

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-503096
(P2025-503096A)

(43)公表日 令和7年1月30日(2025.1.30)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	51/04 (2006.01)	A 6 1 K	51/04	1 0 0	4 C 0 8 4
G 0 1 T	1/161(2006.01)	G 0 1 T	1/161	Z	4 C 0 8 5
C 0 7 D	257/02 (2006.01)	C 0 7 D	257/02	C S P	4 C 1 8 8
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
		A 6 1 K	51/04	2 0 0	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全18頁)
(21)出願番号	特願2024-543372(P2024-543372)	(71)出願人	524273498		
(86)(22)出願日	令和5年1月20日(2023.1.20)		サイエンコンス エーエス		
(85)翻訳文提出日	令和6年9月19日(2024.9.19)		ノルウェー 0 4 8 4 オスロ グルハウ		
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/051355		グベイエ ン 7		
(87)国際公開番号	WO2023/139203	(74)代理人	110003797		
(87)国際公開日	令和5年7月27日(2023.7.27)		弁理士法人清原国際特許事務所		
(31)優先権主張番号	22152725.2	(72)発明者	ラルセン, ロイ エイチ.		
(32)優先日	令和4年1月21日(2022.1.21)		ノルウェー 0 4 8 4 オスロ グルハウ		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		グベイエ ン 7 サイエコンス エーエス		
			シー／オー		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	F ターム (参考)	4C084	AA12 NA14 ZB261	
	最終頁に続く		4C085	HH03 KB02 KB07 KB11	
				KB12 KB15 KB56 LL18	
			4C188	EE02 FF04 FF07	

(54)【発明の名称】 がんの処置および撮像のための複合体

(57)【要約】

本発明は、⁴⁷S c、¹¹¹I n、¹⁶¹T bなどの放射性核種に結合したP S M A 標的化合物を含む複合体に関する。これらの化合物、および当該化合物を含む医薬組成物は、がんの処置に加え、モニタリングや診断を含む医療用途に使用することができる。

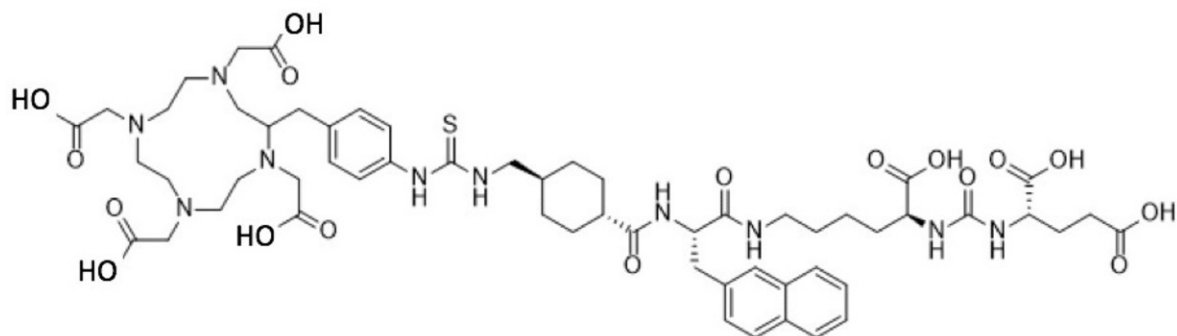
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 式：

【化 1】



(p-SCN-Bn-DOTA-PSMA)

10

に記載の化合物と、

b) ^{68}Ga 、 ^{203}Pb 、 ^{111}In 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 、および ^{161}Tb からなる群から選択される放射性核種とを含む、複合体。

20

【請求項 2】

前記放射性核種が、 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 、および ^{161}Tb からなる群から選択される、請求項 1 に記載の複合体。

【請求項 3】

前記放射性核種が ^{177}Lu である、請求項 1 に記載の複合体。

【請求項 4】

前記放射性核種が ^{225}Ac である、請求項 2 に記載の複合体。

【請求項 5】

前記放射性核種が ^{111}In である、請求項 1 ～ 2 のいずれか一項に記載の複合体。

30

【請求項 6】

前記放射性核種が ^{86}Y である、請求項 1 ～ 2 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 7】

前記放射性核種が ^{90}Y である、請求項 1 ～ 2 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 8】

前記放射性核種が ^{89}Zr である、請求項 1 ～ 2 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 9】

前記放射性核種が ^{68}Ga である、請求項 1 ～ 2 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 10】

前記放射性核種が ^{64}Cu である、請求項 1 ～ 2 のいずれか一項に記載の複合体。

40

【請求項 11】

前記放射性核種が ^{161}Tb である、請求項 1 ～ 2 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 12】

前記放射性核種が ^{86}Y である、請求項 1 ～ 2 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 13】

前記放射性核種が ^{67}Cu である、請求項 1 ～ 2 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 14】

前記放射性核種が ^{44}Sc である、請求項 1 ～ 2 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 15】

50

- 前記放射性核種が⁴⁶Scである、請求項1～2のいずれか一項に記載の複合体。
- 【請求項16】
- 前記放射性核種が⁴⁷Scである、請求項1～2のいずれか一項に記載の複合体。
- 【請求項17】
- 前記放射性核種が⁴⁸Scである、請求項1～2のいずれか一項に記載の複合体。
- 【請求項18】
- 前記放射性核種が¹⁵⁵Tbである、請求項1～2のいずれか一項に記載の複合体。
- 【請求項19】
- 前記放射性核種が¹⁴⁹Tbである、請求項1～2のいずれか一項に記載の複合体。
- 【請求項20】 10
- 前記放射性核種が²⁰³Pbである、請求項1～2のいずれか一項に記載の複合体。
- 【請求項21】
- 前記放射性核種が¹⁶¹Tbである、請求項1～2のいずれか一項に記載の複合体。
- 【請求項22】
- 前記放射性核種が⁴³Scである、請求項1～2のいずれか一項に記載の複合体。
- 【請求項23】
- 請求項1～22のいずれか一項に記載の複合体と、希釈剤、担体、界面活性剤、および／または賦形剤を含む医薬組成物。
- 【請求項24】
- 前記医薬組成物が、一投与当たり100kBq～50GBqの放射能で投与される、請求項23に記載の医薬組成物。 20
- 【請求項25】
- 医薬品として使用するための、請求項24に記載の医薬組成物。
- 【請求項26】
- 軟部組織疾患および骨疾患を含むPSMA発現疾患の処置に使用するための、請求項25に記載の医薬組成物。
- 【請求項27】
- 前記医薬品が、乳がん、前立腺がん、腎臓がん、肺がん、骨がん、または多発性骨髄腫からの骨転移からなる群から選択される疾患の処置に使用するためのものである、請求項25～26のいずれか一項に記載の医薬組成物。 30
- 【請求項28】
- 前記医薬組成物が、体重1kgあたり50～150kBqの範囲の線量で投与される、請求項23～27のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- 【請求項29】
- 撮像に使用するための、請求項1～20のいずれか一項に記載の複合体または請求項23～28のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- 【請求項30】
- 陽電子放出断層撮影（PET）撮像もしくは単光子放出型コンピュータ断層撮影（SPECT）撮像に使用するための、請求項1～22のいずれか一項に記載の複合体または請求項23～28のいずれか一項に記載の医薬組成物。 40
- 【請求項31】
- 請求項29～30のいずれか一項に記載の使用のための、請求項1～22のいずれか一項に記載の複合体または請求項23～28のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記撮像が、がんの診断、病期分類、および／または処置のモニタリングを提供するためのものである、複合体または医薬組成物。
- 【請求項32】
- 請求項23～28のいずれか一項に記載の医薬組成物を、悪性疾患または非悪性疾患の処置を必要とする個体に投与することによって悪性疾患または非悪性疾患を処置する方法。
- 【請求項33】 50

請求項 23～28 のいずれか一項に記載の医薬組成物を、悪性疾患または非悪性疾患の軽快を必要とする個体に投与することによって悪性疾患または非悪性疾患を軽快させる方法。

【請求項 34】

請求項 23～28 のいずれか一項に記載の医薬組成物を、悪性疾患または非悪性疾患の抑制を必要とする個体に投与することによって悪性疾患または非悪性疾患を抑制する方法。

【請求項 35】

請求項 22～28 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む第 1 のバイアルと、患者への投与前に放射性医薬組成物の pH および／または等張性を調整するための中和組成物を含む第 2 のバイアルとを含む、キット。

10

【請求項 36】

^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 、および ^{161}Tb からなる群から選択される放射性核種を含む医薬組成物を含む第 1 のバイアルと、

$\text{p-SCN-Bn-DOTA-PSMA}$ を含む第 2 のバイアルとを含む、キット。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、 ^{111}In 、 ^{161}Tb 、 ^{47}Sc 、 ^{68}Ga 、 ^{44}Sc などの放射性核種に結合する PSMA 標的化合物を含む複合体に関する。これらの化合物、および当該化合物を含む医薬組成物は、がんの処置に加え、モニタリングや診断を含む医療用途に使用することができる。

【背景技術】

【0002】

前立腺がんは、男性における最も多いがん関連死因の 1 つである。特にホルモン不応性の後期疾患では、新規かつ有効な処置に対する大きな需要が存在する。骨転移は、後期疾患においてしばしば問題となるため、骨転移を有する後期前立腺がん患者向けの骨特異的療法として、アルファ粒子放出体 ^{223}Ra (Xofigo) が導入された。

30

【0003】

^{223}Ra は、骨親和性核種 (bone-seeker) として患者に大きな臨床的利益を示すが、その活性は骨転移に限定されており、軟部組織転移を標的としていない。

【0004】

前立腺特異的膜抗原 (PSMA) の放射性リガンド標的化のためのいくつかの担体分子が存在する。ルテチウム-177 標識 PSMA-617 ($^{177}\text{Lu-PSMA-617}$) は、放射性核種療法での使用について、臨床開発が最も進んでいる化合物である。

【0005】

40

この分子は、 ^{177}Lu および ^{225}Ac を含むより長寿命 (すなわち、数日の半減期) の放射性核種に対しては、適切な様式で動作し、適切な腫瘍対正常組織比をもたらすが、初期の時点 (典型的に注射の数時間後) では、腎臓への高い取込みを示す。 ^{212}Pb のようなより短寿命 (10.6 時間の半減期) の放射性核種の場合、初期の腎臓取込みは潜在的な毒性問題を意味する。

【0006】

したがって、腎臓取込みの低い PSMA リガンドを使用することが有利であるが、これにより腫瘍取込みが損なわれてはならない。あるいは、初期の腎臓取込みの高い PSMA 標的放射性リガンドは、腫瘍での滞留性が腎臓での滞留性よりはるかに高い場合、半減期のより長い放射性核種と組み合わせることができる。また、初期の時点で腫瘍と腎臓の両

50

方での滞留性が高い分子は、腫瘍分布やPSMA発現などを可視化するために、例えば、PETやSPECTなどの診断スキニングに使用することができる。PSMAリガンド分子は、(1) PSMA結合領域、(2) リンカー領域、および(3) キレート剤からなり、それによってリンカー領域が(1)と(3)を結合させる。また、リンカー領域は、分子サイズや極性などを調整し、*in vivo*分布特性に影響を与えるために使用される。PSMA-617に用いられるPSMA結合領域(モチーフ)は、PSMA-11やPSMA I & T、および¹³¹Iや²¹¹Atで標識されたPSMA結合リガンドなどの、何人かの異なる発明者および研究者によって開発された、このクラスのいくつかの分子に見られる構造である。

【0007】

10

PSMA領域を含む新規の化合物が必要とされているのは、現在試験中のすべてのリガンドが、比較的低い放射線生物学的効果比(RBE)や最善以下の生体内分布などの課題を抱えているからである。

【0008】

また、骨転移と軟部組織転移の両方を標的にすることができる、改良されたアルファ放出体、ベータ放出体、オージェ放出体、陽電子放出体、および／または光子放出体、ならびに撮像および診断に使用できる化合物が必要とされている。

【0009】

本発明は、これらの課題に対処する化合物および組成物に関する。

【発明の概要】

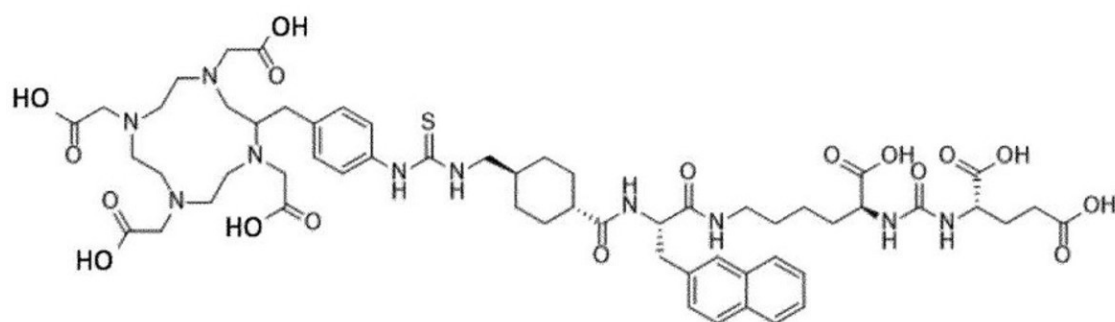
20

【0010】

本発明の目的は、式：

【0011】

【化1】



(p-SCN-Bn-DOTA-PSMA)

30

に記載の化合物と、

b) ²²⁷Th、¹⁷⁷Lu、²¹²Pb、¹¹¹In、²⁰³Pb、⁸⁶Y、⁹⁰Y、⁸⁶Y、⁸⁹Zr、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、¹⁷⁷Lu、²²⁵Ac、⁴³Sc、⁴⁴Sc、⁴⁶Sc、⁴⁷Sc、⁴⁸Sc、¹⁵⁵Tb、¹⁴⁹Tb、および¹⁶¹Tbからなる群から選択される放射性核種とを含む複合体に関する。

40

【0012】

本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が、¹¹¹In、²⁰³Pb、⁸⁶Y、⁹⁰Y、⁸⁶Y、⁸⁹Zr、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、⁴³Sc、⁴⁴Sc、⁴⁶Sc、⁴⁷Sc、⁴⁸Sc、¹⁵⁵Tb、¹⁴⁹Tb、および¹⁶¹Tbからなる群から選択される、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が、¹¹¹In、²⁰³Pb、⁸⁶Y、⁹⁰Y、⁸⁶Y、⁸⁹Zr、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、¹⁷⁷Lu、²²⁵Ac、⁴³Sc、⁴⁴Sc、⁴⁶Sc、⁴⁷Sc、⁴⁸Sc、¹⁵⁵Tb、¹⁴⁹Tb、および¹⁶¹Tbからなる群から選択される、本発明の複合体に関する。

50

【0013】

本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{177}Lu である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{225}Ac である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{111}In である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{86}Y である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{90}Y である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{89}Zr である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{68}Ga である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{64}Cu である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{161}Tb である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{67}Cu である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{44}Sc である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{46}Sc である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{47}Sc である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{48}Sc である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{155}Tb である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{149}Tb である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{203}Pb である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{43}Sc である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{161}Tb である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{177}Lu である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{227}Th である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{212}Pb である、本発明の複合体に関する。

10

20

【0014】

本発明の1つまたは複数の実施形態は、撮像に使用するための、本発明の複合体または医薬組成物に関する。

【0015】

本発明の1つまたは複数の実施形態は、陽電子放出断層撮影（PET）撮像もしくは単光子放出型コンピュータ断層撮影（SPECT）撮像に使用するための、本発明の複合体または医薬組成物に関する。

30

【0016】

本発明の1つまたは複数の実施形態は、撮像が、がんの診断、病期分類、および／または処置のモニタリングを提供するためのものである、本発明の複合体または医薬組成物の使用に関する。

【0017】

本発明の1つまたは複数の実施形態は、本発明の医薬組成物を、悪性疾患または非悪性疾患の処置を必要とする個体に投与することによって悪性疾患または非悪性疾患を処置する方法に関する。

40

【0018】

本発明の1つまたは複数の実施形態は、本発明の医薬組成物を、悪性疾患または非悪性疾患の軽快を必要とする個体に投与することによって悪性疾患または非悪性疾患を軽快させる方法に関する。

【0019】

本発明の1つまたは複数の実施形態は、本発明の医薬組成物を、悪性疾患または非悪性疾患の抑制を必要とする個体に投与することによって、悪性疾患または非悪性疾患を抑制する方法に関する。

【0020】

50

本発明の1つまたは複数の実施形態は、本発明の医薬組成物を含む第1のバイアルと、患者への投与前に放射性医薬組成物のpHおよび／または等張性を調整するための中和組成物を含む第2のバイアルとを含む、キットに関する。

【0021】

本発明の1つまたは複数の実施形態は、 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 、および ^{161}Tb を含む医薬組成物を含む第1のバイアルと、 $\text{p-SCN-Bn-DOTA-PSMA}$ を含む第2のバイアルとを含む、キットに関する。

【発明を実施するための形態】

10

【0022】

使用されるいくつかの略語

ペプチド模倣体 (peptidomimetic) とも称される、ペプチド模倣体 (peptide mimetic) は、ペプチドを模倣するように設計された小さなタンパク質様鎖である。これらは、典型的には、既存のペプチドの修飾から産生されるか、またはペプチドやペターペプチドなどの、ペプチドを模倣する同様のシステムを設計することによって産生される。どのような手法であれ、変更された化学構造は、安定性や生物学的活性などの分子特性を有利に調整するように設計されている。このことは、既存のペプチドからのドラッグライクな化合物 (drug-like compounds) の開発において役割を有し得る。こうした修飾には、自然には発生しないペプチドへの変更 (主鎖の変更や非天然アミノ酸の取込みなど) が含まれる。前駆体ペプチドとの類似性に基づいて、ペプチド模倣体は4つのクラス (A～D) に分類することができ、Aが最も高い類似性を特徴とし、Dが最も低い類似性を特徴とする。クラスAおよびBはペプチド様骨格を含み、クラスCおよびDは低分子を含む。

20

【0023】

PSMA - 前立腺特異的膜抗原。同義語 PSMA、前立腺特異的がん抗原、PSM、FGCP、FOLH、GCP2、mGCP、GCP II、NAALAD1、NAALADase、FOLH1、グルタメートカルボキシペプチダーゼ2、グルタメートカルボキシペプチダーゼII、膜グルタメートカルボキシペプチダーゼ、N-アセチル化アルファ結合酸性ジペプチダーゼI、プテロイルポリガンマグルタメートカルボキシペプチダーゼ、ホリルポリ (follipoly) ガンマグルタメートカルボキシペプチダーゼ、葉酸ヒドロラーゼ1、前立腺特異的膜抗原、細胞増殖阻害タンパク質27

30

【0024】

$\text{p-SCN-Bn-DOTA-2-(4-イソチオシアナトベンジル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ酢酸}$

【0025】

DOTA-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ酢酸、および、ベンジル-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ酢酸 (例えば、モノクローナル抗体とのコンジュゲート) にも使用される。

【0026】

40

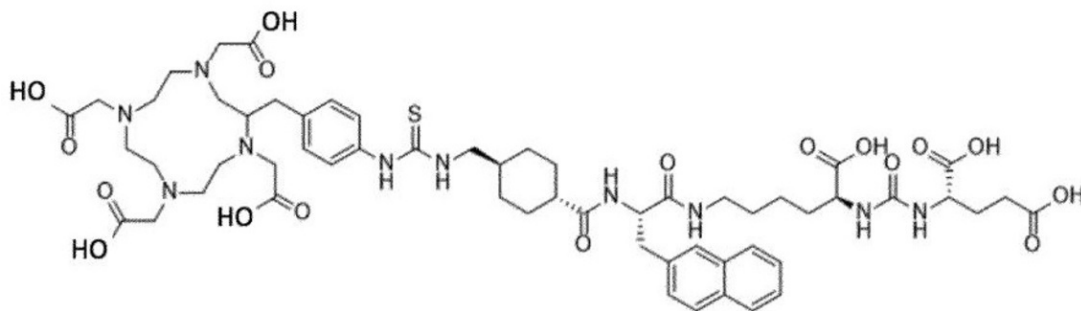
本発明は、PSMAペプチド模倣剤である、放射性標識治療薬および診断薬の分野におけるものである。本発明によると、尿素ベースの前立腺特異的膜抗原 (PSMA) 阻害剤の放射性標識誘導体が開示される。

【0027】

したがって、本発明の目的は、式：

【0028】

【化 2】



(p-SCN-Bn-DOTA-PSMA)

10

に記載の化合物と、

b) ^{227}Th 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Pb 、 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 、および ^{161}Tb からなる群から選択される放射性核種とを含む複合体に関する。

【0029】

また、放射性核種は、 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 、および ^{161}Tb からなる群から選択され得る。

20

【0030】

したがって、p-SCN-Bn-DOTA-PSMAと ^{203}Pb の複合体は、本明細書では、 ^{203}Pb -p-SCN-Bn-DOTA-PSMAと表記される。

【0031】

放射性核種

本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が、 ^{227}Th 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Pb 、 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 、および ^{161}Tb からなる群から選択される、本発明の複合体に関する。

30

【0032】

また、放射性核種は、 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{177}Lu 、 ^{225}Ac 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 、および ^{161}Tb からなる群から選択され得る。また、放射性核種は、 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 、および ^{161}Tb からなる群から選択され得る。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{177}Lu である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{225}Ac である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{111}In である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{86}Y である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{90}Y である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{89}Zr である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{68}Ga である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{64}Cu である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{161}Tb である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{67}Cu である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{44}Sc である、本発明の複合体に関する。本発明の

40

50

1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{46}Sc である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{47}Sc である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{48}Sc である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{155}Tb である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{149}Tb である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{203}Pb である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{43}Sc である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{161}Tb である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{177}Lu である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{227}Th である、本発明の複合体に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、放射性核種が ^{212}Pb である、本発明の複合体に関する。

10

【0033】

医薬組成物

本開示の化合物または複合体は、通常、疾患の処置またはモニタリングに適用され、通常、医薬組成物に製剤化される。

【0034】

このような組成物は、生理学的耐性や品質保持期間などのパラメータに対して最適化されている。

20

【0035】

本開示の1つまたは複数の実施形態は、本開示の化合物または複合体と、薬学的に許容可能な担体および／または賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【0036】

本開示の1つまたは複数の実施形態は、本開示の化合物または複合体と、薬学的に許容可能な希釈剤、担体、界面活性剤、および／または賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【0037】

許容可能な医薬担体には、非毒性の緩衝液、充填剤、等張容液などが含まれるが、これらに限定されない。より具体的には、医薬担体は、生理食塩水（0.9%）、2分の1生理食塩水、乳酸リンゲル液、5%デキストロース、3.3%デキストロース／0.3%生理食塩水であり得るが、これらに限定されない。

30

【0038】

生理学的に許容可能な担体は、保存中および輸送中の医薬品の完全性を保護する放射線分解安定剤、例えば、アスコルビン酸を含み得る。

【0039】

本発明の1つまたは複数の実施形態は、一投与当たり100kBq～50GBqの放射能で投与される、本発明の医薬組成物に関する。

【0040】

撮像

本発明の1つまたは複数の実施形態は、撮像が、がんの診断、病期分類、および／または処置のモニタリングを提供するためのものである、本発明の複合体または医薬組成物の使用に関する。撮像は、がんの診断を提供するためのものであり得る。撮像は、がんの病期分類を提供するためのものであり得る。撮像は、がんの処置のモニタリングを提供するためのものであり得る。

40

【0041】

本開示の一態様は、本開示による化合物、複合体、および医薬組成物に関するものであり、放射性核種は撮像に適しており、すなわち、例えば、 ^{227}Th 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Pb 、 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 、 ^{161}Tb 、および ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F からなる群から選択され得る。また、

50

放射性核種は、 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 、 ^{161}Tb 、および ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F からなる群から選択され得る。

【0042】

本発明の1つまたは複数の実施形態は、陽電子放出断層撮影（PET）撮像に使用するための、本発明の複合体または医薬組成物に関する。本発明の1つまたは複数の実施形態は、単光子放出型コンピュータ断層撮影（SPECT）撮像に使用するための、本発明の複合体または医薬組成物に関する。

【0043】

陽電子放出断層撮影（PET）は、放射性トレーサとして知られる放射性物質を用いて、代謝プロセス、ならびに血流、局所的化学組成、および吸収などのその他の生理学的活動の変化を可視化し、測定する、機能的撮像技術である。体内の標的プロセスに応じて、様々な撮像目的のために異なるトレーサが使用される。PETは、核医学で用いられる一般的な撮像技術である、医療シンチグラフィ技術である。放射性医薬品（薬剤に放射性核種を結合させたもの）は、トレーサとして体内に注入される。本発明のトレーサは、 $\text{p-SCN-Bn-DOTA-PSMA}$ が化合物または薬剤であり、複合体が放射性医薬品である、本発明の複合体および医薬組成物である。

【0044】

ガンマ線は、X線画像が撮影されるのと同様に、ガンマカメラによって放出され、かつ検出されて三次元画像を形成する。PETスキャナは、CTスキャナを組み込むことができ、PET-CTスキャナとして知られている。PETスキャン画像は、同一セッション中に1つのスキャナを使用して行われたCTスキャンを使用して再構成することができる。したがって、本発明の1つまたは複数の実施形態では、本発明の複合体および医薬組成物は、PETまたはPET-CT撮像において使用される。

【0045】

単光子放出型コンピュータ断層撮影（SPECT、またはあまり一般的ではないがSPECT）は、ガンマ線を使用する核医学の断層撮像技術である。これは、ガンマカメラを使用する従来の核医学の平面撮像（すなわちシンチグラフィ）と非常によく似ているが、真の3D情報を提供することができる。この情報は、典型的には患者の断面スライスとして提示されるが、必要に応じて自由に再フォーマットするか、または操作することができる。この技術では、通常は血流への注入を通じて、ガンマ線放出放射性同位体（本発明の放射性核種）を患者に送達する必要がある。しかし、たいていの場合、マーカー放射性核種は、特定のリガンドに結合して放射性リガンドを作り、その特性によって特定の種類の組織に結合する。この結合により、リガンドと放射性医薬品の組合せが体内の目的の場所に運ばれ、かつ結合し、そこでリガンド濃度がガンマカメラによって確認される。本発明の放射性リガンドは、上述の複合体である。したがって、本発明の1つまたは複数の実施形態では、本発明の複合体および医薬組成物は、SPECT撮像において使用される。

【0046】

一実施形態では、上記撮像は、がんの診断、病期分類、および処置のモニタリングを提供するためのものである。

【0047】

一実施形態では、上記撮像は、がんのモニタリングを提供するためのものである。このようなモニタリングには医師は関与せず、基本的には撮像手順から得られるデータである。これらのデータにより、時間の経過とともに、がんの進行や退縮などの変化をモニタリングすることができる。

【0048】

したがって、本開示の1つまたは複数の態様は、撮像に使用するための、本開示による化合物、複合体、および医薬組成物に関する。

【0049】

本開示による位置 (p o s i t i o n) 放出化合物、複合体、および医薬組成物は、通常、陽電子放出核種の比較的短い半減期のために、撮像の直前に調製される。

【 0 0 5 0 】

本開示による化合物、複合体、および医薬組成物は、通常、陽電子放出同位体が濃縮された化合物に結合した標的分子を含む。

【 0 0 5 1 】

さらに、本開示による化合物、複合体、および医薬組成物は、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O または ^{18}F が濃縮されていてもよい。

【 0 0 5 2 】

キット

キットの場合、本発明の組成物は、集中生産サイトで生理学的に注射に適するように作製されるか、または典型的には2～4個のバイアルからなるキットシステムで構成され、それによって、キットのバイアルを組み合わせた後に生理学的に注射に適するように作製されるべきである。

【 0 0 5 3 】

したがって、本発明の一態様は、本発明による医薬組成物を含む第1のバイアルと、患者への投与前に放射性医薬組成物のpHおよび／または等張性を調整するための中和溶液を含む第2のバイアルとを含む、キットに関する。

【 0 0 5 4 】

例えば、モノクローナル抗体の場合、放射線分解による結合特性の低下を回避するため、通常、アルファ粒子産生放射性医薬品溶液の自己投与量を0.5 kGy未満に抑えることが望ましい。したがって、生成される放射性リガンドの放射線分解耐性に応じて、遠方輸送を意図した濃縮溶液については、注射の数時間前～10分前に、放射性核種を含む組成物に本発明の化合物を添加するキットシステムが賢明である。

【 0 0 5 5 】

本発明の1つまたは複数の実施形態は、本発明の医薬組成物を含む第1のバイアルと、患者への投与前に放射性医薬組成物のpHおよび／または等張性を調整するための中和組成物を含む第2のバイアルとを含む、キットに関する。

【 0 0 5 6 】

本発明の1つまたは複数の実施形態は、 ^{227}Th 、 ^{177}Lu 、 ^{212}Pb 、 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 、および ^{161}Tb を含む医薬組成物を含む第1のバイアルと、p-SCN-Bn-DOTA-PSMAを含む第2のバイアルとを含む、キットに関する。また、放射性核種は、 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{155}Tb 、 ^{149}Tb 、および ^{161}Tb からなる群から選択され得る。

【 0 0 5 7 】

キットは、任意選択で、使用説明書を含むことができる。

【 0 0 5 8 】

医療用途

本発明の一態様は、医薬品として使用するための、本発明による医薬組成物に関する。

【 0 0 5 9 】

本発明の一実施形態では、疾患はがんである。

【 0 0 6 0 】

本発明の一態様は、軟組織および／または骨疾患の処置に使用するための、本発明による医薬組成物に関する。処置は、軟部組織疾患および骨疾患などのPSMA発現疾患に焦点を当てている。

【 0 0 6 1 】

本発明の一実施形態は、乳がん、前立腺がん、腎臓がん、肺がん、骨がん、もしくは多

10

20

30

40

50

発性骨髄腫からの軟部組織および／または骨転移からなる群から選択される骨疾患である。

【0062】

本発明の一実施形態では、がんは前立腺がんである。また、がんは乳がんであり得る。がんは腎臓がんであり得る。また、がんは肺がんであり得る。また、がんは骨がんであり得る。また、がんは多発性骨髄腫であり得る。がんは、これらの種類のがんからの転移であり得る。

【0063】

したがって、本発明の複合体および溶液は、転移性前立腺がんの処置に使用することができる。

【0064】

本発明の一実施形態では、溶液は、体重1kgあたり50kBq～500MBq、例えば体重1kgあたり50kBq～100MBqの範囲の線量(dose)で投与される。

【0065】

本発明の一態様は、本発明による医薬組成物を、悪性疾患または非悪性疾患の処置を必要とする個体に投与することによって悪性疾患または非悪性疾患を処置する方法に関する。

【0066】

本発明の別の態様は、本発明による医薬組成物を、悪性疾患または非悪性疾患の軽快を必要とする個体に投与することによって悪性疾患または非悪性疾患を軽快させる方法に関する。

【0067】

本発明のさらに別の態様は、本発明による医薬組成物を、悪性疾患または非悪性疾患の抑制を必要とする個体に投与することによって悪性疾患または非悪性疾患を抑制する方法に関する。

【0068】

調製方法

本発明の一態様は、本発明による医薬組成物を提供するための方法に関し、該方法は、放射性核種を含む第1の組成物を提供する工程と、複合化剤(すなわち、p-SCN-Bn-DOTA-PSMA)を含む第2の組成物を提供する工程であって、複合化剤が、放射性核種を複合化することができる、工程と、第1の組成物と第2の組成物とを混合する工程とを含み、それによって本発明による医薬組成物を提供する。

【0069】

活性レベル

本発明の複合体を単独で使用する場合、活性レベルは、典型的には患者1人当たり1MBq～50GBqの間、より典型的には患者1人当たり10MBq～20GBqであろう。アルファ放出体の場合、典型的にはレベル間隔の下端にあり、ベータ放出体の場合、典型的にはレベル間隔の上端にある。また注目すべきは、投与が単回線量として、または典型的には2～10回の反復線量として与えられ得ることである。したがって、アルファ放出体の場合、線量範囲は典型的には5MBq～500MBq、ベータ放出体の場合、線量範囲は典型的には1GBq～50GBqである。診断用途の場合、線量範囲は典型的には100MBq～10GBqである。

【0070】

また、線量は、患者1人当たり0.1MBq～50GBqの間、より典型的には患者1人当たり1MBq～20GBqの間とすることができる。

【0071】

以下の図および実施例は、本発明を説明するために以下に提供される。これらは例示を目的とするものであり、いかなる意味においても限定的に解釈されるものではない。

【実施例】

【0072】

10

20

30

40

50

実施例 1 ^{68}Ga によるp-SCN-Bn-DOTA-PSMAの放射性標識

10 nmolのp-SCN-Bn-DOTA-PSMAを90℃で5分間予熱した後、ストック溶液からの280 μL の ^{68}Ga 、および5 μL の NH_4OAc (= 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)を添加した。5 Mの NH_4OAc を用いてpHを約5～6に調整した。溶液の活性をCapintec線量測定器内で測定した。次いで、溶液を90℃、650 rpmでインキュベートし、15分後にインスタント薄層クロマトグラフィ（モデル# 150-772、Biodex Medical System Inc, ニューヨーク州シャーリー）と、50～2000 keVの間のウィンドウを有するCobraガンマカウンタとを利用して、RCPを測定した。

【0073】

使用した抗原過剰での放射性リガンド結合を、一点結合アッセイ（one-point binding assay）（RCP補正）によって評価した。PSMAを発現する前立腺がん細胞株C4-2（ATCC CRL 3314、バージニア州マナサス）38を、10%熱非働化ウシ胎児血清（FBS、GE Healthcare Life Sciences、イリノイ州シカゴ）、100単位/mLのペニシリン、および100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のストレプトマイシン（Sigma-Aldrich）を付加したRPMI 1640培地（Sigma-Aldrich Norway AS、ノルウェー、オスロ）中、95%空気および5% CO_2 の湿潤雰囲気中、37℃で単層培養した。放射性標識リガンドの細胞結合を、同様の細胞結合アッセイによって検証した。このアッセイでは、 $1.0 \sim 1.2 \times 10^6$ 個の細胞を1.5～6 nMの放射性リガンドとインキュベートした。全細胞結合活性から非特異的細胞結合活性を差し引くことによって、細胞結合画分（添加活性の細胞結合活性%）を推定した。

【0074】

結果を表1に表す。

【0075】

本実施例は、p-SCN-Bn-DOTA-PSMAが、適切な収率および放射性リガンドの良好な細胞結合能で、 ^{68}Ga により標識され得ることを示している。

【0076】

【表1】

表1. p-SCN-Bn-DOTA-PSMAの ^{68}Ga による放射性標識後の主な結果

比活性度 (MBq/nmol)	0.3
RCP (%)	68.8
細胞結合%	65.6

【0077】

実施例 2 ^{203}Pb 標識p-SCN-Bn-DOTA-PSMAを調製するためのインジケータとしてのp-SCN-Bn-DOTA-PSMAのLead-212標識

25 nmolのp-SCN-Bn-DOTA-PSMAを37℃で5分間予熱した後、記載（Li RGら、2023）の通りに調製したストック溶液（0.1 MのHCL）からの100 μL の ^{212}Pb 、および10 μL の、5 Mの NH_4OAc を添加した。5 Mの NH_4OAc を用いてpHを約5～6に調整した。溶液の活性をCapintec線量測定器内で測定した。次いで、溶液を37℃、650 rpmでインキュベートし（Thermomixer Comfort、ドイツ、エッペンドルフ）、15分後にインスタント薄層クロマトグラフィ（ITLC）（モデル# 150-772、Biodex Medical System Inc, ニューヨーク州シャーリー）と、50～2000 keVの間のウィンドウを有するCobraガンマカウンタとを利用して、RCPを測定した。

【0078】

抗原過剰での放射性リガンド結合を、10%熱非働化ウシ胎児血清 (FBS、GE Healthcare Life Sciences、イリノイ州シカゴ)、100単位/mLのペニシリン、および100 µg/mLのストレプトマイシン (Sigma-Aldrich) を付加したRPMI 1640培地 (Sigma-Aldrich Norway AS、ノルウェー、オスロ) 中、95%空気および5%CO₂の湿潤雰囲気中、37℃で単層培養した、PSMAを発現するC4-2細胞株 (ATCC CRL3314、バージニア州マナサス) を用いた一点結合アッセイを用いて評価した。放射性標識リガンドの細胞結合を、細胞結合アッセイによって検証した。このアッセイでは、10~12×10⁶個の細胞を1.5~6 nMの放射性リガンドとインキュベートした。

【0079】

非特異的結合を、放射性リガンドの添加前に過剰量の非標識リガンドとプレインキュベートした細胞で測定した。全細胞結合活性から非特異的細胞結合活性を差し引くことによって、細胞結合画分 (添加活性の細胞結合活性%) を推定した。

【0080】

結果：2つのバッチから得た放射性標識生成物の放射化学的純度を、ITLCにより94.5~98.7%であると測定した。細胞結合画分は、47.3~55.0%であることが認められた。

【0081】

結論：²¹²Pbを、²⁰³Pb標識のインジケータとして使用した場合、データは、高く適切な標識収率、および放射性リガンドの適切な細胞結合能を示した。

【0082】

実施例3 ²⁰³Pb-p-SCN-Bn-DOTA-PSMAの放射性リガンドを模倣するための²¹²Pb標識p-SCN-Bn-DOTA-PSMAの生体内分布

生体内分布試験には、Norwegian Radium Hospital (オスロ大学病院、ノルウェー、オスロ) の比較医学科で飼育された雄のHsd: Athymic Nude-Foxn1nuマウスを使用した。

【0083】

マウスの両脇腹に、Matrigel Matrix (Corning、米国、ニューヨーク) と1:1で混合した、付加物を含まないRPMI 1640培地中、10×10⁶個のC4-2細胞を総体積200 µLで皮下接種した。腫瘍を、生体内分布試験のために体積が300~1500 mm³に達するまで増殖させ、放射性リガンドの注射前に腫瘍担持マウスを腫瘍の大きさに基づいて無作為化した。

【0084】

試験は、Institutional Committee on Research Animal Care (オスロ大学病院、比較医学科) およびNorwegian Food Safety Authority (ノルウェー、ブルムンドダール) の承認を得た。本試験における動物を用いたすべての手順および実験は、Interdisciplinary Principles and Guidelines for the Use of Animals in Research, Marketing and Education (米国、ニューヨーク州、ニューヨーク科学アカデミー) およびEU指令2010/63/EU、ならびにARRIVEガイドラインに従って行った。動物は、特定病原体のない環境で飼育し、餌と水を自由に摂取できた。ケージ (1ケージあたり1~5匹) は、温度 (24℃) と湿度 (60%) が一定に維持されたスキャンテイナー (Scantainer) 内に収容した。マウスは、試験開始時、4~6週齢で、体重が25~35 gであった。マウス (各時点ごとにN=3) の尾静脈内に、100 µLの等張食塩水中86 kBqの²¹²Pb-p-SCN-Bn-DOTA-PSMAを注射し、注射後1時間および4時間で頸椎脱臼により動物が犠牲になった。組織1 gあたりの注入活性のパーセンテージを、組織試料の重量と組織試料中の放射能を測定することによって計算し、腫瘍対組織の比を決定するために、腫瘍1 gあたりの注入活性%を組織1 gあたりの注入活性%で割った。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 5 】

結果：表 2 に、腫瘍対筋肉および腫瘍対骨の比を表す。データは、腫瘍と筋肉、および腫瘍と骨の間の取込み比が非常に良好であることを示し、放射性リガンドとして鉛の放射性同位体、例えば ^{203}Pb により標識された $\text{p-SCN-Bn-DOTA-PSMA}$ が、例えばガンマカメラスキャンニングを使用する、核医学撮像診断での使用に有望な特性を有することを示している。

【 0 0 8 6 】

【表 2】

表 2. ^{212}Pb -p-SCN-Bn-DOTA-PSMA の取込み比

組織	腫瘍／筋肉		腫瘍／骨	
	1 時間	4 時間	4 時間	1 時間
時点 (注射後の時間)				
比	55.3	183.3	14.6	26.6

【 0 0 8 7 】

結論： $\text{p-SCN-Bn-DOTA-PSMA}$ は、 PSMA を発現する腫瘍を有する患者の撮像診断に使用するため、例えば単光子放出型コンピュータ断層撮影（ SPECT ）および／または陽電子放出断層撮影（ PET ）放射性核種を用いる放射性リガンドの撮像に有望な分子である。

【 0 0 8 8 】

参照

Ruth Gong Li, Vilde Yuli Stenberg、および Roy Hartvig Larsen. An Experimental Generator for Production of High-Purity ^{212}Pb for Use in Radiopharmaceuticals. Journal of Nuclear Medicine 2023 年 1 月号、64 (1) 173~176 ;

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/051355

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K51/04 A61K103/00 A61P35/00
ADD.

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)

A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/065045 A1 (UNIV HEIDELBERG [DE]; DEUTSCHES KREBSFORSCH [DE]) 2 April 2020 (2020-04-02) table 1A; compound CA029 page 38, line 28 - page 39, line 3 page 40, line 6 - line 21 page 49, line 27 - page 50, line 12 page 10, line 7 - line 25 -----	1-36
X	WO 2019/115684 A1 (SCIENCONS AS [NO]) 20 June 2019 (2019-06-20) page 18, line 5 - line 9 example 2 page 5, line 23 - line 35 page 21, line 1 - line 3 page 21, line 20 - line 22 page 21, line 33 - page 22, line 4 page 24, line 2 - line 27 -----	1-4, 9, 23-36

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 April 2023

Date of mailing of the international search report

08/05/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Monami, Amélie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/051355

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020065045 A1	02-04-2020	BR 112021005931 A2	29-06-2021
		CN 112770785 A	07-05-2021
		EP 3856261 A1	04-08-2021
		JP 2022502422 A	11-01-2022
		US 2021393809 A1	23-12-2021
		WO 2020065045 A1	02-04-2020
WO 2019115684 A1	20-06-2019	AU 2018382539 A1	02-07-2020
		BR 112020011789 A2	24-11-2020
		CA 3085205 A1	20-06-2019
		CN 111491668 A	04-08-2020
		EP 3498308 A1	19-06-2019
		EP 3723816 A1	21-10-2020
		IL 275317 A	30-07-2020
		IL 295190 A	01-09-2022
		JP 2021506784 A	22-02-2021
		KR 20200111169 A	28-09-2020
		PH 12020550898 A1	22-03-2021
		RU 2020120946 A	13-01-2022
		SG 11202005511V A	29-07-2020
		US 2019177345 A1	13-06-2019
		US 2020297877 A1	24-09-2020
		WO 2019115684 A1	20-06-2019
		ZA 202003877 B	28-07-2021

10

20

30

40

50

フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,
ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C
O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I
R,IS,IT, JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX
,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW