

(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2019-526813

(P2019-526813A)

(43) 公表日 令和1年9月19日(2019.9.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/574 (2006.01)	GO 1 N 33/574 D	4 B 0 6 3
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 D	4 C 0 8 4
C 1 2 Q 1/6832 (2018.01)	C 1 2 Q 1/6832 Z	4 C 0 8 5
C 1 2 Q 1/686 (2018.01)	C 1 2 Q 1/686 Z	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-529692 (P2019-529692)  
 (86) (22) 出願日 平成29年8月10日 (2017. 8. 10)  
 (85) 翻訳文提出日 平成31年3月19日 (2019. 3. 19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2017/070311  
 (87) 国際公開番号 W02018/029296  
 (87) 国際公開日 平成30年2月15日 (2018. 2. 15)  
 (31) 優先権主張番号 16183578.0  
 (32) 優先日 平成28年8月10日 (2016. 8. 10)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 519046694  
 ネコナル エス. ア. エール. エル.  
 ルクセンブルク, エルー 2 2 1 3 ルクセ  
 ンブルク, 1 リュ ドゥ ナッソー  
 (74) 代理人 100088904  
 弁理士 庄司 隆  
 (74) 代理人 100124453  
 弁理士 資延 由利子  
 (74) 代理人 100135208  
 弁理士 大杉 卓也  
 (74) 代理人 100163544  
 弁理士 平田 縁  
 (72) 発明者 ウツク, ナラン  
 ドイツ, 8 1 6 7 9 ミュンヘン, マウア  
 ーキルヒャーシュトラーセ 7  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 T I R C 7 を基礎とする固形癌の診断及び治療

(57) 【要約】

本発明は、バイオマーカーのT細胞免疫応答cDNA 7 (TIRC7) の分析を含む癌患者のための診断と治療とを合わせた手法、及び患者における腫瘍細胞、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) 、及び制御性T細胞 (Treg) 中でのTIRC7の発現に応じた治療のための標的としてのTIRC7の使用に関する。特に、本発明は、患者を、TIRC7調節治療から恩恵を受けるであろう1つの群、及びそのような療法に対するノンレスポonderである1つの群の2つの群に層別化する方法を提供する。さらに、本発明は、本発明によりレスポonderとして特定された患者の治療のための化合物を提供する。このように、本開示は、TIRC7を基礎とする、癌、特に固形腫瘍の免疫逃避に対処することによる様々な癌を伴う患者のための真のセラノステイックな手法を提供する。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

固形癌患者を患者群(i)又は患者群(ii)の一方に層別化するex vivo方法であって、患者群(i)は、T細胞免疫応答cDNA 7(TIRC7)調節治療から恩恵を受けるであろう固形癌患者の群であり、そして患者群(ii)は、TIRC7調節治療から恩恵を受けないであろう固形癌患者の群であり、前記方法は、下記のex vivo方法工程：

(a) 腫瘍細胞及び/又は腫瘍浸潤免疫細胞を含む、前記患者の固形癌の腫瘍組織の試料を準備する工程と、

(b) 前記腫瘍細胞及び/又は浸潤免疫細胞中又は前記腫瘍細胞及び/又は浸潤免疫細胞上でのTIRC7の発現を測定する工程と、

(c) 工程(b)の結果に応じて、前記腫瘍組織中の腫瘍細胞及び/又は前記腫瘍組織中の免疫細胞がコントロール細胞と比較してTIRC7を発現する場合に、その患者を群(i)へと層別化する、又は前記腫瘍組織中の腫瘍細胞及び/又は前記腫瘍組織中の免疫細胞がコントロール細胞と比較してTIRC7を発現しない場合に、その患者を群(ii)へと層別化する工程と、

を含む、方法。

## 【請求項2】

癌患者を、TIRC7調節治療に应答するであろう固形癌疾患を有すると診断するex vivo方法であって、前記方法は、下記のex vivo方法工程：

(a) 前記癌患者における腫瘍由来の腫瘍組織を含む試料を準備する工程と、

(b) 前記腫瘍組織中の腫瘍細胞又は前記腫瘍組織中の免疫細胞、例えばTIL中でのTIRC7の発現を測定する工程と、

(c) 工程(b)の結果に応じて、前記腫瘍組織中の腫瘍細胞及び/又は前記腫瘍組織中の免疫細胞がコントロール細胞と比較してTIRC7を発現する場合に、前記患者を、TIRC7調節治療に应答するであろう固形癌疾患を有すると診断する工程と、

を含む、方法。

## 【請求項3】

工程(b)は、TIRC7及び少なくとも1種の異なる免疫細胞因子、例えばFoxP3の発現を測定することを含む、請求項1又は2に記載の方法。

## 【請求項4】

TIRC7調節治療は、TIRC7阻害治療であり、かつ前記TIRC7調節剤は、TIRC7阻害剤である、請求項1~3のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項5】

完全にex vivoで又はin vitroで実施される、請求項1~4のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項6】

前記TIRC7調節治療は、TIRC7調節剤若しくはTIRC7に結合してTIRC7を調節する抗体の投与を含む治療である、又は、前記TIRC7調節治療は、TIRC7調節剤若しくはTIRC7に結合してTIRC7を調節する抗体の投与を含む治療であり、前記抗体は、メチリキシマブ、又はこの分子の抗体誘導体である、請求項1~5のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項7】

工程(b)において、前記腫瘍細胞及び/又は免疫細胞中又はこれらの細胞上でのTIRC7の発現は、タンパク質レベルで若しくは抗TIRC7抗体を使用することにより測定され、又はmRNAレベルで若しくはPCRベースの検出法若しくはハイブリダイゼーション技術により測定される、請求項1~6のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項8】

前記コントロール細胞は、TIRC7タンパク質を発現しない細胞(ネガティブコントロール)である、請求項1~7のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項9】

前記癌患者は、抗CD20抗体若しくはリツキシマブ、フルダラピン及びクロロデオキシア

10

20

30

40

50

デノシンからなる群から選択される化合物による先立つ療法に失敗した、再発した又は不応性の癌患者である、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

患者におけるリンパ腫、固形癌の治療において使用するためのT細胞免疫応答cDNA 7 (TIRC7) の調節剤。

【請求項11】

前記固形癌は、TIRC7を発現する固形癌、及び/又は腫瘍組織中に腫瘍浸潤リンパ球が存在することを特徴とする固形癌である、請求項10に記載の使用のためのTIRC7の調節剤。

【請求項12】

前記治療は、前記固形癌に罹患している患者の先行する層別化を含む、請求項10又は11に記載の使用のためのTIRC7の調節剤。

【請求項13】

前記層別化は、患者を、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法により患者群(i)又は患者群(ii)の一方に層別化することであり、その際、患者群(i)は、T細胞免疫応答cDNA 7 (TIRC7) 調節治療から恩恵を受けるであろう固形癌患者の群であり、そして患者群(ii)は、TIRC7調節治療から恩恵を受けないであろう固形癌患者の群である、請求項12に記載の使用のためのTIRC7の調節剤。

【請求項14】

前記患者は、抗CD20抗体若しくはリツキシマブ、フルダラビン及びクロロデオキシアデノシンからなる群から選択される化合物による先立つ療法に失敗した、再発した又は不応性の固形癌患者である、請求項10～13のいずれか一項に記載の使用のためのTIRC7の調節剤。

【請求項15】

前記固形癌は、任意の固形臓器組織に由来する癌である、請求項10～14のいずれか一項に記載の使用のためのTIRC7の調節剤。

【請求項16】

固形癌に罹患している患者を治療する方法であって、

(a) 前記患者由来の腫瘍組織試料中に含まれる腫瘍細胞及び/又は免疫細胞中又は前記腫瘍細胞及び/又は免疫細胞上でのTIRC7の発現を、ネガティブコントロールと比較して測定する工程と、

(b) 工程(a)の結果が、TIRC7が前記腫瘍細胞及び/又は前記免疫細胞中又は前記腫瘍細胞及び/又は前記免疫細胞上で発現されるという結果である場合に、前記患者に、治療的有効な用量のTIRC7調節剤を投与する工程と、を含む、方法。

【請求項17】

工程(a)は、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法を含む、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記TIRC7の調節剤は、TIRC7の細胞外ドメインに結合して該ドメインを阻害する抗体であり、又は、これらの分子の抗体又は抗体誘導体であってキメラ化、ヒト化、又はそうでなければ最適化された抗体分子である、請求項16又は17に記載の方法。

【請求項19】

前記患者は、抗CD20抗体 又は 抗PD1、抗PD1L、抗CTLA4からなる群から選択される化合物による先立つ療法、又はその他の標的療法に失敗した、再発した又は不応性の固形癌患者である、請求項16～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

前記治療的に有効な用量のTIRC7調節剤は、前記患者における腫瘍細胞中で高められたカスパーゼ3依存性アポトーシスを誘導する、請求項16～19のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、バイオマーカーのT細胞免疫応答cDNA 7 (TIRC7) の分析を含む癌患者のための診断と治療とを合わせた手法、及び患者における腫瘍細胞、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、及び制御性T細胞 (Treg) 中でのTIRC7の発現に応じた治療のための標的としてのTIRC7の使用に関する。特に、本発明は、癌を伴う患者を、TIRC7調節治療から恩恵を受けるであろう1つの群、及びそのような療法に対するノンレスポナー (non-responders: 非応答者) である1つの群の2つの群に層別化する方法を提供する。さらに、本発明は、本発明によりレスポナー (responders: 応答者) として特定された患者の治療のための化合物を提供する。このように、本開示は、TIRC7を基礎とする、癌、特に固形腫瘍の免疫逃避に対処することによる様々な癌を伴う患者のための真のセラノスティックな手法を提供する。

10

## 【背景技術】

## 【0002】

2002年における癌の世界的な発生率、死亡率、及び有病率の推定値は、1090万件の新規事例、760万件の死亡、及び2460万人の癌を伴って生きている人を示している (非特許文献1)。現在利用可能な治療には限界があり、治療の成功は、或る特定の癌を伴う患者のサブグループに限られているため、多くの患者の群には満たされていない高い治療ニーズが残されている。このように、新規薬物及び治療方略は研究の主要目的であり、抗体と強力な細胞毒性剤とのコンジュゲートが探求されている。

20

## 【0003】

制御性免疫細胞により発現される正常な自己タンパク質を特異的に標的とする循環性T細胞は、最初は癌を伴う患者において記載されたが、健康な個体においても検出され得る。適応免疫系は、自己抗原と異種抗原との間を識別するその能力を特徴とする。したがって、制御性免疫細胞において発現される重要な自己タンパク質、例えばIDO、PD-L1、及びFoxP3に対する寛容性を明らかに欠くT細胞を見つけることは注目に値することであった。自己反応性T細胞が制御性免疫細胞と反応してそれを排除する能力は、抗制御性T細胞 (抗Treg) と呼ばれる一般的免疫反応に影響を及ぼし得る。

30

## 【0004】

抗癌免疫療法のための抗Tregの利用は、制御性免疫細胞に加えて癌細胞の直接的な標的化を伴う。抗Tregは、免疫系に更に別のレベルの免疫調節を与え、免疫応答の調整に關与する免疫細胞が抑制細胞として働くにすぎないという見解と食い違う。多くの制御性機構が、免疫応答の停止を制御して、自己抗原への不応答性又は寛容が保証される。しかしながら、自己免疫を防ぐ免疫調節機構は、免疫逃避の達成のために癌細胞により利用され得る。この現象は、Hanahan及びWeinbergによるTheHallmarks of Cancerの最新版において強調され、目下、「免疫破壊の逃避」は癌の新たに浮上しつつある特徴として挙げられている。癌細胞は、抗癌免疫機構を直接的に抑制し得る。さらに、癌細胞は、免疫担当細胞を誘引及び/又は変換することで、免疫寛容微小環境が生成され維持される。例えば、腫瘍細胞は、局所的な制御性T細胞、樹状細胞サブタイプ、骨髄由来免疫抑制細胞、及びM2マクロファージ又は腫瘍関連マクロファージを捕捉することにより免疫監視から逃避し得る。通常の生理学的条件下では、これらの免疫細胞は、免疫の恒常性の維持に關与するが、癌性状態においては、上記免疫細胞は、腫瘍の周りに免疫抑制微小環境を生成することに関与することになる。阻害性T細胞経路の特徴を調べ、それらの経路を制御性免疫細胞中で発現されるタンパク質、例えばインドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO)、IDO2、トリプトファン2,3-ジオキシゲナーゼ (TDO)、プログラム細胞死リガンド1 (PD-L1)、ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1)、及びフォークヘッドボックスP3 (Foxp3) に由来するヒト白血球抗原 (HLA) 拘束性エピトープを特異的に認識する自己反応性T細胞の特定の膜タンパク質 (例えば、CTLA-4、PD-1、又はPD-L1) に対するモノクローナル抗体で標的化することにより、印象的な臨床応答が達成された。PD-L1発現は、炎症性微小環境中に見

40

50

出されるIFNにより誘導され得る。したがって、PD-1及びそのリガンドは、末梢寛容の維持及び自己免疫の抑制において中心的な役割を担う。多発癌において、悪性細胞だけでなく腫瘍微小環境中のその他の細胞の両方で、高いPD-L1発現が記載されている。このように、癌細胞はこのシステムの盲点を突き、免疫抑制性微小環境を生成し、それにより癌細胞は免疫監視から守られている。

【0005】

PD-L1発現は、最初は腎細胞癌における腫瘍侵襲性の指標として記載された。さらに、腫瘍細胞上でのPD-L1発現は、卵巣癌及び膵臓癌を含む数多くの固形癌における予後因子として提案されている。さらに、癌細胞上でのPD-L1の表面発現は、幾つかの血液癌において記載されている。天然のPD-L1反応性抗Tregは、癌を伴う患者の末梢血から簡単に単離された。このように、PD-L1特異的抗Tregは、癌性細胞により取り入れられた免疫抑制機構に対して免疫系が直接的に反応する能力のもう1つの例である。

10

【0006】

新規の治療方略の開発のための有望な候補は、ヒトT細胞、B細胞、並びに単球及び樹状細胞及びTregのサブセットにおける免疫活性化後に誘導される細胞表面タンパク質のTIRC7 (T細胞免疫応答cDNA7) である。免疫活性化の間にTIRC7は、ヒトT細胞の免疫シナプス内でT細胞受容体及びCTLA4と共同存在している。タンパク質レベル及びmRNAレベルで、その発現は、関節リウマチを伴う患者から得られた滑液膜組織中のリンパ球中で誘導されるか、又は固形臓器移植片及び骨髄移植の拒絶の間に誘導され、多発性硬化症を伴う患者から得られた脳組織中でも同様に誘導される。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Parkin DM 2005

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

悪性腫瘍の診断及び治療における上記不利点を考慮して、本発明の課題は、診断と治療とを合わせた新規手法を固形腫瘍に罹患している患者のために提供することであった。本発明は、癌疾患を伴う患者、特に既に抗PD1、抗CD20、抗CTLA4、及び/又は抗PDL1による療法を受けて不応性となった患者、及び/又は市場で利用可能な療法に対して抵抗性となった患者のための新規の選択肢を提供しようとするものである。特に、本発明は、腫瘍により利用される免疫細胞の標的化を介して癌の免疫逃避機構を打開しようとするものである。

30

【課題を解決するための手段】

【0009】

したがって、上記課題は、癌患者を患者群(i)又は患者群(ii)の一方に層別化する方法であって、患者群(i)は、T細胞免疫応答cDNA7(TIRC7)調節治療から恩恵を受けらるる群における癌患者であり、そして患者群(ii)は、TIRC7調節治療から恩恵を受けないであろう癌患者の群であり、上記方法は、以下の方法工程：

40

(a) 上記癌患者における上記腫瘍由来の腫瘍組織を含む試料を準備する工程と、

(b) 上記腫瘍組織中の腫瘍細胞又は上記腫瘍組織中の免疫細胞、例えばTIL中でのTIRC7の発現を測定する工程と、

(c) 工程(b)の結果に応じて、上記腫瘍組織中の腫瘍細胞及び/又は上記腫瘍組織中の免疫細胞がコントロール細胞と比較してTIRC7を発現する場合に、その患者を群(i)へと層別化する、又は上記腫瘍組織中の腫瘍細胞及び/又は上記腫瘍組織中の免疫細胞がコントロール細胞と比較してTIRC7を発現しない場合に、その患者を群(ii)へと層別化する工程と、

を含む、方法により初めて解決される。

【0010】

50

代替的な態様において、本発明は、癌患者を、TIRC7調節治療に応答するであろう固形癌疾患を有すると診断する方法であって、上記方法は、以下の方法工程：

- (a) 上記癌患者における上記腫瘍由来の腫瘍組織を含む試料を準備する工程と、
  - (b) 上記腫瘍組織中の腫瘍細胞又は上記腫瘍組織中の免疫細胞、例えばTIL中でのTIRC7の発現を測定する工程と、
  - (c) 工程(b)の結果に応じて、上記腫瘍組織中の腫瘍細胞及び/又は上記腫瘍組織中の免疫細胞がコントロール細胞と比較してTIRC7を発現する場合に、上記患者を、TIRC7調節治療に応答するであろう固形癌疾患を有すると診断する工程と、
- を含む、方法を提供する。

【0011】

本発明の方法の好ましい実施の形態は、少なくとも上記腫瘍組織試料中の免疫細胞がコントロール細胞と比較してTIRC7を発現することを必要とする。該免疫細胞は、好ましくはTILである。

【0012】

本発明は、固形癌患者が、驚くべきことに免疫細胞における増殖経路の主要な重要なレギュレーターであるTIRC7の種々の細胞発現を示すという知見に基づくものである。癌細胞は、しばしば宿主免疫系から自身を隠蔽する目的のために周囲の免疫細胞を用いる。本発明は目下、腫瘍の免疫逃避を打開するために腫瘍浸潤免疫細胞を、TIRC7を介して標的化することによる新規の治療手法を提供している。本明細書に開示される発明によれば、TIRC7は、固形癌を、免疫細胞を標的とするTIRC7調節治療に対するレスポナー群及びノンレスポナー群へと層別化するために使用され得る。したがって、本発明は初めて固形癌を伴う患者のための真のセラノスティックな手法（診断と治療とを合わせた手法）を提供する。

【0013】

本発明の方法は、工程(b)において、TIRC7の発現とともにFoxP3及びCD20からなる群から選択される少なくとも1種の更なる免疫細胞因子を測定することを更に含むことができる。

【0014】

本発明の文脈(context)において、TIRC7調節治療が、TIRC7依存性アポトーシスシグナル伝達カスケードの活性化を含むTIRC7治療であることが好ましい場合がある。TIRC7は、癌組織中の免疫細胞、例えばTregにおけるTIRC7リガンドのHLA-DR 2の結合により開始されて、腫瘍に対する免疫応答を増強するシグナル伝達を介してアポトーシスを誘導し、及び/又は直接的な腫瘍致死を介して腫瘍細胞成長を阻害し得る。したがって、本明細書に記載される発明の好ましい実施の形態においては、上記TIRC7の標的化は、TIRC7-HLA-DR 2軸又はシグナル伝達の調節を含む。

【0015】

したがって、「TIRC7調節剤」という用語に関する発明は、好ましくは、TIRC7の発現、安定性、及び/又は機能を調節する任意の化合物から選択される化合物、更により好ましくはTIRC7 HLA-DR 2軸のシグナル伝達を調節する化合物である。TIRC7調節剤は、本発明の幾つかの好ましい実施の形態においては、HLA-DR 2に媒介されるTIRC7シグナル伝達と似た働きをするものから選択され得る。そのようなTIRC7調節剤は、核酸、タンパク質、又は低分子化合物から選択され得る。本発明のTIRC7の好ましい阻害剤は、抗TIRC7抗体、例えば国際公開第99/11782号、国際公開第03/054019号、及び国際公開第03/054018号（全て、引用することによりその全体が本出願の一部をなす）に開示される抗体のいずれかを含む。好ましい抗体は、メチリキシマブ(Metiliximab)（国際公開第03/054019号に開示される）、又はそのあらゆるキメラ化、ヒト化、若しくは誘導体化された変異体若しくは断片であり、その際、上記変異体は、依然として親分子のCDR1領域~CDR3領域を含む。その一方で、TIRC7調節剤としての本発明は、HLA-DR 2をコードする核酸若しくは組み換えタンパク質、又はそれらの機能的変異体若しくは断片を提供する。

【0016】

10

20

30

40

50

幾つかの実施の形態においては、本明細書に開示される方法は、ex vivo方法又はin vitro方法であり、好ましくは、上記方法は、完全にex vivoで又はin vitroで行われる。

【0017】

本発明は、例えば結腸、直腸、膵臓、頭頸部、NSCLC、皮膚（黒色腫）又は腎臓に由来する固形腫瘍を伴う患者のための診断と治療とを合わせた手法を提供する。好ましい実施の形態においては、上記腫瘍又は癌は、宿主免疫細胞を介して免疫逃避を生じた固形腫瘍又は癌である。したがって、上記癌又は腫瘍は、好ましくは、該腫瘍組織が腫瘍浸潤リンパ球（TIL）、例えばTregを含むことを特徴とする固形腫瘍である。

【0018】

したがって、本発明は、被験体における固形癌の成長及び/又は転移の治療又は予防及び/又は診断のための手法を提供する。本明細書で使用される場合に、「固形癌」は、無制限に成長して癌組織を形成している又は癌組織を形成した1つ以上の細胞を指す。本明細書で使用される場合に、用語「固形癌」には、限定されるものではないが、「癌腫」、「腺腫」、及び「肉腫」が含まれる。「肉腫」は、結合組織、軟骨、骨、筋肉等の癌である。「癌腫」は、上皮（表層）細胞の癌である。「腺腫」は、腺起源の細胞由来の癌腫を指す。用語「癌」及び「腫瘍」は、本明細書全体を通して区別なく使用される。

【0019】

固形癌は、身体の殆ど全ての組織において生じる可能性があり、あらゆる固形癌の治療が本発明により検討される。本発明により治療され得る例示的な「固形癌」には、AIDS関連癌、聴神経腫（acoustic neuroma）、腺様嚢胞癌、副腎皮質癌、特発性骨髄線維症、脱毛症、胞巣状軟部肉腫、肛門癌、血管肉腫、再生不良性貧血、星状細胞腫、毛細血管拡張性運動失調症、基底細胞癌（bcc）、膀胱癌、骨癌、大腸癌、脳幹神経膠腫、脳及び中枢神経系癌、乳癌、中枢神経系癌、類癌腫、子宮頸癌、小児脳癌、小児癌、小児軟部組織肉腫、軟骨肉腫、絨毛癌、結腸直腸癌、皮膚T細胞リンパ腫、隆起性皮膚線維肉腫、線維形成性小円形細胞癌、腺管癌、内分泌癌、子宮内膜癌、上衣細胞腫、食道癌、ユーイング肉腫、肝外胆管癌、眼癌、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫、卵管癌、ファンコーニ貧血、線維肉腫、胆嚢癌、胃癌、消化器癌、消化管類癌腫、尿生殖器癌、胚細胞癌、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、婦人科癌、血液悪性腫瘍、頭頸部癌、肝細胞癌、遺伝性乳癌、組織球増殖症、ホジキン病、ヒトパピローマウイルス、胞状奇胎、高カルシウム血症、下咽頭癌、眼黒色腫、膵島T細胞癌、カポジ肉腫、腎臓癌、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭癌、平滑筋肉腫、リーフラウメニ症候群、口唇癌、脂肪肉腫、肝臓癌、肺癌、リンパ浮腫、リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、男性乳癌、腎臓の悪性ラブドイド癌、髓芽腫、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移癌、口内癌、多発性内分泌腺腫症、菌状息肉症、骨髄異形成症候群、骨髄腫、骨髄増殖性障害、鼻癌、鼻咽頭癌、腎芽細胞腫、神経芽細胞腫、神経線維腫症、ナイミーヘン染色体不安定症候群、非黒色腫皮膚癌、非小細胞肺癌（nscic）、眼の癌、食道癌、口腔癌、中咽頭癌、骨肉腫、オストミー卵巣癌、膵臓癌、副鼻腔癌、副甲状腺癌、耳下腺癌、陰茎癌、末梢性神経外胚葉性癌、下垂体癌、真性多血症、前立腺癌、稀な癌及び関連障害、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、ロスムンド・トムソン症候群、唾液腺癌、肉腫、シュワン細胞腫、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌（sclc）、小腸癌、軟部組織肉腫、脊髄癌、扁平上皮癌（sec）、胃癌、滑膜肉腫、精巣癌、胸腺癌、甲状腺癌、移行上皮癌（膀胱）、移行上皮癌（腎盂-/-尿管）、栄養膜癌、尿道癌、泌尿器系癌、ウロプラキン、子宮肉腫、子宮癌、陰癌、外陰癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症及びウイルス癌が含まれる。

【0020】

本発明の方法を使用して治療される固形癌は、原発病巣であっても、又は原発癌の転移の結果であってもよい。さらに固形癌が原発癌の転移である場合には、該原発癌は、上記の原発固形癌であっても、白血病又はリンパ腫等の散在した原発癌であってもよい。

【0021】

本発明の診断手法は、工程（b）において、腫瘍組織中の腫瘍細胞中若しくは該腫瘍細胞上での、又は免疫細胞、例えばTIL中若しくは該免疫細胞上でのTIRC7の発現を測定する

10

20

30

40

50

ことを必要とする。本発明の幾つかの好ましい実施の形態においては、上記TIRC7発現は、TIRC7タンパク質レベルでは、例えば抗TIRC7抗体若しくは質量分光法により、又はmRNAレベルでは、例えばPCRベースの検出法若しくは核酸ベースのハイブリダイゼーション技術を使用して測定することができる。細胞上のタンパク質の発現を測定するための当業者に既知のあらゆる方法を、本発明の文脈において使用することができる。

【0022】

本発明の好ましい実施の形態においては、上記方法で使用される上記コントロール細胞は、TIRC7タンパク質を発現しない細胞（したがって、ネガティブコントロール）である。ネガティブコントロールの代わりに、本発明の方法は、腫瘍細胞上でのTIRC7発現の測定されたレベルと、ネガティブコントロール中でのTIRC7のレベルに相当するTIRC7発現値の参照値とを比較することを含み得る。

10

【0023】

腫瘍細胞を含む本開示による試料は、好ましくは、原発腫瘍又は腫瘍転移から得られる組織試料である。

【0024】

本開示の幾つかの実施の形態においては、上記固形癌患者は、抗CD20抗体、例えばリツキシマブ、又はチェックポイント阻害剤、任意の標的薬及び化学療法剤からなる群から選択される化合物による先立つ療法に失敗したか、又は該固形癌が不応性であって上述の治療のいずれかに抵抗性となった、再発した又は不応性の癌患者である。

20

【0025】

さらに、本発明のもう1つの態様は、患者における固形癌の治療において使用するためのT細胞免疫応答cDNA 7 (TIRC7) の調節剤に関する。この態様においては、上述の定義が同様に適用される。特に、幾つかの実施の形態においては、上記固形癌が、末期の固形癌疾患、及び/又は不応性の癌であることが好ましい。不応性の癌は、技術水準の化学療法で先立つ治療に成功したか又は成功しておらず、引き続き本開示内で定義及び記載されたTIRC7調節剤を除く化学療法剤から選択される化学療法剤に対する抵抗性を発生した疾患であり得る。

【0026】

本開示の文脈において、上記治療は、好ましくは、固形癌に罹患している患者の先行する層別化を含む。このような層別化は、患者を、患者群(i)又は患者群(ii)の一方に層別化することであり、その際、患者群(i)は、T細胞免疫応答cDNA 7 (TIRC7) 調節治療から恩恵を受けるであろう固形癌患者の群であり、そして患者群(ii)は、TIRC7調節治療から恩恵を受けないであろう固形癌患者の群である。上記層別化は、好ましくは本明細書で先に開示された方法である。

30

【0027】

また、本明細書に開示される医療用途において使用するための、上記のTIRC7調節剤を薬学的に許容可能な担体及び/又は賦形剤と一緒に含む医薬組成物が提供される。「医薬組成物」という用語は、そこに含まれる有効成分の生物学的活性を有効にするような形で存在すると共に、該組成物が投与されることとなる被験体に対して許容することができないほど毒性である追加の成分を含有しない調製物を指す。本発明の医薬組成物は、当該技術分野で既知の多様な方法により投与され得る。当業者により理解されるように、投与の経路及び/又は様式は、所望の結果に応じて変化することとなる。本発明による抗体を或る特定の投与経路により投与するために、上記抗体を、その不活性化を防ぐ材料で被覆するか、又は該材料と一緒に同時投与することが必要となる場合がある。例えば、上記抗体は、適切な担体、例えばリポソーム又は希釈剤中で被験体に投与され得る。薬学的に許容可能な希釈剤には、生理食塩水及び水性緩衝溶液が含まれる。「薬学的に許容可能な担体」は、有効成分以外の、被験体に対して非毒性である医薬製剤中の成分を指す。薬学的に許容可能な担体には、生理学的に適合可能なあらゆる溶剤、分散媒、コーティング剤、抗細菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤等が含まれる。1つの好ましい実施の形態においては、上記担体は、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、非経口投与、脊髄投与、又

40

50

は表皮投与（例えば、注射又は注入による）のために適している。

【0028】

本発明による医薬組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤等の補助剤も含有し得る。微生物の存在の抑制は、上記滅菌法、並びに様々な抗細菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等を含めることの両方によって保証され得る。また、等張剤、例えば糖類、塩化ナトリウム等を上記組成物中に含めることも望ましい場合がある。さらに、注射用医薬品形の持続的吸収は、吸収を遅延させる作用物質、例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを含めることにより引き起こされ得る。

【0029】

本明細書で使用される「非経口投与」及び「非経口に投与される」という語句は、経腸投与及び局所投与以外の、通常は注射による投与の様式を意味し、それには、限定されるものではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、脊髄内、硬膜外、及び胸骨内の注射及び注入が含まれる。選択された投与経路にかかわらず、適切な水和形で使用される本発明の化合物、及び/又は本発明の医薬組成物は、当業者に既知の慣用の方法により薬学的に許容可能な剤形へと製剤化される。本発明の医薬組成物中の有効成分の実際の投与量レベルは、特定の患者、組成物、及び投与様式のために望ましい治療応答を達成するのに有効な、その患者に有毒でない有効成分の量が得られるように変動され得る。選択される投与量レベルは、使用される特定の発明の組成物の活性、投与経路、投与時間、使用される特定の化合物の排出速度、治療の期間、使用される特定の組成物と組み合わせて使用されるその他の薬物、化合物、及び/又は材料、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、全体的な健康、及び既往歴、並びに医療分野でよく知られた要因等を含む多様な薬物動態的な要因に依存することとなる。

【0030】

上記組成物は、滅菌され、該組成物が注射器により送達可能である程度に流体でなければならぬ。水の他に、1つの実施の形態においては、上記担体は、等張性の緩衝生理食塩溶液である。適切な流動性は、例えばレシチン等のコーティングを使用することによって、分散液の場合に所望の粒度を維持することによって、そして界面活性剤を使用することによって維持することができる。多くの場合において、等張剤、例えば糖類、多価アルコール類、例えばマンニトール又はソルビトール、及び塩化ナトリウムが上記組成物中に含まれることが好ましい。「イムノコンジュゲート」は、限定されるものではないが、細胞毒性剤を含む1種以上の異種分子にコンジュゲートされた抗体である。

【0031】

投薬計画は、担当医及び臨床的要因により決定されることとなる。医療分野においてよく知られるように、任意の1人の患者のための投薬量は、患者の大きさ、体表面積、年齢、投与されるべき特定の化合物、性別、投与時間及び投与経路、全体的な健康、並びに併用投与されるその他の薬物を含む多くの要因に依存する。典型的な用量は、例えば0.001  $\mu\text{g}$  ~ 1000  $\mu\text{g}$  の範囲（又はこの範囲での発現のための又は発現の阻害のための核酸）であり得るが、この例示的範囲を下回る又は上回る用量が、特に上述の要因を考慮して想定される。一般的に、上記医薬組成物の通常の投与としての投薬計画は、1日につき1  $\mu\text{g}$  ~ 10 mgの単位の範囲であるべきである。上記投薬計画が持続注入である場合に、それはまた、それぞれ1分間につき体重1キログラム当たり1  $\mu\text{g}$  ~ 10 mgの単位の範囲にあるべきである。経過は、定期的な評価により確認され得る。投薬量は変動するであろうが、DNAの静脈内投与のために好ましい投薬量は、約 $10^6$ コピーから $10^{12}$ コピーまでのDNA分子である。本発明の組成物は、局所的に又は全身的に投与され得る。投与は一般的に、非経口的、例えば静脈内であり、DNAはまた、標的部位に、例えば内部標的部位若しくは外部標的部位への微粒子銃による送達によって、又は動脈中の部位へのカテーテルによって直接的に投与することもできる。非経口投与のための調製物には、滅菌水溶液又は非水溶液、懸濁液、及びエマルジョンが含まれる。非水性溶剤の例は、プロピレングリコール、ポリエチ

10

20

30

40

50

レングリコール、植物油、例えばオリーブ油、及び注射用有機エステル、例えばオレイン酸エチルである。水性担体には、水、アルコール性/水性の溶液、エマルジョン、又は懸濁液が含まれ、これらには生理食塩水及び緩衝媒体が挙げられる。非経口用ビヒクルには、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロース、及び塩化ナトリウム、乳酸リンゲル液、又は不揮発性油が含まれる。静脈内用ビヒクルには、補液及び栄養補充薬、電解質補充薬（例えばリンゲルデキストロースを基礎とする電解質補充薬）等が含まれる。例えば抗微生物剤、酸化防止剤、キレート化剤、及び不活性ガス等のような保存剤及びその他の添加剤が存在してもよい。さらに、本発明の医薬組成物は、上記医薬組成物の意図される使用に応じてインターロイキン又はインターフェロン等の更なる作用物質を含み得る。

10

#### 【0032】

もう1つの態様においては、本発明は、本発明の診断と治療とを合わせた手法において使用するための手段を含むキットに関する。上記キットは、好ましくは(a) TIRC7発現の測定のための手段と(b) 治療薬としてのTIRC7調節剤とを含む。任意に、上記キットは、使用説明書、及び/又は固形癌の診断若しくは治療において有用なその他の作用物質を更に含み得る。

#### 【0033】

さらに、固形癌の障害に罹患している患者を治療する方法であって、本明細書で先に記載された治療的に有効な量のTIRC7調節剤を投与する工程を含む、方法が提供される。好ましくは、上記TIRC7調節剤は、上述したような、TIRC7リガンド若しくはその誘導体、又は抗TIRC7抗体若しくはその誘導体若しくは抗原結合フラグメントである。

20

#### 【0034】

ここで、添付の図面及び配列を参照して、本発明について下記実施例で更に記載するが、これらに限定されない。本発明の目的上、本明細書中に引用する参照文献は全て、それらの全体が引用することにより本明細書の一部をなす。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0035】

【図1】 TIRC7発現がヒト膀胱癌細胞及びTILにおいて誘導されることを示す図である。

【図2 - 1】 TIRC7発現がTregを含むTILにおいて誘導されることを示す図である。(A)には直腸結腸癌が示され、(B)にはニューロン性腸異形成が示され、(C)には膠芽細胞腫(左のパネル及び中央のパネル)及び退形成性乏突起膠腫(右のパネル)が示され、(D)にはメルケル細胞癌が示され、(E)には黒色腫が示される。

30

【図2 - 2】 同上

【図3】 抗TIRC7モノクローナル抗体がヒトリンパ球の増殖及びインターフェロン発現を刺激することを示す図である。

【図4】 抗TIRC7モノクローナル抗体が制御性T細胞(Treg)の増殖を阻害することを示す図である。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【実施例】

#### 【0036】

図1は、TIRC7発現がヒト膀胱癌細胞及び腫瘍組織に浸潤するTILにおいて誘導されることを示している。次いで、抗TIRC7抗体(メチリキシマブ)を使用して、癌を伴う様々な患者から得られた腫瘍を、ホルマリン包埋された組織の標準的な免疫組織学的染色法(Bulwin et al, Plos One 2007)に従って染色した。結果は、図2に示されている。

40

#### 【0037】

腫瘍抗原に対する免疫応答を増強する抗TIRC7モノクローナル抗体のリンパ球に対する刺激効果を調べるために、抗TIRC7抗体又はコントロール抗体の存在及び不存在下でインキュベートし、増殖アッセイを行った。結果は、図3に示されている。

#### 【0038】

抗TIRC7モノクローナル抗体のTregに対する阻害効果を調べるために、脾臓Tregを抗TIR

50

C7抗体又はコントロール抗体の存在及び不存在下でインキュベートし、増殖アッセイを行った。動物：Balb/c（齢：12週齢）。CD4CD25細胞を、ナイーブ脾細胞からマイクロビーズ単離キットを使用することにより単離し、PHA及びIL2で24時間にわたり刺激した。細胞を5%のCO<sub>2</sub>、37℃下で24時間にわたって、種々の濃度でのキメラ抗TIRC7モノクローナル抗体又はネガティブコントロールのIgGのいずれかと一緒に培養した。増殖を、<sup>3</sup>H-チミジン法により評価した。結果は、図4に示されている。

【符号の説明】

【 0 0 3 9 】

図面訳

図2

Melanoma 黒色腫

10

図3

proliferation assay 増殖アッセイ

Positive control 1 ポジティブコントロール

Positive control ポジティブコントロール

Prolif. 増殖

図4

24hrs stim 24時間の刺激

no.stim. 刺激なし

stim. 刺激あり

Tirc7 Ab TIRC7抗体

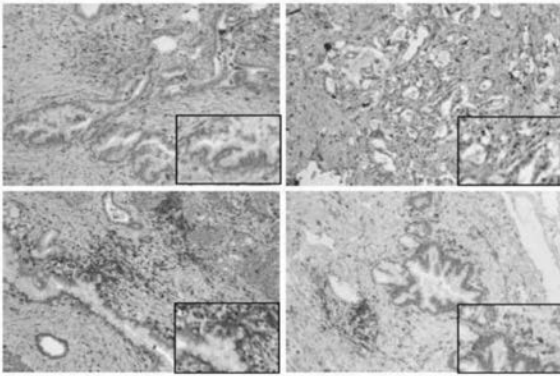
TIRC7 Ab TIRC7抗体

Control コントロール

20

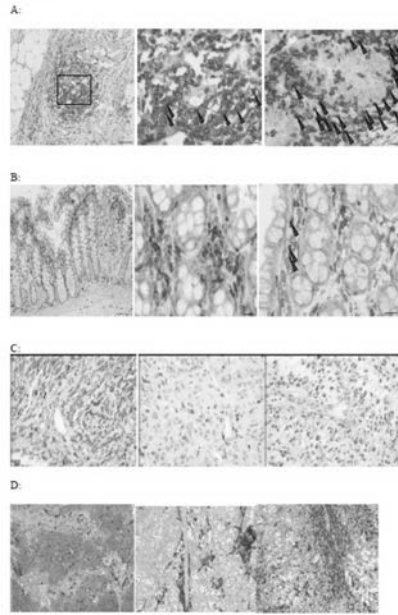
【 図 1 】

Figure 1:



【 図 2 - 1 】

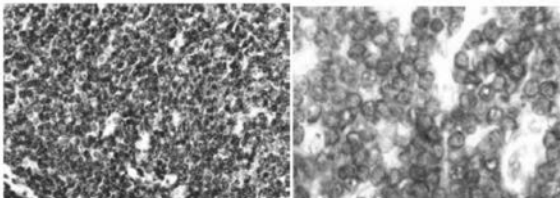
Figure 2:



【 図 2 - 2 】

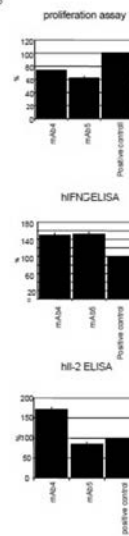
Figure 2 cont.:

E: Melanoma



【 図 3 】

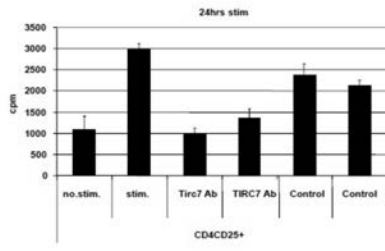
Figure 3



	Prolif.	hFNc	hIL-2
mAb 4	p=0.477	p=0.027	p=0.027
mAb 5	p=0.153	p=0.007	p=0.217

【 図 4 】

Figure 4:



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2017/070311

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. C12Q1/68 G01N33/574 C07K16/28 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12Q G01N C07K		
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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/045420 A2 (UTKU NALAN [DE]; WARNKE PETER CHRISTIAN [GB]) 5 June 2003 (2003-06-05)	2,4-8, 10,11, 15-18,20
Y	the whole document	1,3,9, 12-14,19
X	WO 03/091285 A1 (GENPAT77 PHARMACOGENETICS AG [DE]; UTKU NALAN [DE]) 6 November 2003 (2003-11-06)	10,11,15
Y	the whole document	1-9, 12-14, 16-20
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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  17 October 2017		Date of mailing of the international search report  26/10/2017
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  Hix, Rebecca

2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2017/070311
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BARRIER ALAIN ET AL: "Colon cancer prognosis prediction by gene expression profiling", ONCOGENE,, vol. 24, no. 40, 8 September 2005 (2005-09-08), pages 6155-6164, XP002393868, ISSN: 0950-9232, DOI: 10.1038/SJ.ONC.1208984 table 1 -----	1-20
Y	KLEIN A ET AL: "Identification of brain- and bone-specific breast cancer metastasis genes", CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US, vol. 276, no. 2, 18 April 2009 (2009-04-18), pages 212-220, XP025995272, ISSN: 0304-3835, DOI: 10.1016/J.CANLET.2008.11.017 [retrieved on 2008-12-27] the whole document -----	1-20
Y	EP 2 253 715 A1 (RWTH AACHEN [DE]) 24 November 2010 (2010-11-24) the whole document -----	1-20
A	WO 2006/122792 A1 (GENPAT77 PHARMACOGENETICS AG [DE]; UTKU NALAN [DE]) 23 November 2006 (2006-11-23) the whole document -----	1-20
A	WO 03/054019 A2 (GENPAT77 PHARMACOGENETICS AG [DE]; UTKU NALAN [DE]) 3 July 2003 (2003-07-03) cited in the application the whole document -----	1-20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/070311

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03045420	A2	05-06-2003	AU 2002360946	A1 10-06-2003
			CA 2486924	A1 05-06-2003
			EP 1448227	A2 25-08-2004
			US 2005118178	A1 02-06-2005
			US 2008089895	A1 17-04-2008
			WO 03045420	A2 05-06-2003
			-----	
WO 03091285	A1	06-11-2003	AU 2003229728	A1 10-11-2003
			CA 2483475	A1 06-11-2003
			EP 1499641	A1 26-01-2005
			JP 2006500007	A 05-01-2006
			US 2005221424	A1 06-10-2005
			WO 03091285	A1 06-11-2003
-----				
EP 2253715	A1	24-11-2010	EP 2253715	A1 24-11-2010
			WO 2010130825	A2 18-11-2010
-----				
WO 2006122792	A1	23-11-2006	CN 101262875	A 10-09-2008
			EP 1931371	A1 18-06-2008
			US 2011183921	A1 28-07-2011
			US 2014154279	A1 05-06-2014
			WO 2006122792	A1 23-11-2006
-----				
WO 03054019	A2	03-07-2003	AU 2002364398	A1 09-07-2003
			CA 2486689	A1 03-07-2003
			EP 1492817	A2 05-01-2005
			JP 2005525792	A 02-09-2005
			US 2006165684	A1 27-07-2006
			US 2013323254	A1 05-12-2013
			WO 03054019	A2 03-07-2003
-----				

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395	D
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395	N
	A 6 1 P 35/00	

(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

Fターム(参考) 4B063 QA01 QA19 QQ08 QQ53 QR08 QR55 QR62 QS25 QS34 QX02  
 4C084 AA17 NA14 ZB26  
 4C085 AA13 BB11 EE01

专利名称(译)	基于TIRC7的实体癌诊断与治疗		
公开(公告)号	<a href="#">JP2019526813A</a>	公开(公告)日	2019-09-19
申请号	JP2019529692	申请日	2017-08-10
发明人	ウツク,ナラン		
IPC分类号	G01N33/574 G01N33/53 C12Q1/6832 C12Q1/686 A61K45/00 A61K39/395 A61P35/00		
FI分类号	G01N33/574.D G01N33/53.D C12Q1/6832.Z C12Q1/686.Z A61K45/00 A61K39/395.D A61K39/395.N A61P35/00		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ08 4B063/QQ53 4B063/QR08 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QX02 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZB26 4C085/AA13 4C085/BB11 4C085/EE01		
代理人(译)	庄司隆 Shinobe百合子		
优先权	2016183578 2016-08-10 EP		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

本发明为癌症患者提供了组合的诊断和治疗方法，包括分析生物标志物T细胞免疫应答cDNA 7 ( TIRC7 ) ， 以及患者的肿瘤细胞，肿瘤浸润淋巴细胞 ( TIL ) 和对照。 它涉及TIRC7作为治疗靶标的用途，取决于TIRC7在性T细胞 ( Treg ) 中的表达。 特别地，本发明提供了一种将患者分为两组的方法，一组将从TIRC7调节治疗中受益，而另一组则对这种疗法无反应。 。 此外，本发明提供了用于治疗根据本发明鉴定为反应者的患者的化合物。 因此，本公开通过解决实体瘤的免疫逃逸，为患有癌症特别是各种癌症的患者提供了基于TIRC7的真正的治疗方法。 [选择图]无

(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2019-526813 (P2019-526813A) 令和1年9月19日 (2019.9.19)
(51) Int. Cl.	F I	(43) 公表日
GO 1 N 33/574 (2006.01)	GO 1 N 33/574 D	ターマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 D	4 B 0 6 3
C 1 2 Q 1/6832 (2018.01)	C 1 2 Q 1/6832 Z	4 C 0 8 4
C 1 2 Q 1/686 (2018.01)	C 1 2 Q 1/686 Z	4 C 0 8 5
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く	
(21) 出願番号	特願2019-529692 (P2019-529692)	(71) 出願人
(86) (22) 出願日	平成29年8月10日 (2017.8.10)	ネコナル エス、ア、エール、エル、
(85) 翻訳文提出日	平成31年3月19日 (2019.3.19)	ルクセンブルク、エルー2213 ルクセ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2017/070311	ンブルク、1 リュ ドウ ナッソー
(87) 国際公開番号	W02018/029296	(74) 代理人
(87) 国際公開日	平成30年2月15日 (2018.2.15)	弁理士 庄司 隆
(31) 優先権主張番号	16183578.0	(74) 代理人
(32) 優先日	平成28年8月10日 (2016.8.10)	弁理士 資延 由利子
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人
		弁理士 大杉 卓也
		(74) 代理人
		弁理士 平田 緑
		(72) 発明者
		ウツク, ナラン
		ドイツ, 81679 ミュンヘン, マウア
		ーケルヒャーシュトラーセ 7
		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 T I R C 7 を基礎とする固形癌の診断及び治療