(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-515424
(P2023-515424A)
(43)公表日　令和5年4月13日(2023.4.13)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０８４
Ｃ１２Ｎ	*15/113 (2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/113	Ｚ ＺＮＡ	４Ｃ０８６
Ｃ１２Ｎ	*15/115 (2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/113	１３０Ｚ	
Ａ６１Ｐ	*31/20 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/115	Ｚ	
Ａ６１Ｐ	*31/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/20		

審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全30頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-549282(P2022-549282)
(86)(22)出願日　令和3年2月18日(2021.2.18)
(85)翻訳文提出日　令和4年8月16日(2022.8.16)
(86)国際出願番号　PCT/CA2021/050176
(87)国際公開番号　WO2021/163796
(87)国際公開日　令和3年8月26日(2021.8.26)
(31)優先権主張番号　62/979,442
(32)優先日　令和2年2月21日(2020.2.21)
(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　505092979
レプリコール インコーポレーティッド
カナダ国 ケベック州 モントリオール
ロイヤルマウント アベニュー ６１００
スイート ディー－１０１
(74)代理人　100094569
弁理士　田中 伸一郎
(74)代理人　100103610
弁理士　▲吉▼田 和彦
(74)代理人　100109070
弁理士　須田 洋之
(74)代理人　100119013
弁理士　山崎 一夫
(74)代理人　100123777
弁理士　市川 さつき
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　Ｂ型肝炎及びＤ型肝炎ウイルス感染を阻害するための方法及び組成物

(57)【要約】
本開示は、カゼインキナーゼ１アイソフォームデルタ、ＤＮＡＪＢ１２、及び／又は微小管－アクチン架橋因子１の活性を阻害することによりＨＢＶ　ＳＶＰの集合及び又は分泌に関与するタンパク質を阻害するための方法に関する。
【選択図】図１

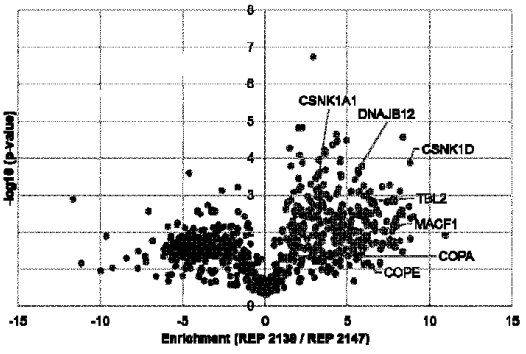


Fig. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
カゼインキナーゼ１アイソフォームデルタ、ＤＮＡＪＢ１２、及び微小管－アクチン架橋因子１の少なくとも１つの活性を阻害する薬学上許容可能な小分子と、担体とを含む、Ｂ型肝炎又はＤ型肝炎感染症の治療のための組成物。
【請求項２】
前記小分子がオリゴヌクレオチドである、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記オリゴヌクレオチドが、カゼインキナーゼ１アイソフォームデルタ、ＤＮＡＪＢ１２、もしくは微小管－アクチン架橋因子１のｍＲＮＡの一部に相補的な、アンチセンスオリゴヌクレオチド、合成干渉ＲＮＡ、又はＣＲＩＳＰＲ関連エンドヌクレアーゼ及びガイドＲＮＡである、請求項１又は２に記載の組成物。
【請求項４】
ＨＢＶサブウイルス粒子（ＳＶＰ）の集合及び／又は分泌を阻害する、請求項１～３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項５】
前記小分子が、配列番号１２、１３又は１７で示される配列を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項１～４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項６】
前記小分子が、配列番号５、６、１０、１２、１３又は１７で示される配列を有する合成干渉ＲＮＡである、請求項１～４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項７】
前記小分子が、配列番号５、６、１０、１２、１３又は１７で示される配列を含むガイドＲＮＡを用いるＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９である、請求項１～４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項８】
前記オリゴヌクレオチドが、修飾された核酸塩基を含む、請求項２～７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項９】
前記オリゴヌクレオチドが一本鎖又は二本鎖である、請求項２に記載の組成物。
【請求項１０】
前記オリゴヌクレオチドがシュピーゲルマー又はアプタマーである、請求項２に記載の組成物。
【請求項１１】
前記オリゴヌクレオチドが、ホスホジエステル結合、糖、及び塩基において少なくとも１つの修飾を含む、請求項２～１０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１２】
前記オリゴヌクレオチドが、ホスホロチオエート結合、ホスホロジチオエート結合、２’－Ｏ－メチル修飾、２’－アミノ修飾、２’－ハロ修飾、非環式ヌクレオチドアナログ、３’－及び／又は５’－キャップ、シトシン塩基の５’メチル化、並びにウラシル塩基の４’チオ化の少なくとも１つを含む、請求項２～１１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１３】
配列番号１及び配列番号４からなる少なくとも１種の核酸ポリマーを更に含む、請求項１～１２のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１４】
治療を必要とする対象に、カゼインキナーゼ１アイソフォームデルタ、ＤＮＡＪＢ１２、及び微小管－アクチン架橋因子１の活性を阻害する有効量の薬学上許容可能な小分子を投与することを含む、Ｂ型肝炎又はＤ型肝炎感染症の治療のための方法。
【請求項１５】
前記小分子がオリゴヌクレオチドである、請求項１４に記載の方法。

【請求項１６】
前記オリゴヌクレオチドが、カゼインキナーゼ１アイソフォームデルタ、ＤｎａＪＢ１２、カゼインキナーゼ１アイソフォームアルファ、コートマーサブユニットイプシロン、トランスデューシンベータ様タンパク質２、又は微小管－アクチン架橋因子１のｍＲＮＡの一部に相補的な、アンチセンスオリゴヌクレオチド、合成干渉ＲＮＡ、又はＣＲＩＳＰＲ関連エンドヌクレアーゼ及びガイドＲＮＡである、請求項１４又は１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記組成物が、ＨＢＶサブウイルス粒子（ＳＶＰ）の集合及び／又は分泌を阻害する、請求項１４～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記小分子が、配列番号１２、１３又は１７で示される配列を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項１４～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記小分子が、配列番号５、６、１０、１２、１３又は１７で示される配列を有する合成干渉ＲＮＡである、請求項１４～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記小分子が、配列番号５、６、１０、１２、１３又は１７で示される配列を含むガイドＲＮＡを用いるＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９である、請求項１４～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記オリゴヌクレオチドが、修飾された核酸塩基を含む、請求項１４～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記オリゴヌクレオチドが一本鎖又は二本鎖である、請求項１５に記載の方法。
【請求項２３】
前記オリゴヌクレオチドがシュピーゲルマー、アプタマー、ｍｉＲＮＡ、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）又は低分子ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）である、請求項１５に記載の方法。
【請求項２４】
前記オリゴヌクレオチドが、ホスホジエステル結合、糖、及び塩基において少なくとも１つの修飾を含む、請求項１４～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記オリゴヌクレオチドが、ホスホロチオエート結合、ホスホロジチオエート結合、２’－Ｏ－メチル修飾、２’－アミノ修飾、２’－ハロ修飾、非環式ヌクレオチドアナログ、３’－及び／又は５’－キャップ、シトシン塩基の５’メチル化、並びにウラシル塩基の４’チオ化の少なくとも１つを含む、請求項１４～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
配列番号１及び配列番号４からなる少なくとも１種の核酸ポリマーを投与することを更に含む、請求項１４～２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
患者におけるＨＢＶサブウイルス粒子（ＳＶＰ）の集合及び／又は分泌を阻害するための、請求項１～１３のいずれか一項に記載の組成物の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本願は、２０２０年２月２１日に出願された米国仮出願第６２／９７９，４４２号、及び２０２０年９月１６日に出願された米国仮出願第６３／０７８，９３９号の優先権を主張するものであり、これらはそれぞれ参照によりその全内容が本明細書に援用される。
技術分野

本開示は、ＨＢＶサブウイルス粒子（ＳＶＰ）の集合及び分泌に関与する様々な新規タンパク質を標的とすることにより、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）又はＤ型肝炎ウイルス（ＨＤＶ）感染を阻害するための組成物及び方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）は、ヘパドナウイルス科（ｈｅｐａｄｎａｖｉｒｉｄａｅ）のエンベロープウイルスである。このウイルスは、知られている最大のパンデミックウイルス感染の原因であり、世界中で２０億人以上が感染し、これらの個人のうち３億人以上が慢性肝臓感染症を患っている。毎年、ＨＢＶ感染の影響によりおよそ８７万人が死亡している。この疾患の治療の必要性を満たすために、ＨＢＶの治療のために免疫療法薬（ペグ化インターフェロン及びチモシンアルファ１など）、並びにＨＢＶ逆転写酵素の様々なヌクレオシ（チ）ドアナログ阻害剤（エンテカビル及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩など）を含むいくつかの薬物が承認されている。しかしながら、これらの薬物は、肝臓でのウイルスの複製を抑制することができるが、ＨＢＶサブウイルス粒子（ＳＶＰ）の生成にはほとんど又は全く効果がない。これらのＳＶＰは、循環しているＢ型肝炎表面抗原タンパク質（ＨＢｓＡｇ）の大部分をなし、遺伝源として組み込まれたＨＢＶ　ＤＮＡを使用して複製とは独立して生成され得る。循環しているＨＢｓＡｇは、最も豊富な循環ウイルス抗原であり、ＨＢＶ感染に対する免疫応答を阻害する上で重要な機能を有する。治療がない場合のＨＢｓＡｇの持続的なクリアランスは、感染の免疫制御の真の回復及び正常な肝機能の回復（機能的治癒）の最良のマーカーとして広く認められており、開発中の新しい治療法の現在の目標である。従って、ＳＶＰの生成を効果的に標的とすることができるＨＢＶのより効果的な治療が依然として必要とされている。

治療中にＨＢｓＡｇの高いクリアランス率を達成し、ＨＢＶ及びＨＤＶ感染症の機能的治癒を達成する能力（治療なしでのＨＤＶ　ＲＮＡの持続的クリアランス）を示した開発中の唯一の現在の治療法は、核酸ポリマー（ＮＡＰ）である。ＮＡＰは、ビリオン又はＥ型肝炎抗原などの他のウイルス抗原の産生又は分泌に影響を与えることなく、ＳＶＰの集合及び分泌を選択的に妨害する。しかしながら、今日まで、ＳＶＰの集合及び分泌の基礎となる分子機序又はＨＢＶ及びＨＤＶ感染における抗ウイルス効果を促進するＮＡＰの標的についてはほとんど知られていない。

【発明の概要】

【０００３】

ＨＤＶは、ＨＢＶのサテライト感染と考えられている欠損ウイルスであり、ＨＢＶゲノム由来のＨＢｓＡｇがそのエンベロープを形成することを必要とする。ＨＤＶのＨＢｓＡｇアイソフォーム組成は、ＨＢＶ　ＳＶＰの場合と同じであり、ＨＢＶ　ＳＶＰ及びＨＤＶの集合及び又は分泌に同様の機構が使用されていることを示している。従って、ＨＢＶ　ＳＶＰ及びＨＤＶの集合及び又は分泌に関与する標的を阻害することによりＨＢＶ及び又はＨＤＶ感染症に対してより効果的な治療を提供することが望ましいであろう。

【０００４】

概要

本開示によれば、ＨＢＶ感染又はＨＢＶ／ＨＤＶ重複感染を阻害するための方法であって、そのような治療を必要とする患者に次のタンパク質：カゼインキナーゼＩアイソフォームデルタ、ＤＮＡＪＢ１２、又は微小管－アクチン架橋因子１のうち１つ又は複数の機能を阻害する薬理学上許容可能な小分子を投与することを含む方法がここに提供される。

また、ＨＢＶ感染又はＨＢＶ／ＨＤＶ重複感染を阻害するための方法であって、そのような治療を必要とする患者に次のタンパク質：カゼインキナーゼＩアイソフォームデルタ、ＤＮＡＪＢ１２、又は微小管－アクチン架橋因子１のうち１つ又は複数のｍＲＮＡの一部に相補的な薬理学上許容可能なアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与することを含む方法も提供される。

また、ＨＢＶ感染又はＨＢＶ／ＨＤＶ重複感染を阻害するための方法であって、そのような治療を必要とする患者に次のタンパク質：カゼインキナーゼＩアイソフォームデルタ

、ＤＮＡＪＢ１２、又は微小管－アクチン架橋因子１のうち１つ又は複数のｍＲＮＡの一部に相補的な薬理学上許容可能な合成干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）を投与することを含む方法も提供される。

また、ＨＢＶ感染又はＨＢＶ／ＨＤＶ重複感染を阻害するための方法であって、そのような治療を必要とする患者に次のタンパク質：カゼインキナーゼ１アイソフォームデルタ、ＤＮＡＪＢ１２又は微小管－アクチン架橋因子１のうち１つ又は複数のｍＲＮＡの一部に相補的な薬理学上許容可能なＣＲＩＳＰＲ関連エンドヌクレアーゼ及びガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を投与することを含む方法も提供される。

また、次のタンパク質：カゼインキナーゼＩアイソフォームデルタ、ＤＮＡＪＢ１２又は微小管－アクチン架橋因子１のうち１つ又は複数の機能を阻害する薬理学上許容可能な小分子を含む組成物も提供される。

また、次のタンパク質：カゼインキナーゼＩアイソフォームデルタ、ＤＮＡＪＢ１２又は微小管－アクチン架橋因子１のうち１つ又は複数のｍＲＮＡの一部に相補的な薬理学上許容可能なアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む組成物も提供される。

また、次のタンパク質：カゼインキナーゼＩアイソフォームデルタ、ＤＮＡＪＢ１２又は微小管－アクチン架橋因子１のうち１つ又は複数のｍＲＮＡの一部に相補的な薬理学上許容可能な合成干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）を含む組成物も提供される。

また、ＨＢＶ感染又はＨＢＶ／ＨＤＶ重複感染を阻害するための組成物であって、次のタンパク質：カゼインキナーゼ１アイソフォームデルタ、ＤＮＡＪＢ１２又は微小管－アクチン架橋因子１のうち１つ又は複数のｍＲＮＡの一部に相補的な薬理学上許容可能なＣＲＩＳＰＲ関連エンドヌクレアーゼ及びガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を含む組成物も提供される。

【０００５】

一実施形態では、前記小分子はオリゴヌクレオチドである。

更なる実施形態では、前記オリゴヌクレオチドは、カゼインキナーゼ１アイソフォームデルタ、ＤＮＡＪＢ１２又は微小管－アクチン架橋因子１のｍＲＮＡの一部に相補的な、アンチセンスオリゴヌクレオチド、合成干渉ＲＮＡ又はＣＲＩＳＰＲ関連エンドヌクレアーゼ及びガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）である。

【０００６】

一実施形態では、前記小分子は、配列番号１２、１３又は１７で示される配列を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドである。

代替実施形態では、前記小分子は、配列番号５、６、１０、１２、１３又は１７で示される配列を有する合成干渉ＲＮＡである。

追加の実施形態では、前記小分子は、配列番号５、６、１０、１２、１３又は１７で示される配列を含むガイドＲＮＡを用いるＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９である．

追加の実施形態では、前記オリゴヌクレオチドは、修飾された核酸塩基を含む。

補足の実施形態では、前記オリゴヌクレオチドは一本鎖又は二本鎖である。

別の実施形態では、前記オリゴヌクレオチドはシュピーゲルマー（Ｓｐｅｉｇｅｌｍｅｒ）又はアプタマーである。

【０００７】

一実施形態では、前記オリゴヌクレオチドは、そのホスホジエステル結合、その糖、及びその塩基に少なくとも１つの修飾を含む。

別の実施形態では、前記オリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート結合、ホスホロジチオエート結合、２’－Ｏ－メチル修飾、２’－アミノ修飾、２’－ハロ修飾、非環式ヌクレオチドアナログ、３’－及び／又は５’－キャップ、そのシトシン塩基の５’メチル化、並びにそのウラシル塩基の４’チオ化の少なくとも１つを含む。

追加の実施形態では、本明細書に包含される組成物は、配列番号１及び配列番号４からなる少なくとも１つの核酸ポリマーを更に含む。

別の実施形態では、本明細書に定義される方法及び組成物は、ＨＢＶサブウイルス粒子（ＳＶＰ）の集合及び／又は分泌を阻害する。

【０００８】
更に、本明細書に定義される組成物のいずれかを投与することを含む、患者におけるＨＢＶサブウイルス粒子（ＳＶＰ）の集合及び／又は分泌を阻害する方法が提供される。
更に、患者におけるＨＢＶサブウイルス粒子（ＳＶＰ）の集合及び／又は分泌を阻害するための、本明細書に定義されるような組成物の使用が提供される。
更に、治療を必要とする対象に、カゼインキナーゼ１アイソフォームデルタ、ＤＮＡＪＢ１２、及び微小管－アクチン架橋因子１の活性を阻害する薬学上許容可能な小分子の有効量を投与することを含む、Ｂ型肝炎又はＤ型肝炎感染症の治療のための方法が提供される。
また、患者におけるＨＢＶサブウイルス粒子（ＳＶＰ）の集合及び／又は分泌を阻害するための、本明細書に定義されるような組成物の使用も提供される。
ここで、添付の図面を参照する。
【図面の簡単な説明】
【０００９】
【図１】図１は、ＲＥＰ　２１３９とＲＥＰ　２１４７との選択的タンパク質標的相互作用についてのボルケーノプロットを示す。各点は、ＲＥＰ　２１３９又はＲＥＰ　２１４７と相互作用するタンパク質を表す。色の薄い点は、ｐ＜０．０５の場合の選択比率が＞２（ＲＥＰ　２１３９：ＲＥＰ　２１４７）のタンパク質を示す。色の濃い点は、識別された６つの候補を示す。
【図２】図２は、ＲＥＰ　２１３９とＲＥＰ　２１７９との選択的タンパク質標的相互作用についてのボルケーノプロットを示す。各点は、ＲＥＰ　２１３９又はＲＥＰ　２１７９と相互作用するタンパク質を表す。色の薄い点は、ｐ＜０．０５の場合の選択比率が＞２（ＲＥＰ　２１３９：ＲＥＰ　２１７９）のタンパク質を示す。色の濃い点は、識別された６つの候補を示す。
【図３】図３は、実施例１に記載されるようなＮＡＰ相互作用の標的のｓｈＲＮＡ媒介ノックダウンの存在下でのＨｅｐＧ２．２．１５細胞におけるＨＢｓＡｇ分泌の阻害を示す。モック、ｓｈＲＮＡなし；ＣＳＮＫ１Ｄ、カゼインキナーゼ１アイソフォームデルタ；ＣｏｐＥ、コートマーサブユニットイプシロン；ＣＳＮＫ１Ａ１、カゼインキナーゼ１アイソフォームアルファ１；ＴＢＬ２、トランスデューシン（ｔｒａｎｓｄｕｃｉｎｇ）ベータ様タンパク質２；ＭＡＣＦ１、微小管－アクチン架橋因子１；ＣｏｐＡ、コートマーサブユニットアルファ。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
詳細な説明
本開示によれば、以下、次のタンパク質：カゼインキナーゼＩアイソフォームデルタ、ＤＮＡＪＢ１２、又は微小管－アクチン架橋因子１のうち１つ又は複数の機能を阻害する小分子を使用することにより、ＨＢＶ感染又はＨＢＶ／ＨＤＶ重複感染を阻害するための方法が提供される。
【００１１】
ＨＢＶは世界中で３億人を苦しめており、ＨＢＶ感染に起因する合併症により毎年推定８７万人が死亡している。いくつかの抗ウイルス治療の使用が承認されているが、これらには、治療を受けている患者のごく一部を除いて、感染を永続的に制御し得る治療上有効な免疫応答を引き出すことができるものがない。
ＨＢＶ感染は、以下を含む様々な異なる粒子の生成をもたらす：１）ＨＢＶコア抗原タンパク質（ＨＢｃＡｇ）から構築される、ＨＢＶ表面抗原（ＨＢｓＡｇ）で覆われたウイルスカプシドを含む感染性ＨＢＶ成熟ビリオン（又はデーン粒子）、２）ビリオン／カプシド相互作用の欠陥の結果である非感染性フィラメント並びに３）脂質、コレステロール、コレステロールエステル及びＨＢＶ表面抗原（ＨＢｓＡｇ）から構成される高密度リポタンパク質様粒子である非感染性球状サブウイルス粒子（又はＳＶＰ）。生成された１ウイルス粒子ごとに、１０，０００～１００，０００ＳＶＰが血液中に放出される。従って

、ＳＶＰ（及びそれらが運ぶＨＢｓＡｇタンパク質）は、血液中で圧倒的多数のウイルスタンパク質を示す。ＨＢＶ感染細胞は、ＨＢＶ　ｅ－抗原（ＨＢｅＡｇ）と呼ばれるプレコアタンパク質の可溶性タンパク質分解産物も分泌する。

【００１２】

ＨＤＶは、欠損ウイルスであり、共存するＨＢＶの感染に由来するＨＢｓＡｇを使用してそのウイルスエンベロープを形成し（Ｔａｙｌｏｒ、２００６、Ｖｉｒｏｌｏｇｙ、３４４：７１－７６）、従って、ＨＤＶ感染は、ＨＢＶ感染を随伴する対象でのみ発生し得る。無症候性ＨＢＶ保有者及び慢性ＨＢＶ関連肝臓疾患におけるＨＤＶ重複感染の発生率は、ＨＢＶ感染の発生率が低い国では低いが、ＨＢＶ感染の発生率が高い国のＨＢＶ感染者では重大な合併症であり、肝臓疾患から肝硬変への進行速度を加速する可能性がある。ＨＤＶウイルス（ＨＤＶ　ｖｉｒｕｓ）を直接標的とする特定の承認された薬剤がなく、承認されたＨＢＶ治療薬との併用療法に対する患者の応答もＨＢＶ単独感染患者よりも劣っているため、ＨＢＶ感染において満たされていない医療の必要性はＨＢＶ／ＨＤＶ重複感染者において更に差し迫っている。

【００１３】

現在承認されているＨＢＶ治療としては、インターフェロン－α又はチモシンα１に基づく免疫療法、及びヌクレオシド／ヌクレオチドアナログによるＨＢＶポリメラーゼの阻害によるウイルス産生の抑制が挙げられる。ＨＢＶポリメラーゼ阻害薬は、感染性ビリオン産生の減少に有効であるが、ＨＢｓＡｇの減少に対する効果はほとんど若しくは全くなく、又は限られた数の患者における長期治療でＨＢｓＡｇを極めて緩徐に減少させるだけである（Ｆｕｎｇら、２０１１、Ａｍ．Ｊ．Ｇａｓｔｅｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．、１０６：１７６６－１７７３；Ｒｅｉｊｎｄｅｒｓら、２０１１、Ｊ．Ｈｅｐａｔｏｌ．、５４：４４９－４５４；）。ＨＢＶポリメラーゼ阻害薬の主な効果は、感染性ビリオンに存在する部分的二本鎖ＤＮＡへのプレゲノムウイルスｍＲＮＡの変換をブロックすることである。インターフェロンに基づく免疫療法は、感染性ウイルスの減少と血液からのＨＢｓＡｇの除去を達成することができるが、治療を受けた対象のごく一部で可能であるにすぎない。

ＨＢｓＡｇは、ＨＢＶ感染及びＨＢＶ／ＨＤＶ重複感染において重要な役割を果たす。ビリオン形成に不可欠な構造成分としての役割とは別に、ＨＢｓＡｇはまた、ウイルスカプシド及びゲノムを欠いた、主にＨＢｓＡｇを血液中に送達する働きをするように見えるサブウイルス粒子（ＳＶＰ）の形で感染者の血液中に大量に放出される。ＳＶＰは感染細胞からデーン粒子の１０，０００～１００，０００倍過剰に分泌され、これにより、ＳＶＰはＨＢｓＡｇ抗体（抗ＨＢｓ）を効果的に隔離することができるため、血液中のＨＢＶ又はＨＤＶウイルスは適応免疫による認識を逃れることができる。いくつかの研究はまた、ＨＢｓＡｇがＨＢＶ感染に対する適応免疫応答及び自然免疫応答の活性化を直接ブロックすることを示唆している（Ｖａｉｌｌａｎｔ、ＡＣＳ　Ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ　Ｄｉｓｅａｓｅｓ　２０２０、１２月１０日に印刷前にオンラインで公開）。ヒトＨＢＶ感染におけるこの機能性及び免疫療法薬の活性に対するその影響の存在並びにＨＢＶ／ＨＤＶ重複感染におけるこれらの抗ウイルス効果の追加の適用性は、米国公開特許第２０１４／００６５１０２号明細書で従前に記載されており、これは参照により全体として本明細書に援用される。

【００１４】

慢性ＨＢＶ感染症のもう１つの重要な特徴は、ＨＢＶミニ染色体とも呼ばれる共有結合性閉環状ＤＮＡ（ｃｃｃＤＮＡ）と、染色体に組み込まれたＨＢＶ　ＤＮＡとからなる感染細胞の核にＨＢＶ遺伝情報の安定した貯蔵庫を確立することである。ｃｃｃＤＮＡは、核内に複数のコピーで存在し、全てのウイルスタンパク質をコードするｍＲＮＡを生成するための転写鋳型として働き、新しいビリオンを生成するための未成熟ゲノム（プレゲノムＲＮＡ）として働く。組み込まれたＨＢＶ　ＤＮＡは、プレゲノムＲＮＡを生成することができないため、ビリオンを生成することができない。しかしながら、ウイルス複製を直接標的とする抗ウイルスアプローチの影響を受けない独立したＨＢｓＡｇ（及びＳＶＰ

）供給源として存在し得る。
【００１５】
用語「オリゴヌクレオチド（ＯＮ）」とは、リボ核酸（ＲＮＡ）及び／又はデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）のオリゴマー又はポリマーを指す。この用語には、修飾された核酸塩基（５’メチルシトシン及び４’チオウラシルを含む）、糖及び共有結合性ヌクレオシド間（主鎖）結合からなるＯＮ、並びに同様に働く非天然部分を有するＯＮが含まれる。そのような修飾された又は置換されたＯＮは、例えば、免疫反応性の低下、細胞取り込みの増強、核酸標的に対する親和性の増強（アンチセンスＯＮ、ｓｉＲＮＡ及びｓｈＲＮＡに関して）及び／又はヌクレアーゼ媒介分解に対する安定性の増加などの望ましい特性のため、天然形態よりも好ましい場合がある。ＯＮは、二本鎖である場合もある。また、ＯＮには、アンチセンスオリゴヌクレオチド、シュピーゲルマー、アプタマー及びｍｉＲＮＡなどの一本鎖分子だけでなく、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）又は低分子ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）などの二本鎖分子も含まれる。
ＯＮは、様々な修飾、例えば、安定化修飾を含むことができ、従って、そのホスホジエステル結合及び／又はその糖、及び／又はその塩基に少なくとも１つの修飾を含むことができる。例えば、ＯＮは、限定されるものではないが、１若しくは複数の修飾を含み得るか、又は列挙される修飾を含む全ての結合若しくは糖若しくは塩基を含むように完全に修飾され得る。修飾された結合には、ホスホロチオエート結合及びホスホロジチオエート結合が含まれ得る。修飾された結合は有用であるが、ＯＮには、ホスホジエステル結合が含まれ得る。追加の有用な修飾には、限定されるものではないが、２’－Ｏ－アルキル修飾（２’－Ｏ－メチル修飾など）、２’　Ｏ－メトキシエチル（２’ＭＯＥ）、２’－アミノ修飾、２’－ハロ修飾（２’－フルオロなど）を含む糖の２’位での修飾；非環式ヌクレオチドアナログが含まれる。ロックド核酸などの他の２’修飾も当技術分野では知られており、使用することができる。具体的には、ＯＮは、全体に修飾された結合を有するか、又は各結合が修飾されており（例えば、ホスホロチオエート）；３’－及び／又は５’－キャップを有し；末端３’－５’結合を含み；そのＯＮは、リンカー（単数又は複数）によって結合された２つ以上のＯＮ配列からなるコンカテマーであるか、又はそれを含む。塩基修飾には、シトシン塩基の５’メチル化（５’メチルシトシン又はヌクレオチドに関しては、５’メチルシチジン）及び／又はウラシル塩基の４’チオ化（４’チオウラシル又はヌクレオチドに関しては、４’チオウリジン）が含まれ得る。オリゴヌクレオチドがホスホロチオエート結合、２’リボース修飾（２’Ｏ－メチル化など）及び修飾塩基（５’メチルシトシンなど）を有するなど、合成条件に化学的適合性がある場合には、化学的適合性がある異なる修飾結合を組み合わせることができる。更に、ＯＮは、これらの異なる修飾の全てで完全に修飾されていてよい（例えば、各結合がホスホロチオエート化され、各リボースが２’修飾され、各塩基が修飾されている）。
【００１６】
本明細書に包含されるように、用語「核酸ポリマー」又はＮＡＰは、核酸標的とハイブリダイズするか、又は特定のタンパク質への結合をもたらす配列特異的二次構造を採用するための、配列特異的機能がない一本鎖ＯＮである。ＮＡＰの生化学的活性は、存在するヌクレオチドの特定の順序に由来する特定の二次／三次ＯＮ構造を必要とする、ＯＮのＴｏｌｌ様受容体認識、標的核酸とのハイブリダイゼーション又はアプタマー相互作用に依存しない。ＮＡＰは、米国特許第８，０６７，３８５号、米国特許第８，００８，２７０号、米国特許第８，５１３，２１１号、及び米国特許第８，００８，２６９号に記載されているように、塩基及び又は結合及び又は糖修飾を含むことができる。ＮＡＰは、抗ウイルス活性を有するためにホスホロチオ化を必要とし、抗ウイルス効果を発揮するために長さ（一般には、２０ヌクレオチドを超える）を必要とする。
一本鎖又は二本鎖のアンチセンスＯＮ（例えば、合成干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）又は低分子ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ））は、アンチセンスＯＮと目的のｍＲＮＡの標的部分の配列との特異的ハイブリダイゼーションによって目的のメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）又はマイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）の特定の領域を標的とするように設計される。ア

ンチセンスＯＮが細胞に導入されると、ｍＲＮＡ上に又はｍｉＲＮＡとの二本鎖領域が形成され、この特定のｍＲＮＡ又はｍｉＲＮＡはＲＮＡｓｅ　Ｈにより分解に向かう。ｓｉＲＮＡが細胞に導入される（又はｓｈＲＮＡが細胞内で発現される）と、アンチセンス鎖（又はガイド鎖）はＲＩＳＣ（ＲＮＡ誘導サイレンシング複合体）に組み込まれる。これは、標的ｍＲＮＡ上の相補領域とのガイド鎖標的化ハイブリダイゼーションを使用して、アルゴノートと呼ばれるＲＩＳＣの触媒成分による切断を行う。アンチセンス及びｓｉＲＮＡの同定、設計及び最適化は当技術分野で非常に明確に定義されており、標的ｍＲＮＡの配列のみを必要とする。

【００１７】

ＣＲＳＰＲ－Ｃａｓ９は、ＣＲＩＳＰＲ関連エンドヌクレアーゼ（Ｃａｓ９タンパク質）の働きと、目的の遺伝子を標的とするように操作されたガイドＲＮＡ（ｇＲＮＡ）を使用する。ｇＲＮＡは、協力して、Ｃａｓ９活性を目的の遺伝子に向け、欠陥配列にスプライシングし、従って、機能的ｍＲＮＡの転写を永久に妨げる。ＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９の同定、設計及び最適化は当技術分野で非常に明確に定義されており、標的遺伝子の配列のみを必要とする。

【００１８】

オリゴヌクレオチド（ｏｌｉｏｇｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ）アプタマーは、これらのオリゴヌクレオチド（ｏｌｏｇｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ）によって形成される三次元構造（ｔｈｒｅｅ－ｄｉｍｅｎｓｏｎａｌ　ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ）のために、配列特異的且つ選択的なタンパク質相互作用を採用するオリゴヌクレオチドである。アプタマーは、合理的に設計するか、又は試験管内進化法（ｓｙｓｔｅｍａｔｉｃ　ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ　ｏｆ　ｌｉｇａｎｄｓ　ｂｙ　ｅｘｐｏｎｅｎｔｉａｌ　ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ）（ＳＥＬＥＸ法）及び目的のタンパク質標的を使用して縮重ライブラリから選択することができる。アプタマーはまた、シュピーゲルマーとしても知られるヌクレアーゼ分解（ｄｅｇｒｅｇａｔｉｏｎ）に対して高い耐性を有するＬ－リボースヌクレオチドから構築することもできる。アプタマーはまた、オリゴヌクレオチドについて上記のように（ｄｅｓｃｒｉｖｅｄ　ａｂｏｖｅ）修飾して、タンパク質相互作用の特異性及び／又は強度を最適化し、それらの医薬適合性を最適化する（ｏｐｒｔｍｉｚｅ）ことができる。

本開示は、以下の実施例を参照することにより、より容易に理解されるであろう。

【実施例】

【００１９】

実施例Ｉ

ＮＡＰの標的インタラクターの同定

ＮＡＰの抗ウイルス活性の生物学的基礎は、これらのポリマーと両親媒性アルファヘリックスの露出した疎水性表面との相互作用である（Ｖａｉｌｌａｎｔ、　２０１９、　ＡＣＳ　Ｉｎｆ　Ｄｉｓ、　１０：　６７５－６８７）。現在のリードＮＡＰは、ＲＥＰ　２１３９であり（表１参照；配列番号１）、配列（２’ＯＭｅ　アデノシン、２’ＯＭｅ－５－Ｍｅ　シチジン）$_{20}$を有する完全にホスホロチオエート化されたオリゴヌクレオチドである。このＮＡＰは、ＨＢｅＡｇ陽性及び陰性の慢性感染症及びＨＢＶ／ＨＤＶ重複感染症において、安全で、忍容性が高く且つ複数のＨＢＶ遺伝子型の感染に対して活性が強いことが示されている（Ｖａｉｌｌａｎｔ、　２０１９、　ＡＣＳ　Ｉｎｆ　Ｄｉｓ、　１０：　６７５－６８７）。ポリマーの長さに沿った２’ＯＭｅ修飾の存在は、抗ウイルス活性に影響を与えない（Ａｌ－Ｍａｈｔａｂら、　２０１６、　ＰＬｏＳ　ＯＮＥ、　１１：　ｅ０１５６６６７、　Ｒｏｅｈｌら、　２０１７、　Ｍｏｌ　Ｔｈｅｒ　Ｎｕｃ　Ａｃｉｄｓ、　８：　１－１２）が、ポリマーの長軸に沿って水和を増加させ、水溶性を改善し、標的外相互作用を減少させる。ＮＡＰ　ＲＥＰ　２１４７（配列番号２）は、不活性なＲＥＰ　２１３９の非ホスホロチオエート化対応物である（表１参照）。ＮＡＰ　ＲＥＰ　２１７９（配列番号３）は、ＲＥＰ　２１３９の２０量体対応物であり、これもまた不活性である（Ｂｌａｎｃｈｅｔら、　２０１９、　Ａｎｔｉｖｉｒａｌ　Ｒｅｓ．、　１６４：　９７－１０５）。これら３つのＮＡＰは、ＳＶＰの集合及び又は分泌に関

与する宿主タンパク質標的を同定するための生物学的に検証された選択ツールを提供する。

【００２０】

【表１】

表１：標的の同定に使用されるビオチン化ＮＡＰ

ＮＡＰ	配列	結合の修飾
ＲＥＰ２１３９	（2’ＯＭｅＡ、2’ＯＭｅ－５－ＭｅＣ）$_{20}$ 配列番号１	ホスホロチオエート（疎水性、最適長［４０量体］）
ＲＥＰ２１４７	（2’ＯＭｅＡ、2’ＯＭｅ－５－ＭｅＣ）$_{20}$ 配列番号２	ホスホジエステル（非疎水性）
ＲＥＰ２１７９	（2’ＯＭｅＡ、2’ＯＭｅ－５－ＭｅＣ）$_{10}$ 配列番号３	ホスホロチオエート（疎水性、不活性長［２０量体］）

【００２１】

ＨｅｐＧ２．２．１５細胞は、ビリオン及びＳＶＰの産生を再現するＨＢＶ感染症のｉｎ ｖｉｔｒｏモデルであり、ＮＡＰの生物学的応答はｉｎ ｖｉｖｏ研究及びヒト研究の両方で観察されたものに匹敵する（Ａｌ－Ｍａｈｔａｂら、２０１６、ＰＬｏＳ ＯＮＥ、１１：ｅ０１５６６６７、Ｂａｚｉｎｅｔら、２０１７、Ｌａｎｃｅｔ Ｇａｓｔｒｏ Ｈｅｐａｔｏｌ、１２：８７７－８８９；Ｑｕｉｎｅｔら、２０１８、Ｈｅｐａｔｏｌ、６７：２１２７－２１４０；Ｂｌａｎｃｈｅｔ ａｔ ａｌ．、２０１９、Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｒｅｓ、１６４：９７－１０５）。これらの細胞から細胞溶解物を調製し、ビオチン化したＲＥＰ ２１３９、ＲＥＰ ２１４７及びＲＥＰ ２１７９で三反復でプローブした。各ＮＡＰについて、結合したタンパク質を質量分析により同定した。次に、これら３つのタンパク質サブセットに選択法を適用して、ＲＥＰ ２１４７よりもＲＥＰ ２１３９に選択的に結合するタンパク質及びＲＥＰ ２１７９よりもＲＥＰ ２１３９に選択的に結合するタンパク質を同定した。これらの分析についてのボルケーノプロットを図１及び２に示している。これらの図は、相対濃縮比（ｘ軸）とこの濃縮の統計的有意性をプロットしたものである。この選択法によりＲＥＰ ２１４７よりもＲＥＰ ２１３９に選択的に結合する２９９のタンパク質候補とＲＥＰ ２１７９よりもＲＥＰ ２１３９に選択的に結合する８２の候補を同定した。

【００２２】

これらの同定されたタンパク質から、ＲＥＰ ２１４７よりもＲＥＰ ２１３９且つＲＥＰ ２１７９よりもＲＥＰ ２１３９によって結合されることについて最大の選択性を示し、これまでに特徴付けられたＤＮＡ／ＲＮＡ結合活性がない最終候補を同定した。これらのタンパク質を以下のように同定した：

１．微小管に基づく小胞輸送の調節に関与するカゼインキナーゼＩアイソフォームデルタ（ＣＳＮＫ１Ｄ）

２．ＤＮＡＪＢ１２（これまで特徴付けられていなかった機能を備えたＥＲ常在性シャペロン）

３．小胞形成及びＥＲからゴルジ体への逆行性輸送に関与するコートマーサブユニットイプシロン（ＣＯＰＥ）、

４．微小管に基づく小胞輸送の調節に関与するカゼインキナーゼＩアイソフォームアルファ（ＣＳＮＫ１Ａ）
５．トランスデューシンベータ様タンパク質２（ＴＢＬ－２）＿（ＥＲストレス応答のシグナル伝達に関与するＥＲ常在性内在性膜タンパク質）
６．微小管－アクチン架橋因子１（ＭＣＡＦ－１）（細胞周辺での細胞骨格相互作用に関与するタンパク質）
上記タンパク質とＮＡＰとの相互作用は全て、ＮＡＰとの抗ウイルス活性で観察されたものと同じ構造結合関係を示している。ＨＢＶに対してｉｎ ｖｉｔｒｏ及びｉｎ ｖｉｖｏでＮＡＰについて確立された構造機能関係に従う新規ＮＡＰインタラクターを同定したのはこのスクリーニングアプローチが初めてであった。これらの標的は全て、細胞内タンパク質の形態形成又は輸送及び分泌のいずれかに関与しており、ＨＢＶ ＳＶＰの形態形成及び分泌を阻害するＮＡＰの標的となるタンパク質の候補である。従って、これらの新規タンパク質は全て、ＳＶＰの集合及び分泌を阻害するための適当に特徴付けられた潜在的な治療標的を表している。前記タンパク質の機能の阻害（小分子に基づくアプローチを使用）又は前記タンパク質の産生の減少（アンチセンスオリゴヌクレオチド又は合成干渉ＲＮＡを使用）を含むＨＢＶ感染症の治療のための方法及び組成物は、ＨＤＶ感染症に対して等しく効果的である。
【００２３】
実施例ＩＩ
ＮＡＰの標的インタラクターの検証
ＳＶＰの集合及び又は分泌における上記で同定されたＮＡＰインタラクターの各々の潜在的な役割を調べるために、ＨｅｐＧ２．２．１５細胞でのそれらの発現を、ｓｈＲＮＡアプローチを使用してノックダウンした。ＮＡＰ相互作用がサイズ選択的ではない外れ値のタンパク質（ＣＯＰＡ）を陰性対照として選択した。
レンチウイルスの構築物を、ショートヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）の発現用ベクターとして使用した。ｐｓＰＡＸ２、ｐＭＤ２．Ｇ、及びｐＲＳＶ－ＲＥＶプラスミドはＡｄｄｇｅｎｅから購入した。特定のノックダウンについての標的配列（表２）は、ＭＩＳＳＩＯＮ（登録商標）オンラインツール（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｓｉｇｍａａｌｄｒｉｃｈ．ｃｏｍ）を使用して確認し、レンチウイルスプラスミドＭＩＳＳＩＯＮ ｐＬＫＯ．１－ｐｕｒｏにクローニングした。レンチウイルスベクターは、パッケージングプラスミドｐｓＰＡＸ２、ｐＭＤ２．Ｇ、及びｐＲＳＶ－ＲＥＶとともに、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞のｐＬＫＯ．１－ｐｕｒｏ誘導体でのトランスフェクションによって作出した。これらのトランスフェクト細胞からの上清を、トランスフェクション後２日目に回収し、清澄化し、濾過した（０．４５μｍ）。
【００２４】

【表２】

表２：ｓｈＲＮＡの設計に使用した標的配列

標的	センス（５’－３’）	配列番号	アンチセンス（５’－３’）	配列番号
ＣＳＮＫ１Ｄ	ＡＡＧＡＧＡＣＡＧＡＡＡＴＡＣＧＡＡ	５	ＴＴＣＧＴＡＴＴＴＣＴＧＴＣＴＣＴＴ	１２
ＤＮＡＪＢ１２	ＣＡＡＧＧＴＧＡＴＧＧＡＣＴＧＴＡＴ	６	ＡＴＡＣＡＧＴＣＣＡＴＣＡＣＣＴＴ	１３
ＣｏｐＥ	ＡＧＣＴＧＴＴＣＧＡＣＧＴＡＡＡＧＡ	７	ＴＣＴＴＴＡＣＧＴＣＧＡＡＣＡＧＣＴ	１４
ＣＳＮＫ１Ａ１	ＡＧＡＡＴＴＴＧＣＧＡＴＧＴＡＣＴＴ	８	ＡＡＧＴＡＣＡＴＣＧＣＡＡＡＴＴＣＴ	１５
ＴＢＬ２	ＴＧＴＣＡＴＣＧＡＣＡＴＴＧＧＣＡＴ	９	ＡＡＴＧＣＣＡＡＴＧＴＣＧＡＴＧＡＣ	１６
ＭＡＣＦ１	ＣＣＡＣＡＡＣＴＡＡＡＧＧＡＡＴＴＡ	１０	ＴＴＡＡＴＴＣＣＴＴＴＡＧＴＴＧＴＧ	１７
ＣｏｐＡ	ＧＴＧＡＧＴＡＣＡＴＴＧＴＧＧＧＴＴ	１１	ＡＡＡＣＣＣＡＣＡＡＴＧＴＡＣＴＣＡ	１８

【００２５】

ＨｅｐＧ２．２．１５細胞は、５％ＣＯ２の加湿インキュベーター内で３７℃にて、１０％ウシ胎仔血清、１％グルタミン及び０．１％ゲンタマイシンを添加したウィリアム培地Ｅ（ＷＭＥ）で維持した。トランスフェクションの２４時間前に、細胞をトリプシン処理し、ウェルあたり1×10^5細胞の密度で２４ウェルプレートに播種した。ＨｅｐＧ２．２．１５標的細胞に８μｇ／ｍｌのポリブレン（Ｓｉｇｍａ）の存在下でレンチウイルス構築物を１６時間接種し、更に３日間培養した。対照として、モック細胞にｓｈＲＮＡ配列を含まないレンチウイルスベクター（ｐＬＫＯ．１　ＳＨＣ００１又はＳＨＣ００２）を形質導入した。次に、細胞を回収し、溶解し、ＲＴ－ｑＰＣＲ、ＢＣＡ法によるプロテオーム定量及びＨＢｓＡｇ　ＥＬＩＳＡにより分析した。細胞溶解物中及び／又は上清中のＨＢｓＡｇレベルは、Ｇｅｎｅｔｉｃ　Ｓｙｓｔｅｍｓ（商標）ＨＢｓＡｇ　ＥＩＡ３．０（Ｂｉｏｒａｄ）を使用した酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）により測定した。定量は、ＨｅｐＧ２．２．１５上清の希釈からの標準曲線を使用して行った。全ての結果を、ＢＣＡタンパク質アッセイによって決定された総細胞タンパク質に従って正規化した。

【００２６】

これらの実験の結果により、ＨｅｐＧ２．２．１５細胞からのＨＢｓＡｇの放出を阻害する３つのＮＡＰインタラクターを同定した（図３）。これらのインタラクターは、カゼインキナーゼ１デルタ（ＣＳＮＫ１Ｄ）、ＤＮＡＪＢ１２及び微小管－アクチン架橋因子１（ＭＣＡＦ１）である。従って、小分子を使用してこれらのタンパク質の機能を直接妨害するか、又はアンチセンス若しくはｓｉＲＮＡを使用してこれらのタンパク質のｍＲＮＡを分解するか、又はＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９を使用してこれらのタンパク質の遺伝子を破壊するための方法は、当業者ならば簡単に導き出すことができる。アンチセンス、ＲＮＡｉ又はＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９によるＨＢＶ及びＨＢＶ／ＨＤＶ感染症の治療のための組成物及び方法は、上記で表２に記載されているような、ＣＳＮＫ１、ＤＮＡＪＢ１２若しくはＭＣＡＦ－１の標的配列、又は当技術分野で周知の確立された方法を使用したこれらの標的の任意の他の適当なｍＲＮＡ若しくは遺伝子配列の使用を含むことができる。

【００２７】

本開示をその特定の実施形態に関連して説明してきたが、それは更なる修飾が可能であ

り、本願は、当技術分野における既知の又は慣習的な実施の範囲内であり、且つ、前述の本質的な特徴に適用される可能性があり、且つ、添付の特許請求の範囲に従うような本開示からのそのような逸脱を含む任意の変形、使用、又は適合を包含することを意図することが理解される。

【図面】

【図１】

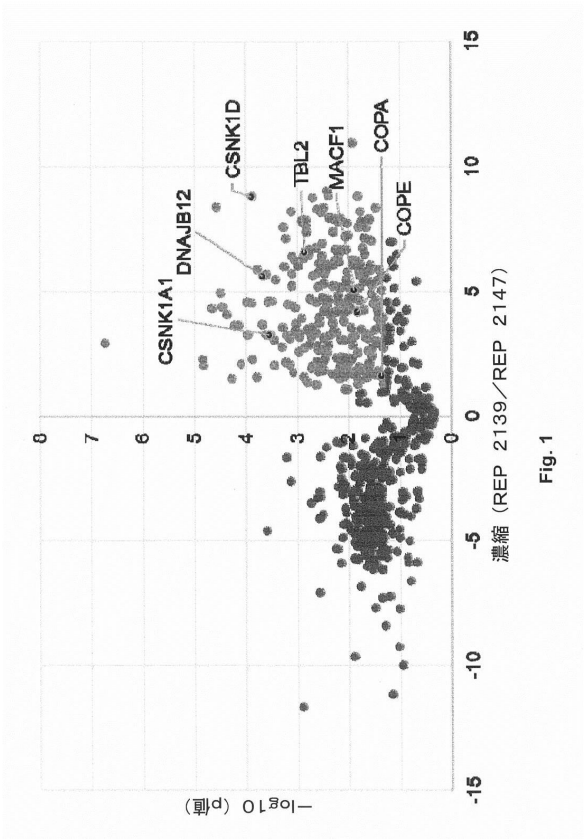


Fig. 1

【図２】

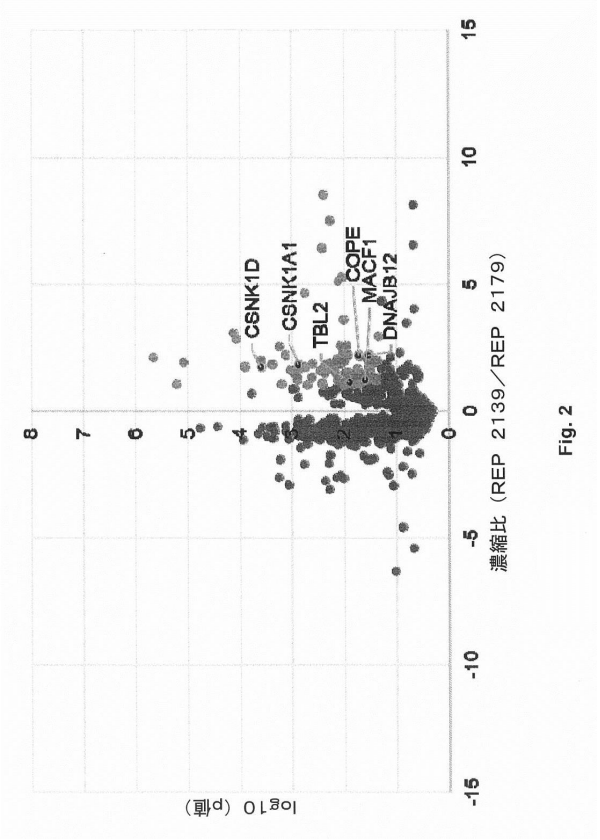


Fig. 2

【図３】

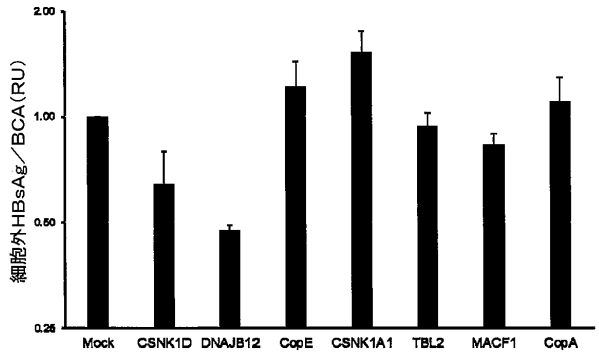


Fig. 3

【配列表】

<u>2023515424000001.app</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2021/050176

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC: **A61K 31/7088** (2006.01), ***A61K 31/7105*** (2006.01), ***A61K 31/7115*** (2006.01), ***A61K 31/712*** (2006.01), ***A61K 31/7125*** (2006.01), ***A61K 31/713*** (2006.01) (more IPCs on the last page)

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)
IPC: ALL (2006.01)

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

Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)
Databases: Canadian Patent Database, Questel Orbit, Scopus, Google Patent/Scholar, CAPLUS, Derwent Biological Abstracts, Genomequest
Keywords: hepatitis B, HBV, hepatitis D, HDV, antisense oligonucleotide, siRNA, CRISPR, casein kinase isoform delta, DNAJB12, microtubule-actin crosslinking factor 1, subviral particle
Sequences: 5, 6, 10, 12, 13, and 17

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	US 2019/0345573 A1	KHVOROVA, A. *et al.*	14 November 2019 (14-11-2010)	1-12
X	US 8090542 B2	KHVOROVA, A. *et al.*	3 January 2012 (03-01-2012)	1-12
X	US 2011/0054005 A1	YUKI NAITO *et al.*	3 March 2011 (03-03-2011)	1-12

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

*	Special categories of cited documents:	"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
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"D"	document cited by the applicant in the international application	"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
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"&"	document member of the same patent family
"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		

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
09 April 2021 (09-04-2021)	27 April 2021 (27-04-2021)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476	Authorized officer Scott Gurd (819) 639-7793

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019) Page 3 of 177

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2021/050176

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☒ forming part of the international application as filed:

☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

☐ on paper or in the form of an image file.

b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2021/050176

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
US2019345573A1	14 November 2019 (14-11-2019)	AT517992T	15 August 2011 (15-08-2011)
		AU2003295600A1	15 June 2004 (15-06-2004)
		AU2003295600A8	15 June 2004 (15-06-2004)
		DK2284266T3	13 January 2014 (13-01-2014)
		EP1560931A2	10 August 2005 (10-08-2005)
		EP1560931A4	02 August 2006 (02-08-2006)
		EP1560931B1	27 July 2011 (27-07-2011)
		EP2213738A2	04 August 2010 (04-08-2010)
		EP2213738A3	17 November 2010 (17-11-2010)
		EP2213738B1	10 October 2012 (10-10-2012)
		EP2278005A2	26 January 2011 (26-01-2011)
		EP2278005A3	23 May 2012 (23-05-2012)
		EP2284266A2	16 February 2011 (16-02-2011)
		EP2284266A3	25 January 2012 (25-01-2012)
		EP2284266B1	06 November 2013 (06-11-2013)
		EP2305812A2	06 April 2011 (06-04-2011)
		EP2305812A3	06 June 2012 (06-06-2012)
		EP2305813A2	06 April 2011 (06-04-2011)
		EP2305813A3	28 March 2012 (28-03-2012)
		EP2314691A2	27 April 2011 (27-04-2011)
		EP2314691A3	18 January 2012 (18-01-2012)
		ES2440284T3	28 January 2014 (28-01-2014)
		JP2006507841A	09 March 2006 (09-03-2006)
		JP2010187668A	02 September 2010 (02-09-2010)
		PT2284266E	17 December 2013 (17-12-2013)
		SI2284266T1	28 February 2014 (28-02-2014)
		US2007088152A1	19 April 2007 (19-04-2007)
		US7507811B2	24 March 2009 (24-03-2009)
		US2008108802A1	08 May 2008 (08-05-2008)
		US7511132B2	31 March 2009 (31-03-2009)
		US2008139798A1	12 June 2008 (12-06-2008)
		US7514550B2	07 April 2009 (07-04-2009)
		US2007185318A1	09 August 2007 (09-08-2007)
		US7521191B2	21 April 2009 (21-04-2009)
		US2007141602A1	21 June 2007 (21-06-2007)
		US7541453B2	02 June 2009 (02-06-2009)
		US2007185320A1	09 August 2007 (09-08-2007)
		US7550572B2	23 June 2009 (23-06-2009)
		US2007225486A1	27 September 2007 (27-09-2007)
		US7569684B2	04 August 2009 (04-08-2009)
		US2009088563A1	02 April 2009 (02-04-2009)
		US7576196B2	18 August 2009 (18-08-2009)
		US2009149644A1	11 June 2009 (11-06-2009)
		US7576197B2	18 August 2009 (18-08-2009)
		US2007099862A1	03 May 2007 (03-05-2007)
		US7579457B2	25 August 2009 (25-08-2009)
		US2008139799A1	12 June 2008 (12-06-2008)
		US7579458B2	25 August 2009 (25-08-2009)
		US2008090997A1	17 April 2008 (17-04-2008)
		US7582746B2	01 September 2009 (01-09-2009)
		US2009069265A1	12 March 2009 (12-03-2009)
		US7582747B2	01 September 2009 (01-09-2009)
		US2009156797A1	18 June 2009 (18-06-2009)
		US7589191B2	15 September 2009 (15-09-2009)
		US2008227967A1	18 September 2008 (18-09-2008)
		US7592442B2	22 September 2009 (22-09-2009)
		US2008113378A1	15 May 2008 (15-05-2008)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2021/050176

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		US7592443B2	22 September 2009 (22-09-2009)
		US2009163702A1	25 June 2009 (25-06-2009)
		US7592444B2	22 September 2009 (22-09-2009)
		US2007255049A1	01 November 2007 (01-11-2007)
		US7595388B2	29 September 2009 (29-09-2009)
		US2008293593A1	27 November 2008 (27-11-2008)
		US7595389B2	29 September 2009 (29-09-2009)
		US2007134698A1	14 June 2007 (14-06-2007)
		US7598369B2	06 October 2009 (06-10-2009)
		US2007265438A1	15 November 2007 (15-11-2007)
		US7598370B2	06 October 2009 (06-10-2009)
		US2007141601A1	21 June 2007 (21-06-2007)
		US7605250B2	20 October 2009 (20-10-2009)
		US2008132691A1	05 June 2008 (05-06-2008)
		US7605252B2	20 October 2009 (20-10-2009)
		US2007128640A1	07 June 2007 (07-06-2007)
		US7608706B2	27 October 2009 (27-10-2009)
		US2007072823A1	29 March 2007 (29-03-2007)
		US7608707B2	27 October 2009 (27-10-2009)
		US2008177051A1	24 July 2008 (24-07-2008)
		US7612196B2	03 November 2009 (03-11-2009)
		US2007134697A1	14 June 2007 (14-06-2007)
		US7615541B2	10 November 2009 (10-11-2009)
		US2007244311A1	18 October 2007 (18-10-2007)
		US7619081B2	17 November 2009 (17-11-2009)
		US2008113375A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US7632938B2	15 December 2009 (15-12-2009)
		US2008113377A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US7632939B2	15 December 2009 (15-12-2009)
		US2008319180A1	25 December 2008 (25-12-2008)
		US7635770B2	22 December 2009 (22-12-2009)
		US2008113373A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US7635771B2	22 December 2009 (22-12-2009)
		US2007185319A1	09 August 2007 (09-08-2007)
		US7638621B2	29 December 2009 (29-12-2009)
		US2008086001A1	10 April 2008 (10-04-2008)
		US7638622B2	29 December 2009 (29-12-2009)
		US2009082556A1	26 March 2009 (26-03-2009)
		US7642349B2	05 January 2010 (05-01-2010)
		US2007141611A1	21 June 2007 (21-06-2007)
		US7645869B2	12 January 2010 (12-01-2010)
		US2008071075A1	20 March 2008 (20-03-2008)
		US7645870B2	12 January 2010 (12-01-2010)
		US2008188647A1	07 August 2008 (07-08-2008)
		US7655788B2	02 February 2010 (02-02-2010)
		US2008085998A1	10 April 2008 (10-04-2008)
		US7655789B2	02 February 2010 (02-02-2010)
		US2008113376A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US7662950B2	16 February 2010 (16-02-2010)
		US2009191625A1	30 July 2009 (30-07-2009)
		US7666853B2	23 February 2010 (23-02-2010)
		US2007088153A1	19 April 2007 (19-04-2007)
		US7674896B2	09 March 2010 (09-03-2010)
		US2007276136A1	29 November 2007 (29-11-2007)
		US7678896B2	16 March 2010 (16-03-2010)
		US2005246794A1	03 November 2005 (03-11-2005)
		US7691997B2	06 April 2010 (06-04-2010)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2021/050176

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		US2009118489A1	07 May 2009 (07-05-2009)
		US7691998B2	06 April 2010 (06-04-2010)
		US2007088154A1	19 April 2007 (19-04-2007)
		US7696344B2	13 April 2010 (13-04-2010)
		US2008113369A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US7709629B2	04 May 2010 (04-05-2010)
		US2010010206A1	14 January 2010 (14-01-2010)
		US7737267B2	15 June 2010 (15-06-2010)
		US2009253776A1	08 October 2009 (08-10-2009)
		US7741470B2	22 June 2010 (22-06-2010)
		US2008064865A1	13 March 2008 (13-03-2008)
		US7745610B2	29 June 2010 (29-06-2010)
		US2009298176A1	03 December 2009 (03-12-2009)
		US7745611B2	29 June 2010 (29-06-2010)
		US2009325818A1	31 December 2009 (31-12-2009)
		US7745612B2	29 June 2010 (29-06-2010)
		US2010048425A1	25 February 2010 (25-02-2010)
		US7781575B2	24 August 2010 (24-08-2010)
		US2008097090A1	24 April 2008 (24-04-2008)
		US7795420B2	14 September 2010 (14-09-2010)
		US2008113370A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US7795421B2	14 September 2010 (14-09-2010)
		US2010075869A1	25 March 2010 (25-03-2010)
		US7803933B2	28 September 2010 (28-09-2010)
		US2010029510A1	04 February 2010 (04-02-2010)
		US7807819B2	05 October 2010 (05-10-2010)
		US2010113761A1	06 May 2010 (06-05-2010)
		US7807820B2	05 October 2010 (05-10-2010)
		US2010069261A1	18 March 2010 (18-03-2010)
		US7816512B2	19 October 2010 (19-10-2010)
		US2005245475A1	03 November 2005 (03-11-2005)
		US7820809B2	26 October 2010 (26-10-2010)
		US2010069622A1	18 March 2010 (18-03-2010)
		US7829696B2	09 November 2010 (09-11-2010)
		US2010113306A1	06 May 2010 (06-05-2010)
		US7833989B2	16 November 2010 (16-11-2010)
		US2007207974A1	06 September 2007 (06-09-2007)
		US7834170B2	16 November 2010 (16-11-2010)
		US2010062951A1	11 March 2010 (11-03-2010)
		US7855186B2	21 December 2010 (21-12-2010)
		US2010087335A1	08 April 2010 (08-04-2010)
		US7893247B2	22 February 2011 (22-02-2011)
		US2010022413A1	28 January 2010 (28-01-2010)
		US7897754B2	01 March 2011 (01-03-2011)
		US2010234583A1	16 September 2010 (16-09-2010)
		US7935813B2	03 May 2011 (03-05-2011)
		US2009281297A1	12 November 2009 (12-11-2009)
		US7951935B2	31 May 2011 (31-05-2011)
		US2009306356A1	10 December 2009 (10-12-2009)
		US7977471B2	12 July 2011 (12-07-2011)
		US2010323922A1	23 December 2010 (23-12-2010)
		US7985854B2	26 July 2011 (26-07-2011)
		US2011003714A1	06 January 2011 (06-01-2011)
		US7999097B2	16 August 2011 (16-08-2011)
		US2010291681A1	18 November 2010 (18-11-2010)
		US8000902B2	16 August 2011 (16-08-2011)
		US2010267586A1	21 October 2010 (21-10-2010)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2021/050176

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		US8008474B2	30 August 2011 (30-08-2011)
		US2010016573A1	21 January 2010 (21-01-2010)
		US8013145B2	06 September 2011 (06-09-2011)
		US2010016176A1	21 January 2010 (21-01-2010)
		US8022198B2	20 September 2011 (20-09-2011)
		US2010113760A1	06 May 2010 (06-05-2010)
		US8022199B2	20 September 2011 (20-09-2011)
		US2009203895A1	13 August 2009 (13-08-2009)
		US8030474B2	04 October 2011 (04-10-2011)
		US2010234582A1	16 September 2010 (16-09-2010)
		US8030476B2	04 October 2011 (04-10-2011)
		US2010087334A1	08 April 2010 (08-04-2010)
		US8039610B2	18 October 2011 (18-10-2011)
		US2010144552A1	10 June 2010 (10-06-2010)
		US8067576B2	29 November 2011 (29-11-2011)
		US2011003713A1	06 January 2011 (06-01-2011)
		US8071754B2	06 December 2011 (06-12-2011)
		US2007031844A1	08 February 2007 (08-02-2007)
		US8090542B2	03 January 2012 (03-01-2012)
		US2011111983A1	12 May 2011 (12-05-2011)
		US8093370B2	10 January 2012 (10-01-2012)
		US2011039734A1	17 February 2011 (17-02-2011)
		US8138329B2	20 March 2012 (20-03-2012)
		US2012136144A1	31 May 2012 (31-05-2012)
		US8198427B1	12 June 2012 (12-06-2012)
		US2010279896A1	04 November 2010 (04-11-2010)
		US8217162B2	10 July 2012 (10-07-2012)
		US2010022763A1	28 January 2010 (28-01-2010)
		US8222395B2	17 July 2012 (17-07-2012)
		US2011034349A1	10 February 2011 (10-02-2011)
		US8222396B2	17 July 2012 (17-07-2012)
		US2011269951A1	03 November 2011 (03-11-2011)
		US8232385B2	31 July 2012 (31-07-2012)
		US2012065250A1	15 March 2012 (15-03-2012)
		US8232386B2	31 July 2012 (31-07-2012)
		US2010240554A1	23 September 2010 (23-09-2010)
		US8236942B2	07 August 2012 (07-08-2012)
		US2010190971A1	29 July 2010 (29-07-2010)
		US8247169B2	21 August 2012 (21-08-2012)
		US2011021382A1	27 January 2011 (27-01-2011)
		US8268985B2	18 September 2012 (18-09-2012)
		US2011281769A1	17 November 2011 (17-11-2011)
		US8293887B2	23 October 2012 (23-10-2012)
		US2010099578A1	22 April 2010 (22-04-2010)
		US8304528B2	06 November 2012 (06-11-2012)
		US2011077173A1	31 March 2011 (31-03-2011)
		US8314229B2	20 November 2012 (20-11-2012)
		US2012220496A1	30 August 2012 (30-08-2012)
		US8399654B2	19 March 2013 (19-03-2013)
		US2012010106A1	12 January 2012 (12-01-2012)
		US8426579B2	23 April 2013 (23-04-2013)
		US2012264813A1	18 October 2012 (18-10-2012)
		US8445667B2	21 May 2013 (21-05-2013)
		US2012270926A1	25 October 2012 (25-10-2012)
		US8445668B2	21 May 2013 (21-05-2013)
		US2012184463A1	19 July 2012 (19-07-2012)
		US8461326B2	11 June 2013 (11-06-2013)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2021/050176

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		US2012258889A1	11 October 2012 (11-10-2012)
		US8575329B2	05 November 2013 (05-11-2013)
		US2011319296A1	29 December 2011 (29-12-2011)
		US8633306B2	21 January 2014 (21-01-2014)
		US2012283142A1	08 November 2012 (08-11-2012)
		US8658784B2	25 February 2014 (25-02-2014)
		US8658785B1	25 February 2014 (25-02-2014)
		US2013210676A1	15 August 2013 (15-08-2013)
		US8883998B2	11 November 2014 (11-11-2014)
		US2014094390A1	03 April 2014 (03-04-2014)
		US8907077B2	09 December 2014 (09-12-2014)
		US2014228251A1	14 August 2014 (14-08-2014)
		US8937172B2	20 January 2015 (20-01-2015)
		US2014148362A1	29 May 2014 (29-05-2014)
		US9228186B2	05 January 2016 (05-01-2016)
		US2016369278A1	22 December 2016 (22-12-2016)
		US9719092B2	01 August 2017 (01-08-2017)
		US2016369284A1	22 December 2016 (22-12-2016)
		US9719094B2	01 August 2017 (01-08-2017)
		US2016369276A1	22 December 2016 (22-12-2016)
		US9771586B2	26 September 2017 (26-09-2017)
		US2016201058A1	14 July 2016 (14-07-2016)
		US9777270B2	03 October 2017 (03-10-2017)
		US2016193242A1	07 July 2016 (07-07-2016)
		US9839649B2	12 December 2017 (12-12-2017)
		US2016201065A1	14 July 2016 (14-07-2016)
		US9879266B2	30 January 2018 (30-01-2018)
		US2016194646A1	07 July 2016 (07-07-2016)
		US10011836B2	03 July 2018 (03-07-2018)
		US2018119144A1	03 May 2018 (03-05-2018)
		US10233449B2	19 March 2019 (19-03-2019)
		US2019233829A1	01 August 2019 (01-08-2019)
		US10421970B2	24 September 2019 (24-09-2019)
		US2018201934A1	19 July 2018 (19-07-2018)
		US10696968B2	30 June 2020 (30-06-2020)
		US2018214474A1	02 August 2018 (02-08-2018)
		US10765695B2	08 September 2020 (08-09-2020)
		US2019106699A1	11 April 2019 (11-04-2019)
		US10920226B2	16 February 2021 (16-02-2021)
		US2005255487A1	17 November 2005 (17-11-2005)
		US2012052487A9	01 March 2012 (01-03-2012)
		US2005256525A1	17 November 2005 (17-11-2005)
		US2007039072A1	15 February 2007 (15-02-2007)
		US2007088155A1	19 April 2007 (19-04-2007)
		US2007093653A1	26 April 2007 (26-04-2007)
		US2007128641A1	07 June 2007 (07-06-2007)
		US2007179286A1	02 August 2007 (02-08-2007)
		US2007185317A1	09 August 2007 (09-08-2007)
		US2007207491A1	06 September 2007 (06-09-2007)
		US2007213520A1	13 September 2007 (13-09-2007)
		US2007213521A1	13 September 2007 (13-09-2007)
		US2007219362A1	20 September 2007 (20-09-2007)
		US2007232797A1	04 October 2007 (04-10-2007)
		US2007238868A1	11 October 2007 (11-10-2007)
		US2007244312A1	18 October 2007 (18-10-2007)
		US2007249819A1	25 October 2007 (25-10-2007)
		US2007255046A1	01 November 2007 (01-11-2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2021/050176

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		US2007255047A1	01 November 2007 (01-11-2007)
		US2007255048A1	01 November 2007 (01-11-2007)
		US2007255050A1	01 November 2007 (01-11-2007)
		US2007255051A1	01 November 2007 (01-11-2007)
		US2007255052A1	01 November 2007 (01-11-2007)
		US2007260047A1	08 November 2007 (08-11-2007)
		US2007260048A1	08 November 2007 (08-11-2007)
		US2007260049A1	08 November 2007 (08-11-2007)
		US2007260050A1	08 November 2007 (08-11-2007)
		US2007260051A1	08 November 2007 (08-11-2007)
		US2007260052A1	08 November 2007 (08-11-2007)
		US2007265437A1	15 November 2007 (15-11-2007)
		US2007276135A1	29 November 2007 (29-11-2007)
		US2007287833A1	13 December 2007 (13-12-2007)
		US2007293664A1	20 December 2007 (20-12-2007)
		US2007299253A1	27 December 2007 (27-12-2007)
		US2008015114A1	17 January 2008 (17-01-2008)
		US2008027215A1	31 January 2008 (31-01-2008)
		US2008027216A1	31 January 2008 (31-01-2008)
		US2008039617A1	14 February 2008 (14-02-2008)
		US2008045703A1	21 February 2008 (21-02-2008)
		US2008071073A1	20 March 2008 (20-03-2008)
		US2008076908A1	27 March 2008 (27-03-2008)
		US2008081904A1	03 April 2008 (03-04-2008)
		US2008085997A1	10 April 2008 (10-04-2008)
		US2008086002A1	10 April 2008 (10-04-2008)
		US2008091001A1	17 April 2008 (17-04-2008)
		US2008091002A1	17 April 2008 (17-04-2008)
		US2008091003A1	17 April 2008 (17-04-2008)
		US2008091004A1	17 April 2008 (17-04-2008)
		US2008097089A1	24 April 2008 (24-04-2008)
		US2008097091A1	24 April 2008 (24-04-2008)
		US2008097092A1	24 April 2008 (24-04-2008)
		US2008108803A1	08 May 2008 (08-05-2008)
		US2008113371A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US2008113372A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US2008113374A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US2008114162A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US2008161547A1	03 July 2008 (03-07-2008)
		US2008188648A1	07 August 2008 (07-08-2008)
		US2008207884A1	28 August 2008 (28-08-2008)
		US2008221316A1	11 September 2008 (11-09-2008)
		US2008221317A1	11 September 2008 (11-09-2008)
		US2008268457A1	30 October 2008 (30-10-2008)
		US2008293595A1	27 November 2008 (27-11-2008)
		US2008300395A1	04 December 2008 (04-12-2008)
		US2008306015A1	11 December 2008 (11-12-2008)
		US2009005547A1	01 January 2009 (01-01-2009)
		US2009005548A1	01 January 2009 (01-01-2009)
		US2009023907A1	22 January 2009 (22-01-2009)
		US2009023908A1	22 January 2009 (22-01-2009)
		US2009030190A1	29 January 2009 (29-01-2009)
		US2009043084A1	12 February 2009 (12-02-2009)
		US2009163701A1	25 June 2009 (25-06-2009)
		US2009182134A1	16 July 2009 (16-07-2009)
		US2009227780A1	10 September 2009 (10-09-2009)
		US2009275640A1	05 November 2009 (05-11-2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2021/050176

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		US2009291497A1	26 November 2009 (26-11-2009)
		US2010004141A1	07 January 2010 (07-01-2010)
		US2010004142A1	07 January 2010 (07-01-2010)
		US2010056395A1	04 March 2010 (04-03-2010)
		US2010113307A1	06 May 2010 (06-05-2010)
		US2010145039A1	10 June 2010 (10-06-2010)
		US2010152064A1	17 June 2010 (17-06-2010)
		US2010248990A1	30 September 2010 (30-09-2010)
		US2010267587A1	21 October 2010 (21-10-2010)
		US2010331214A1	30 December 2010 (30-12-2010)
		US2011105363A1	05 May 2011 (05-05-2011)
		US2011319297A1	29 December 2011 (29-12-2011)
		US2011319474A1	29 December 2011 (29-12-2011)
		US2012015850A1	19 January 2012 (19-01-2012)
		US2012135892A1	31 May 2012 (31-05-2012)
		US2012252873A1	04 October 2012 (04-10-2012)
		US2012258888A1	11 October 2012 (11-10-2012)
		US2012270751A1	25 October 2012 (25-10-2012)
		US2012283311A1	08 November 2012 (08-11-2012)
		US2013023446A1	24 January 2013 (24-01-2013)
		US2013059760A1	07 March 2013 (07-03-2013)
		US2013225447A1	29 August 2013 (29-08-2013)
		US2013225667A1	29 August 2013 (29-08-2013)
		US2017349904A1	07 December 2017 (07-12-2017)
		US2018320182A1	08 November 2018 (08-11-2018)
		US2019270995A1	05 September 2019 (05-09-2019)
		US2019316139A1	17 October 2019 (17-10-2019)
		US2020123550A1	23 April 2020 (23-04-2020)
		US2020270607A1	27 August 2020 (27-08-2020)
		WO2004045543A2	03 June 2004 (03-06-2004)
		WO2004045543A3	21 April 2005 (21-04-2005)
		WO2006006948A2	19 January 2006 (19-01-2006)
		WO2006006948A3	15 November 2007 (15-11-2007)
US8090542B2	03 January 2012 (03-01-2012)	US2007031844A1	08 February 2007 (08-02-2007)
		AT517992T	15 August 2011 (15-08-2011)
		AU2003295600A1	15 June 2004 (15-06-2004)
		AU2003295600A8	15 June 2004 (15-06-2004)
		DK2284266T3	13 January 2014 (13-01-2014)
		EP1560931A2	10 August 2005 (10-08-2005)
		EP1560931A4	02 August 2006 (02-08-2006)
		EP1560931B1	27 July 2011 (27-07-2011)
		EP2213738A2	04 August 2010 (04-08-2010)
		EP2213738A3	17 November 2010 (17-11-2010)
		EP2213738B1	10 October 2012 (10-10-2012)
		EP2278005A2	26 January 2011 (26-01-2011)
		EP2278005A3	23 May 2012 (23-05-2012)
		EP2284266A2	16 February 2011 (16-02-2011)
		EP2284266A3	25 January 2012 (25-01-2012)
		EP2284266B1	06 November 2013 (06-11-2013)
		EP2305812A2	06 April 2011 (06-04-2011)
		EP2305812A3	06 June 2012 (06-06-2012)
		EP2305813A2	06 April 2011 (06-04-2011)
		EP2305813A3	28 March 2012 (28-03-2012)
		EP2314691A2	27 April 2011 (27-04-2011)
		EP2314691A3	18 January 2012 (18-01-2012)
		ES2440284T3	28 January 2014 (28-01-2014)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2021/050176

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		JP2006507841A	09 March 2006 (09-03-2006)
		JP2010187668A	02 September 2010 (02-09-2010)
		PT2284266E	17 December 2013 (17-12-2013)
		SI2284266T1	28 February 2014 (28-02-2014)
		US2007088152A1	19 April 2007 (19-04-2007)
		US7507811B2	24 March 2009 (24-03-2009)
		US2008108802A1	08 May 2008 (08-05-2008)
		US7511132B2	31 March 2009 (31-03-2009)
		US2008139798A1	12 June 2008 (12-06-2008)
		US7514550B2	07 April 2009 (07-04-2009)
		US2007185318A1	09 August 2007 (09-08-2007)
		US7521191B2	21 April 2009 (21-04-2009)
		US2007141602A1	21 June 2007 (21-06-2007)
		US7541453B2	02 June 2009 (02-06-2009)
		US2007185320A1	09 August 2007 (09-08-2007)
		US7550572B2	23 June 2009 (23-06-2009)
		US2007225486A1	27 September 2007 (27-09-2007)
		US7569684B2	04 August 2009 (04-08-2009)
		US2009088563A1	02 April 2009 (02-04-2009)
		US7576196B2	18 August 2009 (18-08-2009)
		US2009149644A1	11 June 2009 (11-06-2009)
		US7576197B2	18 August 2009 (18-08-2009)
		US2007099862A1	03 May 2007 (03-05-2007)
		US7579457B2	25 August 2009 (25-08-2009)
		US2008139799A1	12 June 2008 (12-06-2008)
		US7579458B2	25 August 2009 (25-08-2009)
		US2008090997A1	17 April 2008 (17-04-2008)
		US7582746B2	01 September 2009 (01-09-2009)
		US2009069265A1	12 March 2009 (12-03-2009)
		US7582747B2	01 September 2009 (01-09-2009)
		US2009156797A1	18 June 2009 (18-06-2009)
		US7589191B2	15 September 2009 (15-09-2009)
		US2008227967A1	18 September 2008 (18-09-2008)
		US7592442B2	22 September 2009 (22-09-2009)
		US2008113378A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US7592443B2	22 September 2009 (22-09-2009)
		US2009163702A1	25 June 2009 (25-06-2009)
		US7592444B2	22 September 2009 (22-09-2009)
		US2007255049A1	01 November 2007 (01-11-2007)
		US7595388B2	29 September 2009 (29-09-2009)
		US2008293593A1	27 November 2008 (27-11-2008)
		US7595389B2	29 September 2009 (29-09-2009)
		US2007134698A1	14 June 2007 (14-06-2007)
		US7598369B2	06 October 2009 (06-10-2009)
		US2007265438A1	15 November 2007 (15-11-2007)
		US7598370B2	06 October 2009 (06-10-2009)
		US2007141601A1	21 June 2007 (21-06-2007)
		US7605250B2	20 October 2009 (20-10-2009)
		US2008132691A1	05 June 2008 (05-06-2008)
		US7605252B2	20 October 2009 (20-10-2009)
		US2007128640A1	07 June 2007 (07-06-2007)
		US7608706B2	27 October 2009 (27-10-2009)
		US2007072823A1	29 March 2007 (29-03-2007)
		US7608707B2	27 October 2009 (27-10-2009)
		US2008177051A1	24 July 2008 (24-07-2008)
		US7612196B2	03 November 2009 (03-11-2009)
		US2007134697A1	14 June 2007 (14-06-2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2021/050176

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		US7615541B2	10 November 2009 (10-11-2009)
		US2007244311A1	18 October 2007 (18-10-2007)
		US7619081B2	17 November 2009 (17-11-2009)
		US2008113375A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US7632938B2	15 December 2009 (15-12-2009)
		US2008113377A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US7632939B2	15 December 2009 (15-12-2009)
		US2008319180A1	25 December 2008 (25-12-2008)
		US7635770B2	22 December 2009 (22-12-2009)
		US2008113373A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US7635771B2	22 December 2009 (22-12-2009)
		US2007185319A1	09 August 2007 (09-08-2007)
		US7638621B2	29 December 2009 (29-12-2009)
		US2008086001A1	10 April 2008 (10-04-2008)
		US7638622B2	29 December 2009 (29-12-2009)
		US2009082556A1	26 March 2009 (26-03-2009)
		US7642349B2	05 January 2010 (05-01-2010)
		US2007141611A1	21 June 2007 (21-06-2007)
		US7645869B2	12 January 2010 (12-01-2010)
		US2008071075A1	20 March 2008 (20-03-2008)
		US7645870B2	12 January 2010 (12-01-2010)
		US2008188647A1	07 August 2008 (07-08-2008)
		US7655788B2	02 February 2010 (02-02-2010)
		US2008085998A1	10 April 2008 (10-04-2008)
		US7655789B2	02 February 2010 (02-02-2010)
		US2008113376A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US7662950B2	16 February 2010 (16-02-2010)
		US2009191625A1	30 July 2009 (30-07-2009)
		US7666853B2	23 February 2010 (23-02-2010)
		US2007088153A1	19 April 2007 (19-04-2007)
		US7674896B2	09 March 2010 (09-03-2010)
		US2007276136A1	29 November 2007 (29-11-2007)
		US7678896B2	16 March 2010 (16-03-2010)
		US2005246794A1	03 November 2005 (03-11-2005)
		US7691997B2	06 April 2010 (06-04-2010)
		US2009118489A1	07 May 2009 (07-05-2009)
		US7691998B2	06 April 2010 (06-04-2010)
		US2007088154A1	19 April 2007 (19-04-2007)
		US7696344B2	13 April 2010 (13-04-2010)
		US2008113369A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US7709629B2	04 May 2010 (04-05-2010)
		US2010010206A1	14 January 2010 (14-01-2010)
		US7737267B2	15 June 2010 (15-06-2010)
		US2009253776A1	08 October 2009 (08-10-2009)
		US7741470B2	22 June 2010 (22-06-2010)
		US2008064865A1	13 March 2008 (13-03-2008)
		US7745610B2	29 June 2010 (29-06-2010)
		US2009298176A1	03 December 2009 (03-12-2009)
		US7745611B2	29 June 2010 (29-06-2010)
		US2009325818A1	31 December 2009 (31-12-2009)
		US7745612B2	29 June 2010 (29-06-2010)
		US2010048425A1	25 February 2010 (25-02-2010)
		US7781575B2	24 August 2010 (24-08-2010)
		US2008097090A1	24 April 2008 (24-04-2008)
		US7795420B2	14 September 2010 (14-09-2010)
		US2008113370A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US7795421B2	14 September 2010 (14-09-2010)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2021/050176

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		US2010075869A1	25 March 2010 (25-03-2010)
		US7803933B2	28 September 2010 (28-09-2010)
		US2010029510A1	04 February 2010 (04-02-2010)
		US7807819B2	05 October 2010 (05-10-2010)
		US2010113761A1	06 May 2010 (06-05-2010)
		US7807820B2	05 October 2010 (05-10-2010)
		US2010069261A1	18 March 2010 (18-03-2010)
		US7816512B2	19 October 2010 (19-10-2010)
		US2005245475A1	03 November 2005 (03-11-2005)
		US7820809B2	26 October 2010 (26-10-2010)
		US2010069622A1	18 March 2010 (18-03-2010)
		US7829696B2	09 November 2010 (09-11-2010)
		US2010113306A1	06 May 2010 (06-05-2010)
		US7833989B2	16 November 2010 (16-11-2010)
		US2007207974A1	06 September 2007 (06-09-2007)
		US7834170B2	16 November 2010 (16-11-2010)
		US2010062951A1	11 March 2010 (11-03-2010)
		US7855186B2	21 December 2010 (21-12-2010)
		US2010087335A1	08 April 2010 (08-04-2010)
		US7893247B2	22 February 2011 (22-02-2011)
		US2010022413A1	28 January 2010 (28-01-2010)
		US7897754B2	01 March 2011 (01-03-2011)
		US2010234583A1	16 September 2010 (16-09-2010)
		US7935813B2	03 May 2011 (03-05-2011)
		US2009281297A1	12 November 2009 (12-11-2009)
		US7951935B2	31 May 2011 (31-05-2011)
		US2009306356A1	10 December 2009 (10-12-2009)
		US7977471B2	12 July 2011 (12-07-2011)
		US2010323922A1	23 December 2010 (23-12-2010)
		US7985854B2	26 July 2011 (26-07-2011)
		US2011003714A1	06 January 2011 (06-01-2011)
		US7999097B2	16 August 2011 (16-08-2011)
		US2010291681A1	18 November 2010 (18-11-2010)
		US8000902B2	16 August 2011 (16-08-2011)
		US2010267586A1	21 October 2010 (21-10-2010)
		US8008474B2	30 August 2011 (30-08-2011)
		US2010016573A1	21 January 2010 (21-01-2010)
		US8013145B2	06 September 2011 (06-09-2011)
		US2010016176A1	21 January 2010 (21-01-2010)
		US8022198B2	20 September 2011 (20-09-2011)
		US2010113760A1	06 May 2010 (06-05-2010)
		US8022199B2	20 September 2011 (20-09-2011)
		US2009203895A1	13 August 2009 (13-08-2009)
		US8030474B2	04 October 2011 (04-10-2011)
		US2010234582A1	16 September 2010 (16-09-2010)
		US8030476B2	04 October 2011 (04-10-2011)
		US2010087334A1	08 April 2010 (08-04-2010)
		US8039610B2	18 October 2011 (18-10-2011)
		US2010144552A1	10 June 2010 (10-06-2010)
		US8067576B2	29 November 2011 (29-11-2011)
		US2011003713A1	06 January 2011 (06-01-2011)
		US8071754B2	06 December 2011 (06-12-2011)
		US2011111983A1	12 May 2011 (12-05-2011)
		US8093370B2	10 January 2012 (10-01-2012)
		US2011039734A1	17 February 2011 (17-02-2011)
		US8138329B2	20 March 2012 (20-03-2012)
		US2012136144A1	31 May 2012 (31-05-2012)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2021/050176

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		US8198427B1	12 June 2012 (12-06-2012)
		US2010279896A1	04 November 2010 (04-11-2010)
		US8217162B2	10 July 2012 (10-07-2012)
		US2010022763A1	28 January 2010 (28-01-2010)
		US8222395B2	17 July 2012 (17-07-2012)
		US2011034349A1	10 February 2011 (10-02-2011)
		US8222396B2	17 July 2012 (17-07-2012)
		US2011269951A1	03 November 2011 (03-11-2011)
		US8232385B2	31 July 2012 (31-07-2012)
		US2012065250A1	15 March 2012 (15-03-2012)
		US8232386B2	31 July 2012 (31-07-2012)
		US2010240554A1	23 September 2010 (23-09-2010)
		US8236942B2	07 August 2012 (07-08-2012)
		US2010190971A1	29 July 2010 (29-07-2010)
		US8247169B2	21 August 2012 (21-08-2012)
		US2011021382A1	27 January 2011 (27-01-2011)
		US8268985B2	18 September 2012 (18-09-2012)
		US2011281769A1	17 November 2011 (17-11-2011)
		US8293887B2	23 October 2012 (23-10-2012)
		US2010099578A1	22 April 2010 (22-04-2010)
		US8304528B2	06 November 2012 (06-11-2012)
		US2011077173A1	31 March 2011 (31-03-2011)
		US8314229B2	20 November 2012 (20-11-2012)
		US2012220496A1	30 August 2012 (30-08-2012)
		US8399654B2	19 March 2013 (19-03-2013)
		US2012010106A1	12 January 2012 (12-01-2012)
		US8426579B2	23 April 2013 (23-04-2013)
		US2012264813A1	18 October 2012 (18-10-2012)
		US8445667B2	21 May 2013 (21-05-2013)
		US2012270926A1	25 October 2012 (25-10-2012)
		US8445668B2	21 May 2013 (21-05-2013)
		US2012184463A1	19 July 2012 (19-07-2012)
		US8461326B2	11 June 2013 (11-06-2013)
		US2012258889A1	11 October 2012 (11-10-2012)
		US8575329B2	05 November 2013 (05-11-2013)
		US2011319296A1	29 December 2011 (29-12-2011)
		US8633306B2	21 January 2014 (21-01-2014)
		US2012283142A1	08 November 2012 (08-11-2012)
		US8658784B2	25 February 2014 (25-02-2014)
		US8658785B1	25 February 2014 (25-02-2014)
		US2013210676A1	15 August 2013 (15-08-2013)
		US8883998B2	11 November 2014 (11-11-2014)
		US2014094390A1	03 April 2014 (03-04-2014)
		US8907077B2	09 December 2014 (09-12-2014)
		US2014228251A1	14 August 2014 (14-08-2014)
		US8937172B2	20 January 2015 (20-01-2015)
		US2014148362A1	29 May 2014 (29-05-2014)
		US9228186B2	05 January 2016 (05-01-2016)
		US2016369278A1	22 December 2016 (22-12-2016)
		US9719092B2	01 August 2017 (01-08-2017)
		US2016369284A1	22 December 2016 (22-12-2016)
		US9719094B2	01 August 2017 (01-08-2017)
		US2016369276A1	22 December 2016 (22-12-2016)
		US9771586B2	26 September 2017 (26-09-2017)
		US2016201058A1	14 July 2016 (14-07-2016)
		US9777270B2	03 October 2017 (03-10-2017)
		US2016193242A1	07 July 2016 (07-07-2016)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2021/050176

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		US9839649B2	12 December 2017 (12-12-2017)
		US2016201065A1	14 July 2016 (14-07-2016)
		US9879266B2	30 January 2018 (30-01-2018)
		US2016194646A1	07 July 2016 (07-07-2016)
		US10011836B2	03 July 2018 (03-07-2018)
		US2018119144A1	03 May 2018 (03-05-2018)
		US10233449B2	19 March 2019 (19-03-2019)
		US2019233829A1	01 August 2019 (01-08-2019)
		US10421970B2	24 September 2019 (24-09-2019)
		US2018201934A1	19 July 2018 (19-07-2018)
		US10696968B2	30 June 2020 (30-06-2020)
		US2018214474A1	02 August 2018 (02-08-2018)
		US10765695B2	08 September 2020 (08-09-2020)
		US2019106699A1	11 April 2019 (11-04-2019)
		US10920226B2	16 February 2021 (16-02-2021)
		US2005255487A1	17 November 2005 (17-11-2005)
		US2012052487A9	01 March 2012 (01-03-2012)
		US2005256525A1	17 November 2005 (17-11-2005)
		US2007039072A1	15 February 2007 (15-02-2007)
		US2007088155A1	19 April 2007 (19-04-2007)
		US2007093653A1	26 April 2007 (26-04-2007)
		US2007128641A1	07 June 2007 (07-06-2007)
		US2007179286A1	02 August 2007 (02-08-2007)
		US2007185317A1	09 August 2007 (09-08-2007)
		US2007207491A1	06 September 2007 (06-09-2007)
		US2007213520A1	13 September 2007 (13-09-2007)
		US2007213521A1	13 September 2007 (13-09-2007)
		US2007219362A1	20 September 2007 (20-09-2007)
		US2007232797A1	04 October 2007 (04-10-2007)
		US2007238868A1	11 October 2007 (11-10-2007)
		US2007244312A1	18 October 2007 (18-10-2007)
		US2007249819A1	25 October 2007 (25-10-2007)
		US2007255046A1	01 November 2007 (01-11-2007)
		US2007255047A1	01 November 2007 (01-11-2007)
		US2007255048A1	01 November 2007 (01-11-2007)
		US2007255050A1	01 November 2007 (01-11-2007)
		US2007255051A1	01 November 2007 (01-11-2007)
		US2007255052A1	01 November 2007 (01-11-2007)
		US2007260047A1	08 November 2007 (08-11-2007)
		US2007260048A1	08 November 2007 (08-11-2007)
		US2007260049A1	08 November 2007 (08-11-2007)
		US2007260050A1	08 November 2007 (08-11-2007)
		US2007260051A1	08 November 2007 (08-11-2007)
		US2007260052A1	08 November 2007 (08-11-2007)
		US2007265437A1	15 November 2007 (15-11-2007)
		US2007276135A1	29 November 2007 (29-11-2007)
		US2007287833A1	13 December 2007 (13-12-2007)
		US2007293664A1	20 December 2007 (20-12-2007)
		US2007299253A1	27 December 2007 (27-12-2007)
		US2008015114A1	17 January 2008 (17-01-2008)
		US2008027215A1	31 January 2008 (31-01-2008)
		US2008027216A1	31 January 2008 (31-01-2008)
		US2008039617A1	14 February 2008 (14-02-2008)
		US2008045703A1	21 February 2008 (21-02-2008)
		US2008071073A1	20 March 2008 (20-03-2008)
		US2008076908A1	27 March 2008 (27-03-2008)
		US2008081904A1	03 April 2008 (03-04-2008)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2021/050176

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		US2008085997A1	10 April 2008 (10-04-2008)
		US2008086002A1	10 April 2008 (10-04-2008)
		US2008091001A1	17 April 2008 (17-04-2008)
		US2008091002A1	17 April 2008 (17-04-2008)
		US2008091003A1	17 April 2008 (17-04-2008)
		US2008091004A1	17 April 2008 (17-04-2008)
		US2008097089A1	24 April 2008 (24-04-2008)
		US2008097091A1	24 April 2008 (24-04-2008)
		US2008097092A1	24 April 2008 (24-04-2008)
		US2008108803A1	08 May 2008 (08-05-2008)
		US2008113371A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US2008113372A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US2008113374A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US2008114162A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		US2008161547A1	03 July 2008 (03-07-2008)
		US2008188648A1	07 August 2008 (07-08-2008)
		US2008207884A1	28 August 2008 (28-08-2008)
		US2008221316A1	11 September 2008 (11-09-2008)
		US2008221317A1	11 September 2008 (11-09-2008)
		US2008268457A1	30 October 2008 (30-10-2008)
		US2008293595A1	27 November 2008 (27-11-2008)
		US2008300395A1	04 December 2008 (04-12-2008)
		US2008306015A1	11 December 2008 (11-12-2008)
		US2009005547A1	01 January 2009 (01-01-2009)
		US2009005548A1	01 January 2009 (01-01-2009)
		US2009023907A1	22 January 2009 (22-01-2009)
		US2009023908A1	22 January 2009 (22-01-2009)
		US2009030190A1	29 January 2009 (29-01-2009)
		US2009043084A1	12 February 2009 (12-02-2009)
		US2009163701A1	25 June 2009 (25-06-2009)
		US2009182134A1	16 July 2009 (16-07-2009)
		US2009227780A1	10 September 2009 (10-09-2009)
		US2009275640A1	05 November 2009 (05-11-2009)
		US2009291497A1	26 November 2009 (26-11-2009)
		US2010004141A1	07 January 2010 (07-01-2010)
		US2010004142A1	07 January 2010 (07-01-2010)
		US2010056395A1	04 March 2010 (04-03-2010)
		US2010113307A1	06 May 2010 (06-05-2010)
		US2010145039A1	10 June 2010 (10-06-2010)
		US2010152064A1	17 June 2010 (17-06-2010)
		US2010248990A1	30 September 2010 (30-09-2010)
		US2010267587A1	21 October 2010 (21-10-2010)
		US2010331214A1	30 December 2010 (30-12-2010)
		US2011105363A1	05 May 2011 (05-05-2011)
		US2011319297A1	29 December 2011 (29-12-2011)
		US2011319474A1	29 December 2011 (29-12-2011)
		US2012015850A1	19 January 2012 (19-01-2012)
		US2012135892A1	31 May 2012 (31-05-2012)
		US2012252873A1	04 October 2012 (04-10-2012)
		US2012258888A1	11 October 2012 (11-10-2012)
		US2012270751A1	25 October 2012 (25-10-2012)
		US2012283311A1	08 November 2012 (08-11-2012)
		US2013023446A1	24 January 2013 (24-01-2013)
		US2013059760A1	07 March 2013 (07-03-2013)
		US2013225447A1	29 August 2013 (29-08-2013)
		US2013225667A1	29 August 2013 (29-08-2013)
		US2017349904A1	07 December 2017 (07-12-2017)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2021/050176

Patent Document *Cited in Search Report*	Publication *Date*	Patent Family *Member(s)*	Publication *Date*
		US2018320182A1	08 November 2018 (08-11-2018)
		US2019270995A1	05 September 2019 (05-09-2019)
		US2019316139A1	17 October 2019 (17-10-2019)
		US2019345573A1	14 November 2019 (14-11-2019)
		US2020123550A1	23 April 2020 (23-04-2020)
		US2020270607A1	27 August 2020 (27-08-2020)
		WO2004045543A2	03 June 2004 (03-06-2004)
		WO2004045543A3	21 April 2005 (21-04-2005)
		WO2006006948A2	19 January 2006 (19-01-2006)
		WO2006006948A3	15 November 2007 (15-11-2007)
US2011054005A1	03 March 2011 (03-03-2011)	AU2005248147A1	08 December 2005 (08-12-2005)
		CA2566286A1	08 December 2005 (08-12-2005)
		CN101052717A	10 October 2007 (10-10-2007)
		EP1752536A1	14 February 2007 (14-02-2007)
		EP1752536A4	16 April 2008 (16-04-2008)
		JPWO2005116204A1	19 June 2008 (19-06-2008)
		KR20070085113A	27 August 2007 (27-08-2007)
		US2008113351A1	15 May 2008 (15-05-2008)
		WO2005116204A1	08 December 2005 (08-12-2005)

Classification of Subject Matter (Continued):

A61P 31/14 (2006.01), ***A61P 31/20*** (2006.01), ***C12N 15/11*** (2006.01), ***C12N 15/113*** (2010.01), ***C12N 15/115*** (2010.01)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/7105(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/14	
Ａ６１Ｋ	*31/713(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7105	
Ａ６１Ｋ	*31/7088(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/713	
Ａ６１Ｋ	*31/7115(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7088	
Ａ６１Ｋ	*31/712(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7115	
Ａ６１Ｋ	*31/7125(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/712	
Ａ６１Ｋ	*38/43 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7125	
		Ａ６１Ｋ	38/43	

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

(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信
(74)代理人 100123766
弁理士 松田 七重
(74)代理人 100162422
弁理士 志村 将
(72)発明者 ヴァイヤン アンドリュー
カナダ ケベック エイチ８ワイ ３イー６ ロクスボロ １１エ リュー ７４
(72)発明者 ブーロン リチャード
カナダ ケベック エイチ２イー ２ピー１ モントリオール リュー ジャン タロン エスト １１－２０２５
(72)発明者 ブランシェ マチウ
カナダ ケベック エイチ２エル ３ヴイ８ モントリオール リュー サン－アンドレ ２－３８２４
(72)発明者 ラボンテ パトリック
カナダ ケベック エイチ７エイ ４ビー９ ラヴァル リュー レヴェスケ エスト １０６８０

Ｆターム（参考） 4C084 AA01 AA02 AA17 BA44 DC22 NA14 ZB331 ZB332
4C086 AA01 EA16 MA01 MA04 NA14 ZB33