

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-534322
(P2019-534322A)

(43) 公表日 令和1年11月28日(2019.11.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)	A 6 1 K 31/7088	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	4 C 0 8 6
A 6 1 K 35/761 (2015.01)	A 6 1 K 35/761	4 C 0 8 7
A 6 1 K 35/76 (2015.01)	A 6 1 K 35/76	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-538093 (P2019-538093)
 (86) (22) 出願日 平成29年9月26日 (2017. 9. 26)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年5月8日 (2019.5.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/053496
 (87) 国際公開番号 W02018/058123
 (87) 国際公開日 平成30年3月29日 (2018. 3. 29)
 (31) 優先権主張番号 62/399, 976
 (32) 優先日 平成28年9月26日 (2016. 9. 26)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 519103861
 アドバンテイジーン インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 02466 マサチュー
 セッツ州 オーバーンデール レキシント
 ン ストリート 440
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 TIM-3の上昇を処置する方法

(57) 【要約】

本開示は、遺伝子ベースの細胞傷害性免疫賦活薬療法を単独でまたは他の免疫療法と共に用いて、上昇したレベルのTIM-3を有する対象を処置するための製剤および治療法を提供する。

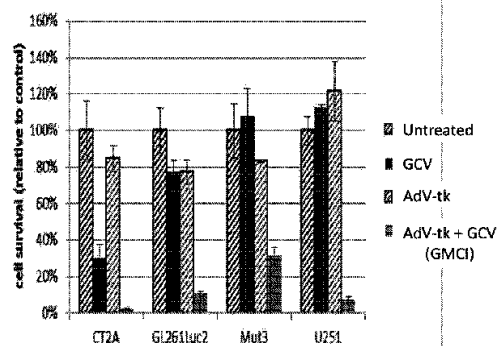
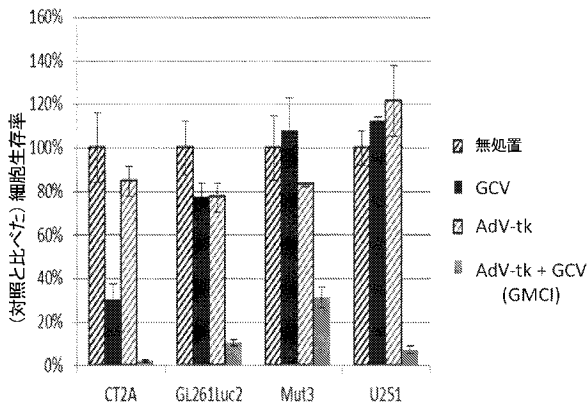


Fig. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

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

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

該対象における腫瘍量が低減される、方法。

【請求項 2】

前記GMIS療法が、オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬およびプロドラッグを投与することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬が、ウイルスベースの免疫賦活薬を含む、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

前記オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬が、遺伝子ベースの免疫賦活薬を含む、請求項2に記載の方法。

【請求項 5】

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

【請求項 6】

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

【請求項 7】

前記AdV-tkがaglatimagene besadenovecを含む、請求項5に記載の方法。

【請求項 8】

前記プロドラッグが抗ヘルペス性プロドラッグを含む、請求項6に記載の方法。

【請求項 9】

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

【請求項 10】

前記プロドラッグおよび前記オリゴヌクレオチドベースの免疫賦活薬が、同時にまたは連続的に投与される、請求項2に記載の方法。

【請求項 11】

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

【請求項 12】

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

【請求項 13】

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

【請求項 14】

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

10

20

30

40

50

- 【請求項 15】
前記AdV-tkが腫瘍内に投与される、請求項6に記載の方法。
- 【請求項 16】
処置される対象が、TIM-3発現を上方制御する追加療法により処置されたことがあるかまたは処置されている、請求項1に記載の方法。
- 【請求項 17】
前記追加療法が、免疫チェックポイント阻害剤療法、サイトカイン媒介性療法、免疫活性化刺激アジュバントによる処置、または腫瘍関連抗原による処置を含む、請求項16に記載の方法。
- 【請求項 18】 10
前記追加療法が、免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む、請求項17に記載の方法。
- 【請求項 19】
前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD-1阻害剤、抗PDL-1阻害剤、抗CTLA-4阻害剤、またはそれらの組み合わせを含む、請求項18に記載の方法。
- 【請求項 20】
前記免疫チェックポイント阻害剤が抗体を含む、請求項16に記載の方法。
- 【請求項 21】
前記免疫チェックポイント阻害剤が抗PD-1抗体である、請求項20に記載の方法。
- 【請求項 22】 20
前記抗PD-1抗体が、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、それらの類似体、またはそれらの混合物である、請求項21に記載の方法。
- 【請求項 23】
前記チェックポイント阻害剤が抗PDL-1抗体を含む、請求項20に記載の方法。
- 【請求項 24】
前記抗PDL-1抗体が、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、それらの類似体、またはそれらの組み合わせである、請求項23に記載の方法。
- 【請求項 25】
前記免疫チェックポイント阻害剤が抗CTLA-4抗体を含む、請求項20に記載の方法。
- 【請求項 26】 30
前記抗CTLA-4抗体が、イピリムマブ、トレメリムマブ、MDX-010、それらの類似体、またはそれらの組み合わせである、請求項25に記載の方法。
- 【請求項 27】
前記追加療法がサイトカイン媒介性療法を含む、請求項17に記載の方法。
- 【請求項 28】
前記サイトカイン媒介性療法が、治療的有効量のIL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-27、GM-CSF、FLT-3、インターフェロン、またはそれらの組み合わせの投与を含む、請求項27に記載の方法。
- 【請求項 29】
前記追加療法が、免疫アジュバントの投与を含む、請求項17に記載の方法。
- 【請求項 30】 40
前記免疫アジュバントがToll様受容体アゴニストを含む、請求項29に記載の方法。
- 【請求項 31】
前記免疫アジュバントが、CpGまたはGLAを含む、請求項30に記載の方法。
- 【請求項 32】
前記追加療法が、腫瘍関連抗原の投与を含む、請求項17に記載の方法。
- 【請求項 33】
前記腫瘍関連抗原が、ワクチン中にある、請求項32に記載の方法。
- 【請求項 34】 50
前記ワクチンが、腫瘍関連抗原をコードする複製微生物ベクターまたは非複製微生物ベクターを含む、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

前記ベクターが、ウイルスベクターまたは細菌ベクターである、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

処置される対象が、がんを患っているか、またはがんになりやすい、請求項1に記載の方法。

【請求項37】

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

10

【請求項38】

前記がんが脳がんである、請求項36に記載の方法。

【請求項39】

前記対象における免疫応答が増大する、請求項1に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2016年9月26日に出願された米国特許仮出願第62/399,976号の恩典を主張し、その内容はその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

20

【0002】

発明の分野

本発明は、腫瘍学および遺伝子治療に関する。より具体的には、本発明は、患者においてTIM-3の効果を処置するため、減少させるための技術に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

米国において160万人よりも多くの人々が、2016年にがんを発症していると推定される。最も一般的ながんには、乳がん、肺および気管支のがん、前立腺がん、大腸がん、膀胱がん、黒色腫、非ホジキンリンパ腫、甲状腺がん、腎臓がん、白血病、子宮内膜がん、および膵臓がんが含まれる。がんの発生率は、1年に100,000人の男女あたりおよそ454症例である。死亡数は、1年に100,000人の男女あたりおよそ171である。国立癌研究所 (www.cancer.gov) は、米国におけるほぼ1450万人の人々が、がんを有して生きていたこと、および2024年までにその数が、約1900万人に達するであろうことを推定している (www.cancer.govを参照されたい)。男女のおよそ40%が、生存期間中のいつかの時点でがんと診断されることになる。ひとたび腫瘍がその起源から遠く離れた部位で成長する能力を獲得すると、がんによる死の大多数は、転移性疾患の全身性作用によるものである。

30

【0004】

処置は、がんのタイプに応じて変わる (例えば、www.cancer.orgを参照されたい)。がんのための現在の治療法には、例えば、手術、放射線、化学療法、免疫療法、標的療法、およびホルモン療法が含まれる。

40

【0005】

外科的治療法の使用は、がんのタイプおよび位置、ならびに疾患のステージに依存している。限局性がんについては、臓器機能が不可欠ではないかまたは悪影響を受けないであろう場合に、外科的除去が効果的である。手術はまた、腫瘍のかさを低減させるため、および緩和目的で行われ得る。

【0006】

放射線療法は、がんを有する患者のおよそ50%において用いられ、がんを治癒させる、その成長を遅らせる、または腫瘍のサイズを縮小させるために用いられ得る。これは多くの場合、手術および化学療法と合わせて用いられる。いくつかの状況では放射線単独によ

50

って治癒し得るいくつかのがんには、前立腺がん、頭頸部がん、子宮頸がん、および脳腫瘍が含まれる。

【0007】

化学療法は、細胞周期の様々な期を干渉すること、またはがん細胞のDNAにインターカレートすることによって働く。他の治療様式でのように、これは、治癒的意図で、放射線と共に、または緩和的対策として用いることができる。用いられる化学療法のレジメンは、疾患の位置および腫瘍病理学に依存し得る。化学療法は全身性に与えられ、体中の細胞に対して作用するため、副作用はより広範にわたる場合がある。免疫療法は、がんを処置するために患者の免疫系を用いる。免疫療法には、モノクローナル抗体、養子細胞移入、サイトカイン、ワクチン、およびカルメット・ゲラン桿菌（BCG）が含まれる。

10

【0008】

そのような標準的がん療法は各々、有意な限界を有する。それらはめったに100%治癒的ではなく、大部分が有意な関連する毒性を有する。手術および放射線は、それらが、局所的にまたは局所領域疾患を処置するだけである点で限定されている。また、放射線量は、正常な周囲の組織に対する損傷を予防するために限定されなければならない。化学療法は、全身性に与えられるため、体のすべての組織に影響を及ぼす。異なる化学療法剤は、異なる臓器に異なるように影響を及ぼす。一般的な副作用、ならびに化学療法の投薬量および持続期間を多くの場合に限定する副作用は、骨髄に対するその抑制作用による白血球数の低下である。

20

【0009】

不幸なことに、がんを停止させるかまたは遅延させる免疫系の能力は、すべての腫瘍タイプには適用されず、すべての患者が免疫ベースの治療法に応答するわけではない。免疫系を刺激し、腫瘍細胞を標的とするいくつかのアプローチには、がん細胞上に見出される標的抗原に対するモノクローナル抗体、腫瘍細胞に対する免疫応答を脱阻害する免疫チェックポイント阻害剤、がんワクチン、および遺伝子ベースの免疫賦活薬が含まれる。今日までに、がんの処置における遺伝子ベースの免疫賦活薬の使用は、何人かの患者においておよびいくつかの腫瘍タイプにおいて有望さを示している。不幸なことに、がんを停止させるかまたは遅延させる免疫系の能力は、すべての腫瘍タイプには適用されず、すべての患者が免疫ベースの治療法に応答するわけではない。

30

【0010】

したがって、改善された治療法が、成功裏にがん患者を処置することおよびその全生存を延ばすことによって、これらの治療法から恩恵を受ける患者のパーセンテージを増大させるために必要である。

【発明の概要】

【0011】

概要

ウイルスベースの免疫賦活薬および抗ヘルペス性プロドラッグの投与が、がんを患っている対象においてTIM-3のレベルを低減させることが発見された。

【0012】

この発見が、本開示を提供するために活用され、本開示は、腫瘍に対する免疫応答を有する対象においてエフェクターT細胞機能のTIM-3媒介性下方制御を阻害する方法であって、エフェクターT細胞機能が上方制御され、かつ腫瘍量が低減されるように、治療的有効量の遺伝子媒介性細胞傷害性免疫賦活薬（GMIS）で該対象を処置する段階を含む、方法を一部含む。

40

【0013】

いくつかの態様において、GMIS療法は、オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬およびプロドラッグを投与することを含む。

【0014】

ある特定の態様において、オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬は、ウイルスベースの免疫賦活薬を含む。特定の態様において、オリゴヌクレオチドベースの細胞

50

傷害性免疫賦活薬は、遺伝子ベースの免疫賦活薬を含む。いくつかの態様において、オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬は、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター、ヘルペスウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、レトロウイルスベクター、またはレンチウイルスベクターを含む。ある特定の態様において、オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬は、アデノウイルス媒介性単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ (AdV-tk) またはシトシンデアミダーゼ (CD) を含む。いくつかの態様において、AdV-tkはaglatimagene besadenovecを含む。

【0015】

いくつかの態様において、プロドラッグは抗ヘルペス性プロドラッグを含む。特定の態様において、抗ヘルペス性プロドラッグは、ガンシクロビル、バラシクロビル、アシクロビル、ファミシクロビル、ペンシクロビル、それらの類似体、またはそれらの組み合わせを含む。

10

【0016】

ある特定の態様において、プロドラッグおよびオリゴヌクレオチドベースの免疫賦活薬は、同時にまたは連続的に投与される。いくつかの態様において、プロドラッグは、オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬の投与後に投与される。特定の態様において、プロドラッグは、オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬の投与の少なくとも1日後に投与される。他の態様において、プロドラッグは、オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬の投与前に投与される。

【0017】

いくつかの態様において、プロドラッグは、経口的、腹腔内、くも膜下腔内、静脈内、硝子体内、病変内、腫瘍内、または胸膜内に投与される。

20

【0018】

いくつかの態様において、処置される対象は、TIM-3発現を上方制御する追加療法により処置されたことがあるかまたは処置されている。ある特定の態様において、追加療法は、免疫チェックポイント阻害剤療法、サイトカイン媒介性療法、免疫活性化刺激アジュバントによる処置、および/または腫瘍関連抗原による処置を含む。

【0019】

追加療法が、免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む場合、免疫チェックポイント阻害剤は、抗PD-1阻害剤、抗PDL-1阻害剤、抗CTLA-4阻害剤、またはそれらの組み合わせを含むことができる。いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、抗PD-1抗体などの抗体を含む。ある特定の態様において、抗PD-1抗体は、ペムプロリズマブ、ニボルマブ、それらの類似体、またはそれらの混合物を含む。他の態様において、チェックポイント阻害剤は、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、それらの類似体、またはそれらの組み合わせなどであるがこれらに限定されない、抗PDL-1抗体を含む。

30

【0020】

さらに他の態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、イピリムマブ、トレメリムマブ、MDX-010、それらの類似体、またはそれらの組み合わせなどであるがこれらに限定されない、抗CTLA-4抗体を含む。

【0021】

別の態様において、追加療法はサイトカイン媒介性療法を含む。いくつかの態様において、サイトカイン媒介性療法は、治療的有効量のIL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-27、GM-CSF、FLT-3、インターフェロン、またはそれらの組み合わせの投与を含む。

40

【0022】

また他の態様において、追加療法は、Toll様受容体アゴニストなどであるがこれに限定されない、免疫アジュバントの投与を含む。特定の態様において、免疫アジュバントは、CpGまたはGLAを含む。

【0023】

さらに他の態様において、追加療法は、腫瘍関連抗原の投与を含む。いくつかの態様に

50

において、腫瘍関連抗原は、ワクチン中にある。ある特定の態様において、ワクチンは、腫瘍関連抗原をコードする複製微生物ベクターまたは非複製微生物ベクターを含む。特定の態様において、ベクターは、ウイルスベクターまたは細菌ベクターである。

【0024】

いくつかの態様において、処置される対象は、がんを患っているか、またはがんになりやすい。ある特定の態様において、がんは、悪性胸水、肺がん、中皮腫、結腸がん、前立腺がん、乳がん、皮膚がん、肝臓がん、骨がん、膵臓がん、卵巣がん、精巣がん、膀胱がん、腎臓がん、脳がん、頭部がん、または頸部がんである。

【0025】

いくつかの態様において、対象における免疫応答は、処置の方法の実行時に増大する。

10

【0026】

別の局面において、本開示は、対象において免疫応答のTIM-3媒介性下方制御を阻害する方法であって、エフェクターT細胞機能が上方制御され、かつ免疫応答が上方制御/増大されるように、治療的有効量の遺伝子媒介性細胞傷害性免疫賦活薬(GMIS)で該対象を処置することを含む、前記方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0027】

本開示の前述および他の目的、その種々の特徴、ならびに本開示自体は、添付の図面と合わせて読んだ場合に、以下の説明からより完全に理解され得る。

【0028】

20

【図1】無処置の、または、ガンシクロビル(GCV)、アデノウイルス媒介性単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ(AdV-tk)、もしくはGCVとAdV-tkの組み合わせ(例えば、遺伝子媒介性細胞傷害性免疫療法(GMCI))で処置した、神経膠腫細胞(GL261、Mut3、およびU251)における例示的な細胞傷害作用を示すグラフ表示である。

【図2】図2Aは、GL261、Mut3、およびU251の無処置細胞、または、GCVまたはアデノウイルス媒介性単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ(AdV-tk)の単独もしくはGCVとの組み合わせで処置した細胞における、Ser-139上がリン酸化されたヒストンH2AXの免疫細胞化学検出の例示的定量を示すグラフ表示である。図2Bは、GL261、Mut3、およびU251の無処置細胞、または、GCVまたはアデノウイルス媒介性単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ(AdV-tk)の単独もしくはGCVとの組み合わせで処置した細胞における、Ser-139上が

30

リン酸化されたヒストンH2AXの免疫細胞化学検出を示す共焦点顕微鏡画像の表示である。【図3】図3Aは、モック処置した(モック)もしくはGMCI処置した(GMCI)ヒト神経膠腫幹様細胞(GSC)における細胞表面PD-L1の検出のフローサイトメトリー解析、または無関係の抗体(アイソタイプ対照)で染色した細胞の解析の表示である。図3Bは、モック処置したかまたはGMCIで処置したかのいずれかの、4種類のヒトGSCにおける細胞表面PD-L1発現のフローサイトメトリーによる定量のグラフ表示である。図3Cは、無処置のおよびGMCI処置したGL261を担持するマウスにおける、PD-L1の免疫蛍光染色による細胞表面PD-L1の例示的検出を示す共焦点顕微鏡写真の表示であり、核をHoescht(左)で染色し、腫瘍細胞をビメンチン(中央)およびPD-L1(右)について染色した。

【図4】図4Aは、モック処置またはGMCI処置で、インビボで処置した腫瘍担持マウス由来のマクロファージにおける、細胞表面PD-L1の検出を示すグラフ表示である。図4Bは、モック処置またはGMCI処置で、インビボで処置した腫瘍担持マウス由来のミクログリア細胞における、細胞表面PD-L1の検出を示すグラフ表示である。

40

【図5-1】図5Aは、モック処置したか、またはGCV、AdV-tk、もしくはAdV-tk+GCV(GMCI)で処置したかのいずれかの、CT2A細胞からのINF-放出の例示的検出を示すグラフ表示である。図5Bは、モック処置したか、またはGCV、AdV-tk、もしくはAdV-tk+GCV(GMCI)で処置したかのいずれかの、GL261細胞からのINF-放出の例示的検出を示すグラフ表示である。

【図5-2】図5Cは、特異的抗体ではない(アイソタイプ)、または、処置を伴わない(無処置)もしくはINFで処置したかもしくはINFで処置した特異的抗体での、CT2A細胞

50

胞株におけるPD-L1タンパク質の例示的検出を示すグラフ表示である。図5Dは、処置を伴わない（無処置）、またはINF もしくはINF で処置した、CT2A細胞株におけるPD-L1タンパク質の発現の例示的定量を示すグラフ表示である。図5Eは、特異的抗体ではない（アイソタイプ）、または、処置を伴わない（無処置）もしくはINF で処置したかもしくはINF で処置した特異的抗体での、GL261細胞株におけるPD-L1タンパク質の例示的検出を示すグラフ表示である。図5Fは、処置を伴わない（無処置）、またはINF で処置したかまたはINF で処置した、GL261細胞株におけるPD-L1タンパク質の発現の例示的定量を示すグラフ表示である。

【図6】GAPDH発現を対照とする、無処置であるか、GCVで処置したか、AdV-tkで処置したか、GCVとAdV-tkの組み合わせと関連しているかのいずれかの、GL261およびCT2A細胞におけるcGAS遺伝子の例示的発現を示す免疫プロットの提示である。

【図7】図7Aは、マウスが、無処置であった、AdV-tkおよびガンシクロビルで処置したか（GCV）、抗PD1で処置したか（aPD-1）、またはAdV-tkおよびGCVならびにaPD-1の両方で処置したかのいずれかである、例示的プロトコールの模式的表示である。図7Bは、GL261-Luc2神経腫細胞を投与して、その後、GCVを伴うAdV-tk（GMCI）、抗PD-1（例えば、「aPD-1」）抗体、またはGMCIとaPD-1の組み合わせ（例えば、「コンボ」）のいずれかでの処置を行ったマウスの例示的な生存パーセントを示すグラフ表示であり、無処置マウスはいかなる処置も受けなかった。図7Cは、GL261-Luc2神経腫細胞を投与して、その後、GCVを伴うAdV-tk（GMCI）、抗PD-1（例えば、「aPD-1」）抗体、またはGMCIとaPD-1の組み合わせ（例えば、「コンボ」）のいずれかでの処置を行ったマウスにおける腫瘍量の21日目での例示的検出を示す生物発光画像の一連の表示であり、無処置マウスはいかなる処置も受けなかった。図7Dは、図7Aに記載されるプロトコールにおいて長期サバイバー（LTS）と指定された後にGL261-Luc2細胞を負荷したマウス、またはGL261細胞に対してナイーブな齢が一致した対照（無処置）であったマウスの例示的な生存パーセントを示すグラフ表示である。図7Eは、図7Aに記載されるプロトコールにおいて長期サバイバー（LTS）と指定しされた後にGL261-Luc2細胞を負荷したマウス、またはGL261細胞に対してナイーブな齢が一致した対照（無処置）であったマウスにおける、腫瘍量の21日目での例示的検出を示す生物発光画像の一連の表示である。

【図8】図8Aは、GL261細胞を投与し、続いて、無処置であったか、GMCI単独、抗PD-1抗体（aPD-1）単独、またはGMCIと抗PD-1抗体の組み合わせ（コンボ）で処置したマウス由来の、生存CD45+腫瘍内細胞のパーセンテージとしてのCD3+の例示的定量を示す散布図の表示である。図8Bは、GL261細胞を投与し、続いて、無処置であったか、GMCI単独、抗PD-1抗体（aPD-1）単独、またはGMCIと抗PD-1抗体の組み合わせ（コンボ）で処置したマウス由来の、生存CD45+CD3+腫瘍内細胞のパーセンテージとしてのIFN-g+の例示的定量を示す散布図の表示である。図8Cは、GL261細胞を投与し、続いて、無処置であったか、GMCI単独、抗PD-1抗体（aPD-1）単独、またはGMCIと抗PD-1抗体の組み合わせ（コンボ）で処置したマウス由来の、生存CD45+CD3+腫瘍内細胞のパーセンテージとしてのCD8+エフェクターT細胞の例示的定量を示す散布図の表示である。図8Dは、GL261細胞を投与し、続いて、無処置であったか、GMCI単独、抗PD-1抗体（aPD-1）単独、またはGMCIと抗PD-1抗体の組み合わせ（コンボ）で処置したマウス由来の、生存CD45+CD3+CD8+細胞腫瘍内細胞のパーセンテージとしてのCD8+/グランザイムB+エフェクターT細胞の例示的検出を示すフローサイトメトリーの結果の表示である。図8Eは、GL261細胞を投与し、続いて、無処置であったか、GMCI単独、抗PD-1抗体（aPD-1）単独、またはGMCIと抗PD-1抗体の組み合わせ（コンボ）で処置したマウス由来の、生存CD45+CD3+CD8+細胞腫瘍内細胞のパーセンテージとしてのCD8+/グランザイムB+エフェクターT細胞の例示的定量を示す散布図の表示である。

【図9】図9Aは、GL261細胞を投与し、続いて、無処置であったか、GMCI単独、抗PD-1抗体（aPD-1）単独、またはGMCIと抗PD-1抗体の組み合わせ（コンボ）で処置したマウス由来の、腫瘍内CD8+/Treg細胞の例示的定量を示すグラフ表示である。図9Bは、GL261細胞を投与し、続いて、無処置であったか、GMCI単独、抗PD-1抗体（aPD-1）単独、またはGMCIと抗PD-1抗体の組み合わせ（コンボ）で処置したマウス由来の、腫瘍内リンパ球のパーセ

10

20

30

40

50

ンテージとしてのTIM3+細胞の例示的定量を示す散布図の表示である。図9Cは、GL261細胞を投与し、続いて、無処置であったか、GMCI単独、抗PD-1抗体(aPD-1)単独、またはGMCIと抗PD-1抗体の組み合わせ(コンボ)で処置したマウス由来の、腫瘍内CD8+リンパ球のパーセンテージとしてのPD1+TIM3+細胞の例示的定量を示す散布図の表示である。図9Dは、GL261細胞を投与し、続いて、無処置であったか、GMCI単独、抗PD-1抗体(aPD-1)単独、またはGMCIと抗PD-1抗体の組み合わせ(コンボ)で処置したマウス由来の、生存CD45+C D3+CD8+細胞腫瘍内細胞のパーセンテージとしてのCD8+/CTLA4+エフェクターT細胞の例示的検出を示すフローサイトメトリーの結果の表示である。図9Eは、GL261細胞を投与し、続いて、無処置であったか、GMCI単独、抗PD-1抗体(aPD-1)単独、またはGMCIと抗PD-1抗体の組み合わせ(コンボ)で処置したマウス由来の、腫瘍内CD8+リンパ球のパーセンテージとしてのCTLA4+細胞の例示的定量を示す散布図の表示である。

10

【図10】図10Aは、AdV-tk注射および14日のパラシクロビルより前の患者から収集した組織における、膵臓腫瘍中のPD-L1発現の例示的検出を示す顕微鏡写真の表示であり、患者症例番号1A03の処置前生検由来のパラフィン切片を、抗PD-L1抗体で染色した。図10Bは、AdV-tk注射およびプロドラッグコースの後の患者から収集した組織における、PD-L1発現膵臓腫瘍の例示的検出を示す顕微鏡写真の表示であり、患者症例番号1A03の処置後外科的切除由来のパラフィン切片を、抗PD-L1抗体で染色した。図10Cは、AdV-tk注射およびプロドラッグコースより前の患者から収集した組織における、PD-L1発現膵臓腫瘍の例示的検出を示す顕微鏡写真の表示であり、患者症例番号2A02の処置前生検由来のパラフィン切片を、抗PD-L1抗体で染色した。図10Dは、AdV-tk注射およびプロドラッグコースの後の患者から収集した組織における、PD-L1発現膵臓腫瘍の例示的検出を示す顕微鏡写真の表示であり、患者症例番号2A02の処置後外科的切除由来のパラフィン切片を、抗PD-L1抗体で染色した。

20

【図11】図11Aは、AdV-tk注射およびプロドラッグコースの後の腫瘍における、CD4細胞浸潤の例示的検出を示す散布図の表示である。図11Bは、AdV-tk注射およびプロドラッグコースの後の腫瘍における、CD8細胞浸潤の例示的検出を示す散布図の表示である。

【発明を実施するための形態】

【0029】

詳細な説明

これらの特許、特許出願、および刊行物の開示はその全体が、本明細書において説明され、特許請求される本発明の日付時点で、当業者に公知であるとして当技術分野の状態をより完全に説明するために、参照によって本出願に組み入れられる。特許、特許出願、および刊行物と本開示との間にいずれかの不一致がある場合には、本開示が支配することになる。

30

【0030】

別に定義されない限り、本明細書において用いられるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野において当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書において群または用語に対して提供される最初の定義は、別に示されない限り、本明細書を通して個々にまたは別の群の一部として、その群または用語に適用される。

40

【0031】

定義

本明細書において用いられる場合、「投与」という用語は、対象または系への組成物の投与を指す。動物対象への(例えば、ヒトへの)投与は、任意の適切な経路によってであってもよい。例えば、いくつかの態様において、投与は、気管支(気管支滴下によるものを含む)、頬、経腸、皮間(interdermal)、動脈内、皮内、胃内、髄内、筋肉内、鼻腔内、腹腔内、くも膜下腔内、静脈内、脳室内、特異的な臓器内(例えば、肝臓内)、粘膜、経鼻、経口、直腸、皮下、舌下、局所、気管(気管内滴下によるものを含む)、経皮、腔、および硝子体であってもよい。いくつかの態様において、投与は、腫瘍内または腫瘍周囲であってもよい。いくつかの態様において、投与は、間欠的投薬を含んでもよい。い

50

くつかの態様において、投与は、少なくとも選択された期間にわたる、継続的投薬（例えば、かん流）を含んでもよい。当技術分野において公知であるように、抗体療法は、一般的に非経口的に（例えば、静脈内注射または皮下注射によって）施される。「局所投与」とは、腫瘍を含む病変の部位へ、または腫瘍の切除された部位へ、または腫瘍が位置するかもしくは位置していた体腔への直接的な投与を指す。局所投与は、部位へのボーラス注射であってもよく、または、部位の外部であるが接触しているか、もしくは局所部位に埋め込まれる用量送達ビヒクルを含んでもよい。

【0032】

本明細書において用いられる「作用物質」という用語は、例えば、ポリペプチド、核酸、糖、脂質、低分子、金属、またはそれらの組み合わせを含む、任意の化学的分類の化合物または実体を指し得る。文脈から明らかであるように、いくつかの態様において、作用物質は、細胞もしくは生物、またはそれらの画分、抽出物、もしくは構成要素であるか、またはこれを含むことができる。作用物質は、それが天然において見出される、および/または天然から得られるという点で、天然産物から構成されてもよく、またはこれを含む。作用物質は、それが人の手の作用を通して設計され、操作され、および/もしくは作製され、かつ/または天然において見出されないという点で人工である、1つまたは複数の実体であるか、またはこれを含む。作用物質は、単離された形態または純粋な形態で利用されてもよく；いくつかの態様において、作用物質は粗製形態で利用されてもよい。可能性のある作用物質は、例えば、その中の活性作用物質を特定または特徴決定するためにスクリーニングされ得る、収集物またはライブラリーとして提供される。本発明にしたがって利用され得るいくつかの特定の作用物質には、低分子、抗体、活性抗体断片、アプタマー、核酸（例えば、siRNA、shRNA、DNA/RNAハイブリッド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、およびリポザイム）、ペプチド、ペプチド模倣物などが含まれるが、これらに限定されない。作用物質は、ポリマーであってもよく、またはポリマーを含んでもよい。他の例示的な作用物質は、ポリマーではなく、かつ/またはいかなるポリマーも実質的に含まない。作用物質は、少なくとも1つのポリマー部分を含有してもよく、または含有しなくてもよい。

【0033】

本明細書において用いられる「レジメン」という用語は、治療的有益性を提供することが示されている用量およびスケジュールでの単一作用物質または複数作用物質の患者への投与を指し得る。例えば、本明細書において用いられるレジメンは、オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬の投与およびプロドラッグの投与を含む。

【0034】

本明細書において用いられる場合、「抗体」という用語は、特定の標的抗原への特異的結合を付与するのに十分な正規の免疫グロブリン配列エレメントを含むポリペプチドを指す。本発明の目的で、ある特定の態様において、天然抗体に見出されるような十分な免疫グロブリンドメイン配列を含む任意のポリペプチドまたはポリペプチドの複合体が、そのようなポリペプチドが天然で産生されようと（例えば、抗原に反応する生物によって生成されようと）、組換え操作、化学合成、または他の人工的な系もしくは方法論によって作製されようと、「抗体」と呼ばれ、かつ/または「抗体」として用いられ得る。いくつかの態様において、抗体はポリクローナルであり；いくつかの態様において、抗体はモノクローナルである。いくつかの態様において、抗体は、キメラであり、マウス、ウサギ、霊長類、またはヒトの抗体に特有である定常領域配列を有する。いくつかの態様において、抗体配列エレメントは、当技術分野において公知であるように、ヒト化、霊長類化、キメラなどである。さらに、本明細書において用いられる「抗体」という用語は、適切な態様において（別に述べられるかまたは文脈から明らかではない限り）、代替的な提示で抗体の構造的かつ機能的な特徴を利用するための、当技術分野で公知であるかまたは開発された構築物または形式のいずれかを指すことができる。例えば、本発明にしたがって利用される抗体は、インタクトなIgG、IgE、およびIgM、二重特異性抗体または多重特異性抗体（例えば、Zybody（登録商標）など）、一本鎖Fv、ポリペプチド-Fc融合物、Fab、ラクダ

10

20

30

40

50

科抗体、マスク (masked) 抗体 (例えば、Probody (登録商標))、Small Modular Immuno Pharmaceutical (「SMIP (商標)」)、一本鎖またはタンデムのダイアボディ (TandAb (登録商標))、VHH、Anticalin (登録商標)、Nanobody (登録商標)、ミニボディ、BiTE (登録商標)、アンキリンリピートタンパク質またはDARPIN (登録商標)、Avimer (登録商標)、DART、TCR様抗体、Adnectin (登録商標)、Affilin (登録商標)、Trans-body (登録商標)、Affibody (登録商標)、TrimerX (登録商標)、MicroProtein、Fynomer (登録商標)、Centyrin (登録商標)、およびKALBITOR (登録商標) から選択されるが、これらに限定されない形式にある。いくつかの態様において、抗体は、天然で産生される場合には有するであろう共有結合性修飾 (例えば、グリカンの付着) を欠いている可能性がある。いくつかの態様において、抗体は、共有結合性修飾 (例えば、グリカン、ペイロード [例えば、検出可能部分、治療部分、触媒部分など]、または他のペンダント基 [例えば、ポリエチレングリコールなど] の付着) を含有していてもよい。

10

【0035】

本明細書において用いられる場合、「抗体作用物質」または「抗体」という用語は、特定の抗原に特異的に結合する作用物質を指す。この用語は、特異的結合を付与するのに十分な免疫グロブリン構造エレメントを含む、任意のポリペプチドまたはポリペプチド複合体を包含する。例示的な抗体作用物質には、ヒト抗体、霊長類化抗体、キメラ抗体、二重特異性抗体、ヒト化抗体、コンジュゲート抗体 (すなわち、他のタンパク質、放射標識、または細胞毒素にコンジュゲートしたかまたは融合した抗体)、Small Modular Immuno Pharmaceutical (「SMIP (商標)」)、一本鎖抗体、ラクダ科抗体、および抗体断片が含まれるが、これらに限定されない。本明細書において用いられる場合、「抗体作用物質」という用語にはまた、インタクトなモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、単ドメイン抗体 (例えば、サメ単ドメイン抗体 (例えば、IgNARまたはその断片))、少なくとも2種類のインタクトな抗体から形成された多重特異性抗体 (例えば、二重特異性抗体)、および、それらが所望の生物学的活性を呈する限りの抗体断片も含まれる。いくつかの態様において、この用語は、ステープルペプチドを包含する。いくつかの態様において、この用語は、1つまたは複数の抗体様結合ペプチド模倣物を包含する。この用語は、1つまたは複数の抗体様結合スキャフォールドタンパク質を包含する。いくつかの態様において、この用語は、モノボディ (monobody) またはadnectinを包含する。多くの態様において、抗体作用物質は、そのアミノ酸配列が相補性決定領域 (CDR) として当業者によって認識される1つまたは複数の構造エレメントを含むポリペプチドであるか、またはこれを含み; いくつかの態様において、抗体作用物質は、そのアミノ酸配列が、参照抗体において見出されるものと実質的に同一である少なくとも1つのCDR (例えば、少なくとも1つの重鎖CDRおよび/または少なくとも1つの軽鎖CDR) を含むポリペプチドであるか、またはこれを含む。いくつかの態様において、含まれるCDRは、それが、参照CDRと比較して配列が同一であるか、または1~5個のアミノ酸置換を含有するかのいずれかである点で、参照CDRと実質的に同一である。いくつかの態様において、含まれるCDRは、それが、参照CDRと少なくとも85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を示す点で、参照CDRと実質的に同一である。いくつかの態様において、含まれるCDRは、それが、参照CDRと少なくとも96%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を示す点で、参照CDRと実質的に同一である。いくつかの態様において、含まれるCDRは、含まれるCDR内の少なくとも1個のアミノ酸が、参照CDRと比較して欠失、付加、または置換されているが、含まれるCDRが、さもなければ参照CDRのものと同じであるアミノ酸配列を有する点で、参照CDRと実質的に同一である。いくつかの態様において、含まれるCDRは、含まれるCDR内の1~5個のアミノ酸が、参照CDRと比較して欠失、付加、または置換されているが、含まれるCDRが、さもなければ参照CDRと同じであるアミノ酸配列を有する点で、参照CDRと実質的に同一である。いくつかの態様において、含まれるCDRは、含まれるCDR内の少なくとも1個のアミノ酸が、参照CDRと比較して置換されているが、含まれるCDRが、さもなければ参照CDRのものと同じであるアミノ酸配列を有する点で、参照CDRと実質的に同一である。いくつかの態様において

20

30

40

50

、含まれるCDRは、含まれるCDR内の1～5個のアミノ酸が、参照CDRと比較して欠失、付加、または置換されているが、含まれるCDRが、さもなければ参照CDRと同一であるアミノ酸配列を有する点で、参照CDRと実質的に同一である。いくつかの態様において、抗体作用物質は、そのアミノ酸配列が免疫グロブリン可変ドメインとして当業者によって認識される構造エレメントを含むポリペプチドであるか、またはこれを含む。いくつかの態様において、抗体作用物質は、免疫グロブリン結合ドメインと相同であるか、または大部分が相同である結合ドメインを有するポリペプチドタンパク質である。いくつかの態様において、抗PD-1抗体作用物質は、例えば、接触を破壊することによるか、またはPD-1およびPD-L1の一方もしくは他方もしくは両方の表面発現レベルを低減させることによるかのいずれかで、PD-1とPD-L1との相互作用を干渉し得る作用物質である。

10

【0036】

2つの事象または実体は、その用語が本明細書において用いられる場合、1つの存在、レベル、および/または形態がもう1つのものと関連するならば、互いに「関連して」いる。例えば、特定の实体（例えば、ポリペプチド、遺伝子シグネチャー、代謝物など）は、その存在、レベル、および/または形態が、（例えば、関連性のある集団にわたって）特定の疾患、障害、または状態の発生率および/またはこれに対する罹病性と関連しているならば、その疾患、障害、または状態に関連していると考えられる。いくつかの態様において、2つ以上の実体は、それらが、互いに物理的に近接している、かつ/または物理的に近接したままでいるように、直接的または間接的に相互作用しているならば、互いに物理的に「会合して」いる。いくつかの態様において、互いに物理的に会合している2つ以上の実体は、互いに共有結合で連結しており；いくつかの態様において、互いに物理的に会合している2つ以上の実体は、互いに共有結合で連結していないが、例えば、水素結合、ファンデルワールス相互作用、疎水性相互作用、磁力、およびそれらの組み合わせによって非共有結合で会合している。

20

【0037】

本明細書において用いられる場合、「生物学的試料」という用語は、典型的には、本明細書に記載されるような関心対象の生物学的供給源（例えば、組織または生物または細胞培養物）から得られるか、またはこれに由来する試料を指す。いくつかの態様において、関心対象の供給源は、動物またはヒトなどの生物を含む。いくつかの態様において、生物学的試料は、生物学的組織または液体であるか、またはこれを含む。いくつかの態様において、生物学的試料は、骨髄；血液；血液細胞；腹水；組織もしくは細針生検試料；細胞含有体液；浮動性核酸；痰；唾液；尿；髄液、腹膜液；胸膜液；便；リンパ液；婦人科学的液体；皮膚スワブ；膣スワブ；口腔スワブ；鼻腔スワブ；管洗浄液もしくは気管支肺胞洗浄液などの洗液もしくは洗浄液；吸引液；擦過物；骨髄検体；組織生検検体；手術検体；便、他の体液、分泌物、および/もしくは排泄物；ならびに/またはそれら由来の細胞などであってもよく、またはこれを含んでもよい。いくつかの態様において、生物学的試料は、個体から得られた細胞であるか、またはこれを含む。いくつかの態様において、得られた細胞は、試料が得られる個体由来の細胞であるか、またはこれを含む。いくつかの態様において、試料は、任意の適切な手段によって関心対象の供給源から直接得られた「一次試料」である。例えば、いくつかの態様において、一次生物学的試料は、生検（例えば、細針吸引または組織生検）、手術、体液（例えば、血液、リンパ液、便など）の収集などからなる群より選択される方法によって得られる。いくつかの態様において、文脈から明らかであるように、「試料」という用語は、一次試料を加工処理することによって（例えば、一次試料の1つもしくは複数の構成要素を除去することによって、および/または一次試料に1つもしくは複数の作用物質を添加することによって）得られる調製物を指す。例えば、半透膜を用いる濾過。そのような「加工処理された試料」は、例えば、試料から抽出されたか、または、mRNAの増幅もしくは逆転写、ある特定の構成要素の単離および/もしくは精製などのような技法に一次試料を供することによって得られた、核酸またはタンパク質を含んでもよい。

30

40

【0038】

50

CTLA-4 (細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4; CTLA4) は、T細胞活性化の経路を下方制御する免疫チェックポイント受容体分子である。CTLA-4はまた、CD152 (表面抗原分類 (cluster of differentiation) 152) としても公知である。CTLA-4は、 T_{reg} に構成的に発現しているが、他のT細胞は活性化後に発現するだけである。抗原提示細胞の表面上のCD80またはCD86のCTLA-4受容体に対する結合は、T細胞応答をオフにするか、または下方制御する。CTLA-4はまた、調節性T細胞において見出され、それらの阻害機能に寄与する。CTLA-4の遮断は、T細胞増殖の増大およびインターロイキン-2産生の増加をもたらす。

【0039】

「がん」、「悪性腫瘍」、「新生物」、「腫瘍」、および「癌腫」という用語は、相対的に異常な、制御されていない、かつ/または自律的な成長を呈し、そのために細胞増殖の制御の有意な損失を特徴とする異所性成長表現型を呈する細胞を指すように、本明細書において互換的に用いられる。概して、本出願における検出または処置のための関心対象の細胞には、前がん性 (例えば、良性)、悪性、転移前、転移性、および非転移性の細胞が含まれる。本開示の教示は、任意のおよびすべてのがんに関連性があり得る。ほんの少しの非限定的な例を示すと、いくつかの態様において、本開示の教示は、例えば、白血病、リンパ腫 (ホジキンおよび非ホジキン)、骨髄腫、および骨髄増殖性障害を含む造血系がん、肉腫、黒色腫、腺腫、固形組織の癌腫、口、咽頭、喉頭、および肺の扁平上皮癌、肝臓がん、前立腺、子宮頸部、膀胱、子宮、および子宮内膜のがんならびに腎細胞癌などの尿生殖器がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、皮膚または眼内の黒色腫、内分泌系のがん、甲状腺のがん、副甲状腺のがん、頭頸部がん、乳がん (例えば、星状細胞腫、神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、上衣腫、混合性神経膠腫、視神経膠腫、または大脳神経膠腫症などの神経膠腫)、胃腸がん、ならびに脳がんなどの神経系がん、乳頭腫などの良性病変、などのような1種類または複数種類のがんに適用される。

【0040】

本明細書において用いられる場合、「併用療法」という用語は、対象が、2つ以上の治療レジメン (例えば、2種類以上の治療作用物質) に同時並行で曝露される状況を指す。いくつかの態様において、2つ以上のレジメンは、同時並行で投与されてもよく; いくつかの態様において、そのようなレジメンは、逐次的に投与されてもよく (例えば、第1のレジメンのすべての「用量」が、第2のレジメンのいずれかの用量の投与前に投与される); いくつかの態様において、そのような作用物質は、重複する投薬レジメンにおいて投与される。いくつかの態様において、1種類または複数種類の作用物質のための投薬レジメンは、指定されたパターンにしたがって投与される用量の複数の「サイクル」を含んでもよい。いくつかの態様において、異なる作用物質のサイクルは、連続的に投与されてもよい。いくつかの態様において、異なる作用物質のサイクルは、同時に投与されてもよい。いくつかの態様において、併用療法の「施行」は、他の作用物質または様式を組み合わせで受ける対象に対する1種類または複数種類の作用物質または様式の投与を含んでもよい。明瞭にするために、併用療法は、個々の作用物質が単一組成物において (またはさらに必ず同じ時に) 共に投与されることを必要としないが、いくつかの態様において、2種類以上の作用物質、またはその活性部分は、組み合わせ組成物において、またはさらに組み合わせ化合物において (例えば、単一の化学複合体または共有結合性実体の一部として) 共に投与されてもよい。

【0041】

本明細書において用いられる場合、「剤形」という用語は、対象への投与のための活性作用物質 (例えば、治療用または診断用作用物質) の物理的に別個の単位を指す。各単位は、あらかじめ決められた量の活性作用物質を含有する。いくつかの態様において、そのような量は、関連性のある集団に投与された時に所望のまたは有益な転帰と相関すると判定されている投薬レジメン (すなわち、治療用投薬レジメン) にしたがって投与に適切な、単位投与量 (またはその全画分) である。特定の対象に投与される治療用組成物または作用物質の総量は、1人または複数人の主治医によって決定され、かつ複数の剤形の投与を含んでもよいことを、当業者は認識している。

10

20

30

40

50

【0042】

本明細書において用いられる場合、「投薬レジメン」という用語は、典型的には期間によって分離される、対象に個々に投与される（典型的には1つよりも多い）単位用量のセットを指す。いくつかの態様において、所与の治療剤は、1つまたは複数の用量を含み得る推奨された投薬レジメンを有する。いくつかの態様において、投薬レジメンは、その各々が、同じ長さの期間によって互いから分離されている複数の用量を含み；いくつかの態様において、投薬レジメンは、複数の用量、および個々の用量を分離する少なくとも2つの異なる期間を含む。いくつかの態様において、投薬レジメン内のすべての用量は、同じ単位投薬量のものである。いくつかの態様において、投薬レジメン内の異なる用量は、異なる量のものである。いくつかの態様において、投薬レジメンは、第1の投薬量における第1の用量、およびその後の第1の投薬量とは異なる第2の投薬量における1つまたは複数の追加的な用量を含む。いくつかの態様において、投薬レジメンは、第1の投薬量における第1の用量、およびその後の第1の投薬量と同じ第2の投薬量における1つまたは複数の追加的な用量を含む。いくつかの態様において、投薬レジメンは、関連性のある集団にわたって投与された時に、所望のまたは有益な転帰と相関する（すなわち、治療用投薬レジメンである）。

10

【0043】

本明細書において用いられる場合、「エフェクター機能」という用語は、抗体Fc領域とFc受容体またはリガンドとの相互作用に起因する生化学的事象を指す。エフェクター機能には、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性（ADCC）、抗体依存性細胞媒介性食作用（ADCP）、および補体媒介性細胞傷害性（CMC）が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの態様において、エフェクター機能は、抗原の結合後に作動するもの、抗原結合とは独立して作動するもの、またはその両方である。

20

【0044】

本明細書において用いられる場合、「エフェクター細胞」という用語は、1種類または複数種類のFc受容体を発現し、かつ1種類または複数種類のエフェクター機能を媒介する、免疫系の細胞を指す。いくつかの態様において、エフェクター細胞は、単球、マクロファージ、好中球、樹状細胞、好酸球、肥満細胞、血小板、大型顆粒リンパ球、ランゲルハンス細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、Tリンパ球、（エフェクターT細胞）、Bリンパ球のうちの1つまたは複数を含んでもよいが、これらに限定されなくてもよく、かつ、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、およびサルを含むがこれらに限定されない任意の生物由来であってもよい。

30

【0045】

本明細書において用いられる場合、「免疫チェックポイント阻害剤」という用語は、1種類または複数種類のチェックポイントタンパク質を、全体的にまたは部分的にアンタゴナイズするか、低減させるか、阻害するか、干渉するか、または調整する分子を指す。いくつかの例では、免疫チェックポイント阻害剤は、免疫チェックポイントタンパク質（例えば、CTLA-4、PD-1、またはTIM-3）をアンタゴナイズする。他の例では、免疫チェックポイント阻害剤は、免疫チェックポイントタンパク質のリガンド（例えば、PD-L1、PD-L2、CD80、CD86、およびガレクチン-9）をアンタゴナイズする。免疫チェックポイント阻害剤には、例えば、低分子、または抗体およびその断片、アプタマー、核酸（例えば、siRNA、shRNA、DNA/RNAハイブリッド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、およびリボザイム）、ペプチド（およびペプチド模倣物）が含まれる。

40

【0046】

「PD-1」という用語は、プログラム細胞死タンパク質1を指し、PD-1およびCD279（表面抗原分類279）としても公知である。これは、T細胞炎症性活性を抑制することによって、免疫系を下方制御し、自己寛容を促進する際に重要な役割を果たす細胞表面受容体である。PD-1は、免疫チェックポイントであり、調節性T細胞（抗炎症性抑制性T細胞）におけるアポトーシスを同時並行で低減させながら、リンパ節中の抗原特異的T細胞におけるアポトーシスを促進する二重の機構を通して、自己免疫から守る。

50

【0047】

「PD-L」または「PD-L1」とは、表面抗原分類274またはB7ホモログ1としても公知である、プログラム死リガンド1型タンパク質を指す。PD-L1は、妊娠、組織同種異系移植、自己免疫疾患、および肝炎などの他の疾患状態のような特定の事象の最中に免疫系を抑制する際に主要な役割を果たし得る、膜貫通タンパク質である。PD-L1のPD-1またはB7.1に対する結合は、リンパ節でのCD8+ T細胞の増殖を低減させる阻害性シグナルを伝達する。加えて、PD-1はまた、Bcl-2遺伝子のより低い調節によってさらに媒介されるアポトーシスを通して、リンパ節における外来抗原特異的T細胞の蓄積を制御することもできる。

【0048】

「PD-1阻害剤」とは、PD-1を遮断し、それによって免疫系を活性化して腫瘍を攻撃する、かついくつかのタイプのがんを処置するために様々な成功度で用いられている、薬物の分類を指す⁽⁵⁾。

10

【0049】

本明細書において用いられる場合、本明細書において開示されるような組成物を製剤化するために用いられる担体、希釈剤、または賦形剤に適用される「薬学的に許容される」という用語は、担体、希釈剤、または賦形剤が、組成物の他の成分と適合性でなければならず、かつそのレシピエントに対して有害であってはならないことを意味する。

【0050】

本明細書において用いられる場合、「薬学的組成物」という用語は、1種類または複数種類の薬学的に許容される担体と共に製剤化される、活性作用物質または治療用作用物質を指す。いくつかの態様において、活性作用物質は、関連性のある集団に投与された時に、あらかじめ決められた治療効果を達成する統計的に有意な確率を示す治療用レジメンに、投与に適切な単位投薬量で存在する。いくつかの態様において、薬学的組成物は、以下のために適合したものを含み、固体形態または液体形態における投与のために特別に製剤化されてもよい；経口投与、例えば、水薬（水性または非水性の溶液または懸濁液）、錠剤、例えば、頬、舌下、および全身性吸収を標的としたもの、巨丸剤、散剤、顆粒剤、舌への塗布のためのペースト剤；非経口投与、例えば、滅菌の溶液もしくは懸濁液、または持続放出製剤としての、例えば、皮下、筋肉内、静脈内、または硬膜外の注射によるもの；局所適用、例えば、クリーム剤、軟膏剤、または皮膚、肺、もしくは口腔に適用される制御放出貼付剤もしくはスプレーとして；腔内または直腸内、例えば、腔坐剤、クリーム剤、または泡として；舌下；眼；経皮；または、鼻、肺、および他の粘膜表面へ。

20

30

【0051】

本明細書において用いられる場合、「処置に対する応答」とは、処置の結果として起こるか、または処置と相関する、対象の状態における任意の有益な改変を指す。そのような改変には、状態の安定化（例えば、処置の非存在下で起こるであろう悪化の予防）、状態の症状の回復、および/または状態の治癒についての見通しにおける改善などが含まれ得る。これは、対象の応答または腫瘍の応答を指してもよい。腫瘍または対象の応答は、臨床的基準および客観的基準を含む、多種多様の基準にしたがって測定され得る。応答を評価するための技法には、臨床検査、陽電子放射断層撮影法、胸部X線CTスキャン、MRI、超音波、内視鏡検査、腹腔鏡検査、対象から得られた試料における腫瘍マーカーの存在もしくはレベル、細胞学、および/または組織学が含まれるが、これらに限定されない。これらの技法の多くは、腫瘍のサイズを決定しようとするか、またはさもなければ総腫瘍量を決定しようとする。処置に対する応答を評価するための方法および指針は、Therasse et al. (J. Natl. Cancer Inst. (2000) 92(3):205-216)において議論されている。腫瘍および/または患者の群を比較する時に、比較される群が、応答率を決定するための同じかまたは比較可能な基準に基づいて評価されるという条件で、的確な応答基準を、任意の適切な様式で選択することができる。当業者は、適切な基準を選択することができるであろう。

40

【0052】

「対象」によっては、哺乳動物（例えば、ヒト、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ウサギ、ブ

50

タなどで、出生前のヒト形態を含む)が意味される。いくつかの態様において、対象は、関連性のある疾患、障害、または状態を患っている。いくつかの態様において、対象は、疾患、障害、または状態(例えば、がん)になりやすい。いくつかの態様において、対象は、疾患、障害、または状態の1つまたは複数の症状または特性を提示する。いくつかの態様において、対象は、疾患、障害、または状態のいかなる症状または特性も提示しない。いくつかの態様において、対象は、疾患、障害、または状態に対する罹病性またはそのリスクに特有の1つまたは複数の特徴を有するある人である。いくつかの態様において、対象は患者である。いくつかの態様において、対象は、診断および/または治療が施されている、かつ/または施されたことがある個体である。

【0053】

本明細書において用いられる場合、「治療用作用物質」、「治療用組成物」、または「治療法」という句は、概して、生物に投与された時に所望の薬理学的効果を惹起する任意の作用物質を指す。いくつかの態様において、作用物質は、それが適切な集団にわたって統計的に有意な効果を実証するならば、治療用作用物質であると考えられる。いくつかの態様において、適切な集団は、モデル生物の集団であってもよい。いくつかの態様において、適切な集団は、ある特定の年齢群、性別、遺伝的背景、既存の臨床状態などのような種々の基準によって定義されてもよい。いくつかの態様において、治療用作用物質とは、疾患、障害、および/または状態の1つまたは複数の症状または特徴を緩和する、回復させる、軽減する、阻害する、予防する、その発症を遅延させる、その重症度を低減させる、および/またはその発生率を低減させるために使用することができる物質である。いくつかの態様において、「治療用作用物質」とは、ヒトへの投与のために市販できる前に、政府機関によって承認されているか、または承認されることが必要とされる作用物質である。いくつかの態様において、「治療用作用物質」とは、ヒトへの投与のために医学的処方が必要とされる作用物質である。

【0054】

本明細書において用いられる場合、「治療的有効量」という用語は、疾患、障害、および/または状態を患っているか、またはこれになりやすい集団に治療用投薬レジメンにしたがって投与された時に、その疾患、障害、および/または状態を処置するのに十分である量を意味する。いくつかの態様において、治療的有効量とは、疾患、障害、および/または状態の1つまたは複数の症状の、発生率および/もしくは重症度を低減させる、その1つもしくは複数の特性を安定化させる、ならびに/またはその発症を遅延させるものである。当業者は、「治療的有効量」という用語が、特定の個体において達成される処置の成功を実際には必要としないことを認識しているであろう。むしろ、治療的有効量とは、そのような処置の必要がある患者に投与した時に、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。例えば、いくつかの態様において、「治療的有効量」という用語は、本発明の治療法の状況においてその必要がある個体に投与された時に、個体に存在するがん支持性プロセスを遮断するか、安定化させるか、減衰させるか、もしくは逆転させるであろう、または、個体におけるがん抑制性プロセスを増強するかもしくは増大させるであろう量を指す。がん処置の状況において、「治療的有効量」とは、がんと診断された個体に投与された時に、個体におけるがんのさらなる発生を予防するか、安定化させるか、阻害するか、または低減させるであろう量である。本明細書に記載される組成物の1つの有用な「治療的有効量」は、脳がんなどの悪性腫瘍の発生を(治療的処置において)逆転させるか、または悪性腫瘍の寛解を達成するかもしくは延長するのを手助けする。個体においてがんを処置するためにその個体に投与される治療的有効量は、寛解を促進するかまたは転移を阻害するために投与される治療的有効量と同じであってもよく、または異なってもよい。本明細書に記載される治療法は、大部分のがん療法でのように、がんについての「治療」として解釈されるか、これに制限されるか、またはさもなければこれに限定されるべきではなく;むしろ、処置の方法は、がんを「処置する」、すなわち、がんを有する個体の健康において望ましいかまたは有益な変化をもたらすための、記載される組成物の使用に向けられている。そのような有益性は、腫瘍学の分野におけ

10

20

30

40

50

る熟練した医療提供者によって認識され、患者状態の安定化、腫瘍サイズの減少（腫瘍退縮）、生命機能の改善（例えば、がん性組織または臓器の機能の改善）、さらなる転移の減少または阻害、日和見感染症の減少、生存性の増大、痛みの減少、運動機能の改善、認知機能の改善、活力感の改善（生命力、倦怠感の減少）、幸福感の改善、正常な食欲の回復、健康な体重増加の回復、およびそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。加えて、（例えば、本明細書に記載される処置の結果としての）個体における特定の腫瘍の退縮はまた、腫瘍細胞の状態をモニタリングして、より悪性ではない表現型への腫瘍細胞の退縮を分子レベルで検証するために、（例えば、処置のコースを通して）脳腫瘍などの腫瘍の部位から腫瘍細胞の試料を採取すること、ならびに代謝マーカーおよびシグナル伝達マーカーのレベルについて腫瘍細胞を試験することによって評価されてもよい。当業者は、いくつかの態様において、治療的有効量が単一用量において製剤化され、かつ/または投与されてもよいことを認識しているであろう。いくつかの態様において、治療的有効量は、例えば、投薬レジメンの一部として、複数の用量において製剤化され、かつ/または投与されてもよい。

10

【0055】

TIM-3上昇状態

本開示は、TIM-3の上昇したレベルを患っているか、またはこれになりやすい対象を処置するための方法を提供する。

【0056】

「TIM-3」または「TIM3」とは、IFN- γ 産生CD4+ Tヘルパー細胞およびCD8+細胞傷害性T細胞において選択的に発現しているT細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン含有-3タンパク質を指す。TIM-3は、T細胞抑制性受容体として作用し、リガンドのC型レクチンであるガレクチン-9に結合する。TIM-3に対するガレクチン-9結合は、TIM-3陽性Tヘルパー細胞における細胞死を誘導し、自己免疫疾患の実験モデルを回復させることができる。TIM-3はまた、寛容の誘導にも必要とされ、Tヘルパー細胞応答およびCD8+ T細胞応答の持続時間および大きさを限定するように特異的に機能する。

20

【0057】

本開示の方法によって処置され得る、TIM-3の上昇したレベルの作用を患っているものは、炎症を経験しているか、または上方制御されたtim-3の結果としてもたらず治療用組成物も受けている可能性がある、ヒトなどの哺乳動物である。例えば、対象は、免疫チェックポイント阻害剤療法、サイトカイン媒介性療法、免疫活性化を刺激することが公知の免疫アジュバント、または、複製微生物ベクターもしくは非複製微生物ベクターを含み得るワクチンを含む特異的な腫瘍関連抗原を受けていてもよく、または受けているであろう。そのような患者は、悪性胸水、肺がん、中皮腫、結腸がん、前立腺がん、乳がん、皮膚がん、肝臓がん、骨がん、膵臓がん、卵巣がん、精巣がん、膀胱がん、腎臓がん、脳がん、頭部がん、または頸部がんなどであるがこれらに限定されない、固形腫瘍またはがんを患っている人々であることができる。例えば、患者は、神経膠腫などであるがこれに限定されない、脳がんを患っているもよい。特定の態様において、神経膠腫は、星状細胞腫、神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、上衣腫、混合性神経膠腫、視神経膠腫、または大脳神経膠腫症である。

30

40

【0058】

遺伝子媒介性細胞傷害性免疫賦活薬（GMIS）療法

本開示による対象においてTIM-3のレベルを低減させるための治療法は、GMIS療法を用いることを含む。GMIS療法は、治療用遺伝子を腫瘍に送達するために、オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬（例えば、遺伝学的細菌ベクターもしくはウイルスベクター）または他のオリゴヌクレオチドを利用する。あるいは、GMISは、遺伝子自体を対象に送達するためにトランスフェクションを用い、抗ヘルペス性プロドラッグの対象への投与も含む。

【0059】

1つの有用なオリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬は、アデノウイルス（A

50

dV)ベクターなどのベクターである。他の有用なベクターには、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター、レトロウイルスベクター、およびレンチウイルスベクターが含まれる。ベクターは、腫瘍切除の前または後に腫瘍部位、病変、区域、または体腔で発現する、1つまたは複数の遺伝子(例えば、チミジンキナーゼ、シトシンデアミダーゼ)をコードする。遺伝子の発現は、例えば、腫瘍細胞をプロドラッグ(例えば、ガンシクロビル、パラシクロビル、およびアシクロビル)の細胞傷害作用に対して感受性にすることができる。ベクターが発現する1つの有用な遺伝子は、単純ヘルペス(HSV)チミジンキナーゼ(tk)である。他のものには、シトシンデアミダーゼ(cd)が含まれる。例えば、tkをコードするAdVベクターは、aglatimagene besadenovecであることができる。これは、分子生物学およびウイルス学の分野において標準的である技法を用いて構築することができる。

10

【0060】

有用なプロドラッグは、切断された形態にある時に、細胞を死滅させる分子の形式で活性を有するものである。例えば、有用な抗ヘルペス性プロドラッグには、ガンシクロビル、パラシクロビル、アシクロビル、またはファムシクロビルが含まれるが、これらに限定されない。それらは、製薬業者から商業的に入手可能であり得る(例えば、Sandoz(Princeton, NJ)、Cipla(Mumbai, India)、およびWockhardt(Parsippany, NJ))。

【0061】

併用療法

本開示はまた、TIM-3を上方制御する他の療法と組み合わせた、本開示によるGMIS療法の施行にも関する。そのような「併用療法」は、(免疫チェックポイント阻害剤療法の施行に起因しようとなかろうと)増大したTIM-3レベルを患っているか、またはこれになりやすい対象に施されてもよい。

20

【0062】

例えば、GMIS療法は、例えば、TIM-3レベルを上げることが実証されているか、または期待される1種類または複数種類のチェックポイント分子を標的とする、免疫チェックポイント阻害剤療法と組み合わせて施すことができる。標的とする有用なチェックポイント分子には、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、CD80、CD86、LAG3、KIR、TIM-5、および/またはガレクチン-9が含まれるが、これらに限定されない。例えば、PD-1は、T細胞活性化の経路を下方制御する免疫チェックポイント分子である。PD-1は、PDL-1およびPD-L2に結合する。PD-1/PD-L1/PD-L2相互作用の遮断は、T細胞の活性化および増殖を強化する。

30

【0063】

ある特定の免疫チェックポイント阻害剤での治療は、対象においてTIM-3レベルを増大させる場合がある。本開示は、免疫チェックポイント阻害剤の投与と組み合わせたGMIS療法の施行が、驚くべきことに、さもなければ免疫チェックポイント阻害剤療法で観察されるTIM-3の増大から対象を保護できることを実証する。

【0064】

理論によって束縛されることは望まないが、免疫標的化がん療法の施行の最中および/または後に観察されるTIM-3レベルの増大は、免疫チェックポイント系内の冗長性を反映し得る。すなわち、1つの免疫チェックポイント(例えば、PD-1)の阻害は、別のもの(例えば、TIM-3)を上昇させるように免疫系を誘発し得る。GMIS療法は、TIM-3上昇を誘発しない。

40

【0065】

あるいは、免疫標的化がん療法の最中および/または施行に観察されるTIM-3レベルの増大は、TIM-3の免疫阻害性調節機能を反映し得る。すなわち、免疫標的化療法(例えば、サイトカイン療法)での免疫系の刺激は、免疫阻害性構成要素(例えば、TIM-3)を上昇させるように免疫系を誘発し得る。本開示は、GMIS療法が、さもなければ免疫標的化療法の施行に起因すると考えられるTIM-3上昇から、対象を保護できることを実証する。本開示は、GMIS療法と免疫チェックポイント阻害剤療法とが組み合わせて施された時に、いずれかの療法が単独で施された時に観察されるものに比べて改善された全体生存率が達成され得ることを記録する。GMIS療法は、腫瘍抗原の放出を結果としてもたらず、細胞傷害

50

性腫瘍溶解を誘発し得、かつ、免疫チェックポイント阻害剤療法とのその組み合わせが、TIM-3が上昇していない時（すなわち、冗長な免疫チェックポイントさえも抑制されている時）に、対象の免疫系がより有効にがん細胞を破壊できるように、そのような放出に関連するT細胞活性化の増大を可能にすることを誘発し得る。

【0066】

併用療法の施行時に観察されるTIM-3レベルは、免疫チェックポイント阻害剤療法なしで観察されるものに匹敵し得る。これらの場合では、併用療法の施行の最中および/または後に観察されるTIM-3レベルは、免疫チェックポイント阻害剤療法がないGMIS療法の施行時に観察されるものに匹敵している。

【0067】

Tim-3を上方制御する他の療法には、サイトカイン媒介性療法（例えば、IL-2、IL-7、IL-15、IL-18、IL-21、OL-27、CM-CSF、FLT-3、インターフェロン）、免疫活性化を刺激することが公知の免疫アジュバント（例えば、CpGまたはGLAなどのToll様受容体アゴニスト）、または、そのような抗原をコードする複製微生物ベクターもしくは非複製微生物ベクター（ウイルスもしくは細菌）を含み得るワクチンを含む腫瘍関連抗原が含まれるが、これらに限定されない。

【0068】

薬学的組成物

GMIS療法および/または追加的なTIM-3上方制御療法、例えば、免疫チェックポイント阻害剤療法は、治療薬の活性に影響を及ぼさない、生理学的に許容される担体または賦形剤もまた含む薬学的組成物において施される。薬学的組成物は、特定の投与の方式のために製剤化される。

【0069】

適している薬学的に許容される担体には、水、塩溶液（例えば、NaCl）、食塩水、緩衝食塩水、アルコール、グリセロール、エタノール、アラビアゴム、植物油、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、糖質、例えばラクトース、アミロース、またはデンプン、糖、例えばマンニトール、スクロース、または他のもの、デキストロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性パラフィン、香油、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなど、およびそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。薬学的調製物は、望ましい場合、活性化化合物と有害に反応しないか、またはそれらの活性を干渉しない、1種類または複数種類の補助的作用物質（例えば、潤滑剤、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼすための塩、緩衝剤、着色剤、着香剤、および/または芳香性物質など）を含むことができる。例えば、いくつかの態様において、静脈内投与に適している水溶性担体が用いられ得る。

【0070】

GMISを含有する薬学的組成物および/または別の免疫療法（例えば、抗チェックポイント阻害剤）を続行する薬学的組成物は、ある量の湿潤剤もしくは乳化剤、および/またはpH緩衝剤を含有することができる。薬学的組成物は、液体溶液、懸濁液、乳剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、持続放出製剤、または散剤であることができる。薬学的組成物は、伝統的な結合剤およびトリグリセリドなどの担体と共に、坐剤として製剤化することができる。経口製剤は、薬学的グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどのような標準的な担体を含むことができる。

【0071】

本開示による薬学的組成物は、ヒトへの投与に適合した薬学的組成物として、日常的な手順にしたがって製剤化することができる。例えば、いくつかの態様において、静脈内投与用の組成物は、典型的には、滅菌等張水性緩衝液における溶液である。必要な場合、組成物はまた、可溶化剤、および注射の部位で痛みを和らげるための局所麻酔薬を含んでもよい。概して、成分は、例えば、活性作用物質の量を示すアンプルまたは小袋などの密封された容器における乾いた凍結乾燥粉末または水を含まない濃縮物として、単位剤形にお

10

20

30

40

50

いて分離してまたは一緒に混合してのいずれかで供給される。組成物が、点滴によって投与されるべき場合、組成物を滅菌の薬学的グレードの水、食塩水、またはデキストロース/水を含む点滴ボトルで調剤することができる。組成物が、注射によって投与される場合（例えば、腫瘍中への注射のため）、成分が投与前に混合され得るように、注射用の滅菌水または食塩水のアンプルを提供することができる。

【0072】

GMIS療法および/または別の免疫療法はまた、中性形態または塩形態において製剤化することもできる。薬学的に許容される塩には、塩酸、リン酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸などに由来するもののような遊離アミノ基で形成されたもの、および、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、水酸化第二鉄、イソプロピルアミン、トリエチルアミン、2-エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカインなどに由来するもののような遊離カルボキシル基で形成されたものが含まれる。

10

【0073】

投与の方式

本開示の方法にしたがう使用のための薬学的組成物は、任意の適切な経路によって投与されてもよい。いくつかの態様において、薬学的組成物は、静脈内に投与される。薬学的組成物は、皮下に、心臓または筋肉（例えば、筋肉内）、または神経系（例えば、脳中への直接注射；脳室内；くも膜下腔内）などの標的組織への直接投与によって投与され、腫瘍への直接投与によって投与される。あるいはまたはさらに、薬学的組成物は、非経口、経皮、または経粘膜（例えば、経口もしくは経鼻）で投与される。望ましい場合、1つよりも多い経路が同時に用いられ得る。

20

【0074】

直接病変内注射、体腔内、静脈内投与、または局所送達を含む、種々の方法が、オリゴヌクレオチド（例えば、ベクター）を腫瘍に直接投与するために、本開示の状況内で利用されてもよい。病変は、腫瘍の本体内のいくつかの異なる位置に位置し得、1回または数回ベクターが注射されてもよい。腫瘍に貢献する動脈または血管が特定されてもよく、ベクターを腫瘍中に直接送達するために、そのような血管中にベクターが注射されてもよい。壊死中心を有する腫瘍が吸引されてもよく、腫瘍の空の中心へ直接ベクターが注射されてもよい。ベクターは、例えば、ベクターを含む局所用薬学的組成物の適用によって、腫瘍の表面に直接投与されてもよい。ベクターは、腫瘍病変の部位に直接（例えば、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、経口的、直腸、眼内、鼻内、膀胱内、外科的介入の最中に）投与されてもよく、または、リポフェクション、直接DNA注射、微粒子銃、いくつかのタイプのリポソーム、DNAリガンド、核酸単独の投与；もしくは死滅アデノウイルスに連結されたDNAの投与などの種々の物理的方法によって、ポリリジンなどのポリカation化合物を介して、受容体特異的リガンドを利用して、およびセンダイウイルスもしくはアデノウイルスなどのソラレン不活性化ウイルスで、エレクトロポレーションによって、または圧力媒介性送達によって、製剤化後に送達されてもよい。ベクターは、患者中に導入されたカテーテルまたはチューブによって投与されてもよい。

30

【0075】

GMIS療法および/または免疫チェックポイント阻害剤療法は、治療的有効量（例えば、関連性のある集団に投与された時に、例えば、腫瘍もしくはがんに関連する症状を回復させること、腫瘍もしくはがんの再発を予防するかもしれないこと、および/または腫瘍もしくはがんの症状の重症度もしくは頻度を少なくすることによって、腫瘍またはがんを処置するのに十分であることが示されている投薬量および/または投薬レジメン）において投与されてもよい。長期の臨床的有益性が、GMIS療法および/または免疫チェックポイント阻害剤療法での処置後に観察される。所与の患者において腫瘍またはがんの処置のために治療的に有効であると考えられる用量は、少なくともある程度まで、腫瘍またはがんの性質および程度に依存し得、標準的な臨床的技法によって決定できることを、当業者は認識しているであろう。

40

【0076】

50

例えば、ベクターは、種々の用量、例えば、 $10^4 \sim 10^{15}$ の間のベクター粒子 (vp) で投与されてもよい。対象におけるベクターの力価は、 10^8 vp/ml \sim 10^{13} vp/mlの間の範囲であることができる。患者に、0.3 ml \sim 500 ml用量のベクターを、単一ボラス用量としてまたは反復用量として投与することができる。ベクターは、サイズが1 cm \sim 20 cmの範囲である腫瘍に投与されてもよい。用量は、単一ボラス注射において投与されてもよい。あるいは、用量は、単一腫瘍部位内で複数注射として投与されてもよい。複数注射は、ほぼ同じ時にまたはある期間にわたって、例えば、数時間にわたって、数日にわたって、数週間にわたって、または数か月にわたって投与されてもよい。あるいは、1日あたり最大で500 mlからなる用量を、1つのコースを確立するために5日の期間にわたって投与することができる。患者は、毒性を証明せずに応答を確立するために、必要な限り多くコースを受けることができる。コースは、例えば、数か月にわたってまたは数年にわたって、毎週または1週間おきに与えることができる。

10

【0077】

別の例では、ベクターおよびプロドラッグは、少なくとも2サイクルを含む間欠性投薬レジメンにしたがって投与される。

【0078】

加えて、追加的な免疫療法を、少なくとも2サイクルを含む間欠性投薬レジメンにしたがって施すことができ、2つ以上の治療用レジメンが、そのような間欠性サイクリングレジメンによって組み合わせでおよび各々投与される場合、異なる作用物質の個々の用量は、互いにかみ合っているもよい。第2の作用物質 (免疫チェックポイント阻害剤などの追加的な免疫療法) の1つまたは複数の用量は、第1のレジメンの用量のある期間後に投与されてもよい。本明細書において用いられる場合、「第1のレジメン」とは、実際に、オリゴヌクレオチドベースの細胞傷害性免疫賦活薬およびプロドラッグの2種類の作用物質で構成されているGMISである。第2のレジメンの各用量は、第1のレジメンの用量 (第1のレジメンの用量を構成する2種類の作用物質の集合的用量) のある期間後に投与されてもよい。第1のレジメンの2つ以上の用量は、第2のレジメンの用量の少なくとも1つのペアの間に投与されてもよく; 第2のレジメンの2つ以上の用量は、第1のレジメンの用量の少なくとも1つのペアの間に投与される。同じレジメンの異なる用量は、一般的な時間間隔によって分離されてもよいが、同じレジメンの異なる用量の間の時間間隔は、変動してもよい。異なるレジメンの異なる用量は、一般的な時間間隔によって互いから分離され; いくつかの態様において、異なるレジメンの異なる用量は、異なる時間間隔によって互いから分離されてもよい。

20

30

【0079】

GMIS療法および免疫チェックポイント阻害剤療法のために2つの間欠性サイクリング投薬レジメンを互いにかみ合わせる1つの例示的なプロトコルを挙げると、GMISの1つの有用なプロトコルは、以下を含む: 1) その最中に治療的有効量の第1のレジメン (ベクターおよびプロドラッグ) が患者に投与される第1の投薬期間; 2) 第1の休止期間; 3) その最中に治療的有効量の第2のレジメン (追加的な免疫治療薬) が患者に投与される第2の投薬期間; および4) 第2の休止期間。

【0080】

第1の休止期間および第2の休止期間は、同一数の時間または日に対応してもよい。あるいは、第1の休止期間および第2の休止期間は、異なってもよく、第1の休止期間が第2の休止期間よりも長い、またはその逆のいずれかである。休止期間の各々は、約120時間、約96時間、約72時間、約48時間、約24時間、約12時間、約6時間、約30時間、もしくは1時間、またはそれ以下に対応することができる。第2の休止期間は、第1の休止期間よりも長くてもよく、時間よりもむしろ日または週の数として定義することができる (例として、約1日、約3日、約5日、約1週間、約2週間、約4週間、またはそれ以上)。

40

【0081】

第1の休止期間の長さが、特定の生物学的事象または治療的事象 (例えば、腫瘍細胞溶解の証拠または腫瘍サイズの低減) の存在または発生によって決定される場合、その時は

50

第2の休止期間の長さは、分離してまたは組み合わせで、異なる要因を基盤として決定されてもよい（例えば、TIM-3、PD-1、PDL-1、またはCTLA-4の発現の減少）。例示的なそのような要因には、GMIS療法（例えば、第1のレジメン）がそれに対して施されるがんのタイプおよび/もしくはステージ；免疫チェックポイントタンパク質の同一性および/もしくは性質、第1のレジメンの（例えば、GMIS療法の）同一性および/もしくは特性（例えば、薬物動態特性）、ならびに/または第1のレジメンでの治療に対する患者の応答の1つもしくは複数の特徴が含まれ得る。一方または両方の休止期間の長さは、投与されるレジメンの1つまたはもう1つの（例えば、血清濃度レベルを介して評価されるような）薬物動態特性に照らして調整されてもよい。例えば、関連性のある休止期間は、任意で、患者の応答の1つもしくは複数の特徴の（例えば、がん低減の程度、ならびに/または誘導されるがん特異的免疫応答の大きさおよび/もしくはタイプの）評定または他の考慮時に、約1 μg/ml、約0.1 μg/ml、約0.01 μg/ml、または約0.001 μg/mlよりも下に達するレジメン内の関連性のある作用物質の血清濃度で完成されると考えられ得る。

10

【0082】

特定のGMIS抗チェックポイント阻害剤が投与されるサイクルの数は、経験的に決定されてもよい。また、従う正確なレジメン（例えば、用量の数、（例えば、互いに、または別の治療法の施行などの別の事象と比べた）用量のスペーシング、用量の量など）は、1つまたは複数の他のサイクルと比較して1つまたは複数のサイクルについて異なってもよい。究極的には、患者応答が最も重要である。

20

【0083】

本開示にしたがって組み合わせで用いられる1つまたは複数のレジメンは、個々の使用について承認されている投薬レジメンにしたがって投与される。例えば、1種類または複数種類の利用される作用物質または作用物質のレジメンは、例えば、関連性のある適応症のために、米国食品医薬品局（FDA）および/または欧州医薬品庁（EMA）などの規制当局によって承認された投薬レジメンにしたがって投与される。しかし、併用療法によって、別の作用物質または作用物質のレジメンが、提供される併用療法を伴わずに作用物質が投与される時に利用されるものと比較して、1つもしくは複数のより低いおよび/もしくはより低頻度の用量、ならびに/または低減した数のサイクルを含む投薬レジメンにしたがって投与されることが可能になる。あるいはまたはさらに、適切な投薬レジメンは、1種類または複数種類の作用物質が関連性のある併用療法において以外で投与される時に利用されるものと比較して、より高いおよび/もしくはより高頻度の用量、ならびに/または増大した数のサイクルを含む。

30

【0084】

以下の実施例は、本発明の特定の例示的方法を提供しており、本発明をその内容に限定するとして解釈されるべきではない。

【実施例】

【0085】

実施例1

神経膠芽腫のための遺伝子媒介性細胞傷害性免疫療法（GMCI）のインビボおよびインビトロの施行

40

本実施例により、GMCIの施行が、神経膠腫細胞において細胞傷害性であり、DNA損傷を引き起こすことが実証される。ヒト高度神経膠腫（hHGG）のマウスモデル（CT2A）、神経膠腫の遺伝的マウスモデル（Mut3）、マウス神経膠腫細胞（GL261Luc2）、およびU251神経膠腫細胞株を、対照（NC）、ガンシクロビル（GCVもしくはG）、アデノウイルス媒介性単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ（AdV-tk）、またはGCVとAdV-tkの組み合わせ（例えば、GMCI）で処置した。細胞生存率を、対照と比べて測定した。対照、GCV単独、およびAdV-tk単独と比べて細胞生存率の有意な減少が、GCVおよびAdV-tkの両方（例えば、GMCI）で処置した細胞およびマウスにおいて観察された（図1）。Ser-139上がリン酸化されたヒストンH2AXの免疫細胞化学検出により、GCVおよびアデノウイルス媒介性単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ（AdV-tk）の両方で処置したGL261Luc2細胞、ならびにMut

50

3マウスおよびCT2Aマウス由来の細胞が、対照、GCV、または単独で処置した細胞およびマウスと比較して増加したDNA損傷（例えば、二本鎖DNA切断）を有することが実証された（図2Aおよび2B）。

【0086】

実施例2

インビトロの神経膠芽腫細胞ならびにインビボのマクロファージおよびミクログリアにおける、GMCIでの細胞表面PD-L1の増加

本実施例により、神経膠芽腫細胞のGMCI処置が、細胞表面PD-L1のレベルを増大させることが実証される。フローサイトメトリーを用いて、PD-L1を発現する細胞のパーセンテージを定量した。GMCIで処置した細胞により、モック処置を受けた細胞上でのPD-L1の発現と比較して、PD-L1の発現の増大が実証された（図3Aおよび3B）。GMCIで処置した細胞の免疫組織化学解析により、無処置細胞と比較してPD-L1発現の増大が実証された（図3C）。対照的に、GMCI処置は、無処置細胞による発現と比較してビメンチンの発現を増大させなかった。GMCIで処置したマクロファージ（図4A）およびミクログリア細胞（図4B）の両方により、IgG（対照）で処置した細胞と比較して、PD-L1陽性細胞のパーセンテージの増大が実証された。

10

【0087】

実施例3

インビトロのマウス神経膠腫細胞におけるINF- の放出

CT-2AおよびGL261神経膠腫細胞を、AdV-tk（10 vp/μl）、GCV（10 μg/ml）、GMCI（AdV-tk + GCV）で処置したか、またはモック処置した。4日後に、細胞上清をINF- 含量についてELISAによって解析した。

20

【0088】

結果により、GMCIでのインビトロのマウス神経膠腫細胞CT2AおよびGL261の処置は、モック処置（例えば、対照）、GCV処置単独または処置単独と比較して、増大したINF- の放出を結果としてもたらすことが実証される（図5Aおよび5B）。

【0089】

別の実験において、CT2AおよびGL261細胞を、IFN- （1000 U/ml）（PBL Assay Science, Piscataway NJ）および/またはIFNAR1に対するMAR-1-5A3モノクローナル抗体（BioXcel, West Lebanon, NH）（10 μg/ml）で処置した。細胞を、特異的抗体の非存在下（アイソタイプ）またはPD-L1特異的抗体（BD Bioscience, San Jose, CA）のいずれかを用いて、処置後4日目にPD-L1タンパク質発現についてフローサイトメトリーによって解析した。解析した細胞を、処置なし（無処置）に供したか、またはINF- もしくはINF- で処置した。表面PD-L1発現の増大は、INF- またはINF- のいずれかでの細胞の処置と相関する。

30

【0090】

図5Cおよび図5Eにおける結果により、インビトロのマウス神経膠腫細胞CT2AおよびGL261のインビトロIFN- 処置は、処置なし、モック処置、またはINF- での処置を受けた細胞における発現と比較して、PD-L1タンパク質の増大した表面発現を結果としてもたらすことが示される。図5Dおよび図5Fにより、ベースラインより上の表面PD-L1を発現する、フローサイトメトリーによって解析された生細胞のパーセントの定量が示される。これにより、GMCI処置で観察されたPD-L1増大は、INF- に関わることが示される（図5C～5F）。

40

【0091】

実施例4

GMCIでのサイクリックGMP-AMPシンターゼ（cGAS）の上方制御

マウス神経膠芽腫細胞におけるcGASの発現レベルを、AdV-TK、GCV、およびGMCIでの処置後に検討した。

【0092】

神経膠腫細胞のプレティングの翌日に、示された群を、10vp/μlのAdV-tkまたは5μg/mlのGCVまたはAdV-tkおよびGCVで処置した。感染の4日後に、細胞を採集し、タンパク質

50

をSDS-PAGEを介して分解した。タンパク質発現レベルを、cGASに対する抗体D1D3G (15102, Cell Signaling)での免疫ブロット解析を用いて検討した。GAPDHタンパク質発現を検出し、ローディング対照として用いた。結果を、図6に示す。

【0093】

本実験により、GCVおよびAdV-tkでのCL261またはCT2A神経膠腫細胞の処置が、腫瘍形成における免疫応答の誘導において重要であるcGAS-STING Stimulator of Interferon Gene (cGAS-STING)経路の活性化を結果としてもたらすことが実証される。

【0094】

実施例5

GMCIおよび抗PD-1抗体でのマウス神経膠芽腫の処置

マウスに、0日目に頭蓋内GL261-Luc2神経膠腫細胞を投与した。AdV-tkおよびGCVを受けるマウスは、7日目にAdV-tkの腫瘍内(IT)投与を、および8~17日目にGCVの腹腔内(IP)投与を受け(例えば、「GMCI」); a-PD1を受けるマウスは、10日目、13日目、16日目、および19日目に抗PD-1(例えば、「aPD-1」)抗体のIP投与を受けた。併用処置を受けるマウスは、7日目にAdV-tkの腫瘍内(IT)投与を、および8~17日目にGCVの腹腔内(IP)投与を、ならびに10日目、13日目、16日目、および19日目に抗PD-1抗体のIP投与を受けた。無処置マウスは、いかなる処置も受けなかった。マウスを、生存および腫瘍量について評価した。少なくとも100日の生存に達したマウスを、「長期サバイバー」(LTS)と指定した。LTSマウスおよび年齢が一致した腫瘍タイプのマウスに、頭蓋内GL261-Luc2神経膠腫細胞を投与し、生存および腫瘍量について評価した。

【0095】

0日目に、マウスにGL261-Luc2神経膠腫細胞を投与した。7日目までに、腫瘍がマウスにおいて目に見えた。7日目に、マウスはAdV-Tkの腫瘍内(IT)投与を受けた。8~17日目に、マウスはGCVの腹腔内(IP)投与を受けた。何匹かのマウスはまた、約10、12、16、および19日目に抗PD-1抗体のIP投与も受けた。何匹かのマウスは、AdV-TKまたはGCVのいずれかを受けず、約10、13、16、および19日目に抗PD-1抗体のみで処置した。対照マウスには、GL261-Luc2神経膠腫細胞のみを投与した(図7A)。すべての対照マウスは、50日目よりも前に死んだ。100日目に、GMCI(例えば、AdV-TKとGCVの組み合わせ)のみで処置した10匹のマウスのうち3匹が生きていた。100日目に、抗PD-1抗体のみで処置した10匹のマウスのうち3匹が生きていた。100日目に、GMCIおよび抗PD-1抗体で処置した8匹のマウスのうち7匹が生きていた。改善されたマウスの生存は、生物発光画像化を介して観察されたような腫瘍量の減少と相関していた(図7C)。13匹の長期サバイバー(LTS)をGL261-Luc2細胞で再負荷すると、すべてにより、0日目から150日目よりも長い長期生存が実証された(図7D)。改善されたマウスの生存は、生物発光画像化を介して観察されたような腫瘍量の減少と相関していた(図7E)。

【0096】

実施例6

抗PD-1抗体と組み合わせたGMCIに対する免疫応答

腫瘍浸潤リンパ球集団を、21日目に脳から調製して、フローサイトメトリーによって解析し、複数の個々のマウスからの結果を散布図に示した。

【0097】

図7Aに示したプロトコルの21日目に、無処置であるか、またはGMCI単独、抗PD-1抗体単独、もしくはGMCIと抗PD-1抗体の組み合わせで処置したかのいずれかであるマウスの脳から細胞を単離した。併用療法で処置したマウスの脳により、CD3+ T細胞のパーセンテージ(図8A)、INF 陽性腫瘍浸潤リンパ球(TIL)のパーセンテージ(図8B)、CD8+ TILのパーセンテージ(図8C)、およびグランザイムB+/CD8+ T細胞のパーセンテージ(図8DおよびE)の有意な増大が実証された。本実施例により、神経膠芽腫細胞を担持するマウスの抗PD-1抗体と組み合わせたGMCIでの処置が、免疫応答を刺激することが実証される。

【0098】

これらの結果によりまた、神経膠腫細胞を担持するマウスの、単独または組み合わせで

10

20

30

40

50

のGMC1または抗PD-1抗体での処置が、無処置細胞と比較してCD8+/ T_{reg} 比の減少を結果としてもたすことも実証される(図9A)。腫瘍浸潤リンパ球集団を、21日目に脳から調製して、フローサイトメトリーによって解析し、複数の個々のマウスからの平均の結果を棒グラフに示した。

【0099】

TIM3発現は、抗PD-1抗体単独で処置した神経膠腫細胞において増大する(図9Bおよび9C)。抗PD-1抗体での処置をGMC1処置と組み合わせた時(「コンボ」)、TIM3は下方制御され、GMC1がTIM3の有力な阻害剤であることが示される。対照的に、単独または組み合わせのいずれかでのGMC1または抗PD-1抗体での処置は、CD8+ T細胞におけるCTLA4の発現の増大を結果としてもたす(図9Dおよび9E)。

10

【0100】

実施例7

抗PD-1抗体と組み合わせたGMC1に対する免疫応答

免疫細胞浸潤レベルを、GMC1処置を受けていた膵臓がん患者の切除された腫瘍において特徴決定し、処置前の患者から収集した組織と比較した。CD4+細胞浸潤物またはCD8+細胞浸潤物のレベルを、GMC1での処置前(「前」)またはGMC1での処置後(「後」)のいずれかに収集した組織において免疫組織化学によって測定した。利用可能な試料を有する7人の患者についての処置前生検または処置後外科的切除由来のパラフィン切片を、抗CD4抗体または抗CD8抗体で染色して、蛍光体にコンジュゲートされた二次抗体によって可視化した。高倍率視野(hpf)あたりの陽性細胞の数を、当業者にとって標準的である顕微鏡技法を用いて計数した。これらの患者の各々由来の数を、3つの高倍率視野における陽性細胞の平均数としてプロットし、CD4+細胞およびCD8+細胞について散布図に提示した。

20

【0101】

CD4浸潤物、CD8浸潤物、およびPD-L1発現からのデータを、表1に患者ごとの基盤で要約する。

【0102】

【表1】

用量 レベル	患者 番号	PD-L1		CD4			CD8		
		前	後	前	後	倍率変化	前	後	倍率変化
1	1A03	-	++	0.67	1.67	2.49	4	31.33	7.83
2	2A02	-	++	4	9	2.25	1.67	55	32.93
3	3A01	+	+	1.33	0.33	0.25	1.67	125	74.85
3	3A02	+	+++	3	1.67	0.56	4.33	48.33	11.16
3	3A03	+	+++	9.67	7.33	0.76	8	98.33	12.29
4	4A01	+	+	8.33	5	0.60	6	39.33	6.56
4	4A02	-	+++	3.33	7.67	2.30	6.33	38	6.00
				平均CD4変化: 1.32			平均CD8変化: 21.66		

30

【0103】

すべての患者は、CD8+ T細胞浸潤物が増加し、21.66の平均倍増加であった(図11B)。比較すると、CD4+ T細胞浸潤物は有意には変化しなかった(図11A)。

40

【0104】

プログラム死リガンド(PD-L1)発現レベルもまた、GMC1での処置前(「前」)またはGMC1での処置後(「後」)のいずれかに収集した組織において免疫組織化学によって解析した。利用可能な試料を有する7人の患者についての処置前生検または処置後外科的切除由来のパラフィン切片を、抗PD-L1特異的抗体で染色し、蛍光体にコンジュゲートされた二次抗体で可視化した。PD-L1染色を、標準的な顕微鏡技法を用いて、試料タイプを知らない技術者による任意の尺度を用いてスコア化した。

【0105】

50

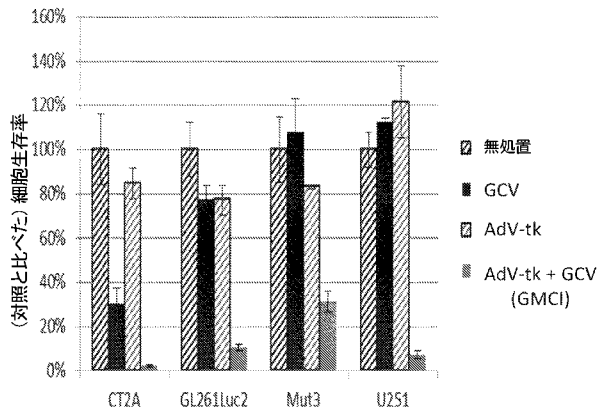
PD-L1発現の検出により、処置前組織において収集した腫瘍組織（図10Aおよび10C）と比べて、GMC1処置後に収集した患者腫瘍組織（図10Bおよび10D）における増大が示される。これらの観察により、GMC1が免疫活性化を増大させることが示された。

【 0 1 0 6 】

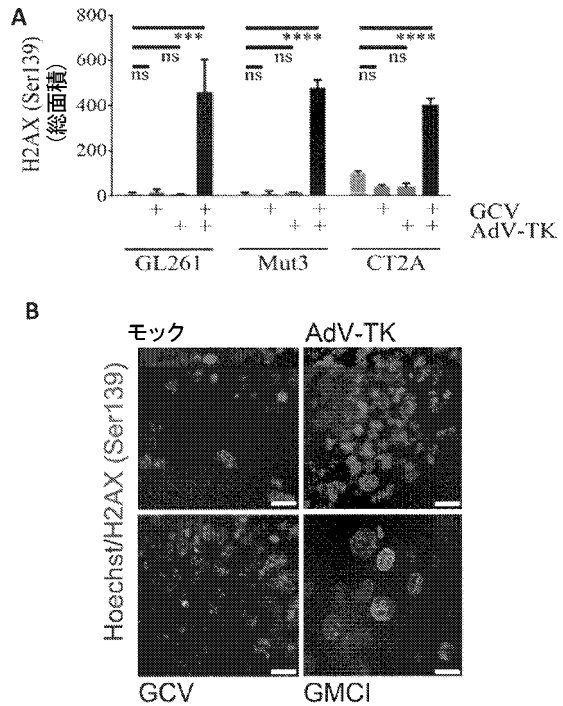
等価物

当業者は、本明細書に記載される本発明の具体的態様に対する多くの等価物を、認識しまたはルーチンに過ぎない実験法を用いて確かめることができるであろう。本発明の範囲は、上記の説明に限定されるようには意図されず、むしろ添付の特許請求の範囲において示される通りである。

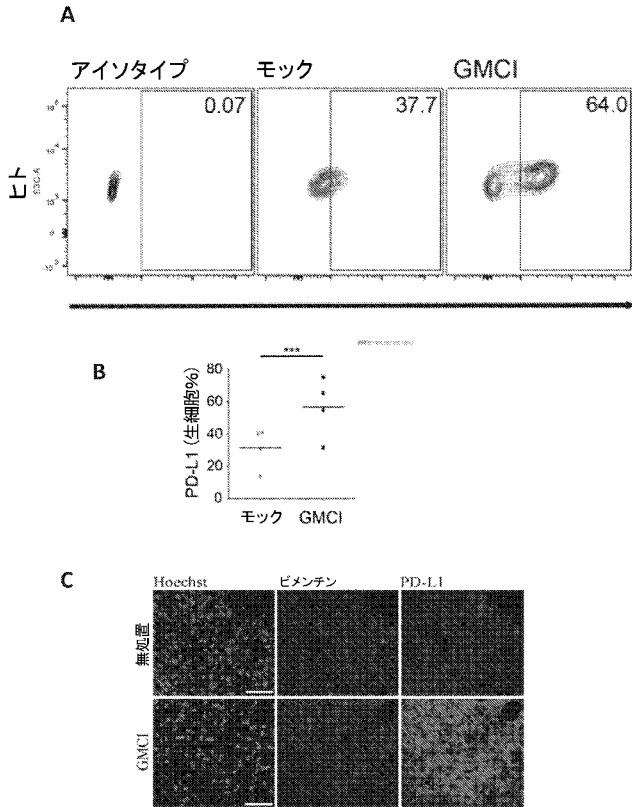
【 図 1 】



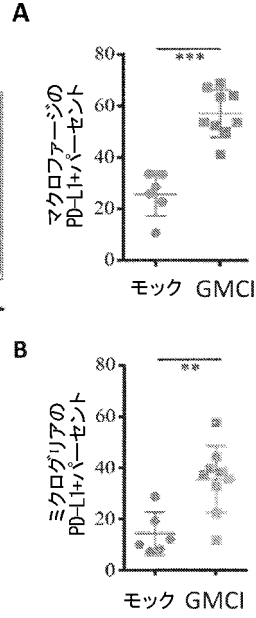
【 図 2 】



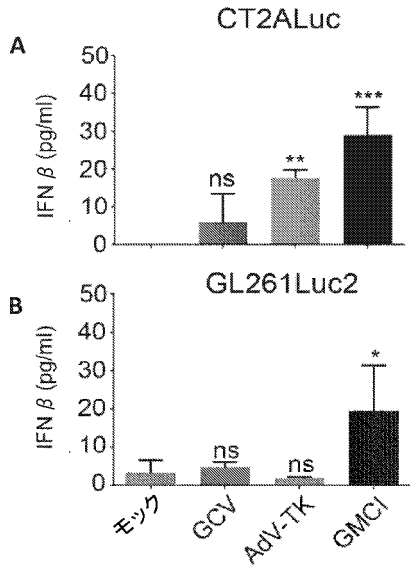
【 図 3 】



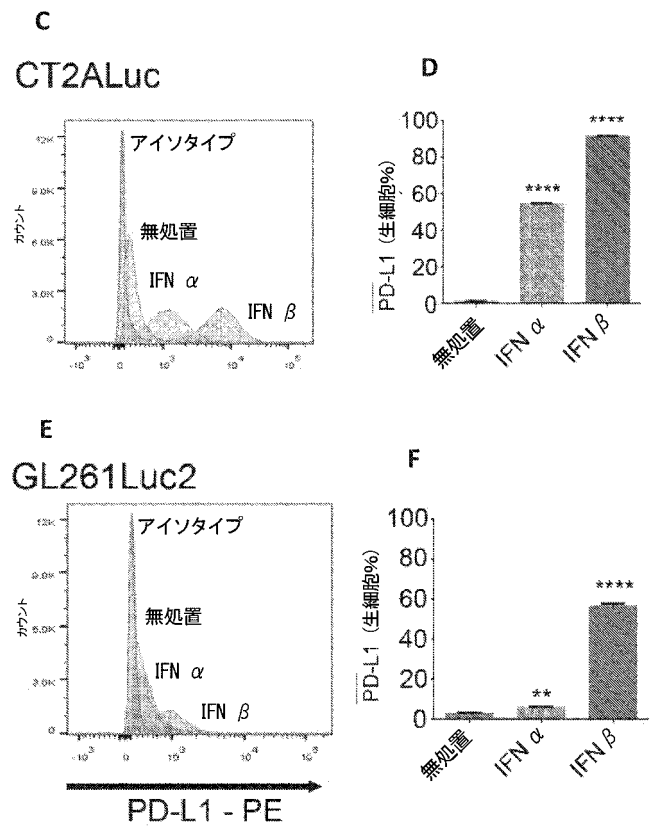
【 図 4 】



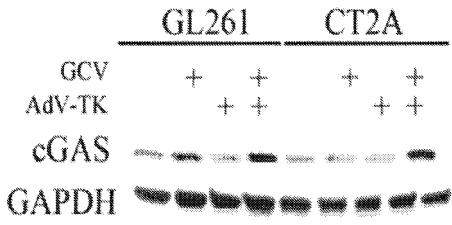
【 図 5 - 1 】



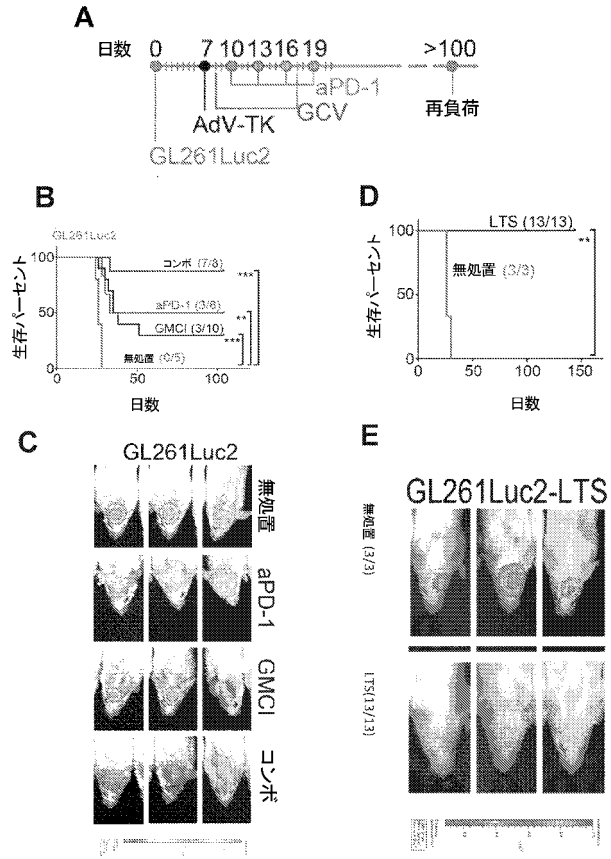
【 図 5 - 2 】



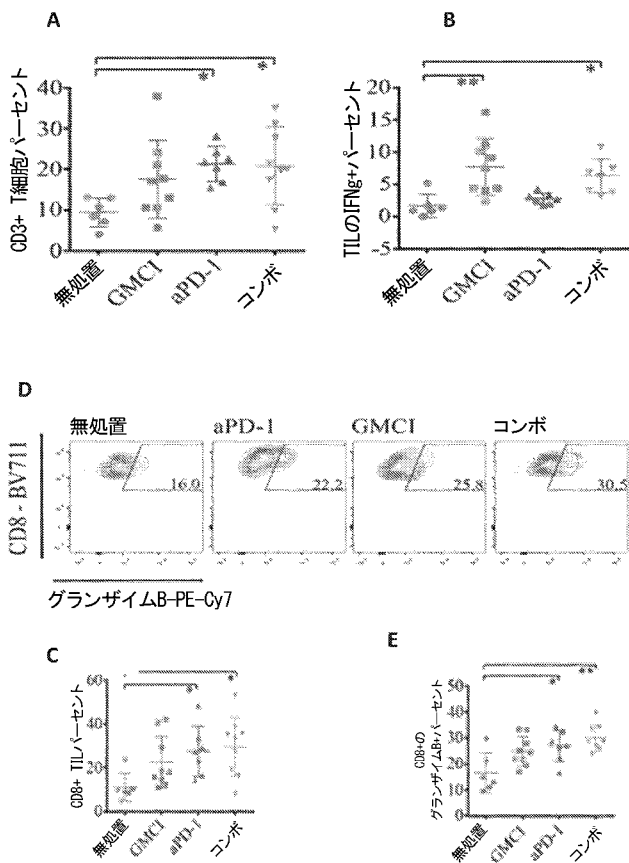
【 図 6 】



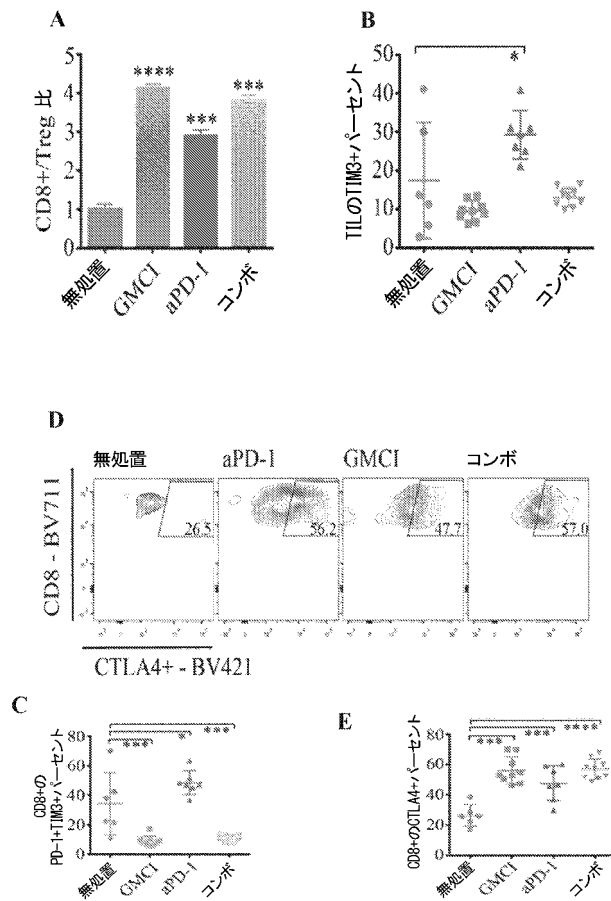
【 図 7 】



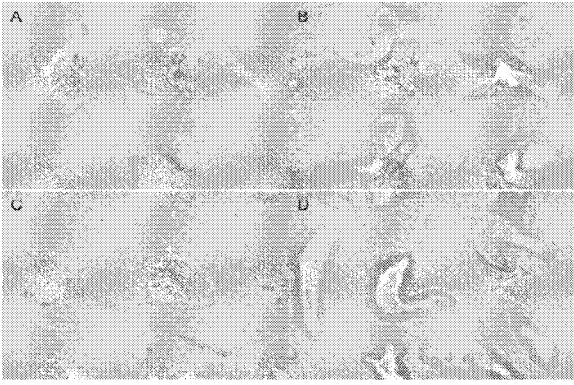
【 図 8 】



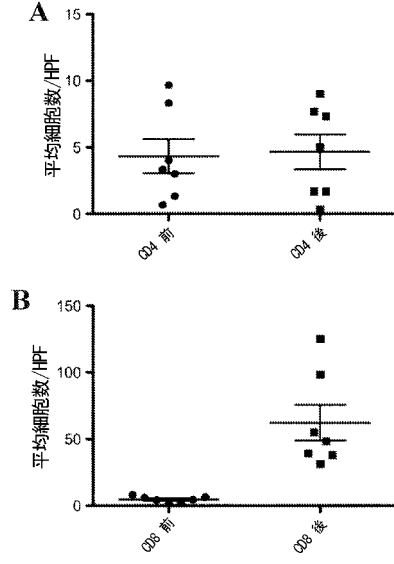
【 図 9 】



【 図 1 0 】



【 図 1 1 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 17/53496
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 39/39, A61K 39/395, A61P 35/00 (2017.01) CPC - A61K 39/39, A61K 39/39558, A61K 39/0011, A61K 2039/505, A61K 2039/57, A61K 48/00		
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.
X — Y	US 2016/0250322 A1 (HEAT BIOLOGICS, INC.) 1 September 2016 (01.09.2016) para [0006], [0008], [0009], [0010], [0032], [0033], [0057], [0081], [0082], [0083], [0095], [0096], [0104], [0114], [0115], [0120], [0125], [0126], [0128], [0134], [0135], [0155]	1-6, 8-9, 14, 16-23, 25-26, 29, 32-39 7, 10-13, 15, 24, 27-28, 30-31
Y	AGUILAR et al., Phase II multicenter study of gene mediated cytotoxic immunotherapy as adjuvant to surgical resection for newly diagnosed malignant glioma. J Clinical Oncology, 2015, page 2010 [online]. [Retrieved on 28 November 2017]. Retrieved from the internet <URL: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.2010 > Entire document	7, 10-13, 15
Y	ANTONIA et al., Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. Lancet Oncol. Mar 2016, Vol 17, No 3, pp 299-308. Especially abstract	24
Y	US 2006/0120995 A1 (SHAH) 8 June 2006 (08.06.2006) para [0015], [0096], [0120]	27-28
Y	US 2003/0100527 A1 (KRIEG et al.) 29 May 2003 (29.05.2003) para [0049]	30-31
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 November 2017		Date of mailing of the international search report 15 DEC 2017
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: 571-272-4300 PCT OSRP: 571-272-7774

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 K 35/763 (2015.01)	A 6 1 K 35/763	
A 6 1 K 38/43 (2006.01)	A 6 1 K 38/43	
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	A 6 1 K 31/522	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
A 6 1 K 38/20 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
A 6 1 K 39/39 (2006.01)	A 6 1 K 38/20	
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 38/21	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 K 39/39	
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00	A
C 1 2 N 15/861 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
C 1 2 N 15/864 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	
C 1 2 N 15/869 (2006.01)	C 1 2 N 15/861	Z
C 1 2 N 15/867 (2006.01)	C 1 2 N 15/864	1 0 0 Z
C 1 2 N 15/863 (2006.01)	C 1 2 N 15/869	Z
C 1 2 N 15/63 (2006.01)	C 1 2 N 15/867	Z
	C 1 2 N 15/863	Z
	C 1 2 N 15/63	Z

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

- (74) 代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
- (74) 代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74) 代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74) 代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74) 代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
- (74) 代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74) 代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
- (74) 代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72) 発明者 アギュラー - コルドバ エスチュアルド
アメリカ合衆国 0 2 4 6 8 マサチューセッツ州 ワバン パールソン ロード 1 6 0

- (72)発明者 ゲージック ブライアン
 アメリカ合衆国 02474 マサチューセッツ州 アーリントン グリーリー サークル 39
- (72)発明者 アギュラー ローラ ケイ
 アメリカ合衆国 02468 マサチューセッツ州 ワバン パールソン ロード 160
- (72)発明者 キオッカ アントニオ イー .
 アメリカ合衆国 02493 マサチューセッツ州 ウェストン ホワイトハウス レーン 7
- (72)発明者 ローラー ショーン
 アメリカ合衆国 02066 マサチューセッツ州 シチュエート ブランチ ストリート 46
- (72)発明者 スペランザ マリア カルメラ
 アメリカ合衆国 02466 マサチューセッツ州 オーバーンデール オーバーン ストリート
 173

F ターム(参考) 4C084 AA13 AA19 DA12 DA14 DA21 DC22 MA52 MA56 MA58 MA65
 NA05 NA13 ZA151 ZA152 ZB091 ZB092 ZB261 ZB262 ZC751
 4C085 AA03 AA13 AA14 CC23 DD62 EE03 EE06 FF21 GG01 GG02
 GG06
 4C086 AA01 AA02 CB07 EA16 MA01 MA02 MA04 MA05 MA52 MA56
 MA65 NA05 NA13 ZA15 ZB09 ZB26 ZC75
 4C087 AA01 AA02 BC83 CA12 MA52 MA56 MA60 MA65 NA05 NA13
 ZA15 ZB09 ZB26 ZC75