

【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4年6月6日(2022.6.6)

【国際公開番号】WO2019/175802
 【公表番号】特表2021-517588(P2021-517588A)
 【公表日】令和3年7月26日(2021.7.26)
 【出願番号】特願2020-571917(P2020-571917)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 35/17(2015.01)
 A 6 1 K 39/395(2006.01)
 A 6 1 P 43/00(2006.01)
 A 6 1 P 35/00(2006.01)
 A 6 1 P 35/02(2006.01)
 A 6 1 P 35/04(2006.01)
 A 6 1 K 9/10(2006.01)
 C 0 7 K 16/28(2006.01)
 C 1 2 N 5/0783(2010.01)

10

【F I】

A 6 1 K 35/17 A
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 K 9/10
 C 0 7 K 16/28 Z N A
 C 1 2 N 5/0783

20

【手続補正書】

30

【提出日】令和4年5月27日(2022.5.27)

【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】

治療有効量の以下の組み合わせを含む、癌に罹患している対象を治療するための医薬組成物であって、当該治療が当該医薬組成物を当該対象に投与することを含む、前記医薬組成物：

40

(a) ナチュラルキラー(NK)細胞の単離された集団；および

(b) 癌細胞の表面に発現するC-X-Cケモカイン受容体4(CXCR4)に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分。

【請求項2】

癌細胞の表面に発現するC-X-Cケモカイン受容体4(CXCR4)に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分の治療有効量を含む医薬組成物と組み合わせた、ナチュラルキラー(NK)細胞の単離された集団の治療有効量を含む、癌に罹患している対象を治療するための医薬組成物であって、当該治療が当該医薬組成物を当該対象に投与することを含む、前記医薬組成物。

50

【請求項 3】

ナチュラルキラー（NK）細胞の単離された集団の治療有効量を含む医薬組成物と組み合わせた、癌細胞の表面に発現するC-X-Cケモカイン受容体4（CXCR4）に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分の治療有効量を含む、癌に罹患している対象を治療するための医薬組成物であって、当該治療が当該医薬組成物を当該対象に投与することを含む、前記医薬組成物。

【請求項 4】

NK細胞の集団が、活性化および拡張されたNK（NKAE）細胞を含む、請求項 1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

NKAE細胞が、NK細胞をフィーダー細胞と組み合わせてIL-2、IL-12、IL-15、および/またはIL-21で刺激することによって産生される、請求項 4に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

NKAE細胞が、健康なドナーからの末梢血単核細胞を、(i) インターロイキン - 15（IL-15）の膜結合型および41BBリガンドを発現するように改変された照射リンパ芽球様細胞、および(ii) インターロイキン - 2（IL-2）と共培養することによって産生される、請求項 4または5に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

改変された照射リンパ芽球様細胞がK562-mb15-41BBL細胞である、請求項 6に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

NK細胞が、静脈内、動脈内、腹腔内または髄腔内注射、または腫瘍切除腔への注射により対象に投与されるべきものである、請求項 1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

約 10^5 ～約 10^{14} の範囲の用量のNK細胞が対象に毎週投与されるべきものである、請求項 1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

抗体またはその抗原結合部分が以下の特徴のうちの一つまたはそれ以上を示す、請求項 1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物：

(a) モノクローナル抗体またはその抗原結合部分である；

(b) ヒトCXCR4受容体に結合し、対象がヒトである；

(c) 表面プラズモン共鳴（SPR）によって決定されるように、約 1×10^{-8} M以下の K_D で癌細胞表面上のCXCR4に結合する；

(d) CXCR4とC-X-Cモチーフケモカイン受容体12（CXCL12）との間の相互作用を妨害し、CXCR4/CXCL12シグナル伝達を阻害する；

(e) 約30nM以下の EC_{50} でCXCL12のCXCR4への結合を阻害する；

(f) 約1nM以下の EC_{50} でCXCR4を発現する細胞におけるCXCL12誘導性カルシウム流動を阻害する；

(g) 約20nM以下の EC_{50} でCXCR4を発現する細胞のCXCL12誘導性遊走を阻害する；

(h) ヒト臍帯静脈内皮細胞による毛細管形成を阻害する；

(i) CXCR4を発現する細胞にアポトーシスを誘導する；

(j) インビトロでCXCR4+腫瘍細胞の増殖を阻害する；

(k) インビボでCXCR4+腫瘍細胞増殖を阻害し、および/またはCXCR4+腫瘍細胞アポトーシスを誘導する；

(l) CXCR4+腫瘍細胞の転移を阻害する；

(m) CXCR4+担癌対象の生存期間を延長する；

(n) ヒトCXCR4への結合についてウロクプルマブと交差競合する；

(o) ウロクプルマブと実質的に同じヒトCXCR4のエピトープに結合する；

(p) キメラ抗体、ヒト化抗体またはヒトモノクローナル抗体またはその一部である；

10

20

30

40

50

(q) ヒトIgG1、IgG2、またはIgG4アイソタイプの重鎖定常領域を含む；

(r) ウロクブルマブまたはその抗原結合部分である；

(s) ウロクブルマブのヒトIgG1変異体またはその抗原結合部分である；および

(t) c414H5、c515H7、抗体I、6C7、およびh3G10.A57.A58と指定された抗体から選択されるか、またはそれらの抗原結合部分である。

【請求項11】

抗CXCR4抗体またはその抗原結合部分が、配列番号25に記載の配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、および配列番号29に記載の配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む、請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項12】

抗CXCR4抗体またはその抗原結合部分が、配列番号25または33に記載の配列を有する連続的に連結されたアミノ酸を含む重鎖可変領域および配列番号29または37に記載の配列を有する連続的に連結されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域を含む、請求項1～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

抗CXCR4抗体またはその抗原結合部分が、配列番号1に記載の配列を有する連続的に連結されたアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR1、配列番号5に記載の配列を有する連続的に連結されたアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR2、配列番号9に記載の配列を有する連続的に連結されたアミノ酸を含む重鎖可変領域CDR3、配列番号13に記載の配列を有する連続的に連結されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR1、配列番号17に記載の配列を有する連続的に連結されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR2、および配列番号21に記載の配列を有する連続的に連結されたアミノ酸を含む軽鎖可変領域CDR3を含む、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項14】

癌が、固形腫瘍である、請求項1～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

固形腫瘍が小児腫瘍である、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

小児腫瘍が、横紋筋肉腫、骨肉腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、またはユーイング肉腫である、請求項15に記載の医薬組成物。

30

【請求項17】

固形腫瘍が、小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、扁平上皮NSCLC、非扁平上皮NSCLC、扁平上皮癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、膵臓癌、膵管腺癌(PDAC)、卵巣癌、頸部癌、ファロピウス管の癌腫、子宮(子宮内膜)癌、子宮内膜の癌腫、子宮肉腫、子宮頸部の癌腫、膣の癌腫、外陰部の癌腫、尿道癌、尿管癌、前立腺癌、転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)、精巣癌、陰茎癌、膀胱癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、男性乳癌、胚細胞腫瘍、肉腫、皮膚癌、基底細胞癌、扁平上皮癌、メルケル細胞癌、骨癌、黒色腫、頭頸部癌、頭頸部扁平上皮癌(SCCHN)、甲状腺癌、口腔癌、口癌、唾液腺癌、喉癌、食道癌、胃腸癌、胃癌、小腸癌、胆嚢および胆管癌、結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、肝癌、肝細胞腫、腎臓癌、腎細胞癌、内分泌系の癌、胸腺の腫瘍、胸腺腫、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織肉腫、中皮腫、腎骨盤の癌、中枢神経系(CNS)の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳癌、神経膠腫、脳幹神経膠腫、神経膠芽細胞腫、多形性神経膠芽細胞腫(GBM)、神経芽細胞腫、下垂体腺腫、類表皮癌、小児固形腫瘍、小児肉腫、転移性癌、未知の原発性癌、環境誘発性癌、ウイルス関連癌、AIDS関連癌、カポジ肉腫、ウイルス起源の癌、進行性、難治性および/または再発性固形腫瘍、および前記固形腫瘍の任意の組み合わせよりなる群から選択される癌である、請求項14に記載の医薬組成物。

40

【請求項18】

癌が血液悪性腫瘍である、請求項1～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

50

【請求項 19】

血液悪性腫瘍が、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、ホジキンリンパ腫（HL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、真菌性真菌症、未分化大細胞リンパ腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、結節外ナチュラルキラー/T細胞リンパ腫、多発性骨髄腫（MM）、骨髄異形成症候群（MDS）、くすぶり型骨髄腫、意義不明の単クローン性高ガンマグロブリン血症（MGUS）、進行性、転移性、難治性および/または再発性の血液悪性腫瘍、および上記の血液悪性腫瘍の任意の組み合わせよりなる群から選択される、請求項 18 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 20】

抗体またはその抗原結合部分が

(a) 約50～約2000mgの均一用量で、およそ毎週1回または2回、およそ2週間に1回、またはおよそ3週間に1回；

(b) 約200、約400、約800、約1600、または約2000mgの均一用量で、およそ毎週またはおよそ約2週間に1回；および/または

(c) 静脈内または皮下投与により対象へ

投与されるべきものである、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

(a) NK細胞および抗体またはその抗原結合部分が対象に連続して投与されるべきものである；

(b) NK細胞が抗体またはその抗原結合部分の前に投与されるべきものである；

(c) 抗体またはその抗原結合部分がNK細胞の前に投与されるべきものである；

(d) NK細胞および抗体またはその抗原結合部分が別々の組成物で同時に投与されるべきものである；または

(e) NK細胞および抗体またはその抗原結合部分を単一の組成物に混合し、同時に投与するべきものである

請求項 1～20 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

癌に罹患している対象を治療するのに使用するためのキットであって、

(a) 約50から約2000mgの範囲の1つまたはそれ以上の投与量の、癌細胞の表面に発現したCXCR4に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分；

(b) 約 10^6 から約 10^{14} の範囲の1つまたはそれ以上の投与量のNKAE細胞の集団；および

(c) 請求項 4～21 のいずれか一項に記載の医薬組成物において抗体またはその一部およびNKAE細胞を使用するための説明書

を含むキット。

30

40

50