

【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】平成19年7月26日(2007.7.26)

【公表番号】特表2006-528626(P2006-528626A)

【公表日】平成18年12月21日(2006.12.21)

【年通号数】公開・登録公報2006-050

【出願番号】特願2006-520938(P2006-520938)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395	Z N A D
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00	1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成19年5月24日(2007.5.24)

【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】

ヒト対象における疾患を治療する薬物の調製のための使用であって、阻害性受容体を遮断し、もしくはNK細胞の活性化受容体を刺激する化合物およびCD16によって結合されうる治療抗体の使用。

【請求項2】

前記治療抗体がヒトIgG1またはIgG3Fc部分を有する、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

前記化合物が抗体であり、またはその抗原結合フラグメントを含んで成る、請求項1または2に記載の使用。

【請求項4】

前記治療抗体がモノクローナル抗体であり、またはその抗原結合フラグメントを含んで成る、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用。

【請求項5】

前記治療抗体が放射性または毒性部分と抱合していない、請求項1～4のいずれか一項に記載の使用。

【請求項6】

前記化合物がNK細胞の阻害性受容体を阻害する、請求項1～5のいずれか一項に記載の使用。

【請求項7】

前記化合物がNK細胞の活性化受容体を刺激する、請求項1～5のいずれか一項に記載の使用。

【請求項8】

前記化合物がヒト、ヒト化、またはキメラ抗体であり、またはその抗原結合フラグメントを含んで成る、請求項1～7のいずれか一項に記載の使用。

【請求項9】

前記治療抗体がヒト、ヒト化、またはキメラ抗体であり、またはその抗原結合フラグメントを含んで成る、請求項1～8のいずれか一項に記載の使用。

【請求項10】

前記治療抗体がリツキシマブまたはキャンパスである、請求項1～9のいずれか一項に記載の使用。

【請求項11】

前記抗体がリツキシマブであり、かつ前記抗体が1週間に375mg/m<sup>2</sup>未満の用量で投与される、請求項10に記載の使用。

【請求項12】

前記抗体がキャンパスであり、かつ前記抗体が1週間に90mg未満の用量で投与される、請求項10に記載の使用。

【請求項13】

前記化合物が、NK G 2、KIR 2 DL、またはKIR 3 DLヒト受容体の少なくとも1つに結合し、かつNK細胞の細胞毒の関連性NK G 2、KIR 2 DL-、またはKIR 3 DL介在阻害を阻害する、請求項1～12のいずれか一項に記載の使用。

【請求項14】

前記化合物が、KIR 2 DL 1、KIR 2 DL 2/3、KIR 2 DL 4、KIR 2 DL 5 A、KIR 2 DL 5 B、KIR 3 DL 1、KIR 3 DL 2、KIR 3 DL 3、LILRB 1、NKG 2 A、NKG 2 C NKG 2 E、およびLILRB 5より成る群から選択されるNK細胞の阻害性受容体を遮断する、請求項1～13のいずれか一項に記載の使用。

【請求項15】

前記化合物が、KIR 2 DLヒト受容体の共通の決定基に結合し、かつNK細胞の細胞毒性のKIR 2 DL介在阻害を阻害する、請求項1～14のいずれか一項に記載の使用。

【請求項16】

前記化合物が、KIR 2 DL 1、KIR 2 DL 2、およびKIR 2 DL 3ヒト受容体の共通の決定基に結合し、かつNK細胞の細胞毒性のKIR 2 DL 1-、KIR 2 DL 2-、およびKIR 2 DL 3介在阻害を阻害する、請求項15に記載の使用。

【請求項17】

前記化合物が、80位にLy s残基を有するHLA-C対立遺伝子分子のヒトKIR 2 DL 1への結合、および80位でAsn残基を有するHLA-C対立遺伝子分子のヒトKIR 2 DL 2、およびKIR 2 DL 3受容体への結合を阻害する、請求項16に記載の使用。

【請求項18】

前記化合物が、ハイブリドーマDF200によって生成されるモノクローナル抗体DF200、またはモノクローナル抗体EB6と同じエピトープに結合する、請求項13に記載の使用。

【請求項19】

前記化合物が、ヒトNK細胞の表面でKIR受容体に結合するために、ハイブリドーマ

D F 2 0 0 によって生成されるモノクローナル抗体 D F 2 0 0 、またはモノクローナル抗体 E B 6 と競合する、請求項 1 3 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 0 】

前記化合物が、ハイブリドーマ D F 2 0 0 もしくはそのフラグメントまたは誘導体、あるいはモノクローナル抗体 E B 6 もしくはそのフラグメントまたは誘導体である、請求項 1 3 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 1 】

前記化合物が抗体であり、またはその抗原結合フラグメントを含んで成る、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 2 2 】

前記化合物が、N K p 3 0 、N K p 4 4 、N K p 4 6 、および N K G 2 D より成る群から選択される受容体に結合する、請求項 7 または 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 3 】

前記化合物が、A Z 2 0 、A 7 6 、Z 2 5 、Z 2 3 1 、および B A B 2 8 1 より成る群から選択されるモノクローナル抗体から誘導され、またはこれらと競合する、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 4 】

前記治療抗体および前記化合物が、前記対象へ同時に投与される、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 5 】

前記化合物が、前記治療抗体の投与の 1 週間以内に前記対象に投与される、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 6 】

前記疾患が癌、感染性または免疫疾患である、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 7 】

前記患者における N K 細胞の活性または数を前記化合物の投与の前またはその後に評価することをさらに含む、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 8 】

前記さらなる N K 細胞の活性または数を評価することが、

i ) 前記化合物の存在または非存在下に、前記治療抗体によって認識される 1 つもしくはそれ以上の標的細胞の存在下に前記投与の前に前記対象から得られた前記 N K 細胞をインキュベートすること、および

i i ) 前記標的細胞を枯渇させる前記 N K 細胞の能力に対する前記化合物の効果を評価すること

を含み、前記化合物が前記標的細胞を枯渇させる前記 N K 細胞の能力を増強させるという検出が、前記化合物が前記方法における使用に適切であり、前記方法が前記対象での使用に適切であることを示す、請求項 2 7 に記載の使用。

【請求項 2 9 】

( a ) C D 1 6 によって結合されうる治療抗体と、( b ) 阻害性受容体を遮断し、または N K 細胞の活性化受容体を刺激する化合物と、( c ) 医薬的に許容可能な担体とを含んで成る医薬組成物。

【請求項 3 0 】

前記治療抗体がヒト I g G 1 または I g G 3 F c 部分を有する、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 1 】

前記化合物が抗体であり、またはその抗原結合フラグメントを含んで成る、請求項 2 9 または 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 2 】

前記化合物がモノクローナル抗体であり、またはその抗原結合フラグメントを含んで成

る、請求項 29 または 30 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記化合物がヒト、ヒト化、またはキメラ抗体であり、またはその抗原結合フラグメントを含んで成る、請求項 29 ~ 32 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 34】

前記治療抗体がモノクローナル抗体であり、またはその抗原結合フラグメントを含んで成る、請求項 29 ~ 33 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 35】

前記治療抗体がヒト、ヒト化、またはキメラ抗体であり、またはその抗原結合フラグメントを含んで成る、請求項 34 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記抗体が放射性または毒性部分と抱合していない、請求項 34 または 35 に記載の組成物。

【請求項 37】

前記化合物がNK細胞の阻害性受容体を阻害する、請求項 29 ~ 36 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 38】

前記化合物がNK細胞の活性化受容体を刺激する、請求項 29 ~ 36 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 39】

前記治療抗体がリツキシマブまたはキャンパスである、請求項 29 ~ 38 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 40】

前記化合物が、KIR2DL1、KIR2DL2/3、KIR2DL4、KIR2DL5A、KIR2DL5B、KIR3DL1、KIR3DL2、KIR3DL3、LILRB1、NKG2A、NKG2C/NKG2E、およびLILRB5より成る群から選択されるNK細胞の阻害性受容体を遮断する、請求項 29 ~ 37 または 39 に記載の組成物。

【請求項 41】

前記化合物が、KIR2DLヒト受容体の共通の決定基に結合し、かつNK細胞の細胞毒性のKIR2DL介在阻害を阻害する、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 42】

前記化合物が、KIR2DL1、KIR2DL2、およびKIR2DL3ヒト受容体の共通の決定基に結合し、かつNK細胞の細胞毒性のKIR2DL1-、KIR2DL2-、およびKIR2DL3介在阻害を阻害する、請求項 41 に記載の組成物。

【請求項 43】

前記化合物が、80位にLys残基を有するHLA-C対立遺伝子分子のヒトKIR2DL1への結合、および80位でAsn残基を有するHLA-C対立遺伝子分子のヒトKIR2DL2およびKIR2DL3受容体への結合を阻害する、請求項 41 に記載の組成物。

【請求項 44】

前記化合物が、ハイブリドーマDF200によって生成されるモノクローナル抗体DF200、モノクローナル抗体NKVSF1、またはモノクローナル抗体EB6と同じエピトープに結合する、請求項 29 または 40 ~ 43 に記載の組成物。

【請求項 45】

前記化合物が、ヒトNK細胞の表面でKIR受容体に結合するために、ハイブリドーマDF200によって生成されるモノクローナル抗体DF200、モノクローナル抗体NKVSF1、またはモノクローナル抗体EB6と競合する、請求項 29 または 40 ~ 43 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 46】

前記化合物が、ハイブリドーマDF200もしくはそのフラグメントまたは誘導体によ

って生成されるモノクローナル抗体 D F 2 0 0 、モノクローナル抗体 N K V S F 1 もしくはそのフラグメントまたは誘導体、あるいはモノクローナル抗体 E B 6 もしくはそのフラグメントまたは誘導体である、請求項 2 9 または 4 0 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記化合物が、N K p 3 0 、N K p 4 4 、N K p 4 6 、およびN K G 2 D より成る群から選択される受容体に結合する、請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

治療抗体とともに投与するための化合物を選択する方法であって、前記方法が、

i ) 阻害性受容体を阻害し、またはN K 細胞上の活性化受容体を刺激する試験化合物を提供する工程と、

i i ) N K 細胞の存在下、および前記試験化合物の存在または非存在下に、前記治療抗体によって特異的に認識される標的細胞で前記治療抗体をインキュベートする工程と、

i i i ) 前記標的細胞を枯渇させる前記N K 細胞の能力に対する前記化合物の効果を評価する工程を含み、前記化合物が前記標的細胞を枯渇させる前記N K 細胞の能力を増強させるという検出が、前記方法における使用に適切であることを示す方法。

【請求項 4 9】

前記化合物が前記標的細胞を破壊する前記治療抗体の能力を 3 0 % 増強する、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記化合物が前記標的細胞を破壊する前記治療抗体の能力を 5 0 % 増強する、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記化合物が、抗体、抗体フラグメント、モノクローナル抗体、モノクローナル抗体のフラグメント、ヒト化抗体、キメラ抗体、およびヒト化抗体より成る群から選択される、請求項 4 8 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記標的細胞が、癌細胞、ウイルス感染細胞、または自己免疫疾患の基礎を成す細胞である、請求項 4 8 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記治療抗体がリツキシマブまたはキャンパスである、請求項 4 8 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 4】

対象における C D 1 6 によって結合されうる治療抗体の投与を含む治療の有効性を増大させる方法であって、前記方法が、前記治療抗体の投与前、投与と同時に、または投与後に、阻害性受容体を遮断し、またはN K 細胞の活性化受容体を刺激する化合物の治療有効量を前記対象に投与する工程を含んで成る方法。

【請求項 5 5】

前記化合物が前記対象における A D C C を増強することによって前記治療の有効性を増大させることを特徴とする請求項 5 4 に記載の方法。