

(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
2020年9月24日(24.09.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/189641 A1

(51) 国際特許分類:

A61P 35/00 (2006.01) *A61K 47/54* (2017.01)
C09B 47/067 (2006.01) *A61K 31/555* (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01) *A61K 41/00* (2020.01)

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/011529

(22) 国際出願日: 2020年3月16日(16.03.2020)

(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 2019-049752 2019年3月18日(18.03.2019) JP

(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).

(71) 出願人: 株式会社日本触媒(NIPPON SHOKUBAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410043 大阪府大阪市中央区高麗橋4丁目1番1号 Osaka (JP).

添付公開書類:

- 国際調査報告(条約第21条(3))
- 補正された請求の範囲(条約第19条(1))

(72) 発明者: 増田 清司 (MASUDA, Kiyoshi); 〒5640034 大阪府吹田市西御旅町5番8号 株式会社日本触媒内 Osaka (JP). 今瀬 将人(IMASE, Masato); 〒5640034 大阪府吹田市西御旅町5番8号 株式会社日本触媒内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 八田 国際特許業務法人(HATTA & ASSOCIATES); 〒1020084 東京都千代田区二番町11番地9 ダイアパレス二番町 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) Title: PHTHALOCYANIN COMPOUND AND RIBOSOME PREPARATION AND CANCER/TUMOR TREATMENT DRUG USING SAME

(54) 発明の名称: フタロシアニン化合物ならびにこれを用いるリボソーム製剤および癌/腫瘍治療剤

(57) Abstract: The present invention provides a phthalocyanin compound that has a maximum absorption wavelength of 780 nm or more and is soluble with respect to phospholipids. The phthalocyanin compound of the present invention has a structure in which one to eight lipid-derived groups are introduced into a phthalocyanin skeleton, and a central metal is an oxide or halide of vanadium, an oxide or halide of indium, or an oxide of tin.

(57) 要約: 本発明は、780 nm以上の最大吸収波長およびリン脂質への溶解性を有するフタロシアニン化合物を提供する。本発明のフタロシアニン化合物は、1~8個の脂質由来の基がフタロシアニン骨格に導入され、かつ中心金属がバナジウムの酸化物もしくはハロゲン化物、インジウムの酸化物もしくはハロゲン化物、またはスズの酸化物である構造を有する。

WO 2020/189641 A1

明 細 書

発明の名称：

フタロシアニン化合物ならびにこれを用いるリポソーム製剤および癌／腫瘍治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、フタロシアニン化合物ならびにこれを用いるリポソーム製剤および癌／腫瘍治療剤に関する。

背景技術

[0002] 高寿命化もあり、癌で死亡する人の割合は、年々増加傾向にあり、平成19年には、心臓疾患などを上回り、死因の1位になっている。癌の治療法としては、外科手術、薬物療法（抗癌剤治療）及び放射線治療が主として適用されている。しかし、近年、上記治療法に加えて、温熱化学療法や光線力学療法が癌の治療法として研究されている。これらの治療法は、色素化合物に特定波長の光線を照射し、熱や一重項酸素を発生させて、腫瘍細胞を破壊する治療法である。例えば、国際公開第2013/051732号（US 2014/0369935 A1に相当）には、フタロシアニン色素等の近赤外領域に吸収波長を有する光吸収化合物を利用したリポソーム複合体が開示される。

発明の概要

[0003] しかしながら、国際公開第2013/051732号（US 2014/0369935 A1に相当）に記載されるフタロシアニン色素は、最大吸収波長が短く（下記比較例1参照）、比較的短い近赤外光しか使用できない。一方、780nm以上の光が人体組織に高い透過性を有する。このため、国際公開第2013/051732号（US 2014/0369935 A1に相当）に記載されるフタロシアニン色素を用いたリポソーム複合体は、体表面側に存在する腫瘍には適用できるが、体内深く存在する腫瘍に対しては、近赤外光が深い腫瘍まで十分到達しないため、治療効果が十分得られ

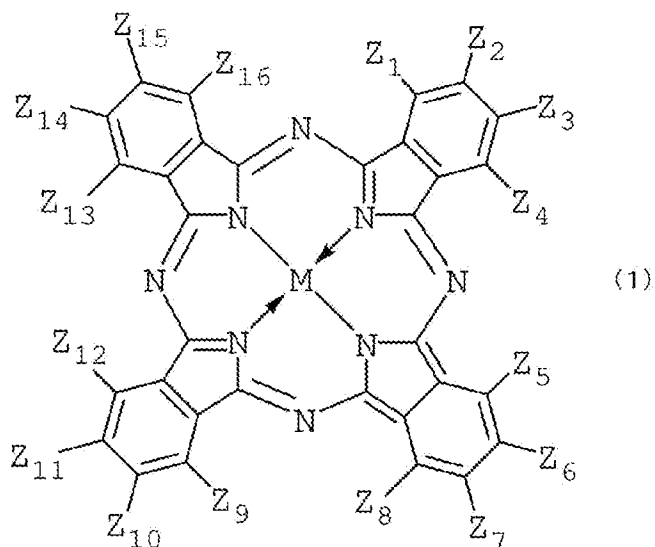
ない。

[0004] したがって、本発明は、上記事情を鑑みてなされたものであり、780 nm以上の最大吸収波長およびリン脂質への溶解性を有するフタロシアニン化合物を提供することを目的とする。

[0005] 本発明者らは、上記課題を解決すべく、鋭意研究を行った。その結果、中心金属としてバナジウム化合物、インジウム化合物またはスズ化合物を使用し、かつ脂質由来の基を1～8個フタロシアニン骨格に導入することによって、上記課題を解決できることを見出し、本発明を完成した。

[0006] すなわち、上記目的は、下記式(1)：

[0007] [化1]



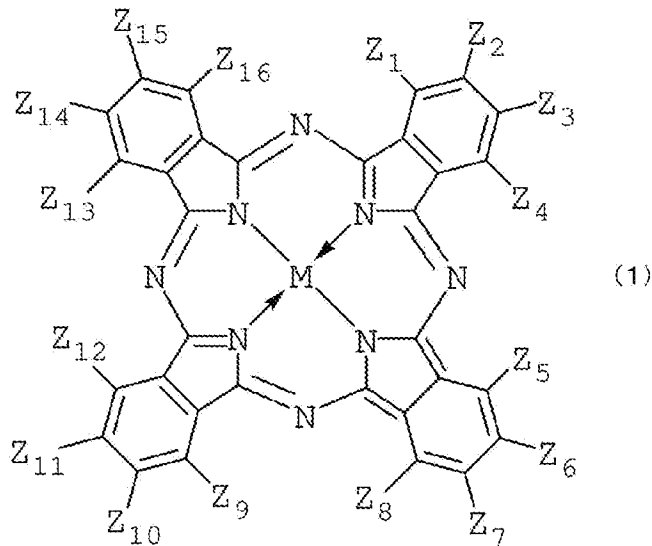
[0008] 式中、 $Z_1 \sim Z_{16}$ は、それぞれ独立して、脂質由来の基、置換基を有してもよいフェノキシ基、または置換基を有してもよいフェニルチオ基を表わし、この際、 $Z_1 \sim Z_{16}$ のうち1～8個が脂質由来の基であり、 M は、バナジウムの酸化物もしくはハロゲン化物、インジウムの酸化物もしくはハロゲン化物、またはスズの酸化物を表わす、で示される、フタロシアニン化合物によって達成できる。

発明を実施するための形態

[0009] 本発明は、下記式(1)：

[0010]

[化2]



[0011] 式中、 $Z_1 \sim Z_{16}$ は、それぞれ独立して、脂質由来の基、置換基を有してもよいフェノキシ基、または置換基を有してもよいフェニルチオ基を表わし、この際、 $Z_1 \sim Z_{16}$ のうち1～8個が脂質由来の基であり、 M は、バナジウムの酸化物もしくはハロゲン化物、インジウムの酸化物もしくはハロゲン化物、またはスズの酸化物を表わす、

で示される、フタロシアニン化合物に関する。本発明のフタロシアニン化合物は、780nm以上の最大吸収波長およびリン脂質への溶解性を有する。このため、本発明のフタロシアニン化合物はリポソーム製剤化に好適に使用でき、癌や腫瘍の治療に有効に利用できる。

[0012] 本発明のフタロシアニン化合物は、中心金属（上記式（1）中の M ）がバナジウムの酸化物もしくはハロゲン化物、インジウムの酸化物もしくはハロゲン化物、またはスズの酸化物である。このため、フタロシアニン化合物の最大吸収波長（ λ_{max} ）は780nm以上に長波長側にシフトし、人体組織への透過性の高い780nm以上の近赤外光を照射することにより、フタロシアニン化合物は熱や一重項酸素を効率よく発生する。ゆえに、本発明に係るフタロシアニン化合物を用いることで、人体深く存在する腫瘍を破壊することができる。また、780～850nm（例えば、780nm、810nm）の波長域の半導体レーザがCD、プリンタ、光通信、3Dセンサーな

どに一般的に使用されている。このため、本発明のフタロシアニン化合物であれば、これらの半導体レーザを上記癌や腫瘍の治療に容易に転用できる。

[0013] また、本発明のフタロシアニン化合物は、1～8個の脂質由来の基を有する。このため、フタロシアニン化合物の最大吸収波長 (λ_{max}) を長波長側にシフトすると共に、脂質への溶解性を向上できる。ゆえに、本発明のフタロシアニン化合物はリポソーム製剤化に好適に使用できる。

[0014] なお、上記本発明の構成による上記作用効果の発揮のメカニズムは推測であり、本発明は上記推測に限定されない。

[0015] 以下、本発明の実施の形態を説明する。なお、本発明は、以下の実施の形態のみに限定されない。

[0016] 本明細書において、範囲を示す「X～Y」は、XおよびYを含み、「X以上Y以下」を意味する。また、特記しない限り、操作および物性等の測定は室温 (20～25℃) / 相対湿度40～50%RHの条件で測定する。

[0017] 本明細書において、上記式(1)中の、 Z_1 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_8 、 Z_9 、 Z_{12} 、 Z_{13} および Z_{16} の置換基を単に「 α 位の置換基」とも称する、または Z_1 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_8 、 Z_9 、 Z_{12} 、 Z_{13} および Z_{16} を総称して「 α 位」とも称する。同様にして、上記式(1)中の、 Z_2 、 Z_3 、 Z_6 、 Z_7 、 Z_{10} 、 Z_{11} 、 Z_{14} および Z_{15} の置換基を単に「 β 位の置換基」とも称する、または Z_2 、 Z_3 、 Z_6 、 Z_7 、 Z_{10} 、 Z_{11} 、 Z_{14} および Z_{15} を総称して「 β 位」とも称する。

[0018] 本発明のフタロシアニン化合物は、上記式(1)の構造を有する。

[0019] 上記式(1)中、Mは、バナジウムの酸化物もしくはハロゲン化物、インジウムの酸化物もしくはハロゲン化物、またはスズの酸化物を表わす。当該構成により、フタロシアニン化合物は、780nm以上 (特に810nm以上) の最大吸収波長 (λ_{max}) を示すことができる。また、リン脂質への溶解性を向上できる。これらのうち、フタロシアニン化合物の最大吸収波長のより長波長化の観点から、Mは、バナジウム酸化物、バナジウム塩化物、インジウム塩化物であることが好ましく、バナジウム酸化物、インジウム塩化物であることがより好ましく、バナジウム酸化物が特に好ましい。

[0020] 上記式(1)中、 $Z_1 \sim Z_{16}$ は、それぞれ独立して、脂質由来の基、置換基を有してもよいフェノキシ基、または置換基を有してもよいフェニルチオ基を表わす。ここで、 $Z_1 \sim Z_{16}$ は、同じであっても相互に異なるものであってもよい。

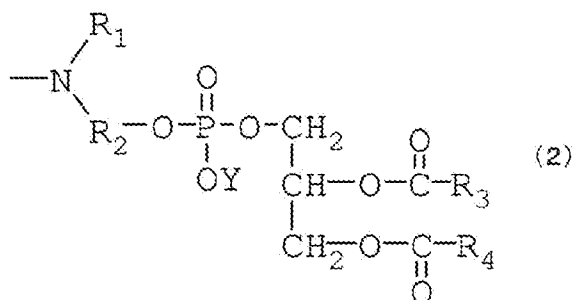
[0021] ここで、 $Z_1 \sim Z_{16}$ のうち1～8個が脂質由来の基であり、残りが置換基を有してもよいフェノキシ基(—O—Ph: Phは、無置換もしくは置換フェニル基である)またはフェニルチオ基(—S—Ph: Phは、無置換もしくは置換フェニル基である)である。ここで、 $Z_1 \sim Z_{16}$ のうち9個以上が脂質由来の基である場合には、分子量が大きくなり過ぎて吸光係数が小さくなり添加量が多くなり過ぎる。また、フタロシアニン化合物(色素分子)に対してリン脂質が多すぎてリポソーム形成が阻害されるため、好ましくない。したがって、リポソーム製剤化(脂質への溶解性)の観点から、 $Z_1 \sim Z_{16}$ に示す脂質由来の基の数は、好ましくは3～7個、より好ましくは4～6個であり、特に好ましくは4個である。

[0022] また、脂質由来の基の導入位置は、特に制限されず、 α 位(Z_1 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_8 、 Z_9 、 Z_{12} 、 Z_{13} 、 Z_{16})に導入しても、 β 位(Z_2 、 Z_3 、 Z_6 、 Z_7 、 Z_{10} 、 Z_{11} 、 Z_{14} 、 Z_{15})に導入しても、 α 位および β 位双方に導入してもよい。これらのうち、脂質由来の基は、 α 位に存在することが好ましく、各構成単位($Z_1 \sim Z_4$ の構成単位A; $Z_5 \sim Z_6$ の構成単位B; $Z_9 \sim Z_{12}$ の構成単位C; $Z_{13} \sim Z_{16}$ の構成単位D)の α 位の少なくとも一方に存在することがより好ましく、各構成単位の方の α 位にのみ存在することが特に好ましい。このように脂質由来の基をフタロシアニン骨格の α 位に導入することにより、得られるフタロシアニン化合物の最大吸収波長(λ_{max})をさらに長波長側にシフトできる(リポソーム製剤化した際に、より深い腫瘍に対して治療効果を奏しうる)。すなわち、本発明の好ましい形態では、 Z_1 、 Z_4 、 Z_5 、 Z_8 、 Z_9 、 Z_{12} 、 Z_{13} 、 Z_{16} のうち1～8個が脂質由来の基である。本発明のより好ましい形態では、 Z_1 および Z_4 の少なくとも一方、 Z_5 および Z_8 の少なくとも一方、 Z_9 および Z_{12} の少なくとも一方、ならびに Z_1

3およびZ₁₆の少なくとも一方が脂質由来の基である。本発明のより好ましい形態では、Z₁およびZ₄の一方、Z₅およびZ₈の一方、Z₉およびZ₁₂の一方、ならびにZ₁₃およびZ₁₆の一方が脂質由来の基である。

[0023] 本発明では、Z₁～Z₁₆のうち1～8個が脂質由来の基である。ここで、脂質由来の基との用語における「脂質」とは、分子中にリン酸または糖を含む複合脂質を意味する。複合脂質としては、部分構造としてリン酸エステルを持つリン脂質、および糖が結合した糖脂質がある。これらのうち、リポソーム製剤化（脂質への溶解性）、フタロシアニン化合物の最大吸収波長のより長波長化、汎用性の高さの観点から、リン脂質が好ましく、ホスファチジルコリン（例えば、ジオレオイルホスファチジルコリン、ジラウロイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン等）がより好ましい。ゆえに、脂質由来の基は、リン脂質由来の基であることが好ましく、下記式（2）で示されるリン脂質（ホスファチジルコリン）由来の基であることがより好ましい。

[0024] [化3]



[0025] 上記式（2）中、Yは、水素原子またはアルカリ金属を表わす。ここで、アルカリ金属としては、リチウム、ナトリウム、およびカリウムがある。これらのうち、リポソーム製剤化（脂質への溶解性）の観点から、Yは、水素原子、ナトリウムであることが好ましく、水素原子であることがより好ましい。

[0026] R₁は、水素原子または炭素原子数1～8のアルキル基を表わす。ここで、炭素原子数1～8のアルキル基は、炭素原子数1～8の直鎖、分岐鎖または

環状のアルキル基である。具体的には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、シクロヘキシル基、1, 3-ジメチルブチル基、1-イソプロピルプロピル基、1, 2-ジメチルブチル基、*n*-ヘプチル基、1, 4-ジメチルペンチル基、2-メチル-1-イソプロピルプロピル基、1-エチル-3-メチルブチル基、*n*-オクチル、2-エチルヘキシル基などが挙げられる。これらのうち、リポソーム製剤化（脂質への溶解性）の観点から、 R_1 は、水素原子または炭素原子数1～3のアルキル基が好ましく、水素原子、メチル基またはエチル基がより好ましく、水素原子が特に好ましい。

[0027] R_2 は、炭素原子数1～8のアルキレン基を表わす。ここで、炭素原子数1～8のアルキレン基は、炭素原子数1～8の直鎖、分岐鎖または環状のアルキレン基である。具体的には、メチレン基、エチレン基、*n*-プロピレン基、イソプロピレン基、*n*-ブチレン基、イソブチレン基、*sec*-ブチレン基、*tert*-ブチレン基、*n*-ペンチレン基、イソペンチレン基、ネオペンチレン基、1, 2-ジメチルプロピレン基、*n*-ヘキシレン基、シクロヘキシレン基、1, 3-ジメチルブチレン基、1-イソプロピルプロピレン基、1, 2-ジメチルブチレン基、*n*-ヘプチレン基、1, 4-ジメチルペンチレン基、2-メチル-1-イソプロピルプロピレン基、1-エチル-3-メチルブチレン基、*n*-オクチレン基、2-エチルヘキシレン基などが挙げられる。これらのうち、リポソーム製剤化（脂質への溶解性）の観点から、 R_2 は、炭素原子数1～5のアルキレン基が好ましく、炭素原子数1～3のアルキレン基がより好ましく、メチレン基またはエチレン基が特に好ましい。

[0028] R_3 および R_4 は、それぞれ独立して、炭素原子数8～24の置換基を有してもよいアルキル基またはアルケニル基を表わす。ここで、 R_3 および R_4 は、同じであってもまたは異なるものであってもよい。炭素原子数8～24のアルキル基としては、直鎖または分岐鎖のアルキル基が好ましい。具体的に

は、*n*-オクチル基、*n*-ノニル基、*n*-デシル、*n*-ウンデシル基、*n*-ドデシル基、*n*-トリデシル基、*n*-テトラデシル基、*n*-ペンタデシル基、*n*-ヘキサデシル基、*n*-ヘプタデシル、*n*-オクタデシル基、*n*-ノナデシル基、*n*-イコシル基、*n*-ヘンイコシル基、*n*-ドコシル基、*n*-トリコシル基、*n*-テトラコシル基等の直鎖のアルキル基；メチルヘプチル基、メチルオクチル基、メチルノニル基、メチルデシル基、メチルウンデシル基、メチルドデシル基、メチルトリデシル基、メチルテトラデシル基、メチルペンタデシル基、メチルヘキサデシル基、メチルヘプタデシル、メチルオクタデシル基、メチルノナデシル基、メチルイコシル基、メチルイコシル基、メチルヘンイコシル基、メチルドコシル基、メチルトリコシル基、ジメチルヘキシル基、ジメチルヘプチル基、ジメチルオクチル基、ジメチルノニル基、ジメチルデシル基、ジメチルウンデシル基、ジメチルドデシル基、ジメチルトリデシル基、ジメチルテトラデシル基、ジメチルペンタデシル基、ジメチルヘキサデシル基、ジメチルヘプタデシル基、ジメチルオクタデシル基、ジメチルノナデシル基、ジメチルイコシル基、ジメチルイコシル基、ジメチルヘンイコシル基、ジメチルドコシル基、トリメチルヘプチル基、トリメチルオクチル基、トリメチルノニル基、トリメチルデシル基、トリメチルウンデシル基、トリメチルドデシル基、トリメチルトリデシル基、トリメチルテトラデシル基、トリメチルペンタデシル基、トリメチルヘキサデシル基、トリメチルヘプタデシル基、トリメチルオクタデシル基、トリメチルノナデシル基、トリメチルイコシル基、トリメチルイコシル基、トリメチルヘンイコシル基、エチルヘキシル基、エチルヘプチル基、エチルオクチル基、エチルノニル基、エチルデシル基、エチルウンデシル基、エチルドデシル基、エチルトリデシル基、エチルテトラデシル基、エチルペンタデシル基、エチルヘキサデシル基、エチルヘプタデシル基、エチルオクタデシル基、エチルノナデシル基、エチルイコシル基、エチルイコシル基、エチルヘンイコシル基、エチルドコシル基、プロピルペンチル基、プロピルヘキシル基、プロピルヘプチル基、プロピルオクチル基、プロピルノニル基、プロピルデシル基、

プロピルウンデシル基、プロピルドデシル基、プロピルトリデシル基、プロピルテトラデシル基、プロピルペンタデシル基、プロピルヘキサデシル基、プロピルヘプタデシル基、プロピルオクタデシル基、プロピルノナデシル基、プロピルイコシル基、プロピルイコシル基、プロピルヘンイコシル基、ブチルペンチル基、ブチルヘキシル基、ブチルヘプチル基、ブチルオクチル基、ブチルノニル基、ブチルデシル基、ブチルウンデシル基、ブチルドデシル基、ブチルトリデシル基、ブチルテトラデシル基、ブチルペンタデシル基、ブチルヘキサデシル基、ブチルヘプタデシル、ブチルオクタデシル基、ブチルノナデシル基、ブチルイコシル基、ブチルイコシル基等の分岐鎖のアルキル基などが挙げられる。なお、上記分岐鎖のアルキル基の例において、分岐の位置は任意である。また、炭素数8～24のアルケニル基は、特に制限されず、上記直鎖または分岐鎖のアルキル基の構造中に1つ以上の炭素-炭素二重結合を有する構造のものが挙げられる。より具体的には、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基、ウンデセニル基、ドデセニル基、トリデセニル基、テトラデセニル基、ペンタデセニル基、ヘキサデセニル基、ヘプタデセニル基、オクタデセニル基、ノナデセニル基、イコセニル基、ヘンイコセニル基、ドコセニル基、トリコセニル基、テトラコセニル基、4, 8, 12-トリメチルトリデシル基などが挙げられる。これらのうち、リポソーム製剤化（脂質への溶解性）の観点から、 R_3 および R_4 は、それぞれ独立して、置換基を有してもよい炭素原子数10～22のアルキル基またはアルケニル基であることが好ましく、置換基を有してもよい炭素原子数13～20のアルキル基またはアルケニル基であることがより好ましく、無置換の炭素原子数15～18のアルケニル基であることがさらに好ましく、ヘプタデセニル基（特に $-(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7CH_3$ ）あることが特に好ましい。

[0029] すなわち、本発明の特に好ましい形態では、上記式(2)中、 R_1 は、水素原子、メチル基またはエチル基を表わし； R_2 は、炭素原子数1～3のアルキレン基を表わし； R_3 および R_4 は、それぞれ独立して、無置換の炭素原子数15～18のアルケニル基を表わし；および Y は、水素原子またはナトリウ

ムを表わす。

[0030] 脂質由来の基以外の $Z_1 \sim Z_{16}$ は、それぞれ独立して、置換基を有してもよいフェノキシ基または置換基を有してもよいフェニルチオ基であり、好ましくは置換基を有してもよいフェノキシ基である。ここで、脂質由来の基以外の $Z_1 \sim Z_{16}$ は、同じであってもまたは異なるものであってもよい。フェノキシ基またはフェニルチオ基が置換基を有する場合、置換基は、それぞれ、フェノキシ基またはフェニルチオ基に1～5個存在できる。置換基が複数個（2～5個）フェノキシ基またはフェニルチオ基に存在する場合には、これらの置換基は同種であってもまたは異種のいずれであってもよい。置換基の数は、特に制限されないが、好ましくは1～4個、より好ましくは2～3個、最も好ましくは2個である。また、置換基のフェノキシ基またはフェニルチオ基への結合位置は、特に制限されない。例えば、2個の置換基がフェノキシ基またはフェニルチオ基に結合する場合には、置換基は、これらの基の2, 6位、2, 5位、2, 4位、3, 4位、3, 5位などに結合でき、リポソーム製剤化（脂質への溶解性）、吸収波形のシャープ化（吸光係数の向上）の観点から、これらの基の2, 6位、2, 5位、2, 4位に結合することが好ましく、2, 6位、2, 5位に結合することがより好ましい。また、例えば、3個の置換基がフェノキシ基またはフェニルチオ基に結合する場合には、リポソーム製剤化（脂質への溶解性）、吸収波形のシャープ化（吸光係数の向上）の観点から、置換基は、2, 4, 6位、2, 5, 6位に結合することが好ましく、2, 4, 6位に結合することがより好ましい。

[0031] 本明細書において、「置換基」は、特に限定されず、例えば、ハロゲン原子、アシル基、アルキル基、フェニル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルキル基、ハロゲン化アルコキシ基、ニトロ基（ $-\text{NO}_2$ ）、アミノ基（ $-\text{NH}_2$ ）、アルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールアミノ基、アリールカルボニル基、カルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルコキシスルホニル基、アルキルチオ基、カルバモイル基、アリールオキシカルボニル基、オキシアルキルエーテル基、ヒド

ロキシル基（ $-\text{OH}$ ）、カルボキシル基（ $-\text{COOH}$ ）、シアノ基（ $-\text{CN}$ ）などが例示できるが、これらに限定されるものではない。これらのうち、リポソーム製剤化（脂質への溶解性）の観点から、ハロゲン原子、アルキル基が好ましく、ハロゲン原子、炭素原子数 1～6 個の直鎖または分岐鎖のアルキル基（特に炭素原子数 1～3 個の直鎖または分岐鎖のアルキル基）がより好ましい。

[0032] 上記において、同一の置換基で置換されることはない。すなわち、置換のアルキル基は、アルキル基で置換されることはない。上記置換基よりその一部をより具体的な例を挙げて以下に示す。

[0033] ここで、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子が挙げられる。好ましくは塩素原子である。

[0034] アシル基としては、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、ブチルカルボニル基、ペンチルカルボニル基、ヘキシルカルボニル基、ベンゾイル基、*p*-*t*-ブチルベンゾイル基など等が挙げられ、これらのうち、エチルカルボニル基が好ましい。

[0035] アルキル基は、炭素原子数 1～20 個の直鎖、分岐鎖または環状のアルキル基であり、好ましくは炭素原子数 1～8 個の直鎖、分岐鎖または環状のアルキル基である。具体的には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、シクロヘキシル基、1, 3-ジメチルブチル基、1-イソプロピルプロピル基、1, 2-ジメチルブチル基、*n*-ヘプチル基、1, 4-ジメチルペンチル基、2-メチル-1-イソプロピルプロピル基、1-エチル-3-メチルブチル基、*n*-オクチル基、2-エチルヘキシル基などが挙げられる。これらのうち、メチル基及びエチル基が好ましく、メチル基がより好ましい。

[0036] アルコキシル基は、炭素原子数 1～20 個の直鎖、分岐鎖または環状のアルコキシル基であり、好ましくは炭素原子数 1～8 個の直鎖、分岐鎖または

環状のアルコキシル基である。具体的には、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、1-イソプロピルプロポキシ基などが挙げられる。これらのうち、メトキシ基及びエトキシ基が好ましい。

[0037] ハロゲン化アルキル基とは、炭素原子数1～20個の直鎖、分岐鎖または環状のアルキル基の一部がハロゲン化されたものであり、好ましくは炭素原子数1～8個の直鎖、分岐鎖または環状のアルキル基の一部がハロゲン化されたものである。具体的には、クロロメチル基、ブロモメチル基、トリフルオロメチル基、クロロエチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、ブロモエチル基、クロロプロピル基、ブロモプロピル基などが挙げられる。

[0038] ハロゲン化アルコキシル基とは、炭素原子数1～20個の直鎖、分岐鎖または環状のアルコキシル基の一部がハロゲン化されたものであり、好ましくは炭素原子数1～8個の直鎖、分岐鎖または環状のアルコキシル基の一部がハロゲン化されたものである。具体的には、クロロメトキシ基、ブロモメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、クロロエトキシ基、2,2,2-トリクロロエトキシ基、ブロモエトキシ基、クロロプロポキシ基、ブロモプロポキシ基などが挙げられる。

[0039] アルキルアミノ基とは、炭素原子数1～20個のアルキル部位を有するアルキルアミノ基、好ましくは炭素原子数1～8個のアルキル部位を有するアルキルアミノ基である。具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*n*-ペンチルアミノ基、*n*-ヘキシルアミノ基、*n*-ヘプチルアミノ基、*n*-オクチルアミノ基、2-エチルヘキシルアミノ基などが挙げられる。これらのうち、メチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基及び*n*-ブチルアミノ基が好ましい。

- [0040] アリールアミノ基としては、アニリノ基、*o*-、*m*-若しくは*p*-トルイジノ基、1-, 2-若しくは1-, 3-キシリジノ基、*o*-、*m*-若しくは*p*-メトキシアニリノなどが挙げられる。
- [0041] アリールカルボニル基としては、フェニル基、ナフチル基を有するカルボニル基などが挙げられる。
- [0042] アルコキシカルボニル基とは、アルコキシル基のアルキル基部分にヘテロ原子を含んでもよい炭素数1~8個、好ましくは1~5個のアルコキシカルボニル基、またはヘテロ原子を含んでもよい炭素数3~8個、好ましくは5~8個の環状アルコキシカルボニル基を示す。具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。これらのうち、メトキシカルボニル基およびエトキシカルボニル基が好ましい。
- [0043] アルキルアミノカルボニル基としては、炭素数1~20のアルキル部位を有するアルキルアミノカルボニル基であり、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、*n*-プロピルアミノカルボニル基、*n*-ブチルアミノカルボニル基、*sec*-ブチルアミノカルボニル基、*n*-ペンチルアミノカルボニル基、*n*-ヘキシルアミノカルボニル基、*n*-ヘプチルアミノカルボニル基、*n*-オクチルアミノカルボニル基、2-エチルヘキシルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジ-*n*-プロピルアミノカルボニル基、ジ-*n*-ブチルアミノカルボニル基、ジ-*sec*-ブチルアミノカルボニル基、ジ-*n*-ペンチルアミノカルボニル基、ジ-*n*-ヘキシルアミノカルボニル基、ジ-*n*-ヘプチルアミノカルボニル基、ジ-*n*-オクチルアミノカルボニル基等が挙げられる。
- [0044] アルコキシスルホニル基としては、炭素数1~10のアルコキシ基を有するアルコキシスルホニル基であり、メトキシスルホニル基、エトキシスルホニル基、*n*-プロピルオキシスルホニル基、*n*-ブチルオキシスルホニル基

、*n*-ペンチルオキシスルホニル基、エチルヘキシルオキシスルホニル基等が挙げられる。

[0045] アルキルチオ基としては、炭素数1～10のアルキル部位を有するアルキルチオ基であり、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1,2-ジメチルプロピルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、1,3-ジメチルブチルチオ基、1-イソプロピルプロピルチオ基、1,2-ジメチルブチルチオ基、*n*-ヘプチルチオ基、1,4-ジメチルペンチルチオ基、2-メチル-1-イソプロピルプロピルチオ基、1-エチル-3-メチルブチルチオ基、*n*-オクチル基、2-エチルヘキシルチオ基等が挙げられる。

[0046] カルバモイル基としては、好ましくは炭素数1～20、より好ましくは炭素数1～16、特に好ましくは炭素数1～12であり、例えば、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基等が挙げられる。

[0047] アリールオキシカルボニル基としては、炭素数6～20のアリールオキシカルボニル基であり、例えば、フェニルオキシカルボニル基、ナフチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

[0048] オキシアルキルエーテル基としては、エチレングリコールヘプチルエーテル基、オキシエチレンオレイルエーテル基、オキシプロピレンブチルエーテル基、オキシプロピレン2-エチルヘキシルエーテル基等が挙げられる。

[0049] これらのうち、脂質由来の基以外の $Z_1 \sim Z_{16}$ は、それぞれ独立して、ハロゲン原子またはアルキル基で置換されてもよいフェノキシ基またはフェニルチオ基であることが好ましく；ハロゲン原子および炭素原子数1～8個の直鎖または分岐鎖のアルキル基からなる群より選択される少なくとも一種で置換されたフェノキシ基またはフェニルチオ基であることがより好ましく；塩素原子、メチル基およびエチル基からなる群より選択される2個の置換基で

置換されたフェノキシ基であることがさらに好ましく；2個の塩素原子または2個のメチル基で置換されたフェノキシ基であることが特に好ましい。

[0050] 本発明のフタロシアニン化合物の製造方法は、特に制限されるものではなく、特開平01-045474号公報、特開平02-282386号公報、特開平02-283769号公報、特開平02-175763号公報、特開2001-106689号公報、特開2009-57430号公報等の従来公知の方法を適当に利用することができる。好ましくは、フタロニトリル化合物に置換基を有してもよいフェノキシ基または置換基を有してもよいフェニルチオ基を導入してフタロシアニン前駆体Aを得た後、このフタロシアニン前駆体Aと金属塩とを環化反応して、フタロシアニン前駆体Bを得、このフタロシアニン前駆体Bに脂質由来の基を導入する方法が好ましく使用できる。なお、最終産物であるフタロシアニン化合物が2種以上の置換基を有してもよいフェノキシ基または置換基を有してもよいフェニルチオ基を有する場合には、置換基を有してもよいフェノキシ基または置換基を有してもよいフェニルチオ基の導入は、1段階で行ってもまたは複数回に分けて（各導入毎に）行ってもよい。同様にして、最終産物であるフタロシアニン化合物が2種以上の脂質由来の基を有する場合も、脂質由来の基の導入は、1段階で行ってもまたは複数回に分けて（各導入毎に）行ってもよい。以下、本発明のフタロシアニン化合物の好ましい製造方法を説明する。なお、本発明は、下記好ましい形態に限定されない。

[0051] 上記方法においてフタロニトリル化合物は、特に制限されないが、ベンゼン環上に結合する4つの水素原子がハロゲン原子（好ましくはフッ素原子及び塩素原子、特に好ましくはフッ素原子）で置換された化合物が使用できる。なお、ベンゼン環上に結合する4つの水素原子は、同じハロゲン原子で置換されてもまたは異なるハロゲン原子で置換されてもよい。また、ベンゼン環上に結合する4つの水素原子は、少なくとも一部がハロゲン原子で置換されていればよいが、好ましくは4つ全ての水素原子がハロゲン原子で置換される。すなわち、フタロニトリル化合物は、テトラフルオロフタロニトリル

、テトラクロロフタロニトリルが好ましく、テトラフルオロフタロニトリルが特に好ましい。フッ素原子は脂質由来の基のアミン基（式（２）中の－N（R₁）（R₂）－）と容易に求核置換する。このため、テトラフルオロフタロニトリルを出発原料として使用することにより、最終産物の収率を上げることができる。

[0052] 本発明に係るフタロシアニン化合物は、780nm以上の最大吸収波長（ λ_{max} ）を示す。このため、人体組織への透過性がより高い近赤外光を照射することが可能になり、最大吸収波長（ λ_{max} ）付近の近赤外光を照射すると、フタロシアニン化合物は熱または一重項酸素を発生する（これにより、癌または腫瘍細胞を殺傷できる）。また、780～850nm（例えば、780nm、810nm）の波長域の半導体レーザがCD、プリンタ、光通信、3Dセンサーなどに一般的に使用されている。このため、本発明のフタロシアニン化合物であれば、これらの半導体レーザを癌や腫瘍の治療に容易に転用できる。

[0053] 本発明に係るフタロシアニン化合物の最大吸収波長（ λ_{max} ）は、好ましくは780～1400nm、より好ましくは800～1000nm、特に好ましくは810～900nm以下である。本明細書において、「最大吸収波長（ λ_{max} ）」は、分光光度計（（株）日立ハイテクノロジーズ製：U-2910）を用いてテトラヒドロフラン中で測定した値を採用する。上記に加えて、本発明に係るフタロシアニン化合物は、脂質（特にリン脂質）に対して高い溶解性を示す。ゆえに、本発明のフタロシアニン化合物はリポソーム製剤化に好適に使用できる。すなわち、本発明は、本発明のフタロシアニン化合物および脂質を含むリポソーム製剤をも提供する。

[0054] また、上述したように、本発明に係るフタロシアニン化合物は、最大吸収波長（ λ_{max} ）付近の光を照射すると、熱や一重項酸素を発生する。ゆえに、本発明に係るフタロシアニン化合物またはリポソーム製剤は、温熱化学療法や光線力学療法による癌や腫瘍の治療に好適に使用できる。したがって、本発明は、本発明のフタロシアニン化合物またはリポソーム製剤を含む癌ま

たは腫瘍治療剤、あるいは癌または腫瘍治療のための本発明のフタロシアニン化合物またはリポソーム製剤の使用をも提供する。または、本発明は、本発明のリポソーム製剤を癌または腫瘍部位に投与することを有する、癌または腫瘍の治療方法をも提供する。好ましくは、治療上有効量の本発明のフタロシアニン化合物またはリポソーム製剤を、治療を必要とする患者の癌または腫瘍部位（患部）に投与した後、前記患部に光を照射して熱または一重項酸素を発生させることにより、癌または腫瘍を治療する。

[0055] 本明細書において、「癌」は、最初に発生したもの、即ち、原発性癌を意図し、「腫瘍」は、癌（原発癌）から転移したもの、即ち、転移性癌を意図する。また、本明細書では、「癌または腫瘍治療剤」を「癌／腫瘍治療剤」とも称する。

[0056] 本発明のリポソーム製剤は、本発明のフタロシアニン化合物を色素化合物として使用する以外は、WO 2013/51732号公報（米国特許出願公報第2014/369935号明細書）等の公知のリポソーム製剤と同様の成分や製法が適用できる。本発明のリポソーム製剤の好ましい形態を以下で説明する。なお、本発明は、下記好ましい形態に限定されない。

[0057] 本発明のリポソーム製剤は、本発明のフタロシアニン化合物および脂質を必須に含む。ここで、脂質としては、特に制限されず、リン脂質、糖脂質、ステロール、飽和または不飽和脂肪酸等を使用できる。このうち、リン脂質は、一般的に、分子内に長鎖アルキル基より構成される疎水性基とリン酸基より構成される親水性基とを持つ両親媒性物質である。具体的には、ホスファチジルコリン（例えば、ジオレオイルホスファチジルコリン、ジラウロイルホスファチジルコリン、ジミリス Toil ホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン等）、ホスファチジルグリセロール（例えば、ジオレオイルホスファチジルグリセロール、ジラウロイルホスファチジルグリセロール、ジミリス Toil ホスファチジルグリセロール、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール、ジステアロイルホスファチジルグリセロール等）、ホスファチジルエタノールアミ

ン（例えば、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン、ジラウロイルホスファチジルエタノールアミン、ジミリストイルホスファチジルエタノールアミン、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン、ジステアロイルホスファチジエタノールアミン等）、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、カルジオリピン、スフィンゴミエリン、卵黄レシチンおよび大豆レシチン、ならびにこれらの水素添加物（例えば、水素添加ホスファチジルコリン）などが挙げられる。糖脂質もまた、特に制限されず、例えば、グリセロ糖脂質（例えば、スルホキシリボシルグリセリド、ジグリコシルジグリセリド、ジガラクトシルジグリセリド、ガラクトシルジグリセリド、グリコシルジグリセリド）、スフィンゴ糖脂質（例えば、ガラクトシルセレブロシド、ラクトシルセレブロシド、ガングリオシド）などが挙げられる。ステロールもまた、特に制限されず、例えば、動物由来のステロール（例えば、コレステロール、コレステロールコハク酸、ラノステロール、ジヒドロラノステロール、デスモステロール、ジヒドロコレステロール）、植物由来のステロール（フィトステロール）（例えば、スチグマステロール、シトステロール、カンペステロール、ブラシカステロール）、微生物由来のステロール（例えば、チモステロール、エルゴステロール）などが挙げられる。飽和または不飽和の脂肪酸もまた、特に制限されず、例えば、パルミチン酸、オレイン酸、ステアリン酸、アラキドン酸、ミリスチン酸等の炭素数12～20の飽和または不飽和の脂肪酸が挙げられる。これらのうち、リン脂質、糖脂質が好ましく、リン脂質がより好ましく、ホスファチジルコリン、水素添加ホスファチジルコリンが特に好ましい。

[0058] 本発明のリポソーム製剤は、上記に加えて、さらに他の成分を含んでもよい。ここで、他の成分としては、安定化剤、糖類、酸化防止剤、親水性ポリマー、薬剤、診断剤、賦形剤／溶媒などが挙げられる。このうち、安定化剤としては、特に限定されないが、コレステロール、ジヒドロコレステロール、コレステロールエステル、フィトステロール、シトステロール、スチグマステロール、カンペステロール、コレスタノール、ラノステロール、2，4

ージヒドロラノステロール、1-オーステロールグルコシド、1-オーステロールマルトシド、1-オーステロールガラクトシドなどが挙げられる。これらのうち、コレステロールが好ましい。特にコレステロールは、リポソーム製剤の強度を向上できるため、好ましい。なお、本発明のフタロシアニン化合物は、コレステロールに対して高い溶解性を示す。糖類としては、特に限定されないが、グルコース、グリセロール、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、シュクロース、グルクロン酸、シアル酸、デキストラン、プルラン、アミロース、アミロペクチン、キトサン、マンナン、シクロデキストリン、ペクチン、カラギーナンなどが挙げられる。これらのうち、グルコースが好ましい。酸化防止剤としては、アスコルビン酸、尿酸、 α 、 β 、 γ 、 δ -トコフェロールなどが挙げられる。これらのうち、アスコルビン酸が好ましい。親水性ポリマーとしては、特に限定されないが、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリグリセリン（PG）、ポリプロピレングリコール（PPG）、フィコール、ポリビニルアルコール（PVA）、スチレン-無水マレイン酸共重合体、ジビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルメチルオキサゾリン、ポリエチルオキサゾリン、ポリヒドロキシプロピルオキサゾリン、ポリヒドロキシプロピルメタアクリルアミド、ポリメタアクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミド、ポリヒドロキシプロピルメタアクリレート、ポリヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリアスパルトアミド、合成ポリアミノ酸などが挙げられる。なお、上記親水性ポリマーは、脂質に結合していない側の末端がアルコキシ化（例えば、メトキシ化、エトキシ化、プロポキシ化）されていてもよい。これらのうち、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリグリセリン（PG）、ポリプロピレングリコール（PPG）が好ましく、PEGが特に好ましい。特にPEGは、リポソーム製剤を標的部位まで効率よく誘導できるという点で好ましい。また、PEGが存在することにより、リポソーム製剤の表面が滑らかになり、体液（例えば、血液）中でよりスムーズに流れる

という利点もある。薬剤としては、特に限定されないが、抗癌剤、抗生物質、ホルモン剤、抗炎症剤、ステロイド剤、血管拡張剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン受容体拮抗剤、平滑筋細胞の増殖・遊走阻害剤、血小板凝集阻害剤、抗凝固剤、ケミカルメディエーターの遊離阻害剤、血管内皮細胞の増殖促進または抑制剤、アルドース還元酵素阻害剤、メサンギウム細胞増殖阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、免疫抑制剤、免疫賦活剤、抗ウイルス剤、メイラード反応抑制剤、アミロイドーシス阻害剤、一酸化窒素合成阻害剤、AGEs (Advanced glycation endproducts) 阻害剤、ラジカルスカベンジャーなどが挙げられる。これらの薬剤は、治療される疾患の種類などによって適宜選択される。ここで、薬剤は、リポソーム製剤に内包されてもよい。診断剤としては、特に限定されないが、X線造影剤、超音波診断剤、放射性同位元素標識核医学診断薬、核磁気共鳴診断用診断薬などが挙げられる。これらの診断剤は、投与される部位などによって適宜選択される。賦形剤／溶媒としては、特に限定されないが、水、生理食塩水、医薬として許容される有機溶媒、コラーゲン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、水溶性デキストラン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、エチルセルロース、キサントガム、アラビアゴム、カゼイン、ゼラチン、寒天、ジグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ワセリン、パラフィン、ステアリルアルコール、ステアリン酸、ヒト血清アルブミン (HSA)、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS)、界面活性剤、生体内で許容できる緩衝液などが挙げられる。上記リン脂質、安定化剤、糖類、酸化防止剤、親水性ポリマー、薬剤、診断剤、賦形剤／溶媒は、それぞれ、単独で使用されてもまたは2種以上の混合物として使用されてもよい。また、上記リン脂質、安定化剤、糖類、酸化防止剤、親水性ポリマー、薬剤、診断剤、賦形剤／溶媒は、それぞれの1種または2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0059] 本発明のリポソーム製剤の形状は、特に制限されず、球状、略球状、楕円形等、公知と同様の形状が使用できる。また、本発明のリポソーム製剤（リポソーム）の大きさもまた、特に制限されず、公知と同様の大きさを採用できる。具体的には、球状または略球状である場合の、リポソーム製剤（リポソーム）の大きさ（直径）は、好ましくは20～250nm、より好ましくは50～200nmである。なお、本明細書において、リポソーム製剤（リポソーム）の大きさ（直径）は、統計学上信頼性のある数（例えば、300個以上）のリポソームの直径を動的光散乱法により測定し、これらの平均を算出することによって求められる。

[0060] 本発明のリポソーム製剤の製造方法は、WO 2013/51732号公報（US 2014/0369935 A1に相当）等の当該分野において既知の方法を同様にしてまたは適宜修飾して適用できる。例えば、フタロシアニン化合物および脂質ならびに必要であれば上記他の成分を溶媒（例えば、メタノール、エタノール、クロロホルム）に溶解し混合液を調製した後、溶媒を留去して、固形物を得、これを水性溶液（例えば、グルコースを含む緩衝液）中に添加して水和させ水和物（脂質膜）を得、これをフィルターに通す方法；超音波処理法、逆相蒸発法、超臨界または亜臨界の二酸化炭素を使用する調製法、マイクロ流路を使用する調製法などが使用できる。

[0061] また、本発明に係るフタロシアニン化合物またはリポソーム製剤を用いて癌／腫瘍治療剤を製造する方法もまた、WO 2013/51732号公報（US 2014/0369935 A1に相当）等の当該分野において既知の方法を同様にしてまたは適宜修飾して適用できる。例えば、フタロシアニン化合物および脂質ならびに必要であれば上記他の成分（薬剤を除く）を溶媒（例えば、メタノール、エタノール、クロロホルム）に溶解し混合液を調製した後、溶媒を留去して、固形物を得、これを薬剤を含む水溶液（例えば、グルコースを含む緩衝液）中に添加して水和させ水和物（脂質膜）を得、これをフィルターに通す方法；上記したようにしてリポソーム製剤を製造し、リポソーム製剤の脂質膜を薬剤を含む水溶液中で水和させる方法；リポ

ソーム製剤の脂質膜の内外にイオン勾配を形成して、薬剤をイオン勾配に従って脂質膜を通過させる方法などが使用できる。

[0062] 上記方法では、水和物（脂質膜）をフィルターに通過させているが、フィルターを備えたエクストルーダーを用いて強制的に通過させてもよい。これにより、実質的に一枚膜（ユニラメラ）のリポソームを製造することができる。また、フィルターの孔径は、リポソーム製剤を形成できるものであれば特に制限されず、通常と同様の孔径でありうる。具体的には、リポソーム製剤の形成性やサイズの制御しやすさならびに滅菌効果などの観点から、フィルターの孔径は、好ましくは $0.08 \sim 0.2 \mu\text{m}$ 程度である。また、上記したような大きさに制御するために、フィルターに複数回（例えば、 $3 \sim 30$ 回、好ましくは $10 \sim 20$ 回）通過させてもよい。また、必要であれば、より大きさを揃えるために、リポソーム製剤をサイズ分画してもよい。

[0063] 上述したように、本発明のリポソーム製剤は、光線温熱療法や光線力学療法に使用できる。リポソーム製剤は、通常、非経口で、例えば、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下への注射により投与される。あるいは、リポソーム製剤を、注射によりまたはカテーテルを介して腫瘍部位に直接投与してもよい。投与後、最大吸収波長付近の近赤外光を患部（腫瘍部位）に照射する。これにより、フタロシアニン化合物が熱または一重項酸素を発生して、腫瘍を殺傷（破壊）する。なお、リポソーム製剤の投与量や光照射条件（時間、強度等）などは、患者の重篤度、所望する治療効果などを考慮して適宜設定することができる。具体的には、リポソーム製剤は、リポソーム製剤に封入される薬物の有効投与量が癌／腫瘍の症状を治癒するまたは少なくとも一部の症状を改善するような量で投与される。投与時期は、癌／腫瘍が確認されてから投与されても、または癌／腫瘍の発症が予測される時に症状緩和のために予防的に投与されてもよい。また、投与期間は、癌／腫瘍の重篤度、患者の年齢、症状により適宜選択することができる。

[0064] 本発明のリポソーム製剤は、各種の癌／腫瘍、例えば、脳腫瘍、インスリノーマ、鼻腔癌、口腔癌、腎臓癌、肺癌、大腸癌、軟部肉腫、およびこれら

を原発癌とした腫瘍（転移性癌）（例えば、胸膜転移、腹膜転移）等を治療／予防することを目的とした光線温熱療法または光線力学療法に使用できる。

実施例

- [0065] 本発明の効果を、以下の実施例および比較例を用いて説明する。ただし、本発明の技術的範囲が以下の実施例のみに制限されるわけではない。なお、下記実施例において、特記しない限り、操作は室温（25℃）で行われた。また、特記しない限り、「%」および「部」は、それぞれ、「重量%」および「重量部」を意味する。
- [0066] なお、下記例に記載のフタロシアニン化合物の略称において、最初に β 位に置換する8個の置換基を表わし、その後に α 位に置換する8個の置換基を表わし、Phはフェニル基を表わし、Pcはフタロシアニン核を表わし、Pcの直前は中心金属を表わす。
- [0067] 合成例1：3-（2，6-ジメチルフェノキシ）-4，5-ビス（2，5-ジクロロフェノキシ）-6-フルオロフタロニトリルの合成
特開2001-106689号公報の合成例1に記載の方法により、3-（2，6-ジメチルフェノキシ）-4，5-ビス（2，5-ジクロロフェノキシ）-6-フルオロフタロニトリル140.7g（収率79.8モル%）を得た。
- [0068] 合成例2：VOPc（2，5-Cl₂PhO）₈（2，6-（CH₃）₂PhO）₄F₄（中間体VOPc）の合成
300mlの4ツ口フラスコに、三酸化ニバナジウム1.43g（9.53ミリモル）、p-トルエンスルホン酸一水和物3.64g（19.1ミリモル）およびベンゾニトリル60mlを加え、170℃に昇温し、攪拌下で約3時間保った。その後、還流温度まで昇温し、上記合成例1で合成された3-（2，6-ジメチルフェノキシ）-4，5-ビス（2，5-ジクロロフェノキシ）-6-フルオロフタロニトリル（置換フタロニトリル原料）30g（51.0ミリモル）を追加し、窒素雰囲気下で還流温度で4時間反応さ

せて、反応液を得た。

[0069] この反応液を冷却後、メタノール700mlと水150mlとの混合液中に投入して晶析し、得られた結晶を濾別し、80℃で一晩真空乾燥することによって、バナジウムフタロシアニンVOPc(2,5-Cl₂PhO)₈(2,6-(CH₃)₂PhO)₄F₄)を22.7g得た(置換フタロニトリル原料に対し、収率73.5モル%)。

[0070] 合成例3: ZnPc(2,5-Cl₂PhO)₈(2,6-(CH₃)₂PhO)₄F₄) (中間体ZnPc) の合成

上記合成例1で合成された3-(2,6-ジメチルフェノキシ)-4,5-ビス(2,5-ジクロロフェノキシ)-6-フルオロフタロニトリル(置換フタロニトリル原料)5.88g、ヨウ化亜鉛0.88gおよびベンゾニトリル9gを50mlの三口フラスコに投入し、190℃で約5時間反応させて反応液を得た。この反応液を冷却後、メタノール700mlと水150mlとの混合液中に反応液を投入して晶析し、得られた結晶を濾別し、80℃で一晩真空乾燥することによって、亜鉛フタロシアニンZnPc(2,5-Cl₂PhO)₈(2,6-(CH₃)₂PhO)₄F₄)を5.6g得た(置換フタロニトリル原料に対し収率92.6モル%)。

[0071] 合成例4: InClPc(2,5-Cl₂PhO)₈(2,6-(CH₃)₂PhO)₄F₄) (中間体InClPc) の合成

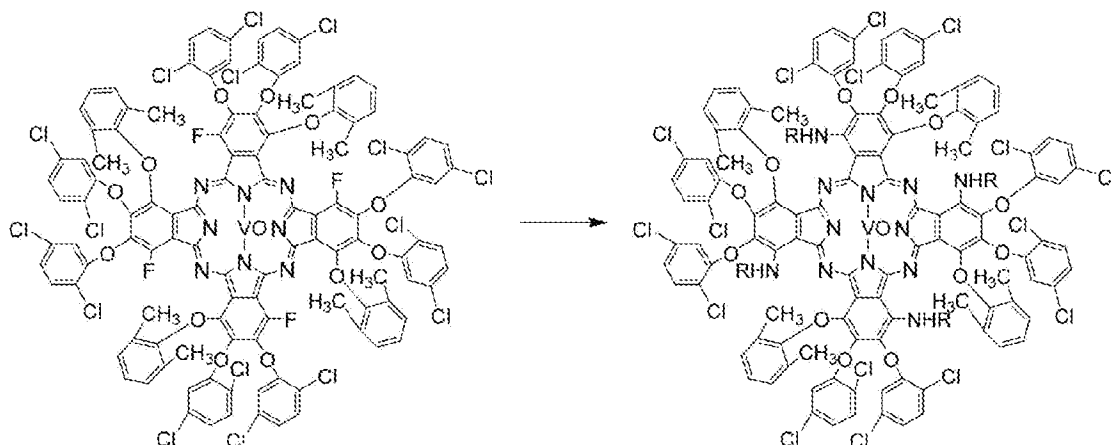
合成例3において、ヨウ化亜鉛を三塩化インジウム0.61gに変えた以外は全て合成例3と同様に操作しインジウムフタロシアニンInClPc(2,5-Cl₂PhO)₈(2,6-(CH₃)₂PhO)₄F₄)を4.5g得た(置換フタロニトリル原料に対し収率71.1モル%)。

[0072] 実施例1: リン脂質置換バナジウムフタロシアニン[VOPc(1,2-ジオレオイル-sn-グリセル-3-ホスホエタノールアミノ)₄(2,5-Cl₂PhO)₈(2,6-(CH₃)₂PhO)₄] の合成

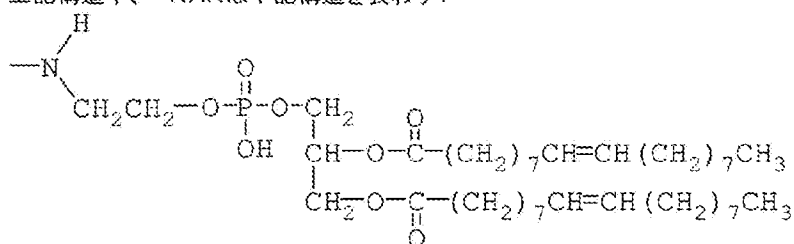
下記反応に従って、リン脂質置換バナジウムフタロシアニンを合成した。

[0073]

[化4]



上記構造中、一NHRは下記構造を表わす：



[0074] 合成例2で得られたVOPc (2, 5-Cl₂PhO)₈ (2, 6-(CH₃)₂PhO)₄F₄) (中間体VOPc) 1.21g及びベンゾニトリル8gを50mlの三口フラスコに投入し、110℃に昇温して、中間体VOPcを溶解させて、中間体VOPc溶液を調製した。その後、この中間体VOPc溶液に、リン脂質(1, 2-ジオレオイル-sn-グリセル-3-ホスホエタノールアミン) 4.09gを追加し、140℃で約3時間反応させた。その後、ベンゾニトリルを真空下で留去して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、クロロホルムを溶媒としてカラム精製(充填剤: シリカゲル60N、関東化学株式会社製)を行い、リン脂質置換バナジウムフタロシアニン[VOPc(1, 2-ジオレオイル-sn-グリセル-3-ホスホエタノールアミノ)₄(2, 5-Cl₂PhO)₈(2, 6-(CH₃)₂PhO)₄]を1.03g得た(中間体VOPcに対し収率43.3モル%)。

[0075] このようにして得られたリン脂質置換バナジウムフタロシアニンについて、分光光度計（（株）日立ハイテクノロジーズ製：U-2910）を用いてテトラヒドロフラン中で最大吸収波長（ λ_{max} ）を測定したところ、81

7 nmであった。

[0076] 実施例2：リン脂質置換インジウムフタロシアニン [InCIPc (1, 2-ジオレオイル-s n-グリセル-3-ホスホエタノールアミノ)₄ (2, 5-Cl₂PhO)₈ (2, 6-(CH₃)₂PhO)₄] の合成

実施例1において、合成例2で得られた中間体VOPcの代わりに、合成例4で得られたInCIPc (2, 5-Cl₂PhO)₈ (2, 6-(CH₃)₂PhO)₄F₄) (中間体InCIPc) 1.21 gを使用した以外は、実施例1と同様に操作して、リン脂質置換インジウムフタロシアニン [InCIPc (1, 2-ジオレオイル-s n-グリセル-3-ホスホエタノールアミノ)₄ (2, 5-Cl₂PhO)₈ (2, 6-(CH₃)₂PhO)₄] を1.03 g得た (中間体InCIPcに対し収率39.3モル%)。このようにして得られたリン脂質置換インジウムフタロシアニンについて、実施例1と同様にして最大吸収波長 (λ_{max}) を測定したところ、806 nmであった。

[0077] 比較例1：リン脂質置換亜鉛フタロシアニンの合成

実施例1において、合成例2で得られた中間体VOPcの代わりに、合成例3で得られたZnPC (2, 5-Cl₂PhO)₈ (2, 6-(CH₃)₂PhO)₄F₄) (中間体ZnPC) 1.21 gを使用した以外は、実施例1と同様に操作して、リン脂質置換亜鉛フタロシアニン [ZnPC (1, 2-ジオレオイル-s n-グリセル-3-ホスホエタノールアミノ)₄ (2, 5-Cl₂PhO)₈ (2, 6-(CH₃)₂PhO)₄] を0.96 g得た (中間体ZnPCに対し収率41.0モル%)。

[0078] このようにして得られたリン脂質置換亜鉛フタロシアニンについて、実施例1と同様にして最大吸収波長 (λ_{max}) を測定したところ、750 nmであった。

[0079] 実施例3：リポソーム製剤の作製

リン酸バッファー液 (D-PBS (-)、富士フイルム和光純薬 (株) 製) 1 L に約20 wt %濃度になるようグルコースを添加し、グルコース溶液

を調製した。

[0080] 50 ml のナスフラスコに、水素添加ホスファチジルコリン 3.88 mg、コレステロール 1.02 mg、実施例 1 で得られたリン脂質置換バナジウムフタロシアニン 0.271 mg を添加し、メタノール約 10 ml をさらに加え、溶液が均一になるまで約 65℃ で加熱攪拌した。その後、エバポレーターを用いて減圧しながらメタノールを完全に留去して、固形物を得た。この固形物に、上記グルコース溶液 3 ml を加えて 65℃ で 30 分間攪拌し水和し、脂質膜を得た。得られた脂質膜を、0.1 μm 孔径のフィルターを装着したエクストルーダー (Avanti Polar Lipids, Inc. 製) を用いて、65℃ でフィルターに 11 回通過させ、整粒した。その後、整粒物をリン酸バッファー液 (D-PBS (一)、富士フイルム和光純薬 (株) 製) で適宜希釈し、12,000×G で約 20 分間遠心分離して、リポソームを沈殿させた。上清を除いた後、リン酸バッファー液で再懸濁して、透明感のあるリポソーム分散液を得た。なお、得られたリポソームの平均粒子径 (直径) を動的光散乱法にて測定したところ、124 nm であった。

[0081] 実施例 4

実施例 3 において、リン脂質置換バナジウムフタロシアニンの代わりに、実施例 2 で得られたリン脂質置換インジウムフタロシアニンを使用した以外は、実施例 3 と同様に操作し、透明感のあるリポソーム分散液を得た。なお、得られたリポソームの平均粒子径 (直径) を動的光散乱法にて測定したところ、118 nm であった。

[0082] 比較例 2

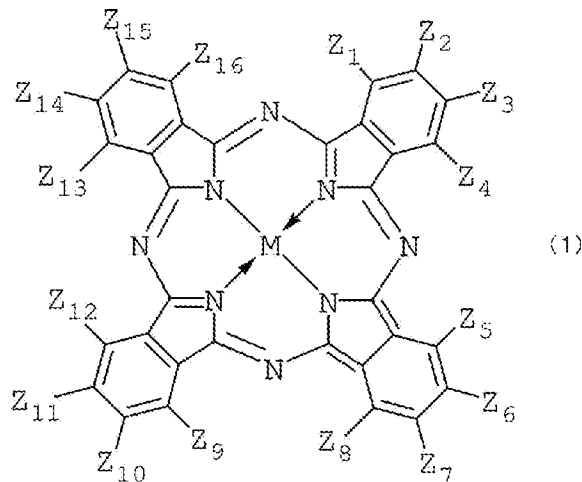
実施例 3 において、リン脂質置換バナジウムフタロシアニンの代わりに、比較例 1 で得られたリン脂質置換亜鉛フタロシアニンを使用した以外は、実施例 3 と同様に操作した。その結果、エクストルーダーを用いて整粒する際に、フィルターが目詰まりしたため、整粒ができず均一なリポソーム分散液を得ることができなかった。

- [0083] これらの結果から、実施例1のリン脂質置換バナジウムフタロシアニンおよび実施例2のリン脂質置換インジウムフタロシアニンを用いると、透明感があり均一なリポソーム分散液が得られる。一方、比較例1のリン脂質置換亜鉛フタロシアニンを用いた場合には、整粒不能で均一なリポソーム分散液が得られなかった。これは、リン脂質置換亜鉛フタロシアニンがメタノールに対して溶解性が低いためであると考察される。
- [0084] また、リン脂質置換バナジウムフタロシアニン ($\lambda_{\text{max}} = 817 \text{ nm}$) およびリン脂質置換インジウムフタロシアニン ($\lambda_{\text{max}} = 806 \text{ nm}$) は、リン脂質置換亜鉛フタロシアニン ($\lambda_{\text{max}} = 750 \text{ nm}$) に比して最大吸収波長が長波長側にシフトしている。このため、本発明に係るリポソーム製剤によれば、人体組織への透過性の高い800 nm以上の波長の光源を用いることができ、温熱化学療法や光線力学療法での高い効果が期待できる。
- [0085] 本出願は、2019年3月18日に提出された日本特許出願番号2019-049752号に基づいており、その開示内容は、参照され、全体として、組み入れられている。

請求の範囲

[請求項1] 下記式（1）：

[化1]



式中、 $Z_1 \sim Z_{16}$ は、それぞれ独立して、脂質由来の基、置換基を有してもよいフェノキシ基、または置換基を有してもよいフェニルチオ基を表わし、この際、 $Z_1 \sim Z_{16}$ のうち1～8個が脂質由来の基であり、

Mは、バナジウムの酸化物もしくはハロゲン化物、インジウムの酸化物もしくはハロゲン化物、またはスズの酸化物を表わす、

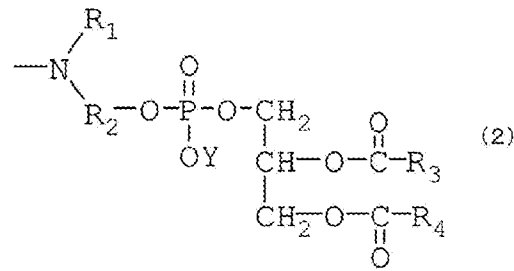
で示される、フタロシアニン化合物。

[請求項2] Z_1 および Z_4 の少なくとも一方、 Z_5 および Z_8 の少なくとも一方、 Z_9 および Z_{12} の少なくとも一方、ならびに Z_{13} および Z_{16} の少なくとも一方が脂質由来の基である、請求項1に記載のフタロシアニン化合物。

[請求項3] Z_1 および Z_4 の一方、 Z_5 および Z_8 の一方、 Z_9 および Z_{12} の一方、ならびに Z_{13} および Z_{16} の一方が脂質由来の基である、請求項2に記載のフタロシアニン化合物。

[請求項4] 前記脂質由来の基は、下記式（2）：

[化2]



式中、 R_1 は、水素原子または炭素原子数1～8のアルキル基を表わし、

R_2 は、炭素原子数1～8のアルキレン基を表わし、

R_3 および R_4 は、それぞれ独立して、置換基を有してもよい炭素原子数8～24のアルキル基またはアルケニル基を表わし、

Yは、水素原子またはアルカリ金属を表わす、

で示されるリン脂質由来の基である、請求項1～3のいずれか1項に記載のフタロシアニン化合物。

[請求項5] 上記式(2)中、 R_1 は、水素原子、メチル基またはエチル基を表わし； R_2 は、炭素原子数1～3のアルキレン基を表わし； R_3 および R_4 は、それぞれ独立して、無置換の炭素原子数15～18のアルケニル基を表わし；およびYは、水素原子またはナトリウムを表わす、請求項4に記載のフタロシアニン化合物。

[請求項6] 脂質由来の基以外の $\text{Z}_1 \sim \text{Z}_{16}$ は、それぞれ独立して、塩素原子、メチル基およびエチル基からなる群より選択される2個の置換基で置換されたフェノキシ基を表わす、請求項1～5のいずれか1項に記載のフタロシアニン化合物。

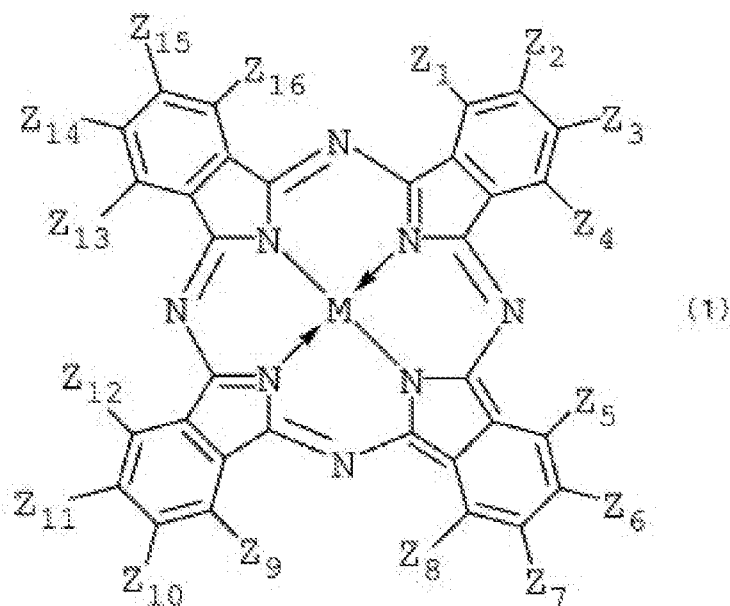
[請求項7] 請求項1～6のいずれか1項に記載のフタロシアニン化合物および脂質を含むリポソーム製剤。

[請求項8] 請求項1～6のいずれか1項に記載のフタロシアニン化合物または請求項7に記載のリポソーム製剤を含む癌または腫瘍治療剤。

補正された請求の範囲
[2020年7月20日(20.07.2020) 国際事務局受理]

[請求項1] 下記式(1):

[化1]



式中、 $Z_1 \sim Z_{16}$ は、それぞれ独立して、脂質由来の基、置換基を有してもよいフェノキシ基、または置換基を有してもよいフェニルチオ基を表わし、この際、 $Z_1 \sim Z_{16}$ のうち1～8個が脂質由来の基であり、
Mは、バナジウム、ニオブ、タングステンの酸化物もしくはハロゲン化物、インジウム、スズの酸化物もしくはハロゲン化物、またはスズの酸化物を表わす、
で示される、フタロシアニン化合物。

[請求項2] Z_1 および Z_4 の少なくとも一方、 Z_5 および Z_8 の少なくとも一方、 Z_9 および Z_{12} の少なくとも一方、ならびに Z_{13} および Z_{16} の少なくとも一方が脂質由来の基である、請求項1に記載のフタロシアニン化合物。

[請求項3] Z_1 および Z_4 の一方、 Z_5 および Z_8 の一方、 Z_9 および Z_{12} の一方、ならびに Z_{13} および Z_{16} の一方が脂質由来の基である、請求項2に記載のフタロシアニン化合物。

[請求項4] 前記脂質由来の基は、下記式(2):

[化2]

$$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array} \text{---O---P(=O)(OY)---O---CH}_2 \begin{array}{l} \text{---CH---O---C(=O)---R}_3 \\ | \\ \text{CH}_2\text{---O---C(=O)---R}_4 \end{array} \quad (2)$$

式中、R₁は、水素原子または炭素原子数1～8のアルキル基を表わし、

R₂は、炭素原子数1～8のアルキレン基を表わし、

R₃およびR₄は、それぞれ独立して、置換基を有してもよい炭素原子数8～24のアルキル基またはアルケニル基を表わし、

Yは、水素原子またはアルカリ金属を表わす、

で示されるリン脂質由来の基である、請求項1～3のいずれか1項に記載の
フタロシアニン化合物。

[請求項5] 上記式(2)中、 R_1 は、水素原子、メチル基またはエチル基を表わし; R_2 は、炭素原子数1~3のアルキレン基を表わし; R_3 および R_4 は、それぞれ独立して、無置換の炭素原子数15~18のアルケニル基を表わし;およびYは、水素原子またはナトリウムを表わす、請求項4に記載のフタロシアニン化合物。

[請求項6] 脂質由来の基以外のZ₁～Z₁₆は、それぞれ独立して、塩素原子、メチル基およびエチル基からなる群より選択される2個の置換基で置換されたフェノキシ基を表わす、請求項1～5のいずれか1項に記載のフタロシアニン化合物。

[請求項7] (追加) 前記脂質由来の基以外の基Z₁~Z₁₆は、それぞれ独立して、2, 5-ジクロロフェノキシ基または2, 6-ジメチルフェノキシ基である、請求項5に記載のフタロシアニン化合物。

- [請求項8] (追加) Z_1 および Z_4 の一方、 Z_5 および Z_8 の一方、 Z_9 および Z_{12} の一方、ならびに Z_{13} および Z_{16} の一方が2, 6-ジメチルフェノキシ基でありかつ他方が脂質由来の基であり、
 Z_2 、 Z_3 、 Z_6 、 Z_7 、 Z_{10} 、 Z_{11} 、 Z_{14} 、および Z_{15} が2, 5-ジクロロフェノキシ基である、請求項5に記載のフタロシアニン化合物。
- [請求項9] (補正後) 請求項1～8のいずれか1項に記載のフタロシアニン化合物および脂質を含むリポソーム製剤。
- [請求項10] (補正後) 請求項1～8のいずれか1項に記載のフタロシアニン化合物または請求項7に記載のリポソーム製剤を含む癌または腫瘍治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/011529

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61P35/00 (2006.01)i, C09B47/067 (2006.01)i, A61K9/127 (2006.01)i, A61K47/54 (2017.01)i, A61K31/555 (2006.01)i, A61K41/00 (2020.01)i
 FI: C09B47/067, A61P35/00, A61K9/127, A61K41/00, A61K47/54, A61K31/555
 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)

Int.Cl. A61P35/00, C09B47/067, A61K9/127, A61K47/54, A61K31/555, A61K41/00

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	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

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

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2013/051732 A1 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION TOTTORI UNIVERSITY) 11.04.2013 (2013-04-11), claim 1, paragraph [0008], examples	1-8
Y	JP 4-39361 A (NIPPON SHOKUBAI KAGAKU KOGYO CO., LTD.) 10.02.1992 (1992-02-10), page 4, upper left column, lower left column	1-8
Y	JP 2001-106689 A (NIPPON SHOKUBAI CO., LTD.) 17.04.2001 (2001-04-17), paragraphs [0002], [0058]	1-8
A	JP 2013-108060 A (YAMADA CHEM CO., LTD.) 06.06.2013 (2013-06-06), entire text	1-8
A	JP 2014-500273 A (PANAXEM CO., LTD.) 09.01.2014 (2014-01-09), entire text	1-8
A	JP 2018-522825 A (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 16.08.2018 (2018-08-16), entire text	1-8



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

"I" 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
18.05.2020

Date of mailing of the international search report
26.05.2020

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
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/JP2020/011529

WO 2013/051732 A1	11.04.2013	US 2014/0369935 A1 claim 1, paragraph [0070], examples EP 2764861 A1 CN 103874482 A
JP 4-39361 A	10.02.1992	(Family: none)
JP 2001-106689 A	17.04.2001	US 6323340 B1 column 1, paragraph [0002], columns 10-12 EP 1072959 A1
JP 2013-108060 A	06.06.2013	KR 10-2013-0045800 A TW 201323530 A
JP 2014-500273 A	09.01.2014	US 2013/0281679 A1 WO 2012/086857 A1 EP 2656847 A2 CN 103260626 A KR 10-2014-0027096 A
JP 2018-522825 A	16.08.2018	US 2018/0161272 A1 WO 2016/191556 A1 EP 3302436 A1 KR 10-2018-0010217 A CN 107847444 A

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61P 35/00(2006.01)i; C09B 47/067(2006.01)i; A61K 9/127(2006.01)i; A61K 47/54(2017.01)i; A61K 31/555(2006.01)i; A61K 41/00(2020.01)i FI: C09B47/067; A61P35/00; A61K9/127; A61K41/00; A61K47/54; A61K31/555		
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）） A61P35/00; C09B47/067; A61K9/127; A61K47/54; A61K31/555; A61K41/00		
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 1971-2020年 日本国実用新案登録公報 1996-2020年 日本国登録実用新案公報 1994-2020年		
国際調査で利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） CAplus/REGISTRY (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	WO 2013/051732 A1 (国立大学法人鳥取大学) 11.04.2013 (2013-04-11) 請求項 1, [0008], 実施例	1-8
Y	JP 4-39361 A (日本触媒化学工業株式会社) 10.02.1992 (1992-02-10) 第4頁左上欄、左下欄	1-8
Y	JP 2001-106689 A (株式会社日本触媒) 17.04.2001 (2001-04-17) [0002], [0058]	1-8
A	JP 2013-108060 A (山田化学工業株式会社) 06.06.2013 (2013-06-06) 全文	1-8
A	JP 2014-500273 A (パナクセム カンパニー リミテッド) 09.01.2014 (2014-01-09) 全文	1-8
A	JP 2018-522825 A (ザ ジェネラル ホスピタル コーポレーション) 16.08.2018 (2018-08-16) 全文	1-8
☐ 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、一般的な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 18.05.2020		国際調査報告の発送日 26.05.2020
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） 井上 明子 4Z 3230 電話番号 03-3581-1101 内線 3480

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/JP2020/011529

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2013/051732	A1	11.04.2013	US 2014/0369935 A1 請求項1, [0070], 実施例 EP 2764861 A1 CN 103874482 A	
JP	4-39361	A	10.02.1992	(ファミリーなし)	
JP	2001-106689	A	17.04.2001	US 6323340 B1 第1欄第2段落、第10-12欄 EP 1072959 A1	
JP	2013-108060	A	06.06.2013	KR 10-2013-0045800 A TW 201323530 A	
JP	2014-500273	A	09.01.2014	US 2013/0281679 A1 WO 2012/086857 A1 EP 2656847 A2 CN 103260626 A KR 10-2014-0027096 A	
JP	2018-522825	A	16.08.2018	US 2018/0161272 A1 WO 2016/191556 A1 EP 3302436 A1 KR 10-2018-0010217 A CN 107847444 A	