

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-513700

(P2022-513700A)

(43)公表日 令和4年2月9日(2022.2.9)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 K 51/00 1 0 0	4 C 0 7 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	4 C 0 8 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 H 0 4 5
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全71頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2021-531492(P2021-531492)	(71)出願人	519210572
(86)(22)出願日	令和1年12月3日(2019.12.3)		フュージョン ファーマシューティカルズ
(85)翻訳文提出日	令和3年7月30日(2021.7.30)		インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/IB2019/001342		Fusion Pharmaceuticals Inc.
(87)国際公開番号	WO2020/115556		カナダ国, オンタリオ州 エル8ピー 0
(87)国際公開日	令和2年6月11日(2020.6.11)		エー6, ハミルトン ロングウッド ロード
(31)優先権主張番号	62/774,847		サウス 270
(32)優先日	平成30年12月3日(2018.12.3)		270 Longwood Road S
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		outh Hamilton, Onta
(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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
		(74)代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 放射性免疫複合体とチェックポイント阻害剤の併用療法

(57)【要約】

放射性免疫複合体と、1またはそれを超えるチェックポイント阻害剤を投与することを含む併用療法。本開示は、チェックポイントタンパク質の阻害を、がん細胞への損傷を標的とする治療と組み合わせると、有効性が改善された、より毒性の低い治療法を提供できる可能性があるという洞察を包含する。放射性崩壊は、細胞を構成する生体分子に直接的な物理的損傷（一本鎖または二本鎖DNAの切断など）または間接的な損傷（バイスタンダー効果またはクロスファイア効果など）を引き起こす可能性がある。本開示は、がん細胞を標的とする放射性免疫複合体をチェックポイント阻害と組み合わせて、腫瘍に対する免疫応答を誘発または改善する。

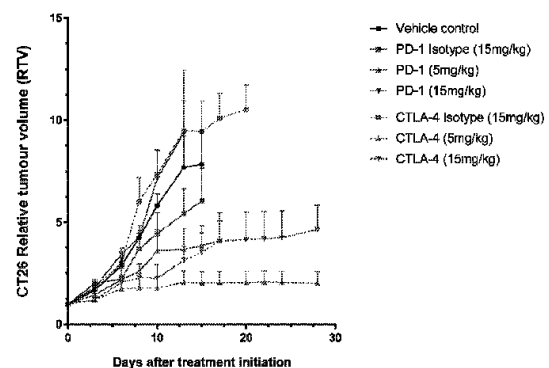


Figure 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳動物の腫瘍に対する免疫応答を誘導する方法であって、前記方法は、

(i) 前記哺乳動物に放射性免疫複合体を投与するステップであって、前記哺乳動物は 1 またはそれを超えるチェックポイント阻害剤を投与済みであるかまたは投与中である、ステップ；

(i i) 前記哺乳動物に 1 またはそれを超えるチェックポイント阻害剤を投与するステップであって、前記哺乳動物は放射性免疫複合体を投与済みであるかまたは投与中である、ステップ；あるいは

(i i i) 前記哺乳動物に放射性免疫複合体を投与すると同時に前記哺乳動物に 1 またはそれを超えるチェックポイント阻害剤を投与するステップを含む、方法。

10

【請求項 2】

前記方法が、哺乳動物に 1 またはそれを超えるチェックポイント阻害剤を投与するステップを含み、前記哺乳動物が放射性免疫複合体を投与済みであるかまたは投与中である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 1 またはそれを超えるチェックポイント阻害剤が、より低い有効用量で投与される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記放射性免疫複合体が、より低い有効用量で投与される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記放射性免疫複合体が、(i) 標的化部分、(i i) リンカー、および (i i i) キレート部分またはキレート部分の金属錯体を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記標的化部分が腫瘍関連抗原に結合できる、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記腫瘍関連抗原が腫瘍特異的抗原である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記標的化部分が、抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 6 または 7 に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントが、I G F - 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントが、エンドシアリン (T E M - 1) 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

前記放射性免疫複合体がキレート部分の金属錯体を含む、請求項 5 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 12】

前記金属錯体が放射性核種を含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記放射性核種が α 放射体である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記放射性核種が、アスタチン-211 (211 A t)、ビスマス-212 (212 B i)、ビスマス-213 (213 B i)、アクチニウム-225 (225 A c)、ラジウム-223 (223 R a)、鉛-212 (212 P b)、トリウム-227 (227 T h)、およびテルビウム-149 (149 T b) からなる群より選択される α 放射体である、

50

請求項 13 に記載の方法。

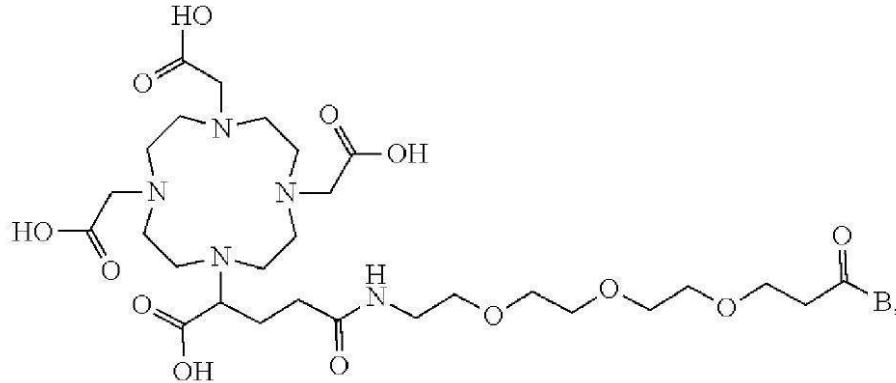
【請求項 15】

前記放射性核種が ^{225}Ac である請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記放射性免疫複合体が、以下の構造：

【化 4】



10

を含み、式中、B は前記標的化部分である、

請求項 5 から 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

20

前記 1 またはそれを超えるチェックポイント阻害剤が PD-1 阻害剤を含む、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記 PD-1 阻害剤が抗体である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記 1 またはそれを超えるチェックポイント阻害剤が CTLA-4 阻害剤を含む、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記 CTLA-4 阻害剤が抗体である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

30

前記 1 またはそれを超えるチェックポイント阻害剤が、PD-1 阻害剤と CTLA-4 阻害剤の両方を含む、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記哺乳動物ががんと診断されている、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

前記がんが、乳がん、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、膵臓がん、頭頸部がん、前立腺がん、結腸直腸がん、肉腫、副腎皮質癌、神経内分泌がん、ユーイング肉腫、多発性骨髄腫、または急性骨髄性白血病からなる群より選択される、請求項 23 に記載の方法。

40

【請求項 25】

哺乳動物が、少なくとも 1 つの固形腫瘍を有する、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記投与により治療効果がもたらされる、請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

前記標的化部分は腫瘍関連抗原に結合でき、前記治療効果が、前記腫瘍関連抗原に特異的な T 細胞の増加を含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

50

T細胞の前記増加が前記腫瘍で起こる、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

前記腫瘍におけるT細胞の前記増加が、前記脾臓におけるT細胞と比べてのものである、請求項27または28に記載の方法。

【請求項30】

前記投与により、前記哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも15%が、前記腫瘍関連抗原に特異的となる、請求項27、28、または29に記載の方法。

【請求項31】

前記投与により、前記哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも20%が、前記腫瘍関連抗原に特異的となる、請求項30に記載の方法。

10

【請求項32】

前記投与により、前記哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも25%が、前記腫瘍関連抗原に特異的となる、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

前記投与により、前記哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも30%が、前記腫瘍関連抗原に特異的となる、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

前記投与により、前記哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも35%が、前記腫瘍関連抗原に特異的となる、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

前記投与により、前記哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも40%が、前記腫瘍関連抗原に特異的となる、請求項34に記載の方法。

20

【請求項36】

前記投与により、前記哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも45%が、前記腫瘍関連抗原に特異的となる、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

前記投与により、前記哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも50%が、前記腫瘍関連抗原に特異的となる、請求項36に記載の方法。

【請求項38】

前記投与により、前記哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも55%が、前記腫瘍関連抗原に特異的となる、請求項37に記載の方法。

30

【請求項39】

前記投与により、前記哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも60%が、前記腫瘍関連抗原に特異的となる、請求項38に記載の方法。

【請求項40】

前記投与により、前記哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも65%が、前記腫瘍関連抗原に特異的となる、請求項40に記載の方法。

【請求項41】

前記投与により、前記哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも70%が、前記腫瘍関連抗原に特異的となる、請求項41に記載の方法。

40

【請求項42】

前記試料が腫瘍試料である、請求項30から41のいずれか一項に記載の方法。

【請求項43】

前記治療効果が、腫瘍体積の減少、安定した腫瘍体積、または腫瘍体積の増大速度の低下を含む、請求項26から42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項44】

前記治療効果が、再発または転移の発生率の低下を含む、請求項26から43のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

関連出願

本願は、2018年12月3日付で出願された米国特許仮出願第62／774,847号に対する優先権を主張し、その全内容はあらゆる目的において参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

がん細胞は、T細胞の活性化の抑制をはじめとする多様な機構を用いて免疫監視を回避している。

【0003】

哺乳動物の免疫系は、正常細胞と外来細胞の区別をチェックポイント分子に頼っている。特定の免疫細胞に発現するチェックポイント分子は、免疫応答を開始するために活性化または不活性化される必要がある。チェックポイントタンパク質を阻害することにより、免疫システムの活性化が促進される。

【0004】

チェックポイント阻害は、がんの免疫療法の一方法として検討されている。チェックポイントタンパク質を阻害することにより、T細胞が活性化し、T細胞ががん細胞を攻撃させることができる。しかし、チェックポイント阻害は体内の一部の正常細胞を免疫系に攻撃させる可能性があり、それは重篤な副作用を引き起こし得る。さらに、一部のチェックポイント阻害剤は、臨床では中程度の効果しか示さない。がんの処置の改善が依然として必要とされている。特に、患者の毒性を増加させない有効性の向上が求められている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本開示は、チェックポイントタンパク質の阻害を、がん細胞への損傷を標的とする治療と組み合わせると、有効性が改善された、より毒性の低い治療法を提供できる可能性があるという洞察を包含する。放射性崩壊は、細胞を構成する生体分子に直接的な物理的損傷（一本鎖または二本鎖DNAの切断など）または間接的な損傷（バースタンダー効果またはクロスファイア効果など）を引き起こす可能性がある。本開示は、がん細胞を標的とする放射性免疫複合体をチェックポイント阻害と組み合わせ、腫瘍に対する免疫応答を誘発または改善する。一部の実施形態では、開示される併用療法は、がんを好転させる（ameliorate）かまたは処置する。

【0006】

一態様では、哺乳動物の腫瘍に対する免疫応答を誘導する方法が提供され、前記方法は、（i）哺乳動物に放射性免疫複合体を投与するステップであって、該哺乳動物が1またはそれを超えるチェックポイント阻害剤を投与済みであるかまたは投与中である、ステップ；（ii）哺乳動物に1またはそれを超えるチェックポイント阻害剤を投与するステップであって、該哺乳動物が放射性免疫複合体を投与済みであるかまたは投与中である、ステップ；あるいは

（iii）哺乳動物に放射性免疫複合体を投与すると同時に哺乳動物に1またはそれを超えるチェックポイント阻害剤を投与するステップを含む。

【0007】

一部の実施形態では、前記方法は、哺乳動物に1またはそれを超えるチェックポイント阻害剤を投与するステップを含み、該哺乳動物は放射性免疫複合体を投与済みであるかまたは投与中である。一部の実施形態では、1またはそれを超えるチェックポイント阻害剤は、より低い有効用量で投与される。一部の実施形態では、放射性免疫複合体は、より低い有効用量で投与される。一部の実施形態では、1またはそれを超えるチェックポイント阻害剤と放射性免疫複合体は両方とも、より低い有効用量で投与される。

【0008】

一部の実施形態では、放射性免疫複合体は、（i）標的化部分、（ii）リンカー、およ

10

20

30

40

50

び (i i i) キレート部分またはキレート部分の金属錯体を含む。

【 0 0 0 9 】

一部の実施形態では、標的化部分は、腫瘍関連抗原に結合できる。一部の実施形態では、腫瘍関連抗原は、腫瘍特異的抗原である。

【 0 0 1 0 】

一部の実施形態では、標的化部分は、抗体またはその抗原結合フラグメントである。

【 0 0 1 1 】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、 I G F - 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントである。

【 0 0 1 2 】

一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントは、エンドシアリン (T E M - 1) 抗体またはその抗原結合フラグメントである。

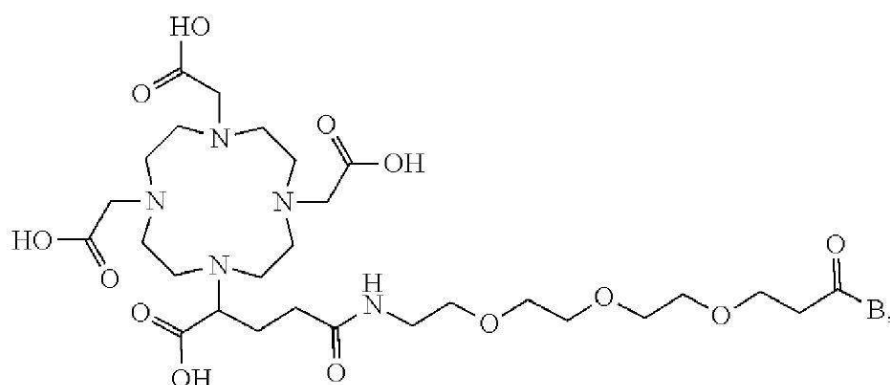
【 0 0 1 3 】

一部の実施形態では、放射性免疫複合体は、キレート部分の金属錯体を含む。一部の実施形態では、金属錯体は、放射性核種を含む。一部の実施形態では、放射性核種は、 α 放射体、例えば、アスタチン-211 (2 1 1 A t)、ビスマス-212 (2 1 2 B i)、ビスマス-213 (2 1 3 B i)、アクチニウム-225 (2 2 5 A c)、ラジウム-223 (2 2 3 R a)、鉛-212 (2 1 2 P b)、トリウム-227 (2 2 7 T h)、およびテルビウム-149 (1 4 9 T b) からなる群より選択される α 放射体である。一部の実施形態では、放射性核種は、225 A c である。

【 0 0 1 4 】

一部の実施形態では、放射性免疫複合体は、次の構造：

【 化 1 】



(式中、B は標的化部分である)

を含む。

【 0 0 1 5 】

一部の実施形態では、1 またはそれを超えるチェックポイント阻害剤は、P D - 1 阻害剤を含む。一部の実施形態では、P D - 1 阻害剤は抗体である。

【 0 0 1 6 】

一部の実施形態では、1 またはそれを超えるチェックポイント阻害剤は、C T L A - 4 阻害剤を含む。一部の実施形態では、C T L A - 4 阻害剤は抗体である。

【 0 0 1 7 】

一部の実施形態では、1 またはそれを超えるチェックポイント阻害剤は、P D - 1 阻害剤と C T L A - 4 阻害剤の両方を含む。

【 0 0 1 8 】

一部の実施形態では、哺乳動物はヒトである。

【 0 0 1 9 】

一部の実施形態では、哺乳動物はがんと診断されている。

【 0 0 2 0 】

一部の実施形態では、がんは、乳がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、膵臓がん、頭頸部がん、前立腺がん、結腸直腸がん、肉腫、副腎皮質癌、神経内分泌がん、ユーイング肉腫、多発性骨髄腫、または急性骨髄性白血病からなる群より選択される。

【0021】

一部の実施形態では、哺乳動物は、少なくとも1つの固形腫瘍を有する。

【0022】

一部の実施形態では、前記投与により治療効果がもたらされる。一部の実施形態では、前記治療効果は、腫瘍体積の減少、安定した腫瘍体積、または腫瘍体積の増大速度の低下を含む。一部の実施形態では、前記治療効果は、再発または転移の発生率の低下を含む。

【0023】

一部の実施形態では、標的化部分は腫瘍関連抗原に結合でき、前記治療効果は、腫瘍関連抗原に特異的なT細胞の増加を含む。一部の実施形態では、T細胞の前記増加は、腫瘍で起こる。一部の実施形態では、腫瘍のT細胞の前記増加は、脾臓におけるT細胞と比べてのものである。

【0024】

一部の実施形態では、前記投与により、哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも15%が、腫瘍関連抗原に特異的となる。

【0025】

一部の実施形態では、前記投与により、哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも20%が、腫瘍関連抗原に特異的となる。

【0026】

一部の実施形態では、前記投与により、哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも25%が、腫瘍関連抗原に特異的となる。

【0027】

一部の実施形態では、前記投与により、哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも30%が、腫瘍関連抗原に特異的となる。

【0028】

一部の実施形態では、前記投与により、哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも35%が、腫瘍関連抗原に特異的となる。

【0029】

一部の実施形態では、前記投与により、哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも40%が、腫瘍関連抗原に特異的となる。

【0030】

一部の実施形態では、前記投与により、哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも45%が、腫瘍関連抗原に特異的となる。

【0031】

一部の実施形態では、前記投与により、哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも50%が、腫瘍関連抗原に特異的となる。

【0032】

一部の実施形態では、前記投与により、哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも55%が、腫瘍関連抗原に特異的となる。

【0033】

一部の実施形態では、前記投与により、哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも60%が、腫瘍関連抗原に特異的となる。

【0034】

一部の実施形態では、前記投与により、哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも65%が、腫瘍関連抗原に特異的となる。

【0035】

一部の実施形態では、前記投与により、哺乳動物由来の試料における全T細胞集団のうち少なくとも70%が、腫瘍関連抗原に特異的となる。

10

20

30

40

50

【0036】

一部の実施形態では、試料は腫瘍試料である。

【0037】

定義

化学用語：

本明細書において使用される「アシル」という用語は、本明細書において定義されるようにカルボニル基を通じて親分子基に結合されている、本明細書において定義される水素またはアルキル基（例えば、ハロアルキル基）を表し、ホルミル（すなわち、カルボキシアルデヒド基）、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル、ブタノイルなどに例示される。例示的な非置換アシル基は、1～7、1～11、または1～21個の炭素を含む。一部の実施形態では、アルキル基は、本明細書に記載される1、2、3または4つの置換基でさらに置換される。

10

【0038】

本明細書において使用される「アルキル」という用語は、特に記載のない限り、1～20個の炭素（例えば、1～10個または1～6個）の直鎖および分枝鎖飽和基の両方を含む。アルキル基は、メチル、エチル、*n*-および*i*s*o*-プロピル、*n*-、*sec*-、*i*s*o*-および*tert*-ブチル、ネオペンチルなどにより例示され、必要に応じて1個、2個、3個、または、炭素数2またはそれを超えるアルキル基の場合には4個の、以下からなる群より独立に選択される置換基で置換されていてよい：（1）C₁-6アルコキシ；（2）C₁-6アルキルスルフィニル；（3）本明細書において定義されるアミノ（例えば、非置換アミノ（すなわち、-NH₂）または置換アミノ（すなわち、-N(R^N1)）2、ここでR^N1はアミノについて定義される通り）；（4）C₆-10アリール-C₁-6アルコキシ；（5）アジド；（6）ハロ；（7）（C₂-9ヘテロシクリル）オキシ；（8）必要に応じてO-保護基で置換されているヒドロキシ；（9）ニトロ；（10）オキソ（例えば、カルボキシアルデヒドまたはアシル）；（11）C₁-7スピロシクリル；（12）チオアルコキシ；（13）チオール；（14）必要に応じてO-保護基で置換されている-CO₂RA'、ここでRA'は、（a）C₁-20アルキル（例えば、C₁-6アルキル）、（b）C₂-20アルケニル（例えば、C₂-6アルケニル）、（c）C₆-10アリール、（d）水素、（e）C₁-6 *alk*-C₆-10アリール、（f）アミノ-C₁-20アルキル、（g）-(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'のポリエチレングリコール（ここでs₁は1～10の整数（例えば、1～6または1～4）であり、s₂およびs₃の各々は、独立に、0～10の整数（例えば、0～4、0～6、1～4、1～6、または1～10）であり、R'は、HまたはC₁-20アルキルである）、および（h）-NR^N1(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^N1のアミノ-ポリエチレングリコール（ここでs₁は1～10の整数（例えば、1～6または1～4）であり、s₂およびs₃の各々は、独立に、0～10の整数（例えば、0～4、0～6、1～4、1～6、または1～10）であり、各R^N1は、独立に、水素または必要に応じて置換されているC₁-6アルキルである）からなる群より選択される；（15）-C(O)NR^B'RC'、ここで、R^B'とR^C'の各々は、独立に、（a）水素、（b）C₁-6アルキル、（c）C₆-10アリール、および（d）C₁-6 *alk*-C₆-10アリールからなる群より選択される；（16）-SO₂RD'、ここでRD'は、（a）C₁-6アルキル、（b）C₆-10アリール、（c）C₁-6 *alk*-C₆-10アリール、および（d）ヒドロキシからなる群より選択される；（17）-SO₂NRE'RE'、ここでRE'およびRE'の各々は、独立に、（a）水素、（b）C₁-6アルキル、（c）C₆-10アリールおよび（d）C₁-6 *alk*-C₆-10アリールからなる群より選択される；（18）-C(O)RG'、ここでRG'は、（a）C₁-20アルキル（例えば、C₁-6アルキル）、（b）C₂-20アルケニル（例えば、C₂-6アルケニル）、（c）C₆-10アリール、（d）水素、（e）C₁-6 *alk*-C₆-10アリール、（f）アミノ-C₁-20アルキル、（g）-(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'のポリエチレングリコ

20

30

40

50

ール（ここで s_1 は 1～10 の整数（例えば、1～6 または 1～4）であり、 s_2 と s_3 の各々は、独立に、0～10 の整数（例えば、0～4、0～6、1～4、1～6、または 1～10）であり、 R' は H または C_{1-20} アルキルである）、および $(h) - NRN^1$ $(CH_2) s_2 (CH_2CH_2O) s_1 (CH_2) s_3 NRN^1$ のアミノポリエチレングリコール（ここで s_1 は 1～10 の整数（例えば、1～6 または 1～4）であり、 s_2 と s_3 の各々は、独立に、0～10 の整数（例えば、0～4、0～6、1～4、1～6、または 1～10）であり、各 RN^1 は、独立に、水素または必要に応じて置換されている C_{1-6} アルキルである）からなる群より選択される；(19) $-NRH^I C(O) RI'$ 、ここで RH^I は、(a1) 水素および (b1) C_{1-6} アルキルからなる群より選択され、 RI' は、(a2) C_{1-20} アルキル（例えば、 C_{1-6} アルキル）、(b2) C_{2-20} アルケニル（例えば、 C_{2-6} アルケニル）、(c2) C_{6-10} アリール、(d2) 水素、(e2) C_{1-6} alk- C_{6-10} アリール、(f2) アミノ- C_{1-20} アルキル、(g2) $-(CH_2) s_2 (OCH_2CH_2) s_1 (CH_2) s_3 OR'$ のポリエチレングリコール（ここで s_1 は 1～10 の整数（例えば、1～6 または 1～4）であり、 s_2 と s_3 の各々は、独立に、0～10 の整数（例えば、0～4、0～6、1～4、1～6、または 1～10）であり、 R' は、H または C_{1-20} アルキルである）、および $(h2) - NRN^1 (CH_2) s_2 (CH_2CH_2O) s_1 (CH_2) s_3 NRN^1$ のアミノポリエチレングリコール（ここで s_1 は 1～10 の整数（例えば、1～6 または 1～4）であり、 s_2 と s_3 の各々は、独立に、0～10 の整数（例えば、0～4、0～6、1～4、1～6、または 1～10）であり、各 RN^1 は、独立に、水素または必要に応じて置換されている C_{1-6} アルキルである）からなる群より選択される；(20) $-NRJ^K C(O) ORK'$ 、ここで RJ^K は、(a1) 水素および (b1) C_{1-6} アルキルからなる群より選択され、 RK' は、(a2) C_{1-20} アルキル（例えば、 C_{1-6} アルキル）、(b2) C_{2-20} アルケニル（例えば、 C_{2-6} アルケニル）、(c2) C_{6-10} アリール、(d2) 水素、(e2) C_{1-6} alk- C_{6-10} アリール、(f2) アミノ- C_{1-20} アルキル、(g2) $-(CH_2) s_2 (OCH_2CH_2) s_1 (CH_2) s_3 OR'$ のポリエチレングリコール（ここで s_1 は 1～10 の整数（例えば、1～6 または 1～4）であり、 s_2 と s_3 の各々は、独立に、0～10 の整数（例えば、0～4、0～6、1～4、1～6、または 1～10）であり、 R' は H または C_{1-20} アルキルである）、および $(h2) - NRN^1 (CH_2) s_2 (CH_2CH_2O) s_1 (CH_2) s_3 NRN^1$ のアミノポリエチレングリコール（ここで s_1 は 1～10 の整数（例えば、1～6 または 1～4）であり、 s_2 と s_3 の各々は、独立に、0～10 の整数（例えば、0～4、0～6、1～4、1～6、または 1～10）であり、各 RN^1 は、独立に、水素または必要に応じて置換されている C_{1-6} アルキルである）からなる群より選択される；ならびに (21) アミジン。一部の実施形態では、これらの基の各々は、本明細書に記載されるようにさらに置換することができる。例えば、 C_1 -アルカリルのアルキレン基は、オキソ基でさらに置換されて、それぞれのアリーロイル置換基を得ることができる。

【0039】

本明細書において使用される「アルキレン」および接頭辞「alk-」という用語は、2 つの水素原子の除去により直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素から誘導された飽和二価炭化水素基を表し、メチレン、エチレン、イソプロピレンなどに例示される。「 C_x-y アルキレン」および接頭辞「 C_x-y alk-」は、 $x-y$ 個の炭素を有するアルキレン基を表す。 x の例示的な値は、1、2、3、4、5、および 6 であり、 y の例示的な値は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、または 20（例えば、 C_{1-6} 、 C_{1-10} 、 C_{2-20} 、 C_{2-6} 、 C_{2-10} 、または C_{2-20} アルキレン）である。一部の実施形態では、アルキレンは、アルキル基について本明細書において定義される 1、2、3、または 4 個の置換基でさらに置換することができる。

【0040】

「アルケニル」という用語は、特に記載のない限り、1 またはそれを超える炭素-炭素二

重結合を含む 2 ～ 20 炭素（例えば、2 ～ 6 または 2 ～ 10 炭素）の一価の直鎖または分枝鎖基を表し、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどに例示される。アルケニルにはシス異性体とトランス異性体の両方が含まれる。アルケニル基は、必要に応じて、本明細書において定義されるアミノ、アリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル（例えば、ヘテロアリール）から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基、あるいは、本明細書に記載される例示的なアルキル置換基のいずれかで置換されていてもよい。

【0041】

本明細書において使用される「アルキニル」という用語は、炭素-炭素三重結合を含む 2 ～ 20 炭素原子（例えば、2 ～ 4、2 ～ 6、または 2 ～ 10 炭素）の一価の直鎖または分枝鎖基を表し、エチニル、1-プロピニルなどに例示される。アルキニル基は、必要に応じて、本明細書において定義されるアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル（例えば、ヘテロアリール）から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基、あるいは、本明細書に記載される例示的なアルキル置換基のいずれかで置換されていてもよい。

10

【0042】

本明細書において使用される「アミノ」という用語は、 $-N(R^{N1})_2$ を表し、式中、各 R^{N1} は、独立に、H、OH、 NO_2 、 $N(R^{N2})_2$ 、 SO_2OR^{N2} 、 SO_2R^{N2} 、 SOR^{N2} 、N-保護基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリル、シクロアルキル、アルクシクロアルキル (alkycloalkyl)、カルボキシアルキル（例えば、必要に応じて O-保護基で置換されている、例えばアリールアルコキシカルボニル基または本明細書に記載されるいずれかで必要に応じて置換されている）、スルホアルキル、アシル（例えば、アセチル、トリフルオロアセチル、または本明細書に記載される他のもの）、アルコキシカルボニルアルキル（例えば、必要に応じて O-保護基で置換されている、例えばアリールアルコキシカルボニル基または本明細書に記載されるいずれかで必要に応じて置換されている）、ヘテロシクリル（例えば、ヘテロアリール）、またはアルクヘテロシクリル（例えば、アルクヘテロアリール）であり、ここで、これらの列挙される R^{N1} 基の各々は、各基について、本明細書において定義されるように必要に応じて置換され得るか；または 2 つの R^{N1} が結合してヘテロシクリルまたは N-保護基を形成し得、各 R^{N2} は、独立に、H、アルキル、またはアリールである。アミノ基は、非置換アミノ（すなわち、 $-NH_2$ ）基または置換アミノ（すなわち、 $-N(R^{N1})_2$ ）基であってよい。好ましい実施形態では、アミノは $-NH_2$ または $-NHR^{N1}$ であり、ここで R^{N1} は、独立に、OH、 NO_2 、 NH_2 、 NR^{N2}_2 、 SO_2OR^{N2} 、 SO_2R^{N2} 、 SOR^{N2} 、アルキル、カルボキシアルキル、スルホアルキル、アシル（例えば、アセチル、トリフルオロアセチル、または本明細書に記載される他のもの）、アルコキシカルボニルアルキル（例えば、 t -ブトキシカルボニルアルキル）またはアリールであり、各 R^{N2} は、H、 C_{1-20} アルキル（例えば、 C_{1-6} アルキル）、または C_{6-10} アリールであり得る。

20

30

【0043】

本明細書に記載される「アミノ酸」は、側鎖を有する分子、アミノ基、および酸基（例えば、 $-CO_2H$ のカルボキシ基または $-SO_3H$ のスルホ基）を指し、アミノ酸は側鎖、アミノ基、または酸基（例えば、側鎖）によって親分子基に結合している。一部の実施形態では、アミノ酸は、カルボニル基によって親分子基に結合しており、側鎖またはアミノ基がカルボニル基に結合している。例示的な側鎖としては、必要に応じて置換されているアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルカリル、アルクヘテロシクリル、アミノアルキル、カルバモイルアルキル、およびカルボキシアルキルが挙げられる。例示的なアミノ酸としては、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、ヒドロキシノルバリン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、ノルバリン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、ピロリシン、セレノシステイン、セリン、タウリン、トレオニン、トリプトファン、チ

40

50

ロシン、およびバリンが挙げられる。アミノ酸基は、必要に応じて、1、2、3個、または、炭素数2またはそれを超えるアミノ酸基の場合には4個の、以下からなる群より独立に選択される置換基で置換されていてよい：(1) C_{1-6} アルコキシ；(2) C_{1-6} アルキルスルフィニル；(3) 本明細書において定義されるアミノ（例えば、非置換アミノ（すなわち、 $-NH_2$ ）または置換アミノ（すなわち、 $-N(R^{N1})_2$ 、ここで R^{N1} はアミノについて定義される通り）；(4) C_{6-10} アリール- C_{1-6} アルコキシ；(5) アジド；(6) ハロ；(7) (C_{2-9} ヘテロシクリル)オキシ；(8) ヒドロキシ；(9) ニトロ；(10) オキソ（例えば、カルボキシアリドまたはアシル）；(11) C_{1-7} スピロシクリル；(12) チオアルコキシ；(13) チオール；(14) $-CO_2RA'$ 、ここで RA' は、(a) C_{1-20} アルキル（例えば、 C_{1-6} アルキル）、(b) C_{2-20} アルケニル（例えば、 C_{2-6} アルケニル）、(c) C_{6-10} アリール、(d) 水素、(e) C_{1-6} alk- C_{6-10} アリール、(f) アミノ- C_{1-20} アルキル、(g) $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$ のポリエチレングリコール（ここで $s1$ は1~10の整数（例えば、1~6または1~4）であり、 $s2$ および $s3$ の各々は、独立に、0~10の整数（例えば、0~4、0~6、1~4、1~6、または1~10）であり、 R' は、Hまたは C_{1-20} アルキルである）、および(h) $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$ のアミノ-ポリエチレングリコール（ここで $s1$ は1~10の整数（例えば、1~6または1~4）であり、 $s2$ および $s3$ の各々は、独立に、0~10の整数（例えば、0~4、0~6、1~4、1~6、または1~10）であり、各 R^{N1} は、独立に、水素または必要に応じて置換されている C_{1-6} アルキルである）からなる群より選択される；(15) $-C(O)NR^B'RC'$ 、ここで、 R^B' と RC' の各々は、独立に、(a) 水素、(b) C_{1-6} アルキル、(c) C_{6-10} アリール、および(d) C_{1-6} alk- C_{6-10} アリールからなる群より選択される；(16) $-SO_2RD'$ 、ここで RD' は、(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{6-10} アリール、(c) C_{1-6} alk- C_{6-10} アリール、および(d) ヒドロキシからなる群より選択される；(17) $-SO_2NRE'RF'$ 、ここで RE' および RF' の各々は、独立に、(a) 水素、(b) C_{1-6} アルキル、(c) C_{6-10} アリールおよび(d) C_{1-6} alk- C_{6-10} アリールからなる群より選択される；(18) $-C(O)RG'$ 、ここで RG' は、(a) C_{1-20} アルキル（例えば、 C_{1-6} アルキル）、(b) C_{2-20} アルケニル（例えば、 C_{2-6} アルケニル）、(c) C_{6-10} アリール、(d) 水素、(e) C_{1-6} alk- C_{6-10} アリール、(f) アミノ- C_{1-20} アルキル、(g) $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$ のポリエチレングリコール（ここで $s1$ は1~10の整数（例えば、1~6または1~4）であり、 $s2$ と $s3$ の各々は、独立に、0~10の整数（例えば、0~4、0~6、1~4、1~6、または1~10）であり、 R' はHまたは C_{1-20} アルキルである）、および(h) $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$ のアミノ-ポリエチレングリコール（ここで $s1$ は1~10の整数（例えば、1~6または1~4）であり、 $s2$ と $s3$ の各々は、独立に、0~10の整数（例えば、0~4、0~6、1~4、1~6、または1~10）であり、各 R^{N1} は、独立に、水素または必要に応じて置換されている C_{1-6} アルキルである）からなる群より選択される；(19) $-NR^H'C(O)RI'$ 、ここで R^H' は、(a1) 水素および(b1) C_{1-6} アルキルからなる群より選択され、 RI' は、(a2) C_{1-20} アルキル（例えば、 C_{1-6} アルキル）、(b2) C_{2-20} アルケニル（例えば、 C_{2-6} アルケニル）、(c2) C_{6-10} アリール、(d2) 水素、(e2) C_{1-6} alk- C_{6-10} アリール、(f2) アミノ- C_{1-20} アルキル、(g2) $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$ のポリエチレングリコール（ここで $s1$ は1~10の整数（例えば、1~6または1~4）であり、 $s2$ と $s3$ の各々は、独立に、0~10の整数（例えば、0~4、0~6、1~4、1~6、または1~10）であり、 R' は、Hまたは C_{1-20} アルキルである）、および(h2) $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$ のアミ

ノ-ポリエチレングリコール（ここで s_1 は 1～10 の整数（例えば、1～6 または 1～4）であり、 s_2 と s_3 の各々は、独立に、0～10 の整数（例えば、0～4、0～6、1～4、1～6、または 1～10）であり、各 R^{N1} は、独立に、水素または必要に応じて置換されている C_1-6 アルキルである）からなる群より選択される；(20) -NR^JC(O)ORK', ここで R^J は、(a1) 水素および (b1) C_1-6 アルキルからなる群より選択され、 R^K は、(a2) C_1-20 アルキル（例えば、 C_1-6 アルキル）、(b2) C_2-20 アルケニル（例えば、 C_2-6 アルケニル）、(c2) C_6-10 アリール、(d2) 水素、(e2) C_1-6 alk- C_6-10 アリール、(f2) アミノ- C_1-20 アルキル、(g2) - (CH₂)_{s2} (OCH₂CH₂)_{s1} (CH₂)_{s3} OR' のポリエチレングリコール（ここで s_1 は 1～10 の整数（例えば、1～6 または 1～4）であり、 s_2 と s_3 の各々は、独立に、0～10 の整数（例えば、0～4、0～6、1～4、1～6、または 1～10）であり、 R' は H または C_1-20 アルキルである）、および (h2) -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1} のアミノ-ポリエチレングリコール（ここで s_1 は 1～10 の整数（例えば、1～6 または 1～4）であり、 s_2 と s_3 の各々は、独立に、0～10 の整数（例えば、0～4、0～6、1～4、1～6、または 1～10）であり、各 R^{N1} は、独立に、水素または必要に応じて置換されている C_1-6 アルキルである）からなる群より選択される；ならびに (21) アミジン。一部の実施形態では、これらの基の各々は、本明細書に記載されるようにさらに置換することができる。

10

20

30

40

50

【0044】

「アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、1個または2個の芳香環を有する単環式、二環式または多環式炭素環式環系を表し、フェニル、ナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、フルオレニル、インダニル、インデニルなどに例示され、以下からなる群より独立に選択される1,2,3,4,または5個の置換基で必要に応じて置換されていてもよい：(1) C_1-7 アシル（例えば、カルボキシアルデヒド）；(2) C_1-20 アルキル（例えば、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 アルコキシ- C_1-6 アルキル、 C_1-6 アルキルスルフィニル- C_1-6 アルキル、アミノ- C_1-6 アルキル、アジド- C_1-6 アルキル、(カルボキシアルデヒド)- C_1-6 アルキル、ハロ- C_1-6 アルキル（例えば、パーフルオロアルキル）、ヒドロキシ- C_1-6 アルキル、ニトロ- C_1-6 アルキル、または C_1-6 チオアルコキシ- C_1-6 アルキル）；(3) C_1-20 アルコキシ（例えば、 C_1-6 アルコキシ、例えばパーフルオロアルコキシなど）；(4) C_1-6 アルキルスルフィニル；(5) C_6-10 アリール；(6) アミノ；(7) C_1-6 alk- C_6-10 アリール；(8) アジド；(9) C_3-8 シクロアルキル；(10) C_1-6 alk- C_3-8 シクロアルキル；(11) ハロ；(12) C_1-12 ヘテロシクリル（例えば、 C_1-12 ヘテロアリール）；(13) (C_1-12 ヘテロシクリル) オキシ；(14) ヒドロキシ；(15) ニトロ；(16) C_1-20 チオアルコキシ（例えば、 C_1-6 チオアルコキシ）；(17) - (CH₂)_qCO₂RA'（ここで q は 0～4 の整数であり、 RA' は、(a) C_1-6 アルキル、(b) C_6-10 アリール、(c) 水素、および (d) C_1-6 alk- C_6-10 アリールからなる群より選択される）；(18) - (CH₂)_qCONRB'RC', ここで、 q は 0～4 の整数であり、 RB' および RC' は独立に、(a) 水素、(b) C_1-6 アルキル、(c) C_6-10 アリール、および (d) C_1-6 alk- C_6-10 アリールからなる群より選択される）；(19) - (CH₂)_qSO₂RD'（ここで、 q は 0～4 の整数であり、 RD' は、(a) アルキル、(b) C_6-10 アリール、および (c) alk- C_6-10 アリールからなる群より選択される）；(20) - (CH₂)_qSO₂NRE'RF'（ここで、 q は 0～4 の整数であり、 RE' と RF' の各々は、独立に、(a) 水素、(b) C_1-6 アルキル、(c) C_6-10 アリール、および (d) C_1-6 alk- C_6-10 アリールからなる群より選択される）；(21) チオール；(22) C_6-10 アリールオキシ；(23) C_3-8 シクロアルコキシ；(24) C_6-10 アリール- C_1-6 アルコキシ；

(25) $C_{1-6} alk-C_{1-12}$ ヘテロシクリル (例えば、 $C_{1-6} alk-C_{1-12}$ ヘテロアリール) ; (26) C_{2-20} アルケニル ; および (27) C_{2-20} アルキニル。一部の実施形態では、これらの基の各々は、本明細書に記載されるようにさらに置換することができる。例えば、 C_{1-} アルカリルまたは C_{1-} アルクヘテロシクリルのアルキレン基は、さらにオキソ基で置換されて、それぞれのアリーロイルおよび (ヘテロシクリル) オイル置換基を得ることができる。

【0045】

本明細書において使用される「アリーラルキル」という用語は、本明細書において定義されるアルキレン基を通じて親分子基に結合している、本明細書において定義されるアリール基を表す。例示的な非置換アリーラルキル基は、7～30炭素 (例えば、7～16 または 7～20炭素、例えば $C_{1-6} alk-C_{6-10}$ アリール、 $C_{1-10} alk-C_{6-10}$ アリール、または $C_{1-20} alk-C_{6-10}$ アリール) である。一部の実施形態では、アルキレンとアリールは各々、それぞれの基について本明細書において定義される1、2、3、または4個の置換基でさらに置換することができる。接頭辞「alk-」に先行されるその他の基も同様に定義され、「alk」は、特に記載のない限り、 C_{1-6} アルキレンを指し、結合した化学構造は本明細書において定義される通りである。

10

【0046】

本明細書において使用される「カルボニル」という用語は、 $C(O)$ 基を表し、これは $C=O$ としても表され得る。

20

【0047】

本明細書において使用される「カルボキシ」という用語は、 $-CO_2H$ を意味する。

【0048】

本明細書において使用される「シアノ」という用語は、 $-CN$ 基を表す。

【0049】

本明細書において使用される「シクロアルキル」は、特に記載のない限り、3～8個の炭素の一価の飽和または不飽和非芳香族環式炭化水素基を表し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスシクロヘプチル (bicyclic heptyl) などに例示される。シクロアルキル基が1つの炭素-炭素二重結合または1つの炭素-炭素三重結合を含む場合、そのシクロアルキル基は、それぞれ「シクロアルケニル」または「シクロアルキニル」基と呼ぶことができる。例示的なシクロアルケニルおよびシクロアルキニル基としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキシニルなどが挙げられる。シクロアルキル基は、必要に応じて以下で置換され得る：(1) C_{1-7} アシル (例えば、カルボキシアルデヒド) ; (2) C_{1-20} アルキル (例えば、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル- C_{1-6} アルキル、アミノ- C_{1-6} アルキル、アジド- C_{1-6} アルキル、(カルボキシアルデヒド)- C_{1-6} アルキル、ハロ- C_{1-6} アルキル (例えば、パーフルオロアルキル)、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、ニトロ- C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} チオアルコキシ- C_{1-6} アルキル) ; (3) C_{1-20} アルコキシ (例えば、 C_{1-6} アルコキシ、例えばパーフルオロアルコキシなど) ; (4) C_{1-6} アルキルスルフィニル ; (5) C_{6-10} アリール ; (6) アミノ ; (7) $C_{1-6} alk-C_{6-10}$ アリール ; (8) アジド ; (9) C_{3-8} シクロアルキル ; (10) $C_{1-6} alk-C_{3-8}$ シクロアルキル ; (11) ハロ ; (12) C_{1-12} ヘテロシクリル (例えば、 C_{1-12} ヘテロアリール) ; (13) (C_{1-12} ヘテロシクリル) オキシ ; (14) ヒドロキシ ; (15) ニトロ ; (16) C_{1-20} チオアルコキシ (例えば、 C_{1-6} チオアルコキシ) ; (17) $-(CH_2)_q CO_2 R^A$ (ここで q は 0～4 の整数であり、 R^A は、(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{6-10} アリール、(c) 水素、および (d) $C_{1-6} alk-C_{6-10}$ アリールからなる群より選択される) ; (18) $-(CH_2)_q CONR^B R^C$ 、ここで、 q は 0～4 の整数であり、 R^B および R^C は独立に、(a) 水素、(b) C_{6-10} アルキル、(c) C_{6-10} ア

30

40

50

リアル、および (d) $C_{1-6} alk-C_{6-10}$ アリアルからなる群より選択される) ; (19) - $(CH_2)_q SO_2 R^D$ (ここで、 q は 0 ~ 4 の整数であり、 R^D は、(a) C_{6-10} アルキル、(b) C_{6-10} アリアル、および (c) $C_{1-6} alk-C_{6-10}$ アリアルからなる群より選択される) ; (20) - $(CH_2)_q SO_2 N R^E R^F$ (ここで、 q は 0 ~ 4 の整数であり、 R^E と R^F の各々は、独立に、(a) 水素、(b) C_{6-10} アルキル、(c) C_{6-10} アリアル、および (d) $C_{1-6} alk-C_{6-10}$ アリアルからなる群より選択される) ; (21) チオール ; (22) C_{6-10} アリアルオキシ ; (23) C_{3-8} シクロアルコキシ ; (24) C_{6-10} アリアル- C_{1-6} アルコキシ ; (25) $C_{1-6} alk-C_{1-12}$ ヘテロシクリル (例えば、 $C_{1-6} alk-C_{1-12}$ ヘテロアリアル) ; (26) オキソ ; (27) C_{2-20} アルケニル ; および (28) C_{2-20} アルキニル。一部の実施形態では、これらの基の各々は、本明細書に記載されるようにさらに置換することができる。例えば、 C_{1-6} アルカリルまたは C_{1-6} アルクヘテロシクリルのアルキレン基は、さらにオキソ基で置換されて、それぞれのアリーロイルおよび (ヘテロシクリル) オイル置換基を得ることができる。

10

【0050】

本明細書において使用される「ジアステレオマー」という用語は、互いに鏡像でなく、互いに重ね合わせることのできない立体異性体を意味する。

【0051】

本明細書において使用される「鏡像異性体」という用語は、光学純度または鏡像体過剰率 (当技術分野で標準的な方法で測定) が少なくとも 80 % (すなわち、1つの鏡像異性体が少なくとも 90 %、他方鏡像異性体が最大 10 %)、好ましくは少なくとも 90 %、より好ましくは少なくとも 98 % である化合物のそれぞれの個々の光学活性形態を意味する。

20

【0052】

本明細書において使用される「ハロゲン」という用語は、臭素、塩素、ヨウ素、またはフッ素から選択されるハロゲンを表す。

【0053】

本明細書において使用される「ヘテロアルキル」という用語は、構成炭素原子のうちの 1 個または 2 個がそれぞれ窒素、酸素、または硫黄で置き換えられている、本明細書において定義されるアルキル基を指す。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、アルキル基について本明細書において記載される 1、2、3、または 4 個の置換基でさらに置換することができる。本明細書において使用される「ヘテロアルケニル」および「ヘテロアルキニル」という用語は、それぞれ、構成炭素原子のうちの 1 個または 2 個がそれぞれ窒素、酸素、または硫黄で置き換えられている、本明細書において定義されるアルケニル基およびアルキニル基を指す。一部の実施形態では、ヘテロアルケニル基およびヘテロアルキニル基は、アルキル基について本明細書において記載される 1、2、3、または 4 個の置換基でさらに置換することができる。

30

【0054】

本明細書において使用される「ヘテロアリアル」という用語は、芳香族である、本明細書で定義されるヘテロシクリルの部分集合を表す、すなわち、それらは単環式または多環式環系内に $4n+2$ 個の π 電子を含む。例示的な非置換ヘテロアリアル基は、1 ~ 12 (例えば、1 ~ 11、1 ~ 10、1 ~ 9、2 ~ 12、2 ~ 11、2 ~ 10、または 2 ~ 9) 炭素のものである。一部の実施形態では、ヘテロアリアルは、ヘテロシクリル基について定義される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換されている。

40

【0055】

本明細書において定義される「ヘテロアリアルアルキル」とは、本明細書において定義されるアルキレン基を通じて親分子基に結合している、本明細書において定義されるヘテロアリアル基を指す。例示的な非置換ヘテロアリアルアルキル基は、2 ~ 32 炭素 (例えば、2 ~ 22、2 ~ 18、2 ~ 17、2 ~ 16、3 ~ 15、2 ~ 14、2 ~ 13、または 2

50

～12炭素、例えばC₁₋₆ alk-C₁₋₁₂ヘテロアリアル、C₁₋₁₀ alk-C₁₋₁₂ヘテロアリアル、またはC₁₋₂₀ alk-C₁₋₁₂ヘテロアリアル)である。一部の実施形態では、アルキレンとヘテロアリアルは各々、それぞれの基について本明細書において定義される1、2、3、または4個の置換基でさらに置換することができる。ヘテロアリアルアルキル基は、ヘテロシクリルアルキル基の部分集合である。

【0056】

本明細書において使用される「ヘテロシクリル」という用語は、特に記載のない限り、窒素、酸素、および硫黄からなる群より独立に選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を含有する5、6または7員環を表す。5員環は、0～2個の二重結合を有し、6および7員環は、0～3個の二重結合を有する。例示的な非置換ヘテロシクリル基は、1～12（例えば、1～11、1～10、1～9、2～12、2～11、2～10、または2～9）炭素のものである。「ヘテロシクリル」という用語はまた、1またはそれを超える炭素および／またはヘテロ原子が単環式環の2つの隣接しないメンバーを架橋している架橋多環式構造、例えば、キヌクリジニル基を有する複素環化合物も表す。「ヘテロシクリル」という用語には、上記の複素環のいずれかが1、2、または3つの炭素環に縮合している二環式、三環式、および四環式基が含まれ、例えば、アリアル環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロペンタン環、シクロペンテン環、または別の単環式複素環、例えばインドリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニルなどが含まれる。縮合ヘテロシクリルの例としては、トロパンおよび1,2,3,5,8,8a-ヘキサヒドロインドリジンが挙げられる。複素環には、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピラジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、インドリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、ジヒドロキノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアジアゾリル、フリル、チエニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル（例えば、1,2,3-オキサジアゾリル）、プリニル、チアジアゾリル（例えば、1,2,3-チアジアゾリル）、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロイソキノリル、ピラニル、ジヒドロピラニル、ジチアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニルなどが含まれ、それには、1またはそれを超える二重結合が還元され、水素で置換された、それらのジヒドロおよびテトラヒドロ形態が含まれる。さらに他の例示的なヘテロシクリルには、以下が挙げられる：2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-オキサゾリル；2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-イミダゾリル；2,3,4,5-テトラヒドロ-5-オキソ-1H-ピラゾリル（例えば、2,3,4,5-テトラヒドロ-2-フェニル-5-オキソ-1H-ピラゾリル）；2,3,4,5-テトラヒドロ-2,4-ジオキソ-1H-イミダゾリル（例えば、2,3,4,5-テトラヒドロ-2,4-ジオキソ-5-メチル-5-フェニル-1H-イミダゾリル）；2,3-ジヒドロ-2-チオキソ-1,3,4-オキサジアゾリル（例えば、2,3-ジヒドロ-2-チオキソ-5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾリル）；4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-トリアゾリル（例えば、4,5-ジヒドロ-3-メチル-4-アミノ5-オキソ-1H-トリアゾリル）；1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソピリジニル（例えば、1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソ-3,3-ジエチルピリジニル）；2,6-ジオキソ-ピペリジニル（例えば、2,6-ジオキソ-3-エチル-3-フェニルピペリジニル）；1,6-ジヒドロ-6-オキソピリミジニル（oxopyridiminy l）；1,6-ジヒドロ-4-オキソピリミジニル（例えば、2-(メチルチオ)-1,6-ジヒドロ-4-オキソ-5-メチルピリミジン-1-

10

20

30

40

50

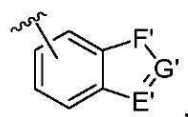
イル) ; 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソピリミジニル (例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-3-エチルピリミジニル) ; 1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-ピリダジニル (例えば、1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-3-エチルピリダジニル) ; 1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-1, 2, 4-トリアジニル (例えば、1, 6-ジヒドロ-5-イソプロピル-6-オキソ-1, 2, 4-トリアジニル) ; 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-インドリル (例えば、3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-インドリルおよび2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-3, 3'-スビロプロパン-1H-インドール-1-イル) ; 1, 3-ジヒドロ-1-オキソ-2H-iso-インドリル ; 1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-iso-インドリル ; 1H-ベンゾピラゾリル (例えば、1-(エトキシカルボニル)-1H-ベンゾピラゾリル) ; 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンズイミダゾリル (例えば、3-エチル-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンズイミダゾリル) ; 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾキサゾリル (例えば、5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾキサゾリル) ; 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾキサゾリル ; 2-オキソ-2H-ベンゾピラニル ; 1, 4-ベンゾジオキサニル ; 1, 3-ベンゾジオキサニル ; 2, 3-ジヒドロ-3-オキソ, 4H-1, 3-ベンゾチアジニル ; 3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3H-キナゾリニル (例えば、2-メチル-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3H-キナゾリニル) ; 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-3H-キナゾリル (例えば、1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-3H-キナゾリル) ; 1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-2, 6-ジオキソ-7H-プリニル (例えば、1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-1, 3-ジメチル-2, 6-ジオキソ-7H-プリニル) ; 1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-2, 6-ジオキソ-1H-プリニル (例えば、1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-3, 7-ジメチル-2, 6-ジオキソ-1H-プリニル) ; 2-オキソベンゾ[c, d]インドリル ; 1, 1-ジオキソ-2H-ナフト[1, 8-c, d]イソチアゾリル ; および1, 8-ナフトレンジカルボキサミド。さらなる複素環には、3, 3a, 4, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロ-ピロロ[3, 4-b]ピロール-(2H)-イル、および2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、ホモペラジニル (またはジアゼパニル)、テトラヒドロピラニル、ジチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、オキセパニル、チエパニル、アゾカニル、オキセカニル、およびチオカニルが含まれる。複素環基には、次式の基も含まれる

10

20

30

【化2】



ここで、

E' は、-N-および-CH-からなる群より選択され ; F' は、-N=CH-、-NH-CH₂-、-NH-C(O)-、-NH-、-CH=N-、-CH₂-NH-、-C(O)-NH-、-CH=CH-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂O-、-OCH₂-、-O-、および-S-からなる群より選択される ; G' は、-CH-および-N-からなる群より選択される。本明細書で言及されるヘテロシクリル基はいずれも、必要に応じて、以下からなる群より独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で置換されていてもよい : (1) C₁-7アシル (例えば、カルボキシアリデヒド) ; (2) C₁-20アルキル (例えば、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ-C₁-6アルキル、C₁-6アルキルスルフィニル-C₁-6アルキル、アミノ-C₁-6アルキル、アジド-C₁-6アルキル、(カルボキシアリデヒド)-C₁-6アルキル、ハロ-C₁-6アルキル (例えば、パーフルオロアルキル)、ヒドロキシ-C₁-6アルキル、ニトロ-C₁-6アルキル、またはC₁-6チオアルコキシ-C₁-6アルキル) ; (3) C₁-20アルコキシ (例えば、C₁-6アルコキシ、例えばパーフルオロアルコキシなど) ; (4) C₁-6アルキルスルフィニル ; (5) C₆-10アリール ; (6) アミノ ; (

40

50

7) $C_{1-6} alk-C_{6-10}$ アリール; (8) アジド; (9) C_{3-8} シクロアルキル; (10) $C_{1-6} alk-C_{3-8}$ シクロアルキル; (11) ハロ; (12) C_{1-12} ヘテロシクリル (例えば、 C_{2-12} ヘテロアリール); (13) (C_{1-12} ヘテロシクリル) オキシ; (14) ヒドロキシ; (15) ニトロ; (16) C_{1-20} チオアルコキシ (例えば、 C_{1-6} チオアルコキシ); (17) $-(CH_2)_q CO_2 R^A$ (ここで q は 0~4 の整数であり、 R^A は、(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{6-10} アリール、(c) 水素、および (d) $C_{1-6} alk-C_{6-10}$ アリールからなる群より選択される); (18) $-(CH_2)_q CONR^B R^C$ (ここで、 q は 0~4 の整数であり、 R^B および R^C は独立に、(a) 水素、(b) C_{1-6} アルキル、(c) C_{6-10} アリール、および (d) $C_{1-6} alk-C_{6-10}$ アリールからなる群より選択される); (19) $-(CH_2)_q SO_2 R^D$ (ここで、 q は 0~4 の整数であり、 R^D は、(a) C_{1-6} アルキル、(b) C_{6-10} アリール、および (c) $C_{1-6} alk-C_{6-10}$ アリールからなる群より選択される); (20) $-(CH_2)_q SO_2 NR^E R^F$ (ここで、 q は 0~4 の整数であり、 R^E と R^F の各々は、独立に、(a) 水素、(b) C_{1-6} アルキル、(c) C_{6-10} アリール、および (d) $C_{1-6} alk-C_{6-10}$ アリールからなる群より選択される); (21) チオール; (22) C_{6-10} アリールオキシ; (23) C_{3-8} シクロアルコキシ; (24) アリールアルコキシ; (25) $C_{1-6} alk-C_{1-12}$ ヘテロシクリル (例えば、 $C_{1-6} alk-C_{1-12}$ ヘテロアリール); (26) オキソ; (27) (C_{1-12} ヘテロシクリル) イミノ; (28) C_{2-20} アルケニル; および (29) C_{2-20} アルキニル。一部の実施形態では、これらの基の各々は、本明細書に記載されるようにさらに置換することができる。例えば、 C_{1-} アルカリルまたは C_{1-} アルクヘテロシクリルのアルキレン基は、さらにオキソ基で置換されて、それぞれのアリーロイルおよび (ヘテロシクリル) オイル置換基を得ることができる。

10

20

【0057】

本明細書において使用される「炭化水素」という用語は、炭素と水素原子のみからなる基を表す。

【0058】

本明細書において使用される「ヒドロキシル」という用語は、 $-OH$ 基を表す。一部の実施形態では、ヒドロキシル基は、アルキルについて本明細書において定義される 1、2、3、または 4 個の置換基 (例えば、 O -保護基) で置換することができる。

30

【0059】

本明細書において使用される「異性体」という用語は、任意の化合物のあらゆる互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、またはジアステレオマーを意味する。化合物は、1 またはそれを超えるキラル中心および/または二重結合を有することができ、したがって、立体異性体、例えば二重結合異性体 (すなわち、幾何 E/Z 異性体) またはジアステレオマー (例えば、鏡像異性体 (すなわち、(+)) または (-)) またはシス/トランス異性体) として存在することができることが認識されている。特に記載のない限り、本明細書に示される化学構造は、対応するすべての立体異性体、すなわち、立体異性体的に純粋な形態 (例えば、幾何学的に純粋、鏡像異性的に純粋、またはジアステレオ異性的に純粋) と、鏡像異性体と立体異性体の混合物、例えば、ラセミ化合物の両方を包含する。化合物の鏡像異性体と立体異性体の混合物は、一般に、周知の方法、例えばキラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、キラル塩錯体としての化合物の結晶化、またはキラル溶媒中の化合物の結晶化などによってその成分の鏡像異性体または立体異性体に分割することができる。鏡像異性体および立体異性体は、立体異性的 (*stereomerically*) または鏡像異性的に純粋な中間体、試薬、および触媒から周知の不斉合成方法によって得ることもできる。

40

【0060】

本明細書において使用される「 N -保護アミノ」という用語は、本明細書において定義される 1 または 2 個の N -保護基が結合している、本明細書において定義されるアミノ基を

50

さす。

【0061】

本明細書において使用される「N-保護基」という用語は、合成手順中の望ましくない反応からアミノ基を保護することを意図する基を表す。一般的に使用されるN-保護基は、Greene、「Protective Groups in Organic Synthesis」3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999)に開示され、これは参照により本明細書に援用される。N-保護基には、アシル基、アリーロイル基またはカルバミル基、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、*t*-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、*o*-ニトロフェノキシアセチル、 α -クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、4-ニトロベンゾイルなど、およびキラル補助剤、例えばアラニン、ロイシン、フェニルアラニンなどの保護または非保護D、LまたはD、L-アミノ酸；ベンゼンスルホニル、*p*-トルエンスルホニルなどのスルホニル含有基；カルバメート形成基、例えばベンジルオキシカルボニル、*p*-クロロベンジルオキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、*p*-ブロモベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(*p*-ビフェニリル)-1-メチルエトキシカルボニル、 α , α -ジメチル-3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、*t*-ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニルなど、アルカリル基、例えばベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチルなど、およびシリル基、例えばトリメチルシリルなどが含まれる。好ましいN-保護基は、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、*t*-ブチルアセチル、アラニル、フェニルスルホニル、ベンジル、*t*-ブチルオキシカルボニル(Boc)、およびベンジルオキシカルボニル(Cbz)である。

【0062】

本明細書において使用される「O-保護基」という用語は、合成手順中の望ましくない反応から酸素含有(例えば、フェノール、ヒドロキシル、またはカルボニル)基を保護することを意図する基を表す。一般的に使用されるO-保護基は、Greene、「Protective Groups in Organic Synthesis」3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999)に開示され、これは参照により本明細書に援用される。例示的なO-保護基としては、アシル基、アリーロイル基またはカルバミル基、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、*t*-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、*o*-ニトロフェノキシアセチル、 α -クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、*t*-ブチルジメチルシリル、トリ-*i*so-プロピルシリルオキシメチル、4,4'-ジメトキシトリチル、イソブチリル、フェノキシアセチル、4-イソプロピルフェノキシアセチル(*i*sopropylphenoxacyl)、ジメチルホルムアミジノ、および4-ニトロベンゾイル；アルキルカルボニル基、例えばアシル、アセチル、プロピオニル、ピバロイルなど；必要に応じて置換されているアリールカルボニル基、例えばベンゾイルなど；シリル基、例えばトリメチルシリル(TMS)、*tert*-ブチルジメチルシリル(TBDMs)、トリ-*i*so-プロピルシリルオキシメチル(TOM)、トリイソプロピル

シリル (TIPS) など；メチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、ベンジル、
 p-メトキシベンジル、トリチルなどのヒドロキシルを含むエーテル形成基；アルコキシ
 カルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボ
 ニル、n-イソプロポキシカルボニル、n-ブチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカ
 ルボニル、sec-ブチルオキシカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニル、2-エチル
 ヘキシルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、メチルオキシカルボ
 ニルなど；アルコキシアルコキシカルボニル基、例えばメトキシメトキシカルボニル、エトキ
 シメトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、2-エトキシエトキシカルボ
 ニル、2-ブトキシエトキシカルボニル、2-メトキシエトキシメトキシカルボニル、ア
 リルオキシカルボニル、プロパルギルオキシカルボニル、2-ブテノキシカルボニル、3
 -メチル-2-ブテノキシカルボニルなど；ハロアルコキシカルボニル、例えば2-クロ
 ロエトキシカルボニル、2-クロロエトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキ
 シカルボニルなど；必要に応じて置換されているアリールアルコキシカルボニル基、例え
 ばベンジルオキシカルボニル、p-メチルベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベン
 ジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2, 4-ジニトロベンジ
 ルオキシカルボニル、3, 5-ジメチルベンジルオキシカルボニル、p-クロロベンジル
 オキシカルボニル、p-ブロモベンジルオキシカルボニル、フルオレニルメチルオキシ
 カルボニルなど；および必要に応じて置換されているアリールオキシカルボニル基、例え
 ばフェノキシカルボニル、p-ニトロフェノキシカルボニル、o-ニトロフェノキシカル
 ボニル、2, 4-ジニトロフェノキシカルボニル、p-メチル-フェノキシカルボニル、
 m-メチルフェノキシカルボニル、o-ブロモフェノキシカルボニル、3, 5-ジメチル
 フェノキシカルボニル、p-クロロフェノキシカルボニル、2-クロロ-4-ニトロフェ
 ノキシカルボニルなど；置換アルキル、アリール、およびアルカリルエーテル（例え
 ば、トリチル；メチルチオメチル；メトキシメチル；ベンジルオキシメチル；シロキシメ
 チル；2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル；テトラヒドロピラニル；テトラヒドロ
 フラニル；エトキシエチル；1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]エチル；2-トリ
 メチルシリルエチル；tert-ブチルエーテル；p-クロロフェニル、p-メトキシフェニ
 ル、p-ニトロフェニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、およびニトロベンジル）；
 シリルエーテル（例えば、トリメチルシリル；トリエチルシリル；トリイソプロピルシリ
 ル；ジメチルイソプロピルシリル；tert-ブチルジメチルシリル；tert-ブチルジフェニルシリ
 ル；トリベンジルシリル；トリフェニルシリル；およびジフェニルメチルシリル (d i
 p h e n y m e t h y l s i l y l)) ；炭酸塩（例えば、メチル、メトキシメチル、9
 -フルオレニルメチル；エチル；2, 2, 2-トリクロロエチル；2-(トリメチルシリ
 ル)エチル；ビニル、アリル、ニトロフェニル；ベンジル；メトキシベンジル；3, 4-
 ジメトキシベンジル；およびニトロベンジル）；カルボニル保護基（例えば、アセタール
 基およびケタール基、例えばジメチルアセタール、1, 3-ジオキサランなど；アシラ
 ール基；およびジチアン基、例えば1, 3-ジチアン、1, 3-ジチオランなど）；カルボ
 ン酸保護基（例えば、エステル基、例えばメチルエステル、ベンジルエステル、tert-ブチ
 ルエステル、オルトエステルなど；およびオキサゾリン基が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0063】

本明細書において使用される「オキソ」という用語は、=Oを表す。

【0064】

本明細書において使用される「ポリエチレングリコール」という用語は、1またはそれ
 を超えるモノマー単位からなるアルコキシ鎖を表し、各モノマー単位は-OCH₂CH₂-
 からなる。ポリエチレン (Polyethylene) グリコール (PEG) は、時に
 はポリエチレンオキシド (PEO) またはポリオキシエチレン (POE) とも呼ばれるた
 め、これらの用語は本開示の目的のために置き換え可能と見なされる。例えば、ポリエ
 テレングリコールは、-(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}O-という
 構造（ここで、s1は1~10の整数（例えば、1~6または1~4）であり、s2とs
 3の各々は、独立に、0~10の整数である（例えば、0~4、0~6、1~4、1~6

、または1～10)を有することがある。また、ポリエチレングリコールは、 $-N R N 1 (C H 2) s 2 (C H 2 C H 2 O) s 1 (C H 2) s 3 N R N 1-$ のアミノポリエチレングリコール、(ここで、 $s 1$ は1～10の整数(例えば、1～6または1～4)であり、 $s 2$ と $s 3$ の各々は、独立に、0～10の整数(例えば、0～4、0～6、1～4、1～6、または1～10)であり、各 $R N 1$ は、独立に、水素または必要に応じて置換されている $C 1-6$ アルキルである)を含むとも考えられ得る。

【0065】

本明細書において使用される「立体異性体」という用語は、化合物(例えば、本明細書に記載される任意の式の化合物)が有する可能性のある、すべての可能な異なる異性体形態ならびにコンフォメーション形態、特にすべての立体化学的およびコンフォメーション的に可能な異性体、基本的な分子構造の全てのジアステレオマー、鏡像異性体および／または配座異性体を指す。一部の化合物は、異なる互変異性形態で存在することがあり、互変異性形態はすべて本開示の範囲内に含まれる。

10

【0066】

本明細書において使用される「スルホニル」という用語は、 $-S(O)_2-$ 基を表す。

【0067】

本明細書において使用される「チオール」という用語は、 $-SH$ 基を表す。

【0068】

その他の用語

本明細書で使用される、「組合せ投与」、「併用投与」または「同時投与」という用語は、2またはそれを超える薬剤が同時に、または患者に対する各薬剤の効果が重複する可能性があるような間隔で被験体に投与されることを意味する。したがって、組合せて投与される2またはそれを超える薬剤は一緒に投与する必要はない。一部の実施形態では、これらは互いに90日以内(例えば、80、70、60、50、40、30、20、10、5、4、3、2、または1日以内)に投与される、28日以内(例えば、14、7、6、5、4、3、2、または1日以内)、24時間以内(例えば、12、6、5、4、3、2、または1時間以内)、または約60、30、15、10、5、または1分以内に投与される。一部の実施形態では、薬剤の投与は、組合せの効果が達成されるように十分に接近した間隔で行われる。

20

【0069】

本明細書において、薬剤を被験体に「投与する」ことは、前記被験体の細胞を薬剤と接触させることを含む。

30

【0070】

本明細書において、「抗体」とは、指定された抗原に特異的に結合する免疫グロブリンおよびそのフラグメントを含むアミノ酸配列を含むポリペプチド、またはそのフラグメントを指す。抗体は、任意のタイプのもの(例えば、IgA、IgD、IgE、IgG、またはIgM)またはサブタイプのもの(例えば、IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4)であってよい。当業者であれば、抗体の特徴的な配列または部分には、抗体の1またはそれを超える領域(例えば、可変領域、超可変領域、定常領域、重鎖、軽鎖、およびそれらの組合せ)に見出されるアミノ酸配列が含まれることがあることを理解するであろう。さらに、当業者は、抗体の特徴的な配列または部分が、1またはそれを超えるポリペプチド鎖を含み得ること、および同じポリペプチド鎖または異なるポリペプチド鎖に見出される配列要素を含み得ることを理解するであろう。

40

【0071】

本明細書において、「抗原結合フラグメント」とは、親抗体の結合特性を保持する抗体の部分の部分を指す。

【0072】

本明細書において同義的に使用される「二官能性キレート」または「二官能性複合体」という用語は、キレート基またはその金属錯体、リンカー基、および治療用部分、標的化部分、または架橋基を含む化合物を指す。

50

【0073】

「がん」という用語は、悪性新生物細胞の増殖によって引き起こされるあらゆるがん、例えば腫瘍、新生物、癌腫、肉腫、白血病、およびリンパ腫などを指す。「固形腫瘍がん」は、異常な組織塊を含むがん、例えば肉腫、癌腫、およびリンパ腫である。本明細書において同義的に使用される「血液がん」または「液体がん」は、体液中に存在するがん、例えば、リンパ腫および白血病である。

【0074】

「チェックポイント阻害剤」という用語は、「免疫チェックポイント阻害剤」または「ICI」としても公知であり、免疫チェックポイントタンパク質の作用を遮断する、例えば、そのような免疫チェックポイントタンパク質がそのパートナータンパク質に結合するのを遮断する薬剤を指す。

10

【0075】

「キレート」という用語は、中心金属または放射性金属原子に2またはそれを超える点で結合することができる、有機化合物またはその部分を指す。

【0076】

本明細書において使用される「複合体」という用語は、キレート基またはその金属錯体、リンカー基を含み、必要に応じて治療部分、標的化部分、または架橋基を含む分子を指す。

【0077】

本明細書において使用される「化合物」という用語は、示される構造のすべての立体異性体、幾何異性体、および互変異性体を含むことを意味する。

20

【0078】

本明細書に記載される化合物は、非対称であり得る（例えば、1またはそれを超える立体中心を有する）。特に明記されない限り、すべての立体異性体、例えば鏡像異性体およびジアステレオマーが意図される。非対称に置換された炭素原子を含む本開示の化合物は、光学活性またはラセミ体で単離することができる。光学活性出発物質から光学活性形態を調製する方法は、例えば、ラセミ混合物の分割または立体選択的合成によるなど、当技術分野で公知である。オレフィン、C=N二重結合などの多くの幾何異性体も本明細書に記載の化合物中に存在し得、そのような安定な異性体はすべて本開示において検討されている。本開示の化合物のシスおよびトランス幾何異性体が記載され、それらは異性体の混合物として、または別々の異性体形態として単離され得る。

30

【0079】

本開示の化合物には、互変異性形態も含まれる。互変異性形態は、隣接する二重結合との単結合の交換、および付随するプロトンの移動から生じる。互変異性形態には、同じ経験式および全電荷を有する異性体のプロトン化状態であるプロトトロピック互変異性体が含まれる。プロトトロピック互変異性体の例には、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、アミド-イミド酸対、エナミン-イミン対、およびプロトンが複素環系の2またはそれを超える位置を占有し得る環状形態、例えば、1H-および3H-イミダゾール、1H-、2H-および4H-1,2,4-トリアゾール、1H-および2H-イソインドール、ならびに1H-および2H-ピラゾールが含まれる。互変異性形態は、適切な置換によって平衡状態になるか、または立体的に1つの形に固定され得る。

40

【0080】

本明細書のさまざまな箇所で、本開示の化合物の置換基は、グループまたは範囲で開示されている。本開示は、そのようなグループまたは範囲のメンバーの各々、およびあらゆる個々の下位組み合わせ（subcombination）を含むことが特に意図される。例えば、「C₁₋₆アルキル」という用語は、メチル、エチル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキル、およびC₆アルキルを個別に開示することが特に意図される。本明細書において、「必要に応じて置換されているX」（例えば、必要に応じて置換されているアルキル）という形の語句は、「Xが必要に応じて置換されているX」（例えば、「ア

50

ルキル、前記アルキルは必要に応じて置換されている」と同等であることが意図される。これは、特徴「X」（例えば、アルキル）自体が任意であることを意味するものではない。

【0081】

本明細書において使用される「架橋基」とは、2またはそれを超える分子を共有結合によって連結できる任意の反応性基を指す。一部の実施形態では、架橋基は、アミノ反応性またはチオール反応性架橋基である。一部の実施形態では、アミノ反応性またはチオール反応性架橋基は、活性化エステル、例えばヒドロキシスクシンイミドエステル、2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェノールエステル、4-ニトロフェノールエステルなど、またはイミダート、無水物、チオール、ジスルフィド、マレイミド、アジド、アルキン、歪んだアルキン、歪んだアルケン、ハロゲン、スルホネート、ハロアセチル、アミン、ヒドラジド、ジアジリン、ホスフィン、テトラジン、イソチオシアネートを含む。一部の実施形態では、架橋基は、グリシン-グリシン-グリシンおよび／またはロイシン-プロリン-（任意のアミノ酸）-トレオニン-グリシンであってよい。これらはソルターゼに媒介されるカップリング反応を使用して標的化剤とリンカーをカップリングするための認識配列である。当業者は、架橋基の使用が本明細書に開示される特定の構築物に限定されず、むしろ他の既知の架橋基が含まれてよいことを理解するであろう。

10

【0082】

本明細書において使用される（例えば、治療転帰または効果に関連して）「減少」「減少した」、「増加」「増加した」、または「減少」「減少した」という用語は、基準レベルと比較した意味を有する。一部の実施形態では、基準レベルは、実験動物モデルまたは臨床試験において前記方法を対照とともに使用することによって決定されるレベルである。一部の実施形態では、基準レベルは、同じ被験体での処置の開始前または開始時のレベルである。一部の実施形態では、基準レベルは、前記処置方法によって処置されていない集団における平均レベルである。

20

【0083】

本明細書において、「検出剤」とは、抗原を含む細胞の位置を特定することによって疾患を診断する際に有用な分子または原子を指す。ポリペプチドを検出剤で標識する多様な方法が当技術分野で公知である。検出剤の例としては、限定されるものではないが、放射性同位元素および放射性核種、色素（例えばビオチン-ストレプトアビジン複合体によるなど）、造影剤、発光剤（例えば、FITC、ローダミン、ランタニド蛍光体、シアニン、および近赤外色素）、およびガドリニウムキレートなどの磁性剤が挙げられる。

30

【0084】

本明細書において使用される薬剤（例えば、前述の複合体のいずれか）の「有効量」という用語は、臨床結果などの有益または望ましい結果をもたらすために十分な量であり、したがって、「有効量」は、適用される文脈によって異なる。

【0085】

本明細書で使用される「免疫複合体」という用語は、抗体、ナノボディ、アフィボディ、またはフィブロネクチンIII型ドメインのコンセンサス配列などの標的化部分を含む複合体を指す。一部の実施形態では、免疫複合体は、標的化部分あたり少なくとも平均0.10の複合体（例えば、標的化部分あたり少なくとも平均0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、4、5、または8の複合体）を含む。

40

【0086】

本明細書において使用される「より低い有効用量」は、薬剤（例えば、治療剤）とともに使用される場合に本発明の併用療法において治療上有効であり、この薬剤が参照実験でまたは他の治療的指針のために単剤療法として使用される場合に治療上有効であると決定された用量よりも低い、薬剤の投薬量を指す。

【0087】

「薬学的組成物」という用語は、薬学的に許容され得る賦形剤とともに製剤化される本明細書に記載される化合物を含有する組成物を表す。一部の実施形態では、薬学的組成物は

50

、哺乳動物における疾患の処置のための治療レジメンの一部として政府の規制機関の承認を得て製造または販売される。薬学的組成物は、例えば、経口投与用の単位剤形で（例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット、ジェルキャップ、またはシロップ剤）；局所投与用に（例えば、クリーム、ゲル、ローション、または軟膏として）；静脈内投与用に（例えば、粒子状塞栓を含まない滅菌溶液として、そして静脈内使用に適した溶媒系で）；または本明細書に記載される任意のその他の製剤に製剤化することができる。

【0088】

本明細書において使用される「薬学的に許容され得る賦形剤」とは、本明細書に記載される化合物以外の構成成分（例えば、活性化合物を懸濁または溶解できるビヒクル）であり、患者において無毒で非炎症性であるという特性を有する構成成分を指す。賦形剤としては、例えば、付着防止剤（antiadherent）、抗酸化剤、結合剤、コーティング剤、圧縮助剤、崩壊剤、色素（顔料）、皮膚軟化薬、乳化剤、フィラー（希釈剤）、膜形成剤またはコーティング剤、矯味矯臭薬、芳香剤、流動促進剤（流動増強剤）、滑沢剤、防腐剤、印刷用インク、放射線防護剤、吸着剤、懸濁剤または分散剤、甘味料、または水分補給用の水（water of hydration）を挙げることができる。例示的な賦形剤としては、限定されるものではないが、アスコルビン酸、ヒスチジン、リン酸緩衝液、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基性）、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶性セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、アルファ化デンプン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、セラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン（トウモロコシ）、ステアリン酸、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、およびキシリトールが挙げられる。

10

20

【0089】

本明細書において使用される「薬学的に許容され得る塩」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激作用、またはアレルギー応答がなく、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適している、本明細書に記載される化合物の塩を表す。薬学的に許容され得る塩は、当技術分野で周知である。例えば、薬学的に許容され得る塩は、Berge, J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 および Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P. H. Stahl and C. G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008に記載されている。塩は、本明細書に記載される化合物の最終単離および精製中にその場で、または遊離塩基を適した有機酸と反応させることによって別々に調製することができる。

30

【0090】

化合物は、薬学的に許容され得る塩として調製できるようにイオン化可能な基を有してよい。これらの塩は、無機酸または有機酸を含む酸付加塩であってもよいし、化合物の酸性形態の場合には、塩は無機塩基または有機塩基から調製されてもよい。多くの場合、化合物は、薬学的に許容され得る酸または塩基の付加生成物として調製される薬学的に許容され得る塩として調製または使用される。適した薬学的に許容され得る酸および塩基は当技術分野で周知であり、例えば、酸付加塩を形成する塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸、乳酸、クエン酸、または酒石酸、および塩基性塩を形成する水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウム、カフェイン、様々なアミンなどである。適切な塩の調製のための方法は、当技術分野で十分に確立されている。

40

【0091】

代表的な酸付加塩としては、数ある中でも、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アス

50

コルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩が挙げられる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウム、ならびに無毒のアンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンカチオンが挙げられ、これには、限定されるものではないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、およびエチルアミンが挙げられる。

10

【0092】

本明細書において使用される「ポリペプチド」という用語は、ペプチド結合によって互いに結合している一連の少なくとも2つのアミノ酸を指す。一部の実施形態では、ポリペプチドは、少なくとも3～5個のアミノ酸を含むことができ、その各々は少なくとも1つのペプチド結合によって他のアミノ酸に結合している。当業者は、ポリペプチドが、1またはそれを超える「非天然」アミノ酸、またはそれにもかかわらずポリペプチド鎖に組み込むことができる他の実体を含み得ることを理解するであろう。一部の実施形態では、ポリペプチドはグリコシル化されていてよい、例えば、ポリペプチドは、1またはそれを超える共有結合された糖部分を含んでいてよい。一部の実施形態では、単一の「ポリペプチド」（例えば、抗体ポリペプチド）は、2またはそれを超える個別のポリペプチド鎖を含んでよく、それは、場合によって、例えば1またはそれを超えるジスルフィド結合または他の手段によって互いに連結されてよい。

20

【0093】

本明細書において使用される「放射性複合体」という用語は、本明細書に記載される放射性同位体または放射性核種のいずれかなどの、放射性同位体または放射性核種を含む任意の複合体を指す。

30

【0094】

本明細書において使用される「放射性免疫複合体」という用語は、本明細書に記載される放射性同位体または放射性核種のいずれかなどの、放射性同位体または放射性核種を含む任意の免疫複合体を指す。

【0095】

本明細書において使用される「放射免疫療法」という用語は、治療効果を生じるために放射性免疫複合体を使用する方法を指す。一部の実施形態では、放射免疫療法には、放射性免疫複合体を、それを必要とする被験体に投与することが含まれ得、放射性免疫複合体の投与により被験体において治療効果がもたらされる。一部の実施形態では、放射免疫療法には、放射性免疫複合体を細胞に投与することが含まれ得、放射性免疫複合体の投与により細胞が殺傷される。放射免疫療法が細胞の選択的殺傷を伴う場合、一部の実施形態では、この細胞は、がんを有する被験体のがん細胞である。

40

【0096】

本明細書において使用される「放射性核種」という用語は、放射性崩壊を受けることができる原子を指す（例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{47}Sc 、 ^{55}Co 、 ^{60}Cu 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{89}Zr 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 、 ^{90}Y 、 ^{97}Ru 、 ^{99}Tc 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{105}Rh 、 ^{109}Pd 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{149}Pm 、 ^{14}

50

9 T b、1 5 3 S m、1 6 6 H o、1 7 7 L u、1 8 6 R e、1 8 8 R e、1 9 8 A u、1 9 9 A u、2 0 3 P b、2 1 1 A t、2 1 2 P b、2 1 2 B i、2 1 3 B i、2 2 3 R a、2 2 5 A c、2 2 7 T h、2 2 9 T h、6 6 G a、6 7 G a、6 8 G a、8 2 R b、1 1 7 m S n、2 0 1 T l)。放射性核種、放射性同位体、または放射性同位元素という用語は、放射性核種を説明するためにも使用され得る。上記のように、放射性核種は検出剤として使用することができる。一部の実施形態では、放射性核種は、 α 線を放出する放射性核種である。

【0097】

「被験体」とは、ヒトまたは非ヒト動物（例えば、哺乳動物）を意味する。

【0098】

「実質的な同一性」または「実質的に同一」とは、基準配列とそれぞれ同じポリペプチド配列を有するか、または、2つの配列を最適に整列させた場合に基準配列内の対応する位置に、それぞれ指定された割合の同じアミノ酸残基を有するポリペプチド配列を意味する。例えば、基準配列と「実質的に同一」なアミノ酸配列は、基準アミノ酸配列に対して少なくとも50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の同一性を有する。ポリペプチドの場合、比較配列の長さは、通常、少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、50、75、90、100、150、200、250、300、または350の連続したアミノ酸（例えば、全長配列）となるであろう。配列同一性は、配列分析ソフトウェアを使用して、例えばデフォルト設定で測定されてよい（例えば、ウィスコンシン大学バイオテクノロジーセンター、ウィスコンシン大学バイオテクノロジーセンター（1710 University Avenue, Madison, WI 53705）のGenetics Computer Groupの配列分析ソフトウェアパッケージ）。このようなソフトウェアは、相同性の程度をさまざまな置換、欠失、およびその他の修飾に割り当てることにより、類似した配列を一致させることができる。

【0099】

本明細書において使用される「標的化部分」という用語は、所与の標的に結合する分子または分子の任意の部分指す。一部の実施形態では、標的化部分は、抗体またはその抗原結合フラグメント、ナノボディ、アフィボディ、またはフィブロネクチンIII型ドメインのコンセンサス配列などのタンパク質またはポリペプチドである。

【0100】

本明細書において使用される「治療部分」という用語は、治療上の利益を与える分子または分子の任意の部分指す。一部の実施形態では、治療部分は、タンパク質またはポリペプチド、例えば、抗体、その抗原結合フラグメントである。一部の実施形態では、治療部分は小分子である。

【0101】

本明細書で使用され、当技術分野でよく理解されているように、状態を「処置する」または状態（例えば、がんなどの本明細書に記載される状態）の「処置」は、臨床結果などの有益または望ましい結果を得るためのアプローチである。有益または望ましい結果には、限定されるものではないが、1またはそれを超える症状または状態の軽減または好転；疾患、障害、または状態の程度の減少；疾患、障害、または状態の安定した（すなわち、悪化していない）状態；疾患、障害、または状態の拡散の防止；疾患、障害、または状態の進行の遅延または緩徐化；疾患、障害、または状態の好転または緩和；および検出可能か検出不能かにかかわらず、寛解（部分的または完全）、が含まれ得る。がん処置の文脈において、「好転させること」には、例えば、転移の発生率の低下、腫瘍体積の縮小、腫瘍血管新生の減少、および／または腫瘍増殖速度の低下が含まれ得る。疾患、障害、または状態を「緩和すること」とは、処置がない場合の程度または時間経過と比較して、疾患、障害、または状態の程度および／または望ましくない臨床的症状発現が軽減されること、および／または進行の時間経過が遅くなるかまたは長くなることを意味する。

【0102】

本明細書において、「腫瘍関連抗原」という用語は、正常細胞よりも有意に多い量で腫瘍細胞に存在している抗原を意味する。

【0103】

本明細書において、「腫瘍特異的抗原」という用語は、腫瘍細胞にのみ内因的に存在する抗原を指す。

【図面の簡単な説明】

【0104】

【図1】図1は、さまざまなチェックポイント阻害剤による処置後のCT26同系マウス腫瘍モデルにおける相対的腫瘍体積を示す。

【0105】

【図2】図2は、CT-26同系マウス腫瘍モデルにおける[177Lu]-FPI-1755の体内分布を示す。

【0106】

【図3】図3は、免疫不全マウスと比較した、免疫適格マウスにおける[225Ac]-FPI-1792の効力の増強を示す。

【0107】

【図4】図4は、CT26同系マウスモデルにおける[225Ac]-FPI-1792と α -CTLA-4/PD-1処置の相乗効果を示す。

【0108】

【図5】図5は、CT26再負荷時の[225Ac]-FPI-1792（「グラフ表示中の[225Ac]-FPI-TAT」）処置マウスにおける防御免疫の発生を示す。

【0109】

【図6】図6は、[225Ac]-FPI-1792処置後のサイトカイン応答およびT細胞動員を示す。

【0110】

【図7】図7は、「ヒト化」IGF-1Rモデルの開発を示す。

【発明を実施するための形態】

【0111】

図面は必ずしも一定の拡大縮小比で描かれているわけではなく、図面内のオブジェクトが必ずしも互いの関係において一定の拡大縮小比で描かれているわけでもないことを理解されたい。図面は、本明細書に開示される装置、システム、および方法のさまざまな実施形態を明確にし、理解することを意図する描写である。可能な限り、同じまたは類似の部品を指すために、同じ参照番号が図面全体にわたって使用される。さらに、図面は、いかなる方法によっても、本教示の範囲を限定することを意図していないことを理解されたい。

【0112】

本開示は、放射性免疫複合体およびチェックポイント阻害剤を使用してがんに対する免疫応答を誘発または改善するための併用療法に関する。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法を使用すると、がんの処置または好転がもたらされる。

【0113】

一部の実施形態では、放射性免疫複合体および／またはチェックポイント阻害剤は、より低い有効用量で使用される。

【0114】

放射性標識された標的化部分（放射性免疫複合体としても公知）は、疾患状態で上方制御されているタンパク質または受容体および／または罹患細胞（例えば、腫瘍細胞）に特異的なタンパク質または受容体を標的として、目的の細胞を損傷および死滅させるために放射性ペイロードを送達するように設計されている。「放射免疫療法」とは、標的化部分が抗体、一般にモノクローナル抗体を含む場合のこの療法を指す。ペイロードの放射性崩壊は、 α 、 β 、または γ 粒子またはオージェ電子を生成し、これらは、DNAへの直接的な影響（例えば一本鎖または二本鎖DNAの切断など）あるいはバイスタンダー効果または

10

20

30

40

50

クロスファイア効果などの間接的な影響を引き起こす可能性がある。

【0115】

放射性免疫複合体は、一般に、生物学的標的化部分（例えば、腫瘍上または腫瘍によって発現される分子に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメント、例えば、IGF-1RまたはTEM-1／エンドシアリン）、キレート部分またはキレート部分の金属錯体（例えば、放射性同位元素を含む）、およびリンカーを含む。複合体は、標的親和性を維持しながら構造変化が最小限になるように、生物学的標的分子に二官能性キレートを付加することによって形成されてよい。放射性免疫複合体は、そのような複合体を放射性標識することによって形成されてよい。

【0116】

二官能性キレートは、キレート、リンカー、および架橋基を構造的に含んでいる。新しい二官能性キレートを開発する場合、ほとんどの努力は分子のキレート部分に集中する。二官能性キレートのいくつかの例が、標的化された部分にコンジュゲーションされた様々な環状および非環状構造を有することが記載されている[Bioconjugate Chem. 2000, 11, 510-519, Bioconjugate Chem. 2012, 23, 1029-1039, Mol Imaging Biol (2011) 13: 215-221, Bioconjugate Chem. 2002, 13, 110-115]。

【0117】

放射性免疫複合体

本開示に従う使用に適した放射性免疫複合体は、一般に、式I-aの構造を有する：

A-L-B

式I-a

式中、Aはキレート部分またはその金属錯体であり、

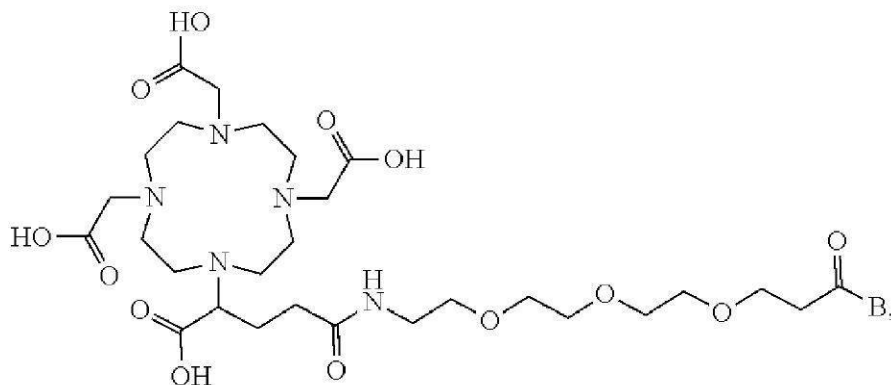
式中、Bは標的化部分であり、

式中、Lはリンカーである。

【0118】

一部の実施形態では、放射性免疫複合体は、次の構造：

【化3】



（式中、Bは標的化部分である）

を含む。

【0119】

標的化部分

標的化部分には、所与標識に結合できる分子または分子の任意の部分が含まれる。一部の実施形態では、標的化部分は、タンパク質またはポリペプチドを含む。一部の実施形態では、標的化部分は、抗体またはその抗原結合フラグメント、ナノボディ、アフィボディ、およびフィブロネクチンIII型ドメイン（例えば、センチリンまたはアドネクチン）のコンセンサス配列からなる群より選択される。一部の実施形態では、部分は、標的化部分

と治療部分の両方である。すなわち、部分は、所与標的に結合でき、治療上の利益も与える。

【0120】

抗体

抗体は一般にジスルフィド結合によって互いに連結された2つの同一のポリペプチド軽鎖と2つの同一のポリペプチド重鎖を含む。各鎖のアミノ末端に位置する第1のドメインはアミノ酸配列が可変であり、個々の抗体の抗体結合特異性を提供する。これらは、可変重鎖(VH)領域および可変軽鎖(VL)領域として公知である。各鎖の他のドメインは、アミノ酸配列が比較的不变であり、定常重(CH)領域および定常軽(CL)領域として公知である。軽鎖は一般に、1つの可変領域(VL)と1つの定常領域(CL)を含む。IgG重鎖には、可変領域(VH)、第1定常領域(CH1)、ヒンジ領域、第2定常領域(CH2)、および第3定常領域(CH3)が含まれる。IgEおよびIgM抗体では、重鎖には、さらなる定常領域(CH4)が含まれる。

10

【0121】

本明細書に記載される抗体には、例えば、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ科抗体、キメラ抗体、一本鎖Fv(scFv)、ジスルフィド結合Fv(sdFv)、および抗イディオタイプ(抗Id)抗体、および上記のいずれかの抗原結合フラグメントが含まれ得る。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントはヒト化されている。一部の実施形態では、抗体またはその抗原結合フラグメントはキメラである。抗体は、任意の種類(例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgAおよびIgY)、クラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2)またはサブクラスであってよい。

20

【0122】

抗体の「抗原結合フラグメント」という用語は、本明細書において、抗原と特異的に結合する能力を保持する抗体の1またはそれを超えるフラグメントを指す。抗体の「抗原結合フラグメント」という用語に含まれる結合フラグメントの例には、Fabフラグメント、F(ab')₂フラグメント、Fdフラグメント、Fvフラグメント、scFvフラグメント、dAbフラグメント(Wardら、(1989) Nature 341:544-546)、および単離された相補性決定領域(CDR)が含まれる。一部の実施形態では、「抗原結合フラグメント」は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。これらの抗体フラグメントは、当業者に公知の従来の技術を使用して得ることができ、フラグメントは、インタクトな抗体と同じ方法で有用性についてスクリーニングすることができる。

30

【0123】

本明細書に記載される抗体またはフラグメントは、抗体の合成について当技術分野で公知のあらゆる方法によって生成することができる(例えば、Harlowら、Antibodies: A Laboratory Manual、(Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Brinkmanら、1995, J. Immunol. Methods 182:41-50; 国際公開第92/22324号; 国際公開第98/46645号)。キメラ抗体は、例えば、Morrison, 1985, Science 229:1202に記載される方法を使用して生成することができ、ヒト化抗体は、例えば、米国特許第6,180,370号に記載される方法によって生成することができる。

40

【0124】

本明細書に記載されるさらなる抗体は、例えば、Segalら、J. Immunol. Methods 248:1-6(2001); およびTuttlら、J. Immunol. 147:60(1991)に記載される二重特異性抗体および多価抗体である。

【0125】

インスリン様成長因子1(IGF-1R)抗体

インスリン様成長因子1受容体は、インスリン様成長因子1(IGF-1)および2(IGF-2)によって活性化されたヒト細胞の表面に見出される膜貫通タンパク質である。

50

一部の実施形態では、放射性免疫複合体は、インスリン様成長因子-1受容体（IGF-1R）に対する抗体を含む。典型的ながん遺伝子ではないが、IGF-1Rは、がんの開始および進行を促進し、分裂促進性の形質転換および形質転換された表現型の維持において重要な役割を果たす。IGF-1Rは、乳がん、肺がん（例えば、非小肺がん）、肝臓がん、前立腺がん、膵臓がん、卵巣がん、結腸がん、黒色腫、副腎皮質癌、およびさまざまな種類の肉腫を含む、複数の一般的ながんの発症に関連している。IGF-1Rシグナル伝達は、腫瘍細胞の増殖と代謝を刺激し、血管新生を支援し、アポトーシスからの保護を付与する。それは、転移因子（例えば、HIF-1依存性低酸素シグナル伝達）、足場非依存性増殖、ならびに血管外漏出後の腫瘍転移の増殖および生存に影響を与える。IGF-1Rは、治療抵抗性のがん幹細胞集団の発生、維持、および濃縮にも関与している。

10

【0126】

がんにおけるIGF-1Rの役割を意味づけるデータが豊富にあるにもかかわらず、IGF-1Rを標的とする治療薬は、疾患への重要な影響をまだ示していない。この有効性の欠如については、患者の同定、IGF-1/IRシグナル伝達経路の複雑性および相互依存性、ならびにその他の成長ホルモン代償機構の開発のための適切なバイオマーカーを特定できないことを含めて、多くの推測があった[Beckwith and Yee, Mol Endocrinol, November 2015, 29(11):1549-1557]。しかし、放射免疫療法は、IGF-1Rが抗体により誘発される内部移行とリソソーム分解を受けて、がん細胞内に標的放射性同位元素を送達する能力を利用することにより、IGF-1受容体を過剰発現するがんを処置するための実行可能な機構を提供することができる。IGF-1Rを標的とした放射性免疫複合体の内部移行とリソソーム分解は、がん細胞内に送達された放射性同位元素の滞留時間を延長し、それにより細胞死放出が起こる可能性が最大化する。崩壊系列あたり4つのアルファ粒子を生成するアクチニウム225の場合、細胞死は、細胞あたりに送達されるわずか1原子の放射性核種によって達成することができる[Sgourosら, J Nucl Med, 2010, 51:311-2]。アルファ粒子による直接的なDNAの衝撃および破壊による細胞死は、所与のアルファ粒子の崩壊に対して、標的化された細胞で、あるいは2つまたは3つの標的化されていない細胞の半径で発生する可能性がある。非常に高い潜在的な抗腫瘍効力を有することに加えて、IGF-1R標的化放射性免疫複合体は、治療用抗体で必要とされるように、腫瘍学的プロセスを阻害するのに受容体と結合するリガンドを遮断することに依存しないため、機械的抵抗性が生じない可能性がある。

20

30

【0127】

フィギツムマブ、シズツムマブ、ガニツマブ、AVE1642（ヒト化EM164およびhuEM164としても公知）、BIB002、ロバツムマブ、およびテプロツムマブをはじめとする、いくつかのIGF-1R抗体が開発され、さまざまな種類のがんの処置について調査されている。IGF-1Rに結合した後、これらの抗体は細胞内に内部移行され、リソソーム酵素によって分解される。腫瘍細胞での過剰発現と内部移行の組合せは、正常組織の毒性作用物質への曝露を制限しながら、検出剤を腫瘍部位に直接送達する可能性をもたらす。

【0128】

AVE1642の軽鎖可変領域のCDRは、次の配列を有する：

配列番号1（CDR-L1）RSSQSIVHSNVNTYLE

配列番号2（CDR-L2）KVS N R F S

配列番号3（CDR-L3）FQ G S H V P P T

AVE1642の軽鎖可変領域は、次の配列を有する：

配列番号4

DVVM TQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKVS
NRF

SGVPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPPTFGGGTKLEIKRTVAAP
SV

40

50

FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAK

AVE1642の重鎖可変領域のCDRは、次の配列を有する：

配列番号5（CDR-H1）SYWMH

配列番号6（CDR-H2）GEINPSNGRTNY NQKFQG

配列番号7（CDR-H3）GRPDYYGSSKWY FDV

AVE1642の重鎖可変領域は、次の配列を有する：

配列番号8

QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPQGQGLEWIGEINPSN
GRTNY

NQKFQGGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWYFDVWGQ
GTTV

TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG

【0129】

エンドシアリン（TEM-1）抗体

TEM-1またはCD-248としても公知であるエンドシアリンは、腫瘍関連内皮細胞、間質細胞、および周皮細胞によって発現される抗原である。

【0130】

エンドシアリン抗体の例としては、hMP-E-8.3（国際公開第2017/134234号に開示、その全内容は参照により本明細書に組み込まれる）およびオンツキシズマブ（MORAb-004）が挙げられる。

【0131】

一部の実施形態では、エンドシアリン抗体またはその抗原結合フラグメントは、SRDHQIPVIAAN（配列番号9）のアミノ酸配列を有するエピトープを認識する。

【0132】

一部の実施形態では、エンドシアリン抗体またはその抗体-結合フラグメントの重鎖可変領域は、次の配列を有する相補性決定領域（CDR）を含む：

CDR-H1：GYGVN（配列番号10）またはGFSLTGYGVN（配列番号11）

CDR-H2：MIWVDGSTDYNSALKS（配列番号12）

CDR-H3：GGYGAMDY（配列番号13）

【0133】

一部の実施形態では、エンドシアリン抗体またはその抗体-結合フラグメントの軽鎖可変領域は、次の配列を有する相補性決定領域（CDR）を含む：

CDR-L1：HASQNI NVWL T（配列番号14）

CDR-L2：KASNLHT（配列番号15）

CDR-L3：QQGQSY PWT（配列番号16）

【0134】

一部の実施形態では、エンドシアリン抗体またはその抗原結合フラグメントはヒト化抗体である。

【0135】

一部の実施形態では、エンドシアリン抗体またはその抗原結合フラグメントの重鎖可変領域は、配列番号17、18、19、または20からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む：

ヒト化VH1：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTGYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWVDGST
TDYN

SALKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGYGAMDYWGQGTTLTVSS
（配列番号17）

ヒト化VH2：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTGYGVNWIRQPPEKGLEWIGMIWVDGST

10

20

30

40

50

DYN

SALKSRVNISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGGYGAMDYWGQGTLLVTVSS

(配列番号 18)

ヒト化VH3:

QLQLQESGPGPLVKPSETLSLTCTVSGFSLTGYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWVDGST

DYN

SALKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGGYGAMDYWGQGTLLVTVSS

(配列番号 19)

ヒト化VH4:

QLQLQESGPGPLVKPSETLSLTCTVSGFSLTGYGVNWIRQPPEKGLEWIGMIWVDGST

DYN

SALKSRVNISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGGYGAMDYWGQGTLLVTVSS

(配列番号 20)

【0136】

一部の実施形態では、エンドシアリン抗体またはその抗原結合フラグメントの軽鎖可変領域は、配列番号 21、22、23、または 24 からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む:

ヒト化VL1:

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCHASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT

GVPS

RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGQSYPTFTGGGKLEIK

(配列番号 21)

ヒト化VL2:

DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCHASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT

GVPS

RFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQGQSYPTFTGGGKLEIK

(配列番号 22)

ヒト化VL3:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQNINVWLTWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHT

GVPS

RFSGSGSGTDFTFTLTISLQPEDATYYCQQGQSYPTFTGGGKLEIK

(配列番号 23)

ヒト化VL4:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCHASQNINVWLTWYQQKPEKAPKSLIYKASNLHTG

VPS

RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGQSYPTFTGGGKLEIK

(配列番号 24)

【0137】

ナノボディ (nanobody)

ナノボディは、単一の単量体可変抗体ドメインからなる抗体フラグメントである。ナノボディは、単一ドメイン抗体と呼ばれることもある。抗体と同様に、ナノボディは特定の抗原に選択的に結合する。ナノボディは、重鎖可変ドメインまたは軽鎖ドメインであり得る。ナノボディは、天然に存在するものであってもよいし、生物学による産物であってもよい。ナノボディは、部位特異的変異誘発または変異原性スクリーニング (例えば、ファージディスプレイ、酵母ディスプレイ、細菌ディスプレイ、mRNAディスプレイ、リボソームディスプレイ) によって生物学的に操作される場合がある。

【0138】

アフィボディ (affibody)

アフィボディは、特定の抗原に結合するように操作されたポリペプチドまたはタンパク質である。したがって、アフィボディは抗体のある機能を模倣していると考えられ得る。ア

10

20

30

40

50

フィボディは、ブドウ球菌プロテインAの免疫グロブリン結合領域内のBドメインの操作された改変体であってよい。アフィボディは、Fab領域に対する親和性が低いBドメインであるZドメインの操作された改変体であってよい。アフィボディは、部位特異的変異誘発または変異原性スクリーニング（例えば、ファージディスプレイ、酵母ディスプレイ、細菌ディスプレイ、mRNAディスプレイ、リボソームディスプレイ）によって生物学的に操作される場合がある。

【0139】

多様な異なるタンパク質（例えば、インスリン、フィブリノゲン、トランスフェリン、腫瘍壊死因子- α 、IL-8、gp120、CD28、ヒト血清アルブミン、IgA、IgE、IgM、HER2およびEGFR）への特異的結合を示すアフィボディ分子が生成されており、 μ MからpMの範囲の親和性（ K_d ）を示している。

10

【0140】

フィブロネクチンIII型ドメイン

フィブロネクチンIII型ドメインは、多様な細胞外タンパク質に見られる進化的に保存されたタンパク質ドメインである。フィブロネクチンIII型ドメインは、特定の抗原に選択的に結合できる分子を生成するための分子足場として使用されてきた。選択的結合のために操作されたフィブロネクチンIII型ドメイン（FN3）の改変体は、モノボディと呼ばれることもある。FN3ドメインは、部位特異的変異誘発または変異原性スクリーニング（例えば、CIS-ディスプレイ、ファージディスプレイ、酵母ディスプレイ、細菌ディスプレイ、mRNAディスプレイ、リボソームディスプレイ）によって生物学的に操作される場合がある。

20

【0141】

修飾されたポリペプチド

本開示に従って使用されるポリペプチドは、修飾されたアミノ酸配列を有し得る。修飾されたポリペプチドは、対応する参照ポリペプチドと実質的に同一であり得る（例えば、修飾されたポリペプチドのアミノ酸配列は、参照ポリペプチドのアミノ酸配列と少なくとも50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の同一性を有し得る）。特定の実施形態では、修飾は、望ましい生物活性（例えば、IGF-1Rまたはエンドシアリンとの結合）を著しく破壊しない。修飾は、元のポリペプチドの生物活性を（例えば、少なくとも5%、10%、20%、25%、35%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、または95%）低下させることもあり、影響がないこともあり、（例えば、少なくとも5%、10%、25%、50%、100%、200%、500%、または1000%）増加させることもある。修飾されたポリペプチドは、インビボ安定性、生物学的利用能、毒性、免疫学的活性、免疫学的同一性、およびコンジュゲーション特性などのポリペプチドの特徴を有するかまたは最適化することがある。

30

【0142】

修飾には、翻訳後プロセッシングなどの自然なプロセスによるもの、または当技術分野で公知の化学修飾技術によるものが含まれる。修飾は、ポリペプチド骨格、アミノ酸側鎖、およびアミノ末端またはカルボキシ末端を含むポリペプチドのどこでも起こり得る。同じ種類の修飾が、所与ポリペプチドのいくつかの部位に同じ程度または異なる程度で存在することがあり、ポリペプチドが、1を超える種類の修飾を含むことがある。ポリペプチドは、ユビキチン化の結果として分岐してよく、分岐の有無にかかわらず、環状であってよい。環状、分岐状、および分岐環状ポリペプチドは、翻訳後の自然なプロセスから生じること Alternatively、または合成によって作製されることもある。その他の修飾には、ペグ化、アセチル化、アシル化、アセトアミドメチル（acetamidomethyl）（Acm）基の付加、ADP-リボシル化、アルキル化、アミド化、ビオチン化、カルバモイル化、カルボキシエチル化、エステル化、フラビンへの共有結合、ヘム部分への共有結合、ヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体の共有結合、薬物の共有結合、マーカー（例えば、蛍光または放射性）の共有結合、脂質または脂質誘導体の共有結合、ホスファチジル

40

50

イノシトールの共有結合、架橋、環化、ジスルフィド結合形成、脱メチル化、共有結合架橋の形成、シスチンの形成、ピログルタメートの形成、ホルミル化、ガンマーカルボキシル化、グリコシル化、GPIアンカー形成、水酸化、ヨウ素化、メチル化、ミリストイル化、酸化、タンパク質分解プロセッシング、リン酸化、プレニル化、ラセミ化、セレノイル化、硫酸化、転移-RNAに媒介されるタンパク質へのアミノ酸の付加、例えばアルギニル化およびユビキチン化などが含まれる。

【0143】

修飾されたポリペプチドには、ポリペプチド配列におけるアミノ酸の挿入、欠失、あるいは保存的または非保存的置換（例えば、D-アミノ酸、デスアミノ酸）も含まれ得る（例えば、そのような変更がポリペプチドの生物学的活性を実質的に変えない場合）。特に、ポリペプチドのアミノ末端またはカルボキシ末端への1またはそれを超えるシステイン残基の付加は、例えば、ジスルフィド結合によるこれらのポリペプチドのコンジュゲーションを容易にすることができる。例えば、ポリペプチドは、アミノ末端に単一のシステイン残基またはカルボキシ末端に単一のシステイン残基を含むように修飾することができる。アミノ酸置換は、保存的（すなわち、残基が同じ一般的な種類または群の別のものによって置き換えられる）であっても、非保存的（すなわち、残基が別の種類のアミノ酸によって置き換えられる）であってもよい。さらに、天然に存在するアミノ酸を、天然に存在しないアミノ酸の代わりに使用することができる（すなわち、天然に存在しない保存的アミノ酸置換または天然に存在しない非保存的アミノ酸置換）。

【0144】

合成によって作製されたポリペプチドは、DNAに天然にコードされていないアミノ酸（例えば、天然に存在しないまたは非天然のアミノ酸）の置換を含むことができる。天然に存在しないアミノ酸の例としては、D-アミノ酸、N-保護アミノ酸、システインの硫黄原子にアセチルアミノメチル基が結合しているアミノ酸、ペグ化アミノ酸、式 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ のオメガアミノ酸（式中、 n は2-6である）、中性非極性アミノ酸、例えばサルコシン、 α -ブチルアラニン、 α -ブチルグリシン、 n -メチルイソロイシン、およびノルロイシンなどが挙げられる。フェニルグリシンは、Trp、Tyr、またはPheを置換し得る。シトルリンおよびメチオニンスルホキシドは中性の非極性であり、システイン酸は酸性であり、オルニチンは塩基性である。プロリンはヒドロキシプロリンで置換されてよく、コンフォメーションを与える特性を保持し得る。

【0145】

類似体は、置換変異誘発によって生成されることがあり、元のポリペプチドの生物活性を保持し得る。「保存的置換」として識別された置換の例を表1に示す。そのような置換により所望されない変化が得られた場合は、表1で「例示的置換」と呼ばれる、またはアミノ酸クラスに関連して本明細書でさらに説明される他の種類の置換を導入し、生成物をスクリーニングする。

10

20

30

40

50

【表 1】

表1:アミノ酸置換

元の残基	例示的置換	保存的置換
Ala (A)	Val, Leu, Ile	Val
Arg (R)	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn (N)	Gln, His, Lys, Arg	Gln
Asp (D)	Glu	Glu
Cys (C)	Ser	Ser
Gln (Q)	Asn	Asn
Glu (E)	Asp	Asp
Gly (G)	Pro	Pro
His (H)	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe, ノルロイシン	Leu
Leu (L)	ノルロイシン, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys (K)	Arg, Gln, Asn	Arg
Met (M)	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Ala	Leu
Pro (P)	Gly	Gly
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr	Tyr
Tyr (Y)	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val (V)	Ile, Leu, Met, Phe, Ala, ノルロイシン	Leu

10

20

30

【0146】

機能または免疫学的同一性の実質的な修飾は、（a）置換領域におけるポリペプチド骨格の構造の例えばシートまたはらせんコンフォメーションとしての維持、（b）標的部位での分子の電荷または疎水性の維持、または（c）側鎖のかさの維持に対する影響が有意に異なる置換を選択することによって達成される。

【0147】

キレート部分およびその金属錯体

キレート部分

適したキレート部分の例としては、限定されるものではないが、DOTA（1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1，4，7，10-四酢酸）、DOTMA（1R，4R，7R，10R）- α 、 α' 、 α'' 、 α''' -テトラメチル-1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1，4，7，10-四酢酸、DOTAM（1，4，7，10-テトラキス（カルバモイルメチル）-1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン）、DOTPA（1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1，4，7，10-テトラプロピオン酸）、DO3AM-酢酸（2-（4，7，10-トリス（2-アミノ-2-オキソエチル）-1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1-イル）酢酸）、DOTA-GA無水物（2，2'，2''-（10-（2，6-ジオキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）-1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1，4，7-トリイル）三酢酸、DOTP（1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1，4，7，10-テトラ（メチレンホスホン酸））、DOTMP（1，4，6，10-テトラアザシクロド

40

50

カン-1, 4, 7, 10-テトラメチレンホスホン酸、DOTA-4AMP (1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7, 10-テトラキス(アセトアミドメチレンホスホン酸)、CB-TE2A (1, 4, 8, 11-テトラアザビシクロ[6.6.2]ヘキサデカン-4, 11-二酢酸)、NOTA (1, 4, 7-トリアザシクロノナン-1, 4, 7-三酢酸)、NOTP (1, 4, 7-トリアザシクロノナン-1, 4, 7-トリ(メチレンホスホン酸)、TETPA (1, 4, 8, 11-テトラアザシクロテトラデカン-1, 4, 8, 11-テトラプロピオン酸)、TETA (1, 4, 8, 11-テトラアザシクロテトラデカン-1, 4, 8, 11-四酢酸)、HEHA (1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロヘキサデカン-1, 4, 7, 10, 13, 16-六酢酸)、PEPA (1, 4, 7, 10, 13-ペンタアザシクロペンタデカン-N, N', N'', N''', N''''-五酢酸)、H₄octapa (H₄octapa) (N, N'-ビス(6-カルボキシ-2-ピリジルメチル)-エチレンジアミン-N, N'-二酢酸)、H₂dedpa (H₂dedpa) (1, 2-[[6-(カルボキシ)-ピリジン-2-イル]-メチルアミノ]エタン)、H₆ホspa (H₆phospa) (N, N'-(メチレンホスホネート)-N, N'-[6-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-イル]-メチル-1, 2-ジアミノエタン)、TTHA (トリエチレントトラミン-N, N, N', N'', N''', N''''-六酢酸)、DO2P (テトラアザシクロデカンジメタンホスホン酸)、HP-DO3A (ヒドロキシプロピルテトラアザシクロデカン三酢酸)、EDTA (エチレンジアミン四酢酸)、デフェロキサミン、DTPA (ジエチレントリアミン五酢酸)、DTPA-BMA (ジエチレントリアミン五酢酸-ビスメチルアミド)、HOPO (八座ヒドロキシピリジノン)、またはポルフィリンが挙げられる。

10

20

【0148】

一部の実施形態では、放射性免疫複合体は、キレート部分の金属錯体を含む。例えば、キレート基は、金属、例えばマンガン、鉄、およびガドリニウムなどの金属および同位体（例えば、60～4000 keVの一般的なエネルギー範囲の同位体）、例えば、本明細書において考察される放射性同位体および放射性核種のいずれかなどとの金属キレートの組合せで使用されてよい。2、2、2、

【0149】

一部の実施形態では、キレート部分は、検出剤として有用であり、そのような検出可能なキレート部分を含む放射性免疫複合体は、したがって診断剤またはセラノスティック剤として使用することができる。

30

【0150】

放射性同位体および放射性核種

一部の実施形態では、金属錯体は、放射性核種を含む。適した放射性同位元素および放射性核種の例としては、限定されるものではないが、³H、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³⁵S、⁴⁷Sc、⁵⁵Co、⁶⁰Cu、⁶¹Cu、⁶²Cu、⁶⁴Cu、⁶⁶Ga、⁶⁷Ga、⁶⁷Cu、⁶⁸Ga、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、⁸²Rb、⁸⁹Zr、⁸⁶Y、⁸⁷Y、⁹⁰Y、⁹⁷Ru、⁹⁹Tc、^{99m}Tc、¹⁰⁵Rh、¹⁰⁹Pd、¹¹¹In、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I、¹⁴⁹Pm、¹⁴⁹Tb、¹⁵³Sm、¹⁶⁶Ho、¹⁷⁷Lu、^{117m}Sn、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、¹⁹⁸Au、¹⁹⁹Au、²⁰¹Tl、²⁰³Pb、²¹¹At、²¹²Pb、²¹²Bi、²¹³Bi、²²³Ra、²²⁵Ac、²²⁷Th、および²²⁹Thが挙げられる。

40

【0151】

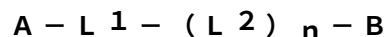
一部の実施形態では、放射性核種は、α放射体、例えば、アスタチン-211 (²¹¹At)、ビスマス-212 (²¹²Bi)、ビスマス-213 (²¹³Bi)、アクチニウム-225 (²²⁵Ac)、ラジウム-223 (²²³Ra)、鉛-212 (²¹²Pb)、トリウム-227 (²²⁷Th)、またはテルビウム-149 (¹⁴⁹Tb)である。

【0152】

リンカー

50

一部の実施形態では、リンカーは、式 I - b の構造内に示されるように、式 I - b の A および B を含まない部分である：



式 I - b

(A および B は、式 I - a に定義される通りである)。

したがって、一部の実施形態では、リンカーは、 $-L^1 - (L^2)_n -$ であり、式中、 L^1 は、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、置換された $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換されたアリールまたはヘテロアリールであり；

n は、1 ~ 5 であり；

各 L^2 は、独立に、次の構造を有する：



式 I I

式中、 X^1 は、 $C=O$ (NR^1)、 $C=S$ (NR^1)、 $OC=O$ (NR^1)、 $NR^1C=O$ (O)、 $NR^1C=O$ (NR^1)、 $-CH_2PhC=O$ (NR^1)、 $-CH_2Ph(NH)C=S$ (NR^1)、 O 、または NR^1 であり；各 R^1 は、独立に、 H または必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキルまたは必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換されたアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、 $C_1 - C_6$ アルキルは、オキソ ($=O$)、ヘテロアリール、またはそれらの組合せで置換されていてよい；

L^3 は、必要に応じて置換された $C_1 - C_{50}$ アルキルまたは必要に応じて置換された $C_1 - C_{50}$ ヘテロアルキルまたは $C_5 - C_{20}$ ポリエチレングリコールであり； Z^1 は、 CH_2 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $OC=O$ 、 $NR^1C=O$ 、 NR^1 であり、 R^1 は、水素または必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、ピロリジン-2, 5-ジオンである。

【0153】

架橋基

一部の実施形態では、放射性免疫複合体は、標的化部分または治療部分の代わりに、またはそれらに加えて、架橋基を含む（例えば、式 I の B は、架橋基を含む）。

【0154】

「架橋基」は、2 またはそれを超える分子を共有結合によって連結できる反応性基である。架橋基を使用して、リンカーおよびキレート部分を治療または標的化部分に結合させることができる。架橋基を使用して、リンカーおよびキレート部分をインビボで標的に結合させることもできる。一部の実施形態では、架橋基は、アミノ反応性、メチオニン反応性またはチオール反応性の架橋基、またはソルターゼ媒介カップリングである。一部の実施形態では、アミノ反応性またはチオール反応性架橋基は、活性化エステル、例えばヒドロキシスクシンイミドエステル、2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェノールエステル、4-ニトロフェノールエステルなど、またはイミダート、無水物、チオール、ジスルフィド、マレイミド、アジド、アルキン、歪んだアルキン、歪んだアルケン、ハロゲン、スルホネート、ハロアセチル、アミン、ヒドラジド、ジアジリン、ホスフィン、テトラジン、イソチオシアネート、またはオキサジリジンを含む。一部の実施形態では、ソルターゼ認識配列は、末端のグリシン-グリシン-グリシン (GGG) および／または、 X が任意のアミノ酸である $LP TXG$ アミノ酸配列を含むことがある。当業者は、架橋基の使用が本明細書に開示される特定の構築物に限定されず、むしろ他の既知の架橋基が含まれてよいことを理解するであろう。

【0155】

チェックポイント阻害剤

一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤は放射性免疫複合体と同時に投与される。一般に、適したチェックポイント阻害剤は、免疫抑制チェックポイントタンパク質を阻害する。一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤は、細胞傷害性 T リンパ球関連抗原 4 ($CTLA-4$)、プログラム細胞死 1 ($PD-1$)、プログラム細胞死リガンド-1 ($PD-L1$)、LAG-3、T 細胞免疫グロブリンムチン 3 ($TIM-3$)、およびキラー免疫グロブリン様受容体 (KIR) からなる群より選択されるタンパク質を阻害する。

【0156】

例えば、一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤はCTLA-4、PD-1、またはPD-L1に結合できる。一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤は、PD-1とPD-L1の相互作用を妨害する（例えば、結合を妨害する）。

【0157】

一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤は小分子である。

【0158】

一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤は、抗体またはその抗原結合フラグメント、例えばモノクローナル抗体である。一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤は、ヒトもしくはヒト化抗体またはその抗原結合フラグメントである。一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤は、マウス抗体またはその抗原結合フラグメントである。

10

【0159】

一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤はCTLA-4抗体である。CTLA-4抗体の限定されない例としては、BMS-986218、BMS-986249、イピリムマブ、トレメリムマブ（旧チシリムマブ、CP-675, 206）、MK-1308、およびREGN-4659が挙げられる。CTLA-4抗体のさらなる例は、マウスモノクローナル抗体である4F10-11である。

【0160】

一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤はPD-1抗体である。PD-1抗体の限定されない例としては、カムレリズマブ、セミプルマブ（cemiplumab）、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブおよびトリパリマブが挙げられる。PD-1抗体のさらなる例は、マウスモノクローナル抗体であるRMP1-14である。

20

【0161】

一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤はPD-L1抗体である。PD-L1抗体の限定されない例としては、アテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブが挙げられる。

【0162】

一部の実施形態では、1を超えるチェックポイント阻害剤の組合せが使用される。例えば、一部の実施形態では、CTLA-4阻害剤とPD-1もしくはPD-L1阻害剤の両方が使用される。

30

【0163】

被験体

一部の開示される方法では、治療（例えば、治療剤を含む）が被験体に投与される。一部の実施形態では、被験体は哺乳動物、例えば、ヒトである。

【0164】

一部の実施形態では、被験体は別の治療を投与済みであるかまたは投与中である。例えば、一部の実施形態では、被験体は、放射性免疫複合体を投与済みであるかまたは投与中である。一部の実施形態では、被験体はチェックポイント阻害剤を投与済みであるかまたは投与中である。

40

【0165】

一部の実施形態では、被験体はがんを有するか、がんを発症するリスクがある。例えば、被験体はがんと診断されている。がんは、原発性がんであっても転移性がんであってもよい。被験体は、リンパ節併発の有無にかかわらず、および転移の有無にかかわらず、ステージI、ステージII、ステージIII、またはステージIVなど、どのステージのがんを有していてもよい。提供される組成物は、がんのさらなる増殖を予防または低減し、かつ／または別の場合にはがんを好転させる（例えば、転移を予防または低減する）ことができる。一部の実施形態では、被験体はがんを有さないが、例えば、環境曝露、1またはそれを超える遺伝子変異または改変体の存在、家族歴などの1またはそれを超えるリスク因子の存在のために、がんを発症するリスクがあると決定されている。一部の実施形態で

50

は、被験体はがんと診断されていない。

【0166】

一部の実施形態では、がんは固形腫瘍である。

【0167】

一部の実施形態では、固形腫瘍がんは、乳がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、膵臓がん、頭頸部がん、前立腺がん、結腸直腸がん、肉腫、副腎皮質癌、神経内分泌がん、ユーイング肉腫、多発性骨髄腫、または急性骨髄性白血病である。

【0168】

一部の実施形態では、がんは非固形（例えば、液体（例えば、血液））のがんである。

【0169】

投与および投薬量

有効用量およびより低い有効用量

本開示は、各治療薬の量がそれ自体で治療上有効であってもなくてもよい併用療法を提供する。例えば、第1の治療および第2の治療を、障害、例えば、がんを処置するかまたは好転させるのに有効な量と一緒に投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、第1および第2の治療の少なくとも1つは、より低い有効用量で被験体に投与される。一部の実施形態では、第1および第2の治療は両方とも、より低い有効用量で投与される。

【0170】

一部の実施形態では、第1の治療は放射性免疫複合体を含み、第2の治療はチェックポイント阻害剤を含む。

【0171】

一部の実施形態では、第1の治療はチェックポイント阻害剤を含み、第2の治療は放射性免疫複合体を含む。

【0172】

一部の実施形態では、本明細書に開示される治療の組合せは、障害およびその合併症の症状を治癒するか、または少なくとも部分的に抑止するのに十分な方式（例えば、投薬量およびタイミング）で被験体に投与される。単一の治療（「単剤療法」）の文脈において、この目的を達成するために十分な量は、「治療上有効な量」、すなわち疾患に関連する少なくとも1つの症状または医学的状態を実質的に改善するのに十分な化合物の量として定義される。「治療上有効な量」は、通常、治療薬によって異なる。既知の治療剤の場合、関連する治療上有効な量は、当業者に公知であるか、または容易に決定され得る。

【0173】

例えば、がんの処置において、疾患または状態の任意の症状を低減、予防、遅延、抑制、または抑止する薬剤または化合物は、治療上有効となる。治療上有効な量の薬剤または化合物は、疾患または状態を治癒するために必要ではないが、疾患または状態の発症が遅延、妨害、または予防されるか、あるいは疾患または状態の症状が好転させるか、あるいは疾患または状態の期間が変更されるかまたは、例えば、個体においてより重篤でなくなるかまたは回復を加速させるような、疾患または状態の処置を提供する。例えば、処置は、それががんを退縮させるかまたはがんの増殖を遅らせる場合には、治療上有効となり得る。

【0174】

これらの使用に有効な投薬計画（例えば、各治療薬の量、治療の相対的なタイミングなど）は、疾患または状態の重症度、ならびに被験体の体重および全身状態に依存し得る。例えば、哺乳動物（例えば、ヒト）に適用される治療薬を含む特定の組成物の治療上有効な量は、哺乳動物の年齢、体重、および状態の個体差を考慮して、当業者によって決定され得る。本開示の特定の複合体は、がん細胞を標的として残留し得る能力が強化されているため、これらの化合物の投薬量は、コンジュゲーションされていない薬剤の治療効果に必要とされる同等の用量よりも低くなり得る（例えば、約90%、75%、50%、40%、30%、20%、15%、12%、10%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2

10

20

30

40

50

%、1%、0.5%、または0.1%未満またはそれと同等）。治療上有効および／または最適な量は、当業者によって経験的に決定することもできる。したがって、より低い有効用量も、当業者によって決定され得る。

【0175】

組成物（例えば、治療剤を含む薬学的組成物）の単回または複数回の投与は、処置している医師が選択する用量レベルおよびパターンを用いて行うことができる。用量および投与スケジュールは、被験体の疾患または状態の重症度に基づいて決定および調整することができ、これらは、臨床医によって一般的に実施される方法または本明細書に記載される方法に従う処置の過程を通して監視されてよい。

【0176】

開示される併用療法の方法では、第1および第2の治療は、順次にまたは同時に被験体に投与されてよい。例えば、第1の治療剤を含む第1の組成物および第2の治療剤を含む第2の組成物は、順次にまたは同時に被験体に投与されてよい。あるいは、またはさらに、第1の治療剤と第2の治療剤の組合せを含む組成物が被験体に投与されてもよい。

【0177】

一部の実施形態では、放射性免疫複合体は、単回用量で投与される。一部の実施形態では、放射性免疫複合体は、複数回投与される。放射性免疫複合体が複数回投与される場合、各投与の用量は、同じであっても異なってもよい。

【0178】

一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤は、単回用量で投与される。一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤は、複数回投与される（例えば、少なくとも2回、少なくとも3回など）。一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤は、定期的または半定期的なスケジュールに従って複数回、例えば、約2週間に1回、週1回、週2回、週3回、または週3回より多く投与される。チェックポイント阻害剤が複数回投与される場合、各投与の用量は、同じであっても異なってもよい。例えば、チェックポイント阻害剤は、初回用量で投与されてよく、その後のチェックポイント阻害剤の投薬量は、初回用量よりも多くても少なくてもよい。

【0179】

一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤の第1の用量は、放射性免疫複合体の第1の用量と同時に投与される。一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤の第1の用量は、放射性免疫複合体の第1の用量の前に投与される。一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤の第1の用量は、放射性免疫複合体の第1の用量の後に投与される。一部の実施形態では、チェックポイント阻害剤のその後の用量が投与される。

【0180】

一部の実施形態では、放射性免疫複合体（またはその組成物）およびチェックポイント阻害剤（またはその組成物）は、互いに28日以内（例えば、14、7、6、5、4、3、2、または1日以内）に投与される。

【0181】

一部の実施形態では、放射性免疫複合体（またはその組成物）およびチェックポイント阻害剤（またはその組成物）は、互いに90日以内（例えば、80、70、60、50、40、30、20、10、5、4、3、2、または1日以内）に投与される。さまざまな実施形態では、チェックポイント阻害剤は、放射性免疫複合体と同時に投与される。さまざまな実施形態では、チェックポイント阻害剤は、放射性免疫複合体の第1の投与の後に複数回投与される。

【0182】

一部の実施形態では、組成物（例えば放射性免疫複合体を含む組成物など）は、放射線処置計画または診断目的で投与される。放射線処置計画または診断目的で投与される場合、組成物は、診断上有効な用量および／または治療有効用量を決定するために有効な量で被験体に投与され得る。一部の実施形態では、開示される複合体またはその組成物（例えば、薬学的組成物）の第1の用量が、放射線処置計画に有効な量で投与され、それに続いて

10

20

30

40

50

、本明細書に開示される複合体および別の治療薬を含む併用療法が投与される。

【0183】

1 またはそれを超える薬剤（例えば、放射性免疫複合体および／またはチェックポイント阻害剤）を含む薬学的組成物は、多様な薬物送達システムにおいて開示される方法およびシステムに従って使用するために製剤化することができる。1 またはそれを超える生理学的に許容され得る賦形剤または担体も、適切な製剤のために組成物に含めることができる。適した製剤の例は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed., 1985に見出される。薬物送達のための方法の簡単な概説には、例えば、Langer (Science 249:1527-1533, 1990)を参照されたい。

10

【0184】

製剤

薬学的組成物は、予防的および／または治療的処置のために、非経口、鼻腔内、局所、経口、または経皮的手段などによる局所投与のために製剤化され得る。薬学的組成物は、非経口的に（例えば、静脈内、筋肉内、または皮下注射によって）、あるいは経口摂取によって、あるいは、血管またはがんの状態によって影響を受ける領域への局所適用または関節内注射によって投与することができる。さらなる投与経路の例としては、血管内、動脈内、腫瘍内、腹腔内、脳室内、上皮内、ならびに鼻、眼、強膜内、眼窩内、直腸、局所、またはエアロゾル吸入投与が挙げられる。また、デポー注射または侵食性のインプラントまたは成分などの手段による持続放出投与も特に企図されている。適した組成物には、例えば非経口投与用の、許容され得る担体、好ましくは水性担体、例えば、数ある中でも、水、緩衝化水、食塩水、またはPBSなどに溶解または懸濁させた薬剤（例えば、本明細書に開示される化合物）を含む組成物が含まれる。組成物は、生理学的条件を近似させるために、薬学的に許容され得る補助物質、例えば、数ある中でも、pH調整剤および緩衝化剤、張度調整剤、湿潤剤、または洗剤などを含んでよい。一部の実施形態では、組成物は経口送達用に製剤化される；例えば、組成物は、錠剤またはカプセル剤などの単位剤形の製剤のための結合剤またはフィラーなどの不活性成分を含んでよい。一部の実施形態では、組成物は、局所投与用に製剤化される；例えば、組成物は、クリーム、軟膏、ゲル、ペースト、または点眼薬の製剤のための溶媒または乳化剤などの不活性成分を含んでよい。

20

30

【0185】

組成物は、例えば、従来の滅菌技術によって滅菌するか、または滅菌濾過されてよい。水溶液は、そのまま使用できるように包装してもよいし、凍結乾燥させてもよく、凍結乾燥した調製物は、投与前に滅菌した水性担体と組み合わせられる。調製物のpHは、一般に、3～11、より好ましくは5～9または6～8、最も好ましくは6～7、例えば6～6.5であろう。一部の実施形態では、固体形態の組成物は、錠剤またはカプセル剤の密封されたパッケージのように、それぞれが一定量の上記1または複数の薬剤を含有する、複数の単回用量単位に包装される。一部の実施形態では、固体形態の組成物は、局所適用可能なクリームまたは軟膏用に設計された圧搾可能なチューブなどのように柔軟な量の容器に包装される。

40

【0186】

効果

一部の実施形態では、本開示の方法は、治療効果をもたらす。一部の実施形態では、治療効果は免疫応答を含み、例えば、免疫応答はT細胞、例えばCD8+（例えば、IFN γ 産生CD8+細胞）および／またはCD4+細胞の増加を含む。一部の実施形態では、T細胞は、処置または改善されているがんに発現する腫瘍関連抗原または腫瘍特異的抗原に特異的なT細胞を含む。一部の実施形態では、T細胞の増加は、脾臓と比較して腫瘍で観察される。

【0187】

50

一部の実施形態では、投与ステップは、哺乳動物の試料中の全T細胞集団の少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、または少なくとも70%が腫瘍関連抗原または腫瘍特異的抗原に特異的であるという結果をもたらす。一部の実施形態では、試料は腫瘍試料である。

【0188】

一部の実施形態では、治療効果は、腫瘍体積の減少、安定した腫瘍体積、または腫瘍体積の増大速度の低下を含む。一部の実施形態では、治療効果は、再発または転移の発生率の低下を含む。

その他の薬剤

【0189】

一部の実施形態では、開示される方法は、抗増殖剤、放射線増感剤、または免疫制御剤または免疫調節剤の投与をさらに含む。

【0190】

「抗増殖性」または「抗増殖剤」は、本明細書において同義的に使用され、表2に収載される抗増殖剤をはじめとする抗がん剤を意味し、これらはいずれも、状態または障害を処置するために放射性免疫複合体と組み合わせて使用することができる。抗増殖剤には、有機白金誘導体、ナフトキノンおよびベンゾキノン誘導体、クリソファン酸およびそれらのアントラキノン誘導体も含まれる。

【0191】

「免疫制御剤」または「免疫調節剤」は、本明細書において同義的に使用され、表2に収載されるものをはじめとする免疫調節因子を意味し、これらはいずれも、放射性免疫複合体と組み合わせて使用することができる。

【0192】

本明細書において、「放射線増感剤」には、放射線治療に対するがん細胞の感受性を高めるあらゆる薬剤が含まれる。放射線増感剤には、限定されるものではないが、5-フルオロウラシル、白金の類似体（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン）、ゲムシタビン、EGFRアンタゴニスト（例えば、セツキシマブ、ゲフィチニブ）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、COX-2阻害剤、bFGFアンタゴニスト、およびVEGFアンタゴニストが含まれ得る。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2		
アルキル化剤	ブスルファン ダカルバジン イホスファミド ヘキサメチルメラミン チオテパ ダカルバジン ロムスチン シクロホスファミド	クロラムブシル プロカルバジン アルトレタミン リン酸エストラムスチン メクロレタミン ストレプトゾシン テモゾロミド セムスチン
白金剤	スピロプラチン テトラプラチン オルマプラチン イプロプラチン ピコプラチン オキサリプラチン カルボプラチン	ロバプラチン (A e t e r n a) サトラプラチン (J o h n s o n M a t t h e y) BBR-3464 (H o f f m a n n - L a R o c h e) ミリプラチン AP-5280 (A c c e s s) シスプラチン
代謝拮抗剤	アザシチジン フロクスウリジン 2-クロロデオキシアデノシン 6-メルカプトプリン 6-チオグアニン シタラビン 2-フルオロデオキシシチジン メトトレキサート トムデックス フルダラビン ラルチトレキセド	トリメトレキサート デオキシコホルマイシン ペントスタチン ヒドロキシ尿素 デシタビン (S u p e r G e n) クロファアラビン (B i o e n v i s i o n) イロフルベン (M G I P h a r m a) DMDC (H o f f m a n n - L a R o c h e) エチニルシチジン (T a i h o) ゲムシタビン カペシタビン

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

表 2		
トポイソメラー ゼ阻害剤	アムサクリン	エキサテカンメシレート (D a i i c h i)
	エピルビシン	キナメド (C h e m G e n e x)
	エトポシド	ギマテカン (S i g m a - T a u)
	テニポシドまたはミトキサントロン	ジフロモテカン (B e a u f o u r - I p s e n)
	7-エチル-10-ヒドロキシ-	TAS-103 (T a i h o)
	カンプトテシン	エルサミトルシン (S p e c t r u m)
	デクスラゾキサン (d e x r a z o x a n e t) (T o p o T a r g e t)	エドテカリン
	ピクサントロン (N o v u s p h a r m a)	コシテカン
	レベッカマイシン類似体 (E x e l i x i s)	ベロテカン
	BBR-3576 (N o v u s p h a r m a)	ヒドロキシカンプトテシン (S N - 3 8)
	ルビテカン (S u p e r G e n)	
	イリノテカン (C P T - 1 1)	
	トボテカン	
抗腫瘍抗生物質	バルルビシン	アゾナフィド
	テラルビシン	アントラピラゾール
	イダルビシン	オキサントラゾール
	ルビダゾン	ロソキサントロン
	ブリカマイシン	サバルビシン
	ポルフィロマイシン	エピルビシン
	ミトキサントロン (ノバントロン)	ミトキサントロン
	アモナフィド	ドキソルビシン

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

表 2		
有糸分裂阻害剤	コルヒチン	E 7 0 1 0 (A b b o t t)
	ビンブラスチン	P G - T X L (C e l l T h e r a p e u t i c s)
	ビンデシン	
	ドラスタチン 1 0 (N C I)	I D N 5 1 0 9 (B a y e r)
	リゾキシシ (F u j i s a w a)	A 1 0 5 9 7 2 (A b b o t t)
	ミボブリン (W a r n e r - L a m b e r t)	A 2 0 4 1 9 7 (A b b o t t)
	セマドチン (B A S F)	L U 2 2 3 6 5 1 (B A S F)
	R P R 1 0 9 8 8 1 A (A v e n t i s)	D 2 4 8 5 1 (A S T A M e d i c a)
	TXD 2 5 8 (A v e n t i s)	E R - 8 6 5 2 6 (E i s a i)
	エポチロン B (N o v a r t i s)	コンブレタスタチン A 4 (B M S)
	T 9 0 0 6 0 7 (T u l a r i k)	イソホモハリコンドリン-B (P h a r m a M a r)
	T 1 3 8 0 6 7 (T u l a r i k)	Z D 6 1 2 6 (A s t r a Z e n e c a)
	クリプトフィシン 5 2 (E l i L i l l y)	A Z 1 0 9 9 2 (A s a h i)
	ビンフルニン (F a b r e)	I D N - 5 1 0 9 (I n d e n a)
	オーリスタチン P E (T e i k o k u H o r m o n e)	A V L B (P r e s c i e n t N e u r o P h a r m a)
	B M S 2 4 7 5 5 0 (B M S)	アザエポチロン B (B M S)
	B M S 1 8 4 4 7 6 (B M S)	B N P - 7 7 8 7 (B i o N u m e r i k)
	B M S 1 8 8 7 9 7 (B M S)	C A - 4 プロドラッグ (O X i G E N E)
	タキソプレキシシ (P r o t a r g a)	ドラスタチン-1 0 (N I H)
	S B 4 0 8 0 7 5 (G l a x o S m i t h K l i n e)	C A - 4 (O X i G E N E)
	ビノレルビン	ドセタキセル
	トリコスタチン A	ビンクリスチン
		パクリタキセル

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

表 2		
アロマターゼ阻 害剤	アミノグルテチミド	YM-511 (Yamanouchi)
	アタメスタン (BioMedicines)	フォルメスタン
	レトロゾール	エキセメスタン
	アナストラゾール	
チミジル酸シン ターゼ阻害剤	ペメトレキセド (Eli Lilly)	ノラトレキセド (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	CoFactor (商標) (BioKeys)
DNAアンタゴ ニスト	トラベクテジン (PharmaMar)	エドトレオチド (Novartis)
	グルフォスファミド (Baxter International)	マホスファミド (Baxter International)
	アルブミン+32P (Isotope Solutions)	アパジクオン (Spectrum Pharmaceuticals)
	チメクタシン (NewBiotics)	O6ベンジルグアニン (Paligen)
ファルネシルト ランスフェラー ゼ阻害剤	アルグラビン (NuOncology Labs)	ティピファルニブ (Johnson & Johnson)
	ロナファルニブ (Schering-Plough)	ペリリルアルコール (DOR BioPharma)
	BAY-43-9006 (Bayer)	
ポンプ阻害剤	CBT-1 (CBA Pharma)	ゾスキダル三塩酸塩 (Eli Lilly)
	タリキダール (Xenova)	クエン酸ビリコダル (Vertex)
	MS-209 (Schering AG)	

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

表 2		
ヒストンアセチル トランスフェ ラーゼ阻害剤	タセジナリン (P f i z e r) SAHA (A t o n P h a r m a) MS-275 (S c h e r i n g AG)	酪酸ビバロイルオキシメチル (T i t a デブシペプチド (F u j i s a w a)
メタロプロテア ーゼ阻害剤	ネオバスタット (A e t e r n a L a b o r a t o r i e s) マリマスタット (B r i t i s h B i o t e c h)	CMT-3 (C o l l a G e n e x) BMS-275291 (C e l l t e c h)
リボヌクレオシ ドレダクターゼ 阻害剤	ガリウムマルトレート (T i t a n) トリアピン (V i o n)	テザシタビン (A v e n t i s) ジドックス (d i d o x) (M o l e c u l e s f o r H e a l t h)
TNF α アゴニ スト/アンタゴ ニスト	ビルリジン (L o r u s T h e r a p e u t i c s) CDC-394 (C e l g e n e)	レビミド (C e l g e n e)
エンドセリンA 受容体アンタゴ ニスト	アトラセンタン (A b b o t t) ZD-4054 (A s t r a Z e n e c a)	YM-598 (Y a m a n o u c h i)
レチノイン酸受 容体アゴニスト	フェンレチニド (J o h n s o n & J o h n s o n) LGD-1550 (L i g a n d)	アリトレチノイン (L i g a n d)

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

表 2			
免疫調節薬	インターフェロン	デキソソーム(dexosome)治療(A	
	オンコファージ (Antigeni	nosys)	
	cs)	ペントリクス (pentrix) (Aus	
	GMK (Progenics)	tralian Cancer Tec	
	腺癌ワクチン (Biomira)	hnology)	
	CTP-37 (AVI BioPh	ISF-154 (Tragen)	10
	arma)	がんワクチン (Intercell)	
	IRX-2 (Immuno-Rx)	ノレリン (norelin) (Bio st	
	PEP-005 (Peplin B	ar)	
	iotech)	BLP-25 (Biomira)	
	シンクロバクス (synchrov	MGV (Progenics)	
	ax) ワクチン (CTL Immu	β-アレチン (Dovetail)	
	no)	CLL治療 (Vasogen)	
	黒色腫ワクチン (CTL Immu	イピリムマブ (BMS),	20
	no)	CM-10 (cCam Biothera	
	p21 RAS ワクチン (Gem	peutics)	
	Vax)	アテゾリズマブ (Genentech)	
	MAGE-A3 (GSK)		
	ニボルマブ (BMS)		
	アバタセプト (BMS)		
	ペンブロリズマブ (Merck)		
			30

【表 2 - 7】

表 2		
ホルモン剤および抗ホルモン剤	エストロゲン	デキサメタゾン
	結合型エストロゲン	プレドニゾン
	エチニルエストラジオール	メチルプレドニゾン
	クロルトリアニセン	プレドニゾン
	イデネストロール (idenestrol)	アミノグルテチミド
	カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン	ロイプロリド
	メドロキシプロゲステロン	オクトレオチド
	テストステロン	ミトタン
	プロピオン酸テストステロン;フル	P-04 (Novogen)
	オキシメステロン	2-メトキシエストラジオール (EntreMed)
	メチルテストステロン	アルゾキシフェン (Eli Lilly)
	ジェチルスチルベストロール	タモキシフェン
	メゲストロール	トレモフィン (toremofine)
	ビカルタミド	ゴセレリン
	フルタミド	リュープロレリン
	ニルタミド	ビカルタミド
光線力学剤	タラポルフィン (Light Sciences)	Pd-バクテリオフェオフォルビド (Yeda)
	Theralux (Theratechnologies)	モテキサフィンルテチウム
	モテキサフィンガドリニウム (Pharmacacyclics)	ヒペリシン

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

表 2		
キナーゼ阻害剤	イマチニブ (Novartis)	EKB-569 (Wyeth)
	レフルノミド (Sugen/Pharmacia)	カハライド (kahalide) F (PharmaMar)
	ZD1839 (AstraZeneca)	CEP-701 (Cephalon)
	エルロチニブ (Oncogene Science)	CEP-751 (Cephalon)
	カネルチニブ (Pfizer)	MLN518 (Millenium)
	スクアラミン (Genaera)	PKC412 (Novartis)
	SU5416 (Pharmacia)	フェノキシジオール (Novogen)
	SU6668 (Pharmacia)	C225 (ImClone)
	ZD4190 (AstraZeneca)	rhu-Mab (Genentech)
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-H210 (Medarex)
	バタラニブ (Novartis)	2C4 (Genentech)
	PKI166 (Novartis)	MDX-447 (Medarex)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	ABX-EGF (Abgenix)
	EKB-509 (Wyeth)	IMC-1C11 (ImClone)
	トラスツズマブ (Genentech)	チルホスチン
	OSI-774 (タルセバ (商標))	ゲフィチニブ (Iressa)
	CI-1033 (Pfizer)	PTK787 (Novartis)
	SU11248 (Pharmacia)	EMD 72000 (Merck)
	RH3 (York Medical)	エモジン
	ゲニステイン	ラジシノール (Radicalinol)
	ラジシノール (Radicalinol)	ベムラフェニブ (B-Raf 酵素阻害剤、第一三共)
	Met-MAb (Roche)	

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

表 2	
SR-27897 (CCK A阻害剤、Sano fi-Synthelabo)	セフラトニン(ceflatonin)(ア ボトーシス促進剤、ChemGenex)
トクラデシン (サイクリックAMPアゴニスト、 Ribapharm)	BCX-1777 (PNP阻害剤、Bio Cryst)
アルボシジブ (CDK阻害剤、Aventis)	ランビルナーゼ (リボスクレアーゼ刺激 剤、Alfacell)
CV-247 (COX-2阻害剤、Ivy Me dical)	ガラルビシン (RNA合成阻害剤、Don g-A)
P54 (COX-2阻害剤、Phytophar m)	チラパザミン (還元剤、SRI Inte rnational)
CapCell (商標) (CYP450刺激剤、B avarian Nordic)	N-アセチルシステイン (還元剤、Zam bon)
GCS-100 (gal3アンタゴニスト、Gl ycoGenesys)	R-フルルビプロフェン(NF-κB阻害 剤、Encore)
G17DT免疫原 (ガストリン阻害剤、Aph ton)	3CPA (NF-κB阻害剤、Acti ve Biotech)
エファプロキシラル (酸素供給剤、All os Therapeutics)	セオカルシトール(ビタミンD受容体ア ゴニスト、Leo)
PI-88 (ヘパラーゼ阻害剤、Progen)	131-I-TM-601 (DNAアンタ ゴニスト、TransMolecula r)
テスミリフェン (ヒスタミンアンタゴニスト、Y M BioSciences)	エフロルニチン (ODC阻害剤、ILEX Oncology)
ヒスタミン (ヒスタミンH2受容体アゴニスト、 Maxim)	ミノドロン酸(破骨細胞阻害剤、Yama nouchi)
チアゾフリン (IMPDH阻害剤、Ribaph arm)	インジスラム(p53刺激剤、Eisai)
シレンギチド (インテグリンアンタゴニスト、M erck KGaA)	アブリジン (PPT阻害剤、Pharma Mar)
SR-31747 (IL-1アンタゴニスト、S anofi-Synthelabo)	ゲムツズマブ (CD33抗体、Wyeth Ayerst)
CCI-779 (mTORキナーゼ阻害剤、Wy eth)	PG2 (造血促進剤、Pharmagen esis)
エクシスリンド (PDE V阻害剤、Cell Pathways)	イムノール (商標) (トリクロサン含嗽剤、 Endo)
CP-461 (PDE V阻害剤、Cell P athways)	トリアセチルウリジン(ウリジンプロドラ
AG-2037 (GARFT阻害剤、Pfizer)	

10

20

30

40

【表 2-10】

r)	ッグ、Wellstat)
WX-UK1 (プラスミノゲン活性化因子阻害剤、Willex)	SN-4071 (肉腫剤、Signature BioScience)
PBI-1402 (PMN刺激剤、ProMetric LifeSciences)	TransMID-107 (商標) (免疫毒素、KS Biomedix)
ボルテゾミブ (プロテアソーム阻害剤、Millennium)	PCK-3145 (アポトーシス促進剤、Procyon)
SRL-172 (T細胞刺激剤、SR Pharma)	ドラニダゾール (アポトーシス促進剤、Pola)
TLK-286 (グルタチオンS-トランスフェラーゼ阻害剤、Telik)	CHS-828 (細胞傷害性薬剤、Leo)
PT-100 (成長因子アゴニスト、Point Therapeutics)	トランス-レチノイン酸 (分化剤、NIH)
ミドスタウリン (PKC阻害剤、Novartis)	MX6 (アポトーシス促進剤、MAXIA)
ブリオスタチン-1 (PKC刺激剤、GPC Biotech)	アポミン (apomine) (アポトーシス促進剤、ILEX Oncology)
CDA-II (アポトーシス促進剤、Everlife)	ウロシジン (urocidin) (アポトーシス促進剤、Bioniche)
SDX-101 (アポトーシス促進剤、Salmédix)	Ro-31-7453 (アポトーシス促進剤、La Roche)
リツキシマブ (CD20抗体、Genentech)	ブロスタリシン (brostallicin) (アポトーシス促進剤、Pharmacia)
カルムスチン	β-ラパコン
ミトキサントロン	ゲロニン
ブレオマイシン	カフェストール
アブシンチン	カーウェオール
クリソファン酸	コーヒー酸
酸化セシウム	チルホスチンAG
BRAF阻害剤、	PD-1阻害剤
PD-L1阻害剤	CTLA-4阻害剤
MEK阻害剤	ソラフェニブ
ベバシズマブ	
血管新生阻害剤	
ダブラフェニブ	

10

20

30

40

【実施例】

【0193】

実施例1. CT-26同系モデルにおけるチェックポイント阻害剤の単剤有効性が観察された。

2つのチェックポイント阻害剤 (PD-1およびCTLA-4) の単剤有効性試験を、マウス結腸癌モデルであるCT-26モデルで実施した。これらの癌腫は、α-PD-1 mAbに部分的に感受性があり、α-CTLA-4 mAbに感受性があることが知られている。マウスに、α-PD-1 mAbまたはα-CTLA-4 mAbのいずれかの5または15 mg/kgのいずれかを腹腔内注射した。α-PD-1 mAb群は、週2回4週間投

50

与された。 α -CTLA-4 mAb 群は、3日の間隔で1日3回だけ投与された。このモデルで予想されるように、CTLA-4処置のほうがPD-1処置よりも有効であった。両方の処置群では、5 mg/kg が、腫瘍の増殖を最も有効に損なう用量であると思われた。図1を参照されたい。異なる処置の後のCD8+/CD4+T細胞の動員も、免疫組織化学およびフローサイトメトリー技術を用いて測定される。

【0194】

実施例2. CT-26同系モデルにおける[177Lu]-FPI-1755の体内分布。

IGF-1Rに対するネズミモノクローナル抗体であるMAB391を、FPI-1397（二官能性キレート）とコンジュゲーションさせ、当技術分野で周知の方法を使用してLu-177で放射性標識して、[177Lu]-FPI-1755を形成した。インビボで抗原を発現するマウスIGF-1R過剰発現腫瘍を標的とする[177Lu]-FPI-1755の能力を、CT-26同系モデルを使用して実証した。腫瘍の取り込みは、15~17%の注射用量/g (ID/g) で、注射後24~96時間安定していた。図2を参照されたい。

10

【0195】

実施例3. 免疫適格マウスと免疫不全マウスにおける[225Ac]-FPI-1792の有効性の向上

IGF-1Rに対するネズミモノクローナル抗体であるMAB391を、FPI-1397（二官能性キレート）とコンジュゲーションさせ、標準的な技法を使用して[225Ac]で放射性標識して、[225Ac]-FPI-1792を形成した。免疫適格マウスおよび免疫不全マウスにおける[225Ac]-FPI-1792の有効性試験は、400 nCi線量の[225Ac]-FPI-1792を使用して実施された。[225Ac]-FPI-1792は、免疫系のないマウスと比較して、免疫系が無傷のマウスの腫瘍体積を減少させる効果が高いことがわかった。図3を参照されたい。

20

【0196】

実施例4. CT26同系マウスモデルにおける[225Ac]-FPI-1792と α -CTLA-4/PD-1処置との間の相乗効果。

インビボ相乗効果試験を実施して、CT26マウスモデルの相対的腫瘍体積に対する[225Ac]-FPI-1792（実施例3に記載）およびチェックポイント阻害剤、 α -CTLA-4および α -PD-1抗体の効果を試験した。CTLA-4阻害剤のみ、またはPD-1阻害剤のみのいずれかで処置したマウスは、ビヒクル対照群と比較した場合に、相対的腫瘍体積の中程度の減少を示した。[225Ac]-FPI-1792で処置したマウスは、ビヒクル対照群あるいはCTLA-4阻害剤またはPD-1阻害剤のみを投与された群と比較して、腫瘍体積の大きな減少を示した。しかし、[225Ac]-FPI-1792を、CTLA-4またはPD-1のどちらかあるいはその両方と同時投与した場合には、相乗作用が見られた。同時投与により、[225Ac]-FPI-1792による処置と比較した場合、またはCTLA-4阻害剤またはPD-1阻害剤のみによる処置と比較した場合に、有意に小さい腫瘍体積をもたらした。図4を参照されたい。

30

【0197】

実施例5. CT26再負荷時の[225Ac]-FPI-1792再処置マウスにおける防御免疫の発生

再負荷実験を実施して、CT26再負荷時の[225Ac]-FPI-1792処置マウスにおける防御免疫の発生を試験した。マウスは以前に[225Ac]-FPI-1792単独で、または α -CTLA-4または α -PD-1抗体と組み合わせて処置されていた。ナイーブマウスを対照として使用した。以前に[225Ac]-FPI-1792+/抗CTLA-4または抗PD-1抗体で処置したマウスはすべて、腫瘍負荷から保護され、防御T細胞免疫の発生を示唆している。図5を参照されたい。

40

【0198】

実施例6. [225Ac]-FPI-1792処置後のサイトカイン応答およびT細胞動

50

員

〔225Ac〕-FPI-1792処置後のサイトカイン応答およびT細胞動員を測定する。マウスに 1×10^6 個のCT26細胞を接種した。次に、マウスを、〔225Ac〕-FPI-1792、コンジュゲーションされていないMAB391抗体またはビヒクルのいずれかで処置した。24、48、または72時間後に腫瘍、脾臓、および血漿の試料をサイトカインの存在について分析する。72時間、5日および8日での免疫組織化学用に追加の試料を腫瘍および脾臓から採取して、さまざまなT細胞型の存在を評価する。最後に、8日目に、腫瘍浸潤リンパ球を抽出し、分離し、フローサイトメトリーを用いて定量化する。図6を参照されたい。

〔0199〕

CT26細胞はヒトIGF-1Rプラスミドで安定的にトランスフェクトされた。hIGF-1Rを発現しているクローンを選択するために、hIGF-1Rの存在についてウエスタンブロット分析を実施した。図7を参照されたい。最良のクローンは、インビトロとインビボの両方の特性に基づいて選択される。得られる細胞株は、〔225Ac〕-FPI-1434およびその他の放射性免疫複合体、ならびに免疫チェックポイント阻害剤とのさらなる相乗効果を試験するための免疫適格マウスモデルとして使用される。

〔0200〕

実施例7. 併用療法は、脾臓と腫瘍自体の両方で腫瘍関連抗原特異的CD8+T細胞の増加をもたらす。

Ac-TAB-199は、225-アクチニウムで標識したヒトモノクローナルIGF-1R抗体を含む放射性免疫複合体である。Ac-TAB-199とチェックポイント阻害剤(α -PD-1、 α -CTLA-4、または α -PD-1と α -CTLA-4の両方)との組合せを、CT26同系マウスモデルで試験した。最初の腫瘍接種から28日目に、マウスにCT26細胞を再負荷した。再負荷後、CD8+およびCD4+のT細胞集団を、脾臓と腫瘍の両方で評価した。Ac-TAB-199とチェックポイント阻害剤で処置したマウスは、脾臓と腫瘍の両方でCD8+T細胞の存在を示した。重要なことに、対照と比較して、腫瘍におけるCD8+T細胞の頻度の増加が観察された。これらの結果は、これらの併用処置が治療上有効なCD8+T細胞のレベルの向上につながることを示唆している。

〔0201〕

抗原特異的T細胞を、MHCクラスI四量体アッセイを使用して検出し、計数した。このアッセイでは、CT26細胞に特異的なエピトープを提示するMHC I分子をビオチンで標識する。ストレプトアビジンの存在下、これらのMHC I分子は四量体化する。それにより、CD26エピトープに特異的なCD8+T細胞は、そのT細胞受容体が四量体内のMHC I/CT26エピトープ複合体に結合すると標識される。四量体分析に基づくと、Ac-TAB-199/ α -CTLA-4、Ac-TAB-199/ α -PD-1、およびAc-TAB-199/ α -CTLA-4/ α -PD-1で処置されたマウスにおいて、CD8+T細胞のそれぞれ約35%、62%、および75%が抗原特異的であった。

〔0202〕

均等物/他の実施形態

当業者は、本明細書に記載される特定の実施形態に対する多くの均等物を認識するか、または日常的な実験のみを使用して確認できるであろう。そのような均等物は、以下の特許請求の範囲に含まれることが意図される。

10

20

30

40

50

【図面】
【図 1】

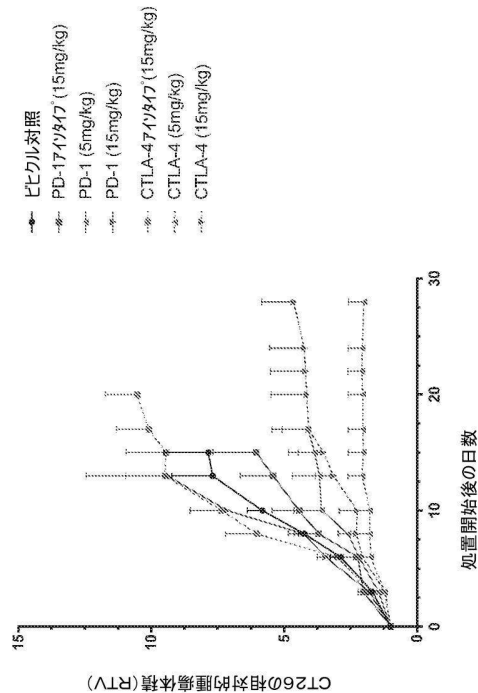


Figure 1

【図 2】

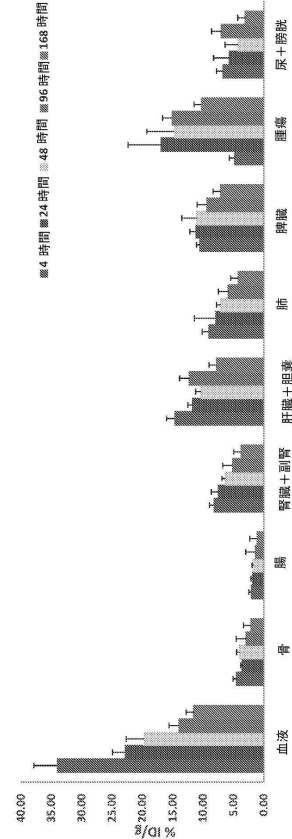


Figure 2

【図 3】

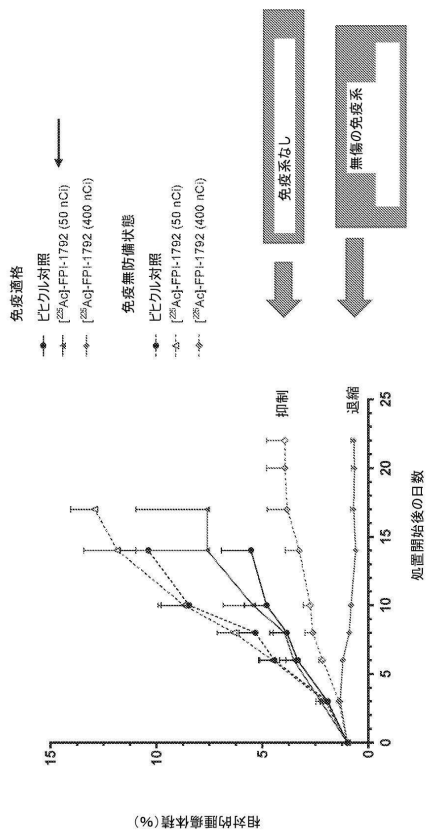


Figure 3

【図 4】

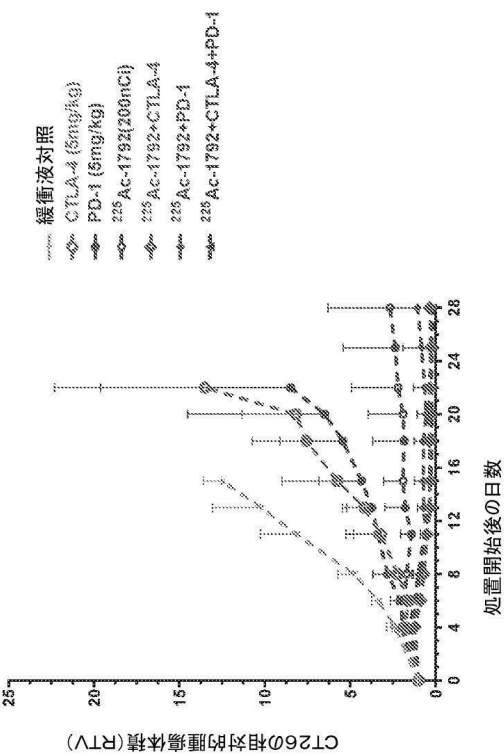


Figure 4

10

20

30

40

50

【図 5】

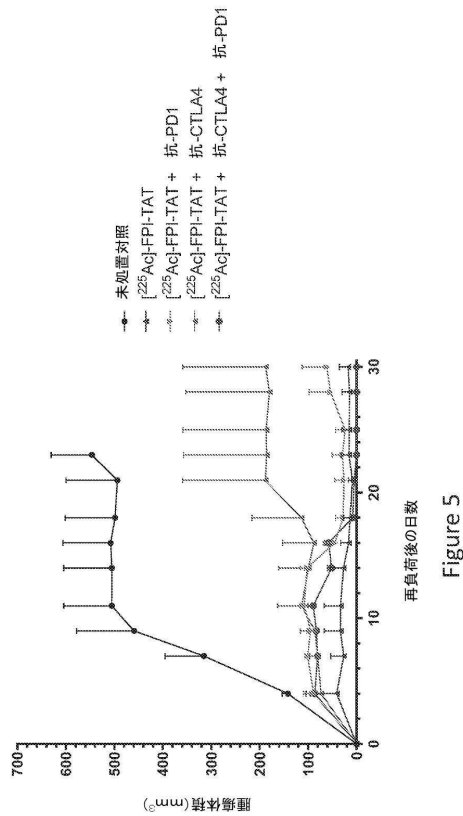


Figure 5

【図 6】

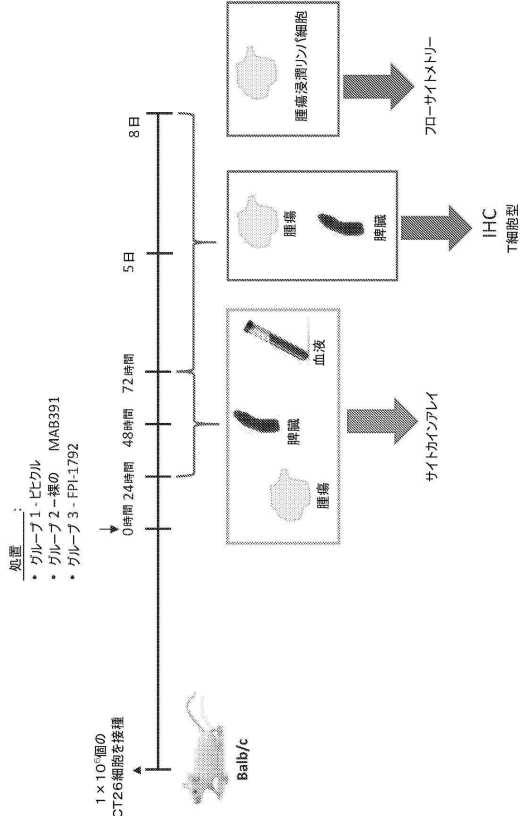


Figure 6

【図 7】

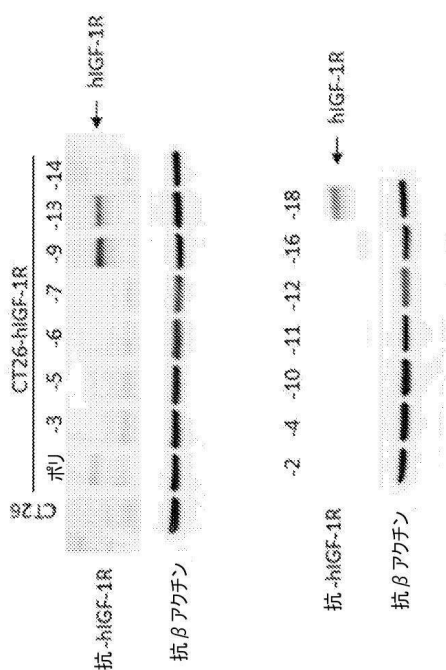


Figure 7

【配列表】

2022513700000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB2019/001342												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>A61K 51/10</i> (2006.01), <i>A61P 35/00</i> (2006.01), <i>A61P 35/04</i> (2006.01), <i>A61P 37/04</i> (2006.01), <i>C07K 16/28</i> (2006.01) 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) <i>A61K 51/10</i> (2006.01), <i>A61P 35/00</i> (2006.01), <i>A61P 35/04</i> (2006.01), <i>A61P 37/04</i> (2006.01), <i>C07K 16/28</i> (2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Databases: Canadian Patent Database, PubMed, Orbit Keywords: checkpoint inhibitor, monoclonal antibody, tumor, cancer, IGF-IR, TEM-1, PD-1, CTLA-4, radionuclide, radioimmunoconjugate, tumor-associated antigen														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WO2017123556 A1 (QI AND WANG) 20 July 2017 (20-07-2017) the entire document</td> <td>1-17, 19, 22-24, 26</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO2018049474 A1 (LAVRANOS ET AL.) 22 March 2018 (20-03-2018) the entire document</td> <td>1, 17-21, 25, 27-44</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO2011068845 A1 (GOVINDAN AND GOLDENBERG) 09 June 2011 (09-06-2011) the entire document</td> <td>1-44</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO2017123556 A1 (QI AND WANG) 20 July 2017 (20-07-2017) the entire document	1-17, 19, 22-24, 26	Y	WO2018049474 A1 (LAVRANOS ET AL.) 22 March 2018 (20-03-2018) the entire document	1, 17-21, 25, 27-44	Y	WO2011068845 A1 (GOVINDAN AND GOLDENBERG) 09 June 2011 (09-06-2011) the entire document	1-44
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
Y	WO2017123556 A1 (QI AND WANG) 20 July 2017 (20-07-2017) the entire document	1-17, 19, 22-24, 26												
Y	WO2018049474 A1 (LAVRANOS ET AL.) 22 March 2018 (20-03-2018) the entire document	1, 17-21, 25, 27-44												
Y	WO2011068845 A1 (GOVINDAN AND GOLDENBERG) 09 June 2011 (09-06-2011) the entire document	1-44												
☐ 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 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 15 April 2020 (15-04-2020)		Date of mailing of the international search report 28 April 2020 (28-04-2020)												
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476		Authorized officer Keely Ingrey (819) 639-7697												

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2019/001342

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2017123556A1	20 July 2017 (20-07-2017)	AU2017207281A1	19 July 2018 (19-07-2018)
		AU2017207284A1	19 July 2018 (19-07-2018)
		BR112018013663A2	22 January 2019 (22-01-2019)
		BR112018013679A2	22 January 2019 (22-01-2019)
		CA3009194A1	20 July 2017 (20-07-2017)
		CA3010754A1	20 July 2017 (20-07-2017)
		CN108463229A	28 August 2018 (28-08-2018)
		CN109312335A	05 February 2019 (05-02-2019)
		EA201891614A1	28 February 2019 (28-02-2019)
		EA201891619A1	28 February 2019 (28-02-2019)
		EP3402494A1	21 November 2018 (21-11-2018)
		EP3402494A4	17 July 2019 (17-07-2019)
		EP3402885A2	21 November 2018 (21-11-2018)
		EP3402885A4	03 July 2019 (03-07-2019)
		JP2019500887A	17 January 2019 (17-01-2019)
		JP2019504835A	21 February 2019 (21-02-2019)
		KR20180095719A	27 August 2018 (27-08-2018)
		KR20180096800A	29 August 2018 (29-08-2018)
		MX2018008344A	06 December 2018 (06-12-2018)
		MX2018008345A	06 December 2018 (06-12-2018)
		PH12018501453A1	18 March 2019 (18-03-2019)
		PH12018501456A1	11 March 2019 (11-03-2019)
		SG11201805785TA	30 August 2018 (30-08-2018)
		SG11201805792PA	30 August 2018 (30-08-2018)
		US2017198308A1	13 July 2017 (13-07-2017)
		US9856497B2	02 January 2018 (02-01-2018)
		US2018346543A1	06 December 2018 (06-12-2018)
		US10336807B2	02 July 2019 (02-07-2019)
		US2018273980A1	27 September 2018 (27-09-2018)
		US10457961B2	29 October 2019 (29-10-2019)
		US2019345220A1	14 November 2019 (14-11-2019)
		US2020071729A1	05 March 2020 (05-03-2020)
		WO2017123559A2	20 July 2017 (20-07-2017)
		WO2017123559A3	24 August 2017 (24-08-2017)
WO2018049474A1	22 March 2018 (22-03-2018)	AU2017326751A1	14 March 2019 (14-03-2019)
		CA3035262A1	22 March 2018 (22-03-2018)
		CN109789206A	21 May 2019 (21-05-2019)
		EP3512548A1	24 July 2019 (24-07-2019)
		IL265274D0	30 May 2019 (30-05-2019)
		JP2019529418A	17 October 2019 (17-10-2019)
		KR20190053909A	20 May 2019 (20-05-2019)
WO2011068845A1	09 June 2011 (09-06-2011)	US2019263925A1	29 August 2019 (29-08-2019)
		AT297759T	15 July 2005 (15-07-2005)
		AT417067T	15 December 2008 (15-12-2008)
		AT439860T	15 September 2009 (15-09-2009)
		AT477276T	15 August 2010 (15-08-2010)
		AT500845T	15 March 2011 (15-03-2011)
		AU6761098A	20 October 1998 (20-10-1998)
		AU728325B2	04 January 2001 (04-01-2001)
		AU4829600A	21 November 2000 (21-11-2000)
		AU774044B2	17 June 2004 (17-06-2004)
		AU5600500A	28 December 2000 (28-12-2000)
		AU782160B2	07 July 2005 (07-07-2005)
		AU2002342290A1	19 May 2003 (19-05-2003)
		AU2002342293A1	19 May 2003 (19-05-2003)

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2019/001342

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		AU2002353943A1	19 May 2003 (19-05-2003)
		AU2002359338A1	19 May 2003 (19-05-2003)
		AU2003209447A1	16 September 2003 (16-09-2003)
		AU2003209447B2	18 September 2008 (18-09-2008)
		AU2003209447B8	23 October 2008 (23-10-2008)
		AU2003215732A1	16 September 2003 (16-09-2003)
		AU2003215732B2	17 December 2009 (17-12-2009)
		AU2003277087A1	31 December 2003 (31-12-2003)
		AU2003277087B2	31 July 2008 (31-07-2008)
		AU2003288467A1	09 July 2004 (09-07-2004)
		AU2004207494A1	12 August 2004 (12-08-2004)
		AU2004207494B2	28 May 2009 (28-05-2009)
		AU2004207494C1	05 November 2009 (05-11-2009)
		AU2004238342A1	25 November 2004 (25-11-2004)
		AU2004238342B2	22 July 2010 (22-07-2010)
		AU2004247270A1	23 December 2004 (23-12-2004)
		AU2004247270B2	02 December 2010 (02-12-2010)
		AU2005214361A1	01 September 2005 (01-09-2005)
		AU2005214361B2	24 March 2011 (24-03-2011)
		AU2005220209A1	03 November 2005 (03-11-2005)
		AU2005220209B2	27 November 2008 (27-11-2008)
		AU2005220211A1	03 November 2005 (03-11-2005)
		AU2005220211B2	04 December 2008 (04-12-2008)
		AU2005220212A1	03 November 2005 (03-11-2005)
		AU2005220212B2	11 December 2008 (11-12-2008)
		AU2006218454A1	08 September 2006 (08-09-2006)
		AU2006218454B2	17 November 2011 (17-11-2011)
		AU2006232310A1	12 October 2006 (12-10-2006)
		AU2006232310B2	16 June 2011 (16-06-2011)
		AU2006232310B9	21 July 2011 (21-07-2011)
		AU2006232920A1	12 October 2006 (12-10-2006)
		AU2006232920B2	29 September 2011 (29-09-2011)
		AU2006302848A1	26 April 2007 (26-04-2007)
		AU2006302848B2	23 February 2012 (23-02-2012)
		AU2006302848C1	02 August 2012 (02-08-2012)
		AU2006304418A1	26 April 2007 (26-04-2007)
		AU2006304418B2	28 March 2013 (28-03-2013)
		AU2006330051A1	05 July 2007 (05-07-2007)
		AU2006330051B2	18 August 2011 (18-08-2011)
		AU2007230822A1	04 October 2007 (04-10-2007)
		AU2007230822A8	02 October 2008 (02-10-2008)
		AU2007230822B2	13 June 2013 (13-06-2013)
		AU2007249488A1	22 November 2007 (22-11-2007)
		AU2007249488B2	10 November 2011 (10-11-2011)
		AU2007343600A1	24 July 2008 (24-07-2008)
		AU2007343600B2	28 June 2012 (28-06-2012)
		AU2007343610A1	24 July 2008 (24-07-2008)
		AU2007343610B2	11 July 2013 (11-07-2013)
		AU2007343610C1	07 November 2013 (07-11-2013)
		AU2008212083A1	02 October 2008 (02-10-2008)
		AU2008212083B2	09 June 2011 (09-06-2011)
		AU2008316741A1	30 April 2009 (30-04-2009)
		AU2008316741B2	19 December 2013 (19-12-2013)
		AU2008316741B9	06 February 2014 (06-02-2014)
		AU2008338917A1	25 June 2009 (25-06-2009)
		AU2008338917B2	15 May 2014 (15-05-2014)
		AU2009212436A1	13 August 2009 (13-08-2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2019/001342

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		AU2009212436B2	27 March 2014 (27-03-2014)
		AU2009212806A1	17 September 2009 (17-09-2009)
		AU2009212806B2	08 December 2011 (08-12-2011)
		AU2009233925A1	15 October 2009 (15-10-2009)
		AU2009233925B2	13 March 2014 (13-03-2014)
		AU2009242641A1	05 November 2009 (05-11-2009)
		AU2009242641B2	30 July 2015 (30-07-2015)
		AU2009243494A1	24 December 2009 (24-12-2009)
		AU2009243494B2	24 May 2012 (24-05-2012)
		AU2009279503A1	11 February 2010 (11-02-2010)
		AU2009279503B2	29 May 2014 (29-05-2014)
		AU2009282830A1	25 February 2010 (25-02-2010)
		AU2009282830B2	28 November 2013 (28-11-2013)
		AU2010286496A1	16 February 2012 (16-02-2012)
		AU2010286642A1	16 February 2012 (16-02-2012)
		AU2010286642B2	10 March 2016 (10-03-2016)
		AU2010315432A1	12 April 2012 (12-04-2012)
		AU2010326004A1	17 May 2012 (17-05-2012)
		AU2010326004B2	21 April 2016 (21-04-2016)
		AU2010328136A1	17 May 2012 (17-05-2012)
		AU2010328136B2	25 February 2016 (25-02-2016)
		AU2011203890A1	07 June 2012 (07-06-2012)
		AU2011203890B2	30 May 2013 (30-05-2013)
		AU2011207189A1	05 July 2012 (05-07-2012)
		AU2011207189B2	16 January 2014 (16-01-2014)
		AU2011235328A1	27 September 2012 (27-09-2012)
		AU2011236095A1	10 November 2011 (10-11-2011)
		AU2011236095B2	01 August 2013 (01-08-2013)
		AU2011292178A1	14 March 2013 (14-03-2013)
		AU2011292178B2	07 January 2016 (07-01-2016)
		AU2011292178A8	21 January 2016 (21-01-2016)
		AU2011292178B8	21 January 2016 (21-01-2016)
		AU2011323354A1	21 March 2013 (21-03-2013)
		AU2011323354B2	31 July 2014 (31-07-2014)
		AU2011336396A1	18 April 2013 (18-04-2013)
		AU2011336396B2	04 February 2016 (04-02-2016)
		AU2011344110A1	02 May 2013 (02-05-2013)
		AU2011344110B2	10 March 2016 (10-03-2016)
		AU2012216518A1	20 September 2012 (20-09-2012)
		AU2012216518A9	01 November 2012 (01-11-2012)
		AU2012216518B2	18 December 2014 (18-12-2014)
		AU2012250924A1	03 October 2013 (03-10-2013)
		AU2012250924B2	25 May 2017 (25-05-2017)
		AU2013212000A1	24 July 2014 (24-07-2014)
		AU2013212000B2	30 March 2017 (30-03-2017)
		AU2013360335A1	19 March 2015 (19-03-2015)
		AU2013360335B2	07 December 2017 (07-12-2017)
		AU2014259570A1	27 November 2014 (27-11-2014)
		AU2014259570B2	09 June 2016 (09-06-2016)
		AU2014293670A1	24 December 2015 (24-12-2015)
		AU2014293670B2	01 August 2019 (01-08-2019)
		AU2015201433A1	09 April 2015 (09-04-2015)
		AU2015201433B2	12 January 2017 (12-01-2017)
		AU2015328370A1	13 April 2017 (13-04-2017)
		AU2016281622A1	09 November 2017 (09-11-2017)
		AU2016285853A1	16 November 2017 (16-11-2017)
		AU2018201403A1	15 March 2018 (15-03-2018)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2019/001342

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		AU2018201403B2	18 July 2019 (18-07-2019)
		AU2019250192A1	07 November 2019 (07-11-2019)
		BR0311799A	10 May 2005 (10-05-2005)
		BRPI0406574A	17 January 2006 (17-01-2006)
		BRPI0607486A2	04 August 2009 (04-08-2009)
		BRPI0607486B1	16 April 2019 (16-04-2019)
		BRPI0711586A2	16 November 2011 (16-11-2011)
		BRPI0911427A2	17 November 2015 (17-11-2015)
		BR112012004269A2	16 November 2016 (16-11-2016)
		BR112012004274A2	16 November 2016 (16-11-2016)
		BR112015013444A2	05 December 2017 (05-12-2017)
		CA2284829A1	01 October 1998 (01-10-1998)
		CA2284829C	23 October 2012 (23-10-2012)
		CA2373618A1	16 November 2000 (16-11-2000)
		CA2373618C	29 March 2016 (29-03-2016)
		CA2375912A1	14 December 2000 (14-12-2000)
		CA2375912C	11 March 2014 (11-03-2014)
		CA2478012A1	12 September 2003 (12-09-2003)
		CA2478012C	19 June 2012 (19-06-2012)
		CA2478047A1	12 September 2003 (12-09-2003)
		CA2478047C	21 January 2014 (21-01-2014)
		CA2489467A1	24 December 2003 (24-12-2003)
		CA2489467C	24 February 2015 (24-02-2015)
		CA2508831A1	01 July 2004 (01-07-2004)
		CA2508831C	01 May 2012 (01-05-2012)
		CA2510664A1	12 August 2004 (12-08-2004)
		CA2510664C	17 April 2012 (17-04-2012)
		CA2529496A1	23 December 2004 (23-12-2004)
		CA2529496C	11 February 2014 (11-02-2014)
		CA2530989A1	25 November 2004 (25-11-2004)
		CA2555661A1	01 September 2005 (01-09-2005)
		CA2555661C	21 November 2017 (21-11-2017)
		CA2599734A1	08 September 2006 (08-09-2006)
		CA2599734C	28 January 2014 (28-01-2014)
		CA2604032A1	12 October 2006 (12-10-2006)
		CA2604032C	22 August 2017 (22-08-2017)
		CA2604034A1	12 October 2006 (12-10-2006)
		CA2604034C	21 January 2014 (21-01-2014)
		CA2607056A1	26 April 2007 (26-04-2007)
		CA2607056C	24 November 2015 (24-11-2015)
		CA2625992A1	26 April 2007 (26-04-2007)
		CA2625992C	27 May 2014 (27-05-2014)
		CA2633486A1	05 July 2007 (05-07-2007)
		CA2633486C	03 February 2015 (03-02-2015)
		CA2647130A1	04 October 2007 (04-10-2007)
		CA2647130C	09 December 2014 (09-12-2014)
		CA2651285A1	22 November 2007 (22-11-2007)
		CA2651285C	19 August 2014 (19-08-2014)
		CA2675014A1	24 July 2008 (24-07-2008)
		CA2675014C	29 March 2016 (29-03-2016)
		CA2675202A1	24 July 2008 (24-07-2008)
		CA2675202C	16 September 2014 (16-09-2014)
		CA2696160A1	30 April 2009 (30-04-2009)
		CA2696160C	19 December 2017 (19-12-2017)
		CA2696260A1	25 June 2009 (25-06-2009)
		CA2696260C	15 January 2019 (15-01-2019)
		CA2713933A1	13 August 2009 (13-08-2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2019/001342

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		CA2713933C	03 January 2017 (03-01-2017)
		CA2720748A1	15 October 2009 (15-10-2009)
		CA2720748C	24 October 2017 (24-10-2017)
		CA2720935A1	05 November 2009 (05-11-2009)
		CA2720935C	31 July 2018 (31-07-2018)
		CA2731438A1	11 February 2010 (11-02-2010)
		CA2731438C	11 July 2017 (11-07-2017)
		CA2734265A1	25 February 2010 (25-02-2010)
		CA2734265C	19 December 2017 (19-12-2017)
		CA2749501A1	19 August 2010 (19-08-2010)
		CA2749501C	10 January 2017 (10-01-2017)
		CA2770351A1	03 March 2011 (03-03-2011)
		CA2770351C	23 April 2019 (23-04-2019)
		CA2772572A1	03 March 2011 (03-03-2011)
		CA2776563A1	12 May 2011 (12-05-2011)
		CA2781717A1	16 June 2011 (16-06-2011)
		CA2781717C	12 September 2017 (12-09-2017)
		CA2782194A1	09 June 2011 (09-06-2011)
		CA2782194C	16 January 2018 (16-01-2018)
		CA2782223A1	09 June 2011 (09-06-2011)
		CA2782398A1	16 June 2011 (16-06-2011)
		CA2782398C	26 September 2017 (26-09-2017)
		CA2787054A1	14 July 2011 (14-07-2011)
		CA2787753A1	28 July 2011 (28-07-2011)
		CA2794499A1	06 October 2011 (06-10-2011)
		CA2808211A1	23 February 2012 (23-02-2012)
		CA2808211C	28 August 2018 (28-08-2018)
		CA2812442A1	10 May 2012 (10-05-2012)
		CA2814953A1	21 June 2012 (21-06-2012)
		CA2814962A1	07 June 2012 (07-06-2012)
		CA2827076A1	23 August 2012 (23-08-2012)
		CA2831572A1	08 November 2012 (08-11-2012)
		CA2831572C	26 November 2019 (26-11-2019)
		CA2841867A1	11 April 2013 (11-04-2013)
		CA2855566A1	06 June 2013 (06-06-2013)
		CA2860175A1	04 October 2007 (04-10-2007)
		CA2860175C	14 February 2017 (14-02-2017)
		CA2861335A1	01 August 2013 (01-08-2013)
		CA2884313A1	19 June 2014 (19-06-2014)
		CA2899811A1	09 October 2014 (09-10-2014)
		CA2914438A1	29 January 2015 (29-01-2015)
		CA2916671A1	24 July 2008 (24-07-2008)
		CA2916671C	09 January 2018 (09-01-2018)
		CA2920192A1	02 April 2015 (02-04-2015)
		CA2948013A1	07 January 2016 (07-01-2016)
		CA2948693A1	19 August 2010 (19-08-2010)
		CA2948693C	04 September 2018 (04-09-2018)
		CA2961774A1	14 April 2016 (14-04-2016)
		CA2965665A1	19 May 2016 (19-05-2016)
		CA2970738A1	28 July 2016 (28-07-2016)
		CA2983597A1	29 December 2016 (29-12-2016)
		CA2983600A1	05 January 2017 (05-01-2017)
		CA2987644A1	02 March 2017 (02-03-2017)
		CA3031737A1	15 February 2018 (15-02-2018)
		CA3043766A1	30 August 2018 (30-08-2018)
		CA3044096A1	07 June 2018 (07-06-2018)
		CN1649902A	03 August 2005 (03-08-2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2019/001342

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		CN1649902B	13 April 2011 (13-04-2011)
		CN1649903A	03 August 2005 (03-08-2005)
		CN100360567C	09 January 2008 (09-01-2008)
		CN1675245A	28 September 2005 (28-09-2005)
		CN1675245B	12 January 2011 (12-01-2011)
		CN1764478A	26 April 2006 (26-04-2006)
		CN1764478B	21 October 2015 (21-10-2015)
		CN101171034A	30 April 2008 (30-04-2008)
		CN101171034B	18 June 2014 (18-06-2014)
		CN101264325A	17 September 2008 (17-09-2008)
		CN101264325B	01 March 2017 (01-03-2017)
		CN101374546A	25 February 2009 (25-02-2009)
		CN101374546B	23 March 2016 (23-03-2016)
		CN101484182A	15 July 2009 (15-07-2009)
		CN101484182B	11 June 2014 (11-06-2014)
		CN101506358A	12 August 2009 (12-08-2009)
		CN101506358B	17 July 2013 (17-07-2013)
		CN101534849A	16 September 2009 (16-09-2009)
		CN101534865A	16 September 2009 (16-09-2009)
		CN101568352A	28 October 2009 (28-10-2009)
		CN101568352B	21 August 2013 (21-08-2013)
		CN101583376A	18 November 2009 (18-11-2009)
		CN101583376B	01 March 2017 (01-03-2017)
		CN101824090A	08 September 2010 (08-09-2010)
		CN101824090B	02 January 2013 (02-01-2013)
		CN101951939A	19 January 2011 (19-01-2011)
		CN101951939B	20 November 2013 (20-11-2013)
		CN102066974A	18 May 2011 (18-05-2011)
		CN102066974B	17 December 2014 (17-12-2014)
		CN102119175A	06 July 2011 (06-07-2011)
		CN102123739A	13 July 2011 (13-07-2011)
		CN102123739B	10 December 2014 (10-12-2014)
		CN102137681A	27 July 2011 (27-07-2011)
		CN102137681B	03 December 2014 (03-12-2014)
		CN102174108A	07 September 2011 (07-09-2011)
		CN102174108B	29 June 2016 (29-06-2016)
		CN102186499A	14 September 2011 (14-09-2011)
		CN102186499B	20 May 2015 (20-05-2015)
		CN102448494A	09 May 2012 (09-05-2012)
		CN102448494B	03 February 2016 (03-02-2016)
		CN102481348A	30 May 2012 (30-05-2012)
		CN102573902A	11 July 2012 (11-07-2012)
		CN102596235A	18 July 2012 (18-07-2012)
		CN102665757A	12 September 2012 (12-09-2012)
		CN102665758A	12 September 2012 (12-09-2012)
		CN102665757A	12 September 2012 (12-09-2012)
		CN102665757B	26 August 2015 (26-08-2015)
		CN102713623A	03 October 2012 (03-10-2012)
		CN103221072A	24 July 2013 (24-07-2013)
		CN103242451A	14 August 2013 (14-08-2013)
		CN103242451B	21 November 2017 (21-11-2017)
		CN103328001A	25 September 2013 (25-09-2013)
		CN103328001B	15 February 2017 (15-02-2017)
		CN103370063A	23 October 2013 (23-10-2013)
		CN103372221A	30 October 2013 (30-10-2013)
		CN103372221B	24 August 2016 (24-08-2016)
		CN103429263A	04 December 2013 (04-12-2013)

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2019/001342

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		CN103501825A	08 January 2014 (08-01-2014)
		CN103501825B	15 March 2017 (15-03-2017)
		CN103936859A	23 July 2014 (23-07-2014)
		CN104159600A	19 November 2014 (19-11-2014)
		CN104159600B	10 April 2018 (10-04-2018)
		CN104837508A	12 August 2015 (12-08-2015)
		CN105074469A	18 November 2015 (18-11-2015)
		CN105407891A	16 March 2016 (16-03-2016)
		CN105566498A	11 May 2016 (11-05-2016)
		CN105709237A	29 June 2016 (29-06-2016)
		CN106999517A	01 August 2017 (01-08-2017)
		CN107115526A	01 September 2017 (01-09-2017)
		CN107735090A	23 February 2018 (23-02-2018)
		CN107735104A	23 February 2018 (23-02-2018)
		CN107753954A	06 March 2018 (06-03-2018)
		CN109562172A	02 April 2019 (02-04-2019)
		CN110075295A	02 August 2019 (02-08-2019)
		CN110248680A	17 September 2019 (17-09-2019)
		CN110392580A	29 October 2019 (29-10-2019)
		CY1110556T1	29 April 2015 (29-04-2015)
		DE0507555T1	08 February 2007 (08-02-2007)
		DE60042785D1	01 October 2009 (01-10-2009)
		DE60325184D1	22 January 2009 (22-01-2009)
		DE60333732D1	23 September 2010 (23-09-2010)
		DE69830570D1	21 July 2005 (21-07-2005)
		DE69830570T2	03 November 2005 (03-11-2005)
		DE69830570T3	03 September 2009 (03-09-2009)
		DE602004031714D1	21 April 2011 (21-04-2011)
		DK0969866T3	03 October 2005 (03-10-2005)
		DK0969866T4	30 March 2009 (30-03-2009)
		DK1194167T3	16 November 2009 (16-11-2009)
		DK1450891T3	04 February 2013 (04-02-2013)
		DK1483294T3	08 November 2010 (08-11-2010)
		DK2396036T3	16 October 2017 (16-10-2017)
		EP0969866A1	12 January 2000 (12-01-2000)
		EP0969866B1	15 June 2005 (15-06-2005)
		EP0969866B2	18 February 2009 (18-02-2009)
		EP1178826A1	13 February 2002 (13-02-2002)
		EP1178826B1	19 October 2016 (19-10-2016)
		EP1194167A1	10 April 2002 (10-04-2002)
		EP1194167B1	19 August 2009 (19-08-2009)
		EP1431311A1	23 June 2004 (23-06-2004)
		EP1431311B1	20 July 2016 (20-07-2016)
		EP1450891A2	01 September 2004 (01-09-2004)
		EP1450891A4	27 May 2009 (27-05-2009)
		EP1450891B1	26 December 2012 (26-12-2012)
		EP1450983A1	01 September 2004 (01-09-2004)
		EP1459768A2	22 September 2004 (22-09-2004)
		EP1459768A3	15 October 2008 (15-10-2008)
		EP1483294A2	08 December 2004 (08-12-2004)
		EP1483294B1	11 August 2010 (11-08-2010)
		EP1483294B2	30 October 2019 (30-10-2019)
		EP1483295A2	08 December 2004 (08-12-2004)
		EP1483295B1	10 December 2008 (10-12-2008)
		EP1519958A2	06 April 2005 (06-04-2005)
		EP1519958B1	15 October 2014 (15-10-2014)
		EP1543839A1	22 June 2005 (22-06-2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2019/001342

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		EP1543839B1	20 September 2017 (20-09-2017)
		EP1572242A1	14 September 2005 (14-09-2005)
		EP1572242B1	16 April 2014 (16-04-2014)
		EP1594548A1	16 November 2005 (16-11-2005)
		EP1594548B1	09 March 2011 (09-03-2011)
		EP1641514A2	05 April 2006 (05-04-2006)
		EP1644729A2	12 April 2006 (12-04-2006)
		EP1644729A4	22 September 2010 (22-09-2010)
		EP1720996A1	15 November 2006 (15-11-2006)
		EP1720996A4	21 March 2007 (21-03-2007)
		EP1853313A2	14 November 2007 (14-11-2007)
		EP1853313A4	29 July 2009 (29-07-2009)
		EP1853313B1	24 January 2018 (24-01-2018)
		EP1874358A2	09 January 2008 (09-01-2008)
		EP1874358A4	14 July 2010 (14-07-2010)
		EP1874824A2	09 January 2008 (09-01-2008)
		EP1874824A4	30 December 2009 (30-12-2009)
		EP1937724A2	02 July 2008 (02-07-2008)
		EP1937724A4	04 November 2009 (04-11-2009)
		EP1937851A2	02 July 2008 (02-07-2008)
		EP1937851A4	25 August 2010 (25-08-2010)
		EP1959993A2	27 August 2008 (27-08-2008)
		EP1959993A4	30 June 2010 (30-06-2010)
		EP1959993B1	19 November 2014 (19-11-2014)
		EP1994057A2	26 November 2008 (26-11-2008)
		EP1994057A4	27 February 2013 (27-02-2013)
		EP2016173A2	21 January 2009 (21-01-2009)
		EP2016173A4	09 June 2010 (09-06-2010)
		EP2117604A2	18 November 2009 (18-11-2009)
		EP2117604A4	20 November 2013 (20-11-2013)
		EP2117604B1	26 July 2017 (26-07-2017)
		EP2121030A2	25 November 2009 (25-11-2009)
		EP2121030A4	19 June 2013 (19-06-2013)
		EP2197468A1	23 June 2010 (23-06-2010)
		EP2197468A4	25 April 2012 (25-04-2012)
		EP2197468B1	29 July 2015 (29-07-2015)
		EP2200657A1	30 June 2010 (30-06-2010)
		EP2200657A4	20 April 2011 (20-04-2011)
		EP2200657B1	02 December 2015 (02-12-2015)
		EP2271359A2	12 January 2011 (12-01-2011)
		EP2271359A4	26 December 2012 (26-12-2012)
		EP2271364A1	12 January 2011 (12-01-2011)
		EP2271364A4	11 July 2012 (11-07-2012)
		EP2271364B1	10 August 2016 (10-08-2016)
		EP2287201A2	23 February 2011 (23-02-2011)
		EP2287201A3	04 April 2012 (04-04-2012)
		EP2287201B1	12 December 2018 (12-12-2018)
		EP2289551A1	02 March 2011 (02-03-2011)
		EP2291678A2	09 March 2011 (09-03-2011)
		EP2291678A4	20 November 2013 (20-11-2013)
		EP2301968A2	30 March 2011 (30-03-2011)
		EP2301968A3	29 June 2011 (29-06-2011)
		EP2308898A1	13 April 2011 (13-04-2011)
		EP2308898B1	08 June 2016 (08-06-2016)
		EP2326346A1	01 June 2011 (01-06-2011)
		EP2326346A4	13 June 2012 (13-06-2012)
		EP2331134A2	15 June 2011 (15-06-2011)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2019/001342

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		EP2331134A4	15 October 2014 (15-10-2014)
		EP2332576A1	15 June 2011 (15-06-2011)
		EP2396036A1	21 December 2011 (21-12-2011)
		EP2396036A4	26 December 2012 (26-12-2012)
		EP2396036B1	28 June 2017 (28-06-2017)
		EP2416807A1	15 February 2012 (15-02-2012)
		EP2416807A4	13 June 2012 (13-06-2012)
		EP2462988A1	13 June 2012 (13-06-2012)
		EP2462988B1	18 September 2013 (18-09-2013)
		EP2473186A1	11 July 2012 (11-07-2012)
		EP2473186A4	10 July 2013 (10-07-2013)
		EP2473187A1	11 July 2012 (11-07-2012)
		EP2473187A4	16 September 2015 (16-09-2015)
		EP2496256A2	12 September 2012 (12-09-2012)
		EP2496256A4	17 July 2013 (17-07-2013)
		EP2506881A1	10 October 2012 (10-10-2012)
		EP2506881A4	10 June 2015 (10-06-2015)
		EP2507254A1	10 October 2012 (10-10-2012)
		EP2507254A4	04 December 2013 (04-12-2013)
		EP2509629A1	17 October 2012 (17-10-2012)
		EP2509629A4	26 June 2013 (26-06-2013)
		EP2509630A1	17 October 2012 (17-10-2012)
		EP2509630A4	17 July 2013 (17-07-2013)
		EP2523680A1	21 November 2012 (21-11-2012)
		EP2523680A4	19 June 2013 (19-06-2013)
		EP2526421A2	28 November 2012 (28-11-2012)
		EP2526421A4	19 June 2013 (19-06-2013)
		EP2526421B1	21 November 2018 (21-11-2018)
		EP2552483A1	06 February 2013 (06-02-2013)
		EP2552483A4	25 September 2013 (25-09-2013)
		EP2605788A2	26 June 2013 (26-06-2013)
		EP2605788A4	02 April 2014 (02-04-2014)
		EP2605788B1	10 October 2018 (10-10-2018)
		EP2635300A1	11 September 2013 (11-09-2013)
		EP2635300A4	02 April 2014 (02-04-2014)
		EP2646055A2	09 October 2013 (09-10-2013)
		EP2646055A4	08 April 2015 (08-04-2015)
		EP2651411A2	23 October 2013 (23-10-2013)
		EP2651411A4	27 July 2016 (27-07-2016)
		EP2674440A2	18 December 2013 (18-12-2013)
		EP2674440A3	05 March 2014 (05-03-2014)
		EP2674440B1	03 July 2019 (03-07-2019)
		EP2675485A2	25 December 2013 (25-12-2013)
		EP2675485A4	15 October 2014 (15-10-2014)
		EP2704751A1	12 March 2014 (12-03-2014)
		EP2704751A4	03 June 2015 (03-06-2015)
		EP2704751B1	17 April 2019 (17-04-2019)
		EP2764362A1	13 August 2014 (13-08-2014)
		EP2764362A4	27 May 2015 (27-05-2015)
		EP2764362B1	05 September 2018 (05-09-2018)
		EP2785382A1	08 October 2014 (08-10-2014)
		EP2785382A4	25 November 2015 (25-11-2015)
		EP2785382B1	02 January 2019 (02-01-2019)
		EP2806887A1	03 December 2014 (03-12-2014)
		EP2806887A4	04 November 2015 (04-11-2015)
		EP2865688A1	29 April 2015 (29-04-2015)
		EP2900277A1	05 August 2015 (05-08-2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2019/001342

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		EP2900277A4	02 November 2016 (02-11-2016)
		EP2981829A1	10 February 2016 (10-02-2016)
		EP2981829A4	26 October 2016 (26-10-2016)
		EP3020419A1	18 May 2016 (18-05-2016)
		EP3020419B1	11 December 2019 (11-12-2019)
		EP3024460A2	01 June 2016 (01-06-2016)
		EP3024460A4	14 June 2017 (14-06-2017)
		EP3049443A1	03 August 2016 (03-08-2016)
		EP3049443A4	05 April 2017 (05-04-2017)
		EP3160499A1	03 May 2017 (03-05-2017)
		EP3160499A4	14 March 2018 (14-03-2018)
		EP3204018A1	16 August 2017 (16-08-2017)
		EP3204018A4	23 May 2018 (23-05-2018)
		EP3218015A2	20 September 2017 (20-09-2017)
		EP3243527A1	15 November 2017 (15-11-2017)
		EP3243527B1	05 June 2019 (05-06-2019)
		EP3247395A1	29 November 2017 (29-11-2017)
		EP3263598A1	03 January 2018 (03-01-2018)
		EP3313443A1	02 May 2018 (02-05-2018)
		EP3313443A4	23 January 2019 (23-01-2019)
		EP3316885A1	09 May 2018 (09-05-2018)
		EP3316885A4	13 March 2019 (13-03-2019)
		EP3332808A1	13 June 2018 (13-06-2018)
		EP3337508A1	27 June 2018 (27-06-2018)
		EP3337508A4	03 April 2019 (03-04-2019)
		EP3470087A1	17 April 2019 (17-04-2019)
		EP3483183A1	15 May 2019 (15-05-2019)
		EP3496754A1	19 June 2019 (19-06-2019)
		EP3496754A4	15 April 2020 (15-04-2020)
		EP3548088A1	09 October 2019 (09-10-2019)
		EP3585442A1	01 January 2020 (01-01-2020)
		ES2241129T3	16 October 2005 (16-10-2005)
		ES2241129T5	04 June 2009 (04-06-2009)
		ES2331644T3	12 January 2010 (12-01-2010)
		ES2350477T3	24 January 2011 (24-01-2011)
		ES2398744T3	21 March 2013 (21-03-2013)
		ES2440079T3	27 January 2014 (27-01-2014)
		ES2524767T3	12 December 2014 (12-12-2014)
		ES2640013T3	31 October 2017 (31-10-2017)
		ES2665422T3	25 April 2018 (25-04-2018)
		ES2738700T3	24 January 2020 (24-01-2020)
		HK1046635A1	09 October 2009 (09-10-2009)
		HK1071576A1	12 November 2010 (12-11-2010)
		HK1117761A1	20 March 2015 (20-03-2015)
		HK1148471A1	01 August 2014 (01-08-2014)
		IL163851A	30 November 2010 (30-11-2010)
		IL163851D0	18 December 2005 (18-12-2005)
		IL163852D0	18 December 2005 (18-12-2005)
		IL165753D0	15 January 2006 (15-01-2006)
		IL165753A	24 September 2012 (24-09-2012)
		IL169045A	30 December 2010 (30-12-2010)
		IL169769A	30 November 2011 (30-11-2011)
		IL172402D0	10 April 2006 (10-04-2006)
		IL172402A	30 November 2015 (30-11-2015)
		IL204066A	30 June 2015 (30-06-2015)
		IL204067A	29 January 2015 (29-01-2015)
		IL238018A	30 November 2017 (30-11-2017)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2019/001342

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		IL253494D0	28 September 2017 (28-09-2017)
		IL253494A	29 March 2018 (29-03-2018)
		IL255521D0	31 January 2018 (31-01-2018)
		IL256150D0	28 February 2018 (28-02-2018)
		IL257839D0	30 April 2018 (30-04-2018)
		IN189313B	08 February 2003 (08-02-2003)
		IN1331DEN2012A	05 June 2015 (05-06-2015)
		IN1662DEN2012A	05 June 2015 (05-06-2015)
		IN2692DEN2012A	04 September 2015 (04-09-2015)
		IN3177DEN2012A	25 September 2015 (25-09-2015)
		IN3354DEN2012A	23 October 2015 (23-10-2015)
		JP2003501401A	14 January 2003 (14-01-2003)
		JP4286483B2	01 July 2009 (01-07-2009)
		JP2006502698A	26 January 2006 (26-01-2006)
		JP4354280B2	28 October 2009 (28-10-2009)
		JP2006502699A	26 January 2006 (26-01-2006)
		JP4472351B2	02 June 2010 (02-06-2010)
		JP2001518930A	16 October 2001 (16-10-2001)
		JP4584363B2	17 November 2010 (17-11-2010)
		JP2006515892A	08 June 2006 (08-06-2006)
		JP4805137B2	02 November 2011 (02-11-2011)
		JP2008542194A	27 November 2008 (27-11-2008)
		JP4955652B2	20 June 2012 (20-06-2012)
		JP2006511526A	06 April 2006 (06-04-2006)
		JP4959136B2	20 June 2012 (20-06-2012)
		JP2008538747A	06 November 2008 (06-11-2008)
		JP5011277B2	29 August 2012 (29-08-2012)
		JP2007523857A	23 August 2007 (23-08-2007)
		JP5037122B2	26 September 2012 (26-09-2012)
		JP2009519931A	21 May 2009 (21-05-2009)
		JP5090366B2	05 December 2012 (05-12-2012)
		JP2006513695A	27 April 2006 (27-04-2006)
		JP5139626B2	06 February 2013 (06-02-2013)
		JP2007524686A	30 August 2007 (30-08-2007)
		JP5150103B2	20 February 2013 (20-02-2013)
		JP2010227099A	14 October 2010 (14-10-2010)
		JP5155356B2	06 March 2013 (06-03-2013)
		JP2008532949A	21 August 2008 (21-08-2008)
		JP5214252B2	19 June 2013 (19-06-2013)
		JP2009517337A	30 April 2009 (30-04-2009)
		JP5231231B2	10 July 2013 (10-07-2013)
		JP2009531325A	03 September 2009 (03-09-2009)
		JP5314590B2	16 October 2013 (16-10-2013)
		JP2010088439A	22 April 2010 (22-04-2010)
		JP5335651B2	06 November 2013 (06-11-2013)
		JP2010515732A	13 May 2010 (13-05-2010)
		JP5388355B2	15 January 2014 (15-01-2014)
		JP2011507863A	10 March 2011 (10-03-2011)
		JP5435432B2	05 March 2014 (05-03-2014)
		JP2009514813A	09 April 2009 (09-04-2009)
		JP5498018B2	21 May 2014 (21-05-2014)
		JP2011012083A	20 January 2011 (20-01-2011)
		JP5501927B2	28 May 2014 (28-05-2014)
		JP2011500842A	06 January 2011 (06-01-2011)
		JP5577558B2	27 August 2014 (27-08-2014)
		JP2011523697A	18 August 2011 (18-08-2011)
		JP5608914B2	22 October 2014 (22-10-2014)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2019/001342

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		JP2013231059A	14 November 2013 (14-11-2013)
		JP5646701B2	24 December 2014 (24-12-2014)
		JP2014065725A	17 April 2014 (17-04-2014)
		JP5682000B2	11 March 2015 (11-03-2015)
		JP2011517684A	16 June 2011 (16-06-2011)
		JP5699362B2	08 April 2015 (08-04-2015)
		JP2013503184A	31 January 2013 (31-01-2013)
		JP5740772B2	01 July 2015 (01-07-2015)
		JP2014129395A	10 July 2014 (10-07-2014)
		JP5779789B2	16 September 2015 (16-09-2015)
		JP2013512918A	18 April 2013 (18-04-2013)
		JP5789821B2	07 October 2015 (07-10-2015)
		JP2015110561A	18 June 2015 (18-06-2015)
		JP5853292B2	09 February 2016 (09-02-2016)
		JP2012500286A	05 January 2012 (05-01-2012)
		JP5870404B2	01 March 2016 (01-03-2016)
		JP2011530536A	22 December 2011 (22-12-2011)
		JP5919604B2	18 May 2016 (18-05-2016)
		JP2015157832A	03 September 2015 (03-09-2015)
		JP5999217B2	28 September 2016 (28-09-2016)
		JP2014514345A	19 June 2014 (19-06-2014)
		JP6024025B2	09 November 2016 (09-11-2016)
		JP2013503200A	31 January 2013 (31-01-2013)
		JP6114936B2	19 April 2017 (19-04-2017)
		JP2015511225A	16 April 2015 (16-04-2015)
		JP6205621B2	04 October 2017 (04-10-2017)
		JP2016503023A	01 February 2016 (01-02-2016)
		JP6366111B2	01 August 2018 (01-08-2018)
		JP2016534092A	04 November 2016 (04-11-2016)
		JP6427789B2	28 November 2018 (28-11-2018)
		JP2017536340A	07 December 2017 (07-12-2017)
		JP6678941B2	15 April 2020 (15-04-2020)
		JP2002544173A	24 December 2002 (24-12-2002)
		JP2009538284A	05 November 2009 (05-11-2009)
		JP2010031032A	12 February 2010 (12-02-2010)
		JP2010516675A	20 May 2010 (20-05-2010)
		JP2012197286A	18 October 2012 (18-10-2012)
		JP2014159441A	04 September 2014 (04-09-2014)
		JP2015110618A	18 June 2015 (18-06-2015)
		JP2018162300A	18 October 2018 (18-10-2018)
		JP2018520140A	26 July 2018 (26-07-2018)
		JP2018520148A	26 July 2018 (26-07-2018)
		JP2020508292A	19 March 2020 (19-03-2020)
		KR20040089694A	21 October 2004 (21-10-2004)
		KR101002443B1	17 December 2010 (17-12-2010)
		KR20040089695A	21 October 2004 (21-10-2004)
		KR101017732B1	28 February 2011 (28-02-2011)
		KR20050104354A	02 November 2005 (02-11-2005)
		KR101053739B1	02 August 2011 (02-08-2011)
		KR20050010054A	26 January 2005 (26-01-2005)
		KR101143035B1	08 May 2012 (08-05-2012)
		KR20080055932A	19 June 2008 (19-06-2008)
		KR101287280B1	23 July 2013 (23-07-2013)
		KR20080097995A	06 November 2008 (06-11-2008)
		KR101410521B1	20 June 2014 (20-06-2014)
		KR20100132484A	17 December 2010 (17-12-2010)
		KR101482295B1	13 January 2015 (13-01-2015)

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2019/001342

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		KR20100085932A	29 July 2010 (29-07-2010)
		KR101583388B1	07 January 2016 (07-01-2016)
		KR20020020730A	15 March 2002 (15-03-2002)
		KR20150093159A	17 August 2015 (17-08-2015)
		KR20180023915A	07 March 2018 (07-03-2018)
		MX2015007343A	10 September 2015 (10-09-2015)
		MX342894B	18 October 2016 (18-10-2016)
		MXPA04012656A	15 August 2005 (15-08-2005)
		MXPA05007851A	18 October 2005 (18-10-2005)
		MX2010004547A	05 July 2010 (05-07-2010)
		MX2010006728A	05 November 2010 (05-11-2010)
		PL378012A1	20 February 2006 (20-02-2006)
		PL2396036T3	29 December 2017 (29-12-2017)
		PT1194167E	23 October 2009 (23-10-2009)
		PT1450891E	31 January 2013 (31-01-2013)
		RU2005126717A	10 February 2006 (10-02-2006)
		RU2349343C2	20 March 2009 (20-03-2009)
		SG153825A1	29 July 2009 (29-07-2009)
		TR201901824T4	21 March 2019 (21-03-2019)
		TR201910848T4	21 August 2019 (21-08-2019)
		US6183744B1	06 February 2001 (06-02-2001)
		US6306393B1	23 October 2001 (23-10-2001)
		US6761680B2	13 July 2004 (13-07-2004)
		US6786858B2	07 September 2004 (07-09-2004)
		US6820318B2	23 November 2004 (23-11-2004)
		US6997862B2	14 February 2006 (14-02-2006)
		US7008368B2	07 March 2006 (07-03-2006)
		US7060020B2	13 June 2006 (13-06-2006)
		US7074291B2	11 July 2006 (11-07-2006)
		US7074403B1	11 July 2006 (11-07-2006)
		US7094198B2	22 August 2006 (22-08-2006)
		US7211039B2	01 May 2007 (01-05-2007)
		US7238785B2	03 July 2007 (03-07-2007)
		US7244226B2	17 July 2007 (17-07-2007)
		US7252630B2	07 August 2007 (07-08-2007)
		US7282567B2	16 October 2007 (16-10-2007)
		US7312318B2	25 December 2007 (25-12-2007)
		US7407477B2	05 August 2008 (05-08-2008)
		US7497818B2	03 March 2009 (03-03-2009)
		US7517964B2	14 April 2009 (14-04-2009)
		US7521056B2	21 April 2009 (21-04-2009)
		US7527787B2	05 May 2009 (05-05-2009)
		US7534866B2	19 May 2009 (19-05-2009)
		US7544487B2	09 June 2009 (09-06-2009)
		US7550143B2	23 June 2009 (23-06-2009)
		US7563433B2	21 July 2009 (21-07-2009)
		US7585491B2	08 September 2009 (08-09-2009)
		US7591994B2	22 September 2009 (22-09-2009)
		US7597876B2	06 October 2009 (06-10-2009)
		US7612180B2	03 November 2009 (03-11-2009)
		US7641901B2	05 January 2010 (05-01-2010)
		US7642239B2	05 January 2010 (05-01-2010)
		US7666400B2	23 February 2010 (23-02-2010)
		US7736294B2	15 June 2010 (15-06-2010)
		US7736295B2	15 June 2010 (15-06-2010)
		US7772373B2	10 August 2010 (10-08-2010)
		US7829064B2	09 November 2010 (09-11-2010)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2019/001342

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		US7837995B2	23 November 2010 (23-11-2010)
		US7858070B2	28 December 2010 (28-12-2010)
		US7871622B2	18 January 2011 (18-01-2011)

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 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 39/395	T
C 0 7 K 16/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/68	
	C 0 7 K 16/18	Z N A

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,N
E,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,K
G,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,N
I,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

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ブラク, エリック スティーブン

カナダ国 エヌ1エス 1シー5 オンタリオ, ケンブリッジ, ジェイムズ ストリート 40

(72)発明者 メトカーフ, ジュリー

カナダ国 エム6ピー 2ブイ9 オンタリオ, トロント, ゴシック アベニュー 100

(72)発明者 グリンシュタイン, ナタリー

カナダ国 エル6エイチ 4シー5 オンタリオ, オークビル, リバー オークス ブールバード
112, ビルディング イー

(72)発明者 フー, メイドゥオ

カナダ国 エル9エー 4ワイ4 オンタリオ, メープル, バサースト ストリート 10584

(72)発明者 ヴァリアント, ジョン フィットモリス

カナダ国 エル9ケー 1エヌ8 オンタリオ, アンカスター, ホルカム アベニュー 15

F ターム (参考) 4C076 BB01 BB11 BB13 BB15 BB16 BB21 BB24 BB25 BB31 BB40

CC07 CC27 EE59

4C084 AA12 AA19 MA02 MA13 MA16 MA17 MA52 MA55 MA56 MA58

MA59 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZB091 ZB092 ZB261 ZB262 ZB271

ZB272 ZC751

4C085 AA13 AA14 BB01 EE03 GG01 GG08 GG10

4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA40 DA75 DA76 EA20 FA74