(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年3月30日(30.03.2023)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2023/048233 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) *A61K 41/00* (2020.01)
A61K 31/7056 (2006.01) *A61K 47/64* (2017.01)
A61K 38/02 (2006.01) *A61K 47/68* (2017.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2022/035381

(22) 国際出願日： 2022年9月22日(22.09.2022)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2021-155010 2021年9月24日(24.09.2021) JP

(71) 出願人: 株式会社ＰｈｏｔｏＱ３ **(PHOTOQ3 INC.)** [JP/JP]; 〒1020084 東京都千代田区２番町５番地２ ▲麹▼町駅プラザ ９０１ Tokyo (JP).

(72) 発明者: 浜 窪 隆 雄 **(HAMAKUBO Takao)**; 〒1020084 東京都千代田区２番町５番地２ ▲麹▼町駅プラザ ９０１ 株式会社ＰｈｏｔｏＱ３内 Tokyo (JP). 戸田 奈緒子 **(TODA Naoko)**; 〒1020084 東京都千代田区２番町５番地２ ▲麹▼町駅プラザ ９０１ 株式会社ＰｈｏｔｏＱ３内 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 須藤 幸夫 **(SUDO Yukio)** (死亡).

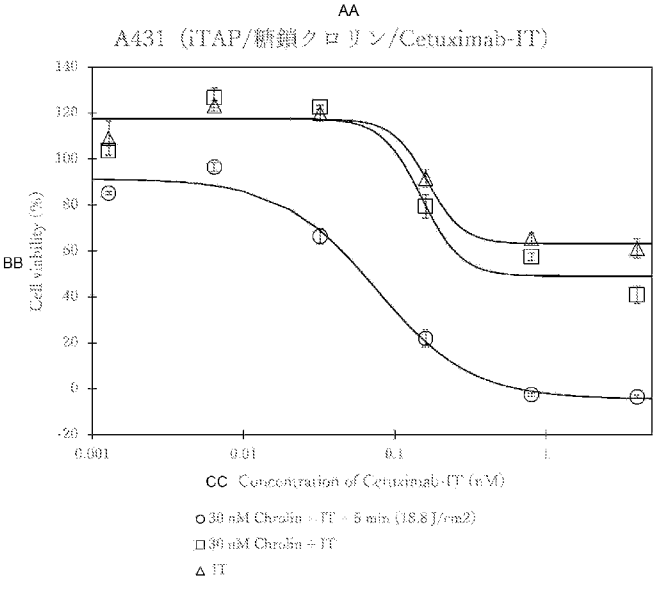
(72) 発明者: 片 岡 洋 望 **(KATAOKA Hiromi)**; 〒4670822 愛知県名古屋市瑞穂区大喜町６－２５－１ Aichi (JP). 矢野 重信 **(YANO Shigenobu)**; 〒6310033 奈良県奈良市あやめ池南六丁目７－４５－１０８ Nara (JP).

WO 2023/048233 A1

(54) **Title:** MEDICINE FOR KILLING TUMOR CELLS

(54) 発明の名称： 腫瘍細胞を死滅させるための医薬

[図1]



AA A431 (iTAP/sugar-chain chrolin/Cetuximab-IT)
BB Cell viability (%)
CC Concentration of Cetuximab-IT (nM)

(57) **Abstract:** The present invention addresses the problem of providing a medicine that is for killing tumor cells, and that has few side effects. The present invention provides: a conjugate between a cytotoxin and a substance that binds with a target substance on the surfaces of tumor cells; and a medicine that is for killing tumor cells and that contains a glycosylated chrolin derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[続葉有]

(74) 代理人：弁理士法人特許事務所サイクス(SIKS & CO.)；〒1040031 東京都中央区京橋一丁目８番７号 京橋日殖ビル８階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能)：AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, 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, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類：

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

(57) 要約：本発明の課題は、副作用の少ない、腫瘍細胞を死滅するための医薬を提供することである。本発明によれば、腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質と細胞毒との結合物；及びグリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を含む、腫瘍細胞を死滅させるための医薬が提供される。

明　細　書

発明の名称 ： 腫瘍細胞を死滅させるための医薬

技術分野

[0001] 本発明は、腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質と細胞毒との結合物、及びグリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を含む、腫瘍細胞を死滅させるための医薬に関する。

背景技術

[0002] 日本国内でがんで死亡する人は、年間37万人に上り、昭和56年より継続して死因の第一位である。これまでに、国内外で数多のがんに対する治療方法が開発されてきているが、効薬は未だ生まれていない。

[0003] いわゆる低分子の抗癌剤（がん化学療法）が開発されてきているが、必ずしも薬効が強くないばかりか、強い副作用による患者への苦痛が大きく望ましい医薬とはいえない。抗体医薬は、がんへの特異性が強い特徴から、低分子抗癌剤にみられる強い副作用は軽減されるこができ、広く使用されるようになってきているが、未だ固形がんに有効な、抗体医薬は数すくない。薬効を強化するために、ADC（抗体薬物複合体）が開発されてきているが、毒性面も含めて満足にいたってはいない。

[0004] また、新規の抗体医薬である免疫治療抗体（チェックポイント阻害剤）は、新規メカニズムで広いガン種に強い薬効をしめしているが、効果のある患者がかならずしも多くなく、かつ場合によっては死に至るような激烈な副作用を示すことがわかってきている。

[0005] 一方、治療部位を限局化し副作用を軽減するという考えから、PDT（Photo Dynamic Therapy：光線力学療法）が開発されてきている。PDTは、腫瘍部位に集まった光増感色素を活性化させる波長の光を患部に照射し治療する方法で、肺がんなどで一定の効果を示しているが、満足な薬効がえられているとは言えない。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明者らは、そのような状況下で、副作用の少なく、薬効の強い医薬品の開発の必要性を感じ、本開発に至った。本発明は、副作用の少ない、腫瘍細胞を死滅するための医薬を提供することを解決すべき課題とする。

課題を解決するための手段

[0007] PDTは、腫瘍組織に増感色素を集積させ、これに光を照射することにより、腫瘍細胞を破壊する方法である。PDTにもちいられる増感色素としては、タラポルフィンナトリウム（Talaporfin Sodium）、ポルフィマーナトリウム（Porfimer Sodium）またはベルテポルフィン（Verteporfin）等の水溶性の高く、腫瘍集積性の高い増感色素が知られており、いずれも肺がん等の治療に既に使用されている。PDTは、侵襲性が少ない治療方法ではあるが、薬効がかならずしも満足できるものではないという欠点を有する。

[0008] PCI(PhotochemicalInternalization,光化学的内在化法)は、エンドゾーム膜に光増感剤を集積させこれに光を照射することによりエンドゾーム膜を破壊する方法である。これにより、エンドゾーム膜内に封入されている抗癌剤やイムノトキシンを細胞質内に放出し腫瘍細胞を破壊すると考えられている。PCIの色素はエンドゾーム膜に集積させる目的から、PDTとは異なりスルフォン化テトラフェニルクロリン（TPCS2a)や、アルミニウムフタロシアニン（AlPcS2a）等の両親媒性の光増感剤が使用されている。

[0009] しかしながら、両親媒性であるスルフォン化テトラフェニルクロリン（TPCS2a)や、アルミニウムフタロシアニン（AlPcS2a）には、(1)神経毒性が懸念される、(2)エンドゾーム膜以外の細胞膜に集積し細胞障害性を生じる、(3)腫瘍集積性が低く非特異的な副作用が生じる　などの欠点が懸念される。

[0010] 我々は、これまでの問題を解決するために、鋭意努力した結果、グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩が、低濃度でエンドゾーム膜の透過性をあげるという予知できない効果があることを見出した。さらに、腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質と細胞毒との結合物と、グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩とを組み合わせる

ことにより、細胞障害性と腫瘍特異性を著しく強化できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0011] 本発明によれば、以下の発明が提供される。

＜１＞ 腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質と細胞毒との結合物；及び
グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩；
を含む、腫瘍細胞を死滅させるための医薬。

＜２＞ 腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質が、抗体、抗体断片、リガンド、又はペプチドである＜１＞に記載の医薬。

＜３＞ 細胞毒が サポリン、ゲロニン、または緑膿菌外毒素である、＜１＞又は＜２＞に記載の医薬。

＜４＞ 腫瘍細胞が、細胞表面にEpidermal Growth Factor Receptor (EGFR、ERBB1,ERBB2,ERBB3,ERBB4),Mesothelin,Ephrin type-A receptor 2 (EphA2),Glypican3(GPC3),Cadherin17(CDH17)、又はRoundabout homolog 1 (Robo1) を発現している細胞である、＜１＞から＜３＞の何れか一に記載の医薬。

＜５＞ 腫瘍細胞が、頭頚部がん、肺がん，肝がん、大腸がん、皮膚がん、食道がん、胃がん、子宮けいがん、子宮内膜がん、中皮腫、脳腫瘍、悪性黒色腫、乳がん、胆管がん、膵がん、卵巣がん、腎がん、膀胱がん、前立腺がん又は悪性リンパ腫、骨肉腫の何れかのがん細胞である、＜１＞から＜４＞の何れか一に記載の医薬。

＜６＞ （１）前記結合物を腫瘍細胞と接触させる工程；
（２）グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を前記腫瘍細胞と接触させる工程；及び
（３）グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を活性化させるのに有効な波長で前記腫瘍細胞を照射することにより前記細胞を死滅させる工程：
により腫瘍細胞を死滅させる、＜１＞から＜５＞の何れか一に記載の医薬。

＜７＞ （１）グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を腫瘍細胞と接触させる工程；

（２）前記結合物を前記腫瘍細胞と接触させる工程；及び

（３）グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を活性化させるのに有効な波長で前記腫瘍細胞を照射することにより前記細胞を死滅させる工程：

により腫瘍細胞を死滅させる、＜１＞から＜５＞の何れか一に記載の医薬。

＜８＞　（１）前記結合物と、グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩とを腫瘍細胞と接触させる工程、及び

（２）その後、グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を活性化させるのに有効な波長で前記腫瘍細胞を照射することにより前記細胞を死滅させる工程：

により腫瘍細胞を死滅させる、＜１＞から＜５＞の何れか一に記載の医薬。

＜９＞　グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を活性化させる波長が６００～８００ｎｍである、＜６＞から＜８＞の何れか一に記載の医薬。

[0012] ＜Ａ＞（１）腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質と細胞毒との結合物を腫瘍細胞に接触させる工程；

（２）グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を前記腫瘍細胞と接触させる工程；及び

（３）グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を活性化させるのに有効な波長で前記腫瘍細胞を照射することにより前記細胞を死滅させること工程：

を含む、腫瘍細胞を死滅させる方法。

[0013] ＜Ｂ＞（１）腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質と細胞毒との結合物と、グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩とを前記腫瘍細胞と接触させる工程、

（２）その後、グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を活性化させるのに有効な波長で前記腫瘍細胞を照射することにより前記細胞を死滅させる工程：

を含む、腫瘍細胞を死滅させる方法。

発明の効果

[0014] 本発明によれば、副作用の少ない、腫瘍細胞を死滅させるための医薬を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]図１は、EGFR発現株（A431）、糖鎖クロリン、IT-Cetuximabを用いた細胞障害アッセイの結果を示す。

[図2]図２は、EGFR発現株（A549）、糖鎖クロリン、IT-Cetuximabを用いた細胞障害アッセイの結果を示す。

発明を実施するための形態

[0016] 以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。

＜本発明の概要＞

本発明者等は、薬効が強く副作用の少ない腫瘍の治療方法を検討した結果、光による局所的に薬効を強くする、PDT,PCIの手法に可能性があると考えた。しかし、PDTには薬効が弱いという欠点、PCIには薬効、毒性ともに満足にいくものではなかった。

[0017] そこで、本発明者等は鋭意努力した結果、水溶性の増感色素であるグリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩が光照射によりエンドソームの透過性を向上させることを初めて見出した。この「色素」と、「腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質と細胞毒との結合物」と、「腫瘍への光照射」とを組み合わせることにより、薬効が強くかつ副作用の懸念が少ない治療方法を見出し、本発明を完成するに至った。

[0018] つまり、本発明においては、腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質と細胞毒との結合物が、腫瘍に結合したのちエンドソームに内包される。別途（または同時に）加えたタラポルフィンナトリウム、ポルフィマーナトリウムまたはベルテポルフィンに光を照射して、エンドソーム内のイムノトキシン（またはその分解物）を細胞質内に放出させ、腫瘍細胞を死滅させることができると考えている。

[0019] ＜細胞を死滅させる方法に関する形態＞

本発明における、腫瘍細胞を死滅させる方法としては、(1)腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質と細胞毒との結合物、および(2) グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩の共存在下で、(3) グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を活性化させる波長の光を照射する形態があげられる。

[0020] さらに具体的形態として、(1)腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質と細胞毒との結合物を投与後、(2)グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を投与し、その後 (3)グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を活性化させる波長の光を照射する ことによっても達成できる。

[0021] また別の形態としては、(1)グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を投与後 (2)腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質と細胞毒との結合物を投与し、その後 (3)グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を活性化させる波長の光を照射する ことによっても達成できる。

[0022] また、別の形態として、(1)腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質と細胞毒との結合物と(2)グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩とを同時に投与し、その後(3)グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を活性化させる波長の光を照射する ことによっても達成できる。

グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を活性化させる波長としては、好ましくは６００～８００ｎｍであり、より好ましくは６００～７５０ｎｍであり、さらに好ましくは６００～７００ｎｍであり、特に好ましくは６５０～６８０ｎｍであり、例えば、６６０～６６２ｎｍである。

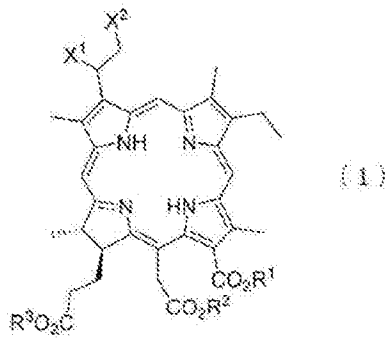
[0023] ＜光増感色素＞

本発明では、グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される

塩を増感剤として使用する。

グリコシル化クロリン誘導体としては、国際公開ＷＯ２０１８／１０１４３の一般式（ １ ）で示されるグリコシル化クロリンｅ ６ 誘導体を使用することができる。一般式（ １ ）で示されるグリコシル化クロリンｅ ６ 誘導体について説明する。

[0024] [化1]



（１）

[0025] 一般式（１）中、Ｘ１およびＸ２は、それぞれ独立に、Ｈ（水素原子）またはＲ－Ｘ－＊で表される基（＊は結合位置を表す）であり、かつ、Ｘ１およびＸ２の少なくとも一方はＲ－Ｘ－＊で表される基である。Ｘ１およびＸ２のいずれか一方がＲ－Ｘ－＊で表される基であることが好ましく、Ｘ１がＲ－Ｘ－＊ で表される基であり、かつ、Ｘ２がＨ （水素原子）であることがより好ましい。

[0026] ここで、Ｒ は糖の残基（ 以下「糖残基」という。） を表す。糖残基とは糖が有する炭素原子に結合した水酸基を１個除いた残基を表し、糖のヘミアセタール性（アノマー性）の水酸基を除いた残基が好ましい。

Ｘ はＲ を構成する炭素原子のいずれか１ つと結合した２ 価の基であり、かつ、Ｒ はＣ（炭素原子）、Ｎ（窒素原子）、Ｏ（酸素原子）、Ｈ（水素原子）、およびＳ（硫黄原子）からなる群より選択される少なくとも１ 種の原子からなる直鎖状または分岐鎖状の２価の基である。Ｘとしては、例えば、－Ｓ－ 、－Ｏ－ 、－ＮＲｘ－（Ｒｘは水素原子、または、ヘテロ原子を有してもよい炭化水素基）、カルボニル基、アルキレン基、アルケニレン基、および、これらを組合せた基が挙げられ、Ｏ（酸素原子）および／ または

Ｓ（硫黄原子）を含むことが好ましく、－Ｓ－ 、－Ｏ－ 、および、アルキレン基からなる群より選択される２種以上を組み合わせた基がより好ましく、－Ｓ－ 、－Ｏ－ 、および、アルキレン基とを組み合わせた基がさらに好ましい。

[0027] Ｒの糖としては、特に制限されないが、例えば、アルドペントース（リボース、アラビノース、キシロース、および、リキソース等）、アルドヘキソース（アロース、アルトロース、グルコース、マンノース、グロース、イドース、ガラクトース、および、タロース等）、アルドヘプトース、ケトペントース（リブロース、および、キシルロース等）、ケトヘキソース（プシコース、フルクトース、ソルボース、および、タガトース等）、ケトヘプトース（セドヘプツロース、および、コリオース等）、並びに、アミノ基を有するこれらの誘導体等の単糖類；

ショ糖、マルトース、ラクトース、マルトトリオース、ラフィノース、および、マルトテトラオース等のオリゴ糖、並びに、アミノ基を有するこれらの誘導体；

デンプン、アミロース、および、グリコーゲン等の多糖類、並びに、アミノ基を有するこれらの誘導体； 等が挙げられる。なかでも、単糖類が好ましく、ヘキソースまたはヘキソサミンがより好ましく、ヘキソースがさらに好ましく、グルコースが特に好ましい。

単糖類は、Ｄ 体であってもよいし、Ｌ 体であってもよいが、Ｄ 体が好ましい。

[0028] なお、本明細書において、オリゴ糖とは２ ～ ９ 個の単糖単位を含む化合物を意味し、多糖類とは１ ０ 個以上の単糖単位を含む化合物を意味する（Ｊ．Ｄ．ＲＯＢＥＲＴＳ＆Ｍ.Ｃ．ＣＡＳＥＲＩＯ（１９６４）．ＢＡＳＩＣ ＰＲＩＮＣＩＰＬＥＳ ＯＦ ＯＲＧＮＩＣ ＣＨＥＭＩＳＴＲＹ．Ｗ．Ａ．Ｂｅｎｊａｍｉｎ．Ｉｎｃ．（Ｊ．Ｄ．ロバーツ＆Ｍ． Ｃ． カセリオ 大木道則（ 訳） （ １ ９ ６ ９ ） ． ロバーツ有機化学 株式会社東京化学同人） より引用） 。グリコシド結合する単糖同士は、同じでもよく、

異なっていてもよい。また、単糖同士のグリコシド結合は、α － 結合であっても、β － 結合であってもよい。

[0029] ヘキソースとしては、具体的には、グルコース、ガラクトース、マンノース、アロース、アルトロース、グロース、イドース、および、タロースが挙げられ、これらのうち、グルコースが最も好ましい。グルコースのときの光毒性が優れているからである。

[0030] ヘキソサミンとしては、具体的には、グルコサミン、ガラクトサミン、マンノサミン、ダウノサミン、および、ペロサミンが挙げられ、これらのうち、グルコサミンが最も好ましい。グルコサミンのときの光毒性が優れているからである。

[0031] 式（１）中、Ｒ[1]、Ｒ[2]およびＲ[3] は、それぞれ独立に、Ｈ（水素原子）、炭素数１ ～６のアセトキシアルキル基または炭素数１～６の炭化水素基であり、Ｒ[1]、Ｒ[2]およびＲ[3]の少なくとも１つは炭素数１～６のアセトキシアルキル基または炭素数１ ～ ６ の炭化水素基である。

ここで、炭素数１～６のアセトキシアルキルとしては、アセトキシメチル、アセトキシエチル、アセトキシプロピル、およびアセトキシブチル等が挙げられる。また、炭素数１～６の炭化水素としては、メチル、エチル、ｎ － プロピル、ｎ － ブチル、ｓ ｅ ｃ － ブチル、ｔ ｅ ｒ ｔ － ブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、およびシクロヘキシル等の炭素数１～６の直鎖状、分岐鎖状または環状アルキルが挙げられる。なかでも、Ｒ[1]、Ｒ[2]およびＲ[3]は、それぞれ独立に、炭素数１～６のアセトキシアルキル基または炭素数１～６の炭化水素基であることが好ましい。

[0032] またＲ[1]、Ｒ[2]およびＲ[3]は、水溶性の観点から、それぞれ独立に、炭素数は１～３の炭化水素基であることが好ましく、メチル基がより好ましい。

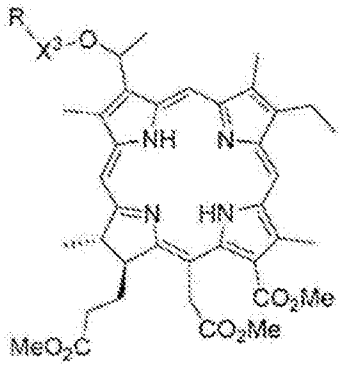
[0033] Ｒ－Ｘ－＊で表される基（＊は結合位置を表す）において、２価の基（連結基）Ｘには、Ｏ（酸素原子）が含まれることが好ましく、ＯおよびＳ（硫黄原子） が含まれていることがより好ましい。

なかでも、Ｒ－Ｘ－＊で表される基としては、Ｒ－Ｘ[3]－Ｏ－＊ で表され

る基が好ましい。ここで、X^3は、Ｃ 、Ｎ 、Ｏ 、Ｈ 、およびＳからなる群より選択される少なくとも１種からなる直鎖状または分岐鎖状の２価の基であり、かつ、Ｒを構成する炭素原子のいずれか１個と結合している。X^3の２価の基としては特に制限されないが、すでに説明したＸの２ 価の基と同様の形態である。

すなわち、グリコシド化クロリンｅ６誘導体は、以下の式（２）で表されることが好ましい。なお、式（ ２ ） 中、糖残基Ｒ の形態としては、式（１）中のＲ として既に説明したとおりである。

[0034] [化2]



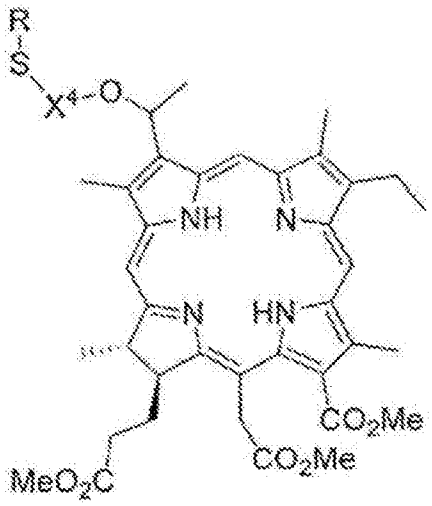
（２）

[0035] さらに優れた本発明の効果を有するグリコシド化クロリンｅ６誘導体が得られる点で、Ｒ－X^3－Ｏ－＊ で表される基としては、Ｒ－Ｌ－Ｓ－X^4－Ｏ－＊で表される基がさらに好ましい。ここで、Ｌは、単結合または２価の基を表す。Ｌの２価の連結基としては特に制限されないが、例えば、Ｘの２価の基として既に説明したとおりである。

[0036] なかでも、Ｒ－Ｌ－Ｓ－X^4－Ｏ－＊ で表される基のＬが単結合であることが好ましい。すなわち、Ｒ－Ｘ－＊で表される基は、Ｒ－Ｓ－X^4－Ｏ－＊ で表される基、言い換えれば、糖残基Ｒが－Ｓ－X^4－Ｏ－に直接連結された基が好ましい。ここで直接連結とは、例えば糖のアノマー位のＣ（炭素原子）と－Ｓ－X^4－Ｏ－が連結している構造（－Ｃ－Ｓ－X^4－Ｏ－）を指す。

[0037]

[化3]



（３）

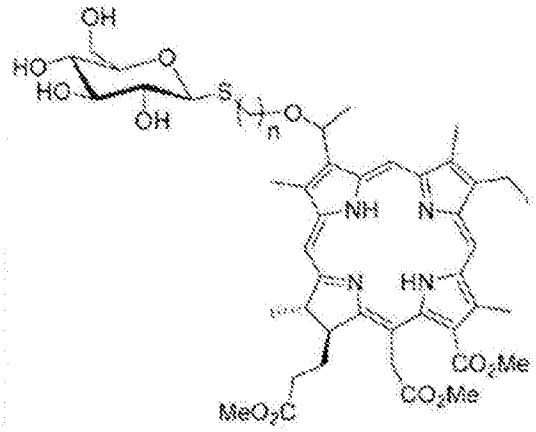
[0038] また、Ｒ－Ｓ－Ｘ^{4}－Ｏ－＊ で表される基におけるＳ（硫黄原子）は、合成の観点からＲ のアノマー位炭素原子（ １ 位炭素原子） と結合した連結基、またはアノマー位炭素原子に隣接する炭素原子（ ２ 位炭素原子） と結合した連結基であることが好ましく、Ｒのアノマー位炭素原子（ １ 位炭素原子） と結合した連結基であることがより好ましい。

[0039] Ｘ^{4}はＯ（酸素原子）とＳ（硫黄原子）と結合している。また、Ｘ^{4}はＣ（炭素原子）およびＨ（水素原子）を有する直鎖状または分岐鎖状の２ 価の基である。Ｘ^{4}としては特に制限されないが、例えばアルキレン基、オキシアルキレン基、およびアルキレンオキシ基等が挙げられるが、なかでも、炭素数１ ～ １ ６ の直鎖状または分岐鎖状のアルキレン基であることが好ましく、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－で示される直鎖状アルキレン基であることがより好ましい。ｎは１～１６の整数であることが好ましく、ｎが２～１３の整数であることがより好ましく、ｎが３～１０の整数であることがさらに好ましい。

[0040] なお、式（３）中、糖残基Ｒの形態としては、式（１）中のＲとして既に説明したとおりである。

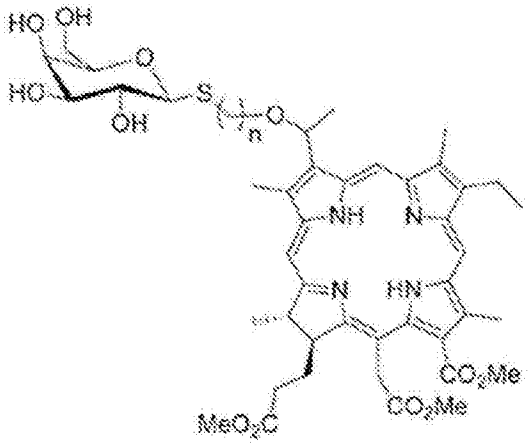
[0041] なかでも、下記式（４）、（５）、または（６）で表される化合物が好ましい。下記式（４）～（６）において、ｎは、それぞれ３～１０の整数を表す。

[0042] [化4]



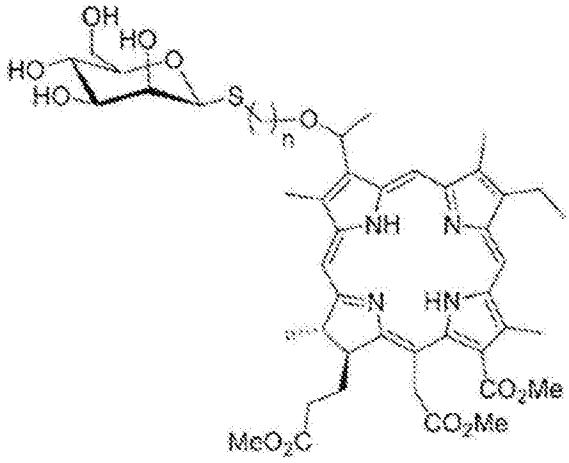
(4)

[0043] [化5]



(5)

[0044] [化6]



(6)

[0045] 薬学的に許容される塩としては、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、およびカリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えばマグネシウム塩、およ

びカルシウム塩等）、アンモニウム塩、モノ－ 、ジ－ またはトリ－低級（アルキルまたはヒドロキシアルキル） アンモニウム塩（ 例えばエタノールアンモニウム塩、ジエタノールアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、トロメタミン塩） 、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ －トルエンスルホン酸塩、メシチレンスルホン酸塩およびナフタレンスルホン酸塩等が挙げられる。

また、塩は、無水物、または溶媒和物であってよく、溶媒和物としては、水和物、メタノール和物、エタノール和物、プロパノール和物、および２ －プロパノール和物等が挙げられる。

[0046] ＜腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質＞

腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質としては、抗体、抗体断片、リガント、またはペプチドなどを挙げることができるが、特に限定されない。

[0047] 腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質としては抗体を使用する場合には、腫瘍細胞表面上の標的物質（例えば、Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR、ERBB1,ERBB2,ERBB3,ERBB4),Mesothelin,Ephrin type-A receptor 2 (EphA2) ,Glypican3(GPC3),Cadhelin17(CDH17)、Cadherin3 (CDH3) ,Roundabout homolog 1 (Robo1) 等のタンパク質）に特異的に結合する抗体を使用することができる。

[0048] 本発明で用いる抗体の種類は特に制限されず、マウス抗体、ヒト抗体、ラット抗体、ウサギ抗体、ヒツジ抗体、ラクダ抗体、トリ抗体等や、ヒトに対する異種抗原性を低下させること等を目的として人為的に改変した遺伝子組換え型抗体 、例えば、キメラ抗体、ヒト化抗体等の何れでもよい。遺伝子組換え型抗体は、既知の方法を用いて製造することができる。キメラ抗体は、ヒト以外の哺乳動物、例えば、マウス抗体の重鎖、軽鎖の可変領域とヒト抗体の重鎖、軽鎖の定常領域からなる抗体であり、マウス抗体の可変領域をコ

ードするDNAをヒト抗体の定常領域をコードするDNAと連結し、これを発現ベクターに組み込んで宿主に導入し産生させることにより得ることができる。ヒト化抗体は、ヒト以外の哺乳動物、たとえばマウス抗体の相補性決定領域（CDR）をヒト抗体の相補性決定領域へ移植したものであり、その一般的な遺伝子組換え手法も知られている。具体的には、マウス抗体のCDRとヒト抗体のフレームワーク領域（framework region；FR）を連結するように設計したDNA配列を、末端部にオーバーラップする部分を有するように作製した数個のオリゴヌクレオチドからPCR法により合成する。得られたDNAをヒト抗体 定常領域をコードするDNAと連結し、次いで発現ベクターに組み込んで、これを宿主に導入し産生させることにより得られる（EP 239400号公報 、国際公開WO96/02576号公報など）。

[0049] また、ヒト抗体の取得方法も知られている。例えば、ヒトリンパ球をｉｎｖｉｔｒｏで所望の抗原または所望の抗原を発現する細胞で感作し、感作リンパ球をヒトミエローマ細胞、例えばＵ２６６と融合させ、抗原への結合活性を有する所望のヒト抗体を得ることもできる（特公平１－５９８７８参照）。また、ヒト抗体　遺伝子の全てのレパートリーを有するトランスジェニック動物を所望の抗原で免疫することで所望のヒト抗体を取得することができる（ＷＯ９３／１２２２７、ＷＯ９２／０３９１８、ＷＯ９４／０２６０２、ＷＯ９４／２５５８５、ＷＯ９６／３４０９６、ＷＯ９６／３３７３５参照）。さらに、ヒト抗体ライブラリーを用いて、パンニングによりヒト抗体を取得する技術も知られている。例えば、ヒト抗体の可変領域を一本鎖抗体（scFv）としてファージディスプレイ法によりファージの表面に発現させ、抗原に結合するファージを選択することができる。選択されたファージの遺伝子を解析すれば、抗原に結合するヒト抗体の可変領域をコードするDNA配列を決定することができる。抗原に結合するscFvのDNA配列が明らかになれば、当該配列を適当な発現ベクターを作製し、ヒト抗体を取得することができる。これらの方法は既に周知であり、ＷＯ９２／０１０４７、ＷＯ９２／２０７９１、ＷＯ９３／０６２１３、ＷＯ９３／１１２３６、ＷＯ９３／１

９１７２、ＷＯ９５／０１４３８、ＷＯ９５／１５３８８を参考にすることができる。

[0050] 腫瘍細胞に結合する抗体とは、好ましくはヒト化またはヒト抗体であるがそれに限定されるものではない。

[0051] また、これらの抗体は腫瘍細胞表面上の抗原遺伝子によってコードされる蛋白質の全長または一部を認識する特性を失わない限り、抗体断片（フラグメント）等の低分子化抗体や抗体の修飾物などであってもよい。抗体の断片とは、ROBO1への結合能力を保持している抗体の部分である。抗体断片の具体例としては、例えば、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、Ｄｉａｂｏｄｙ、一本鎖抗体フラグメント（ｓｃＦｖ）などを挙げることができる。このような抗体断片を得るには、これら抗体断片をコードする遺伝子を構築し、これを発現ベクターに導入した後、適当な宿主細胞で発現させればよい。抗体の修飾物として、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）等の各種分子と結合した抗体を使用することもできる。

[0052] モノクローナル抗体をコードするＤＮＡは、慣用な方法（例えば、モノクローナル抗体　の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを用いて）により容易に単離、配列決定できる。ハイブリドーマ細胞はこのようなＤＮＡの好ましい出発材料である。一度単離したならば、ＤＮＡを発現ベクターに挿入し、Ｅ．ｃｏｌｉ細胞、ＣＯＳ細胞、ＣＨＯ細胞または形質転換されなければ免疫グロブリンを産生しないミエローマ細胞等の宿主細胞へ組換え、組換え宿主細胞からモノクローナル抗体を産生させることができる。

[0053] 腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質として、リガントを使用することができる。腫瘍細胞表面上の標的物質が、例えば、Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR、ERBB1,ERBB2,ERBB3,ERBB4),Mesothelin,Ephrin type-A receptor 2 (EphA2) などレセプターの場合には、上記レセプターに対するリガンドを使用することができる。

[0054] 腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質として、ペプチドを使用すること

もできる。腫瘍細胞表面の標的物質に結合するペプチドは、当業者であれば、設計及び製造することが可能である。

[0055] ＜細胞毒＞

細胞毒は、細胞毒性をもつ蛋白質が好ましいが、これに限定されるものではなく、ブレオマイシンのような合成・天然の抗癌作用を有する化合物や、ADCで使用される化合物であってもいい。

細胞毒性をもつ蛋白質の好ましい態様としては、サポリン、ゲロニン、緑膿菌外毒素、リシンＡ鎖、脱糖鎖リシンＡ鎖、リボゾーム不活性化タンパク質、アルファサルシン、アスペルギリン、リストリクトシン、リボヌクレアーゼ、エポドフィロトキシン、ジフテリアトキシン、シガトキシン及びその変異体、遺伝子組換体を挙げることができる。

[0056] ＜腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質と細胞毒との結合物＞

腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質と細胞毒とは、直接または間接的に結合していなければならない。

腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質として抗体またはその断片を使用する場合、これと細胞毒とを直接化学的に結合させる方法は、既知のADC（Antibody Drug Conjugate；抗体薬物複合体）で用いられる結合方法を使用できる。また、細胞毒が蛋白質である場合には、2官能性の架橋剤を用いることも可能である。

[0057] また、細胞毒が蛋白質である場合は、トキシンと抗体またはその断片を遺伝子組換え的に融合した蛋白質とすることによりイムノトキシンを作成することも可能である。

また別の方法として、抗体またはその断片と細胞毒とを、第二の結合対を用いて間接的に結合する手法を使用することも可能である。第２の結合対の例としては、アビジン-ビオチン、抗体-ハプテン等の利用が可能である。

[0058] また、本発明では抗体と毒素の結合したイムノトキシンの代わりに、腫瘍細胞表面の標的物質に結合するペプチド又はリガンドと、毒素との結合物を使用することも可能である。

[0059] ＜投与方法及び投与量＞

本発明の医薬を、腫瘍（例えば、がんなど）を有する被験体に投与する際の投与方法は特に限定されない。

腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質と細胞毒との結合物は、例えば、静脈投与、動脈投与、筋肉内投与、皮下投与、皮内投与、腹腔内投与、または経口投与により、投与することができる。また、腫瘍組織及びその周辺に局所注射、塗布、噴霧などの方式で投与する方法もある。

グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩は、例えば、静脈投与、動脈投与、筋肉内投与、皮下投与、皮内投与、腹腔内投与、または経口投与により、投与することができる。また、腫瘍組織及びその周辺に局所注射、塗布、噴霧などの方式で投与するなどの方法もある。

[0060] 腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質と細胞毒との結合の投与量は、特に限定されないが、例えば、１μｇ／体重ｋｇ～１００ｍｇ／体重ｋｇ、好ましくは１０μｇ／体重ｋｇ～１０ｍｇ／体重ｋｇで投与することはできる。

グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩の投与量は、特に限定されないが、例えば、１μｇ／体重ｋｇ～１００ｍｇ／体重ｋｇ、好ましくは１０μｇ／体重ｋｇ～１０ｍｇ／体重ｋｇで投与することはできる。

[0061] 投与回数は特に限定されず、１回以上複数回（１回から２０回、好ましくは１回から１０回）行うことができ、例えば、２～４週間毎に、又は１～２カ月毎に行うことができる。また、光照射回数も特に限定されず、１回以上複数回行う事ができる。

[0062] ＜対象となる細胞・疾患＞

本発明の医薬の投与の対象となる腫瘍は、Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR、ERBB1,ERBB2,ERBB3,ERBB4),Mesothelin,Ephrin type-A receptor 2 (EphA2) ,Glypican3(GPC3),Cadhelin17(CDH17)、Cadhelin3 (CDH3) ,またはRoundabout homolog 1 (Robo1) 等を表面に発現している腫瘍である。

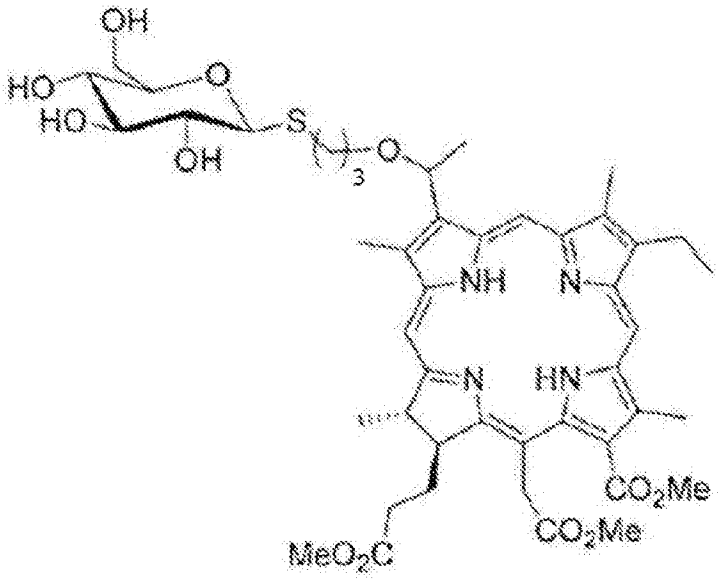
[0063] 具体的には頭頚部がん、肺がん，肝がん、大腸がん、皮膚がん、食道がん、胃がん、子宮けいがん、子宮内膜がん、中皮腫、脳腫瘍、悪性黒色腫、乳がん、胆管がん、膵がん、卵巣がん、腎がん、膀胱がん、前立腺がん又は悪性リンパ腫、骨肉腫等のがんをあげることができる。

また、本発明は人間（ヒト）の疾患の治療以外に、犬、猫、馬等のヒト以外の動物類の治療に用いることもできる。

実施例

[0064] 実施例において、光増感剤は、糖鎖クロリン（グリコシル化クロリン誘導体）として、国際公開ＷＯ２０１８／１０１４３の［実施例１］に記載の１－（３－ヒドロキシ－プロパンチオ）－β－Ｄ－グルコース連結クロリンｅ６　トリメチルエステルを使用した。

[0065] [化7]



[0066] 実施例1: EGFR発現株（A431）、糖鎖クロリン、IT-Cetuximabを用いた細胞障害アッセイ

＜材料の入手＞

EGFR発現株として、A431(ヒト上皮様細胞癌由来細胞株)を株式会社ケーエーシー(京都、日本)から入手した。抗EGFR抗体として、CetuximabをSelleck Biotech株式会社(東京、日本)から入手した。650nm にピーク波長 を持つLED

ランプ(54W)をKing Do Way (18PCS E27, Amazon.co.jp)より購入した。

[0067] ＜細胞培養＞

A431はダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)の高グルコース含有培地に10%ウシ胎児血清を添加した培地を用い、37℃、CO_2濃度5%の条件下にて培養を行った。

[0068] ＜イムノトキシン調整＞

PBS(-)に溶解させたCetuximabと超純水に溶解させたEZ-LINK スルホ-NHS-LC-ビオチン 化試薬(Thermo Fisher Scientific、マサチューセッツ州)を1:40のモル比となるように混合、反応させたのち、PD SpinTrap G-25 (GE Healthcare Life Sciences、イングランド)を用いて精製した。得られたビオチン化Cetuximabとstreptavidin-saporin (Biotin- Z Internalization Kit [KIT-27-Z], Advanced Targeting Systems, カリフォルニア) を当量ずつ混ぜ、30分間室温にて反応させることでサポリンを付加したCetuximab(IT-Cetuximab)を得た。

[0069] ＜細胞障害性アッセイ＞

96ウェルプレートにA431を1ウェル当たり1.0×10^4個 播種し一晩培養した後以下の3 つの条件の通り、イムノトキシンや光増感剤の添加及び光照射を行い、各条件の置ける細胞障害の程度を比較した。

条件1:0.006 - 4 nM の 濃度のIT-Cetuximabのみを添加

条件2:0.006 - 4 nM の 濃度のIT-Cetuximab及び30 nMの糖鎖クロリンを添加

条件3:0.006 - 4 nM の 濃度のIT-Cetuximab及び30 nMの糖鎖クロリンを添加後、光照射(650 nm、18.8 J/cm^2)

[0070] 各条件に沿ってIT-Cetuximab、20時間後に糖鎖クロリンを添加した。さらに4時間後に細胞をPBS (-)を用いて一度洗浄し、新たに薬剤無添加の培地を加えた。条件3の細胞群には、650 nmの光を18.8 J/cm^2となるように光照射を行った。72時間培養した後、CCK-8 キット溶液 (Cell Counting Kit-8, 同仁化学研究所, 日本) を、各ウェルに10μlずつ加え、1時間から2時間反応させた後、各々の450nmの吸収を測定した。得られた結果を用いて以下の計算式の

通りに細胞生存率を算出した(図１)。

細胞生存率（％）＝（ａ－ｃ）／（ｂ－ｃ）×１００

ここで、a は各検体の吸光度，b はIT非添加の陰性対照検体の吸光度，そして c は培地のみの吸光度を表す。EC50値は、オープンソース解析ソフトであるImageJを用いて、シグモイド曲線にフィッティングし、50%生存率を示すIT-Cetuximab濃度を求めた。

[0071] ＜結果＞

A431細胞株に対し、IT-Cetuximabと糖鎖クロリンを同時に添加した群ではIT-Cetuximabに対する濃度依存的な細胞障害活性を認め、その50%効果濃度(EC50)は0.54 nMであった。一方でIT-Cetuximabとレザフィリンを添加しさらに光照射を行った条件3では、細胞障害活性が顕著に増大し、そのEC50は0.06 nMであった。

[0072] 実施例２：EGFR発現株（A549）、糖鎖クロリン、IT-Cetuximabを用いた細胞障害アッセイ

＜材料の入手＞

EGFR発現株として、A549(ヒト肺癌細胞)を株式会社ケーエーシー(京都、日本)から入手した。抗EGFR抗体のCetuximab、650nm にピーク波長を持つLEDランプは実施例1で使用したものと同じものを使用した。

[0073] ＜細胞培養＞

A549はダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)の高グルコース含有培地に10%ウシ胎児血清を添加した培地を用い、37℃、CO_2濃度5%の条件下にて培養を行った。

[0074] ＜イムノトキシン調整＞

サポリンを付加したCetuximab(IT-Cetuximab)は、実施例1で作成したものと同じものを使用した。

[0075] ＜細胞障害性アッセイ＞

96ウェルプレートにA549を1ウェル当たり2.5×10^3個 播種し一晩培養した後以下の3 つの条件の通り、イムノトキシンや光増感剤の添加及び光照射を

行い、各条件の置ける細胞障害の程度を比較した。

条件1:0.006 - 4 nM の 濃度のIT-Cetuximabのみを添加

条件2:0.006 - 4 nM の 濃度のIT-Cetuximab及び100 nMの糖鎖クロリンを添加

条件3:0.006 - 4 nM の 濃度のIT-Cetuximab及び100 nMの糖鎖クロリンを添加後、光照射(650 nm、18.8 J/cm^2)

[0076] 各条件に沿ってIT-Cetuximabを添加し、その20時間後に糖鎖クロリンを添加した。さらに4時間後に細胞をPBS (-)を用いて一度洗浄し、新たに薬剤無添加の培地を加えた。条件3の細胞群には、650 nmの光を18.8 J/cm^{2}となるように光照射を行った。

[0077] 72時間培養した後、CCK-8 キット溶液を、各ウェルに10μlずつ加え、1時間から2時間反応させた後、各々の450nmの吸収を測定した。実施例1と同様に得られた吸光度より、細胞生存率(図２)及び、50%生存率を示すIT-Cetuximab濃度を算出した。

[0078] ＜結果＞

A549細胞株に対し、IT-Cetuximabは濃度依存的な細胞障害活性をほぼ認められなかった。一方でIT-Cetuximabと糖鎖クロリンを添加しさらに光照射を行った条件3では、細胞障害活性が顕著に増大し、そのEC50は0.013 nMであった。

請求の範囲

[請求項1] 腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質と細胞毒との結合物；及び
グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩；
を含む、腫瘍細胞を死滅させるための医薬。

[請求項2] 腫瘍細胞表面の標的物質に結合する物質が、抗体、抗体断片、リガンド、又はペプチドである請求項１に記載の医薬。

[請求項3] 細胞毒が　サポリン、ゲロニン、または緑膿菌外毒素である、請求項１又は２に記載の医薬。

[請求項4] 腫瘍細胞が、細胞表面にEpidermal Growth Factor Receptor (EGFR、ERBB1,ERBB2,ERBB3,ERBB4),Mesothelin,Ephrin type-A receptor 2 (EphA2) ,Glypican3(GPC3),Cadherin17(CDH17)、又はRoundabout homolog 1 (Robo1) を発現している細胞である、請求項１から３の何れか一項に記載の医薬。

[請求項5] 腫瘍細胞が、頭頚部がん、肺がん，肝がん、大腸がん、皮膚がん、食道がん、胃がん、子宮けいがん、子宮内膜がん、中皮腫、脳腫瘍、悪性黒色腫、乳がん、胆管がん、膵がん、卵巣がん、腎がん、膀胱がん、前立腺がん又は悪性リンパ腫、骨肉腫の何れかのがん細胞である、請求項１から４の何れか一項に記載の医薬。

[請求項6] （１）前記結合物を腫瘍細胞と接触させる工程；
（２）グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を前記腫瘍細胞と接触させる工程；及び
（３）グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を活性化させるのに有効な波長で前記腫瘍細胞を照射することにより前記細胞を死滅させる工程：
により腫瘍細胞を死滅させる、請求項１から５の何れか一項に記載の医薬。

[請求項7] （１）グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を腫瘍細胞と接触させる工程；

（２）前記結合物を前記腫瘍細胞と接触させる工程；及び

（３）グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を活性化させるのに有効な波長で前記腫瘍細胞を照射することにより前記細胞を死滅させる工程：

により腫瘍細胞を死滅させる、請求項１から５の何れか一項に記載の医薬。

[請求項8] （１）前記結合物と、グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩とを腫瘍細胞と接触させる工程、及び

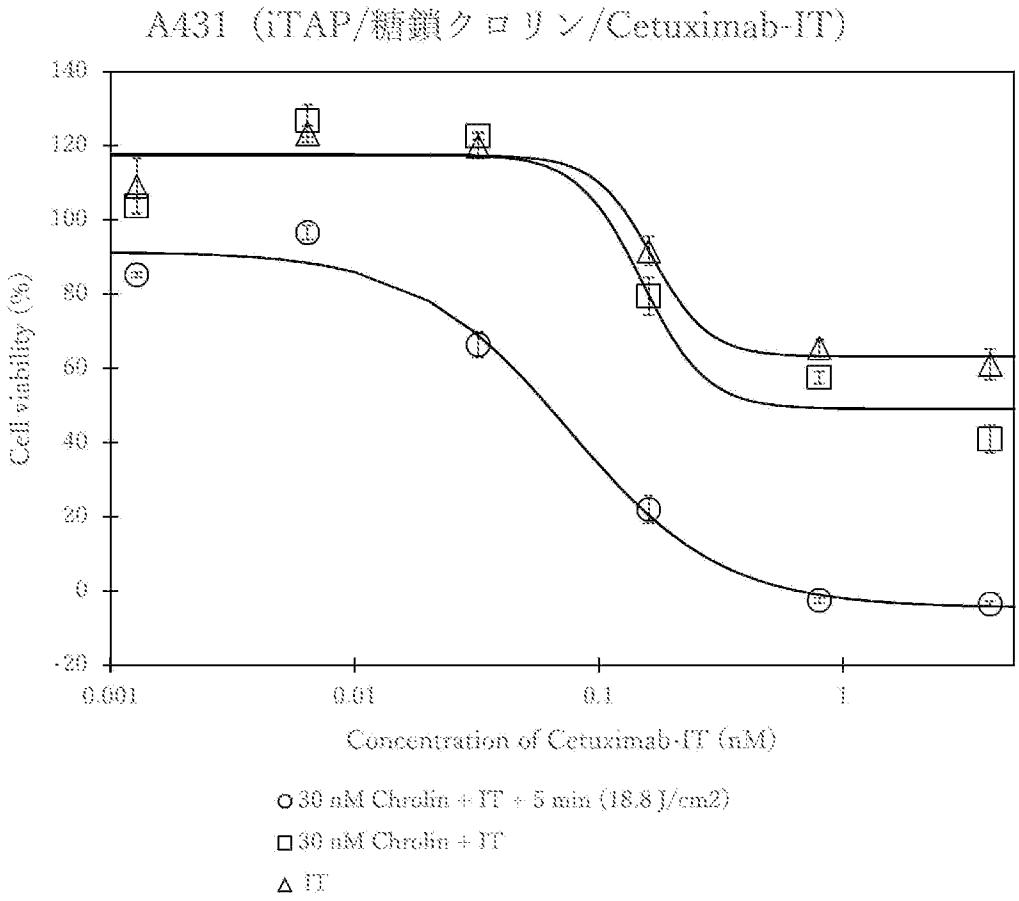
（２）その後、グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を活性化させるのに有効な波長で前記腫瘍細胞を照射することにより前記細胞を死滅させる工程：

により腫瘍細胞を死滅させる、請求項１から５の何れか一項に記載の医薬。

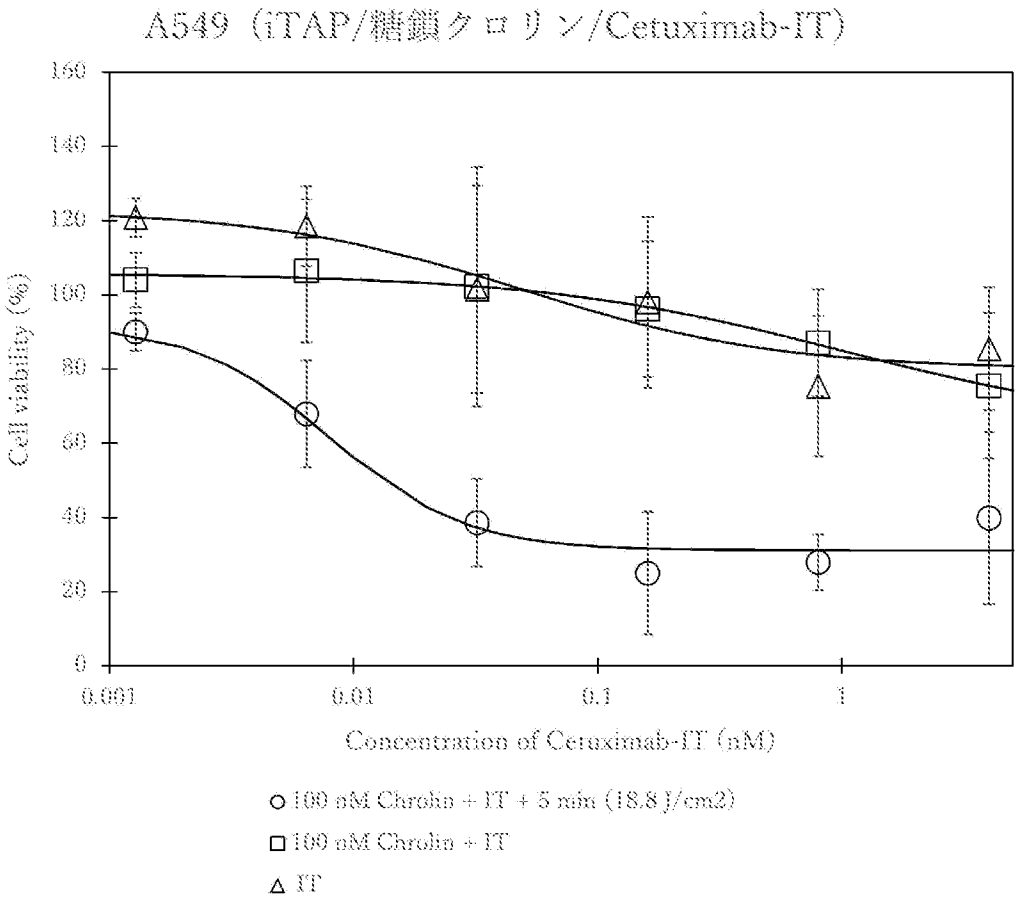
[請求項9] グリコシル化クロリン誘導体またはその薬学的に許容される塩を活性化させる波長が６００～８００ｎｍである、請求項６から８の何れか一項に記載の医薬。

WO 2023/048233 PCT/JP2022/035381

[図1]



[図2]


A549（iTAP/糖鎖クロリン/Cetuximab-IT）
Cell viability (%)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
Concentration of Cetuximab-IT (nM)
100 nM Chrolin + IT + 5 min (18.8 J/cm2)
100 nM Chrolin + IT
IT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2022/035381

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 45/00(2006.01)i; ***A61K 31/7056***(2006.01)i; ***A61K 38/02***(2006.01)i; ***A61K 39/395***(2006.01)i; ***A61K 41/00***(2020.01)i; ***A61K 47/64***(2017.01)i; ***A61K 47/68***(2017.01)i; ***A61P 35/00***(2006.01)i

FI: A61K45/00; A61K39/395 T; A61K41/00; A61K38/02; A61K39/395 E; A61K39/395 L; A61K31/7056; A61K39/395 Y; A61K47/64; A61K47/68; A61P35/00; A61K39/395 C

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)

A61K45/00; A61K31/7056; A61K38/02; A61K39/395; A61K41/00; A61K47/64; A61K47/68; A61P35/00

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022
Registered utility model specifications of Japan 1996-2022
Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	OLSEN, C. E. et al. Development of resistance to photodynamic therapy (PDT) in human breast cancer cells is photosensitizer-dependent: Possible mechanisms and approaches for overcoming PDT-resistance, Biochemical Pharmacology, 2017, vol. 144, pp. 63-77, DOI: 10.1016/j.bcp.2017.08.002 abstract, pp. 2.3, 3.8, fig. 9	1-9
Y	YIP, W. L. et al. Targeted delivery and enhanced cytotoxicity of cetuximab-saporin by photochemical internalization in EGFR-Positive cancer cells, Mol. Pharmaceutics, 2007, vol. 4, no. 2, pp. 241-251, DOI: 10.1021/mp060105u abstract, Drugs and Chemicals, Photochemical Treatments, fig. 3, 4	1-9
Y	WO 2018/101434 A1 (PUBLIC UNIVERSITY CORPORATION NAGOYA CITY UNIVERSIRY) 07 June 2018 (2018-06-07) claim 1, paragraph [0011], tables 3-6	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"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	Date of mailing of the international search report
26 October 2022	**08 November 2022**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2022/035381

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2018/101434 A1	07 June 2018	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2022/035381

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 45/00(2006.01)i; A61K 31/7056(2006.01)i; A61K 38/02(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61K 41/00(2020.01)i; A61K 47/64(2017.01)i; A61K 47/68(2017.01)i; A61P 35/00(2006.01)i
FI: A61K45/00; A61K39/395 T; A61K41/00; A61K38/02; A61K39/395 E; A61K39/395 L; A61K31/7056; A61K39/395 Y; A61K47/64; A61K47/68; A61P35/00; A61K39/395 C

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K45/00; A61K31/7056; A61K38/02; A61K39/395; A61K41/00; A61K47/64; A61K47/68; A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２２年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２２年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２２年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	OLSEN, C. E. et al., Development of resistance to photodynamic therapy (PDT) in human breast cancer cells is photosensitizer-dependent: Possible mechanisms and approaches for overcoming PDT-resistance, Biochemical Pharmacology, 2017, Vol. 144, pp. 63-77, DOI: 10.1016/j.bcp.2017.08.002 要約、2.3、3.8の項、図9	1-9
Y	YIP, W. L. et al., Targeted delivery and enhanced cytotoxicity of cetuximab-saporin by photochemical internalization in EGFR-Positive cancer cells, Mol. Pharmaceutics, 2007, Vol. 4, No. 2, pp. 241-251, DOI: 10.1021/mp060105u 要約、「Drugs and Chemicals」、「Photochemical Treatments」の項、図3, 4	1-9
Y	WO 2018/101434 A1（公立大学法人名古屋市立大学）07.06.2018 (2018-06-07) 請求項1、段落11、表3-6	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
26.10.2022	08.11.2022

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
大島　彰公 4U 4869

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2022/035381

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2018/101434 A1	07.06.2018	（ファミリーなし）	