

明 細 書

発明の名称：がん治療方法及び医薬

技術分野

[0001] 本開示は、がんを治療する方法、がん治療に使用する組合せ物及び組成物、ならびにがん治療に利用するプログラムに関し、特に免疫療法に基づくがん治療方法、組合せ物及び組成物およびプログラムに関する。本開示はまた、樹状細胞を活性化する新規技術に関する。

背景技術

[0002] 現在、一般的に行われているがん治療としては、外科療法（手術によるがん組織摘出）、化学療法（分子標的薬を含む抗がん剤の投与）、放射線療法（がん組織への放射線照射）、免疫療法（患者の免疫機能亢進）、及び、これらの組み合わせが知られている。

[0003] これらの中で、免疫療法は、体の中に侵入した異物を排除するために誰もが生まれながらにして備えている「免疫」という能力を利用し、この免疫力を高めてがん治療を図る療法である。外科療法、化学療法、放射線療法が外部からの要素（手術・抗がん剤・放射線）を用いてがんを治療するのに対して、免疫療法は、主として個体が本来有している免疫力（免疫細胞）を活かしてがんを治療する。

発明の概要

課題を解決するための手段

[0004] 本発明者らは、新規のがん治療または予防の技術を提供する。

[0005] 例えば、本開示は、代表的局面として、以下を提供する。

[項目 1]

a) 免疫チェックポイント阻害剤と

b) 樹状細胞直接活性化剤または手段と

を含み、a) および b) は異時または同時に投与されることを特徴とする、がんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための組み合わせ物。

〔項目 2〕

樹状細胞直接活性化剤または手段を含む被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための組成物または医療デバイスであって、該組成物または医療デバイスは、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与または使用されることを特徴とする、組成物または医療デバイス。

〔項目 3〕

免疫チェックポイント阻害剤を含む被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための組成物であって、該組成物は、樹状細胞直接活性化剤または手段と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

〔項目 4〕

前記樹状細胞直接活性化剤または手段は、放射線療法提供手段および免疫アジュバントからなる群より選択される少なくとも 1 つを含む、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

〔項目 5〕

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1 および CTLA-4 からなる群より選択される少なくとも 1 つの因子に対する阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

〔項目 6〕

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1 阻害剤、PD-L1 阻害剤および CTLA-4 阻害剤からなる群より選択される少なくとも 1 つの剤を含む、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

〔項目 7〕

前記がんまたは腫瘍が、免疫チェックポイント因子を発現する、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

〔項目 8〕

前記がんが、PD-L1 を発現する、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 9]

前記免疫チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペムブロリズマブおよびアテゾリズマブからなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 10]

前記がんが、肺癌である、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 11]

前記がんまたは腫瘍がEGFR遺伝子変異を有する、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 12]

前記治療、予防または再発予防は、チロシンキナーゼ阻害薬による治療を受けた被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 13]

前記治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けたことのない被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 14]

前記治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療において無効と判断された被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 15]

前記治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受け有効であったが、その後進行（PD）となった被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 16]

前記被験体は、その腫瘍内でC X C L 1 0陽性を示す、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 1 7]

前記被験体は、C D 8 + T細胞^{low}の被験体である、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 1 8]

免疫アジュバントを含む、樹状細胞を直接活性化するための組成物。

[項目 1 9]

前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部を含む、上記項目のいずれかに記載の組成物。

[項目 2 0]

前記活性化は、前記免疫アジュバントの非存在下に比べて該免疫アジュバントの存在下で、樹状細胞の表面におけるC D 8 0 / 8 6 の発現量が増大することを測定することによって判定される、上記項目のいずれかに記載の組成物。

[項目 2 1]

a) 免疫チェックポイント阻害剤と

b) 免疫アジュバントと

を含み、a) およびb) は異時または同時に投与されることを特徴とする、がんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための組み合わせ物。

[項目 2 2]

免疫アジュバントを含む被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための組成物であって、該組成物は、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

[項目 2 3]

免疫チェックポイント阻害剤を含む被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための組成物であって、該組成物は、免疫アジュバントと組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

[項目 2 4]

前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部を含む、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物または組成物。

[項目 2 5]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1およびCTLA-4からなる群より選択される少なくとも1つの因子に対する阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の組成物。

[項目 2 6]

免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤およびCTLA-4阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの剤を含む、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物または組成物。

[項目 2 7]

上記項目のいずれかに記載の組成物と、放射線療法提供手段を含む、樹状細胞を活性化するための組み合わせ物または、組成物または医療デバイス。

[項目 2 8]

前記放射線療法提供手段は、放射線増感剤、放射線照射デバイスおよび放射性物質からなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 2 9]

前記放射線療法提供手段が、姑息照射を提供するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 3 0]

前記放射線療法提供手段が、アブスコパル効果を有するように照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 3 1]

前記放射線療法提供手段が、対象となる病変以外に存在する測定可能な病変

に対して照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 3 2]

さらに、制御性 T 細胞抑制剤をさらに含む、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 3 3]

前記制御性 T 細胞抑制剤は、COX-2 阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 3 4]

前記 COX-2 阻害剤は、セレコキシブ、エトドラク、メロキシカム、ナブメトン、ザルトプロフェンおよびロルノキシカムからなる群より選択される上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 3 5]

放射線療法提供手段を含む、樹状細胞を活性化するための組成物または医療デバイス。

[項目 3 6]

前記放射線療法提供手段は、放射線増感剤、放射線照射デバイス、放射性物質からなる群より選択される少なくとも 1 つを含む、上記項目のいずれかに記載の組成物または医療デバイス。

[項目 3 7]

前記活性化は、前記免疫アジュバントの非存在下に比べて該免疫アジュバントの存在下で、樹状細胞の表面における CD80/86 の発現量が増大することを測定することによって判定される、上記項目のいずれかに記載の組成物または医療デバイス。

[項目 3 8]

前記放射線療法提供手段が、姑息照射を提供するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の組成物または医療デバイス。

[項目 3 9]

前記放射線療法提供手段が、アブスコパル効果を有するように照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の組成物または医療デバイス。

[項目 4 0]

前記放射線療法提供手段が、対象となる病変以外に存在する測定可能な病変に対して照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の組成物または医療デバイス。

[項目 4 1]

患者のがん治療または予防に利用するプログラムであって、コンピュータに、
免疫チェックポイント阻害剤による第 1 治療および／または樹状細胞活性化剤または手段の何れか一方または両方を該患者に施すステップと、
該患者の反応に基づいて、最適な治療プログラムを特定するステップと
を実行させることを特徴とするプログラム。

[項目 4 2]

前記患者の反応は、前記患者の医療用画像及び前記患者の腫瘍マーカーの測定値における所定の変化であることを特徴とする上記項目のいずれかに記載のプログラム。

[項目 4 3]

患者におけるがんの予防または治療するための医薬であって、
該医薬は、免疫チェックポイントと樹状細胞活性化剤または手段との組み合わせを含み、該患者から得られた、該組み合わせの最適化特定マーカーの情報に基づいて、該免疫チェックポイントと該樹状細胞活性化剤または手段との治療または予防効果のある組み合わせを用法・用量を特定し、該特定された用法・用量に基づいて投与されることを特徴とする、医薬。

[項目 4 4]

被験体のがん、がんまたは腫瘍を特定のレジメンで治療、予防または再発予防するための医薬またはデバイスであって、

該医薬は、免疫チェックポイントと樹状細胞活性化剤または手段との組み合わせを含み、該レジメンは、

- a) 免疫チェックポイント阻害剤を投与するステップ、および
- b) 樹状細胞活性化剤を投与するステップ

を包含する医薬またはデバイス。

[項目 4 5]

前記被験体が、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けたことのない被験体である、または免疫チェックポイント阻害剤単剤による治療が無効な被験体である、上記項目のいずれかに記載の医薬またはデバイス。

[項目 4 6]

前記特定のレジメンにおいて、前記免疫チェックポイント阻害剤が、

- i) ニボルマブであり、2週間ごとに240mg投与される、
- ii) ペムブロリズマブであり、3週間間隔で200mgまたは6週間間隔で400mg投与される、または
- iii) アテゾリズマブであり、3週間間隔で1200mg投与される、

上記項目のいずれかに記載の医薬またはデバイス。

[項目 4 7]

前記特定のレジメンは、

- c) 放射線療法を施すステップ

をさらに包含する、上記項目のいずれかに記載の医薬またはデバイス。

[項目 4 8]

前記放射線療法が、脳転移以外の姑息照射であり、3Gyで10回または2Gyで20～25回照射されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の医薬またはデバイス。

[項目 4 9]

前記樹状細胞活性化剤または手段は、Extract Zを含み、Extract Zは1mLのシリンジに薬液を吸引し、その0.05mLを1週間に2回皮下注射することによって投与される、上記項目のいずれかに記載の

医薬またはデバイス。

[項目 A 1]

被験体に、

- a) 有効量の免疫チェックポイント阻害剤と
- b) 有効量の樹状細胞直接活性化剤または手段と

を、異時または同時に投与することを含む、該被験体においてがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための方法。

[項目 A 2]

被験体に、有効量の樹状細胞直接活性化剤または手段を投与または使用する工程であって、該樹状細胞直接活性化剤または手段を投与は、有効量の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与または使用される工程を含む、被験体におけるがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための方法。

[項目 A 3]

被験体に、有効量の免疫チェックポイント阻害剤を投与する工程であって、該免疫チェックポイント阻害剤の投与は、有効量の樹状細胞直接活性化剤または手段と組み合わせて投与または使用される工程を含む、被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための方法。

[項目 A 4]

前記樹状細胞直接活性化剤または手段は、放射線療法提供手段および免疫アジュバントからなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 5]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1およびCTLA-4からなる群より選択される少なくとも1つの因子に対する阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 6]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤お

よびC T L A－4 阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの剤を含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 7]

前記がんまたは腫瘍が、免疫チェックポイント因子を発現する、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 8]

前記がんが、P D－L 1 を発現する、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 9]

前記免疫チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペムブロリズマブおよびアテゾリズマブからなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 1 0]

前記がんが、肺癌である、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 1 1]

前記がんまたは腫瘍がE G F R 遺伝子変異を有する、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 1 2]

チロシンキナーゼ阻害薬による治療を受けた被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 1 3]

免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けたことのない被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 1 4]

免疫チェックポイント阻害剤による治療において無効と判断された被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 1 5]

免疫チェックポイント阻害剤による治療を受け有効であったが、その後進行(P D)となった被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の方

法。

[項目 A 1 6]

前記被験体は、その腫瘍内で C X C L 1 0 陽性を示す、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 1 7]

前記被験体は、C D 8 + T 細胞^{low}の被験体である、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 1 8]

有効量の免疫アジュバントを被験体に投与する工程を含む、該被験体において樹状細胞を直接活性化するための方法。

[項目 A 1 9]

前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部を含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 2 0]

前記活性化は、前記免疫アジュバントの非存在下に比べて該免疫アジュバントの存在下で、樹状細胞の表面における C D 8 0 / 8 6 の発現量が増大することを測定することによって判定される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 2 1]

被験体に、

a) 有効量の免疫チェックポイント阻害剤と

b) 有効量の免疫アジュバントと

を、異時または同時に投与する工程を含む、該被験体においてがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するため方法。

[項目 A 2 2]

有効量の免疫アジュバントを被験体に投与する工程であって、該免疫アジュバントの投与は、有効量の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される工程を含む、被験体におけるがんまたは腫瘍を治療、予防または再発

予防するための方法。

[項目 A 2 3]

免疫チェックポイント阻害剤を被験体に投与する工程であって、該免疫チェックポイント阻害剤は、免疫アジュバントと組み合わせて投与される工程を含む、被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための方法。

[項目 A 2 4]

前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部を含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 2 5]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1およびCTLA-4からなる群より選択される少なくとも1つの因子に対する阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 2 6]

免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤およびCTLA-4阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの剤を含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 2 7]

放射線療法提供手段がさらに使用される、樹状細胞を活性化するための方法。

[項目 A 2 8]

前記放射線療法提供手段は、放射線増感剤、放射線照射デバイスおよび放射性物質からなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 2 9]

前記放射線療法提供手段が、姑息照射を提供するように構成される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 3 0]

前記放射線療法提供手段が、アブスコパル効果を有するように照射するように構成される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 3 1]

前記放射線療法提供手段が、対象となる病変以外に存在する測定可能な病変に対して照射するように構成される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 3 2]

制御性 T 細胞抑制剤がさらに投与される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 3 3]

前記制御性 T 細胞抑制剤は、COX-2 阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 3 4]

前記 COX-2 阻害剤は、セレコキシブ、エトドラク、メロキシカム、ナブメトン、ザルトプロフェンおよびロルノキシカムからなる群より選択される上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 3 5]

被験体に放射線療法提供手段を使用する工程を含む、樹状細胞を活性化するための方法。

[項目 A 3 6]

前記放射線療法提供手段は、放射線増感剤、放射線照射デバイス、放射性物質からなる群より選択される少なくとも 1 つを含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 3 7]

前記活性化は、前記免疫アジュバントの非存在下に比べて該免疫アジュバントの存在下で、樹状細胞の表面における CD80/86 の発現量が増大することを測定することによって判定される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 3 8]

前記放射線療法提供手段が、姑息照射を提供するように構成される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 3 9]

前記放射線療法提供手段が、アブスコパル効果を有するように照射するように構成される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 4 0]

前記放射線療法提供手段が、対象となる病変以外に存在する測定可能な病変に対して照射するように構成される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 4 1]

患者のがんを治療または予防するための方法であって、

コンピュータに、

有効量の免疫チェックポイント阻害剤による第1治療および／または有効量の樹状細胞活性化剤または手段の何れか一方または両方を該患者に施すステップと、

該患者の反応に基づいて、最適な治療プログラムを特定するステップと
を実行させることを含む、方法。

[項目 A 4 2]

前記患者の反応は、前記患者の医療用画像及び前記患者の腫瘍マーカーの測定値における所定の変化であることを特徴とする上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 4 3]

患者におけるがんを予防または治療するための方法であって、

有効量の免疫チェックポイントと、有効量の樹状細胞活性化剤または手段との組み合わせを投与する工程を含み、

該患者から得られた、該組み合わせの最適化特定マーカーの情報に基づいて、
該免疫チェックポイントと該樹状細胞活性化剤または手段との治療または
予防効果のある組み合わせの用法・用量を特定し、該特定された用法・用量
に基づいて投与する、方法。

[項目 A 4 4]

被験体のがんまたは腫瘍を特定のレジメンで治療、予防または再発予防するための方法であって、

有効量の免疫チェックポイントと、有効量の樹状細胞活性化剤または手段との組み合わせを投与する工程を含み、該レジメンは、

a) 有効量の免疫チェックポイント阻害剤を投与するステップ、および

b) 有効量の樹状細胞活性化剤を投与するステップ

を含む、方法。

[項目 A 4 5]

前記被験体が、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けたことのない被験体である、または免疫チェックポイント阻害剤単剤による治療が無効な被験体である、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 4 6]

前記特定のレジメンにおいて、前記免疫チェックポイント阻害剤が、

i) ニボルマブであり、2週間ごとに240mg投与される、

ii) ペムブロリズマブであり、3週間間隔で200mgまたは6週間間隔で400mg投与される、または

iii) アテゾリズマブであり、3週間間隔で1200mg投与される、

上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 4 7]

前記特定のレジメンは、

c) 放射線療法を施すステップ

をさらに包含する、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 4 8]

前記放射線療法が、脳転移以外の姑息照射であり、3Gyで10回または2Gyで20～25回照射される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 4 9]

前記樹状細胞活性化剤または手段は、Extract Zを含み、Extr

a c t Zは1 mLのシリンジに薬液を吸引し、その0.05 mLを1週間に2回皮下注射することによって投与される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 B 1]

がんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための医薬の製造における、a) 免疫チェックポイント阻害剤と、b) 樹状細胞直接活性化剤または手段との使用。

[項目 B 2]

被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用される医薬の製造における、樹状細胞直接活性化剤または手段の使用。

[項目 B 3]

被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するため、樹状細胞直接活性化剤または手段と組み合わせて使用される医薬の製造における、免疫チェックポイント阻害剤の使用。

[項目 B 4]

前記樹状細胞直接活性化剤または手段は、放射線療法提供手段および免疫アジュバントからなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 5]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1およびCTLA-4からなる群より選択される少なくとも1つの因子に対する阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 6]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤およびCTLA-4阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの剤を含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 7]

前記がんまたは腫瘍が、免疫チェックポイント因子を発現する、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 8]

前記がんが、PD-L1を発現する、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 9]

前記免疫チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペムブロリズマブおよびアテゾリズマブからなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 10]

前記がんが、肺癌である、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 11]

前記がんまたは腫瘍がEGFR遺伝子変異を有する、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 12]

前記治療、予防または再発予防は、チロシンキナーゼ阻害薬による治療を受けた被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 13]

前記治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けたことのない被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 14]

前記治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療において無効と判断された被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 15]

前記治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受け有効であったが、その後進行(PD)となった被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 1 6]

前記被験体は、その腫瘍内で C X C L 1 0 陽性を示す、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 1 7]

前記被験体は、C D 8 + T 細胞^{low}の被験体である、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 1 8]

樹状細胞を直接活性化するための医薬の製造における、免疫アジュバントの使用。

[項目 B 1 9]

前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部を含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 2 0]

前記活性化は、前記免疫アジュバントの非存在下に比べて該免疫アジュバントの存在下で、樹状細胞の表面における C D 8 0 / 8 6 の発現量が増大することを測定することによって判定される、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 2 1]

がんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための医薬の製造における、a) 免疫チェックポイント阻害剤と、b) 免疫アジュバントとの使用。

[項目 B 2 2]

がんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用される医薬の製造における、免疫アジュバントの使用。

[項目 B 2 3]

がんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための、免疫アジュバントと組み合わせて使用される医薬の製造における、免疫チェックポイント阻害剤の使用。

[項目 B 2 4]

前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部を含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 2 5]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1およびCTLA-4からなる群より選択される少なくとも1つの因子に対する阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 2 6]

免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤およびCTLA-4阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの剤を含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 2 7]

前記被験体に、放射線療法提供手段がさらに使用されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 2 8]

前記放射線療法提供手段は、放射線増感剤、放射線照射デバイスおよび放射性物質からなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 2 9]

前記放射線療法提供手段が、姑息照射を提供するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 3 0]

前記放射線療法提供手段が、アブスコパル効果を有するように照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 3 1]

前記放射線療法提供手段が、対象となる病変以外に存在する測定可能な病変に対して照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 3 2]

前記被験体に、制御性 T 細胞抑制剤がさらに投与されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 3 3]

前記制御性 T 細胞抑制剤は、COX-2 阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 3 4]

前記 COX-2 阻害剤は、セレコキシブ、エトドラク、メロキシカム、ナブメトン、ザルトプロフェンおよびロルノキシカムからなる群より選択される上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 3 5]

樹状細胞を活性化するための医薬の製造における、放射線療法提供手段の使用。

[項目 B 3 6]

前記放射線療法提供手段は、放射線増感剤、放射線照射デバイス、放射性物質からなる群より選択される少なくとも 1 つを含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 3 7]

前記活性化は、前記免疫アジュバントの非存在下に比べて該免疫アジュバントの存在下で、樹状細胞の表面における CD80/86 の発現量が増大することを測定することによって判定される、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 3 8]

前記放射線療法提供手段が、姑息照射を提供するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 3 9]

前記放射線療法提供手段が、アブスコパル効果を有するように照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 4 0]

前記放射線療法提供手段が、対象となる病変以外に存在する測定可能な病変に対して照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 4 1]

患者のがん治療または予防に利用するプログラムであって、
コンピュータに、
免疫チェックポイント阻害剤による第 1 治療および／または樹状細胞活性化剤または手段の何れか一方または両方を該患者に施すステップと、
該患者の反応に基づいて、最適な治療プログラムを特定するステップと
を実行させることを特徴とするプログラム。

[項目 B 4 2]

前記患者の反応は、前記患者の医療用画像及び前記患者の腫瘍マーカーの測定値における所定の変化であることを特徴とする上記項目のいずれかに記載のプログラム。

[項目 B 4 3]

患者におけるがんの予防または治療するための医薬の製造における、免疫チェックポイントと樹状細胞活性化剤または手段との組み合わせの使用であって、
該医薬は、該患者から得られた、該組み合わせの最適化特定マーカーの情報に基づいて、該免疫チェックポイントと該樹状細胞活性化剤または手段との治療または予防効果のある組み合わせを用法・用量を特定し、該特定された用法・用量に基づいて投与されることを特徴とする、使用。

[項目 B 4 4]

被験体のがんまたは腫瘍を特定のレジメンで治療、予防または再発予防するための医薬の製造における、免疫チェックポイント阻害剤および樹状細胞活性化剤の使用。

[項目 B 4 5]

前記被験体が、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けたことのない被験体である、または免疫チェックポイント阻害剤単剤による治療が無効な被験体である、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 4 6]

前記特定のレジメンにおいて、前記免疫チェックポイント阻害剤が、

i) ニボルマブであり、2週間ごとに240mg投与される、

ii) ペムブロリズマブであり、3週間間隔で200mgまたは6週間間隔で400mg投与される、または

iii) アテゾリズマブであり、3週間間隔で1200mg投与される、

上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 4 7]

前記特定のレジメンは、

c) 放射線療法を施すステップ

をさらに包含する、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 4 8]

前記放射線療法が、脳転移以外の姑息照射であり、3Gyで10回または2Gyで20～25回照射されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 4 9]

前記樹状細胞活性化剤または手段は、Extract Zを含み、Extract Zは1mLのシリンジに薬液を吸引し、その0.05mLを1週間に2回皮下注射することによって投与される、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 C 1]

樹状細胞直接活性化剤または手段と組み合わせて使用されることを特徴とする、がんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための免疫チェックポイント阻害剤。

[項目 C 2]

免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための樹状細胞直接活性化剤または手段。

[項目 C 3]

樹状細胞直接活性化剤または手段と組み合わせて投与されることを特徴とする、被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための免疫チェックポイント阻害剤。

[項目 C 4]

前記樹状細胞直接活性化剤または手段は、放射線療法提供手段および免疫アジュバントからなる群より選択される少なくとも 1 つを含む、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目 C 5]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1 および CTLA-4 からなる群より選択される少なくとも 1 つの因子に対する阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目 C 6]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1 阻害剤、PD-L1 阻害剤および CTLA-4 阻害剤からなる群より選択される少なくとも 1 つの剤を含む、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目 C 7]

前記がんまたは腫瘍が、免疫チェックポイント因子を発現する、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目 C 8]

前記がんが、PD-L1 を発現する、上記項目のいずれかに記載の免疫チェ

ックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目 C 9]

前記免疫チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペムブロリズマブおよびアテゾリズマブからなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の免疫チ

ェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目 C 10]

前記がんが、肺癌である、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目 C 11]

前記がんまたは腫瘍がEGFR遺伝子変異を有する、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目 C 12]

前記治療、予防または再発予防は、チロシンキナーゼ阻害薬による治療を受けた被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目 C 13]

前記治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けたことのない被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目 C 14]

前記治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療において無効と判断された被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目 C 15]

前記治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療

を受け有効であったが、その後進行（PD）となった被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目C16]

前記被験体は、その腫瘍内でCXCL10陽性を示す、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目C17]

前記被験体は、CD8⁺T細胞^{low}の被験体である、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目C18]

樹状細胞を直接活性化するための、免疫アジュバント。

[項目C19]

ヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部を含む、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバント。

[項目C20]

前記活性化は、前記免疫アジュバントの非存在下に比べて該免疫アジュバントの存在下で、樹状細胞の表面におけるCD80/86の発現量が増大することを測定することによって判定される、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバント。

[項目C21]

免疫アジュバントと組み合わせて投与されることを特徴とする、がんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための免疫チェックポイント阻害剤。

[項目C22]

免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための免疫アジュバント。

[項目 C 2 3]

免疫アジュバントと組み合わせて投与されることを特徴とする、被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための免疫チェックポイント阻害剤。

[項目 C 2 4]

前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部を含む、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目 C 2 5]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1およびCTLA-4からなる群より選択される少なくとも1つの因子に対する阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目 C 2 6]

免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤およびCTLA-4阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの剤を含む、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目 C 2 7]

放射線療法提供手段がさらに投与されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目 C 2 8]

前記放射線療法提供手段は、放射線増感剤、放射線照射デバイスおよび放射性物質からなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目 C 2 9]

前記放射線療法提供手段が、姑息照射を提供するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェッ

クポイント阻害剤。

[項目 C 3 0]

前記放射線療法提供手段が、アブスコパル効果を有するように照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目 C 3 1]

前記放射線療法提供手段が、対象となる病変以外に存在する測定可能な病変に対して照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目 C 3 2]

さらに、制御性 T 細胞抑制剤をさらに含む、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目 C 3 3]

前記制御性 T 細胞抑制剤は、COX-2 阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目 C 3 4]

前記 COX-2 阻害剤は、セレコキシブ、エトドラク、メロキシカム、ナブメトン、ザルトプロフェンおよびロルノキシカムからなる群より選択される上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目 C 3 5]

樹状細胞を活性化するための、放射線療法提供手段。

[項目 C 3 6]

放射線増感剤、放射線照射デバイス、放射性物質からなる群より選択される少なくとも 1 つを含む、上記項目のいずれかに記載の放射線療法提供手段。

[項目 C 3 7]

前記活性化は、前記免疫アジュバントの非存在下に比べて該免疫アジュバントの存在下で、樹状細胞の表面における CD80/86 の発現量が増大する

ことを測定することによって判定される、上記項目のいずれかに記載の放射線療法提供手段。

[項目 C 3 8]

姑息照射を提供するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の放射線療法提供手段。

[項目 C 3 9]

アブスコパル効果を有するように照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の放射線療法提供手段。

[項目 C 4 0]

対象となる病変以外に存在する測定可能な病変に対して照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の放射線療法提供手段。

[項目 C 4 1]

患者のがん治療または予防に利用するプログラムであって、コンピュータに、免疫チェックポイント阻害剤による第 1 治療および／または樹状細胞活性化剤または手段の何れか一方または両方を該患者に施すステップと、該患者の反応に基づいて、最適な治療プログラムを特定するステップとを実行させることを特徴とするプログラム。

[項目 C 4 2]

前記患者の反応は、前記患者の医療用画像及び前記患者の腫瘍マーカーの測定値における所定の変化であることを特徴とする上記項目のいずれかに記載のプログラム。

[項目 C 4 3]

患者におけるがんの予防または治療するための、免疫チェックポイント阻害剤であって、該免疫チェックポイント阻害剤は、樹状細胞活性化剤または手段と組み合わせて投与されることを特徴とし、該患者から得られた、該組み合わせの最適化特定マーカーの情報に基づいて、該免疫チェックポイントと

該樹状細胞活性化剤または手段との治療または予防効果のある組み合わせを用法・用量を特定し、該特定された用法・用量に基づいて投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害剤。

[項目 C 4 3 A]

患者におけるがんの予防または治療するための、樹状細胞活性化剤または手段であって、該樹状細胞活性化剤または手段は、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与されることを特徴とし、該患者から得られた、該組み合わせの最適化特定マーカーの情報に基づいて、該免疫チェックポイントと該樹状細胞活性化剤または手段との治療または予防効果のある組み合わせを用法・用量を特定し、該特定された用法・用量に基づいて投与されることを特徴とする、樹状細胞活性化剤または手段。

[項目 C 4 4]

被験体のがん、がんまたは腫瘍を特定のレジメンで治療、予防または再発予防するための免疫チェックポイント阻害剤であって、該レジメンは、樹状細胞活性化剤と組み合わせて該免疫チェックポイント阻害剤を投与するステップを包含する、免疫チェックポイント阻害剤。

[項目 C 4 4 A]

被験体のがん、がんまたは腫瘍を特定のレジメンで治療、予防または再発予防するための樹状細胞活性化剤であって、該レジメンは、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて該樹状細胞活性化剤を投与するステップを包含する、樹状細胞活性化剤。

[項目 C 4 5]

前記被験体が、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けたことのない被験体である、または免疫チェックポイント阻害剤単剤による治療が無効な被験体である、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤または樹状細胞活性化剤。

[項目 C 4 6]

前記特定のレジメンにおいて、前記免疫チェックポイント阻害剤が、

- i) ニボルマブであり、2週間ごとに240mg投与される、
 - ii) ペムブロリズマブであり、3週間間隔で200mgまたは6週間間隔で400mg投与される、または
 - iii) アテゾリズマブであり、3週間間隔で1200mg投与される、
- 上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤または樹状細胞活性化剤。

[項目C47]

前記特定のレジメンは、

- c) 放射線療法を施すステップ
- をさらに包含する、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤または樹状細胞活性化剤。

[項目C48]

前記放射線療法が、脳転移以外の姑息照射であり、3Gyで10回または2Gyで20～25回照射されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤または樹状細胞活性化剤。

[項目C49]

前記樹状細胞活性化剤または手段は、Extract Zを含み、Extract Zは1mLのシリンジに薬液を吸引し、その0.05mLを1週間に2回皮下注射することによって投与される、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤または樹状細胞活性化剤。

[0006] 本開示はまた、以下を提供する。

[項目X1]

- a) 免疫チェックポイント阻害剤と
 - b) 樹状細胞直接活性化剤または手段と
- を含み、a)およびb)は異時または同時に投与されることを特徴とする、がんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための組み合わせ物。

[項目X2]

樹状細胞直接活性化剤または手段を含む被験体のがんまたは腫瘍を治療、予

防または再発予防するための組成物または医療デバイスであって、該組成物または医療デバイスは、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与または使用されることを特徴とする、組成物または医療デバイス。

[項目 X 3]

免疫チェックポイント阻害剤を含む被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための組成物であって、該組成物は、樹状細胞直接活性化剤または手段と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

[項目 X 4]

前記樹状細胞直接活性化剤または手段は、放射線療法提供手段および免疫アジュバントからなる群より選択される少なくとも 1 つを含む、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 X 5]

前記樹状細胞直接活性化剤または手段は、放射線療法提供手段および免疫アジュバントを含む、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 X 6]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1 および CTLA-4 からなる群より選択される少なくとも 1 つの因子に対する阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 X 7]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1 阻害剤、PD-L1 阻害剤および CTLA-4 阻害剤からなる群より選択される少なくとも 1 つの剤を含む、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 X 8]

前記がんまたは腫瘍が、免疫チェックポイント因子を発現する、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 X 9]

前記がんが、PD-L1を発現する、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目X10]

前記免疫チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペムブロリズマブおよびアテゾリズマブからなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目X11]

前記がんが、肺癌である、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目X12]

前記がんまたは腫瘍がEGFR遺伝子変異を有する、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目X13]

前記治療、予防または再発予防は、チロシンキナーゼ阻害薬による治療を受けた被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目X14]

前記治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けたことのない被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目X15]

前記治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療において無効と判断された被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目X16]

前記治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受け有効であったが、その後進行(PD)となった被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

。

[項目 X 1 7]

前記治療、予防または再発予防は、チロシンキナーゼ阻害薬による治療および免疫チェックポイント阻害剤による治療を受け有効であったが、その後進行（PD）となった被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 X 1 8]

前記被験体は、その腫瘍内でCXCL10陽性を示す、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 X 1 9]

前記被験体は、CD8⁺T細胞^{low}の被験体である、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 X 2 0]

免疫アジュバントを含む、樹状細胞を直接活性化するための組成物。

[項目 X 2 1]

前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部を含む、上記項目のいずれかに記載の組成物。

[項目 X 2 2]

前記活性化は、前記免疫アジュバントの非存在下に比べて該免疫アジュバントの存在下で、樹状細胞の表面におけるCD80／86の発現量が増大することを測定することによって判定される、上記項目のいずれかに記載の組成物。

[項目 X 2 3]

a) 免疫チェックポイント阻害剤と

b) 免疫アジュバントと

を含み、a) およびb) は異時または同時に投与されることを特徴とする、がんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための組み合わせ物。

[項目 X 2 4]

免疫アジュバントを含む被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための組成物であって、該組成物は、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

[項目 X 2 5]

免疫チェックポイント阻害剤を含む被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための組成物であって、該組成物は、免疫アジュバントと組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

[項目 X 2 6]

前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部を含む、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物または組成物。

[項目 X 2 7]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1およびCTLA-4からなる群より選択される少なくとも1つの因子に対する阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の組成物。

[項目 X 2 8]

免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤およびCTLA-4阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの剤を含む、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物または組成物。

[項目 X 2 9]

上記項目のいずれかに記載の組成物と、放射線療法提供手段を含む、樹状細胞を活性化するための組み合わせ物または、組成物または医療デバイス。

[項目 X 3 0]

前記放射線療法提供手段は、放射線増感剤、放射線照射デバイスおよび放射性物質からなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 X 3 1]

前記放射線療法提供手段が、姑息照射を提供するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デ

バイス。

[項目 X 3 2]

前記放射線療法提供手段が、アブスコパル効果を有するように照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 X 3 3]

前記放射線療法提供手段が、対象となる病変以外に存在する測定可能な病変に対して照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 X 3 4]

さらに、制御性 T 細胞抑制剤をさらに含む、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 X 3 5]

前記制御性 T 細胞抑制剤は、COX-2 阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 X 3 6]

前記 COX-2 阻害剤は、セレコキシブ、エトドラク、メロキシカム、ナブメトン、ザルトプロフェンおよびロルノキシカムからなる群より選択される上記項目のいずれかに記載の組み合わせ物、組成物または医療デバイス。

[項目 X 3 7]

放射線療法提供手段を含む、樹状細胞を活性化するための組成物または医療デバイス。

[項目 X 3 8]

前記放射線療法提供手段は、放射線増感剤、放射線照射デバイス、放射性物質からなる群より選択される少なくとも 1 つを含む、上記項目のいずれかに記載の組成物または医療デバイス。

[項目 X 3 9]

前記活性化は、前記免疫アジュバントの非存在下に比べて該免疫アジュバン

トの存在下で、樹状細胞の表面におけるCD80／86の発現量が増大することを測定することによって判定される、上記項目のいずれかに記載の組成物または医療デバイス。

[項目X40]

前記放射線療法提供手段が、姑息照射を提供するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の組成物または医療デバイス。

[項目X41]

前記放射線療法提供手段が、アブスコパル効果を有するように照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の組成物または医療デバイス。

[項目X42]

前記放射線療法提供手段が、対象となる病変以外に存在する測定可能な病変に対して照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の組成物または医療デバイス。

[項目X43]

患者のがん治療または予防に利用するプログラムであって、
コンピュータに、
免疫チェックポイント阻害剤による第1治療および／または樹状細胞活性化剤または手段の何れか一方または両方を該患者に施すステップと、
該患者の反応に基づいて、最適な治療プログラムを特定するステップと
を実行させることを特徴とするプログラム。

[項目X44]

前記患者の反応は、前記患者の医療用画像及び前記患者の腫瘍マーカーの測定値における所定の変化であることを特徴とする上記項目のいずれかに記載のプログラム。

[項目X45]

患者におけるがんの予防または治療するための医薬であって、
該医薬は、免疫チェックポイントと樹状細胞活性化剤または手段との組み合

わせを含み、該患者から得られた、該組み合わせの最適化特定マーカーの情報に基づいて、該免疫チェックポイントと該樹状細胞活性化剤または手段との治療または予防効果のある組み合わせを用法・用量を特定し、該特定された用法・用量に基づいて投与されることを特徴とする、医薬。

[項目 X 4 6]

被験体のがん、がんまたは腫瘍を特定のレジメンで治療、予防または再発予防するための医薬またはデバイスであって、

該医薬は、免疫チェックポイントと樹状細胞活性化剤または手段との組み合わせを含み、該レジメンは、

- a) 免疫チェックポイント阻害剤を投与するステップ、および
- b) 樹状細胞活性化剤を投与するステップ

を包含する医薬またはデバイス。

[項目 X 4 7]

前記被験体が、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けたことのない被験体である、または免疫チェックポイント阻害剤単剤による治療が無効な被験体である、上記項目のいずれかに記載の医薬またはデバイス。

[項目 X 4 8]

前記特定のレジメンにおいて、前記免疫チェックポイント阻害剤が、

- i) ニボルマブであり、2週間ごとに240mg投与される、
- ii) ペムブロリズマブであり、3週間間隔で200mgまたは6週間間隔で400mg投与される、または
- iii) アテゾリズマブであり、3週間間隔で1200mg投与される、

上記項目のいずれかに記載の医薬またはデバイス。

[項目 X 4 9]

前記特定のレジメンは、

- c) 放射線療法を施すステップ

をさらに包含する、上記項目のいずれかに記載の医薬またはデバイス。

[項目 X 5 0]

前記放射線療法が、脳転移以外の姑息照射であり、3 Gyで10回または2 Gyで20～25回照射されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の医薬またはデバイス。

[項目X51]

前記樹状細胞活性化剤または手段は、Extract Zを含み、Extract Zは1 mLのシリンジに薬液を吸引し、その0.05 mLを1週間に2回皮下注射することによって投与される、上記項目のいずれかに記載の医薬またはデバイス。

[項目XA1]

被験体に、

- a) 有効量の免疫チェックポイント阻害剤と
- b) 有効量の樹状細胞直接活性化剤または手段と

を、異時または同時に投与することを含む、該被験体においてがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための方法。

[項目XA2]

被験体に、有効量の樹状細胞直接活性化剤または手段を投与または使用する工程であって、該樹状細胞直接活性化剤または手段を投与は、有効量の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与または使用される工程を含む、被験体におけるがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための方法。

[項目XA3]

被験体に、有効量の免疫チェックポイント阻害剤を投与する工程であって、該免疫チェックポイント阻害剤の投与は、有効量の樹状細胞直接活性化剤または手段と組み合わせて投与または使用される工程を含む、被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための方法。

[項目XA4]

前記樹状細胞直接活性化剤または手段は、放射線療法提供手段および免疫アジュバントからなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のい

ずれかに記載の方法。

[項目 X A 5]

前記樹状細胞直接活性化剤または手段は、放射線療法提供手段および免疫アジュバントを含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 6]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1およびCTLA-4からなる群より選択される少なくとも1つの因子に対する阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 7]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤およびCTLA-4阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの剤を含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 8]

前記がんまたは腫瘍が、免疫チェックポイント因子を発現する、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 9]

前記がんが、PD-L1を発現する、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 10]

前記免疫チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペムブロリズマブおよびアテゾリズマブからなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 11]

前記がんが、肺癌である、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 12]

前記がんまたは腫瘍がEGFR遺伝子変異を有する、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 13]

チロシンキナーゼ阻害薬による治療を受けた被験体に対して施される、上記

項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 1 4]

免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けたことのない被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 1 5]

免疫チェックポイント阻害剤による治療において無効と判断された被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 1 6]

免疫チェックポイント阻害剤による治療を受け有効であったが、その後進行（PD）となった被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 1 7]

チロシンキナーゼ阻害薬による治療および免疫チェックポイント阻害剤による治療を受け有効であったが、その後進行（PD）となった被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 1 8]

前記被験体は、その腫瘍内でCXCL10陽性を示す、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 1 9]

前記被験体は、CD8⁺T細胞^{low}の被験体である、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 2 0]

有効量の免疫アジュバントを被験体に投与する工程を含む、該被験体において樹状細胞を直接活性化するための方法。

[項目 X A 2 1]

前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部を含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 2 2]

前記活性化は、前記免疫アジュバントの非存在下に比べて該免疫アジュバントの存在下で、樹状細胞の表面におけるCD80/86の発現量が増大することを測定することによって判定される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目XA23]

被験体に、

- a) 有効量の免疫チェックポイント阻害剤と
- b) 有効量の免疫アジュバントと

を、異時または同時に投与する工程を含む、該被験体においてがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するため方法。

[項目XA24]

有効量の免疫アジュバントを被験体に投与する工程であって、該免疫アジュバントの投与は、有効量の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される工程を含む、被験体におけるがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための方法。

[項目XA25]

免疫チェックポイント阻害剤を被験体に投与する工程であって、該免疫チェックポイント阻害剤は、免疫アジュバントと組み合わせて投与される工程を含む、被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための方法。

[項目XA26]

前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部を含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目XA27]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1およびCTLA-4からなる群より選択される少なくとも1つの因子に対する阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目XA28]

免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤およびCTLA-4阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの剤を含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目X A 2 9]

放射線療法提供手段がさらに使用される、樹状細胞を活性化するための方法。

[項目X A 3 0]

前記放射線療法提供手段は、放射線増感剤、放射線照射デバイスおよび放射性物質からなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目X A 3 1]

前記放射線療法提供手段が、姑息照射を提供するように構成される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目X A 3 2]

前記放射線療法提供手段が、アブスコパル効果を有するように照射するように構成される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目X A 3 3]

前記放射線療法提供手段が、対象となる病変以外に存在する測定可能な病変に対して照射するように構成される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目X A 3 4]

制御性T細胞抑制剤がさらに投与される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目X A 3 5]

前記制御性T細胞抑制剤は、COX-2阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目X A 3 6]

前記COX-2阻害剤は、セレコキシブ、エトドラク、メロキシカム、ナブメトン、ザルトプロフェンおよびロルノキシカムからなる群より選択される

上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 3 7]

被験体に放射線療法提供手段を使用する工程を含む、樹状細胞を活性化するための方法。

[項目 X A 3 8]

前記放射線療法提供手段は、放射線増感剤、放射線照射デバイス、放射性物質からなる群より選択される少なくとも 1 つを含む、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 3 9]

前記活性化は、前記免疫アジュバントの非存在下に比べて該免疫アジュバントの存在下で、樹状細胞の表面における CD 8 0 / 8 6 の発現量が増大することを測定することによって判定される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 4 0]

前記放射線療法提供手段が、姑息照射を提供するように構成される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 4 1]

前記放射線療法提供手段が、アブスコパル効果を有するように照射するように構成される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 4 2]

前記放射線療法提供手段が、対象となる病変以外に存在する測定可能な病変に対して照射するように構成される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 4 3]

患者のがんを治療または予防するための方法であって、

コンピュータに、

有効量の免疫チェックポイント阻害剤による第 1 治療および／または有効量の樹状細胞活性化剤または手段の何れか一方または両方を該患者に施すステップと、

該患者の反応に基づいて、最適な治療プログラムを特定するステップと
を実行させることを含む、方法。

[項目 X A 4 4]

前記患者の反応は、前記患者の医療用画像及び前記患者の腫瘍マーカーの測定値における所定の変化であることを特徴とする上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 4 5]

患者におけるがんを予防または治療するための方法であって、
有効量の免疫チェックポイントと、有効量の樹状細胞活性化剤または手段との組み合わせを投与する工程を含み、
該患者から得られた、該組み合わせの最適化特定マーカーの情報に基づいて、
、該免疫チェックポイントと該樹状細胞活性化剤または手段との治療または
予防効果のある組み合わせの用法・用量を特定し、該特定された用法・用量
に基づいて投与する、方法。

[項目 X A 4 6]

被験体のがんまたは腫瘍を特定のレジメンで治療、予防または再発予防するための方法であって、
有効量の免疫チェックポイントと、有効量の樹状細胞活性化剤または手段との組み合わせを投与する工程を含み、該レジメンは、
a) 有効量の免疫チェックポイント阻害剤を投与するステップ、および
b) 有効量の樹状細胞活性化剤を投与するステップ
を含む、方法。

[項目 X A 4 7]

前記被験体が、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けたことのない被験体である、または免疫チェックポイント阻害剤単剤による治療が無効な被験体である、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 4 8]

前記特定のレジメンにおいて、前記免疫チェックポイント阻害剤が、

- i) ニボルマブであり、2週間ごとに240mg投与される、
 - ii) ペムブロリズマブであり、3週間間隔で200mgまたは6週間間隔で400mg投与される、または
 - iii) アテゾリズマブであり、3週間間隔で1200mg投与される、
- 上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目XA49]

前記特定のレジメンは、

- c) 放射線療法を施すステップ

をさらに包含する、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目XA50]

前記放射線療法が、脳転移以外の姑息照射であり、3Gyで10回または2Gyで20～25回照射される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目XA51]

前記樹状細胞活性化剤または手段は、Extract Zを含み、Extract Zは1mLのシリンジに薬液を吸引し、その0.05mLを1週間に2回皮下注射することによって投与される、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目XB1]

がんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための医薬の製造における、a) 免疫チェックポイント阻害剤と、b) 樹状細胞直接活性化剤または手段との使用。

[項目XB2]

被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用される医薬の製造における、樹状細胞直接活性化剤または手段の使用。

[項目XB3]

被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するため、樹状細胞直接活性化剤または手段と組み合わせて使用される医薬の製造における、免疫

チェックポイント阻害剤の使用。

[項目 X B 4]

前記樹状細胞直接活性化剤または手段は、放射線療法提供手段および免疫アジュバントからなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 5]

前記樹状細胞直接活性化剤または手段は、放射線療法提供手段および免疫アジュバントを含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 6]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1およびCTLA-4からなる群より選択される少なくとも1つの因子に対する阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 7]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤およびCTLA-4阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの剤を含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 8]

前記がんまたは腫瘍が、免疫チェックポイント因子を発現する、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 9]

前記がんが、PD-L1を発現する、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 10]

前記免疫チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペムブロリズマブおよびアテゾリズマブからなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 11]

前記がんが、肺癌である、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 12]

前記がんまたは腫瘍がEGFR遺伝子変異を有する、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目XB13]

前記治療、予防または再発予防は、チロシンキナーゼ阻害薬による治療を受けた被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目XB14]

前記治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けたことのない被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目XB15]

前記治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療において無効と判断された被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目XB16]

前記治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受け有効であったが、その後進行(PD)となった被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目XB17]

前記治療、予防または再発予防は、チロシンキナーゼ阻害薬による治療および免疫チェックポイント阻害剤による治療を受け有効であったが、その後進行(PD)となった被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目XB18]

前記被験体は、その腫瘍内でCXCL10陽性を示す、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目XB19]

前記被験体は、CD8⁺T細胞^{low}の被験体である、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 2 0]

樹状細胞を直接活性化するための医薬の製造における、免疫アジュバントの使用。

[項目 X B 2 1]

前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部を含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 2 2]

前記活性化は、前記免疫アジュバントの非存在下に比べて該免疫アジュバントの存在下で、樹状細胞の表面における C D 8 0 / 8 6 の発現量が増大することを測定することによって判定される、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 2 3]

がんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための医薬の製造における、 a) 免疫チェックポイント阻害剤と、 b) 免疫アジュバントとの使用。

[項目 X B 2 4]

がんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用される医薬の製造における、免疫アジュバントの使用。

[項目 X B 2 5]

がんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための、免疫アジュバントと組み合わせて使用される医薬の製造における、免疫チェックポイント阻害剤の使用。

[項目 X B 2 6]

前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部を含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 2 7]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、 P D - 1、 P D - L 1 および C T L A - 4 からなる群より選択される少なくとも 1 つの因子に対する阻害剤を含む

、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 2 8]

免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1 阻害剤、PD-L 1 阻害剤および CTLA-4 阻害剤からなる群より選択される少なくとも 1 つの剤を含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 2 9]

前記被験体に、放射線療法提供手段がさらに使用されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 3 0]

前記放射線療法提供手段は、放射線増感剤、放射線照射デバイスおよび放射性物質からなる群より選択される少なくとも 1 つを含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 3 1]

前記放射線療法提供手段が、姑息照射を提供するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 3 2]

前記放射線療法提供手段が、アブスコパル効果を有するように照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 3 3]

前記放射線療法提供手段が、対象となる病変以外に存在する測定可能な病変に対して照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 3 4]

前記被験体に、制御性 T 細胞抑制剤がさらに投与されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 3 5]

前記制御性 T 細胞抑制剤は、COX-2 阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 3 6]

前記 COX-2 阻害剤は、セレコキシブ、エトドラク、メロキシカム、ナブメトン、ザルトプロフェンおよびロルノキシカムからなる群より選択される上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 3 7]

樹状細胞を活性化するための医薬の製造における、放射線療法提供手段の使用。

[項目 X B 3 8]

前記放射線療法提供手段は、放射線増感剤、放射線照射デバイス、放射性物質からなる群より選択される少なくとも 1 つを含む、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 3 9]

前記活性化は、前記免疫アジュバントの非存在下に比べて該免疫アジュバントの存在下で、樹状細胞の表面における CD80/86 の発現量が増大することを測定することによって判定される、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 4 0]

前記放射線療法提供手段が、姑息照射を提供するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 4 1]

前記放射線療法提供手段が、アブスコパル効果を有するように照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 4 2]

前記放射線療法提供手段が、対象となる病変以外に存在する測定可能な病変に対して照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 4 3]

患者のがん治療または予防に利用するプログラムであって、

コンピュータに、
免疫チェックポイント阻害剤による第1治療および／または樹状細胞活性化剤または手段の何れか一方または両方を該患者に施すステップと、
該患者の反応に基づいて、最適な治療プログラムを特定するステップと
を実行させることを特徴とするプログラム。

[項目X B 4 4]

前記患者の反応は、前記患者の医療用画像及び前記患者の腫瘍マーカーの測定値における所定の変化であることを特徴とする上記項目のいずれかに記載のプログラム。

[項目X B 4 5]

患者におけるがんの予防または治療するための医薬の製造における、免疫チェックポイントと樹状細胞活性化剤または手段との組み合わせの使用であって、

該医薬は、該患者から得られた、該組み合わせの最適化特定マーカーの情報に基づいて、該免疫チェックポイントと該樹状細胞活性化剤または手段との治療または予防効果のある組み合わせを用法・用量を特定し、該特定された用法・用量に基づいて投与されることを特徴とする、使用。

[項目X B 4 6]

被験体のがんまたは腫瘍を特定のレジメンで治療、予防または再発予防するための医薬の製造における、免疫チェックポイント阻害剤および樹状細胞活性化剤の使用。

[項目X B 4 7]

前記被験体が、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けたことのない被験体である、または免疫チェックポイント阻害剤単剤による治療が無効な被験体である、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目X B 4 8]

前記特定のレジメンにおいて、前記免疫チェックポイント阻害剤が、

i) ニボルマブであり、2週間ごとに240mg投与される、

i i) ペムブロリズマブであり、3週間間隔で200mgまたは6週間間隔で400mg投与される、または

i i i) アテゾリズマブであり、3週間間隔で1200mg投与される、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目XB49]

前記特定のレジメンは、

c) 放射線療法を施すステップ

をさらに包含する、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目XB50]

前記放射線療法が、脳転移以外の姑息照射であり、3Gyで10回または2Gyで20～25回照射されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目XB51]

前記樹状細胞活性化剤または手段は、Extract Zを含み、Extract Zは1mLのシリンジに薬液を吸引し、その0.05mLを1週間に2回皮下注射することによって投与される、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目XC1]

樹状細胞直接活性化剤または手段と組み合わせて使用されることを特徴とする、がんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための免疫チェックポイント阻害剤。

[項目XC2]

免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための樹状細胞直接活性化剤または手段。

[項目XC3]

樹状細胞直接活性化剤または手段と組み合わせて投与されることを特徴とする、被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための免疫チ

ェックポイント阻害剤。

[項目XC4]

前記樹状細胞直接活性化剤または手段は、放射線療法提供手段および免疫アジュバントからなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目XC5]

前記樹状細胞直接活性化剤または手段は、放射線療法提供手段および免疫アジュバントを含む、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目XC6]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1およびCTLA-4からなる群より選択される少なくとも1つの因子に対する阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目XC7]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤およびCTLA-4阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの剤を含む、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目XC8]

前記がんまたは腫瘍が、免疫チェックポイント因子を発現する、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目XC9]

前記がんが、PD-L1を発現する、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目XC10]

前記免疫チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペムブロリズマブおよびアテゾリズマブからなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の免疫チ

ェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目XC11]

前記がんが、肺癌である、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目XC12]

前記がんまたは腫瘍がEGFR遺伝子変異を有する、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目XC13]

前記治療、予防または再発予防は、チロシンキナーゼ阻害薬による治療を受けた被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目XC14]

前記治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けたことのない被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目XC15]

前記治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療において無効と判断された被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目XC16]

前記治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受け有効であったが、その後進行(PD)となった被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状

細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目XC17]

前記治療、予防または再発予防は、チロシンキナーゼ阻害薬による治療および免疫チェックポイント阻害剤による治療を受け有効であったが、その後進行（PD）となった被験体に対して施される、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目XC18]

前記被験体は、その腫瘍内でCXCL10陽性を示す、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目XC19]

前記被験体は、CD8⁺T細胞^{low}の被験体である、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤、または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段。

[項目XC20]

樹状細胞を直接活性化するための、免疫アジュバント。

[項目XC21]

ヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部を含む、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバント。

[項目XC22]

前記活性化は、前記免疫アジュバントの非存在下に比べて該免疫アジュバントの存在下で、樹状細胞の表面におけるCD80／86の発現量が増大することを測定することによって判定される、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバント。

[項目XC23]

免疫アジュバントと組み合わせて投与されることを特徴とする、がんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための免疫チェックポイント阻害剤。

[項目XC24]

免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための免疫アジュバント。

[項目XC25]

免疫アジュバントと組み合わせて投与されることを特徴とする、被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための免疫チェックポイント阻害剤。

[項目XC26]

前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部を含む、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目XC27]

前記免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1およびCTLA-4からなる群より選択される少なくとも1つの因子に対する阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目XC28]

免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤およびCTLA-4阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの剤を含む、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目XC29]

放射線療法提供手段がさらに投与されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目XC30]

前記放射線療法提供手段は、放射線増感剤、放射線照射デバイスおよび放射性物質からなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目XC31]

前記放射線療法提供手段が、姑息照射を提供するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目XC32]

前記放射線療法提供手段が、アブスコパル効果を有するように照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目XC33]

前記放射線療法提供手段が、対象となる病変以外に存在する測定可能な病変に対して照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目XC34]

さらに、制御性T細胞抑制剤をさらに含む、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目XC35]

前記制御性T細胞抑制剤は、COX-2阻害剤を含む、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目XC36]

前記COX-2阻害剤は、セレコキシブ、エトドラク、メロキシカム、ナブメトン、ザルトプロフェンおよびロルノキシカムからなる群より選択される上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントまたは免疫チェックポイント阻害剤。

[項目XC37]

樹状細胞を活性化するための、放射線療法提供手段。

[項目XC38]

放射線増感剤、放射線照射デバイス、放射性物質からなる群より選択される少なくとも1つを含む、上記項目のいずれかに記載の放射線療法提供手段。

[項目XC39]

前記活性化は、前記免疫アジュバントの非存在下に比べて該免疫アジュバントの存在下で、樹状細胞の表面におけるCD80／86の発現量が増大することを測定することによって判定される、上記項目のいずれかに記載の放射線療法提供手段。

[項目XC40]

姑息照射を提供するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の放射線療法提供手段。

[項目XC41]

アブスコパル効果を有するように照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の放射線療法提供手段。

[項目XC42]

対象となる病変以外に存在する測定可能な病変に対して照射するように構成されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の放射線療法提供手段。

[項目XC43]

患者のがん治療または予防に利用するプログラムであって、
コンピュータに、
免疫チェックポイント阻害剤による第1治療および／または樹状細胞活性化剤または手段の何れか一方または両方を該患者に施すステップと、
該患者の反応に基づいて、最適な治療プログラムを特定するステップと
を実行させることを特徴とするプログラム。

[項目XC44]

前記患者の反応は、前記患者の医療用画像及び前記患者の腫瘍マーカーの測定値における所定の変化であることを特徴とする上記項目のいずれかに記載のプログラム。

[項目XC45]

患者におけるがんの予防または治療するための、免疫チェックポイント阻害

剤であって、該免疫チェックポイント阻害剤は、樹状細胞活性化剤または手段と組み合わせて投与されることを特徴とし、該患者から得られた、該組み合わせの最適化特定マーカーの情報に基づいて、該免疫チェックポイントと該樹状細胞活性化剤または手段との治療または予防効果のある組み合わせを用法・用量を特定し、該特定された用法・用量に基づいて投与されることを特徴とする、免疫チェックポイント阻害剤。

[項目XC45A]

患者におけるがんの予防または治療するための、樹状細胞活性化剤または手段であって、該樹状細胞活性化剤または手段は、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与されることを特徴とし、該患者から得られた、該組み合わせの最適化特定マーカーの情報に基づいて、該免疫チェックポイントと該樹状細胞活性化剤または手段との治療または予防効果のある組み合わせを用法・用量を特定し、該特定された用法・用量に基づいて投与されることを特徴とする、樹状細胞活性化剤または手段。

[項目XC46]

被験体のがん、がんまたは腫瘍を特定のレジメンで治療、予防または再発予防するための免疫チェックポイント阻害剤であって、該レジメンは、樹状細胞活性化剤と組み合わせて該免疫チェックポイント阻害剤を投与するステップを包含する、免疫チェックポイント阻害剤。

[項目XC46A]

被験体のがん、がんまたは腫瘍を特定のレジメンで治療、予防または再発予防するための樹状細胞活性化剤であって、該レジメンは、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて該樹状細胞活性化剤を投与するステップを包含する、樹状細胞活性化剤。

[項目XC47]

前記被験体が、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けたことのない被験体である、または免疫チェックポイント阻害剤単剤による治療が無効な被験体である、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤ま

たは樹状細胞活性化剤。

[項目XC48]

前記特定のレジメンにおいて、前記免疫チェックポイント阻害剤が、

i) ニボルマブであり、2週間ごとに240mg投与される、

ii) ペムブロリズマブであり、3週間間隔で200mgまたは6週間間隔で400mg投与される、または

iii) アテゾリズマブであり、3週間間隔で1200mg投与される、

上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤または樹状細胞活性化剤。

[項目XC49]

前記特定のレジメンは、

c) 放射線療法を施すステップ

をさらに包含する、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤または樹状細胞活性化剤。

[項目XC50]

前記放射線療法が、脳転移以外の姑息照射であり、3Gyで10回または2Gyで20～25回照射されることを特徴とする、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤または樹状細胞活性化剤。

[項目XC51]

前記樹状細胞活性化剤または手段は、Extract Zを含み、Extract Zは1mLのシリンジに薬液を吸引し、その0.05mLを1週間に2回皮下注射することによって投与される、上記項目のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤または樹状細胞活性化剤。

[0007] 一つの実施形態において、本開示に係るがん治療方法は、がんを治療する方法であって、免疫チェックポイント阻害剤による治療と、免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性を上げるための治療とを組み合わせることを特徴とする。

[0008] 一つの実施形態において、本開示に係るがん治療方法は、患者のがんを治

療する方法であって、免疫チェックポイント阻害剤を前記患者に投与する第1ステップと、免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性を上げるための治療を前記患者に施す第2ステップとを有することを特徴とする。

[0009] 一つの実施形態において、本開示に係るがん治療方法は、前記第1ステップと同時に、または異時に前記第2ステップを行うことを特徴とする。

[0010] 一つの実施形態において、本開示に係るがん治療方法は、前記免疫チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペムブロリズマブまたはアテゾリズマブであることを特徴とする。

[0011] 一つの実施形態において、本開示に係る医薬は、免疫チェックポイント阻害剤を含み、放射線療法と併用されて投与されるというレジメで使用されるがん治療用の医薬であって、前記レジメは、前記放射線の照射によって、前記免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性を上げることを特徴とする。

[0012] 一つの実施形態において、本開示に係る医薬は、免疫チェックポイント阻害剤及びE x t r a c t Zを含み、免疫チェックポイント阻害剤及びE x t r a c t Zが、異時または同時に投与されるというレジメで使用されるがん治療用の医薬であって、前記レジメは、前記E x t r a c t Zの投与によって、前記免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性を上げることを特徴とする。

[0013] 一つの実施形態において、本開示に係るプログラムは、患者のがん治療に利用するプログラムであって、コンピュータに、免疫チェックポイント阻害剤による第1治療及び免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性を上げるための第2治療の何れか一方を前記患者に施す第1期間を特定するステップと、前記患者に関する検査結果が所定の変化を示した場合に、前記第1治療及び第2治療の他方または両方を前記患者に施す第2期間を特定するステップとを実行させることを特徴とする。

[0014] 一つの実施形態において、本開示に係るプログラムは、前記所定の変化が、前記患者の医療用画像及び前記患者の腫瘍マーカーの測定値における所定の変化であることを特徴とする。

- [0015] 一つの実施形態において、本開示に係るプログラムは、前記第2治療が、放射線照射、E x t r a c t Zの投与及び放射線照射の併用の少なくとも一つを含むことを特徴とする。
- [0016] 一つの実施形態において、本開示に係るプログラムは、前記免疫チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペムブロリズマブまたはアテゾリズマブであることを特徴とする。
- [0017] 一つの実施形態において、本開示にあつては、免疫チェックポイント阻害剤による治療（第1治療）と、免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性を上げるための治療（第2治療）とを組み合わせるがん治療を行い、両治療の相乗作用により、がん組織を消滅または縮小させる。
- [0018] 一つの実施形態において、本開示にあつては、免疫チェックポイント阻害剤による治療（第1治療）を施す前、または施している間に、免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性を上げるための治療（第2治療）を施す。免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性の効率的な上昇を図る。
- [0019] 一つの実施形態において、本開示にあつては、免疫チェックポイント阻害剤による第1治療及び免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性を上げるための第2治療の何れか一方を施す第1期間を特定し、患者に関する検査結果が所定の変化を示した場合（例えば、画像診断にてがん組織が縮小せず、しかも、腫瘍マーカーの測定値が増加した場合）に、第1治療及び第2治療の他方または両方を施す第2期間を特定する。第1治療及び第2治療の効率的な相乗作用を図る。
- [0020] 一つの実施形態において、本開示にあつては、免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性を上げるための治療として、放射線照射、E x t r a c t Zの投与及び放射線照射の併用のうちの単独、または、それらの組み合わせを実施して、免疫チェックポイント阻害剤への感受性の向上を図る。
- [0021] 一つの実施形態において、本開示にあつては、免疫チェックポイント阻害剤として、T細胞のPD-1に対する抗体であるニボルマブ、ペムブロリズマブまたはアテゾリズマブを使用し、T細胞とがん細胞との免疫チェックポ

イントを阻害する。

- [0022] 本開示において、上記の一つまたは複数の特徴は、明示された組み合わせに加え、さらに組み合わせて提供され得ることが意図される。本開示のさらなる実施形態および利点は、必要に応じて以下の詳細な説明を読んで理解すれば、当業者に認識される。

発明の効果

- [0023] 本開示では、樹状細胞を予想外に活性化することができる。本開示はまた、免疫アジュバントなどを用いて、有効にがんまたは腫瘍を治療または予防する方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

- [0024] [図1]本実施の形態におけるプログラムを利用するシステムの構成を示すブロック図である。
- [図2]本実施の形態における治療手順を示すフローチャートである。
- [図3]実施例1における治療手法の経時推移を説明する図である。
- [図4]実施例2における治療手法の経時推移を説明する図である。
- [図5]実施例3における腫瘍マーカー測定値と治療手法との経時推移を説明する図である。
- [図6]実施例4における腫瘍マーカー測定値と治療手法との経時推移を説明する図である。
- [図7]実施例13における免疫アジュバントのCXCL10産生亢進を示す図である。
- [図8]実施例15における腫瘍内へのCD8+T細胞の浸潤を促す効果を示す図である。
- [図9]実施例20における培養Sq-1979細胞におけるPD-L1の発現を示す図である。
- [図10]実施例23における治療手法の経時推移を説明する図である。
- [図11]実施例23における腫瘍マーカー測定値と治療手法との経時推移を説明する図である。

発明を実施するための形態

[0025] 以下、本開示を最良の形態の一部を示しながら説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本開示の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

[0026] （定義）

本明細書における用語について以下に説明する。

[0027] 本明細書において「免疫チェックポイント阻害剤」は、免疫チェックポイント分子もしくはそのリガンドに結合して免疫抑制シグナルの伝達を阻害することで、免疫チェックポイント分子によるT細胞の活性化抑制を解除することが可能な物質である。具体的には、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、LAG-3、TIM-1、TIM-3、TIM-4、VISTA、BTLA、TIGIT、A2AR、4-1BB、4-1BBL、2B4（CD244）、KIR family receptors、B7.1、B7.2、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H6、BATE、CD39、CD40、CD47、CD48、CD73、CD94/NKG2A、CD96、CD160、CD200、CD200R、CD274、butyrophilins、CEACAM1、CSF-1R、DcR3、EDO、Foxp1、GARP、GITR、gp49B、HHLA2、HVEM、ICOS、IDO、ILT-2、ILT-4、LAIR-1、MAFB、MICA、/B、NKG2A/HLA-E、NR4A2、OCT-2、OX-40、PIR-B、Rara（retinoic acid r

ceptor alpha)、SIRP、TDO、TLR3、およびTNFRに対する阻害剤が挙げられ、好ましくは、PD-1、PD-L1およびCTLA-4に対する阻害剤が挙げられる。PD-1阻害剤の1つである抗PD-1抗体は、T細胞上のPD-1に結合してPD-1とPD-L1の結合を阻害することにより、抑制シグナルの伝達をブロックしてT細胞の活性化を維持させる。PD-L1阻害剤の1つである抗PD-L1抗体は、がん細胞や抗原提示細胞が発現するPD-L1に結合することによりT細胞上のPD-1との相互作用を阻害し、その結果T細胞への抑制シグナル伝達が阻害され、T細胞の活性化が維持される。CTLA-4阻害剤の1つである抗CTLA-4抗体は、樹状細胞上のCD28リガンドと競合し、CD28を介した免疫細胞の抑制シグナルをブロックすることにより、T細胞の活性化を維持させる。抗PD-1抗体としては、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、スパルタリズマブ、セミプリマブが挙げられ、抗PD-L1抗体としては、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブが挙げられ、抗CTLA-4抗体としては、イピリムマブ、トレメリムマブが挙げられる。

[0028] 本明細書において、「免疫チェックポイント因子」は、免疫恒常性を保つために自己に対する免疫応答を抑制するとともに、過剰な免疫反応を抑制する因子である。「免疫チェックポイント因子」は、本来は、T細胞の過剰な活性化を抑制するとともに、自己を攻撃しないために存在しているが、発がん過程では、がん細胞が免疫系からの攻撃を回避し増殖するために利用されている。そのため、がん細胞における免疫チェックポイント因子が阻害されることにより、T細胞はがん細胞を攻撃できるようになる。「免疫チェックポイント因子」としては、代表的には、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、LAG-3、TIM-1、TIM-3、TIM-4、VISTA、BTLA、TIGIT、A2AR、4-1BB、4-1BBL、2B4 (CD244)、KIR family receptors、B7.1、B7.2、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H6、BATE、CD39、CD40、CD47、CD48、CD73、CD94/N

KG2A、CD96、CD160、CD200、CD200R、CD274、butyrophilins、CEACAM1、CSF-1R、DcR3、EDO、Foxp1、GARP、GITR、gp49B、HHLA2、HVEM、ICOS、IDO、ILT-2、ILT-4、LAIR-1、MAFB、MICA、 γ B、NKG2A/HLA-E、NR4A2、OCT-2、OX-40、PIR-B、Rara (retinoic acid receptor alpha)、SIRP、TDO、TLR3、およびTNFRが挙げられる。

[0029] 本明細書において「樹状細胞直接活性化剤または手段 (device)」は、被験者の体内または体外で、樹状細胞を直接（すなわち、他の分子を介在せずに）活性化させることのできる剤または手段を指す。「樹状細胞直接活性化剤または手段」としては、代表的には、放射線療法提供手段および免疫アジュバントが挙げられる。

本開示において、「樹状細胞」を「直接活性化」するかどうかは、実施例などで例示されるように、細胞膜表面マーカーであるCD80/86の発現が、候補となる対象物または因子において、対象物または因子の非存在下（例えば、生理食塩水）+コントロール抗体群より高くなった場合には、候補となる対象物または因子が直接活性化していると言え、「樹状細胞直接活性化剤または手段 (device)」に該当すると判定することができる。

[0030] 本明細書において「放射線療法提供手段」は、被験者に対して、放射線療法を提供するための方法、装置、機器、薬剤、およびデバイスなどを指す。

[0031] 本明細書において「医療デバイス」は、治療、予防または再発予防を目的として、対象に挿入される、もしくは移植される、または対象の表面に適用される物体を指す。医療デバイスの一般的な例には、放射線療法に用いられる任意のデバイスのほか、ステント、ファスナー、ポート、カテーテル、スキャフォールドおよびグラフトなどが含まれる。

[0032] 本明細書において「EGFR遺伝子変異」は、EGFR遺伝子における変異を指す。「EGFR」は、上皮成長因子受容体を意味し、細胞の増殖およ

び成長において機能する。EGFR遺伝子に変異が生じると、細胞の増殖および成長が恒常的に活性化された状態となり、がん化を引き起こす。「EGFR遺伝子変異」は、肺癌の一種である非扁平上皮がんの原因となることが知られている。

[0033] 本明細書において「チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)」は、チロシンキナーゼを阻害する剤を指す。チロシンキナーゼ阻害剤は、がん細胞の常食に關係するシグナル伝達経路をブロックすることにより、がんの増殖を抑制する作用を有する。「チロシンキナーゼ阻害剤」としては、代表的には、アファチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ(AZD9291)、AZD3759、ゲフィチニブ、カネルチニブ、ラパチニブ、セツキシマブ、マツブマブ、ザルツムマブおよびパニツムマブが挙げられる。

[0034] 本明細書において「免疫アジュバント」とは、免疫反応を補佐する任意の薬剤または因子をいい、代表的にヒト型結核菌熱水抽出物などの結核菌抽出物またはその一部を挙げることができる。

[0035] 本明細書において、「CXCL10」とは、C-X-Cモチーフケモカインリガンド10の略称であり、IP-10、インターフェロンガンマ誘導タンパク質10または小誘導サイトカインB10としても知られている。ヒトでは、CXCL10遺伝子によってコードされる8.7 kDaのタンパク質であり、非グリコシル化タンパク質で77アミノ酸から構成される。単球、内皮細胞、繊維芽細胞をIFN γ で処理し、応答する中で作られるケモカインである。IP-10は、Gタンパク質結合受容体、主に活性化されたT細胞、NK細胞で見つかっているCXCR3を発現する化学走性誘因物質細胞として機能する。このほか、CXCL10, C7, IFI10, INP10, IP-10, SCYB10, crg-2, gIP-10, mob-1, C-X-C motif chemokine ligand 10, C-X-C motif chemokine 10、等としても知られる。IDとして、NM_001565(核酸)、NP_001556(タンパク質)としても知られる。

- [0036] 本明細書において「CXCL10産生亢進」とは、CXCL10の産生（または物質量）を増加させることをいう
- [0037] 本明細書において「CXCL10陽性を示すがんまたは腫瘍」とは、がんまたは腫瘍において、CXCL10が陽性であるものをいう。
- [0038] 本明細書において「CXCR3」とは、当該分野で慣用されるのと同じ意味を有し、Gタンパク質共役受容体であるCXCケモカインレセプターファミリーの1つである。Gタンパク質共役受容体9（GPR9）やCD183のほか、CD182；CKRL2；CMKAR3；IP10-R；Mig-R；MigRなどとも呼ばれることがある。CXCR3には2つの変異体が知られている。その1つであるCXCR3-AがCXCケモカインであるCXCL9（MIG）、CXCL10（IP-10）、CXCL11（I-TAC）に結合するが、CXCR3-Bはそれらに加えてさらにCXCL4と結合することができる。核酸のIDとしては、NM_001142797、NM_001504などがあげられ、タンパク質のIDとしては、NP_001136269、NP_001495を挙げることができる。
- [0039] 本明細書において「CD8⁺T細胞^{low}」とは、T細胞のうちCD8の発現が陽性である細胞を指す。本明細書において、CD8陽性T細胞の浸潤は最低3つの異なる高倍率フィールド（最大、対物レンズ40倍及び接眼レンズ10倍）を用いたスライドの確認による細胞数カウントに応じて評価する。CD8陽性として染色された細胞数を記録し、3フィールドで5細胞以下の場合に低浸潤、5より多い場合に高浸潤と定義する。
- [0040] 本明細書において、「ヒト型結核菌熱水抽出物」とは、代表的に、ヒト型結核菌から生産される物質であり、アラビノース、マンノース及びグルコースを主成分とする多糖類を含む混合物である。ヒト型結核菌熱水抽出物による抗がん効果は、古くから研究されているものの、その作用機序の詳細は必ずしも明らかになっておらず、また、予防薬としての使用はされていない。このほか、タンパク質、ペプチド、アミノ酸、核酸、脂質（糖脂質）などの

微量成分も適宜含み得る。ヒト型結核菌熱水抽出物の一例として、本明細書において記載される Extract Zなどを挙げることができる。したがって、本開示の技術では、ヒト型結核菌熱水抽出物として、本明細書において詳述される Extract Zまたはこれを原薬として製造した任意の製剤を用いることができる。

- [0041] ヒト型結核菌熱水抽出物の代表的な製造方法は以下のとおりである。
- [0042] ヒト型結核菌を37℃の恒温槽内で3～7週間培養し、その後培地上に形成した膜状の菌体をろ取し、培地成分を水洗して除いた湿菌体を抽出原料とする。菌体を湿重量の15～40倍量の蒸留水中に浮遊させて、90～120℃、80～180分間加熱して抽出を行い、除菌ろ過器で菌体残さを除去し、抽出液を60%以下まで濃縮後、これに0.5～3% (w/v) となるようにアセトン、トリクロロ酢酸、硫酸アンモニウムまたはスルフォサリチル酸などを加えて攪拌、静置したのち、析出する沈殿を遠心分離して除き、上清を流水透析する。透析内液を減圧濃縮して1/20～1/4量とし、濃縮液に塩化ナトリウムを0.5～1% (w/v) となるように添加したのち、2～4倍容量のエタノールを加えて静置後、遠心分離して沈殿を除去する。さらに上清に2～6倍量のエタノールを加えて静置後、遠心分離して沈降する多糖体を集めるなどして得る。上記の各条件は、適宜変更しても同様の生成物を得ることができることが当業者には理解される。
- [0043] 本開示における、「予防」とは、対象となる疾患を発症していない人に対して本開示の有効成分を投与する行為であり、例えば、疾患の発症を防止することを目的とするものである。
- [0044] 本開示における、「治療」とは、医師またはその同等の実務者により疾患を発症していると診断をされた人（被験者、患者）に対して、例えば、本開示の有効成分を投与する行為であり、例えば、疾患や症状を軽減すること、癌腫を増大させないこと又は疾患発症前の状態に戻すことを目的とするものである。また、投与の目的が疾患や症状の悪化防止又は癌腫の増大防止であっても、投与されるのが患者であれば、治療行為である。

[0045] 本明細書において「放射線療法」とは、放射線の照射による治療法をいう。放射線としては、X線、ガンマ線、電子線、陽子線、重粒子線等が挙げられる。放射線としては、1種の放射線を用いてもよく、2種またはそれ以上の放射線を用いてもよい。一つの局面において、本開示の「放射線療法提供手段」としては、放射線増感剤、放射線照射デバイス、放射性物質などを挙げることができる。本開示において、「放射線療法提供手段」は、姑息照射を提供するように構成されることが好ましい。より好ましくは、「放射線療法提供手段」は、アブスコパル効果を有するように照射するように構成される。さらに別の実施形態では、「放射線療法提供手段」は、対象となる病変以外に存在する測定可能な病変に対して照射するように構成される。

[0046] 本明細書において「制御性T細胞抑制剤」とは、制御性T細胞を抑制する任意の薬剤またはデバイスなどをいう。制御性T細胞を抑制するかどうかは、例えば、以下の手法：

(1) マウスから脾臓または腫瘍内からCD4⁺CD25⁺細胞を採取し、マウス脾臓から採取・分化したエフェクターT細胞と共培養してエフェクターT細胞の増殖を確認する。薬剤は*in vivo*での投与または*in vitro*でCD4⁺CD25⁺細胞を培養時に添加することで処置する。

(2) マウスにがん細胞を移植し、薬剤を投与する。腫瘍を採取し、腫瘍内に浸潤しているCD4⁺CD25⁺細胞中のFoxP3⁺細胞比率を算出する。

(3) マウスにがん細胞を移植し、薬剤を投与する。腫瘍を採取し、FoxP3遺伝子発現を確認することによって判定することができる。

なお、対象となる動物は、マウスに限定されず、他の動物（ヒトを含みうる）でもよい。）。制御性T細胞抑制剤としては、COX-2阻害剤などをあげることができるがこれらに限定されない。

[0047] 本明細書において「COX-2阻害剤」とは、プロスタグランジン-エンドペルオキシドシンターゼ2の阻害剤をいう。例えば、セレコキシブ、エトドラク、メロキシカム、ナブメトン、ザルトプロフェン、ロルノキシカムなどを挙げることができる。

[0048] 本明細書で使用される用語「担体」は、例えば、対象医薬化合物を体の一つの器官又は部分から体の別の器官又は部分に運搬又は輸送することに関する、又はそれを可能とする、液体又は固体増量剤、希釈剤、添加剤、溶媒、又はカプセル化剤などのような、薬学的に許容可能な物質、組成物、又は賦形剤を意味する。「薬学的に許容可能」であるとは、製剤における他の原料と適合性があり、患者に有害でないということを指す。薬学的に許容可能な担体、担体、及び／又は希釈剤の非限定例には、ラクトース、グルコース、及びスクロースのような糖、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンのようなデンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロースのようなセルロース及びその誘導体、粉末トラガカント、モルト、ゼラチン、タルク、カカオバター及び坐薬ワックスのような賦形剤、ピーナツオイル、綿実オイル、ベニバナオイル、ゴマオイル、オリーブオイル、コーンオイル、及びダイズオイルのようなオイル、プロピレングリコールのようなグリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコールのようなポリオール、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルのようなエステル、寒天、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムのような緩衝化剤、アルギン酸、発熱物質を含まない水、等張性生理食塩水、リンゲル溶液、エチルアルコール、リン酸緩衝液、及び医薬製剤に使用される他の非毒性適合性物質が含まれる。湿潤剤、乳化剤、ならびにラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、及びポリエチレンオキシドーポリプロピレンオキシドコポリマーのような滑沢剤、同様に着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、香味料と香料、保存剤、及び抗酸化剤も組成物に含むことができる。

[0049] 本明細書において「非経口（parenteral）投与」とは、経口投与ではない任意の経路の投与形態をいい、がん治療または予防などの目的とする疾患の治療または予防に有効な形態及びレベルで投与される任意の形態が採用され、非経口投与の手段としては、経皮吸収若しくは経粘膜吸収による投与が挙げられ、注射若しくは注入、それらの組合せを含む。例えば、経

皮吸収若しくは経粘膜吸収による投与としては、塗布剤、貼付剤、スプレー剤などの経皮吸収製剤を皮膚又は粘膜に接触させ、皮膚又は粘膜を通じて製剤中の薬物が体内に移行することによって効果が発揮される。注射もしくは注入による投与としては、静脈内、皮内、皮下、筋肉内、経腸（注腸）投与が挙げられ、ボールス投与及び／若しくは持続注入してもよい。それらは、懸濁化剤、安定化剤及び／又は分散剤などの他の製剤物質を含む、油性又は水性媒体中の懸濁剤、液剤、乳液、埋め込み剤を用いてもよい。経腸（注腸）投与としては、経皮的内視鏡的胃瘻造設術により、チューブ及び携帯型注入ポンプを用いて近位小腸へ持続的に送達することができる。さらに好ましくは皮下投与または皮内投与であり得る。テープ／パッチ剤や粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ジェル、及び溶液などにより、非経口投与（例えば、経皮投与）を行うこともできる。非経口投与に適した組成物は、少なくとも1種類の医薬品として許容可能な無菌等張性水性若しくは非水性溶液、分散液、懸濁液、エマルション、埋め込み剤、又は使用直前に無菌注射用溶液若しくは分散液に再構成され得る無菌粉末を含むことができる。

[0050] （好ましい実施形態の説明）

以下に本開示の好ましい実施形態を説明する。以下に提供される実施形態は、本開示のよりよい理解のために提供されるものであり、本開示の範囲は以下の記載に限定されるべきではないことが理解される。従って、当業者は、本明細書中の記載を参酌して、本開示の範囲内で適宜改変を行うことができることは明らかである。また、本開示の以下の実施形態は単独でも使用され、あるいはそれらを組み合わせて使用することができることが理解される。

[0051] ＜樹状細胞直接活性化＞

一つの局面において、本開示は、樹状細胞を直接活性化するための各種剤または手段を提供する。一つの実施形態では、本開示は、免疫アジュバントを含む、樹状細胞を直接活性化するための組成物、使用、およびこれを用い

る方法を提供する。例示的な実施形態では、免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部などの結核菌抽出物を含む。

別の実施形態では、本開示は、放射線療法提供手段を含む、樹状細胞を活性化するための組成物または医療デバイス、使用、およびこれらを用いる方法を提供する。ここで、放射線療法提供手段は、放射線増感剤、放射線照射デバイス、放射性物質からなる群より選択される少なくとも1つを含む。例えば、放射線療法提供手段は、姑息照射を提供するように構成される。好ましい実施形態では、放射線療法提供手段が、アブスコパル効果を有するように照射するように構成される。具体的な例では、放射線療法提供手段が、対象となる病変以外に存在する測定可能な病変に対して照射するように構成される。

[0052] 本開示において、樹状細胞が直接活性化しているかどうかは、免疫アジュバントの非存在下に比べて該免疫アジュバントの存在下で、樹状細胞の表面におけるCD80/86の発現量が増大することを測定することを含む実験において、対象となる物質または因子の非存在下に比べて存在下で増加を確認することで判定することができる。

[0053] <免疫チェックポイント阻害と、樹状細胞直接活性化の併用>

本開示は、免疫チェックポイント阻害剤と、樹状細胞直接活性化剤または手段との併用が、がんなどの悪性新生物に対して特異的かつ有効な治療および予防効果を奏することを見出したことに基づくものである。

[0054] 本開示は、概して、免疫チェックポイント阻害剤と、樹状細胞直接活性化剤または手段との併用により、被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための組合せ物、治療、予防または再発予防の方法、治療、予防または再発予防のために使用するための免疫チェックポイント阻害剤と、樹状細胞直接活性化剤または手段組合せを提供する。免疫チェックポイント阻害剤および樹状細胞直接活性化剤または手段の投与または提供は、同時であっても、異時であってもよく、どちらの投与が先行してもよい。

[0055] 別の局面では、本開示は、樹状細胞直接活性化剤または手段を用いた、被

験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための組成物、使用または医療デバイス、使用、治療法、予防法または再発予防法を提供する。樹状細胞直接活性化剤または手段は、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与または使用される。

さらに別の局面では、本開示は、免疫チェックポイント阻害剤を用いた、被験体のがんまたは腫瘍を治療、予防または再発予防するための組成物、使用または医療デバイス、使用、治療法、予防法または再発予防法を提供する。免疫チェックポイント阻害剤は、樹状細胞直接活性化剤または手段と組み合わせて投与または使用される。

[0056] 一つの代表的な局面において、樹状細胞直接活性化剤または手段は、免疫アジュバント、放射線療法提供手段、放射性物質、それらの組み合わせなどを挙げることができる。

[0057] 本開示の免疫チェックポイント阻害剤または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段は、医薬組成物の剤形で提供され得る。特定の実施形態では、医薬組成物は1種類以上の化合物及び少なくとも1種類の薬学的に許容可能な担体を含み得、ここで1種類以上の化合物は被験体において、例えば、結核菌抽出物の少なくとも1種類の化合物に転化され得る（すなわち、プロドラッグとして提供されてもよい）。

[0058] 一つの実施形態では、本開示において使用され得る免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部などを挙げることができる。

[0059] 一つの実施形態では、放射線療法提供手段は、X線、ガンマ線、電子線、陽子線、重粒子線などを提供する任意の手段（デバイスなど）を使用することができ、放射線としては、1種の放射線を用いてもよく、2種またはそれ以上の放射線を用いてもよい。一つの局面において、本開示の放射線療法提供手段は、放射線増感剤を含んでもよく、放射線照射デバイスとともに提供されてもよく、放射性物質とともに提供されてもよく、これらの任意の組み合わせを含んでもよい。本開示において、放射線療法提供手段は、姑息照射を提供するように構成されることが好ましい。より好ましくは、放射線療法

提供手段は、アブスコパル効果を有するように照射するように構成される。
さらに一つの実施形態では、放射線療法提供手段は、対象となる病変以外に存在する測定可能な病変に対して照射するように構成される。

[0060] 本開示において、樹状細胞が直接活性化しているかどうかは、免疫アジュバントの非存在下に比べて該免疫アジュバントの存在下で、樹状細胞の表面におけるCD80／86の発現量が増大することを測定することを含む実験において、対象となる物質または因子の非存在下に比べて存在下で増加を確認することで判定することができる。

[0061] 一つの好ましい実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1、CTLA-4等の因子の阻害剤であり得る。これらの阻害剤の組み合わせであってもよい。一例では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、CTLA-4阻害剤等であってもよく。一剤が、PD-1、PD-L1、CTLA-4の複数の因子の阻害剤であってもよい。一つの具体的な実施例としては、ニボルマブ、ペムブロリズマブまたはアテゾリズマブなどを挙げることができるがこれに限定されない。

[0062] 一つの実施形態では、がんが、PD-L1を発現することが好ましいがこれに限定されない。別の実施形態では、がんは肺癌を含みうるがこれに限定されない。好ましい実施形態では、がんまたは腫瘍がEGFR遺伝子変異を有するものであり得るがこれに限定されない。したがって、一例では、治療、予防または再発予防は、チロシンキナーゼ阻害薬（例えば、EGFR-TKI）による治療を受けた被験体に対するものであり得る。一つの具体的な実施形態では、治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けたことのない被験体に対して施され得る。別の実施形態では、治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療において無効と判断された被験体に対して施され得る。一つの具体的な実施形態では、本開示の治療、予防または再発予防は、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受け有効であったが、その後進行（PD）となった被験体に対して施され得るがこれに限定されない。

[0063] 一つの実施形態では、被験体は、その腫瘍内でCXCL10陽性を示す被験者である。CXCR3陽性の細胞が侵入しやすくなるからである。別の実施形態では、本開示の技術は、CXCL10産生亢進のために用いられる。

別の実施形態では、被験体は、CD8⁺T細胞^{low}の被験体である。したがって、本開示の技術は、腫瘍内へのCD8⁺T細胞の浸潤を促すために用いられ得る。具体的な実施形態では、本開示は、他に治療選択肢がない、Tumoral Mutational Burden^{high}及びCD8⁺T細胞^{low}の手術不能又は転移固形癌の治療、予防、または再発予防のために用いられ得る。

[0064] 本開示の実施形態では、本開示は、制御性T細胞抑制剤とともに用いられ得る。制御性T細胞抑制剤は、COX-2阻害剤を用いることができ、好ましくは、制御性T細胞抑制剤は、COX-2阻害剤を用いることができる。COX-2阻害剤としては、セレコキシブ、他のCOX-2阻害剤（例えば、エトドラク、メロキシカム、ナブメトン、ザルトプロフェン、ロルノキシカム）などを用いることができるがこれに限定されない。

[0065] (医薬、治療等の医療技術)

本開示のがんの治療、予防または再発予防のための技術において用いられる医薬は、医薬品として当該分野において知られる任意の手法によって用いることができる。

[0066] 特定の実施形態では、医薬組成物は1種類以上の化合物及び少なくとも1種類の薬学的に許容可能な担体を含み得、ここで1種類以上の化合物は被験体において少なくとも1種類の結核菌抽出物に転化され得る（すなわち、プロドラッグ）。複数の薬剤を含める場合は、単一の組成物中に含まれてもよく（合剤）、別個の組成物中に含まれていてもよい。単一の組成物として製剤化する場合、製剤としては、本明細書に例示されるものを含めた当技術分野において公知の形態を用いて、製剤化することができる。複数の薬剤は、本開示の免疫チェックポイント阻害剤および／または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段に加えて、1つ以上の他の医薬（例えば、手術、化学療法剤な

どの抗がん剤）とともにまたは治療法（例えば、抗がん剤投与、放射線治療等）を実現するように提供されてもよい。本開示の免疫チェックポイント阻害剤および／または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段は、1つ以上の他の医薬または治療法（例えば、手術、化学療法剤、放射線治療、抗がん剤）と組み合わせて提供または投与することができる。一つの実施形態では、1つ以上の他の医薬または治療法（例えば、手術、化学療法剤、放射線治療、抗がん剤）は、本開示の免疫チェックポイント阻害剤および／または樹状細胞直接活性化剤もしくは手段を投与した後、適宜の時間が経過してから投与されてもよい。別々に投与される場合は2つ以上の医薬はキットとして提供されてもよい。抗がん剤としては、限定を望まないが、代謝拮抗剤、アルキル化剤などの化学療法剤、増殖抑制剤、細胞傷害性薬剤、放射線療法に使用される薬剤、抗血管新生剤、アポトーシス剤、抗チューブリン剤、抗がん性抗生物質、微小管作用薬、チロシンキナーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、未分化リンパ腫キナーゼ阻害薬、ヤヌスキナーゼ阻害薬、CDK阻害薬、MEK阻害薬、Rafキナーゼ阻害薬、PARP阻害剤や抗体薬などの分子標的治療薬、白金製剤、樹状細胞療法などの免疫療法、遺伝子療法、他の低分子薬、がんを治療するための他の薬剤などを挙げることができる。

[0067] 経口投与に適している本明細書で開示される組成物は、カプセル、カシエ、ピル、錠剤、菱形錠剤（通常、スクロース及びアカシア又はトラガントである香味ベースを使用）、粉末、顆粒、水性又は非水性液体の溶液、水性又は非水性液体の懸濁液、水中油エマルジョン、油中水エマルジョン、エリキシル、シロップ、トローチ（ゼラチン、グリセリン、スクロース、及び／又はアカシアのような不活性ベースを使用）、及び／又はマウスウォッシュの剤形であることができ、それぞれは本開示の少なくとも1種類の化合物の所定量を含む。

[0068] 本明細書で開示される組成物はボーラス、舐剤、又はペーストとして投与し得る。

[0069] 本開示の免疫チェックポイント阻害剤および／または樹状細胞直接活性化

剤もしくは手段は、任意の投与形態で投与することができ経口投与でも、非経口投与でもその効果を奏し得る限り任意の投与形態が利用され得る。好ましくは、非経口投与である。

[0070] 経口投与用の固体投与剤形（カプセル、錠剤、ピル、糖衣錠、粉末、顆粒など）は、クエン酸ナトリウム又はリン酸ニカルシウムのような1種類以上の薬学的に許容可能な担体、及び／又はデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び／又はケイ酸のような充填剤又は増量剤、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及び／又はアカシアなどの結合剤、グリセロールなどの保湿剤、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、炭酸ナトリウム、及びグリコール酸デンプンナトリウムなどの崩壊剤、パラフィンなどの溶解遅延剤、第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、及びポリエチレンオキシドーポリプロピレンオキシドコポリマーなどの湿潤剤、カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物などの滑沢剤、ならびに着色剤のいずれかと混合され得る。カプセル、錠剤、及びピルの場合、医薬組成物は緩衝化剤も含み得る。同様なタイプの固体組成物はまた、ラクトース又は乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの添加剤を用いて、ソフト及びハード充填ゼラチンカプセルにおける充填剤としても使用され得る。

[0071] 経口投与用の液体投与剤形は、薬学的に許容可能なエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシルを含み得る。有効成分に加えて液体投与剤形は従来技術で使用されている不活性希釈剤を含むことができ、例えば水又は他の溶媒、可溶化剤、及び乳化剤などであり、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1，3-ブ

チレングリコール、オイル（特に綿実オイル、ピーナッツオイル、コーンオイル、胚芽オイル、オリーブオイル、カスターオイル、及びゴマオイル）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、及びこれらの混合物などが挙げられる。さらに、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンなどのシクロデキストリンを使用して化合物を溶解することができる。

[0072] 本開示の成分は、湿潤剤、乳化及び懸濁化剤、甘味料、香味剤、着色剤、香料、及び保存剤などの補助剤を含むことができる。懸濁液は本開示による1種類以上の化合物に加えて懸濁化剤を含むことができ、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微細結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、及びトラガカント、ならびにこれらの混合物などが挙げられる。

[0073] 本明細書で開示される組合せ物は、直腸又は腔投与のために坐薬とすることができ、本開示による1種類以上の化合物を、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐薬ワックス、又はサリチレートなどを含む1種類以上の適切な非刺激性添加剤又は担体とともに混合して調製することができ、室温では固体だが体温で液体であり、従って直腸又は腔で融解して本開示の化合物を放出する。腔投与に適した医薬組成物は、従来技術で適切であることが知られている担体を含むペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、フォーム、又はスプレー製剤も含み得る。

[0074] 本開示の組合せ物の局所又は経皮投与のための投与剤形には、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ジェル、溶液、パッチ、及び吸入剤を含むことができる。医薬組成物又は医薬錠剤は、無菌条件下で、薬学的に許容可能な担体、及び必要とされ得る保存剤、緩衝剤、又は高圧ガスとともに混合することができる。

[0075] 軟膏、ペースト、クリーム、及びジェルは、本開示の組合せ物に加えて、動物及び植物脂肪、オイル、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカン

ト、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、ならびに酸化亜鉛、又はこれらの混合物などの添加剤を含むことができる。

[0076] 粉末及びスプレーは、本開示の医薬組成物又は医薬錠剤に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、及びポリアミド粉末などの添加剤、又はこれらの物質の混合物を含むことができる。さらに、スプレーはクロロフルオロヒドロカーボンのような一般的な高压ガス、ならびにブタン及びプロパンのような揮発性非置換炭化水素を含むことができる。

[0077] 眼科製剤、眼用軟膏、粉末、溶液なども本開示の範囲内であると解釈される。

[0078] 非経口投与に適した組合せ物は、少なくとも1種類の医薬品として許容可能な無菌等張性水性もしくは非水性溶液、分散液、懸濁液、エマルション、又は使用直前に無菌注射用溶液もしくは分散液に再構成され得る無菌粉末を含むことができる。

[0079] 本明細書で使用される用語「塩」は、無機及び／又は有機の酸及び塩基によって形成される酸及び／又は塩基塩を含む。本明細書で使用されるとき、用語「薬学的に許容可能な塩」は、確実な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、及び／又は同様な事象を伴わずに被験体の組織と接触して使用するのに適しており、正当な効果／リスク比で均衡化されている、これらの塩を意味する。薬学的に許容可能な塩は従来技術で良く知られている。例えば、Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66: 1-19で薬学的に許容可能な塩が詳細に説明されている。

[0080] 薬学的に許容可能な塩は、無機又は有機酸によって生成され得る。適切な無機酸の非限定例には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸が含まれる。適切な有機酸の非限定例には、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、及びマロン酸が含まれる。適切な医薬品として

許容可能な塩の他の非限定例には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ベシル酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、及び吉草酸塩が含まれる。いくつかの実施形態では、塩を生じ得る有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、乳酸、トリフルオール酢酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、及びサリチル酸が含まれる。

[0081] 塩は開示される化合物の分離及び精製の際にその場で、又は別々に、この化合物を適切な塩基又は酸とそれぞれ反応させることなどによって調製し得る。塩基から得られる医薬品として許容可能な塩の非限定例には、アルカリ金属、アルカリ土金属、アンモニウム、及び $N+(C_1\sim 4\text{ アルキル})_4$ 塩が含まれる。適切なアルカリ又はアルカリ土金属塩の非限定例には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、及びアルミニウム塩が含まれる。さらに、適切な薬学的に許容可能な塩の非限定例には、必要に応じて、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、ならびにハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオン、

及びアリールスルホン酸イオンなどの対イオンを用いて形成されるアミンカチオンが含まれる。塩を生じ得る適切な有機塩基の非限定例には、第一級アミン、第二級アミン、第三級アミン、天然由来置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、ならびにイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、及びエタノールアミンのような塩基性イオン交換樹脂が含まれる。特定の実施形態では、医薬品として許容可能な塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、及びマグネシウム塩から選択することができる。

[0082] 本開示の実施形態において、対象となる被験者は、癌発症前、癌治療後、癌発症初期もしくは前癌状態にある患者であり得る。あるいは、対象となる被験者は健常者であり得る。健常者が被験者の場合は、予防方法として実施されることになる。

[0083] 本開示において対象となるがんとしては、限定されるものではないが、食道がん、胃食道接合部がん、腎細胞がん、肺がん、消化器がん、白血病、リンパ腫、骨髄腫、脳がん、膵臓がん、子宮内膜がん、前立腺がん、肝臓がん、膀胱がん、胃食道腺がん、軟骨肉腫、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、乳がん、腎細胞がん、卵巣がん、頭頸部がん、メラノーマ、胃腺がん、肉腫、泌尿生殖器がん、婦人科がん、及び副腎皮質がんなどが挙げられる。特定の実施形態では、がんは肺がんである。特定の実施形態では、がんは結腸直腸がんである。特定の実施形態では、がんは結腸直腸腺がんである。特定の実施形態では、がんはメラノーマである。特定の実施形態では、がんは乳がんである。特定の実施形態では、がんは膀胱がんである。特定の実施形態では、がんは腎細胞がんである。特定の実施形態では、がんは膵臓がんである。特定の実施形態では、がんは子宮内膜がんである。特定の実施形態では、癌は切除不能であり得る。特定の実施形態では、癌は進行性であり得る。特定の実施形態では、癌は難治性であり得る。特定の実施形態では、癌は再発性であり得る。特定の実施形態では、癌は転移性であり得る。本開示の種々の実施形態において、対象となるがんは、通常の癌腫、比較的進行度の遅い癌

腫（例えば、免疫系に感受性の低いもの）、口腔扁平上皮癌、子宮頸癌、CD8陽性T細胞が効果を示しにくいMHC class I陰性癌腫、免疫チェックポイント阻害剤抵抗性の癌、等を含むことができる。がん患者とは、上記「がん」に罹患した患者を意味する。一つの実施形態では、本開示が対象とする疾患、障害または症状はメラノーマを含む。

[0084] 理論に束縛されることを望まないが、ヒトのT細胞には、個体自身のT細胞以外の細胞を攻撃しないように、自己の細胞の因子と結合できる部分が存在しており、その部分の代表的な因子（分子）としてPD-1がある。一方、一般細胞にはPD-L1等の因子（分子）が存在しており、例えばPD-1にPD-L1が結合することにより、一般細胞はT細胞（免疫細胞）からの攻撃を免れる。このような機構が、T細胞の活性を抑制するシステムとしての免疫チェックポイントシステムである。がん細胞自体も自己由来の細胞であるため、この免疫チェックポイントシステムにより、T細胞（免疫細胞）からの攻撃を免れている。

[0085] 理論に束縛されることを望まないが、免疫チェックポイント阻害剤（ICI: Immune Checkpoint Inhibitor）は、例えば、免疫細胞であるT細胞に存在する免疫機能の抑制性レセプターである免疫チェックポイント分子（PD-1）への刺激を阻害することにより、免疫チェックポイントシステムを阻害する薬剤である。免疫チェックポイント阻害剤は、免疫を抑制するシステムが阻害される薬剤であるため、この薬剤投与によって患者の免疫機能は活性化する。そして、がん細胞における免疫チェックポイント分子が阻害されることにより、T細胞はがん細胞を攻撃できるようになる。

[0086] 理論に束縛されることを望まないが、免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性を上げるために用いる療法剤としては、Extract Zが好適である。Extract Zは結核の治療薬として開発されたものであって、無色透明の皮下注射液であり、主成分は、ヒト型結核菌から抽出されたりポアラビノマンナンという多糖体と、核酸と、脂質とである。

- [0087] 理論に束縛されることを望まないが、これらのE x t r a c t Zの投与は、免疫チェックポイント阻害剤（I C I）に対する感受性を上げる効果を奏する。これらの療法剤投与以外に、放射線照射によっても、免疫チェックポイント阻害剤（I C I）に対する感受性を上げる効果を期待できる。
- [0088] 一つの実施形態では、このような免疫チェックポイント阻害剤による治療（第1治療）と、免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性を上げるための治療（第2治療）とを組み合わせ、患者のがんを治療する。言い換えると、本実施の形態のがん治療方法は、免疫チェックポイント阻害剤の投与による治療（第1治療）をがん患者に施すステップと、免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性を上げるための治療（第2治療）をがん患者に施すステップとを含む。
- [0089] 一つの実施形態では、第1治療における免疫チェックポイント阻害剤としては、T細胞のPD-1に対する抗体であるニボルマブ、ペムブロリズマブまたはアテゾリズマブを使用し、T細胞のPD-1とがん細胞のPD-L1との免疫チェックポイントを阻害する。また、第2治療における療法としては、放射線照射、E x t r a c t Zの投与、または、これらの組み合わせを施す。
- [0090] 一つの実施形態では、第1治療と第2治療とを組み合わせる場合に、これらの第1治療及び第2治療を所定期間にわたって同時に患者に施す形態でも良い。また、第1治療または第2治療の何れか一方を所定期間にわたって患者に施し、その後他方を所定期間にわたって患者に施す形態でも良い。また、第1治療または第2治療の何れか一方を所定期間にわたって患者に施し、その後両方を所定期間にわたって患者に施す形態でも良い。また、第1治療及び第2治療の両方を所定期間にわたって患者に施し、その後何れか一方のみを所定期間にわたって患者に施す形態でも良い。さらに、上述したような形態を適宜組み合わせて周期的に繰り返すようにしても良い。
- [0091] 上記のような各種の形態にあって、療法を変更するタイミングは、後述するように、患者に関する検査結果（患者の医療用画像、患者の腫瘍マーカー

の測定結果（測定値）、患者のPET検査結果など）における所定の変化に基づいて特定する。

[0092] 一つの実施形態では、第1治療と第2治療とを組み合わせるようにしたので、第1治療による効果と第2治療による効果との相乗作用によって、がん組織を消滅または縮小させることが可能となる。理論に束縛されることを望まないが、第2治療（放射線照射、Extract Zの投与、またはExtract Zの投与＋放射線照射の併用）によって、免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性を上げつつ、第1治療（免疫チェックポイント阻害剤の投与）によって、T細胞の攻撃力ががん細胞に対して発揮されるようにして、患者のがん組織を消滅または縮小させることができる。

[0093] 図1は、本実施の形態におけるプログラムを利用するシステムの構成を示すブロック図であり、図2は、本実施の形態における治療手順を示すフローチャートである。

[0094] 図1に示すシステム1は、制御部11、読取部12、記憶部13、表示部14、入力部15、及びバス16を備えている。制御部11は、バス16を介してシステム1を構成する他のハードウェア各部と接続されている。

[0095] 制御部11は、CPU（Central Processing Unit）、MPU（Micro Processing Unit）などを用いて構成され、本実施の形態におけるプログラムを実行する。読取部12は、フレキシブルディスクなどの可搬型記録媒体2から、そこに記録されている本実施の形態におけるプログラム3を読み出す。記憶部13は、SRAM（Static Random Access Memory）、DRAM（Dynamic Random Access Memory）などにて構成され、制御部11が行う処理の途中で必要な情報、及び、読取部12にて読み出されたプログラム3を記憶する。

[0096] 表示部14は、液晶表示パネルなどにて構成され、患者の履歴情報、制御部11による処理結果（患者に施す療法の種別、各療法の実施期間）などを表示する。入力部15は、キーボード、マウスなどにて構成され、ユーザが

らの入力情報を受け付ける。

[0097] システム1には、患者の医療用画像（CT画像、X画像、PET画像など）を取得する画像取得装置4が接続されており、患者の医療用画像が、定期的にまたはシステム1（制御部11）からの要求に応じて、システム1（制御部11）に入力されるようになっている。また、システム1には、患者の腫瘍マーカー（具体的には、CEA：Carcinoembryonic Antigen）を測定する腫瘍マーカー測定器5が接続されており、患者の腫瘍マーカー（CEA）の測定値が、定期的にまたはシステム1（制御部11）からの要求に応じて、システム1（制御部11）に入力されるようになっている。

[0098] なお、上記の例では、プログラム3は、読取部12を用いて可搬型記録媒体2から読み出すようにしたが、予め記憶部13内に記憶しておいても良い。また、図示しないネットワークを介して外部のサーバからプログラム3を取得するようにしても良い。

[0099] 次に、図1のフローチャートを参照して、本実施の形態における治療手順について説明する。

[0100] 制御部11は、免疫チェックポイント阻害剤による治療（第1治療）または免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性を上げるための治療（第2治療）の何れか一方を施す第1期間を特定する（ステップS1）。ここで、第2治療として、放射線照射、Extract Zの投与、ならびに、Extract Zの投与＋放射線照射の併用のうちのどれを実施するかも特定する。この場合、例えば、入力部15を介して受け付けたユーザからの入力に応じて第1期間及び第2治療の種別を特定する。なお、患者の病歴、他の症例における治療履歴情報などに基づいて制御部11自体が第1期間及び第2治療の種別を特定するようにしても良い。特定した第1期間及び第2治療の種別は表示部14に表示される。

[0101] 何れか一方の治療を続けながら、画像取得装置4にて得られる患者の医療用画像を、制御部11は取得する（ステップS2）

- [0102] 制御部 11 は、取得した医療用画像に基づいてがん組織が縮小したか否かを判断する（ステップ S3）。がん組織が縮小している場合（ステップ S3：YES）、処理はステップ S2 に戻る。
- [0103] 一方、がん組織が縮小していない場合（ステップ S3：NO）、腫瘍マーカー測定器 5 にて得られる患者の腫瘍マーカーの測定値を、制御部 11 は取得する（ステップ S4）
- [0104] 制御部 11 は、取得した腫瘍マーカーの測定値が増加しているか否かを判断する（ステップ S5）。測定値が増加していない場合（ステップ S5：NO）、処理はステップ S2 に戻る。
- [0105] 一方、腫瘍マーカーの測定値が増加している場合（ステップ S5：YES）、制御部 11 は、免疫チェックポイント阻害剤による治療（第 1 治療）または免疫チェックポイント阻害剤に対する感受性を上げるための治療（第 2 治療）の他方を施す第 2 期間を特定して（ステップ S6）、処理が終了する。この場合、例えば、入力部 15 を介して受け付けたユーザからの入力に応じて第 2 期間を特定する。なお、患者の病歴、他の症例における治療履歴情報などに基づいて制御部 11 自体が第 2 期間を特定するようにしても良い。特定した第 2 期間は表示部 14 に表示される。
- [0106] なお、上述した形態では、ステップ S6 にて、第 1 治療または第 2 治療の他方の実施期間を特定したが、第 1 治療及び第 2 治療両方それぞれの実施期間を特定しても良い。
- [0107] 上述した実施形態では、ステップ S5 にあって、腫瘍マーカーの測定値が増加した場合に、他方（または両方）の療法の実施期間を特定するようにしたが、PET 検査結果に基づいてブドウ糖の取り込みが増加した場合に、他方（または両方）の療法の実施期間を特定するようにしても良い。また、ステップ S5 にあって、腫瘍マーカーの測定値の変動、及び PET 検査結果に基づくブドウ糖の取り込みの変動の両方に応じて、ステップ S6 の処理（他方（または両方）の療法の実施期間の特定）に進むか否かを判断するようにしても良い。

- [0108] 本明細書において「又は」は、文章中に列挙されている事項の「少なくとも一つ以上」を採用できるときに使用される。「もしくは」も同様である。本明細書において「2つの値の範囲内」と明記した場合、その範囲には2つの値自体も含む。
- [0109] 本明細書において引用された、科学文献、特許、特許出願などの参考文献は、その全体が、各々具体的に記載されたのと同じ程度に本明細書において参考として援用される。
- [0110] 以上、本開示を、理解の容易のために好ましい実施形態を示して説明してきた。以下に、実施例に基づいて本開示を説明するが、上述の説明及び以下の実施例は、例示の目的のみに提供され、本開示を限定する目的で提供したのではない。従って、本開示の範囲は、本明細書に具体的に記載された実施形態にも実施例にも限定されず、特許請求の範囲によってのみ限定される。

実施例

- [0111] 以下に実施例を記載する。必要な場合、以下の実施例で用いる動物の取り扱い、必要な場合、関連する倫理基準やガイドラインを遵守し、ヘルシンキ宣言に基づいて行った。試薬類は具体的には実施例中に記載した製品を使用した。他メーカー（Sigma-Aldrich、和光純薬、ナカライ、R&D Systems、USCN Life Science INC等）の同等品でも代用可能である。
- [0112] （製造例：Extract Z）
- 本実施例で使用されるExtract Zは以下のようにして製造した。
- 凍結乾燥保存（ -20°C ）された人型結核菌青山B株（*Mycobacterium tuberculosis* strain Aoyama B）を、ソートン馬鈴薯培地⁽¹⁾中、 $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ にて種培養する。この種培養菌を製造用培地⁽²⁾に移植し、 $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ で5～7週間培養（本培養）して得られた菌体を、注射用水で洗浄後、その湿菌体重量の20倍量の注射用水を加えて、 100°C 、120分間加熱して抽出液を得る。この抽出液を $0.45\text{ }\mu\text{m}$ のメンブレンフィルターで濾過後、糖含量（フェノールー硫酸法によるD-アラビノース換算）が4.0～6.0

mg/mLとなるように減圧濃縮し、濃縮液とする。次いで、除蛋白を目的として、この濃縮液に1W/V%のスルフォサリチル酸を加え、10℃以下で15～20分間放置後、析出物を遠心除去（10℃以下、1150×G、10分間）し、上澄液を回収する。本上澄液の蛋白質濃度は、0.30mg/mL（Lowry法、チロシン換算）以下である。さらに、上澄液を検出限界以下（10ppm以下、塩化第二鉄溶液法）となるまでスルフォサリチル酸を除去する。この溶液を、糖含量が1.8～2.2mg/mLとなるように減圧濃縮し、これに塩化ナトリウム（0.9W/V%）及び該濃縮物と等容量の冷エタノールを加え、10℃以下、40時間以上放置後、析出物（高分子領域の多糖体）を遠心除去（10℃以下、2040×G、10分間）する。次いで、この上澄液に4倍量の冷エタノールを加え、10℃以下、40時間以上放置後、遠心分離（10℃以下、2040×G、10分間）により沈殿物を回収する。この沈殿物を注射用水に溶解し、糖含量を1.8～2.2mg/mLに調整後、0.45μmメンブレンフィルターでの濾過、及び高圧蒸気滅菌（121℃、20分間）を施して、Extract Z液とする。

[0113] （1）：ソートン馬鈴薯培地

ソートン培地に洗浄馬鈴薯片を浸漬させ、115℃、15分間滅菌した後、ソートン馬鈴薯培地として用いる。

ソートン培地

Ｌ－アスパラギン（1水和物）	4.0g
クエン酸（1水和物）	2.0g
硫酸マグネシウム（7水和物）	0.5g
リン酸－水素カリウム（無水）	0.5g
クエン酸鉄アンモニウム	0.05g
グリセリン	60mL

以上を水に溶解し、1000mLとする。pHは、水酸化ナトリウム溶液で、7.0～7.3に調整する。

[0114] (2) : 製造用培地

Ｌ－アスパラギン（１水和物）	4. 0 g
クエン酸（１水和物）	2. 0 g
硫酸マグネシウム（７水和物）	0. 5 g
リン酸－水素カリウム（無水）	0. 5 g
クエン酸鉄アンモニウム	0. 0 5 g
グリセリン	6 0 m L

以上を水に溶解して１０００mLとし、高圧蒸気滅菌（１２１℃、２０分間）する。pHは、水酸化ナトリウム溶液で、７．０～７．３に調整する。

[0115] 得られたE x t r a c t Z液の物理化学的性質は次の通りであった。

(1) 外観

微黄色澄明液体

(2) pH

4. 5 0～5. 3 0

(3) 蛋白含量

凍結乾燥品中、3. 5 重量％（アミノ酸として）

(4) 核酸含量

凍結乾燥品中、0. 1 重量％

(5) 多糖体の主な構成単糖

マンノース43. 4 重量％、アラビノース18. 2 重量％、グルコース10. 4 重量％。（2 N トリフルオロ酢酸で１００℃、２時間加水分解後、2-シアノアセトアミド蛍光誘導体による液体クロマトグラフ法による（S. Honda, et al, Anal. Chem., 52, 1079 (1980)）

[0116] 上記製造例に記載された方法によって調製されたE x t r a c t Z液は、使用する前に適宜希釈して使用され得、以下の実施例においては、１～50, 000倍に希釈し、適切な濃度に調整して使用した。

[0117] 以下の実施例において使用された抗体及び染色試薬の製造元およびカタログ

グ番号は、以下のとおりである。

CD80 (ミルテニーバイオテク株式会社、カタログ番号130-102-372)

CD86 (ミルテニーバイオテク株式会社、カタログ番号130-102-506)

CD11b (ミルテニーバイオテク株式会社、カタログ番号130-113-811)

CD11c (ミルテニーバイオテク株式会社、カタログ番号130-122-016)

CD45 (ミルテニーバイオテク株式会社、カタログ番号130-119-130)

CD4 (ミルテニーバイオテク株式会社、カタログ番号130-123-899)

CD8 (Life Technologies Corporation、カタログ番号25-0081-82)

TCR β (BioLegend Incorporated、カタログ番号109220)

NK (抗CD49b抗体; ミルテニーバイオテク株式会社、カタログ番号130-102-258)

MHC class II (ミルテニーバイオテク株式会社、カタログ番号130-123-785)

PD-L1 (抗CD274抗体; Life Technologies Corporation、カタログ番号12-5982-81)

PI (Propidium Iodide Solution; 死細胞マーカー; ミルテニーバイオテク株式会社、カタログ番号130-093-233)

[0118] 以下、がん患者に対する具体的な治療の例について、図3 (実施例1: 免疫チェックポイント阻害剤+放射線照射単独である例1)、図4 (実施例2: 免疫チェックポイント阻害剤+放射線照射単独である例2)、図5 (実施例3: Extract Z投与後の免疫チェックポイント阻害剤の例)、図6 (実施例4: 免疫チェックポイント阻害剤+Extract Z投与+放射線照射の併用である例)、ならびに図10及び11 (チロシンキナーゼ阻害薬による治療および免疫チェックポイント阻害剤による治療を受け有効であったが、その後進行(PD)となった被験体に対する、免疫チェックポイント阻害剤+Extract Z投与+放射線照射の併用である例)を参照して説明する。

[0119] (実施例1)

症例は、ドライバー遺伝子変異がない肺扁平上皮がんで、臨床的T N M分類：c T x N 3 M 1 b、ステージ：I V bと診断された69歳の男性である。

[0120] 2017年9月から2018年11月にわたって免疫チェックポイント阻害剤の抗PD-1抗体の一種であるニボルマブを、1回240mgで2週間間隔で点滴静脈注射投与したが、図3のCT画像に示すように、転移した頸部リンパ節の腫脹が進行していった。2018年12月に、30Gy/10frの放射線を頸部リンパ節に照射した。そして、2018年12月から現在（2019年12月）までもニボルマブの、1回240mgで2週間間隔で点滴静脈注射投与を継続している。結果として、頸部リンパ節の腫脹は抑えられて（2019年4月、10月）部分寛解し、治療が奏効している。

[0121] （実施例2）

症例は、ドライバー遺伝子変異がない肺腺がんで、再発T N M分類：r T x N 3 M 1 b、ステージ：I V bと診断された60歳の男性である。

[0122] 2017年11月から2019年2月にわたってニボルマブを、1回240mgで2週間間隔で点滴静脈注射投与したが、図4のCT画像に示すように、転移した頸部リンパ節の腫脹が進行していった。2019年3月に、30Gy/10frの放射線を頸部リンパ節に照射した。そして、2019年3月から現在（2019年12月）までもニボルマブの、1回240mgで2週間間隔で点滴静脈注射投与を継続している。結果として、頸部リンパ節の腫脹は抑えられて（2019年5月）部分寛解し、治療が奏効している。

[0123] （実施例3）

症例は、EGFR遺伝子変異陽性（エクソン19欠失）の肺腺がんで、臨床的T N M分類：c T 1 b N 3 M 1 b、ステージ：I V bと診断された67歳の女性である。

[0124] 2019年4月1日からExtract Zの投与を開始した。腫瘍マーカー（CEA）の測定値が、57.0から277.0へと増加していったので、同年6月3日に、Extract Zの投与を中止して、ニボルマブの

、1回240mgで2週間間隔で点滴静脈注射投与を開始した。その後、腫瘍マーカー（CEA）の測定値は、277.0から63.2へと激減した。

[0125] 図5のCT画像に示すように、治療前には存在していたがん組織が、治療後にはほぼ消滅しており、Extract Z投与とニボルマブ投与との相乗作用により、優れた治療効果が得られている。

[0126] （実施例4）

症例は、EGFR遺伝子変異陽性（エクソン19欠失）の肺腺がん、臨床的TNM分類：cT3bN2M1c、ステージ：IVbと診断された55歳の女性である。

[0127] 2019年6月20日から免疫チェックポイント阻害剤の抗PD-1抗体の一種であるペムブロリズマブの、1回200mgで3週間間隔で点滴静脈注射投与を開始した。腫瘍マーカー（CEA）の測定値が、25.0から98.8へと増加していったので、同年8月15日に、ペムブロリズマブの投与を持続しながらExtract Zの投与を開始した。この際、Extract Zの投与と併せて30Gy/10frの放射線照射を施した。その後、腫瘍マーカー（CEA）の測定値は、98.8から41.5へと激減した。

[0128] 図6のX線画像に示すように、がん組織の領域は、治療中（Extract Zの投与前）の8月15日には一旦大きくなったが、治療後（Extract Zの投与+放射線照射）には治療前よりもかなり小さくなっており、ペムブロリズマブ投与とExtract Z投与+放射線照射の併用との相乗作用により、優れた治療効果が得られている。

[0129] （実施例5：免疫アジュバント／放射線療法の樹状細胞の直接活性化用途）

本実施例では、免疫アジュバント／放射線療法の樹状細胞の直接活性化用途を確認した。

（材料および方法）

免疫アジュバント=Extract Z

放射線療法

[0130] (実施例6：免疫アジュバントの投与による樹状細胞直接活性化の例)

本実施例では、免疫アジュバントの投与による樹状細胞直接活性化を示す。

C3H/HeNマウスの右鼠径部に生理食塩水またはExtract Z 1mg/kgを1日1回皮下投与する(各群20匹)。生理食塩水またはExtract Z投与開始後29日目に口腔扁平上皮がんSq-1979細胞 1×10^6 個を腹側皮下注入する。

生理食塩水またはExtract Z投与開始後36日目に腫瘍及びリンパ節を採取し5匹分をプールして、フローサイトメーターを用いて測定する。

[使用抗体]

CD80、CD86、CD11b、CD11cに対する各抗体

[0131] (結果)

Extract Zの投与群において、樹状細胞表面におけるCD80/86の発現量の増大が認められる。この結果から、Extract Zの投与により樹状細胞が活性化されることが示唆される。

[0132] (実施例7：放射線療法の投与による樹状細胞直接活性化の例)

本実施例では、放射線療法の投与による樹状細胞直接活性化を示す。

がん細胞をマウスに皮下投与し、皮下腫瘍マウスを作製する。がん細胞の皮下移植後、半数のマウスの皮下局所に放射線を照射する。照射後皮下腫瘍及びリンパ節を照射群のマウスと非照射群のマウスから採取し、フローサイトメーターを用いて樹状細胞表面におけるCD80/86の発現量を測定する。

照射開始(非照射群については同じタイミング)後36日目に腫瘍及びリンパ節を採取し5匹分をプールして、フローサイトメーターを用いて測定する。

[使用抗体]

CD80、CD86、CD11b、CD11cに対する各抗体

[0133] (実施例8：複数の樹状細胞直接活性化技術の併用)

本実施例では、複数の樹状細胞直接活性化技術の併用を示す。

子宮頸癌を有し化学放射線療法が適応となるステージの患者群に対して、生理食塩水またはExtract Zを投与する。生理食塩水またはExtract Zと同時または異時に、白金製剤（シスプラチンまたはカルボプラチン）の投与、および根治的放射線照射を実施する。その後、患者群における免疫パラメータ（CD11c、CD14、CD16、CD19、CD24、CD27、CD38、CD80、CD86、CD123、CD138、CCR5、CCR7、CXCR3、HLA-DR、CD3、CD4、CD8、CD45RA、CD56、CD69、CD159a、CTLA-4、NKp46、PD-1、IFN γ 、TNF α 、パーフォリン、グランザイムB、IL4、FoxP3、IL17A、Ki67、CXCL9、CXCL10、IL10、IL12p70）、および、PFS（Progression-Free Survival）、OS（Overall Survival）、ORR（Objective Response Rate）を計測する。

[0134] (実施例9：免疫チェックポイント阻害剤と免疫アジュバントの併用)

本実施例では、免疫チェックポイント阻害剤と免疫アジュバントの併用を示す。

[0135] 固形癌を有し、既存の治療オプションがなく、Tumor Mutational Burden^{high}かつCD8⁺ T Cell invasion^{low}の患者群に対して、生理食塩水またはExtract Zを投与する。生理食塩水またはExtract Zと同時または異時に、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、ペムブロリズマブ）を投与する。その後、患者群におけるPFS（Progression-Free Survival）およびOS（Overall Survival）、ORR（Objective Response Rate）を計測する。

[0136] (実施例 10 : 免疫チェックポイント阻害剤と免疫アジュバントとの併用の別例)

本実施例では、免疫チェックポイント阻害剤と免疫アジュバントとの併用の一例を示す。

非小細胞肺癌を有し、免疫チェックポイント阻害剤単剤治療が無効であった症例に対して、Extract Zを投与する。Extract Zと同時にまたは異時に、免疫チェックポイント阻害剤の投与および姑息的放射線療法を実施する。その後、患者群におけるPFS (Progression-Free Survival) およびOS (Overall Survival), ORR (Objective Response Rate) を計測する。

[0137] (実施例 11 : 免疫チェックポイント阻害剤と免疫アジュバントと放射線療法の併用)

本実施例では、免疫チェックポイント阻害剤と免疫アジュバントと放射線療法の併用例を示す。

[0138] 非小細胞肺癌を有し、既存の治療オプションがなく、EGFR変異陽性であり、EGFR-TKI不耐・不応性の患者群に対して、生理食塩水またはExtract Zを投与する。生理食塩水またはExtract Zと同時にまたは異時に、免疫チェックポイント阻害剤の投与および姑息的放射線療法を実施する。その後、患者群におけるPFS (Progression-Free Survival) およびOS (Overall Survival), ORR (Objective Response Rate) を計測する。

[0139] (実施例 12 : 免疫チェックポイント阻害剤と免疫アジュバントと放射線療法とCOX-2阻害剤の併用)

非小細胞肺癌を有し、免疫チェックポイント阻害剤単剤治療が無効であった症例に対して、Extract Zを投与する。Extract Zと同時にまたは異時に、免疫チェックポイント阻害剤の投与および姑息的放射線療法

法および制御性T細胞抑制剤の投与を実施する。その後、患者群におけるPFS (Progression-Free Survival) およびOS (Overall Survival), ORR (Objective Response Rate) を計測する。

[0140] (実施例13: 免疫アジュバントのCXCL10産生亢進の例)

本実施例では、本開示の剤のCXCL10産生亢進を実証する。

[0141] C3H/HeJマウス(雄性)から骨髓由来細胞を採取し、採取した骨髓由来細胞を、 4×10^6 /plateで6日間培養(20 ng/mL GM-CSF、20 ng/mL IL-4存在下)した。培養後の骨髓由来細胞を採取し、 2×10^5 /wellで播種して、0.4 μ g/mL、0.8 μ g/mL、1.6 μ g/mLおよび3.2 μ g/mLのExtract Zで刺激した。刺激6時間後の培養上清を回収し、ELISA法でCXCL10濃度を測定した。

[0142] 結果を図7に示す。刺激に使用したExtract Zの濃度を増大させるに伴い、培養上清中のCXCL10濃度の増大が認められた。したがって、Extract Zは、CXCL10の産生を亢進させる作用を有することが認められた。

[0143] (実施例14: 免疫アジュバントによるCXCL10陽性を示すがんまたは腫瘍の治療例)

[CXCL10陽性]

がん細胞の皮下移植モデルに免疫アジュバントを投与して抗腫瘍効果または延命効果を確認する。抗腫瘍効果または延命効果が確認できた皮下移植モデルに対して、その腫瘍を採取し、腫瘍のCXCL10遺伝子発現量を調べてその発現量が高いことを確認する。

[CXCR3陽性]

がん細胞の皮下移植モデルに免疫アジュバントを投与して抗腫瘍効果または延命効果を確認する。抗腫瘍効果または延命効果が確認できた皮下移植モデルに対して、その腫瘍を採取し、腫瘍のCXCR3陽性細胞をフローサイト

メーターまたは免疫染色にて調べて陽性細胞率が高いことを確認する。

[0144] (実施例 15 : 腫瘍内への CD8⁺T 細胞の浸潤を促す効果の例)

本実施例では、本開示の剤の腫瘍内への CD8⁺T 細胞の浸潤を促す効果を示す。

[0145] C3H/HeN マウスの右鼠径部に生理食塩水または Extract Z 1 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した (各群 40 匹)。生理食塩水または Extract Z 投与開始後 29 日目に口腔扁平上皮がん Sq-1979 細胞 1×10^6 個を腹側皮下注入した。Sq-1979 細胞の移入から 7 日後に腫瘍を採取し、5 匹分をプールしてフローサイトメーターで測定した。

[使用抗体及び試薬]

CD45 に対する抗体

CD8 に対する抗体

TCR β chain に対する抗体

PI (死細胞マーカー)

[0146] (結果)

結果を図 8 に示す。Extract Z 投与により腫瘍内の CD8⁺T 細胞は増加した。一方、Extract Z の作用は非特異的免疫賦活であるため、腫瘍内に浸潤する CD8⁺T 細胞は抗腫瘍効果を持つ細胞も、CTLA-4 を発現しており抗腫瘍効果を阻害する細胞も含まれる。

[0147] (実施例 16 : 免疫アジュバントを含む、他に治療選択肢がない、Tumor Mutational Burden^{high} 及び CD8⁺T 細胞^{low} の手術不能又は転移固形癌の治療または予防の例)

本実施例では、免疫アジュバントを含む、他に治療選択肢がない、Tumor Mutational Burden^{high} 及び CD8⁺T 細胞^{low} の手術不能又は転移固形癌の治療または予防の実証を示す。

[0148] 固形癌を有し、既存の治療オプションがなく、Tumor Mutational Burden^{high} かつ CD8⁺T Cell invasion^{low} の患者群に対して、生理食塩水または Extract Z を投与する。生

理食塩水またはE x t r a c t Zと同時または異時に、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、ペムブロリズマブ）を投与する。その後、患者群におけるPFS（P r o g r e s s i o n - F r e e S u r v i v a l）およびOS（O v e r a l l S u r v i v a l）、ORR（O b j e c t i v e R e s p o n s e R a t e）を計測する。

[0149]（実施例17：レジメン治療例）

本実施例では、免疫チェックポイント阻害剤と、放射線治療と、E x t r a c t Zとの組み合わせレジメンの例を示す。

[0150]（1）免疫チェックポイント阻害剤：以下のいずれかの単剤を使用する。

（a）ニボルマブを原則として2週間ごとに240mg点滴静脈注射、

（b）ペムブロリズマブを原則として1回200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静脈注射、または1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静脈注射、

（c）アテゾリズマブを原則として1回1200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静脈注射

（2）放射線治療

脳転移以外の姑息照射で、2Gy×20～25回照射、またはこれにd o s e e q u i v a l e n t d o s e：例えば3Gy×10回。姑息照射の照射方法は、各施設の放射線腫瘍医の判断とする。

（3）E x t r a c t Z

（a）1mLのシリンジに薬液を吸引し、その一部（約0.05mLが好ましい）を上腕に皮下注射する。

（b）週2回

（c）放射線治療開始から放射線治療終了まで（最大8週間）

（4）放射線治療とE x t r a c t Zの繰り返し

治療開始から9か月が経過した時点で、別の部位に放射線治療とE x t r a c t Zとを繰り返してもよい。

[0151]（実施例18：E x t r a c t Zの投与による腫瘍浸潤細胞の比率を示す

例)

本実施例では、本開示の剤の投与による腫瘍浸潤細胞の比率分析を示す。

[0152] C3H/HeNマウスの右鼠径部に生理食塩水またはExtract Z 1mg/kgを1日1回35日間反復皮下投与した(各群20匹)。表1においては、生理食塩水またはExtract Z投与開始後29日目に口腔扁平上皮がんSq-1979細胞 1×10^6 個を腹側皮下注入し、生理食塩水またはExtract Z投与開始後28日目、31日目、34日目に抗PD-1抗体 $200 \mu\text{g/body}$ を腹腔内注入した。表2においては、生理食塩水またはExtract Z投与開始後29日目に口腔扁平上皮がんSq-1979細胞 1×10^6 個を腹側皮下注入し、生理食塩水またはExtract Z投与開始後28日目、31日目、34日目に抗PD-1抗体またはControl抗体を $200 \mu\text{g/body}$ を腹腔内注入した。

生理食塩水またはExtract Z投与開始後36日目に腫瘍及びリンパ節を採取し5匹分をプールして、フローサイトメーターを用いて測定した。

[使用抗体及び試薬]

CD45、CD4、CD8、TCR(T細胞レセプター)に対する抗体
NK、MHC class II、PD-L1に対する抗体
PI(死細胞マーカー)

[0153] (結果)

結果を表1および表2に示す。腫瘍浸潤細胞のうち、CD8⁺T細胞は、生理食塩水の投与群では4.34%であったのに対し、Extract Zの投与群では10.43%であった(表1)。また、抗PD-1抗体単独投与群では3.91%であったのに対し、Extract Zと抗PD-1抗体との両方の投与群では11.58%であった(表2)。これらの結果から、Extract Zの投与により、CD8⁺T細胞の腫瘍への浸潤が誘導されることが示された。

[表1]

表 1

		Mean (細胞比率 [%])	SE	**
CD8+T	Saline	4.34	0.07	
	Extract Z	10.43	0.50	
CD4+T	Saline	20.54	0.58	
	Extract Z	22.46	1.05	
MHC class II	Saline	6.71	0.53	
	Extract Z	5.64	0.68	
NK	Saline	39.79	1.35	
	Extract Z	38.07	0.50	
PD-L1+/CD45+	Saline	68.62	1.36	
	Extract Z	65.04	1.71	
PD-L1+/CD8+T	Saline	96.79	0.18	
	Extract Z	98.35	0.11	

5匹グループでn=1としn=4

**: p<0.01 (Aspin-Welch t-test)

[表2]

表2

Cell type	Sample	細胞比率(%)		***
		Mean	SE	
CD8+T/CD45+	Saline + anti-PD-1	3.91	0.31	
	Extract Z + anti-PD-1	11.58	0.42	
CD4+T/CD45+	Saline + anti-PD-1	29.93	2.98	
	Extract Z + anti-PD-1	26.58	2.72	
MHC class II+/CD45+	Saline + anti-PD-1	4.81	1.08	
	Extract Z + anti-PD-1	4.36	0.19	
NK/CD45+	Saline + anti-PD-1	27.02	1.21	
	Extract Z + anti-PD-1	30.88	1.87	
PD-L1+/CD45+	Saline + anti-PD-1	67.88	2.19	
	Extract Z + anti-PD-1	66.42	3.52	
PD-L1+/CD8+T	Saline + anti-PD-1	99.02	0.28	
	Extract Z + anti-PD-1	99.30	0.15	

5匹グループでN=1としN=4

*** p<0.001 (student's t-test)

[0154] (実施例19: Extract Zの投与によるリンパ節中の抗原提示細胞マーカーの比率を示す例)

本実施例では、本開示の剤の投与によるリンパ節中の抗原提示細胞マーカー

一の比率の分析を示す。

- [0155] C3H/HeNマウスの右鼠径部に生理食塩水またはExtract Z 1 mg/kgを1日1回35日間反復皮下投与した（各群20匹）。表3においては、生理食塩水またはExtract Z投与開始後29日目に口腔扁平上皮がんSq-1979細胞 1×10^6 個を腹側皮下注入し、生理食塩水またはExtract Z投与開始後28日目、31日目、34日目に抗PD-1抗体を200 μ g/bodyを腹腔内注入した。表4においては、生理食塩水またはExtract Z投与開始後29日目に口腔扁平上皮がんSq-1979細胞 1×10^6 個を腹側皮下注入し、生理食塩水またはExtract Z投与開始後28日目、31日目、34日目に抗PD-1抗体またはControl抗体を200 μ g/bodyを腹腔内注入した。

生理食塩水またはExtract Z投与開始後36日目に腫瘍及びリンパ節を採取し5匹分をプールして、フローサイトメーターを用いて測定した。

〔使用抗体及び試薬〕

CD45、CD80、CD86、CD11b、CD11c、MHC class II、PD-L1に対する抗体
PI（死細胞マーカー）

- [0156] （結果）

結果を表3および表4に示す。リンパ節中の抗原提示細胞マーカーのうち、CD80⁺/MHCクラスII細胞は、生理食塩水の投与群では6.09%であったのに対し、Extract Zの投与群では8.38%であった。また、抗PD-1抗体単独投与群では6.08%であったのに対し、Extract Zと抗PD-1抗体との両方の投与群では6.89%であった（表4）。これらの結果から、Extract Zの投与により、CD80⁺の発現が亢進されることが示された。

[表3]

表 3

		Mean (細胞比率 [%])	SE	] *
CD80+/MHC class II	Saline	6.09	0.12	
	Extract Z	8.38	0.60	
CD86+/MHC class II	Saline	28.44	1.01	
	Extract Z	26.37	1.11	
CD11b+CD11c-/MHC class II	Saline	0.85	0.03	
	Extract Z	1.12	0.03	
CD11b+CD11c+/MHC class II	Saline	1.28	0.06	
	Extract Z	1.51	0.08	
CD11b-CD11c+/MHC class II	Saline	13.03	0.44	
	Extract Z	9.22	0.53	

5 匹プールで n=1 とし n=4

*: p<0.05 (Aspin-Welch t-test)

[表4]

表4

Cell type	Sample	細胞比率(%)	
		Mean	SE
CD80+/MHC class II	Saline + anti-PD-1	6.08	0.27
	Extract Z + anti-PD-1	6.89	0.22
CD86+/MHC class II	Saline + anti-PD-1	25.90	0.82
	Extract Z + anti-PD-1	24.65	1.78
CD11b+CD11c-/MHC class II	Saline + anti-PD-1	1.18	0.11
	Extract Z + anti-PD-1	1.41	0.06
CD11b+CD11c+/MHC class II	Saline + anti-PD-1	0.84	0.06
	Extract Z + anti-PD-1	0.86	0.04
CD11b-CD11c+/MHC class II	Saline + anti-PD-1	10.51	0.50
	Extract Z + anti-PD-1	9.76	0.61

5匹プールでN=1としN=4

[0157] (実施例20: 培養Sq-1979細胞におけるPD-L1の発現を示す例)

本実施例では、本開示の剤による培養Sq-1979細胞におけるPD-L1の発現分析を示す。

[0158] 培養している口腔扁平上皮がんSq-1979細胞を回収し、抗PD-L

1 抗体及びControl抗体で染色してフローサイトメーターを用いて測定した。

[0159] (結果)

結果を図9に示す。抗PD-L1抗体による染色では88.78%の細胞が陽性であり、Control抗体では1.57%の細胞が陽性であったため、Sq-1979細胞は、PD-L1陽性細胞であることが示された。

[0160] (実施例21: Extract Zと免疫チェックポイント阻害剤との併用の効果)

本実施例では、マウス腫瘍モデルにExtract Zと抗CTLA-4抗体を投与し、抗腫瘍効果又は延命効果が相乗的に上昇することを確認する。

マウスから脾臓細胞又はリンパ節を採取し、免疫細胞を単離してExtract Z及びCTLA-4抗体を添加する。Extract ZはIn vitro添加によってIFN- γ 産生作用(T細胞活性化作用)を示すため、CTLA-4抗体を併用することでこのIFN- γ 産生が相乗的に増加するか確認する。

[0161] (実施例22: Extract Z投与により腫瘍内に浸潤するCD8⁺T細胞はCTLA-4⁺を発現していることを示す例)

本実施例では、Extract Z投与によってみられる腫瘍浸潤CD8⁺T細胞のCTLA-4発現増加を確認する。

[0162] Extract Z投与によって全体的なCD8⁺T細胞の浸潤が促進するだけではなく、抗腫瘍効果を阻害するCTLA-4⁺CD8⁺T細胞の浸潤も促進していることを確認する。

[0163] (実施例23: Extract Z、免疫チェックポイント阻害剤および放射線照射による治療の例)

本実施例では、Extract Z、免疫チェックポイント阻害剤および放射線照射の併用による治療効果を確認した。

[0164] 症例は、EGFR遺伝子変異陽性(エクソン19欠失)の肺腺がんで、臨

床的TNM分類：cT2aN2M1c、ステージ：IVbと診断された57歳の男性であった。

[0165] 2015年10月よりアファチニブを投与開始後、2016年にT790M変異を有する再発が確認されたため、2016年12月よりオシメルチニブを投与開始した。2017年6月に増悪が確認されたため、シスプラチン+ペメトレキセドによる化学療法を行い、その後エルロチニブ+ベバシズマブによる治療を行ったものの、再度増悪が確認された。そのため、2017年9月にニボルマブの1回240mg、2週間間隔で点滴静脈注射投与を開始した。その結果、原発巣のほぼ消失及びリンパ節転移の消失を得たものの、2020年11月6日に原発腫瘍の増悪、多発肺内転移及び右副腎への転移が認められた。

[0166] ニボルマブの投与を継続しながら、2020年11月17日から11月28日までの間に右副腎転移部へ30Gy/10frの放射線照射及び4回のExtract Z投与を実施した。

[0167] その結果、腫瘍マーカー（CEA）の測定値は、35.3から22.7へと減少した。更に、図10のCT画像に示すように、治療後（Extract Zの投与+放射線照射）には原発巣は軽度縮小、肺内転移巣のいくつかは明らかに縮小していることが認められた。

[0168] ニボルマブ投与とExtract Z投与+放射線照射の併用との相乗作用により、アブスコパル効果が認められたと考える。また、標準的な治療をすべて実施したものの増悪が認められている、後期治療ラインの患者に対しても優れた治療効果が得られることが示された。

[0169] （注記）

以上のように、本開示の好ましい実施形態を用いて本開示を例示してきたが、本開示は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。本明細書において引用した特許、特許出願及び他の文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。

本願は、日本国特許庁に２０１９年１２月２７日に出願された特願２０１９－２３８６５７、および日本国特許庁に２０２０年１０月９日に出願された特願２０２０－１７１４９３に対して優先権主張を伴うものであり、その内容はすべて本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。

産業上の利用可能性

[0170] 本開示は、がんなどの疾患について、従来にないメカニズムに基づく予防および治療法の方法を提供する。