

(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2019-516768**(P2019-516768A)**(43) 公表日 **令和1年6月20日 (2019.6.20)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/17 (2015.01)	A 6 1 K 35/17 Z	4 B 0 6 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D	4 C 0 8 7
A 6 1 K 38/04 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 E	4 H 0 4 5
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2018-561725 (P2018-561725)	(71) 出願人	500057995
(86) (22) 出願日	平成29年5月25日 (2017.5.25)		ザ カウンシル オブ ザ クイーンズラ
(85) 翻訳文提出日	平成31年1月22日 (2019.1.22)		ンド インスティテュート オブ メディ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2017/000740		カル リサーチ
(87) 国際公開番号	W02017/203362		オーストラリア国 4 0 2 9 クイーンズ
(87) 国際公開日	平成29年11月30日 (2017.11.30)		ランド州, ハーストン, ハーストン ロー
(31) 優先権主張番号	62/341, 402		ド 3 0 0
(32) 優先日	平成28年5月25日 (2016.5.25)	(74) 代理人	110002572
(33) 優先権主張国	米国 (US)		特許業務法人平木国際特許事務所
		(72) 発明者	カンナ, ラジーブ
			オーストラリア国 クイーンズランド州,
			ハーストン, アバーリー ロード 5 9
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 がんの治療のための免疫チェックポイント阻害剤及び細胞傷害性 T 細胞

(57) 【要約】

免疫チェックポイント阻害剤、及び細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を含む組成物の同時投与を含むがんの処置方法が本明細書に提供される。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象においてがんを処置する方法であって、免疫チェックポイント阻害剤、及びクラス I MHC上に提示されるがん関連ペプチドに特異的なT細胞受容体を発現する細胞傷害性T細胞(CTL)を含む組成物を対象に投与することを含む方法。

【請求項 2】

免疫チェックポイント阻害剤が、免疫チェックポイントタンパク質に結合するタンパク質又はポリペプチドである、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

免疫チェックポイントタンパク質が、CTLA4、PD-1、PD-L1、PD-L2、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、KIR、LAG-3、TIM-3、IDO、TDO、又はVISTAである、請求項2に記載の方法。 10

【請求項 4】

免疫チェックポイントタンパク質が、PD-1、PD-L1、TIM-3、LAG-3又はCTLA4である、請求項3に記載の方法。

【請求項 5】

免疫チェックポイント阻害剤が、免疫チェックポイントタンパク質に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントである、請求項1に記載の方法。

【請求項 6】

免疫チェックポイントタンパク質が、CTLA4、PD-1、PD-L1、PD-L2、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、KIR、LAG-3、TIM-3、IDO、TDO、又はVISTAである、請求項5に記載の方法。 20

【請求項 7】

免疫チェックポイントタンパク質が、PD-1、PD-L1、TIM-3、LAG-3又はCTLA4である、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

免疫チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、AMP-224、AMP-514、STI-A1110、TSR-042、RG-7446、BMS-936559、BMS-936558、MK-3475、CTO11、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0020718C、AUR-012及びSTI-A1010である、請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

がん関連ペプチドがウイルスペプチドである、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法 30

【請求項 10】

ウイルスペプチドがエプスタイン・バーウイルス(EBV)ペプチドである、請求項9に記載の方法。

【請求項 11】

EBVペプチドがLMP1ペプチドを含む、請求項10に記載の方法。

【請求項 12】

EBVペプチドがLMP2Aペプチドを含む、請求項10に記載の方法。

【請求項 13】

EBVペプチドがEBNA1ペプチドを含む、請求項10に記載の方法。 40

【請求項 14】

がんが鼻咽頭癌(NPC)である、請求項1～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 15】

CTLが対象に対して自家である、請求項1～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 16】

CTLが対象に対して同種異系である、請求項1～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 17】

CTLが細胞バンクから得られたものである、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

CTL及び免疫チェックポイント阻害剤が同時投与される、請求項1～17のいずれか1項に 50

記載の方法。

【請求項 19】

CTL及び免疫チェックポイント阻害剤が逐次投与される、請求項1～18のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 20】

対象に化学療法剤を投与することをさらに含む、請求項1～19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 21】

対象においてがんを処置又は予防する方法であって、

(a) CTLを含む試料、及びCMVペプチドを提示する抗原提示細胞(APC)をインキュベートし、それによりサンプル中におけるペプチド特異的CTLの増殖を誘導すること、

(b) ペプチド特異的CTLを免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて対象に投与すること

を含む方法。

【請求項 22】

核酸構築物がウイルスベクターである、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

ウイルスベクターがAdE1-LMPpolyである、請求項22に記載の方法。

【請求項 24】

がんが鼻咽頭癌(NPC)である、請求項21～23のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 25】

免疫チェックポイントタンパク質が、CTLA4、PD-1、PD-L1、PD-L2、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、KIR、LAG-3、TIM-3、IDO、TDO、又はVISTAである、請求項21～24のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 26】

免疫チェックポイントタンパク質が、PD-1、PD-L1、TIM-3、LAG-3又はCTLA4である、請求項25に記載の方法。

【請求項 27】

免疫チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ビディリズマブ、AMP-224、AMP-514、STI-A1110、TSR-042、RG-7446、BMS-936559、BMS-936558、MK-3475、CTOI 1、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0020718C、AUR-012及びSTI-A1010である、請求項21～26のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 28】

CTL及び免疫チェックポイント阻害剤が同時投与される、請求項21～27のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 29】

CTL及び免疫チェックポイント阻害剤が逐次投与される、請求項21～27のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 30】

APCがB細胞である、請求項21～29のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 31】

APCが抗原提示T細胞である、請求項21～29のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 32】

APCが樹状細胞である、請求項21～29のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 33】

APCがaK562細胞である、請求項21～29のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 34】

試料が末梢血単核球細胞(PBMC)を含む、請求項21～33のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2016年5月25日に提出された米国特許仮出願第62/341,402号に対する優先権の利益を主張するものであり、それは、全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

鼻咽頭癌は、上咽頭に発生する頭頸部癌の一種である。最近、エプスタイン・バーウイルス（EBV）への曝露が鼻咽頭癌の病理に寄与していることを示す新たな証拠が出ている。エプスタイン・バーウイルス関連鼻咽頭癌（NPC）は東南アジアの地域で流行しており、発生率は中国南部の10万人あたり25～50症例と高い。現在の標準治療はステージI又はIIの疾患のサブセットについてしばしば治療的であるが、患者の高い割合が再発し、多くの患者は依然として最初に進行したステージIII又はIVの疾患と診断され、全体の5年生存率は有意に低下している。したがって、NPCのための改善された治療法を開発する必要がある。

10

【発明の概要】

【0003】

特定の態様において、対象においてがん（例えばNPC）を処置する方法であって、免疫チェックポイント阻害剤、及びクラスI MHC上に提示されるがん関連ペプチドに特異的なT細胞受容体を発現する細胞傷害性T細胞（CTL）を含む組成物を投与（例えば同時に）することを含む方法が本明細書において提供される。

20

【0004】

一部の実施形態において、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CTLA4、PD-1、PD-L1、PD-L2、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、KIR、LAG-3、TIM-3、IDO、TDO、及びVISTA等に結合するタンパク質又はポリペプチド（例えば、抗体又はその抗原結合フラグメント）である。一部の実施形態において、免疫チェックポイントタンパク質は、CTLA4、PD-1、PD-L1、TIM-3又はLAG-3である。一部の実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、その活性を阻害するように免疫チェックポイントタンパク質に結合する。一部の実施形態において、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と関連する受容体/リガンドとの相互作用を阻害する。一部の実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ(nivolumab)、ペンブロリズマブ(pembrolizumab)、ピディリズマブ(pidilizumab)、AMP-224、AMP-514、STI-A1110、T SR-042、RG-7446、BMS-936559、BMS-936558、MK-3475、CT 011、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0020718C、AUR-012及びSTI-A1010である。

30

【0005】

一部の実施形態において、組成物中の細胞傷害性T細胞は、クラスI MHC上に提示される任意のがん関連ペプチド（例えば、対象の腫瘍及び/又はがん細胞により発現されるがん関連ペプチド）に特異的であり得る。一部の実施形態において、がん関連ペプチドはウイルスペプチドである。一部の実施形態（例えば、対象がEBV関連NPCを有する又は別のEBV関連がんを有する場合）において、ウイルスペプチドはEBVペプチドである。一部の実施形態において、EBVペプチドは、LMP1ペプチド、LMP2Aペプチド、及び/又はEBNA1ペプチドを含む。

40

【0006】

一部の実施形態において、CTLは対象に対して同種異系である（例えば細胞バンクから得られる）。一部の実施形態において、CTLは対象に対して自家である。CTL及び免疫チェックポイント阻害剤は、同時投与されてもよいし又は逐次投与されてもよい。一部の実施形態において、本方法は、対象に化学療法剤を投与することをさらに含む。

【0007】

いくつかの態様において、対象においてがん（例えば鼻咽頭癌）を処置する方法であって、CTLを含む試料、及びCMVペプチドを提示する抗原提示細胞（APC）をインキュベートし

50

、それによりサンプル中におけるペプチド特異的CTLの増殖を誘導することにより、ペプチド特異的CTLを生成すること、ペプチド特異的CTLを、本明細書に記載の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて対象に投与することを含む方法が本明細書において提供される。一部の実施形態において、APCは、それをEBVペプチドをコードする核酸構築物（例えばAdE1-LMPpoly）と共にインキュベートし、それによりEBVペプチドを提示するようにAPCを誘導することにより、EBVペプチドを提示するようにし得る。一部の実施形態において、APCは、B細胞、抗原提示T細胞、樹状細胞、又は人工抗原提示細胞（例えば、CD80、CD83、41BB-L及び/又はCD86を発現する細胞系、例えばaK562細胞等）であり得る。一部の実施形態において、EBVペプチドは、LMP1ペプチド又はその断片、LMP2Aペプチド又はその断片、及び/あるいはEBNA1ペプチド又はその断片を含む。一部の実施形態において、EBVペプチドは、表1に列挙された配列を含む。一部の実施形態において、1種以上の免疫チェックポイント阻害剤を投与する。免疫チェックポイント阻害剤は、当技術分野で公知の任意の技法により投与される。一部の実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は腫瘍内投与される。一部の実施形態において、サンプルは、1種以上のサイトカイン又は末梢血単核球細胞(PBMC)を含む。

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】免疫チェックポイント分子（すなわち、LAG-3、TIM-3、CTLA4又はPD-1）の発現を示す2つのパネルを有する。パネルAは、PD-1、TIM-3、LAG-3及びCTLA-4を発現するHLA-多量体陽性CD8陽性リンパ球のパーセンテージを示す。パネルBは、養子T細胞療法の後に安定疾患(SD)若しくは進行性疾患(PD)のいずれかを示した残存病変不存在/微小(N/MRD)及び活動性再発性/転移性疾患(ARM)を有するNPC患者における、投与されたCTL免疫療法中の、PD-1陽性、TIM-3陽性、LAG-3陽性及びCTLA-4陽性リンパ球のパーセンテージを示す。

【発明を実施するための形態】

【0009】

概説

特定の態様において、1種以上の免疫チェックポイント阻害剤と細胞傷害性T細胞（CTL）免疫療法とを組み合わせることを含む併用療法を使用して対象におけるがんを処置するための方法が本明細書において提供される。一部の実施形態において、がんはEBV関連NPCであり、対象に投与されるCTLは、クラスI MHC上に提示されるEBVエピトープを発現するペプチドに対して結合特異性を有するT細胞受容体を発現する。

【0010】

定義

便宜上、本明細書、実施例及び添付の特許請求の範囲で使用される特定の用語をここに集める。

【0011】

冠詞「1つの(a)」及び「1つの(an)」は、本明細書において、その冠詞の文法的目的語の1つ又は1つ超（すなわち、少なくとも1つ）を指すために使用される。例として、「1つの要素」とは、1つの要素又は1を超える要素を意味する。

【0012】

本明細書で使用する時、用語「投与する」とは、医薬品又は組成物を対象に提供することを意味し、限定されないが、医療従事者による投与及び自己投与が含まれる。このような薬剤には、例えば、本明細書に記載のペプチド、本明細書において提供される抗原提示細胞及び/又は本明細書において提供されるCTLが含有され得る。

【0013】

「生物学的試料」、「組織試料」、又は単に「試料」という用語は、それぞれ、対象の組織から得られた細胞の集合体を指す。組織試料の供給源は、新鮮な、凍結された及び/又は保存された臓器、組織試料、生検又は吸引物からのような固体組織、血液又は任意の血液成分、血清、血液、体液、例えば、脊髄液、羊水、腹水又は間質液、尿、唾液、糞便

、涙液、又は対象の妊娠若しくは発生の任意の時点からの細胞であり得る。

【 0 0 1 4 】

「結合する」又は「相互作用する」という用語は、生理学的条件下での静電相互作用、疎水性相互作用、イオン性相互作用及び/又は水素結合相互作用による、2つの分子間、例えば、T細胞受容体(TCR)とペプチド/MHCの間の、安定な会合(association)であり得る、会合を指す。

【 0 0 1 5 】

本明細書で使用する時、用語「がん」には、限定されないが、固形腫瘍及び血液由来腫瘍が含まれる。がんという用語は、皮膚、組織、臓器、骨、軟骨、血液及び血管の疾患を含む。用語「がん」は、原発性がん及び転移性がんをさらに包含する。

10

【 0 0 1 6 】

用語「エピトープ」とは、抗体に特異的に結合することができるタンパク質決定基を意味する。エピトープは、通常、分子の化学的に活性な表面基、例えば、アミノ酸又は糖鎖鎖からなる。特定のエピトープは、T細胞受容体又は抗体が結合することができるアミノ酸の特定の配列によって規定することができる。

【 0 0 1 7 】

本明細書で使用する時、「薬学的に許容される」という語句は、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、又は他の問題若しくは合併症を伴わないで、合理的な利益/リスク比に見合った、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適した薬剤、化合物、材料、組成物、及び/又は剤形を指す。

20

【 0 0 1 8 】

本明細書で使用する時、「薬学的に許容される担体」という語句は、1つの臓器若しくは生体の部分から別の臓器若しくは生体の部分に運ぶか又は輸送することに関与する、薬学的に許容される材料、組成物又はビヒクル、例えば、液体若しくは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、又は溶媒をカプセル化している材料などを意味する。それぞれの担体は、製剤の他の成分と相溶性を有し、患者に有害でないという意味で「許容される」ものでなければならない。薬学的に許容される担体として役立ち得る材料の一部の例としては、以下が挙げられる：(1)糖、例えば、ラクトース、グルコース及びスクロース、(2)デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン、(3)セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース、(4)粉末状トラガカント、(5)麦芽、(6)ゼラチン、(7)タルク、(8)賦形剤、例えば、カカオバター及び坐薬ワックス、(9)油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及び大豆油、(10)グリコール、例えば、プロピレングリコール、(11)ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール、(12)エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル、(13)寒天、(14)緩衝化剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム、(15)アルギン酸、(16)発熱物質不含水、(17)等張性生理食塩水、(18)リンゲル液、(19)エチルアルコール、(20)pH緩衝化溶液、(21)ポリエステル、ポリカーボネート及び/又はポリ無水物、及び(22)医薬製剤に使用される他の非毒性適合物質。

30

【 0 0 1 9 】

本明細書で使用する時、状態を「予防する」治療薬は、障害又は状態の発症前に統計試料(statistical sample)に投与された場合、処置されていない対照試料と比較して、処置された試料における障害若しくは状態の発生を低下させ、又は処置されていない対照試料と比較して、障害若しくは状態の1つ以上の症状の発症を遅延させるか若しくはその重症度を低下させる化合物を指す。

40

【 0 0 2 0 】

本明細書で使用する時、用語「対象」は、処置又は治療のために選択されたヒト又は非ヒト動物を意味する。

【 0 0 2 1 】

本明細書で使用する「治療有効量」及び「有効量」という語句は、任意の医学的処置

50

に適用可能な合理的な利益/リスク比で、対象の少なくとも、細胞の部分集団において所望の治療効果を生じさせるのに有効な薬剤の量を意味する。

【0022】

対象における疾患を「処置(治療)する」又は疾患を有する対象を「処置(治療)する」とは、疾患の少なくとも1つの症状が減少する又は悪化するのを妨げるように、対象に医薬的処置、例えば薬剤の投与を施すことを指す。

【0023】

本明細書で使用する時、用語「併用投与 (conjoint administration)」は、単一の治療レジメンの一部として、対象となる対象への2つ以上の薬剤の投与を意味する。投与(複数でもよい)は、同時又は逐次のいずれでよく、すなわち、投与される薬剤が処置対象において共存する限り、1つの薬剤の投与の後、後の時点で2つ目(及び/又は3つ目など)を投与することができる、あるいは、標的組織が依然として他の薬剤の影響下にある間に、少なくとも1つの薬剤が他の薬剤の同じ標的組織に作用する機会を有することになる。特定の実施形態では、投与される薬剤は、単一の医薬組成物に含まれて、一緒に投与されてもよい。特定の実施形態では、薬剤は、別々の経路を介してを含めて同時に投与される。特定の実施形態では、1つ又は複数の薬剤が連続的に投与され、他の薬剤は所定の間隔でのみ投与される(例えば、単回大量投与、又は少量投与量で週2回など)。

【0024】

免疫チェックポイント阻害剤

特定の態様において、併用療法を対象に投与することにより、対象においてがん(例えば鼻咽頭癌)を処置することに関する方法であって、併用療法が、免疫チェックポイント阻害剤、及びクラスI MHC上に提示されるがん関連ペプチドに特異的なT細胞受容体を発現する細胞傷害性T細胞(CTL)を含む組成物の両方を対象に投与することを含む、方法が本明細書において提供される。

【0025】

免疫チェックポイント阻害剤及びCTL組成物は、一緒に又は別個に投与することができる。これらは、同時に又は逐次に投与することができる。逐次投与される場合には、一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTL組成物の前(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23又は24時間前、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29又は30日前)に投与されるだろう。逐次投与される場合には、一部の実施形態では、CTL組成物は、免疫チェックポイント阻害剤の前(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23又は24時間前、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29又は30日前)に投与されるだろう。

【0026】

免疫チェックポイント阻害は、免疫反応を防止する又は下方調節するためにチェックポイントとして機能する生物学的経路を阻害することを広く指す。そのような経路は、抗腫瘍免疫反応を回避するためにがん細胞によってしばしば使用される。特定の実施形態において、本方法は、免疫チェックポイントタンパク質を標的化する1種以上の免疫チェックポイント阻害剤を対象に投与することを含む。免疫チェックポイントタンパク質としては、限定されるものではないが、CTLA4、PD-1、PD-L1、PD-L2、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、KIR、LAG-3、TIM-3、IDO、TDO、及びVISTAが挙げられる。一部の実施形態において、1種以上の免疫チェックポイント阻害剤は、1種以上の免疫チェックポイントタンパク質を標的とするものであってもよい。

【0027】

一部の実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、タンパク質、例えば可溶性融合タンパク質などである。一部の実施形態において、かかるタンパク質は、CTLA4、PD-1、PD-L1、PD-L2、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、KIR、LAG-3、TIM-3、IDO、TDO、又はVIST

Aの受容体/リガンド結合ドメイン(例えば、細胞外ドメイン)を含む。一部の実施形態において、受容体/リガンド結合ドメインを、免疫グロブリンFcドメインに融合する。かかる融合タンパク質は、標準的な組換えDNA技術によって産生することができる。例えば、異なるペプチド配列をコードするDNA断片は、従来の技術に従って、例えば、ライゲーションのための平滑末端化又は突出末端化(stagger-ended)末端、適切な末端を提供するための制限酵素消化、必要に応じて付着端の補完、望ましくない接続を避けるためのアルカリホスファターゼ処理、及び酵素ライゲーションを使用することによって、インフレームでライゲートされる。別の実施形態では、融合遺伝子は、自動DNA合成装置を含む従来の技術によって合成することができる。あるいは、遺伝子断片のPCR増幅は、2つの連続した遺伝子断片の間に相補的な突出部を生じさせるアンカープライマーを使用して行うことができ、その後、アニーリングし、再増幅してキメラ遺伝子配列を生成することができる(例えば、Current Protocols in Molecular Biology、Ausubelら編、John Wiley & Sons: 1992を参照されたい)。さらに、すでに融合部分をコードする多数の発現ベクターが市販されている。

10

【0028】

特定の実施形態において、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、CTLA4、PD-1、PD-L1、PD-L2、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、KIR、LAG-3、TIM-3、IDO、TDO、又はVISTA)に結合し、これを阻害する抗体又はその抗原結合フラグメントである。本明細書で使用するとき、用語「抗体」とは、インタクトな抗体及びその抗原結合フラグメントの両方を指し得る。用語「抗体」には、例えば、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、多重特異的抗体(例えば二重特異的抗体)、一本鎖抗体、及び抗原結合抗体フラグメントが含まれる。抗体の抗原結合フラグメントとは、抗原に結合する能力を保持する、抗体の1以上のフラグメントを指す。結合フラグメントの例としては、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、scFv、ジスルフィド結合Fv、Fd、ダイアボディ、一本鎖抗体、ラクダ抗体、単離CDRH3、及びインタクトな抗体の可変領域の少なくとも一部を保持する他の抗体フラグメントが挙げられる。そのような抗体フラグメントは、慣用的な組み換え及び/又は酵素技法を使用して得ることができ、インタクト抗体と同じように抗原結合についてスクリーニングすることができる。

20

【0029】

一部の実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、免疫チェックポイント阻害剤(例えば、CTLA4、PD-1、PD-L1、PD-L2、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、KIR、LAG-3、TIM-3、IDO、TDO、又はVISTA)をコードするmRNAに特異的に結合する阻害性核酸(例えば、siRNA分子、shRNA分子、アンチセンスRNA)である。阻害性核酸分子は、化学合成、in vitro転写、又は長いdsRNAのRnase III若しくはDicerによる消化によって調製することができる。阻害性核酸分子は、in vitroで細胞に送達、又はin vivoで、例えば哺乳動物の腫瘍若しくは低酸素組織に送達することができる。当技術分野で公知の典型的な送達手段を使用し得る。例えば、干渉RNAは、例えば、PCT出願番号PCT/US09/036223、PCT/US09/061381、PCT/US09/063927、PCT/US09/063931及びPCT/US09/063933(それぞれその全体を参照により本明細書に組み入れる)に記載の方法及び組成物を使用して、全身送達することができる。特定の実施形態において、阻害性核酸は局所送達される。例えば、本明細書に記載の阻害性核酸をがんの処置に使用する場合、腫瘍内注射により、例えば、Takahashi et al., Journal of Controlled Release 116:90-95 (2006)及びKim et al., Journal of Controlled Release 129:107-116 (2008)(それぞれその全体を参照により本明細書に組み入れる)に記載されているように、腫瘍への送達を達成することができる。

30

40

【0030】

さらに別の実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、小有機分子、例えば約5kD以下の分子量、好ましくは約2kD未満の分子量を有する分子であり、典型的にはオリゴヌクレオチド及びオリゴペプチドは除外される。小分子としては、例えば、ペプチドミメティック、オリゴ糖、ステロイドなどが挙げられる。代表的な小分子チェックポイント阻害剤は、WO 2016/041511、WO 2015/034820、WO 2010/005958、WO 2014/159248、US出願公

50

開2011/0318373号、及びWeinmann, H., Chem. Med. Chem. 2016, 11, 450-466 (及びそれらに引用されている参考文献)に記載されている。

【0031】

種々の免疫チェックポイント阻害剤が当技術分野で公知である。一部の実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ(nivolumab)、ペンブロリズマブ(pembrolizumab)、ピディリズマブ(pidilizumab)、AMP-224、AMP-514、STI-A1110、TSR-042、RG-7446、BMS-936559、BMS-936558、MK-3475、CT O11、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0020718 C、AUR-012及びSTI-A1010である。

【0032】

細胞傷害性Tリンパ球

一部の実施形態では、対象に投与されるCTL組成物中のCTLは、クラスI MHC上に提示されるペプチド(例えばがん関連エピトープを含むペプチド)に特異的に結合するT細胞受容体を発現する。一部の実施形態では、クラスI MHCは、HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、HLA-g、HLA-K又はHLA-Lである。鎖ポリペプチドを有する。一部の実施形態では、ペプチドは、本明細書に記載されているペプチドである。一部の実施形態では、試料中のCTLは、クラスI MHC上に提示されたエプスタイン・バーウイルス(EBV)ペプチド(例えば、LMP1ペプチド、LMP2Aペプチド又はEBNA1ペプチド)に特異的なTCRを発現する。

【0033】

本明細書に記載されているCTL組成物中のCTLは、CTLを含む試料を抗原提示細胞(APC)とともにインキュベートし、それにより増殖するようにCTLを誘導することによって生成することができる。一部の実施形態では、APCは本明細書に記載されているペプチド(例えば、LMP1、LMP2A、又はEBNA1エピトープ配列を含むペプチド)を提示する。一部の実施形態では、APCは、B細胞、抗原提示T細胞、樹状細胞、又は人工抗原提示細胞(例えば、aK562細胞)である。

【0034】

本プロセスで使用するための樹状細胞は、患者試料からの末梢血単核球細胞(PBMC)を採取し、それらをプラスチックに付着させることによって調製することができる。一般的に、単球集団は留まり、他の全ての細胞を洗い流すことができる。次に、付着細胞集団をIL-4及びGM-CSFで分化させ、単球由来の樹状細胞を産生させる。これらの細胞は、IL-1、IL-6、PGE-1及びTNF- (樹状細胞の表面上の重要な共刺激分子をアップレギュレートする)の添加によって成熟され得、その後、本明細書において提供されるペプチドの1つ以上で形質導入される。

【0035】

本明細書に記載されているペプチドの1つ以上を提示するAPCは、CTLエピトープを含むペプチド及び/又はCTLエピトープを含むペプチドをコードする核酸とAPCを接触させることによって生成され得る。一部の実施形態では、APCは照射される。一部の実施形態では、APCは本明細書に記載されているペプチド(例えば、LMP1、LMP2A、又はEBNA1エピトープ配列を含むペプチド)を提示する。本明細書に記載されているペプチドを提示する細胞は、当該技術分野において公知である標準的な技術によって産生することができる。例えば、細胞にパルスを与えてペプチド取り込みを促進し得る。一部の実施形態では、細胞は、本明細書において提供されるペプチドをコードする核酸をトランスフェクトされる。本明細書に記載されているペプチドで細胞をパルスするステップを含む、抗原提示細胞(APC)を産生する方法が本明細書において提供される。抗原提示細胞を産生する例示的な例は、WO2013088114に見ることができ、その全体が本明細書に組み込まれる。

【0036】

一部の実施形態では、本明細書において提供される方法は、本明細書に記載されているCTLエピトープの1つ以上を認識するT細胞(例えば、CTL)を生成するステップ、活性化するステップ及び/又は増殖を誘導するステップを含む。一部の実施形態では、CTLを含む試料(すなわち、PBMC試料)は、本明細書において提供されるAPC(例えば、クラスI MHC複合体上にCTLエピトープ(例えばEBVエピトープ)を含むペプチドを提示するAPC)とともに培養

10

20

30

40

50

物中でインキュベートされる。一部の実施形態では、APCは、T細胞が得られた対象に対して自家である。一部の実施形態では、APCは、T細胞が得られた対象に対して自家ではない(すなわち、同種異系である)。一部の実施形態では、T細胞を含有する試料は、本明細書において提供されるAPCと2回以上インキュベートされる。一部の実施形態では、T細胞は、少なくとも1つのサイトカインの存在下でAPCとともにインキュベートされる。一部の実施形態では、サイトカインは、IL-4、IL-7及び/又はIL-15である。APCを使用してT細胞の増殖を誘導するための例示的な方法は、例えば、米国特許出願公開第2015/0017723号に提供され、これは、参照により本明細書に組み込まれる。

【0037】

一部の態様では、免疫チェックポイント阻害剤及びCTLを含むサンプルを、がんを処置及び/又は予防するために対象に投与するステップを含む方法が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、本方法は、本明細書において提供される、CTLを含む組成物及び1種以上の免疫チェックポイント阻害剤の有効量を対象に投与するステップを含む。一部の実施形態では、組成物は、本明細書において提供される複数(例えば、2つ以上)のCTL及び/又は免疫チェックポイント阻害剤の組合せを含む。一部の実施形態では、T細胞は対象に対して自家である。一部の実施形態では、T細胞は対象に対して同種異系である。一部の実施形態では、CTLは、対象に投与される前に細胞バンクに保存される。

【0038】

一部の実施形態において、本明細書において提供される方法は、CTL集団内のバイオマーカーの発現レベルを決定することにより、養子免疫療法のために細胞バンク(例えば、予め生成された第三者ドナー由来のエピトープ特異的CTLのバンク)から同種異系CTLを選択することを含む。一部の実施形態において、2つ以上のバイオマーカーの発現レベルを決定する。一部の実施形態において、同種異系CTLは、対象中に存在するHLA対立遺伝子によりコードされるクラスI MHCに拘束されたTCRを発現するため、本方法はさらに同種異系CTLを選択することをさらに含む。一部の実施形態において、CTLは、CTL及び対象が少なくとも2つ(例えば、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6)のHLA対立遺伝子を共有し、CTLは、共有されるHLA対する遺伝子によって拘束されている場合に選択される。一部の実施形態において、本方法は、予め生成した第三者ドナー由来のエピトープ特異的T細胞(すなわち同種異系T細胞)のTCRレパートリーをフローサイトメトリーを用いて試験することを含む。一部の実施形態において、エピトープ特異的T細胞は、四量体アッセイ、ELISAアッセイ、ウェスタンブロットアッセイ、蛍光顕微鏡アッセイ、エドマン分解アッセイ及び/又は質量分析アッセイ(例えば、タンパク質配列決定)を使用して検出される。一部の実施形態では、TCRレパートリーは、核酸プローブ、核酸増幅アッセイ及び/又は配列決定アッセイを使用して分析される。

【0039】

ペプチド

一部の実施形態では、本明細書において提供される方法及び組成物は、ペプチド特異的CTLに関する。一部の実施形態では、本方法は、例えば、CTLを含む試料(すなわち、PBMC試料)を、本明細書に記載されているCTLエピトープの1つ以上を提示する抗原提示細胞(APC)(例えば、クラスI MHC複合体上にCTLエピトープを含む本明細書に記載のペプチドを提示するAPC)とともにインキュベートすることによって、このようなCTLを生成するステップを含む。

【0040】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、任意のEBVウイルスタンパク質の配列(例えば、任意のEBVタンパク質の少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の連続したアミノ酸の配列)を含む。一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、EBVウイルスタンパク質の25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11又は10個以下の連続したアミノ酸を含む。

【0041】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、LMP1の配列(例えば、L

10

20

30

40

50

MP1の少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の連続したアミノ酸の配列)を含む。一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、LMP1の25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11又は10個以下の連続したアミノ酸を含む。例示的なLMP1アミノ酸配列を以下(配列番号1)に提供する:

```
1  mldldlergpp gprprpgrpp lssyialall llllallfwl yiimsnwtgg allvlyafal
61  mlviiiiliif ifrrdlcpl galcllllmi tlllialwnl hgqalylgiv lfifgcllvf
121 giwvyfleil wrlgatiwql lafflaaffld illliialyl qqnwwtllvd llwlllflai
181 liwmyyhgqr hsdehhhdss lphpqqatdd ssnhdsnsn egrhhllvsg agdapplcsq
241 nlgapgggpd ngpqdpdntd dngpqdpdnt ddngphdplp qdpdntddng pqdpdntddn
301 gphdplphnp sdsagndggp pnltteevenk ggdrpppsmt dggggdphlp tlllgtsgsg
361 gddddphgvp qlsydd
```

10

【0042】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、LMP2Aの配列(例えば、LMP2Aの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の連続したアミノ酸の配列)を含む。一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、LMP2Aの25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11又は10個以下の連続したアミノ酸を含む。例示的なLMP2Aアミノ酸配列を以下(配列番号2)に提供する:

```
1  mgslemvpmg agppspggdp dgddgggnnsq ypsasgsdgn tptppndeer esneeppppy
61  edldwngndr hsdypqlgnq dpslylgqh dgndglpppp ysprddssqh iyeeagrgsm
121 npvcplpiva pylfwlaaia ascftasvst vvtatglals llllaavass yaaaqrklit
181 pvtvltavvt ffaicltwri edppfnsllf allaaagglq giyvlvmlvl lilayrrrwr
241 rltvcggimf lacvlvlivd avlqlspilg avtvvsmtil llafvlwlss pgglgtlgaa
301 lltlaaalal laslilgtln lttmfilml wtlvvllics scsscpltki llarlflyal
361 allllasali aggsilqtnf kslsstefip nlfcmllliv agilfilail tewsgsnrty
421 gpvfmclggl ltmvagavwl tvmtntllsa wiltagflif ligfalfgvi rccryccyyc
481 ltleseerpp tpyrntv
```

20

【0043】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、EBNA1の配列(例えば、EBNA1の少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の連続したアミノ酸の配列)を含む。一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、EBNA1の25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11又は10個以下の連続したアミノ酸を含む。例示的なEBNA1アミノ酸配列を以下(配列番号3)に提供する:

30

```
1  pffhvpgead yfeylqeggp dgepdvppga ieggpaddpg egpstgprgq gdggrrkkgg
61  wfgkhrqggg snpkfeniae glrvllarsh vertteegtw vagvfvyggs ktslynlrrg
121 talaipqcrl tplsrlpfgm apgpgpqpgp lresivcyfm vflqthifae vlkdaikdlv
181 mtkpaptcni kvttvcsfddg vdlppwfppm vegaaaegdd gddgdegdgd degeegqe
```

【0044】

一部の実施形態では、ペプチドは、表1に列挙されたエピトープの配列を含む。

【0045】

【表 1】

表 1: 例示的な EBV ウイルスタンパク質エピトープ

ペプチド配列	HLA 拘束性	配列番号
PYLFWLAAI	A*2301/A*2402/03	4
SSCSSCPLSKI	A*1101	5
TYGPVFMCL	A*2402	6
RRRWRLTV	B*27/02/04/05/06/09	7
LLSAWILTA	A*0203	8
LTAGFLIFL	A*0206	9
CLGGLTMV	A*0201	10
VMSNTLLSAW	A*25/A*26	11
MSNTLLSAW	B*58	12
IEDPPFNSL	B*4001	13
YLLEMLWRL	A*02	14
YLQQNWWTL	A*02	15
ALLVLYSFA	A*02	16
IALYLQQNW	B*57/B*58	17
FLYALALLL	A*0201	18
WTLVLLI	A*24	19
CPLSKILL	B*0801	20
HPVGEADYFEY	B*35	21
RPQKRPSCI	B*0702	22
IPQCRLTPL	B*0702	23
LSRLPFGMA	B*5701	24
YNLRRGTAL	B*0801	25
VLKDAIKDL	A*0203	26
FVYGGSKTSL	C*0303/C*0304	27
FVYGGSKTSLY	A*26	28
HPVGEADYF	B*53	29
LQTHIFAEV	A*0206	30
FMVFLQTHI	A*0201	31

【0046】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、2つ以上のCTLエピトープ(例えば、ウイルスエピトープ)を含む。一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個のCTLエピトープを含む。例えば、一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、リンカー(例えば、ポリペプチドリッカー)によって連結された2つ以上のCTLエピトープを含む。

【0047】

一部の実施形態では、ペプチドの配列は、1つ以上(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個以上)の保存的配列修飾を除いてウイルスタンパク質配列を含む。本明細書で使用する時、用語「保存的配列修飾」は、T細胞受容体(TCR)とMHC上に提示されたアミノ酸配列を含有するペプチドの間の相互作用に有意に影響しないか又はそれを変更しないアミノ酸修飾を指すことが意図される。このような保存的修飾には、アミノ酸の置換、付加(例えば、ペプチドのN末端又はC末端へのアミノ酸の付加)及び欠失(例えば、ペプチドのN末端又はC末端からのアミノ酸の欠失)が含まれる。保存的アミノ酸置換は、アミノ酸残基

が、類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置換されるものである。類似した側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該技術分野において定義されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖を有するアミノ酸(例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖を有するアミノ酸(例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸(例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン)、非極性側鎖を有するアミノ酸(例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン)、ベータ分岐側鎖を有するアミノ酸(例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン)及び芳香族側鎖を有するアミノ酸(例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン)が含まれる。したがって、本明細書に記載されているペプチドの1つ以上のアミノ酸残基は、同じ側鎖ファミリーからの他のアミノ酸残基で置換することができ、変更されたペプチドは、当該技術分野において公知である方法を使用してTCR結合の保持について試験することができる。修飾は、当該技術分野において公知である標準的な技術、例えば、部位特異的突然変異誘発及びPCR媒介性突然変異誘発によって抗体に導入することができる。

10

20

30

40

50

【0048】

一部の実施形態では、本明細書において提供されるペプチドは、タンパク質配列(例えば、ウイルスタンパク質の断片の配列)と少なくとも80%、85%、90%、95%又は100%同一である配列を含む。2つのアミノ酸配列の同一性パーセントを決定するために、配列は、最適な比較目的のためにアライメントされる(例えば、最適なアライメントのために第1及び第2のアミノ酸配列の一方又は両方にギャップを導入することができ、非同義配列は、比較目的のために無視することができる)。次に、対応するアミノ酸位置のアミノ酸残基を比較する。第1の配列における位置が第2の配列における対応する位置と同じアミノ酸残基によって占有される場合、それらの分子はその位置で同一である。2つの配列間の同一性パーセントは、2つの配列の最適なアライメントのために導入される必要があるギャップの数、及び各ギャップの長さを考慮に入れた上での、配列によって共有される同一位置の数の関数である。

【0049】

本明細書において提供されるペプチドは、標準的なタンパク質精製技術を使用して適切な精製スキームによって細胞又は組織源から単離することができ、組換えDNA技術によって産生することができ、且つ/又は標準的なペプチド合成技術を使用して化学的に合成することができる。本明細書に記載されているペプチドは、本発明のペプチド(複数可)をコードするヌクレオチドの発現によって、原核宿主細胞又は真核宿主細胞において産生することができる。あるいは、このようなペプチドは、化学的方法によって合成することができる。組換え宿主における異種ペプチドの発現、ペプチドの化学合成、及びインビトロ翻訳の方法は、当該技術分野において周知であり、さらに、参照により本明細書に組み込まれるManiatisら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual (1989)、第2版、Cold Spring Harbor, N. Y.、Berger及びKimmel、Methods in Enzymology、152巻、Guide to Molecular Cloning Techniques (1987)、Academic Press, Inc.、San Diego, Calif.、Merrifield, J. (1969) J. Am. Chem. Soc. 91:501、Chaiken I. M. (1981) CRC Crit. Rev. Biochem. 11:255、Kaiserら(1989) Science 243:187、Merrifield, B. (1986) Science 232:342、Kent, S. B. H. (1988) Annu. Rev. Biochem. 57:957、Offord, R. E. (1980) Semi-synthetic Proteins、Wiley Publishingに記載されている。

【0050】

特定の態様では、本明細書に記載されているペプチドをコードする核酸分子が本明細書において提供される。一部の実施形態では、核酸分子はベクターである。一部の実施形態では、核酸分子は、本明細書に記載されている核酸分子を含むウイルスベクター、例えば、アデノウイルススペースの発現ベクターである。一部の実施形態では、本明細書において提供されるベクターは、本明細書において提供される複数のエピトープ(例えば、ポリエピトープとして)をコードする。一部の実施形態では、本明細書において提供されるベクターは、本明細書において提供される少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、

13、14、15、16、17、18、19又は20個のエピトープ(例えば、表1に提供されるエピトープ)をコードする。

【0051】

一部の実施形態では、ベクターはAdE1-LMPpolyである。AdE1-LMPpolyベクターは、Gly-Ala反復欠乏型EBNA1配列に融合させたLMP1及びLMP2由来の規定されたCTLエピトープのポリエピトープをコードする。AdE1-LMPpolyベクターは、例えば、各々が参照により本明細書に組み込まれるSmithら、Cancer Research 72:1116 (2012)、Duraismamyら、Cancer Research 64:1483~9 (2004)、Smithら、J. Immunol 117:4897~906に記載されている。

【0052】

本明細書で使用する時、用語「ベクター」とは、それに連結されている別の核酸を輸送することができる核酸分子を指す。ベクターの1つのタイプは「プラスミド」であり、追加のDNAセグメントがライゲートされ得る環状二本鎖DNAループを指す。別のタイプのベクターはウイルスベクターであり、追加のDNAセグメントはウイルスゲノムにライゲートされ得る。特定のベクターは、それらが導入される宿主細胞(例えば、細菌の複製起点を有する細菌ベクター、エピソーム哺乳動物ベクター)において自律的複製することができる。他のベクター(例えば、非エピソーム哺乳動物ベクター)は、宿主細胞への導入時に宿主細胞のゲノムに組み込まれ、それにより宿主ゲノムとともに複製することができる。さらに、特定のベクターは、遺伝子の発現を指示することができる。このようなベクターは、本明細書において「組換え発現ベクター」(又は単に「発現ベクター」と呼ばれる。一部の実施形態では、発現ベクター中で1つ以上の調節配列(例えば、プロモーター)に機能的に連結された核酸が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、細胞は、本明細書において提供される核酸を転写し、それにより本明細書に記載されているペプチドを発現する。核酸分子は、細胞のゲノムに組み込まれ得、又はそれは染色体外にあり得る。

【0053】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている核酸(例えば、本明細書に記載されているペプチドをコードする核酸)を含有する細胞が本明細書において提供される。細胞は、例えば、原核生物、真核生物、哺乳動物、鳥類、マウス及び/又はヒトであり得る。一部の実施形態では、細胞は哺乳動物細胞である。一部の実施形態では、細胞はAPC(例えば、抗原提示T細胞、樹状細胞、B細胞、又はaK562細胞)である。本方法において、本明細書に記載されている核酸は、送達ビヒクルを伴わない核酸として、送達試薬と組み合わせて、細胞に投与することができる。一部の実施形態では、当該技術分野において公知である任意の核酸送達方法を、本明細書に記載されている方法において使用することができる。適した送達試薬としては、限定されないが、例えば、Mirus Transit TKO親油性試薬、リポフェクチン、リポフェクタミン、セルフェクチン、ポリカチオン(例えば、ポリリジン)、アテロコラーゲン、ナノプレックス及びリボソームが挙げられる。本明細書に記載されている方法の一部の実施形態では、リボソームが、細胞又は対象に核酸を送達するために使用される。本明細書に記載されている方法における使用に適したリボソームは、標準的な小胞形成脂質から形成することができ、これは、一般的に、中性又は負に荷電したリン脂質及びステロール、例えば、コレステロールを含む。脂質の選択は、一般的に、因子、例えば、所望のリボソームサイズ及び血流中のリボソームの半減期を考慮することによって導かれる。リボソームを調製するための種々の方法が公知であり、例えば、それらの開示全体が参照により本明細書に組み込まれるSzokaら、(1980)、Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9:467、並びに米国特許第4,235,871号、同第4,501,728号、同第4,837,028号及び同第5,019,369号に記載されている。

【0054】

治療方法

一部の実施形態では、本明細書に記載されている併用療法を対象に投与することによって、対象におけるがんを処置する方法が、本明細書において提供される。

【0055】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、本明細書において提供される方法は、任意のがんを処置するために使用することができる。例えば、一部の実施形態では、本明細書に記載されている方法及びCTLは、任意の癌性又は前癌性腫瘍を処置するために使用され得る。一部の実施形態では、がんは固形腫瘍を含む。一部の実施形態では、本明細書において提供される方法及び組成物によって処置され得るがんには、限定されないが、膀胱、血液、骨、骨髓、脳、乳房、結腸、食道、胃腸管、歯肉、頭部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、頸部、卵巣、前立腺、皮膚、胃、精巣、舌又は子宮由来のがん細胞が含まれる。加えて、がんは、特に、以下の組織学的タイプであり得るが、これらに限定されない：新生物、悪性；癌腫；癌腫、未分化；巨細胞癌及び紡錘細胞癌、小細胞癌、乳頭癌、扁平上皮癌、リンパ上皮癌、基底細胞癌、毛母癌、移行上皮癌、乳頭状移行上皮癌、腺癌、ガストリン産生腫瘍、悪性；胆管癌、肝細胞癌、肝細胞癌及び胆管癌の合併、索状腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫性ポリープにおける腺癌、腺癌、家族性結腸ポリポーシス、固形癌、カルチノイド腫瘍、悪性；細気管支肺腺癌、乳頭状腺癌、色素嫌性癌、好酸性癌、好酸性腺癌、好塩基性癌、明細胞腺癌、顆粒細胞癌、濾胞腺癌、乳頭腺癌及び濾胞腺癌、非被包性硬化性癌、副腎皮質癌、類内膜癌、皮膚付属器癌、アポクリン腺癌、皮脂腺癌、耳垢腺癌、粘膜表皮癌、嚢胞腺癌、乳頭嚢胞腺癌、乳頭漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、粘液性腺癌、印環細胞癌、浸潤性導管癌、髓様癌、小葉癌、炎症性癌、乳房のパジェット病、腺房細胞癌、腺扁平上皮癌、扁平上皮化生を伴う腺癌、悪性胸腺腫、悪性の卵巣間質腫、悪性莢膜細胞腫、悪性顆粒膜細胞腫、悪性男性ホルモン産生細胞腫、セルトリ細胞腫、悪性ライディッヒ細胞腫、悪性脂質細胞腫、悪性傍神経節腫、悪性乳房外傍神経節腫、褐色細胞腫、血管球血管肉腫、悪性黒色腫、無色素性黒色腫、表在拡大型黒色腫、巨大色素性母斑における悪性黒色腫、類上皮細胞黒色腫、悪性青色母斑、肉腫、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、胎児性横紋筋肉腫、胞巣状横紋筋肉腫、間質肉腫、悪性混合腫瘍、ミューラー管混合腫瘍、腎芽腫、肝芽腫、癌肉腫、悪性間葉腫、悪性ブレンナー腫瘍、悪性葉状腫瘍、滑膜肉腫、悪性中皮腫、未分化胚細胞腫、胎児性癌、悪性奇形腫、悪性卵巣甲状腺腫、絨毛癌、悪性中腎腫、血管肉腫、悪性血管内皮腫、カボジ肉腫、悪性血管外皮腫、リンパ管肉腫、骨肉腫、傍骨性骨肉腫、軟骨肉腫、悪性軟骨芽細胞腫、間葉性軟骨肉腫、骨巨細胞腫、ユーイング肉腫、悪性歯原性腫瘍、エナメル芽細胞歯牙肉腫、悪性エナメル上皮腫、エナメル芽細胞線維肉腫、悪性松果体腫、脊索腫、悪性神経膠腫、上衣腫、星状細胞腫、原形質性星状細胞腫、線維性星細胞腫、星状芽細胞腫、神経膠芽腫、乏突起細胞腫、乏突起膠芽細胞腫、原始神経外胚葉性、小脳肉腫、神経節芽細胞腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、嗅神経原性腫瘍、悪性髄膜腫、神経線維肉腫、悪性神経鞘腫、悪性顆粒細胞腫、悪性リンパ腫、ホジキン病、ホジキンリンパ腫、側肉芽腫、小リンパ球性悪性リンパ腫、びまん性大細胞悪性リンパ腫、濾胞性悪性リンパ腫、菌状息肉腫、他の指定される非ホジキンリンパ腫、悪性組織球増殖症、多発性骨髓腫、肥満細胞肉腫、免疫増殖性小腸疾患、白血病、リンパ性白血病、形質細胞白血病、赤白血病、リンパ肉腫細胞性白血病、骨髓性白血病、好塩基球性白血病、好酸球性白血病、単球性白血病、肥満細胞性白血病、巨核芽球性白血病、骨髓肉腫、並びにヘアリー細胞白血病。

【0056】

一部の実施形態では、本明細書において提供される方法は、EBV関連がんを処置するために使用される。一部の実施形態では、EBV関連がんは、EBV関連NPCである。一部の実施形態では、EBV関連がんは、移植後リンパ増殖性障害(PTLD)、NK/T細胞リンパ腫、EBV+胃癌、又はEBV+平滑筋肉腫である。

【0057】

一部の実施形態において、併用療法は、化学療法剤(例えば、アルキル化剤、又はアルキル化作用を有する薬剤、例えば、シクロホスファミド(CTX;例えば、CYTOXAN)、クロラムブシル(ChL;例えば、LEUKERAN(登録商標))、シスプラチン(Cis P;例えば、PLATINOL(登録商標))、ブスルファン(例えば、MYLERAN(登録商標))、メルファラン、カルムスチン(BCNU)、ストレプトゾトシン、トリエチレンメラミン(TEM)、マイトマイシンCなど；代謝拮抗剤、例えば、メトトレキサート(MTX)、エトボシド(VP16;例えば、VEPESID(登録商標))

)、6-メルカプトプリン(6MP)、6-チオグアニン(6TG)、シタラビン(Ara-C)、5-フルオロウ
ラシル(5-FU)、カペシタピン(例えば、XELODA(登録商標))、ダカルバジン(DTIC)など；抗
生物質、例えば、アクチノマイシンD、ドキソルビシン(DXR；例えば、ADRIAMYCIN(登録商
標))、ダウノルビシン(ダウノマイシン)、ブレオマイシン、ミトラマイシンなど；アルカ
ロイド、例えば、ビンクリスチン(VCR)、ビンブラスチンなどのピンカアルカロイド；な
らびにパクリタキセル(例えば、TAXOL(登録商標))及びパクリタキセル誘導体などの他の
抗腫瘍剤、細胞増殖抑制剤、デキサメタゾン(DEX；例えば、DECADRON(登録商標))などの糖
質コルチコイド及びプレドニゾンなどのコルチコステロイド、ヒドロキシウレアなどのヌ
クレオシド酵素阻害剤、アスパラギナーゼなどのアミノ酸枯渇酵素、ロイコボリン及び他
の葉酸誘導体、ならびに類似する多様な抗腫瘍剤などをさらに含む。以下の薬剤をさらなる
薬剤として使用することもできる：アルニホスチン(例えば、ETHYOL(登録商標))、ダク
チノマイシン、メクロレタミン(ナイトロジェンマスタード)、ストレプトゾシン、シクロ
ホスファミド、ロムスチン(CCNU)、ドキソルビシンリポ(例えば、DOXIL(登録商標))、ゲ
ムシタピン(例えば、GEMZAR(登録商標))、ダウノルビシンリポ(例えば、DAUNOXOME(登録
商標))、プロカルバジン、マイトマイシン、ドセタキセル(例えば、TAXOTERE(登録商標))
、アルデスロイキン、カルボプラチン、オキサリプラチン、クラドリビン、カンプトテシ
ン、CPT11(イリノテカン)、10-ヒドロキシ-7-エチル-カンプトテシン(SN38)、フロクスウ
リジン、フルダラビン、イフォスファミド、イダルビシン、メスナ、インターフェロンベ
ータ、インターフェロンアルファ、ミトキサントロン、トボテカン、ロイプロリド、メゲ
ストロール、メルファラン、メルカプトプリン、プリカマイシン、ミトタン、ペガスパル
ガーゼ、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、タモキシフェン、テニボシド
、テストラクトン、チオグアニン、チオテパ、ウラシルマスタード、ビノレルビン、クロ
ラムブシル。

10

20

【0058】

本明細書において提供される医薬組成物中の活性成分の実際の投薬量レベルは、患者に
毒性ではなく、特定の患者についての所望の治療応答を達成するのに有効な活性成分の量
、組成、及び投与様式を達成するように変化させ得る。

【0059】

選択された投薬量レベルは、使用される特定の薬剤の活性、投与経路、投与時間、使用
される特定の化合物の排出又は代謝速度、処置期間、使用される特定の化合物と併用して
使用される他の薬物、化合物及び/又は材料、処置される患者の年齢、性別、体重、状態
、全般的な健康状態及び以前の病歴、並びに医学分野において周知である同様の因子など
の様々な因子に依存する。本明細書に記載のCTL及び免疫チェックポイント阻害剤は、同
時投与されてもよいし又は逐次投与されてもよい。免疫チェックポイント阻害剤は、当技
術分野で公知の任意の技法により投与し得る。一部の実施形態において、免疫チェックポ
イント阻害剤は腫瘍内投与される。一部の実施形態において、免疫チェックポイント阻害
剤は静脈内投与される。一部の実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は非経口
投与される。

30

【0060】

一部の実施形態では、対象は、ウイルス粒子が対象の血液中で検出可能となるようにウ
イルス(例えば、EBV)に曝露されている。一部の実施形態では、本方法は、対象における
ウイルス量を(例えば、対象にペプチド特異的CTLを投与する前又は後に)測定するステッ
プをさらに含む。対象におけるウイルス量の決定は、免疫療法の有効性についての良好な
予後マーカーであり得る。一部の実施形態では、CTLの選択は、対象中(例えば、組織又は
血液試料中)におけるウイルスDNAのコピー数を決定するステップをさらに含む。一部の実
施形態では、ウイルス量は2回以上測定される。

40

【0061】

一部の実施形態では、本方法は、併用療法のために同種異系CTLを選択するステップを
さらに含む。これは、それらが、対象に存在するHLA対立遺伝子によってコードされるク
ラスI MHCに拘束されたTCRを発現するためである。一部の実施形態では、CTL及び対象が

50

少なくとも2つの(例えば、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つの)HLA対立遺伝子を共有し、CTLは共有HLA対立遺伝子によって拘束される場合に、CTLが選択される。一部の実施形態では、本方法は、予め生成された第三者ドナー由来のエピトープ特異的T細胞(すなわち、同種異系T細胞)のTCRレパートリーをフローサイトメトリーで試験するステップを含む。一部の実施形態では、エピトープ特異的T細胞は、四量体アッセイ、ELISAアッセイ、ウェスタンブロットアッセイ、蛍光顕微鏡アッセイ、エドマン分解アッセイ及び/又は質量分析アッセイ(例えば、タンパク質配列決定)を使用して検出される。一部の実施形態では、TCRレパートリーは、核酸プローブ、核酸増幅アッセイ及び/又は配列決定アッセイを使用して分析される。一部の実施形態において、同種異系CTLは細胞バンクから得られるものである。

10

【0062】

[実施例]

[実施例1]

NPC患者における免疫チェックポイントタンパク質発現

52人の患者を、EBV関連NPCの処置のためにLMP1及び2、並びにEBNA1特異的CTL免疫療法を適用する試験で登録し、緩和的化学療法(palliative chemotherapy)後の活動性進行性疾患を有する41人、及び標準的な放射線/化学療法処置後に微小残存病変を有する又は残存病変を有さない患者(N/MRD)11人を含む。

【0063】

20人の活動性疾患患者及び9人のN/MRD患者は、最低2用量(2~8用量の範囲)及び総数の中央値が 1.1×10^8 個の細胞(範囲: $5.7 \times 10^7 \sim 2.4 \times 10^8$)を受けた。養子T細胞療法を受けた患者の臨床的特徴を表1及び2に提供する。残りの23人の患者のうち、1人の患者は単回用量後に死亡した。T細胞療法は5人の患者について作製されたが、病気のために投与されなかった。12人は、低い特異性又は細胞収率のために放出(release)基準に合致せず、5人は、T細胞作製の開始前に中止された。

20

【0064】

LMP/EBNA1特異的T細胞を生成するために、100~300mLの末梢血を採取し、末梢血単核球細胞(PBMC)を生成するために使用した。次に、AdE1-LMPpolyベクターを使用して30%のPBM C(10:1のMOI)を感染させ、照射され、残りのPBMCとともに2週間共培養した。培養物に新鮮な増殖培地及び120IU/mLの組換えIL-2を3~4日毎に補充した(Komtur Pharmaceuticals、Frieburg、Germany)。培養T細胞は、注入のために放出する前に、細胞内サイトカイン分析を使用して抗原特異性及び微生物汚染について試験された。

30

【0065】

FACSプロファイリングを行って、対象に投与されたT細胞による免疫チェックポイントタンパク質の発現を特徴付けた。MHC四量体を社内で生成した。T細胞は、HLA A11拘束性エピトープSSCSCPLSKI(LMP2A)、HLA A24拘束性エピトープTYGPVFMCL(LMP2A)、及びHLA Cw03拘束性エピトープFVYGGSKTSL(EBNA1)に特異的なAPC標識MHCクラスI四量体とともに4で20分間インキュベートされた。続いて、以下の抗体の1種以上と共に細胞をさらに30分間インキュベートした:PE結合抗TIM-3、FITC結合抗LAG-3、BV786結合抗PD-1及びBV421結合抗CTLA4。細胞は、FACSDivaソフトウェア(BD Biosciences)を有するBD LSR Fortessaを使用して獲得され、獲得後分析は、FlowJoソフトウェア(TreeStar)を使用して行われた。

40

【0066】

図1は、免疫チェックポイント分子(すなわち、LAG-3、TIM-3、及び/又はCTLA4、又はPD-1)の発現を示す。パネルAは、PD-1、TIM-3、LAG-3及びCTLA-4を発現するHLA多量体陽性CD8陽性リンパ球の割合(パーセンテージ)を示す。パネルBは、養子T細胞療法の後に安定疾患(SD)若しくは進行性疾患(PD)のいずれかを示した残存病変不存在/微小(N/MRD)及び活動性再発性/転移性疾患(ARMD)を有するNPC患者において投与されたCTL免疫療法における、PD-1陽性、TIM-3陽性、LAG-3陽性及びCTLA-4陽性リンパ球の割合(パーセンテージ)を示す。

【0067】

50

[実施例2]

NPC患者におけるEBV-CTLの養子移送及びチェックポイント阻害剤治療

白金耐性又は再発性EBV関連鼻咽頭癌(NPC)を有する患者を、同種異系エプスタイン・バーウイルス細胞傷害性Tリンパ球(EBV-CTL)の養子移送(adoptive transfer)と組み合わせたチェックポイント阻害剤(ペンブロリズマブ; Pembrolizumab)で処置する。転移性、白金抵抗性又は再発性EBV関連NPCを有する合計48名までの対象を本試験に登録した。

【0068】

試験プロトコル及び投与

本試験は2つの部分を有する: コホート1は、フェーズ2の用量を決定するための試験のフェーズ1B部分として登録される。コホート2は、NPCのための養子細胞療法及びチェックポイント阻害剤療法の併用の臨床利益を調べるための試験のフェーズ2部分として登録される。プロトコルには合計48名の対象を登録する。フェーズ1B(コホート1)は、PD1阻害剤療法前にもかかわらず疾患が進行した12名の対象を登録し、フェーズ2(コホート2)は、PD1阻害剤療法にナイーブの36名の対象を登録する。

【0069】

同種異系第三者EBV-CTLを、2以上のHLA対立遺伝子の適合(少なくとも1つは拘束性HLA対立遺伝子であり、EBV-CTLs供与源物質(ドナー)と対象との間で共有されている)に基づいて、利用可能なEBV-CTLのバンクから各対象のために選択する。EBV-CTLs細胞産生物の選択を容易にするためにスクリーニングの間は高解像度HLAタイピングを行う。史的HLAタイピングは、高解像度で実施される場合に許容され得る(DNAベース対血清学的評価)。

【0070】

フェーズ1B(コホート1)において、EBV-CTLを、進行したNPCを有する6名の対象に、21日サイクルの第1日、第8日、及び第15日に、注入当たり500,000~200,000,000個の範囲のT細胞の用量を静脈内投与する。対象集団は、進行したNPCを有する患者における適当なEBV-CTL拡大及び抗腫瘍活性を示した、事前のフェーズ1安全性及び有効性データに基づいて選択する。同様に、ペンブロリズマブを、コホート1の対象に、成人(成人は18歳以上である)には200mgのIV Q3週の用量で、小児対象(18歳未満)には2mg/kgのIV Q3週の用量で投与する。

【0071】

最初の6名のフェーズ1Bコホート1対象のうち2名未満が、最初の21日において用量制限毒性を示す場合には、EBV-CTLsの用量低減を行い、その後6名の対象を、EBV-CTLs及びペンブロリズマブの組み合わせで推奨用量レベルで処置する。

【0072】

スクリーニングは、投与(サイクル1、第1日)前最大28日までに開始する。対象は、疾患進行又は許容できない毒性が観察されるまでペンブロリズマブと併用してEBV-CTLsで処置する。

【0073】

試験参加者

対象の登録基準の概要は以下の通りである:

包含基準: 以下の包含基準の全てを満たす場合に、患者をこの試験への参加適格性ありとみなす:

1. 男性及び女性(2歳以上)
2. 白金難治性/抵抗性である(少なくとも1回の事前白金系化学療法レジメンと続く白金なしで12カ月を超える間隔を有する、白金系治療の間に進行する、又は白金系治療後に持続性疾患を有するとして定義される)と考えられる、進行した又は転移性のNPCを有する患者は適格である。
3. EBVゲノム又は抗原が組織生検サンプル中で実証されたNPCを有する患者
4. 組織学的又は細胞学的に確認されたEBV関連局所再発性、転移性又は持続性NPC(WHOタイプII/III)、及びそれらが登録される試験のコホートに対する以下の対応する要件を満

たす：

- a. フェーズ1B (コホート1)：ペンブロリズマブ抗PD1による事前処置を受け、抗PD-L1、抗PD-L2、抗CD137、抗OX-40若しくは抗CTLA-4抗体による事前処置を受けていない患者
 - b. フェーズ2 (コホート2)：ペンブロリズマブ又は他の抗PD1、抗PD-L1、抗PD-L2、抗CD137、抗OX40若しくは抗CTLA-4抗体による事前処置を受けていない患者
5. 平均余命 スクリーニングの時点で4カ月以上
 6. RECIST 1.1を使用して測定可能な疾患。以前に照射された領域に位置する腫瘍病変は、そのような病変において進行が実証されている場合、測定可能と見なされる。
 7. フェーズ1Bの患者は、ベースライン時及び転移性病変の処置時に許容できる臨床リスク（治験担当医師の判断による）で生検できる生検を受けており、生検を受けることに同意しなければならない。
 8. 患者はバイオマーカー評価のために事前の生検材料を提出することに同意しなければならない。
 9. 米国東海岸癌臨床試験グループ (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)) パフォーマンスステータスが16歳を超える患者について1以上；Lanskyスコアが16歳以上の患者について70以上。
 10. 以下に従って適切な臓器機能（EBV-CTLが治療を意図している根本的なEBV駆動プロセス、又はその以前の治療によって引き起こされていると考えられない限り）：

【表 2】

系	検査値
血液学	
絶対好中球数 (ANC)	≥1,500 /mcL
血小板	≥100,000 /mcL
ヘモグロビン	≥9 /dL 又は ≥ 5.6 mmol /L
腎臓	
クレアチニン 又は クレアチニンクリアランス測定値 若しくは計算値 ^a (GFRをクレアチニン又は CrCl の代わりに 使用し得る)	≤1.5xULN 又は クレアチニンレベル>1.5x 制度上 ULN を有 する対象について≥60 mL/分
肝臓	
総ビリルビン	≤1.5xULN 又は 総ビリルビンレベル>1.5xULN を有する対象 について直接ビリルビン≤ULN
AST (SGOT) 及び ALT (SGPT)	≤2.5xULN 又は 肝転移を有する対象について≤ 5xULN
凝固	
国際標準比 (INR) 又はプロトロンビン時間 (PT)	≤1.5xULN 対象が抗凝固剤療法を受けていない限り、 PT 又は PTT が抗凝固剤の使用目的の治 療範囲内であるなら
活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT)	≤1.5xULN 対象が抗凝固剤療法を受けていない限り、 PT 又は PTT が抗凝固剤の使用目的の治 療範囲内であるなら
^a クレアチニンクリアランスは、国際標準により計算すべきである	

11. 書面によるインフォームドコンセントを希望し、提供できること

【 0 0 7 4 】

除外基準：以下の基準のいずれかを満たす場合には、患者は試験に参加する適格性がない

：

1. 根治目的で投与される局所療法に適した疾患がある。
2. メトトレキサート又は体外フォトフェレーシスの必要がある
3. 昇圧薬又は人工呼吸器のサポートが必要である。
4. サイクル1の第1日の前4週間以下の抗胸腺細胞グロブリン療法又は類似の抗T細胞抗体療法
5. 免疫不全の診断を受けているか、又は治験処置の最初の投与前の7日以内に全身性ステロイド療法若しくはその他の形態の免疫抑制療法を受けている。生理的用量のコルチコステロイドの使用は、主催者（スポンサー）との協議の後に承認される可能性がある。
6. 間質性肺疾患の既往歴又は証拠を有する患者 10
7. 全身療法を必要とする活動性感染症の患者
8. ステロイドを必要とした（非感染性）肺炎の既往歴又は現在の肺炎がある患者
9. 試験第1日の前4週間以内に血液製剤（血小板若しくは赤血球など）の輸血又はコロニー刺激因子（G-CSF、GM-CSF若しくは組換えエリスロポエチンなど）の投与を受けた患者
10. 妊娠中又は授乳中；妊娠の可能性がある女性は、陰性の尿検査又は血清妊娠検査を受けなければならない。尿検査が陽性又は陰性と確認できない場合は、血清妊娠検査が必要になる。患者が適格であるためには、最初の投与から72時間以内に血清妊娠が陰性であることを確認しなければならない。
11. 免疫療法に関連した副作用の完全な解決、及び登録の少なくとも4週間前のこれらの有害事象（AE）について処置なし。 20
12. 重度の免疫療法に関連した副作用の既往歴がない（CTCAEグレード4；4週間を超える処置を必要とするCTCAEグレード3）
13. 登録の30日前までに感染性疾患の予防に用いられる非腫瘍ワクチン療法を受けた患者。例としては、限定されるものではないが、麻疹（measles）、おたふく風邪、風疹、水痘、黄熱病、狂犬病、BCG、腸チフスなどが挙げられる。生ウイルスを含まない季節性インフルエンザワクチンは許容される。
14. 進行中の又は積極的な治療を必要とする既知の追加の悪性腫瘍を有する。例外としては、皮膚の基底細胞癌、潜在的に根治の療法を受けた皮膚の扁平上皮癌、又は上皮内頸部癌が挙げられる。
15. 出産可能性のある女性、又は出産可能性のある女性パートナーを有する男性であって、最終試験の用量の後120日までの試験期間中、非常に効果的な避妊方法を使用することを望まない（禁欲は許容される）もの。 30
16. 試験の手順に従うことができない。
17. サイクル1の第1日の2週間以内に、化学療法、標的小分子療法、ホルモン療法若しくは放射線療法、又は以前に投与された薬剤による有害事象から回復していない（すなわち、グレード1以下又はベースライン）。グレード2以下のニューロパシー又はグレード2以下の脱毛症の対象は、この基準の例外であり、試験の対象となる。
18. サイクル1の第1日の5半減期若しくは4週間以内（どちらか長い方）の抗体/生物学的療法、又は4週間以上に投与された薬剤による有害事象から回復していない（すなわちグレード1以下又はベースライン）。 40
19. 転移が処置され、安定であり、患者が全身性ステロイドを必要としない限り、癌性髄膜炎及び/又は活発なCNS転移を有する患者。注：以前に処置された脳転移を有する対象は、安定していること（試験の処置の最初の用量前の少なくとも4週間にわたり画像（各評価のための同じ画像診断法（MRI又はCTスキャン）を用いる）による進行の証拠がなく、神経症状がベースラインに戻った）、新規又は拡大した脳転移の証拠がなく、試験の処置の前の少なくとも7日間にわたりステロイドを使用していないことを条件に、参加することができる。この例外は、臨床的安定性にかかわらず除外される癌性髄膜炎を含まない。
20. 処置中の研究者の意見では、治験の結果を混乱させ得る、治験の全期間中対象の参加を妨害する、又は参加することが対象の最善の利益にならない可能性がある病状、治療、又は実験室異常の病歴又は現在の証拠のある患者。 50

21. 治験の要件との協力を妨げることがある既知の精神医学的又は薬物乱用障害を有する。
22. HIVの既知の病歴、既知の活性B型肝炎（例えばHBsAg反応性）、C型肝炎（例えばHCV RNAが検出される）。
23. サイクル1の第1日の4週間以内に任意の治験薬による事前の処置。
24. 試験第1日の前の4週間以内に事前の抗癌モノクローナル抗体（mAb）を有していたか、又は4週間以上に投与された薬剤による有害事象から回復していない（すなわちグレード1以下又はベースラインで）。
25. EBV T細胞による事前処置。

【 0 0 7 5 】

10

以下が、処置の有効性の指標である：

- 1) 完全応答（CR）率、応答期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）、及び全生存期間（OS）によって測定される、NPC疾患進行の変化及び他の臨床的に関連のある結果。
- 2) 免疫応答率（irRR = irCR+irPR）の上昇及び/又は応答の持続期間（DOirR）。

【 0 0 7 6 】

本明細書において言及されている全ての刊行物、特許、特許出願及び配列受託番号は、各個々の刊行物、特許又は特許出願が参照により組み込まれることを具体的に及び個別に示されているかのように、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。矛盾する場合には、本明細書中のいずれもの定義を含む本出願が優先される。

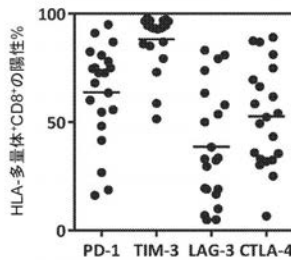
【 0 0 7 7 】

20

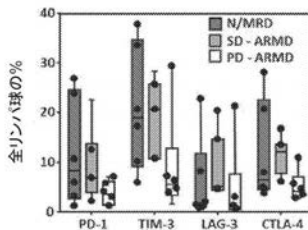
当業者は、本明細書に記載された本発明の特定の実施形態に対する多くの同等物を認識するか又は単に日常的な実験を使用して確認することができる。このような同等物は、以下の特許請求の範囲によって包含されることが意図される。

【 図 1 】

(A)



(B)



【配列表】

2019516768000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB2017/000740
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 35/17 (2015.01) C12N 5/0783 (2010.01) A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)		
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)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
Databases: PATENW, MEDLINE, CAPLUS, EMBASE, Esp@cenet, Pubmed, and internal databases provided by IP Australia		
Keywords: Adoptive T cell therapy, CTL, Checkpoint, PD-1, PD-L1, CTLA-4, B7-H, KIR, BTLA, LAG-3, TIM, Vista, A2AR, Yervoy, Ipilimumab, Opdivo, Nivolumab, Pembrolizumab, Keytruda, Pidilizumab, Cancer, tumour, carcinoma, EBV, LMP, EBNA, and similar terms, as well as the Applicant's and Inventor's names.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 6 November 2017		Date of mailing of the international search report 06 November 2017
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au		Authorised officer Christina van Broekhoven AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262833196

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/IB2017/000740
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/083174 A2 (EMORY UNIVERSITY et al.) 10 July 2008 See pp. 2, 21, 28, 66, 70, 79, 84, 87-89, 93, Examples 23-25, and Claims	1-7, 9-10, 15, 18-22, 25-32, and 34
Y	See pp. 2, 21, 28, 66, 70, 79, 84, 87-89, 93, Examples 23-25, and Claims	12, 17, 23, 24, and 33
X	WO 2002/086083 A2 (MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH) 31 October 2002 See pp. 2, 10-17, 22, 27-28, Examples and Claims	1, 9-10, 13, 15-16, 18, 20-22, 25-26, 28, 30, 32 and 34
Y	See pp. 2, 10-17, 22, 27-28, Examples and Claims	12, 17, 23, 24, and 33
X	WO 2010/065959 A1 (NORTHEASTERN UNIVERSITY) 10 June 2010 See pp. 6-7, 61, 69-70, 78-81, and Claims	1-3, 9-10, 15, and 20
Y	See pp. 6-7, 61, 69-70, 78-81, and Claims	12 and 17
X	WO 2015/069770 A1 (COGNATE BIOSERVICES, INC. et al.) 14 May 2015 See [0022-0032], [0071], [0095], [00142-146], and Claims	1-8, 15-16, and 18-20
Y	See [0022-0032], [0071], [0095], [00142-146], and Claims	17
X	WO 2014/039983 A1 (THE TRUSTEES OF DARTMOUTH COLLEGE) 13 March 2014 See [0546-7], Examples 24- 26, and Claims	1-7, 9-11, 13-15, and 18-20
Y	See [0546-7], Examples 24- 26, and Claims	12 and 17
X	WO 2016/044530 A1 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 24 March 2016 See pp. 10-11, 27 and Claims	1-10, 15-16, and 18-19
Y	See pp. 10-11, 27 and Claims	12 and 17
X	WO 2015/157636 A1 (H. LEE MOFFITT CANCER CENTER AND RESEARCH INSTITUTE, INC. et al.) 15 October 2015 See pp. 11, 33, 38-40 and Claims	1-8, 15, and 19-20
Y	See pp. 11, 33, 38-40 and Claims	17
X	Mahvi, D. et al. 2015 "CTLA-4 blockade plus adoptive T cell transfer promotes optimal melanoma immunity in mice", J. Immunother. Vol. 38, No. 2, pp. 54-61 See Abstract, Methods and Discussion	1-7, 16, and 19
Y	See Abstract, Methods and Discussion	17
X	Besser, M. et al. 2013 "Adoptive Transfer of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients with Metastatic Melanoma: Intent-to-Treat Analysis and Efficacy after Failure to Prior Immunotherapies", Clin. Cancer Res. Vol. 19, No. 17, pp. 4792-800 See pp. 4797-9	1-7, 15, 19, and 20
Y	See pp. 4797-9	17
X	Shin, J. et al 2016 (April) "Enhanced Anti-tumor Reactivity of Cytotoxic T Lymphocytes Expressing PD-1 Decoy" Immune Network. Vol. 16, No. 2, pp. 134-139 See Results and Discussion	1-4, 16, and 18
Y	See Results and Discussion	17
X	Shin, J. et al. 2012 "Positive conversion of negative signaling of CTLA4 potentiates antitumor efficacy of adoptive T-cell therapy in murine tumor models", Blood. Vol. 119, No. 24, pp. 5678-5687 See pp. 5680, 5683-5684, and Discussion	1-4, 16, and 18
Y	See pp. 5680, 5683-5684, and Discussion	17
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/IB2017/000740
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Smith, C. and Khanna, R. 2015 "Adoptive therapy for EBV-induced cancers: driving success with post-transplant lymphoproliferative disorder to other EBV-derived tumors", Immunotherapy Vol. 7, No. 5, pp. 563-572 See pp. 567-8 and 570 See pp. 567-8 and 570	1-34 12, 23, 24
X Y	Manzo, T. et al. 2015 "Antigen-specific T cell therapies for cancer", Human Molecular Genetics, 2015, Vol. 24, No. R1, pp. R67-R73 See pp. R68-R70 See pp. R68-R70	1-34 12, 17, 24
X Y	WO 2013/088114 A1 (CELL MEDICA LIMITED et al.) 20 June 2013 See pp. 21, Examples and Claims See pp. 21, Examples and Claims	1-34 12, 24, 33
<p>Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)</p>		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/IB2017/000740	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2008/083174 A2	10 July 2008	WO 2008083174 A2	10 Jul 2008
		AU 2007339897 A1	10 Jul 2008
		AU 2007339897 B2	14 Feb 2013
		BR PI0720724 A2	01 Apr 2014
		CA 2673870 A1	10 Jul 2008
		CA 2947292 A1	10 Jul 2008
		CN 101663323 A	03 Mar 2010
		CN 103536915 A	29 Jan 2014
		CN 105056226 A	18 Nov 2015
		EP 2079760 A2	22 Jul 2009
		EP 2079760 B1	27 Apr 2016
		EP 2133365 A2	16 Dec 2009
		EP 2133365 B1	17 May 2017
		EP 3064220 A2	07 Sep 2016
		HK 1134679 A1	21 Apr 2017
		IL 199517 A	31 Aug 2015
		JP 2010514791 A	06 May 2010
		JP 5623747 B2	12 Nov 2014
		JP 2014210793 A	13 Nov 2014
		JP 2017002077 A	05 Jan 2017
		KR 20090094380 A	04 Sep 2009
		KR 101523391 B1	27 May 2015
		MX 2009006786 A	19 Oct 2009
		NZ 578650 A	22 Dec 2011
		NZ 594510 A	29 Jun 2012
		NZ 596237 A	27 Jul 2012
		NZ 600281 A	28 Mar 2013
		NZ 619576 A	25 Jul 2014
		NZ 626867 A	26 Sep 2014
		NZ 629273 A	27 Feb 2015
		NZ 704295 A	24 Jun 2016
		RU 2009128686 A	10 Feb 2011
		RU 2012153968 A	20 Jun 2014
		SG 183663 A1	27 Sep 2012
		US 2010040614 A1	18 Feb 2010
		US 2012251537 A1	04 Oct 2012
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/IB2017/000740	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2002/086083 A2	31 October 2002	WO 02086083 A2	31 Oct 2002
		AU 2002258941 A1	05 Nov 2002
		US 2003039653 A1	27 Feb 2003
		US 7794710 B2	14 Sep 2010
		US 2012027759 A1	02 Feb 2012
WO 2010/065959 A1	10 June 2010	WO 2010065959 A1	10 Jun 2010
		US 2011300183 A1	08 Dec 2011
		US 8883500 B2	11 Nov 2014
WO 2015/069770 A1	14 May 2015	WO 2015069770 A1	14 May 2015
		AU 2014346852 A1	16 Jun 2016
		CA 2929407 A1	14 May 2015
		CN 105828834 A	03 Aug 2016
		EA 201690912 A1	31 Oct 2016
		EP 3065772 A1	14 Sep 2016
		JP 2016540042 A	22 Dec 2016
		KR 20160093012 A	05 Aug 2016
		MX 2016005925 A	28 Nov 2016
		PH 12016500841 A1	04 Jul 2016
		US 2015202291 A1	23 Jul 2015
		US 2015273033 A1	01 Oct 2015
WO 2014/039983 A1	13 March 2014	WO 2014039983 A1	13 Mar 2014
		AU 2011230537 A1	29 Nov 2012
		AU 2011230537 B2	07 Jan 2016
		AU 2013277051 A1	12 Feb 2015
		AU 2013312211 A1	16 Apr 2015
		AU 2015206189 A1	18 Aug 2016
		AU 2016202172 A1	28 Apr 2016
		CA 2794483 A1	29 Sep 2011
		CA 2877533 A1	27 Dec 2013
		CA 2884704 A1	13 Mar 2014
		CA 2936926 A1	23 Jul 2015
		CN 103119054 A	22 May 2013
		CN 103119054 B	18 Jan 2017
		CN 104619722 A	13 May 2015

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/IB2017/000740	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		CN 105246507 A	13 Jan 2016
		CN 107098958 A	29 Aug 2017
		EP 2552947 A2	06 Feb 2013
		EP 2864352 A1	29 Apr 2015
		EP 2892558 A1	15 Jul 2015
		EP 3094346 A2	23 Nov 2016
		EP 3153521 A1	12 Apr 2017
		HK 1214272 A1	22 Jul 2016
		JP 2013527144 A	27 Jun 2013
		JP 6034283 B2	30 Nov 2016
		JP 2016222702 A	28 Dec 2016
		JP 6175170 B2	02 Aug 2017
		JP 2015526064 A	10 Sep 2015
		JP 2015533796 A	26 Nov 2015
		JP 2017505634 A	23 Feb 2017
		KR 20130010906 A	29 Jan 2013
		MX 2012011089 A	28 Jun 2013
		MX 342017 B	09 Sep 2016
		NZ 602634 A	26 Jun 2015
		NZ 702132 A	24 Jun 2016
		TW 201412775 A	01 Apr 2014
		US 2011027278 A1	03 Feb 2011
		US 8231872 B2	31 Jul 2012
		US 2008287358 A1	20 Nov 2008
		US 8236304 B2	07 Aug 2012
		US 2012195894 A1	02 Aug 2012
		US 8465740 B2	18 Jun 2013
		US 2012301484 A1	29 Nov 2012
		US 8501915 B2	06 Aug 2013
		US 2014037634 A1	06 Feb 2014
		US 9217035 B2	22 Dec 2015
		US 2014105912 A1	17 Apr 2014
		US 9381244 B2	05 Jul 2016
		US 2013177557 A1	11 Jul 2013
		US 9631018 B2	25 Apr 2017
		US 2014004537 A1	02 Jan 2014
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/IB2017/000740	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		US 2014056892 A1	27 Feb 2014
		US 2014220012 A1	07 Aug 2014
		US 2014341920 A1	20 Nov 2014
		US 2015231215 A1	20 Aug 2015
		US 2016083472 A1	24 Mar 2016
		US 2016168248 A1	16 Jun 2016
		US 2016331803 A1	17 Nov 2016
		US 2017112929 A1	27 Apr 2017
		WO 2006116181 A2	02 Nov 2006
		WO 2011120013 A2	29 Sep 2011
		WO 2013192504 A1	27 Dec 2013
		WO 2015109340 A2	23 Jul 2015
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/IB2017/000740	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2016/044530 A1	24 March 2016	WO 2016044530 A1	24 Mar 2016
		AU 2015317712 A1	27 Apr 2017
		CA 2961749 A1	24 Mar 2016
		CN 107002038 A	01 Aug 2017
		EP 3194577 A1	26 Jul 2017
		JP 2017529080 A	05 Oct 2017
		KR 20170078619 A	07 Jul 2017
		SG 11201702191Y A	27 Apr 2017
		US 2017246277 A1	31 Aug 2017
WO 2015/157636 A1	15 October 2015	WO 2015157636 A1	15 Oct 2015
		EP 3154350 A1	19 Apr 2017
		US 2017044496 A1	16 Feb 2017
WO 2013/088114 A1	20 June 2013	WO 2013088114 A1	20 Jun 2013
		AU 2012351347 A1	07 Aug 2014
		AU 2012351347 B2	19 May 2016
		CA 2863557 A1	20 Jun 2013
		CN 104769104 A	08 Jul 2015
		EP 2791322 A1	22 Oct 2014
		JP 2015501651 A	19 Jan 2015
		JP 6081483 B2	15 Feb 2017
		JP 2017038621 A	23 Feb 2017
		KR 20140123489 A	22 Oct 2014
		KR 101749195 B1	20 Jun 2017
		SG 11201404677T A	27 Nov 2014

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/IB2017/000740	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		US 2015017723 A1	15 Jan 2015
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

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 38/16 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 38/02 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 K 38/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 38/16	
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 38/02	
A 6 1 K 35/76 (2015.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 K 35/15 (2015.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
C 1 2 N 5/0783 (2010.01)	A 6 1 K 35/76	
C 1 2 N 15/86 (2006.01)	A 6 1 K 35/15	Z
	C 0 7 K 16/28	Z N A
	C 1 2 N 5/0783	
	C 1 2 N 15/86	Z

(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, DJ, 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, 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, TZ

(72)発明者 スミス, コリー

オーストラリア国 4 0 6 0 キーンズランド州, アシュグロブ, セント ヴィンセント ストリー 5 6

F ターム(参考) 4B065 AA94X AC20 CA44

4C084 AA01 AA02 AA19 AA23 BA16 BA17 BA18 BA19 BA23 CA01
 DA27 MA55 MA65 MA66 NA05 NA14 ZA341 ZB261 ZB262 ZC751
 4C085 AA13 AA14 EE03 GG02 GG10
 4C087 AA01 AA02 BB63 BB64 BC83 CA12 MA02 MA55 MA65 MA66
 NA05 NA14 ZA34 ZB26 ZC75
 4H045 AA11 AA20 AA30 CA40 DA76 EA28 FA71