

(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2月27日(27.02.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/040296 A1

(51) 国際特許分類:
C08G 65/337 (2006.01) *A61K 41/00* (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/74 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/033062

(22) 国際出願日: 2019年8月23日(23.08.2019)

(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 2018-156145 2018年8月23日(23.08.2018) JP

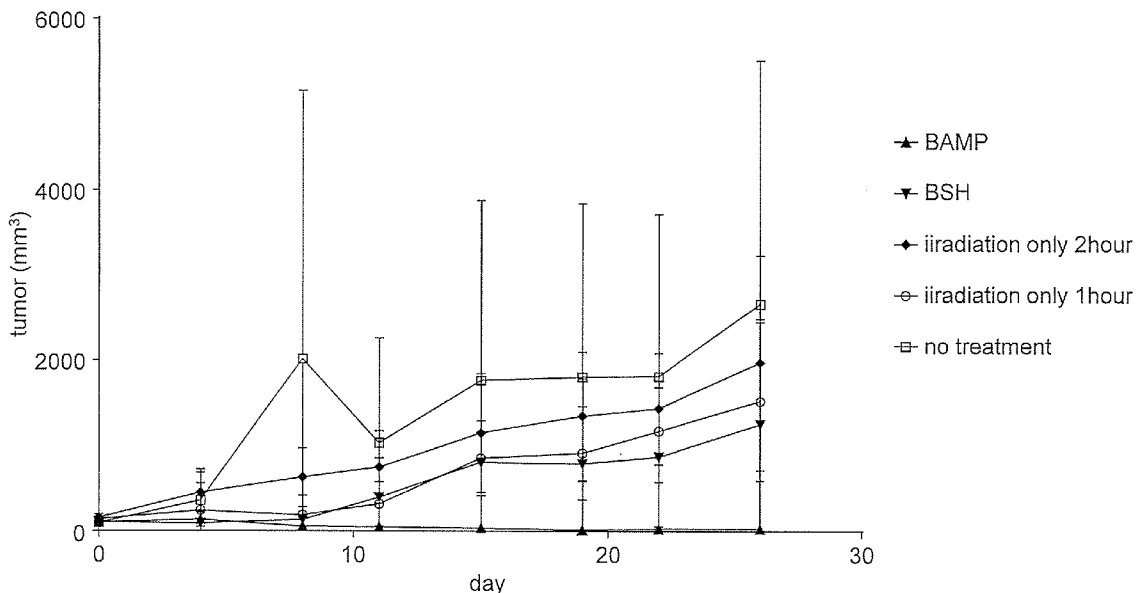
(71) 出願人: 森田薬品工業株式会社 (MORITA PHARMACEUTICAL IND., LTD.)
 [JP/JP]; 〒1030027 東京都中央区日本橋2

丁目2番2号 Tokyo (JP). 学校法人 福山大学 (FUKUYAMA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒7290292 広島県福山市東村町字三蔵985番地の1 Hiroshima (JP).

(72) 発明者: 白川 真 (SHIRAKAWA Makoto); 〒7290292 広島県福山市東村町字三蔵985番地の1 学校法人福山大学内 Hiroshima (JP). 冨田 久夫 (TOMIDA Hisao); 〒7290292 広島県福山市東村町字三蔵985番地の1 学校法人福山大学内 Hiroshima (JP). 竹内 亮太 (TAKEUCHI Ryota); 〒1030027 東京都中央区日本橋2丁目2番2号 マルヒロ日本橋ビル9階 森田薬品工業株式会社内 Tokyo (JP). 堀均 (HORI Hitoshi); 〒1030027 東京都中央区日本橋2丁目2番2号 マルヒロ日本橋ビル9階 森田薬品工業株

(54) Title: PEGYLATED BORON CLUSTER COMPOUND, ANTITUMOR AGENT INCLUDING PEGYLATED BORON CLUSTER COMPOUND, AND SENSITIZER INCLUDING PEGYLATED BORON CLUSTER

(54) 発明の名称: PEG化ホウ素クラスター化合物、およびPEG化ホウ素クラスター化合物を含む抗腫瘍剤、およびPEG化ホウ素クラスターを含む増感剤



(57) Abstract: As an enhancer for boron neutron capture therapy, a compound is anticipated which has ideal effects and physical properties in terms of the therapeutic principles of boron neutron capture therapy. As a solution, the present invention provides: a PEGylated boron cluster compound characterized in that a boron cluster having a thiol group binds



WO 2020/040296 A1

式会社内 Tokyo (JP). 亀川 展幸(KAMEGAWA Nobuyuki); 〒1030027 東京都中央区日本橋 2 丁目 2 番 2 号 マルヒロ日本橋ビル 9 階 森田薬品工業株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人平木国際特許事務所 (HIRAKI & ASSOCIATES); 〒1056232 東京都港区愛宕二丁目 5 - 1 愛宕グリーンヒルズ MORI タワー 3 2 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, 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))

to a multi-arm polyethylene glycol with a maleimide functional group; an antitumor agent including a PEGylated boron cluster compound; and an enhancer including a PEGylated boron cluster compound used for boron neutron capture therapy.

(57) 要約: ホウ素中性子捕捉療法の増強剤として、その治療原理に対して理想的な効果および物性を持つ化合物がのぞまれている。その解決手段として、本発明は、チオール基を有するホウ素クラスターとマレイミド官能基を付与したマルチアームポリエチレングリコールとが結合したことを特徴とする PEG 化ホウ素クラスター化合物、PEG 化ホウ素クラスター化合物を含む抗腫瘍剤、ホウ素中性子捕捉療法に用いる PEG 化ホウ素クラスター化合物を含む増強剤を提供する。

明 細 書

発明の名称：

PEG化ホウ素クラスター化合物、およびPEG化ホウ素クラスター化合物を含む抗腫瘍剤、およびPEG化ホウ素クラスターを含む増感剤

技術分野

[0001] 本発明は、癌の放射線治療に用いる増感剤およびその有効成分に関する。

背景技術

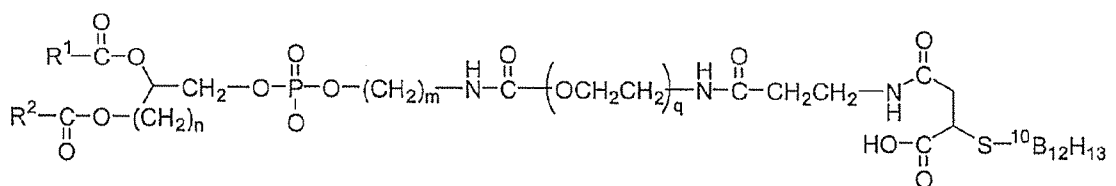
[0002] 放射線治療の一つとして、原子炉や加速器から生成された中性子と、悪性腫瘍に取り込まれたホウ素 (^{10}B) との核反応により生じる α 線により悪性腫瘍を治療するホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) が知られている。本治療法は、その原理から正常細胞にほとんど損傷を与えず、腫瘍細胞のみを選択的に破壊することができる (非特許文献1)。

[0003] BNCTの臨床研究で用いられているホウ素化合物としては、ボロノフェニルアラニン (BPA) および、ホウ素イオンクラスターの単分子化合物ボロカプテイト (BSH) が知られているが、腫瘍集積の観点からは治療効果は十分とはいえず、腫瘍内ホウ素濃度および腫瘍・正常組織におけるホウ素濃度比 (T/N比) をさらに向上させる必要がある。このため、さらに腫瘍組織のみへ高濃度でホウ素を集積させる技術として、表面をポリエチレングリコール (PEG) で被覆したりポソームにBSHなどの親水性ホウ素化合物を封入する手法が用いられている (非特許文献2)。しかしながら、これらの方法でも有効な治療域までのホウ素集積が難しい。

[0004] 以下の式 (I))

[0005] [化1]

式(II)



[0006] [式中、 m および n は、それぞれ独立して、1～4の整数であり、 q は、1～280の整数であり、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、炭素数8～22の炭化水素基である。]

の構造を持つホウ素クラスター修飾PEG脂質誘導体(PBL)およびこれを膜表面に被覆したリポソームも知られている(特許文献1)が、より強い効果を示す化合物の開発が望まれている。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特許第6206925号公報

非特許文献

[0008] 非特許文献1：ヤマモト ティー，ナカイ ケー，カゲイ ティー，クマダ エイチ，エンドウ ケー，マツダ エム，アンド マツムラ エー，ラジオセラピー アンドオンコロジー、2009年、4月、91巻、1号、80～84頁

非特許文献2：マツヤマ ケー，イシダ オー，カサオカ エス，タキザワ ティー，ウトグチ エヌ，シノハラ エー，チバ エム，コバヤシ エイチ，エリグチ エム，ヤナギ エイチ，ジャーナル オブ コントロール リリース、2004年、8月11日、98巻、2号、195～207頁

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] ホウ素中性子捕捉療法に用いられている公知のホウ素化合物は、一定の評価は得られているものの再発例も多く、理想的な薬剤とはいえなかった。ホウ素中性子捕捉療法の原理から理想的な薬剤に必要な条件は、腫瘍内でホウ素濃度が20ppm以上になること、腫瘍・血液におけるホウ素濃度比(T/B比)および腫瘍・正常組織におけるホウ素濃度比(T/N比)が5以上になること、さらに化合物が水溶性であることが必要であり、そのような条件を充足する化合物が求められていた。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明は、

〔1〕チオール基を有するホウ素クラスターと、マレイミド官能基を付与したマルチアームポリエチレングリコールとが結合したことを特徴とするPEG化ホウ素クラスター化合物、

〔2〕チオール基を有するホウ素クラスターが、ホウ素イオンクラスターの単分子化合物ボロカプタイト（BSH）であることを特徴とする〔1〕に記載のPEG化ホウ素クラスター化合物、

〔3〕マルチアームポリエチレングリコールが、4官能基タイプであることを特徴とする〔1〕又は〔2〕に記載のPEG化ホウ素クラスター化合物、

〔4〕構造式が以下の式（1）

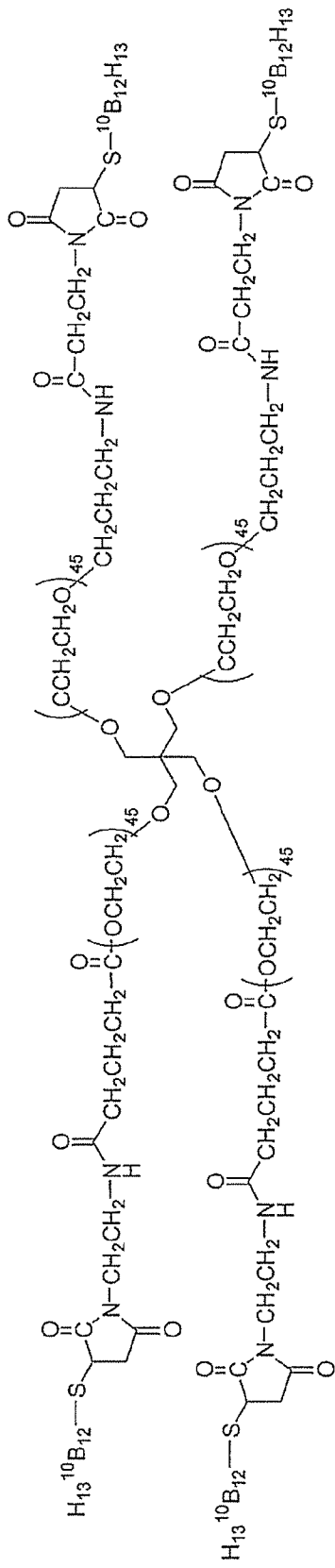
[0011]

ある。]

で示されることを特徴とする〔1〕から〔3〕のいずれかひとつに記載の
PEG化ホウ素クラスター化合物、
〔5〕構造式が以下の

[0013]

[化3]



[0014] で示されることを特徴とする〔1〕から〔4〕のいずれかひとつに記載のPEG化ホウ素クラスター化合物、

〔6〕〔1〕から〔5〕のいずれかひとつに記載のPEG化ホウ素クラスター化合物を含有することを特徴とする抗腫瘍剤、

〔7〕〔1〕から〔5〕のいずれかひとつに記載のPEG化ホウ素クラスター化合物を有効成分として含むことを特徴とする腫瘍の放射性治療に用いる増強剤、

〔8〕〔7〕に記載の放射線治療が、中性子捕捉療法であることを特徴とする増強剤、および

〔9〕〔7〕又は〔8〕に記載の腫瘍が、悪性脳腫瘍、悪性黒色腫、頭頸部腫瘍、肝臓がん、肺がん、中皮腫、または骨軟部肉腫であることを特徴とする増強剤に関する。

本発明はまた、

〔10〕〔1〕から〔4〕のいずれかひとつに記載のPEG化ホウ素クラスター化合物を使用することを特徴とする腫瘍のホウ素中性子捕捉療法、

〔11〕〔10〕に記載の腫瘍が、悪性脳腫瘍、悪性黒色腫、頭頸部腫瘍、肝臓がん、肺がん、中皮腫、または骨軟部肉腫であることを特徴とする腫瘍のホウ素中性子捕捉療法に関する。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]図1はBAMPの純度分析LCクロマトグラムの結果である。

[図2]図2はBAMPのTOF-MSの結果である。

[図3]図3はBAMPおよびBSHの抗腫瘍効果を示した結果である。

[図4]図4はBAMPと、BSH、PBL修飾リポソームおよびBSH内封PBL修飾リポソームの抗腫瘍効果を示した結果である。

[図5]図5はBAMPと、BPAの抗腫瘍効果を示した図である。

[図6]図6はBAMP 24 mg¹⁰B/Kg投与群とBAMP 10 mg¹⁰B/Kg投与群の抗腫瘍効果を示した図である。

発明を実施するための形態

- [0016] 本発明のPEG化ホウ素クラスター化合物は、チオール基を有するホウ素クラスターとマレイミド官能基を付与したマルチアームポリエチレングリコールとが結合したことを特徴とする。
- [0017] 本発明において、ホウ素クラスターとは、ホウ素イオンクラスターの単分子化合物であって、カルボラン、ドデカボレート、分子式が $B_{10}H_{10}$ で表されるイオンクラスター、分子式が $M(C_2B_9H_{10})_2$ で表わされるサンドイッチ型イオンクラスター（Mは遷移元素）（これらは置換基を有していてもよい）から選択される。ただし、とりわけチオール基と結合している化合物として、ボロカプテイト（BSH）を用いることが好ましい。
- [0018] マレイミド官能基を付与したマルチアームポリエチレングリコールとは、ポリエチレングリコール（PEG）の中で、3-8個、好ましくは4個のPEGが枝分かれをした形状をしたマルチアームポリエチレングリコールを他の化合物と結合させるために、マルチアームポリエチレングリコールに化学修飾用のマレイミド官能基を結合させた化合物を言う。マルマルチアームポリエチレングリコールに結合するマレイミド官能基の数は、2個以上であれば良いが、好ましくは4個が良い。このようなマルチアームポリエチレングリコールはDDS用ポリエチレングリコール修飾剤サンブライト（商品名、油化産業株式会社製）として市販されており、マレイミド官能基2基がマルチアームポリエチレングリコールに結合した化合物としては、サンブライト2TS-GL2-020BO3、サンブライト2TS-GL2-020AZ3、サンブライト2TS-B12-AZ、サンブライト2TS-B12-DB、サンブライト2TS-B12-BOが挙げられ、マレイミド官能基3基がマルマルチアームポリエチレングリコールに結合した化合物としては、サンブライト2TS-B12-BO、サンブライト2TS-GL2-020MA4が挙げられ、マレイミド官能基4基がマルマルチアームポリエチレングリコールに結合した化合物としては、サンブライトPTE-100MA、サンブライトPTE-200MA、サンブライトPTE-400MA、が挙げられるが、とりわけ好ましくはマレイミド官能基4基がマルチアームポリエ

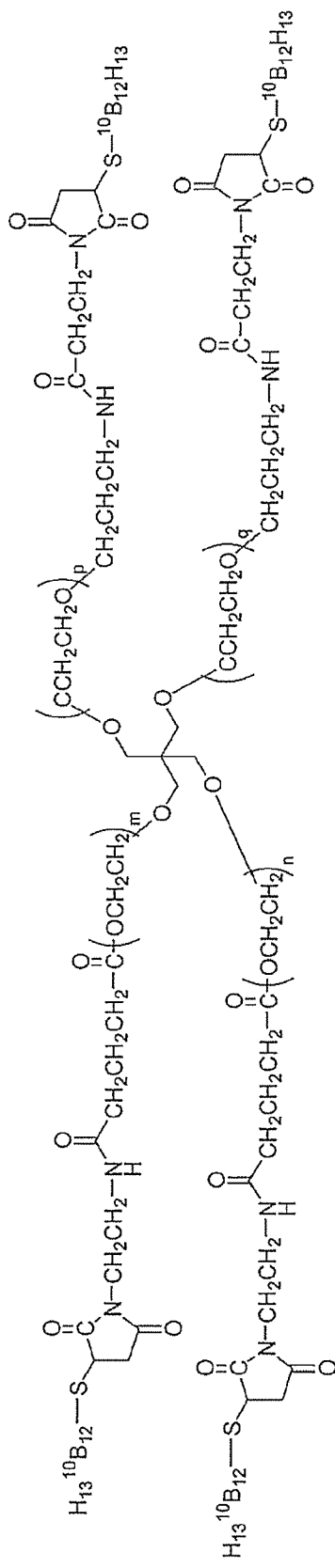
チレングリコールに結合した化合物である。なお、マレイミド官能基を付与したマルチアームポリエチレングリコールの例示に商品名を用いたが、商品名が異なっても構造が同一であれば、本発明のマルチアームポリエチレングリコールに含まれる。

[0019] 本発明のチオール基を有するホウ素クラスターとマレイミド官能基を付与したマルチアームポリエチレングリコールとが結合したことを特徴とするPEG化ホウ素クラスター化合物には以下の式(1)の化合物が含まれる。

[0020]

[化4]

式(1)



[0021] [式中、m、n、p、およびqは同一または異なって1～100の整数である。]

上記式(1)において、ポリエチレングリコールの重合度を示すm、n、p、およびqは同一または異なって1～100の整数を示すが、好ましくは30～60、より好ましくは40～50を示す。本発明のとりわけ好ましい構造としては以下の化合物BAMP（ボロンアタッチドマルチアームPEG）が挙げられる。

[0022] 本発明のPEG化ホウ素クラスター化合物の製造方法は、チオール基を有するホウ素クラスターとマレイミド官能基を付与したマルチアームポリエチレングリコールとを、マルチアームポリエチレングリコールの官能基数や分子量により相違があるが、1対1から1対10、好ましくは1対2の重量比で、pH7.0～pH9.0好ましくはpH8.0の緩衝液中、10～30℃、好ましくは20℃付近の室温状態で、1～5時間、好ましくは2.5時間～3.5時間、攪拌を行ないながら反応させる。緩衝液としてはリン酸緩衝液、トリス塩酸緩衝液等のようなものでも良いが、とりわけリン酸緩衝生理食塩水（PBS）を用いることが好ましい。

[0023] 得られた反応溶液を透析法等により脱塩を行ない不要な低分子を取り除いた後、凍結乾燥法により固体として保存する。具体的には反応溶液を透析チューブ等に入れ、外液には蒸留水等を用い、随時外液を交換しながら36～72時間、好ましくは48時間透析を行ない、得られた反応物を12時間～36時間、好ましくは24時間凍結乾燥を行なうことにより固体化したPEG化ホウ素クラスター化合物を得ることができる。

[0024] 本発明におけるチオール基を有するホウ素クラスターとマレイミド官能基を付与したマルチアームポリエチレングリコールとが結合したことを特徴とするPEG化ホウ素クラスター化合物を含有することを特徴とする抗腫瘍剤とは、前記PEG化ホウ素クラスター化合物を含有し、腫瘍内またはその近傍に吸収されたホウ素が中性子との核反応により放出する α 線によって腫瘍細胞の成長、分裂を阻害する機能を持つ医薬品を示し、経口剤または注射剤

として用いることができるが、好ましくは注射剤として用いる。前記抗腫瘍剤が用いられる腫瘍としてはどのようなものでもよいが、悪性脳腫瘍、悪性黒色腫、頭頸部腫瘍、肝臓がん、肺がん、中皮腫、または骨軟部肉腫等が挙げられる。

[0025] 本発明におけるチオール基を有するホウ素クラスターとマレイミド官能基を付与したマルチアームポリエチレングリコールとが結合したことを特徴とするPEG化ホウ素クラスター化合物を含有することを特徴とする腫瘍の放射性治療に用いる増強剤とは、放射性治療の一つであるホウ素中性子捕捉療法（BNCT）において、中性子による腫瘍の生育阻害または殺傷効果を増強するために、予め腫瘍細胞内に浸透し、中性子線によりホウ素が放出する α 線により腫瘍細胞の生育阻害または殺傷効果を持つ、ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の増強剤となり得るPEG化ホウ素クラスター化合物を含有する増強剤であれば良く、通常、医薬品の経口剤または注射剤、好ましくは注射剤の形態を持つものを言う。

[0026] 前記抗腫瘍剤および放射性治療に用いる増強剤における経口剤、局所吸収剤または注射剤は、チオール基を有するホウ素クラスターとマレイミド官能基を付与したマルチアームポリエチレングリコールとが結合したことを特徴とするPEG化ホウ素クラスター化合物と当該技術分野で周知の薬学的に許容し得る担体とを、組み合わせることによって容易に製剤することができる。

[0027] 注射剤としては、溶液または注射前に液体に溶解するのに適した固体形態として、従来方法により注射剤の形態に調製することができる。好適な賦形剤は、例えば、水、食塩水、デキストロース、マンニトール、ラクトース、レシチン、アルブミン、グルタミン酸ナトリウム、塩酸システインなどである。さらに、注射可能な医薬組成物は、必要に応じて、少量の無毒性補助物質、例えば湿潤剤、pH緩衝剤などを含んでもよい。生理学的に適合するバッファーは、限定されずに、ハンクス液、リンゲル液または生理食塩水バッファーを含む。

- [0028] 皮膚投与等に用いる局所製剤のゲル化剤、クリーム、軟膏および経口投与に用いる錠剤、カプセル剤等は常法により調製することができ、溶液状、懸濁液状、乳液状等の液状；ゲル状、ペースト状、クリーム状等の半固形状；粉末状、顆粒状、錠剤、ハード又はソフトカプセルに封入されたカプセル剤等の固形状等の形態とすることができる。
- [0029] 前記製剤に用いる添加剤としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、被覆剤、基剤、溶剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、安定化剤、粘稠剤、pH調整剤、抗酸化剤、防腐剤、保存剤、矯味剤、甘味剤、香料、着色剤等が挙げられる。
- [0030] 賦形剤としては、無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、デンプン（トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、コムギデンプン等）、糖類（ブドウ糖、乳糖、白糖等）、糖アルコール（ソルビトール、マルチトール、マンニトール等）等が挙げられる。
- [0031] 結合剤としては、ゼラチン、カゼインナトリウム、デンプンおよび加工デンプン（トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、アルファ化デンプン、部分アルファ化デンプン等）、セルロースおよびその誘導体（結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース等）等が挙げられる。
- [0032] 崩壊剤としては、ポビドン、クロスポビドン、セルロースおよびその誘導体（結晶セルロース、メチルセルロース等）等が挙げられる。
- [0033] 滑沢剤としては、タルク、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等が挙げられる。
- [0034] 被覆剤としては、メタクリル酸共重合体（メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体等）、メタクリレート共重合体（アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル共重合体、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体等）等が挙げられる。
- [0035] 基剤としては、炭化水素（流動パラフィン等）、ポリエチレングリコール（マクロゴール400、マクロゴール1500等）等が挙げられる。

- [0036] 溶剤としては、精製水、一価アルコール（エタノール等）、多価アルコール（プロピレングリコール、グリセリン等）等が挙げられる。
- [0037] 乳化剤としては、非イオン性界面活性剤（ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル等）、陰イオン性界面活性剤（アルキル硫酸ナトリウム、N-アシルグルタミン酸塩等）、精製大豆レシチン等が挙げられる。
- [0038] 分散剤としては、アラビアゴム、アルギン酸プロピレングリコール、非イオン性界面活性剤（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール等）、陰イオン性界面活性剤（アルキル硫酸ナトリウム等）等が挙げられる。
- [0039] 懸濁化剤としては、アルギン酸ナトリウム、非イオン性界面活性剤（ポリオキシエチレンラウリルエーテル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル等）等が挙げられる。
- [0040] 安定化剤としては、アジピン酸、エチレンジアミン四酢酸塩（カルシウム二ナトリウム塩、二ナトリウム塩等）、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン等が挙げられる。
- [0041] 粘稠剤としては、水溶性高分子（ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー等）、多糖類（アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、トラガント等）等が挙げられる。
- [0042] pH調整剤としては、塩酸、リン酸、酢酸、クエン酸、乳酸、水酸化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム等が挙げられる。
- [0043] 本発明の抗腫瘍剤および放射線治療に用いる増強剤の投与量は、理想的には最終的に腫瘍内でホウ素濃度が20 ppm以上になることが好ましく、各有効成分の分子量によっても投薬量は薬物ごとに異なるが、患者の体重に対して30 mg/Kg - 300 mg/Kg、好ましくは30 mg/Kg - 200 mg/Kgより好ましくは30 mg/Kg - 100 mg/Kgが投与され

る。投与部位は、B N C Tにおける中性子線照射部位が腫瘍の位置により異なるため、静脈内、皮下、筋肉内等各種部位に適用されることが必要である。また、投与間隔もB N C Tの治療方針により決定されるが、単回投与で終了することもあり得る。

[0044] 以下に処方例を示す。

処方例（注射剤）

BAMP凍結乾燥粉末	1800mg
注射用蒸留水	100ml
リン酸緩衝剤	適量
全量	100ml

このような化合物は、そのまま、あるいは薬学的に許容できる塩の形態で、あるいはそれらと薬学的に許容できるキャリアーと混合して当業者に公知の製剤の形で、あるいはB S H封入ウイルスエンベロープベクターなどの形で、ホウ素中性子捕捉療法（B N C T）に好都合に用いられうる。

[0045] 本発明のPEG化ホウ素クラスター化合物製剤を用いるB N C T治療は、任意の適当な投与経路で、PEG化ホウ素クラスター化合物が標的腫瘍中に蓄積するような方法で、投与することによって行われる。PEG化ホウ素クラスター化合物は放射線照射前に腫瘍に濃縮することが好ましく、放射線照射前の腫瘍：血液比が約2：1または少なくとも1.5：1であると有利である。PEG化ホウ素クラスター化合物は一度に投与することもできるし、順次投与することもできる。腫瘍内に化合物が望ましく蓄積した後、その部位に有効量の低エネルギー中性子を照射する。皮膚を通してその部位を照射することができるし、あるいはその部位を照射前に完全にあるいは部分的に暴露することもできる。PEG化ホウ素クラスター化合物の投与とそれに続く放射線照射を必要に応じて繰り返すことができる。所望であれば、腫瘍を外科的に可能な程度に除去した後、残りの腫瘍を本発明のPEG化ホウ素クラスター化合物を使って破壊する。もう1つの態様として、患者に適当量のPEG化ホウ素クラスター化合物を投与し、天然に存在する中性子放射物質であ

る²⁵²カリフォルニウムの有効量で照射する。これは腫瘍中に挿入し、適当な時間に取り出すことが好ましい。

[0046] ここで、腫瘍の種類は特に限定されないが、神経膠芽腫および悪性神経膠腫などを含む脳腫瘍、悪性黒色腫、乳がん、あるいは前立腺がんなどが特に好適な対象となり得る。その他、肺がん、子宮がん、腎臓がん、肝臓がんなどの上皮細胞がん、各種肉腫なども対象となり得る。

実施例

[0047] [実施例1]

4個のマレイミド官能基を付与したマルチアームポリエチレングリコールであるサンブライトPTE-100MA（油化産業株式会社製）120mgと、ホウ素イオンクラスターの単分子化合物である10Bエンリチッドソデュウムメルカプトデカボレート（略称BSH、カッチェム社製）60mgとをpH8.0のリン酸緩衝生理食塩水（PBS）10ml中で、室温条件下、3時間混合攪拌することにより反応させた。反応は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で進行度合いを確認しながら行なった。

[0048] 反応混合物を透析チューブ（MWCO：500～1000）に入れ、透析外液の蒸留水の中に入れ、12時間毎に透析外液を交換しながら48時間、透析を行なった。透析により脱塩が行なわれた反応溶液の凍結乾燥を、24時間行い反応生成物を得た。得られた反応生成物BAMPの構造および収率を純度分析LCクロマトグラム〔カラム名：ACUITY UPLC BECH C18（ウオーターズ社製）、溶離液A：0.1%TEA/H₂O、溶離液B：0.2%TFA/ACN、グラジエント条件：B25%、6分、99%0.5mL/min、カラム温度50℃、分析時間6.8分〕およびTOF-MS〔島津バイオテックAXIMA（商品名：島津製作所製）〕で行なった。その結果を図1および図2に示した。得られたBAMPの純度は99.8%であった。

[実施例2]

実施例1で得られたBAMP、BSH（カッチェム社製）、常法によりP

BL修飾リポソームにBSHを封入して製造して得たPBL-BSH（BSHをリポソームに包接させたもの）およびPBL修飾リポソーム（PBL-plane）の4種類の試験化合物を、担がんマウスに投与し、ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）実施時の治療増強効果および抗腫瘍効果を検討した。

担がんマウスモデルはBALB/cAマウス（メス、5週齢、体重16-20g）にマウス大腸がん細胞（CT26, 3×10^6 cells）を右大腿部に播種し、腫瘍直径6-8mmとなるように作製した。

処置後約14日後に前記試験化合物をホウ素換算量として $10 \text{ mg}^{10}\text{B}/\text{Kg}$ の濃度（BSH投与群では最も抗腫瘍効果が得られるように $57 \text{ mg}^{10}\text{B}/\text{Kg}$ の濃度）で尾部に静注した。また、放射線のみ照射した群（コントロール）や無処置群は前投与を行わなかった。

24時間後に中性子線照射を京都大学研究用原子炉（KUR）で行なった。中性子線量は $5.2 \times 10^{12} \text{ neutron}/\text{cm}^2$ とし、照射時間は2時間とした。腫瘍抑制効果は照射後の腫瘍径を経時的に26日目までに測定し、コントロール群と比較した。コントロールには、中性子線照射のみを行った群と投与および照射を行わなかった群（無処置群）を用いて比較検討を行なった。なお、腫瘍サイズの測定は下記計算式により行なった。

$$[\text{長径 (mm)}] \times [\text{短径 (mm)}]^2 / 2 = \text{腫瘍サイズ (mm}^3\text{)}$$

その結果、BAMP投与群とBSH投与群の腫瘍の大きさを比較すると、BSH投与群のほうがホウ素投与量が多いにもかかわらず、BAMP投与群のほうがBSH投与群よりも抗腫瘍効果が著しく強かった（図3）。

[0049] また、BAMP投与群はBSHをPBL修飾リポソームに包接させたPBL-BSH群よりも抗腫瘍効果が著しく強かった（図4）。

[実施例3]

実施例1で得られたBAMP、BPA（インターファーマ社製）の2種類の試験化合物を、担がんマウスに投与し、ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）実施時の治療増強効果および抗腫瘍効果を検討した。担がんマウスモデル

はBALB/c Aマウス（メス、4週齢、体重16–20g）にマウス大腸がん細胞（CT26, 5×10^6 cells）を右大腿部に播種し、腫瘍直径6–8mmとなるように作製した。

処置後約12日後にBAMPをホウ素換算量として $10 \text{ mg}^{10}\text{B}/\text{Kg}$ および $24 \text{ mg}^{10}\text{B}/\text{Kg}$ の2種類の投与量、BPAはホウ素換算量として $10 \text{ mg}^{10}\text{B}/\text{Kg}$ の投与量で尾部に静注した。

BAMP投与群は36時間後に、BPA投与群は2時間後に中性子線照射を京都大学研究用原子炉（KUR）で行なった。中性子線量は $1.8–4.0 \times 10^{12} \text{ neutron}/\text{cm}^2$ で1時間照射した。抗腫瘍効果は照射後の腫瘍径を経時的に24日目までに測定し、照射のみを行ったコントロール群と比較した。また、投与も照射も行っていない無処置群を用いた比較検討も行なった。なお、腫瘍サイズの測定は下記計算式により行なった。

$$[\text{長径 (mm)}] \times [\text{短径 (mm)}]^2 / 2 = \text{腫瘍サイズ (mm}^3\text{)}$$

その結果、BAMP投与群とBPA投与群の腫瘍の大きさを比較すると、BAMP $10 \text{ mg}^{10}\text{B}/\text{Kg}$ 投与群は、BPA $10 \text{ mg}^{10}\text{B}/\text{Kg}$ 投与群よりも、抗腫瘍効果が有意に高かった（図5）。

また、BAMP $24 \text{ mg}^{10}\text{B}/\text{Kg}$ 投与群は、BAMP $10 \text{ mg}^{10}\text{B}/\text{Kg}$ 投与群より抗腫瘍効果が有意に高く（図6）、BAMPの効果には用量依存性が見られた。

産業上の利用可能性

[0050] 本発明により、ホウ素中性子捕捉療法に理想的な水溶性が高く、腫瘍内でホウ素濃度が20ppm以上になり、T/B比が5以上になる抗腫瘍剤・放射線医療の増感剤が提供される。

符号の説明

[0051] BAMP : BAMP投与群

BSH : BSH投与群

PBL-BSH : PBL修飾リポソームに包接させたBSH投与群

PBL-plane : PBL修飾リポソーム投与群

i i r a d i a t i o n o n l y 2 h o u r : 中性子線 2 時間照射群

i i r a d i a t i o n o n l y 1 h o u r : 中性子線 1 時間照射群

n o t r e a t m e n t : 無処置群

B A M P 1 0 m g B / K g : B A M P 1 0 m g ¹⁰B / K g 投与群

B A M P 2 4 m g B / K g : B A M P 2 4 m g ¹⁰B / K g 投与群

B P A 1 0 m g B / K g : B P A 1 0 m g ¹⁰B / K g 投与群

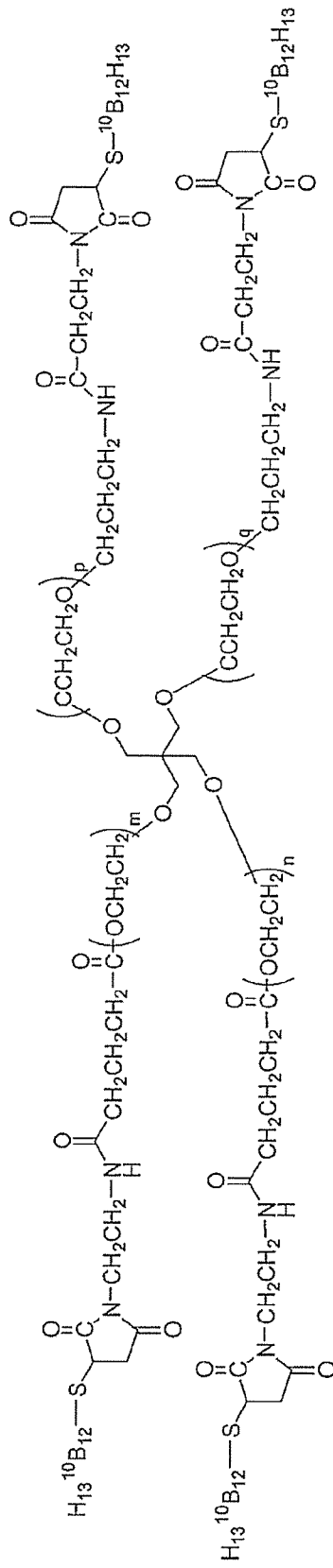
i i r a d i a t i o n o n l y : 中性子線 1 時間照射群

請求の範囲

- [請求項1] チオール基を有するホウ素クラスターと、マレイミド官能基を付与したマルチアームポリエチレングリコールとが結合したことを特徴とするPEG化ホウ素クラスター化合物。
- [請求項2] チオール基を有するホウ素クラスターが、ホウ素イオンクラスターの単分子化合物ボロカプテイト（BSH）であることを特徴とする請求項1に記載のPEG化ホウ素クラスター化合物。
- [請求項3] マルチアームポリエチレングリコールが、4官能基タイプであることを特徴とする請求項1又は請求項2に記載のPEG化ホウ素クラスター化合物。
- [請求項4] 構造式が以下の式（1）

[化1]

式(1)

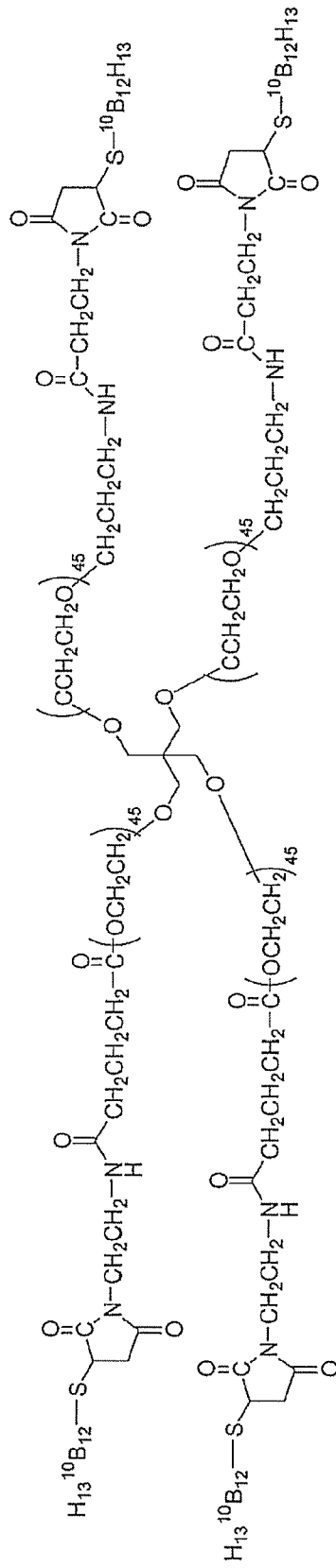


[式中、 m 、 n 、 p 、および q は同一または異なって1～100の整数である。]

で示されることを特徴とする請求項1から請求項3のいずれか一項に記載のPEG化ホウ素クラスター化合物。

[請求項5] 構造式が以下の

[化2]



で示されることを特徴とする請求項 1 から請求項 4 のいずれか一項に記載の P E G 化ホウ素クラスター化合物。

[請求項6] 請求項 1 から請求項 5 のいずれか一項に記載の P E G 化ホウ素クラスター化合物を含有することを特徴とする抗腫瘍剤。

[請求項7] 請求項 1 から請求項 5 のいずれか一項に記載の P E G 化ホウ素クラスター化合物を有効成分として含むことを特徴とする腫瘍の放射性治療に用いる増強剤。

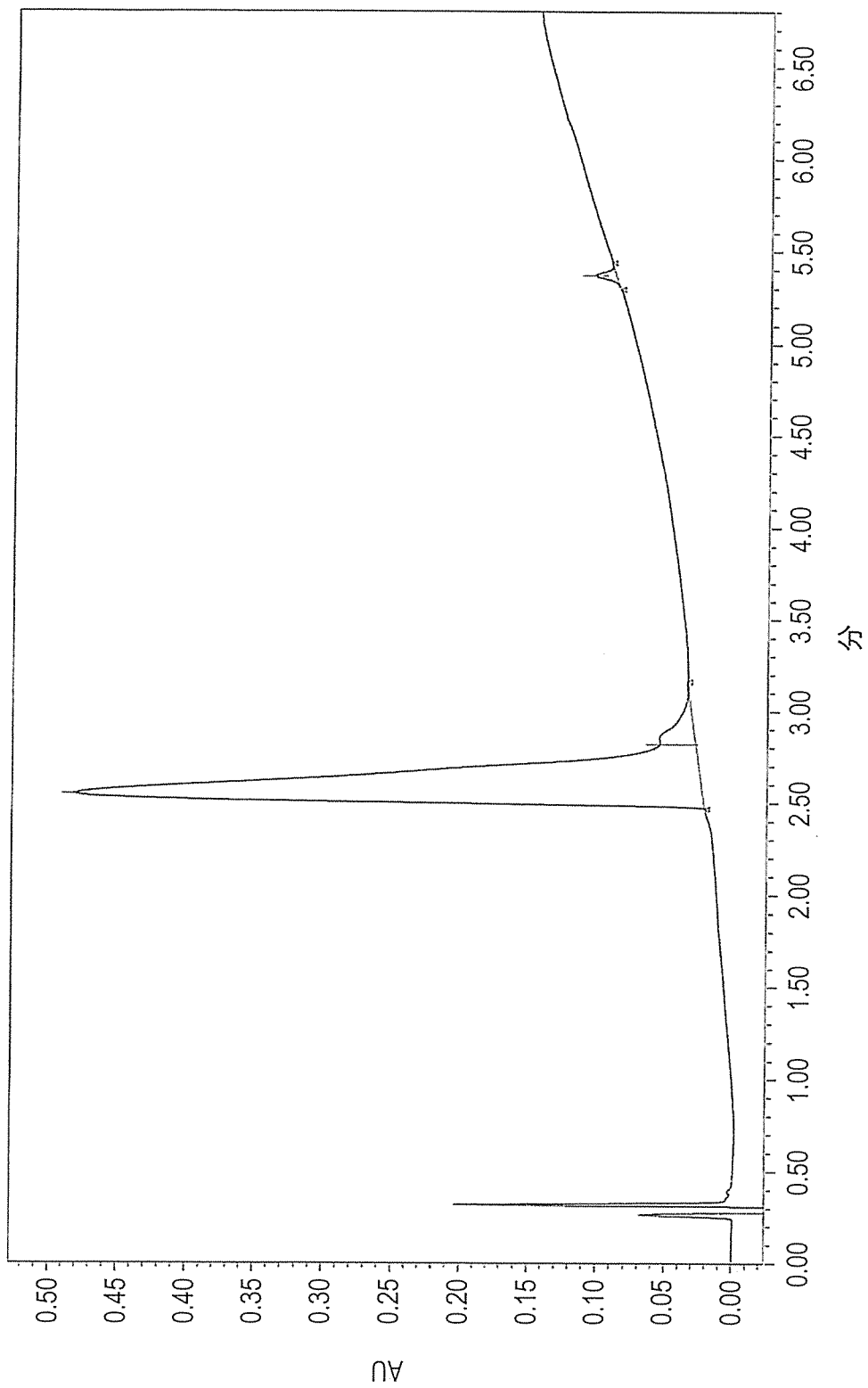
[請求項8] 請求項 7 に記載の放射線治療が、中性子捕捉療法であることを特徴とする増強剤。

[請求項9] 請求項 7 又は請求項 8 に記載の腫瘍が、悪性脳腫瘍、悪性黒色腫、頭頸部腫瘍、肝臓がん、肺がん、中皮腫、または骨軟部肉腫であることを特徴とする増強剤。

[請求項10] 請求項 1 から請求項 4 のいずれか一項に記載の P E G 化ホウ素クラスター化合物を使用することを特徴とする腫瘍のホウ素中性子捕捉療法。

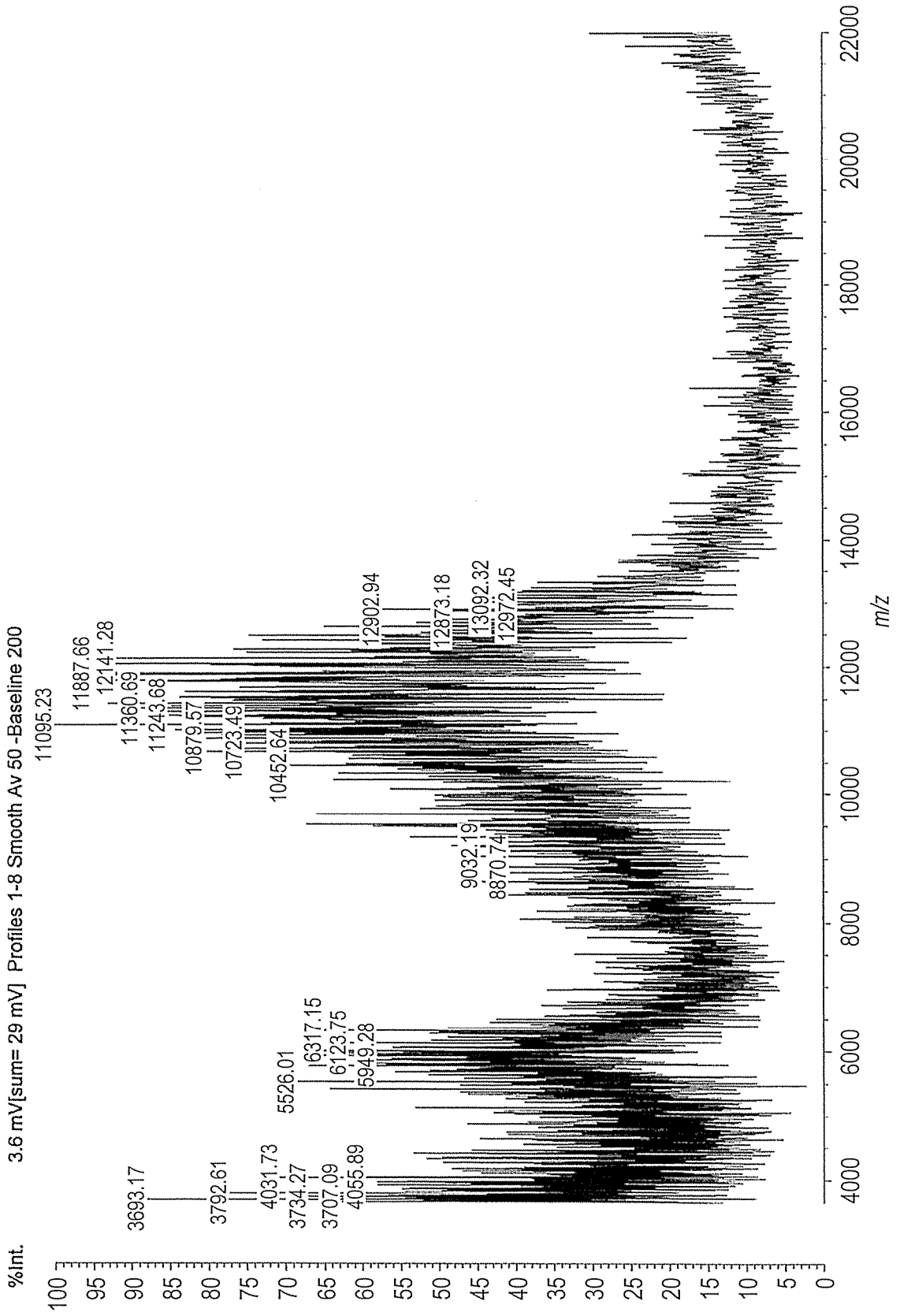
[請求項11] 請求項 1 0 に記載の腫瘍が、悪性脳腫瘍、悪性黒色腫、頭頸部腫瘍、肝臓がん、肺がん、中皮腫、または骨軟部肉腫であることを特徴とする腫瘍のホウ素中性子捕捉療法。

[圖1]

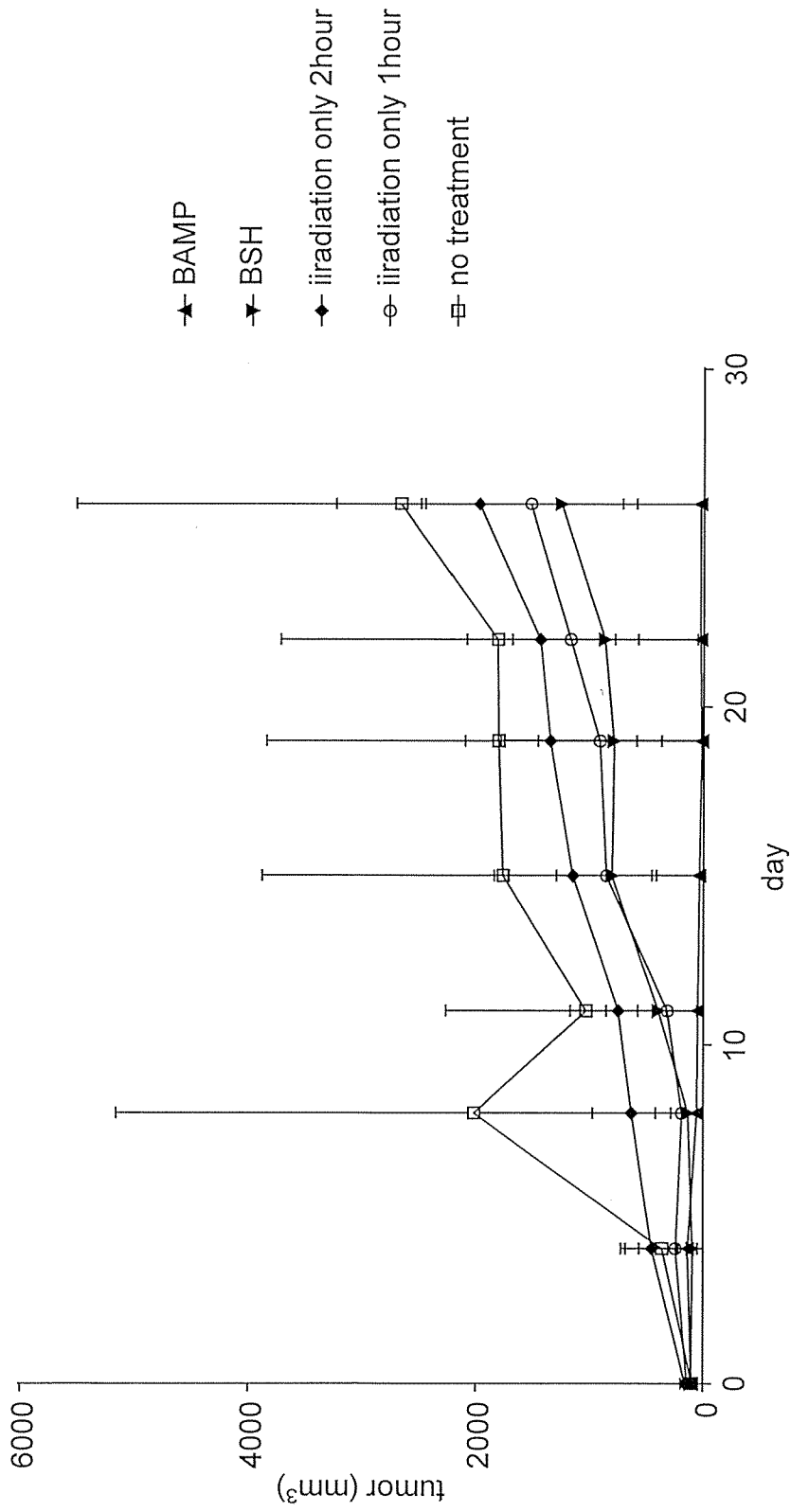


[2]

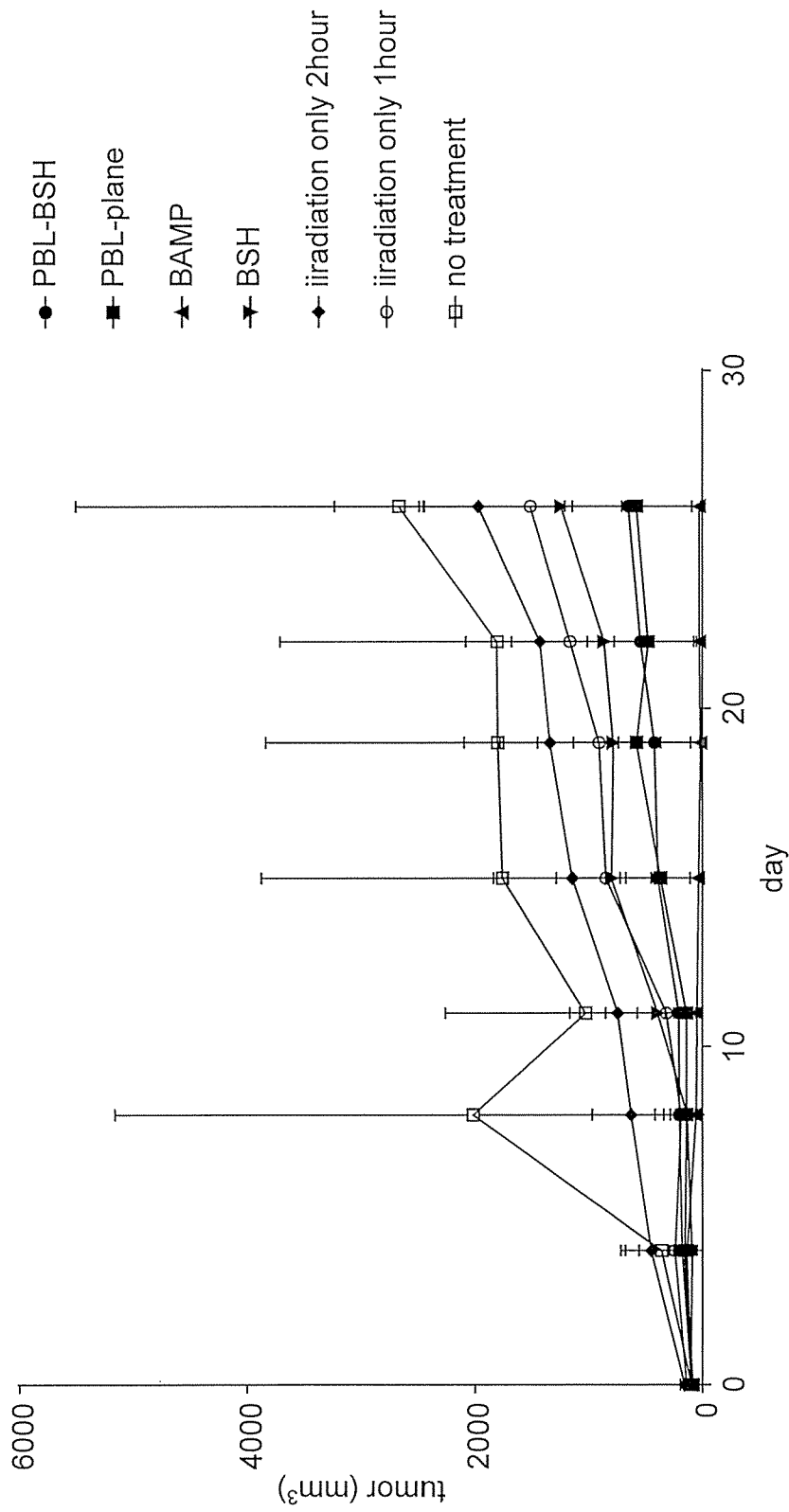
Data: PTE+BSSH0008 22 Sep 2017 11:32 Cal: tof 11 Sep 2017 14:05
Shimadzu Biotech Axima Confidence 2.9.3.20110624: Mode Linear_neg, Power: 100, Blanked, P.Ext. @ 10000 (bin 155)



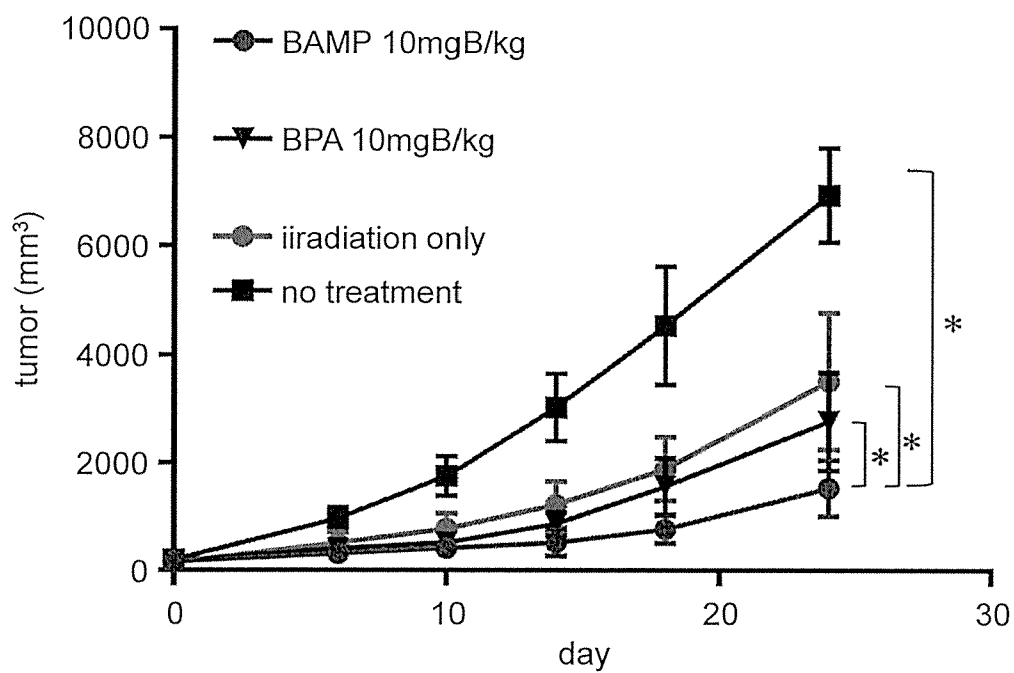
[図3]



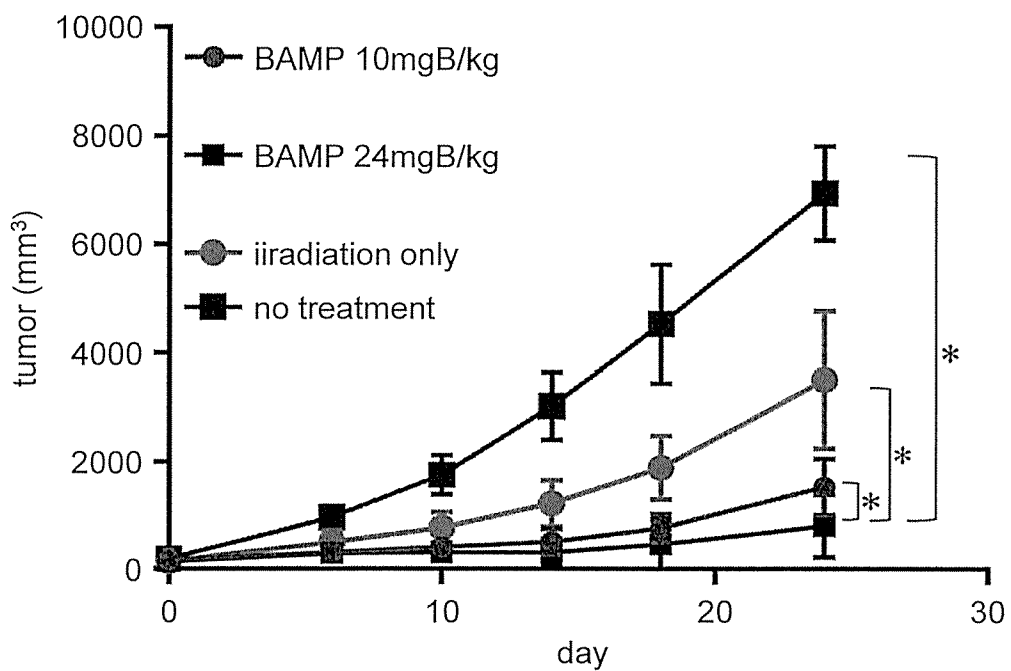
[図4]



[図5]



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/033062

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. C08G65/337(2006.01) i, A61K31/69(2006.01) i, A61K31/74(2006.01) i, A61K41/00(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. C08G65/337, A61K31/69, A61K31/74, A61K41/00, 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	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

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.
A	WO 2017/164334 A1 (KAWASAKI INSTITUTE OF INDUSTRIAL PROMOTION) 28 September 2017, entire text (Family: none)	1-11
A	WO 2014/030715 A1 (UNIVERSITY OF TSUKUBA) 27 February 2014, entire text & US 2015/0238622 A1, entire text & EP 2889302 A1	1-11

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
13 November 2019 (13.11.2019)

Date of mailing of the international search report
26 November 2019 (26.11.2019)

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/JP2019/033062

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KIKUCHI, Shunsuke et al., "Maleimide-functionalized closo-dodecaborate albumin conjugates (MID-AC): Unique ligation at cysteine and lysine residues enables efficient boron delivery to tumor for neutron capture therapy", <i>Journal of Controlled Release</i> , 2016, 237, 160-167, DOI:10.1016/j.jconrel.2016.07.017	1-11

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C08G65/337(2006.01)i, A61K31/69(2006.01)i, A61K31/74(2006.01)i, A61K41/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i</p>												
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C08G65/337, A61K31/69, A61K31/74, A61K41/00, A61P35/00</p>												
<p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2019年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2019年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2019年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2019年	日本国実用新案登録公報	1996-2019年	日本国登録実用新案公報	1994-2019年		
日本国実用新案公報	1922-1996年											
日本国公開実用新案公報	1971-2019年											
日本国実用新案登録公報	1996-2019年											
日本国登録実用新案公報	1994-2019年											
<p>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)</p> <p>CAplus/REGISTRY (STN)</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2017/164334 A1 (公益財団法人川崎市産業振興財団) 2017.09.28, 全文 (ファミリーなし)</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014/030715 A1 (国立大学法人筑波大学) 2014.02.27, 全文 & US 2015/0238622 A1, 全文 & EP 2889302 A1</td> <td>1-11</td> </tr> </tbody> </table>			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	A	WO 2017/164334 A1 (公益財団法人川崎市産業振興財団) 2017.09.28, 全文 (ファミリーなし)	1-11	A	WO 2014/030715 A1 (国立大学法人筑波大学) 2014.02.27, 全文 & US 2015/0238622 A1, 全文 & EP 2889302 A1	1-11	
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										
A	WO 2017/164334 A1 (公益財団法人川崎市産業振興財団) 2017.09.28, 全文 (ファミリーなし)	1-11										
A	WO 2014/030715 A1 (国立大学法人筑波大学) 2014.02.27, 全文 & US 2015/0238622 A1, 全文 & EP 2889302 A1	1-11										
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>												
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <table border="0"> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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)</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>			「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	「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	「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	「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	「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)	「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	「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献	「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
「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	「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											
「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	「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											
「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)	「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											
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献											
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願												
<p>国際調査を完了した日</p> <p>13.11.2019</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>26.11.2019</p>											
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号 100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>工藤 友紀</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3457</p>	<p>4 J</p> <p>1153</p>										

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
A	KIKUCHI, Shunsuke et al., Maleimide-functionalized closo-dodecaborate albumin conjugates (MID-AC): Unique ligation at cysteine and lysine residues enables efficient boron delivery to tumor for neutron capture therapy, Journal of Controlled Release, 2016, 237, 160-167, DOI:10.1016/j.jconrel.2016.07.017	1-11