

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-506550

(P2018-506550A)

(43) 公表日 平成30年3月8日 (2018. 3. 8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 39/395 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 35/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 P 43/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 45/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 P 35/02 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 H 0 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-542868 (P2017-542868)	(71) 出願人	500287639
(86) (22) 出願日	平成28年2月16日 (2016. 2. 16)		ミレニアム ファーマシューティカルズ、
(85) 翻訳文提出日	平成29年8月15日 (2017. 8. 15)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/018070		MILLENNIUM PHARMACE
(87) 国際公開番号	W02016/133903		UTICALS, INC.
(87) 国際公開日	平成28年8月25日 (2016. 8. 25)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
(31) 優先権主張番号	62/117, 283		1 3 9, ケンブリッジ, ランズダウン
(32) 優先日	平成27年2月17日 (2015. 2. 17)		ストリート 40
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 癌治療のための併用療法

## (57) 【要約】

本開示は、患者に抗 C D 3 8 抗体及びプロテアソーム阻害剤を投与することを含む、癌の治療方法、または癌の再発もしくは進行の予防方法に関する。特定の実施形態では、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び抗 C D 3 8 抗体を含む、併用治療薬もまた提供される。特定の実施形態では、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物、及び抗 C D 3 8 抗体を含む組成物を含む、併用医薬もまた提供される。

【選択図】 なし

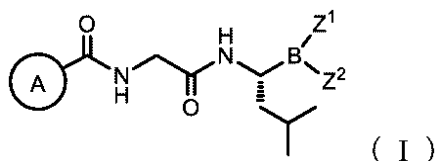
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

癌の治療方法、または癌の再発もしくは進行の予防方法を必要とする患者における、前記癌の治療方法、または前記癌の再発もしくは進行の予防方法であって、

前記患者に、抗 CD 3 8 抗体、及び式 ( I ) のプロテアソーム阻害剤、

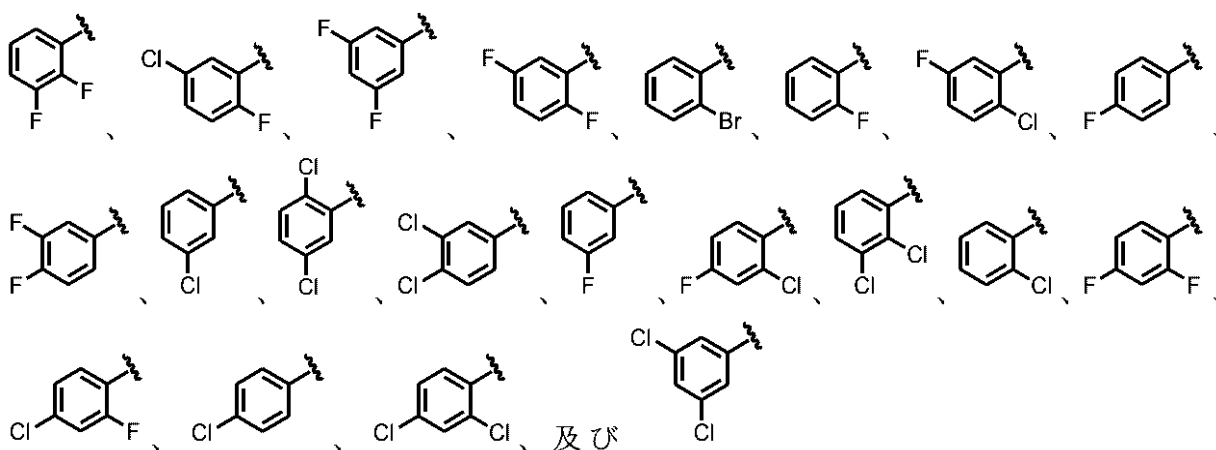
## 【化 1 0】



10

またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、式中、環 A が、

## 【化 1 1】



20

から選択され、

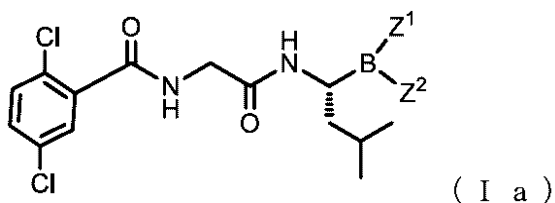
Z¹ 及び Z² が、各々独立して、ヒドロキシルであるか、あるいは Z¹ 及び Z² が一緒に、2 ~ 20 個の炭素原子、及び任意に、N、S、または O から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する環式ボロン酸エステルを形成する、前記方法。

30

## 【請求項 2】

前記式 ( I ) のプロテアソーム阻害剤が、式 ( I a ) の化合物、

## 【化 1 2】



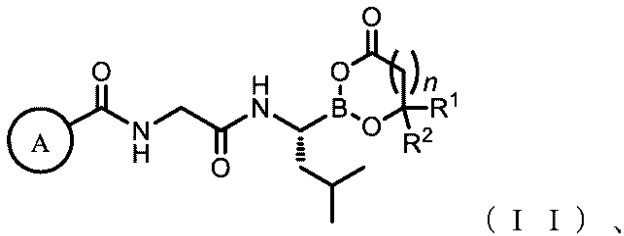
40

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Z¹ 及び Z² が、各々独立して、ヒドロキシルであるか、あるいは Z¹ 及び Z² が一緒に、2 ~ 20 個の炭素原子、及び任意に、N、S、または O から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する環式ボロン酸エステルを形成する、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記プロテアソーム阻害剤が、式 ( I I ) の化合物、

## 【化 1 3】



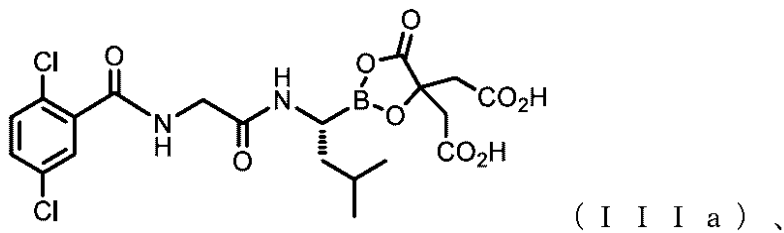
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

$R^1$  及び  $R^2$  が、各々独立して、 $-(CH_2)_p-CO_2H$  であり、式中、カルボン酸のうちの 1 つが、任意にホウ素原子とのさらなる結合を形成し、  
 $n$  が、0 または 1 であり、 $p$  が、0 または 1 である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記プロテアソーム阻害剤が、式 ( I I I ) の化合物、

## 【化 1 4】

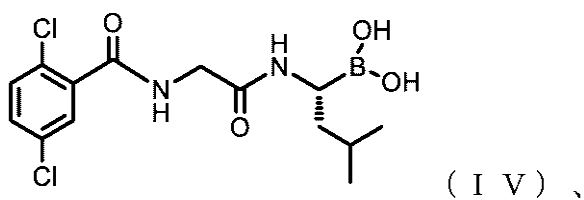


またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記プロテアソーム阻害剤が、式 ( I V ) の化合物、

## 【化 1 5】



そのエステル、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記抗 CD 3 8 抗体が、ヒトモノクローナル抗体である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記ヒトモノクローナル抗体が、ヒト Ig G 1 モノクローナル抗体である、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記抗 CD 3 8 抗体が、CD 3 8 のアンタゴニストである、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記抗 CD 3 8 抗体が、ヒト CD 3 8 に結合する単離された完全長抗体である、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 1 0】

前記抗 CD 3 8 抗体が、配列番号 1 5 に記載されるアミノ酸配列を有する CD 3 8 に結合する、請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 1 1】

10

20

30

40

50

前記抗 C D 3 8 抗体が、

- a) 配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V<sub>L</sub> C D R 1 領域と、
- b) 配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V<sub>L</sub> C D R 2 領域と、
- c) 配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V<sub>L</sub> C D R 3 領域と、
- d) 配列番号 10 に記載されるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> C D R 1 領域と、
- e) 配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> C D R 2 領域と、
- f) 配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> C D R 3 領域と、を含む、請

求項 6 に記載の方法。

【請求項 12】

前記抗 C D 3 8 抗体が、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>L</sub> 領域を含む、請求項 6 に記載の方法。

10

【請求項 13】

前記抗 C D 3 8 抗体が、配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>H</sub> 領域を含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 14】

前記抗 C D 3 8 抗体が、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>L</sub> 領域と、配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>H</sub> 領域と、を含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 15】

前記プロテアソーム阻害剤が、式 ( I I I a ) の化合物であり、前記抗 C D 3 8 抗体が、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>L</sub> 領域と、配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>H</sub> 領域と、を含む、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 16】

前記プロテアソーム阻害剤が、式 ( I I I a ) の化合物であり、前記抗 C D 3 8 抗体が、

- a) 配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V<sub>L</sub> C D R 1 領域と、
- b) 配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V<sub>L</sub> C D R 2 領域と、
- c) 配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V<sub>L</sub> C D R 3 領域と、
- d) 配列番号 10 に記載されるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> C D R 1 領域と、
- e) 配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> C D R 2 領域と、
- f) 配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> C D R 3 領域と、を含む、請

求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 17】

前記癌が、多発性骨髄腫、リンパ腫、不応性多発性骨髄腫もしくはリンパ腫、または多発性骨髄腫もしくはリンパ腫の再発である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

前記プロテアソーム阻害剤が、1 つ以上の治療剤と共に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

前記治療剤が、メルファラン、レナリドミド、シクロホスファミド、またはデキサメタゾンである、請求項 18 に記載の方法。

40

【請求項 20】

請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び抗 C D 3 8 抗体を含む、併用治療薬。

【請求項 21】

請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物、及び抗 C D 3 8 抗体を含む組成物を含む、併用医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

## 優先権

本出願は、2015年2月17日に提出された米国仮特許出願第62/117,283号からの優先権を主張する。前述の出願の内容全体が、本明細書に組み込まれる。

## 【0002】

本開示は、CD38に結合する抗体及びプロテアソーム阻害剤を含む併用療法を使用する、癌の治療に関する。

## 【0003】

## 配列表

本出願は、2016年2月16日に最後に修正され、本明細書と共に電子的に提出されたファイル名「2016-02-16\_\_MPI15-004P1NWO\_\_SeqList\_\_ST25.txt」(11,337バイト)の配列表の全体を組み込む。

## 【背景技術】

## 【0004】

多発性骨髄腫、すなわち骨髄内の悪性形質細胞のB細胞腫瘍は、プロテアソーム阻害剤(Pi)、免疫調節薬(IMiD)、及び幹細胞移植(SCT)療法による新規の治療法の進歩にも関わらず、依然として不治である。多発性骨髄腫は、骨髄(及び他の臓器)内の形質細胞の蓄積を特徴とし、骨髄不全、骨破壊、高カルシウム血症、及び腎不全をもたらし得る。世界的に、全ての報告された新生物のおよそ1%、血液の癌のおよそ13%を占める。米国、カナダ、及び西欧諸国において、毎年100,000人当たりおよそ5~7件の多発性骨髄腫の新規症例が診断されている。Palumbo and Anderson, N Engl J Med 2011; 364(11): 1046-60、Landgren and Weiss, Leukemia 2009; 23(10): 1691-7、Harousseau, et al., Annals of Oncology 2008; 19 Suppl 2: ii55-7。アジア諸国ではあまり一般的ではないが、多発性骨髄腫の発症率は、過去25年間にほぼ4倍増加し、若年齢の発病、侵襲性の高い疾患、及びあまり好ましくない予後を特徴とする(Huang, et al., Cancer 2007; 110(4): 896-905、Qiu, et al., Clinical Epidemiological Study on Multiple Myeloma in China (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112(11): abstr 2723)。

## 【0005】

多発性骨髄腫は、初期治療及び再発疾患の両方に関して、アルキル化剤、アントラサイクリン、及びコルチコステロイドを含む多くの細胞傷害性薬に感受性がある。過去10年間にわたって、サリドマイド、ボルテゾミブ、及びレナリドマイド等の新規療法を用いる多発性骨髄腫の治療オプションを拡張することにおいて、著しい業績が成されてきた。

より治療的なオプションにも関わらず、多発性骨髄腫は、依然として不治であり、早期癌を有する患者は、初期療法後も依然として再発の危険性がある。患者が初期療法後に再発した場合、患者は、後次治療に対して可変応答を示し、奏効の可能性及び奏効期間(DOR)の減少を伴う。患者は、承認された療法に対して不応性になり、最終的に代替治療オプションがなくなる。故に、かかる形態の癌を治療するための改良された方法が必要である。

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0006】

【非特許文献1】Palumbo and Anderson, N Engl J Med 2011; 364(11): 1046-60

【非特許文献2】Landgren and Weiss, Leukemia 2009; 23(10): 1691-7

【非特許文献3】Harousseau, et al., Annals of Oncology 2008; 19 Suppl 2: ii55-7

【非特許文献4】Huang, et al., Cancer 2007; 110(4): 896-905

【非特許文献5】Qiu, et al., Clinical Epidemiological Study on Multiple Myeloma in China (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112(11): abstr 2723

【発明を実施するための形態】

【0007】

本開示は、癌の治療方法、または癌の再発もしくは進行の予防方法を提供する。本方法は、i) 式(I)のプロテアソーム阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、及びii) 抗CD38抗体を、それを必要とする患者に投与することを含む。

10

【0008】

本開示は、式(I)のプロテアソーム阻害剤、またはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供し、該式(I)のプロテアソーム阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、それを必要とする患者における癌を治療するために、抗CD38抗体と共に投与される。

【0009】

本開示は、癌を治療するための少なくとも1つの医薬品の製造における、式(I)のプロテアソーム阻害剤またはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供し、該式(I)のプロテアソーム阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、抗CD38抗体と共に、それを必要とする患者に投与される。

20

【0010】

本開示は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び抗CD38抗体を含む、併用治療薬をさらに提供する。

【0011】

本開示は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物、及び抗CD38抗体を含む組成物を含む、併用医薬をさらに提供する。

【0012】

本開示は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び抗CD38抗体を含む併用薬を含有する、販売用物品を含むキットをさらに提供する。

30

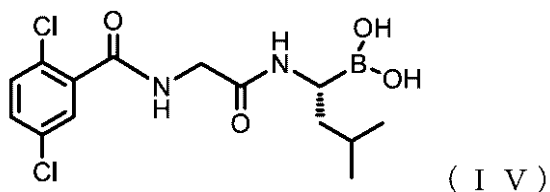
【0013】

ある特定の実施形態において、本発明で使用される抗CD38抗体は、本明細書に記載されるドラツムマブである。

【0014】

ある特定の実施形態において、本開示の式(I)のプロテアソーム阻害剤は、式(IV)の化合物、

【化1】



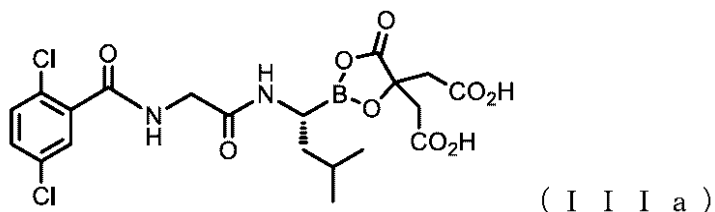
40

そのエステル、またはその薬学的に許容される塩である。

【0015】

ある特定の実施形態において、本開示の式(I)のプロテアソーム阻害剤は、式(II Ia)の化合物、

## 【化 2】



またはその薬学的に許容される塩である。

## 【0016】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者に一般的に理解されるのと同じ意味を有する。したがって、以下の用語は、以下の意味を有することが意図される。

## 【0017】

「CD38」という用語は、ヒトCD38の任意の変異型、アイソフォーム、種相同体を含み、これらは細胞によって天然に発現するか、またはCD38遺伝子で形質移入された細胞上で発現する。CD38の同義語には、当該技術分野において認識されるように、ADPリボシルシクラーゼ1、cADPrヒドロラーゼ1、Cd38-rs1、環式ADP-リボースヒドロラーゼ1、1~19、NIM-R5抗原が含まれる。ヒトCD38は、配列番号15に記載されるアミノ酸配列を含む。

## 【0018】

「抗CD38抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、CD38への結合時に、アイソタイプ対照抗体または媒体単独によって誘導された増殖と比較したときに（例えば、Ausello et al., Tissue Antigens 2000, 56, 539-547に記載されるようにアッセイして）、末梢血単核細胞の著しい増殖を誘導しない抗体を指す。ある特定の実施形態において、本開示で使用される抗CD38抗体は、非アゴニストであるだけでなく、CD38のアнтаゴニストでさえもある。

## 【0019】

抗CD38抗体は、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体(mAb)、抗体様ポリペプチド、免疫グロブリン分子の断片、またはそれらいずれかの誘導体等の免疫グロブリン分子に結合し得、少なくとも約30分間、少なくとも約45分間、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約4時間、少なくとも約8時間、少なくとも約12時間、約24時間以上、約48時間以上、約3、4、5、6、7日以上等の相当の期間、または任意の他の関連する機能的に定義された期間（例えば、CD38に結合する抗体と関連する生理学的応答を誘導、促進、強化、及び/もしくは調節するのに十分な時間）にわたって、典型的な生理学的条件下でCD38に特異的に結合する能力を有する。

## 【0020】

抗体の抗原結合機能は、完全長抗体の断片によって行われ得ることが示されてきた。「抗CD38抗体」という用語に包含される結合断片の例には、(i) Fab断片、V<sub>L</sub>、V<sub>H</sub>、C<sub>L</sub>、及びC<sub>H</sub>1ドメインからなる一価断片、(ii) F(ab)<sub>2</sub>及びF(ab')<sub>2</sub>断片、ヒンジ領域においてジスルフィド架橋によって連結される2つのFab断片を含む二価断片、(iii) V<sub>H</sub>及びC<sub>H</sub>1ドメインから本質的になるFd断片、(iv) 抗体の単一アームのV<sub>L</sub>及びV<sub>H</sub>ドメインから本質的になるFv断片、(v) V<sub>H</sub>ドメインから本質的になるdAb断片(Ward et al., Nature 1989, 341, 544-546)、(vi) 単離された相補性決定領域(CDR)、及び(vii) 合成リンカーによって任意に接合され得る2つ以上の単離されたCDRの組み合わせが含まれる。さらに、Fv断片の2つのドメイン、V<sub>L</sub>及びV<sub>H</sub>は、別個の遺伝子によってコードされるが、それらは、組み換え法を使用して、それらが単一のタンパク質鎖として作製されることを可能にする合成リンカーによって接合することができ、V<sub>L</sub>及びV<sub>H</sub>領域は対となって、一価の分子（一本鎖抗体または一本鎖Fv(scFv)）として知られ

10

20

30

40

50

る)を形成する(例えば、Bird et al., Science 1988, 242, 423-426及びHouston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1988, 85, 5879-5883を参照されたい)。かかる一本鎖抗体は、別途記載されるか、または文脈によって明らかに示されない限り、「抗CD38抗体」という用語に包含される。ダイアボディ等の一本鎖抗体の他の形態は、抗CD38抗体という用語に含まれる(例えば、ダイアボディに関する説明については、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993, 90(14), 6444-6448を参照されたい)。かかる断片は、概して抗体の意味に含まれるが、それらは、集合的にかつ各々独立して、本開示の固有の特徴であり、異なる生物学的特性及び有用性を呈する。本開示の文脈におけるこれら及び他の有用な抗体断片は、本明細書でさらに論じられる。

10

#### 【0021】

CD38を標的とする様々な手法が、当該技術分野において開示されている。例えば、CD38に特異的な抗体は、WO1999/062526、US20010031261、US20040141982、WO2002/006347、US20030211553、US2002164788(各々が参照によりその全体が組み込まれる)；WO2005/103083、米国特許第8263746号(各々が参照によりその全体が組み込まれる)；WO2006/125640、US20090123950(各々が参照によりその全体が組み込まれる)；WO2007/042309、米国特許第8088896号(各々が参照によりその全体が組み込まれる)；WO2006/099875、米国特許第7829673号(各々が参照によりその全体が組み込まれる)；及びWO2008/047242、米国特許第8153765号(各々が参照によりその全体が組み込まれる)に記載されている。

20

#### 【0022】

「ダラツムマブ」という用語は、米国特許第7,829,673号に記載される完全長ヒトモノクローナル抗CD38抗体を指す。ダラツムマブは、米国特許第7,829,673号において、抗体-005として特徴付けられている。ダラツムマブはまた、例えば、「HuMax(登録商標)-CD38」と称される場合がある。ダラツムマブ及びそのアミノ酸、ならびにコーディングヌクレオチド配列の生成、単離、及び入手方法は、米国特許第7,829,673号に記載され、これは参照により具体的に、かつその全体が組み込まれる。ダラツムマブは、配列番号9に記載されるか、または配列番号8に記載されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。ダラツムマブは、配列番号4に記載されるか、または配列番号3に記載されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

30

#### 【0023】

プロテアソーム阻害剤は、p53タンパク質等のタンパク質を分解する細胞複合体である、プロテアソームの作用を遮断する薬剤である。プロテアソーム阻害剤は、癌、特に多発性骨髄腫の治療において研究されている。プロテアソーム阻害剤の例は、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、ジスルフィラム、エピガロカテキン-3-没食子酸塩、サリノスボラミドA、ONX0912、CEP-18770、及びエボキシソミシンである。

40

#### 【0024】

「経口的に」という用語は、消化されることが意図される組成物を投与することを指す。経口形態の例には、錠剤、丸剤、カプセル、粉末、顆粒、溶液、または懸濁剤、及びドロップが含まれるが、これらに限定されない。かかる形態は、全体ごと飲み込まれ得るか、またはチュアブル形態であり得る。

#### 【0025】

「注入」という用語は、針またはカテーテルを通じた組成物の投与を指す。注入は、薬物が静脈内投与されることを意味し得るが、この用語はまた、薬物が他の非経口経路、例えば、筋肉内注入及び硬膜外経路を通して(脊髄を取り囲む膜中に)提供される状況を指し得る。

#### 【0026】

50



「約」という用語は、本明細書において、約、その領域内、概ね、またはおよそを意味するために使用される。「約」という用語が数値範囲と共に使用されるとき、これは、記載される数値の上下にその境界を拡張させることによって、その範囲を修飾する。一般的に、「約」という用語は、本明細書において、10%の変量で、明記される値を超える、及び下回る数値を修飾するために使用される。

【0027】

「含む」という用語は、「を含むが、これに限定されない」を指す。

【0028】

「ボロン酸エステル (boronate ester)」及び「ボロン酸エステル (boronic ester)」という用語は、同義的に使用され、 $-B(Z^1)(Z^2)$  部分を含む化学化合物を指し、式中、 $Z^1$  及び  $Z^2$  は一緒に、2 ~ 20 個の炭素原子、及び任意に、N、S、または O から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する環式ボロン酸エステルを形成する。

10

【0029】

本開示は、治療または予防を必要とする患者における、癌の治療方法、または癌再発もしくは進行の予防方法を提供する。本方法は、i) 式 (I) のプロテアソーム阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、及び ii) 抗 CD38 抗体を、それを必要とする患者に投与することを含む。

【0030】

本開示は、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び抗 CD38 抗体を含む、併用治療薬をさらに提供する。

20

【0031】

本開示は、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物、及び抗 CD38 抗体を含む組成物を含む、併用医薬をさらに提供する。

【0032】

本開示は、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び抗 CD38 抗体を含む併用薬を含む、販売用物品を含むキットをさらに提供する。

【0033】

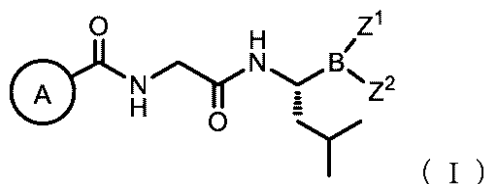
「患者」という用語は、哺乳類患者、例えば、ヒト患者を指す。治療的処置及び/または予防を必要とする患者には、イヌ、ラット、及びウマ等の伴侶動物も含まれる。

30

【0034】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤式 (I) は、以下の式、

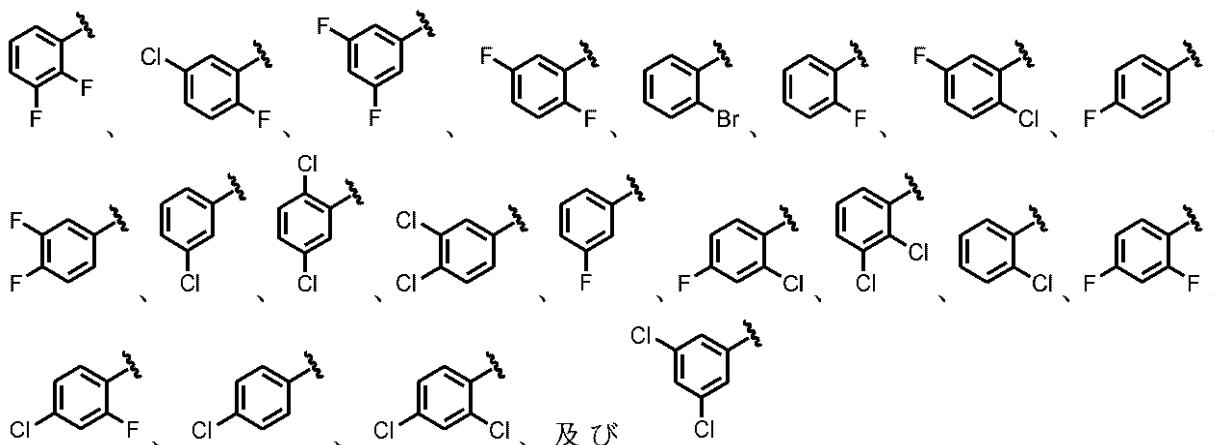
【化 3】



40

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体形態を指し、式中、環 A が、

## 【化 4】



10

から選択され、

$Z^1$  及び  $Z^2$  が、各々独立して、ヒドロキシルであるか、あるいは  $Z^1$  及び  $Z^2$  が一緒に、2 ~ 20 個の炭素原子、及び任意に、N、S、または O から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する環式ボロン酸エステルを形成する。

## 【0035】

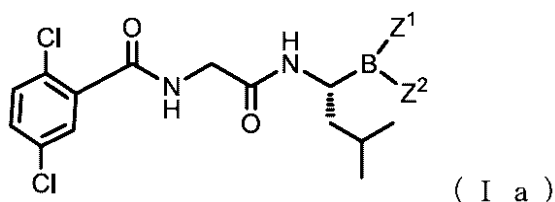
ある特定の実施形態において、式 (I) の  $Z^1$  及び  $Z^2$  は、各々独立して、ヒドロキシルである。

20

## 【0036】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤式 (I) は、式 (I a)、

## 【化 5】



(I a)

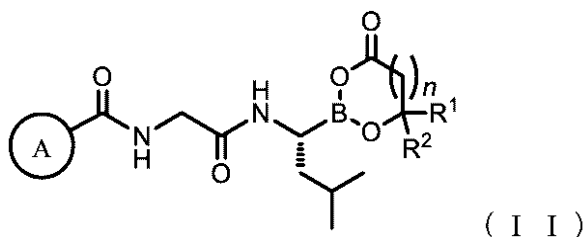
30

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体形態を特徴とし、式中、 $Z^1$  及び  $Z^2$  が、各々独立して、ヒドロキシルであるか、あるいは  $Z^1$  及び  $Z^2$  が一緒に、2 ~ 20 個の炭素原子、及び任意に、N、S、または O から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する環式ボロン酸エステルを形成する。

## 【0037】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤式 (I) は、式 (I I)

## 【化 6】



(I I)

40

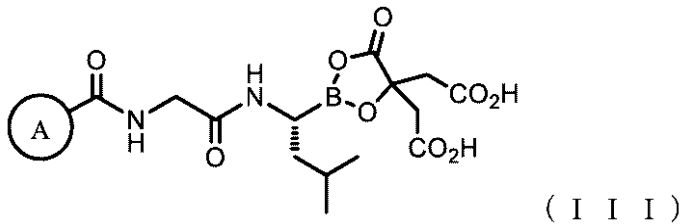
またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体形態を特徴とし、式中、環 A が、上記で定義され、 $R^1$  及び  $R^2$  が、各々独立して、 $-(CH_2)_p-CO_2H$  であり、式中、カルボン酸のうちの 1 つが、任意にホウ素原子とのさらなる結合を形成し、

50

n が、0 または 1 であり、p が、0 または 1 である。

【0038】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤式 (I) は、式 (III)、  
【化7】



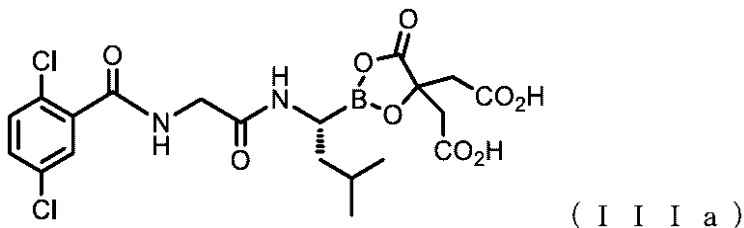
10

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体形態を特徴とし、式中、環 A が、上記で定義される。

【0039】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤式 (I) は、式 (IIIa) の化合物、

【化8】



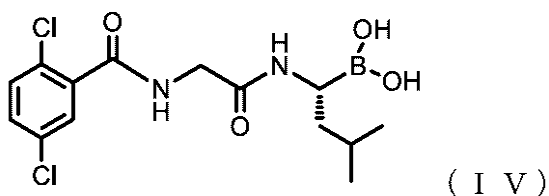
20

またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体形態である。

【0040】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤式 (I) は、式 (IV) の化合物、

【化9】



30

またはその薬学的に許容される塩である。

【0041】

式 (I)、(II)、(III)、(IIIa)、及び (IV) のプロテアソーム阻害剤、ならびにそれらの薬学的組成物の調製のための合成方法が知られており、例えば、米国特許第 7,442,830 号、米国特許第 7,687,662 号、米国特許第 8,003,819 号、米国特許第 8,530,694 号、及び国際特許公開第 WO2009/154737 号に記載され、これらは参照により具体的に、かつそれら全体が本明細書に組み込まれる。

【0042】

ある特定の実施形態において、抗 CD38 抗体は、モノクローナル抗体である。

【0043】

ある特定の実施形態において、抗 CD38 抗体は、ヒトモノクローナル抗体である。

40

50

## 【 0 0 4 4 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、C D 3 8 のアンタゴニストである。

## 【 0 0 4 5 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、ヒト C D 3 8 に結合する単離された完全長抗体である。

## 【 0 0 4 6 】

抗 C D 3 8 抗体の生成、単離、及び入手方法は、当該技術分野において周知であり、例えば、米国特許第 7 , 8 2 9 , 6 7 3 号、米国特許公開第 2 0 1 0 / 0 0 9 2 4 8 9 号、米国特許公開第 2 0 1 3 / 0 2 0 9 3 5 5 号に記載され、これらは参照により具体的に、かつそれら全体が本明細書に組み込まれる。

10

## 【 0 0 4 7 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>L</sub> 領域を含む抗体である。

## 【 0 0 4 8 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>H</sub> 領域を含む抗体である。

## 【 0 0 4 9 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>L</sub> 領域、及び配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>H</sub> 領域を含む。

20

## 【 0 0 5 0 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>L</sub> C D R 1 を含む抗体である。

## 【 0 0 5 1 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>L</sub> C D R 2 を含む抗体である。

## 【 0 0 5 2 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>L</sub> C D R 3 を含む抗体である。

## 【 0 0 5 3 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、配列番号 1 0 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>H</sub> C D R 1 を含む抗体である。

30

## 【 0 0 5 4 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、配列番号 1 1 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>H</sub> C D R 2 を含む抗体である。

## 【 0 0 5 5 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、配列番号 1 2 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>H</sub> C D R 3 を含む抗体である。

## 【 0 0 5 6 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む V<sub>L</sub> C D R 1 領域、配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む V<sub>L</sub> C D R 2 領域、配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を含む V<sub>L</sub> C D R 3 領域、配列番号 1 0 に記載されるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> C D R 1 領域、配列番号 1 1 に記載されるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> C D R 2 領域、及び配列番号 1 2 に記載されるアミノ酸配列を含む V<sub>H</sub> C D R 3 領域を含む。

40

## 【 0 0 5 7 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、ダラツムマブである。

## 【 0 0 5 8 】

抗 C D 3 8 抗体の生成、単離、及び入手方法は、当該技術分野において周知であり、例えば、米国特許第 7 , 8 2 9 , 6 7 3 号、米国特許公開第 2 0 1 0 / 0 0 9 2 4 8 9 号、

50

米国特許公開第 2 0 1 3 / 0 2 0 9 3 5 5 号に記載され、これらは参照により具体的に、かつそれら全体が本明細書に組み込まれる。

【 0 0 5 9 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>H</sub> 領域を含む抗体である。

【 0 0 6 0 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>L</sub> 領域を含む抗体である。

【 0 0 6 1 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>H</sub> 領域、及び配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>L</sub> 領域を含む抗体である。

10

【 0 0 6 2 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、配列番号 1 4 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>H</sub> 領域を含む抗体である。

【 0 0 6 3 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、配列番号 1 3 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>L</sub> 領域を含む抗体である。

【 0 0 6 4 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、配列番号 1 4 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>H</sub> 領域、及び配列番号 1 3 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>L</sub> 領域を含む抗体である。

20

【 0 0 6 5 】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、式 ( I I I a ) の化合物であり、抗 C D 3 8 抗体は、配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>L</sub> 領域、及び配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列を有する V<sub>H</sub> 領域を含む。

【 0 0 6 6 】

抗 C D 3 8 抗体の生成、単離、及び入手方法は、当該技術分野において周知であり、例えば、米国特許第 7 , 8 2 9 , 6 7 3 号、米国特許公開第 2 0 1 0 / 0 0 9 2 4 8 9 号、米国特許公開第 2 0 1 3 / 0 2 0 9 3 5 5 号に記載され、これらは参照により具体的に、かつそれら全体が本明細書に組み込まれる。

30

【 0 0 6 7 】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤及び抗 C D 3 8 抗体を含む併用治療薬は、1 つ以上の治療剤と共に投与される。他の治療剤もまた、プロテアソームを阻害し得るか、または異なる機序によって作動し得る。ある特定の実施形態において、他の治療剤は、通常、治療されている疾患または病態を有する患者に投与されるものである。他の治療剤 ( 複数可 ) は、プロテアソーム阻害剤または抗 C D 3 8 抗体と共に単一剤形で、または別個の剤形として投与され得る。別個の剤形として投与される場合、他の治療剤 ( 複数可 ) は、プロテアソーム阻害剤または抗 C D 3 8 抗体の投与前、同時、または後に投与されても良い。

40

【 0 0 6 8 】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤及び抗 C D 3 8 抗体を含む併用治療薬は、1 つ以上の抗癌剤 ( 複数可 ) と共に投与される。本明細書で使用される場合、「抗癌剤」という用語は、癌を治療する目的のために癌を有する患者に投与される任意の薬剤を指す。

【 0 0 6 9 】

ある特定の実施形態において、他の治療剤には、DNA 破損化学療法剤、例えば、トポイソメラーゼ I 阻害剤 ( 例えば、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、及びこれらの類似体または代謝物、ならびにドキソルビシン ) ; トポイソメラーゼ II 阻害剤 ( 例えば、エトポシド、テニポシド、及びダウノルビシン ) ; アルキル化剤 ( 例えば、メルフ

50

ァラン、クロラムブシル、ブスルファン、チオテパ、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、デカルバジン、メトトレキサート、マイトマイシンC、及びシクロホスファミド)；DNA干渉物質(例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、及びカルボプラチン)；プレオマイシンなどのDNA干渉物質及びフリーラジカル生成物質；ならびにヌクレオシド模倣物(例えば、5-フルオロウラシル、カペシチビン、ゲムシタビン、フルダラビン、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、及びヒドロキシ尿素)等が含まれる。

【0070】

ある特定の実施形態において、他の治療剤には、細胞複製を妨害する化学療法剤、例えば、パクリタキセル、ドセタキセル、及び関連類似体；ビンクリスチン、ビンブラスチン、及び関連類似体；サリドマイド、レナリドマイド、及び関連類似体(例えば、CC-5013及びCC-4047)；タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、メシル酸イマチニブ及びゲフィチニブ)；プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)；I Bキナーゼの阻害剤を含む、NF- B阻害剤；癌において過剰発現したタンパク質に結合し、それにより細胞複製を下方制御する抗体(例えば、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、及びペバシズマブ)；ならびに癌において上方制御、過剰発現、または活性化されることが知られるタンパク質または酵素の他の阻害剤であって、このタンパク質または酵素の阻害が細胞複製を下方制御する該阻害剤等が含まれる。

10

【0071】

ある特定の実施形態において、式(I)のプロテアソーム阻害剤及び抗CD38抗体は、免疫調節剤と共に投与される。かかる実施形態において、免疫調節剤は、サリドマイド、レナリドマイド、またはボマリドマイドである。ある特定の実施形態において、式(I)のプロテアソーム阻害剤及び抗CD38抗体は、レナリドマイドと共に投与される。

20

【0072】

ある特定の実施形態において、式(I)のプロテアソーム阻害剤及び抗CD38抗体は、アルキル化剤と共に投与される。かかる実施形態において、アルキル化剤は、メルファランまたはシクロホスファミドである。ある特定の実施形態において、式(I)のプロテアソーム阻害剤及び抗CD38抗体は、メルファランと共に投与される。ある特定の実施形態において、式(I)のプロテアソーム阻害剤及び抗CD38抗体は、シクロホスファミドと共に投与される。

30

【0073】

ある特定の実施形態において、式(I)のプロテアソーム阻害剤及び抗CD38抗体は、ステロイドと共に投与される。かかる実施形態において、ステロイドは、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、またはメチルプレドニゾンである。ある特定の実施形態において、式(I)のプロテアソーム阻害剤及び抗CD38抗体は、デキサメタゾンと共に投与される。

【0074】

ある特定の実施形態において、式(I)のプロテアソーム阻害剤及び抗CD38抗体は、シクロホスファミド及びデキサメタゾンと共に投与される。

【0075】

ある特定の実施形態において、式(IIIa)または(IV)のプロテアソーム阻害剤及びダラツムマブは、レナリドマイドと共に投与される。

40

【0076】

ある特定の実施形態において、式(IIIa)または(IV)のプロテアソーム阻害剤及びダラツムマブは、メルファランと共に投与される。

【0077】

ある特定の実施形態において、式(IIIa)または(IV)のプロテアソーム阻害剤及びダラツムマブは、シクロホスファミドと共に投与される。

【0078】

ある特定の実施形態において、式(IIIa)または(IV)のプロテアソーム阻害剤

50

及びダラツムマブは、デキサメタゾンと共に投与される。

【 0 0 7 9 】

ある特定の実施形態において、式 ( I I I a ) または ( I V ) のプロテアソーム阻害剤及びダラツムマブは、シクロホスファミド及びデキサメタゾンと共に投与される。

【 0 0 8 0 】

ある特定の実施形態において、本開示の方法は、メルファラン、レナリドマイド、シクロホスファミド、及び / またはデキサメタゾンを患者に投与することをさらに含む。

【 0 0 8 1 】

本開示で使用するプロテアソーム阻害剤または抗 C D 3 8 抗体は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995 に開示されるもの等の従来の技法に従い、薬学的に許容される担体または希釈剤、ならびに任意の他の既知の補助剤及び賦形剤と共に、薬学的組成物として製剤化され得る。

【 0 0 8 2 】

本開示で使用する薬学的組成物にはまた、希釈剤、充填剤、塩、緩衝剤、洗剤 (例えば、非イオン洗剤、Tween - 80 等)、安定化剤 (例えば、糖もしくはタンパク質不含アミノ酸)、保存剤、組織固定剤、可溶化剤、及び / または薬学的組成物に含めるのに適した他の材料が含まれ得る。

【 0 0 8 3 】

本開示で使用する化合物は、経口、経鼻、吸入、局所 (頬、経皮、及び舌下を含む)、直腸、膺、及び / または非経口経路等の任意の適した経路を介して投与され得る。

【 0 0 8 4 】

ある特定の実施形態において、本開示で使用するプロテアソーム阻害剤のうちの 1 つ以上は、例えば、不活性希釈剤または同化性食用担体と共に経口投与される。活性成分は、硬質または軟質殻ゼラチンカプセルに封入され得るか、または錠剤に圧縮され得る。経口投与に適した薬学的組成物には、当該技術分野において適切であることが知られているような担体を含有する、消化性錠剤、頬錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁剤、シロップ、オブラート等が含まれる。

【 0 0 8 5 】

ある特定の実施形態において、本開示で使用する抗体のうちの 1 つ以上は、非経口で投与される。本明細書で使用する「非経口投与」及び「非経口で投与された」という語句は、経腸及び局所投与以外の投与様式を意味し、通常、注射によるものであり、上皮、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、腱内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、髄腔内、胸骨内、硬膜外及び胸骨内の注射及び注入が含まれる。

【 0 0 8 6 】

本開示の方法のある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、式 ( I I I a ) の化合物であり、この式 ( I I I a ) の化合物は、経口で投与される。

【 0 0 8 7 】

本開示の方法のある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、式 ( I I I a ) の化合物であり、この式 ( I I I a ) の化合物は、カプセルに封入され、経口で投与される。

【 0 0 8 8 】

本開示の方法のある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、注入によって投与される。

【 0 0 8 9 】

本開示の方法のある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、ダラツムマブであり、ダラツムマブは、注入によって投与される。

【 0 0 9 0 】

本開示の方法のある特定の実施形態において、抗CD38抗体は、ダラツムマブであり、ダラツムマブは、静脈内注入によって投与される。

【0091】

本開示の方法のある特定の実施形態において、抗CD38抗体は、ダラツムマブであり、ダラツムマブは、連続注入によって2～24時間にわたって投与される。

【0092】

本開示の方法のある特定の実施形態において、抗CD38抗体は、ダラツムマブであり、ダラツムマブは、連続注入によって2～12時間にわたって投与される。

【0093】

本開示の方法のある特定の実施形態において、抗CD38抗体は、皮下注入によって投与される。

10

【0094】

本開示の方法のある特定の実施形態において、抗CD38抗体は、ダラツムマブであり、ダラツムマブは、皮下注入によって投与される。

【0095】

本開示の方法のある特定の実施形態において、抗CD38抗体は、ダラツムマブであり、ダラツムマブは、組み換えヒトヒアルロニダーゼ酵素(rHuPH20)と共に投与される。

【0096】

本開示の方法のある特定の実施形態において、抗CD38抗体は、ダラツムマブであり、ダラツムマブは、皮下注入によって2時間未満の期間にわたって投与される。

20

【0097】

本開示の方法のある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、式(IIIa)の化合物であり、抗CD38抗体は、ダラツムマブであり、この式(IIIa)の化合物は、カプセルに封入されて経口で投与され、ダラツムマブは、注入によって投与される。

【0098】

本開示の方法は、プロテアソーム媒介型障害を有するか、発症する危険性があるか、または再発を経験している患者の治療に有用である。

【0099】

本明細書で使用されるとき、「プロテアソーム媒介型障害」という用語は、プロテアソームの発現または活性の増加によって引き起こされるか、またはそれを特徴とする、任意の障害、疾患、または病態を含む。「プロテアソーム媒介型障害」という用語はまた、プロテアソーム活性の阻害が有益である、任意の障害、疾患、または病態を含む。

30

【0100】

例えば、本開示の方法は、プロテアソーム活性によって調節される、タンパク質(例えば、NF- $\kappa$ B、p27<sup>KIP</sup>、p21<sup>WAF/CIP1</sup>、p53)を介して媒介される障害の治療において有用である。例示的なプロテアソーム媒介型障害には、炎症性傷害(例えば、関節リウマチ、炎症性腸疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、変形性関節症、皮膚炎(例えば、アトピー性皮膚炎、乾癬))、血管増殖性傷害(例えば、アテローム性動脈硬化、再狭窄)、増殖性眼障害(例えば、糖尿病性網膜症)、良性増殖性障害(例えば、血管腫)、自己免疫疾患(例えば、多発性硬化症、組織及び臓器拒絶反応)、ならびに感染と関連する炎症(例えば、免疫応答)、抗体媒介型疾患、神経変性障害(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、運動ニューロン疾患、神経障害性疼痛、トリプレットリピート病、星状細胞腫、及びアルコール性肝疾患の結果としての神経変性)、虚血性傷害(例えば、脳卒中)、及び様々な生理学的及び病理学的状態(例えば、神経傷害、絶食、発熱、アシドーシス、HIV感染、癌の苦痛、及びある特定の内分泌疾患)を伴うか、または減感作療法に有用な加速期の筋タンパク質破壊を含む悪液質が含まれる。

40

【0101】

50



自己免疫疾患及び抗体媒介型疾患の非限定例には、全身性ループスエリテマトーデス、ループス腎炎、シェーグレン症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、1型糖尿病、重症筋無力症、特発性肺線維症、硬変、心内膜心筋線維症、強皮性硬化症、全身性硬化症、抗体媒介型拒絶反応、臓器移植における抗体媒介型拒絶反応、腎移植における抗体媒介型拒絶反応、肺移植における抗体媒介型拒絶反応、心移植における抗体媒介型拒絶反応、肝移植における抗体媒介型拒絶反応、膵移植における抗体媒介型拒絶反応、または移植片対宿主疾患が含まれる。

#### 【0102】

本開示の方法は、癌を有する患者に効果的な治療を提供する。本明細書で使用される場合、「癌」という用語は、無制御もしくは調節不全の細胞増殖、減少した細胞分化、周囲の組織を侵す不適切な能力、及び/または異所での新規成長を確立する能力を特徴とする細胞障害を指す。「癌」という用語には、固形腫瘍及び血液悪性腫瘍が含まれるが、これらに限定されない。「癌」という用語は、皮膚、組織、器官、骨、軟骨、血液、及び脈管の疾病を包含する。「癌」という用語は、原発性癌及び転移性癌をさらに包含する。

10

#### 【0103】

本開示の方法で治療され得る固形腫瘍の非限定例には、膵癌；膀胱癌；結腸直腸癌；転移性乳癌を含む乳癌；アンドロゲン依存性及びアンドロゲン非依存性前立腺癌を含む前立腺癌；例えば、転移性腎細胞癌を含む腎癌；肝細胞癌；例えば、非小細胞肺癌（NSCLC）、細気管支肺癌（BAC）、及び肺の腺癌を含む肺癌；例えば、進行性上皮または原発性腹膜癌を含む卵巣癌；子宮頸癌；胃癌；食道癌；例えば、頭頸部の扁平細胞癌を含む頭頸部癌；黒色腫；転移性神経内分泌腫瘍を含む神経内分泌癌；例えば、神経膠腫、未分化型乏突起神経膠腫、成体多形性膠芽腫、及び成体未分化星状細胞腫を含む脳腫瘍；骨癌；ならびに軟組織肉腫が含まれる。

20

#### 【0104】

本開示の方法で治療され得る血液悪性腫瘍の非限定例には、急性骨髄性白血病（AML）；加速期のCML及びCMLの急性転化期（CML-BP）を含む慢性骨髄性白血病（CML）；急性リンパ芽球性白血病（ALL）；慢性リンパ芽球性白血病（CLL）；ホジキン病（HD）；リンパ腫；濾胞性リンパ腫及びマントル細胞リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫（NHL）；B細胞リンパ腫；T細胞リンパ腫；多発性骨髄腫（MM）；ヴァルデンストレームマクログロブリン血症；不応性貧血（RA）、鉄芽球を伴う不応性貧血（RARs）、（過剰な芽球を伴う不応性貧血（RAEB）、及び移行期RAEB（RAEB-T）を含む骨髄異形成症候群（MDS）、ならびに骨髄増殖性症候群が含まれる。

30

#### 【0105】

ある特定の実施形態において、本開示の方法は、アミロイドーシスの治療において有用である。

#### 【0106】

ある特定の実施形態において、本開示の方法は、多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫から選択される癌を有するか、または発症する危険性があるか、または再発（再燃）を経験している患者を治療するために使用される。

#### 【0107】

ある特定の実施形態において、本開示の方法は、不応性マントル細胞リンパ腫を有する患者を治療するために使用される。

40

#### 【0108】

ある特定の実施形態において、本開示の方法は、多発性骨髄腫を有する患者を治療するために使用される。

#### 【0109】

ある特定の実施形態において、本開示の方法は、不応性多発性骨髄腫を有する患者を治療するために使用される。

#### 【0110】

ある特定の実施形態において、抗CD38抗体は、それを必要とする患者に約1～10

50

0 m g / k g の用量で投与される。

【 0 1 1 1 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、それを必要とする患者に約 2 ~ 5 0 m g / k g の用量で投与される。

【 0 1 1 2 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、それを必要とする患者に約 2 ~ 4 0 m g / k g の用量で投与される。

【 0 1 1 3 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、それを必要とする患者に約 2 ~ 3 0 m g / k g の用量で投与される。

【 0 1 1 4 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、それを必要とする患者に約 4 ~ 2 0 m g / k g の用量で投与される。

【 0 1 1 5 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、それを必要とする患者に約 8 m g / k g の用量で投与される。

【 0 1 1 6 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、それを必要とする患者に約 1 6 m g / k g の用量で投与される。

【 0 1 1 7 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、1 日 1 回、2 日毎に 1 回、3 日毎に 1 回、4 日毎に 1 回、5 日毎に 1 回、6 日毎に 1 回、週 1 回、2 週間毎に 1 回、または 4 週間毎に 1 回投与される。

【 0 1 1 8 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、週 1 回、2 ~ 2 0 週間にわたって、例えば 3 ~ 1 2 週間にわたって、例えば 4 ~ 8 週間にわたって投与される。

【 0 1 1 9 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、2 週間毎に 1 回、1 ヶ月以上の期間にわたって投与される。

【 0 1 2 0 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、4 週間毎に 1 回、1 ヶ月以上の期間にわたって投与される。

【 0 1 2 1 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、週 1 回、2 ~ 2 0 週間にわたって、次いで 2 週間毎に 1 回、1 ヶ月以上の期間にわたって、次いで 4 週間毎に 1 回、1 ヶ月以上の期間にわたって投与される。

【 0 1 2 2 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、週 1 回、2 ~ 2 0 週間にわたって、次いで 2 週間毎に 1 回、1 ヶ月以上の期間にわたって投与される。

【 0 1 2 3 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、週 1 回、2 ~ 2 0 週間にわたって、次いで 4 週間毎に 1 回、1 ヶ月以上の期間にわたって投与される。

【 0 1 2 4 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、2 週間毎に 1 回、1 ヶ月以上の期間にわたって、次いで 4 週間毎に 1 回、1 ヶ月以上の期間にわたって投与される。

【 0 1 2 5 】

ある特定の実施形態において、抗 C D 3 8 抗体は、週 1 回、1 ~ 8 週間にわたって、次いで 2 週間毎に 1 回、9 ~ 2 4 週間にわたって、次いで 4 週間毎に 1 回、2 5 週間にわたって、疾患進行まで投与される。

【 0 1 2 6 】

10

20

30

40

50

ある特定の実施形態において、抗CD38抗体は、週1回、2回繰り返された28日サイクルにわたって、次いで2週間毎に1回、3～6サイクルで、次いで4週間毎に、後次サイクルで疾患進行まで投与される。

【0127】

ある特定の実施形態において、抗CD38抗体は、注入によって、 $10 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ 、例えば、 $200 \sim 400 \text{ mg/m}^2$ の投薬量で投与される。かかる投与は、例えば1～8回、例えば3～5回繰り返されても良い。投与は、連続注入によって、2～24時間の期間、例えば2～12時間の期間にわたって行われ得る。

【0128】

ある特定の実施形態において、抗CD38抗体は、毒性副作用を低減するために、低速連続注入によって、長期間にわたって、例えば24時間より長く投与される。ある特定の実施形態において、抗CD38抗体は、週1回、2週間毎に1回、または4週間毎に1回、 $250 \text{ mg/m}^2 \sim 2000 \text{ mg/m}^2$ の投薬量、例えば、 $300 \text{ mg/m}^2$ 、 $500 \text{ mg/m}^2$ 、 $700 \text{ mg/m}^2$ 、 $1000 \text{ mg/m}^2$ 、 $1500 \text{ mg/m}^2$ 、または $2000 \text{ mg/m}^2$ 等で最大8回、例えば、4～6回投与される。投与は、連続注入によって、2～24時間の期間、例えば2～12時間の期間にわたって行われ得る。かかるレジメンは、必要に応じて1回以上、例えば、6ヶ月後または12ヶ月後に繰り返されても良い。投薬量は、投与時に、血中の本開示の化合物の量を測定することによって、例えば、生体試料を採取し、抗CD38抗体の抗原結合領域を標的とする抗イディオタイプ抗体を使用することによって決定または調整され得る。

【0129】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、それを必要とする患者に約0.5～20mgの用量で投与される。

【0130】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、それを必要とする患者に約1～12mgの用量で投与される。

【0131】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、それを必要とする患者に約1.5～10mgの用量で投与される。

【0132】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、それを必要とする患者に約2.3mgの用量で投与される。

【0133】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、それを必要とする患者に約3.0mgの用量で投与される。

【0134】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、それを必要とする患者に約4.0mgの用量で投与される。

【0135】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、それを必要とする患者に約5.3mgの用量で投与される。

【0136】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、それを必要とする患者に約5.5mgの用量で投与される。

【0137】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、1日1回、2日毎に1回、3日毎に1回、4日毎に1回、5日毎に1回、6日毎に1回、週1回、2週間毎に1回、または4週間毎に1回投与される。

【0138】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、週1回、2～20週間にわた

10

20

30

40

50

って投与される。

【0139】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、28日スケジュールの1、8、15日目に投与される。

【0140】

ある特定の実施形態において、プロテアソーム阻害剤は、1日1回、2日毎に1回、3日毎に1回、4日毎に1回、5日毎に1回、6日毎に1回、週1回、2週間毎に1回、または4週間毎に1回投与され、抗CD38抗体は、1日1回、2日毎に1回、3日毎に1回、4日毎に1回、5日毎に1回、6日毎に1回、週1回、2週間毎に1回、または4週間毎に1回投与される。

【0141】

ある特定の実施形態において、患者に、0.5～20mgの投薬量の式(I)のプロテアソーム阻害剤、及び1～100mg/kgの投薬量の抗CD38抗体が投与される。

【0142】

ある特定の実施形態において、患者に、1～12mgの投薬量の式(I)のプロテアソーム阻害剤、及び2～50mg/kgの投薬量の抗CD38抗体が投与される。

【0143】

ある特定の実施形態において、患者に、1～12mgの投薬量の式(IIIa)のプロテアソーム阻害剤、及び2～50mg/kgの投薬量のダラツムマブが投与される。

【0144】

ある特定の実施形態において、スケジュール用量当たり2.3、3、4、または5.5mgの投薬量のプロテアソーム阻害剤(IIIa)、及びスケジュール用量当たり8または16mg/kgの投薬量のダラツムマブと共に投与される。

【0145】

ある特定の実施形態において、式(I)のプロテアソーム阻害剤及び抗CD38抗体は、同時に、または任意の順序で連続的に投与され得る。ある特定の実施形態において、それらは、別個に、または1つ以上の薬学的組成物中で投与されても良い。

【0146】

ある特定の実施形態において、所与の投与スケジュールは、プロテアソーム阻害剤/抗CD38抗体の1回以上の投与を含み、本明細書に記載されるようなプロテアソーム阻害剤/抗CD38抗体の少なくとも1回の投与は、繰り返され得るか、または1日1回、週1回、隔週、月1回、隔月、年1回、半年に1回、または任意の他の期間をサイクルとし得る。繰り返し投与スケジュールまたはサイクルは、スケジュールの開始時に決定される固定期間にわたって繰り返され得るか、検出可能な疾患組織の存在下での低減レベル(例えば、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、もしくは100%の低減)等の治療効果の基準に基づいて終了、延長、そうでなければ調整され得るか、または医療専門家によって決定される任意の他の理由のために終了、延長、そうでなければ調整され得る。

【0147】

ある特定の実施形態において、投与レジメンは、断続的レジメンである。ある特定の実施形態において、断続的レジメンは、少なくとも1日の治療期間に続いて少なくとも1日の休薬期間からなる少なくとも1つのサイクルを含む。ある特定の実施形態において、断続的投与レジメンは、2、3、4、5、6、または7日間の治療期間に続いて1日の休薬期間からなる少なくとも1つのサイクルを含み得る。ある特定の実施形態において、断続的投与レジメンは、2、3、4、5、6、もしくは7日間の治療期間に続いて少なくとも3、4、もしくは5日間の休薬期間からなる少なくとも1つのサイクル、少なくとも1日の治療期間に続いて6日間の休薬期間からなる少なくとも1つのサイクル、3日間の治療期間に続いて4日間の休薬期間からなる少なくとも1つの7日サイクル、5日間の治療期間に続いて2日間の休薬期間からなる少なくとも1つの7日サイクル、または1日の治療期間に続いて6日間の休薬期間からなる少なくとも1つの7日サイクルを含む。ある特定

10

20

30

40

50

の実施形態において、断続的投与レジメンは、1日の治療期間に続いて13日間の休薬期間からなる少なくとも1つのサイクルを含み得る。ある特定の実施形態において、断続的投与レジメンは、1日の治療期間に続いて20日間の休薬期間からなる少なくとも1つのサイクルを含み得る。ある特定の実施形態において、断続的投与レジメンは、1日の治療期間に続いて27日間の休薬期間からなる少なくとも1つのサイクルを含み得る。ある特定の実施形態において、断続的投与レジメンは、7日以内に1日おきに少なくとも3つの治療期間を含む、少なくとも1つの7日サイクルを含む。

【0148】

いくつかの併用治療レジメンにおいて、患者に、(a)第1の投与レジメンに従ってプロテアソーム阻害剤、及び(b)第2の投与レジメンに従って抗CD38抗体の併用薬が投与される。第1の投与レジメン及び第2の投与レジメンは、異なり得るか、または同じであり得、同時に投与される。各投与レジメンは、独立して、治療期間に続いて休薬期間からなるサイクルを繰り返すことを含む。好ましくは、少なくとも1つの投与レジメンは、0日を超える1つの休薬期間を有する。いくつかの併用レジメンにおいて、第1及び第2の投与レジメンのうちの1つは、断続的レジメンではなく、すなわち、連続的レジメンである。例えば、ある特定の実施形態において、第1または第2のレジメンのいずれかは、0日の休薬期間を有する。

10

【0149】

ある特定の実施形態において、第1及び/または第2の投与レジメンは、独立して、少なくとも1日の治療期間に続いて少なくとも1日の休薬期間からなる少なくとも1つのサイクルを含む。ある特定の実施形態において、第1及び/または第2の投与レジメンは、独立して、2、3、4、5、6、または7日間の治療期間に続いて少なくとも1日の休薬期間からなる少なくとも1つのサイクルを含む。ある特定の実施形態において、第1及び/または第2の投与レジメンは、独立して、2、3、4、5、6、または7日間の治療期間に続いて少なくとも3、4、または5日間の休薬期間からなる少なくとも1つのサイクルを含む。ある特定の実施形態において、第1及び/または第2の投与レジメンは、独立して、少なくとも1日の治療期間に続いて6日間の休薬期間からなる少なくとも1つのサイクル、1日の治療期間に続いて13日間の休薬期間からなる少なくとも1つのサイクル、1日の治療期間に続いて20日間の休薬期間からなる少なくとも1つのサイクル、または1日の治療期間に続いて27日間の休薬期間からなる少なくとも1つのサイクルを含む。ある特定の実施形態において、第1及び/または第2の投与レジメンは、独立して、3日間の治療期間に続いて4日間の休薬期間からなる少なくとも1つの7日サイクル、または5日間の治療期間に続いて2日間の休薬期間からなる少なくとも1つの7日サイクル、または1日の治療期間に続いて6日間の休薬期間からなる少なくとも1つの7日サイクル、または1日の治療期間に続いて6日間の休薬期間からなる少なくとも1つの7日サイクルを含む。任意に、第1の投与レジメン及び第2の投与レジメンは、同じであり、同時に投与される。

20

30

【配列表】

2018506550000001.app

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2016/018070

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 39/395; C07K 16/00; C07K 16/18 (2016.01) CPC - C07K 16/2896; C07K 2317/34; C07K 2317/56 (2016.05) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC - A61K 39/395; C07K 16/00; C07K 16/18 CPC - C07K 16/2896; C07K 2317/34; C07K 2317/56 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/130.1; 530/387.3; 424/133.1 (keyword delimited) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Patbase, Google Patents, PubMed, PubChem, Google Search terms used: CD38 antibody ixazomib combination cancer myeloma CDR1 CDR2 CDR3		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2009/0076249 A1 (DE WEERS et al) 19 March 2009 (19.03.2009) entire document	1-17, 20, 21
Y	US 8,859,504 B2 (ELLIOTT et al) 14 October 2014 (14.10.2014) entire document	1-17, 20, 21
A	US 8,362,211 B2 (ELIAS et al) 29 January 2013 (29.01.2013) entire document	1-17, 20, 21
A	WO 2012/041800 A1 (MORPHOSYS AG et al) 05 April 2012 (05.04.2012) entire document	1-17, 20, 21
A	WO 2014/159911 A1 (SANOFI et al) 02 October 2014 (02.10.2014) entire document	1-17, 20, 21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 July 2016		Date of mailing of the international search report <b>08 AUG 2016</b>
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/018070

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 13ter.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 13ter.1(a)).  
☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.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 forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

SEQ ID NOs:1-15 were searched.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/018070

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see Extra Sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:  
  
1-17, 20, and 21 to the extent they read on structures IIIa and IV.
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/018070

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-21 are drawn to an anti-CD38 antibody and a proteasome inhibitor; and methods comprising the same.

The first invention of Group I+ is restricted to an anti-CD38 antibody and a proteasome inhibitor; and methods comprising the same, wherein the proteasome inhibitor is selected to be the compound of formula IIIa. It is believed that claims 1-4, 6-17, 20, and 21 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the proteasome inhibitor selected to be the compound of formula IIIa.

Applicant is invited to elect additional proteasome inhibitors with specified chemical structures to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be an anti-CD38 antibody and a proteasome inhibitor; and methods comprising the same, wherein the proteasome inhibitor is selected to be the compound of formula IV. Additional proteasome inhibitors with specified chemical structures will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element responsible for treating or preventing cancer recurrence or progression in a patient, requiring the selection of alternatives for the proteasome inhibitor, see Markush group in claim 1.

The Groups I+ share the technical features of a method for treating cancer, or preventing cancer recurrence or progression in a patient in need thereof, the method comprising: administering to the patient an anti-CD38 antibody and a proteasome inhibitor of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, WO 2012/041800 A1 to Morphosys Ag et al. discloses a method for treating cancer, or preventing cancer recurrence or progression in a patient in need thereof (a method of treating multiple myeloma and/or non-hodgkins lymphoma in an individual in need thereof, Pg. 16, third paragraph), the method comprising: administering to the patient an anti-CD38 antibody and a proteasome inhibitor (which method comprises administration of an antibody specific for CD38, Pg. 16, third paragraph; another aspect comprises a combination of an antibody specific for CD38 and a proteasome inhibitor, Pg. 17, first full paragraph).

Further, US 8,859,504 B2 to Elliot et al. discloses a method for treating cancer, or preventing cancer recurrence or progression in a patient in need thereof (the invention provides methods for the use of the pharmaceutical compositions of the invention, for treating a patient...the invention provides methods for the use of the pharmaceutical compositions of the invention for the treatment of cancer, Col. 5, Lns. 17-23), the method comprising: administering to the patient a proteasome inhibitor of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof (The present invention provides compounds that are potent inhibitors of the proteasome, Col. 26, Lns. 7-8; Synthesis of 4-(R,S)-carboxymethyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-dichlorobenzamido)acetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinane-4-carboxylic acid (I-1), Col. 51, Lns. 1-20).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/69 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/69	
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 K 16/30 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	
	C 0 7 K 16/30	Z N A
	C 1 2 N 9/99	

(81)指定国 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, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ラボッカ, リチャード

アメリカ合衆国 イリノイ 6 0 0 1 6, デス プレーンズ, サウス フォース アベニュー  
5 3 6

(72)発明者 ファーグス, アンドリュー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 8 1 0, アンドーバー, パルモラル ストリート  
1 6 1 0 1

F ターム(参考) 4C084 AA19 AA22 AA23 NA05 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC201 ZC202  
ZC751  
4C085 AA13 AA14 BB36 CC23 EE03 GG01 GG02  
4C086 AA01 BC22 DA10 DA35 GA07 HA05 MA02 MA03 MA04 NA05  
ZB26 ZB27 ZC20 ZC75  
4C206 AA01 FA53 KA01 MA02 MA03 MA04 MA25 NA05 ZB26 ZB27  
ZC75  
4H045 AA11 AA30 CA40 DA76 EA20 FA74