

10

【F I】

C 0 7 K 1 6 / 2 8 Z N A

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 N

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 2 1

A 6 1 P 3 7 / 0 4

A 6 1 K 3 9 / 0 0 H

A 6 1 K 4 5 / 0 0

C 1 2 P 2 1 / 0 8

C 1 2 N 1 5 / 1 3

20

【手続補正書】

【提出日】令和6年5月31日(2024.5.31)

【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】

ヒト T I G I T に特異的に結合する抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片であって、
 (a) 配列番号 3 6 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する重鎖 (H C) 相補性決定領域 (C D R) 1、配列番号 3 7 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する H C - C D R 2、及び配列番号 3 8 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する H C - C D R 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 3 9 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する軽鎖 (L C) C D R 1、配列番号 4 0 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する L C - C D R 2、及び配列番号 4 1 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する L C - C D R 3 を含む、軽鎖可変領域、

40

(b) 配列番号 4 2 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する H C - C D R 1、配列番号 4 3 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する H C - C D R 2、及び配列番号 4 4 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する H C - C D R 3 を含む、重鎖可

50

D R 1、配列番号 6 8 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する L C - C D R 2、及び配列番号 6 5 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する L C - C D R 3 を含む、軽鎖可変領域、を含む、抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 2】

(a) 配列番号 3 6 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 1、配列番号 3 7 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 2、及び配列番号 3 8 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 3 9 に対する同一性を有するアミノ配列を有する L C - C D R 1、配列番号 4 0 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 2、及び配列番号 4 1 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 3 を含む、軽鎖可変領域、

(b) 配列番号 4 2 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 1、配列番号 4 3 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 2、及び配列番号 4 4 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 4 5 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 1、配列番号 4 6 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 2、及び配列番号 4 7 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 3 を含む、軽鎖可変領域、

(c) 配列番号 4 8 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 1、配列番号 4 9 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 2、及び配列番号 5 0 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 5 1 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 1、配列番号 5 2 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 2、及び配列番号 5 3 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 3 を含む、軽鎖可変領域、

(d) 配列番号 5 4 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 1、配列番号 5 5 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 2、及び配列番号 5 6 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 5 7 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 1、配列番号 5 8 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 2、及び配列番号 5 9 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 3 を含む、軽鎖可変領域、

(e) 配列番号 6 0 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 1、配列番号 6 1 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 2、及び配列番号 6 2 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 6 3 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 1、配列番号 6 4 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 2、及び配列番号 6 5 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 3 を含む、軽鎖可変領域、

(f) 配列番号 6 0 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 1、配列番号 6 6 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 2、及び配列番号 6 7 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 6 3 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 1、配列番号 6 8 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 2、及び配列番号 6 5 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 3 を含む、軽鎖可変領域、

(g) 配列番号 6 9 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 1、配列番号 5 5 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 2、及び配列番号 7 0 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 7 1 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 1、配列番号 6 8 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 2、及び配列番号 6 5 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 3 を含む、軽鎖可変領域、

(h) 配列番号 7 2 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 1、配列番号 7 3 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 2、及び配列番号 6 7 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 6 3 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 1、配列番号 6 8 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 2、及び配列番号 6 5 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 3 を含む、軽鎖可変領域、あるいは

(i) 配列番号 7 4 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 1、配列番号 7 5 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 2、及び配列番号 6 7 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 6 3 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 1、配列番号 6 8 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 2、及び配列番号 6 5 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 3 を含む、軽鎖可変領域、を含む、請求項 1 に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。

10

20

30

40

50

【請求項 3】

(a) 配列番号 1 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 2 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する軽鎖可変領域、

(b) 配列番号 3 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 4 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する軽鎖可変領域、

(c) 配列番号 5 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 6 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する軽鎖可変領域、

(d) 配列番号 7 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 8 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する軽鎖可変領域、

(e) 配列番号 9 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 10 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する軽鎖可変領域、 10

(f) 配列番号 11 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 12 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する軽鎖可変領域、

(g) 配列番号 13 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 14 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する軽鎖可変領域、

(h) 配列番号 15 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 16 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する軽鎖可変領域、

(i) 配列番号 17 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 12 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する軽鎖可変領域、

(j) 配列番号 76 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 77 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する軽鎖可変領域、 20

(k) 配列番号 78 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 77 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する軽鎖可変領域、

(l) 配列番号 76 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 79 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する軽鎖可変領域、あるいは

(m) 配列番号 78 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 79 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する軽鎖可変領域、を含む、請求項 1 又は 2 に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 4】

前記抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片が、モノクローナル抗体である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。 30

【請求項 5】

前記抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片が、キメラ、ヒト化、又はペニア化抗体である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 6】

前記キメラ抗体が、ヒト I g G 1 / カッパ F a b 定常ドメインを含む、請求項 5 に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 7】

前記抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片が、ヒト抗体である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。 40

【請求項 8】

前記抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片が、T I G I T の C D 1 5 5 への結合を阻害し、任意選択的に、前記抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片は、実施例 1 のように測定される、約 0.1 nM ~ 約 10 nM、約 0.1 nM ~ 約 5 nM、約 0.2 nM ~ 約 2 nM、約 0.2 nM ~ 約 0.8 nM、約 0.4 nM ~ 約 0.8 nM、又は約 0.6 nM ~ 約 0.8 nM の I C₅₀ で結合を阻害する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 9】

前記抗体が、変異型ヒト I g G 1、変異型ヒト I g G 2、変異型ヒト I g G 3、又は変異型ヒト I g G 4 から選択される変異型重鎖定常領域と、任意選択的に、ヒト軽鎖定常領 50

域と、を更に含む、請求項 1 ~ 5 又は 7 ~ 8 のいずれか一項に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 10】

前記変異型重鎖定常領域が、野生型重鎖定常領域と比較して、増強又は低減したエフェクター機能を有する、請求項 9 に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 11】

前記変異型ヒト I g G 重鎖定常領域が、配列番号 97、配列番号 99、又は配列番号 101 を含む、請求項 10 に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 12】

前記抗体が、野生型ヒト I g G 重鎖定常領域と、任意選択的に、ヒト軽鎖定常領域と、を更に含む、請求項 1 ~ 5 又は 7 ~ 8 のいずれか一項に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 13】

前記野生型ヒト I g G 重鎖定常領域が、配列番号 94 を含む、請求項 12 に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 14】

ヒト軽鎖カッパ定常領域を含み、任意選択的に、前記ヒト軽鎖定常領域が配列番号 95 を含む、請求項 12 又は 13 に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 15】

前記抗体が、重鎖及び軽鎖を有し、

(a) 前記重鎖は配列番号 92 を含むアミノ酸配列を有し、前記軽鎖は配列番号 93 を含むアミノ酸配列を有する、あるいは

(b) 前記重鎖は配列番号 96 を含むアミノ酸配列を有し、前記軽鎖は配列番号 93 を含むアミノ酸配列を有する、あるいは

(c) 前記重鎖は配列番号 98 を含むアミノ酸配列を有し、前記軽鎖は配列番号 93 を含むアミノ酸配列を有する、あるいは

(d) 前記重鎖は配列番号 100 を含むアミノ酸配列を有し、前記軽鎖は配列番号 93 を含むアミノ酸配列を有する、請求項 1 ~ 5 又は 7 ~ 8 のいずれか一項に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 16】

前記抗体又はその結合断片が、

(a) 表面プラズモン共鳴によって測定される、約 $0.01 \times 10^{-11} \text{ M}$ ~ 約 $100 \times 10^{-11} \text{ M}$ 、約 $0.1 \times 10^{-11} \text{ M}$ ~ 約 $100 \times 10^{-11} \text{ M}$ 、約 $0.1 \times 10^{-11} \text{ M}$ ~ 約 $10 \times 10^{-11} \text{ M}$ 、約 $1 \times 10^{-11} \text{ M}$ ~ 約 $100 \times 10^{-11} \text{ M}$ 又は約 $1 \times 10^{-11} \text{ M}$ ~ 約 $10 \times 10^{-11} \text{ M}$ の平衡結合定数 (KD) を有する、

(b) 実施例 1 のように測定される、約 0.2 nM ~ 約 2 nM 、約 0.2 nM ~ 約 0.8 nM 、約 0.6 nM ~ 約 0.8 nM 、又は約 0.6 nM ~ 約 0.8 nM の半数阻害濃度 (IC50) で、細胞表面ヒト T I G I T への可溶性ヒト C D 155 リガンドの結合を遮断する、

(c) 少なくとも T I G I T の次の残基を含むエピトープに結合する、

(i) 配列番号 80 の D 72、並びに配列番号 80 の T 55、Q 56、N 58、E 60、S 80、及び K 82 のうちの少なくとも 1 つ、

(i i) 配列番号 80 の E 60 及び D 72、並びに任意選択的に配列番号 80 の T 55、Q 56、N 58、S 80、及び K 82 のうちの少なくとも 1 つ、

(i i i) 配列番号 80 の D 72 及び K 82、並びに任意選択的に配列番号 80 の T 55、Q 56、N 58、E 60、及び S 80 のうちの少なくとも 1 つ、

(i v) 配列番号 80 の E 60、D 72 及び K 82、並びに任意選択的に配列番号 80 の T 55、Q 56、N 58、及び S 80 のうちの少なくとも 1 つ、又は、

(v) 配列番号 80 の T 55、Q 56、N 58、E 60、D 72、S 80、及び K 82、あるいは

10

20

30

40

50

(d)(a)、(b)、及び(c)の任意の組み合わせである、請求項1～15のいずれか一項に記載の抗TIGIT抗体又はその抗原結合断片。

【請求項17】

前記抗体又はその抗原結合断片が、請求項1～17のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片と、TIGITへの結合について競合する、請求項16に記載の抗TIGIT抗体又はその抗原結合断片。

【請求項18】

過剰の前記抗体又はその抗原結合断片が、競合結合アッセイにおいて測定するとき、参照抗体と、TIGITへの結合について少なくとも約55%、60%、65%、70%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%競合し、前記参照抗体は、配列番号92を含むアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号93を含むアミノ酸配列を有する軽鎖と、を含む、請求項16又は17に記載の抗TIGIT抗体又はその抗原結合断片。

10

【請求項19】

ヒトTIGITに特異的に結合する抗TIGIT抗体又はその抗原結合断片であって、配列番号92を含むアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号93を含むアミノ酸配列を有する軽鎖と、を含む、抗TIGIT抗体又はその抗原結合断片。

【請求項20】

TIGITのCD155への結合を阻害する方法において使用するための組成物であって、請求項1～19のいずれか一項に記載の抗TIGIT抗体又はその抗原結合断片を含み、前記方法が、TIGITを、前記抗TIGIT抗体又はその抗原結合断片と接触させることを含む、組成物。

20

【請求項21】

がんを有する又はがんのリスクがある対象におけるがんの治療又は効果的な予防のための組成物であって、請求項1～19のいずれか一項に記載の抗TIGIT抗体又はその抗原結合断片を含む、組成物。

【請求項22】

前記がんが、血液悪性腫瘍、固形腫瘍、メルケル細胞がん、尿路上皮がん、頭頸部扁平上皮がん、B細胞リンパ腫、子宮がん、子宮頸がん、精巣がん、消化管がん、膀胱がん、骨がん、骨髄、皮膚がん、胆嚢がん、心臓がん、肺がん、唾液腺がん、副腎がん、甲状腺がん、神経節がん、中枢神経系(CNS)及び末梢神経系(PNS)のがん、並びに、造血系のがん、免疫系のがんである、請求項21に記載の組成物。

30

【請求項23】

前記対象に、前記抗体又はその抗原結合断片によって活性化される腫瘍浸潤T細胞が投与される、請求項21又は22に記載の組成物。

【請求項24】

前記対象に、前記がんに対する免疫応答を誘導するワクチンが投与され、前記抗体又はその抗原結合断片によって増強される、請求項21～23のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項25】

前記ワクチンが、がん細胞の表面上に発現する抗原又はその断片を含む、請求項24に記載の組成物。

【請求項26】

前記対象に、前記がんに対する細胞傷害性が前記抗体又はその抗原結合断片によって増強されるナチュラルキラー細胞が投与される、請求項21～25のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項27】

前記対象に、がんの細胞の表面上に発現する抗原に対する第2の抗体が更に投与され、それによって、前記がんに対する前記第2の抗体のエフェクター媒介性細胞傷害性が、前

50

記抗体又はその抗原結合断片によって増強される、請求項 21 ~ 26 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 28】

前記対象に、免疫細胞の表面上に発現する抗原に対する第 2 の抗体が更に投与される、請求項 21 ~ 26 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 29】

前記免疫細胞が、T 細胞又はナチュラルキラー細胞である、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記抗原が、CTLA-4、PD-1 又は PD-L1 である、請求項 27 又は 28 に記載の組成物。 10

【請求項 31】

前記対象に、化学療法、放射線、細胞系療法、及び手術からなる群から選択される 1 つ以上の治療法が更に施される、請求項 21 ~ 30 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 32】

前記対象に、1 つ以上の免疫チェックポイント受容体又はリガンドの阻害剤が更に投与される、請求項 21 ~ 31 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 33】

前記 1 つ以上の免疫チェックポイント受容体又はリガンドが、CTLA-4、PD-1、PD-L1、TIM-3、LAG-3、PVRIG、BTLA、VISTA、CD96、A_{2a}R、A_{2b}R、A_{2a}/A_{2b}R、アルギナーゼ、CD39、CD73、IDO、及び TDO からなる群から選択される、請求項 30 に記載の組成物。 20

【請求項 34】

前記阻害剤が、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ランプロリズマブ、セミプリマブ、チスレリズマブ、ジムベレリマブ、デュルバルマブ、及びアテゾリズマブからなる群から選択される、請求項 32 に記載の組成物。

【請求項 35】

請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項 36】 30

配列番号 80 の次のアミノ酸残基、すなわち、T55、Q56、N58、E60、D72、S80、及び K82 のうちの少なくとも 1 つを含むヒト TIGIT のエピトープに結合する、抗 TIGIT 抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 37】

前記抗体又はその抗原結合断片が、少なくとも TIGIT の次の残基、すなわち、
 (i) 配列番号 80 の D72、並びに配列番号 80 の T55、Q56、N58、E60、S80、及び K82 のうちの少なくとも 1 つ、
 (ii) 配列番号 80 の E60 及び D72、並びに任意選択的に配列番号 80 の T55、Q56、N58、S80、及び K82 のうちの少なくとも 1 つ、
 (iii) 配列番号 80 の D72 及び K82、並びに任意選択的に配列番号 80 の T55、Q56、N58、E60、及び S80 のうちの少なくとも 1 つ、 40
 (iv) 配列番号 80 の E60、D72 及び K82、並びに任意選択的に配列番号 80 の T55、Q56、N58、及び S80 のうちの少なくとも 1 つ、あるいは
 (v) 配列番号 80 の T55、Q56、N58、E60、D72、S80、及び K82、を含むエピトープに結合する、請求項 36 に記載の抗 TIGIT 抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 38】

前記抗体又はその抗原結合断片が、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片と、TIGIT への結合について競合する、請求項 36 又は 37 に記載の抗 TIGIT 抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 39】

過剰の前記抗体又はその抗原結合断片が、競合結合アッセイにおいて測定するとき、参照抗体と、T I G I Tへの結合について少なくとも約55%、60%、65%、70%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%競合し、前記参照抗体は、配列番号92を含むアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号93を含むアミノ酸配列を有する軽鎖と、を含む、請求項36又は37に記載の抗T I G I T抗体又はその抗原結合断片。

【請求項 40】

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号80の次のアミノ酸残基、すなわち、T 5 5、Q 5 6、N 5 8、E 6 0、D 7 2、S 8 0、及びK 8 2のうち少なくとも1つを含むヒトT I G I Tのエピトープに結合する、請求項1～19のいずれか一項に記載の抗T I G I T抗体又はその抗原結合断片。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

本明細書に記載の態様及び実施形態の各々は、実施形態又は態様の文脈から明示的又は明確に除外されない限り、一緒に使用することができる。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

ヒトT I G I Tに特異的に結合する抗T I G I T抗体又はその抗原結合断片であって、

(a) 配列番号36に対して少なくとも80%の配列同一性を有する重鎖 (H C) 相補性決定領域 (C D R) 1、配列番号37に対して少なくとも80%の配列同一性を有するH C - C D R 2、及び配列番号38に対して少なくとも80%の配列同一性を有するH C - C D R 3を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号39に対して少なくとも80%の配列同一性を有する軽鎖 (L C) C D R 1、配列番号40に対して少なくとも80%の配列同一性を有するL C - C D R 2、及び配列番号41に対して少なくとも80%の配列同一性を有するL C - C D R 3を含む、軽鎖可変領域、

(b) 配列番号42に対して少なくとも80%の配列同一性を有するH C - C D R 1、配列番号43に対して少なくとも80%の配列同一性を有するH C - C D R 2、及び配列番号44に対して少なくとも80%の配列同一性を有するH C - C D R 3を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号45に対して少なくとも80%の配列同一性を有するL C - C D R 1、配列番号46に対して少なくとも80%の配列同一性を有するL C - C D R 2、及び配列番号47に対して少なくとも80%の配列同一性を有するL C - C D R 3を含む、軽鎖可変領域、

(c) 配列番号48に対して少なくとも80%の配列同一性を有するH C - C D R 1、配列番号49に対して少なくとも80%の配列同一性を有するH C - C D R 2、及び配列番号50に対して少なくとも80%の配列同一性を有するH C - C D R 3を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号51に対して少なくとも80%の配列同一性を有するL C - C D R 1、配列番号52に対して少なくとも80%の配列同一性を有するL C - C D R 2、及び配列番号53に対して少なくとも80%の配列同一性を有するL C - C D R 3を含む、軽鎖可変領域、

(d) 配列番号54に対して少なくとも80%の配列同一性を有するH C - C D R 1、配列番号55に対して少なくとも80%の配列同一性を有するH C - C D R 2、及び配列番号56に対して少なくとも80%の配列同一性を有するH C - C D R 3を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号57に対して少なくとも80%の配列同一性を有するL C - C D R 1、配列番号58に対して少なくとも80%の配列同一性を有するL C - C D R 2、

10

20

30

40

50

及び配列番号 59 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する LC - CDR 3 を含む、軽鎖可変領域、

(e) 配列番号 60 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する HC - CDR 1、配列番号 61 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する HC - CDR 2、及び配列番号 62 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する HC - CDR 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 63 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する LC - CDR 1、配列番号 64 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する LC - CDR 2、及び配列番号 65 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する LC - CDR 3 を含む、軽鎖可変領域、

(f) 配列番号 60 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する HC - CDR 1、配列番号 66 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する HC - CDR 2、及び配列番号 67 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する HC - CDR 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 63 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する LC - CDR 1、配列番号 68 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する LC - CDR 2、及び配列番号 65 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する LC - CDR 3 を含む、軽鎖可変領域、

(g) 配列番号 69 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する HC - CDR 1、配列番号 55 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する HC - CDR 2、及び配列番号 70 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する HC - CDR 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 71 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する LC - CDR 1、配列番号 68 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する LC - CDR 2、及び配列番号 65 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する LC - CDR 3 を含む、軽鎖可変領域、

(h) 配列番号 72 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する HC - CDR 1、配列番号 73 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する HC - CDR 2、及び配列番号 67 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する HC - CDR 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 63 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する LC - CDR 1、配列番号 68 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する LC - CDR 2、及び配列番号 65 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する LC - CDR 3 を含む、軽鎖可変領域、あるいは

(i) 配列番号 74 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する HC - CDR 1、配列番号 75 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する HC - CDR 2、及び配列番号 67 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する HC - CDR 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 63 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する LC - CDR 1、配列番号 68 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する LC - CDR 2、及び配列番号 65 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する LC - CDR 3 を含む、軽鎖可変領域、を含む、抗 TIGIT 抗体又はその抗原結合断片。

(項目 2)

(a) 配列番号 36 を含むアミノ配列を有する HC - CDR 1、配列番号 37 を含むアミノ配列を有する HC - CDR 2、及び配列番号 38 を含むアミノ配列を有する HC - CDR 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 39 に対する同一性を有するアミノ配列を有する LC - CDR 1、配列番号 40 を含むアミノ配列を有する LC - CDR 2、及び配列番号 41 を含むアミノ配列を有する LC - CDR 3 を含む、軽鎖可変領域、

(b) 配列番号 42 を含むアミノ配列を有する HC - CDR 1、配列番号 43 を含むアミノ配列を有する HC - CDR 2、及び配列番号 44 を含むアミノ配列を有する HC - CDR 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 45 を含むアミノ配列を有する LC - CDR 1、配列番号 46 を含むアミノ配列を有する LC - CDR 2、及び配列番号 47 を含むアミノ配列を有する LC - CDR 3 を含む、軽鎖可変領域、

(c) 配列番号 48 を含むアミノ配列を有する HC - CDR 1、配列番号 49 を含むアミノ配列を有する HC - CDR 2、及び配列番号 50 を含むアミノ配列を有する HC - C

10

20

30

40

50

D R 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 5 1 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 1、配列番号 5 2 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 2、及び配列番号 5 3 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 3 を含む、軽鎖可変領域、

（ d ）配列番号 5 4 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 1、配列番号 5 5 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 2、及び配列番号 5 6 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 5 7 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 1、配列番号 5 8 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 2、及び配列番号 5 9 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 3 を含む、軽鎖可変領域、

（ e ）配列番号 6 0 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 1、配列番号 6 1 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 2、及び配列番号 6 2 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 6 3 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 1、配列番号 6 4 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 2、及び配列番号 6 5 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 3 を含む、軽鎖可変領域、

（ f ）配列番号 6 0 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 1、配列番号 6 6 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 2、及び配列番号 6 7 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 6 3 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 1、配列番号 6 8 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 2、及び配列番号 6 5 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 3 を含む、軽鎖可変領域、

（ g ）配列番号 6 9 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 1、配列番号 5 5 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 2、及び配列番号 7 0 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 7 1 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 1、配列番号 6 8 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 2、及び配列番号 6 5 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 3 を含む、軽鎖可変領域、

（ h ）配列番号 7 2 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 1、配列番号 7 3 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 2、及び配列番号 6 7 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 6 3 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 1、配列番号 6 8 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 2、及び配列番号 6 5 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 3 を含む、軽鎖可変領域、あるいは

（ i ）配列番号 7 4 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 1、配列番号 7 5 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 2、及び配列番号 6 7 を含むアミノ配列を有する H C - C D R 3 を含む、重鎖可変領域；並びに、配列番号 6 3 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 1、配列番号 6 8 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 2、及び配列番号 6 5 を含むアミノ配列を有する L C - C D R 3 を含む、軽鎖可変領域、を含む、項目 1 に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。

（項目 3）

（ a ）配列番号 1 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 2 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域、

（ b ）配列番号 3 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 4 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域、

（ c ）配列番号 5 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 6 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域、

（ d ）配列番号 7 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 8 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域、

（ e ）配列番号 9 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 1 0 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域、

（ f ）配列番号 1 1 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 1 2 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域、

（ g ）配列番号 1 3 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 1 4 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域、

（ h ）配列番号 1 5 に対して少なくとも 8 0 % の配列同一性を有する重鎖可変領域、及

10

20

30

40

50

- び配列番号 16 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する軽鎖可変領域、
 (i) 配列番号 17 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 12 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する軽鎖可変領域、
 (j) 配列番号 76 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 77 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する軽鎖可変領域、
 (k) 配列番号 78 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 77 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する軽鎖可変領域、
 (l) 配列番号 76 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 79 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する軽鎖可変領域、あるいは
 (m) 配列番号 78 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する重鎖可変領域、及び配列番号 79 に対して少なくとも 80% の配列同一性を有する軽鎖可変領域、を含む、
 項目 1 又は 2 に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。
 (項目 4)
 前記抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片が、モノクローナル抗体である、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。
 (項目 5)
 前記抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片が、キメラ、ヒト化、又はベニア化抗体である、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。
 (項目 6)
 前記キメラ抗体が、ヒト I g G 1 / カッパ F a b 定常ドメインを含む、項目 5 に記載の
 抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。
 (項目 7)
 前記抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片が、ヒト抗体である、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。
 (項目 8)
 前記抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片が、T I G I T の C D 1 5 5 への結合を阻害し、任意選択的に、前記 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片は、実施例 1 のように測定される、約 0 . 1 n M ~ 約 1 0 n M 、約 0 . 1 n M ~ 約 5 n M 、約 0 . 2 n M ~ 約 2 n M 、約 0 . 2 n M ~ 約 0 . 8 n M 、約 0 . 4 n M ~ 約 0 . 8 n M 、又は約 0 . 6 n M ~ 約 0 . 8 n M の I C ₅₀ で結合を阻害する、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。
 (項目 9)
 前記抗体が、変異型ヒト I g G 1 、変異型ヒト I g G 2 、変異型ヒト I g G 3 、又は変異型ヒト I g G 4 から選択される変異型重鎖定常領域と、任意選択的に、ヒト軽鎖定常領域と、を更に含む、項目 1 ~ 5 又は 7 ~ 8 のいずれか一項に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。
 (項目 10)
 前記変異型重鎖定常領域が、野生型重鎖定常領域と比較して、増強又は低減したエフェクター機能を有する、項目 9 に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。
 (項目 11)
 前記変異型ヒト I g G 重鎖定常領域が、配列番号 97 、配列番号 99 、又は配列番号 101 を含む、項目 10 に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。
 (項目 12)
 前記抗体が、野生型ヒト I g G 重鎖定常領域と、任意選択的に、ヒト軽鎖定常領域と、を更に含む、項目 1 ~ 5 又は 7 ~ 8 のいずれか一項に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。
 (項目 13)
 前記野生型ヒト I g G 重鎖定常領域が、配列番号 94 を含む、項目 12 に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。
 (項目 14)

10

20

30

40

50

ヒト軽鎖カッパ定常領域を含み、任意選択的に、前記ヒト軽鎖定常領域が配列番号95を含む、項目12又は13に記載の抗TIGIT抗体又はその抗原結合断片。

(項目15)

前記抗体が、重鎖及び軽鎖を有し、

(a) 前記重鎖は配列番号92を含むアミノ酸配列を有し、前記軽鎖は配列番号93を含むアミノ酸配列を有する、あるいは

(b) 前記重鎖は配列番号96を含むアミノ酸配列を有し、前記軽鎖は配列番号93を含むアミノ酸配列を有する、あるいは

(c) 前記重鎖は配列番号98を含むアミノ酸配列を有し、前記軽鎖は配列番号93を含むアミノ酸配列を有する、あるいは

(d) 前記重鎖は配列番号100を含むアミノ酸配列を有し、前記軽鎖は配列番号93を含むアミノ酸配列を有する、項目1~5又は7~8のいずれか一項に記載の抗TIGIT抗体又はその抗原結合断片。

(項目16)

前記抗体又はその結合断片が、

(a) 表面プラズモン共鳴によって測定される、約 $0.01 \times 10^{-11}M$ ~ 約 $100 \times 10^{-11}M$ 、約 $0.1 \times 10^{-11}M$ ~ 約 $100 \times 10^{-11}M$ 、約 $0.1 \times 10^{-11}M$ ~ 約 $10 \times 10^{-11}M$ 、約 $1 \times 10^{-11}M$ ~ 約 $100 \times 10^{-11}M$ 又は約 $1 \times 10^{-11}M$ ~ 約 $10 \times 10^{-11}M$ の平衡結合定数(KD)を有する、

(b) 実施例1のように測定される、約0.2 nM ~ 約2 nM、約0.2 nM ~ 約0.8 nM、約0.6 nM ~ 約0.8 nM、又は約0.6 nM ~ 約0.8 nMの半数阻害濃度(IC50)で、細胞表面ヒトTIGITへの可溶性ヒトCD155リガンドの結合を遮断する、

(c) 少なくともTIGITの次の残基を含むエピトープに結合する、

(i) 配列番号80のD72、並びに配列番号80のT55、Q56、N58、E60、S80、及びK82のうち少なくとも1つ、

(ii) 配列番号80のE60及びD72、並びに任意選択的に配列番号80のT55、Q56、N58、S80、及びK82のうち少なくとも1つ、

(iii) 配列番号80のD72及びK82、並びに任意選択的に配列番号80のT55、Q56、N58、E60、及びS80のうち少なくとも1つ、

(iv) 配列番号80のE60、D72及びK82、並びに任意選択的に配列番号80のT55、Q56、N58、及びS80のうち少なくとも1つ、又は、

(v) 配列番号80のT55、Q56、N58、E60、D72、S80、及びK82、あるいは

(d) (a)、(b)、及び(c)の任意の組み合わせである、項目1~15のいずれか一項に記載の抗TIGIT抗体又はその抗原結合断片。

(項目17)

前記抗体又はその抗原結合断片が、実項目1~17のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片と、TIGITへの結合について競合する、項目16に記載の抗TIGIT抗体又はその抗原結合断片。

(項目18)

過剰の前記抗体又はその抗原結合断片が、競合結合アッセイにおいて測定するとき、参照抗体と、TIGITへの結合について少なくとも約55%、60%、65%、70%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%競合し、前記参照抗体は、配列番号92を含むアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号93を含むアミノ酸配列を有する軽鎖と、を含む、項目16又は17に記載の抗TIGIT抗体又はその抗原結合断片。

(項目19)

ヒトTIGITに特異的に結合する抗TIGIT抗体又はその抗原結合断片であって、

10

20

30

40

50

配列番号 9 2 を含むアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号 9 3 を含むアミノ酸配列を有する軽鎖と、を含む、抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片。

(項目 2 0)

T I G I T の C D 1 5 5 への結合を阻害する方法であって、T I G I T を、項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片と接触させることを含む、方法。

(項目 2 1)

がんの治療又は効果的な予防の方法であって、がんを有する又はがんのリスクがある対象に、有効なレジメン又は治療有効量の、項目 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の抗 T I G I T 抗体又はその抗原結合断片のうちいずれか 1 つを投与することを含む、方法。

(項目 2 2)

前記がんが、血液悪性腫瘍、固形腫瘍、メルケル細胞がん、尿路上皮がん、頭頸部扁平上皮がん、B 細胞リンパ腫、子宮がん、子宮頸がん、精巣がん、消化管がん、膀胱がん、骨がん、骨髄、皮膚がん、胆嚢がん、心臓がん、肺がん、唾液腺がん、副腎がん、甲状腺がん、神経節がん、中枢神経系 (C N S) 及び末梢神経系 (P N S) のがん、並びに、造血系のがん、免疫系のがんである、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記対象に、前記抗体又はその抗原結合断片によって活性化される腫瘍浸潤 T 細胞が投与される、項目 2 1 又は 2 2 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記対象に、前記がんに対する免疫応答を誘導するワクチンが投与され、前記抗体又はその抗原結合断片によって増強される、項目 2 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記ワクチンが、がん細胞の表面上に発現する抗原又はその断片を含む、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記対象に、前記がんに対する細胞傷害性が前記抗体又はその抗原結合断片によって増強されるナチュラルキラー細胞が投与される、項目 2 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7)

前記対象に、がんの細胞の表面上に発現する抗原に対する第 2 の抗体が更に投与され、それによって、前記がんに対する前記第 2 の抗体のエフェクター媒介性細胞傷害性が、前記抗体又はその抗原結合断片によって増強される、項目 2 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8)

前記対象に、免疫細胞の表面上に発現する抗原に対する第 2 の抗体が更に投与される、項目 2 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9)

前記免疫細胞が、T 細胞又はナチュラルキラー細胞である、項目 2 8 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記抗原が、C T L A - 4、P D - 1 又は P D - L 1 である、項目 2 7 又は 2 8 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記対象に、化学療法、放射線、細胞系療法、及び手術からなる群から選択される 1 つ以上の治療法が更に施される、項目 2 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 2)

前記対象に、1 つ以上の免疫チェックポイント受容体又はリガンドの阻害剤が更に投与される、項目 2 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 3)

前記 1 つ以上の免疫チェックポイント受容体又はリガンドが、C T L A - 4、P D - 1

10

20

30

40

50

PD-L1、TIM-3、LAG-3、PVRIG、BTLA、VISTA、CD96、A_{2a}R、A_{2b}R、A_{2a}/A_{2b}R、アルギナーゼ、CD39、CD73、IDO、及びTDOからなる群から選択される、項目30に記載の方法。

(項目34)

前記阻害剤が、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ランプロリズマブ、セミプリマブ、チスレリズマブ、ジムベレリマブ、デュルバルマブ、及びアテゾリズマブからなる群から選択される、項目32に記載の方法。

(項目35)

項目1~19のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

(項目36)

配列番号80の次のアミノ酸残基、すなわち、T55、Q56、N58、E60、D72、S80、及びK82のうち少なくとも1つを含むヒトTIGITのエピトープに結合する、抗TIGIT抗体又はその抗原結合断片。

(項目37)

前記抗体又はその抗原結合断片が、少なくともTIGITの次の残基、すなわち、

(i) 配列番号80のD72、並びに配列番号80のT55、Q56、N58、E60、S80、及びK82のうち少なくとも1つ、

(ii) 配列番号80のE60及びD72、並びに任意選択的に配列番号80のT55、Q56、N58、S80、及びK82のうち少なくとも1つ、

(iii) 配列番号80のD72及びK82、並びに任意選択的に配列番号80のT55、Q56、N58、E60、及びS80のうち少なくとも1つ、

(iv) 配列番号80のE60、D72及びK82、並びに任意選択的に配列番号80のT55、Q56、N58、及びS80のうち少なくとも1つ、あるいは

(v) 配列番号80のT55、Q56、N58、E60、D72、S80、及びK82、を含むエピトープに結合する、項目36に記載の抗TIGIT抗体又はその抗原結合断片。

(項目38)

前記抗体又はその抗原結合断片が、項目1~19のいずれか一項に記載の抗体又はその抗原結合断片と、TIGITへの結合について競合する、項目36又は37に記載の抗TIGIT抗体又はその抗原結合断片。

(項目39)

過剰の前記抗体又はその抗原結合断片が、競合結合アッセイにおいて測定するとき、参照抗体と、TIGITへの結合について少なくとも約55%、60%、65%、70%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は100%競合し、前記参照抗体は、配列番号92を含むアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号93を含むアミノ酸配列を有する軽鎖と、を含む、項目36又は37に記載の抗TIGIT抗体又はその抗原結合断片。

(項目40)

前記抗体又はその抗原結合断片が、配列番号80の次のアミノ酸残基、すなわち、T55、Q56、N58、E60、D72、S80、及びK82のうち少なくとも1つを含むヒトTIGITのエピトープに結合する、項目1~19のいずれか一項に記載の抗TIGIT抗体又はその抗原結合断片。

10

20

30

40

50