

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-502123

(P2018-502123A)

(43) 公表日 平成30年1月25日 (2018.1.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 M	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	4 C 0 8 5
A 6 1 K 47/61 (2017.01)	A 6 1 K 47/61	4 C 0 8 6
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-536794 (P2017-536794)	(71) 出願人	516333045
(86) (22) 出願日	平成28年1月20日 (2016.1.20)		イミューンエクサイト, インコーポレイ
(85) 翻訳文提出日	平成29年7月11日 (2017.7.11)		テッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/014171		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
(87) 国際公開番号	W02016/118654		451, ウォルサム, 2エヌディー
(87) 国際公開日	平成28年7月28日 (2016.7.28)		アベニュー 266, スイート シー
(31) 優先権主張番号	62/105,683	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成27年1月20日 (2015.1.20)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 癌免疫療法のための組成物及び方法

(57) 【要約】

本発明は、とりわけ、腫瘍微小環境に存在する細胞に関する抗体に連結された $\beta-1$, 6-グルカンを含む。T制御性細胞は、前記腫瘍微小環境に存在する細胞の1つのタイプであり得る。特定の実施形態において、前記抗体は、T制御性細胞、MDSC、または他の免疫細胞の表面特徴に関する。一定の実施形態において、前記抗体は腫瘍微小環境に存在するT制御性細胞、MDSCまたは他の免疫細胞に関する。T制御性細胞、MDSC、または他の免疫細胞に向けられた抗体に連結された $\beta-1$, 6-グルカンを含む組成物は、例えば、それを必要とする対象における腫瘍または癌の治療において有用であり得る。従って、本発明は、とりわけ、腫瘍または癌の治療のための方法および組成物を提供する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗体に連結された β - 1 , 6 - グルカンを含む組成物であって、前記抗体は T 制御性細胞の表面特徴に関するものである前記組成物。

【請求項 2】

前記抗体がモノクローナル抗体である、請求項 1 に記載の組成物。
前記組成物。

【請求項 3】

前記抗体がヒト抗体である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記抗体がヒト化抗体である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記抗体が抗体断片である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記 β - 1 , 6 - グルカンが真菌グルカン由来である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記 β - 1 , 6 - グルカンがプスツラン由来である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記 β - 1 , 6 - グルカンが、加水分解及び／または酵素消化を含む 1 以上の処理工程を介する真菌グルカン由来である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記 β - 1 , 6 - グルカンが化学合成される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記 β - 1 , 6 - グルカンが遺伝子操作される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記 β - 1 , 6 - グルカンが、細菌、酵母、または哺乳動物細胞中で合成される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記 β - 1 , 6 - グルカンが可溶性である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記 β - 1 , 6 - グルカンが、O - アセチル化、メチル化、アルキル化、エステル化、アルコール化、硫酸化、リン酸化、脂質接合、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される構造修飾を含んでいる、請求項 1 に記載の組成物

【請求項 14】

前記 β - 1 , 6 - グルカンが 100 k D a 未満の分子量を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記 β - 1 , 6 - グルカンが 85 未満のグルコース単糖単位を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記 β - 1 , 6 - グルカンが 85、84、83、82、81、80、79、78、77、76、75、74、73、72、71、70、69、68、67、66、または 65 のグルコース単糖単位を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記 β - 1 , 6 - グルカンが 64、63、62、61、60、59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、48、47、46、45、または 44 のグルコース単糖単位を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記 β - 1 , 6 - グルカンが 43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、または 23 の

10

20

30

40

50

グルコース単糖単位を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記 β -1, 6-グルカンが 22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、または3のグルコース単糖単位を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記組成物中に含まれるグルカンの乾燥重量の少なくとも90%が β -1, 6-グルカンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記組成物中に含まれるグルカンの乾燥重量の10%未満が β -1, 3-グルカンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記組成物は β -1, 3-グルカンを実質的に含まない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記 β -1, 6-グルカンは前記抗体に直接連結されている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記 β -1, 6-グルカンはリンカー分子を介して前記抗体に連結されている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記 β -1, 6-グルカンは、それぞれの分子間、またはリンカー分子とそれぞれの分子との間でのアミド、アルデヒド、ウレタン、イミンまたはジスルフィド形成を介して前記抗体に連結される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 26】

癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に対して、抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物を投与することを含み、前記抗体はT制御性細胞の表面特徴に関するものである前記方法。

【請求項 27】

前記抗体がモノクローナル抗体である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記抗体がヒト抗体である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 29】

前記抗体がヒト化抗体である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 30】

前記抗体が抗体断片である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 31】

前記 β -1, 6-グルカンが真菌グルカン由来である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 32】

前記 β -1, 6-グルカンがプスツラン由来である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 33】

前記 β -1, 6-グルカンが、加水分解及び／または酵素消化を含む1以上の処理工程を介して真菌グルカンから誘導される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 34】

前記 β -1, 6-グルカンが化学合成される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 35】

前記 β -1, 6-グルカンが遺伝子操作される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 36】

前記 β -1, 6-グルカンが、細菌、酵母、または哺乳動物細胞中で合成される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 37】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが可溶性である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 38】

請求項 26 に記載の方法であって、前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが、 O -アセチル化、メチル化、アルキル化、エステル化、アルコリル化、硫酸化、リン酸化、脂質接合、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される構造修飾を含んでいる、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 39】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが 100 kDa 未満の分子量を有する、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 40】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが 85 未満のグルコース単糖単位を含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 41】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが 85、84、83、82、81、80、79、78、77、76、75、74、73、72、71、70、69、68、67、66、または 65 のグルコース単糖単位を含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 42】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが 64、63、62、61、60、59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、48、47、46、45、または 44 のグルコース単糖単位を含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 43】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが 43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、または 23 のグルコース単糖単位を含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 44】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが 22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、または 3 のグルコース単糖単位を含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 45】

前記組成物中に含まれるグルカンの乾燥重量の少なくとも 90% が $\beta-1, 6$ -グルカンである、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 46】

前記組成物中に含まれるグルカンの乾燥重量の 10% 未満が $\beta-1, 3$ -グルカンである、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 47】

前記組成物は $\beta-1, 3$ -グルカンを実質的に含まない、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 48】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンは前記抗体に直接連結されている、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 49】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンはリンカー分子を介して前記抗体に連結されている、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 50】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンは、それぞれの分子間、またはリンカー分子とそれぞれの分子との間でのアミド、アルデヒド、ウレタン、イミンまたはジスルフィド形成を介してターゲティング部分に連結される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 51】

免疫応答を調節する方法であって、それを必要とする対象に対して、抗体に結合した $\beta-1, 6$ -グルカンを含む組成物を投与することを含み、前記抗体は T 制御性細胞の表面特徴に関するものである方法。

10

20

30

40

50

- 【請求項 5 2】
前記抗体がモノクローナル抗体である、請求項 5 1 に記載の方法。
- 【請求項 5 3】
前記抗体がヒト抗体である、請求項 5 1 に記載の方法。
- 【請求項 5 4】
前記抗体がヒト化抗体である、請求項 5 1 に記載の方法。
- 【請求項 5 5】
前記抗体が抗体断片である、請求項 5 1 に記載の方法。
- 【請求項 5 6】
前記 β - 1, 6 - グルカンが真菌グルカン由来である、請求項 5 1 に記載の方法。 10
- 【請求項 5 7】
前記 β - 1, 6 - グルカンがブスツラン由来である、請求項 5 1 に記載の方法。
- 【請求項 5 8】
記 β - 1, 6 - グルカンが、加水分解及び／または酵素消化を含む 1 以上の処理工程を介して真菌グルカンから誘導される、請求項 5 1 に記載の方法。
- 【請求項 5 9】
前記 β - 1, 6 - グルカンが化学合成される、請求項 5 1 に記載の方法。
- 【請求項 6 0】
前記 β - 1, 6 - グルカンが遺伝子操作される、請求項 5 1 に記載の方法。
- 【請求項 6 1】 20
前記 β - 1, 6 - グルカンが、細菌、酵母、または哺乳動物細胞中で合成される、請求項 5 1 に記載の方法。
- 【請求項 6 2】
前記 β - 1, 6 - グルカンが可溶性である、請求項 5 1 に記載の方法。
- 【請求項 6 3】
前記 β - 1, 6 - グルカンが、O - アセチル化、メチル化、アルキル化、エステル化、アルコリル化、硫酸化、リン酸化、脂質接合、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される構造修飾を含んでいる、請求項 5 1 に記載の方法。
- 【請求項 6 4】 30
記 β - 1, 6 - グルカンが 1 0 0 k D a 未満の分子量を有する、請求項 5 1 に記載の方法。
- 【請求項 6 5】
前記 β - 1, 6 - グルカンが 8 5 未満のグルコース単糖単位を含む、請求項 5 1 に記載の方法。
- 【請求項 6 6】
前記 β - 1, 6 - グルカンが 8 5、8 4、8 3、8 2、8 1、8 0、7 9、7 8、7 7、7 6、7 5、7 4、7 3、7 2、7 1、7 0、6 9、6 8、6 7、6 6、または 6 5 のグルコース単糖単位を含む、請求項 5 1 に記載の方法。
- 【請求項 6 7】 40
前記 β - 1, 6 - グルカンが前記 β - 1, 6 - グルカンが 6 4、6 3、6 2、6 1、6 0、5 9、5 8、5 7、5 6、5 5、5 4、5 3、5 2、5 1、5 0、4 9、4 8、4 7、4 6、4 5、または 4 4 のグルコース単糖単位を含む、請求項 5 1 に記載の方法。
- 【請求項 6 8】
前記 β - 1, 6 - グルカンが 4 3、4 2、4 1、4 0、3 9、3 8、3 7、3 6、3 5、3 4、3 3、3 2、3 1、3 0、2 9、2 8、2 7、2 6、2 5、2 4、または 2 3 のグルコース単糖単位を含む、請求項 5 1 に記載の方法。
- 【請求項 6 9】 50
前記 β - 1, 6 - グルカンが 2 2、2 1、2 0、1 9、1 8、1 7、1 6、1 5、1 4、1 3、1 2、1 1、1 0、9、8、7、6、5、4、または 3 のグルコース単糖単位を含む、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 70】

前記組成物中に含まれるグルカンの乾燥重量の少なくとも 90% が β -1, 6-グルカンである、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 71】

前記組成物中に含まれるグルカンの乾燥重量の 10% 未満が β -1, 3-グルカンである、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 72】

前記組成物は β -1, 3-グルカンを実質的に含まない、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 73】

前記 β -1, 6-グルカンは前記抗体に直接連結されている、請求項 51 に記載の方法 10

【請求項 74】

前記 β -1, 6-グルカンはリンカー分子を介して前記抗体に連結されている、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 75】

前記 β -1, 6-グルカンは、それぞれの分子間、またはリンカー分子とそれぞれの分子との間でのアミド、アルデヒド、ウレタン、イミンまたはジスルフィド形成を介して前記抗体に連結される、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 76】

アンタゴニストの抗 PD1 抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。 20

【請求項 77】

アンタゴニストの抗 CTLA-4 抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

【請求項 78】

アンタゴニストの抗 TIM-3 抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

【請求項 79】

アンタゴニストの抗 LAG-3 抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

【請求項 80】

アンタゴニストの抗 ICOS 抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。 30

【請求項 81】

アンタゴニストの抗 TIGIT 抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

【請求項 82】

アゴニストの抗 GITR 抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

【請求項 83】

アゴニストの抗 OX-40 抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

【請求項 84】

アゴニストの抗 CD40 抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。 40

【請求項 85】

ペンブロリズマブに連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

【請求項 86】

ニボルマブに連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

【請求項 87】

イピリムマブに連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

【請求項 88】

MK-4166 に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2015年1月20日に出願された米国仮特許出願番号62/105,683の優先権を主張するものであり、その開示の全体が参照により本明細書に組み入れられるものとする。

【背景技術】

【0002】

腫瘍または癌の発症には多くの因子が寄与する。例えば、癌細胞は、増殖阻害シグナルに対する不感受性、増殖シグナルの必要性減少、細胞周期の加速、接触阻害の減少、アポトーシスの低下、分化の減少、細胞膜組成の変化、オルガネラ特性の変化、または代謝シフトの結果として発生する可能性があり、または発生する。癌の発生または腫瘍増殖に寄与し得る他の因子は、癌または腫瘍細胞の環境または微小環境に関連する。このような環境的または微小環境的な因子には、例えば、分泌された可溶性因子、特定のシグナル伝達分子の有無、血管新生に関連する因子、pH、間質圧、機械的合図、細胞外マトリックスの変化、並びに特定のタイプの細胞、例えば免疫細胞、内皮細胞、線維芽細胞、筋線維芽細胞、及び／または周皮細胞の動員が含まれる。癌は依然として重大な医療上の課題である。当該技術分野では、癌の治療のための組成物及び方法が必要とされている。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

20

【0003】

定義

本明細書で用いるとき、用語「抗原」は、免疫応答を誘発する物質、及び／またはT細胞受容体に結合する物質（例えば、MHC分子によって提示される場合）または抗体に結合できる物質を指す。幾つかの実施形態において、抗原は体液性応答（例えば、抗原特異的抗体の産生を含む）を誘発する。幾つかの実施形態において、それは細胞性応答（例えば、その受容体が抗原と特異的に相互作用するT細胞が関与する）を誘発する。幾つかの実施形態において、抗原は抗体に結合して、生物において特定の生理学的応答を誘発し、または誘発しない可能性がある。一般に、抗原は任意の化学的実体、例えば小分子、核酸、ポリペプチド、炭水化物、脂質、ポリマー（幾つかの実施形態では生物学的ポリマー以外、例えば核酸またはアミノ酸ポリマー以外）であり得、またはこれを含み得る。幾つかの実施形態において、抗原はポリペプチドであるか、またはこれを含む。幾つかの実施形態において、抗原はグリカン、例えばグルカンであるか、またはこれを含む。当業者は、一般に、抗原は単離された形態または純粋な形態で提供され得るか、または粗製形態（例えば、他の物質と共に、例えば細胞抽出物のような抽出物または抗原含有供給源を含む他の比較的粗製の調製物）で提供され得ることを理解するであろう。

30

【0004】

本明細書で用いるとき、「結合部分」または「ターゲッティング部分」とは、1以上の抗原標的と選択的に相互作用できる任意の分子を意味する。例えば、本発明の結合部分は、ペプチド、ポリペプチド、抗体、抗体断片、小分子、核酸、アプタマー、或いは1以上の抗原標的に選択的に結合できる他の分子であることができる。

40

【0005】

本明細書で用いるとき、「抗体」とは、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、またはそれらの組み合わせ等の標的を認識する免疫グロブリン分子であって、該免疫グロブリン分子の可変領域、最適化領域または選択された領域内の少なくとも一つの抗原認識部位を介して、前記標的に特異的に結合する免疫グロブリン分子を意味する。本明細書で用いるとき、用語「抗体」は、該抗体が所望の生物学的活性を示す限りにおいて、完全なポリクローナル抗体、完全なモノクローナル抗体、抗体断片（Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFv断片等）、一本鎖Fv（scFv）変異体、少なくとも二つの完全な抗体から精製された二重特異的抗体のような多重特異性抗

50

体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、及び抗原認識部位を備えた他の任意の修飾免疫グロブリン分子が包含される。抗体は、それぞれアルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ、及びミューと称する重鎖定常ドメインの同一性に基づいて、Ig A、Ig D、Ig E、Ig G及びIg M、またはそのサブクラス（アイソタイプ）（例えば、Ig G 1、Ig G 2、Ig G 3、Ig G 4、Ig A 1及びIg A 2）の5つの主要なクラスの免疫グロブリンであり得る。それぞれ α 、 δ 、 ϵ 、 γ 、及び μ と呼ばれる重鎖定常ドメインを含む。異なるクラスの免疫グロブリンは、異なる周知のサブユニット構造及び三次元構造を有する。抗体は、裸であってもよく、あるいはグルカン、毒素、放射性同位元素等のような他の分子に結合していてもよい。本明細書で用いるとき、抗体は、例えば「完全な抗体」または「抗体断片」であり得る。本明細書で用いるとき、「抗体」は更に、当技術分野で知られ得る様々な代替的フォーマット、例えばラクダ抗体をさらに包含する。

10

【0006】

本明細書で用いるとき、抗体または完全な抗体は4つのポリペプチド鎖、すなわち、ジスルフィド結合により相互連結された2つの重（H）鎖及び2つの軽（L）鎖を含む免疫グロブリン分子であり得る。各重鎖は、重鎖可変（ V_H ）領域及び重鎖定常領域（ C_H ）を含む。重鎖定常領域は、3つのドメイン $C_H 1$ 、 $C_H 2$ 及び $C_H 3$ を含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域（ V_L ）領域及び軽鎖定常領域（ C_L ）を含む。 V_H 及び V_L 領域は更に、より保存されたフレームワーク領域（FR）と称する領域と共に、点在する相補性決定領域（CDR）と呼ばれる超可変領域に細分化することができる。他の完全な抗体、例えば完全なラクダ抗体が当該分野において知られている。

20

【0007】

本明細書で用いるとき、用語「抗体断片」は、例えば、抗体の抗原結合性領域または可変領域のような、免疫グロブリンタンパク質の少なくとも一部を含む分子を意味する。抗体断片の例には、Fab、Fab'、 $(Fab')_2$ 、及びFv断片；トリアボディー；テトラボディー；線状抗体；一本鎖抗体分子；及び抗体断片から形成された多重特異性抗体に含まれるCDR含有部分が含まれる。当業者であれば、用語「抗体断片」のは、何れか特定の生成様式の意味を含まず、また該生成様式に限定されないことを理解するであろう。抗体断片は、任意の適切な方法の使用を介して産生され得るものであり、該方法には完全な抗体の開裂、化学合成、組換え産生等が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0008】

本明細書で用いるとき、用語「表面特徴」は、細胞上に存在する抗原を意味し、該抗原は1以上の結合部分との結合に利用できるようになっている。表面特徴は、例えば、タンパク質、ペプチド、ポリペプチド、脂質、他の分子、またはそれらの組み合わせであり得る。表面特徴は、単一のタンパク質、ペプチド、ポリペプチド、脂質、または他の分子、2以上のタンパク質、ペプチド、ポリペプチド、脂質、または他の分子、あるいはタンパク質、ペプチド、ポリペプチド、脂質、または他の分子から選択される任意の2以上の細胞成分の組み合わせの全部または一部を含むことができる。細胞は、特定の表面特徴または一群の表面特徴を、例えば、連続的に、一時的に、不連続的に、または任意の期間、例えば特定の細胞の状態、位相、もしくは状態で定義される期間、あるいは確率的に定義される期間に亘って含むことができる。

40

【0009】

本明細書で用いるとき、用語「受容体」は、リガンドに関する細胞の表面特徴であって、それにより該リガンドの結合が前記細胞の表面特徴の活性を調節する。特定の例において、受容体によるリガンドの結合は、該受容体がシグナル伝達経路における1以上の下流分子の変化を調節することにおいて、シグナルの伝達をもたらす。種々の他の細胞構造または経路と同様に、受容体は、該受容体が活性を増加させるように調節され得る点において「アゴナイズ」され、または該受容体が活性を減少させるように調節され得る点において「アンタゴナイズ」され得る。

【0010】

50

本明細書で用いるとき、用語「免疫受容体」は、細胞の免疫活性を調節できる受容体を意味する。種々の実施形態において、免疫受容体はチェックポイント、例えば、免疫活性のチェックポイントであり得る。

【0011】

本明細書で用いるとき、用語「T制御性細胞機能」は、1以上の免疫または免疫関連細胞型または生物学的プロセスの何れかの正味の活性を直接的または間接的に減少させる全身的または局所的メカニズムにおいて、1以上のT制御性細胞に関与するか、またはそれらの関与を活性化させる能力を意味する。特定の例において、「T制御性細胞機能」は、T細胞阻害（例えば、T細胞誘導及び／または増殖の阻害）、炎症の阻害、及び自己抗原免疫ターゲティング（例えば、自己免疫応答の予防）の1以上の何れかを含むことができる。

10

【0012】

本明細書で用いるとき、用語「グルカン結合され」または「グルカン連結された」の用語、並びにその文法的等価物は、分子が1以上のグルカン分子と安定に会合することを意味する。分子、例えば結合部分は、例えば直接の共有結合またはリンカー（ビオチン-アビジンリンカーのような非共有結合リンカーを含む）を介して、例えば直接的または間接的にグルカンと安定的に会合することができる。

【0013】

本明細書で用いるとき、用語「対象」は、ヒトを含む任意の哺乳動物を意味する。本発明の特定の実施形態において、対象は成人、青年または乳児である。

20

【0014】

本明細書で用いるとき、用語「治療」（更に「治療する」または「治療している」）の用語は、その最も広い意味において、特定の疾患、障害、及び／または状態の1以上の症状、特徴、及び／または原因の発症を部分的または完全に緩和し、改善し、軽減し、発症を遅延させ、重篤度を低減し、及び／または発症を減少させる物質（例えば、提供される組成物）の何れかの投与を指す。幾つかの実施形態において、そのような治療は、関連する疾患、障害及び／または状態の兆候を示さない対象、及び／または疾患、障害及び／または状態の初期兆候のみを示す対象に投与され得る。代替的または追加的に、幾つかの実施形態には、治療は関連する疾患、障害及び／または状態の1以上の確立された徴候を示す対象に対して施してもよい。幾つかの実施形態において、治療は、関連する疾患、障害、及び／または状態に罹患していると診断された対象のものであり得る。幾つかの実施形態において、治療は、関連する疾患、障害及び／または状態の発症の増大したリスクと統計的に相関する1以上の感受性因子を有することが知られた対象のものであり得る。

30

【0015】

本明細書で用いるとき、用語「治療的有効量」は、それを投与する目的である所望の効果を生じる量を意味する。幾つかの実施形態において、この用語は、治療的投与計画に従って疾患、障害及び／または状態に罹患した集団に投与したときに、疾患、障害、及び／または状態を治療するために十分な量を指す。幾つかの実施形態において、治療的有効量は、疾患、障害及び／または状態の1以上の症状の発生率及び／または重症度を低下させる量、及び／または発症を遅延させる量である。当業者は、用語「治療的有効量」は、特定の対象において実際に成功的治療が達成されることを必要としないことを理解するであろう。むしろ、治療的有効量は、そのような治療を必要とする対象に投与されたときに、有意な数の対象において、特定の所望の薬理学的応答を提供する量であり得る。幾つかの実施形態において、治療的有効量に対する言及は、1以上の特定の組織（例えば、疾患、障害または状態の影響を受けた組織）または体液（例えば、血液、唾液、血清、汗、涙、尿など）において測定された量に対する言及であり得る。当業者であれば、幾つかの実施形態において、治療的有効量の特定の薬剤または療法は、単回用量で処方及び／または投与され得ることを理解するであろう。幾つかの実施形態において、治療的に有効な薬剤は、例えば投薬計画の一部として、複数の用量において製剤化及び／または投与することができる。

40

50

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】ELISAの結果を示すチャートである。図1は、異なる $\beta-1$, 6グルカン負荷及び抗 $\beta-1$, 6-グルカン抗体による異なる結合レベルを有する接合体($\beta-1$, 6-グルカンに接合した抗CTLA-4抗体)からのデータを示す4つの柱を含んでいる。

【図2A】腫瘍(容積範囲 $130\sim170\text{mm}^3$)を有するマウスからのデータを示し、該マウスは 10mg/kg の抗CTLA-4抗体または $\beta-1$, 6-グルカンに接合された抗CTLA-4抗体(図中、「mAbXcite」と表示する)で治療され、 $100\mu\text{L}$ の 10% IVIgが投与された。該マウスは、2週間に亘って毎週2回(4回用量で 40mg/kg)治療された。腫瘍体積は $L\times W\times W/2$ として計算され、中央値が示されている。

10

【図2B】腫瘍(容積範囲 $130\sim170\text{mm}^3$)を有するマウスからのデータを示し、該マウスは 10mg/kg の抗CTLA-4抗体または $\beta-1$, 6-グルカンに接合された抗CTLA-4抗体(図中、「mAbXcite」と表示する)で治療され、 $30\mu\text{L}$ の精製された抗 $\beta-1$, 6-グルカンIgGが投与されたものである。該マウスは、2週間に亘って毎週2回(4回用量で 40mg/kg)治療された。腫瘍体積は $L\times W\times W/2$ として計算され、中央値が示されている。

【図2C】腫瘍(容積範囲 $130\sim170\text{mm}^3$)を有するマウスからのデータを示し、該マウスは 5mg/kg の抗CTLA-4抗体または $\beta-1$, 6-グルカンに接合された抗CTLA-4抗体(図中、「mAbXcite」と表示する)で治療され、パンが給餌されたものである。該マウスは、3週間に亘って毎週2回(6回用量で 30mg/kg)治療された。腫瘍体積は $L\times W\times W/2$ として計算され、中央値が示されている。

20

【図3A】固定されかつ染色された腫瘍サンプルの画像を示している。該サンプルは、パンを補充した通常の食餌を与えたマウス由来のものであり、該マウスにはPBSが投与された。投薬の4時間後に腫瘍を固定化した。好中球免疫組織化学染色は、マウス好中球マーカーLy-6G及びLy-6Cに対して高度に特異的なモノクローナル抗体NIMP-R14を用いて行った。

【図3B】固定されかつ染色された腫瘍サンプルの画像を示している。該サンプルは、パンを補充した通常の食餌を与えたマウス由来のものであり、該マウスには 10mg/kg の抗CTLA-4抗体が投与された。投薬の4時間後に腫瘍を固定化した。好中球免疫組織化学染色は、マウス好中球マーカーLy-6G及びLy-6Cに対して高度に特異的なモノクローナル抗体NIMP-R14を用いて行った。

30

【図3C】固定されかつ染色された腫瘍サンプルの画像を示している。該サンプルは、パンを補充した通常の食餌を与えたマウス由来のものであり、該マウスには $\beta-1$, 6-グルカンに接合された抗CTLA-4抗体が投与された。投薬の4時間後に腫瘍を固定化した。好中球免疫組織化学染色は、マウス好中球マーカーLy-6G及びLy-6Cに対して高度に特異的なモノクローナル抗体NIMP-R14を用いて行った。

【発明を実施するための形態】

【0017】

特定の科学的理論に拘束されることを望むものではないが、腫瘍発生に関する少なくとも1つの理論は、免疫エディティングの過程を経て腫瘍が発生するので、腫瘍の存在は、腫瘍進行をチェックする宿主免疫系の失敗を示すものであることを示唆している。幾つかの実施形態において、この理論は、免疫エディティングには3つの異なる段階、すなわち、免疫機能が腫瘍発生を効果的に抑制する排除段階、異常な(例えば、前腫瘍)細胞が生存しているけれどもチェックされている平衡段階、及び1つ以上の異常細胞が臨床的に認識可能な腫瘍に発展できる逃避段階を含む旨主張する。腫瘍の微小環境は免疫抑制的であり得る。免疫逃避における間質細胞の寄与は、例えば、制御性T細胞(Tregs)、腫瘍関連抗原M2マクロファージ(TAM)、Tie2発現単球、N2好中球、制御/寛容原樹状細胞(DC)、及び/または骨髓球由来サプレッサー細胞(MDSC)を含む、腫瘍微小環境におけるリンパ起源及び骨髓起源の種々の免疫抑制性細胞の迅速な動員、

40

50

増加、及びまたは活性化によって代表され得る。

【0018】

生物の免疫系の存在にもかかわらず、種々の機構が、宿主生物において腫瘍が増殖する能力に寄与し得る。免疫系の態様には、全身及び腫瘍微小環境の両方において、免疫チェックポイント及び／またはT制御性細胞（T制御性細胞及び／またはT細胞に存在するチェックポイント（複数可）としてのT制御性細胞を含む）を含むことができる。免疫系のチェックポイントは、通常は、免疫恒常性を維持する役割を果たすと考えられている。免疫チェックポイントは、免疫応答を調節する細胞表面分子、例えば、阻害シグナル伝達経路を媒介することによって自己免疫を制限する細胞表面分子であることができる。T制御性細胞は、様々な免疫機能を正常に調節すると考えられ、特に免疫応答の抑制に寄与すると考えられている。何等かの特定の科学的理論に拘束されることを望むものではないが、T制御性細胞の免疫抑制活性は、非疾患条件下の宿主において機能して自己抗原及びアレルゲンに対するT細胞応答を省略し、従って例えば自己免疫疾患及びアレルギー反応またはアレルギーを予防すると仮定される。しかしながら、このようなチェックポイント活性は、より活性な免疫応答が宿主の健康に累積的に寄与する特定の条件下で免疫応答を制限することができ、また特定の例では、腫瘍または癌の発生に寄与し得る。癌のような特定の疾患では、T制御性細胞は、そうでなければ腫瘍細胞の増殖を阻害する免疫応答を阻害し得る。

10

【0019】

本発明は、とりわけ、腫瘍微小環境に存在する非腫瘍細胞に関する結合部分を提供するものであり、該結合部分は $\beta-1, 6$ -グルカンを含んでいる。グルカンは、多くの種の腐敗菌（lichenized fungi）に見出される多糖類である。 $\beta-1, 6$ -グルカンは、強力な抗真菌応答を誘導することが見出されている。本発明者らは、 $\beta-1, 6$ -グルカンが補体の活性化を刺激することができ、効率的な食作用を媒介できることを見出した。

20

【0020】

本発明は、とりわけ、腫瘍微小環境に存在する非腫瘍細胞に対する抗体に連結された $\beta-1, 6$ -グルカンを含んでいる。T制御性細胞は、腫瘍微小環境に存在し得る細胞の1つのタイプである。特定の実施形態において、当該抗体は、T制御性細胞の表面特徴に関する。一定の実施形態において、当該抗体は、腫瘍微小環境に存在するT制御性細胞に関する。T制御性細胞に関する抗体に結合された $\beta-1, 6$ -グルカンを含む組成物は、例えば、それを必要とする対象における腫瘍または癌の治療において有用であり得る。腫瘍微小環境に存在し得る別のタイプの細胞は、T細胞である。特定の実施形態において、抗体はT細胞の表面特徴に関する。一定の実施形態において、前記抗体は腫瘍微小環境に存在するT細胞に関する。T細胞に関する抗体に連結された $\beta-1, 6$ -グルカンを含む組成物は、例えば、それを必要とする対象における腫瘍または癌の治療に有用であり得る。腫瘍微小環境に通常存在する他の細胞は、骨髄由来サプレッサー細胞（MDSC）を含む可能性がある。一定の実施形態において、前記抗体は、腫瘍微小環境に存在するMDSCに関する。とりわけ、MDSCに関する抗体に連結された $\beta-1, 6$ -グルカンを含む組成物が想定される。更に想定されるのは、M2マクロファージ等のような他の免疫細胞である。本発明は、とりわけ、それを必要としている対象、例えば腫瘍を有する被験者を治療するために、腫瘍微小環境中に存在する非腫瘍細胞に関する抗体に連結された $\beta-1, 6$ -グルカンの使用を提供する。

30

40

【0021】

結合部分

本発明の結合部分は、1以上の標的、例えば腫瘍微小環境におけるT制御性細胞の表面特徴と選択的に相互作用できる任意の分子を含むことができる。例えば、本発明の結合部分は、ペプチド、ポリペプチド膜貫通分子（例えば、天然又は合成リガンド）、受容体またはその修飾形態のための天然に存在するペプチドリガンド、加工された結合性タンパク質、抗体、抗体断片、受容体、リガンド、小分子、核酸またはアプタマーであることがで

50

きる。特定の実施形態において、本発明の結合部分は、抗体または抗体断片である。本発明の種々の実施形態において、本明細書において提供される任意の結合部分は、グルカン、例えば $\beta-1, 6$ -グルカンに接合され得る。

【0022】

本発明の種々の実施形態において、本発明の結合部分は、腫瘍微小環境に存在する1以上の非腫瘍細胞に関する。本発明の種々の実施形態において、本発明の結合部分は、T制御性細胞に関する。本発明の種々の実施形態において、本発明の結合部分は、腫瘍宿主生物のT制御性細胞上に選択的に存在する1以上の表面特徴のような、T制御性細胞の1以上の表面特徴に関する。特定の実施形態において、本発明の結合部分は、腫瘍微小環境に存在するT制御性細胞、例えば、宿主生物の腫瘍の腫瘍微小環境に存在するT制御性細胞に関する。本発明の種々の実施形態において、本発明の結合部分はMDS Cに関する。本発明の種々の実施形態において、本発明の結合部分は、腫瘍宿主生物のMDS C上に選択的に存在する1つ以上の表面特徴のような、MDS Cの1以上の表面特徴に関する。特定の実施形態において、本発明の結合部分は、腫瘍微小環境に存在するMDS C、例えば、宿主生物の腫瘍の腫瘍微小環境に存在するMDS Cに関する。

10

【0023】

本発明の種々の実施形態において、本発明の $\beta-1, 6$ -グルカンに連結された結合部分は、腫瘍微小環境に存在する1つ以上の非腫瘍細胞に関する。本発明の種々の実施形態において、本発明の $\beta-1, 6$ -グルカンに連結された結合部分は二重特異性であり、1つの非腫瘍細胞及び1つの腫瘍細胞に関する。本発明の種々の実施形態において、本発明の $\beta-1, 6$ -グルカンに連結された結合部分は、T制御性細胞またはMDS Cに関する。本発明の種々の実施形態において、本発明の $\beta-1, 6$ -グルカンに連結された結合部分は、腫瘍宿主生物のT制御性細胞またはMDS C上に選択的に存在する1以上の表面特徴のような、T制御性細胞またはMDS Cの1以上の表面特徴に関する。

20

【0024】

特定の実施形態において、本発明の結合部分は、T制御性細胞上に存在する1以上の受容体に選択的に結合できる結合部分である。

【0025】

種々の例において、本発明の組成物は、阻害性受容体、または活性化したときにT制御性細胞の活性に負に寄与もしくはT制御性細胞活性を減少させる受容体をアゴナイズすることによりT制御性細胞の活性を減少させるような様式で、T制御性細胞上に存在する1以上の受容体と結合し得る。

30

【0026】

種々の例において、本発明の組成物は、刺激性受容体、または活性化したときにT制御性細胞の活性に積極的に寄与もしくはT制御性細胞活性を促進する受容体をアンタゴナイズすることによりT制御性細胞の活性を低下させるような様式で、T制御性細胞上に存在する1以上の受容体に結合し得る。

【0027】

免疫チェックポイントを標的とする抗体は、阻害免疫学的経路をアンタゴナイズさせるか、または刺激性的免疫学的経路を活性化させる。本明細書で提供されるようなかかる結合部分の種々の例において、免疫チェックポイントを標的とした結合部分は抗腫瘍効果を誘発することができる。

40

【0028】

特定の例において、本発明の結合部分は、T制御性細胞の表面特徴に関することができる。T制御性細胞を、例えばインビボまたはエキスピボで同定する方法が当技術において知られている。種々のT制御性細胞は、例えば、CD4 (CD4+)、Foxp3 (Foxp3+)、IL-2R/CD25 (CD25+)、CTLA-4 (CD152)、グルコシルコリドに誘導されたTNF受容体 (GITR)、高親和性IL-2受容体 α 鎖、CXCR3、CXCR4、ニューロピリン-1 (Nrp-1)、ガルピン (GARP; 糖タンパク質A反復優勢)、リンパ球活性化遺伝子3 (LAG-3)、TNFR-2、TI

50

M-3、ICOS、CCR6、CCR8、CCR10、B7/CD28、B7/CD28 様標的、ILDR2またはそれらの組み合わせの1以上を発現することができ、その1以上または全部が、例えば表面特徴として、または表面特徴の成分として発現され得る。当業者は、このリストが、T制御性細胞によって発現されるか、またはT制御性細胞上に存在し得るタンパク質及び／または表面特徴を網羅するものでなく、また制限するものでもなく、更には本明細書での1以上のタンパク質の何れかを含めることは、該タンパク質を一般的にまたは特定の条件下ではその何れかを発現しない1以上の細胞または細胞型の何れかを排除することを意図するものでないことを理解するであろう。

【0029】

T制御性細胞には、限定されるものではないが、CD4+Foxp3+細胞、CD4+Foxp3+CD25+細胞、誘導されたTreg細胞(iTreg)、天然のTreg細胞、適応性Treg細胞、胸腺由来CD4+Treg細胞、胸腺外由来CD4+Treg細胞、Tr1-細胞及びCD4+Foxp3細胞が含まれ得る。当業者は、このリストが、T制御性細胞によって発現されるか、またはT制御性細胞上に存在し得るタンパク質及び／または表面特徴を網羅するものでなく、また制限するものでもなく、更には本明細書での1以上のタンパク質の何れかを含めることは、該タンパク質を一般的にまたは特定の条件下ではその何れかを発現しない1以上の細胞または細胞型の何れかを排除することを意図するものでないことを理解するであろう。

【0030】

種々の実施形態において、本発明の結合部分は、CD4(CD4+)、Foxp3(Foxp3+)、IL-2R/CD25(CD25+)、CTLA-4(CD152)、グルコシルコリドに誘導されたTNF受容体(GITR)、高親和性IL-2受容体α鎖、CXCR3、CXCR4、ニューロピリン-1(Nrp-1)、ガルピン(GARP; 糖タンパク質A反復優勢)、リンパ球活性化遺伝子3(LAG-3)、TNFR-2、TIM-3、ICOS、CCR6、CCR8、CCR10、プログラムされた死1(PD-1)、プログラムされた死リガンド1または2(PD-L1、PD-L2)、リンパ球活性化遺伝子3、T細胞免疫グロブリンムチンタンパク質3、GITR、及びCD-137の1以上であるか、または成分としてこれらを含むT制御性細胞表面特徴に結合する。

【0031】

本発明の結合部分は、限定するものではないが、T制御性細胞によって発現される免疫受容体のアゴニストまたはアンタゴニストであり得る。結合部分がT制御性細胞活性を阻害できる実施形態において、結合部分は、例えばT制御細胞活性を促進する受容体を弱める結合部分、またはT制御性細胞活性を阻害する受容体に作用する結合部分であり得る。

【0032】

限定されるものではないが、本明細書に記載のT制御性細胞活性を促進する受容体をアンタゴナイズする結合部分の例には、PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、ICOS、またはTIGITの1以上をアンタゴナイズする結合部分が含まれる。そのような結合部分の特定の例には、抗PD1抗体、ペンブロリズマブ、抗PD1抗体、ニボルマブ、及び抗CTLA-4抗体のイピリムマブが含まれるが、これらに限定されない。限定されるものではないが、本明細書に記載されるT制御性細胞活性を阻害する受容体をアゴナイズする結合部分の例には、GITR、OX-40またはCD40をアゴナイズする結合部分が含まれる。そのような結合部分の特定の例には、抗GITR抗体のMK-4166が含まれるが、これに限定されない。

【0033】

グルカン類

本発明のグルカン、例えばβ-1, 6-グルカンは、任意の供給源から、及び／または任意の手法により、例えば当該技術において既知の任意の供給源及び／または任意の手法によって、誘導または合成することができる。

【0034】

一実施形態において、グルカンは苔癬から単離または誘導され、一実施形態ではこれは

10

20

30

40

50

ウンビリカラセア (*Umbilicariaceae*) 属由来である。一実施形態において、グルカンは真菌から単離される。一実施形態において、グルカンは酵母から単離され、別の実施形態ではグルカンは化学合成され、またはアセチル化される。別の実施形態において、グルカンは固体支持体に接合される。

【0035】

グルカンは、とりわけ真菌細胞壁に見出されるグルコースを含む多糖類である。 α -グルカンは、グルコースサブユニットの間に1以上の α 結合を含み、また β -グルカンは、グルコースサブユニットの間に1以上の β 結合を含む。

【0036】

本発明の種々の実施形態において、グルカンは、より大きな連結分子または接合分子の成分としての結合部分に連結または接合される。グルカンは、複数のグルカン、例えば複数の β -1, 6-グルカンまたは複数の分類されたグルカン分子（場合により、 β -1, 6-グルカンを含まないか、または1以上の β -1, 6-グルカンを含む）の成分として、結合部分に連結または接合されてよい。グルカンは、1以上のグルカン及び1以上の非グルカンを含む分子の成分として、結合部分に連結または接合されてよい。したがって、本発明は、グルカンのみを含む分子に連結または接合された結合部分だけでなく、少なくとも1つのグルカン及び1以上の原子、基、分子、またはグルカン以外の他の生物学的または化学的実体を含む分子に連結または接合された結合部分をも包含する。

【0037】

β -1, 6-グルカンは真菌において頻繁に生じるが、真菌外では希である。本発明に従って使用されるグルカンは、 β -1, 6-グルカンを含むことができる。幾つかの実施形態において、 β -グルカンはイワタケ科 (*Umbilicariaceae*、例えば、*U. pustulata* 及び *U. hirsute*、*U. angulata*、*U. caroliniana*、及び *U. polyphylla*) 由来である。

【0038】

幾つかの実施形態において、 β -グルカンは、*C. アルビカンス* のようなカンジダ属に由来する。使用される β -グルカンが由来する他の生物には、*コクシジオイデス・イミチス*、*トリコフィトン・ベルコサム*、*ブラストミセス・デルマチジス*、*クリプトコッカス・ネオフォルマン*、*ヒストプラスマ・カプスラツム*、*サッカロマイセス・セレビスエ*、*パラコクシジ奥斯・ブラシリエンシス* 及び *ピチウム・インシディオスム* (*Pythium insidiosum*) が含まれる。幾つかの実施形態において、 β -グルカンは、当該技術において知られているように化学的または酵素的に合成されるか、または他の実施形態では、 β -グルカンは、それらを産生する任意の種から誘導され、また、例えば溶解度を増大させ、または該分子のO-アセチル化を増加させるために化学的または酵素的に改変される。

【0039】

幾つかの実施形態において、 β -グルカンは真菌グルカンである。「真菌」グルカンは一般に真菌から得られるが、特定のグルカン構造が真菌及び非真菌の両方（例えば、細菌、下等植物または藻類）に見出される場合、非真菌生物は代替供給源として使用し得る。幾つかの実施形態において、 β -グルカンは遺伝的に作製される。

【0040】

全長天然 β -グルカンは不溶性であり、メガダルトン範囲の分子量を有する。幾つかの実施形態において、本発明は可溶性の β -1, 6-グルカンを提供する。幾つかの実施形態において、本発明は可溶性のO-アセチル化 β -1, 6-グルカンを提供する。幾つかの実施形態において、可溶化は、長い不溶性グルカンを断片化することにより達成され得る。これは、例えば加水分解によって、または幾つかの実施形態では、グルカナーゼ（例えば、 β -1, 3-グルカナーゼで、または β -1, 6-グルカナーゼによる限定消化）を用いた消化によって達成され得る。他の実施形態において、グルカンは、例えば幾つかの実施形態では、単糖または二糖のビルディングブロックを結合することによって合成的に調製することができる。このようなグルカンのO-アセチル化は、当該分野で既知の方法に

よって容易に達成され得る。そのような方法は、当技術分野で知られているような化学的及び／または酵素的アセチル化を含み得る。

【0041】

真菌 β -グルカンの種々の供給源が存在する。例えば純粋な β -グルカンは市販されており、例えばプスツラン (Calbiochem) はウンビリリア・パピローサ (Umbilicaria papullosa) から精製された β -1, 6-グルカンである。 β -グルカンは、例えば、Tokunaka et al. [(1999) Carbohydr. Res. 316:161-172] に記載されているように、真菌細胞壁から種々の方法で精製することができ、また該生成物は、当該分野で公知の方法により、 β -1, 6-グルカン部分またはO-アセチル化 β -1, 6-グルカン部分について富化することができる。

10

【0042】

当業者は、 β -1, 6-グルカン部分について、及び／またはO-アセチル化 β -1, 6-グルカンについて富化するための適切な方法を同定または選択できるであろう。一実施形態において、 β -グルカンのO-アセチル化は化学的に行われる。例えば、多糖類 (50mg) を高速遠心分離機で乾燥させ、1.5mLの無水酢酸 (Mallinckrodt) に再懸濁させる。再懸濁後、4-ジメチルアミノピリジン (Avocado Research Chemist, Ltd) の結晶を、触媒として少量添加する。反応を室温において5分、20分または120分間進行させ、次いで2倍量の水で停止させる。その後、サンプルを水に対して一晚透析する。当業者には明らかなように、このプロセスは変更またはスケールアップできることが理解されるであろう。他の実施形態において、O-アセチル化 β -1, 6-グルカンを分離するための方法は以下の工程の1以上を含み、これら工程は種々の順序で実施できるであろう：(a) 任意の疎水性マトリックス／樹脂への結合のように、より高い疎水性に基づく分離；(b) 適切なエンドグルカナーゼまたはエキソグルカナーゼまたはそれらの組み合わせによる消化に基づく分離、ここでのO-アセチル化 β -1, 6-グルカンは消化に耐性である；(c) β -1, 6-グルカンまたはそのO-アセチル基に結合する抗体または他の部分を用いた親和性分離；(d) 分子量に基づく分離。一実施形態では、 β -1, 6-グルカンを、未アセチル化及び／または軽くアセチル化された β -1, 6-グルカンを消化する酵素で消化する。得られた物質をサイズまたは分子量に基づいて分離し、高度にアセチル化されたグルカンを含む部分を単離する。幾つかの実施形態では、 β -1, 6-グルカン調製物が得られ、消化されてO-アセチル化されたオリゴ糖が分離され、或いは別の実施形態では単離され、新規組成物の調製に使用される。そのような組成物は、本発明のO-アセチル化残基が富化された β -1, 6-グルカン調製物の実施形態を表す。

20

30

【0043】

富化されたO-アセチル化 β -1, 6-グルカン調製物を調製するための任意の方法の生成物は、本発明の方法及び組成物における使用に適するものとみなされることが理解されるべきである。

【0044】

幾つかの実施形態において、本発明の組成物及び方法に使用するためのグルカンは、構造的修飾、例えば、天然のグルカン調製物中には存在しない構造的修飾を含み得る。そのような修飾は、例えば、本明細書に記載のO-アセチル化を含み得る。他の実施形態において、このような修飾は、当業者に既知のように、メチル化、アルキル化、アルコイル化、硫酸化、リン酸化、脂質接合または他の修飾の1つ以上を含み得る。幾つかの実施形態において、前記修飾には酸、例えばギ酸、コハク酸、クエン酸または当該分野で既知の他の酸による修飾 (例えば、エステル化) が含まれる。

40

【0045】

幾つかの実施形態において、任意のまたは全ての遊離ヒドロキシル基に対する脂質結合は、例えば、Drouillard et al. [(1998) Pharm. Sci. 87(1):25-30]、Mbadugha et al. [(2003) Org. Le

50

tt. 5 (22), 4041-4044]に記載されているように、当業者に既知の任意の数の手段によって達成され得る。

【0046】

幾つかの実施形態において、メチル化は、例えば下記に記載された当該技術で既知の任意の数の手段によって達成し、検証し得る：Mischnick et al. [(1994) Carbohydr. Res. 264, 293-304]；Bowie et al. [(1984) Carbohydr. Res. 125, 301-307]；Sherman and Gray [(1992) Carbohydr. Res. 231, 221-235]；Stankowski and Zeller [(1992) Carbohydr. Res. 234, 337-341]；Harris et al. [(1984) Carbohydr. Res. 127, 59-73]；Carpita and Shea [(1989) Linkage structure of carbohydrates by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) of partially methylated alditol acetates. In Analysis of Carbohydrates by GLC and MS (Biermann, C.J. & McGinnis, G. D., eds), pp. 157-216. CRC Press, Boca Raton, FL]。

10

【0047】

幾つかの実施形態において、メチル化は、更に誘導されたTMSエーテル、アセテートまたは他のエステルのGLC、カップリングしたMS、または単糖類への消化、脱O-メチル化、並びに誘導体化及びGLC/MSによる分析によって確認することができ、これらは例えば下記に記載されている：Pazur [(1986) Carbohydrate Analysis-A Practical Approach, IRL Press, Oxford, pp. 55-96]；Montreuil et al. [(1986) Glycoproteins. In M. F. Chaplin and J. F. Kennedy, (eds.), Carbohydrate Analysis-a Practical Approach, IRL Press, Oxford, pp. 143-204]；Sellers et al. [(1990) Carbohydr. Res., 207, C1-C5]；O'Neill et al. [(1990) Pectic polysaccharides of primary cell walls. In P. M. Dey (ed.), Methods in Plant Biochemistry, Volume 2, Carbohydrates, Academic Press, London, pp. 415-441]；Stephen et al. [(1990) Methods in Plant Biochemistry, Volume 2, Carbohydrates, Academic Press, London, pp. 483-522]；またはChurms [(1991) CRC Handbook of Chromatography. Carbohydrates, Volume II, CRC Press, Boca Raton, Florida, USA]。

20

30

【0048】

幾つかの実施形態において、任意に他の改変の導入を含むリン酸化、及び得られた産物の検証は、当業者に周知の手段によって達成され得る。例えば、Brown [(1951) Biochem. Biophys. Acta 7, 487]；Roseman and Daffner [(1956) Anal. Chem. 28, 1743]；Romberg and Horecker [(1955) in Methods in enzymology, Vol. I, Academic Press, New York p. 323]；及び米国特許第4, 818, 752号を参照されたい。

40

【0049】

幾つかの実施形態において、得られた生成物のグルカン硫酸化及び検証は、例えばAlban及びFranz [(2001) Biomacromolecules 2, 354

50

－361] ; Alban et al. [(1992) Arzneimittel f o r s c h u n g 42, 1005－1008] ; または Alban et al. [(2001) Carbohydr. Polym. 47, 267－276] に記載されているような、当該技術において周知の手段の何れかによって達成され得る。

【0050】

種々の実施形態において、本発明の β －1, 6－グルカンは、O－アセチル化基が富化された β －1, 6－グルカンを含む。一実施形態では、本発明の方法による使用のための何れかの調製物において、グルカンは、少なくとも25重量%のO－アセチル化グルカンを含む。一実施形態では、本発明の方法による使用のための何れかの調製物において、グルカンは約15重量%～約30重量%のO－アセチル化グルカンを含む。別の実施形態において、本発明の方法による使用のための何れかの調製物において、前記グルカンは、約10重量%～約35重量%のO－アセチル化グルカン、または別の実施形態では約20重量%～約50重量%のO－アセチル化グルカン、または別の実施形態では約25重量%～約60重量%のO－アセチル化グルカン、または別の実施形態では、約35重量%～約80重量%のO－アセチル化グルカン、または別の実施形態では約18重量%～約35重量%のO－アセチル化グルカン、または別の実施形態では約15重量%～約75重量%のO－アセチル化グルカンを含む。他の実施形態において、前記グルカンは約75～100重量%のO－アセチル化グルカン、例えば75～90重量%、または90～100重量%のO－アセチル化グルカンを含む。一実施形態では、本発明の方法による使用のための調製物の何れかにおいて、当該グルカンは概ね、天然に存在する β －1, 6－グルカン（例えば、プスツランまたは本明細書に記載の他の β －1, 6－グルカン）を、 β －1, 6－グルカンの少なくとも90重量%が5以下のグルコース単位を含むオリゴ糖に消化されるのに十分な時間だけ、 β －1, 6エンドグルカナーゼを用いて消化することにして、（i）該組成物から5以下のグルコース残基を含むオリゴ糖を除去し、または（ii）5kD超、または幾つかの実施形態では10, 20, 30, 50、または100kD超の分子量を有する得られた組成物の部分を単離することから生じるパーセンテージの、O－アセチル化グルコース単位（本発明の種々の実施形態において、重量または数量で）を含む。幾つかの実施形態において、用語「O－アセチル化残基が富化された」は、天然のグルカン分子と比較したときに、グルカン分子内の個々のグルコース単位におけるO－アセチル化部位の増強された%、グルカン分子内のO－アセチル化グルコース単位の増強された%、またはそれらの組み合わせを指す。一実施形態において、特定の重量パーセントだけO－アセチル化グルカンが富化されたグルカン調製物への言及は、グルカン分子に比較して、グルカン分子内における個々のグルコース単位中の増強された%のO－アセチル化グルカン部位、グルカン分子内における増強された%のO－アセチル化グルコース単位、またはそれらの組み合わせを含む調製物を指す。

【0051】

異なる供給源に由来するグルカンは、個々のグルコース単位中のO－アセチル化部位、グルカン分子内のO－アセチル化グルコース単位、またはそれらの組み合わせに関して、様々な量のO－アセチル化を含み得る。本発明のこの態様によれば、用語「O－アセチル化グルカンが富化された」は、幾つかの実施形態において、当該グルカンが由来する参照供給源の間での本明細書に記載されるO－アセチル化の増強を意味し、任意のグルカン源と比較したときの全体的な富化を表し得るものではない。

【0052】

一実施形態において、用語「O－アセチル化グルカンが富化された」は、グルカン鎖の少なくとも25重量%の富化を指し、これは当該組成物中のグルカンに存在するグルコース単位の少なくとも25%、または該組成物中のグルカンに存在するグルコース単位の少なくとも25%がO－アセチル化されること、またはそれらの組み合わせを意味する。幾つかの実施形態において、 β －グルカン鎖の少なくとも1%、または別の実施形態では少なくとも5%のグルコース単位の少なくとも25%がO－アセチル化される。他の実施形態では、 β －グルカン鎖の少なくとも5%において、グルコース単位の25%～35%、

本発明の特定の実施形態において、前記組成物中に含まれるグルカンの少なくとも１０重量％、２０重量％、３０重量％、４０重量％、５０重量％、６０重量％、７０重量％、８０重量％、９０重量％、９５重量％、９８重量％または９９重量％がβ-１，６グルカンである。一定の実施形態では、当該組成物に含まれるグルカンの２０％～５０％がβ-１，６グルカンである。一定の実施形態において、当該組成物中に含まれるグルカンの５０％～１００％がβ-１，６グルカンである。本発明の組成物または方法の何れかの一実施形態において、グルカンは、約１５重量％～約３０重量％のβ-１，６グルカンを含む。本発明の組成物または方法の何れかの別の実施形態において、グルカンは、約１０重量％～約３５重量％のβ-１，６グルカンを含むし、または別の実施形態では約２０重量％～約５０重量％のβ-１，６グルカンを含むし、または別の実施形態では約２５重量％～約６０重量％のβ-１，６グルカンを含むし、または別の実施形態では約３５重量％～約８０重量％のβ-１，６グルカンを含むし、または別の実施形態では約１８重量％～約３５重量％のβ-１，６グルカンを含むし、または別の実施形態では約１５重量％～約７５重量％のβ-１，６グルカンを含む。一定の実施形態において、前記グルカンはオリゴマーまたはポリマーの混合物であり、ここではβ-１，６グルカンが、これらオリゴマーまたはポリマーの約１０重量％、２０重量％、３０重量％、４０重量％、５０重量％、６０重量％、７０重量％、８０重量％、９０重量％、９５重量％、９８重量％、または９９重量％を超える。一定の実施形態において、当該組成物は、重量で５０％、４０％、３０％、２０％、１０％または５％未満のβ-１，３グルカンを含む。本発明の一定の実施形態において、「重量」は「乾燥重量」を指す。

50

【0057】

本発明のグルカンは、当該分野で既知の任意の手段によって、本発明の結合部分と会合させることができる。例えば、グルカン及び結合部分は、共有結合され、直接結合され、間接結合され、またはリンカーを介して結合されてよい。本発明の種々の実施形態において、グルカン連結された結合部分の中に存在するグルカンの数またはタイプは変化し得る。本発明の種々の実施形態において、任意の数または種類のグルカン分子を含む本明細書に包含される実施形態を含め、グルカン連結された結合部分は、1以上のグルカン分子に対する結合部分の直接的または間接的な連結の単一点を含み得るか、または1以上のグルカン分子との複数の異なる直接的または間接的な連結点を含む。例えば、結合部分は、結合部分の1以上の別個の原子を介して1以上のグルカン分子に接合されてもよく、または結合部分の1以上の別個の原子を介して1以上のグルカン分子に接合されるリンカーに接合されてもよい。第1の分子を第2の分子、例えば結合部分を有する1以上のグルカンと会合させる種々接合方法または他の手段は当該技術において知られており、1以上の第1の分子を1以上の第2の分子、例えば結合部分を備えた1以上のグルカンと会合させるための当該技術で知られた種々のリンカーを利用する種々の手段が含まれる。

10

【0058】

本発明のグルカンへの結合性部分の連結は、例えば、米国特許第5,965,714号、または米国特許公開第20070141084号、またはSchneerson et al. [(2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 100(15):8945-50]、Lees et al. [(1996) Vaccine 14(3):190-8]に記載されているような当該技術分野で既知の任意の手段によって達成でき、あるいは、当業者が理解するように、本明細書に記載の架橋剤または他の方法の使用を介して達成され得る。

20

【0059】

幾つかの実施形態ではグリコシル化抗体が使用され、 β -1,6-グルカンは抗体のグリコシル化残基に連結されるか、あるいは、当業者が理解するように、幾つかの実施形態において連結は複数であってよく、抗体または結合部分上の複数の部位を含んでよい。

【0060】

幾つかの実施形態においては、グルカンをターゲッティング部分に連結することにより、標的細胞または生物の食作用及び／または死滅の増強をもたらし得る。幾つかの実施形態において、そのような溶解は、例えば好中球、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、細胞傷害性Tリンパ球のような、任意の専門的な抗原提示細胞またはキラー細胞によって媒介され得る。

30

【0061】

本発明の種々の実施形態は、グルカン接合された結合部分が、グルカンの成分でもなく結合部分の成分でもない1以上の原子または分子と更に会合することを排除するものではない。したがって、本発明は、グルカン、結合部分、及びさらに1以上の原子、1以上の化合物、1以上の分子、1以上のアミノ酸、1以上のタンパク質、1以上のタンパク質複合体、または本明細書に記載の、または当該技術分野で既知の任意の手段によって1以上のグルカン及び結合部分と直接または間接的に会合させ得る同等のものを具備する分子を包含する。

40

【0062】

本発明の特定の実施形態には、とりわけ、結合部分、例えばPD-1をアンタゴナイズできる抗体に直接連結された β -1,6-グルカン；結合部分、例えばCTLA-4をアンタゴナイズできる抗体に直接連結された β -1,6-グルカン；結合部分、例えばTIM-3をアンタゴナイズできる抗体に直接連結された β -1,6-グルカン；結合部分、例えばLAG-3をアンタゴナイズできる抗体に直接連結された β -1,6-グルカン；結合部分に、例えばICOSをアンタゴナイズできる抗体に直接連結された β -1,6-グルカン；結合部分、例えばTIGITをアンタゴナイズできる抗体に直接連結された β -1,6-グルカン；及び結合部分、例えばCD40をアンタゴナイズできる抗体に直接

50

連結された $\beta-1$, 6-グルカンが含まれる。

【0063】

本発明の特定の実施形態には、とりわけ、結合部分、例えばPD-1をアンタゴナイズできる抗体に間接的に連結された $\beta-1$, 6-グルカン；結合部分、例えばCTLA-4をアンタゴナイズできる抗体に間接的に連結された $\beta-1$, 6-グルカン；結合部分、例えばTIM-3をアンタゴナイズできる抗体に間接的に連結された $\beta-1$, 6-グルカン；結合部分、例えばLAG-3をアンタゴナイズできる抗体に間接的に連結された $\beta-1$, 6-グルカン；結合部分に、例えばICOSをアンタゴナイズできる抗体に間接的に連結された $\beta-1$, 6-グルカン；結合部分、例えばTIGITをアンタゴナイズできる抗体に間接的に連結された $\beta-1$, 6-グルカン；及び結合部分、例えばCD40をアンタ

10

【0064】

本発明の特定の実施形態には、とりわけ、ペンブロリズマブに直接連結された $\beta-1$, 6-グルカン、ニボルマブに直接連結された $\beta-1$, 6-グルカン、抗CTLA-4抗体のイピルマブに直接連結された $\beta-1$, 6-グルカン、抗GITR抗体のMK-4166に直接連結された $\beta-1$, 6-グルカンが含まれる。

【0065】

本発明の特定の実施形態には、とりわけ、ペンブロリズマブに間接的に連結された $\beta-1$, 6-グルカン、ニボルマブに間接的に連結された $\beta-1$, 6-グルカン、抗CTLA-4抗体のイピルマブに間接的に連結された $\beta-1$, 6-グルカン、抗GITR抗体のMK-4166に間接的に連結された $\beta-1$, 6-グルカンが含まれる。

20

【0066】

併用療法

本発明は、種々の実施形態において、T細胞、T制御性細胞、またはミエロイド誘導サプレッサー細胞の表面特徴に関する結合部分に接合された $\beta-1$, 6-グルカンを含み、前記結合が、例えば腫瘍を標的とする免疫活性及び／またはT細胞免疫活性、例えば腫瘍を標的とするT細胞免疫活性のような免疫活性を増加させる累積効果をもたらすようになっている。

【0067】

本発明の種々の実施形態において、 $\beta-1$, 6-グルカン接合された結合部分は、それを必要としている対象に対して、前記 $\beta-1$, 6-グルカンに連結された結合部分に関して1以上の異なる時間で投与され得る1以上の更なる薬剤と組み合わせて投与することができる。

30

【0068】

種々の実施形態において、前記追加の薬剤は、任意に直接または間接的に $\beta-1$, 6-グルカンに連結された第2の別個の結合部分である。例えば、該追加の薬剤は、例えば、腫瘍または癌細胞の表面特徴を介して腫瘍または癌細胞に関する、 $\beta-1$, 6-グルカン結合部分である。特定の実施形態において、前記追加の薬剤は、該追加の薬剤が投与される対象に存在する腫瘍または癌細胞に関する結合性部分を含んでいる。

【0069】

本発明の種々の実施形態において、前記追加の薬剤は癌治療剤、例えば、当該分野で既知の癌治療剤、例えば、該第二の薬剤が投与される対象に存在する癌または癌細胞の治療のための当該技術で既知の癌治療剤である。種々の癌治療剤およびその様々な使用は、当該技術において知られている。癌治療剤には、シスプラチン、ドキソルビシン、ゲムシタビン、ドセタキセル、パクリテキセル、およびペロマイシンからなる群から選択される化学療法剤が含まれるが、これらに限定されない。一定の実施形態において、前記抗新生物剤は、スピロプラチン、シスプラチン、カルボプラチン、メソトレキセート、フルオロウラシル、アドリアマイシン、マイトマイシン、アンサマイトシン、ブレオマイシン、シトシンアラビノシド、アラビノシルアデニン、メルカプトポリリシン、ビンクリスチン、ブスルファン、クロラムブシル、メルファラン、PAM、L-PAMf、フェニルアラニン

40

50

ムスタード、メルカプトプリン、ミトタン、プロカルバジン塩酸塩、アクチノマイシンD、ダウノルビシン塩酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、パクリタキセル及び他のタキサン類、ラパマイシン、マヌマイシンA、TNP-470、プリカマイシン、ミスラマイシン、アミノグルテチミド、エストラムスチンリン酸ナトリウム、フルタミド、酢酸ロイプロリド、酢酸メゲストロール、クエン酸タモキシフェン、テストラクトン、トリロスタン、アムサクリン(m-AMSA)、アスパラギナーゼ(L-アスパラギナーゼ)エルウィナアスパラギナーゼ、インターフェロン α 2a、インターフェロン α 2b、テニポシド(VM-26)、硫酸ビンブラスチン(VLB)、硫酸ビンクリスチン、硫酸ブレオマイシン、ヒドロキシ尿素プロカルバジン、及びダカルバジンからなる群から選択される。

【0070】

本発明の種々の実施形態において、前記追加の薬剤は、抗 β -1, 6-グルカン抗体の供給源である。例示的な抗 β -1, 6-グルカン抗体源には、精製された抗 β -1, 6-グルカン抗体またはプールされたヒトIgG(例えば、バクスター社から入手可能な10%IVIg)が含まれる。種々の実施形態では、 β -1, 6-グルカン接合された結合部分の投与に先立って、抗 β -1, 6-グルカン接合された結合部分の供給源である追加の薬剤が対象に投与される。本明細書で用いるとき、用語「に先立って」は、 β -1, 6-グルカン接合された結合部分の投与前の任意の時間(例えば、少なくとも1分間、少なくとも5分間、少なくとも1時間、少なくとも12時間、少なくとも1日間、少なくとも2日、少なくとも1週間、少なくとも1月等)における投与を包含する。種々の実施形態において、抗 β -1, 6-グルカン接合された結合部分の供給源である追加の薬剤物質は、 β -1, 6-グルカン接合された結合部分の投与と同時に対象に投与される(例えば、同じ組成物中または別の組成物中で)。本明細書で用いるとき、「同時に」の用語は実質的に同じ時を意味し、同じ組成物中での同時投与、および同じ経路または異なる経路を介して投与され得る2つの別々の組成物の並行投与を包含する。

【0071】

本発明の様々な実施形態において、前記追加の薬剤は、被験体内での内因性抗 β -1, 6-グルカン抗体の産生を促進する化合物(例えば、 β -1, 6-グルカンの供給源)が含まれる。 β -1, 6-グルカンの例示的供給源には、本明細書に記載の供給源の何れか(例えば、プスツランなど)及び特定の食品または栄養補助食品(例えば、パンまたは β -1, 6-グルカンを含む任意の他の食品または栄養補助食品)が含まれる。様々な実施形態において、内因性抗 β -1, 6-グルカン抗体の産生を促進する薬剤(例えば、 β -1, 6-グルカンの供給源)である追加の薬剤には、 β -1, 6-グルカン接合された結合部分が含まれる。種々の実施形態では、内因性の抗 β -1, 6-グルカン抗体の産生を促進する薬剤(例えば、 β -1, 6-グルカンの供給源)である追加の薬剤が、 β -1, 6-グルカン接合された結合部分の投与と同時に投与される。

【0072】

本発明の種々の実施形態において、前記追加の薬剤は、免疫グロブリンG(IgG)4に対比して比較的多量の免疫グロブリンG(IgG)1, 2または3を産生するように、抗体産生をバイアスさせる薬剤である。本発明の種々の実施形態において、前記追加の薬剤は、IgG₄に対比して比較的多量のIgG₂を産生するように、抗体産生をバイアスさせる薬剤である。種々の実施形態において、前記バイアス剤はサイトカイン、例えばインターロイキン2、インターロイキン12もしくはインターフェロン γ 、またはそれらの組み合わせである。種々の実施形態において、前記バイアス剤は、インターロイキン4またはインターロイキン10の産生を下方調節するか、またはインターロイキン4またはインターロイキン10の活性を妨げる。種々の実施形態において、前記バイアス剤は、 β -1, 6-グルカンの供給源に先立って、またはこれと同時に投与される。種々の実施形態において、 β -1, 6-グルカン接合された結合部分の投与に先立って、前記バイアス剤(および場合により β -1, 6-グルカン供給源)が前記対象に投与される。種々の実施形態において、前記バイアス剤(および場合により β -1, 6-グルカンの供給源)は、 β -1, 6-グルカン接合された結合部分の投与と同時に前記対象に投与される。

【0073】

用途

本発明の方法および組成物は、種々の医療用途において有用である。特定の実施形態において、本発明の方法および組成物は、腫瘍または癌、例えば、副腎癌、肛門癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、成人における脳／CNS腫瘍、小児における脳／CNS腫瘍、乳癌、乳癌、男性における乳癌、青年における癌、小児癌、若年成人癌、原発不明癌、キャスルマン病、子宮頸癌、結腸・直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、胆嚢癌、胃腸カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、妊娠性絨毛性疾患、ホジキン病、カボジ肉腫、腎臓癌、喉頭および下咽頭癌、白血病、白血病—成人における急性リンパ球性（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄単球系白血病（CMML）、小児白血病、肝臓癌、肺癌、肺癌—非小細胞、肺癌—小細胞、肺カルチノイド腫瘍、リンパ腫、皮膚リンパ腫、悪性中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、鼻腔および副鼻腔洞癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキン氏リンパ腫、小児における非ホジキン氏リンパ腫、口腔腔および口腔咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膀胱癌、陰茎癌、下垂体腫瘍、前立腺癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫—成人軟部組織癌、皮膚癌、皮膚癌—基底および扁平上皮細胞、皮膚癌—メラノーマ、皮膚癌—メルケル細胞、小腸癌、胃癌、精巣癌、胸腺癌、甲状腺癌、子宮肉腫、陰癌、外陰部癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、およびウィルムス腫瘍の治療において使用することができる。

10

【0074】

20

種々の実施形態において、本発明の方法および組成物は、対象における1以上の腫瘍または癌を治療するために使用することができ、ここでの対象は、 $\beta-1, 6$ -グルカンを含まない（またはT制御性細胞に関する結合部分に連結された $\beta-1, 6$ -グルカンを含まない）治療剤が以前に投与されたことがあり、且つ有効ではなく、及び／または対象、前記腫瘍または前記癌が先の治療、例えば、 $\beta-1, 6$ -グルカンを含まない（またはT制御性細胞に向けられた結合部分に連結された $\beta-1, 6$ -グルカンを含まない）1以上の薬剤による治療に対して耐性である対象である。

【0075】

本発明の種々の実施形態において、本発明の $\beta-1, 6$ -グルカンへの連結は、T制御性細胞またはT細胞に関する既知の結合部分の免疫活性を増大させる手段を提供し、またはそのように増大させる方法において使用することができる。

30

【0076】

本発明の種々の実施形態において、T制御性細胞に関する $\beta-1, 6$ -グルカンに連結された結合部分は、それが結合する細胞の活性の阻害を媒介し、または阻害を媒介することができる。

【0077】

本発明の種々の実施形態において、T制御性細胞に関する $\beta-1, 6$ -グルカンに連結された結合部分は、それが結合する細胞を死滅させ、死滅させることができ、その死滅を媒介し、またはその死滅を媒介することができる。一定の例において、細胞の阻害は、阻害の結果または阻害の機構または阻害を誘導する治療の結果として、細胞、例えばT制御細胞を死滅することによって生じるか、または該死滅を含んでいる。

40

【0078】

特定の科学的理論に固執することを望むものではないが、本発明はまた、本明細書で提供される $\beta-1, 6$ -グルカンに連結された結合部分による腫瘍または癌の治療が、 $\beta-1, 6$ -グルカン局在化の免疫刺激効果によって媒介される状況を包含するものであり、これは前記 $\beta-1, 6$ -グルカンに連結された結合部分が結合する細胞に対する前記 $\beta-1, 6$ -グルカンに連結された結合部分の即時的または直接的な影響とは独立しており、または該影響とは独立した態様を含んでいる。事実、特定の科学的理論に拘泥することを望むものではないが、本発明は部分的に、（a）チェックポイント分子が腫瘍微小環境にある細胞上で発現され、（b）チェックポイント阻害抗体が通常の意図された効果を有し（

50

例えば、T r e gを調節する)、また(c)接合された $\beta-1, 6$ -グルカンが好中球または他の免疫細胞を動員し、次いでこれがT r e gの枯渇及び／または癌もしくは腫瘍細胞の枯渇を導くことの認識に由来するものがある。

【0079】

本発明の種々の実施形態において、 $\beta-1, 6$ -グルカンに連結された結合部分は、例えば、それを必要とする対象において腫瘍または癌に対する免疫応答を調節するための手段を提供するか、または調節する方法において使用される。

【0080】

一般に、本明細書中に記載される組成物および薬剤は、任意の有効かつ便利な様式で対象に投与され得るものであり、該様式には、例えば血管内(i. v.)、筋肉内(i. m.)、鼻腔内(i. n.)、皮下(s. c.)、経口、経直腸、腔内の送達、または組成物または薬剤が所望の組織または細胞(例えば、腫瘍の微小環境)に送達され得る何れかの手段による投与が含まれる。適切な組成物および賦形剤は当該技術分野において周知であり、例えば、ペンプロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ、MK-4166または他の市販の抗体とともに使用されるものを含む。例えば、非経口投与に適した組成物には、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤および該組成物を、意図するレシピエントの血液と等張にする溶質を含有し得る水性および非水性滅菌注射溶液; 及び懸濁剤および増粘剤を含むことができる水性および非水性の滅菌懸濁液が含まれる。組成物は、単位用量または複数回用量の容器、例えば密封アンプルおよびバイアルで提供され得るものであり、また使用する直前に、滅菌液体賦形剤、例えば注射用水の添加のみを必要とするフリーズドライ(凍結乾燥)状態でも保存され得る。単位用量組成物は、治療薬の1日用量または単位1日サブ用量またはその適切な画分を含むものである。上記で特に言及した成分に加えて、本発明の組成物は、問題の組成物のタイプを考慮して、当該技術分野で慣用の他の薬剤または賦形剤を含み得ることが理解されるであろう。

【実施例】

【0081】

本発明の実施例には、結合部分がT制御性細胞に関する本発明の種々の実施形態の少なくとも1つが、 $\beta-1, 6$ -グルカンに連結されることを示すために含められる。以下の実施例は、本明細書中に提供される何れかの実施形態、または本発明の範囲に対する限定ではない。

【0082】

実施例1

抗CTLA-4モノクローナル抗体に接合された $\beta-1, 6$ -グルカンは機能的である。抗CTLA-4抗体9D9(マウス抗マウスCTLA-4; BioXcell)を $\beta-1, 6$ -グルカンに接合させた。接合体は、MALDI-TOFによる平均糖負荷について特徴づけられ、ヒト血清中に存在するポリクローナル抗 $\beta-1, 6$ -グルカンを結合することによって機能性についてアッセイされた。

【0083】

ELISAアッセイ(図1)では、CTLA-4の細胞外ドメイン(Sino Biological)を96ウェルプレートに吸着させた。ブロッキング後、裸の抗CTLA-4抗体9D9または接合体を、種々の濃度でプレートに添加した。抗体はポリクローナルヒト抗 $\beta-1, 6$ -グルカン抗体と反応し、これは蛍光標識された抗ヒト二次抗体により検出された(図1)。図1は、異なる糖負荷および抗 $\beta-1, 6$ -グルカン抗体による異なる結合レベルを有する接合体からのデータを示す4つの柱を含んでいる。図1は、該接合体に対する抗 $\beta-1, 6$ -グルカン抗体の結合の増加を示す。抗体の平均分子量は、MALDI-TOFによって決定された。天然に存在する抗 $\beta-1, 6$ -グルカン抗体に結合する能力によってアッセイされる接合体の機能性は、負荷と相関した。

【0084】

実施例2

$\beta-1, 6$ -グルカンオリゴ糖のモノクローナル癌ターゲティング抗体への接合は、

効能を改善する。

本実施例は、抗体、例えばチェックポイント阻害剤の $\beta-1$ 、6-グルカンへの結合が、当該抗体の効能を改善することを実証する。本実施例は、 $\beta-1$ 、6-グルカンに結合した抗体の有効性が、抗 $\beta-1$ 、6-グルカン抗体の存在下または投与によって、および／または $\beta-1$ 、6-グルカンに対する免疫化によって更に増加し得ることを実証する。

【0085】

特定の科学的理論に拘束されることを望むものではないが、本実施例のデータは、 $\beta-1$ 、6-グルカンに接合された抗体が例えば高密度で該抗体の標的に結合すると、前記 $\beta-1$ 、6-グルカンオリゴ糖は内因性の抗 $\beta-1$ 、6-グルカン抗体によって結合され、該内因性の抗 $\beta-1$ 、6-グルカン抗体が今度は補体系を活性化し、次いで好中球の標的になることができる。

10

【0086】

本実施例においては、抗CTLA-4抗体が $\beta-1$ 、6-グルカンに接合される。CTLA-4は、腫瘍に対する免疫応答を抑制することが知られたT制御性細胞を含む種々のT細胞上で発現される。既知の抗ヒトCTLA-4抗体には、転移性メラノーマについて承認を受けているイピリムマブが含まれる。本実施例の接合された抗CTLA-4抗体は、イピリムマブに類似のマウスIgG2b抗体である9D9である。

【0087】

第1の実験では、 $\beta-1$ 、6-グルカンに接合された抗CTLA-4抗体および非接合の抗CTLA-4抗体が、 10^6 個のCT-26腫瘍細胞を皮下に移植したBALB/cマウスに投与された。これらのマウスの幾つかでは更に、プールしたヒトIgG ($100\mu\text{l}$ の10%IVI G、バクスター社) が投与された。結果は、 $\beta-1$ 、6-グルカンに接合された抗CTLA-4抗体の効果が、プールされたヒトIgGを受けたBALB/cマウスにおいて増強されたことを実証した(腫瘍容積で測定; 図2A)。

20

【0088】

更なる実験では、 $\beta-1$ 、6-グルカンに接合された抗CTLA-4抗体および非接合の抗CTLA-4抗体が、精製された抗 $\beta-1$ 、6-グルカン抗体 ($30\mu\text{g}$ の精製された抗 $\beta-1$ 、6-グルカンIgG) の存在下に、BALB/cマウス (10^6 個のCT-26腫瘍細胞を皮下に移植したもの) に移植された。マウスにおいて免疫原性であるヒト抗体としての精製されたヒト抗 $\beta-1$ 、6-グルカン抗体は、抗 $\beta-1$ 、6-グルカン抗体のクリアランスを導き得る抗CTLA-4抗体の存在下では、更に免疫原性であると考えられた。ヒトIgGの減少した用量 ($30\mu\text{g}$ の精製された抗 $\beta-1$ 、6-グルカン抗体 vs. 10mg のIVI G) は、低下した免疫原性を有し(この調製物はなお免疫原性であるが、用量はより低い) および $\beta-1$ 、6-グルカンに接合された抗CTLA-4抗体の増強された効力を有する(図2B)。

30

【0089】

更なる実験では、通常の食餌にパンを補充することによって、マウスを $\beta-1$ 、6-グルカンについて免疫化する方法を試験した。パンサプリメントを給餌したBALB/cマウス (10^6 個のCT-26腫瘍細胞を皮下に移植) に対して、 $\beta-1$ 、6-グルカンに接合された抗CTLA-4抗体および非接合抗CTLA-4抗体を投与した。パンを補充した飼料を与えたマウスは、 $\beta-1$ 、6-グルカンに接合された抗CTLA-4抗体の効力の増加を示し(腫瘍体積で測定; 図2C)、これは好中球の大量浸潤に関連する(図3)。

40

【0090】

本実施例のデータは、T細胞及び／またはチェックポイント阻害剤に発現される標的を有する抗体の修飾に広く関連する。CTLA-4は特に議論されているが、T細胞上の少なくとも1つの同様の標的はPD-1であり、PD-1は、承認された2種類の抗体であるペンブロリズマブ(pembrolizumab) およびニボルマブ(nivolumab) の標的であり、これらは転移性メラノーマ(両方の抗体) および非小細胞肺癌(ペンブロリズマブ) について現在承認されている。これらの抗体は、一般にチェックポイン

50

ト阻害剤と呼ばれる開発中の他の抗体と同様に、正常細胞上の自己抗原の認識を妨げるT細胞からの「破壊を解放し」、そうすることにおいて癌細胞の認識を容易にする。

【0091】

本実施例は、 $\beta-1$ ，6-グルカンに接合されたCTLA-4を標的とする抗体が、非接合抗体よりも有効であることを実証する。本実施例は、有効性が、マウスに利用可能な抗 $\beta-1$ ，6-グルカン抗体および好中球浸潤と相関することを実証する。観察された効力のレベルは、抗 $\beta-1$ ，6-グルカン抗体およびその利用可能性に関連しており、その結果、マウス $\beta-1$ ，6-グルカン抗体は、マウスにおいて免疫原性でかつクリアされ得るヒト抗体よりも高い効力を媒介する。

【0092】

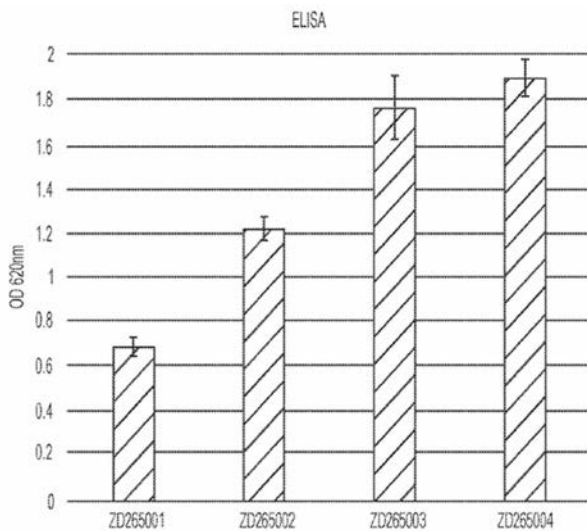
総合すると、該データは、例えば臨床状況において、チェックポイントイン阻害剤の有効性が $\beta-1$ ，6-グルカンへの接合によって増大するであろうこと、また予め存在する抗 $\beta-1$ ，6-グルカン抗体に依存し得ること、或いは抗 $\beta-1$ ，6-グルカン抗体の投与によって、及び／または $\beta-1$ ，6-グルカンについての免疫化によって更に増大され得ることを示唆する。

【0093】

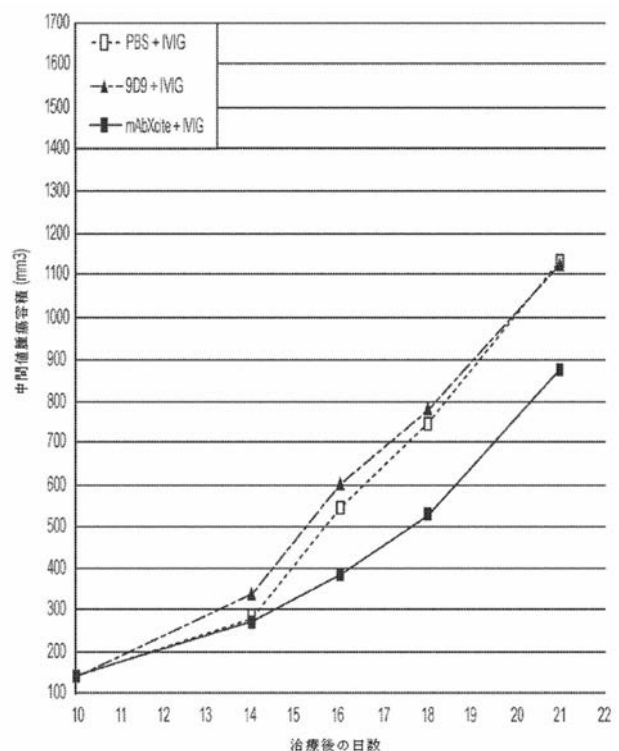
他の実施形態

本発明の多くの実施形態を記載したが、本発明の組成物および方法を利用する他の実施形態を提供するために、我々の基本的な開示および実施例を変更できることは明らかである。したがって、本発明の範囲は、例として示された特定の実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されることが理解されるであろう。本明細書において引用される全ての参考文献は、参照により本明細書の一部として本願に援用される。

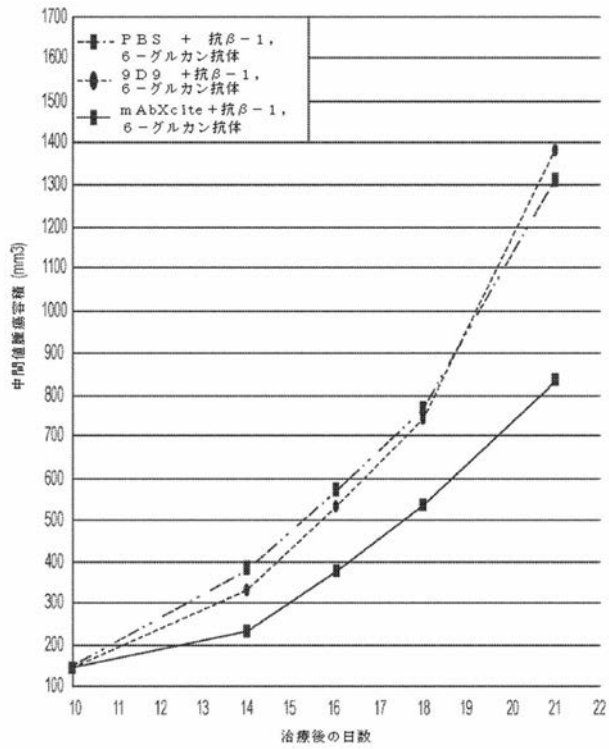
【図1】



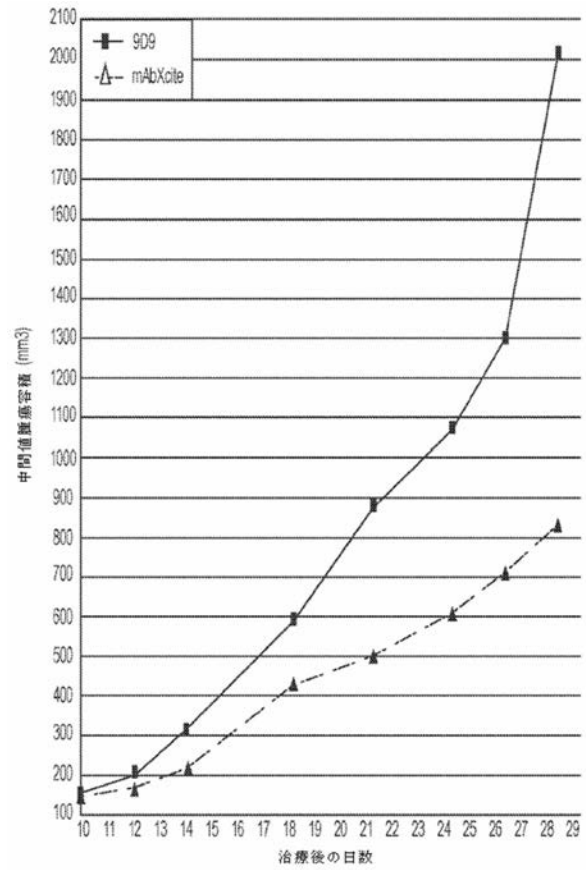
【図2A】



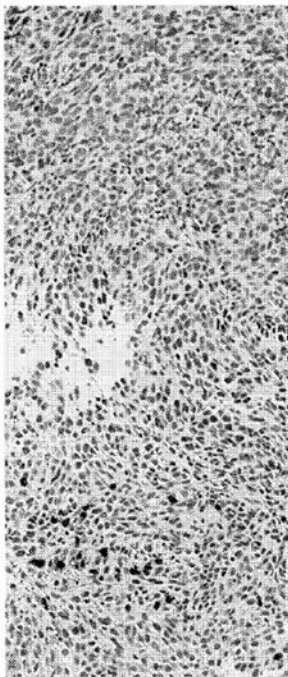
【図 2 B】



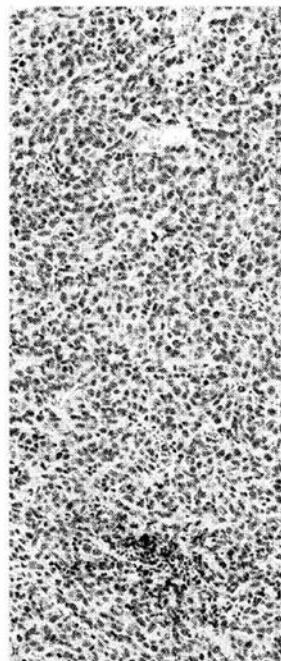
【図 2 C】



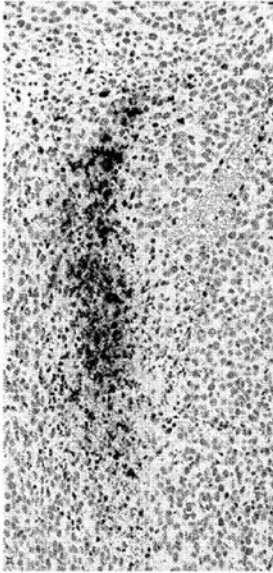
【図 3 A】



【図 3 B】



【図 3 C】



【手続補正書】

【提出日】平成29年7月21日(2017.7.21)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗体に連結された β - 1 , 6 - グルカンを含む組成物であって、前記抗体は T 制御性細胞の表面特徴に関するものである前記組成物。

【請求項 2】

前記抗体がモノクローナル抗体である、請求項 1 に記載の組成物。
前記組成物。

【請求項 3】

前記抗体がヒト抗体である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記抗体がヒト化抗体である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記抗体が抗体断片である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記 β - 1 , 6 - グルカンが真菌グルカン由来である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記 β - 1 , 6 - グルカンがプスツラン由来である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが、加水分解及び／または酵素消化を含む 1 以上の処理工程を介する真菌グルカン由来である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが化学合成される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが遺伝子操作される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが、細菌、酵母、または哺乳動物細胞中で合成される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが可溶性である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが、O-アセチル化、メチル化、アルキル化、エステル化、アルコリル化、硫酸化、リン酸化、脂質接合、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される構造修飾を含んでいる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが 100 kDa 未満の分子量を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが 85 未満のグルコース単糖単位を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが 85、84、83、82、81、80、79、78、77、76、75、74、73、72、71、70、69、68、67、66、または 65 のグルコース単糖単位を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが 64、63、62、61、60、59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、48、47、46、45、または 44 のグルコース単糖単位を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが 43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、または 23 のグルコース単糖単位を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが 22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、または 3 のグルコース単糖単位を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記組成物中に含まれるグルカンの乾燥重量の少なくとも 90% が $\beta-1$, 6-グルカンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記組成物中に含まれるグルカンの乾燥重量の 10% 未満が $\beta-1$, 3-グルカンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記組成物は $\beta-1$, 3-グルカンを実質的に含まない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンは前記抗体に直接連結されている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンはリンカー分子を介して前記抗体に連結されている、請求項

1 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンは、それぞれの分子間、またはリンカー分子とそれぞれの分子との間でのアミド、アルデヒド、ウレタン、イミンまたはジスルフィド形成を介して前記抗体に連結される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 26】

癌を治療するための組成物であって、前記組成物は、抗体に連結された $\beta-1, 6$ -グルカンを含むし、前記抗体は T 制御性細胞の表面特徴に関するものである前記組成物。

【請求項 27】

前記抗体がモノクローナル抗体である、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記抗体がヒト抗体である、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記抗体がヒト化抗体である、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記抗体が抗体断片である、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが真菌グルカン由来である、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンがプスツラン由来である、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが、加水分解及び／または酵素消化を含む 1 以上の処理工程を介して真菌グルカンから誘導される、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 34】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが化学合成される、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが遺伝子操作される、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが、細菌、酵母、または哺乳動物細胞中で合成される、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 37】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが可溶性である、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 38】

請求項 26 に記載の組成物であって、前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが、O-アセチル化、メチル化、アルキル化、エステル化、アルコール化、硫酸化、リン酸化、脂質接合、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される構造修飾を含んでいる、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 39】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが 100 kDa 未満の分子量を有する、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 40】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが 85 未満のグルコース単糖単位を含む、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 41】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが 85、84、83、82、81、80、79、78、77、76、75、74、73、72、71、70、69、68、67、66、または 65 のグルコース単糖単位を含む、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 42】

前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが前記 $\beta-1, 6$ -グルカンが 64、63、62、61、60、59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、48、47

、46、45、または44のグルコース単糖単位を含む、請求項26に記載の組成物。

【請求項43】

前記 β -1, 6-グルカンが43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、または23のグルコース単糖単位を含む、請求項26に記載の組成物。

【請求項44】

前記 β -1, 6-グルカンが22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、または3のグルコース単糖単位を含む、請求項26に記載の組成物。

【請求項45】

前記組成物中に含まれるグルカンの乾燥重量の少なくとも90%が β -1, 6-グルカンである、請求項26に記載の組成物。

【請求項46】

前記組成物中に含まれるグルカンの乾燥重量の10%未満が β -1, 3-グルカンである、請求項26に記載の組成物。

【請求項47】

前記組成物は β -1, 3-グルカンを実質的に含まない、請求項26に記載の組成物。

【請求項48】

前記 β -1, 6-グルカンは前記抗体に直接連結されている、請求項26に記載の組成物。

【請求項49】

前記 β -1, 6-グルカンはリンカー分子を介して前記抗体に連結されている、請求項26に記載の組成物。

【請求項50】

前記 β -1, 6-グルカンは、それぞれの分子間、またはリンカー分子とそれぞれの分子との間でのアミド、アルデヒド、ウレタン、イミンまたはジスルフィド形成を介してターゲティング部分に連結される、請求項26に記載の組成物。

【請求項51】

免疫応答を調節するための組成物であって、前記組成物は、抗体に結合した β -1, 6-グルカンを含む、前記抗体はT制御性細胞の表面特徴に関するものである組成物。

【請求項52】

前記抗体がモノクローナル抗体である、請求項51に記載の組成物。

【請求項53】

前記抗体がヒト抗体である、請求項51に記載の組成物。

【請求項54】

前記抗体がヒト化抗体である、請求項51に記載の組成物。

【請求項55】

前記抗体が抗体断片である、請求項51に記載の組成物。

【請求項56】

前記 β -1, 6-グルカンが真菌グルカン由来である、請求項51に記載の組成物。

【請求項57】

前記 β -1, 6-グルカンがプスツラン由来である、請求項51に記載の組成物。

【請求項58】

記 β -1, 6-グルカンが、加水分解及び／または酵素消化を含む1以上の処理工程を介して真菌グルカンから誘導される、請求項51に記載の組成物。

【請求項59】

前記 β -1, 6-グルカンが化学合成される、請求項51に記載の組成物。

【請求項60】

前記 β -1, 6-グルカンが遺伝子操作される、請求項51に記載の組成物。

【請求項61】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが、細菌、酵母、または哺乳動物細胞中で合成される、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 62】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが可溶性である、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 63】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが、O-アセチル化、メチル化、アルキル化、エステル化、アルコリル化、硫酸化、リン酸化、脂質接合、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される構造修飾を含んでいる、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 64】

記 $\beta-1$, 6-グルカンが 100 kDa 未満の分子量を有する、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 65】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが 85 未満のグルコース単糖単位を含む、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 66】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが 85、84、83、82、81、80、79、78、77、76、75、74、73、72、71、70、69、68、67、66、または 65 のグルコース単糖単位を含む、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 67】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが前記 $\beta-1$, 6-グルカンが 64、63、62、61、60、59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、48、47、46、45、または 44 のグルコース単糖単位を含む、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 68】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが 43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、または 23 のグルコース単糖単位を含む、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 69】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが 22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、または 3 のグルコース単糖単位を含む、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 70】

前記組成物中に含まれるグルカンの乾燥重量の少なくとも 90% が $\beta-1$, 6-グルカンである、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 71】

前記組成物中に含まれるグルカンの乾燥重量の 10% 未満が $\beta-1$, 3-グルカンである、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 72】

前記組成物は $\beta-1$, 3-グルカンを実質的に含まない、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 73】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンは前記抗体に直接連結されている、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 74】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンはリンカー分子を介して前記抗体に連結されている、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 75】

前記 $\beta-1$, 6-グルカンは、それぞれの分子間、またはリンカー分子とそれぞれの分子との間でのアミド、アルデヒド、ウレタン、イミンまたはジスルフィド形成を介して前記抗体に連結される、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 76】

アンタゴニストの抗 PD1 抗体に連結された $\beta-1$, 6-グルカンを含む組成物。

【請求項 77】

アンタゴニストの抗 C T L A - 4 抗体に連結された $\beta - 1$, 6 - グルカンを含む組成物。

【請求項 78】

アンタゴニストの抗 T I M - 3 抗体に連結された $\beta - 1$, 6 - グルカンを含む組成物。

【請求項 79】

アンタゴニストの抗 L A G - 3 抗体に連結された $\beta - 1$, 6 - グルカンを含む組成物。

【請求項 80】

アンタゴニストの抗 I C O S 抗体に連結された $\beta - 1$, 6 - グルカンを含む組成物。

【請求項 81】

アンタゴニストの抗 T I G I T 抗体に連結された $\beta - 1$, 6 - グルカンを含む組成物。

【請求項 82】

アゴニストの抗 G I T R 抗体に連結された $\beta - 1$, 6 - グルカンを含む組成物。

【請求項 83】

アゴニストの抗 O X - 4 0 抗体に連結された $\beta - 1$, 6 - グルカンを含む組成物。

【請求項 84】

アゴニストの抗 C D 4 0 抗体に連結された $\beta - 1$, 6 - グルカンを含む組成物。

【請求項 85】

ペンプロリズマブに連結された $\beta - 1$, 6 - グルカンを含む組成物。

【請求項 86】

ニボルマブに連結された $\beta - 1$, 6 - グルカンを含む組成物。

【請求項 87】

イピリムマブに連結された $\beta - 1$, 6 - グルカンを含む組成物。

【請求項 88】

M K - 4 1 6 6 に連結された $\beta - 1$, 6 - グルカンを含む組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

本明細書で用いるとき、用語「治療的有効量」は、それを投与する目的である所望の効果を生じる量を意味する。幾つかの実施形態において、この用語は、治療的投与計画に従って疾患、障害及び／または状態に罹患した集団に投与したときに、疾患、障害、及び／または状態を治療するために十分な量を指す。幾つかの実施形態において、治療的有効量は、疾患、障害及び／または状態の 1 以上の症状の発生率及び／または重症度を低下させる量、及び／または発症を遅延させる量である。当業者は、用語「治療的有効量」は、特定の対象において実際に成功的治療が達成されることを必要としないことを理解するであろう。むしろ、治療的有効量は、そのような治療を必要とする対象に投与されたときに、有意な数の対象において、特定の所望の薬理学的応答を提供する量であり得る。幾つかの実施形態において、治療的有効量に対する言及は、1 以上の特定の組織（例えば、疾患、障害または状態の影響を受けた組織）または体液（例えば、血液、唾液、血清、汗、涙、尿など）において測定された量に対する言及であり得る。当業者であれば、幾つかの実施形態において、治療的有効量の特定の薬剤または療法は、単回用量で処方及び／または投与され得ることを理解するであろう。幾つかの実施形態において、治療的に有効な薬剤は、例えば投薬計画の一部として、複数の用量において製剤化及び／または投与することが

できる。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

抗体に連結された β - 1, 6 - グルカンを含む組成物であって、前記抗体は T 制御性細胞の表面特徴に関するものである前記組成物。

(項目 2)

前記抗体がモノクローナル抗体である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 3)

前記抗体がヒト抗体である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 4)

前記抗体がヒト化抗体である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 5)

前記抗体が抗体断片である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 6)

前記 β - 1, 6 - グルカンが真菌グルカン由来である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 7)

前記 β - 1, 6 - グルカンがプスツラン由来である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 8)

前記 β - 1, 6 - グルカンが、加水分解及び／または酵素消化を含む 1 以上の処理工程を介する真菌グルカン由来である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 9)

前記 β - 1, 6 - グルカンが化学合成される、項目 1 に記載の組成物。

(項目 10)

前記 β - 1, 6 - グルカンが遺伝子操作される、項目 1 に記載の組成物。

(項目 11)

前記 β - 1, 6 - グルカンが、細菌、酵母、または哺乳動物細胞中で合成される、項目 1 に記載の組成物。

(項目 12)

前記 β - 1, 6 - グルカンが可溶性である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 13)

前記 β - 1, 6 - グルカンが、O - アセチル化、メチル化、アルキル化、エステル化、アルコリル化、硫酸化、リン酸化、脂質接合、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される構造修飾を含んでいる、項目 1 に記載の組成物

(項目 14)

前記 β - 1, 6 - グルカンが 100 kDa 未満の分子量を有する、項目 1 に記載の組成物。

(項目 15)

前記 β - 1, 6 - グルカンが 85 未満のグルコース単糖単位を含む、項目 1 に記載の組成物。

(項目 16)

前記 β - 1, 6 - グルカンが 85、84、83、82、81、80、79、78、77、76、75、74、73、72、71、70、69、68、67、66、または 65 のグルコース単糖単位を含む、項目 1 に記載の組成物。

(項目 17)

前記 β - 1, 6 - グルカンが 64、63、62、61、60、59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、48、47、46、45、または 44 のグルコース単糖単位を含む、項目 1 に記載の組成物。

(項目 18)

前記 β - 1, 6 - グルカンが 43、42、41、40、39、38、37、36、35

、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、または23のグルコース単糖単位を含む、項目1に記載の組成物。

(項目19)

前記 β -1, 6-グルカンが22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、または3のグルコース単糖単位を含む、項目1に記載の組成物。

(項目20)

前記組成物中に含まれるグルカンの乾燥重量の少なくとも90%が β -1, 6-グルカンである、項目1に記載の組成物。

(項目21)

前記組成物中に含まれるグルカンの乾燥重量の10%未満が β -1, 3-グルカンである、項目1に記載の組成物。

(項目22)

前記組成物は β -1, 3-グルカンを実質的に含まない、項目1に記載の組成物。

(項目23)

前記 β -1, 6-グルカンは前記抗体に直接連結されている、項目1に記載の組成物。

(項目24)

前記 β -1, 6-グルカンはリンカー分子を介して前記抗体に連結されている、項目1に記載の組成物。

(項目25)

前記 β -1, 6-グルカンは、それぞれの分子間、またはリンカー分子とそれぞれの分子との間でのアミド、アルデヒド、ウレタン、イミンまたはジスルフィド形成を介して前記抗体に連結される、項目1に記載の組成物。

(項目26)

癌を治療する方法であって、それを必要とする対象に対して、抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物を投与することを含み、前記抗体はT制御性細胞の表面特徴に関するものである前記方法。

(項目27)

前記抗体がモノクローナル抗体である、項目26に記載の方法。

(項目28)

前記抗体がヒト抗体である、項目26に記載の方法。

(項目29)

前記抗体がヒト化抗体である、項目26に記載の方法。

(項目30)

前記抗体が抗体断片である、項目26に記載の方法。

(項目31)

前記 β -1, 6-グルカンが真菌グルカン由来である、項目26に記載の方法。

(項目32)

前記 β -1, 6-グルカンがプスツラン由来である、項目26に記載の方法。

(項目33)

前記 β -1, 6-グルカンが、加水分解及び／または酵素消化を含む1以上の処理工程を介して真菌グルカンから誘導される、項目26に記載の方法。

(項目34)

前記 β -1, 6-グルカンが化学合成される、項目26に記載の方法。

(項目35)

前記 β -1, 6-グルカンが遺伝子操作される、項目26に記載の方法。

(項目36)

前記 β -1, 6-グルカンが、細菌、酵母、または哺乳動物細胞中で合成される、項目26に記載の方法。

(項目37)

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが可溶性である、項目 26 に記載の方法。

(項目 38)

項目 26 に記載の方法であって、前記 $\beta-1$, 6-グルカンが、O-アセチル化、メチル化、アルキル化、エステル化、アルコリル化、硫酸化、リン酸化、脂質接合、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される構造修飾を含んでいる、項目 26 に記載の方法。

(項目 39)

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが 100 kDa 未満の分子量を有する、項目 26 に記載の方法。

(項目 40)

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが 85 未満のグルコース単糖単位を含む、項目 26 に記載の方法。

(項目 41)

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが 85、84、83、82、81、80、79、78、77、76、75、74、73、72、71、70、69、68、67、66、または 65 のグルコース単糖単位を含む、項目 26 に記載の方法。

(項目 42)

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが前記 $\beta-1$, 6-グルカンが 64、63、62、61、60、59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、48、47、46、45、または 44 のグルコース単糖単位を含む、項目 26 に記載の方法。

(項目 43)

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが 43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、または 23 のグルコース単糖単位を含む、項目 26 に記載の方法。

(項目 44)

前記 $\beta-1$, 6-グルカンが 22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、または 3 のグルコース単糖単位を含む、項目 26 に記載の方法。

(項目 45)

前記組成物中に含まれるグルカンの乾燥重量の少なくとも 90% が $\beta-1$, 6-グルカンである、項目 26 に記載の方法。

(項目 46)

前記組成物中に含まれるグルカンの乾燥重量の 10% 未満が $\beta-1$, 3-グルカンである、項目 26 に記載の方法。

(項目 47)

前記組成物は $\beta-1$, 3-グルカンを実質的に含まない、項目 26 に記載の方法。

(項目 48)

前記 $\beta-1$, 6-グルカンは前記抗体に直接連結されている、項目 26 に記載の方法。

(項目 49)

前記 $\beta-1$, 6-グルカンはリンカー分子を介して前記抗体に連結されている、項目 26 に記載の方法。

(項目 50)

前記 $\beta-1$, 6-グルカンは、それぞれの分子間、またはリンカー分子とそれぞれの分子との間でのアミド、アルデヒド、ウレタン、イミンまたはジスルフィド形成を介してターゲティング部分に連結される、項目 26 に記載の方法。

(項目 51)

免疫応答を調節する方法であって、それを必要とする対象に対して、抗体に結合した $\beta-1$, 6-グルカンを含む組成物を投与することを含み、前記抗体は T 制御性細胞の表面特徴に関するものである方法。

(項目 52)

前記抗体がモノクローナル抗体である、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記抗体がヒト抗体である、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記抗体がヒト化抗体である、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記抗体が抗体断片である、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記 β - 1, 6 - グルカンが真菌グルカン由来である、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記 β - 1, 6 - グルカンがプスツラン由来である、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 8)

記 β - 1, 6 - グルカンが、加水分解及び／または酵素消化を含む 1 以上の処理工程を介して真菌グルカンから誘導される、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 9)

前記 β - 1, 6 - グルカンが化学合成される、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記 β - 1, 6 - グルカンが遺伝子操作される、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記 β - 1, 6 - グルカンが、細菌、酵母、または哺乳動物細胞中で合成される、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 6 2)

前記 β - 1, 6 - グルカンが可溶性である、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記 β - 1, 6 - グルカンが、O - アセチル化、メチル化、アルキル化、エステル化、アルコリル化、硫酸化、リン酸化、脂質接合、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される構造修飾を含んでいる、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 6 4)

記 β - 1, 6 - グルカンが 100 kDa 未満の分子量を有する、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 6 5)

前記 β - 1, 6 - グルカンが 85 未満のグルコース単糖単位を含む、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記 β - 1, 6 - グルカンが 85、84、83、82、81、80、79、78、77、76、75、74、73、72、71、70、69、68、67、66、または 65 のグルコース単糖単位を含む、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 6 7)

前記 β - 1, 6 - グルカンが前記 β - 1, 6 - グルカンが 64、63、62、61、60、59、58、57、56、55、54、53、52、51、50、49、48、47、46、45、または 44 のグルコース単糖単位を含む、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 6 8)

前記 β - 1, 6 - グルカンが 43、42、41、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、または 23 のグルコース単糖単位を含む、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 6 9)

前記 β - 1, 6 - グルカンが 22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、または 3 のグルコース単糖単位を含む、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 7 0)

前記組成物中に含まれるグルカンの乾燥重量の少なくとも90%が β -1, 6-グルカンである、項目51に記載の方法。

(項目71)

前記組成物中に含まれるグルカンの乾燥重量の10%未満が β -1, 3-グルカンである、項目51に記載の方法。

(項目72)

前記組成物は β -1, 3-グルカンを実質的に含まない、項目51に記載の方法。

(項目73)

前記 β -1, 6-グルカンは前記抗体に直接連結されている、項目51に記載の方法。

(項目74)

前記 β -1, 6-グルカンはリンカー分子を介して前記抗体に連結されている、項目51に記載の方法。

(項目75)

前記 β -1, 6-グルカンは、それぞれの分子間、またはリンカー分子とそれぞれの分子との間でのアミド、アルデヒド、ウレタン、イミンまたはジスルフィド形成を介して前記抗体に連結される、項目51に記載の方法。

(項目76)

アンタゴニストの抗PD1抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

(項目77)

アンタゴニストの抗CTLA-4抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

(項目78)

アンタゴニストの抗TIM-3抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

(項目79)

アンタゴニストの抗LAG-3抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

(項目80)

アンタゴニストの抗ICOS抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

(項目81)

アンタゴニストの抗TIGIT抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

(項目82)

アゴニストの抗GITR抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

(項目83)

アゴニストの抗OX-40抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

(項目84)

アゴニストの抗CD40抗体に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

(項目85)

ペンブロリズマブに連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

(項目86)

ニボルマブに連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

(項目87)

イピリムマブに連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

(項目88)

MK-4166に連結された β -1, 6-グルカンを含む組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 16/14171
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 47/48, A61K 39/39, A61K 39/395 (2016.01) CPC - A61K 47/4823, A61K 39/39, A61K 39/395 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) IPC(8) - A61K 47/48, A61K 39/39, A61K 39/395 (2016.01) CPC - A61K 47/4823, A61K 39/39, A61K 39/395 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched (keyword limited; terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Patents, Google Scholar Search terms: 1,8-glucan, 1, 6-glucan, 1-8-glucan, glucan, PD1, PD-1, PD 1, programmed death, programmed cell death, antibody, antibodies, conjugate, fusion, linked, linker, immunoconjugate, pembrolizumab, nivolumab		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2014/0308238 A1 (ImmuneXcite, Inc.) 16 October 2014 (16.10.2014) para [0035], [0039], [0042], [0056], [0087], [0088], [0123], [0187], [0188], [0191], [0214], [0235], [0265], [0267], [0271], [0274], [0291]	1-25, 76, 85-86
Y	US 2009/0217401 A1 (KORMAN et al.) 27 August 2009 (27.08.2009) para [0006], [0129], [0204]	1-25, 76, 85-86
Y	ROBERT et al., Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. Lancet, 20 September 2014, Vol 384, No 9948, pp 1109-17. Especially abstract; p 1116, col 1, Panel: Research in context	85-86
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 May 2016		Date of mailing of the international search report 20 MAY 2016
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: Lee W. Young PCT Helpdesk: 671 272 4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 16/14171

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.:
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 extra 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.:
1-25, 76, 85-86

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 16/14171

Continuation of: Box No. III Observations where unity of invention is lacking

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 examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I+: Claims 1-25 and 76-86, drawn to compositions comprising beta-1,6-glucan linked to an antibody. The composition will be searched to the extent that the antibody directed to a surface feature of a T regulatory cell encompasses an antagonistic anti-PD1 antibody. It is believed that claims 1-25, 76, 85-86 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass a composition comprising beta-1,6-glucan linked to an antagonistic anti-PD1 antibody (NOTE, pembrolizumab and nivolumab are anti-PD-1 antibody). Additional antibodies directed to other surface feature(s) of a T regulatory cell will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected antibodies directed to other surface feature(s) of a T regulatory cell. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. An exemplary election would be a composition comprising beta-1,6-glucan linked to an antagonistic anti-CTLA-4 antibody.

Group II: Claims 26-75, drawn to methods of treating cancer or modulating an immune response, comprising administering to a subject in need thereof a composition comprising beta-1,6-glucan linked to an antibody.

The inventions listed as Groups I+ and II 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+ requires a composition that not required by the methods of Group II. Further, the technical feature of each of the inventions listed as Group I+ is the specific antibody directed to a surface feature of a T regulatory cell recited therein. Each invention requires an antibody directed to a surface feature of a T regulatory cell not required by any of the other inventions, and not required by Group II.

Group II requires method steps not required by the compositions of Group I+.

Common Technical Features

The feature shared by Groups I+ and II is beta-1,6-glucan linked to an antibody, wherein the antibody is directed to a surface feature of a T regulatory cell. The feature shared by the inventions listed as Group I+ is more specifically the composition of claim 1.

However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is taught by US 2014/0308238 A1 to Rubin-Bejerano et al. (hereinafter 'Rubin-Bejerano') in view of US 2009/0217401 A1 to Korman et al. (hereinafter 'Korman').

Rubin-Bejerano discloses [claim 1] a composition comprising beta-1,6-glucan linked to an antibody (para [0056] "a composition comprising a beta-1,6-glucan linked to a targeting moiety"; para [0087] "In certain embodiments, said targeting moiety is an antibody"). Rubin-Bejerano does not teach wherein the antibody is directed to a surface feature of a T regulatory cell. However, Korman discloses an antibody directed to a surface feature of a T regulatory cell (PD-1) (para [0006] "The present invention provides isolated monoclonal antibodies, in particular human monoclonal antibodies, that bind to PD-1 and that exhibit numerous desirable properties"), wherein the antibody can be linked to a therapeutic agent to form an immunoconjugate (para [0129] "The invention also provides an immunoconjugate comprising an antibody of the invention, or antigen-binding portion thereof, linked to a therapeutic agent"). Korman further teaches that the antibody can be used to treat cancer or infectious disease (para [0204] "The invention also relates to methods of using the antibodies to modify an immune response, as well as to treat diseases such as cancer or infectious disease"). Given that Korman teaches that the PD-1 antibody can be linked to a therapeutic agent for treating cancer or infectious disease, and Rubin-Bejerano teaches that the beta-1,6-glucan linked to an antibody can be used to treat cancer or infectious disease (para [0123], [0291]), one of ordinary skill in the art would have found it obvious that the antibody linked to the beta-1,6-glucan of Rubin-Bejerano can be an antibody directed to a surface feature of a T regulatory cell, such as the PD-1 antibody of Korman.

As the technical feature was known in the art at the time of the invention, it cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups.

Groups I+ and II therefore lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)		A 6 1 P 7/00	
A 6 1 K 31/716 (2006.01)		A 6 1 K 31/716	

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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ルビンーベイエラノ, イファト

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02459, ニュートン, エバレット ストリート 16

(72)発明者 レズニック, ガブリエル オスカー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01730, ベドフォード, ハンコック ストリート 75

(72)発明者 ドスタロバ, ズザーナ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02141, ケンブリッジ, ソーンダイク ストリート 126, ナンバー 1

(72)発明者 サンサルーカステリャーノ, イザベル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02130, ジャマイカ プレイン, オークデール ストリート 6

F ターム (参考) 4C076 AA95 CC27 EE30 EE41 EE59

4C085 AA13 AA14 AA16 AA21 CC33 DD51 DD62 EE01

4C086 AA01 AA02 EA21 NA14 ZA51 ZB09 ZB26 ZB27