

【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5年3月16日(2023.3.16)

【国際公開番号】WO2022/004760

【出願番号】特願2022-534067(P2022-534067)

【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 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 31/337(2006.01)

A 6 1 K 31/4745(2006.01)

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 31/7068(2006.01)

A 6 1 K 31/513(2006.01)

A 6 1 K 31/704(2006.01)

A 6 1 K 33/24(2019.01)

A 6 1 K 31/282(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

10

20

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 K 31/513

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 33/24

A 6 1 K 31/282

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 1 2 N 15/62 Z

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 16/28

30

40

【手続補正書】

【提出日】令和4年12月8日(2022.12.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0109

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0109】

実施例6 大腸癌由来Colon26細胞移植hCCR8-KI(KI/KI)マウスに

50

おける抗ヒトCCR8抗体とオキサリプラチン投与の併用による抗腫瘍効果の評価

試験例10で作製したhCCR8-KI(KI/KI)マウス(12週齢、メス)の背部皮内に 3.5×10^5 個の大腸癌由来Colon26(50 μ L)を移植した。

抗ヒトCCR8抗体単独投与群は、腫瘍移植5日後に抗ヒトCCR8抗体15mg/kg体重(ヒト化10A11抗体(軽鎖可変領域:IGKV4-1 N53Q+G29R(配列番号59)/重鎖可変領域:IGHV3-15 T94R(配列番号41)))を静脈内に投与し、抗ヒトCCR8抗体投与から3時間後に生理食塩水を静脈内に投与した(N=10)。オキサリプラチン単独投与群は、腫瘍移植5日後に生理食塩水を静脈内に投与し、生理食塩水投与から3時間後にオキサリプラチン(品名:エルプラット、ヤクルト本社)5mg/kg体重を静脈内に投与した(N=10)。抗ヒトCCR8抗体とオキサリプラチンの併用投与群は、腫瘍移植5日後に抗ヒトCCR8抗体15mg/kg体重を静脈内に投与し、抗ヒトCCR8抗体投与から3時間後にオキサリプラチン5mg/kg体重を静脈内に投与した(N=10)。コントロール群は腫瘍移植5日後に生理食塩水を静脈内に投与し、生理食塩水投与から3時間後に生理食塩水を静脈内に投与した(N=10)。いずれの検体についても、尾静脈内投与は全て10mL/kg体重の容量で行った。腫瘍移植4日後(抗体投与前日)より1~3日ごとに腫瘍体積を測定した。腫瘍体積(mm³)は長径(mm)×短径(mm)×短径(mm)/2で計量し、Mann-Whitney U法による有意差検定を行った(有意水準:P<0.05)。

結果を図16に示す。腫瘍移植4、7、10、12、14、17、18日後において、オキサリプラチン単独投与群、また、抗ヒトCCR8抗体単独投与群では、コントロール群と比較し、腫瘍体積の有意な減少は見られなかった。一方、抗ヒトCCR8抗体とオキサリプラチンとの併用投与群では、コントロール群と比較して腫瘍移植7日後から、抗ヒトCCR8抗体単独投与群と比較して腫瘍移植10日後から、さらに、オキサリプラチン単独投与群と比較して腫瘍移植12日後から有意な腫瘍体積の減少が認められた。

以上の結果より、単独投与では腫瘍体積に有意に影響しない抗ヒトCCR8抗体とオキサリプラチンを併用投与することで、各単独投与群と比較して相乗以上の抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0114

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0114】

実施例11 大腸癌由来Colon26細胞移植hCCR8-KI(KI/KI)マウスにおける抗ヒトCCR8抗体とオキサリプラチン投与の併用による抗腫瘍効果の評価(その2)

実施例6と同様の方法で、抗ヒトCCR8抗体のみ別の二抗体(2-7B抗体(軽鎖可変領域:配列番号37/重鎖可変領域:配列番号38)、ヒト化19D7抗体(軽鎖可変領域:IGKV3-20(配列番号56)/重鎖可変領域:IGHV3-15 K64R+T94R(配列番号60)))を用いて評価を行った。なお、有意差検定は、Student's T: one-sided test法による有意差検定を行った(有意水準:P<0.05)。

結果を図21(2-7B抗体)及び図22(ヒト化19D7抗体)に示す。

1) 2-7B抗体

腫瘍移植10、14、17日後において、オキサリプラチン単独投与群では、また、腫瘍移植14、17日後において、抗ヒトCCR8抗体単独投与群では、コントロール群と比較し、腫瘍体積の有意な減少は見られなかった。一方、抗ヒトCCR8抗体とオキサリプラチンとの併用投与群では、コントロール群及び抗ヒトCCR8抗体単独投与群と比較して腫瘍移植10日後から、さらに、オキサリプラチン単独投与群と比較して腫瘍移植14日後から有意な腫瘍体積の減少が認められた。

2) ヒト化 19D7 抗体

腫瘍移植 10、14 日後において、オキサリプラチン単独投与群では、また、腫瘍移植 14 日後において、抗ヒトCCR8 抗体単独投与群では、コントロール群と比較し、腫瘍体積の有意な減少は見られなかった。一方、抗ヒトCCR8 抗体とオキサリプラチンとの併用投与群では、コントロール群及び抗ヒトCCR8 抗体単独投与群と比較して腫瘍移植 10 日後から、さらに、オキサリプラチン単独投与群と比較して腫瘍移植 14 日後から有意な腫瘍体積の減少が認められた。

以上の結果より、単独投与では腫瘍体積に有意に影響しない抗ヒトCCR8 抗体とオキサリプラチンを併用投与することで、各単独投与群と比較して相乗以上の抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。

10

20

30

40

50