

(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  
2019年5月9日(09.05.2019)



(10) 国際公開番号

WO 2019/087957 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 51/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2018/039865

(22) 国際出願日: 2018年10月26日(26.10.2018)

(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 2017-212180 2017年11月1日(01.11.2017) JP

(71) 出願人: 日本メジフィジックス株式会社(NIHON  
MEDI-PHYSICS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1360075  
東京都江東区新砂3丁目4番10号 Tokyo (JP).  
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構  
(NATIONAL INSTITUTES FOR QUANTUM

AND RADIOLOGICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲  
毛区穴川四丁目9番1号 Chiba (JP).

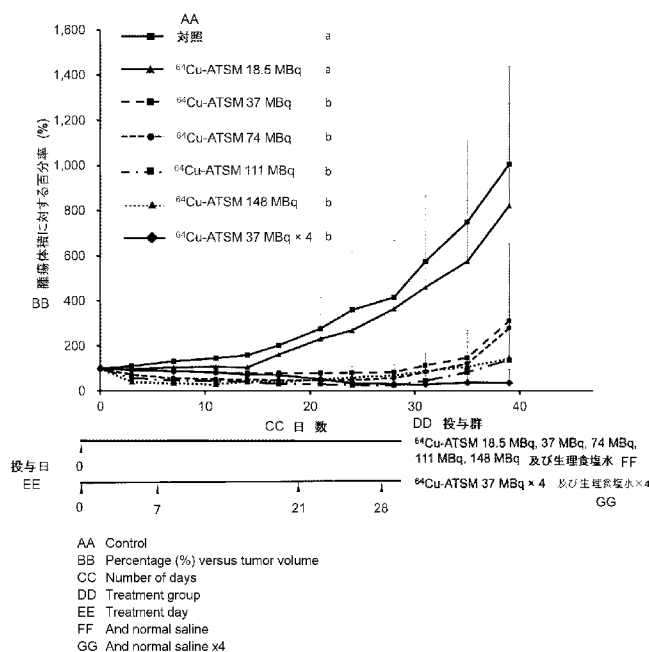
(72) 発明者: 吉井 幸恵(YOSHII Yukie); 〒2638555  
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 国  
立研究開発法人量子科学技術研究開発機構  
放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 松本 博  
樹(MATSUMOTO Hiroki); 〒1360075 東京都江  
東区新砂3丁目4番10号 日本メジフィ  
ジックス株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 井出正威(IDE Masatake); 〒1020076 東  
京都千代田区五番町3-1 五番町グランドビ  
ル9階井出国際特許事務所 Tokyo (JP).

(54) Title: RADIOACTIVE ANTITUMOR AGENT

(54) 発明の名称: 放射性抗腫瘍剤

[図1A]



(57) Abstract: This radioactive antitumor agent comprises a radioactive dithiosemicarbazone-copper complex as an active ingredient, and is characterized by being used in such a way that the radioactive dithiosemicarbazone-copper complex is administered multiple times to an organism requiring tumor treatment, at a radioactive dose that does not result in dose-limiting toxicity, as determined on the basis of hematological parameters. The multiple administration preferably consists of intermittent administration at time intervals allowing the hematological parameters to return to a normal range.

[続葉有]

(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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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: 腫瘍の治療を必要とする生体に対し、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体が血液学的パラメータを指標とした用量制限毒性を生じさせない放射能量で複数回投与されるように用いられることを特徴とする、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体を有効成分として含有する放射性抗腫瘍剤。前記複数回投与は、前記血液学的パラメータが正常範囲に回復する時間間隔で間欠的に投与されることからなることが好ましい。

## 明 細 書

発明の名称： 放射性抗腫瘍剤

### 技術分野

[0001] 本発明は、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体を用いた腫瘍の放射線治療に関する。

### 背景技術

[0002] 放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体は、低酸素部位やミトコンドリア機能障害の診断剤として知られている（例えば、特許文献1）。また、非特許文献1には、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体の一種である放射性Cu - ATSMが、低酸素領域を標的とした腫瘍の放射線治療剤として有用であることが記載されている。

[0003] また、近年、 $^{64}\text{Cu}$  - ATSMは、CD133陽性細胞に集積することが明らかとなった（非特許文献2）。非特許文献3及び4には、 $^{64}\text{Cu}$  - ATSMを用いて、腫瘍中のCD133陽性細胞の量を低減し、腫瘍が縮小できたことが報告されている。このため、放射性Cu - ATSMは、がん幹細胞の検出剤、及び、がん幹細胞を標的化したがんの予防・治療剤としての有用性も期待されている（特許文献2～4）。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0004] 特許文献1：特開平8－245425号公報

特許文献2：特開2010－13380号公報

特許文献3：特開2014－141457号公報

特許文献4：特開2016－210688号公報

#### 非特許文献

[0005] 非特許文献1：Jason S. Lewis et al (2001), *Pros. Natl. Acad. Sci.* vol. 98, 1206－1211

非特許文献2: Yukie Yoshii et al (2010), Nucleic Acid Med. Biol. vol. 37, 395-404

非特許文献3: Yukie Yoshii et al (2011), Nucleic Acid Med. Biol. vol. 38, 151-157

非特許文献4: Yukie Yoshii et al (2016), Cancer Lett. vol. 376, 74-82

## 発明の概要

[0006] しかしながら、最も予後の悪い悪性脳腫瘍の一つである膠芽腫の場合、治療効果が出る用量の放射性Cu-ATSMを投薬すると体重減少や血液毒性が出現することから、用量が制限されてしまうという課題があることがわかった。また、非特許文献1では、大腸癌細胞移植ハムスターに、4 mCiの<sup>64</sup>Cu-ATSMを72時間間隔で3回投与を行っているが、治療効果は十分とは言えなかった。

[0007] 本発明は上記事情に鑑みてなされたものであり、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体による抗腫瘍効果を高める技術を提供することにある。

[0008] 本発明者等は、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体を低用量で複数回投与することにより、膠芽腫のような腫瘍を効果的に放射線治療できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] したがって、本発明の一態様は、腫瘍の治療を必要とする生体に対し、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体が血液学的パラメータを指標とした用量制限毒性を生じさせない放射エネルギーで複数回投与されるように用いられることを特徴とする、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体を有効成分として含有する放射性抗腫瘍剤を提供する。

本発明の他の態様は、腫瘍の治療を必要とする生体に対し、血液学的パラメータを指標とした用量制限毒性を生じさせない放射エネルギーで複数回投与されるために用いられる放射性抗腫瘍剤を製造するための放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体の使用を提供する。

本発明のさらに他の態様は、腫瘍の治療を必要とする生体に対し、放射性

ジチオセミカルバゾン銅錯体を有効成分として含有する放射性抗腫瘍剤を、血液学的パラメータを指標とした用量制限毒性を生じさせない放射能量で複数回投与する方法を提供する。

[0010] 本発明によれば、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体の1回当たりの用量を血液学的パラメータを指標とした用量制限毒性を生じさせない放射能量として複数回投与することとしたので、毒性と腫瘍抑制効果とのバランスを保ちながら放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体の抗腫瘍効果を継続的に維持することができる。

### 図面の簡単な説明

[0011] [図1A]図1Aは、実施例で測定した、各投与群の39日間の腫瘍体積比（0日目の腫瘍体積に対する百分率）の変化を示すグラフである。

[図1B]図1Bは、対照群及び $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ 4回投与群（ $37\text{MBq} \times 4$ ）の0（投与前）、26、33及び39日目における腫瘍外観の代表例を示す写真である。

[図2]図2は、実施例における各投与群の80日間の生存曲線を示すグラフである。

[図3]図3は、実施例における各投与群のマウスの39日目までの体重変化を示すグラフである。図中「\*」は有意差検定した場合における有意差が認められたデータを示す。

[図4A]図4Aは、実施例において測定した白血球（WBC）の数の変化を示すグラフであり、図中、Controlは対照を意味し、Day XはX日目（ここでXは整数）を意味する。各日の棒グラフのバーは、左から順に、Control（対照）、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ 18.5MBq単回投与、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ 37MBq単回投与、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ 74MBq単回投与、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ 111MBq単回投与、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ 148MBq単回投与、及び $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ 37MBq4回投与の結果を示す。図中「\*」は有意差検定した場合における有意差が認められたデータを示す。

[図4B]図4Bは、実施例において測定した赤血球（RBC）の数の変化を示

すグラフであり、図中、Controlは対照を意味し、Day XはX日目（ここでXは整数）を意味する。各日の棒グラフのバーは、左から順に、Control（対照）、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}18.5\text{MBq}$ 単回投与、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}37\text{MBq}$ 単回投与、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}74\text{MBq}$ 単回投与、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}111\text{MBq}$ 単回投与、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}148\text{MBq}$ 単回投与、及び $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}37\text{MBq}$ 4回投与の結果を示す。図中「\*」は有意差検定した場合における有意差が認められたデータを示す。

[図4C]図4Cは、実施例において測定した血小板（PLT）の数の変化を示すグラフであり、図中、Controlは対照を意味し、Day XはX日目（ここでXは整数）を意味する。各日の棒グラフのバーは、左から順に、Control（対照）、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}18.5\text{MBq}$ 単回投与、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}37\text{MBq}$ 単回投与、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}74\text{MBq}$ 単回投与、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}111\text{MBq}$ 単回投与、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}148\text{MBq}$ 単回投与、及び $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}37\text{MBq}$ 4回投与の結果を示す。図中「\*」は有意差検定した場合における有意差が認められたデータを示す。

[図5A]図5Aは、実施例において測定した生化学的パラメータの変化を示すグラフであり、左側は尿素窒素（BUN）の変化、右側はクレアチニン（CRE）の変化を示す。図中、Contは対照を意味する。

[図5B]図5Bは、実施例において測定した生化学的パラメータの変化を示すグラフであり、左側はグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）の変化、右側はアルカリホスファターゼ（ALP）の変化を示す。図中、Contは対照を意味する。

## 発明を実施するための形態

### [0012] [放射性抗腫瘍剤]

本発明において、「抗腫瘍」とは、腫瘍の増加を抑制すること、更には、腫瘍を減少若しくは消滅することをいい、本発明の「抗腫瘍剤」は、腫瘍細胞を殺傷し、腫瘍の増殖を抑制し、更には、腫瘍を減少若しくは消滅できるものを有効成分として含有する剤をいう。

[0013] 本発明の放射性抗腫瘍剤は、各種の腫瘍に対し適用することができる。本発明の放射性抗腫瘍剤が適用される腫瘍としては、例えば、悪性膠芽腫等の悪性脳腫瘍を含む脳腫瘍の他、乳癌、前立腺癌、膵臓癌、胃癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、大腸癌、小腸癌、食道癌、十二指腸癌、舌癌、咽頭癌、唾液腺癌、神経鞘腫、肝臓癌、腎臓癌、胆管癌、子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌、膀胱癌、皮膚癌、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺癌、副甲状腺癌、鼻腔癌、副鼻腔癌、骨腫瘍、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎癌、精巣腫瘍、小児固形癌、肉腫、白血病などが挙げられる。これらの腫瘍は、原発性であっても転移性であってもよい。

[0014] 本発明において、「用量制限毒性」とは、7日以上持続する原疾患の増悪に依らない、グレード3（入院や侵襲的治療／画像下治療（IVR）／輸血／治療的内視鏡／手術などを要する高度の有害事象）以上の血液毒性、7日以上持続し、対症療法によって軽快しない、原疾患によらないグレード3以上の非血液毒性、あるいは原疾患の増悪に依らないグレード3以上のてんかん発作を除く神経系障害をいう。ここで「グレード」とは有害事象共通用語規準第4版（Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE v.4.0）で定義されるグレード1からグレード5の分類を示す。

[0015] 本発明において、「血液学的パラメータを指標とした用量制限毒性を生じさせない放射エネルギー」とは、臨床検査を行い、任意の有意水準で有意差検定を行った場合に二種以上の血球細胞数に有意な低下を認めない放射エネルギーをいい、好ましくは、白血球数、赤血球数及び血小板数からなる群から選択される二種以上の血球細胞数に有意な低下を認めない放射エネルギーをいう。

具体的にはマウス当たり7.5 MBq以上111 MBq以下をいい、好ましくは25 MBq以上50 MBq以下である。これはヒト相当量で30 MBq/kg以上450 MBq/kg以下であり、好ましくは100 MBq/kg以上200 MBq/kg以下に相当する。

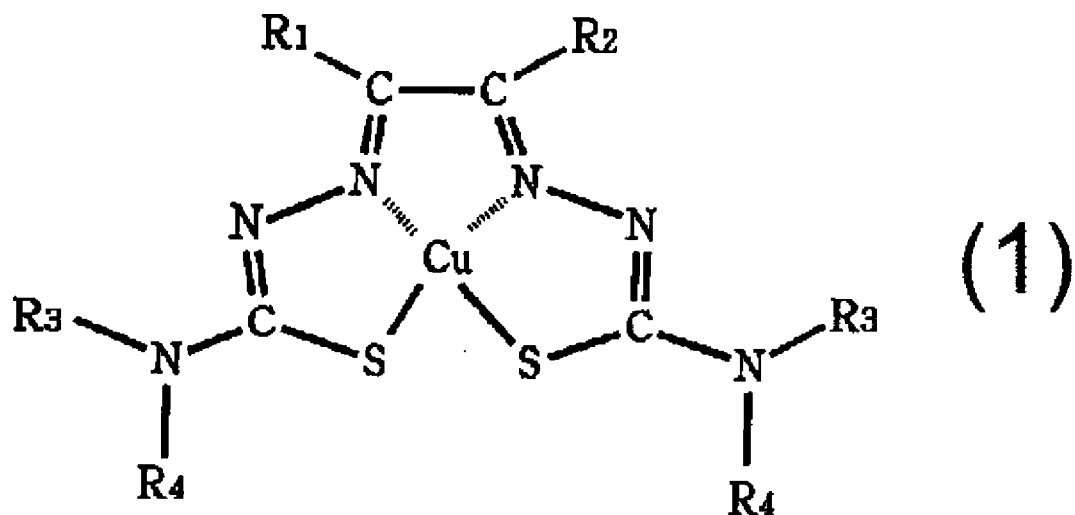
ここで、ヒト相当量とは、マウスの体重を20 g、体表面積換算係数を12.4として「マウス当たり投与量（MBq/body）×（1000/2

0) / 1 2. 4」より算出される数値である。

[0016] なお、有意差検定としては、パラメトリック検定又はノンパラメトリック検定が挙げられ、パラメトリック検定としてはStudentのt検定、分散分析（一次元配置分散分析、及び二次元配置分散分析）、多重比較分析などが挙げられ、ノンパラメトリック検定としてはマンホイットニーのU検定、ウィルコクソンの順位和検定、クラスカルウォーリス検定、フリードマン検定、ログランク検定などが挙げられるが、検定手法は周知のデータの平均値又は代表値の差を検定する手法であれば、これらに限定されない。

[0017] 本発明の放射性抗腫瘍剤は、下記式（1）で表される放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体をそのまま、あるいは薬理学的に許容され得る担体、希釈剤、若しくは賦形剤とともに製剤化されていけばよい。剤形は、経口投与又は非経口投与のいずれであってもよいが、例えば注射剤などの非経口投与の剤形が好ましい。

[0018] [化1]



[0019] 上記式（1）中の置換基  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  は、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、及びアルコキシ基からなる群より選ばれたものである。本発明において、上記式（1）中の置換基  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  のアルキル基及びアルコキシ基の炭素数は、好ましくは1～5の整数であり、より好ましくは1～3の整数である。本発明において、上記式（1）中の置換基  $R_1$ 、 $R_2$



、 $R_3$ 、 $R_4$ は、同一又は異なって水素原子又は炭素数1～3のアルキル基であることが好ましく、 $R_1$ 及び $R_2$ が同一又は異なって水素原子又は炭素数1～3のアルキル基であり、 $R_3$ が水素原子であり、 $R_4$ が炭素数1～3のアルキル基であることがより好ましく、 $R_1$ 及び $R_2$ が同一又は異なって水素原子又はメチル基であり、 $R_3$ が水素原子であり、 $R_4$ がメチル基であることが更に好ましい。

[0020] 上記式(1)中の銅の放射性同位体は、 $^{61}\text{Cu}$ 、 $^{62}\text{Cu}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 又は $^{67}\text{Cu}$ であることが好ましく、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ がより好ましい。 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ は飛程の短い $\beta$ 線も放出し、細胞を破壊するため、抗腫瘍効果を更に高めることができる。

[0021] 上記式(1)で表される放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体は、具体的には、

放射性グリオキザールービス(N4-メチルチオセミカルバゾン)銅錯体

、

放射性グリオキザールービス(N4-ジメチルチオセミカルバゾン)銅錯体、

放射性エチルグリオキザールービス(N4-メチルチオセミカルバゾン)銅錯体、

放射性エチルグリオキザールービス(N4-エチルチオセミカルバゾン)銅錯体、

放射性ピルブアルデヒドービス(N4-メチルチオセミカルバゾン)銅錯体、

放射性ピルブアルデヒドービス(N4-ジメチルチオセミカルバゾン)銅錯体、

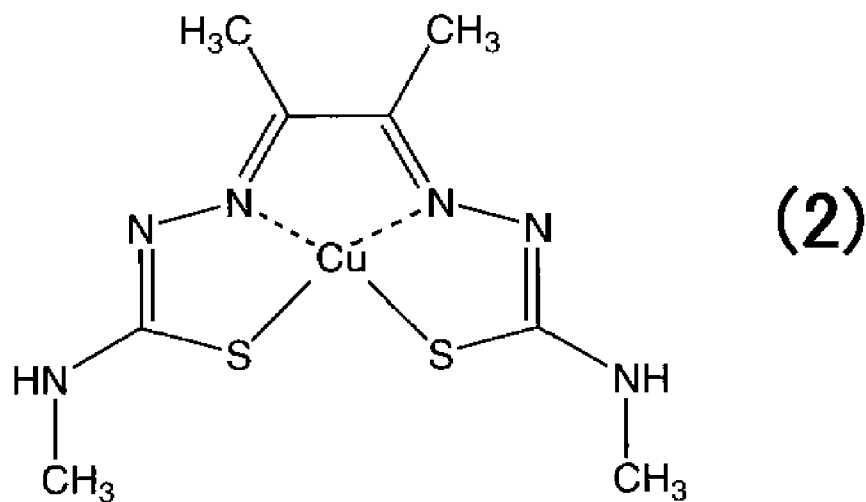
放射性ピルブアルデヒドービス(N4-エチルチオセミカルバゾン)銅錯体、

放射性ジアセチルービス(N4-メチルチオセミカルバゾン)銅錯体、

放射性ジアセチルービス(N4-ジメチルチオセミカルバゾン)銅錯体、

放射性ジアセチルビス（N4－エチルチオセミカルバゾン）銅錯体等が示される。中でも、下記式（2）で表される放射性ジアセチルビス（N4－メチルチオセミカルバゾン）銅錯体（本明細書において、放射性Cu－ATSMともいう。）又は放射性ピルブアルデヒドビス（N4－ジメチルチオセミカルバゾン）銅錯体（本明細書において、放射性Cu－PTSMともいう。）が好ましく、放射性Cu－ATSMがより好ましい。

[0022] [化2]



[0023] 式（2）中、Cuは銅の放射性同位体を示し、好ましくは $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ である。なお、上記式（2）中のCuが $^{64}\text{Cu}$ である放射性Cu－ATSMを本明細書では $^{64}\text{Cu}$ －ATSMともいう。

[0024] 本発明の放射性抗腫瘍剤は、例えば、以下の方法により製造することができる。

[0025] まず、Petering et al. (Cancer Res., 24, 367－372, 1964)に記載の方法によりジチオセミカルバゾン誘導体を合成する。すなわち、 $\alpha$ －ケトアルデヒドの1mol水溶液又は50体積％エタノール溶液を30～40分かけてチオセミカルバジド、N4－メチルチオセミカルバジド、N4－ジメチルチオセミカルバジド等の2.2mol含有5％氷酢酸溶液に50～60℃で滴下する。滴下中は反応液を攪拌

する。滴下終了後室温で数時間放置した後、冷却して結晶を分離する。結晶はメタノールに溶解して再結晶を行い精製する。

[0026] つづいて、放射性銅イオンを製造する。放射性銅イオンは、公知の方法により製造することができるが、 $^{64}\text{Cu}$ イオンは例えば、McCarthyらの方法 (Nuclear Medicine and Biology, vol. 24 (1), 1997, pp. 35 - 43)、又は、Obataらの方法 (Nuclear Medicine and Biology, vol. 30 (5), 2003, pp. 535 - 539) により得ることができる。 $^{67}\text{Cu}$ イオンは例えば、 $^{68}\text{Zn}(\text{p}, 2\text{p})^{67}\text{Cu}$ 反応から $^{67}\text{Cu}$ を生成した後、イオンクロマトグラフィー等を用いてターゲットから化学的に分離することにより得ることができる。

[0027] その後、上記ジチオセミカルバゾン誘導体をジメチルスルホキシド (DM SO) 溶液として、上記放射性銅イオンを含む溶液と接触させることにより、上記式 (1) で表される放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体を得ることができる。放射性Cu-ATSMは、例えば、Jalilianらの方法 (Acta Pharmaceutica, 59 (1), 2009, pp. 45 - 55)、「PET用放射性薬剤の製造および品質管理—合成と臨床使用へのてびき」(PET化学ワークショップ編)第4版(平成23年改定版)記載の方法、Tanakaらの方法 (Nuclear Medicine and Biology, vol. 33, 2006, pp. 743 - 50)、Lewisらの方法 (J. Nucl. Med., 2001, 42, 655 - 661) 等により製造することができる。

[0028] 本発明において、上記放射性抗腫瘍剤は所定の用量で反復投与される。本発明において「複数回投与」とは、一定の時間間隔において2以上の回数投与することを意味し、例えば、1日当たり1回若しくは複数回の投与、又は複数日当たり1回の投与を、2日～1ヶ月間継続することが挙げられる。本発明において、「複数回投与」は、血液学的パラメータが正常範囲に回復する時間間隔、好ましくは、投与前の血液学的パラメータと同等に回復するま

での時間間隔で間欠的に投与されることによって実施してもよい

[0029] 本発明の放射性抗腫瘍剤の投与対象は、腫瘍の治療を必要とする生体であり、例えば哺乳動物であり、好ましくはヒトである。本発明の放射性抗腫瘍剤の1回当たりの投与量は、投与の時間間隔、投与対象となる患者の種別、年齢、性別、体重、症状、投与法などによって異なり特に限定されないが、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体が血液学的パラメータ（たとえば、白血球、赤血球及び血小板の数）を指標とした用量制限毒性を生じさせない放射エネルギーに相当する投与量であればよい。その他、例えば、放射性抗腫瘍剤の投与から次の投与の時間までの体重減少率が10%以下となるような放射エネルギーに相当する投与量を設定することができる。これにより、放射性抗腫瘍剤の副作用を低減しつつ腫瘍細胞の殺傷効果を高めることができる。体重減少率は、「体重減少率(%) = { (放射性抗腫瘍剤の投与開始前の体重 - 放射性抗腫瘍剤の投与開始後の体重) / 放射性抗腫瘍剤の投与開始前の体重 } × 100」で表すことができ、「放射性抗腫瘍剤の投与開始後の体重」は、好ましくは、放射性抗腫瘍剤の投与開始から3日～2週間後の体重にすることができる。

## 実施例

[0030] 以下、実施例を記載して本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの内容に限定されるものではない。

[0031] (製造例1)  $^{64}\text{Cu}$ -ATSMの調製  
(ATSMの合成)

ジアセチル-ビス(N4-メチルチオセミカルバゾン) (ATSM) の合成は、Tanakaらの方法 (Nuclear Medicine and Biology, vol. 33, 2006, pp. 743-50) に準じた。

[0032] ( $^{64}\text{Cu}$ -ATSMの合成)

$^{64}\text{Cu}$ はMcCarthyらの方法 (Nuclear medicine and biology, vol. 24, 1997, pp. 35-43)

及びObataらの方法 (Nuclear medicine and biology, vol. 30, 2003, pp. 535-539) に準じて製造・精製した。ATSMと $^{64}\text{Cu}$ を用い、Tanakaらの方法 (上掲) に準じて $^{64}\text{Cu}$ -ATSMを合成した。また、製造後の薬剤は、薄層クロマトグラフ法 (TLC法) を用いて検定し、放射化学的純度95%以上のものを以下の実験に使用した。なお、TLCを用いた $^{64}\text{Cu}$ -ATSMの分析条件は下記のとおりである。

TLCプレート：シリカゲルプレート (製品名：Silica gel 60、メルク)

展開相：酢酸エチル

検出：フルオロイメージアナライザー (形式：FLA-7000、富士フイルム)

[0033] (実施例1) U87MG担がんマウスへの $^{64}\text{Cu}$ -ATSMの投与による抗腫瘍効果

ヒト膠芽腫由来のU87MG細胞は、ATCCより購入したものを増殖させて利用した。U87MG担がんモデルは、BALB/cヌードマウス (オス、6週齢、体重約20-25g、日本エス・エル・シーから入手) の脇腹部皮下にU87MG細胞 $1 \times 10^7$ 個を移植して作製した。この担がんマウスは、U87MG細胞の移植後、腫瘍径が5mm前後に到達した時点で、試験に供した。

[0034] 上記担がんマウスをランダムに6群 ( $n=7$ /群) に分け、それぞれの群に $^{64}\text{Cu}$ -ATSMを18.5、37、74、111及び148MBq並びに対照として生理食塩水をそれぞれ静脈内に単回投与した。残りの1群には、 $^{64}\text{Cu}$ -ATSMを37MBqの用量で0日目、7日目、21日目及び28日目に静脈内に合計4回投与した (37MBq $\times$ 4)。

また、以下の各評価において、データは平均値 $\pm$ 標準偏差で示し、生存曲線を除くデータの有意差検定は二元配置分散分析を用いた。生存曲線のデータについてはログランク検定を用いた。有意水準はいずれも5%を用いた。

## [0035] [評価1] 腫瘍成長

試験開始後、経時的に週2回、マウスの体重を計測するとともに、ノギスで腫瘍の大きさを計測した。腫瘍体積は、 $\text{腫瘍体積} = \text{長さ} \times \text{幅}^2 \times \pi / 6$ の式を用いて算出し、各日数目の腫瘍体積は0日目の初期腫瘍体積の百分率として求めた。結果を図1Aに示す。また、初期腫瘍体積を表1に示す。

## [0036] [表1]

表1：初期腫瘍体積

用量及び投与回数	初期腫瘍体積 (mm <sup>3</sup> ) <sup>1</sup>
対照	53.71 ± 8.38
<sup>64</sup> Cu-ATSM 18.5 MBq 1回	52.80 ± 9.39
<sup>64</sup> Cu-ATSM 37 MBq 1回	63.12 ± 10.92
<sup>64</sup> Cu-ATSM 74 MBq 1回	53.21 ± 10.07
<sup>64</sup> Cu-ATSM 111 MBq 1回	60.50 ± 16.19
<sup>64</sup> Cu-ATSM 148 MBq 1回	53.93 ± 9.51
<sup>64</sup> Cu-ATSM 37 MBq 4回	57.39 ± 16.29

注1：各群の間で有意差はなかった。

[0037] 図1Aは、各投与群の39日間の腫瘍体積比（0日目の腫瘍体積に対する百分率）の変化を示すグラフである。図1Aから、<sup>64</sup>Cu-ATSMを37、74、111及び148MBq単回投与した場合、対照群に比べて腫瘍成長が有意に抑制されたことがわかる。39日目における対照群の腫瘍体積比に対する<sup>64</sup>Cu-ATSM37、74、111及び148MBq単回投与群の腫瘍体積比の比率は、それぞれ0.82、0.31、0.28、0.14及び0.14であり、<sup>64</sup>Cu-ATSM単回投与の用量依存的な抗腫瘍効果が示され、111MBqでプラトーに達することが示された。<sup>64</sup>Cu-ATSM18.5MBq単回投与の場合、対照群よりも腫瘍成長を抑制するものの、有意差は見られなかった。37MBq<sup>64</sup>Cu-ATSMを4回投与した場合（37MBq×4）、対照群に比べて腫瘍成長の有意に高い抑制効果が見られた。39日目における対照群の腫瘍体積比に対する37MBq<sup>64</sup>Cu

－ A T S M 4 回投与群（37 MB q × 4）の腫瘍体積比の比率は、0.04であり、全投与群の中で最も低い値であった。

[0038] 図1Bは、対照群及び37 MB q <sup>64</sup>Cu－A T S M 4 回投与群（37 MB q × 4）の0（投与前）、26、33及び39日目における腫瘍外観の代表例を示す写真である。図1Bから、対照群では、腫瘍は経時的に顕著に成長したのに対し、37 MB q <sup>64</sup>Cu－A T S M 4 回投与（37 MB q × 4）による複数回投与の後は、腫瘍を目視で観測できず、マウス7匹のうち6匹については、図1Bに示されるように、39日目でも腫瘍をほとんど目視で観測できなかった。

[0039] [評価2] 生存曲線

試験開始後、腫瘍体積が人道的エンドポイントに至った時点で屠殺した。80日間の生存可能性（Survivability）を観測し、生存率を算出した。その結果を図2に示す

図2は、実施例における各投与群の80日間の生存曲線を示すグラフである。図2から、<sup>64</sup>Cu－A T S M 37、74、111及び148 MB q 単回投与群及び37 MB q <sup>64</sup>Cu－A T S M 4 回投与（37 MB q × 4）による複数回投与群の生存率は、対照群よりも高かった。加えて、<sup>64</sup>Cu－A T S M 111 MB q 単回投与群及び37 MB q <sup>64</sup>Cu－A T S M 4 回投与（37 MB q × 4）による複数回投与群は、<sup>64</sup>Cu－A T S M 18.5、37、74及び148 MB q 単回投与群に比べて、有意に長い生存期間を示した。単回投与群のうち、111 MB q 単回投与群が最も高い生存効果を示した。37 MB q <sup>64</sup>Cu－A T S M 4 回投与（37 MB q × 4）による複数回投与群は、111 MB q 単回投与群に比べて長い生存期間を示したが、これら2群の間に有意差は見られなかった。

[0040] [評価3] 体重変化

試験開始後、評価1のとおり測定した各投与群のマウスの体重変化を図3に示す。

図3から、7日目で<sup>64</sup>Cu－A T S M 111及び148 MB q 単回投与群

のマウスの体重が対照群に比べて有意に低下したが、その後、14日目までには正常な体重に戻り、その後は、対照と同様であった。37MBq<sup>64</sup>Cu-ATSM4回投与（37MBq×4）による複数回投与群では体重減少は見られなかった。

[0041] [評価4] 血液学的パラメータの測定

副作用を評価するため、上記担がんマウスと同様の処置を受けた非担がんマウス（n=5/群）を用いて血液学的パラメータ測定した。

血液学的パラメータの測定は、<sup>64</sup>Cu-ATSMの投与直前の開始時点（0日目）、並びに、<sup>64</sup>Cu-ATSMの投与後2、7、14、21、28、35、42及び49日目に、静脈から採取した血液を用いて、白血球、赤血球及び血小板の濃度を血液分析装置（日本光電社製セルタックMEK-6458）で測定することにより行った。結果を図4A～図4Cに示す。

[0042] 図4Aのグラフから、投与後2日目に<sup>64</sup>Cu-ATSM74及び111MBq単回投与群で白血球数の有意な低下が見られ、投与後7日目及び14日目に<sup>64</sup>Cu-ATSM111及び148MBq単回投与群白血球数の有意な低下が見られたが、いずれの数値も21日目には正常に戻ったことがわかる。

図4Bのグラフから、投与後7日目においてのみ<sup>64</sup>Cu-ATSM148MBq単回投与群で赤血球数の有意な低下が見られたが、14日目には正常に戻ったことがわかる。

図4Cのグラフから、投与後2及び7日目に<sup>64</sup>Cu-ATSM148MBq単回投与群で血小板数の有意な低下が見られ、投与後7日目に<sup>64</sup>Cu-ATSM111MBq単回投与群で血小板数の有意な低下が見られたが、14日目には正常に戻ったことがわかる。

図4A、図4B及び図4Cから、37MBq<sup>64</sup>Cu-ATSM4回投与（37MBq×4）による複数回投与群では、血液学的毒性の症状は見られず、試験期間を通じて健康な身体所見が維持された。

[0043] [評価5] 生化学的パラメータの測定



副作用を評価するため、上記担がんマウスと同様の処置を受けた非担がんマウス（ $n = 5$  / 群）を用いて生化学的パラメータを測定した。

生化学的パラメータの測定は、最初の $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ の投与後49日目に、心臓から採取した血液から調製したマウス血漿を用いて、肝機能についてはグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ及びアルカリホスファターゼの量、腎機能については尿素窒素及びクレアチニンの量を血液生化学分析装置（富士フイルム社製富士ドライケム7000VZ）で測定することにより行った。結果を図5A及び図5Bに示す。

[0044] 図5A及び図5Bから、投与後49日後、何れの投与群においても、腎機能に関する血中尿素窒素（BUN）及びクレアチニン（CRE）の量並びに肝機能に関するグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）及びアルカリホスファターゼ（ALP）の量について、対照（Cont）に比べて有意差は見られなかったことがわかる。これは、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ の何れの投与群においても肝機能及び腎機能に変化が見られなかったことを意味する。

[0045] [考察]

以上から、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ の単回投与は用量依存性の治療効果を奏し、腫瘍成長を有意に抑制し、U87MG膠芽腫に対する延命作用もあるが、用量依存性の僅かな血液学的毒性及び体重減少が見られた。これに対し、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ の複数回投与（ $37\text{MBq} \times 4$ ）の場合、腫瘍成長を抑制し、U87MG膠芽腫に対する延命効果もあり、有意な副作用を伴うことなくより良好な抗腫瘍効果を奏した。膠芽腫に有効な治療法が無いことに鑑みれば、本発明による $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ の複数回投与は、この致死的な疾患をほとんど副作用無く治療するための新しい治療法となり得る。

[0046] より詳細には、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ の単回投与は39日間に用量依存性の治療効果を示し、特に111及び148MBq単回投与群では対照群に比べて有意に腫瘍成長を抑制したが、111MBq単回投与群だけしか対照群に比べて有意な延命作用を示さなかった。 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ 111及び148M

Bq単回投与群は、僅かな体重減少並びに白血球数及び血小板数の有意な減少を示した。さらに、148MBq単回投与群では、赤血球数の有意な減少といった毒性を示し、この毒性によって、延命効果が損なわれた可能性がある。

[0047] 本発明による $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ の複数回投与（37MBq $\times$ 4）によれば、対照に比べて有意に腫瘍を抑制し延命する効果が得られ、副作用を低減させた状態又はほとんど伴わない状態で $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ による治療効果を享受することができる。また、本発明による $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ の複数回投与（37MBq $\times$ 4）では、体重減少も血液、肝、あるいは腎に対する毒性も生じない。したがって、本発明による $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ の複数回投与によれば、腫瘍成長を効果的に抑制し、膠芽腫等の腫瘍に対する延命効果を得ることができ、さらには、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ 投与による毒性の低下も達成することができる。

[0048] 膠芽腫は、通常、血管系の機能不全を伴い、低酸素状態を引き起こす。上記実施例でモデルとして使用したU87MG担がんマウスは、低酸素状態に起因してHIF-1 $\alpha$ を高発現する。膠芽腫組織中の低酸素環境によってHIF-1 $\alpha$ が誘導され、腫瘍の再増殖、転移といった悪性挙動が生じる。PETによる臨床研究によれば、 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ はHIF-1 $\alpha$ を高度に発現している高い悪性段階にある膠芽腫に集積することが示されている。 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ は、腫瘍組織の低酸素領域を、血液灌流が乏しい場合でも標的にできる。 $^{64}\text{Cu}$ から出される $\beta$ -粒子やオージェ電子は腫瘍細胞を損傷することができる。特に、高LETオージェ電子は、DNAに深刻な損傷を与え、腫瘍細胞のポストミトティックアポトーシス(post-mitotic apoptosis)を誘起する。 $^{64}\text{Cu}-\text{ATSM}$ は、このユニークな特徴ゆえに、膠芽腫の治療効果に大きく寄与することができる。

[0049] なお、実施例におけるマウス当たり18.5MBq、37MBq、74MBq、111MBq、148MBqの投与量は、体表面積換算係数を用いて

ヒト相当量に換算すると、順に  $75 \text{ MBq/kg}$ 、 $150 \text{ MBq/kg}$ 、 $300 \text{ MBq/kg}$ 、 $450 \text{ MBq/kg}$ 、 $600 \text{ MBq/kg}$  に相当する。

[0050] ここで、 $^{64}\text{Cu-ATSM}$ による内部被ばく線量は、肝臓で最大であり、 $0.108 \text{ mSv/MBq}$ であった。つまり、 $^{64}\text{Cu-ATSM}$ を  $150 \text{ MBq/kg}$  を体重  $60 \text{ kg}$  のヒトに投与した場合、肝臓では  $16.2 \text{ mGy/kg}$ 、全身では  $972 \text{ mSv}$  の被ばく線量となる。この被ばく線量を通常の放射線治療に当てはめると  $1.215 \text{ Gy}$  の1回照射と同等の被ばくにあたり、放射線治療における通常分割照射の1回照射線量 ( $1.8 \sim 2.0 \text{ Gy}$ ) より低い。また、 $450 \text{ MBq/kg}$  を体重  $60 \text{ kg}$  のヒトに投与した場合、肝臓では  $48.6 \text{ mGy/kg}$ 、全身では  $2,916 \text{ mSv}$  の被ばく線量となる。通常分割照射における肝臓の耐容線量は5年で5%に副作用を生じる線量として  $30 \text{ Gy}$  であるから、 $3 \text{ Gy}$  程度の通常放射線治療にあたる投与を合計4回投与した場合の合計線量は  $11.66 \text{ Gy}$  となり、前記肝臓の耐容線量より低い。

[0051] また、本発明者等は、正常マウス組織における生体内分布に基づいた  $^{64}\text{Cu-ATSM}$  のヒトにおける照射線量の見積もりについて報告を行っている (Yoshii Y, Furukawa T, Matsumoto H, Yoshimoto M, Kiyono Y, Zhang MR, Fujibayashi Y, and Saga T (2016) Cu-ATSM therapy targets regions with activated DNA repair and enrichment of CD133 cells in an HT-29 tumor model: Sensitization with a nucleic acid antimetabolite. Cancer Lett 376: 74-82 及び Yoshii Y, Matsumoto H, Yoshimoto M, Furukawa T, Morokoshi Y, Sogawa C, Zhang MR, Wakizaka H, Yoshii H, Fujibayashi Y, and Saga T (2014) Controlled administration of penicillamine reduces radiation exposure in critical organs during  $^{64}\text{Cu-ATSM}$  internal radiotherapy: a novel strategy for liver protection. PloS one 9: e86996参照)。肝臓、赤色骨髄及び卵巣は、 $^{64}\text{Cu-ATSM}$ 療法において照射線量の低い臓器であることがわかっており、マウス当たり  $37 \text{ MBq}$  から算出された  $^{64}\text{Cu-ATSM}$  の治療投与量におけるヒトのこれらの組織に対する推定

照射線量は、上記報告の許容用量に比べて低い。したがって、本発明によるヒトに対する $^{64}\text{Cu}$ -ATSMの複数回投与における用量は、本発明におけるマウスにおける治療効果及び毒性のデータに基づいて適宜決定することができる。また、本発明におけるヒトに対する $^{64}\text{Cu}$ -ATSM療法の際に腫瘍及び組織の照射線量を監視するために $^{64}\text{Cu}$ -ATSMのPETイメージングを行ってもよく、これにより、がんのセラノスティクス (theranostics) を行うことができる。

[0052] この出願は、2017年11月1日に出願された日本出願特願2017-212180号を基礎とする優先権を主張し、その開示の総てをここに取り込む。

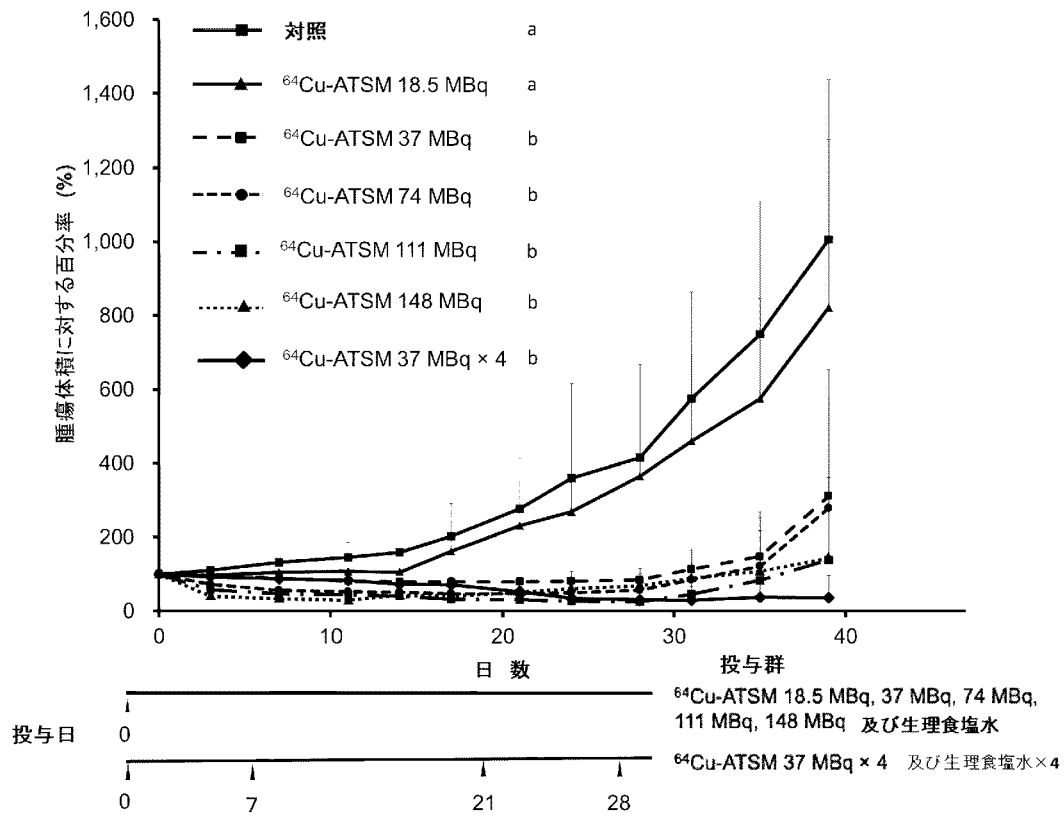
## 請求の範囲

- [請求項1] 腫瘍の治療を必要とする生体に対し、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体が血液学的パラメータを指標とした用量制限毒性を生じさせない放射エネルギーで複数回投与されるように用いられることを特徴とする、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体を有効成分として含有する放射性抗腫瘍剤。
- [請求項2] 前記放射エネルギーが、二種以上の血球細胞数に有意な低下を生じさせない放射エネルギーである、請求項1に記載の放射性抗腫瘍剤。
- [請求項3] 前記複数回投与が、前記血液学的パラメータが正常範囲に回復する時間間隔で間欠的に投与されることからなる、請求項1又は2に記載の放射性抗腫瘍剤。
- [請求項4] 前記血液学的パラメータが正常範囲に回復する時間間隔が、投与前の血液学的パラメータと同等に回復するまでの時間間隔である、請求項3に記載の放射性抗腫瘍剤。
- [請求項5] 前記放射エネルギーが30MBq/kg以上450MBq/kg以下である、請求項1から4のいずれか1項に記載の放射性抗腫瘍剤。
- [請求項6] 前記放射エネルギーが100MBq/kg以上200MBq/kg以下である、請求項5に記載の放射性抗腫瘍剤。
- [請求項7] 前記放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体の銅がCu-64又はCu-67である、請求項1から6のいずれか1項に記載の放射性抗腫瘍剤。
- [請求項8] 前記腫瘍が悪性脳腫瘍である、請求項1から7のいずれか1項に記載の放射性抗腫瘍剤。
- [請求項9] 前記悪性脳腫瘍が悪性膠芽腫である、請求項8に記載の放射性抗腫瘍剤。
- [請求項10] 腫瘍の治療を必要とする生体に対し、血液学的パラメータを指標とした用量制限毒性を生じさせない放射エネルギーで複数回投与されるために用いられる放射性抗腫瘍剤を製造するための放射性ジチオセミカルバ

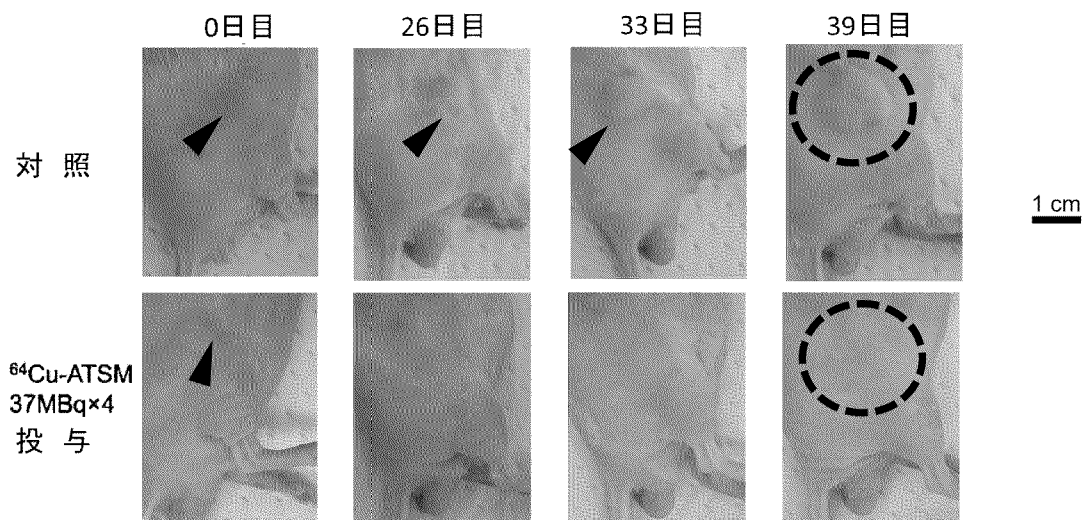
ゾン銅錯体の使用。

[請求項11]      腫瘍の治療を必要とする生体に対し、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体を有効成分として含有する放射性抗腫瘍剤を、血液学的パラメータを指標とした用量制限毒性を生じさせない放射エネルギーで複数回投与する方法。

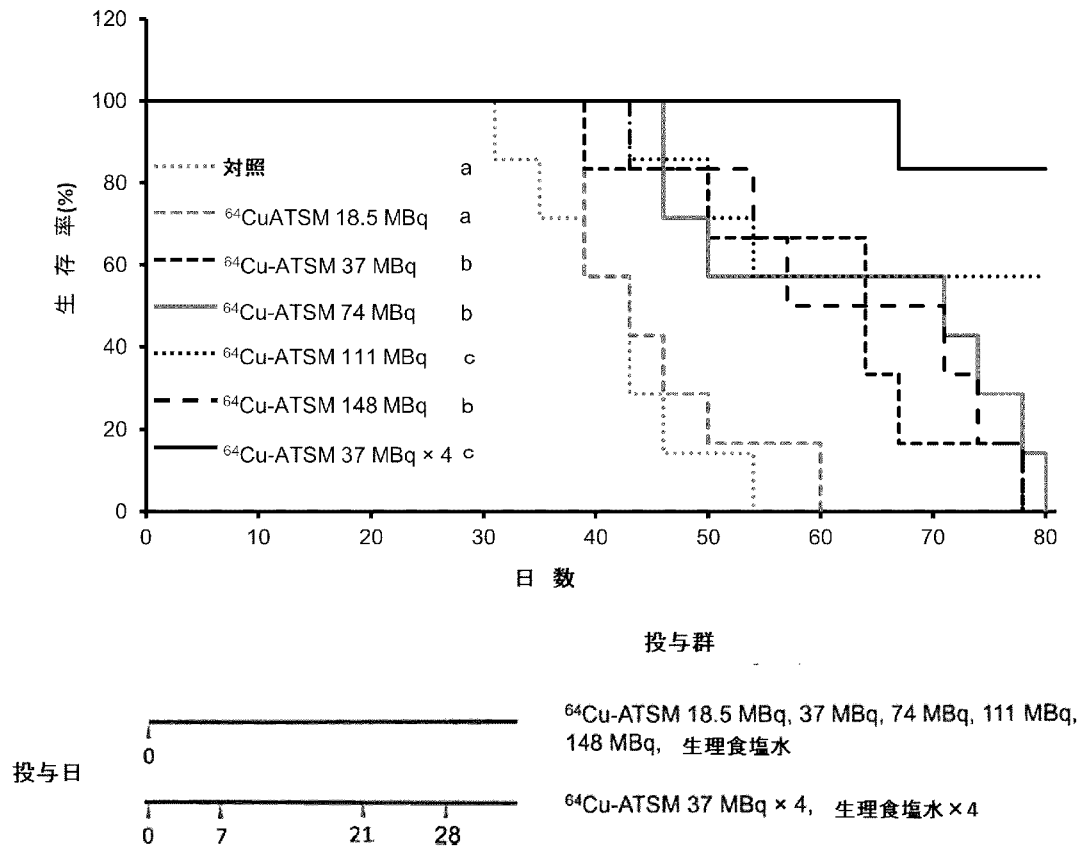
[図1A]



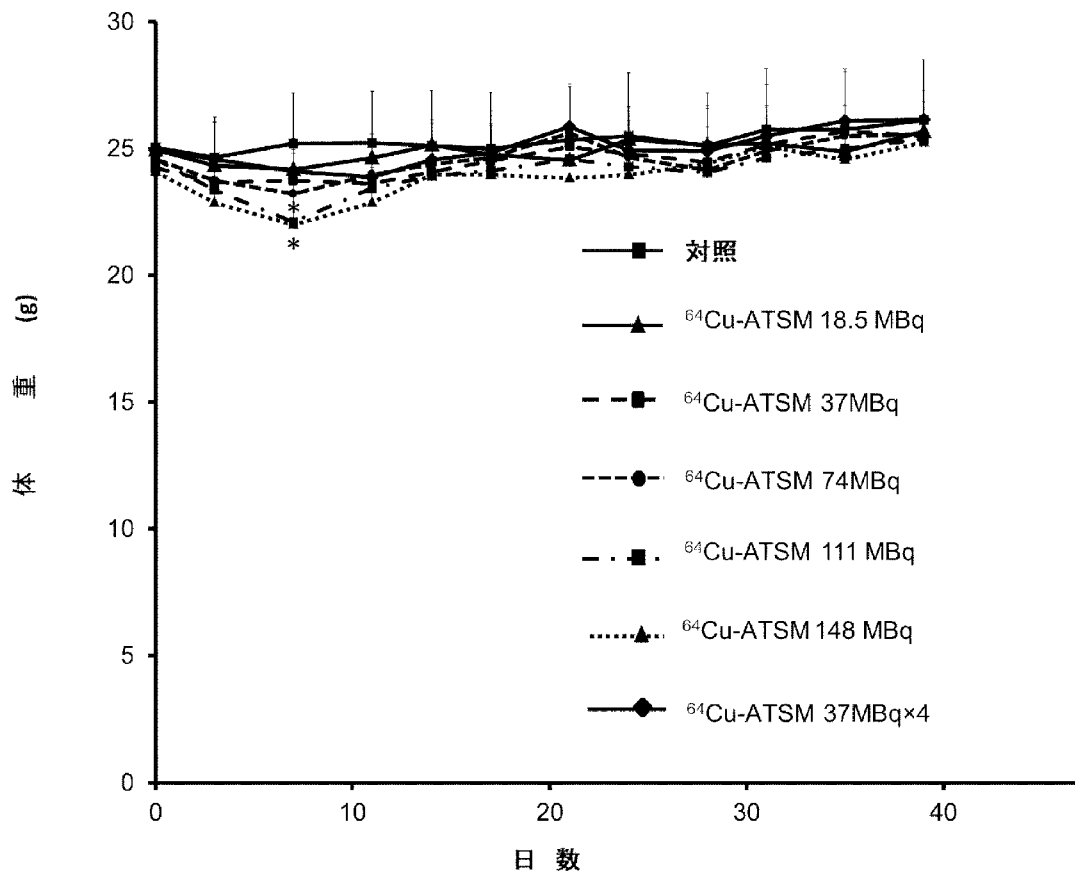
[図1B]



[図2]

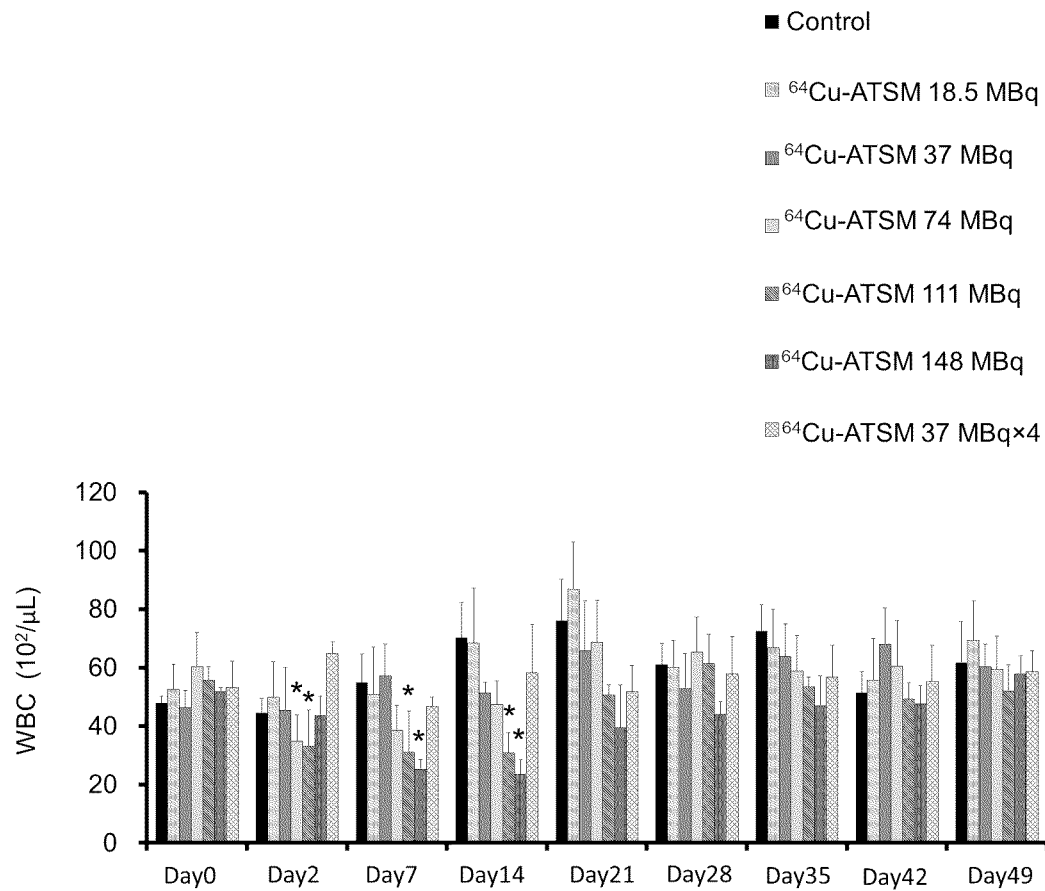


[図3]

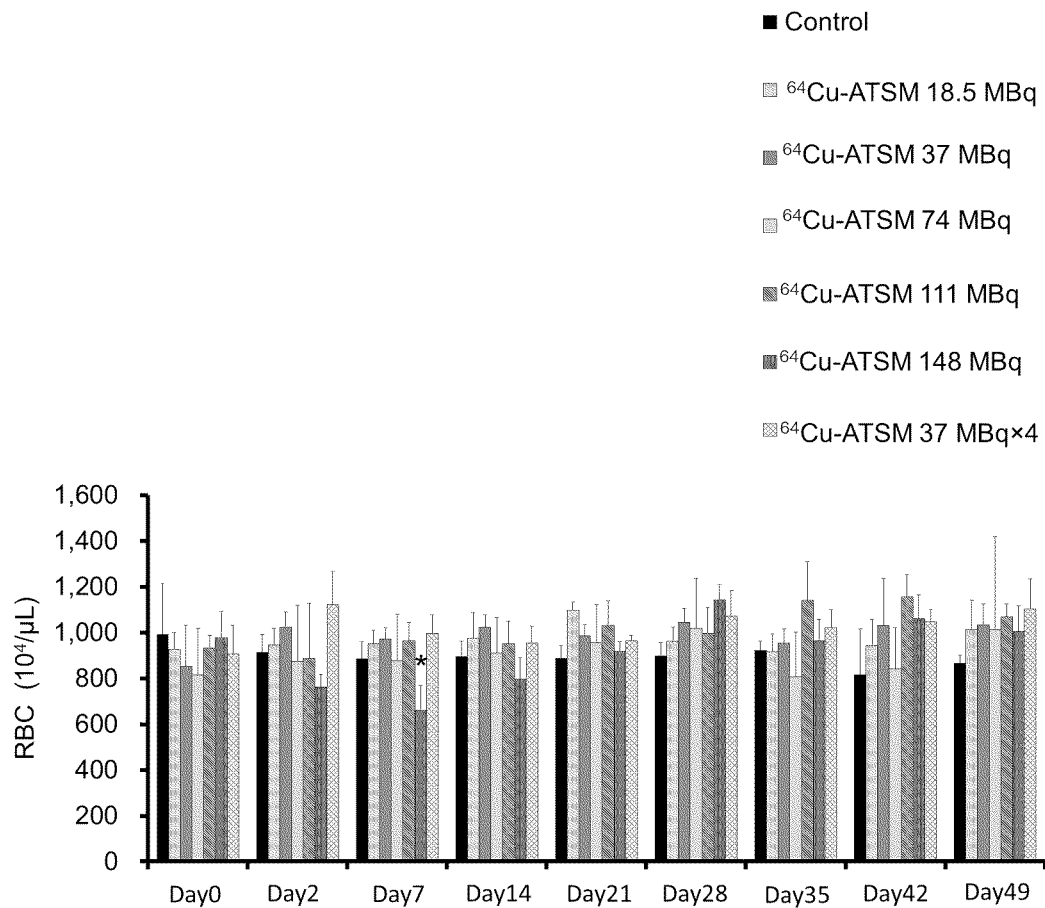




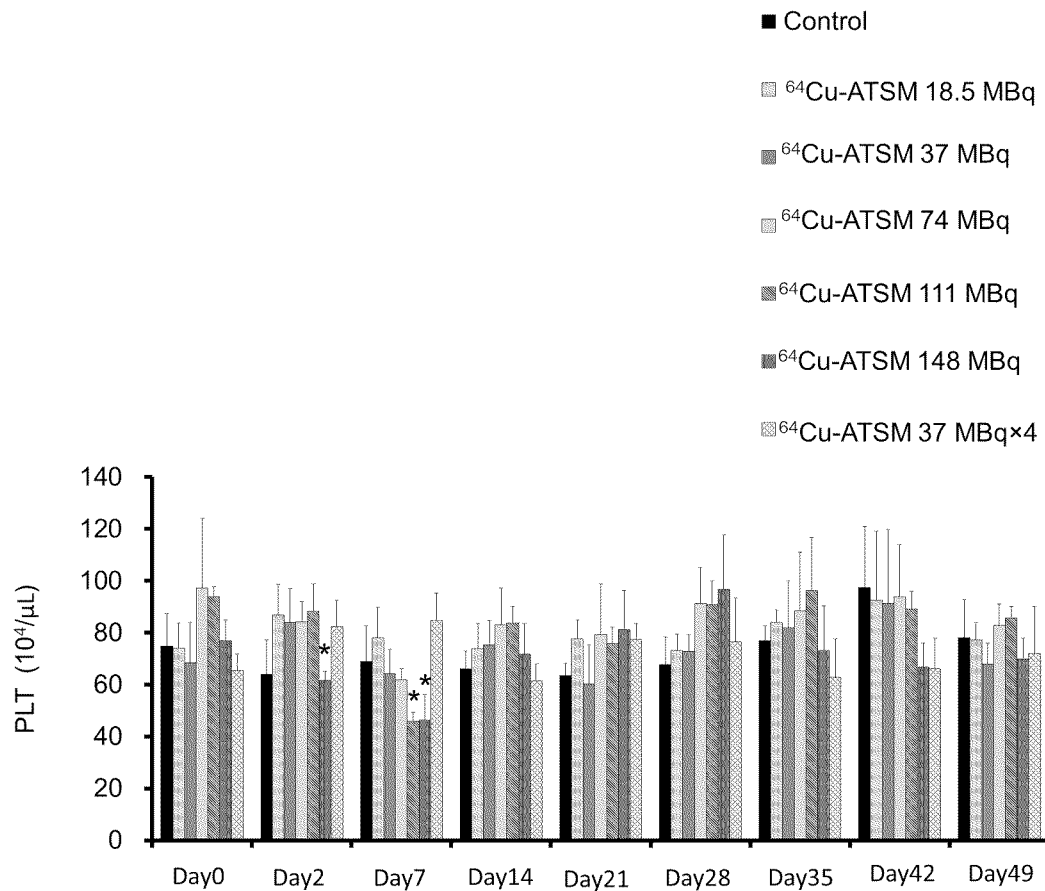
[図4A]



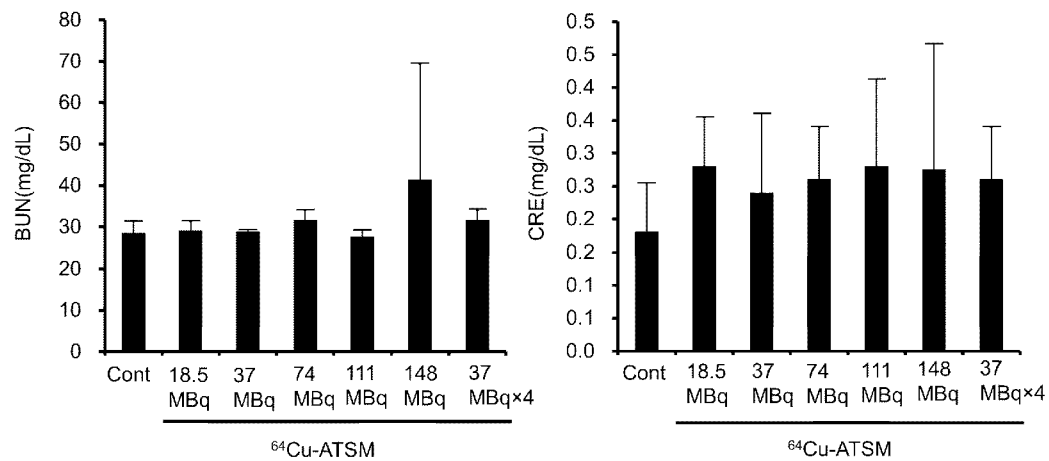
[図4B]



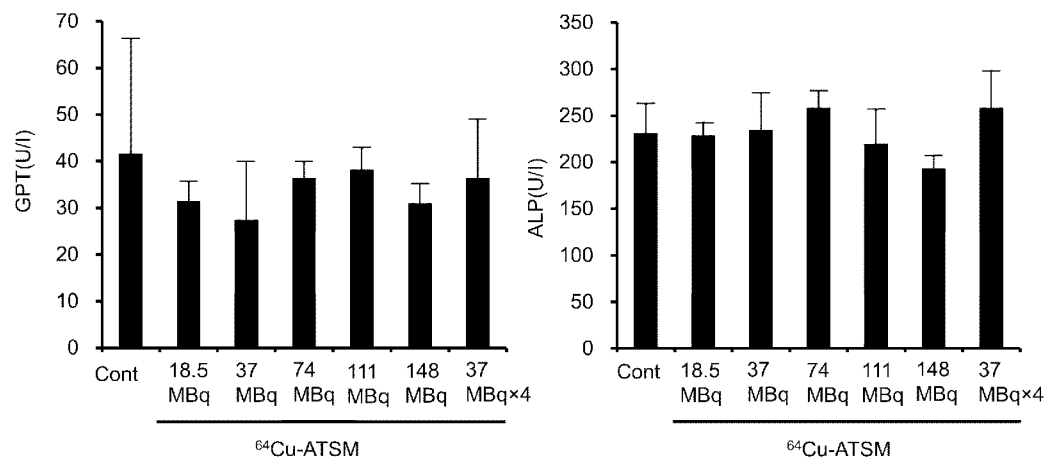
[図4C]



[図5A]



[図5B]



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/039865

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K51/00 (2006.01) i, A61P35/00 (2006.01) i

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. A61K51/00, 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	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII) CPlus/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.
X Y A	YOSHII, Yukie et al., "Internal radiotherapy with copper-64-diacetyl-bis (N <sup>4</sup> -methylthiosemicarbazone) reduces CD133 <sup>+</sup> highly tumorigenic cells and metastatic ability of mouse colon carcinoma", Nuclear Medicine and Biology, 2011, vol. 38, no. 2, pp. 151-157, doi:10.1016/j.nucmedbio.2010., abstract, each of sections "2.3. Animal studies", "2.4. In vivo <sup>64</sup> Cu-ATSM treatment", "3.1. Tumor volume after <sup>64</sup> Cu-ATSM treatment in vivo"	1-4, 7, 10-11 8-9 5-6



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  
20 December 2018 (20.12.2018)

Date of mailing of the international search report  
15 January 2019 (15.01.2019)

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

International application No.

PCT/JP2018/039865

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	LEWIS, Jason S. et al., "Copper-64-diacetyl-bis(N <sup>4</sup> -methylthiosemicarbazone): An agent for radiotherapy", Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 30 January 2001, vol. 98, no. 3, pp. 1206-1211, abstract, fig. 2A, B, page 1208, right column, section "Toxicity", lines 1-17	1-7, 10-11 8-9
Y	JP 2014-129316 A (NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD.) 10 July 2014, paragraph [0016] & US 2014/0186260 A1, paragraph [0026] & EP 2749295 A1	8-9
PX	YOSHII, Yukie et al., "Multiple administrations of <sup>64</sup> Cu-ATSM as a novel therapeutic option for glioblastoma: a translational study using mice with xenografts", Translational Oncology, February 2018, vol. 11, no. 1, pp. 24-30, abstract	1-10

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K51/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

## 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））

Int.Cl. A61K51/00, 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	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018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
X Y A	YOSHII Yukie et al., Internal radiotherapy with copper-64-diacetyl-bis(N <sup>4</sup> -methylthiosemicarbazone) reduces CD133 <sup>+</sup> highly tumorigenic cells and metastatic ability of mouse colon carcinoma, Nuclear Medicine and Biology, 2011, vol.38, no.2, p.151-157, doi:10.1016/j.nucmedbio.2010., 要約, 「2.3. Animal studies」, 「2.4. In vivo <sup>64</sup> Cu-ATSM treatment」, 「3.1. Tumor volume after <sup>64</sup> Cu-ATSM treatment in vivo」の各項	1-4, 7, 10-11 8-9 5-6

☑ 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矛盾するものではなく、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

20.12.2018

国際調査報告の発送日

15.01.2019

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/J P）  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

天野 貴子

4U

9444

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

C (続き) . 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
X Y	LEWIS Jason S. et al., Copper-64-diacetyl-bis(N <sup>4</sup> -methylthiosemicarbazone): An agent for radiotherapy, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2001.01.30, vol.98, no. 3, p.1206-1211, 要約, 図 2A,B, 1208 頁右欄「Toxicity」の項の 1-17 行	1-7, 10-11 8-9
Y	JP 2014-129316 A (日本メジフィジックス株式会社) 2014.07.10, [0016] & US 2014/0186260 A1, [0026] & EP 2749295 A1	8-9
PX	YOSHII Yukie et al., Multiple administrations of <sup>64</sup> Cu-ATSM as a novel therapeutic option for glioblastoma: a translational study using mice with xenografts, Translational Oncology, 2018.02, vol.11, no.1, p.24-30, 要約	1-10