

(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2019-519548
(P2019-519548A)

(43) 公表日 令和1年7月11日(2019.7.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	2 G 0 4 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 B 0 6 3
A 6 1 K 38/18 (2006.01)	A 6 1 K 38/18	4 C 0 8 4
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 T	4 C 0 8 5
A 6 1 K 38/19 (2006.01)	A 6 1 K 38/19	4 H 0 4 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-565806 (P2018-565806)
 (86) (22) 出願日 平成29年6月16日 (2017.6.16)
 (85) 翻訳文提出日 平成31年2月6日 (2019.2.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/037998
 (87) 国際公開番号 WO2017/218970
 (87) 国際公開日 平成29年12月21日 (2017.12.21)
 (31) 優先権主張番号 62/351,681
 (32) 優先日 平成28年6月17日 (2016.6.17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500414202
 ヴァリアン メディカル システムズ インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94304 パロアルト ハンセン ウェイ 3100
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100103610
 弁理士 ▲吉▼田 和彦
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 放射線処置と組み合わせた免疫調節剤

(57) 【要約】

がんを有する患者に電離放射線及び免疫調節剤を施すことによって腫瘍を処置する方法を開示する。方法は、免疫調節剤と電離放射線とを組み合わせてがん患者を処置する場合に抗腫瘍有効性と正常組織保護との二重の恩恵を提供する。本明細書に記載の方法はさらに、患者特有のバイオマーカーシグネチャに基づいて患者を、免疫調節剤と組み合わせた最適化された放射線処置を受ける群に分類することを可能にする。

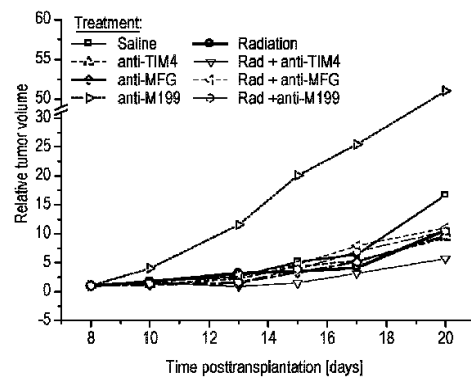


FIG. 7

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

がんを有する対象における腫瘍を処置する方法であって、有効量の電離放射線及び免疫調節剤を前記腫瘍に施すことを含む、前記方法。

【請求項 2】

前記免疫調節剤が、

抑制性チェックポイント分子に対する阻害剤、刺激性チェックポイント分子の活性化剤、ケモカイン阻害剤、マクロファージ遊走阻止因子 (MIF) の阻害剤、成長因子、サイトカイン、インターロイキン、インターフェロン、免疫系細胞に結合する抗体、細胞性免疫調節剤、ワクチン、腫瘍溶解性ウイルス、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記抑制性チェックポイント分子に対する前記阻害剤が、

前記抑制性チェックポイント分子に特異的に結合してその活性を阻害する、低分子薬、または抗体もしくはその断片

であり、前記抑制性チェックポイント分子が、

PD - 1、PD - L 1、PD - L 2、CTLA - 4、BTLA、A 2 a R、B 7 - H 2、B 7 - H 3、B 7 - H 4、B 7 - H 6、CD 4 7、CD 4 8、CD 1 6 0、CD 2 4 4 (2 B 4)、CHK 1、CHK 2、CGEN - 1 5 0 4 9、ILT - 2、ILT - 4、LAG - 3、VISTA、gp 4 9 B、PIR - B、TIGIT、TIM 1、TIM 2、TIM 3、TIM 4、及びKIR、ならびにそれらのリガンド

20

からなる群から選択される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記刺激性チェックポイント分子の前記活性化剤が、

前記刺激性チェックポイント分子に特異的に結合してその活性を増大させる、低分子薬、ポリペプチド系活性化剤またはポリヌクレオチド系活性化剤

であり、前記刺激性チェックポイント分子が、

B 7 - 1 (CD 8 0)、B 7 - 2 (CD 8 6)、4 - 1 BB (CD 1 3 7)、OX 4 0 (CD 1 3 4)、HVEM、誘導性共刺激分子 (ICOS)、グルコルチコイド誘導腫瘍壊死因子受容体 (GITR)、CD 2 7、CD 2 8、CD 4 0、及びそれらのリガンド

30

からなる群から選択される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記ケモカイン阻害剤が、

前記ケモカインに特異的に結合してケモカイン活性を阻害する、低分子薬、または抗体もしくはその断片

であり、前記ケモカインが、

CCL 2、CCL 3、CCL 4、CCL 5、CCL 7、CCL 8、CCL 1 1、CCL 1 2、CCL 1 3、CCL 1 4、CCL 1 5、CCL 1 6、CCL 1 7、CCL 1 8、CCL 1 9、CCL 2 0、CCL 2 1、CCL 2 2、CCL 2 3、CCL 2 4、CCL 5、CCL 2 6、CCL 2 7、CCL 2 8、CXCL 1、CXCL 2、CXCL 3、CXCL 4、CXCL 5、CXCL 6、CXCL 7、CXCL 8、CXCL 9、CXCL 1 0、CXCL 1 1、CXCL 1 2、CXCL 1 3、CXCL 1 4、CXCL 5、及びCXCL 1 6

40

からなる群から選択される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記ケモカイン阻害剤が、

ケモカイン受容体に特異的に結合してケモカイン活性を阻害する、低分子薬、または抗体もしくはその断片

であり、前記ケモカイン受容体が、

CCR 1、CCR 2、CCR 3、CCR 4、CCR 5、CCR 6、CCR 7、CCR

50

8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、及びCXCR7

からなる群から選択される、請求項2に記載の方法。

【請求項7】

MIFの前記阻害剤が、

MIFに特異的に結合してMIF活性を阻害する、低分子薬、または抗体もしくはその断片

である、請求項2に記載の方法。

【請求項8】

(a)前記対象からの腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカの発現レベルを検出すること

をさらに含み、前記1つ以上のバイオマーカが、免疫細胞マーカー(複数可)、腫瘍細胞マーカー(複数可)、血中循環マーカー(複数可)及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるものであり;

(b)前記1つ以上のバイオマーカの前記発現レベルを、正常組織試料における前記1つ以上のバイオマーカの発現レベルと比較すること;及び

(c)前記1つ以上のバイオマーカの前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて変化している場合に前記腫瘍を電離放射線及び免疫調節剤で処置すること

をさらに含む、請求項1~7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

正常組織試料における前記発現レベルに比べて、前記バイオマーカのうちの少なくとも1つの前記発現レベルが上昇しているかまたは、前記バイオマーカのうちの少なくとも1つの前記発現レベルが低下しているかまたは、前記バイオマーカのうちの少なくとも1つの前記発現レベルが上昇しておりかつ前記バイオマーカのうちの少なくとも1つの前記発現レベルが低下しているならば、前記1つ以上のバイオマーカの前記発現レベルが変化している、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

前記腫瘍試料が、腫瘍細胞を含む生検材料である、請求項8または請求項9に記載の方法。

【請求項11】

前記免疫細胞バイオマーカ(複数可)または前記腫瘍細胞バイオマーカ(複数可)または前記血中循環バイオマーカ(複数可)がポリヌクレオチドまたはタンパク質である、請求項8~10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

前記バイオマーカが、CD44、MFG-E8、CD68、TGF、またはTGF経路関連バイオマーカである、請求項8~11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

前記検出が、免疫組織化学、ELISA、ウェスタン分析、HPLC、プロテオミクス、PCR、RT-PCR、ノーザン分析、及びマイクロアレイからなる群から選択されるアッセイを用いることによって実施される、請求項8~11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項14】

前記正常組織試料が、腫瘍と同じ組織種からの非腫瘍細胞を含む、請求項8~13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

前記1つ以上のバイオマーカの前記発現レベルが順位付けまたは重み付けされている、請求項8~14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項16】

前記電離放射線及び前記免疫調節剤を施す前に前記腫瘍の機能撮像を実施することをさ

10

20

30

40

50

らに含む、請求項 8 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

前記腫瘍試料における前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて変化している場合に前記電離放射線及び / または前記免疫調節剤が、標準的処置プロトコールに比べてより高い用量・線量で施される、請求項 8 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて、CD44 の前記発現レベルが上昇しており、かつ MFG-E8 の前記発現レベルが低下している、請求項 17 に記載の方法。

10

【請求項 19】

CD68 の前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて上昇している、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 20】

前記腫瘍試料における前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて変化している場合に前記電離放射線が寡分割放射線処置として施される、請求項 8 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

前記腫瘍試料における前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて変化している場合に前記電離放射線が多分割放射線処置として施される、請求項 8 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 22】

前記電離放射線と前記免疫調節剤とが付随的に施される、請求項 8 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 23】

前記電離放射線と前記免疫調節剤とが逐次的に施される、請求項 8 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

がんを有する対象における腫瘍を処置する方法であって、

(a) 前記対象からの腫瘍試料における 1 つ以上のバイオマーカーの発現レベルを決定すること

30

を含み、前記 1 つ以上のバイオマーカーが、免疫細胞マーカー (複数可)、腫瘍細胞マーカー (複数可)、血中循環マーカー (複数可) 及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるものであり ;

(b) 前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルを、正常組織試料における前記 1 つ以上のバイオマーカーの発現レベルと比較すること ; 及び

(c) 前記腫瘍試料における前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて変化している場合に、電離放射線と免疫調節剤とを含む処置を前記対象における前記腫瘍に施すこと

を含む、前記方法。

40

【請求項 25】

正常組織試料における前記発現レベルに比べて、前記バイオマーカーのうちの少なくとも 1 つの前記発現レベルが上昇しているかまたは、前記バイオマーカーのうちの少なくとも 1 つの前記発現レベルが低下しているかまたは、前記バイオマーカーのうちの少なくとも 1 つの前記発現レベルが上昇しておりかつ前記バイオマーカーのうちの少なくとも 1 つの前記発現レベルが低下しているならば、前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが変化している、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが順位付けまたは重み付けされている、請求項 24 または請求項 25 に記載の方法。

50

【請求項 27】

電離放射線を施すことが、前記腫瘍に放射線増感剤を接触させることを含む、請求項 24 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 28】

前記免疫調節剤が、
抑制性チェックポイント分子に対する阻害剤、刺激性チェックポイント分子の活性化剤、ケモカイン阻害剤、マクロファージ遊走阻止因子 (MIF) の阻害剤、成長因子、サイトカイン、インターロイキン、インターフェロン、免疫系細胞に結合する抗体、細胞性免疫調節剤、ワクチン、腫瘍溶解性ウイルス、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 24 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 29】

前記腫瘍試料における前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて変化している場合に前記電離放射線及び/または前記免疫調節剤が、標準的処置プロトコールに比べてより高い用量・線量で施される、請求項 24 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 30】

前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて、CD44 の前記発現レベルが上昇しており、かつ MFG-E8 の前記発現レベルが低下している、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

CD68 の前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて上昇している、請求項 29 に記載の方法。

20

【請求項 32】

前記腫瘍試料における前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて変化している場合に前記電離放射線が寡分割放射線処置として施される、請求項 24 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 33】

前記腫瘍試料における前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて変化している場合に前記電離放射線が多分割放射線処置として施される、請求項 24 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 34】

前記電離放射線と前記免疫調節剤とが付随的に施される、請求項 24 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 35】

前記電離放射線と前記免疫調節剤とが逐次的に施される、請求項 24 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 36】

前記電離放射線及び前記免疫調節剤を施す前に前記腫瘍の機能撮像を実施することをさらに含む、請求項 24 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 37】

がんを有する対象を、電離放射線と免疫調節剤とを含む処置の候補として同定する方法であって、

40

(a) 前記対象からの腫瘍試料における 1 つ以上のバイオマーカーの発現レベルを決定すること

を含み、前記 1 つ以上のバイオマーカーが、免疫細胞マーカー (複数可)、腫瘍細胞マーカー (複数可)、血中循環マーカー (複数可)、イメージングマーカー (複数可) 及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるものであり;

(b) 前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルを、正常組織試料における前記 1 つ以上のバイオマーカーの発現レベルと比較すること; 及び

(c) 前記腫瘍試料における前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが前記正

50

常組織試料における前記発現レベルに比べて変化している場合に前記対象を、電離放射線と免疫調節剤とを含む処置の候補として分類することを含む、前記方法。

【請求項 38】

正常組織試料における前記発現レベルに比べて、前記バイオマーカーのうちの少なくとも 1 つの前記発現レベルが上昇しているかまたは、前記バイオマーカーのうちの少なくとも 1 つの前記発現レベルが低下しているかまたは、前記バイオマーカーのうちの少なくとも 1 つの前記発現レベルが上昇しておりかつ前記バイオマーカーのうちの少なくとも 1 つの前記発現レベルが低下しているならば、前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが変化している、請求項 37 に記載の方法。

10

【請求項 39】

前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが順位付けまたは重み付けされている、請求項 37 または請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記腫瘍の機能撮像を実施することをさらに含む、請求項 24 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 41】

前記免疫調節剤が、抑制性チェックポイント分子に対する阻害剤、刺激性チェックポイント分子の活性化剤、ケモカイン阻害剤、マクロファージ遊走阻止因子 (MIF) の阻害剤、成長因子、サイトカイン、インターロイキン、インターフェロン、免疫系細胞に結合する抗体、細胞性免疫調節剤、ワクチン、腫瘍溶解性ウイルス、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 37 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 42】

前記腫瘍試料における前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて変化している場合に前記電離放射線及び/または前記免疫調節剤が、標準的処置プロトコールに比べてより高い用量・線量で施される、請求項 37 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 43】

前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて、CD44 の前記発現レベルが上昇しており、かつ MFG-E8 の前記発現レベルが低下している、請求項 42 に記載の方法。

30

【請求項 44】

CD68 の前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて上昇している、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 45】

前記腫瘍試料における前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて変化している場合に前記電離放射線が寡分割放射線処置として施される、請求項 37 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 46】

前記腫瘍試料における前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて変化している場合に前記電離放射線が多分割放射線処置として施される、請求項 37 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 47】

前記電離放射線と前記免疫調節剤とが付随的に施される、請求項 37 ~ 46 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 48】

前記電離放射線と前記免疫調節剤とが逐次的に施される、請求項 37 ~ 47 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 49】

50

前記方法が試験管内方法である、請求項 37 ~ 48 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 50】

前記腫瘍試料が生検材料である、請求項 37 ~ 49 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 51】

がんを有する対象のための処置を選択する方法であって、

(a) 前記対象からの腫瘍試料における 1 つ以上のバイオマーカーの発現レベルを決定すること

を含み、前記 1 つ以上のバイオマーカーが、免疫細胞マーカー（複数可）、腫瘍細胞マーカー（複数可）、血中循環マーカー（複数可）及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるものであり；

(b) 前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルを、正常組織試料における前記 1 つ以上のバイオマーカーの発現レベルと比較すること；及び

(c) 前記腫瘍試料における前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて変化している場合に、電離放射線と免疫調節剤とを含む処置を選択すること

を含む、前記方法。

【請求項 52】

前記腫瘍の機能撮像を実施すること；及び

前記腫瘍の前記機能撮像に基づいて、前記電離放射線と前記免疫調節剤とを含む前記処置を選択すること

をさらに含む、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 53】

正常組織試料における前記発現レベルに比べて、前記バイオマーカーのうちの少なくとも 1 つの前記発現レベルが上昇しているかまたは、前記バイオマーカーのうちの少なくとも 1 つの前記発現レベルが低下しているかまたは、前記バイオマーカーのうちの少なくとも 1 つの前記発現レベルが上昇しておりかつ前記バイオマーカーのうちの少なくとも 1 つの前記発現レベルが低下しているならば、前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが変化している、請求項 51 または請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが順位付けまたは重み付けされている、請求項 51 ~ 53 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 55】

前記電離放射線が、前記腫瘍に放射線増感剤を接触させることを含む、請求項 51 ~ 54 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 56】

前記免疫調節剤が、

抑制性チェックポイント分子に対する阻害剤、刺激性チェックポイント分子の活性化剤、ケモカイン阻害剤、マクロファージ遊走阻止因子（MIF）の阻害剤、成長因子、サイトカイン、インターロイキン、インターフェロン、免疫系細胞に結合する抗体、細胞性免疫調節剤、ワクチン、腫瘍溶解性ウイルス、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 51 ~ 55 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 57】

前記腫瘍試料における前記 1 つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて変化している場合に前記電離放射線及び / または前記免疫調節剤が、標準的処置プロトコールに比べてより高い用量・線量で施される、請求項 51 ~ 56 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 58】

前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて、CD44 の前記発現レベルが上昇しており、かつ MFG-E8 の前記発現レベルが低下している、請求項 57 に記載の方法。

。

10

20

30

40

50

【請求項 59】

CD68の前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて上昇している、請求項57に記載の方法。

【請求項 60】

前記腫瘍試料における前記1つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて変化している場合に前記電離放射線が寡分割放射線処置として施される、請求項51～57のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 61】

前記腫瘍試料における前記1つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて変化している場合に前記電離放射線が多分割放射線処置として施される、請求項51～57のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項 62】

前記方法が試験管内方法である、請求項51～57のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 63】

前記腫瘍試料が生検材料である、請求項51～57のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 64】

前記バイオマーカーが、CD44、MFG-E8、CD68、TGF、またはTGF経路関連バイオマーカーである、請求項24～63のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 65】

がんを有する対象における腫瘍を処置する方法に使用するための免疫調節剤であって、前記方法が、電離放射線及び免疫調節剤を前記腫瘍に施すことを含むことを特徴とする、前記免疫調節剤。

20

【請求項 66】

がんを有する対象における腫瘍を処置する方法に使用するための免疫調節剤であって、前記方法が、

(a) 前記対象からの腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカーの発現レベルを決定すること

を含み、前記1つ以上のバイオマーカーが、免疫細胞マーカー(複数可)、腫瘍細胞マーカー(複数可)、血中循環マーカー(複数可)及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるものであり；

30

(b) 前記1つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルを、正常組織試料における前記1つ以上のバイオマーカーの発現レベルと比較すること；及び

(c) 前記腫瘍試料における前記1つ以上のバイオマーカーの前記発現レベルが前記正常組織試料における前記発現レベルに比べて変化している場合に、電離放射線と免疫調節剤とを含む処置を前記対象における前記腫瘍に施すこと

を含むことを特徴とする、前記免疫調節剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

40

本願は、「IMMUNE MODULATORS IN COMBINATION WITH RADIATION TREATMENT」と題して2016年6月17日に出版された米国仮特許出願第62/351,681号の非仮特許出願であり、米国特許法第119条(e)に基づくその利益及び優先権を主張するものであり、参照によりその内容をあらゆる目的のために本明細書に援用する。

【背景技術】

【0002】

放射線療法は、がんを有する患者にとって肝要な治療様式である。放射線は、大部分の正常組織を温存しつつ腫瘍にミリメートル未満の精度で送達されることができ、最終的には腫瘍細胞の殺傷をもたらす。しかしながら、放射線の細胞殺傷効果から逃れる、及びノ

50

または耐性機序を発達させる、腫瘍細胞の能力は、放射線療法の腫瘍細胞殺傷作用を打ち消し得、がんを処置する放射線療法の治療効果を潜在的に制限し得る。さらに、正常組織への毒性の潜在性は、処置範例としての放射線療法の治療的機会に影響を与え得る。

【0003】

放射線誘導腫瘍細胞死は、溶解した細胞からの腫瘍抗原の遊離、抗原提示細胞でのMHC-1発現の増加、及び腫瘍内T細胞集団の多様性向上をもたらす。これら及び他の因子は、体自体の免疫系の活性化を開始させてがん細胞を根絶するためには肝要である。体自体の免疫系を活性化させるべく免疫調節剤が探索されているが、単独療法として限界があることが知られている（例えば、患者における奏効率）。単独療法として使用される場合の免疫調節剤の奏効率は、対象とされる患者集団の20～30%の範囲である。2つの免疫調節剤を使用する、または免疫調節剤と標的指向性抗がん薬とを使用する、といった併用的手法は、全身正常組織毒性ゆえの限界を有している。

10

【発明の概要】

【0004】

本明細書に記載の方法は、免疫調節剤と電離放射線とを組み合わせる場合に抗腫瘍有効性と正常組織保護との二重の恩恵を提供する。本明細書に記載の方法は、共形性の高い線量を腫瘍に送達する電離放射線療法と、免疫調節剤とを施すことによって局所がん及び転移がんを処置するために用いることができる。この併用療法は、局所と全身との両方における放射線療法の有効性と、免疫調節剤の有効性とを両方とも向上させる潜在性を有する。本明細書に記載の方法はさらに、患者特有のバイオマーカーシグネチャに基づいて患者を、最適化された放射線処置を受ける群に分類することを可能にする。バイオマーカーシグネチャは、腫瘍の侵襲性、放射線耐性及び好ましくない予後と相関することが示されているマーカーを含む。

20

【0005】

いくつかの態様では、電離放射線及び免疫調節剤を腫瘍に施すことを含む、がんを有する対象における腫瘍を処置する方法が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、対象に施される電離放射線及び免疫調節剤の量は、腫瘍を処置するのに有効であり、例えば、1つ以上の腫瘍細胞を殺傷すること、腫瘍の成長速度または大きさを小さくすること、または対象の体から腫瘍を除去することのために有効である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、抑制性チェックポイント分子に対する阻害剤、刺激性チェックポイント分子の活性化剤、ケモカイン阻害剤、マクロファージ遊走阻止因子(MIF)の阻害剤、成長因子、サイトカイン、インターロイキン、インターフェロン、免疫系細胞に結合する抗体、細胞性免疫調節剤、ワクチン、腫瘍溶解性ウイルス、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。免疫調節剤の投与は、放射線療法と組み合わせられた場合に抗腫瘍応答を増大させることが予期せずして見出された。

30

【0006】

いくつかの実施形態では、抑制性チェックポイント分子に対する阻害剤は、抑制性チェックポイント分子に特異的に結合してその活性を阻害する、低分子薬、または抗体もしくはその断片であり、抑制性チェックポイント分子は、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、BTLA、A2aR、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H6、CD47、CD48、CD160、CD244(2B4)、CHK1、CHK2、CGEN-15049、ILT-2、ILT-4、LAG-3、VISTA、gp49B、PIR-B、TIGIT、TIM1、TIM2、TIM3、TIM4、及びKIR、ならびにそれらのリガンドからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、刺激性チェックポイント分子の活性化剤は、刺激性チェックポイント分子に特異的に結合してその活性を増大させる、低分子薬、ポリペプチド系活性化剤またはポリヌクレオチド系活性化剤であり、刺激性チェックポイント分子は、B7-1(CD80)、B7-2(CD86)、4-1BB(CD137)、OX40(CD134)、HVEM、誘導性共刺激分子(ICOS)、グルココルチコイド誘導腫瘍壊死因子受容体(GITR)、CD27、CD28、CD40、及びそれらのリガンドからなる群から選択される。ある場合には、ケモ

40

50

カイン阻害剤は、ケモカイン（またはその受容体）に特異的に結合してケモカイン活性を阻害する、低分子薬、または抗体もしくはその断片である。いくつかの実施形態では、ケモカインは、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL12、CCL13、CCL14、CCL15、CCL16、CCL17、CCL18、CCL19、CCL20、CCL21、CCL22、CCL23、CCL24、CCL5、CCL26、CCL27、CCL28、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL4、CXCL5、CXCL6、CXCL7、CXCL8、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CXCL14、CXCL5、及びCXCL16からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ケモカイン阻害剤は、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、及びCXCR7からなる群から選択されるケモカイン受容体に結合する。いくつかの事例では、MIFの阻害剤は、MIFに特異的に結合してMIF活性を阻害する、低分子薬、または抗体もしくはその断片である。

【0007】

いくつかの態様では、電離放射線及び免疫調節剤を腫瘍に施すことを含む、がんを有する対象における腫瘍を処置する方法が、本明細書において提供される。方法は、(a)対象からの腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカの発現レベルを決定することを含み、1つ以上のバイオマーカが、免疫細胞マーカー（複数可）、腫瘍細胞マーカー（複数可）、血中循環マーカー（複数可）及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるものであり；(b)1つ以上のバイオマーカの発現レベルを、正常組織試料における1つ以上のバイオマーカの発現レベルと比較すること；及び(c)腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合に、電離放射線と免疫調節剤とを含む処置を対象における腫瘍に施すことを含む。バイオマーカは、CD44、乳脂肪球EGF因子8(MFG-E8)、CD68、TGF β 、TGF β 経路関連バイオマーカ、またはそれらの任意の組み合わせであり得る。

【0008】

特定の態様では、がんを有する対象を、電離放射線と免疫調節剤とを含む処置の候補として同定する方法が本明細書において提供される。方法は、(a)対象からの腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカの発現レベルを決定することを含み、1つ以上のバイオマーカが、免疫細胞マーカー（複数可）、腫瘍細胞マーカー（複数可）、血中循環マーカー（複数可）、イメージングマーカー（複数可）及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるものであり；(b)1つ以上のバイオマーカの発現レベルを、正常組織試料における1つ以上のバイオマーカの発現レベルと比較すること；及び(c)腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合に対象を、電離放射線と免疫調節剤とを含む処置の候補として分類することを含む。バイオマーカは、CD44、MFG-E8、CD68、TGF β 、TGF β 経路関連バイオマーカ、またはそれらの任意の組み合わせであり得る。

【0009】

他の態様では、がんを有する対象のための処置を選択する方法が本明細書において提供される。方法は、(a)対象からの腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカの発現レベルを決定することを含み、1つ以上のバイオマーカが、免疫細胞マーカー（複数可）、腫瘍細胞マーカー（複数可）、血中循環マーカー（複数可）及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるものであり；(b)1つ以上のバイオマーカの発現レベルを、正常組織試料における1つ以上のバイオマーカの発現レベルと比較すること；及び(c)腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合に、電離放射線と免疫調節剤とを含む処置を選択することを含む。バイオマーカは、CD44、MFG-E8、CD68、TGF β 、TGF β 経路関連バイオマーカ、またはそれらの任意の組み合わせであり得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 0 】

いくつかの実施形態では、正常または対照試料における発現レベルに比べて、C D 4 4 の発現レベルが上昇している、及び/またはM F G - E 8 の発現レベルが低下している場合に、電離放射線及び/または、電離放射線と免疫調節剤とを含む併用療法を対象に施す。いくつかの実施形態では、正常または対照試料における発現レベルに比べて、C D 4 4 の発現レベルが上昇している、及び/またはM F G - E 8 の発現レベルが低下している場合に、対象に施す電離放射線の量及び/または免疫調節剤の量を増やす。他方、正常または対照組織試料における発現レベルに比べて、C D 4 4 の発現レベルが低下している、及び/またはM F G - E 8 の発現レベルが上昇している場合には、対象に施す電離放射線の量及び/または免疫調節剤の量が減らされ得る。

10

【 0 0 1 1 】

いくつかの実施形態では、C D 6 8 の発現レベルが正常組織試料または対照組織試料における発現レベルに比べて上昇している場合に、電離放射線及び/または、電離放射線と免疫調節剤とを含む併用療法を対象に施す。いくつかの実施形態では、C D 6 8 の発現レベルが正常組織試料または対照組織試料における発現レベルに比べて上昇している場合に、対象に施す電離放射線の量及び/または免疫調節剤の量を増やす。他方、C D 6 8 の発現レベルが正常組織試料または対照組織試料における発現レベルに比べて低下している場合には、対象に施す電離放射線の量及び/または免疫調節剤の量が減らされ得る。

【 0 0 1 2 】

本明細書では、がんを有する対象に免疫調節剤及び電離放射線を施すことを含む、腫瘍を処置するための改良された方法が提供される。この併用療法は、免疫調節剤単独療法または放射線単独療法に比べて増大した抗がん応答を引き出すことができる。

20

【 0 0 1 3 】

いくつかの態様では、対象における腫瘍を処置するための電離放射線及び免疫調節剤の用途が本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、用途は、電離放射線と本明細書に記載の免疫調節剤との併用を含む。

【 0 0 1 4 】

別の態様では、本開示は、がんを有する対象における腫瘍を処置する方法に使用するための免疫調節剤を提供し、当該方法は、電離放射線及び免疫調節剤を腫瘍に施すことを含むことを特徴とする。

30

【 0 0 1 5 】

別の態様では、がんを有する対象における腫瘍を処置する方法に使用するための免疫調節剤を本明細書において提供し、当該方法は、

(a) 対象からの腫瘍試料における 1 つ以上のバイオマーカーの発現レベルを決定すること

を含み、1 つ以上のバイオマーカーが、免疫細胞マーカー (複数可) 、腫瘍細胞マーカー (複数可) 、血中循環マーカー (複数可) 及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるものであり ;

(b) 1 つ以上のバイオマーカーの発現レベルを、正常組織試料における 1 つ以上のバイオマーカーの発現レベルと比較すること ; 及び

(c) 腫瘍試料における 1 つ以上のバイオマーカーの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合に、電離放射線と免疫調節剤とを含む処置を対象における腫瘍に施すこと

を含むことを特徴とする。

40

【 0 0 1 6 】

本発明の他の目的、特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び図面から当業者にとって明らかであろう。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 7 】

【 図 1 】 H F H S にて体幹部定位放射線療法 (S B R T) (1 2 G y × 4) かまたは一般

50

的な分割放射線（60～70 Gy）かのどちらかによって処置された患者コホート。

【図2】がんにおけるCD44及びCD44関連シグナル伝達経路（TGF 経路）の役割を示す。Thapa R, Wilson, GD: Stem cells Int, (2016)を出典とする。

【図3】図3Aは、細胞におけるタンパク質発現の強度及び割合を考慮に入れたAllred IHCスコア化を示す。図3Bは、肺腫瘍組織におけるCD44及びMGF-E8の発現レベルを示す。

【図4】放射線処置の最中でのTGF の役割を図示する。

【図5】図5A、図5B及び図5Cは、ヒトNSCL組織学的亜型におけるTGF 活性が放射線耐性と相関することを示す。ACD及びSCC腫瘍試料の免疫染色を図5Aに示す。図5B及び図5Cは、ACD及びSCC試料におけるTGF 及び活性化SMAD2のレベルを比較するものである。

【図6】免疫調節剤と放射線とを含む併用処置が単独療法に比べて腫瘍成長の阻害を強化することができることを示す。

【図7】免疫調節剤と放射線とを含む併用処置が単独療法に比べて腫瘍成長の阻害を強化することができることを示す。

【図8】図8A～8Eは、ヒトの肺腫瘍（図8A）、結腸腫瘍（図8B）、前立腺腫瘍（図8C）及び乳房腫瘍（図8D）ならびに結腸腫瘍保有同系C57/BL6マウスモデル（図8E）におけるTIM-4発現を示す。図8Fは陰性対照である。

【図9】図9A～9Dは、ヒト肺腫瘍（図9A）、ヒト結腸腫瘍（図9B）、ヒト前立腺腫瘍（図9C）及びヒト乳房腫瘍（図9D）におけるMFG E-8発現を示す。

【図10A】図10Aは、免疫調節剤（抗TIM-4抗体）を放射線と組み合わせて含む処置が免疫調節剤による単独療法に比べて腫瘍成長を阻害することができることを示す。図10Aは、MC-38癌腫を保有するマウスが17、19、21、23日目に抗TIM-4抗体（2 mg/kg）で処置されたことを示す。個々のマウス（C1～C5）の腫瘍体積を処置過程にわたって追跡評価した。

【図10B】図10Bは、免疫調節剤（抗TIM-4抗体）を放射線と組み合わせて含む処置が免疫調節剤による単独療法に比べて腫瘍成長を阻害することができることを示す。図10Bは、MC-38癌腫を保有するマウスが16日目に放射線（2 Gy）で処置され、続いて17、19、21、23日目に抗TIM-4抗体（2 mg/kg）を投与されたことを示す。個々のマウス（D1～D5）の腫瘍体積を処置過程にわたって追跡評価した。

【発明を実施するための形態】

【0018】

発明の詳細な説明

本明細書に記載の方法は、免疫調節剤と電離放射線とを組み合わせる場合に抗腫瘍有効性及び正常組織保護の利点を提供する。本明細書に記載の方法は、免疫調節剤と組み合わせた電離放射線が単独の放射線療法または免疫調節剤療法による処置（単独療法）に比べて抗腫瘍応答を増大させることができるという予期せぬ結果をもたらす。抗腫瘍応答の増大は、どちらかの単独療法のみによってもたらされる腫瘍成長の阻害を強化または増大させることができる。本明細書に記載の方法は、共形性の高い線量を腫瘍に送達する電離放射線療法と、免疫調節剤とを施すことによって局所がん及び転移がんを処置するために用いることができる。本明細書に記載の併用療法は、（局所及び全身における）放射線療法の有効性と、免疫調節剤の有効性とを両方とも向上させることができる。免疫調節剤を放射線と組み合わせて施す場合、免疫調節剤単独か放射線単独療法かのどちらかを施す場合に比べて抗がん応答を強化することもできる。

【0019】

1. 定義

「処置する」という用語は、腫瘍または腫瘍と診断された対象に処置を施すことを指す。処置は、腫瘍細胞を殺傷すること、腫瘍の成長を遅らせること、腫瘍の大きさを小さく

10

20

30

40

50

すること、または対象から腫瘍を完全に除去することのために十分または有効である量または治療的用量・線量で施され得る。処置の例としては、電離放射線、免疫調節剤、またはその両方の組み合わせが挙げられる。当該用語はさらに、処置または処置計画を選択すること、及び医療従事者または対象に処置選択肢を提供することを含む。

【0020】

「電離放射線」という用語は、原子または分子から電子を放出させてそれによってイオンを生じさせるのに十分な運動エネルギーを有する粒子を含む放射線を指す。当該用語には、直接電離放射線、例えば、アルファ粒子（ヘリウム核）、ベータ粒子（電子）及びプロトンによって生じるものと、ガンマ線及びX線を含めた光子などの間接電離放射線との両方が含まれる。放射線療法で使用する電離放射線の例としては、高エネルギーX線、電子ビーム及びプロトンビームが挙げられる。

10

【0021】

「腫瘍環境」または「腫瘍微小環境」という用語は、とりわけより広い環境において明確に区別される部分としての、生物または生物の一部の近傍小規模環境、例えば、腫瘍の近傍小規模環境を指す。当該用語は、腫瘍細胞自体を含むだけでなく、関連する血管（内皮細胞及び平滑筋細胞を含む）、免疫系細胞及び分泌サイトカイン、上皮細胞、線維芽細胞、結合組織及び/または、腫瘍関連もしくは腫瘍周辺の細胞外マトリックスも含む。当該用語は、腫瘍が置かれている細胞環境及び細胞外環境も指す。

【0022】

放射線療法において、「標準的治療」または「標準的放射線処置プロトコール」という用語は一般に、腫瘍の種類、大きさ、組織位置及びその他の様々な生物学的パラメータに基づいて所与の腫瘍に対する適切な処置であることが医学分野において一般的に認められている、電離放射線の線量及びそれを施す間隔を指す。標準的治療または標準的処置プロトコールは様々であり、いくつかの因子に依存する。例えば、肺癌の放射線療法では、標準的治療は、腫瘍に対して生物学的有効線量を多数回に分割して（例えば、低線量放射線をおよそ30分割して、またはおよそ60 Gyを6週間かけて）施すかまたはより少ない回数（例えば1～5分割）に分割して（例えば、末梢型腫瘍には54 Gyを3分割して、または中枢型腫瘍には48～60 Gyを4～8分割して）施すことを含む。

20

【0023】

「電離放射線の類似する線量」という用語は、別の対象における腫瘍に施される、または既存の処置過程を経ている同じ対象における腫瘍に施される有効線量と同一、ほぼ同じ、または実質的に同じである電離放射線線量を指す。当該用語は、対象における腫瘍に電離放射線を施す当該技術分野において技量を有する医療技術者によって送達される電離放射線線量の正常な変動または予期される変動を包含する。例えば、当該用語は、腫瘍に施される有効線量の10%未満、5%未満または1%未満の変動を包含する。対象は、ヒトまたは非ヒト動物、例えば伴侶動物（例えば、ネコ、イヌ）または家畜（例えば、ウシ、ウマなど）であり得る。

30

【0024】

「発現レベル」という用語は、本明細書に記載のバイオマーカーの量もしくはレベル及び/または存在もしくは非存在を指す。

40

【0025】

「低分子薬」という用語は、約50 kDa未満、約10 kDa未満、約1 kDa未満、約900 Da未満、または約500 Da未満の分子量を有する有機化合物を指す。当該用語は、所望の薬理特性を有する薬物を含み、経口で、または注射によって投与することができる化合物を含む。

【0026】

「放射線増感剤」という用語は、腫瘍細胞を放射線療法で殺傷するのをより簡単にする任意の物質を指す。例示的な放射線増感剤としては、ミソニダゾール、メトロニダゾール及びトランスクロセチン酸ナトリウムなどの低酸素型放射線増感剤、ならびにポリ（ADP）リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤などのDNA損傷応答阻害剤が挙げられる

50

。

【0027】

「試料」、「生物学的試料」及び「腫瘍試料」という用語は、対象または患者から得られた体液、限定されないが例えば、血液、血清、血漿もしくは尿、及び/または細胞もしくは組織を指す。いくつかの実施形態では、試料は、ホルマリン固定及びパラフィン包埋された組織または腫瘍試料である。いくつかの実施形態では、試料は、冷凍された組織または腫瘍試料である。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍からの腫瘍細胞を含む生検材料であり得る。

【0028】

I I . 実施形態の詳細な説明

本開示は、腫瘍試料におけるシグネチャバイオマーカーの発現レベルを決定すること、腫瘍試料における発現レベルを正常組織試料における発現レベルと比較すること、及び腫瘍試料における発現レベルが正常組織試料におけるそれとは異なっている場合に腫瘍を処置することによって、対象における腫瘍を処置する、方法について記載する。いくつかの実施形態では、処置は、1つ以上の免疫調節剤と組み合わせた電離放射線である。かくして、バイオマーカーは、腫瘍を処置する療法のためのいわゆる「コンパニオン診断」を提供する。本明細書に記載の方法は、共形性の高い線量を腫瘍に送達する電離放射線療法と、免疫調節剤とを施すことによって局所がん及び転移がんを処置するために用いることができる。

【0029】

一態様では、電離放射線及び免疫調節剤を腫瘍に施すことを含む、がんを有する対象における腫瘍を処置する方法が提供される。免疫調節剤は、抑制性チェックポイント分子に対する阻害剤、刺激性チェックポイント分子の活性化剤、ケモカイン阻害剤、マクロファージ遊走阻止因子(MIF)の阻害剤、成長因子、サイトカイン、インターロイキン、インターフェロン、免疫系細胞に結合する抗体、例えばT細胞と腫瘍抗原とに結合する二重特異性抗体、細胞性免疫調節剤、例えばCAR-T細胞、ワクチン、腫瘍溶解性ウイルス、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され得る。いくつかの実施形態では、抑制性チェックポイント分子に対する阻害剤は、抑制性チェックポイント分子に特異的に結合してその活性を阻害する、低分子薬、または抗体もしくはその断片であり、抑制性チェックポイント分子は、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、BTLA、A2aR、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H6、CD47、CD48、CD160、CD244(2B4)、CHK1、CHK2、CGEN-15049、ILT-2、ILT-4、LAG-3、VISTA、gp49B、PIR-B、TIGIT、TIM1、TIM2、TIM3、TIM4、及びKIR、ならびにそれらのリガンドからなる群から選択される。他の実施形態では、刺激性チェックポイント分子の活性化剤は、刺激性チェックポイント分子に特異的に結合してその活性を増大させる、低分子薬、ポリペプチド系活性化剤またはポリヌクレオチド系活性化剤であり、刺激性チェックポイント分子は、B7-1(CD80)、B7-2(CD86)、4-1BB(CD137)、OX-40(CD134)、HVEM、誘導性共刺激分子(ICOS)、グルコルチコイド誘導腫瘍壊死因子受容体(GITR)、CD27、CD28、CD40、及びそれらのリガンドからなる群から選択される。特定の実施形態では、ケモカイン阻害剤は、ケモカイン(またはその受容体)に特異的に結合してケモカイン活性を阻害する、低分子薬、または抗体もしくはその断片である。いくつかの実施形態では、ケモカインは、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL12、CCL13、CCL14、CCL15、CCL16、CCL17、CCL18、CCL19、CCL20、CCL21、CCL22、CCL23、CCL24、CCL5、CCL26、CCL27、CCL28、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL4、CXCL5、CXCL6、CXCL7、CXCL8、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CXCL14、CXCL5、及びCXCL16からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ケモカイン阻害剤は、CCR1、CCR2、

10

20

30

40

50

CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、及びCXCR7からなる群から選択されるケモカイン受容体に結合する。MIFの阻害剤は、MIFに特異的に結合してMIF活性を阻害する、低分子薬、または抗体もしくはその断片であり得る。他のマクロファージ遊走の阻害剤を使用することもできる。いくつかの実施形態では、免疫調節剤はインドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)の阻害剤である。

【0030】

方法は、(a)対象からの腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカの発現レベルを検出することをさらに含み得、1つ以上のバイオマーカ、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカが、免疫細胞マーカ(複数可)、腫瘍細胞マーカ(複数可)、血中循環マーカ(複数可)及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるものであり；(b)1つ以上のバイオマーカ、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカの発現レベルを、正常組織試料における1つ以上のバイオマーカ、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカの発現レベルと比較すること；及び(c)1つ以上のバイオマーカ、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合に腫瘍を電離放射線及び免疫調節剤で処置することをさらに含み得る。ある場合には、正常組織試料における発現レベルに比べて、バイオマーカのうちの少なくとも1つの発現レベルが上昇しているかまたは、バイオマーカのうちの少なくとも1つの発現レベルが低下しているかまたは、バイオマーカのうちの少なくとも1つの発現レベルが上昇しておりかつバイオマーカのうちの少なくとも1つの発現レベルが低下しているならば、1つ以上のバイオマーカ、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカの発現レベルは変化している。1つ以上のバイオマーカ、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカの発現レベルは、順位付けまたは重み付けされていてもよい。

10

20

【0031】

場合によっては、方法は、電離放射線及び免疫調節剤を施す前に腫瘍の機能撮像を実施することをさらに含む。

【0032】

いくつかの実施形態では、免疫細胞バイオマーカ(複数可)または腫瘍細胞バイオマーカ(複数可)または血中循環バイオマーカ(複数可)はポリヌクレオチドまたはタンパク質である。検出のステップは、免疫組織化学、ELISA、ウェスタン分析、HPLC、プロテオミクス、PCR、RT-PCR、ノーザン分析、及びマイクロアレイからなる群から選択されるアッセイを用いることによって実施され得る。

30

【0033】

腫瘍試料は、腫瘍細胞を含む生検材料であり得る。正常組織試料は、腫瘍と同じ組織種からの非腫瘍細胞を含み得る。

【0034】

腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカ、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合、電離放射線を、標準的処置プロトコルに比べてより高い線量で施す。特定の場合には、腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカ、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合に電離放射線を寡分割放射線処置として施す。他の場合には、腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカ、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合に電離放射線を多分割放射線処置として施す。

40

【0035】

電離放射線と免疫調節剤とを付随的に施してもよい。あるいは、電離放射線と免疫調節

50

剤とを逐次的に施してもよい。

【0036】

別の態様では、がんを有する対象における腫瘍を処置する方法であって、(a)対象からの腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルを決定することを含み、1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーが、免疫細胞マーカー(複数可)、腫瘍細胞マーカー(複数可)、血中循環マーカー(複数可)及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるものであり；(b)1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルを、正常組織試料における1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルと比較すること；及び(c)腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合に、電離放射線と免疫調節剤とを含む処置を対象における腫瘍に施すことを含む、当該方法が、本明細書において提供される。

10

【0037】

いくつかの実施形態では、正常組織試料における発現レベルに比べて、バイオマーカーのうちの少なくとも1つの発現レベルが上昇しているかまたは、バイオマーカーのうちの少なくとも1つの発現レベルが低下しているかまたは、バイオマーカーのうちの少なくとも1つの発現レベルが上昇しておりかつバイオマーカーのうちの少なくとも1つの発現レベルが低下しているならば、1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルは変化している。1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルは、順位付けまたは重み付けされていてもよい。

20

【0038】

ある場合には、電離放射線を施すステップは、腫瘍に放射線増感剤を接触させることを含む。腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合、電離放射線は、標準的処置プロトコールに比べてより高い線量で施され得る。腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合、電離放射線は寡分割放射線処置として施され得る。他の場合には、腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合に電離放射線を多分割放射線処置として施す。

30

【0039】

免疫調節剤は、抑制性チェックポイント分子に対する阻害剤、刺激性チェックポイント分子の活性化剤、ケモカイン阻害剤、マクロファージ遊走阻止因子(MIF)の阻害剤、成長因子、サイトカイン、インターロイキン、インターフェロン、免疫系細胞に結合する抗体、細胞性免疫調節剤、ワクチン、腫瘍溶解性ウイルス、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され得る。電離放射線と免疫調節剤とを付随的に施す。特定の場合には、電離放射線と免疫調節剤とを逐次的に施す。

40

【0040】

本明細書に記載の方法は、電離放射線及び免疫調節剤を施す前に腫瘍の機能撮像を実施することをさらに含み得る。

【0041】

さらに別の態様では、がんを有する対象を、電離放射線と免疫調節剤とを含む処置の候補として同定する方法が本明細書において提供される。方法は、(a)対象からの腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルを決定することを含み、1つ以上のバイオマーカーが、免疫細

50

胞マーカー（複数可）、腫瘍細胞マーカー（複数可）、血中循環マーカー（複数可）、イメージングマーカー（複数可）及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるものであり；（b）1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルを、正常組織試料における1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルと比較すること；及び（c）腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合に対象を、電離放射線と免疫調節剤とを含む処置の候補として分類することを含む。ある場合には、正常組織試料における発現レベルに比べて、バイオマーカーのうち少なくとも1つの発現レベルが上昇しているかまたは、バイオマーカーのうち少なくとも1つの発現レベルが低下しているかまたは、バイオマーカーのうち少なくとも1つの発現レベルが上昇しておりかつバイオマーカーのうち少なくとも1つの発現レベルが低下しているならば、1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルは変化している。特定の事例では、1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルは、順位付けまたは重み付けされている。いくつかの事例では、方法は、腫瘍の機能撮像を実施することをさらに含む。

10

【0042】

いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、抑制性チェックポイント分子に対する阻害剤、刺激性チェックポイント分子の活性化剤、ケモカイン阻害剤、マクロファージ遊走阻止因子（MIF）の阻害剤、成長因子、サイトカイン、インターロイキン、インターフェロン、免疫系細胞に結合する抗体、細胞性免疫調節剤、ワクチン、腫瘍溶解性ウイルス、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合、電離放射線は、標準的処置プロトコールに比べてより高い線量で施され得る。ある場合には、腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合に電離放射線を寡分割放射線処置として施す。他の場合には、腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合に電離放射線を多分割放射線処置として施す。電離放射線と免疫調節剤とが付随的に施される。電離放射線と免疫調節剤とが逐次的に施される。

20

30

【0043】

別の態様では、がんを有する対象のための処置を選択する方法であって、（a）対象からの腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルを決定することを含み、1つ以上のバイオマーカーが、免疫細胞マーカー（複数可）、腫瘍細胞マーカー（複数可）、血中循環マーカー（複数可）及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択されるものであり；（b）1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルを、正常組織試料における1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルと比較すること；及び（c）腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合に、電離放射線と免疫調節剤とを含む処置を選択することを含む、当該方法が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、腫瘍の機能撮像を実施すること；及び、腫瘍の機能撮像に基づいて、電離放射線と免疫調節剤とを含む処置を選択することを含む。いくつかの事例では、電離放射線は、腫瘍に放射線増感剤を接触させることを含む。

40

【0044】

いくつかの実施形態では、正常組織試料における発現レベルに比べて、バイオマーカー

50

のうちの少なくとも1つの発現レベルが上昇しているかまたは、バイオマーカーのうちの少なくとも1つの発現レベルが低下しているかまたは、バイオマーカーのうちの少なくとも1つの発現レベルが上昇しておりかつバイオマーカーのうちの少なくとも1つの発現レベルが低下しているならば、1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルは変化している。1つ以上のバイオマーカー、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上のバイオマーカーの発現レベルは、順位付けまたは重み付けされていてもよい。

【0045】

いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、抑制性チェックポイント分子に対する阻害剤、刺激性チェックポイント分子の活性化剤、ケモカイン阻害剤、マクロファージ遊走阻止因子(MIF)の阻害剤、成長因子、サイトカイン、インターロイキン、インターフェロン、免疫系細胞に結合する抗体、細胞性免疫調節剤、ワクチン、腫瘍溶解性ウイルス、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカーの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合、電離放射線は標準的処置プロトコールに比べてより高い線量で施され得る。いくつかの事例では、腫瘍試料における2つ以上のバイオマーカーの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合に電離放射線を寡分割放射線処置として施す。他の事例では、腫瘍試料における1つ以上のバイオマーカーの発現レベルが正常組織試料における発現レベルに比べて変化している場合に電離放射線を多分割放射線処置として施す。

10

20

【0046】

別の態様では、キットが提供される。キットは、本明細書に記載のバイオマーカーの発現を検出することができる試薬を含む。いくつかの実施形態では、キットは、バイオマーカーの核酸(例えばRNA)発現を検出することができる試薬を含む。例えば、キットは、本明細書に記載のバイオマーカー遺伝子によって発現する核酸を増幅することができるオリゴヌクレオチドプライマーを含み得る。いくつかの実施形態では、キットはさらに、バイオマーカー核酸または増幅されたバイオマーカーまたはその相補体とハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプローブを含む。核酸を増幅及び検出する方法は当技術分野でよく知られており、PCR、RT-PCR、リアルタイムPCR、及び定量的リアルタイムPCR、ノーザン分析、発現した核酸の配列決定ならびに、発現及び/または増幅した核酸とマイクロアレイとのハイブリダイゼーションを含み得る。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に記載のバイオマーカーによってタンパク質発現を検出することができる試薬を含む。いくつかの実施形態では、試薬は、バイオマーカータンパク質に特異的に結合する抗体である。タンパク質発現を検出する方法は、当技術分野でよく知られており、免疫学的検定、ELISA、ウェスタン分析及びプロテオーム技術を含む。

30

【0047】

上記の態様及び実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、腫瘍試料における各バイオマーカーの発現レベルの差は、正常組織における発現レベルに比べて少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれより大きく上昇または低下している。いくつかの実施形態では、腫瘍試料における各バイオマーカーの発現レベルは、正常組織における発現レベルに比べて少なくとも1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍またはそれより大きく上昇または低下している。

40

【0048】

いくつかの実施形態では、腫瘍試料における全てのバイオマーカーの平均発現レベル及び/または順位付けされた発現レベルは、正常組織における発現レベルに比べて上昇または低下している。したがって、いくつかの実施形態では、腫瘍試料における全てのバイオマーカーの平均発現レベル及び/または順位付けされた発現レベルは、正常組織における発現レベルに比べて少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれより大きく上昇または低下している。いくつかの実施形態

50

では、正常組織における発現レベルは、対照またはベースラインレベルに対して正規化される。処置、処置過程または処置計画の前、後または間に当該発現レベルを腫瘍試料における発現レベルと比較してもよいことは理解されよう。したがって、いくつかの実施形態では、腫瘍試料における各バイオマーカーの発現レベルは、処置の前、間または後での腫瘍試料における発現レベルに比べて少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはそれより大きく上昇または低下している。

【0049】

さらに、上記の態様及び実施形態のいずれかに関して、1つ以上のバイオマーカーは、バイオマーカーの任意の組み合わせ、例えば、本明細書に記載のバイオマーカーのいずれか、2つ以上のバイオマーカーの任意の組み合わせ、3つ以上のバイオマーカーの任意の組み合わせ、4つ以上のバイオマーカーの任意の組み合わせ、5つ以上のバイオマーカーの任意の組み合わせ、6つ以上のバイオマーカーの任意の組み合わせ、及び7つ以上のバイオマーカーの任意の組み合わせを含み得るかまたはそれからなり得る。

10

【0050】

別の態様では、本明細書に記載のバイオマーカーのうちの少なくとも1つ、2つ、3つ、4つまたは4つ以上の発現レベルを決定する。2つ以上のバイオマーカー、例えば、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ以上のバイオマーカーの発現レベルの組み合わせは、がんを有する対象の放射線に対する感度が対照対象に比べてより高いということを示し得る。この対象には、標準的線量に比べて低減されたかまたは低下した線量の放射線が施され得る。他の場合には、2つ以上のバイオマーカー、例えば、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ以上のバイオマーカーの発現レベルの組み合わせは、がんを有する対象の放射線に対する感度が対照対象に比べてより低いということを示し得る。放射線に対する感度がより低い対象には、増加した線量、寡分割線量、または多分割線量の放射線が施され得る。場合によって、放射線療法は、免疫調節剤、限定されないが例えば、抗TIM4抗体、抗MFG-E8抗体、抗M199抗体及びそれらの任意の組み合わせと組み合わされて施され得る。

20

【0051】

いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、CD44、MFG-E8、CD68、TGF またはそれらの任意の組み合わせである。特定の実施形態では、対照試料に比べて、がんを有する対象から得られた試料における第1バイオマーカーの発現レベルが高く、第2バイオマーカーの発現レベルが低いのであれば、放射線処置単独療法が局所腫瘍の制御に失敗し得るということが予測される。かくして、このバイオマーカープロファイルは、対象に放射線処置を免疫調節剤と組み合わせるべきであることを指し示すことができる。あるいは、このバイオマーカープロファイルは、放射線の線量を増加すべき（つまり標準的プロトコル線量よりも増やすべき）であることを指し示すことができる。例えば、対照試料に比べて対象の腫瘍試料でのCD44のレベルが高く、MFG-E8のレベルが低いのであれば、放射線処置は単独では臨床的奏効につながらないと予測される。換言すれば、CD44のレベルが高くMFG-E8のレベルが低い腫瘍試料は、電離放射線療法に対して感受性がないかまたは感度が低い可能性がある。いくつかの事例では、本明細書に記載のバイオマーカープロファイルは、増加した線量の放射線及び/または、電離放射線と抗TIM4抗体、抗MFG-E8抗体、抗M199抗体及びそれらの任意の組み合わせなどの免疫調節剤とを含む併用療法を対象が受けるべきであることを指し示す。

30

40

【0052】

他の実施形態では、CD44のレベルが正常試料に比べて低い、及び/またはMFG-E8のレベルが正常試料に比べて高い場合、対象において電離放射線単独療法が臨床的奏効をもたらす可能性がある。いくつかの事例では、CD44のレベルが低い、及び/またはMFG-E8のレベルが高い対象は、電離放射線療法に対して感受性である可能性があると予測される。

【0053】

50

いくつかの実施形態では、対象の腫瘍のCD68のレベルが対照試料に比べて高い場合、対象は放射線単独療法後の生存率が低いと予測される。それゆえ、対象には電離放射線と免疫調節剤とを含む併用療法が施され得る。他の事例では、対象の腫瘍のCD68のレベルが対照試料に比べて低い場合、対象において放射線単独療法が臨床的奏効をもたらす可能性がある。この対象は放射線に対して感受性であると予測される。特定の事例では、標準的プロトコル線量に比べて低い線量または低減された線量の放射線を対象に施すべきであることが指し示され得る。

【0054】

A. 療法選択のためのバイオマーカー

本明細書に記載のバイオマーカーは、個別に適合させた、免疫調節剤と組み合わせた放射線療法を受ける患者を階層化するために使用することができる。バイオマーカーは、がんを有する患者に対する免疫調節剤療法の有効性を追跡評価するために使用することもできる。バイオマーカーとしては、限定されないが例えば、1つ以上の免疫細胞バイオマーカー、1つ以上の腫瘍細胞バイオマーカー、1つ以上の血中循環バイオマーカー、1つ以上のイメージングバイオマーカー、及びそれらの任意の組み合わせが挙げられる。例えば、免疫細胞バイオマーカーは、特定細胞集団、例えばT細胞集団の位置及び/または活性についての情報を提供することができる。免疫細胞バイオマーカーまたは腫瘍細胞バイオマーカーは、遺伝子バイオマーカー、ポリヌクレオチドバイオマーカーまたはタンパク質バイオマーカーであり得る。いくつかの実施形態では、免疫細胞バイオマーカーは、非免疫細胞または異なる免疫細胞種に比べて特定の免疫細胞でより高いレベルで発現する特異的なポリヌクレオチド（例えば、RNA及びマイクロRNA）またはタンパク質である。同様に、腫瘍細胞バイオマーカーは、非腫瘍細胞に比べて腫瘍細胞でより高いレベルで発現する特異的なポリヌクレオチド（例えば、RNA及びマイクロRNA）またはタンパク質であり得る。例えば、腫瘍細胞バイオマーカーは、腫瘍細胞の増殖及び/または転移に関連するタンパク質または上記タンパク質をコードするポリヌクレオチドであり得る。いくつかの事例では、タンパク質は、腫瘍細胞によって活性化される血管新生または他のプロセスに関与するものであり得る。腫瘍バイオマーカーは、がん遺伝子または腫瘍抑制物質であり得る。いくつかの事例では、腫瘍細胞バイオマーカーは、非腫瘍細胞には存在しないが腫瘍細胞には存在する遺伝子変異、遺伝子突然変異、コピー数多型(CNV)、一塩基多型(SNP)などである。いくつかの実施形態では、血中循環バイオマーカーはエクソソーム（すなわち、体液中に認められる細胞由来の小胞）である。有用なバイオマーカーの例としては、米国特許出願公開第20160024594号が挙げられ、これを以て参照によりその開示をあらゆる目的のために援用する。

【0055】

バイオマーカーセットは、限定されないが、CD44、乳脂肪球-EGF因子8(MFG-E8)、CD68及びTGFを含み得る。CD44は、リンパ球及びがん細胞を含めた様々な細胞種の細胞増殖、細胞-細胞相互作用、細胞接着及び細胞遊走における役割を果たす細胞表面糖タンパク質である。ヒトCD44ポリペプチド配列は、例えばGenBank受託番号NP_000601に示されている。ヒトCD44 mRNA(コード)配列は、例えばGenBank受託番号NM_000610に示されている。乳脂肪球-EGF因子8タンパク質(MFG-E8)は、腫瘍中のアポトーシス細胞の貪食及びクリアランスを促進する、マクロファージによって産生されるタンパク質である。ヒトMFG-E8ポリペプチド配列は、例えばGenBank受託番号NP_005919に示されている。ヒトMFG-E8 mRNA(コード)配列は、例えばGenBank受託番号NM_005928に示されている。CD68は、ヒトの単球及び組織マクロファージに高発現する110kDの膜貫通型糖タンパク質である。当該タンパク質は、主としてリソソーム及びエンドソームに局在し、少ない割合で細胞表面へ循環している。それは、高度にグリコシル化された細胞外ドメインを有するI型内在性膜タンパク質であり、組織特異的及び臓器特異的なレクチンまたはセレクチンと結合する。CD68は、スカベンジャー受容体ファミリーのメンバーでもある。ヒトCD68ポリペプチド配列は、例えばGe

10

20

30

40

50

nBank 受託番号 NP__001242 に示されている。ヒト CD68 mRNA (コード) 配列は、例えば GenBank 受託番号 NM__001251 に示されている。TGF は、細胞成長、細胞増殖、細胞分化、アポトーシス、恒常性及びその他多くの細胞プロセスに参与するサイトカインである。ヒト TGF ポリペプチド配列は、例えば GenBank 受託番号 NP__000651 に示されている。ヒト TGF mRNA (コード) 配列は、例えば GenBank 受託番号 NM__000660 に示されている。

【0056】

本明細書に記載の各バイオマーカーの患者試料における発現レベルが正常組織試料または対照組織試料における腫瘍バイオマーカーの発現レベルに比べて上昇または低下し得ることは理解されよう。例えば、腫瘍試料におけるある腫瘍バイオマーカーの発現レベルが正常組織における発現レベルに比べて上昇し得る一方で、腫瘍試料における別のバイオマーカーの発現レベルは正常組織における発現レベルに比べて低下し得る。発現レベルはまた、患者試料における全ての腫瘍バイオマーカー発現レベルの平均、組み合わせまたは合計に基づくものであってもよい。例えば、患者試料における各バイオマーカーの発現レベルを順位付けまたは重み付けして、正常組織値 (それは、正規化された値であり得、例えば 1 に定められ得る) よりも高いかまたは低い順位値を生成してもよい。

10

【0057】

いくつかの実施形態では、腫瘍を有する対象からの生物学的試料においてバイオマーカー発現を決定する。いくつかの実施形態では、生物学的試料は腫瘍試料である。腫瘍試料は、腫瘍からの腫瘍細胞を含む生検材料であり得る。いくつかの実施形態では、生物学的試料は、対象からの体液、限定されないが例えば、血液、血清、血漿もしくは尿、及び/または細胞もしくは組織を含む。いくつかの実施形態では、生物学的試料は、ホルマリン固定及びパラフィン包埋された組織または腫瘍試料である。いくつかの実施形態では、生物学的試料は、冷凍された組織または腫瘍試料である。それゆえ、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法の 1 つ以上のステップは試験管内で行われる。例えば、いくつかの実施形態では、バイオマーカー発現を試験管内で決定する。

20

【0058】

いくつかの実施形態では、正常組織試料は、腫瘍と同じ組織種からの非腫瘍細胞を含む。いくつかの実施形態では、正常組織試料は、腫瘍と診断された同じ対象から得られる。正常組織試料はまた、異なる対象からの同じ組織種の対照試料であってもよい。正常組織試料の発現レベルは、正常組織試料の集団から得られた平均 (average) 値または平均 (mean) 値であってもよい。

30

【0059】

本明細書に記載のバイオマーカーの発現レベルは、当技術分野で知られている任意の方法を用いて決定することができる。例えば、発現のレベルは、核酸 (例えば、RNA、mRNA またはマイクロRNA) または核酸によってコードされるタンパク質の発現を検出することによって決定することができる。

【0060】

核酸の発現レベルを検出する方法の例としては、限定されないが、ノーザン分析、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)、逆転写 PCR (RT-PCR)、リアルタイム PCR、定量的リアルタイム PCR、及び DNA マイクロアレイが挙げられる。

40

【0061】

タンパク質 (例えばポリペプチド) の発現レベルを検出する方法の例としては、限定されないが、免疫組織化学、ELISA、ウェスタン分析、HPLC、及びプロテオームアッセイが挙げられる。いくつかの実施形態では、タンパク質発現レベルは、Allred 法を用いてスコアを割り当てる免疫組織化学によって決定される (例えば、参照により本明細書に援用される Allred, D.C., Connection 9:4-5, 2005 を参照されたい)。例えば、ホルマリン固定されパラフィン包埋された組織を、本明細書に記載のバイオマーカーに特異的に結合する抗体と接触させる。結合した抗体を、検出可能標識によって、または比色用標識などの検出可能標識 (例えば、HRP または AP

50

によって生成する酵素基質)に連結された二次抗体によって検出する。陽性腫瘍細胞の割合及びそれらの平均染色強度を見積もることによって抗体陽性信号をスコア化する。割合スコアと強度スコアとの両方をまとめ合わせて、両因子に重み付けをする合計スコアとする。

【0062】

いくつかの実施形態では、タンパク質発現レベルをデジタル病理診断によって決定する。デジタル病理診断法は、スライドガラスなどの固体支持体上の組織の画像をスキャンすることを含む。スキャン装置を使用してスライドガラスをスキャンしてスライド全体の画像にする。スキャンした画像は通常、保管及び検索のための情報管理システムに格納される。画像解析ツールを使用してデジタルスライドから客観的定量測定結果を得ることができる。例えば、適切な画像解析ツールを使用して免疫組織化学染色の面積及び強度を解析することができる。デジタル病理診断システムは、スキャナ、解析(視覚化ソフトウェア、情報管理システム及び画像解析プラットフォーム)、格納及び通信(共有サービス、ソフトウェア)を含み得る。デジタル病理診断システムは、多くの商業的供給業者、例えば Aperio Technologies, Inc. (Leica Microsystems GmbHの子会社)及びVentana Medical Systems, Inc. (現在はRocheの一部)から入手することができる。発現レベルは、Flagship Biosciences (CO)、Pathology, Inc. (CA)、Quest Diagnostics (NJ)、及びPremier Laboratory LLC (CO)を含めた商業的サービス提供者によって定量されることができる。

10

20

【0063】

いくつかの実施形態では、腫瘍の撮像、例えば機能撮像も用いて、本明細書に記載の併用療法を受けるべきがん患者を同定または選択する。機能撮像の非限定的な例としては、単一光子放射コンピュータ断層撮影、光学撮像、超音波検査、陽電子放射断層撮影(PET)、コンピュータ断層撮影(CT)、灌流コンピュータ断層撮影、磁気共鳴画像法(MRI)、機能的磁気共鳴画像法、磁気共鳴分光撮像、動的コントラスト増強撮像、拡散重み付け撮像、血中酸素濃度依存型撮像、磁気共鳴分光法、磁気共鳴リンパ撮像、及びそれらの任意の組み合わせが挙げられる。任意のタイプの機能撮像、例えばマルチモーダル撮像を実施して、腫瘍を特性評価すること、腫瘍の描写、腫瘍の程度、腫瘍の体積を決定すること、及び/または腫瘍微小環境(例えば、腫瘍周辺の環境)を評価することができる。機能撮像は、最善の処置選択肢を選択すること及び/または処置に対する応答を追跡評価することにおいて役立ち得る。

30

【0064】

B. 処置過程を選択する方法

バイオマーカーの発現レベルを使用して、腫瘍と診断された対象の処置過程を決定または選択することができる。例えば、いくつかの実施形態では、処置は、対象における腫瘍に電離放射線を施すことを含む。電離放射線はまた、特に腫瘍が分散性または移動性である場合には、対象の全体またはその一部に施され得る。いくつかの実施形態では、処置はさらに、腫瘍に放射線増感剤を接触させることを含む。いくつかの実施形態では、処置はさらに、免疫チェックポイント経路を阻害する化合物またはバイオ医薬品、例えば抗体を対象に投与することを含む。このように、いくつかの実施形態では、処置は、免疫調節剤と組み合わせた標準的放射線処置プロトコルを施すことを含む。

40

【0065】

処置過程は、バイオマーカーの発現レベルに基づいて選択することができる。例えば、放射線療法が対象にとって適切であるか否かを判定するために(つまり、放射線療法の実施/非実施の判断を下すために)発現レベルを使用することができる。さらには、バイオマーカーの発現レベルが、正常値または対照値に比べて上昇しているのであれば、腫瘍に対する有効放射線量を増やしてもよい、及び/または分割スケジュールを適宜調整してもよい。また、腫瘍に栄養を送っている血管に対する放射線量を増やしてもよい。いくつか

50

の事例では、寡分割放射線処置を施す。あるいは、多分割放射線処置を施す。場合によっては、放射線処置を免疫調節剤処置と組み合わせて提供する。

【0066】

いくつかの実施形態では、バイオマーカーの発現レベルが、正常値または対照値に比べて上昇しているのであれば、処置は、腫瘍に電離放射線を施すことを含み得る。いくつかの実施形態では、バイオマーカーの発現レベルが、正常値または対照値に比べて低下しているのであれば、処置は、腫瘍に施す電離放射線の量を減らすことを含み得る。場合によっては、放射線処置を免疫調節剤処置と組み合わせて提供する。

【0067】

処置はさらに、既存の処置過程を修正することを含み得る。例えば、いくつかの実施形態では、既存の処置過程を修正して、腫瘍に施す電離放射線の有効線量を増やす。いくつかの実施形態では、腫瘍に施す電離放射線の量を増やすこと及び/または腫瘍に放射線増感剤を接触させることによって電離放射線の有効線量を増やす。いくつかの実施形態では、既存の処置過程を修正して、腫瘍に施す電離放射線の有効線量を減らす。いくつかの実施形態では、処置は、標準的放射線処置プロトコルを修正することを、免疫調節剤を投与することと組み合わせて含む。

【0068】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の1つ以上のバイオマーカーのレベルが腫瘍環境において高くなっている場合に、腫瘍に施す電離放射線の有効線量を増やす。例えば、腫瘍環境におけるバイオマーカー（複数可）のレベルが高くなっていない対象に対しては、電離放射線の有効線量を標準的治療に比べて増やす。これは、放射線療法を現在受けていない対象、及び放射線療法を受けている対象のための既存の処置過程を修正していない対象に対して、適用される。それゆえ、対象が腫瘍に対する放射線療法を既に受けている場合に電離放射線の有効線量を現在の有効線量から増やすことができる。放射線療法は、隣接する健常組織に関する制約を軽減するために修正されることができる。例えば、腫瘍環境におけるバイオマーカーレベルが、より強力な放射線療法が必要であることを指し示している場合、処置計画は、健常組織と腫瘍組織と間の境界に対する制約を軽減するように修正され得る。これは、より多くの腫瘍組織を殺傷するためにいくらかの健常組織を損傷することとの妥協点をもたらすであろう。

【0069】

いくつかの実施形態では、処置は放射線療法と免疫調節剤（放射線増感剤を含む）との組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、免疫調節剤を対象に投与するとき、腫瘍に施す電離放射線の有効線量を（例えば、標準的治療または既存の処置過程に比べて）変更しない。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の1つ以上のバイオマーカーのレベルが腫瘍環境において高くなっていない対象に施す場合と同じまたは類似する有効線量の電離放射線を対象に施し、そしてさらに、免疫調節剤を対象に投与する。いくつかの実施形態では、腫瘍に施す電離放射線の有効線量は、腫瘍環境においてバイオマーカー（複数可）のレベルが高くなっていない対象のための標準的治療に基づくものであり、対象にはさらに、免疫調節剤を投与する。既存の処置過程を伴ういくつかの実施形態では、本明細書に記載の1つ以上のバイオマーカーのレベルが腫瘍環境において高くなっている場合、電離放射線の有効線量を現在の有効線量に維持し、電離放射線と組み合わせて抗がん剤を対象に施す。

【0070】

いくつかの実施形態では、処置計画を本明細書に記載のバイオマーカーの発現レベルに基づいて展開及び/または修正する。

【0071】

処置過程は、正常試料におけるレベルと比べたときの腫瘍試料におけるバイオマーカーの発現レベルを決定するアルゴリズムを使用することによって選択することもできる。アルゴリズムは、バイオマーカー発現レベルと、発現レベルをまとめ合わせるための係数（すなわち重み）とを含む線形回帰アルゴリズムであり得る。いくつかの実施形態では、ア

10

20

30

40

50

ルゴリズムは、係数を計算する最小二乗近似を含む。腫瘍試料におけるバイオマーカの発現レベルが正常試料に比べて上昇または低下しているとアルゴリズムによって判定されるのであれば、適切な処置過程が割り当てられ得る。いくつかの実施形態では、アルゴリズムはノンパラメトリック回帰木である。いくつかの実施形態では、データを解析してどのバイオマーカが臨床上の生存率または局所腫瘍制御の失敗を最もよく予測しているかを判定するために、標準的な統計方法を用いた。

【0072】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法はコンピュータ実施方法である。いくつかの実施形態では、コンピュータ実施方法は、順位付けまたは重み付けされた値を本明細書に記載のバイオマーカの発現レベルに割り当てる線形回帰モデルを含む。いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の方法をコンピュータに実施させる命令を供給するものである、コンピュータ可読媒体を提供する。例えば、媒体は、順位付けまたは重み付けされた値を本明細書に記載のバイオマーカの発現レベルに割り当てることをコンピュータにさせる命令を、供給することができる。

10

【0073】

C. 放射線療法

本明細書に記載の腫瘍バイオマーカの発現レベルは、放射線療法による患者の処置を最適化するために用いることができる。例えば、腫瘍または対象に施す放射線の治療線量は、バイオマーカの発現レベルに基づいて調節することができる。当技術分野でよく知られているように、電離放射線の有効線量は腫瘍の種類及び処置を必要とするがんの病期によって様々である。有効線量は、患者に施されている他の処置モダリティ、例えば化学療法処置及び外科処置、ならびに放射線を術前または術後に施したか否かにも基づいて様々であり得る。一般に、固形上皮腫瘍に対する治癒的治療線量は約60～80グレイ(Gy)の範囲であり、他方、リンパ腫に対する治癒的線量は約20～40Gyである。一般に、予防的線量は45～60Gyであり得る。

20

【0074】

当技術分野でよく知られているように、治療線量は分割して送達することができる。分割とは、放射線の全線量のある時間にわたって、例えば、数日、数週間または数ヶ月にわたって広げることを指す。各分割部分において送達される線量は1日あたり約1.5～2Gyとすることができる。処置計画は、各患者の処置の必要性に応じて1日あたり、1日おき、毎週などに1回以上の分割処置を含むことができる。例えば、寡分割スケジュールは、全線量を比較的大きいくつもの線量に分割すること、及び当該線量を少なくとも1日おきに施すことを含む。例示的な寡分割線量は、1分割部分あたり3～20Gyである。肺癌を処置するのに用いることができる例示的な分割スケジュールは、連続多分割加速放射線療法(CHART)であり、それは1日あたり3つの小分割部分からなる。

30

【0075】

いくつかの実施形態では、電離放射線は、対象における腫瘍に放射線増感剤を接触させることを含む。例示的な放射線増感剤としては、ミソニダゾール、メトロニダゾール及びトランスクロセチン酸ナトリウムなどの低酸素型放射線増感剤、ならびに低酸素状態の腫瘍組織中への酸素の拡散を増大させるのに役立つ化合物が挙げられる。放射線増感剤は、塩基除去修復(BER)、ヌクレオチド除去修復(NER)、ミスマッチ修復(MMR)、相同組換え(HR)及び非相同末端結合(NHEJ)を含めた組換え修復、ならびに直接的修復機構に干渉する、DNA損傷応答阻害剤であってもよい。SSB修復機構はBER、NERまたはMMR経路を含むのに対し、DSB修復機構はHR及びNHEJ経路からなる。放射線は、修復されなければ致命的となるDNA切断を引き起こす。一本鎖切断は、完全なDNA鎖を鋳型として使用してBER、NER及びMMR機構によって修復される。SSB修復の主たる経路は、ポリ-(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)と称される関連酵素ファミリーを利用するBERである。かくして、放射線増感剤は、ポリ(ADP)リボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤などのDNA損傷応答阻害剤を含み得る。

40

50

【0076】

本明細書に記載のバイオマーカーは、腫瘍またはがんと診断された患者のための処置計画を展開及び修正するのに有用である。処置計画は、照射される必要のある腫瘍体積、腫瘍に施す放射線の最適または有効線量、及び危険に曝されている付近の健常組織または臓器の損傷を防止する最大線量を可視化または測定することを含み得る。処置を計画する際にアルゴリズムを使用することができ、アルゴリズムは、採用される特定の放射線療法技術パラメータ、例えば、ガントリー角度、MLCリーフ位置などに基づく線量計算アルゴリズム、ならびに線量計算同士でシステムパラメータを調節して処置の有効性を最適化するために種々の技術を用いる検索アルゴリズムを含み得る。線量計算アルゴリズムの例としては、様々なモンテカルロ（「MC」）技術及びペンシルビームコンボリューション（「PBC」）が挙げられる。検索アルゴリズムの例としては、様々な擬似焼きなまし（「SA」）技術、代数的逆方向治療計画（「AITP」）、及び同時反復逆方向治療計画（「SIITP」）が挙げられる。そのような技術及びその他の技術は当技術分野でよく知られており、本開示の範囲に含まれる。

10

【0077】

処置計画アルゴリズムは、付加的特徴及び能力を提供する一体化された処置計画ソフトウェアパッケージの一部として実装され得る。例えば、各ガントリー角度でのフルエンスマップの組を最適化するために、それらを送達するのに必要なリーフ移動を計算すべく別個のリーフシーケンサーを使用しつつ、線量計算アルゴリズム及び検索アルゴリズムを使用してもよい。あるいは、線量計算アルゴリズム及び検索アルゴリズムを使用してリーフ移動及び他の機械パラメータを直接最適化してもよい。本発明の譲受人によって提供されるEclipse（商標）治療計画システムはそのような一体化されたソフトウェアプログラムを含む。処置計画を最適化する方法は米国特許第7,801,270号に記載されており、それを参照により本明細書に援用する。

20

【0078】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のバイオマーカーは、放射線療法の後の腫瘍制御の経過を追跡評価するために使用することができる。例えば、電離放射線療法の前と後とでバイオマーカーの発現レベルが比較され得る。いくつかの実施形態では、バイオマーカーの発現レベルが放射線療法の後に上昇している場合、これは、腫瘍が大きくなり続けていることを示唆する。それゆえ、本明細書に記載のバイオマーカーを使用して腫瘍成長を追跡評価することに基づいて放射線処置を修正することができる。

30

【0079】

本明細書に記載のバイオマーカーは、当技術分野で知られている任意の放射線療法技術と共に使用することができる。放射線療法技術としては、例えば体外照射放射線療法（「EBRT」）及び強度変調放射線療法（「IMRT」）が挙げられ、それらは、マルチリーフコリメータ（「MLC」）を装備した放射線療法システム、例えば直線加速器によって施されることができる。マルチリーフコリメータ及びIMRTの使用によって、放射線ビームの形状及び線量を変化させながら多数の角度から患者を処置することが可能になり、それによって付近の健常組織への余分な照射が回避される。他の放射線療法技術の例としては、体幹部定位放射線療法（SBRT）、強度変調回転放射線療法、三次元原体放射線療法（「3D原体」または「3DCRT」）、画像誘導放射線療法（IGRT）が挙げられる。放射線療法技術はさらに、患者の解剖学的変化ならびに臓器及び腫瘍の形状に応じて線量分布を最適化するために放射線療法の過程の途中で処置を改訂することができるIGRTの一形態である、適応放射線療法（ART）も含み得る。別の放射線療法技術は小線源療法である。小線源療法では、放射線源が腫瘍の近くにくるように放射線源を対象の体内に埋め込む。本明細書中で使用する場合、放射線療法という用語は、広義に解釈されるべきであり、光子（例えば高エネルギーX線及びガンマ線）、粒子（例えば電子及びプロトンビーム）の使用及び放射線外科技術を含めた様々な患者照射技術を含むことが意図される。さらに、共形放射線を標的体積に供給するいかなる方法も本開示の範囲内であることが意図される。

40

50

【0080】

D. 免疫調節剤

放射線療法は1つ以上の免疫調節剤と組み合わせて施され得る。併用療法は、単独療法としてどちらかの処置を施す場合に比べて増加した抗腫瘍応答（望ましい臨床的奏効）をもたらすことができる。いくつかの事例では、免疫調節剤は、抑制性チェックポイント分子に対する阻害剤、刺激性チェックポイント分子の活性化剤、ケモカイン阻害剤、マクロファージ遊走阻止因子（MIF）の阻害剤、成長因子、サイトカイン、インターロイキン、インターフェロン、免疫系細胞に結合する抗体、例えばT細胞と腫瘍抗原とに結合する二重特異性抗体、細胞性免疫調節剤、例えばCAR-T細胞、ワクチン、腫瘍溶解性ウイルス、及びそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され得る。

10

【0081】

免疫調節剤は、抗原提示細胞及びT細胞などの免疫系細胞の表面に発現した分子に結合する、低分子及び生物製剤療法（例えば、抗体、その断片及びその誘導体）を含み得る。免疫調節剤は、免疫系を抑制または刺激する低分子も含み得る。いくつかの事例では、免疫調節剤は、CD27+免疫細胞を刺激するかまたは、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、BTLA、A2aR、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H6、CD47、CD48、CD160、CD244（2B4）、CHK1、CHK2、CGEN-15049、ILT-2、ILT-4、LAG-3、VISTA、gp49B、PIR-B、TIGIT、TIM1、TIM2、TIM3、TIM4、KIR及びそれらのリガンドなどを含めた1つ以上の抑制性チェックポイント分子（複数可）を阻害する。免疫チェックポイント経路及びシグナル伝達分子は、例えば、Pardoll, Nature Rev Cancer, 2012, 12:252-264、及びMeliman et al., Nature, 2011, 480:480-489に記載されている。

20

【0082】

抑制性チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、BTLA、A2aR、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H6、CD47、CD48、CD160、CD244（2B4）、CHK1、CHK2、CGEN-15049、ILT-2、ILT-4、LAG-3、VISTA、gp49B、PIR-B、TIGIT、TIM1、TIM2、TIM3、TIM4、KIR及びそれらのリガンドに特異的に結合するかまたはそれを認識する抗体またはその断片であり得る。いくつかの実施形態では、CTLA-4阻害剤は、イピリムマブ、トレメリムマブなどといったものからなる群から選択される。低分子免疫調節剤の1つの非限定的な例は、酵素インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）の阻害剤である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤はPD-1、PD-L1、PD-L2またはCTLA-4の阻害剤である。

30

【0083】

いくつかの実施形態では、PD-1阻害剤は、ペンプロリズマブ、ニボルマブ、ランプロリズマブ、ピジリズマブ、AMP-244、MEDI-4736、MPDL3280A、MIH1、IBI-308、mDX-400、BGB-108、MEDI-0680、SHR-1210、PF-06801591、PDR-001、GB-226、STI-1110、それらのバイオ後続品、それらのバイオベター、及びそれらの生物学的等価体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、PD-L1阻害剤は、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、STI-1014、KY-1003、それらのバイオ後続品、それらのバイオベター、及びそれらの生物学的等価体からなる群から選択される。

40

【0084】

いくつかの実施形態では、刺激性チェックポイント分子の活性化剤は、低分子、抗体またはその断片、ポリペプチド系活性化剤、ポリヌクレオチド系活性化剤（すなわち、アプタマー）、アゴニスト、アゴニスト抗体またはその断片などである。刺激性チェックポイント分子は、B7-1（CD80）、B7-2（CD86）、4-1BB（CD137）

50

、OX-40 (CD134)、HVEM、誘導性共刺激分子 (ICOS)、グルコシルコイド誘導腫瘍壊死因子受容体 (GITR)、CD27、CD28、CD40、及びそれらのリガンドであり得る。

【0085】

いくつかの実施形態では、ケモカイン阻害剤を免疫調節剤として投与する。ケモカイン阻害剤は、ケモカイン (またはその受容体) に特異的に結合してその活性を阻害する、低分子、または抗体もしくはその断片であり得る。いくつかの実施形態では、ケモカインは、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCL7、CCL8、CCL11、CCL12、CCL13、CCL14、CCL15、CCL16、CCL17、CCL18、CCL19、CCL20、CCL21、CCL22、CCL23、CCL24、CCL5、CCL26、CCL27、CCL28、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL4、CXCL5、CXCL6、CXCL7、CXCL8、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CXCL14、CXCL5、及びCXCL16、またはがんに関連する他の任意のケモカイン、例えば腫瘍微小環境中へ白血球を移動させる (例えば、腫瘍への白血球浸潤を制御する) ものからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ケモカイン阻害剤は、CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、及びCXCR7からなる群から選択されるケモカイン受容体に結合する。

10

【0086】

免疫調節剤のさらなる例としては、限定されないが、抗TIM4抗体、抗MFG-E8抗体、抗M199抗体、それらの任意の組み合わせなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、免疫系の初回刺激及び活性化に關与する薬剤 (抗体または低分子) を含み、CTLA4、B7 (B7-1またはB7-2)、PD-L1/PD-L2もしくはPD-1を標的とする薬剤、またはCTLA4とB7-1/B7-2との結合相互作用もしくはPD-1とPD-L1/PD-L2との結合相互作用を標的とする薬剤を含む。CTLA4、B7 (B7-1またはB7-2)、PD-L1/PD-L2及びPD-1を標的とする薬剤は、これらの分子に特異的に結合する抗体、例えばモノクローナル抗体を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は、LAG3、TIM1、TIM3、MFG-E8、IL-10またはホスファチジルセリンに特異的に結合する抗体である。

20

30

【0087】

本明細書に記載の免疫調節剤は、治療的有効用量で投与され得る。治療的有効用量は、投与される免疫調節剤の種類に基づいて当業者によって決定され得る。当技術分野において記述がなされている投薬量、投与経路及び投与スケジュールを用いることができる。代表的な用量は、Merck Manual Professional Editionで見出すことができる (merckmanuals.com/professionalでインターネットを参照のこと)。

【0088】

さらに、動物に投与される免疫調節剤の用量を体表面積 (BSA) 規格化法に基づくヒトへの等価用量 (mg/m²で表される) に換算することができる (例えば、参照により本明細書に援用される、Reagan-Shaw, S. et al., "Dose translation from animal to human studies revisited," FASEB J. 22, 659-661 (2007)、及び "Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers," U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), July 2005, Pharmacology

40

50

and Toxicologyを参照のこと)。例えば、BSAに基づくヒト等価用量 (HED) は以下の式 I によって算出することができる。

【0089】

I. $HED = mg / kg$ 表示の動物用量 \times (kg 表示の動物体重 / kg 表示のヒト体重) 0.33

【0090】

あるいは、HEDを以下の式 II によって決定することができる。

【0091】

II. $HED (mg / kg) =$ 動物用量 (mg / kg) \times (動物 K_m / ヒト K_m)

【0092】

K_m 係数は、以下の表 (Guidance for Industry, Id. を参照のこと) に基づいて決定される。

【0093】

表 1：体表面積に基づく動物用量のヒト等価用量への換算

種	mg/kg 表示の動物用量を mg/m ² 表示の用量に換算するには k _m を乗ずる	mg/kg 表示の動物用量を mg/kg 表示の HED ^a に換算するには以下のどちらかを行う：	
		動物用量を下記で除する	動物用量に下記を乗ずる
ヒト	3.7	---	---
子供 (20 kg) ^b	2.5	---	---
マウス	3	12.3	0.08
ハムスター	5	7.4	0.13
ラット	6	6.2	0.16
フェレット	7	5.3	0.19
モルモット	8	4.6	0.22
ウサギ	12	3.1	0.32
イヌ	20	1.8	0.54
霊長類：			
サル ^c	12	3.1	0.32
マーモセット	6	6.2	0.16
リスザル	7	5.3	0.19
ヒヒ	20	1.8	0.54
マイクロプタ	27	1.4	0.73
ミニプタ	35	1.1	0.95

60 kg のヒトを想定。

【0094】

したがって、マウスでの 5 mg/kg 用量は 60 kg のヒトでの 0.4 mg/kg 用量と等価である。60 kg のヒトでの 0.4 mg/ml 用量は 14.8 mg/m² の用量と等価である。

【0095】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の免疫調節剤は、がんまたは腫瘍を処置するのに有効な期間にわたって治療的有效量で投与される。本明細書に記載の免疫調節剤の有効量は、当業者によって決定されることができ、免疫調節剤の哺乳動物用の投薬量として

約 0.5 ~ 約 200 mg / kg、約 0.5 ~ 約 150 mg / kg、約 0.5 ~ 100 mg / kg、約 0.5 ~ 約 75 mg / kg、約 0.5 ~ 約 50 mg / kg、約 0.01 ~ 約 50 mg / kg、約 0.05 ~ 約 25 mg / kg、約 0.1 ~ 約 25 mg / kg、約 0.5 ~ 約 25 mg / kg、約 1 ~ 約 20 mg / kg、約 1 ~ 約 10 mg / kg、約 20 mg / kg 体重、約 10 mg / kg、約 5 mg / kg、約 2.5 mg / kg、約 1.0 mg / kg、もしくは約 0.5 mg / kg 体重、またはそれらに含まれる導出可能な任意の範囲を含む。いくつかの実施形態では、免疫調節剤の投薬量は約 0.01 mg / kg ~ 約 10 mg / kg 体重である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤の投薬量は約 0.01 mg / kg ~ 約 5 mg / kg、または約 0.01 mg / kg ~ 約 2.5 mg / kg 体重である。本明細書に記載の組成物は、単回用量として、または個々の分割用量の形態で、例えば、1日あたり 1 ~ 4 回、または 2 日ごと、3 日ごと、4 日ごと、5 日ごと、6 日ごと、または毎月、投与され得る。本明細書に記載の組成物はまた、様々な処置サイクル、例えば 2、3、4、5、6、7、8、9、10 処置サイクルにわたって投与され得る。処置サイクルは、処置するがんに応じて異なる長さの時間であってもよく、例えば 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 週間の処置サイクルあってもよい。さらに、本明細書に記載の免疫調節剤の有効量は、医師及び臨床医に知られている方法によって前臨床試験中及び臨床試験中に決定され得る。

10

【0096】

III. 実施例

以下の実施例は、特許請求の範囲に記載の本発明を限定するためではなく例示するために提供される。

20

【0097】

実施例 1：放射線療法の奏効を予測するバイオマーカーの同定及び使用。

1 つ以上のバイオマーカーの発現レベルに基づく放射線感受性指数を使用して放射線に対するがん患者の感受性を予測することができる。ゲノムバイオマーカー及び他の腫瘍微小環境の指標も、患者における放射線療法の奏効を予測するために使用することができる。さらに、分子標的に基づくバイオマーカー、例えば CD44 及び TGF β は腫瘍応答を予測し得る。

【0098】

CD44 レベルは、非小細胞肺癌 (NSCLC) を有する患者における放射線療法の後の局所腫瘍再発を予測できることが示された。試験では、133 名の患者が体幹部定位放射線療法 (SBRT) (12 Gy \times 4) または従来の分割放射線 (60 ~ 70 Gy) で処置された (図 1) (例えば、Kumar, S., et al., "Prognostic Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Radiation Therapy: Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer," International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, Volume 90, Issue 5, Supplement, 15 November 2014, Pages S25 - S26 を参照のこと)。腫瘍試料を患者から得て、CD44、MFG-E8 及び CD68 を含めた特異的バイオマーカーで染色した。バイオマーカー発現の分析から、CD44 は放射線療法の奏効を予測するためにバイオマーカーとして使用されることができると明らかになった。

30

40

【0099】

CD44 は、ヒアルロナンの受容体であり、侵襲性腫瘍表現型との関連がある (図 2) (Thapa R, Wilson GD: Stem cells Int (2016) を参照のこと)。それは、がん始原細胞 (CIC) 上に発現し、TGF β 活性化に参与する。CD44 は放射線耐性との関連がある。

【0100】

この試験では、比率スコア及び強度スコアを特徴とし、0 ~ 8 の合計スコアを与える A

50

1 l r e dスコア化方式に従って、C D 4 4タンパク質レベルを定量した(図3 A)。図3 Bは、腫瘍試料のC D 4 4及びM F G - E 8によるI H C染色を示す。C D 4 4の高発現及びM F G - E 8の低発現は、局所腫瘍制御の失敗を予測した。C D 6 8の高発現は、放射線療法による生存率の恩恵の減少に関連していた。

【0101】

データは、腫瘍微小環境が放射線療法に対する腫瘍応答における役割を果たし得ることを示唆している。かくして、この微小環境のバイオマーカーは臨床的奏効を予測し得る。

【0102】

T G F は、正常組織の恒常性において重要である多面的なサイトカインであり、炎症及び免疫応答を調節し、増殖及び分化を制御する。図4で示されるように、T G F が電離放射線の奏効において肝要な役割を果たすことが実質的に立証されている。T G F は、照射組織において活性化され、放射線誘導線維症の発症において役割を果たす。N S C L C亜型におけるT G F 活性は放射線の臨床的奏効と相関することが示された。図5 Aは、T G F 及びホスホ - S M A D 2 (T G F の下流シグナル伝達分子)によって染色された腺腫(A D)及び小細胞肺癌腫(S C C)ヒト腫瘍の代表的画像を提供する。図5 B及び5 Cは、腺腫腫瘍がS C C腫瘍よりも高いレベルでT G F を発現することを示す。(D u S , Q u y a n g H , P e l l i c c i o t t a I , B e h e s h t i A , L o C H , P a r r y R , a n d B a r c e l l o s - H o f f M H (2 0 1 6) を参照のこと)。

【0103】

ゲノムバイオマーカー、免疫細胞マーカー、腫瘍細胞マーカー、血中循環マーカー、幹細胞マーカーなどバイオマーカーは、放射線療法に対する腫瘍の応答または感度を予測するのに有用となり得る。かくして、これらのバイオマーカーは、放射線非応答性または応答性の細胞において発現し得、放射線療法の臨床的奏効またはその欠如の指標となり得る。

【0104】

実施例2：免疫調節剤と放射線とを含む併用処置は単独療法に比べて腫瘍成長の阻害を強化し得る。

この試験では、雌のB 5 7 / B L 6マウス(n = 5)にM C 3 8結腸癌腫の腫瘍片(2 × 2 m m)を移植した。移植後8日目に腫瘍をガンマ放射線(2 G y)に曝露した。さらに、移植後9日目及び11日目に抗T I M 4抗体、抗M F G - E 8抗体及び抗M 1 9 9抗体などの免疫調節剤をマウスに投与した。2 m g / k gの抗体を各マウスに注射した。腫瘍体積を3つの直交軸(x、y、z)に沿って測定し、腫瘍体積を算出した。

【0105】

図6は、放射線と抗T I M 4抗体との併用療法が放射線療法単独または抗T I M 4抗体単独の場合に比べて腫瘍成長を少なくしたことを示す。さらに、放射線と抗M 1 9 9抗体との併用療法も、抗M 1 9 9抗体単独療法に比べて少なくなった腫瘍成長を示す。同様に、放射線と組み合わせられた抗M F G - E 8抗体療法は、単独療法に比べて腫瘍成長阻害を強化した。結果は、併用療法を施されたがんの免疫適格性動物モデルにおける腫瘍成長阻害を示している。

【0106】

相対腫瘍体積を評定したところ、放射線と、抗T I M 4抗体、抗M F G - E 8抗体または抗M 1 9 9抗体のいずれかを含む併用療法は、免疫調節剤単独での処置に比べて腫瘍成長の阻害強化を示した(図7)。データは、免疫調節剤療法と組み合わせた放射線が放射線療法単独に比べて抗腫瘍応答を増大させることができることを示している。

【0107】

実施例3：ヒト腫瘍試料におけるT I M - 4及びM F G E - 8タンパク質発現レベル材料及び方法：ホルマリン固定されパラフィン包埋された組織切片を脱パラフィンし、その後、T I M - 4かM F G E - 8かのどちらかを標的とする抗体で染色した。染色は、2つの抗原回復方法を用いて実施した：T I M - 4 標的回復液(D a k o)、クエン酸

10

20

30

40

50

緩衝液 pH 6.197 で 20 分間；M F G E - 8 標的回復液 (D a k o)、T r i s E D T A pH 9.097 で 20 分間。D a k o E n v i s i o n F l e x キットを使用して組織切片を染色した。手短に述べると、ペルオキシダーゼ遮断試薬で 10 分間、内在性過酸化物を遮断した。マウス腫瘍組織については、スライドをペルオキシダーゼ遮断用緩衝液と共に 1 時間インキュベートした。マウス腫瘍組織スライドを洗浄用緩衝液で濯ぎ、その後、F c 受容体遮断剤と共に 30 分間インキュベートした。さらに、m o u s e d e t e c t i v e (B i o c a r e) を使用してマウス組織切片を 30 分間インキュベートした。T I M - 4 か M F G E - 8 かのどちらかを標的とする一次抗体と共に組織切片を、ヒト組織の場合には室温で 30 分間、マウス組織の場合には 4 で一晚、インキュベートした。マウスモノクローナル抗体 M F G - E 8 (ヒトの場合には 1 / 5 0 0 ; S a n t a C r u z) 及びウサギポリクローナル T I M - 4 (ヒトの場合には 1 / 5 0 0、マウスの場合には 1 / 4 0 0 ; A b c a m) を使用した。非特異的染色を除外するためにアイソタイプ対照及び陰性対照を各々の一次抗体と並行して使用した。組織を適切なマウス、ウサギまたはマウスリンカーと共に 10 分間インキュベートし、洗浄し、その後、D a k o E n v i s i o n T M + D u a l L i n k システム西洋ワサビペルオキシダーゼ (マウス及びウサギ) において 30 分間インキュベートした。D A B 色原体ミックスを使用して組織切片を 10 分間染色し、後にヘマトキシリンで対比染色して核を可視化した。

【0108】

I H C 発現の定量：各タンパク質マーカーの発現をその強度及び比率により、以下に示す方法に従って評価した：手短に述べると、0 = 陰性、1 = 弱、2 = 中及び 3 = 強として強度 (略して「I n t」) を 0 ~ 3 にスコア化する。比率 (略して「P r o p」) については、0 から 5 までをそれぞれ 0、1 ~ 10、21 ~ 50、51 ~ 80、81 ~ 100% に対応させて 0 ~ 4 にスコア化する。合計スコア (略して「T o t」) は強度と比率との積であり、0 ~ 12 の値を有する。

【0109】

結果：ヒトの肺腫瘍、結腸腫瘍、前立腺腫瘍及び乳房腫瘍ならびに、M C - 38 腫瘍保有 C 57 / B L 6 モデルを含めた腫瘍保有同系マウスモデルにおいて、T I M - 4 発現が検出された (図 8 A ~ 8 E)。

【0110】

さらに、腫瘍組織マイクロアレイ (B C 0 4 1 1 1 4、L U C 4 8 1、B i o m a x、I n c.) で T I M - 4 の発現レベルを評定した。合計 106 症例のヒト肺腫瘍において T I M - 4 発現を評定した。90 症例の肺腫瘍 (B C 0 4 1 1 1 4) のうち 10 症例は強い染色を示し、50 症例は中程度の染色を示し、30 症例は弱い染色を示した。16 症例のヒト肺腫瘍 (L U C 4 8 1) のうち 4 症例の肺腫瘍は中程度の染色を示し、12 症例は弱い染色を示した。ヒト多臓器腫瘍マイクロアレイ (T M A 2 0 0 1、B i o m a x I n c.) においても T I M - 4 発現を評定した。

【0111】

M F G E - 8 発現は、ヒト多臓器腫瘍マイクロアレイ (T M A 2 0 0 1、B i o m a x I n c.) において評定され、肺、結腸、前立腺及び乳房の腫瘍を含めた多くの腫瘍において検出された (図 9 A ~ 8 D)。

【0112】

実施例 4：免疫調節剤と放射線とを含む併用処置は単独療法に比べて腫瘍成長を阻害することができる。

腫瘍保有動物 (M C - 38 保有 C 57 / B L 6 マウス) を、抗 T I M - 4 抗体単独 (図 10 A) か、または放射線と組み合わせた抗 T I M - 4 (図 10 B) かのどちらかで処置した。図 10 A は、M C - 38 癌腫保有マウスを 17 日目、19 日目、21 日目、23 日目に抗 T I M 4 抗体 (2 m g / k g) で処置したことを示す。個々のマウス (C 1 ~ C 5) の腫瘍体積を処置過程にわたって追跡評価した。図 10 B は、M C - 38 癌腫保有マウスを 16 日目に放射線 (2 G y) で処置し、続いて 17 日目、19 日目、21 日目、23

10

20

30

40

50

日目に抗TIM4抗体(2mg/kg)を投与したことを示す。個々のマウス(D1~D5)の腫瘍体積を処置過程にわたって追跡評価した。腫瘍成長を50日目まで追跡評価した。いくつかの事例では、図10Bに一例として示されているように、初期腫瘍体積が増加した後に腫瘍は退縮した。

【0113】

この実施例は、免疫調節剤と組み合わせた放射線による腫瘍の処置が免疫調節剤療法単独の場合に比べて抗腫瘍応答を増大させることができることを示すさらなるデータを提供する。

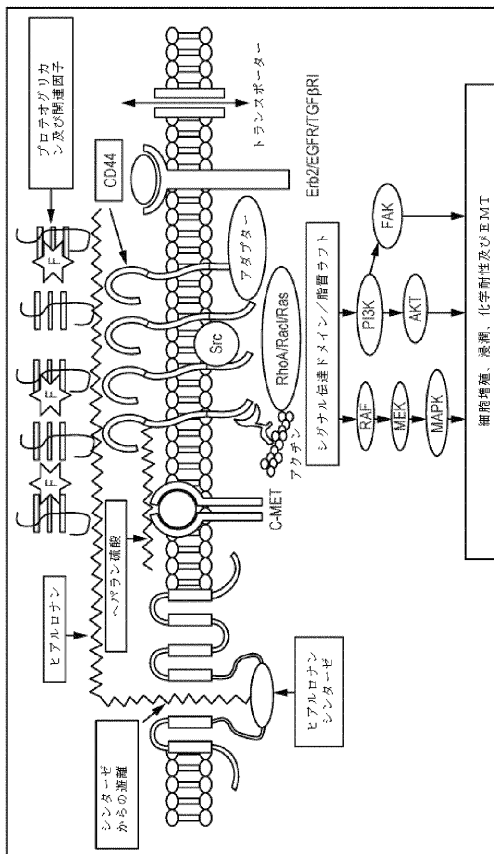
【0114】

本明細書に記載の実施例及び実施形態は例示目的で示されているに過ぎず、それに鑑みた様々な改変または変化は、当業者に対して示唆されることになり、本願の趣旨及び範囲ならびに別記の請求項の範囲の内に含まれることになる、ということが理解される。本明細書中で引用される全ての刊行物、特許、特許出願及び配列受託番号は、参照によりそれらの全体がこれによりあらゆる目的のために援用される。

【図1】

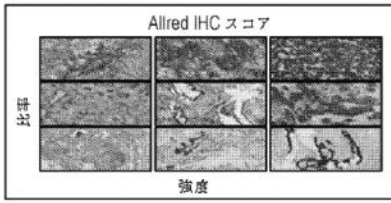
変数	レベル	N (%) または N、平均標準偏差) 、 [最小、最大]
性別	女性	56 (42%)
	男性	77 (58%)
人種	アフリカ系アメリカ人 (AA)	52 (40%)
	非AA	80 (60%)
放射線療法	体外照射RT (EBRT)	114 (86%)
	体幹部定位RT (SBRT)	19 (14%)
処置群	RT単独	42 (33%)
	化学RT	86 (67%)
局所腫瘍制御	あり	100 (75%)
	なし	33 (25%)
診断時の病期	I	25 (20%)
	II	18 (14%)
	III	77 (61%)
	IV	6 (5%)
喫煙	現在の喫煙者	73 (57%)
	非喫煙者	2 (2%)
	過去の喫煙者	51 (39%)
	不明	3 (2%)
腫瘍種	腺腫	23 (20%)
	扁平上皮	95 (80%)
年齢		133, 76 (11), [52, 98]
平均世帯収入	<\$30,000	39 (32%)
	≥\$30,000-<\$50,000	42 (34%)
	≥\$50,000	41 (34%)

【図2】

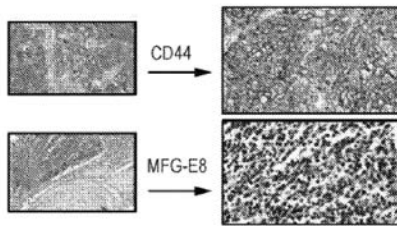


Thapa R, Wilson GD. Stem cells Int (2016)

【 図 3 】

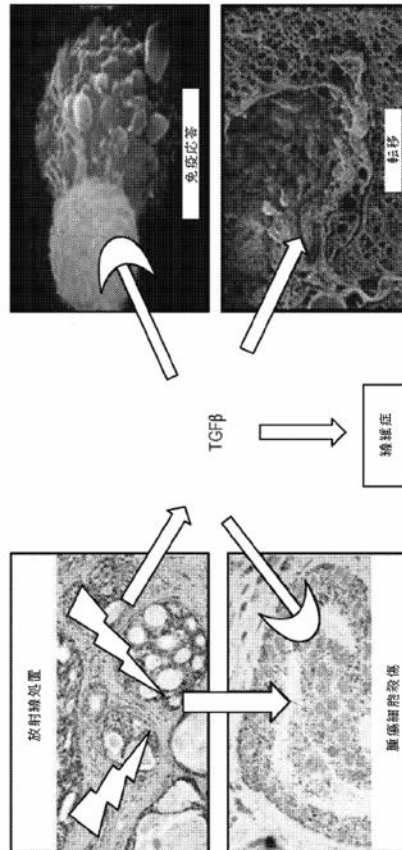


A

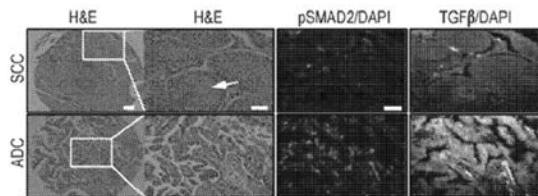


B

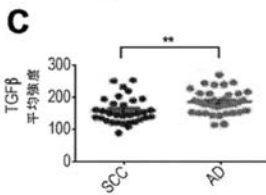
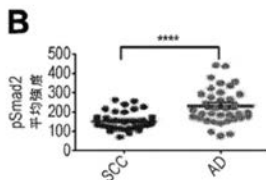
【 図 4 】



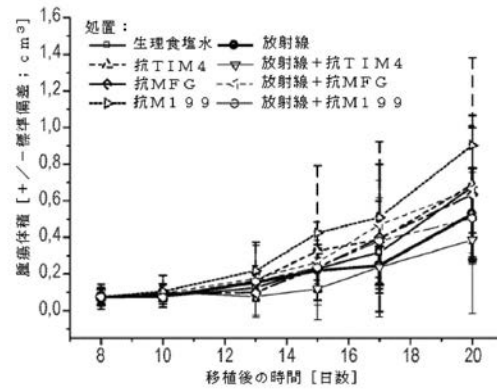
【 図 5 】



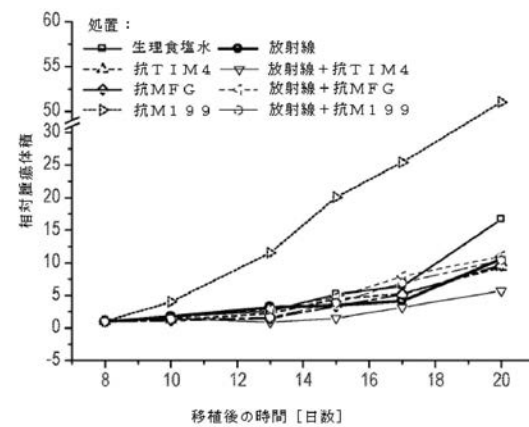
A



【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 A 】

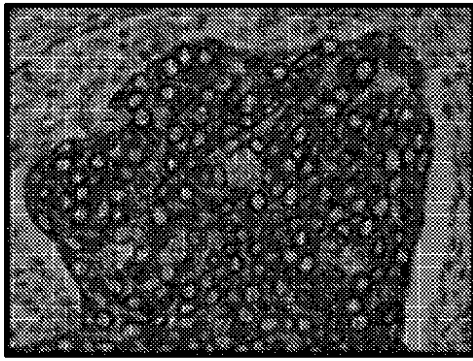


FIG. 8A

【 図 8 B 】

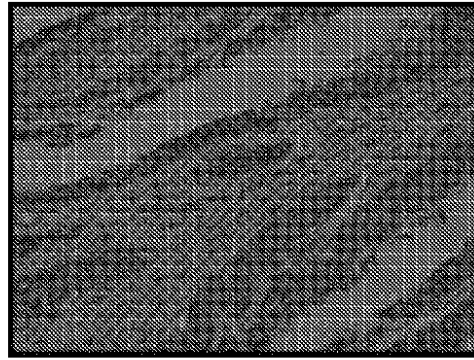


FIG. 8B

【 図 8 C 】

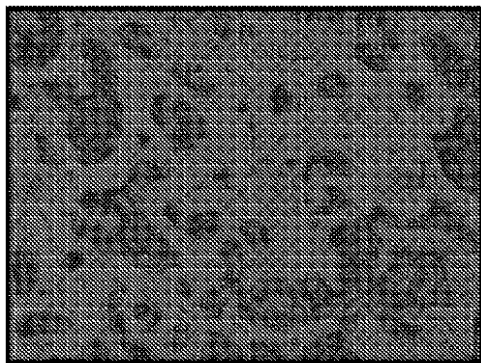


FIG. 8C

【 図 8 D 】

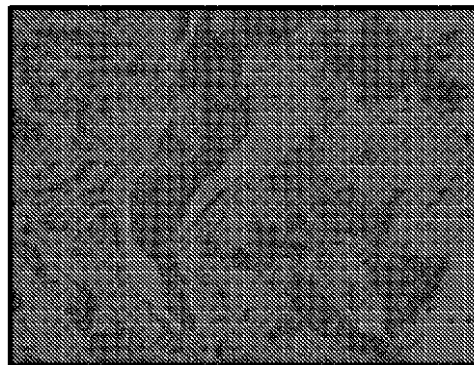


FIG. 8D

【 図 8 E 】

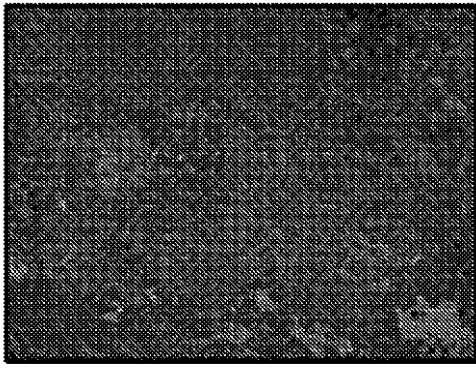


FIG. 8E

【 図 8 F 】

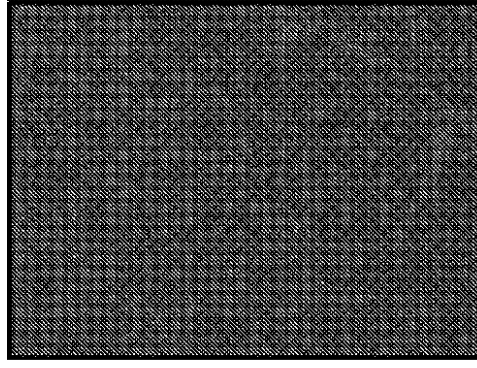


FIG. 8F

【 図 9 A 】

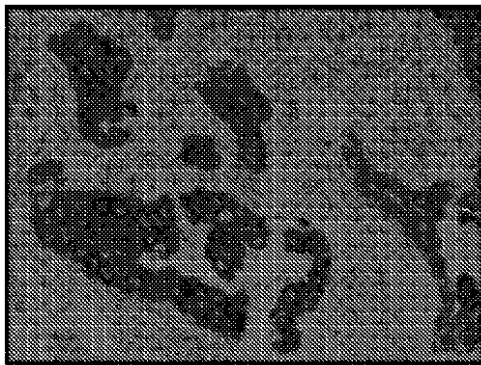


FIG. 9A

【 図 9 B 】

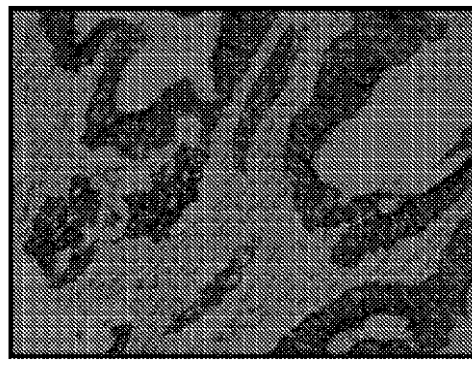


FIG. 9B

【 図 9 C 】

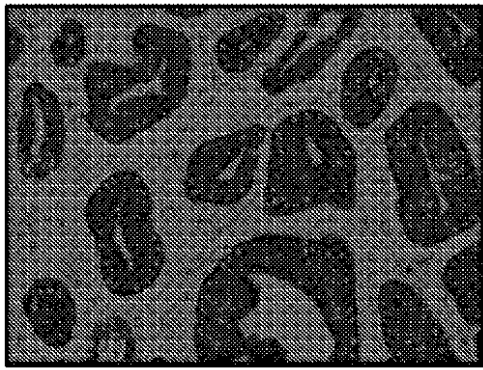


FIG. 9C

【 図 9 D 】

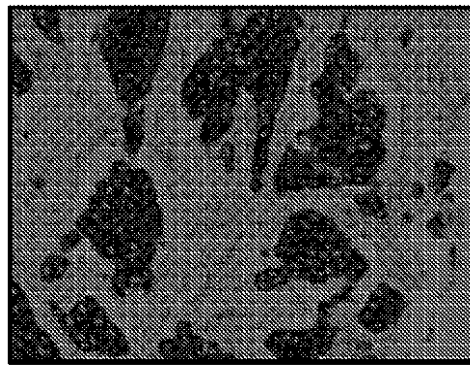
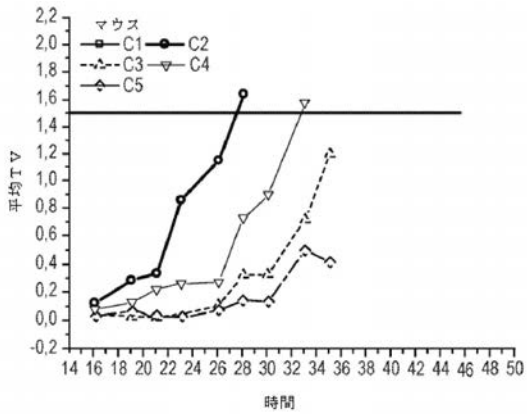
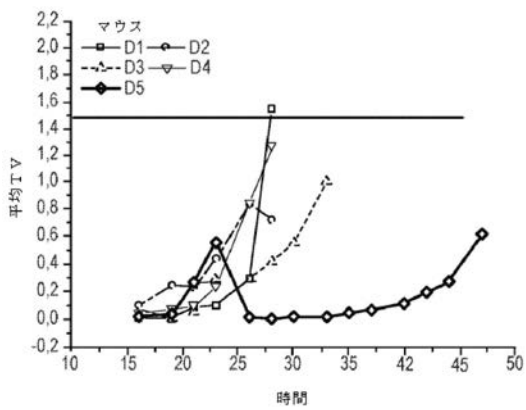


FIG. 9D

【 図 1 0 A 】



【 図 1 0 B 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/037998

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K38/18 A61K38/19 A61K38/21 A61K39/395 A61N5/10 A61P35/00		
ADD. 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) A61K A61P A61N		
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) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2016/024594 A1 (PARRY RENATE [US]) 28 January 2016 (2016-01-28)	1,2, 8-15, 17-21, 24-33, 37-39, 41-46, 49-66 1-66
Y	paragraphs [0022], [0052], [0055], [0063], [0080], [0083], [0084], [0089], [0091] - [0093], [0116] - [0120], [0127], [0128], [0143] - paragraph [0148]	
X	US 2015/118222 A1 (LEVY RONALD [US] ET AL) 30 April 2015 (2015-04-30)	1-3,65
Y	abstract paragraph [0007] claims 1-4	1-66
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"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 "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 "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 "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 17 August 2017		Date of mailing of the international search report 30/08/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Weisser, Dagmar

4

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2017/037998

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MARKA CRITTENDEN ET AL: "Current Clinical Trials Testing Combinations of Immunotherapy and Radiation", SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY, vol. 25, no. 1, 1 January 2015 (2015-01-01), pages 54-64, XP055399097, US ISSN: 1053-4296, DOI: 10.1016/j.semradonc.2014.07.003	1-3,65
Y	the whole document	1-66
X	DERER ANJA ET AL: "Immune-modulating properties of ionizing radiation: rationale for the treatment of cancer by combination radiotherapy and immune checkpoint inhibitors", CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY, SPRINGER, BERLIN/HEIDELBERG, vol. 65, no. 7, 21 November 2015 (2015-11-21), pages 779-786, XP035987447, ISSN: 0340-7004, DOI: 10.1007/S00262-015-1771-8 [retrieved on 2015-11-21]	1-3,65
Y	the whole document	1-66
X	US 2012/156224 A1 (JONES JENNIFER [US] ET AL) 21 June 2012 (2012-06-21)	1-3,65
Y	abstract paragraphs [0007], [0031], [0081], [0082] claims 1-6,10	1-66
X	YUJO KAWASHITA ET AL: "An Autologous In Situ Tumor Vaccination Approach for Hepatocellular Carcinoma. 2. Tumor-Specific Immunity and Cure after Radio-Inducible Suicide Gene Therapy and Systemic CD40-Ligand and Flt3-Ligand Gene Therapy in an Orthotopic Tumor Model", RADIATION RESEARCH, vol. 182, no. 2, 1 August 2014 (2014-08-01), pages 201-210, XP055399231, US ISSN: 0033-7587, DOI: 10.1667/RR13617.1	1,2,4,65
Y	abstract	1-66
X	WO 2015/019284 A2 (CAMBRIDGE ENTPR LTD [GB]) 12 February 2015 (2015-02-12)	1,2,5,65
Y	abstract claims 1,16,36	1-66
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2017/037998

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	M J WALTERS ET AL: "Inhibition of CXCR7 extends survival following irradiation of brain tumours in mice and rats", BRITISH JOURNAL OF CANCER, vol. 110, no. 5, 4 March 2014 (2014-03-04) , pages 1179-1188, XP055399240, GB ISSN: 0007-0920, DOI: 10.1038/bjc.2013.830	1,2,6,65
Y	the whole document -----	1-66
X	WO 2007/140236 A1 (BELLMAN MELCOR DEV LLC [US]; CAMPBELL STEVEN [US]; SCOTT JOHN [US]) 6 December 2007 (2007-12-06)	1,2,7,65
Y	abstract claims 1,39 -----	1-66
Y	G. K. PHILIPS ET AL: "Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies", INTERNATIONAL IMMUNOLOGY, vol. 27, no. 1, 16 October 2014 (2014-10-16), pages 39-46, XP055217958, ISSN: 0953-8178, DOI: 10.1093/intimm/dxu095 the whole document -----	1-66

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/037998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016024594 A1	28-01-2016	CN 105209070 A EP 2968542 A1 JP 2016521141 A US 2016024594 A1 WO 2014144804 A1	30-12-2015 20-01-2016 21-07-2016 28-01-2016 18-09-2014
US 2015118222 A1	30-04-2015	AU 2014339816 A1 CA 2927794 A1 CN 105848680 A EA 201690746 A1 EP 3060251 A1 JP 2016534157 A KR 20160066554 A TW 201521728 A US 2015118222 A1 WO 2015061752 A1	05-05-2016 30-04-2015 10-08-2016 30-12-2016 31-08-2016 04-11-2016 10-06-2016 16-06-2015 30-04-2015 30-04-2015
US 2012156224 A1	21-06-2012	US 2012156224 A1 US 2015023986 A1 WO 2013006727 A1	21-06-2012 22-01-2015 10-01-2013
WO 2015019284 A2	12-02-2015	CA 2920377 A1 EP 3030322 A2 JP 2016527303 A US 2015216843 A1 US 2015352208 A1 WO 2015019284 A2	12-02-2015 15-06-2016 08-09-2016 06-08-2015 10-12-2015 12-02-2015
WO 2007140236 A1	06-12-2007	CN 101489713 A EP 2038085 A1 US 2007272334 A1 US 2011089222 A1 WO 2007140236 A1	22-07-2009 25-03-2009 29-11-2007 21-04-2011 06-12-2007

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 38/20 (2006.01)	A 6 1 K 38/20	
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	A 6 1 K 38/21	
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00	H
A 6 1 K 50/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 39/12 (2006.01)	A 6 1 K 50/00	1 0 0
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	A 6 1 K 39/12	
C 0 7 K 16/22 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	
C 0 7 K 16/24 (2006.01)	C 0 7 K 16/22	
C 0 7 K 16/18 (2006.01)	C 0 7 K 16/24	
C 1 2 Q 1/6827 (2018.01)	C 0 7 K 16/18	
C 1 2 Q 1/04 (2006.01)	C 1 2 Q 1/6827	Z
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/04	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02	
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	Y
G 0 1 N 33/15 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	D
G 0 1 N 37/00 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	Z
C 1 2 N 15/113 (2010.01)	G 0 1 N 33/15	Z
C 1 2 N 15/12 (2006.01)	G 0 1 N 37/00	1 0 2
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/113	Z
C 1 2 N 15/19 (2006.01)	C 1 2 N 15/12	
C 1 2 Q 1/686 (2018.01)	C 1 2 N 15/13	
C 1 2 Q 1/6851 (2018.01)	C 1 2 N 15/19	
	C 1 2 Q 1/686	Z
	C 1 2 Q 1/6851	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, JO, 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

(74)代理人 100093300
弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信

(72)発明者 パリー レナーテ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 3 0 4 パロ アルト ハンセン ウェイ 3 1 0 0
エムエス イー 3 3 9 ヴァリアン メディカル システムズ インコーポレイテッド内

Fターム(参考) 2G045 AA26

4B063 QA13 QA18 QA19 QQ02 QQ08 QQ53 QQ79 QR36 QR48 QR62
QR72 QR77 QS02 QS07 QS25 QS33 QS34 QX01

专利名称(译)	免疫调节剂与放射治疗相结合		
公开(公告)号	JP2019519548A	公开(公告)日	2019-07-11
申请号	JP2018565806	申请日	2017-06-16
[标]申请(专利权)人(译)	瓦里安医疗系统公司		
申请(专利权)人(译)	瓦里安医疗系统公司		
[标]发明人	パリーレナーテ		
发明人	パリー レナーテ		
IPC分类号	A61K45/00 A61P35/00 A61K38/18 A61K39/395 A61K38/19 A61K38/20 A61K38/21 A61K39/00 A61K50/00 A61K39/12 C07K16/28 C07K16/22 C07K16/24 C07K16/18 C12Q1/6827 C12Q1/04 C12Q1/02 G01N33/53 G01N33/50 G01N33/15 G01N37/00 C12N15/113 C12N15/12 C12N15/13 C12N15/19 C12Q1/686 C12Q1/6851		
CPC分类号	A61K38/18 A61K38/19 A61K38/21 A61K2039/505 A61N2005/1098 A61P35/00 C07K16/2803 A61K39/3955 A61K41/0038 A61N5/10 C07K16/18 G01N33/57423 G01N33/57484 G01N2333/495 G01N2333/70503 G01N2333/70585 G01N2800/52		
FI分类号	A61K45/00 A61P35/00 A61K38/18 A61K39/395.T A61K38/19 A61K38/20 A61K38/21 A61K39/00.H A61K39/395.N A61K50/00.100 A61K39/12 C07K16/28 C07K16/22 C07K16/24 C07K16/18 C12Q1/6827.Z C12Q1/04 C12Q1/02 G01N33/53.Y G01N33/53.D G01N33/50.Z G01N33/15.Z G01N37/00.102 C12N15/113.Z C12N15/12 C12N15/13 C12N15/19 C12Q1/686.Z C12Q1/6851.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA26 4B063/QA13 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ53 4B063/QQ79 4B063/QR36 4B063/QR48 4B063/QR62 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS02 4B063/QS07 4B063/QS25 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QX01 4C084/AA12 4C084/AA19 4C084/CA01 4C084/DA01 4C084/DA12 4C084/DA21 4C084/NA05 4C084/NA06 4C084/ZB261 4C085/AA03 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BB01 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/CA40 4H045/CA41 4H045/DA75 4H045/DA86 4H045/EA28 4H045/EA51 4H045/FA71		
代理人(译)	田中真一郎 ▲▼吉尔场和彦 山崎 一夫 服部博信		
优先权	62/351681 2016-06-17 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

公开了通过对癌症患者施用电离辐射和免疫调节剂来治疗肿瘤的方法。当用免疫调节剂和电离辐射的组合治疗癌症患者时，该方法具有抗肿瘤功效和正常组织保护的双重优势。本文所述的方法还允许基于患者特异性生物标志物签名将患者分组为与免疫调节剂组合接受优化放射治疗的组。

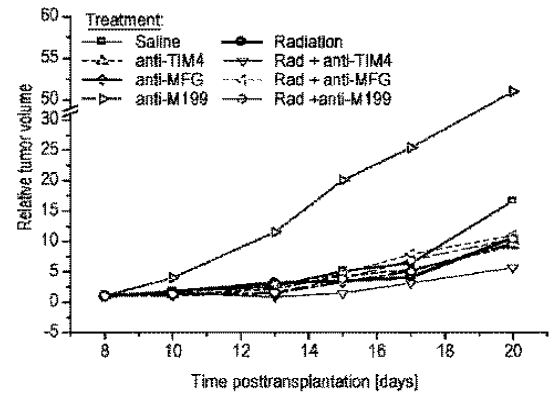


FIG. 7