202120122

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202120122 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：109127427　(22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 08 月 12 日

(51)Int. Cl.：　*A61K39/02* (2006.01)　*A61K39/04* (2006.01)
A61K39/12 (2006.01)　*C12N5/0783* (2010.01)
A61P35/00 (2006.01)　*A61P37/04* (2006.01)
G01N33/68 (2006.01)

(30)優先權：2019/08/13　日本　2019-148551
2019/12/06　世界智慧財產權組織　PCT/JP2019/047945
2019/12/06　中華民國　108144810

(71)申請人：國立研究開發法人醫藥基盤・健康・營養研究所 (日本) NATIONAL INSTITUTES OF BIOMEDICAL INNOVATION, HEALTH AND NUTRITION (JP)
日本
日商志瑞亞新藥工業股份有限公司 (日本) ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：石井健 ISHII, KEN (JP)；小林伸好 KOBAYASHI, NOBUYOSHI (JP)；大平裕太 OHIRA, YUTA (JP)；瀨戶孝一 SETO, KOICHI (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：83 項　圖式數：13　共 169 頁

(54)名稱

基於免疫記憶之新穎疾病治療及預防

(57)摘要

本發明提供一種用以預防免疫異常、自免疫異常恢復、或者預防或治療免疫異常之未然預防性疾病、障礙或症狀之組合物。本發明提供一種組合物，其係用以預防受驗者之免疫異常、自免疫異常恢復、或者預防或治療免疫異常之未然預防性疾病、障礙或症狀者，且其包含在該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之(或該受驗者具有免疫記憶之)抗原成分。

202120122

【發明摘要】

【中文發明名稱】

基於免疫記憶之新穎疾病治療及預防

【中文】

本發明提供一種用以預防免疫異常、自免疫異常恢復、或者預防或治療免疫異常之未然預防性疾病、障礙或症狀之組合物。本發明提供一種組合物，其係用以預防受驗者之免疫異常、自免疫異常恢復、或者預防或治療免疫異常之未然預防性疾病、障礙或症狀者，且其包含在該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之(或該受驗者具有免疫記憶之)抗原成分。

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

基於免疫記憶之新穎疾病治療及預防

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種基於免疫記憶之新穎疾病治療及預防，於一態樣中關於一種基於機制之癌症預防、治療。於特定之例中關於一種將利用結核桿菌萃取物等來自既往感染症之病原體之非腫瘤抗原之記憶型應答用於個別化標記的癌症治療法及預防法。

【先前技術】

【0002】 藉由各種方法開發有疾病之治療技術。

【0003】 例如，關於癌症之治療，目前之癌症免疫療法大體分為如下3種。(1)將癌之特異抗原(WT1或癌特異性變異抗原)與佐劑基劑一併將治療疫苗或癌抗原依賴性之嵌合體T細胞移入之治療法、移入抗原呈現細胞(DC)之治療法。該等方法需要高額醫療費，並且需要每個患者之癌抗原。由於使用特定之癌抗原，故而可發揮具有特異性之免疫療法，另一方面，僅具有一定之癌抗原之患者能成為治療對象。又，由於需要癌抗原，故而無法用於健康者，因此無法預防性地進行利用。(2)對於抑制癌症免疫之檢查點分子之抑制劑。免疫檢查點分子係控制生物體內之T細胞應答之分子。檢查點分子抑制劑係抑制宿主之癌細胞或調節性T細胞中表現之免疫抑制系分子而促進抗腫瘤免疫者。然而，該等藥劑一方面顯示出有用之效果，另一方面存在如下問題：由於應該被抑制之免疫反應亦解除，故而引起自體免疫疾病之風險增加等副作用亦較強。因此不面向以健康者為對象之預防性處理。又，顯示效果之患者不侷限於一部分，不存在選擇患

者之適當之診斷藥。(3)藉由預防感染而預防癌變之疫苗。其雖然存在以預防與宮頸癌相關之HPV之感染為目的之疫苗，但成為對象之癌症受限。

【發明內容】

[解決問題之技術手段]

【0004】 本發明人等進行銳意研究，結果開發出基於免疫記憶之新穎疾病治療及預防。作為其一態樣，本發明提供一種基於機制之癌症預防、治療。作為其代表例，可列舉將利用結核桿菌萃取物等來自既往感染症之病原體之非腫瘤抗原之記憶型應答用於個別化標記的癌症治療法及預防法。

【0005】 因此，本發明提供以下態樣作為代表性態樣。

(項目1)一種組合物，其用以使在受驗者中受到抑制之對靶以外抗原成分具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)對靶活化，且其包含該靶以外抗原成分。

(項目2)如上述項目中任一項記載之組合物，其中藉由使上述Treg活化而賦予對上述靶之殺傷能力或對上述靶之免疫活化作用。

(項目3)一種組合物，其用以使在受驗者中受到抑制之對非腫瘤抗原成分具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)活化，且其包含該非腫瘤抗原成分。

(項目4)如上述項目中任一項記載之組合物，其中藉由使上述Treg活化而賦予腫瘤殺傷能力或對腫瘤之免疫活化作用。

(項目5)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述Treg為記憶型T細胞。

(項目6)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述Treg為CD4陽

性。

(項目7)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述抗原成分包含蛋白質。

(項目8)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述抗原成分包含選自由感染症之病原體或其一部分、與既往史相關之抗原、及與疫苗接種史相關之抗原所組成之群中之抗原。

(項目9)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述抗原成分包含人類結核桿菌熱水萃取物或流感病毒抗原。

(項目9A)如上述項目中任一項記載之組合物，其進而包含一個或複數個如上述項目中任一項或下述項目中任一項或複數項記載之特徵。

(項目10)一種組合物，其特徵在於在包括如下步驟之方法中使用：調查上述抗原成分於該受驗者中是否具有Treg之免疫記憶之步驟；及於該受驗者對該抗原成分具有免疫記憶之情形時，對該受驗者投予該抗原成分之步驟。

(項目11)一種組合物，其係用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀者，且其包含在該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之抗原成分。

(項目12)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述疾病、障礙或症狀包括癌症，較佳為上述抗原成分係非腫瘤抗原成分。

(項目13)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述抗原成分對上述受驗者之記憶型T細胞具有特異性。

(項目14)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述記憶型T細胞為記憶型調節性T細胞(IL-2產生性)。

(項目15)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述抗原成分具有免疫活化作用。

(項目16)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述抗原成分係抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用者。

(項目17)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述抗原成分具有使Foxp3陽性Treg細胞與IFN-γ產生性T細胞之存在比率偏向之活性。

(項目18)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述偏向係使IFN-γ產生性T細胞與Foxp3陽性Treg細胞相比增加。

(項目19)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述抗原成分具有使Foxp3陽性Treg細胞與1型輔助型T細胞之存在比率偏向之活性。

(項目20)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述IFN-γ產生性T細胞包括1型輔助型T細胞。

(項目21)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述抗原成分具有使Th1細胞之存在比率偏向之活性。

(項目22)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述IFN-γ產生性T細胞為T-bet陽性Th1細胞。

(項目23)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述特異性之抗原成分於來自上述受驗體之試樣中具有使選自由IFN-γ產生能力、IL-2產生能力、及TNF-α產生能力所組成之群中之至少一者亢進之能力。

(項目24)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述抗原成分為蛋白質。

(項目25)一種生物標記，其係用以判定非腫瘤抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用者，且其包括選自由該抗原成分(i)是否抗原依賴性地對記憶

型CD4陽性T細胞發揮作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞發生變動、(iii)是否使IFN-γ產生能力發生變動、(iv)是否使IL-2產生能力發生變動、及(v)是否使TNF-α產生能力發生變動所組成之群中之至少一者。

(項目26)一種組合物或套組，其係包含用以檢測用以判定非腫瘤抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用之生物標記之製劑或機構者，且該生物標記包括選自由該非腫瘤抗原成分(i)是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞發生變動、(iii)是否使IFN-γ產生能力發生變動、(iv)是否使IL-2產生能力發生變動、及(v)是否使TNF-α產生能力發生變動所組成之群中之至少一者。

(項目27)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述(非腫瘤)抗原成分包含與既往史或疫苗接種史相關之抗原。

(項目28)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述受驗者係具有感染症罹患史之受驗者，且上述抗原成分包含針對該感染症之抗原。

(項目29)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述感染症包括選自由結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV(Epstein-Barr virus)/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV(Cytomegalovirus)/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病及白喉所組成之群中之至少一者。

(項目30)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述受驗者係具有

BCG(bacillus Calmette-Guérin，卡介苗)接種史、結核病感染史或對結核桿菌之抗原應答性之受驗者，且上述抗原成分包含人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目31)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述受驗者係具有流感疫苗接種史、流感感染史或對流感病毒之抗原應答性之受驗者，且上述抗原成分包含流感病毒。

(項目32)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述疾病、障礙或症狀包括黑色素瘤。

(項目33)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述抗原成分包含蛋白質、其一部分或肽。

(項目34)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述抗原成分包含能夠引起經由CD4陽性T細胞之免疫應答者。

(項目35)如上述項目中任一項記載之組合物，其特徵在於：對上述受驗者能否引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答進行確認，於該受驗者能夠引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答之情形時，投予上述組合物。

(項目36)一種組合物，其特徵在於：其係用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀者，且其包含在該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之抗原成分，

該疾病、障礙或症狀包括黑色素瘤，

該抗原成分為蛋白質或其一部分、或者肽，且為能夠引起經由CD4陽性T細胞之免疫應答者，

該癌症包括能夠藉由經由CD4陽性T細胞之免疫應答進行治療或預防

者，

此處，對該受驗者能否引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答進行確認，於該受驗者能夠引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答之情形時，投予該組合物。

(項目37)一種組合物，其係用以在受驗者中治療或預防癌症或腫瘤者，且其包含非腫瘤抗原成分，該非腫瘤抗原成分係使於該受驗體中受到抑制之對該非腫瘤抗原具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)活化者，該Treg對癌症或腫瘤具有調節活性或抗腫瘤免疫作用之促進效果。

(項目38)一種製造或以其他形式提供用以預防或治療受驗者之癌症之組合物之方法，其包括如下步驟：

A)特定出對該受驗者具有特異性之非腫瘤抗原之步驟；

B)特定出該非腫瘤抗原於受驗者中是否存在免疫記憶，選擇存在該免疫記憶者之步驟；及

C)製造或以其他形式提供所選擇之該非腫瘤抗原之步驟。

(項目39)如上述項目中任一項記載之方法，其中於B)中具有如上述項目中任一項記載之一個或複數個特徵。

(項目40)一種確定受驗者之非腫瘤抗原能否預防或治療該受驗者之癌症之方法，其包括如下步驟：

B)特定出該非腫瘤抗原於該受驗者中是否存在免疫記憶，

於存在該免疫記憶之情形時，特定為可預防或治療該受驗者之癌症。

(項目41)如上述項目中任一項記載之方法，其中於B)中具有如上述項目中任一項記載之一個或複數個特徵。

(項目42)一種用以預防或治療與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之方法，其包括如下步驟：

a)獲取受驗者之抗原應答性概況之步驟；

b)根據該抗原應答性概況特定出抗原成分或抗原成分之組合，該抗原成分或抗原成分之組合係基於該受驗者對該抗原成分或該抗原成分目前呈現或過去呈現過免疫應答性而特定出之步驟；及

c)以足以於該受驗者中引起免疫應答之量對該受驗者投予藉由該步驟b)所鑑定出之抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目43)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述疾病、障礙或症狀包括癌症。

(項目44)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原應答性概況之獲取包括確認受驗者過去之身體狀態之步驟、及確認一種或複數種抗原候選於來自該受驗者之樣本中是否具有應答性之步驟、或該等兩者。

(項目45)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原應答性概況之獲取包括特定出引起經由CD4陽性T細胞之免疫應答之抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目46)如上述項目中任一項記載之方法，其中i)上述抗原性應答概況包括選自由基於問診、母子健康手冊或其同等物等之既往史、疫苗接種史、及該等之組合所組成之群中之至少一者，及/或ii)上述是否具有應答性之確認包括如下步驟，即，自該受驗者採集體液(例如血液)，分離出末梢血液細胞後，測定該末梢血液細胞是否對與該抗原概況相關之抗原產生反應而產生細胞激素，另外，測定其他生物標記。

(項目47)如上述項目中任一項記載之方法，其進而包括定期對上述抗

原之應答性進行檢查而確認應答性之維持之步驟。

(項目48)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述a)及b)藉由以下步驟實施：

i)獲取受驗者過去之身體狀態之步驟；

ii)採集該受驗者之血液，分離出末梢血液細胞後，測定該末梢血液細胞是否對符合該身體狀態之抗原產生反應而產生細胞激素，另外，測定其他生物標記之步驟；及

iii)根據ii)之結果特定出適當之抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目49)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態包括既往史及疫苗接種史。

(項目50)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述身體狀態包括感染症罹患史，且上述癌症疫苗包含針對該感染症之抗原成分或抗原成分之組合。

(項目51)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述感染症包括選自由結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病及白喉所組成之群中之至少一者。

(項目52)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述身體狀態包括BCG接種史、結核病感染史或對結核桿菌之抗原應答性，且上述抗原成分

或抗原成分之組合包含人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目53)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述身體狀態包括流感疫苗接種史、流感感染史或對流感病毒之抗原應答性，且上述抗原成分或抗原成分之組合包含流感病毒。

(項目54)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述投予包括皮下投予或皮內投予。

(項目55)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者處於癌症發病前、癌症治療後、癌症發病初期或罹癌機率較高狀態。

(項目56)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述癌症選自由一般之癌症、進展度相對緩慢之癌症、對免疫系統之敏感性較低之癌症、口腔鱗狀上皮細胞癌、宮頸癌、及通常CD8陽性T細胞難以顯示效果之MHC(major histocompatibility complex，主要組織相容性複合體) class I陰性癌症所組成之群。

(項目57)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者顯示免疫抵抗性。

(項目58)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述步驟ii)包括對IFN-γ產生、IL-2產生、TNF-α產生或同時產生該等細胞激素中之複數種之細胞之誘導進行測定的步驟。

(項目59)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原應答性概況係藉由基於既往史、疫苗接種史事先進行伴隨式診斷而獲得。

(項目60)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態及上述抗原成分或抗原成分之組合係結核病感染史以及人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目61)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態及上述抗原成分或抗原成分之組合係流感感染史以及流感病毒。

(項目62)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態及上述抗原成分或抗原成分之組合係選自結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病、白喉中之一種以上。

(項目63)如上述項目中任一項記載之方法，其特徵在於：上述受驗者係可確認到BCG接種史、結核病感染史或抗原應答性之受驗者，且

上述結核桿菌萃取物係於發病前預防性地進行投予或於癌症發病初期進行投予，於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下，進行藉由先前方法所獲得之來自結核桿菌之萃取物之皮下投予或皮內投予。

(項目64)如上述項目中任一項記載之方法，其特徵在於：上述受驗者係可確認到流感疫苗接種史、流感感染史或抗原應答性之受驗者，且

上述流感疫苗係於發病前預防性地進行投予，於治療後預防復發性地進行投予，或於癌症發病初期進行投予，於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下，進行流感疫苗之皮下投予或皮內投予。

(項目65)一種基於上述項目中任一項之癌症免疫之預防或治療方法，其包括再次接種上述抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目66)一種利用非腫瘤成分之受驗者之癌症預防或治療方法，其特徵在於：該成分係藉由問診所鑑定出、及/或參照該受驗者之既往史及疫苗接種史所鑑定出之抗原或萃取物，該受驗者係如上述項目中任一項記載之有感染史之人或有疫苗接種史之人，該成分係於治療後為了預防復發而對該受驗者進行投予，於發病前進行預防性投予，或於癌症發病初期進行投予，且視需要於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下投予該成分。

(項目67)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述癌症選自由一般之癌症、進展度相對緩慢之癌症、對免疫系統之敏感性較低之癌症、口腔鱗狀上皮細胞癌、宮頸癌、及通常CD8陽性T細胞難以顯示效果之MHC class I陰性癌症所組成之群。

(項目68)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者係顯示免疫抵抗性之患者。

(項目69)如上述項目中任一項記載之方法，其特徵在於：上述應答性之特定係對既往感染史、疫苗接種史、以及使用末梢血液之IFN-γ產生、IL-2產生、TNF-α產生或同時產生該等細胞激素中之複數種之細胞之誘導進行測定。

(項目70)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述結核桿菌萃取物係人類結核桿菌之熱水萃取物、或來自其他結核桿菌之萃取物(安全性高之萃取物)。

(項目71)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述流感病毒係來自人類流感病毒、或其他流感病毒之萃取物(安全性高之萃取物)。

(項目72)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原成分為蛋白質。

(項目73)一種疫苗製劑，其包含如上述項目中任一項記載之抗原、及佐劑基劑。

(項目74)如上述項目中任一項記載之疫苗製劑，其中上述佐劑基劑包含促進Th1型免疫應答之物質。

(項目75)如上述項目中任一項記載之疫苗製劑，其用於個別化醫療。

(項目76)一種組合物，其特徵在於：其係用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀者，且其包含在該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之抗原成分，其係1日1次(第1週)及1週1次(第2週以後)地進行皮下投予或腫瘤內投予。

(項目77)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述抗原成分於每單位製劑中約含0.001 μg以上。

(項目78)一種用以在受驗者中治療或預防癌症或腫瘤之方法，其包括如下步驟：

a)基於抗原性應答概況特定出對該受驗者具有特異性之非腫瘤抗原之步驟；

b)特定出該受驗者對該非腫瘤抗原是否具有免疫記憶，從而特定出具有該免疫記憶之受驗者之步驟；及

c)對特定出具有該免疫記憶之該受驗者投予該非腫瘤抗原之步驟。

(項目79)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原性應答概況包括疫苗接種史、及/或感染史。

(項目80)如上述項目中任一項記載之方法，其中特定出具有上述免疫記憶之受驗者之步驟如下：利用上述非腫瘤抗原對自該受驗者單離出之末梢血液單核細胞(PBMC)或自腫瘤塊單離出之浸潤免疫細胞進行刺激，並

對細胞激素之產生進行測定，將細胞激素產生量較刺激前上升規定倍數之受驗者特定為具有上述免疫記憶之受驗者。

(項目81)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述非腫瘤抗原係1日1次(第1週)及1週1次(第2週以後)地進行投予。

(項目82)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述非腫瘤抗原以約0.001 μg/1次用量～約1 mg/1次用量進行投予。

(項目83)一種組合物，其用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀，且其包含mHSP10及/或MTB12及/或脂蛋白LpqH。

(項目84)如上述項目中任一項記載之組合物、套組、生物標記、疫苗製劑、或方法，其特徵在於：包含含有上述抗原成分之複數種藥劑。

(項目85)如上述項目中任一項記載之組合物、套組、生物標記、疫苗製劑、或方法，其特徵在於：上述複數種藥劑之各成分係以不同組合物之形式提供。

(項目A1)一種用以使在受驗者中受到抑制之對靶以外抗原成分具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)對靶活化之方法，其包括對該受驗者投予有效量之該靶以外抗原成分之步驟。

(項目A2)如上述項目中任一項記載之方法，其中藉由使上述Treg活化而賦予對上述靶之殺傷能力或對上述靶之免疫活化作用。

(項目A3)一種用以使在受驗者中受到抑制之對非腫瘤抗原成分具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)活化之方法，其包括對該受驗者投予有效量之該非腫瘤抗原成分之步驟。

(項目A4)如上述項目中任一項記載之方法，其中藉由使上述Treg活化而賦予腫瘤殺傷能力或對腫瘤之免疫活化作用。

(項目A5)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述Treg為記憶型T細胞。

(項目A6)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述Treg為CD4陽性。

(項目A7)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原成分包含蛋白質。

(項目A8)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原成分包含選自由感染症之病原體或其一部分、與既往史相關之抗原、及與疫苗接種史相關之抗原所組成之群中之抗原。

(項目A9)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原成分包含人類結核桿菌熱水萃取物或流感病毒抗原。

(項目A9A)如上述項目中任一項記載之方法，其進而包含一個或複數個如上述項目中任一項或下述項目中任一項或複數項記載之特徵。

(項目A10)一種包括如下步驟之方法：調查上述抗原成分於該受驗者中是否具有Treg之免疫記憶之步驟；及於該受驗者對該抗原成分具有免疫記憶之情形時，對該受驗者投予有效量之該抗原成分之步驟。

(項目A11)一種用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之方法，其包括對該受驗者投予有效量之在該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之抗原成分的步驟。

(項目A12)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述疾病、障礙或症狀包括癌症，較佳為上述抗原成分係非腫瘤抗原成分。

(項目A13)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原成分對上述受驗者之記憶型T細胞具有特異性。

(項目A14)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述記憶型T細胞為記憶型調節性T細胞(IL-2產生性)。

(項目A15)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原成分具有免疫活化作用。

(項目A16)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原成分係抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用者。

(項目A17)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原成分具有使Foxp3陽性Treg細胞與IFN-γ產生性T細胞之存在比率偏向之活性。

(項目A18)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述偏向係使IFN-γ產生性T細胞與Foxp3陽性Treg細胞相比增加。

(項目A19)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原成分具有使Foxp3陽性Treg細胞與1型輔助型T細胞之存在比率偏向之活性。

(項目A20)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述IFN-γ產生性T細胞包括1型輔助型T細胞。

(項目A21)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原成分具有使Th1細胞之存在比率偏向之活性。

(項目A22)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述IFN-γ產生性T細胞為T-bet陽性Th1細胞。

(項目A23)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述特異性之抗原成分於來自上述受驗體之試樣中具有使選自由IFN-γ產生能力、IL-2產生能力、及TNF-α產生能力所組成之群中之至少一者亢進之能力。

(項目A24)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原成分為蛋白質。

(項目A25)一種用以判定非腫瘤抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用之方法，其包括利用生物標記進行判定之步驟，該生物標記包括選自由該抗原成分(i)是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞發生變動、(iii)是否使IFN-γ產生能力發生變動、(iv)是否使IL-2產生能力發生變動、及(v)是否使TNF-α產生能力發生變動所組成之群中之至少一者。

(項目A26)一種用以檢測用以判定非腫瘤抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用之生物標記之方法，該生物標記包括選自由該非腫瘤抗原成分(i)是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞發生變動、(iii)是否使IFN-γ產生能力發生變動、(iv)是否使IL-2產生能力發生變動、及(v)是否使TNF-α產生能力發生變動所組成之群中之至少一者。

(項目A27)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述(非腫瘤)抗原成分包含與既往史或疫苗接種史相關之抗原。

(項目A28)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者係具有感染症罹患史之受驗者，且上述抗原成分包含針對該感染症之抗原。

(項目A29)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述感染症包括選自由結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、

MARS、狂犬病及白喉所組成之群中之至少一者。

(項目A30)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者係具有BCG接種史、結核病感染史或對結核桿菌之抗原應答性之受驗者，且上述抗原成分包含人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目A31)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者係具有流感疫苗接種史、流感感染史或對流感病毒之抗原應答性之受驗者，且上述抗原成分包含流感病毒。

(項目A32)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述疾病、障礙或症狀包括黑色素瘤。

(項目A33)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原成分包含蛋白質、其一部分或肽。

(項目A34)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原成分包含能夠引起經由CD4陽性T細胞之免疫應答者。

(項目A35)如上述項目中任一項記載之方法，其中對上述受驗者能否引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答進行確認，於該受驗者能夠引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答之情形時，投予上述組合物。

(項目A36)一種用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之方法，其包括對該受驗者投予有效量之在該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之抗原成分的步驟，且

該疾病、障礙或症狀包括黑色素瘤，

該抗原成分為蛋白質或其一部分、或者肽，且為能夠引起經由CD4陽性T細胞之免疫應答者，

該癌症包括能夠藉由經由CD4陽性T細胞之免疫應答進行治療或預防

者，

此處，對該受驗者能否引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答進行確認，於該受驗者能夠引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答之情形時，投予該抗原成分。

(項目A37)一種用以在受驗者中治療或預防癌症或腫瘤之方法，其包括投予有效量之非腫瘤抗原成分之步驟，該非腫瘤抗原成分係使於該受驗體中受到抑制之對該非腫瘤抗原具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)活化者，該Treg對癌症或腫瘤具有調節活性或抗腫瘤免疫作用之促進效果。

(項目A38)一種製造或以其他形式提供用以預防或治療受驗者之癌症之組合物之方法，其包括如下步驟：

A)特定出對該受驗者具有特異性之非腫瘤抗原之步驟；

B)特定出該非腫瘤抗原於受驗者中是否存在免疫記憶，選擇存在該免疫記憶者之步驟；及

C)製造或以其他形式提供所選擇之該非腫瘤抗原之步驟。

(項目A39)如上述項目中任一項記載之方法，其中於B)中具有如上述項目中任一項記載之一個或複數個特徵。

(項目A40)一種確定受驗者之非腫瘤抗原能否預防或治療該受驗者之癌症之方法，其包括如下步驟：

B)特定出該非腫瘤抗原於該受驗者中是否存在免疫記憶，

於存在該免疫記憶之情形時，特定為可預防或治療該受驗者之癌症。

(項目A41)如上述項目中任一項記載之方法，其中於B)中具有如上述項目中任一項記載之一個或複數個特徵。

(項目A42)一種用以預防或治療與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之方法，其包括如下步驟：

a)獲取受驗者之抗原應答性概況之步驟；

b)根據該抗原應答性概況特定出抗原成分或抗原成分之組合，該抗原成分或抗原成分之組合係基於該受驗者對該抗原成分或該抗原成分目前呈現或過去呈現過免疫應答性而特定出之步驟；及

c)以足以於該受驗者中引起免疫應答之量對該受驗者投予藉由該步驟b)所鑑定出之抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目A43)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述疾病、障礙或症狀包括癌症。

(項目A44)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原應答性概況之獲取包括確認受驗者過去之身體狀態之步驟、及確認一種或複數種抗原候選於來自該受驗者之樣本中是否具有應答性之步驟、或該等兩者。

(項目A45)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原應答性概況之獲取包括特定出引起經由CD4陽性T細胞之免疫應答之抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目A46)如上述項目中任一項記載之方法，其中i)上述抗原性應答概況包括選自由基於問診、母子健康手冊或其同等物等之既往史、疫苗接種史、及該等之組合所組成之群中之至少一者，及/或ii)上述是否具有應答性之確認包括如下步驟，即，自該受驗者採集體液(例如血液)，分離出末梢血液細胞後，測定該末梢血液細胞是否對與該抗原概況相關之抗原產生反應而產生細胞激素，另外，測定其他生物標記。

(項目A47)如上述項目中任一項記載之方法，其進而包括定期對上述

抗原之應答性進行檢查而確認應答性之維持之步驟。

(項目A48)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述a)及b)藉由以下步驟實施：

i)獲取受驗者過去之身體狀態之步驟；

ii)採集該受驗者之血液，分離出末梢血液細胞後，測定該末梢血液細胞是否對符合該身體狀態之抗原產生反應而產生細胞激素，另外，測定其他生物標記之步驟；及

iii)根據ii)之結果特定出適當之抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目A49)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態包括既往史及疫苗接種史。

(項目A50)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述身體狀態包括感染症罹患史，且上述癌症疫苗包含針對該感染症之抗原成分或抗原成分之組合。

(項目A51)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述感染症包括選自由結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病及白喉所組成之群中之至少一者。

(項目A52)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述身體狀態包括BCG接種史、結核病感染史或對結核桿菌之抗原應答性，且上述抗原成分

或抗原成分之組合包含人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目A53)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述身體狀態包括流感疫苗接種史、流感感染史或對流感病毒之抗原應答性，且上述抗原成分或抗原成分之組合包含流感病毒。

(項目A54)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述投予包括皮下投予或皮內投予。

(項目A55)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者處於癌症發病前、癌症治療後、癌症發病初期或罹癌機率較高狀態。

(項目A56)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述癌症選自由一般之癌症、進展度相對緩慢之癌症、對免疫系統之敏感性較低之癌症、口腔鱗狀上皮細胞癌、宮頸癌、及通常CD8陽性T細胞難以顯示效果之MHC class I陰性癌症所組成之群。

(項目A57)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者顯示免疫抵抗性。

(項目A58)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述步驟ii)包括對IFN-γ產生、IL-2產生、TNF-α產生或同時產生該等細胞激素中之複數種之細胞之誘導進行測定的步驟。

(項目A59)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原應答性概況係藉由基於既往史、疫苗接種史事先進行伴隨式診斷而獲得。

(項目A60)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態及上述抗原成分或抗原成分之組合係結核病感染史以及人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目A61)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀

態及上述抗原成分或抗原成分之組合係流感感染史以及流感病毒。

(項目A62)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態及上述抗原成分或抗原成分之組合係選自結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病、白喉中之一種以上。

(項目A63)如上述項目中任一項記載之方法，其特徵在於：上述受驗者係可確認到BCG接種史、結核病感染史或抗原應答性之受驗者，且

上述結核桿菌萃取物係於發病前預防性地進行投予或於癌症發病初期進行投予，於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下，進行藉由先前方法所獲得之來自結核桿菌之萃取物之皮下投予或皮內投予。

(項目A64)如上述項目中任一項記載之方法，其特徵在於：上述受驗者係可確認到流感疫苗接種史、流感感染史或抗原應答性之受驗者，且

上述流感疫苗係於發病前預防性地進行投予，於治療後預防復發性地進行投予，或於癌症發病初期進行投予，於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下，進行流感疫苗之皮下投予或皮內投予。

(項目A65)一種基於上述項目中任一項之癌症免疫之預防或治療方法，其包括再次接種上述抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目A66)一種利用非腫瘤成分之受驗者之癌症預防或治療方法，該

成分係藉由問診所鑑定出、及/或參照該受驗者之既往史及疫苗接種史所鑑定出之抗原或萃取物，該受驗者係如上述項目中任一項記載之有感染史之人或有疫苗接種史之人，且該方法包括如下步驟：於治療後為了預防復發而對該受驗者進行投予，於發病前進行預防性投予，或於癌症發病初期投予有效量之該成分之步驟；及視需要於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下投予有效量之該成分之步驟。

(項目A67)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述癌症選自由一般之癌症、進展度相對緩慢之癌症、對免疫系統之敏感性較低之癌症、口腔鱗狀上皮細胞癌、宮頸癌、及通常CD8陽性T細胞難以顯示效果之MHC class I陰性癌症所組成之群。

(項目A68)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者係顯示免疫抵抗性之患者。

(項目A69)如上述項目中任一項記載之方法，其特徵在於：上述應答性之特定係對既往感染史、疫苗接種史、以及使用末梢血液之IFN-γ產生、IL-2產生、TNF-α產生或同時產生該等細胞激素中之複數種之細胞之誘導進行測定。

(項目A70)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述結核桿菌萃取物係人類結核桿菌之熱水萃取物、或來自其他結核桿菌之萃取物(安全性高之萃取物)。

(項目A71)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述流感病毒係來自人類流感病毒、或其他流感病毒之萃取物(安全性高之萃取物)。

(項目A72)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原成分為蛋白質。

(項目A73)一種疫苗製劑，其包含如上述項目中任一項記載之抗原、及佐劑基劑。

(項目A74)如上述項目中任一項記載之疫苗製劑，其中上述佐劑基劑包含促進Th1型免疫應答之物質。

(項目A75)如上述項目中任一項記載之疫苗製劑，其用於個別化醫療。

(項目A76)一種用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之方法，其包括如下步驟：1日1次(第1週)及1週1次(第2週以後)地進行有效量之於該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之抗原成分之皮下投予或腫瘤內投予。

(項目A77)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原成分於每單位製劑中約含0.001 μg以上。

(項目A78)一種用以在受驗者中治療或預防癌症或腫瘤之方法，其包括如下步驟：

a)基於抗原性應答概況特定出對該受驗者具有特異性之非腫瘤抗原之步驟；

b)特定出該受驗者對該非腫瘤抗原是否具有免疫記憶，從而特定出具有該免疫記憶之受驗者之步驟；及

c)對特定出具有該免疫記憶之該受驗者投予有效量之該非腫瘤抗原之步驟。

(項目A79)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原性應答概況包括疫苗接種史、及/或感染史。

(項目A80)如上述項目中任一項記載之方法，其中特定出具有上述免

疫記憶之受驗者之步驟如下：利用上述非腫瘤抗原對自該受驗者單離出之末梢血液單核細胞(PBMC)或自腫瘤塊單離出之浸潤免疫細胞進行刺激，並對細胞激素之產生進行測定，將細胞激素產生量較刺激前上升規定倍數之受驗者特定為具有上述免疫記憶之受驗者。

(項目A81)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述非腫瘤抗原係1日1次(第1週)及1週1次(第2週以後)地進行投予。

(項目A82)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述非腫瘤抗原以約0.001 μg/1次用量～約1 mg/1次用量進行投予。

(項目A83)一種用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之方法，其包括投予mHSP10及/或MTB12及/或脂蛋白LpqH之步驟。

(項目A84)如上述項目中任一項記載之方法，其包括投予包含上述抗原成分之複數種藥劑之步驟。

(項目A85)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述複數種藥劑之各成分係以不同組合物之形式投予。

(項目B1)一種靶以外抗原成分，其用以使在受驗者中受到抑制之對該靶以外抗原成分具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)對靶活化。

(項目B2)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中藉由使上述Treg活化而賦予對上述靶之殺傷能力或對上述靶之免疫活化作用。

(項目B3)一種非腫瘤抗原成分，其用以使在受驗者中受到抑制之對該非腫瘤抗原成分具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)活化。

(項目B4)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中藉由使上述Treg活化而賦予腫瘤殺傷能力或對腫瘤之免疫活化作用。

(項目B5)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述Treg為記憶型T細胞。

(項目B6)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述Treg為CD4陽性。

(項目B7)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述抗原成分包含蛋白質。

(項目B8)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述抗原成分包含選自由感染症之病原體或其一部分、與既往史相關之抗原、及與疫苗接種史相關之抗原所組成之群中之抗原。

(項目B9)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述抗原成分包含人類結核桿菌熱水萃取物或流感病毒抗原。

(項目B9A)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其進而包含一個或複數個如上述項目中任一項或下述項目中任一項或複數項記載之特徵。

(項目B9B)一種萃取物，其包含如上述項目中任一項記載之抗原成分。

(項目B10)一種抗原成分，其特徵在於在包括如下步驟之方法中使用：調查上述抗原成分於該受驗者中是否具有Treg之免疫記憶之步驟；及於該受驗者對該抗原成分具有免疫記憶之情形時，對該受驗者投予該抗原成分之步驟。

(項目B11)一種抗原成分，其用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀，且其在該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性。

(項目B12)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述疾病、障

礙或症狀包括癌症，較佳為上述抗原成分係非腫瘤抗原成分。

(項目B13)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述抗原成分對上述受驗者之記憶型T細胞具有特異性。

(項目B14)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述記憶型T細胞為記憶型調節性T細胞(IL-2產生性)。

(項目B15)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述抗原成分具有免疫活化作用。

(項目B16)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述抗原成分係抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用者。

(項目B17)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述抗原成分具有使Foxp3陽性Treg細胞與IFN-γ產生性T細胞之存在比率偏向之活性。

(項目B18)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述偏向係使IFN-γ產生性T細胞與Foxp3陽性Treg細胞相比增加。

(項目B19)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述抗原成分具有使Foxp3陽性Treg細胞與1型輔助型T細胞之存在比率偏向之活性。

(項目B20)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述IFN-γ產生性T細胞包括1型輔助型T細胞。

(項目B21)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述抗原成分具有使Th1細胞之存在比率偏向之活性。

(項目B22)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述IFN-γ產生性T細胞為T-bet陽性Th1細胞。

(項目B23)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述特異性之抗原成分於來自上述受驗體之試樣中具有使選自由IFN-γ產生能力、IL-2

產生能力、及TNF-α產生能力所組成之群中之至少一者亢進之能力。

(項目B24)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述抗原成分為蛋白質。

(項目B25)一種生物標記，其係用以判定非腫瘤抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用者，且其包括選自由該抗原成分(i)是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞發生變動、(iii)是否使IFN-γ產生能力發生變動、(iv)是否使IL-2產生能力發生變動、及(v)是否使TNF-α產生能力發生變動所組成之群中之至少一者。

(項目B26)一種組合物或套組，其係包含用以檢測用以判定非腫瘤抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用之生物標記之製劑或機構者，且該生物標記包括選自由該非腫瘤抗原成分(i)是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞發生變動、(iii)是否使IFN-γ產生能力發生變動、(iv)是否使IL-2產生能力發生變動、及(v)是否使TNF-α產生能力發生變動所組成之群中之至少一者。

(項目B27)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述(非腫瘤)抗原成分包含與既往史或疫苗接種史相關之抗原。

(項目B28)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述受驗者係具有感染症罹患史之受驗者，且上述抗原成分包含針對該感染症之抗原。

(項目B29)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述感染症包括選自由結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌

感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病及白喉所組成之群中之至少一者。

(項目B30)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述受驗者係具有BCG接種史、結核病感染史或對結核桿菌之抗原應答性之受驗者，且上述抗原成分包含人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目B31)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述受驗者係具有流感疫苗接種史、流感感染史或對流感病毒之抗原應答性之受驗者，且上述抗原成分包含流感病毒。

(項目B32)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述疾病、障礙或症狀包括黑色素瘤。

(項目B33)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述抗原成分包含蛋白質、其一部分或肽。

(項目B34)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述抗原成分包含能夠引起經由CD4陽性T細胞之免疫應答者。

(項目B35)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其特徵在於：對上述受驗者能否引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答進行確認，於該受驗者能夠引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答之情形時，投予上述抗原成分。

(項目B36)一種抗原成分，其特徵在於：其係用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀者，且其係於該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之抗原成分，

該疾病、障礙或症狀包括黑色素瘤，

該抗原成分為蛋白質或其一部分、或者肽，且為能夠引起經由CD4陽性T細胞之免疫應答者，

該癌症包括能夠藉由經由CD4陽性T細胞之免疫應答進行治療或預防者，

此處，對該受驗者能否引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答進行確認，於該受驗者能夠引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答之情形時，投予該抗原成分。

(項目B37)一種抗原成分，其係用以在受驗者中治療或預防癌症或腫瘤者，且其包含非腫瘤抗原成分，該非腫瘤抗原成分係使於該受驗體中受到抑制之對該非腫瘤抗原具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)活化者，該Treg對癌症或腫瘤具有調節活性或抗腫瘤免疫作用之促進效果。

(項目B38)一種製造或以其他形式提供用以預防或治療受驗者之癌症之組合物之方法，其包括如下步驟：

A)特定出對該受驗者具有特異性之非腫瘤抗原之步驟；

B)特定出該非腫瘤抗原於受驗者中是否存在免疫記憶，選擇存在該免疫記憶者之步驟；及

C)製造或以其他形式提供所選擇之該非腫瘤抗原之步驟。

(項目B39)如上述項目中任一項記載之方法，其中於B)中具有如上述項目中任一項記載之一個或複數個特徵。

(項目B40)一種確定受驗者之非腫瘤抗原能否預防或治療該受驗者之癌症之方法，其包括如下步驟：

B)特定出該非腫瘤抗原於該受驗者中是否存在免疫記憶，

於存在該免疫記憶之情形時，特定為可預防或治療該受驗者之癌

症。

(項目B41)如上述項目中任一項記載之方法，其中於B)中具有如上述項目中任一項記載之一個或複數個特徵。

(項目B42)一種用以預防或治療與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之方法，其包括如下步驟：

a)獲取受驗者之抗原應答性概況之步驟；

b)根據該抗原應答性概況特定出抗原成分或抗原成分之組合，該抗原成分或抗原成分之組合係基於該受驗者對該抗原成分或該抗原成分目前呈現或過去呈現過免疫應答性而特定出之步驟；及

c)以足以於該受驗者中引起免疫應答之量對該受驗者投予藉由該步驟b)所鑑定出之抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目B43)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述疾病、障礙或症狀包括癌症。

(項目B44)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原應答性概況之獲取包括確認受驗者過去之身體狀態之步驟、及確認一種或複數種抗原候選於來自該受驗者之樣本中是否具有應答性之步驟、或該等兩者。

(項目B45)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原應答性概況之獲取包括特定出引起經由CD4陽性T細胞之免疫應答之抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目B46)如上述項目中任一項記載之方法，其中i)上述抗原性應答概況包括選自由基於問診、母子健康手冊或其同等物等之既往史、疫苗接種史、及該等之組合所組成之群中之至少一者，及/或ii)上述是否具有應答性之確認包括如下步驟，即，自該受驗者採集體液(例如血液)，分離出

末梢血液細胞後，測定該末梢血液細胞是否對與該抗原概況相關之抗原產生反應而產生細胞激素，另外，測定其他生物標記。

(項目B47)如上述項目中任一項記載之方法，其進而包括定期對上述抗原之應答性進行檢查而確認應答性之維持之步驟。

(項目B48)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述a)及b)藉由以下步驟實施：

i)獲取受驗者過去之身體狀態之步驟；

ii)採集該受驗者之血液，分離出末梢血液細胞後，測定該末梢血液細胞是否對符合該身體狀態之抗原產生反應而產生細胞激素，另外，測定其他生物標記之步驟；及

iii)根據ii)之結果特定出適當之抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目B49)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態包括既往史及疫苗接種史。

(項目B50)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述身體狀態包括感染症罹患史，且上述癌症疫苗包含針對該感染症之抗原成分或抗原成分之組合。

(項目B51)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述感染症包括選自由結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、

MARS、狂犬病及白喉所組成之群中之至少一者。

(項目B52)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述身體狀態包括BCG接種史、結核病感染史或對結核桿菌之抗原應答性，且上述抗原成分或抗原成分之組合包含人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目B53)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述身體狀態包括流感疫苗接種史、流感感染史或對流感病毒之抗原應答性，且上述抗原成分或抗原成分之組合包含流感病毒。

(項目B54)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述投予包括皮下投予或皮內投予。

(項目B55)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者處於癌症發病前、癌症治療後、癌症發病初期或罹癌機率較高狀態。

(項目B56)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述癌症選自由一般之癌症、進展度相對緩慢之癌症、對免疫系統之敏感性較低之癌症、口腔鱗狀上皮細胞癌、宮頸癌、及通常CD8陽性T細胞難以顯示效果之MHC class I陰性癌症所組成之群。

(項目B57)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者顯示免疫抵抗性。

(項目B58)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述步驟ii)包括對IFN-γ產生、IL-2產生、TNF-α產生或同時產生該等細胞激素中之複數種之細胞之誘導進行測定的步驟。

(項目B59)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原應答性概況係藉由基於既往史、疫苗接種史事先進行伴隨式診斷而獲得。

(項目B60)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀

態及上述抗原成分或抗原成分之組合係結核病感染史以及人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目B61)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態及上述抗原成分或抗原成分之組合係流感感染史以及流感病毒。

(項目B62)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態及上述抗原成分或抗原成分之組合係選自結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病、白喉中之一種以上。

(項目B63)如上述項目中任一項記載之方法，其特徵在於：上述受驗者係可確認到BCG接種史、結核病感染史或抗原應答性之受驗者，且

上述結核桿菌萃取物係於發病前預防性地進行投予或於癌症發病初期進行投予，於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下，進行藉由先前方法所獲得之來自結核桿菌之萃取物之皮下投予或皮內投予。

(項目B64)如上述項目中任一項記載之方法，其特徵在於：上述受驗者係可確認到流感疫苗接種史、流感感染史或抗原應答性之受驗者，且

上述流感疫苗係於發病前預防性地進行投予，於治療後預防復發性地進行投予，或於癌症發病初期進行投予，於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下，進行流感疫苗之皮下投予或皮內投予。

(項目B65)一種基於上述項目中任一項之癌症免疫之預防或治療方法，其包括再次接種上述抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目B66)一種利用非腫瘤成分之受驗者之癌症預防或治療方法，其特徵在於：該成分係藉由問診所鑑定出、及/或參照該受驗者之既往史及疫苗接種史所鑑定出之抗原或萃取物，該受驗者係如上述項目中任一項記載之有感染史之人或有疫苗接種史之人，該成分係於治療後為了預防復發而對該受驗者進行投予，於發病前進行預防性投予，或於癌症發病初期進行投予，且視需要於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下投予該成分。

(項目B67)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述癌症選自由一般之癌症、進展度相對緩慢之癌症、對免疫系統之敏感性較低之癌症、口腔鱗狀上皮細胞癌、宮頸癌、及通常CD8陽性T細胞難以顯示效果之MHC class I陰性癌症所組成之群。

(項目B68)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者係顯示免疫抵抗性之患者。

(項目B69)如上述項目中任一項記載之方法，其特徵在於：上述應答性之特定係對既往感染史、疫苗接種史、以及使用末梢血液之IFN-γ產生、IL-2產生、TNF-α產生或同時產生該等細胞激素中之複數種之細胞之誘導進行測定。

(項目B70)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述結核桿菌萃取物係人類結核桿菌之熱水萃取物、或來自其他結核桿菌之萃取物(安全性高之萃取物)。

(項目B71)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述流感病毒係來自人類流感病毒、或其他流感病毒之萃取物(安全性高之萃取物)。

(項目B72)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原成分為蛋白質。

(項目B73)一種疫苗製劑，其包含如上述項目中任一項記載之抗原、及佐劑基劑。

(項目B74)如上述項目中任一項記載之疫苗製劑，其中上述佐劑基劑包含促進Th1型免疫應答之物質。

(項目B75)如上述項目中任一項記載之疫苗製劑，其用於個別化醫療。

(項目B76)一種抗原成分，其特徵在於：其用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀，且其在該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性，其係1日1次(第1週)及1週1次(第2週以後)地進行皮下投予或腫瘤內投予。

(項目B77)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述抗原成分於每單位製劑中約含0.001 μg以上。

(項目B78)一種抗原成分，其係用以在用以於受驗者中治療或預防癌症或腫瘤之方法中使用之非腫瘤抗原成分，該方法包括如下步驟：

a)基於抗原性應答概況特定出對該受驗者具有特異性之非腫瘤抗原之步驟；

b)特定出該受驗者對該非腫瘤抗原是否具有免疫記憶，從而特定出具有該免疫記憶之受驗者之步驟；及

c)對特定出具有該免疫記憶之該受驗者投予該非腫瘤抗原之步驟。

(項目B79)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述抗原性應答概況包括疫苗接種史、及/或感染史。

(項目B80)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中特定出具有上述免疫記憶之受驗者之步驟如下：利用上述非腫瘤抗原對自該受驗者單離出之末梢血液單核細胞(PBMC)或自腫瘤塊單離出之浸潤免疫細胞進行刺激，並對細胞激素之產生進行測定，將細胞激素產生量較刺激前上升規定倍數之受驗者特定為具有上述免疫記憶之受驗者。

(項目B81)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述非腫瘤抗原係1日1次(第1週)及1週1次(第2週以後)地進行投予。

(項目B82)如上述項目中任一項記載之抗原成分，其中上述非腫瘤抗原以約0.001 μg/1次用量～約1 mg/1次用量進行投予。

(項目B83)一種mHSP10及/或MTB12及/或脂蛋白LpqH，其用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀。

(項目B84)如上述項目中任一項記載之組合物、抗原成分、套組、生物標記、疫苗製劑、或方法，其特徵在於：投予包含上述抗原成分之複數種藥劑。

(項目B85)如上述項目中任一項記載之組合物、抗原成分、套組、生物標記、疫苗製劑、或方法，其特徵在於：上述複數種藥劑之各成分係以不同組合物之形式投予。

(項目C1)一種靶以外抗原成分之用途，其係用於製造用以使在受驗者中受到抑制之對該靶以外抗原成分具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)對靶活化之組合物。

(項目C2)如上述項目中任一項記載之用途，其中藉由使上述Treg活化而賦予對上述靶之殺傷能力或對上述靶之免疫活化作用。

(項目C3)一種非腫瘤抗原成分之用途，其係用於製造用以使用以使

在受驗者中受到抑制之對該非腫瘤抗原成分具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)活化之組合物。

(項目C4)如上述項目中任一項記載之用途，其中藉由使上述Treg活化而賦予腫瘤殺傷能力或對腫瘤之免疫活化作用。

(項目C5)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述Treg為記憶型T細胞。

(項目C6)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述Treg為CD4陽性。

(項目C7)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述抗原成分包含蛋白質。

(項目C8)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述抗原成分包含選自由感染症之病原體或其一部分、與既往史相關之抗原、及與疫苗接種史相關之抗原所組成之群中之抗原。

(項目C9)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述抗原成分包含人類結核桿菌熱水萃取物或流感病毒抗原。

(項目C9A)如上述項目中任一項記載之用途，其進而包含一個或複數個如上述項目中任一項或下述項目中任一項或複數項記載之特徵。

(項目C10)一種該抗原成分之用途，其係用於製造在包括如下步驟之方法中使用之組合物：調查上述抗原成分於該受驗者中是否具有Treg之免疫記憶之步驟；及於該受驗者對該抗原成分具有免疫記憶之情形時，對該受驗者投予該抗原成分之步驟。

(項目C11)一種抗原成分之用途，其係用於製造用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之組合物，該抗原成分係於該受

驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之抗原成分。

(項目C12)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述疾病、障礙或症狀包括癌症，較佳為上述抗原成分係非腫瘤抗原成分。

(項目C13)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述抗原成分對上述受驗者之記憶型T細胞具有特異性。

(項目C14)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述記憶型T細胞為記憶型調節性T細胞(IL-2產生性)。

(項目C15)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述抗原成分具有免疫活化作用。

(項目C16)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述抗原成分係抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用者。

(項目C17)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述抗原成分具有使Foxp3陽性Treg細胞與IFN-γ產生性T細胞之存在比率偏向之活性。

(項目C18)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述偏向係使IFN-γ產生性T細胞與Foxp3陽性Treg細胞相比增加。

(項目C19)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述抗原成分具有使Foxp3陽性Treg細胞與1型輔助型T細胞之存在比率偏向之活性。

(項目C20)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述IFN-γ產生性T細胞包括1型輔助型T細胞。

(項目C21)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述抗原成分具有使Th1細胞之存在比率偏向之活性。

(項目C22)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述IFN-γ產生性T

細胞為T-bet陽性Th1細胞。

(項目C23)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述特異性之抗原成分於來自上述受驗體之試樣中具有使選自由IFN-γ產生能力、IL-2產生能力、及TNF-α產生能力所組成之群中之至少一者亢進之能力。

(項目C24)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述抗原成分為蛋白質。

(項目C25)一種生物標記，其係用以判定非腫瘤抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用者，且其包括選自由該抗原成分(i)是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞發生變動、(iii)是否使IFN-γ產生能力發生變動、(iv)是否使IL-2產生能力發生變動、及(v)是否使TNF-α產生能力發生變動所組成之群中之至少一者。

(項目C26)一種組合物或套組，其係包含用以檢測用以判定非腫瘤抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用之生物標記之製劑或機構者，且該生物標記包括選自由該非腫瘤抗原成分(i)是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞發生變動、(iii)是否使IFN-γ產生能力發生變動、(iv)是否使IL-2產生能力發生變動、及(v)是否使TNF-α產生能力發生變動所組成之群中之至少一者。

(項目C27)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述(非腫瘤)抗原成分包含與既往史或疫苗接種史相關之抗原。

(項目C28)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述受驗者係具有感染症罹患史之受驗者，且上述抗原成分包含針對該感染症之抗原。

(項目C29)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述感染症包括選自由結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質

炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病及白喉所組成之群中之至少一者。

(項目C30)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述受驗者係具有BCG接種史、結核病感染史或對結核桿菌之抗原應答性之受驗者，且上述抗原成分包含人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目C31)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述受驗者係具有流感疫苗接種史、流感感染史或對流感病毒之抗原應答性之受驗者，且上述抗原成分包含流感病毒。

(項目C32)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述疾病、障礙或症狀包括黑色素瘤。

(項目C33)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述抗原成分包含蛋白質、其一部分或肽。

(項目C34)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述抗原成分包含能夠引起經由CD4陽性T細胞之免疫應答者。

(項目C35)如上述項目中任一項記載之用途，其特徵在於：對上述受驗者能否引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答進行確認，於該受驗者能夠引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答之情形時，投予上述組合物。

(項目C36)一種抗原成分之用途，其特徵在於：其係用於製造用以治

療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之組合物，該抗原成分係於該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之抗原成分，

該疾病、障礙或症狀包括黑色素瘤，

該抗原成分為蛋白質或其一部分、或者肽，且為能夠引起經由CD4陽性T細胞之免疫應答者，

該癌症包括能夠藉由經由CD4陽性T細胞之免疫應答進行治療或預防者，

此處，對該受驗者能否引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答進行確認，於該受驗者能夠引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答之情形時，投予該組合物。

(項目C37)一種非腫瘤抗原成分之用途，其係用於製造用以在受驗者中治療或預防癌症或腫瘤之組合物，該非腫瘤抗原成分係使於該受驗體中受到抑制之對該非腫瘤抗原具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)活化者，該Treg對癌症或腫瘤具有調節活性或抗腫瘤免疫作用之促進效果。

(項目C38)一種製造或以其他形式提供用以預防或治療受驗者之癌症之組合物之方法，其包括如下步驟：

A)特定出對該受驗者具有特異性之非腫瘤抗原之步驟；

B)特定出該非腫瘤抗原於受驗者中是否存在免疫記憶，選擇存在該免疫記憶者之步驟；及

C)製造或以其他形式提供所選擇之該非腫瘤抗原之步驟。

(項目C39)如上述項目中任一項記載之方法，其中於B)中具有如上述項目中任一項記載之一個或複數個特徵。

(項目C40)一種確定受驗者之非腫瘤抗原能否預防或治療該受驗者之癌症之方法，其包括如下步驟：

B)特定出該非腫瘤抗原於該受驗者中是否存在免疫記憶，

於存在該免疫記憶之情形時，特定為可預防或治療該受驗者之癌症。

(項目C41)如上述項目中任一項記載之方法，其中於B)中具有如上述項目中任一項記載之一個或複數個特徵。

(項目C42)一種用以預防或治療與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之方法，其包括如下步驟：

a)獲取受驗者之抗原應答性概況之步驟；

b)根據該抗原應答性概況特定出抗原成分或抗原成分之組合，該抗原成分或抗原成分之組合係基於該受驗者對該抗原成分或該抗原成分目前呈現或過去呈現過免疫應答性而特定出之步驟；及

c)以足以於該受驗者中引起免疫應答之量對該受驗者投予藉由該步驟b)所鑑定出之抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目C43)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述疾病、障礙或症狀包括癌症。

(項目C44)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原應答性概況之獲取包括確認受驗者過去之身體狀態之步驟、及確認一種或複數種抗原候選於來自該受驗者之樣本中是否具有應答性之步驟、或該等兩者。

(項目C45)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原應答性概況之獲取包括特定出引起經由CD4陽性T細胞之免疫應答之抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目C46)如上述項目中任一項記載之方法，其中i)上述抗原性應答概況包括選自由基於問診、母子健康手冊或其同等物等之既往史、疫苗接種史、及該等之組合所組成之群中之至少一者，及/或ii)上述是否具有應答性之確認包括如下步驟，即，自該受驗者採集體液(例如血液)，分離出末梢血液細胞後，測定該末梢血液細胞是否對與該抗原概況相關之抗原產生反應而產生細胞激素，另外，測定其他生物標記。

(項目C47)如上述項目中任一項記載之方法，其進而包括定期對上述抗原之應答性進行檢查而確認應答性之維持之步驟。

(項目C48)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述a)及b)藉由以下步驟實施：

i)獲取受驗者過去之身體狀態之步驟；

ii)採集該受驗者之血液，分離出末梢血液細胞後，測定該末梢血液細胞是否對符合該身體狀態之抗原產生反應而產生細胞激素，另外，測定其他生物標記之步驟；及

iii)根據ii)之結果特定出適當之抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目C49)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態包括既往史及疫苗接種史。

(項目C50)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述身體狀態包括感染症罹患史，且上述癌症疫苗包含針對該感染症之抗原成分或抗原成分之組合。

(項目C51)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述感染症包括選自由結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘

(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病及白喉所組成之群中之至少一者。

(項目C52)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述身體狀態包括BCG接種史、結核病感染史或對結核桿菌之抗原應答性，且上述抗原成分或抗原成分之組合包含人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目C53)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述身體狀態包括流感疫苗接種史、流感感染史或對流感病毒之抗原應答性，且上述抗原成分或抗原成分之組合包含流感病毒。

(項目C54)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述投予包括皮下投予或皮內投予。

(項目C55)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者處於癌症發病前、癌症治療後、癌症發病初期或罹癌機率較高狀態。

(項目C56)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述癌症選自由一般之癌症、進展度相對緩慢之癌症、對免疫系統之敏感性較低之癌症、口腔鱗狀上皮細胞癌、宮頸癌、及通常CD8陽性T細胞難以顯示效果之MHC class I陰性癌症所組成之群。

(項目C57)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者顯示免疫抵抗性。

(項目C58)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述步驟ii)包括對IFN-γ產生、IL-2產生、TNF-α產生或同時產生該等細胞激素中之複數種

之細胞之誘導進行測定的步驟。

(項目C59)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原應答性概況係藉由基於既往史、疫苗接種史事先進行伴隨式診斷而獲得。

(項目C60)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態及上述抗原成分或抗原成分之組合係結核病感染史以及人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目C61)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態及上述抗原成分或抗原成分之組合係流感感染史以及流感病毒。

(項目C62)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態及上述抗原成分或抗原成分之組合係選自結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病、白喉中之一種以上。

(項目C63)如上述項目中任一項記載之方法，其特徵在於：上述受驗者係可確認到BCG接種史、結核病感染史或抗原應答性之受驗者，且

上述結核桿菌萃取物係於發病前預防性地進行投予或於癌症發病初期進行投予，於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下，進行藉由先前方法所獲得之來自結核桿菌之萃取物之皮下投予或皮內投予。

(項目C64)如上述項目中任一項記載之方法，其特徵在於：上述受驗

者係可確認到流感疫苗接種史、流感感染史或抗原應答性之受驗者，且

上述流感疫苗係於發病前預防性地進行投予，於治療後預防復發性地進行投予，或於癌症發病初期進行投予，於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下，進行流感疫苗之皮下投予或皮內投予。

(項目C65)一種基於上述項目中任一項之癌症免疫之預防或治療方法，其包括再次接種上述抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目C66)一種利用非腫瘤成分之受驗者之癌症預防或治療方法，其特徵在於：該成分係藉由問診所鑑定出、及/或參照該受驗者之既往史及疫苗接種史所鑑定出之抗原或萃取物，該受驗者係如上述項目中任一項記載之有感染史之人或有疫苗接種史之人，該成分係於治療後為了預防復發而對該受驗者進行投予，於發病前進行預防性投予，或於癌症發病初期進行投予，且視需要於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下投予該成分。

(項目C67)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述癌症選自由一般之癌症、進展度相對緩慢之癌症、對免疫系統之敏感性較低之癌症、口腔鱗狀上皮細胞癌、宮頸癌、及通常CD8陽性T細胞難以顯示效果之MHC class I陰性癌症所組成之群。

(項目C68)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者係顯示免疫抵抗性之患者。

(項目C69)如上述項目中任一項記載之方法，其特徵在於：上述應答性之特定係對既往感染史、疫苗接種史、以及使用末梢血液之IFN-γ產生、IL-2產生、TNF-α產生或同時產生該等細胞激素中之複數種之細胞之誘導進行測定。

(項目C70)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述結核桿菌萃取

物係人類結核桿菌之熱水萃取物、或來自其他結核桿菌之萃取物(安全性高之萃取物)。

(項目C71)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述流感病毒係來自人類流感病毒、或其他流感病毒之萃取物(安全性高之萃取物)。

(項目C72)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原成分為蛋白質。

(項目C73)一種疫苗製劑，其包含如上述項目中任一項記載之抗原、及佐劑基劑。

(項目C74)如上述項目中任一項記載之疫苗製劑，其中上述佐劑基劑包含促進Th1型免疫應答之物質。

(項目C75)如上述項目中任一項記載之疫苗製劑，其用於個別化醫療。

(項目C76)一種抗原成分之用途，其特徵在於：其係用於製造用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之組合物，該抗原成分係於該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之抗原成分，該組合物係1日1次(第1週)及1週1次(第2週以後)地進行皮下投予或腫瘤內投予。

(項目C77)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述抗原成分於每單位製劑中約含0.001 μg以上。

(項目C78)一種非腫瘤抗原成分之用途，其係用於製造用以在用以於受驗者中治療或預防癌症或腫瘤之方法中使用之組合物，該方法包括如下步驟：

a)基於抗原性應答概況特定出對該受驗者具有特異性之非腫瘤抗原之

步驟；

b)特定出該受驗者對該非腫瘤抗原是否具有免疫記憶，從而特定出具有該免疫記憶之受驗者之步驟；及

c)對特定出具有該免疫記憶之該受驗者投予該非腫瘤抗原之步驟。

(項目C79)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述抗原性應答概況包括疫苗接種史、及/或感染史。

(項目C80)如上述項目中任一項記載之用途，其中特定出具有上述免疫記憶之受驗者之步驟如下：利用上述非腫瘤抗原對自該受驗者單離出之末梢血液單核細胞(PBMC)或自腫瘤塊單離出之浸潤免疫細胞進行刺激，並對細胞激素之產生進行測定，將細胞激素產生量較刺激前上升規定倍數之受驗者特定為具有上述免疫記憶之受驗者。

(項目C81)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述非腫瘤抗原係1日1次(第1週)及1週1次(第2週以後)地進行投予。

(項目C82)如上述項目中任一項記載之用途，其中上述非腫瘤抗原以約0.001 μg/1次用量～約1 mg/1次用量進行投予。

(項目C83)一種mHSP10及/或MTB12及/或脂蛋白LpqH之用途，其係用於製造用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之組合物。

(項目C84)如上述項目中任一項記載之用途或方法，其特徵在於：上述抗原成分係與複數種藥劑一同投予。

(項目C85)如上述項目中任一項記載之用途或方法，其特徵在於：上述複數種藥劑之各成分係以不同組合物之形式提供。

(項目X1)一種組合物，其係用以治療或預防受驗者之與免疫異常相

關之疾病、障礙或症狀者，且其包含在該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之(或該受驗者具有免疫記憶之)抗原成分。

(項目X2)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述疾病、障礙或症狀包括癌症。

(項目X3)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述非腫瘤抗原成分對上述受驗者之記憶型T細胞具有特異性。

(項目X4)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述記憶型T細胞為記憶型調節性T細胞(IL-2產生性)。

(項目X5)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述非腫瘤抗原成分具有免疫活化作用。

(項目X6)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述非腫瘤抗原成分係抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用者。

(項目X7)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述非腫瘤抗原成分具有使Foxp3陽性Treg細胞與IFN-γ產生性T細胞之存在比率偏向之活性。

(項目X8)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述偏向係使IFN-γ產生性T細胞與Foxp3陽性Treg細胞相比增加。

(項目X9)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述非腫瘤抗原成分具有使Foxp3陽性Treg細胞與1型輔助型T細胞之存在比率偏向之活性。

(項目X10)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述IFN-γ產生性T細胞包括1型輔助型T細胞。

(項目X11)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述非腫瘤抗原成分具有使Th1細胞之存在比率偏向之活性。

(項目X12)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述IFN-γ產生性T細胞為T-bet陽性Th1細胞。

(項目X13)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述特異性之(或該受驗者具有免疫記憶之)非腫瘤抗原成分於來自上述受驗體之試樣中具有使選自由IFN-γ產生能力、IL-2產生能力、及TNF-α產生能力所組成之群中之至少一者亢進之能力。

(項目X14)一種生物標記，其係用以判定非腫瘤抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用者，且其包括選自由該非腫瘤抗原成分(i)是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞發生變動、(iii)是否使IFN-γ產生能力發生變動、(iv)是否使IL-2產生能力發生變動、及(v)是否使TNF-α產生能力發生變動所組成之群中之至少一者。

(項目X15)一種組合物或套組，其係包含用以檢測用以判定非腫瘤抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用之生物標記之製劑或機構者，且該生物標記包括選自由該非腫瘤抗原成分(i)是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞發生變動、(iii)是否使IFN-γ產生能力發生變動、及(iv)是否使IL-2產生能力發生變動所組成之群中之至少一者。

(項目X16)如上述項目中任一項記載之方法、生物標記、組合物或套組，其中上述(非腫瘤)抗原成分包含與既往史及疫苗接種史相關之抗原。

(項目X17)如上述項目中任一項記載之方法、生物標記、組合物或套組，其中上述受驗者係具有感染症罹患史之受驗者，上述抗原成分包含針

對該感染症之抗原。

(項目X18)如上述項目中任一項記載之方法、生物標記、組合物或套組，其中上述感染症包括選自由結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV(Epstein-Barr virus)/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV(Cytomegalovirus)/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病及白喉所組成之群中之至少一者。

(項目X19)如上述項目中任一項記載之方法、生物標記、組合物或套組，其中上述受驗者係具有BCG(bacillus Calmette-Guérin，卡介苗)接種史、結核病感染史或對結核桿菌之抗原應答性之受驗者，且上述抗原成分包含人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目X20)一種製造用以預防或治療受驗者之癌症之組合物之方法，其包括如下步驟：

A)特定出對該受驗者具有特異性之非腫瘤抗原之步驟；

B)特定出該非腫瘤抗原於受驗者中是否存在免疫記憶，選擇存在該免疫記憶者之步驟；及

C)製造所選擇之該非腫瘤抗原之步驟。

(項目X21)如項目X20記載之方法，其中於B)中具有如項目X2至X20中任一項記載之一個或複數個特徵。

(項目X22)一種確定受驗者之非腫瘤抗原能否預防或治療該受驗者之

癌症之方法，其包括如下步驟：

B)特定出該非腫瘤抗原於該受驗者中是否存在免疫記憶，

於存在該免疫記憶之情形時，特定為可預防或治療該受驗者之癌症。

(項目X23)如項目X22記載之方法，其中於B)中具有如項目X2至X21中任一項記載之一個或複數個特徵。

(項目X23A)一種用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之方法，其包括如下步驟：以有效量對該受驗者投予在該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之(或該受驗者具有免疫記憶之)抗原成分。

(項目X23AA)如項目X23A記載之方法，其具有如項目X2至X23中任一項記載之一個或複數個特徵。

(項目X23B)一種抗原成分，其係用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀者，且其係於該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之(或該受驗者具有免疫記憶之)抗原成分。

(項目X23BB)如項目X23B記載之抗原成分，其具有如項目X2至X23中任一項記載之一個或複數個特徵。

(項目X23C)一種於該受驗者中對與疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之(或該受驗者具有免疫記憶之)抗原成分之用途，其係用於製造用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之醫藥之方法。

(項目X23CC)如項目X23C記載之用途，其具有如項目X2至X23中任

一項記載之一個或複數個特徵。

(項目X24)一種用以預防或治療與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之方法，其包括如下步驟：

a)獲取受驗者之抗原應答性概況之步驟；

b)基於該抗原應答性概況特定出對該受驗者具有應答性之抗原或抗原之組合之步驟；及

c)以足以於該受驗者中引起免疫應答之量對該受驗者投予該成分之步驟。

(項目X25)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述疾病、障礙或症狀包括癌症。

(項目X26)如項目X24或X25記載之方法，其中上述抗原應答性概況之獲取包括確認受驗者過去之身體狀態之步驟、及確認一種或複數種抗原候選於來自該受驗者之樣本中是否具有應答性之步驟、或該等兩者。

(項目X27)如上述項目中任一項記載之方法，其中i)上述抗原性應答概況包括選自由基於問診、母子健康手冊或其同等物等之既往史、疫苗接種史、及該等之組合所組成之群中之至少一者，及/或

ii)上述是否具有應答性之確認包括如下步驟，即，自該受驗者採集體液(例如血液)，分離出末梢血液細胞後，測定該末梢血液細胞是否對與該抗原概況相關之抗原產生反應而產生細胞激素(IL-2、IFN-γ、TNF-α等)，另外，測定其他生物標記。

(項目X28)如上述項目中任一項記載之方法，其進而包括定期對上述抗原之應答性進行檢查而確認應答性之維持之步驟。

(項目X29)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述a)及b)藉由以

下步驟實施：

i)獲取受驗者過去之身體狀態之步驟；

ii)採集該受驗者之血液，分離出末梢血液細胞後，測定該末梢血液細胞是否對符合該身體狀態之抗原產生反應而產生細胞激素(IL-2、IFN-γ、TNF-α等)，另外，測定其他生物標記之步驟；及

iii)根據ii)之結果特定出適當之抗原或其組合之步驟。

(項目X30)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態包括既往史及疫苗接種史。

(項目X31)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述身體狀態包括感染症罹患史，且上述癌症疫苗包含針對該感染症之抗原。

(項目X32)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述感染症包括選自由結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病及白喉所組成之群中之至少一者。

(項目X33)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述身體狀態包括BCG接種史、結核病感染史或對結核桿菌之抗原應答性，且上述抗原或其組合包含人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目X34)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述投予包括皮下投予或皮內投予。

(項目X35)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者處於癌症發病前、癌症治療後、癌症發病初期或罹癌機率較高狀態。

(項目X36)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述癌症選自由一般之癌症、進展度相對緩慢之癌症、對免疫系統之敏感性較低之癌症、口腔鱗狀上皮細胞癌、宮頸癌、及通常CD8陽性T細胞難以顯示效果之MHC(major histocompatibility complex，主要組織相容性複合體) class I陰性癌症所組成之群。

(項目X37)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者顯示免疫抵抗性。

(項目X38)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述步驟ii)包括對IFN-γ產生、IL-2產生、TNF-α產生或同時產生該等細胞激素中之複數種之細胞之誘導進行測定的步驟。

(項目X39)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原應答性概況係藉由基於既往史、疫苗接種史事先進行伴隨式診斷而獲得。

(項目X40)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態及上述成分係結核病感染史以及人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目X41)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態及上述成分係選自結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒

5型)、流感、MARS、狂犬病、白喉中之一種以上。

(項目X42)如上述項目中任一項記載之方法，其特徵在於：上述受驗者係有個別化治療法疫苗接種史、感染史之人、有結核桿菌感染史之人或BCG接種史之受驗者，該個別化治療法以具有BCG接種史或結核病感染史之患者或者可確認到抗原應答性之健康者為對象，且

上述結核桿菌萃取物係於發病前預防性地進行投予或於癌症發病初期進行投予，於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下，進行藉由先前方法所獲得之來自結核桿菌之萃取物之皮下投予或皮內投予。

(項目X43)一種基於上述項目中之任一項之癌症免疫之預防或治療方法，其包括再次接種上述抗原之步驟。

(項目X44)一種利用非腫瘤成分之受驗者之癌症預防或治療方法，其特徵在於：該成分係與既往史及疫苗接種史相關之抗原或萃取物，該受驗者係如上述項目中任一項記載之有感染史之人或有疫苗接種史之人，該成分係於發病前對該受驗者進行預防性投予，於治療後為了預防復發而進行投予，或於癌症發病初期進行投予，且視需要於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下投予該成分。

(項目X45)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述癌症選自由一般之癌症、進展度相對緩慢之癌症、對免疫系統之敏感性較低之癌症、口腔鱗狀上皮細胞癌、宮頸癌、及通常CD8陽性T細胞難以顯示效果之MHC class I陰性癌症所組成之群。

(項目X46)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者係顯示免疫抵抗性之患者。

(項目X47)如上述項目中任一項記載之方法，其特徵在於：上述應答

性之特定係對既往感染史、疫苗接種史、以及使用末梢血液之IFN-γ產生、IL-2產生、TNF-α產生或同時產生該等細胞激素中之複數種之細胞之誘導進行測定。

(項目X48)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述結核桿菌萃取物係人類結核桿菌之熱水萃取物、或來自其他結核桿菌之萃取物(安全性高之萃取物)。

(項目X49)一種疫苗製劑，其包含如上述項目中任一項記載之抗原、及佐劑基劑。

(項目X49A)一種疫苗製劑，其包含針對選自由結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病及白喉所組成之群中之至少一者之抗原、及佐劑基劑。

(項目X49B)如項目X49A記載之疫苗製劑，其中上述疫苗製劑之受驗者之身體狀態包括具有BCG接種史、結核病感染史或對結核桿菌之抗原應答性，且上述抗原包含人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目X50)如上述項目中任一項記載之疫苗製劑，其中上述佐劑基劑包含促進Th1型免疫應答之物質(例如CpG等核酸系基劑)。

(項目X50A)一種組合物，其係用以預防或治療受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀者，且其以足以於該受驗者中引起免疫應答之量

包含藉由a)獲取受驗者之抗原應答性概況之步驟、及b)基於該抗原應答性概況特定出對該受驗者具有應答性之抗原或抗原之組合之步驟所鑑定出的成分。

(項目X50A1)一種組合物，其特徵在於：其係包含非腫瘤成分之用以預防或治療受驗者之癌症者，該成分係與既往史及疫苗接種史相關之抗原或萃取物，該受驗者係如上述項目中任一項記載之有感染史之人或有疫苗接種史之人，該成分係於發病前對該受驗者進行預防性投予，於治療後為了預防復發而進行投予，或於癌症發病初期進行投予，且視需要於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下投予該成分。

(項目X50AA)如項目X50A或X50A1記載之成分，其具有如項目X1至X50中任一項記載之一個或複數個特徵。

(項目X50B)一種成分，其係用以預防或治療受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀者，且其係藉由a)獲取受驗者之抗原應答性概況之步驟、及b)基於該抗原應答性概況特定出對該受驗者具有應答性之抗原或抗原之組合之步驟所鑑定出。

(項目X50B1)一種成分，其特徵在於：其係用以預防或治療受驗者之癌症之非腫瘤成分，且其係與既往史及疫苗接種史相關之抗原或萃取物，該受驗者係如上述項目中任一項記載之有感染史之人或有疫苗接種史之人，該成分係於發病前對該受驗者進行預防性投予，於治療後為了預防復發而進行投予，或於癌症發病初期進行投予，且視需要於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下投予該成分。

(項目X50BB)如項目X50B或X50B1記載之成分，其具有如項目X1至X50AA中任一項記載之一個或複數個特徵。

(項目X50C)一種藉由a)獲取受驗者之抗原應答性概況之步驟、及b)基於該抗原應答性概況特定出對該受驗者具有應答性之抗原或抗原之組合之步驟所鑑定出之成分的用途，其係用以製造用以預防或治療受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之醫藥。

(項目X50C1)一種非腫瘤成分之用途，其特徵在於：其係用以製造用以預防或治療受驗者之癌症之醫藥，且該成分係與既往史及疫苗接種史相關之抗原或萃取物，該受驗者係如上述項目中任一項記載之有感染史之人或有疫苗接種史之人，該成分係於發病前對該受驗者進行預防性投予，於治療後為了預防復發而進行投予，或於癌症發病初期進行投予，且視需要於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下投予該成分。

(項目X50CC)如項目X50C或X50C1記載之使用，其具有如項目X1至X50BB中任一項記載之一個或複數個特徵。

【0006】 又，本發明提供以下態樣。

(項目1)一種組合物，其係用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀者，且其包含在該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之抗原成分。

(項目2)如上述項目記載之組合物，其中上述疾病、障礙或症狀包括癌症，且上述抗原成分較佳為非腫瘤抗原成分。

(項目3)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述抗原成分對上述受驗者之記憶型T細胞具有特異性。

(項目4)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述記憶型T細胞為記憶型調節性T細胞(IL-2產生性)。

(項目5)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述抗原成分具有

免疫活化作用。

(項目6)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述抗原成分係抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用者。

(項目7)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述抗原成分具有使Foxp3陽性Treg細胞與IFN-γ產生性T細胞之存在比率偏向之活性。

(項目8)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述偏向係使IFN-γ產生性T細胞與Foxp3陽性Treg細胞相比增加。

(項目9)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述抗原成分具有使Foxp3陽性Treg細胞與1型輔助型T細胞之存在比率偏向之活性。

(項目10)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述IFN-γ產生性T細胞包括1型輔助型T細胞。

(項目11)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述抗原成分具有使Th1細胞之存在比率偏向之活性。

(項目12)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述IFN-γ產生性T細胞為T-bet陽性Th1細胞。

(項目13)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述特異性之抗原成分於來自上述受驗體之試樣中具有使選自由IFN-γ產生能力、IL-2產生能力、及TNF-α產生能力所組成之群中之至少一者亢進之能力。

(項目14)一種生物標記，其係用以判定非腫瘤抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用者，且其包括選自由該抗原成分(i)是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞發生變動、(iii)是否使IFN-γ產生能力發生變動、(iv)是否使IL-2產生能力發生變動、及(v)是否使TNF-α產生能力發生變動所組成之群中之至少一者。

(項目14A)一種判定非腫瘤抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用之方法，其包括判定該抗原成分(i)是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞發生變動、(iii)是否使IFN-γ產生能力發生變動、(iv)是否使IL-2產生能力發生變動、及(v)是否使TNF-α產生能力發生變動之至少一者的步驟。

(項目15)一種組合物或套組，其係包含用以檢測用以判定非腫瘤抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用之生物標記之製劑或機構者，且該生物標記包括選自由該非腫瘤抗原成分(i)是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞發生變動、(iii)是否使IFN-γ產生能力發生變動、(iv)是否使IL-2產生能力發生變動、及(v)是否使TNF-α產生能力發生變動所組成之群中之至少一者。

(項目15A)一種組合物或套組，其係用以判定非腫瘤抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用者，且其包括判定選自由該非腫瘤抗原成分(i)是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞發生變動、(iii)是否使IFN-γ產生能力發生變動、(iv)是否使IL-2產生能力發生變動、及(v)是否使TNF-α產生能力發生變動所組成之群中之至少一者的製劑或裝置。

(項目16)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述(非腫瘤)抗原成分包含與既往史及疫苗接種史相關之抗原。

(項目17)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述受驗者係具有感染症罹患史之受驗者，且上述抗原成分包含針對該感染症之抗原。

(項目18)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述感染症包括選自由結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質

炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病及白喉所組成之群中之至少一者。

(項目19)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述受驗者係具有BCG接種史、結核病感染史或對結核桿菌之抗原應答性之受驗者，且上述抗原成分包含人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目20)如上述項目中任一項記載之組合物，其中上述受驗者係具有流感疫苗接種史、流感感染史或對流感病毒之抗原應答性之受驗者，且上述抗原成分包含流感病毒。

(項目21)一種製造或以其他形式提供用以預防或治療受驗者之癌症之組合物之方法，其包括如下步驟：

A)特定出對該受驗者具有特異性之非腫瘤抗原之步驟；

B)特定出該非腫瘤抗原於受驗者中是否存在免疫記憶，選擇存在該免疫記憶者之步驟；及

C)製造或以其他形式提供所選擇之該非腫瘤抗原之步驟。

(項目22)如上述項目中任一項記載之方法，其中於B)中具有如上述項目中任一項記載之一個或複數個特徵。

(項目23)一種確定受驗者之非腫瘤抗原能否預防或治療該受驗者之癌症之方法，其包括如下步驟：

B)特定出該非腫瘤抗原於該受驗者中是否存在免疫記憶，

於存在該免疫記憶之情形時，特定為可預防或治療該受驗者之癌症。

(項目24)如上述項目中任一項記載之方法，其中於B)中具有如上述項目中任一項記載之一個或複數個特徵。

(項目25)一種用以預防或治療與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之方法，其包括如下步驟：

a)獲取受驗者之抗原應答性概況之步驟；

b)根據該抗原應答性概況特定出抗原成分或抗原成分之組合，該抗原成分或抗原成分之組合係基於該受驗者對該抗原成分或該抗原成分目前呈現或過去呈現過免疫應答性而特定出之步驟；及

c)以足以於該受驗者中引起免疫應答之量對該受驗者投予藉由該步驟b)所鑑定出之抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目26)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述疾病、障礙或症狀包括癌症。

(項目27)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原應答性概況之獲取包括確認受驗者過去之身體狀態之步驟、及確認一種或複數種抗原候選於來自該受驗者之樣本中是否具有應答性之步驟、或該等兩者。

(項目28)如上述項目中任一項記載之方法，其中i)上述抗原性應答概況包括選自由基於問診、母子健康手冊或其同等物等之既往史、疫苗接種史、及該等之組合所組成之群中之至少一者，及/或ii)上述是否具有應答性之確認包括如下步驟，即，自該受驗者採集體液(例如血液)，分離出末梢血液細胞後，測定該末梢血液細胞是否對與該抗原概況相關之抗原產生反應而產生細胞激素，另外，測定其他生物標記。

(項目29)如上述項目中任一項記載之方法，其進而包括定期對上述抗原之應答性進行檢查而確認應答性之維持之步驟。

(項目30)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述a)及b)藉由以下步驟實施：

i)獲取受驗者過去之身體狀態之步驟；

ii)採集該受驗者之血液，分離出末梢血液細胞後，測定該末梢血液細胞是否對符合該身體狀態之抗原產生反應而產生細胞激素，另外，測定其他生物標記之步驟；及

iii)根據ii)之結果特定出適當之抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目31)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態包括既往史及疫苗接種史。

(項目32)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述身體狀態包括感染症罹患史，且上述癌症疫苗包含針對該感染症之抗原成分或抗原成分之組合。

(項目33)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述感染症包括選自由結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病及白喉所組成之群中之至少一者。

(項目34)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述身體狀態包括

BCG接種史、結核病感染史或對結核桿菌之抗原應答性，且上述抗原成分或抗原成分之組合包含人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目35)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述身體狀態包括流感疫苗接種史、流感感染史或對流感病毒之抗原應答性，且上述抗原成分或抗原成分之組合包含流感病毒。

(項目36)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述投予包括皮下投予或皮內投予。

(項目37)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者處於癌症發病前、癌症治療後、癌症發病初期或罹癌機率較高狀態。

(項目38)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述癌症選自由一般之癌症、進展度相對緩慢之癌症、對免疫系統之敏感性較低之癌症、口腔鱗狀上皮細胞癌、宮頸癌、及通常CD8陽性T細胞難以顯示效果之MHC class I陰性癌症所組成之群。

(項目39)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者顯示免疫抵抗性。

(項目40)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述步驟ii)包括測定IFN-γ產生、IL-2產生、TNF-α產生或同時產生該等細胞激素中之複數種之細胞之誘導的步驟。

(項目41)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述抗原應答性概況係藉由基於既往史、疫苗接種史事先進行伴隨式診斷而獲得。

(項目42)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態及上述抗原成分或抗原成分之組合係結核病感染史以及人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目43)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態及上述抗原成分或抗原成分之組合係流感感染史以及流感病毒。

(項目44)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述過去之身體狀態及上述成分係選自結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病、白喉中之一種以上。

(項目45)如上述項目中任一項記載之方法，其特徵在於：上述受驗者係具有BCG接種史或結核病感染史之患者或可確認到抗原應答性之受驗者，且

上述結核桿菌萃取物係於發病前預防性地進行投予，於治療後預防復發性地進行投予，或於癌症發病初期進行投予，於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下，進行藉由先前方法所獲得之來自結核桿菌之萃取物之皮下投予或皮內投予。

(項目46)如上述項目中任一項記載之方法，其特徵在於：上述受驗者係可確認到流感疫苗接種史、流感感染史或抗原應答性之受驗者，且

上述流感疫苗係於發病前預防性地進行投予，於治療後預防復發性地進行投予，或於癌症發病初期進行投予，於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下，進行流感疫苗之皮下投予或皮內投予。

(項目47)一種基於上述項目中之任一項之癌症免疫之預防或治療方

法，其包括再次接種上述抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目48)一種利用非腫瘤成分之受驗者之癌症預防或治療方法，其特徵在於：該成分係藉由問診所鑑定出、及/或參照該受驗者之既往史及疫苗接種史所鑑定出之抗原或萃取物，該受驗者係如上述項目中任一項記載之有感染史之人或有疫苗接種史之人，且該成分係於治療後為了預防復發而對該受驗者進行投予，於發病前進行預防性投予，或於癌症發病初期進行投予，且視需要於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下投予該成分。

(項目49)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述癌症選自由一般之癌症、進展度相對緩慢之癌症、對免疫系統之敏感性較低之癌症、口腔鱗狀上皮細胞癌、宮頸癌、及通常CD8陽性T細胞難以顯示效果之MHC class I陰性癌症所組成之群。

(項目50)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述受驗者係顯示免疫抵抗性之患者。

(項目51)如上述項目中任一項記載之方法，其特徵在於：上述應答性之特定係對既往感染史、疫苗接種史、以及使用末梢血液之IFN-γ產生、IL-2產生、TNF-α產生或同時產生該等細胞激素中之複數種之細胞之誘導進行測定。

(項目52)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述結核桿菌萃取物係人類結核桿菌之熱水萃取物、或來自其他結核桿菌之萃取物(安全性高之萃取物)。

(項目53)如上述項目中任一項記載之方法，其中上述流感病毒係來自人類流感病毒、或其他流感病毒之萃取物(安全性高之萃取物)。

(項目54)一種疫苗製劑，其包含如上述項目中任一項記載之抗原、及

佐劑基劑。

(項目54A)一種疫苗製劑，其包含針對選自由結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病及白喉所組成之群中之至少一者之抗原、及佐劑基劑。

(項目54B)如上述項目中任一項記載之疫苗製劑，其中上述疫苗製劑之受驗者之身體狀態包括具有BCG接種史、結核病感染史或對結核桿菌之抗原應答性，且上述抗原包含人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目55)如上述項目中任一項記載之疫苗製劑，其中上述佐劑基劑包含促進Th1型免疫應答之物質。

(項目56)如上述項目中任一項記載之疫苗製劑，其用於個別化醫療。

(項目25A)一種用以於用以預防或治療與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之方法中使用之抗原成分或抗原成分之組合、或包含抗原成分或抗原成分之組合之用以預防或治療與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之組合物，該預防或治療與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之方法包括如下步驟：

a)獲取受驗者之抗原應答性概況之步驟；

b)根據該抗原應答性概況特定出抗原成分或抗原成分之組合，該抗原成分或抗原成分之組合係基於該受驗者對該抗原成分或該抗原成分目前

呈現或過去呈現過免疫應答性而特定出之步驟；及

c)以足以於該受驗者中引起免疫應答之量對該受驗者投予藉由該步驟b)所鑑定出之抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目26A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其中上述疾病、障礙或症狀包括癌症。

(項目27A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其中上述抗原應答性概況之獲取包括確認受驗者過去之身體狀態之步驟、及確認一種或複數種抗原候選於來自該受驗者之樣本中是否具有應答性之步驟、或該等兩者。

(項目28A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其中i)上述抗原性應答概況包括選自由基於問診、母子健康手冊或其同等物等之既往史、疫苗接種史、及該等之組合所組成之群中之至少一者，及/或ii)上述是否具有應答性之確認包括如下步驟，即，自該受驗者採集體液(例如血液)，分離出末梢血液細胞後，測定該末梢血液細胞是否對與該抗原概況相關之抗原產生反應而產生細胞激素，另外，測定其他生物標記。

(項目29A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其進而包括定期對上述抗原之應答性進行檢查而確認應答性之維持之步驟。

(項目30A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其中上述a)及b)藉由以下步驟實施：

i)獲取受驗者過去之身體狀態之步驟；

ii)採集該受驗者之血液，分離出末梢血液細胞後，測定該末梢血液

細胞是否對符合該身體狀態之抗原產生反應而產生細胞激素，另外，測定其他生物標記之步驟；及

iii)根據ii)之結果特定出適當之抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目31A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其中上述過去之身體狀態包括既往史及疫苗接種史。

(項目32A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其中上述身體狀態包括感染症罹患史，且上述癌症疫苗包含針對該感染症之抗原成分或抗原成分之組合。

(項目33A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其中上述感染症包括選自由結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病及白喉所組成之群中之至少一者。

(項目34A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其中上述身體狀態包括BCG接種史、結核病感染史或對結核桿菌之抗原應答性，且上述抗原成分或抗原成分之組合包含人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目35A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其中上述身體狀態包括流感疫苗接種史、流感感染史或對流感

病毒之抗原應答性，且上述抗原成分或抗原成分之組合包含流感病毒。

(項目36A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其中上述投予包括皮下投予或皮內投予。

(項目37A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其中上述受驗者處於癌症發病前、癌症治療後、癌症發病初期或罹癌機率較高狀態。

(項目38A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其中上述癌症選自由一般之癌症、進展度相對緩慢之癌症、對免疫系統之敏感性較低之癌症、口腔鱗狀上皮細胞癌、宮頸癌、及通常CD8陽性T細胞難以顯示效果之MHC class I陰性癌症所組成之群。

(項目39A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其中上述受驗者顯示免疫抵抗性。

(項目40A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其中上述步驟ii)包括對IFN-γ產生、IL-2產生、TNF-α產生或同時產生該等細胞激素中之複數種之細胞之誘導進行測定的步驟。

(項目41A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其中上述抗原應答性概況係藉由基於既往史、疫苗接種史事先進行伴隨式診斷而獲得。

(項目42A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其中上述過去之身體狀態及上述抗原成分或抗原成分之組合係結核病感染史以及人類結核桿菌熱水萃取物。

(項目43A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其中上述過去之身體狀態及上述抗原成分或抗原成分之組合係

流感感染史以及流感病毒。

(項目44A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其中上述過去之身體狀態及上述成分係選自結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病、白喉中之一種以上。

(項目45A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其特徵在於：上述受驗者係可確認到BCG接種史、結核病感染史或抗原應答性之受驗者，且

上述結核桿菌萃取物係於發病前預防性地進行投予或於癌症發病初期進行投予，於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下，進行藉由先前方法所獲得之來自結核桿菌之萃取物之皮下投予或皮內投予。

(項目46A)如上述項目中任一項記載之抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其特徵在於：上述受驗者係可確認到流感疫苗接種史、流感感染史或抗原應答性之受驗者，且

上述流感疫苗係於發病前預防性地進行投予，於治療後預防復發性地進行投予，或於癌症發病初期進行投予，於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下，進行流感疫苗之皮下投予或皮內投予。

(項目47A)一種抗原成分或抗原成分之組合、或組合物，其係用以於

基於上述項目中之任一項之癌症免疫之預防或治療方法中使用者，且該方法包括再次接種該抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

(項目48A)一種非腫瘤成分，其特徵在於：其係用以於受驗者之癌症預防或治療方法中使用者，且該成分係藉由問診所鑑定出、及/或參照該受驗者之既往史及疫苗接種史所鑑定出之抗原或萃取物，該受驗者係如上述項目中任一項記載之有感染史之人或有疫苗接種史之人，該成分係於治療後為了預防復發而對該受驗者進行投予，於發病前進行預防性投予，或於癌症發病初期進行投予，且視需要於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下投予該成分。

(項目49A)如上述項目中任一項記載之非腫瘤成分，其中上述癌症選自由一般之癌症、進展度相對緩慢之癌症、對免疫系統之敏感性較低之癌症、口腔鱗狀上皮細胞癌、宮頸癌、及通常CD8陽性T細胞難以顯示效果之MHC class I陰性癌症所組成之群。

(項目50A)如上述項目中任一項記載之非腫瘤成分，其中上述受驗者係顯示免疫抵抗性之患者。

(項目51A)如上述項目中任一項記載之抗原或抗原之組合、或非腫瘤成分，其特徵在於：上述應答性之特定係對既往感染史、疫苗接種史、以及使用末梢血液之IFN-γ產生、IL-2產生、TNF-α產生或同時產生該等細胞激素中之複數種之細胞之誘導進行測定。

(項目52A)如上述項目中任一項記載之抗原或抗原之組合，其中上述結核桿菌萃取物係人類結核桿菌之熱水萃取物、或來自其他結核桿菌之萃取物(安全性高之萃取物)。

(項目53A)如上述項目中任一項記載之抗原或抗原之組合，其中上述

流感病毒係人類流感病毒、或其他流感病毒(安全性高之萃取物)。

【0007】 於本發明中，上述一個或複數個特徵意欲除了明確揭示之組合以外，可進而組合而提供。業者只要視需要閱讀以下之詳細說明而進行瞭解，則可認識到本發明之其他實施方式及優點。

[發明之效果]

【0008】 本發明提供一種能夠以宿主所具有之免疫記憶有效地對癌症等疑難病進行預防或治療之技術。

【0009】 關於癌症免疫療法，盛行對使用腫瘤抗原之免疫療法之研究，但尚未獲得明確之治療效果，本發明可解決該問題。又，本發明意外發現了之前被認為是使用非腫瘤成分之「非特異性」免疫療法的人型結核桿菌之熱水萃取物之作為「特異性」免疫療法之態樣，從而想到將其作為具有特異性之免疫療法提供。藉此，不僅可提供一種特異性治療，亦可提供一種預防性之使用。又，藉由明確了該特異性免疫療法之作用機制，證實了作為個別化醫療選擇適當之患者而提供適當之治療，從而發現了可進行各種應用。

【0010】 調節性T細胞(Treg細胞)參與較多免疫控制、尤其是免疫抑制，一部分檢查點分子抑制劑藉由解除調節性T細胞之免疫抑制而增強免疫。然而，該等藥劑存在雖然顯示有用之效果，但另一方面副作用亦較強之問題，顯示效果之患者侷限於一部分，而且亦無可篩選患者之明確之診斷藥，由於無法進行適當之篩選之情形時之副作用亦較強，故而必須進行篩選，但先前幾乎不可能，本發明藉由利用免疫記憶之機制篩選患者並且篩選適當之藥劑進行投予，而可提供一種適當之治療及預防方法。該情況可藉由使用作為代表例所使用之(於人身上確認了安全性之)人型結核桿菌

熱水萃取物等證實將基於藉由過去疫苗接種之非腫瘤抗原依賴性之調節性T細胞(Treg細胞)之控制作用的利用非腫瘤抗原之記憶型應答用於個別化標記之新穎免疫療法以及癌症治療及預防法得到確認，因此本發明提供一種新穎免疫療法。

【圖式簡單說明】

【0011】

圖1係對結核桿菌感染與記憶型T細胞之相關性進行驗證之圖。為於實施例1中所記載之條件下進行實驗之結果。圖式中，上段自左側開始為表示關於IFN-γ、IL-2及TNF-α由PPD誘導之產生細胞與由萃取物A誘導之產生細胞之相關性的圖。中段自左側開始為表示關於IFN-γ、IL-2及TNF-α由CMV誘導之產生細胞與由萃取物A誘導之產生細胞之相關性的圖。下段自左側開始為表示關於IFN-γ、IL-2及TNF-α由MHSP10誘導之產生細胞與由萃取物A誘導之產生細胞之相關性的圖。

圖2係對根據免疫狀態之不同之萃取物A之抗腫瘤效果進行驗證之圖。實施例2中記載了其內容。圖2A表示BCG或萃取物A＋弗氏不完全佐劑(E＋FIA)、腫瘤細胞、及萃取物A之投予排程。圖2B之上段自左側開始表示對(B)初始小鼠、(C)BCG感染小鼠、(D)萃取物A乳劑免疫小鼠移植了B16BL6之情形時之結果。下段自左側開始表示對(E)初始小鼠、(F)BCG感染小鼠、(G)萃取物A乳劑免疫小鼠移植了B16F10之情形時之結果。橫軸表示腫瘤移植後之天數經過，縱軸表示腫瘤體積之發展。＊表示存在統計學上顯著之差。

圖3-1及圖3-2表示對具有模型抗原特異性之記憶型細胞之動物投予了模型抗原之情形時之腫瘤增生之抑制效果的實驗結果。圖3-1自左側開

始表示對初始小鼠(A)及卵白蛋白＋FIA＋萃取物A免疫小鼠(B)投予了卵白蛋白之情形時之B16BL6之腫瘤增生的發展。

圖3-2自左側開始表示對Rag2 缺陷小鼠(左)及IL2Rγ鏈Rag2 雙重缺陷小鼠(右)移入分化為卵白蛋白特異性之Th1之CD4T 細胞並投予了卵白蛋白之情形時之B16BL6之腫瘤體積的發展。

圖4表示對利用調配有各種佐劑基劑之疫苗製劑進行了免疫之小鼠投予了萃取物A之情形時之B16BL6的腫瘤重量。於實施例4中進行了詳細說明。自左側開始表示於4週前及2週前用於免疫之疫苗。分別為投予了磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS)、FIA、作為佐劑之K3-SPG(參照Kouji Kobiyama, et al., Proceedings of the National Academy of Sciences Feb 2014, 111 (8) 3086-3091; DOI: 10.1073/pnas. 1319268111)、K3＋cyclic GMP-AMP(cGAMP)、萃取物A之皮內投予(id)、萃取物A＋FIA、萃取物A＋K3-SPG、萃取物A＋K3＋cGAMP、萃取物A＋K3＋明礬(Alum)之小鼠中之結果，黑圓點表示生理鹽水投予，紅圓點表示萃取物A之投予動物中之結果。

圖5表示利用流式細胞儀分析技術對在移植腫瘤中萃取物A對腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)產生之影響進行評價之結果。其內容於實施例5中詳細敍述。左面板自左側開始表示T-bet陽性Foxp3陰性、T-bet陽性Foxp3陽性及T-bet陰性Foxp3陽性之TIL。右面板表示典型之流式細胞儀分析技術之結果。

圖6表示利用流式細胞儀分析技術對在移植腫瘤中萃取物A對腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)產生之影響進行評價之結果。其內容於實施例6中詳細敍述。自左側開始表示T-bet陽性Foxp3陰性、T-bet陽性Foxp3陽性、T-bet

陰性Foxp3陽性及T-bet陰性Foxp3陰性之藉由萃取物A刺激產生IFN-γ之TIL。

圖7表示用以鑑定萃取物A之抗腫瘤效果所必需之細胞之相關實驗之結果。其內容於實施例8中詳細敍述。圖7A係表示對小鼠投予BCG、腫瘤細胞、萃取物A、抗CD4抗體及抗IFN-γ抗體之排程之圖。圖7B～圖7D分別表示於感染BCG後使用抗CD4抗體使CD4陽性細胞枯竭之小鼠(圖7B)或CD4基因剔除小鼠(圖7C)、使MHC class II基因剔除小鼠(圖7D)感染BCG後投予生理鹽水(S)或萃取物A(E)之情形時之皮下移植之B16BL6之體積的發展。圖7E表示對感染BCG之小鼠投予生理鹽水或萃取物A，將脾臟細胞回收後，利用萃取物A進行刺激，對細胞內細胞激素進行染色，進行FACS分析之結果。圖7F表示對感染BCG後使用抗IFN-γ抗體使IFN-γ枯竭之小鼠投予生理鹽水(S)或萃取物A(E)之情形時之腫瘤體積。圖7G係表示利用萃取物A對感染BCG之野生型小鼠(WT)、CD4基因剔除小鼠(CD4 KO)、MHC class II基因剔除小鼠(MHCII KO)之脾臟細胞進行刺激之情形時所產生之IFN-γ之量的圖。圖7H係表示利用萃取物A對感染BCG之野生型小鼠(WT)、CD1d1基因剔除小鼠(CD1d1)之脾臟細胞進行刺激之情形時所產生之IFN-γ之量的圖。圖7I係表示利用萃取物A對使CD4或CD8枯竭之小鼠之脾臟細胞進行刺激之情形時所產生之IFN-γ之量的圖。

圖8表示於BCG感染小鼠中投予了萃取物A之情形時之B16BL6之腫瘤體積的發展。其內容於實施例9中詳細敍述。圖8A係表示實驗排程之圖。圖8B～G分別表示使Rag2缺陷小鼠(圖8B)、使CD8陽性細胞枯竭之小鼠(圖8C)、CD1d1缺陷小鼠及FcR缺陷小鼠(圖8D)、使NK1.1陽性細胞枯竭之小鼠(圖8E)、IL12p40缺陷小鼠(圖8F)及Batf3缺陷小鼠(圖8G)感染

BCG後投予生理鹽水(S)或萃取物A(E)之情形時之腫瘤體積。

圖9表示對BCG感染小鼠投予了非腫瘤抗原之情形時之抗腫瘤效果的結果。其內容於實施例10中詳細敍述。圖9A係以將萃取物A刺激時之IFN-γ之產生量設為100%之相對值表示分別利用對自感染BCG之小鼠單離出之脾臟細胞利用枯草桿菌蛋白酶進行處理所獲得之萃取物A(Sub)、利用熱失活處理枯草桿菌蛋白酶進行處理所獲得之萃取物A(HI-Sub)、利用胰蛋白酶進行處理所獲得之萃取物A(Trp)或利用熱失活處理胰蛋白酶進行處理所獲得之萃取物A(HI-Trp)進行處理時所分泌之IFN-γ之量。圖9B表示利用萃取物A或LpqH對自BCG感染小鼠單離出之脾臟細胞進行刺激時所產生之IFN-γ之量。圖9C表示對初始小鼠及BCG感染小鼠投予了生理鹽水或LpqH之情形時之腫瘤體積。

圖10係表示萃取物A投予後之腫瘤微小環境之分析結果的圖。其內容於實施例11中詳細敍述。圖10A之左面板表示投予了生理鹽水或萃取物A之初始小鼠之每1 mg腫瘤之TIL細胞數，右面板表示投予了生理鹽水或萃取物A之BCG感染小鼠之每1 mg腫瘤之TIL細胞數。圖10B表示腫瘤重量與每1 mg腫瘤之TIL細胞數之相關性。圖10C表示投予了生理鹽水或萃取物A之BCG感染小鼠之每1 mg腫瘤之CD3陽性TIL細胞數、CD3陽性CD8陽性TIL細胞數及CD3陽性CD4陽性TIL細胞數。圖10D表示利用流式細胞儀分析技術對關於投予了生理鹽水或萃取物A之初始小鼠之TIL之T-bet及Foxp3之表現進行分析之典型結果。圖10E～G表示T-bet陽性Foxp3陰性TIL細胞(圖10E)、T-bet陽性Foxp3陽性 TIL細胞(圖10F)及T-bet陰性Foxp3陽性 TIL細胞(圖10G)與腫瘤重量之相關性。

圖11係表示萃取物A之抗腫瘤效果與產生IFN-γ之TIL之相關性之

圖。其內容於實施例12中詳細敘述。圖11A之左面板表示實驗操作說明，右面板表示投予了生理鹽水或萃取物A之BCG感染小鼠中之關於TIL中之IFN-γ及T-bet之表現之典型之流式細胞儀分析技術的結果。圖11B表示非刺激條件下之每1 mg腫瘤之IFN-γ陽性TIL細胞數。圖11C表示萃取物A或LpqH刺激條件下之每1 mg腫瘤之IFN-γ陽性TIL細胞數。圖11D～F表示非刺激條件下之IFN-γ陽性TIL細胞數(圖11D)、萃取物A刺激條件下之IFN-γ陽性TIL細胞數(圖11E)及LpqH刺激條件下之IFN-γ陽性TIL細胞數與腫瘤重量之相關性。

圖12係對根據免疫狀態之不同之流感疫苗之抗腫瘤效果進行驗證之圖。其內容於實施例13中詳細敘述。圖12A表示流感病毒PR8、腫瘤細胞、及流感疫苗之投予排程。圖12B表示對初始小鼠移植了B16BL6之情形時之結果，圖12C表示對PR8感染小鼠移植了B16BL6之情形時之結果。橫軸表示腫瘤移植後之經過天數，縱軸表示腫瘤體積之發展。＊表示存在統計學上顯著之差。

圖13A係臨床試驗方案模式圖之一例。

圖13B係臨床試驗方案模式圖之另一例。

【實施方式】

【0012】以下，一面揭示一部分最佳形態，一面對本發明進行說明。應瞭解於整個本說明書中，只要未特別言及，則單數形之表達亦包括其複數形之概念。因此，應瞭解只要未特別言及，則單數形之冠詞(例如，於英語中為「a」、「an」、「the」等)亦包括其複數形之概念。又，應瞭解只要未特別言及，則本說明書中所使用之用語係以該領域中通常所使用之含義進行使用。因此，只要未另外進行定義，則本說明書中所使用之

全部專業用語及科學技術用語具有與本發明所屬領域之業者通常所理解之含義相同之含義。於存在矛盾之情形時，本說明書(包括定義)優先。

【0013】(定義)

以下對本說明書中之用語進行說明。

【0014】於本說明書中，對於某些物質或成分，「特異性」之用語係指於某一受驗者中，該物質或成分具有對該受驗者引起特殊反應之性質。作為本說明書中之代表例，尤其，於治療或預防之領域中，於「特異性」之情形時，意指該受驗者具有免疫記憶。尤其，該用語可意指對受驗者之記憶型T細胞具有特異性。

【0015】於本說明書中，對於某一成分或物質，某一受驗者是否「具有免疫記憶」可藉由如下方式進行評價，即，測定於該受驗者或來自該受驗者之生物體成分(例如細胞等)中，該成分或物質(i)是否對記憶型CD4陽性T細胞抗原依賴性地使細胞激素產生亢進或是否具有增生促進作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞之表面抗原之表現發生變動、(iii)是否使Treg與Th1之比率發生變化、(iv)是否誘導自T-bet陽性Th1細胞之IFN-γ產生、(v)是否使IFN-γ產生能力發生變動、(vi)是否使IL-2產生能力發生變動、及(vii)是否使TNF-α產生能力發生變動、(viii)是否具有對存在於血液中之成分或物質具有特異性之抗體，確認產生了該等中之至少一項為陽性之結果。

【0016】於本說明書中，「抗原成分」係指於某一受驗者中可引起抗原抗體反應之成分，於本說明書中有時亦被稱為「抗原」。可為單一成分(物質)，亦可為複合體。抗原成分亦可以複數種不同之組合提供，於該情形時稱作「抗原成分之組合」。於本說明書中，抗原成分可以單離者或

該等之複合物、或包含其之萃取物之形式提供。

【0017】 於本說明書中，「非腫瘤抗原成分」係指非癌抗原之抗原成分。於本說明書中，某一成分或物質是否為「非腫瘤抗原成分」例如可藉由網羅性地鑑定並比較腫瘤部位及其以外之部位之蛋白質或mRNA而進行確認。該鑑定主要使用質譜法或微陣列、新一代定序儀，可藉由調查序列資訊等進行確認。「抗體」係指具有識別並排除異物之作用之蛋白質。於該情形時，將該異物稱作「抗原」。通常將對癌症具有特異性或過度存在之蛋白質等成分稱作「癌抗原」。因此，非腫瘤抗原(成分)可為癌抗原以外之任意成分。於本說明書中，非腫瘤抗原成分亦可具有免疫活化作用(或佐劑活性)。

【0018】 於本說明書中，本發明中所使用之抗原成分可為與既往史及疫苗接種史相關之抗原、或針對感染症之抗原。

【0019】 於本說明書中，「與既往史及疫苗接種史相關之抗原」係指既往史或疫苗中所包含之抗原成分，可藉由調查是否具有特異性抗體之ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay，酵素結合免疫吸附分析法)之方法、或確認是否具有抗原特異性之T細胞之FACS(fluorescence-activated cell sorting，螢光流式細胞分選技術)或ELISPOT(enzyme-linked immunospot assay，酵素結合免疫吸附斑點分析法)之方法進行確認。

【0020】 於本說明書中，「針對感染症之抗原」係指能夠引起來自引起感染症之生物或病毒之免疫應答之成分，可藉由調查是否具有特異性抗體之ELISA之方法、或是否具有抗原特異性之T細胞進行確認。

【0021】 於本說明書中，「感染症」可為任意之感染症，例如可為

結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病及白喉等。感染症較佳為結核病。於採用結核病作為感染症之情形時，受驗者較佳為具有BCG接種史、結核病感染史或對結核桿菌之抗原應答性。

【0022】 於本說明書中，「抗原應答性」與該領域中之公知意義相同，係指關於某一受驗者，該受驗者對某一特定物質等引起抗原抗體反應。

【0023】 於本說明書中，「抗原應答性概況」於針對某一受驗體言及時指將該受驗者對各種物質等所具有之抗原應答性彙總之總稱(概況)。抗原應答性概況可藉由各種方法取得，例如可藉由對既往史(例如感染症罹患史)及疫苗接種史等過去之身體狀態進行確認、或實際使用抗原之面板對抗原應答性進行確認而取得概況。該等例如可藉由進行基於問診、母子健康手冊或其同等物等之既往史、疫苗接種史、及該等之組合而實現。又，是否具有應答性之確認可藉由如下方式進行確認，即，自該受驗者採集體液(例如血液)，分離出末梢血液細胞後，測定該末梢血液細胞是否對與該抗原概況相關之抗原產生反應而產生細胞激素(IL-2、IFN-γ、TNF-α、及該等中之兩者以上之組合等)，另外，測定其他生物標記。

【0024】 於本說明書中，「記憶型T細胞」或「記憶T細胞」係指藉

由長期存在於生物體內而發揮維持免疫記憶之功能之細胞。於身體內，只要相同之抗原不持續暴露，則效應T細胞於1～2週後90%之細胞死滅。一部分殘留之T細胞於其後大體分開而分化為兩個細胞集團，但該等藉由長期存在於生物體內而發揮維持免疫記憶之功能，因此作為「記憶型細胞」發揮功能。若大體將記憶型細胞進行分類，則包括中樞記憶型T細胞(T_{CM})及效應記憶型T細胞(T_{EM})。藉由該兩種記憶型T細胞長期生存，而於同一病原體再次侵入之情形時可啟動迅速之免疫應答。不僅最初遭遇抗原時所生成之記憶型T細胞一直生存，於再次遭遇相同之抗原之情形時，每次都會形成新的記憶型T細胞之池。

【0025】 T_{CM}細胞就細胞表面標記而言接近於初始T細胞，表現出作為趨化因子受體之一之CCR7及作為接著因子之一之CD62L等，主要存在於次級淋巴組織之T細胞區域。於再次暴露於同一抗原下之情形時，產生IL-2而迅速增生，一部分分化為T_{EM}細胞。

【0026】 另一方面，T_{EM}細胞中CCR7或CD62L等接著因子之表現降低，不僅存在於次級淋巴組織，亦主要存在於炎症之局部(例如肺、肝臟或腸管等)，藉由同一抗原刺激而大量產生IL-4、IFN-γ、IL-5等細胞激素。

【0027】 於較佳之實施方式中，本發明之成分作為對象之記憶型T細胞亦可為記憶型調節性T細胞(IL-2產生)。調節性T細胞(Treg)係阻斷過度之免疫應答之類型之T細胞。Treg細胞大體區分為於胸腺內自然產生之內在性Treg(natural Treg；nTreg)細胞與在末梢組織中藉由細胞激素等之刺激所產生之誘導性Treg(induced Treg；iTreg)細胞之兩種。「記憶型調節性T細胞(IL-2產生)」係指兼具「記憶型T細胞」與「調節性T細胞」之

特徵之細胞。

【0028】於本說明書中，「免疫活化作用」係指使生物體之免疫功能非特異性地活化而使降低之防禦力增強之作用。某一物質是否具有「免疫活化作用」可藉由進行如下試驗進行確認，即，使用自然免疫受體之報導基因測定、淋巴細胞等，將細胞激素等之產生作為指標而對免疫細胞之活化進行評價。

【0029】於本說明書中，「活化」係指細胞(例如T細胞)、蛋白質、多肽、基因等之功能增強之狀態。「活化」包括確認到細胞功能之變化或增強之狀態、細胞之增生提高之狀態、蛋白質、多肽、基因等之表現增強之狀態或表現之模式產生變化之狀態、抑制具有抑制能力之細胞之狀態、及受到抑制之功能得到解除之狀態等。尤其，於本發明中指調節性T細胞(Treg)之活化。調節性T細胞(Treg)之活化有時亦被稱作調節性T細胞(Treg)之轉化(轉換)，兩者含義相同。於本說明書中，Treg之活化有時亦對某一靶言及，於該情形時指伴隨Treg對靶之活化，發揮疾病之預防或治療效果。對於該情形時之靶，可列舉癌或源自癌之因子，但不限定於該等。

免疫細胞是否「活化」可藉由「免疫活化作用」中所記載之試驗等進行確認。基因之「活化」可使用即時PCR(Polymerase Chain Reaction，聚合酶鏈反應)法、RNA-Seq法、北方雜交法或利用DNA陣列之雜交法等進行定量，多肽之表現量可使用識別多肽之抗體或與多肽具有結合性之染色化合物等進行定量。又，除上述所列舉之定量方法以外，亦可為本技術領域中所使用之先前方法。

於本說明書中，「靶以外抗原成分」係指假定某一靶(例如癌)時其以

外之成分(例如，於靶為癌之情形時為非腫瘤成分)。

【0030】 於本說明書中，「佐劑」係指與疫苗(抗原)等藥劑一併投予而用以提高其效果(免疫原性)之物質，係語源為拉丁語之具有「幫助」之含義之‘adjuvare’之單詞的用語。某一物質是否對其他物質(例如抗原)發揮作為「佐劑」之功能可藉由進行如下試驗進行確認，即，與抗原一併投予至小鼠而對抗原特異性抗體產生進行評價。

【0031】 於本說明書中，關於某一成分之「抗原依賴性」之「作用」於針對T細胞等對象言及時係指該成分對該對象產生作用作為抗原抗體反應之結果，可藉由於抑制抗原抗體反應之情形時作用消失等進行確認。

【0032】 於本說明書中，「記憶型CD4陽性T細胞」係指記憶型T細胞中之CD4為陽性者。此處，於本說明書中，關於CD4陽性，藉由使用經螢光色素等標記之對CD4具有特異性之抗體之免疫染色法等，以與利用作為陰性對照所使用之非特異性抗體之染色程度相比更高之程度被染色，由此設為陽性。

【0033】 於本說明書中，「Foxp3陽性Treg細胞」係指Treg細胞中之Foxp3為陽性者。此處，於本說明書中，關於Foxp3陽性，藉由使用經螢光色素等標記之對Foxp3具有特異性之抗體之免疫染色法等，以與利用作為陰性對照所使用之非特異性抗體之染色程度相比更高之程度被染色，由此設為陽性。

【0034】 於本說明書中，「IFN-γ產生性T細胞」係指T細胞中之具有干擾素γ(IFN-γ)之產生能力者。此處，於本說明書中，關於IFN-γ產生性T細胞，可藉由使用經螢光色素等標記之對IFN-γ具有特異性之抗體之免疫

染色法等，以與利用作為陰性對照所使用之非特異性抗體之染色程度相比更高之程度被染色，由此進行鑑定。

【0035】於本說明書中，「1型輔助型T細胞」亦表示為「Th1細胞」，為胸腺中成熟之初始CD4陽性T細胞等CD4陽性T細胞(所謂之輔助型T細胞)之亞群，為迅速進入血流中，向感染部位移動，並分泌IFN-γ或IL-2等細胞激素，而引起巨噬細胞之活化或炎症反應之類型之細胞。Th1細胞於局部產生之免疫反應中承擔CTL(cytotoxic T lymphocyte，細胞毒性T細胞)或巨噬細胞直接攻擊細胞之免疫反應即細胞性免疫。CD4陽性T細胞之亞群中亦存在2型輔助型T細胞(Th2細胞)，Th2細胞分泌IL-4或IL-5等細胞激素，使於次級淋巴組織中識別相同之抗原之初始B細胞活化。Th2細胞承擔B細胞與抗體成為中心之免疫反應即體液免疫。

【0036】於本說明書中，「T-bet陽性Th1細胞」係指Th1細胞中之T-bet為陽性者。此處，於本說明書中，關於T-bet陽性，藉由使用經螢光色素等標記之對T-bet具有特異性之抗體之免疫染色法等，以與利用作為陰性對照所使用之非特異性抗體之染色程度相比更高之程度被染色，由此設為陽性。於Th1細胞中被編碼為Tbx21基因之轉錄因子T-bet作為系統決定性轉錄因子直接正向地前饋控制干擾素γ之產生。已知干擾素γ作為具有抗病原性及抗腫瘤性之效果之干擾素家族之一被分類為II型干擾素，誘導作為規定Th1細胞之轉錄因子之T-bet之表現，藉由前饋控制維持干擾素γ之產生。

【0037】於本說明書中，關於IFN-γ產生能力、IL-2產生能力、TNF-α產生能力等能力「亢進」，藉由使用利用螢光色素等標記(物質等)進行了標記之對IFN-γ、IL-2、TNF-α具有特異性之抗體之免疫染色法

等，由抗原等之刺激產生之IFN-γ及IL-2之產生量或產生細胞數與陰性對照相比顯著增加，由此判定為亢進。所產生之細胞激素量可藉由ELISA進行測定，細胞激素產生細胞數可藉由FACS進行測定。

【0038】 於本說明書中，「生物標記」係指其存在與否或濃度或程度反映了疾病等特定之身體狀態之存在或進展度，且於血液等生物體試樣中所測得之蛋白質等物質或事象。因此應瞭解於本說明書中，作為生物標記，亦包括是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、是否使記憶型調節性T細胞發生變動、是否使Treg與Th1之比率發生變化、是否誘導自T-bet陽性Th1細胞之IFN-γ產生、是否使IFN-γ產生能力發生變動、是否使IL-2產生能力發生變動、是否使TNF-α產生能力發生變動等事象。

【0039】 是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用可藉由FACS分析根據用於染色之抗體之陽性細胞數之統計學上顯著之增加進行判斷。

【0040】 是否使記憶型調節性T細胞發生變動可藉由FACS分析根據用於染色之抗體之陽性細胞數之統計學上顯著之增加進行判斷。

【0041】 是否使Treg與Th1之比率發生變化、是否誘導自T-bet陽性Th1細胞之IFN-γ產生可藉由於細胞內細胞激素染色及轉錄因子染色後藉由FACS進行測定，或藉由ELISA對所產生之細胞激素進行測定而進行判斷。

【0042】 是否使IFN-γ產生能力、IL-2產生能力及TNF-α產生能力發生變動可藉由於細胞內細胞激素染色及轉錄因子染色後藉由FACS進行測定，或藉由ELISA對所產生之細胞激素進行測定而進行判斷。

【0043】 於本說明書中，細胞之「存在比率」之「偏向」關於複數

種細胞係指相對於在通常狀態下存在之比率成為統計學上顯著不同之比率。是否偏向可藉由參照於對細胞進行分析之任意方法(例如FACS等)中所獲得之細胞分析結果而確定。

【0044】 於本說明書中，「人型結核桿菌之熱水萃取物」代表性而言為自人型結核桿菌產生之物質，為包含以阿拉伯糖、甘露糖及葡萄糖為主成分之多糖類之混合物。對於人型結核桿菌之熱水萃取物之抗癌效果早就進行有研究，但其詳細之作用機制未必明確，又，未被用作預防藥。此外，亦可適當地包含蛋白質、肽、胺基酸、核酸、脂質(糖脂)等微量成分。

【0045】 人型結核桿菌之熱水萃取物之代表性製造方法如下所述。

【0046】 將人型結核桿菌於37℃之恆溫槽內培養3～7週，其後，將培養基上形成之膜狀菌體濾取出，將對培養基成分進行水洗而將其去除後之濕菌體作為萃取原料。使菌體懸浮於濕重量之15～40倍量之蒸餾水中，以90～120℃加熱80～180分鐘而進行萃取，利用除菌過濾器將菌體殘留物去除，將萃取液濃縮至60%以下後，以成為0.5～3%(w/v)之方式向其中添加丙酮、三氯乙酸、硫酸銨或磺基水楊酸等，攪拌、靜置後，將析出之沈澱離心分離去除，對上清液進行流水透析。對透析內液進行減壓濃縮而設為1/20～1/4量，以成為0.5～1%(w/v)之方式向濃縮液中添加氯化鈉後，添加2～4倍體積之乙醇並靜置後，進行離心分離而將沈澱去除。繼而，向上清液中添加2～6倍量之乙醇並靜置後，進行離心分離而收集沈澱之多糖體等而獲得。業者瞭解即便適當地變更上述各條件，亦可獲得相同之產物。

【0047】 本發明中之「預防」係對未患成為對象之疾病之人投予本

發明之有效成分之行為，例如以防止疾病之發病為目的。

【0048】 本發明中之「治療」係對由醫師或其同等之實務者診斷出罹患疾病之人(受驗者、患者)投予例如本發明之有效成分之行為，例如以使疾病或症狀減輕、使癌症不增大、或恢復至疾病發病前之狀態為目的。又，即便投予之目的為防止疾病或症狀惡化或防止癌症增大，只要被投予的是患者，則亦為治療行為。

【0049】 於本說明書中，「免疫異常」係指至少局部因免疫系統之異常所產生之、或懷疑因免疫系統之異常所產生之任意之疾病、障礙或狀態。關於免疫異常，可列舉癌症、自體免疫疾病等，但不限定該等。

【0050】 免疫異常之預防或治療包括免疫異常之預防、自免疫異常之恢復、或免疫異常之未然預防。

【0051】 (較佳之實施方式之說明)

以下對本發明之較佳實施方式進行說明。應瞭解以下所提供之實施方式係為了更好地理解本發明所提供者，本發明之範圍不應該限定於以下之記載。因此，顯然業者可參酌本說明書中之記載而於本發明之範圍內適當地進行改變。又，應瞭解本發明之以下實施方式可單獨使用，或者亦可將其等組合而使用。

【0052】 本發明係基於如下發現者，即，藉由使用受驗者具有免疫記憶之非腫瘤抗原成分而對癌症等惡性新生物發揮特異且有效之治療及預防效果。

【0053】 ＜基於免疫記憶機制之疾病之預防及治療＞

本發明總體上提供一種用以基於免疫記憶機制預防或治療受驗者之疾病、障礙或症狀之組合物、或利用相同之原理之治療或預防法。此處，

該組合物包含在該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之抗原成分、或該受驗者具有免疫記憶之抗原成分。

【0054】 於一代表性態樣中，本發明提供一種組合物，其用以使在受驗體中受到抑制之對靶以外抗原成分具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)對靶活化(或者轉化或轉換)，且其包含該靶以外抗原成分。或者，本發明提供一種用以使在受驗體中受到抑制之對靶以外抗原成分具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)對靶活化(或者轉化或轉換)之方法，其包括對該受驗體投予有效量之該靶以外抗原成分之步驟。

於本發明中，發現藉由使Treg活化而賦予對上述靶之殺傷能力或對上述靶之免疫活化作用。此種藉由免疫能力之賦予所帶來之治癒力之提高超出通常之免疫記憶之預想。

於本發明中，發現與非特異性免疫作用不同，所包含之成分(靶以外之成分)發揮與靶(抗原)相同或優於靶(抗原)之抗靶免疫作用，且發現於其他成分中亦確認到該作用，藉此可廣泛地將對受驗者具有特異性之(或受驗者具有免疫記憶之)靶以外抗原成分用於靶(例如癌)之治療或預防。例如，證明了於作為模型所使用之BCG感染動物(即，可評價為對於作為抗原之結核桿菌之成分具有免疫記憶之動物)或流感病毒感染動物中，包含該抗原之人型結核桿菌熱水萃取物或流感病毒抗原顯示出結核病或流感以外之疾病(例如癌症)發病之預防效果及治療效果。又，新發現：對於如BCG感染動物或流感病毒感染動物般之對特定成分具有免疫記憶之受驗者中之該特定成分(於BCG之情形時為人型結核桿菌熱水萃取物)之治療及/或預防效果，除了如先前所認為之藉由免疫活化作用之淋巴細胞等向靶(例如腫瘤)部位之浸潤促進作用以外，該特定成分(例如結核桿菌熱萃取

物)所具有之抗原應答性亦較重要，作為其機制，喚起因過去所接種之疫苗(抗原)等所產生之免疫記憶之抗原應答，該靶以外之抗原之抗原應答促進對靶之免疫作用。

於一實施方式中，本發明提供一種組合物，其用以使在受驗體中受到抑制之對非腫瘤抗原成分具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)活化，且其包含該非腫瘤抗原成分。或者，本發明提供一種用以使在受驗體中受到抑制之對非腫瘤抗原成分具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)活化之方法，其包括對該受驗體投予有效量之非腫瘤抗原成分之步驟。於本發明中，藉由使Treg活化，可賦予腫瘤殺傷能力或對腫瘤之免疫活化作用。

於一實施方式中，上述Treg為記憶型T細胞，且/或為CD4陽性。雖然不希望被理論束縛，但其原因在於：發現亦存在與免疫記憶之關係及經由CD4陽性細胞之活性。

於另一實施方式中，上述抗原成分包含蛋白質、其一部分或肽。

於一實施方式中，抗原成分包含選自由感染症之病原體或其一部分、與既往史相關之抗原、及與疫苗接種史相關之抗原所組成之群中之抗原。於一具體實施方式中，抗原成分包含人類結核桿菌熱水萃取物或流感病毒抗原。

於另一實施方式中，其特徵在於在包括如下步驟之方法中使用：調查上述抗原成分於該受驗體中是否具有Treg之免疫記憶之步驟；及於該受驗體對該抗原成分具有免疫記憶之情形時，對該受驗體投予該抗原成分之步驟。

應瞭解，於本發明之轉化技術中，各種構成要件可採用本說明書中所記載之同種構成要件之各種實施方式，其等之組合亦屬於本發明之範圍

內。

【0055】 於一態樣中，本發明提供一種組合物，其係用以預防或治療受驗者之癌症者，且其包含對該受驗者具有特異性之非腫瘤抗原成分、或該受驗者具有免疫記憶之非腫瘤抗原成分。

【0056】 如此，本發明藉由基於受驗者過去之身體狀態特定出該受驗者對於作為癌症疫苗有效之成分之應答性，對該受驗者投予對其身體狀態為應答性之該成分，而預防或治療癌症。

【0057】 因此，於另一態樣中，本發明提供一種用以預防或治療癌症之方法，其包括如下步驟：a)獲取受驗者過去之身體狀態之步驟；b)基於該身體狀態特定出該受驗者對於作為癌症疫苗有效之成分之應答性之步驟；及c)對該受驗者投予對該身體狀態為應答性之該成分之步驟。

【0058】 於一實施方式中，於本發明中，非腫瘤抗原成分等有效成分較佳為對上述受驗者之記憶型T細胞具有特異性者。對記憶型T細胞具有特異性即該受驗者對某一特定之抗原具有免疫記憶。

【0059】 於一實施方式中，作為本發明中所發現之具體例，可列舉癌症治療藥，於該情形時，於本發明中發現人型結核桿菌之熱水萃取物之抗腫瘤作用受到關注。先前認為人型結核桿菌之熱水萃取物存在非特異性免疫療法，且免疫活化作用為主要作用機制，但本發明人等進行銳意研究，結果發現與非特異性免疫作用不同，所包含之成分發揮與癌抗原相同或優於癌抗原之抗腫瘤免疫作用，且發現於其他成分中亦確認到該作用，藉此可廣泛地將對受驗者具有特異性之(或受驗者具有免疫記憶之)非腫瘤抗原成分用於癌症之治療或預防。例如，證明瞭於作為模型所使用之BCG感染動物(即，可評價為對於作為抗原之結核桿菌之成分具有免疫記憶之

動物)中，包含該抗原之人型結核桿菌熱水萃取物顯示出癌症發病之預防效果以及治療效果。又，新發現：對於如BCG感染動物般之對特定成分具有免疫記憶之受驗者中之該特定成分(於BCG之情形時為人型結核桿菌熱水萃取物)之治療及/或預防效果，除了如先前所認為之藉由免疫活化作用之淋巴細胞等向腫瘤部位之浸潤促進作用以外，該特定成分(例如結核桿菌熱萃取物)所具有之抗原應答性亦屬重要，作為其機制，喚起因過去所接種之疫苗(抗原)等所產生之免疫記憶之抗原應答，該非腫瘤抗原之抗原應答促進抗腫瘤免疫作用。

【0060】 於一實施方式中，本發明作為目標物之與免疫記憶相關之記憶型T細胞為記憶型調節性T細胞，作為其指標，例如可對IL-2產生進行觀察。作為指標，除了IL-2產生以外，可列舉IFN-γ產生、TNF-α產生、該等中之兩者或三者之組合等。即，於判斷存在免疫記憶之情形時，可藉由如下方式判斷存在對於該抗原之免疫記憶，即，將成為對象之抗原添加至包含T細胞之試驗系中，其後，除了IL-2產生以外，亦對IFN-γ產生、TNF-α產生、該等中之兩者或三者之組合亢進進行觀察。

【0061】 於一實施方式中，本發明之非腫瘤抗原成分等特定成分具有免疫活化作用(例如佐劑活性)。免疫活化作用可藉由該領域中公知之任意方法進行確認。例如，可使用對自然免疫受體之作用、特異性抗體產生誘導能力之評價等。

【0062】 於一實施方式中，本發明之非腫瘤抗原成分等特定成分係抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用者。是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用可藉由該領域中公知之任意方法進行確認。例如，可利用使用MHCII Tetramer與特異性抗原肽之流式細胞儀分

析技術、或於利用特異性抗原進行刺激後利用流式細胞儀分析技術對IFN-γ產生細胞進行分析之方法。

【0063】於一實施方式中，本發明之非腫瘤抗原成分等特定成分具有使Foxp3陽性Treg細胞與IFN-γ產生性T細胞之存在比率偏向之活性。Foxp3陽性Treg細胞與IFN-γ產生性T細胞之存在比率之偏向可藉由對細胞進行分析之任意技術(例如FACS)進行確認，代表性而言，例如可使用於細胞內細胞激素染色及轉錄因子染色後藉由FACS進行測定之方法。作為該情形時之判斷基準，例如，Foxp3陽性Treg細胞與IFN-γ產生性T細胞之存在比率之偏向係使IFN-γ產生性T細胞與Foxp3陽性Treg細胞相比增加，但不限定於此。IFN-γ產生性T細胞亦可包括1型輔助型T細胞。或者，於另一實施方式中，本發明之非腫瘤抗原成分等特定成分具有使Foxp3陽性Treg細胞與1型輔助型T細胞之存在比率偏向之活性。

【0064】雖然不希望被理論束縛，但作為Foxp3陽性Treg細胞與IFN-γ產生性T細胞之存在比率之偏向較重要之一態樣，考慮其作用機制，其作用機制在於本發明人等發現：人型結核桿菌之熱水萃取物等特定成分(引起免疫記憶之成分)抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用，使Foxp3陽性Treg細胞與1型輔助型T細胞(Th1細胞)等IFN-γ產生性T細胞之存在比率偏向，藉此使其抗腫瘤免疫般地發生變化，又，使腫瘤內之IFN-γ產生性T細胞增加。即，本發明除了促進淋巴細胞向腫瘤內浸潤之作用以外，藉由本劑中所包含之非腫瘤抗原成分等使休眠中之T細胞活化，使抑制性T細胞與抗腫瘤免疫之平衡發生變化，藉此可期待使生物體內之腫瘤抗原依賴性之抗腫瘤免疫更強地表現。於一實施方式中，本發明之抗原成分包含能夠引起經由CD4陽性T細胞之免疫應答者。於一實施方

式中，本發明之特徵在於：對受驗者能否引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答進行確認，於該受驗者能夠引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答之情形時，投予上述組合物。於又一實施方式中，上述免疫應答不經由CD8陽性T細胞。

【0065】 於一實施方式中，於本發明中，作為靶之IFN-γ產生性T細胞可包括1型輔助型T細胞。雖然不希望被理論束縛，但其原因在於：抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用，使1型輔助型T細胞(Th1細胞)等如抗腫瘤免疫般地發生變化，又，使腫瘤內之IFN-γ產生性T細胞增加，藉此可增強抗癌作用。

【0066】 於另一實施方式中，於本發明中，IFN-γ產生性T細胞為T-bet陽性Th1細胞。雖然不希望被理論限制，但其原因在於：已知於宿主之防禦中，干擾素γ誘導作為規定Th1細胞之轉錄因子之T-bet之表現，藉由前饋控制維持干擾素γ之產生。於認識Th1細胞自泌之干擾素之方面亦對T-bet所發揮之新穎作用進行了研究，於不存在T-bet之情況下，干擾素γ會引起異常之I型干擾素應答。T-bet優先抑制藉由I型干擾素之自泌而活化之基因及路徑，從而抑制I型干擾素訊號傳遞系之異常擴增。因此，可謂T-bet不僅積極地誘導向Th1細胞之分化，亦發揮於Th1細胞中抑制I型干擾素之異常自泌及其下游之訊號傳遞系之作用(參照Harms Pritchard, G., Hall, A. O., Christian, D. A. et al.: Diverse roles for T-bet in the effector responses required for resistance to infection. J. Immunol., 194, 1131-1140 (2015)等)。

【0067】 於一實施方式中，於本發明中，特異性之(或該受驗者具有免疫記憶之)非腫瘤抗原成分較佳為於來自上述受驗體之試樣中具有使選

自由IFN-γ產生能力、IL-2產生能力、及TNF-α產生能力所組成之群中之至少一者亢進之能力。雖然不希望被理論束縛，但其原因在於：IFN-γ產生能力、IL-2產生能力、及TNF-α產生能力於抗癌作用中有利。

【0068】 本說明書中可使用之BCG感染模型為與疫苗接種史或既往史相同之感染模型，因此，作為可基於藉此所證實之資料導出之事實，認為藉由過去之疫苗接種所確立並休眠之記憶型T細胞藉由被特異性抗原刺激而再活化，該細胞非腫瘤抗原依賴性地促進抗腫瘤免疫應答。並且，該假說可藉由於其他免疫記憶模型中進行實驗而證實。因此，應瞭解本發明之基於免疫記憶模型之疾病治療不侷限於實施例，可對任意疾病應用。又，即便為臨床試驗程度，亦可觀察到同樣之效果。

【0069】 又，雖然不希望被理論束縛，但作為本發明之作用機制，認為除了於動物模型中Th1細胞與Foxp3陽性Treg細胞比率之偏向與IFN-γ之產生較重要以外，於來自(人類等之)末梢血液之細胞中，本發明之特定成分之初期應答係基於疫苗接種史或既往史之記憶型調節性T細胞(IL-2產生性)，本發明之特定成分引起IFN-γ產生，根據經日之實驗，使Foxp3陽性調節性T細胞(Treg)與T-bet陽性Th1細胞之比率發生變化，或誘導自T-bet陽性Th1細胞之IFN-γ產生亦作為發揮功能之機制發揮一重要作用。與基於疫苗接種史或既往史等受驗者之免疫記憶之自記憶型調節性T細胞之IFN-γ產生、IL-2產生以及TNF-α產生相關之發現係先前不知而本發明人等進行銳意研究結果發現者。因此，可謂由本發明證實了使用來自人類等之末梢血液之細胞之IFN-γ產生、IL-2產生以及TNF-α產生可成為用以選擇應答者之生物標記。

【0070】 即，表明可針對各個受驗者預先利用來自人類末梢血液之

細胞確認本劑之IFN-γ產生能力、IL-2產生能力及TNF-α產生能力，暗示了可成為伴隨式診斷之可能性。又，由於本生物標記並非癌抗原之應答，故而亦可用於不具有癌抗原之健康者，因此可進行預防性之處理。

【0071】 如此，可謂藉由對於已確認安全之人型結核桿菌之熱水萃取物之抗腫瘤免疫作用獲得了基於科學根據之新穎見解，而完成了可選擇適當之受驗者而進行治療之新穎抗腫瘤免疫療法以及預防方法之發明。再者，亦可期待使檢查點分子抑制劑等先前已知之癌症免疫療法之作用之效果增強。進而，本機制並非僅適用於結核桿菌，亦可期待於針對其他感染症之基於感染史、疫苗既往史之相應抗原治療中亦可提高抗腫瘤效果，可對各個人提供最佳之治療。

【0072】 於將癌細胞移植至動物之前，預先將人型結核桿菌之熱水萃取物與佐劑基劑之混合物以疫苗之方式投予至正常動物，其後，藉由先前方法投予人型結核桿菌之熱水萃取物後，移植癌細胞而對抗腫瘤效果進行評價。其結果，發現：即便於人型結核桿菌之熱水萃取物單獨或佐劑基劑單獨未顯示效果之條件下，藉由預先施以(疫苗方式實施)人型結核桿菌之熱水萃取物與佐劑基劑之混合物，亦可表現出與先前不同之較強抗腫瘤效果。

【0073】 對小鼠接種BCG後，於BCG之效果減弱之時期投予結核桿菌萃取物，藉此使來自脾臟細胞之CD4陽性CD44陽性細胞中之抗原應答能力(IFN-γ、TNF-α、IL-2之三重應答)增強。根據本結果發現了對於目前成為問題之疫苗效果之減弱所導致之感染症增加可維持疫苗效果之有用之處理方法。

【0074】 本發明不僅適用於結核桿菌感染，亦可期待於針對其他感

染症之基於感染史、疫苗既往史之相應抗原治療中亦可提高抗腫瘤效果。即，本發明提供一種以有感染史、疫苗接種史之人為對象，藉由記憶型T細胞之應答可預先預測有效性之個別化癌症免疫治療法、預防法。該等治療法、預防法與先前之不特定出癌抗原則無法利用之免疫療法不同，具有可根據各個人所具有之感染史、疫苗接種史利用相應之抗原疫苗選擇免疫治療之優點。又，由於未使用癌抗原，故而亦可適用於健康者，因此可進行預防性處理。尤其提供一種於人型結核桿菌之熱水萃取物中以確立了人中之安全性之人型結核桿菌之熱水萃取物為有效成分，藉由與先前不同之調配以及投予用法，於僅以本劑之皮下投予不顯示預防效果以及治療效果之癌症中亦顯示效果之治療法及預防法。

【0075】＜生物標記＞

於一態樣中，本發明提供一種用以判定非腫瘤抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用之生物標記。此處，本發明中之生物標記可為本發明之(非腫瘤)抗原成分(i)是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞發生變動、(iii)是否誘導自T-bet陽性Th1細胞之IFN-γ產生等事象。因此，本發明亦提供一種判定非腫瘤抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用之方法，該方法包括判定該非腫瘤抗原成分(i)是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞發生變動、(iii)是否使IFN-γ產生能力發生變動、(iv)是否使IL-2產生能力發生變動、及(v)是否使TNF-α產生能力發生變動之至少一者的步驟。

【0076】因此，於另一態樣中，本發明提供一種組合物或套組，其包含用以檢測用以判定(非腫瘤)抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用之生

物標記之機構。此處，檢測生物標記之機構只要為可確認該非腫瘤抗原成分是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、是否使記憶型調節性T細胞發生變動、是否使自T-bet陽性Th1細胞之IFN-γ、IL-2及TNF-α產生能力發生變動的機構即可，可利用各種公知及市售之套組。因此，本發明亦提供一種組合物或套組，其係用以判定非腫瘤抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用者，且其包括判定選自由該非腫瘤抗原成分(i)是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞發生變動、(iii)是否使IFN-γ產生能力發生變動、(iv)是否使IL-2產生能力發生變動、及(v)是否使TNF-α產生能力發生變動所組成之群中之至少一者的製劑或裝置。

【0077】 於具體實施方式中，可列舉：自受驗者單離出末梢單核細胞，利用各種抗原刺激其中所包含之記憶型CD4陽性細胞，對細胞內細胞激素或轉錄因子進行染色，藉此獲得抗原應答性概況等。於另一實施方式中，於實施本發明之生物標記時可應用＜基於免疫記憶機制之疾病之預防及治療＞中所記載之任意特徵中之一個或將複數個特徵組合而應用。

【0078】 ＜製造法、以其他形式之提供法＞

本發明於另一態樣中提供一種製造或以其他形式提供用以預防或治療受驗者之某一疾病或障礙之組合物之方法。該方法包括如下步驟：A)特定出對該受驗者具有特異性但對該疾病或障礙不具有特異性之抗原之步驟；B)特定出該非特異性抗原於受驗者中是否存在免疫記憶，選擇存在該免疫記憶者之步驟；及C)製造或以其他形式提供所選擇之該非腫瘤抗原之步驟。本說明書中所使用之「或以其他形式提供」係指除了新製造某一對象以外之任意提供方法，例如可為自該對象之適當之供給源單離、精製或

獲取之方法等。於C)步驟中，可新製造非腫瘤抗原，亦可藉由自其他供給源進行單離等而提供。

【0079】 本發明於另一態樣中提供一種製造或以其他形式提供用以預防或治療受驗者之癌症之組合物之方法。該方法包括如下步驟：A)特定出對該受驗者具有特異性之非腫瘤抗原之步驟；B)特定出該非腫瘤抗原於受驗者中是否存在免疫記憶，選擇存在該免疫記憶者之步驟；及C)製造或以其他形式提供所選擇之該非腫瘤抗原之步驟。於C)步驟中，可新製造非腫瘤抗原，亦可藉由自其他供給源進行單離等而提供。

【0080】 於本發明之製造法中，可適當地應用＜基於免疫記憶機制之疾病之預防及治療＞中所記載之任意一個或複數個特徵。

【0081】 ＜治療、預防法、伴隨式診斷、治療及醫藥＞

【0082】 於一態樣中，本發明提供一種用以預防或治療疾病之方法，其包括如下步驟：a)獲取受驗者之抗原應答性概況之步驟；b)基於該抗原應答性概況特定出對該受驗者具有應答性之抗原或抗原之組合之步驟；及c)以足以於該受驗者中引起免疫應答之量對該受驗者投予該成分之步驟。於一實施方式中，本發明提供一種用以預防或治療與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之方法，其包括如下步驟：a)獲取受驗者之抗原應答性概況之步驟；b)根據該抗原應答性概況特定出抗原或抗原之組合，該抗原或抗原之組合係曾經顯示或目前顯示對該受驗者呈現免疫應答性者之步驟；及c)以足以於該受驗者中引起免疫應答之量對該受驗者投予藉由該步驟b)所鑑定出之抗原或抗原之組合之步驟。進而，本發明提供一種用以於預防或治療與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之方法中使用之抗原或抗原之組合，該方法包括如下步驟：a)獲取受驗者之抗原應答性概況之步

驟；b)根據該抗原應答性概況特定出抗原或抗原之組合，該抗原或抗原之組合係曾經顯示或目前顯示對該受驗者呈現免疫應答性者之步驟；及c)以足以於該受驗者中引起免疫應答之量對該受驗者投予藉由該步驟b)所鑑定出之抗原或抗原之組合之步驟。

【0083】 於特定之態樣中，本發明提供一種用以預防或治療癌症之方法，其包括如下步驟：a)獲取受驗者之抗原應答性概況之步驟；b)基於該抗原應答性概況特定出對該受驗者具有應答性之抗原或抗原之組合之步驟；及c)以足以於該受驗者中引起免疫應答之量對該受驗者投予該成分之步驟。

【0084】 於一態樣中，本發明提供一種確定受驗者之非腫瘤抗原能否預防或治療該受驗者之癌症之方法。該方法包括如下步驟：B)特定出該非腫瘤抗原於該受驗者中是否存在免疫記憶，於存在該免疫記憶之情形時，特定為可預防或治療該受驗者之癌症。於本發明之該方法中，可適當地應用＜基於免疫記憶機制之疾病之預防及治療＞中所記載之任意一個或複數個特徵。

【0085】 又，本發明提供一種包含基於此種抗原應答性概況所獲得之對受驗者具有應答性之抗原或抗原之組合的組合物或醫藥組合物。或者，又，本發明提供一種用以治療或預防疾病或障礙之基於此種抗原應答性概況所獲得之對受驗者具有應答性之抗原或抗原之組合。或者，又，本發明提供一種基於此種抗原應答性概況所獲得之對受驗者具有應答性之抗原或抗原之組合於用以治療或預防疾病或障礙之醫藥中之用途。

【0086】 因此，本發明提供一種用以使用如藉由上述方法所特定出之成分預防或治療受驗者之疾病、障礙或症狀之組合物。該組合物包含在

該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之(或該受驗者具有免疫記憶之)抗原成分。

【0087】 於一實施方式中，本發明之預防或治療之方法亦可包括如下步驟：a)獲取受驗者過去之身體狀態之步驟；b)基於該身體狀態特定出該受驗者對於作為癌症疫苗有效之成分之應答性之步驟；及c)對該受驗者投予對該身體狀態為應答性之該成分之步驟。

【0088】 於特定之實施方式中，本發明中之抗原應答性概況之獲取亦可藉由對受驗者過去之身體狀態進行確認之方式、及確認一種或複數種抗原候選於來自該受驗者之樣本中是否具有應答性之方式、或包括該等兩種方式之方法進行確認。

【0089】 於另一實施方式中，本發明提供一種用以預防或治療癌症之方法，其包括如下步驟：a)獲取受驗者過去之身體狀態之步驟；b)基於該身體狀態特定出該受驗者對於作為癌症疫苗有效之成分之應答性之步驟；及c)對該受驗者投予對該身體狀態為應答性之該成分之步驟。

【0090】 於具體實施方式中，可利用之過去之身體狀態包括既往史及疫苗接種史。既往史或疫苗接種史例如可參考母子健康手冊或其同等物或病歷、其他醫療資訊(包括儲存於雲端或電子晶片等中之受驗者之電子化記錄之資訊)等而獲取。母子健康手冊(MCH(Mother and Child Health，母子健康)手冊)係由家族維持之包含必需資訊之記事本(book)，為用以促進及維持母親與孩子之健康者(2009 International Committee on MCH Handbook: ICMCHH)。

【0091】 於具體實施方式中，可利用之身體狀態包括感染症罹患史，可利用之癌症疫苗包含針對該感染症之抗原。可利用之感染症之種類

可為任意，例如可列舉：結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病及白喉等。

【0092】 本發明中所利用之感染症可為本說明書中所記載之任意感染症。因此，於本說明書中記載身體狀態之上下文中，於記載為「BCG接種史」、「結核病感染史」或「對結核桿菌之抗原應答性」等之情形時，該等身體狀態亦可置換為本說明書中所記載之任意感染症。雖然不進行限定，但作為任意感染症之一例，於實施例13中記載、證實了於具有「流感感染史」之情形時亦可使用本發明之治療法、預防法及醫藥。

【0093】 於較佳之實施方式中，所利用之感染症為結核病。於該情形時，身體狀態包括BCG接種史、結核病感染史或對結核桿菌之抗原應答性。於較佳之實施方式中，於感染症為結核病之情形時，包含人類結核桿菌熱水萃取物作為抗原成分或癌症疫苗可有利。本發明可用於治療，並且亦可用於預防。

【0094】 本發明之抗原或癌症疫苗可以醫藥組合物之劑型提供。於特定之實施方式中，醫藥組合物可包含1種以上之化合物及至少1種藥學上可容許之載體，此處，1種以上之化合物於受驗體中可轉化為例如萃取物A(參照實施例)之至少1種化合物(即前驅藥)。於特定之實施方式中，醫藥組合物可包含1種以上之化合物及至少1種藥學上可容許之載體，此處，1

種以上之化合物於受驗體中可轉化為至少1種(非腫瘤性)抗原成分(即前驅藥)。於包含複數種藥劑之情形時，可包含於單一組合物中(合劑)，亦可包含於不同組合物中。於以單一組合物之形式進行製劑化之情形時，作為製劑，可使用包括本說明書中所例示者在內之該技術領域中公知之形態進行製劑化。複數種藥劑除本發明之抗原(成分)或癌症疫苗以外，亦可與1種以上之其他醫藥(例如手術、化學療法劑、免疫檢查點抑制劑等抗癌劑)一同提供，或者以實現治療法(例如抗癌劑投予、放射線治療等)之方式提供。本發明之抗原(成分)或癌症疫苗可與1種以上之其他醫藥或治療法(例如手術、化學療法劑、放射線治療、免疫檢查點抑制劑等抗癌劑)進行組合而提供或投予。於一實施方式中，1種以上之其他醫藥或治療法(例如手術、化學療法劑、放射線治療、抗癌劑)可於投予本發明之抗原或癌症疫苗後，經過適當之時間後進行投予。於分開投予之情形時，2種以上之醫藥可以套組之形式提供。作為抗癌劑，不希望進行限定，但可列舉：免疫檢查點抑制劑(PD-1(programmed cell death protein 1，程序性細胞死亡蛋白1)抑制劑(例如抗PD-1抗體)、PD-L1(programmed cell death ligand 1，程序性細胞死亡配體1)抑制劑(例如抗PD-L1抗體)、CTLA-4(Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4，細胞毒性T淋巴細胞相關抗原4)抑制劑(例如抗CTLA-4抗體)等)、代謝拮抗劑、烷化劑等化學療法劑、增生抑制劑、細胞毒殺性藥劑、用於放射線療法之藥劑、抗血管新生劑、細胞凋亡劑、抗微管蛋白劑、抗癌性抗生素、微管作用劑、酪胺酸激酶抑制劑、蛋白酶體抑制劑、未分化淋巴瘤激酶抑制劑、JAK激酶抑制劑、CDK(cyclin-dependent kinase，週期蛋白依賴型激酶)抑制劑、MEK(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase，促分裂原

活化細胞外信號調節激酶)抑制劑、Raf激酶抑制劑、PARP(Poly ADP-ribose Polymerase，聚ADP核糖聚合酶)抑制劑或抗體藥等分子靶向治療藥、鉑製劑、樹狀細胞療法等免疫療法、基因療法、其他低分子藥、用於治療癌症之其他藥劑等。

【0095】 本說明書中所使用之用語「載體」意指關於例如將對象醫藥化合物自身體之一器官或部分搬運或輸送至身體之另一器官或部分、或使其成為可能之如液體或固體增量劑、稀釋劑、添加劑、溶劑、或膠囊化劑等之藥學上可容許之物質、組合物、或賦形劑。「藥學上可容許」係指具有與製劑中之其他原料之相容性且對患者無害。藥學上可容許之載體、載體、及/或稀釋劑之非限定例中包括：乳糖、葡萄糖、及蔗糖等糖；玉米澱粉及馬鈴薯澱粉等澱粉；羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、及乙酸纖維素等纖維素及其衍生物；粉末黃蓍膠、麥芽、明膠、滑石、可可脂及栓劑蠟等賦形劑；花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油、及大豆油等油；丙二醇等二醇；甘油、山梨糖醇、甘露醇、及聚乙二醇等多元醇；油酸乙酯及月桂酸乙酯等酯；瓊脂、氫氧化鎂及氫氧化鋁等緩衝化劑；海藻酸；不含發熱物質之水；等滲性生理鹽水；林格氏溶液；乙醇；磷酸緩衝液；及醫藥製劑中所使用之其他非毒性相容性物質。組合物中亦可包含濕潤劑、乳化劑、以及月桂基硫酸鈉、硬脂酸鎂、及聚環氧乙烷-聚環氧丙烷共聚物等潤滑劑、以及著色劑、釋放劑、包衣劑、甜味料、香味料與香料、保存劑、及抗氧化劑。

【0096】 於本說明書中，「非經口(parenteral)投予」係指非經口投予之任意路徑之投予形態，採用以對以癌症治療或預防等為目的之疾病之治療或預防有效之形態及程度進行投予之任意形態，作為非經口投予之方

法，可列舉經皮吸收或經黏膜吸收之投予，包括注射或注入、該等之組合。例如，作為經皮吸收或經黏膜吸收之投予，藉由使塗佈劑、貼附劑、噴霧劑等經皮吸收製劑與皮膚或黏膜接觸而製劑中之藥物通過皮膚或黏膜移行至體內而發揮效果。作為藉由注射或注入之投予，可列舉靜脈內、皮內、皮下、肌肉內、經腸(注腸)投予，亦可進行急速投予及/或持續注入。其等亦可使用包含懸濁化劑、穩定化劑及/或分散劑等其他製劑物質之油性或水性介質中之懸濁劑、液劑、乳液、埋入劑。作為經腸(注腸)投予，可藉由經皮內視鏡胃造廔術使用管體及攜帶型注入泵持續向近端小腸傳遞。進而較佳為可為皮下投予或皮內投予。亦可藉由貼膏劑/貼劑或粉末、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳霜、乳液(lotion)、凝膠、及溶液等進行非經口投予(例如經皮投予)。適合非經口投予之組合物可包含至少1種作為醫藥品可容許之無菌等滲性水性或非水性溶液、分散液、懸濁液、乳劑(emulsion)、埋入劑、或於即將使用前可再構成為無菌注射用溶液或分散液之無菌粉末。

【0097】 適合經口投予之本說明書中所揭示之組合物可為膠囊、扁囊、丸劑、錠劑、菱形錠劑(通常使用為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠之香味基底)、粉末、顆粒、水性或非水性液體之溶液、水性或非水性液體之懸濁液、水中油乳劑、油中水乳劑、酏劑、糖漿劑、口含錠(使用明膠、甘油、蔗糖、及/或阿拉伯膠等非活性基底)、及/或漱口水之劑型，各者包含特定量之本發明之至少1種化合物。

【0098】 本說明書中所揭示之組合物可以急速注入、舔劑、或糊劑之形式進行投予。

【0099】 本發明之抗原或癌症疫苗可以任意之投予形態進行投予，

無論經口投予抑或非經口投予，只要能發揮其效果即可，可利用任意之投予形態。較佳為非經口投予。

【0100】 經口投予用之固體投予劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣錠、粉末、顆粒等)可與如下物質混合：如檸檬酸鈉或磷酸二鈣之1種以上之藥學上可容許之載體、及/或澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、及/或矽酸等填充劑或增量劑；羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖、及/或阿拉伯膠等結合劑；甘油等保濕劑；瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、特定之矽酸鹽、碳酸鈉、及乙醇酸澱粉鈉等崩解劑；石蠟等溶解延遲劑；四級銨化合物等吸收促進劑；鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯、及聚環氧乙烷-聚環氧丙烷共聚物等濕潤劑；高嶺土及膨潤土等吸收劑；滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、及該等之混合物等潤滑劑；以及著色劑中之任一者。於為膠囊、錠劑、及丸劑之情形時，醫藥組合物亦可包含緩衝化劑。又，同樣類型之固體組合物亦可使用乳糖(lactose)或乳糖、以及高分子量聚乙二醇等添加劑，以軟質及硬質填充明膠膠囊中之填充劑之形式加以使用。

【0101】 經口投予用之液體投予劑型可包含藥學上可容許之乳劑、微乳劑、溶液、懸濁液、糖漿劑、及酏劑。除有效成分以外，液體投予劑型亦可包含先前技術中所使用之非活性稀釋劑，例如為水或其他溶劑、可溶化劑、及乳化劑等，可列舉乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油、及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇、山梨醇酐之脂肪酸酯、及該等之混合物等。進而可使用羥丙基-β-環糊精等環糊精將化合物溶解。

【0102】本發明之成分可包含濕潤劑、乳化及懸濁化劑、甜味料、香味劑、著色劑、香料、及保存劑等助劑。懸濁液除了本發明之1種以上之化合物以外，亦可包含懸濁化劑，例如可列舉乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及山梨醇酐酯、微晶纖維素、甲基氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂、及黃蓍膠、以及該等之混合物等。

【0103】本說明書中所揭示之組合物可為了進行直腸或陰道投予而製成栓劑，可將本發明之1種以上之化合物與包含可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟、或水楊酸酯等之1種以上之適當之非刺激性添加劑或載體一併混合而製備，於室溫下為固體，但於體溫下為液體，因此會於直腸或陰道腔中融化而釋出本發明之化合物。適合陰道投予之醫藥組合物亦可包括包含於先前技術中已知為適當之載體之子宮托、棉塞、乳霜、凝膠、糊劑、泡沫、或噴霧製劑。

【0104】用以局部或經皮投予本發明之組合物之投予劑型中可包括粉末、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳霜、乳液、凝膠、溶液、貼劑、及吸入劑。醫藥組合物或醫藥錠劑可於無菌條件下與藥學上可容許之載體、及可設為必需之保存劑、緩衝劑、或高壓氣體一併混合。

【0105】軟膏、糊劑、乳霜、及凝膠除了本發明之組合物以外，亦可包含動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石、以及氧化鋅、或該等之混合物等添加劑。

【0106】粉末及噴霧劑除了本發明之醫藥組合物或醫藥錠劑以外，亦可包含乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣、及聚醯胺粉末等添加劑、或該等物質之混合物。進而，噴霧劑可包含如氯氟烴之通常之高壓氣

體、以及如丁烷及丙烷之揮發性非取代烴。

【0107】 解釋為眼科製劑、眼用軟膏、粉末、溶液等亦為本發明之範圍內。

【0108】 適合非經口投予之組合物可包含至少1種作為醫藥品可容許之無菌等滲性水性或非水性溶液、分散液、懸濁液、乳劑、或於即將使用前可再構成為無菌注射用溶液或分散液之無菌粉末。

【0109】 本說明書中所使用之用語「鹽」包含由無機及/或有機之酸及鹼所形成之酸及/或鹼鹽。於本說明書中使用時，用語「藥學上可容許之鹽」意指於確實之醫學判斷之範圍內，適合不伴隨過度之毒性、刺激、過敏反應、及/或同樣之事象地與受驗體之組織接觸而使用，以正當之效果/風險比計均衡化之該等鹽。藥學上可容許之鹽於先前技術中充分已知。例如於Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66: 1-19中詳細地說明瞭藥學上可容許之鹽。

【0110】 藥學上可容許之鹽可由無機或有機酸生成。適當之無機酸之非限定例中包括鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、及過氯酸。適當之有機酸之非限定例中包括乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、及丙二酸。適當之作為醫藥品可容許之鹽之其他非限定例中包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonic acid)、苯磺酸鹽(besylate)、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、碘化氫酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、聚羥基烷酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙

二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、撲酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、三甲基乙酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一酸鹽、及戊酸鹽。於若干實施方式中，可生成鹽之有機酸中例如包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、乳酸、三氟乙酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、及水楊酸。

【0111】 鹽可藉由於所揭示之化合物之分離及精製時之現場或另外使該化合物與適當之鹼或酸分別進行反應等而製備。由鹼所獲得之作為醫藥品可容許之鹽之非限定例中包括鹼金屬、鹼土族金屬、銨、及N＋(C1～4烷基)4鹽。適當之鹼或鹼土族金屬鹽之非限定例中包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、及鋁鹽。進而，適當之藥學上可容許之鹽之非限定例中視需要包括非毒性銨、四級銨、以及使用鹵化物離子、氫氧化物離子、羧酸離子、硫酸離子、磷酸離子、硝酸離子、低級烷基磺酸離子、及芳基磺酸離子等抗衡離子所形成之胺陽離子。可生成鹽之適當之有機鹼之非限定例中包括一級胺、二級胺、三級胺、包含來自天然之取代胺之取代胺、環狀胺、以及異丙基胺、三甲基胺、二乙基胺、三乙基胺、三丙基胺、及乙醇胺等鹼性離子交換樹脂。於特定之實施方式中，作為醫藥品可容許之鹼加成鹽可選自銨、鉀、鈉、鈣、及鎂鹽。

【0112】 於本發明之實施方式中，成為對象之受驗者可為處於癌症發病前、癌症治療後、癌症發病初期或罹癌機率較高狀態之患者。或者，成為對象之受驗者可為健康者。於健康者為受驗者之情形時，作為預防方法實施。

【0113】作為本發明中成為對象之癌症，並無限定，可列舉食道癌、食管胃結合部癌、腎細胞癌、肺癌、消化系統癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、腦癌、胰腺癌、子宮內膜癌、前列腺癌、肝臟癌、膀胱癌、食管胃結合部腺癌、軟骨肉瘤、結腸直腸腺癌、結腸直腸癌、乳腺癌、腎細胞癌、卵巢癌、頭頸癌、黑色素瘤、胃腺癌、肉瘤、泌尿生殖器癌、婦科癌、及腎上腺皮質癌等。於特定之實施方式中，癌為結腸直腸癌。於特定之實施方式中，癌為結腸直腸腺癌。於特定之實施方式中，癌為黑色素瘤。於特定之實施方式中，癌為乳腺癌。於特定之實施方式中，癌為膀胱癌。於特定之實施方式中，癌為腎細胞癌。於特定之實施方式中，癌為胰腺癌。於特定之實施方式中，癌為子宮內膜癌。於特定之實施方式中，癌可為無法切除。於特定之實施方式中，癌可為進展性。於特定之實施方式中，癌可為難治性。於特定之實施方式中，癌可為復發性。於特定之實施方式中，癌可為轉移性。於本發明之各種實施方式中，成為對象之癌症可包括一般之癌症、進展度相對緩慢之癌症(例如對免疫系統之敏感性較低之癌症)、口腔鱗狀上皮細胞癌、宮頸癌、CD8陽性T細胞難以顯示效果之MHC class I陰性癌症、免疫檢查點抑制劑抵抗性之癌等。癌症患者意指罹患上述「癌症」之患者。於一實施方式中，本發明中作為對象之疾病、障礙或症狀包括黑色素瘤。

【0114】於本發明中，成為對象之受驗者可為顯示免疫抵抗性之受驗者。免疫檢查點抑制劑之效果較弱之受驗者、對利用嵌合抗原受體表現細胞之治療具有抵抗性之受驗者、利用單株抗體之治療不顯示效果之受驗者等亦可作為本發明之對象。

【0115】於本發明中，實施基於該抗原應答性概況特定出對該受驗

者具有應答性之抗原或抗原之組合之步驟。此處，對受驗者之應答性只要為與疾病治療或預防有關者即可，尤其，只要為暗示了與免疫記憶之關聯者即可，因此，例如上述應答性亦可包括對IFN-γ產生、IL-2產生、TNF-α產生或任意兩者或三者之應答性中之任一應答性。

【0116】 於另一態樣中，本發明提供一種用以預防或治療癌症之伴隨式診斷藥或診斷方法、以及基於其之治療或預防方法或醫藥。

【0117】 於一具體實施方式中，上述應答性之確認之特徵在於基於既往史、疫苗接種史事先進行伴隨式診斷，可進行此種伴隨式診斷如本說明書中之實施例中所證實。業者可理解基於此種實施例或其他具體記載，於其他疾病或障礙中亦可同樣地事先進行伴隨式診斷。

【0118】 於本說明書中，「基於既往史、疫苗接種史事先進行伴隨式診斷」可藉由如下方式實施。

・藉由非侵入性之方法、問診、根據母子健康手冊或其同等物等之既往史或疫苗接種史取得抗原應答概況

・使用抗原面板及自受驗者單離出之末梢單核細胞確認實際上是否具有應答性

・將上述顯示反應之抗原或其組合作為預防藥或治療藥進行判斷

【0119】 作為此種伴隨式診斷或治療之一例，可列舉判定能否利用結核病感染史作為上述過去之身體狀態，並使用人類結核桿菌熱水萃取物作為抗原成分。雖然不希望被理論束縛，但作為一例，可藉由利用結核病感染史作為過去之身體狀態進行判斷，而特定出可使用人類結核桿菌熱水萃取物預防癌症等之受驗者，藉此可實現癌症之預防。或者，作為一例，可藉由利用結核病感染史作為過去之身體狀態進行判斷，而特定出可使用

人類結核桿菌熱水萃取物預防癌症等之受驗者，藉此可實現癌症之治療。

【0120】上述過去之身體狀態及上述成分可為選自結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感病毒、MARS、狂犬病、白喉中之一種以上。

【0121】於一實施方式中，本發明作為對象之受驗者係具有BCG接種史或結核病感染史之患者或可確認到抗原應答性之健康者，本發明之方法為個別化治療法。此處，作為對象之受驗者可為有疫苗接種史、感染史之人、有結核桿菌感染史之人或有BCG接種史之人。

【0122】又，本發明中可使用之結核桿菌萃取物於發病前預防性地進行投予，於治療後預防復發性地進行投予，或於癌症發病初期進行投予，於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下，除了藉由本說明書中所例示之製法所製造之萃取物以外，亦皮下投予或皮內投予藉由對其進行了改良之製法所獲得之來自結核桿菌之萃取物。

【0123】於一特定之實施方式中，本發明提供一種藉由基於既往史、疫苗接種史事先進行伴隨式診斷而預防或治療癌症免疫之方法，其包括再次接種上述抗原之步驟。於實施例2中記載並證實了藉由基於既往史、疫苗接種史事先進行伴隨式診斷可預防或治療癌症免疫。

【0124】於一特定之實施方式中，本發明提供一種利用非腫瘤成分

之受驗者之癌症預防或治療方法。提供一種利用非腫瘤成分之方法，其特徵在於：此處所使用之該成分係藉由問診所鑑定出、及/或參照該受驗者之既往史及疫苗接種史所鑑定出之抗原或萃取物，該受驗者係基於既往史及疫苗接種史確認到有感染史之人或有疫苗接種史之受驗者，且該成分係於治療後為了預防復發而對該受驗者進行投予，於發病前進行預防性投予，或於癌症發病初期進行投予，且視需要於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下投予該成分。作為此種方法之例，可列舉由實施例1、2、3、10及13所證實之例。又，本發明提供一種非腫瘤成分，其特徵在於：其係用以於受驗者之癌症預防或治療方法中使用者，該成分係藉由問診所鑑定出、及/或參照該受驗者之既往史及疫苗接種史所鑑定出之抗原或萃取物，該受驗者係本發明中所記載之有感染史之人或有疫苗接種史之人，且該成分係於治療後為了預防復發而對該受驗者進行投予，於發病前進行預防性投予，或於癌症發病初期進行投予，且視需要於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下投予該成分。

【0125】 於一態樣中，本發明提供一種包含本發明之任一抗原、及佐劑基劑之疫苗製劑。於一實施方式中，該疫苗製劑用於個別化醫療。於該個別化醫療中，基於如本發明中所提供之伴隨醫療，可對各個患者或受驗體適當地提供疫苗。於本發明之特定實施方式中，本發明作為對象之癌症可為一般之癌症、進展度相對緩慢之癌症(對免疫系統之敏感性較低)、口腔鱗狀上皮細胞癌、宮頸癌等、及通常CD8陽性T細胞難以顯示效果之MHC class I陰性癌症等。又，於特定之實施方式中，本發明之受驗者係顯示免疫抵抗性之患者。

【0126】 於一實施方式中，於本發明之治療或預防中，受驗者之應

答性之特定可使用既往感染史、疫苗接種史、以及使用末梢血液之對IFN-γ產生、IL-2產生、TNF-α產生或者任意兩者或三者之應答性中之任一者進行。「使用末梢血液之對IFN-γ產生、IL-2產生、TNF-α產生或者任意兩者或三者之應答」可藉由如下方式實施。

・自受驗者之血液分離出末梢血液單核細胞。

・於存在該物質或PPD(purified protein derivative，純化結核菌素)、結核病抗原等刺激物質及佈雷非德菌素A、莫能菌素等蛋白質轉運抑制劑之情況下培養末梢血液單核細胞。

・培養一定時間後將末梢血液單核細胞回收，利用細胞表面標記及細胞內細胞激素特異性之螢光標記抗體進行染色，使用流式細胞儀對染色細胞進行分析。

・於記憶型CD4T細胞(CD3陽性CD4陽性CD45RA陰性)中，將藉由萃取物A或結核病抗原刺激之各種細胞激素產生細胞之增加作為指標進行判定。關於萃取物A，於實施例1等中例示並詳細敍述。

【0127】 於一特定之實施方式中，本發明中所使用之結核桿菌萃取物係人類結核桿菌之熱水萃取物、或來自其他結核桿菌之萃取物(安全性高之萃取物)。亦較佳為結核菌素等中所使用之組合物等。

【0128】 於一態樣中，本發明提供一種疫苗製劑，其包含由本發明所提供之抗原、及佐劑基劑(例如促進Th1型免疫應答之物質)。於一特定之實施方式中，疫苗製劑用於個別化醫療。於該個別化醫療中，基於如本發明中所提供之伴隨醫療針對每個患者或受驗者準備適當之疫苗。於一實施方式中，由本發明所提供之醫藥或抗原成分包含人類結核桿菌熱水萃取物或來自其他結核桿菌之萃取物(安全性高之萃取物)或萃取成分、或抗

原、及佐劑基劑，可以疫苗製劑之形式提供。關於此種疫苗製劑之製造法，可藉由以任意濃度將各材料物質進行混合而製造，其結果例示於實施例4中。於特定之實施方式中，該疫苗製劑用以於個別化醫療之方法中使用。

【0129】 作為可用作疫苗製劑之佐劑基材，可列舉以下基材。

・自然免疫受體活化型之佐劑基材(例如作為TLR(toll-like receptor，類鐸受體)促效劑之來自細菌膜之物質、DNA(Deoxyribonucleic acid，去氧核糖核酸)、RNA(Ribonucleic acid，核糖核酸)、二核苷酸、NOD1、NOD2促效劑)

・氫氧化鋁等含鋁佐劑基材

・ISA51或ISA720等可製成乳劑之佐劑基材。

・含有細胞激素類(IL-2、IL-12、IFN-α、GM-CSF(granulocyte-macrophage colony stimulating factor，顆粒球巨噬細胞群落刺激因子))之佐劑基材。佐劑基劑較佳為包含促進Th1型免疫應答之物質(例如CpG等核酸系基劑)。

【0130】 於一特定之實施方式中，本發明提供一種組合物，其特徵在於：其係用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀者，且其包含在該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之抗原成分，該疾病、障礙或症狀包括黑色素瘤，該抗原成分亦包含蛋白質或其一部分、肽等，且為能夠引起經由CD4陽性T細胞之免疫應答者，該癌症包括能夠藉由經由CD4陽性T細胞之免疫應答進行治療或預防者，

此處，對該受驗者能否引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答進

行確認，於該受驗者能夠引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答之情形時，投予該組合物。本發明亦提供一種與該組合物相關之預防方法及治療方法。

於又一實施方式中，上述免疫應答不經由CD8陽性T細胞。

於另一實施方式中，本發明提供一種組合物，其係用以在受驗者中治療或預防癌症或腫瘤者，且其包含非腫瘤抗原成分，該非腫瘤抗原成分係使於該受驗體中受到抑制之對該非腫瘤抗原具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)活化者，該Treg對癌症或腫瘤具有調節活性或抗腫瘤免疫作用之促進效果。本發明亦提供一種與該組合物相關之預防方法及治療方法。

【0131】 於另一態樣中，本發明提供一種組合物，其特徵在於：其係用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀者，且其包含在該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之抗原成分(抗原成分可單離，亦可為包含其之萃取物或其他形態)，且其係以適當之用法、用量進行投予(例如1日1次(第1週)、及1週約1次(第2週以後)地進行皮下投予或腫瘤內投予)。本發明亦提供一種與該組合物相關之預防方法及治療方法。於某一實施方式中，抗原成分於每單位製劑中約含0.001 μg以上。

於另一態樣中，本發明提供一種用以在受驗者中治療或預防癌症或腫瘤之方法，其包括如下步驟：a)基於抗原性應答概況特定出對該受驗者具有特異性之非腫瘤抗原之步驟；b)特定出該受驗者對該非腫瘤抗原是否具有免疫記憶，從而特定出具有該免疫記憶之受驗者之步驟；及c)對特定出具有該免疫記憶之該受驗者投予該非腫瘤抗原之步驟。本發明可包括與該方法相關之預防方法及治療方法、醫藥組合物、抗原成分等。

於一實施方式中，抗原性應答概況包括疫苗接種史、及/或感染史。

於另一實施方式中，關於特定出具有免疫記憶之受驗者之步驟，可利用上述非腫瘤抗原對自該受驗者單離出之末梢血液單核細胞(PBMC)或自腫瘤塊單離出之浸潤免疫細胞進行刺激，並對細胞激素之產生進行測定，將細胞激素產生量較刺激前上升規定倍數之受驗者特定為具有上述免疫記憶之受驗者(亦稱為Responder)。

於一實施方式中，非腫瘤抗原係1日1次、1週3次、1週2次、1週1次、2週1次、或1個月1次地進行投予。初次係1日1次，第2次以後係1週1次等，可適當地增量或減量。

於另一實施方式中，本發明中之非腫瘤抗原係以約0.1 pg/1次用量～約1 mg/1次用量進行投予。

＜成分＞

於另一態樣中，本發明提供一種組合物，其用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀，且其包含mHSP10及/或MTB12及/或脂蛋白LpqH。本發明亦提供一種與該組合物相關之預防方法及治療方法。

【0132】 於本說明書中，於可採用文章中所列舉之事項之「至少一者以上」時使用「或」。「或者」亦同樣。於本說明書中，於明確記載「2個值之範圍內」之情形時，其範圍中亦包括2個值本身。

【0133】 本說明書中所引用之科學文獻、專利、專利申請案等參考文獻以與將其整體分別具體記載同樣程度地援引於本說明書中作為參考。

【0134】 以上為了容易理解而揭示較佳之實施方式對本發明進行了說明。以下基於實施例對本發明進行說明，但上述說明及以下實施例僅出

於例示之目的提供，並非出於限定本發明之目的提供。因此，本發明之範圍不受本說明書中具體記載之實施方式及實施例限定而僅藉由申請專利範圍限定。

[實施例]

【0135】 以下記載實施例。於必要之情形時，以下實施例中所使用之動物之操作於必要之情形時遵守醫藥基盤研究所之機關準則及其他相關倫理基準或準則並基於赫爾辛基宣言進行。具體而言，試劑類使用實施例中所記載之製品，但亦可由其他製造商(Sigma-Aldrich、和光純藥、Nacalai、R&D Systems、USCN Life Science INC等)之同等品代替。

【0136】 (製造例)

本實施例中所使用之萃取物A係以如下方式製造。

將經冷凍乾燥保存(-20℃)之人型結核桿菌青山B株(Mycobacteriumtuberculosis strain Aoyama B)於蘇通馬鈴薯培養基(1)中且37±1℃下進行種菌培養。將該種菌培養菌移植至製造用培養基(2)中，於37±1℃下培養(正式培養)5～7週而獲得菌體，利用注射用水將該菌體洗淨後，添加該濕菌體重量之20倍量之注射用水，於100℃下加熱120分鐘而獲得萃取液。利用0.45 μm之膜濾器將該萃取液過濾後，以糖含量(利用苯酚-硫酸法之D-阿拉伯糖換算)成為4.0～6.0 mg/mL之方式進行減壓濃縮，製成濃縮液。繼而，以除蛋白為目的，向該濃縮液中添加1 W/V%之磺基水楊酸，於10℃以下之溫度下放置15～20分鐘後，將析出物離心去除(10℃以下、1150×G、10分鐘)，將上清液回收。本上清液之蛋白質濃度為0.30 mg/mL(Lowry法、酪胺酸換算)以下。繼而，對於上清液，以成為檢測極限以下(10 ppm以下、氯化鐵溶液法)之方式將磺基水楊酸去除。以糖

含量成為1.8～2.2 mg/mL之方式對該溶液進行減壓濃縮，向其中添加氯化鈉(0.9 W/V%)及與該濃縮物等容量之冷乙醇，於10℃以下之溫度下放置40小時以上後，將析出物(高分子區域之多糖體)離心去除(10℃以下、2040×G、10分鐘)。繼而，向該上清液中添加4倍量之冷乙醇，於10℃以下之溫度下放置40小時以上後，藉由離心分離(10℃以下、2040×G、10分鐘)將沈澱物回收。使該沈澱物溶解於注射用水中，將糖含量調整為1.8～2.2 mg/mL後，實施利用0.45 μm膜濾器之過濾、及高壓蒸汽滅菌(121℃、20分鐘)，製成萃取物A液。

【0137】(1)：蘇通馬鈴薯培養基

使洗淨之馬鈴薯片浸漬於蘇通培養基中，於115℃下滅菌15分鐘後，作為蘇通馬鈴薯培養基使用。

蘇通培養基

L-天冬醯胺(一水合物)	4.0 g
檸檬酸(一水合物)	2.0 g
硫酸鎂(七水合物)	0.5 g
磷酸氫鉀(無水)	0.5 g
檸檬酸鐵銨	0.05 g
甘油	60 mL

使以上溶解於水中而成為1000 mL。pH值係利用氫氧化鈉溶液調整為7.0～7.3。

【0138】(2)：製造用培養基

L-天冬醯胺(一水合物)	4.0 g
檸檬酸(一水合物)	2.0 g

硫酸鎂(七水合物)	0.5 g
磷酸氫鉀(無水)	0.5 g
檸檬酸鐵銨	0.05 g
甘油	60 mL

使以上溶解於水中而成為1000 mL，進行高壓蒸汽滅菌(121℃、20分鐘)。pH值係利用氫氧化鈉溶液調整為7.0～7.3。

【0139】 所獲得之萃取物A液之物理化學性質如下所述。

(1)外觀

微黃色澄清液體

(2)pH值

4.50～5.30

(3)蛋白含量

於冷凍乾燥品中為3.5重量%(以胺基酸計)

(4)核酸含量

於冷凍乾燥品中為0.1重量%

(5)多糖體之主要構成單糖

甘露糖43.4重量%、阿拉伯糖18.2重量%、葡萄糖10.4重量%。(於利用2 N之三氟乙酸於100℃下水解2小時後，藉由利用2-氰基乙醯胺螢光誘導體之液相層析法測得(S. Honda, et al, Anal. Chem., 52, 1079 (1980))

【0140】 藉由上述製造例中記載之方法製備之萃取物A可於使用前適當地稀釋而使用，於以下實施例中，稀釋至1～50,000倍，調整為適當之濃度而使用。

【0141】 (實施例1：結核桿菌感染與記憶型T細胞之相關性之驗證)

於本實施例中，以具有BCG接種史或結核病感染史之患者或可確認到抗原應答性之健康者為對象進行利用抗原之刺激，對記憶型T細胞之應答進行分析，藉此驗證個別化治療之有效性。

【0142】(方法)

冷凍之人類末梢血液單核細胞(PBMC)購自CTL公司(美國)，使用CTL anti-aggregate wash(CTL Europe，德國)進行洗淨，懸濁於包含10%之胎牛血清(FBS)之RPMI1640(R10)中。將PBMC以1×10^6細胞/孔之濃度播種至96孔板中，於37℃、5%CO_2之條件下培養一晚。其後，向各培養物中添加萃取物A(100 μg/mL)、PPD(3 μg/mL)、CMV pp65 overlapping peptides(3 μg/mL)或重組結核桿菌(TB)蛋白質(各10 μg/mL)而對PBMC進行刺激，與此同時添加1 μg/mL之抗CD28(CD28.2)、Golgi stop及Golgi plug(BD Biosciences)。刺激後6小時後將PBMC回收並利用PBS洗淨。繼而，利用Live/Dead fixable blue stain kit(Life technologies)對PBMC進行染色，利用Human TruStain FcX(Biolegend)進行阻斷，使用以下之螢光標記抗體：抗CD4(OKT4)、抗CD8(RPA-T8)、抗CD45RA(HI100)、抗CCR7(G043H)進行表面之染色。其後，利用BD Cytofix/Cytoperm(BD Biosciences)進行固定及透過處理，利用抗CD3(SK7)、抗CD154(24-31)、抗IL-2(MQ1-17H12)、抗TNF-α(MAb11)、抗IFN-γ(4SB3)進行染色。使用LSRII及FlowJo software(BD Biosciences)對經染色之細胞進行流式細胞儀分析。

【0143】(結果)

將結果示於圖1。萃取物A促進了自人類PBMC之記憶型T細胞之Th1細胞激素(IFN-γ、IL-2及TNF-α)之分泌。藉由PPD之刺激亦誘導了IFN-γ

之分泌。並且，於人類PBMC中確認到了萃取物A與PPD之間之較強之正相關性。另一方面，未確認到萃取物A與CMV之間之相關性。進而，作為萃取物A中所包含之抗原中之一者之MHSP10誘導IFN-γ之產生，顯示出與萃取物A之正相關性。關於IL-2、TNF-α之產生，亦確認到了萃取物A與PPD之間、及萃取物A與MHSP10之間之相關性。

【0144】(探討)

顯示於存在對PPD進行應答而產生Th1細胞激素之記憶型T細胞之PBMC中存在對萃取物A進行應答之記憶型T細胞。

【0145】(實施例2：對於萃取物A之抗腫瘤效果之免疫狀態之差別)

於本實施例中，使用免疫狀態不同之小鼠對萃取物A之抗腫瘤效果進行驗證。

【0146】(方法)

(BCG感染模型)

使乾燥BCG疫苗12 mg懸濁於12 mL之生理鹽水中，製備1 mg/mL之BCG疫苗溶液。於腫瘤細胞移植5週前及2週前兩次藉由尾根部皮下投予使小鼠感染100 μL之疫苗溶液，藉此製作BCG感染模型。

【0147】(萃取物A乳劑免疫模型)

將萃取物A與弗氏不完全佐劑(FIA)以體積比為1：1之比率進行混合，使用GP注射器連接器(BrightPath Biotherapeutics)及旋鎖注射器(HENKE SASS WOLF)製備萃取物A乳劑。於腫瘤細胞移植4週前及2週前兩次使用附有25G針之1 mL注射器將100 μL之萃取物A乳劑皮內投予至小鼠之尾根部，藉此製作萃取物A乳劑免疫模型。

【0148】(腫瘤細胞之移植)

使用B16BL6細胞及B16F10細胞作為腫瘤細胞，該等細胞係使用於移植約1週前蘇醒並進行了兩次以上繼代者。B16BL6細胞係利用PBS稀釋至3×10^6細胞/mL，以3.0×10^5細胞/小鼠之細胞數移植至經麻醉之初始小鼠、BCG感染小鼠及萃取物A乳劑免疫模型中。萃取物A係利用生理鹽水稀釋至10倍，使用附有26G針之1 mL注射器對每1隻小鼠投予100 μL至右腹股溝之皮下。向對照動物投予等量之生理鹽水。萃取物A係自移植8天前開始隔天向皮下進行投予直至解剖。

【0149】移植後第6天以後利用電子游標卡尺測定腫瘤之三邊(寬度、長度及高度)，根據其等之積算出腫瘤體積。統計學分析係利用Excel(Microsoft)實施，將根據未假定等分散之情形時之t-test而p值為0.05以下之情形視為顯著之差。

【0150】(結果)

於對初始小鼠投予了萃取物A之情形時，對B16BL6細胞及B16F10細胞均未確認到抗腫瘤效果(圖2B及2E)。相對於此，於接種了BCG之小鼠中確認到了萃取物A之抗腫瘤效果(圖2C及F)。進而，於萃取物A乳劑免疫小鼠中，亦藉由萃取物A之投予而對於B16BL6細胞及B16F10細胞兩者確認到了抗腫瘤效果(圖2D及G)。

【0151】(探討)

可知藉由BCG感染而於小鼠中產生之變化對萃取物A之抗腫瘤作用具有重要作用。進而，由於在萃取物A乳劑免疫模型中亦確認到了同樣之效果，故而強烈暗示了與獲得性免疫應答有關。

【0152】(實施例3：對具有模型抗原特異性之記憶型細胞之動物投予了模型抗原之情形時之抗腫瘤效果)

於本實施例中，對利用模型抗原之免疫後之腫瘤增生抑制效果進行驗證。

【0153】(方法)

(利用模型抗原之免疫後之腫瘤增生抑制效果)

於乳劑免疫時，添加1/50量之10 mg/mL之OVA(ovalbumin，卵白蛋白)蛋白質溶液(最終投予量為20 μg)製成乳劑溶液，對小鼠進行免疫。又，其後，投予卵白蛋白2 μg代替萃取物A。關於其他方法，依照實施例2之萃取物A乳劑模型及腫瘤細胞之移植方法實施。

【0154】(藉由Th1移入之腫瘤增生抑制效果)

分別使用CD4 T細胞分離套組(Miltenyi Biotec公司)或CD11c珠(Miltenyi Biotec公司)依照各說明書利用Auto MACS自OT-II小鼠(對卵白蛋白表現MHC class II拘束性之特異性TCR(T cell receptor，T細胞受體)之小鼠)或OT-II rag1基因剔除(KO)小鼠分離出CD4 T細胞，自野生型小鼠分離出CD11c陽性細胞。以每1 mL成為10^7個之方式製備CD4 T細胞，以每1 mL成為1～2×10^6個之方式製備CD11c陽性細胞，添加10 μg/mL之抗IL-4抗體、7.5 ng/mL之IL-12p70、10 ng/mL之IL-2、10 μg/mL之$OVA_{323-339}$肽並進行培養。培養3～4天後更換培養基，6～7天後將各細胞回收。使用Lymphoryte(Cedarlane公司)藉由離心分離將死細胞去除。

【0155】將於活體外分化為Th1細胞之來自OT-II小鼠之CD4 T細胞移入Rag2KO小鼠或Rag2、IL-2受體γ鏈雙重KO小鼠中，隔天投予卵白蛋白直至解剖日，共計投予11或15次。於移植來自OT-II小鼠之細胞後第8天或第16天移植B16BL6細胞，繼時性地計測腫瘤體積之發展。

【0156】(結果)

(利用模型抗原之免疫後之腫瘤增生抑制效果)

於利用包含卵白蛋白之乳劑進行了免疫之小鼠中確認到卵白蛋白投予後之腫瘤增生抑制作用(圖3-1)。

【0157】(藉由對卵白蛋白特異性之Th1移入小鼠投予卵白蛋白之腫瘤增生抑制效果)

於自OT-II小鼠分離出CD4 T細胞，將於活體外分化之Th1細胞移植至Rag2 KO小鼠之情形時，確認到藉由卵白蛋白投予之腫瘤增生抑制(p＝0.017，圖3-2之左側)。於Rag2、IL-2受體γ鏈雙重KO小鼠中亦同樣地確認到藉由卵白蛋白投予之腫瘤增生抑制(p＝0.09，圖3-2之右側)。

【0158】(實施例4：調配有各種佐劑基劑之疫苗製劑之抗腫瘤作用)

於本實施例中，對調配有各種佐劑基劑之疫苗製劑之抗腫瘤作用進行驗證。

【0159】(方法)

藉由對小鼠投予萃取物A及所調配之FIA、K3-SPG、K3-cGAMP及K3-Alum佐劑，對小鼠進行免疫。向對照小鼠投予生理鹽水及所調配之PBS、FIA、K3-SPG及K3-cGAMP佐劑單獨。此處，各佐劑係以成為K3以最終投予量計包含10 μg、K3-SPG以最終投予量計包含5 μg、2,3 cGAMP以最終投予量計包含10 μg之用量之方式製備。關於FIA及alum(alhydrogel，InvivoGen)，分別以100 μL之溶液中包含50%或25%之方式製備投予液。關於萃取物A之皮內投予，利用PBS將萃取物A稀釋至1 mg/mL，向尾根部皮內投予100 μL(id)。其後，藉由與實施例2之(萃取物A乳劑免疫模型)及(腫瘤細胞之移植)相同之方法進行腫瘤細胞之移植，測定解剖日之小鼠中之腫瘤重量。

【0160】(結果)

將結果示於圖4。證實了於萃取物A乳劑或萃取物A與現有之佐劑之併用處理後，於投予了萃取物A之情形時發揮萃取物A之抗腫瘤作用。

【0161】(實施例5：對腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)產生之影響之利用流式細胞儀分析技術之評價)

於本實施例中，利用流式細胞儀分析技術對移植腫瘤中萃取物A對腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)產生之影響進行評價。

【0162】(方法)

使小鼠感染BCG，於感染BCG 5週後將2×10^5個B16BL6細胞皮下移植至小鼠。此處，萃取物A或生理鹽水之皮下投予係自腫瘤細胞移植8天前開始隔天進行。於腫瘤細胞移植14天後使小鼠安樂死而將腫瘤摘除。使用腫瘤解離套組(Miltenyi Biotec公司)使腫瘤分散後，進行密度梯度離心分離而將腫瘤細胞與淋巴細胞分離。將分離之淋巴細胞洗淨後，進行死細胞之染色及Fc受體之阻斷。利用各種螢光標記抗體對細胞表面進行染色後，將細胞固定並進行透過處理，利用經螢光標記之抗體進行細胞內染色。

【0163】(結果)

將結果示於圖5。於感染BCG後投予了萃取物A之小鼠與投予了生理鹽水之小鼠相比，腫瘤內之T-bet陽性細胞數顯著增加。

【0164】(實施例6：對腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)產生之影響之利用流式細胞儀分析技術之評價)

於本實施例中，利用流式細胞儀分析技術對移植腫瘤中萃取物A對腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)產生之影響進行評價。

【0165】(方法)

藉由與實施例5相同之方法對BCG感染小鼠進行萃取物A或生理鹽水之投予、及腫瘤細胞之移植，並進行腫瘤之摘除。使用腫瘤解離套組(Miltenyi Biotec公司)使腫瘤分散後，進行密度梯度離心分離，將腫瘤細胞與淋巴細胞分離。向所分離之淋巴細胞之培養液中添加各抗原、及佈雷非德菌素A，於37℃、5%二氧化碳條件下培養一晚。將細胞回收並洗淨後，進行死細胞之染色及Fc受體之阻斷。利用各種螢光標記抗體對細胞表面進行染色後，將細胞固定並進行透過處理，利用經螢光標記之抗體進行細胞內染色。

【0166】(結果)

將結果示於圖6。於感染BCG後投予了萃取物A之小鼠與投予了生理鹽水之小鼠相比，於腫瘤組織內表現IFN-γ之T-bet陽性細胞數顯著增加。

【0167】(實施例7：伴隨治療、診斷)

關於伴隨治療、診斷，可藉由如下方式實施。

・藉由非侵入性之方法、問診、根據母子健康手冊或其同等物等之既往史或疫苗接種史取得抗原應答概況。

・使用抗原面板及自受驗者單離出之末梢單核細胞確認實際上是否具有應答性。

・將上述顯示反應之抗原或其組合作為預防藥或治療藥進行判斷並投予。

【0168】(實施例8：萃取物A之抗腫瘤效果所必需之細胞之鑑定)

於本實施例中，進行萃取物A之抗腫瘤效果所必需之細胞之鑑定。

【0169】(方法)

(向CD4缺陷小鼠投予萃取物A)

將BCG、B16BL6細胞、萃取物A、抗CD4抗體、抗IFN-γ抗體之投予排程示於圖7A。詳細而言，於腫瘤接種35天前及14天前對小鼠注射BCG，其後接種3.0×10^5個B16BL6黑色素瘤細胞。萃取物A係自腫瘤接種8天前開始隔天進行皮下投予。於使CD4陽性細胞枯竭之實驗中，於腫瘤接種1天前、3天後、7天後及11天後向腹腔內注射200 μg之抗CD4抗體。於使CD8枯竭之實驗中，於腫瘤接種1、2及3天前、以及腫瘤接種2、5、8及11天後向腹腔內注射200 μg之抗CD8抗體。於使IFN-γ枯竭之實驗中，於即將進行腫瘤接種前、及腫瘤接種3、6、9及12天後向腹腔內注射200 μg之抗IFN-γ抗體。小鼠係使用初始小鼠、CD4缺陷小鼠及MHC class II缺陷小鼠。向對照動物投予等量之生理鹽水。腫瘤體積係藉由與實施例2等相同之方法進行測定。

【0170】(細胞內細胞激素之測定)

使小鼠感染BCG，其後，自屠宰8天前開始隔天投予生理鹽水或萃取物A。自小鼠單離出脾臟，碾碎並進行離心分離而獲得細胞之顆粒。使細胞之顆粒懸濁於Pharm lysis buffer(BD)中15分鐘後，對細胞懸濁液進行離心分離，並使其懸濁於R10中。利用Z1 particle counter(Beckman Coulter)對細胞數進行計數，利用R10調整至2×10^7細胞/mL。將100 μL之細胞懸濁液分注至96孔之圓底微盤(Asahi Techno Glass)中，利用包含萃取物A之100 μL之R10對該等細胞進行刺激。30分鐘後進行Golgi Plug(BD Biosciences)及Golgi Stop(BD Biosciences)之添加。約6小時後將細胞回收並利用PBS洗淨。利用Live/Dead fixable blue stain kit對細胞進行染色，利用抗小鼠CD16/32抗體(Biolegend)進行阻斷後，利用BD

Cytofix/Cytoperm進行固定化與透過處理。使用對於IFN-γ之抗體(XMG1.2)、對於IL-13之抗體(eBio13A)、對於IL-17之抗體(TC11-18H10.1)進行染色，使用LSRII及FlowJo software(BD Biosciences)對經染色之細胞進行流式細胞儀分析。

【0171】(結果)

(對CD4缺陷小鼠投予萃取物A)

萃取物A之投予於使用抗CD4抗體使CD4陽性細胞枯竭之小鼠中未顯示抗腫瘤效果(圖7B)。CD4 T細胞對於萃取物A之抗腫瘤效果之必要性於使用CD4缺陷小鼠之實驗(圖7C)、及使用MHC class II缺陷小鼠之實驗(圖7D)中亦得到確認。另一方面，萃取物A之抗腫瘤效果於使用抗CD8抗體使CD8陽性細胞枯竭之小鼠(圖8C)及欠缺CD8陽性DC之Batf3缺陷小鼠(圖8G)中亦得到確認，因此可知CD8陽性細胞對於萃取物A之抗腫瘤效果並非必需。

【0172】(細胞內細胞激素之測定)

於對BCG感染小鼠投予了萃取物A之情形時，記憶型CD4 T細胞中之IFN-γ產生細胞之比率顯著增大。於IL-17及IL-13中未確認到此種變化(圖7E)。進而，於投予了IFN-γ中和抗體之小鼠中萃取物A之抗腫瘤效果消失，暗示了IFN-γ對於萃取物A之抗腫瘤效果承擔重要作用(圖7F)。進而，由萃取物A誘導之自BCG感染小鼠之脾臟細胞之IFN-γ之分泌於CD4缺陷小鼠及MHC class II缺陷小鼠各者中亦消失(圖7G)。另一方面，IFN-γ之產生於CD1d1缺陷小鼠中得到維持(圖7H)。進而，對萃取物A之應答中之脾臟中之IFN-γ分泌於將CD4陽性細胞自脾臟細胞去除之情形時完全消失(圖7I)。該等結果暗示了CD4 T細胞變化為Th1，該等細胞係由萃取

物A誘導之BCG感染小鼠中之IFN-γ分泌之主要供給源。

【0173】(實施例9：皮下注射實驗模型中之實驗)

於本實施例中，揭示皮下注射實驗模型中之抗腫瘤效果之分析。

【0174】(方法)

將腫瘤內注射實驗之排程示於圖8A。詳細而言，於腫瘤細胞接種35天前及14天前對Rag2缺陷小鼠、CD1d1缺陷小鼠、FcR缺陷小鼠、IL12p40缺陷小鼠及Batf3缺陷小鼠進行BCG，自腫瘤接種8天前開始隔天皮下投予萃取物A。於對應於圖8C之實驗中，於腫瘤接種3天前、2天前、1天前、3天後、7天後及11天後投予抗CD8抗體。於對應於圖8E之實驗中，於腫瘤接種1天前、3天後、7天後及11天後投予抗NK1.1抗體。其後，依照實施例2中所記載之方法測定腫瘤體積。

【0175】(結果)

於感染了BCG之Rag2缺陷小鼠中未確認到萃取物A之藉由BCG感染之抗腫瘤效果(圖8B)。於使CD8陽性細胞枯竭之小鼠中確認到藉由萃取物A投予之抗腫瘤效果(圖8C)。進而，於Batf3缺陷小鼠中亦確認到抗腫瘤活性(圖8G)，表明CD8陽性細胞對於抗腫瘤活性並非必需。進而，於FcR缺陷小鼠及使NK1.1陽性細胞枯竭之小鼠中，亦保持了萃取物A之抗腫瘤活性，因此表明ADCC活性對於萃取物A之抗腫瘤效果並非必需(圖8D及8E)。進而，為了調查NKT細胞之貢獻，於CD1d1缺陷小鼠中亦進行了評價，於該小鼠中亦確認到萃取物A之抗腫瘤效果(圖8D)。因此，確認到CD4 T細胞對於萃取物A之抗腫瘤效果為必需，CD8 T細胞、NKT細胞、ADCC活性對於抗腫瘤效果並非必需。

【0176】(實施例10：對預免疫小鼠進行腫瘤非相關蛋白質之注射

之實驗)

於本實施例中，揭示對BCG感染小鼠投予了萃取物A中所包含之腫瘤非相關蛋白質之情形時之抗腫瘤效果。

【0177】(方法)

(萃取物A之蛋白酶處理)

使用EDTA(ethylenediamine tetraacetic acid，四乙酸乙二胺)-0.5%胰蛋白酶溶液(Nacalai Tesque)及枯草桿菌蛋白酶(P5380)(Sigma-Aldrich)作為蛋白酶。藉由將該等蛋白酶於96℃下培養15分鐘而進行熱失活(HI)處理。將未進行HI處理之蛋白酶或進行了HI處理之蛋白酶與萃取物A混合，培養16小時。其後，將該等溶液於96℃下培養15分鐘，使具有活性之酵素失活。

【0178】(進行過蛋白酶處理之萃取物A之IFN-γ分泌及抗腫瘤活性)

於BCG感染小鼠中，藉由生理鹽水、萃取物A、利用枯草桿菌蛋白酶進行過處理之萃取物A(Sub)、利用熱失活處理枯草桿菌蛋白酶進行過處理之萃取物A(HI-Sub)、利用胰蛋白酶進行過處理之萃取物A(Trp)或利用熱失活處理胰蛋白酶進行過處理之萃取物A(HI-Trp)誘導自脾臟細胞之IFN-γ之分泌。以4種濃度使用各蛋白酶。用藉由萃取物A之刺激所分泌之IFN-γ之量除以藉由各刺激之IFN-γ之量。

【0179】(LpqH之抗腫瘤活性)

自腫瘤細胞移植8天前開始隔天對BCG感染小鼠皮下投予萃取物A。於腫瘤細胞移植14天後使小鼠安樂死而將腫瘤摘除。使用腫瘤解離套組(Miltenyi Biotec公司)消化腫瘤之小片。消化後，使用70 μm之篩網將腫瘤片斷粉碎。使用Lympholyte-M(Cedarlane公司)進行密度梯度離心分

離，將腫瘤細胞、紅血球及死細胞去除。將離心分離後之中間層回收而用作TIL。其後，添加LpqH(10 μg/mL)，與此同時進行Golgi Plug及Golgi Stop之添加。於10小時後將細胞回收並利用PBS洗淨。利用Live/Dead fixable blue stain kit對細胞進行染色，利用抗小鼠CD16/32抗體(Biolegend)進行阻斷後，將細胞固定，利用BD Cytofix/Cytoperm進行透過處理。使用對於IFN-γ之抗體(XMG1.2)進行染色，使用LSRII及FlowJo software(BD Biosciences)對經染色之細胞進行流式細胞儀分析。

自腫瘤接種8天前開始隔天對初始小鼠及BCG感染小鼠皮下投予生理鹽水、0.1 μg之LpqH、或1 μg之LpqH。其後，依照實施例2等中所記載之方法使用電子游標卡尺測定腫瘤體積。

【0180】(結果)

蛋白酶處理與熱失活蛋白酶處理不同，存在使萃取物A之IFN-γ分泌活性降低之傾向(圖9A)。藉由質譜法對經處理之萃取物A進行分析，結果鑑定出MTB12與LpqH之至少2種蛋白質。

於利用LpqH對BCG感染小鼠進行刺激之情形時，誘導了IFN-γ之分泌(圖9B)。重組LpqH蛋白質之注射與萃取物A之抗腫瘤效果同樣地於BCG感染小鼠中發揮抗腫瘤效果(圖9C)。相對於此，於初始小鼠中未確認到LpqH蛋白質之注射之抗腫瘤效果(圖9C)。該等結果暗示了藉由向BCG感染小鼠注射抗原可抑制腫瘤增生，萃取物A之活性成分之一為蛋白質。

【0181】(實施例11：萃取物A之抗腫瘤效果與腫瘤浸潤淋巴細胞之相關性之分析)

於本實施例中，調查萃取物A投予後之腫瘤微小環境，對與腫瘤浸潤淋巴細胞之相關性進行分析。

【0182】(方法)

(TIL(腫瘤浸潤淋巴細胞)之分離)

自腫瘤細胞移植8天前開始隔天對BCG感染小鼠皮下投予萃取物A。於腫瘤細胞移植14天後使小鼠安樂死而將腫瘤摘除。使用腫瘤解離套組(Miltenyi Biotec公司)消化腫瘤之小片。消化後，使用70 μm之篩網將腫瘤片斷粉碎。使用Lympholyte-M(Cedarlane公司)進行密度梯度離心分離，將腫瘤細胞、紅血球及死細胞去除。將離心分離後之中間層回收而用作TIL。使用抗CD45抗體(30-F11，BD)、抗CD62L抗體(MEL-14，BD)、抗FOXP3抗體(FJK-16S，ebioscience)、抗T-bet抗體(4B10，Biolegend)對TIL進行染色。對於FOXP3及T-bet之抗體於使用BD Pharmingen Transcription Factor buffer(BD)進行透過處理後進行染色。利用LSRII(BD)及FlowJo software對經染色之細胞進行分析。

【0183】(結果)

對BCG感染小鼠之萃取物A之投予於腫瘤微小環境中使CD3陽性CD45陽性細胞之數量顯著增加，發現了腫瘤重量與腫瘤浸潤CD3陽性CD45陽性細胞之顯著之負相關性(圖10A)。於BCG感染小鼠中，觀察到腫瘤重量與TIL數之正相關性(圖10B)。進而，對在腫瘤微小環境中比率增大之細胞進行調查，結果，CD4陽性細胞相對於CD3陽性CD45陽性細胞之比率增大，CD8陽性細胞相對於CD3陽性CD45陽性細胞之比率未產生此種變化(圖10C)。進而，若著眼於CD4陽性T細胞之表達型對T-bet陽性細胞及Foxp3陽性細胞之數量進行測定，則可知T-bet陽性細胞之數量顯著增加。T-bet陽性Foxp3陰性細胞及T-bet陽性CD4陽性T細胞之比率於腫瘤微小環境中增大，於腫瘤重量與腫瘤浸潤T-bet陽性CD4陽性細胞數之

間確認到顯著之負相關性(圖10E)。

【0184】(實施例12：萃取物A之抗腫瘤效果與產生IFN-γ之TIL之相關性之分析)

於本實施例中，對萃取物A之抗腫瘤效果與產生IFN-γ之TIL之相關性進行分析。

【0185】(方法)

依照圖11A中所記載之實驗順序對萃取物A之刺激下或無刺激下之細胞內IFN-γ進行測定。將單離出之TIL播種至培養盤上並添加抗原及蛋白質轉運抑制劑。培養一夜後，將TIL回收，利用FACS進行分析。

【0186】(結果)

顯示產生IFN-γ之CD4陽性記憶型T細胞於無刺激下被檢測出，亦被萃取物A抗原非依賴性地誘導(圖11B及11D)。於該實驗條件下，來自腫瘤之細胞及其碎片較佳為包含於培養基中，因此存在檢測出對於腫瘤抗原之T細胞應答之可能性。進而，可知可對萃取物A及LpqH進行應答而產生IFN-γ之CD4陽性T細胞存在於BCG感染小鼠及萃取物A免疫小鼠之腫瘤組織中(圖11C、11E及11F)。

【0187】(實施例13：流感疫苗之抗腫瘤效果)

於本實施例中，對根據免疫狀態之不同之流感疫苗之抗腫瘤效果進行驗證[0188]

【0188】(方法)

(PR8感染模型)

使流感病毒PR8以成為10 pfu/mL之方式懸濁於PBS中而製成病毒溶液。藉由將30 μL之病毒溶液經鼻投予至小鼠使其感染而製作PR8感染模

型。病毒之感染係於麻醉下進行。

【0189】(流感疫苗之投予)

利用生理鹽水以成為1 μg/mL之方式對流感疫苗進行調整，將100 μL皮下投予至小鼠之右腹股溝。

【0190】(結果)

於對初始小鼠投予了流感疫苗之情形時，未確認到對所移植之B16BL6細胞具有抗腫瘤作用(圖12B)。相對於此，於對感染了流感之小鼠投予了流感疫苗之情形時，確認到抗腫瘤作用(圖12C)。

【0191】(探討)

藉由流感病毒感染而於小鼠身上產生之變化暗示了由於投予作為流感病毒抗原之疫苗，故而對於非腫瘤抗原之獲得免疫有助於抗腫瘤作用。暗示了即便於感染了結核病以外之病原微生物之情形時，不將與該病原體相關之抗原限定於結核病，由各種感染所誘導之獲得免疫亦藉由再次暴露於相同之病原體抗原下而發揮抗腫瘤作用。

【0192】(實施例14：癌症之預防、復發預防、及治療)

於本實施例中，進行癌症之預防、復發預防、及/或治療之臨床試驗。

【0193】(方法)

(非腫瘤抗原之特定)

本實施例之試驗方案參照圖13A。

自癌症得到緩解及/或術後之受驗者、以及正常之受驗者單離出末梢血液單核細胞(PBMC)。藉由對上述受驗者之疫苗接種史、及/或感染史進行確認，特定出抗原應答概況。疫苗接種史及感染史可包括結核病、瘧

疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感(病毒)、MARS、狂犬病、白喉等，但不限定於該等。

利用上述非腫瘤抗原(0.01 μg/mL～1 mg/mL)或包含非腫瘤抗原(0.01 μg/mL～1 mg/mL)之萃取物對上述單離出之PBMC(例如1.0×10^4～1.0×10^6細胞)刺激約6～24小時，藉由本技術領域中慣用之檢測方法(例如ELISA、qPCR(Quantitative Polymerase Chain Reaction，定量聚合酶鏈反應)及/或FACS等)對細胞激素(例如IFN-γ、IL-2及/或TNF-α等)之產生進行測定。將刺激後之細胞激素產生量成為刺激前之細胞激素產生量之2倍以上之受驗者選為Responder。

【0194】(非腫瘤抗原之投予)

將特定出之非腫瘤抗原按照以下投予方案進行投予，對臨床有效性進行評價。

・組構成：2種用量之安慰劑或非腫瘤抗原(約0.001 μg/1次用量～約1 mg/1次用量)或者包含非腫瘤抗原之萃取物(以非腫瘤抗原換算計為約0.001 μg/1次用量～約1 mg/1次用量)

・受驗者數：約100名

・投予路徑：SC(皮下投予)或IT(腫瘤內投予)

・投予次數：1日約1次(第1週)、及1週約1次(第2週以後)

・投予期：約3個月～約1年

・主要評價項目：無惡化存活期(PFS)、及總存活期(OS)

・次要評價項目：反應持續時間、病情控制率、及安全性。

【0195】(結果)

可觀察到主要評價項目及次要評價項目皆為投予了非腫瘤抗原之組與安慰劑相比顯著奏效，且於進行試驗之用量範圍內奏效之例。

【0196】(實施例15：癌症之復發預防)

於本實施例中，進行癌症患者之癌症復發預防之臨床試驗。

【0197】(方法)

(非腫瘤抗原之特定)

試驗方案參照圖13B。

自術後之癌症患者單離出腫瘤塊。於本實施例中，對於浸潤至腫瘤塊中之免疫細胞，藉由對上述癌症患者之疫苗接種史、及/或感染史進行確認，特定出抗原應答概況。疫苗接種史及感染史可包括結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感(病毒)、MARS、狂犬病、白喉等，但不限定於該等。

利用上述非腫瘤抗原(0.01 μg/mL～1 mg/mL)或包含非腫瘤抗原(0.01 μg/mL～1 mg/mL)之萃取物對上述腫瘤浸潤免疫細胞(1.0×10^4～

1.0×10^6細胞/樣本)刺激約6～24小時，藉由本技術領域中慣用之檢測方法(例如ELISA、qPCR及/或FACS等)對細胞激素(例如IFN-γ、IL-2及/或TNF-α等)之產生進行測定。將刺激後之細胞激素產生量成為刺激前之細胞激素產生量之2倍以上之受驗者選為Responder。

【0198】(非腫瘤抗原之投予)

將特定出之非腫瘤抗原按照以下投予方案進行投予，對臨床有效性進行評價。

・組構成：2種用量之安慰劑或非腫瘤抗原(約0.001 μg/1次用量～約1 mg/1次用量)或者包含非腫瘤抗原之萃取物(以非腫瘤抗原換算計為約0.001 μg/1次用量～約1 mg/1次用量)

・受驗者數：約100名

・投予路徑：SC(皮下投予)或IT(腫瘤內投予)

・投予次數：1日約1次(第1週)、及1週約1次(第2週以後)

・投予期：約3個月～約1年

・主要評價項目：無惡化存活期(PFS)、及總存活期(OS)

・次要評價項目：反應持續時間、病情控制率、及安全性。

【0199】(結果)

可觀察到主要評價項目及次要評價項目皆為投予了非腫瘤抗原之組與安慰劑相比顯著奏效，且於進行試驗之用量範圍內奏效之例。

【0200】(附註)

如上所述，使用本發明之較佳實施方式例示了本發明，但應瞭解本發明應該僅由申請專利範圍解釋其範圍。應瞭解本說明書中所引用之專利、專利申請案及其他文獻應該以與將其內容本身具體記載於本說明書中

同樣程度地援引其內容作為對本說明書之參考。應瞭解本申請案對於2019年8月13日向日本專利廳提出之特願2019-148551、2019年12月6日向國際事務局提出之PCT/JP2019/047945、及2019年12月6日向臺灣專利局提出申請之108144810主張優先權，應援引其全部內容作為對本說明書之參考。

[產業上之可利用性]

【0201】本發明針對癌症等疾病提供一種先前不存在之基於機制之預防及治療法之方法。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種組合物，其用以使在受驗者中受到抑制之對靶以外抗原成分具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)對靶活化，且其包含該靶以外抗原成分。

【請求項2】

如請求項1之組合物，其中藉由使上述Treg活化而賦予對上述靶之殺傷能力或對上述靶之免疫活化作用。

【請求項3】

一種組合物，其用以使在受驗者中受到抑制之對非腫瘤抗原成分具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)活化，且其包含該非腫瘤抗原成分。

【請求項4】

如請求項3之組合物，其中藉由使上述Treg活化而賦予腫瘤殺傷能力或對腫瘤之免疫活化作用。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之組合物，其中上述Treg為記憶型T細胞。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之組合物，其中上述Treg為CD4陽性。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之組合物，其中上述抗原成分包含蛋白質。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之組合物，其中上述抗原成分包含選自由感染症之病原體或其一部分、與既往史相關之抗原、及與疫苗接種史相關之

抗原所組成之群中之抗原。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之組合物，其中上述抗原成分包含人類結核桿菌熱水萃取物或流感病毒抗原。

【請求項10】

一種組合物，其特徵在於在包括如下步驟之方法中使用：調查上述抗原成分於該受驗者中是否具有Treg之免疫記憶之步驟；及於該受驗者對該抗原成分具有免疫記憶之情形時，對該受驗者投予該抗原成分之步驟。

【請求項11】

一種組合物，其係用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀者，且其包含在該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之抗原成分。

【請求項12】

如請求項11之組合物，其中上述疾病、障礙或症狀包括癌症，較佳為上述抗原成分係非腫瘤抗原成分。

【請求項13】

如請求項11或12之組合物，其中上述抗原成分對上述受驗者之記憶型T細胞具有特異性。

【請求項14】

如請求項13之組合物，其中上述記憶型T細胞為記憶型調節性T細胞(IL-2產生性)。

【請求項15】

如請求項11至14中任一項之組合物，其中上述抗原成分具有免疫活

化作用。

【請求項16】

如請求項11至15中任一項之組合物，其中上述抗原成分係抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用者。

【請求項17】

如請求項11至16中任一項之組合物，其中上述抗原成分具有使Foxp3陽性Treg細胞與IFN-γ產生性T細胞之存在比率偏向之活性。

【請求項18】

如請求項17之組合物，其中上述偏向係使IFN-γ產生性T細胞與Foxp3陽性Treg細胞相比增加。

【請求項19】

如請求項11至18中任一項之組合物，其中上述抗原成分具有使Foxp3陽性Treg細胞與1型輔助型T細胞之存在比率偏向之活性。

【請求項20】

如請求項17或18之組合物，其中上述IFN-γ產生性T細胞包括1型輔助型T細胞。

【請求項21】

如請求項11至20中任一項之組合物，其中上述抗原成分具有使Th1細胞之存在比率偏向之活性。

【請求項22】

如請求項17至21中任一項之組合物，其中上述IFN-γ產生性T細胞為T-bet陽性Th1細胞。

【請求項23】

如請求項11至22中任一項之組合物，其中上述特異性之抗原成分於來自上述受驗體之試樣中具有使選自由IFN-γ產生能力、IL-2產生能力、及TNF-α產生能力所組成之群中之至少一者亢進之能力。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之組合物，其中上述抗原成分為蛋白質。

【請求項25】

一種生物標記，其係用以判定非腫瘤抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用者，且其包括選自由該抗原成分(i)是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞發生變動、(iii)是否使IFN-γ產生能力發生變動、(iv)是否使IL-2產生能力發生變動、及(v)是否使TNF-α產生能力發生變動所組成之群中之至少一者。

【請求項26】

一種組合物或套組，其係包含用以檢測用以判定非腫瘤抗原成分對受驗者是否具有抗癌作用之生物標記之製劑或機構者，且該生物標記包括選自由該非腫瘤抗原成分(i)是否抗原依賴性地對記憶型CD4陽性T細胞發揮作用、(ii)是否使記憶型調節性T細胞發生變動、(iii)是否使IFN-γ產生能力發生變動、(iv)是否使IL-2產生能力發生變動、及(v)是否使TNF-α產生能力發生變動所組成之群中之至少一者。

【請求項27】

如請求項1至23中任一項之組合物，其中上述(非腫瘤)抗原成分包含與既往史或疫苗接種史相關之抗原。

【請求項28】

如請求項1至23中任一項之組合物，其中上述受驗者係具有感染症罹

患史之受驗者，且上述抗原成分包含針對該感染症之抗原。

【請求項29】

如請求項28之組合物，其中上述感染症包括選自由結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病及白喉所組成之群中之至少一者。

【請求項30】

如請求項1至23、27至29中任一項之組合物，其中上述受驗者係具有BCG接種史、結核病感染史或對結核桿菌之抗原應答性之受驗者，且上述抗原成分包含人類結核桿菌熱水萃取物。

【請求項31】

如請求項1至23、27至29中任一項之組合物，其中上述受驗者係具有流感疫苗接種史、流感感染史或對流感病毒之抗原應答性之受驗者，且上述抗原成分包含流感病毒。

【請求項32】

如請求項1至23、27至31中任一項之組合物，其中上述疾病、障礙或症狀包括黑色素瘤。

【請求項33】

如請求項1至23、27至32中任一項之組合物，其中上述抗原成分包含

蛋白質、其一部分或肽。

【請求項34】

如請求項1至23、27至33中任一項之組合物，其中上述抗原成分包含能夠引起經由CD4陽性T細胞之免疫應答者。

【請求項35】

如請求項1至23、27至34中任一項之組合物，其特徵在於：對上述受驗者能否引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答進行確認，於該受驗者能夠引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答之情形時，投予上述組合物。

【請求項36】

一種組合物，其特徵在於：其係用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀者，且其包含在該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之抗原成分，

該疾病、障礙或症狀包括黑色素瘤，

該抗原成分為蛋白質或其一部分、或者肽，且為能夠引起經由CD4陽性T細胞之免疫應答者，

該癌症包括能夠藉由經由CD4陽性T細胞之免疫應答進行治療或預防者，

此處，對該受驗者能否引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答進行確認，於該受驗者能夠引起經由CD4陽性T細胞之抗腫瘤免疫應答之情形時，投予該組合物。

【請求項37】

一種組合物，其係用以在受驗者中治療或預防癌症或腫瘤者，且其

包含非腫瘤抗原成分，該非腫瘤抗原成分係使於該受驗體中受到抑制之對該非腫瘤抗原具有免疫記憶之調節性T細胞(Treg)活化者，該Treg對癌症或腫瘤具有調節活性或抗腫瘤免疫作用之促進效果。

【請求項38】

一種製造或以其他形式提供用以預防或治療受驗者之癌症之組合物之方法，其包括如下步驟：

A)特定出對該受驗者具有特異性之非腫瘤抗原之步驟；

B)特定出該非腫瘤抗原於受驗者中是否存在免疫記憶，選擇存在該免疫記憶者之步驟；及

C)製造或以其他形式提供所選擇之該非腫瘤抗原之步驟。

【請求項39】

如請求項38之方法，其中於B)中具有如請求項2至37中任一項之一個或複數個特徵。

【請求項40】

一種確定受驗者之非腫瘤抗原能否預防或治療該受驗者之癌症之方法，其包括如下步驟：

B)特定出該非腫瘤抗原於該受驗者中是否存在免疫記憶，

於存在該免疫記憶之情形時，特定為可預防或治療該受驗者之癌症。

【請求項41】

如請求項40之方法，其中於B)中具有如請求項2至37中任一項之一個或複數個特徵。

【請求項42】

一種用以預防或治療與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀之方法，其包括如下步驟：

a)獲取受驗者之抗原應答性概況之步驟；

b)根據該抗原應答性概況特定出抗原成分或抗原成分之組合，該抗原成分或抗原成分之組合係基於該受驗者對該抗原成分或該抗原成分目前呈現或過去呈現過免疫應答性而特定出之步驟；及

c)以足以於該受驗者中引起免疫應答之量對該受驗者投予藉由該步驟b)所鑑定出之抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

【請求項43】

如請求項42之方法，其中上述疾病、障礙或症狀包括癌症。

【請求項44】

如請求項42或43之方法，其中上述抗原應答性概況之獲取包括確認受驗者過去之身體狀態之步驟、及確認一種或複數種抗原候選於來自該受驗者之樣本中是否具有應答性之步驟、或該等兩者。

【請求項45】

如請求項42至44中任一項之方法，其中上述抗原應答性概況之獲取包括特定出引起經由CD4陽性T細胞之免疫應答之抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

【請求項46】

如請求項42至44中任一項之方法，其中i)上述抗原性應答概況包括選自由基於問診、母子健康手冊或其同等物等之既往史、疫苗接種史、及該等之組合所組成之群中之至少一者，及/或ii)上述是否具有應答性之確認包括如下步驟，即，自該受驗者採集體液(例如血液)，分離出末梢血液細

胞後，測定該末梢血液細胞是否對與該抗原概況相關之抗原產生反應而產生細胞激素，另外，測定其他生物標記。

【請求項47】

如請求項42至46中任一項之方法，其進而包括定期對上述抗原之應答性進行檢查而確認應答性之維持之步驟。

【請求項48】

如請求項42至47中任一項之方法，其中上述a)及b)藉由以下步驟實施：

i)獲取受驗者過去之身體狀態之步驟；

ii)採集該受驗者之血液，分離出末梢血液細胞後，測定該末梢血液細胞是否對符合該身體狀態之抗原產生反應而產生細胞激素，另外，測定其他生物標記之步驟；及

iii)根據ii)之結果特定出適當之抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

【請求項49】

如請求項48之方法，其中上述過去之身體狀態包括既往史及疫苗接種史。

【請求項50】

如請求項48或49之方法，其中上述身體狀態包括感染症罹患史，且上述癌症疫苗包含針對該感染症之抗原成分或抗原成分之組合。

【請求項51】

如請求項50之方法，其中上述感染症包括選自由結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、

伊波拉、西尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病及白喉所組成之群中之至少一者。

【請求項52】

如請求項48至51中任一項之方法，其中上述身體狀態包括BCG接種史、結核病感染史或對結核桿菌之抗原應答性，且上述抗原成分或抗原成分之組合包含人類結核桿菌熱水萃取物。

【請求項53】

如請求項48至51中任一項之方法，其中上述身體狀態包括流感疫苗接種史、流感感染史或對流感病毒之抗原應答性，且上述抗原成分或抗原成分之組合包含流感病毒。

【請求項54】

如請求項48至53中任一項之方法，其中上述投予包括皮下投予或皮內投予。

【請求項55】

如請求項48至54中任一項之方法，其中上述受驗者處於癌症發病前、癌症治療後、癌症發病初期或罹癌機率較高狀態。

【請求項56】

如請求項48至55中任一項之方法，其中上述癌症選自由一般之癌症、進展度相對緩慢之癌症、對免疫系統之敏感性較低之癌症、口腔鱗狀上皮細胞癌、宮頸癌、及通常CD8陽性T細胞難以顯示效果之MHC class I

陰性癌症所組成之群。

【請求項57】

如請求項48至56中任一項之方法，其中上述受驗者顯示免疫抵抗性。

【請求項58】

如請求項48至57中任一項之方法，其中上述步驟ii)包括對IFN-γ產生、IL-2產生、TNF-α產生或同時產生該等細胞激素中之複數種之細胞之誘導進行測定的步驟。

【請求項59】

如請求項42至58中任一項之方法，其中上述抗原應答性概況係藉由基於既往史、疫苗接種史事先進行伴隨式診斷而獲得。

【請求項60】

如請求項48至59中任一項之方法，其中上述過去之身體狀態及上述抗原成分或抗原成分之組合係結核病感染史以及人類結核桿菌熱水萃取物。

【請求項61】

如請求項48至59中任一項之方法，其中上述過去之身體狀態及上述抗原成分或抗原成分之組合係流感感染史以及流感病毒。

【請求項62】

如請求項48至61中任一項之方法，其中上述過去之身體狀態及上述抗原成分或抗原成分之組合係選自結核病、瘧疾、黃熱病毒、天花病毒、種痘、麻疹/風疹、脊髓灰質炎、流行性腮腺炎(阿多福病即豬頭皮)/MUMPS、輪狀病毒感染、水痘(chicken pox)、黃熱病、伊波拉、西

尼羅河熱、b型流感嗜血桿菌感染症、肺炎鏈球菌感染症、百日咳、日本腦炎、腦膜炎菌感染症、沙門氏菌感染症、病原性大腸桿菌、弓形蟲病、茲卡病毒、疱疹病毒1型、EBV/艾司坦-巴爾病毒(疱疹病毒4型)、CMV/巨細胞病毒(疱疹病毒5型)、流感、MARS、狂犬病、白喉中之一種以上。

【請求項63】

如請求項52至60或62中任一項之方法，其中上述受驗者係可確認到BCG接種史、結核病感染史或抗原應答性之受驗者，且

上述結核桿菌萃取物係於發病前預防性地進行投予或於癌症發病初期進行投予，於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下，進行藉由先前方法所獲得之來自結核桿菌之萃取物之皮下投予或皮內投予。

【請求項64】

如請求項53至59或61中任一項之方法，其中上述受驗者係可確認到流感疫苗接種史、流感感染史或抗原應答性之受驗者，且

上述流感疫苗係於發病前預防性地進行投予，於治療後預防復發性地進行投予，或於癌症發病初期進行投予，於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下，進行流感疫苗之皮下投予或皮內投予。

【請求項65】

一種基於請求項63或64之癌症免疫之預防或治療方法，其包括再次接種上述抗原成分或抗原成分之組合之步驟。

【請求項66】

一種利用非腫瘤成分之受驗者之癌症預防或治療方法，其特徵在於：該成分係藉由問診所鑑定出、及/或參照該受驗者之既往史及疫苗接

種史所鑑定出之抗原或萃取物，該受驗者係如請求項49之有感染史之人或有疫苗接種史之人，該成分係於治療後為了預防復發而對該受驗者進行投予，於發病前進行預防性投予，或於癌症發病初期進行投予，且視需要於癌症發病初期或罹癌機率較高狀態下投予該成分。

【請求項67】

如請求項63至66中任一項之方法，其中上述癌症選自由一般之癌症、進展度相對緩慢之癌症、對免疫系統之敏感性較低之癌症、口腔鱗狀上皮細胞癌、宮頸癌、及通常CD8陽性T細胞難以顯示效果之MHC class I陰性癌症所組成之群。

【請求項68】

如請求項63、66或67之方法，其中上述受驗者係顯示免疫抵抗性之患者。

【請求項69】

如請求項48至68中任一項之方法，其中上述應答性之特定係對既往感染史、疫苗接種史、以及使用末梢血液之IFN-γ產生、IL-2產生、TNF-α產生或同時產生該等細胞激素中之複數種之細胞之誘導進行測定。

【請求項70】

如請求項52之方法，其中上述結核桿菌萃取物係人類結核桿菌之熱水萃取物、或來自其他結核桿菌之萃取物(安全性高之萃取物)。

【請求項71】

如請求項53之方法，其中上述流感病毒係來自人類流感病毒、或其他流感病毒之萃取物(安全性高之萃取物)。

【請求項72】

如請求項42之方法，其中上述抗原成分為蛋白質。

【請求項73】

一種疫苗製劑，其包含如請求項48至53中任一項之抗原、及佐劑基劑。

【請求項74】

如請求項73之疫苗製劑，其中上述佐劑基劑包含促進Th1型免疫應答之物質。

【請求項75】

如請求項73或74之疫苗製劑，其用於個別化醫療。

【請求項76】

一種組合物，其特徵在於：其係用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀者，且其包含在該受驗者中對與該疾病、障礙或症狀之致病因子不同之成分具有特異性之抗原成分，其係1日1次(第1週)及1週1次(第2週以後)地進行皮下投予或腫瘤內投予。

【請求項77】

如請求項76之組合物，其中上述抗原成分於每單位製劑中約含0.001 μg以上。

【請求項78】

一種用以在受驗者中治療或預防癌症或腫瘤之方法，其包括如下步驟：

a)基於抗原性應答概況特定出對該受驗者具有特異性之非腫瘤抗原之步驟；

b)特定出該受驗者對該非腫瘤抗原是否具有免疫記憶，從而特定出

具有該免疫記憶之受驗者之步驟；及

c)對特定出具有該免疫記憶之該受驗者投予該非腫瘤抗原之步驟。

【請求項79】

如請求項78之方法，其中上述抗原性應答概況包括疫苗接種史、及/或感染史。

【請求項80】

如請求項78或79之方法，其中特定出具有上述免疫記憶之受驗者之步驟如下：利用上述非腫瘤抗原對自該受驗者單離出之末梢血液單核細胞(PBMC)或自腫瘤塊單離出之浸潤免疫細胞進行刺激，並對細胞激素之產生進行測定，將細胞激素產生較刺激前上升規定倍數之受驗者特定為具有上述免疫記憶之受驗者。

【請求項81】

如請求項78至80中任一項之方法，其中上述非腫瘤抗原係1日1次(第1週)及1週1次(第2週以後)地進行投予。

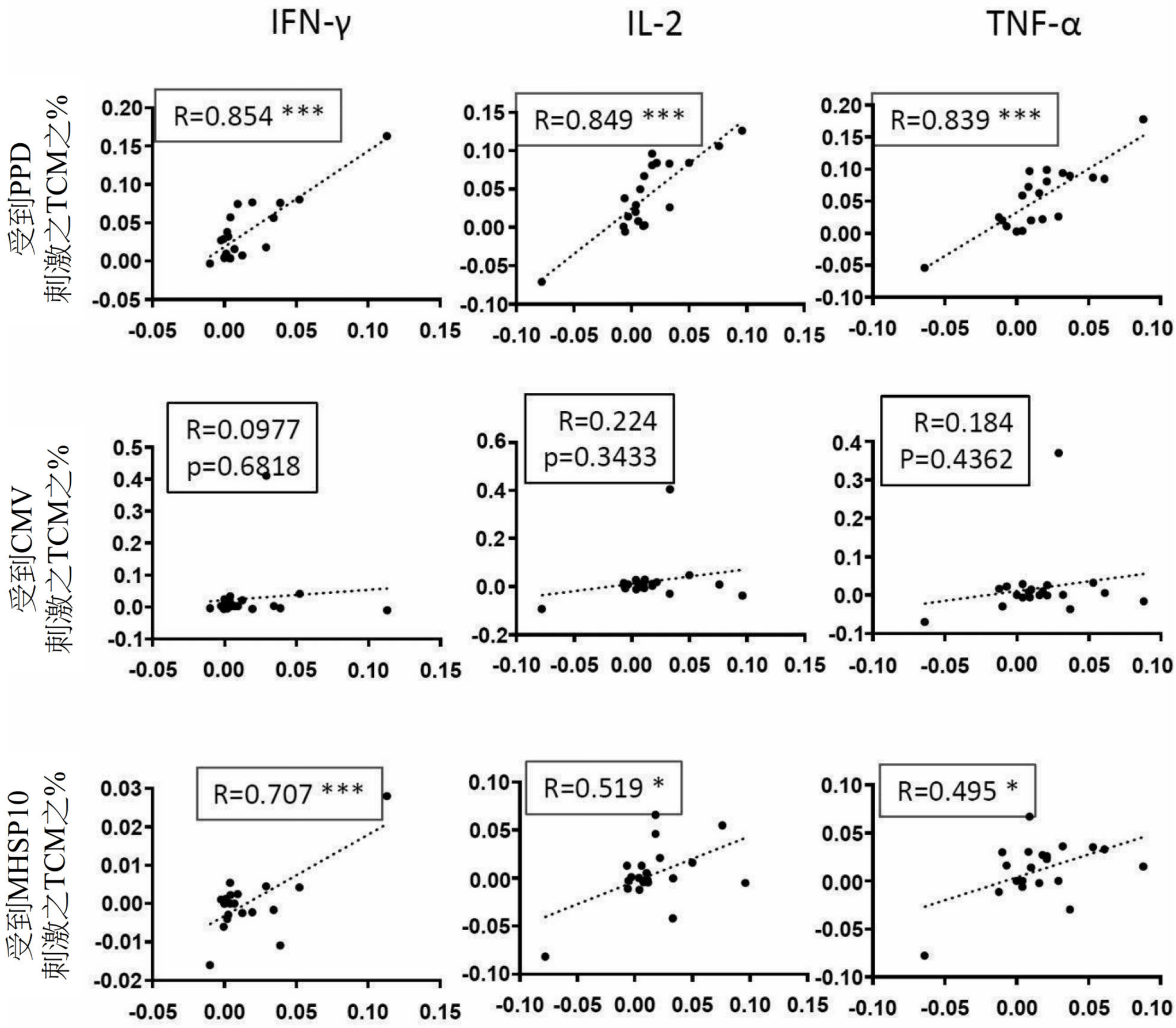
【請求項82】

如請求項78至81中任一項之方法，其中上述非腫瘤抗原以約0.001 μg/1次用量～約1 mg/1次用量進行投予。

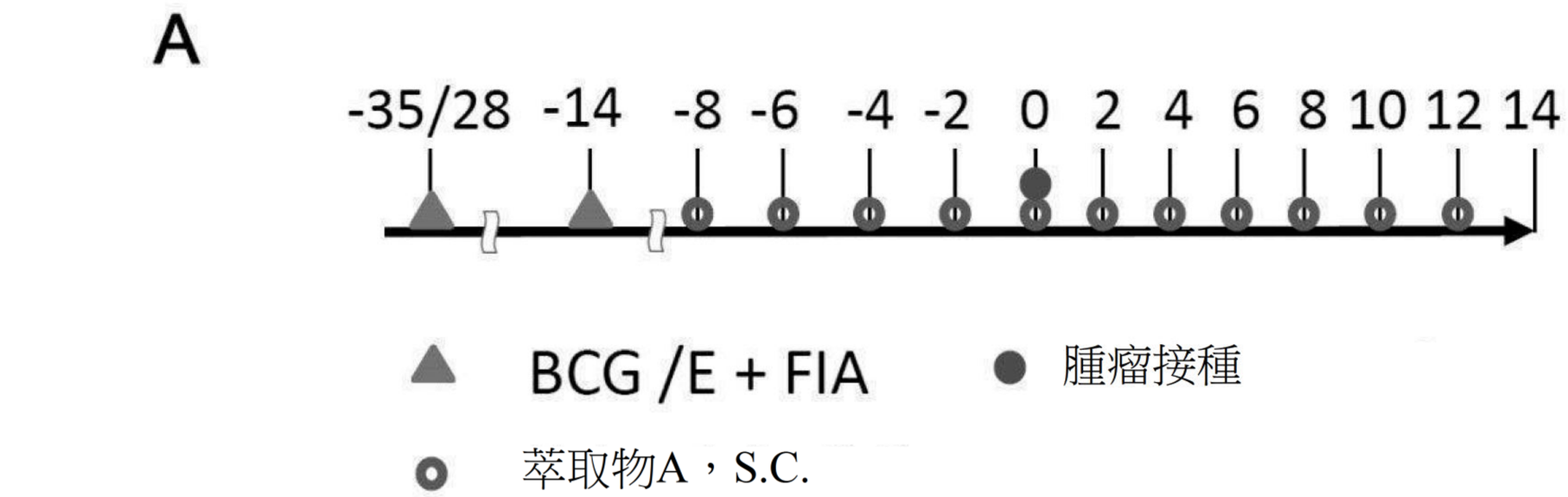
【請求項83】

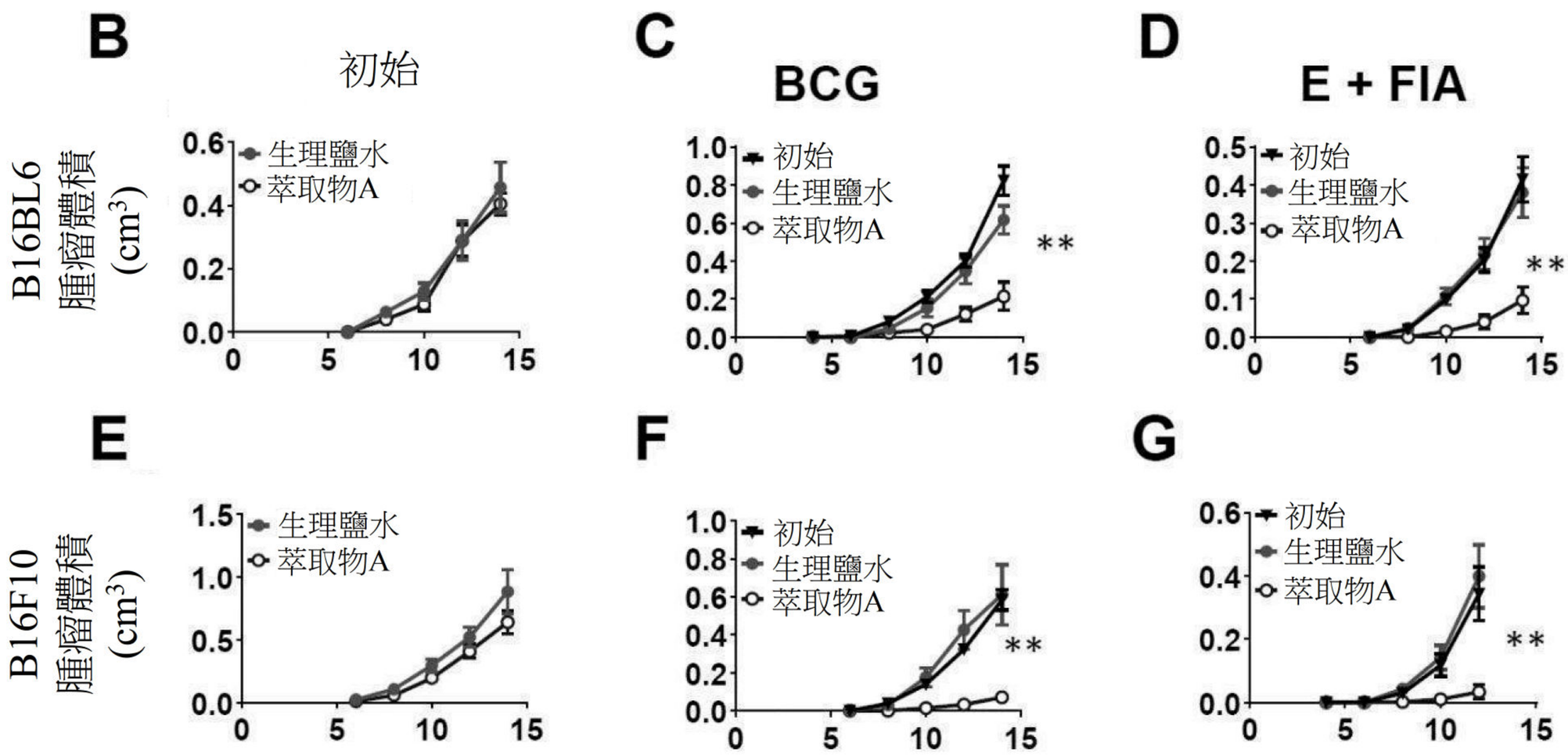
一種組合物，其用以治療或預防受驗者之與免疫異常相關之疾病、障礙或症狀，且其包含mHSP10及/或MTB12及/或脂蛋白LpqH。

【發明圖式】

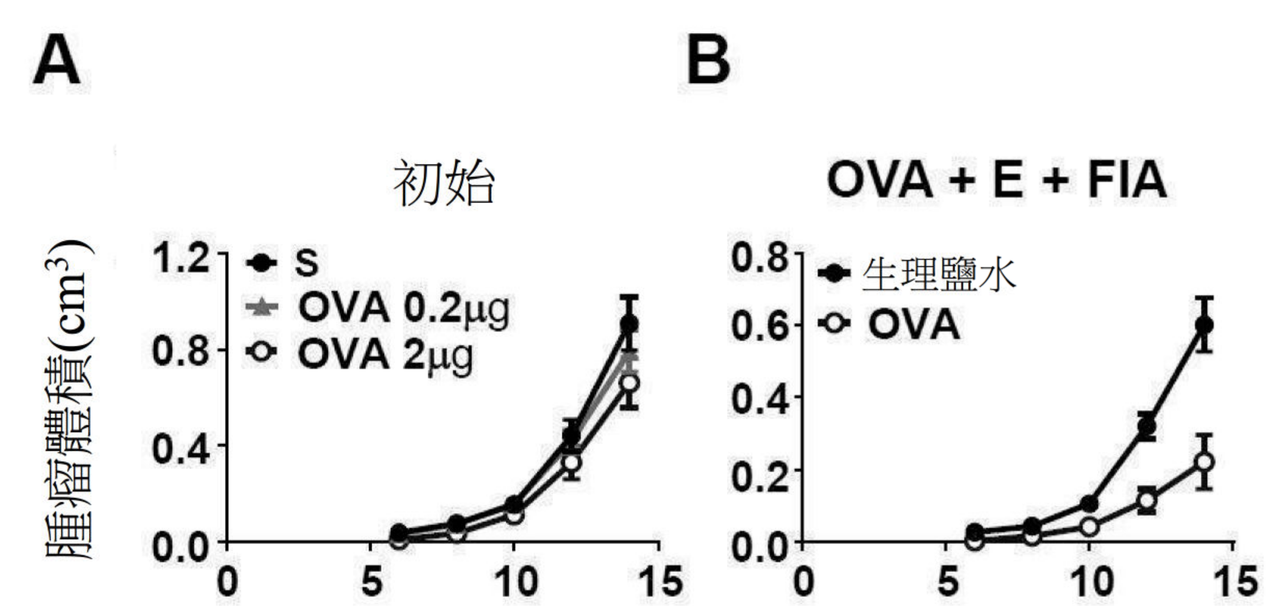

IFN-γ
IL-2
TNF-α
受到PPD刺激之TCM之%
R=0.854 ***
R=0.849 ***
R=0.839 ***
受到CMV刺激之TCM之%
R=0.0977
p=0.6818
R=0.224
p=0.3433
R=0.184
P=0.4362
受到MHSP10刺激之TCM之%
R=0.707 ***
R=0.519 *
R=0.495 *
受到萃取物A刺激之TCM之%

【圖1】

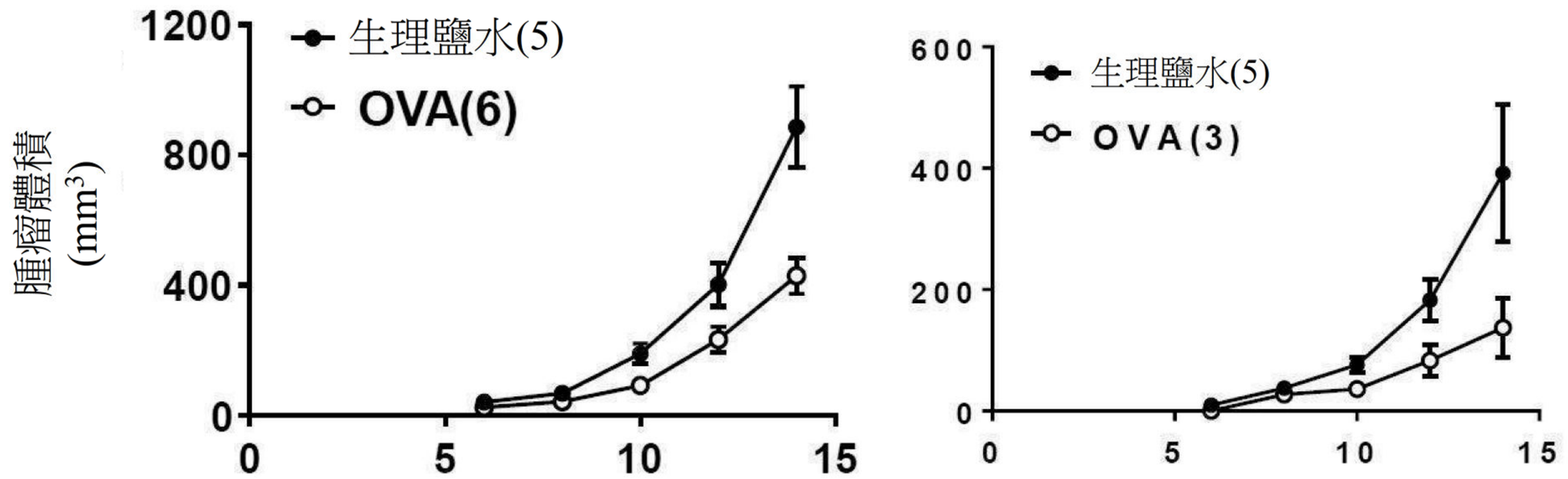

A
-35/28
-14
-8
-6
-4
-2
0
2
4
6
8
10
12
14
BCG /E + FIA
腫瘤接種
萃取物A，S.C.


B
初始
C
BCG
D
E + FIA
E
F
G
B16BL6 腫瘤體積 (cm3)
B16F10 腫瘤體積 (cm3)
生理鹽水
萃取物A
初始
**
腫瘤移植後之天數

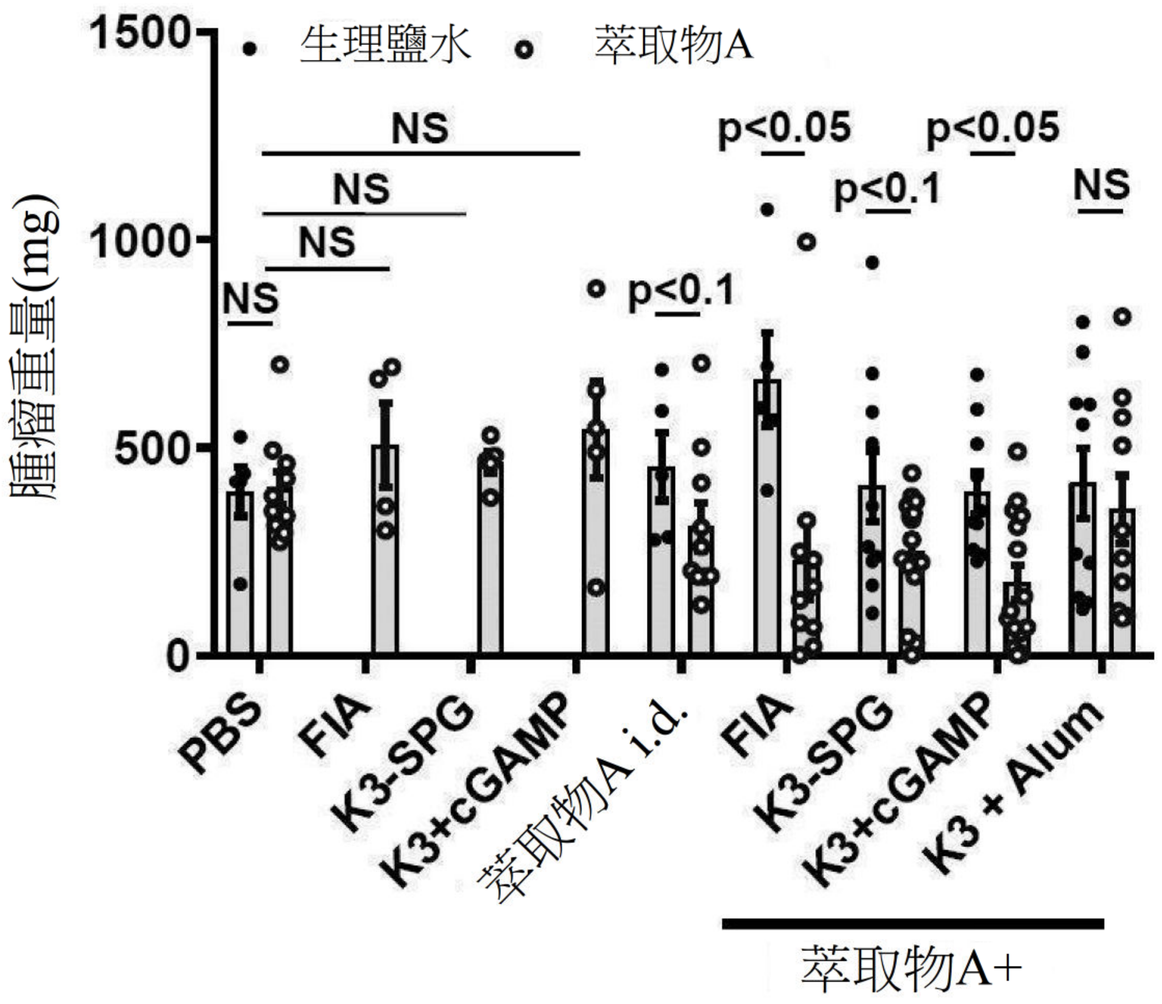
【圖2】


A
B
初始
OVA + E + FIA
腫瘤體積(cm3)
S
OVA 0.2μg
OVA 2μg
生理鹽水
OVA
腫瘤移植後之天數

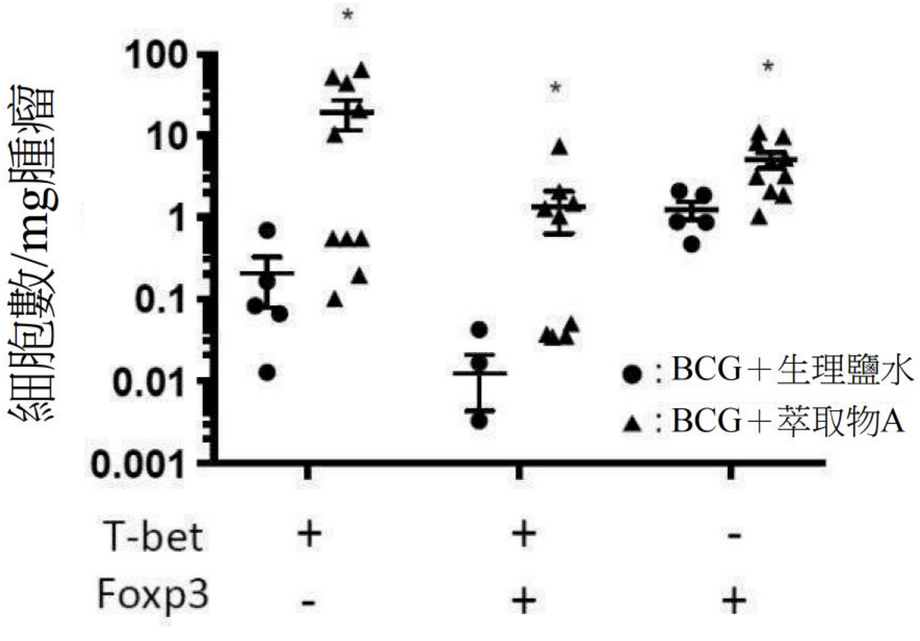
【圖3-1】

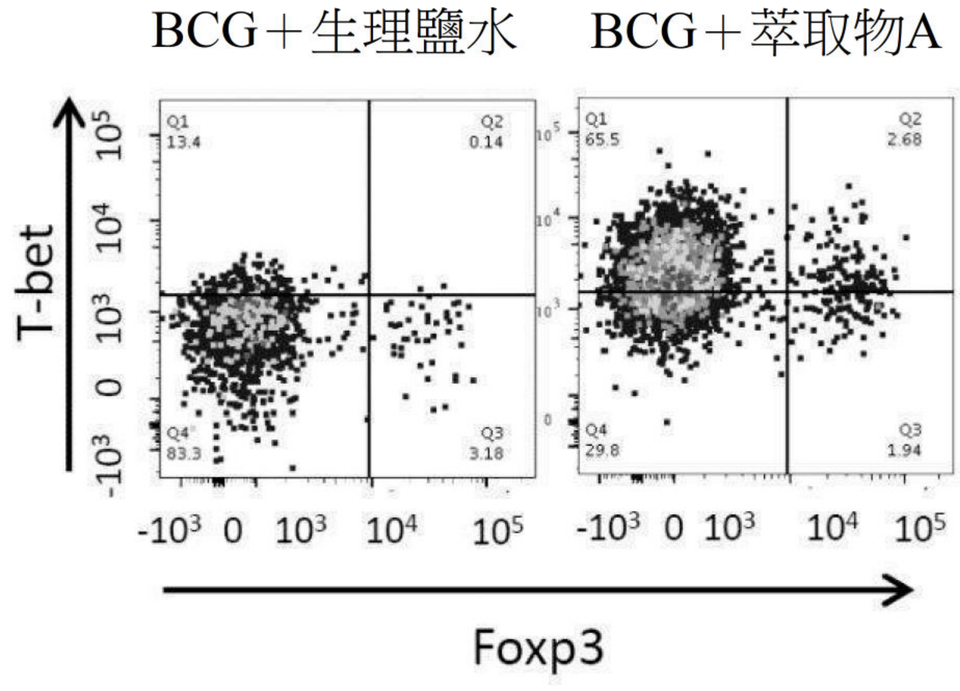

腫瘤體積 (mm^3)
1200
800
400
0
生理鹽水(5)
OVA(6)
0
5
10
15
600
400
200
0
生理鹽水(5)
OVA(3)
0
5
10
15
接種後之天數

【圖3-2】

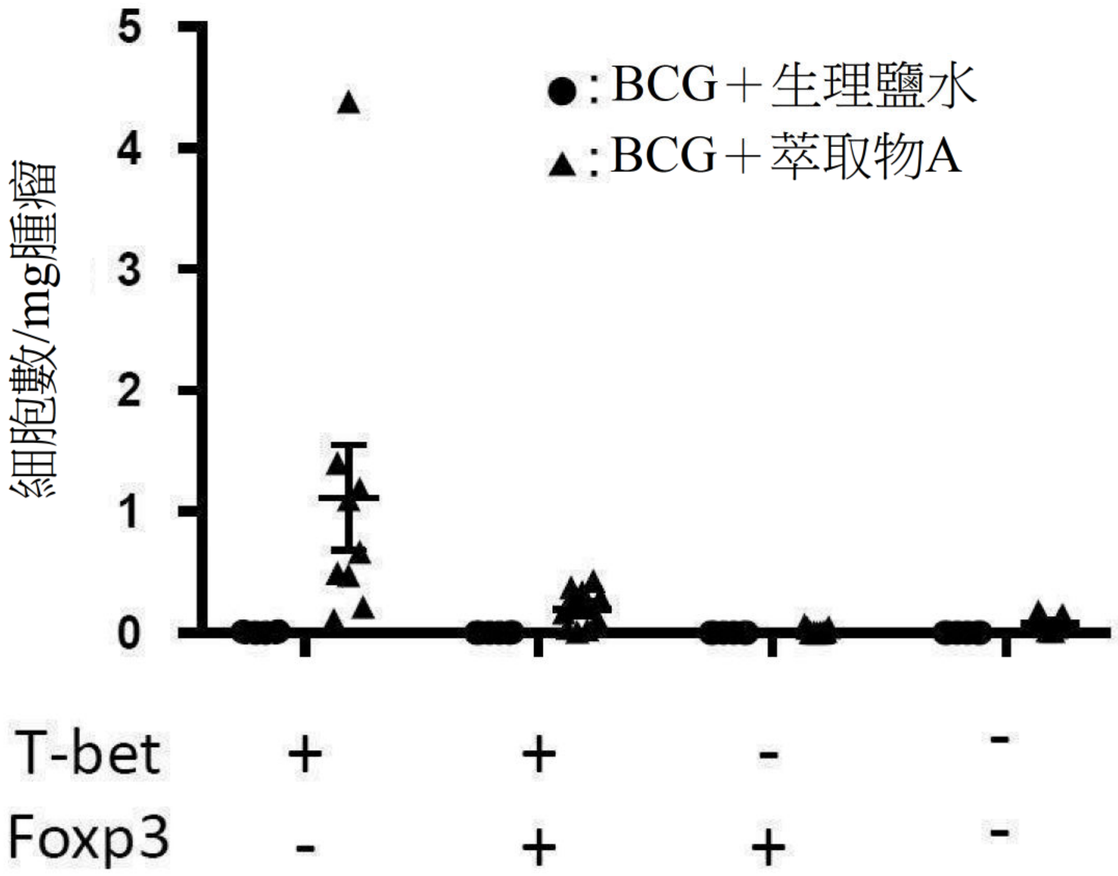

腫瘤重量(mg)
1500
1000
500
0
生理鹽水
萃取物A
NS
NS
NS
NS
p<0.1
p<0.05
p<0.1
p<0.05
NS
PBS
FIA
K3-SPG
K3+cGAMP
萃取物A i.d.
FIA
K3-SPG
K3+cGAMP
K3 + Alum
萃取物A+

【圖4】

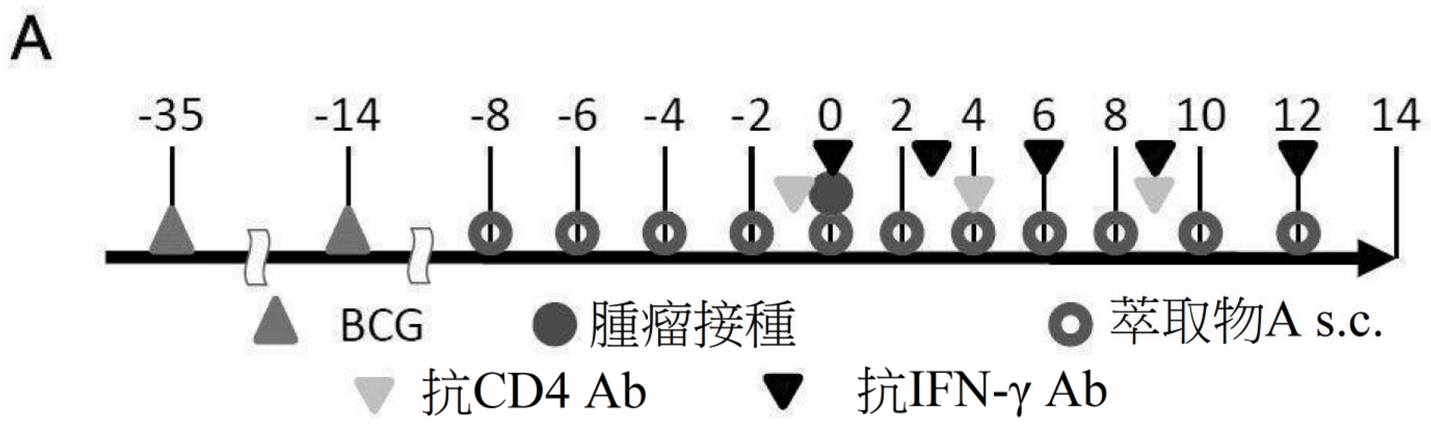

細胞數/mg腫瘤
100
10
1
0.1
0.01
0.001
●: BCG＋生理鹽水
▲: BCG＋萃取物A
T-bet + + -
Foxp3 - + +

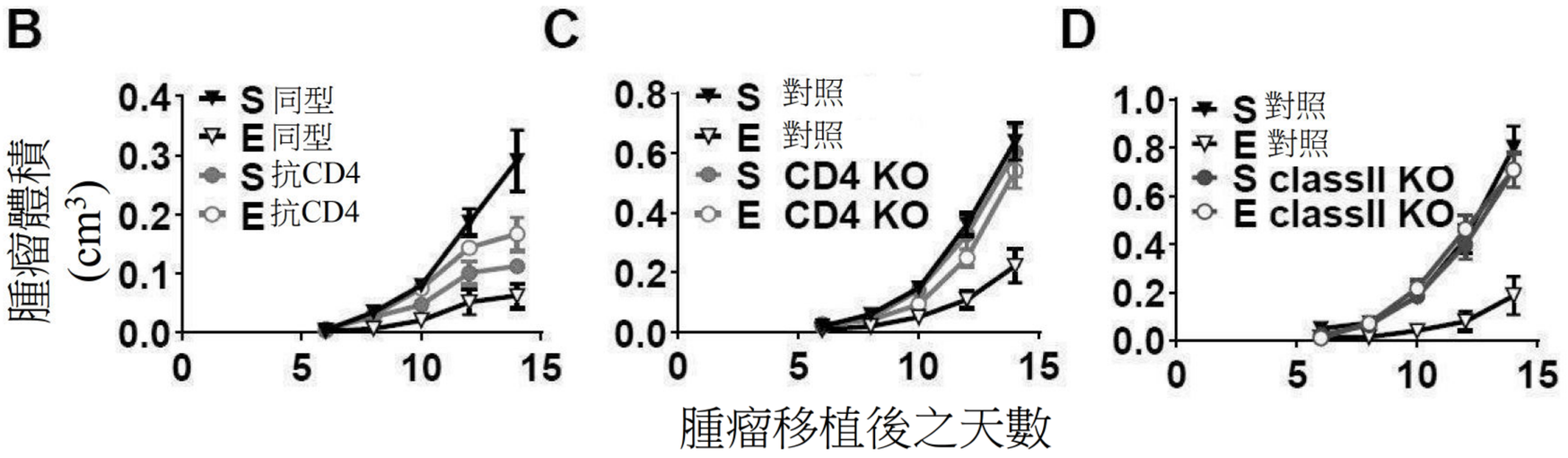

BCG＋生理鹽水
BCG＋萃取物A
T-bet
Foxp3
Q1 13.4
Q2 0.14
Q4 83.3
Q3 3.18
Q1 65.5
Q2 2.68
Q4 29.8
Q3 1.94
-10^3 0 10^3 10^4 10^5

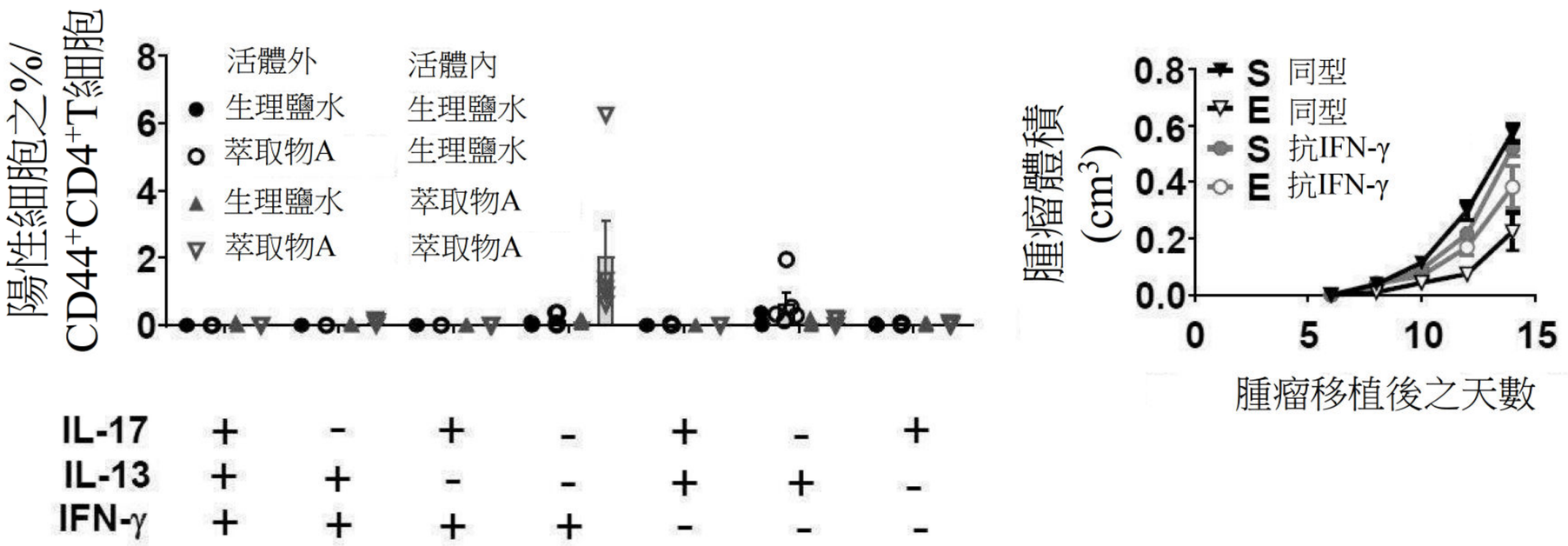
【圖5】

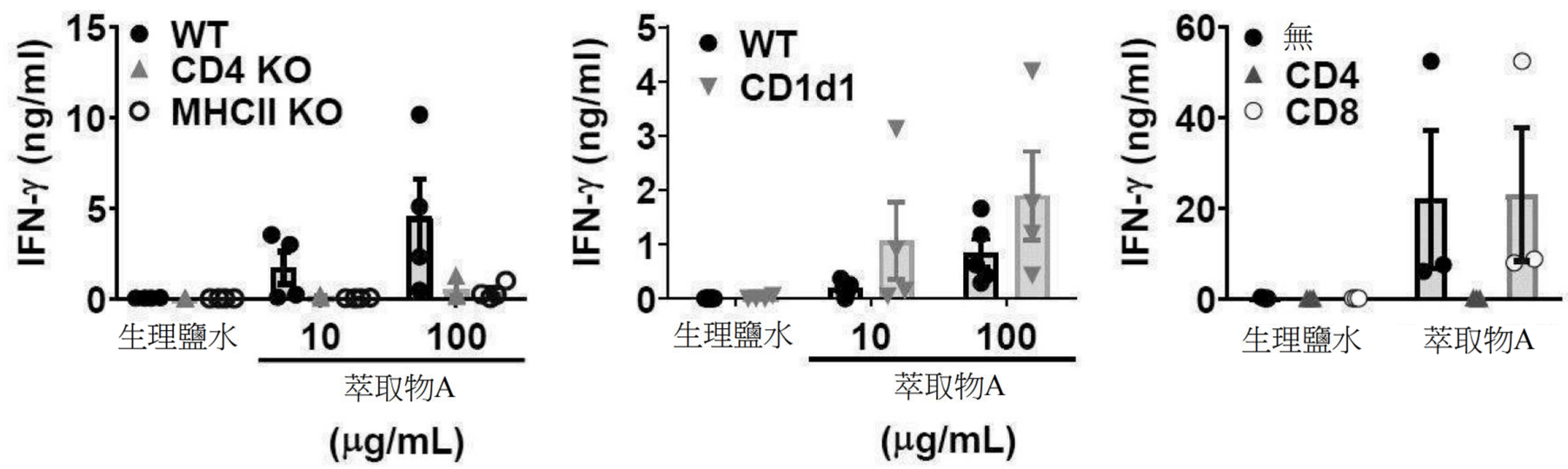


【圖6】

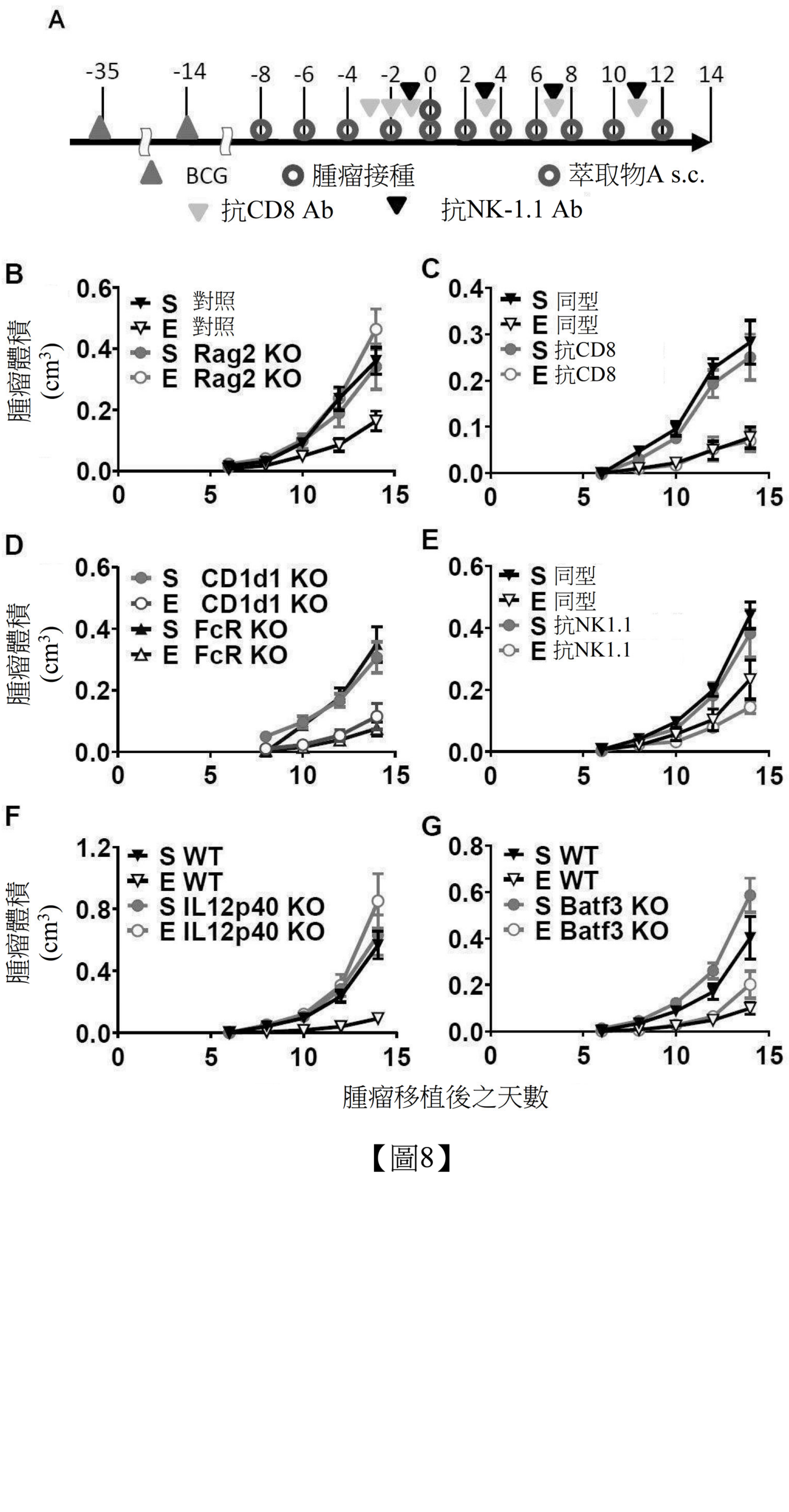

A
-35
-14
-8
-6
-4
-2
0
2
4
6
8
10
12
14
BCG
腫瘤接種
萃取物A s.c.
抗CD4 Ab
抗IFN-γ Ab


B
腫瘤體積 (cm3)
S 同型
E 同型
S 抗CD4
E 抗CD4
C
S 對照
E 對照
S CD4 KO
E CD4 KO
D
S 對照
E 對照
S classII KO
E classII KO
腫瘤移植後之天數

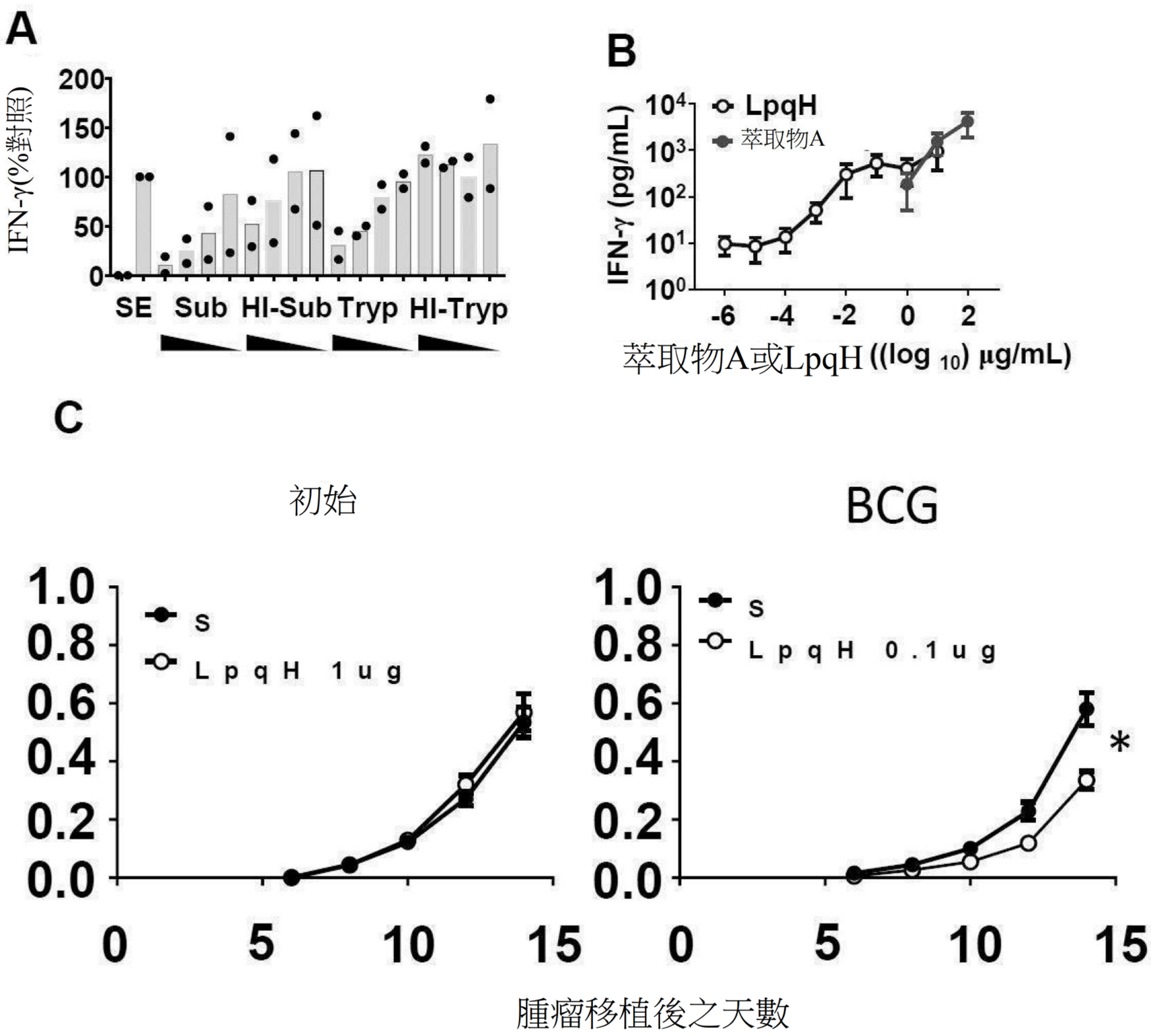

E
陽性細胞之%/CD44+CD4+T細胞
活體外
活體內
生理鹽水
生理鹽水
萃取物A
生理鹽水
萃取物A
生理鹽水
萃取物A
萃取物A
IL-17 + - + - + - +
IL-13 + + - - + + -
IFN-γ + + + + - - -
F
腫瘤體積 (cm3)
S 同型
E 同型
S 抗IFN-γ
E 抗IFN-γ
腫瘤移植後之天數


G
IFN-γ (ng/ml)
WT
CD4 KO
MHCII KO
生理鹽水
10
100
萃取物A
(μg/mL)
H
IFN-γ (ng/ml)
WT
CD1d1
生理鹽水
10
100
萃取物A
(μg/mL)
I
IFN-γ (ng/ml)
無
CD4
CD8
生理鹽水
萃取物A

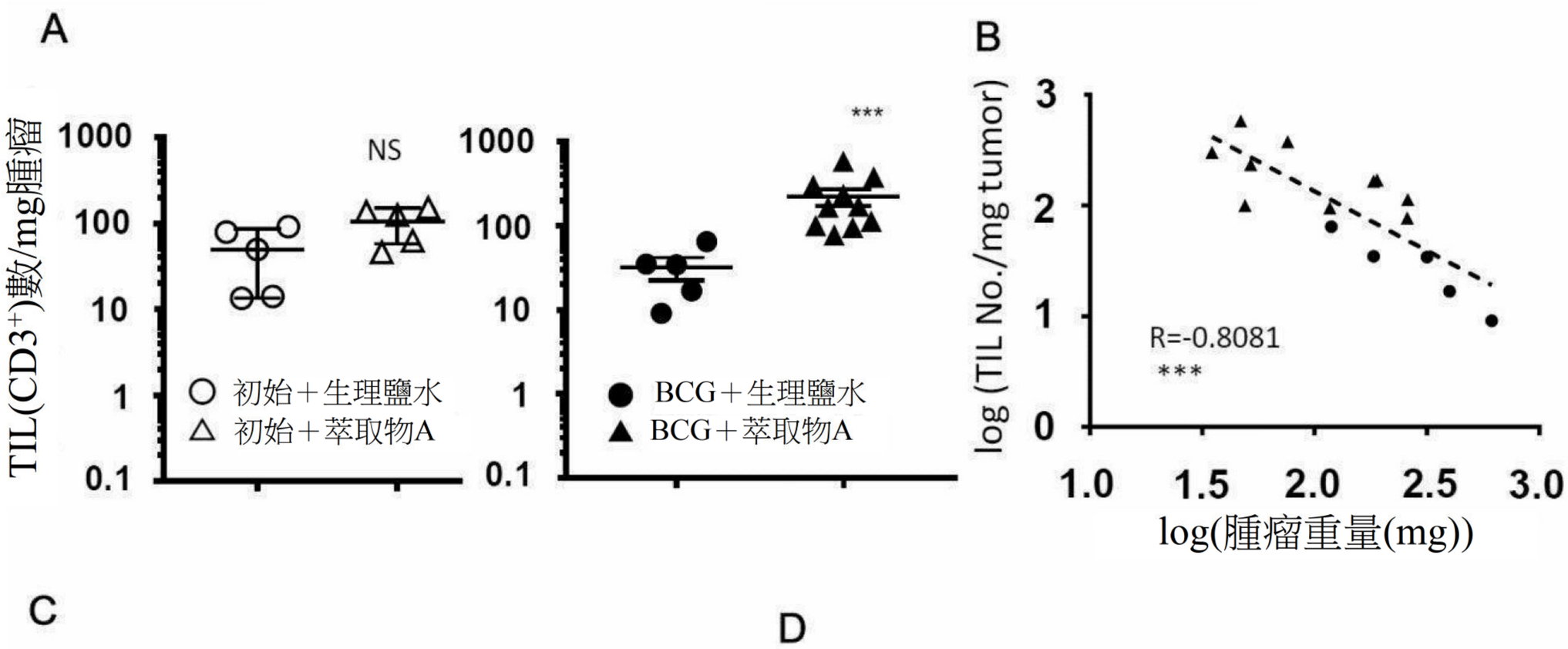
【圖7】

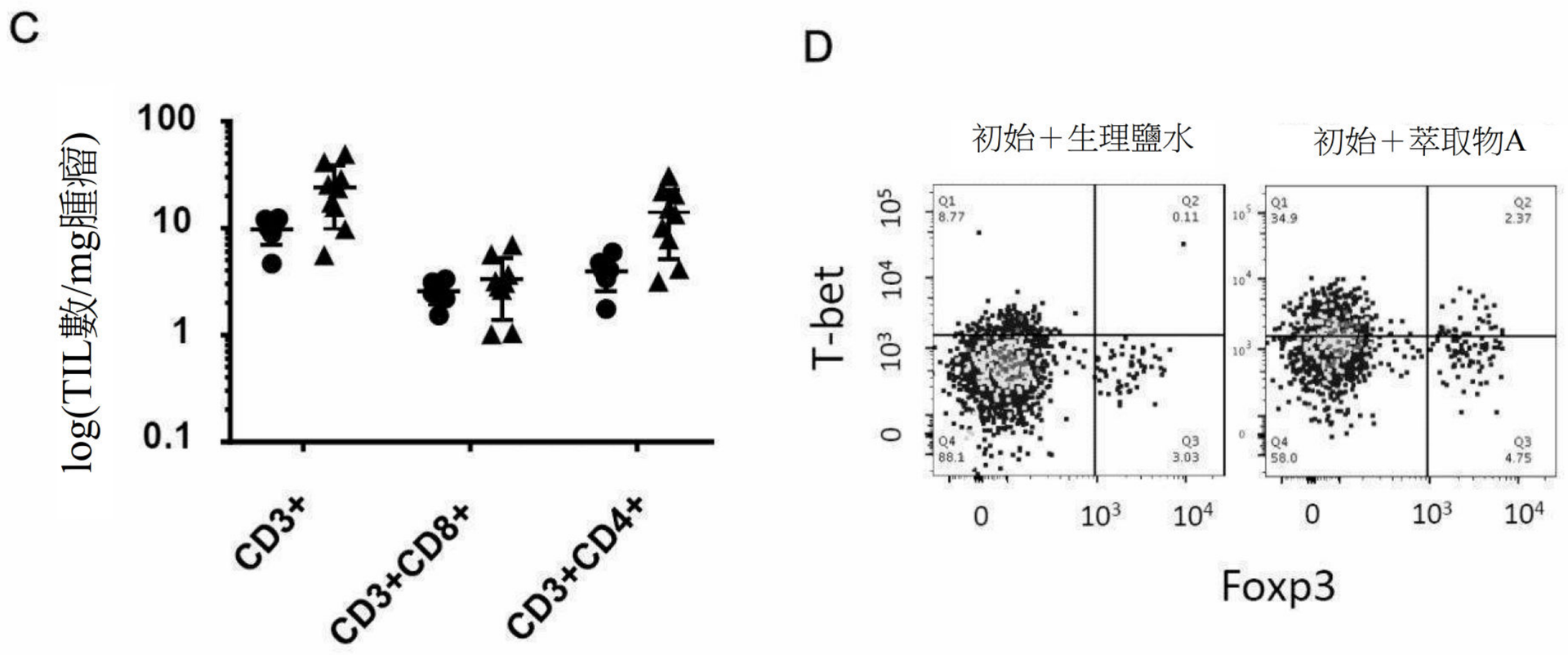

A
-35
-14
-8
-6
-4
-2
0
2
4
6
8
10
12
14
BCG
腫瘤接種
萃取物A s.c.
抗CD8 Ab
抗NK-1.1 Ab
B
腫瘤體積 (cm3)
S 對照
E 對照
S Rag2 KO
E Rag2 KO
C
S 同型
E 同型
S 抗CD8
E 抗CD8
D
S CD1d1 KO
E CD1d1 KO
S FcR KO
E FcR KO
E
S 同型
E 同型
S 抗NK1.1
E 抗NK1.1
F
S WT
E WT
S IL12p40 KO
E IL12p40 KO
G
S WT
E WT
S Batf3 KO
E Batf3 KO
腫瘤移植後之天數

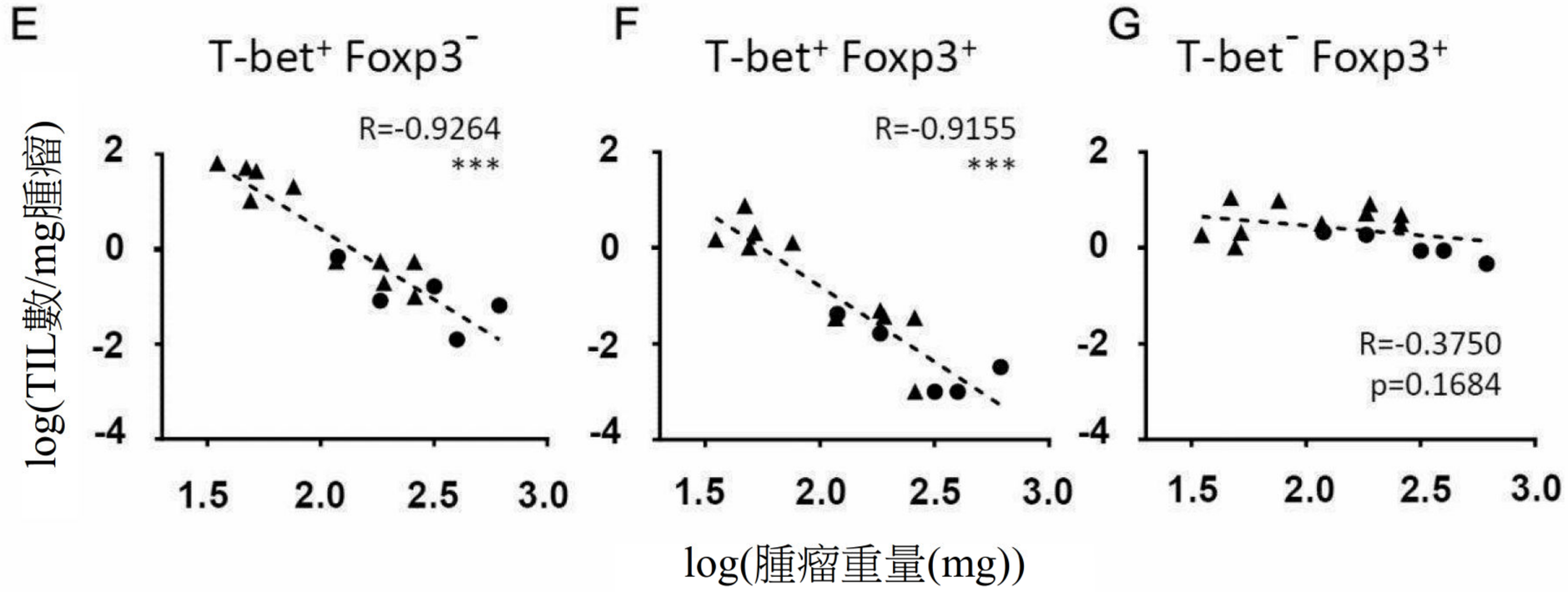
【圖8】


A
IFN-γ(%對照)
200
150
100
50
0
SE
Sub
HI-Sub
Tryp
HI-Tryp
B
IFN-γ (pg/mL)
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
LpqH
萃取物A
-6
-4
-2
0
2
萃取物A或LpqH ((log 10) μg/mL)
C
初始
BCG
腫瘤體積 (cm^3)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
S
LpqH 1ug
LpqH 0.1ug
*
0
5
10
15
腫瘤移植後之天數

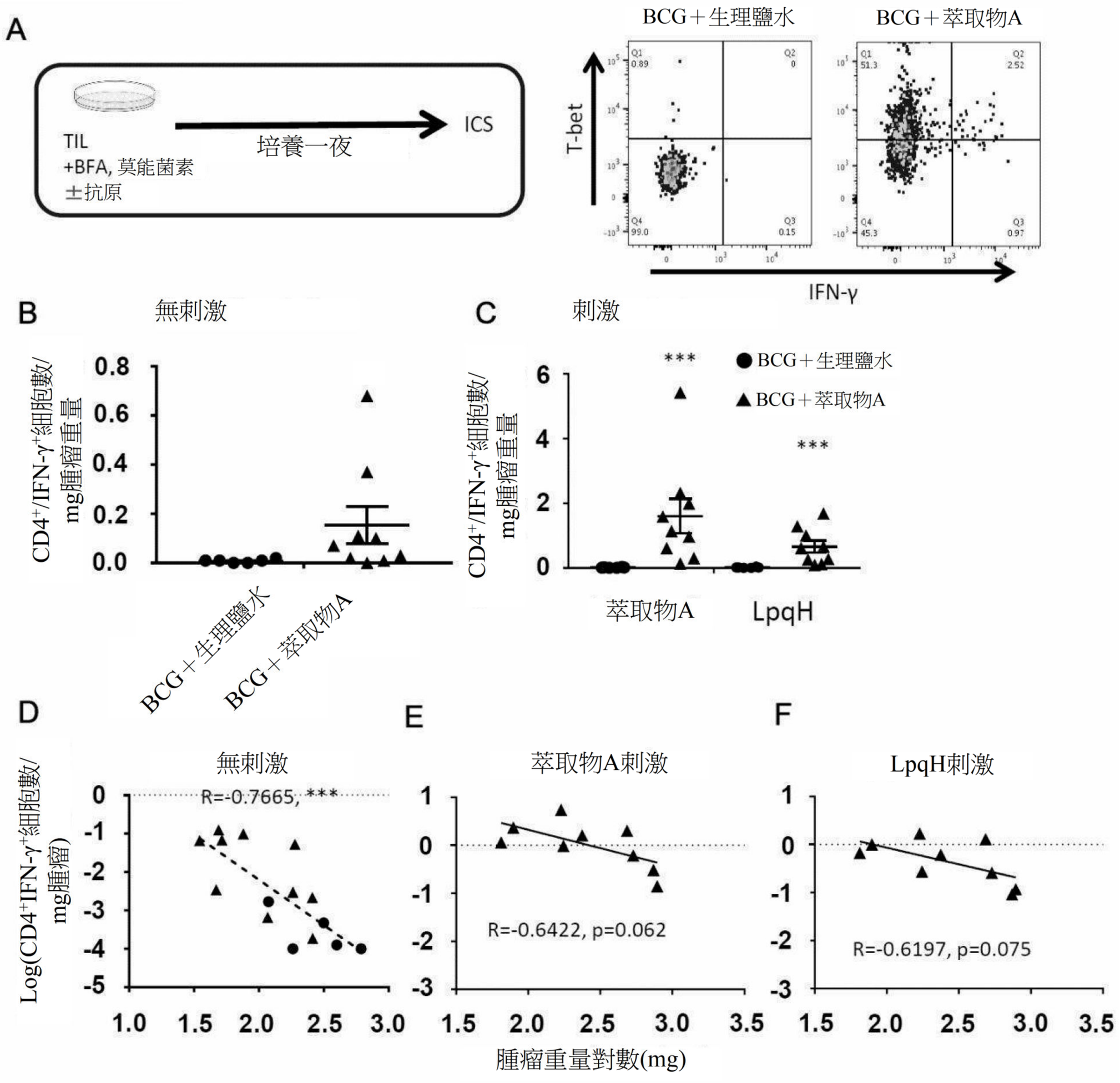
【圖9】


A
TIL(CD3+)數/mg腫瘤
1000
100
10
1
0.1
NS
***
初始＋生理鹽水
初始＋萃取物A
BCG＋生理鹽水
BCG＋萃取物A
B
log (TIL No./mg tumor)
3
2
1
0
R=-0.8081
***
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
log(腫瘤重量(mg))


C
log(TIL數/mg腫瘤)
100
10
1
0.1
CD3+
CD3+CD8+
CD3+CD4+
D
初始＋生理鹽水
初始＋萃取物A
T-bet
Foxp3
Q1
8.77
Q2
0.11
Q4
88.1
Q3
3.03
Q1
34.9
Q2
2.37
Q4
58.0
Q3
4.75

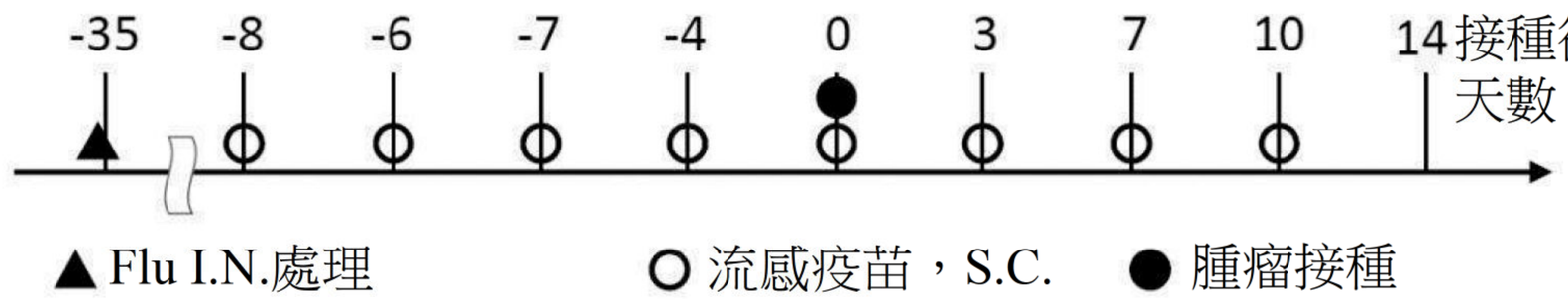

E
T-bet+ Foxp3-
F
T-bet+ Foxp3+
G
T-bet- Foxp3+
log(TIL數/mg腫瘤)
R=-0.9264
***
R=-0.9155
***
R=-0.3750
p=0.1684
2
0
-2
-4
1.5
2.0
2.5
3.0
log(腫瘤重量(mg))

【圖10】

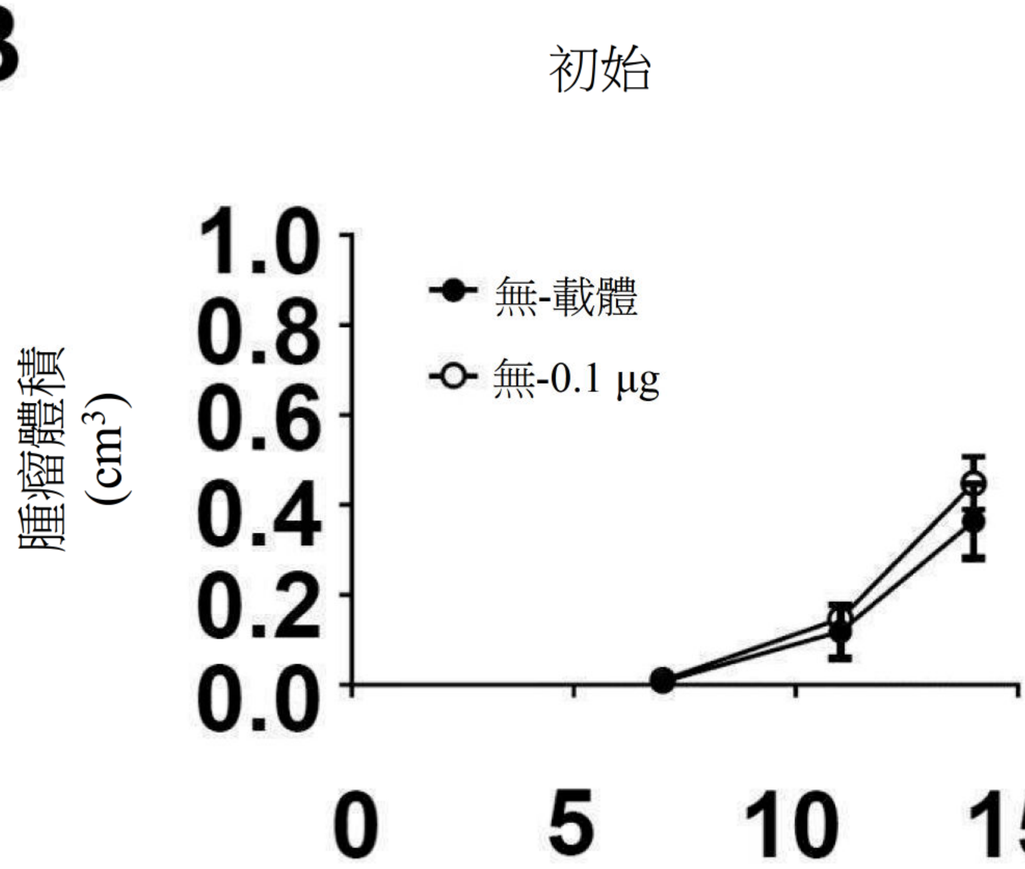

A
TIL
+BFA, 莫能菌素
±抗原
培養一夜
ICS
BCG＋生理鹽水
BCG＋萃取物A
T-bet
IFN-γ
Q1 0.89
Q2 0
Q4 99.0
Q3 0.15
Q1 51.3
Q2 2.52
Q4 45.3
Q3 0.97
B
無刺激
CD4+/IFN-γ+細胞數/mg腫瘤重量
BCG＋生理鹽水
BCG＋萃取物A
C
刺激
***
萃取物A
LpqH
D
無刺激
R=-0.7665, ***
E
萃取物A刺激
R=-0.6422, p=0.062
F
LpqH刺激
R=-0.6197, p=0.075
Log(CD4+IFN-γ+細胞數/mg腫瘤)
腫瘤重量對數(mg)

【圖11】

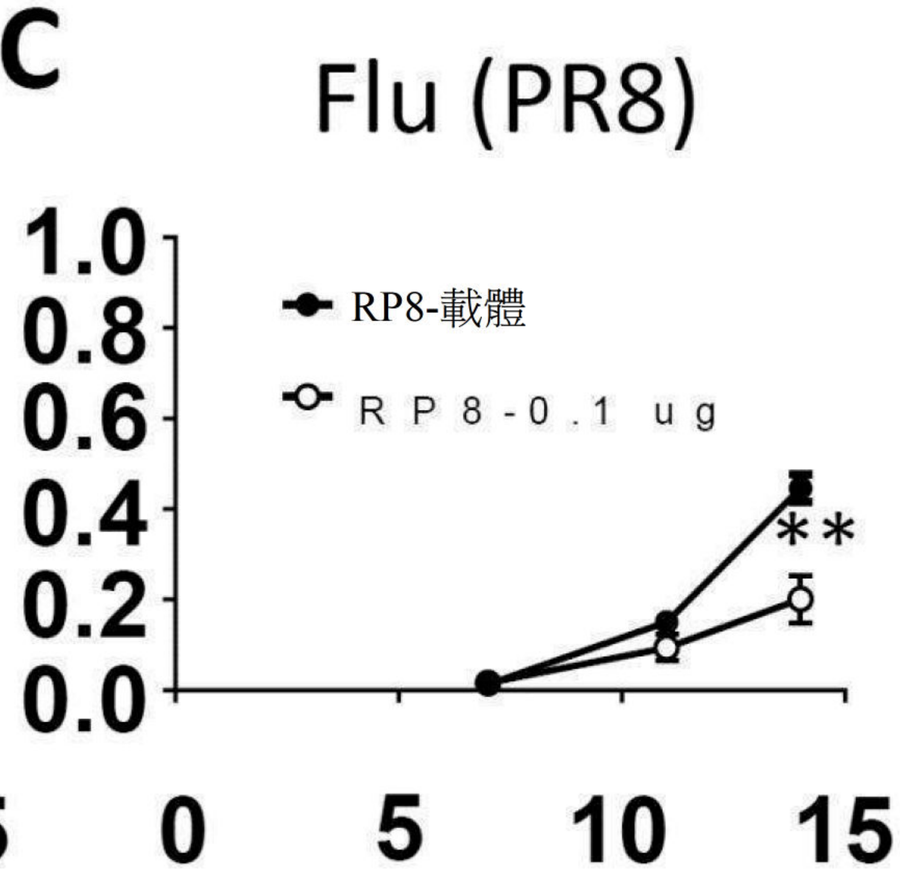
A



B



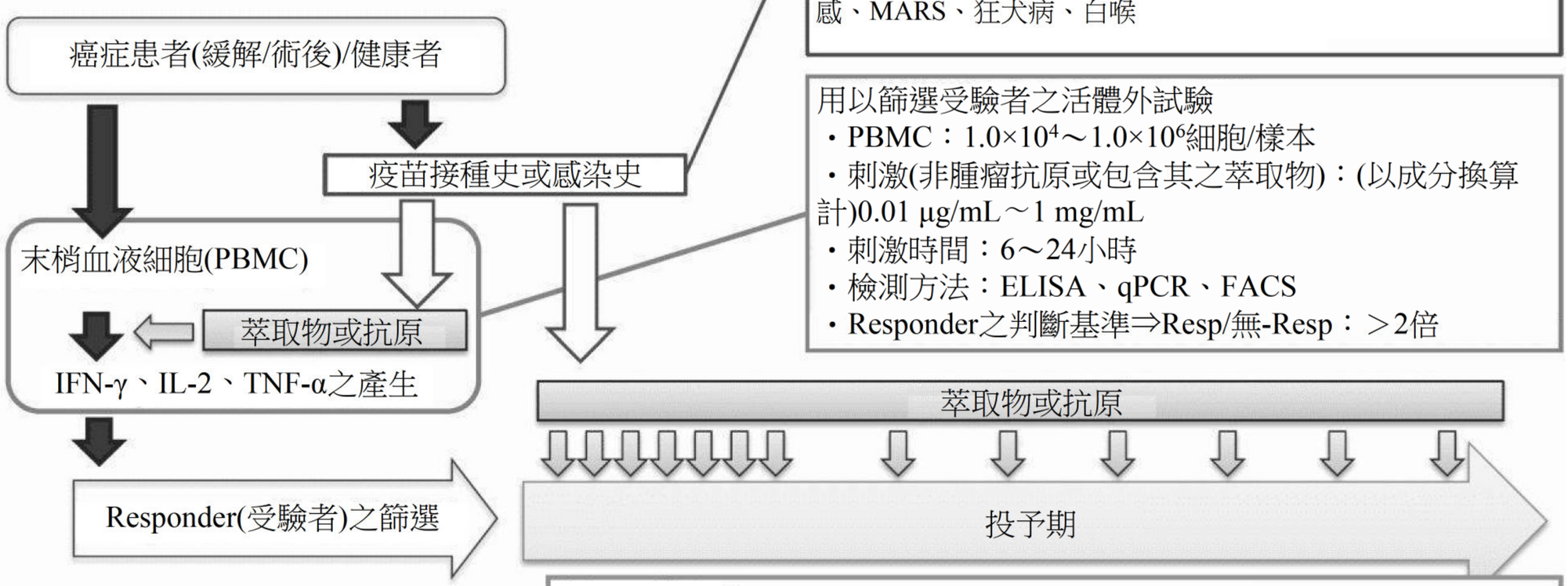
C



腫瘤移植後之天數

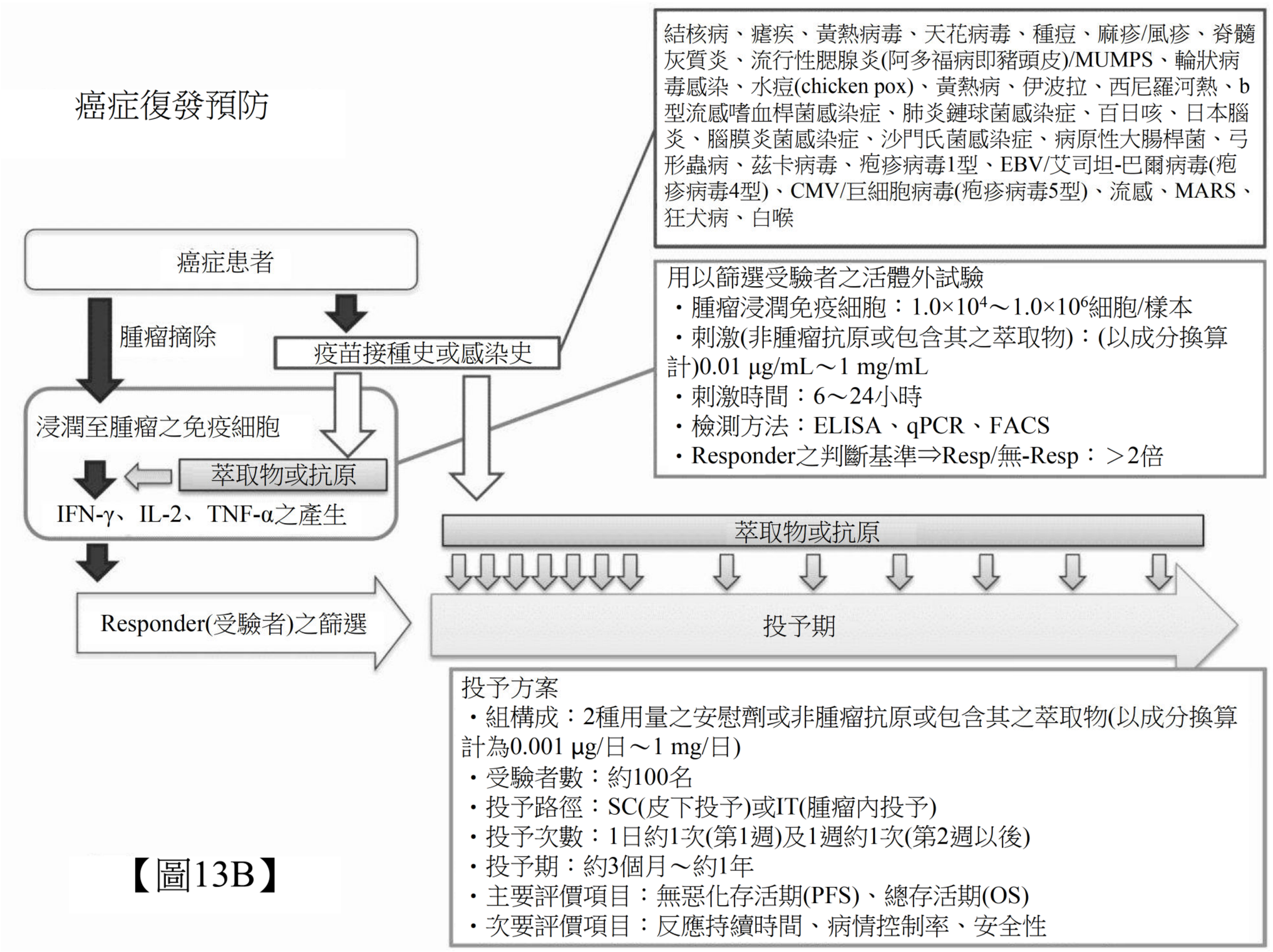
【圖12】

癌症預防、復發預防、治療



【圖13A】

癌症復發預防



【圖13B】