

【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11月28日(2019.11.28)

【公表番号】特表2019-529418(P2019-529418A)

【公表日】令和1年10月17日(2019.10.17)

【年通号数】公開・登録公報2019-042

【出願番号】特願2019-514748(P2019-514748)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 A 6 1 K 45/06 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/513 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4745 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/343 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 K 39/395 T  
 A 6 1 K 45/06  
 A 6 1 K 31/513  
 A 6 1 K 31/519  
 A 6 1 K 31/4745  
 A 6 1 P 35/04  
 A 6 1 K 31/343  
 A 6 1 P 43/00 1 2 1  
 C 0 7 K 16/28 Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和1年8月20日(2019.8.20)

【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】

(i) 癌幹細胞に対する抗体、および(ii)チェックポイント阻害剤を投与することを  
 含む、対象において腫瘍を処置する方法のための医薬組成物。

【請求項2】

(i) が、抗LGR5抗体である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

抗LGR5抗体が、ヒト化抗体またはヒトモノクローナル抗体である、請求項2に記載  
 の医薬組成物。

【請求項4】

抗体が、アミノ酸 G Y S F T A Y W (配列番号 1) またはその保存的変異体を有する重鎖 C D R 1 を含む、請求項 3 に記載の 医薬組成物。

【請求項 5】

抗体が、アミノ酸 I L P G S D S T (配列番号 2) またはその保存的変異体を有する重鎖 C D R 2 を含む、請求項 3 または請求項 4 に記載の 医薬組成物。

【請求項 6】

抗体が、アミノ酸 A R S G Y Y G S S Q Y (配列番号 3) またはその保存的変異体を有する重鎖 C D R 3 を含む、請求項 3 ~ 5 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 7】

抗体が、アミノ酸 E S V D S Y G N S F (配列番号 4) またはその保存的変異体を有する軽鎖 C D R 1 を含む、請求項 3 ~ 6 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 8】

抗体が、アミノ酸 L T S (配列番号 5) またはその保存的変異体を有する軽鎖 C D R 2 を含む、請求項 3 ~ 7 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 9】

抗体が、アミノ酸 Q Q N A E D P R T (配列番号 6) またはその保存的変異体を有する軽鎖 C D R 3 を含む、請求項 3 ~ 8 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 10】

抗体が、配列番号 7 または 8 を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項 3 ~ 9 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 11】

抗体が、配列番号 9 または 10 を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項 3 ~ 10 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 12】

チェックポイント阻害剤が、プログラム細胞死リガンド 1 ( P D - L 1 )、プログラム細胞死 1 ( P D - 1 )、C T L A - 4、P D - L 2、L A G 3、T I M 3、2 B 4、A 2 a R、B 7 H 1、B 7 H 3、B 7 H 4、B T L A、C D 2、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 7 0、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 3 7、C D 1 6 0、C D 2 2 6、C D 2 7 6、D R 3、G A L 9、G I T R、H A V C R 2、H V E M、I D O 1、I D O 2、I C O S (誘導性 T 細胞共刺激分子)、K I R、L A I R 1、L I G H T、M A R C O (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、P S (ホスファチジルセリン)、O X - 4 0、S L A M、T I G H T、V I S T A、V T C N 1、およびこれらの組み合わせから選択される免疫チェックポイントタンパク質の阻害剤である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 13】

免疫チェックポイント阻害剤が、P D - L 1、P D - 1、または C T L A - 4 の阻害剤である、請求項 12 に記載の 医薬組成物。

【請求項 14】

チェックポイント阻害剤が抗体である、請求項 12 または 13 に記載の 医薬組成物。

【請求項 15】

抗体が、イピリムマブ、ペムブロリズマブ、ニボルマブおよ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 14 に記載の 医薬組成物。

【請求項 16】

癌の標準治療と組み合わせて投与される、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 17】

癌の標準治療が、1つの化学療法剤または複数の化学療法剤の組み合わせの投与を含む、請求項 16 に記載の 医薬組成物。

【請求項 18】

化学療法剤が、シクロホスファミド、メトトレキサート、5 - フルオロウラシル、ドキ

ソルピシン、ムスチン、ピンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン、プレオマイシン、ピンブラスチン、ダカルバジン、エトポシド、シスプラチン、エピルピシン、カペシタビン、ロイコボリン、フォリン酸、オキサリプラチン、ゲムシタビン、タンパク質結合パクリタキセル、イリノテカン、およ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 17 に記載の 医薬組成物。

【請求項 19】

標準治療が 5 - フルオロウラシル + ロイコボリン + イリノテカンを含む、請求項 17 または 18 に記載の 医薬組成物。

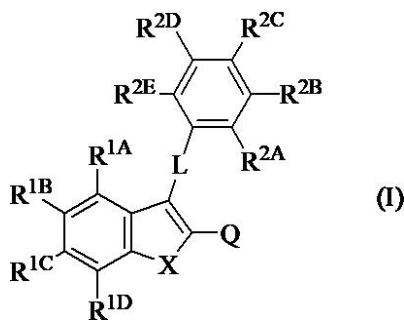
【請求項 20】

化学療法剤が血管破壊剤である、請求項 17 に記載の 医薬組成物。

【請求項 21】

血管破壊剤が式 (I) の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、もしくはその塩である、請求項 20 に記載の 医薬組成物：

【化 1】



(式中、

X は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、Se、SeO、SeO<sub>2</sub>、または NR を表し、ここで、R は、H、O、場合により置換されたアシル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロシクリル、および場合により置換されたスルホニルから選択され、

R<sup>1A</sup> および R<sup>1B</sup> は、各々独立して、H、カルボキシ、シアノ、ジハロメトキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、ペンタハロエチル、ホスホリルアミノ、ホスホノ、ホスフィニル、スルホ、トリハロエチニル、トリハロメタンチオ、トリハロメトキシ、トリハロメチル、場合により置換されたアシル、場合により置換されたアシルアミノ、場合により置換されたアシルイミノ、場合により置換されたアシルイミノキシ、場合により置換されたアシルオキシ、場合により置換されたアリールアルキル、場合により置換されたアリールアルコキシ、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルケニルオキシ、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルキニルオキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアミノアシル、場合により置換されたアミノアシルオキシ、場合により置換されたアミノスルホニル、場合により置換されたアミノチオアシル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアリールオキシ、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたオキシアシル、場合により置換されたオキシアシルアミノ、場合により置換されたオキシアシルオキシ、場合により置換されたオキシアシルイミノ、場合により置換されたオキシスルフィニルアミノ、場合により置換されたオキシスルホニルアミノ、場合により置換されたオキシチオアシル、場合により置換されたオキシチオアシルオキシ、場合により置換されたスルフィニル、場合により置換されたスルフィニルアミノ、場合により置換されたスルホニル、場合により置換されたスルホニルアミノ、場合により置換されたチオ、場合により置換され

たチオアシル、場合により置換されたチオアシルアミノを表すか、または  $R^{1A}$  および  $R^{1B}$  は、一緒になって、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたシクロアルキル、もしくは場合により置換されたシクロアルケニルを形成し、

$R^{1C}$  は、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $C_{1-3}$  アルキルチオ、 $C_{1-3}$  アルキルアミノ、または  $C_{1-3}$  ジアルキルアミノを表し、

$R^{1D}$  は、ヒドロキシまたはアミノを表し、

L は、 $C=O$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $Se$ 、 $SeO$ 、 $SeO_2$ 、 $C=NZ'$ 、もしくは  $NR'$  を表し、ここで、 $Z'$  は、 $H$ 、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアリール、もしくは場合により置換されたアミノであり、かつ、 $R'$  は、 $H$ 、 $O$ 、場合により置換されたアシル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロシクリル、もしくは場合により置換されたスルホニルから選択され、

$R^{2A}$  -  $R^{2E}$  は、各々独立して、 $H$ 、カルボキシ、シアノ、ジハロメトキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、ペンタハロエチル、ホスホリルアミノ、ホスホノ、ホスフィニル、スルホ、トリハロエテニル、トリハロメタンチオ、トリハロメトキシ、トリハロメチル、場合により置換されたアシル、場合により置換されたアシルアミノ、場合により置換されたアシルイミノ、場合により置換されたアシルイミノキシ、場合により置換されたアシルオキシ、場合により置換されたアリールアルキル、場合により置換されたアリールアルコキシ、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルケニルオキシ、場合により置換されたアルコキシ、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルキニルオキシ、場合により置換されたアミノ、場合により置換されたアミノアシル、場合により置換されたアミノアシルオキシ、場合により置換されたアミノスルホニル、場合により置換されたアミノチオアシル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアリールオキシ、場合により置換されたシクロアルケニル、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたオキシアシル、場合により置換されたオキシアシルアミノ、場合により置換されたオキシアシルイミノ、場合により置換されたオキシアシルオキシ、場合により置換されたオキシスルフィニルアミノ、場合により置換されたオキシスルホニルアミノ、場合により置換されたオキシチオアシル、場合により置換されたオキシチオアシルオキシ、場合により置換されたスルフィニル、場合により置換されたスルフィニルアミノ、場合により置換されたスルホニル、場合により置換されたスルホニルアミノ、場合により置換されたチオ、場合により置換されたチオアシル、場合により置換されたチオアシルアミノ、または場合により置換されたチオアシルオキシを表すか、または、 $R^{2A}$  および  $R^{2B}$ 、 $R^{2B}$  および  $R^{2C}$ 、 $R^{2C}$  および  $R^{2D}$ 、ならびに  $R^{2D}$  および  $R^{2E}$  のいずれかが、一緒になって、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたシクロアルキル、もしくは場合により置換されたシクロアルケニルを形成し、ならびに、

Q は、 $H$ 、 $CN$ 、ハロゲン、トリアルキルシリル、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアシル、場合により置換されたオキシアシル、場合により置換されたアシルアミノ、場合により置換されたアミノアシルアミノ、 $OR''$ 、 $SR''$ 、もしくは  $NR''R''$  (ここで、 $R''$  は、各々独立して、 $H$ 、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたアシル、および場合により置換されたオキシアシルを表す) を表すか、または、 $NR''''NR''''$  (ここで、 $R''''$  は、各々独立して、 $H$ 、

場合により置換されたアルキル、場合により置換されたアルケニル、場合により置換されたアルキニル、場合により置換されたアリール、および場合により置換されたヘテロアリールを表す)を表す)。

【請求項 2 2】

血管破壊剤が、2 - メチル - 7 - ヒドロキシ - 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾイル ) - 6 - メトキシベンゾフラン ( B N C 1 0 5 )、または 6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾイル ) - 1 - ベンゾフラン - 7 - イルリン酸二ナトリウム ( B N C 1 0 5 P ) である、請求項 2 0 または 2 1 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 3】

腫瘍が、膀胱癌腫瘍、乳癌腫瘍、結腸癌腫瘍、消化器癌腫瘍、腎癌腫瘍、肺癌腫瘍、卵巣癌腫瘍、膵癌腫瘍、前立腺癌腫瘍、近位または遠位胆管癌腫瘍、黒色腫、大腸癌腫瘍、転移性大腸癌腫瘍、転移性膵癌腫瘍、三種陰性乳癌腫瘍および小細胞肺癌腫瘍からなる群から選択される、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 8】

一実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム細胞死リガンド 1 ( P r o g r a m m e d D e a t h - L i g a n d 1 ) ( P D - L 1 ) ( B 7 - H 1、C D 2 7 4 としても知られる)、プログラム細胞死 1 ( P r o g r a m m e d D e a t h 1 ) ( P D - 1 )、C T L A - 4、P D - L 2 ( B 7 - D C、C D 2 7 3 )、L A G 3、T I M 3、2 B 4、A 2 a R、B 7 H 1、B 7 H 3、B 7 H 4、B T L A、C D 2、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 7 0、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 3 7、C D 1 6 0、C D 2 2 6、C D 2 7 6、D R 3、G A L 9、G I T R、H A V C R 2、H V E M、I D O 1、I D O 2、I C O S ( 誘導性 T 細胞共刺激分子、i n d u c i b l e T c e l l c o s t i m u l a t o r )、K I R、L A I R 1、L I G H T、M A R C O ( コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体、m a c r o p h a g e r e c e p t o r w i t h c o l l a g e n e o u s s t r u c t u r e )、P S ( ホスファチジルセリン)、O X - 4 0、S L A M、T I G H T、V I S T A、および / または V T C N 1 の阻害剤から選択される。