(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-548406
(P2023-548406A)
(43)公表日　令和5年11月16日(2023.11.16)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*38/44*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/44		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全24頁）

(21)出願番号　特願2023-527693(P2023-527693)
(86)(22)出願日　令和3年10月1日(2021.10.1)
(85)翻訳文提出日　令和5年7月7日(2023.7.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/053155
(87)国際公開番号　WO2022/103515
(87)国際公開日　令和4年5月19日(2022.5.19)
(31)優先権主張番号　63/112,447
(32)優先日　令和2年11月11日(2020.11.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　398040011
エクソゼミス，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 アーカンソー ７２２１７， リトル ロック， ピー．オー．ボックス ７５７０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　固形がんを処置するための組成物および方法

(57)【要約】
固形がんを処置するための組成物および方法が、提供される。詳細には、本開示は、ハロペルオキシダーゼを含む組成物、およびそのような組成物を投与する工程を含む、固形がんを処置するための方法を提供する。別の局面において、本開示は、患者における固形がんを処置する方法を提供し、その方法は、その患者に、ハロペルオキシダーゼと、必要に応じて、ハロゲン化物、過酸化物または過酸化物を生成するオキシダーゼ、そのオキシダーゼの基質、および薬学的に受容可能なキャリアのうちの１つもしくはそれより多くのものとを有効量投与する工程からなる。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ハロペルオキシダーゼを含む薬学的組成物を有効量投与する工程を含む、固形がんを処置する方法。
【請求項２】
前記ハロペルオキシダーゼが、ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）、好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＯ）、ラクトペルオキシダーゼ（ＬＰＯ）、クロロペルオキシダーゼ（ＣＰＯ）、それらの機能的誘導体、およびそれらの組合せからなる群より選択される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記ハロペルオキシダーゼがＥＰＯである、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記ハロペルオキシダーゼが、ハロゲン化物の酸化と一重項分子酸素を生じる過酸化物の不均化とを触媒して、
がん細胞増殖の阻害、
がん細胞転移の阻害、および／または
がん細胞死
のうちの１つもしくはそれより多くをもたらす、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
有効量の過酸化物または過酸化物を生成するオキシダーゼを投与する工程をさらに含む、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記オキシダーゼの基質を投与する工程をさらに含む、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記過酸化物を生成するオキシダーゼがグルコースオキシダーゼであり、前記基質がグルコースである、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記ハロペルオキシダーゼがハロゲン化物とともに投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項９】
前記ハロゲン化物が塩化物または臭化物である、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
前記ハロペルオキシダーゼが、第１の組成物中にあって少なくとも１種のさらなる組成物と一緒に投与され、該さらなる組成物は、
ハロゲン化物、
過酸化物または過酸化物を生成するオキシダーゼ、および
該過酸化物を生成するオキシダーゼの基質
のうちの１つもしくはそれより多くを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
前記組成物が、
投与前に予め混合されるか、または
同時もしくは順次に投与される、
請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記固形がんが、腫瘍、好ましくは原発腫瘍または転移性腫瘍である、請求項１に記載の方法。
【請求項１３】
前記ハロペルオキシダーゼが腫瘍外または腫瘍内に投与される、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】

前記固形がんが、乳がん、肺および気管支のがん、前立腺がん、結腸および直腸のがん、皮膚の黒色腫、膀胱がん、腎臓および腎盂のがん、子宮内膜がん、膵がん、甲状腺がん、肝がん、脳がんおよび脊髄がんからなる群より選択される、請求項１に記載の方法。

【請求項１５】

患者における固形がんを処置する方法であって、該患者に、ハロペルオキシダーゼと、

必要に応じて、

ハロゲン化物、

過酸化物または過酸化物を生成するオキシダーゼ、

該オキシダーゼの基質、および

薬学的に受容可能なキャリア

のうちの１つもしくはそれより多くのものとを有効量投与する工程からなる、方法。

【請求項１６】

ハロペルオキシダーゼと、

ハロゲン化物、および

過酸化物または過酸化物を生成するオキシダーゼ

のうちの少なくとも１つとを含む、患者における固形がんを処置するための組合せ物。

【請求項１７】

前記ハロペルオキシダーゼが、ハロゲン化物の酸化と一重項分子酸素を生じる過酸化物の不均化とを触媒して、

がん細胞増殖の阻害、

がん細胞転移の阻害、および／または

がん細胞死

のうちの１つもしくはそれより多くをもたらす、請求項１６に記載の組合せ物。

【請求項１８】

前記患者への投与用である組成物中に処方されている、請求項１６に記載の組合せ物。

【請求項１９】

少なくとも２つの組成物中に処方されており、該組成物は、

前記ヒト対象もしくは動物対象への投与のために予め混合されているか、または

前記ヒト対象もしくは動物対象への同時投与用もしくは順次投与用である、

請求項１６に記載の組合せ物。

【請求項２０】

前記ハロペルオキシダーゼが、ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）、好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＯ）、ラクトペルオキシダーゼ（ＬＰＯ）、クロロペルオキシダーゼ（ＣＰＯ）、それらの機能的誘導体、およびそれらの組合せからなる群より選択される、請求項１６に記載の組合せ物。

【請求項２１】

前記過酸化物を生成するオキシダーゼがグルコースオキシダーゼである、請求項１６に記載の組合せ物。

【請求項２２】

前記ハロゲン化物が塩化物または臭化物である、請求項１６に記載の組合せ物。

【請求項２３】

約１μｇ／ｍｌ～約５０，０００μｇ／ｍｌのハロペルオキシダーゼを含む、請求項１６に記載の組合せ物。

【請求項２４】

前記過酸化物を生成するオキシダーゼが、該オキシダーゼの基質の存在下にある場合に１分毎に１ｍｌ当たり１００ｐｍｏｌ～５０μｍｏｌの過酸化物を生成する、請求項１６に記載の組合せ物。

【請求項２５】

前記固形がんが腫瘍であり、前記組合せ物が腫瘍外投与または腫瘍内投与のために処方されている、請求項１６に記載の組合せ物。

【請求項２６】
前記固形がんが、乳がん、肺および気管支のがん、前立腺がん、結腸および直腸のがん、皮膚の黒色腫、膀胱がん、腎臓および腎盂のがん、子宮内膜がん、膵がん、甲状腺がん、肝がん、脳がんおよび脊髄がんからなる群より選択される、請求項１６に記載の組合せ物。
【請求項２７】
患者における固形腫瘍を処置するための組合せ物であって、
ハロペルオキシダーゼ、
ハロゲン化物、および
過酸化物または過酸化物を生成するオキシダーゼと、
必要に応じて、
該オキシダーゼの基質、および
薬学的に受容可能なキャリア
とからなる、組合せ物。
【請求項２８】
患者における固形がんを処置するための組成物であって、
ハロペルオキシダーゼと、
必要に応じて、
ハロゲン化物、
過酸化物または過酸化物を生成するオキシダーゼ、
該オキシダーゼの基質、および
薬学的に受容可能なキャリア
のうちの１つもしくはそれより多くのものとを含む、組成物。
【請求項２９】
前記ハロペルオキシダーゼが、ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）、好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＯ）、ラクトペルオキシダーゼ（ＬＰＯ）、クロロペルオキシダーゼ（ＣＰＯ）、それらの機能的誘導体、およびそれらの組合せからなる群より選択される、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３０】
前記ハロペルオキシダーゼが、ハロゲン化物の酸化と一重項分子酸素を生じる過酸化物の不均化とを触媒して、
がん細胞増殖の阻害、
がん細胞転移の阻害、および／または
がん細胞死
のうちの１つもしくはそれより多くをもたらす、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３１】
前記ハロペルオキシダーゼが過酸化物を生成するオキシダーゼと一緒に処方されている、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３２】
前記過酸化物を生成するオキシダーゼがグルコースオキシダーゼである、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３３】
約１μｇ／ｍｌ～約５０，０００μｇ／ｍｌのハロペルオキシダーゼを含む、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３４】
前記過酸化物を生成するオキシダーゼが、該オキシダーゼの基質の存在下にある場合に１分毎に１ｍｌ当たり１００ｐｍｏｌ～５０μｍｏｌの過酸化物を生成する、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３５】
約１０μｇ／ｍｌ～約５，０００μｇ／ｍｌのハロペルオキシダーゼおよび約１Ｕ／ｍ

ｌ～約５００Ｕ／ｍｌのグルコースオキシダーゼを含む、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３６】
前記固形がんが腫瘍であり、前記組成物が腫瘍外投与または腫瘍内投与のために処方されている、請求項２６に記載の組成物。
【請求項３７】
前記固形がんが、乳がん、肺および気管支のがん、前立腺がん、結腸および直腸のがん、皮膚の黒色腫、膀胱がん、腎臓および腎盂のがん、子宮内膜がん、膵がん、甲状腺がん、肝がん、脳がんおよび脊髄がんからなる群より選択される、請求項２６に記載の組成物。
【請求項３８】
患者における固形がんを処置するための組成物であって、
ハロペルオキシダーゼと、
必要に応じて、
ハロゲン化物、
過酸化物または過酸化物を生成するオキシダーゼ、
該オキシダーゼの基質、および
薬学的に受容可能なキャリア
のうちの１つもしくはそれより多くのものとからなる、組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（背景）
本開示は、一般的には、固形がんを処置するための組成物および方法に関する。詳細には、本開示は、ハロペルオキシダーゼを含む組成物、およびそのような組成物を投与する工程を含む、固形がんを処置するための方法を提供する。
【背景技術】
【０００２】
がんが世界的に社会に対する大きな衝撃であり、未来でもそのままであることに疑いはない。米国国立衛生研究所によって作成された現在の統計によれば、２０２０年に、推定１，８０６，５９０例の新しいがん症例が米国で診断され、６０６，５２０人の人々がこの疾患によって死ぬであろう（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｃａｎｃｅｒ．ｇｏｖ／ａｂｏｕｔ－ｃａｎｃｅｒ／ｕｎｄｅｒｓｔａｎｄｉｎｇ／ｓｔａｔｉｓｔｉｃｓ）。
【０００３】
がんは、身体のほぼあらゆる場所における制御されない細胞増殖によって特徴付けられる疾患である。腫瘍形成は、器官、筋肉、または骨などの固形組織において制御されない細胞増殖が生じる場所である。この点、最も一般的ながんの大部分は、固形腫瘍形成がん、例えば、乳がん、肺および気管支のがん、前立腺がん、結腸および直腸のがん、皮膚の黒色腫、膀胱がん、腎臓および腎盂のがん、子宮内膜がん、膵がん、甲状腺がん、および肝がんである。固形がんとしては、血液がん（リンパ腫、白血病、および多発性骨髄腫など）以外の種々のがんが挙げられる。
【０００４】
がん生存率は改良された治療の開発を通じて増加しているが、がん死亡率は高いままである－米国において１年毎に１００，０００人の男性および女性当たり１５８．３件の死亡（２０１３年～２０１７年の死亡に基づく）。したがって、改良されたがん治療が、科学界によって進行中である研究および開発の主題である。
【０００５】
ほとんどの固形がんについて、異常な組織が診断のために生検される。がんのサイズを減少させるかまたはがんを根絶するための手術（一般的に減量と呼ばれる）は、治療の選択肢であり得る。減量はまた、後に投与される免疫療法、化学療法および／または放射線療法などの抗がん治療の有効性を増加させ得る。しかし、がん治療における外科的介入が

、（生検によろうと、減量によろうと）リスクなしではない。制御不能に増殖することに加えて、がん細胞は、正常組織の接着性および組織化を失い、生検中または手術中に原発腫瘍から脱離して循環系およびリンパ系を介して身体中のどこかへ移動し得る。したがって、生検中または外科的介入中のがんの伝播（すなわち、転移）は、がん患者に対して顕著なリスクを提示する。

【０００６】

一部の固形がん（膀胱がん、脳がんまたは脊髄がんなど）は、がん増殖部位へ接近しにくいことによって、生検および／または（外科的もしくは非外科的に）処置することが困難である。したがって、そのようながんは、高い患者死亡率発生をもたらし得る。

【０００７】

生検中もしくは手術中に固形がん転移を最小にする必要性、および／または「到達しにくい」固形がんの処置を改良する必要性が、存在する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００８】

（概要）

この概要は、詳細な説明において以下でさらに記載される選り抜きの概念を、単純化された形式で紹介するために提供される。この概要は、特許請求される主題の重要な特徴を同定することは意図されず、特許請求される主題の範囲を決定することにおける補助として使用されることも意図されない。

【０００９】

本開示は、ハロペルオキシダーゼを含む組成物が抗がん特性を示すという、驚くべき予期せぬ発見に基づく。

【００１０】

本開示の一局面によって、ハロペルオキシダーゼを含む薬学的組成物を有効量投与する工程を含む、固形がんを処置する方法が、提供される。

【００１１】

別の局面において、本開示は、患者における固形がんを処置する方法を提供し、その方法は、その患者に、ハロペルオキシダーゼと、必要に応じて、ハロゲン化物、過酸化物または過酸化物を生成するオキシダーゼ、そのオキシダーゼの基質、および薬学的に受容可能なキャリアのうちの１つもしくはそれより多くのものとを有効量投与する工程からなる。

【００１２】

なお別の局面において、本開示は、患者における固形がんを処置するための組合せ物を提供し、その組合せ物は、ハロペルオキシダーゼと、ハロゲン化物、および過酸化物または過酸化物を生成するオキシダーゼのうちの少なくとも１つとを含む。

【００１３】

なお別の局面において、本開示は、患者における固形腫瘍を処置するための組合せ物を提供し、その組合せ物は、ハロペルオキシダーゼ、ハロゲン化物、および過酸化物または過酸化物を生成するオキシダーゼと、必要に応じて、そのオキシダーゼの基質および薬学的に受容可能なキャリアとからなる。

【００１４】

なお別の局面において、本開示は、患者における固形がんを処置するための組成物を提供し、その組成物は、ハロペルオキシダーゼと、必要に応じて、ハロゲン化物、過酸化物または過酸化物を生成するオキシダーゼ、そのオキシダーゼの基質、および薬学的に受容可能なキャリアのうちの１つもしくはそれより多くのものとを含む。

【００１５】

なお別の局面において、本開示は、患者における固形がんを処置するための組成物を提供し、その組成物は、ハロペルオキシダーゼと、必要に応じて、ハロゲン化物、過酸化物または過酸化物を生成するオキシダーゼ、そのオキシダーゼの基質、および薬学的に受容

可能なキャリアのうちの１つもしくはそれより多くのものとからなる。
【００１６】
実施形態において、ハロペルオキシダーゼは、ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）、好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＯ）、ラクトペルオキシダーゼ（ＬＰＯ）、クロロペルオキシダーゼ（ＣＰＯ）、それらの機能的誘導体、およびそれらの組合せからなる群より選択される。最も好ましくは、ハロペルオキシダーゼはＥＰＯである。
【００１７】
実施形態において、ハロペルオキシダーゼは、ハロゲン化物の酸化と一重項分子酸素を生じる過酸化物の不均化とを触媒して、がん細胞増殖の阻害、がん細胞転移の阻害、および／またはがん細胞死のうちの１つもしくはそれより多くをもたらす。
【００１８】
実施形態において、固形がんは、乳がん、肺および気管支のがん、前立腺がん、結腸および直腸のがん、皮膚の黒色腫、膀胱がん、腎臓および腎盂のがん、子宮内膜がん、膵がん、甲状腺がん、肝がん、脳がんおよび脊髄がんからなる群より選択される。
【００１９】
本発明の他の実施形態は、本発明の種々の局面についての以下の詳細な説明から明らかになる。
【図面の簡単な説明】
【００２０】
【図１】記載なし。
【図２】記載なし。
【発明を実施するための形態】
【００２１】
（詳細な説明）
（定義）
発明の概念を記載する文脈において（特に、特許請求の範囲の文脈において）使用される用語「ある（１つの）（ａ）」、「ある（１つの）（ａｎ）」、「その（該）（ｔｈｅ）」および類似する指示対象は、本明細書において別途示されるかまたは文脈によって明らかに否定されない限りは、単数および複数の両方を網羅すると解釈されるべきである。
本明細書において記載されているすべての方法は、本明細書において別途示されるかまたはその他の方法で文脈によって明らかに否定されない限りは、任意の適切な順序で実施され得る。
【００２２】
本明細書において提供されるあらゆるすべての例、または例示的な語（例えば、「など（例えば）（ｓｕｃｈ　ａｓ）」）の使用は、よりよい解明を提供することが意図されるに過ぎず、本開示の範囲に対して限定は課さない。本明細書中のいかなる語も、特許請求されていない何らかの要件が必須であることを示すと解釈されるべきではない。
【００２３】
別途示された場合以外は、本明細書および特許請求の範囲において使用される成分の量、反応条件などを表すすべての数字は、用語「約」によってすべての場合で修飾されていると理解されるべきである。したがって、それと反対に示されない限りは、以下の明細書および添付の特許請求の範囲において示される数値パラメータは、本開示によって得られるように努められる望ましい特性に依存して変化し得る近似値である。少なくとも、各数値パラメータは、有効桁数の数字および通常の端数処理法を考慮して解釈されるべきである。用語「約」は、＋／－１０％、例えば、＋／－５％または＋／－１％または＋／－０．１％の範囲を指すと理解され得る。
【００２４】
本明細書における値の範囲の記載は、その範囲内にあるそれぞれ別個の値を個々に指す簡略な方法として役立つことが意図されるに過ぎない。本明細書において別途示されない限りは、それぞれ個々の値が、あたかもそれが本明細書において個々に記載されたかのよ

うに本明細書中に組み込まれる。例えば、ある範囲が約１～約５０である場合は、それは例えば、１、７、３４、４６．１、２３．７、またはその範囲内にある他のあらゆる値もしくは範囲を含むと考えられる。

【００２５】

用語「タンパク質」および「ポリペプチド」は、本明細書において交換可能に使用される。生化学命名法に関するＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ共同委員会（ＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ Ｊｏｉｎｔ Ｃｏｍｍｉｓｓｉｏｎ ｏｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ）にしたがって定義されるアミノ酸の３文字コードが、本明細書全体を通じて使用される。１つのポリペプチドが、遺伝コードの縮重が原因で、１つよりも多くのヌクレオチド配列によってコードされ得ることもまた、理解される。

【００２６】

「酵素」、例えば、ハロペルオキシダーゼまたはグルコースオキシダーゼに対する言及が、本明細書においてなされる。この文脈において、酵素は、特定の生化学反応をもたらすための触媒として作用する、タンパク質／ポリペプチドである。本開示の酵素の範囲に含まれるものとしては、天然で見出されるものと同一の非改変アミノ酸配列を有する天然供給源から単離された酵素、ならびにそれらの「機能的誘導体」が挙げられる。

【００２７】

用語「ハロペルオキシダーゼ」とは、ハロゲン化物の過酸化水素依存性酸化を触媒して次亜ハロゲン酸を生成する、酵素を指す。この次亜ハロゲン酸は、さらなる過酸化水素と反応して、一重項分子酸素を生成し得る。本開示に従うハロペルオキシダーゼはまた、ハロゲン化物：過酸化水素オキシドレダクターゼ（例えば、国際生化学連合（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｕｎｉｏｎ ｏｆ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ）のもとでのＥＣ Ｎｏ．１．１１．１．７およびＥＣ Ｎｏ．１．１１．１．１０）とも呼ばれ得、ここでは、ハロゲン化物（例えば、塩化物または臭化物）は、電子供与体または還元剤であり、過酸化物は電子受容体または酸化剤である。適切なハロペルオキシダーゼとしては、ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）、好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＯ）、ラクトペルオキシダーゼ（ＬＰＯ）、クロロペルオキシダーゼ（ＣＰＯ）、それらの機能的誘導体およびそれらの組合せが挙げられる。ハロペルオキシダーゼは、ヒトおよび非ヒト動物が挙げられる任意の供給源に由来し得る。

【００２８】

本開示の酵素の「誘導体」は、一般的には、その誘導体が野生型形態、天然形態または親形態と同様の目的のために有効である程度まで、野生型形態、天然形態または親形態において観察される特徴的酵素活性を保持する。

【００２９】

本開示の酵素の文脈において使用される場合の用語「機能的フラグメント」または「機能的誘導体」は、本開示の天然の改変されていない親酵素の機能的特徴を有する酵素をコードする、天然に存在するか、合成により生成されたかまたは組換えにより生成された核酸もしくはフラグメントを含む。「機能的誘導体」は、天然配列中の少なくとも１アミノ酸残基が除去されて同じ位置に異なるアミノ酸が挿入されたバリアントである、「置換バリアント」を含み得る。その置換は、単一であってもよい（その分子中の１アミノ酸だけが置換される）；または複数存在してもよい（同じ分子が２つ以上のアミノ酸を置換されている）。複数の置換が、連続した部位に位置し得る。同様に、１つのアミノ酸が、複数の残基で置換され得る（置換および挿入を含む）。「挿入バリアント」は、１つまたはそれより多くのアミノ酸が天然配列中の特定の位置に隣接するアミノ酸中に挿入されている、バリアントである。そのアミノ酸に隣接するとは、そのアミノ酸のαカルボキシまたはαアミノ官能基を介して結合していることを意味する。「欠失バリアント」は、その天然アミノ酸配列中の１つまたはそれより多くのアミノ酸が除去されている、バリアントである。代表的には、欠失バリアントは、その分子の特定の領域において１つまたは２つのアミノ酸が欠失されている。

【００３０】

用語「単離された」または「精製された」とは、その元の環境（例えば、それが天然に存在する場合には、天然環境）から取り出された物質を指す。例えば、その物質が、天然に存在する生物もしくは野生型生物中に存在するよりも高い濃度で特定の組成物に存在するか、または天然に存在する生物もしくは野生型生物からの発現の際には通常は存在しない成分と組み合わせて存在する場合に、その物質は「精製され」ていると言われる。例えば、生きている生物中に存在する天然に存在するタンパク／ポリペプチドは単離されていないが、天然の系において共存する物質のうちの一部またはすべてから分離されている同じタンパク質／ポリペプチドは、単離されている。そのようなタンパク質／ポリペプチドは、例えば、組成物の部分であり得、そのようなタンパク質／ポリペプチドは、そのような組成物がそのタンパク質／ポリペプチドの天然環境の一部ではないという点で、依然として単離されているものであり得る。

【００３１】

本明細書において使用される用語「薬学的に受容可能」とは、患者に投与された場合に実質的な有害なアレルギー反応も免疫学的反応も引き起こさない、物質を指す。「薬学的に受容可能なキャリア」としては、溶媒、コーティング剤、分散剤、湿潤剤、等張剤および吸収遅延剤ならびに崩壊剤が挙げられるが、これらに限定はされない。

【００３２】

本明細書において使用される場合、疾患、状態もしくは障害を「処置する」、疾患、状態もしくは障害を「処置すること」または疾患、状態もしくは障害の「処置」とは、以下のうちの１つまたはそれより多くを達成することを意味する：（ａ）重篤度および／または期間を減少させること；（ｂ）特徴的症状の進展を制限または防止すること；（ｃ）症状の悪化を阻害すること；（ｄ）再発を制限または防止すること；ならびに（ｅ）症状の再発を制限または防止すること。すなわち、これらの用語は、（標的とする病的な疾患、状態もしくは障害の進展を防止および／または遅延させる）予防的処置または防止的処置ならびに治癒的処置、治療的処置または疾患修飾処置（疾患、状態もしくは障害の症状を治癒、減速、減少させる、および／または疾患、状態もしくは障害の進行を停止させる、治療的手段を含む）；ならびに疾患に罹患するリスクのある患者または疾患に罹患したと疑われる患者、および病気である患者または疾患、状態もしくは障害を患っていると診断された患者の処置の両方を含む。これらの用語は、完全回復まで患者が処置されることを必ずしも意味しない。これらの用語はまた、疾患を患ってはいないが不健康な状態の進展に影響を受けやすい可能性のある個体における、健康の維持および／または促進も指し得る。これらの用語はまた、１つまたはそれより多くの一次予防的手段もしくは一次治療的手段の増強または他の方法での強化も含み得る。非限定的な例として、処置は、患者、介護者、医師、看護師、または別の健康管理専門職によって、実施され得る。

【００３３】

本明細書において使用される場合、疾患もしくは障害を「防止する」、疾患もしくは障害を「防止すること」、疾患もしくは障害の「防止」、または疾患もしくは障害の「予防」とは、患者において障害が生じることを防止することを意味する。「防止」とは、疾患、状態もしくは障害のリスク、発生率および／もしくは重篤度の減少を含む。

【００３４】

本明細書において使用される場合、表現「投与用である」および「投与されるべきである」は、「投与されるために調製されている」と同じ意味を有する。換言すれば、活性化合物が「投与用である」という陳述は、その活性化合物がその治療活性を発揮可能である状態にあるように、その活性化合物が処方され用量単位に構成されていることが理解されなければならない。

【００３５】

用語「有効量」または「治療的量」とは、研究者、獣医師、医師または他の臨床家によって探求されている、組織、系、動物またはヒトの生物学的応答もしくは医学的応答を惹起する物質量を意味することが意図される。用語「予防有効量」とは、研究者、獣医師、医師または他の臨床家によって組織、系、動物またはヒトにおいて防止することが探求さ

れている、生物学的事象もしくは医学的事象を防止またはその発生リスクを減少する薬物量を意味することが意図される。

【００３６】

本明細書および特許請求の範囲における用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、「含んだ（ｃｏｍｐｒｉｓｅｄ）」もしくは「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」または「有する（ｈａｖｉｎｇ）」などは、包括的意味で、つまり、記載された特徴の存在を規定するが追加の特徴またはさらなる特徴の存在を排除しないために、使用される。

【００３７】

本明細書において開示される具体的な実施形態は、からなるという語または本質的にからなるという語を使用して特許請求の範囲においてさらに限定され得る。出願時のとおりであろうと補正により追加されたものであろうと、特許請求の範囲において使用される場合、移行語句「からなる」は、特許請求の範囲において規定されていないいかなる構成要素も、工程も、成分も排除する。移行語句「本質的にからなる」は、請求項の範囲の範囲を、規定された物質または工程、およびその基本的で新規な特徴に実質的には影響を与えない物質または工程にまで限定する。そのように特許請求される本開示の実施形態は、本明細書においてもともとまたは明示的に記載されており実施可能である。

【００３８】

（ハロペルオキシダーゼを含む組成物）

ハロペルオキシダーゼは、天然で広範囲に広がっており、哺乳動物、植物、藻類、地衣類、細菌、および真菌によって生成される。ＰＣＴ／ＵＳ１９９２／００１２３７は、ハロペルオキシダーゼが標的微生物に選択的に結合して過酸化物とハロゲン化物との存在下で標的微生物の増殖を阻害するので、ハロペルオキシダーゼが抗菌剤として使用され得る（特に細菌および真菌に対して有効である）ことを開示する。選択的結合を有する限定濃度のハロペルオキシダーゼを使用すると、望ましい微生物を排除することも宿主細胞に対する顕著な損傷を引き起こすこともなく、標的微生物を阻害し得る。ハロペルオキシダーゼ結合の選択的性質は、ハロペルオキシダーゼを、ヒト患者または非ヒト患者の治療的または予防的な抗菌処置において有用にする。

【００３９】

本開示は、ハロペルオキシダーゼを含む組成物が抗がん特性を示すという、驚くべき予想外の発見に基づく。一局面において、本開示は、ハロペルオキシダーゼを含む組成物を固形がんに接触させることによって、固形がんを処置するための方法を提供する。別の局面において、本開示は、固形がんを処置するための組成物を提供し、その組成物はハロペルオキシダーゼを含む。なお別の局面において、本開示は、固形がんを処置するための組合せ物を提供し、その組合せ物は、ハロペルオキシダーゼと、ハロゲン化物、および過酸化物または過酸化物を生成するオキシダーゼのうちの少なくとも１つとを含む。

【００４０】

一部の実施形態において、ハロペルオキシダーゼは、ハロゲン化物の酸化と一重項分子酸素への過酸化物の不均化とを触媒して、がん細胞増殖を阻害すること、がん細胞転移を阻害すること、および／またはがん細胞の死滅によって上記のがんを処置する。実施形態において、本開示に従う適切なハロペルオキシダーゼとしては、好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＯ）、ミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）、ラクトペルオキシダーゼ（ＬＰＯ）、クロロペルオキシダーゼ（ＣＰＯ）、それらの機能的誘導体およびそれらの組合せが挙げられる。

【００４１】

他の実施形態において、本開示の処置方法は、有効量の過酸化物または過酸化物を生成するオキシダーゼを投与する工程をさらに含む。そのオキシダーゼの基質が、必要に応じて投与され得る。好ましくは、過酸化物を生成するオキシダーゼはグルコースオキシダーゼであり、その基質はグルコースである。さらなる実施形態において、その方法は、ハロペルオキシダーゼをハロゲン化物（好ましくは、塩化物または臭化物）とともに投与する

工程をさらに含む。

【００４２】

なお他の実施形態において、ハロペルオキシダーゼは、第１の組成物中にあって少なくとも１種のさらなる組成物と一緒に投与され、そのさらなる組成物は、ハロゲン化物、過酸化物または過酸化物を生成するオキシダーゼ、加えてその過酸化物を生成するオキシダーゼの基質のうちの１つもしくはそれより多くを含む。あるいは、ハロペルオキシダーゼは、投与用の組成物中に処方され得、その組成物はまた、ハロゲン化物、過酸化物または過酸化物を生成するオキシダーゼ、およびその過酸化物を生成するオキシダーゼの基質のうちの１つもしくはそれより多くも含む。

【００４３】

特定の実施形態において、好酸球ペルオキシダーゼ（ＥＰＯ）およびミエロペルオキシダーゼ（ＭＰＯ）が、本組成物、本組合せ物および本処置方法において使用するために好ましいハロペルオキシダーゼである。さらなる実施形態において、ＭＰＯおよびＥＰＯは、ブタ由来である。好ましくは、精製されたハロペルオキシダーゼ（ブタＭＰＯおよびブタＥＰＯ）は、Ｅｘｏｘｅｍｉｓ，Ｉｎｃ．によって製造されたものである。ブタＭＰＯは、好ましくは、超高速液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＵＰＬＣ）によって９８．９％純粋であり、分子サイズ排除高速液体クロマトグラフィー（ＳＥＣ－ＨＰＬＣ）によって１００％純粋である。ブタＭＰＯのグアヤコール単位（ＧＵ）活性は、好ましくは４０４ＧＵ／ｍｇであり；１．０ＧＵの活性は、１分当たり１．０μｍｏｌのH_2O_2を消費する。

【００４４】

ブタＥＰＯは、好ましくは、逆相高速液体クロマトグラフィーによって９９．２％純粋である。ブタＥＰＯのグアヤコール単位（ＧＵ）活性は、好ましくは８０ＧＵ／ｍｇである。

【００４５】

ＭＰＯおよびＥＰＯは、両方ともカチオン性タンパク質である。理論によって拘束はされないが、そのようなハロペルオキシダーゼのカチオン性の性質は、それらを、ワールブルク効果（がん細胞において見出される改変型細胞代謝の形式）に起因するがん細胞のアニオン性表面に、特に接着性にすると、考えられる。したがって、その抗がん効果は、がん細胞のアニオン性表面へ（しかし、正常細胞の中性電荷表面へではない）のハロペルオキシダーゼの静電気的誘引および結合から生じる。

【００４６】

ハロペルオキシダーゼは、その物理的特性および酵素活性のための最適条件が異なり得る（例えば、ＵＳ９７８２４５９を参照のこと）。例えば、ＭＰＯは、約１５０ｋＤａであり、酸性ｐＨ（４．０～６．５）で活性であり、一方、ＥＰＯは、約７０ｋＤａであり、酸性～中性のｐＨ（すなわち、６．５～７．４）で活性である。ハロペルオキシダーゼが抗がん潜在能力を有するという上記の驚くべき予想外の発見にも関わらず、実施形態において、本開示の組成物は、１つまたはそれより多くのハロペルオキシダーゼを含み得、それらのハロペルオキシダーゼの特徴は、がん処置部位の条件で調整され得る。実施形態において、ハロペルオキシダーゼの選択は、処置部位のｐＨによって決定される。他の実施形態において、ハロペルオキシダーゼの選択は、処置部への接近性によって決定される。

【００４７】

本開示の組成物、組合せ物または処置方法において使用されるハロペルオキシダーゼの有効量は、その組成物が使用される条件、使用環境および望まれる結果に依存して、広範に変化し得る。一部の実施形態において、本開示の組成物は、約１μｇ／ｍｌ～約１００，０００μｇ／ｍｌのハロペルオキシダーゼ、より好ましくは約５μｇ／ｍｌ～約５０，０００μｇ／ｍｌ、さらにより好ましくは約１０μｇ／ｍｌ～約５，０００μｇ／ｍｌのハロペルオキシダーゼを含む。

【００４８】

本開示において有効な過酸化物を生成するオキシダーゼとしては、例えば、グルコースオキシダーゼ、コレステロールオキシダーゼおよびガラクトースオキシダーゼなどの、オキシダーゼが挙げられる。代表例として、オキシダーゼがグルコースオキシダーゼであり，その基質がグルコースである場合、本開示の組成物は、約０．０５Ｕ／ｍｌ～約３，０００Ｕ／ｍｌｍ、より好ましくは約０．１Ｕ／ｍｌ～約１，０００Ｕ／ｍｌ、さらにより好ましくは約１Ｕ／ｍｌ～約５００Ｕ／ｍｌのグルコースオキシダーゼと、約０．１ｍＭ～約１００ｍＭ、より好ましくは約０．５ｍＭ～約８０ｍＭ、さらにより好ましくは約１ｍＭ～約５０ｍＭのグルコースとを含み得る。好ましくは、本開示の組成物において使用されるグルコースオキシダーゼは、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ　Ｎｉｇｅｒに由来する。より好ましくは、グルコースオキシダーゼは、Ｅｘｏｘｅｍｉｓ，Ｉｎｃ，によって製造されたグルコースオキシダーゼであり、それは、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ　ｎｉｇｅｒから単離され、ＲＰ－ＨＰＬＣによって９９．８％およびＳＥＣＨＰＬＣによって９９．９％にまで精製されている。必要に応じて、ＧＯの単位（Ｕ）活性は３０９Ｕ／ｍｇであった（１．０Ｕは、ｐＨ５．１、３５℃にて、１分当たり１．０μｍｏｌのβ－Ｄ－グルコースをＤ－グルコノラクトンおよびH_2O_2へと酸化する）。

【００４９】

上記のとおり、本開示の組成物、組合せ物または処置方法において有用なハロペルオキシダーゼは、過酸化物を生成するオキシダーゼと組み合わせて使用されない場合には、過酸化物と組み合わせて投与され得る。過酸化物の投与は、過酸化物を生成するオキシダーゼと同様に、ハロペルオキシダーゼの投与と同時または順次であり得る。実施形態において、過酸化物は、約１μＭ～約１００ｍＭ、好ましくは約１ｍＭ～約５０ｍＭ、より好ましくは約９ｍＭが挙げられるがこれらに限定はされない濃度で、処置部位に投与され得る。投与は、処置部位への接近性に依存し得る。実施形態において、約１ｍｌ～１０００ｍｌの間、好ましくは１００ｍｌ～８００ｍｌの間、最も好ましくは５００ｍｌの過酸化物のボーラスが、投与され得る。

【００５０】

一部の実施形態において、ハロペルオキシダーゼは、グリシン、Ｌ－アラニン、Ｄ－アラニン、Ｌ－アラニン無水物、Ｌ－グルタミン、Ｌ－グルタミン酸、グリシン無水物、馬尿酸、Ｌ－ヒスチジン、Ｌ－ロイシン、Ｄ－ロイシン、Ｌ－イソロイシン、Ｄ－イソロイシン、Ｌ－リジン、Ｌ－オルニチン、Ｄ－フェニルアラニン、Ｌ－フェニルアラニン、Ｌ－プロリン、Ｌ－ヒドロキシプロリン、Ｌ－セリン、タウリン、Ｌ－スレオニン、Ｄ－スレオニン、Ｌ－チロシン、Ｌ－バリン、Ｄ－バリン、β－アミノ酸、例えば、β－アラニン、Ｌ－β－ホモロイシン、Ｄ－β－ホモロイシン、３－アミノ酪酸、Ｌ－２，３－ジアミノプロピオン酸一塩酸塩、Ｄ－２，３－ジアミノプロピオン酸一塩酸塩、Ｌ－３－アミノイソ酪酸、Ｄ－３－アミノイソ酪酸、３－アミノ酪酸エチル、サルコシンメチルエステル塩酸塩およびニペコ酸、またはそれらのアルキルエステルもしくは薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される、少なくとも２種のアミノ酸、好ましくは少なくとも３種のアミノ酸とともに処置部位に必要に応じて供給され得る。特定の実施形態において、ハロペルオキシダーゼは、上記のアミノ酸と一緒に処方され得るか、あるいは上記のアミノ酸が、投与前に予め混合するため、または同時投与もしくは併用投与のために、別個の組成物として供給され得る。

【００５１】

本開示の組成物／組合せ物において必要に応じて使用され得るアミノ酸の有効量は、使用環境において存在する組成物／組合せ物中のハロペルオキシダーゼの量および条件に依存して変化する。ある例において、組成物は、一般的には、約０．１ｍＭ～約５００ｍＭ、より好ましくは約０．２ｍＭ～約１００ｍＭ、さらにより好ましくは約０．３ｍＭ～約５０ｍＭの本開示のアミノ酸の各々を含み得る。

【００５２】

本開示の組成物／組合せ物は、必要に応じてハロゲン化物を含み得る。ハロゲン化物が塩化物である場合は、本開示の組成物において使用される塩化物の量は、好ましくは、１

ｍｌの溶液当たり約１０μｍｏｌの塩化物～約２００μｍｏｌ（すなわち、１０ｍＥｑ塩化物／Ｌ～２００ｍＥｑ塩化物／Ｌ）の塩化物の範囲内にある。血漿中の塩化物の生理的濃度は約１０５ｍＥｑ／Ｌである。含まれる場合は、本開示の組成物は、１ｍｌの液体組成物当たり約０．５μｍｏｌの臭化物～約２０μｍｏｌの臭化物（すなわち、０．５ｍＥｑ臭化物／Ｌ～２０ｍＥｑ臭化物／Ｌ）、より好ましくは１ｍｌの液体組成物当たり約１μｍｏｌの臭化物～約１０μｍｏｌの臭化物（すなわち、１ｍＥｑ臭化物／Ｌ～１０ｍＥｑ臭化物／Ｌ）、最も好ましくは１ｍｌの液体組成物当たり約１００ｎｍｏｌの臭化物～約１μｍｏｌの臭化物を含み得る。

【００５３】

その組成物／組合せ物は、必要に応じて、薬学的に受容可能なキャリアを含み得る。一部の実施形態において、組成物は、液体キャリア中で便利に提供され得る。任意の液体キャリアがこの目的のために一般的に使用され得るが、但し、そのキャリアがミエロペルオキシダーゼの選択的結合能力にも酵素活性にも顕著には干渉しない場合に限る。あるいは、組成物は、固体形態で提供され得、液体中で可溶化した際に活性化され得る。

【００５４】

過酸化物を生成するオキシダーゼの基質を含む本開示の組成物または組合せ物の実施形態において、ハロペルオキシダーゼは、使用時に統合するための２つの別個の部分中に組成物の活性作用物質が処方されている、二成分処方物としての構築に適している。例えば、二成分処方物の第１の組成物は、ハロペルオキシダーゼおよびオキシダーゼの両方を含む、溶液を含み得る。一部の実施形態において、第１の組成物は、必要に応じて、２種または３種のアミノ酸を含み得る。一部の実施形態において、その３種のアミノ酸は、グリシン、ｌ－アラニンおよびｌ－プロリンである。二成分処方物の第２の組成物は、オキシダーゼの基質、例えば、グルコースオキシダーゼの場合にはグルコース（すなわち、デキストロース）を含み得る。その基質は、例えば、固体ウェーハの形態で提供され得る。一部の実施形態において、ハロペルオキシダーゼ組成物は、オキシダーゼ基質の可溶化およびオキシダーゼによる利用を促進するために、アルコールを追加的に含み得る。

【００５５】

一実施形態において、本開示の方法は、部位に、組成物の組合せ物を予防的または治療的に投与する工程を含む。例えば、ハロペルオキシダーゼと過酸化物を生成するオキシダーゼとを含む第１の組成物が、（必要に応じて少なくとも２種のアミノ酸を含んで）投与され得る。そのオキシダーゼの基質を含む第２の組成物は、別個であり得る。一部の実施形態において、第１の組成物と第２の組成物とは、感染部位への投与前に混合される。一部の実施形態において、第１の組成物と第２の組成物とは、その部位に同時に投与される。一部の実施形態において、第１の組成物と第２の組成物とは、その部位に順次に投与される。第１の組成物と第２の組成物とは、任意の順序で投与され得る。

【００５６】

例示的な例として、抗がん処置として使用するために適切な本開示の組成物は、約１μｇ／ｍｌ～５０，０００μｇ／ｍｌのハロペルオキシダーゼと、０．０１単位～５００単位のグルコースオキシダーゼと、必要に応じて０．１μｍｏｌ／ｍＬ～５００μｍｏｌ／ｍＬ（すなわち、０．１ｍＭ～５００ｍＭ）のグリシン、０．１μｍｏｌ／ｍＬ～５００μｍｏｌ／ｍＬ（すなわち、０．１ｍＭ～５００ｍＭ）のＤ－イソロイシン、０μｍｏｌ／ｍＬ～１００μｍｏｌ／ｍＬ（すなわち、０ｍＭ～１００ｍＭ）のＬ－アラニン、および５０ｍＥｑ／Ｌ～５００ｍＥｑ／Ｌの塩化物とを含み得る。上記の組成物は、１μｍｏｌ／ｍＬ～５００μｍｏｌ／ｍＬ（すなわち、１ｍＭ～５００ｍＭ）のグルコースまたはデキストロースと組み合わせられ得る。

【００５７】

（処置可能ながん）

本発明によって標的とされるがんは、固形がんであり、それには、血液がん（悪性リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫など）以外の種々のがんが含まれる。固形がんの代表的な例としては、肺がん、乳がん、胃がん、肝がん、結腸がん、舌がん、甲状腺がん、腎臓がん

、前立腺がん、子宮がん、子宮頸がん、および卵巣が挙げられる。その固形がんの好ましい具体的な例としては、例えば、膀胱がん、結腸がん、肺がん、膵がん、腎臓がん、または乳がんが挙げられる。固形がんはまた、黒色腫または神経膠腫も含み得るが、これらに限定はされない。

【００５８】

非外科的抗がん処置（局所適用など）の状況において、本開示の抗がん組成物は、任意の有効な薬学的に受容可能な形態で、温血動物（ヒト患者および非ヒト動物患者を含む）に投与され得る。この状況において、本開示の組成物は、任意の粘膜表面または上皮表面に投与され得る。例えば、本開示の組成物は、局所投与形態、洗浄投与形態、経口投与形態、膣投与形態もしくは直腸坐剤投与形態で、外用薬、バッカル錠、点鼻薬、吸入用エアロゾルとして、または有効な他の任意の様式で、投与され得る。

【００５９】

局所適用のために、薬学的に受容可能なキャリアは、液体、クリーム、フォーム剤、ローション、軟膏、懸濁物、坐剤またはゲルの形態を採り得、薬学的に受容可能なキャリアは、水性溶媒もしくは有機溶媒、緩衝化剤、乳化剤、ゲル化剤、保湿剤、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、保存剤、時限放出剤（ｔｉｍｅ　ｒｅｌｅａｓｅ　ａｇｅｎｔ）、および少量の保水剤、封鎖剤、色素、香料、ならびに局所投与用の薬学的組成物において一般的に使用される他の成分を追加で含み得る。さらに、本開示の組成物は、患者への適用のために包帯または被覆材に含浸され得る。

【００６０】

より侵襲的な抗がん処置（例えば、手術による腫瘍減量（切除によるサイズ減少または除去））の状況において、本開示の抗がん組成物は、腫瘍外もしくは腫瘍内またはそれらの組合せで投与され得る。例えば、腫瘍外処置は、手術部位、および／または手術部位周囲の領域に、本開示の組成物／組合せ物を適用することを含み得る。この状況において、ハロペルオキシダーゼは、溶液中でかまたは他の任意の投与形態（例えば、皮下注射もしくはデポ剤（ｄｅｐｏｓｉｔ））で投与され得る。

【００６１】

腫瘍内処置は、腫瘍中または腫瘍に供給する血管中への、本開示の組成物／組合せ物の直接注射を含み得る。

【００６２】

本開示の組成物、組合せ物または方法を使用する非外科的もしくは外科的のいずれかの抗がん処置において、必要のある患者は、さらなる抗がん治療（例えば、免疫療法、化学療法および／または放射線療法）で処置され得る。そのさらなる抗がん治療は、本開示の組成物／組合せ物による処置の前に、それと同時に、またはその後に、その患者に投与され得る。

【００６３】

さらに、当業者は、本開示の組成物、組合せ物または方法におけるハロペルオキシダーゼの投与が、抗がんの利点に加えて、処置部位にて殺菌の利点を提供することを、認識する。例えば、活性化されたハロペルオキシダーゼを投与するか、または不活性なハロペルオキシダーゼと過酸化物を生成するオキシダーゼ、ハロゲン化物およびそのオキシダーゼの基質との組合せを投与するかの選択は、当業者の権限の範囲内にあり、がん処置の型および部位、ならびに／または必要とされるハロペルオキシダーゼ活性の制御の程度を含む、多数の要因に依存し得る。

【００６４】

本発明のさらなる例が、以下に記載される。しかし、本発明はこれらの例に限定されるべきではないこと、および本発明は具体的に記載されているもの以外の変化形、改変、および／または追加が可能であることが、留意されるべきであり、特許請求の範囲の範囲内にあるすべてのそのような変化形、改変および／または追加を本発明は含むことが、理解されるべきである。

【実施例】

【００６５】
（実施例）
（実施例１－ブタ好酸球ペルオキシダーゼ（ｐＥＰＯ）のインビボ腫瘍減少活性）
実験を実施して、マウス皮下異種移植片におけるブタ好酸球ペルオキシダーゼ（ｐＥＰＯ）の腫瘍減少活性を決定した。
【００６６】
（材料）
（腫瘍細胞株の説明）
Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）から購入したＨＴ－１０８０細胞（カタログ番号ＣＣＬ－１２１）を、実験のために使用した。それらの細胞を、下記の完全培地において増殖させた。細胞を細胞培養フラスコ中に播種し、５％のCO_2を含む十分に加湿した雰囲気中で３７℃にてインキュベートした。いったんそれらの細胞がコンフルエンスに達した後に、それらを下記のとおりに増殖させ、および／または保存した。
【００６７】
細胞の増殖および保存の手順：標準的方法にしたがって実施した：
・継代培養比：１：４～１：８
・培地の更新：１週間当たり２回～３回
・増殖手順：培地を除去し、Ｄ－ＰＢＳ（１×）で２回洗浄した。１×トリプシン溶液を添加し、それらの細胞が脱離するまで、そのフラスコを室温（ＲＴ）または３７℃に放置した。新鮮な培地を添加し、吸引し、新しいフラスコに分注した。継代数を記録する。
・保存手順：それらの細胞を、５％のＤＭＳＯを補充した９５％の完全増殖培地中で凍結する。それらの細胞を解凍した後に使用すべき最初の培地は、十分な濃度のグルコース（４５００ｍｇ／ｌのＤ－グルコース）を補充したイーグルＭＥＭであった。
・継代手順：培地を除去し、Ｄ－ＰＢＳ（１×）で２回洗浄した。１×トリプシン溶液を添加し、それらの細胞が脱離するまで、そのフラスコを室温（ＲＴ）または３７℃に放置した。新鮮な培地を添加し、吸引し、新しいフラスコに分注した。継代数を記録する。
・最終収集手順：６個のＴ－１５０フラスコから、培地を除去し１×Ｄ－ＰＢＳで１回洗浄することによって収集した。１×トリプシン溶液を添加し、細胞が脱離するまで、フラスコを室温（ＲＴ）に放置した。（ウシ血清を含む）培養培地を使用してそのトリプシンを抑制し、細胞を１０００ｒｐｍで１０分間遠心分離した。１×Ｄ－ＰＢＳで２回洗浄し、１×Ｄ－ＰＢＳ中でそのペレットを再懸濁して、５２×10^6細胞／ｍｌ　Ｄ－ＰＢＳの濃度にした。
【００６８】
ＨＴ－１０８０細胞株の増殖、収集および生存度評価を動物への注射前に実施し、以下が明らかになった：
１．総細胞数：７８×10^6細胞
２．注射前の細胞生存度：９８％
３．生細胞／ｍＬ：５１×10^6生細胞／ｍｌ。
【００６９】
（腫瘍）
皮下（ＳＣ）腫瘍増殖モデルについて、用量５．１×10^6細胞／マウスを、研究１日目に１００μｌ体積で各マウスの右側腹部に皮下注射した。
【００７０】
腫瘍増殖を、キャリパー測定によって１週間に２回追跡調査して、長さ、幅および高さという３つのパラメータを決定した。腫瘍体積を、楕円体についての式：
４／３×π×（Ｌａ／２）×（Ｗａ／２）×（Ｈａ／２）
にしたがって算出した。
【００７１】
Ｌａ、Ｗａ、およびＨａは、皮膚の厚さを引いた、インビボで測定した腫瘍の長さ、幅

、および高さである。皮膚の厚さの２倍を長さパラメータおよび幅パラメータから減算し、皮膚の厚さの１倍を高さ測定値から減算して、Ｌａ、Ｗａ、およびＨａを決定した。

【００７２】

（動物の説明）

Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ胸腺欠損ヌード（Ｎｕ／Ｎｕ）マウス（雄）を、Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓから購入した。動物を、研究開始前に５日間順化させた。動物を、注射の１日前に秤量した。開始体重は、２０グラムと２５グラムとの間であった。同定のために動物の耳に穴を開け、腫瘍サイズによって無作為化するまでケージ１つ当たり５匹を収容した。いったん動物をグループに割り当てた後は、それらはケージ１つ当たり１匹を収容した。

【００７３】

（酵素溶液）

ｐＥＰＯ酵素溶液の組成物および活性化剤溶液（過酸化物）の組成物を調製した。この酵素溶液は、最終濃度２．５μｇ／ｍｌのｐＥＰＯ、（各々最終濃度０．８ｍＭ～０．０５ｍＭのＬ－アラニン、Ｌ－プロリン、グリシン）、エタノールアミン（最終濃度２．４ｍＭ～０．１５ｍＭ）、臭化ナトリウム（２ｍＭ）およびＴｗｅｅｎ（登録商標）－８０（０．１％（体積／体積））を含んだ。その活性化剤溶液は、過酸化水素を０．００３％（体積／体積）、リン酸緩衝化生理食塩水（ＰＢＳ）（ｐＨ７．４）中８９０μＭで含んだ。そのビヒクルはＰＢＳであった。

【００７４】

１５μｌの活性化剤溶液をビヒクルまたは酵素溶液に添加し、投与する前に約３分間～約５分間インキュベートさせた。投与溶液を、各々個々の動物について活性化させた。活性化の後、約１ｍｌの投与溶液を、外科的空洞中に注射した。その空洞には、その外科的部位からの液体のある程度の漏出が観察されるまで充填して完了させた。

【００７５】

（実験設計）

線維肉腫細胞であるＨＴ－１０８０細胞を、上記の慣用的条件下で培養し増殖させた。マウスへの注射日に、細胞を収集し、リン酸緩衝化生理食塩水で洗浄し、濃度５×10^7細胞／ｍｌで再懸濁した。１３匹の胸腺欠損ヌードマウス（１３匹の雄）の右側腹部に、ＨＴ１０８０細胞（濃度５．１×10^6細胞／動物、体積１００μｌ／動物）を皮下注射した。注射の後、動物を毎週秤量して、腫瘍形成についてモニターした。いったん腫瘍が目に見えるようになり測定可能なサイズに達した後には、外パスを使用して１週間に２回腫瘍を測定した。

【００７６】

腫瘍が０．５cm^3～１cm^3に達したときに、動物を５匹ずつのマウスのグループ２つへと無作為に分けた。それらの腫瘍を両方のグループから手術で除去した。その腫瘍切除後に外科的創傷を外科用接着剤で塞ぎ、その後、その空洞に投与溶液（約１ｍｌ／動物）を充填した。グループ１にはビヒクル＋活性化剤を与え、一方、グループ２にはｐＥＰＯ＋活性化剤を与えた。動物を、手術後に個々に収容した。グループ１（ビヒクル＋活性化剤）の１匹の動物は、手術翌日に死んでいることが見出された。この動物を、腫瘍を有する余分の動物で置換した。その置換動物から腫瘍を除去し、外科的創傷を塞ぎ、その空洞を１ｍｌのビヒクル＋活性化剤で処置した。

【００７７】

処置の後、死亡数点検および臨床観察を毎日実施した。動物を毎週および終了日に秤量した。腫瘍形成を動物においてモニターし、適用可能である場合には、腫瘍が測定可能なサイズに達した後には、外パスを使用して腫瘍を毎週２回測定した。

【００７８】

４週間の終わりに、動物を、二酸化炭素とその後に続く頸椎脱臼によって安楽死させた。終了前に腫瘍をキャリパーで測定した。終了後に、腫瘍を切除し、秤量し、１０％中性緩衝ホルマリン中に固定した。

【００７９】
（結果および結論）
腫瘍の増殖および臨床観察を表１に記載する。
【表１】

表１－pEPOのインビボ腫瘍減少活性

動物ID(タグ)	性別	所見	所見の研究日
グループ1:ビヒクル＋活性化剤			
G1M1	M	異常な所見は認めなかった	1-53
G1M2	M	異常な所見は認めなかった	1-29
		腫瘍再増殖を確認した	30-39
		過度の腫瘍サイズが原因で安楽死させ、腫瘍を収集した	39
G1M3	M	異常な所見は認めなかった	1-15, 22-34,
		腫瘍の上部に発赤	16-21
		腫瘍におけるわずかな壊死。腫瘍除去時に切除した	21
		腫瘍再増殖を確認した	35-43
		過度の腫瘍サイズが原因で安楽死させ、腫瘍を収集した	43
G1M4	M	異常な所見は認めなかった	1-21
		死んでいるのを見出した(動物G1M4Aで置換した)	22
G1M4A	M	異常な所見は認めなかった	1-53
G1M5	M	異常な所見は認めなかった	1-29
		腫瘍再増殖を確認した	30-53
グループ2:酵素＋活性化剤			
G2M1	M	異常な所見は認めなかった	1-27, 29-53
		開放創(創傷クリップで閉じた)	28
G2M2	M	異常な所見は認めなかった	1-29
		腫瘍再増殖	30-53
G2M3	M	異常な所見は認めなかった	1-53
G2M4	M	異常な所見は認めなかった	1-53
G2M5	M	異常な所見は認めなかった	1-53

所見は、外科的除去および処置の前の腫瘍形成の観察を除外する

【００８０】
ＨＴ－１０８０細胞を注射した動物は、１１日目までに目に見える腫瘍を発達させた。腫瘍塊は経時的に増大し、いったん腫瘍が平均体積約０．３ｃｍ^{3}に達し一部の動物では個々の腫瘍が＞０．５ｃｍ^{3}に達した後に、研究２１日目に腫瘍を手術で除去した。
【００８１】
腫瘍除去および処置の後、グループ１（ビヒクル＋活性化剤）の５匹の動物のうちの３匹は腫瘍の再増殖を有したが、その腫瘍は動物Ｇ１Ｍ５において大規模には発達しなかった。グループ２（酵素＋活性化剤）の５匹の動物のうちの１匹だけが、腫瘍再増殖を確認した。動物Ｇ１Ｍ２およびＧ１Ｍ３は、腫瘍の存在から生じる合併症（移動困難、目に見える摂食の欠如、糞便の欠如、全体的嗜眠）が原因で、それぞれ研究３９および研究４３に終了させた。残りの動物を、研究５３日目に安楽死させた。
【００８２】
１匹の動物がこの研究の経過中に死亡した。動物Ｇ１Ｍ４は、腫瘍除去手術およびビヒクル＋活性化剤による処置の翌日に、死んでいるのが見出された。この動物を、腫瘍を有する残りの動物のうちの１匹で置換し、ビヒクル＋活性化剤で処置した（Ｇ１Ｍ４ａ）。
【００８３】

腫瘍の存在とは別に、他の臨床観察は、研究動物にとって本質的に軽微なことであった。さらに、これらの２つのグループ間で研究終了日に体重に明らかな差異が存在しないことが、注目された。

【００８４】

したがって、この実験は、活性化されたｐＥＰＯによる腫瘍空洞の処置が、ビヒクル＋活性化剤を受けた５匹の動物中３匹と比較して、減少した数の腫瘍再増殖を示す動物（５匹中１匹）をもたらしたことを示した。

【００８５】

（実施例２－ｐＥＰＯのインビボ腫瘍減少活性の精緻化した評価）

実施例１において記載されたのと同様のプロトコルに従ったが、わずかに変化させた。具体的には、３８匹の胸腺欠損ヌードマウス（３８匹の雄）というより大きなコホートに、右腹側部にＨＴ－１０８０細胞（実施例１において使用したのと同じ濃度５．０×10^6細胞／動物、体積１００μｌ／動物）を皮下注射した。注射の後、動物を毎週秤量して、腫瘍形成についてモニターした。いったん腫瘍が目に見えるようになり測定可能なサイズに達した後には、外パスを使用して１週間に２回腫瘍を測定した。

【００８６】

実施例１において腫瘍を０．５ｃｍ^3～１ｃｍ^{3}に到達させたが、このさらなる実施例においては、腫瘍は０．１ｃｍ^3～０．３ｃｍ^{3}に到達させた。その後、動物を１５匹ずつのマウスのグループ２つへと無作為に分けた。それらの腫瘍を両方のグループから手術で除去した。その腫瘍切除後に外科的創傷を外科用接着剤で塞ぎ、その後、その空洞に投与溶液（約１ｍｌ／動物）を充填した。グループ１にはリン酸緩衝化生理食塩水を与え、一方、グループ２にはｐＥＰＯ活性化剤を与えた。動物を、手術後に個々に収容した。その他の点では、実施例１に従う手順に従った。

【００８７】

（結果および結論）

このさらなる実施例からの腫瘍の増殖および臨床観察を表２に記載する。

【表２－１】

表２－pEPOのインビボ腫瘍減少活性

動物ID	所見	所見の研究日
グループ1：リン酸緩衝化生理食塩水		
G1M1	異常な所見なし	1-99
G1M2	異常な所見なし	1-42
	腫瘍の上をおおう皮膚に損傷。外用抗生物質によって処置した	43-56
	腫瘍サイズが原因で安楽死させた	56
G1M3	異常な所見なし	1-99
G1M4	腫瘍の上をおおう皮膚に損傷。外用抗生物質によって処置した	21-23
G1M5	異常な所見なし	1-99
G1M6	異常な所見なし	1-49
	腫瘍の上をおおう皮膚に損傷。外用抗生物質によって処置した	50-88
	腫瘍サイズが原因で安楽死させた	88
G1M7	異常な所見なし	1-27
	腫瘍の上をおおう皮膚に損傷。外用抗生物質によって処置した	28-31
G1M8	異常な所見なし	1-49
	腫瘍の上をおおう皮膚に損傷。外用抗生物質によって処置した	50-62
	腫瘍サイズが原因で安楽死させた	63
G1M9	異常な所見なし	1-65
	腫瘍の上をおおう皮膚に損傷。外用抗生物質によって処置した	66-92
	丸まった姿勢。脱水および体重減少しているように見える	91-92
	瀕死状態が原因で安楽死させた	92
G1M10	異常な所見なし	1-99
G1M11	異常な所見なし	1-99
G1M12	異常な所見なし	1-49
	腫瘍の上をおおう皮膚に損傷。外用抗生物質によって処置した	50-66
	腫瘍サイズが原因で安楽死させた	66
G1M13	異常な所見なし	1-99
G1M14	異常な所見なし	1-99
G1M15	異常な所見なし	1-62
	腫瘍サイズが原因で安楽死させた	63

【表２－２】

動物ID	所見	所見の研究日
グループ2：酵素＋活性化剤		
G2M1	異常な所見なし	1-49
	腫瘍の上をおおう皮膚に損傷。外用抗生物質によって処置した	50-90
	動物は脱水して弱っているように見える	91-92
	腫瘍サイズが原因で安楽死させた	92
G2M2	異常な所見なし	1-20
	腫瘍の上をおおう皮膚に損傷。外用抗生物質によって処置した	21-23
G2M3	異常な所見なし	1-20, 24-88
	腫瘍の上をおおう皮膚に損傷。外用抗生物質によって処置した	21-23
	腫瘍サイズが原因で安楽死させた	88
G2M4	異常な所見なし	1-93
	腋窩リンパ節が腫脹した	94-99
G2M5	異常な所見なし	1-20
	腫瘍の上をおおう皮膚に損傷。外用抗生物質によって処置した	21-23
G2M6	異常な所見なし	1-99
G2M7	異常な所見なし	1-42
	腫瘍の上をおおう皮膚に損傷。外用抗生物質によって処置した	43-98
	丸まった姿勢。脱水および体重減少しているように見える	98
	腫瘍サイズ／瀕死状態が原因で安楽死させた	98
G2M8	異常な所見なし	1-99
G2M9	異常な所見なし	1-27, 32-99
	腫瘍の上をおおう皮膚に損傷。外用抗生物質によって処置した	28-31
G2M10	異常な所見なし	1-7, 14-20, 24-99
	動物に噛み痕。攻撃的なケージ仲間を除去した	8-13
	腫瘍の上をおおう皮膚に損傷。外用抗生物質によって処置した	21-23
G2M11	異常な所見なし	1-97
	腋窩リンパ節が腫脹した	98-99
G2M12	異常な所見なし	1-19, 36-41
	腫瘍の上をおおう皮膚に損傷。外用抗生物質によって処置した	20-35, 42-85
	腫瘍サイズが原因で安楽死させた	85
G2M13	異常な所見なし	1-99
G2M14	異常な所見なし	1-30, 32-70
	開放創。クリップで閉じた	31
	腫瘍サイズが原因で安楽死させた	70
G2M15	異常な所見なし	1-99

【００８８】

ＨＴ－１０８０細胞を注射した動物は、１０日目までに目に見える腫瘍を発達させた。腫瘍塊は経時的に増大し、いったん腫瘍が平均体積約０．１５ｃｍ^{3}に達した後に、研究２４日目に腫瘍を手術で除去した。

【００８９】

腫瘍除去および腫瘍空洞の処置の後、グループ１（リン酸緩衝化生理食塩水）の１５匹の動物のうちの６匹およびグループ２（酵素＋活性化剤）の１５匹の動物のうちの５匹において、腫瘍が再発達した。腫瘍を発達させる動物の数および腫瘍出現までの時間は両方のグループにおいて同様であったが、これらの２つのグループにおける腫瘍増殖速度は異なっているように見えた。グループ１の対照動物における腫瘍は、グループ２の酵素＋活性化剤で処置した動物における腫瘍よりも迅速に体積が増大した。平均して、同様のサイズに達するために、グループ２の動物における腫瘍は、グループ１の対照腫瘍と比較してさらに１５日を要した。

【００９０】

同様の結果が、動物の生存をモニターした場合に観察された。非生存は、腫瘍が最大腫瘍体積に達してその動物を安楽死させた研究日として定義した。腫瘍体積と同様に、酵素／活性化剤で処置した動物は、対照で処置した動物よりも長く生存した。

【００９１】

ＨＴ－１０８０腫瘍の外科的除去および活性化された酵素溶液（ブタ好酸球ペルオキシダーゼ、ｐＥＰＯ）または対照としてのリン酸緩衝化生理食塩水による腫瘍空洞の処置の後に、リン酸緩衝化生理食塩水グループの１５匹の動物のうちの６匹および酵素＋活性化剤グループの１５匹の動物のうちの５匹が、腫瘍を発達させた。活性化された酵素溶液で腫瘍空洞を処置した動物は、リン酸緩衝化生理食塩水処置と比較して遅い腫瘍増殖および長期化した生存をもたらした。結果を図１においてグラフで示す。図１Ａにおいて、腫瘍体積を、手術後の研究日の関数として研究４２日目（いずれかの腫瘍が最大サイズ１ｃｍ^{3}に達した最初の日）までプロットしている。同じデータを図１Ｂにおいて提示するが、但し、腫瘍体積を最終研究日までプロットしている。後の方の研究日について平均腫瘍体積を算出する場合、各動物について安楽死時点で得た腫瘍体積を、残りのすべての研究日について使用した。

【００９２】

同様の結果が、動物の生存をモニターする場合に観察された。非生存は、腫瘍が最大腫瘍体積に達してその動物を安楽死させた研究日として定義した。生存研究曲線の結果を、図２において提示する。図２Ａにおいて、すべての研究動物を使用して生存パーセントを算出している生存曲線を示す。図２Ｂにおいて、生存曲線は、腫瘍を再発達させた動物についてのみである。腫瘍体積と同様に、酵素＋活性化剤で処置した動物は、対照で処置した動物よりも長く生存した。

（実施例３－膀胱がんの処置）

膀胱がんを患っている患者の処置を企図する。それは、以下のうちの１つまたはそれより多くを含み得る：

・洗浄による、膀胱環境における最適ｐＨ約６．０の維持、
・ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）による、膀胱の内側にある粘膜の除去、
・尿路カテーテルによる、ハロペルオキシダーゼと、過酸化物または過酸化物を生成するオキシダーゼと、活性化化合物とを含む組成物の直接的滴下／投与、
・ボーラスの過酸化物による処置は、洗浄により１ｍＥｑ／Ｌ臭化物～１０ｍＥｑ／Ｌ臭化物を伴う０．３％～０．０３％の過酸化物を含み得る。

【００９３】

本発明者らに知られている本発明を実施するための最良の形態を含む、例示的実施形態が説明され記載されてきたが、開示された構造、物質、組成物、および方法を変化させて本開示が実施され得ることを当業者は認識し、そのような変化は本開示の範囲内にあるとみなされる。

【００９４】

本明細書における先行技術に関するいかなる部分の議論も言及も、その先行技術が本明細書の当業者の技術常識の一部であることの承認として受け取られるべきではない。

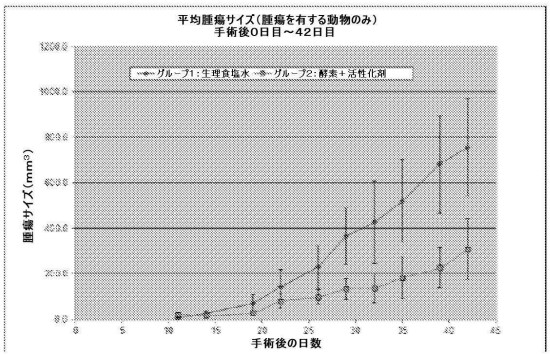
【００９５】

本明細書全体と通して引用されたすべての参考文献ならびに公開された特許および特許出願の内容は、本明細書によって参照によって援用される。

【図面】

【図１】

A



B

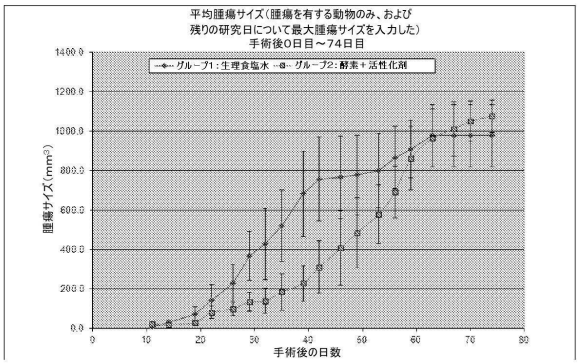
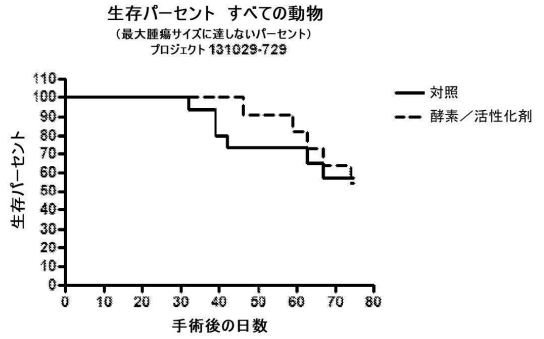


Figure 1

【図２】

A



B

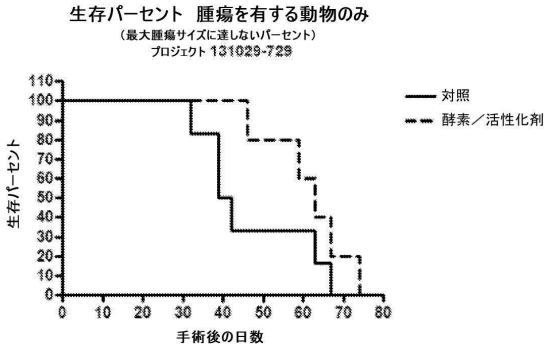


Figure 2

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/53155

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 33/40, A61P 31/00, A61P 35/00, A61K 38/44 (2021.01)
CPC - A61K 33/40, A61P 31/00, A61P 35/00, A61K 38/44

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/103525 A2 (GLANBIA NUTRITIONALS (IRELAND) LIMITED) 13 September 2007 (13.09.2007); entire document, especially abstract, [02], [09], [46], [47]	1-2, 12-15, 28-29, 33, 38
X --- Y	Agosti et al., "The injurious effect of eosinophil peroxidase, hydrogen peroxide, and halides on pneumocytes in vitro", (03.1987) 1987 Mar;79(3):496-504. doi: 10.1016/0091-6749(87)90368-x; entire document, especially abstract, pg 502 col 1 para 1	16, 27-28 --- 4-7, 17, 30
X --- Y	US 2014/0120076 A1 (Exoxemis, Inc.) 01 May 2014 (01.05.2014); entire document, especially abstract, [0010], [0044], [0090]	1-3, 8-11, 16, 18-26, 28, 31-37 --- 4-7, 17, 30
A	Lucarotti et al., "Antiseptic toxicity to breast carcinoma in tissue culture: an adjuvant to conservation therapy?", (1990) Annals of the Royal College of Surgeons of England vol. 72, 388 -392; entire document, especially abstract, pg 391 col 2 para 2	1-38
A	US 2016/0220646 A1 (Oxyrase, Inc.) 04 August 2016 (04.08.2016); entire document	1-38

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
04 December 2021	JAN 28 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　アレン， ロバート シー．
アメリカ合衆国 アーカンソー ７２２１７， リトル ロック， ピー．オー． ボックス ７５７０ ， エクソゼミス， インコーポレイテッド 気付
(72)発明者　スティーブンス， ジャクソン ティー． ジュニア
アメリカ合衆国 アーカンソー ７２２１７， リトル ロック， ピー．オー． ボックス ７５７０ ， エクソゼミス， インコーポレイテッド 気付

Ｆターム（参考）　4C084　AA02 BA44 CA21 DC23 MA16 MA23 MA28 MA52 MA56 MA59 MA60 MA63 NA14 ZB261