

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年6月10日(2021.6.10)

【公表番号】特表2020-518610(P2020-518610A)

【公表日】令和2年6月25日(2020.6.25)

【年通号数】公開・登録公報2020-025

【出願番号】特願2019-560144(P2019-560144)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	38/20	(2006.01)
A 6 1 K	31/4745	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/06	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	38/20	
A 6 1 K	31/4745	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	37/02	

【手続補正書】

【提出日】令和3年4月22日(2021.4.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

癌を有する対象への投与のための、4-1BB作動薬並びに少なくとも1つのIL-2R活性化量の長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬及びトル様受容体作動薬を含む組み合わせ物。

【請求項2】

前記4-1BB作動薬、前記IL-2R活性化量の長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬及び前記トル様受容体作動薬の各々が投与される、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項3】

前記4-1BB作動薬及び前記IL-2R活性化量の長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬が投与される、請求項1又は2に記載の組み合わせ物。

【請求項 4】

前記 4 - 1 B B 作動薬及び前記トル様受容体作動薬が投与される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 5】

前記 4 - 1 B B 作動薬、前記トル様受容体作動薬及び / 又は前記長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬の各々が、実質的に同時に投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 6】

前記 4 - 1 B B 作動薬が、前記トル様受容体作動薬及び前記長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬の少なくとも 1 つと別々に投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 7】

前記 4 - 1 B B 作動薬及び前記長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬の各々が、実質的に同時に投与される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 8】

前記 4 - 1 B B 作動薬及び前記トル様受容体作動薬の各々が、実質的に同時に投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 9】

前記トル様受容体作動薬が、前記 4 - 1 B B 作動薬及び前記長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬の少なくとも 1 つと別々に投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 10】

前記 4 - 1 B B 作動薬が前記対象に全身的に投与される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 11】

前記 4 - 1 B B 作動薬が前記対象の静脈内に投与される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 12】

前記 4 - 1 B B 作動薬及び前記長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬が、同じ製剤において投与される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 13】

前記トル様受容体作動薬が前記対象における癌組織に直接投与される、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 14】

前記トル様受容体作動薬が前記対象の固形癌に直接投与される、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 15】

前記トル様受容体作動薬が、腫瘍内注射及び腫瘍周囲注射から選択される方法によって投与される、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 16】

前記長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬が前記対象に全身的に投与される、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 17】

前記長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬が前記対象の静脈内に投与される、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 18】

前記 4 - 1 B B 作動薬が、前記 4 - 1 B B 受容体に選択的に結合する抗体である、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 19】

前記 4 - 1 B B 作動薬が抗 C D 1 3 7 抗体である、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記

載の組み合わせ物。

【請求項 20】

前記 4 - 1 B B 作動薬がウレルマブ及びウトミルマブから選択される、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 21】

前記長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬が、マルチ(2,7-(ビス-メトキシPEG-カルボキシアミド)(9H-フルオレン-9-イル)メチルN-カルバメート)インターロイキン-2、(2,7-(ビス-メトキシPEG_{10kD}-カルボキシアミド)(9H-フルオレン-9-イル)メチルN-カルバメート)_{4~6}インターロイキン-2、及び(2,7-(ビス-メトキシPEG-カルボキシアミド)(9H-フルオレン-9-イル)メチルN-カルバメート)_{6avg}インターロイキン-2から選択される、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 22】

前記 T L R 作動薬が、T L R - 7 作動薬、T L R - 8 作動薬又はT L R - 7 / 8 作動薬である、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 23】

前記 T L R 作動薬が、R 848、イミキモド、4-arm-PEG_{20k}-CM-イミキモド、4-arm-PEG_{20k}-CM-グリシン-N-イミキモド、4-arm-PEG_{20k}-CM-グリシン-N-R 848、及び化合物 1 ~ 16 のいずれか 1 つから選択される、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 24】

前記癌が固体癌である、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 25】

前記癌が、乳癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、骨癌、結腸直腸癌、胃癌、リンパ腫、悪性黒色腫、肝癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺癌、甲状腺癌、腎癌、胆管癌、脳癌、子宮頸癌、上頸洞癌、膀胱癌、食道癌、ホジキン病及び副腎皮質癌から選択される、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 26】

4 - 1 B B 作動薬並びに I L - 2 R 活性化量の長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬及びトル様受容体作動薬の少なくとも 1 つの投与が、免疫系の活性化を促進するのに有効である、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 27】

4 - 1 B B 作動薬並びに I L - 2 R 活性化量の長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬及びトル様受容体作動薬の少なくとも 1 つの投与が、CD8⁺T 細胞、CD11c⁺及び CD8⁺樹状細胞、並びに好中球の少なくとも 1 つの活性化を促進するのに有効である、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 28】

4 - 1 B B 作動薬並びに I L - 2 R 活性化量の長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬及びトル様受容体作動薬の少なくとも 1 つの投与が、制御性 T 細胞、マクロファージ、及び単球を抑制するのに有効である、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 29】

4 - 1 B B 作動薬並びに I L - 2 R 活性化量の長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬及びトル様受容体作動薬の少なくとも 1 つの投与が、前記癌に対してアブスコバル効果をもたらすのに有効である、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 30】

癌を有する対象への投与のための、4 - 1 B B 作動薬を含む組成物であって、前記組成物が、I L - 2 R 活性化量の長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬およびトル様受容体作動薬と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 1】

癌を有する対象への投与のための、4 - 1 B B 作動薬を含む組成物であって、前記組成物が、I L - 2 R 活性化量の長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 2】

癌を有する対象への投与のための、4 - 1 B B 作動薬を含む組成物であって、前記組成物が、トル様受容体作動薬と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 3】

4 - 1 B B 作動薬；

(i) トル様受容体作動薬及び(i i) I L - 2 R 活性化量の長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬の少なくとも 1 つ；並びに

癌を有する対象へのそれらの投与のための説明書を含むキット。

【請求項 3 4】

前記 4 - 1 B B 作動薬が、全身投与のために製剤化される、請求項 3 3 に記載のキット。

【請求項 3 5】

前記長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬が、全身投与のために製剤化される、請求項 3 3 又は 3 4 に記載のキット。

【請求項 3 6】

前記 4 - 1 B B 作動薬又は前記長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬の少なくとも 1 つが、静脈内投与のために製剤化される、請求項 3 3 ~ 3 5 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 3 7】

前記キットが、単一の製剤において製剤化された少なくとも前記 4 - 1 B B 作動薬及び前記長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬を含む、請求項 3 3 ~ 3 6 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 3 8】

前記キットが、(i) 単一の製剤において製剤化された前記 4 - 1 B B 作動薬及び前記長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬、並びに(i i) 別々の製剤において製剤化された前記トル様受容体作動薬を含む、請求項 3 3 ~ 3 7 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 3 9】

前記 4 - 1 B B 作動薬、前記長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬、及び / 又は前記 T L R 作動薬の各々が、水性希釈剤中での再構成に好適な固体形態である、請求項 3 3 ~ 3 8 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 4 0】

前記トル様受容体作動薬が前記対象における癌組織への直接的な投与のために製剤化される、請求項 3 3 ~ 3 9 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 4 1】

前記トル様受容体作動薬が腫瘍内注射又は腫瘍周囲注射のために製剤化される、請求項 3 3 ~ 4 0 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 4 2】

前記 4 - 1 B B 作動薬が、抗 C D 1 3 7 抗体、ウレルマブ及びウトミルマブから選択される、請求項 3 3 ~ 4 1 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 4 3】

前記長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬が、マルチ (2 , 7 - (ビス - メトキシ P E G - カルボキシアミド) (9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル N - カルバメート) インターロイキン - 2 、 (2 , 7 - (ビス - メトキシ P E G _{1 0 k D} - カルボキシアミド) (9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル N - カルバメート) _{4 ~ 6} インターロイキン - 2 、及び (2 , 7 - (ビス - メトキシ P E G - カルボキシアミド) (9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル N - カルバメート) _{6 a v g} インターロイキン - 2 から選択される、請

求項3 3 ~ 4 2 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 4 4】

前記 T L R 作動薬が、R 8 4 8、イミキモド、4 - arm - P E G 2 0 k - C M - イミキモド、4 - arm - P E G 2 0 k - C M - グリシン - N - イミキモド、4 - arm - P E G 2 0 k - C M - N - R 8 4 8、4 - arm - P E G 2 0 k - C M - グリシン - N - R 8 4 8、及び化合物 1 ~ 1 6 のいずれか 1 つから選択される、請求項3 3 ~ 4 3 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 4 5】

療法における使用のための 4 - 1 B B 作動薬並びに (i) 長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬及び (ii) トル様受容体作動薬の少なくとも 1 つを含む、組み合わせ物。

【請求項 4 6】

癌の治療における使用のための、請求項4 5 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 7】

固体癌の治療における使用のための、請求項4 5 ~ 4 6 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 8】

前記 T L R 作動薬が、R 8 4 8 又は化合物 1 ~ 1 6 のいずれかである、請求項4 5 ~ 4 7 のいずれかに記載の組み合わせ物。

【請求項 4 9】

前記 T L R 作動薬が、R 8 4 8、イミキモド、4 - arm - P E G 2 0 k - C M - イミキモド、4 - arm - P E G 2 0 k - C M - N - R 8 4 8、又は 4 - arm - P E G 2 0 k - C M - グリシン - N - R 8 4 8 である、請求項4 5 ~ 4 8 のいずれかに記載の組み合わせ物。

【請求項 5 0】

前記長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬が、マルチ(2,7-(ビス-メトキシ P E G - カルボキシアミド)(9H-フルオレン-9-イル)メチルN-カルバメート)インターロイキン-2、(2,7-(ビス-メトキシ P E G_{10kD} - カルボキシアミド)(9H-フルオレン-9-イル)メチルN-カルバメート)_{4~6}インターロイキン-2、及び(2,7-(ビス-メトキシ P E G - カルボキシアミド)(9H-フルオレン-9-イル)メチルN-カルバメート)_{6avg}インターロイキン-2 から選択される、請求項4 5 ~ 4 9 のいずれかに記載の組み合わせ物。

【請求項 5 1】

療法における使用のための、4 - 1 B B 作動薬を含む組成物であって、前記組成物が、I L - 2 R 活性化量の長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬およびトル様受容体作動薬と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 5 2】

療法における使用のための、4 - 1 B B 作動薬を含む組成物であって、前記組成物が、I L - 2 R 活性化量の長時間作用型 I L - 2 R バイアス作動薬と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 5 3】

療法における使用のための、4 - 1 B B 作動薬を含む組成物であって、前記組成物が、トル様受容体作動薬と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 8】

さらなる態様及び実施形態は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲に記載される。本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

癌を有する対象に、4-1BB作動薬並びに少なくとも1つのIL-2R活性化量の長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬及びトル様受容体作動薬を投与することを含む投与の方法。

(項目2)

前記4-1BB作動薬、前記IL-2R活性化量の長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬及び前記トル様受容体作動薬の各々が投与される、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記4-1BB作動薬及び前記IL-2R活性化量の長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬が投与される、項目1~2のいずれか一項に記載の方法。

(項目4)

前記4-1BB作動薬及び前記トル様受容体作動薬が投与される、項目1~3のいずれか一項に記載の方法。

(項目5)

前記4-1BB作動薬、前記トル様受容体作動薬及び/又は前記長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬の各々が、実質的に同時に投与される、項目1~4のいずれか一項に記載の方法。

(項目6)

前記4-1BB作動薬が、前記トル様受容体作動薬及び前記長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬の少なくとも1つと別々に投与される、項目1~5のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

前記4-1BB作動薬及び前記長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬の各々が、実質的に同時に投与される、項目1~6のいずれか一項に記載の方法。

(項目8)

前記4-1BB作動薬及び前記トル様受容体作動薬の各々が、実質的に同時に投与される、項目1~7のいずれか一項に記載の方法。

(項目9)

前記トル様受容体作動薬が、前記4-1BB作動薬及び前記長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬の少なくとも1つと別々に投与される、項目1~8のいずれか一項に記載の方法。

(項目10)

前記4-1BB作動薬が前記対象に全身的に投与される、項目1~9のいずれか一項に記載の方法。

(項目11)

前記4-1BB作動薬が前記対象の静脈内に投与される、項目1~10のいずれか一項に記載の方法。

(項目12)

前記4-1BB作動薬及び前記長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬が、同じ製剤において投与される、項目1~11のいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

前記トル様受容体作動薬が前記対象における癌組織に直接投与される、項目1~12のいずれか一項に記載の方法。

(項目14)

前記トル様受容体作動薬が前記対象の固形癌に直接投与される、項目1~13のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

前記トル様受容体作動薬が、腫瘍内注射及び腫瘍周囲注射から選択される方法によって投与される、項目1~14のいずれか一項に記載の方法。

(項目16)

前記長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬が前記対象に全身的に投与される、項目1～15のいずれか一項に記載の方法。

(項目17)

前記長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬が前記対象の静脈内に投与される、項目1～16のいずれか一項に記載の方法。

(項目18)

前記4-1BB作動薬が、前記4-1BB受容体に選択的に結合する抗体である、項目1～17のいずれか一項に記載の方法。

(項目19)

前記4-1BB作動薬が抗CD137抗体である、項目1～18のいずれか一項に記載の方法。

(項目20)

前記4-1BB作動薬がウレルマブ及びウトミルマブから選択される、項目1～19のいずれか一項に記載の方法。

(項目21)

前記長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬が、マルチ(2,7-(ビス-メトキシPEG-カルボキシアミド)(9H-フルオレン-9-イル)メチルN-カルバメート)インターロイキン-2、(2,7-(ビス-メトキシPEG_{10kD}-カルボキシアミド)(9H-フルオレン-9-イル)メチルN-カルバメート)₄₋₆インターロイキン-2、及び(2,7-(ビス-メトキシPEG-カルボキシアミド)(9H-フルオレン-9-イル)メチルN-カルバメート)_{6avg}インターロイキン-2から選択される、項目1～20のいずれか一項に記載の方法。

(項目22)

前記TLR作動薬が、TLR-7作動薬、TLR-8作動薬又はTLR-7/8作動薬である、項目1～21のいずれか一項に記載の方法。

(項目23)

前記TLR作動薬が、R848、イミキモド、4-arm-PEG20k-CM-イミキモド、4-arm-PEG20k-CM-グリシン-N-イミキモド、4-arm-P EG20k-CM-N-R848、4-arm-PEG20k-CM-グリシン-N-R848、及び化合物1～16のいずれか1つから選択される、項目1～22のいずれか一項に記載の方法。

(項目24)

前記癌が固体癌である、項目1～23のいずれか一項に記載の方法。

(項目25)

前記癌が、乳癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、骨癌、結腸直腸癌、胃癌、リンパ腫、悪性黒色腫、肝癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、甲状腺癌、腎癌、胆管癌、脳癌、子宮頸癌、上顎洞癌、膀胱癌、食道癌、ホジキン病及び副腎皮質癌から選択される、項目1～24のいずれか一項に記載の方法。

(項目26)

4-1BB作動薬並びにIL-2R活性化量の長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬及びトル様受容体作動薬の少なくとも1つの投与が、免疫系の活性化を促進するのに有効である、項目1～25のいずれか一項に記載の方法。

(項目27)

4-1BB作動薬並びにIL-2R活性化量の長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬及びトル様受容体作動薬の少なくとも1つの投与が、CD8⁺T細胞、CD11c⁺及びCD8⁺樹状細胞、並びに好中球の少なくとも1つの活性化を促進するのに有効である、項目1～26のいずれか一項に記載の方法。

(項目28)

4-1BB作動薬並びにIL-2R活性化量の長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬及びトル様受容体作動薬の少なくとも1つの投与が、制御性T細胞、マクロファージ

、及び単球を抑制するのに有効である、項目1～27のいずれか一項に記載の方法。

(項目29)

4-1BB作動薬並びにIL-2R活性化量の長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬及びトル様受容体の少なくとも1つの投与が、前記癌に対してアブスコバル効果をもたらすのに有効である、項目1～28のいずれか一項に記載の方法。

(項目30)

4-1BB作動薬；

(i)トル様受容体作動薬及び(ii)IL-2R活性化量の長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬の少なくとも1つ；並びに癌を有する対象へのそれらの投与のための説明書を含むキット。

(項目31)

前記4-1BB作動薬が、全身投与のために製剤化される、項目30に記載のキット。

(項目32)

前記長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬が、全身投与のために製剤化される、項目30又は31に記載のキット。

(項目33)

前記4-1BB作動薬又は前記長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬の少なくとも1つが、静脈内投与のために製剤化される、項目30～32のいずれか一項に記載のキット。

(項目34)

前記キットが、単一の製剤において製剤化された少なくとも前記4-1BB作動薬及び前記長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬を含む、項目30～33のいずれか一項に記載のキット。

(項目35)

前記キットが、(i)単一の製剤において製剤化された前記4-1BB作動薬及び前記長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬、並びに(ii)別々の製剤において製剤化された前記トル様受容体作動薬を含む、項目30～34のいずれか一項に記載のキット。

(項目36)

前記4-1BB作動薬、前記長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬、及び/又は前記TLR作動薬の各々が、水性希釈剤中での再構成に好適な固体形態である、項目30～35のいずれか一項に記載のキット。

(項目37)

前記トル様受容体作動薬が前記対象における癌組織への直接的な投与のために製剤化される、項目30～36のいずれか一項に記載のキット。

(項目38)

前記トル様受容体作動薬が腫瘍内注射又は腫瘍周囲注射のために製剤化される、項目30～37のいずれか一項に記載のキット。

(項目39)

前記4-1BB作動薬が、抗CD137抗体、ウレルマブ及びウトミルマブから選択される、項目30～38のいずれか一項に記載のキット。

(項目40)

前記長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬が、マルチ(2,7-(ビス-メトキシPEG-カルボキシアミド)(9H-フルオレン-9-イル)メチルN-カルバメート)インターロイキン-2、(2,7-(ビス-メトキシPEG_{10kD}-カルボキシアミド)(9H-フルオレン-9-イル)メチルN-カルバメート)_{4~6}インターロイキン-2、及び(2,7-(ビス-メトキシPEG-カルボキシアミド)(9H-フルオレン-9-イル)メチルN-カルバメート)_{6avg}インターロイキン-2から選択される、項目30～39のいずれか一項に記載のキット。

(項目41)

前記TLR作動薬が、R848、イミキモド、4-arm-PEG20k-CM-イミ

キモド、4-arm-P EG_{20k}-CM-グリシン-N-イミキモド、4-arm-P EG_{20k}-CM-N-R₈₄₈、4-arm-P EG_{20k}-CM-グリシン-N-R₈₄₈、及び化合物1～16のいずれか1つから選択される、項目30～40のいずれか一項に記載のキット。

(項目42)

療法における使用のための4-1BB作動薬並びに(i)長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬及び(ii)トル様受容体作動薬の少なくとも1つ。

(項目43)

癌の治療における使用のための、項目42に記載の4-1BB作動薬並びに(i)長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬及び(ii)トル様受容体作動薬の少なくとも1つ。

(項目44)

固体癌の治療における使用のための、項目42～43のいずれか一項に記載の4-1BB作動薬並びに(i)長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬及び(ii)トル様受容体作動薬の少なくとも1つ。

(項目45)

前記TLR作動薬が、R₈₄₈又は化合物1～16のいずれかである、項目42～44のいずれかに記載の4-1BB作動薬並びに(i)長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬及び(ii)トル様受容体作動薬の少なくとも1つ。

(項目46)

前記TLR作動薬が、R₈₄₈、イミキモド、4-arm-P EG_{20k}-CM-イミキモド、4-arm-P EG_{20k}-CM-N-R₈₄₈、又は4-arm-P EG_{20k}-CM-グリシン-N-R₈₄₈である、項目42～45のいずれかに記載の4-1BB作動薬並びに(i)長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬及び(ii)トル様受容体作動薬の少なくとも1つ。

(項目47)

前記長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬が、マルチ(2,7-(ビス-メトキシPEG-カルボキシアミド)(9H-フルオレン-9-イル)メチルN-カルバメート)インターロイキン-2、(2,7-(ビス-メトキシPEG_{10kD}-カルボキシアミド)(9H-フルオレン-9-イル)メチルN-カルバメート)_{4~6}インターロイキン-2、及び(2,7-(ビス-メトキシPEG-カルボキシアミド)(9H-フルオレン-9-イル)メチルN-カルバメート)_{6avg}インターロイキン-2から選択される、項目42～46のいずれかに記載の4-1BB作動薬並びに(i)長時間作用型IL-2Rバイアス作動薬及び(ii)トル様受容体作動薬の少なくとも1つ。