(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-541472
(P2024-541472A)
(43)公表日　令和6年11月8日(2024.11.8)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）	
Ａ６１Ｋ　31/343	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/343	４Ｃ０８４	
Ｃ０７Ｄ 307/81	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	307/81	ＣＳＰ	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ　35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	４Ｃ２０６	
Ａ６１Ｋ　45/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	４Ｈ００６	
Ａ６１Ｋ　31/192	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/192		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全64頁）　最終頁に続く

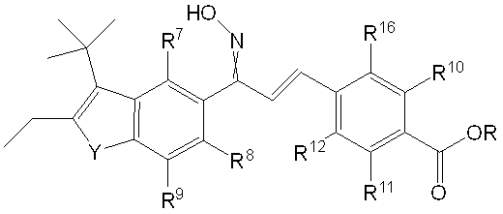
(21)出願番号　特願2024-530570(P2024-530570)
(86)(22)出願日　令和4年11月23日(2022.11.23)
(85)翻訳文提出日　令和6年7月17日(2024.7.17)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/080408
(87)国際公開番号　WO2023/097259
(87)国際公開日　令和5年6月1日(2023.6.1)
(31)優先権主張番号　63/282,547
(32)優先日　令和3年11月23日(2021.11.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　518150220
アイオー セラピューティクス インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 テキサス州 スプリング パインクロフトドライブ９４５０ ユニット９４９７
(74)代理人　100095407
弁理士　木村 満
(74)代理人　100132883
弁理士　森川 泰司
(74)代理人　100148633
弁理士　桜田 圭
(74)代理人　100147924
弁理士　美恵 英樹
(72)発明者　サンダース、マーティン イー
最終頁に続く

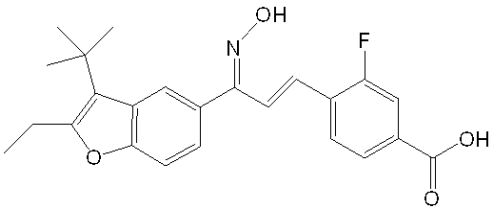
(54)【発明の名称】　がん治療のためにＲＡＲγアゴニストを使用する方法

(57)【要約】
本発明は、がんの治療で用いられる新規のＲＡＲγ選択的アゴニストを開示する。本発明は、ＲＡＲγ受容体を選択的に活性化し、腫瘍浸潤リンパ球を活性化することでがんを治療するための、ヒトを含む哺乳類へのＲＡＲγ選択的アゴニストの投与も開示する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
治療を必要とする患者に有効量の下記の構造を有するＲＡＲγ選択的アゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩を投与することを含む、がんを治療する方法。
【化１】



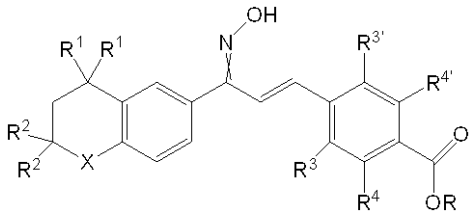
（ＧＡＧ１）
（ただし、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示し、Ｒ^{7}からＲ^{12}は、独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、水素原子、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、ＯＣＦ$_{3}$、またはＣＯＲ^{13}（ただし、Ｒ^{13}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣＦ$_{3}$）であり、Ｙは、酸素、硫黄、またはＮＲ^{14}（ただし、Ｒ^{14}はＣ$_{1-6}$アルキル）であり、Ｒ^{16}はＨまたはＦである。）
【請求項２】
前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは下記の構造を有する、請求項１に記載の方法。
【化２】



（ＧＡ１Ｅ）
【請求項３】
前記がんは、固形腫瘍である、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
前記がんは、乳がんである、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記乳がんは、三種陰性乳がんである、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記乳がんは、Ｈｅｒ２$^{+}$乳がんである、請求項４に記載の方法。
【請求項７】
前記がんは、肺がんである、請求項３に記載の方法。
【請求項８】
前記有効量は、約１から約１００ｍｇ／日である、請求項１から７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
ＣＡＲ－Ｔ細胞の投与をさらに含む、請求項１から８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
免疫チェックポイント阻害剤の投与をさらに含む、請求項１から８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
腫瘍浸潤リンパ球（ｔｕｍｏｒ－ｉｎｆｉｌｔｒａｔｉｎｇ　ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ、ＴＩＬ）をＲＡＲγ選択的アゴニストと接触させることにより前記ＴＩＬを生成するまた

は拡大培養する方法。
【請求項１２】
前記接触は、がんを有する対象に前記ＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含む、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記接触は、前記ＲＡＲγ選択的アゴニストが添加された培地において前記ＴＩＬをインビトロで培養することを含む、請求項１１に記載の方法。
【請求項１４】
腫瘍外植体からＴＩＬを単離することを含む、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記ＲＡＲγ選択的アゴニストが添加された培地において、放射線照射腫瘍細胞の存在下、末梢血単核細胞（ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ ｂｌｏｏｄ ｍｏｎｏｎｕｃｌｅａｒ ｃｅｌｌ、ＰＢＭＣ）をインビトロで培養することを含む、請求項１３に記載の方法。
【請求項１６】
前記ＰＢＭＣおよび前記放射線照射腫瘍細胞は、同じ個体から取得される、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記培地は、ＩＬ－２をさらに添加されている、請求項１３から１６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８】
抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体を前記培養培地に添加することをさらに含む、請求項１３から１７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１９】
治療を必要とする患者に請求項１１から１８のいずれか１項にしたがって生成または拡大培養された前記ＴＩＬを注入することを含む、がんを治療する方法。
【請求項２０】
治療を必要とする患者にＲＡＲγ選択的アゴニストで拡大培養されたＴＩＬを提供することを含む、がんを治療する方法。
【請求項２１】
前記ＲＡＲγ選択的アゴニストが添加された培地においてインビトロで培養されたＴＩＬを投与することを含む、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記提供は、前記患者に前記ＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含む、請求項２０または２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記がんは、固形腫瘍である、請求項２０から２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４】
前記がんは、乳がんである、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記乳がんは、三種陰性乳がんである、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
前記乳がんは、Ｈｅｒ２$^{+}$乳がんである、請求項２４に記載の方法。
【請求項２７】
前記がんは、肺がんである、請求項２４に記載の方法。
【請求項２８】
前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造の化合物またはその医薬的に許容可能な塩である、請求項１１から２７のいずれか１項に記載の方法。

【化３】



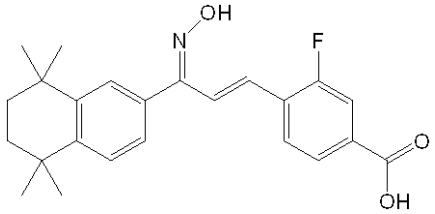
（ＧＡＧ３ｐ）

（ただし、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それぞれ、独立して、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｒ^{3}、Ｒ$^{3'}$、Ｒ^{4}、およびＲ$^{4'}$は、独立して、ＨまたはＦであり、Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＣＨ$_{2}$、Ｃ（Ｒ^{5}）$_{2}$、またはＮＲ^{6}（ただし、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ、独立して、ＨまたはＣ１－６アルキル）であり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示す。）

【請求項２９】

前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造の化合物またはその医薬的に許容可能な塩である、請求項２８に記載の方法。

【化４】

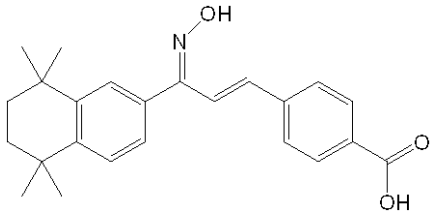


（ＧＡ２Ｅ）

【請求項３０】

前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造の化合物またはその医薬的に許容可能な塩である、請求項２８に記載の方法。

【化５】

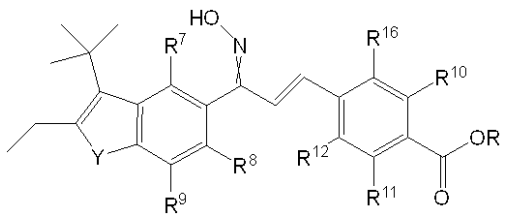


（ＧＡ３Ｅｐ）

【請求項３１】

前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造の化合物またはその医薬的に許容可能な塩である、請求項１９から３０のいずれか１項に記載の方法。

【化６】



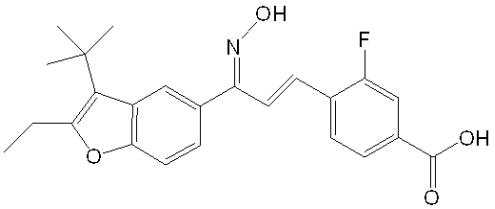
（ＧＡＧ１）

（ただし、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示し、Ｒ^{7}からＲ^{12}は、独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、水素原子、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、ＯＣＦ$_{3}$、またはＣＯＲ^{13}（ただし、Ｒ^{13}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣＦ$_{3}$）であり、Ｙは、酸素、硫黄、またはＮＲ^{14}（ただし、Ｒ^{14}はＣ$_{1-6}$アルキル）であり、Ｒ^{16}はＨまたはＦである。）

【請求項３２】

前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造を有する、請求項３１に記載の方法。

【化７】



（ＧＡ１Ｅ）

【請求項３３】

前記方法は、対象に前記ＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含み、前記投与は、治療期間全体にわたり定期的に行われる、請求項１から１０および１９から３２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３４】

前記方法は、対象に前記ＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含み、前記投与は、治療期間全体にわたり反復周期で行われる、請求項１から１０および１９から３２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３５】

治療の一周期が、１）第１期間にわたり定期的に前記ＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することと、２）第２期間にわたり前記ＲＡＲγ選択的アゴニストの投与を中断することとを含み、前記第２期間後に新しい周期が開始されてもよい、請求項３４に記載の方法。

【請求項３６】

前記第１期間は、１０から１５日である、または、そのうちの任意の整数の日数である、請求項３５に記載の方法。

【請求項３７】

前記第２期間は、２週から１ヶ月である、または、そのうちの任意の整数の日数である、請求項３５または３６に記載の方法。

【請求項３８】

定期は、毎日である、請求項３３から３７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３９】

定期は、毎日２回である、請求項３３から３７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４０】

定期は、一日置きである、請求項３３から３７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４１】

前記治療期間は、最初の投与から、完全奏功が達成されるまでにわたる、請求項３３から４０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４２】

前記治療期間は、最初の投与から、安定状態または退縮の後に前記がんが再び進行するまでにわたる、請求項３３から４０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４３】

Ｔｒｅｇ細胞の阻害剤を投与することをさらに含む、請求項から１から１０および１９から４２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４４】

前記Ｔｒｅｇ細胞の阻害剤は、ＲＡＲαアンタゴニストを含む、請求項４３に記載の方法。

【請求項４５】

前記Ｔｒｅｇ細胞の阻害剤は、Ｔｒｅｇ除去抗体を含む、請求項４３に記載の方法。

【請求項４６】

前記Ｔｒｅｇ除去抗体は、抗ＣＤ２５抗体、抗ＧＩＴＲ抗体、抗ＦｏｘＰ３抗体、抗ＣＣＲ$_4$抗体、または抗葉酸受容体４抗体を含む、請求項４５に記載の方法。

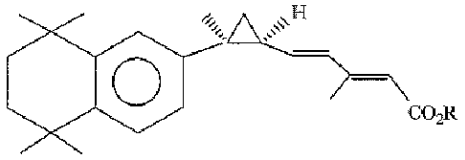
【請求項４７】

抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体の投与をさらに含む、請求項１から８および１９から４６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４８】

下記の構造を有するＲＸＲアゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩を投与することをさらに含む、請求項１から１０および１９から４６のいずれか１項に記載の方法。

【化８】



（ＸＡＧ）

（ただし、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルである。）

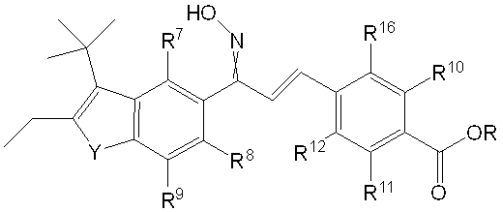
【請求項４９】

前記ＲＸＲアゴニストは、３，７－ジメチル－６（Ｓ），７（Ｓ）－メタノ，７－［１，１，４，４－テトラメチル－１，２，３，４－テトラヒドロナフト－７－イル］２（Ｅ），４（Ｅ）ヘプタジエン酸（ＩＲＸ４２０４）である、請求項４８に記載の方法。

【請求項５０】

キメラ抗原受容体－Ｔ（ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ－Ｔ、ＣＡＲ－Ｔ）細胞を、受けている最中である、受けたことがある、または受ける予定であるがん患者に、有効量の下記の構造を有するＲＡＲγ選択的アゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩を投与することを含む、ＣＡＲ－Ｔがん免疫療法を増強する方法。

【化９】



（ＧＡＧ１）

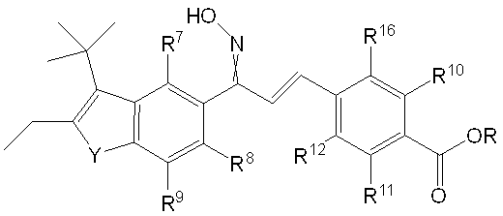
（ただし、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示し、Ｒ^{7}からＲ^{12}は、独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、水素原子、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、ＯＣＦ$_3$、またはＣＯＲ^{13}（ただし、Ｒ^{13}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣＦ$_3$）であり、Ｙは、酸素、硫黄、またはＮＲ^{14}（ただし、Ｒ^{14}はＣ$_{1-6}$アルキル）であり、Ｒ^{16}はＨまたはＦである。）

【請求項５１】

免疫チェックポイント阻害剤を、受けている最中である、受けたことがある、または受ける予定であるがん患者に、有効量の下記の構造を有するＲＡＲγ選択的アゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩を投与することを含む、免疫チェックポイント阻害剤がん免

疫療法を増強する方法。

【化１０】



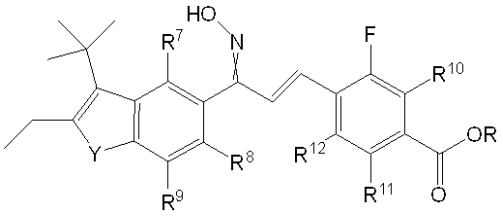
（ＧＡＧ１）

（ただし、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示し、Ｒ^{7}からＲ^{12}は、独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、水素原子、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、ＯＣＦ$_{3}$、またはＣＯＲ^{13}（ただし、Ｒ^{13}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣＦ$_{3}$）であり、Ｙは、酸素、硫黄、またはＮＲ^{14}（ただし、Ｒ^{14}はＣ$_{1-6}$アルキル）であり、Ｒ^{16}はＨまたはＦである。）

【請求項５２】

下記の構造のＲＡＲγ選択的アゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩。

【化１１】



（ＧＡＧ１）

（ただし、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｒ^{7}からＲ^{12}は、独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、水素原子、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、ＯＣＦ$_{3}$、またはＣＯＲ^{13}（ただし、Ｒ^{13}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣＦ$_{3}$）であり、Ｙは、酸素、硫黄、またはＮＲ^{14}（ただし、Ｒ^{14}はＣ$_{1-6}$アルキル）である。）

【請求項５３】

Ｒは、Ｈ、メチル、またはエチルである、請求項５２に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。

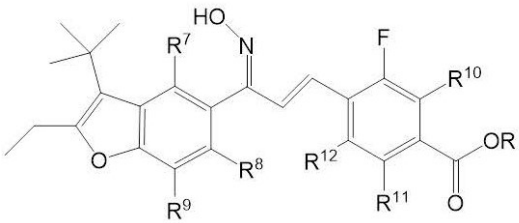
【請求項５４】

Ｙは、Ｏである、請求項５２に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。

【請求項５５】

下記の構造を有する、請求項５４に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。

【化１２】



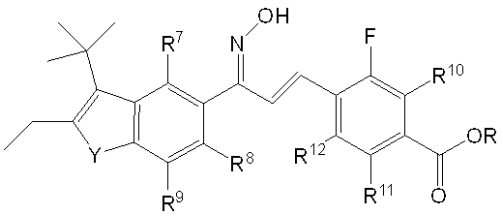
（ＧＡＧ１－１）

【請求項５６】

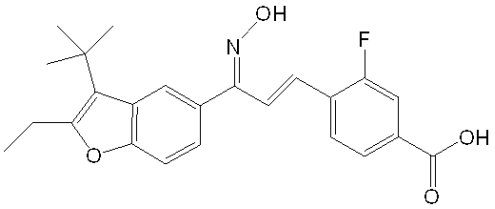
前記＝Ｎ－ＯＨ基は、Ｅ配置である、請求項５２に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。

【請求項５７】

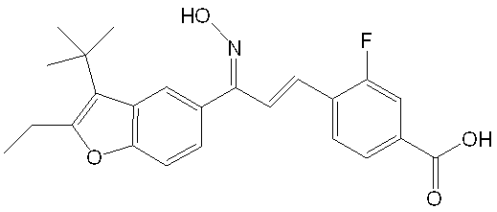
下記の構造を有する、請求項５６に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。
【化１３】



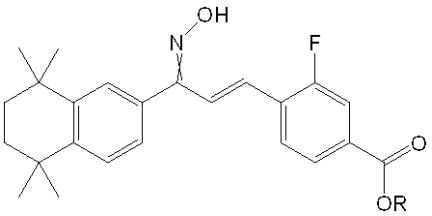
（ＧＡＧ１－２）
【請求項５８】
前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造を有する４－（（１Ｅ，３Ｅ）－３－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－エチル－ベンゾフラン－５－イル）－３－（ヒドロキシイミノ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－フルオロ安息香酸（ＧＡ１Ｅ）である、請求項５２に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。
【化１４】



（ＧＡ１Ｅ）
【請求項５９】
前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造を有する４－（（１Ｅ，３Ｚ）－３－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－エチル＝ベンゾフラン－５－イル）－３－（ヒドロキシイミノ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－フルオロ安息香酸（ＧＡ１Ｚ）である、請求項５２に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。
【化１５】

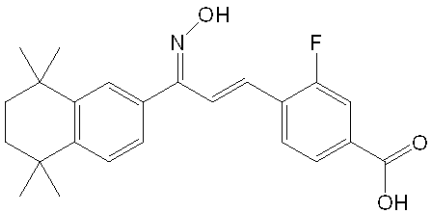


（ＧＡ１Ｚ）
【請求項６０】
下記の構造を有するＲＡＲγ選択的アゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩。
【化１６】

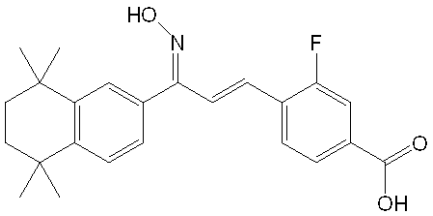


ＧＡＧ２
（ただし、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示す。）
【請求項６１】

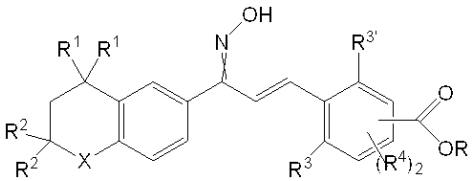
Ｒは、Ｈ、メチル、またはエチルである、請求項６０に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。
【請求項６２】
前記＝Ｎ－ＯＨ基は、Ｅ配置である、請求項６０に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。
【請求項６３】
前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造を有する３－フルオロ－４－（（１Ｅ，３Ｅ）－３－（ヒドロキシイミノ）－３－（５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）プロプ－１－エン－１－イル）安息香酸（ＧＡ２Ｅ）である、請求項６０に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。
【化１７】



（ＧＡ２Ｅ）
【請求項６４】
前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造を有する３－フルオロ－４－（（１Ｅ，３Ｚ）－３－（ヒドロキシイミノ）－３－（５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）プロプ－１－エン－１－イル）安息香酸（ＧＡ２Ｚ）である、請求項６０に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。
【化１８】

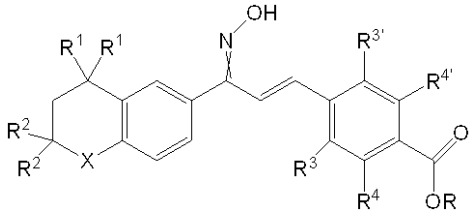


（ＧＡ２Ｚ）
【請求項６５】
下記の構造を有するＲＡＲγ選択的アゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩。
【化１９】

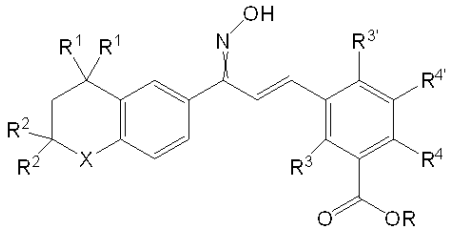


ＧＡＧ３
（ただし、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それぞれ、独立して、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｒ^{3}およびＲ$^{3'}$は、独立して、Ｈまたはハロゲンであり、（Ｒ^{4}）$_{2}$は、Ｒ^{4}およびＲ$^{4'}$を含み、これらは独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、またはＣ$_{1-6}$アルコキシであり、Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＣＨ$_{2}$、Ｃ（Ｒ^{5}）$_{2}$、またはＮＲ^{6}（ただし、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ、独立して、ＨまたはＣ１－６アルキル）であり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示し、ＣＯＯＲ基はメタまたはパラ位置にあり、かつ、２つの前記Ｒ^{4}基が環の残りの位置を占める。）

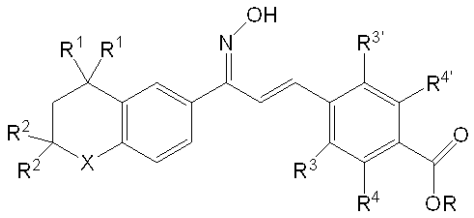
【請求項６６】
下記の構造のいずれかを有する、請求項６５に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。
【化２０】



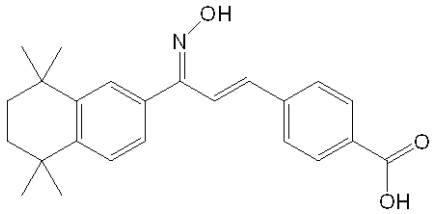
ＧＡＧ３ｐ
【化２１】



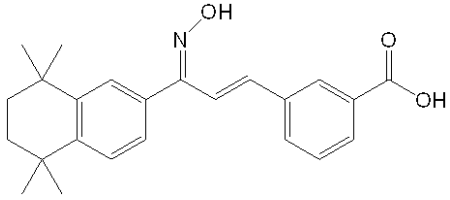
ＧＡＧ３ｍ
【化２２】



（ＧＡＧ３Ｅｐ）
【請求項６７】
下記の構造のいずれかを有する、請求項６５に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。
【化２３】



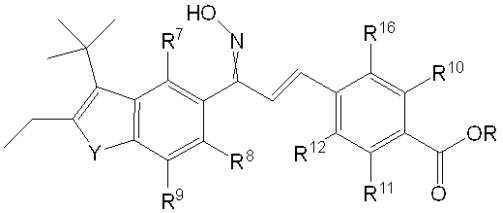
ＧＡ３Ｅｐ
【化２４】



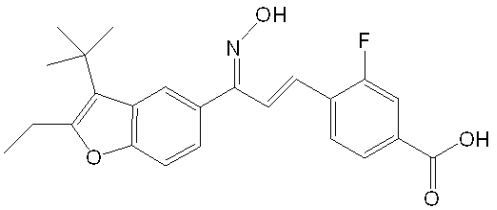
ＧＡ３Ｅｍ
【発明の詳細な説明】
【技術分野】

【０００１】
本開示は、ＲＡＲγアゴニストでがんを治療する方法に関する。
【０００２】
（関連出願の相互参照）
本出願は、２０２２年１１月２３日に出願された米国仮出願第６３／２８２，５４７号に基づき優先権を主張し、その内容全体を参照により本明細書に援用する。
【背景技術】
【０００３】
レチノイドは、核内受容体であるチノイン酸受容体（ＲＡＲ）およびレチノイドＸ受容体（ＲＸＲ）と相互作用する小分子類である。ＲＸＲと相互作用するレチノイドは、レキシノイドと呼ばれ、文脈によっては、レチノイドという用語は、ＲＡＲと相互作用する化合物を示すために用いられる。ＲＡＲおよびＲＸＲは、両方とも、３種のサブタイプ、α、β、およびγを有する。レチノイドは、これらの受容体のアゴニストまたはアンタゴニストのいずれかとして作用し得る。いくつかのレチノイドは、ＲＡＲおよびＲＸＲの両方ならびにサブタイプのそれぞれと相互作用するが、一方で、その他のレチノイドは、特定の受容体のタイプまたはサブタイプと優先的にまたは特異的に相互作用する。レチノイドは、発生および複数種の細胞の分化を制御する。レチノイドは、特定のレチノイドが活性化または阻害する特定の受容体のタイプおよびサブタイプに部分的には依存して、多面的作用を有する。レチノイドは、あり程度の構造多様性を示す。特定のレチノイドがどの受容体のタイプまたはサブタイプと相互作用するか、または、特定のレチノイドがアゴニストまたはアンタゴニストのいずれとして作用するかを、確実に予測することは不可能である。
【０００４】
何の作用が観察されたかもしれないのかについて科学文献においてある程度の食い違いがあることから、レチノイドの特定のサブタイプから予測できる事柄についての更なる不確実性が生じる。白血病細胞株の組織培養研究で、Ｐｅｒｒｉ等（Ｅｘｐ Ｃｅｌｌ Ｒｅｓ．３２７（２）：１８３－１９１，２０１４）は、ＲＡＲαアゴニストおよびＲＡＲγアンタゴニストがそれぞれ細胞増殖を阻害したこと、ＲＡＲγアンタゴニストとＢＣＬ－x_LおよびＭＣＬ－１の二重アンタゴニストとの組み合わせが大きく阻害性であったことを発見した。対照的に、Ｍｅｉｓｔｅｒ等（Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１８（３Ａ）：１７７７－１７８６，１９９８）は、ＲＡＲγアゴニストが神経芽腫細胞株に対して最大の抗増殖性作用を示したことを発見した。両方の研究で、アポトーシスが腫瘍細胞増殖を阻害する主要機序としてみられた。Ｃｈｅｕｎｇ等（Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ．２２９（１）：３４９－５４，１９９６）は、各ＲＡＲサブタイプを神経芽腫細胞株に遺伝子導入することでＲＡＲサブタイプ特異的薬剤の作用を研究し、ＲＡＲβ発現が成長阻害に必要であると結論づけた。Ｒａｆｆｏ等（Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２０（３Ａ）：１５３５－４３，２０００）は、３種全てのサブタイプのアゴニストによる乳がん細胞株に対する幾ばくかのアポトーシス活性を観察したが、最大の作用はＲＡＲαアゴニストからであった。これらのインビトロ実験と比べると、これらの化合物のいずれかがインビボで何の作用を有し得るのか、何処で多面的作用が勢揃いして働くだろうかは、さらに不明確である。
【０００５】
がん治療は常に進歩しており、特異性および洗練性が増している。早期非外科的がん治療は、一般的に、放射線学的または化学的攻撃へより感受性である急速に分裂する細胞を標的とする。時とともに、より特異的で全身毒性がより低い治療が開発されてきた。いくつかの治療は、例えば免疫チェックポイント阻害剤などの、幅広い用途を有するようにみえる。他の治療は、多数のモノクローナル抗体およびキナーセ阻害剤をはじめとする、増殖または分化の制御に関与する特定の抗原または他のバイオマーカーを発現するがんを標的とする。種々のがん治療が発展しているものの、どの候補治療が生産性を追求されどの適応症のためのものであり得るのかを決定することは益々難しくなってきている。

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００６】
本明細書に開示されるのは、腫瘍浸潤リンパ球（ｔｕｍｏｒ－ｉｎｆｉｌｔｒａｔｉｎｇ　ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ、ＴＩＬ）をインビトロで拡大培養する方法、および、治療を必要とする対象に有効量のＲＡＲγ選択的アゴニストおよび／または拡大培養されたＴＩＬを投与することを含むがんを治療する関連方法である。
【０００７】
一態様は、治療を必要とする患者に有効量の下記の構造を有するＲＡＲγ選択的アゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩を投与することを含む、がんを治療する方法である。
【化１】



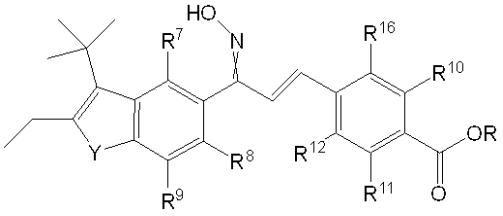
（ＧＡＧ１）
ここで、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示す。しかし、いくつかの実施形態では、＝Ｎ－ＯＨ基のＥ配置が好ましい。Ｒ^{7}からＲ^{12}は、独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、水素原子、アルコキシ基、ハロゲン原子（例えば、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒ）、ニトロ基、ヒドロキシ基、ＯＣＦ$_{3}$、またはＣＯＲ^{13}（ただし、Ｒ^{13}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣＦ$_{3}$）である。Ｙは、酸素、硫黄、またはＮＲ^{14}（ただし、Ｒ^{14}はＣ$_{1-6}$アルキル）であり、Ｒ^{16}はＨまたはＦである。
【０００８】
いくつかの実施形態では、前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは下記の構造を有する。
【化２】



（ＧＡ１Ｅ）
【０００９】
一態様は、多数のＴＩＬをＲＡＲγ選択的アゴニストと接触させることにより、当該ＴＩＬを生成し、分化させ、または、拡大培養する方法である。いくつかの実施形態では、接触は、ＲＡＲγ選択的アゴニストが添加された培地においてＴＩＬをインビトロで培養することを含む。いくつかの実施形態では、接触は、腫瘍を有する対象にＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含む。
【００１０】
上記の態様について、いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、臨床的に意義のある濃度でＲＡＲαについてアゴニスト活性を有しないまたは無視できるアゴニスト活性を有する点で選択的である。いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、臨床的に意義のある濃度でＲＡＲαおよびＲＡＲβの両方についてアゴニスト活性を有しないまたは無視できるアゴニスト活性を有する点で選択的である。
【００１１】

いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造の化合物またはその医薬的に許容可能な塩である。

【化３】



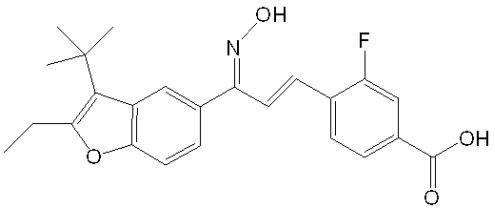
（ＧＡＧ１）

ここで、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示す。しかし、いくつかの実施形態では、＝Ｎ－ＯＨ基のＥ配置が好ましい。Ｒ^{7}からＲ^{12}は、独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、水素原子、アルコキシ基、ハロゲン原子（例えば、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒ）、ニトロ基、ヒドロキシ基、ＯＣＦ$_{3}$、またはＣＯＲ^{13}（ただし、Ｒ^{13}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣＦ$_{3}$）である。Ｙは、酸素、硫黄、またはＮＲ^{14}（ただし、Ｒ^{14}はＣ$_{1-6}$アルキル）であり、Ｒ^{16}はＨまたはＦである。

【００１２】

いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造を有する４－（（１Ｅ，３Ｅ）－３－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－エチル－ベンゾフラン－５－イル）－３－（ヒドロキシイミノ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－フルオロ安息香酸（ＧＡ１Ｅ）またはその医薬的に許容可能な塩である。

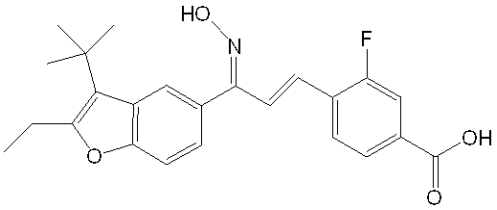
【化４】



（ＧＡ１Ｅ）

いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造を有する４－（（１Ｅ，３Ｚ）－３－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－エチル－ベンゾフラン－５－イル）－３－（ヒドロキシイミノ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－フルオロ安息香酸（ＧＡ１Ｚ）またはその医薬的に許容可能な塩である。

【化５】

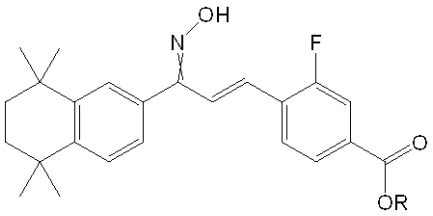


（ＧＡ１Ｚ）

【００１３】

いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造の化合物またはその医薬的に許容可能な塩である。

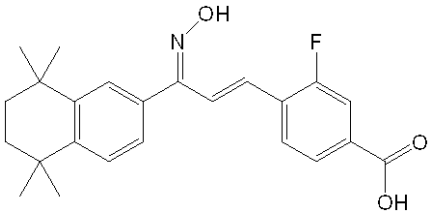
【化６】



（ＧＡＧ２）

ここで、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示す。しかし、いくつかの実施形態では、＝Ｎ－ＯＨ基のＥ配置が好ましい。いくつかの実施形態では、ＲＡＲγアゴニストは、下記の構造を有する３－フルオロ－４－（（１Ｅ，３Ｅ）－３－（ヒドロキシイミノ）－３－（５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）プロプ－１－エン－１－イル）安息香酸（ＧＡ２Ｅ）またはその医薬的に許容可能な塩である。

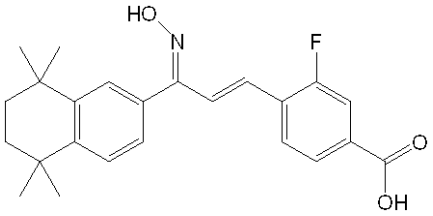
【化７】



（ＧＡ２Ｅ）

いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造を有する３－フルオロ－４－（（１Ｅ，３Ｚ）－３－（ヒドロキシイミノ）－３－（５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）プロプ－１－エン－１－イル）安息香酸（ＧＡ２Ｚ）またはその医薬的に許容可能な塩である。

【化８】

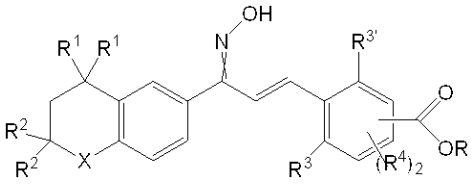


（ＧＡ２Ｚ）

【００１４】

いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造の化合物またはその医薬的に許容可能な塩である。

【化９】



（ＧＡＧ３）

ここで、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それぞれ、独立して、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｒ^{3}およびＲ$^{3'}$は、独立して、Ｈまたはハロゲ

ン（例えば、Ｃｌ、Ｆ、またはＢｒ）であり、（Ｒ^{4}）$_{2}$は、Ｒ^{4}およびＲ$^{4'}$を含み、これらは独立して、Ｈ、ハロゲン（例えば、Ｃｌ、Ｆ、またはＢｒ）、Ｃ$_{1-6}$アルキル、またはＣ$_{1-6}$アルコキシであり、Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＣＨ$_{2}$、Ｃ（Ｒ^{5}）$_{2}$、またはＮＲ^{6}（ただし、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ、独立して、ＨまたはＣ１－６アルキル）であり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示し、ＣＯＯＲ基はメタまたはパラ位置にあり、かつ、２つのＲ^{4}基が環の残りの位置を占める。いくつかの実施形態では、パラ位置のＣＯＯＲ基が好ましい。いくつかの実施形態では、＝Ｎ－ＯＨ基のＥ配置が好ましい。いくつかの実施形態では、両方のＲ^{1}は、ＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、両方のＲ^{2}は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｃ（Ｒ^{5}）$_{2}$である。いくつかの実施形態では、両方のＲ^{5}は、ＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、一方のＲ^{3}は、Ｈであり、他方のＲ^{3}は、Ｆである。いくつかの実施形態では、両方のＲ^{4}はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}およびＲ^{4}の全ては、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルまたはエチルである。いくつかの実施形態では、ＣＯＯＲ基はパラ位置である。いくつかの実施形態では、ＣＯＯＲ基はメタ位置である。いくつかの実施形態では、＝Ｎ－ＯＨ基はＥ配置である。いくつかの実施形態では、＝Ｎ－ＯＨ基はＺ配置である。特定の実施形態では、Ｒは、Ｈであり、カルボン酸基は、パラ位置にあり、両方のＲ^{1}は、ＣＨ$_{3}$であり、両方のＲ^{2}は、Ｈであり、Ｘは、Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$であり、Ｒ^{3}およびＲ^{4}の全ては、Ｈであり、＝Ｎ－ＯＨ基はＥ配置である（ＧＡ３Ｅｐ）。いくつかの実施形態は、具体的には、１つ以上の特定の置換基を可変位置の１つ以上に含む。いくつかの実施形態は、具体的には、１つ以上の特定の置換基を可変位置の１つ以上に含まない。

【００１５】

いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、ＣＤ４３７、ＣＤ２３２５、ＣＤ６６６、トリファロテン、またはＢＭＳ９６１である。

【００１６】

一態様は、ＲＡＲγアゴニストで拡大培養されたＴＩＬでがんを治療する方法である。いくつかの実施形態では、ＲＡＲγアゴニストは、治療予定のがんを有する対象に投与される。

【００１７】

代替的な実施形態では、Ｔリンパ球が、インビトロ培養物において当該培養物をＲＡＲγアゴニストに暴露することにより拡大培養され、養子Ｔ細胞療法として、ＲＡＲγアゴニストで拡大培養されたＴリンパ球は、治療予定のがんを有する対象に投与される。すなわち、培地はＲＡＲγアゴニストを添加される。培地中のＲＡＲγアゴニストの濃度は、１ｐＭから１ｍＭの範囲であり得る。いくつかの実施形態では、培地中のＲＡＲγアゴニストの濃度は、０．５ｎＭである。いくつかの実施形態では、Ｔリンパ球は、対象由来の腫瘍外植体から単離されたＴＩＬである。いくつかの実施形態では、Ｔリンパ球は、末梢血単核細胞（ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ ｂｌｏｏｄ ｍｏｎｏｎｕｃｌｅａｒ ｃｅｌｌ、ＰＢＭＣ）である。いくつかの実施形態では、Ｔリンパ球培養物は、致死量放射線照射腫瘍細胞を含む。いくつかの実施形態では、致死量の放射線を照射される腫瘍細胞は、治療予定の対象から取得される。いくつかの実施形態では、培地は、インターロイキン２（ＩＬ－２）を添加される。いくつかの実施形態では、拡大培養されたＴリンパ球は、対象に、注入により、例えば、静脈内または腫瘍内注入により、投与される。

【００１８】

いくつかの実施形態では、対象は、哺乳類である。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、ＲＡＲγアゴニストは、ＧＡ１Ｅである。いくつかの実施形態では、ＲＡＲγアゴニストは、ＧＡ２Ｅである。

【００１９】

上記の態様について、いくつかの実施形態では、がんは、乳がんである。いくつかの実施形態では、乳がんは、三種陰性乳がんである。いくつかの実施形態では、がんは、Ｈｅｒ２$^{+}$乳がんである。いくつかの実施形態では、がんは、肺がん、例えば、非小細胞肺が

んである。いくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、がんは、血液がんである。いくつかの実施形態では、がんは、癌腫、肉腫、黒色腫、膠芽腫、白血病、リンパ腫、骨髄腫、または形質細胞がんである。

【００２０】

いくつかの実施形態では、ＲＡＲγアゴニストの有効量は、約０．０１から約３００ｍｇ／ｍ^2／日であるが、この例示的な範囲より下または上の投与量も本開示の範囲内である。一日用量は、約０．５から約１００ｍｇ／ｍ^2／日、約１から約９０ｍｇ／ｍ^2／日、約５から約８０ｍｇ／ｍ^2／日であってもよいし、または、少なくとも、約０．０２、０．０３、０．０５、０．０７、０．１、０．２、０．３、０．５、０．７、１、２、３、５、７、１０、１５、２０、２５、３０、５０、７０、または１００ｍｇ／ｍ^2／日であってもよいし、または、多くとも、約０．１、０．２、０．３、０．５、０．７、１、２、３、５、７、１０、１５、２０、２５、３０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２５、１５０、１７５、２００、２２５、２５０、２７５、または３００ｍｇ／ｍ^2／日であってもよいし、または、前述の値のいずれか２つにより画定された範囲であってもよい。いくつかの実施形態では、ヒトについての有効量は、約０．００６から約２００ｍｇ／日または約１から約１００ｍｇ／日である。

【００２１】

いくつかの実施形態では、ＲＡＲγアゴニストの有効量は、約０．２７μｇ／ｋｇ／日から約８ｍｇ／ｋｇ／日であるが、この例示的な範囲より下または上の投与量も本開示の範囲内である。一日用量は、約０．０１３から約２．７ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０２５から約２．５ｍｇ／ｋｇ／日、約０．１３０から約２２ｍｇ／ｋｇ／日であってもよいし、または、少なくとも、約０．０００５、０．０００８、０．００１、０．００１３、０．００２０、０．００２５、０．００５、０．０００８、０．００１０、０．００１３、０．００２０、０．００２７、０．００５、０．００８、０．０１０、０．０１３、０．０２０、０．０２７、０．０５、０．０８、０．１、０．１３、０．２、０．５、０．８、１．０、１．３、１．８、２．０、または２．７ｍｇ／ｋｇ／日であってもよいし、または、多くとも、約０．００２７、０．００５、０．００８、０．０１０、０．０１３、０．０２０、０．０２７、０．０５、０．０８、０．１、０．１３、０．２、０．５、０．８、１．０、１．３、１．８、２．０、または２．７、３．３、４．０、４．７、５．４、６．１、６．８、７．４、または８．０ｍｇ／ｋｇ／日であってもよいし、または、前述の値のいずれか２つにより画定された範囲であってもよい。

【００２２】

対象にＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含む任意の態様について、いくつかの実施形態では、投与は、治療期間全体にわたり定期的に行われる。すなわち、ＲＡＲγアゴニストは、治療期間内に規則的に存在する時間点で投与される。いくつかの実施形態では、定期は、毎日２回、毎日１回、一日置き、二日置き、または毎週２回である。いくつかの実施形態では、投与は、治療期間全体にわたり反復周期で行われる。いくつかの実施形態では、一周期が、１）第１期間にわたり定期的にＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することと、２）第２期間にわたりＲＡＲγ選択的アゴニストの投与を中断することとを含み、第２期間後に新しい周期が開始されてもよい。いくつかの実施形態では、第１期間（その最中にＲＡＲγアゴニストが投与される）は、１０から１５日、または、そのうちの任意の整数の日数である。いくつかの実施形態では、第２期間（その最中にＲＡＲγアゴニストの投与が中断される）は、２週から１ヶ月である、または、そのうちの任意の整数の日数である。様々な実施形態では、治療期間は、ＲＡＲγアゴニストの最初の投与から、完全奏功が達成されるまで、安定状態が得られるまで、または、安定状態または退縮の後に疾患の進行が再び生じるまでにわたる。

【００２３】

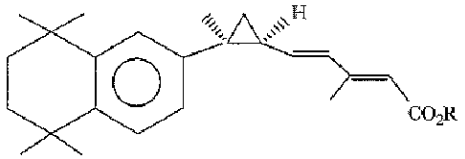
対象にＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含む任意の態様について、いくつかの実施形態は、制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の阻害剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、Ｔｒｅｇの阻害剤は、Ｔｒｅｇ除去抗体である。様々な実施形態では

、Ｔｒｅｇ除去抗体は、抗ＣＤ２５抗体、抗糖質コルチコイド誘導性腫瘍壊死因子関連タンパク質（ＧＩＴＲ）抗体、抗ＦｏｘＰ３抗体、抗CCR_4抗体、または抗葉酸受容体４抗体である。いくつかの実施形態では、Ｔｒｅｇの阻害剤は、ＲＡＲαアンタゴニストを含む。

【００２４】

対象にＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含む任意の態様について、いくつかの実施形態は、下記の構造を有するＲＸＲアゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩を投与することをさらに含む。

【化１０】



（ＸＡＧ）

ここで、Ｒは、ＨまたはC_{1-6}アルキルである。いくつかの実施形態では、ＲＸＲアゴニストは、３，７－ジメチル－６（Ｓ），７（Ｓ）－メタノ，７－［１，１，４，４－テトラメチル－１，２，３，４－テトラヒドロナフト－７－イル］２（Ｅ），４（Ｅ）ヘプタジエン酸（ＩＲＸ４２０４）である。

【００２５】

対象にＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含む任意の態様について、いくつかの実施形態は、ＣＡＲ－Ｔ細胞を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、上で定義のＧＡＧ１の構造を有する化合物である。

【００２６】

対象にＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含む任意の態様について、いくつかの実施形態は、抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体を投与することをさらに含む。

【００２７】

ＴＩＬをＲＡＲγ選択的アゴニストに接触させることによりＴＩＬを生成または拡大培養することを含む任意の態様について、いくつかの実施形態は、抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体を、必要に応じて、培地に添加または投与することをさらに含む。

【００２８】

一態様は、キメラ抗原受容体－Ｔ（ｃｈｉｍｅｒｉｃ　ａｎｔｉｇｅｎ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ－Ｔ、ＣＡＲ－Ｔ）細胞を、受けている最中である、受けたことがある、または受ける予定であるがん患者に、有効量のＧＡＧ１の構造を有するＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含む、ＣＡＲ－Ｔがん免疫療法を増強する方法である。

【００２９】

一態様は、上で定義のＧＡＧ１の構造を有する化合物である。一実施形態は、４－（（１Ｅ，３Ｅ）－３－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－エチル－ベンゾフラン－５－イル）－３－（ヒドロキシイミノ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－フルオロ安息香酸（ＧＡ１Ｅ）である。いくつかの実施形態は、ＧＡ１Ｅの医薬的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、ＧＡ１ＥのC_{1-6}エステルである。いくつかの実施形態は、ＧＡ１Ｅまたはその塩もしくはエステルを含む医薬組成物である。

【００３０】

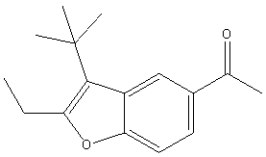
一態様は、図１の合成スキームに従ったＧＡＧ１の一般的合成の方法である。完全合成は、化合物１から始まり、中間生成物である化合物２から５を経て進み、ＧＡＧ１の化学種であるＧＡ１ＥおよびＧＡ１Ｚの異性体が作られる。いくつかの実施形態は、化合物３をｎ－ＢｕＬｉおよびＮ－メトキシル－Ｎ－メチルアセトアミドと反応させることにより中間化合物４を製造することを含む、ＧＡＧ１化学種を合成する方法である。いくつかの実施形態は、化合物４を３－フルオロ－４－ホルミル安息香酸メチルと反応させることに

より中間化合物５を製造することを含む、ＧＡＧ１化学種を合成する方法。いくつかの実施形態は、有機または無機の塩基の存在下で化合物５を塩酸ヒドロキシルアミンと反応させることによりＧＡＧ１化学種を合成する方法である。いくつかの実施形態では、塩基はピリジンである。

【００３１】

一態様は、下記の構造を有する中間化合物４である。

【化１１】

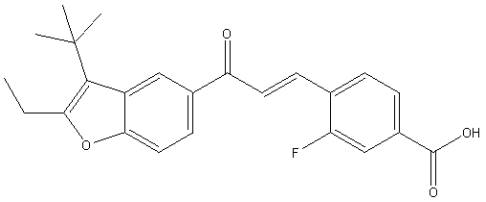


さらなる態様は、化合物３をｎ－ＢｕＬｉおよびＮ－メトキシル－Ｎ－メチルアセトアミドと反応させることにより化合物４を合成する方法である。

【００３２】

一態様は、下記の構造を有する中間化合物５である。

【化１２】



更なる態様は、ＮａＯＨなどの塩基の存在下で化合物４を３－フルオロ－４－ホルミル安息香酸メチルと反応させることにより化合物５を合成する方法である。

【図面の簡単な説明】

【００３３】

【図１】図１は、ＧＡＧ１化学種であるＧＡ１ＥおよびＧＡ１Ｚの合成のためのスキームを示す。

【図２】図２は、ＧＡＧ１化学種であるＧＡＧ１－１およびＧＡＧ１－２の合成のためのスキームを示す。

【図３】図３Ａ－Ｂは、ＧＡ１Ｅ（図３Ａ）およびＧＡ２Ｅ（図３Ｂ）のＲＡＲαおよびＲＡＲγ転写活性化アッセイ結果を示す。

【図４】図４Ａ－Ｂは、ビークル対照に対してのＲＡＲγ選択的アゴニストであるタザロテン酸およびＧＡ２Ｅでの同系免疫適格性マウスモデルにおける三種陰性乳がんの治療の結果を示す。図４Ａは、本研究の３群のそれぞれにおける実験過程にわたる腫瘍体積、ひいては、腫瘍成長の阻害を示す。図４Ｂは、本研究の３群のそれぞれにおける実験過程にわたる体重を示す。

【図５】図５Ａ－Ｂは、ＧＡ２Ｅ、タザロテン酸、およびビークル対照の各投与について実施例３に記載の研究の終了時点に切り取った腫瘍のフローサイトメトリー分析の結果を示す。結果は、百分率（上部パネル）および細胞／腫瘍の絶対数（下部パネル）の両方で示した。図５Ａは、腫瘍内の生細胞の数と全細胞におけるそれらの百分率（Ｌｉｖｅ）、ＣＤ４５染色に基づく白血球の数と生細胞におけるそれらの百分率（ＣＤ４５）、ＣＤ３染色に基づくＴ細胞の全体数と白血球におけるそれらの百分率（Ｔｏｔ　Ｔ）、ＣＤ４染色に基づくＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞と全Ｔ細胞におけるそれらの百分率（ＣＤ４Ｔ）を示す。図５Ｂは、ＣＤ４および細胞内ＩＦＮγの染色に基づくメモリーＴヘルパー細胞の数と全ＣＤ４$^{+}$細胞におけるそれらの百分率（ＴＨ　ＩＦＮγ）、ＣＤ４および細胞内ＩＬ－１７の染色に基づくＴｈ１７の数と全ＣＤ４$^{+}$細胞におけるそれらの百分率（ＴＨ　ＩＬ１７）、ＣＤ４、ＣＤ２５、およびＦＯＸＰ３の染色に基づく制御性Ｔ細胞の数と全ＣＤ４$^{+}$細胞におけるそれらの百分率（Ｔｒｅｇ）、ＣＤ８染色に基づくＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞と全Ｔ細胞

におけるそれらの百分率（ＣＤ８Ｔ）、および、ＣＤ８および細胞内ＩＦＮγの染色に基づく細胞障害性メモリーＴ細胞およびＣＤ８$^+$細胞におけるそれらの百分率（ＴＣ　ＩＦＮγ）を示す。

【図６】図６Ａ－Ｂは、１０ｍｇ／ｋｇ（正方形）、２５ｍｇ／ｋｇ（正三角形）、または５０ｍｇ／ｋｇ（バツ字形）でＧＡ２Ｅを投与したマウス、および、対照マウス（菱形）に、ＥＭＴ６三種陰性乳がん細胞を移植したＢａｌｂ／ｃマウスにおける、投与初日（０日）から研究の終了時点までの体重変化を、質量（図６Ａ）または百分率変化（図６Ｂ）として示す。

【図７】図７は、１０ｍｇ／ｋｇ（正方形）、２５ｍｇ／ｋｇ（正三角形）、または５０ｍｇ／ｋｇ（バツ字形）でＧＡ２Ｅを投与したマウス、および、対照マウス（菱形）に、ＥＭＴ６三種陰性乳がん細胞を移植したＢａｌｂ／ｃマウスにおける、投与初日（０日）から研究の終了時点までの腫瘍成長を、ｍｍ^{3}単位で示す。

【図８】図８Ａ－Ｃは、ビークル対照またはＲＡＲγ選択的アゴニスト（図８ＡではＧＡ２Ｅ、図８ＢではＧＡ３Ｅｐ、図８Ｃではタザロテン酸）で処理したリコール抗原刺激ＰＢＭＣによるＩＦＮγの産生量（ｐｇ／ｍｌ）を示す。

【図９】図９Ａ－Ｃは、ビークル対照またはＲＡＲγ選択的アゴニスト（図９ＡではＧＡ２Ｅ、図９ＢではＧＡ３Ｅｐ、図９Ｃではタザロテン酸）で処理したリコール抗原刺激ＣＤ８$^+$ＰＢＭＣのＰＢＭＣ増殖を示す。

【図１０】図１０Ａ－Ｂは、対照マウス（菱形）およびＧＡ２Ｅ投与マウス（四角形）に、Ｈｅｒ２$^+$乳がん細胞株（ＪＩＭＴ－１）およびヒトＰＢＭＣを移植したＮＳＧ－Ｂ２Ｍマウスにおける、投与初日（０日）から研究の終了時点までの体重変化を、質量（図１０Ａ）または百分率変化（図１０Ｂ）として示す。

【図１１】図１１は、対照マウス（菱形）およびＧＡ２Ｅ投与マウス（四角形）に、Ｈｅｒ２$^+$乳がん細胞株（ＪＩＭＴ－１）およびヒトＰＢＭＣを移植したＮＳＧ－Ｂ２Ｍマウスにおける、投与初日（０日）から研究の終了時点までの腫瘍成長を、ｍｍ^{3}単位で示す。

【図１２】図１２Ａ－Ｅは、研究の２６日目（終了時点）の対照マウス（菱形）およびＧＡ２Ｅ投与マウス（四角形）に、Ｈｅｒ２$^+$乳がん細胞株（ＪＩＭＴ－１）およびヒトＰＢＭＣを移植したＮＳＧ－Ｂ２Ｍマウス由来のＣＤ８$^+$ＴＩＬのフローサイトメトリーによるＴ細胞のサブセット分析を示す。サブセットは、全ＣＤ８$^+$Ｔ細胞（図１２Ａ、ＴＣ）、ナイーブＣＤ８$^+$Ｔ細胞（図１２Ｂ、ＣＤ８　Ｎａｉｖｅ）、セントラルメモリーＣＤ８$^+$Ｔ細胞（図１２Ｃ、ＣＤ８　ＴＣＭ）、エフェクターメモリーＣＤ８$^+$Ｔ細胞（図１２Ｄ、ＣＤ８　ＴＥＭ）、および、最終分化エフェクターＣＤ８$^+$Ｔ細胞（図１２Ｅ、ＣＤ８ＴＥＦＦ）であった。投与群と対照群との間の有意差について、＊はＰ＜０．０５、＊＊＊はＰ＜０．００１、アスタリスクなしはＰ＞０．０５を示す。

【図１３】図１３Ａ－Ｃは、研究の２６日目（終了時点）の対照マウス（菱形）およびＧＡ２Ｅ投与マウス（四角形）に、Ｈｅｒ２$^+$乳がん細胞株（ＪＩＭＴ－１）およびヒトＰＢＭＣを移植したＮＳＧ－Ｂ２Ｍマウス由来のＣＤ８$^+$ＴＩＬのフローサイトメトリーによるバイオマーカー分析を示す。サブセットは、ＰＤ－１$^+$ＣＤ８$^+$Ｔ細胞（図１３Ａ、ＴＣ　ＰＤ１）、ＣＤ１８β$^+$ＣＤ８$^+$Ｔ細胞（図１３Ｂ、ＴＣ　ＣＤ１８）、およびＣＤ５４$^+$ＣＤ８$^+$Ｔ細胞（図１３Ｃ、ＴＣ　ＣＤ５４）であった。投与群と対照群との間の有意差について、＊＊はＰ＜０．００５、＊＊＊はＰ＜０．００１、＊＊＊＊はＰ＜０．０００１を示す。

【図１４】図１４Ａ－Ｅは、研究の２６日目（終了時点）の対照マウス（菱形）およびＧＡ２Ｅ投与マウス（四角形）に、Ｈｅｒ２$^+$乳がん細胞株（ＪＩＭＴ－１）およびヒトＰＢＭＣを移植したＮＳＧ－Ｂ２Ｍマウス由来のＣＤ４$^+$ＴＩＬのフローサイトメトリーによるＴ細胞のサブセット分析を示す。サブセットは、全ＣＤ４$^+$Ｔ細胞（図１４Ａ、ＴＨ）、ナイーブＣＤ４$^+$Ｔ細胞（図１４Ｂ、ＣＤ４　Ｎａｉｖｅ）、セントラルメモリーＣＤ４$^+$Ｔ細胞（図１４Ｃ、ＣＤ４　ＴＣＭ）、エフェクターメモリーＣＤ４$^+$Ｔ細胞（図１４Ｄ、ＣＤ４　ＴＥＭ）、および、最終分化エフェクターＣＤ４$^+$Ｔ細胞（図１４Ｅ、

ＣＤ４ＴＥＦＦ）であった。投与群と対照群との間の有意差について、＊はＰ＜０．０５、＊＊＊はＰ＜０．００１、アスタリスクなしはＰ＞０．０５を示す。

【図１５】図１５Ａ－Ｄは、研究の２６日目（終了時点）の対照マウス（菱形）およびＧＡ２Ｅ投与マウス（四角形）に、Ｈｅｒ２$^{+}$乳がん細胞株（ＪＩＭＴ－１）およびヒトＰＢＭＣを移植したＮＳＧ－Ｂ２Ｍマウス由来のＣＤ４$^{+}$ＴＩＬのフローサイトメトリーによるバイオマーカー分析を示す。サブセットは、ＰＤ－１$^{+}$ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞（図１５Ａ、ＴＨ　ＰＤ１）、ＣＤ１８β^{+}ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞（図１５Ｂ、ＴＨ　ＣＤ１８）、ＣＤ５４$^{+}$ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞（図１５Ｃ、ＴＨ　ＣＤ５４）、およびＦｏｘ３Ｐ$^{+}$ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞（図１５Ｄ、Ｔｒｅｇｓ）であった。投与群と対照群との間の有意差について、＊はＰ＜０．０５、アスタリスクなしはＰ＞０．０５を示す。

【図１６】図１６は、３種のＲＡＲγアゴニスト、ＧＡ１Ｅ（正方形）、ＧＡ２Ｅ（円形）、およびＧＡ３Ｅｐ（正三角形）の存在下で生育されたＥＭＴ６細胞の細胞生存能力についての用量反応曲線を示す。

【図１７】図１７は、３種のＲＡＲγアゴニスト、ＧＡ１Ｅ（正方形）、ＧＡ２Ｅ（円形）、およびＧＡ３Ｅｐ（正三角形）の存在下で生育されたルイス肺がん（Ｌｅｗｉｓ　Ｌｕｎｇ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ、ＬＬＣ）細胞の細胞生存能力についての用量反応曲線を示す。

【図１８】図１８は、１０ｍｇ／ｋｇ（正方形）または２５ｍｇ／ｋｇ（正三角形）でＧＡ２Ｅを投与したマウス、および、対照マウス（菱形）に、ＬＬＣ細胞を移植したＢ５７ＢＬ／６マウスにおける、投与初日（０日）から研究の終了時点までの体重変化を、質量（図１８Ａ）または百分率変化（図１８Ｂ）として示す。

【図１９】図１９は、１０ｍｇ／ｋｇ（正方形）または２５ｍｇ／ｋｇ（正三角形）でＧＡ２Ｅを投与したマウス、および、対照マウス（菱形）に、ＬＬＣ細胞を移植したＢ５７ＢＬ／６マウスにおける、投与初日（０日）から研究の終了時点までの腫瘍成長を、mm^3単位で示す。

【図２０】図２０は、ビークル対照（各パネルのカラム１）ならびに１０ｍｇ／ｋｇ（カラム２）および２５ｍｇ／ｋｇ（カラム３）の用量でのＧＡ２Ｅの各投与について実施例１０に記載の研究の終了時点に切り取ったＬＬＣ腫瘍のフローサイトメトリー分析の結果を示す。結果は、百分率（上部パネル）およびｍｇ／腫瘍当たりの細胞の絶対数（下部パネル）の両方で示した。腫瘍内の生細胞の数と全細胞におけるそれらの百分率（Ｌｉｖｅ）、ＣＤ４５染色に基づく白血球の数と生細胞におけるそれらの百分率（ＣＤ４５）、ＣＤ３染色に基づくＴ細胞の全体数と白血球におけるそれらの百分率（Ｔｏｔ　Ｔ）を示した。

【図２１】図２１は、ビークル対照（各パネルのカラム１）ならびに１０ｍｇ／ｋｇ（カラム２）および２５ｍｇ／ｋｇ（カラム３）の用量でのＧＡ２Ｅの各投与について実施例１０に記載の研究の終了時点に切り取ったＬＬＣ腫瘍のフローサイトメトリー分析の結果を示す。結果は、百分率（上部パネル）およびｍｇ／腫瘍当たりの細胞の絶対数（下部パネル）の両方で示した。ＣＤ４染色に基づくＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞と全Ｔ細胞におけるそれらの百分率（ＣＤ４＋）、ＣＤ４および細胞内ＩＦＮγの陽性染色に基づくＴヘルパー細胞（Ｔｈｅｌｐｅｒ１）、およびＣＤ４、ＣＤ２５、およびＦＯＸＰ３の陽性染色に基づく制御性Ｔ細胞を示した。

【図２２】図２２は、ビークル対照（各パネルのカラム１）ならびに１０ｍｇ／ｋｇ（カラム２）および２５ｍｇ／ｋｇ（カラム３）の用量でのＧＡ２Ｅの各投与について実施例１０に記載の研究の終了時点に切り取ったＬＬＣ腫瘍のフローサイトメトリー分析の結果を示す。結果は、百分率（上部パネル）およびｍｇ／腫瘍当たりの細胞の絶対数（下部パネル）の両方で示した。ＣＤ８染色に基づくＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞と全Ｔ細胞におけるそれらの百分率（ＣＤ８＋）、ＣＤ８および細胞内ＩＦＮγの染色に基づく細胞障害性Ｔ細胞（Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ　ＣＤ８）、ＣＤ８およびＣＤ６２Ｌの陽性染色ならびにＣＤ４４の陰性染色に基づくナイーブＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞（ＣＤ８　ｎａｉｖｅ）、ＣＤ８、ＣＤ６２Ｌ、およびＣＤ４４の陽性染色に基づくＣＤ８$^{+}$セントラルメモリーＴ細胞（ＣＤ８　Ｔｃｍ

）、ＣＤ８およびＣＤ４４の陽性染色ならびにＣＤ６２Ｌの陰性染色に基づくＣＤ８＋エフェクターメモリーＴ細胞（ＣＤ８　Ｔｅｍ）を示した。

【発明を実施するための形態】

【００３４】

本明細書で開示されるのは、腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）を拡大培養する方法、および、治療を必要とする対象に有効量のＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することによりがんを治療する関連方法である。

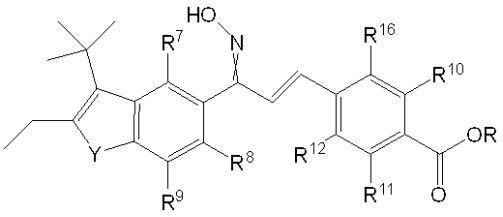
【００３５】

本明細書において、『ＲＡＲγ選択的アゴニスト』は、ある臨床的に意義のある濃度でＲＡＲαについてアゴニスト活性を有しないまたは無視できるアゴニスト活性を有するＲＡＲγアゴニストを指す。いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、ある臨床的に意義のある濃度でＲＡＲαおよびＲＡＲβの両方についてアゴニスト活性を有しないまたは無視できるアゴニスト活性を有する点で選択的である。『臨床的に意義のある濃度』は、有効用量のＲＡＲγ選択的アゴニストを受けている患者の（典型的には血漿または血清をアッセイすることにより決定される）血中での濃度、または、ＲＡＲγ選択的アゴニストが用いられている方法に関して、ＴＩＬを生成、分化、または拡大培養するためにインビトロ培養で用いられる濃度を指す。いくつかの実施形態では、ＲＡＲγの活性化のためのＥＣ$_{50}$は、ＲＡＲαの活性化のためのまたはＲＡＲαおよびＲＡＲβの活性化のためのＥＣ$_{50}$の、少なくとも１００分の１、または、少なくとも５０分の１である。

【００３６】

一態様は、治療を必要とする患者に有効量の下記の構造を有するＲＡＲγ選択的アゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩を投与することを含む、がんを治療する方法である。

【化１３】



（ＧＡＧ１）

ここで、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示す。しかし、いくつかの実施形態では、＝Ｎ－ＯＨ基のＥ配置が好ましい。Ｒ^{7}からＲ^{12}は、独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、水素原子、アルコキシ基、ハロゲン原子（例えば、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒ）、ニトロ基、ヒドロキシ基、ＯＣＦ$_{3}$、またはＣＯＲ^{13}（ただし、Ｒ^{13}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣＦ$_{3}$）である。Ｙは、酸素、硫黄、またはＮＲ^{14}（ただし、Ｒ^{14}はＣ$_{1-6}$アルキル）であり、Ｒ^{16}はＨまたはＦである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルまたはエチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{16}は、Ｆである。

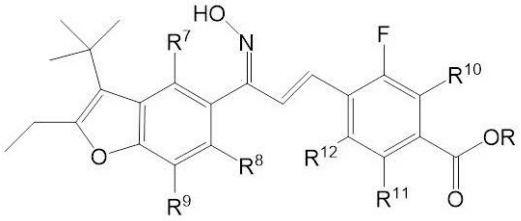
【００３７】

ＧＡＧ１化学種の合成スキームを図１および２に示す。

【００３８】

いくつかの実施形態では、ＧＡＧ１の構造を有するＲＡＲγ選択的アゴニストにおいて、Ｙは、Ｏである。

【化１４】

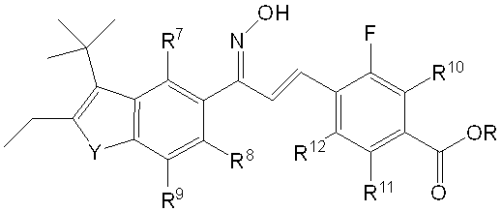


（ＧＡＧ１－１）

【００３９】

いくつかの実施形態では、ＧＡＧ１の構造を有するＲＡＲγ選択的アゴニストにおいて、＝Ｎ－ＯＨ基は、Ｅ配置である。

【化１５】

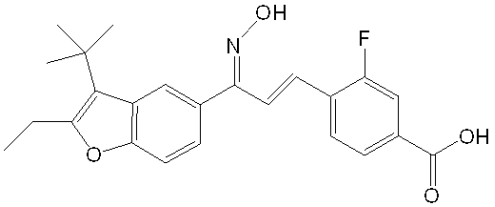


（ＧＡＧ１－２）

【００４０】

いくつかの実施形態では、ＧＡＧ１の構造を有するＲＡＲγ選択的アゴニストは下記の構造を有する。

【化１６】



（ＧＡ１Ｅ）

【００４１】

本明細書において、アルキルは、二重結合も三重結合も含まない炭素と水素から構成される部分を意味する。アルキルは、直鎖アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、またはこれらの組み合わせであってもよい。Ｃ$_{1-6}$アルキルは、１から６個の炭素原子を有するアルキル基を意味し、これらに限定されるわけではないものの、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、ペンチル異性体、ヘキシル異性体、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、および１から６個の範囲の炭素原子を有するこれらの組み合わせを含む。これらの考慮事項はアルキル部分またはアルコキシ基にも等しく適用される。

【００４２】

Ｒ基で置換された芳香環を含む本明細書で開示の構造について、Ｒ基がアルコキシ基である場合、酸素原子の１原子価は芳香環に結合され、他の原子価はアルコキシ基のアルキル部分に結合される。

【００４３】

本明細書で開示される一態様は、ＴＩＬをＲＡＲγ選択的アゴニストと接触させることにより、ＴＩＬを生成し、分化させ、または、拡大培養する方法である。ＲＡＲγアゴニストは、Ｔ細胞エフェクター機能を刺激するものの、Ｔｒｅｇ細胞を刺激せず、したがって、抗がん免疫応答を促進し得る。とくに、本明細書に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト

は、ＣＤ８$^{+}$ＴＩＬを生成の拡大培養を促進し得る。ＴＩＬを拡大培養するために従前はＩＬ－２が用いられてきた。インビトロ培養はＴ細胞受容体レパートリーに変化をもたらし、インビトロで拡大培養されたＴＩＬは典型的には成長因子としての追加のＩＬ－２とともに注入される。しかし、ＩＬ－２も様々な毒性をともない、いくつかは、注入から数時間のうちに、尿量減少、低血圧、および、浮腫により引き起こされる毛細血管漏出症候群をともない、また、発熱、悪寒、筋肉痛、および悪心をもともなう。こうした実質的な毒性を生じさせることなくＴＩＬを拡大培養するための代替的な剤は、未だ満たされぬ長年にわたる切実な要求である。

【００４４】

本明細書では、『ＴＩＬ』という用語は、腫瘍内で発見され得るリンパ球を主に指す。こうしたＴＩＬは、拡大培養された腫瘍組織から単離し、インビトロで拡大培養できる。ＴＩＬは、腫瘍の外側から腫瘍内へとまだ浸潤するので、腫瘍の外側でも発見され得る。したがって、腫瘍抗原（例えば、致死量放射線照射腫瘍細胞）の存在下でインビトロでＰＢＭＣを培養し、腫瘍内に浸潤する能力を有するＴ細胞を生成または拡大培養することも可能である。ＴＩＬを生成し、分化させ、または、拡大培養する方法は、ＰＢＭＣのこうした使用を包含する。

【００４５】

いくつかの実施形態では、ＴＩＬをＲＡＲγ選択的アゴニストと接触させることは、ＲＡＲγ選択的アゴニストが添加された培地においてＴＩＬをインビトロで培養することを含む。ＴＩＬを培養する手順は当業者にとって既知である。基本的な手順を要約すると、切除した腫瘍組織を刻んで約１～３ｍｍ^{3}の断片とし、培養液に（例えば、２ｍＬまたは１ｍＬの培地をそれぞれ含む２４ウェルまたは４８ウェルプレート内に）入れ、ＴＩＬが組織から侵出するに任せる。代替的に、単一細胞懸濁液を得るために腫瘍組織を酵素消化および／または機械的脱凝集に掛けてもよい。拡大培養のために、ＴＩＬを、適切な培地で、培地を半分ずつ２～３日毎に交換し、８０％のコンフルエンスで分割しながら、３～６週間にわたりインビトロで培養できる。最初の１～３週間で腫瘍細胞は培養液から消失する。ＴＩＬをより迅速に拡大培養するために、抗ＣＤ３抗体および１００から２００倍の過剰量の放射線照射フィーダー細胞（自己由来または同種のもの）を培養液に添加できる。高細胞密度を支え１０^{9}から２×１０^{11}細胞の集団を達成するためにＴＩＬをバイオリアクターに移すことができる。培養ではＲＡＲγ選択的アゴニストを継続的に用いる。

【００４６】

ＴＩＬがＰＢＭＣから生成または拡大培養されている、いくつかの実施形態では、ＰＢＭＣは治療予定の対象から得られる（自己由来である）。別の実施形態では、ＰＢＭＣはＨＬＡ適合ドナーから得られる。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は治療予定の対象から得られ、一方、他の実施形態では、腫瘍細胞は異なる個体から得られる。いくつかの実施形態では、ＰＢＭＣおよび腫瘍細胞は同じ個体から得られる。いくつかの実施形態では、当該個体は治療予定の対象である。いくつかの実施形態では、ＰＢＭＣおよび腫瘍細胞は別々の個体から得られ、例えば、ＰＢＭＣが、自己由来であるものの、ＨＬＡ適合ドナーまたは同種ドナー由来の腫瘍細胞とともに培養されることも可能である。いくつかの実施形態では、ＰＢＭＣ（またはＴＩＬ）は致死量放射線照射腫瘍細胞とともに培養されるが、代替的な実施形態では、培養液は腫瘍細胞可溶化物または精製もしくは合成腫瘍抗原を含む。

【００４７】

いくつかの実施形態では、接触は、腫瘍を有する対象にＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含む。

【００４８】

本明細書で開示される一態様は、治療を必要とする患者にＲＡＲγ選択的アゴニストで拡大培養されたＴＩＬを提供することを含む、がんを治療する方法である。一実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、治療予定のがんを有する対象に投与される。代替的な

実施形態では、ＴＩＬは、培養液をＲＡＲγ選択的アゴニストに暴露することにより、培養液中で拡大培養され、ＲＡＲγ選択的アゴニストで拡大培養されたＴＩＬは、養子Ｔ細胞療法として治療予定のがんを有する対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象は、哺乳類である。ある実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストはＧＡＧ１である。いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、ＧＡＧ２である。いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、ＧＡＧ３ｐである。場合によっては、ＧＡＧ１、ＧＡＧ２、またはＧＡＧ３ｐの＝Ｎ－ＯＨ基は、Ｅ配置である。またさらなる実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、ＧＡＧ１、ＧＡＧ２、またはＧＡＧ３の構造に包含される、個別の化学種のいずれか、または、化学種の集合である。ある実施形態は、特に、ＧＡＧ１、ＧＡＧ２、またはＧＡＧ３の構造に包含される、個別の化学種のいずれか、または、化学種の集合を含まない。

【００４９】

任意の関連態様について、いくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍、癌腫、肉腫、または血液がんである。任意の関連態様について、いくつかの実施形態では、がんは、黒色腫、膠芽腫、腎細胞癌、肺がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、胆嚢がん、喉頭がん、肝臓がん、甲状腺がん、胃がん、唾液腺がん、前立腺がん、膵臓がん、卵巣がん、白血病、リンパ腫、骨髄腫、または形質細胞がんである。任意の関連態様について、いくつかの実施形態では、がんは、乳がんである。いくつかの実施形態では、乳がんは、三種陰性乳がんである。いくつかの実施形態では、がんは、Ｈｅｒ２$^{+}$乳がんである。いくつかの実施形態では、がんは、肺がん、例えば、非小細胞肺がんである。いくつかの実施形態では、治療が必要な対象は、ヒトである。

【００５０】

多種の乳がんの増殖が、エストロゲン、プロゲステロン、および、（特に、がんが過剰なヒト上皮増殖因子受容体２（Ｈｅｒ２）を発現する場合）上皮増殖因子により刺激される。これらの作用と拮抗する剤が乳がんの治療に有効であることが証明されてきている。しかし、乳がんの約１０～２０％は、エストロゲン受容体も、プロゲステロン受容体も、過剰なＨｅｒ２も発現しない。そのため、こうしたがんは、『三種陰性乳がん』と呼ばれる。三種陰性乳がんは、典型的には、より悪性度が高く、治療選択肢が少ないことに部分的に起因して、他種の乳がんよりも予後が悪い。三種陰性乳がんは、転位する可能性もより高く、治療後に再発する可能性もより高い。乳がんは、正常で健康な乳細胞との類似度に基づいて３点の尺度でグレード付けされており、高いグレードほど正常細胞との類似度が低いことを示す。三種陰性乳がんは、グレード３であることが多い。三種陰性乳がんは普通は『基底様（ｂａｓａｌ－ｌｉｋｅ）』であり、これはそれらが乳管を裏打ちする基底細胞に類似していることを意味する。基底様がんは、悪性度がより高くグレードもより高い傾向がある。三種陰性乳がんの発症は、より早い年齢で、例えば、より一般的には６０歳以上の人で診断される他種の乳がんと比べて、５０歳未満で、始まる傾向がある。ＢＲＣＡ変異を有するがんの約７０％が三種陰性である。これらの因子が三種陰性乳がんを特に治療の困難な疾患としている。

【００５１】

三種陰性乳がんの現在の治療は、術前化学療法（腫瘍の外科摘出の前の化学療法）、ポリＡＤＰ－リボースポリメラーゼ（ＲＡＲＰ）の阻害剤（オラパリブなど）、および、免疫療法（例えば、アルブミン結合パクリタキセルと併用したアテゾリズマブなどのＰＤ－１遮断による免疫療法）を含む。

【００５２】

ＲＡＲγ選択的アゴニストが対象に投与される、いくつかの実施形態では、有効量は、約０．０１から約３００ｍｇ／ｍ^{2}／日であるが、この例示的な範囲より下または上の投与量も本開示の範囲内である。一日用量は、約０．５から約１００ｍｇ／ｍ^{2}／日、約１から約９０ｍｇ／ｍ^{2}／日、約５から約８０ｍｇ／ｍ^{2}／日であってもよいし、または、少なくとも、約０．０２、０．０３、０．０５、０．０７、０．１、０．２、０．３、０．５、０．７、１、２、３、５、７、１０、１５、２０、２５、３０、５０、７０、また

は１００ｍｇ／ｍ^2／日であってもよいし、または、多くとも、約０．１、０．２、０．３、０．５、０．７、１、２、３、５、７、１０、１５、２０、２５、３０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２５、１５０、１７５、２００、２２５、２５０、２７５、または３００ｍｇ／ｍ^2／日であってもよいし、または、前述の値のいずれか２つにより画定された範囲であってもよい。これらの投与量は、３７で割ることでｍｇ／ｋｇ／日単位のヒトでのおおよその等価投与量に変換できる。

【００５３】

いくつかの実施形態では、ＲＡＲγアゴニストの有効量は、約０．２７μｇ／ｋｇ／日から約８ｍｇ／ｋｇ／日であるが、この例示的な範囲より下または上の投与量も本開示の範囲内である。一日用量は、約０．０１３から約２．７ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０２５から約２．５ｍｇ／ｋｇ／日、約０．１３０から約２２ｍｇ／ｋｇ／日であってもよいし、または、少なくとも、約０．０００５、０．０００８、０．００１、０．００１３、０．００２０、０．００２５、０．００５、０．０００８、０．００１０、０．００１３、０．００２０、０．００２７、０．００５、０．００８、０．０１０、０．０１３、０．０２０、０．０２７、０．０５、０．０８、０．１、０．１３、０．２、０．５、０．８、１．０、１．３、１．８、２．０、または２．７ｍｇ／ｋｇ／日であってもよいし、または、多くとも、約０．００２７、０．００５、０．００８、０．０１０、０．０１３、０．０２０、０．０２７、０．０５、０．０８、０．１、０．１３、０．２、０．５、０．８、１．０、１．３、１．８、２．０、または２．７、３．３、４．０、４．７、５．４、６．１、６．８、７．４、または８．０ｍｇ／ｋｇ／日であってもよいし、または、前述の値のいずれか２つにより画定された範囲であってもよい。これらの投与量は、３７で割ることでｍｇ／ｋｇ／日単位のヒトでのおおよその等価投与量に変換できる。

【００５４】

いくつかの実施形態では、ヒトについての有効量は、約０．００６から約２００ｍｇ／日または約１から約１００ｍｇ／日である。いくつかの実施形態では、一日用量は、単回投与で与えられる。別の実施形態では、一日用量は、複数回の投与に、例えば、９～１５時間、１０～１４時間、１１～１３時間、または１２時間離れた、２回の投与に分けられる。

【００５５】

ＲＡＲγ選択的アゴニストは必ずしも治療全体を通して対象内で治療レベルで存在せねばならないわけではない。その理由は、ＲＡＲγ選択的アゴニストの主要治療効果は間接的であり、免疫応答、ＴＩＬの拡大培養を促進し、これはＲＡＲγ選択的アゴニストの不在下でも持続するからである。免疫応答が発達するには時間が掛かるため、有益な効果はＲＡＲγ選択的アゴニストの投与を休止するまで観察されないかもしれない。実際、いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストの投与が中断される休薬日をもうけることが有益であるかもしれない。ＲＡＲγ選択的アゴニストの投与が毒性または他の望ましくない副作用をともなう限りにおいて、投与の中断は弊害が悪化を続けるのではなく対象が弊害から回復するための時間を与える。本明細書では、『中断』は、後で再開する意図および期待とともに薬の投与の休止を意味し、薬の投与を再開する計画がない中止とは異なる。投与の再開は、免疫応答が経時的に減弱する傾向にあることから、有益であり得る。したがって、対象にＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含む任意の態様について、いくつかの実施形態では、投与は、治療期間全体にわたり定期的に行われる。すなわち、ＲＡＲγアゴニストは、治療期間内に規則的にくる時間点で投与される。いくつかの実施形態では、定期は、毎日２回、毎日１回、一日置き、二日置き、または毎週２回である。いくつかの実施形態では、投与は、治療期間全体にわたり反復周期で行われる。いくつかの実施形態では、一周期が、１）第１期間にわたり定期的にＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することと、２）第２期間にわたりＲＡＲγ選択的アゴニストの投与を中断することとを含み、第２期間後に新しい周期が開始されてもよい。いくつかの実施形態では、第１期間（その最中にＲＡＲγアゴニストが投与される）は、１０から１５日、または、そのうちの任意の整数の日数である。いくつかの実施形態では、第２期間（その最中にＲ

ＡＲγアゴニストの投与が中断される）は、２週から１ヶ月である、または、そのうちの任意の整数の日数である。様々な実施形態では、治療期間は、ＲＡＲγアゴニストの最初の投与から、完全奏功が達成されるまで、安定状態が得られるまで、または、疾患の進行が生じるまでにわたる。

【００５６】

ＲＡＲγ選択的アゴニストは、任意の適切な投与経路により対象に投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、経口投与される。いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、注射または注入により、例えば、静脈内、皮下、または腫瘍内に、投与される。いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、鼻腔内投与される。いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、経鼻または経口（肺）吸入により投与される。

【００５７】

エクスビボで拡大培養されたＴＩＬは、一般的に、注入、例えば、静脈内または腫瘍内注入により、投与される。しかし、いくつかの実施形態では、エクスビボで拡大培養されたＴＩＬは、静脈内または腫瘍内への、単回ボーラスで投与される、または、複数回のボーラスに分割される。いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、ＴＩＬとともに、ボーラスまたは注入液に含まれる。種々の実施形態では、注入は、３０分、１時間、数時間、１日、または数日にわたってもよい。

【００５８】

いくつかの実施形態では、約10^{9}から＞10^{11}のＴＩＬが、例えば、1×10^{10}から2×10^{11}が、投与される。ＲＡＲγ選択的アゴニストは、培養液中で継続的に用いられ、注入される拡大培養されたＴＩＬに含まれてもよい。ＲＡＲγアゴニストは、設定期間にわたり、または、腫瘍が除去されるもしくはＴＩＬから更なる利益が観察されなくなるまで、ＴＩＬ注入後に患者に投与されてもよい。

【００５９】

いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、単剤療法として用いられる。別の実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、現在の治療の一つと組み合わせて、他の療法の前、他の治療の途中、または他の治療の後に、用いられる。

【００６０】

ＲＡＲγ選択的アゴニストは、$CD8^{+}$エフェクター細胞であるＴＩＬの拡大培養を促進する。$CD8^{+}$エフェクター細胞について一般的に知られている事柄と一致して、これらの細胞はＰＤ－１を発現し、これは$CD8^{+}$エフェクター細胞活性の負の制御因子として作用し得る。したがって、いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストによる治療は、ＰＤ－１遮断と組み合わされる。ＲＡＲγ選択的アゴニストによる治療は、$CD8^{+}$ＴＩＬのうち$PD-1^{+}$Ｔ細胞の存在を増加させもし得る。この理由でも、いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストによる治療は、ＰＤ－１遮断と組み合わされる。免疫チェックポイント阻害とも呼ばれる、ＰＤ－１遮断のためのいくつかの製品が、臨床評価を経ている最中である。これらは、抗ＰＤ－１抗体である、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、ドスタルリマブ、チスレリズマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、トリパリマブ、ＪＴＸ－４０１４、ＩＮＣＭＧＡ００００１２、ＡＭＰ－５１４、およびブディガリマブ、ならびに、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、エンバフォリマブ、ＣＫ－３０１、ＣＳ－１００１、ＫＮ０３５ＳＨＲ－１３１６、ＣＢＴ－５０２、ＢＧＢ－Ａ３３３、およびＢＭＳ－９３６５５９を含む。ＡＵＮＰ１２（２９アミノ酸長のペプチド）、ＣＡ－１７０（小有機分子）、およびＢＭＳ－９８６１８９（大環状ペプチド）をはじめとする、ＰＤ－Ｌ１のいくつかの非抗体阻害剤も開発中である。ＡＭＰ－２２４は、ＰＤ－Ｌ２（Ｂ７－ＤＣとも呼ばれる）と抗体Ｆｃ領域との融合タンパク質であり、抗ＰＤ－１チェックポイント阻害剤として開発中である。こうした抗体はＰＤ－１遮断の手段を構成する。

【００６１】

がん治療の成長中の方策のひとつが、キメラ抗原受容体Ｔ細胞（ｃｈｉｍｅｒｉｃ　ａ

ｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｔ ｃｅｌｌ、ＣＡＲ－Ｔ）療法である。ＣＡＲ－Ｔ細胞は有効な人工的ＴＩＬである。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載のような、ＲＡＲγ選択的アゴニストによる治療は、ＣＡＲ－Ｔ療法と組み合わされる。ＲＡＲγ選択的アゴニストは、米国特許出願公開第２０１９００１５６３号および米国特許出願公開第２０１８０３３８９４０号に記載のように、キメラ抗原受容体改変免疫細胞（ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ－ｍｏｄｉｆｉｅｄ ｉｍｍｕｎｅ ｃｅｌｌ、ＣＡＲ－ＭＩＣ）療法を増強し得る（本明細書ではＲＡＲγアゴニストによるＣＡＲ－ＭＩＣの増強についての各特許文献の教示の全てを参照により援用する）。したがって、ある実施形態は、ＣＡＲ－ＭＩＣを、受けている最中である、受けたことがある、または受ける予定であるがん患者に、ＧＡＧ１の構造を有するＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含む、ＣＡＲ－ＭＩＣがん免疫療法を増強する方法である。場合によっては、ＣＡＲ－ＭＩＣはＣＡＲ－Ｔ細胞である。

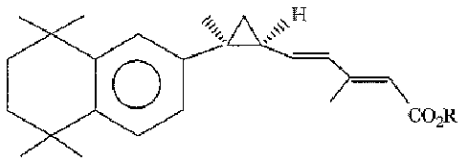
【００６２】

対象にＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含む任意の態様について、いくつかの実施形態は、制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の阻害剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、Ｔｒｅｇの阻害剤は、Ｔｒｅｇ除去抗体である。様々な実施形態では、Ｔｒｅｇ除去抗体は、抗ＣＤ２５抗体、抗ＧＩＴＲ抗体、抗ＦｏｘＰ３抗体、抗CCR_4抗体、または抗葉酸受容体４抗体である。いくつかの実施形態では、Ｔｒｅｇの阻害剤は、ＲＡＲαアンタゴニストを含む。

【００６３】

対象にＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含む任意の態様について、いくつかの実施形態は、下記の構造を有するＲＸＲアゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩を投与することをさらに含む。

【化１７】



（ＸＡＧ）

ここで、Ｒは、ＨまたはC_{1-6}アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルまたはエチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｈであり、すなわち、ＲＸＲアゴニストは、ＩＲＸ４２０４としても知られている、３，７－ジメチル－６（Ｓ），７（Ｓ）－メタノ，７－［１，１，４，４－テトラメチル－１，２，３，４－テトラヒドロナフト－７－イル］２（Ｅ），４（Ｅ）ヘプタジエン酸である。ＸＡＧの構造を有する化合物は、米国特許出願公開第２００８／０３００３１２号および米国特許出願公開第２０２０／０３９０７３６号に記載のように、抗がん活性を有する（本明細書ではこれらのＲＸＲアゴニストによるがんの治療についての各特許文献の教示の全てを参照により援用する）。ＲＡＲγ選択的アゴニストによる治療は、下記の実施例のいくつかで示されるように特に高投与量で過剰となり得る体重減少などの望ましくない副作用を有し得る。ＸＡＧの構造を有する化合物は、米国特許出願公開第２００７０１８５０５５号に記載のように、抗悪液質作用を有し（本明細書ではＲＸＲアゴニストによる悪液質の治療についての当該特許文献の教示の全てを参照により援用する）、これは潜在的過剰体重減少に寄与するＲＡＲγアゴニストの副作用を相殺または緩和し得る。したがって、これらの理由の一方または両方について、ある実施形態では、本明細書で記載のような、ＲＡＲγ選択的アゴニストによる治療は、ＩＲＸ４２０４などの適切なＲＸＲアゴニストによる治療と組み合わされる。

【００６４】

人体の平均表面積は、一般的に、成人男性では１．９m^2、成人女性では１．６m^2、

１２～１３歳の子どもでは１．３３ｍ^{2}であると受け入れられている。これらの値は、ＲＡＲγ選択的アゴニストの用量についての用量範囲を計算するために用いることができる。ＲＡＲγ選択的アゴニスト活性剤の合計一日投与量は、単回投与として、または、８時間から１６時間または１０時間から１４時間を置いた２４時間周期で投与される２回の投与として、投与され得る。数日またはこれよりも長期の反復投与について、治療は疾患または疾患症状の所望の抑制が生じるまで反復され得る。しかし、他の投与計画も有益である可能性があり、本開示の範囲内である。所望の投与量が、組成物の単回ボーラス投与により、組成物の複数回ボーラス投与により、または、組成物の持続注入投与により、送達され得る。

【００６５】

ＲＡＲγ選択的アゴニストは、非経口投与、経口投与、静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、肺投与、経皮投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、頬側投与、舌下投与、または座薬投与をはじめとする標準的投与手法を用いて、哺乳類に投与され得る。本明細書では、『非経口』という用語は、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、膣内投与、および腹腔内投与を含む。ＲＡＲγ選択的アゴニストは、好ましくは、例えば、ピル、錠剤、またはカプセルとしての、経口投与に適している。

【００６６】

投与は継続的でも間欠的でもよい。投与量は投与の時期および頻度により決定されてもよい。したがって、本明細書に開示のＲＡＲγ選択的アゴニストは、ある期間にわたり、毎日、毎週、隔週、または、毎月、与えられ、その後、任意選択的な休薬日（薬なしの期間）が設けられ得るが、この薬投与／休薬日のサイクルは必要に応じて反復され得る。例えば、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、１週間にわたり毎日投与され、その後、１ヶ月の残りにわたり投与されず、その後、次の１週間にわたり投与されるなどが考えられる。特定の実施形態では、ＲＡＲγアゴニストの合計１日投与量は、単回投与として、または、８時間から１６時間または１０時間から１６時間を置いた２４時間周期で投与される２回の投与として、投与され得る。

【００６７】

がん療法の有効性は、典型的には、『奏功』に関して測定される。奏功を監視する技術は、これらに限定されるわけではないが、以下などのがんの診断のために用いられる検査と同様であり得る。

・いくつかのリンパ節に関する腫瘤または腫瘍が、理学的検査により感知され測定され得る。
・いくつかの内部がん腫瘍が、Ｘ線またはＣＴスキャンで現れ、定規で測定され得る。
・臓器機能を測定するものなどをはじめとする血液検査が行われ得る。
・腫瘍マーカー検査が特定のがんについて行われ得る。

【００６８】

用いられた検査にかかわらず、血液検査か、細胞計数か、腫瘍マーカー検査かによらず、同種の早期検査と結果が比較できるように検査は特定の間隔で反復される。

【００６９】

がん治療への奏功はいくつかに定義される。

・完全奏功：がんまたは腫瘍の全てが消える。疾患の所見がない。腫瘍マーカーの発現レベル（該当する場合）が正常範囲に収まり得る。
・部分奏功：がんがある程度収縮するが疾患が残る。腫瘍マーカーのレベル（該当する場合）が低下する（または、腫瘍量の減少を示すものとして、腫瘍マーカーに基づき、増加する）が、疾患の所見が残る。
・安定状態：がんが成長も収縮もしない。疾患の量が変化しない。腫瘍マーカー検査（該当する場合）が顕著に変化しない。
・疾患進行：がんが成長する。治療前よりも疾患が多く存在する。腫瘍マーカー検査（該当する場合）が腫瘍マーカーの増加を示す。

【００７０】

がん治療の効能の他の尺度は、全生存期間（すなわち、診断から、または、評価中の治療の開始から、任意の原因による死亡までの時間）、無がん生存期間（すなわち、完全奏功後のがんが未検出のままである時間の長さ）、および、無増悪生存期間（すなわち、疾患の安定化または部分奏功の後の再発した腫瘍の成長が検出されない時間の長さ）を含む。

【００７１】

腫瘍の大きさ（腫瘍量）について固形がん治療の奏功を評価する標準的な方法は２つあり、ＷＨＯ評価基準とＲＥＣＩＳＴ評価基準である。これらの方法は、固形腫瘍を測定して、現在の腫瘍を過去の測定値と比較する、または、変化を将来の測定値と比較して治療計画を変更する。ＷＨＯ法では、固形腫瘍の長軸および短軸を測定し、これら２つの測定値の積を計算する。ＲＥＣＩＳＴ法では、長軸のみを測定する。複数の固形腫瘍が存在する場合、全ての長軸測定値の合計を計算する。しかし、リンパ節については、長軸の代わりに短軸を測定する。

【００７２】

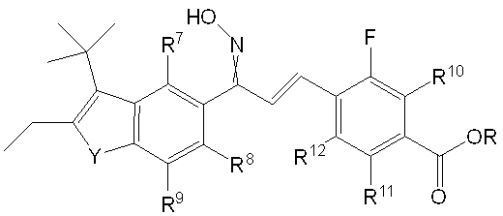
『治療する』または『治療』という用語は、広義には、ヒトまたは他の動物での疾患の緩和もしくは予防またはこれらの一態様をはじめとする任意の種類の治療活動、または、ヒトまたは他の動物の身体の構造もしくは機能に他のやり方で影響を与える任意の活動を含む。治療活動は、療従事者、患者自身、または他の人によるものであるかを問わぬ、特に、種々の治療方法、および、本明細書に開示のＴＩＬを精製し、分化させ、または拡大培養する方法による、医患者への、本明細書に記載の、医薬、剤形、および医薬組成物の投与を含む。治療活動は、他の医療従事者または患者自身をはじめとする任意の他の人により後で遂行される、医師、医師助手、診療看護師などの医療従事者の命令、指示、および助言を含む。これは、例えば、患者が受けるべきまたは臨床検査室が実行すべき指示、がん診療およびステージ分けのためなどの診断手順を含み、その結果、最終的に患者は有益で適切な治療を受けることが可能となる。いくつかの実施形態では、治療活動の、命令、指示、および助言の態様は、保険会社または薬剤給付管理会社などにより行われるかもしれない、医薬の保険適用を承認することにより、代替医薬への適用を拒否することにより、採用医薬品集に当該医薬を含めるもしくは代替医薬を除外することにより、または、医薬の使用への報奨金を提供することにより、特定の医薬またはその併用をある症状の治療のために選択すべきであり、当該医薬が実際に使用されることを、推奨、誘導、または義務づけることも含み得る。いくつかの実施形態では、医療活動は、病院、診療所、健康保険維持機構、医業または医師団体などにより確立されるかもしれない方針または実施基準により、特定の医薬をある症状の治療のために選択すべきであり、当該医薬が実際に使用されることを、推奨、誘導、または義務づけることも含み得る。こうした命令、指示、および助言の全ては、指示を遵守した際の治療の利益の条件付きレセプトとしてみることができる。場合によっては、こうした命令、指示、または助言を遵守した場合に患者が報奨金も受け取る。場合によっては、こうした命令、指示、または助言を遵守した場合に医療従事者が報奨金も受け取る。

【００７３】

（ＲＡＲγ選択的アゴニスト）

一態様は、下記の構造を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩であるＲＡＲγ選択的アゴニストを含む。

【化１８】



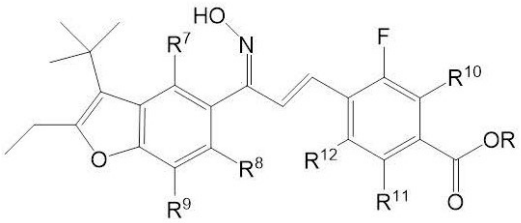
（ＧＡＧ１）

ここで、Ｒは、ＨまたはＣ１－６アルキルである。しかし、いくつかの実施形態では、＝Ｎ－ＯＨ基のＥ配置が好ましい。Ｒ７からＲ１２は、独立して、Ｃ１－６アルキル、水素原子、アルコキシ基、ハロゲン原子（例えば、Ｆ、Ｃｌ、またはＢｒ）、ニトロ基、ヒドロキシ基、ＯＣＦ３、またはＣＯＲ１３（ただし、Ｒ１３は、Ｃ１－６アルキルまたは
ＣＦ３）である。Ｙは、酸素、硫黄、またはＮＲ１４（ただし、Ｒ１４はＣ１－６アルキル）である。ある実施形態では、Ｒは、メチルまたはエチルである。ある実施形態では、Ｒは、Ｈである。ある実施形態は、ＧＡＧ１の構造を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩を含む医薬組成物または製剤である。任意の方法の態様について、ある実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、ＧＡＧ１の構造を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩である。

【００７４】

いくつかの実施形態では、ＧＡＧ１の構造を有するＲＡＲγ選択的アゴニストにおいて、Ｙは、Ｏである。

【化１９】

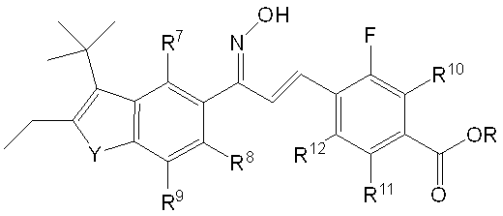


（ＧＡＧ１－１）

【００７５】

いくつかの実施形態では、ＧＡＧ１の構造を有するＲＡＲγ選択的アゴニストにおいて、＝Ｎ－ＯＨ基は、Ｅ配置である。

【化２０】

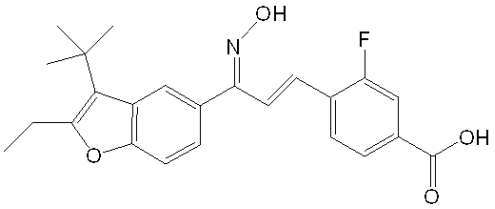


（ＧＡＧ１－２）

【００７６】

任意の態様について、いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造を有する４－（（１Ｅ，３Ｅ）－３－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－エチル－ベンゾフラン－５－イル）－３－（ヒドロキシイミノ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－フルオロ安息香酸（ＧＡ１Ｅ）である。

【化２１】



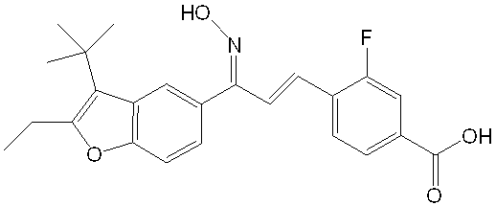
（ＧＡ１Ｅ）

【００７７】

いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造を有する４－（（１Ｅ，３Ｚ）－３－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－エチル＝ベンゾフラン－５－イル

）－３－（ヒドロキシイミノ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－フルオロ安息香酸（ＧＡ１Ｚ）である。

【化２２】

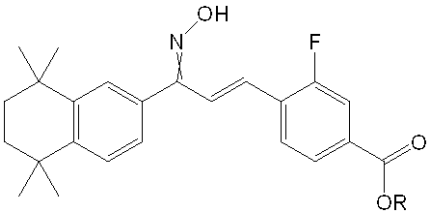


（ＧＡ１Ｚ）

【００７８】

使用態様の任意の方法、または、ＴＩＬを生成し、分化させ、または拡大培養する任意の方法について、いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造の化合物または医薬的に許容可能な塩である。

【化２３】



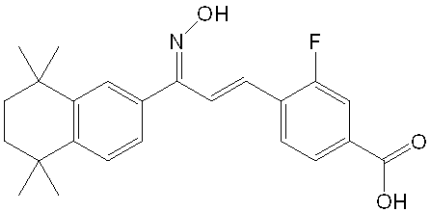
（ＧＡＧ２）

ここで、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示す。しかし、いくつかの実施形態では、＝Ｎ－ＯＨ基のＥ配置が好ましい。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルまたはエチルである。いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルまたはエチルである。

【００７９】

いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造を有する３－フルオロ－４－（（１Ｅ，３Ｅ）－３－（ヒドロキシイミノ）－３－（５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）プロプ－１－エン－１－イル）安息香酸（ＧＡ２Ｅ）である。

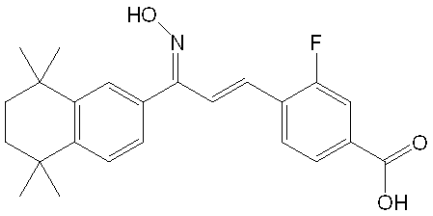
【化２４】



（ＧＡ２Ｅ）

いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造を有する３－フルオロ－４－（（１Ｅ，３Ｚ）－３－（ヒドロキシイミノ）－３－（５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）プロプ－１－エン－１－イル）安息香酸（ＧＡ２Ｚ）である。

【化２５】

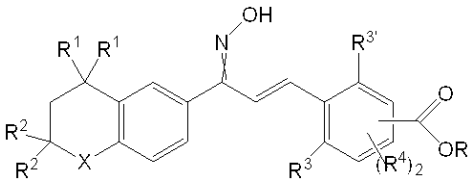


（ＧＡ２Ｚ）

【００８０】

使用態様の任意の方法、または、ＴＩＬを生成し、分化させ、または拡大培養する任意の方法について、いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造の化合物または医薬的に許容可能な塩である。

【化２６】



（ＧＡＧ３）

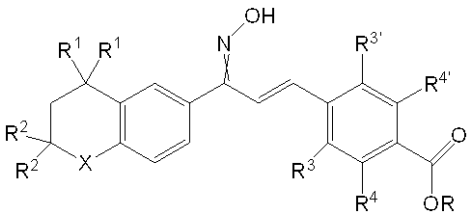
ここで、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それぞれ、独立して、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｒ^{3}およびＲ$^{3'}$は、独立して、Ｈまたはハロゲン（例えば、Ｃｌ、Ｆ、またはＢｒ）であり、（Ｒ^{4}）$_{2}$は、Ｒ^{4}およびＲ$^{4'}$を含み、これらは独立して、Ｈ、ハロゲン（例えば、Ｃｌ、Ｆ、またはＢｒ）、Ｃ$_{1-6}$アルキル、またはＣ$_{1-6}$アルコキシであり、Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＣＨ$_{2}$、Ｃ（Ｒ^{5}）$_{2}$、またはＮＲ^{6}（ただし、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ、独立して、ＨまたはＣ１－６アルキル）であり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示し、ＣＯＯＲ基はメタまたはパラ位置にあり、かつ、２つのＲ^{4}基が環の残りの位置を占める。いくつかの実施形態では、パラ位置のＣＯＯＲ基が好ましい。いくつかの実施形態では、＝Ｎ－ＯＨ基のＥ配置が好ましい。いくつかの実施形態では、両方のＲ^{1}は、ＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、両方のＲ^{2}は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｃ（Ｒ^{5}）$_{2}$である。いくつかの実施形態では、両方のＲ^{5}は、ＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、一方のＲ^{3}は、Ｈであり、他方のＲ^{3}は、Ｆである。いくつかの実施形態では、両方のＲ^{4}はＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}およびＲ^{4}の全ては、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒは、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒは、メチルまたはエチルである。いくつかの実施形態では、ＣＯＯＲ基のパラ位置が好ましい。いくつかの実施形態では、＝Ｎ－ＯＨ基のＥ配置が好ましい。いくつかの実施形態では、両方のＲ^{1}は、ＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、両方のＲ^{1}は、Ｈである。いくつかの実施形態では、両方のＲ^{2}は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｘは、Ｃ（Ｒ^{5}）$_{2}$．である。いくつかの実施形態では、Ｘは、ＣＨ$_{2}$である。いくつかの実施形態では、両方のＲ^{5}は、ＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、両方のＲ^{3}は、Ｈであり、一方、他の実施形態では、一つのＲ^{3}は、Ｈであり、かつ、一つのＲ^{3}は、Ｆである。いくつかの実施形態では、両方のＲ^{4}は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}およびＲ^{4}の全ては、Ｈである。いくつかの実施形態では、ＣＯＯＲ基はパラ位置である。いくつかの実施形態では、ＣＯＯＲ基はメタ位置である。いくつかの実施形態では、＝Ｎ－ＯＨ基はＥ配置である。いくつかの実施形態では、＝Ｎ－ＯＨ基はＺ配置である。特定の実施形態では、Ｒは、Ｈであり、カルボン酸基は、パラ位置にあり、両方のＲ^{1}は、ＣＨ$_{3}$であり、両方のＲ^{2}は、Ｈであり、Ｘは、Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$であり、Ｒ^{3}およびＲ^{4}の全ては、Ｈであり、＝Ｎ－ＯＨ基はＥ配置である（ＧＡ３Ｅｐ）。いくつかの実施形態は、具体的には、

１つ以上の特定の置換基を可変位置の１つ以上に含む。いくつかの実施形態は、具体的には、１つ以上の代替を含み、一方、他の実施形態は、１つ以上のこれらの代替を含まない。

【００８１】

ＧＡＧ３について、ある実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造を有し、

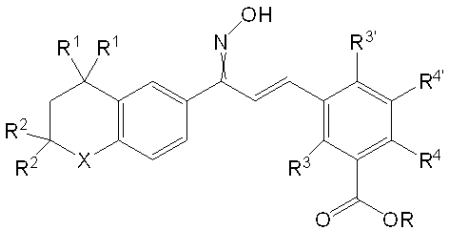
【化２７】



（ＧＡＧ３ｐ）

他の実施形態は、下記の構造を有する。

【化２８】

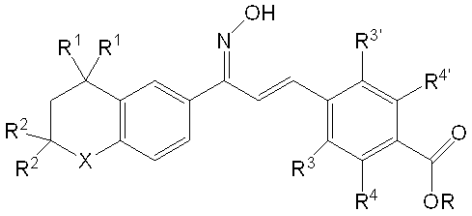


（ＧＡＧ３ｍ）

【００８２】

ＧＡＧ３について、ある実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造を有する。

【化２９】

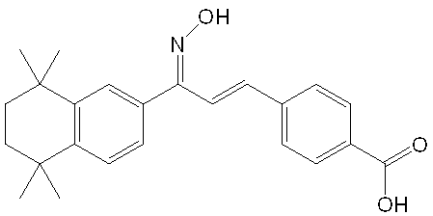


（ＧＡＧ３Ｅｐ）

【００８３】

いくつかの実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造をともなう化合物であり、

【化３０】

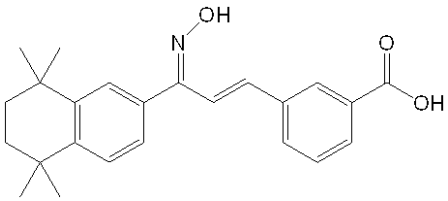


（ＧＡ３Ｅｐ）

別の実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造をともなう化合物である

。

【化３１】



（ＧＡ３Ｅｍ）

【００８４】

ＣＯＯＲ基を含むこの節の前述の任意のＲＡＲγ選択的アゴニストについて、ある実施形態では、Ｒは、Ｈである。ＲがＣ１－６アルキルである実施形態では、エステルのアルキル部分は、１から６個の範囲の炭素原子を有し、これらに限定されるわけではないものの、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、ペンチル異性体、ヘキシル異性体、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、および１から６個の範囲の炭素原子を有するこれらの組み合わせ等を含む。Ｃ１－６アルキル属内の任意の長さまたは任意の組の長さの、直鎖、分岐、および／または、環状の部分を含む、種々のサブセット（個々の化学種を含む）およびこれらのエステルの組み合わせが、更なる異なる実施形態として考えられる。

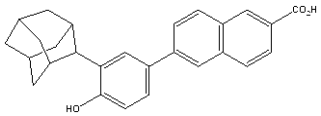
【００８５】

＝Ｎ－ＯＨ基を含むこの節の前述の任意のＲＡＲγ選択的アゴニストについて、ある実施形態は、この基の、いずれの配置も含むが、一方、別の実施形態は、Ｅ配置のみを含み、また、更に別の実施形態は、Ｚ配置のみを含む。

【００８６】

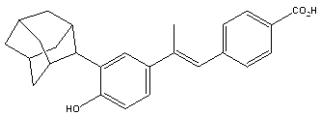
使用の態様の任意の方法について、ある実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、タザロテン酸（ＲＡＲβよりもではないが、ＲＡＲαよりもＲＡＲγに選択的）、ＣＤ４３７、ＣＤ２３２５、ＣＤ６６６、トリファロテン、またはＢＭＳ９６１である。

【化３２】



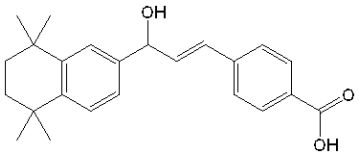
ＣＤ４３７

【化３３】



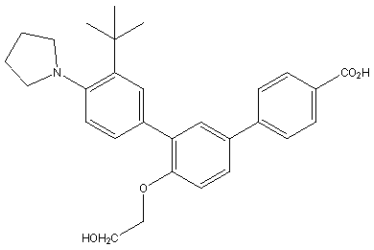
ＣＤ２３２５

【化３４】



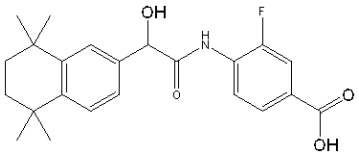
ＣＤ６６６

【化３５】



トリファロテン

【化３６】



ＢＭＳ９６１

【００８７】

いくつかの実施形態では、ＲＡＲγアゴニストは、臨床的に意義のある濃度でＲＡＲαおよびＲＡＲβの両方についてアゴニスト活性を有しないまたは無視できるアゴニスト活性のみを有する点で選択的な、ＲＡＲγ選択的アゴニストである。いくつかの実施形態では、ＲＡＲγアゴニストは、臨床的に意義のある濃度でＲＡＲαについてアゴニスト活性を有しないまたは無視できるアゴニスト活性のみを有する点で選択的な、ＲＡＲγ選択的アゴニストである。種々の実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、ＲＡＲγについての当該アゴニストのＫＤが（１種または複数種の）他のＲＡＲについてのＫＤの１０分の１、２０分の１、５０分の１、または１００分の１より大きい場合に、ある臨床的に意義のある濃度でＲＡＲαまたはＲＡＲβについてアゴニスト活性を有しないまたは無視できるアゴニスト活性のみを有する。ＫＤは典型的には結合アッセイにより決定される。種々の実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、ＲＡＲγについての当該アゴニストのEC_{50}が（１種または複数種の）他のＲＡＲについてのEC_{50}の１０分の１、２０分の１、５０分の１、または１００分の１より大きい場合に、ある臨床的に意義のある濃度でＲＡＲαまたはＲＡＲβについてアゴニスト活性を有しないまたは無視できるアゴニスト活性のみを有する。EC_{50}は、典型的には、結合アッセイ、例えば、転写活性化アッセイにより決定される。選択性の特定の基準が明言されていないある実施形態では、ＲＡＲγ選択的アゴニストは、これらの基準の少なくとも１つを、例えば、最も厳しくないものを満たす。

【００８８】

これらの、ＲＡＲγアゴニストは、ＲＡＲγを活性化するための手段を、または、ＴＩＬを生成し、分化させ、または拡大培養するための手段を構成する。ある実施形態は、具体的には、これらのＲＡＲγアゴニストの、開示の化学属、副化学属、または化学種の、１つ以上を含む。ある実施形態は、具体的には、これらのＲＡＲγアゴニストの、開示の化学属、副化学属、または化学種の、１つ以上を含まない。

【００８９】

（実施例）

以下の非限定的な実施例は、現在考えられる代表的な実施形態のより完全な理解を助けるための例示を目的として記載されているに過ぎない。これらの実施例は、本明細書に記載のいずれの実施形態を制限するものとも解釈されるべきではない。

【００９０】

（実施例１）

（ＧＡＧ１の合成）

ＧＡＧ１、ＧＡ１Ｅ、およびＧＡ１Ｚの化学種の合成についての合成スキームを図１に

示す。

【００９１】

エチル－２－オキソ－エチル－５－ブロモ－サリチレート－２－イル－ブチレート

エチル－５－ブロモ－サリチレート（化合物１、２４．５ｇ、１００ｍｍｏｌ）のアセトン溶液（４００ｍＬ）に、エチル－２－ブロモブチレート（２３．４ｇ、１２０ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（２０．７ｇ、１５０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を周囲温度で２４時間撹拌した。固形物を濾過により除去し、溶媒を蒸溜により除去して、黄色の油として表題化合物（図１には示さず）を得た。収量＝２３．２ｇ。

【００９２】

５－ブロモ－２－エチル－ベンゾフラン（２Ｈ）－３－オン（化合物２）

冷たい（０℃）エチル－２－オキソ－エチル－５－ブロモ　サリチレート－２－イル）－ブチレート（２３．２ｇ、７０．３ｍｍｏｌ）の無水トルエン溶液（３００ｍＬ）に、２０％ナトリウムエトキシドエタノール溶液（２７ｇ、８０ｍｍｏｌ）を少量ずつ（５分）添加した。冷却槽を取り除き、反応を周囲温度で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２５ｍＬ）および塩水（ブライン）（５０ｍＬ）で洗った。有機層を乾燥させ、溶媒を真空下で蒸溜により除去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０％酢酸エチルのヘキサン溶液）により精製し、白色固体として表題化合物（化合物２）を得た。収量＝１６．５ｇ。

【００９３】

^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：ｄ１．０９（ｔｒｉｐｌｅｔ，３Ｈ），１．８０－１．９５（ｍ，１Ｈ），２．０５－２．２０（ｍ，１Ｈ），４．６１（ｔ，２），７．１２（ｄ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，１Ｈ），７．８３（ｄ，１Ｈ）．

【００９４】

５－ブロモ－３－ｔ－ブチル－２－エチル－ベンゾフラン（化合物３）

冷たい（－７８℃）塩化セリウム（２５．４１ｇ、１０３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５０ｍＬ）懸濁液に、ｔ－ＢｕＭｇＣｌのエーテル溶液（２Ｍ、４１．２ｍＬ、８２．４ｍｍｏｌ）を添加し、結果として得られた混合物を３０分間撹拌した。その後、５－ブロモ－２－エチル－ベンゾフラン（２Ｈ）－３－オン（化合物２）（１６．５ｇ、６８．６６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液を添加し、混合物を周囲温度で３０分間撹拌した。ＭｅＯＨ（－７８℃）を添加することにより反応をクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液、水、および塩水（各２０ｍＬ）で洗った。有機層を乾燥させ、溶媒を蒸溜により除去した。結果として得られた残渣は第三級アルコールと未反応の化合物２との混合物であり、当該混合物を更なる精製を行うことなく次の工程で用いた。

【００９５】

粗第三級アルコールの混合物（上で得られたもの）、ジクロロメタン（３００ｍＬ）、およびｐ－ＴＳＡ（２００ｍｇ）を周囲温度で１２時間撹拌した。混合物を、ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液、水、および塩水（各１００ｍＬ）で洗った。有機層を乾燥させ、溶媒を蒸溜により除去した。残渣粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（３％酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、無色の油として表題化合物（化合物３）を得た。収量＝２．８ｇ。

【００９６】

^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）：ｄ１．３５（ｔｒｉｐｌｅｔ，３Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ），２．９７（ｑ，２Ｈ），７．２８（ｄ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，１Ｈ），７．８８（ｄ，１Ｈ）．

【００９７】

１－（３－ｔｅｒｔ－ブチル－２－エチル－ベンゾフラン－５－イル）－エタノン（化合物４）

冷たい（－７８℃）５－ブロモ－３－ｔ－ブチル－２－エチルベンゾフラン（化合物３）（２．８ｇ、１０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液に、ｎ－ＢｕＬｉヘキサン溶液

（２．５Ｍ溶液、４．８ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０分にわたり約１０℃まで徐々に温め、その後、－７８℃まで再び冷やし、Ｎ－メトキシル－Ｎ－メチルアセトアミド（１．２３ｇ、１２ｍｍｏｌ）をシリンジ（きっちりとしたもの）で添加した。冷却を取り除き、反応を周囲温度で１２時間攪拌した。NH_4Cl水溶液を添加することにより反応をクエンチし、混合物を１５分間攪拌した。混合物を酢酸エチル（６０ｍＬ）で希釈し、水および塩水（各１０ｍＬ）で洗った。有機層を乾燥させ、溶媒を蒸溜により除去した。生成物（化合物４）をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（７％酢酸エチルのヘキサン溶液）により精製した。収量＝２．１ｇ。

【００９８】

^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）：ｄ１．３３（ｔｒｉｐｌｅｔ，３Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．９７（ｑ，２Ｈ），７．８７（ｄ，１Ｈ），８．４１（ｄ，２Ｈ）．

【００９９】

４－［（Ｅ）－３－（３－ｔｅｒｔ－ブチル－２－エチル－ベンゾフラン－５－イル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－３－フルオロ－安息香酸（化合物５）

３－フルオロ－４－ホルミル安息香酸メチル（１．５６ｇ、８．６ｍｍｏｌ）を、１０ｍＬの１Ｎ水酸化ナトリウムおよび２０ｍＬのメタノールに溶かした１－（３－ｔｅｒｔ－ブチル－２－エチル－ベンゾフラン－５－イル）－エタノン（化合物４）（２．１ｇ、８．６ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。室温で１８時間攪拌した後に、反応混合物を１ＮＨＣｌで酸性化し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。まとめた有機層を塩水（１×１０ｍＬ）で洗い、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮した。生成物（化合物５）をシリカゲルクロマトグラフィー（５０％酢酸エチルのヘキサン溶液）により精製した。収量１．６グラム。

【０１００】

^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$）：ｄ１．３９（ｔｒｉｐｌｅｔ，３Ｈ），１．６０（ｓ，９Ｈ），３．０２（ｑ，２Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄ，１Ｈ），７．８３（ｔ，１Ｈ），７．８５（ｄ，１Ｈ），７．９２（ｄ，１Ｈ），７．９９（ｄ，１Ｈ），８．０３（ｄ，１Ｈ），８．５２（ｄ，１Ｈ）。

【０１０１】

４－［（Ｅ，３Ｅ）－３－（３－ｔｅｒｔ－ブチル－２－エチル－ベンゾフラン－５－イル）－３－ヒドロキシイミノ－プロプ－１－エニル］－３－フルオロ安息香酸（ＧＡ１Ｅ）

４－［（Ｅ）－３－（３－ｔｅｒｔ－ブチル－２－エチル－ベンゾフラン－５－イル）－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－３－フルオロ－安息香酸（化合物５）の１０ｍＬエタノール溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン（６５３ｍｇ、９．４０ｍｍｏｌ）およびピリジン（１．８６ｇ、２３．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を次に還流しながら６時間加熱した。室温まで冷却した後、溶媒を真空で除去し、残渣を水中に取り分けた。水層を１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ４－５に調節し、生成物を濾過により単離した。シリカゲルクロマトグラフィー（１０％メタノール／１％トリエチルアミン／ジクロロメタン）によりさらなる精製を行った。収量＝不完全な分離のため９８ｍｇの不純なＺ異性体（ＧＡ１Ｚ）および６６０ｍｇの純粋なＥ異性体（ＧＡ１Ｅ）

【０１０２】

ＧＡ１Ｅ：^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－Ｄ６）：ｄ１．３１（ｔｒｉｐｌｅｔ，３Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ），２．９７（ｑ，２Ｈ），６．９５（ｄ，１Ｈ），７．３８（ｄ，１Ｈ），７．５７（ｄ，１Ｈ），７．７１（ｄ，１Ｈ），７．８２（ｄ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，１Ｈ），７．９７（ｔ，１Ｈ）．

【０１０３】

（実施例２）

（ＧＡ１ＥおよびＧＡ２Ｅの結合および活性の特異性）

ＲＡＲαおよびＲＡＲγについてＧＡ１ＥおよびＧＡ２Ｅの結合活性の特異性を試験す

るために転写活性化アッセイを行った。レチノイン酸受容体転写活性化活性および結合効率は本質的に米国特許第５，２９８，４２９号明細書および米国特許第５，０７１，７７３号明細書に記載の通り決定されたが、転写活性化アッセイについてこれらの特許文献の教示の全てを本明細書で援用する。転写活性化アッセイはＲＡＲαおよびＲＡＲγの全長受容体をコードする発現プラスミドを用いた。ヘルペスウイルスチミジンキナーゼプロモーターおよび適切なレチノイン酸受容体応答エレメント（ｒｅｔｉｎｏｉｃ　ａｃｉｄ　ｒｅｓｐｏｎｓｅ　ｅｌｅｍｅｎｔ、ＲＡＲＥ）を含む受容体プラスミドをホタルルシフェラーゼをコードするオープンコーディングリージョンの上流に位置させた。

【０１０４】

ＧＡ１ＥおよびＧＡ２Ｅが転写活性化アッセイにおいてＲＡＲαおよびＲＡＲγを活性化する能力を、０．５から６２５ｎＭ（ＧＡ２Ｅ）または０．０５から３３２０ｎＭ（ＧＡ１Ｅ）の濃度範囲にわたり試験した。ＧＡ１Ｅは、全濃度範囲にわたりＲＡＲαについて１０％未満の転写活性化を誘導したが、ＲＡＲγについて、≧２５ｎＭの濃度では５０％超の転写活性化を誘導し、≧１２５ｎＭの濃度では７０％超の転写活性化を誘導した（図３Ａ）。ＧＡ２Ｅは、全ての試験濃度で８５％超の転写活性化を誘導し、≦２５ｎＭの濃度ではＲＡＲαの１０％未満の転写活性化を誘導した（図３Ｂ）。

【０１０５】

（実施例３）

（ＲＡＲγアゴニストによるマウスでの三種陰性乳がんの治療）

ＲＡＲγアゴニストであるタザロテン酸およびＧＡ２ＥをＥＭＴ６同系マウス乳がんモデルで評価した。５×１０^{5}個のＥＭＴ６細胞を免疫適格性の雌のＢａｌｂ／ｃマウスの乳腺脂肪体に注射した。腫瘍が５０－１５０ｍｍ^{3}の平均体積に到達したときに、マウスを腫瘍サイズで合わせて対照群または投与群とした（ｎ＝１０－１１）。

【０１０６】

マウスは、０日目を起点に、１ｍｇ／ｍｌのタザロテン酸またはＧＡ２Ｅの１０ｍｇ／ｋｇでの２１回にわたる毎日の投与またはビークル対照により処置された。０、１、３、６、８、１０、１３、１５、１７、２０、および２１日目に、腫瘍体積を計測し、マウスの体重を量った。

【０１０７】

タザロテン酸およびＧＡ２Ｅの両方が腫瘍成長を阻害したが、ＧＡ２Ｅがより高い効能を有していた（図４Ａ）。腫瘍成長の阻害は投与開始から１０日を超えるまでは目立たなかった。研究の終了時点で、タザロテン酸は腫瘍成長を４４％阻害し、ＧＡ２Ｅは６３％阻害した。ビークル対照群は僅かな体重増加を示す一方で、両投与群は１５％から２０％の間の互いに似た緩やかな体重減少を経験したが（図４Ｂ）、これはがん治療薬として許容可能な良好な忍容性を薬が有することを示す。

【０１０８】

（実施例４）

（ＲＡＲγ選択的アゴニストによるマウスでの三種陰性乳がん由来腫瘍におけるＴＩＬの増加）

実施例３の試験の終了始点で、腫瘍を切り取り、プロテアーゼの使用によらず細胞を脱凝集させ分散させ、種々の剤で染色し、フローサイトメトリーに掛けた。図５Ａ－Ｂは、腫瘍に対する細胞の百分率および細胞の数の両方でフローサイトメトリーの結果を示す。全体的に、浸透して壊死細胞を染色するＦＶＳ７００染料での染色により明らかなように、腫瘍内の細胞の少数のみが生存していた（図５Ａ、『Ｌｉｖｅ』パネル）。これらの生細胞のうち、かなりの部分が白血球であった（図５Ａ、『ＣＤ４５』パネル）。抗ＣＤ３による染色（図５Ａ、『Ｔｏｔ　Ｔ』パネル）から、ビークル投与マウスおよびタザロテン酸投与マウスについて、それぞれ、平均して白血球のほんの約５％および１０％がＴ細胞であったが、ＧＡ２Ｅ投与マウスに由来の腫瘍では、平均して白血球の約３０％がＴ細胞であり、統計的有意差があったことが明らかとなった。Ｔ細胞の大部分はＣＤ４$^{+}$であり（図５Ａ、『ＣＤ４』パネル）、大部分がヘルパー細胞であると期待された。ＣＤ４$^{+}$

細胞のうち、わずかな部分のみが、Ｔメモリー細胞（ＩＦＮγについての細胞内染色に基づく、大部分がＴＨ１メモリー細胞であると期待される）（図５Ｂ、『ＴＨ　ＩＦＧγ』パネル）、ＴＨ１７細胞（ＩＬ－１７についての細胞内染色に基づく）（図５Ｂ、『ＴＨＩＬ１７』パネル）、またはＴｒｅｇ細胞（ＣＤ２５およびＦｏｘＰ３についての染色に基づく）（図５Ｂ、『Ｔｒｅｇ』パネル）であった。Ｔ細胞の約２５－３０％が$CD8^+$であり（図５Ｂ、『ＣＤ８　Ｔ』パネル）、大部分が細胞障害性細胞であると期待された。ＩＦＮγについての細胞内染色に基づくとメモリー細胞である$CD8^+$Ｔ細胞の部分（図５Ｂ、『ＴＣ　ＩＦＮγ』パネル）が、タザロテン酸およびＧＡ２Ｅ投与マウス由来の腫瘍では数値上増加したが、ビークル対照動物からの差は統計的に有意ではなかった。したがって、ＧＡ２Ｅ投与はＴＩＬの数を増加させた。

【０１０９】

（実施例５）

（種々の投与量のＲＡＲγアゴニストによるマウスでの三種陰性乳がんの治療）

基本的には上記どおりのＥＭＴ６三種陰性乳がんモデルを用いて、ＧＡ２Ｅの用量を増加させたときの効果を評価した。マウスに、１０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝１０）、２５ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝１０）、もしくは５０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝１１）のＧＡ２Ｅ、または、ビークル対照（ｎ＝１０）を、１７日間毎日、経口投与した。ただし、過剰な体重減少のため遅くとも１２日目までに５０ｍｇ／ｋｇ群の全マウスを　　殺し、同様に、２５ｍｇ／ｍｌ群では１匹のマウスを　　殺した。ビークル対照群の２匹のマウスを腫瘍＞１５００mm^2である１２日目に　　殺した。

【０１１０】

全体として、１０ｍｇ／ｋｇ群および２５ｍｇ／ｋｇ群は、２５ｍｇ／ｋｇの投与量について１０％超の体重減少への短期の逸脱があるのみで、がん治療薬について許容可能な良好な忍容性を示した（図６Ａ－Ｂ）。２５ｍｇ／ｋｇの投与量は、１０ｍｇ／ｋｇの投与量よりも、腫瘍成長の阻害について幾分効果的であった。５０ｍｇ／ｋｇの投与量による腫瘍阻害は、当該群の動物が本試験に服していた限られた時間では、他の投与量と明らかには異なっていなかった（図７）。体表面積に基づきヒトに合わせると、マウスの１０ｍｇ／ｋｇおよび２５ｍｇ／ｋｇは、それぞれ、ヒトの約０．８ｍｇ／ｋｇおよび２．０ｍｇ／ｋｇに対応する。

【０１１１】

（実施例６）

（ＲＡＲγ選択的アゴニストがＣＤ８＋メモリーＴ細胞の活性および細胞増殖を促進する）

サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）陽性ドナー由来の末梢血単核細胞（ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ　ｂｌｏｏｄ　ｍｏｎｏｎｕｃｌｅａｒ　ｃｅｌｌ、ＰＢＭＣ）を、カルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル（ｃａｒｂｏｘｙｆｌｕｏｒｅｓｃｅｉｎ　ｓｕｃｃｉｎｉｍｉｄｙｌ　ｅｓｔｅｒ、ＣＦＳＥ）で標識し、１ｍｇ／ｍｌのＣＭＶリコール抗原で刺激した。ＰＢＭＣに、その後、３種の異なるＲＡＲγ選択的アゴニストのうち１種またはビークル（ＤＭＳＯ）対照を投与し、３７℃、５％CO_2で、４日間インキュベートした。培養上清を回収し、ＩＦＮγ産生について測定し、また、ＰＢＭＣをＣＦＳＥ希釈についてのフローサイトメトリーにより細胞増殖について評価した。

【０１１２】

ＣＦＳＥは蛍光反応性細胞膜浸透性染料である。ＣＦＳＥは、取り込まれた後に、タンパク質を共有結合的に修飾し、長期にわたり細胞内に留まる。ＣＦＳＥ修飾タンパク質は、一般的に、細胞分裂毎に娘細胞の間で均等に分けられるので、細胞の蛍光強度は細胞分裂毎に半分に落ちる。したがって、染料の蛍光シグナルの減少は細胞増殖の評価基準として用いることができる。

【０１１３】

ＲＡＲγ選択的アゴニストの投与は、ＧＡ２Ｅ、ＧＡ３Ｅｐ、およびタザロテン酸のそれぞれで、０．１から１０００ｎＭの濃度において、ＩＦＮγ産生を、ビークル対照群に

対して、大幅に増加させた（図８Ａ－Ｃ）。ＣＤ８$^{+}$細胞の細胞増殖も増加した（図９Ａ－Ｃ）。細胞増殖のバックグラウンドレベルに対する増加は小さいものの、ＣＤ８$^{+}$細胞のわずかな部分のみがＣＭＶに特異的であると期待されると考えられるので、この増加は依然非常に有意義である。

【０１１４】

（実施例７）

（ＲＡＲγ選択的アゴニストはヒトＣＤ８$^{+}$エフェクターＴＩＬの生成および腫瘍収縮（ＮＳＧ－Ｂ２ｍモデル）を促進する）

ＮＳＧ－Ｂ２Ｍマウスモデルは、重度の免疫無防備状態の動物であり、病変として非肥満糖尿病（ＮＯＤ）、重症複合免疫不全（ＳＣＩＤ）、ＩＬ－２受容体γ欠損、およびβ２ミクログロブリン欠損を併発する。ヒト腫瘍細胞は容易にこのモデルに正着し、がん免疫療法の種々の態様を研究するためにヒト免疫系由来の細胞も正着させることができる。したがって、この系においてヒト腫瘍に対するヒト免疫応答をモデル化することができる。雌のＮＳＧ－Ｂ２Ｍの乳腺脂肪体に、等量のマトリゲル（登録商標）をともなう０．１ｍＬのリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）に懸濁した５×１０^{6}個のＪＩＭＴ－１細胞（ヒト乳がん細胞株）を注射した。ひとたび腫瘍が１００－２００ｍｍ^{3}の体積に到達したら、マウスの右腹に皮下注射で１×１０^{7}個のヒトＰＢＭＣを移植した（前無作為化）。ＰＢＭＣは、２名のドナーから得られたものであり、群間で均等に分配した。腫瘍が２００－２５０ｍｍ^{3}の平均腫瘍体積に到達したとき（ＰＢＭＣ注射後約３日）に、動物を腫瘍体積で合わせて投与群および対照群とし、投与を開始した。この投与初日を０日目と定義した。マウスに、ビークル対照群では、１０％ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）を含むＰＢＳ溶液を、１０ｍＬ／ｋｇで、毎日経口投与し、投与群では、１０％ＤＭＳＯを含むＰＢＳ溶液に溶かしたＧＡ２Ｅを、１０ｍｇ／ｋｇで、毎日経口投与した。

【０１１５】

腫瘍体積を週２回測定し、研究のエンドポイントに到達した日にも測定した。マウスの体重も週２回測定し、研究のエンドポイントに到達した日にも測定した。０日目から＞１０％の体重減少を示した動物に、自由に食べられる環境で栄養補助食品を与えた。任意の７日の期間で＞２０％の体重減少または０日目から＞３０％の体重減少を示した動物は、瀕死と判断し、安楽死させた。

【０１１６】

研究のエンドポイントの定義は、対照群の平均腫瘍体積（打ち切りなし）が１５００ｍｍ^{3}に到達した時点である。これが２８日目より前に生じる場合、投与群および個々のマウスに投与を続けることを許容し、２８日目まで測定した。２８日目までに対照群の平均腫瘍体積（打ち切りなし）が１５００ｍｍ^{3}に到達しなかった場合、全ての動物についてのエンドポイントは、最大で６０日目までに対照群の平均腫瘍体積（打ち切りなし）が１５００ｍｍ^{3}に到達した日とした。

【０１１７】

ＧＡ２Ｅ投与マウスは研究の１２日目に＞１０％と大幅に体重を減少させた（図１０Ａ－Ｂ）ので、当該動物を１３日目から研究の終了時点まで休薬日においた。マウスがＧＡ２Ｅを受けている最中に腫瘍成長への影響は観察されなかったが、研究の１９日目以降は腫瘍収縮があり（図１１）、数匹のマウスは１７日目以降から腫瘍収縮を示した（データは図示せず）。これらのデータは、ＲＡＲγアゴニストの抗腫瘍作用が腫瘍細胞自体への直接的作用ではなく、ＲＡＲγアゴニストが抗腫瘍免疫を促進するということと平仄が合う。

【０１１８】

マウスを研究の２６日目に　　殺し、腫瘍を集め、フローサイトメトリーで分析した。統計分析は、群間の有意差比較についてＴｕｋｅｙ検定による通常の一元配置分散分析を用いて行った。ゲートを、前方向光散乱により単一細胞を同定し、側方散乱および生体内染色用Ｆｉｘａｂｌｅ　Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ　Ｄｙｅ　ｅＦｌｕｏｒ（商標）７８０による染色に基づき単一細胞として生細胞を同定し、側方散乱および抗ＣＤ４５染色に基づき生

細胞から白血球細胞を同定し、側方および前方向光散乱に基づき白血球細胞からリンパ球を同定し、側方散乱および抗ＣＤ３染色に基づきリンパ球から全Ｔリンパ球（ｔｏｔ　Ｔ）を同定するよう設定した。全Ｔリンパ球は、抗ＣＤ４抗体および抗ＣＤ８抗体による染色に基づきＣＤ４$^+$（ＴＨ）およびＣＤ８$^+$（ＴＣ）リンパ球に分け、サブセットを評価した。以下の観察結果は腫瘍組織１ｍｇ当たりを基準に行われた。

【０１１９】

全ＣＤ８$^+$リンパ球の濃度は対照群と比べてＧＡ２投与腫瘍で増加した（図１２Ａ、Ｐ＜０．００１）。腫瘍における、ＣＤ８$^+$細胞の、ナイーブ（ＣＣＲ７$^+$　ＣＤ４５ＡＲ$^+$として定義される）、Ｔセントラルメモリー（ＣＣＲ７$^+$　ＣＤ４５ＡＲ$^-$）、またはＴエフェクターメモリー（ＣＣＲ７$^-$　ＣＤ４５ＡＲ$^-$）のサブセットの濃度に有意な変化はなかった（それぞれ、図１２Ｂ、Ｃ、およびＤ）。しかし、ＣＣＲ７$^-$　ＣＤ４５ＡＲ$^+$として定義される最終分化ＣＤ８$^+$Ｔエフェクター細胞の濃度には大幅な増加があった（図１２Ｅ、Ｐ＜０．０００１）。ＣＣＲ７はリンパ節への回遊を促進し、したがって、末梢でみられるエフェクター細胞はＣＣＲ７$^-$である。最終分化ＣＤ８$^+$Ｔエフェクター細胞は、細胞溶解性と期待されるが、収縮する腫瘍内のＴＩＬでとりわけ増加し、ＧＡ２ＥなどのＲＡＲγアゴニストの抗がん活性が直接的作用というよりむしろ免疫機構を介して生じるという解釈と平仄が合う。Ｔ細胞マーカーであるＰＤ－１、ＣＤ１８β、およびＣＤ５４を発現するＣＤ８$^+$ＴＩＬの濃度も対照群と比べてＧＡ２Ｅ投与腫瘍で増加した（それぞれ、図１３Ａ、Ｐ＜０．０００１；図１３Ｂ、Ｐ＜０．００１；および、図１３Ｃ、Ｐ＜０．０１）。ＣＤ１８およびＣＤ５４は、両方とも、細胞間接着および免疫監視に関与する。ＴＩＬでのこれらの増加は、ＣＤ８$^+$Ｔエフェクター細胞による抗原認識および免疫学的シナプスの形成の効率の改善を示唆する。ＰＤ－１は、免疫恒常性に関与し、免疫応答の下方制御を、例えば、ＰＤ－１を発現するエフェクター細胞のアポトーシスを介して、促進する。ＰＤ－１$^+$細胞の増加は上方制御応答を反映する。したがって、抗ＰＤ－１抗体および抗ＰＤ－Ｌ１抗体などのＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ軸のアンタゴニスト（免疫チェックポイント阻害剤）は、ＧＡ２ＥなどのＲＡＲγアゴニストにより促進された免疫応答をさらに増強する可能性がある。

【０１２０】

全ＣＤ４$^+$リンパ球の濃度は減少し（図１４Ａ、Ｐ＜０．０５）、検査したサブセットの全て、ナイーブ（ＣＣＲ７$^+$　ＣＤ４５ＡＲ$^+$として定義される）、Ｔセントラルメモリー（ＣＣＲ７$^+$　ＣＤ４５ＡＲ$^-$）、Ｔエフェクターメモリー（ＣＣＲ７$^-$　ＣＤ４５ＡＲ$^-$）、最終分化ＣＤ４$^+$Ｔエフェクター細胞（ＣＣＲ７$^-$　ＣＤ４５ＡＲ$^+$）も同様であった（それぞれ、図１４Ｂ、Ｃ、およびＤ、いずれもＰ＜０．０５、ならびに、図１４Ｄ、Ｐ＞０．０５）。Ｔ細胞マーカーであるＰＤ１、ＣＤ１８β、ＣＤ５４、およびＦｏｘＰ３を発現するＣＤ４$^+$ＴＩＬの濃度も対照群と比べてＧＡ２投与腫瘍で増加した（それぞれ、図１５Ａ、Ｐ＜０．０５；図１５Ｂ、Ｐ＜０．０５；図１５Ｃ、Ｐ＜０．０５、および図１５Ｄ、Ｐ＞０．０５）。

【０１２１】

このヒト抗腫瘍免疫応答モデルにおけるＲＡＲγアゴニストであるＧＡ２Ｅの投与の作用は、腫瘍でＣＤ８$^+$ＴＩＬの濃度を、特に、最終分化エフェクター細胞の濃度を大幅に増加させることであった。対照的に、腫瘍内のＣＤ４$^+$ＴＩＬの濃度は減少した。同様に、ＰＤ－１$^+$、ＣＤ８β$^+$、およびＣＤ５４$^+$ＣＤ８$^+$のＴＩＬの濃度は増加する一方で、ＣＤ４$^+$ＴＩＬの濃度は減少した。これらのデータの全てが、ＣＤ４$^+$応答の減少をともなうＣＤ８$^+$エフェクター細胞に基づくＴＩＬの抗腫瘍応答の促進と平仄が合う。出願人が知る限り、ＴＩＬ集団においてＣＤ８$^+$エフェクター細胞を特異的に増加させる他種の小分子剤は存在しない。がん治療についてのこうした作用の要望が叶ったのである。

【０１２２】

ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ１８β、ＣＤ５８（ＬＦＡ－３）、およびＨｅｒ２の発現についてフローサイトメトリーにより腫瘍細胞も評価した。ＧＡ２Ｅの投与は、これらのマーカーを発現する細胞の割合を有意に変化させなかったが、これはＲＡＲγアゴニストが腫瘍細胞

への直接的な作用を有しないことと平仄が合う。

【０１２３】

（実施例８）

（三種陰性乳がん細胞株のインビトロ培養へのＲＡＲγアゴニストの作用）

ＥＭＴ６細胞を、ＲＡＲγアゴニストであるＧＡ１Ｅ、ＧＡ２Ｅ、およびＧＡ３Ｅｐの複数の濃度下で、５日にわたりインビトロで培養し、Ｃｅｌｌ Ｔｉｔｅｒ Ｇｌｏ ａｓｓａｙ（登録商標）（Ｐｒｏｍｅｇａ）により生存率を評価した。これら化合物は、１μＭ以下の濃度では作用がなかったが、濃度が１０μＭを超えると急激に毒性を示した（図１６）。ＧＡ１Ｅ、ＧＡ２Ｅ、およびＧＡ３ＥｐのＩＣ$_{50}$は、ＧＡ１Ｅ、ＧＡ２Ｅ、およびＧＡ３Ｅｐについて、それぞれ、５２μＭ、１９μＭ、および１０１μＭであった。これらのデータは、インビボで観察されたＲＡＲγアゴニストの抗がん作用が、腫瘍細胞への直接作用ではなく、最も高い可能性として、ＴＩＬに基づく抗腫瘍免疫応答の促進から生じることを確認するものである。すなわち、用いた濃度でＲＡＲγアゴニストは腫瘍成長を直接的に阻害しなかったことから、腫瘍阻害作用はそれらのＴＩＬ促進から生じるといえる。

【０１２４】

（実施例９）

（ルイス肺がん細胞株のインビトロ培養へのＲＡＲγアゴニストの作用）

ルイス肺がん（ＬＣＣ）細胞を、ＲＡＲγアゴニストであるＧＡ１Ｅ、ＧＡ２Ｅ、およびＧＡ３Ｅｐの複数の濃度下で、インビトロで培養し、Ｃｅｌｌ Ｔｉｔｅｒ Ｇｌｏ ａｓｓａｙ（登録商標）により生存率を評価した。これら化合物は、１μＭ以下の濃度では作用がなかったが、濃度が１０μＭを超えると急激に毒性を示した（図１７）。ＧＡ１Ｅ、ＧＡ２Ｅ、およびＧＡ３ＥｐのＩＣ$_{50}$は、ＧＡ１Ｅ、ＧＡ２Ｅ、およびＧＡ３Ｅｐについて、それぞれ、９６μＭ、４６μＭ、および４５μＭであった。これらのデータは、インビボで観察されたＲＡＲγアゴニストの抗がん作用が、腫瘍細胞への直接作用ではなく、最も高い可能性として、ＴＩＬに基づく抗腫瘍免疫応答の促進から生じることを確認するものである。すなわち、用いた濃度でＲＡＲγアゴニストは腫瘍成長を直接的に阻害しなかったことから、腫瘍阻害作用はそれらのＴＩＬ促進から生じるといえる。

【０１２５】

（実施例１０）

（ＲＡＲγ選択的アゴニストはヒトＣＤ８$^{+}$エフェクターＴＩＬの生成および腫瘍収縮（ＬＬＣモデル）を促進する）

ＬＬＣモデルは、７０年ほど前にＣ５７ＢＬ／６マウスで自然に発生した肺の類表皮がんに基づいている。同系モデルが臨床的有用性を予測するのに役立ってきた。６－８週齢のＣ５７ＢＬ／６マウスの左腹に３×１０^{5}個のＬＬＣ細胞を含む０．１ｍＬを皮下注射した。腫瘍が５０－１５０ｍｍ３の平均腫瘍体積に到達したときに、マウスを腫瘍サイズで合わせて分類し対照群および投与群とし、投与を開始した（０日目）。各１０匹のマウスからなる３つの群、ビークル対照、１０ｍｇ／ｋｇ ＧＡ２Ｅ、および２５ｍｇ／ｋｇ ＧＡ２Ｅを確立した。マウスは、１３日にわたり１日１回の経口投与を受けた。腫瘍体積および体重を、０、２、４、６、９、１１、および１３日目に、測定した。平均腫瘍体積が＞１５００ｍｍ^{3}だったので、本研究を１３日目に終了し、腫瘍をフローサイトメトリーにより分析した。腫瘍の潰瘍化のため１０ｍｇ／ｋｇ群の２匹の動物および２５ｍｇ／ｋｇ群の１匹の動物を早期に 殺した。

【０１２６】

ＧＡ２Ｅの１０ｍｇ／ｋｇの投与量は良好な忍容性であり、本研究の過程にわたり最小の体重減少であった。ＧＡ２Ｅの２５ｍｇ／ｋｇの投与量はより低い良好な忍容性であり、本研究の過程にわたり着実な体重減少をともない、体重減少は１０日目のあたりで１０％を超えた（図１８Ａ－Ｂ）。両方の投与量の薬が腫瘍成長を阻害したが、２種の投与量の作用の腫瘍阻害には有意な差はなかった（図１９）。

【０１２７】

マウスを研究の１３日目に　　殺し、腫瘍を集め、フローサイトメトリーで分析した。統計分析は、群間の有意差比較についてＴｕｋｅｙ検定による通常の一元配置分散分析を用いて行った。ゲートを、前方向光散乱により単一細胞を同定し、側方散乱および生体内染色用Ｆｉｘａｂｌｅ　Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ　Ｄｙｅ　ｅＦｌｕｏｒ（商標）７８０による染色に基づき単一細胞として生細胞を同定し、側方散乱および抗ＣＤ４５染色に基づき生細胞から白血球細胞を同定し、側方および前方向光散乱に基づき白血球細胞からリンパ球を同定し、側方散乱および抗ＣＤ３染色に基づきリンパ球から全Ｔリンパ球（ｔｏｔ　Ｔ）を同定するよう設定した。全Ｔリンパ球は、抗ＣＤ４抗体および抗ＣＤ８抗体による染色に基づきＣＤ４$^+$（ＴＨ）およびＣＤ８$^+$（ＴＣ）リンパ球に分け、サブセットを評価した（図２０）。以下の観察結果は腫瘍組織１ｍｇ当たりを基準に行われた。

【０１２８】

全ＣＤ８$^+$リンパ球の濃度は対照群と比較してＧＡ２Ｅ投与腫瘍で増加した（図２２、パネルＣＤ８＋、２５ｍｇ／ｋｇの投与量についてＰ＜０．０５）。細胞障害性細胞の濃度も増加し（図２２、パネルＣｙｔｏｔｏｘｉｃ　ＣＤ８、２５ｍｇ／ｋｇの投与量についてＰ＜０．０５）、腫瘍内のエフェクターメモリーＣＤ８$^+$Ｔ細胞の濃度も同様であった（図２２、パネルＣＤ８　Ｔｅｍ、２５ｍｇ／ｋｇの投与量についてＰ＜０．０１）。腫瘍内のナイーブおよびセントラルメモリーＣＤ８$^+$Ｔ細胞の濃度は投与により有意に変化はしなかった（図２２、それぞれ、パネルＣＤ８ナイーブおよびＣＤ８　Ｔｅｍ）。腫瘍内の全ＣＤ４＋Ｔ細胞、Ｔヘルパー細胞、および制御性Ｔ細胞の濃度は投与により有意に変化はしなかった（図２１）。しかし、全Ｔ細胞の百分率として、Ｔｒｅｇ細胞の割合は有意に減少した（図２１、パネルＴｒｅｇｓ、Ｐ＜０．００１）。したがって、ＧＡ２Ｅの投与の際に、腫瘍細胞を死滅させるのにより有効であるはずのフェノタイプを有する、腫瘍内のＴＩＬの数は、拡大した。

【０１２９】

実施例は、ＲＡＲγアゴニストが、乳がん（Ｈｅｒ２$^+$乳がんおよび三種陰性乳がん）および肺がんの細胞株を含む複数のがんモデルにおいて腫瘍成長を阻害し、ヒトおよびマウスリンパ球を有するＴＩＬを促進することを示す。ＲＡＲγアゴニストはインビトロでは腫瘍成長阻害作用を有しないようにみえたが、インビボで観察された腫瘍成長阻害作用がＴＩＬの産生および抗腫瘍活性促進を増加させることによるものであることは明らかである。

【０１３０】

（実施例１１）

（ＲＡＲγアゴニストを用いたＲＡＲγシグナル伝達の薬理学的活性化はＢ１６黒色腫細胞の拒絶において免疫チェックポイント阻害剤抗体と共同的作用を有する）

１０ｎＭの本明細書に開示のＲＡＲγアゴニストと組み合わせた免疫チェックポイント阻害剤抗体（抗ＣＴＬＡ－４抗体など）投与の抗腫瘍作用がＢ１６Ｆ１０腫瘍細胞を生着させたＣ５７ＢＬ／６マウスで調べられる。ビークルのみを投与したマウスは未投与対照マウスに対して生存優位性を示さない。免疫チェックポイント阻害剤抗体およびＲＡＲγアゴニストの両方を投与したマウスは５０日で改善された生存率を有し、このことはこれら２つの剤が共同してＢ１６黒色腫細胞を排除することを示す。組み合わせ投与を受けた生存マウスは生腫瘍細胞のリチャレンジに耐性であり、このことはＢ１６特異的メモリー細胞の有効な形成を示す。重要なことに、抗黒色腫作用が薬のこの組み合わせで急性毒性の兆候も遅延毒性の兆候もなく得られる。

【０１３１】

締め括りとして、本明細書の態様は特定の実施形態を参照して強調されているが、当業者であればこれらの本開示の実施形態が本明細書に開示の主題の原理を例示するものにすぎないことを容易に理解するはずであることを理解されたい。したがって、本開示の主題は、本明細書に記載の、特定の方法、手順、および／または、試薬などに、決して限られるわけではないことを理解されたい。そのため、開示の主題への種々の修正もしくは変更またはその代替的構成が本明細書の教示に従って本明細書の趣旨から逸脱することなく可

能である。最後に、本明細書で用いた用語は、特定の実施形態を記載することを目的とするにすぎず、本発明の範囲を制限することを意図するわけではなく、本発明の範囲は請求項によってのみ定められる。したがって、本発明は正確に図示および記載したとおりのものに限られるわけではない。

【０１３２】

発明を実施するための発明者が知る限り最良の方法をはじめとした本発明の特定の実施形態が本明細書に記載される。当然ながら、これらの記載した実施形態についての変形例も前述の記載に触れた当業者にとって明らかなはずである。発明者等は、当業者であればこうした変形例を適切に採用するものと期待し、本明細書に具体的に開示したものとは異なるやり方で本発明が実戦可能であることを意図している。したがって、本発明は適用法により許されるとおり本明細書に添付の請求項に記載の主題の全ての修正例および均等物も包含する。さらに、特記がなく文脈に明白に矛盾しない限り全ての可能な変形例での上述の実施形態の任意の組み合わせが本発明に包含される。

【０１３３】

本発明の、選択可能な実施形態、構成要素、または工程の集合は、限定と解釈されるべきではない。各集合要素は、個別に参照され特許請求の範囲に記載され、また、本明細書の開示の他の集合要素と任意に組み合わされてもよい。便宜性および／または特許性を理由として、ある集合の１つ以上の要素が、ある集合に加入されてもよいし、ある集合から削除されてもよい。こうした加入または削除が生じた場合、本明細書は、そのように修正された集合を含むものとみなされ、したがって、特許請求の範囲に記載の全マーカッシュグループの記載要件を満たす。

【０１３４】

特記のない限り、本明細書および請求項で用いられる、特性、項目、量、パラメーター、性質、用語などを表現する全ての数字は、全ての場合で、『約』という用語で修飾されるものとして解されるべきである。本明細書では、『約』という用語は、そのように修飾された特性、項目、量、パラメーター、性質、または用語が、記載された、特性、項目、量、パラメーター、性質、または用語の数値の上下プラスまたはマイナス１０％の範囲を包含することを意味する。したがって、反対の記載がない限り、本明細書および添付の請求項に記載の数値パラメーターは変動幅がある概算値である。特許請求の範囲への均等論の適用を制限することを試みるわけではないが、最低限、各数字表記は、報告された有効数字の数に照らして、かつ、通常の丸め手法を適用して、解釈されるべきである。本発明の広範な範囲を規定する数値範囲および数値は概算値であるものの、特定の実施例に記載の数値範囲および数値は可能な限り正確に報告されている。ただし、いずれの数値範囲または数値も、それらのそれぞれの試験測定でみられる標準偏差から必然的に生じる誤差を本質的に含む。本明細書の数値の数値範囲の記載は、当該範囲内の個々の数値をそれぞれ個別に参照する簡略化した方法として機能することを意図するに過ぎない。特記のない限り、ある数値範囲の個々数値のそれぞれが、それらを本明細書で個々に記載したかのように、本明細書に組み込まれる。

【０１３５】

本明細書を記載する文脈で（特に特許請求の範囲で）用いられる単数表記は、本明細書に特記がなく文脈に明白に矛盾しない限り、単数および複数の両方をカバーすると解釈されるべきである。本明細書に記載の全ての方法は、本明細書に特記がなく文脈に明白に矛盾しない限り、任意の適切な順番で行うことができる。本明細書に記載の、あらゆる例示または例示的言語（例えば、『など』）の使用は、本発明をより明瞭にすることを意図するに過ぎず、特許請求の範囲に記載した以外に本発明の範囲に制限を課すものではない。本開示のいかなる記載も、本発明の実施に必須な特許請求の範囲に記載されていない要素を示すと解釈されるべきではない。

【０１３６】

本明細書に記載の特定の実施形態は、「からなる」または「から本質的になる」という記載を用いて請求項でさらに限定されてもよい。請求項で用いられる場合、出願当初から

そうであったか補正により加入されたかによらず、「からなる」という移行句は、請求項で特定されていない、いかなる要素、工程、または成分も排除する。出願当初からそうであったか補正により加入されたかによらず、「から本質的になる」という移行句は、請求項の範囲を、特定された材料または工程と、基本的で新規な（１つまたは複数の）特徴に実質的な影響をあたえないものとに限定する。請求項に記載された本発明の実施形態は、本質的にまたは明示的に本明細書に記載され実施可能である。

【０１３７】

本明細書で参照され特定された、全ての特許、特許公報、および他の文献は、例えば、本発明に関連して用いられるかもしれない当該文献に記載の組成物および方法を、記載し開示するという目的のために、それらの全体を参照により、本明細書に個別かつ明示的に援用される。これらの文献は、本明細書の出願日より前のそれらの開示のためにのみ提示されたものである。これに関連して、発明者等が先行発明を理由にまたは任意の他の理由でこうした開示に先行する資格を有しないことを自白すると解釈されるべきではない。これらの文書の内容についての表現またはデータについての記載の全ては、出願人に利用可能な情報に基づくものであり、これらの文書の内容またはデータの正確性についていかなる自白を構成するものでもない。

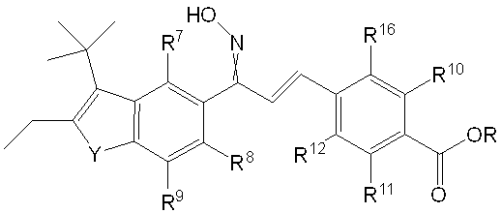
【０１３８】

［付記］

［付記１］

治療を必要とする患者に有効量の下記の構造を有するＲＡＲγ選択的アゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩を投与することを含む、がんを治療する方法。

【化３７】



（ＧＡＧ１）

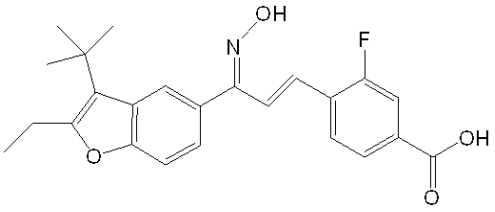
（ただし、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示し、Ｒ^{7}からＲ^{12}は、独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル、水素原子、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、ＯＣＦ$_{3}$、またはＣＯＲ^{13}（ただし、Ｒ^{13}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣＦ$_{3}$）であり、Ｙは、酸素、硫黄、またはＮＲ^{14}（ただし、Ｒ^{14}はＣ$_{1-6}$アルキル）であり、Ｒ^{16}はＨまたはＦである。）

【０１３９】

［付記２］

前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは下記の構造を有する、付記１に記載の方法。

【化３８】



（ＧＡ１Ｅ）

【０１４０】

［付記３］

前記がんは、固形腫瘍である、付記１または２に記載の方法。

【０１４１】
［付記４］
前記がんは、乳がんである、付記３に記載の方法。
【０１４２】
［付記５］
前記乳がんは、三種陰性乳がんである、付記４に記載の方法。
【０１４３】
［付記６］
前記乳がんは、Ｈｅｒ２$^{+}$乳がんである、付記４に記載の方法。
【０１４４】
［付記７］
前記がんは、肺がんである、付記３に記載の方法。
【０１４５】
［付記８］
前記有効量は、約１から約１００ｍｇ／日である、付記１から７のいずれか１つに記載の方法。
【０１４６】
［付記９］
ＣＡＲ－Ｔ細胞の投与をさらに含む、付記１から８のいずれか１つに記載の方法。
【０１４７】
［付記１０］
免疫チェックポイント阻害剤の投与をさらに含む、付記１から８のいずれか１つに記載の方法。
【０１４８】
［付記１１］
腫瘍浸潤リンパ球（ｔｕｍｏｒ－ｉｎｆｉｌｔｒａｔｉｎｇ　ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ、ＴＩＬ）をＲＡＲγ選択的アゴニストと接触させることにより前記ＴＩＬを生成するまたは拡大培養する方法。
【０１４９】
［付記１２］
前記接触は、がんを有する対象に前記ＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含む、付記１１に記載の方法。
【０１５０】
［付記１３］
前記接触は、前記ＲＡＲγ選択的アゴニストが添加された培地において前記ＴＩＬをインビトロで培養することを含む、付記１１に記載の方法。
【０１５１】
［付記１４］
腫瘍外植体からＴＩＬを単離することを含む、付記１３に記載の方法。
【０１５２】
［付記１５］
前記ＲＡＲγ選択的アゴニストが添加された培地において、放射線照射腫瘍細胞の存在下、末梢血単核細胞（ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ　ｂｌｏｏｄ　ｍｏｎｏｎｕｃｌｅａｒ　ｃｅｌｌ、ＰＢＭＣ）をインビトロで培養することを含む、付記１３に記載の方法。
【０１５３】
［付記１６］
前記ＰＢＭＣおよび前記放射線照射腫瘍細胞は、同じ個体から取得される、付記１５に記載の方法。
【０１５４】
［付記１７］

前記培地は、ＩＬ－２をさらに添加されている、付記１３から１６のいずれか１つに記載の方法。

【０１５５】

［付記１８］

抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体を前記培養培地に添加することをさらに含む、付記１３から１７のいずれか１つに記載の方法。

【０１５６】

［付記１９］

治療を必要とする患者に付記１１から１８のいずれか１つにしたがって生成または拡大培養された前記ＴＩＬを注入することを含む、がんを治療する方法。

【０１５７】

［付記２０］

治療を必要とする患者にＲＡＲγ選択的アゴニストで拡大培養されたＴＩＬを提供することを含む、がんを治療する方法。

【０１５８】

［付記２１］

前記ＲＡＲγ選択的アゴニストが添加された培地においてインビトロで培養されたＴＩＬを投与することを含む、付記２０に記載の方法。

【０１５９】

［付記２２］

前記提供は、前記患者に前記ＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含む、付記２０または２１に記載の方法。

【０１６０】

［付記２３］

前記がんは、固形腫瘍である、付記２０から２２のいずれか１つに記載の方法。

【０１６１】

［付記２４］

前記がんは、乳がんである、付記２３に記載の方法。

【０１６２】

［付記２５］

前記乳がんは、三種陰性乳がんである、付記２４に記載の方法。

【０１６３】

［付記２６］

前記乳がんは、Ｈｅｒ２$^{+}$乳がんである、付記２４に記載の方法。

【０１６４】

［付記２７］

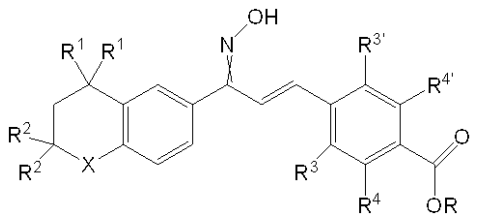
前記がんは、肺がんである、付記２４に記載の方法。

【０１６５】

［付記２８］

前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造の化合物またはその医薬的に許容可能な塩である、付記１１から２７のいずれか１つに記載の方法。

【化３９】



（ＧＡＧ３ｐ）

（ただし、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それぞれ、独立

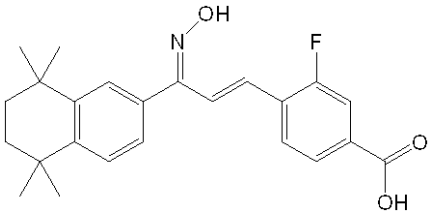
して、ＨまたはＣ１－６アルキルであり、Ｒ３、Ｒ３’、Ｒ４、およびＲ４’は、独立して、ＨまたはＦであり、Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＣＨ２、Ｃ（Ｒ５）２、またはＮＲ６（ただし、Ｒ５およびＲ６は、それぞれ、独立して、ＨまたはＣ１－６アルキル）であり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示す。）

【０１６６】

［付記２９］

前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造の化合物またはその医薬的に許容可能な塩である、付記２８に記載の方法。

【化４０】



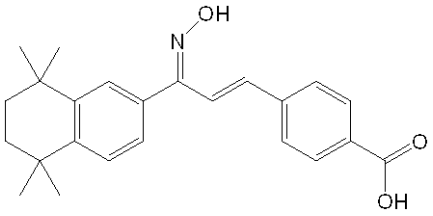
（ＧＡ２Ｅ）

【０１６７】

［付記３０］

前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造の化合物またはその医薬的に許容可能な塩である、付記２８に記載の方法。

【化４１】



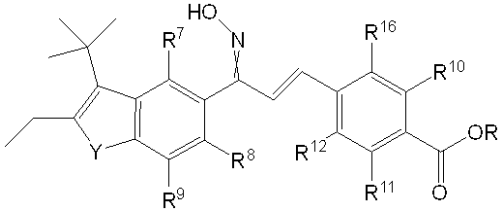
（ＧＡ３Ｅｐ）

【０１６８】

［付記３１］

前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造の化合物またはその医薬的に許容可能な塩である、付記１９から３０のいずれか１つに記載の方法。

【化４２】

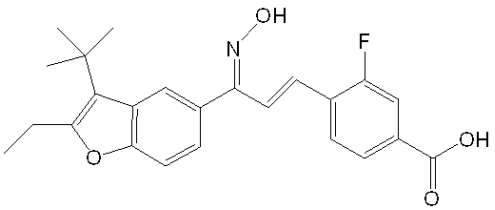


（ＧＡＧ１）

（ただし、Ｒは、ＨまたはＣ１－６アルキルであり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示し、Ｒ７からＲ１２は、独立して、Ｃ１－６アルキル、水素原子、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、ＯＣＦ３、またはＣＯＲ１３（ただし、Ｒ１３は、Ｃ１－６アルキルまたはＣＦ３）であり、Ｙは、酸素、硫黄、またはＮＲ１４（ただし、Ｒ１４はＣ１－６アルキル）であり、Ｒ１６はＨまたはＦである。）

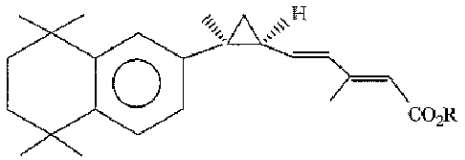
【０１６９】

［付記３２］
前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造を有する、付記３１に記載の方法。
【化４３】

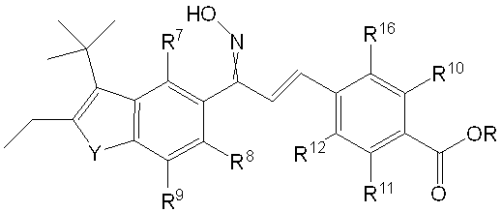


（ＧＡ１Ｅ）
【０１７０】
［付記３３］
前記方法は、対象に前記ＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含み、前記投与は、治療期間全体にわたり定期的に行われる、付記１から１０および１９から３２のいずれか１つに記載の方法。
【０１７１】
［付記３４］
前記方法は、対象に前記ＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することを含み、前記投与は、治療期間全体にわたり反復周期で行われる、付記１から１０および１９から３２のいずれか１つに記載の方法。
【０１７２】
［付記３５］
治療の一周期が、１）第１期間にわたり定期的に前記ＲＡＲγ選択的アゴニストを投与することと、２）第２期間にわたり前記ＲＡＲγ選択的アゴニストの投与を中断することとを含み、前記第２期間後に新しい周期が開始されてもよい、付記３４に記載の方法。
【０１７３】
［付記３６］
前記第１期間は、１０から１５日である、または、そのうちの任意の整数の日数である、付記３５に記載の方法。
【０１７４】
［付記３７］
前記第２期間は、２週から１ヶ月である、または、そのうちの任意の整数の日数である、付記３５または３６に記載の方法。
【０１７５】
［付記３８］
定期は、毎日である、付記３３から３７のいずれか１つに記載の方法。
【０１７６】
［付記３９］
定期は、毎日２回である、付記３３から３７のいずれか１つに記載の方法。
【０１７７】
［付記４０］
定期は、一日置きである、付記３３から３７のいずれか１つに記載の方法。
【０１７８】
［付記４１］
前記治療期間は、最初の投与から、完全奏功が達成されるまでにわたる、付記３３から４０のいずれか１つに記載の方法。
【０１７９】
［付記４２］
前記治療期間は、最初の投与から、安定状態または退縮の後に前記がんが再び進行するまでにわたる、付記３３から４０のいずれか１つに記載の方法。

【０１８０】
［付記４３］
Ｔｒｅｇ細胞の阻害剤を投与することをさらに含む、付記から１から１０および１９から４２のいずれか１つに記載の方法。
【０１８１】
［付記４４］
前記Ｔｒｅｇ細胞の阻害剤は、ＲＡＲαアンタゴニストを含む、付記４３に記載の方法。
【０１８２】
［付記４５］
前記Ｔｒｅｇ細胞の阻害剤は、Ｔｒｅｇ除去抗体を含む、付記４３に記載の方法。
【０１８３】
［付記４６］
前記Ｔｒｅｇ除去抗体は、抗ＣＤ２５抗体、抗ＧＩＴＲ抗体、抗ＦｏｘＰ３抗体、抗ＣＣＲ$_4$抗体、または抗葉酸受容体４抗体を含む、付記４５に記載の方法。
【０１８４】
［付記４７］
抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体の投与をさらに含む、付記１から８および１９から４６のいずれか１つに記載の方法。
【０１８５】
［付記４８］
下記の構造を有するＲＸＲアゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩を投与することをさらに含む、付記１から１０および１９から４６のいずれか１つに記載の方法。
【化４４】



（ＸＡＧ）
（ただし、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルである。）
【０１８６】
［付記４９］
前記ＲＸＲアゴニストは、３，７－ジメチル－６（Ｓ），７（Ｓ）－メタノ，７－［１，１，４，４－テトラメチル－１，２，３，４－テトラヒドロナフト－７－イル］２（Ｅ），４（Ｅ）ヘプタジエン酸（ＩＲＸ４２０４）である、付記４８に記載の方法。
【０１８７】
［付記５０］
キメラ抗原受容体－Ｔ（ｃｈｉｍｅｒｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ－Ｔ、ＣＡＲ－Ｔ）細胞を、受けている最中である、受けたことがある、または受ける予定であるがん患者に、有効量の下記の構造を有するＲＡＲγ選択的アゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩を投与することを含む、ＣＡＲ－Ｔがん免疫療法を増強する方法。
【化４５】



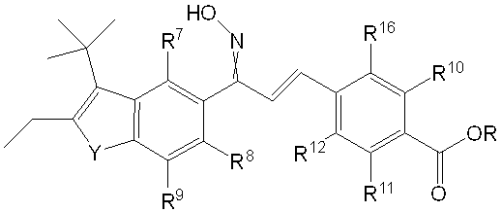
（ＧＡＧ１）
（ただし、Ｒは、ＨまたはＣ１－６アルキルであり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示し、Ｒ７からＲ１２は、独立して、Ｃ１－６アルキル、水素原子、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、ＯＣＦ３、またはＣＯＲ１３（ただし、Ｒ１３は、Ｃ１－６アルキルまたはＣＦ３）であり、Ｙは、酸素、硫黄、またはＮＲ１４（ただし、Ｒ１４はＣ１－６アルキル）であり、Ｒ１６はＨまたはＦである。）

【０１８８】

［付記５１］

免疫チェックポイント阻害剤を、受けている最中である、受けたことがある、または受ける予定であるがん患者に、有効量の下記の構造を有するＲＡＲγ選択的アゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩を投与することを含む、免疫チェックポイント阻害剤がん免疫療法を増強する方法。

【化４６】



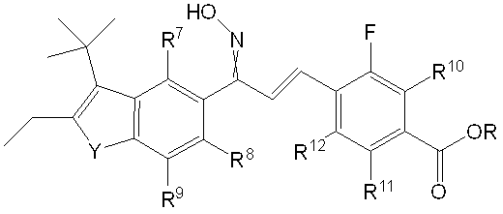
（ＧＡＧ１）
（ただし、Ｒは、ＨまたはＣ１－６アルキルであり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示し、Ｒ７からＲ１２は、独立して、Ｃ１－６アルキル、水素原子、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、ＯＣＦ３、またはＣＯＲ１３（ただし、Ｒ１３は、Ｃ１－６アルキルまたはＣＦ３）であり、Ｙは、酸素、硫黄、またはＮＲ１４（ただし、Ｒ１４はＣ１－６アルキル）であり、Ｒ１６はＨまたはＦである。）

【０１８９】

［付記５２］

下記の構造のＲＡＲγ選択的アゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩。

【化４７】



（ＧＡＧ１）
（ただし、Ｒは、ＨまたはＣ１－６アルキルであり、Ｒ７からＲ１２は、独立して、Ｃ１－６アルキル、水素原子、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、ＯＣＦ３、またはＣＯＲ１３（ただし、Ｒ１３は、Ｃ１－６アルキルまたはＣＦ３）であり、Ｙは、酸素、硫黄、またはＮＲ１４（ただし、Ｒ１４はＣ１－６アルキル）である。）

【０１９０】

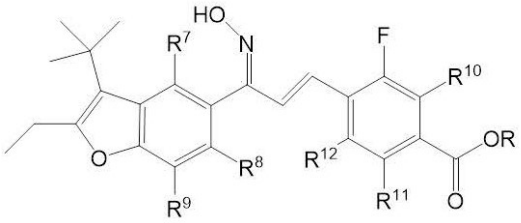
［付記５３］

Ｒは、Ｈ、メチル、またはエチルである、付記５２に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。

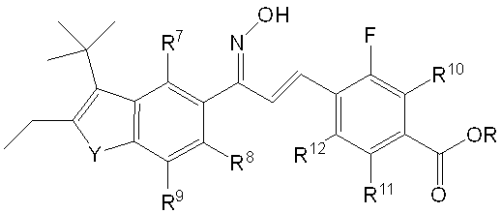
【０１９１】

［付記５４］

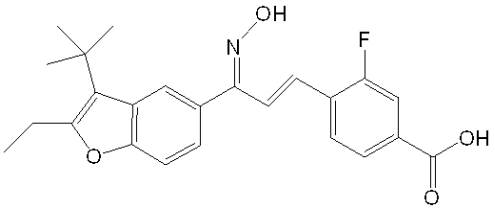
Ｙは、Ｏである、付記５２に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。
【０１９２】
［付記５５］
下記の構造を有する、付記５４に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。
【化４８】



（ＧＡＧ１－１）
【０１９３】
［付記５６］
前記＝Ｎ－ＯＨ基は、Ｅ配置である、付記５２に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。
【０１９４】
［付記５７］
下記の構造を有する、付記５６に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。
【化４９】

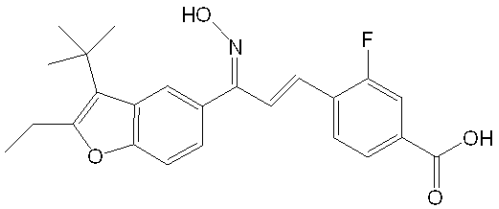


（ＧＡＧ１－２）
【０１９５】
［付記５８］
前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造を有する４－（（１Ｅ，３Ｅ）－３－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－エチル－ベンゾフラン－５－イル）－３－（ヒドロキシイミノ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－フルオロ安息香酸（ＧＡ１Ｅ）である、付記５２に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。
【化５０】



（ＧＡ１Ｅ）
【０１９６】
［付記５９］
前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造を有する４－（（１Ｅ，３Ｚ）－３－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－エチル＝ベンゾフラン－５－イル）－３－（ヒドロキシイミノ）プロプ－１－エン－１－イル）－３－フルオロ安息香酸（ＧＡ１Ｚ）である、付記５２に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。

【化５１】



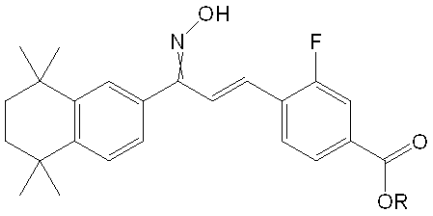
（ＧＡ１Ｚ）

【０１９７】

［付記６０］

下記の構造を有するＲＡＲγ選択的アゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩。

【化５２】



ＧＡＧ２

（ただし、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示す。）

【０１９８】

［付記６１］

Ｒは、Ｈ、メチル、またはエチルである、付記６０に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。

【０１９９】

［付記６２］

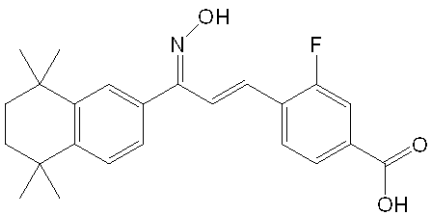
前記＝Ｎ－ＯＨ基は、Ｅ配置である、付記６０に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。

【０２００】

［付記６３］

前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造を有する３－フルオロ－４－（（１Ｅ，３Ｅ）－３－（ヒドロキシイミノ）－３－（５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）プロプ－１－エン－１－イル）安息香酸（ＧＡ２Ｅ）である、付記６０に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。

【化５３】



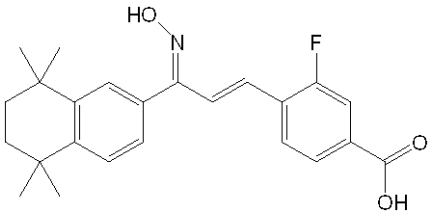
（ＧＡ２Ｅ）

【０２０１】

［付記６４］

前記ＲＡＲγ選択的アゴニストは、下記の構造を有する３－フルオロ－４－（（１Ｅ，３Ｚ）－３－（ヒドロキシイミノ）－３－（５，５，８，８－テトラメチル－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）プロプ－１－エン－１－イル）安息香酸（ＧＡ２Ｚ）である、付記６０に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。

【化５４】



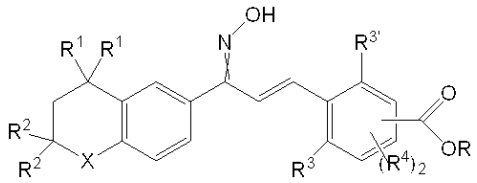
（ＧＡ２Ｚ）

【０２０２】

［付記６５］

下記の構造を有するＲＡＲγ選択的アゴニストまたはその医薬的に許容可能な塩。

【化５５】



ＧＡＧ３

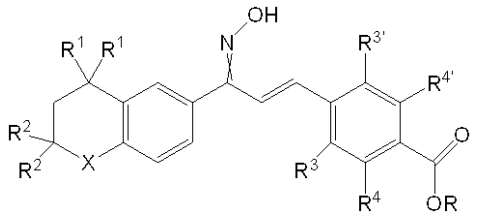
（ただし、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それぞれ、独立して、ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｒ^{3}およびＲ$^{3'}$は、独立して、Ｈまたはハロゲンであり、（Ｒ^{4}）$_{2}$は、Ｒ^{4}およびＲ$^{4'}$を含み、これらは独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、またはＣ$_{1-6}$アルコキシであり、Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＣＨ$_{2}$、Ｃ（Ｒ^{5}）$_{2}$、またはＮＲ^{6}（ただし、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それぞれ、独立して、ＨまたはＣ１－６アルキル）であり、＝Ｎ－ＯＨ基への交差二重結合は立体化学が不特定であることを示し、ＣＯＯＲ基はメタまたはパラ位置にあり、かつ、２つの前記Ｒ^{4}基が環の残りの位置を占める。）

【０２０３】

［付記６６］

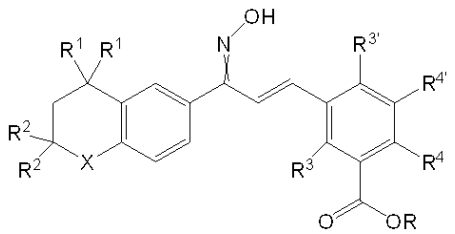
下記の構造のいずれかを有する、付記６５に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。

【化５６】



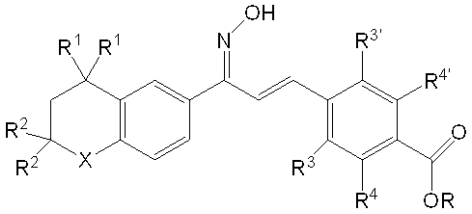
ＧＡＧ３ｐ

【化５７】



ＧＡＧ３ｍ

【化５８】



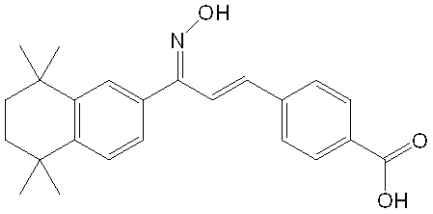
（ＧＡＧ３Ｅｐ）

【０２０４】

［付記６７］

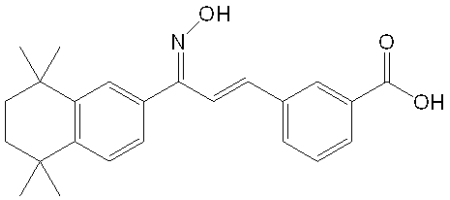
下記の構造のいずれかを有する、付記６５に記載のＲＡＲγ選択的アゴニスト。

【化５９】



ＧＡ３Ｅｐ

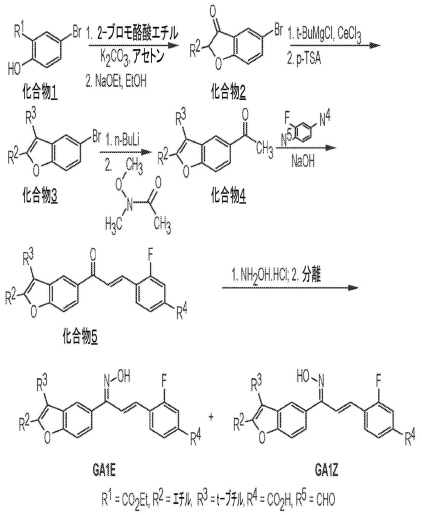
【化６０】



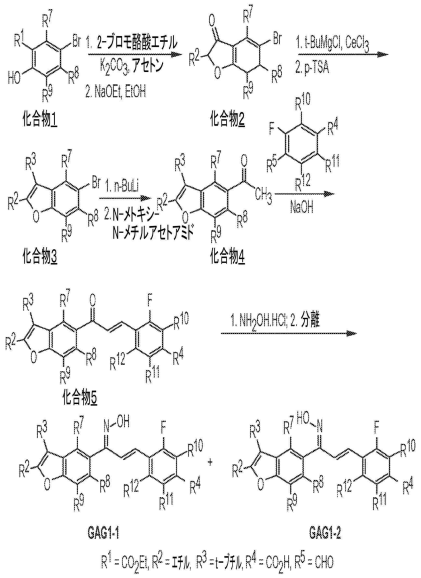
ＧＡ３Ｅｍ

【図面】

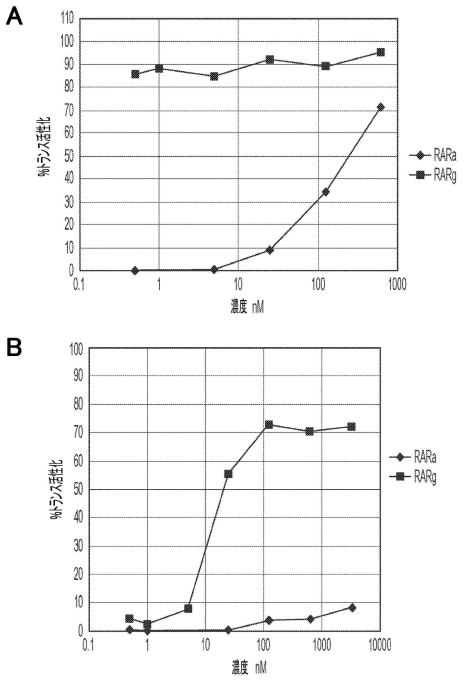
【図１】



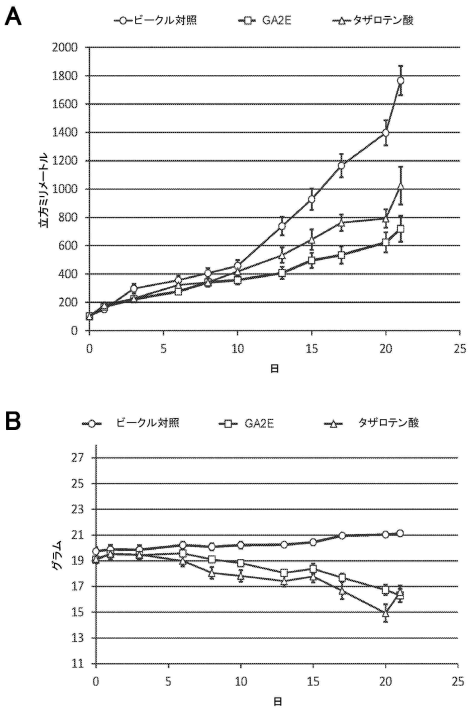
【図２】



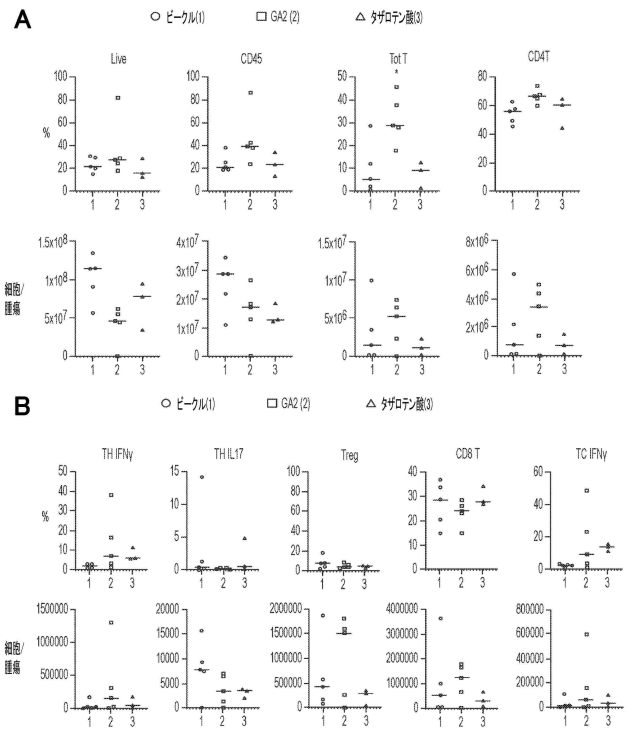
【図３】


A
%トランス活性化
濃度 nM
RARa
RARg
B
%トランス活性化
濃度 nM
RARa
RARg

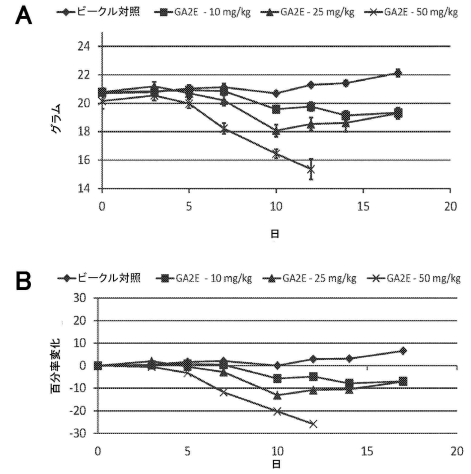
【図４】


A
ビークル対照
GA2E
タザロテン酸
立方ミリメートル
日
B
ビークル対照
GA2E
タザロテン酸
グラム
日

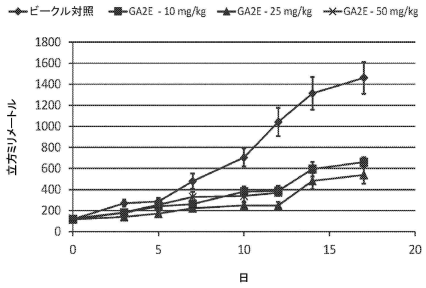
【図５】


A
ビークル(1)
GA2 (2)
タザロテン酸(3)
Live
CD45
Tot T
CD4T
%
細胞/腫瘍
B
ビークル(1)
GA2 (2)
タザロテン酸(3)
TH IFNγ
TH IL17
Treg
CD8 T
TC IFNγ
%
細胞/腫瘍

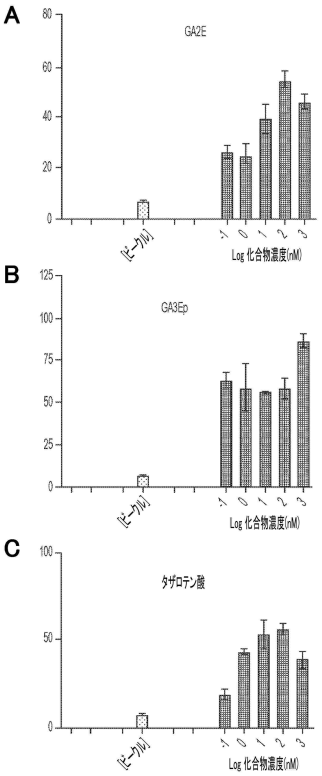
【図６】


A
ビークル対照
GA2E - 10 mg/kg
GA2E - 25 mg/kg
GA2E - 50 mg/kg
グラム
日
B
ビークル対照
GA2E - 10 mg/kg
GA2E - 25 mg/kg
GA2E - 50 mg/kg
百分率変化
日

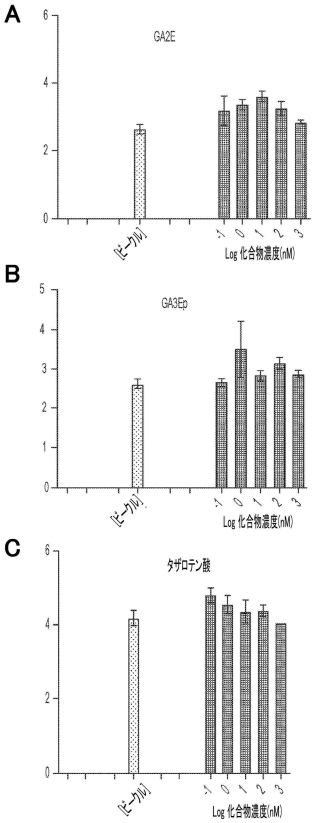
【図７】


ビークル対照
GA2E - 10 mg/kg
GA2E - 25 mg/kg
GA2E - 50 mg/kg
立方ミリメートル
日

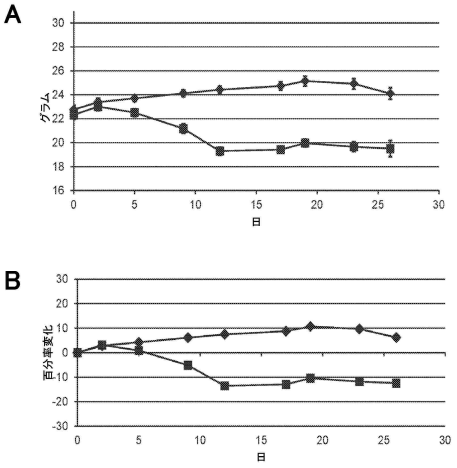
【図８】


A
GA2E
B
GA3Ep
C
タザロテン酸
[ビークル]
Log 化合物濃度(nM)

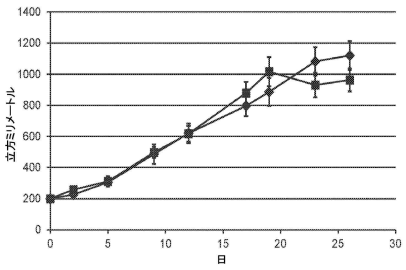
【図９】


A
GA2E
B
GA3Ep
C
タザロテン酸
[ビークル]
Log 化合物濃度(nM)

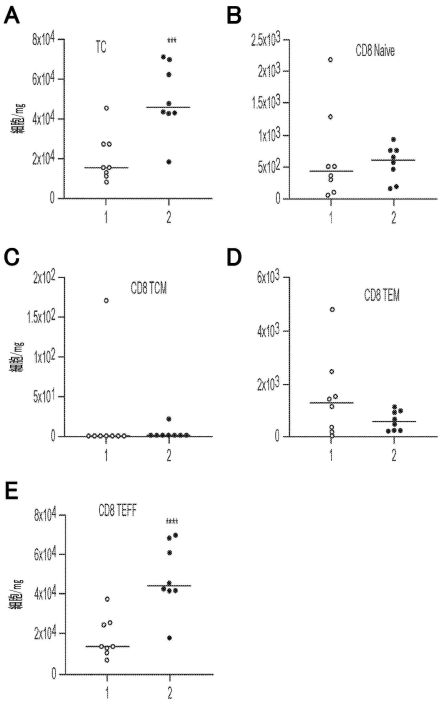
【図１０】


A
グラム
日
B
百分率変化
日

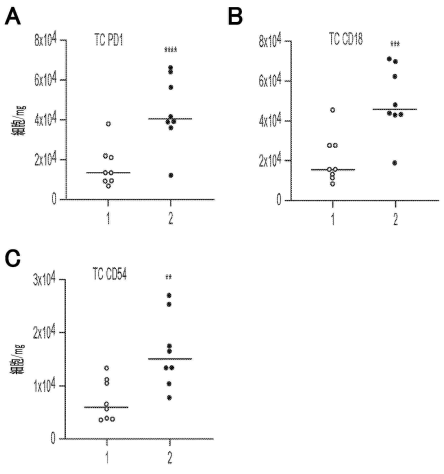
【図１１】



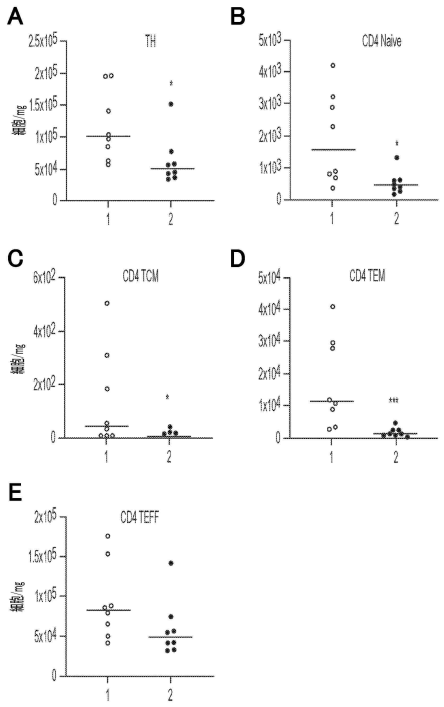
【図１２】



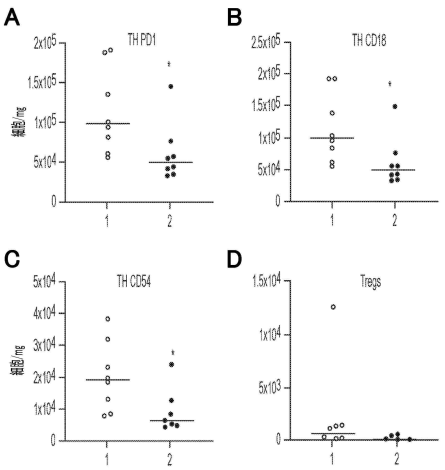
【図１３】



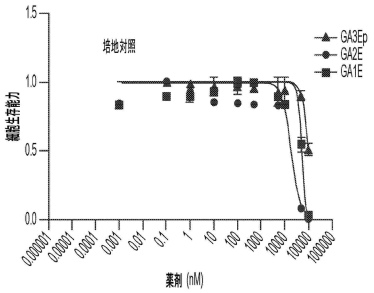
【図１４】



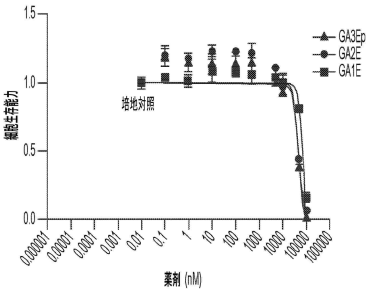
【図１５】



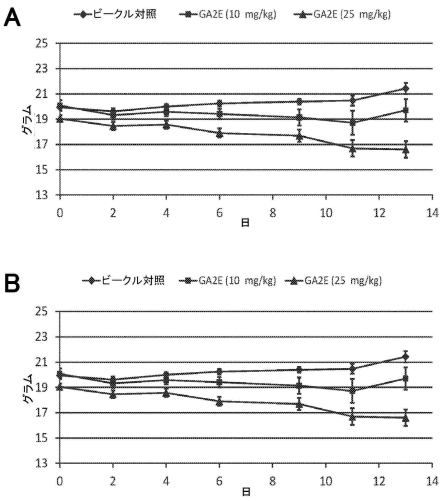
【図１６】



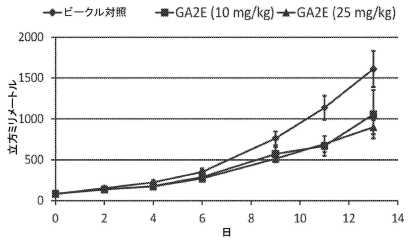
【図１７】



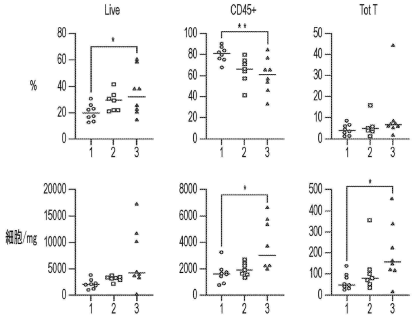
【図１８】



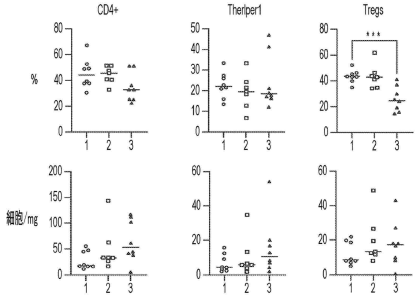
【図１９】



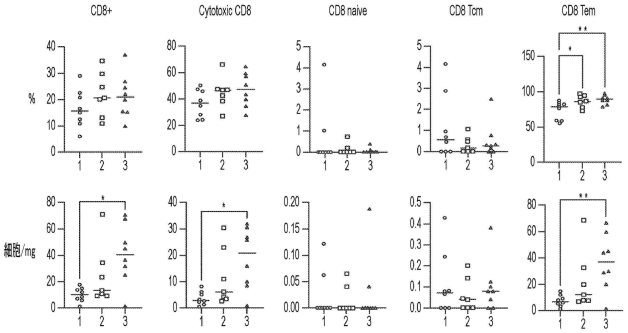
【図２０】



【図２１】



【図２２】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/80408

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 31/343, C07C 251/48, C07D 307/81 (2023.01)
ADD. C07D 307/79, A61P 35/00 (2023.01)
CPC - INV. A61K 31/343, C07C 251/48, C07D 307/81
ADD. C07D 307/79, A61P 35/00
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)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 7,476,673 B2 (TSANG et al.) 13 January 2009 (13.01.2009) col 1, ln 11-15; claim 1, claim 25	1-7, 50-59
A	WO 02/28810 A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 11 April 2002 (11.04.2002) pg 5, ln 7-12; pg 14, ln 26-29; pg 20, Table 1, Compound 1	1-7, 50-59
A	US 2009/0203720 A1 (ZHAO et al.) 13 August 2009 (13.08.2009) para [0042]-[0044], [0067], [0091], [0105]-[0107]	1-7, 50-59
A	WO 2019/014492 A1 (IO THERAPEUTICS, INC.) 17 January 2019 (17.01.2019) para [0010], [0017], [0031], [0046], [0075]-[0076], [00108], [00121]	1-7, 50-59

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
10 January 2023	MAR 22 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Karl Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/80408

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 8-10, 18-19 and 23-49
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
–Please see attached sheet–

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-7 and 50-59

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/80408

Attachment to Box No. III:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-7 and 50-59, directed to a method of treating cancer comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of RARγ-selective agonist having the structure GAG1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a method of potentiating chimeric antigen receptor-T (CAR-T) cancer immunotherapy or immune checkpoint inhibitor cancer immunotherapy comprising administering an effective amount of said RARγ-selective agonist to a cancer patient who is receiving, has received, or is scheduled to receive, immunotherapy; and to a RARγ-selective agonist of the structure GAG1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Group II: Claims 11-17 and 20-22, directed to a method of generating or expanding tumor infiltrating lymphocytes (TIL) by contacting the TIL with a RARγ selective agonist; and to a method of treating cancer, comprising providing RARγ selective agonist-expanded TIL to a patient in need thereof.

Group III: Claims 60-67, directed to a RARγ-selective agonist having the structure GAG2 or GAG3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I includes the technical feature of a compound having the structure GAG1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, not required by Groups II-III.

Group II includes the technical feature of a method of generating or expanding tumor infiltrating lymphocytes (TIL), by contacting the TIL with a RARγ selective agonist, not required by Groups I and III.

Group III includes the technical feature of a compound having the structure GAG2 or GAG3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, not required by Groups I-II.

Common technical features:

Groups I-III share the technical feature of a RARγ selective agonist.

Groups I and III further share the technical feature of a RARγ selective agonist having a chalcone oxime substructure.

This shared technical feature, however, does not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by US 7,476,673 B2 to Tsang et al. (hereinafter Tsang), which discloses a RARγ selective agonist (col 1, ln 11-15) having the chalcone oxime substructure of compound GAG2 (col 8, ln 21-24, Table 1, Compound 5a).

Groups I and II further share the technical feature of use of a RARγ selective agonist in a method of treating cancer.

This shared technical feature, however, does not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by WO 2019/014492 A1 to IO therapeutics, Inc. (hereinafter IO), which discloses use of a RARγ selective agonist in a method of treating cancer (para [0010], [0017], [0076], AGN 204647).

As said compound and method were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features, that would otherwise unify the inventions of Groups I-III.

The inventions of Groups I-III, thus, lack unity under PCT Rule 13.

Note: Claims 1, 50 and 51 include the description, 'administering to a patient in need thereof an effective amount RARγ-selective agonist'. For the purposes of the above analysis, this description has been interpreted to mean 'administering to a patient in need thereof an effective amount of a RARγ-selective agonist '.

Note reg. item 4: Claims 8-10, 18-19 and 23-49 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are, therefore, not included in the above analysis.

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI	テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　31/201(2006.01)	Ａ６１Ｋ　31/201	
Ａ６１Ｋ　31/231(2006.01)	Ａ６１Ｋ　31/231	
Ｃ０７Ｃ　251/40　(2006.01)	Ｃ０７Ｃ　251/40	

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,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国 ７７３８７ テキサス州 スプリング パインクロフトドライブ９４５０ ユニット９４９７

(72)発明者　ヴュリゴンダ、ヴィディヤサガル

アメリカ合衆国 ９２６３０ カリフォルニア州 レイクフォレスト ハイアシンス３１

Ｆターム（参考）
4C084 AA19 NA05 ZB261 ZB262 ZC752
4C086 AA01 AA02 AA03 BA06 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZC41 ZC75
4C206 AA01 AA02 AA03 DA04 DB07 DB43 HA08 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZC41 ZC75
4H006 AA01 AB28 BW12 BW30 BW41 BW44 BW46