

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-227341

(P2013-227341A)

(43) 公開日 平成25年11月7日(2013.11.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/685 (2006.01)	A 6 1 K 31/685	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 39/00 (2006.01)	A 6 1 P 39/00	

審査請求 有 請求項の数 9 O L (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2013-159892 (P2013-159892)	(71) 出願人	312011888 ラディオプロテクト アルファプトーゼ ウーゲー (ハフツングスベシュレンクト) ウント コー. カーゲー RADIOPROTECT ALPHAP TOSE UG (HAFTUNGSBE SCHRAENKT) & CO. KG ドイツ連邦共和国 23701 オイティ ン バスト 27アー
(22) 出願日	平成25年7月31日 (2013. 7. 31)	(74) 代理人	100105957 弁理士 恩田 誠
(62) 分割の表示	特願2009-535751 (P2009-535751) の分割	(74) 代理人	100068755 弁理士 恩田 博宣
原出願日	平成19年11月9日 (2007. 11. 9)	(74) 代理人	100142907 弁理士 本田 淳
(31) 優先権主張番号	60/858, 170		
(32) 優先日	平成18年11月10日 (2006. 11. 10)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

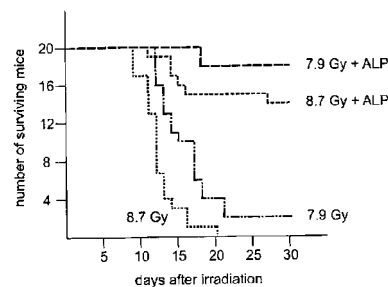
(54) 【発明の名称】 放射線傷害治療のための三置換グリセロール化合物の使用

(57) 【要約】

【課題】本発明は、三置換グリセロール化合物またはその製薬学的に許容される塩を、放射線傷害の予防および治療用、もしくはそのいずれかの医薬品の製造のため、使用することに関する。本発明は、1つ以上の細胞の放射線損傷または傷害を予防または治療するための、対応する生体外での方法であって、該細胞を、本発明で定義する通りの医薬品に接触させるステップを有する生体外での方法にも関する。

【解決手段】三置換グリセロール化合物、またはその鏡像異性体、偏左右異性体、もしくは製薬学的に許容される塩を含んでなる、中性子線照射による損傷または傷害の予防用医薬品または治療用医薬品において、前記医薬品は経口投与用の固体の剤型である。

【選択図】 図 1

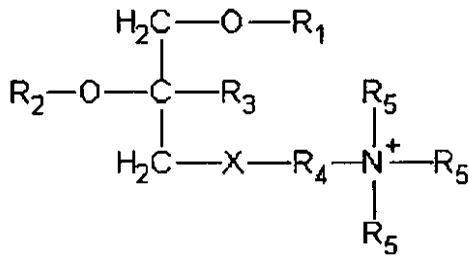


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) に従った三置換グリセロール化合物、

【化 1】



10

またはその鏡像異性体、偏左右異性体、もしくは製薬学的に許容される塩を含んでなる、中性子線照射による損傷または傷害の予防用医薬品または治療用医薬品であって、前記式中、

X は燐酸塩及び硫酸塩から成る群から選択され、

R₁ が、C₁₆ ~ C₂₀ アルキルから成る群から選択され、

R₂ が、C₁ ~ C₃ アルキルおよび C₁ ~ C₃ ヒドロキシアルキルから成る群から選択され、

R₃ が、水素および C₁ ~ C₃ アルキルから成る群から選択され、

20

R₄ が、C₁ ~ C₃ アルキルおよび C₃ ~ C₆ シクロアルキルから成る群から選択され、

R₅ が、水素およびメチルから成る群から選択され、前記医薬品は経口投与用の固体の剤型である、医薬品。

【請求項 2】

X が燐酸塩であり、R₁ が - (CH₂)₁₇ - CH₃ で、R₂ が CH₃ で、R₃ が H で、R₄ が - (CH₂)₂ - で、R₅ が CH₃ である、請求項 1 に記載の医薬品。

【請求項 3】

前記医薬品内の前記三置換グリセロール化合物の量が、30 ~ 250 mg の範囲である、請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載の医薬品。

30

【請求項 4】

前記三置換グリセロール化合物の 1 日用量が、50 ~ 350 mg の範囲である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の医薬品。

【請求項 5】

前記放射線損傷または傷害が癌療法に伴って引き起こされる、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬品。

【請求項 6】

前記放射線損傷または傷害が癌療法中の骨髄移植に関連するものである、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の医薬品。

【請求項 7】

1 つ以上の細胞の放射線損傷または傷害を予防する生体外での方法であって、前記 1 つ以上の細胞を、放射線への曝露の前に、請求項 1 ~ 6 のいずれかに定義した通りの医薬品に接触させるステップを有する生体外での方法。

40

【請求項 8】

1 つ以上の細胞の放射線損傷または傷害を治療する生体外での方法であって、前記 1 つ以上の細胞を、請求項 1 ~ 6 のいずれかに定義した通りの医薬品に接触させるステップを有する生体外での方法。

【請求項 9】

前記 1 つ以上の細胞が非癌性細胞である、請求 7 または 8 に記載の生体外での方法。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、三置換グリセロール化合物またはその製薬学的に許容される塩を、放射線傷害の予防および治療用、もしくはそのいずれかの医薬品の製造のため、使用することに関するものである。さらに本発明は、1つ以上の細胞の放射線損傷または傷害を予防または治療するための、対応する生体外での方法であって、該細胞を、本発明に定義する通りの医薬品に接触させるステップを有する生体外での方法にも、関するものである。

【背景技術】

【0002】

放射線（X線、ガンマ線およびアルファまたはベータ線など）に曝露された場合、細胞が傷つく可能性がある。この損傷により、細胞死が（例えばアポトーシスを通じて）生じてしまうか、または細胞が遺伝的に変化してしまい、細胞増殖が制御されなくなり、その結果として腫瘍が発症し進行する。

10

【0003】

かかる放射線への曝露が一般に望ましくないものである一方で、注意深く監視された放射線量の投与は、白血病、乳癌、前立腺癌または結腸癌のような特定の癌のためには許容される治療である。腫瘍を放射線の標的にすることにより、癌細胞を破壊することができる。

【0004】

放射線療法によくある合併症は、癌組織の周囲の正常組織の照射による。かかる正常組織は、しばしば、放射線により傷つき、正常な細胞および組織が不要な放射線傷害を受けて、影響を受けた患者に重篤な結果が生じることがある。

20

【0005】

正常な背景レベルの放射線（宇宙線、または地球に存在する自然発生同位体による放射線など）への曝露、または高い環境放射線への曝露（医療施設または原子力発電所でのヒトの職業性曝露に加え、医学的診察中のX線への曝露も含む）を含め、放射線への曝露は、その他のいくつかのやり方でも起きることがある。ある種の放射線への別の潜在的な曝露源は、放射性物質の偶然または故意の放出であり、例えば、事故の結果またはテロ活動の結果としての放出であり、例えば、いわゆる「汚い爆弾」（放射性物質を散布して、ある一定の領域を汚染するように意図された爆発物）のような放射能兵器の結果としてのものである。

30

【0006】

放射線傷害の主たる防護形態は、放射線曝露の回避である。放射線源が分かっている場合、放射線の体内透過を予防する能力のある遮蔽物質を使用することができる。例えば、X線を遮るために鉛エプロンを使用することができる。放射性物質による身体汚染を予防するためには防護服を使用することができ、放射性物質を除去するためには汚染除去手順を用いることができる。

【0007】

放射線防護性化合物による治療は、放射線により生成された遊離基（またはその他の反応性の種）によるDNA損傷のような、ある種の放射線損傷を予防するためのアプローチである。

40

【0008】

広く用いられる放射線防護剤は、アミフォスチン、すなわち、有機チオ燐酸塩プロドラッグ（2-[(3-アミノプロピル)アミノ]エタンチオール二水素燐酸塩）であり、生体内でアルカリホスファターゼにより脱ホスホリル化され、活性チオール代謝体になる（例えば特許文献1並びに特許文献2および特許文献3参照）。非悪性組織の選択的防護は、正常組織の相対的に高いアルカリホスファターゼ活性、相対的に高いpHおよび脈管浸潤に起因すると考えられている。療法的にはとりわけ、好中球減少症に関連する発熱の発病率を低下させ、プラチナ含有剤に関連する累積的腎毒性を軽減し、頭部または頸部癌のために放射線療法を受けている患者の口腔乾燥症の発生率を低下させるために、アミフォ

50

スチンを使用する。しかしながらアミフォスチンは、放射線への曝露のすぐ前に投与した場合にのみ、放射線防護剤として有効であることが示されている。放射線への曝露後に投与しても療法的効果はない。さらに、アミフォスチンまたは関連チオール化合物の投与は、全身性の細胞毒性に加えて悪心および嘔吐のような胃腸不適合のような、目立つ有害な副作用と関連性がある。

【0009】

別の化合物、5 - アンドロステンジオールが、放射線防護剤として前臨床動物試験で試験された。この化合物は、放射線に曝露されたマウスの生存を改善することが報告され、それは、好中球およびその他の免疫系細胞の生成を刺激し、それによって、放射線傷害を受けた被験動物の重大な死因である感染を予防することによるものであろうと考えられる。しかしながら、この化合物は救助手段であり、放射線の発病メカニズムを抑制することも、造血系以外の器官を防護することもない。この化合物は、まだ、ヒト用には承認されていない。

10

【0010】

これらの予防的な放射線防護効果が有望に見えるほど、化学物質を照射後に与える療法を見つけ出そうとする努力の結果はわずかなものである。DNAまたはRNAを置き換えることにより、照射で傷ついた核酸を治療しようとする試みが存在する。しかしながら、これらの研究の最初の結果は、療法概念をさらに発展させる励みにはなっていない。よって、残された唯一の選択肢は、細胞損傷の間接的な結果を扱うことであり、例えば、骨髄不全症に対する影響は、高線量の全身照射後の臨床結果を左右する。骨髄損傷の二次的効果は感染であり、白血球減少症により引き起こされ、発熱、顆粒球減少症、点状出血、および血小板減少症の結果としての大量出血を伴う。これらの症状は、重篤な事例では死亡を招く場合がある。骨髄損傷のこれらの二次的効果の療法には、抗生物質治療に加え、顆粒球および血小板のような不足している血液細胞の補充療法も含まれる。放射線荷重が非常に高い場合の最後の手段は、骨髄移植になるであろう。

20

【0011】

致死照射を受けた被害者の集中治療レベルが非常に高いと思われる一方で、かかる療法は、少数の専門病院で、限られた数の患者にのみ利用可能であるだろう。実際の大規模な原子力災害で、高度の照射を受けた患者が何百人も出ると思われる場合、かかる要求の多い専門的治療は実行不可能である。骨髄移植を用いる集中治療療法では、人命救助に10 Gy (グレイ)の全身照射を用いる場合がある。しかしながら、被害者が治療を受けていないかまたは治療が不十分な場合、致死線量は3 ~ 4 Gyに低下する。よって、かかるシナリオでの適切な療法的アプローチは、中間致死線量を照射された人々の予後を増やすために有効な化学療法になるであろう。

30

【0012】

合成のエーテル結合アルキル - リゾ燐脂質の部類に属する三置換グリセロール化合物が、かかる放射線防護療法用の候補化合物になるはずである。予備的分析では、ある種のアルキル - リゾ燐脂質類似体が、マウスの低X線放射への曝露時に、細胞に対して有益な効果を発揮することが示された (非特許文献1)。しかしながら、この研究では、その他の種類の放射線への一般化に関してだけでなく、処置できる放射線量に関して何も述べられていない。さらに、かかるアルキル - リゾ燐脂質類似体に、放射線損傷または傷害の予防と治療との両方の能力があるか否かを、なお、解明しなければならない。

40

【0013】

合成のエーテル結合アルキル - リゾ燐脂質には、抗発癌活性があることが知られている (例えば非特許文献2、非特許文献3、非特許文献4により検討されている)。1 - O - オクタデシル - 2 - O - メチル - グリセロ - 3 - ホスホコリン (また、ET - 18 - OCH₃、AP - 121またはエデルフォシンとも呼ばれる) が、これらの脂質の原型と見なされている。1 - O - オクタデシル - 2 - O - メチル - グリセロ - 3 - ホスホコリンは、血小板活性化因子 (PAF; 1 - O - アルキル - 2 - アセチル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン) の合成類似体を代表するもので、血小板凝集、炎症およびアナフィラキシー

50

を含めた多くの白血球機能の、強力な燐脂質活性化剤兼媒介剤である。従来のほとんどの化学療法薬とは異なり、これらの合成エーテル脂質は、細胞DNAを直接の標的とせず、むしろ、原形質膜の脂質組成に影響を与え、かつ様々なシグナル伝達経路を妨害する、もしくはそのいずれかを行う。よって、それらの作用形態は、特定の細胞受容体の存在に依存しないものであるか、または細胞周期に依存する。

【0014】

癌化学療法は、一般に、周囲の細胞および組織の付随的損傷を避けつつ、癌細胞の成長を遅らせるかまたは癌細胞を破壊することを目的とする。その結果として、最も有効な抗癌剤は、癌細胞を選択的に標的にしながらも正常細胞には相対的に影響を与えずにおくことができるものである。合成エーテル-脂質は、かかる効果を発揮することが示されている（例えば非特許文献5参照）。癌細胞に対するエーテル-脂質の毒性については、癌細胞にアルキル開裂酵素が欠けていることを含め、いくつかの作用メカニズムが提案されてきた。その結果として癌細胞がエーテル-脂質を加水分解できないことにより、それらが細胞間に蓄積し、最終的には細胞膜脂質組織が損傷を受ける。エーテル-脂質のその他の潜在的な作用メカニズムには、細胞間蛋白質燐酸化のレベルに対する効果、および細胞の脂質代謝の途絶が含まれる。エーテル-脂質の潜在的に有毒な効果を回避または克服する手段を、正常細胞が通常、所持しているのに対して、癌細胞は所持していない。

10

【0015】

これまで、合成エーテル脂質は、脳腫瘍または乳房癌腫（例えば特許文献4に加え、各々、特許文献5および特許文献6も参照）のような、様々な種類の腫瘍の治療に使用されてきた。

20

【0016】

これらの合成エーテル脂質の抗腫瘍活性は、いくつかの動物腫瘍モデルで実験的に立証済みであるが、特に胃腸管だけに限らず、とりわけ肺、肝臓または腎臓でも生じる溶血を含めた全身性の細胞毒性効果により、それらの臨床的使用はしばしば妨げられる。エーテル脂質を含有する、かかる水ベースおよび牛乳ベースの賦形剤、もしくはそのいずれかの賦形剤により治療された患者の10~20%で、WHO毒性等級IIIまたはIVに相当する重篤な胃腸不適合が観察されており、それらは悪心、嘔吐、下痢または便秘と関連性がある（例えば非特許文献6参照）。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0017】

【特許文献1】米国特許第7,073,072号明細書

【特許文献2】国際公開第02/092103号パンフレット

【特許文献3】国際公開第02/062350号パンフレット

【特許文献4】独国特許第2619686号明細書

【特許文献5】国際公開第99/59599号パンフレット

【特許文献6】国際公開第00/01392号パンフレット

【非特許文献】

【0018】

40

【非特許文献1】バーデル、ダブリューら (Berdel, W. et al.), Radiation Res. 第94巻、166~170ページ (1983年)

【非特許文献2】アーサー、ジー (Arthur, G.) およびビットマン、アール (Bittman, R.), Biochim. Biophys. Acta, 第1390巻、85~102ページ (1998年)

【非特許文献3】イェントロセク、ブイ (Jendrossek, V.) およびハンドリック、アール (Handrick, R.), Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents, 第3巻、343~353ページ (2003年)

【非特許文献4】モリネド、エフラ (Mollinedo, F. et al.), Curr. Med. Chem. 第11巻、3163~3184ページ (2004年)

50

【非特許文献5】マジストレッリ、エーら (Magistrelli, A. et al.), Drug. Metab. Dispos. 第23巻、113~118ページ (1995年)

【非特許文献6】ドリングス、ピーら (Drings, P. et al.), Onkologie, 第15巻、375~382ページ (1992年)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

よって、所望の製薬学的効力を発揮することの他に、容易かつ便利な投与を可能にする医薬品を求めるニーズが存在する。特に、放射線への曝露の前に放射線損傷または傷害を予防することと、放射線への曝露が起き次第、放射線損傷または傷害を改善または治療することとに同時に適した医薬品を求めるニーズが残されたままである。

10

【0020】

従って、本発明の目的は、放射線損傷または傷害の予防および治療用、もしくはそのいずれかのための、かかる特性を持つ医薬品を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0021】

この目的は、独立請求項1の特徴を持つ三置換グリセロール化合物を、対応する医薬品の製造のために使用することにより達成される。本発明の好ましい実施形態のいくつかは、従属請求項の主題により定義される。

20

【0022】

驚いたことに、抗発癌剤として知られる1-0-オクタデシル-2-0-メチル-グリセロ-3-ホスホコリンのような三置換グリセロール化合物が、細胞および組織に対して放射線防護効果もまた発揮しており、それにより、様々な種類の放射線に応じた放射線損傷または傷害が効率的に予防および治療できるようになること、もしくはそのいずれかができるようになることが判明した。本発明の医薬品は、所望の効力を提供し、患者に便利に投与でき、有害な副作用を示さない。

【0023】

本発明の文脈では、表示した数値は、通常、問題とされている特徴の技術的効果をなお保証すると当業者が理解するであろう精度区間に関連するものである。本明細書で使用する場合、表示した数値からの偏差は、±10%の範囲であり、好ましくは±5%の範囲である。

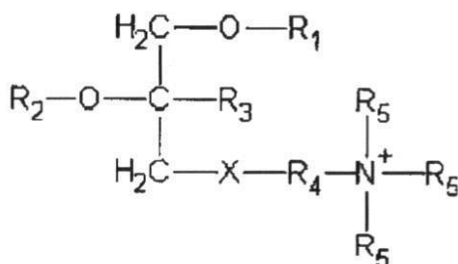
30

【0024】

第1の態様において本発明は、下記式(I)に従った三置換グリセロール化合物、

【0025】

【化1】



40

【0026】

またはその鏡像異性体、偏左右異性体、もしくは製薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの製薬学的に許容される賦形剤との、放射線損傷または傷害の予防および治療用、もしくはそのいずれかの医薬品の製造のための使用に関するものであり、式中、

Xは、燐酸塩および硫酸塩から成る群から選択され、

R₁は、C₁₆~C₂₀アルキルから成る群から選択され、

50

R₂ は、C₁ ~ C₃ アルキルおよび C₁ ~ C₃ ヒドロキシアルキルから成る群から選択され、

R₃ は、水素および C₁ ~ C₃ アルキルから成る群から選択され、

R₄ は、C₁ ~ C₃ アルキルおよび C₃ ~ C₆ シクロアルキルから成る群から選択され、

R₅ は、水素およびメチルから成る群から選択される。

【0027】

この三置換グリセロール化合物は、アモルファス形態または結晶形態で存在してもよい。「アモルファス」という用語は、本明細書で使用する場合、原子位置の長距離秩序が存在しない固体、すなわち非晶質物質を指す。本発明の好ましい実施形態では、三置換グリセロール化合物は結晶形態で存在する。

10

【0028】

「C_n アルキル」、「C_n ヒドロキシアルキル」および「C_n シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、各々、n個の炭素原子を持つアルキル基、ヒドロキシアルキル基またはシクロアルキル基を表す。例えば、「C₁₈ アルキル」という用語は、18個の炭素原子を持つアルキル基を指す。本発明に従ったアルキル基またはヒドロキシアルキル基は、直鎖でも分枝鎖でもよい。

【0029】

式(I)の三置換グリセロール化合物は、1つ以上の不斉中心を持ち、よって、鏡像異性体または偏左右異性体として存在することができる。よって、本発明で定義する通りの医薬品は、単数もしくは複数の別個の個別異性体(L型およびD型など)または異性体の混合物、好ましくはラセミ混合物を有してもよい。

20

【0030】

本発明のいくつかの実施形態では、式(I)の三置換グリセロール化合物は、かかる医薬品内に、製薬学的に許容される塩として存在する。かかる塩は、窒素(例えば塩化物、臭化物またはヨウ化物)の正電荷を「中和する」製薬学的に許容される陰イオン、または燐酸塩もしくは硫酸塩部分(例えばナトリウムまたはカリウム陽イオン)の負電荷を「中和する」製薬学的に許容される陽イオンを有してもよい。

【0031】

本発明の特に好ましい実施形態では、製薬学的な固体剤型が、式(I)に従った三置換グリセロール化合物を有し、式中、Xが燐酸塩であり、R₁が-(CH₂)₁₇-CH₃で、R₂がCH₃で、R₃がHで、R₄が-(CH₂)₂-で、R₅がCH₃である。

30

【0032】

本発明に従った医薬品は、療法的に有効ないずれの製薬学的剤型であってもよい。かかる製薬学的剤型の実施例は、とりわけ錠剤、丸剤、カプセル、懸濁液、乳剤、注射または点滴溶液、チンキ、粉末およびそれらの類似物を含む。

【0033】

本発明で使用する医薬品は、少なくとも1つの製薬学的に許容される賦形剤を有する。「製薬学的に許容される賦形剤」という用語は、本明細書で使用する場合、被覆剤、膜形成剤、充填剤、崩壊剤、放出変更剤、担体材料、希釈剤、結合剤およびその他の佐剤のような、製薬学的剤型の調製に使用される物質を表し、それらは全て、当該技術分野で既知である(下記参考文献参照)。好ましくは、本発明で使用する賦形剤は、少なくとも1つの充填剤、少なくとも1つの結合剤、少なくとも1つの崩壊剤、少なくとも1つの流動性制御剤、および少なくとも1つの潤滑剤を有する。

40

【0034】

この医薬品は、非経腸または経腸経路を介して投与してもよい。非経腸適用方法は、例えば皮内、皮下、筋内または静脈内注射および点滴手法を有する。経腸送達形態は、例えば経口または局所投与を含む。さらにこの医薬品は、局所的または全身的に投与してもよい。

【0035】

本発明で使用する医薬品は、好ましくは、経口適用に適した製薬学的剤型である。特に

50

好ましくは、剤型は固体剤型である。かかる剤型の実施例は、とりわけ錠剤、丸剤、カプセル、顆粒、ペレット剤、粉末、多粒子配合物（例えばビーズ、顆粒または結晶）および糖衣錠を含む。単位用量の多粒子を、例えば、圧縮もしくは成形して錠剤にするか、またはゼラチンカプセルの内部に必要量を入れることにより、製薬学的な固体剤型に組み込んでもよい。

【0036】

経口適用のためのこれら全ての固体剤型に加え、それらの調製方法もまた、当該技術分野では十分に確立されている（例えばジェンナーロ、エーエル（Gennaro, A. L.）およびジェンナーロ、エーアール（Gennaro, A. R.）、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版、リップスコット・ウィリアムズ・アンド・ウィルキンス社（Lippincott Williams & Wilkins）[米国ペンシルバニア州フィラデルフィア（Philadelphia）所在]（2000年）；リツヘル、ダブリューエー（Ritschel, W. A.）およびバウアー・ブランドル、エー（Bauer-Brandl A.）Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung. エディシオ・カンター・フェルラーク社（Editio-Cantor Verlag）[独国アウレンドルフ（Aulendorf）所在]（2002年）；クローダー、ティーエムら（Crowder, T. M. et al.）、A Guide to Pharmaceutical Particulate Science. インターファーム社/シー・アール・シー社（Interpharm/CRC）[米国フロリダ州ボカラトン（Boca Raton）所在]（2003年）；シュトリッカー、エイチ（Stricker, H.）Arzneiformentwicklung、シュプリングァー・フェルラーク社（Springer Verlag）[独国ベルリン（Berlin）所在]（2003年）；ニアジ、エスケー（Niazi, S. K.）Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations、シー・アール・シー・プレス社（CRC Press）[米国フロリダ州ボカラトン（Boca Raton）所在]（2004年）参照）。

10

20

30

【0037】

本発明の好ましい実施形態では、製薬学的な固体剤型は、錠剤、丸剤、カプセルおよび顆粒から成る群から選択され、錠剤が特に好ましい。

好ましくは、固体剤型は腸溶剤型である。つまり、固体剤型は、胃内、すなわちpH値が2.5以下の範囲の酸性環境では、安定したままである。これは、被膜を有する固体剤型を提供することにより達成してもよい。例えば、本発明の剤型は、いわゆるフィルム錠剤の形であってもよい。

【0038】

膜被覆剤型の調製方法もまた、当該技術分野では十分に確立されている（例えば上記参考文献参照）。さらに、当業者はまた、腸溶被膜、体液に接触し次第溶解する被膜、放出制御被膜、味遮蔽被膜または崩壊被膜のような、特定の特性を持つ被膜を提供するやり方も知っている。特に好ましい実施形態では、本発明の固体剤型は腸溶被膜を有する。

40

【0039】

本発明に従って、かかる三置換グリセロール化合物がかかる医薬品内に、患者に投与した場合に所望の製薬学的効果を達成するために有効な量、存在することを理解するべきである。有効な量は、一般に、いくつかの因子に従って、例えば患者の年齢、体格および全身状態、並びに治療されている病状に従って選ばれ、本発明の教示を考慮すれば当業者に十分に分かり容易に実行できる様々な手段により、例えば用量設定試験より割り出される。

【0040】

通常、本発明で定義する通りの医薬品内において、式（I）に従った三置換グリセロー

50

ル化合物の量は400mg未満であり、好ましくは30~250mgの範囲で、最も好ましくは50~150mgの範囲である。本発明の特に好ましい実施形態では、式(I)に従った三置換グリセロール化合物の量は、各々、75mgおよび100mgである。

【0041】

患者に投与される三置換グリセロール化合物の1日用量は、1200mg未満で、通常は900mg未満であり、好ましくは30~600mgの範囲で、より好ましくは40~400mgの範囲で、最も好ましくは50~350mgの範囲である。特定の実施形態では、1日用量は75、100、150、200、225および300mgである。好ましくは、三置換グリセロール化合物の1日用量は、1個から4個までの錠剤またはカプセルの形でのような単回投与として投与される。しかしながら、1日の間に、例えば朝、正午および夜に、2または3回に分けた個別分量を投与するというような複数回投与で、かかる化合物を投与することも可能であってよい。

10

【0042】

本発明に従った医薬品は、放射線損傷または傷害の予防および治療用に、もしくはそのいずれかのために、単独でか、または少なくとも1つのその他の医薬品で少なくとも1つの追加的な活性成分を有する医薬品と組み合わせて、使用してもよい。つまり、特許請求の範囲で定義する三置換グリセロール化合物を有する医薬品を、少なくとも1つのその他の医薬品であって、化学療法薬または単クローン抗体のような1つ以上の異なる活性成分を有する医薬品と併せて使用することもまた、本発明の範囲内に属する。

20

【0043】

「放射線損傷または傷害」という用語は、本明細書で使用する場合、放射線への曝露が、各々適用放射線量および曝露時間に関係なく、細胞、組織、器官または有機体に及ぼす可能性がある負または有害な効果を指し、それにより細胞増殖および分化、もしくはそのいずれかが制御されなくなり、その結果として腫瘍が発症し進行する。かかる放射線損傷または傷害の実施例は、とりわけ細胞の遺伝的変化(例えばDNAおよびRNAの突然変異、もしくはそのいずれかの突然変異、DNAおよびRNAの崩壊、もしくはそのいずれかの崩壊、染色体異常)に加え、細胞死(例えばプログラム細胞死/アポトーシス)も含む。

【0044】

本発明のいくつかの実施形態では、放射線損傷または傷害は、電離放射線により引き起こされる。「電離放射線」という用語は、本明細書で使用する場合、粒子放射線または電磁放射線のいずれかを表し、かかる放射線では、個別の粒子/光子が、その軌道から電子を完全に取り除くことにより、原子または分子を電離するのに十分なエネルギーを保持している。この量のエネルギーを個別粒子が保持していない場合、大きい粒子流であっても、電離を引き起こすことは本質的に不可能である。これらの電離は、十分に発生した場合、生体組織にとって非常に破壊的なものになる可能性がある。電離している粒子放射線の実施例は、エネルギー粒子、中性子、原子イオンまたは光子であってもよい。1光子当たりのエネルギーまたは振動数が十分に高く、よって波長が十分に短い場合、電磁放射線は電離を引き起こすことができる。必要なエネルギー量は、電離されている分子間で異なる。

30

40

【0045】

好ましくは、電離放射線は、中性子線、アルファ線、ベータ線、ガンマ線およびX線から成る群から選択される。

中性子線は、しばしば、間接電離放射線と呼ばれる。中性子線は、陽子、光子および電子と同じやり方では原子を電離させない。その理由は、中性子には電荷がないためである。しかしながら、例えば、中性子吸収によりガンマ線が放出され、その後、ガンマ線により原子から電子が取り除かれるか、または中性子相互作用により反跳する原子核が電離し、その後、その他の原子で、より従来型の電離が生じる場合、中性子相互作用は大部分が電離している。中性子は、荷電していないため、アルファ線(ヘリウム原子核)およびベータ線(電子または陽電子)より貫通性がある。いくつかの事例では、中性子はガンマ線

50

(電磁放射線)より貫通性があり、ガンマ線は、高い原子番号の物質内では妨げられる。

【0046】

X線は、波長が $10 \sim 0.01 \text{ nm}$ の範囲の電磁放射線の形態であり、振動数では $30 \sim 30000 \text{ PHz}$ (10^{15} Hz)の範囲に相当する。X線は、主として診断X線撮影および結晶学に使用される。X線は、電離放射線の形態である。

【0047】

本発明の範囲内では、予防および治療される、もしくはそのいずれかが行われる放射線損傷または傷害は、自然発生または人工放射線への曝露の結果であってもよい。放射線への曝露は、本発明の意味においては、正常な背景レベルの放射線(宇宙線、または地球に存在する自然発生同位体による放射線など)への曝露、または高い環境放射線への曝露(医療施設または原子力発電所でのヒトの職業性曝露に加え、医学的診察中、例えばコンピュータ断層撮影中のX線への曝露も含む)を含め、その他のいくつかのやり方で起こる可能性がある。ある種の放射線への別の潜在的な曝露源は、放射性物質の偶然または故意の放出であり、例えば、事故の結果またはテロ活動の結果としての放出であり、例えば、いわゆる「汚い爆弾」(放射性物質を散布して、ある一定の領域を汚染するように意図された爆発物)のような放射能兵器の結果としてのものである。

10

【0048】

本発明の好ましい実施形態では、放射線損傷または傷害は、癌療法に関連するもの、すなわち、癌放射線療法の結果である。本発明の特別な実施形態では、放射線損傷または傷害は、癌療法中の骨髄移植に関連するものである。

20

【0049】

第2の態様において本発明は、本明細書で定義する通りの、放射線損傷または傷害の予防および治療用、もしくはそのいずれかのための三置換グリセロール化合物に関するものである。好ましい実施形態では、放射線損傷または傷害は、癌療法、または癌療法中の骨髄移植に関連するものである。

【0050】

第3の態様において本発明は、放射線損傷または傷害を予防および治療するための、もしくはそのいずれかを行うための、対応する方法に関するものであり、かかる方法は、本発明で定義する通りの医薬品を患者に投与するステップを有する。

【0051】

上記で概説した通り、本発明に従った医薬品は、非経腸または経腸経路を介して投与してもよい。好ましくは、医薬品は経口投与される。さらに、好ましくは医薬品を、1日当たり1個の錠剤またはカプセルの形でのような単回投与として投与してもよい。しかしながら、1日の間に2または3回に分けた個別分量を投与するというような複数回投与で、かかる医薬品を投与することも可能であってもよい。放射線損傷または傷害の予防のために、好ましくは医薬品を放射線への曝露の前に投与する。しかしながら、放射線への曝露中およびその後、もしくはそのいずれかの時に、医薬品を投与することもまた可能である。

30

【0052】

第4の態様において本発明は、放射線損傷または傷害を予防して1つ以上の細胞の放射線損傷または傷害を治療するための、生体外での方法に関するものであり、各々、各方法が、かかる1つ以上の細胞を、本発明で定義する通りの医薬品に接触させるステップを有する。第1の方法では、放射線への曝露の前に細胞を医薬品に接触させる。

40

【0053】

好ましくは、かかる1つ以上の細胞は、骨髄細胞のような非癌性細胞(すなわち非腫瘍形成性対照細胞)である。

【図面の簡単な説明】

【0054】

【図1】マウスの生存率に対するET18-OC H3の放射線防護効果を示す。40匹のマウス(対照マウス20匹、試験マウス20匹)の各々に、ET18-OC H3を、体重

50

1 kg 当たり 50 mg の単回投与として投与した。24 時間後、20 匹の試験マウスを各々、7.9 Gy (グレイ) および 8.7 Gy のガンマ線量に曝露した。30 日間、生存率を監視した。図中、縦軸は生存マウスの数、横軸は照射後の日数を示す

【図 2】マウスのリンパ球数に対する ET18-OCCH3 (「ALP」と呼ぶ) の放射線防護効果を示す。中性子線 (放射線量 2.0 Gy) への曝露の 24 時間前にマウスを、70 mg/kg の ET18-OCCH3 の単回投与 (皮下投与) により処置した。無処置 (照射) 対照マウスおよび処置 (試験) マウスの血液 1 μL 当たりリンパ球数を、照射後 1 日目、3 日目および 10 日目に割り出した。図中、縦軸はマイクロリットルあたりのリンパ球を示す。

【図 3】マウスの顆粒球数に対する ET18-OCCH3 (「ALP」と呼ぶ) の放射線防護効果を示す。図 2 で説明したやり方と同様のやり方で実験を行った。図中、縦軸はマイクロリットルあたりの顆粒球を示す。

【発明を実施するための形態】

【0055】

本発明は、下記の図および実施例により、さらに説明され、かかる図および実施例は、単に本発明の特定の実施形態を例示する目的のためのものであり、いかなる点でも本発明の範囲を制限するとは解釈されない。

【0056】

以下の試験で使用する材料は、市販のものか、または市販の材料から当業者が容易に調製できるものである。

(半) 致死放射線量により引き起こされた急性放射線傷害の治療での、放射線防護剤としての 1-O-オクタデシル-2-O-メチル-グリセロ-3-ホスホコリン (以下「ET18-OCCH3」と呼ぶ) の効力を、マウス生存率と、様々な種類の放射線に応じた放射線傷害の血液症候群とに対するその影響を割り出すことにより分析した。

(実施例 1) X 線に対する ET18-OCCH3 の効力

650 cGy (センチグレイ) の X 線量への曝露の 12 時間後に、25 匹のマウスに、25 mg/kg の ET18-OCCH3 の単回投与を一度に静脈内投与した。処置マウスでは 25 匹中 1 匹だけが死亡したのに比べ、対照群のマウスでは 25 匹中 6 匹が死亡した。

【0057】

X 線照射の各々 6 時間後および 12 時間後に 25 mg/kg の ET18-OCCH3 を静脈内投与した後、次のような結果が得られた (表 1)。全ての正の数値についてカイ二乗分布を示す。処置動物対対照動物の結果を比較するためにカイ二乗検定を用いた。

(表 1) 照射の各々 6 時間後および 12 時間後に 2 x 25 mg/kg の ET18-OCCH3 を投与した後の、X 線照射マウスの生存率

【0058】

【表 1】

X線照射量 (cGy)	死亡/生存 対照群	死亡/生存 処置有	Chi ²	P
650	4/26	2/28	0.74	0.402
700	19/11	3/25	17.03	<0.001
750	27/3	14/16	13.02	<0.001
800	30/0	22/8	9.23	0.002

【0059】

LD_{50/30} X 線量は、処置動物対無処置対照動物について、688.1 ± 38.6 から 749 ± 37.1 cGy に増加した。X 線が媒介する致死は、対照マウスに比べて処置マウスでは遅くなった。

【0060】

10

20

30

40

50

700 cGy の X 線量の X 線照射への曝露の各々 6 時間後および 24 時間後に 25 mg / kg の ET18-OCH3 を経口投与した後、処置動物では 25 匹中 2 匹が死亡したのに比べ、対照動物では 25 匹中 7 匹が死亡した。

(実施例 2) 中性子線に対する ET18-OCH3 の効力

ヴァンドグラフ起電機を用いて 3 ~ 8 MeV 中性子でマウスを照射した。以下の分析で用いた放射線量は、処置および対照マウスの各 3 分の 1 について、各々 400、410 および 420 cGy であった。マウスの半分に、50 mg / kg の ET18-OCH3 の単回投与を皮下注射により投与した。得られた結果を表 2 に示す。

(表 2) 400 ~ 420 cGy の中性子線に曝露し様々な時点で 50 mg / kg の ET18-OCH3 を皮下注射した後の、マウスの生存率。処置動物対対照動物を比較するためにカイ二乗検定を用いた。

10

【0061】

【表 2】

Number	処置有	死亡/生存	比較例	Chi ²	p
1	-	8 (38%) / 13 (62%)			
2	ET18-OCH3, 6 h	12 (52%) / 11 (48%)	1 vs. 2	0.88	0.382
3	-	8 (36%) / 14 (64%)			
4	ET18-OCH3, 2 h	13 (54%) / 11 (46%)	3 vs. 4	1.46	0.226
5		6 (29%) / 15 (71%)			
6	ET18-OCH3, 30 min	18 (75%) / 6 (25%)	5 vs. 6	9.79	0.002

20

【0062】

これらの結果から、ET18-OCH3 の単回投与による処置は、中性子照射後、可能な限り最も早い時点で実行するべきであると結論づけることができる。放射線傷害の血液症候群が優勢を占める照射線量範囲で療法実験を実行したため、血液形成（造血）系に対する薬剤の療法的効果の評価は重要である。ET18-OCH3 により、照射マウスが死亡した期間（照射後 10 ~ 15 日間）中、末梢血内の白血球および顆粒球の濃度が著しく増大することが、表 3 から明らかになる。

30

(表 3) 300 cGy の中性子照射に曝露し照射の各々 2 時間後および 30 分後に 50 mg / kg の ET18-OCH3 を皮下注射した後、7 日目および 14 日目のマウスの末梢血内の細胞数の変化。様々な種類の 1 μL 当たり細胞について、メジアン / 四分位間距離を示す。血小板については、1000 細胞 / μL 単位で数値を示す。ウィルコクソン・マン・ホイットニーの U 検定を、対照動物対処置動物の比較に用いた (p 値)。

【0063】

【表 3】

細胞の種類	時間 (日数)	ET18- OCH3 2h	対照群 2h	p	ET18- OCH3 30 min	対照群 30 min	p
白血球	7	675/413	550/200	0.07	975/450	750/450	0.38
	14	9975/5863	4400/9200	0.013	8675/11827	3350/1900	0.029
リンパ球	7	446/132	399/9200	>0.4	684/255	641/264	>0.4
	14	5101/3765	2801/3266	0.013	7439/6942	1915/1257	0.017
顆粒球	7	240/304	125/132	0.034	209/202	112/264	0.1
	14	4189/2282	1542/3300	0.007	3063/3121	854/1089	0.011
血小板	7	900/315	934/273	>0.4	698/427	660/50	>0.4
	14	987/464	979/290	>0.4	533/263	580/320	>0.4
ヘマトクリット	7	42.5/9.0	43.0/5.0	>0.4	40.0/5.5	37.0/8.8	>0.4
	14	37.0/8.5	31.0/4.0	0.008	32.5/5.0	28.0/14.0	0.128

10

【0064】

(実施例3) ガンマ線適用前のET18-OCH3の効力

20

ET18-OCH3による予防処置の、ガンマ線照射マウスの生存率に対する効果を、表4に要約する。

(表4) ガンマ線を照射し各々照射への曝露前または放射線照射後(a.r.)の様々な時点でET18-OCH3の単回投与を投与した後の、マウスの生存率。処置動物対対照動物を比較するためにカイ二乗検定を用いた。

【0065】

【表 4】

照射量 (cGy)	処置 ET18-OCH3	生存	死亡	Chi ²	p
750	-	11 (55%)	9 (45%)		
750	30mg/kg; a.r.	17 (94%)	1 (6%)	7.60	0.006
775	-	0	20 (100%)		
775	40mg/kg; a.r.	8 (40%)	12 (60%)	10.00	0.002
800	-	0	35 (100%)		
800	40mg/kg; a.r.	25 (71%)	10 (29%)	3889	<0.001
775	50mg/kg; 2h	15 (75%)	5 (25%)		
800	50mg/kg; 2h	17 (85%)	3 (15%)		
750	-	10 (50%)	10 (50%)		
750	50mg/kg; 1d	20 (100%)	0	13.33	<0.001
775	50mg/kg; 1d	18 (90%)	2 (10%)		
790	-	2 (10%)	18 (90%)		
790	50mg/kg; 1d	18 (90%)	2 (10%)	25.60	<0.001
830	-	1 (5%)	19 (95%)		
830	50mg/kg; 1d	17 (85%)	3 (15%)	25.85	<0.001
870	-	0	20 (100%)		
870	50mg/kg; 1d	13 (65%)	7 (35%)	19.26	<0.001

10

20

【0066】

よって、ET18-OCH3によるマウスの処置により、照射の24時間前またはすぐ前のいずれかにET18-OCH3を与えた場合とほぼ同じ顕著な放射線防護効果が得られた。これは、投与のすぐ前に放射線防護剤を与えた場合にのみ明らかな従来型の放射線防護剤の効果とは対照的である。照射の1日前にET18-OCH3を投与した場合、LD_{50/30}ガンマ線量は、7.47 Gy (無処置照射対照) から 8.98 Gy (処置照射マウス) に増加した (プロビット分析により割り出した数値)。2つの異なる放射線量のマウスの生存率に対するET18-OCH3の効果を、図1に示す。

30

(実施例4) 中性子線適用前のET18-OCH3の効力

異なる中性子線量の適用前のET18-OCH3の、マウスの生存率に対する効果を、表5に要約する。

(表5) 中性子照射の1日前に皮下投与したET18-OCH3の効果。処置動物対対照動物を比較するためにカイ二乗検定を用いた。

【0067】

【表 5】

照射量 (cGy)	処置	生存	死亡	Chi ²	p
425	-	0	15 (100%)		
425	50mg/kg	4 (27%)	11 (73%)	4.61	0.032
450	-	8 (28%)	21 (72%)		
450	50mg/kg	22 (73%)	8 (26%)	12.35	<0.001
475	-	0	20 (100%)		
475	50mg/kg	6 (24%)	19 (76%)	5.54	0.019
425	-	0	15 (100%)		
425	70mg/kg	5 (33%)	10 (67%)	6.00	0.014
450	-	1 (7%)	14 (93%)		
450	70mg/kg	3 (20%)	12 (80%)	1.15	0.283

10

【0068】

(実施例5)白血球数(血液像)に対するET18-OCH3の効果

各々50mg/kgおよび70mg/kgのET-18-OCH3を投与し中性子照射に曝露した後、白血球数(リンパ球と顆粒球との両方)の減少が、無処置対照に比べ、わずかに増大した(統計的に有意ではない;5実験、n=90)。

20

【0069】

しかしながら、照射後3日目からは、ET-18-OCH3処置は、白血球数(リンパ球と顆粒球との両方)の増加をもたらし、かかる増加は7日目に顕著になった(4実験; n=30、p<0.003)。ET18-OCH3の50mg/kgと70mg/kgとの投与の間に、統計的に有意な差は観察できなかった。マウスのリンパ球および顆粒球の数に対する、ET18-OCH3の放射線防護効果を、各々、図2および図3に示す。

【0070】

半致死照射線量で、ET18-OCH3の投与により引き起こされた顕著な増加にもかかわらず、リンパ球数は低レベルのままであり、その平均値が正常値の約10分の1である一方で、処置動物の白血球数は、対照より非常に高いばらつきを示す。よって、照射後7~10日目に、処置動物を2つの群に類別することができ、一方の群では、対照群に比べて白血球数がほとんど変化しない。これらのマウスは、通例、照射後10~14日目に死亡する。白血球フラクションの各部分は一致しないが、一般に、白血球と顆粒球との両方の数が著しく増加した。

30

【0071】

本明細書で例示的に説明した本発明は、本明細書に特に開示のない要素または制限の不存在下で、適切に実行してもよい。よって、例えば、「有する」、「含む」、「含有する」などの用語は、拡張的かつ非限定的に解釈するものとする。加えて、本明細書で使用する用語および表現は、制限用語としてではなく説明用語として使用したものであり、かかる用語および表現の使用に、記載し説明した特徴またはそれらの一部の同等物を除外する意図はなく、請求されている本発明の範囲内で様々な変更が可能であることが明確に理解される。よって、好ましい実施形態および任意の特徴により本発明を具体的に開示したが、本明細書に開示した、かかる実施形態および特徴に具体化されている本発明の変更および変形を当業者が行ってもよいこと、並びに、かかる変更および変形が本発明の範囲内に属すると見なされることが理解されるべきである。

40

【0072】

本明細書で引用または参照した全ての文献は、本明細書に記載の、または本明細書で参照した文献に記載の製品に関する製造者指示、説明、製品仕様および製品シートを含めて、参照により本明細書に組み込まれ、本発明を実行するために用いてもよい。本出願における文献の引用または特定は、かかる文献が本発明の先行技術として利用可能であるとい

50

う承認ではない。

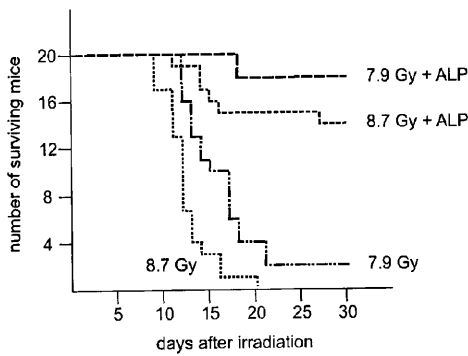
【 0 0 7 3 】

本明細書では、本発明を大まかにかつ属的に説明した。かかる属的な開示の範囲内に含まれるより狭い種および亜属群の各々もまた、本発明の一部を形成する。これは、但し書きまたは否定的制限により属から主題が除外されている状態の、本発明の属的な説明を含み、削除された題材が本明細書に特に記されているか否かを問わない。

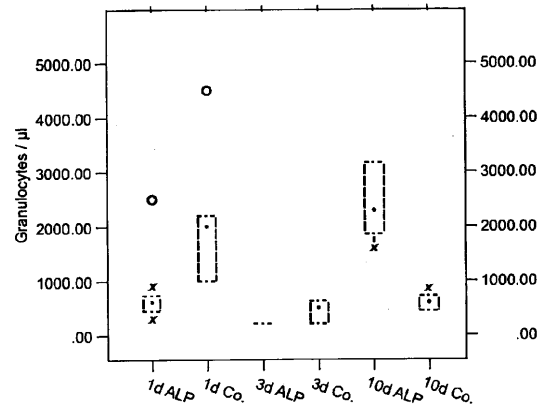
【 0 0 7 4 】

以下の特許請求の範囲内には、その他の実施形態がある。加えて、本発明の特徴または態様がマーカッシュ群の観点から説明されている箇所では、それにより本発明がまた、マーカッシュ群の個別のメンバーまたはメンバー下位群の観点からも説明されていることを、当業者は明確に理解するであろう。

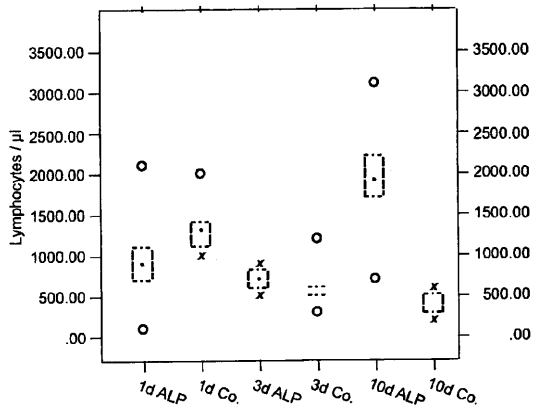
【 図 1 】



【 図 3 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(72)発明者 リヒター、ヴォルフガング

ドイツ連邦共和国 8 1 2 4 3 ミュンヘン レハールシュトラッセ 3 5

(72)発明者 ヴェーバー、ルッツ

ドイツ連邦共和国 8 2 1 1 0 ゲルメリング エーデルワイスシュトラッセ 8

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 DA41 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC37