

【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】平成30年4月26日(2018.4.26)

【公表番号】特表2017-509652(P2017-509652A)
 【公表日】平成29年4月6日(2017.4.6)
 【年通号数】公開・登録公報2017-014
 【出願番号】特願2016-558098(P2016-558098)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 39/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)
 C 1 2 N 5/0784 (2010.01)
 C 1 2 N 5/0781 (2010.01)
 C 0 7 K 14/54 (2006.01)
 C 0 7 K 14/55 (2006.01)
 C 0 7 K 14/705 (2006.01)
 C 1 2 N 5/0786 (2010.01)

【F I】

A 6 1 K 39/00 H
 A 6 1 P 31/00
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 35/00
 C 1 2 N 15/00 Z N A A
 C 1 2 N 5/10
 C 1 2 N 5/0784
 C 1 2 N 5/0781
 C 0 7 K 14/54
 C 0 7 K 14/55
 C 0 7 K 14/705
 C 1 2 N 5/0786

【手続補正書】

【提出日】平成30年3月14日(2018.3.14)

【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】

ペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞を含む、抗原含有タンパク質に対する細胞性の細胞傷害性免疫応答を延長するための医薬であって、
該医薬が、

Th-1媒介応答を支持するアジュバントと組み合わせて使用され、

抗原に対して活性化されたT細胞を有する患者に投与され、

T細胞が抗原に対して活性化された後の48時間～14日の時間枠において投与され、

該患者に1回のみ投与され、かつ

該患者に全身に投与され、かつ

該ペプチドが、該抗原含有タンパク質に由来しそれによって活性化T細胞を再活性化し、該主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が、該患者から入手されて、2時間~3日間インビトロで培養される、

前記医薬。

【請求項2】

前記医薬が、静脈内に、腹腔内に、または髄腔内注射によって投与され、かつ/もしくは、好ましくは緩衝化されている生理学的に許容される水溶液中の懸濁剤として投与され、かつ/または

前記ペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が樹状細胞ではなく、かつ/または

$1 \times 10^6 \sim 4 \times 10^8$ 個、好ましくは $1 \times 10^7 \sim 4 \times 10^8$ 個のペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が前記患者に投与される、

請求項1記載の医薬。

【請求項3】

抗原に対して活性化されたT細胞が記憶状態へ戻った後に、さらに1回または複数回、好ましくは1回のみ投与される、

より好ましくは、T細胞が抗原に対して活性化された後3週間以上後に、1回または複数回、さらにより好ましくは1回のみ投与される、

請求項1または2記載の医薬。

【請求項4】

時間枠が、72時間~12日、好ましくは5日~12日、より好ましくは5日~9日である、請求項1または2記載の医薬。

【請求項5】

(i)MHC-I提示細胞が、血液細胞、特に末梢血単核細胞(PBMC)、例えば単球もしくはリンパ球細胞であり、かつ/または

(ii)抗原含有タンパク質に由来するペプチドが、アミノ酸8、9もしくは10個の長さを有し、かつ/もしくは、MHC-Iによって、好ましくは対立遺伝子HLA-A2、HLA-A1、HLA-A3、HLA-B7、HLA-B35、HLA-A24、もしくはHLA-A30によって、より好ましくは対立遺伝子HLA-A2によって提示されるペプチドであり、かつ/または

(iii)少なくとも1つのペプチドが抗原を含む、

請求項1~4のいずれか一項記載の医薬。

【請求項6】

前記患者から入手された前記主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が、2時間~2日間インビトロで培養される、請求項1~5のいずれか一項記載の医薬。

【請求項7】

(a)少なくとも1つの主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞を前記ペプチドと共にインビトロでインキュベートすること、または

(b)抗原含有タンパク質もしくはその抗原含有断片、もしくは抗原含有タンパク質もしくはその抗原含有断片をコードする核酸を、少なくとも1つの主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞中へ導入するための物理的、化学的もしくは生物学的な方法を適用して、

核酸の場合、少なくとも1つの細胞が、抗原含有タンパク質もしくはその抗原含有断片を少なくとも1つの主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞中へ発現することを可能にすること、および

少なくとも1つの細胞が、該抗原を処理し、MHC-Iの環境においてペプチドを提示することを可能にすること

によって、前記ペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が入手される、請求項1~6のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 8】

前記患者がヒトである、請求項1~7のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 9】

前記医薬が、腫瘍および/もしくは感染症を予防的に処置するもしくは処置するためのものである、ならびに/または

前記患者が免疫無防備状態もしくは免疫抑制状態である、請求項1~8のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 10】

前記T細胞が、

(1)

(a) 抗原提示細胞の表面上の受容体に結合する分子、

(b) (a)の分子に結合された前記抗原含有タンパク質を含む送達システムであって、

該受容体に(a)の分子が結合すると、(b)のタンパク質が内部移行して抗原提示細胞中で処理され、該タンパク質中に含有される抗原が抗原提示細胞の表面上に提示され、それによって前記患者においてT細胞が活性化される、送達システム

の投与、および

(2) Th-1媒介応答を支持するさらなるアジュバントの投与

によって前記抗原に対して活性化されている、請求項1~9のいずれか一項記載の医薬。

【請求項 11】

抗原提示細胞が、樹状細胞、マクロファージ、およびB細胞より選択される、請求項10記載の医薬。

【請求項 12】

抗原提示細胞が、XCR1⁺(CD141⁺)樹状細胞、SIRP⁺樹状細胞、単球由来樹状細胞、皮膚樹状細胞、例えばランゲルハンス細胞、および形質細胞様樹状細胞(pDC)より好ましくは選択される樹状細胞(DC)である、請求項11記載の医薬。

【請求項 13】

(i) Th-1媒介応答を支持するアジュバントが、RIG-Iアゴニスト、合成もしくは組換えTLRリガンド、特にTLR8アゴニスト、例えばレシキモド(R848)、もしくはTLR3アゴニスト、例えばポリICLCおよびポリイノシン:ポリシチジル酸(ポリI:C)、モンタニド(Montanide)、例えばISA51、ISA720、サポニン、例えばQuil-A、ISCOM、QS-21、AS02およびAS01、ポリイノシン:ポリシチジル酸(ポリI:C)、リポ多糖(LPS)、ならびにCpGオリゴデオキシヌクレオチドからなる群より選択され、

好ましくは、Th-1媒介応答を支持するアジュバントが、RIG-Iアゴニスト、TLR8アゴニスト、例えばレシキモド(R848)、ならびにTLR3アゴニスト、例えばポリICLCおよびポリイノシン:ポリシチジル酸(ポリI:C)より選択され、

かつ/または

(ii) Th-1媒介応答を支持するアジュバントが、前記医薬の投与前に、投与と同時に、もしくは投与後に投与され、

好ましくは、Th-1媒介応答を支持するアジュバントが、該医薬の投与前1日~投与後3日の時間枠内で投与され、

より好ましくは、Th-1媒介応答を支持するアジュバントが、(a) 該医薬の投与と同じ日に、もしくは(b) 該投与後1日~3日の時間枠内で投与され、

さらにより好ましくは、Th-1媒介応答を支持するアジュバントが、該医薬の投与と同じ日に投与され、

かつ/または

(iii) Th-1媒介応答を支持するアジュバントが、単一の薬学的組成物としてペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞と共に投与されるか、もしくはペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞から空間的に分離した状態で投与される、

請求項1～12のいずれか一項記載の医薬。

【請求項14】

(i) Th-1媒介応答を支持するさらなるアジュバントが、RIG-Iアゴニスト、合成もしくは組換えTLRリガンド、特にTLR8アゴニスト、例えばレシキモド(R848)、もしくはTLR3アゴニスト、例えばポリICLCおよびポリイノシン:ポリシチジル酸(ポリI:C)、モンタニド、例えばISA51、ISA720、サポニン、例えばQuil-A、ISCOM、QS-21、AS02およびAS01、ポリイノシン:ポリシチジル酸(ポリI:C)、リポ多糖(LPS)、ならびにCpGオリゴデオキシヌクレオチドからなる群より選択され、

好ましくは、Th-1媒介応答を支持するアジュバントが、RIG-Iアゴニスト、TLR8アゴニスト、例えばレシキモド(R848)、ならびにTLR3アゴニスト、例えばポリICLCおよびポリイノシン:ポリシチジル酸(ポリI:C)より選択され、

かつ/または

(ii) Th-1媒介応答を支持するさらなるアジュバントが、単一の薬学的組成物として送達システムと共に投与されるか、もしくは送達システムから空間的に分離した状態で投与され、かつ/または

(iii) Th-1媒介応答を支持するさらなるアジュバントが、送達システムの投与前に、投与と同時に、もしくは投与後に投与され、

好ましくは、Th-1媒介応答を支持するさらなるアジュバントが、送達システムの投与前1日～投与後3日の時間枠内で投与され、

より好ましくは、Th-1媒介応答を支持するさらなるアジュバントが、(a)送達システムの投与と同じ日に、もしくは(b)該投与後1日～3日の時間枠内で投与される、

請求項10～13のいずれか一項記載の医薬。

【請求項15】

複合体化インターロイキン2(IL-2cx)、複合体化インターロイキン15(IL-15cx)、複合体化インターロイキン4(IL-4cx)、複合体化インターロイキン7(IL-7cx)、またはIL-2μテインと組み合わせて使用される、

好ましくは、複合体化インターロイキン2(IL-2cx)、複合体化インターロイキン15(IL-15cx)、複合体化インターロイキン4(IL-4cx)、複合体化インターロイキン7(IL-7cx)、またはIL-2μテインが、前記医薬を前記患者に投与した後に投与される、請求項1～14のいずれか一項記載の医薬。

【請求項16】

複合体化インターロイキン2(IL-2cx)、複合体化インターロイキン15(IL-15cx)、複合体化インターロイキン4(IL-4cx)、複合体化インターロイキン7(IL-7cx)、もしくはIL-2μテインが、繰り返し、特に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13もしくは14回投与され、さらにより好ましくは、複合体化インターロイキン2(IL-2cx)、複合体化インターロイキン15(IL-15cx)、複合体化インターロイキン4(IL-4cx)、複合体化インターロイキン7(IL-7cx)、もしくはIL-2μテインが、1日もしくは2日毎に投与され、かつ/もしくは、5日間～1ヵ月間、さらにより好ましくは1～2週間、繰り返し投与される、
かつ/または

複合体化インターロイキン2(IL-2cx)、複合体化インターロイキン15(IL-15cx)、複合体化インターロイキン4(IL-4cx)、複合体化インターロイキン7(IL-7cx)、もしくはIL-2μテインが、静脈内に、皮下に、腹腔内に、皮内に、もしくは髄腔内に投与されるか、もしくは、好ましくは注射によって、腫瘍中へ投与される、請求項15記載の医薬。

【請求項17】

請求項1～7のいずれか一項記載の医薬、ならびに

(i) 複合体化インターロイキン2(IL-2cx)、複合体化インターロイキン15(IL-15cx)、複合体化インターロイキン4(IL-4cx)、複合体化インターロイキン7(IL-7cx)、およびIL-2μテインより選択される少なくとも1つの作用物質、ならびに/または

(ii) 請求項10～12のいずれか一項記載の送達システム、
を含み、

任意で、Th-1媒介応答を支持する少なくとも1つのアジュバントをさらに含む、パーツのキット。

【請求項18】

再賦活剤を含む、細胞性の細胞傷害性免疫応答を誘導するための医薬であって、該再賦活剤がペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞およびTh-1媒介応答を支持するアジュバントであり、該ペプチドが該抗原含有タンパク質に由来し、それによって活性化T細胞が再活性化される、医薬であり、
該医薬が、

T細胞が抗原に対して活性化された後の48時間～14日の時間枠において患者に投与され、かつ

該患者に1回のみ投与され、かつ

該患者に全身に投与される、かつ

該主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が、該患者から入手されて、2時間～3日間インビトロで培養される、かつ

(i)該医薬が、以下の(1)および(2)：

(1)

(a)抗原提示細胞の表面上の受容体に結合する分子、

(b)(a)の分子に結合された抗原含有タンパク質

を含む送達システムであって、

該受容体に(a)の分子が結合すると、(b)のタンパク質が内部移行して抗原提示細胞中で処理され、該タンパク質中に含有される抗原が抗原提示細胞の表面上に提示され、それによって患者においてT細胞が活性化される、送達システムおよび

(2)Th-1媒介応答を支持するさらなるアジュバント

と組み合わせて使用される、

または

(ii)該患者が、該患者から得られた1つもしくは複数のT細胞を、抗原含有タンパク質もしくはその抗原含有断片を用いてインビトロで活性化することによって得られた1つもしくは複数のT細胞を再移入される、および任意で、Th-1媒介応答を支持するさらなるアジュバントを投与される

または

(iii)該医薬が、以下の(1)および(2)：

(1)抗原含有タンパク質もしくはその抗原含有断片、

もしくは

該患者において抗原含有タンパク質もしくはその抗原含有断片を発現することができ、それによって少なくとも1つのT細胞が活性化される、抗原含有タンパク質もしくはその抗原含有断片をコードする核酸配列を含む核酸、および

(2)Th-1媒介応答を支持するさらなるアジュバント

と組み合わせて使用される、

前記医薬。

【請求項19】

T細胞が抗原に対して活性化された後の72時間～12日、好ましくは5時間～12日、より好ましくは5日～9日の時間枠において投与される、請求項18記載の医薬。

【請求項20】

請求項18の(i)記載の送達システムが投与され、

好ましくは、抗原提示細胞が、樹状細胞、マクロファージおよびB細胞より選択される

、
請求項18記載の医薬。

【請求項21】

抗原提示細胞が樹状細胞である、請求項19記載の医薬。

【請求項22】

樹状細胞の表面上の受容体が、交差提示樹状細胞の表面上の受容体である、請求項21記載の医薬。

【請求項23】

樹状細胞の表面上の受容体が、ケモカイン(Cモチーフ)受容体1(XCR1)、ネクチン様分子2、c型レクチン(CLEC)、例えばCLEC9Aであり、好ましくは、樹状細胞の表面上の受容体がXCR1である、請求項21または22記載の医薬。

【請求項24】

送達システムの(a)の抗原提示細胞の表面上の受容体に結合する分子が、該受容体に対するリガンドまたは該受容体に対する抗体もしくは抗体断片であり、特に、該受容体がケモカイン(Cモチーフ)受容体1(XCR1)であり、かつ、(a)の分子が、抗XCR1抗体もしくはその断片またはケモカイン(Cモチーフ)リガンド1(XCL1)もしくはその機能的活性バリエーションであり、特に、SEQ ID NO: 7~10、好ましくはSEQ ID NO: 8~10、より好ましくはSEQ ID NO: 9または10のいずれか、特にSEQ ID NO: 10の配列を含むかまたは該配列からなる、請求項20~23のいずれか一項記載の医薬。

【請求項25】

前記医薬が、複合体化インターロイキン2(IL-2cx)、複合体化インターロイキン15(IL-15cx)、複合体化インターロイキン4(IL-4cx)、複合体化インターロイキン7(IL-7cx)、またはIL-2μテインと組み合わせて使用され、

好ましくは、複合体化インターロイキン2(IL-2cx)、複合体化インターロイキン15(IL-15cx)、複合体化インターロイキン4(IL-4cx)、複合体化インターロイキン7(IL-7cx)、またはIL-2μテインが、該医薬を前記患者に投与した後に投与される、請求項18~24いずれか一項記載の医薬。

【請求項26】

抗原含有タンパク質の抗原が、免疫原、病原体由来抗原、または腫瘍抗原である、請求項1~25のいずれか一項記載の医薬。

【請求項27】

T細胞が、CD8⁺ T細胞またはCD4⁺ T細胞、好ましくはCD8⁺ T細胞である、請求項1~26のいずれか一項記載の医薬。

【請求項28】

ペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞を含む、抗原含有タンパク質に対する細胞性の細胞傷害性免疫応答を延長および/または増幅するための医薬であって、

該医薬が、

Th-1媒介応答を支持するアジュバントと組み合わせて使用され、

抗原に対して活性化されたT細胞を有する患者に、全身投与によって投与され、

T細胞が抗原に対して活性化された後の48時間~14日の時間枠において投与され、かつ

該患者に1回のみ投与され、かつ

該患者に全身に投与される、かつ

該ペプチドが抗原含有タンパク質に由来しそれによって活性化T細胞を再活性化する、かつ、

該ペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が、樹状細胞ではなく、かつ

該主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が、該患者から入手されて、2時間~3日間インビトロで培養される、

前記医薬。

【請求項29】

・ ペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が、血液細胞、特に末梢血単核細胞(PBMC)であり、かつ/または

・ 全身投与が、静脈内、腹腔内もしくは髄腔内投与であり、かつ/または

・ $1 \times 10^6 \sim 4 \times 10^8$ 個、より好ましくは $1 \times 10^7 \sim 4 \times 10^8$ 個のペプチド結合主要組織適合

遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が前記患者に投与される、
請求項28記載の医薬。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0415

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0415】

本発明の方法および本発明のパーツのキットについて、本発明の使用のための医薬についての態様と同じ態様が適用される。

[本発明1001]

(i)抗原に対して活性化されたT細胞を有する患者に、ペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞、およびTh-1媒介応答を支持するアジュバントを投与する段階であって、該ペプチドが抗原含有タンパク質に由来しそれによって活性化T細胞が再活性化される、前記段階を含む、抗原含有タンパク質に対する細胞性の細胞傷害性免疫応答を延長する方法における使用のための医薬であって、

段階(i)のペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が、T細胞が抗原に対して活性化された後の0時間~14日の時間枠において投与される、前記医薬。

[本発明1002]

・ 段階(i)のペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が、前記患者に1回のみ投与され、かつ/または

・ 段階(i)のペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が、全身に、特に静脈内に、腹腔内に、または髄腔内注射によって投与され、かつ/もしくは、好ましくは緩衝化されている生理学的に許容される水溶液中の懸濁剤として投与され、かつ/または

・ 段階(i)のペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が樹状細胞ではなく、かつ/または

・ $1 \times 10^6 \sim 4 \times 10^8$ 個、好ましくは $1 \times 10^7 \sim 4 \times 10^8$ 個のペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が該患者に投与される、

本発明1001の使用のための医薬。

[本発明1003]

段階(i)のペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が、T細胞が抗原に対して活性化された後の0時間~14日の時間枠において前記患者に1回のみ投与され、かつ抗原に対して活性化されたT細胞が記憶状態へ戻った後に、さらに1回または複数回、好ましくは1回のみ投与され、

より好ましくは、T細胞が抗原に対して活性化された後3週間以上後に、1回または複数回、さらにより好ましくは1回のみ投与される、

本発明1001または1002の使用のための医薬。

[本発明1004]

時間枠が、72時間~12日、好ましくは5日~12日、より好ましくは5日~9日である、本発明1001または1002の使用のための医薬。

[本発明1005]

(i)MHC-I提示細胞が、血液細胞、特に末梢血単核細胞(PBMC)、例えば単球もしくはリンパ球細胞であり、かつ/または

(ii)抗原含有タンパク質に由来するペプチドが、アミノ酸8、9もしくは10個の長さを有し、かつ/もしくは、MHC-Iによって、好ましくは対立遺伝子HLA-A2、HLA-A1、HLA-A3、HLA-B7、HLA-B35、HLA-A24、もしくはHLA-A30によって、より好ましくは対立遺伝子HLA-A2によって提示されるペプチドであり、かつ/または

(iii)少なくとも1つのペプチドが抗原を含む、

本発明1001～1004のいずれかの使用のための医薬。

[本発明1006]

段階(i)の主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が前記患者から入手され、好ましくは、該患者から入手された段階(i)の主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が、2時間～3日間、より好ましくは2時間～2日間インビトロで培養される、本発明1001～1005のいずれかの使用のための医薬。

[本発明1007]

(a)少なくとも1つの主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞を該ペプチドと共にインビトロでインキュベートすること、または

(b)抗原含有タンパク質もしくはその抗原含有断片、もしくは抗原含有タンパク質もしくはその抗原含有断片をコードする核酸を、少なくとも1つの主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞中へ導入するための物理的、化学的もしくは生物学的な方法を適用して、

核酸の場合、少なくとも1つの細胞が、抗原含有タンパク質もしくはその抗原含有断片を少なくとも1つの主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞中へ発現することを可能にすること、および

少なくとも1つの細胞が、該抗原を処理し、MHC-Iの環境においてペプチドを提示することを可能にすること

によって、段階(i)のペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が入手される、本発明1001～1006のいずれかの使用のための医薬。

[本発明1008]

前記患者がヒトである、本発明1001～1007のいずれかの使用のための医薬。

[本発明1009]

細胞性の細胞傷害性免疫応答を延長する方法が、腫瘍および/もしくは感染症を予防的に処置するもしくは処置するためのものであり、かつ/または

前記患者が免疫無防備状態もしくは免疫抑制状態である、本発明1001～1008のいずれかの使用のための医薬。

[本発明1010]

前記T細胞が、

(1)

(a)抗原提示細胞の表面上の受容体に結合する分子、

(b)(a)の分子に結合された前記抗原含有タンパク質

を含む送達システムであって、

該受容体に(a)の分子が結合すると、(b)のタンパク質が内部移行して抗原提示細胞中で処理され、該タンパク質中に含有される抗原が抗原提示細胞の表面上に提示され、それによって患者においてT細胞が活性化される、送達システム

を前記患者に投与すること、および

(2)Th-1媒介応答を支持するさらなるアジュバントを投与すること

によって前記抗原に対して活性化されている、本発明1001～1009のいずれかの使用のための医薬。

[本発明1011]

抗原提示細胞が、樹状細胞、マクロファージ、およびB細胞より選択される、本発明1010の使用のための医薬。

[本発明1012]

抗原提示細胞が、XCR1⁺(CD141⁺)樹状細胞、SIRP⁺樹状細胞、単球由来樹状細胞、皮膚樹状細胞、例えばランゲルハンス細胞、および形質細胞様樹状細胞(pDC)より好ましくは選択される樹状細胞(DC)である、本発明1011の使用のための医薬。

[本発明1013]

(i)Th-1媒介応答を支持するアジュバントが、RIG-Iアゴニスト、合成もしくは組換えTLRリガンド、特にTLR8アゴニスト、例えばレシキモド(R848)、もしくはTLR3アゴニスト、

例えばポリICLCおよびポリイノシン:ポリシチジル酸(ポリI:C)、モンタニド(Montanide)、例えばISA51、ISA720、サポニン、例えばQuil-A、ISCOM、QS-21、AS02およびAS01、ポリイノシン:ポリシチジル酸(ポリI:C)、リポ多糖(LPS)、ならびにCpGオリゴデオキシヌクレオチドからなる群より選択され、

好ましくは、Th-1媒介応答を支持するアジュバントが、RIG-Iアゴニスト、TLR8アゴニスト、例えばレシキモド(R848)、ならびにTLR3アゴニスト、例えばポリICLCおよびポリイノシン:ポリシチジル酸(ポリI:C)より選択され、

かつ/または

(ii)Th-1媒介応答を支持するアジュバントが、ペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞の投与前に、投与と同時に、もしくは投与後に投与され、

好ましくは、Th-1媒介応答を支持するアジュバントが、ペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞の投与前1日~投与後3日の時間枠内で投与され、

より好ましくは、Th-1媒介応答を支持するアジュバントが、(a)ペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞の投与と同じ日に、もしくは(b)該投与後1日~3日の時間枠内で投与され、

さらにより好ましくは、Th-1媒介応答を支持するアジュバントが、ペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞の投与と同じ日に投与され、

かつ/または

(iii)Th-1媒介応答を支持するアジュバントが、単一の薬学的組成物としてペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞と共に投与されるか、もしくはペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞から空間的に分離した状態で投与される、

本発明1001~1012のいずれかの使用のための医薬。

[本発明1014]

(i)Th-1媒介応答を支持するさらなるアジュバントが、RIG-Iアゴニスト、合成もしくは組換えTLRリガンド、特にTLR8アゴニスト、例えばレシキモド(R848)、もしくはTLR3アゴニスト、例えばポリICLCおよびポリイノシン:ポリシチジル酸(ポリI:C)、モンタニド、例えばISA51、ISA720、サポニン、例えばQuil-A、ISCOM、QS-21、AS02およびAS01、ポリイノシン:ポリシチジル酸(ポリI:C)、リポ多糖(LPS)、ならびにCpGオリゴデオキシヌクレオチドからなる群より選択され、

好ましくは、Th-1媒介応答を支持するアジュバントが、RIG-Iアゴニスト、TLR8アゴニスト、例えばレシキモド(R848)、ならびにTLR3アゴニスト、例えばポリICLCおよびポリイノシン:ポリシチジル酸(ポリI:C)より選択され、

かつ/または

(ii)Th-1媒介応答を支持するさらなるアジュバントが、単一の薬学的組成物として送達システムと共に投与されるか、もしくは送達システムから空間的に分離した状態で投与され、かつ/または

(iii)Th-1媒介応答を支持するさらなるアジュバントが、送達システムの投与前に、投与と同時に、もしくは投与後に投与され、

好ましくは、Th-1媒介応答を支持するさらなるアジュバントが、送達システムの投与前1日~投与後3日の時間枠内で投与され、

より好ましくは、Th-1媒介応答を支持するさらなるアジュバントが、(a)送達システムの投与と同じ日に、もしくは(b)該投与後1日~3日の時間枠内で投与される、

本発明1010~1013のいずれかの使用のための医薬。

[本発明1015]

前記方法が、複合体化インターロイキン2(IL-2cx)、複合体化インターロイキン15(IL-15cx)、複合体化インターロイキン4(IL-4cx)、複合体化インターロイキン7(IL-7cx)、またはIL-2μテインを投与する段階をさらに含み、

好ましくは、投与が、前記ペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞を前記患者に投与した後に行われる、本発明1001~1004のいずれかの使用のための医

薬。

[本発明1016]

複合体化インターロイキン2(IL-2cx)、複合体化インターロイキン15(IL-15cx)、複合体化インターロイキン4(IL-4cx)、複合体化インターロイキン7(IL-7cx)、もしくはIL-2μテインが、繰り返し、特に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13もしくは14回投与され、さらにより好ましくは、複合体化インターロイキン2(IL-2cx)、複合体化インターロイキン15(IL-15cx)、複合体化インターロイキン4(IL-4cx)、複合体化インターロイキン7(IL-7cx)、もしくはIL-2μテインが、1日もしくは2日毎に投与され、かつ/もしくは、5日間~1か月間、さらにより好ましくは1~2週間、繰り返し投与され、かつ/または

複合体化インターロイキン2(IL-2cx)、複合体化インターロイキン15(IL-15cx)、複合体化インターロイキン4(IL-4cx)、複合体化インターロイキン7(IL-7cx)、もしくはIL-2μテインが、静脈内に、皮下に、腹腔内に、皮内に、もしくは髄腔内に投与されるか、もしくは、好ましくは注射によって、腫瘍中へ投与される、本発明1015の使用のための医薬。

[本発明1017]

本発明1001~1007のいずれかのペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞、ならびに

(i)複合体化インターロイキン2(IL-2cx)、複合体化インターロイキン15(IL-15cx)、複合体化インターロイキン4(IL-4cx)、複合体化インターロイキン7(IL-7cx)、およびIL-2μテインより選択される少なくとも1つの作用物質、ならびに/または

(ii)本発明1010~1012のいずれかの送達システム、を含み、

任意で、Th-1媒介応答を支持する少なくとも1つのアジュバントをさらに含む、パーツのキット。

[本発明1018]

(A)

(i)

(1)

(a)抗原提示細胞の表面上の受容体に結合する分子、

(b)(a)の分子に結合された抗原含有タンパク質

を含む送達システムであって、

該受容体に(a)の分子が結合すると、(b)のタンパク質が内部移行して抗原提示細胞中で処理され、該タンパク質中に含有される抗原が抗原提示細胞の表面上に提示され、それによって患者においてT細胞が活性化される、送達システム

を患者に投与する段階、および

(2)Th-1媒介応答を支持するさらなるアジュバントを投与する段階

または

(ii)

(1)該患者から得られた1つもしくは複数のT細胞を、抗原含有タンパク質もしくはその抗原含有断片を用いてインビトロで活性化する段階、

(2)段階(1)において得られた1つもしくは複数のT細胞を該患者に再移入する段階、および

(3)任意で、Th-1媒介応答を支持するさらなるアジュバントを投与する段階

または

(iii)

(1)抗原含有タンパク質もしくはその抗原含有断片、

もしくは

該患者において抗原含有タンパク質もしくはその抗原含有断片を発現することができる、抗原含有タンパク質もしくはその抗原含有断片をコードする核酸配列を含む核酸を該患者に投与する段階であって、それによって少なくとも1つのT細胞が活性化さ

れる、段階、および

(2)Th-1媒介応答を支持するさらなるアジュバントを投与する段階
ならびに

(B)

(a) 抗原含有タンパク質に由来しそれによって活性化T細胞が再活性化されるペプチド
が結合した主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞およびTh-1媒介応答を支持
するアジュバント、ならびに

(b) 複合体化インターロイキン2(IL-2cx)、複合体化インターロイキン15(IL-15cx)、
複合体化インターロイキン4(IL-4cx)、複合体化インターロイキン7(IL-7cx)、またはIL-
ムテイン

より選択される少なくとも1つの再賦活剤を患者に投与する段階であって、

該再賦活剤が、T細胞が抗原に対して活性化された後の0時間～14日の時間枠において投
与され、好ましくは、該再賦活剤が、T細胞が抗原に対して活性化された後の0時間～14日
の時間枠において1回のみ投与される、前記段階

を含む、細胞性の細胞傷害性免疫応答を誘導する方法における使用のための医薬。

[本発明1019]

(B)(a)の再賦活剤が前記患者に1回のみ投与され、かつ/または

該再賦活剤、好ましくは(B)(a)の再賦活剤の再賦活剤が、T細胞が抗原に対して活性化
された後の72時間～12日、好ましくは5時間～12日、より好ましくは5日～9日の時間枠に
おいて投与される、本発明1018の使用のための医薬。

[本発明1020]

本発明1018の(A)の(i)記載の送達システムが投与され、

好ましくは、抗原提示細胞が、樹状細胞、マクロファージおよびB細胞より選択される

。

本発明1018の使用のための医薬。

[本発明1021]

抗原提示細胞が樹状細胞である、本発明1019の使用のための医薬。

[本発明1022]

樹状細胞の表面上の受容体が、交差提示樹状細胞の表面上の受容体である、本発明1021
の使用のための医薬。

[本発明1023]

樹状細胞の表面上の受容体が、ケモカイン(Cモチーフ)受容体1(XCR1)、ネクチン様分
子2、c型レクチン(CLEC)、例えばCLEC9Aであり、好ましくは、樹状細胞の表面上の受容
体がXCR1である、本発明1021または1022の使用のための医薬。

[本発明1024]

送達システムの(a)の抗原提示細胞の表面上の受容体に結合する分子が、該受容体に対
するリガンドまたは該受容体に対する抗体もしくは抗体断片であり、特に、該受容体がケ
モカイン(Cモチーフ)受容体1(XCR1)であり、かつ、(a)の分子が、抗XCR1抗体もしくは
その断片またはケモカイン(Cモチーフ)リガンド1(XCL1)もしくはその機能的活性バリア
ントであり、特に、SEQ ID NO: 7～10、好ましくはSEQ ID NO: 8～10、より好ましくはSE
Q ID NO: 9または10のいずれか、特にSEQ ID NO: 10の配列を含むかまたは該配列からな
る、本発明1020～1023のいずれかの使用のための医薬。

[本発明1025]

抗原含有タンパク質の抗原が、免疫原、病原体由来抗原、または腫瘍抗原である、本発
明1001～1024のいずれかの使用のための医薬。

[本発明1026]

T細胞が、CD8⁺ T細胞またはCD4⁺ T細胞、好ましくはCD8⁺ T細胞である、本発明1001～1
025のいずれかの使用のための医薬。

[本発明1027]

(i) 抗原に対して活性化されたT細胞を有する患者に、全身投与によってペプチド結合主

要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞、およびTh-1媒介応答を支持するアジュバントを投与する段階であって、該ペプチドが抗原含有タンパク質に由来しそれによって活性化T細胞を再活性化し、かつ、該ペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が樹状細胞ではない、前記段階を含む、抗原含有タンパク質に対する細胞性の細胞傷害性免疫応答を延長および/または増幅する方法における使用のための医薬。

[本発明1028]

・ ペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が、血液細胞、特に末梢血単核細胞(PBMC)であり、かつ/または

・ 段階(i)のペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が、T細胞が抗原に対して活性化された後の0時間~14日の時間枠において投与され、かつ/または

・ 全身投与が、静脈内、腹腔内もしくは髄腔内投与であり、かつ/または

・ $1 \times 10^6 \sim 4 \times 10^8$ 個、より好ましくは $1 \times 10^7 \sim 4 \times 10^8$ 個のペプチド結合主要組織適合遺伝子複合体クラスI(MHC-I)提示細胞が前記患者に投与される、
本発明1027の使用のための医薬。