

【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4年3月22日(2022.3.22)

【国際公開番号】WO2020/036635

【公表番号】特表2021-518408(P2021-518408A)

【公表日】令和3年8月2日(2021.8.2)

【出願番号】特願2020-550758(P2020-550758)

【国際特許分類】

A 6 1 K 48/00(2006.01)

10

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/04(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 31/506(2006.01)

A 6 1 K 31/713(2006.01)

A 6 1 K 31/7105(2006.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

20

A 6 1 K 35/763(2015.01)

A 6 1 K 38/21(2006.01)

A 6 1 K 38/20(2006.01)

A 6 1 K 35/761(2015.01)

A 6 1 K 47/18(2006.01)

A 6 1 K 47/28(2006.01)

A 6 1 K 38/22(2006.01)

A 6 1 K 38/17(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 47/60(2017.01)

30

A 6 1 K 38/39(2006.01)

A 6 1 K 38/47(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 35/768(2015.01)

A 6 1 K 35/766(2015.01)

A 6 1 K 35/765(2015.01)

【F I】

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

40

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 45/00 1 0 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 35/763

50

A 6 1 K 38/21

A 6 1 K 38/20

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 35/761

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 38/22

A 6 1 K 38/17

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 47/60

A 6 1 K 38/39

A 6 1 K 38/47

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 35/768

A 6 1 K 35/766

A 6 1 K 35/765

10

## 【手続補正書】

【提出日】令和4年3月11日(2022.3.11)

20

## 【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】

対象における癌の治療方法における使用のための組み合わせ物であって、前記組合せ物は、(1) p 53をコードする核酸及び/又はMDA-7をコードする核酸、並びに、(2) 少なくとも1種の選択性CD122/CD132アゴニストを含み、前記方法は、前記組み合わせ物を前記対象に投与することを含む、組み合わせ物。

30

【請求項2】

前記対象にp 53をコードする核酸が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3】

前記対象にMDA7をコードする核酸が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4】

前記対象にp 53をコードする核酸、及びMDA7をコードする核酸が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。

40

【請求項5】

前記少なくとも1種のCD122/CD132アゴニストが、IL-2/抗IL-2免疫複合体、IL-15/抗IL-15免疫複合体、IL-15/IL-15受容体-IgG1-Fc(IL-15/IL-15R-IgG1-Fc)免疫複合体、PEG化IL-2、PEG化IL-15、IL-2ムテイン、IL-15ムテイン、及び/又は、IL-15受容体の/IgG1-Fc融合タンパク質に結合するIL-15変異体からなる群から選択される、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項6】

前記IL-15がIL-15Rと予め複合体化され、CD122/CD132に選択的に結合する、請求項5に記載の組み合わせ物。

50

## 【請求項 7】

1、2、3、又は4種類のCD122/CD132アゴニストが前記対象に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 8】

前記少なくとも1種のCD122アゴニスト及び/又はCD132アゴニストがF42Kではない、請求項1に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 9】

前記癌が転移性である、請求項1に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 10】

p53をコードする前記核酸、及び/又はMDA-7をコードする前記核酸がウイルスベクター内の発現カセット内にある、請求項1に記載の組み合わせ物。 10

## 【請求項 11】

前記ウイルスベクターがアデノウイルスベクター、レトロウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、ヘルペスウイルスベクター、小胞性口内炎ウイルスベクター、ポリオマウイルスベクターである、請求項10に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 12】

前記ワクシニアウイルスベクターが更に、NIL欠損ワクシニアウイルスベクターとして定義される、請求項11に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 13】

前記アデノウイルスベクターが更に、ADPの発現が増加したアデノウイルスベクターとして定義される、請求項11に記載の組み合わせ物。 20

## 【請求項 14】

p53をコードする前記核酸、及び/又はMDA-7をコードする前記核酸が前記対象に、腫瘍内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 15】

前記癌が、黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺癌、肝細胞癌、網膜芽細胞腫、星状膠細胞腫、グリア芽腫、白血病、神経芽細胞腫、頭部癌、頸部癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、腎癌、骨癌、睾丸癌、卵巣癌、中皮腫、子宮頸癌、胃腸癌、泌尿生殖器癌、気道癌、造血癌、筋骨格癌、神経内分泌癌、癌腫、肉腫、中枢神経系癌、末梢神経系癌、リンパ腫、脳癌、結腸癌、又は膀胱癌である、請求項1に記載の組み合わせ物。 30

## 【請求項 16】

前記方法が、少なくとも1種の追加の抗癌治療を投与することを更に含む、請求項1に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 17】

前記少なくとも1種の追加の抗癌治療が、外科療法、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、免疫療法、小分子療法、受容体キナーゼ阻害剤療法、抗血管新生療法、サイトカイン療法、凍結療法、放射線切除、又は生物学的療法である、請求項16に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 18】

前記少なくとも1種の追加の抗癌治療が免疫チェックポイント阻害剤である、請求項16に記載の組み合わせ物。 40

## 【請求項 19】

前記少なくとも1種のチェックポイント阻害剤が、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG3、BTLA、B7H3、B7H4、TIM3、KIR、又はA2aRの阻害剤から選択される、請求項18に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 20】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、AMP-514、REGN2810、CT-011、BMS 936559、MPDL3280A及びAMP-224からなる群から選択される抗PD-1抗体である、請求項1 50

8に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 1】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、トレメリムマブ及びイピリムマブからなる群から選択される抗CTLA-4抗体である、請求項 1 8に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 2】

2種以上のチェックポイント阻害剤が投与されることを特徴とする、請求項 1 8に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 3】

前記少なくとも1種の追加の抗癌治療がヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤である、請求項 1 6に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 4】

対象における癌の治療方法における使用のための組み合わせ物であって、前記組み合わせ物は、少なくとも1種の腫瘍崩壊ウイルス及び少なくとも1種のCD122/CD132アゴニストを含み、前記方法は、前記組み合わせ物を前記対象に投与することを含む、組み合わせ物。

【請求項 2 5】

前記少なくとも一種の腫瘍崩壊ウイルスが、p53、MDA-7、サイトカイン、及び/又は免疫刺激遺伝子を発現するように改変されている、請求項 2 4に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 6】

前記少なくとも1種の腫瘍崩壊ウイルスが、一本鎖又は二本鎖DNAウイルス、RNAウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レトロウイルス、レンチウイルス、ヘルペスウイルス、ボックスウイルス、ワクシニアウイルス、水疱性口内炎ウイルス、ポリオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、エプスタイン・バーウイルス、インフルエンザウイルス、レオウイルス、粘液腫ウイルス、マラバウイルス、ラウドウイルス、エナデノチュシレブ、及びコクサッキーウイルスからなる群から選択される、請求項 2 4に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 7】

前記少なくとも1種の腫瘍崩壊ウイルスが、Ad5-yCD/mutTKSR39rep-hIL12、CAVATAK（商標）、CG0070、DNX-2401、G207、HF10、IMLYGIC（商標）、JX-594、MG1-MA3、MV-NIS、OBP-301、REOLYSIN（登録商標）、Toca 511、Oncorine（H101）、H102、H103、RIGVIR、アデノウイルス死タンパク質（ADP）を過剰発現するアデノウイルス、T-VEC、N1L欠損ワクシニアウイルス、E1b欠損アデノウイルス、-フェトプロテイン（AFP）プロモーターAd E1a遺伝子調節アデノウイルス、修飾TERTプロモーター腫瘍崩壊アデノウイルス、HRE-E2F-TERTハイブリッドプロモーター腫瘍崩壊アデノウイルス、及び/又は、Pea3結合部位E1a調節配列欠失、及びE1b-19Kクローン挿入部位を有するアデノウイルスである、請求項 2 4に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 8】

前記少なくとも1種のCD122/CD132アゴニストが、IL-2/抗IL-2免疫複合体、IL-15/抗IL-15免疫複合体、IL-15/IL-15受容体-IgG1-Fc（IL-15/IL-15R-IgG1-Fc）免疫複合体、PEG化IL-2、PEG化IL-15、IL-2ムテイン、IL-15ムテイン、及び/又は、IL-15受容体の/IgG1-Fc融合タンパク質に結合するIL-15変異体からなる群から選択される、請求項 2 4に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 9】

前記少なくとも1種のCD122/CD132アゴニストがF42Kではない、請求項 2 4に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 0】

10

20

30

40

50

投与が腫瘍内注射を介することを特徴とする、請求項 2 4 に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 1】

前記癌が、黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺癌、肝細胞癌、網膜芽細胞腫、星状膠細胞腫、グリア芽腫、白血病、神経芽細胞腫、頭部癌、頸部癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、腎癌、骨癌、睾丸癌、卵巣癌、中皮腫、子宮頸癌、胃腸癌、泌尿生殖器癌、気道癌、造血癌、筋骨格癌、神経内分泌癌、癌腫、肉腫、中枢神経系癌、末梢神経系癌、リンパ腫、脳癌、結腸癌、又は膀胱癌である、請求項 2 4 に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 2】

前記方法が、少なくとも 1 種の追加の抗癌治療を投与することを更に含む、請求項 2 4 に記載の組み合わせ物。

10

【請求項 3 3】

前記少なくとも 1 種の追加の抗癌治療が、C T L A - 4、P D - 1、P D - L 1、P D - L 2、L A G 3、B T L A、B 7 H 3、B 7 H 4、T I M 3、K I R、又は A 2 a R の阻害剤から選択される免疫チェックポイント阻害剤である、請求項 3 2 に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 4】

( a ) p 5 3 をコードする核酸及び / 又は M D A - 7 をコードする核酸 ; 並びに ( b ) 少なくとも 1 種の C D 1 2 2 / C D 1 3 2 アゴニストを含む、医薬組成物。

【請求項 3 5】

( a ) 腫瘍崩壊ウイルス ; 及び ( b ) 少なくとも 1 種の C D 1 2 2 / C D 1 3 2 アゴニストを含む、医薬組成物。

20

【請求項 3 6】

対象における癌の治療方法における使用のための組成物であって、前記組成物は、p 5 3 をコードする核酸及び / 又は M D A - 7 をコードする核酸を含み、前記方法は、前記組成物を少なくとも 1 種の選択性 C D 1 2 2 / C D 1 3 2 アゴニストと組み合わせる前記対象に投与することを含む、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 9

【補正方法】変更

30

【補正の内容】

【0 0 3 9】

本発明の他の目的、特徴及び利点は、以下の詳細な説明から明らかになるだろう。しかし、本発明の趣旨及び範囲内での種々の変化及び変更が、この詳細の説明より当業者には明らかとなるため、詳細の説明及び特定の実施例は、本発明の好ましい実施形態を示しているものの、実例としてのみ与えられることが理解されなければならない。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

( 項目 1 )

対象における癌の治療方法であって、有効量の、( 1 ) p 5 3 をコードする核酸及び / 又は M D A - 7 をコードする核酸、並びに、( 2 ) 少なくとも 1 種の選択性 C D 1 2 2 / C D 1 3 2 アゴニストを、前記対象に投与することを含む、方法。

40

( 項目 2 )

前記対象に p 5 3 をコードする核酸が投与される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 )

前記対象に M D A 7 をコードする核酸が投与される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 4 )

前記対象に p 5 3 をコードする核酸、及び M D A 7 をコードする核酸が投与される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 5 )

前記少なくとも 1 種の C D 1 2 2 / C D 1 3 2 アゴニストが、I L - 2 / 抗 I L - 2 免

50

疫複合体、IL - 15 / 抗IL - 15 免疫複合体、IL - 15 / IL - 15 受容体 - IgG1 - Fc (IL - 15 / IL - 15 R - IgG1 - Fc) 免疫複合体、PEG化IL - 2、PEG化IL - 15、IL - 2 ムテイン、IL - 15 ムテイン、及び / 又は、IL - 15 受容体の / IgG1 - Fc 融合タンパク質に結合するIL - 15 変異体からなる群から選択される、項目7に記載の方法。

(項目6)

前記IL - 15 がIL - 15 R と予め複合体化され、CD122 / CD132 に選択的に結合する、項目5に記載の方法。

(項目7)

1、2、3、又は4種類のCD122 / CD132 アゴニストが前記対象に投与される、項目7に記載の方法。

(項目8)

前記少なくとも1種のCD122 アゴニスト及び / 又はCD132 アゴニストがF42Kではない、項目1に記載の方法。

(項目9)

前記癌が転移性である、項目1に記載の方法。

(項目10)

p53 をコードする前記核酸、及び / 又はMDA - 7 をコードする前記核酸が発現カセット内にある、項目1に記載の方法。

(項目11)

p53 及びMDA - 7 が単一のプロモーターの制御下にある、項目10に記載の方法。

(項目12)

前記プロモーターがサイトメガロウイルス (CMV)、SV40、又はPGKである、項目11に記載の方法。

(項目13)

発現カセットがウイルスベクター内にある、項目10に記載の方法。

(項目14)

前記ウイルスベクターがアデノウイルスベクター、レトロウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、ヘルペスウイルスベクター、小胞性口内炎ウイルスベクター、ポリオーマウイルスベクターである、項目13に記載の方法。

(項目15)

前記ウイルスベクターがアデノウイルスベクター又はワクシニアウイルスベクターである、項目13に記載の方法。

(項目16)

前記ワクシニアウイルスベクターが更に、NIL欠損ワクシニアウイルスベクターとして定義される、項目15に記載の方法。

(項目17)

前記アデノウイルスベクターが更に、ADPの発現が増加したアデノウイルスベクターとして定義される、項目15に記載の方法。

(項目18)

前記ウイルスベクターが、約 $10^{-3}$  ~ 約 $10^{-13}$ のウイルス粒子で投与される、項目13に記載の方法。

(項目19)

p53 をコードする前記核酸、及び / 又はMDA - 7 をコードする前記核酸が非ウイルス性アプローチにより投与される、項目1に記載の方法。

(項目20)

前記方法が、遺伝子編集によるp53 及び / 又はMDA - 7 機能の回復及び / 又は増幅を含む、項目1に記載の方法。

(項目21)

遺伝子編集が、ジンクフィンガーヌクレアーゼ (ZFN)、転写活性化様エフェクター

10

20

30

40

50

ヌクレアーゼ ( T A L E N )、又はクラスター化して規則的に間隔を空けて配置された短い回文配列反復 ( C R I S P R ) を用いて p 5 3 及び / 又は M D A - 7 を発現することを  
含む、項目 2 0 に記載の方法。

( 項目 2 2 )

p 5 3 をコードする前記核酸、及び / 又は M D A - 7 をコードする前記核酸が、ウイルスベクター及び遺伝子編集を介して投与される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 2 3 )

p 5 3 をコードする前記核酸、及び / 又は M D A - 7 をコードする前記核酸が前記対象に、静脈内、動脈内、血管内、胸膜内、腹腔内、気管内、腫瘍内、髄腔内、筋肉内、内視鏡、病巣内、経皮、皮下、局所、定位投与される、又は、直接注射若しくは還流により投与される、項目 1 に記載の方法。

10

( 項目 2 4 )

p 5 3 をコードする前記核酸、及び / 又は M D A - 7 をコードする前記核酸が前記対象に、腫瘍内投与される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 2 5 )

前記対象に p 5 3 をコードする前記核酸、及び / 又は M D A - 7 をコードする前記核酸が 2 回以上投与される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 2 6 )

前記対象に前記少なくとも 1 種の C D 1 2 2 / C D 1 3 2 アゴニストが 2 回以上投与される、項目 1 に記載の方法。

20

( 項目 2 7 )

前記対象に p 5 3 をコードする前記核酸、及び / 又は M D A - 7 をコードする前記核酸が、前記少なくとも 1 種の C D 1 2 2 / C D 1 3 2 アゴニストの前、これと同時、又はこの後に投与される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 2 8 )

p 5 3 をコードする前記核酸、及び / 又は M D A - 7 をコードする核酸が、リポプレックスに入れて前記対象に投与される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 2 9 )

前記リポプレックスが、D O T A P と、コレステロール、コレステロール誘導体またはコレステロール混合物の少なくとも 1 つとを含む、項目 2 8 に記載の方法。

30

( 項目 3 0 )

投与が、局所又は局所注射を含む、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 1 )

投与が、連続注入、腫瘍内注射、又は静脈内注射を介する、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 2 )

前記対象がヒトである、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 3 )

前記癌が、黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺癌、肝細胞癌、網膜芽細胞腫、星状膠細胞腫、グリア芽腫、白血病、神経芽細胞腫、頭部癌、頸部癌、乳癌、膀胱癌、前立腺癌、腎癌、骨癌、睾丸癌、卵巣癌、中皮腫、子宮頸癌、胃腸癌、泌尿生殖器癌、気道癌、造血癌、筋骨格癌、神経内分泌癌、癌腫、肉腫、中枢神経系癌、末梢神経系癌、リンパ腫、脳癌、結腸癌、又は膀胱癌である、項目 1 に記載の方法。

40

( 項目 3 4 )

少なくとも 1 種の追加の抗癌治療を投与することを更に含む、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 5 )

前記少なくとも 1 種の追加の抗癌治療が、外科療法、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、免疫療法、小分子療法、受容体キナーゼ阻害剤療法、抗血管新生療法、サイトカイン療法、凍結療法、放射線切除、又は生物学的療法である、項目 3 4 に記載の方法。

( 項目 3 6 )

前記少なくとも 1 種の追加の抗癌治療が免疫チェックポイント阻害剤である、項目 3 4

50

に記載の方法。

(項目 3 7)

前記少なくとも 1 種のチェックポイント阻害剤が、CTLA - 4、PD - 1、PD - L 1、PD - L 2、LAG 3、BTLA、B7H3、B7H4、TIM3、KIR、又は A 2 a R の阻害剤から選択される、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記少なくとも 1 種のチェックポイント阻害剤が抗 PD - 1 抗体、抗 PD - L 1 抗体、抗 PD - L 2 抗体、抗 CTLA 4 抗体、及び / 又は抗 KIR 抗体である、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記抗 PD - 1 抗体がニボルマブ、ペムプロリズマブ、ピディリズマブ、AMP - 5 1 4、REGN 2 8 1 0、CT - 0 1 1、BMS 9 3 6 5 5 9、MPDL 3 2 8 0 A、又は AMP - 2 2 4 である、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記抗 PD - L 1 抗体がデュルバルマブ、アテゾリズマブ、又はアベルマブである、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記抗 PD - L 2 抗体が r H I g M 1 2 B 7 である、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 2)

LAG 3 の前記阻害剤が IMP 3 2 1 又は BMS - 9 8 6 0 1 6 である、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 3)

A 2 a R の前記阻害剤が P B F - 5 0 9 である、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記抗 CTLA - 4 抗体がトレメリマブ又はイピリマブである、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記抗 KIR 抗体がリリルマブである、項目 3 8 に記載の方法。

(項目 4 6)

2 種以上のチェックポイント阻害剤が投与される、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記免疫チェックポイント阻害剤が全身投与される、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記少なくとも 1 種の追加の抗癌治療がヒストンデアセチラーゼ (H D A C) 阻害剤である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記 H D A C 阻害剤がトラクチノスタットである、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

細胞外マトリックス分解タンパク質を提供することを更に含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記細胞外マトリックス分解タンパク質がリラキシン、ヒアルロニダーゼ、又はデコリンである、項目 5 0 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記生物学的療法がモノクローナル抗体、s i R N A、m i R N A、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム、又は遺伝子治療法である、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記少なくとも 1 種の追加の抗癌治療が腫瘍崩壊ウイルスである、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記腫瘍崩壊ウイルスが、p 5 3、MDA - 7、IL - 1 2、少なくとも 1 種の熱シ

10

20

30

40

50

ックタンパク質、TGF- 阻害剤、及び/又はIL-10阻害剤を発現するように改変されている、項目53に記載の方法。

(項目55)

前記腫瘍崩壊ウイルスが、一本鎖若しくは二本鎖DNAウイルス、RNAウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レトロウイルス、レンチウイルス、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、ワクシニアウイルス、水疱性口内炎ウイルス、ポリオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、エプスタイン・バーウイルス、インフルエンザウイルス、レオウイルス、粘液腫ウイルス、マラバウイルス、ラブドウイルス、エナデノチュシレブ、コクサッキーウイルス、又はE1b欠損アデノウイルスである、項目53に記載の方法。

(項目56)

前記腫瘍崩壊ウイルスが単純ヘルペスウイルスである、項目53に記載の方法。

(項目57)

前記腫瘍崩壊ウイルスがサイトカインを発現するように改変されている、項目53に記載の方法。

(項目58)

前記サイトカインが顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)又はIL12である、項目57に記載の方法。

(項目59)

前記腫瘍崩壊ウイルスが更に、タリモジーン・ラハーパレブベック(T-VEC)として定義される、項目53に記載の方法。

(項目60)

前記少なくとも1種の追加の抗癌治療がプロテインキナーゼ又は成長因子シグナル伝達経路阻害剤である、項目34に記載の方法。

(項目61)

前記プロテインキナーゼ、又は成長因子シグナル伝達経路阻害剤が、アフチニブ、アキシチニブ、ベパシズマブ、ボスチニブ、セツキシマブ、クリゾチニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、フォスタマチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、ムブリチニブ、ニロチニブ、パニツムマブ、パゾパニブ、ペガプタニブ、ラニビズマブ、ルキシロチニブ、サラカチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、トラスツズマブ、バンデタニブ、AP23451、ベムラフェニブ、CAL101、PX-866、LY294002、ラパマイシン、テムシロリムス、エベロリムス、リダフォロリムス、アルボシジブ、ゲニステイン、セルメチニブ、AZD-6244、バタラニブ、P1446A-05、AG-024322、ZD1839、P276-00、又はGW572016である、項目60に記載の方法。

(項目62)

前記プロテインキナーゼ阻害剤がPI3K阻害剤である、項目60に記載の方法。

(項目63)

前記PI3K阻害剤がPI3K阻害剤である、項目62に記載の方法。

(項目64)

前記免疫療法がサイトカインを含む、項目35に記載の方法。

(項目65)

前記サイトカインが、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)又はIL12である、項目64に記載の方法。

(項目66)

前記サイトカインがインターロイキン及び/又はインターフェロンである、項目65に記載の方法。

(項目67)

前記インターロイキンがIL-2である、項目65に記載の方法。

(項目68)

前記インターフェロンがIFNである、項目65に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 69)

前記免疫療法が共刺激受容体アゴニスト、先天性免疫細胞の刺激因子、又は先天性免疫の活性化因子を含む、項目 35 に記載の方法。

(項目 70)

前記共刺激受容体アゴニストが、抗 O X 40 抗体、抗 G I T R 抗体、抗 C D 1 3 7 抗体、抗 C D 4 0 抗体、又は抗 C D 2 7 抗体である、項目 69 に記載の方法。

(項目 71)

免疫細胞の前記刺激因子が、細胞傷害性阻害受容体の阻害剤、又は、免疫刺激トル様受容体 ( T L R ) のアゴニストである、項目 69 に記載の方法。

(項目 72)

前記細胞傷害性阻害受容体が、N K G 2 A / C D 9 4 又は C D 9 6 T A C T I L E の阻害剤である、項目 69 に記載の方法。

(項目 73)

前記 T L R アゴニストが T L R 7 アゴニスト、T L R 8 アゴニスト、又は T L R 9 アゴニストである、項目 71 に記載の方法。

(項目 74)

前記免疫療法が、P D - L 1 阻害剤、4 - 1 B B アゴニスト、及び O X 4 0 アゴニストの組み合わせを含む、項目 35 に記載の方法。

(項目 75)

前記免疫療法が、インターフェロン遺伝子刺激因子 ( S T I N G ) アゴニストを含む、項目 35 に記載の方法。

(項目 76)

先天性免疫の前記活性化因子が、I D O 阻害剤、T G F 阻害剤、又は I L - 1 0 阻害剤である、項目 75 に記載の方法。

(項目 77)

前記化学療法が D N A 損傷剤を含む、項目 35 に記載の方法。

(項目 78)

前記 D N A 損傷剤が、照射、X 線、紫外線照射、マイクロ波、電子放出、アドリアマイシン、5 - フルオロウラシル ( 5 F U )、カベシタピン、エトポシド ( V P - 1 6 )、カンプトテシン、アクチノマイシン - D、マイトマイシン C、シスプラチン ( C D D P )、又は過酸化水素である、項目 77 に記載の方法。

(項目 79)

対象における癌の治療方法であって、有効量の少なくとも 1 種の腫瘍崩壊ウイルス及び少なくとも 1 種の C D 1 2 2 / C D 1 3 2 アゴニストを、前記対象に投与することを含む方法。

(項目 80)

前記少なくとも一種の腫瘍崩壊ウイルスが、p 5 3、M D A - 7、サイトカイン、及び / 又は免疫刺激遺伝子を発現するように改変されている、項目 79 に記載の方法。

(項目 81)

前記サイトカインが G M - C S F 又は I L - 1 2 である、項目 80 に記載の方法。

(項目 82)

前記免疫刺激遺伝子が T G F の阻害剤、I L - 1 0 の阻害剤、又は熱ショックタンパク質である、項目 80 に記載の方法。

(項目 83)

前記少なくとも 1 種の腫瘍崩壊ウイルスが、一本鎖又は二本鎖 D N A ウイルス、R N A ウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レトロウイルス、レンチウイルス、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、ワクシニアウイルス、水疱性口内炎ウイルス、ポリオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、エプスタイン・バーウイルス、インフルエンザウイルス、レオウイルス、粘液腫ウイルス、マラバウイルス、ラブドウイルス、エナデノチュシレブ、及びコクサッキーウイルスからなる群から選択される、項目 79 に記載の方

10

20

30

40

50

法。

(項目 8 4)

前記少なくとも 1 種の腫瘍崩壊ウイルスが、Ad5-yCD/mutTKSR39rep-hIL12、CAVATAK(商標)、CG0070、DNX-2401、G207、HF10、IMLYGIC(商標)、JX-594、MG1-MA3、MV-NIS、OBP-301、REOLYSIN(登録商標)、Toca 511、Oncorine(H101)、H102、H103、RIGVIR、アデノウイルス死タンパク質(ADP)を過剰発現するアデノウイルス、T-VEC、N1L欠損ワクシニアウイルス、E1b欠損アデノウイルス、-フェトプロテイン(AFP)プロモーターAd E1a遺伝子調節アデノウイルス、修飾TERTプロモーター腫瘍崩壊アデノウイルス、HRE-E2F-TERTハイブリッドプロモーター腫瘍崩壊アデノウイルス、及び/又は、Pea3結合部位E1a調節配列欠失、及びE1b-19Kクローン挿入部位を有するアデノウイルスである、項目79に記載の方法。

10

(項目 8 5)

ADPを過剰発現する前記アデノウイルスがViRx007である、項目84に記載の方法。

(項目 8 6)

前記N1L欠損ワクシニアウイルスがIL-12を発現するように改変されている、項目84に記載の方法。

(項目 8 7)

前記少なくとも 1 種のCD122/CD132アゴニストが、IL-2/抗IL-2免疫複合体、IL-15/抗IL-15免疫複合体、IL-15/IL-15受容体-IgG1-Fc(IL-15/IL-15R-IgG1-Fc)免疫複合体、PEG化IL-2、PEG化IL-15、IL-2ムテイン、IL-15ムテイン、及び/又は、IL-15受容体の/IgG1Fc融合タンパク質に結合するIL-15変異体からなる群から選択される、項目79に記載の方法。

20

(項目 8 8)

1、2、3、又は4種類のCD122/CD132アゴニストが前記対象に投与される、項目79に記載の方法。

(項目 8 9)

前記少なくとも 1 種のCD122/CD132アゴニストがF42Kではない、項目79に記載の方法。

30

(項目 9 0)

前記対象に前記少なくとも 1 種のCD122/CD132アゴニストが2回以上投与される、項目79に記載の方法。

(項目 9 1)

前記対象に前記腫瘍崩壊ウイルスが、前記少なくとも 1 種のCD122/CD132アゴニストの前、これと同時、又はこの後に投与される、項目79に記載の方法。

(項目 9 2)

投与が、局部又は局所注射を含む、項目79に記載の方法。

40

(項目 9 3)

投与が、連続注入、腫瘍内注射、又は静脈内注射を介する、項目79に記載の方法。

(項目 9 4)

投与が腫瘍内注射を介する、項目79に記載の方法。

(項目 9 5)

前記対象がヒトである、項目79に記載の方法。

(項目 9 6)

前記癌が、黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺癌、肝細胞癌、網膜芽細胞腫、星状膠細胞腫、グリア芽腫、白血病、神経芽細胞腫、頭部癌、頸部癌、乳癌、膀胱癌、前立腺癌、腎癌、骨癌、睾丸癌、卵巣癌、中皮腫、子宮頸癌、胃腸癌、泌尿生殖器癌、気道癌、

50

造血癌、筋骨格癌、神経内分泌癌、癌腫、肉腫、中枢神経系癌、末梢神経系癌、リンパ腫、脳癌、結腸癌、又は膀胱癌である、項目 7 9 に記載の方法。

( 項目 9 7 )

少なくとも 1 種の追加の抗癌治療を投与することを更に含む、項目 7 9 に記載の方法。

( 項目 9 8 )

前記少なくとも 1 種の追加の抗癌治療が、外科療法、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、免疫療法、小分子療法、受容体キナーゼ阻害剤療法、抗血管新生療法、サイトカイン療法、凍結療法、又は生物学的療法である、項目 9 7 に記載の方法。

( 項目 9 9 )

前記少なくとも 1 種の追加の抗癌治療が樹状細胞ワクチンである、項目 9 7 に記載の方法。

10

( 項目 1 0 0 )

前記樹状細胞ワクチンが、腫瘍関連抗原として p 5 3 を発現するように改変されている、項目 9 9 に記載の方法。

( 項目 1 0 1 )

前記少なくとも 1 種の追加の抗癌治療が免疫チェックポイント阻害剤である、項目 9 7 に記載の方法。

( 項目 1 0 2 )

前記少なくとも 1 種のチェックポイント阻害剤が、CTLA - 4、PD - 1、PD - L 1、PD - L 2、LAG 3、BTLA、B7H3、B7H4、TIM 3、KIR、又は A 2 a R の阻害剤から選択される、項目 1 0 1 に記載の方法。

20

( 項目 1 0 3 )

前記少なくとも 1 種のチェックポイント阻害剤が抗 PD - 1 抗体、抗 PD - L 1 抗体、抗 PD - L 2 抗体、抗 CTLA 4 抗体、及び / 又は抗 KIR 抗体である、項目 1 0 2 に記載の方法。

( 項目 1 0 4 )

前記抗 PD - 1 抗体がニボルマブ、ペムプロリズマブ、ピディリズマブ、AMP - 5 1 4、REGN 2 8 1 0、CT - 0 1 1、BMS 9 3 6 5 5 9、MPDL 3 2 8 0 A、又は AMP - 2 2 4 である、項目 1 0 3 に記載の方法。

( 項目 1 0 5 )

前記抗 PD - L 1 抗体がデュルバルマブ、アテゾリズマブ、又はアベルマブである、項目 1 0 3 に記載の方法。

30

( 項目 1 0 6 )

前記抗 PD - L 2 抗体が r H I g M 1 2 B 7 である、項目 1 0 3 に記載の方法。

( 項目 1 0 7 )

LAG 3 の前記阻害剤が IMP 3 2 1 又は BMS - 9 8 6 0 1 6 である、項目 1 0 2 に記載の方法。

( 項目 1 0 8 )

A 2 a R の前記阻害剤が PBF - 5 0 9 である、項目 1 0 2 に記載の方法。

( 項目 1 0 9 )

前記抗 CTLA - 4 抗体がトレメリムマブ又はイピリムマブである、項目 1 0 3 に記載の方法。

40

( 項目 1 1 0 )

前記抗 KIR 抗体がリリルマブである、項目 1 0 3 に記載の方法。

( 項目 1 1 1 )

2 種以上のチェックポイント阻害剤が投与される、項目 1 0 1 に記載の方法。

( 項目 1 1 2 )

前記免疫チェックポイント阻害剤が全身投与される、項目 1 0 1 に記載の方法。

( 項目 1 1 3 )

前記少なくとも 1 種の追加の抗癌治療がヒストンデアセチラーゼ ( HDAC ) 阻害剤で

50

ある、項目 9 7 に記載の方法。

( 項目 1 1 4 )

前記 H D A C 阻害剤がトラクチノスタットである、項目 1 1 3 に記載の方法。

( 項目 1 1 5 )

細胞外マトリックス分解タンパク質を提供することを更に含む、項目 7 9 に記載の方法。

( 項目 1 1 6 )

前記細胞外マトリックス分解タンパク質がリラキシン、ヒアルロニダーゼ、又はデコリンである、項目 1 1 5 に記載の方法。

( 項目 1 1 7 )

( a ) p 4 3 をコードする核酸及び / 又は M D A - 7 をコードする核酸 ; 並びに ( b ) 少なくとも 1 種の C D 1 2 2 / C D 1 3 2 アゴニストを含む、医薬組成物。 10

( 項目 1 1 8 )

( a ) 腫瘍崩壊ウイルス ; 及び ( b ) 少なくとも 1 種の C D 1 2 2 / C D 1 3 2 アゴニストを含む、医薬組成物。

20

30

40

50