

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】令和3年5月6日(2021.5.6)

【公表番号】特表2019-534322(P2019-534322A)  
 【公表日】令和1年11月28日(2019.11.28)  
 【年通号数】公開・登録公報2019-048  
 【出願番号】特願2019-538093(P2019-538093)  
 【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 35/761 (2015.01)  
 A 6 1 K 35/76 (2015.01)  
 A 6 1 K 35/763 (2015.01)  
 A 6 1 K 38/43 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/522 (2006.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 A 6 1 K 38/20 (2006.01)  
 A 6 1 K 38/21 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/39 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
 A 6 1 K 48/00 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/861 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/864 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/869 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/867 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/863 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/63 (2006.01)

## 【 F I 】

A 6 1 K 31/7088  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 37/04  
 A 6 1 K 35/761  
 A 6 1 K 35/76  
 A 6 1 K 35/763  
 A 6 1 K 38/43  
 A 6 1 K 31/522  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 P 43/00 1 2 1  
 A 6 1 K 39/395 D  
 A 6 1 K 39/395 N  
 A 6 1 K 39/395 T  
 A 6 1 K 38/20  
 A 6 1 K 38/21  
 A 6 1 K 39/39  
 A 6 1 K 39/00 A

A 6 1 P	25/28		
A 6 1 K	48/00		
C 1 2 N	15/861		Z
C 1 2 N	15/864	1 0 0	Z
C 1 2 N	15/869		Z
C 1 2 N	15/867		Z
C 1 2 N	15/863		Z
C 1 2 N	15/63		Z

## 【手続補正書】

【提出日】令和3年3月24日(2021.3.24)

## 【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】

オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬を含み、プロドラッグと組み合わせて使用される、腫瘍に対する免疫応答を有する対象において免疫エフェクター細胞のTIM-3媒介性下方制御を阻害するための薬学的組成物であって、  
該オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬及び該プロドラッグによりエフェクターT細胞機能を上方制御するのに有効な遺伝子ベースの細胞傷害性免疫賦活薬(GMIS)療法が形成され、  
該GMIS療法によって該対象における腫瘍量が低減される、  
薬学的組成物。

【請求項2】

プロドラッグを含み、オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬と組み合わせて使用される、腫瘍に対する免疫応答を有する対象において免疫エフェクター細胞のTIM-3媒介性下方制御を阻害するための薬学的組成物であって、  
該オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬及び該プロドラッグによりエフェクターT細胞機能を上方制御するのに有効な遺伝子ベースの細胞傷害性免疫賦活薬(GMIS)療法が形成され、  
該GMIS療法によって該対象における腫瘍量が低減される、  
薬学的組成物。

【請求項3】

前記オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬が、ウイルスベースの免疫賦活薬を含む、請求項1または2に記載の薬学的組成物。

【請求項4】

前記オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬が、遺伝子ベースの免疫賦活薬を含む、請求項1または2に記載の薬学的組成物。

【請求項5】

前記オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬が、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター、ヘルペスウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、レトロウイルスベクター、またはレンチウイルスベクターを含む、請求項3に記載の薬学的組成物。

【請求項6】

前記オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬が、アデノウイルス媒介性単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ(AdV-tk)またはシトシンデアミダーゼ(CD)を含む、請求項5に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 7】

前記AdV-tkがaglatimagene besadenovecを含む、請求項6に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 8】

前記プロドラッグが抗ヘルペス性プロドラッグを含む、請求項6に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 9】

前記抗ヘルペス性プロドラッグが、ガンシクロビル、バラシクロビル、アシクロビル、ファミシクロビル、ペンシクロビル、それらの類似体、またはそれらの組み合わせを含む、請求項8に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 10】

前記プロドラッグおよび前記オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬が、同時にまたは連続的に投与される、請求項1または2に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 11】

前記プロドラッグが、前記オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬の投与後に投与される、請求項10に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 12】

前記プロドラッグが、前記オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬の投与の少なくとも1日後に投与される、請求項11に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 13】

前記プロドラッグが、前記オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬の投与前に投与される、請求項10に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 14】

前記プロドラッグが、経口的、腹腔内、くも膜下腔内、静脈内、硝子体内、病変内、または胸膜内に投与される、請求項1または2に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 15】

前記AdV-tkが腫瘍内に投与される、請求項6に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 16】

前記対象が、TIM-3発現を上方制御する追加療法により処置されたことがあるかまたは処置されている、請求項1または2に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 17】

前記追加療法が、免疫チェックポイント阻害剤療法、サイトカイン媒介性療法、免疫活性化刺激アジュバントによる処置、または腫瘍関連抗原による処置を含む、請求項16に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 18】

前記追加療法が、免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む、請求項17に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 19】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1阻害剤、抗PDL-1阻害剤、抗CTLA-4阻害剤、またはそれらの組み合わせを含む、請求項18に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 20】

前記免疫チェックポイント阻害剤が抗体を含む、請求項19に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 21】

前記免疫チェックポイント阻害剤が抗PD-1抗体である、請求項20に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 22】

前記抗PD-1抗体が、ペムプロリズマブ、ニボルマブ、それらの類似体、またはそれらの混合物である、請求項21に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 23】

前記免疫チェックポイント阻害剤が抗PDL-1抗体を含む、請求項20に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 4】

前記抗PDL-1抗体が、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、それらの類似体、またはそれらの組み合わせである、請求項23に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 5】

前記免疫チェックポイント阻害剤が抗CTLA-4抗体を含む、請求項20に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 6】

前記抗CTLA-4抗体が、イピリムマブ、トレメリムマブ、MDX-010、それらの類似体、またはそれらの組み合わせである、請求項25に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 7】

前記追加療法がサイトカイン媒介性療法を含む、請求項17に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 8】

前記サイトカイン媒介性療法が、治療的有効量のIL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-27、GM-CSF、FLT-3、インターフェロン、またはそれらの組み合わせの投与を含む、請求項27に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 9】

前記追加療法が、免疫アジュバントの投与を含む、請求項17に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 0】

前記免疫アジュバントがToll様受容体アゴニストを含む、請求項29に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 1】

前記免疫アジュバントが、CpGまたはGLAを含む、請求項30に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 2】

前記追加療法が、腫瘍関連抗原の投与を含む、請求項17に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 3】

前記腫瘍関連抗原が、ワクチン中にある、請求項32に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 4】

前記ワクチンが、腫瘍関連抗原をコードする複製微生物ベクターまたは非複製微生物ベクターを含む、請求項33に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 5】

前記ベクターが、ウイルスベクターまたは細菌ベクターである、請求項34に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 6】

前記対象が、がんを患っているか、またはがんになりやすい、請求項1または2に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 7】

前記がんが、悪性胸水、肺がん、中皮腫、結腸がん、前立腺がん、乳がん、皮膚がん、肝臓がん、骨がん、膵臓がん、卵巣がん、精巣がん、膀胱がん、腎臓がん、脳がん、頭部がん、または頸部がんである、請求項36に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 8】

前記がんが脳がんである、請求項36に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 9】

前記対象における免疫応答が増大する、請求項1または2に記載の薬学的組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

別の局面において、本開示は、対象において免疫応答のTIM-3媒介性下方制御を阻害す

る方法であって、エフェクターT細胞機能が上方制御され、かつ免疫応答が上方制御/増大されるように、治療的有効量の遺伝子媒介性細胞傷害性免疫賦活薬(GMIS)で該対象を処置することを含む、前記方法を提供する。

[本発明1001]

腫瘍に対する免疫応答を有する対象において免疫エフェクター細胞のTIM-3媒介性下方制御を阻害する方法であって、

エフェクターT細胞機能を上方制御するのに有効な、治療的有効量の遺伝子ベースの細胞傷害性免疫賦活薬(GMIS)療法を該対象に施す段階を含み、

該対象における腫瘍量が低減される、方法。

[本発明1002]

前記GMIS療法が、オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬およびプロドラッグを投与することを含む、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬が、ウイルスベースの免疫賦活薬を含む、本発明1002の方法。

[本発明1004]

前記オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬が、遺伝子ベースの免疫賦活薬を含む、本発明1002の方法。

[本発明1005]

前記オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬が、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター、ヘルペスウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、レトロウイルスベクター、またはレンチウイルスベクターを含む、本発明1003の方法。

[本発明1006]

前記オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬が、アデノウイルス媒介性単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ(AdV-tk)またはシトシンデアミダーゼ(CD)を含む、本発明1005の方法。

[本発明1007]

前記AdV-tkがaglatimagene besadenovecを含む、本発明1005の方法。

[本発明1008]

前記プロドラッグが抗ヘルペス性プロドラッグを含む、本発明1006の方法。

[本発明1009]

前記抗ヘルペス性プロドラッグが、ガンシクロビル、バラシクロビル、アシクロビル、ファミシクロビル、ペンシクロビル、それらの類似体、またはそれらの組み合わせを含む、本発明1008の方法。

[本発明1010]

前記プロドラッグおよび前記オリゴヌクレオチドベースの免疫賦活薬が、同時にまたは連続的に投与される、本発明1002の方法。

[本発明1011]

前記プロドラッグが、前記オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬の投与後に投与される、本発明1010の方法。

[本発明1012]

前記プロドラッグが、前記オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬の投与の少なくとも1日後に投与される、本発明1011の方法。

[本発明1013]

前記プロドラッグが、前記オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬の投与前に投与される、本発明1010の方法。

[本発明1014]

前記プロドラッグが、経口的、腹腔内、くも膜下腔内、静脈内、硝子体内、病変内、または胸膜内に投与される、本発明1002の方法。

[本発明1015]

前記Adv-tkが腫瘍内に投与される、本発明1006の方法。

[本発明1016]

処置される対象が、TIM-3発現を上方制御する追加療法により処置されたことがあるかまたは処置されている、本発明1001の方法。

[本発明1017]

前記追加療法が、免疫チェックポイント阻害剤療法、サイトカイン媒介性療法、免疫活性化刺激アジュバントによる処置、または腫瘍関連抗原による処置を含む、本発明1016の方法。

[本発明1018]

前記追加療法が、免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む、本発明1017の方法。

[本発明1019]

前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1阻害剤、抗PDL-1阻害剤、抗CTLA-4阻害剤、またはそれらの組み合わせを含む、本発明1018の方法。

[本発明1020]

前記免疫チェックポイント阻害剤が抗体を含む、本発明1016の方法。

[本発明1021]

前記免疫チェックポイント阻害剤が抗PD-1抗体である、本発明1020の方法。

[本発明1022]

前記抗PD-1抗体が、ペムプロリズマブ、ニボルマブ、それらの類似体、またはそれらの混合物である、本発明1021の方法。

[本発明1023]

前記チェックポイント阻害剤が抗PDL-1抗体を含む、本発明1020の方法。

[本発明1024]

前記抗PDL-1抗体が、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、それらの類似体、またはそれらの組み合わせである、本発明1023の方法。

[本発明1025]

前記免疫チェックポイント阻害剤が抗CTLA-4抗体を含む、本発明1020の方法。

[本発明1026]

前記抗CTLA-4抗体が、イピリムマブ、トレメリムマブ、MDX-010、それらの類似体、またはそれらの組み合わせである、本発明1025の方法。

[本発明1027]

前記追加療法がサイトカイン媒介性療法を含む、本発明1017の方法。

[本発明1028]

前記サイトカイン媒介性療法が、治療的有効量のIL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-27、GM-CSF、FLT-3、インターフェロン、またはそれらの組み合わせの投与を含む、本発明1027の方法。

[本発明1029]

前記追加療法が、免疫アジュバントの投与を含む、本発明1017の方法。

[本発明1030]

前記免疫アジュバントがToll様受容体アゴニストを含む、本発明1029の方法。

[本発明1031]

前記免疫アジュバントが、CpGまたはGLAを含む、本発明1030の方法。

[本発明1032]

前記追加療法が、腫瘍関連抗原の投与を含む、本発明1017の方法。

[本発明1033]

前記腫瘍関連抗原が、ワクチン中にある、本発明1032の方法。

[本発明1034]

前記ワクチンが、腫瘍関連抗原をコードする複製微生物ベクターまたは非複製微生物ベクターを含む、本発明1033の方法。

[本発明1035]

前記ベクターが、ウイルスベクターまたは細菌ベクターである、本発明1034の方法。

[本発明1036]

処置される対象が、がんを患っているか、またはがんになりやすい、本発明1001の方法

。

[本発明1037]

前記がんが、悪性胸水、肺がん、中皮腫、結腸がん、前立腺がん、乳がん、皮膚がん、肝臓がん、骨がん、膵臓がん、卵巣がん、精巣がん、膀胱がん、腎臓がん、脳がん、頭部がん、または頸部がんである、本発明1036の方法。

[本発明1038]

前記がんが脳がんである、本発明1036の方法。

[本発明1039]

前記対象における免疫応答が増大する、本発明1001の方法。