

(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2021-510702

(P2021-510702A)

(43) 公表日 令和3年4月30日(2021.4.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 47/60 (2017.01)</b>	A 6 1 K 47/60	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 45/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
<b>A 6 1 K 31/4745 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4745	
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2020-538844 (P2020-538844)	(71) 出願人	510340997 プロリンクス エルエルシー アメリカ合衆国 94158 カリフォル ニア、サン フランシスコ、ミッショ ン ベイ ブルヴァード サウス 455、ス イート 145
(86) (22) 出願日	平成31年1月11日 (2019.1.11)	(74) 代理人	110000578 名古屋国際特許業務法人
(85) 翻訳文提出日	令和2年9月14日 (2020.9.14)	(74) 代理人	100120293 弁理士 中谷 智子
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/013314	(72) 発明者	サンティ ダニエル ヴィー アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94 117 サン フランシスコ ベルグレイ ヴ 217
(87) 国際公開番号	W02019/140271		
(87) 国際公開日	令和1年7月18日 (2019.7.18)		
(31) 優先権主張番号	62/617,095		
(32) 優先日	平成30年1月12日 (2018.1.12)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/674,483		
(32) 優先日	平成30年5月21日 (2018.5.21)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 相乗的がん治療

## (57) 【要約】

脱離をin situで受ける結合を介して高分子に連結されたトポイソメラーゼI阻害剤のコンジュゲートは、がん担持対象者において評価された1つまたは複数のDNA損傷応答(DDR)の欠陥、細胞周期チェックポイント阻害剤、および/またはDDR阻害剤との組み合わせで、がん担持対象者のアウトカムを改善する。

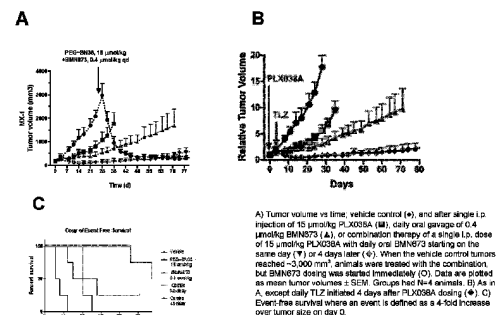


Figure 3

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

がんの治療が必要な対象者におけるがんの治療方法であって、該対象者は、DNA損傷応答（DDR）に1つまたは複数の欠陥があると診断されており、該対象者に、有効量の、脱離機構による切断を受け得るリンカーを介して高分子に結合されたトポイソメラーゼⅠ阻害剤のコンジュゲートを投与することを含む方法。

**【請求項 2】**

前記対象者に、前記コンジュゲートと組み合わせて、有効量のDDRの阻害剤を投与することを含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記対象者に、前記コンジュゲートと組み合わせて、有効量の細胞周期チェックポイント阻害剤を投与することを含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記欠陥があるかないかについて前記対象者を診断することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記トポイソメラーゼⅠ阻害剤がSN-38である、請求項1に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記高分子がポリエチレングリコール（PEG）である、請求項5に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記コンジュゲートがPLX038である、請求項5に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記対象者におけるDDRの欠陥が相同的組換え修復（HRR）の欠陥または一本鎖切断修復の欠陥であるか、該欠陥が腫瘍抑制遺伝子にある、請求項1～7のいずれか1つに記載の方法。

**【請求項 9】**

前記DDRの阻害剤が、HRR修復の阻害剤または一本鎖切断修復の阻害剤である、請求項2に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記細胞周期チェックポイント阻害剤が、CHK1、CHK2またはWee1キナーゼの阻害剤である、請求項3に記載の方法。

**【請求項 11】**

がんの治療が必要な対象者におけるがんの治療方法であって、該対象者に、有効量の、脱離機構による切断を受け得るリンカーを介して高分子に結合されたトポイソメラーゼⅠ阻害剤のコンジュゲートを、有効量のDDRの阻害剤と組み合わせて投与することを含む方法。

**【請求項 12】**

前記阻害剤がHRR修復または一本鎖切断修復の阻害剤である、請求項11に記載の方法。

**【請求項 13】**

がんの治療が必要な対象者におけるがんの治療方法であって、該対象者に、有効量の、脱離機構による切断を受け得るリンカーを介して高分子に結合されたトポイソメラーゼⅠ阻害剤のコンジュゲートを、有効量の細胞周期チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与することを含む方法。

**【請求項 14】**

前記細胞周期チェックポイント阻害剤が、CHK1、CHK2またはWee1キナーゼの阻害剤である、請求項13に記載の方法。

**【請求項 15】**

前記トポイソメラーゼⅠ阻害剤がSN-38である、請求項11～14のいずれか1つに記載の方法。

**【請求項 16】**

10

20

30

40

50

前記高分子がポリエチレングリコール（PEG）である、請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

前記コンジュゲートがPLX038である、請求項15に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

この出願は、2018年1月12日出願の米国仮出願第62/617,095号、2018年5月21日出願の米国仮出願第62/674,483号、2018年7月27日出願の米国仮出願第62/711,421号、2018年8月9日出願の米国仮出願第62/716,788号、2018年8月9日出願の米国仮出願第62/716,796号、2018年7月18日出願の米国仮出願第62/700,147号、および2018年7月27日出願の米国仮出願第62/711,423号からの優先権を主張するものであり、これらの開示内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

技術分野

本発明は、がんを治療するための、脱離（beta elimination）を受ける結合（linkage）を介して高分子に連結されたトポイソメラーゼⅠ阻害剤の使用に関する。より具体的には、本発明は、薬物動態が適切に制御される場合のトポイソメラーゼⅠ阻害剤によるがん担持対象者の治療に関し、該対象者にはDNA損傷応答（DNA damage response：DDR）の遺伝的欠陥があり、かつ/または前記治療は、トポイソメラーゼⅠ阻害剤を、DDRの阻害剤と組み合わせて、または細胞周期チェックポイント阻害剤と組み合わせて、投与することを含む。ある実施形態では、本発明は、DDRに必要な遺伝子の欠陥により、別の遺伝子が細胞生存に不可欠となる場合の、がん細胞における合成致死の相互作用（synthetic lethal interactions）の利用を必然的に伴う。

【背景技術】

【0003】

トポイソメラーゼⅠ阻害剤は、様々ながんの治療でよく知られており、トポイソメラーゼⅠにより触媒される必須のライゲーションステップの阻害剤である。トポイソメラーゼⅠはDNA複製の際のスーパーコイル形成によって生じる張力の緩和が原因で起こる一本鎖DNA損傷を修復する。（DNA複製にはトポイソメラーゼⅠが必要である。）トポイソメラーゼⅠ阻害剤には、カンプトテシンとその類似体が含まれる。これらの化合物の多くは承認されており、多種多様ながんの治療で化学療法として使用されている。

【0004】

特定の遺伝的欠陥があるがん細胞では、そのような欠陥のないがん細胞と比較して、トポイソメラーゼⅠ阻害剤の投与は増強された効果を示すことが観察されている。例えば、トポイソメラーゼ阻害剤であるSN-38は、ポリエチレングリコールとのコンジュゲートとして、乳腺腫瘍があるBRCA1欠損マウスに投与されており、BRCA1欠損症とトポイソメラーゼのSN-38による阻害との組み合わせが効果的であるだけでなく、ABCG2により媒介される化学療法抵抗性をも克服する。例えば、Zander, S.A.L. et al., PLOS One (2012) 7:e45248を参照されたい。さらに、様々なトポイソメラーゼ阻害剤は、DDR阻害剤および/または細胞周期チェックポイント阻害剤である追加の抗がん剤との組み合わせで併用投与されてきた。例えば、Abal, M. et al., Oncol. Gene (2004) 23:1737-1744; Wainberg, Z.A. et al., Targ Oncol. (2017) 12:775-785; Verschraegen, C.F. et al., Cancer (2013) 5:418-429; およびGray, J. et al., Cancer Biol. and Ther. (2012) 13:614-622; Josse, R. et al., Cancer Res (2014) 74:6968-6978; Ma, C.X., et al., Breast Cancer Res Treat (2013) 137:483-492を参照されたい。また、in vitroの研究では、DNAの複製と修復に重要なタンパク質であるウェルナー症候群ヘリカーゼ（Werner Syndrome helicase：WRN）の発現を阻害することが、がん細胞に対するイリノテカンの効果を高めることも示されている。Futami, K., et al., Biol Pharm Bull (2007) 30:1958-1961を参照されたい。細胞チェックポイント阻害剤と様々なDNA損傷薬との組み合わせも臨床試験でテストさ

れている。(Visconti, R. et al., J. Exp. Clin. Cancer Res. (2016) 35:153を参照されたい。)

【0005】

さらに、様々な遺伝子およびゲノム位置にわたるDNA損傷応答の欠損症を取り巻く広範な知識が存在している(Knijnenburg, T.A. et al., Cell Reports (2018) 23:239-254を参照されたい)。

【0006】

SN-38などの、トポイソメラーゼI阻害剤の高分子への結合は、Zhao, H. et al., Bioconjugate Chem. (2008) 19:849-859およびKoizumi, F. et al., Cancer Res. (2006) 66:10048-10056に報告されている。本発明において有用なコンジュゲートの特定のセットは、Santi, D.V. et al., J. Med. Chem. (2014) 57:2303-2314に開示されている。NKTR-102という通称の、PEG化イリノテカンである追加のコンジュゲートも知られている。

10

【0007】

本発明は、腫瘍対象者におけるトポイソメラーゼI阻害剤による改善された治療方法を提供する。この方法は、対象者のがん細胞の生殖細胞変異もしくは他の機能障害に関連する対象者の固有のDDR欠陥を利用するか、または合成致死性をもたらす追加の薬剤との併用治療を利用するか、のいずれかである。

【発明の概要】

【0008】

発明の開示

20

先に引用した文献から明らかなように、トポイソメラーゼIは、DNA複製に不可欠であって、細胞増殖および複製にとって必須であることが知られている。トポイソメラーゼIの阻害剤、例えば、イリノテカンおよびその活性代謝産物であるSN-38は、良好なDNA複製を阻害することによってがんを治療するために使用されてきた。

【0009】

トポイソメラーゼI阻害剤を、細胞周期チェックポイント阻害剤(複製が良好に達成されているかどうかを細胞が判定するメカニズムを無効にする)または追加のDNA損傷応答(DDR)の阻害剤のいずれかと組み合わせる試みの報告も存在する。また、トポイソメラーゼI阻害剤を、DDRに欠陥があるとすでに特徴付けられたがんに、投与することも知られている。

30

【0010】

いくつかのそのような試みには、ポリエチレングリコール(PEG)などの可溶化剤に結合されたトポイソメラーゼI阻害剤が関係している。しかしながら、これまでに提供されたそのような阻害剤の薬物動態は、好結果を得るには適切でなかった;また、これらの阻害剤の毒性も問題であった。

【0011】

本発明のプロトコルは、最も重要なことにはヒト対象者において実施されるが、本発明は、疾患治療を試験するための実験室モデルを含めて、他の哺乳動物対象にも適用可能である。これらのプロトコルは、家畜およびペットにも有用である。

【0012】

40

今回、脱離によって切断される、高分子への結合を有するトポイソメラーゼI阻害剤を提供することによって、その薬物動態を調整して、DDRに欠陥のある対象者に、あるいは細胞周期チェックポイント経路の阻害剤および/またはDDRの阻害剤と組み合わせ、より効果的で許容できる治療を提供できることが見出された。本発明のコンジュゲートはまた、トポイソメラーゼI阻害剤とそのような追加の薬剤との相乗的毒性を軽減する用量で投与することができる。

【0013】

したがって、第1の態様では、本発明は、がんの治療が必要な対象者におけるがんの治療方法に関し、ここで、該対象者は、DNA損傷応答(DDR)に1つまたは複数の欠陥があると確認された者である。この方法は、有効量の、脱離機構による切断(decoupling)を

50

受け得るリンカーを介して高分子に結合されたトポイソメラーゼⅠ阻害剤を、対象者に投与することを含んでなる。

【0014】

第2の態様では、本発明は、脱離機構による切断を受け得るリンカーを介して高分子に結合された有効量のトポイソメラーゼⅠ阻害剤を、有効量の追加のDDR阻害剤と組み合わせて、対象者に投与することを含んでなる、対象者におけるがんの治療方法に関する。

【0015】

第3の態様では、本発明は、脱離機構による切断を受け得るリンカーを介して高分子に結合された有効量のトポイソメラーゼⅠ阻害剤を、有効量の細胞周期チェックポイント経路の阻害剤と組み合わせて、対象者に投与することを含んでなる、対象者におけるがんの治療方法に関する。

10

【0016】

本発明の第1の態様において、前記方法はまた、該欠陥の存在について対象者を診断する手順を含むことができる；2種以上の薬剤（本発明のコンジュゲートを含む）が投与される実施形態では、2種以上の薬剤の共投与は、同時であってもよいし、該薬剤のいずれかの順序で連続的であってもよい。共投与される薬剤の投与時間の差は、数日にも及ぶことがある。2種以上の薬剤はまた、同じ組成物で投与されてもよい。

【0017】

前述のアプローチの組み合わせも本発明に含まれる；したがって、もともとDDRに欠陥がある対象者に、脱離機構による切断を受け得るリンカーを介して高分子に結合されたトポイソメラーゼⅠ阻害剤のコンジュゲートを、追加のDDR阻害剤またはチェックポイント経路阻害剤のいずれか一方または両方と組み合わせて、供給することができる。独立して、対象者がDDRに固有の欠陥を示すかどうかに関係なく、本発明のトポイソメラーゼⅠ阻害剤コンジュゲートと、追加のDDR阻害剤および細胞周期チェックポイント阻害剤のいずれか一方または両方との組み合わせは、本発明の範囲内に含まれる。さらに、トポイソメラーゼⅠ阻害剤コンジュゲートと組み合わせた、2種以上のDDR阻害剤および/または2種以上の細胞周期チェックポイント阻害剤の使用も、本発明の範囲に含まれる。

20

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】図1は、本発明のアプローチの概略図を示し、トポイソメラーゼⅠ阻害剤による単一治療は、パネルAのように、様々な修復または細胞周期チェックポイントにより相殺される可能性がある。対象者に固有のDDR欠陥がある場合、例えばパネルBのようにBRCA遺伝子に変異がある場合、トポイソメラーゼⅠ阻害の効果は強化され、これはさらに、パネルCのように、PARP阻害剤などのDNA損傷修復の阻害剤によってさらに強化される（PARPはポリADPリボースポリメラーゼである）。

30

【図2】図2は、様々な遺伝子に関連する生殖細胞系列と非生殖細胞系列の両方のDDRに関して、様々なDDR欠陥のトポイソメラーゼⅠ阻害剤に対する感受性についての最新情報を示す。

【図3】図3A～3Cは、腫瘍成長およびイベントフリー生存率（event free survival）に対する、本発明のSN-38コンジュゲートとPARP阻害剤との相乗効果を示す。

40

【図4】図4A～4Cは、マウスの腫瘍を治療する際のSN-38コンジュゲートの有効性に対するBRCA 1またはBRCA 2欠損症の影響を示す。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本発明は、良好な複製に影響を及ぼすためにがん細胞に備わっている可能性があるDNA損傷応答に対する相乗的攻撃を利用する。DNA損傷を引き起こすトポイソメラーゼⅠ阻害剤コンジュゲートは、DDRの阻害剤またはDNA損傷の修復もしくは複製を妨げる他の阻害剤と組み合わせることができる。DDRは、DNAを元の状態に戻す多様なメカニズムが関与する非常に複雑なプロセスであり、突然変異によってまたは複製プロセス自体のエラーによって発生するエラーを修正する。この応答の一部は細胞周期チェックポイントを含む制御メカ

50

ニズムでもあり、この制御メカニズムは、細胞分裂の前にDNAが適切に修復または複製されることを確実にするか、あるいはエラーを起こしたDNAが娘細胞に伝達されないようにアポトーシスを引き起こす。本発明は、特定のDDR阻害剤 - トポイソメラーゼI阻害剤と、他のDDRの阻害剤および細胞周期チェックポイント経路の阻害剤などの、良好な複製に対する他の妨害物（がん細胞自体がDNA損傷に応答する能力に欠けている場合を含む）との組み合わせを採用する。

【0020】

本発明は、脱離機構による切断を受け得るリンカーを介して高分子に結合されたトポイソメラーゼI阻害剤のコンジュゲートを利用する。適切なトポイソメラーゼI阻害剤は、一般的に、カンプトテシンおよび類似体、例えば、イリノテカン（CPT-11の別名でも知られる）およびその活性代謝産物であるSN-38、ならびにトポテカン、9-アミノ-カンプトテシン、および水溶性類似体、例えばGI 147211、GI 149893などである。

10

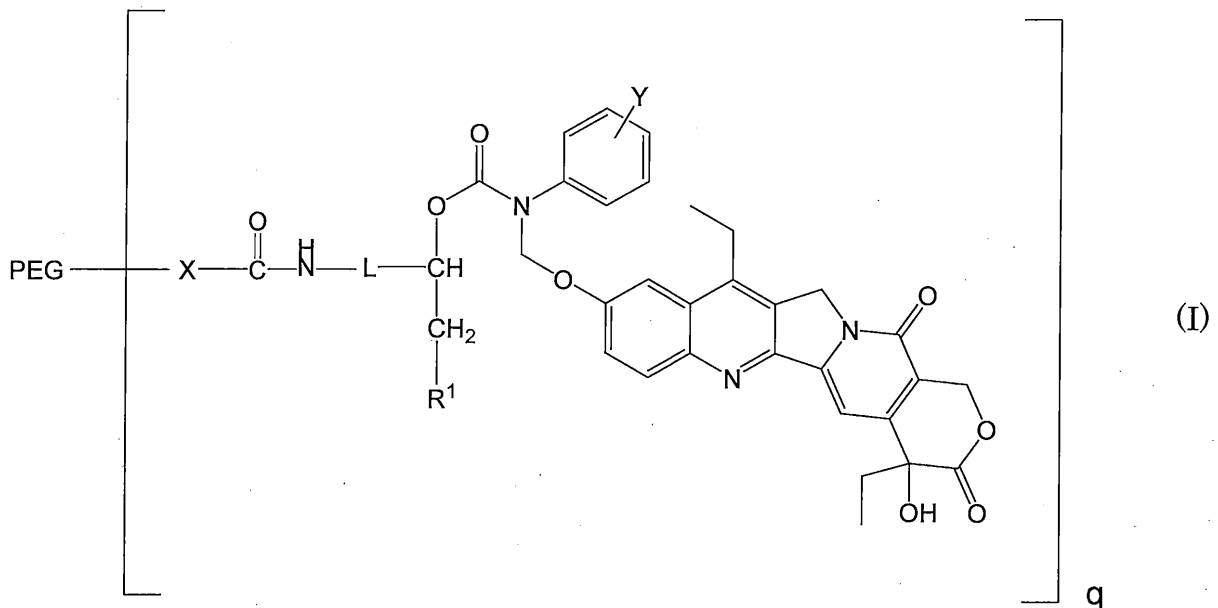
【0021】

ある実施形態では、前記高分子は、直鎖状または分枝鎖状またはマルチアーム状（multi-armed）のポリエチレングリコールである。

【0022】

式（I）のコンジュゲートが特に好ましい：

【化1】



20

30

式中、

PEGは、直鎖状または分枝鎖状、qが2～8である場合はマルチアーム状の、ポリエチレングリコールである；

Xは、 $(CH_2)_m$ であり、ここで $m = 1 \sim 6$ ；

40

Lは、 $(CH_2CH_2O)_p(CH_2)_r$ であり、ここで $r = 1 \sim 10$ および $p = 0 \sim 10$ ；

$R^1$ は、CNまたは $SO_2NR^2_2$ であり、ここで各 $R^2$ は、独立して、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアルケニル、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリールであるか、2個の $R^2$ は一緒になって環を形成できる；

Yは、 $COR^3$ または $SO_2R^3$ であり、ここで $R^3 = OH$ 、アルコキシ、または $NR^4_2$ 、ここで各 $R^4$ は、独立して、アルキル、置換アルキルであるか、2個の $R^4$ は一緒になって環を形成できる；および

qは、1～8である。

【0023】

特に、このコンジュゲートは、平均分子量が30,000～50,000DaのPEGを有し、かつ/また

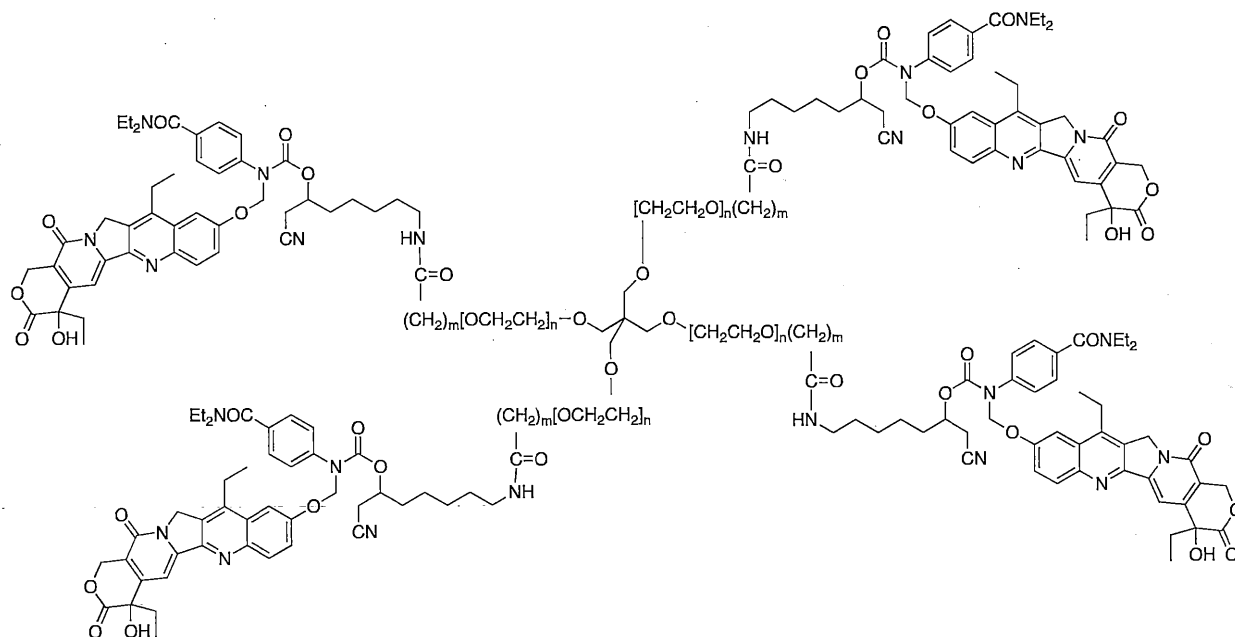
50

は $q = 4$ であり、かつ/または $R^1 = \text{CN}$ または $\text{SO}_2\text{NR}^2_2$ （ここで各 $R^2$ はアルキル）である。

【0024】

前記コンジュゲートは、次式のものであり得る：

【化2】



10

20

式中、 $m = 1 \sim 6$ および $n = 200 \sim 250$ である。

【0025】

特に、前記コンジュゲートはPLX038であり得、これは、 $m$ が1で、 $n$ が約225である上記の式のものである。

【0026】

本発明において有用なコンジュゲートは、一般に、1種以上の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせた標準的な医薬製剤として提供され、場合によっては、そのpHは4.0～6.0である。標準的な製剤は、例えば、Remington Pharmaceutical Sciences（最新版，Mack Publishing Company, Easton, ペンシルベニア州）に見い出すことができる。

30

【0027】

本発明は、内因性のDDR欠陥との組み合わせ、または細胞周期チェックポイント阻害剤もしくはDDR阻害剤である共投与される化合物との組み合わせ、のいずれかに適した薬物動態を有するコンジュゲートの有利な特性に基づいている。

【0028】

ある実施形態では、前記コンジュゲートは、対象者に投与したとき、トポイソメラーゼI阻害剤への持続的な低用量曝露をもたらす、この場合、遊離の阻害剤の濃度は、週に1回もしくは2回の投与の間、または例えば2週間ごとに1回の投与のプロトコルで、15～5nMを維持することができる。いずれの場合でも、該コンジュゲートは活性薬物への一貫した低用量曝露をもたらす。

40

【0029】

共投与されるDDR阻害剤および/または細胞周期チェックポイント阻害剤の正体（identity）に関しては、例えば、上記の背景技術の説明において記載したように、多くが当技術分野で知られている。

【0030】

細胞周期チェックポイントには、G1-S、S、およびG2/Mが含まれる。これらはいずれも、トポイソメラーゼI阻害剤コンジュゲートとの組み合わせで、および/または良好なチェックポイント移行に必要とされる成分を標的化する追加の薬剤との組み合わせで、標的化

50

され得る。これは、細胞周期チェックポイントの制御における内因性の欠陥を背景にすることもできる。

#### 【0031】

適切な細胞周期チェックポイント標的には、チェックポイントキナーゼ1または2 (CHK1またはCHK2)、毛細血管拡張性運動失調症変異 (ataxia telangiectasia mutated: ATM) キナーゼ、毛細血管拡張性運動失調症・Rad3関連 (ATR) キナーゼ、Wee1キナーゼ、およびp53が含まれる。これらの標的の阻害剤の広範なリストは、WO2012/074754に見い出せる。

#### 【0032】

適切なDDR阻害剤には、相同的組換え (HR) を標的とするもの、例えば、ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (PARP) 阻害剤、および/またはHEJ、HR、alt-NHEJ/MMEJ、SSA、ICL、SSB、BER、TLS、NER、MMRを含めて、他のDDR経路を標的とするものが含まれる。これらの標的に対処するために多数の薬剤が開発中であり、そうすることが知られている数種の薬剤が臨床現場で現在使用されている。

#### 【0033】

引用された全ての文書は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0034】

以下の実施例は、本発明を説明することを意図しており、本発明を限定するものではない。

#### 【実施例】

#### 【0035】

##### 実施例1

#### PLX038AとPARP阻害剤タラゾパリブ (Talazoparib; 別名BMN673またはTLZ) の相乗効果

マウスMX-1異種移植片の準備:

MX-1細胞株をCharles River Labs (Frederick, メリーランド州) から入手した<sup>1</sup>。細胞をRPMI-1640、10% FBS、および1% 2mM L-グルタミン中で95% 空気/5% CO<sub>2</sub>の雰囲気にて培養した。

<sup>1</sup> Ovejera AA et al. Chemotherapy of human tumor xenografts in genetically athymic mice. Ann Clin Lab Sci 8: 50-6, 1978.

#### 【0036】

Taconic Bioscience社 (Cambridge City, インディアナ州) からの雌NCrヌードマウス (N CrTac: NCr-Foxn1<sup>nu</sup>; 約6~7週齢) をUCSF Preclinical Therapeutics Coreビバリウム (San Francisco, カリフォルニア州) で飼育した。全ての動物実験は、UCSF動物実験委員会 (UCSF Institutional Animal Care and Use Committee) に従って実施された。腫瘍異種移植片は、MX-1腫瘍細胞 (マトリゲル (Matrigel) と1:1で混合した無血清培地100 µl中の2×10<sup>6</sup>個の細胞) を雌NCrヌードマウスの右脇腹に皮下注入することによって確立した。腫瘍異種移植片がドナーマウスで1000~1500mm<sup>3</sup>に達したとき、それらを切除し、等サイズの断片 (約2.5×2.5×2.5mmサイズ) に切断し、マトリゲルに埋め込み、レシーバーマウスに皮下トロカール (trocar) 移植により再移植した<sup>2</sup>。

<sup>2</sup> Morton CL, Houghton PJ. Establishment of human tumor xenografts in immunodeficient mice. Nat Protoc. 2007;2(2):247-50.

#### 【0037】

投与および腫瘍体積の測定:

PLX038A (1.02mM SN38; 0.26mM PLX038Aコンジュゲート) の溶液をpH5の等張酢酸中に調製し、使用前に滅菌ろ過 (0.2 µm) した。BMN673 (52 µM) の溶液を10% ジメチルアセトアミド/5% Solutol HS15/85% 1X PBS中に調製し、使用前に滅菌ろ過 (0.2 µm) した。

#### 【0038】

グループ (N=4~5/グループ) の平均腫瘍サイズが100~200mm<sup>3</sup>に達したとき、グループに投薬した。マウスには、ビヒクル、1回量のPLX038A (14.7mL/kg腹腔内、15 µmol/kg)、1日量のBMN673 (7.72mL/kg経口、0.4 µmol/kg)、または同じ用量のPLX038AとBMN673

10

20

30

40

50



の組み合わせを投与した。該組み合わせを受け取ったグループでは、毎日のBMN673の投与をPLX038Aの投与と同日に（図3A）、またはPLX038Aを投与してから4日遅れて（図3B）開始した。腫瘍体積（キャリパー測定： $0.5 \times (\text{長さ} \times \text{幅}^2)$ ）および体重を週2回測定した。ビヒクル対照腫瘍のサイズが約3000mm<sup>3</sup>に達したとき、1回量のPLX038A（15 μmol/kg）と毎日のBMN673（0.4 μmol/kg）の組み合わせで、投与間の遅れなしに（図3A）、マウスを治療した。

【0039】

図3Aおよび3Bに示すように、MX-1腫瘍を担持するマウスに15 μmol/kgのPLX038Aを0.4 μmol/kgのタラゾパリブの1日の用量と組み合わせで投与すると、これらの薬剤のいずれか単独と比較して相乗効果が得られる。このことは、TLZによる毎日の投与をPLX038Aと同時に開始した場合でも、4日遅れて開始した場合でも同じであった。単一の組み合わせを対照に投与すると、腫瘍体積が即座に減少した（図3A）。

10

【0040】

図3Cに示すように、イベントフリー生存率は、PLX038AおよびTLZの個別投与に対して前記組み合わせで相乗的に向上した。

【0041】

実施例2

PLX038Aと腫瘍細胞欠陥の相乗作用

MX-1細胞はBRCA 1欠損であり、CAPAN-1細胞はBRCA 2欠損（-/-）または欠損なし（+/+）として供給される。これらの細胞株の腫瘍を担持するマウスを用いて、実施例1の一般的なプロトコルを行った。MX-1腫瘍があるマウスの場合、投与量は、137 μg/kgのイリノテカンまたは4、40もしくは120 μg/kgのPLX038Aの単回の腹腔内注入であった。CAPAN-1異種移植片を持つマウスの場合、投与量は、137 μg/kgのイリノテカンまたは15、40もしくは120 μg/kgのPLX038Aの単回の腹腔内注入であった。図4A～4Cは、週2回測定された腫瘍体積に対するこれらの投与量の結果を示す。

20

【0042】

図4Aに示すように、PLX038Aの全ての投与量において、腫瘍体積を減少させる上でイリノテカンよりも効果があり、投与量が40または120 μg/kgの場合には腫瘍の成長が本質的に止まった。また、対照腫瘍が2000mm<sup>3</sup>に達したときに120 μg/kgのPLX038Aを1回投与した場合の劇的な結果も示される。

30

【0043】

図4Bと4Cの比較は、イリノテカンまたはPLX038Aによる治療の有効性に対するBRCA 2欠損症の影響を示す - PLX038Aの最高用量のみが、BRCA 2欠損細胞と非欠損細胞の両方に同等に効果的であった。他の全ての投与量レベルの有効性は、BRCA 2欠損細胞において増強された。

【図 1】

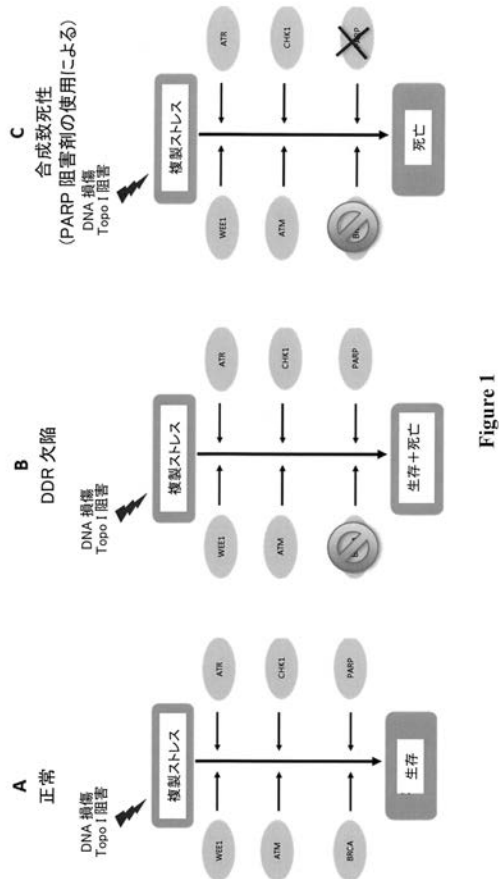


Figure 1

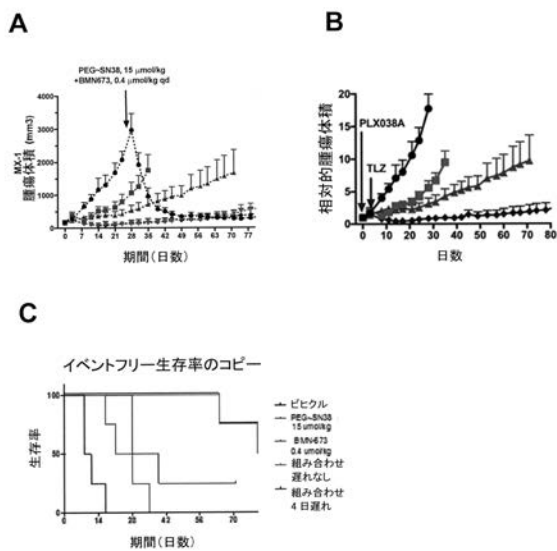
【図 2】

表 1 BRCAness遺伝子のがん関連変化		
遺伝子	体細胞変化 (突然変異、遺伝子欠失、プロモーターの過剰メチル化) を伴う腫瘍の種類	生殖細胞変異を伴う腫瘍の種類および症候群
ATM	★ T-PLL、乳がん、GBM、ccRCC、肝臓がん、肉腫、前立腺がん、胃がん、膀胱がん、結腸直腸がん、子宮がん、膵臓がん	白血病、リンパ腫、髄芽腫、グリオーマ、毛細管拡張性運動失調症
ATR	★ 乳がん、結腸直腸がん、頭頸部がん、胃がん、子宮がん	肺がん、家族性皮膚毛細管拡張症、がん症候群
BAP1	ccRCC、胆管肉腫、肝がん、ぶどう膜黒色腫	中皮腫、ぶどう膜黒色腫
BRCA1	★ TNBC、HGS-OvCa、肺がん、前立腺がん、mCRPC、PDAC	TNBC、HGS-OvCa、PDAC
BRCA2	★ 乳がん、HGS-OvCa、PDAC、前立腺がん、mCRPC、胃がん、膀胱がん、肺がん、DLBCL、肉腫	胃がん、HGS-OvCa、PDAC、白血病
CDK12	HGS-OvCa?、mCRPC、胃がん	
CHK2 (CHK2)	★ 子宮がん、HGS-OvCa	乳がん
FANCA	HGS-OvCa、肺臓がん	AML、白血病、ファンコニ貧血
FANCB	★	AML、白血病、ファンコニ貧血
FANCD2	★ ccRCC	AML、白血病、ファンコニ貧血
FANCE	★	AML、白血病、ファンコニ貧血
FANCF	★	AML、白血病、ファンコニ貧血
PALB2	★ 胃がん、HGS-OvCa	ウィルムス腫瘍、髄芽腫、AML、ファンコニ貧血、乳がん、PDAC、HGS-OvCa
NBS1 (NBN)	胃がん、子宮がん	
WRN	HGS-OvCa、mCRPC、肺臓がん、子宮がん	ウェルナー症候群
RAD51C	★ HGS-OvCa	乳がん、HGS-OvCa
RAD51D	★	乳がん、HGS-OvCa
MRE11A	★ 直腸結腸がん	
CHEK1 (CHK1)	★ PDAC、肉腫	
BLM	★	ブルーム症候群
RAD51B	HGS-OvCa	
BRIP1	HGS-OvCa	

★=TopoI 感受性  
Lord&Ashworth, NATURE REVIEWS, CANCER, 2016

Figure 2

【図 3】



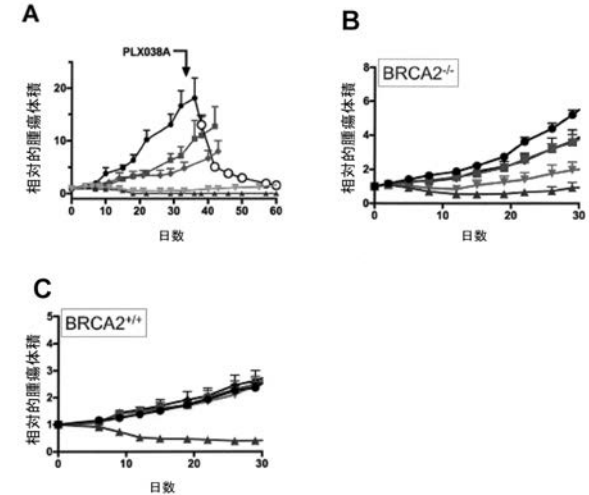
A) 腫瘍体積 vs 期間: ビヒクル対照 (●), 15  $\mu\text{mol/kg}$  の PLX038A の 1 回の腹腔内注射後 (■), 0.4  $\mu\text{mol/kg}$  の BMN673 の毎日の強制経口投与 (▲), または 15  $\mu\text{mol/kg}$  の PLX038A の 1 回の腹腔内投与と、同日 (▼) または 4 日後 (◆) に開始する毎日の経口 BMN673 との併用療法。ビヒクル対照腫瘍が約 3,000mm<sup>3</sup> に達したとき、動物を併用投与により治療したが、BMN673 投与を直ちに開始した (○)。データは平均腫瘍体積  $\pm$  SEM としてプロットされる。グループあたり N=4 の動物であった。

B) A と同様であったが、毎日の TLZ を PLX038A 投与の 4 日後に開始した (◆)。

C) イベントが 0 日目の腫瘍サイズの 4 倍増加として定義される場合のイベントフリー生存率。

Figure 3

【図 4】



A) MX-1 異種移植片における相対的腫瘍体積 vs 期間: ビヒクル対照 (●), 137  $\mu\text{mol/kg}$  の CPT-11 の 1 回の腹腔内注入後 (■), または 4- (◆), 40- (▼) もしくは 120  $\mu\text{mol/kg}$  の PLX038A (▲)。ビヒクル対照腫瘍が約 2,000mm<sup>3</sup> に達したとき、動物を 120  $\mu\text{mol/kg}$  の PLX038A で治療した (○)。

CAPAN-1 の B) BRCA2<sup>-/-</sup> および C) BRCA2<sup>+/+</sup> 異種移植片における腫瘍体積 vs 期間。ビヒクル対照 (●) および 137  $\mu\text{mol/kg}$  の CPT-11 の 1 回の腹腔内注入後 (■), または 15- (◆), 40- (▼) もしくは 120  $\mu\text{mol/kg}$  の PLX038A (▲)。

Figure 4

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/13314

**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:  
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 searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Groups I+, Claims 1-17, directed to a method to treat cancer in a subject in need of such treatment, said subject having been diagnosed as having one or more defects in DNA damage response (DDR), comprises administering to said subject an effective amount of a conjugate of topoisomerase I inhibitor. The administering will be searched to the extent that the administering encompasses administering to said subject an effective amount of an inhibitor of DDR in combination with said conjugate. It is believed that claims 1-2, 4-7, 8(1-2, 4-7), 9, 11-12, 15-17/(11-12) encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the administering encompasses administering to said subject an effective amount of an inhibitor of DDR in combination with said conjugate. \*\*\*\*\*Continued in the extra sheet\*\*\*\*\*

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.:
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/US 19/13314

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/70; A61K 31/44; A61K 31/335; A61K 31/50; A61K 31/44; C08F 8/00 (2019.01)  
 CPC - C07H 19/06; A61K 31/437; A61K 31/166; A61K 31/4745; A61K 31/335; A61K 31/50; A61K 31/502; C07D 471/04; C08F 8/00

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 2017/0049767 A1 (MERRIMACK PHARMACEUTICALS, INC.) 23 February 2017 (23.02.2017), Abstract, para [0001], [0049], [0050], [0055], [0057], [0071], [0077], [0129], and [0133]	1-17
Y	ProLynx, EXECUTIVE SUMMARY - PLX038: PROLYNX'S PEG-SN-38, ProLynx, 2016 [online]. [Retrieved on 2019.02.20]. Retrieved from the Internet: <URL: <a href="http://nebula.wsimg.com/2832dae0a82ac9b9b09eb2883bee2945?AccessKeyId=5C5CA0B60D78D12D136C&amp;disposition=0&amp;alloworigin=1">http://nebula.wsimg.com/2832dae0a82ac9b9b09eb2883bee2945?AccessKeyId=5C5CA0B60D78D12D136C&amp;disposition=0&amp;alloworigin=1</a> > PDF File: pg 1-2, pg 1, para 1, para 2, para 3, and para 5; and pg 2, last para	1-17
Y	US 2018/0375142 A1 (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP.) 29 December 2016 (29.12.2016), Abstract, para [0180], [0250], [0315], [0316], [0336], [0337], and [0354]	3, 8/(3), 10, 13-14, 15-17/(13-14)
A	SILVER et al., Mechanisms of BRCA1 Tumor Suppression. Cancer Discov. 2012, Vol. 2(8), p. 679-84. Abstract; and pg 679, col 2, para 1	1-17
A	RIMAR et al., The Emerging Role of Homologous Recombination Repair and PARP Inhibitors in Genitourinary Malignancies. Cancer. 2017, Vol. 123(11), p. 1912-1924. PDF File: pg 1-21. Entire documentation, especially Abstract; pg 2, middle para and last para; pg 3, lower para; and pg 5, para 1	1-17
A	PATNAIK et al., Phase I Dose-Escalation Study of EZN-2208 (PEG-SN38), a Novel Conjugate of Poly(ethylene) Glycol and SN38, Administered Weekly in Patients With Advanced Cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2013, Vol. 71(6), p. 1499-506. PDF File: pg 1-16. Entire documentation, especially Abstract; and pg 2, para 1	1-17

☒ 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 May 2019

Date of mailing of the international search report

02 JUL 2019

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:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300  
 PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/13314

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WILLIAMS et al., Treatment with the PARP inhibitor, niraparib, sensitizes colorectal cancer cell lines to irinotecan regardless of MSI/MSS status. Cancer Cell Int. 2015, Vol. 15(1):14. PDF File: pg 1-11. Entire documentation, especially Abstract; pg 2, col 1, para 1; and pg 5, col 1, up para	1-17
A	BAILLY et al., Possible roles of Beta-elimination and Delta-elimination reactions in the repair of DNA containing AP (apurinic/aprimidinic) sites in mammalian cells. Biochem J. 1988, Vol. 253(2), p. 553-9. Entire documentation, especially Abstract	1-17
A	PATIL et al., Checkpoint kinase 1 in DNA damage response and cell cycle regulation. Cell Mol Life Sci. 2013, Vol. 70(21), p. 4009-21. PDF File: 1-22. Entire documentation, especially Abstract; pg 2, para 1 and para 2; pg 4, para 3, and last para; pg 5, para 1, and last para; pg 8, last para; pg 15, Fig 1; pg 16, Fig 2; pg 18, Fig 4; pg 19, Fig 5; and pg 20, Fig 6	1-17
A	ZHANG et al., WEE1 inhibition by MK1775 as a single-agent therapy inhibits ovarian cancer viability. Oncol Lett. 2017, Vol. 14(3), p. 3580-3586. Entire documentation, especially Abstract; pg 3580, col 2, last para; pg 3581, col 2, top para; pg 3582, col 2, last para; and pg 3584, Fig 4	1-17

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/13314

Continuation of:  
Box No III (unity of invention is lacking)

(Continuation of Groups I+) Additional administering will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected administering. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass 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. An exemplary election would be the administering encompasses administering to said subject an effective amount of a cell cycle checkpoint inhibitor in combination with said conjugate (claims: (1) 3, (4-7), [8](1, 4-7)], 8(3), 10, 13-14, 15-17/(13-14)).

The inventions listed as 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:

**Special Technical Feature**

Among Groups I+, an inhibitor of DNA damage response (DDR) is structurally and functionally different from a cell cycle checkpoint inhibitor, and vice versa.

**Common Technical Features**

The inventions of Groups I+ share the technical features of a method to treat cancer in a subject in need of such treatment, said subject having been diagnosed as having one or more defects in DNA damage response (DDR), which method comprises administering to said subject an effective amount of a conjugate of topoisomerase I inhibitor coupled to a macromolecule through a linker that provides decoupling through a beta elimination mechanism (claim 1).

However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art as being obvious over US 2017/0049767 A1 to MERRIMACK PHARMACEUTICALS, INC. (hereinafter 'MERRIMACK'), in view of a Poster entitled 'EXECUTIVE SUMMARY - PLX038: PROLYNX'S PEG-SN-38' by ProLynx (2016, [Retrieved on 2019.02.20]. Internet: <URL: <http://nebula.wsiimg.com/2832dae0a82ac9b9b09eb2883bee2945?AccessKeyId=5C5CA0B60D78D12D136C&disposition=0&alloworigin=1>> PDF File: pg 1-2) as follows:

MERRIMACK discloses a method to treat cancer in a subject in need of such treatment (Abstract - 'treating cancer comprising administration of a topoisomerase-1 inhibitor and a PARP inhibitor are provided'; para [0071] - 'patients can be selected to receive treatment combining a topoisomerase inhibitor and a PARP inhibitor. ...selected based on their status in BRCA (e.g. BRCA1, BRCA2), Homologous Recombination Deficiency (HRD); para [0129] - 'tumor suitable types including those noted for increased frequency of DNA damage response (DDR) pathway deficiencies (or 'BRCAness') found in sporadic tumors, which are predicted to be sensitive to PARP inhibitors'; para [0001] - 'treatment of cancer with a Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor and a topoisomerase inhibitor', -- said subject having been diagnosed as having one or more defects in DNA damage response (DDR) (para [0071] - 'patients can be selected to receive treatment combining a topoisomerase inhibitor and a PARP inhibitor. ...selected based on their status in BRCA (e.g. BRCA1, BRCA2), Homologous Recombination Deficiency (HRD), ...or other genetic risk panel analysis of a patient'; para [0129] - 'suitable types including those noted for increased frequency of DNA damage response (DDR) pathway deficiencies (or 'BRCAness') found in sporadic tumors, which are predicted to be sensitive to PARP inhibitors... BRCA1 or BRCA2 deficiencies ... loss of function of other genes and proteins involved in DDR pathways'), --which method comprises administering to said subject an effective amount of a conjugate of topoisomerase I inhibitor coupled to a macromolecule (Abstract; para [0050] - 'treatment regimen comprising: (a) administering to a patient in need thereof an effective amount of an irinotecan liposomal formulation; and (b) after completion of the administration of the Top1 inhibitor, administering to the patient an effective amount of a PARP inhibitor'; para [0057] - 'topoisomerase inhibitor can be camptothecin conjugated to a biocompatible polymer such as a cyclodextrin or cyclodextrin analog ...the topoisomerase inhibitor can be a cyclodextrin-containing polymer chemically bound to a camptothecin, irinotecan, SN-38 or other topoisomerase 1 inhibitor compound'; para [0049] - 'administering a combination of a topoisomerase-1 (Top1) inhibitor (e.g., irinotecan and/or its metabolite SN-38)').

MERRIMACK further discloses wherein the topoisomerase-1 (Top1) inhibitor comprising SN-38 (Abstract; para [0049] - 'administering a combination of a topoisomerase-1 (Top1) inhibitor (e.g., irinotecan and/or its metabolite SN-38)').

MERRIMACK does not specifically teach wherein 'the conjugate of topoisomerase I inhibitor coupled to a macromolecule' is 'through a linker that provides decoupling through a beta elimination mechanism'. ProLynx discloses an anti-cancer topoisomerase I inhibitor conjugate PLX038, which is resulted from coupling of SN-38 to a macromolecule PEG (PEGylated SN-38; PEG-SN-38) (pg 2, last para - 'PEG-SN-38 conjugate'; pg 1, para 2 - 'PEG-SN-38 ... a novel, slow-releasing PEGylated SN-38, PLX038'; pg 1, para 1 - 'chemical conjugation of drugs to macromolecular carriers'; pg 1, para 3 - 'SN-38 is the active metabolite of the anti-cancer agent irinotecan (CPT-11) and is one of the most potent inhibitors of topoisomerase I (topo I)', wherein PLX038 has the advantageous properties including increased accumulation in solid tumors, increased half-life, and decreased gastrointestinal (GI) toxicity (pg 1, para 2 - 'PEG-SN-38 ... slow-releasing PEGylated SN-38, PLX038 ... as an anti-cancer agent. The SN-38 released from PEG-SN-38 has a very low Cmax, low liver exposure and gastrointestinal (GI) toxicity, and a very long half-life'; pg 1, para 5 - 'SN-38 released from PLX038 ... has low liver exposure and low GI toxicity; and (iv) shows high accumulation in solid tumors by the enhanced permeability and retention (EPR) effect. Thus, our PEG-SN-38 has a unique set of advantageous properties that qualifies it as an exciting new anti-cancer agent', and further wherein the coupling is 'through a linker that provides decoupling through a beta elimination mechanism' for releasing SN-38 (pg 1, para 2 - 'slow-releasing PEGylated SN-38, PLX038 ... as an anti-cancer agent. The SN-38 released from PEG-SN-38 has a very low Cmax, low liver exposure and gastrointestinal (GI) toxicity, and a very long half-life'; pg 1, para 1 - 'half-life extension that involves chemical conjugation of drugs to macromolecular carriers with releasable beta-eliminative linkers...Using linkers with slow release rates, we can deliver drugs for extended periods of time... keeping the released drug above a target threshold concentration for long periods').

\*\*\*\*\*Continued in the next extra sheet\*\*\*\*\*

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/13314

Continuation of:

The previous extra sheet - Box No III (unity of invention is lacking)

It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to combine the teachings of MERRIMACK and ProLynx, to obtain a method to treat cancer in a subject in need of such treatment, said subject having been diagnosed as having one or more defects in DNA damage response (DDR), which method comprises administering to said subject an effective amount of a conjugate of topoisomerase I inhibitor coupled to a macromolecule, based on the teaching of MERRIMACK, and further wherein 'the conjugate of topoisomerase I inhibitor coupled to a macromolecule' is 'through a linker that provides decoupling through a beta elimination mechanism', based on the combination of ProLynx and MERRIMACK, in order to combine methods and conjugates of topoisomerase I inhibitors with advantageous properties available in the art for facilitating treating cancer in a subject having one or more defects in DNA damage response (DDR) with a desired effect with an expected success and without undue experimentation.

Without a shared special technical feature, the inventions lack unity with one another.

Groups I+ therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/5025 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5025	
<b>A 6 1 K 47/55 (2017.01)</b>	A 6 1 K 47/55	

(31)優先権主張番号 62/700,147  
 (32)優先日 平成30年7月18日(2018.7.18)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)

(31)優先権主張番号 62/711,421  
 (32)優先日 平成30年7月27日(2018.7.27)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)

(31)優先権主張番号 62/711,423  
 (32)優先日 平成30年7月27日(2018.7.27)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)

(31)優先権主張番号 62/716,788  
 (32)優先日 平成30年8月9日(2018.8.9)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)

(31)優先権主張番号 62/716,796  
 (32)優先日 平成30年8月9日(2018.8.9)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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

(72)発明者 フォンテーヌ ショーン  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94518 コンコード スミス レーン 2050  
 Fターム(参考) 4C076 CC27 CC41 EE59  
 4C084 AA20 NA05 ZB261 ZC751  
 4C086 AA01 AA02 CB09 CB22 GA16 NA05 NA13 NA14 ZB26 ZC75