

(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2019-532303

(P2019-532303A)

(43) 公表日 令和1年11月7日 (2019.11.7)

(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 1/686 (2018.01)	C 1 2 Q 1/686 Z	4 C 0 8 5
C 1 2 Q 1/6813 (2018.01)	C 1 2 Q 1/6813 Z	4 H 0 4 5
CO 7 K 16/46 (2006.01)	CO 7 K 16/46	
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2019-529690 (P2019-529690)	(71) 出願人	519046694
(86) (22) 出願日	平成29年8月9日 (2017.8.9)		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 2 2 1 3 ルクセ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2017/070222		ンブルク, 1 リュ ドゥ ナッソー
(87) 国際公開番号	W02018/029266	(74) 代理人	100088904
(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	16183425.4	(74) 代理人	100124453
(32) 優先日	平成28年8月9日 (2016.8.9)		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	100135208
			弁理士 大杉 卓也
		(74) 代理人	100163544
			弁理士 平田 緑
		(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) の分析を含む白血病患者／リンパ腫患者のための診断と治療とを合わせた手法、及び患者における白血病患者／リンパ腫細胞中でのTIRC7の発現に応じたTIRC7の治療のための標的としての使用に関する。特に、本発明は、白血病患者／リンパ腫患者を、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、本発明の開示は、TIRC7を基礎とする白血病患者／リンパ腫患者のための真のセラノスティ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】

白血病患者／リンパ腫患者を患者群 (i) 又は患者群 (ii) の一方に層別化するexvivo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白血病患者／リンパ腫患者の群であり、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白血病患者／リンパ腫患者の群であり、前記方法は、以下のexvivo方法工程：

(a) 前記白血病患者／リンパ腫患者由来の白血病／リンパ腫の腫瘍細胞を含む試料を準備する工程と、

(b) 前記白血病／リンパ腫の腫瘍細胞中又は該腫瘍細胞上でのTIRC7の発現を測定する工程と、

(c) 工程 (b) の結果に応じて、前記白血病／リンパ腫の腫瘍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、又は前記白血病／リンパ腫の腫瘍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】

白血病患者／リンパ腫患者を、TIRC7調節治療から恩恵を受けるであろう白血病／リンパ腫を有すると診断するexvivo方法であって、前記方法は、以下のex vivo方法工程：

(a) 前記白血病患者／リンパ腫患者由来の白血病／リンパ腫の腫瘍細胞を含む試料を準備する工程と、

(b) 前記白血病／リンパ腫の腫瘍細胞中又は該腫瘍細胞上でのTIRC7の発現を測定する工程と、

(c) 工程 (b) の結果に応じて、前記白血病／リンパ腫の腫瘍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、その患者にTIRC7調節剤を投与することにより治療可能な白血病／リンパ腫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並びにFoxP3及びCD20からなる群から選択される少なくとも1種の異なる免疫細胞因子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って、前記抗体は、ネリキシマブ若しくはメチリキシマブ、又はこれら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】

前記リンパ腫は、ホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

前記非ホジキンリンパ腫は、前駆B細胞新生物又は成熟B細胞新生物、T細胞新生物及びナチュラルキラー細胞新生物若しくはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫若しくはワルデンシュトレームマクログロブリン血症、脾辺縁帯リンパ腫、形質細胞新生物、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫 (MALT

10

20

30

40

50

リンパ腫とも呼ばれる)、節性辺縁帯B細胞リンパ腫(NMZL)、濾胞性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、縦隔(胸腺)大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、及びバーキットリンパ腫/白血病を含むが、T細胞新生物及びナチュラルキラー(NK)細胞新生物は、T細胞前リンパ球性白血病、T細胞大顆粒リンパ球性白血病、アグレッシブNK細胞白血病、成人T細胞白血病/リンパ腫、節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型、腸症型T細胞リンパ腫、肝脾T細胞リンパ腫、芽球性NK細胞リンパ腫、菌状息肉症/セザリー症候群、原発性皮膚CD30陽性T細胞リンパ増殖性障害、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、分類不能型末梢T細胞リンパ腫、CMML、形質細胞種若しくはカーラー病若しくは多発性骨髄腫、及び未分化大細胞型リンパ腫により例示される、請求項7に記載の方法。

10

【請求項9】

工程(b)において、前記白血病/リンパ腫の腫瘍細胞中又は該腫瘍細胞上での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1~8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

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1~9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

白血病/リンパ腫の腫瘍細胞を含む試料は、組織試料又は液体試料であり、その際、前記組織試料は、リンパ節から得られ、前記液体試料は、血液試料とすることができる、請求項1~10のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項12】

前記白血病患者/リンパ腫患者は、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白血病患者/リンパ腫患者である、請求項1~11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

患者における白血病/リンパ腫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。

30

【請求項14】

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、若しくはそうでなければ最適化された抗体分子である、請求項13に記載の使用のためのTIRC7の調節剤。

【請求項15】

前記白血病/リンパ腫は、TIRC7を発現する白血病/リンパ腫である、請求項13又は14に記載の使用のためのTIRC7の調節剤。

【請求項16】

前記治療は、白血病/リンパ腫に罹患している患者の先行する層別化を含む、請求項13~15のいずれか一項に記載の使用のためのTIRC7の調節剤。

40

【請求項17】

前記層別化は、患者を、請求項1~12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白血病患者/リンパ腫患者の群であり、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白血病患者/リンパ腫患者の群である、請求項16に記載の使用のためのTIRC7の調節剤。

【請求項18】

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

50

性の白血病患者／リンパ腫患者である、請求項13～17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19】

前記リンパ腫は、ホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項13～18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20】

白血病／リンパ腫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細胞中又は該腫瘍細胞上での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が前記腫瘍細胞中又は該腫瘍細胞上で発現されるという結果である場合に、

(c) 前記患者に、治療的に有効な用量のTIRC7調節剤を投与する工程と、を含む、方法。

【請求項21】

工程(a)は、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法を含む、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

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、若しくはそうでなければ最適化された抗体分子である、請求項20又は21に記載の方法。

【請求項23】

前記リンパ腫は、ホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項20～22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項24】

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白血病患者／リンパ腫患者である、請求項20～23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

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20～24のいずれか一項に記載の方法。

【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) の分析を含む白血病患者／リンパ腫患者のための診断と治療とを合わせた手法、及び患者における白血病細胞／リンパ腫細胞中でのTIRC7の発現に応じたTIRC7の治療のための標的としての使用に関する。特に、本発明は、白血病患者／リンパ腫患者を、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nder (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nder (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、本発明の開示は、TIRC7を基礎とする白血病患者／リンパ腫患者のための真のセラノスティックな手法を提供する。

【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)。白血病は、毎年約300000件の新規事例 (全ての新規の癌事例の2.8%) を占め (非特許文献1)、進行によりほぼ700万件の死亡のうち約3%を引き起こす。2000年には、世界中で約256000人の小児及び成人が或る種の白血病を発症し、その進行性疾患を原因として

209000人が死亡した。

【0003】

白血病は、クローン性の造血器悪性腫瘍の異種性の群を含むものであり、何十年にもおよぶ研究及び薬物開発にもかかわらず、かなりの死亡率及び罹患率をもたらし続けている。白血病は、その臨床的発症及び予想される進行に応じて急性又は慢性として分類され、そして癌が生ずる由来となる系譜に応じてリンパ性又は骨髄性として分類される。急性白血病は、治療しないと急速に進行する致命的な経過を特徴とするが、これらの疾患は、特に小児及び若年成人において、しばしば積極的な細胞毒性化学療法に応答する。急性リンパ性白血病（ALL）は、小児と成人の両方を冒すが、一方で急性骨髄性白血病（AML）は、主として成人を襲う。臨床応答及び長期生存における大きな前進は、白血病患者、特に小児における化学療法の出現により最初に達成されたが、標準的な形の細胞毒性化学療法を単独で使用するだけでは、臨床的有用性がプラトーに達している（非特許文献2）。AMLは、相対的に稀な癌である。ドイツでは毎年約3600件の新規事例がある。AMLの発生率は年齢と共に増加し、診断時の中央年齢は63歳である。AMLは成人において全急性白血病のうち約80%を占めるが、小児では急性白血病のうちの15%~20%で稀である。AMLは男性において僅かに多く見られ、男性対女性の比率は1.4:1である（非特許文献3）。治療関連AML（先立つ化学療法により引き起こされるAML）の比率が高まっており、治療関連疾患は、最近ではAMLの全ての事例の約10%~20%を占める（非特許文献4）。AMLは、分化停止したクローン性の前駆骨髄細胞の増殖に続いて骨髄における骨髄芽球の蓄積を特徴としている。AMLを伴う若年成人の約60%~80%は、シタラビン及びアントラサイクリン等の慣用の化学療法で完全寛解（CR）に達する。しかしながら、応答性患者の高い割合が再発に見舞われ、治療不応性疾患が原因で死亡する。再発したAML患者の治療は、特に高齢者において成功することがかなり少ない。それというのも、標準的な導入化学療法の毒性は、老齢群においては忍容性が低いからである。

【0004】

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。ゲムツズマブーオゾガマイシン（GO）は、不応性AMLを治療するためのアメリカ食品医薬品局（FDA）により承認された初めてのイムノコンジュゲートである。新規のイムノコンジュゲートであるAVE9633は、不応性AML患者に対して第I相臨床試験において評価され、それによりAVE9633が抗白血病活性を有するという初期エビデンスが得られた。AMLにおける患者の限られた利用可能性及び比較的小さい市場のため、医薬品産業が新規療法を開発するためにかける労力は、限定的なものにすぎない。

【0005】

ALLは稀な癌であり、ドイツでは毎年、成人において約500件の新規事例があり、小児では約500件の新規事例がある。診断時の中央年齢は13歳である。ALLは15%未満を占める（成人における白血病の事例の85%より多くはAMLである）。しかしながら、小児においては、ALLが最も多く見られる小児癌の型である。ALLはAMLと同様に男性において僅かに多く見られ、男性対女性の比率は1.4:1である（非特許文献3）。ALLは、造血幹細胞の形質転換に由来する、あるいはリンパ系前駆細胞に由来する、小児における有病率が最も高い異質性障害であるが、成人も冒し、年齢と共に発生率は高まる。ALLにおける染色体異常は、頻繁に記載されており、最もよく見られるのはフィラデルフィア染色体（Ph）である。生ずる融合遺伝子BCR-ABL1は、構成的チロシンキナーゼ活性を有するキメラ癌タンパク質（BCR-ABL）をコードし、そのタンパク質は、無制限の細胞増殖、アポトーシスの減少、及び細胞接着障害を引き起こす。フィラデルフィア染色体陽性（Ph1）ALL患者の慣用の化学療法による治療は、それらの長期効果を本質的に改善しなかったが、イマチニブが利用可能になるまでは唯一の治療選択肢であった（非特許文献5）。しかしながら、最近ではBCR-ABLを標的とする方略が効果的に採用されている。イマチニブは、治療未経験及び前治療されたALLを伴う患者における第II相効果が実証されたABLの経口の競合的阻害剤である。その効果にもかかわらず、イマチニブは、主としてABL1突然変異の発生のため、大部分

の患者において特定の耐性を誘発し得る。したがって、ダサチニブのような新規の阻害剤が開発されているが、依然として臨床試験において評価中である。このように、数多くの癌適応症において「旧式の」化学療法剤が、依然として数多くの事例における第一選択療法及び第二選択療法のための癌用薬剤としてのそれらの優勢な地位を保っている。

【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、及び単球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と共局在している。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。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Parkin DM 2005

【非特許文献2】Lin, TS 2000

【非特許文献3】<http://seers.cancer.gov/seers.cancer.gov>

【非特許文献4】Greenley, Jemal, Linet

【非特許文献5】Piccaliga 2007

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

リンパ系悪性腫瘍又は白血病性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患者のために提供することであった。本発明は、末期の非ホジキンリンパ腫（NHL）患者、特に既に抗CD20療法を受けて不応性となった患者、及び／又は抗CD20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。

【課題を解決するための手段】

【0009】

したがって、上記課題はまず、白血病患者／リンパ腫患者を患者群（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cDNA 7（TIRC7）調節治療から恩恵を受けるであろう白血病患者／リンパ腫患者の群であり、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白血病患者／リンパ腫患者の群であり、上記方法は、以下の方法工程：

（a）上記白血病患者／リンパ腫患者由来の白血病／リンパ腫の腫瘍細胞を含む試料を準備する工程と、

（b）上記白血病／リンパ腫の腫瘍細胞中又は該腫瘍細胞上でのTIRC7の発現を測定する工程と、

（c）工程（b）の結果に応じて、上記白血病／リンパ腫の腫瘍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、又は上記白血病／リンパ腫の腫瘍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、方法によって解決される。

【0010】

代替的な態様において、本発明は、白血病患者／リンパ腫患者を、TIRC7調節治療から恩恵を受けるであろう白血病／リンパ腫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）上記白血病患者／リンパ腫患者由来の白血病／リンパ腫の腫瘍細胞を含む試料を準備する工程と、

10

20

30

40

50

(b) 上記白血病／リンパ腫の腫瘍細胞中又は該腫瘍細胞上でのTIRC7の発現を測定する工程と、

(c) 工程 (b) の結果に応じて、上記白血病／リンパ腫の腫瘍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、その患者にTIRC7調節剤を投与することにより治療可能なリンパ腫を有すると診断する工程と、を含む、方法を提供する。

【0011】

本発明は、白血病患者／リンパ腫患者が、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の種々の癌細胞発現を示すという知見に基づくものである。本明細書に開示される発明によれば、TIRC7は、白血病／リンパ腫の癌を該疾患の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、本発明は初めて白血病患者／リンパ腫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。

【0012】

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。

【0013】

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、TIRC7リガンドのHLA DR α 2の結合により開始されるシグナル伝達を介してアポトーシスを誘導し得る。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調節治療は、TIRC7-HLA-DR α 2軸又はシグナル伝達の活性化を含む。

【0014】

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 α 2軸のシグナル伝達を調節する化合物である。そのような化合物は、好ましくはリンパ腫細胞／白血病細胞の増殖又は成長の阻害剤である。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 α 2に媒介されるTIRC7シグナル伝達と似た働きをする化合物から選択され得る。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）、及びそのあらゆるキメラ化、ヒト化、又はそうでなければ誘導体化された変異体又は断片であり、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。最も好ましくは、本発明は、TIRC7調節剤としての、メチリキシマブ、又はそのあらゆる誘導体及びキメラに関する。その一方で、TIRC7調節剤としての本発明は、HLA-DR α 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。

【0015】

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。

【0016】

本発明は、白血病患者／リンパ腫患者のための診断と治療とを合わせた手法を提供する。本開示の文脈において、上記リンパ腫は、好ましくはホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫 (NHL) から選択されるが、NHLが最も好ましい。上記白血病は、好ましくはCML、AML、又はALLから選択される。

【0017】

幾つかの実施の形態においては、上記白血病／リンパ腫が、末期の白血病／リンパ腫疾

10

20

30

40

50

患、及び／又は不応性の白血病／リンパ腫であることが好ましい。不応性の白血病／リンパ腫は、技術水準の化学療法で既に治療されて、本開示内に定義及び記載されたTIRC7調節剤を除く作用物質から選択される化学療法剤に対する抵抗性を発生した白血病／リンパ腫疾患であり得る。本発明の幾つかの好ましい実施の形態においては、上記白血病／リンパ腫は、タンパク質CD20を標的とする治療、例えば抗CD20抗体治療に対する抵抗性を有する不応性の疾患、最も好ましくはリツキシマブ又はチェックポイント阻害剤、例えばPD1、PDL1、若しくはCTLA4による治療に対して抵抗性の白血病／リンパ腫である。

【0018】

本明細書に開示される発明の文脈においては、「非ホジキンリンパ腫」という用語は、それぞれ本明細書に開示される発明に関して好ましいリンパ腫であり得る以下の障害、つまり前駆B細胞新生物又は成熟B細胞新生物、T細胞新生物及びナチュラルキラー細胞新生物、例えばびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫（例えば、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症）、脾辺縁帯リンパ腫、形質細胞新生物、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫（MALTリンパ腫とも呼ばれる）、節性辺縁帯B細胞リンパ腫（NMZL）、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、及びバーキットリンパ腫／白血病を含むものとし、その一方で、T細胞新生物及びナチュラルキラー（NK）細胞新生物は、T細胞前リンパ球性白血病、T細胞大顆粒リンパ球性白血病、アグレッシブNK細胞白血病、成人T細胞白血病／リンパ腫、節外性NK／T細胞リンパ腫、鼻型、腸症型T細胞リンパ腫、肝脾T細胞リンパ腫、芽球性NK細胞リンパ腫、菌状息肉症／セザリー症候群、原発性皮膚CD30陽性T細胞リンパ増殖性障害、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、分類不能型末梢T細胞リンパ腫、CMML、形質細胞種（カーラー病又は多発性骨髄腫）、及び未分化大細胞型リンパ腫により例示される。

【0019】

本発明の目的上、白血病という用語は、一般的に様々なタイプ及びサブタイプの白血病のいずれか、すなわち急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、及び慢性骨髄性白血病（CML）、及びこれらのいずれかのサブタイプ、並びにその他のあまり見られないタイプの白血病のいずれかを指す。

【0020】

本発明の診断手法は、工程（b）において、白血病／リンパ腫の腫瘍細胞中又は該腫瘍細胞上でのTIRC7の発現を測定することを必要とする。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。

【0021】

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発現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。

【0022】

白血病／リンパ腫の腫瘍細胞を含む、本開示による試料は、好ましくは組織試料又は液体試料であり、その際、上記組織試料は、リンパ節から得られ、上記液体試料は、血液試料とすることができる。

【0023】

本開示の幾つかの実施の形態においては、上記白血病患者／リンパ腫患者は、抗CD20抗体、例えばリツキシマブ、若しくは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か、又は該白血病／リンパ腫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白血病患者／リンパ腫患者である。

【0024】

さらに、本発明のもう1つの態様は、患者における白血病／リンパ腫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、上記白血病／リンパ腫が、末期の白血病／リンパ腫疾患、及び／又は不応性の白血病／リンパ腫であることが好ましい。不応性の白血病／リンパ腫は、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白血病／リンパ腫疾患であり得る。本発明の幾つかの好ましい実施の形態においては、上記白血病／リンパ腫は、タンパク質CD20を標的とする治療、例えば抗CD20抗体治療に対する抵抗性を有する不応性の疾患、最も好ましくはリツキシマブによる治療に対して抵抗性の白血病／リンパ腫である。

【0025】

本開示の文脈において、上記治療は、好ましくは、白血病／リンパ腫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白血病患者／リンパ腫患者の群であり、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白血病患者／リンパ腫患者の群である。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。

【0026】

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。

【0027】

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。

【0028】

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得る本発明の化合物、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。

10

【0029】

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ない。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。

20

【0030】

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 μg ~1000 μg 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 μg ~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 μg ~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。

30

40

【0031】

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

50

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／又は白血病／リンパ腫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。

【0032】

さらに、白血病／リンパ腫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。

【0033】

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】

【0034】

【図1】TIRC7発現がヒトリンパ腫細胞において誘導されることを示す図である。標本（左から右に向かって）：A：DGB：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、B-NHL：B細胞非ホジキン（non-hodgkin）細胞リンパ腫、MZL：マントル細胞リンパ腫、FL：濾胞性リンパ腫、B：B-CLL：慢性リンパ性白血病、ALCL：未分化大細胞リンパ腫、LB：リンパ芽球性リンパ腫。

【図2】TIRC7発現がヒト末梢性リンパ腫及び原発性中枢性リンパ腫において誘導されることを示す図である。

【図3】様々なヒトリンパ腫細胞系統におけるTIRC7発現を示す図である。

【図4】ヒト急性白血病細胞系統におけるTIRC7発現を示す図である。

【図5】TIRC7-mRNAがヒト急性白血病細胞系統において誘導されることを示す図である。

【図6】抗TIRC7モノクローナル抗体がヒト白血病細胞系統の増殖を阻害することを示す図である。

【図7-1】抗TIRC7キメラモノクローナル抗体（cAb）がアポトーシスを誘導し、かつ様々な腫瘍細胞系統の増殖を阻害する（黒色の棒）ことを示す図である。A：細胞増殖、B：細胞死、C：FACSの結果。

【図7-2】同上

【図8】抗TIRC7キメラモノクローナル抗体が更にJurkat細胞において高いアポトーシスをもたらすが、リツキシマブは効果を有しないことを示す図である。

【図9】抗TIRC7モノクローナル抗体がB細胞リンパ腫（Raji）細胞においてカスパーゼ9の誘導を介してアポトーシスを引き起こすことを示す図である。

【図10】患者から単離された末梢性リンパ腫細胞が抗TIRC7モノクローナル抗体と一緒にインキュベート（ex-vivo）した後にコントロールと比較してアポトーシスの有意な増加を示したことを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【実施例】

【0035】

図1においては、抗TIRC7抗体（メチリキシマブ）を使用して、リンパ腫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, PlosOne 2007）に従って染色した。図2においては、抗TIRC7抗体を使用して、脳リンパ腫を伴う患者由来の腫瘍を染色した（Bulwin et al, PlosOne 2007）。結果から明かなように、TIRC7は、これらのリンパ腫細胞中で発現されている。

【0036】

TIRC7が更なるリンパ腫においても発現されるかどうかを試験するために、抗TIRC7抗体を使用して、様々なヒトリンパ腫試料から得られた細胞系統を染色した（Bulwin et al, PlosOne 2007）。結果は、図3に示されている。またTIRC7は、様々な白血病細胞系統において発現されており（図4）、ヒト急性白血病細胞系統において誘導されている（図5）。

【0037】

TIRC7が数人の白血病患者において発現されているが、その他では発現されていないという驚くべき結果に基づいて、抗TIRC7モノクローナル抗体での治療がヒト白血病細胞系統の増殖を阻害し得るかどうかを評価した。抗TIRC7モノクローナル抗体のヒト白血病に対する阻害効果を調べるために、原発性細胞系統を抗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。図6における結果は、白血病細胞系統の増殖の阻害を示すため、TIRC7調節剤の白血病及びリンパ腫における治療的使用が暗示される。

【0038】

抗TIRC7モノクローナル抗体のヒト白血病及びリンパ腫に対する阻害効果を更に調べるために、細胞系統を抗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、フローサイトメトリー法を使用して増殖アッセイ及びアポトーシスアッセイを同時に行った（図7）。

【0039】

抗TIRC7モノクローナル抗体のヒトT細胞リンパ腫細胞系統（Jurkat）に対するアポトーシス効果を調べるために、細胞をキメラ抗TIRC7抗体又はコントロール抗体又はキメラ抗体のリツキサンの存在及び不存在下でインキュベートし、フローサイトメトリー法を使用してアポトーシスアッセイを行った（図8）。

【0040】

抗TIRC7モノクローナル抗体のヒトB細胞リンパ腫細胞系統（Raji）に対するアポトーシス効果を調べるために、細胞をキメラ抗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、カスパーゼ特異的抗体を使用してカスパーゼアッセイを行った（Bulwin et al, PlosOne 2007）。結果は、図9に示されている。

【0041】

患者から新たに単離し、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た原発性ヒトリンパ腫細胞に対する、抗TIRC7モノクローナル抗体の阻害効果を、ex vivo増殖アッセイにおいて確認した（図10）。

【符号の説明】

【0042】

図面訳

図2

Tonsil 扁桃腺

Peripheral NHL 末梢性NHL

Colon Ca 結腸癌

Primary CNS Lymphoma 原発性中枢神経系リンパ腫

図3

control コントロール

Hodkins lymphoma ホジキンリンパ腫（正：Hodgkin lymphoma）

Burkitts lymphoma バーキットリンパ腫

T cell leukemia T細胞白血病

図4

anti-TIRC7 mAb 抗TIRC7モノクローナル抗体

mouse IgG マウスIgG

Pre-B-ALL 前駆B細胞急性リンパ芽球性白血病

Acute T lymphoblastic leukemia 急性Tリンパ芽球性白血病

Acute T cell leukemia 急性T細胞白血病

図6

anti-TIRC7mAb 抗TIRC7モノクローナル抗体
 Extinction @ 370nm 370 nmでの吸光度
 mAb モノクローナル抗体
 IgG-control IgGコントロール
 positive control ポジティブコントロール

図7

A:
 proliferation 増殖
 proliferating cells 増殖している細胞
 negative control ネガティブコントロール
 P-values P値
 B:
 Cell death 細胞死
 dead cells 死んだ細胞
 P-values P値
 C:
 control コントロール

10

図8

counts カウント
 mab モノクローナル抗体
 Rituximab リツキシマブ
 Annexin アネキシン

20

図9

Target 標的
 Detection mAb 検出モノクローナル抗体
 anti-caspase 抗カスパーゼ
 control コントロール

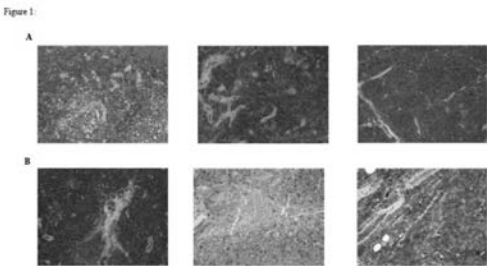
30

図10

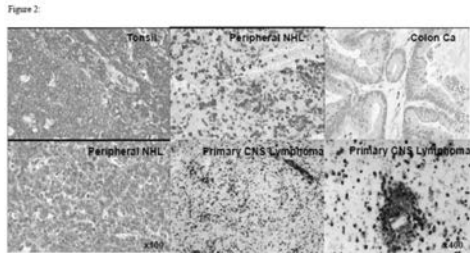
Apoptosis in Non Hodgkin Lymphoma cells after incubation with antibody 抗体とインキュベートした後の非ホジキンリンパ腫細胞におけるアポトーシス
 apoptosis in % アポトーシス (%)
 w/o なし
 Ritux リツキシマブ
 α -TIRC7-Ab α -TIRC7抗体
 ttest t検定
 w/o vs. Anti-TIRC7 mAb なし 対 抗TIRC7モノクローナル抗体
 Anti-TIRC7 vs. Ritux 抗TIRC7 対 リツキシマブ

40

【 図 1 】

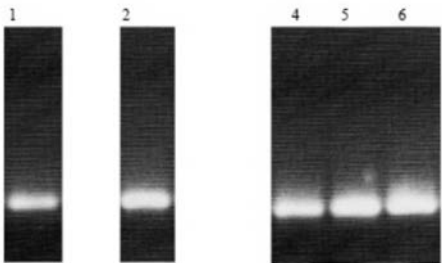


【 図 2 】



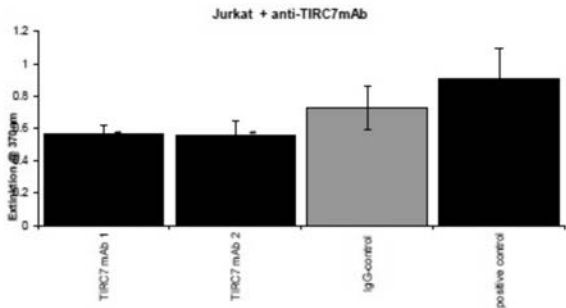
【 図 5 】

Figure 5:

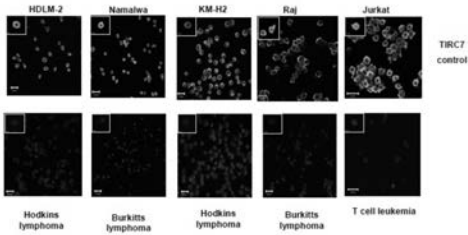


【 図 6 】

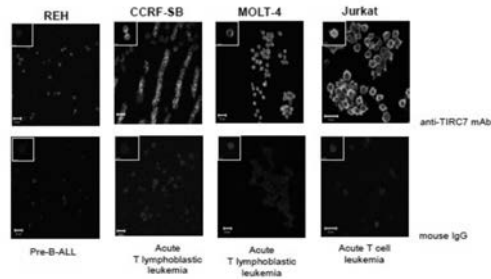
Figure 6:



【 図 3 】

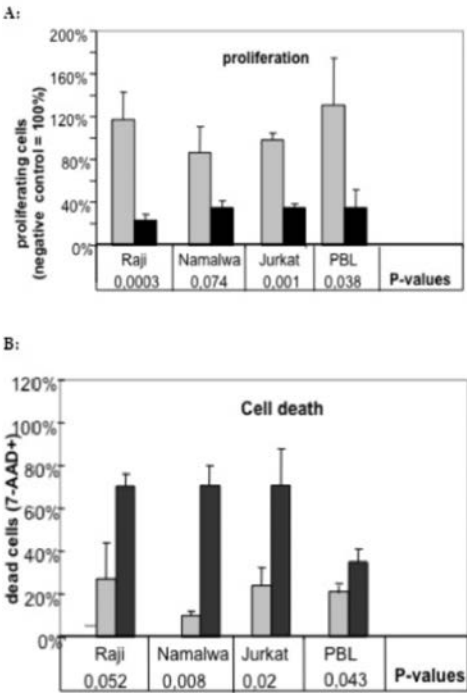


【 図 4 】

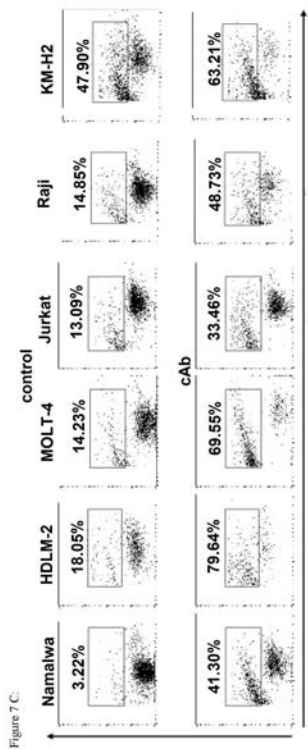


【 図 7 - 1 】

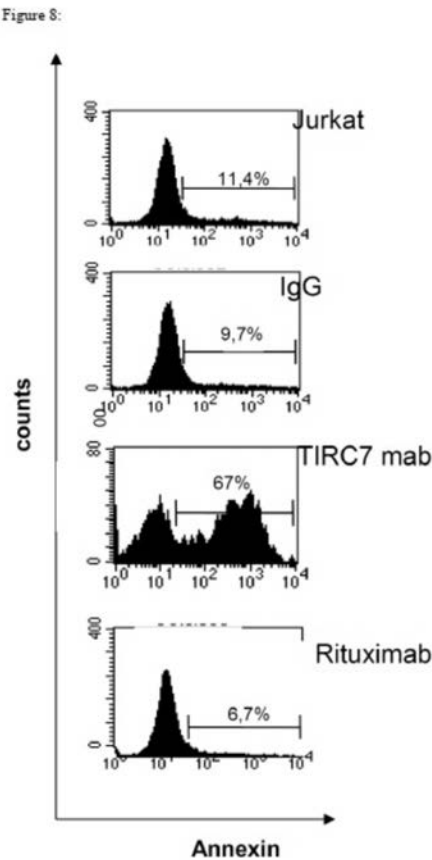
Figure 7:



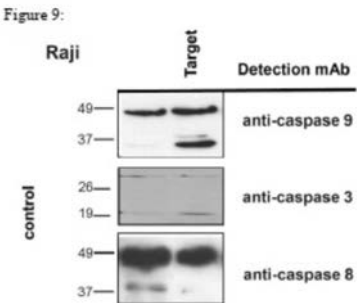
【 図 7 - 2 】



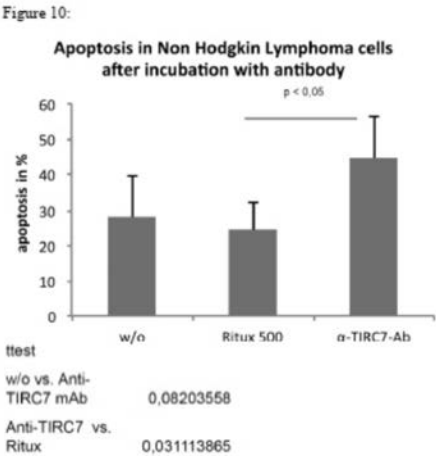
【 図 8 】



【 図 9 】



【 図 1 0 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/070222

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K39/00 G01N33/574
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)
A61K G01N

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, FSTA, 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 03/045420 A2 (UTKU NALAN [DE]; WARNKE PETER CHRISTIAN [GB]) 5 June 2003 (2003-06-05) page 2, line 18 - line 21 page 8, line 5 - line 7 page 13, line 18 - line 23 page 17, line 13 - line 32 page 20, line 6 - line 12 -----	1-25
X	WO 03/093318 A1 (GENPAT77 PHARMACOGENETICS AG [DE]; UTKU NALAN [DE]) 13 November 2003 (2003-11-13) page 2, line 21 - page 3, line 6 page 15, line 11 - line 23 ----- -/--	13-25

☒ 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 September 2017

Date of mailing of the international search report

05/10/2017

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

Lunter, Pim

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/070222

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W0 03/091285 A1 (GENPAT77 PHARMACOGENETICS AG [DE]; UTKU NALAN [DE]) 6 November 2003 (2003-11-06) page 14, line 11 - line 22 -----	13-25
X	MAHADEVAN DARUKA ET AL: "Transcript profiling in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, and diffuse large B-cell lymphoma identifies distinct tumor profile signatures", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 4, no. 12, 1 December 2005 (2005-12-01), pages 1867-1879, XP002421229, ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0146 page 1876, left column -----	13-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/070222

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 03093318	A1	13-11-2003	AU 2003233197 A1 17-11-2003
		CA 2484182 A1 13-11-2003	
		EP 1497332 A1 19-01-2005	
		JP 2006506954 A 02-03-2006	
		US 2007274998 A1 29-11-2007	
		WO 03093318 A1 13-11-2003	

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	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		テーマコード (参考)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)	C 0 7 K	16/18	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	N

(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 QQ02 QQ08 QQ42 QQ52 QR32 QR35 QR55 QR62
 QR72 QR77 QS25 QS34 QS36 QX01
 4C084 AA17 MA17 MA55 MA66 NA14 ZB072 ZB272
 4C085 AA13 AA14 CC23 EE01 GG01 GG02 GG03 GG04 GG05 GG06
 4H045 AA11 AA30 BA10 BA40 CA40 DA75 EA20 EA50 FA74

专利名称(译)	基于tirc7的癌症的诊断和治疗		
公开(公告)号	JP2019532303A	公开(公告)日	2019-11-07
申请号	JP2019529690	申请日	2017-08-09
发明人	ウツク,ナラン		
IPC分类号	G01N33/574 G01N33/53 C12Q1/686 C12Q1/6813 C07K16/46 C07K16/18 A61P35/02 A61P37/02 A61K45/00 A61K39/395		
CPC分类号	A61P35/02 C07K16/28 C07K16/40 C07K2317/24 C07K2317/73 G01N33/57426 G01N2800/52		
FI分类号	G01N33/574.D G01N33/53.D C12Q1/686.Z C12Q1/6813.Z C07K16/46 C07K16/18 A61P35/02 A61P37/02 A61K45/00 A61K39/395.N		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX01 4C084/AA17 4C084/MA17 4C084/MA55 4C084/MA66 4C084/NA14 4C084/ZB072 4C084/ZB272 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/CC23 4C085/EE01 4C085/GG01 4C085/GG02 4C085/GG03 4C085/GG04 4C085/GG05 4C085/GG06 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA40 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA74		
代理人(译)	庄司隆 Shinobe百合子		
优先权	2016183425 2016-08-09 EP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了用于白血病/淋巴瘤患者的组合诊断和治疗方法，包括分析患者白血病/淋巴瘤细胞中的生物标志物T细胞免疫应答cDNA 7 (TIRC7) 和TIRC7。用作表达形式的TIRC7的治疗靶标。特别地，本发明将白血病/淋巴瘤患者分为两组，一组将受益于TIRC7调节疗法，而另一组对此疗法无反应。提供一种方法。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，本发明的公开内容为基于TIRC7的白血病/淋巴瘤患者提供了真正的治疗方法。[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2019-532303 (P2019-532303A) 令和1年11月7日(2019.11.7)	
		(43) 公表日	
(51) Int. Cl.	F I	ターマコード (参考)	
G O 1 N 33/574 (2006.01)	G O 1 N 33/574 D	4 B 0 6 3	
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53 D	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	
C 1 2 Q 1/6813 (2018.01)	C 1 2 Q 1/6813 Z	4 H 0 4 5	
C O 7 K 16/46 (2006.01)	C O 7 K 16/46		
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2019-529690 (P2019-529690)	(71) 出願人	519046694
(86) (22) 出願日	平成29年8月9日 (2017.8.9)	ネコナル エス、ア、エール、エル、ルクセンブルク、エルー2213 ルクセンブルク、1 リュ ドゥ ナッソー	
(85) 翻訳文提出日	平成31年3月19日 (2019.3.19)	(74) 代理人	100088904
(86) 国際出願番号	PCT/EP2017/070222	(74) 代理人	弁理士 庄司 隆
(87) 国際公開番号	W02018/029266	(74) 代理人	弁理士 資延 由利子
(87) 国際公開日	平成30年2月15日 (2018.2.15)	(74) 代理人	100124453
(31) 優先権主張番号	16183425.4	(74) 代理人	弁理士 大杉 卓也
(32) 優先日	平成28年8月9日 (2016.8.9)	(74) 代理人	100163544
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)	(72) 発明者	弁理士 平田 緑 ウツク, ナラン ドイツ, 81679 ミュンヘン, マウアー キルヒャーシュトラッセ 7
		最終頁に続く	
(54) 【発明の名称】 T I R C 7 を基礎とする馬の診断及び治療			

(54) 【発明の名称】 T I R C 7 を基礎とする癌の診断及び治療