明　細　書

発明の名称 ：

腫瘍溶解性ワクシニアウイルスと免疫チェックポイント阻害剤との併用によるがん療法並びにこれに用いるための医薬組成物及び組合せ医薬

技術分野

[0001] 本発明は、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスと免疫チェックポイント阻害剤との併用によるがん療法並びにこれに用いるための医薬組成物及び組合せ医薬に関する。

背景技術

[0002] 近年、ウイルスをがん治療に用いる種々の技術が開発されており、がん治療に用いられるウイルスのひとつとしてワクシニアウイルスがある。ワクシニアウイルスはがん細胞において増殖しがん細胞を破壊する腫瘍溶解性ウイルスとして、また、治療用遺伝子をがん細胞に送達するためのベクターとして、又はがん抗原や免疫調節分子を発現するがんワクチンとして、がん治療法の開発を目的として研究されてきた（Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎｉｏｎ　ｏｎ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｔｈｅｒａｐｙ、２０１１、Ｖｏｌ．１１、ｐ．５９５－６０８）。

[0003] インターロイキン－７（ＩＬ－７）をコードするポリヌクレオチドとインターロイキン－１２（ＩＬ－１２）をコードするポリヌクレオチドの２つのポリヌクレオチドを含む遺伝子組換えワクシニアウイルス、及び、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含む遺伝子組換えワクシニアウイルスとＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含む遺伝子組換えワクシニアウイルスとの２つの遺伝子組換えワクシニアウイルスの混合物が、各種ヒトがん細胞に対して細胞溶解作用を示すこと、担がんヒト化マウスモデルにおいて腫瘍退縮作用を示すこと、同系担がんマウスモデルにおいて完全寛解を示すこと、さらに、獲得免疫を誘導して抗腫瘍効果を持続させることが報告されている（特許文献１）。

[0004] 他方で、近年、がん微小環境における抗腫瘍免疫制御を機序としたがん免疫療法の臨床研究が進められている。ＰＤ－１（ｐｒｏｇｒａｍｍｅｄ ｃｅｌｌ ｄｅａｔｈ－１）とＰＤ－Ｌ１（ｐｒｏｇｒａｍｍｅｄ ｃｅｌｌ ｄｅａｔｈ－１ ｌｉｇａｎｄ－１）との結合を阻害して生体の免疫機構を活性化し、がん細胞を非自己と認識して排除する目的で、抗ＰＤ－１抗体であるニボルマブ及びペムブロリズマブ、並びに、抗ＰＤ－Ｌ１抗体であるアテゾリズマブ、アベルマブ及びデュルバルマブが、がんの治療薬として米国食品医薬品局（ＦＤＡ）から承認を受けている（非特許文献１）。また、同様に生体の免疫システムによるがん細胞を非自己として排除する機構を賦活化する目的で、抗ＣＴＬＡ－４（ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ Ｔ－ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ａｎｔｉｇｅｎ ４）抗体であるイピリムマブが、がんの治療薬として承認されている（非特許文献１）。これら免疫チェックポイント阻害剤を含むがん免疫治療薬は、単剤で使用されるだけでなく、既存の抗がん剤、あるいは他のがん免疫治療薬と併用される（非特許文献２）。免疫チェックポイント阻害剤による強い免疫応答によって免疫刺激分子を発現する腫瘍溶解性ワクシニアウイルスが早期にクリアランスされる可能性があることが報告されている。強い免疫応答は、ワクシニアウイルス媒介がん治療法にとって敵とも味方ともなり得る（非特許文献３）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第２０１７／２０９０５３号パンフレット

[0006] 非特許文献1：Ｍｉｃｈａｅｌ Ａ． Ｐｏｓｔｏｗ ｅｔ ａｌ．、Ｔｈｅ Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、２０１８、Ｖｏｌ．３７８、ｐ．１５８－１６８

非特許文献2：Ｄａｎｉｅｌ Ｓ． Ｃｈｅｎ ａｎｄ Ｉｒａ Ｍｅｌｌｍａｎ、Ｎａｔｕｒｅ、２０１７、Ｖｏｌ．５４１、ｐ．３２１－３３０

非特許文献3：Ｙｕｑｉａｏ Ｓｈｅｎ ａｎｄ Ｊｏｈｎ Ｎｅｍｕｎａｉｔｉｓ、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｔｈｅｒａｐｙ、２００５、Ｖｏｌ．１１、

Ｎｏ．２、ｐ．１８０－１９５

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、腫瘍溶解性ワクシニアウイルスと免疫チェックポイント阻害剤との併用によるがん療法並びにこれに用いるための医薬組成物及び組合せ医薬を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、遺伝子組換えワクシニアウイルスの他のがん療法との併用用途の開発において、驚くべきことに、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドの２つのポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、抗ＰＤ－１抗体、及び、抗ＣＴＬＡ－４抗体）とを併用すると、優れた抗腫瘍効果を示し、ワクシニアウイルスを投与していない遠隔腫瘍に対しても優れた完全寛解導入効果を示すこと（実施例１）を見出し、本発明を完成させた。

[0009] 本発明によれば、例えば以下の発明が提供される。

［１］

ワクシニアウイルスを有効成分として含む、がんを処置することに用いるための医薬組成物であって、ワクシニアウイルスは、

（１）インターロイキン－７（ＩＬ－７）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及びインターロイキン－１２（ＩＬ－１２）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス；又は

（２）インターロイキン－７（ＩＬ－７）をコードするポリヌクレオチド及びインターロイキン－１２（ＩＬ－１２）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス

であり、かつ、免疫チェックポイント阻害剤と併用されるものである、医薬組成物。

［２］

ワクシニアウイルスが、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドとＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドとを含むワクシニアウイルスである、［１］に記載の医薬組成物。

［３］

ワクシニアウイルスが、ワクシニアウイルス増殖因子（ＶＧＦ）及びＯ１Ｌの機能を欠損している、［１］又は［２］に記載の医薬組成物。

［４］

ワクシニアウイルスが、Ｂ５Ｒ細胞外領域のＳＣＲ（ｓｈｏｒｔ　ｃｏｎｓｅｎｓｕｓ　ｒｅｐｅａｔ）ドメインを欠失している、［３］に記載の医薬組成物。

［５］

ワクシニアウイルスが、ＬＣ１６ｍＯ株ワクシニアウイルスである、［１］～［４］のいずれか一項に記載の医薬組成物。

［６］

免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、及び抗ＣＴＬＡ－４抗体からなる群から選択される抗体又はこれらの抗原結合フラグメントである、［１］～［５］のいずれか一項に記載の医薬組成物。

［７］

がんが、固形がんである、［１］～［６］のいずれか一項に記載の医薬組成物。

［８］

がんが、転移性のがんである、［１］～［７］のいずれか一項に記載の医薬組成物。

［９］

がんを処置することに用いるための組合せ医薬であって、インターロイキン－７（ＩＬ－７）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む医薬組成物と、インターロイキン－１２（ＩＬ－１２）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む医薬組成物を含み、か

つ、免疫チェックポイント阻害剤と併用されるものである、組合せ医薬。

［１０］

がんを処置することに用いるための組合せ医薬であって、［１］～［８］のいずれか一項に記載の医薬組成物又は［９］に記載の組合せ医薬と、免疫チェックポイント阻害剤を含む医薬組成物とを含む、組合せ医薬。

［１１］

免疫チェックポイント阻害剤を含む、がんを処置することに用いるための医薬組成物であって、［１］～［８］のいずれか一項に記載の医薬組成物又は［９］に記載の組合せ医薬と併用されるものである、医薬組成物。

［１２］

がんを処置する方法であって、該方法は、免疫チェックポイント阻害剤及びワクシニアウイルスを投与することを含み、該ワクシニアウイルスは、

（１）インターロイキン－７（ＩＬ－７）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及びインターロイキン－１２（ＩＬ－１２）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス；又は

（２）インターロイキン－７（ＩＬ－７）をコードするポリヌクレオチド及びインターロイキン－１２（ＩＬ－１２）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス

である、方法。

［１３］

がんを処置することに用いるためのワクシニアウイルスであって、該ワクシニアウイルスは、

（１）インターロイキン－７（ＩＬ－７）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及びインターロイキン－１２（ＩＬ－１２）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス；又は

（２）インターロイキン－７（ＩＬ－７）をコードするポリヌクレオチド及びインターロイキン－１２（ＩＬ－１２）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス

であり、かつ、免疫チェックポイント阻害剤と併用されるものである、ワクシニアウイルス。

［１４］

がんを処置することに用いるための医薬組成物の製造のためのワクシニアウイルスの使用であって、該ワクシニアウイルスは、

（１）インターロイキン－７（ＩＬ－７）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及びインターロイキン－１２（ＩＬ－１２）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス；又は

（２）インターロイキン－７（ＩＬ－７）をコードするポリヌクレオチド及びインターロイキン－１２（ＩＬ－１２）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス

であり、かつ、該医薬組成物は、免疫チェックポイント阻害剤と併用されるものである、使用。

[0010] がんを処置することに用いるための腫瘍溶解性ワクシニアウイルス（特にＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドの２つのポリヌクレオチドを含む腫瘍溶解性のワクシニアウイルス）は、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１との結合を阻害する抗体、あるいは抗ＣＴＬＡ－４抗体）と併用することにより、その抗腫瘍効果をさらに向上させ得る。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]図１は担がんマウスにおける、ＩＬ－１２及びＩＬ－７搭載ワクシニアウイルスと抗ＰＤ－１抗体又は抗ＣＴＬＡ－４抗体との併用効果（腫瘍体積及び完全寛解した個体数）を示す図である。各グラフは、縦軸が腫瘍体積、横軸が移植したがん細胞のサイズによる群分け後の経過日数（日）を示す。図中の記号「ＣＲ」は、完全寛解を示し、その記号に付随する数字は１０匹あたりの完全寛解数を分数で表示したものである。また、記号「ＩＬ－７／ＩＬ－１２－ＶＶ」はＩＬ－７とＩＬ－１２を搭載したワクシニアウイルスを意味する。各グラフ中の線は、個々のマウスにおける腫瘍体積の経時変化

を示す。

発明を実施するための形態

[0012] 本明細書では、「対象」とは、哺乳動物、特にヒトを意味する。対象は、がんを有する対象であり得、がんを有するヒトであり得、例えば、転移性がんを有するヒトであり得る。対象は、例えば、固形がん、例えば、転移性固形がんを有する対象であり得る。

[0013] 本明細書では、「併用」とは、同一対象に対して治療のために複数種の医薬有効成分を同時に又は別々に投与することを意味する。併用においては、当該複数種の医薬有効成分は、同一の組成物中に含まれていてもよいし、異なる組成物中に別々に含まれていてもよい。

[0014] 本明細書では、「医薬組成物」とは、１つの組成物中に１又は複数種の医薬有効成分を含む組成物を意味する。「組合せ医薬」とは、異なる組成物中に複数種の医薬有効成分が別々に含まれている各医薬組成物の組合せを意味する。

[0015] 本明細書では、「処置」とは、予防及び治療を含む意味で用いられる。

[0016] 本明細書では、「免疫チェックポイント阻害剤」とは、免疫チェックポイント分子による免疫細胞活性化抑制を解除する薬剤を意味する。免疫チェックポイント分子としては、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３（Ｔ－ｃｅｌｌ ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ｄｏｍａｉｎ ａｎｄ ｍｕｃｉｎ ｄｏｍａｉｎ－３）、ＬＡＧ－３（ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｇｅｎｅ ３）、ＴＩＧＩＴ（Ｔ ｃｅｌｌ ｉｍｍｕｎｏｒｅｃｅｐｔｏｒ ｗｉｔｈ Ｉｇ ａｎｄ ＩＴＩＭ ｄｏｍａｉｎｓ）、ＢＴＬＡ（Ｂ ａｎｄ Ｔ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ）、及びＶＩＳＴＡ（Ｖ－ｔｙｐｅ ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ｄｏｍａｉｎ－ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ｓｕｐｐｒｅｓｓｏｒ ｏｆ Ｔ－ｃｅｌｌ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ）などが挙げられる。免疫チェックポイント阻害剤は、例えば免疫チェックポイント分子又はそのリガンドに結合して免疫抑制シグナルを阻害することにより、免疫チェックポイントの機能を阻害し得

る。例えば、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１又はＰＤ－Ｌ２との結合を阻害することにより、ＰＤ－１シグナルを阻害することができる。また、ＣＴＬＡ－４とＣＤ８０又はＣＤ８６との結合を阻害することにより、ＣＴＬＡ－４シグナルを阻害することができる（Ｍａｔｔｈｉｅｕ　Ｃｏｌｌｉｎ、Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎｉｏｎ　ｏｎ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　Ｐａｔｅｎｔｓ、２０１６、Ｖｏｌ．２６、ｐ．５５５－５６４）。

[0017] 本明細書では、「抗体」とは、免疫グロブリンを意味し、ジスルフィド結合で安定化された２本の重鎖（Ｈ鎖）と２本の軽鎖（Ｌ鎖）とを含む生体分子をいう。重鎖は、重鎖可変領域（ＶＨ）、重鎖定常領域（ＣＨ１、ＣＨ２、ＣＨ３）、及びＣＨ１とＣＨ２の間に位置するヒンジ領域からなり、軽鎖は、軽鎖可変領域（ＶＬ）と軽鎖定常領域（ＣＬ）とからなる。この中で、ＶＨとＶＬからなる可変領域断片（Ｆｖ）が、抗原結合に直接関与し、抗体に多様性を与える領域である。また、ヒンジ領域、ＣＨ２、ＣＨ３からなる領域をＦｃ領域と呼ぶ。

[0018] 可変領域のうち、直接抗原と接触する領域は特に変化が大きく、相補性決定領域（ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｉｔｙ－ｄｅｔｅｒｍｉｎｉｎｇ　ｒｅｇｉｏｎ：　ＣＤＲ）と呼ばれる。ＣＤＲ以外の比較的変異の少ない部分をフレームワーク領域（ｆｒａｍｅｗｏｒｋ　ｒｅｇｉｏｎ：　ＦＲ）と呼ぶ。軽鎖と重鎖の可変領域には、それぞれ３つのＣＤＲが存在し、それぞれＮ末端側から順に、重鎖ＣＤＲ１～３及び軽鎖ＣＤＲ１～３と呼ばれる。

[0019] 抗体は、モノクローナル抗体であっても、ポリクローナル抗体であってもよいが、本発明では、好ましくはモノクローナル抗体を用いることができる。抗体は、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、又はＩｇＥのいずれのアイソタイプであってもよい。抗体は、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ニワトリなどの非ヒト動物を免疫して作製したものであってもよいし、組換え抗体であってもよく、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体等であってもよい。ここでキメラ抗体とは、異なる種に由来する抗体の断片が連結された抗体をいい、ヒト化抗体とは、非ヒト動物（例えば、非ヒト哺乳動

物）の抗体のＣＤＲによりそれぞれと対応するヒト抗体のＣＤＲそれぞれを置き換えた抗体をいう。ヒト化抗体は、ＣＤＲが非ヒト動物に由来し、それ以外の抗体部分はヒトに由来し得る。ヒト抗体は、完全ヒト抗体とも呼ばれ、抗体の各部分が全てヒト抗体遺伝子によってコードされるアミノ酸配列からなる抗体である。本発明では、１つの実施形態としては、キメラ抗体、別の実施形態としてはヒト化抗体、さらに別の実施形態としてはヒト抗体（完全ヒト抗体）を用いることができる。

[0020] 本明細書では、「抗原結合フラグメント」とは、抗体のフラグメントであって、抗原に結合することができるフラグメントを意味する。抗原結合フラグメントとしては、具体的には、ＶＬ、ＶＨ、ＣＬ及びＣＨ１領域からなるＦａｂ、２つのＦａｂがヒンジ領域でジスルフィド結合によって連結されたＦ（ａｂ’）２、ＶＬ及びＶＨからなるＦｖ、ＶＬ及びＶＨを人工のポリペプチドリンカーで連結した一本鎖抗体であるｓｃＦｖ、ダイアボディ、単鎖ダイアボディ（ｓｃＤｂ）型、タンデムｓｃＦｖ型、及びロイシンジッパー型などの二重特異性抗体、並びに、ＶＨＨ抗体などの重鎖抗体（ＭＡｂｓ、２０１７、Ｖｏｌ．９、Ｎｏ．２、ｐ．１８２－２１２）等が挙げられる。

[0021] 本発明によれば、１種又は複数種のワクシニアウイルスにＩＬ－７及びＩＬ－１２を発現可能に搭載させ、免疫チェックポイント阻害剤を併用することにより、がんを処置することが期待できる。

[0022] 以下では、上記発明の各構成要素について説明する。

[0023] ＜本発明において使用され得るワクシニアウイルス＞

本発明において使用され得る１種又は複数種のワクシニアウイルスは、以下の（１）及び（２）を含み得る：

（１）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド；及び

（２）ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチド。

（本明細書中、以下、当該ワクシニアウイルスを「本発明において使用されるワクシニアウイルス」ともいう。）

本発明では、上記（１）及び（２）に記載のポリヌクレオチドは、１つの

ワクシニアウイルス中に含まれていてもよく、複数のワクシニアウイルス中に別々に含まれていてもよい。

[0024] １つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含む。

[0025] １つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスである。

[0026] ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドが複数種のワクシニアウイルス中に別々に含まれている場合には、当該複数種のワクシニアウイルスは、１つの医薬組成物中に含まれていてもよく、異なる医薬組成物中に別々に含まれる組合せ医薬の形態であってよい。

[0027] １つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスであり、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用されるものである。１つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスはまた、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスであり、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用されるものである。

[0028] 本発明において使用されるワクシニアウイルスは、ポックスウイルス科オルトポックスウイルス属に属するウイルスである。本発明において使用されるワクシニアウイルスの株は限定されないが、例えば、リスター株、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ　Ｃｉｔｙ　Ｂｏａｒｄ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ（ＮＹＢＨ）株、Ｗｙｅｔｈ株、コペンハーゲン株、Ｗｅｓｔｅｒｎ　Ｒｅｓｅｒｖｅ（ＷＲ）株、ＥＭ６３株、池田株、大連株、Ｔｉａｎ　Ｔａｎ株などが挙げられ、リスター株は、アメリカンタイプカルチャーコレクションより入手可能であ

る（ＡＴＣＣ　ＶＲ－１５４９）。さらに、本発明において使用されるワクシニアウイルスとして、これらの株を由来にして確立されたワクシニアウイルス株も使用することができる。例えば、本発明において使用されるワクシニアウイルスとして、リスター株から確立された、ＬＣ１６株、ＬＣ１６ｍ８株、及びＬＣ１６ｍＯ株を使用することもできる。ＬＣ１６ｍＯ株はリスター株を親株として低温継代し、ＬＣ１６株を経て作出された株である。ＬＣ１６ｍ８株は、ＬＣ１６ｍＯ株をさらに低温継代して作出された、ウイルス膜蛋白質をコードする遺伝子であるＢ５Ｒ遺伝子にフレームシフト変異が認められ、この蛋白質が発現及び機能しなくなったことで弱毒化された株である（蛋白質　核酸　酵素、２００３、Ｖｏｌ．４８、ｐ．１６９３－１７００）。リスター株、ＬＣ１６ｍ８株及びＬＣ１６ｍＯ株の全ゲノム配列として、例えば、それぞれＡｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＡＹ６７８２７６．１、Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＡＹ６７８２７５．１及びＡｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＡＹ６７８２７７．１が知られている。したがって、リスター株から公知の相同組換えや部位特異的突然変異導入法により、ＬＣ１６ｍ８株、及びＬＣ１６ｍＯ株を作製することができる。

[0029] １つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスはＬＣ１６ｍＯ株ワクシニアウイルスである。

[0030] 本発明において使用されるワクシニアウイルスとして、弱毒化及び／又は腫瘍選択性ワクシニアウイルスを使用することができる。本明細書では、「弱毒化」とは、正常な細胞（例えば、非腫瘍細胞）に対する毒性（例えば、細胞溶解性）が低いことを意味する。本明細書では、「腫瘍選択性」とは、正常な細胞（例えば、非腫瘍細胞）よりも腫瘍細胞に対する毒性（例えば、腫瘍溶解性）が高いことを意味する。本発明において使用されるワクシニアウイルスとしては、特定の蛋白質の機能を欠損したり、特定の遺伝子又は蛋白質の発現を抑制したりするような遺伝子改変を加えたワクシニアウイルス（Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎｉｏｎ　ｏｎ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｔｈｅｒａｐｙ、２０１１、Ｖｏｌ．１１、ｐ．５９５－６０８）を使用することが

できる。例えば、ワクシニアウイルスの腫瘍選択性を高めるために、チミジンキナーゼ（ＴＫ）の機能を欠損させたワクシニアウイルス（Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ、１９９９、Ｖｏｌ．６、ｐ．４０９－４２２）、ワクシニアウイルス増殖因子（ＶＧＦ）の機能を欠損させたワクシニアウイルス（Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、２００１、Ｖｏｌ．６１、ｐ．８７５１－８７５７）、修飾ＴＫ遺伝子及び修飾ヘマグルチニン（ＨＡ）遺伝子並びに修飾Ｆ３遺伝子又は中断されたＦ３遺伝子座を含むワクシニアウイルス（国際公開第２００５／０４７４５８号）、ＶＧＦ及びＯ１Ｌの機能を欠損させたワクシニアウイルス（国際公開第２０１５／０７６４２２号）、がん細胞で発現低下しているマイクロＲＮＡの標的配列をＢ５Ｒ遺伝子の３’非翻訳領域に挿入したワクシニアウイルス（国際公開第２０１１／１２５４６９号）、ＶＧＦ及びＴＫの機能を欠損させたワクシニアウイルス（Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、２００１、Ｖｏｌ．６１、ｐ．８７５１－８７５７）、ＴＫ及びＨＡ並びにＦ１４．５Ｌの機能を欠損させたワクシニアウイルス（Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、２００７、Ｖｏｌ．６７、ｐ．１００３８－１００４６）、ＴＫ及びＢ１８Ｒの機能を欠損させたワクシニアウイルス（ＰＬｏＳ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、２００７、Ｖｏｌ．４、ｐ．ｅ３５３）、ＴＫ及びリボヌクレオチド還元酵素の機能を欠損させたワクシニアウイルス（ＰＬｏＳ Ｐａｔｈｏｇｅｎｓ、２０１０、Ｖｏｌ．６、ｐ．ｅ１０００９８４）、ＳＰＩ－１及びＳＰＩ－２の機能を欠損させたワクシニアウイルス（Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、２００５、Ｖｏｌ．６５、ｐ．９９９１－９９９８）、ＳＰＩ－１、ＳＰＩ－２及びＴＫの機能を欠損させたワクシニアウイルス（Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ、２００７、Ｖｏｌ．１４、ｐ．６３８－６４７）、又は、Ｅ３Ｌ及びＫ３Ｌ領域に変異を有するワクシニアウイルス（国際公開第２００５／００７８２４号）を使用することができる。また、Ｏ１Ｌの機能を欠損させたワクシニアウイルスを使用することができる（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ、２０１２、Ｖｏｌ．８６、ｐ．２３２３－２３３６）。また、生体内において

抗ワクシニアウイルス抗体の中和効果によるウイルスの排除を減弱させることを期待し、Ｂ５Ｒの細胞外領域を欠損させたワクシニアウイルス（Ｖｉｒｏｌｏｇｙ、２００４、Ｖｏｌ．３２５、ｐ．４２５－４３１）又はＡ３４Ｒ領域を欠損させたワクシニアウイルス（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ、２０１３、Ｖｏｌ．２１、ｐ．１０２４－１０３３）を使用することができる。また、ワクシニアウイルスによる免疫細胞活性化作用を期待し、インターロイキン－１ｂ（ＩＬ－１ｂ）受容体を欠損させたワクシニアウイルス（国際公開第２００５／０３０９７１号）を使用することができる。これらの外来遺伝子の挿入や遺伝子の欠失、変異は例えば公知の相同組換えや部位特異的突然変異導入法により行うことができる。また、本発明では、ワクシニアウイルスとしては、これらの遺伝子改変の組合せを有するワクシニアウイルスを使用することができる。本明細書では、「欠損」は、この用語により特定された遺伝子領域が機能を有しないことを意味し、この用語により特定された遺伝子領域を欠失していることを含む意味で用いられる。例えば、「欠損」は、特定された遺伝子領域からなる領域において欠失が生じていてもよいし、特定された遺伝子領域を含む周辺の遺伝子領域において欠失が生じていてもよい。

[0031] １つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、ＶＧＦの機能を欠損している。１つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、Ｏ１Ｌの機能を欠損している。１つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、ＶＧＦ及びＯ１Ｌの機能を欠損している。国際公開第２０１５／０７６４２２号に記載の方法に基づいて、ワクシニアウイルスからＶＧＦ及び／又はＯ１Ｌの機能を欠損させることができる。

[0032] ＶＧＦは上皮増殖因子（ＥＧＦ）と高いアミノ酸配列相同性を有する蛋白質であり、ＥＧＦと同様に上皮増殖因子受容体に結合し、Ｒａｓ、Ｒａｆ、分裂促進因子活性化蛋白質キナーゼ（Ｍｉｔｏｇｅｎ－ａｃｔｉｖａｔｅｄ　ｐｒｏｔｅｉｎ　ｋｉｎａｓｅ、ＭＡＰＫ）／細胞外シグナル調節キナー

ゼ（ｔｈｅ　ｅｘｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒ　ｓｉｇｎａｌ－ｒｅｇｕｌａｔｅｄ　ｋｉｎａｓｅ、ＥＲＫ）　キナーゼ（ＭＡＰＫ／ＥＲＫ　キナーゼ、ＭＥＫ）、そしてＥＲＫと続くシグナルカスケードの活性化を引き起こし、細胞分裂を促進する。

[0033] ＯＩＬはＥＲＫの活性化を維持し、ＶＧＦと共に細胞の分裂に寄与する。

[0034] ワクシニアウイルスのＶＧＦ及び／又はＯＩＬの機能の欠損とは、ＶＧＦをコードする遺伝子及び／又はＯＩＬをコードする遺伝子が発現しないか、又は発現してもその発現蛋白質がＶＧＦ及び／又はＯＩＬの正常な機能を保持していないことをいう。ワクシニアウイルスのＶＧＦ及び／又はＯＩＬの機能を欠損させるためには、ＶＧＦをコードする遺伝子及び／又はＯＩＬをコードする遺伝子の全て又は一部を欠失させればよい。また、塩基の置換、欠失、挿入又は付加により遺伝子を変異させ、正常なＶＧＦ及び／又はＯＩＬが発現できないようにしてもよい。また、ＶＧＦをコードする遺伝子及び／又はＯＩＬをコードする遺伝子中に外来遺伝子を挿入してもよい。本発明において、遺伝子の置換、欠失、挿入又は付加などの変異により正常な遺伝子産物が発現されない場合、遺伝子が欠損しているという。

[0035] 本発明において使用されるワクシニアウイルスがＶＧＦ及び／又はＯＩＬの機能を欠損しているか否かは、公知の方法を用いて判断することができる。例えば、ＶＧＦ及び／又はＯＩＬの機能評価を行うこと、ＶＧＦに対する抗体又はＯＩＬに対する抗体を用いた免疫化学的手法によりＶＧＦ又はＯＩＬの存在を確認することや、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によりＶＧＦをコードする遺伝子やＯＩＬをコードする遺伝子の存在を決定することにより、判断することができる（Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、２００１、Ｖｏｌ．６１、ｐ．８７５１－８７５７）。

[0036] １つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、ＶＧＦ及びＯＩＬの機能を欠損しているＬＣ１６ｍＯ株ワクシニアウイルスである。

[0037] Ｂ５Ｒ（Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＡＡＡ４８３１６．１）はワクシニ

アウイルスのエンベロープに存在する１型膜蛋白質であり、隣接の細胞又は宿主体内の他の部位にウイルスが感染及び伝播するときに、感染効率を高める働きをする。Ｂ５Ｒの細胞外領域には４つのＳＣＲ（ｓｈｏｒｔ ｃｏｎｓｅｎｓｕｓ ｒｅｐｅａｔ）ドメインと呼ばれる構造が存在する（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ、１９９８、Ｖｏｌ．７２、ｐ．２９４－３０２）。１つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、Ｂ５Ｒの細胞外領域のＳＣＲドメインを欠失している。

[0038] ワクシニアウイルスのＢ５Ｒ細胞外領域のＳＣＲドメインの欠失とは、Ｂ５Ｒ細胞外領域の４つのＳＣＲドメインの一部又は全体の欠失を包含し、Ｂ５Ｒ細胞外領域内の４つのＳＣＲドメインの一部又は全体をコードする遺伝子領域が発現しないか、又は発現したＢ５Ｒ蛋白質が細胞外領域の４つのＳＣＲドメインの一部又は全体を保持していないことをいう。１つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスでは、Ｂ５Ｒが４つのＳＣＲドメインを全て欠失している。１つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスで欠失される、４つのＳＣＲドメインは上記Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ．ＡＡＡ４８３１６．１のアミノ酸配列において２２番目のアミノ酸から２３７番目のアミノ酸に対応するＢ５Ｒ細胞外領域内の領域である。

[0039] 本発明において使用されるワクシニアウイルスがＢ５Ｒ細胞外領域のＳＣＲドメインを欠失しているか否かは、公知の方法を用いて判断することができる。例えば、ＳＣＲドメインに対する抗体を用いた免疫化学的手法によりＳＣＲドメインの存在を確認することや、ＰＣＲによりＳＣＲドメインをコードする遺伝子の存在又はサイズを決定することにより、判断することができる。

[0040] １つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、ＶＧＦ及びＯ１Ｌの機能を欠損し、かつ、Ｂ５Ｒ細胞外領域のＳＣＲドメインを欠失しているワクシニアウイルスである。

[0041] １つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルス

は、ＶＧＦ及びＯ１Ｌの機能を欠損し、かつ、Ｂ５Ｒ細胞外領域のＳＣＲドメインを欠失しているＬＣ１６ｍＯ株ワクシニアウイルスである。

[0042] １つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含み、ＶＧＦ及びＯ１Ｌの機能を欠損しているワクシニアウイルスである。

[0043] １つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含み、ＶＧＦ及びＯ１Ｌの機能を欠損しているＬＣ１６ｍＯ株ワクシニアウイルスである。

[0044] １つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含み、ＶＧＦ及びＯ１Ｌの機能を欠損し、かつ、Ｂ５Ｒ細胞外領域のＳＣＲドメインを欠失しているワクシニアウイルスである。

[0045] １つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含み、ＶＧＦ及びＯ１Ｌの機能を欠損し、かつ、Ｂ５Ｒ細胞外領域のＳＣＲドメインを欠失しているＬＣ１６ｍＯ株ワクシニアウイルスである。

[0046] １つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含み、ＶＧＦ及びＯ１Ｌの機能を欠損しているワクシニアウイルスであり、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用されるものである。１つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含み、ＶＧＦ及びＯ１Ｌの機能を欠損しているワクシニアウイルスであり、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用されるものである。

[0047] １つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルス

は、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含み、ＶＧＦ及びＯ１Ｌの機能を欠損しているＬＣ１６ｍＯ株ワクシニアウイルスであり、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用されるものである。１つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含み、ＶＧＦ及びＯ１Ｌの機能を欠損しているＬＣ１６ｍＯ株ワクシニアウイルスであり、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用されるものである。

[0048] １つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含み、ＶＧＦ及びＯ１Ｌの機能を欠損し、かつ、Ｂ５Ｒ細胞外領域のＳＣＲドメインを欠失しているワクシニアウイルスであり、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用されるものである。１つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含み、ＶＧＦ及びＯ１Ｌの機能を欠損し、かつ、Ｂ５Ｒ細胞外領域のＳＣＲドメインを欠失しているワクシニアウイルスであり、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用されるものである。

[0049] １つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含み、ＶＧＦ及びＯ１Ｌの機能を欠損し、かつ、Ｂ５Ｒ細胞外領域のＳＣＲドメインを欠失しているＬＣ１６ｍＯ株ワクシニアウイルスであり、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用されるものである。１つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含み、ＶＧＦ及びＯ１Ｌの機能を欠損し、かつ、Ｂ５Ｒ細胞外領域のＳＣＲドメインを欠失しているＬＣ１６ｍＯ株ワクシニアウイルスであり、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用されるものである。

[0050] ＩＬ－７は、ＩＬ－７受容体に対してアゴニストとして機能する分泌性蛋白質である。ＩＬ－７はＴ細胞やＢ細胞などの生存、増殖及び分化に寄与することが報告されている（Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｄｒｕｇ　Ｔａｒｇｅｔｓ、２００６、Ｖｏｌ．７、ｐ．１５７１－１５８２）。本発明において、ＩＬ－７には、天然に存在するＩＬ－７及びその機能を有する改変体が包含される。１つの実施形態において、ＩＬ－７は、ヒトＩＬ－７である。本発明において、ヒトＩＬ－７には、天然に存在するヒトＩＬ－７及びその機能を有する改変体が包含される。１つの実施形態において、ヒトＩＬ－７は、以下の（１）～（３）からなる群より選択される：

（１）Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿０００８７１．１に示されるアミノ酸配列を含み、かつ、ヒトＩＬ－７の機能を有するポリペプチド、

（２）Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿０００８７１．１に示されるアミノ酸配列において、１～１０個のアミノ酸が欠失、置換、挿入、及び／又は付加されたアミノ酸配列からなり、かつ、ヒトＩＬ－７の機能を有するポリペプチド、並びに

（３）Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿０００８７１．１に示されるアミノ酸配列との同一性が９０％以上であるアミノ酸配列を含み、かつ、ヒトＩＬ－７の機能を有するポリペプチド。

ここで、ヒトＩＬ－７の機能とは、各種ヒト免疫細胞に対しての生存、増殖及び分化作用をいう。

[0051] １つの実施形態において、本発明において使用されるヒトＩＬ－７はＡｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿０００８７１．１に示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドである。

[0052] ＩＬ－１２は、ＩＬ－１２サブユニットｐ４０とＩＬ－１２サブユニットαとのヘテロ二量体である。ＩＬ－１２はＴ細胞及びＮＫ細胞を活性化及び分化誘導する機能を有することが報告されている（Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ、２０１４、Ｖｏｌ．６３、ｐ．４１９－４３５）。本発明において、ＩＬ－１２には、天然に存在するＩ

Ｌ－１２及びその機能を有する改変体が包含される。１つの実施形態において、ＩＬ－１２は、ヒトＩＬ－１２である。本発明において、ヒトＩＬ－１２には、天然に存在するヒトＩＬ－１２及びその機能を有する改変体が包含される。１つの実施形態において、ヒトＩＬ－１２は、ヒトＩＬ－１２サブユニットｐ４０とヒトＩＬ－１２サブユニットαとの組合せとして、以下の（１）～（３）からなる群より選択される。：

（１）（ｉ－１）Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿００２１７８．２に示されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、（ｉ－２）Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿００２１７８．２に示されるアミノ酸配列において１～１０個のアミノ酸が欠失、置換、挿入、及び／若しくは付加されたアミノ酸配列からなるポリペプチド、又は、（ｉ－３）Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿００２１７８．２に示されるアミノ酸配列との同一性が９０％以上であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、並びに、

（ｉｉ－１）Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿０００８７３．２に示されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、（ｉｉ－２）Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿０００８７３．２に示されるアミノ酸配列において１～１０個のアミノ酸が欠失、置換、挿入、及び／若しくは付加されたアミノ酸配列からなるポリペプチド、又は、（ｉｉ－３）Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿０００８７３．２に示されるアミノ酸配列との同一性が９０％以上であるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含み、かつ、

ヒトＩＬ－１２の機能を有するポリペプチド、

（２）（ｉ－１）Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿００２１７８．２に示されるアミノ酸配列からなるポリペプチド、並びに、

（ｉｉ－１）Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿０００８７３．２に示されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、（ｉｉ－２）Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿０００８７３．２に示されるアミノ酸配列において１～１０個のアミノ酸が欠失、置換、挿入、及び／若しくは付加されたアミノ酸配列からなるポリペプチド、又は（ｉｉ－３）Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿０００８

７３．２に示されるアミノ酸配列との同一性が９０％以上であるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含み、かつ、
ヒトＩＬ－１２の機能を有するポリペプチド、並びに、
（３）（ｉ－１）Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿００２１７８．２に示されるアミノ酸配列を含むポリペプチド、（ｉ－２）Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿００２１７８．２に示されるアミノ酸配列において１～１０個のアミノ酸が欠失、置換、挿入、及び／若しくは付加されたアミノ酸配列からなるポリペプチド、又は、（ｉ－３）Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿００２１７８．２に示されるアミノ酸配列との同一性が９０％以上であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、並びに、
（ｉｉ－１）Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿０００８７３．２に示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドを含み、かつ、
ヒトＩＬ－１２の機能を有するポリペプチド。

ここで、ヒトＩＬ－１２の機能とは、Ｔ細胞やＮＫ細胞の活性化作用、及び／又は分化誘導作用をいう。ＩＬ－１２サブユニットｐ４０及びＩＬ－１２サブユニットαは直接結合することでＩＬ－１２を形成することができる。また、ＩＬ－１２サブユニットｐ４０及びＩＬ－１２サブユニットαをリンカーを介して結合させることができる。

[0053] 1つの実施形態において、本発明において使用されるヒトＩＬ－１２は、Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿００２１７８．２に示されるアミノ酸配列からなるポリペプチド及びＡｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿０００８７３．２に示されるアミノ酸配列からなるポリペプチドを含むポリペプチドである。

[0054] 本明細書における「同一性」とは、ＥＭＢＯＳＳ　Ｎｅｅｄｌｅ（Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．、２０１５、Ｖｏｌ．４３、ｐ．Ｗ５８０－Ｗ５８４）を用いて、デフォルトで用意されているパラメータによって得られたＩｄｅｎｔｉｔｙの値を意味する。前記のパラメータは以下のとおりである。

Ｇａｐ　Ｏｐｅｎ　Ｐｅｎａｌｔｙ　＝　１０

Ｇａｐ　Ｅｘｔｅｎｄ　Ｐｅｎａｌｔｙ　＝　０．５

Ｍａｔｒｉｘ　＝　ＥＢＬＯＳＵＭ６２

Ｅｎｄ　Ｇａｐ　Ｐｅｎａｌｔｙ　＝　ｆａｌｓｅ

[0055] 本発明において使用されるワクシニアウイルスは、腫瘍溶解活性を有する。被験ウイルスが腫瘍溶解活性を有するかどうかを評価する方法として、ウイルス添加によるがん細胞の生存率低下を評価する方法が挙げられる。評価に使用するがん細胞としては、例えば、悪性黒色腫細胞ＲＰＭＩ－７９５１（例えば、ＡＴＣＣ　ＨＴＢ－６６）、肺腺がん細胞ＨＣＣ４００６（例えば、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－２８７１）、肺がん細胞Ａ５４９（例えば、ＡＴＣＣ　ＣＣＬ－１８５）、小細胞肺がん細胞ＤＭＳ　５３（例えば、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－２０６２）、肺扁平上皮がん細胞ＮＣＩ－Ｈ２２６（例えば、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－５８２６）、腎がん細胞Ｃａｋｉ－１（例えば、ＡＴＣＣ　ＨＴＢ－４６）、膀胱がん細胞６４７－Ｖ（例えば、ＤＳＭＺ　ＡＣＣ　４１４）、頭頸部がん細胞Ｄｅｔｒｏｉｔ　５６２（例えば、ＡＴＣＣ　ＣＣＬ－１３８）、乳がん細胞ＪＩＭＴ－１（例えば、ＤＳＭＺ　ＡＣＣ　５８９）、乳がん細胞ＭＤＡ－ＭＢ－２３１（例えば、ＡＴＣＣ　ＨＴＢ－２６）、食道がん細胞ＯＥ３３（例えば、ＥＣＡＣＣ　９６０７０８０８）、グリア芽細胞腫Ｕ－８７ＭＧ（例えば、ＥＣＡＣＣ　８９０８１４０２）、神経芽細胞腫ＧＯＴＯ（例えば、ＪＣＲＢ　ＪＣＲＢ０６１２）、骨髄腫ＲＰＭＩ　８２２６（例えば、ＡＴＣＣ　ＣＣＬ－１５５）、卵巣がん細胞ＳＫ－ＯＶ－３（例えば、ＡＴＣＣ　ＨＴＢ－７７）、卵巣がん細胞ＯＶＭＡＮＡ（例えば、ＪＣＲＢ　ＪＣＲＢ１０４５）、大腸がん細胞ＲＫＯ（例えば、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－２５７７）、大腸がん細胞ＨＣＴ　１１６（例えば、ＡＴＣＣ　ＣＣＬ－２４７）、膵がん細胞ＢｘＰＣ－３（例えば、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－１６８７）、前立腺がん細胞ＬＮＣａＰ　ｃｌｏｎｅ　ＦＧＣ（例えば、ＡＴＣＣ　ＣＲＬ－１７４０）、肝がん細胞ＪＨＨ－４（例えば、ＪＣＲＢ　ＪＣＲＢ０４３５）、中皮腫ＮＣＩ－Ｈ２８（例えば、ＡＴＣ

Ｃ　ＣＲＬ－５８２０）、子宮頸がん細胞ＳｉＨａ（例えば、ＡＴＣＣ　ＨＴＢ－３５）、及び、胃がん細胞Ｋａｔｏ　ＩＩＩ（例えば、ＲＩＫＥＮ　ＢＲＣ　ＲＣＢ２０８８）が挙げられる。

[0056] 本発明において使用されるワクシニアウイルスは、感染させた細胞においてＩＬ－７及び／又はＩＬ－１２ポリペプチドを産生する。本発明において使用されるワクシニアウイルスを使用すると、ＩＬ－７及びＩＬ－１２ポリペプチドを産生することによって、抗腫瘍効果が顕著に向上する。ＩＬ－７及びＩＬ－１２の産生は、当該分野で公知の方法を用いて確認することができる。例えば、ＩＬ－７及びＩＬ－１２の各ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを導入したワクシニアウイルスをがん細胞と培養した後に、培養上清中のＩＬ－７及びＩＬ－１２濃度を測定することや、細胞の免疫染色又は細胞溶解物のウェスタンブロット解析若しくは細胞溶解物中のＩＬ－７及びＩＬ－１２の濃度を測定することにより確認できる。ＩＬ－７及びＩＬ－１２の各濃度は、例えば、Ｈｕｍａｎ　ＩＬ－７　ＥＬＩＳＡ　ｋｉｔ（レイバイオテック社）、Ｈｕｍａｎ　ＩＬ－１２　ｐ７０　ＤｕｏＳｅｔ　ＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄシステムズ社）をそれぞれ用いて測定することができる。細胞の免疫染色又は細胞溶解物のウェスタンブロット解析はそれぞれ、市販の抗ＩＬ－７抗体、抗ＩＬ－１２抗体を用いて行うことができる。

[0057] ＩＬ－７及びＩＬ－１２の各々をコードするポリヌクレオチドは、公的に利用可能な配列情報に基づき、当該分野で公知のポリヌクレオチド合成方法を利用して合成することが可能である。また、各ポリヌクレオチドを一旦取得すれば、部位特異的変異誘発法（Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　ｅｄｉｔｉｏｎ、１９８７、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ　Ｓｅｃｔｉｏｎ　８．１－８．５）等の当業者に公知の方法を使用して、所定の部位に変異を導入することによって、各ポリペプチドの機能を有する改変体を作製することも可能である。

[0058] ＩＬ－７及びＩＬ－１２の各々をコードするポリヌクレオチドは、公知の相同組換えや部位特異的突然変異導入法によりワクシニアウイルスへ導入す

ることができる。例えば、導入したい部位の塩基配列中に当該ポリヌクレオチドを導入したプラスミド（トランスファーベクタープラスミドＤＮＡとも称する）を作製し、ワクシニアウイルスを感染させた細胞の中に導入することができる。１つの実施形態において、外来遺伝子であるＩＬ－７及びＩＬ－１２の各々をコードするポリヌクレオチドの導入領域は、ワクシニアウイルスの生活環に必須ではない遺伝子領域である。例えば、ある態様では、ＩＬ－７及び／又はＩＬ－１２の導入領域は、ＶＧＦ機能欠損ワクシニアウイルスでは、該ＶＧＦ遺伝子の内部とすることができ、Ｏ１Ｌ機能欠損ワクシニアウイルスでは、該Ｏ１Ｌ遺伝子の内部とすることができ、ＶＧＦ機能欠損とＯ１Ｌ機能欠損の両方を有するワクシニアウイルスでは、該ＶＧＦ遺伝子及び該Ｏ１Ｌ遺伝子のいずれか又は両方の内部とすることができる。上記において、外来遺伝子は、ＶＧＦ及びＯ１Ｌ遺伝子の転写方向と同じ向き又は逆向きに転写されるように導入することができる。

[0059] トランスファーベクタープラスミドＤＮＡの細胞への導入方法は、特に限定されるものではないが、例えば、リン酸カルシウム法、エレクトロポレーション法等を用いることができる。

[0060] 外来遺伝子であるＩＬ－７及びＩＬ－１２の各々をコードするポリヌクレオチドを導入する際に、外来遺伝子の上流に適当なプロモーターを作動可能に連結させることができる。これにより、本発明において使用されるワクシニアウイルスでは、外来遺伝子は、腫瘍細胞で発現可能なプロモーターに連結され得る。これらのプロモーターとしては、例えば、ＰＳＦＪ１－１０、ＰＳＦＪ２－１６、ｐ７．５Ｋプロモーター、ｐ１１Ｋプロモーター、Ｔ７．１０プロモーター、ＣＰＸプロモーター、ＨＦプロモーター、Ｈ６プロモーター、及びＴ７ハイブリッドプロモーターなどが挙げられる。

[0061] １つの実施形態において、本発明において使用されるワクシニアウイルスは、薬剤選択マーカー遺伝子を有しない。

[0062] 本発明において使用されるワクシニアウイルスの発現及び／又は増殖は、ワクシニアウイルスを宿主細胞に感染させ、感染させた宿主細胞を培養する

ことにより行うことができる。ワクシニアウイルスの発現及び／又は増殖は、当該分野で公知の方法により行うことができる。本発明において使用されるワクシニアウイルスを発現又は増殖させるために用いる宿主細胞としては、本発明において使用されるワクシニアウイルスを発現し、増殖できるものである限り、特に制限されるものではない。このような宿主細胞としては、例えば、ＢＳ－Ｃ－１、Ａ５４９、ＲＫ１３、ＨＴＫ－１４３、Ｈｅｐ－２、ＭＤＣＫ、Ｖｅｒｏ、ＨｅＬａ、ＣＶ－１、ＣＯＳ、ＢＨＫ－２１、及び初代ウサギ腎臓細胞等の動物細胞が挙げられ、１つの実施形態として、ＢＳ－Ｃ－１（ＡＴＣＣ　ＣＣＬ－２６）、Ａ５４９（ＡＴＣＣ　ＣＣＬ－１８５）、ＣＶ－１（ＡＴＣＣ　ＣＣＬ－７０）又はＲＫ１３（ＡＴＣＣ　ＣＣＬ－３７）を使用することができる。宿主細胞の培養条件、例えば、温度、培地のｐＨ、及び培養時間等は、適宜選択される。

[0063] 本発明において使用されるワクシニアウイルスを生産する方法は、本発明において使用されるワクシニアウイルスを宿主細胞に感染させ、感染させた宿主細胞を培養し、本発明において使用されるワクシニアウイルスを発現させる工程に加えて、さらには、本発明において使用されるワクシニアウイルスを回収、好ましくは精製する工程を含むことができる。精製方法としては、ベンゾナーゼを用いたＤＮＡ消化、ショ糖勾配遠心分離法、Ｉｏｄｉｘａｎｏｌ密度勾配遠心分離法、限外ろ過法、及びダイアフィルトレーション法などを用いることができる。

[0064] ＜本発明において使用され得る免疫チェックポイント阻害剤＞

本発明では、免疫チェックポイント阻害剤としては、例えば、ＰＤ－１を介するシグナルを遮断するチェックポイント阻害剤又はＣＴＬＡ－４を介するシグナルを遮断するチェックポイント阻害剤を用いることができる。免疫チェックポイント阻害剤としては、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１又はＰＤ－Ｌ２の結合を中和することができる抗体、及びＣＴＬＡ－４とＣＤ８０又はＣＤ８６との結合を中和することができる抗体が挙げられる。ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１の結合を中和することができる抗体としては、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１の結

合を中和することができる抗ＰＤ－１抗体及び抗ＰＤ－Ｌ１抗体が挙げられる。ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ２との結合を中和することができる抗体としては、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ２との結合を中和することができる抗ＰＤ－１抗体及び抗ＰＤ－Ｌ２抗体が挙げられる。ＣＴＬＡ－４とＣＤ８０又はＣＤ８６との結合を中和することができる抗体としては、ＣＴＬＡ－４とＣＤ８０又はＣＤ８６との結合を中和することができる抗ＣＴＬＡ－４抗体が挙げられる。

[0065] 本発明において使用され得る免疫チェックポイント阻害剤としては、特に限定されないが例えば、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、及びピジリズマブなどの抗ＰＤ－１抗体、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、及びアベルマブなどの抗ＰＤ－Ｌ１抗体、イピリムマブなどの抗ＣＴＬＡ－４抗体、ＴＳＲ－０２２(国際公開第２０１６／１６１２７０号)、及びＭＢＧ４５３（国際公開第２０１５／１１７００２号）などの抗ＴＩＭ－３抗体、ＬＡＧ５２５（米国公開第２０１５／０２５９４２０号）などの抗ＬＡＧ－３抗体、ＭＡＢ１０（国際公開第２０１７／０５９０９５号）などの抗ＴＩＧＩＴ抗体、ＢＴＬＡ－８．２（Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ、２０１０、Ｖｏｌ．１２０、Ｎｏ．１、ｐ．１５７－１６７）などの抗ＢＴＬＡ抗体、ＪＮＪ－６１６１０５８８（国際公開第２０１６／２０７７１７号）などの抗ＶＩＳＴＡ抗体などが挙げられる。本発明において使用され得る免疫チェックポイント阻害剤としてはまた、免疫チェックポイント分子又はそのリガンドに結合して免疫抑制シグナルを抑制する抗原結合フラグメントを産生する細胞、抗原結合フラグメントを生体内で発現させるベクター及び低分子化合物を含む免疫チェックポイント阻害剤を用いてもよい。

[0066] 本発明においては、上記免疫チェックポイント阻害剤を本発明において使用されるワクシニアウイルスと組み合わせて用いることができる。本発明においてはまた、上記免疫チェックポイント阻害剤を本発明において使用されるワクシニアウイルスの組合せ医薬と組み合わせて用いることができる。

[0067] １つの実施形態において、本発明において使用される免疫チェックポイン

ト阻害剤は、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体及び抗ＣＴＬＡ－４抗体からなる群から選択される抗体又はこれらの抗原結合フラグメントである。

[0068] ２つのタンパク質の結合を中和することができる抗体は、当該２つのタンパク質のいずれかに結合する抗体を得て、その後、当該２つのタンパク質の結合を中和する能力で得られた抗体を選別することにより得ることができる。例えば、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１の結合を中和することができる抗体は、ＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ１のいずれかに結合する抗体を得て、その後、得られた抗体をＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１との結合を中和する能力で選別することができる。また、例えば、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ２の結合を中和することができる抗体は、ＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ２のいずれかに結合する抗体を得て、その後、得られた抗体をＰＤ－１とＰＤ－Ｌ２との結合を中和する能力で選別することができる。また例えば、ＣＴＬＡ－４とＣＤ８０又はＣＤ８６との結合を中和することができる抗体は、ＣＴＬＡ－４に結合する抗体を得て、その後、得られた抗体をＣＴＬＡ－４とＣＤ８０又はＣＤ８６との結合を中和する能力で選別することができる。あるタンパク質に結合する抗体は、例えば、当業者に周知の方法を用いて得ることができる。また、２つのタンパク質の結合を中和する抗体の能力は、その一方を固相化し、他方を液相から添加して、抗体がその結合量を低下させるか否かによって調べることができる。例えば、液相から添加するタンパク質を標識し、その標識量が抗体の添加により低下するならば、当該抗体は当該２つのタンパク質の結合を中和することができると決定することができる。

[0069] ＰＤ－１は、Ｐｒｏｇｒａｍｍｅｄ ｃｅｌｌ ｄｅａｔｈ－１と名付けられたタンパク質であり、ＰＤＣＤ１又はＣＤ２７９とも呼ばれることがある。ＰＤ－１は、免疫グロブリンスーパーファミリーの膜タンパク質であり、ＰＤ－Ｌ１又はＰＤ－Ｌ２と結合することでＴ細胞の活性化を抑制する役割を担い、自己免疫疾患の防止に寄与していると考えられている。がん細胞はＰＤ－Ｌ１を細胞表面に発現させることで、Ｔ細胞を負に制御し、Ｔ細胞からの攻撃を逃れている。ＰＤ－１としては、例えば、ヒトＰＤ－１（例え

ば、ＧｅｎｂａｎｋでＡｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿００５００９．１に登録されたアミノ酸配列を有するＰＤ－１）が挙げられる。ＰＤ－１としては、例えば、ＧｅｎｂａｎｋでＡｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿００５００９．１に登録されたアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有するＰＤ－１が挙げられる。本明細書では、「に対応するアミノ酸配列」との表現は、オーソログや天然に生じ得るアミノ酸配列が完全に同一ではない機能的ＰＤ－１を含む意味で用いられる。

[0070] ＰＤ－Ｌ１は、ＰＤ－１に対するリガンドであり、Ｂ７－Ｈ１又はＣＤ２７４とも呼ばれることがある。ＰＤ－Ｌ１としては、例えば、ヒトＰＤ－Ｌ１（例えば、ＧｅｎｂａｎｋでＡｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿０５４８６２．１に登録されたアミノ酸配列を有するＰＤ－Ｌ１）が挙げられる。ＰＤ－Ｌ１としては、例えばＧｅｎｂａｎｋでＡｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＮＰ＿０５４８６２．１に登録されたアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有するＰＤ－Ｌ１が挙げられる。

[0071] ＰＤ－Ｌ２は、ＰＤ－１に対するリガンドであり、Ｂ７－ＤＣ又はＣＤ２７３とも呼ばれることがある。ＰＤ－Ｌ２としては、例えば、ヒトＰＤ－Ｌ２（例えば、ＧｅｎｂａｎｋでＡｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＡＡＩ１３６８１．１に登録されたアミノ酸配列を有するＰＤ－Ｌ２）が挙げられる。ＰＤ－Ｌ２としては、例えば、ＧｅｎｂａｎｋでＡｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＡＡＩ１３６８１．１に登録されたアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有するＰＤ－Ｌ２が挙げられる。

[0072] ＣＴＬＡ－４は、免疫グロブリンスーパーファミリーの膜タンパク質であり、活性化Ｔ細胞で発現している。ＣＴＬＡ－４は、ＣＤ２８と類似しており、ＣＤ８０及びＣＤ８６と抗原提示細胞上で結合する。ＣＤ２８がＴ細胞に共刺激性シグナルを送るのに対してＣＴＬＡ－４は、Ｔ細胞に抑制性シグナルを送ることが知られている。ＣＴＬＡ－４としては、例えば、ヒトＣＴＬＡ－４（例えば、ＧｅｎｂａｎｋでＡｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎｏ．ＡＡＨ７４８９３．１で登録されたアミノ酸配列を有するＣＴＬＡ－４）が挙げられ

る。ＣＴＬＡ－４としては、例えば、ＧｅｎｂａｎｋでＡｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ．ＡＡＨ７４８９３．１で登録されたアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有するＣＴＬＡ－４が挙げられる。

[0073] ＣＤ８０及びＣＤ８６は、免疫グロブリンスーパーファミリーの膜タンパク質であり、様々な造血細胞に発現し、上述のように、Ｔ細胞表面上のＣＤ２８やＣＴＬＡ－４と相互作用する。ＣＤ８０としては、例えば、ヒトＣＤ８０（例えば、ＧｅｎｂａｎｋでＡｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ．ＮＰ＿００５１８２．１で登録されたアミノ酸配列を有するＣＤ８０）が挙げられる。ＣＤ８０としては、例えば、ＧｅｎｂａｎｋでＡｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ．ＮＰ＿００５１８２．１で登録されたアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有するＣＤ８０が挙げられる。また、ＣＤ８６としては、例えば、ヒトＣＤ８６（例えば、ＧｅｎｂａｎｋでＡｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ．ＮＰ＿７８７０５８．４で登録されたアミノ酸配列を有するＣＤ８６）が挙げられる。ＣＤ８６としては、例えば、ヒトＣＤ８６（例えば、ＧｅｎｂａｎｋでＡｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ．ＮＰ＿７８７０５８．４で登録されたアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有するＣＤ８６が挙げられる。

[0074] ＜本発明の医薬組成物及び組合せ医薬＞

本発明によれば、以下の医薬組成物及び組合せ医薬（以下、「本発明の医薬組成物及び組合せ医薬」ということがある）のいずれかが提供され得る：

（ａ－１）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと、免疫チェックポイント阻害剤とを含む、がんを処置することに用いるための医薬組成物；

（ａ－２）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと、免疫チェックポイント阻害剤とを含む、がんを処置することに用いるための医薬組成物；

（ｂ－１）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む、がんを処置することに用いるための医薬組成物であって、ＩＬ－

１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及び免疫チェックポイント阻害剤と併用するものである、医薬組成物｛ここで、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及び免疫チェックポイント阻害剤は、同一の医薬組成物中に含まれていてもよいし、別個の医薬組成物中に別々に含まれていてもよい｝；

（ｂ－２）ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む、がんを処置することに用いるための医薬組成物であって、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及び免疫チェックポイント阻害剤と併用するものである、医薬組成物｛ここで、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及び免疫チェックポイント阻害剤は、同一の医薬組成物中に含まれていてもよいし、別個の医薬組成物中に別々に含まれていてもよい｝；

（ｂ－３）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む、がんを処置することに用いるための医薬組成物であって、免疫チェックポイント阻害剤と併用するものである、医薬組成物；

（ｂ－４）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスとＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスとを含む、がんを処置することに用いるための医薬組成物であって、免疫チェックポイント阻害剤と併用するものである、医薬組成物；

（ｂ－５）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと免疫チェックポイント阻害剤とを含む、がんを処置することに用いるための医薬組成物であって、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用するものである、医薬組成物；

（ｂ－６）ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと免疫チェックポイント阻害剤とを含む、がんを処置することに用いるための医薬組成物であって、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用するものである、医薬組成物；

（ｂ－７）免疫チェックポイント阻害剤を含む、がんを処置することに用いるための医薬組成物であって、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用するものである、医薬組成物；

（ｂ－８）免疫チェックポイント阻害剤を含む、がんを処置することに用いるための医薬組成物であって、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用するものである、医薬組成物｛ここで、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスは、同一の医薬組成物中に含まれていてもよいし、別個の医薬組成物中に別々に含まれていてもよい｝；

（ｃ－１）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む医薬組成物と、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む医薬組成物と、免疫チェックポイント阻害剤を含む医薬組成物とを含む、がんを処置することに用いるための組合せ医薬；

（ｃ－２）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む医薬組成物と、免疫チェックポイント阻害剤を含む医薬組成物とを含む、がんを処置することに用いるための組合せ医薬；

（ｃ－３）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む医薬組成物と、免疫チェックポイント阻害剤を含む医薬組成物とを含む、がんを処置することに用いるための組合せ医薬；

（ｃ－４）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及び免疫チェックポイント阻害剤を含む医薬組成物と、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む医薬組成物とを含む、がんを処置することに用いるための組合せ医薬；

（ｃ－５）ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及び免疫チェックポイント阻害剤を含む医薬組成物と、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む医薬組成物とを含む、がんを処置することに用いるための組合せ医薬；

（ｄ－１）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む医薬組成物と、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む医薬組成物とを含む、がんを処置することに用いるための組合せ医薬であって、免疫チェックポイント阻害剤と併用するものである、組合せ医薬；

（ｄ－２）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む医薬組成物と、免疫チェックポイント阻害剤を含む医薬組成物とを含む、がんを処置することに用いるための組合せ医薬であって、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用するものである、組合せ医薬；並びに

（ｄ－３）ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む医薬組成物と、免疫チェックポイント阻害剤を含む医薬組成物とを含む、がんを処置することに用いるための組合せ医薬であって、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用するものである、組合せ医薬。

[0075] １つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、ワクシニアウイルスを有効成分として含む、がんを処置することに用いるための医薬組成物であって、ワクシニアウイルスは、

（１）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス；又は

（２）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス

であり、かつ、免疫チェックポイント阻害剤と併用されるものである、医薬

組成物である。

[0076] １つの実施形態において、本発明の組合せ医薬は、がんを処置することに用いるための組合せ医薬であって、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む医薬組成物と、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む医薬組成物を含み、かつ、免疫チェックポイント阻害剤と併用されるものである、組合せ医薬である。

[0077] １つの実施形態において、本発明の組合せ医薬は、がんを処置することに用いるための組合せ医薬であって、本発明において使用されるワクシニアウイルスを含む本発明の医薬組成物又は本発明の組合せ医薬と、免疫チェックポイント阻害剤を含む医薬組成物とを含む、組合せ医薬である。

[0078] １つの実施形態において、本発明の医薬組成物は、免疫チェックポイント阻害剤を含む、がんを処置することに用いるための医薬組成物であって、本発明において使用されるワクシニアウイルスを含む本発明の医薬組成物又は本発明の組合せ医薬と併用されるものである、医薬組成物である。

[0079] 本発明の医薬組成物及び組合せ医薬において、対象がヒトである場合には、ＩＬ－７及びＩＬ－１２はそれぞれ、ヒトＩＬ－７及びヒトＩＬ－１２とすることができる。また、対象がヒトであり、免疫チェックポイント阻害剤として抗体を用いる場合には、抗体は、ヒトタンパク質に対する抗体であることが好ましく、また、ヒトキメラ抗体、ヒト化抗体、又はヒト抗体であり得る。また、本発明の組合せ医薬は、構成する各医薬組成物が１つのパッケージに含まれるキット（「組合せキット」とも称する）の形態であってもよい。

[0080] 本発明の医薬組成物又は組合せ医薬には、薬学的に許容される賦形剤がさらに含まれていてもよい。

[0081] 本発明の医薬組成物は、当該分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬学的に許容される賦形剤や薬学的に許容される担体等を用いて、通常使用される方法によって調製することができる。これら医薬組成物の剤型の例としては、例えば、注射剤、及び点滴用剤等の非経口剤が挙げられ、静脈

内投与、皮下投与、又は腫瘍内投与等により投与することができる。製剤化にあたっては、薬学的に許容される範囲で、これら剤型に応じた賦形剤、担体、又は添加剤等を使用することができる。本発明の医薬組成物や、組合せキットは、それぞれ凍結乾燥製剤として提供されてもよい。凍結乾燥製剤は、注射用水を伴って提供され得る。

[0082] 本発明において使用されるワクシニアウイルスの有効投与量は患者の症状の程度や年齢、使用する製剤の剤型、又はウイルスの力価等により異なるが、例えば、単独ウイルスの有効投与量として、組合せキットにおける２種類のウイルスの合計有効投与量として、又は、併用投与される際の２種類のウイルスの合計有効投与量として、１０^{2}～１０^{10}プラーク形成単位（ＰＦＵ）程度を用いることができる。組合せキットにおける２種類のウイルス投与量の比率としては、例えば、１対１０～１０対１程度、１対５～５対１程度、１対３～３対１程度、１対２～２対１程度、又は約１対１で使用することができる。

[0083] ＜がんの予防又は治療用途＞

本発明の医薬組成物及び組合せ医薬は、がん、例えば、固形がん、特に限定されないが例えば、悪性黒色腫、肺がん、肺腺がん、小細胞肺がん、肺扁平上皮がん、腎がん、膀胱がん、頭頸部がん、乳がん、食道がん、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、骨髄腫、卵巣がん、大腸がん、膵がん、前立腺がん、肝細胞がん、中皮腫、子宮頸がん、及び、胃がん等からなる群から選択されるがんを処置することに用いることができる。

[0084] また、本発明は、がんをその必要のある対象（例えば、患者）において処置する方法であって、当該対象に本発明において使用されるワクシニアウイルスを含む医薬組成物及び免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含み、がんは、例えば、固形がん、特に限定されないが例えば、悪性黒色腫、肺がん、肺腺がん、小細胞肺がん、肺扁平上皮がん、腎がん、膀胱がん、頭頸部がん、乳がん、食道がん、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、骨髄腫、卵巣がん、大腸がん、膵がん、前立腺がん、肝細胞がん、中皮腫、子宮頸がん

、及び、胃がん等からなる群から選択される、方法が提供される。

[0085] １つの実施形態において、本発明は、がんをその必要のある対象（例えば、患者）において処置する方法であって、当該対象に以下の（１）、（２）及び（３）を投与することを含み、がんは、例えば、固形がん、特に限定されないが例えば、悪性黒色腫、肺がん、肺腺がん、小細胞肺がん、肺扁平上皮がん、腎がん、膀胱がん、頭頸部がん、乳がん、食道がん、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、骨髄腫、卵巣がん、大腸がん、膵がん、前立腺がん、肝細胞がん、中皮腫、子宮頸がん、及び、胃がん等からなる群から選択される、方法を提供する：

（１）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス；

（２）ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス；及び

（３）免疫チェックポイント阻害剤。

当該（１）及び（２）のワクシニアウイルス並びに（３）の免疫チェックポイント阻害剤は、対象に一緒に投与されてもよく、別々に投与されてもよい。当該（１）及び（２）のワクシニアウイルス並びに（３）の免疫チェックポイント阻害剤が別々に投与されるときには、同時に投与されてもよく、逐次的に投与されてもよい。当該（１）及び（２）のワクシニアウイルス並びに（３）の免疫チェックポイント阻害剤が逐次的に投与されるときには、連続的に投与されても、投与間隔を空けて投与されてもよい。１つの実施形態では、ワクシニアウイルスが投与された後に、免疫チェックポイント阻害剤が投与される。ワクシニアウイルスは、例えば、腫瘍内投与、静脈内投与、腹腔内投与等の投与経路によって投与することができる。免疫チェックポイント阻害剤は、例えば、腫瘍内投与、静脈内投与、腹腔内投与等の投与経路によって投与することができる。

[0086] １つの実施形態において、本発明は、がんをその必要のある対象（例えば、患者）において処置する方法であって、当該対象に以下の（１）、及び（２）を投与することを含み、がんは、例えば、固形がん、特に限定されない

が例えば、悪性黒色腫、肺がん、肺腺がん、小細胞肺がん、肺扁平上皮がん、腎がん、膀胱がん、頭頸部がん、乳がん、食道がん、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、骨髄腫、卵巣がん、大腸がん、膵がん、前立腺がん、肝細胞がん、中皮腫、子宮頸がん、及び、胃がん等からなる群から選択される、方法を提供する：

（１）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス；並びに

（２）免疫チェックポイント阻害剤。

当該（１）のワクシニアウイルス及び（２）の免疫チェックポイント阻害剤は、対象に一緒に投与されてもよく、別々に投与されてもよい。当該（１）のワクシニアウイルス及び（２）の免疫チェックポイント阻害剤が別々に投与されるときには、同時に投与されてもよく、逐次的に投与されてもよい。当該（１）のワクシニアウイルス及び（２）の免疫チェックポイント阻害剤が逐次的に投与されるときには、連続的に投与されても、投与間隔を空けて投与されてもよい。１つの実施形態では、ワクシニアウイルスが投与された後に、免疫チェックポイント阻害剤が投与される。

[0087] また、本発明は、がん、例えば、固形がん、特に限定されないが例えば、悪性黒色腫、肺がん、肺腺がん、小細胞肺がん、肺扁平上皮がん、腎がん、膀胱がん、頭頸部がん、乳がん、食道がん、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、骨髄腫、卵巣がん、大腸がん、膵がん、前立腺がん、肝細胞がん、中皮腫、子宮頸がん、及び、胃がん等からなる群から選択されるがんを処置することに用いるための、本発明において使用されるワクシニアウイルス及び／又は免疫チェックポイント阻害剤を提供する。

[0088] １つの実施形態において、本発明は、がん、例えば、固形がん、特に限定されないが例えば、悪性黒色腫、肺がん、肺腺がん、小細胞肺がん、肺扁平上皮がん、腎がん、膀胱がん、頭頸部がん、乳がん、食道がん、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、骨髄腫、卵巣がん、大腸がん、膵がん、前立腺がん、肝細胞がん、中皮腫、子宮頸がん、及び、胃がん等からなる群から選択され

るがんを処置することに用いるための、以下の（１）～（４）から選択されるワクシニアウイルスを提供する：

（１）ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及び免疫チェックポイント阻害剤と併用されるものである、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス；

（２）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及び免疫チェックポイント阻害剤と併用されるものである、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス；

（３）免疫チェックポイント阻害剤と併用されるものである、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス；並びに

（４）免疫チェックポイント阻害剤と併用されるものである、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスとＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスとの組合せ。

[0089] １つの実施形態において、本発明は、がん、例えば、固形がん、特に限定されないが例えば、悪性黒色腫、肺がん、肺腺がん、小細胞肺がん、肺扁平上皮がん、腎がん、膀胱がん、頭頸部がん、乳がん、食道がん、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、骨髄腫、卵巣がん、大腸がん、膵がん、前立腺がん、肝細胞がん、中皮腫、子宮頸がん、及び、胃がん等からなる群から選択されるがんを処置することに用いるための、

（１）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用されるものである；又は

（２）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用されるものである、

免疫チェックポイント阻害剤を提供する。

[0090] さらに、本発明は、がん、例えば、固形がん、特に限定されないが例えば、悪性黒色腫、肺がん、肺腺がん、小細胞肺がん、肺扁平上皮がん、腎がん

、膀胱がん、頭頸部がん、乳がん、食道がん、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、骨髄腫、卵巣がん、大腸がん、膵がん、前立腺がん、肝細胞がん、中皮腫、子宮頸がん、及び、胃がん等からなる群から選択されるがんを処置することに用いるための本発明の医薬組成物又は組合せ医薬の製造のための、以下の（１）～（４）から選択されるワクシニアウイルスの使用を提供する：

（１）ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及び免疫チェックポイント阻害剤と併用されるものである、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス；

（２）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及び免疫チェックポイント阻害剤と併用されるものである、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス；

（３）免疫チェックポイント阻害剤と併用されるものである、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス；並びに

（４）免疫チェックポイント阻害剤と併用されるものである、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスとＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスとの組合せ。

[0091] さらにまた、本発明は、がん、例えば、固形がん、特に限定されないが例えば、悪性黒色腫、肺がん、肺腺がん、小細胞肺がん、肺扁平上皮がん、腎がん、膀胱がん、頭頸部がん、乳がん、食道がん、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、骨髄腫、卵巣がん、大腸がん、膵がん、前立腺がん、肝細胞がん、中皮腫、子宮頸がん、及び、胃がん等からなる群から選択されるがんを処置することに用いるための本発明の医薬組成物又は組合せ医薬の製造のための、免疫チェックポイント阻害剤の使用であって、

当該医薬組成物又は組合せ医薬が、

（１）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用されるものである；

（２）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用されるものである；

（３）ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含み、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用されるものである；又は

（４）ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含み、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスと併用されるものである

使用が提供される。

[0092] さらに、本発明は、がん、例えば、固形がん、特に限定されないが例えば、悪性黒色腫、肺がん、肺腺がん、小細胞肺がん、肺扁平上皮がん、腎がん、膀胱がん、頭頸部がん、乳がん、食道がん、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、骨髄腫、卵巣がん、大腸がん、膵がん、前立腺がん、肝細胞がん、中皮腫、子宮頸がん、及び、胃がん等からなる群から選択されるがんを処置することに用いるための組合せ医薬であって、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む医薬組成物と免疫チェックポイント阻害剤を含む医薬組成物とを含む組合せ医薬の製造のための、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチド及びＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス並びに免疫チェックポイント阻害剤からなる群から選択される少なくとも１つ又は全部の使用を提供する。

[0093] さらに、本発明は、がん、例えば、固形がん、特に限定されないが例えば、悪性黒色腫、肺がん、肺腺がん、小細胞肺がん、肺扁平上皮がん、腎がん、膀胱がん、頭頸部がん、乳がん、食道がん、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、骨髄腫、卵巣がん、大腸がん、膵がん、前立腺がん、肝細胞がん、中皮腫、子宮頸がん、及び、胃がん等からなる群から選択されるがんを処置することに用いるための組合せ医薬であって、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む医薬組成物、ＩＬ－１２をコードす

るポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む医薬組成物、及び免疫チェックポイント阻害剤を含む医薬組成物を含む組合せ医薬の製造のための、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス、ＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス、及び免疫チェックポイント阻害剤からなる群から選択される少なくとも１つ又は全部の使用を提供する。

[0094] 本明細書では、「予防用」は「予防することに用いるための」と同義で用いられ、「治療用」は「治療することに用いるための」と同義で用いられる。

[0095] 本発明の医薬組成物又は組合せ医薬は、がん、例えば、固形がん、特に限定されないが例えば、悪性黒色腫、肺がん、肺腺がん、小細胞肺がん、肺扁平上皮がん、腎がん、膀胱がん、頭頸部がん、乳がん、食道がん、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、骨髄腫、卵巣がん、大腸がん、膵がん、前立腺がん、肝細胞がん、中皮腫、子宮頸がん、及び、胃がん等からなる群から選択されるがんに有効性を示す種々の更なる治療剤と併用することができる。ここで、種々の更なる治療剤は、非免疫療法薬であり得る。当該併用は、同時投与、又は別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。本発明の医薬組成物は、同時投与の場合には、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

[0096] 本発明で処置されるがんには、原発巣以外の臓器、例えばリンパ節や肝臓などへの転移性がんなども含まれる。従って、本発明では、対象には、転移性がんを有する対象が含まれる。

[0097] ＜ワクシニアウイルスと免疫チェックポイント阻害剤との投与の順番＞

本発明では、ワクシニアウイルスと免疫チェックポイント阻害剤は、同時に、連続的に又は逐次的に投与され得る。

[0098] ある態様では、がんを有する対象へのワクシニアウイルスの投与を開始し、その後に免疫チェックポイント阻害剤の投与を開始する。ある態様では、がんを有する対象への免疫チェックポイント阻害剤の投与を開始し、その後

にワクシニアウイルスの投与を開始する。

[0099] ある態様では、がんを有する対象へのワクシニアウイルスの投与を完了させ、その後、免疫チェックポイント阻害剤の投与を開始する。ある態様では、がんを有する対象への免疫チェックポイント阻害剤の投与を完了させ、その後、ワクシニアウイルスの投与を開始する。

[0100] ある態様では、がんを有する対象に対して、投与サイクルを含む投与計画に従ってワクシニアウイルスの投与及び免疫チェックポイント阻害剤の投与が行われ得る。ある態様において、少なくとも１つの投与サイクル又は全ての投与サイクルにおいて、がんを有する対象へのワクシニアウイルスの投与を開始し、その後に免疫チェックポイント阻害剤の投与を開始することができる。ある態様において、少なくとも１つの投与サイクル又は全ての投与サイクルにおいて、がんを有する対象へのワクシニアウイルスの投与を完了させ、その後、免疫チェックポイント阻害剤の投与を開始することができる。ある態様において、少なくとも１つの投与サイクル又は全ての投与サイクルにおいて、がんを有する対象への免疫チェックポイント阻害剤の投与を開始し、その後にワクシニアウイルスの投与を開始することができる。ある態様において、少なくとも１つの投与サイクル又は全ての投与サイクルにおいて、がんを有する対象への免疫チェックポイント阻害剤の投与を完了させ、その後、ワクシニアウイルスの投与を開始することができる。

[0101] 本発明では、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドを有するワクシニアウイルスとＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドを有するワクシニアウイルスが別の場合、当該ワクシニアウイルスは、同時に投与しても、連続的に又は逐次的に投与してもよい。この態様においても、上述のような投与の順番に従ってワクシニアウイルスと免疫チェックポイント阻害剤との投与の順番を決定することができる。

[0102] 本発明について全般的に記載したが、さらに理解を得るために参照する特定の実施例をここに提供するが、これらは例示目的とするものであって、本発明を限定するものではない。

実施例

[0103] （実施例１：遺伝子組換えワクシニアウイルスと他のがん療法との併用による、担がんマウスにおける抗腫瘍効果）

[0104] 遺伝子組換えワクシニアウイルスとしては、ＷＯ２０１７／２０９０５３号の実施例２に記載のＩＬ－１２（ＩＬ１２）及びＩＬ－７（ＩＬ７）をコードするポリヌクレオチドを発現可能に含むワクシニアウイルス（ＬＣ１６ｍＯ ΔＳＣＲ ＶＧＦ－ＳＰ－ＩＬ１２／Ｏ１Ｌ－ＳＰ－ＩＬ７）（以下、後記実施例において「ＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルス」と称する。）を選択して用いた。また、がん療法としては、がん免疫療法、特に、免疫チェックポイント阻害剤によるがん免疫療法を選択し、上記ワクシニアウイルスと併用した。免疫チェックポイント阻害剤としては、抗マウスＰＤ－１抗体及び抗マウスＣＴＬＡ－４抗体を用いた。

[0105] 抗ＰＤ－１抗体又は抗ＣＴＬＡ－４抗体との併用による完全寛解導入効果については、同系のマウスがん細胞株を左右の脇腹にそれぞれ皮下移植したマウス（担がんマウス）を用いて評価した。

[0106] 具体的にはまず、ＢＡＬＢ／ｃマウス（雄、５－６週齢、日本チャールズリバー社）の右脇腹及び左脇腹それぞれに、ＰＢＳで１×１０^{7}個／ｍＬに調製したマウス大腸がん細胞ＣＴ２６．ＷＴ（ＡＴＣＣ ＣＲＬ－２６３８）５０μＬを皮下移植した。がん細胞を皮下移植した７日後にノギスで腫瘍径を測定し、腫瘍体積（短径ｍｍ×短径ｍｍ×長径ｍｍ×０．５２）の平均値がウイルス投与側（右脇腹）において２４～２９ｍｍ^{3}、ウイルス非投与側（左脇腹；遠隔腫瘍）において２４～２６ｍｍ^{3}になるように、以下の６つのグループに群分けを行った。

[0107] 投与群：

１）溶媒投与群

２）抗ＰＤ－１抗体単独投与群

３）抗ＣＴＬＡ－４抗体単独投与群

４）ＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルス単独投与群

５）ＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルスと抗ＰＤ－１抗体との併用群

６）ＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルスと抗ＣＴＬＡ－４抗体との併用群

[0108] 溶媒投与群においては、群分けの１日後、３日後、６日後に溶媒（３０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　１０％ｓｕｃｒｏｓｅ）をマウス右脇腹の腫瘍内に３０μＬ注射した。ＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルス単独投与群、ＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルスと抗ＰＤ－１抗体との併用群、ＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルスと抗ＣＴＬＡ－４抗体との併用群においては、群分けの１日後、３日後、６日後に、溶媒で６．７×10^{8}ＰＦＵ／ｍＬの濃度に希釈したＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルスをマウス右脇腹の腫瘍内に３０μＬ注射した（２×10^{7}ＰＦＵ）。抗ＰＤ－１抗体単独投与群、抗ＣＴＬＡ－４抗体単独投与群、ＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルスと抗ＰＤ－１抗体との併用群、ＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルスと抗ＣＴＬＡ－４抗体との併用群においては、群分けの６日後以降、週２回、ＰＢＳで１ｍｇ／ｍＬの濃度に希釈した抗ＰＤ－１抗体（ＲＭＰ１－１４）（Ｂｉｏ　Ｘ　Ｃｅｌｌ社、ＢＥ０１４６）、あるいはＰＢＳで２ｍｇ／ｍＬの濃度に希釈した抗ＣＴＬＡ－４抗体（９Ｄ９）（Ｂｉｏ　Ｘ　Ｃｅｌｌ社、ＢＥ０１６４）をマウス腹腔内に１００μＬ注射した。抗ＰＤ－１抗体（ＲＭＰ１－１４）は、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２との結合を中和できる抗ＰＤ－１抗体であり、ＰＤ－１を介したシグナルを遮断できる。また、抗ＣＴＬＡ－４抗体（９Ｄ９）は、ＣＴＬＡ－４を介したシグナルを遮断できる。溶媒投与群とＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルス単独投与群においては、群分けの６日後以降、週２回、ＰＢＳをマウス腹腔内に１００μＬ注射した。ノギスで左右の脇腹の腫瘍径を週に２回測定して腫瘍体積を算出し、最終的に群分けの３７日後の観察で、触診によって腫瘍が認められない場合を完全寛解（ＣＲ）と定義し、完全寛解を示した個体の数を測定した。

[0109] その結果、図１上段に示されるように、右脇腹（ウイルス投与側）の腫瘍においては、ＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルス単独投与群では１０例中９例が、ＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルスと抗ＰＤ－１抗体との併用群では１０例中１０例が、ＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルスと抗ＣＴＬＡ－４抗体との併用群では１０例中９例が完全寛解に至った。抗ＰＤ－１抗体単独投与群及び抗ＣＴＬＡ－４抗体単独投与群では、溶媒投与群に比べて明確な抗腫瘍作用は見られなかった。

[0110] 一方、図１下段に示されるように、左脇腹（ウイルス非投与側）の腫瘍においては、ＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルス単独投与群では１０例中１例のみが完全寛解に至ったのに対し、ＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルスと抗ＰＤ－１抗体との併用群では１０例中６例が、ＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルスと抗ＣＴＬＡ－４抗体との併用群では１０例中４例が完全寛解に至った。

[0111] 以上の結果から、担がんマウスモデルにおいて、ＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルスと抗ＰＤ－１抗体との併用、並びに、ＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルスと抗ＣＴＬＡ－４抗体との併用には、ワクシニアウイルスの投与部位において、抗ＰＤ－１抗体単独、並びに、抗ＣＴＬＡ－４抗体単独の投与に比較して、優れた抗腫瘍効果があり、ワクシニアウイルスの投与部位から離れた部位の腫瘍（遠隔腫瘍）に対しては、抗ＰＤ－１抗体単独、抗ＣＴＬＡ－４抗体単独、並びに、ＩＬ１２及びＩＬ７搭載ワクシニアウイルス単独の投与に比較して、高い完全寛解導入効果があることが明らかになった。

産業上の利用可能性

[0112] 本発明で用いるワクシニアウイルスと免疫チェックポイント阻害剤との併用によるがん療法並びにこれに用いるための医薬組成物及び組合せ医薬は、各種がんの予防又は治療に有用であると期待できる。

請求の範囲

[請求項1] ワクシニアウイルスを有効成分として含む、がんを処置することに用いるための医薬組成物であって、ワクシニアウイルスは、

（１）インターロイキン－７（ＩＬ－７）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及びインターロイキン－１２（ＩＬ－１２）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス；又は

（２）インターロイキン－７（ＩＬ－７）をコードするポリヌクレオチド及びインターロイキン－１２（ＩＬ－１２）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス

であり、かつ、免疫チェックポイント阻害剤と併用されるものである、医薬組成物。

[請求項2] ワクシニアウイルスが、ＩＬ－７をコードするポリヌクレオチドとＩＬ－１２をコードするポリヌクレオチドとを含むワクシニアウイルスである、請求項１に記載の医薬組成物。

[請求項3] ワクシニアウイルスが、ワクシニアウイルス増殖因子（ＶＧＦ）及びＯ１Ｌの機能を欠損している、請求項１又は２に記載の医薬組成物。

[請求項4] ワクシニアウイルスが、Ｂ５Ｒ細胞外領域のＳＣＲ（ｓｈｏｒｔ ｃｏｎｓｅｎｓｕｓ ｒｅｐｅａｔ）ドメインを欠失している、請求項３に記載の医薬組成物。

[請求項5] ワクシニアウイルスが、ＬＣ１６ｍＯ株ワクシニアウイルスである、請求項１～４のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項6] 免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、及び抗ＣＴＬＡ－４抗体からなる群から選択される抗体又はこれらの抗原結合フラグメントである、請求項１～５のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項7] がんが、固形がんである、請求項１～６のいずれか一項に記載の医

薬組成物。

[請求項8] がんが、転移性のがんである、請求項１～７のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項9] がんを処置することに用いるための組合せ医薬であって、インターロイキン－７（ＩＬ－７）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む医薬組成物と、インターロイキン－１２（ＩＬ－１２）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルスを含む医薬組成物を含み、かつ、免疫チェックポイント阻害剤と併用されるものである、組合せ医薬。

[請求項10] がんを処置することに用いるための組合せ医薬であって、請求項１～８のいずれか一項に記載の医薬組成物又は請求項９に記載の組合せ医薬と、免疫チェックポイント阻害剤を含む医薬組成物とを含む、組合せ医薬。

[請求項11] 免疫チェックポイント阻害剤を含む、がんを処置することに用いるための医薬組成物であって、請求項１～８のいずれか一項に記載の医薬組成物又は請求項９に記載の組合せ医薬と併用されるものである、医薬組成物。

[請求項12] がんを処置する方法であって、該方法は、免疫チェックポイント阻害剤及びワクシニアウイルスを投与することを含み、該ワクシニアウイルスは、

（１）インターロイキン－７（ＩＬ－７）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及びインターロイキン－１２（ＩＬ－１２）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス；又は

（２）インターロイキン－７（ＩＬ－７）をコードするポリヌクレオチド及びインターロイキン－１２（ＩＬ－１２）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス

である、方法。

[請求項13] がんを処置することに用いるためのワクシニアウイルスであって、該ワクシニアウイルスは、

（１）インターロイキン－７（ＩＬ－７）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及びインターロイキン－１２（ＩＬ－１２）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス；又は

（２）インターロイキン－７（ＩＬ－７）をコードするポリヌクレオチド及びインターロイキン－１２（ＩＬ－１２）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス

であり、かつ、免疫チェックポイント阻害剤と併用されるものである、ワクシニアウイルス。

[請求項14] がんを処置することに用いるための医薬組成物の製造のためのワクシニアウイルスの使用であって、該ワクシニアウイルスは、

（１）インターロイキン－７（ＩＬ－７）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス及びインターロイキン－１２（ＩＬ－１２）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス；又は

（２）インターロイキン－７（ＩＬ－７）をコードするポリヌクレオチド及びインターロイキン－１２（ＩＬ－１２）をコードするポリヌクレオチドを含むワクシニアウイルス

であり、かつ、該医薬組成物は、免疫チェックポイント阻害剤と併用されるものである、使用。