(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B1)

(11)特許番号
特許第7590713号
(P7590713)

(45)発行日　令和6年11月27日(2024.11.27)

(24)登録日　令和6年11月19日(2024.11.19)

(51)国際特許分類

		FI	
Ａ６１Ｋ	*35/742(2015.01)*	Ａ６１Ｋ	35/742
Ａ６１Ｋ	*31/44 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/44
Ａ６１Ｋ	*31/407(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/407
Ａ６１Ｋ	*31/4402(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4402
Ａ６１Ｋ	*31/47 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/47

請求項の数　10　（全13頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-529314(P2024-529314)
(86)(22)出願日　令和5年5月23日(2023.5.23)
(86)国際出願番号　PCT/JP2023/019078
審査請求日　令和6年5月16日(2024.5.16)
微生物の受託番号　IPOD FERM BP-2789
早期審査対象出願

(73)特許権者　000114282
ミヤリサン製薬株式会社
長野県埴科郡坂城町大字中之条１０２番地１５
(73)特許権者　506286928
地方独立行政法人 大阪府立病院機構
大阪府大阪市中央区大手前三丁目１番６９号
(74)代理人　110000671
ＩＢＣ一番町弁理士法人
(72)発明者　三吉 範克
大阪府大阪市中央区大手前３－１－６９
地方独立行政法人 大阪府立病院機構内
(72)発明者　伊藤 彩
大阪府大阪市中央区大手前３－１－６９
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　がん治療用組み合わせ医薬

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

マルチキナーゼ阻害薬と、クロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ　５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ　ＭＩＹＡＩＲＩ　５８８、ＦＥＲＭ　ＢＰ－２７８９）またはその培養物とを含み、

前記マルチキナーゼ阻害薬は、レゴラフェニブおよびソラフェニブからなる群から選択される少なくとも１種である、大腸がん治療用組み合わせ医薬。

【請求項２】

前記クロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ　５８８は、生菌である、請求項１に記載の大腸がん治療用組み合わせ医薬。

【請求項３】

前記マルチキナーゼ阻害薬は、レゴラフェニブである、請求項１に記載の大腸がん治療用組み合わせ医薬。

【請求項４】

免疫チェックポイント阻害薬をさらに含む、請求項１に記載の大腸がん治療用組み合わせ医薬。

【請求項５】

前記免疫チェックポイント阻害薬は、ＰＤ－１阻害薬、ＰＤ－Ｌ１阻害薬およびＣＴＬＡ－４阻害薬からなる群から選択される少なくとも１種である、請求項４に記載の大腸がん治療用組み合わせ医薬。

【請求項６】
前記免疫チェックポイント阻害薬は、ニボルマブ、イピリムマブ、ペンブロリズマブ、セミピリマブ、デュルバルマブ、ダクリズマブ、アベルマブ、およびアテゾリズマブからなる群から選択される少なくとも１種である、請求項５に記載の大腸がん治療用組み合わせ医薬。
【請求項７】
大腸がんの治療に用いるための、マルチキナーゼ阻害薬と、クロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ ５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ ＭＩＹＡＩＲＩ ５８８、ＦＥＲＭ ＢＰ－２７８９）またはその培養物との組み合わせを含み、
前記マルチキナーゼ阻害薬は、レゴラフェニブおよびソラフェニブからなる群から選択される少なくとも１種である、医薬組成物。
【請求項８】
マルチキナーゼ阻害薬と組み合わせて投与される、クロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ ５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ ＭＩＹＡＩＲＩ ５８８、ＦＥＲＭ ＢＰ－２７８９）またはその培養物を含み、
前記マルチキナーゼ阻害薬は、レゴラフェニブおよびソラフェニブからなる群から選択される少なくとも１種である、大腸がん治療用医薬組成物。
【請求項９】
クロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ ５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ ＭＩＹＡＩＲＩ ５８８、ＦＥＲＭ ＢＰ－２７８９）またはその培養物と組み合わせて投与される、マルチキナーゼ阻害薬を含み、
前記マルチキナーゼ阻害薬は、レゴラフェニブおよびソラフェニブからなる群から選択される少なくとも１種である、大腸がん治療用医薬組成物。
【請求項１０】
マルチキナーゼ阻害薬と、クロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ ５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ ＭＩＹＡＩＲＩ ５８８、ＦＥＲＭ ＢＰ－２７８９）またはその培養物とを含み、
前記マルチキナーゼ阻害薬は、レゴラフェニブおよびソラフェニブからなる群から選択される少なくとも１種である、大腸がん治療用キット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、がん治療用組み合わせ医薬に関する。
【背景技術】
【０００２】
プロバイオティクスとは、「腸内フローラのバランスを改善することによって宿主の健康に好影響を与える生きた微生物」と定義され、医療現場においても実践的な臨床応用が積極的に試みられている。
【０００３】
また、プロバイオティクスは、抗がん剤などの化学療法との併用により、がん患者における治療効果を高めることが期待されている。
【０００４】
例えば、特許文献１には、免疫チェックポイント阻害薬とクロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ ５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ ＭＩＹＡＩＲＩ ５８８、ＦＥＲＭ ＢＰ－２７８９）とをがん患者に投与することにより、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果を強化し得ることが記載されている。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００５】
【文献】国際公開第２０２１／２１６６１８号

【発明の概要】
【０００６】
本発明は、新規ながん治療用組み合わせ医薬を提供することを目的とする。
【０００７】
本発明者らは、驚くべきことに、クロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ ５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ ＭＩＹＡＩＲＩ ５８８、ＦＥＲＭ ＢＰ－２７８９）とチロシンキナーゼ阻害薬とを組み合わせることにより、抗腫瘍効果を向上し得ることを見出した。そして、この知見に基づき、本発明を完成させるに至った。
【０００８】
すなわち、本発明の一形態によれば、チロシンキナーゼ阻害薬と、クロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ ５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ ＭＩＹＡＩＲＩ ５８８、ＦＥＲＭ ＢＰ－２７８９）またはその培養物とを含む、がん治療用組み合わせ医薬が提供される。
【図面の簡単な説明】
【０００９】
【図１】試験例１の各群における腫瘍体積の推移を示すグラフである。
【図２】試験例１の各群における各観測時点（４日目、８日目、１１日目、１５日目および１８日目）の腫瘍体積を示すグラフである。
【図３】試験例１における腫瘍体積１０００mm^3をイベントとしたカプラン・マイヤー曲線を示すグラフである。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
以下、本発明の一形態に係る実施の形態を説明する。本発明は、以下の実施の形態のみには限定されない。
【００１１】
本明細書において、範囲を示す「Ｘ～Ｙ」は「Ｘ以上Ｙ以下」を意味する。また、特記しない限り、操作および物性等の測定は室温（２０～２５℃）／相対湿度４０～５０％ＲＨの条件で測定する。
【００１２】
本明細書において、「クロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ ５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ ＭＩＹＡＩＲＩ ５８８、ＦＥＲＭ ＢＰ－２７８９）」を単に「ＣＢＭ５８８」とも称する。
【００１３】
本発明の第１の態様は、チロシンキナーゼ阻害薬と、ＣＢＭ５８８またはその培養物とを含む、がん治療用組み合わせ医薬である。
【００１４】
本発明の第２の態様は、有効量のチロシンキナーゼ阻害薬と、有効量のＣＢＭ５８８またはその培養物とを対象に組み合わせて投与することを有する、がんの治療方法である。
【００１５】
本発明の第３の態様は、がんの治療に用いるための、チロシンキナーゼ阻害薬と、ＣＢＭ５８８またはその培養物との組み合わせを含む、医薬組成物である。
【００１６】
本発明の第４の態様は、チロシンキナーゼ阻害薬と組み合わせて投与されるＣＢＭ５８８またはその培養物を含む、がん治療用医薬組成物である。
【００１７】
本発明の第５の態様は、ＣＢＭ５８８またはその培養物と組み合わせて投与されるチロシンキナーゼ阻害薬を含む、がん治療用医薬組成物である。
【００１８】
本発明の第６の態様は、チロシンキナーゼ阻害薬と、ＣＢＭ５８８またはその培養物とを含む、がん治療用キットである。

【００１９】
本発明の第７の態様は、がんの治療方法において、チロシンキナーゼ阻害薬と共に、使用するためのクＣＢＭ５８８またはその培養物である。
【００２０】
本発明の第８の態様は、がんの治療方法において、ＣＢＭ５８８またはその培養物と共に、使用するためのチロシンキナーゼ阻害薬である。
【００２１】
本発明の第９の態様は、対象にチロシンキナーゼ阻害薬と、ＣＢＭ５８８またはその培養物とを投与することを含むがんの治療方法において使用するための医薬における、チロシンキナーゼ阻害薬および／またはＣＢＭ５８８もしくはその培養物の使用である。
【００２２】
本発明では、チロシンキナーゼ阻害薬と、ＣＢＭ５８８またはその培養物とを組み合わせて投与することにより、チロシンキナーゼ阻害薬を単独投与するよりも、抗腫瘍効果、特に腫瘍体積減少効果を向上させることができ、それによって対象の生存率を有意に高めることができる。
【００２３】
本発明に係るチロシンキナーゼ阻害薬は、がんの治療のために、クロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ　５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ　ＭＩＹＡＩＲＩ　５８８、ＦＥＲＭ　ＢＰ－２７８９）またはその培養物と組み合わせて用いられる。
【００２４】
チロシンキナーゼ阻害薬とは、細胞シグナル伝達、成長、分裂などの多くの細胞機能に関与する酵素である細胞のチロシンキナーゼを阻害することで、抗腫瘍効果を示す薬剤である。
【００２５】
本発明に係るチロシンキナーゼ阻害薬は、特に制限されず、従来公知のチロシンキナーゼ阻害薬を使用することができる。チロシンキナーゼ阻害薬は、好ましくはＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害薬、ｃ－ｋｉｔ受容体チロシンキナーゼ阻害薬、ＢＣＲ－ＡＢＬチロシンキナーゼ阻害薬、およびマルチキナーゼ阻害薬からなる群から選択される少なくとも１種であり、より好ましくはマルチキナーゼ阻害薬である。
【００２６】
本発明に係るチロシンキナーゼ阻害薬の具体例としては、特に制限されないが、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、アファチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、ゲフィチニブ、アキシチニブ、カボザンチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、およびレンバチニブからなる群から選択される少なくとも１種であり、より好ましくはアキシチニブ、カボザンチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブおよびレンバチニブからなる群から選択される少なくとも１種である。
【００２７】
本発明に係るクロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ　５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ　ＭＩＹＡＩＲＩ　５８８、ＦＥＲＭ　ＢＰ－２７８９）またはその培養物は、がんの治療のために、チロシンキナーゼ阻害薬と組み合わせて用いられる。
【００２８】
ＣＢＭ５８８は、芽胞形成性であり、芽胞の状態にある際には、様々な外的環境に対して抵抗性を有する。このため、ＣＢＭ５８８が芽胞の形態で人や動物に経口投与されると、胃酸、腸液や胆汁酸などの消化液と接しても、ＣＢＭ５８８は完全には死滅せずに小腸下部から大腸に至るまでの発酵部位にも到達し増殖することが可能となる。
【００２９】
さらに、ＣＢＭ５８８は、生菌剤、飼料添加物や食品として広く市販されており、人や家畜などの哺乳動物に長期間にわたって投与しても全く副作用を認めず、高い安全性が保証されている。
【００３０】

ＣＢＭ５８８は、１９８１年５月１日付で通商産業省工業技術院微生物工業技術研究所（現在の独立行政法人　製品評価技術基盤機構　特許生物寄託センター）（〒２９２－０８１８　日本国千葉県木更津市かずさ鎌足２－５－８　１２０号室）にＦＥＲＭ　ＢＰ－２７８９として寄託され、１９９０年３月６日付で、ブダペスト条約に基づく国際寄託機関に移管され、受託番号ＦＥＲＭ　ＢＰ－２７８９として寄託されている。

【００３１】

ＣＢＭ５８８は、生菌剤としてミヤリサン製薬株式会社から市販されており、人や動物に長期に投与しても全く副作用の無いものである。好ましい実施形態では、ＣＢＭ５８８は、生菌である。

【００３２】

本発明において、ＣＢＭ５８８の培養物は、クロストリジウム・ブチリムを培養した培養液、前記培養液を遠心分離して得られる菌を含む残渣および前記残渣の乾燥物を意味する。

【００３３】

ＣＢＭ５８８の培養物は、既知の微生物の培養方法、例えば、特開平０８－２５２０８８号に開示された方法により得られる。その一実施態様を下記に示す：ＣＢＭ５８８を１．０（ｗ／ｖ）％　ペプトン、１．０（ｗ／ｖ）％　酵母エキス、１．０（ｗ／ｖ）％コーンスターチおよび０．２（ｗ／ｖ）％沈降炭酸カルシウムを含む培地に10^5～10^6個／ｍＬになるように接種し、３７℃にて４８時間静置培養することにより、「ＣＢＭ５８８の培養液」を得る。次に、得られた培養液を遠心分離（２，０００～６，０００ｇ×１０～３０分）して、「培養液を遠心分離して得られる菌を含む残渣」を分離し、この残渣を、０～８０℃、好ましくは１０～２０℃で、１～２４時間、好ましくは５～１８時間風乾等による乾燥処理または０～８０℃、好ましくは１０～２０℃、０．０５～５００Ｔｏｒｒ（７Ｐａ～６６．７ｋＰａ）、好ましくは１～１００Ｔｏｒｒ（１３３Ｐａ～１３．３ｋＰａ）で、１～２４時間、好ましくは２～１５時間減圧乾燥処理することなどにより、「残渣の乾燥物」を得る。乾燥物を得るためには、スプレードライ、フリーズドライなどを用いてもよい。

【００３４】

本発明に係るＣＢＭ５８８の培養に使用する培地は、ＣＢＭ５８８が資化しうる炭素源、適量の窒素源、無機塩およびビタミン類などのその他の栄養素を含有する培地であれば、合成培地または天然培地のいずれでもよい。

【００３５】

例えば、本発明による培地中で使用される炭素源の例として、ＣＢＭ５８８が資化できる炭素源であれば特に制限されない。炭素源としては、必ずしも糖に制限されないが、菌体の増殖を考慮すると、ＣＢＭ５８８が利用可能な糖または糖を含むものが好ましく使用される。使用できる炭素源の具体例としては、資化性を考慮して、セロビオース、グルコース、フルクトース、ガラクトース、ラクトース、マルトース、マンノース、メリビオース、ラフィノース、サリシン、スターチ、スクロース、トレハロース、キシロース、デキストリン、および糖蜜等が挙げられる。これらの炭素源のうち、スターチ、グルコース、フルクトース、スクロースおよび糖蜜が好ましく使用される。上記した炭素源を、ＣＢＭ５８８を考慮して、１種または２種以上選択して使用してもよい。この際、炭素源の添加濃度は、使用する炭素源の種類および使用する培地の炭素源以外の培地組成等によっても異なるが、通常０．５～５（ｗ／ｖ）％、好ましくは２～４（ｗ／ｖ）％である。

【００３６】

また、窒素源およびビタミン類としては、例えば、肉エキス、ペプトン、酵母エキス、味液等の大豆および小麦の加水分解物、大豆粉末、ミルクカゼイン、カザミノ酸、各種アミノ酸、コーンスティープリカー、その他の動物、植物、微生物の加水分解物等の有機窒素化合物および硫酸アンモニウムなどのアンモニウム塩が挙げられる。これらの窒素源のうち、ペプトン、酵母エキス、肉エキス、コーンスティープリカーおよび味液が好ましく使用される。上記した窒素源およびビタミン類を、ＣＢＭ５８８の生育を向上させるため

に、１種または２種以上選択して使用してもよい。この際、上記窒素源の添加濃度は、使用する菌株や窒素源の種類および使用する培地の窒素源以外の培地組成等によっても異なるが、窒素源を多く含むペプトンを使用する際には、通常０．５～４（ｗ／ｖ）％、好ましくは１～３（ｗ／ｖ）％であり、窒素源およびビタミン類を多く含む味液やコーンスティープリカーを使用する際には、通常０．５～５（ｗ／ｖ）％、好ましくは１～４（ｗ／ｖ）％であり、さらに、ビタミン類を多く含む酵母エキスあるいは肉エキスを使用する際には、通常０．５～４（ｗ／ｖ）％、好ましくは１～３（ｗ／ｖ）％である。

【００３７】

さらに、無機塩としては、マグネシウム、マンガン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、モリブデン、ストロンチウム、ホウ素、銅、鉄、スズおよび亜鉛などのリン酸塩、塩酸塩、硫酸塩、酪酸塩、プロピオン酸塩および酢酸塩等から選ばれた１種または２種以上を使用することができる。また、培地中に、必要に応じて、消泡剤、植物油、界面活性剤、血液および血液成分、抗生物質などの薬剤、植物または動物ホルモンなどの生理活性物質等を適宜添加してもよい。

【００３８】

本発明において行われる培養の条件は、ＣＢＭ５８８が偏性嫌気性であるため、通気しない、または窒素もしくは炭酸ガスを通気しながら、または培地中に還元剤を加えることにより酸化還元電位を下げるなどによって嫌気的条件下培養されることが必要である。その際の培養条件は、使用される培地の組成や培養法によって適宜選択され、ＣＢＭ５８８が増殖できる条件であれば特に制限されない。具体的には、培養温度は、通常２０～４２℃、好ましくは３５～４０℃である。

【００３９】

また、本発明において、ＣＢＭ５８８の培養は、培養中に産生される酸をアルカリで中和することにより増殖が促進されるため、予め培地に炭酸カルシウムを添加することが好ましい。この際、炭酸カルシウムの添加量は、通常０．１～４（ｗ／ｖ）％、好ましくは０．２～２．５（ｗ／ｖ）％である。または、上記中和工程を、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウムおよび炭酸カリウム等のアルカリ水溶液によって培地のｐＨを設定ｐＨの範囲内に抑えながら行うことも好ましい。なお、アルカリ水溶液を使用する場合には、「設定ｐＨ」とは、培養期間中に予め設定されている培地のｐＨを意味し、「設定ｐＨの範囲」とは、培養期間中に許容されるｐＨの範囲であり、一般的には、設定ｐＨ±許容差で表わす。本発明によると、設定ｐＨは、通常５．０～７．５、好ましくは５．５～６．５の範囲内で設定され、設定ｐＨの範囲は、設定ｐＨ±０．５、望ましくは設定ｐＨ±０．２である。

【００４０】

なお、本発明において、培養を行う間の培地のｐＨは、ＣＢＭ５８８の接種時では中性付近、より好ましくは６．５～７．５とする。なお、アルカリ水溶液を使用する場合には、酸素が混入しないように緩やかに攪拌しながら設定ｐＨの範囲内に入るよう維持することが好ましい。このようにＣＢＭ５８８の接種時およびＣＢＭ５８８の増殖時のｐＨを制御することによって、菌密度を飛躍的に増大させることができる。

【００４１】

本発明による培養において、ＣＢＭ５８８の初期培養濃度は、ＣＢＭ５８８が生育できる範囲であれば特に制限されず、具体的には、通常10^4～10^7個／ｍＬ、好ましくは10^5～10^6個／ｍＬである。

【００４２】

このようにして得られたＣＢＭ５８８の培養物は、チロシンキナーゼ阻害薬と併用することにより、抗腫瘍効果を向上させることができる。

【００４３】

本発明において、がんの治療のために、チロシンキナーゼ阻害薬とＣＢＭ５８８またはその培養物と共に、免疫チェックポイント阻害薬を組み合わせて用いることができる。

【００４４】

免疫チェックポイント阻害剤は、受容体またはリガンドの免疫チェックポイントの働きを阻害するものであり、例えば、抑制性の受容体に対するアンタゴニストや、共刺激性の免疫チェックポイント受容体に対するアゴニストが挙げられる。

【００４５】

「アンタゴニスト」という語には、受容体とリガンドとの結合による受容体の活性化を妨害する各種の物質が包含される。例えば、受容体に結合して受容体－リガンド間の結合を妨害する物質、及びリガンドに結合して受容体－リガンド間の結合を妨害する物質を挙げることができる。

【００４６】

抑制性の免疫チェックポイントに対するアンタゴニストとしては、抑制性の免疫チェックポイント分子（抑制性の受容体又は該受容体のリガンド）と結合するアンタゴニスト性抗体、抑制性の免疫チェックポイントリガンドに基づいて設計された、受容体を活性化しない可溶性のポリペプチド、又は該ポリペプチドを発現可能なベクター等が挙げられる。

【００４７】

本発明に係る免疫チェックポイント阻害薬は、特に制限されず、従来公知の免疫チェックポイント阻害薬を使用することができる。免疫チェックポイント阻害薬は、好ましくはＰＤ－１阻害薬、ＰＤ－Ｌ１阻害薬およびＣＴＬＡ－４阻害薬からなる群から選択される少なくとも１種であり、より好ましくはＰＤ－１阻害薬である。

【００４８】

本発明に係る免疫チェックポイント阻害薬の具体例としては、特に制限されないが、ニボルマブ、イピリムマブ、ペンブロリズマブ、セミピリマブ、デュルバルマブ、ダクリズマブ、アベルマブ、およびアテゾリズマブからなる群から選択される少なくとも１種であり、より好ましくはニボルマブ、ペンブロリズマブおよびセミピリマブからなる群から選択される少なくとも１種である。

【００４９】

なお、本発明は、以下の実施形態を含む：

チロシンキナーゼ阻害薬と、ＣＢＭ５８８と、免疫チェックポイント阻害薬とを含む、がん治療用組み合わせ医薬；

有効量のチロシンキナーゼ阻害薬と、有効量のＣＢＭ５８８またはその培養物と、有効量の免疫チェックポイント阻害薬とを対象に組み合わせて投与することを有する、がんの治療方法；

がんの治療に用いるための、チロシンキナーゼ阻害薬と、ＣＢＭ５８８またはその培養物と、免疫チェックポイント阻害薬との組み合わせを含む、医薬組成物；

チロシンキナーゼ阻害薬および免疫チェックポイント阻害薬と組み合わせて投与されるＣＢＭ５８８またはその培養物を含む、がん治療用医薬組成物；

ＣＢＭ５８８またはその培養物および免疫チェックポイント阻害薬と組み合わせて投与されるチロシンキナーゼ阻害薬を含む、がん治療用医薬組成物；

チロシンキナーゼ阻害薬と、ＣＢＭ５８８またはその培養物と、免疫チェックポイント阻害薬とを含む、がん治療用キット；

がんの治療方法において、チロシンキナーゼ阻害薬および免疫チェックポイント阻害薬と共に、使用するためのＣＢＭ５８８またはその培養物；ならびに

がんの治療方法において、ＣＢＭ５８８またはその培養物および免疫チェックポイント阻害薬と共に、使用するためのチロシンキナーゼ阻害薬。

【００５０】

本発明において、治療の対象となる「がん」の種類は、特に制限されない。がんの例としては、口腔がん、咽頭がん、食道がん、胃がん、肝がん、胆嚢がん、胆道がん、脾臓がん、大腸がん、小腸がん、十二指腸がん、結腸がん、結腸腺がん、直腸がん、膵臓がん、肝臓がん、膀胱がん、腎細胞がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、悪性黒色腫（メラノーマ）、肉腫、リンパ腫、乳がん、子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がん、精巣がん、前立腺がん、頭頸部がんおよびこれらの転移がんなどが挙げられる。がんは、好ましくは大腸

がん、転移性腎細胞がん（ｍＲＣＣ）、非小細胞肺がん、メラノーマ、肉腫、リンパ腫、乳がん、膀胱がん、子宮頸がん、頭頸部がん、肝臓がん、胃がん、および直腸がんからなる群から選択される少なくとも１種である。

【００５１】

本発明において、「有効量」とは、がんの治療、特に抗腫瘍効果の向上といった所望の効果を発揮するうえで少なくとも必要とされる有効成分（すなわち、チロシンキナーゼ阻害薬、ＣＢＭ５８８または免疫チェックポイント阻害薬）の量を意味する。

【００５２】

本発明において、「対象」とは、特に制限するものではないが、哺乳動物や鳥類であり、好ましくはがんに罹患しているまたはその可能性がある哺乳動物や鳥類である。ここで、哺乳動物は、ヒト、サル、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン等の霊長類、ならびにマウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ラクダ、ヤギなどの非ヒト哺乳動物双方を包含する。鳥類としては、ニワトリ、ウズラ、ハトなどが挙げられる。これらのうち、好ましくはヒトである。

【００５３】

本発明において、チロシンキナーゼ阻害薬、ＣＢＭ５８８またはその培養物および必要に応じて免疫チェックポイント阻害薬は、対象に対して組み合わせて投与（併用投与）される。

【００５４】

組み合わせて投与（併用投与）は、各成分を同時に投与すること、および治療期間にわたって各成分をそれぞれ所定の間隔で逐次投与すること（併用療法）を含む。組み合わせて投与される各成分の投与経路および投与手段は、同一であってもよく、異なっていてもよい。

【００５５】

チロシンキナーゼ阻害薬、ＣＢＭ５８８またはその培養物および免疫チェックポイント阻害薬の投与量および投与方法は、がんの種類、対象の症状、年齢、性別、体重および状態などを考慮して、適宜決定することができる。

【００５６】

チロシンキナーゼ阻害薬の投与量は、例えば有効成分として約１～約２４００ｍｇ／ｋｇ体重／日である。チロシンキナーゼ阻害薬は、１日あたり１～６回に分けて、毎日、隔日または数日おきに投与することができる。チロシンキナーゼ阻害薬の投与方法としては、特に制限されず、経口投与、静脈内注射、動脈内注射、皮下注射、皮内注射、腹腔内注射、筋肉内注射、髄腔内注射、経皮投与または経皮的吸収等の非経口的投与等が挙げられ、好ましくは経口投与である。後述の実施例において、チロシンキナーゼ阻害薬の投与量は、３ｍｇ／ｋｇ体重／日（週５回）であり、その投与方法は、経口投与である。

【００５７】

ＣＢＭ５８８またはその培養物の投与量は、例えば有効成分として０．１～１０００ｍｇ／ｋｇ体重／日である。ＣＢＭ５８８またはその培養物は、１日あたり１～６回に分けて、毎日、隔日または数日おきに投与することができる。ＣＢＭ５８８またはその培養物の投与方法としては、特に制限されず、経口投与、静脈内注射、動脈内注射、皮下注射、皮内注射、腹腔内注射、筋肉内注射、髄腔内注射、経皮投与または経皮的吸収等の非経口的投与等が挙げられ、好ましくは経口投与である。後述の実施例において、ＣＢＭ５８８の投与量は、約４３ｍｇ／ｋｇ体重／日（1×10^{8} ｃｆｕ（約１．３ｍｇ）／１００μＬ／匹）であり、その投与方法は、経口投与である。

【００５８】

免疫チェックポイント阻害薬の投与量は、例えば有効成分として０．１～２０ｍｇ／ｋｇ体重／日であり、好ましくは２～３ｍｇ／ｋｇ体重／日である。免疫チェックポイント阻害薬は、１日あたり１～６回に分けて、毎日、隔日または数日おきに投与することができる。免疫チェックポイント阻害薬の投与方法としては、特に制限されず、経口投与、静脈内注射、動脈内注射、皮下注射、皮内注射、腹腔内注射、筋肉内注射、髄腔内注射、経

皮投与または経皮的吸収等の非経口的投与等が挙げられ、好ましくは腹腔内投与または静脈内注射である。後述の実施例において、免疫チェックポイント阻害薬の投与量は、１０ｍｇｋｇ体重／日（３日ごと５回）であり、その投与方法は、腹腔内投与である。

【００５９】

本発明において、チロシンキナーゼ阻害薬、ＣＢＭ５８８またはその培養物および免疫チェックポイント阻害薬は、組み合わせ医薬の形態であってもよく、それぞれ別々の医薬（または医薬組成物）の形態であってもよい。

【００６０】

組み合せ医薬は、各成分を同一の組成物中に含む配合剤の形態であってもよく、各成分がそれぞれ別々に準備され、組み合わせ投与に適した単一のパッケージの形態（すなわち、キットの形態）であってもよい。

【００６１】

本発明において、上記成分に加えて、製剤化のために許容されうる添加剤をさらに用いることができる。添加剤としては、例えば賦形剤、安定剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、滑沢剤、甘味料、着色料、香料、緩衝剤、酸化防止剤、ｐＨ調整剤、結合剤、増粘剤、分散剤、懸濁化剤、崩壊剤、制菌剤、界面活性剤などを挙げることができる。

【００６２】

本発明において、組み合わせ医薬、医薬組成物、チロシンキナーゼ阻害薬、ＣＢＭ５８８またはその培養物および免疫チェックポイント阻害薬の剤形は、特に制限されず、適宜設定すればよいが、例えば錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、徐放剤、溶液、懸濁液、乳濁液、ローション剤、注射剤、点滴剤、外用剤、坐剤、貼付剤などである。

【００６３】

本発明の実施形態を以下に例示する。

［１］チロシンキナーゼ阻害薬と、クロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ　５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ　ＭＩＹＡＩＲＩ　５８８、ＦＥＲＭ　ＢＰ－２７８９）またはその培養物とを含む、がん治療用組み合わせ医薬。

［２］前記クロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ　５８８は、生菌である、［１］に記載のがん治療用組み合わせ医薬。

［３］前記チロシンキナーゼ阻害薬は、ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害薬、ｃ－ｋｉｔ受容体チロシンキナーゼ阻害薬、ＢＣＲ－ＡＢＬチロシンキナーゼ阻害薬、およびマルチキナーゼ阻害薬からなる群から選択される少なくとも１種である、［１］または［２］に記載のがん治療用組み合わせ医薬。

［４］前記チロシンキナーゼ阻害薬は、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、アファチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、ゲフィチニブ、アキシチニブ、カボザンチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、およびレンバチニブからなる群から選択される少なくとも１種である、［１］～［３］のいずれかに記載のがん治療用組み合わせ医薬。

［５］免疫チェックポイント阻害薬をさらに含む、［１］～［４］のいずれかに記載のがん治療用組み合わせ医薬。

［６］前記免疫チェックポイント阻害薬は、ＰＤ－１阻害薬、ＰＤ－Ｌ１阻害薬およびＣＴＬＡ－４阻害薬からなる群から選択される少なくとも１種である、［５］に記載のがん治療用組み合わせ医薬。

［７］前記免疫チェックポイント阻害薬は、ニボルマブ、イピリムマブ、ペンブロリズマブ、セミピリマブ、デュルバルマブ、ダクリズマブ、アベルマブ、およびアテゾリズマブからなる群から選択される少なくとも１種である、［５］または［６］に記載のがん治療用組み合わせ医薬。

［８］前記がんは、大腸がん、転移性腎細胞がん（ｍＲＣＣ）、非小細胞肺がん、メラノーマ、肉腫、リンパ腫、乳がん、膀胱がん、子宮頸がん、頭頸部がん、肝臓がん、胃がん、および直腸がんからなる群から選択される少なくとも１種である、［１］～［７］のいずれかに記載のがん治療用組み合わせ医薬。

［９］有効量のチロシンキナーゼ阻害薬と、有効量のクロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ ５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ ＭＩＹＡＩＲＩ ５８８、ＦＥＲＭ ＢＰ－２７８９）またはその培養物とを対象に組み合わせて投与することを有する、がんの治療方法。
［１０］がんの治療に用いるための、チロシンキナーゼ阻害薬と、クロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ ５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ ＭＩＹＡＩＲＩ ５８８、ＦＥＲＭ ＢＰ－２７８９）またはその培養物との組み合わせを含む、医薬組成物。
［１１］チロシンキナーゼ阻害薬と組み合わせて投与されるクロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ ５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ ＭＩＹＡＩＲＩ ５８８、ＦＥＲＭ ＢＰ－２７８９）またはその培養物を含む、がん治療用医薬組成物。
［１２］クロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ ５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ ＭＩＹＡＩＲＩ ５８８、ＦＥＲＭ ＢＰ－２７８９）またはその培養物と組み合わせて投与されるチロシンキナーゼ阻害薬を含む、がん治療用医薬組成物。
［１３］チロシンキナーゼ阻害薬と、クロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ ５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ ＭＩＹＡＩＲＩ ５８８、ＦＥＲＭ ＢＰ－２７８９）またはその培養物とを含む、がん治療用キット。
［１４］がんの治療方法において、チロシンキナーゼ阻害薬と共に、使用するためのクロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ ５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ ＭＩＹＡＩＲＩ ５８８、ＦＥＲＭ ＢＰ－２７８９）またはその培養物。
［１５］がんの治療方法において、クロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ ５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ ＭＩＹＡＩＲＩ ５８８、ＦＥＲＭ ＢＰ－２７８９）またはその培養物と共に、使用するためのチロシンキナーゼ阻害薬。
［１６］対象にチロシンキナーゼ阻害薬と、クロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ ５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ ＭＩＹＡＩＲＩ ５８８、ＦＥＲＭ ＢＰ－２７８９）またはその培養物とを投与することを含むがんの治療方法において使用するための医薬における、チロシンキナーゼ阻害薬および／またはクロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ ５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ ＭＩＹＡＩＲＩ ５８８、ＦＥＲＭ ＢＰ－２７８９）もしくはその培養物の使用。
【実施例】
【００６４】
以下に具体例を用いて本発明を説明するが、本発明はこれらの例に限定されない。なお、特記しない限り、作業は室温（２５℃）で行った。
【００６５】
マウスを用いた動物実験に関しては、大阪国際がんセンターの動物実験に関する動物実験委員会の承認（承認番号：２３０２２１２１）を得て実施した。
【００６６】
＜試験例１＞
ＢＡＬＢ／ｃマウス（７週齢、雄／雌、日本クレア株式会社より購入、ＳＰＦ）に対し、７日間の検疫・馴化期間を設け、全個体健康状態に異常がなく体重減少を認めないことを確認して、試験に供した。マウスには、１２時間照明、温度２０～２６℃、湿度３０～７０％の飼育環境で、餌および水を自由摂取させた。
【００６７】
マウス大腸がん細胞株（ＣＴ２６）1×10^{6}個を採取し、高濃度Ｍａｔｒｉｇｅｌ ８０μＬと混合し、マウスの皮下へ注入した。皮下注入後２１日目または触診上腫瘍形成の確認のいずれか早い時点から、チロシンキナーゼ阻害薬（ＴＫＩ）、免疫チェックポイント阻害薬（ＩＣＩ）、クロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ ５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ ＭＩＹＡＩＲＩ ５８８、ＦＥＲＭ ＢＰ－２７８９）の投与を、ＴＫＩ群、ＴＫＩ＋ＣＢＭ群、ＩＣＩ群、ＴＫＩ＋ＩＣＩ群、およびＴＫＩ＋ＩＣＩ＋ＣＢＭ群の５群（ｎ＝７（ＴＫＩ群、ＴＫＩ＋ＣＢＭ群）およびｎ＝６（ＩＣ

Ｉ群、ＴＫＩ＋ＩＣＩ群、ＴＫＩ＋ＩＣＩ＋ＣＢＭ群））で行った。コントロール（Ｃｏｎｔｒｏｌ）群（ｎ＝７）では、ＴＫＩ、ＩＣＩおよびＣＢＭ５８８の投与を行わなかった。

【００６８】

試験に供したマウスは、投与開始から２８日目後、または腫瘍短径が１０mmに到達もしくは腫瘍質量が体重の１０％に到達した時点で人道的エンドポイントとして安楽死の処置を行った。また、投与開始後１１日目までに腫瘍体積が１５００mm^3を超えたマウスは除外した。

【００６９】

使用薬剤および用法用量の詳細を以下に示す。

ＴＫＩ：レゴラフェニブ（＃Ｒ０１４２，東京化成工業株式会社）３０μｇ／ｇ、１日１回１００μＬ（最大量１０００μＬ）を９日間経口投与

ＩＣＩ：抗ＣＤ２７９抗体（Ｊ４３；ＢＥ－００３３２，岩井化学薬品株式会社）５μｇ／ｇ、３日毎に１００μＬ（最大量１６００μＬ）を腹腔内投与（観察期間終了まで継続）

ＣＢＭ：ミヤＢＭの原菌末（ミヤリサン製薬株式会社）$１×１０^8$ｃｆｕ／１００μＬ、１回１００μＬを１週間に３回経口投与。

【００７０】

投与開始後４日目、８日目、１１日目、１５日目および１８日目において、腫瘍短径（mm）および腫瘍長径（mm）を測定し、以下の式から腫瘍体積を求めた：

腫瘍体積（mm^3）＝１／２×腫瘍短径×腫瘍短径×腫瘍長径。

【００７１】

結果を図１および２に示す。

【００７２】

図１および２に示すように、チロシンキナーゼ阻害薬とＣＢＭ５８８とを組み合わせることにより、腫瘍体積の増加を抑制できることが分かる。

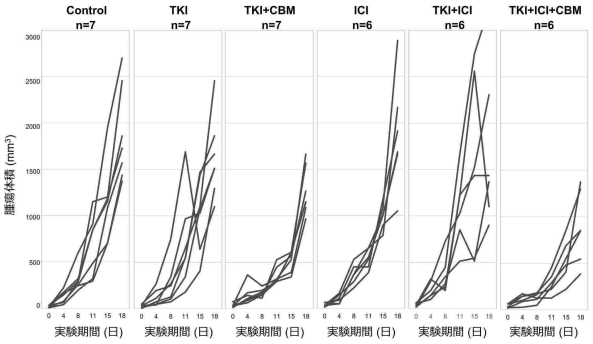
【００７３】

また、腫瘍体積１０００mm^3をイベントとしたカプラン・マイヤー曲線を図３に示す。図３に示すように、ログ・ランク検定にてＴＫＩ＋ＣＢＭ群は、コントロール群およびＴＫＩ群と比べて有意に高い無増悪率を示すことが分かる。

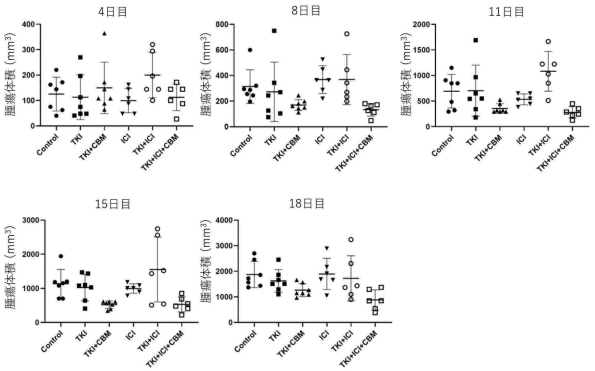
【要約】
【課題】新規ながん治療用組み合わせ医薬を提供する。
【解決手段】チロシンキナーゼ阻害薬と、クロストリジウム・ブチリカム・ミヤイリ　５８８（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｂｕｔｙｒｉｃｕｍ　ＭＩＹＡＩＲＩ　５８８、ＦＥＲＭ　ＢＰ－２７８９）またはその培養物とを含む、がん治療用組み合わせ医薬。
【選択図】なし

【図面】

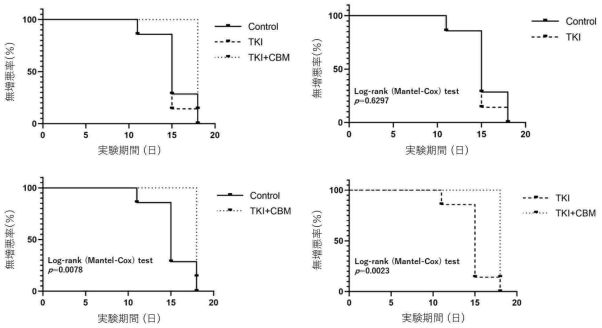
【図１】



【図２】



【図３】



フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
A61K 31/506 (2006.01)		A61K	31/506	
A61K 31/517 (2006.01)		A61K	31/517	
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	T
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	39/395	U
A61P 35/00 (2006.01)		A61K	45/00	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 37/02 (2006.01)		A61P	43/00	121
		A61P	37/02	

地方独立行政法人 大阪府立病院機構内

(72)発明者 東城 彩香

大阪府大阪市中央区大手前３－１－６９ 地方独立行政法人 大阪府立病院機構内

(72)発明者 高橋 志達

東京都北区上中里１－１０－３ ミヤリサン製薬株式会社内

(72)発明者 岡 健太郎

東京都北区上中里１－１０－３ ミヤリサン製薬株式会社内

(72)発明者 林 篤史

東京都北区上中里１－１０－３ ミヤリサン製薬株式会社内

(72)発明者 工藤 逸美

東京都北区上中里１－１０－３ ミヤリサン製薬株式会社内

審査官 西村 亜希子

(56)参考文献

国際公開第２０２１／２１６６１８（WO，Ａ１）

特開平０８－２５２０８８（ＪＰ，Ａ）

国際公開第２０２１／０２０５５４（WO，Ａ１）

特開２００９－２６９８３６（ＪＰ，Ａ）

DE ALMEIDA LEITE, Rodrigo Moises et al.，Regorafenib - Five Years in Review，European Oncology & Haematology，2020年，Vol. 16, no. 1，p. 24-28

MEZA, L.A. et al.，A phase I trial to evaluate the biologic effect of CBM588 (Clostridium butyricum) in combination wit，Journal of Clinical Oncology，2022年06月02日，vol. 40, issue 16, suppl.，TPS4606，特に「background」欄,「method」欄

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)

Ａ６１Ｋ

Ａ６１Ｐ

ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）

ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）