

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-510695

(P2020-510695A)

(43) 公表日 令和2年4月9日 (2020. 4. 9)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006. 01)	A 6 1 K 39/395 E	4 B 0 6 5
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 K 39/395 T	4 C 0 8 5
A 6 1 P 37/02 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	4 H 0 4 5
C 0 7 K 16/28 (2006. 01)	A 6 1 P 37/02	
C 0 7 K 14/705 (2006. 01)	C 0 7 K 16/28	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-567781 (P2019-567781)	(71) 出願人	519311411 インテリクソン・ゲーエムベーハー ドイツ連邦共和国・8 2 3 4 3・ベッキン グ・ケルテンシュトラッセ・2 7
(86) (22) 出願日	平成30年2月22日 (2018. 2. 22)	(74) 代理人	100098394 弁理士 山川 茂樹
(85) 翻訳文提出日	令和1年9月30日 (2019. 9. 30)	(74) 代理人	100064621 弁理士 山川 政樹
(86) 国際出願番号	PCT/EP2018/054339	(72) 発明者	ヴェルフエル, ヴォルフガング ドイツ連邦共和国・8 5 2 3 5・ジクスト ニットゲルン・ヴァルトシュトラッセ・3
(87) 国際公開番号	W02018/153956	F ターム (参考)	4B065 AA94X CA25 4C085 AA13 AA14 BB11 EE01 4H045 AA11 AA30 DA75 EA20
(87) 国際公開日	平成30年8月30日 (2018. 8. 30)		
(31) 優先権主張番号	102017001875.8		
(32) 優先日	平成29年2月27日 (2017. 2. 27)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	ドイツ (DE)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 悪性腫瘍の治療のための薬剤

(57) 【要約】

個々に関連する免疫系を考慮に入れた悪性腫瘍の治療のための薬剤を提供する方法、およびまたその使用におけるそれによって提供される抗体が開示され、ここで、悪性腫瘍と免疫系との間の個々のコミュニケーション構造が、胚 H L A 群の発現パターンの決定および免疫担当細胞上 / 内に存在する受容体タイプの決定によって確認され、ならびに少なくとも 1 つの決定された受容体タイプにリガンドとして特異的に結合し、結果として発現パターンの少なくとも一部がそれを見つけ出すことができないかまたはより低い作用でしかそこに結合できないように受容体をブロックまたはマスクするが、それ自体は関連する免疫担当細胞を抑制しない種類の抗体が提供される。

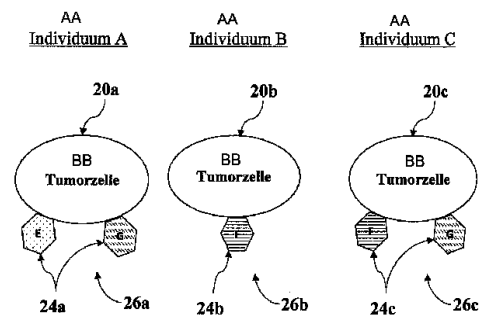


Fig. 2

AA Individual
BB Tumor cell

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

特定の個々の関連する免疫系を含む悪性腫瘍の治療のための薬剤を調製する方法であって、

(a) 前記悪性腫瘍と前記免疫系との間の個々のコミュニケーション構造を決定する工程であって、

- 前記悪性腫瘍上に存在する胚 H L A 群の少なくとも 1 つの発現パターンを決定することと、

- 前記発現パターンの少なくとも一部にリガンドとして結合することができ、この結合に基づいて免疫担当細胞に抑制作用を及ぼすことができる、前記免疫系の免疫担当細胞上 / 内に存在する少なくとも 1 つの受容体タイプを決定すること

とを含む工程、および

(b) - 前記少なくとも 1 つの決定された受容体タイプにリガンドとして特異的に結合し、結果として前記発現パターンの少なくとも一部がそこに結合することができないかまたはより小さな作用でしか結合できないように前記受容体をブロックまたはマスクする、

- ただし、それ自体は関連する前記免疫担当細胞を抑制しない

種類の抗体を提供する工程

を含む、方法。

【請求項 2】

前記少なくとも 1 つの受容体タイプが、K I R 受容体、N K G 2 受容体、L I L - R 受容体のうちの 1 つ以上を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

- 免疫担当細胞の受容体に結合した後、前記免疫担当細胞に対する活性化作用を開始する種類の活性化抗体を提供する工程

をさらに含む、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4】

(a') H L A - C が過剰発現しているかどうかを判定する工程であって、H L A - C が過剰発現している場合は、

- H L A - C 群の H L A - C 発現パターンを決定することと、

- 前記 H L A - C 発現パターンの少なくとも一部にリガンドとして結合することができ、この結合に基づいて、免疫担当細胞に抑制または活性化作用を及ぼすことができる第二の受容体タイプを決定すること

とを含む工程、および

(b') - 前記第二の受容体タイプに特異的に結合し、結果として前記 H L A - C 発現パターンの少なくとも一部がそこに結合することができないかまたはより小さな作用でしか結合できないように前記第二の受容体をブロックまたはマスクする、

- ただし、それ自体は前記関連する免疫担当細胞を抑制または活性化しない

種類の第二の抗体を提供する工程

を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法によって提供される抗体。

【請求項 6】

悪性腫瘍の治療における薬剤としての、請求項 5 に記載の抗体の使用。

【請求項 7】

- 前記抗体によって免疫担当細胞上の前記少なくとも 1 つの決定された受容体タイプの受容体をブロックまたはマスクする工程

を含む、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 8】

- 受容体が前記抗体によって特異的に結合される前記免疫担当細胞が 1 人のドナーに由来する、請求項 6 または 7 に記載の使用。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、悪性腫瘍の治療のための薬剤を提供する分野に関する。

【背景技術】

【0002】

悪性腫瘍疾患の治療のための古典的な療法、例えば切除術、化学療法および放射線療法に加えて、免疫応答を開始するためのワクチンまたは悪性腫瘍に結合するための抗体（断片）の投与に基づく、能動または受動免疫療法がますます使用されている。悪性腫瘍を治療するための薬剤は、高度に選択的であり、耐性を生じさせないものでなければならない。

10

【0003】

それにもかかわらず、腫瘍疾患には免疫応答を回避するための機構がある。そのようないわゆる逃避機構の1つは、MHC（主要組織適合遺伝子複合体）、特に、ヒトにおける細胞対話に役立つそのHLA群（ヒト白血球抗原）に基づく。文献では、HLAという略語は、コード遺伝子またはそれらによって発現されるタンパク質を表すことができる。以下で使用されるHLA群の概念は、本明細書では特に細胞表面の遺伝子によって発現される表面タンパク質を表すべきである。一般に、HLA群は、例えば次の4つのクラスに分けることができる：

（i）本質的にすべての成熟細胞と体細胞を識別するHLA群A、BおよびC（MHC - I）；

（ii）免疫担当細胞および抗原の提示において重要な役割を果たすHLA群D（DR、DP、DQなど、MHC - II）；

（iii）特にいわゆる浸潤最前線の胚細胞を識別するHLA群E、FおよびG；

（iv）HLA群Hとそれに続く群、いわゆる偽遺伝子。

20

【0004】

悪性腫瘍細胞は、それらの表面に典型的な胚HLA群（すなわちHLA - E、HLA - Fおよび/またはHLA - G）を発現することができる。胚HLA群は、悪性細胞が生物自体の非特異的および/または特異的免疫防御の攻撃を回避するという事実に寄与し得る。細胞の表面上のこれらの典型的なHLA群の発現の結果として、後者は免疫担当細胞の対応する受容体を活性化することができるようになる。原則として、活性化後にこれらの免疫担当細胞の機能を抑制する受容体、例えばナチュラルキラー細胞上のキラー免疫グロブリン様受容体（KIR）またはリンパ球上の白血球免疫グロブリン様受容体（LILR）が関与する。

30

【0005】

したがって、特に胚細胞上（特に胎盤および栄養膜細胞上）の抗原HLA - E、FおよびGは、母親の免疫系が細胞を攻撃するのを防ぐ。このようにして、胚は免疫応答を回避することができる。この逃避機構は、妊娠の免疫学的制御の骨格を構成する。拒絶反応は起こらず、遺伝的に半異質（父親由来の異質部分50%）または異質の胚（単細胞ドナーまたは胚ドナーまたは代理母の場合100%）が満期に至ることができる。

40

【0006】

大きく異なる組織の悪性腫瘍がこの胚の逃避機構を利用することができ、免疫防御を抑制または回避する。結果として、それらはまた、いくつかの治療戦略に対抗する、すなわち攻撃に基づく戦略を抑制することができる。この理由から、悪性腫瘍を治療するためには免疫系を含むことが有利であり得る。

【0007】

抗腫瘍薬の製造方法は欧州特許出願公開第2561890A1号明細書から公知であり、その中では、悪性腫瘍細胞の発現パターンの決定後に、そこで発現された胚HLA群がマスクまたは破壊される。マスクまたは破壊されたHLA群は、もはや免疫系を抑制することができないので、免疫担当細胞の攻撃が考慮されることになる。このためには、でき

50

るだけ多くの悪性腫瘍細胞をマスクすることが必要である。しかし、HLA群をマスクすることは、やはり胚HLA群を発現する他の非悪性組織にも影響を及ぼし得る。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】欧州特許出願公開第2561890A1号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

この背景を考慮して、本発明は、悪性腫瘍を治療するための薬剤、抗体、およびそのような抗体の使用を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

この目的は、独立請求項に記載の方法、抗体およびそれらの使用によって解決される。従属請求項は、好ましい実施形態を説明する。

【0011】

特定の個々に関連する免疫系を含む、悪性腫瘍を治療するための薬剤を提供する本発明による方法は、悪性腫瘍と免疫系との間の個々のコミュニケーション構造の決定、ならびに抗体の提供を含む。

【0012】

悪性腫瘍と免疫系との間の個々のコミュニケーション構造を決定するために、悪性腫瘍上に存在する胚HLA群の少なくとも1つの発現パターン、ならびに免疫系の免疫担当細胞上/内に存在する少なくとも1つの受容体の状態または受容体タイプを決定する。組織病理学的に同一と分類される腫瘍または転移でさえも、個体間で、または個体内のある場所と別の場所で異なる発現パターンを有し得る。治療法、例えば化学治療剤またはホルモン拮抗薬の投与は、発現パターンにさらに影響を及ぼし得る。個々の表現パターンの決定はこれらの違いに対処する。

【0013】

少なくとも1つの受容体の状態、特に受容体のタイプの決定は、リガンドとして発現パターンの少なくとも一部に結合することができ、この所見に基づいて、免疫担当細胞に抑制作用を及ぼすことができる少なくとも1つの受容体のタイプに関係する。特定の受容体状態のこれらの受容体タイプは、それらの表面の免疫担当細胞によって発現され、シグナル伝達によってシグナル経路を開始する表面タンパク質または膜貫通タンパク質のクラスである。

【0014】

抑制作用は、本明細書では免疫担当細胞の細胞傷害活性を低下させるまたは妨げる免疫調節作用を表すべきである。このシグナル経路は、例えば免疫受容体チロシン依存性抑制モチーフ(ITIM)、すなわち細胞質リン酸化を介して開始され得る。

【0015】

抗体の提供とは、一方では少なくとも1つの決定された受容体タイプにリガンドとして特異的に結合するが、関連する免疫担当細胞を抑制せず、他方で発現パターンの少なくとも一部がそこに結合することができないかまたはわずかな作用でしか結合できないように受容体をブロックまたはマスクする種類の抗体を指す。受容体をマスクまたはブロックすること、したがって、この受容体上の胚HLA群の発現パターンの結合を防ぐことは、それらの抑制作用を回避することができる。

【0016】

一般に、本発明によって提供される抗体は、受容体に結合することによって、免疫担当細胞に抑制作用を及ぼすことができない、すなわち固有の活性を持たない。上記とは対照的に、悪性腫瘍細胞の胚HLA群の発現パターンは、受容体に結合した場合に免疫担当細胞に抑制作用を及ぼす。

10

20

30

40

50

【0017】

いくつかの実施形態では、発現パターンの決定は、胚HLA群が好ましくは存在するかどうかを調べるための検査を含む。さらに、発現パターンの決定は、好ましくは発現レベルの定量的決定を含む。例えば、発現パターンまたは発現レベルは、RNA配列決定、DNAマイクロアレイ、定量PCR（定量的ポリメラーゼ連鎖反応）、発現プロファイリング、SAGE（遺伝子発現の連続解析、連続遺伝子発現解析）などの公知の方法によって決定することができる。

【0018】

悪性腫瘍細胞の概念は、原発性悪性腫瘍の転移細胞も含む。本発明による方法は、転移の個々の相違、特にそれらの胚HLA群の個々の発現パターンを調べるために、好ましくはいくつかの、特に好ましくはすべての転移に対して個々に行われる。

10

【0019】

少なくとも1つの受容体タイプは、好ましくは免疫担当細胞の表面上の膜貫通タンパク質として発現される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの受容体タイプは、KIR受容体（キラー免疫グロブリン様受容体）、NKG2受容体、LIL受容体（白血球免疫グロブリン様受容体）のうちの1つ以上を含む。

【0020】

いくつかのNKG2受容体、特にNKG2A、NKG2B、NKG2C、NKG2D、NKG2EおよびNKG2Fは、例えばHLA-Eに結合することができる。いくつかのLIL受容体、特にLILB1、LILB2およびLILB4は、例えばHLA-Fに結合することができる。KIR2DL3またはLILA2は、例えばHLA-Gに結合することができる。

20

【0021】

提供される抗体は、少なくとも1つの受容体タイプに結合する種類のものである。したがって、例えば抗KIR2DS1と表される抗体は、KIR2DS1型の受容体にリガンドとして結合する。抗KIR2DS4と表される抗体は、KIR2DS4型の受容体に結合することができる。

【0022】

いくつかの実施形態では、受容体タイプの決定は、どの受容体が個体に配置されたかを考慮することもできる。どの受容体が個体に配置されたかを確認する検査は、例えば遺伝子分析または発現分析によって実施することができる。特定の受容体タイプが個体に存在しない場合、この抵抗型に対する抗体の投与は指示されない。

30

【0023】

いくつかの実施形態では、免疫担当細胞は、NK細胞（ナチュラルキラー細胞）および/またはリンパ球を含む。

【0024】

いくつかの実施形態では、この方法は、免疫担当細胞の受容体に結合した後、後者に対する活性化作用を開始するタイプの活性化抗体を提供することをさらに含む。

【0025】

さらに、いくつかの実施形態では、方法は、HLA-Cが過剰発現されているかどうかの判定を含み得る。HLA-Cの過剰発現の場合、その発現パターンおよびこの発現パターンの第2の受容体タイプ、すなわちHLA-C発現パターンの少なくとも一部にリガンドとして結合することができ、この結合に基づいて、免疫担当細胞に活性化作用を及ぼすものを決定することができる。例えば、第2の受容体タイプは、NK細胞に対して活性化作用を及ぼすことができるKIRDS受容体の群からの受容体タイプであり得る。HLA-Cに結合する活性化受容体の例は、KIR2DS1、KIR2DS2またはKIR2DS4である。そのようなKIR-D S型の受容体は、免疫担当細胞を活性化することができ、それにより、例えばサイトカインまたは成長因子などの成長活性物質またはさらには腫瘍増殖物質を産生する。

40

【0026】

50

あるいは、第2の受容体タイプは、HLA-C発現パターンの少なくとも一部にリガンドとして結合することができ、この結合に基づいて、免疫担当細胞に抑制作用を及ぼすことができる。例えば、第2の受容体タイプは、NK細胞に抑制作用を及ぼすことができるKIR-DL受容体の群からの受容体タイプであり得る。HLA-Cに結合する抑制性受容体の例は、KIR 2DL1、KIR 2DL2、KIR 2DL3またはKIR 3DL3である。

【0027】

第2の受容体タイプから出発して、第2の受容体タイプに特異的に結合するが、関連する免疫担当細胞を抑制または活性化せず、同時にHLA-C発現パターンの少なくとも一部がそこに結合することができないかまたはわずかな作用でしか結合できないように第2の受容体をブロックまたはマスクするタイプの第2の抗体を提供することができる。

10

【0028】

さらに、本発明は、本発明による方法によって利用可能にされた抗体を提供し、さらに、悪性腫瘍の治療における薬剤としての本発明による抗体の使用が提供される。

【0029】

いくつかの実施形態では、本発明による方法は、免疫担当細胞上の少なくとも1つの決定された受容体タイプの受容体を抗体によってブロックまたはマスクすることを含む。抗体のそのような使用法では、悪性腫瘍細胞上に発現された胚HLA群の、免疫担当細胞上の少なくとも1つの特定の受容体タイプの受容体への結合が防止または低減される。抗体は、好ましくは受容体タイプに対して高い親和性、特に悪性腫瘍細胞の胚HLA群の親和性に匹敵するか、より高いまたは実質的により高い親和性を示す。親和性は、好ましくは抗体の拡散および/または競合的置換を防ぐのに十分な高さである。

20

【0030】

特に、ブロッキングまたはマスキングは、インビボで、例えば患者の生体内で起こり得る。いくつかの実施形態では、抗体の使用は局所的または全身的に起こり得る。局所使用は、例えば悪性腫瘍またはその周辺への注射を含む。全身使用は、例えば経口、経鼻、舌下、直腸、皮下、静脈内、経皮などの方法の1つでの投与を含む。

【0031】

インビボでの遮断の代わりに、例えば全身的な副作用を回避するために、インビトロでブロッキングまたはマスキングを行って、その後免疫担当細胞を輸血することができる。インビトロでの遮断の場合、免疫担当細胞を除去し、抗体に暴露して、マスキングが行われた後に輸血して戻すことができる。

30

【0032】

本発明による使用のいくつかの実施形態では、例えば全身的な副作用を回避するために、その発現パターンが決定された細胞および/またはその受容体が抗体によって特異的に結合される免疫担当細胞は、同一の患者に由来する。そのような実施形態は、胚HLA群の発現の個体間変動が大きい場合に特に好ましい可能性がある。

【0033】

いくつかの実施形態では、その受容体が抗体によって特異的に結合される免疫担当細胞は、1人のドナーに由来する。ドナーは、悪性腫瘍を患っていない第三者であり得る。免疫担当細胞は、例えば受容体の遮断またはマスキングの後に注射することができ、胚HLA群からその発現が決定された悪性腫瘍を治療するのに使用される。

40

例示的な実施形態の以下の説明において添付の図面を参照する。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】図1は、例示的な実施形態による方法のフローチャートを示す。

【図2】図2は、例示的な実施形態による方法を実施することができる異なる個体の3つの悪性腫瘍細胞の概略図を示す。

【図3】図3は、胚HLA群と免疫担当細胞の受容体との間の結合を伴う、悪性腫瘍細胞および免疫担当細胞の概略図を示す。

50

【図 4】図 4 は、例示的な実施形態による方法を実施することができる悪性腫瘍細胞および免疫担当細胞の概略図を示す。

【図 5】図 5 は、例示的な実施形態による方法を実施することができる悪性腫瘍細胞および免疫担当細胞の概略図を示す。

【図 6】図 6 は、例示的な実施形態による方法を実施することができる悪性腫瘍細胞および 2 つの免疫担当細胞の概略図を示す。

【図 7】図 7 は、例示的な実施形態による抗体による免疫担当細胞の受容体のマスキングを伴う、悪性腫瘍細胞および免疫担当細胞の概略図を示す。

【発明を実施するための形態】

【0035】

10

図 1 は、薬剤を提供するための方法 10 のフローチャートを示す。方法 10 は、発現パターンの決定 12、少なくとも 1 つの受容体タイプの決定 14、および抗体の提供 16 を含む。

【0036】

悪性腫瘍上に位置する胚 H L A 群の発現が、発現パターンの決定 12 の間に決定される。

【0037】

少なくとも 1 つの受容体タイプの決定 14 の間に、胚 H L A 群の発現パターンの少なくとも一部にリガンドとして結合することができ、この結合に基づいて免疫担当細胞に抑制作用を及ぼすことができる受容体タイプが決定される。

20

【0038】

工程 16 で提供される抗体は、免疫担当細胞の少なくとも 1 つの特定の受容体タイプにリガンドとして特異的に結合し、胚 H L A 群の発現パターンの少なくとも一部がそこに結合することができないかまたはより小さな作用でしか結合できないように受容体をブロックまたはマスクするが、それ自体は関連する免疫担当細胞を抑制することができない種類のものである。

【0039】

図 2 は、本発明による方法を実施することができる異なる個体 A、B および C の 3 つの悪性腫瘍細胞 20 a、20 b、20 c の概略図を示す。特に、特定の発現パターンは、示されている 3 つの悪性腫瘍細胞 20 a、20 b、20 c のそれぞれ、特に特定の個体についてのもまたは特定の悪性腫瘍についての個々の発現パターンを使用して決定することができる。3 つの悪性腫瘍細胞 20 a、20 b、20 c は、免疫系との個々のコミュニケーション構造が異なる。

30

【0040】

第一の悪性腫瘍細胞 20 a は、個体 A から採取された。この悪性腫瘍細胞 20 a は、個体 A の悪性腫瘍の組織試料の一部として採取されたと考えられる。悪性腫瘍細胞 20 a は、その表面に複数の膜タンパク質（図示していない）を含む。これらの膜タンパク質のいくつかは、胚 H L A 群に属する。悪性腫瘍細胞 20 a は、特に H L A - E 型および H L A - G 型の胚 H L A 群 24 a を含む（ただし H L A - F 型のものは含まない）。したがって、悪性腫瘍細胞 20 a によって発現される胚 H L A 群 24 a の発現パターン 26 a を決定

40

【0041】

個体 B から採取された第二の悪性腫瘍細胞 20 b は、それによって発現された胚 H L A 群 24 b が第一の悪性腫瘍細胞 20 a によって発現されたものと一致するか、部分的に逸脱するか、または完全に逸脱し得る。示されている場合では、第二の悪性腫瘍細胞 20 b は、H L A - F 型の胚 H L A 群 24 b を発現する。したがって、悪性腫瘍細胞 20 b によって発現される胚 H L A 群 24 b の発現パターン 26 b も決定することができる。

【0042】

悪性腫瘍細胞 20 c によって発現された胚 H L A 群 24 c の発現パターン 26 c も、個体 C から採取された第三の悪性腫瘍細胞 20 c について決定することができる。示されて

50

いる場合では、発現パターン 26c は、HLA - F 型および HLA - G 型の胚 HLA 群 24c を含む。

【0043】

特定の発現パターンから出発して、発現パターンに含まれる胚 HLA 群の 1 つにリガンドとして結合することができ、この結合に基づいて免疫担当細胞に抑制作用を及ぼすことができる少なくとも 1 つの受容体タイプが決定される。

【0044】

受容体とリガンドの結合が確立され、受容体が第一の細胞（例えば免疫担当細胞）上で発現され、リガンドが第二の細胞（例えば悪性腫瘍細胞）上で発現されると、細胞対話が起これ、この協力は、例えば活性化または抑制作用を発現させることができる。細胞の同定でさえも、そのような受容体 - リガンド結合に基づく。

10

【0045】

図 3 は、悪性腫瘍細胞 20 の胚 HLA 群 24 と免疫担当細胞 30 の受容体 32 との間の結合を伴う、悪性腫瘍細胞 20 および免疫担当細胞 30 の概略図を示す。示されている胚 HLA 群 24 の結合に基づいて、悪性腫瘍細胞 20 は免疫担当細胞 30 に抑制作用 28 を及ぼす。悪性腫瘍細胞 20 の発現パターンと免疫担当細胞の受容体との間のこの相互作用は、悪性腫瘍と免疫系との間の個々のコミュニケーション構造に特徴的である。この抑制作用は、免疫担当細胞 30 の免疫応答が実質的に起こらないという結果をもたらす。

【0046】

図 4 は、本発明による方法を実施することができる悪性腫瘍細胞 20 および免疫担当細胞 30 の概略図を示す。この例示的な実施形態は、特に、特定の発現パターンを使用して少なくとも 1 つの受容体タイプを決定することができる方法を説明する。この決定は、悪性腫瘍と免疫系との間の個々のコミュニケーション構造の決定に寄与する。

20

【0047】

したがって、胚 HLA 群の発現パターン 26 は、そのパターンが HLA - F 型の HLA 群を含む悪性腫瘍細胞 20 上で決定することができる。

【0048】

決定された発現パターン 26 に基づいて、発現された胚 HLA 群の 1 つ、すなわち HLA - F 型の HLA 群 24 にリガンドとして結合することができ、胚 HLA 群 24 の結合に基づいて、免疫担当細胞 30 に抑制作用を及ぼすことができる少なくとも 1 つの受容体タイプ 32 が決定される。免疫担当細胞 30 はリンパ球である。上記の前提条件を満たす受容体タイプ 32 は、LILRB1（白血球免疫グロブリン様受容体 B1）である。

30

【0049】

本発明による方法を実施することなく、悪性腫瘍細胞 20 は、HLA 群 24 によってリンパ球 30 の抑制性受容体 32 に結合することができ、したがって免疫系の抑制を生じさせることができると考えられる。これは、免疫系の攻撃を回避するために、悪性腫瘍細胞の逃避機構を構成する。

【0050】

この逃避機構を抑制する抗体を、決定された発現パターン 26 および決定された受容体タイプ 32 に基づいて本発明による方法で提供することができる。抗体の提供は、例えば公知の作製方法またはハイブリドーマ技術などの単離方法に従って実施することができる。

40

【0051】

図 5 は、薬剤を提供するための方法を実施することができる別の悪性腫瘍細胞 20 およびリンパ球 30 の概略図を示す。悪性腫瘍細胞によって発現される胚 HLA 群によって、悪性腫瘍細胞 20 上で発現パターン 26 を再び決定することができる。発現パターン 26 は、HLA - E 型および HLA - G 型の HLA 群 24 を含む。この例示的な実施形態は、特に、悪性腫瘍と免疫系との間の個々のコミュニケーション構造に特徴的な特定の発現パターンを使用して、いくつかの受容体タイプを決定することができる方法を説明する。

【0052】

50

2つの受容体タイプ32、すなわち受容体NK G2およびKIRは、発現パターン26に基づいて決定される。これらの2つの受容体タイプ32は、発現された胚HLA群24の1つにリガンドとして結合することができ、胚HLA群の結合に基づいて、免疫担当細胞30に抑制作用を及ぼすことができる。したがって、NK G2受容体は、HLA-E型のHLA群にリガンドとして結合することができ、HLA-E群の結合に基づいて、リンパ球30に抑制作用を及ぼすことができる。さらに、KIR受容体は、HLA-G型のHLA群にリガンドとして結合することができ、HLA-G群の結合に基づいて、リンパ球30に抑制作用を及ぼすことができる。

【0053】

示されている例のように、いくつかの受容体タイプが決定されると、これらのいくつかの受容体タイプまたはそれらの少なくとも一部をブロックまたはマスクすることができ、遮断の特定の階層を観察できる。したがって、例えばKIR 2DL4の受容体は、抑制作用にとって特に重要であると考えられる。したがって、副作用を回避するために、最も重要な受容体タイプへの限定が好ましい、特にインビボでのマスキングの場合、全身性の副作用を回避するために好ましいことがあり得る。

【0054】

いくつかの例示的な実施形態では、例えばいくつかの受容体タイプの抑制作用の相対的分類が個々の場合にまだ知られていない場合、個々の受容体タイプを段階的にブロックすることができる。免疫応答が欠如しているまたは不十分である場合、1つ以上のさらなるまたは他の受容体タイプをさらなる段階でブロックすることができる。そのような手順は、全身性副作用を回避するために、特にインビボマスキングにおいて好ましいことがあり得る。このようにして、免疫系のマスキングおよび応答の精巧に低減された制御を実施することができる。

【0055】

他の実施形態では、例えばいくつかの受容体タイプの抑制作用の相対的な分類がまだ知られていない場合、すべてまたは少なくとも多数の受容体タイプを同時にマスクすることができる。そのような手順は、とりわけ、抗体による全身性副作用がそこで起こる可能性が一般に低いため、インビトロマスキングにおいて特に好ましいことがあり得る。さらに、インビトロマスキングでは、典型的にはすべての免疫担当細胞の一部のみが使用されるため、この点で免疫系に対するマスキングの影響は限定される。

【0056】

図6は、薬剤を提供するための方法を実施することができる、悪性腫瘍細胞20および2つの免疫担当細胞、すなわちリンパ球30aおよびNK細胞30bの概略図を示す。再び、悪性腫瘍細胞によって発現される胚HLA群の発現パターン26は、悪性腫瘍細胞20上で決定することができる。発現パターン26は、HLA-F型およびHLA-G型のHLA群24を含む。この例示的な実施形態は、特に、決定された受容体タイプが、リンパ球およびNK細胞などの異なる免疫担当細胞に対して抑制作用を有し得ることを説明する。悪性腫瘍と免疫系との間の個々のコミュニケーション構造はこのようにして決定される。

【0057】

2つの発現されたHLA群に基づいて、2つの受容体タイプ32、すなわちLIL-R（白血球免疫グロブリン様受容体）およびKIR（キラー細胞免疫グロブリン様受容体）が決定される。LIL受容体は、HLA-F型のHLA群にリガンドとして結合することができ、HLA-F群の結合に基づいて、リンパ球30aに抑制作用を及ぼすことができる。さらに、KIR受容体は、HLA-G型のHLA群にリガンドとして結合することができ、HLA-G群の結合に基づいて、NK細胞30bに抑制作用を及ぼすことができる。したがって、2つの受容体タイプ32は、発現された胚HLA群24の1つにリガンドとして結合することができ、胚HLA群の結合に基づいて、異なる免疫担当細胞30a、30bに対して抑制作用を及ぼすことができる。

【0058】

図 7 は、H L A 群 2 4 を有する悪性腫瘍細胞 2 0 および受容体 3 2 を有する免疫担当細胞 3 0 の概略図を示す。さらに、本発明による抗体 3 4 が示されている。この例示的な実施形態は、特に、本発明による抗体がどのようにして受容体をブロックまたはマスクすることができるかを説明する。

【 0 0 5 9 】

受容体タイプ 3 2 は、基本的に悪性腫瘍細胞 2 0 の胚 H L A 群 2 4 にリガンドとして結合することができ、胚 H L A 群 2 4 の結合に基づいて、免疫担当細胞 3 0 に抑制作用を及ぼすことができる。しかしながら、免疫担当細胞 3 0 の受容体 3 2 は抗体 3 4 によってマスクされている。

【 0 0 6 0 】

抗体 3 4 は、受容体 3 2 にリガンドとして特異的に結合し、結果として、一方では胚 H L A 群 2 4 が受容体 3 2 に結合できないかまたはわずかな作用でしか結合できないように受容体 3 2 をブロックまたはマスクし、他方で関連する免疫担当細胞には抑制作用を及ぼさない種類のものである。受容体に結合し、活性化されないリガンドの原理は、例えば生殖医学で使用される性腺刺激ホルモン放出ホルモン (G n R H) 受容体 G に対する薬理学から公知である。G n R H アンタゴニストは、受容体に結合し、それを活性化しないリガンドの例である。

【 0 0 6 1 】

抗体 3 4 がなければ、悪性腫瘍細胞 2 0 は H L A 群 2 4 によって免疫担当細胞 3 0 の抑制性受容体 3 2 に結合されることができず、このようにして免疫系の抑制を生じさせる。これは、免疫系を回避するための悪性腫瘍細胞の逃避機構を構成する。

【 0 0 6 2 】

抗体 2 4 の存在下では、抑制性受容体 3 2 はマスクされ、逃避機構が抑制され得る。免疫担当細胞 3 0 の免疫応答は抑制されない。したがって、抗体は、特定の個々に関連する免疫系を含む悪性腫瘍の治療に役立ち得る。

【 0 0 6 3 】

抑制性受容体 3 2 のマスキングに使用される抗体を、免疫担当細胞の抑制性受容体タイプに対するヒト化抗体のライブラリに含めることができる。それは、ライブラリの多様性が異なる抑制性受容体タイプの数に依存することを意味する。これらの受容体タイプ (その抗体はすでにライブラリの一部である) への別の発現パターン、例えば H L A 偽遺伝子の結合をブロックまたはマスクしようとする場合、ライブラリの拡張 (例えば新たなヒト化抗体を作製することによる) は必要なく、むしろ既存のライブラリを抗体の提供に使用することができる。

10

20

30

【図 1】

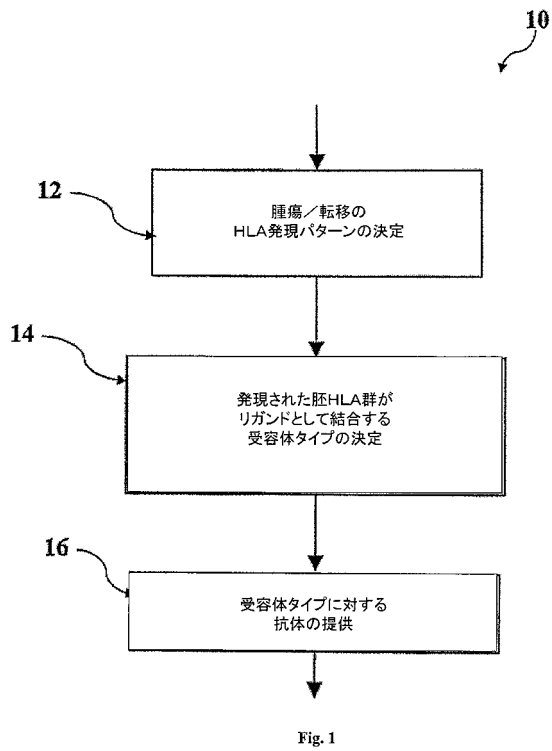


Fig. 1

【図 2】

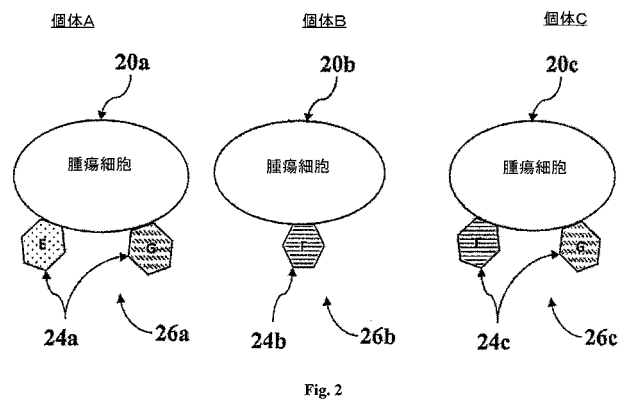


Fig. 2

【図 3】

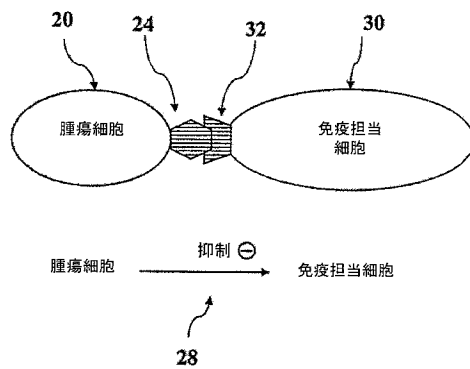


Fig. 3

【図 4】

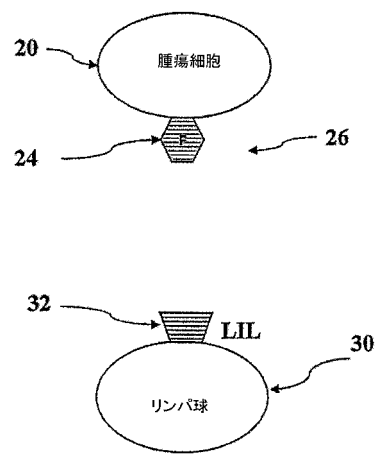


Fig. 4

【 図 5 】

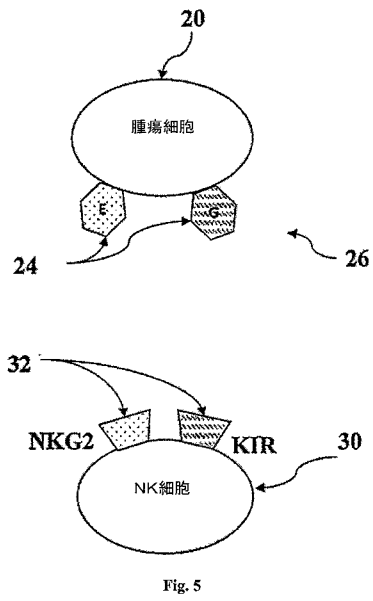


Fig. 5

【 図 6 】

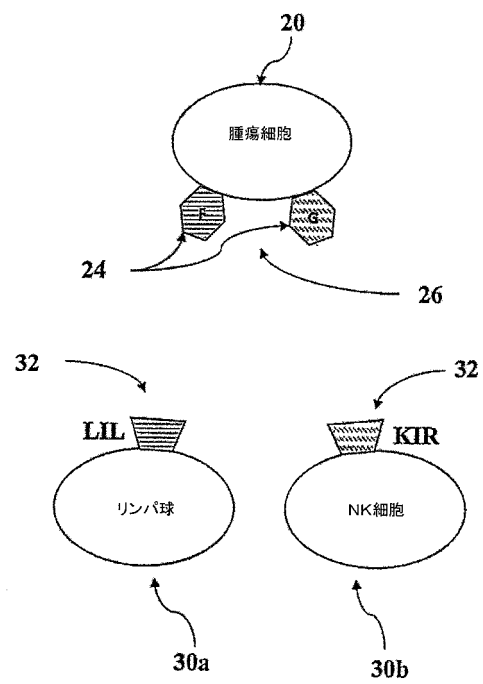


Fig. 6

【 図 7 】

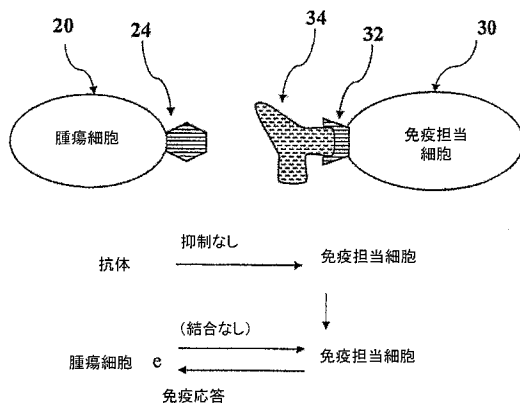


Fig. 7

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2018/054339

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. G01N33/50 G01N33/569 C07K16/28 A61K39/395
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/070286 A2 (INNATE PHARMA SA [FR]; UNIV GENOVA [IT]; MORETTA ALESSANDRO [IT]; MARC) 6 July 2006 (2006-07-06)	1-7
Y	page 75, line 8 - line 25; claims 1,13-17,22; example 1	1,8
	page 6, line 5 - line 8 -----	
X	WO 2016/062851 A1 (INNATE PHARMA [FR]) 28 April 2016 (2016-04-28)	1-3,5-7
Y	claims 1,8,22-25; figure 1; example 1 -----	1,8
X	WO 2016/032334 A1 (ACADEMISCH ZIEKENHUIS LEIDEN [NL]) 3 March 2016 (2016-03-03)	1-3,5-7
Y	page 9, line 3 - line 5 page 38, paragraph 2; figures 2,3 -----	1,8
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 April 2018

Date of mailing of the international search report

17/04/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gundlach, Björn

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2018/054339

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EMILY M. MCWILLIAMS ET AL: "Therapeutic CD94/NKG2A blockade improves natural killer cell dysfunction in chronic lymphocytic leukemia", ONCOIMMUNOLOGY, vol. 5, no. 10, 9 September 2016 (2016-09-09), page e1226720, XP055465259, DOI: 10.1080/2162402X.2016.1226720	1,2,5-7
Y	abstract page 1, column 2, paragraph 2 page 3, column 1, line 3 - line 8 page 4, line 1 - page 5, line 15 page 8, column 1, line 1 - column 2, line 5	1,8
X	----- W0 2016/041945 A1 (INNATE PHARMA [FR]) 24 March 2016 (2016-03-24)	1-3,5-7
Y	page 7, line 6 - line 16; claims 1,2,8,11	1,8
X	----- Emily M Mcwilliams ET AL: "Targeting the Tumor Evasion Interaction of NKG2A and Its Ligand HLA-E Increases Natural-Killer Cell Activity in Chronic Lymphocytic Leukemia", Blood, 2 October 2016 (2016-10-02), pages 1289-1291, XP055465598, DOI: 10.1080/2162402X.2016.1226720 Retrieved from the Internet: URL:http://www.bloodjournal.org/content/126/23/1289?sso-checked=true [retrieved on 2018-04-09]	1-3
Y	abstract	1,8
A	----- FARAH KETROUSSI ET AL: "Lymphocyte Cell-Cycle Inhibition by HLA-G Is Mediated by Phosphatase SHP-2 and Acts on the mTOR Pathway", PLOS ONE, vol. 6, no. 8, 24 August 2011 (2011-08-24), page e22776, XP55465313, DOI: 10.1371/journal.pone.0022776	1-7
Y	abstract	
Y	----- GRZYWACZ B ET AL: "Use of natural killer cells as immunotherapy for leukaemia", BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL HAEMATOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 21, no. 3, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 467-483, XP025404486, ISSN: 1521-6926, DOI: 10.1016/J.BEHA.2008.07.008 [retrieved on 2008-09-12]	1,8
	abstract	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/054339

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006070286 A2	06-07-2006	AU 2005321017 A1	06-07-2006
		BR P10519420 A2	20-01-2009
		CA 2591059 A1	06-07-2006
		CN 102977213 A	20-03-2013
		DK 1831258 T3	11-01-2016
		DK 2476705 T3	14-12-2015
		EP 1831258 A2	12-09-2007
		EP 2476705 A1	18-07-2012
		EP 3026063 A1	01-06-2016
		ES 2557325 T3	25-01-2016
		ES 2557587 T3	27-01-2016
		HK 1108458 A1	24-02-2017
		HU E026107 T2	30-05-2016
		HU E026688 T2	28-07-2016
		IL 184152 A	31-03-2015
		JP 5721304 B2	20-05-2015
		JP 6054129 B2	27-12-2016
		JP 2008525520 A	17-07-2008
		JP 2013028640 A	07-02-2013
		KR 20070094945 A	27-09-2007
		PT 1831258 E	07-01-2016
		PT 2476705 E	09-02-2016
		US 2009208416 A1	20-08-2009
		US 2011229486 A1	22-09-2011
		US 2015125464 A1	07-05-2015
		US 2015132316 A1	14-05-2015
		WO 2006070286 A2	06-07-2006
WO 2016062851 A1	28-04-2016	AU 2015334886 A1	16-03-2017
		CA 2959841 A1	28-04-2016
		CN 107073116 A	18-08-2017
		EP 3209687 A1	30-08-2017
		JP 2017537069 A	14-12-2017
		KR 20170070076 A	21-06-2017
		SG 11201701388U A	30-03-2017
		US 2017313773 A1	02-11-2017
		WO 2016062851 A1	28-04-2016
WO 2016032334 A1	03-03-2016	AU 2015307316 A1	09-03-2017
		CA 2959318 A1	03-03-2016
		CN 107106677 A	29-08-2017
		EP 3186282 A1	05-07-2017
		JP 2017533255 A	09-11-2017
		KR 20170051462 A	11-05-2017
		SG 11201701385W A	30-03-2017
		US 2017253658 A1	07-09-2017
		WO 2016032334 A1	03-03-2016
WO 2016041945 A1	24-03-2016	AU 2015316991 A1	09-03-2017
		CA 2957491 A1	24-03-2016
		CN 107001466 A	01-08-2017
		EP 3193931 A1	26-07-2017
		JP 2017530119 A	12-10-2017
		KR 20170067732 A	16-06-2017
		SG 11201701340R A	30-03-2017
		US 2017291947 A1	12-10-2017
		WO 2016041945 A1	24-03-2016

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2018/054339

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. G01N33/50 G01N33/569 C07K16/28 A61K39/395
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

G01N C07K A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2006/070286 A2 (INNATE PHARMA SA [FR]; UNIV GENOVA [IT]; MORETTA ALESSANDRO [IT]; MARC) 6. Juli 2006 (2006-07-06)	1-7
Y	Seite 75, Zeile 8 - Zeile 25; Ansprüche 1,13-17,22; Beispiel 1	1,8
	Seite 6, Zeile 5 - Zeile 8	

X	WO 2016/062851 A1 (INNATE PHARMA [FR]) 28. April 2016 (2016-04-28)	1-3,5-7
Y	Ansprüche 1,8,22-25; Abbildung 1; Beispiel 1	1,8

X	WO 2016/032334 A1 (ACADEMISCH ZIEKENHUIS LEIDEN [NL]) 3. März 2016 (2016-03-03)	1-3,5-7
Y	Seite 9, Zeile 3 - Zeile 5	1,8
	Seite 38, Absatz 2; Abbildungen 2,3	

	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen
 ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. April 2018

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/04/2018

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gundlach, Björn

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2018/054339

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EMILY M. MCWILLIAMS ET AL: "Therapeutic CD94/NGG2A blockade improves natural killer cell dysfunction in chronic lymphocytic leukemia", ONCOIMMUNOLOGY, Bd. 5, Nr. 10, 9. September 2016 (2016-09-09), Seite e1226720, XP055465259, DOI: 10.1080/2162402X.2016.1226720	1,2,5-7
Y	Zusammenfassung Seite 1, Spalte 2, Absatz 2 Seite 3, Spalte 1, Zeile 3 - Zeile 8 Seite 4, Zeile 1 - Seite 5, Zeile 15 Seite 8, Spalte 1, Zeile 1 - Spalte 2, Zeile 5	1,8
X	----- WO 2016/041945 A1 (INNATE PHARMA [FR]) 24. März 2016 (2016-03-24)	1-3,5-7
Y	Seite 7, Zeile 6 - Zeile 16; Ansprüche 1,2,8,11	1,8
X	----- Emily M Mcwilliams ET AL: "Targeting the Tumor Evasion Interaction of NKG2A and Its Ligand HLA-E Increases Natural-Killer Cell Activity in Chronic Lymphocytic Leukemia", Blood, 2. Oktober 2016 (2016-10-02), Seiten 1289-1291, XP055465598, DOI: 10.1080/2162402X.2016.1226720 Gefunden im Internet: URL: http://www.bloodjournal.org/content/126/23/1289?sso-checked=true [gefunden am 2018-04-09]	1-3
Y	Zusammenfassung	1,8
A	----- FARAH KETROUSSI ET AL: "Lymphocyte Cell-Cycle Inhibition by HLA-G Is Mediated by Phosphatase SHP-2 and Acts on the mTOR Pathway", PLOS ONE, Bd. 6, Nr. 8, 24. August 2011 (2011-08-24), Seite e22776, XP55465313, DOI: 10.1371/journal.pone.0022776 Zusammenfassung	1-7
Y	----- GRZYWACZ B ET AL: "Use of natural killer cells as immunotherapy for leukaemia", BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL HAEMATOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, Bd. 21, Nr. 3, 1. September 2008 (2008-09-01), Seiten 467-483, XP025404486, ISSN: 1521-6926, DOI: 10.1016/J.BEHA.2008.07.008 [gefunden am 2008-09-12] Zusammenfassung	1,8

1

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2018/054339

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006070286 A2	06-07-2006	AU 2005321017 A1 BR P10519420 A2 CA 2591059 A1 CN 102977213 A DK 1831258 T3 DK 2476705 T3 EP 1831258 A2 EP 2476705 A1 EP 3026063 A1 ES 2557325 T3 ES 2557587 T3 HK 1108458 A1 HU E026107 T2 HU E026688 T2 IL 184152 A JP 5721304 B2 JP 6054129 B2 JP 2008525520 A JP 2013028640 A KR 20070094945 A PT 1831258 E PT 2476705 E US 2009208416 A1 US 2011229486 A1 US 2015125464 A1 US 2015132316 A1 WO 2006070286 A2	06-07-2006 20-01-2009 06-07-2006 20-03-2013 11-01-2016 14-12-2015 12-09-2007 18-07-2012 01-06-2016 25-01-2016 27-01-2016 24-02-2017 30-05-2016 28-07-2016 31-03-2015 20-05-2015 27-12-2016 17-07-2008 07-02-2013 27-09-2007 07-01-2016 09-02-2016 20-08-2009 22-09-2011 07-05-2015 14-05-2015 06-07-2006
WO 2016062851 A1	28-04-2016	AU 2015334886 A1 CA 2959841 A1 CN 107073116 A EP 3209687 A1 JP 2017537069 A KR 20170070076 A SG 11201701388U A US 2017313773 A1 WO 2016062851 A1	16-03-2017 28-04-2016 18-08-2017 30-08-2017 14-12-2017 21-06-2017 30-03-2017 02-11-2017 28-04-2016
WO 2016032334 A1	03-03-2016	AU 2015307316 A1 CA 2959318 A1 CN 107106677 A EP 3186282 A1 JP 2017533255 A KR 20170051462 A SG 11201701385W A US 2017253658 A1 WO 2016032334 A1	09-03-2017 03-03-2016 29-08-2017 05-07-2017 09-11-2017 11-05-2017 30-03-2017 07-09-2017 03-03-2016
WO 2016041945 A1	24-03-2016	AU 2015316991 A1 CA 2957491 A1 CN 107001466 A EP 3193931 A1 JP 2017530119 A KR 20170067732 A SG 11201701340R A US 2017291947 A1 WO 2016041945 A1	09-03-2017 24-03-2016 01-08-2017 26-07-2017 12-10-2017 16-06-2017 30-03-2017 12-10-2017 24-03-2016

フロントページの続き

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 1 2 N	5/078	(2010.01)	C 0 7 K	14/705
G 0 1 N	33/53	(2006.01)	C 1 2 N	5/078
			G 0 1 N	33/53
				D

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

专利名称(译)	治疗恶性肿瘤的药物		
公开(公告)号	JP2020510695A	公开(公告)日	2020-04-09
申请号	JP2019567781	申请日	2018-02-22
发明人	ヴェルフェル,ヴォルフガング		
IPC分类号	A61K39/395 A61P35/00 A61P37/02 C07K16/28 C07K14/705 C12N5/078 G01N33/53		
CPC分类号	C07K16/2809 C07K16/2818 C07K2317/622 C07K2319/20 G01N33/5011 G01N33/56977		
FI分类号	A61K39/395.E A61K39/395.T A61P35/00 A61P37/02 C07K16/28 C07K14/705 C12N5/078 G01N33/53.D		
F-TERM分类号	4B065/AA94X 4B065/CA25 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BB11 4C085/EE01 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/DA75 4H045/EA20		
代理人(译)	山川茂树		
优先权	102017001875 2017-02-27 DE		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

公开了考虑到个体相关的免疫系统而提供用于治疗恶性肿瘤的药物的方法，以及由此提供的抗体在其用途中的用途，其中通过以下方法确定恶性肿瘤与免疫系统之间的个体通信结构：确定胚胎HLA基团的表达模式并通过确定免疫功能细胞上/之中存在的受体类型，提供了特异性结合作为至少一种确定的受体类型的配体的抗体，从而阻断或 以这样的方式掩盖受体，使得表达模式的至少一部分不能找到它们或只能以较低的作用在那里结合，但它们本身不抑制相关的免疫活性细胞。

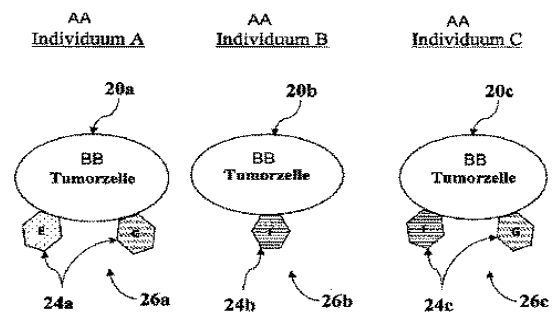


Fig. 2

AA Individual
BB Tumor cell