

【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 7 月 18 日 (2019.7.18)

【公表番号】特表 2018-516969 (P2018-516969A)

【公表日】平成 30 年 6 月 28 日 (2018.6.28)

【年通号数】公開・登録公報 2018-024

【出願番号】特願 2017-564421 (P2017-564421)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/04

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 6 月 12 日 (2019.6.12)

【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】

癌に罹患している対象を処置するための医薬組成物の製造のための、  
プログラム死 - 1 (PD - 1) またはプログラム死リガンド - 1 (PD - L 1) に特異的に結合し、PD - 1 / PD - L 1 シグナル伝達を阻害する、抗体またはその抗原結合部分、および

C - X - C ケモカイン受容体 4 (CXCR 4) に特異的に結合し、CXCR 4 / CXCL 1 2 シグナル伝達を阻害し、エフェクター機能を媒介する Fc 領域を含み、所望により CXCR 4 + 細胞のアポトーシスを誘導する、抗体またはその抗原結合部分の使用であって、処置は対象に抗体を投与することを含む、使用。

【請求項 2】

PD - 1 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が、  
(a) PD - 1 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が、ヒト PD - 1 の同じエピトープ領域に実質的に結合することに対してニボルマブ (nivolumab) と交差競合する；

(b) PD - 1 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が、キメラ、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体またはその部分である；

(c) PD - 1 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が、ヒト Ig G 1 または Ig G 4 アイソタイプの重鎖定常領域を含む；および / または

(d) PD - 1 に特異的に結合する抗体が、ニボルマブまたはペムブロリズマブ (pembrolizumab) である、

の1つ以上によって特徴づけられる、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

PD-L1に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が、  
 (a) PD-L1に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が、ヒトPD-L1の同じエピトープ領域に実質的に結合することに対してBMS-936559と指定された抗体と交差競合する；  
 (b) PD-L1に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が、キメラ、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体またはその部分である；  
 (c) PD-L1に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が、ヒトIgG1またはIgG4アイソタイプの重鎖定常領域を含む；および/または  
 (d) PD-L1に特異的に結合する抗体が、BMS-936559と指定された抗体、アテゾリズマブ(atezolizumab)、デュルバルマブ(durvalumab)、アベルマブ(avelumab)、またはSTI-A1014と指定された抗体である、  
 の1つ以上によって特徴づけられる、請求項1に記載の使用。

【請求項4】

CXCR4に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が、  
 (a) CXCR4に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が、ヒトCXCR4の同じエピトープ領域に実質的に結合することに対してウロクブルマブ(ulocuplumab)と交差競合する；  
 (b) CXCR4に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が、キメラ、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体またはその部分である；  
 (c) CXCR4に特異的に結合する抗体が、ウロクブルマブのヒトIgG1アイソタイプである；および/または  
 (d) CXCR4に特異的に結合する抗体が、ウロクブルマブのヒトIgG3アイソタイプである、  
 の1つ以上によって特徴づけられる、請求項1に記載の使用。

【請求項5】

エフェクター機能が、抗体依存性細胞毒性(ADCC)、抗体依存性細胞食作用(ADCP)および/または補体依存性細胞毒性(CDC)を含む、請求項1に記載の使用。

【請求項6】

癌が、固形腫瘍である、請求項1-5のいずれかに記載の使用。

【請求項7】

固形腫瘍が、膵臓癌(PAC)、小細胞肺癌(SCLC)、肝細胞癌腫(HCC)、扁平上皮癌、非小細胞性肺癌、扁平上皮非小細胞性肺癌(NSCLC)、非扁平上皮NSCLC、神経膠腫、消化器癌、腎臓癌、卵巣癌、肝臓癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、腎臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、神経芽腫、グリア芽腫、胃癌、膀胱癌、肝臓癌、乳癌、大腸癌腫、頭頸部癌、胃癌、胚細胞腫瘍、小児肉腫、副鼻腔ナチュラルキラー、黒色腫、皮膚癌、骨癌、子宮頸癌、子宮癌、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、頸部の癌腫、膣の癌腫、外陰の癌腫、肛門領域の癌、精巣癌、食道癌、小腸の癌、内分泌系の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、尿管の癌、陰茎の癌、腎盂の癌腫、中枢神経系(CNS)の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍の血管形成、脊髄の腫瘍、脳の癌、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、小児固形腫瘍、環境誘発性の癌、ウイルス関連の癌、およびウイルス起源の癌から選択される、請求項6に記載の使用。

【請求項8】

癌が、血液悪性腫瘍である、請求項1-5のいずれかに記載の使用。

【請求項9】

血液悪性腫瘍が、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、ホジキンリンパ腫(HL)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、多発性骨髄腫、くすぶり型骨髄腫、意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症(MGUS)、進行性、転移性、難治性および/または再

発性血液悪性腫瘍、および該血液悪性腫瘍の任意の組合せから選択される、請求項8に記載の使用。

【請求項 10】

処置が、

(a) 2、3または4週毎に1回、約0.1から約20.0 mg/kg体重の範囲である用量での、とりわけ2または3週毎に1回、約2または約3 mg/kg体重の用量での、PD-1に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分；または

(b) 2、3または4週毎に1回、約0.1から約20.0 mg/kg体重の範囲での、とりわけ2または3週毎に1回、約3、約10または約15 mg/kg体重の用量での、PD-L1に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分の投与を含む、請求項1-9のいずれかに記載の使用。

【請求項 11】

処置が、1週または2週毎に1回、約100から約2000 mgの均一用量での；とりわけ1週毎に1回、約200、約400、約800、または約1600 mgの均一用量での、または2週毎に1回、約800または約1600 mgの均一用量でのCXCR4に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分の投与を含む、請求項1-10のいずれかに記載の使用。

【請求項 12】

処置が、

(a) 2または3週毎に1回、約2または約3 mg/kg体重の用量での抗-PD-1抗体またはその部分；および

(b) 1週毎に1回、約200、約400または約800 mgの均一用量での抗-CXCR4抗体またはその部分の投与を含む、請求項1-9のいずれかに記載の使用。

【請求項 13】

PD-1に特異的に結合する抗体が、

(a) 2週毎に1回、約3 mg/kg体重の用量での投与のためのニボルマブであり、CXCR4に特異的に結合する抗体が、1週毎に1回、約200から約800 mgの均一用量での投与のためのウロクブルマブのヒトIgG1またはヒトIgG3アイソタイプである；または

(b) 3週毎に1回、約2 mg/kg体重の用量での投与のためのペムブロリズマブであり、CXCR4に特異的に結合する抗体が、1週毎に1回、約200から約800 mgの均一用量での投与のためのウロクブルマブのヒトIgG1またはヒトIgG3アイソタイプである、

請求項12に記載の使用。

【請求項 14】

(a) PD-1に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分およびCXCR4に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が、静脈内投与のために製剤化される；または

(b) PD-1に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分およびCXCR4に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が、連続して対象に投与される；所望により、

(i) PD-1に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分およびCXCR4に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が、互いに30分以内に投与される；

(ii) CXCR4に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分の前に、PD-1に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が投与される；

の1つまたは両方によって特徴づけられる、または

PD-1に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分の前に、CXCR4に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が投与される；または

(c) PD-1に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分およびCXCR4に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が、別々の組成物において同時に投与される；

または

(d) PD - 1 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分および CXCR 4 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が、同時投与のために単一の組成物として混合される；または

(e) PD - 1 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分および / または CXCR 4 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分が、治療量以下の用量で投与される、請求項 1 2 に記載の使用。

【請求項 1 5】

処置が、治療量以下での少なくとも 1 つの抗体またはその部分の投与を含み、治療量以下の用量（単数）または用量（複数）が、少なくとも 1 つの抗体またはその部分が単剤療法用量で対象に投与されるとき有害事象の発生率と比較して、対象における有害事象を低下させる、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 1 6】

抗体の組合せの投与が、臨床的利益が観察される限り、または管理し難い毒性または疾患進行が起こるまで、継続される、請求項 1 - 1 5 のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 7】

対象が、ヒトである、請求項 1 - 1 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 8】

癌に罹患している対象を処置する方法において使用するためのキットであって、

(a) 約 0.1 から約 20 mg / kg 体重の範囲である 1 つ以上の用量の PD - 1 または PD - L 1 に特異的に結合し、PD - 1 / PD - L 1 シグナル伝達を阻害する、抗体またはその抗原結合部分；

(b) 約 200 から約 1600 mg の範囲である 1 つ以上の用量の CXCR 4 に特異的に結合し、CXCR 4 / CXCL 12 シグナル伝達を阻害し、エフェクター機能を媒介する Fc 領域を含み、所望により CXCR 4<sup>+</sup> 細胞のアポトーシスを誘導する、抗体またはその抗原結合部分；および

(c) 請求項 1 - 9 のいずれかに記載の、PD - 1 または PD - L 1 に特異的に結合する抗体またはその部分および CXCR 4 に特異的に結合する抗体またはその部分を使用するための指示書を含む、キット。