

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年6月11日(11.06.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/116552 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/405 (2006.01) C08G 69/40 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) C07K 14/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01) A61K 47/55 (2017.01)
A61P 43/00 (2006.01) A61K 47/60 (2017.01)
C08G 69/10 (2006.01) A61K 47/64 (2017.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/047567

(22) 国際出願日: 2019年12月5日(05.12.2019)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2018-229602 2018年12月7日(07.12.2018) JP

(71) 出願人: 国立大学法人 東京大学 (THE UNIVERSITY OF TOKYO) [JP/JP]; 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: カブラル オラシオ (CABRAL, Horacio); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 宮崎 拓

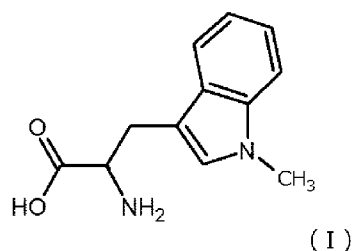
也 (MIYAZAKI, Takuya); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). ファン ジョージ (HUANG, George); 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 靱 井 孝 文 (MOMII, Takafumi); 〒5300004 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目4番4号 アクア堂島東館7階 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, 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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(54) Title: POLYAMINO ACID, BLOCK COPOLYMER, AND POLYMER PARTICLE COMPOSITION

(54) 発明の名称: ポリアミノ酸、ブロックコポリマー及びポリマー粒子組成物



(57) Abstract: The present invention provides a delivery technology which improves retentivity of 1-methyl-tryptophan in blood and which enables efficient delivery of 1-methyl-tryptophan to a tumor. The polymer particle composition according to the present invention contains: a polyamino acid that has at least one repeat unit derived from 1-methyl-tryptophan represented by formula (I); a block copolymer that has a hydrophilic polymer segment and a hydrophobic polymer segment which includes said polyamino acid; and said polyamino acid or said block polymer.

(57) 要約: 本発明は、1-メチルトリプトファンの血中滞留性を向上し、効率的に腫瘍へ送達できる送達技術を提供する。本発明のポリマー粒子組成物は、下記式(I)に示される1-メチルトリプトファンに由来する繰り返し単位を少なくとも1つ含む、ポリアミノ酸; 親水性ポリマーセグメントと疎水性ポリマーセグメントとを有し、該疎水性ポリマーセグメントが上記ポリアミノ酸を含む、ブロックコポリマー; 及び、上記ポリアミノ酸又は上記ブロックコポリマーを含む。

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

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：

ポリアミノ酸、ブロックコポリマー及びポリマー粒子組成物

技術分野

[0001] 本発明は、１－メチルトリプトファンに由来する繰り返し単位を含むポリアミノ酸及びブロックコポリマー並びに該ポリアミノ酸又はブロックコポリマーを含むポリマー粒子組成物に関する。

背景技術

[0002] 近年、癌免疫療法が注目され、抗体や低分子化合物の投与による免疫細胞の活性化及び抗腫瘍効果の増大が期待されている。このような低分子化合物の１つとして、免疫を抑制するインドールアミン－２，３－ジオキシゲナーゼ（IDO）を阻害することによって免疫細胞を活性化する１－メチルトリプトファン（MDT）が検討されている（例えば、非特許文献１）。しかしながら、MDTの生体投与においては、これまでに十分な抗腫瘍効果が得られていない。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献１：Nature Biotechnology, volume 33, pages 321–322 (2015)

発明の概要

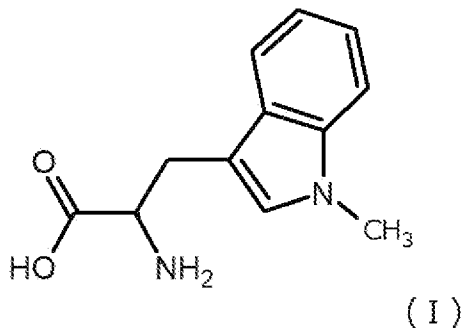
発明が解決しようとする課題

[0004] 上記生体投与においてMDTの抗腫瘍効果が十分に得られない理由の１つとしては、MDTの血中滞留性が低く、結果として、MDTの腫瘍集積性が低いことが挙げられる。本発明は、当該課題を解決するためになされたものであり、その主たる目的は、１－メチルトリプトファンの血中滞留性を向上し、効率的に腫瘍へ送達できる技術を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明の1つの局面によれば、下記式(Ⅰ)に示される1-メチルトリプトファンに由来する繰り返し単位を少なくとも1つ含む、ポリアミノ酸が提供される。

[化1]



1つの実施形態において、上記1-メチルトリプトファンが、1-メチル-L-トリプトファンを含む。

1つの実施形態において、上記ポリアミノ酸は、他のアミノ酸に由来する繰り返し単位をさらに含む。

本発明の別の局面によれば、親水性ポリマーセグメントと疎水性ポリマーセグメントとを有し、該疎水性ポリマーセグメントが上記ポリアミノ酸を含む、ブロックコポリマーが提供される。

本発明のさらに別の局面によれば、上記ポリアミノ酸又は上記ブロックコポリマーを含む、ポリマー粒子組成物が提供される。

1つの実施形態において、上記ポリマー粒子組成物は、薬物をさらに含む。

発明の効果

[0006] 本発明においては、1-メチルトリプトファンを繰り返し単位として含むポリアミノ酸を用いることから、低分子化合物として投与された場合よりも腎排出が抑制される一方で、酵素分解を利用して1-メチルトリプトファンを徐放することが可能となる。また、当該ポリアミノ酸と親水性ポリマーとが連結したブロックコポリマーを用いることにより、ポリアミノ酸セグ

メントを内側に向け、親水性ポリマーセグメントを外側に向けた高分子ミセルを形成できることから、免疫細胞による異物認識を回避して、血中滞留性の向上、さらには腫瘍への集積が期待できる。

図面の簡単な説明

[0007] [図1]ポリメチルトリプトファンの酵素分解試験の結果を表すグラフである（ $n = 1$ ）。

[図2]インドールアミン-2, 3-ジオキシゲナーゼ（IDO）の阻害試験の結果を表すグラフである。結果はすべて、平均±SDとして示されている（ $n = 3$ ）。

[図3]インドールアミン-2, 3-ジオキシゲナーゼ（IDO）の阻害試験の結果を表すグラフである。

発明を実施するための形態

[0008] 以下、本発明の好ましい実施形態について説明するが、本発明はこれらの実施形態には限定されない。また、各実施形態は、適宜組み合わせることができる。

[0009] 本明細書において、アミノ酸とは、アミノ基とカルボキシル基の両方の官能基を持つ有機化合物を意味する。よって、アミノ酸は、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、 γ -アミノ酸及び δ -アミノ酸を含み、 α -アミノ酸は、L体及びD体のいずれであってもよい。また、アミノ酸は、天然アミノ酸に限定されず、天然アミノ酸の側鎖に種々の基が導入されたアミノ酸誘導体であってもよい。

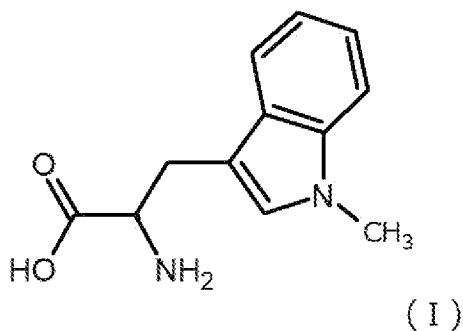
[0010] 本明細書において、ポリアミノ酸とは、2個以上のアミノ酸がペプチド結合を介して連結された化合物を意味する。

[0011] A. ポリアミノ酸

本発明の1つの実施形態におけるポリアミノ酸は、下記式（1）に示される1-メチルトリプトファンに由来する繰り返し単位（以下、「1-メチルトリプトファン残基」と称する場合がある。他のアミノ酸についても同様である）を含む。従来の薬物送達システム（DDS）においては、DDS

キャリアと薬物とを共有結合又は非共有結合させること、あるいは、DDSキャリア内に薬物を内包又は分散させること等によって薬物を担持させているが、本発明の上記実施形態においては、薬物である1-メチルトリプトファンの重合体そのものをキャリアとして用いることができる。その結果、別途のキャリアを用意する必要なく、1-メチルトリプトファンを徐放して血中滞留性を向上することができる。また、重合度を調整することにより、容易に投与量を増減することができる。

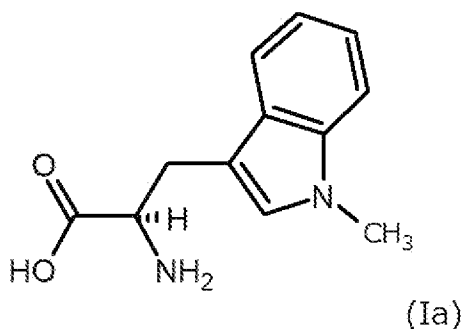
[化2]



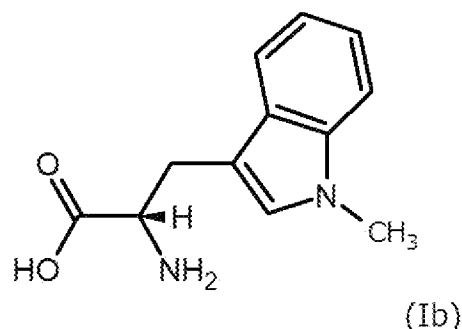
[0012] 上記ポリアミノ酸に含まれる1-メチルトリプトファン残基の数は、1以上であり、代表的には2以上であり、例えば5～300、好ましくは10～200、より好ましくは15～150、さらに好ましくは20～100とすることができる。

[0013] 上記式(I)に示される1-メチルトリプトファンは、下記式(Ia)に示される1-メチル-D-トリプトファン、下記式(Ib)に示される1-メチル-L-トリプトファン、又はこれらの双方を含み得る。プロテアーゼやプロテアソームによるタンパク質分解を受けて薬物を好適に放出する観点から、上記式(I)に示される1-メチルトリプトファンは、1-メチル-L-トリプトファンを含むことが好ましく、1-メチル-L-トリプトファンであることがより好ましい。

[化3]



1-メチル-D-トリプトファン



1-メチル-L-トリプトファン

[0014] 上記ポリアミノ酸は、目的に応じて、1-メチルトリプトファン以外の他のアミノ酸残基をさらに含むことができる。当該他のアミノ酸としては、本発明の効果が得られる限りにおいて制限されず、任意の天然または非天然型の適切なアミノ酸、例えば、従来のポリアミノ酸を含むDDSキャリアに用いられているアミノ酸を用いることができる。具体例としては、側鎖に親水基を有するアミノ酸、側鎖に疎水基を有するアミノ酸及び側鎖に官能基を有するアミノ酸が挙げられる。また、他のアミノ酸として、ポリアミノ酸から1-メチルトリプトファンを放出することができる範囲でDDSキャリアとして用いられている天然または非天然型のアミノ酸に限定されるものではない。

[0015] 上記側鎖に親水基又は官能基を有するアミノ酸としては、側鎖にヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基、アミド基、マレイミド基、ヒドラジド基、チオール基等を有するアミノ酸が挙げられる。これらの親水基又は官能基は、アミノ酸に固有であってもよく、付加的に導入されたものであってもよい。固有の親水基又は官能基を有するアミノ酸としては、セリン、トレオニン、チロシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リシン、オルニチン、アルギニン、ヒスチジン、アスパラギン、グルタミン、システイン等が挙げられる。なかでも、アスパラギン酸、グルタミン酸、リシン、オルニチン及びアルギニンが好ましい。官能基が付加的に導入されたアミノ酸としては、ア

スパラギン酸又はグルタミン酸の側鎖カルボン酸にアミノペンタン（AP）が導入された誘導体、アスパラギン酸又はグルタミン酸の側鎖カルボン酸にジエチレントリアミン（DET： $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ）が導入された誘導体等が挙げられる。側鎖に親水基を有するアミノ酸を用いることによって、水性媒体への溶解度が増大したポリアミノ酸を得ることができる。また、側鎖に官能基を有するアミノ酸を用いることによって、ポリアミノ酸の側鎖に薬物（1-メチルトリプトファン以外の薬物）や架橋剤等を結合させることができる。

[0016] 上記側鎖に疎水基を有するアミノ酸としては、例えば25℃の水100gに対する溶解度が5g以下、さらに好ましくは4g以下であるアミノ酸が挙げられる。このようなアミノ酸としては、例えば、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン等の無極性天然アミノ酸や、天然アミノ酸の側鎖に疎水基が導入された誘導体が挙げられる。当該誘導体としては、好ましくはアスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸の側鎖に疎水基が導入された誘導体が挙げられる。上記導入される疎水基としては、炭素数6～27の飽和もしくは不飽和の直鎖又は分枝状の脂肪族炭化水素基、炭素数6～27のアリール基またはアラルキル基あるいはコレステロール残基が好ましく例示され得る。側鎖に疎水基を有するアミノ酸を用いることによって、ポリアミノ酸の疎水性が増大する結果、B項に記載の当該ポリアミノ酸を一ブロック成分として含むブロックコポリマーがより好適に高分子ミセルを形成することができる。

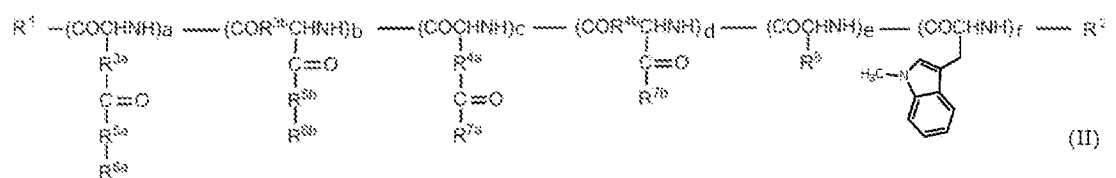
[0017] 上記ポリアミノ酸に含まれる合計アミノ酸残基数（1-メチルトリプトファン残基数と他のアミノ酸残基数との合計）は、例えば2～400であり、好ましくは5～300、より好ましくは10～250、さらに好ましくは15～200、さらにより好ましくは20～150である。

[0018] 上記ポリアミノ酸における1-メチルトリプトファン残基の含有割合{1-メチルトリプトファン残基数／(1-メチルトリプトファン残基数+他のアミノ酸残基数)×100}は、例えば10%以上、好ましくは20

%以上、より好ましくは30%以上である。該含有割合の上限は、100%であってよい。

[0019] 1つの実施形態において、上記ポリアミノ酸は、以下の式(II)で表され得る。

[化4]



(式中、

R^1 は、水酸基、オキシベンジル基、 $-O-R^{1a}$ 又は $-NH-R^{1b}$ 基を表し、ここで R^{1a} 又は R^{1b} はそれぞれ独立して、未置換又は置換された直鎖もしくは分枝の炭素数1～12アルキル基を表し、

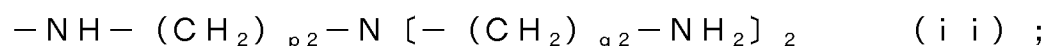
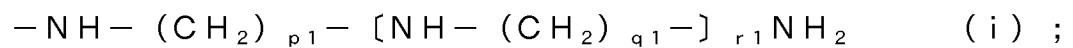
R^2 は、水素原子、未置換又は置換された直鎖もしくは分枝の炭素数1～12のアルキル基あるいは未置換又は置換された直鎖もしくは分枝の炭素数1～24のアルキルカルボニル基を表し、

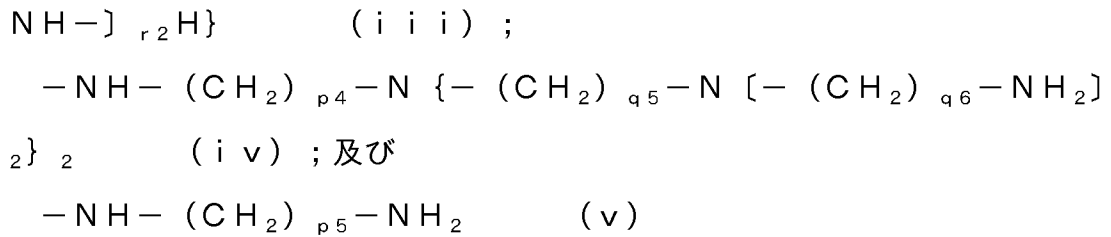
R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及び R^{4b} は、相互に独立して、メチレン基又はエチレン基を表し、

R^{5a} 及び R^{5b} は、相互に独立して、 $-O-$ 又は $NH-$ を表し、

R^{6a} 及び R^{6b} は、相互に独立して、水素原子又は疎水性有機基を表し；

R^{7a} 及び R^{7b} は、相互に独立して、下記の基：





からなる群の同一もしくは異なる基から選ばれ、

ここで、 $p_1 \sim p_5$ 、 $q_1 \sim 6$ 、及び $r_1 \sim r_2$ は、それぞれ相互に独立して、1～5の整数であり、

R^8 は、リシン、オルニチン、アルギニン、ホモアルギニン、及びヒスチジンからなる群より選択されるアミノ酸の側鎖を表し、

a 、 b 、 c 、 d 、及び e は、それぞれ独立して、0～200の整数であり；

f は、1～300の整数を表し；

ただし、 $2 \leq a + b + c + d + e + f \leq 400$ の関係を満たし；

上記各アミノ酸残基の結合順は任意であり；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 及び R^8 は、ポリマー分子内のアミノ酸残基毎に任意に選択可能である。）

[0020] 上記式 (I) において、 R^{1a} 、 R^{1b} 及び R^2 の基で定義する、炭素数 1～12 の直鎖又は分枝状のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 n -ヘキシル基、デシル基、及びウンデシル基等を挙げることができる。

[0021] R^2 の基で定義する、炭素数 1～24 の直鎖又は分枝状のアルキルカルボニル基の内の炭素数 1～12 の直鎖又は分枝状のアルキル部分は上述した例示を参考にでき、炭素数 13 以上のアルキル部分は、例えば、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ノナデシル基、ドコサニル基及びテトラコシル基等を挙げることができる。

[0022] 上記アルキル基又はアルキル部分について、「置換された」場合の置換基としては、限定されるものでないが、 C_{1-6} アルコキシ基、アリールオキシ基

、アリール C_{1-3} オキシ基、シアノ基、カルボキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{2-7} アシルアミド基、トリ- C_{1-6} アルキルシロキシ基、シロキシ基、シリルアミノ基を示すか、又はアセタール化ホルミル基、ホルミル基、塩素又はフッ素等のハロゲン原子を挙げることができる。ここで、例えば、 C_{1-6} のごとき表示は、炭素数1～6を意味する。

[0023] 上記 R^{3a} 及び R^{3b} の両者がエチレン基を表す場合には、代表的には、 $b=0$ であるか、又は $a=0$ であるポリアミノ酸を表すことになる。前者は、例えば、グルタミン酸 γ -ベンジルエステルのN-カルボン酸無水物の重合により得られるポリ- α -グルタミン酸を表し、後者は、例えば、納豆菌をはじめとする細菌バチルス (*Bacillus*) 属の菌株が生産するポリ- γ -グルタミン酸を表す。一方、 R^{3a} 及び R^{3b} の両者ともメチレン基を表す場合には、これらの基を有するそれぞれの繰り返し単位は共存し得るものと理解されている。 R^{4a} 及び R^{4b} についても同様である。

[0024] 上記 R^{6a} 及び R^{6b} の基で定義する疎水性有機基は、例えば、炭素数6～27の飽和もしくは不飽和の直鎖又は分枝状の脂肪族炭化水素基、炭素数6～27のアリール基又はアラルキル基、あるいはステロールに由来する残基である。具体例としては、フェニル基、ナフチル基、トリル基、キシリル基、ベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。また、 R^{6a} 及び R^{6b} の基を水素原子とすることにより、ポリアミノ酸の親水性度を増大することができる。この場合、 R^{5a} 及び R^{5b} は、好ましくは酸素原子である。

[0025] 上記 R^{7a} 及び R^{7b} の基は、相互に独立して、式(i)又は(v)の基であることが好ましい。式(i)において、 p_1 及び q_1 は、それぞれ相互に独立して2又は3であることが好ましく、より好ましくは2である。一方、 r_1 は、1～3の整数であることが好ましい。

[0026] 上記 R^8 の基は、好ましくはリシン又はオルニチンの側鎖である。

[0027] 1-メチルトリプトファン残基の繰り返し数を表す f は、代表的には2以上の整数であり、例えば5～300の整数、好ましくは10～200の整数、より好ましくは15～150の整数、さらに好ましくは20～100の

整数である。また、1-メチルトリプトファン残基は、好ましくは1-メチル-L-トリプトファン残基である。

[0028] 他のアミノ酸残基の繰り返し数を表す a 、 b 、 c 、 d 、及び e は、それぞれ独立して好ましくは0～150の整数、より好ましくは0～100の整数である。また、ポリアミノ酸の重合度 ($a + b + c + d + e + f$) は、例えば5～300の整数、好ましくは10～250の整数、より好ましくは15～200の整数である。

[0029] 式 (11) で表されるポリアミノ酸は、例えば、 n -ブチルアミン等を開始剤として、1-メチルトリプトファンのN-カルボン酸無水物 (NCA) 及び任意に他のアミノ酸のNCA (例えば、 β -ベンジル-L-アスパルテート、 γ -ベンジル-L-グルタメート、 $N\epsilon$ -Z-L-リシン等の保護されたアミノ酸のN-カルボン酸無水物) を重合させてポリアミノ酸を合成し、必要に応じて、得られたポリアミノ酸の側鎖を脱保護し、任意に (i) ～ (v) の基の導入を行うことによって製造することができる。

[0030] なお、上記合成の過程でアミノ酸エステル残基の一部にアミンの求核攻撃に起因した構造変化 (例えば、アミノ酸エステル残基の脱アルコールによるイミド環の形成) が生じる場合があるが、本明細書ではこのような構造変化を経た残基をさらに含むポリアミノ酸についても、上記式 (11) に含めて取り扱うこととする。この場合、上記構造変化を経た残基は、アミノ酸残基の数には含めないものとする。また、カチオン性アミノ酸残基における一部のNH基及びNH₂基が合成過程での酸 (主に塩酸) の使用に起因して塩 (主に塩酸塩) になる場合があるが、本明細書ではこうした構造を含むポリアミノ酸についても、上記式 (11) に含めて取り扱うこととする。すなわち、R^{7a}、R^{7b}、及びのR⁸の基における一部のNH基及びNH₂基は塩 (例えば、塩酸塩) となってもよい。

[0031] B. ブロックコポリマー

本発明の1つの実施形態によるブロックコポリマーは、親水性ポリマーセグメントと疎水性ポリマーセグメントとを有し、該疎水性ポリマーセグメン

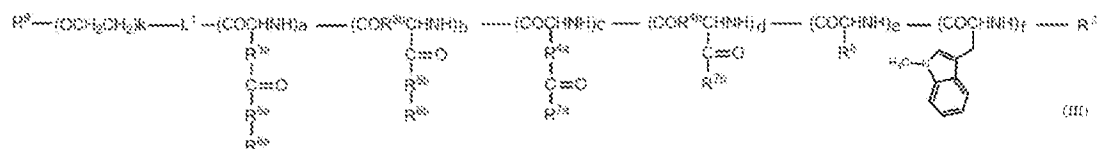
トが上記A項に記載のポリアミノ酸を含む。当該ブロックコポリマーは、代表的には、親水性ポリマーセグメントと上記A項に記載のポリアミノ酸とが直列に結合されたブロックコポリマーである。

[0032] 上記親水性ポリマーセグメントを構成するポリマーとしては、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリ（2-オキサゾリン）、ポリサッカライド、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリアクリル酸エステル、ポリメタクリル酸エステル等が挙げられ、ポリエチレングリコールが好ましく用いられ得る。親水性ポリマーセグメントは、直鎖状であってもよく、分岐鎖状であってもよい。

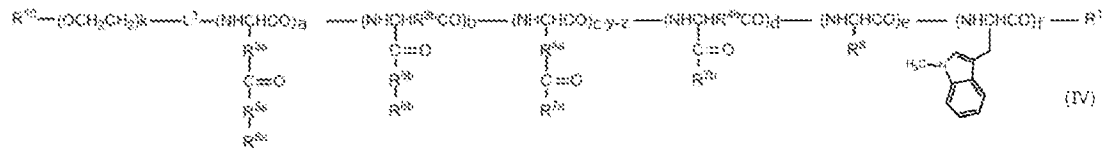
[0033] 親水性ポリマーセグメントを構成するポリマーがポリエチレングリコールである場合、ポリエチレングリコールの繰り返し数（分岐鎖の場合は、各鎖における繰り返し数）は、例えば20～2,000、好ましくは200～1,500であり得る。

[0034] 1つの実施形態において、上記ブロックコポリマーは、式（ⅠⅠⅠ）又は（ⅠⅣ）で表され得る：

[化5]



[化6]



(上記式 (I I I) 又は (I V) において、

$R^1 \sim R^8$ 、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f については、上記式 (I I) について定義したのと同義であり、

L^1 及び L^3 は、連結基を表し、

R^9 及び R^{10} は、相互に独立して、水素原子あるいは未置換もしくは置換された炭素数 1 ～ 12 の直鎖又は分枝状のアルキル基を表し、

k は、20 ～ 2,000 の整数を表す。)

[0035] L^1 及び L^3 は、親水性ポリマーセグメントとポリアミノ酸セグメントとの連結部分であり、任意な適切な連結基であってよい。 L^1 で表される連結基は、例えば、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-O-L^2-NH-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-$ 、及び $O-L^2-S-L^2-NH-$ (ここで、 L^2 は独立して炭素数 1 ～ 6 のアルキレン基である) から選ばれる連結基であり得る。 L^3 は、例えば、 $-OCO-L^4-CO-$ 、及び $NHCO-L^4-CO-$ (ただし、 L^4 は炭素数 1 ～ 6 のアルキレン基である) から選ばれる連結基であり得る。

[0036] R^9 及び R^{10} の基で定義する炭素数 1 ～ 12 の直鎖又は分枝状のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 n -ヘキシル基、デシル基、及びウンデシル基等を挙げることができる。また、「置換された」場合の置換基としては、上記式 (I I) において R^1 及び R^2 の基に関して例示した置換基と同様であり得る。あるいは、 R^9 及び R^{10} の基は、標的結

合部位を含む基によって置換されていてもよい。標的結合部位を親水性ポリマーセグメントの末端に導入することにより、標的となる所望の部位への到達性を向上できる。

[0037] 上記標的結合部位を含む基としては、標的となる組織に対する指向性又は機能性を有する限りにおいて任意の適切な基であり得、例えば、抗体もしくはその断片、又はその他の機能性もしくは標的指向性を有するタンパク質、ペプチド、アプタマー、ラクトース等の糖、葉酸といった生理活性物質及びその誘導体由来する基であり得る。

[0038] エチレングリコールの繰り返し数を表す k は、好ましくは 200 ~ 1,500 の整数であり得る。

[0039] 上記ブロックコポリマーは、例えば、上記ポリアミノ酸と親水性ポリマーとをそのまま、又は必要により分子量分布を狭くするように精製した後、公知の方法によりカップリングすることによって形成できる。また、例えば、一般式 (I) のブロックコポリマーは、 R^9 を付与できる開始剤を用いてアニオンリビング重合を行うことによりポリエチレングリコール鎖を形成した後、成長末端側にアミノ基を導入し、そのアミノ末端から 1-メチルトリプトファンの N -カルボン酸無水物 (NCA) 及び任意に他のアミノ酸の NCA (例えば、 β -ベンジル-L-アスパルテート、 γ -ベンジル-L-グルタメート、 $N\epsilon$ -Z-L-リシン等の保護されたアミノ酸の N -カルボン酸無水物) を重合させ、必要に応じて、脱保護し、任意に (i) ~ (v) の基の導入を行うことによって製造することができる。(i) ~ (v) の基の導入は、例えばアミノリシス又はエステル交換によって行うことができる。

[0040] C. ポリマー粒子組成物

本発明の 1 つの実施形態によるポリマー粒子組成物は、上記 A 項に記載のポリアミノ酸又は B 項に記載のブロックコポリマーを含む。上記ポリアミノ酸及びブロックコポリマーは、水性媒体中で会合して好適にポリマー粒子を形成し得る。例えば、上記ブロックコポリマーは、ポリアミノ酸セグメント

を内側に向け、親水性ポリマーセグメントを外側に向けた高分子ミセルを形成し得る。なお、本発明においては、複数の分子が粒子状に集合した集合体も粒子に含めるものとし、このような集合体もポリマー粒子と称する。

[0041] 上記ポリマー粒子の平均粒子径は、例えば1000nm以下、好ましくは400nm以下、200nm以下、150nm以下、100nm以下又は80nm以下であり、例えば20nm以上又は30nm以上である。当該粒子の平均粒子径は、市販の動的光散乱（DLS）測定装置を用いて測定することができる。

[0042] 上記ポリマー粒子組成物は、本発明の効果が得られる範囲において、A項に記載のポリアミノ酸及びB項に記載のブロックコポリマー以外の他のポリマーを含み得る。このような他のポリマーとしては、例えば、親水性ポリマーセグメントと疎水性ポリマーセグメントとを有するブロックコポリマーが挙げられる。このようなブロックコポリマーは、水性媒体中で好適に会合して安定なポリマー粒子（例えば、高分子ミセル）を形成し得るので、これらを共存させることにより安定性に優れたポリマー粒子組成物が得られ得る。このような効果は親水性ポリマー鎖セグメントを有さないポリアミノ酸を含むポリマー粒子組成物において、特に好適に奏され得る。上記他のブロックコポリマーとしては、例えばWO2007/099660、WO2007/099661、WO2010/093036、WO2012/096399、WO2014/133172、WO2015/170757等に記載のポリマーが挙げられる。

[0043] 上記ポリマー粒子組成物は、例えば、目的のポリマーに水又は緩衝液等の水性媒体を加えて攪拌し、超音波、圧力、剪断力又はそれらを組み合わせた物理的エネルギーを与えること、目的のポリマーを揮発性の有機溶媒に溶解後、有機溶媒を揮発させて乾固し、そこに上記水性媒体を加えて、上記のような物理的エネルギーを与えること等によって調製することができる。あるいは、目的のポリマーに該ポリマーを溶解可能な水溶性有機溶媒を加えて溶解し、上記水性媒体に対して透析することによっても調製することができる。

。ここで、上記揮発性有機溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等を挙げることができる。また、水溶性有機溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等が挙げられる。

[0044] 上記ポリマー粒子組成物は、1-メチルトリプトファン以外の薬物をさらに含み得る。薬物は、好ましくはポリマー粒子に担持（例えば、内包）される。ポリマー粒子に1-メチルトリプトファン以外の薬物を担持させることによって、2種以上の薬物を用いた併用療法を好適に行うことができる。

[0045] 上記薬物としては、目的に応じて、任意の適切な薬物を用いることができ、好ましくは抗がん剤が用いられる。抗がん剤は、化学療法に用いられる細胞障害性の化合物であってもよく、低分子化合物、抗体等による分子標的薬又はsiRNA、アンチセンス核酸等の核酸医薬であってもよい。また、抗がん剤としては、免疫チェックポイント阻害による癌に対する免疫を活性化し得る抗体等であってもよい。1つの実施形態において、パクリタキセル、ドキシソルビシン等の免疫原性を誘導する抗がん剤が用いられる。別の実施形態においては、イミキモド等の免疫応答を賦活化する抗がん剤が用いられる。

[0046] ポリマー粒子に薬物を担持させる方法としては、当該薬物の存在下でポリマー粒子組成物を調製する方法、ポリマー粒子組成物を調製し、当該ポリマー粒子組成物に薬物を添加して混合する方法等が挙げられる。例えば、薬物の存在下でブロックコポリマーを用いて高分子ミセルを形成することにより、薬物が内包された高分子ミセルが得られ得る。

[0047] D. 使用方法

上記A項に記載のポリアミノ酸、B項に記載のブロックコポリマー又はC項に記載のポリマー粒子組成物は、例えば、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）活性の抑制を必要とする個体に対して投与され得る。

。1つの実施形態において、IDO活性の抑制を必要とする個体は、癌を罹患している個体である。

[0048] 投与対象の個体としては、例えばヒト又はヒト以外の哺乳動物が挙げられる。投与方法は、好ましくは経口投与であり、皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与、腹腔内投与、髄腔内投与等が例示できる。また、腫瘍内又は腫瘍周辺組織に局所投与されてもよい。

実施例

[0049] 以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。

[0050] [製造例1] 1-メチルーL-トリプトファン-N-カルボン酸無水物 (MLT-NCA) の合成

1-メチルーL-トリプトファン (5 g) を減圧乾燥により24時間乾燥し、トリホスゲン (3.5 g) を添加し、テトラヒドロフラン (THF, 1000 mL) 中で、0℃で30分間攪拌した。40℃で30分間加熱して粉末を完全に溶解し、1時間の攪拌後に反応溶液をヘキサン (200 mL) に添加し、MLT-NCAを得た。得られた粉末を-20℃で1晩結晶化し、THFとヘキサンを用いて再結晶した。¹³C-NMR及びFT-IR法によって得られた化合物の化学構造を解析し、目的の化合物が得られたことを確認した。

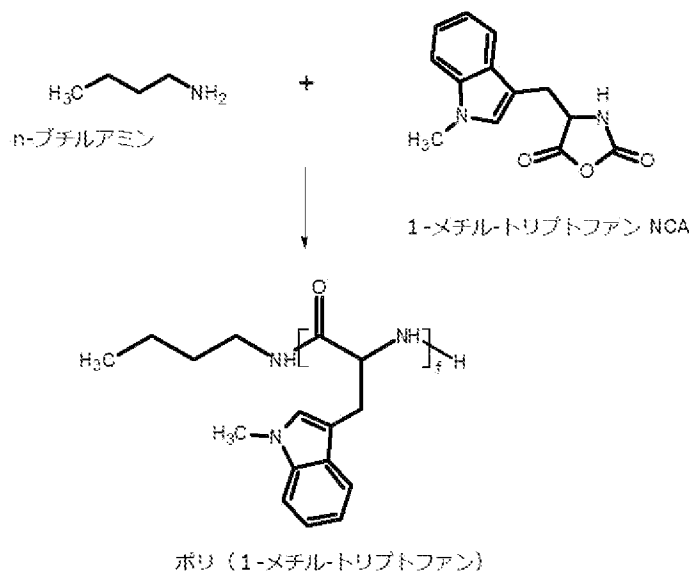
[0051] [製造例2] 1-メチルーD-トリプトファン-N-カルボン酸無水物 (MDT-NCA) の合成

1-メチルーL-トリプトファン (5 g) の代わりに1-メチルーD-トリプトファン (5 g) を用いたこと以外は製造例1と同様にして、MDT-NCAを得た。得られた粉末を-20℃で1晩結晶化し、THFとヘキサンを用いて再結晶した。¹³C-NMR及びFT-IR法によって得られた化合物の化学構造を解析し、目的の化合物が得られたことを確認した。

[0052] [製造例3] Homo-PMLTの合成

以下に示す反応スキームで、Homo-PMLTを合成した。

[化7]



[0053] 具体的には、MLT-NCA (80 mg) をDMF (10 mL) に溶解し、DMF (1 mL) に溶解したn-ブチルアミン (8 μ L) に添加した。35℃で48時間反応後、反応溶液を純水に添加しHomopolymers PMLTを得た。PMLT鎖の重合度を220 nmにおけるUVの吸光度から算出したところ、重合度は5であった。

[0054] [製造例4] Homopolymers PMDTの合成

MLT-NCA (80 mg) の代わりにMDT-NCA (80 mg) を用いたこと以外は製造例3と同様にして、Homopolymers PMDTを得た。PMDT鎖の重合度を220 nmにおけるUVの吸光度から算出したところ、重合度は5であった。

[0055] ≪酵素分解試験≫

Homopolymers PMLT又はHomopolymers PMDT (2 mg) をN-メチル-2-ピロリドン (NMP, 200 μ L) に溶解し、10 mM CaCl_2 を含む20 mM HEPESバッファー (20 mL) を添加した。溶液にキモトリプシン (1 mg/mL, 0.5 mL) を添加し、37℃で48時間インキュベートした。キモトリプシンにより分解されたポリマー量をHPLC法により測定した。結果を図1に示す。

[0056] 図1に示されるとおり、H o m o o - P M L T の48時間後の放出率が25%を超えるのに対し、H o m o o - P M D T の48時間後の放出率は2%未満であった。このことから、H o m o o - P M L T はキモトリプシンによって分解され易く、H o m o o - P M D T はキモトリプシンによって分解され難いことがわかる。キモトリプシンは、主に芳香族アミノ酸のカルボキシル末端側を加水分解することが知られているが、1-メチルトリプトファンの分解に関する報告はこれまでなされておらず、P M L T に高い選択性を有することは今回初めて得られた知見である。

[0057] 《インドールアミン-2, 3-ジオキシゲナーゼ (I D O) の阻害試験》

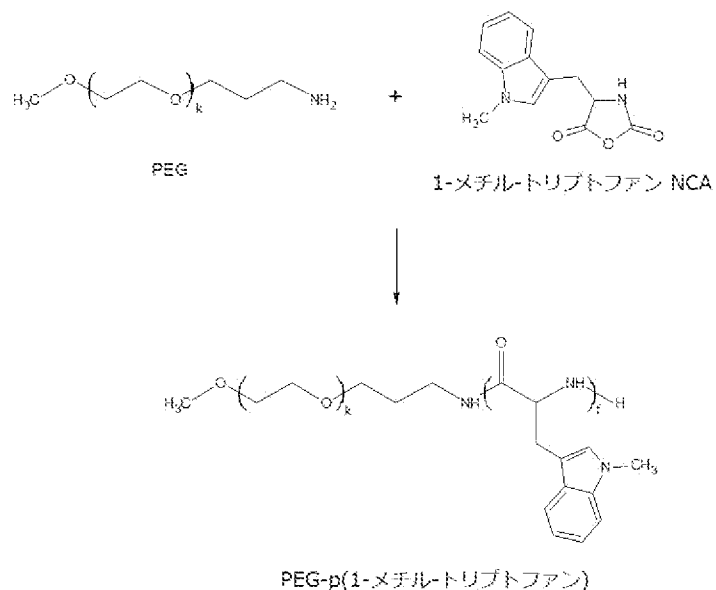
マクロファージ様細胞 (R A W 2 6 4 . 7) を培養プレートに播種した。24時間後にリポ多糖 (L P S, $1 \mu\text{g}/\text{mL}$) とキモトリプシン処理 (上記酵素分解試験と同様の処理) をしたH o m o o - P M L T ($70 \mu\text{g}/\text{mL}$) とを添加し、24時間後に上清中のキヌレニン量をH P L C法により測定した。なお、何も添加しなかったものをコントロールとした。また、ネガティブコントロールとして、リポ多糖 (L P S, $1 \mu\text{g}/\text{mL}$) のみを添加したものを用い、ポジティブコントロールとして、リポ多糖 (L P S, $1 \mu\text{g}/\text{mL}$) とM L T ($70 \mu\text{g}/\text{mL}$) とを添加したものを用いた。結果を図2に示す。

[0058] 図2に示されるとおり、リポ多糖の刺激によってI D Oが誘導されてキヌレニンが生成されるところ、キモトリプシン処理をしたH o m o o - P M L T によれば、M L T とほぼ同等のレベルでキヌレニンの生成が抑制された。

[0059] [製造例5] ポリエチレングリコールポリ (1-メチルトリプトファン) (P E G - P M L T) の合成

以下に示す反応スキームで、P E G - P M L T を合成した。

[化8]



[0060] 具体的には、MLT-NCA (200 mg) をDMF (2 mL) に溶解し、DMF (1 mL) に溶解したPEG-NH₂ (100 mg、PEG分子量：12 kDa) に添加した。35℃で48時間反応後、反応溶液をジエチルエーテル (150 mL) に添加しPEG-PMLTを得た。PMLT鎖の重合度を220 nmにおけるUVの吸光度から算出したところ、重合度は55であった。

[0061] [製造例6] ポリエチレングリコール-ポリ (1-メチル-L-トリプトファン) (PEG-PMDT) の合成

MLT-NCA (200 mg) の代わりにMDT-NCA (200 mg) を用いたこと以外は製造例5と同様にして、PEG-PMDTを得た。PMDT鎖の重合度を220 nmにおけるUVの吸光度から算出したところ、重合度は61であった。

[0062] [製造例7] 高分子ミセルの調製

PEG-PMLT又はPEG-PMDTをN,N-ジメチルアセトアミド (DMAc, 1 mg/mL) に溶解し、室温で1時間攪拌した。その後、ポリマー溶液を純水に対して24時間透析し、調製したミセル溶液をフィルター (0.22 μm) により精製した。調製したミセルの平均粒径及び多分散

度（PDI）を動的光散乱（DLS）法により測定した。結果を表1に示す。

[0063] [表1]

	平均粒径 (nm)	PDI
PEG-PMLT	71	0.16
PEG-PMDT	71	0.19

[0064] 《インドールアミン-2, 3-ジオキシゲナーゼ（IDO）の阻害試験》

単球細胞（THP-1）を培養プレートに播種した。24時間後にリポ多糖（LPS, $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）と、遊離の（free）1-メチル-レートリプトファン（ $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）、製造例7で調製した高分子ミセル（1-メチル-レートリプトファン濃度： $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）、又は、製造例7で調製した高分子ミセルをキモトリプシンにより遊離の1-メチル-レートリプトファンに分解したミセル分解物（1-メチル-レートリプトファン濃度： $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）を添加し、24時間後の上清中のキヌレニン量をHPLC法により測定した。結果を図3に示す。

[0065] 図3に示されるとおり、コントロール（薬剤未投与群）に比べて、1-メチル-レートリプトファン単体投与群および高分子ミセル投与群は、単球からのキヌレニンの放出を阻害した。このことから、高分子ミセルのビルディングブロックであるポリマー中の1-メチル-レートリプトファンが単球中の酵素により切断・放出され、単球中のキヌレニンの生成を阻害することにより、免疫細胞の1種である単球が活性化されたことが示唆される。また、高分子ミセル投与群がキモトリプシンにより代謝したミセル分解物投与群と同程度の活性を示したことから、高分子ミセルを構成するポリマー中のアミド結合が効率的に単球中の酵素により切断され、活性体である1-メチル-レートリプトファンが放出されることが示唆された。

[0066] [製造例8] イミキモド内包高分子ミセルの調製

PEG-PMLTをN, N-ジメチルアセトアミド（DMAc, $1 \text{mg}/$

mL) に溶解し、DMAc (0.5 mg/mL) 中に溶解したイミキモド (imiquimod) を添加した。40℃で1晩攪拌後、溶液を純水に対して24時間透析し、調製したミセル溶液をフィルター (0.22 μm) により精製した。動的光散乱 (DLS) 法による測定の結果、得られたミセルの平均粒径及び多分散度 (PDI) はそれぞれ、70 nm 及び 0.13 であった。

[0067] [試験例1] 高分子ミセルの血中滞留性

製造例5と同様の反応スキームでPEG-PMLT (PEG: 12 kDa, MLT重合度: 20) を合成し、Alexa647-NHSを加えて反応させることによって標識した。反応液をゲルろ過クロマトグラフィー (担体: Sephadex LH-20、溶媒: ジメチルホルムアミド、カラム長: 30 cm) に供して未反応のAlexa647-NHSを除去した後、純水に対して透析することによって高分子ミセルを形成させた。なお、得られた高分子ミセル溶液をTEM観察したところ、直径20 nm~30 nmの粒子が観察された。これは、ミセルの形成を支持する結果である。

[0068] 日本チャールス・リバー株式会社から雌性ヌードマウス (BALB/c-nu) を購入し、実験に供した。上記Alexa647標識高分子ミセル溶液を、Alexa647の蛍光強度換算で10,000 (RFU) の用量で尾静脈内投与し、マウス耳朶における発光強度の経時変化をin vivo 共焦点顕微鏡 (IV-CLSM、Nicon) により測定した。

[0069] その結果、Alexa647由来の発光は、投与後80分で半減期を迎えたが、投与後12時間30分の時点においても引き続き発光が確認された。このことから、1-メチルトリプトファンをキャリア (ポリアミノ酸) 中に組み込むことにより、優れた血中滞留性が得られることがわかる。

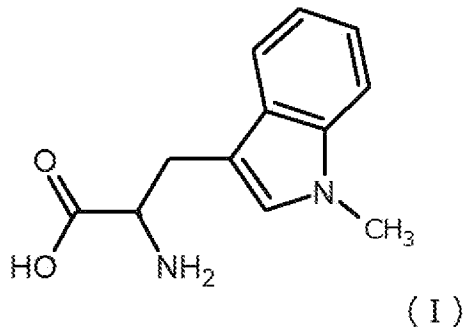
産業上の利用可能性

[0070] 本発明は、例えば、DDS分野において好適に用いられ得る。

請求の範囲

【請求項1】 下記式（I）に示される1-メチルトリプトファンに由来する繰り返し単位を少なくとも1つ含む、ポリアミノ酸。

【化1】



【請求項2】 前記1-メチルトリプトファンが、1-メチルトリプトファンを含む、請求項1に記載のポリアミノ酸。

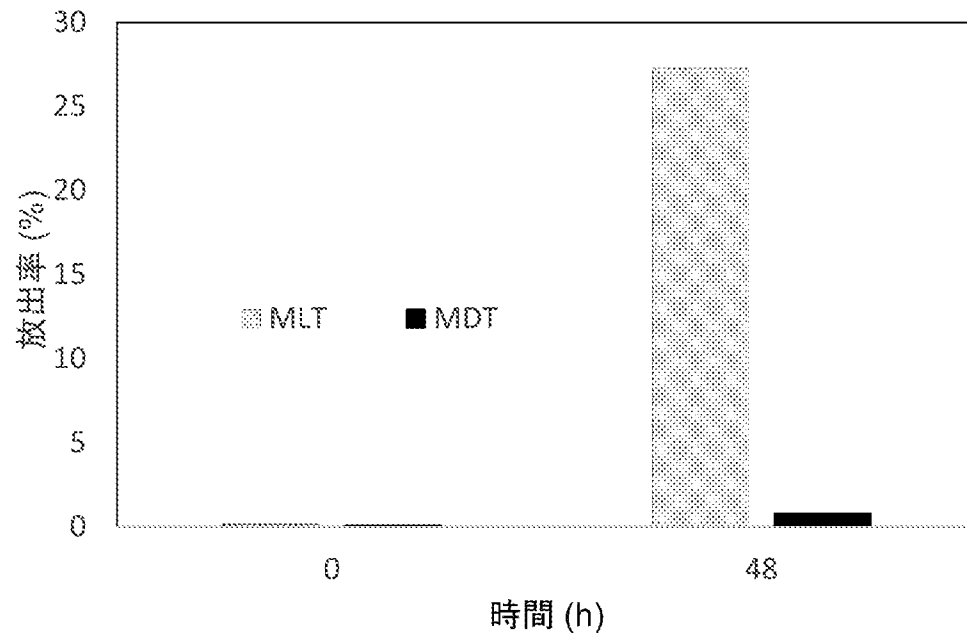
【請求項3】 他のアミノ酸に由来する繰り返し単位をさらに含む、請求項1又は2に記載のポリアミノ酸。

【請求項4】 親水性ポリマーセグメントと疎水性ポリマーセグメントとを有し、該疎水性ポリマーセグメントが請求項1から3のいずれかに記載のポリアミノ酸を含む、ブロックコポリマー。

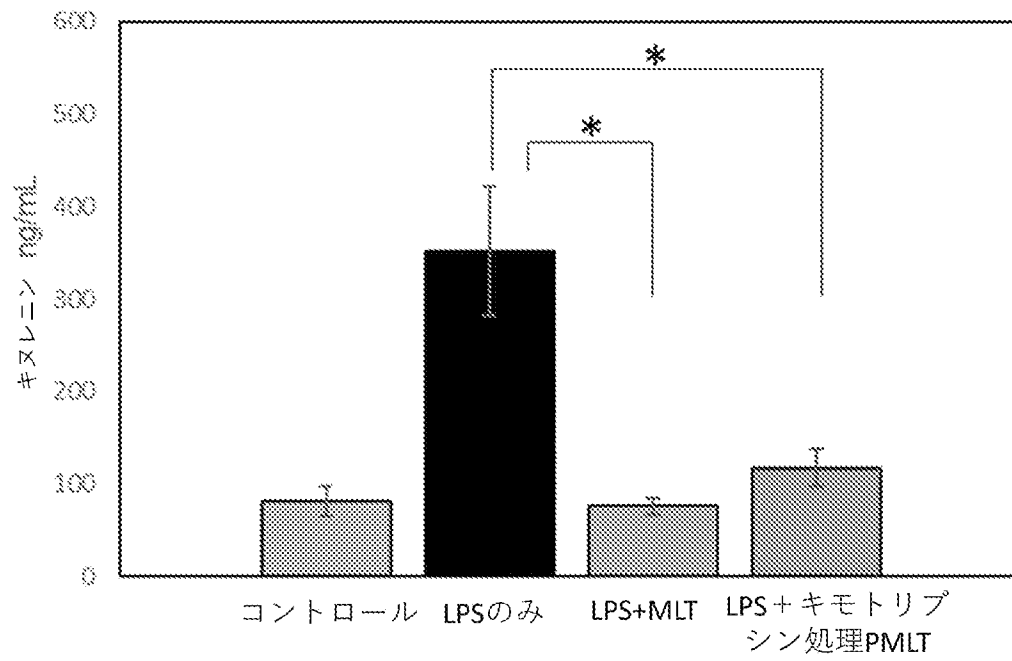
【請求項5】 請求項1から3のいずれかに記載のポリアミノ酸又は請求項4に記載のブロックコポリマーを含む、ポリマー粒子組成物。

【請求項6】 薬物をさらに含む、請求項5に記載のポリマー粒子組成物。

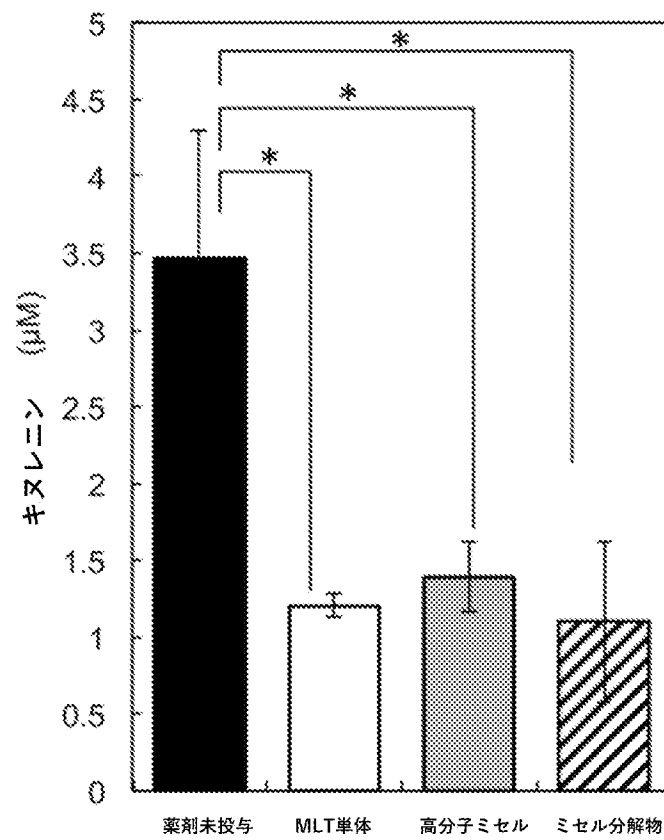
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/047567

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/405(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/04(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C08G 69/10(2006.01)i; C08G 69/40(2006.01)i; C07K 14/00(2006.01)i; A61K 9/14(2006.01)i; A61K 47/55(2017.01)i; A61K 47/60(2017.01)i; A61K 47/64(2017.01)i
 FI: C07K14/00; C07K14/00 ZNA; A61K47/55; A61K47/64; A61K47/60; A61K9/14; A61P37/04; A61P35/00; A61K31/405; A61P43/00 121; A61K45/00; C08G69/10; C08G69/40

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)

A61K31/405; A61K45/00; A61P35/00; A61P37/04; A61P43/00; C08G69/10; C08G69/40; C07K14/00; A61K9/14 A61K47/55; A61K47/60; A61K47/64

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII);
 CApus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YU, Shuangjiang et al., "Injectable Bioresponsive Gel Depot for Enhanced Immune Checkpoint Blockade", Advanced Materials, 12 July 2018, vol. 30, no. 28, article no. 1801527, DOI:10.1002/adma.201801527 abstract, p. 1, right column line 22 to p. 2, left column, line 8, fig. 1	1, 3-4
X	WO 2010/143646 A1 (AJINOMOTO CO., INC.) 16.12.2010 (2010-12-16) paragraph [0017], example 7	1, 3-4
A	US 2004/0234623 A1 (MEDICAL COLLEGE OF GEORGIA RESEARCH INSTITUTE, INC.) 25.11.2004 (2004-11-25) entire text	1-6



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 26 February 2020 (26.02.2020)

Date of mailing of the international search report
 10 March 2020 (10.03.2020)

Name and mailing address of the ISA/
 Japan Patent Office
 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
 Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/047567

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	CN 110066395 A (UNIVERSITY OF SHANDONG) 30.07.2019 (2019-07-30) claims, examples	1, 3
P, X	HUANG, George Lo et al., "PEG-Poly(l-Methyl-L-Tryptophan)-Based Polymeric Micelles as Enzymatically Activated Inhibitors of Indoleamine 2,3-Dioxygenase", Nanomaterials, 09 May 2019, vol. 9, no. 5, article no. 719, DOI:10.3390/nano9050719 entire text	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2019/047567

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
---	------------------	---------------	------------------

WO 2010/143646 A1 16 Dec. 2010

US 2004/0234623 A 25 Nov. 2004

(Family: none)

US 2009/0081155 A1

entire text

US 2010/0311804 A1

US 2014/0377307 A1

US 2005/0186289 A1

US 2009/0123420 A1

CN 110066395 A 30 Jul. 2019

(Family: none)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/405(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/04(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C08G 69/10(2006.01)i; C08G 69/40(2006.01)i; C07K 14/00(2006.01)i; A61K 9/14(2006.01)i; A61K 47/55(2017.01)i; A61K 47/60(2017.01)i; A61K 47/64(2017.01)i FI: C07K14/00; C07K14/00 ZNA; A61K47/55; A61K47/64; A61K47/60; A61K9/14; A61P37/04; A61P35/00; A61K31/405; A61P43/00 121; A61K45/00; C08G69/10; C08G69/40																	
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K31/405; A61K45/00; A61P35/00; A61P37/04; A61P43/00; C08G69/10; C08G69/40; C07K14/00; A61K9/14; A61K47/55; A61K47/60; A61K47/64 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2020年</td> </tr> </table> 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2020年	日本国実用新案登録公報	1996-2020年	日本国登録実用新案公報	1994-2020年							
日本国実用新案公報	1922-1996年																
日本国公開実用新案公報	1971-2020年																
日本国実用新案登録公報	1996-2020年																
日本国登録実用新案公報	1994-2020年																
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>YU Shuangjiang et al., Injectable Bioresponsive Gel Depot for Enhanced Immune Checkpoint Blockade, Advanced Materials, 2018.07.12, Vol.30, No.28, Article No.1801527, DOI:10.1002/adma.201801527 Abstract, p.1 right column 1.22 - p.2 left column 1.8, Figure1</td> <td>1,3-4</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2010/143646 A1 (味の素株式会社) 16.12.2010 (2010-12-16) 請求の範囲, [0017], 実施例7</td> <td>1,3-4</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2004/0234623 A1 (MEDICAL COLLEGE OF GEORGIA RESEARCH INSTITUTE, INC.) 25.11.2004 (2004-11-25) 文献全体</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>P, X</td> <td>CN 110066395 A (UNIVERSITY OF SHANDONG) 30.07.2019 (2019-07-30) 請求の範囲, 実施例</td> <td>1,3</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	YU Shuangjiang et al., Injectable Bioresponsive Gel Depot for Enhanced Immune Checkpoint Blockade, Advanced Materials, 2018.07.12, Vol.30, No.28, Article No.1801527, DOI:10.1002/adma.201801527 Abstract, p.1 right column 1.22 - p.2 left column 1.8, Figure1	1,3-4	X	WO 2010/143646 A1 (味の素株式会社) 16.12.2010 (2010-12-16) 請求の範囲, [0017], 実施例7	1,3-4	A	US 2004/0234623 A1 (MEDICAL COLLEGE OF GEORGIA RESEARCH INSTITUTE, INC.) 25.11.2004 (2004-11-25) 文献全体	1-6	P, X	CN 110066395 A (UNIVERSITY OF SHANDONG) 30.07.2019 (2019-07-30) 請求の範囲, 実施例	1,3
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号															
X	YU Shuangjiang et al., Injectable Bioresponsive Gel Depot for Enhanced Immune Checkpoint Blockade, Advanced Materials, 2018.07.12, Vol.30, No.28, Article No.1801527, DOI:10.1002/adma.201801527 Abstract, p.1 right column 1.22 - p.2 left column 1.8, Figure1	1,3-4															
X	WO 2010/143646 A1 (味の素株式会社) 16.12.2010 (2010-12-16) 請求の範囲, [0017], 実施例7	1,3-4															
A	US 2004/0234623 A1 (MEDICAL COLLEGE OF GEORGIA RESEARCH INSTITUTE, INC.) 25.11.2004 (2004-11-25) 文献全体	1-6															
P, X	CN 110066395 A (UNIVERSITY OF SHANDONG) 30.07.2019 (2019-07-30) 請求の範囲, 実施例	1,3															
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。																	
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</td> <td>"&" 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー	"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	"&" 同一パテントファミリー文献	"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献				
* 引用文献のカテゴリー	"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの																
"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの																
"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの																
"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	"&" 同一パテントファミリー文献																
"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献																	
"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献																	
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日																
26.02.2020	10.03.2020																
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 坂崎 恵美子 4B 9451 電話番号 03-3581-1101 内線 3448																

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, X	HUANG George Lo et al., PEG-Poly(1-Methyl-L-Tryptophan)-Based Polymeric Micelles as Enzymatically Activated Inhibitors of Indoleamine 2,3-Dioxygenase, Nanomaterials, 2019.05.09, Vol.9, No.5, Article No.719, DOI:10.3390/nano9050719 文献全体	1-5

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2019/047567

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2010/143646	A1	16.12.2010	(ファミリーなし)	
US	2004/0234623	A1	25.11.2004	US 2009/0081155	A1
				文献全体	
				US 2010/0311804	A1
				US 2014/0377307	A1
				US 2005/0186289	A1
				US 2009/0123420	A1
CN	110066395	A	30.07.2019	(ファミリーなし)	