

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7373152号

(P7373152)

(45)発行日 令和5年11月2日(2023.11.2)

(24)登録日 令和5年10月25日(2023.10.25)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

N

A 6 1 K 31/716 (2006.01)

A 6 1 K 31/716

Z M D

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 2 1

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/04

請求項の数 17 (全19頁)

(21)出願番号 特願2021-500020(P2021-500020)

(86)(22)出願日 平成31年3月13日(2019.3.13)

(65)公表番号 特表2021-518433(P2021-518433
A)

(43)公表日 令和3年8月2日(2021.8.2)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/022062

(87)国際公開番号 WO2019/178236

(87)国際公開日 令和1年9月19日(2019.9.19)

審査請求日 令和4年3月11日(2022.3.11)

(31)優先権主張番号 62/642,210

(32)優先日 平成30年3月13日(2018.3.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 521346520

ヒベルセル, インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 1
9, ニューヨーク, ウェスト 5 4 テ
イーエイチ ストリート 6 1 9

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁理士 山本 健策

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 β - グルカンおよびCD40アゴニスト併用免疫療法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

膵臓がんを有する被験体を処置するための組み合わせ物であって、可溶性 β (1,6)-
[ポリ-(1,3)-D-グルコピラノシル]-ポリ- β (1,3)-D-グルコピラノ
ースおよびアゴニスト性CD40抗体を包含する、組み合わせ物。

【請求項2】

前記膵臓がんは、免疫原性が不十分な膵臓がんである、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項3】

前記可溶性 β (1,6)-[ポリ-(1,3)-D-グルコピラノシル]-ポリ- β (1,
3)-D-グルコピラノースおよび前記アゴニスト性CD40抗体は、単一の製剤中に
ある、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項4】

前記可溶性 β (1,6)-[ポリ-(1,3)-D-グルコピラノシル]-ポリ- β (1,
3)-D-グルコピラノースおよび前記アゴニスト性CD40抗体は、別個に製剤中に
ある、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項5】

前記可溶性 β (1,6)-[ポリ-(1,3)-D-グルコピラノシル]-ポリ- β (1,
3)-D-グルコピラノースは酵母に由来する、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項6】

前記酵母は、*Saccharomyces cerevisiae*である、請求項5に記

10

20

載の組み合わせ物。

【請求項 7】

前記アゴニスト性 C D 4 0 抗体は、非補体活性化抗体である、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 8】

前記アゴニスト性 C D 4 0 抗体は、I g G 1 または I g G 2 抗体である、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 9】

前記アゴニスト性 C D 4 0 抗体は、i s C P - 8 7 0 , 8 9 3、A P X 0 0 5、A D C - 1 0 1 3、ダセツズマブ、S E A - C D 4 0 または C h i L o b 7 / 4 である、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

10

【請求項 10】

前記組み合わせ物は、抗 β - グルカン抗体構成要素と組み合わせ投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 11】

膀胱がん細胞に対して被験体の免疫系を刺激するための組み合わせ物であって、可溶性 β (1 , 6) - [ポリ - (1 , 3) - D - グルコピラノシル] - ポリ - β (1 , 3) - D - グルコピラノースおよびアゴニスト性 C D 4 0 抗体を包含する、組み合わせ物。

【請求項 12】

前記可溶性 β (1 , 6) - [ポリ - (1 , 3) - D - グルコピラノシル] - ポリ - β (1 , 3) - D - グルコピラノースおよび前記アゴニスト性 C D 4 0 抗体の投与は、相乗効果を生じる、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

20

【請求項 13】

前記膀胱がん細胞は、免疫原性が不十分である、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 14】

膀胱がんを有する被験体を処置するための、可溶性 β (1 , 6) - [ポリ - (1 , 3) - D - グルコピラノシル] - ポリ - β (1 , 3) - D - グルコピラノースを含む組成物であって、前記組成物はアゴニスト性 C D 4 0 抗体と組み合わせ投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 15】

30

膀胱がんを有する被験体を処置するための、アゴニスト性 C D 4 0 抗体を含む組成物であって、前記組成物は可溶性 β (1 , 6) - [ポリ - (1 , 3) - D - グルコピラノシル] - ポリ - β (1 , 3) - D - グルコピラノースと組み合わせ投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 16】

膀胱がん細胞に対して被験体の免疫系を刺激するための、可溶性 β (1 , 6) - [ポリ - (1 , 3) - D - グルコピラノシル] - ポリ - β (1 , 3) - D - グルコピラノースを含む組成物であって、前記組成物はアゴニスト性 C D 4 0 抗体と組み合わせ投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 17】

40

膀胱がん細胞に対して被験体の免疫系を刺激するための、アゴニスト性 C D 4 0 抗体を含む組成物であって、前記組成物は可溶性 β (1 , 6) - [ポリ - (1 , 3) - D - グルコピラノシル] - ポリ - β (1 , 3) - D - グルコピラノースと組み合わせ投与されることを特徴とする、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の引用

本出願は、2018年3月13日出願の米国仮特許出願第62/642,210号(本明細書に参考として援用される)の優先権を主張する。

50

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0002】

要旨

本開示は、一局面において、可溶性 β -グルカンおよびCD40アゴニストの組成物、ならびにがん免疫療法のためのそれらの使用を提供する。上記CD40アゴニストは、アゴニスト性CD40抗体であり得、上記可溶性 β -グルカンは、酵母に由来し得る。

【0003】

上記の本発明の要旨は、各開示される実施形態または本発明のあらゆる実行を記載することは意図されない。以下の説明は、例証的实施形態をより詳細に例示する。本出願全体でいくつかの箇所に、例の列挙を通じてガイダンスが提供され、その例は、種々の組み合わせにおいて使用され得る。各場合に、その記載されるリストは、代表的な群としてのみ役立ち、網羅的なリストとして解釈されるべきではない。

10

【図面の簡単な説明】

【0004】

【図1】図1A~1E。可溶性 β -グルカンおよびFGK45を含む処置組み合わせ物の腫瘍成長曲線。

【0005】

【図2】図2A~2E。可溶性 β -グルカンおよびゲムシタピン化学療法を含む処置組み合わせ物の腫瘍成長曲線。

20

【0006】

【図3】図3A~3B。処置群間の腫瘍成長を比較するグラフ。

【0007】

【図4】図4。処置群間の全生存を比較するグラフ。

【0008】

【図5-1】図5A。処置群間の応答を比較するグラフ。

【0009】

【図5-2】図5B。処置群間の全生存を比較するグラフ。

【0010】

【図5-3】図5C~5E。処置群間の薬力学的変化を比較するグラフ。

30

【図5-4】図5C~5E。処置群間の薬力学的変化を比較するグラフ。

【図5-5】図5C~5E。処置群間の薬力学的変化を比較するグラフ。

【発明を実施するための形態】

【0011】

例証的实施形態の詳細な説明

がんを処置するために免疫系を利用するように設計した薬物は、有望な結果を示してきたが、個々に使用される場合、多くの患者は、これらの薬物に応答しないか、または応答は一過性である。従って、ある種の免疫療法薬物は、免疫系の先天的力と適応的な力とを橋渡しし、増強されたがん治療を駆動するように組み合わせられ得る。具体的には、本発明は、 β -グルカンおよびCD40アゴニストの組成物、ならびにがん免疫療法におけるそれらの使用に関する。

40

【0012】

β -グルカンは、種々の微生物供給源および植物供給源（例えば、酵母、細菌、藻類、海藻、キノコ、オーツ麦、およびオオムギが挙げられる）に由来するグルコースのポリマーである。これらのうち、酵母 β -グルカンは、それらの免疫調節特性に関して広範にわたって評価されてきた。酵母 β -グルカンは、種々の形態（例えば、無傷の酵母の、ザイモサン、精製全グルカン粒子、可溶化ザイモサンポリサッカリド、または種々の分子量の高度に精製された可溶性 β -グルカンのような）として存在し得る。構造的には、酵母 β -グルカンは、 β -(1,6)グリコシド結合を介して骨格に連結された周期的な β -(1,3)グルコピラノース分枝を有する、 β -(1,3)結合グルコピラノース骨格とし

50

て組織化されたグルコースモノマーから構成される。酵母β - グルカンの異なる形態は、互いとは異なって機能し得る。酵母β - グルカンがそれらの免疫調節効果を発揮する機構は、例えば、その粒子または可溶性の性質、三次構造、主鎖の長さ、側鎖の長さ、および側鎖の頻度のような、β - グルカンの異なる形態の間で構造的差異によって影響を及ぼされ得る。酵母β - グルカンの免疫刺激機能はまた、異なる種における異なる細胞タイプに結合したレセプターに依存し、これは、繰り返すと、β - グルカンの構造的特性に依存し得る。

【 0 0 1 3 】

一般に、β - グルカン免疫療法は、被験体に、任意の適切な形態のβ - グルカンまたはβ - グルカンの2種もしくはこれより多くの形態の任意の組み合わせ物を投与する工程を包含し得る。適切なβ - グルカンおよびそれらの天然供給源からの適切なβ - グルカンの調製は、例えば、米国特許第9,610,303号に記載される。いくつかの場合には、上記β - グルカンは、例えば、*Saccharomyces cerevisiae*のような酵母に由来し得る。ある種の場合には、上記β - グルカンは、β(1,6) - [ポリ - (1,3) - D - グルコピラノシル] - ポリ - β(1,3) - D - グルコピラノース(本明細書でPGG(IMPRIME PGG, Biothera, Eagan, MN))ともいわれ、可溶性の酵母由来β - グルカンの高度に精製されかつ十分に特徴づけられた形態)であり得るか、またはこれに由来し得る。β - グルカンは、免疫活性化および増強された抗腫瘍殺滅のカスケードをもたらす先天免疫細胞機能を誘発し得るPAMP(病原体関連分子パターン)である。酵母可溶性β - グルカンは、腫瘍標的化抗体の存在下で、先天免疫エフェクター細胞によって腫瘍細胞の直接的殺滅を増強することが公知であった。しかし、酵母可溶性β - グルカンはまた、2つの機構を通じてT細胞ベースのがん治療を増強する。具体的には、酵母可溶性β - グルカンは、腫瘍によって確立された免疫抑制性微小環境に対抗するように骨髓機能の再極性を誘発する。さらに、酵母可溶性β - グルカンは、抗原提示細胞(すなわち、マクロファージおよび樹状細胞)の成熟化を活性化し、T細胞拡大および活性化、ならびにIFN-γの発現を可能にする。全身性投与がしばしば毒性副作用をもたらす他のPAMPとは異なり、Imprime PGGは、400名を超えるヒト被験体への静脈内注入によって安全に投与されてきた。さらに、β - グルカンベースの免疫療法は、例えば、改変されたおよび/または誘導体化したβ - グルカン(例えば、国際特許出願番号PCT/US12/36795に記載されるもの)の使用を包含し得る。他の場合には、β - グルカン免疫療法は、例えば、粒状の可溶性β - グルカンまたは粒状の可溶性β - グルカン調製物(これらの各々は、例えば、米国特許第7,981,447号に記載される)を投与することを包含し得る。

【 0 0 1 4 】

生体マーカー研究は、被験体の好中球および単球が酵母可溶性β - グルカンに結合する能力において、被験体の中で差異を示した。これらの細胞への酵母可溶性β - グルカンの結合は、酵母可溶性β - グルカンに対する被験体の免疫調節応答と相関した。さらに、好中球および単球への酵母可溶性β - グルカン結合は、天然の抗βグルカン抗体の特異的レベルの存在を要する。患者血清サンプル中の抗β - グルカンIgGおよびIgM抗体(ABA)を定量的に測定する生体マーカーアッセイ法は、国際公開出願番号WO2013165591A1およびWO2015084732A1に記載される。上記生体マーカーアッセイのカットオフレベルは、生体マーカー陽性および生体マーカー陰性の下位群へと患者を階層化し、これらのカットオフポイントは、結合、機能、および臨床転帰と相関する。

【 0 0 1 5 】

被験体のABAレベルが、選択された所定のカットオフレベルより下に落ちていることから、上記被験体が生体マーカー陰性と同定される場合、上記被験体を生体マーカー陰性状態から生体マーカー陽性状態へと転換し得る抗体調製物は、上記免疫療法への被験体の応答を改善するために投与され得る。従って、いくつかの場合には、上記β - グルカンおよびCD40アゴニスト併用免疫療法はまた、上記免疫療法への被験体の応答を改善するために、抗体調製物の投与を包含し得る。免疫療法への被験体の応答を改善するための組

10

20

30

40

50

成物および方法は、国際公開出願番号WO 2013165593 A1に記載される。

【0016】

いくつかの場合には、上記抗体調製物は、生体マーカー陽性被験体に由来する血清を含み得る。いくつかの場合には、上記抗体調製物は、上記 β -グルカンに特異的に結合するモノクローナル抗体または抗体フラグメントを含み得る。いくつかの場合には、上記抗体調製物は、静脈内免疫グロブリンを含み得る

【0017】

上記CD40分子は、TNFレセプタースーパーファミリーのメンバーであり、単球、マクロファージ、樹状細胞、B細胞、血小板、線維芽細胞、内皮細胞、平滑筋細胞およびいくつかの悪性上皮細胞を含む多数の細胞タイプによって発現される。CD40に対するリガンドであるCD40リガンド(CD154)は、活性化CD4 T細胞、活性化B細胞、メモリーCD8 T細胞、活性化ナチュラルキラー細胞、顆粒球、内皮細胞、平滑筋細胞、および活性化血小板を含む種々の細胞上で発現される。CD40経路の活性化は、効果的に抗原を提示し、抗原特異的T細胞を刺激する能力を有する抗原提示細胞に「許可を与える」ことにおける重大な工程である。樹状細胞(DC)上でのCD40の連結は、共刺激(例えば、CD80およびCD86)分子および主要組織適合遺伝子複合体(MHC)分子の発現を増強し、免疫刺激性サイトカインおよびの放出および活性化した抗原提示機構を誘導した。腫瘍免疫におけるCD40の重要性は、その後、CD40に対して指向されるアゴニスト性抗体の投与が、がんのマウスモデルにおいて防御的T細胞免疫を生じたいくつかの研究において示された。これは、現在臨床研究中である臨床グレードのCD40アゴニスト開発の基礎であった。

【0018】

本発明において有用なCD40アゴニストは、Avrend(Immunex Corp, Seattle, WA)などの組換えヒトCD40リガンド、ラウス肉腫ウイルスプロモーターによって駆動されるヒトCD40L遺伝子を有するアデノウイルスベクター血清型5(AdCD40L)(Center for Cell and Gene Therapy, Baylor College of Medicine(Houston, TX)にあるベクター生成施設)のようなCD40リガンド遺伝子治療、またはアゴニスト性CD40抗体であり得る。アゴニスト性CD40抗体は、ポリクローナル抗体、抗体フラグメントまたは種々のアイソタイプ(例えば、完全ヒトIgG2、ヒト化ウサギIgG1、完全ヒトIgG1、キメラIgG1および非フコシル化ヒト化IgG1アイソタイプのような)のモノクローナル抗体であり得る。

【0019】

IgG1 Fcドメインを有するアゴニスト性CD40抗体は、いくつかの場合には有益であり得る。なぜなら上記IgG1 Fcドメインは、架橋を通じてCD40アゴニスト効力を潜在的に増大する、Fc γ レセプターII-B(Fc γ RIIB)への結合を増強するからである。あるいは、アゴニスト性CD40抗体は、Fc非依存性の増強された活性のために化学的に架橋され得る。他の場合には、IgG2 Fcドメインを有するアゴニスト性CD40抗体は、IgG2アイソタイプの特有のヒンジ特性を通じて、Fc γ R非依存性アゴニスト活性を媒介し得る。あるいは、いくつかの場合には、抗体のFcドメインまたはFcレセプター架橋のいずれも、アゴニスト性CD40抗体によるCD40刺激に必要とされない。この知見の根底にある正確な機構は不明確であるが、強力なシグナル伝達活性を生じるヒトCD40上の特異的エピトープに結合するある種のFab領域によって説明され得る。

【0020】

Fc γ RIIBは、唯一の阻害性Fcレセプターであり、このタンパク質をコードする遺伝子におけるバリエーション、または多型は、長い間、自己免疫疾患に対する感受性と関連付けられている。これらの多型は、IgG1改変CD40アゴニストの有効性に関する治療上の意味を有し得る。その結果、種々のFc γ RIIB多型が、特異的CD40抗体の投与と相関する。例えば、IgG1改変CD40アゴニストの低減した有効性と相関

10

20

30

40

50

するFcγRIIB多型を有する被験体は、IgG2 CD40アゴニストまたはFcドメインを欠くアゴニスト性CD40抗体を投与されるのみである。

【0021】

さらに、マウスモデルにおいて、IgG1 CD40アゴニストの増強した効力は、一過性の血小板減少症の増大したリスクと関連する。IgG1 CD40アゴニストの用量の低減は、IgG2アイソタイプと比較して、改善されたアゴニスト活性をなおも維持しながら、血小板減少症のレベルを低下させた。従って、いくつかの場合には、IgG1 CD40アゴニストの低減した用量または頻度を減らした投与は、β-グルカンおよびアゴニスト性CD40抗体併用免疫療法にとって好ましいこともある。

【0022】

いくつかのアゴニスト性CD40モノクローナル抗体を、本発明において使用され得る臨床用途のために開発されている。各抗体は、(i)CD40に対する結合親和性、(ii)アイソタイプ、(iii)活性に関して架橋に依存すること、および(iv)CD40リガンド結合を遮断する能力によって規定される特有の特性とは別個である。これらとしては、以下が挙げられる：

(1)CP-870,893(PfizerおよびVLSI)は、CD40とのCD40リガンド相互作用を遮断しないFcR結合が不十分な抗CD40 IgG2抗体であり；架橋の非存在下でCD40刺激を媒介し得；そして 3.48×10^{-10} Mの結合親和性(Kd)を有する。

(2)APX005(Apexigen)は、CD40を認識し、CD40リガンド結合を遮断するIgG1抗体であり；架橋とともにインビトロで増強した活性を示し； 9.6×10^{-10} MのKdを有する。

(3)ADC-1013(Alligator Bioscience)は、酸性条件(pH5.4)下ですら高結合親和性(Kd 1×10^{-11} M)でCD40を認識し、FcR結合および架橋に依存する活性を有するIgG1抗体である。

(4)ダセツズマブ(SGN-40ともいわれ、以前はSGN-14といわれた)(Seattle Genetics)は、 1×10^{-9} MのKdでCD40を認識するヒト化IgG1抗体である。ダセツズマブは、B細胞増殖を刺激するにあたって弱い活性を示す部分的アゴニストであり；B細胞リンパ腫株に対して強力な抗増殖特性およびアポトーシス促進特性を示し、CD40へのCD40リガンド結合を増強する。

(5)SEA-CD40(Seattle Genetics)は、 1×10^{-9} MのKdを有する、ダセツズマブ(SGN-40)に由来する非フコシル化ヒト化IgG1抗CD40抗体である。SEA-CD40は、FcγRIIIaへの結合の増強に起因して、改善されたアゴニスト活性を示す。

(6)Chilob 7/4(University of Southampton)は、抗原提示細胞においてCD40刺激のために架橋を要する、 2×10^{-10} MのKdを有するキメラIgG1抗体である。

【0023】

多くの患者において認められる免疫療法に対する不十分な応答性は、免疫療法が成功するために必要ながんに対する既存の継続中の免疫応答がないことに起因し得る。よって、本発明は、がん免疫療法の治療的影響を拡げかつ増強するために、強力な抗腫瘍免疫をもたらし得る、免疫アゴニストの使用のような新規なアプローチを包含する。

【0024】

CD40アゴニストの有効性は、CD40-活性化抗原提示細胞が抗原特異的T細胞免疫を誘導するために必要な腫瘍抗原の存在に依存することが報告されている。次に、その後の研究は、CD40アゴニストとワクチンおよび化学療法とを組み合わせ、腫瘍細胞死の免疫原性の形態を引き起こすことに焦点を当てた。しかし、化学療法と組み合わせても、T細胞依存性抗腫瘍活性の証拠は観察されず、さらなる研究によって、腫瘍微小環境における免疫抑制性のマクロファージが同定された。他の免疫抑制機構に加えて、これらのマクロファージは、T細胞依存性抗腫瘍活性の欠如をおそらく説明する。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 5 】

可溶性β - グルカンは、骨髄性起源の細胞、すなわち、好中球および単球上のCD11bに結合し、N1好中球およびM1マクロファージの免疫刺激機能を増大させ、骨髄球由来サプレッサー細胞、N2好中球およびM2マクロファージの免疫抑制機能を低下させる。この調節は、腫瘍微小環境において種々の先天的細胞と適応性細胞との間のクロストークを生じ、これは、免疫刺激に向かって条件を再指向する。可溶性β - グルカンは、M1表現型へのM2再極性化に直接影響を及ぼし、Th1極性化を駆動し、可溶性β - グルカン刺激性先天的免疫細胞は、サイトカインを生成して、制御性T細胞の存在下ですら、CD4およびCD8 T細胞増殖に間接的に影響を及ぼし、最終的には、Th1極性化を駆動する。

10

【 0 0 2 6 】

この目的に向けて、可溶性β - グルカンは、CD40アゴニストと組み合わせられ得る。例えば、可溶性β - グルカンは、例えば、黒色腫、膵臓がん、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、中皮腫、進行した固形腫瘍などを含むがんの処置において、アゴニスト性CD40抗体と組み合わせられ得る。可溶性β - グルカンは、腫瘍によって確立された免疫抑制性微小環境に対抗し、抗原提示細胞の成熟化を活性化するように骨髄球機能の再極性化を誘発し、T細胞拡大および活性化ならびにIFN-γ発現をもたらす。これらの状態は、T細胞依存性抗腫瘍免疫を誘導するためのCD40アゴニストに理想的である。CD40アゴニストおよび可溶性β - グルカンの組み合わせ物は、免疫原性が不十分な腫瘍に対してすら、治療転帰を大きく増強する相乗効果を生じる。

20

【 0 0 2 7 】

本発明は、部分的に、β - グルカンとCD40アゴニストとの共投与を含む。本明細書で使用される場合、「共投与される」とは、上記組み合わせ物の治療効果または予防効果が、単独で投与されるいずれかの構成要素の治療効果または予防効果より大きいものであり得るように投与される組み合わせ物の2種またはこれより多くの構成要素に言及する。2つの構成要素は、同時にまたは連続して共投与され得る。同時に共投与される構成要素は、1種またはこれより多くの薬学的組成物に提供され得る。2種またはこれより多くの構成要素の連続的共投与は、タイミングとは無関係であり、上記構成要素が、両方の構成要素が投与された後に、両方が同時に生物利用可能であるように投与される場合を含む。上記構成要素が同時に共投与されるかまたは連続して共投与されるかに拘わらず、上記構成要素は、単一部位または異なる部位において共投与され得る。

30

【 0 0 2 8 】

β - グルカン、CD40アゴニスト、および/または両方の構成要素の組み合わせ物は、「キャリア」とともに組成物に製剤化され得る。本明細書で使用される場合、「キャリア」としては、任意の溶媒、分散媒、ビヒクル、コーティング、希釈剤、抗細菌剤、および抗真菌剤、等張化剤、吸収遅延剤、緩衝液、キャリア溶液、懸濁物、コロイドなどが挙げられる。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体および/または薬剤の使用は、当該分野で周知である。いかなる従来の媒体も薬剤も、β - グルカンまたはCD40アゴニストと不適合である限りを除いて、治療用組成物におけるその使用が企図される。補助的な活性成分はまた、上記組成物の中に組み込まれ得る。

40

【 0 0 2 9 】

「薬学的に受容可能」は、生物学的にまたは他の点で望ましくないものではない物質を意味する。すなわち、上記物質は、上記物質が含まれる薬学的組成物の他の構成要素のうちのいずれかと有害な様式で何らかの望ましくない生物学的効果を引き起こすことも、相互作用することもなく、β - グルカンおよび/または上記薬剤とともに個体に投与され得る。

【 0 0 3 0 】

上記β - グルカン、上記CD40アゴニスト、および/または両方の構成要素の組み合わせ物は、薬学的組成物へと製剤化され得る。いくつかの実施形態において、上記β - グルカンおよび上記CD40アゴニストは、単一の製剤において提供され得る。他の実施形

50

態において、上記β - グルカンおよび上記CD40アゴニストは、別個の製剤において提供され得る。薬学的組成物は、1またはこれより多くの好ましい投与経路に適合された種々のおよび/または複数の形態において製剤化され得る。従って、薬学的組成物は、例えば、経口、非経口（例えば、皮内、経皮、皮下、筋肉内、静脈内、腹腔内、腫瘍内など）、または局所（例えば、鼻内、肺内、乳腺内、腔内、子宮内、皮内、経皮、直腸になど）を含む1またはこれより多くの公知の経路を介して投与され得る。薬学的組成物またはその一部は、粘膜表面に投与され得る（例えば、鼻粘膜または呼吸器粘膜への（例えば、スプレーまたはエアロゾルによる）投与のような）。薬学的組成物またはその一部はまた、徐放または放出遅延を介して投与され得る。

【0031】

10

製剤は、便利なことには、単位投与形態において提示され得、薬学分野で周知の方法によって調製され得る。薬学的に受容可能なキャリアとともに組成物を調製する方法は、β - グルカンおよび/またはCD40アゴニストを、1またはこれより多くの補助的成分を構成するキャリアと会合した状態にする工程を包含する。一般に、製剤は、活性化化合物を、液体キャリア、微細に分割した固体キャリア、または両方と均質におよび/または密接に会合した状態にする工程、次いで、必要であれば、上記生成物を望ましい製剤へと成形する工程によって、調製され得る。

【0032】

上記β - グルカン、上記CD40アゴニスト、および/または両方の構成要素の組み合わせ物は、液剤、懸濁物、エマルジョン、スプレー、エアロゾル、または任意の混合物形態が挙げられるが、これらに限定されない任意の適切な形態において提供され得る。上記組成物は、任意の薬学的に受容可能な賦形剤、キャリア、またはビヒクルとの製剤において送達され得る。例えば、上記製剤は、例えば、クリーム剤、軟膏、エアロゾル製剤、非エアロゾルスプレー、ゲル、ローション剤などのような従来の局所投与形態において送達され得る。上記製剤は、例えば、アジュバント、皮膚透過増強剤、着色剤、香料、矯味矯臭剤、保湿剤、濃化剤などのようなものを含む1種またはこれより多くの添加物をさらに含み得る。

20

【0033】

いくつかの実施形態において、本発明は、上記被験体に、例えば、約100ng/kg ~ 約50mg/kgの用量を提供するために十分なβ - グルカンを投与することを包含し得るが、いくつかの実施形態においては、上記β - グルカンは、この範囲外の用量で投与され得る。上記用量は、被験体のABALEVELに依存し得る。いくつかの実施形態において、上記β - グルカン用量範囲は、約0.5mg/kg ~ 約6mg/kg（0.5mg/kg、1.0mg/kg、1.5mg/kg、2.0mg/kg、2.5mg/kg、3.0mg/kg、3.5mg/kg、4.0mg/kg、4.5mg/kg、5.0mg/kg、5.5mg/kgおよび6.0mg/kgを含む）である。上記β - グルカンは、1回投与され得るだけであるか、または投与間の時間間隔は、例えば、以下であり得る：処置の過程の間に、例えば、1週間ごと、2週間ごと、3週間ごと、4週間ごと、5週間ごと、6週間ごと、7週間ごと、8週間ごと、9週間ごと、10週間ごと、11週間ごともしくは12週間ごと、または7日ごと、8日ごと、9日ごと、10日ごと、11日ごと、12日ごと、13日ごと、14日ごと、15日ごと、16日ごと、17日ごと、18日ごと、19日ごと、20日ごと、21日ごと、22日ごと、23日ごと、24日ごと、25日ごと、26日ごと、27日ごと、28日ごと、29日ごと、30日ごと、31日ごと、32日ごと、33日ごと、34日ごと、35日ごと、36日ごと、37日ごと、38日ごと、39日ごと、40日ごと、41日ごと、42日ごと、43日ごと、44日ごと、45日ごと、46日ごと、47日ごと、48日ごと、49日ごと、50日ごと、51日ごと、52日ごと、53日ごと、54日ごと、55日ごと、56日ごと、57日ごと、58日ごと、59日ごと、60日ごと、61日ごと、62日ごと、63日ごと、64日ごと、65日ごと、66日ごと、67日ごと、68日ごと、69日ごと、70日ごと、71日ごと、72日ごと、73日ごと、74日ごと、75日ごと、76日ごと、77日ごと、78

30

40

50

日ごと、79日ごと、80日ごと、81日ごと、82日ごと、83日ごともしくは84日ごと。上記投与スケジュールは、とりわけ、処置されているがんおよび上記被験体のA B Aレベルに依存して変動する。可溶性β-グルカン投与は、国際特許出願番号P C T / U S 1 8 / 1 9 4 1 2に記載される。

【0034】

あるいは、上記用量は、処置過程の開始直前に得られる実際の体重を使用して計算される。このようにして計算される投与量に関しては、体表面積(m^2)が、Dubois法を使用して、処置過程の開始前に計算される： $m^2 = (\text{体重 } kg^{0.425} \times \text{身長 } cm^{0.725}) \times 0.007184$ 。従って、いくつかの実施形態において、方法は、例えば、約 $0.01 mg/m^2$ ～約 $10 mg/m^2$ の用量を提供するために十分なβ-グルカン

10

【0035】

本発明は、十分なCD40アゴニストを投与することを包含する。CD40アゴニストの用量は、 $0.01 mg/kg$ ～ $20 mg/kg$ ($0.01 mg/kg$ 、 $0.1 mg/kg$ 、 $0.2 mg/kg$ 、 $0.3 mg/kg$ 、 $0.4 mg/kg$ 、 $0.5 mg/kg$ 、 $0.6 mg/kg$ 、 $0.7 mg/kg$ 、 $0.8 mg/kg$ 、 $0.9 mg/kg$ 、 $1.0 mg/kg$ 、 $1.5 mg/kg$ 、 $2.0 mg/kg$ 、 $2.5 mg/kg$ 、 $3.0 mg/kg$ 、 $3.5 mg/kg$ 、 $4.0 mg/kg$ 、 $4.5 mg/kg$ 、 $5.0 mg/kg$ 、 $5.5 mg/kg$ 、 $6.0 mg/kg$ 、 $6.5 mg/kg$ 、 $7.0 mg/kg$ 、 $7.5 mg/kg$ 、 $8.0 mg/kg$ 、 $8.5 mg/kg$ 、 $9.0 mg/kg$ 、 $9.5 mg/kg$ 、 $10.0 mg/kg$ 、 $10.5 mg/kg$ 、 $11.0 mg/kg$ 、 $11.5 mg/kg$ 、 $12.0 mg/kg$ 、 $12.5 mg/kg$ 、 $13.0 mg/kg$ 、 $13.5 mg/kg$ 、 $14.0 mg/kg$ 、 $14.5 mg/kg$ 、 $15.0 mg/kg$ 、 $15.5 mg/kg$ 、 $16.0 mg/kg$ 、 $16.5 mg/kg$ 、 $17.0 mg/kg$ 、 $17.5 mg/kg$ 、 $18.0 mg/kg$ 、 $18.5 mg/kg$ 、 $19.0 mg/kg$ 、 $19.5 mg/kg$ および $20.0 mg/kg$ を含む)であり得る。上記CD40アゴニストは、1回投与され得るだけであるか、または投与間の時間間隔は、例えば、以下であり得る：処置の過程の間に、例えば、1週間ごと、2週間ごと、3週間ごと、4週間ごと、5週間ごと、6週間ごと、7週間ごと、8週間ごと、9週間ごと、10週間ごと、11週間ごともしくは12週間ごと、または7日ごと、8日ごと、9日ごと、10日ごと、11日ごと、12日ごと、13日ごと、14日ごと、15日ごと、16日ごと、17日ごと、18日ごと、19日ごと、20日ごと、21日ごと、22日ごと、23日ごと、24日ごと、25日ごと、26日ごと、27日ごと、28日ごと、29日ごと、30日ごと、31日ごと、32日ごと、33日ごと、34日ごと、35日ごと、36日ごと、37日ごと、38日ごと、39日ごと、40日ごと、41日ごと、42日ごと、43日ごと、44日ごと、45日ごと、46日ごと、47日ごと、48日ごと、49日ごと、50日ごと、51日ごと、52日ごと、53日ごと、54日ごと、55日ごと、56日ごと、57日ごと、58日ごと、59日ごと、60日ごと、61日ごと、62日ごと、63日ごと、64日ごと、65日ごと、66日ごと、67日ごと、68日ごと、69日ごと、70日ごと、71日ごと、72日ごと、73日ごと、74日ごと、75日ごと、76日ごと、77日ごと、78日ごと、79日ごと、80日ごと、81日ごと、82日ごと、83日ごともしくは84日ごと。

20

30

40

【0036】

あるいは、β-グルカンまたはCD40アゴニストのいずれかの用量は、処置過程の開始直前に得られる実際の体重を使用して計算され得る。このようにして計算される投与量に関しては、体表面積(m^2)が、Dubois法を使用して、処置過程の開始前に計算される： $m^2 = (\text{体重 } kg^{0.425} \times \text{身長 } cm^{0.725}) \times 0.007184$ 。従って、いくつかの実施形態において、方法は、例えば、約 $0.01 mg/m^2$ ～約 $10 mg/m^2$ の用量を提供するために十分なβ-グルカンおよび/またはCD40アゴニストを投与する工程を包含し得る。

【0037】

50

本発明は、以下の実施例によって例証される。特定の例、物質、量、および手順が、本明細書で示されるとおりの本発明の範囲および趣旨に従って、広く解釈されるべきであることは、理解されるべきである。

【実施例】

【0038】

実施例 1

CD40 アゴニストとの組み合わせられた可溶性 β - グルカンは、腫瘍退縮を増強する：

T 細胞排除および強い炎症性免疫反応が顕著な免疫原性が不十分ながんである膵管腺癌 (PDAC) に対して強力な抗腫瘍免疫を誘導することにおける可溶性 β - グルカンの役割を、評価した。この試験において、C57BL/6 マウスに、KPC 由来 PDAC 細胞株 (7940B, P9) を皮下移植した。マウスを、1 週間に 2 ~ 3 回、ノギスによって腫瘍成長に関してモニターした。- 2 日目に、マウスは、ゲムシタピン (120 mg / kg) または PBS を受容した。0 日目に、マウスを、FGK45 (0.1 mg)、IMPRIME PGG (1.2 mg)、または両方あり、またはなしで処置した。FGK45 は、CD40 に対するラット抗マウスモノクローナルアゴニスト性抗体である。これを、腹腔内注射によって投与した。IMPRIME PGG を、静脈内注射によって投与した。

10

【0039】

マウスを、腫瘍成長および全生存に関して (すなわち、腫瘍が $> 1000 \text{ mm}^3$ に達するまで、または動物が腫瘍に関連する不快感 / 苦痛を示すまで) 追跡した。コントロールに対して、腫瘍成長に対する IMPRIME PGG 処置単独の影響は、図 1A および図 1B に示される。ここで、IMPRIME PGG の単一用量での処置は、10 匹のマウスのうちの 1 匹において腫瘍増殖 (tumor outgrowth) における遅延を生じた。以前の試験において、IMPRIME PGG は、9 匹のマウスのうちの 3 匹において腫瘍増殖における遅延を生じた (データは示さず)。これらの試験は、IMPRIME PGG が、この腫瘍モデルにおいて単剤療法として制限された活性を有することを示す。同様の結果は、図 1C に示され、FGK45 処置単独で認められ、この場合、遅延した腫瘍成長が 10 匹のマウスのうちの 4 匹において認められた。以前の試験は、9 匹のマウスのうちの 5 匹において遅延した腫瘍成長を示した (データは示さず)。

20

【0040】

対照的に、IMPRIME PGG および FGK45 を組み合わせると、10 匹のマウスのうちの 9 匹において腫瘍退縮が生じた (図 1D)。完全腫瘍退縮は、その後の再発なしに、10 匹のマウスのうちの 6 匹において認められた。

30

【0041】

実施例 2

アゴニスト性 CD40 抗体との組み合わせられた可溶性 β - グルカンは、免疫原性が不十分な腫瘍に対して T 細胞依存性抗腫瘍活性をもたらす：

- 3 日目、0 日目、4 日目、7 日目、および 11 日目に、実施例 1 のマウスを、GK1.5 (抗 CD4) および 2.43 (抗 CD8) 除去抗体 (0.2 mg / 用量) ありまたはなしで処置した。2.43 および GK1.5 は、それぞれ、CD8 α 発現 T 細胞および CD4 発現 T 細胞を除去するラット抗マウスモノクローナル抗体である。両方の抗体を、腹腔内注射によって投与した。

40

【0042】

図 1E に示されるように、IMPRIME PGG および FGK45 の組み合わせ物を使用する相乗的治療活性は、CD4 T 細胞および CD8 T 細胞が除去される場合に除去された。従って、このデータは、IMPRIME PGG および FGK45 を組み合わせると、マウス膵管腺癌の免疫原性が不十分なモデルにおいて、顕著な T 細胞依存性抗腫瘍活性が生じることを示す。

【0043】

実施例 3

50

化学療法との組み合わせられた可溶性 β -グルカンは、腫瘍退縮を増強する：

C57BL/6マウスに、KPC由来PDAC細胞株(7940B, P9)を皮下移植した。マウスを、1週間に2~3回、ノギスによって腫瘍成長に関してモニターした。
- 2日目に、マウスは、ゲムシタピン(120mg/kg)またはPBSを受容した。

【0044】

繰り返すと、IMPRIME PGG単独は、最小限の活性を示した(図2A、B)。同様に、図2Cに示されるように、ゲムシタピン化学療法は、腫瘍成長に対して有意な影響を生じなかった。対照的に、IMPRIME PGGの48時間前に投与したゲムシタピン化学療法での処置は、有意な抗腫瘍活性を生じ、遅延した腫瘍増殖が、10匹のマウスのうちの5匹において認められた(図2D)。以前の試験において、この処置組み合わせは、9匹のマウスのうちの6匹において抗腫瘍活性を生じた。

10

【0045】

実施例4

化学療法との組み合わせられた可溶性 β -グルカンは、免疫原性が不十分な腫瘍に対してT細胞依存性抗腫瘍活性をもたらす：

- 3日目、0日目、4日目、7日目および11日目に、実施例3のマウスを、GK1.5(抗CD4)および2.43(抗CD8)除去抗体(0.2mg/用量)ありまたはなしで処置した。IMPRIME PGGおよびゲムシタピンの組み合わせ物を使用する相乗的治療活性は、T細胞が処置前に除去される場合に認められるように、CD4 T細胞およびCD8 T細胞に依存する(図2E)。従って、化学療法とIMPRIME PGGとを組み合わせると、マウス膵管腺癌の免疫原性が不十分なモデルにおいて十分なT細胞依存性抗腫瘍活性が生じ得る。

20

【0046】

図3Aおよび3Bは、それぞれ、各ゲムシタピンおよびFGK45処置群に関する平均腫瘍成長曲線を示す。26日目の腫瘍成長比較に関する統計的有意性を、二元配置ANOVAとテューキーの多重比較検定を使用して決定した。処置群間の統計を、表1に示す。

【0047】

【表1】

表1

比較した処置	p値
Ctrl 対 IMPRIME	0.9944
Ctrl 対 FGK45	<0.0001
Ctrl 対 ゲムシタピン	0.9750
Ctrl 対 FGK45+IMPRIME	<0.0001
Ctrl 対 ゲムシタピン +IMPRIME	<0.0001
IMPRIME 対 FGK45	<0.0001
IMPRIME 対 ゲムシタピン	>0.9999
IMPRIME 対 FGK45+IMPRIME	<0.0001
IMPRIME 対 ゲムシタピン +IMPRIME	<0.0001
FGK45 対 ゲムシタピン	0.0001
FGK45 対 FGK45+IMPRIME	0.0008
FGK45 対 ゲムシタピン +IMPRIME	0.7767
ゲムシタピン 対 FGK45+IMPRIME	<0.0001
ゲムシタピン 対 ゲムシタピン +IMPRIME	<0.0001
FGK45+IMPRIME 対 ゲムシタピン +IMPRIME	0.0601

30

40

【0048】

図4は、全生存に対する各処置の影響を示す。処置群間の生存比較の統計は、表2に示される。統計的有意性を、ログランク検定を使用して決定した。

【0049】

50

【表 2】

表 2

比較した処置	p値
Ctrl 対 IMPRIME	0.2794
Ctrl 対 FGK45	0.0024
Ctrl 対 ゲムシタピン	0.7345
Ctrl 対 FGK45+IMPRIME	<0.0001
Ctrl 対 ゲムシタピン +IMPRIME	0.0002
IMPRIME 対 FGK45	0.0291
IMPRIME 対 ゲムシタピン	0.3989
IMPRIME 対 FGK45+IMPRIME	<0.0001
IMPRIME 対 ゲムシタピン +IMPRIME	0.0029
FGK45 対 ゲムシタピン	0.0074
FGK45 対 FGK45+IMPRIME	<0.0001
FGK45 対 ゲムシタピン +IMPRIME	0.0284
ゲムシタピン 対 FGK45+IMPRIME	<0.0001
ゲムシタピン 対 ゲムシタピン +IMPRIME	0.0012
FGK45+IMPRIME 対 ゲムシタピン +IMPRIME	0.0048
FGK45+IMPRIME 対 FGK45+IMPRIME+ T細胞除去	<0.0001
ゲムシタピン +IMPRIME 対 ゲムシタピン +IMPRIME+ T細胞除去	0.0036

10

20

【0050】

統計的有意差は、以下の処置群間で認められた：(i) コントロール対ゲムシタピン + IMPRIME ($p = 0.0002$)、(ii) ゲムシタピン対ゲムシタピン + IMPRIME ($p = 0.0012$)、(iii) IMPRIME 対ゲムシタピン + IMPRIME ($p = 0.0029$)、(iv) コントロール対FGK45 + IMPRIME ($p < 0.0001$)、(v) FGK45 対FGK45 + IMPRIME ($p < 0.0001$)、(vi) IMPRIME 対FGK45 + IMPRIME ($p < 0.0001$)、および(vii) ゲムシタピン + IMPRIME 対FGK45 + IMPRIME ($p = 0.0048$)、まとめると、これらのデータは、ゲムシタピンまたはFGK45のいずれかが、IMPRIME PGGと組み合わせられた場合に顕著な治療活性を、および両方の処置組み合わせ物の治療活性がT細胞に依存することを示す。全体として、より大きな応答率(90%対50%)および改善された全生存(60%対0%)が、それぞれ、化学療法と比較して、IMPRIME PGGをFGK45と組み合わせた場合に認められた。

30

【0051】

可溶性β-グルカンとCD40アゴニストとを組み合わせると、いずれか単独での処置より有効であり、マウスのうちの60%において完全かつ持続する腫瘍退縮が生じる。さらに、可溶性β-グルカン+CD40アゴニストの抗腫瘍効果は、CD4 T細胞およびCD8 T細胞に依存する。

40

【0052】

実施例 5

貪食骨髄細胞は、アゴニスト性CD40抗体との組み合わせられた可溶性β-グルカンの抗腫瘍応答の持続のために必要とされた：

抗腫瘍活性に関する別個の骨髄細胞サブセットの役割は、IMPRIME PGGおよびCD40アゴニストで誘導した。骨髄性標的化合物を投与して、腫瘍外マクロファージを除去し(すなわち、クロンドロネートリポソーム)、Ly6C⁺末梢血単球を除去し(すなわち、抗Ly6C抗体)、腫瘍関連マクロファージ/腫瘍外マクロファージを除去し(すなわち、コロニー刺激因子1レセプター(CSF1R)インヒビター)、そしてマクロファージおよび樹状細胞を含む抗原提示細胞によって発現されるCD70を遮断した

50

(抗CD70抗体)。

【0053】

C57BL/6マウス(n=10/群)に、KPC由来PDAC細胞株を皮下移植した。マウスを、1週間に2~3回、ノギスによって腫瘍成長に関してモニターした。腫瘍がおよそ直径4~5mmに達した場合、マウスは、以下の処置を受容した：

群1：コントロール

群2：FGK45+IMPRIME PGG

群3：FGK45+IMPRIME PGG+クロンドロネートリポソーム(Gastroenterology, 2015 Jul; 149(1): 201-210.)

群4：FGK45+IMPRIME PGG+抗Ly6C(Cancer Discovery, 2016 Apr; 6(4): 400-413)

群5：FGK45+IMPRIME PGG+CSF1Rインヒビター

群6：FGK45+IMPRIME PGG+CD70遮断抗体(Nat Commun, 2012 Jul 10; 3:948)

【0054】

上記化合物を、以下の投与スキームを使用して投与した：

1. FGK45を、0日目に、腹腔内(i.p.)注射によって0.1mgで投与した。
2. IMPRIME PGGを、0日目に、静脈内(i.v.)に1.2mgで投与した。
3. クロンドロネート被包リポソームを、-2日目、2日目、5日目、および9日目に、10mg/kgでi.p.投与した。
4. 抗Ly6C抗体(Monts 1)を、-1日目、0日目、1日目、5日目、9日目に、0.5mg/用量でi.p.投与した。
5. CSF1Rインヒビター(GW2580)を、-2日目~2日目および5日目~9日目に、160mg/kgで強制経口投与によって1日に1回与えた。
6. 抗CD70抗体(クローンFR70)を、-1日目、0日目、1日目、5日目に、0.25mg/用量でi.p.投与した。

【0055】

図5Aおよび5Bは、各群の処置に対する応答および生存データを示す。上記データは、クロンドロネート被包リポソームによるマクロファージの除去が併用療法を阻害したことから、貪食骨髄細胞が応答持続のために必要とされることを示す。

【0056】

さらに、末梢血を、処置の-2日目、0日目、および1日目に、尾静脈採血によって各マウスで集め、CD19⁺ B細胞、CD3⁺ T細胞およびCD3⁺ CD8β⁺ T細胞の応答に関してフローサイトメトリーによって分析した。結果を、図5C、5Dおよび5Eに示し、これらの細胞タイプが末梢血循環を離れていることを示す。

【0057】

CD40アゴニスト/可溶性β-グルカン併用療法で認められる相乗効果は、少なくとも3つの理由から、予測外かつ顕著である。第1に、化学療法は必要とされない。上記で考察されるように、CD40アゴニストの有効性は、腫瘍抗原の存在に依存することが報告されている。これは、CD40-活性化抗原提示細胞が抗原特異的T細胞免疫を誘導するために必要である。実施例2は、上記併用療法が、化学療法なしで、免疫原性が不十分な腫瘍に対して顕著な活性を示すことを示す。実施例5は、可溶性β-グルカンを示唆する貪食骨髄細胞の要件が、腫瘍浸潤骨髄細胞の貪食能力を変化させ、そのように変化することによって、それらの腫瘍抗原の捕捉を改善することを示す。第2に、CD40アゴニスト/可溶性β-グルカン併用療法で観察された活性が化学療法なしで顕著であるのみならず、それは、化学療法に続いてCD40アゴニストを使用して認められたものをも超える。第3に、2種の骨髄標的化薬剤、CD40アゴニストおよび可溶性β-グルカンの組み合わせ物が、相乗的活性を生じたことは、予測外かつ顕著である。実施例1は、いずれかの薬剤での単剤療法が制限された活性を示したが、CD40アゴニスト/可溶性β-グルカン併用療法が、相加的より顕著な活性を示したことを示す。

【 0 0 5 8 】

本明細書で引用される全ての特許、特許出願、および刊行物、ならびに電子的に利用可能な資料（例えば、GenBankおよびRefSeqにおける例えば、ヌクレオチド配列提出、ならびに例えば、SwissProt、PIR、PRF、PDBにおけるアミノ酸配列提出、ならびにGenBankおよびRefSeqにおける註釈付きのコード領域からの翻訳）の完全な開示は、それらの全体において参考として援用される。本出願の開示と本明細書に参考として援用される任意の文献の開示との間に何らかの不一致が存在する場合には、本出願の開示が優先するものとする。前述の詳細な説明および実施例は、理解を明瞭にするために与えられているに過ぎない。そこから不要な限定が理解されるべきではない。本発明は、示されかつ記載される正確な詳細に限定されず、当業者に自明なバリエーションに関しては、請求項によって規定される発明の範囲内に含まれる。

10

【 0 0 5 9 】

別段示されなければ、本明細書および請求項において使用される構成要素、分子量などの量を表す全ての数字は、全ての場合に、用語「約 (about)」によって修飾されていると理解されるべきである。よって、そうでないことが別段示されなければ、本明細書および請求項に示される数値パラメーターは、本発明によって得ようと求められる所望の特性に依存して変動し得る近似値である。少なくとも、および均等論を請求項の範囲に限定しようとする試みとしてではなく、各数値パラメーターは、報告された有効数字の数字に鑑みて、および通常の見捨五入法を適用することによって、少なくとも解釈されるべきである。

20

【 0 0 6 0 】

本発明の広い範囲を示す数値範囲およびパラメーターが近似値であるにも関わらず、具体例に示される数値は、可能な限り正確に報告される。しかし、全ての数値は、本質的に、それらそれぞれの試験測定において見出される標準偏差から必然的に生じる範囲を含む。

【 0 0 6 1 】

全ての見出しは、読み手の便宜のためであり、特定されなければ、その見出しに続く本文の意味を限定するために使用されるべきではない。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

がんを有する被験体を処置する方法であって、前記方法は、可溶性 β - グルカンおよび CD 40 アゴニストを投与する工程を包含する、方法。

30

(項目 2)

前記がんは、免疫原性が不十分ながんである、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記がんは、黒色腫、膵臓がん、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、中皮腫または進行した固形腫瘍である、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記可溶性 β - グルカンおよび前記 CD 40 アゴニストは、単一の製剤中にある、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記可溶性 β - グルカンおよび前記 CD 40 アゴニストは、別個に製剤中にある、項目 1 に記載の方法。

40

(項目 6)

前記可溶性 β - グルカンは酵母に由来する、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

前記酵母は、*Saccharomyces cerevisiae* である、項目 6 に記載の方法。

(項目 8)

前記可溶性 β - グルカンは、 β (1, 6) - [ポリ - (1, 3) - D - グルコピラノシル] - ポリ - β (1, 3) - D - グルコピラノースである、項目 1 に記載の方法。

50

(項目 9)

前記 C D 4 0 アゴニストは、アゴニスト性 C D 4 0 抗体である、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 0)

前記アゴニスト性 C D 4 0 抗体は、非補体活性化抗体である、項目 9 に記載の方法。

(項目 1 1)

前記アゴニスト性 C D 4 0 抗体は、I g G 1 または I g G 2 抗体である、項目 9 に記載の方法。

(項目 1 2)

前記アゴニスト性 C D 4 0 抗体は、i s C P - 8 7 0 , 8 9 3 、 A P X 0 0 5 、 A D C - 1 0 1 3 、 ダセツズマブ、S E A - C D 4 0 または C h i L o b 7 / 4 である、項目 9 に記載の方法。

10

(項目 1 3)

前記方法は、抗 β - グルカン抗体構成要素を投与する工程をさらに包含する、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 4)

がん細胞に対して被験体の免疫系を刺激する方法であって、前記方法は、可溶性 β - グルカンおよびアゴニスト性 C D 4 0 抗体を投与する工程を包含する、方法。

(項目 1 5)

前記可溶性 β - グルカンおよびアゴニスト性 C D 4 0 抗体の投与は、相乗効果を生じる、項目 1 4 に記載の方法。

20

(項目 1 6)

前記がん細胞は、免疫原性が不十分である、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 7)

可溶性 β - グルカン；および
アゴニスト性 C D 4 0 抗体
を含む、がん免疫療法のための組成物。

(項目 1 8)

前記可溶性 β - グルカンは、 β (1 , 6) - [ポリ - (1 , 3) - D - グルコピラノシル] - ポリ - β (1 , 3) - D - グルコピラノースである、項目 1 7 に記載の組成物。

(項目 1 9)

前記アゴニスト性 C D 4 0 抗体は、I g G 1 または I g G 2 抗体である、項目 1 7 に記載の組成物。

30

(項目 2 0)

前記可溶性 β - グルカンおよびアゴニスト性 C D 4 0 抗体は、免疫原性が不十分ながんに対して相乗効果を有する、項目 1 7 に記載の組成物。

40

50

【図面】
【図 1】

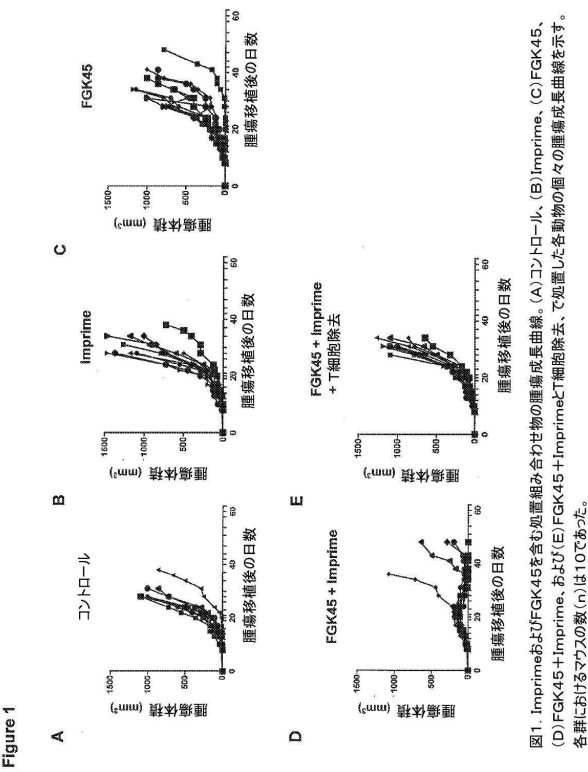


図1. ImprimeおよびFGK45を含む処置組み合わせ物の腫瘍成長曲線。(A)コントロール、(B)Imprime、(C)FGK45、(D)FGK45+Imprime、および(E)FGK45+Imprime+T細胞除去、で処置した各動物の個々の腫瘍成長曲線を示す。各群におけるマウスの数(n)は10であった。

【図 2】

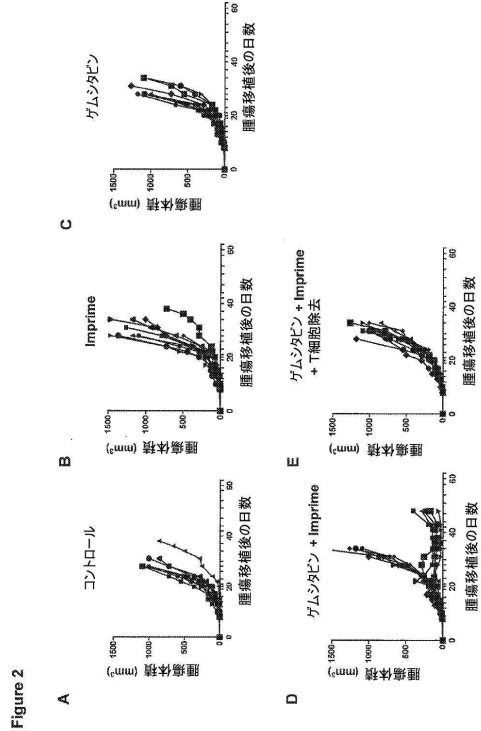


図2. ImprimeおよびGammapin化学療法を含む処置組み合わせ物の腫瘍成長曲線。(A)コントロール、(B)Imprime、(C)Gammapin、(D)Gammapin+Imprime、および(E)Gammapin+Imprime+T細胞除去、で処置した各動物の個々の腫瘍成長曲線を示す。各群におけるマウスの数(n)は10であった。

【図 3】

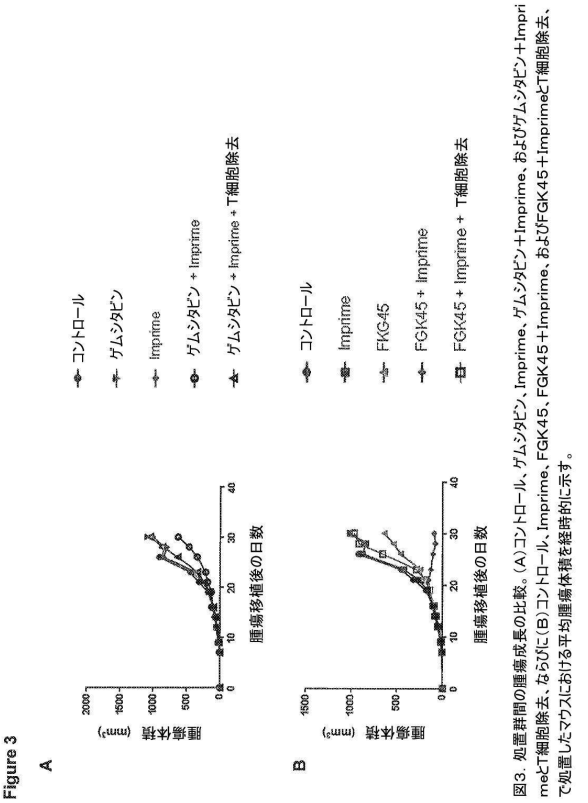


図3. 処置群間の腫瘍成長の比較。(A)コントロール、Gammapin+Imprime、およびGammapin+Imprime+T細胞除去、および(B)コントロール、Imprime、FGK45、FGK45+Imprime、およびFGK45+Imprime+T細胞除去、で処置したマウスにおける平均腫瘍体積を経時的に示す。

【図 4】

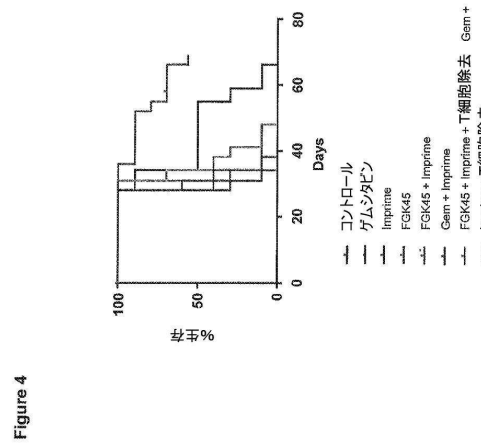


図4. 処置群間の全生存の比較。示されるとおりに処置したマウスの Kaplan-Meier 生存曲線を示す。

10

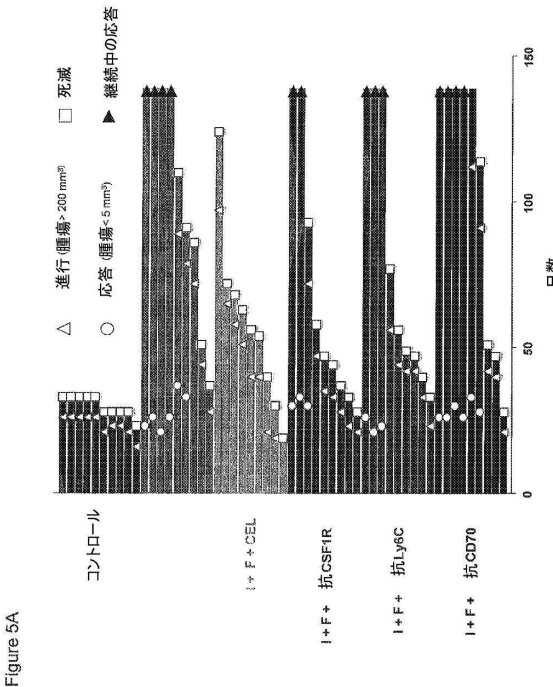
20

30

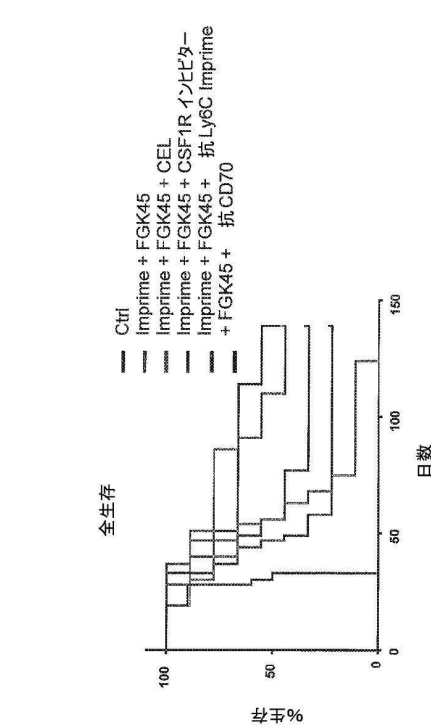
40

50

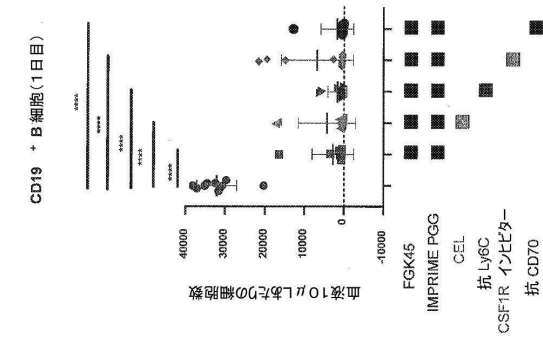
【図 5 - 1】



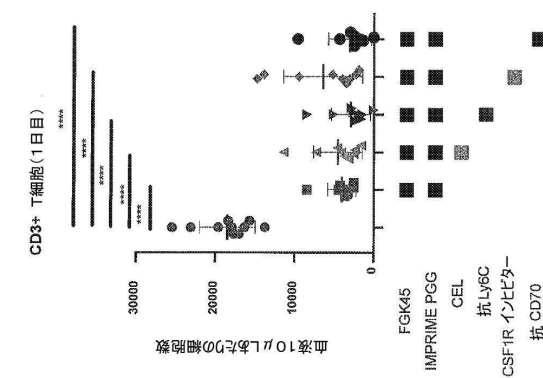
【図 5 - 2】



【図 5 - 3】



【図 5 - 4】



10

20

30

40

50

【 図 5 - 5 】

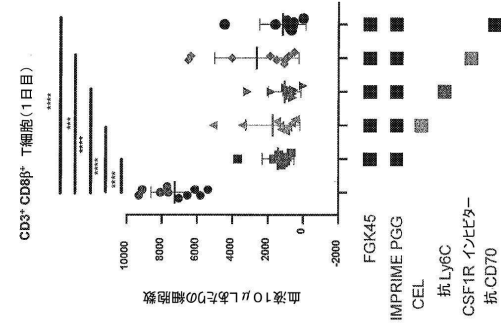


Figure 5E

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(73)特許権者 500429103

ザ トラスティーズ オブ ザ ユニバーシティ オブ ペンシルバニア

アメリカ合衆国 1 9 1 0 4 ペンシルベニア州 フィラデルフィア シビック センター プールバ
ード 3 6 0 0 ナインス フロア

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ボーズ, ナンディタ

アメリカ合衆国 ミネソタ 5 5 4 4 6 , プリマス, クイーンズランド レーン エヌ. 5 5 1 0

(72)発明者 ビーティ, グレゴリー

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 1 0 6 , フィラデルフィア, スプルース ストリート 6 2 1

審査官 伊藤 基章

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 2 4 7 3 7 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5

A 6 1 K 3 1 / 0 0

A 6 1 K 4 5 / 0 0

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)