

(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3日(03.09.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/175253 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) A61K 31/197 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01) A61K 31/43 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61K 31/545 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) A61K 31/546 (2006.01)
A61K 31/145 (2006.01) A61K 31/7135 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/006381

(22) 国際出願日: 2020年2月18日(18.02.2020)

(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 2019-046480 2019年2月26日(26.02.2019) JP

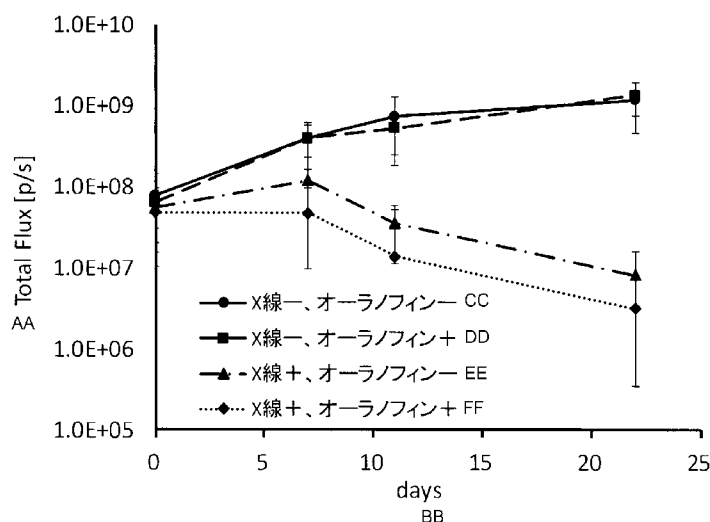
(71) 出願人: S B I ファーマ株式会社
(SBI PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP];
〒1066020 東京都港区六本木一丁目6番1号
Tokyo (JP). 国立研究開発法人産業技術総合研
究所(NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED
INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY)
[JP/JP]; 〒1008921 東京都千代田区霞が関
一丁目3番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 田中 徹(TANAKA Tohru); 〒1066020
東京都港区六本木一丁目6番1号 S B I ファー
マ株式会社内 Tokyo (JP). 石塚 昌宏(ISHIZUKA
Masahiro); 〒1066020 東京都港区六本木一丁
目6番1号 S B I ファーマ株式会社内 Tokyo
(JP). 原 武史(HARA Takeshi); 〒1066020 東京
都港区六本木一丁目6番1号 S B I ファーマ株

(54) Title: RADIOSENSITIZER

(54) 発明の名称: 放射線増感剤

[図5]



AA Total Flux [p/s]
BB days
CC X ray -, auranofin -
DD X ray -, auranofin +
EE X ray +, auranofin -
FF X ray +, auranofin +

(57) Abstract: Provided is a compound that is useful as a radiosensitizer. A radiosensitizer that comprises, as an active ingredient, a compound selected from the group consisting of a compound having a beta-lactam structure and a compound capable of generating active oxygen. Preferably, the radiosensitizer is a compound selected from the group consisting of cefaclor, cefixime, cefotaxime sodium, ampicillin trihydrate, cefadroxil, cefotiam hydrochloride, ceftazidime pentahydrate, auranofin, disulfiram and telmisartan. The radiosensitizer can be used together with δ -aminolevulinic acid.

式会社内 Tokyo (JP). 飯田 友貴(IIDA Tomoki);
〒1066020 東京都港区六本木一丁目 6 番 1 号 S
B I ファーマ株式会社内 Tokyo (JP). 高橋 淳
子(TAKAHASHI Junko); 〒3058560 茨城県つ
くば市梅園 1-1-1 中央第 1 国立研究開
発法人産業技術総合研究所内 Ibaraki (JP). 岩
橋 均(IWAHASHI Hitoshi); 〒7610395 香川県高
松市林町 2 2 1 7-1 4 国立研究開発法人産
業技術総合研究所内 Kagawa (JP). 森山 章弘
(MORIYAMA Akihiro); 〒3058560 茨城県つく
ば市梅園 1-1-1 中央第 1 国立研究開発法
人産業技術総合研究所内 Ibaraki (JP). 長谷川 丈
真(HASEGAWA Takema); 〒3058560 茨城県つ
くば市梅園 1-1-1 中央第 1 国立研究開発
法人産業技術総合研究所内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 鈴木 恵子(SUZUKI Keiko); 〒1000005
東京都千代田区丸の内 1 丁目 1-3 日本生命
丸の内ガーデンタワー 3 F 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,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(57) 要約: 放射線増感剤として有用な化合物を提供する。ベータラクタム構造を有する化合物及び活性酸素生成能を有する化合物からなる群から選択される化合物を有効成分として含有する、放射線増感剤である。該放射線増感剤は、好ましくは、セファクロール、セフィキシム、セファタキシムナトリウム塩、アンピシリン三水和物、セファドロキシル、セフォチアム塩酸塩、セファタジジム五水和物、オーラノフィン、ジスルフィラム及びテルミサルタンからなる群から選択される化合物である。δ-アミノレブリン酸と併用することができる。

明 細 書

発明の名称：放射線増感剤

技術分野

[0001] 本発明は放射線増感剤に関する。本発明は、特に放射線照射により、がん細胞、がん前駆細胞、及びウイルスや細菌の感染による病変部の細胞等を、選択的に損傷又は死滅させる放射線治療に用いられる放射線増感剤に関する。

背景技術

[0002] 放射線治療は、高エネルギーのX線やガンマ線を腫瘍に集中照射することで生じる活性酸素種(ROS)により、細胞内のDNA損傷や細胞膜障害を引き起こさせ、細胞死を誘導することにより行われる。放射線を腫瘍に照射すると、細胞内の水が水素原子とROSであるヒドロキシラジカルに分解される。その後、ヒドロキシラジカルが細胞内の酸素原子と反応することによって、ROSであるスーパーオキシドやヒドロペルオキシラジカルが生成される。これらのROSによって、細胞内のDNA損傷や細胞膜損傷が生じる。放射線治療には、これらの損傷が原因となる2つの細胞死誘導の機構が存在する。しかし、放射線の標的となる腫瘍細胞のみに放射線を照射するという照射方法がなく、放射線治療の反応が患部周辺の正常組織にも影響を与えてしまう可能性がある。特に患者に照射される放射線の強度が強い場合、正常組織に強い副作用を与える原因になる。

[0003] そこで、標的となる腫瘍細胞に放射線を照射したときに、放射線のエネルギーを効率よく腫瘍細胞に伝達して標的細胞を損傷し、かつ周囲の正常細胞の損傷を低減することのできる低被曝、低侵襲の放射線増感剤が求められていた。そのような放射線増感剤として、金属や化合物が研究されてきた。

[0004] 金属に関する研究では、カチオン性高分子電解質で修飾された金のナノ粒子が、X線治療の増感剤になることが示唆された。カチオン性高分子電解質で修飾された金のナノ粒子をがん細胞に取り込ませ、X線を照射するとROSが増

加し、X線照射のみを行うよりもDNA損傷と死細胞数が増加することが、明らかとなった(非特許文献1)。

[0005] 化合物に関する研究では、食道扁平上皮がん細胞において、悪性腫瘍による高カルシウム血症の治療に使用されるゾレドロン酸と電離放射線の組み合わせにより、細胞死が増加し、細胞周期がS期とG2/M期の間で停止することが確認された。ヒト臍帯静脈内皮細胞においてはゾレドロン酸と電離放射線を組み合わせることにより、細胞増殖と内皮管形成、浸潤の阻害が示された。これらのことから食道扁平上皮がん細胞において、ゾレドロン酸が放射線増感剤になると考えられている(非特許文献2)。

[0006] 別の化合物に関する研究では、マウス神経膠腫細胞株9L及びC6に5-アミノレブリン酸(5-ALA)を取り込ませ、電離放射線を照射したところ、電離放射線を照射しただけの条件と比べてコロニー形成率が減少したことが認められた。また、ROSの増加も確認されており、5-ALAを添加することによって放射線における抗がん効果が確認された(非特許文献3)。

[0007] また、5-ALAを投与した脳神経膠腫細胞株を担がんしたマウスに、放射線を2Gy/dayで5日間連続照射することで、in vivo試験での放射線増感効果が検証された。その結果、in vivoでも腫瘍成長が阻害されることが確認された(非特許文献4)。

[0008] 更に、脳神経膠腫細胞株に5-ALAを取り込ませ、電離放射線を照射すると、12時間後にミトコンドリア量と呼吸鎖複合体IIIの活性、ROS産生量が増加することが明らかにされた。5-ALAは神経膠腫において、電離放射線によるミトコンドリア内酸化ストレスと細胞死誘導を増加させており、電離放射線の増感剤になることが示された(非特許文献5)。

[0009] また、5-ALAを投与した黒色腫細胞株の担がんマウスに放射線を3Gy/dayで10日間照射することでin vivo試験での放射線増感効果が検証された。その結果、in vivoでも腫瘍成長が阻害されることが確認された(非特許文献6)。

[0010] 更に、5-ALAを投与した黒色腫細胞株の担がんマウスに放射線を3Gy/dayを10日間照射することでin vivo試験での放射線増感効果が検証された。その際

、照射終了後に、がん組織の遺伝子発現解析が行われた結果、細胞周期の停止および遺伝子損傷修復の低下が確認された(非特許文献7)。このことは、ALAの増感効果はPpIXから生成する活性酸素による遺伝子の損傷および遺伝子修復酵素の阻害と考えられている。

[0011] そして、X線治療用増感剤としてプロトポルフィリン、プロトポルフィリンナトリウム、ヘマトポルフィリン及び5-ALAからなる群から選択された化合物を有効成分とする特許出願も公開されている(特許文献1)。例えば、プロトポルフィリンにX線を照射すると、X線単独と比較して、多量の活性酸素が発生する(非特許文献8)。

先行技術文献

特許文献

[0012] 特許文献1：特開2009-155239号公報

非特許文献

[0013] 非特許文献1：Nanoscale. 2014 September 7; 6(17): 10095-10099. doi:10.1039/c4nr01564a

非特許文献2：Cytotechnology(2014)66:17-25

非特許文献3：Oncol Rep. 2012 Jun;27(6)1748-52

非特許文献4：MOLECULAR MEDICINE REPORTS 11: 1813-1819, 2015

非特許文献5：Int J Mol Med. 2017 Feb;39(2):387-398. doi: 10.3892/ijmm.2016.2841. Epub 2016 Dec 28

非特許文献6：SpringerPlus 2:602, 2013

非特許文献7：Int J Radiat Biol 12:1-16, 2016

非特許文献8：Radiat Phys and Chem, 78:889-898, 2009

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0014] 放射線治療は、腫瘍の種類やサイズによって、大きな治療効果が見込めない場合がある。これは、腫瘍の種類によっては元来より放射線感受性が低く

放射線治療効果が得られない、もしくは腫瘍が大きくなることにより腫瘍内が低酸素状態となり感受性が低下する等の理由による。そのため、放射線治療効果の向上が求められている。

[0015] また、腫瘍の種類やサイズによって、治療効果が小さいと予想される場合に放射線の照射強度を強くすることがあるが、これが副作用を引き起こす原因になる。副作用を引き起こしてしまうのは、標的となる腫瘍細胞のみに放射線を照射する方法がないためであり、腫瘍組織と腫瘍組織周辺の正常組織にも放射線治療による影響が表れてしまうのである。そのため、放射線治療効果の向上に伴って生じる副作用の軽減も期待されている。

[0016] 本発明は、これらの問題を解決すべく本発明者らが種々の化合物をスクリーニングし、鋭意検討を行った結果、特定の化合物が放射線増感剤として有用であり、かつ5-ALAとの併用により相乗効果を奏することを見出し、完成された。

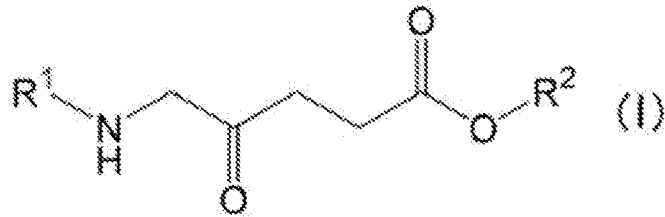
[0017] すなわち、本発明は、ベータラクタム構造を有する化合物及び活性酸素生成能を有する化合物からなる群から選択される化合物を有効成分として含有する、放射線増感剤を提供する。

[0018] 前記ベータラクタム構造を有する化合物は、セファクロール、セフィキシム、セファタキシムナトリウム塩、アンピシリン三水和物、セファドロキシム、セフォチアム塩酸塩及びセファタジジム五水和物からなる群から選択される化合物であることが好ましい。また、前記活性酸素生成能を有する化合物は、オーラノフィン、ジスルフィラム及びテルミサルタンからなる群から選択される化合物であることが好ましい。

[0019] また、本発明の放射線増感剤は、下記式(I)で示される化合物又はその塩：

[0020]

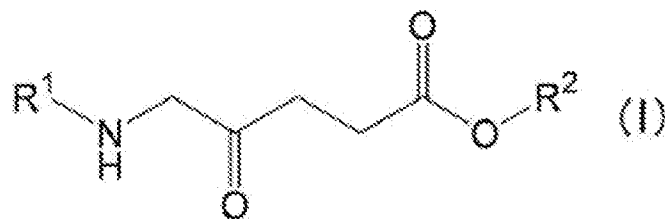
[化1]



(式中、 R^1 は、水素原子又はアシル基を表し、 R^2 は、水素原子、直鎖若しくは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を表す。)と併用してもよい。

[0021] あるいは、本発明の放射線増感剤は、下記式(I)で示される化合物又はその塩：

[0022] [化2]



(式中、 R^1 は、水素原子又はアシル基を表し、 R^2 は、水素原子、直鎖若しくは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を表す。)を有効成分として更に含んでもよい。

発明の効果

[0023] 本発明によれば、新規な放射線増感剤が提供される。また、該放射線増感剤と5-ALAとを同時に用いることで、生体への毒性が低く、非侵襲的にがん細胞への放射線治療効果が得られる。

図面の簡単な説明

[0024] [図1] 活性酸素検出試薬DHE及びAPFを用いて約10,000種類の化合物の放射性応答性をスクリーニングした結果を示すグラフである。a、bはそれぞれ、DHE

、APFを活性酸素検出試薬とした場合のケルセチンの応答、および活性酸素生成能の算出方法を示すグラフである。cは約10,000種類の化合物のDHEとAPFの応答の分布を示すグラフである。d、eはそれぞれ活性酸素検出試薬としてDHEを用いた場合の5Gyまたは10Gyでケルセチンを基準とした場合の活性酸素生成能が100%以上、200%以上を示す化合物の割合を示すグラフである。fは活性酸素検出試薬としてAPFを用いた場合の5Gyでケルセチンを基準とした場合の活性酸素生成能が200%以上、300%以上を示す化合物の割合を示すグラフである。

[図2]活性酸素検出試薬DHE及びAPFを用いてスクリーニングされた化合物に対し、再現性および活性酸素除去剤（＝クエンチャー）存在下での放射性応答性を評価した結果を示すグラフである。

[図3]ヒト肺胞基底上皮腺がん細胞株A549細胞とヒト結腸腺癌細胞株HT29細胞を用い、5-ALAと及び／又はオーラノフィンを適用した放射線照射による細胞生存率の結果を示すグラフである。aはヒト肺胞基底上皮腺がん細胞株 A549細胞を用いた結果を示すグラフ、bはヒト結腸腺癌細胞株 HT29細胞を用いた結果を示すグラフである。

[図4]ヒト肺胞基底上皮腺がん細胞株A549細胞とヒト結腸腺癌細胞株HT29細胞を用い、5-ALA及び／又はジスルフィラムを適用した放射線照射による細胞生存率の結果を示すグラフである。aはヒト肺胞基底上皮腺がん細胞株 A549細胞を用いた結果を示すグラフ、bはヒト結腸腺癌細胞株 HT29細胞を用いた結果を示すグラフである。

[図5]ルシフェラーゼを発現するヒト結腸腺癌細胞株 HT29細胞を移植したヌードマウスを用いて、放射線照射前にオーラノフィンを適用した場合の、腫瘍サイズの変化をルシフェリンの蛍光により評価した結果を示すグラフである。

[図6]ルシフェラーゼを発現するヒト結腸腺癌細胞株 HT29細胞を移植したヌードマウスを用いた結果であり、aは放射線照射前にジスルフィラムを適用した場合の腫瘍サイズの変化をルシフェリンの蛍光により評価した結果であ

り、bは実験終了後の腫瘍重量を示すグラフである。

[図7]ヒト肺胞基底上皮腺がん細胞株A549細胞を用いて、放射線照射前に5-ALA及び／又はセファクロール水和物を適用した細胞生存率の結果を示すグラフである。

[図8]ヒト肺胞基底上皮腺がん細胞株A549細胞を用いて、放射線照射前に5-ALA及び／又はセフィキシムを適用した細胞生存率の結果を示すグラフである。

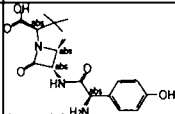
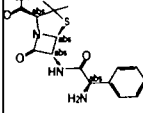
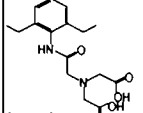
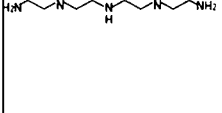
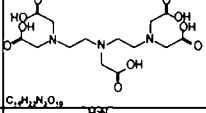
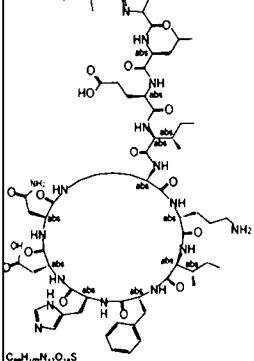
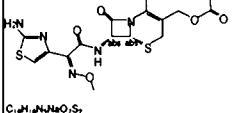
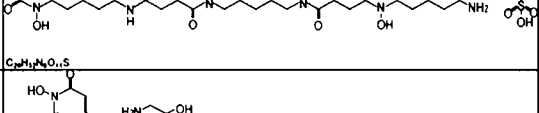
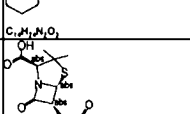
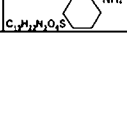
発明を実施するための形態

[0025] 本発明の放射線増感剤は、ベータラクタム構造を有する化合物及び活性酸素生成能を有する化合物からなる群から選択される化合物を有効成分として含有する。「ベータラクタム構造」とは、四員環のラクタム（環状アミド）を持った構造をいう。また「活性酸素生成能を有する化合物」とは、前記ベータラクタム構造を有する化合物を含まない、活性酸素生成能を有する化合物をいう。

[0026] 本発明の放射線増感剤は、下記実施例に記載された方法により、約10,000種の有機化合物の中からスクリーニングされて得られた。得られた候補化合物を以下の表に示す。

[0027]

[表1]

番号	組成式	分子量	化合物名	構造式
V001	$C_{16}H_{19}N_3O_5S$	365.404	Amoxicillin	 $C_{16}H_{19}N_3O_5S$
V002	$C_{18}H_{25}N_3O_7S$	403.45	Ampicillin trihydrate	 $C_{18}H_{25}N_3O_7S$ H_2O 3
V003	$C_{18}H_{22}N_2O_5$	322.361	Etifenin	 $C_{18}H_{22}N_2O_5$
V004	$C_8H_{28}Cl_5N_5$	371.597	Tetraethylenepentamine pentahydrochloride	 $C_8H_{28}Cl_5N_5$ HCl 5
V005	$C_{14}H_{23}N_3O_{10}$	393.349	Pentetic acid	 $C_{14}H_{23}N_3O_{10}$
V006	$C_{88}H_{103}N_{17}O_{16}S$	1422.71	Bacitracin	 $C_{88}H_{103}N_{17}O_{16}S$
V008	$C_{18}H_{16}N_5NaO_7S_2$	477.442	Cefotaxime sodium salt	 $C_{18}H_{16}N_5NaO_7S_2$ Na^+
V009	$C_{28}H_{52}N_8O_{11}S$	656.793	Deferoxamine mesylate	 $C_{28}H_{52}N_8O_{11}S$
V010	$C_{14}H_{24}N_2O_3$	268.357	Ciclopirox ethanolamine	 $C_{14}H_{24}N_2O_3$ $H_2N-CH_2-CH_2-OH$
V011	$C_{15}H_{23}N_3O_4S$	341.426	Cyclacillin	 $C_{15}H_{23}N_3O_4S$

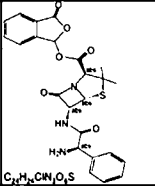
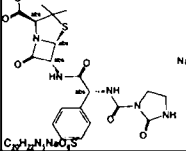
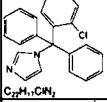
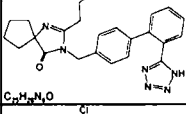
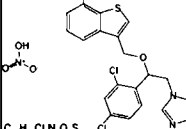
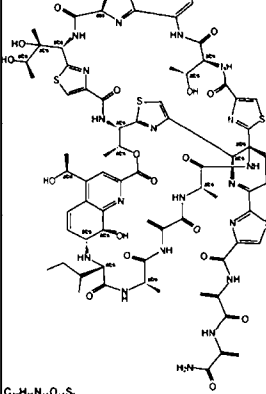
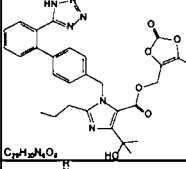
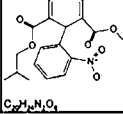
[0028]

[表2]

V012	$C_{18}H_{16}Cl_3N_3O_4$	444.693	Econazole nitrate	 $C_{18}H_{16}Cl_3N_3O_4$
V013	$C_{16}H_{11}NO_2$	249.269	Benzoxiquine	 $C_{16}H_{11}NO_2$
V014	$C_{22}H_{32}N_6O_{12}S_2$	636.648	Ceftazidime pentahydrate	 $C_{22}H_{32}N_6O_{12}S_2$
V015	$C_{19}H_{21}Cl_2N_3$	362.298	Clemizole hydrochloride	 $C_{19}H_{21}Cl_2N_3$ HCl
V016	$C_{18}H_{16}Cl_3N_3O_3S$	460.754	Sulconazole nitrate	 $C_{18}H_{16}Cl_3N_3O_3S$
V017	$C_{22}H_{27}NO_2$	337.463	Danazol	 $C_{22}H_{27}NO_2$
V018	$C_{19}H_{18}Cl_3N_3O_3S$	474.781	Butoconazole nitrate	 $C_{19}H_{18}Cl_3N_3O_3S$
V019	$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$	416.123	Isoconazole	 $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$
V020	$C_{28}H_{41}N_3O_3$	467.654	Oxethazaine	 $C_{28}H_{41}N_3O_3$
V021	$C_{19}H_{19}N_7O_8$	441.404	Folic acid	 $C_{19}H_{19}N_7O_8$
V022	$C_{23}H_{21}F_7N_4O_3$	534.435	Aprepitant	 $C_{23}H_{21}F_7N_4O_3$

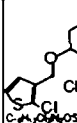
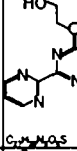
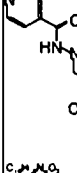
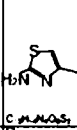
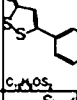
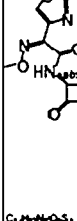
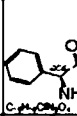
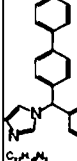
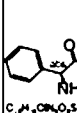
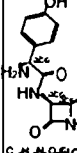
[0029]

[表3]

V023	$C_{24}H_{24}ClN_3O_6S$	517.981	Talampicillin hydrochloride	 $C_{24}H_{24}ClN_3O_6S$
V024	$C_{20}H_{22}N_5NaO_6S$	483.475	Azlocillin sodium salt	 $C_{20}H_{22}N_5NaO_6S$
V025	$C_{22}H_{17}ClN_2$	344.842	Clotrimazole	 $C_{22}H_{17}ClN_2$
V026	$C_{25}H_{28}N_6O$	428.54	Irbesartan	 $C_{25}H_{28}N_6O$
V027	$C_{20}H_{16}Cl_3N_3O_4S$	500.775	Sertaconazole nitrate	 $C_{20}H_{16}Cl_3N_3O_4S$
V028	$C_3H_6N_2O_2$	102.093	(S)-(-)-Cycloserine	 $C_3H_6N_2O_2$
V029	$C_{72}H_{85}N_{19}O_{18}S_5$	1664.89	Thiostrepton	 $C_{72}H_{85}N_{19}O_{18}S_5$
V030	$C_{29}H_{30}N_6O_8$	558.595	Olmesartan	 $C_{29}H_{30}N_6O_8$
V031	$C_{20}H_{24}N_2O_8$	388.42	Nisoldipine	 $C_{20}H_{24}N_2O_8$

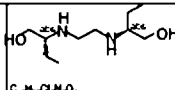
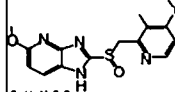
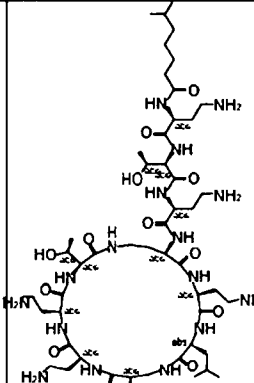
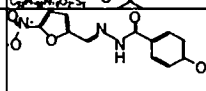
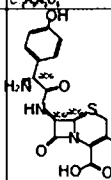
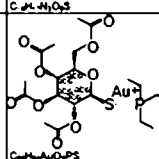
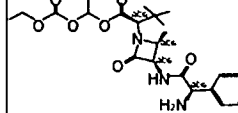
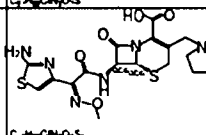
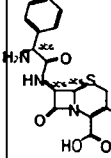
[0030]

[表4]

V032	$C_{18}H_{13}Cl_3N_2OS$	387.703	Tioconazole	
V033	$C_{27}H_{29}N_5O_6S$	551.618	Bosentan	
V034	$C_{18}H_{18}N_4O_2$	298.346	Nialamide	
V035	$C_{15}H_{14}N_4O_6S_2$	410.419	Ceftibuten	
V036	$C_{10}H_8OS_3$	240.353	Anethole-trithione	
V037	$C_{21}H_{27}N_5O_9S_2$	557.593	Cefpodoxime proxetil	
V038	$C_{18}H_{16}ClN_3O_4$	349.771	Loracarbef	
V039	$C_{22}H_{18}N_2$	310.4	Bifonazole	
V040	$C_{15}H_{16}ClN_3O_5S$	385.819	Cefaclor	
V041	$C_{18}H_{19}N_3O_5S$	389.426	Cefprozil	

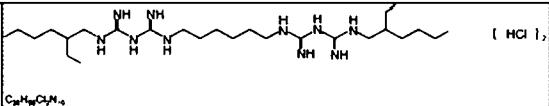
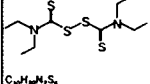
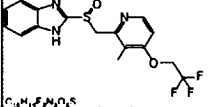
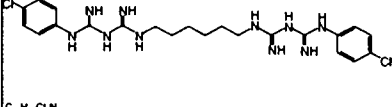
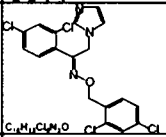
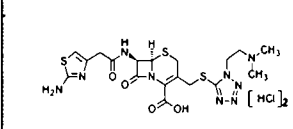
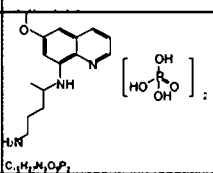
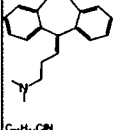
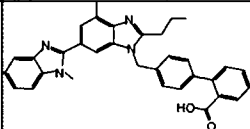
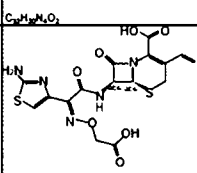
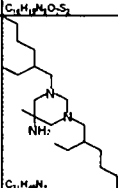
[0031]

[表5]

V042	$C_{10}H_{28}Cl_2N_2O_2$	277.23	Ethambutol dihydrochloride	 $C_{10}H_{28}Cl_2N_2O_2$	[HCl] ₂
V043	$C_{16}H_{18}N_4O_3S$	346.405	Tenatoprazole	 $C_{16}H_{18}N_4O_3S$	
V044	$C_{52}H_{102}N_{16}O_{21}S_2$	1351.6	Colistin sulfate	 $C_{52}H_{102}N_{16}O_{21}S_2$	$[O_3P(O)(OH)_2]_2$
V045	$C_{12}H_9N_3O_5$	275.22	Nifuroxazide	 $C_{12}H_9N_3O_5$	
V046	$C_{16}H_{17}N_3O_5S$	363.388	Cefadroxil	 $C_{16}H_{17}N_3O_5S$	
V047	$C_{20}H_{34}AuO_9PS$	678.483	Auranofin	 $C_{20}H_{34}AuO_9PS$	
V048	$C_{21}H_{28}ClN_3O_7S$	501.979	Bacampicillin hydrochloride	 $C_{21}H_{28}ClN_3O_7S$	HCl
V049	$C_{19}H_{27}ClN_6O_6S_2$	535.031	Cefepime hydrochloride	 $C_{19}H_{27}ClN_6O_6S_2$	Cl ⁻ H ₂ O
V050	$C_{16}H_{19}N_3O_5S$	365.404	Cephalexin monohydrate	 $C_{16}H_{19}N_3O_5S$	H ₂ O

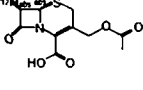
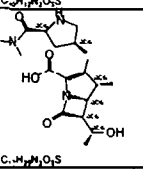
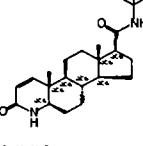
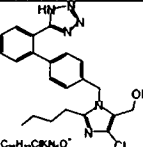
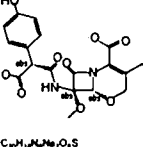
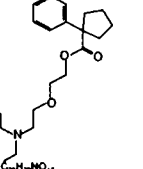
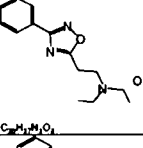
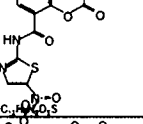
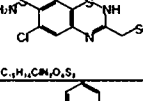
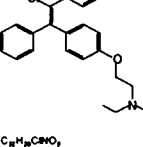
[0032]

[表6]

V051	$C_{26}H_{58}Cl_2N_{10}$	581.72	Alexidine dihydrochloride	 $C_{26}H_{58}Cl_2N_{10}$
V052	$C_{10}H_{20}N_2S_4$	296.524	Disulfiram	 $C_{10}H_{20}N_2S_4$
V053	$C_{18}H_{14}F_3N_3O_2S$	369.362	Lansoprazole	 $C_{18}H_{14}F_3N_3O_2S$
V054	$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$	505.452	Chlorhexidine	 $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$
V055	$C_{18}H_{13}Cl_4N_3O$	429.122	Oxiconazole	 $C_{18}H_{13}Cl_4N_3O$
V056	$C_{18}H_{24}ClN_9O_4S_3$	562.079	Cefotiam hydrochloride	 $C_{18}H_{24}ClN_9O_4S_3$
V057	$C_{15}H_{27}N_3O_9P_2$	455.341	Primaquine diphosphate	 $C_{15}H_{27}N_3O_9P_2$
V058	$C_{20}H_{24}ClN$	313.869	Amitriptyline hydrochloride	 $C_{20}H_{24}ClN$
V059	$C_{33}H_{30}N_4O_2$	514.629	Telmisartan	 $C_{33}H_{30}N_4O_2$
V060	$C_{18}H_{15}N_5O_7S_2$	453.444	Cefixime	 $C_{18}H_{15}N_5O_7S_2$
V061	$C_{21}H_{45}N_3$	339.612	Hexetidine	 $C_{21}H_{45}N_3$

[0033]

[表7]

V062	$C_{10}H_{12}N_2O_5S$	272.275	Cephalosporanic acid, 7-amino	 $C_{10}H_{12}N_2O_5S$
V063	$C_{17}H_{25}N_3O_5S$	383.463	Meropenem	 $C_{17}H_{25}N_3O_5S$
V064	$C_{23}H_{36}N_2O_2$	372.553	Finasteride	 $C_{23}H_{36}N_2O_2$
V065	$C_{22}H_{23}ClKN_6O^+$	462.015	Losartan potassium	 $C_{22}H_{23}ClKN_6O^+$
V066	$C_{20}H_{18}N_6Na_2O_9S$	564.437	Moxalactam disodium salt	 $C_{20}H_{18}N_6Na_2O_9S$
V067	$C_{28}H_{39}NO_{10}$	525.595	Carbetapentane citrate	 $C_{28}H_{39}NO_{10}$
V068	$C_{20}H_{27}N_3O_8$	437.449	Oxalamine citrate salt	 $C_{20}H_{27}N_3O_8$
V069	$C_{12}H_9N_3O_5S$	307.28	Nitazoxanide	 $C_{12}H_9N_3O_5S$
V070	$C_{15}H_{14}ClN_3O_4S_3$	431.924	Benzthiazide	 $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S_3$
V071	$C_{32}H_{36}ClNO_8$	598.089	Clomiphene citrate (Z,E)	 $C_{32}H_{36}ClNO_8$

[0034]

[表8]

V072	$C_{18}H_{17}N_6NaO_5S_2$	484.481	Cefamandole sodium salt	 $C_{18}H_{17}N_6NaO_5S_2$
V073	$C_{21}H_{46}NO_4P$	407.576	Miltefosine	 $C_{21}H_{46}NO_4P$
V074	$C_{22}H_{19}N_4NaO_8S_2$	554.524	Cefsulodin sodium salt	 $C_{22}H_{19}N_4NaO_8S_2$
V075	$C_{21}H_{22}N_4O_6S$	458.489	Raltitrexed	 $C_{21}H_{22}N_4O_6S$
V076	$C_8H_9ClN_4$	196.638	Hydralazine hydrochloride	 $C_8H_9ClN_4$
V077	$C_{26}H_{41}Br_2NO_4$	591.425	Pinaverium bromide	 $C_{26}H_{41}Br_2NO_4$
V078	$C_{18}H_{19}N_3O_3S$	357.428	Rosiglitazone	 $C_{18}H_{19}N_3O_3S$
V079	$C_7H_9NO_2$	139.154	3-hydroxy-1,2-dimethyl-4(1H)-pyridone	 $C_7H_9NO_2$
V080	$C_{18}H_{18}F_3NO_4$	369.34	Etofenamate	 $C_{18}H_{18}F_3NO_4$
V081	$C_{28}H_{44}ClNO_3S$	510.174	Clofilium tosylate	 $C_{28}H_{44}ClNO_3S$
V082	$C_{22}H_{25}ClN_2O_8$	480.898	Tetracycline hydrochloride	 $C_{22}H_{25}ClN_2O_8$

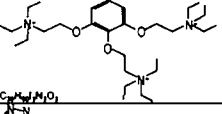
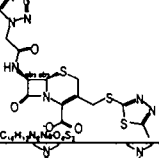
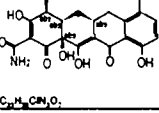
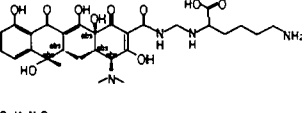
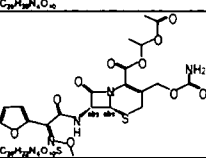
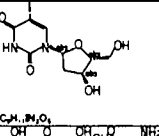
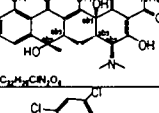
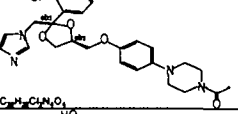
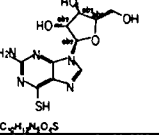
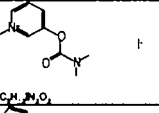
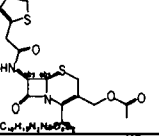
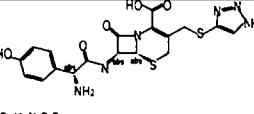
[0035]

[表9]

V083	$C_{15}H_{20}N_2O_6S$	356.393	Pyrantel tartrate		$C_{15}H_{20}N_2O_6S$
V084	$C_{16}H_{13}N_4NaO_8S$	446.366	Cefuroxime sodium salt		$C_{16}H_{13}N_4NaO_8S$
V085	$C_{12}H_{15}N_3O_2S$	265.331	Albendazole		$C_{12}H_{15}N_3O_2S$
V086	$C_{17}H_{19}N_3O_3S$	345.417	Omeprazole		$C_{17}H_{19}N_3O_3S$
V087	$C_{15}H_{12}I_3NO_4$	650.977	Liothyronine		$C_{15}H_{12}I_3NO_4$
V088	C_9H_5ClINO	305.499	Clioquinol		C_9H_5ClINO
V089	$C_{16}H_{29}N_3O_8$	391.421	Diethylcarbamazine citrate		$C_{16}H_{29}N_3O_8$
V090	$C_{15}H_{11}I_4NO_4$	776.874	Thyroxine (L)		$C_{15}H_{11}I_4NO_4$
V091	$C_{19}H_{21}ClF_3NO_2$	387.827	Benfluorex hydrochloride		$C_{19}H_{21}ClF_3NO_2$
V092	$C_{29}H_{27}ClIN_2O_{14}S$	695.045	Meclocycline sulfosalicylate		$C_{29}H_{27}ClIN_2O_{14}S$
V093	$C_{18}H_{26}N_2O_6$	366.414	Methylatropine nitrate		$C_{18}H_{26}N_2O_6$
V094	$C_{17}H_{18}N_2O_6$	346.339			$C_{17}H_{18}N_2O_6$

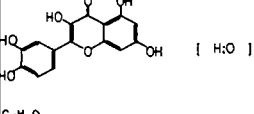
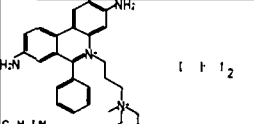
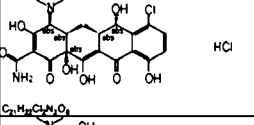
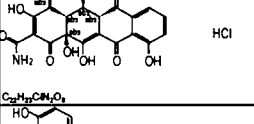
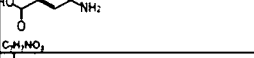
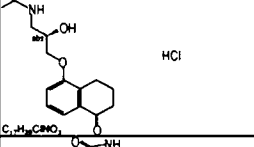
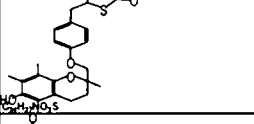
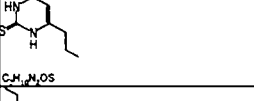
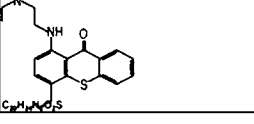
[0036]

[表10]

V095	$C_{30}H_{60}I_3N_3O_3$	891.541	Gallamine triethiodide	 $C_{30}H_{60}I_3N_3O_3$	$I^- I^- I^-$
V096	$C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$	476.48	Cefazolin sodium salt	 $C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$	Na^+
V097	$C_{23}H_{28}ClN_3O_7$	493.941	Minocycline hydrochloride	 $C_{23}H_{28}ClN_3O_7$	HCl
V098	$C_{29}H_{38}N_4O_{10}$	602.641	Lymecycline	 $C_{29}H_{38}N_4O_{10}$	
V099	$C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$	510.474	Cefuroxime axetil	 $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$	
V100	$C_9H_{11}IN_2O_5$	354.1	Idoxuridine	 $C_9H_{11}IN_2O_5$	
V101	$C_{22}H_{25}ClN_2O_8$	480.898	Tetracyclin, HCl	 $C_{22}H_{25}ClN_2O_8$	HCl
V102	$C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$	531.434	Ketoconazole	 $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$	
V103	$C_{10}H_{13}N_5O_4S$	299.305	Thioguanosine	 $C_{10}H_{13}N_5O_4S$	
V104	$C_9H_{13}IN_2O_2$	308.119	Pyridostigmine iodide	 $C_9H_{13}IN_2O_2$	I^-
V105	$C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$	418.414	Cephalothin sodium salt	 $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$	Na^+
V106	$C_{18}H_{18}N_6O_5S_2$	462.499	Cefatrizine propylene glycol	 $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2$	

[0037]

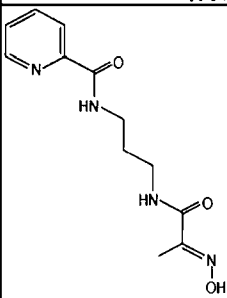
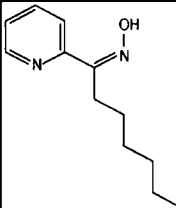
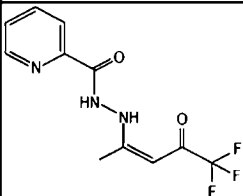
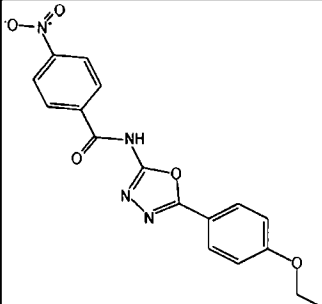
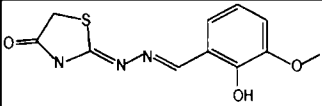
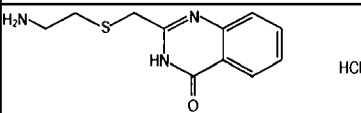
[表11]

V107	$C_{15}H_{14}O_8$	338.268	Quercetin dihydrate	 $[H_2O]_2$ $C_{15}H_{14}O_8$
V108	$C_{27}H_{34}I_2N_4$	668.406	Propidium iodide	 $[I]_2$ $C_{27}H_{34}I_2N_4$
V109	$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_8$	501.313	Demeclocycline hydrochloride	 HCl $C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_8$
V110	$C_{22}H_{23}ClN_2O_8$	478.882	Methacycline hydrochloride	 HCl $C_{22}H_{23}ClN_2O_8$
V111	$C_7H_7NO_3$	153.137	Mesalamine	 $C_7H_7NO_3$
V112	$C_{17}H_{26}ClNO_3$	327.849	(-)-Levobunolol hydrochloride	 HCl $C_{17}H_{26}ClNO_3$
V113	$C_{24}H_{27}NO_5S$	441.542	Troglitazone	 $C_{24}H_{27}NO_5S$
V114	$C_7H_{10}N_2OS$	170.23	Propylthiouracil	 $C_7H_{10}N_2OS$
V115	$C_{20}H_{24}N_2O_2S$	356.484	Hycanthone	 $C_{20}H_{24}N_2O_2S$

[0038] 更に、別の候補化合物を以下の表に示す。

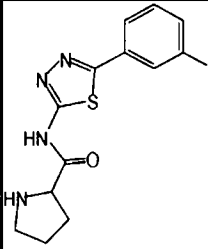
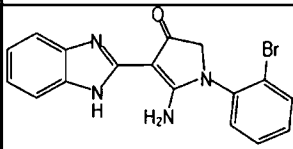
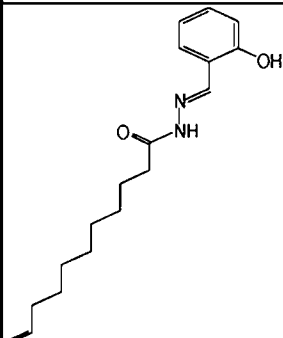
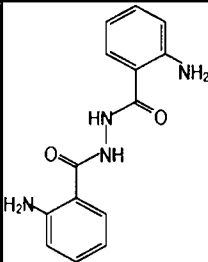
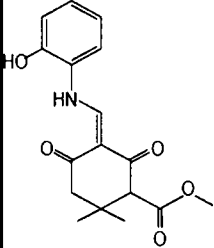
[0039]

[表12]

番号	組成式	分子量	構造式
S1	$C_{12}H_{16}N_4O_3$	264.285	
S2	$C_{12}H_{18}N_2O$	206.289	
S3	$C_{11}H_{10}F_3N_3O_2$	273.215	
S4	$C_{17}H_{14}N_4O_5$	354.322	
S5	$C_{11}H_{11}N_3O_3S$	265.287	
S6	$C_{11}H_{14}ClN_3OS$	271.763	

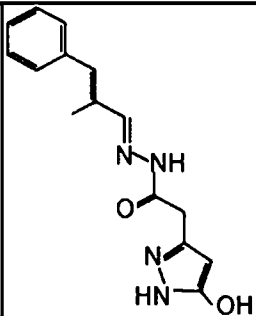
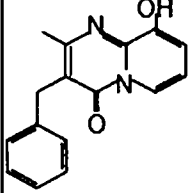
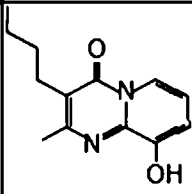
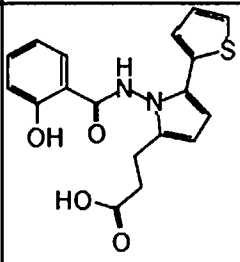
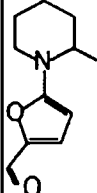
[0040]

[表13]

S7	$C_{14}H_{16}N_4OS$	288.369	
S8	$C_{17}H_{13}BrN_4O$	369.222	
S9	$C_{18}H_{26}N_2O_2$	302.418	
S10	$C_{14}H_{14}N_4O_2$	270.292	
S11	$C_{17}H_{19}NO_5$	317.341	

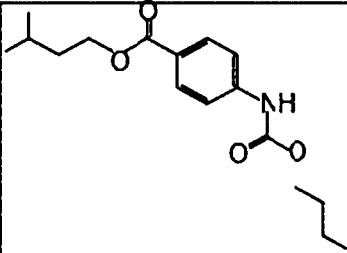
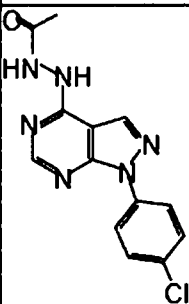
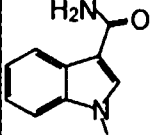
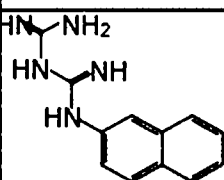
[0041]

[表14]

S12	$C_{15}H_{16}N_4O_2$	284.319	
S13	$C_{16}H_{14}N_2O_2$	266.3	
S14	$C_{13}H_{16}N_2O_2$	232.283	
S15	$C_{18}H_{16}N_2O_4S$	356.396	
S16	$C_{11}H_{15}NO_2$	193.246	

[0042]

[表15]

S17	$C_{17}H_{25}NO_4$	307.39	
S18	$C_{13}H_{11}ClN_6O$	302.722	
S19	$C_{10}H_{10}N_2O$	174.203	
S20	$C_{12}H_{13}N_5$	227.271	

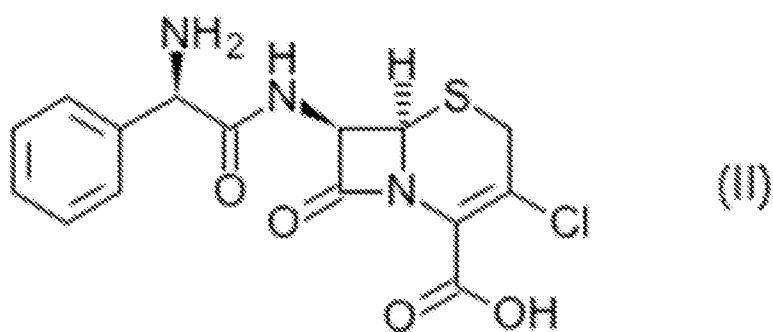
[0043] 本発明の放射線増感剤は、特に、アンピシリン三水和物（前記表の番号V002）、セファタキシムナトリウム塩（V008）、セファタジジム五水和物（V014）、セファクロール（V040）、セファドロキシル（V046）、ジスルフィラム（V052）、セフォチアム塩酸塩（V056）、テルミサルタン（V059）、セフィキシム（V060）、オーラノフィン（V047）等が好ましいが、これらに限定されない。

[0044] セファクロールはベータラクタム系抗生物質、セフィキシムはベータラクタム系抗生物質、アンピシリン三水和物はベータラクタム系抗生物質、セファタキシムナトリウム塩はベータラクタム系抗生物質、セファタジジム五水和物はベータラクタム系抗生物質、セファドロキシルはベータラクタム系抗

生物質、セフォチアム塩酸塩はベータラクタム系抗生物質、オーラノフィン
は抗リウマチ薬、ジスルフィラムは習慣性中毒用薬、テルミサルタンは循環
機器系薬、例えばアンジオテンシンII受容体拮抗薬として広く使用されてい
る化合物である。

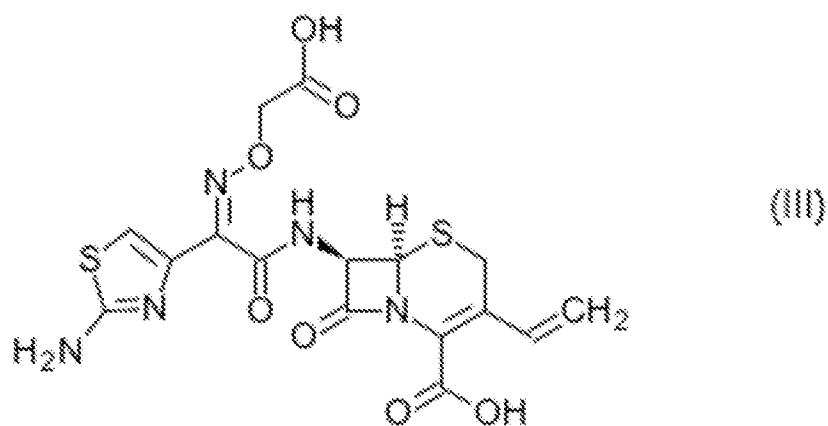
[0045] セファクロールはベータラクタム系抗生物質として広く使用されている化
合物である。組成式 $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ で表される。構造式は以下の式 (II) で表さ
れる。

[0046] [化3]



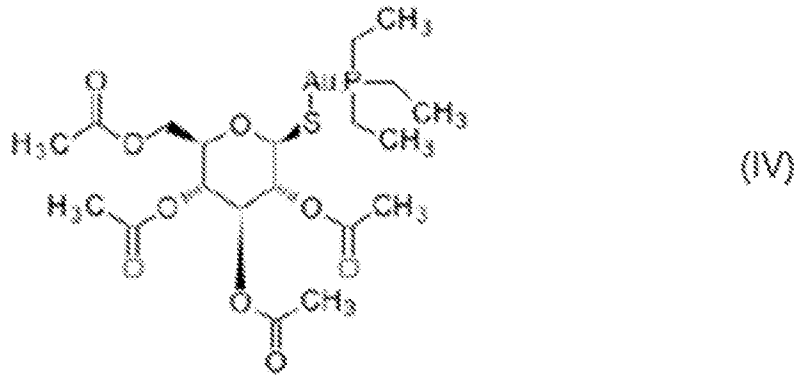
[0047] セフィキシムは、ベータラクタム系抗生物質として広く使用されている化
合物である。組成式 $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ で表される。構造式は以下の式 (III) で表さ
れる。

[0048] [化4]



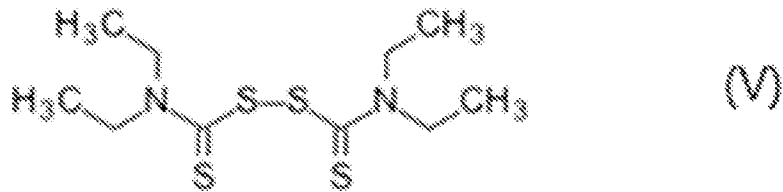
[0049] オーラノフィンは、抗リウマチ薬として広く使用されている化合物である。
組成式 $C_{20}H_{34}AuO_9PS$ で表される。構造式は以下の式 (IV) で表される。

[0050] [化5]



[0051] ジスルフィラムは、習慣性中毒用薬等として広く使用されている化合物である。組成式 $C_{10}H_{20}N_2S_4$ で表される。構造式は以下の式 (V) で表される。

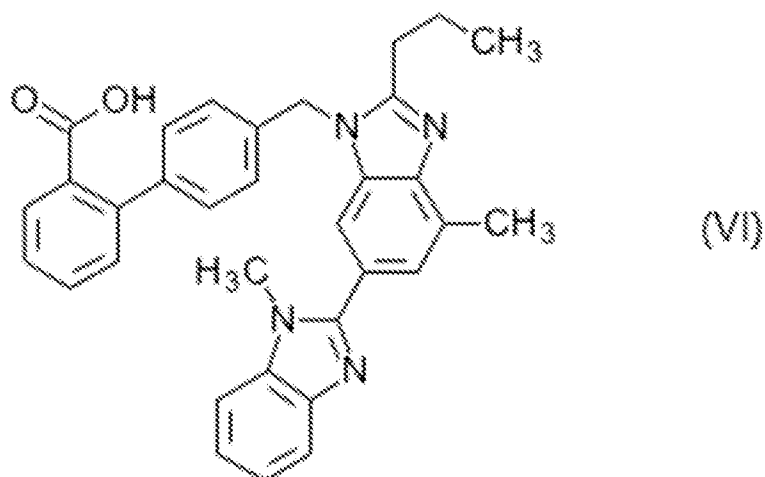
[0052] [化6]



[0053] テルミサルタンは、循環機器系薬、例えばアンジオテンシンII受容体拮抗薬等として広く使用されている化合物である。組成式 $C_{33}H_{30}N_4O_2$ で表される。構造式は以下の式 (VI) で表される。

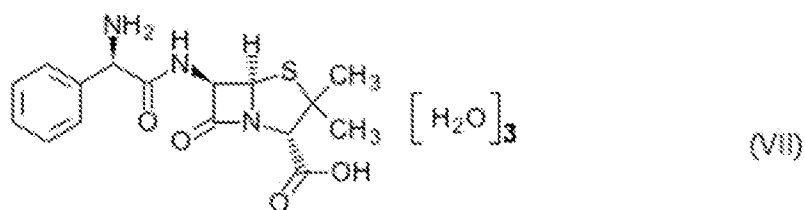
[0054]

[化7]



[0055] アンピシリン三水和物は、ベータラクタム系抗生物質として広く使用されている化合物である。組成式 $C_{20}H_{24}ClN$ で表される。構造式は以下の式 (VII) で表される。

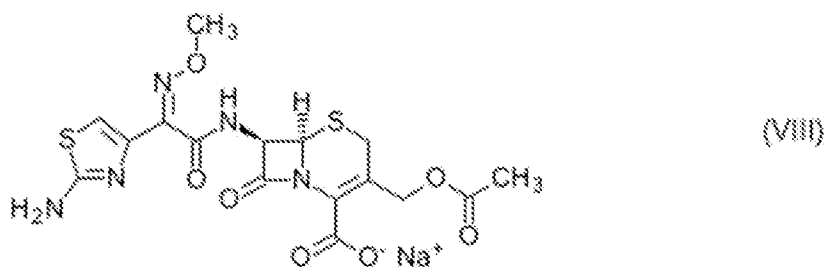
[0056] [化8]



[0057] セファタキシムナトリウム塩は、ベータラクタム系抗生物質として広く使用されている化合物である。組成式 $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$ で表される。構造式は以下の式 (VIII) で表される。

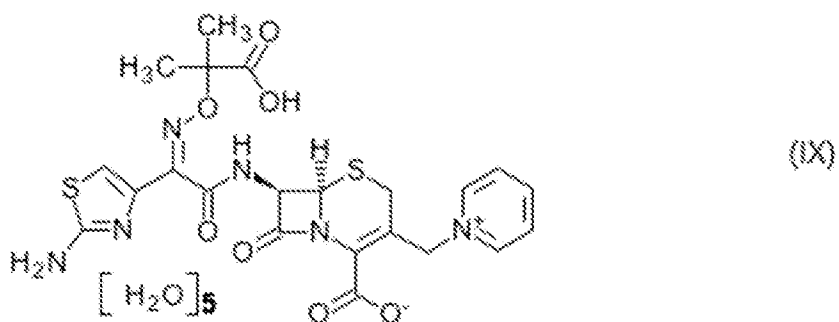
[0058]

[化9]



[0059] セファタジジム五水和物は、ベータラクタム系抗生物質として広く使用されている化合物である。組成式 $C_{22}H_{32}N_6O_{12}S_2$ で表される。構造式は以下の式 (IX) で表される。

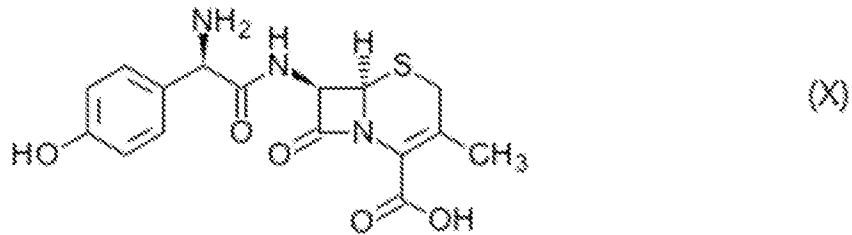
[0060] [化10]



[0061] セファドロキシルは、ベータラクタム系抗生物質として広く使用されている化合物である。組成式 $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ で表される。構造式は以下の式 (X) で表される。

[0062]

[化11]



[0063] セフォチアム塩酸塩は、ベータラクタム系抗生物質として広く使用されている化合物である。組成式 $C_{18}H_{24}ClN_9O_4S_3$ で表される。構造式は以下の式 (XI) で表される。

[0064] [化12]



[0065] 前記セファクロール、セフィキシム、セファタキシムナトリウム塩、アンピシリン三水和物、セファドロキシル、セフォチアム塩酸塩、セファタジジム五水和物、オーラノフィン、ジスルフィラム及びテルミサルタンは、単独、あるいは組み合わせて放射線増感剤として使用することができる。

[0066] また、前記放射線増感剤は5-ALAと併用することができ、患者への投与は5-ALAと別々に投与、あるいは投与時に混合調製してもよい。放射線治療時の併用投与で相乗効果が得られる。

[0067] 5-ALAは、単独でも放射線増感剤としての効果が確認されている化合物である（特許文献1）。5-ALAは、 δ -アミノレブリン酸とも呼ばれるアミノ酸の1種である。5-ALAが代謝されることによりがん細胞および正常細胞内でPpIXが生成される。この時、がん細胞内のPpIX濃度は正常細胞と比較して非常に

多く、放射線照射によってROSを産生する。腫瘍組織においてはPpIXと前記セファクロール等へ放射線照射を行うことで、ROSによって細胞の損傷を強める。

- [0068] 5-ALAは、前記式 (I) の R^1 が水素原子又はアシル基であり、前記式 (I) の R^2 が水素原子、直鎖若しくは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基である。
- [0069] 前記式 (I) におけるアシル基の具体例は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ベンジルカルボニル基等の直鎖又は分岐状の炭素数 1～8 のアルカノイル基；ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル基等の炭素数 7～14 のアロイル基等である。
- [0070] 前記式 (I) におけるアルキル基の具体例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等の直鎖又は分岐状の炭素数 1～8 のアルキル基等である。
- [0071] 前記式 (I) におけるシクロアルキル基の具体例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロドデシル、1-シクロヘキセニル基等の飽和又は一部不飽和結合が存在してもよい炭素数 3～8 のシクロアルキル基等である。
- [0072] 前記式 (I) におけるアリール基の具体例は、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル基等の炭素数 6～14 のアリール基等である。
- [0073] 前記式 (I) におけるアラルキル基のアリール部分は、前記アリール基と同様に例示され、前記アラルキル基のアルキル部分前記アルキル基と同様に例示される。前記アラルキル基の具体例は、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ベンズヒドリル、トリチル、ナフチルメチル、ナフチルエチル基等の炭素数 7～15 のアラルキル基等である。
- [0074] これらの5-ALAは、生体内で、前記式(I)で示される5-ALA又はその誘導体の状態で本発明の効果を奏せればよく、投与する形態に応じて、溶解性を高め

るための各種の5-ALA塩、または生体内の酵素で分解される5-ALAのエステル誘導体等のプロドラッグ（前駆体）として投与されうる。5-ALA及びその誘導体の塩の具体例は、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩等である。前記酸付加塩の具体例は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の無機酸塩；ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、トルエンシルホン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、グリコール酸塩、メタンシルホン酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩等の有機酸付加塩である。前記金属塩の具体例は、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；亜鉛塩等である。前記アンモニウム塩の具体例は、アンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩等のアルキルアンモニウム塩等である。有機アミン塩の具体例は、トリエチルアミン塩、ピペリジン塩、モルホリン塩、トリイジン塩等である。なお、これらの塩は使用時において溶液として用いられうる。

[0075] これらの5-ALAのうち、特に好ましい化合物は、5-ALA；5-ALAメチルエステル、5-ALAエチルエステル、5-ALAプロピルエステル、5-ALAブチルエステル、5-ALAペンチルエステル等の5-ALAエステル誘導体；並びに、これらの塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩である。5-ALA、5-ALA塩酸塩及び5-ALAリン酸塩は最も好ましい。

[0076] これらの5-ALAは、化学合成、微生物による生産、酵素による生産のいずれの公知の方法によって製造されていてよい。5-ALAは、水和物又は溶媒和物を形成していてもよい。5-ALAのいずれかを単独で又は2種以上を適宜組み合わせ用いることができる。

[0077] 本発明の放射線増感剤及び／又は5-ALAの投与経路は、舌下投与を含む経口投与；カテーテルによる腎臓直接投与；吸入投与；点滴を含む静脈内投与；発布剤等による経皮投与；座薬、経鼻胃管、経鼻腸管、胃ろうチューブ又は腸ろうチューブを用いる強制的経腸栄養法による非経口投与等である。

[0078] 本発明の放射線増感剤及び／又は剤型を前記経路投与に応じて適宜決定できる。前記剤形の具体例は、注射剤、点滴剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、細粒剤、散剤、液剤、シロップ等に溶解した水剤、発布剤、座薬剤等である。

[0079] 本発明の放射線増感剤及び／又は5-ALAを調製するため、必要に応じて、薬理的に許容し得る担体、賦形剤、希釈剤、添加剤、崩壊剤、結合剤、被覆剤、潤滑剤、滑走剤、滑沢剤、風味剤、甘味剤、可溶化剤、溶剤、ゲル化剤、栄養剤等を添加できる。これらの具体例は、水、生理食塩水、動物性脂肪及び油、植物油、乳糖、デンプン、ゼラチン、結晶性セルロース、ガム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリアルキレングリコール、ポリビニルアルコール、グリセリン等である。なお、本発明の放射線増感剤を水溶液として調製する場合、5-ALAの分解を防ぐため、水溶液がアルカリ性とならないように留意することが望ましく、水溶液がアルカリ性となる場合、酸素の除去によって5-ALAの分解を防止できる。

[0080] 本発明の放射線増感剤の対象への投与後、通常24時間以内、好ましくは18時間以内、更に好ましくは3～12時間以内に放射線治療が開始される。本発明の放射線増感剤の投与量は、放射線治療の対象となる患者の身長、体重、年齢、症状等に応じて変更できる。例えば、セファクロールは一日1～1500mgが好ましく、セフィキシムは一日1～400mgが好ましく、セファタキシムナトリウム塩は一日1～2000mgが好ましく、アンピシリン三水和物は一日1～500mgが好ましく、セファドロキシルは一日1～500mgが好ましく、セフォチアム塩酸塩は一日1～2000mgが好ましく、セファタジジム五水和物は1～2000mgが好ましく、オーラノフィン是一日1～6mgが好ましく、ジスルフィラムは一日1～50mgが好ましく、テルミサルタンは一日1～80mgが好ましい。

[0081] 5-ALAの対象への投与量は、前記放射線増感剤の投与量を考慮でき、例えば、5-ALA（式(I)において、 R^1 及び R^2 が水素原子である場合）換算で、対象1kg当たり、1mg～1,500mg、好ましくは5mg～100mg、より好ましくは10mg～30mg、更に好ましくは15mg～25mgの範囲で調節できる。

[0082] 本発明の放射線治療用増感剤及び／又は5-ALAの対象への投与後、対象に照

射される放射線は、 γ 線、X線、電子線、 α 線、中性子線等の電離性放射線である。

[0083] 以下、実施例に基づいて本発明を更に詳細に説明する。なお、以下に説明する実施例は、本発明の代表的な実施例の一例を示したものであり、これにより本発明の範囲が狭く解釈されることはない。

実施例

[0084] [約10,000種化合物のスクリーニング]

以下の手法に従って、活性酸素検出試薬DHE（主として一重項酸素およびスーパーオキサイドを検出）およびAPF（主としてOHラジカルを検出）を用いて、ポジティブコントロールをケルセチンとし、約10,000種類の化合物に対する放射線応答性を測定した。

[0085] <サンプル調製>

Assayには、下記のサンプルを50 μ Lに調製した。

東京大学創薬機構により提供されているCore Library（分子量100から1000の有機化合物）10 mMをDMSOで2 μ Mに希釈した。さらにPBSで10 μ Mに希釈した（DMSO濃度0.5%）。

Positive Control (PC)として、10 mM ケルセチンDMSO液を用い、試料と同様に希釈した。

Negative Control (NC)として、同濃度のDMSOを含むPBSバッファを用意した。

また、前記調製済みサンプルと等量のROS検出試薬（100 μ M DHEまたは10 μ M APF）を用いた。

[0086] <解析手法>

サンプルを96well プレート2枚（X0プレート、X5プレートまたはX10）に50 μ L分注した。PCは10 μ Mケルセチン溶液、NCは0.5%DMSOを含むPBSバッファを50 μ L/wellで加えた。

X線照射前にROS検出試薬を50 μ L加えた。ROS検出試薬がDHEの場合は100 μ Mとし（0.4%DMSOを含む）、APFの場合には10 μ M（0.2%DMFを含む）とし

た。この為、ROS検出試薬の終濃度はDHEの場合50 μ M、APFの場合には5 μ M (0.2%DMFを含む)、サンプルの濃度は5 μ Mとなる。

Background(BG)は100 μ M DHEの代わりに0.4%DMSOを含むPBSバッファ、または10 μ M APFの代わりに0.2%DMFを含むPBSバッファを50 μ L/wellで加えた。

PC、NCはn=6、サンプルはn=1、バックグラウンド (BG) をn=4とした。

[0087] 蛍光試薬がDHEの場合は、プレートの1枚はX線を照射せず (X0プレート)、残りの1枚にX線を5 Gy (X5プレート) または10 Gy (X10プレート) を照射した (160 kV, 6.2mA, 1 Gy/min)。その後、マイクロプレートリーダーでROS検出薬の蛍光を測定(Ex. 485 nm, Em 610 nm)した。

蛍光試薬がAPFの場合は、プレートの1枚はX線を照射せず (X0プレート)、残りの1枚にX線5 Gy (X5プレート) を照射した (160 kV, 6.2mA, 1 Gy/min)。その後、XマイクロプレートリーダーでROS検出薬の蛍光を測定(Ex. 480 nm, Em 520 nm)した。

[0088] <データ解析>

蛍光試薬がDHEの場合はX5プレートまたはX10プレートとX0プレートの差を算出したものを測定値とした。蛍光試薬がAPFの場合はX5プレートとX0プレートの差を算出したものを測定値とし、以下の式よりSignal/Background 比、CV(%), Z' を算出した。

$$\cdot S/B = \text{MeanPC} / \text{MeanNC}$$

$$\cdot CV (\%) = 100(\text{SDNC}/\text{MeanNC}), 100(\text{SDPC}/\text{MeanPC})$$

$$\cdot Z' = 1 - (3\text{SDNC} + 3\text{SDPC}) / (\text{MeanPC} - \text{MeanNC})$$

※MeanNC: Negative Controlの平均値

※MeanPC: Positive Controlの平均値

※SDNC: Negative Controlの標準偏差

※SDPC: Positive Controlの標準偏差

[0089] PCを反応100%、NCを反応0%として反応率DHEX5%、DHEX10%、APFX5を以下の式で計算した。

$$\cdot \text{DHEX5} = 100 \{ (\text{Sample} - \text{MeanNC}) / (\text{MeanPC} - \text{MeanNC}) \}$$

$$\cdot \text{DHEX10} = 100 \{ (\text{Sample-MeanNC}) / (\text{MeanPC-MeanNC}) \}$$

$$\cdot \text{APFX5} = 100 \{ (\text{Sample-MeanNC}) / (\text{MeanPC-MeanNC}) \}$$

[0090] <スクリーニング結果>

約10,000化合物のスクリーニング結果を図1に示す。ケルセチンと比べて2倍のROS産生をした化合物がDHE : 5 Gy照射25個、10 Gy照射28個、ケルセチンと同等のROS産生をした化合物がDHE : 5 Gy照射258個、10 Gy照射253個、APF : 5 Gy照射41個であった（図1のd、e、f参照）。現在増感剤として使用しているプロトポルフィリンはケルセチンの約0.4倍であることから、放射線増感剤として有用である。

ケルセチンはAPFで検出されるROSであるOHラジカルのスキャベンジャーとして知られている。ケルセチンがスキャベンジするROSと比較して、2倍以上のROSを産生する化合物は、APF : 5 Gy照射31個であり、倍以上のROSを産生する化合物はAPF : 5 Gy照射41個であった（図1のd、e、f）。現在増感剤として使用しているプロトポルフィリンは約0.5倍であることから、放射線増感剤として有用である。

[0091] [スクリーニング結果の確認試験]

約10,000種化合物のスクリーニングの結果の中で、特に反応が高い化合物を選択し、約10,000種化合物のスクリーニングと同様に試験を行い、その際に特定のROSに対する消去剤を添加した。具体的には終濃度5 μM , 0.25%DMSOに調整した対象化合物に対して、DHEによるスーパーオキシドの検出アッセイでは終濃度7.5 UとなるようSODを添加後にROS検出試薬DHEを加え、37°Cで30分インキュベート後にX線を照射した。APFによるヒドロキシラジカルを検出アッセイではエタノールを終濃度10%となるよう添加後にROS検出試薬APFを加えた後にX線を照射した。

[0092] <スクリーニング結果>

DHE、APFともにクエンチャーを添加するとシグナルが低下し、これまでに得られたシグナルはROSであることが確認された（各測定n=3以上）。X線の細胞損傷効果は水の分解により生じたヒドロキシラジカルである。APFにより検

出されるROSは主としてヒドロキシラジカルであることから、APFでROS生成が確認される化合物は放射線増感剤として有用である。光線力学療法の細胞損傷効果は一重項酸素もしくはスーパーオキシドとされており、DHSにより検出されるROSは主として一重項酸素もしくはスーパーオキシドである。この為、DHEでROS生成が確認される化合物は放射線増感剤として有用である。また、これまで放射線増感効果が確認されているプロトポルフィリンは、DHE、APFの双方によるROS生成が確認されている。

このため、図2のGroup1、2、3のいずれの化合物も、放射線増感剤として有用である。

[0093] [約1200種既存薬のスクリーニング]

<サンプル調製>

Assayには、下記のサンプルを50 μ Lに調製した。

東京大学創薬機構により提供されているvalidated Compound Library (既知活性化合物とoff patent医薬品からなる 約1200種類の有機化合物ライブラリー) をDMSOで2 μ Mに希釈した。

[0094] <解析手法>

前記約10,000種化合物のスクリーニングと同じ方法にて解析を行った。

[0095] <結果>

Validated Compound Library に対してスクリーニングを行った結果を表16～18に示す。いずれの化合物もプロトポルフィリンより高い活性酸素生成能を示しており、放射線増感剤として有用である。なお、表16に示される番号W002はセファクロール水和物の結果を示し、番号W022はセフォチアム一塩酸塩の結果を示す。

[0096]

[表16]

単位%

	活性値 DHE _{x5}	活性値 DHE _{x10}	活性値 APF _{x5}	化合物名
W001	194	204	68	Amitryptiline hydrochloride
W002	150	144	164	Cefaclor
W003	144	155	352	Cefotaxime sodium salt
W004	175	136	383	Pentetic acid
W005	196	198	210	Danazol
W006	192	138	203	Nialamide
W007	174	264	86	Nisoldipine
W008	123	178	175	Olmesartan
W009	156	202	130	Anethole-trithione
W010	135	104	208	Bifonazole
W011	85	120	150	Telmisartan
W012	82	99	244	Tioconazole
W013	113	107	236	Bosentan
W014	135	151	238	Oxethazaine
W015	203	200	97	Disulfiram
W016	164	181	454	Ampicillin trihydrate
W017	118	116	288	Isoconazole
W018	40	24	268	Chlorhexidine
W019	154	141	299	Econazole nitrate
W020	166	161	141	Cefadroxil
W021	56	90	177	Cefixime
W022	87	92	182	Cefotiam hydrochloride

[0097]

[表17]

W023	159	157	261	Ceftazidime pentahydrate
W024	171	163	459	Etifenin
W025	151	125	228	Thiostrepton
W026	195	188	305	Ciclopirox ethanolamine
W027	55	72	194	Hexetidine
W028	130	133	169	Nifuroxazide
W029	125	117	251	Talampicillin hydrochloride
W030	98	187	170	Irbesartan
W031	215	232	70	Auranofin
W032	184	201	220	Benzoxiquine
W033	153	220	88	Cefprozil
W034	169	149	314	Cyclacillin
W035	140	151	221	Folic acid
W036	133	149	149	Cephalexin monohydrate
W037	113	120	233	(S)-(-)-Cycloserine
W038	172	120	296	Clemizole hydrochloride
W039	137	97	264	Clotrimazole
W040	193	166	128	Lansoprazole
W041	201	190	115	Tenatoprazole
W042	101	120	250	Aprepitant
W043	172	157	340	Deferoxamine mesylate
W044	50	46	251	Alexidine dihydrochloride

[0098]

[表18]

W045	152	101	254	Sertaconazole nitrate
W046	78	59	247	Ethambutol dihydrochloride
W047	166	138	197	Ceftibuten

[0099] [候補化合物の検討及び5-ALAの相乗効果の検討]

<細胞培養方法>

ヒト肺胞基底上皮腺がん細胞株A549細胞、ヒト結腸腺癌細胞株HT29細胞、マウスメラノーマB16/BL6は、10%FBSを含むRPMI1640培地を用いて、CO₂インキュベーターで培養した。

ヒト肺胞基底上皮腺がん細胞株 A549細胞、ヒト結腸腺癌細胞株 HT29細胞またはマウスメラノーマB16/BL6を96穴マイクロプレートに播種して500 cell /wellで播種した。その後、サブコンフルエントになるまで培養した。

[0100] 細胞培地50 μ Lに対して候補化合物サンプル(オーラノフィン、ジスルフィラム)を5 μ L添加した(オーラノフィン終濃度0.5 μ M、ジスルフィラム終濃度5 μ M、DMSO:0.5%)。Positive Control (PC)にはプロトポルフィリン溶液を添加し、Negative Control (NC)にはDMSOのみを添加しX線を照射しなかった。なお、Backgroundは細胞を播種せず、培地のみを添加した。PC、BG、サンプルをn=4、NGをn=8とした。

[0101] 化合物添加してから4時間培養した後、放射線照射を行った。その後、1時間37°Cでインキュベートし、回復培養として新たな培地に交換して36時間から48時間培養した。

[0102] 回復培養後に細胞増殖測定試薬Cell Counting kit-8(WST8)を5%量添加した培地に交換し、37°Cで1時間保温後、マイクロウンプレートミキサーで攪拌したサンプルをマイクロプレートリーダーで450 nmの吸収波長を測定した。測

定結果より以下の式を用いて細胞生存率を算出した。

$$\cdot \text{細胞生存率}(\%) = 100 \{ (\text{Sample-Background}) / (\text{Negative Control-Background}) \}$$

[0103] 前記実験手法に従い、5-ALAを40 μ M単独、5-ALAを40 μ Mと候補化合物とを併用したサンプルも同様に検討した。

[0104] <オーラノフィンの結果>

オーラノフィンの検討結果を図3に示す。A549細胞、HT29細胞のいずれにおいても、5-ALA単独よりもオーラノフィン単独で生存率が低下し、5-ALAとオーラノフィンの併用で更に細胞生存率が低下した。

[0105] <ジスルフィラムの結果>

ジスルフィラムの検討結果を図4に示す。A549細胞、HT29細胞のいずれにおいても、5-ALA単独よりもジスルフィラム単独で生存率が低下する傾向がみられ、5-ALAとジスルフィラムの併用で更に細胞生存率が低下した。

[0106] [オーラノフィンの効果の検討] (動物試験)

<実験方法>

ルシフェラーゼ発現ヒト結腸腺癌細胞であるHT-29-luc細胞 1×10^6 個をBALB/c nu/nuマウス(6週齢雌)の大腿部皮下に移植し、担がんマウスを作製した。HT-29-luc細胞の移植から7日後、150 mg/kgのルシフェリンを担がんマウスに投与し、IVIS Imaging System(住商ファーマインターナショナル株式会社)でHT29-luc細胞が発するルシフェラーゼ蛍光を定量し、ルシフェラーゼ蛍光の平均が均等になるように、X線を照射しない群、1.1 mg/kgのオーラノフィンの投与をしてX線を照射しない群、X線を照射するのみの群、1.1 mg/kgのオーラノフィンの投与から2時間後にX線を照射する群に分けた。

[0107] X線を、Faxitron CP-160型X線照射装置(アクロバイオ株式会社)を用いて、1 Gy/分の強度で1日当たり2分間、5日連続で照射し、2日の間隔をあけて、再び5日連続で照射した。照射開始日から、7日後、11日後、22日後に、150 mg/kgのルシフェリンを各群の担がんマウスに投与し、上記IVIS Imaging SystemでHT-29-luc細胞が発するルシフェラーゼ蛍光を測定した。がん組織にお

けるルミネッセンスの測定結果を図5に示す。

[0108] <結果>

X線を照射しない群は、オーラノフィンを投与してもマウスの腫瘍は増殖し続けた。一方、X線を照射した群の腫瘍の増殖は抑制され、オーラノフィンの投与から2時間後にX線を照射した群の担がんマウスの腫瘍の増殖はさらに抑制された。

[0109] [ジスルフィラムの効果の検討] (動物試験)

<実験方法>

ルシフェラーゼ発現ヒト結腸腺癌細胞であるHT-29-luc細胞 1×10^6 個をBALB/c nu/nuマウス(6週齢雌)の脳に移植し、担がんマウスを作製した。HT-29-luc細胞の移植から7日後、150 mg/kgのルシフェリンを担がんマウスに投与し、IVIS Imaging System(住商ファーマインターナショナル株式会社)でHT29-luc細胞が発するルシフェラーゼ蛍光を定量し、ルシフェラーゼ蛍光の平均が均等になるように、X線を照射しない群、15 mg/kgのジスルフィラムの投与をしてX線を照射しない群、X線を照射するのみの群、15 mg/kgのジスルフィラムの投与から10分後にX線を照射する群に分けた。

[0110] X線を、Faxitron CP-160型X線照射装置(アクロバイオ株式会社)を用いて、1 Gy/分の強度で1日当たり2分間、5日連続で照射し、2日の間隔をあけて、再び5日連続で照射した。X線照射開始日から7日後、11日後、31日後に150 mg/kgのルシフェリンを各群の担がんマウスに投与し、上記IVIS Imaging SystemでHT-29-luc細胞が発するルシフェラーゼ蛍光を測定した。がん組織におけるルミネッセンスの測定結果、及び照射最終日から31日後に解剖し、がん重量を測定した結果を図6に示す。

[0111] X線を照射しない群は、ジスルフィラムを投与してもマウスの腫瘍は増殖し続けた。一方、X線を照射した群の腫瘍の増殖は抑制され、ジスルフィラムの投与から10分後にX線を照射した群の担がんマウスの腫瘍の増殖はさらに抑制された。

[0112] [候補化合物と5-ALAの投与前後の放射線照射の検討]

＜実験手法＞

ヒト肺胞基底上皮腺がん細胞株 A549細胞を96穴マイクロプレートに播種し、オーラノフィン及びジスルフィラムにおける前記実験手法と同様にして培養した。また、セファクロール水和物あるいはセフィキシム 0 μ M、10 μ Mと、5-ALA 0 μ M、40 μ Mとを組み合わせた各サンプルを調製した。化合物添加4時間後に放射線照射し、前記実験手法に従って検討した。

[0113] ＜セファクロール水和物の結果＞

セファクロール水和物の検討結果を図7に示す。5-ALA及び又はセファクロール水和物を5 Gyの放射線照射前に添加すると細胞生存率は変化せず、5-ALAとセファクロール水和物を併用すると更に細胞生存率が低下した。

[0114] ＜セフィキシムの結果＞

セフィキシムの検討結果を図8に示す。5-ALA及び／又はセフィキシムを10 Gyの放射線照射前に添加すると細胞生存率は放射線単独と比較して変わらないが、5-ALAとセフィキシムを併用すると細胞生存率が低下した。

[0115] [候補化合物の検討及び5-ALAの相乗効果の検討]

＜実験手法＞

マウスメラノーマB16細胞を96穴マイクロプレートに播種し、オーラノフィン及びジスルフィラムにおける前記実験手法と同様にして培養した。また、以下の表19に示す候補化合物を終濃度5 μ Mとなるように化合物添加を添加し、4時間後に放射線照射し、前記実験手法に従って検討した。

5 Gy照射は化合物のみ、7 Gy照射の際には、前記実験手法に従い、5-ALAを40 μ M単独、5-ALAを80 μ Mと候補化合物とを併用したサンプルも同様に検討した。

[0116] ＜評価結果＞

前記候補化合物における5-ALAの相乗効果の結果を表19及び表20に示す。

[0117]

[表19]

単位 細胞生存率 (%)

	化合物	化合物 +ALA	5Gy X-ray 化合物 無し	5Gy X-ray 化合物 有り	7Gy X-ray 化合物 無し	7Gy X-ray 化合物 有り	7Gy X-ray 化合物 +ALA	化合物名
W001	106%	106%	72%	59%	47%	47%	46%	Amitryptiline hydrochloride
W002	121%	121%	72%	66%	54%	51%	50%	Cefaclor
W003	106%	106%	72%	67%	54%	47%	45%	Cefotaxime sodium salt
W004	118%	118%	65%	45%	54%	54%	47%	Pentetic acid
W005	111%	111%	65%	59%	54%	54%	45%	Danazol
W006	110%	110%	65%	53%	52%	52%	48%	Nialamide
W007	126%	126%	65%	45%	61%	55%	52%	Nisoldipine
W008	121%	121%	65%	57%	61%	58%	50%	Olmesartan
W009	106%	106%	65%	53%	61%	53%	52%	Anethole-trithione
W010	87%	87%	65%	57%	61%	55%	54%	Bifonazole
W011	112%	112%	77%	72%	53%	51%	45%	Telmisartan
W012	84%	84%	77%	69%	53%	48%	42%	Tioconazole
W013	119%	119%	77%	69%	43%	39%	32%	Bosentan
W014	114%	114%	77%	60%	43%	39%	37%	Oxethazaine
W015					43%	37%	24%	Disulfiram
W016	117%	117%	67%	64%	60%	58%	55%	Ampicillin trihydrate
W017	117%	117%	67%	56%	60%	54%	53%	Isoconazole
W018	118%	118%	67%	33%	60%	52%	48%	Chlorhexidine
W019	124%	124%	67%	60%	60%	50%	48%	Econazole nitrate
W020	84%	84%	67%	64%	38%	36%	32%	Cefadroxil

[0118]

[表20]

W021	100%	121%	62%	45%	54%	34%	30%	Cefixime
W022	89%	92%	62%	52%	54%	46%	43%	Cefotiam hydrochloride
W023	90%	93%	62%	53%	54%	47%	43%	Ceftazidime pentahydrate
W024	96%	114%	62%	52%	43%	37%	34%	Etifenin
W025	103%	109%	62%	42%	43%	36%	34%	Thiostrepton
W026	90%	85%	62%	55%	43%	41%	39%	Ciclopirox ethanolamine
W027	83%	81%	62%	58%	43%	37%	35%	Hexetidine
W028	89%	98%	62%	57%	43%	40%	38%	Nifuroxazide
W029	88%	92%	67%	55%	48%	43%	41%	Talampicillin hydrochloride
W030	113%	113%	83%	79%	40%	38%	36%	Irbesartan
W031					40%	38%	30%	Auranofin
W032	108%	108%	83%	65%	44%	43%	38%	Benzoxiquine
W033	107%	107%	83%	76%	44%	37%	36%	Cefprozil
W034	105%	105%	83%	72%	44%	40%	39%	Cyclacillin

[0119] 表20に示されるように、いずれの化合物もX線照射をしない場合は顕著な毒性を示さなかったが、X線照射すると化合物無しと比較して、細胞生存率が下がった。ここで、X線単独の抗がん効果が高いことから7 Gy照射の際には放射線増感剤による抗がん効果が特に得られにくい。しかし、ALAを添加することによりさらに細胞生存率が低下した。すなわち、ALAにより放射線増感剤の抗がん効果をより向上させることができると考えられる。候補化合物の中には、セファクロール水和物、セフィキシム、セファタキシムナトリウム塩、アンピシリン三水和物、セファドロキシル、セフォチアム一塩酸塩及びセファタジジム五水和物等、ベータラクタム構造を有する化合物が含まれていた

。

[0120] 以上のことより、本発明の放射線増感剤は、放射線照射前に適用することで高い抗腫瘍効果が見込める。

産業上の利用可能性

[0121] 本発明の放射線増感剤は放射線感受性を高め、がん細胞等の悪性新生物、がん前駆細胞、ウイルスに感染した細胞、細菌に感染した細胞等の病変部における細胞を選択的に損傷又は死滅させる放射線治療等に有用である。また、既存の医薬品のドラッグリポジショニングに寄与する。

請求の範囲

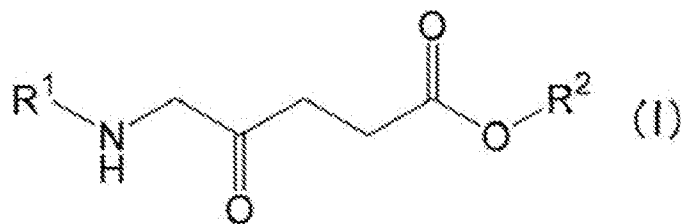
[請求項1] ベータラクタム構造を有する化合物及び活性酸素生成能を有する化合物からなる群から選択される化合物を有効成分として含有する、放射線増感剤。

[請求項2] 前記ベータラクタム構造を有する化合物は、セファクロール、セフィキシム、セファタキシムナトリウム塩、アンピシリン三水和物、セファドロキシル、セフォチアム塩酸塩及びセファタジジム五水和物からなる群から選択される化合物である、請求項1に記載の放射線増感剤。

[請求項3] 前記活性酸素生成能を有する化合物は、オーラノフィン、ジスルフィラム及びテルミサルタンからなる群から選択される化合物である、請求項1又は2に記載の放射線増感剤。

[請求項4] 下記式 (I) で示される化合物又はその塩：

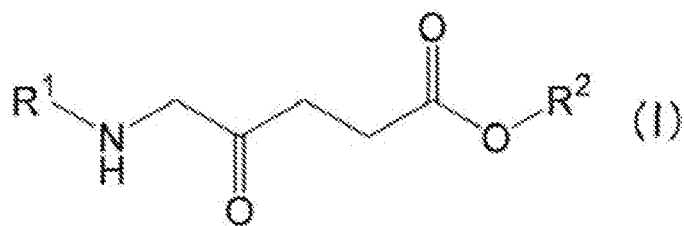
[化1]



(式中、R¹は、水素原子又はアシル基を表し、R²は、水素原子、直鎖若しくは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を表す。)と併用される、請求項1～3のいずれか一項に記載の放射線増感剤。

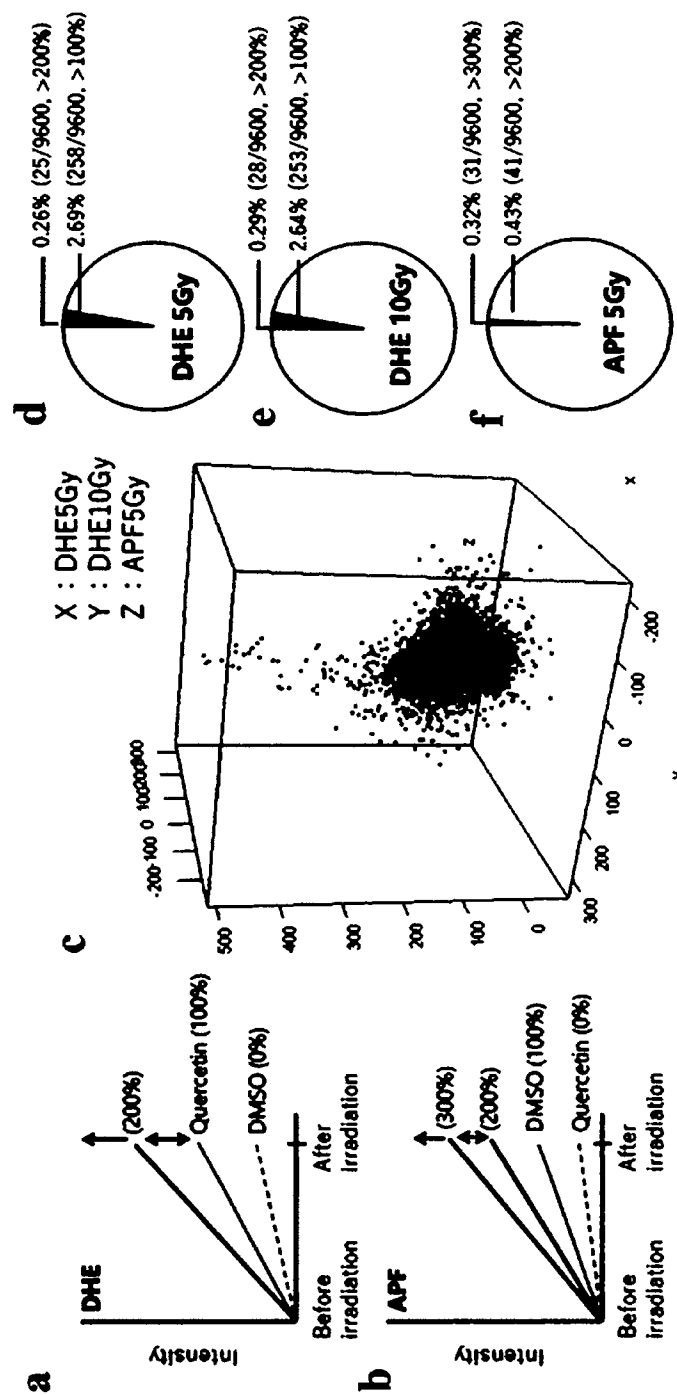
[請求項5] 下記式(I)で示される化合物又はその塩：

[化2]

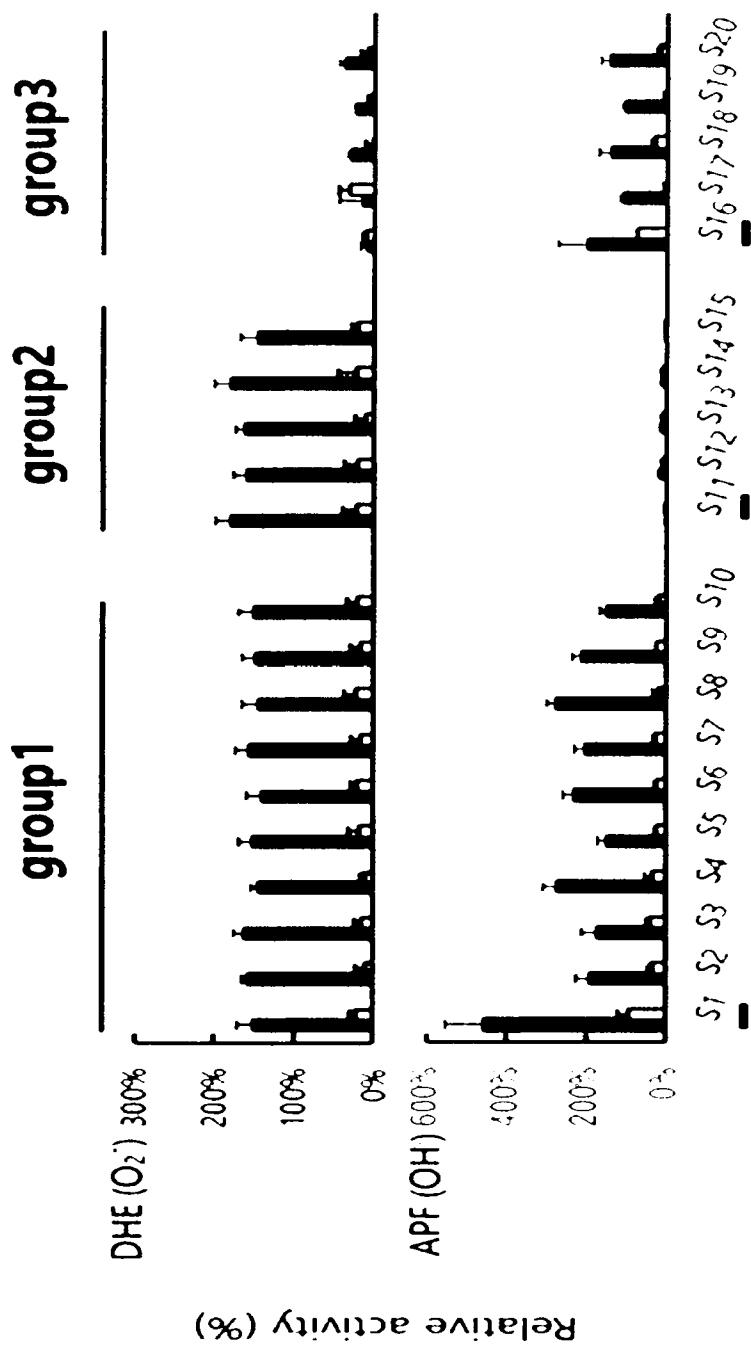


(式中、 R^1 は、水素原子又はアシル基を表し、 R^2 は、水素原子、直鎖若しくは分岐状アルキル基、シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を表す。)を有効成分として更に含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の放射線増感剤。

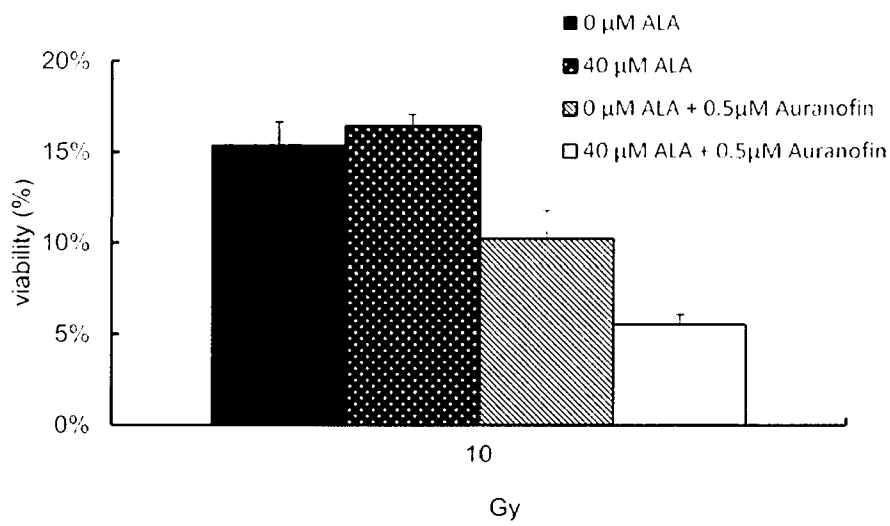
[1]



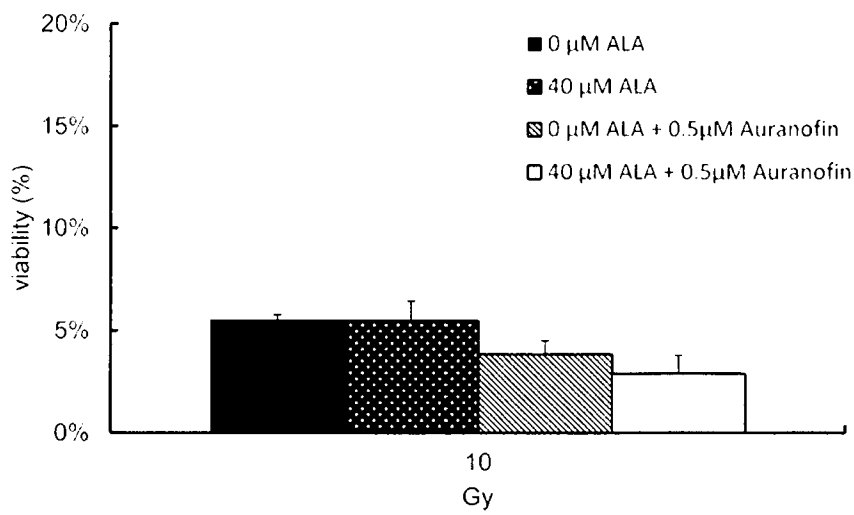
[図2]



[図3]

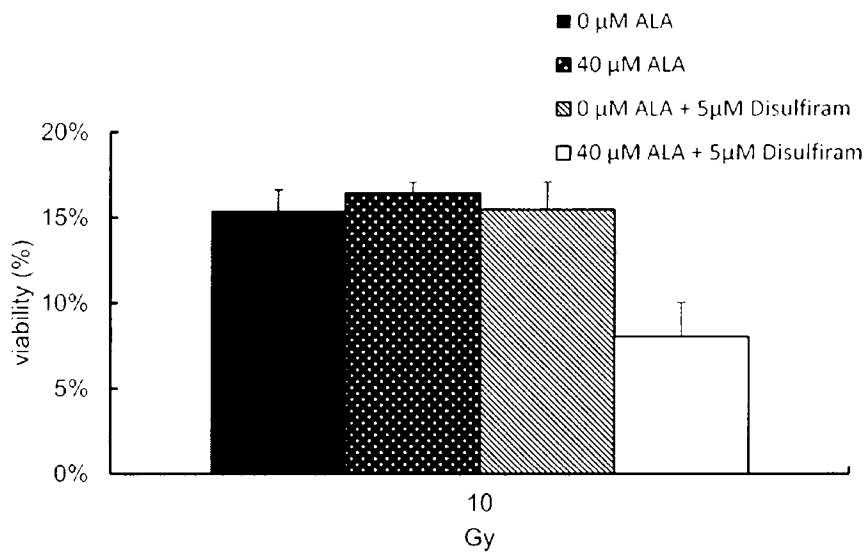


(a)

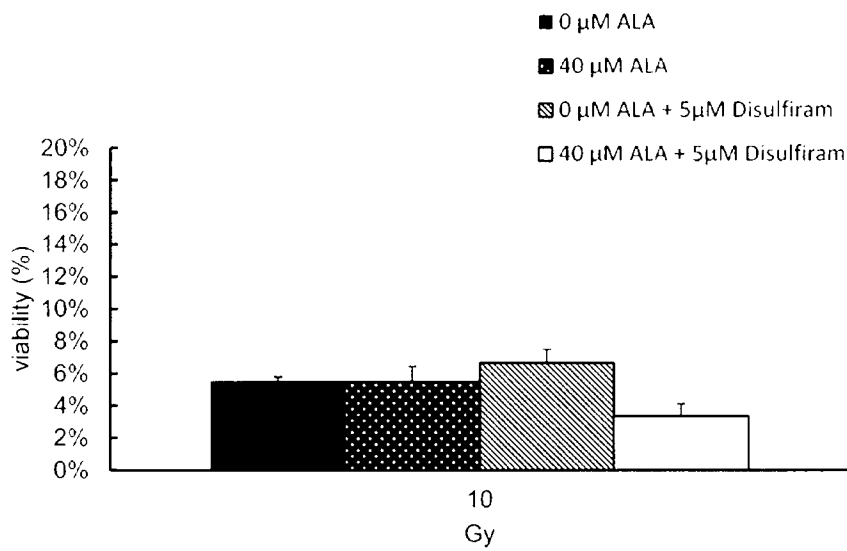


(b)

[図4]

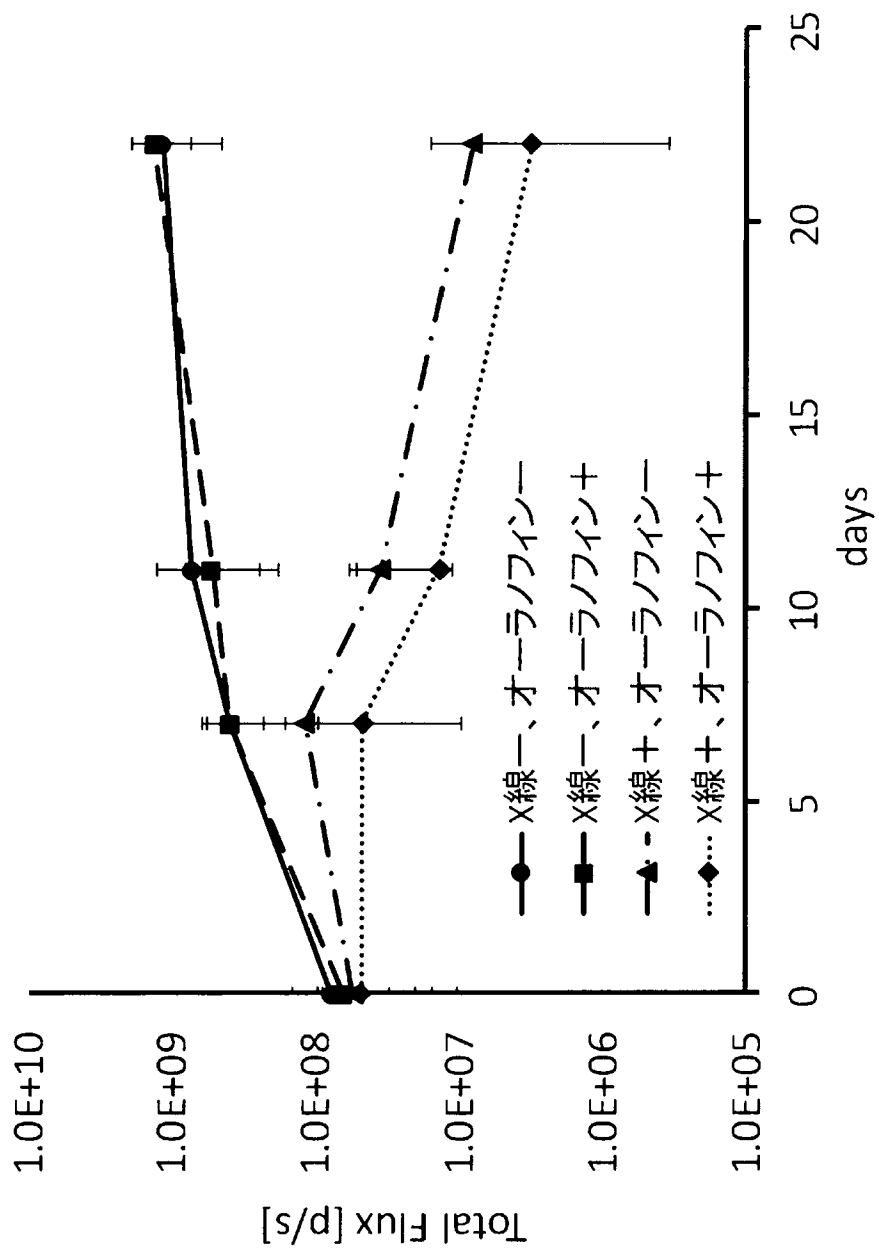


(a)

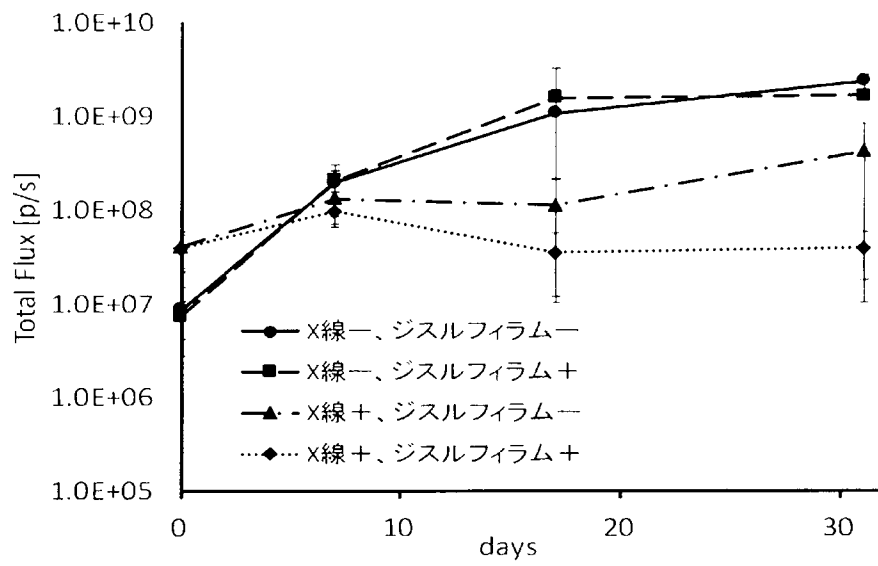


(b)

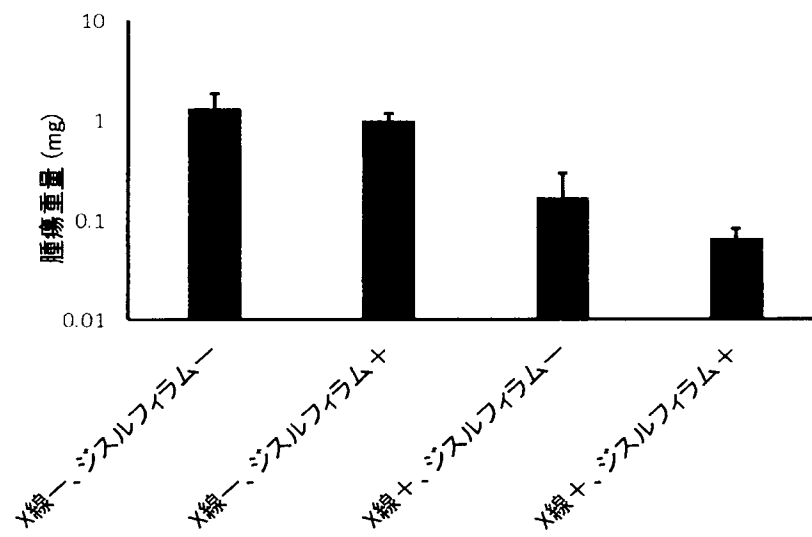
[図5]



[図6]

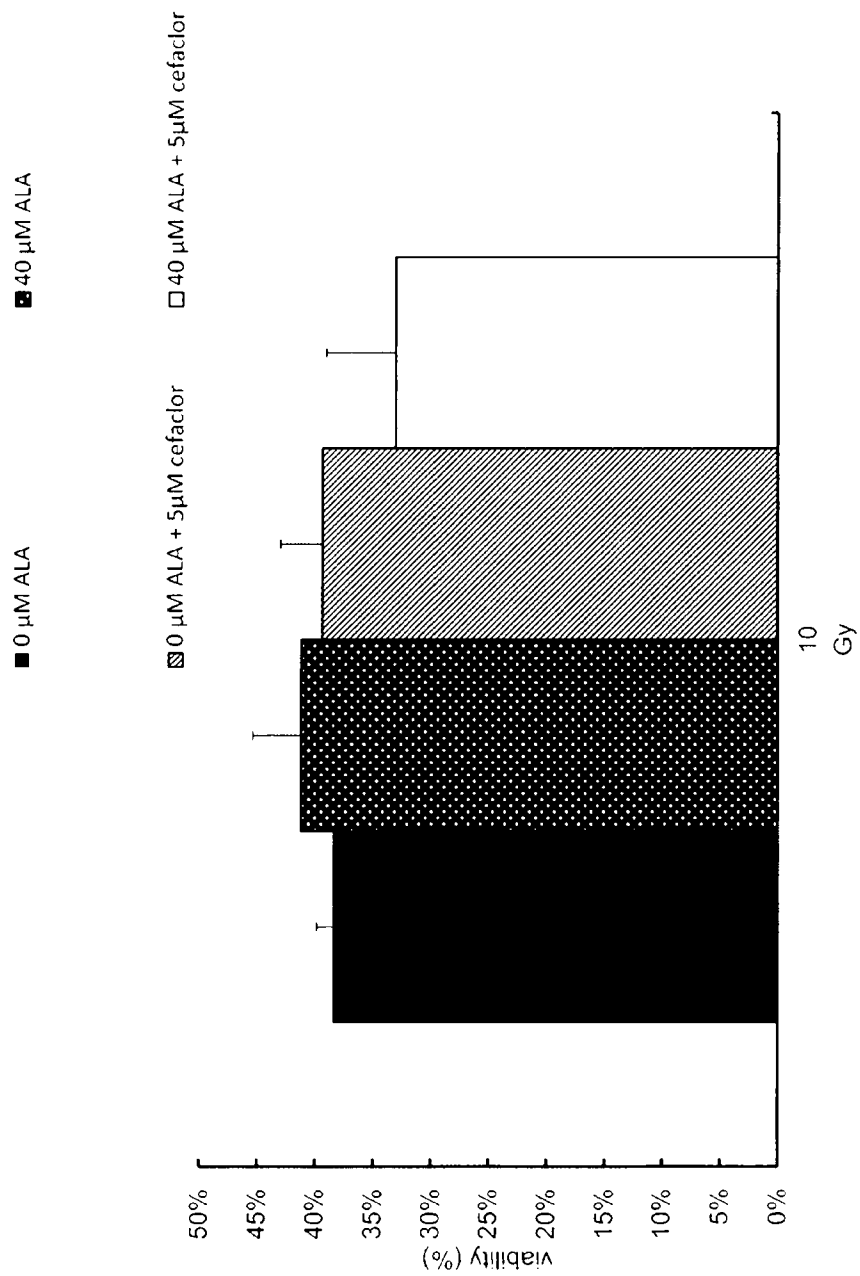


(a)

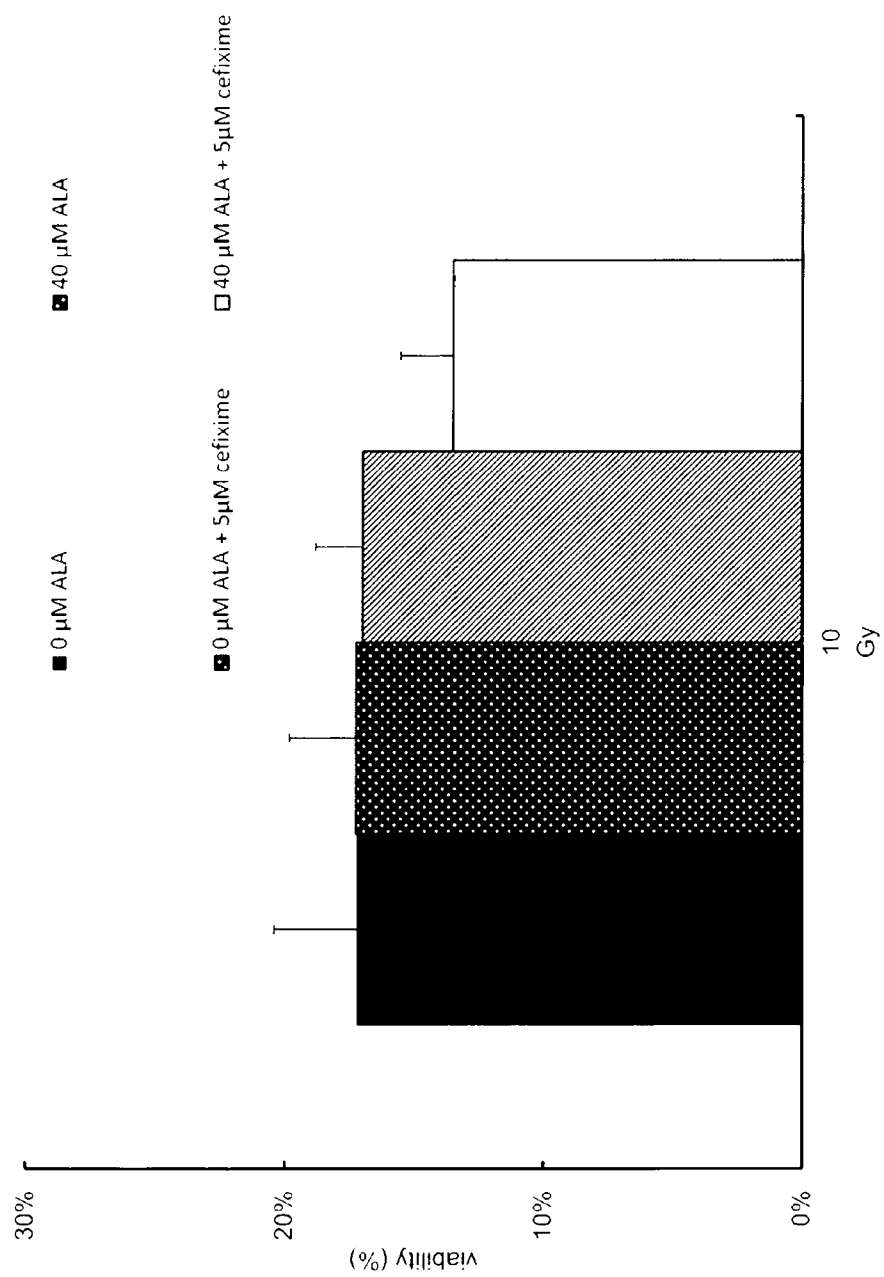


(b)

[図7]



[図8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/006381

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 45/00(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; A61K 31/145(2006.01)i; A61K 31/197(2006.01)i; A61K 31/4184(2006.01)i; A61K 31/43(2006.01)i; A61K 31/545(2006.01)i; A61K 31/546(2006.01)i; A61K 31/7135(2006.01)i

FI: A61K45/00; A61K31/145; A61K31/197; A61K31/4184; A61K31/43; A61K31/545; A61K31/546; A61K31/7135; A61K45/06; A61P31/00; A61P35/00; A61P43/00 121

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)

A61K31/145; A61K31/197; A61K31/4184; A61K31/43; A61K31/545; A61K31/546; A61K31/7135; A61K45/00; A61K45/06; A61P31/00; A61P35/00; A61P43/00

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/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	LABAY, Edwardine et al., "Repurposing cephalosporin antibiotics as pro-senescent radiosensitizers", Oncotarget, 2016, vol. 7(23), pp. 33919-33933, ISSN:1949-2553, in particular, abstract, fig. 1-7, tables 1-2	1-2 2, 4-5
X Y	KALGHATGI, Sameer et al., "Bactericidal Antibiotics Induce Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Damage in Mammalian cell", Sci. Transl. Med., 2013, vol. 5(192): 192ra85., doi:10.1126/scitranslmed.3006055., ISSN: 1946-6234, in particular, abstract, fig. 1	2, 4-5

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

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
24 March 2020 (24.03.2020)

Date of mailing of the international search report
07 April 2020 (07.04.2020)

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

International application No.

PCT/JP2020/006381

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	WO 2015/129535 A1 (UNIVERSITY OF OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL HEALTH, JAPAN) 03.09.2015 (2015-09-03) claims, examples, paragraph [0043]	1 4-5
X Y	WO 2018/193958 A1 (SBI PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 25.10.2018 (2018-10-25) claims, examples	1 4-5
X Y	JP 2009-155239 A (NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY) 16.07.2009 (2009-07-16) claims, examples	1 4-5
X Y	JIANG, Heng et al., "Targeting antioxidant enzymes as a radiosensitizing strategy", Cancer Letters, 2018, vol. 438, pp. 154-164, ISSN:0304-3835, in particular, abstract, page 159, right column, lines 10-28	1,3 3-5
X Y	WANG, Hui et al., "Auranofin radiosensitizes tumor cells through targeting thioredoxin reductase and resulting overproduction of reactive oxygen species", Oncotarget, 2017, vol. 8(22), pp. 35728-35742, ISSN: 1949-2553, in particular, abstract	1,3 4-5
X Y	TESSON, Mathias et al., "Cell cycle specific radiosensitisation by the disulfiram and copper complex", Oncotarget, 2017, vol. 8(39), pp. 65900-65916, ISSN:1949-2553, in particular, abstract, page 65900, left column, lines 8-12	1,3 4-5
Y	RASHEDUZZAMAN, Mohammad et al., "Telmisartan generates ROS-dependent upregulation of death receptor 5 to sensitize TRAIL in lung cancer via inhibition of autophagy flux", International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 2018, vol. 102, pp. 20-30, ISSN:1357-2725, in particular, abstract, fig. 8	3-5
A	倉田佳苗 ほか, X線照射下でのケルセチン修飾体の ROS 発生能評価およびがん細胞への影響評価, Annual Meeting of the Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry, 2018 大会講演要旨集, 2018, Lecture no. 3A15a05, ISSN:2186-7976, whole document, non-official translation (KURATA, Kanae et al., "ROS developmental ability evaluations of quercetin modifications under X-ray irradiation and evaluation of Influence on effecting on cancer cells", Lecture proceedings of the 2018 Annual Meeting of the Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry)	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/006381

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2015/129535 A1	03 Sep. 2015	US 2017/0056351 A1 claims, examples	
WO 2018/193958 A1	25 Oct. 2018	CN 110520160 A	
JP 2009-155239 A	16 Jul. 2009	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 45/00(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; A61K 31/145(2006.01)i; A61K 31/197(2006.01)i; A61K 31/4184(2006.01)i; A61K 31/43(2006.01)i; A61K 31/545(2006.01)i; A61K 31/546(2006.01)i; A61K 31/7135(2006.01)i FI: A61K45/00; A61K31/145; A61K31/197; A61K31/4184; A61K31/43; A61K31/545; A61K31/546; A61K31/7135; A61K45/06; A61P31/00; A61P35/00; A61P43/00 121																				
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）） A61K31/145; A61K31/197; A61K31/4184; A61K31/43; A61K31/545; A61K31/546; A61K31/7135; A61K45/00; A61K45/06; A61P31/00; A61P35/00; A61P43/00 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 <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>1971-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2020年</td> </tr> </table> 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） CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)			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										
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																			
C. 関連すると認められる文献 <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>X</td> <td>LABAY, Edwardine et al., Repurposing cephalosporin antibiotics as pro-senescent radiosensitizers, Oncotarget, 2016, Vol.7(23), pp.33919-33933, ISSN:1949-2553 特にアブストラクト、図1-7、表1-2</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>2, 4-5</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>KALGHATGI, Sameer et al., Bactericidal Antibiotics Induce Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Damage in Mammalian Cells, Sci. Transl. Med., 2013, Vol.5(192): 192ra85., doi:10.1126/scitranslmed.3006055., ISSN:1946-6234 特にアブストラクト、図1</td> <td>2, 4-5</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2015/129535 A1 (学校法人産業医科大学) 03.09.2015 (2015-09-03) 特許請求の範囲、実施例、段落0043</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>4-5</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	X	LABAY, Edwardine et al., Repurposing cephalosporin antibiotics as pro-senescent radiosensitizers, Oncotarget, 2016, Vol.7(23), pp.33919-33933, ISSN:1949-2553 特にアブストラクト、図1-7、表1-2	1-2	Y		2, 4-5	Y	KALGHATGI, Sameer et al., Bactericidal Antibiotics Induce Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Damage in Mammalian Cells, Sci. Transl. Med., 2013, Vol.5(192): 192ra85., doi:10.1126/scitranslmed.3006055., ISSN:1946-6234 特にアブストラクト、図1	2, 4-5	X	WO 2015/129535 A1 (学校法人産業医科大学) 03.09.2015 (2015-09-03) 特許請求の範囲、実施例、段落0043	1	Y		4-5
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	LABAY, Edwardine et al., Repurposing cephalosporin antibiotics as pro-senescent radiosensitizers, Oncotarget, 2016, Vol.7(23), pp.33919-33933, ISSN:1949-2553 特にアブストラクト、図1-7、表1-2	1-2																		
Y		2, 4-5																		
Y	KALGHATGI, Sameer et al., Bactericidal Antibiotics Induce Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Damage in Mammalian Cells, Sci. Transl. Med., 2013, Vol.5(192): 192ra85., doi:10.1126/scitranslmed.3006055., ISSN:1946-6234 特にアブストラクト、図1	2, 4-5																		
X	WO 2015/129535 A1 (学校法人産業医科大学) 03.09.2015 (2015-09-03) 特許請求の範囲、実施例、段落0043	1																		
Y		4-5																		
☒ 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 24.03.2020		国際調査報告の発送日 07.04.2020																		
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） 参鍋 祐子 4U 6112 電話番号 03-3581-1101 内線 3439																		

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	WO 2018/193958 A1 (SBIファーマ株式会社) 25.10.2018 (2018 - 10 - 25)	1
Y	特許請求の範囲、実施例	4-5
X	JP 2009-155239 A (独立行政法人産業技術総合研究所) 16.07.2009 (2009 - 07 - 16)	1
Y	特許請求の範囲、実施例	4-5
X	JIANG, Heng et al., Targeting antioxidant enzymes as a radiosensitizing strategy, Cancer Letters, 2018, Vol.438, pp.154-164, ISSN:0304-3835	1,3
Y	特にアブストラクト、第159頁右欄第10行～第28行	3-5
X	WANG, Hui et al., Auranofin radiosensitizes tumor cells through targeting thioredoxin reductase and resulting overproduction of reactive oxygen species, Oncotarget, 2017, Vol.8(22), pp.35728-35742, ISSN:1949-2553	1,3
Y	特にアブストラクト	4-5
X	TESSON, Mathias et al., Cell cycle specific radiosensitisation by the disulfiram and copper complex, Oncotarget, 2017, Vol.8(39), pp.65900-65916, ISSN:1949-2553	1,3
Y	特にアブストラクト、第65900頁左欄第8行～第12行	4-5
Y	RASHEDUZZAMAN, Mohammad et al., Telmisartan generates ROS-dependent upregulation of death receptor 5 to sensitize TRAIL in lung cancer via inhibition of autophagy flux, International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 2018, Vol.102, pp.20-30, ISSN:1357-2725	3-5
	特にアブストラクト、図8	
A	倉田佳苗 ほか, X線照射下でのケルセチン修飾体のROS発生能評価およびがん細胞への影響評価, Annual Meeting of the Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry, 2018 大会講演要旨集, 2018, 講演番号: 3A15a05, ISSN:2186-7976	1-3
	Whole document	

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/JP2020/006381

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2015/129535	A1	03.09.2015	US	2017/0056351	A1	
				Claims, Examples			
WO	2018/193958	A1	25.10.2018	CN	110520160	A	
JP	2009-155239	A	16.07.2009	(ファミリーなし)			