

【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】

非小細胞肺がん¹に罹患している患者が、PD-L1 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PD-L1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PD-L1の検出可能な発現レベルが、前記患者がPD-L1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^{がん}に罹患している患者が、PD-L1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PD-L1
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PD-L1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PD-L1の検出
可能な発現レベルが、前記患者がPD-L1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^{がん}に罹患している患者の、PD-L1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PD-L1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PD-L1の検出可能な発現レベル
が、前記患者がPD-L1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^{がん}に罹患している患者の、PD-L1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PD-L1
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PD-L1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PD-L1の検出
可能な発現レベルが、前記患者がPD-L1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PD-L1の検出可能な発現レベルが、前記患者がPD-L1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PD-L1
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PD-L1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PD-L1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^{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PD-L1の発現レベルを判定す
ることと、

前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の5%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベル
に基づいて、前記患者のためのPD-L1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 PD - 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 PD - 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

(i i) 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 PD - 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¹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 PD - 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 PD - 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 PD - 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 PD - 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 PD - 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 CD 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 (NK) 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、CD 19、MS 4 A 1、及び CD 79 A からなる群から選択されるか、または前記 1 つ以上の NK 細胞関連遺伝子が、KL RB 1、KL RC 1、KL RC 2、KL RC 3、KL RD 1、KL RF 1、KL RG 1、KL RK 1、NCAM 1、PRF 1、NCR 1、KIR 2 DL 2、KIR 2 DL 3、KIR 2 DL 4、KIR 2 DS 2、KIR 3 DL 1、FCGR 3 A、MICA、及び MICB 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

(i i) 前記腫瘍試料が、参照腫瘍試料と比べて、コラーゲン、STAT 1、または MEK 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 PD - L 1 軸結合アンタゴニストが、PD - L 1 結合アンタゴニスト、PD - 1 結合アンタゴニスト、及び PD - 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 PD - L 1 軸結合アンタゴニストが、PD - 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 1 6】

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 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記 P D - L 1 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 1 8】

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 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

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 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 0】

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 2 1】

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 1 4 に記載の方法。

【請求項 2 2】

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 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

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 2 1 または 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記抗体が、M D X - 1 1 0 6 (ニボルマブ)、M K - 3 4 7 5 (ペンブロリズマブ)、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 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

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 2 6】

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) 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 2 7】

P D - L 1 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 2 8】

P D - L 1 の前記タンパク質発現レベルが、免疫組織化学 (I H C)、免疫蛍光法、フローサイトメトリー、及びウェスタンブ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PD-L1の前記タンパク質発現レベルが、抗PD-L1抗体を使用して検出される、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

PD-L1の発現レベルが、mRNA発現レベルである、請求項1～26のいずれか1項に記載の方法。

【請求項30】

PD-L1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、インサイツ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29に記載の方法。

【請求項31】

治療有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを含む、非小細胞肺癌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PD-L1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32】

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PD-L1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PD-L1の検出可能な発現レベルを有する、請求項31に記載の医薬。

【請求項33】

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31または32に記載の医薬。

【請求項34】

(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、STAT1、またはMEKの発現レベルの増加を有する

請求項31～33のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項35】

治療有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを含む、非小細胞肺癌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PD-L1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PD-L1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36】

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PD-L1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33に記載の医薬。

【請求項37】

(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CD8+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(NK)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、CD19、MS4A1、及びCD79Aからなる群から選択されるか、または前記1つ以上のNK細胞関連遺伝子が、KLKB1、KLRC1、KLRC2、KLRC3、KL RD1、KL RF1、KL RG1、KL RK1、NCAM1、PRF1、NCR1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR2DL4、KIR2DS2、KIR3DL1、FCGR3A、MICA、及びMICB

からなる群から選択される、

請求項 35 または 36 に記載の医薬。

【請求項 38】

前記 PD - L1 軸結合アンタゴニストが、PD - L1 結合アンタゴニスト、PD - 1 結合アンタゴニスト、及び PD - L2 結合アンタゴニストからなる群から選択される、請求項 31 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 39】

前記 PD - L1 軸結合アンタゴニストが、PD - L1 結合アンタゴニストである、請求項 38 に記載の医薬。

【請求項 40】

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 39 に記載の医薬。

【請求項 41】

前記 PD - L1 結合アンタゴニストが、抗体である、請求項 39 または 40 に記載の方法。

【請求項 42】

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 41 に記載の医薬。

【請求項 43】

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 41 に記載の医薬。

【請求項 44】

前記抗体が、配列番号 25 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 41 に記載の医薬。

【請求項 45】

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 38 に記載の医薬。

【請求項 46】

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 45 に記載の医薬。

【請求項 47】

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 45 または 46 に記載の医薬。

【請求項 48】

前記抗体が、MDX - 1106 (ニボルマブ)、MK - 3475 (ペンブロリズマブ)、MED10680 (AMP - 514)、PDR001、REGN2810、及び BGB - 108 からなる群から選択される、請求項 47 に記載の医薬。

【請求項 49】

前記非小細胞肺癌が、局所進行性または転移性非小細胞肺癌である、請求項 31 ~ 48 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 50】

前記腫瘍試料が、ホルマリン固定及びパラフィン包埋 (FFPE) 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 3 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 5 1】

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 3 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 5 2】

P D - L 1 の前記タンパク質発現レベルが、免疫組織化学 (I H C)、免疫蛍光法、フローサイトメトリー、及びウェスタンブ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 5 1 に記載の医薬。

【請求項 5 3】

P D - L 1 の前記発現レベルが、m R N A 発現レベルである、請求項 3 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 5 4】

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 5 3 に記載の医薬。

【請求項 5 5】

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 3 1 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 5 6】

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 5 5 に記載の医薬。