

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-508502
(P2025-508502A)

(43)公表日 令和7年3月26日(2025.3.26)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/275 (2006.01)	A 6 1 K	31/275	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	4 C 0 8 5	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	4 C 2 0 6	
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	13/08		
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全16頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-551542(P2024-551542)	(71)出願人	508285271
(86)(22)出願日	令和5年3月1日(2023.3.1)		オラテック セラピューティクス, イン
(85)翻訳文提出日	令和6年10月29日(2024.10.29)		コーポレイティド
(86)国際出願番号	PCT/US2023/063452		アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 0 0
(87)国際公開番号	WO2023/168247		6 5 , ニューヨーク, フィフス アベニュー
(87)国際公開日	令和5年9月7日(2023.9.7)		8 0 0 , 2 5 フロア
(31)優先権主張番号	63/268,793	(74)代理人	100099759
(32)優先日	令和4年3月2日(2022.3.2)		弁理士 青木 篤
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100123582
	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		弁理士 三橋 真二
(81)指定国・地域	,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),	(74)代理人	100117019
	EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(		弁理士 渡辺 陽一
	AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,	(74)代理人	100141977
	FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV		弁理士 中島 勝
	最終頁に続く	(74)代理人	100138210
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 潜在的に不確定クローン性造血の固形癌患者の治療方法

(57)【要約】

本発明は、潜在的に不確定クローン性造血（CHIP）の患者の固形癌の治療方法に関する。この方法は、CHIP患者の固形癌、例えば乳癌の治療を改善するためにダパンストリルの治療介入を導入する。この方法は、まず患者の生物学的試料からTet2又はDNMT3A変異の有無を検出して患者がCHIP状態を有するかどうかを判定し、次にCHIP状態にある患者にダパンストリルによる治療介入を行うことを含む。本出願は、乳癌の進行におけるCHIPの役割を示す。本データは、乳癌患者におけるTet2又はDNMT3A変異のスクリーニングの根拠を提供し、ダパンストリルを治療処置として提案している。

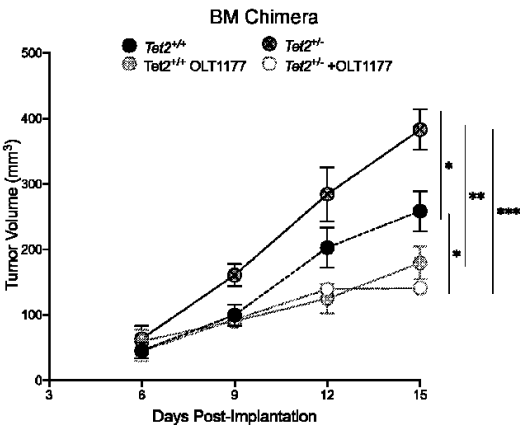


FIG. 2

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の工程を含む、患者の固形癌を治療する方法：

（a）乳癌又は前立腺癌の固形癌を有し、及び非ダパンストリル治療で治療されている患者の試料中の TET2 又は DNMT3A のクローン変異を判定する工程、及び

（b1）患者の TET2 又は DNMT3A の変種対立遺伝子頻度（VAF）が 0.02 より大きいと判定される場合、非ダパンストリル治療に加えて有効量のダパンストリルで患者を治療する工程、又は（b2）患者の TET2 又は DNMT3A の VAF が 0.02 以下である場合、非ダパンストリル治療で患者を治療し続ける工程。

【請求項 2】

前記固形癌が乳癌であり、及び前記非ダパンストリル治療がチェックポイント阻害剤治療である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記チェックポイント阻害剤が、プログラム細胞死タンパク質 1（PD-1）、プログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）、及び細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4（CTLA-4）に対する阻害剤である。請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記チェックポイント阻害剤が PD-1 に対する阻害剤である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記チェックポイント阻害剤が抗 PD-1 抗体である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記非ダパンストリル治療が化学療法である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 7】

前記乳癌が、非浸潤性乳管癌（DCIS）、浸潤性乳管癌（IDC）、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、炎症性乳癌（IBC）、転移性乳癌、及び妊娠中の乳癌からなる群から選択される。請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8】

乳癌を患い、工程（a）の前に非ダパンストリル治療で治療されている患者を選択する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

ダパンストリルは経口投与される、請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、潜在的な不確定クローン性造血（clonal hematopoiesis of indeterminate potential；CHIP）の患者の固形癌を治療する方法に関する。この方法は、まず Tet2 又は DNMT3A 変異の有無を検出することにより患者が CHIP 状態を有するかどうかを判定し、次に CHIP 状態を有する患者にダパンストリル（dapansutryle）による治療介入を行う。

【背景技術】

【0002】

人は加齢と共に、組織に蓄積される体細胞変異の数が増えていく。造血系でこのプロセスが起きている場合、循環血液細胞のかなりの割合は単一の変異した幹細胞に由来する可能性がある。「クローン性造血」と呼ばれるこの増殖は高齢者層で非常に多くみられる。クローン性造血（CH）とは、多くの場合遺伝子の 1 つの対立遺伝子に体細胞変異を有する造血幹細胞（HSC）が徐々に選択的に増殖することを指す。CH は、単一のクローンから派生した血液細胞が過剰に出現するのが特徴である。慢性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群などの血液癌はクローン性造血の典型例である。しかし、これらの癌に見られるものと同じ変異が、大部分の健康な高齢者にも見られる。

10

20

30

40

50

【0003】

潜在的不確定クローン性造血（CHIP）とは、血液腫瘍の兆候も血球減少症もない状態で、血液細胞又は骨髓細胞にクローン性の分子遺伝学的又は細胞遺伝学的変化が存在することを指す。CHIPは、血液細胞の変異とクローン性増殖を特徴とする非悪性状態である。CHIPの発生率は加齢とともに上昇する。血液又は骨髓試料の検査で血液細胞がこの状態に関連する遺伝子変異の1つを有することが示される場合、CHIPと診断される。

【0004】

CHIPは、血液悪性腫瘍や心血管疾患を発症するリスクが高く、寿命が短くなることにも関連している。

【0005】

腫瘍発生は、点突然変異、遺伝子欠失、染色体再編成などのゲノム変化によって開始され、細胞の形質転換、自給自足的増殖、抗増殖シグナルに対する不感性、アポトーシスの回避、及び無制限の複製能力をもたらし、最終的には組織浸潤と転移につながる。しかし、腫瘍細胞の拡大は、癌細胞と非癌細胞の両方が関与する事象の複雑なネットワークに関連している。慢性炎症は、このような促進状態の古典的な例である（1、2）。

【0006】

炎症誘発性サイトカインIL-1 β は、多くの慢性炎症性疾患の強力なメディエーターである（3）。癌と慢性炎症の関連性に一致して、IL-1 β はいくつかの腫瘍で過剰発現し、血管新生、免疫抑制、腫瘍関連マクロファージ（TAM）の動員、及び転移などの腫瘍促進メカニズムの誘導因子として機能することが示されている（4～6）。

【0007】

乳癌の種類には、特に、非浸潤性乳管癌（DCIS）、浸潤性乳管癌（IDC）、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、炎症性乳癌（IBC）、転移性乳癌、及び妊娠中の乳癌がある。トリプルネガティブ乳癌腫瘍は、エストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PR）の欠如と、ヒト上皮成長因子受容体2（HER2）タンパク質レベルの上昇が特徴である（7）。

【0008】

NLRP3（NOD様受容体ファミリー、ピリンドメイン含有3）は、NLRP3又はクリオピリン（cryopirin）とも呼ばれ、インターロイキン1 β （IL-1 β ）及びIL-18のプロセッシングに関与する高分子構造であるインフラマソーム（inflammasome）のセンサーの1つである。NLRP3は、細胞内感染（細菌及びウイルスタンパク質）又は組織損傷（虚血）中の細胞内の危険を感知する。NLRP3が活性化されると、ASC（カルボキシ末端カスパーゼ動員ドメインを含むアポトーシス関連スペック様タンパク質）及びカスパーゼ1が動員され、インフラマソームの形成及び最終的には細胞死につながる。

【0009】

ダパンストリル（dapansutrile）は、 β -スルホニルニトリルの小さな成分分子であり、NLRP3インフラマソームを選択的に阻害し、健康な被験者に経口投与しても安全であることが証明されている（8）。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1A】図1Aは、E0771細胞を同所移植された生殖細胞系列Tet2^{+/+}（野生型）又はTet2^{+/-}マウスの腫瘍増殖曲線を示す。Tet2^{+/-}マウスに、ダパンストリル（OLT1177（登録商標））又はダパンストリルを含まない対照食餌を経口投与した（N=8、2つの独立した実験）。Tet2^{+/-}による乳癌の進行はNLRP3活性化に依存する。

【図1B】図1Bは、腫瘍を有するマウスから分離された骨髓接着細胞からのIL-1 β 産生の平均 $\pm$ SEMを示す。

【図2】図2は、骨髓（BM）キメラを、75%WT：25%Tet2^{+/+}又はTet2^{+/+}

10

20

30

40

50

2⁺/−混合BMを移植することによって作成した。BMキメラマウスにE0771乳癌を同所移植し、標準食餌又はダパンストリル食餌を与えた。図2は、E0771細胞を移植し、標準食餌又はダパンストリル食餌を与えたTet2⁺/+ (WT) 又はTet2⁺/−キメラマウスの腫瘍増殖曲線を示す (N=10、2つの独立した実験)。

【図3】図3A～3Bは、図2のBMキメラマウスの末梢血 (3A) 及び腫瘍 (3B) におけるドナー由来細胞の総割合を示す。

【図4】図4A～4Bは、図2のBMキメラマウスの腫瘍浸潤顆粒球におけるMHC-I I+発現の頻度 (4A) 及びgMFI (4B) を示す。

【図5】図5A～5Bは、図2のBMキメラマウスのケモカインC-Cモチーフフリガンド2 (CCL2、5A) 及びケラチン生成細胞の化学走化性因子 (KC、5B) の血漿サイトカイン産生を示す。すべての図において：*** p<0.001、** p<0.01、* p<0.05。

10

【0011】

詳細な説明

クローン性造血 (CH) は、血液悪性腫瘍の増加と関連している。CHは、造血幹細胞の体細胞変異として定義することができ、炎症性表現型の増加を伴う骨髓細胞のクローン増殖をもたらす。DNAメチル化に関与する遺伝子である10-11転座2 (Tet2) 及び/又はDNAメチルトランスフェラーゼ3α (DNMT3A) の変異を誘導すると、クローン増殖につながる。Tet2は、5-メチルシトシンから5-ヒドロキシメチルシトシン及びさらなる中間体への酸化を触媒する3つの酵素の1つであり、最終的には脱メチル化につながる可能性がある。DNMT3A遺伝子は、DNAメチルトランスフェラーゼ3αを作るための指示を提供し、DNMT3A遺伝子は、遺伝子発現に影響を与えるマークであるDNAのシトシン塩基の5番目の位置の新規メチル化を担う2つの酵素の1つである。

20

【0012】

本発明者らは、乳癌や前立腺癌などの固形癌の誘導におけるCHIPの役割を発見した。固形腫瘍浸潤骨髓細胞では、調節不全のサイトカインシグナル伝達によって免疫抑制性腫瘍微小環境 (TME) が促進される。CHIPと固形腫瘍との関連は、浸潤した骨髓細胞がTMEに現れ、過剰な炎症反応を示し、腫瘍促進シグナル伝達を促進することである。CHIPを患う癌患者の場合、病気がより重篤になるか、患者のリスクが高くなる。乳癌の場合、CHIPは進行期乳癌すべてに悪影響を及ぼす。これは、乳癌が進行すると、IL-1βが病気の重症度とともに増加するためである。

30

【0013】

炎症誘発性サイトカインIL-1βは乳癌の進行を促進し、病気の重症度と相関する。骨髓細胞におけるNLRP3インフラマソームの活性化は、IL-1βプロセッシングの主要な原因である。

【0014】

NLRP3インフラマソームの活性化は、組織損傷に対する炎症反応を増幅し、さらなる損傷を媒介する。ダパンストリルは選択的NLRP3インフラマソーム阻害剤であり、ダパンストリルは、NLRP3インフラマソームの活性化を防ぐことで炎症を軽減する。

40

【0015】

動物及びヒト被験体におけるIL-1βとIL-18の産生及び/又は放出を防止し、NLRP3インフラマソームの形成を阻害するダパンストリルの作用機序を考慮して、本発明者らは、CHIP患者の乳癌や前立腺癌などの固形癌の治療を改善するためにダパンストリルの治療介入を導入する方法を発見した。この方法は、まず、Tet2又はDNMT3A変異の有無を検出することによって患者がCHIP状態にあるかどうかを判定し、次にCHIP状態にある患者にダパンストリルによる治療介入を行うことを含む。

【0016】

治療方法

本発明は、患者の乳癌や前立腺癌などの固形癌を治療する方法に関する。この方法は、

50

以下の工程を含む：（a）固形癌を有し、及び非ダパンストリル治療で治療されている患者の試料中のTET2又はDNMT3Aのクローン変異を判定する工程、及び（b1）患者のTET2又はDNMT3Aの変種対立遺伝子頻度（VAF）が0.02より大きい場合、非ダパンストリル治療に加えて有効量のダパンストリルで患者を治療する工程、又は（b2）患者のTET2又はDNMT3AのVAFが0.02以下である場合、ダパンストリル治療を行わずに、非ダパンストリル治療で患者を治療し続ける工程。

【0017】

本方法では、固形癌を有し、非ダパンストリル治療で治療されている患者が特定され、その患者から生物学的試料が取得される。その生物学的試料は、例えば、患者の血液試料又は骨髓細胞であり得る。血液試料が好ましい。次に、患者の試料中のTET2又はDNMT3Aのクローン変異が判定される。

10

【0018】

TET2とDNMT3Aは、最も一般的に変異するCHIPドライバ遺伝子である。TET2又はDNMT3A変異を有する単球とT細胞は、炎症誘発遺伝子発現の非常に類似した増加を示す。

【0019】

癌患者の試料でTET2又はDNMT3Aのクローン変異を判定すると、患者の予後がわかる。本発明者らは、Tet2又はDNMT3AのVAFが高い患者は末期疾患に進行するリスクが高く、ダパンストリル治療の恩恵を受けることを見いだした。ダパンストリル介入療法は、CHIP表現型を逆転させ、他の治療の有効性を弱めるNLRP3活性化を阻害することで、他の非ダパンストリル治療との相乗効果をもたらす可能性がある。

20

【0020】

クローン変異を判定するために、CHIPの閾値はTet2又はDNMT3Aの変種対立遺伝子割合（VAF）が2%に設定される（すなわち、配列決定された対立遺伝子の2%に変異が含まれるか、変異がヘテロ接合性であると仮定すると、細胞の約4%に変異が含まれる）。Tet2又はDNMT3AのVAFは、患者の血液試料から次世代配列決定法又はエラー補正配列決定法によって検出することができる（9、10）。例えば、VAFは、試料の調製、DNAの分離、標的の濃縮、高スループット配列決定法、及びDorshheimer（10）で説明されている変種呼び出しによって検出することができる。

【0021】

30

TET2又はDNMT3Aのクローン変異が判定された後、患者のTET2又はDNMT3Aの変種対立遺伝子頻度（VAF）が0.02を超える場合、患者は非ダパンストリル治療に加えて、有効量のダパンストリルで治療される。患者のTET2又はDNMT3AのVAFが ≤ 0.02 の場合、患者はダパンストリル治療を追加せずに、ダパンストリル以外の治療が継続される。

【0022】

本明細書で使用される「ダパンストリルの有効量」とは、病状を改善し、及び／又は疾患の症状を軽減、改善、及び／又は排除することにより疾患を治療するのに有効なダパンストリルの量である。例えば、有効量とは、癌の増殖を抑制し、及び／又は腫瘍サイズを縮小させる量である。

40

【0023】

本方法によって治療するのに適した固形癌には、例えば乳癌及び前立腺癌が含まれる。乳癌には、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、非浸潤性乳管癌（DCIS）、浸潤性乳管癌（IDC）、炎症性乳癌（IBC）、転移性乳癌、及び妊娠中の乳癌などが含まれる。

【0024】

ダパンストリル介入に適した乳癌の非ダパンストリル治療には、限定されるものではないが、癌免疫療法の1つの形態であるチェックポイント阻害剤療法が含まれる。チェックポイント阻害剤療法は、刺激されると免疫刺激に対する免疫応答を弱めることができる免疫システムの重要な調節因子である免疫チェックポイントを標的とする。一部の癌は、免

50

疫チェックポイント標的を刺激することで攻撃から身を守ることができる。チェックポイント阻害剤は現在乳癌の治療に使用されており、ダパンストリル介入に適したチェックポイント阻害剤には、限定されるものではないが、プログラム細胞死タンパク質 1 (PD-1)、プログラム細胞死リガンド 1 (PD-L1)、及び細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4 (CTLA-4) に対する阻害剤が含まれる。PD-1 は T 細胞の表面に存在し、PD-L1 の受容体である。PD-1 は、炎症性 T 細胞の活性を抑制することで免疫反応をダウンレギュレートする役割を果たす。このメカニズムは、体が自己免疫疾患を予防するのに役立つが、このメカニズムは癌細胞の死滅を防ぐこともできる (11)。

【0025】

ダパンストリル介入に適した乳癌の非ダパンストリル治療には、5-フルオロウリジンやゲムシチビンなどの化学療法も含まれる場合がある。

10

【0026】

ダパンストリル介入に適した前立腺癌の非ダパンストリル治療には、限定されるものではないが、放射線療法、化学療法、及び／又は長期アンドロゲン除去療法が含まれる。現在前立腺癌に承認されている化学療法剤はドセタキセル又はカバキシタキセルであり、これらはアンドロゲン除去療法とともに生存率の上昇に効果があることが証明されている。アンドロゲン産生又はシグナル伝達を標的とするホルモン戦略には、アピラテロン又はエンザルタミドが含まれる。

【0027】

ダパンストリル介入療法はCHIP表現型を逆転させ、他の治療法の有効性を減弱させるNLRP3活性化を阻害することで化学療法との相乗効果をもたらす可能性がある。例えば、ダパンストリル介入療法は、CHIP表現型を逆転させ、抗PD-1及び抗PD-L1などのチェックポイント阻害剤治療との何らかの相乗効果をもたらす可能性がある。

20

【0028】

患者のTET2又はDNMT3Aの変種対立遺伝子頻度(VAF)が0.02を超えており、かつダパンストリルの併用治療に適していると判断された場合、ダパンストリル治療と非ダパンストリル治療を同時に又は順に施すことができる。

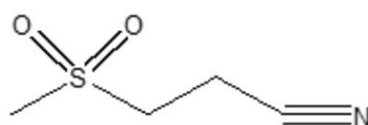
【0029】

化合物

本発明は、精製ダパンストリル(3-メタンスルホニルプロピオニトリル)、又はその医薬的に許容し得る溶媒和物を治療介入として使用する。

30

【化1】



ダパンストリル

【0030】

本明細書で使用する「医薬的に許容し得る溶媒和物」とは、親化合物の望ましい生物学的活性を保持し、かつ望ましくない毒性作用を与えない溶媒和物である。本明細書で使用する用語「溶媒和物」とは、その化合物が、許容される共溶媒と一定の割合で組み合わせられた付加複合体である。共溶媒には、限定されるものではないが、水、酢酸、エタノール、及びその他の適切な有機溶媒が含まれる。

40

【0031】

医薬組成物

医薬組成物中の活性化合物ダパンストリル又はその医薬的に許容し得る溶媒和物は、一般に、注射剤の場合約0.1~5%、錠剤の場合約1~90%、カプセル剤の場合1~100%、局所用剤の場合約0.01~20%、0.05~20%、0.1~20%、0.

50

2～15%、0.5～10%、又は1～5%（w/w）、及びパッチ剤の場合約0.1～5%の量である。

【0032】

本出願で使用される「約」は、記載された値の±10%を指す。

【0033】

不活性成分である医薬的に許容し得る担体は、当業者が従来の基準を使用して選択することができる。医薬的に許容し得る担体としては、限定されるものではないが、非水性の溶液、懸濁液、エマルジョン、マイクロエマルジョン、ミセル溶液、ゲル、及び軟膏が挙げられる。医薬的に許容し得る担体にはまた、限定されるものではないが、生理食塩水及び水性電解質溶液；イオン性及び非イオン性浸透圧剤、例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセロール、及びデキストロース；pH調整剤及び緩衝剤、例えば水酸化物、リン酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、ホウ酸塩、及びトロラミン；抗酸化剤、例えば亜硫酸水素塩、亜硫酸塩、メタ亜硫酸水素塩、チオ亜硫酸塩、アスコルビン酸、アセチルシステイン、システイン、グルタチオン、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、トコフェロール類、及びアスコルビルパルミテートの塩、酸、及び／又は塩基；レシチン、リン脂質などの界面活性剤、限定されるものではないが、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、及びホスファチジイルイノシトールを含む；ポロキサマー及びポロキサミン、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート80、ポリソルベート60、ポリソルベート20）、ポリエーテル（例えば、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコール）；ポリビニル、例えば、ポリビニルアルコール、ポビドン；セルロース誘導体、例えばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びこれらの塩；石油誘導体、例えば鉱油、白色ワセリン；脂肪、例えばラノリン、ピーナツ油、パーム油、大豆油；モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド；アクリル酸のポリマー、例えばカルボキシポリメチレンゲル、及び疎水的に修飾された架橋アクリレート共重合体；デキストランなどの多糖類、及びヒアルロン酸ナトリウムなどのグリコサミノグリカンが含まれる。このような医薬的に許容し得る担体は、よく知られた防腐剤（限定されるものではないが、塩化ベンザルコニウム、エチレンジアミン四酢酸及びその塩、塩化ベンゼトニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、メチルパラベン、チメロサル、フェニルエチルアルコールが含まれる）を使用して細菌汚染から保護することができ、又は単回若しくは複数回の使用のために防腐剤を含まない製剤として処方することができる。

【0034】

例えば、ダパンストリルの錠剤処方又はカプセル剤は、生物活性がなく、活性化合物と反応しない他の賦形剤を含み得る。錠剤の賦形剤には、充填剤、結合剤、潤滑剤及び流動促進剤、崩壊剤、湿潤剤、及び放出速度調整剤が含まれ得る。結合剤は、製剤の粒子の接着を促進するため、錠剤にとって重要である。結合剤の例には、限定されるものではないが、カルボキシメチルセルロース、セルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カラヤゴム、デンプン、トラガカントゴム、ポリ（アクリル酸）、ポリビニルピロリドンが含まれる。

【0035】

例えば、ダパンストリルのパッチ製剤は、いくつかの不活性成分、例えば1，3-ブチレングリコール、ジヒドロキシアリミニウムアミノアセテート、エデト酸二ナトリウム、D-ソルビトール、ゼラチン、カオリン、メチルパラベン、ポリソルベート80、ポビドン、プロピレングリコール、プロピルパラベン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム、酒石酸、二酸化チタン、精製水を含み得る。パッチ製剤はまた、皮膚浸透性増強剤、例えば乳酸エステル（例えば、ラウリル乳酸）やジエチレングリコールモノエチルエーテルも含み得る。

【0036】

ダパンストリルを含む局所製剤は、ゲル、クリーム、ローション、液体、エマルジョン

10

20

30

40

50

、軟膏、スプレー、溶液、懸濁液の形態であり得る。局所製剤中の不活性成分には、例えば、限定されるものではないが、ラウリル乳酸（皮膚軟化剤／浸透促進剤）、ジエチレングリコールモノエチルエーテル（皮膚軟化剤／浸透促進剤）、DMSO（溶解促進剤）、シリコーンエラストマー（レオロジー／テクスチャー改質剤）、カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド（皮膚軟化剤）、オクチサレート（皮膚軟化剤／UVフィルター）、シリコーン液（皮膚軟化剤／希釈剤）、スクアレン（皮膚軟化剤）、ヒマワリ油（皮膚軟化剤）、二酸化ケイ素（増粘剤）が含まれる。1つの実施態様において、ジエチレングリコールモノエチルエーテルが局所用ゲル製剤に含まれる。

【0037】

ダパンストリルの医薬組成物は、全身投与又は局所投与によって適用することができる。全身投与には、限定されるものではないが、経口、非経口（例えば、静脈内、筋肉内、皮下、又は直腸）、及び吸入投与が含まれる。全身投与では、活性化合物はまず血漿に到達し、次に標的組織に分布する。経口投与は、本発明にとって好ましい投与経路である。局所（local）投与には局所（topical）投与が含まれる。

10

【0038】

組成物の投与量は、被験体の乳癌の程度及び各患者の個々の応答に基づいて変化し得る。全身投与の場合、送達される活性化合物の血漿濃度は変化し得るが、一般に $1 \times 10^{-10} \sim 1 \times 10^{-4}$ モル／リットル、好ましくは $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-5}$ モル／リットルである。

【0039】

1つの実施態様において、ダパンストリルは被験体に経口投与される。経口投与の投与量は、一般に、被験体の年齢及び状態に応じて、少なくとも $1 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ かつ $100 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ 未満であり、好ましくは $5 \sim 100 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ である。例えば、経口投与の投与量は、ヒト被験体の場合、 $1 \sim 10$ 、又は $1 \sim 50$ 、又は $1 \sim 100$ 、又は $5 \sim 50$ 、又は $5 \sim 100$ 、又は $10 \sim 50$ 、又は $10 \sim 100 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ である。例えば、経口投与の投与量は、ヒト被験体の場合、 $100 \sim 10,000 \text{ mg} / \text{日}$ であり、好ましくは $100 \sim 2500$ 、 $500 \sim 2500$ 、 $500 \sim 4000$ 、 $1000 \sim 5000$ 、 $2000 \sim 5000$ 、 $2000 \sim 6000$ 、又は $2000 \sim 8000 \text{ mg} / \text{日}$ である。薬剤は、1日1回、2回、3回、又は4回経口投与することができる。患者は、14日間、最長1ヶ月、2ヶ月、若しくは3ヶ月、又は生涯にわたって毎日治療を受ける。

20

30

【0040】

1つの実施態様において、ダパンストリルは被験体に静脈内投与される。静脈内ボラス注射又は静脈内注入の投与量は、一般に $0.03 \sim 5$ 又は $0.03 \sim 1 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ である。

【0041】

1つの実施態様において、ダパンストリルは被験体に皮下投与される。皮下投与の投与量は、一般に $0.3 \sim 20$ 、 $0.3 \sim 3$ 、又は $0.1 \sim 1 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ である。

【0042】

1つの実施態様において、ダパンストリルは局所的に適用される。局所用ダパンストリル組成物は、医学的問題及び疾患の病態に応じて、1日少なくとも1回若しくは2回、又は1日3～4回、局所的に適用される。一般に局所用組成物は、約 $0.01 \sim 20\%$ 、又は $0.05 \sim 20\%$ 、又は $0.1 \sim 20\%$ 、又は $0.2 \sim 15\%$ 、 $0.5 \sim 10$ 、又は $1 \sim 5\%$ （w/w）の活性化合物を含む。通常、1回の投与につき、 $0.2 \sim 10 \text{ mL}$ の局所用組成物が個体に適用される。

40

【0043】

当業者は、ダパンストリルの広範な送達メカニズムが本発明に適している可能性があることを認識するであろう。

【0044】

乳癌患者又は前立腺癌患者がダパンストリルで追加治療されることが決定された場合、患者に対する非ダパンストリル治療は、患者に対して既に確立されているものと同じプロ

50

トコールに従う。あるいは、患者の非ダパンストリル治療の投与量又は治療間隔を減らすこともできる。

【0045】

本発明は、ヒト、ウマ、イヌ、ネコなどの哺乳動物被験体の治療に有用である。本発明は、特にヒトの治療に有用である。

【0046】

本出願は、ダパンストリル治療が、ダパンストリル治療を受けていないマウスと比較して、 $Tet2^{+/-}$ マウスのE0771TNBCの腫瘍増殖が減少させることを証明した。

【0047】

さらに、本発明者らは、腫瘍を有する $Tet2^{+/-}$ マウスから培養した骨髄細胞が、野生型マウスと比較してIL-1 β 産生を増加させることを証明した。さらに、ダパンストリルで治療した腫瘍を有する $Tet2^{+/-}$ マウスの骨髄細胞は、未治療の $Tet2^{+/-}$ マウスと比較して、IL-1 β の分泌が有意に少なかった。

【0048】

トリプルネガティブ乳癌では、IL-1 β は免疫抑制性TMEを促進する。本発明者らは、腫瘍を有する $Tet2^{+/-}$ マウスが骨髄接着細胞においてより多くのIL-1 β を産生することを証明しており、これは、 $Tet2^{+/-}$ 変異の増加が宿主の免疫抑制性TMEに対する感受性を高めることを示している。 $Tet2^{VAF}$ が増加したCHIP患者は末期疾患に進行するリスクが高く、ダパンストリル介入療法はIL-1 β の産生を阻害し、患者の状態を改善する。ダパンストリルは、IL-1 β の産生を阻害することでCHIP表現型を逆転させるのに効果的であり、NLRP3インフラマソーム活性を阻害する。

【0049】

本出願は、転移性乳房における機能喪失型TET2変異の腫瘍促進結果を示した。 $Tet2^{-CH}$ は、それ自体が特定の疾患を表すものではないが、IL-1 β 媒介疾患を悪化させる事前ロードされたトリガーとして機能する。本発明者らは、 $Tet2^{+/-}$ 生殖細胞系マウスで腫瘍の増殖が2倍に増加することを証明した。この観察結果が単に生物全体の $Tet2$ ヘテロ接合性のアーティファクトなのか、それとも本当に $Tet2^{-CH}$ の現象なのかを判定するために、本発明者らは、25%の $Tet2^{-CH}$ を含む混合BMを使用してBMキメラマウスを作成し、 $Tet2^{+/-}$ 骨髄キメラでは $Tet2^{+/-}$ 対照群と比較して腫瘍の増殖が2倍に増加したことを示し、これが確かにCHの結果であることを証明した。

【0050】

さらに、本出願は、 $Tet2^{+/-}$ キメラにおける血漿CCL2及びKCの誘導を介する腫瘍微小環境(TME)へのNLRP3依存性の骨髄細胞の動員が腫瘍浸潤顆粒球の増加をもたらすことを示す。本発明者らは一貫して、TMEにおけるドナー由来の $Tet2^{+/-}$ 変異体の有意な増加を観察し、これによりこれらの高炎症性細胞をTMEに配置する。これらのデータは、乳癌TMEへの高炎症性 $Tet2^{+/-}$ 骨髄細胞の動員が乳癌の進行を促進することを証明している。

【0051】

$Tet2^{+/-}$ 腫瘍を有するマウスの食餌にダパンストリルを加えると、顆粒球レベルが $Tet2^{+/-}$ マウスのものと同程度に正常化され、IL-1 β への依存を反映している。これらのデータは顆粒球が腫瘍の進行に関与していることを示しており、腫瘍増殖を促進するIL-1 β 誘導性顆粒球形成サイクルを強調している。従って、ダパンストリルは、 $Tet2^{+/-}$ CH又はDNMT3A $^{-CH}$ によって媒介される炎症性疾患を中和する治療アプローチである。

【0052】

以下の実施例は、本発明をさらに説明するものである。これらの実施例は、本発明を例示することのみを意図しており、本発明を限定するものと解釈すべきではない。

10

20

30

40

50

【実施例】

【0053】

以下の実施例では、以下の材料及びプロトコールを使用した。

【0054】

マウス

Tet2対立遺伝子がヘテロ接合性であるか、又はTet2対立遺伝子が野生型である6～8週齢のB6(Cg)-Tet2tm1.2Rao/J(JAX)雌マウスを、Jackson Laboratoriesから購入した。

【0055】

細胞株

マウス転移性乳癌細胞株E0771はATCCから購入した。E0771細胞を、10% FBS、1%ヘペス、100単位/mlペニシリン、0.1mg/mlストレプトマイシンを補足したRPMI (Corning)で培養した。細胞を、加湿5%CO₂雰囲気中37℃で維持した。

【0056】

腫瘍モデル

2×10⁵個のE0771細胞をマトリゲルと混合し、乳腺脂肪パッドに同所移植した(0日目)。ダパンストリルで処理したマウスには、E0771細胞移植後3日目から、7.5gダパンストリル/kgの飼料を含む食物ペレットを自由に与え、殺処分するまで続けた。生殖細胞系マウスモデルでは18日目に、キメラマウスモデルでは15日目に殺処分した。マウスは通常1日あたり約4gの食餌を摂取するため、対照群では1日あたり約0mg/kg/日、処理群では1日あたり約1,000mg/kgという用量になる。マウスの食餌に含まれるこの食物ペレット濃度(食物中のダパンストリル7.5g/kg)は、1日あたり1,000mgの用量でダパンストリルを経口投与されたヒトの血中濃度(40μg/ml血液レベル)とほぼ同じであった(14)。野生型マウスとTet2^{+/+}マウスには、ダパンストリルを含まない対照食物ペレットを与えた。マウスは、E0771細胞移植後15～18日後に殺処分された。腫瘍の体積は、デジタルノギスで測定した1/2(長さ×幅×高さ)を使用して評価した。

【0057】

キメラ骨髄(BM)を有するマウス

ヒトCHIPにさらに近いマウスモデルを作成するために、75%が野生型(WT)で、25%がTet2ホモ接合性(Tet2^{+/+})又はヘテロ接合性(Tet2^{+/-})のキメラ骨髄(BM)を有するマウスを作成した。WT又はTet2^{+/-}細胞の造血への寄与を識別するために、汎造血マーカーCD45を使用した。フローサイトメトリー分析を使用して蛍光標識抗体で識別することができるCD45⁺CD57BL/6及びBoy/J(それぞれCD45.2及びCD45.1)の変種を有する2つのコンジェニックマウス系統を使用した。キメラBMを作成するために、Boy/Jレシピエントマウス(CD45.1)に11gyの分割線量を3時間間隔で致死的に照射した。放射線照射されたレシピエントマウスに、75%CD45.1WTと25%CD45.2 Tet2^{+/+}又はTet2^{+/-}の混合物である200万個の未分画BM細胞を移植した。細胞を後眼窩(RO)副鼻腔注射によって投与した。ドナー由来細胞の移植をモニターするために、マウスの顎下静脈から4週間ごとに採血した。次に血液を溶血によって処理して赤血球を除去し、その後、フローサイトメトリー分析のために白血球を蛍光抗体で染色した。

【0058】

移植から6週間後、乳癌細胞の同所移植によってマウスに乳房腫瘍を移植した。腫瘍の進行は、ノギスを使用してマウスの腫瘍の体積を測定することによって評価した。15日間後、マウスを殺処分にし、骨髄、末梢血、腫瘍を採取してフローサイトメトリー分析を行い、免疫細胞集団のレベルと、WT又はTet2^{+/+}又はTet2^{+/-}骨髄細胞の相対的寄与を判定した。

【0059】

骨髄サイトカイン産生

腫瘍を有するマウスから骨髄細胞を採取し、 $40\mu\text{M}$ 細胞ストレーナーで濾過した。 3×10^6 個の細胞を24ウェルプレートに播種し、一晚培養した。翌日、非接着画分を除去し、接着画分を $10\mu\text{M}$ ダパンストリルで処理し、 10% FBS、 100 単位/ mL ペニシリン、 $0.1\text{mg}/\text{mL}$ ストレプトマイシンを補足したRPMIで24時間培養した。サイトカインを、DuoSet ELISA (R&D Systems) を使用して細胞培養上清で測定した。

【0060】

フローサイトメトリー

骨髄の分離と細胞染色を、染色培地 (SM、熱不活化ウシ胎児血清 [FBS、VWR 97068-05] を最終濃度 2% で補足したハックス平衡塩溶液 [HBSS 1 $\times$ 、Corning 1-022-CM]) で氷上で実施した。大腿骨と脛骨を 3mL のSMでフラッシュし、続いてACK溶解緩衝液で赤血球を溶解した。末梢血を心臓から分離し、赤血球溶解緩衝液に入れた。赤血球溶解後、細胞を抗体カクテルとともに氷上で30分間インキュベートし、その後洗浄して、ヨウ化プロピジウムを含むSMに再懸濁して死細胞を染色した。フローサイトメトリーはBD FACSCelestaで実施した。

【0061】

接着性骨髄の分離、培養、及び刺激

骨髄細胞を、上記のように4本の長骨から採取し、 $40\mu\text{M}$ 細胞ストレーナーで濾過した後に計数した。 1×10^6 個の細胞を平底組織培養プレートに播種し、一晚培養した。翌日、非接着画分を除去し、接着画分をあとの実験に使用した。

【0062】

サイトカイン分析

ウェスタンブロット及びサイトカイン分析では、接着骨髄細胞を $\pm\text{LPS}$ ($100\text{ng}/\text{mL}$) で刺激し、さらに24時間培養した。細胞を、 10% FBS、 100 単位/ mL ペニシリン、及び $0.1\text{mg}/\text{mL}$ ストレプトマイシンを補足したRPMIで培養した。馴化培地刺激では、 1×10^6 個の細胞を72時間培養してE0771馴化培地を採取し、上清を採取して遠心分離し、細胞残骸を除去した。その後、馴化培地を通常の培地に1:2の割合で加え、24時間培養した。サイトカインを、DuoSet ELISA (R&D Systems) を使用して細胞培養上清で測定した。

【0063】

実施例1A：ダパンストリルは $\text{Tet}2^{+/-}$ マウス (生殖細胞系列) の乳房腫瘍体積を減少させた

骨髄細胞は乳癌TMEにおける腫瘍促進性 $\text{IL}-1\beta$ の主な発生源であり、そして腫瘍浸潤白血球では $\text{TET}2$ 変異が報告されている。 $\text{Tet}2$ 欠損マウスの骨髄細胞は炎症刺激後に $\text{IL}-1\beta$ 遺伝子発現が増加するため、 $\text{Tet}2$ ヘテロ接合性マウスがより悪性度の高い乳癌表現型を示すかどうかを評価した。マウス転移性ルミナルB乳癌細胞株E0771を $\text{Tet}2^{+/+}$ (WT) 又は $\text{Tet}2^{+/-}$ 生殖細胞系列マウスに同所移植した。移植後3日目に、マウスに对照飼料又はOLT1177 (登録商標) (ダパンストリル) を豊富に含む栄養学的に同一の飼料を15日間与えた。E0771細胞移植後21日目にマウスを殺処分した。

【0064】

腫瘍体積の結果は図1に示される。 $\text{Tet}2^{+/-}$ マウスは、 $\text{Tet}2^{+/+}$ (WT) マウスと比較して腫瘍増殖が2倍増加した ($p<0.05$)。さらに、ダパンストリル飼料を与えられた $\text{Tet}2^{+/-}$ マウスでは、標準飼料を与えられた $\text{Tet}2^{+/-}$ マウスと比較して腫瘍増殖が有意に抑制された (68% 減少、 $p<0.01$)。ダパンストリルを与えられた $\text{Tet}2^{+/+}$ (WT) マウスの腫瘍増殖も、標準飼料と比較して有意に減少した ($p<0.05$)。ダパンストリル飼料を与えられた $\text{Tet}2^{+/+}$ (WT) マウスと $\text{Tet}2^{+/-}$ マウスの間で腫瘍増殖に変化は見られなかった (図1)。

【0065】

10

20

30

40

50

実施例 1 B : ダパンストリルは $Tet2^{+/-}$ マウスにおける $IL-1\beta$ 産生を減少させた

次に、腫瘍を有するマウスの骨髄細胞の炎症性の可能性を評価した。実施例 1 の腫瘍を有するマウスから骨髄接着細胞を培養し、LPSで一晩刺激した。腫瘍を有する $Tet2^{+/-}$ マウスから培養した骨髄細胞は、WTと比較して $IL-1\beta$ 産生が増加した ($p < 0.01$ 、図 1 B)。さらに、ダパンストリルで処理した腫瘍を有する $Tet2^{+/-}$ マウスの接着骨髄細胞は、未処理の $Tet2^{+/-}$ マウスと比較して $IL-1\beta$ の分泌が有意に少なかった ($p < 0.05$ 、図 2)。

【0066】

実施例 2 : ダパンストリルは $Tet2^{+/-}$ 骨髄キメラモデルにおける乳房腫瘍の体積を減少させた

CHは、造血コンパートメントにおける体細胞変異のクローン増殖を特徴とする。この例では、骨髄キメラモデル(クローン性造血の実験モデル)における $Tet2$ 欠損の腫瘍促進的役割が維持されているかどうかを判定した。

【0067】

$Tet2^{+/-}$ 及び $Tet2^{+/-}$ ドナーマウスの未分画骨髄(BM)細胞を、 $CD45.1 + Boy/J$ 競合物BMと1:3のドナー:競合物比率で混合し、細胞を致死量の放射線を照射した Boy/J レシピエントマウスに移植した。移植から6週間後、 $E0771$ 細胞を上記のように同所移植した。移植後3日目に、マウスに对照食餌又はダパンストリル強化食餌を与えた。 $Tet2^{+/-}$ キメラマウスにおいて加速した腫瘍増殖の本質的に同一のパターンが観察され($p < 0.05$)、これは、ダパンストリル食餌を与えた $Tet2^{+/-}$ キメラマウスで再び抑制された($p < 0.001$)。同様に、ダパンストリルは、 $Tet2^{+/-}$ キメラ動物における腫瘍増殖も、ダパンストリルで処理した $Tet2^{+/-}$ キメラマウスと同等のベースラインレベルまで抑制した(図2)。実施例1及び実施例2の結果は、 $Tet2^{+/-}$ が乳癌の進行を促進し、ダパンストリルが腫瘍増殖の抑制するのに有効であることを示す。

【0068】

実施例3. 加速した $TET2^{+/-}$ 駆動乳癌増殖はダパンストリルによって抑制される
まとめて骨髄細胞と呼ばれる顆粒球及び単球は、骨髄の造血幹細胞に由来する共通前駆細胞から分化した子孫である。

【0069】

この例では、まず、 $Tet2$ 欠損骨髄細胞が末梢血(図3A)及び腫瘍(図3B)にどの程度浸潤しているかを評価した。図3Aは、 $Tet2^{+/-}$ マウスと比較して、 $Tet2^{+/-}$ キメラマウスの末梢血中のドナー由来細胞の頻度が有意に増加したことを示す。図3Bは、 $Tet2^{+/-}$ キメラマウスの腫瘍中の $Tet2^{+/-}$ ドナー由来細胞の頻度が、 $Tet2^{+/-}$ マウスと比較して有意に増加したことを示す。

【0070】

図4Aは、標準食餌を与えられた $Tet2^{+/-}$ キメラでは、標準食餌を与えられた $Tet2^{+/-}$ キメラと比較して、腫瘍浸潤顆粒球の総数が有意に増加したことを示す($p < 0.05$)。図4Aはまた、標準食餌を与えられた $Tet2^{+/-}$ キメラと比較して、ダパンストリル食餌を与えられた $Tet2^{+/-}$ キメラでは腫瘍浸潤顆粒球が有意に減少したことも示す($p < 0.05$)。

【0071】

図4Bは、標準食餌を与えられた $Tet2^{+/-}$ キメラでは、標準食餌を与えられた $Tet2^{+/-}$ キメラと比較して、腫瘍浸潤顆粒球のMHC-IIタンパク質(gMFI)の発現が有意に少ないことを示す($p < 0.05$)。 $Tet2^{+/-}$ キメラで認められたMHC-II発現の減少は、ダパンストリル食で回復した($p < 0.001$)。

【0072】

図5は、図2のBMキメラマウスにおける血漿ケモカイン及びサイトカインを示す。図5に示すように、標準食餌を与えられた $Tet2^{+/-}$ キメラマウスでは、標準食餌を与

10

20

30

40

50

えられた $Tet2^{+/-}$ キメラと比較して、循環 CCL2 及び KC が増加した ($p < 0.05$)。さらに、ダパンストリル食餌を与えられた $Tet2^{+/-}$ キメラでは、標準食餌を与えられた $Tet2^{+/-}$ キメラと比較して、循環 CCL2 及び KC が有意に減少した ($p < 0.05$)。

【0073】

まとめるとこれらのデータは、乳癌によって促進された $Tet2^{+/-}$ クローンの増殖が、いかにして TME の炎症環境を永續させ、それにより乳癌の進行を促進したかを、そしてダパンストリルが $Tet2^{+/-}$ クローンの増殖を減少させることができたかを示す。

【0074】

参考文献

1. Y. Guo, et al. *Cancer Res* 77, 6429-6441 (2017).
2. S. Shalapour, et al. *J Clin Invest* 125, 3347-3355 (2015).
3. C. A. Dinarello. *Blood* 117, 3720-3732 (2011).
4. R. N. Apte, et al. *Cancer Metastasis Rev* 25, 387-408 (2006).
5. C. A. Dinarello. *Cancer Metastasis Rev* 29, 317-329 (2010).
6. B. Guo, et al. *Sci Rep* 6, 36107 (2016).
7. K. L. Lee, et al. *Cancers* 11(9), 1334 (2019).
8. C. Marchetti, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115, E1530-E1539 (2018).
9. A. Young, et al. *Nature Communications*. DOI: 10.1038 (2016)
10. L. Dorsheimer, et al. *JAMA Cardiol.* 4:25-33 (2019)
11. N. L. Syn, et al. *Lancet Oncology* 18(12), PE731-E741 (2017).

【0075】

以上から、本発明の特定の実施態様は例示を目的として本明細書に記載されているが、本発明の範囲から逸脱することなく様々な変更を加えることができることが理解されるであろう。従って、本発明は添付の特許請求の範囲によって限定されるものではない。

【図面】

【図 1 A】

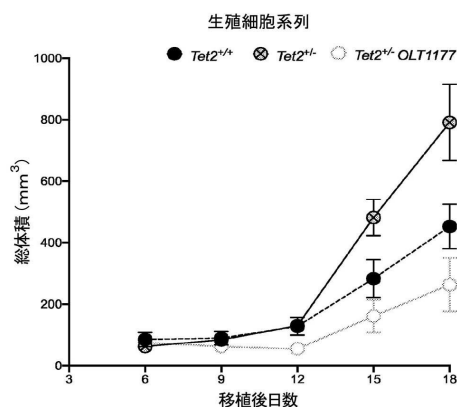


FIG. 1A

【図 1 B】

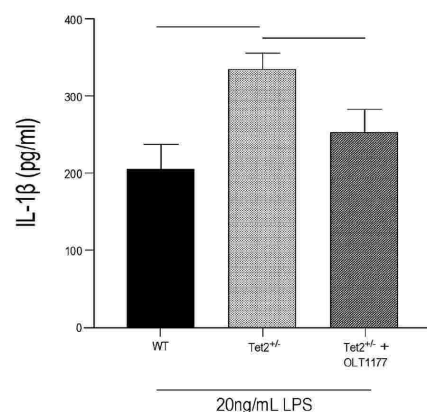


FIG. 1B

10

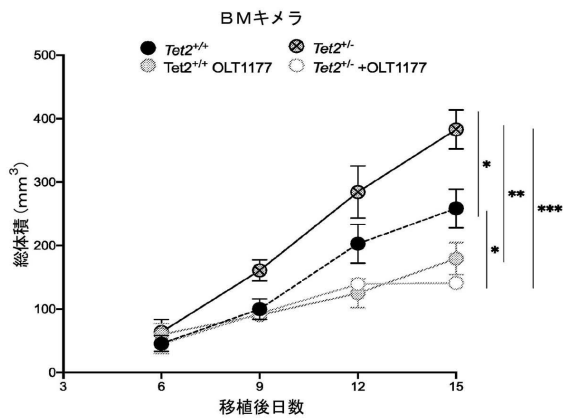
20

30

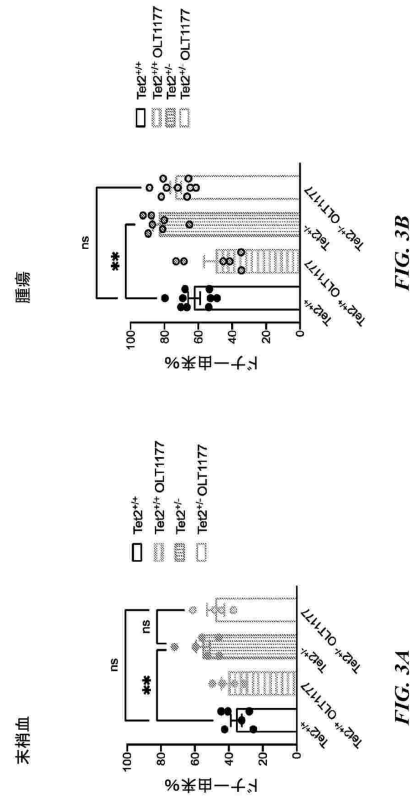
40

50

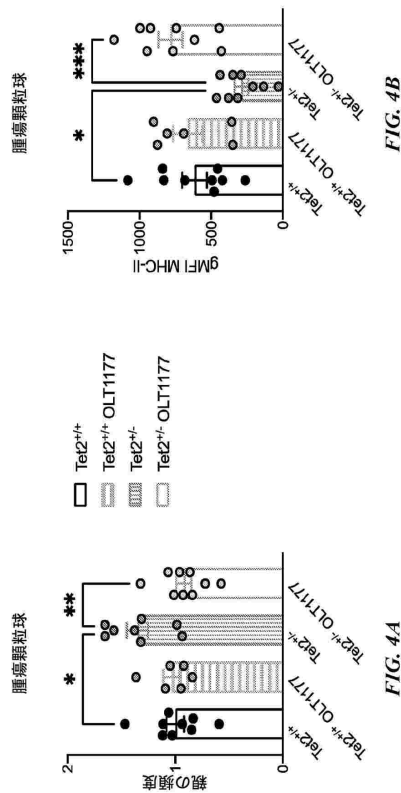
【図 2】



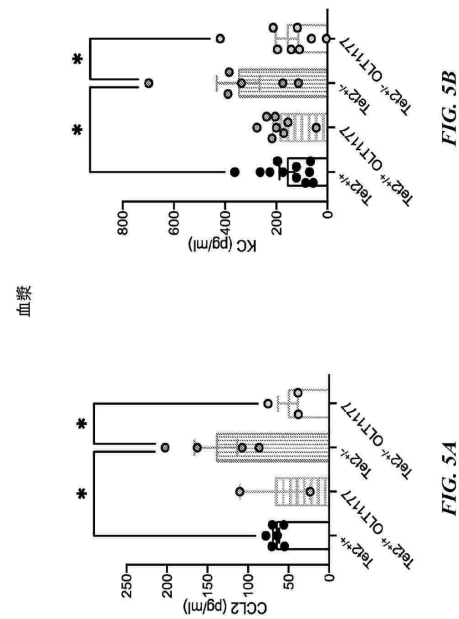
【図 3】



【図 4】



【図 5】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 23/63452
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. G01N 33/574, C07K 16/28, C07K 16/30 (2023.01) ADD. C12Q 1/6886 (2023.01) CPC - INV. C12Q 1/6886, C07K 16/28, G01N 33/57407 ADD. C12Q 2600/106, C12Q 2600/156 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2021/0102199 A1 (ILLUMINA, INC.) 08 April 2021 (08.04.2021) para [0028]; [0050]; [0053]	1-9
Y	US 2021/0077582 A1 (DUKE UNIVERSITY) 18 March 2021 (18.03.2021) para [0038]; [0041]; [0044]; [0049]; [0050]; [0051]; [0054]; [0058]	1-9
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09 May 2023		Date of mailing of the international search report JUN 21 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Karl Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I テーマコード (参考)

A 6 1 K 39/395 (2006.01) A 6 1 K 39/395 E
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 K 39/395 T
A 6 1 P 37/02 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 P 35/04 (2006.01) A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 35/04

,MC,ME,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,C
O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I
R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,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

弁理士 池田 達則

(74)代理人 100225598

弁理士 桐島 拓也

(72)発明者 チャールズ エー. ディナレロ

アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 0 0 6 5 , ニューヨーク, フィフス アベニュー 8 0 0 , 2 5 フ
ロア, シー／オー オラテック セラピューティクス リミティド ライアビリティ カンパニー

(72)発明者 イサク テンジェスダル

アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 0 0 6 5 , ニューヨーク, フィフス アベニュー 8 0 0 , 2 5 フ
ロア, シー／オー オラテック セラピューティクス リミティド ライアビリティ カンパニー

F ターム (参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZA811 ZB072 ZB261 ZC751

4C085 AA13 CC21 EE03

4C206 AA01 AA02 HA12 MA01 MA02 MA04 MA72 NA05 NA14 ZA81
ZB26 ZC75