

明 細 書

発明の名称：結核菌抽出物の新規用途

技術分野

[0001] 本開示は、結核菌抽出物の新規用途に関する。より特定すると、結核菌抽出物と抗がん剤との併用、または抗がん剤の作用増強用途に関する。

[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。

発明の概要

課題を解決するための手段

[0003] 本開示は結核菌抽出物の新規用途に関する。より特定すると、結核菌抽出物と抗がん剤との併用、または抗がん剤の作用増強用途に関する。本開示は、結核菌抽出物を利用した、新規モダリティー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、組合せ物、および医療デバイスであって、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を含む、組成物、組合せ物、および医療デバイスを提供する。

[0004] したがって、例示的に本開示は以下を提供する。

[項目 1]

C X C L 1 0 産生賦活のための、免疫アジュバントを含む組成物。

[項目 2]

前記 C X C L 1 0 産生賦活は、骨髓由来細胞を含む細胞におけるものである、上記項目のいずれかに記載の組成物。

[項目 3]

前記 C X C L 1 0 産生賦活は、抗原提示細胞におけるものである、上記項目のいずれかに記載の組成物。

[項目 4]

C X C L 1 0陽性を示すがんまたは腫瘍を処置するための、免疫アジュバントを含む組成物。

[項目 5]

がんまたは腫瘍へのC X C R 3 陽性細胞の浸潤を促すための、免疫アジュバントを含む組成物。

[項目 6]

がんまたは腫瘍内へのC D 8 陽性 T 細胞の浸潤を促すための、免疫アジュバントを含む組成物。

[項目 7]

抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術とともに用いられることを特徴とする、免疫アジュバントを含む医薬組成物。

[項目 8]

抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術と、免疫アジュバントとの組合せ医薬。

[項目 9]

既存治療で有効ではなかった患者を治療するための、上記項目のいずれかに記載の医薬組成物または組合せ医薬。

[項目 1 0]

免疫アジュバントを含む、他に治療選択肢がない、T u m o r M u t a t i o n a l B u r d e n ^{h i g h} 及びC D 8 + T 細胞^{l o w}の手術不能又は転移固形癌の治療または予防のための、上記項目のいずれかに記載の医薬組成物または組合せ医薬。

[項目 1 1]

前記免疫アジュバントは結核菌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、医薬組成物または組合せ医薬。

[項目 1 2]

前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物を含む、上記項目のいずれかに記載の組成物、医薬組成物または組合せ医薬。

[項目 A 1]

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 C X C L 1 0 産生賦活をするための方法。

[項目 A 2]

前記 C X C L 1 0 産生賦活は、骨髓由来細胞を含む細胞におけるものである、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 3]

前記 C X C L 1 0 産生賦活は、抗原提示細胞におけるものである、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 4]

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、C X C L 1 0 陽性を示すがんまたは腫瘍を処置するための方法。

[項目 A 5]

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、がんまたは腫瘍への C X C R 3 陽性細胞の浸潤を促すための方法。

[項目 A 6]

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、がんまたは腫瘍内への C D 8 陽性 T 細胞の浸潤を促すための方法。

[項目 A 7]

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、有効量の抗がん剤、または他のがんもしくは腫瘍の治療技術と組み合わせて実施される、被験体におけるがんまたは腫瘍を予防または治療するための方法。

[項目 A 8]

有効量の免疫アジュバントと、有効量の抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術との組合せを実施する工程を含む、被験体におけるがんまたは腫瘍を予防または治療するための方法。

[項目 A 9]

前記被験体は、既存治療で有効ではなかった被験者である、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 1 0]

前記被験体は、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を有する、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 A 1 1]

前記免疫アジュバントは結核菌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 1 2]

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

[項目 B 1]

CXCL10産生賦活の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 2]

前記CXCL10産生賦活は、骨髓由来細胞を含む細胞におけるものである、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 3]

前記CXCL10産生賦活は、抗原提示細胞におけるものである、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 B 4]

CXCL10陽性を示すがんまたは腫瘍を処置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 5]

がんまたは腫瘍へのCXCR3陽性細胞の浸潤を促す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 6]

がんまたは腫瘍内へのCD8陽性T細胞の浸潤を促す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B7]

抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術とともに用いられる医薬の製造における、免疫アジュバントの使用。

[項目B8]

抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術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B8A]

前記医薬は、がんまたは腫瘍の予防または治療のための医薬である、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目B9]

既存治療で有効ではなかった患者を治療するための医薬の製造における、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目B10]

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ための医薬の製造における、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目B11]

前記免疫アジュバントは結核菌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B12]

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

[項目C1]

CXCL10産生賦活のための、免疫アジュバント。

[項目C2]

前記CXCL10産生賦活は、骨髄由来細胞を含む細胞におけるものである

、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバント。

[項目C 3]

前記C X C L 1 0 産生賦活は、抗原提示細胞におけるものである、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバント。

[項目C 4]

C X C L 1 0 陽性を示すがんまたは腫瘍を処置するための、免疫アジュバント。

[項目C 5]

がんまたは腫瘍へのC X C R 3 陽性細胞の浸潤を促すための、免疫アジュバント。

[項目C 6]

がんまたは腫瘍内へのC D 8 陽性T細胞の浸潤を促すための、免疫アジュバント。

[項目C 7]

抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術とともに用いられることを特徴とする、医薬として使用するための免疫アジュバント。

[項目C 8]

抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術と組み合わせて使用されることを特徴とする、医薬として使用するための免疫アジュバント。

[項目C 8 A]

前記医薬は、がんまたは腫瘍の予防または治療のための医薬である、上記項目のいずれかに記載の、免疫アジュバント。

[項目C 9]

前記医薬は既存治療で有効ではなかった患者を治療するための医薬である、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバント。

[項目C 1 0]

前記医薬は他に治療選択肢がない、Tumor Mutational Burden^{high}及びC D 8 + T細胞^{low}の手術不能又は転移固形癌の治療また

は予防のための医薬である、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバント。

[項目 C 1 1]

結核菌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 C 1 2]

ヒト結核菌熱水抽出物を含む、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバント。

[0005] 本開示はまた、以下の項目を提供する。

[項目 X 1]

C X C L 1 0 産生賦活のための、免疫アジュバントを含む組成物。

[項目 X 2]

前記 C X C L 1 0 産生賦活は、骨髓由来細胞を含む細胞におけるものである、上記項目のいずれかに記載の組成物。

[項目 X 3]

前記 C X C L 1 0 産生賦活は、抗原提示細胞におけるものである、上記項目のいずれかに記載の組成物。

[項目 X 4]

前記 C X C L 1 0 産生賦活は、リンパ節におけるものである、上記項目のいずれかに記載の組成物。

[項目 X 5]

C X C L 1 0 陽性を示すがんまたは腫瘍を処置するための、免疫アジュバントを含む組成物。

[項目 X 6]

がんまたは腫瘍への C X C R 3 陽性細胞の浸潤を促すための、免疫アジュバントを含む組成物。

[項目 X 7]

がんまたは腫瘍内への C D 8 陽性 T 細胞の浸潤を促すための、免疫アジュバ

ントを含む組成物。

[項目 X 8]

リンパ節において免疫細胞を賦活するための、免疫アジュバントを含む組成物。

[項目 X 9]

リンパ節への CD 8 陽性 T 細胞の浸潤を促すための、免疫アジュバントを含む組成物。

[項目 X 10]

前記 CD 8 陽性 T 細胞が、エフェクターメモリー CD 8⁺ T 細胞である、上記項目のいずれかに記載の組成物。

[項目 X 11]

抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術とともに用いられることを特徴とする、免疫アジュバントを含む医薬組成物。

[項目 X 12]

抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術と、免疫アジュバントとの組合せ医薬。

[項目 X 13]

既存治療で有効ではなかった患者を治療するための、上記項目のいずれかに記載の医薬組成物または組合せ医薬。

[項目 X 14]

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 CD 8⁺ 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ための、上記項目のいずれかに記載の医薬組成物または組合せ医薬。

[項目 X 15]

前記免疫アジュバントは結核菌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、医薬組成物または組合せ医薬。

[項目 X 16]

前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物を含む、上記項目のいずれかに記載の組成物、医薬組成物または組合せ医薬。

[項目X17]

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ための、上記項目のいずれかに記載の医薬組成物または上記項目のいずれかに記載の組合せ医薬であって、該免疫アジュバントは結核菌抽出物またはその一部を含む、医薬組成物または組合せ医薬。

[項目X18]

前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物を含む、上記項目のいずれかに記載の医薬組成物または組合せ医薬。

[項目XA1]

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CXCL10産生賦活をするための方法。

[項目XA2]

前記CXCL10産生賦活は、骨髓由来細胞を含む細胞におけるものである、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目XA3]

前記CXCL10産生賦活は、抗原提示細胞におけるものである、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目XA4]

前記CXCL10産生賦活は、リンパ節におけるものである、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目XA5]

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、CXCL10陽性を示すがんまたは腫瘍を処置するための方法。

[項目XA6]

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、がんまたは腫瘍へのC X C R 3 陽性細胞の浸潤を促すための方法。

[項目 X A 7]

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、がんまたは腫瘍内へのC D 8 陽性T細胞の浸潤を促すための方法。

[項目 X A 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、リンパ節における免疫細胞を賦活するための方法。

[項目 X A 9]

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、リンパ節へのC D 8 陽性T細胞の浸潤を促すための方法。

[項目 X A 1 0]

前記C D 8 陽性T細胞が、エフェクターメモリーC D 8⁺T細胞である、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 1 1]

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、有効量の抗がん剤、または他のがんもしくは腫瘍の治療技術と組み合わせて実施される、被験体におけるがんまたは腫瘍を予防または治療するための方法。

[項目 X A 1 2]

有効量の免疫アジュバントと、有効量の抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術との組合せを実施する工程を含む、被験体におけるがんまたは腫瘍を予防または治療するための方法。

[項目 X A 1 3]

前記被験体は、既存治療で有効ではなかった被験者である、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 1 4]

前記被験体は、他に治療選択肢がない、T u m o r M u t a t i o n a l B u r d e n^{high}及びC D 8⁺T細胞^{low}の手術不能又は転移固形癌を有す

る、上記項目のいずれかに記載の方法。

[項目 X A 1 5]

前記免疫アジュバントは結核菌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 1 6]

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

[項目 X A 1 7]

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、該被験体における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を治療または予防するための、上記項目のいずれかに記載の方法であって、該免疫アジュバントは結核菌抽出物またはその一部を含む、方法。

[項目 X A 1 8]

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

[項目 X B 1]

CXCL10産生賦活の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]

前記CXCL10産生賦活は、骨髓由来細胞を含む細胞におけるものである、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 3]

前記CXCL10産生賦活は、抗原提示細胞におけるものである、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 4]

前記CXCL10産生賦活は、リンパ節におけるものである、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 5]

C X C L 1 0 陽性を示すがんまたは腫瘍を処置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 6]

がんまたは腫瘍への C X C R 3 陽性細胞の浸潤を促す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 7]

がんまたは腫瘍内への C D 8 陽性 T 細胞の浸潤を促す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 8]

リンパ節において免疫細胞を賦活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 9]

リンパ節への C D 8 陽性 T 細胞の浸潤を促す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 1 0]

前記 C D 8 陽性 T 細胞が、エフェクターメモリー C D 8 + T 細胞である、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 1 1]

抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術とともに用いら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 1 2]

抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術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 1 2 A]

前記医薬は、がんまたは腫瘍の予防または治療のための医薬である、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目 X B 1 3]

既存治療で有効ではなかった患者を治療するための医薬の製造における、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目XB14]

他に治療選択肢がない、Tumor Mutational Burden^h_{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ための医薬の製造における、上記項目のいずれかに記載の使用。

[項目XB15]

前記免疫アジュバントは結核菌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XB16]

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

[項目XB17]

他に治療選択肢がない、Tumor Mutational Burden^h_{high}及びCD8⁺T細胞^{low}の手術不能又は転移固形癌を治療または予防するための医薬の製造における、上記項目のいずれかに記載の使用であって、前記免疫アジュバントは結核菌抽出物またはその一部を含む、使用。

[項目XB18]

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

[項目XC1]

CXCL10産生賦活のための、免疫アジュバント。

[項目XC2]

前記CXCL10産生賦活は、骨髄由来細胞を含む細胞におけるものである、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバント。

[項目XC3]

前記CXCL10産生賦活は、抗原提示細胞におけるものである、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバント。

[項目XC4]

前記CXC L 1 0産生賦活は、リンパ節におけるものである、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバント。

[項目XC5]

CXC L 1 0陽性を示すがんまたは腫瘍を処置するための、免疫アジュバント。

[項目XC6]

がんまたは腫瘍へのCXC R 3 陽性細胞の浸潤を促すための、免疫アジュバント。

[項目XC7]

がんまたは腫瘍内へのCD 8 陽性T細胞の浸潤を促すための、免疫アジュバント。

[項目XC8]

リンパ節において免疫細胞を賦活するための、免疫アジュバント。

[項目XC9]

リンパ節へのCD 8 陽性T細胞の浸潤を促すための、免疫アジュバント。

[項目XC10]

前記CD 8 陽性T細胞が、エフェクターメモリーCD 8⁺T細胞である、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバント。

[項目XC11]

抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術とともに用いられることを特徴とする、医薬として使用するための免疫アジュバント。

[項目XC12]

抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術と組み合わせて使用されることを特徴とする、医薬として使用するための免疫アジュバント。

[項目XC12A]

前記医薬は、がんまたは腫瘍の予防または治療のための医薬である、上記項目のいずれかに記載の、免疫アジュバント。

[項目XC13]

前記医薬は既存治療で有効ではなかった患者を治療するための医薬である、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバント。

[項目XC14]

前記医薬は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ための医薬である、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバント。

[項目XC15]

結核菌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XC16]

ヒト結核菌熱水抽出物を含む、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバント。

[項目XC17]

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ための医薬である、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバントであって、該免疫アジュバントは結核菌抽出物またはその一部を含む、免疫アジュバント。

[項目XC18]

前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物を含む、上記項目のいずれかに記載の免疫アジュバント。

[0006] 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

[0007] 本開示では、結核菌抽出物などの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

[0008] [図1]実施例2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2]実施例4におけるExtract Z投与により腫瘍内のCD8⁺T細胞の増加を示す図である。

発明を実施するための形態

[0009] 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。

[0010] (定義)

本明細書における用語について以下に説明する。

[0011] 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、線維芽細胞を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。

[0012] 本明細書において「CXCL10産生賦活」とは、CXCL10の産生（または物質量）を増加させることをいう。

[0013] 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。CXCL10陽性を示すがんまたは腫瘍としては、例えば、脳腫瘍、脊髄腫瘍、口腔癌・咽頭癌・鼻の癌、喉頭癌、甲状腺癌、肺癌、乳癌、縦隔腫瘍、中皮腫、食道癌、胃癌、十二指腸・小腸癌、大腸癌、GIST、肝癌、胆管癌・胆のう癌、膵癌、腎癌、尿路癌、膀胱癌、副腎腫瘍、前立腺癌、精巣癌、子宮頸癌・子宮体癌及び卵巣癌等が挙げられる。

[0014] 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；CKR-L2；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を挙げるができる。

[0015] 本明細書において「CD8陽性T細胞」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解釈する。

[0016] 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う。ある物質が、免疫アジュバントかどうかは、特定の抗原を構成しないものかどうかを確認した上で、共投与された抗原に対する免疫反応の強度を上昇させ、および／またはブーストするかを調べることができる。免疫アジュバントの例としては、代表的にヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部、Toll様受容体、RLG-1およびNOD様受容体（NLR）などのパターン認識受容体の刺激物質、ミョウバンなどの鉍物塩、*Escherichia coli*、*Salmonella minnesota*、*Salmonella typhimurium*または*Shigella flexneri*などの腸内細菌のモノホスホリルリピド（MPL）Aと組み合わせたミョウバン、あるいは特にMPL（登録商標）（AS04）、QS-21、Quil-A、ISCOM、ISCOMATRIX（商標）などのサポニン、MF59（商標）、Montanide（登録商標）、ISA 51およびISA 720などのエマルジョン、AS02（QS21＋スクワレン＋MPL（登録商標））、AS15、AS01などのリポソームおよびリポソーム製剤、*N. gonorrhoeae*、*Chlamydia trachomatis*等の細菌由来の外膜小胞（OMV）などの合成または特異的に調製した微粒子およびマイクロキャリア、あるいはキトサン粒子、Pluronic（登録商標）ブロックコポリマーなどのデポを形成する作用剤、ムラミルジペプチドなどの特異的に修飾または調製されたペプチド、RC529などのアミノアルキルグルコサミニド4-ホスフェート、あるいは細菌トキソイドまたは毒素フラグメントなどのタンパク質を含むものであってもよいが、これに限定されるものではない。なお、本開示では、代表的にヒト型結核菌熱水抽出物またはその一部を用いて説明がされる場合

があるが、本開示はこれに限定されるものではない。

[0017] 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。

[0018] 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。

[0019] 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り、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。

[0020] 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。

[0021] 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。

[0022] 本明細書において「既存治療」とは、現在利用可能な任意の治療をいい、例えば、各国癌学会等の組織が規定するガイドラインで癌種およびステージ毎に推奨されている治療を指す。癌の治療には、手術療法、放射線療法、化学療法、免疫療法（例えば、免疫細胞療法・免疫チェックポイント阻害剤・光免疫療法など）、分子標的薬などを挙げることができる。

各国癌学会などの組織が規定するガイドラインは、例えば、米国National Comprehensive Cancer Network（NCCN）より提供されるガイドライン（https://www.nccn.org/guidelines/category_1）等が挙げられる。また、日本国内の学会が提供するガイドラインとしては、例えば、以下のものが挙げられる。なお、これらのガイドラインは、科学的知見の集積に伴い更新された新版となるものであると理解される。

[表A]

癌腫	学会・団体	ガイドライン	
脳腫瘍	日本脳腫瘍学会	脳腫瘍診療ガイドライン 成人脳腫瘍編	2019 年度版
頭頸部癌	日本頭頸部癌学会	頭頸部癌診療ガイドライン	2018 年版
口腔癌	日本口腔腫瘍学会・日本口腔外科学会	口腔癌診療ガイドライン	2019 年版
甲状腺癌	日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会	甲状腺腫瘍診療ガイドライン	2018 年版
肺癌	日本肺癌学会	肺癌診療ガイドライン	2020 年版 ver1.1
乳癌	日本乳癌学会	乳癌診療ガイドライン	2018 年版 [追補 2019]
食道癌	日本食道学会	食道癌診療ガイドライン	2017 年版
胃癌	日本胃癌学会	胃癌治療ガイドライン	医師用 2021 年 7 月改訂 第 6 版
十二指腸癌	十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会	十二指腸癌診療ガイドライン	2021 年版
大腸癌	大腸癌研究会	大腸癌治療ガイドライン	医師用 2019 年版
GIST	日本癌治療学会 GIST ガイドライン委員会	GIST 診療ガイドライン	第 3 版 2014 年
肝癌	日本肝臓学会	肝癌診療ガイドライン	2017 年版 補訂版
胆道癌	日本肝胆膵外科学会	胆道癌診療ガイドライン	第 3 版
膵癌	日本膵臓学会	膵癌診療ガイドライン	2019
腎癌	日本泌尿器科学会	腎癌診療ガイドライン	2017 年版
腎盂・尿管癌	日本泌尿器科学会	腎盂・尿管癌診療ガイドライン	2014 年版
膀胱癌	日本泌尿器科学会	膀胱癌診療ガイドライン	2019 年版
前立腺癌	日本泌尿器科学会	前立腺癌診療ガイドライン	2016 年版
精巣腫瘍	日本泌尿器科学会	精巣腫瘍診療ガイドライン	2015 年版
子宮頸癌	日本婦人科腫瘍学会	子宮頸癌治療ガイドライン	2017 年版
子宮体癌	日本婦人科腫瘍学会	子宮体がん治療ガイドライン	2018 年版
卵巣癌・卵管癌・腹膜癌	日本婦人科腫瘍学会	卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン	2020 年版

[0023] 本明細書において「他に治療選択肢がない」とは、各国癌学会等の組織が規定するガイドラインで癌種およびステージ毎に推奨されている治療を実施した結果治癒に至らない状態、或いは、こうした治療を実施できない健康状

態を指す。「各国癌学会等の組織が規定するガイドラインで癌種およびステージ毎に推奨されている治療」は、本明細書の「既存治療」において記載されるガイドラインに基づくものである。

[0024] 本明細書において「Tumor Mutational Burden^{high}及びCD8⁺T細胞^{low}の手術不能又は転移固形癌」とは、がん細胞のDNAを読み取った結果参照ゲノムと比較して遺伝子変異の量が多く、かつ、フローサイトメトリーまたは免疫染色などの手法を用いた測定の結果末梢血単核球細胞または腫瘍組織内のCD8⁺T細胞量または割合が少ない癌または腫瘍であり、手術療法が適用されないものまたは転移しているものを指す。

[0025] 本明細書で使用される場合、「共投与する」(co-administer、co-administration)という用語は、例えば臨床処置レジメンの一部として、2種またはそれよりも多い薬剤を互いに一定の期間(例えば、24時間の期間)以内に投与することを指す。他の実施形態では、「共投与する」は、2種またはそれよりも多い薬剤を互いに2時間以内に投与することを指す。他の実施形態では、「共投与する」は、2種またはそれよりも多い薬剤を互いに30分以内に投与することを指す。他の実施形態では、「共投与する」は、2種またはそれよりも多い薬剤を互いに15分以内に投与することを指す。他の実施形態では、「共投与する」は、単一製剤の一部として、または同じもしくは異なる経路で投与される複数の製剤としてのいずれかで、同時に投与することを指す。

[0026] 本明細書において「被験体」は、ヒト等の霊長類などの温血哺乳動物；鳥類；ネコ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウマ、ブタなどの飼育動物または家畜；マウス、ラット、モルモットなどの実験動物；魚；爬虫類；飼育動物および野生動物などを含む動物を意味し、好ましくは霊長類でありより好ましくはヒトを含む。

[0027] 本明細書において「骨髄由来細胞」とは骨髄に由来する任意の細胞をいい、造血系幹細胞及びこれに由来する白血球、赤血球、血小板、骨芽細胞、ファibroサイトなどの分化細胞、または、これまで骨髄間葉系幹細胞あるい

は骨髄間質多能性幹細胞あるいは骨髄多能性幹細胞と呼ばれている細胞に代表される幹細胞などが含まれるがそれらに限定されない。「骨髄由来細胞」は、骨髄（細胞）採取、または末梢血採取等の手法によって、被験体から単離することができる。本発明は、「骨髄由来細胞」を被験体から単離し、単離された細胞を薬剤で処理した後、被験体内に戻すことによって、治療する方法も包含する。

[0028] 本明細書において「抗原提示細胞」とは抗原のプロセッシングおよびT細胞への提示によって細胞性免疫応答を媒介する免疫応答性細胞の不均一な群を指す。抗原提示細胞としては、これらに限定されないが、マクロファージ、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、Bリンパ球、血小板および人工抗原提示細胞（aAPC）が挙げられる。

[0029] 本明細書において「抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術」とは、「抗がん剤等」ともいうことがあり、がんまたは腫瘍に対して何らかの作用がある任意の物質または因子あるいは手段をいう抗がん剤のほうか、放射線療法など任意のがんの治療技術を担う物質または因子あるいは手段をいう。本明細書において「抗がん剤」というときは、広義には、「抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術」を含むことが理解される。

[0030] 抗がん剤等としては、例えば、アポトーシスを誘導する薬剤；ポリヌクレオチド（例えば、アンチセンス、リボザイム、siRNA）；ポリペプチド（例えば、酵素及び抗体）；生物学的模倣剤；アルカロイド；アルキル化剤；抗腫瘍性抗生物質；代謝拮抗物質；ホルモン；白金化合物；モノクローナルもしくはポリクローナル抗体（例えば、抗がん剤、毒素、デフェンシンと結合した抗体）、毒素；放射性核種；生物反応修飾物質（例えば、インターフェロン（例えば、 $IFN-\alpha$ ）及びインターロイキン（例えば、 $IL-2$ ））；養子免疫療法剤；造血成長因子；腫瘍細胞の分化を誘導する薬剤（例えば、オールトランス型レチノイン酸）；遺伝子治療試薬（例えば、アンチセンス治療試薬及びヌクレオチド）；腫瘍ワクチン；血管形成阻害剤；プロテアソーム阻害剤；NF- κ Bモジュレーター；抗CDK化合物；HDAC

阻害剤等の多数の抗がん剤を挙げることができ、アポトーシスを誘導または刺激する媒介物を含む。アポトーシスを誘導する媒介物としては、放射線（例えば、X線、ガンマ線、UV）；腫瘍壊死因子（TNF）関連因子（例えば、TNFファミリー受容体タンパク質、TNFファミリーリガンド、TRAIL、TRAIL-R1またはTRAIL-R2に対する抗体）；キナーゼ阻害剤（例えば、上皮成長因子受容体（EGFR）キナーゼ阻害剤、血管増殖因子受容体（VGF R）キナーゼ阻害剤、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）キナーゼ阻害剤、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）キナーゼ阻害剤、及びBcr-Ablキナーゼ阻害剤（GLEEVEC等））；アンチセンス分子；抗体（例えば、ハーセプチン、リツキサン、ゼバリン、及びアバスチン）；抗エストロゲン（例えば、ラロキシフェン及びタモキシフェン）；抗アンドロゲン（例えば、フルタミド、ピカルタミド、フィナステリド、アミノグルテタミド（aminoglutethamide）、ケトコナゾール、及びコルチコステロイド）；シクロオキシゲナーゼ2（COX-2）阻害剤（例えば、セレコキシブ、メロキシカム、NS-398、及び非ステロイド性抗炎症薬（NSAID））；抗炎症薬（例えば、ブタゾリン、デカドロン、デルタゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾンインテンソール、デキソン、ヘキサドロール、ヒドロキシクロロキン、メチコルテン、オラデキソン、オラソン、オキシフェンブタゾン、ペディアプレッド（PEDIAAPRED）、フェニルブタゾン、プラケニル（PLAQUENIL）、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレロン、及びタンデリル）；ならびにがんの化学療法薬（例えば、イリノテカン（CAMPOTOSAR）、CPT-11、フルダラビン（フルダラ（FLUDARA））、ダカルバジン（DTIC）、デキサメタゾン、ミトキサントロン、マイロターグ、VP-16、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、5-FU、ドキソルビシン、ゲムシタビン、ボルテゾミブ、ゲフィチニブ、ベバシズマブ、タキソテルまたはタキソール）；細胞シグナル伝達分子；セラミド及びサイトカイン；スタウロスポリン；免疫チェックポイント阻害剤等が挙げられる。

がこれらに限定されない。

[0031] 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、IDO、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 receptor 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。

[0032] さらに他の実施形態において、本開示の組成物及び方法は、本開示の化合物ならびにアルキル化剤、代謝拮抗物質、及び天然物（例えば、ハーブ及び他の植物及び／または動物由来の化合物）から選択される少なくとも1つの抗過剰増殖性薬剤または抗腫瘍薬を提供する。

[0033] 本組成物及び方法での使用に適するアルキル化剤としては：1）ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン（L-サルコリン）；及びクロラムブシル）；2）エチレンイミンならびにメチルメラミン（例えば、ヘキサメチルメラミン及びチオテパ）；3）アルキルスルホネート（例えば、ブスルファン）；4）ニトロソウレア（例えば、カルムスチン（BCNU）；ロムスチン（CCNU）；セムスチン（メチルCCNU）；及びストレプトゾシン（ストレプトゾトシン））；ならびに5）トリアゼン（例えば、ダカルバジン（DTIC；ジメチルトリアゼノイミダゾールカルボキサミド）が挙げられるがこれらに限定されない。

[0034] いくつかの実施形態において、本組成物及び方法での使用に適する代謝拮抗物質としては：1）葉酸類似体（例えば、メトトレキサート（アメトプテリン））；2）ピリミジン類似体（例えば、フルオロウラシル（5-フルオロウラシル；5-FU）、フロクスウリジン（フルオロデオキシウリジン；FudR）、及びシタラビン（シトシンアラビノシド））；ならびに3）プリン類似体（例えば、メルカプトプリン（6-メルカプトプリン；6-MP）、チオグアニン（6-チオグアニン；TG）、及びペントスタチン（2'-デオキシコホルマイシン））が挙げられるがこれらに限定されない。

[0035] さらに他の実施形態において、本組成物及び方法での使用に適する化学療法剤としては：1）ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン（VLB）、ビンクリスチン）；2）エピポドフィロトキシシン（例えば、エトポシド

およびテニポシド) ; 3) 抗生物質 (例えば、ダクチノマイシン (アクチノマイシン D)、ダウノルピシン (ダウノマイシン ; ルビドマイシン)、ドキソルピシン、ブレオマイシン、プリカマイシン (ミトラマイシン)、及びマイトマイシン (マイトマイシン C)) ; 4) 酵素 (例えば、L-アスパラギナーゼ) ; 5) 生物反応修飾物質 (例えば、インターフェロンアルファ) ; 6) 白金配位錯体 (例えば、シスプラチン (cis-DDP) 及びカルボプラチン) ; 7) アントラセンジオン (例えば、ミトキサントロン) ; 8) 置換尿素 (例えば、ヒドロキシ尿素) ; 9) メチルヒドラジン誘導體 (例えば、プロカルバジン (N-メチルヒドラジン ; M1H)) ; 10) 副腎皮質抑制剤 (例えば、ミトタン (o, p'-DDD) 及びアミノグルテチミド) ; 11) 副腎皮質ステロイド (例えば、プレドニゾン) ; 12) プロゲステロン (例えば、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、及び酢酸メゲストロール) ; 13) エストロゲン (例えば、ジエチル Stilbestrol 及び エチニル エストラジオール) ; 14) 抗エストロゲン (例えば、タモキシフェン) ; 15) アンドロゲン (例えば、プロピオン酸テストステロン及びフルオキシメステロン) ; 16) 抗アンドロゲン (例えば、フルタミド) ; ならびに 17) ゴナドトロピン放出ホルモン類似体 (例えば、ロイプロリド) が挙げられるがこれらに限定されない。

[0036] 抗がん剤としては、例えば、5-フルオロウラシル、アファチニブ、アブリジン、アザリピン、アナストロゾール、アントラサイクリン、アキシチニブ、AVL-101、AVL-291、ベンダムスチン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ボスチニブ、プリオスタチン-1、ブスルファン、カリケアマイシン、カンプトテシン、カルボプラチン、10-ヒドロキシカンプトテシン、カルムスチン、セレコキシブ、クロラムブシル、シスプラチナム、COX-2 阻害剤、イリノテカン (CPT-11)、SN-38、カルボプラチン、クラドリピン、カンプトテシン、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダサチニブ、ディナシクリブ、ドセタキセル、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、DM1、DM3、DM4、ドキソ

ルビシン、2-ピロリノドキシソルビシン (2-PDox)、2-PDoxのプロドラッグ形態 (プロ-2-PDox)、シアノ-モルホリノドキシソルビシン、ドキシソルビシングルクロニド、エンドスタチン、エピルビシングルクロニド、エルロチニブ、エストラムスチン、エピポドフィロトキシシン、エルロチニブ、エンチノスタット、エストロゲン受容体結合剤、エトポシド (VP16)、エトポシドグルクロニド、エトポシドリン酸塩、エキセメスタン、フィンゴリモド、フロクスウリジン (FudR)、3', 5'-O-ジオレオイル-FudR (FudR-dO)、フルダラビン、フルタミド、ファルネシル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、フラボピリドール、フォスタマチニブ、ガネテスピブ、GDC-0834、GS-1101、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、イブルチニブ、イダルビシン、イデラリシブ、イホスファミド、イマチニブ、ラパチニブ、レノリダミド、ロイコボリン、LFM-A13、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、メルカプトプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキセート、ミトキサントロン、ミトラマイシン、マイトマイシン、ミトタン、モノメチルアウリスタチンF (MMAF)、モノメチルアウリスタチンD (MMAD)、モノメチルアウリスタチンE (MMAE)、ナベルピン、ネラチニブ、ニロチニブ、ニトロソウレア、オラパリブ、ペリオマイシン、プロカルバジン、パクリタキセル、PCI-32765、ペントスタチン、PSI-341、ラロキシフェン、セムスチン、SN-38、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、SU11248、スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、トランスプラチン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、テニポシド、トポテカン、ウラシルマスタード、バタラニブ、ビノレルビン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ピンカアルカロイドおよびZD1839、または薬学的に許容されるそれらの塩をあげることができる。

[0037] 本明細書で用いられる「プロドラッグ」という用語は、当該プロドラッグを放出するため、または活性薬物に変換（例えば、酵素的、生理的、機械的、電磁的に）するための、標的の生理系内の生体内変化（例えば、自然また

は酵素的)を要する、親「薬物」分子の薬理学的に不活性な誘導体を指す。プロドラッグは、安定性、水溶性、毒性、特異性の欠如、または限られた生体利用効率に伴う問題を克服するように設計される。例示的なプロドラッグは、活性薬物分子自体及び化学的マスキング基(例えば、該薬物の活性を可逆的に抑制する基)を含む。いくつかのプロドラッグは、代謝条件下で切断可能な基を有する化合物の変形または誘導体である。プロドラッグは、当技術分野で既知の方法、例えば、A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, 特にChapter 5: 'Design and Applications of Prodrugs'; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K. B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder et al. (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, 特にpp. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, 特にVol. 1 pp. 172-178及びpp. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; ならびにBioreversible Carriers in Drug Design, E. B. Roche (ed.), Elsevier, 1987に記載の方法を用いて当該親化合物から容易に調製できる。

[0038] 例示的なプロドラッグは、生理的条件下で加溶媒分解が行われる際、また

は酵素的分解もしくは他の生化学的変換（例えば、リン酸化、水素化、脱水素化、グリコシル化）が行われる際にインビボまたはインビトロで薬学的に活性になる。プロドラッグは、多くの場合、水溶性、組織適合性、または哺乳類生物での遅延放出の利点をもたらす（例えば、Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam (1985) ; 及び Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, CA (1992) 参照）。一般的なプロドラッグとしては、酸の誘導体、例えば、親酸と適切なアルコール（例えば、低級アルカノール）との反応で調製されるエステルもしくは親アルコールと適切なカルボン酸（例えば、アミノ酸）との反応で調製されるエステル、当該親酸化合物とアミンとの反応で調製されるアミド、アシル化塩基誘導体（例えば、低級アルキルアミド）を形成するように反応させた塩基性基、またはリン含有誘導体、例えば、環状リン酸、ホスホン酸、及びアミド垂リン酸を含むリン酸、ホスホン酸、及びアミド垂リン酸エステルが挙げられる（例えば、米国特許出願公開第US 2007/0249564 A1 参照、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

[0039] 本明細書で用いられる「薬学的に許容される塩」という用語は、標的動物（例えば、哺乳類）において生理的に許容される本開示の化合物の任意の塩（例えば、酸または塩基との反応で得られる）を指す。本開示の化合物の塩は、無機または有機酸及び塩基から得ることができる。酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、スルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ベンゼンスルホン酸等が挙げられるがこれらに限定されない。シュウ酸等の他の酸は、それら自体は薬学的に許容されないものの、本開示の化合物及びそれらの薬

学的に許容される酸付加塩を得る際の間mediateとして有用な塩の調製に使用される場合もある。

- [0040] 塩基の例としては、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）水酸化物、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）水酸化物、アンモニア、及び式 NW_4^+ （式中、Wは C_{1-4} アルキルである）の化合物等が挙げられるがこれらに限定されない。
- [0041] 塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、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、フマル酸塩、フルコヘプタン酸塩（*flucoheptanoate*）、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、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、シュウ酸塩、パルモエート（*palmoate*）、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩等が挙げられるが、これらに限定されない。塩のその他の例としては、 Na^+ 、 NH_4^+ 、及び NW_4^+ （式中、Wは C_{1-4} アルキル基である）等の適切なカチオンを有する本開示の化合物のアニオンが挙げられる。治療的使用については、本開示の化合物の塩は、薬学的に許容されることが企図される。しかしながら、薬学的に許容されない酸及び塩基の塩でもまた、例えば、薬学的に許容される化合物の調製または精製において用途が見出され得る。
- [0042] 本明細書で用いられる「溶媒和物」という用語は、本開示の化合物と、有機または無機にかかわらず1つ以上の溶媒分子との物理的会合を指す。この物理的会合は多くの場合水素結合を含む。場合によっては、該溶媒和物は、例えば、1つ以上の溶媒和物分子が当該結晶性固体の結晶格子に組み込まれている場合に単離することが可能である。「溶媒和物」は、溶液相の及び単

離可能な溶媒和物の両方を包含する。典型的な溶媒和物としては、水和物、エタノラート、及びメタノラートが挙げられる。

[0043] 「治療有効量」は、状態を予防する、または処置されている障害の症状の1つもしくは複数がある程度軽減する、投与される化合物の量を指す。本明細書の使用に適した医薬組成物は、活性成分が、意図される目的を達成するために十分な量で含有されている組成物を含む。治療有効量の決定は、特に本明細書に提供されている詳細な開示を考慮すると、当業者の能力の十分な範囲内にある。本明細書で使用される場合、処置は、疾患の阻害、低減、消失または緩和ならびに予防を指す。

[0044] 医薬組成物は、薬学分野において周知の方法などの任意の適した方法、例えば、Gennaroら、Remington's Pharmaceutical Sciences (第18版、Mac k Publishing Co., 1990年)、特に、Part 8: Pharmaceutical Preparations and their Manufactureに記載されているものなどの方法によって調製することができる。そのような方法は、化合物を、担体または希釈剤および必要に応じて1種もしくは複数種の補助的成分と組み合わせるステップを含む。そのような補助的成分は、当技術分野において通常のもの、例えば、充填剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、着香剤、甘味剤、保存剤（例えば、抗菌保存剤）、懸濁化剤、増粘剤、乳化剤、および／または湿潤剤を含む。

[0045] 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」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라우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-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。

[0046] 本明細書において「非経口 (p a r e n t e r a l) 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、ボラス投与及び／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。

[0047] 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。

[0048] 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。

[0049] （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。

[0050] （C X C L 1 0 産生賦活）

一つの局面において、本開示は、C X C L 1 0 産生賦活のための、免疫アジュバント（例えば、結核菌熱水抽出物等の結核菌抽出物関連物質）を含む組成物、その使用、これを用いた予防または治療の方法、これらの使用のための免疫アジュバントを提供する。結核菌熱水抽出物等の結核菌抽出物関連物質に代表される免疫アジュバントがC X C L 1 0 産生賦活を行うことがで

きることは従来想定されておらず、本開示において初めて見いだされたものであり、顕著なものといえる。

[0051] 一つの実施形態では、C X C L 1 0 産生賦活は、骨髓由来細胞を含む細胞におけるものである。骨髓由来細胞を含む細胞においてC X C L 1 0 産生賦活を行うことができることは、単球やマクロファージ、T細胞、NK細胞、樹状細胞に対する化学誘導、T細胞の内皮細胞への接着、抗ガン活性、脊髄のコロニー形成や血管形成などにおいて、重要な役割を果たし、免疫療法において重要な役割を果たすものであり、がん、腫瘍、感染症などの疾患の処置においても顕著な効果を期待させるものである。

[0052] 一つの実施形態では、C X C L 1 0 産生賦活は、抗原提示細胞におけるものである。抗原提示細胞におけるC X C L 1 0 産生賦活がされることで、免疫療法において重要な役割を果たすものであり、がん、腫瘍、感染症などの疾患の処置においても顕著な効果を期待させるものである。

[0053] 別の実施形態では、C X C L 1 0 産生賦活は、リンパ節におけるものである。リンパ節においてC X C L 1 0 産生賦活がされることで、腫瘍内への免疫細胞の浸潤が促進され、がん、腫瘍、感染症などの疾患の処置においても顕著な効果を期待させるものである。C X C L 1 0 産生賦活は、腫瘍内への免疫細胞の浸潤はリンパ節を中心としたリンパ組織を介した作用であるため、リンパ節を賦活化することによって、免疫アジュバント（例えば、結核菌熱水抽出物等の結核菌抽出物関連物質）を含む組成物は、腫瘍内への免疫細胞の浸潤を促進することができる。加えて、リンパ節は、T細胞、B細胞、マクロファージ、樹状細胞、形質細胞等の免疫細胞を包含し、外来非自己抗原に対する免疫反応を実行する組織であるため、リンパ節を賦活化することによって、感染症などの疾患の処置においても顕著な効果をも期待させるものである。

[0054] 別の局面において、本開示は、C X C L 1 0 陽性を示すがんまたは腫瘍を処置するための、免疫アジュバント（例えば、結核菌熱水抽出物等の結核菌抽出物関連物質）を含む組成物、その使用、これを用いた予防または治療の

方法、これらの使用のための免疫アジュバントを提供する。結核菌熱水抽出物等の結核菌抽出物関連物質に代表される免疫アジュバントがC X C L 1 0陽性を示すがんまたは腫瘍を処置するために用いることができることは従来想定されておらず、本開示において初めて見いだされたものであり、顕著なものといえる。C X C L 1 0陽性を示すがんまたは腫瘍細胞が存在することで、がんまたは腫瘍へのC D 8陽性細胞の浸潤が促されることが本開示において見いだされた。C X C L 1 0陽性を指標にしたコンパニオン医薬を提供することもできるという点で顕著である。

[0055] 別の局面において、本開示は、がんまたは腫瘍内へのC D 8陽性T細胞の浸潤を促すための、免疫アジュバント（例えば、結核菌熱水抽出物等の結核菌抽出物関連物質）を含む組成物、その使用、これを用いた予防または治療の方法、これらの使用のための免疫アジュバントを提供する。理論に束縛されることを望まないが、本開示により、免疫アジュバント（例えば、結核菌熱水抽出物等の結核菌抽出物関連物質）を投与することで、C D 8陽性T細胞の浸潤が促進され、治療が改善することが分かった。

[0056] （抗がん剤）

本開示は、抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術とともに用いられることを特徴とする、免疫アジュバント（例えば、結核菌熱水抽出物等の結核菌抽出物関連物質）を含む医薬組成物、組合せ、がんもしくは腫瘍の治療または予防のための方法、使用、または医薬の製造のための使用を提供する。ここで、抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術は、免疫アジュバント（例えば、結核菌熱水抽出物等の結核菌抽出物関連物質）とは異なる。

[0057] 別の局面において、本開示は、抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術と、免疫アジュバント（例、結核菌抽出物関連物質）との組合せ医薬を提供する。医薬組成物、組合せ、がんもしくは腫瘍の治療または予防のための方法、使用、または医薬の製造のための使用を提供する。ここで、抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術は、免疫アジュバント（例えば

、結核菌熱水抽出物等の結核菌抽出物関連物質）とは異なる。

[0058] 本開示において、使用され得る抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術としては、アポトーシスを誘導する薬剤；ポリヌクレオチド（例えば、アンチセンス、リボザイム、s i R N A）；ポリペプチド（例えば、酵素及び抗体）；生物学的模倣剤；アルカロイド；アルキル化剤；抗腫瘍性抗生物質；代謝拮抗物質；ホルモン；白金化合物；モノクローナルもしくはポリクローナル抗体（例えば、抗がん剤、毒素、デフェンシンと結合した抗体）、毒素；放射性核種；生物反応修飾物質（例えば、インターフェロン（例えば、I F N - α ）及びインターロイキン（例えば、I L - 2））；養子免疫療法剤；造血成長因子；腫瘍細胞の分化を誘導する薬剤（例えば、オールトランス型レチノイン酸）；遺伝子治療試薬（例えば、アンチセンス治療試薬及びヌクレオチド）；腫瘍ワクチン；血管形成阻害剤；プロテアソーム阻害剤；N F - K B モジュレーター；抗C D K 化合物；H D A C 阻害剤等の多数の抗がん剤を挙げることができ、アポトーシスを誘導または刺激する媒介物を含む。アポトーシスを誘導する媒介物としては、放射線（例えば、X線、ガンマ線、U V）；腫瘍壊死因子（T N F）関連因子（例えば、T N F ファミリー受容体タンパク質、T N F ファミリーリガンド、T R A I L、T R A I L - R 1 または T R A I L - R 2 に対する抗体）；キナーゼ阻害剤（例えば、上皮成長因子受容体（E G F R）キナーゼ阻害剤、血管増殖因子受容体（V G F R）キナーゼ阻害剤、線維芽細胞増殖因子受容体（F G F R）キナーゼ阻害剤、血小板由来増殖因子受容体（P D G F R）キナーゼ阻害剤、及びB c r - A b l キナーゼ阻害剤（G L E E V E C 等））；アンチセンス分子；抗体（例えば、ハーセプチン、リツキサソ、ゼバリン、及びアバスチン）；抗エストロゲン（例えば、ラロキシフェン及びタモキシフェン）；抗アンドロゲン（例えば、フルタミド、ビカルタミド、フィナステリド、アミノグルテタミド（a m i n o g l u t e t h a m i d e）、ケトコナゾール、及びコルチコステロイド）；シクロオキシゲナーゼ2（C O X - 2）阻害剤（例えば、セレコキシブ、メロキシカム、N S - 3 9 8、及び非ステロイド

性抗炎症薬（NSAID））；抗炎症薬（例えば、ブタゾリジン、デカドロン、デルタゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾンインテンソール、デキソン、ヘキサドロール、ヒドロキシクロロキン、メチコルテン、オラデキソン、オラソン、オキシフェンブタゾン、ペディアプレッド（PEDIAPREDD）、フェニルブタゾン、プラケニル（PLAQUENIL）、プレドニゾン、プレドニゾン、プレロン、及びタンデリル）；ならびにがんの化学療法薬（例えば、イリノテカン（CAMPOTOSAR）、CPT-11、フルダラビン（フルダラ（FLUDARA））、ダカルバジン（DTIC）、デキサメタゾン、ミトキサントロン、マイロターグ、VP-16、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、5-FU、ドキシソルビシン、ゲムシタビン、ボルテゾミブ、ゲフィチニブ、ベバシズマブ、タキソテールまたはタキソール）；細胞シグナル伝達分子；セラミド及びサイトカイン；スタウロスポリン；免疫チェックポイント阻害剤等が挙げられるがこれらに限定されない。

[0059] 一つの実施形態では、本開示は、既存治療で有効ではなかった患者を治療するためのものであり、一つ詳細な実施形態では、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ためのものでありうる。

[0060] （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。

[0061] 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。本開示の樹状細胞直接活性化剤は、放射線治療と組み合わせて提供または投与することができる。本開示の樹状細胞直接活性化剤は、放射線治療、抗がん剤、または放射線治療と抗がん剤との両方を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。

[0062] 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、カシェ、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。

[0063] 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。

[0064] 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。

[0065] 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二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。

。

- [0066] 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ー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。
- [0067] 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。
- [0068] 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。

- [0069] 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。
- [0070] 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、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。
- [0071] 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圧ガス、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。
- [0072] 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。
- [0073] 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。
- [0074] 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。

[0075] 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-ヒドロキシー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。

[0076] 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⁺（C₁～4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。

[0077] 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。

[0078] 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、子宮頸がん、子宮頸部扁平上皮がん、子宮頸部腺がん、子宮頸部腺扁平上皮がん、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、がんは子宮頸がんである。特定の実施形態では、がんは子宮頸部扁平上皮がんである。特定の実施形態では、がんは子宮頸部腺がんである。特定の実施形態では、がんは子宮頸部腺扁平上皮がんである。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、子宮頸がん、子宮頸部扁平上皮がん、子宮頸部腺がん、子宮頸部腺扁平上皮がん、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。

[0079] 本開示において対象となる感染症としては、限定されるものではないが、細菌感染症、真菌感染症、寄生性原虫感染症、寄生性蠕虫感染症、ウイルス感染症等が挙げられる。細菌感染症としては、レンサ球菌、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、腸球菌、リステリア、髄膜炎菌、淋菌、病原性大腸菌、クレブシエラ、プロテウス、百日咳菌、緑膿菌、セラチア、シトロバクター、アシネトバクター、エンテロバクター、マイコプラズマ、クロストリジウム、リケッチア、クラミジア等の各種細菌による感染症；結核、非結核性抗酸菌症、コレラ、ペスト、ジフテリア、赤痢、猩紅熱、炭疽、梅毒、破傷風、ハンセン病、レジオネラ肺炎、レプトスピラ症、ライム病、野兔病、Q熱が挙げられる。真菌感染症としては、アスペルギルス症、カンジダ症、クリプトコッカス症、白癬菌症、ヒストプラズマ症、ニューモシスチス肺炎（カ

リニ肺炎）が挙げられる。寄生性原虫感染症としては、アメーバ赤痢、マラリア、トキソプラズマ症、リーシュマニア症、クリプトスポリジウム症が挙げられる。寄生性蠕虫感染症としては、エキノコックス症、日本住血吸虫症、フィラリア症、回虫症、広節裂頭条虫症が挙げられる。ウイルス感染症としては、インフルエンザ、ウイルス性肝炎、ウイルス性髄膜炎、ウイルス性胃腸炎、ウイルス性結膜炎、後天性免疫不全症候群（A I D S）、成人T細胞白血病、エボラ出血熱、黄熱、風邪症候群、狂犬病、サイトメガロウイルス感染症、重症急性呼吸器症候群（S A R S）、中東呼吸器症候群（M E R S）、進行性多巣性白質脳症、水痘・带状疱疹、単純疱疹、手足口病、デング熱、日本脳炎、伝染性紅斑、伝染性単核球症、天然痘、風疹、急性灰白髄炎（ポリオ）、麻疹、咽頭結膜熱（プール熱）、マールブルグ出血熱、腎症候性出血熱、ラッサ熱、流行性耳下腺炎、ウエストナイル熱、ヘルパンギーナ、チクングニア熱が挙げられる。特定の実施形態では、感染症は細菌感染症である。特定の実施形態では、感染症は真菌感染症である。特定の実施形態では、感染症は寄生性原虫感染症である。特定の実施形態では、感染症は寄生性蠕虫感染症である。特定の実施形態では、感染症はウイルス感染症である。

[0080] （用法・用量）

本開示における（医薬）組成物、または組合せ物は、種々の適切な用法用量で投与され得、当業者は、本明細書の記載に照らし、適切に好適な用法用量で投与することができる。例えば、治療開始から腫瘍の奏功が得られるまでは高頻度で投与され、腫瘍の奏功が得られた後は低頻度で投与され得る。例えば、本開示における（医薬）組成物、または組合せ物は、治療開始から腫瘍の奏功が得られるまでは、週1回、週2回、週3回または隔日、あるいはそれらの組み合わせあるいは適宜の改変形態で投与され、腫瘍の奏功が得られた後は2週間に1回、3週間に1回、または4週間に1回の頻度、それより低い頻度、あるいはそれらの組み合わせあるいは適宜の改変形態で投与され得る。より詳細な投与方法としては、当業者に知られているガイドライ

ン、例えば最新のRECIST guidelineに則ったComplete Response (CR) または Partial Response (PR)、またはiRECIST guidelineに則ったiCRまたはiPR等あるいはそれらの適宜の改変形態を利用することができる。

別の例示的な実施形態では、本開示における（医薬）組成物、または組合せ物は、クール治療にしたがって投与され得る。例えば、3週間の間は週に1回投与され、1週間は休薬する、合計4週間を1クールとして、投与され得る。別の投与方法の例としては、7週間の間は週に1回投与され、1週間は休薬する、合計8週間を1クールとして、投与され得る。

上記投与方法において、（医薬）組成物、または組合せ物は、任意の投与方法が利用され得るが、例示的な実施形態では、皮下投与で投与され得る。投与部位は限定されないが、例えば、上腕等の特定の部位に投与されてもよい。

[0081] 本開示において、Extract Zは、製造後に、1～50,000倍に希釈されてから使用され得る。例えば、Extract Zは、糖含量が1.8～2.2 mg/mLの原液で調製された後、1回投与量が0.2 μg/mL～2 mg/mLとなるよう希釈されてから投与され得、好ましくは0.2 μg/mL～200 μg/mL、より好ましくは0.2 μg/mL～400 μg/mLとなるよう希釈されてから投与され得る。これらの量については、例えば、希釈の量としては、下限としては、0.1 μg/mL、0.2 μg/mL、0.3 μg/mL、0.5 μg/mL、1 μg/mL、2 μg/mL、3 μg/mL、5 μg/mL、10 μg/mLであり得、上限としては、10 μg/mL、20 μg/mL、30 μg/mL、50 μg/mL、100 μg/mL、200 μg/mL、300 μg/mL、500 μg/mL、1 mg/mL、2 mg/mL、3 mg/mL、5 mg/mL、10 mg/mLなどであり得、上限と下限とは任意の組み合わせ、あるいは、これらの間の任意の値の組み合わせであり得る。

[0082] 非限定的な例示的な実施形態では、より具体的な投与方法、および投与量としては、例えば以下のものが挙げられる。

(1)

・ Extract Z原液として、D-アラビノース換算 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ を放射線治療開始日以降から放射線治療終了日（8週間を限度とする）まで、1回1mL、1日1回、週2回皮下投与してもよい。

(2)

・最初の3年間はA液（Extract Z原液として、D-アラビノース換算 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ ）及びB液（Extract Z原液として、D-アラビノース換算 $0.2\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を、1回1mL、隔日（あるいは週3回）で交互に皮下投与してもよい。再発および転移が無ければ、次の2年間は週2回にし、異常がなければ、週1回に減量し適宜終了することができる。病変が継続している間は隔日（あるいは週3回）投与することができる。

(3)

・実施形態C：Extract Z原液として、D-アラビノース換算 $0.2\mu\text{g}/\text{mL}$ を、放射線治療開始日以降から放射線治療終了後28日目まで、1回1mL、1日1回、週2回（3～4日間隔）、上腕皮下投与することができる。その後、Extract Z原液として、D-アラビノース換算 $0.2\mu\text{g}/\text{mL}$ を、増悪・再発・転移が認められるまで1回1mL、1日1回、2週に1回、上腕皮下投与することができる。

・実施形態D：Extract Z原液として、D-アラビノース換算 $0.2\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 、または $20\mu\text{g}/\text{mL}$ を、放射線治療開始日以降から放射線治療終了後28日目まで、1回1mL、1日1回、週2回（3～4日間隔）、上腕皮下投与することができる。その後、Extract Z原液として、D-アラビノース換算 $0.2\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 、または $20\mu\text{g}/\text{mL}$ を、増悪・再発・転移が認められるまで1回1mL、1日1回、2週に1回、上腕皮下投与することができる。

・実施形態E：Extract Z原液として、D-アラビノース換算 $0.2\mu\text{g}/\text{mL}$ を、放射線治療開始日以降から放射線治療終了後28日目まで、1回1mL、1日1回、週2回（3～4日間隔）、上腕皮下投与するこ

とができる。その後、Extract Z原液として、D-アラビノース換算 $0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ を、増悪・再発・転移が認められるまで1回1 mL、1日1回、2週に1回、上腕皮下投与することができる。

・実施形態F

健康成人を対象にした場合の予防的治療の例としては以下を挙げることができる。

・（間歇投与群） Extract Z原液として、D-アラビノース換算 $0.02 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、または $40 \mu\text{g}/\text{mL}$ を、投与開始日を1日目として13日目までの13日間、1日1回、2日おきに、上腕皮下に投与することができる（投与は計5回）。

・（連日投与群） Extract Z原液として、D-アラビノース換算 $0.02 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、または $40 \mu\text{g}/\text{mL}$ を、投与開始日を1日目として13日目までの13日間、1日1回、毎日、上腕皮下に投与することができる。

・実施形態G：Extract Z原液として、D-アラビノース換算 $0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、または $40 \mu\text{g}/\text{mL}$ を、放射線治療開始日以降から放射線治療終了後28日目まで、1回1 mL、1日1回、週2回（3～4日間隔）、上腕皮下投与することができる。その後、Extract Z原液として、D-アラビノース換算 $0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、または $40 \mu\text{g}/\text{mL}$ を、2年以上あるいは増悪・再発・転移が認められるまで1回1 mL、1日1回、2週に1回、上腕皮下投与することができる。

・実施形態H：Extract Z原液として、D-アラビノース換算 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、または $40 \mu\text{g}/\text{mL}$ を、放射線治療開始日以降から放射線治療終了日まで、1回1 mL、1日1回、週2回（3～4日間隔）、上腕皮下投与することができる。その後、Extract Z原液として、D-アラビノース換算 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、または $40 \mu\text{g}/\text{mL}$ を、1年以上あるいは増悪・再発・転移が認められるまで1回1 mL、1日1回、2週に1回、上腕皮下投与することができる。

- [0083] 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。
- [0084] 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。
- [0085] 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

- [0086] 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。
- [0087] 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）

T C R β (BioLegend Incorporated、カタログ番号109220)

N K (抗C D 4 9 b 抗体 ; ミルテニーバイテク株式会社、カタログ番号130-102-258)

M H C c l a s s I I (ミルテニーバイテク株式会社、カタログ番号130-123-785)

P D - L 1 (抗C D 2 7 4 抗体 ; Life Technologies Corporation、カタログ番号12-5982-81)

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

C D 2 8 (ミルテニーバイテク株式会社、カタログ番号130-111-973)

C D 6 2 L (ミルテニーバイテク株式会社、カタログ番号130-102-543)

C D 4 4 (ミルテニーバイテク株式会社、カタログ番号130-102-511)

T r e g (C D 2 5 + C D 4 + F o x P 3 +) (ミルテニーバイテク株式会社、カタログ番号130-120-674)

Z o m b i e G r e e n (細胞内染色用死細胞マーカー) (BioLegend Incorporated、カタログ番号423111)

[0088] (製造例 : E x t r a c t Z)

本実施例で使用されるE x t r a c t Zは以下のようにして製造した。

凍結乾燥保存 (- 2 0 ° 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、3 7 ± 1 ° 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、3 7 ± 1 ° 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2 0 倍量の注射用水を加えて、1 0 0 ° C、1 2 0 分間加熱して抽出液を得る。この抽出液を0. 4 5 μ mのメンブレンフィルターで濾過後、糖含量 (フェノール-硫酸法によるD-アラビノース換算) が4. 0 ~ 6. 0 m g / m L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1 W / V %のスルフォサリチル酸を加え、1 0 ° C以下で1 5 ~ 2 0 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。

[0089] （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。

[0090] （２）：製造用培地

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）	0.5 g
リン酸一水素カリウム（無水）	0.5 g
クエン酸鉄アンモニウム	0.05 g
グリセリン	60 mL

以上を水に溶解して1000 mL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。

[0091] 得られたExtract 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

4.50～5.30

(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%。（2N 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)）

[0092] 上記製造例に記載された方法によって調製されたExtract 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。

[0093] （実施例1：免疫アジュバント（例、結核抽出物関連物質）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、Tum

or 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。

[0094] 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、ペンブロリズマブ）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。

[0095] （実施例2：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。

[0096] 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、およびTLR2リガンド（Pam3csk4、Heat-killed Mycobacterium tuberculosis）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。

[0097] 結果を図1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。

[0098] （実施例3：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C X C L 1 0 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。

[C X C R 3 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C X C R 3 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。

[0099] (実施例4：腫瘍内へのC D 8 + 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C D 8 + T細胞の浸潤を促す効果を示す。

[0100] C 3 H / H e Nマウスの右鼠径部に生理食塩水またはE x t r a c t Z 1 m g / k g を1日1回皮下投与した(各群40匹)。生理食塩水またはE x t r a c t Z 投与開始後29日目に口腔扁平上皮がんS q - 1 9 7 9 細胞 1×10^6 個を腹側皮下注入した。S q - 1 9 7 9 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]

C D 4 5 に対する抗体

C D 8 に対する抗体

T C R β c h a i n に対する抗体

P I (死細胞マーカー)

[0101] (結果)

結果を図2に示す。E x t r a c t Z 投与により腫瘍内のC D 8 + T細胞は増加した。一方、E x t r a c t 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C D 8 + T細胞は抗腫瘍効果を持つ細胞も、C T L A - 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。

[0102] (実施例5：E x t r a c t Z と他の抗がん剤との組合せ相乗効果(1))

非小細胞肺癌を有し、既存の治療オプションがなく、E G F R 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。

[0103] (実施例6: Extract 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。

[0104] 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抗体を $200 \mu\text{g}/\text{body}$ を腹腔内注入した(表1)。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 $200 \mu\text{g}/\text{body}$ 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)

[0105] (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)。この結果から、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。CD8⁺T/CD45⁺細胞は、生理食塩水の投与群では4.82%であったのに対し、Extract Zの投与群では10.54%であった。さらに、抗PD-1抗体のみの投与群では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)。

[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+	Control	4.82	0.28
	anti-PD-1	3.91	0.31
	Extract Z	10.54	0.44
	Extract Z+anti-PD-1	11.58	0.42
CD4+T/CD45+	Control	22.72	2.64
	anti-PD-1	29.93	2.98
	Extract Z	24.99	1.50
	Extract Z+anti-PD-1	26.58	2.72
MHC class II+/CD45+	Control	5.06	0.46
	anti-PD-1	4.81	1.08
	Extract Z	3.88	0.17
	Extract Z+anti-PD-1	4.36	0.19
NK/CD45+	Control	40.06	3.97
	anti-PD-1	27.02	1.21
	Extract Z	34.56	2.06
	Extract Z+anti-PD-1	30.88	1.87
PD-L1+/CD45+	Control	68.14	1.97
	anti-PD-1	67.88	2.19
	Extract Z	63.00	2.20
	Extract Z+anti-PD-1	66.42	3.52
PD-L1+/CD8+T	Control	97.82	0.55
	anti-PD-1	99.02	0.28
	Extract Z	99.10	0.22
	Extract Z+anti-PD-1	99.30	0.15

5匹グループでN=1としN=4

* p<0.05, *** p<0.001 (student's t-test)

[0106] (実施例7: 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の比率の分析を示す。

[0107] 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）。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、CD80、CD86、CD11b、CD11c、MHC class II、PD-L1 に対する抗体
PI（死細胞マーカー）

[0108] （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、 $\text{CD}80^+/\text{MHC クラス II}$ 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（表 3）。この結果から、Extract Z の投与により、 $\text{CD}80^+$ の発現が亢進されることが示された。 $\text{CD}80^+/\text{MHC クラス II}$ 細胞は、抗 PD-1 抗体の投与群では 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）。したがって、Extract Z を投与することによって、 $\text{CD}80^+$ 細胞の発現が誘導される傾向が見出された。これらの結果から、 $\text{CD}80^+$ 細胞の発現は、Extract Z と抗 PD-1 抗体との相加相乗効果ではなく、Extract Z 単独の効果である可能性が考察された。

[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

[0109] (実施例8: Extract Zの投与によるリンパ節中のメジャー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リンパ節中のメジャーな細胞の比率の分析を示す。

[0110] 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）。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）

[0111] （結果）

結果を表 5 に示す。リンパ節中のメジャーな細胞のうち、CD8⁺T 細胞は、生理食塩水の投与群では 20.70% であったのに対し、Extract Z の投与群では 22.38% であった。さらに、CD8⁺T 細胞は、抗 PD-1 抗体単独投与群では 21.55% 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 23.56% であった。これらの結果から、Extract Z の投与により、CD8⁺T 細胞のリンパ節への集積が亢進されることが示された。

[表5]

表 5

Cell type	Sample	細胞比率(%)今回	
		Mean	SE
CD4+T/CD45+	Control	45.66	1.22
	anti-PD-1	47.43	0.97
	Extract Z	44.88	0.72
	Extract Z+ anti-PD-1	45.48	0.84
CD8+T/CD45+	Control	20.70	0.97
	anti-PD-1	21.55	0.43
	Extract Z	22.38	0.31
	Extract Z+ anti-PD-1	23.56	0.68
MHC class II/CD45+	Control	30.09	1.51
	anti-PD-1	28.77	1.71
	Extract Z	29.92	0.75
	Extract Z+ anti-PD-1	29.71	1.42
NK/CD45+	Control	1.56	0.01
	anti-PD-1	1.38	0.03
	Extract Z	1.68	0.10
	Extract Z+ anti-PD-1	1.35	0.04
PD-L1/CD45+	Control	49.90	2.75
	anti-PD-1	48.64	1.09
	Extract Z	51.33	2.40
	Extract Z+ anti-PD-1	47.31	1.30
PD-L1/CD8+T	Control	82.51	1.68
	anti-PD-1	82.85	1.68
	Extract Z	81.13	0.99
	Extract Z+ anti-PD-1	77.35	0.93

5 匹プールで n=1 とし n=4

*: p<0.05, **: p<0.01 (Student's t-test)

[0112] (実施例 10: Extract Z の投与によるリンパ節中の CD8 T 細

胞活性化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CD8 T細胞活性化マーカーの比率の分析を示す。

[0113] 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)。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200μg/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、CD28、CD62L、CD44、TCR(T細胞レセプター)に対する抗体

PI(死細胞マーカー)

[0114] (結果)

結果を表6に示す。リンパ節中のCD8 T細胞のうち、エフェクターメモリーCD8⁺T細胞は、生理食塩水の投与群では6.16%であったのに対し、Extract Zの投与群では8.38%であった。さらに、エフェクターメモリーCD8⁺T細胞は、抗PD-1抗体単独の投与群では5.37%であったのに対し、抗PD-1抗体とExtract Zと両方の投与群では7.97%であった。この結果から、Extract Zの投与により、エフェクターメモリーCD8⁺T細胞が誘導されることが示された。

[表6]

表 6

Cell type	Sample	細胞比率(%)	
		Mean	SE
naïve CD8+T / CD8+T	Control	41.89	2.71
	anti-PD-1	47.59	4.62
	Extract Z	43.19	1.29
	Extract Z+anti-PD-1	47.18	3.68
central memory CD8+T / CD8+T	Control	23.63	1.17
	anti-PD-1	23.32	0.63
	Extract Z	24.36	0.68
	Extract Z+anti-PD-1	22.69	0.72
effector memory CD8+T / CD8+T	Control	6.16	0.45
	anti-PD-1	5.37	0.62
	Extract Z	8.38	0.37
	Extract Z+anti-PD-1	7.97	1.06
CD28+CD8+T / CD8+T	Control	12.10	0.40
	anti-PD-1	14.74	1.06
	Extract Z	16.25	0.61
	Extract Z+anti-PD-1	13.80	0.86

5匹プールでN=1としN=4

** p<0.01

(Student's t-test)

[0115] (実施例 11 : E x t r a c t 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 E x t r a c t Z と抗 C T L A - 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 E x t r a c t Z 及び C T L A - 4 抗体を添加する。E x t r a c t Z は I n v i t r o 添加によって I F N - γ 産生作用 (T 細胞活性化作用) を示すため、C T L A - 4 抗体を併用することでこの I F N - γ 産生が相乗的に増加するか確認する。

[0116] (実施例 12 : E x t r a c t Z 投与により腫瘍内の C D 8 + T 細胞は増加

することを示す例)

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発現を確認する。

[0117] 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。

[0118] (実施例13：前記免疫アジュバントは、他の医薬（免疫チェックポイント阻害剤に限定されない）と組み合わせて投与される例)

[0119] 頭頸部癌（口腔・中咽頭・下咽頭・喉頭）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PFS（Progression-Free Survival）およびOS（Overall Survival）、ORR（Objective Response Rate）を計測する。

[0120] (実施例14：子宮頸がんに対する結核菌熱水抽出物と化学放射線治療の臨床試験の例)

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。

[0121] (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2020年10月9日に出願された特願2020-171491、および日本国特許庁に2020年12月25日に出願された特願2020-217698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

[0122] 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。

請求の範囲

- [請求項1] C X C L 1 0 産生賦活のための、免疫アジュバントを含む組成物。
- [請求項2] 前記 C X C L 1 0 産生賦活は、骨髓由来細胞を含む細胞におけるものである、請求項 1 に記載の組成物。
- [請求項3] 前記 C X C L 1 0 産生賦活は、抗原提示細胞におけるものである、請求項 1 に記載の組成物。
- [請求項4] 前記 C X C L 1 0 産生賦活は、リンパ節におけるものである、請求項 1 に記載の組成物。
- [請求項5] C X C L 1 0 陽性を示すがんまたは腫瘍を処置するための、免疫アジュバントを含む組成物。
- [請求項6] がんまたは腫瘍への C X C R 3 陽性細胞の浸潤を促すための、免疫アジュバントを含む組成物。
- [請求項7] がんまたは腫瘍内への C D 8 陽性 T 細胞の浸潤を促すための、免疫アジュバントを含む組成物。
- [請求項8] リンパ節において免疫細胞を賦活するための、免疫アジュバントを含む組成物。
- [請求項9] リンパ節への C D 8 陽性 T 細胞の浸潤を促すための、免疫アジュバントを含む組成物。
- [請求項10] 前記 C D 8 陽性 T 細胞が、エフェクターメモリー C D 8 + T 細胞である、請求項 9 に記載の組成物。
- [請求項11] 抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術とともに用いられることを特徴とする、免疫アジュバントを含む医薬組成物。
- [請求項12] 抗がん剤または他のがんもしくは腫瘍の治療技術と、免疫アジュバントとの組合せ医薬。
- [請求項13] 既存治療で有効ではなかった患者を治療するための、請求項 1 1 に記載の医薬組成物または請求項 1 2 に記載の組合せ医薬。
- [請求項14] 免疫アジュバントを含む、他に治療選択肢がない、T u m o r M u t a t i o n a l B u r d e n ^{h i g h} 及び C D 8 + T 細胞 ^{l o w} の手術

不能又は転移固形癌の治療または予防のための、請求項 11 に記載の医薬組成物または請求項 12 に記載の組合せ医薬。

[請求項15] 前記免疫アジュバントは結核菌抽出物またはその一部を含む、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の組成物、医薬組成物または組合せ医薬。

[請求項16] 前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物を含む、請求項 14 に記載の組成物、医薬組成物または組合せ医薬。

[請求項17] 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ための、請求項 11 に記載の医薬組成物または請求項 12 に記載の組合せ医薬であって、該免疫アジュバントは結核菌抽出物またはその一部を含む、医薬組成物または組合せ医薬。

[請求項18] 前記免疫アジュバントは、ヒト型結核菌熱水抽出物を含む、請求項 16 に記載の医薬組成物または組合せ医薬。