

【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1部門第1区分
 【発行日】平成31年1月31日(2019.1.31)

【公表番号】特表2018-503373(P2018-503373A)
 【公表日】平成30年2月8日(2018.2.8)
 【年通号数】公開・登録公報2018-005
 【出願番号】特願2017-534648(P2017-534648)
 【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)
 C 1 2 N 5/0783 (2010.01)
 G 0 1 N 33/50 (2006.01)
 G 0 1 N 33/68 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 Q 1/68 A
 C 1 2 N 15/00 A
 C 1 2 N 5/0783
 G 0 1 N 33/50 P
 G 0 1 N 33/68
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成30年12月17日(2018.12.17)

【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】

免疫療法での治療のためのがんを有する患者を選択する方法であって、前記患者から取得した生体試料中の免疫細胞遺伝子シグネチャの発現レベルを判定することを含み、前記免疫細胞遺伝子シグネチャは、以下の遺伝子：

CD8A、GZMA、GZMB、IFN、EOMES、もしくはPRF1；
 FOXP3；
 MS4A1もしくはCD48；
 CD79A、MS4A1、CD19、STAP1、KIAA0125、POU2AF1
 、もしくはFCRL5；
 NCAM1もしくはNKP46；
 KLRC3、KLRK1、KLRC2、もしくはKLRD1；
 ITGAM、ITGAX、CD1C、もしくはCLEC4C；
 CD68、CD163、ITGAM、ITGAX、もしくはCD14；
 LAPTM5、LAIR1、CD4、CSF1R、CD163、ADAP2、CD68
 、MRC1、CD45RO、SLA、MSR1、FPR3、FCGR2A、もしくはFC

GR3A ;

IL17AもしくはIL17F

CCL2、IL1B、IL8、IL6、もしくはPTGS2 ;

CD3D、CD3E、CD2、CD3G、CD6、TRAT1、CD28、もしくはLCK ;

CTLA4、BTLA、LAG3、HAVCR2、もしくはPDCD1 ;

CTLA4、BTLA、LAG3、HAVCR2、PDCD1、もしくはTIGIT ;

CD276、PDL1、PDL2、もしくはIDO1 ;

CD274、PDL2、IDO1、もしくはPVR ;

CX3CL1、CXCL9、CXCL10、CXCR3、CCL21、もしくはCCL22 ;

CD4、IL2RA、もしくはCD69 ;

TAPBP、TAP1、TAP2、PSMB9、もしくはPSMB8 ;

CD40、CD80、CD86、CD70、もしくはGITRL ;

CD27、CD28、ICOS、TNFRSF4、TNFRSF14、TNFRSF18、TNFSF14、もしくはCD226 ;

GNLY、KLRK1、KLRB1、GZMH、GZMA、KLRD1、もしくはNKG7 ; または

FAP、FN1、MMP2、BGN、LOXL2、PDPN、PDGFRB、COL4A1、COL4A2、COL5A1、もしくはCOL8A1

のうちの1つ以上を含み、中央値レベルと比べた、前記免疫細胞遺伝子シグネチャ中の前記1つ以上の遺伝子の発現レベルの変化は、免疫療法での治療のための患者を特定する、方法。

【請求項2】

前記免疫療法が、腫瘍免疫を亢進する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記免疫療法が、CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、ICOS、HVEM、NKG2D、MICA、もしくは2B4のアゴニストを用いる治療、又はCTLA-4、PD-1軸、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7H4、CD96、TIGIT、もしくはCD226のアンタゴニストを用いる治療を含む、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

前記免疫療法が、PD-1軸アンタゴニストを用いる治療を含む、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

前記PD-1軸アンタゴニストが、PD-L1結合アンタゴニスト、PD-1結合アンタゴニスト、またはPD-2結合アンタゴニストである、請求項3又は4に記載の方法。

【請求項6】

(i) (a) MS3A1もしくはCD48のうちの1つ以上、及び/または(b) CD79A、MS4A1、CD19、STAP1、KIAA0125、POU2AF1、もしくはFCRL5のうちの1つ以上の発現レベルが、前記腫瘍微小環境中のB細胞の存在と相関する ;

(ii) (a) NCAM1もしくはNKP46のうちの1つ以上、及び/または(b) KLRK1、KLRK2、もしくはKLRD1の発現レベルが、前記腫瘍微小環境中のNK細胞の存在と相関する ;

(iii) (a) ITGAM、ITGAX、CD1C、もしくはCLEC4Cのうちの1つ以上の発現レベルが、前記腫瘍微小環境中の骨髄細胞の存在と相関し、(b) CD68、CD163、ITGAM、ITGAX、もしくはCD14のうちの1つ以上の発現レベルが、前記腫瘍微小環境中のマクロファージ細胞の存在と相関し、かつ/または(c) LAPTM5、LAIR1、CD4、CSF1R、CD163、ADAP2、CD68、

MRC 1、CD 45 RO、SLA、MSR 1、FPR 3、FCGR 2 A、もしくはFCGR 3 Aのうち1つ以上の発現レベルが、前記腫瘍微小環境中のM 2マクロファージ細胞の存在と相関する、

(i v) I L 1 7 A または I L 1 7 F のうち1つ以上の発現レベルが、前記腫瘍微小環境中のTh 1 7細胞の存在と相関する；

(v) C C L 2、I L 1 B、I L 8、I L 6、またはP T G S 2のうち1つ以上の発現レベルが、前記腫瘍微小環境中の炎症細胞の存在と相関する；

(v i) (a) C T L A 4、B T L A、L A G 3、H A V C R 2、もしくはP D C D 1のうち1つ以上、及び/または(b) C T L A 4、B T L A、L A G 3、H A V C R 2、P D C D 1、もしくはT I G I Tのうち1つ以上の発現レベルが、前記腫瘍微小環境中のT細胞免疫ブロッカーの存在と相関する；

(v i i) (a) C D 2 7 6、P D L 1、P D L 2、もしくはI D O 1のうち1つ以上、及び/または(b) C D 2 7 4、P D L 2、I D O 1、もしくはP V Rのうち1つ以上の発現レベルが、前記腫瘍微小環境中の抗原提供細胞(A P C)免疫ブロッカーの存在と相関する；

(v i i i) C X 3 C L 1、C X C L 9、C X C L 1 0、C X C R 3、C C L 2 1、またはC C L 2 2のうち1つ以上の発現レベルが、T細胞走化性と相関する；

(i x) C D 4、I L 2 R A、またはC D 6 9のうち1つ以上の発現レベルが、前記腫瘍微小環境中の活性化C D 4 T細胞の存在と相関する；

(x) T A P B P、T A P 1、T A P 2、P S M B 9、またはP S M B 8のうち1つ以上の発現レベルが、前記腫瘍微小環境中の抗原プロセシングの存在と相関する；

(x i) C D 4 0、C D 8 0、C D 8 6、C D 7 0、またはG I T R Lのうち1つ以上の発現レベルが、前記腫瘍微小環境中の共刺激リガンドの存在と相関する；

(x i i) C D 2 7、C D 2 8、I C O S、T N F R S F 4、T N F R S F 1 4、T N F R S F 1 8、T N F S F 1 4、またはC D 2 2 6のうち1つ以上の発現レベルが、前記腫瘍微小環境中の共刺激受容体の存在と相関する；

(x i i i) G N L Y、K L R K 1、K L R B 1、G Z M H、G Z M A、K L R D 1、またはN K G 7のうち1つ以上の発現レベルが、前記腫瘍微小環境中の細胞溶解反応及び/または細胞溶解性細胞の存在と相関する；

(x i v) F A P、F N 1、M M P 2、B G N、L O X L 2、P D P N、P D G F R B、C O L 4 A 1、C O L 4 A 2、C O L 5 A 1、またはC O L 8 A 1のうち1つ以上の発現レベルが、前記腫瘍微小環境中の活性化線維芽細胞の存在と相関する；または

(x v) C D 3 D、C D 3 E、C D 2、C D 3 G、C D 6、T R A T 1、C D 2 8、またはL C Kのうち1つ以上の発現レベルが、前記腫瘍微小環境中のT細胞の存在と相関する

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

(i) C D 8 A、G Z M A、G Z M B、I F N、E O M E S、またはP R F 1のうち1つ以上の発現レベルが判定される；

(i i) F O X P 3の発現レベルが判定される；

(i i i) (a) M S 4 A 1もしくはC D 4 8のうち1つ以上、及び/または(b) C D 7 9 A、M S 4 A 1、C D 1 9、S T A P 1、K I A A 0 1 2 5、P O U 2 A F 1、もしくはF C R L 5のうち1つ以上の発現レベルが判定される；

(i v) (a) N C A M 1及びN K P 4 6のうち1つ以上、ならびに/または(b) K L R C 3、K L R K 1、K L R C 2、もしくはK L R D 1の発現レベルが判定される；

(v) (a) I T G A M、I T G A X、C D 1 C、もしくはC L E C 4 Cのうち1つ以上、(b) C D 6 8、C D 1 6 3、I T G A M、I T G A X、もしくはC D 1 4のうち1つ以上、及び/または(c) L A P T M 5、L A I R 1、C D 4、C S F 1 R、C D 1 6 3、A D A P 2、C D 6 8、M R C 1、C D 4 5 R O、S L A、M S R 1、F P R 3、F C G R 2 A、もしくはF C G R 3 Aのうち1つ以上の発現レベルが判定される；

(v i) I L 1 7 A または I L 1 7 B のうちの 1 つ以上の発現レベルが判定される ;
(v i i) C D 3 D、C D 3 E、C D 2、C D 3 G、C D 6、T R A T 1、C D 2 8、
または L C K のうちの 1 つ以上の発現レベルが判定される ;
(v i i i) C C L 2、I L 1 B、I L 8、I L 6、または P T G S 2 のうちの 1 つ以上
の発現レベルが判定される ;
(i x) (a) C T L A 4、B T L A、L A G 3、H A V C R 2、もしくは P D C D 1
のうちの 1 つ以上、及び / または (b) C T L A 4、B T L A、L A G 3、H A V C R 2
、P D C D 1、もしくは T I G I T のうちの 1 つ以上の発現レベルが判定される ;
(x) (a) C D 2 7 6、P D L 1、P D L 2、もしくは I D O 1 のうちの 1 つ以上、
及び / または (b) C D 2 7 4、P D L 2、I D O 1、もしくは P V R のうちの 1 つ以上
の発現レベルが判定される ;
(x i) C X 3 C L 1、C X C L 9、C X C L 1 0、C X C R 3、C C L 2 1、または
C C L 2 2 のうちの 1 つ以上の発現レベルが判定される ;
(x i i) C D 4、I L 2 R A、または C D 6 9 のうちの 1 つ以上の発現レベルが判定
される ;
(x i i i) T A P B P、T A P 1、T A P 2、P S M B 9、または P S M B 8 のうち
の 1 つ以上の発現レベルが判定される ;
(x i v) C D 4 0、C D 8 0、C D 8 6、C D 7 0、または G I T R L のうちの 1 つ
以上の発現レベルが判定される、
(x v) C D 2 7、C D 2 8、I C O S、T N F R S F 4、T N F R S F 1 4、T N F
R S F 1 8、T N F S F 1 4、または C D 2 2 6 のうちの 1 つ以上の発現レベルが判定さ
れる ;
(x v i) G N L Y、K L R K 1、K L R B 1、G Z M H、G Z M A、K L R D 1、ま
たは N K G 7 のうちの 1 つ以上の発現レベルが判定される ;
(x v i i) F A P、F N 1、M M P 2、B G N、L O X L 2、P D P N、P D G F R
B、C O L 4 A 1、C O L 4 A 2、C O L 5 A 1、または C O L 8 A 1 のうちの 1 つ以上
の発現レベルが判定される ;
(x v i i i) 表 2 の遺伝子のうちの 1 つ以上の発現レベルが判定される ;
(x i x) 表 3 の遺伝子のうちの 1 つ以上の発現レベルが判定される ;
(x x) 表 4 の遺伝子のうちの 1 つ以上の発現レベルが判定される ;
(x x i) 表 5 の遺伝子のうちの 1 つ以上の発現レベルが判定される ;
(x x i i) 表 6 の遺伝子のうちの 1 つ以上の発現レベルが判定される ;
(x x i i i) 表 7 の遺伝子のうちの 1 つ以上の発現レベルが判定される ;
(x x i v) 表 8 の遺伝子のうちの 1 つ以上の発現レベルが判定される ;
(x x v) 表 9 の遺伝子のうちの 1 つ以上の発現レベルが判定される ; または
(x x v i) 以下の遺伝子シグネチャ
C D 8 A、G Z M A、G Z M B、I F N、E O M E S、もしくは P R F 1 ;
F O X P 3 ;
M S 4 A 1 もしくは C D 4 8 ;
C D 7 9 A、M S 4 A 1、C D 1 9、S T A P 1、K I A A 0 1 2 5、P O U 2 A F 1
、もしくは F C R L 5 ;
N C A M 1 もしくは N K P 4 6 ;
K L R C 3、K L R K 1、K L R C 2、もしくは K L R D 1 ;
I T G A M、I T G A X、C D 1 C、もしくは C L E C 4 C ;
C D 6 8、C D 1 6 3、I T G A M、I T G A X、もしくは C D 1 4 ;
L A P T M 5、L A I R 1、C D 4、C S F 1 R、C D 1 6 3、A D A P 2、C D 6 8
、M R C 1、C D 4 5 R O、S L A、M S R 1、F P R 3、F C G R 2 A、もしくは F C
G R 3 A ;
I L 1 7 A もしくは I L 1 7 F ;
C C L 2、I L 1 B、I L 8、I L 6、もしくは P T G S 2 ;

CD3D、CD3E、CD2、CD3G、CD6、TRAT1、CD28、もしくはLCK；

CTLA4、BTLA、LAG3、HAVCR2、もしくはPDCD1；

CTLA4、BTLA、LAG3、HAVCR2、PDCD1、もしくはTIGIT；

CD276、PDL1、PDL2、もしくはIDO1；

CD274、PDL2、IDO1、もしくはPVR；

CX3CL1、CXCL9、CXCL10、CXCR3、CCL21、もしくはCCL22；

CD4、IL2RA、もしくはCD69；

TAPBP、TAP1、TAP2、PSMB9、もしくはPSMB8；

CD40、CD80、CD86、CD70、もしくはGITRL；

CD27、CD28、ICOS、TNFRSF4、TNFRSF14、TNFRSF18、TNFSF14、もしくはCD226；

GNLY、KLRK1、KLRB1、GZMH、GZMA、KLRD1、もしくはNKG7；及び

FAP、FN1、MMP2、BGN、LOXL2、PDPN、PDGFRB、COL4A1、COL4A2、COL5A1、またはCOL8A1のそれぞれの遺伝子のうちの1つ以上の発現レベルが判定される

請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

CD8A、GZMA、GZMB、IFN、EOMES、またはPRF1のうちの1つ以上の発現レベル対FOXP3の発現レベルの比率を判定することを更に含む、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

T_ef_f細胞対T_re_g細胞の比率を判定することを更に含む、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

前記方法が、応答に関する投与前予後診断を患者に提供するために、免疫療法を施す前に実施される、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項11】

前記がんが、乳がん、黒色腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、膀胱がん、腎細胞がん腫、結腸直腸がん、卵巣がん、胃がん、または肝臓がんである、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

前記がんが、原発がん、進行がん、難治性がん、または再発がんである、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記乳がんが、ホルモン受容体+（HR+）、HER2+、またはトリプルネガティブ（TN）乳がんである、請求項11に記載の方法。

【請求項14】

前記NSCLCが、非扁平上皮NSCLCまたは扁平上皮NSCLCである、請求項11に記載の方法。

【請求項15】

前記患者から取得した前記生体試料中の前記免疫細胞遺伝子シグネチャの発現が、mRNAを測定することによって、または血漿タンパク質レベルを測定することによって検出される、請求項1～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項16】

免疫療法での治療のためのがんを有する患者を選択するためのキットであって、前記患者から取得した生体試料中の免疫細胞遺伝子シグネチャの発現レベルを判定する手段を含み、前記免疫細胞遺伝子シグネチャは、以下の遺伝子：

CD8A、GZMA、GZMB、IFN、EOMES、もしくはPRF1；
FOXP3；
MS4A1もしくはCD48；
CD79A、MS4A1、CD19、STAP1、KIAA0125、POU2AF1
、もしくはFCRL5；
NCAM1もしくはNKP46；
KLRK3、KLRK1、KLRK2、もしくはKLRD1；
ITGAM、ITGAX、CD1C、もしくはCLEC4C；
CD68、CD163、ITGAM、ITGAX、もしくはCD14；
LAPTM5、LAIR1、CD4、CSF1R、CD163、ADAP2、CD68
、MRC1、CD45RO、SLA、MSR1、FPR3、FCGR2A、もしくはFC
GR3A；
IL17AもしくはIL17F
CCL2、IL1B、IL8、IL6、もしくはPTGS2；
CD3D、CD3E、CD2、CD3G、CD6、TRAT1、CD28、もしくはL
CK；
CTLA4、BTLA、LAG3、HAVCR2、もしくはPDCD1；
CTLA4、BTLA、LAG3、HAVCR2、PDCD1、もしくはTIGIT；
CD276、PDL1、PDL2、もしくはIDO1；
CD274、PDL2、IDO1、もしくはPVR；
CXCL1、CXCL9、CXCL10、CXCR3、CCL21、もしくはCCL
22；
CD4、IL2RA、もしくはCD69；
TAPBP、TAP1、TAP2、PSMB9、もしくはPSMB8；
CD40、CD80、CD86、CD70、もしくはGITRL；
CD27、CD28、ICOS、TNFRSF4、TNFRSF14、TNFRSF1
8、TNFSF14、もしくはCD226；
GNLY、KLRK1、KLRB1、GZMH、GZMA、KLRD1、もしくはNK
G7；または
FAP、FN1、MMP2、BGN、LOXL2、PDPN、PDGFRB、COL4
A1、COL4A2、COL5A1、もしくはCOL8A1
 のうちの1つ以上を含み、中央値レベルと比べた、前記免疫細胞遺伝子シグネチャ中の前
 記1つ以上の遺伝子の発現レベルの変化は、免疫療法での治療のための患者を特定する、
 キット。

【請求項17】

免疫療法を含む、がんを有する患者を治療するための医薬であって、前記患者から取得
 した生体試料中の免疫細胞遺伝子シグネチャの発現レベルが判定され、前記免疫細胞遺伝
 子シグネチャは、以下の遺伝子：

CD8A、GZMA、GZMB、IFN、EOMES、もしくはPRF1；
FOXP3；
MS4A1もしくはCD48；
CD79A、MS4A1、CD19、STAP1、KIAA0125、POU2AF1
、もしくはFCRL5；
NCAM1もしくはNKP46；
KLRK3、KLRK1、KLRK2、もしくはKLRD1；
ITGAM、ITGAX、CD1C、もしくはCLEC4C；
CD68、CD163、ITGAM、ITGAX、もしくはCD14；
LAPTM5、LAIR1、CD4、CSF1R、CD163、ADAP2、CD68
、MRC1、CD45RO、SLA、MSR1、FPR3、FCGR2A、もしくはFC
GR3A；

IL17AもしくはIL17F ;
CCL2、IL1B、IL8、IL6、もしくはPTGS2 ;
CD3D、CD3E、CD2、CD3G、CD6、TRAT1、CD28、もしくはLCK ;
CTLA4、BTLA、LAG3、HAVCR2、もしくはPDCD1 ;
CTLA4、BTLA、LAG3、HAVCR2、PDCD1、もしくはTIGIT ;
CD276、PDL1、PDL2、もしくはIDO1 ;
CD274、PDL2、IDO1、もしくはPVR ;
CXCL1、CXCL9、CXCL10、CXCR3、CCL21、もしくはCCL22 ;
CD4、IL2RA、もしくはCD69 ;
TAPBP、TAP1、TAP2、PSMB9、もしくはPSMB8 ;
CD40、CD80、CD86、CD70、もしくはGITRL ;
CD27、CD28、ICOS、TNFRSF4、TNFRSF14、TNFRSF18、TNFSF14、もしくはCD226 ;
GNLY、KLRK1、KLRB1、GZMH、GZMA、KLRD1、もしくはNKG7 ; 及び
FAP、FN1、MMP2、BGN、LOXL2、PDPN、PDGFRB、COL4A1、COL4A2、COL5A1、もしくはCOL8A1

のうちの1つ以上を含み、中央値レベルと比べた、前記免疫細胞遺伝子シグネチャ中の前記1つ以上の遺伝子の発現レベルの変化は、免疫療法での治療のための患者を特定する、医薬。

【請求項18】

前記免疫療法が、腫瘍免疫を亢進する、請求項17に記載の医薬。

【請求項19】

前記免疫療法が、CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、ICOS、HVEM、NKG2D、MICA、もしくは2B4のアゴニストを用いる治療、又はCTLA-4、PD-1軸、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7H4、CD96、TIGIT、もしくはCD226のアンタゴニストを用いる治療を含む、請求項18に記載の医薬。

【請求項20】

前記免疫療法が、PD-1軸アンタゴニストを用いる治療を含む、請求項19に記載の医薬。

【請求項21】

前記PD-1軸アンタゴニストが、PD-L1結合アンタゴニスト、PD-1結合アンタゴニスト、またはPD-2結合アンタゴニストである、請求項19又は20に記載の医薬。

【請求項22】

(i) CD8A、GZMA、GZMB、IFN、EOMES、またはPRF1のうちの1つ以上の発現レベルが決定されており；および/または

(ii) (a) CD276、PDL1、PDL2、もしくはIDO1のうちの1つ以上、および/またはCD274、PDL2、IDO2、もしくはPVRのうちの1つ以上の発現レベルが決定されている、請求項17～21のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項23】

表2、表3、表4、表5、表6、表7、表8、または表9に記載の遺伝子の1つ以上の発現レベルが、決定されており、任意選択的にCD8A、GZMA、GZMB、IFN、EOMES、もしくはPRF1のうちの1つ以上、およびCD276、PDL1、PDL2、もしくはIDO1のうちの1つ以上の発現レベルが、決定されており、さらに任意選択的にIFN およびPD-L1の遺伝子の発現レベルが、決定されている、請求項17～22の何れか1項に記載の医薬。

【請求項 2 4】

前記がんが、乳がん、黒色腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、膀胱がん、腎細胞がん腫、結腸直腸がん、卵巣がん、胃がん、または肝臓がんである、請求項 1 7 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 2 5】

前記がんが、原発がん、進行がん、難治性がん、または再発がんである、請求項 2 4 に記載の医薬。

【請求項 2 6】

前記乳がんが、ホルモン受容体 +（HR+）、HER2+、またはトリプルネガティブ（TN）乳がんである、請求項 2 4 または 2 5 に記載の医薬。

【請求項 2 7】

前記 NSCLC が、非扁平上皮 NSCLC または扁平上皮 NSCLC である、請求項 2 4 または 2 5 に記載の医薬。

【請求項 2 8】

前記患者から取得した前記生体試料中の前記免疫細胞遺伝子シグネチャの発現が、mRNA を測定することによって、または血漿タンパク質レベルを測定することによって検出される、請求項 1 7 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の医薬。