

【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 6 部門第 1 区分

【発行日】令和 1 年 12 月 12 日 (2019.12.12)

【公表番号】特表 2018-527570 (P2018-527570A)

【公表日】平成 30 年 9 月 20 日 (2018.9.20)

【年通号数】公開・登録公報 2018-036

【出願番号】特願 2018-511233 (P2018-511233)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 Q 1/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/4406 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/5685 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

【 F I 】

G 0 1 N 33/53 K

G 0 1 N 33/53 D

C 1 2 Q 1/06

A 6 1 K 31/4406

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 31/5685

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 15/00

A 6 1 K 9/08

A 6 1 P 17/00

C 0 7 K 16/28

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 10 月 29 日 (2019.10.29)

【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】**

骨髄由来のサプレッサー細胞と末梢血液単核細胞との比を、エンチノスタットと第2の治療剤とを含む併用療法について患者を選択するための、または患者におけるがんについて予後を提供するための指標とする方法であって、

がんと診断された患者から取得された末梢血液試料中の骨髄由来のサプレッサー細胞および末梢血液単核細胞の数を測定することを含み、

1 : 200 から 1 : 4 の間にある前記骨髄由来のサプレッサー細胞と末梢血液単核細胞との比は、前記患者が併用療法について選択されるべきであることの指標である前記方法。

**【請求項 2】**

がんと診断された患者から取得された末梢血液試料中の骨髄由来のサプレッサー細胞および末梢血液単核細胞の数を測定することを含む療法の方法において使用するための、エンチノスタットと第2の治療剤とを含む組み合わせ物であって、

前記組み合わせ物は、前記骨髄由来のサプレッサー細胞と末梢血液単核細胞との比が 1 : 200 から 1 : 4 の間にある場合に、前記患者に投与されることを特徴とする前記組み合わせ物。

**【請求項 3】**

がんと診断された患者から取得された末梢血液試料中の骨髄由来のサプレッサー細胞および末梢血液単核細胞の数を測定することを含む療法の方法において使用するための、エンチノスタットを含む組成物であって、

前記組成物は、前記骨髄由来のサプレッサー細胞と末梢血液単核細胞との比が 1 : 200 から 1 : 4 の間にある場合に、前記患者に第2の治療剤と組み合わせ投与されることを特徴とする前記組成物。

**【請求項 4】**

前記骨髄由来のサプレッサー細胞および末梢血液単核細胞の数を測定することは、

前記末梢血液試料から得られた1つまたは複数の骨髄由来のサプレッサー細胞を第1の結合剤と接触させて、1つまたは複数の第1の結合剤 - 骨髄由来のサプレッサー細胞複合体を生成することと、

前記末梢血液試料から得られた1つまたは複数の末梢血液単核細胞を第2の結合剤と接触させて、1つまたは複数の第2の結合剤 - 末梢血液単核細胞複合体を生成することと、

前記末梢血液試料中の、前記第1の結合剤 - 骨髄由来のサプレッサー細胞複合体と前記第2の結合剤 - 末梢血液単核細胞複合体との比を測定することと、

を含む請求項1に記載の方法、請求項2に記載の組み合わせ物、または請求項3に記載の組成物。

**【請求項 5】**

前記第1および第2の結合剤が、

( i ) それぞれ独立して抗体である ; および / または

( i i ) 細胞表面マーカーとそれぞれ独立して結合し ;

好ましくは、

前記第1の結合剤が結合した前記細胞表面マーカーが、CD11b、CD33、およびCD40のうちの少なくとも1つである ; または

前記第2の結合剤が結合した前記細胞表面マーカーが、CD3、CD14、CD19、CD56、およびHLA-DRのうちの少なくとも1つである、

請求項4に記載の方法、請求項4に記載の組み合わせ物、または請求項4に記載の組成物。

**【請求項 6】**

前記骨髄由来のサプレッサー細胞の集団および前記PBM Cの集団を測定することが、フローサイトメトリーにより実施されるかまたはサイトスピンにより実施される、請求項1または4から5のいずれか一項に記載の方法、請求項2、4または5のいずれか一項に記載の組み合わせ物、あるいは請求項3から5のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 7】**

( i ) 前記骨髓由来のサプレッサー細胞の集団が、細胞表面マーカーにより同定され、好ましくは、前記細胞表面マーカーが、CD 1 1 b、CD 3 3、およびCD 4 0のうちの少なくとも1つである；または

( i i ) 前記骨髓由来のサプレッサー細胞が、多形核M D S Cであり、好ましくは、前記多形核M D S Cが、細胞表面マーカーにより同定され、前記細胞表面マーカーが、好ましくは、CD 1 5である；または

( i i i ) 前記骨髓由来のサプレッサー細胞が、単球M D S Cであり、好ましくは、前記単球M D S Cが、細胞表面マーカーにより同定され、前記細胞表面マーカーが、好ましくは、CD 1 4である、

請求項 1 または 4 から 6 のいずれか一項に記載の方法、請求項 2 または 4 から 6 のいずれか一項に記載の組み合わせ物、あるいは請求項 3 から 6 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 8】**

前記比が、1 : 1 0 0 から 1 : 4 の間、1 : 5 0 から 1 : 4 の間、1 : 2 0 から 1 : 4 の間、1 : 1 0 から 1 : 4 の間、または 1 : 5 から 1 : 4 の間にある、請求項 1 または 4 から 7 のいずれか一項に記載の方法、請求項 2 または 4 から 7 のいずれか一項に記載の組み合わせ物、あるいは請求項 3 から 7 のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 9】**

CD 1 4 陽性かつH L A - D R - ( 1 0 / 陰性 ) 細胞とCD 1 4 陽性細胞との比、またはCD 1 4 陽性かつH L A - D R - ( 1 0 / 陰性 ) 細胞と末梢血液単核細胞との比を、エンチノスタットと第 2 の治療剤とを含む併用療法について患者を選択するための、または患者におけるがんについての予後を提供するための指標とする方法であって、

前記方法は、

がんと診断された前記患者から取得された末梢血液試料中の、CD 1 4 陽性かつH L A - D R - ( 1 0 / 陰性 ) 細胞の数を測定することと、

( i ) 前記末梢血液試料中の、CD 1 4 陽性細胞の数を測定することであって、1 : 1 0 0 から 9 9 : 1 の間にあるCD 1 4 陽性かつH L A - D R - ( 1 0 / 陰性 ) 細胞とCD 1 4 陽性細胞との比は、前記患者が併用療法について選択されるべきであることの指標であること；あるいは

( i i ) 前記末梢血液試料中の、末梢血液単核細胞の数を測定することであって、1 : 2 0 0 から 1 : 1 の間にあるCD 1 4 陽性かつH L A - D R - ( 1 0 / 陰性 ) 細胞と末梢血液単核細胞との比は、前記患者が併用療法について選択されるべきであることの指標であること

とを含む方法。

**【請求項 1 0】**

療法の方法において使用するための、エンチノスタットと第 2 の治療剤とを含む組み合わせ物であって、前記方法は、

がんと診断された患者から取得された末梢血液試料中の、CD 1 4 陽性かつH L A - D R - ( 1 0 / 陰性 ) 細胞の数を測定することと、

( i ) 前記末梢血液試料中の、CD 1 4 陽性細胞の数を測定することであって、CD 1 4 陽性かつH L A - D R - ( 1 0 / 陰性 ) 細胞とCD 1 4 陽性細胞との比が 1 : 1 0 0 から 9 9 : 1 の間にある場合、前記組み合わせ物が、前記患者に投与されることを特徴とすること；あるいは

( i i ) 前記末梢血液試料中の、末梢血単核細胞の数を測定することであって、CD 1 4 陽性かつH L A - D R - ( 1 0 / 陰性 ) 細胞と末梢血液単核細胞との比が 1 : 2 0 0 から 1 : 1 の間にある場合、前記組み合わせ物が、前記患者に投与されることを特徴とすること

とを含む組み合わせ物。

**【請求項 1 1】**

療法の方法において使用するための、エンチノスタットを含む組成物であって、前記方

法は、

がんと診断された患者から取得された末梢血液試料中の、CD14陽性かつHLA-DR-(Lo/陰性)細胞の数を測定すること；ならびに

(i) 前記末梢血液試料中の、CD14陽性細胞の数を測定することであって、CD14陽性かつHLA-DR-(Lo/陰性)細胞とCD14陽性細胞との比が1:100から99:1の間にある場合、前記組成物が、前記患者に第2の治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とすること；あるいは

(ii) 前記末梢血液試料中の、末梢血単核細胞の数を測定することであって、CD14陽性かつHLA-DR-(Lo/陰性)細胞と末梢血単核細胞との比が1:200から1:1の間にある場合、前記組成物が、前記患者に第2の治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とすること

を含む組成物。

【請求項12】

前記方法が、

(i) 前記末梢血液試料中の、CD14陽性細胞の数を測定することであって、1:50および99:1の間、1:20から99:1の間、1:10から99:1の間、または1:5から99:1の間にある前記CD14陽性かつHLA-DR-(Lo/陰性)細胞とCD14陽性細胞との比は、前記患者が、併用療法について選択されるべきであることの指標であること、および/あるいは前記末梢血液試料中の、CD14陽性かつHLA-DR-(Lo/陰性)細胞の数を測定することが、フローサイトメトリーにより実施されること；あるいは

(ii) 前記末梢血液試料中の、末梢血単核細胞の数を測定することであって、1:50および1:4の間、1:20から1:4の間、1:10から1:4の間、または1:5から1:4の間にある前記CD14陽性かつHLA-DR-(Lo/陰性)細胞と末梢血単核細胞との比は、前記患者に前記併用療法が投与されるべきであることの指標であること、および/あるいは、前記末梢血液試料中の、CD14陽性かつHLA-DR-(Lo/陰性)細胞の数を測定することが、フローサイトメトリーにより実施されること

を含む請求項9に記載の方法、請求項10に記載の組み合わせ物、または請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

前記末梢血液試料が、抗凝固剤で処置され；好ましくは、前記抗凝固剤が、EDTAまたはヘパリンであり；および/または

前記末梢血単核細胞の集団が、細胞表面マーカーにより同定され；好ましくは、前記細胞表面マーカーが、CD3、CD14、CD19、CD56、およびHLA-DRのうちの少なくとも1つである、請求項1、4から9または12のいずれか一項に記載の方法、請求項2、4から8、10または12のいずれか一項に記載の組み合わせ物、または請求項3から8、11または12のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項14】

前記エンチノスタットが、経口投与されるか、最初に投与されるか、毎週投与されるか、または2週毎に投与されるものであることを特徴とする、請求項1、4から9または12から13のいずれか一項に記載の方法、請求項2、4から8、10、12または13のいずれか一項に記載の組み合わせ物、あるいは請求項3から8または11から13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項15】

前記第2の治療剤が、抗PD-1抗体であり；好ましくは、輸液により投与されるものであり；必要に応じて、

(i) 前記抗PD-1抗体が、ペンブロリズマブであり、好ましくは、前記がんが肺がんであり、好ましくは、非小細胞性肺がん、扁平上皮癌、または大細胞癌であるか；あるいは

好ましくは、前記がんが、メラノーマであり；好ましくは、転移性メラノーマであるか

；あるいは

( i i ) 前記抗 P D - 1 抗体が、ニボルマブであり；好ましくは、前記がんが、メラノーマであり；好ましくは、転移性メラノーマである、  
請求項 1、4 から 9 または 12 から 14 のいずれか一項に記載の方法、請求項 2、4 から 8、10 または 12 から 14 のいずれか一項に記載の組み合わせ物、あるいは請求項 3 から 8 または 11 から 14 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

前記第 2 の治療剤が、

( i ) 抗 P D - L 1 抗体、好ましくは M P D L 3 2 8 0 A であり、好ましくは輸液により投与されるものであるか；あるいは

( i i ) エキセメスタンであり；好ましくは前記エキセメスタンが経口投与されるものである、

請求項 1、4 から 9 または 12 から 15 のいずれか一項に記載の方法、請求項 2、4 から 8、10 または 12 から 15 のいずれか一項に記載の組み合わせ物、あるいは請求項 3 から 8 または 11 から 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記がんが、乳がんであり；

好ましくは

( i ) 前記第 2 の治療剤が、M P D L 3 2 8 0 A であり、前記乳がんが、三種陰性乳がんである；または

( i i ) 前記第 2 の治療剤が、エキセメスタンであり、前記乳がんが、ホルモン受容体陽性乳がんである、

請求項 1、4 から 9 または 12 から 16 のいずれか一項に記載の方法、請求項 2、4 から 8、10 または 12 から 16 のいずれか一項に記載の組み合わせ物、あるいは請求項 3 から 8 または 11 から 16 のいずれか一項に記載の組成物。