

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2016-88895
(P2016-88895A)

(43) 公開日 平成28年5月23日(2016.5.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A61K 31/69 (2006.01)	A61K 31/69	4C084
A61K 41/00 (2006.01)	A61K 41/00	4C086
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	4H048
C07F 5/02 (2006.01)	C07F 5/02	A 4H050
C07F 1/08 (2006.01)	C07F 1/08	C

審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-226511 (P2014-226511)
(22) 出願日 平成26年11月6日 (2014.11.6)

(71) 出願人 504145320
国立大学法人福井大学
福井県福井市文京3丁目9番1号
(74) 代理人 100076484
弁理士 戸川 公二
(72) 発明者 三好 憲雄
福井県吉田郡永平寺町松岡下台月第23号
3番地 国立大学法人福井大学内
(72) 発明者 アレキサンダー エー. シティル
ロシア連邦 115478, モスクワ, カ
シルスコエ, ショッセ 24, ブローキン
キャンサーセンター内

最終頁に続く

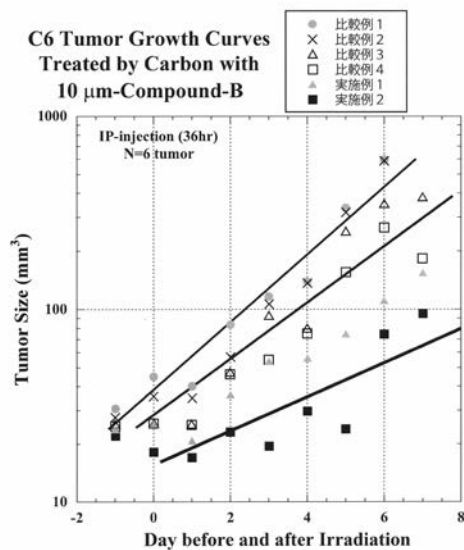
(54) 【発明の名称】 重粒子線治療用増感剤、及びそれを用いた重粒子線治療法

(57) 【要約】

【課題】 重粒子線治療法による癌治療率の改善が可能な重粒子線治療用増感剤、及びその放射線増感剤を用いることで悪性腫瘍の死滅効果を格段に向上することが可能な新規の重粒子線治療法を提供すること。

【解決手段】 腫瘍組織に炭素イオン線を照射する前に投与する重粒子線治療用増感剤として、ホウ素化合物を結合したフッ素化ポリフィリノイドまたはその金属錯体を含有する物質を使用することにより重粒子線治療の治療効果を改善した。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ホウ素化合物を結合したフッ素化ポルフィリノイドまたはその金属錯体を含有する増感剤であって、腫瘍組織に炭素イオン線を照射する前に投与されることを特徴とする重粒子線治療用増感剤。

【請求項 2】

1分子中に存在するホウ素原子の数が40個以上であることを特徴とする請求項1記載の重粒子線治療用増感剤。

【請求項 3】

1分子中に存在する水素原子の数が40個以上であることを特徴とする請求項1または2に記載の重粒子線治療用増感剤。

10

【請求項 4】

1分子中に存在するフッ素原子の数が16個であることを特徴とする請求項1～3の何れか一つに記載の重粒子線治療用増感剤。

【請求項 5】

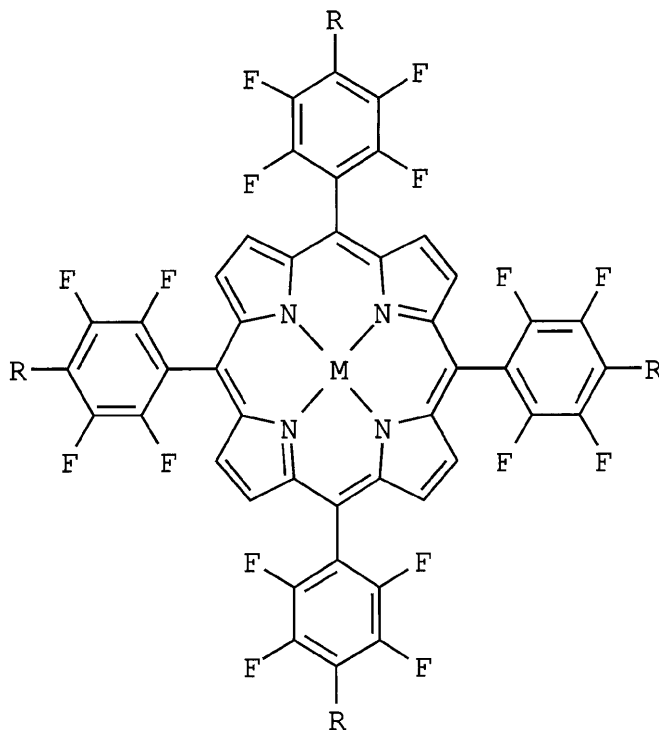
カゴ状ボラン化合物を結合したポルフィリノイドまたはその金属錯体を含有していることを特徴とする請求項1～4の何れか一つに記載の重粒子線治療用増感剤。

【請求項 6】

下記化学式で表されるフッ素化ポルフィリンまたはその金属錯体を含有していることを特徴とする請求項5記載の重粒子線治療用増感剤。

20

【化 1】

[a] M=2H, R=o-CHB₁₀H₁₀C-[b] M=2H, R=o-C₆H₅-CB₁₀H₁₀C-[c] M=2H, R=-CB₁₁H₁₁⁻Cs⁺[d] M=Cu, R=-CB₁₁H₁₁⁻Cs⁺[e] M=Pd, R=-CB₁₁H₁₁⁻Cs⁺[f] M=2H, R=-CB₁₁H₁₁⁻Na⁺[g] M=Cu, R=-CB₁₁H₁₁⁻Na⁺[h] M=Pd, R=-CB₁₁H₁₁⁻Na⁺

30

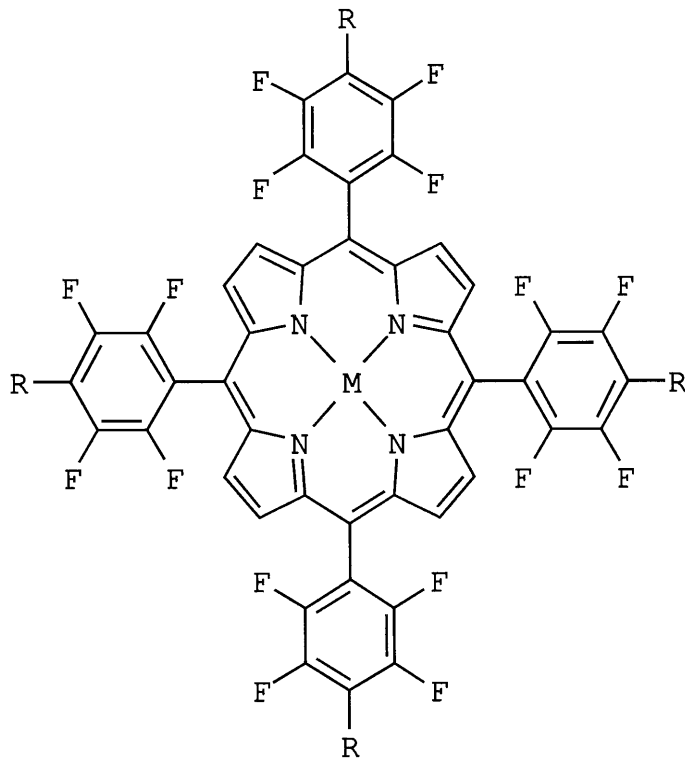
40

(左側の構造式中のM及びRは、右側の[a]～[h]の何れかの組み合わせをとる。)

【請求項 7】

下記化学式で表されるフッ素化ポルフィリンを含有していることを特徴とする請求項6記載の重粒子線治療用増感剤。

【化 2】

[c] $M=2H, R=-CB_{11}H_{11}^{-}Cs^{+}$

10

20

(左側の構造式中のM及びRは、右側の[c]の組み合わせをとる。)

【請求項 8】

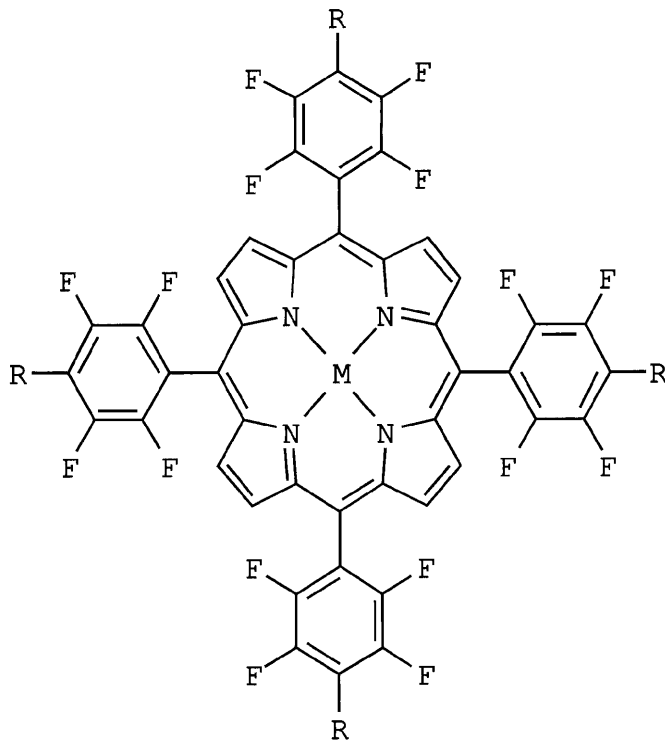
悪性腫瘍に侵されたヒト以外の哺乳動物の治療方法であって、ホウ素化合物が結合したフッ素化ポルフィリノイドまたはその金属錯体を含有する増感剤を投与した後、増感剤が蓄積された腫瘍組織に炭素イオン線を照射して治療を行うことを特徴とする重粒子線治療用増感剤を用いた重粒子線治療法。

【請求項 9】

下記化学式で表されるフッ素化ポルフィリンまたはその金属錯体を含有する増感剤を投与することを特徴とする請求項 8 記載の重粒子線治療用増感剤を用いた重粒子線治療法。

30

【化 1】

[a] $M=2H, R=o-C_6H_4-CB_{10}H_{10}C-$ [b] $M=2H, R=o-C_6H_4-C_6H_5-CB_{10}H_{10}C-$ [c] $M=2H, R=-CB_{11}H_{11}^-Cs^+$ [d] $M=Cu, R=-CB_{11}H_{11}^-Cs^+$ [e] $M=Pd, R=-CB_{11}H_{11}^-Cs^+$ [f] $M=2H, R=-CB_{11}H_{11}^-Na^+$ [g] $M=Cu, R=-CB_{11}H_{11}^-Na^+$ [h] $M=Pd, R=-CB_{11}H_{11}^-Na^+$

10

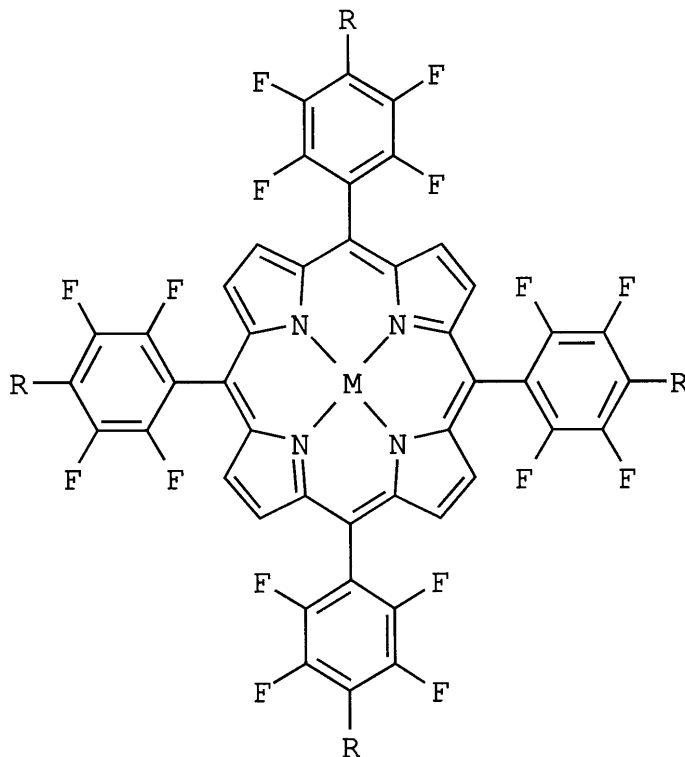
20

(左側の構造式中のM及びRは、右側の[a]~[h]の何れかの組み合わせをとる。)

【請求項10】

下記化学式で表されるフッ素化ポルフィリンを含有する増感剤を投与することを特徴とする請求項9記載の重粒子線治療用増感剤を用いた重粒子治療法。

【化 2】

[c] $M=2H, R=-CB_{11}H_{11}^-Cs^+$

30

40

(左側の構造式中のM及びRは、右側の[c]の組み合わせをとる。)

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、放射線療法的一种である重粒子線治療による悪性腫瘍(癌細胞)の死滅効果を向上できる重粒子線治療用増感剤、及びその放射線増感剤を用いた新規の重粒子線治療法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

近年、悪性腫瘍の治療法として、外科手術や抗ガン化学療法よりも身体への負担が小さい放射線療法の研究が進められている。その中でも、粒子加速器で加速させた炭素原子核を悪性腫瘍に照射する重粒子線治療法は、X線照射よりも正常細胞が受けるダメージが小さいことから副作用の少ない治療法として有望視されている。

10

【0003】

しかしながら、重粒子線治療の分野においては、重粒子線治療装置の改良は進んでいるものの(例えば、特許文献1, 2参照)、重粒子線に対して高い増感作用を示す放射線増感剤については、国内外の大学や医療機関、研究機関等で様々な薬剤の併用が試みられているものの、未だに顕著な抗腫瘍効果を示す物質の報告は受けていない。

【0004】

また近年においては、陽子線治療装置の導入も国内で精力的に進められているが、装置コストやランニングコストの面では陽子線照射の方が有利であるものの、陽子線治療は粒子線の持つエネルギーが大きい重粒子線照射と比較して治療効果が今一つ優れないという問題も指摘されている。そのため、重粒子線治療への期待は大きい。

20

【0005】

また、本件発明者は、以前にPDT(光線力学療法)、BNCT(ホウ素中性子補足療法)及び陽子線治療に有効な増感剤として、カゴ状ボラン化合物が結合されたフッ素化ポリフィリンを発見し特許出願を行っているが(特許文献3~5参照)、当該物質についての重粒子線治療における有効性については未だ確認されていなかった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特開2012-133935号公報

30

【特許文献2】特開2014-164818号公報

【特許文献3】RU2402554号公報

【特許文献4】特開2013-227233号公報

【特許文献5】特開2014-177421号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、上記技術的背景の中で為されたものであり、その目的とするところは、重粒子線治療法による癌治療率の改善が可能な重粒子線治療用増感剤、及びその放射線増感剤を用いることで悪性腫瘍の死滅効果を格段に向上できる新規の重粒子線治療法を提供することにある。

40

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者が上記課題を解決するために採用した手段を添付図面を参照して説明すれば次のとおりである。

【0009】

即ち、本発明は、腫瘍組織に炭素イオン線を照射する前に投与する重粒子線治療用増感剤として、ホウ素化合物を結合したフッ素化ポリフィリノイドまたはその金属錯体を含有する物質を使用した点に特徴がある。なお、ここで言う「ポリフィリノイド」には、ポリフィリンやクロリン、フタロシアニン、コロール等が含まれるものとする。

50

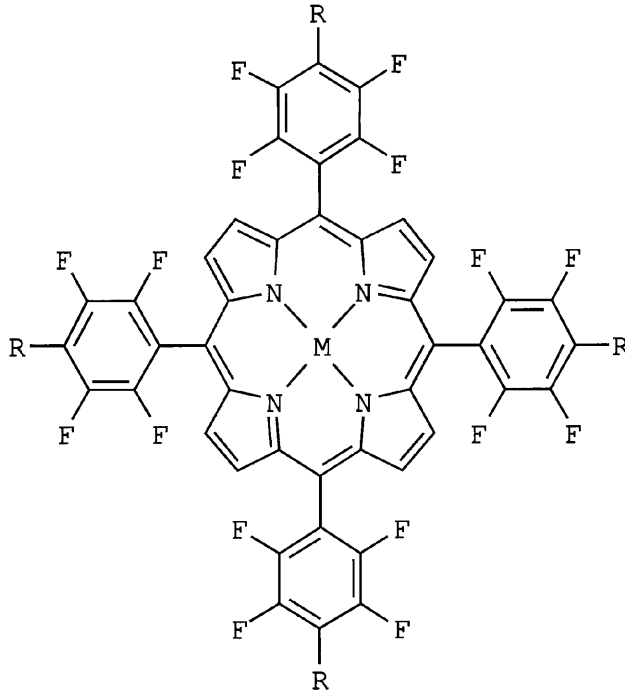
【0010】

また、上記増感剤には、1分子中に存在するホウ素原子の数が40個以上の物質を使用することが治療効果の面で望ましい。またその場合には、カゴ状ボラン化合物を結合したポルフィリノイドまたはその金属錯体を含有する物質を好適に使用できる。また同様の理由で、上記増感剤には、1分子中に存在する水素原子の数が40個以上の物質、更に1分子中に存在するフッ素原子の数が16個の物質を使用することが望ましい。

【0011】

また更に、上記増感剤を更に特定するとすれば、下記の化学式で表されるフッ素化ポルフィリンまたはその金属錯体を含有する物質を使用することが望ましい。

【化1】



- [a] $M=2H, R=o-CHB_{10}H_{10}C-$
 [b] $M=2H, R=o-C_6H_5-CB_{10}H_{10}C-$
 [c] $M=2H, R=-CB_{11}H_{11}^-Cs^+$
 [d] $M=Cu, R=-CB_{11}H_{11}^-Cs^+$
 [e] $M=Pd, R=-CB_{11}H_{11}^-Cs^+$
 [f] $M=2H, R=-CB_{11}H_{11}^-Na^+$
 [g] $M=Cu, R=-CB_{11}H_{11}^-Na^+$
 [h] $M=Pd, R=-CB_{11}H_{11}^-Na^+$

10

20

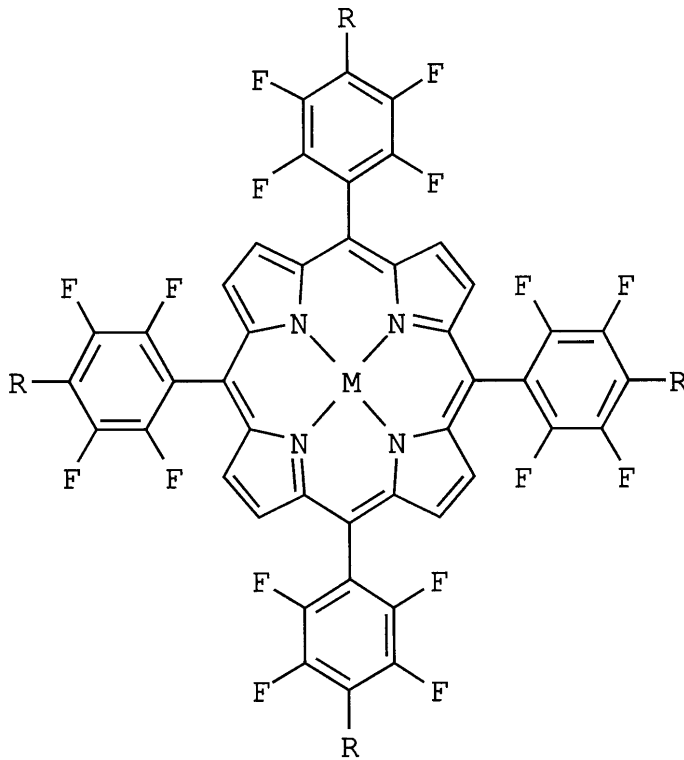
30

(左側の構造式中のM及びRは、右側の[a]~[h]の何れかの組み合わせをとる。)

【0012】

そして更に、上記の化学式で表される物質の中でも、特に下記の化学式で表されるフッ素化ポルフィリンを含有する物質を使用することが望ましい。

【化 2】

[c] $M=2H, R=-CB_{11}H_{11}^{-}Cs^{+}$

10

20

(左側の構造式中のM及びRは、右側の[c]の組み合わせをとる。)

【0013】

一方、上記放射線増感剤に関しては、悪性腫瘍に侵されたヒト以外の哺乳動物の治療方法に用いることができ、その場合には、ホウ素化合物が結合したフッ素化ポルフィリノイドまたはその金属錯体を含有する放射線増感剤を哺乳動物に投与した後、放射線増感剤が蓄積された腫瘍組織に炭素イオン線を照射して治療を行う。

【発明の効果】

【0014】

30

本発明では、炭素イオン線照射に先立ち、既に腫瘍集積性が認められているポルフィリン誘導体に、フッ素原子とホウ素原子を導入した物質を増感剤として投与したところ、炭素イオン線照射による抗腫瘍効果が顕著に増大することが分かった。その増感メカニズムについては、現時点で解明されていないが、増感剤と炭素イオン線の組み合わせによって生じる化学的、生物的または電気的作用が要因と考えられる。

【0015】

また、上記増感剤の投与によって治療時の炭素イオン線の照射量も軽減できるため、重粒子線治療での被曝リスクや正常組織へのダメージも最小限に抑えられる。また、本発明の重粒子線治療は、単独でも十分な効果を望めるが、他の放射線療法を組み合わせた新規治療法の開発にも期待できる。

40

【0016】

以上のように、本発明の重粒子線治療用増感剤を使用すれば、悪性腫瘍の治療効果の改善が見込めるだけでなく、従来よりも治療に必要な炭素イオン線の照射量(回数)を減らして患者の身体的および経済的負担を減らすことも可能となるため、本発明の医療分野における実用的利用価値は頗る高い。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】治療効果の実証試験[1]で得られた腫瘍増殖曲線を片対数グラフで表したものである。

【図2】治療効果の実証試験[1]で得られた腫瘍増殖曲線におけるExponential Slopes

50

を示すグラフである。

【図3】治療効果の実証試験[1]で得られたヌードマウスの生存率を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0018】

次に、本発明を実施するための具体的態様及び好ましい条件について説明する。

【0019】

[重粒子線治療用増感剤]

まず、本発明では、ホウ素化合物が結合したポルフィリノイドまたはその金属錯体を含んだ薬剤を重粒子線治療用のイオン化放射線増感剤として使用する。なお、このポルフィリノイドには、ポルフィリンやクロリン、フタロシアニン、コロール等が含まれるが、特に腫瘍集積性の高いポルフィリンが好ましい。

10

【0020】

また、上記ポルフィリノイドに導入するホウ素化合物については、ホウ素原子を豊富に含む物質であれば制限はないが、特にイオン化放射線増感剤の1分子中に存在するホウ素原子の数が40個以上となるように導入するホウ素化合物を選択するのが望ましい。

【0021】

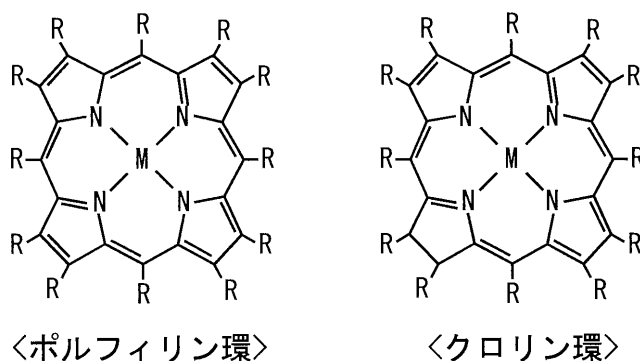
また更に、上記ホウ素化合物に関しては、オージェー電子の生成を促進するために、イオン化放射線増感剤の1分子中に存在する水素原子の数が40個以上となるような物質を選択するのが好ましい。なお、これらの条件を満たす理想的なホウ素化合物としては、カゴ状ボラン化合物等が挙げられる。

20

【0022】

また、上記ホウ素化合物は、ポルフィリノイドの環状化合物のどの位置に導入されていてもよく、例えば、下記化学式で示すポルフィリン環やクロリン環の場合、ホウ素化合物をRの何れの位置に導入してもよい。

【化3】



30

【0023】

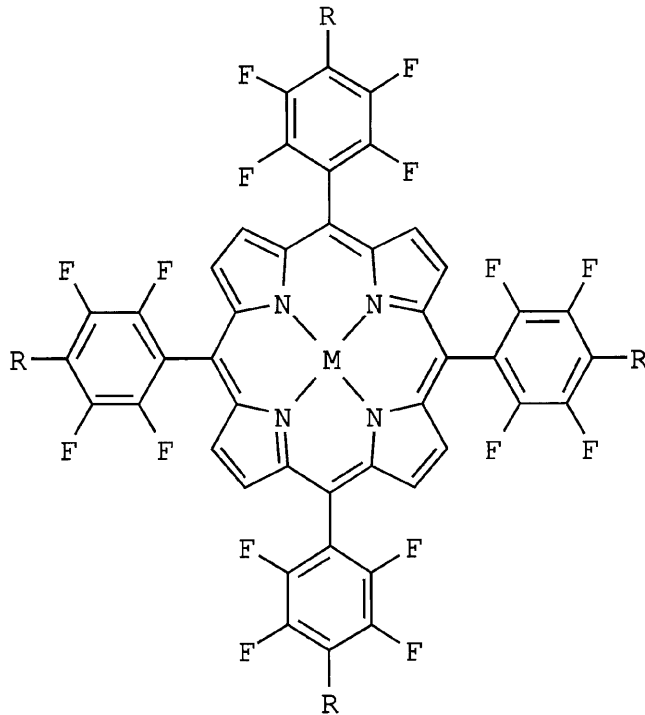
一方、上記ポルフィリノイドの金属錯体については、パラジウムや銅、バナジウム、マンガン、鉄、ルテニウム、テクネチウム、クロム、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、ゲルマニウム、インジウム、スズ、イットリウム、金、白金、バリウム、タングステン、ガドリニウム等を中心金属としたものが含まれる。

40

【0024】

また更に、本発明のイオン化放射線増感剤には、フッ素原子を導入して溶解性を高めた物質を使用するのが望ましく、治療効果の面からいうとイオン化放射線増感剤の1分子中に存在するフッ素原子の数を16個とするのが望ましい。なお、この条件を満たす具体的なフッ素化ポルフィリノイドとしては、下記[化1](左側)で示すフッ素化ポルフィリンなどが挙げられる。

【化1】

[a] $M=2H, R=o-C_6H_4-CH_2-C_6H_4-C-$ [b] $M=2H, R=o-C_6H_4-C_6H_4-C-$ [c] $M=2H, R=-CB_{11}H_{11}^-Cs^+$ [d] $M=Cu, R=-CB_{11}H_{11}^-Cs^+$ [e] $M=Pd, R=-CB_{11}H_{11}^-Cs^+$ [f] $M=2H, R=-CB_{11}H_{11}^-Na^+$ [g] $M=Cu, R=-CB_{11}H_{11}^-Na^+$ [h] $M=Pd, R=-CB_{11}H_{11}^-Na^+$

10

20

【0025】

そしてまた、上記【化1】(左側)のフッ素化ポルフィリンを採用する場合には、M及びRの位置に右側の[a]~[h]の何れかの組み合わせをとるのが望ましい。なお、これらは全てカゴ状ボラン化合物が結合したフッ素化ポルフィリンまたは金属錯体であるが、治療効果の面で特に[c]のポルフィリンの使用が好ましい。

【0026】

[重粒子線治療法]

次に、本発明の重粒子線治療法について説明する。まず、上記で説明した重粒子線治療用のイオン化放射線増感剤を哺乳動物に投与した後、イオン化放射線増感剤が悪性腫瘍に集積するまで所定の時間放置して待つ。その後、哺乳動物を炭素イオン線照射装置まで連れて行き、前記腫瘍に対して炭素イオン線の照射を行う。

30

【0027】

なお、上記薬剤投与時には、イオン化放射線増感剤の濃度や量を有害とまらないレベルに調整すると共に、イオン化放射線増感剤の投与方法(経口投与や静脈内投与、皮下投与など)も、悪性腫瘍の部位や放射線増感剤の種類に応じて適宜選択する。また、薬剤投与から重粒子線照射を行うまでの時間についても、イオン化放射線増感剤を腫瘍に集積させるために必要な時間、及び放射線増感剤が体内から排泄されるまでの時間を考慮して調整する。

【0028】

また、照射する炭素イオン線の強度や照射線量についても、正常な細胞に悪影響を与えないレベルの強度、照射線量に調整する。なお炭素イオン線の照射は、複数回に分けて行うことで1回当たりの照射線量を減らして正常細胞への負担を軽減することができる。

40

【実施例】

【0029】

『治療効果の確認試験[1]』

この確認試験[1]では、下記方法により作製した実施例及び比較例の被験体について、腫瘍細胞の大きさを測定することにより、イオン化放射線増感剤と炭素イオン線照射の組み合わせが治療効果にどのように影響するのかを確認した。

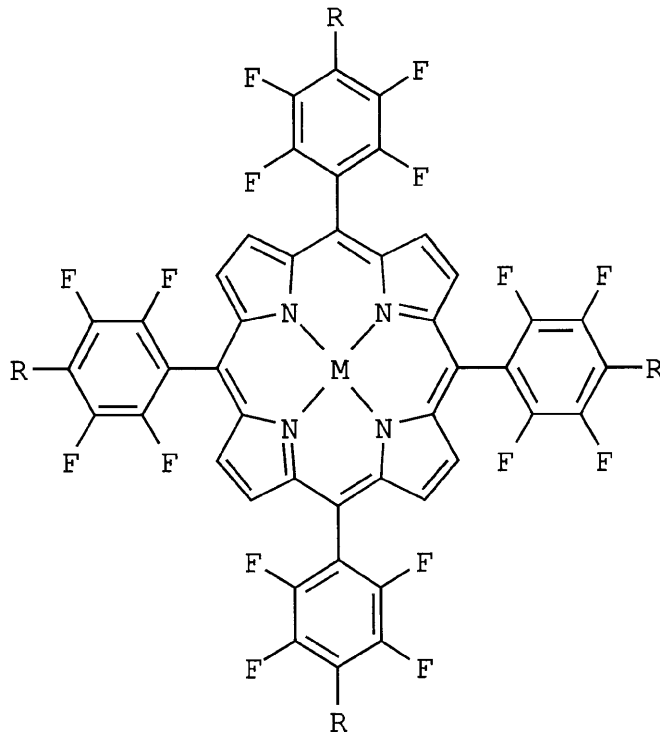
【0030】

50

< 試験方法 >

本試験の試験方法について説明する。まず、ラット脳腫瘍(C6)由来の培養細胞(細胞数: 5.6×10^5 cells/0.1ml)をヌードマウス大腿部の皮下に移殖して、6グループのヌードマウス(1グループのヌードマウス数は6匹)を被験体として準備する。そして、移殖後8日目(照射1日前)に、下記[化2]のポルフィリンを最終濃度 $10 \mu\text{M}$ 含むイオン化放射線増感剤を3グループのヌードマウスに腹腔内投与する。なお本試験では、下記[化2]のポルフィリンのことを便宜上"Compound-B"と呼称する。

【化2】

[c] $M=2H, R=-CB_{11}H_{11}^{-}Cs^{+}$

10

20

【0031】

その後、移殖後9日目に、Compound-Bを投与した1グループ、及び非投与の1グループに190MeVの炭素イオン線を2Gy照射すると共に、Compound-Bを投与した別の1グループ、及び非投与の別の1グループに190MeVの炭素イオン線を5Gy照射する。なお本試験では、行政独立法人放射線医学総合研究所内重粒子線がん治療装置(HIMAC)を用いて炭素イオン線の照射を行った。

30

【0032】

これにより、「実施例1(Compound-Bを投与して2Gyの炭素イオン線照射を行ったグループ)」、「実施例2(Compound-Bを投与して5Gyの炭素イオン線照射を行ったグループ)」、「比較例1(Compound-Bを投与せず炭素イオン線の照射も行わなかったグループ)」、「比較例2(炭素イオン線の照射を行わずCompound-Bの投与のみを行ったグループ)」、「比較例3(Compound-Bの投与を行わず2Gyの炭素イオン線照射のみを行ったグループ)」、「比較例4(Compound-Bの投与を行わず5Gyの炭素イオン線照射のみを行ったグループ)の被験体を作製した。

40

【0033】

< 腫瘍サイズの測定 >

その後、上記6グループの被験体について、腫瘍の大きさが時間の経過に伴いどのように変化するかを調べたところ、下記表1に示す結果が得られた。なお表1中に記載された数値は、腫瘍の大きさ(mm^3) = $a \times b \times c \times p/6$ (a = 縦径, b = 横径, c = 高さ, $p = 3.14$) の式により算出した。

【表 1】

Days	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	実施例 1	実施例 2
-1	30.59	27.52	25.09	24.82	23.84	22.02
0	44.92	35.41	25.58	25.58	25.33	18.2
1	39.97	34.69	25.2	25.19	20.75	17
2	83.43	56.65	47.08	46.52	35.91	23.14
3	116.65	106.44	92.29	55.09	53.96	19.54
4	139.7	136.4	79.71	75.27	55.51	29.68
5	334.86	317.99	253.12	156.12	74.2	23.94
6	596.45	586.45	350.5	265.64	110.87	74.23
7			382	183.65	154.46	94.64
平均値	172.07	162.69	142.29	95.32	61.65	35.82
縮退率	0%	-5.50%	-17.30%	-44.60%	-51.90%	-62.40%

10

【0034】

そして、上記表 1 では、実施例 1 及び 2 の腫瘍サイズの平均値が、比較例 1 ~ 4 よりも大幅に小さくなっており、実施例 1 及び 2 の縮退率が、比較例 1 ~ 4 の縮退率よりも大幅に向上していることから、本発明に係る Compound-B の投与と炭素イオン線照射の組み合わせが癌治療に有効であることが確認できた。

20

【0035】

また、図 1 は、腫瘍サイズを対数目盛の縦軸、照射前後の日数を均等目盛の横軸にとって上記表 1 のデータをプロットした片対数グラフであり、図 2 は、図 1 の片対数グラフにおける回帰直線の傾き (Exponential Slopes) を棒グラフ化したものであるが、図 2 に示すように、比較例 1 に対する実施例 1 の減少率が 41%、実施例 2 の減少率が 61% となっていることから、本発明の抗腫瘍効果が非常に優れていることが分かる。

【0036】

なお、上記図 1 中に記載された 3 本の直線グラフは、比較例 1、比較例 4 および実施例 2 の回帰直線であり、また図 2 に示す各比較例及び実施例の Exponential Slopes の具体的な数値は、それぞれ比較例 1 が 0.665、比較例 2 が 0.615、比較例 3 が 0.575、比較例 4 が 0.525、実施例 1 が 0.395、実施例 2 が 0.270 である。

30

【0037】

<マウスの生存率>

また、上記実施例及び比較例の 6 グループの被験体について、時間経過に伴うマウスの生存率 (腫瘍サイズが 600mm^3 を超えたものを死亡と仮定する) を調べたところ、図 3 に示す結果となった。これにより、比較例 1 ~ 3 の生存率が 0%、比較例 4 の生存率が 20% 以下なのに対し、実施例 1 の生存率が約 50%、実施例 2 の生存率が約 65% となっていることから、本発明により顕著な治療効果が得られることが確認できた。

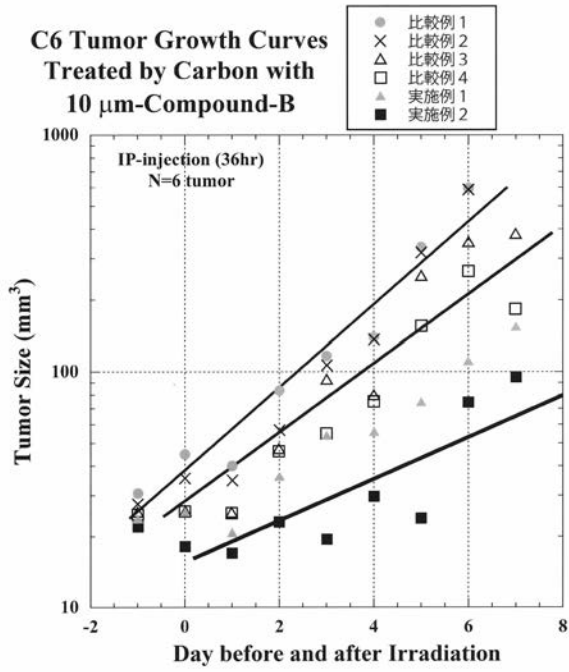
【産業上の利用可能性】

40

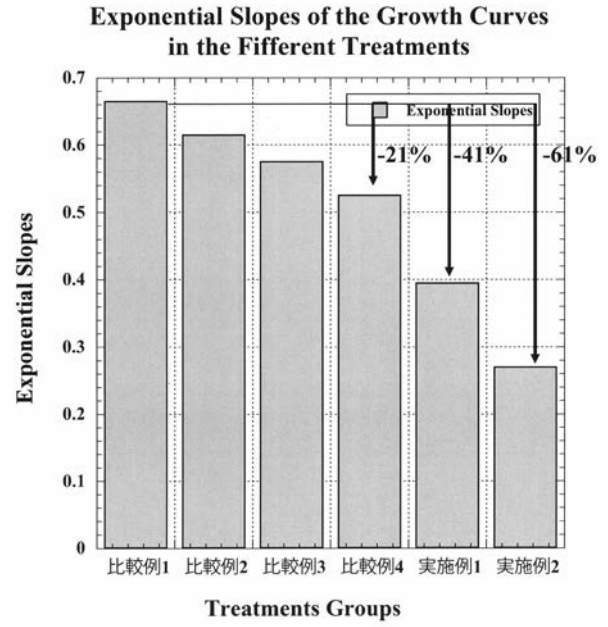
【0038】

近年、医療分野や獣医療分野では、治療効果に優れ、より身体への負担が少ない悪性腫瘍の治療法が求められている。その中で本発明の「重粒子線治療用増感剤、及びそれを用いた重粒子線治療法」は、導入が進む重粒子線治療の革新的改善策となり得る有用な技術であることから、産業上の利用価値は非常に大きい。

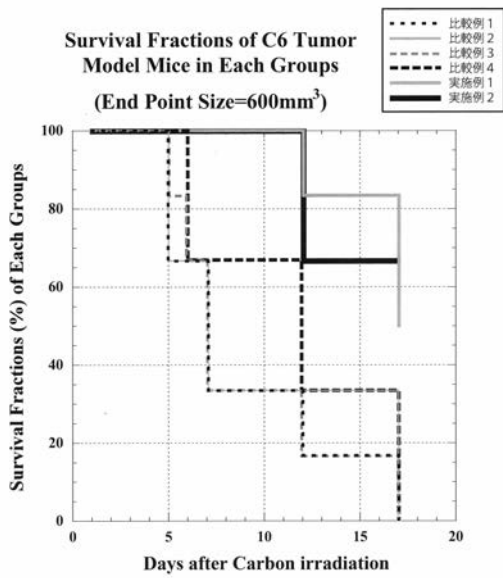
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
 C 0 7 F 15/00 (2006.01) C 0 7 F 15/00 C

(72)発明者 バレリー エヌ．カリニン
 ロシア連邦 119991, モスクワ, ジー エス ピー 1, バビロフ ストリート28, ロシ
 アン アカデミー オブ サイエンス, ネスメヤノフ インスティテュート オブ オルガノ
 エLEMENT コンパウンズ内

(72)発明者 バレンティーナ エー．オルシェフスカヤ
 ロシア連邦 119991, モスクワ, ジー エス ピー 1, バビロフ ストリート28, ロシ
 アン アカデミー オブ サイエンス, ネスメヤノフ インスティテュート オブ オルガノ
 エLEMENT コンパウンズ内

(72)発明者 アンドレイ ブイ．ツァイツェフ
 ロシア連邦 119991, モスクワ, ジー エス ピー 1, バビロフ ストリート28, ロシ
 アン アカデミー オブ サイエンス, ネスメヤノフ インスティテュート オブ オルガノ
 エLEMENT コンパウンズ内

F ターム(参考) 4C084 AA11 NA14 ZB26
 4C086 AA01 AA02 CB04 DA43 MA01 MA04 NA14 ZB26
 4H048 AA03 AB20 VA56 VA75 VB10
 4H050 WB14 WB21