

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年3月23日(23.03.2023)



(10) 国際公開番号

WO 2023/042872 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 39/00 (2006.01) *A61K 38/02* (2006.01)
A61K 39/39 (2006.01) *A61K 38/16* (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61K 31/7088* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01) *A61K 31/715* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 31/716* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *A61K 35/74* (2015.01)
A61K 47/36 (2006.01)

DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/034501

(22) 国際出願日: 2022年9月15日(15.09.2022)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2021-150931 2021年9月16日(16.09.2021) JP

(71) 出願人: 東レ株式会社 (**TORAY INDUSTRIES, INC.**) [JP/JP]; 〒1038666 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 芝原 恭子 (**SHIBAHARA Kyoko**); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 岡野 文義 (**OKANO Fumiyoshi**); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人平木国際特許事務所 (**HIRAKI & ASSOCIATES**); 〒1056232 東京都港区愛宕二丁目5-1 愛宕グリーンヒルズ MORIタワー32階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) **Title:** MEDICAMENT FOR TREATMENT AND/OR PREVENTION OF CANCER

(54) 発明の名称: 癌の治療及び／又は予防のための医薬品

(57) **Abstract:** A combined medicament that comprises particles containing an amphiphilic polymer, in which the hydrophobic segment is a poly(hydroxy acid) and the hydrophilic segment is a polysaccharide, and a cancer antigen with an immune-activating factor. By using the combined medicament in such a manner that the particles and the immune-activating factor are administered separately to a subject, the effectiveness of cancer treatment and/or prevention can be enhanced.

(57) 要約: 疎水性セグメントがポリ(ヒドロキシ酸)であり、親水性セグメントが多糖である両親媒性ポリマー及び癌抗原を含む粒子、並びに免疫活性化因子を含む組合せ医薬品を、前記粒子及び免疫活性化因子が被験者に別々に投与されるように用いることによって、癌の治療及び／又は予防効果を高めることができる。



WO 2023/042872 A1

明 細 書

発明の名称： 癌の治療及び／又は予防のための医薬品

技術分野

[0001] 本発明は、癌抗原と免疫活性化因子を別々に投与することを特徴とする、癌の治療及び／又は予防のための医薬品に関する。

背景技術

[0002] 癌に対する治療又は予防法として、癌細胞に特異的に発現する癌抗原（タンパク質やそのペプチド断片等）を投与し、生体内で癌細胞に対する免疫反応を誘導する「癌ワクチン」が試みられている。一般的な低分子の抗癌剤と異なり、免疫細胞によって癌細胞のみが攻撃されるため副作用が少なく、さらに体内で免疫記憶が成立することで、再発防止効果も期待できる。しかしながら、癌ワクチンの上市例は、技術開発難易度の高さから“P r o v e n g e”（前立腺癌に対する樹状細胞ワクチン）や“l m y g i c”（転移性メラノーマに対する腫瘍溶解性ウイルス製剤）などごく少数に限られる。

[0003] 抗原に対する免疫応答を向上させるために、強力なアジュバントの開発が求められているが、現在のところ、安全上の懸念からヒトへ適用されるアジュバントは限られており、高いアジュバント効果が報告されている物質は承認されていない。例えば、水酸化アルミニウムアジュバントがあるが、このアジュバントは免疫活性化能が十分とは言えず免疫を獲得させるために繰り返し投与が必要である。

[0004] 高い免疫活性化能を目指した新たなアジュバントとして、抗原を粒子に内包する方法が試みられている。この方法では、粒子化により、抗原を内包することで、安全性の向上や、目的細胞への送達効率向上が見込まれる。脂肪酸、生分解性ポリマー、ウイルスタンパク質等多岐にわたる材料にて粒子化アジュバントが提案されてきた（非特許文献1、2）。近年、疎水性セグメントがポリ（ヒドロキシ酸）であり、親水性セグメントが多糖である両親媒性ポリマーからなるアジュバント粒子に抗原が内包された抗原－アジュバン

ト粒子複合体に関する技術が報告されている（特許文献１、２）。特に特許文献２には癌に発現する抗原を複合体化して用いることで、抗腫瘍効果を示すことが記されており、粒子化アジュバントの癌治療薬としての適用が期待される。

[0005] 臨床においては、癌治療薬の有効性を高めるため、複数の癌治療薬を併用する治療法が標準的治療法として用いられている。前述の粒子化アジュバントについても、特許文献１において、免疫活性化因子を混合することでその免疫活性化能が増強されることが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献１：WO 2010/098432

特許文献２：WO 2015/053354

非特許文献

[0007] 非特許文献１：イムノロジー、２００６年１１７号、７８－８８ページ

非特許文献２：ネイチャー・マテリアルズ、２０１１年１０号、２４３－２５１ページ

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 粒子化アジュバントと免疫活性化因子を併用することは癌治療法や予防法として有望であるが、その効果的な組み合わせ方についての検討は不十分であった。そこで、本発明は、粒子化アジュバントと免疫活性化因子を併用する医薬品において、癌の治療・予防効果を高める技術を確立することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0009] 上記課題を克服するために、本発明者は、癌の治療又は予防用の粒子化アジュバントとして有望である、疎水性セグメントがポリ（ヒドロキシ酸）であり、親水性セグメントが多糖である両親媒性ポリマー及び癌抗原を含む粒

子（以下、本明細書において、しばしば「粒子」と称する）に着目して鋭意検討を重ねた結果、当該粒子と免疫活性化因子を、別々に投与することで顕著な抗腫瘍効果が発揮されることを見出し、本発明を完成した。

[0010] すなわち、本発明は以下の（１）～（１５）の構成を有する。

（１）疎水性セグメントがポリ（ヒドロキシ酸）であり、親水性セグメントが多糖である両親媒性ポリマー及び癌抗原を含む粒子並びに免疫活性化因子が、別々に投与されるように用いられることを特徴とする、癌の治療及び／又は予防のための医薬品。

（１－１）疎水性セグメントがポリ（ヒドロキシ酸）であり、親水性セグメントが多糖である両親媒性ポリマー及び癌抗原を含む粒子、並びに免疫活性化因子を含む、癌の治療及び／又は予防のために使用する組合せ医薬品であって、前記使用は、前記粒子の投与及び前記免疫活性化因子の投与が別々に行われることを特徴とする、前記医薬品。

（１－２）前記使用が、前記粒子の投与及び前記免疫活性化因子の投与が互いに異なる投与方法で別々に行われることを特徴とする、（１－１）に記載の医薬品。

（２）前記免疫活性化因子が、Ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）、ＮＯＤ様受容体（ＮＬＲ）、ＲＩＧ様受容体、Ｃ型レクチン受容体（ＣＬＲ）又はインターフェロン遺伝子刺激因子（ＳＴＩＮＧ）に結合するリガンド又はアゴニストである、（１）～（１－２）のいずれかに記載の医薬品。

（３）前記Ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）に結合するリガンドまたはアゴニストが、ＴＬＲ２、ＴＬＲ３、ＴＬＲ４、ＴＬＲ５、ＴＬＲ７、ＴＬＲ８、ＴＬＲ９又はＴＬＲ１１に結合するリガンド又はアゴニストである、（２）に記載の医薬品。

（４）前記Ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）に結合するリガンド又はアゴニストが、以下の（ｉ）～（ｖｉｉ）のいずれかである、（３）に記載の医薬品。

（ｉ）ペプチドグリカン、リポタンパク質、リポポリサッカライド及びザイモザンからなる群から選択されるＴＬＲ２に結合するリガンド又はアゴニ

スト

(i i) Poly (I : C) 及び poly (A : U) からなる群から選択される TLR 3 に結合するリガンド又はアゴニスト

(i i i) リポポリサッカライド (LPS)、HSP 60、RSO 9 及び MPLA からなる群から選択される TLR 4 に結合するリガンド又はアゴニスト

(i v) TLR 5 に結合するリガンド又はアゴニストであるフラジェリン

(v) イミダゾキノリン類化合物及び一重鎖 RNA からなる群から選択される TLR 7 又は 8 に結合するリガンド又はアゴニスト

(v i) バクテリア DNA、非メチル化 CpG DNA、hemozorin、ODN 1585、ODN 1668 及び ODN 1826 からなる群から選択される TLR 9 に結合するリガンド又はアゴニスト

(v i i) profilin 及び uropathogenic バクテリアからなる群から選択される TLR 11 に結合するリガンド又はアゴニスト

(5) 前記イミダゾキノリン類化合物がイミキモドである、(4) に記載の医薬品。

(6) 前記免疫活性化因子が腫瘍局所に投与されることを特徴とする、(1) ~ (5) のいずれかに記載の医薬品。

(6-1) 前記免疫活性化因子の投与が、腫瘍局所への投与である、(1) ~ (5) のいずれかに記載の医薬品。

(7) 前記多糖が、デキストラン、 β -グルカン、マンナン、キチン、キトサン、ジェランガム、アルギン酸、ヒアルロン酸又はプルランである、(1) ~ (6-1) のいずれかに記載の医薬品。

(8) 前記 β -グルカンが、1 つ以上の β -1, 3 結合及び／又は 1 つ以上の β -1, 6 結合で連結されたグルコースの重合体である、(7) に記載の医薬品。

(9) 前記 β -グルカンが、黒酵母グルカン、カードラン、パキマン、ラミナラン、リケナン、シゾフィラン、レンチナン、スクレログルカン又はパキ

マランである、(7)又は(8)に記載の医薬品。

(10) 前記ポリ(ヒドロキシ酸)が、ポリ(乳酸-グリコール酸)、ポリ乳酸又はポリグリコール酸である、(1)～(9)のいずれかに記載の医薬品。

(11) 前記両親媒性ポリマーの数平均分子量が500～100,000である、(1)～(10)のいずれかに記載の医薬品。

(12) 粒子の平均粒径が0.1～50 μm である、(1)～(11)のいずれかに記載の医薬品。

(13) 前記癌が、基底細胞癌、バジレット病、皮膚癌、乳癌、腎癌、膵臓癌、大腸癌、肺癌、脳腫瘍、胃癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌、膀胱癌、食道癌、白血病、リンパ腫、肝臓癌、胆嚢癌、肉腫、肥満細胞腫、副腎皮質癌、ユーイング腫瘍、ホジキンリンパ腫、中皮腫、多発性骨髄腫、睾丸癌、甲状腺癌又は頭頸部癌である、(1)～(12)のいずれかに記載の医薬品。

(14) 疎水性セグメントがポリ(ヒドロキシ酸)であり、親水性セグメントが多糖である両親媒性ポリマー及び癌抗原を含む粒子、並びに免疫活性化因子を、別々に投与することを特徴とする、癌の治療及び／又は予防のための方法。

(15) 前記粒子の投与及び前記免疫活性化因子の投与が、互いに異なる投与方法で別々に行われることを特徴とする、(14)に記載の方法。

[0011] 本明細書は本願の優先権の基礎となる日本国特許出願番号2021-150931号の開示内容を包含する。

発明の効果

[0012] 本発明に係る疎水性セグメントがポリ(ヒドロキシ酸)であり、親水性セグメントが多糖である両親媒性ポリマー及び癌抗原を含む粒子並びに免疫活性化因子を別々に投与されるように用いることは、顕著な抗腫瘍効果を発揮し、癌の治療や予防に有効である。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]デキストラン-NH₂とデキストラン-PLGAのGPC測定の結果を

表す。

[図2]デキストラン-PLGAの ^1H -NMR測定の結果を表す。

[図3]黒酵母グルカン-NH₂と黒酵母グルカン-PLGAのGPC測定の結果を表す。

[図4]黒酵母グルカン-PLGAの ^1H -NMR測定の結果を表す。

[図5]OVA含有デキストラン粒子のDLS測定の結果を表す。

[図6]OVA含有黒酵母グルカン粒子のDLS測定の結果を表す。

発明を実施するための形態

[0014] 本発明は、疎水性セグメントがポリ（ヒドロキシ酸）であり、親水性セグメントが多糖である両親媒性ポリマー及び癌抗原を含む粒子、並びに免疫活性化因子が、別々に投与されるように用いられることによって強力な免疫活性化を誘導することを特徴としている。本発明の医薬品が生じさせる免疫応答の種類は限定されない。免疫応答の種類としてはTh1型免疫応答やTh2型免疫応答があり、抗原や、投与部位、投与方法、前記粒子に組み合わせる免疫活性化因子の種類によってどちらかの免疫応答を優位に生じることが知られるが、本発明はTh1型、Th2型両方のタイプの免疫応答を生じさせる。

[0015] 本発明で用いられる、疎水性セグメントがポリ（ヒドロキシ酸）であり、親水性セグメントが多糖である両親媒性ポリマー及び癌抗原を含む粒子と免疫活性化因子との併用による抗腫瘍活性は、後述するように生体内で担癌動物に対する腫瘍増殖の抑制を調べることによって評価することができる。

[0016] 本発明の医薬品のうち、癌抗原とともに粒子を構成する両親媒性ポリマーについて説明する。「両親媒性」とは、親水性と疎水性の両方の性質を有していることを意味する。ある部位（セグメント）の水への溶解度が、他の部位（セグメント）より高いとき、該部位を親水性であると言う。親水性部位は、水に可溶であることが望ましいが、難溶であっても他の部位と比較して、水への溶解度が高ければ良い。また、ある部位（セグメント）の水への溶解度が、他の部位より低いとき、該部位（セグメント）を疎水性であるとい

う。疎水性部位は、水に不溶であることが望ましいが、可溶であっても他の部位と比較して、水への溶解度が低ければ良い。

[0017] 「両親媒性ポリマー」とは分子全体として上述の両親媒性を有するポリマーである。両親媒性「ポリマー」とは両親媒性分子中の親水性セグメント又は疎水性セグメント、又はその両方が最小単位（モノマー）の繰り返し構造で構成された分子構造であることを示す。本発明における両親媒性ポリマーの構造は特に限定されず、具体例としては、多糖とポリ（ヒドロキシ酸）がつながった直鎖状のブロック型ポリマー、多糖又はポリ（ヒドロキシ酸）が複数個存在する分岐を持った分岐ポリマー、多糖の主鎖及びポリ（ヒドロキシ酸）の側鎖からなるグラフト型ポリマー、ポリ（ヒドロキシ酸）の主鎖及び多糖の側鎖からなるグラフト型ポリマーが挙げられるが、好ましくは、多糖とポリ（ヒドロキシ酸）がつながった直鎖状のブロック型ポリマーである。

[0018] 本発明は、両親媒性ポリマーの親水性セグメントが多糖であることを特徴としている。多糖であれば特に限定されないが、具体例としては、デキストラン、 β -グルカン、マンナン、キチン、キトサン、ジェランガム、アルギン酸、ヒアルロン酸又はプルランが挙げられ、好ましくはデキストラン又は β -グルカンである。

[0019] グルカンとはグルコース含有多糖類であり、 β -グルカンはグルコースサブユニット間に1つ以上の β -結合を含むものである。すなわち、本発明で使用される β -グルカンは β -結合を含むものであり、 β -結合のみを含むものであってもよい。また、本発明で使用される β -グルカンは分枝状であっても線状であってもよい。好ましい β -グルカンとしては、1つ以上の β -1, 3結合及び／又は1つ以上の β -1, 6結合を含むものや、1つ以上の β -1, 2結合及び／又は β -1, 4結合を含むものが挙げられるが、1つ以上の β -1, 3結合及び／又は1つ以上の β -1, 6結合を含むものがより好ましく、1つ以上の β -1, 3結合を含むものがさらに好ましい。1つ以上の β -1, 3結合を含む β -グルカンの具体例としては、カードラン

、パキマン、ラミナラン、リケナン、シゾフィラン、レンチナン、スクレログルカン、黒酵母グルカン（好ましくは、黒酵母由来の β -1, 3グルカンもしくは β -1, 6グルカン）又はパキマランが挙げられ、好ましくはカードラン、パキマン、ラミナラン、シゾフィラン、スクレログルカン、黒酵母グルカン又はパキマランが挙げられる。

[0020] 1つ以上の β -1, 3結合を含む線状の β -グルカンとしては、主として β -1, 3結合からなる β -グルカン（例えば、カードランやパキマン）や、 β -1, 3結合と β -1, 3結合以外の β -結合からなる β -グルカン（例えば、ラミナランやリケナン）が挙げられる。

[0021] 1つ以上の β -1, 3結合を含む分枝状の β -グルカンとしては、 β -1, 3結合と β -1, 6結合からなる β -グルカン（例えば、シゾフィランやレンチナン、スクレログルカン、黒酵母グルカン）が挙げられる。

[0022] 本発明で使用される β -グルカンは誘導体化された β -グルカンであってもよい。誘導体化の例としては、カルボキシメチル基の付加反応や酸化の開裂反応が挙げられる。誘導体化された β -グルカンの例としては、カードランにカルボキシメチル基が付加されたカルボキシメチルカードランや、パキマンが開裂されたパキマランが挙げられる。

[0023] 多糖の数平均分子量は特に限定されないが、好ましくは500~100,000であり、より好ましくは500~50,000であり、さらに好ましくは1,000~10,000、例えば、1,000~9,000、1,000~8,000、1,000~7,000、1,000~6,000、1,000~5,000、1,000~4,000、1,000~3,000である。数平均分子量とは、分子の大きさの重み付けを考慮しない方法（単純平均）で算出した平均分子量であり、多糖の数平均分子量はゲルパーミッシュクロマトグラフィー（GPC）により求めることができる。

[0024] 本発明において、両親媒性ポリマーの疎水性セグメントは、ポリ（ヒドロキシ酸）であることを特徴としている。ポリ（ヒドロキシ酸）は特に限定されないが、生体投与時に著しく有害な影響を与えない生体適合性ポリマーで

あることが好ましい。ここで言う生体適合性とはラットに該ポリマーを経口投与する場合のLD50が2,000mg/kg以上のものを指す。ポリ(ヒドロキシ酸)はまた、複数種類のヒドロキシ酸の共重合体であってもよいが、好ましくは2種類以下のヒドロキシ酸の重合体である。

[0025] ポリ(ヒドロキシ酸)の好ましい具体例としては、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリ(2-ヒドロキシ酪酸)、ポリ(2-ヒドロキシ吉草酸)、ポリ(2-ヒドロキシカプロン酸)、ポリ(2-ヒドロキシカプリン酸)、ポリ(リンゴ酸)又はこれらの高分子化合物の誘導体ならびに共重合体が挙げられるが、好ましくはポリ(乳酸-グリコール酸)、ポリ乳酸又はポリグリコール酸であり、より好ましくはポリ(乳酸-グリコール酸)である。また、ポリ(ヒドロキシ酸)がポリ(乳酸-グリコール酸)である場合、ポリ(乳酸-グリコール酸)の組成比(乳酸/グリコール酸)(モル/モル)は、本発明の目的が達成される限りにおいて特に限定されないが、99/1~1/99のものが好ましく、80/20~20/80、例えば60/40~40/60、または50/50のものがより好ましい。

[0026] 本発明の両親媒性ポリマー中のポリ(ヒドロキシ酸)部位の数平均分子量は特に限定されないが、好ましくは500~1,000,000であり、より好ましくは500~100,000であり、さらに好ましくは7,000~50,000、7,000~50,000、7,000~40,000、7,000~30,000、7,000~20,000、7,000~15,000、7,000~13,000、7,000~12,000である。ポリ(ヒドロキシ酸)の数平均分子量は、疎水性セグメントがポリ(ヒドロキシ酸)であり、親水性セグメントが多糖である両親媒性ポリマーの数平均分子量と多糖の数平均分子量の差より求められる。

[0027] 粒子を構成する両親媒性ポリマーの数平均分子量は特に限定されないが、好ましくは1,000~1,000,000であり、より好ましくは1,000~100,000であり、さらに好ましくは9,000~50,000、9,000~50,000、9,000~40,000、9,000~3

0,000、9,000～20,000、9,000～15,000である。
両親媒性ポリマーの数平均分子量はゲルパーミションクロマトグラフィー（GPC）より求められる。

[0028] 両親媒性ポリマーは既知の方法で製造すれば良く、具体的には、多糖にポリ（ヒドロキシ酸）を加えて縮合反応を行い製造する方法、多糖にヒドロキシ酸活性化モノマーを加えて重合反応を行い製造する方法が例として挙げられる。

[0029] また、両親媒性ポリマーが多糖とポリ（ヒドロキシ酸）がつながった直鎖状のブロック型ポリマーである場合、既知の方法で製造すれば良く、具体的には、両親媒性ポリマーの多糖の還元末端に対して、ポリ（ヒドロキシ酸）共重合体を末端官能基の活性化剤を用いて縮合反応させることにより製造する方法 [Macromol. Rapid Commun., 31, p. 1664-1684 (2010年)] が例として挙げられる。

[0030] また、両親媒性ポリマーが多糖の主鎖及びポリ（ヒドロキシ酸）の側鎖からなるグラフト型ポリマーである場合、以下の（１）、（２）又は（３）のようにして製造することができる。

[0031] （１） すぐ触媒存在下、多糖にヒドロキシ酸活性化モノマーを加えて重合反応を行い、ポリ（ヒドロキシ酸）を導入することでグラフト型ポリマーを製造する方法 [Macromolecules, 31, p. 1032-1039 (1998年)]

（２） 水酸基の大部分が置換基で保護された多糖の一部未保護の水酸基を塩基で活性化後、ヒドロキシ酸活性化モノマーを加えてポリ（ヒドロキシ酸）からなるグラフト鎖を導入し、最後に保護基を取り除くことにより、グラフト型ポリマーを製造する方法 [Polymer, 44, p. 3927-3933, (2003年)]

（３） 多糖に対して、ポリ（ヒドロキシ酸）の共重合体を脱水剤及び／又は官能基の活性化剤を用いて縮合反応させることにより、グラフト型ポリマーを製造する方法 [Macromolecules, 33, p. 3680-3

685 (2000年)]。

[0032] 両親媒性ポリマーは、長期に渡って免疫活性化作用を持続させるために、生体内ですぐに排泄されないよう全体として水不溶性であることが好ましい。ここでいう「水不溶性」とは、水への溶解度が1 g (両親媒性ポリマー) / 100 ml (水) 以下であることをいう。

[0033] 両親媒性ポリマーは、機能性化合物で修飾することで所望の機能を付与した修飾型両親媒性ポリマーであってもよい。具体例として、免疫活性化作用を高めるために、既知の方法により後段で説明されるような免疫活性化因子を両親媒性ポリマーに結合させた修飾型両親媒性ポリマーであってもよい。

[0034] 両親媒性ポリマーとともに粒子を構成する癌抗原について説明する。本発明における「癌抗原」とは、生体内で免疫応答を惹起することで、癌の治療及び／又は予防を目的とした医薬又はワクチンとして利用されえるものである。本発明の両親媒性ポリマーと癌抗原を含む粒子を有効成分にすることによって、癌抗原によって惹起される免疫応答を強化することができる。

[0035] 本発明の粒子に含まれる癌抗原は、本発明の目的が達成される限り特に限定されない。癌抗原の例としては、ペプチド、タンパク質、糖タンパク質、糖脂質、脂質、炭水化物、核酸、多糖類及びこれらを含むウイルス、菌体、組織、細胞、などが挙げられる。具体例としては、WO2017/181128に記載の癌抗原である、WT1、MUC1、LMP2、HPV E6、HPV E7、EGFRvIII、Her-2/neu、イディオタイプ、MAGE A3、p53、NY-ESO-1 (CTAG1)、PSMA、CEA、MelanA/Mart1、Ras、gp100、プロテイナーゼ3、bcr-able、チロシナーゼ、サバイビン、PSA、hTERT、肉腫転座ブレイクポイント (sarcoma translocation breakpoints)、EphA2、PAP、MP-1AP、AFP、EpCAM、ERG、NA17-A、PAX3、ALK、アンドロゲンレセプター、サイクリンB1、MYCN、PhoC、TRP-2、メソテリン (mesothelin)、PSCA、MAGE A1、CYP1B1、PL

AC1、BORIS、ETV6-AML、NY-BR-1、RGS5、SART3、炭酸脱水酵素IX、PAX5、OY-TES1、精子タンパク質17、LCK、HMWMAA、AKAP-4、SSX2、XAGE1、B7-H3、レグマイン、Tie2、Page4、VEGFR2、MAD-CT-1、FAP、PAP、PDGFR-ベータ、MAD-CT-2、CEA、TRP-1(gp75)、BAGE1、BAGE2、BAGE3、BAGE4、BAGE5、CAMEL、MAGE-A2、MAGE-A4、MAGE-A5、MAGE-A6、MAGE-A8、MAGE-A9、MAGE-A10、MAGE-A11、MAGE-A12及びFos関連抗原1が挙げられる。また、粒子化アジュバントによる癌抗原の抗腫瘍効果の増強を評価するモデル実験系として、卵白アルブミン(OVA)などのモデル癌抗原を強制発現させた癌細胞に対して粒子化した当該モデル癌抗原を作用させる実験系が利用されることがあるが、ここで言う癌抗原にはこのようなモデル癌抗原も包含する。本発明の粒子に含まれる癌抗原の数は特に限定されず、1種類のみであってもよいし、2種以上であってもよい。

[0036] 本発明の有効成分のひとつである両親媒性ポリマー及び抗原で構成される粒子には、癌抗原及び両親媒性ポリマー以外の追加の成分が含まれてもよい。追加の成分の具体例としては、抗原、例えば癌抗原を内包しうる粒子であるリポソームや脂質ナノ粒子の構成成分として周知の脂質が挙げられるが、実施例において明らかなとおり、本発明では粒子を構成する癌抗原以外の成分として脂質を用いずとも十分に期待する効果が得られることから、粒子を構成する追加の成分として脂質を含まないことが好ましい。

[0037] 本発明の有効成分のひとつである両親媒性ポリマー及び癌抗原で構成される粒子の構造としては特に限定されないが、粒子は両親媒性ポリマーと癌抗原の複合体であるため、粒子を構成する両親媒性ポリマーの親水性セグメントを粒子の内側とし、疎水性セグメントを粒子の外層とする構造をとる場合、癌抗原が粒子に内包される形態となりより安定に保持されうるため、好ましい。

- [0038] 粒子を製造する方法は特に限定されず、液中乾燥法、噴霧乾燥法、粉碎法などが挙げられるが、本発明における粒子は液中乾燥法によって好ましく製造される。
- [0039] 液中乾燥法によって粒子を製造する方法としては、O/Wエマルジョン法、W/O/Wエマルジョン法、S/O/Wエマルジョン法などが挙げられる。
- [0040] O/Wエマルジョン法により粒子を製造する場合の例を挙げると、粒子を構成する両親媒性ポリマーの粉体を溶解した水非混和性有機溶媒と、表面改質剤と癌抗原を溶解した水溶液を混合し、O/Wエマルジョン溶液を調製する工程、及びO/Wエマルジョン溶液から水非混和性有機溶媒を除去して粒子を得る工程によって製造することができる。
- [0041] W/O/Wエマルジョン法により粒子を製造する場合の例を挙げると、癌抗原を溶解した水系溶媒と、粒子を構成する両親媒性ポリマー粉体を溶解した水非混和性有機溶媒を混合しW/Oエマルジョン溶液を調製する工程、W/Oエマルジョン溶液と表面改質剤水溶液を混合しW/O/Wエマルジョン溶液を調製する工程、及びW/O/Wエマルジョン溶液から水非混和性有機溶媒を除去して粒子を得る工程によって製造することができる。
- [0042] S/O/Wエマルジョン法により粒子を製造する場合の例を挙げると、癌抗原を溶解した水系溶媒と、粒子を構成する両親媒性ポリマー粉体を溶解した水非混和性有機溶媒を混合しW/Oエマルジョン溶液を調製する工程、W/Oエマルジョン溶液から溶媒を除去し固形分を得る工程、固形分を水非混和性有機溶媒に分散させS/Oサスペンション溶液を得る工程、S/Oサスペンション溶液と表面改質剤水溶液を混合しS/O/Wエマルジョン溶液を調製する工程、及びS/O/Wエマルジョン溶液から水非混和性有機溶媒を除去して粒子を得る工程によって製造することができる。
- [0043] 粒子中の抗原含有率（抗原／粒子）は、好ましくは0.01～20重量%、より好ましくは0.1～10重量%である。抗原含有率の定量方法としては、粒子より有機溶媒を用いて抗原を抽出し、ゲル電気泳動又は液体クロマ

トグラフィーにより定量する方法が挙げられる。

[0044] 粒子調製に使用する表面改質剤としては、水溶性ポリマー又は界面活性剤であることが好ましい。ここでいう水溶性ポリマーとは、水への溶解度が1 g（水溶性ポリマー）／100 ml（水）以上の高分子化合物である。

[0045] 表面改質剤となる水溶性ポリマーの例としては、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレンジイミン、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリ-1, 3-ジオキソラン、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンポリマー、ポリ-1, 3, 6-トリオキサン、ポリアミノ酸、ペプチド、タンパク質、糖類（単糖類、少糖類、多糖類等）が挙げられるが、ポリビニルアルコールが好ましい。

[0046] 表面改質剤となる界面活性剤の例としては、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンモノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンジ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリンモノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリンジ脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の非イオン性活性剤や、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸アンモニウム、ステアリル硫酸ナトリウムなどのアルキル硫酸塩又はレシチンが挙げられるが、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールが好ましい。

[0047] 粒子調製に使用する水非混和性有機溶媒は、両親媒性ポリマーが可溶で且つ、多糖が難溶又は不溶であることが好ましい。水非混和性有機溶媒の水への溶解度は、好ましくは30 g（水非混和性有機溶媒）／100 ml（水）以下である。水非混和性有機溶媒の具体例としては、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、塩化メチレン、クロロホルムが挙げられる。

[0048] 粒子調製に使用する水系溶媒は、水および任意で水溶性成分を含有する水溶液である。該水溶性成分として、例えば、無機塩類、糖類、有機塩類、ア

ミノ酸、ペプチド、タンパク質、核酸などが挙げられる。

[0049] 粒子表面には、前記製造過程で使用される表面改質剤が結合していてもよい。ここでいう結合とは非共有結合であっても共有結合であっても良い。非共有結合は、好ましくは疎水的な相互作用であるが、イオン結合（静電相互作用）、水素結合、配位結合、ファン・デル・ワールス結合、物理吸着でも良く、それらが複合した結合でもよい。

[0050] 前記粒子の平均粒径は、好ましくは $0.1\mu\text{m}\sim 50\mu\text{m}$ であり、より好ましくは $0.1\mu\text{m}\sim 25\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $0.1\mu\text{m}\sim 10\mu\text{m}$ 、特に好ましくは $0.1\mu\text{m}\sim 1\mu\text{m}$ 、例えば、 $0.2\mu\text{m}\sim 0.9\mu\text{m}$ 、 $0.3\mu\text{m}\sim 0.8\mu\text{m}$ 、 $0.4\mu\text{m}\sim 0.7\mu\text{m}$ である。ここでいう平均粒径は、動的光散乱装置（DLS：例えば、大塚電子株式会社、ELS-Z）を用いてキュムラント法により求めることができる。

[0051] 本明細書で使用する「治療」とは前述の抗腫瘍効果に基づく癌の治療を意味する。また、本明細書で使用する「予防」とは、癌の発生の予防だけではなく、癌の転移又は再発の予防を意味する。

[0052] 本明細書で使用する「腫瘍」及び「癌」という用語は、悪性新生物を意味し、互換的に用いられる。

[0053] 本発明の医薬品のうち、前記粒子の生体（被験者）への投与方法に特に限定はないが、例を挙げると、皮下投与、皮内投与、筋肉内投与、経鼻投与、経肺投与、経口投与、経皮投与、舌下投与、腔内投与、腹腔内投与、リンパ節投与などであり、好ましくは皮内投与又は皮下投与である。

[0054] 前記粒子の投与方法として、後述の免疫活性化因子の投与とは異なる投与方法が好ましく選択される。例えば、免疫活性化因子の投与を腫瘍局所への投与で行う場合、前記粒子の投与を皮下投与により行うことができる。

[0055] 前記粒子の投与量は、投与方法、投与回数によって適宜設定されるが、例えばヒトに対して本発明の粒子を皮下投与する場合、一回につき体重 1kg あたり 0.0001mg から 1000mg の範囲で選ぶことが可能である。あるいは、例えば、患者あたり $0.001\text{mg/body}\sim 100000\text{m}$

g/bodyの範囲、あるいは、例えば患者の体重1kgあたり、1mgから30mgで投与量を選ぶことができるが、これらの数値に必ずしも制限されるものではない。投与量、投与方法は、患者の体重、年齢、性別、症状などにより変動するが、当業者であれば適宜選択することが可能である。

[0056] 本発明の有効成分のひとつである免疫活性化因子について説明する。「免疫活性化因子」とは、ここでは1種以上の免疫細胞を活性化する因子であり、該細胞の免疫機能を維持、増強しうる物質を意味する。ここでいう「免疫細胞」とは、例えば、Tリンパ球、Bリンパ球、NK細胞、単球、樹状細胞、顆粒球、マクロファージ、骨髄由来抑制性細胞、Langerhans細胞及びその前駆細胞群、腫瘍内に存在する前記免疫細胞群である。

[0057] 本発明で用いられる免疫活性化因子は特に限定されず、具体例としては、Toll様受容体（TLR）、NOD様受容体（NLR）、RIG様受容体、C型レクチン受容体（CLR）又はインターフェロン遺伝子刺激因子（STING）に結合するリガンド又はアゴニストが挙げられるが、好ましくはTLRに結合するリガンド又はアゴニストである。

[0058] TLRの具体例としては、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR7、TLR8、TLR9又はTLR11が挙げられ、それらに結合するリガンド又はアゴニストの具体例としては、以下の（i）～（vii）が挙げられる。

（i）ペプチドグリカン、リポタンパク質、リポポリサッカライド及びザイモザンからなる群から選択されるTLR2に結合するリガンド又はアゴニスト。

（ii）Poly（I：C）及びpoly（A：U）からなる群から選択されるTLR3に結合するリガンド又はアゴニスト。

（iii）リポポリサッカライド（LPS）、HSP60、RSO9及びMPLAからなる群から選択されるTLR4に結合するリガンド又はアゴニスト。

（iv）TLR5に結合するリガンド又はアゴニストであるフラジェリン

。

(v) イミダゾキノリン類化合物及び一重鎖RNAからなる群から選択されるTLR7又は8に結合するリガンド又はアゴニスト。

(vi) バクテリアDNA、非メチル化CpG DNA、hemozorin、ODN1585、ODN1668及びODN1826からなる群から選択されるTLR9に結合するリガンド又はアゴニスト。

(vii) profilin及びuropathogenicバクテリアからなる群から選択されるTLR11に結合するリガンド又はアゴニスト。

[0059] 本発明において、免疫活性化因子は、好ましくはTLR3に結合するリガンド又はアゴニスト、あるいはTLR7又は／及び8に結合するリガンド又はアゴニストであり、より好ましくは以下の(ii)又は(v)のリガンドまたはアゴニストである。

[0060] 前記(ii) Poly(I:C)及びpoly(A:U)からなる群から選択されるTLR3に結合するリガンド又はアゴニストとして、好ましくはPoly(I:C)である。Poly(I:C)は塩基としてイノシンのみからなるRNA鎖と、塩基としてシチジンのみからなるRNA鎖によって形成される、二本鎖RNAである。本発明で使用されるPoly(I:C)の鎖長は特に限定されない。

[0061] 前記(v)のイミダゾキノリン類化合物は、TLR7又はTLR8に結合するものであれば特に限定されないが、好ましい具体例としては、例えば米国特許8,951,528号に記載の化合物や、WO2015/103989に記載されている化合物があり、例えば、4-amino-2-(ethoxymethyl)-a,a-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinoline-1-ethanol (Resiquimod (R848))、1-(2-methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinoline-4-amine (Imiquimod)、1-(4-amino-2-ethylaminomethylimidazo-[4,5-c]quinolin-1-yl)-2

-methylpropan-2-ol (Gardiquimod)、N-[4-(4-amino-2-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)butyl]methanesulfonamide (PF-4878691)、4-amino-aa-dimethyl-2-methoxyethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinoline-1-ethanol、1-(2-(3-(benzyloxy)propoxy)ethyl)-2-(ethoxymethyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine、4-amino-2-ethoxymethyl-aa-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]quinoline-1-ethanol、N-(2-{2-[4-amino-2-(2-methoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl]ethoxy}ethyl)-n'-phenylurea、1-2-amino-2-methylpropyl)-2-(ethoxymethyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine、1-{4-[(3,5-dichlorophenyl)sulfonyl]butyl}-2-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine、N-(2-{2-[4-amino-2-(ethoxymethyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl]ethoxy}ethyl)-n'-cyclohexylurea、N-{3-[4-amino-2-(ethoxymethyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl]propyl}-n'-(3-cyanophenyl)thiourea、N-[3-(4-amino-2-butyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-2,2-dimethylpropyl]benzamide、2-butyl-1-[3-(methylsulfonyl)propyl]-1H-imidazo[

4, 5-c] quinolin-4-amine 及びこれらの誘導体が挙げられる。より好ましくはイミキモドであり、イミキモドは、CAS ナンバー 99011-02-6 で表される分子量約 240.3 の化合物である。イミキモドの IUPAC 名は 4-amino-1-(2-methylpropyl)-1H-imidazo[4, 5-c]quinoline であり、別の記述として、R837、S-26308、1-(2-METHYLPROPYL)-1H-IMIDAZO[4, 5-C]QUINOLIN-4-AMINE; 4-amino-1-isobutyl-1h-imidazo[4, 5-c]quinoline、1-isoButyl-1H-Indazole[4. 5-c]quinoline-4-amine; 1-(2-Methylpropyl)-1H-imidazo[4, 5-c]quinolin-4-amine で表される。

[0062] NOD 様受容体 (NLR) に結合するリガンド又はアゴニストの具体例としては、例えば、M-Tr i DAP、PGN が挙げられる。その他、NOD 1 に対するリガンド又はアゴニスト、例えば Tr i-DAP、iE-DAP、C12-iE も挙げられる。また、NOD 2 に対するリガンド又はアゴニスト、例えば MDP、N-グリコシル-MDP、Murabutide、M-Tr i L y S-D-ASN、M-Tr i L Y S、L18-MDP も挙げられる。

[0063] RIG 様受容体に結合するリガンド又はアゴニストの具体例としては、例えば、5' ppp-dsRNA、poly(dA:dT)、poly(dG:dC)、poly(I:C) が挙げられる。

[0064] C 型レクチン受容体 (CLR) に結合するリガンド又はアゴニストの具体例としては、トレハロース 6, 6-ジベヘン酸塩、ザイモザン、WGP、HKSC、HKCA ならびにカードラン AL が挙げられる。

[0065] インターフェロン遺伝子刺激因子 (STING) に結合するリガンド又はアゴニストとしては、c-di-GMP、c-di-AMP、2' 3'-cGAMP、3' 3'-cGAMP 又は 2' 2'-cGAMP が挙げられる。

[0066] イミキモドは当業者に公知の手法により化学合成することで得てもよいが、市販の医薬品を用いてもよい。イミキモドを患者に投与する際の剤形としては経皮投与型、好ましくはクリーム型の製剤であることが好ましい。イミキモドを有効成分とする医薬品として日本では“ベセルナクリーム5%”、欧米では“Aldara（登録商標）Cream, 5%”が上市されており、本発明においてイミキモドを利用する際にはこれら医薬品を添付文書に記載の用法・用量に従って投与することができる。

[0067] 本明細書において、「併用」あるいは「組合せ」とは、前記粒子と前記免疫活性化因子を同一生体へと同時にあるいは所定の間隔をおいて、それぞれ独立した製剤として（つまり、別々に）投与されることを指す。一方の投与と他方の投与の間隔は特に限定しない。その間隔は、一方の投与と同時投与であってもよく、一方の投与の30分後、あるいは1時間後、3時間後、6時間後、12時間後、1日後、3日後、5日後、7日後、2週間後、3週間後、4週間後であってもよい。粒子あるいは免疫活性化因子が生体内にてその活性を示し得るときに、少なくともいずれか一方が投与されることが好ましい。また、先に投与した粒子あるいは免疫活性化因子の生体内におけるその活性がなくなる前に、他方が投与されることが好ましい。また、前記粒子が先に投与されても良く、前記免疫活性化因子が先に投与されるものであっても良い。

[0068] 本明細書において「組合せ医薬品」とは、上述のような併用のためのそれぞれ独立した複数の製剤を含む医薬品を指す。本発明の組合せ医薬品は、治療及び／又は予防のために使用するための医薬品であり、前記粒子と前記免疫活性化因子をそれぞれ独立した製剤として含む。また、本発明の組合せ医薬品の使用は、好ましくは、粒子の投与及び前記免疫活性化因子の投与が互いに異なる投与方法で別々に行われることを特徴とする。本発明の組合せ医薬品が使用される治療及び／又は予防は、後述する癌の治療及び／又は予防のための方法に準ずる。

[0069] 前記免疫活性化因子の投与方法は、本発明の目的が達成される限り特に限

定されないが、好ましくは前記粒子の投与と異なる投与経路であり、また好ましくは腫瘍局所への投与である。投与ルートは経口又は非経口であってもよく、具体的な剤形として、注射剤型、経鼻投与剤型、経肺投与剤型、経皮投与型などが挙げられる。注射剤型は、例えば、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、皮下注射、腫瘍内注射などにより全身又は局所的に投与することができるが、好ましくは腫瘍内注射により投与される。経皮投与型の例としては、例えば、塗布剤あるいは外用薬と呼ばれるものである。外用薬としては、固形剤、液剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、あるいはゲル剤が挙げられるが、好ましくはクリーム剤として経皮投与される。

[0070] 腫瘍局所への投与に使用される投与方法は、有効成分が被験者の腫瘍に全身循環を介さずに到達可能であれば特に限定しない。例えば、腫瘍内又は腫瘍周辺部に有効成分を滞留できればよい。具体的には、腫瘍内注射、腫瘍周辺の皮膚への皮下注射などの注射による投与、腫瘍周辺の皮膚の表面への外用薬の塗布などの経皮投与などを腫瘍への局所投与として使用することができる。

[0071] 本発明の医薬品の有効成分としては、本発明の医薬品としての効果を阻害しない範囲において前記粒子並びに前記免疫活性化因子の他に、文献等で公知の抗腫瘍剤を含んでいてもよい。公知の抗腫瘍剤としては特に制限はないが、具体例としては、パクリタキセル、ドキソルビシン、ダウノルビシン、シクロフォスファミド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、チオテパ、ブスルファン、インプロスルファン、ピボスルファン、ベンゾドーパ (benzodopa)、カルボコン、メツレドーパ (meturedopa)、ウレドーパ (uredopa)、アルトレートアミン (altretamine)、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド (triethylenethiophosphoramidate)、トリメチローロメラミン (trimethylololomelamine)、プラタシン、プラタシノン、カンプトセシン、ブリオスタチン、カリスタチン (callystatin)、クリプトフィシン1、クリ

プトフィシン8、ドラスタチン、ズオカルマイシン、エレウテロビン、パンクラチスタチン、サルコジクチン (sarcodictyin)、スポンジスタチン、クロランブシル、クロロナファジン (chlorRNAphazine)、コロホスファミド (cholophosphamide)、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシドヒドロクロリド、メルファラン、ノベンビチン (novembichin)、フェネステリン (phenesterine)、プレドニムスチン (prednimustine)、トロフォスファミド (trofosfamide)、ウラシルマスタード、カルムスチン、クロロゾトシン (chlorozotocin)、フォテムスチン (fotemustine)、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、カリケアマイシン (calicheamicin)、ダイネマイシン、クロドロネート、エスペラマイシン、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン (authramycin)、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン (cactinomycin)、カラビシン (carabycin)、カルミノマイシン、カルジノフィリン (carzinophilin)、クロモマイシン、ダクチノマイシン、デトルビシン (detorbicin)、6-ジアゾ-5-オキソ-1-ノルロイシン、アドリアマイシン (adriamycin)、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マーセロマイシン (marcellomycin)、マイトマイシンC、マイコフェノール酸 (mycophenolic acid)、ノガラマイシン (nogalamycin)、オリボマイシン (olivomycins)、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン (potfiromycin)、ピューロマイシン、ケラマイシン (quelamycin)、ロドルビシン (rodorubicin)、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン (tubercidin)、ウベニメクス、ジノスタチン (zinostatin)、ゾルビシン (zorubicin)、デノプテリン (denopterine)、プテロプテリン (pteropterine)、トリメトレキセート (trimetrexate)

exate)、フルダラビン (fludarabine)、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン、アンシタビン、アザシチジン (azacitidine)、6-アザウリジン (azauridine)、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン (enocitabine)、フロキシウリジン (floxuridine) ; アンドロゲン類、例えばカルステロン (calusterone)、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン (testolactone)、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン、フロリン酸 (frolinic acid)、アセグラトン、アルドホスファミドグリコシド、アミノレブリン酸、エニルウラシル、アムサクリン (amsacrine)、ベストラブシル (bestrabucil)、ビスアントレン (bisantrene)、エダトラキセート (edatraxate)、デフォファミン (defofamine)、デメコルシン (demecolcine)、ジアジコン (diaziquone)、エルフォルニチン (elfornithine)、酢酸エリプチニウム (elliptinium)、エポチロン (epothilone)、エトグルシド (etoglucid)、レンチナン、ロニダミン (lonidamine)、メイタンシン (maytansine)、アンサミトシン (ansamitocine)、ミトグアゾン (mitoguazone)、ミトキサントロン、モピダンモール (mopidanmol)、ニトラエリン (nitraerine)、ペントスタチン、フェナメット (phenamet)、ピラルピシン、ロソキサントロン (losoxantrone)、ポドフィリン酸 (podophyllinic acid)、2-エチルヒドラジド、プロカルバジン、ラゾキサン (razoxane)、リゾキシン、シゾフィラン、スピロゲルマニウム (spirogermanium)、テニュアゾン酸 (tenuazonic acid)、トリアジコン (triaziquone)、ロリジン (roridine) A、アングイジン (anguidine)、ウレタン、ビンデシン、ダカーバジン、マンノム

スチン (mannomustine)、ミトブロニトール、ミトラクトール (mitolactol)、ピポブロマン (pipobroman)、ガシトシン (gacytosine)、ドキセタキセル、ゲムシタビン (gemcitabine)、6-チオグアニン、メルカプトプリン、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ビンブラスチン、エトポシド、マイトキサントロン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ノバントロン (novantrone)、テニポシド、エダトレキセート (edatrexate)、ダウノマイシン、アミノプテリン、キセローダ (xeloda)、イバンドロナート (ibandronate)、イリノテカン、トポイソメラーゼインヒビター、ジフルオロメチロールニチン (DMFO)、レチノイン酸、カペシタビン (capecitabine)、並びにそれらの薬学的に許容可能な（公知の）塩又は（公知の）誘導体を包含する。

[0072] 併用する抗腫瘍剤の投与方法は、特に限定しない。例えば、粒子又は免疫活性化因子の投与方法と同じ方法であっても異なる方法であってもよい。投与方法は、経口又は非経口であり、具体的な剤形として、注射剤型、経鼻投与剤型、経肺投与剤型、経皮投与型などが挙げられる。注射剤型は、例えば、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、皮下注射、腫瘍内注射などにより全身又は局所的に投与することができる。経皮投与型の例としては、例えば、塗布剤あるいは外用薬と呼ばれるものである。外用薬としては、固形剤、液剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、あるいはゲル剤が挙げられる。

[0073] 本発明による癌の治療及び／又は予防は、前述の医薬品として投与することの他に様々な形式を含む。

[0074] 具体的には、本発明の癌の治療及び／又は予防のための方法は、本発明の目的が達成される限り特に限定されないが、好ましくは、前記粒子（疎水性セグメントがポリ（ヒドロキシ酸）であり、親水性セグメントが多糖である両親媒性ポリマー及び癌抗原を含む粒子）、並びに前記免疫活性化因子を、互いに異なる投与方法で別々に投与することを特徴とする。好ましくは、本発明の癌の治療及び／又は予防のための方法は、前記粒子を被験者に投与す

る工程、及び前記免疫活性化因子を被験者に投与する工程を含むが、「併用」に関連して前述した通り、いずれの工程を先に行ってもよく、両方の工程を同時に行ってもよい。また、必要に応じて、外科的処置や他の医薬品（例えば、前述の公知の抗腫瘍剤）の投与を追加で行うこともできる。

[0075] 例えば、本発明の組合せ医薬品の各有効成分は、同時に、又は順序に従って個別に投与することができる。具体例として、約3週間までの時間間隔内で、すなわち1番目の有効成分を投与した直後から約3週間までに2番目の有効成分を投与することができる。その際、例えば、外科的処置に引き続いて実施しても、1番目の有効成分と2番目の有効成分の投与間に外科的処置を実施してもよい。また、本発明の医薬品を、複数の投与サイクルに従って投与してもよい。例えば、本発明の医薬品の各有効成分の同時投与を実施した場合、各有効成分を含む医薬品両方を約2日から約3週間を1サイクルとして投与することができる。その後は該治療サイクルを担当する医師の判断に従って、必要に応じて繰り返すことも可能である。また、初回の各有効成分の投与を同時に行った場合であっても、その後の投与は、各成分を含む医薬品を互いに異なる投与サイクルで行ってもよい。この場合、初回以外の投与については、それぞれの個々の有効成分の投与期間が同じ期間に及ぶように調節する。同様に順序に従った処方を計画する場合、それぞれの個々の有効成分の投与期間が同じ期間に及ぶように調節する。サイクル間の間隔は0〜2ヶ月まで変えることができる。本発明の癌の治療及び／又は予防剤の各有効成分の投与量は、医薬品での各有効成分の投与量と同様に設定することができる。

[0076] 有効成分の投与期間は特に限定しない。具体的には、例えば、3日以上、4日以上、5日以上、1週間以上、10日以上又は2週間以上とすることができる。また、その投与期間中の各成分の投与回数も特に限定しない。前述の通り、同じ投与期間にわたって各有効成分の活性が得られるように投与されることが好ましい。そのため、投与の回数又は投与の頻度は、各有効成分が体内で活性を示す期間に応じて適宜設定することができる。具体的には、

例えば、投与方法、投与量、有効成分の種類などに応じて設定すればよい。特に限定はしないが、例えば、注射剤の場合、1月に一回以上、3週間に1回以上、20日に一回以上、10日に一回以上、1週間に一回以上又は1週間に二回以上の頻度で投与することができる。また、例えば、外用薬の場合、10日に一回以上、1週間に一回以上、1週間に二回以上、3日に1回以上、2日に一回以上又は1日に一回以上の頻度で投与することができる。

[0077] 本発明において対象となる癌としては、前記粒子に含まれる癌抗原を発現していれば特に限定されない。好ましくは前述の基底細胞癌、バジネット病、皮膚癌、乳癌、腎癌、膵臓癌、大腸癌、肺癌、脳腫瘍、胃癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌、膀胱癌、食道癌、白血病、リンパ腫、肝臓癌、胆嚢癌、肉腫、肥満細胞腫、副腎皮質癌、ユーイング腫瘍、ホジキンリンパ腫、中皮腫、多発性骨髄腫、睾丸癌、甲状腺癌、頭頸部癌である。さらに好ましくは、触診可能な癌、皮下に存在する癌、皮内に存在する癌、表在性の癌、真皮に存在する癌あるいは非実質臓器に存在する癌である。また、これら上記癌は、原発の癌、転移性の癌、転移した癌あるいは再発した癌であってもよい。

[0078] 前記癌は、より具体的には、例えば、ボーエン病、メラノーマ、有棘細胞癌、乳房外バジネット病、菌状息肉症、Sezary症候群、皮膚T/NK細胞リンパ腫、皮膚のみに病変を有するT細胞白血病・リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫(indolent群)、皮膚T細胞リンパ乳線癌、複合型乳線癌、乳線悪性混合腫瘍、乳管内乳頭状腺癌、肺腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌、大細胞癌、神経上皮組織性腫瘍である神経膠腫、膠芽腫、神経芽腫、脳室上衣腫、神経細胞性腫瘍、胎児型の神経外胚葉性腫瘍、神経鞘腫、神経線維腫、髄膜腫、慢性型リンパ球性白血病、リンパ腫、消化管型リンパ腫、消化器型リンパ腫、小～中細胞型リンパ腫、盲腸癌、上行結腸癌、下行結腸癌、横行結腸癌、S状結腸癌、直腸癌、卵巣上皮癌、胚細胞腫瘍、間質細胞腫瘍、膵管癌、浸潤性膵管癌、膵臓癌の腺癌、腺房細胞癌、腺扁平上皮癌、巨細胞腫、膵管内乳頭粘液性腫瘍、粘液性嚢胞腺癌、膵芽腫、膵頭細胞腫、Frantz腫瘍、漿液性嚢胞腺癌、固体乳頭状癌、ガストリノーマ、グルカゴ

ノーマ、インスリノーマ、多発性内分泌腺腫症1（Wermer症候群）、非機能性島細胞腫、ソマトスタチノーマ、VIP産生腫瘍、子宮頸癌、子宮体癌、線維肉腫、骨・関節肉種、ユーイング肉腫、ウィルムス腫瘍、肝芽腫、軟部肉腫、急性白血病、慢性白血病、脊髄腫瘍、軟部悪性腫瘍、奇形腫群腫瘍、頭頸部癌には、下咽頭癌、中咽頭癌、舌癌、上咽頭癌、口腔癌、口唇癌、副鼻腔癌、喉頭癌等が包含されるが、これらに限定されない。また上記癌を原発とする触診可能な癌、皮下に存在する癌、皮内に存在する癌、表在性の癌、真皮に存在する癌あるいは非実質臓器に存在する癌が包含される。また上記癌を原発として、転移や再発することによって、触診可能な癌、皮下に存在する癌、皮内に存在する癌、表在性の癌、真皮に存在する癌あるいは非実質臓器に存在する癌が包含される。

[0079] 本発明の医薬品である前記粒子と前記免疫活性化因子との組合せは、インビボで細胞傷害活性を有する。よって本発明の抗腫瘍効果は、癌に対する細胞傷害活性を調べることによって知ることが可能である。細胞傷害活性は、癌を有する生体（被験者）へ前記粒子と前記免疫活性化因子を併用投与し、投与後の腫瘍の大きさを計測して、癌の大きさを経時的に調べる事によって評価できる。また、本発明の抗腫瘍効果は、被験者の生存率を調べる事によっても評価できる。また、サイトカインあるいはケモカインの産生能を調べる事によっても評価できる。本発明の前記粒子と前記免疫活性化因子との組み合わせによる抗腫瘍効果は、さらに癌の予防、転移の予防あるいは再発の予防を調べる事によっても知ることができる。

[0080] また、対象となる好ましい被験者（患者）は、哺乳動物であり、例えば霊長類、ペット動物、家畜類、競技用動物等を含む哺乳動物であり、特にヒト、イヌ及びネコが好ましい。

[0081] 本発明の医薬品は、当業者に公知の方法で製剤化することが可能である。例えば水もしくはそれ以外の薬学的に許容しうる液と混和した無菌性溶液又は懸濁液剤等の注射剤の形で非経口的に使用できる。例えば、薬理学上許容される担体又は媒体、具体的には、滅菌水や生理食塩水、植物油、乳化剤、

懸濁剤、界面活性剤、安定剤、芳香剤、賦形剤、結合剤等と適宜組み合わせ、一般に認められた製薬実施に要求される単位用量形態で混和することによって製剤化することが考えられる。これら製剤における有効成分量は指示された範囲の適当な用量が得られるようにするものである。

[0082] 注射のための無菌組成物は注射用蒸留水のようなベヒクルを用いて通常の製剤実施に従って処方することができる。注射用の水溶液としては、例えば生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液、例えばD-ソルビトール、D-マンノース、D-マンニトール、塩化ナトリウムを含む水溶液が挙げられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール、具体的にはエタノール、ポリアルコール、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、非イオン性界面活性剤、例えばポリソルベート80（TM）、HCO-60と併用してもよい。油性液としてはゴマ油、大豆油があげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールと併用してもよい。また、緩衝剤、例えばリン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液、無痛化剤、例えば塩酸プロカイン、安定剤、例えばベンジルアルコール、フェノール、酸化防止剤と配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアンプルに充填される。

[0083] さらに態様について以下に記載する。

本発明は、上述のように他の有効成分と組み合わせた各有効成分の使用にも関連する。具体的には、前記粒子（疎水性セグメントがポリ（ヒドロキシ酸）であり、親水性セグメントが多糖である両親媒性ポリマー及び癌抗原を含む粒子）の、癌の治療及び／又は予防における使用に関する。ここでの使用は、前記粒子を免疫活性化因子と組み合わせて被験者に投与することを含み、好ましくは、前記粒子の投与及び前記免疫活性化因子の投与が異なる投与方法で別々に行われることを特徴とする。

[0084] また同様に、本発明は、免疫活性化因子の、癌の治療及び／又は予防における使用にも関する。ここでの使用は、前記免疫活性化因子を、前記粒子と組み合わせて被験者に投与することを含み、好ましくは、前記粒子の投与及び

前記免疫活性化因子の投与が異なる投与方法で別々に行われることを特徴とする。

[0085] 本発明はさらに、前記方法に使用するための、各有効成分を含む組成物に関連する。具体的には、前記粒子を含む、癌の治療及び／又は予防に使用するための組成物に関する。ここでの使用は、前記組成物を免疫活性化因子と組み合わせて被験者に投与することを含み、好ましくは、前記組成物の投与及び前記免疫活性化因子の投与が異なる投与方法で別々に行われることを特徴とする。この使用は、例えば、前記組成物を被験者に投与する工程、及び前記免疫活性化因子を被験者に投与する工程を含むことができる。

[0086] また同様に、本発明は、免疫活性化因子を含む、癌の治療及び／又は予防に使用するための組成物に関する。ここでの使用は、前記組成物を、前記粒子と組み合わせて被験者に投与することを含み、好ましくは、前記粒子の投与及び前記組成物の投与が異なる投与方法で別々に行われることを特徴とする。この使用は、例えば、前記粒子を被験者に投与する工程、及び前記組成物を被験者に投与する工程を含むことができる。ここで、これらの組成物の投与は、その有効成分の投与について前述した投与量、投与方法、投与回数と同様に行うことができる。

[0087] これらの態様における使用は、癌の治療及び／又は予防のための方法、並びに本発明の医薬品の使用に関連して前述した内容に準ずる。例えば、これらの使用は、前記粒子を被験者に投与する工程、及び前記免疫活性化因子を被験者に投与する工程を含むことができ、各有効成分の投与には、それぞれについて前述した投与量、投与方法、投与間隔、投与時期、投与回数などを用いることができる。

実施例

[0088] 以下に実施例を示すが、本発明はこれら実施例により限定されない。

(実施例1) デキストラン-PLGAの合成

本実施例では、デキストランにポリ(乳酸-グリコール酸) (poly(lactic-co-glycolic acid); PLGA) を加えて

縮合反応を行うことにより直鎖状のブロック型ポリマーを合成した。

[0089] <還元末端に一級アミノ基を有するデキストラン（デキストラン- NH_2 ）の合成>

濃度 $500\text{ mg} / 2\text{ ml}$ のデキストラン（数平均分子量 2, 100、PHARMACOSMOS社）のジメチルスルホキシド溶液中に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（203.5 mg）とN-Boc-エチレンジアミン（76.1 μl ）を投入した後、 60°C で91時間攪拌しながら反応を行った。次いで、外液を水とする透析によって未反応のN-Boc-エチレンジアミンを除去した後、凍結乾燥を行い、デキストラン-NHBocを合成した。次いで、デキストラン-NHBoc（450 mg）のBoc末端基の脱保護反応（35%塩酸水溶液（5 ml）/ジメチルスルホキシド（5 ml）、常温で35時間攪拌）を行った後、水透析にて精製し、凍結乾燥によってポリマー粉末（デキストラン- NH_2 ）を回収した。

[0090] デキストラン- NH_2 の数平均分子量はGPC測定（カラム：東ソー株式会社製TSK-gel α -5000 $\times$ 2、DMF系溶媒、検出器：RI、標準品：プルラン）によって決定した（図1：デキストラン- NH_2 ）。 ^1H -NMR測定により、デキストランの還元末端に一級アミノ基が導入されたことを確認した。

[0091] <デキストラン-PLGAの合成>

ヘテロ二官能性末端基を持つポリ（乳酸-グリコール酸）（ COOH-PLGA-OH 、富士フィルム和光純薬株式会社、PLGA-5020、数平均分子量8, 900）（350 mg）を、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（EDC）（35.5 mg）とN-ヒドロキシスクシンイミド（NHS）（21.3 mg）のジメチルスルホキシド（0.58 ml）溶液に混合させた後、 50°C で2時間反応させ、 α 末端のカルボキシル基を活性エステル（NHS）化させた。この反応溶液に、還元末端に一級アミノ基を有するデキストラン（デキストラン- NH_2 、数平均分子量2, 700）（100 mg）を投入し、NHS-PLGA-OHの

活性エステル（NHS）とデキストラン-NH₂の一級アミノ基との縮合反応を110.5時間行った。反応後、水透析によって未反応のデキストラン-NH₂を除去し、超遠心分離精製によって未反応のNHS-PLGA-OHを除去することで、デキストラン-PLGAポリマー1を得た。

[0092] また、デキストラン-PLGAポリマー1と同様の方法で、デキストラン-NH₂（数平均分子量1,800）とPLGA-5020（数平均分子量8,900）を使用して、デキストラン-PLGAポリマー2を得た。

[0093] デキストラン-PLGAの数平均分子量はGPC測定（カラム：東ソーTSK-gel α-5000×2、DMF系溶媒、検出器：RI、標準品：プルラン）によって決定した（表1、図1：デキストラン-PLGA）。¹ H-NMR測定により、縮合反応が進行したことを確認した（図2：デキストラン-PLGA）。

[0094] [表1]

デキストラン-PLGA(1,2)の分析結果

両親媒性 ポリマー	数平均 分子量	親水性 多糖部位	親水性多糖 数平均分子量	PLGA 数平均分子量
1	14500	デキストラン	2700	11800
2	13400	デキストラン	1800	11600

[0095] （実施例2）黒酵母グルカン-PLGAの合成

本実施例では、黒酵母グルカンにPLGAを加えて縮合反応を行うことにより直鎖状のブロック型ポリマーを合成した。

[0096] <還元末端に一級アミノ基を有する黒酵母グルカン（黒酵母グルカン-NH₂）の合成>

黒酵母グルカン（ダイソー株式会社）5gをジメチルスルホキシド150mlに溶解した後、35%塩酸水溶液5mlを加え、105℃で20分攪拌した。該反応溶液を透析膜に移し、水中で透析を行った後に、凍結乾燥を行い、黒酵母グルカン加水分解物（数平均分子量2,400）を粉末として得た。

[0097] 濃度2.5g/8mlの黒酵母グルカン加水分解物（数平均分子量2,4

00) のジメチルスルホキシド溶液中に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (413.3 mg) と N-Boc-エチレンジアミン (246.9 μ l) を投入した後、55℃で169.5時間攪拌しながら反応を行った。次いで、外液を水とする透析によって未反応の N-Boc-エチレンジアミンを除去し、黒酵母グルカン-NHBoc を得た。次いで、黒酵母グルカン-NHBoc (1.19 g) の Boc 末端基の脱保護反応 (35%塩酸水溶液 (14.3 ml) / ジメチルスルホキシド (24 ml)、常温で2時間攪拌) を行った後、水透析にて精製し、凍結乾燥によってポリマー粉末 (黒酵母グルカン-NH₂) を回収した。

[0098] 黒酵母グルカン-NH₂ の数平均分子量は GPC 測定 (カラム: 東ソー株式会社製 TSK-gel α -5000 $\times$ 2、DMF 系溶媒、検出器: RI、標準品: プルラン) によって決定した (図3: 黒酵母グルカン-NH₂)。1H-NMR 測定により、黒酵母グルカンの還元末端に一級アミノ基が導入されたことを確認した。

[0099] <黒酵母グルカン-PLGA の合成>

ヘテロ二官能性末端基を持つポリ (乳酸-グリコール酸) (COOH-PLGA-OH、富士フィルム和光純薬株式会社、PLGA-5020、数平均分子量 8,900) (4.462 g) を、EDC (479.25 mg) と NHS (287.73 mg) の DMSO (2.5 ml) 溶液に混合させた後、50℃で約18時間反応させ、 α 末端のカルボキシル基を活性エステル (NHS) 化させた。この反応溶液に、 ω 末端に一級アミノ基を有する黒酵母グルカン (黒酵母グルカン-NH₂、数平均分子量 1,500) (749 mg) を投入し、NHS-PLGA-OH の活性エステル (NHS) と黒酵母グルカン-NH₂ の一級アミノ基との縮合反応 (270.5時間) を行った。反応後、水透析によって未反応の黒酵母グルカン-NH₂ を除去した後、超遠心分離精製によって未反応の NHS-PLGA-OH を除去することで、黒酵母グルカン-PLGA ポリマー3を得た。

[0100] また、黒酵母グルカン-PLGA ポリマー3と同様の方法で、黒酵母グル

カン-NH₂（数平均分子量1,200）とPLGA-5020（数平均分子量8,900）を使用して、黒酵母グルカン-PLGAポリマー4を得て、黒酵母グルカン-NH₂（数平均分子量2,300）とPLGA-5020（数平均分子量8,900）を使用して、黒酵母グルカン-PLGAポリマー5を得た。

[0101] 黒酵母グルカン-PLGAの数平均分子量はGPC測定（カラム：東ソー株式会社製TSK-gel α-5000×2、DMF系溶媒、検出器：RI、標準品：プルラン）によって決定した（表2、図3：黒酵母グルカン-PLGA）。¹H-NMR測定により、縮合反応が進行したことを確認した（図4：黒酵母グルカン-PLGA）。

[0102] [表2]

黒酵母グルカン-PLGA(3,4,5)の分析結果

両親媒性 ポリマー	数平均 分子量	親水性 多糖部位	親水性多糖 数平均分子量	PLGA 数平均分子量
3	12200	黒酵母グルカン	1500	10700
4	12400	黒酵母グルカン	1200	11200
5	9900	黒酵母グルカン	2300	7600

[0103] （実施例3）S/O/Wエマルジョン法を用いた粒子の調製（OVA含有デキストラン粒子（1）、OVA含有黒酵母グルカン粒子（2））

デキストラン-PLGAポリマー（表1、両親媒性ポリマー1）のポリマー粉体（30mg）を炭酸ジメチル1.2ml及びtert-ブタノール133μlの混合溶液に溶解し、ポリマー溶液を調製した。該ポリマー溶液に、0.5%（w/v）OVA（卵白アルブミン、シグマ社）水溶液0.3mlを滴下し、ミキサー（ポリトロン社、PT2100S）を用いた11,000rpm、1分間の攪拌によりW/Oエマルジョン溶液を製造した。該W/Oエマルジョン溶液を液体窒素で予備凍結した後、凍結乾燥機（東京理化学器械株式会社、FD-1000）を用いて、トラップ冷却温度-45℃、真空度20Paにて4時間凍結乾燥した。得られた固形分を酢酸エチル3mlに分散させ、S/Oサスペンション溶液を調製した。該S/Oサスペンジョ

ン溶液を1% (w/v) ポリビニルアルコール水溶液12 mlに滴下し、ミキサー（シルバーソン社、L5M-A）を用いた5,000 rpm、3分間の攪拌によりS/O/W型エマルジョン溶液を調製した。該S/O/W型エマルジョン溶液から液中乾燥により酢酸エチルを除去して、粒子懸濁液とした。該懸濁液を50 mlチューブに移し、3,000 g、30分間の遠心分離により粒子を沈殿させた。上清を除いた後に、粒子を50 mlの蒸留水に再懸濁し、上記条件での遠心分離により粒子を再度沈殿させることにより洗浄した。この洗浄操作をもう一度繰り返し、上清を除いた後の粒子を、5% (w/v) マンニトール及び0.1% (w/v) ポリソルベート80を含む水溶液2.4 mlに懸濁させた。メッシュフィルター（1 μ m）でろ過し、該懸濁液を液体窒素で予備凍結した後、凍結乾燥機を用いて、トラップ冷却温度-45℃、真空度20 Paにて12時間凍結乾燥することで、OVA含有デキストラン粒子（1）を得た。

[0104] また、前述のOVA含有デキストラン粒子と同様の方法で、黒酵母グルカン-PLGAのポリマー（表2、両親媒性ポリマー3）を用いて、OVA含有黒酵母グルカン粒子（2）を得た。

[0105] 各粒子の評価結果を表3に示す。粒子の平均粒径は、動的光散乱装置（大塚電子株式会社、ELS-Z）を用いてキュムラント法により算出した（表3、図5：OVA含有デキストラン粒子、図6：OVA含有黒酵母グルカン粒子）。OVA抗原の含有率（w/w）は、粒子より有機溶媒を用いて抗原を抽出し、抽出した抗原をゲル電気泳動装置（TEFCO社）でゲル電気泳動後に、コロイドCBB染色キット（TEFCO社）を用いて染色を行うことにより決定した。

[0106]

[表3]

S/O/W エマルジョン法により調製した粒子(OVA 含有デキストラン粒子(1)、
OVA 含有黒酵母グルカン粒子(2))の分析結果

粒子	両親媒性ポリマー	平均粒径 (nm)	抗原の含有率 (%)
(1)	デキストラン-PLGA	629.7	3.49
(2)	黒酵母グルカン-PLGA	411.8	4.47

[0107] (実施例4) OVA含有デキストラン粒子(1)とイミキモドとの併用による抗腫瘍効果

実施例3にて作製したOVA含有デキストラン粒子(1)とイミキモドを別々に投与し、担癌マウス生体内における抗腫瘍効果を評価した。

[0108] 具体的には、OVA発現癌細胞を皮下に移植したC57BL/6NCRマウスを用いて、OVA含有デキストラン粒子(1)とイミキモドとの併用による抗腫瘍効果を検討した。マウス1匹あたり 10^6 個のマウスリンパ腫細胞株EG7を皮下に移植し、移植7日目より週一回の頻度で計2回、実施例3で作製したOVA含有デキストラン粒子(1)0.5mg(マンニトールを除く)を等張となるようにPBS及び注射用水の溶媒に懸濁し、マウス右脇皮下に投与した。同じマウスへ、初回のOVA含有デキストラン粒子(1)と同時にイミキモドの塗布を開始した。イミキモドを有効成分として含む“ベセルナクリーム5%”(持田製薬株式会社、以下「イミキモドクリーム」という)を一週間に5日間連続して、癌細胞を移植した皮膚の表面へと塗布した。その後2日間は塗布を行わず、投与開始から8日目より上記と同様に5日間連続してイミキモドクリームの塗布を行った。

[0109] 比較対照群として、担癌マウスへ、上記と同じOVA含有デキストラン粒子(1)のみを同様の投与量及び投与間隔にて投与した。さらに比較対照群として、別の担癌マウス個体へ、イミキモドクリームのみを同様の投与間隔で、癌細胞を移植した皮膚の表面へと塗布した。さらに無治療群の担癌マウスを陰性コントロールとした。投与開始後、担癌マウスの癌の大きさを経時的にノギスを用いて計測した。腫瘍体積は、定法に従い、計算式：(癌の長

径の長さ) × (癌の短径の長さ)² × 0.5にて算出した。

[0110] 評価の結果、実施例3で作製したOVA含有デキストラン粒子(1)の投与及びイミキモドクリーム of 塗布を行ったマウスの腫瘍は投与開始時よりも退縮した。それに対し、実施例3で作製したOVA含有デキストラン粒子(1)のみを投与されたマウス腫瘍では、陰性コントロールに対して成長が遅延したものの退縮は認められず、イミキモドクリームのみを投与された前記担癌マウスの腫瘍は陰性コントロールと比較して変化がなかった。

[0111] 本評価の結果、OVA含有デキストラン粒子とイミキモドを別々に組み合わせて投与することによって、OVA含有デキストラン粒子を単独で投与した場合並びにイミキモドを単独で投与した場合に比べて顕著な抗腫瘍効果を有することが示された。

[0112] (実施例5) OVA含有黒酵母グルカン粒子(2)とイミキモドとの併用による抗腫瘍効果

実施例3にて作製したOVA含有黒酵母グルカン粒子(2)とイミキモドを別々に投与し、担癌マウス生体内における抗腫瘍効果を評価した。

[0113] 具体的には、OVA発現癌細胞を皮下に移植したC57BL/6NCRマウスを用いて、OVA含有黒酵母グルカン粒子(2)とイミキモドとの併用による抗腫瘍効果を検討した。マウス1匹あたり10⁶個のマウスリンパ腫細胞株EG7を皮下に移植し、移植7日目より週一回の頻度で計2回、実施例3で作製したOVA含有黒酵母グルカン粒子(2)0.5mg(マンニトールを除く)を等張となるようにPBS及び注射用水の溶媒に懸濁し、マウス右脇皮下に投与した。同じマウスへ、初回のOVA含有黒酵母グルカン粒子(2)と同時にイミキモドの塗布を開始した。イミキモドクリームを一週間に5日間連続して、癌細胞を移植した皮膚の表面へと塗布した。その後2日間は投与を行わず、投与開始から8日目より上記と同様に5日間連続してイミキモドクリームの塗布を行った。

[0114] 比較対照群として、担癌マウスへ、上記と同じOVA含有黒酵母グルカン粒子(2)のみを同様の投与量及び投与間隔にて投与した。さらに比較対照

群として、別の担癌マウス個体へ、イミキモドクリームのみを同様の投与間隔で、癌細胞を移植した皮膚の表面へと塗布した。さらに無治療群の担癌マウスを陰性コントロールとした。投与開始後、担癌マウスの癌の大きさを経時的にノギスを用いて計測した。腫瘍体積は、定法に従い、計算式：（癌の長径の長さ）×（癌の短径の長さ）²×0.5にて算出した。

[0115] 評価の結果、実施例3で作製したOVA含有黒酵母グルカン粒子（2）の投与及びイミキモドクリームの塗布を行ったマウスの腫瘍は投与開始時よりも退縮した。それに対し、実施例3で作製したOVA含有黒酵母グルカン粒子（2）のみを投与されたマウス腫瘍では、陰性コントロールに対して成長が遅延したものの退縮は認められず、イミキモドクリームのみを投与された前記担癌マウスの腫瘍は陰性コントロールと比較して変化がなかった。

[0116] 本評価の結果、OVA含有黒酵母グルカン粒子とイミキモドを別々に組み合わせて投与することによって、OVA含有黒酵母グルカン粒子を単独で投与した場合並びにイミキモドを単独で投与した場合に比べて顕著な抗腫瘍効果を有することが示された。

[0117] （実施例6）OVA含有黒酵母グルカン粒子（2）とPoly（I：C）との併用による抗腫瘍効果

実施例3にて作製したOVA含有黒酵母グルカン粒子（2）と、Poly（I：C）を別々に投与し、担癌マウス生体内における抗腫瘍効果を評価した。

[0118] 具体的には、OVA発現癌細胞を皮下に移植したC57BL／6NCRマウスを用いて、OVA含有黒酵母グルカン粒子とPoly（I：C）（シグマ社、カタログ番号：P1530）との併用による抗腫瘍効果を検討した。マウス1匹あたり10⁶個のマウスリンパ腫細胞株EG7を皮下に移植し、移植7日目より週一回の頻度で計2回、実施例3で作製したOVA含有黒酵母グルカン粒子（2）0.5mg（マンニトールを除く）を等張となるようにPBS及び注射用水の溶媒に懸濁し、マウス右脇皮下に投与した。同じマウスへ、Poly（I：C）は初回のOVA含有黒酵母グルカン粒子（2）と

同時に腫瘍内に投与を開始した。P o l y (I : C) は 1 回あたり 5 0 μ g の用量で、一週間に 2 回の頻度で計 4 回投与した。

[0119] 比較対照群として、担癌マウスへ、上記と同じ O V A 含有黒酵母グルカン粒子 (2) のみを同様の投与量及び投与間隔にて投与した。さらに比較対照群として、別の担癌マウス個体へ、P o l y (I : C) のみを同様の投与間隔及び投与量で、腫瘍内に投与した。また、別の担癌マウス個体へ O V A 含有黒酵母グルカン粒子 (2) と P o l y (I : C) の混合物を、マウス右脇皮下に同様の投与量及び投与間隔で投与した。無治療群の担癌マウスを陰性コントロールとした。投与開始後、担癌マウスの癌の大きさを経時的にノギスを用いて計測した。腫瘍体積は、定法に従い、計算式：(癌の長径の長さ) $\times$ (癌の短径の長さ)² $\times$ 0. 5 にて算出した。

[0120] 評価の結果、実施例 3 で作製した O V A 含有黒酵母グルカン粒子 (2) と別々に腫瘍内に P o l y (I : C) の投与を行ったマウスの腫瘍は投与開始時よりも退縮した。それに対し、実施例 3 で作製した O V A 含有黒酵母グルカン粒子 (2) のみを投与されたマウス腫瘍は陰性コントロールに対して成長が遅延したものの退縮は認められず、P o l y (I : C) のみを投与された前記担癌マウスの腫瘍は陰性コントロールと比較して変化がなかった。また、O V A 含有黒酵母グルカン粒子 (2) と P o l y (I : C) の混合物を投与したマウスの腫瘍は、成長が遅延したものの退縮は認められなかった。

[0121] 本評価の結果、O V A 含有黒酵母グルカン粒子と P o l y (I : C) を別々に組み合わせて投与することによって、O V A 含有黒酵母グルカン粒子を単独で投与した場合、P o l y (I : C) を単独で投与した場合及び O V A 含有黒酵母グルカン粒子と P o l y (I : C) を混合して投与した場合に比べて顕著な抗腫瘍効果を有することが示された。

産業上の利用可能性

[0122] 本発明の、疎水性セグメントがポリ (ヒドロキシ酸) であり、親水性セグメントが多糖である両親媒性ポリマー及び癌抗原を含む粒子、並びに免疫活性化因子を含み、粒子及び免疫活性化因子が別々に投与されることを特徴と

する癌の治療及び／又は予防に使用する組合せ医薬品は、特に感染症や癌などの治療及び／又は予防に利用することができる。

[0123] 本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願はそのまま引用により本明細書に組み入れられるものとする。

請求の範囲

- [請求項1] 疎水性セグメントがポリ（ヒドロキシ酸）であり、親水性セグメントが多糖である両親媒性ポリマー及び癌抗原を含む粒子、並びに免疫活性化因子を含む、癌の治療及び／又は予防のために使用する組合せ医薬品であって、
- 前記使用は、前記粒子の投与及び前記免疫活性化因子の投与が別々に行われることを特徴とする、前記医薬品。
- [請求項2] 前記使用が、前記粒子の投与及び前記免疫活性化因子の投与が互いに異なる投与方法で別々に行われることを特徴とする、請求項1に記載の医薬品。
- [請求項3] 前記免疫活性化因子が、T o l l 様受容体（T L R）、N O D 様受容体（N L R）、R I G 様受容体、C 型レクチン受容体（C L R）又はインターフェロン遺伝子刺激因子（S T I N G）に結合するリガンド又はアゴニストである、請求項1又は2に記載の医薬品。
- [請求項4] 前記T o l l 様受容体（T L R）に結合するリガンドまたはアゴニストが、T L R 2、T L R 3、T L R 4、T L R 5、T L R 7、T L R 8、T L R 9又はT L R 1 1 に結合するリガンド又はアゴニストである、請求項3に記載の医薬品。
- [請求項5] 前記T o l l 様受容体（T L R）に結合するリガンド又はアゴニストが、以下の（i）～（v i i）のいずれかである、請求項4に記載の医薬品。
- （i）ペプチドグリカン、リポタンパク質、リポポリサッカライド及びザイモザンからなる群から選択されるT L R 2 に結合するリガンド又はアゴニスト
- （i i）P o l y（I：C）及びp o l y（A：U）からなる群から選択されるT L R 3 に結合するリガンド又はアゴニスト
- （i i i）リポポリサッカライド（L P S）、H S P 6 0、R S O 9 及びM P L A からなる群から選択されるT L R 4 に結合するリガンド

又はアゴニスト

(iv) TLR5に結合するリガンド又はアゴニストであるフラジェリン

(v) イミダゾキノリン類化合物及び一重鎖RNAからなる群から選択されるTLR7又は8に結合するリガンド又はアゴニスト

(vi) バクテリアDNA、非メチル化CpG DNA、hemozorin、ODN1585、ODN1668及びODN1826からなる群から選択されるTLR9に結合するリガンド又はアゴニスト

(vii) profilin及びuropathogenicバクテリアからなる群から選択されるTLR11に結合するリガンド又はアゴニスト

[請求項6] 前記イミダゾキノリン類化合物がイミキモドである、請求項5に記載の医薬品。

[請求項7] 前記免疫活性化因子の投与が、腫瘍局所への投与である、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬品。

[請求項8] 前記多糖が、デキストラン、 β -グルカン、マンナン、キチン、キトサン、ジェランガム、アルギン酸、ヒアルロン酸又はプルランである、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬品。

[請求項9] 前記 β -グルカンが、1つ以上の β -1, 3結合及び／又は1つ以上の β -1, 6結合で連結されたグルコースの重合体である、請求項8に記載の医薬品。

[請求項10] 前記 β -グルカンが、黒酵母グルカン、カードラン、パキマン、ラミナラン、リケナン、シゾフィラン、レンチナン、スクレログルカン又はパキマランである、請求項8又は9に記載の医薬品。

[請求項11] 前記ポリ(ヒドロキシ酸)が、ポリ(乳酸-グリコール酸)、ポリ乳酸又はポリグリコール酸である、請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬品。

[請求項12] 前記両親媒性ポリマーの数平均分子量が500～100,000で

ある、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の医薬品。

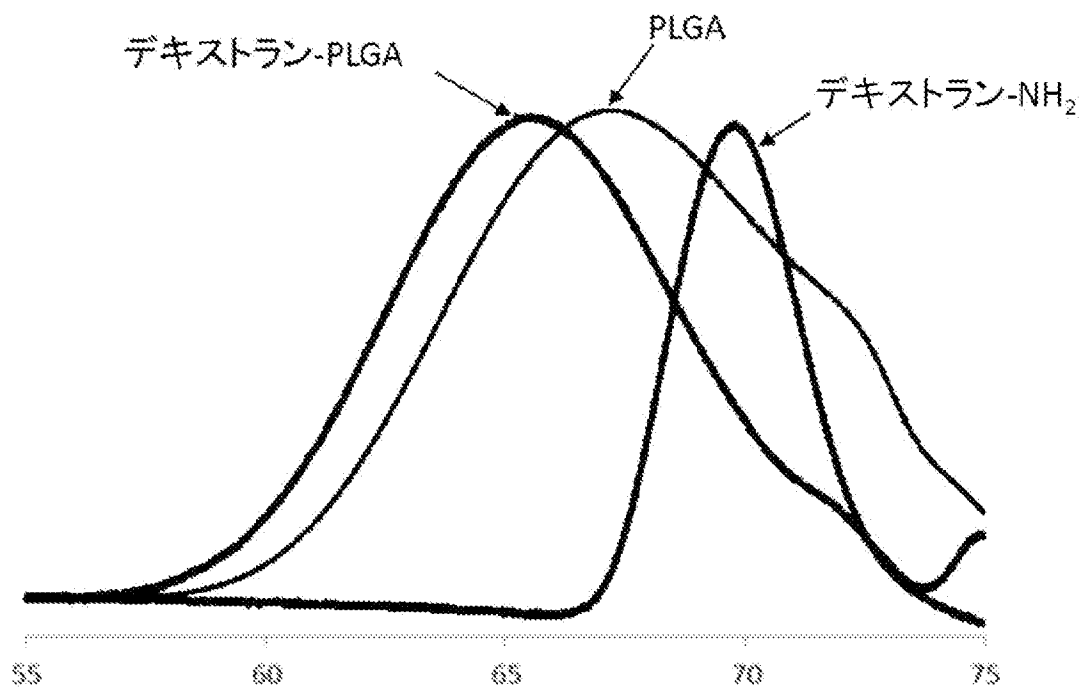
[請求項13] 前記粒子の平均粒径が 0. 1 ～ 5 0 μ m である、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の医薬品。

[請求項14] 前記癌が、基底細胞癌、バジレット病、皮膚癌、乳癌、腎癌、膵臓癌、大腸癌、肺癌、脳腫瘍、胃癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌、膀胱癌、食道癌、白血病、リンパ腫、肝臓癌、胆嚢癌、肉腫、肥満細胞腫、副腎皮質癌、ユーイング腫瘍、ホジキンリンパ腫、中皮腫、多発性骨髄腫、睾丸癌、甲状腺癌又は頭頸部癌である、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の医薬品。

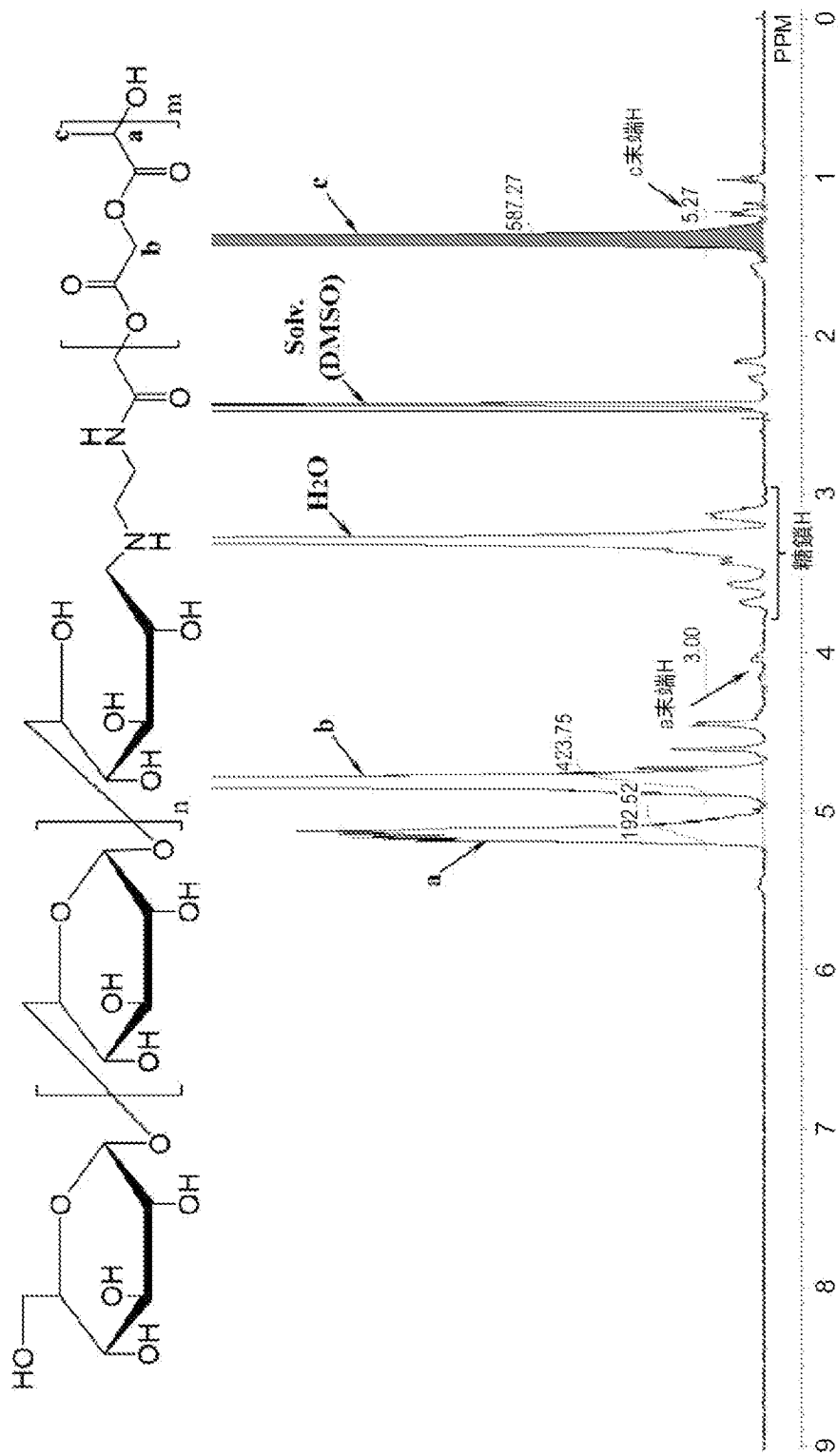
[請求項15] 疎水性セグメントがポリ（ヒドロキシ酸）であり、親水性セグメントが多糖である両親媒性ポリマー及び癌抗原を含む粒子、並びに免疫活性化因子を、別々に投与することを特徴とする、癌の治療及び／又は予防のための方法。

[請求項16] 前記粒子の投与及び前記免疫活性化因子の投与が、互いに異なる投与方法で別々に行われることを特徴とする、請求項 1 5 に記載の方法。

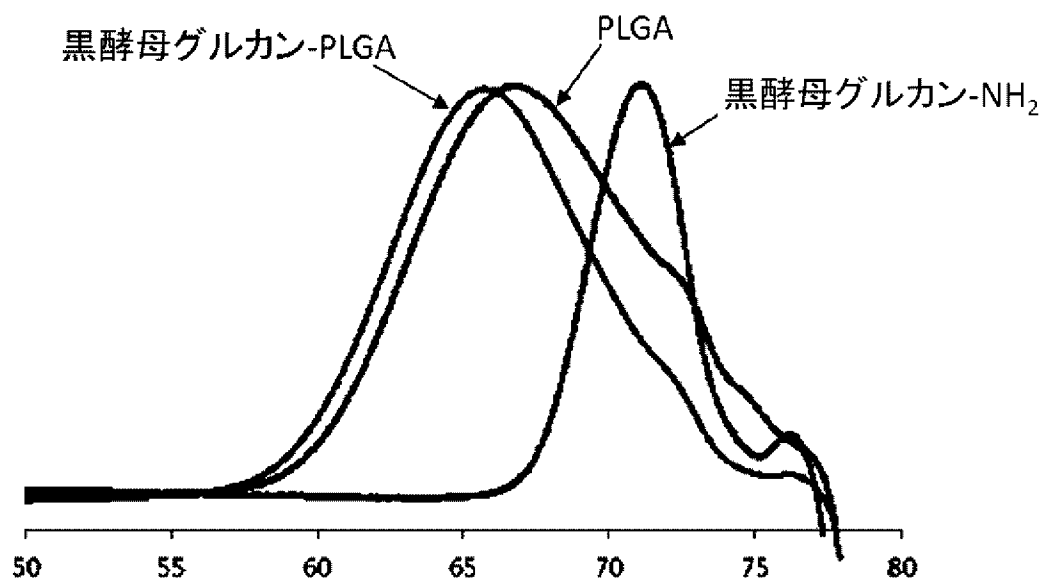
[図1]



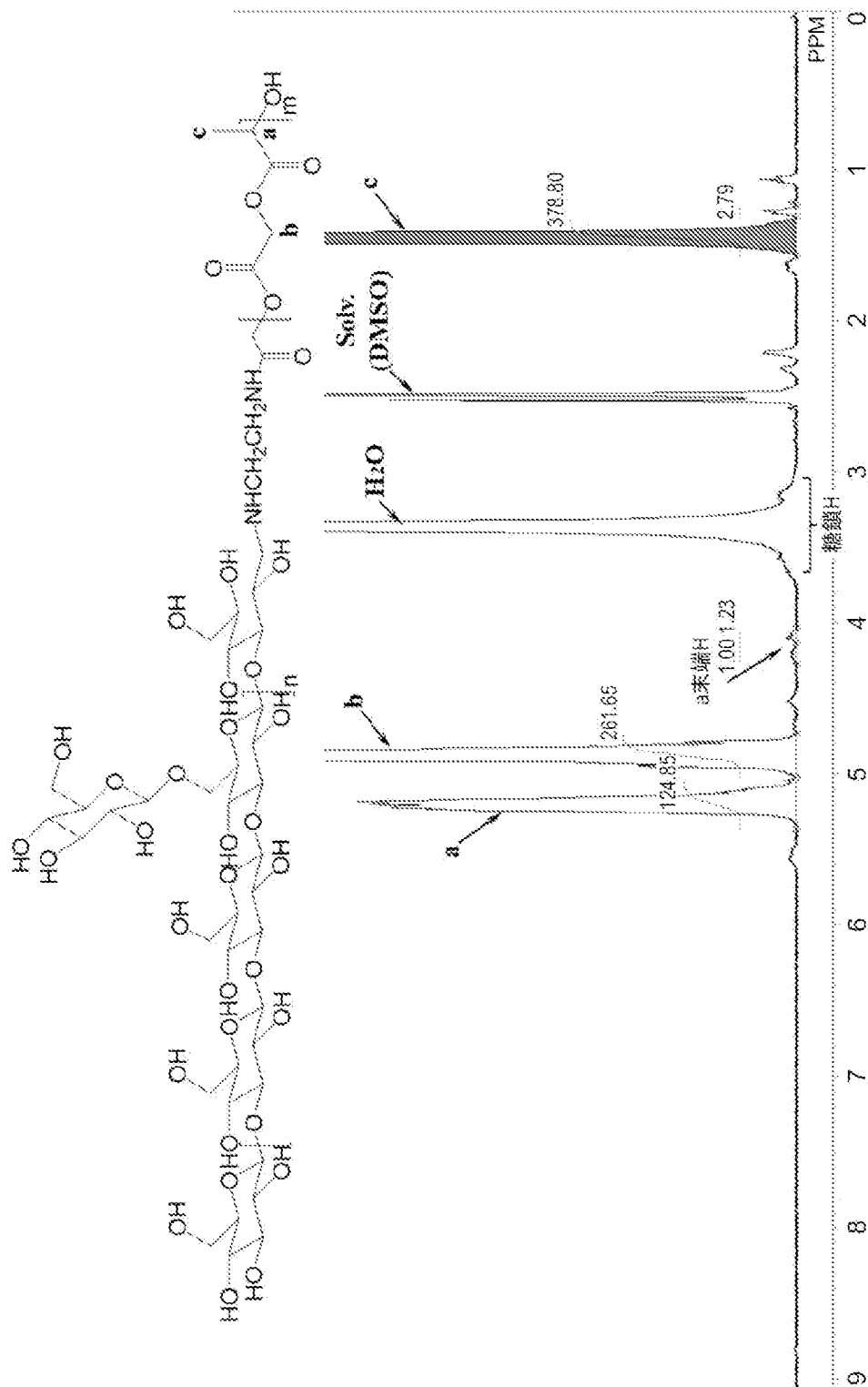
[図2]



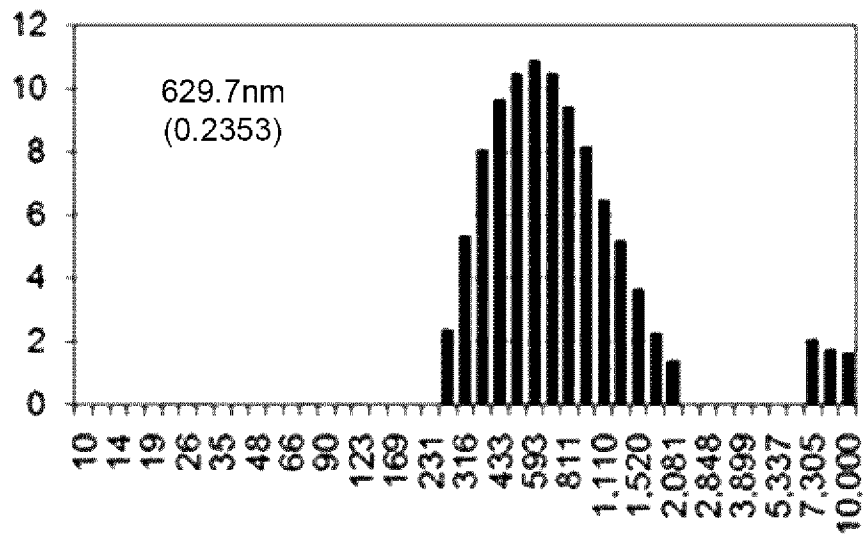
[図3]



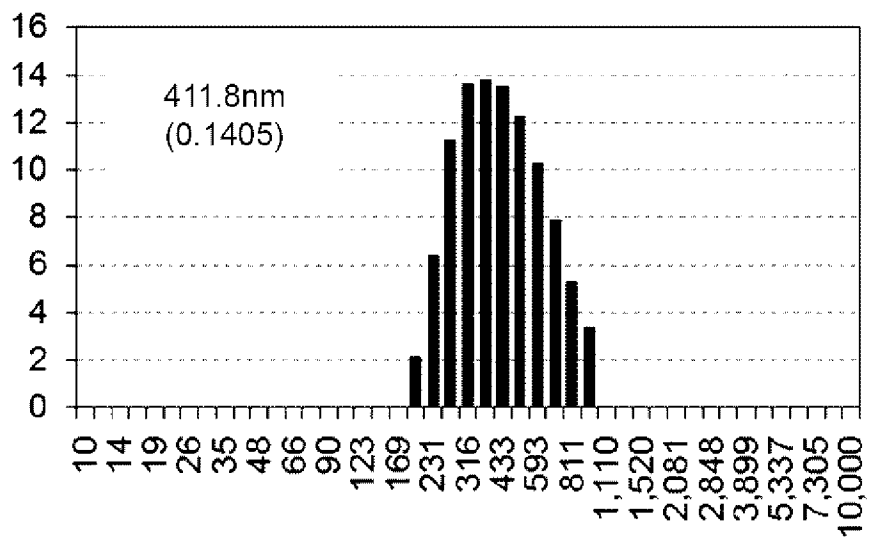
[図4]



[図5]



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/034501

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 39/00(2006.01)i; **A61K 39/39**(2006.01)i; **A61K 45/00**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i; **A61P 35/02**(2006.01)i; **A61K 9/08**(2006.01)i; **A61K 9/14**(2006.01)i; **A61K 47/36**(2006.01)i; **A61K 38/02**(2006.01)i; **A61K 38/16**(2006.01)i; **A61K 31/437**(2006.01)i; **A61K 31/7088**(2006.01)i; **A61K 31/715**(2006.01)i; **A61K 31/716**(2006.01)i; **A61K 35/74**(2015.01)i
 FI: A61K39/00 H; A61P35/00; A61K47/36; A61K45/00; A61K38/02; A61K31/715; A61K31/716; A61K31/7088; A61K38/16; A61K31/437; A61P35/02; A61K39/39; A61K9/08; A61K9/14; A61K35/74 A

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K39/00; A61K39/39; A61K45/00; A61P35/00; A61P35/02; A61K9/08; A61K9/14; A61K47/36; A61K38/02; A61K38/16; A61K35/74; A61K31/437; A61K31/7088; A61K31/715; A61K31/716

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2015/053354 A1 (TORAY INDUSTRIES) 16 April 2015 (2015-04-16) claims, paragraphs [0024], [0030], [0042]-[0048], examples 4, 8-10, 14, paragraph [0147]	1-16
Y	WO 2012/026508 A1 (TORAY INDUSTRIES) 01 March 2012 (2012-03-01) claims, paragraphs [0041], [0047], [0075], [0085], [0087], examples 1-13	1-16
Y	WO 2010/098432 A1 (TORAY INDUSTRIES) 02 September 2010 (2010-09-02) claims, paragraphs [0029], [0047], [0071], [0073], [0075], examples 1, 3, 5-9, 11-16	1-16
Y	WO 2016/199904 A1 (UNIV TOKYO) 15 December 2016 (2016-12-15) claims, paragraphs [0013], [0025]-[0028], examples	1-16
Y	JP 2009-242367 A (RESEARCH FOUNDATION FOR MICROBIAL DISEASES OF OSAKA UNIV) 22 October 2009 (2009-10-22) claims, paragraphs [0011], [0014], [0027]-[0036], [0098], example 4	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 October 2022

Date of mailing of the international search report

01 November 2022

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
 Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/034501

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LEE, Ashlynn L. Z. et al. Biodegradable Cationic Polycarbonates as Vaccine Adjuvants. ACS Applied Materials & Interfaces. 2020, vol. 12, no. 47, pp. 52285-52297 in particular, abstract, pp. 52294-52295, Long-Term Immunity against Tumors, conclusion	1-16
Y	WO 2019/189780 A1 (TORAY INDUSTRIES) 03 October 2019 (2019-10-03) claims, paragraphs [0025], [0120]-[0122], examples 2, 3	1-16
Y	WEI, Xiao et al. Selectively targeting tumor-associated macrophages and tumor cells with polymeric micelles for enhanced cancer chemo-immunotherapy. Journal of Controlled Release. 2019, vol. 313, pp. 42-53 in particular, abstract, pp. 42-43, 1. Introduction, scheme 1., pp. 45, 2.12. In vivo antitumor potency, pp. 50-52, 3.9. In vivo antitumor potency, fig. 4, 5, 4. Conclusion	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/034501

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2015/053354	A1	16 April 2015	US 2016/0256543 A1 claims, paragraphs [0062], [0074], [0086]-[0092], examples 4, 8-10, 14 EP 3056208 A1 CN 105611936 A KR 10-2016-0060072 A RU 2016116786 A	
WO	2012/026508	A1	01 March 2012	US 2013/0156859 A1 claims, paragraphs [0054], [0060], [0088], [0098], [0100], examples 1-13 EP 2609931 A1 CN 103052402 A KR 10-2013-0115098 A	
WO	2010/098432	A1	02 September 2010	US 2011/0300223 A1 claims 1-6, paragraphs [0038], [0059], [0083], [0085], [0087], examples 1, 3, 5-9, 11-16 EP 2402032 A1 CN 102333541 A KR 10-2011-0128284 A	
WO	2016/199904	A1	15 December 2016	US 2018/0177867 A1 claims, paragraphs [0070], [0102]-[0113], examples EP 3308800 A1	
JP	2009-242367	A	22 October 2009	(Family: none)	
WO	2019/189780	A1	03 October 2019	US 2021/0121562 A1 claims, paragraphs [0082], [0177]-[0179], examples 2, 3 EP 3777888 A1 CN 111936164 A KR 10-2020-0136935 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 39/00(2006.01)i; A61K 39/39(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 9/14(2006.01)i; A61K 47/36(2006.01)i; A61K 38/02(2006.01)i; A61K 38/16(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/7088(2006.01)i; A61K 31/715(2006.01)i; A61K 31/716(2006.01)i; A61K 35/74(2015.01)i FI: A61K39/00 H; A61P35/00; A61K47/36; A61K45/00; A61K38/02; A61K31/715; A61K31/716; A61K31/7088; A61K38/16; A61K31/437; A61P35/02; A61K39/39; A61K9/08; A61K9/14; A61K35/74 A																	
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K39/00; A61K39/39; A61K45/00; A61P35/00; A61P35/02; A61K9/08; A61K9/14; A61K47/36; A61K38/02; A61K38/16; A61K35/74; A61K31/437; A61K31/7088; A61K31/715; A61K31/716 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2022年</td> </tr> </table> 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2022年	日本国実用新案登録公報	1996-2022年	日本国登録実用新案公報	1994-2022年							
日本国実用新案公報	1922-1996年																
日本国公開実用新案公報	1971-2022年																
日本国実用新案登録公報	1996-2022年																
日本国登録実用新案公報	1994-2022年																
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2015/053354 A1 (東レ株式会社) 16.04.2015 (2015-04-16) 特許請求の範囲、[0024]、[0030]、[0042]～[0048]、 実施例4, 8～10, 14, [0147]</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2012/026508 A1 (東レ株式会社) 01.03.2012 (2012-03-01) 特許請求の範囲、[0041]、[0047]、[0075]、[0085]、 [0087]、実施例1～13</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2010/098432 A1 (東レ株式会社) 02.09.2010 (2010-09-02) 特許請求の範囲、[0029]、[0047]、[0071]、[0073]、 [0075]、実施例1, 3, 5～9, 11～16</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2016/199904 A1 (国立大学法人東京大学) 15.12.2016 (2016-12-15) 特許請求の範囲、[0013]、[0025]～[0028]、実施例</td> <td>1-16</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	Y	WO 2015/053354 A1 (東レ株式会社) 16.04.2015 (2015-04-16) 特許請求の範囲、[0024]、[0030]、[0042]～[0048]、 実施例4, 8～10, 14, [0147]	1-16	Y	WO 2012/026508 A1 (東レ株式会社) 01.03.2012 (2012-03-01) 特許請求の範囲、[0041]、[0047]、[0075]、[0085]、 [0087]、実施例1～13	1-16	Y	WO 2010/098432 A1 (東レ株式会社) 02.09.2010 (2010-09-02) 特許請求の範囲、[0029]、[0047]、[0071]、[0073]、 [0075]、実施例1, 3, 5～9, 11～16	1-16	Y	WO 2016/199904 A1 (国立大学法人東京大学) 15.12.2016 (2016-12-15) 特許請求の範囲、[0013]、[0025]～[0028]、実施例	1-16
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号															
Y	WO 2015/053354 A1 (東レ株式会社) 16.04.2015 (2015-04-16) 特許請求の範囲、[0024]、[0030]、[0042]～[0048]、 実施例4, 8～10, 14, [0147]	1-16															
Y	WO 2012/026508 A1 (東レ株式会社) 01.03.2012 (2012-03-01) 特許請求の範囲、[0041]、[0047]、[0075]、[0085]、 [0087]、実施例1～13	1-16															
Y	WO 2010/098432 A1 (東レ株式会社) 02.09.2010 (2010-09-02) 特許請求の範囲、[0029]、[0047]、[0071]、[0073]、 [0075]、実施例1, 3, 5～9, 11～16	1-16															
Y	WO 2016/199904 A1 (国立大学法人東京大学) 15.12.2016 (2016-12-15) 特許請求の範囲、[0013]、[0025]～[0028]、実施例	1-16															
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。																	
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献																	
国際調査を完了した日 21.10.2022		国際調査報告の発送日 01.11.2022															
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 上條 のぶよ 4U 9454 電話番号 03-3581-1101 内線 3480															

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2009-242367 A (財団法人阪大微生物病研究会) 22.10.2009 (2009 - 10 - 22) 特許請求の範囲、[0011]、[0014]、[0027]～[0036]、 [0098]、実施例4	1 - 16
Y	LEE, Ashlynn L. Z. et al., Biodegradable Cationic Polycarbonates as Vaccine Adjuvants, ACS Applied Materials & Interfaces, 2020, Vol.12, No.47, p.52285-52297 特に、ABSTRACT, p.52294-p.52295, Long-Term Immunity against Tumors, CONCLUSION	1 - 16
Y	WO 2019/189780 A1 (東レ株式会社) 03.10.2019 (2019 - 10 - 03) 特許請求の範囲、[0025]、[0120]～[0122]、実施例2, 3	1 - 16
Y	WEI, Xiao et al., Selectively targeting tumor-associated macrophages and tumor cells with polymeric micelles for enhanced cancer chemo-immunotherapy, Journal of Controlled Release, 2019, Vol.313, p.42-53 特に、ABSTRACT, p.42-43, 1.Introduction, Scheme 1. p.45, 2.12.In vivo antitumor potency, p.50-52, 3.9.In vivo antitumor potency, Fig.4, Fig.5, 4.Conclusion	1 - 16

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/034501

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2015/053354	A1	16.04.2015	US 2016/0256543 A1 CLAIMS, [0062], [0074], [0086]-[0092], EXAMPLES 4, 8-10, 14 EP 3056208 A1 CN 105611936 A KR 10-2016-0060072 A RU 2016116786 A	
WO	2012/026508	A1	01.03.2012	US 2013/0156859 A1 CLAIMS, [0054], [0060], [0088], [0098], [0100], EXAMPLES 1-13 EP 2609931 A1 CN 103052402 A KR 10-2013-0115098 A	
WO	2010/098432	A1	02.09.2010	US 2011/0300223 A1 CLAIMS, [0038], [0059], [0083], [0085], [0087], EXAMPLES 1, 3, 5-9, 11-16 EP 2402032 A1 CN 102333541 A KR 10-2011-0128284 A	
WO	2016/199904	A1	15.12.2016	US 2018/0177867 A1 CLAIMS, [0070], [0102]- [0113], EXAMPLES EP 3308800 A1	
JP	2009-242367	A	22.10.2009	(ファミリーなし)	
WO	2019/189780	A1	03.10.2019	US 2021/0121562 A1 CLAIMS, [0082], [0177]- [0179], EXAMPLES 2, 3 EP 3777888 A1 CN 111936164 A KR 10-2020-0136935 A	