

【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 3 年 10 月 21 日 (2021.10.21)

【公表番号】特表 2020-535119 (P2020-535119A)

【公表日】令和 2 年 12 月 3 日 (2020.12.3)

【年通号数】公開・登録公報 2020-049

【出願番号】特願 2020-513721 (P2020-513721)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/513 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/6809 (2018.01)

C 1 2 Q 1/686 (2018.01)

C 1 2 Q 1/6851 (2018.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 31/513

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 11/00

C 1 2 Q 1/6809 Z N A Z

C 1 2 Q 1/686 Z

C 1 2 Q 1/6851 Z

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 16/28

【手続補正書】

【提出日】令和3年9月10日(2021.9.10)

【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】

対象の膵臓がんを処置するための医薬であって、4 m g / k g の抗 C S F 1 R 抗体および 3 m g / k g の抗 P D - 1 抗体を含み、抗体は各々、2 週間毎に 1 回投与され、

抗 C S F 1 R 抗体は、配列番号 5 の配列を有する重鎖 (H C) C D R 1、配列番号 6 の配列を有する H C C D R 2、および配列番号 7 の配列を有する H C C D R 3 を含む重鎖、ならびに配列番号 8 の配列を有する軽鎖 (L C) C D R 1、配列番号 9 の配列を有する L C C D R 2、および配列番号 1 0 の配列を有する L C C D R 3 を含む軽鎖を含み、

抗 P D - 1 抗体は、配列番号 2 8 の配列を有する重鎖 (H C) C D R 1、配列番号 3 0 の配列を有する H C C D R 2、および配列番号 3 2 の配列を有する H C C D R 3 を含む重鎖、ならびに配列番号 3 5 の配列を有する軽鎖 (L C) C D R 1、配列番号 3 7 の配列を有する L C C D R 2、および配列番号 3 9 の配列を有する L C C D R 3 を含む軽鎖を含む、医薬。

【請求項2】

対象の膵臓がんを処置するための医薬であって、2、3、または 4 m g / k g の抗 C S F 1 R 抗体および 4 0 0 ~ 6 0 0 m g の抗 P D - 1 抗体を含み、抗 C S F 1 R 抗体は 2 週間毎に 1 回投与され、抗 P D - 1 抗体は 4 週間毎に 1 回投与され、

抗 C S F 1 R 抗体は、配列番号 5 の配列を有する重鎖 (H C) C D R 1、配列番号 6 の配列を有する H C C D R 2、および配列番号 7 の配列を有する H C C D R 3 を含む重鎖、ならびに配列番号 8 の配列を有する軽鎖 (L C) C D R 1、配列番号 9 の配列を有する L C C D R 2、および配列番号 1 0 の配列を有する L C C D R 3 を含む軽鎖を含み、

抗 P D - 1 抗体は、配列番号 2 8 の配列を有する重鎖 (H C) C D R 1、配列番号 3 0 の配列を有する H C C D R 2、および配列番号 3 2 の配列を有する H C C D R 3 を含む重鎖、ならびに配列番号 3 5 の配列を有する軽鎖 (L C) C D R 1、配列番号 3 7 の配列を有する L C C D R 2、および配列番号 3 9 の配列を有する L C C D R 3 を含む軽鎖を含む、医薬。

【請求項3】

対象の膵臓がんを、ゲムシタピンまたは 5 - フルオロウラシル (5 - F U) を含む化学療法と組み合わせて処置するための医薬であって、2、3、または 4 m g / k g の抗 C S F 1 R 抗体および 4 0 0 ~ 6 0 0 m g の抗 P D - 1 抗体を含み、抗 C S F 1 R 抗体は 2 週間毎に 1 回投与され、抗 P D - 1 抗体は 4 週間毎に 1 回投与され、

抗 C S F 1 R 抗体は、配列番号 5 の配列を有する重鎖 (H C) C D R 1、配列番号 6 の配列を有する H C C D R 2、および配列番号 7 の配列を有する H C C D R 3 を含む重鎖、ならびに配列番号 8 の配列を有する軽鎖 (L C) C D R 1、配列番号 9 の配列を有する L C C D R 2、および配列番号 1 0 の配列を有する L C C D R 3 を含む軽鎖を含み、

抗 P D - 1 抗体は、配列番号 2 8 の配列を有する重鎖 (H C) C D R 1、配列番号 3 0 の配列を有する H C C D R 2、および配列番号 3 2 の配列を有する H C C D R 3 を含む重鎖、ならびに配列番号 3 5 の配列を有する軽鎖 (L C) C D R 1、配列番号 3 7 の配

列を有する L C C D R 2、および配列番号 39 の配列を有する L C C D R 3 を含む軽鎖を含む、医薬。

【請求項 4】

対象は、4 m g / k g の抗 C S F 1 R 抗体を 2 週間毎に 1 回、450 ~ 500 m g の抗 P D - 1 抗体を 4 週間毎に 1 回投与される、請求項 2 または 3 に記載の医薬。

【請求項 5】

対象は、4 m g / k g の抗 C S F 1 R 抗体を 2 週間毎に 1 回、480 m g の抗 P D - 1 抗体を 4 週間毎に 1 回投与される、請求項 2 から 4 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 6】

対象は、(a) ゲムシタピンおよび n a b - パクリタキセル；(b) 5 - F U、ロイコボリン、およびリポソームイリノテカン；または(c) F O L F O X を含む化学療法を投与される、請求項 3 から 5 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 7】

対象は、膵臓がんの標準治療による処置が以前に失敗しているか、または標準治療による処置の適応ではない、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 8】

C D 1 4 + C D 1 6 + + 非古典的単球は、抗 C S F 1 R 抗体および抗 P D - 1 抗体の各々の第 1 の用量後の 3 日以内に、末梢血 1 マイクロリットル当たり単球 10 個未満に低減され、少なくともさらに 10 日間にわたって末梢血 1 マイクロリットル当たり単球 10 個未満のままである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 9】

対象のがんを処置するための医薬であって、抗 C S F 1 R 抗体および抗 P D - 1 抗体を含み、がんは、マイクロサテライト安定性 (M S S) であることが決定されており、および / または F 1 C D x アッセイで決定して、20 突然変異 / メガベース未満、15 突然変異 / メガベース未満、もしくは 10 突然変異 / メガベース未満の T M B を有することが決定されており、および / またはがんは、W E S により決定して、400 ミスセンス突然変異未満、300 ミスセンス突然変異未満、もしくは 200 ミスセンス突然変異未満の T M B を有することが決定されている、医薬。

【請求項 10】

対象のがんを処置するための医薬であって、処置することが、
a) 対象に、少なくとも 1 用量の抗 C S F 1 R 抗体および抗 P D - 1 抗体を投与することであって、少なくとも 1 つのマーカー遺伝子の発現レベルが投与の前および投与の後の両方で決定され、少なくとも 1 つのマーカー遺伝子は、
C C L 1 9、C C L 5、C C L 8、C C R 7、C D 8 6、C X C L 1 0、C X C L 1 1、
C X C L 1 3、C X C L 9、I F N G、I L 2 3 A、S T A T 1、T N F、C D 7 2、C
D 7 9 A、C D 7 9 B、M S 4 A 1、T N F R S F 1 7、C D 3 D、C D 8 A、C D 8 B
、G Z M M、A P O L 3、C T S W、G N L Y、G Z M A、G Z M H、K L R B 1、K L
R D 1、K L R K 1、N K G 7、P R F 1、B T L A、C D 2 4 4、C D 9 6、C T L A
4、L A G 3、P D C D 1、T I G I T、および F O X P 3

の 1 つまたは複数を含む、投与すること、ならびに

b) 少なくとも 1 つのマーカー遺伝子の発現レベルが、a) の投与後に、投与前に決定された発現レベルと比較して増加する場合、対象に対して抗 C S F 1 R 抗体および抗 P D - 1 抗体の投与を継続することを含む、医薬。

【請求項 11】

対象のがんを処置するための医薬であって、処置することが、
a) 対象に、少なくとも 1 用量の抗 C S F 1 R 抗体および抗 P D - 1 抗体を投与することであって、少なくとも 1 つのマーカー遺伝子の発現レベルが投与の後で増加することが決定され、少なくとも 1 つのマーカー遺伝子は、C C L 1 9、C C L 5、C C L 8、C C
R 7、C D 8 6、C X C L 1 0、C X C L 1 1、C X C L 1 3、C X C L 9、I F N G、

IL23A、STAT1、TNF、CD72、CD79A、CD79B、MS4A1、TNFRSF17、CD3D、CD8A、CD8B、GZMM、APOL3、CTSW、GNLY、GZMA、GZMH、KLRB1、KLRD1、KLRK1、NKG7、PRF1、BTLA、CD244、CD96、CTLA4、LAG3、PDCD1、TIGIT、およびFOX P3の1つまたは複数を含む、投与すること、ならびに

b) 対象に対して抗CSF1R抗体および抗PD-1抗体の投与を継続することを含む、医薬。

【請求項12】

対象のがんを処置するための医薬であって、処置することが、

a) 対象に、少なくとも1用量の抗CSF1R抗体および抗PD-1抗体を投与することであって、CSF-1およびIL-34の一方または両方を含む少なくとも1つのマーカー遺伝子の発現レベルが、投与の前および投与の後の両方で決定される、投与すること、ならびに

b) CSF-1およびIL-34の一方または両方を含む少なくとも1つのマーカー遺伝子の発現レベルが、a)の投与後に、投与前に決定された発現レベルと比較して増加する場合、対象に対して抗CSF1R抗体および抗PD-1抗体の投与を継続することを含む、医薬。

【請求項13】

対象のがんを処置するための医薬であって、処置することが、a) 対象に、少なくとも1用量の抗CSF1R抗体および抗PD-1抗体を投与することであって、CSF-1およびIL-34の一方または両方を含む少なくとも1つのマーカー遺伝子の発現レベルが、投与の後に増加することが決定される、投与すること、ならびにb) 対象に対して抗CSF1R抗体および抗PD-1抗体の投与を継続することを含む、医薬。

【請求項14】

1または2用量の抗CSF1R抗体および抗PD-1抗体が、パートa)にて投与される、請求項10から13のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項15】

少なくとも1つのマーカー遺伝子の発現レベルは、例えば、トランスクリプトーム解析、RNA配列決定、または逆転写PCRにより測定されるRNA発現レベルである、請求項10から14のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項16】

がんは、(i) MSSであることが決定されており、および/または(ii) FICD xアッセイで決定して、20突然変異/メガベース未満、15突然変異/メガベース未満、もしくは10突然変異/メガベース未満のTMBを有することが決定されており、ならびに/またはがんは、WESにより決定して、400ミスセンス突然変異未満、300ミスセンス突然変異未満、もしくは200ミスセンス突然変異未満のTMBを有することが決定されている、請求項10から15のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項17】

抗PD-1抗体は、(a) 配列番号23の配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号25の配列を含む軽鎖可変領域を含む；または
(b) 配列番号23および24の各々の配列を含む重鎖を含み、配列番号25および26の各々の配列を含む軽鎖を含む、請求項10から16のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項18】

抗PD-1抗体は、抗CSF1R抗体の前に対象に投与される、請求項10から17のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項19】

抗CSF1R抗体は、抗PD-1抗体の30分～120分後に投与される、請求項1から18のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項20】

抗PD-1抗体は、30～60分間の期間にわたって点滴され、抗CSF1R抗体は、

30～60分間の期間にわたって点滴される、請求項1から19のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項21】

抗CSF1R抗体の点滴は、抗PD-1抗体の点滴終了の30～120分後に開始される、請求項1から20のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項22】

抗CSF1R抗体の点滴は、抗PD-1抗体の点滴終了の30～60分（例えば、30分）後に開始される、請求項1から21のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項23】

抗CSF1R抗体および抗PD-1抗体の組合せによる処置に対する、がんを有する対象の応答性を決定する方法であって、対象が少なくとも1用量の抗CSF1R抗体および抗PD-1抗体を投与される前および投与された後に、少なくとも1つのマーカー遺伝子の発現レベルを決定することを含み、少なくとも1つのマーカー遺伝子は、CCL19、CCL5、CCL8、CCR7、CD86、CXCL10、CXCL11、CXCL13、CXCL9、IFNG、IL23A、STAT1、TNF、CD72、CD79A、CD79B、MS4A1、TNFRSF17、CD3D、CD8A、CD8B、GZMM、APOL3、CTSW、GNLY、GZMA、GZMH、KLRB1、KLRD1、KL RK1、NKG7、PRF1、BTLA、CD244、CD96、CTLA4、LAG3、PDCD1、TIGIT、およびFOX P3の1つまたは複数を含み、

投与後の少なくとも1つのマーカー遺伝子の発現レベルの増加は、対象が抗CSF1R抗体および抗PD-1抗体の組合せによる処置に対して応答性であることを示す方法。

【請求項24】

少なくとも1つのマーカー遺伝子は、

a. CCL19、CCL5、CCL8、CCR7、CD86、CXCL10、CXCL11、CXCL13、CXCL9、IFNG、IL23A、STAT1、およびTNFを含む少なくとも1つの炎症促進性マーカー遺伝子；

b. CD72、CD79A、CD79B、MS4A1、およびTNFRSF17を含む少なくとも1つのB細胞マーカー；

c. CD3D、CD8A、およびCD8Bを含む少なくとも1つのCD8 T細胞マーカー；

d. GZMM、APOL3、CTSW、GNLY、GZMA、GZMH、KLRB1、KL RD1、KL RK1、NKG7、およびPRF1を含む少なくとも1つのエフェクターT細胞細胞溶解性マーカー；および/または

e. BTLA、CD244、CD96、CTLA4、LAG3、PDCD1、TIGIT、およびFOX P3を含む少なくとも1つのエフェクターT細胞受容体マーカーを含む、請求項10から18および23のいずれか一項に記載の医薬または方法。

【請求項25】

抗CSF1R抗体および抗PD-1抗体の組合せによる処置に対する、がんを有する対象の応答性を決定する方法であって、対象が少なくとも1用量の抗CSF1R抗体および抗PD-1抗体を投与される前および投与された後に、少なくとも1つのマーカー遺伝子の発現レベルを決定することを含み、少なくとも1つのマーカー遺伝子は、CSF-1およびIL-34の一方または両方を含み、投与後の少なくとも1つのマーカー遺伝子の発現レベルの増加は、対象が抗CSF1R抗体および抗PD-1抗体の組合せによる処置に対して応答性であることを示す方法。

【請求項26】

CSF1R、CSF-1、およびIL-34の1つまたは複数の発現レベルを測定することをさらに含み、投与後のCSF-1およびIL-34発現レベルの増加は、対象が抗CSF1R抗体および抗PD-1抗体による処置に応答性であり、CSF1R発現レベルの減少は、対象が抗CSF1R抗体および抗PD-1抗体による処置に応答性でないことを示す、請求項10、11、23または24のいずれか一項に記載の医薬または方法。

【請求項 27】

少なくとも1つのマーカー遺伝子の発現レベルの決定の間に、対象は1または2用量の抗CSF1R抗体および抗PD-1抗体を投与される、請求項23から26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

少なくとも1つのマーカー遺伝子の発現レベルは、例えば、トランスクリプトーム解析または逆転写PCRにより測定されるRNA発現レベルである、請求項23から27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

がんは、MSSであることが決定されており、および/またはF1CDxアッセイで決定して、20突然変異/メガベース未満、15突然変異/メガベース未満、もしくは10突然変異/メガベース未満のTMBを有することが決定されており、ならびに/またはがんは、WESにより決定して、400ミスセンス突然変異未満、300ミスセンス突然変異未満、もしくは200ミスセンス突然変異未満のTMBを有することが決定されている、請求項23から28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

がんは、F1CDxアッセイで決定して15突然変異/メガベース未満のTMBを有することが決定されており、および/またはがんは、WESにより決定して300ミスセンス突然変異未満のTMBを有することが決定されている、請求項9、16または29のいずれか一項に記載の医薬または方法。

【請求項 31】

がんは、F1CDxアッセイで決定して10突然変異/メガベース未満のTMBを有することが決定されており、および/またはがんは、WESにより決定して200ミスセンス突然変異未満のTMBを有することが決定されている、請求項9、16または29のいずれか一項に記載の医薬または方法。

【請求項 32】

抗CSF1R抗体は、配列番号5の配列を有する重鎖(HC)CDR1、配列番号6の配列を有するHC CDR2、および配列番号7の配列を有するHC CDR3を含む重鎖、ならびに配列番号8の配列を有する軽鎖(LC)CDR1、配列番号9の配列を有するLC CDR2、および配列番号10の配列を有するLC CDR3を含む軽鎖を含み、

抗PD-1抗体は、配列番号28の配列を有する重鎖(HC)CDR1、配列番号30の配列を有するHC CDR2、および配列番号32の配列を有するHC CDR3を含む重鎖、ならびに配列番号35の配列を有する軽鎖(LC)CDR1、配列番号37の配列を有するLC CDR2、および配列番号39の配列を有するLC CDR3を含む軽鎖を含む、請求項10から31のいずれか一項に記載の医薬または方法。

【請求項 33】

抗CSF1R抗体および/または抗PD-1抗体は、Fab、Fv、scFv、Fab'、または(Fab')₂断片である、請求項1から32のいずれか一項に記載の医薬または方法。

【請求項 34】

抗PD-1抗体は、(a)配列番号23の配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号25の配列を含む軽鎖可変領域を含む；または
(b)配列番号23および24の各々の配列を含む重鎖を含み、配列番号25および26の各々の配列を含む軽鎖を含む、請求項1から33のいずれか一項に記載の医薬または方法。

【請求項 35】

抗PD-1抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブまたはPDR001である、請求項10から31のいずれか一項に記載の医薬または方法。

【請求項 36】

抗 C S F 1 R 抗体は、(a) 配列番号 1 1 の配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号 1 2 の配列を含む軽鎖可変領域を含む；または
(b) 配列番号 1 3 の配列を含む重鎖を含み、配列番号 1 4 の配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の医薬または方法。

【請求項 3 7】

抗 C S F 1 R 抗体はカビラリズマブである、請求項 1 から 3 6 のいずれか一項に記載の医薬または方法。

【請求項 3 8】

対象は、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤療法を以前に受けたことがある、請求項 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の医薬または方法。

【請求項 3 9】

対象は、以下の 1 以上の特徴を有する：

- a . P D - 1 / P D - L 1 阻害剤の不十分なレスポnderである；
 - b . P D - 1 / P D - L 1 阻害剤に対して、例えば少なくとも 2 用量後に不応性である；
 - c . 膵臓の限局性腺がんを有する；
 - d . 膵臓の転移性腺がんを有する；
 - e . 活動性膵炎またはグレード 2 以上の腹水を有しない；
 - f . P D - L 1 陽性の膵臓腫瘍を有する；
 - g . 抗 C S F 1 R 抗体および抗 P D - 1 抗体の各々の少なくとも 1 用量後に、循環 C D 1 4 + C D 1 6 + + 非古典的単球が低減している；
 - h . 進行性膵臓がんを有する；
 - i . マイクロサテライト安定性 (M S S) であることが決定されているがんを有する；
 - j . F 1 C D x アッセイで決定して、2 0 突然変異 / メガベース未満、1 5 突然変異 / メガベース未満、もしくは 1 0 突然変異 / メガベース未満の腫瘍突然変異量 (T M B) を有することが決定されているがんを有する、および / またはがんは、W E S により決定して、4 0 0、3 0 0、もしくは 2 0 0 ミスセンス突然変異未満の T M B を有することが決定されている；または
 - k . 少なくとも 1 つのゲムシタピンに基づくまたは 5 - フルオロウラシルに基づく化学療法レジメン後に進行している膵臓がんを有する
- 請求項 1 から 3 8 のいずれか一項に記載の医薬または方法。

【請求項 4 0】

抗 C S F 1 R 抗体はカビラリズマブであり、抗 P D - 1 抗体はニボルマブであり、カビラリズマブは、4 m g / k g の用量で 2 週間毎に 1 回投与され、ニボルマブは、3 m g / k g の用量で 2 週間毎に 1 回投与される、請求項 9 から 3 7 のいずれか一項に記載の医薬または方法。

【請求項 4 1】

がんは、膵臓がん、卵巣がん、腎がん、悪性神経膠腫、メラノーマ、非小細胞肺癌 (N S C L C)、または頭頸部扁平上皮癌 (S C C H N) である、請求項 9 から 4 0 のいずれか一項に記載の医薬または方法。

【請求項 4 2】

- (i) 腫瘍中の C D 8 + エフェクター T 細胞のレベルが、処置後に、例えばベースラインから少なくとも 1 0 %、2 0 %、3 0 %、または 3 5 % 増加すること；
 - (i i) 腫瘍中の C S F - 1 R + マクロファージの数が、処置後に減少すること；
 - (i i i) M 2 マクロファージまたはそのマーカー (例えば、C S F - 1 R および C D 1 6 3) が、例えば処置の 2 8 日目に、腫瘍中でベースラインから顕著な減少を示したこと；および / または
 - (i v) C D 6 8 が、例えば処置の 2 8 日目に、腫瘍中でベースラインから減少すること
- の 1 つまたは複数が、処置中または処置後に決定される、請求項 1 から 4 1 のいずれか一項に記載の医薬または方法。