

【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1年6月13日(2019.6.13)

【公表番号】特表2018-520996(P2018-520996A)

【公表日】平成30年8月2日(2018.8.2)

【年通号数】公開・登録公報2018-029

【出願番号】特願2017-558454(P2017-558454)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(2018.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/536	(2006.01)
G 0 1 N	33/543	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	Z N A
C 1 2 Q	1/02	
C 1 2 Q	1/68	A
C 0 7 K	16/18	
C 0 7 K	19/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	45/06	
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/53	Y
G 0 1 N	33/536	D
G 0 1 N	33/543	5 9 7

【手続補正書】

【提出日】令和1年5月13日(2019.5.13)

【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】

非小細胞肺癌に罹患している患者が、PDL1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いかどうかを判定するための方法であって、

前記患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍細胞におけるP D - L 1の発現レベルを判定することを含み、

前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の5%以上におけるP D - L 1の検出可能な発現レベルが、前記患者がP D - L 1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す、前記方法。

#### 【請求項2】

非小細胞肺がんに罹患している患者が、P D - L 1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いかどうかを判定するための方法であって、

前記患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞におけるP D - L 1の発現レベルを判定することを含み、

前記腫瘍試料の5%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるP D - L 1の検出可能な発現レベル、及び前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の50%未満におけるP D - L 1の検出可能な発現レベルが、前記患者がP D - L 1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す、前記方法。

#### 【請求項3】

非小細胞肺がんに罹患している患者の、P D - L 1軸結合アンタゴニストを含む治療に対する応答性を予測するための方法であって、

前記患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍細胞におけるP D - L 1の発現レベルを判定することを含み、

前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の5%以上におけるP D - L 1の検出可能な発現レベルが、前記患者がP D - L 1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す、前記方法。

#### 【請求項4】

非小細胞肺がんに罹患している患者の、P D - L 1軸結合アンタゴニストを含む治療に対する応答性を予測するための方法であって、

前記患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞におけるP D - L 1の発現レベルを判定することを含み、

前記腫瘍試料の5%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるP D - L 1の検出可能な発現レベル、及び前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の50%未満におけるP D - L 1の検出可能な発現レベルが、前記患者がP D - L 1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す、前記方法。

#### 【請求項5】

(i) 前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の10%以上、20%以上、または50%以上におけるP D - L 1の検出可能な発現レベルが、前記患者がP D - L 1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す；または

(ii) 前記患者から得られた前記腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞におけるP D - L 1の発現レベルを判定することをさらに含み、任意選択的に前記患者から得られた前記腫瘍試料が、前記試料の10%未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞においてP D - L 1の検出可能な発現レベルを有する、

請求項1または3に記載の方法。

#### 【請求項6】

前記患者から得られた前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料の10%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞においてP D - L 1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている、請求項2または4に記載の方法。

#### 【請求項7】

非小細胞肺がんに罹患している患者のための療法を選択するための方法であって、

前記患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍細胞におけるP D - L 1の発現レベルを判定すること、

前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の5%以上におけるP D - L 1の検出可能な発現レベルに基づいて、前記患者のためのP D - L 1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択するこ

とと、を含む、前記方法。

【請求項 8】

(i) 前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の 10 %以上、20 %以上、または 50 %以上における P D - L 1 の検出可能な発現レベルに基づいて、前記患者のための P D - L 1 軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することを含み；かつ／または

(ii) 前記患者から得られた前記腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞における P D - L 1 の発現レベルを判定することをさらに含む、

請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

非小細胞肺がんに罹患している患者のための療法を選択するための方法であって、

前記患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞における P D - L 1 の発現レベルを判定することと、

前記腫瘍試料の 5 %以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞における P D - L 1 の検出可能な発現レベル、及び前記腫瘍試料中の腫瘍細胞の 50 %未満における P D - L 1 の検出可能な発現レベルに基づいて、前記患者のための P D - L 1 軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することであって、任意選択的に腫瘍浸潤免疫細胞における P D - L 1 の発現レベルが、前記腫瘍試料の少なくとも 10 %を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において検出可能であると判定される、選択することと

を含む、前記方法。

【請求項 10】

前記患者から得られた前記腫瘍試料が、参照腫瘍試料と比べて増加した数の上皮内及び／または間質性免疫細胞を含む、請求項 2、4、6、及び 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

(i) 前記患者から得られた前記腫瘍試料が、参照腫瘍試料と比べて増加した数の C D 8 + T 細胞を含み；かつ／または

(ii) 前記患者から得られた前記腫瘍試料が、参照腫瘍試料と比べて、1 つ以上の B 細胞関連遺伝子またはナチュラルキラー（N K）細胞関連遺伝子の発現レベルの増加を有し、任意選択的に前記 1 つ以上の B 細胞関連遺伝子が、C D 1 9、M S 4 A 1、及び C D 7 9 A からなる群から選択されるか、または前記 1 つ以上の N K 細胞関連遺伝子が、K L R B 1、K L R C 1、K L R C 2、K L R C 3、K L R D 1、K L R F 1、K L R G 1、K L R K 1、N C A M 1、P R F 1、N C R 1、K I R 2 D L 2、K I R 2 D L 3、K I R 2 D L 4、K I R 2 D S 2、K I R 3 D L 1、F C G R 3 A、M I C A、及び M I C B からなる群から選択される、

請求項 2、4、6、9、及び 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記患者から得られた前記腫瘍試料が、線維芽細胞及び／または筋線維芽細胞の集団を含む、請求項 1、2、5、7、及び 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

(i) 前記患者から得られた前記腫瘍試料が、細胞希薄及び／または膠原化間質を含み；かつ／または

(ii) 前記腫瘍試料が、参照腫瘍試料と比べて、コラーゲン、S T A T 1、または M E K の発現レベルの増加を有する、

請求項 1、2、5、7、8、及び 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

前記 P D - L 1 軸結合アンタゴニストが、P D - L 1 結合アンタゴニスト、P D - 1 結合アンタゴニスト、及び P D - L 2 結合アンタゴニストからなる群から選択される、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記 P D - L 1 軸結合アンタゴニストが、P D - L 1 結合アンタゴニストである、請求

項1\_4に記載の方法。

【請求項16】

前記PD-L1結合アンタゴニストが、PD-L1の、そのリガンド結合パートナーのうちの1つ以上への結合を阻害し、任意選択的に前記PD-L1結合アンタゴニストが、PD-L1のPD-1、B7-1、またはPD-L1及びB7-1の両方への結合を阻害する、請求項1\_5に記載の方法。

【請求項17】

前記PD-L1結合アンタゴニストが、抗体である、請求項1\_5または1\_6に記載の方法。

【請求項18】

前記抗体が、MPDL3280A(アテゾリズマブ)、YW243.55.S70\_MDX-1105、MED14736(デュルバルマブ)、及びMSB0010718C(アベルマブ)からなる群から選択される、請求項1\_7に記載の方法。

【請求項19】

前記抗体が、配列番号19のHVR-H1配列、配列番号20のHVR-H2配列、及び配列番号21のHVR-H3配列を含む重鎖と、配列番号22のHVR-L1配列、配列番号23のHVR-L2配列、及び配列番号24のHVR-L3配列を含む軽鎖とを含む、請求項1\_7に記載の方法。

【請求項20】

前記抗体が、配列番号2\_5のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号4のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む、請求項1\_7に記載の方法。

【請求項21】

前記PD-L1軸結合アンタゴニストが、PD-1結合アンタゴニストである、請求項1\_4に記載の方法。

【請求項22】

前記PD-1結合アンタゴニストが、PD-1の、そのリガンド結合パートナーのうちの1つ以上への結合を阻害し、任意選択的に前記PD-1結合アンタゴニストが、PD-1の、PD-L1、PD-L2、またはPD-L1及びPD-L2の両方への結合を阻害する、請求項2\_1に記載の方法。

【請求項23】

前記PD-1結合アンタゴニストが、抗体またはFc融合タンパク質であり、任意選択的に前記Fc融合タンパク質がAMP-224である、請求項2\_1または2\_2に記載の方法。

【請求項24】

前記抗体が、MDX-1106(ニボルマブ)、MK-3475(ペンプロリズマブ)、MED1-0680(AMP-514)、PDR001、REGN2810、及びBG-B-108からなる群から選択される、請求項2\_3に記載の方法。

【請求項25】

前記非小細胞肺がんが、局所進行性または転移性非小細胞肺がんである、請求項1~2\_4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項26】

前記腫瘍試料が、ホルマリン固定及びパラフィン包埋(FFPF)腫瘍試料、保管用腫瘍試料、新鮮腫瘍試料、または凍結腫瘍試料である、請求項1~2\_5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項27】

PD-L1の発現レベルが、タンパク質発現レベルである、請求項1~2\_6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項28】

PD-L1の前記タンパク質発現レベルが、免疫組織化学(IHC)、免疫蛍光法、フローサイトメトリー、及びウェスタンプロットからなる群から選択される方法を使用して

判定され、任意選択的に P D - L 1 の前記タンパク質発現レベルが、抗 P D - L 1 抗体を使用して検出される、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

P D - L 1 の発現レベルが、m R N A 発現レベルである、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 0】

P D - L 1 の前記 m R N A 発現レベルが、定量的ポリメラーゼ連鎖反応 ( q P C R ) 、逆転写 q P C R ( R T - q P C R ) 、 R N A 配列決定、マイクロアレイ分析、インサイツハイブリダイゼーション、及び遺伝子発現連続分析 ( S A G E ) からなる群から選択される方法を使用して判定される、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

治療有効量の P D - L 1 軸結合アンタゴニストを含む、非小細胞肺がんに罹患している患者を治療するための医薬であって、前記患者から得られた腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の腫瘍細胞の 5 % 以上において P D - L 1 の検出可能な発現レベルを有すると判定されている、医薬。

【請求項 3 2】

前記患者から得られた前記腫瘍試料が、腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の 10 % 以上、 20 % 以上、または 50 % 以上において P D - L 1 の検出可能な発現レベルを有すると判定されており、任意選択的に前記患者から得られた前記腫瘍試料が、前記試料の 10 % 未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において P D - L 1 の検出可能な発現レベルを有する、請求項 3 1 に記載の医薬。

【請求項 3 3】

前記患者から得られた前記腫瘍試料が、線維芽細胞及び / または筋線維芽細胞の集団を含む、請求項 3 1 または 3 2 に記載の医薬。

【請求項 3 4】

( i ) 前記患者から得られた前記腫瘍試料が、細胞希薄及び / または膠原化間質を含み、かつ / または

( i i ) 前記腫瘍試料が、参照腫瘍試料と比べて、コラーゲン、 S T A T 1 、または M E K の発現レベルの増加を有する

請求項 3 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 3 5】

治療有効量の P D - L 1 軸結合アンタゴニストを含む、非小細胞肺がんに罹患している患者を治療するための医薬であって、前記患者から得られた腫瘍試料が、前記腫瘍試料の 5 % 以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞における P D - L 1 の検出可能な発現レベル、及び前記腫瘍試料中の腫瘍細胞の 50 % 未満における P D - L 1 の検出可能な発現レベルを有すると判定されている、医薬。

【請求項 3 6】

前記患者から得られた前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料の 10 % 以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において P D - L 1 の検出可能な発現レベルを有すると判定されている、請求項 3 3 に記載の医薬。

【請求項 3 7】

( i ) 前記患者から得られた前記腫瘍試料が、参照腫瘍試料と比べて増加した数の C D 8 + T 細胞を含み、かつ / または

( i i ) 前記患者から得られた前記腫瘍試料が、参照腫瘍試料と比べて、 1 つ以上の B 細胞関連遺伝子またはナチュラルキラー ( N K ) 細胞関連遺伝子の発現レベルの増加を有し、任意選択的に前記 1 つ以上の B 細胞関連遺伝子が、 C D 1 9 、 M S 4 A 1 、及び C D 7 9 A からなる群から選択されるか、または前記 1 つ以上の N K 細胞関連遺伝子が、 K L R B 1 、 K L R C 1 、 K L R C 2 、 K L R C 3 、 K L R D 1 、 K L R F 1 、 K L R G 1 、 K L R K 1 、 N C A M 1 、 P R F 1 、 N C R 1 、 K I R 2 D L 2 、 K I R 2 D L 3 、 K I R 2 D L 4 、 K I R 2 D S 2 、 K I R 3 D L 1 、 F C G R 3 A 、 M I C A 、及び M I C B

からなる群から選択される。

請求項 3 5 または 3 6 に記載の医薬。

【請求項 3 8】

前記 P D - L 1 軸結合アンタゴニストが、 P D - L 1 結合アンタゴニスト、 P D - 1 結合アンタゴニスト、及び P D - L 2 結合アンタゴニストからなる群から選択される、請求項 3 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 3 9】

前記 P D - L 1 軸結合アンタゴニストが、 P D - L 1 結合アンタゴニストである、請求項 3 8 に記載の医薬。

【請求項 4 0】

前記 P D - L 1 結合アンタゴニストが、 P D - L 1 の、そのリガンド結合パートナーのうちの 1 つ以上への結合を阻害し、任意選択的に前記 P D - L 1 結合アンタゴニストが、 P D - L 1 の P D - 1 、 B 7 - 1 、または P D - L 1 及び B 7 - 1 の両方への結合を阻害する、請求項 3 9 に記載の医薬。

【請求項 4 1】

前記 P D - L 1 結合アンタゴニストが、抗体である、請求項 3 9 または 4 0 に記載の方  
法。

【請求項 4 2】

前記抗体が、 M P D L 3 2 8 0 A (アテゾリズマブ) 、 Y W 2 4 3 . 5 5 . S 7 0 、 M  
D X - 1 1 0 5 、 M E D I 4 7 3 6 (デュルバルマブ) 、及び M S B 0 0 1 0 7 1 8 C (アベルマブ) からなる群から選択される、請求項 4 1 に記載の医薬。

【請求項 4 3】

前記抗体が、配列番号 1 9 の H V R - H 1 配列、配列番号 2 0 の H V R - H 2 配列、及  
び配列番号 2 1 の H V R - H 3 配列を含む重鎖と、配列番号 2 2 の H V R - L 1 配列、配  
列番号 2 3 の H V R - L 2 配列、及び配列番号 2 4 の H V R - L 3 配列を含む軽鎖とを含  
む、請求項 4 1 に記載の医薬。

【請求項 4 4】

前記抗体が、配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号 4 のアミ  
ノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む、請求項 4 1 に記載の医薬。

【請求項 4 5】

前記 P D - L 1 軸結合アンタゴニストが、 P D - 1 結合アンタゴニストである、請求項  
3 8 に記載の医薬。

【請求項 4 6】

前記 P D - 1 結合アンタゴニストが、 P D - 1 の、そのリガンド結合パートナーのうち  
の 1 つ以上への結合を阻害し、任意選択的に前記 P D - 1 結合アンタゴニストが、 P D -  
1 の、 P D - L 1 、 P D - L 2 、または P D - L 1 及び P D - L 2 の両方への結合を阻害  
する、請求項 4 5 に記載の医薬。

【請求項 4 7】

前記 P D - 1 結合アンタゴニストが、抗体または F c 融合タンパク質であり、任意選  
択的に前記 F c 融合タンパク質が A M P - 2 2 4 である、請求項 4 5 または 4 6 に記載の医  
薬。

【請求項 4 8】

前記抗体が、 M D X - 1 1 0 6 (ニボルマブ) 、 M K - 3 4 7 5 (ベンプロリズマブ)  
、 M E D I - 0 6 8 0 (A M P - 5 1 4 ) 、 P D R 0 0 1 、 R E G N 2 8 1 0 、及び B G  
B - 1 0 8 からなる群から選択される、請求項 4 7 に記載の医薬。

【請求項 4 9】

前記非小細胞肺がんが、局所進行性または転移性非小細胞肺がんである、請求項 3 1 ~  
4 8 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 5 0】

前記腫瘍試料が、ホルマリン固定及びパラフィン包埋 ( F F P E ) 肿瘍試料、保管用腫

瘍試料、新鮮腫瘍試料、または凍結腫瘍試料である、請求項31～49のいずれか1項に記載の医薬。

**【請求項51】**

P D - L 1 の前記発現レベルが、タンパク質発現レベルである、請求項31～50のいずれか1項に記載の医薬。

**【請求項52】**

P D - L 1 の前記タンパク質発現レベルが、免疫組織化学（IHC）、免疫蛍光法、フローサイトメトリー、及びウェスタンプロットからなる群から選択される方法を使用して判定され、任意選択的に P D - L 1 の前記タンパク質発現レベルが、抗 P D - L 1 抗体を使用して検出される、請求項51に記載の医薬。

**【請求項53】**

P D - L 1 の前記発現レベルが、mRNA発現レベルである、請求項31～50のいずれか1項に記載の医薬。

**【請求項54】**

P D - L 1 の前記mRNA発現レベルが、定量的ポリメラーゼ連鎖反応（qPCR）、逆転写qPCR（RT-qPCR）、RNA配列決定、マイクロアレイ分析、インサイチハイブリダイゼーション、及び遺伝子発現連続分析（SAGE）からなる群から選択される方法を使用して判定される、請求項53に記載の医薬。

**【請求項55】**

第2の治療剤と組み合わせて製剤化または投与される、請求項31～54のいずれか1項に記載の医薬。

**【請求項56】**

前記第2の治療剤が、細胞毒性剤、成長阻害剤、放射線療法剤、血管新生阻害剤、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項55に記載の医薬。