

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6619231号
(P6619231)

(45) 発行日 令和1年12月11日(2019.12.11)

(24) 登録日 令和1年11月22日(2019.11.22)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 41/00 (2006.01)	A 6 1 K 41/00
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 33/24 (2019.01)	A 6 1 K 33/24

請求項の数 7 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-554149 (P2015-554149)	(73) 特許権者	506377178
(86) (22) 出願日	平成26年1月24日 (2014.1.24)		ナノビオティックス
(65) 公表番号	特表2016-505061 (P2016-505061A)		NANOBIOTIX
(43) 公表日	平成28年2月18日 (2016.2.18)		フランス、エフ-75012パリ、リュ・ドゥ・ワッティニー60番
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/051367	(74) 代理人	100145403
(87) 国際公開番号	W02014/114732		弁理士 山尾 憲人
(87) 国際公開日	平成26年7月31日 (2014.7.31)	(74) 代理人	100150500
審査請求日	平成28年12月6日 (2016.12.6)		弁理士 森本 靖
審査番号	不服2018-7836 (P2018-7836/J1)	(74) 代理人	100176474
審査請求日	平成30年6月6日 (2018.6.6)		弁理士 秋山 信彦
(31) 優先権主張番号	13305087.2	(72) 発明者	エルザ・ボルギ
(32) 優先日	平成25年1月25日 (2013.1.25)		フランス、エフ-78470サン-レミー-レーシュヴルーズ、アヴニュ・アッサス51番
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌を治療するための電離放射線との併用での無機ナノ粒子組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

体積 V_t の悪性固形腫瘍を有するヒト患者において、該固形腫瘍体積 (V_t) 中の 70% 以上の癌細胞の破壊を誘導するか (組織学的腫瘍応答) または体積 V_t の該固形腫瘍の 20% 以上の縮小を誘導する (解剖学的腫瘍応答) ことによる癌の治療に使用するための無機ナノ粒子を含む組成物であって、該組成物が該腫瘍体積 (V_t) の 2.5 ~ 15% である腫瘍体積 (V_t) 内の該ナノ粒子によって占められた体積 (V_c) を有し、該ナノ粒子の無機材料がハフニウム (HfO_2) 酸化物 (HfO_2) またはレニウム (ReO_2) 酸化物 (ReO_2) であり、該無機ナノ粒子が 7×10^{22} 個以上の電子を該腫瘍体積 (V_t) に提供する組成物であり、該ヒト患者に腫瘍内投与される組成物であり、かつ該患者の該腫瘍が電離放射線に当てられる、組成物。

【請求項2】

該組成物の体積 (V_c) が、該腫瘍体積 (V_t) の 2.5 ~ 10% である、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

該組成物の体積 (V_c) が、該腫瘍体積 (V_t) の 2.5% である、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

無機ナノ粒子の最大直径が、5 nm ~ 250 nm である、請求項1 ~ 3のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項5】

組成物が、液体またはゲル形態の医薬組成物である、請求項1～4のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項6】

電離放射線源が、X線、イオンビーム、電子ビーム、ガンマ線、および放射性同位体から選ばれる、請求項1～5のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項7】

X線が、50 KeV～6 MeVのX線である、請求項6に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本願は、癌性細胞、組織または臓器を妨害、変更または破壊するために、健康分野、特にヒトの健康において用いることができるアクチバブル無機ナノ粒子に関する。さらに詳しくは、本願は、驚くべきことに、腫瘍内で濃縮され、電離放射線に当てられた場合に、効率的な治療効果を生み出すことができるナノ粒子に関する。本発明は、また、先に定義したナノ粒子の集団を含む医薬組成物ならびにその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

癌は、2008年においては760万人が死亡する(全死亡の約13%)、世界的に主な死亡原因である(世界保健機関)。癌は、身体のあらゆる部分に影響を及ぼしうる疾患の大きな一群の総称である。使用される他の用語は、悪性腫瘍および悪性新生物である。癌は、異常細胞の制御されない増殖および拡散である。増殖は、周囲の組織に侵入することが多く、離れた部位に転移することができる。転移は、癌による死亡の主な原因である。癌による死亡は、増加を続け、2030年にはおよそ1310万人に達すると推定される。

20

【0003】

癌の治療には、外科手術、放射線療法および/または化学療法などの1種以上の治療介入を注意深く選択することが必要である。ゴールは、疾患を治癒すること、または患者の生活の質を向上させつつ、著しく寿命を延ばすことである。

X線、ガンマ線、UV線、レーザー光、マイクロ波、電子ビーム、ならびに中性子、炭素イオンおよび陽子といったような粒子ビームなどの様々な形態の放射線が、悪性疾患を治療するのに用いられている。該放射線のいくつかは、放射線増感剤との併用で、このような適応に用いられている。実際、電磁放射線および電離放射線は、細胞のDNA分子を破壊する能力があり、そのことによって細胞の増殖および分割を妨げる。この効果は、規定体積内を伝播し、この体積内にエネルギー蓄積を生成する電子および遊離ラジカルを放出する電離を創生する粒子または波の作用によって説明されうる。

30

【0004】

米国特許公報7,367,934 B2は、動物における組織または細胞集団に対する放射線の効果を増強する方法に関する。この方法は、動物に、ある量の金属ナノ粒子を投与して、動物の該組織または細胞集団において、少なくとも約0.1金属重量%の濃度を達成するステップ；次いで、該組織または細胞集団に対する放射線により動物を照射するステップを含む；ここで、該放射線は、約1 keV～約25,000 keVのX線の形態である。

40

【0005】

WO 2011/127061 A1は、以下のステップを含む、組織または細胞集団に対する放射線の効果を増強する方法に関する：

(1) 標的組織または標的細胞集団および高Z元素に対する親和性をもつ標的化分子を含む、ある量の高Z粒子を投与する；次いで、

(2) 電離放射線により標的組織または標的細胞集団を照射する；ここで、高Z粒子は、的組織または標的細胞集団において、0.05金属重量%未満の濃度を達成するのに有効な量で動物に投与される。

【発明の概要】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明者らは、本明細書において、ナノ粒子が適切に選択され、標的癌部位内で濃縮される場合に、電離放射線との併用で標的癌性細胞の非常に効率的な変質または破壊を達成することができる該ナノ粒子(以下に記載)を用いるための新しい強力な方策を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

発明の概略

本発明者らは、癌を治療するための使用のための無機粒子を含む有利な組成物、特に、患者の腫瘍が、電離放射線に当てられる場合に、患者の腫瘍体積中の約30%以上、好ましくは約44%以上または約47%以上、さらに好ましくは約70%以上の癌細胞の破壊(組織学的応答評価)を可能にするか、または患者において少なくとも20%以上の腫瘍サイズの減少(解剖学的応答評価)を誘導するか、または患者において少なくとも20%以上の腫瘍¹⁸F-FDG SUV(正規化取り込み値)減退(代謝的応答評価)を誘導する組成物を提供する。

10

【0008】

いったん投与されると、本発明組成物の体積(V_c)は、腫瘍体積(V_t)の2~50%を占める。組成物の各無機ナノ粒子は、対応する水の体積(V_{w1})の電子密度の少なくとも5倍の電子密度の体積(V_{in})を有する。

【0009】

特定の実施態様において、癌に罹患している患者における、(i)腫瘍体積中の約30%以上の癌細胞の破壊、または(ii)少なくとも20%以上の腫瘍サイズの減少が、本明細書に記載される。この方法は、以下を含む：

20

癌に罹患している患者に、対応する水の体積(V_{w1})の電子密度の少なくとも5倍の電子密度の体積(V_{in})を有する無機ナノ粒子を投与すること；および

患者の腫瘍(標的組織または標的細胞集団)を電離放射線に当てること；

それによって、組成物の体積(V_c)が腫瘍体積(V_t)の2~50%を占める場合の、(i)腫瘍体積中の約30%以上の癌細胞の破壊、または(ii)少なくとも20%以上の腫瘍サイズの減少、を誘導すること。

【0010】

本明細書は、さらに、癌に罹患している患者において、組成物の体積(V_c)が腫瘍体積(V_t)の2~50%を占める場合、および腫瘍が電離放射線に当てられる場合の、(i)腫瘍体積中の約30%以上、好ましくは約44%または47%以上、さらに好ましくは約70%以上の癌細胞の破壊(病理学的応答)；または(ii)少なくとも20%以上の腫瘍サイズの減少(腫瘍縮小)；を誘導するための組成物を製造するための、各無機ナノ粒子が対応する水の体積(V_{w1})の電子密度の少なくとも5倍の電子密度の体積(V_{in})を有する、無機ナノ粒子の使用を記載する。

30

【0011】

好ましい実施態様において、該組成物の体積(V_c)は、対応する水の体積(V_{w2})の電子密度の少なくとも3%の電子密度を有し、さらにより好ましくは、該無機ナノ粒子は、 3×10^{22} 個以上の電子、好ましくは 7×10^{22} 個以上の電子を腫瘍塊に提供する。

【0012】

さらに好ましい実施態様において、これらの無機ナノ粒子は、 3×10^{22} 個以上の電子、好ましくは 7×10^{22} 個以上の電子を腫瘍塊に提供する。もう1つの好ましい実施態様において、組成物の体積(V_c)は、さらに有利なことに、対応する水の体積(V_{w2})の電子密度の少なくとも3%の電子密度を有する(図1)。

40

【0013】

本発明に関連して初めて提供される結果は、無機ナノ粒子が、少なくとも 3×10^{22} 個以上の電子、好ましくは 7×10^{22} 個以上の電子を腫瘍塊に提供する場合に、腫瘍体積の2~50%を占める高い電子密度の無機ナノ粒子を含む組成物が、腫瘍体積中の少なくとも約30%以上、好ましくは約44%または47%以上、さらに好ましくは約70%以上の癌細胞の死滅を誘導することができることを実証する。組成物の各ナノ粒子は、有利に、水分子から構成される

50

同じナノ粒子の電子密度の少なくとも5倍の電子密度を有する。

【0014】

発明の詳細な記載

無機ナノ粒子

サイズ

本発明の趣旨において、用語「ナノ粒子」は、ナノメートル領域、典型的には、1 nm ~ 500 nmのサイズを有する生成物、特に合成生成物を意味する。

本明細書で用いる用語「晶子」は、結晶性生成物を意味する。晶子のサイズならびにその構造および組成は、X線回折から分析されうる。

用語「晶子の凝集体」は、互いに強く、典型的には共有的に結合している晶子を意味する。本発明のナノ粒子は、典型的に、晶子および/または晶子の凝集体である。本願明細書で用いる用語「ナノ粒子のサイズ」および「ナノ粒子の最大サイズ」は、「ナノ粒子の最大寸法」または「ナノ粒子の直径」を意味する。透過電子顕微鏡(TEM)を用いて、ナノ粒子のサイズを測定することができる。同様に、動的光散乱(DLS)を用いて、溶液中のナノ粒子の流体力学直径を測定することができる。これらの2つの方法は、一方を行った後に他方を行って、サイズ測定値を比較し、該サイズを確認するために用いてもよい。好ましい方法は、DLSである(参考文献：国際標準 ISO22412 粒子サイズ分析-動的光散乱、国際標準化機構(ISO) 2008)。

本明細書で定義されるナノ粒子の最大寸法は、典型的に、約5 nm ~ 約250 nm、好ましくは約10 nm ~ 約100 nmまたは約200 nm、さらにより好ましくは約20 nm ~ 約150 nmである。

【0015】

形状

粒子の形状は、その「生体適合性」に影響を及ぼしうるので、まったく均一な形状を有する粒子が好ましい。薬物動態学的理由から、形状において本質的に球形、円形または卵形であるナノ粒子が好ましい。このような形状は、また、細胞とのナノ粒子相互作用または細胞による取り込みを好む。球形または円形の形状が、特に好ましい。

典型的に、最大寸法は、円形もしくは球形の形状のナノ粒子の直径であるか、または卵形もしくは楕円形の形状のナノ粒子の最大長さである。

である。

【0016】

組成物/構造

組成物中に存在するナノ粒子の無機材料(inorganic material)は、好ましくは少なくとも7の理論的(かさ)密度を有し、この特性を呈する材料から選ばれてもよく、Handbook of Chemistry and Physics (David R. Lide Editor-In-Chief, 88th Edition 2007-2008)の4 - 43頁に記載の無機化合物の物理定数の表から同定されてもよい。

【0017】

ナノ粒子を構成する無機材料は、少なくとも25、好ましくは少なくとも40または41、より好ましくは少なくとも50または51、さらにより好ましくは少なくとも60、61、62または63の実効原子番号(Z_{eff})を有する材料であるのが好ましい。

実効原子番号は、原子番号と類似した用語であるが、原子よりもむしろ、化合物(たとえば、水)および異なる材料の混合物について用いられる。実効原子番号は、化合物または材料の混合物についての平均原子番号を計算する。実効原子番号は、 Z_{eff} と略記される。

【0018】

実効原子番号は、化合物中の各原子の割合を取得し、それに原子の原子番号を掛けることによって計算される。実効原子番号、 Z_{eff} のための式は以下のとおりである：

【数1】

$$Z_{eff} = \sqrt[2.94]{f_1 \times (Z_1)^{2.94} + f_2 \times (Z_2)^{2.94} + f_3 \times (Z_3)^{2.94} + \dots}$$

[式中、

10

20

30

40

50

f_n は、各元素の総電子数の割合である；および
 Z_n は、各元素の原子番号である]

【0019】

原子番号(陽子数としても知られる)は、原子の核に見い出される陽子の数である。それは、慣例的に記号Zで表される。原子番号は、化学元素を一意的に同定する。中性電荷の原子において、原子番号は、電子の数に等しい。

【0020】

一例は、2つの水素原子($Z=1$)と1つの酸素原子($Z=8$)からなる水(H_2O)の実効原子番号である。電子の総数は、 $1+1+8=10$ である。2つの水素に対応する電子の割合は、 $2/10$ であり、1つの酸素に対応する電子の割合は、 $8/10$ である。したがって、水の Z_{eff} は、以下のとおりである：

【数2】

$$Z_{eff} = \sqrt[2.94]{0.2 \times 1^{2.94} + 0.8 \times 8^{2.94}} = 7.42$$

Z_{eff} は、ナノ粒子の入射放射線の吸収能に關与する。

【0021】

ナノ粒子を構成する無機材料は、典型的に、酸化物、金属、硫化物およびその任意の混合物から選ばれる。

ナノ粒子を構成する無機材料が酸化物である場合、この酸化物が、セリウム(IV)酸化物(CeO_2)、ネオジウム(III)酸化物(Nd_2O_3)、サマリウム(III)酸化物(Sm_2O_3)、ユーロピウム(III)酸化物(Eu_2O_3)、ガドリニウム(III)酸化物(Gd_2O_3)、テルビウム(III)酸化物(Tb_2O_3)、ジスプロシウム(III)酸化物(Dy_2O_3)、ホルミウム酸化物(Ho_2O_3)、エルビウム酸化物(Er_2O_3)、ツリウム(III)酸化物(Tm_2O_3)、イッテルビウム酸化物(Yb_2O_3)、ルテニウム酸化物(Lu_2O_3)、ハフニウム(IV)酸化物(HfO_2)、タンタル(V)酸化物(Ta_2O_5)、レニウム(IV)酸化物(ReO_2)、ピスマス(III)(Bi_2O_3)から選ばれるのが有利である。本発明との関連において、無機酸化物は、本発明のナノ粒子を製造するのに用いられうる。

【0022】

ナノ粒子を構成する無機材料が金属である場合、この酸化物が、金(Au)、銀(Ag)、白金(Pt)、パラジウム(Pd)、スズ(Sn)、タンタル(Ta)、イッテルビウム(Yb)、ジルコニウム(Zr)、ハフニウム(Hf)、テルビウム(Tb)、ツリウム(Tm)、セリウム(Ce)、ジスプロシウム(Dy)、エルビウム(Er)、ユーロピウム(Eu)、ホルミウム(Ho)、鉄(Fe)、ランタン(La)、ネオジウム(Nd)、プラセオジウム(Pr)、ルテチウム(Lu)およびその混合物から選ばれるのが有利である。本発明との関連において、金属の混合物もまた可能である。本発明との関連において、無機酸化物と金属の混合物は、本発明のナノ粒子を製造するのに用いられうる。

ナノ粒子を構成する無機材料が硫化物である場合、この硫化物が、硫化銀(Ag_2S)であるのが好ましい。

【0023】

電子密度

ナノ粒子を構成する材料(晶子または晶子の凝集体)の電子密度は、電子/ cm^3 (e^-/cm^3)で表される材料の体積当りの電子の数である。

電子密度は、以下の方程式を用いて計算される：

【数3】

$$\rho_{e-material} = d_{material} \times e_{material}$$

式中：

i. $e_{material}$ は、ナノ粒子を構成する材料の電子密度に対応し、 cm^3 当りの電子の数(e^-/cm^3)で表される；

ii. $d_{material}$ は、ナノ粒子を構成する材料の理論的(かさ)密度(Handbook of Chemistr

10

20

30

40

50

y and Physics (David R. Lide Editor-In-Chief、88th Edition 2007-2008)の4 - 43頁に記載の無機化合物の物理定数の表を参照)に対応し、g/cm³で表される；

iii. e^-_{material} は、ナノ粒子を構成する材料のグラムあたりの電子の数(The Physics of Radiation Therapy Fourth Edition、Faiz M. Khan 2010の63頁の表5.1などを参照)に対応し、電子/g (e^-/g)で表される。

【0024】

ナノ粒子を構成する無機材料が金属である場合、任意の金属元素のグラム当りの電子の数は、以下の式を用いて計算することができる：

【数4】

$$N_0 = N \times Z / A$$

N_0 = 元素のグラム当りの電子の数

N = アボガドロ数

Z = 元素の原子番号

A = 元素の原子量。

【0025】

たとえば：

金元素について、グラム当りの電子の数は、 $N_0 = 6.022 \times 10^{23} \times 79 / 196.96 = 2.41 \times 10^{23}$ である。 20

スズ元素について、グラム当りの電子の数は、 $N_0 = 6.022 \times 10^{23} \times 82 / 207.2 = 2.38 \times 10^{23}$ である。

鉄元素について、グラム当りの電子の数は、 $N_0 = 6.022 \times 10^{23} \times 26 / 55.845 = 2.80 \times 10^{23}$ である。

【0026】

たとえば、100 nmに等しい直径を有する球形金ナノ粒子(GNP)について、ナノ粒子の電子密度は、対応する体積の水(すなわち、水分子で満たされた100 nmに等しい直径の球体)の電子密度の13.9倍である。

【数5】

$$\frac{\rho_{e\text{-GNP}}}{\rho_{e\text{-water}}} = \frac{d_{\text{GNP}} \times e^-_{\text{GNP}}}{d_{\text{water}} \times e^-_{\text{water}}} = \frac{19.3 \times 2.41 \times 10^{23}}{1.0 \times 3.34 \times 10^{23}} = 13.9$$

【0027】

100 nmに等しい直径を有する球形鉄ナノ粒子について、ナノ粒子の電子密度は、対応する体積の水(すなわち、水分子で満たされた100 nmに等しい直径の球体)の電子密度の6.6 40倍である。

【数6】

$$\frac{\rho_{e\text{-ironNP}}}{\rho_{e\text{-water}}} = \frac{d_{\text{ironNP}} \times e^-_{\text{ironNP}}}{d_{\text{water}} \times e^-_{\text{water}}} = \frac{7.87 \times 2.80 \times 10^{23}}{1.0 \times 3.34 \times 10^{23}} = 6.6$$

【0028】

ナノ粒子を構成する無機材料が典型的に酸化物または硫化物である場合、ナノ粒子を構 50

成する材料のグラムあたりの電子の数は、以下の式を用いて計算することができる：

【数 7】

$$e^-_{material} = N \times (\sum Z_{element}) / M$$

$e^-_{material}$ = ナノ粒子を構成する材料のグラムあたりの電子の数

N = アボガドロ数

$Z_{element}$ = 材料を構成する元素の原子番号a

M = ナノ粒子を構成する材料の分子量

10

【0029】

たとえば：

水分子について、グラム当りの電子の数は、 $e^-_{water} = 6.022 \times 10^{23} \times (1+1+8) / 18 = 3.34 \times 10^{23}$ である。

ハフニウム酸化物材料について、グラム当りの電子の数は、 $e^-_{HfO_2} = 6.022 \times 10^{23} \times (72+8+8) / 210.49 = 2.52 \times 10^{23}$ である。

ビスマス酸化物材料について、グラム当りの電子の数は、 $e^-_{Bi_2O_3} = 6.022 \times 10^{23} \times (83+83+8+8+8) / 465.96 = 2.45 \times 10^{23}$ である。

タンタル酸化物材料について、グラム当りの電子の数は、 $e^-_{Ta_2O_5} = 6.022 \times 10^{23} \times (73+73+8+8+8+8+8) / 441.9 = 2.53 \times 10^{23}$ である。

20

セリウム酸化物材料について、グラム当りの電子の数は、 $e^-_{CeO_2} = 6.022 \times 10^{23} \times (58+8+8) / (172.12) = 2.59 \times 10^{23}$ である。

【0030】

たとえば、100 nmに等しい直径を有する球形ハフニウム酸化物ナノ粒子 (HfO_2)について、ナノ粒子の電子密度は、対応する体積の水(すなわち、水分子で満たされた100 nmに等しい直径の球体)の電子密度の7.3倍である。

【数 8】

$$\frac{\rho_{e-HfO_2}}{\rho_{e-water}} = \frac{d_{HfO_2} \times e^-_{HfO_2}}{d_{water} \times e^-_{water}} = \frac{9.7 \times 2.52 \times 10^{23}}{1.0 \times 3.34 \times 10^{23}} = 7.3$$

30

【0031】

たとえば、100 nmに等しい直径を有する球形ビスマス酸化物ナノ粒子 (Bi_2O_3)について、ナノ粒子の電子密度は、対応する体積の水(すなわち、水分子で満たされた100 nmに等しい直径の球体)の電子密度の6.5倍である。

【数 9】

40

$$\frac{\rho_{e-Bi_2O_3}}{\rho_{e-water}} = \frac{d_{Bi_2O_3} \times e^-_{Bi_2O_3}}{d_{water} \times e^-_{water}} = \frac{8.24 \times 2.53 \times 10^{23}}{1.0 \times 3.34 \times 10^{23}} = 6.5$$

【0032】

たとえば、100 nmに等しい直径を有する球形タンタル酸化物ナノ粒子 (Ta_2O_5)について

50

、ナノ粒子の電子密度は、対応する体積の水(すなわち、水分子で満たされた100 nmに等しい直径の球体)の電子密度の6.25倍である。

【数 1 0】

$$\frac{\rho_{e-Ta2O5}}{\rho_{e-water}} = \frac{d_{Ta2O5} \times e^{-}_{Ta2O5}}{d_{water} \times e^{-}_{water}} = \frac{8.9 \times 2.45 \times 10^{23}}{1.0 \times 3.34 \times 10^{23}} = 6.25$$

10

【 0 0 3 3】

たとえば、100 nmに等しい直径を有する球形セリウム酸化物ナノ粒子(CeO₂)について、ナノ粒子の電子密度は、対応する体積の水(すなわち、水分子で満たされた100 nmに等しい直径の球体)の電子密度の5.6倍である。

【数 1 1】

$$\frac{\rho_{e-TiO2}}{\rho_{e-water}} = \frac{d_{TiO2} \times e^{-}_{TiO2}}{d_{water} \times e^{-}_{water}} = \frac{7.2 \times 2.59 \times 10^{23}}{1.0 \times 3.34 \times 10^{23}} = 5.6$$

20

【 0 0 3 4】

生体適合性コーティング

好ましい実施態様において、対象の組成物を製造するために本発明に関連して用いられるナノ粒子は、ステルス特性を示す物質から選ばれる生体適合性材料でコーティングされる。実際、本発明のナノ粒子を、静脈内(IV)経路で患者に投与する場合、ステルス特性を示す物質から選ばれる材料による生体適合性コーティングは、ナノ粒子の生体内分布を最適化するのに特に有利である。該コーティングは、ナノ粒子のいわゆる「ステルス特性」を担当する。

30

【 0 0 3 5】

ステルス特性を示す物質は、立体的な基(steric group)を提示している物質であってもよい。このような基は、たとえば、ポリエチレングリコール(PEG);ポリエチレンオキッド;ポリビニルアルコール;ポリアクリレート;ポリアクリルアミド(ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド));ポリカルバミド;バイオポリマー;デキストラン、キシランおよびセルロースなどの多糖類;コラーゲン;ポリスルホベタインなどの両性イオン化合物などから選ばれてもよい。

【 0 0 3 6】

もう1つの好ましい実施態様において、ナノ粒子は、生物学的標的との相互作用を可能にする物質から選ばれる生体適合性材料でコーティングされる。このような物質は、典型的に、ナノ粒子の表面に正または負の電荷をもたらさう。この電荷は、ゼータ電位測定によって決定され、測定は、典型的に、pH6~8の水性媒体中に懸濁している、0.2~10 g/Lの範囲で変化する濃度のナノ粒子懸濁液において行われる、

40

【 0 0 3 7】

ナノ粒子表面上に正電荷を形成する物質は、たとえば、アミノプロピルトリエトキシシランまたはポリリシンでありうる。ナノ粒子表面上に負電荷を形成する物質は、たとえば、リン酸塩(たとえば、ポリリン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩など)、カルボン酸塩(たとえば、クエン酸塩またはジカルボン酸、特にコハク酸)または硫酸塩でありうる

50

。

【0038】

ナノ粒子または凝集体の全面生体適合性コーティングは、粒子表面と任意の認識要素(マクロファージ、オプソニンなど)との相互作用を回避するために、特に静脈内(IV)投与に関連して有利である可能性がある。「全面コーティング」は、粒子の表面上に少なくとも完全な単層を創生することができる生体適合性分子の非常に高い稠密度が存在することを意味する。

【0039】

生体適合性コーティングは、特に、生理的液体(血液、血漿、血清など)、グルコース(5%)および/またはNaCl(0.9%)を含む媒体といったような任意の等張性媒体などの薬学的投与に必要な流体中でのナノ粒子の安定性を可能にする。

10

【0040】

安定性を、乾燥オープンを用いる乾燥抽出物の定量によって確認し、典型的には0.22または0.45 μm フィルター上のろ過の前後にナノ粒子懸濁液において測定してもよい。

【0041】

有利なことに、該コーティングは、インビボにおける粒子の完全性を妨げ、その生体適合性を確実にするか、または改善し、その任意の機能化を促進する(たとえば、スパーサー分子、生体適合性ポリマー、標的化剤、タンパク質など)。

【0042】

処理

本発明の特定のナノ粒子は、さらに、標的細胞に存在する認識要素との、その相互作用を可能にする標的化剤を含むことができる。このような標的化剤は、いったんナノ粒子が標的部位に蓄積されると、典型的に、作用する。標的化剤は、ヒトまたは動物の身体分子に対する親和性を示す任意の生物学的または化学的構造でありうる。たとえば、それは、ペプチド、オリゴペプチドまたはポリペプチド、タンパク質、核酸(DNA、RNA、SiRNA、tRNA、miRNAなど)、ホルモン、ビタミン、酵素、病原細胞によって発現される分子のリガンド、特に腫瘍抗原のリガンド、ホルモン受容体、サイトカイン受容体または増殖因子受容体でありうる。該標的化剤は、たとえば、LHRH、EGF、葉酸塩、抗-B-FN抗体、E-セレクチン/P-セレクチン、抗-IL-2R antibody、GHRHなどから選ばれうる。

20

【0043】

組成物

本明細書に記載のもう1つの目的は、好ましくは医薬的に許容しうる担体またはビヒクルとともに、上述したナノ粒子を含む医薬組成物に関する。

30

【0044】

本発明の典型的な目的は、腫瘍を有する患者、好ましくは腫瘍を有するヒト患者において、組成物の体積(V_c)が、腫瘍体積(V_t)の2~50%を占める場合および腫瘍が電離放射線に当てられる場合に、(i)腫瘍体積中の約30%以上の癌細胞の破壊、または(ii)少なくとも20%以上の腫瘍サイズの減少を誘導する組成物であって、対応する水の体積(V_w1)の電子密度の少なくとも5倍の電子密度の体積(V_{in})を有する無機ナノ粒子を含む組成物である。

【0045】

典型的な実施態様において、哺乳動物の腫瘍の体積は、 3 cm^3 (3 cc) ~ 5000 cm^3 (5000 cc)である。

40

組成物は、固体、液体(懸濁液中の粒子)、エアロゾル、ゲル、ペーストなどの形態でありうる。好ましい組成物は、液体またはゲルの形態である。特に好ましい組成物は液体形態である。

【0046】

使用される担体は、たとえば、生理食塩水、等張性溶液、無菌溶液、緩衝溶液、非水性ビヒクル溶液などの当業者にとって標準的な任意の支持体でありうる。

組成物は、また、安定剤、甘味料、界面活性剤、ポリマーなどを含むこともできる。

【0047】

50

組成物は、当業者に知られている医薬製剤の技術を用いることによって、たとえば、アンプル剤、エアロゾル剤、ボトル剤、錠剤、カプセル剤として製剤されうる。

一般に、液体またはゲル形態の組成物は、約0.05 g/L～約450 g/Lのナノ粒子、約0.05 g/L～約150 g/Lのナノ粒子、好ましくは少なくとも約10 g/L、20 g/L、40 g/L、45 g/L、50 g/L、55 g/L、60 g/L、80 g/L、100 g/L、150 g/L、200 g/L、250 g/L、300 g/L、350 g/Lまたは400 g/Lのナノ粒子を含む。

組成物中のナノ粒子の濃度は、乾燥抽出物によって測定されうる。乾燥抽出物が、乾燥オープンにおいてナノ粒子を含む懸濁液の乾燥ステップに続いて測定されるのが理想的である。

【0048】

投与経路

本発明のナノ粒子は、局所(腫瘍内(IT)、動脈内(IA))、皮下、静脈内(IV)、皮内、気道(吸入)、腹腔内、筋肉内、関節内、髄腔内、眼内または経口経路(口から)などの様々な可能な経路、好ましくはIT、IV またはIAを用いて患者に投与されうる。

適切である場合、ナノ粒子の反復注入または投与を行うことができる。

【0049】

固形腫瘍

本発明を用いて、任意のタイプの悪性固形腫瘍、特に上皮、神経外胚葉または間葉起源の腫瘍ならびにリンパ腺癌を治療することができる。ナノ粒子は、外科手術では摘出できない進行したステージの腫瘍に用いることもできる。

【0050】

本明細書に記載のナノ粒子は、特に、放射線療法が標準的な治療であるか、または特定の患者にとって最も適した治療である癌、あるいは放射線療法が指示されうる癌を治療するために使用されることを企図している。このような癌は、特に、エイズに伴う悪性新生物、黒色腫などの皮膚癌；扁平上皮癌；脳、小脳、下垂体、脊髄、脳幹、眼および眼窩などの中枢神経系腫瘍；頭頸部腫瘍；肺癌；乳癌；肝臓および肝胆管癌、結腸、直腸および肛門癌、胃、膵臓、食道癌などの消化管腫瘍；前立腺、精巣、陰茎および尿道癌などの男性泌尿生殖器腫瘍；子宮頸部、子宮内膜、卵巣、卵管、膣および外陰部の癌などの婦人科系腫瘍；副腎および後腹膜腫瘍；局在化に関係のない骨と軟組織の肉腫；およびウィルムス腫瘍、神経芽細胞腫、中枢神経系腫瘍、ユーイング肉腫などの小児腫瘍などから選ばれてもよい。

【0051】

治療前の腫瘍体積(Vt)評価

腫瘍体積イメージングとして、当業者に周知のX線撮影、コンピュータ断層撮影(CT)、磁気共鳴イメージング(MRI)、超音波(US)、単光子放射断層撮影(SPECT)およびポジトロン放射断層撮影(PET)が挙げられる。すべてのこのような技術は、腫瘍体積を評価するために用いられる。CTおよびMRIは、治療計画のために最も一般的に使用される手順である。

【0052】

MRIは、水中または脂肪酸鎖中で陽子を摂動させ、それらが引き換えに無線周波数信号を生み出すことを可能にするために、強磁場の存在下で無線周波数電力を用いる。この信号は、受信コイルの使用によって記録されうる。勾配は、無線周波数パルスの適用中、または好ましくは信号の受信中に、それを空間的に記号化し、身体における信号地図を作成するために適用されうる。脂肪、水およびその他の化合物によって生み出されるT1、T2、磁化率および共鳴周波数などの組織特性は、画像上で検出されうる。

【0053】

コンピュータ断層撮影(CT)イメージングは、異なる組織によるX線の可変吸収に基づき、断面像撮影を提供する。単語「トモグラフィー(tomography)」は、「スライス」または「切片」を意味するギリシャ語の単語「tomos」および「描画」を意味する「graphe」に由来する。CTイメージングシステムは、身体内の骨および軟組織の断面画像を生成する。

10

20

30

40

50

CT画像を組合わせて、3D画像を作り出すことができる。

【 0 0 5 4 】

腫瘍体積内の組成物の体積(Vc)の評価

本発明のナノ粒子は、高電子密度材料でできている。該ナノ粒子は、本質的に放射線不透過性(すなわち、それらはX線を吸収する)であり、典型的にはX線撮影およびコンピュータ断層撮影を用いて容易に視覚化することができる。

【 0 0 5 5 】

腫瘍体積(Vt)内の組成物の体積(Vc)は、コンピュータ断層撮影(CT)イメージング技術を用いて計算されうる。組成物を製造するのに用いられるナノ粒子は、腫瘍組織とナノ粒子間の電子密度の差異により、CTイメージにおいて明らかな対照を作り出す。

10

【 0 0 5 6 】

ハウズフィールド数は、コンピュータ断層写真のピクセル(画素)の計算されたX線吸収係数の正規化された値であり、ハウズフィールドユニット(HU)で表され、ここで、空気のCT数は-1000であり(HU = -1000)、水のCT数はゼロである(HU = 0)。高電子密度を有する無機ナノ粒子について、組織とナノ粒子との間の分離は、典型的には、約120または150のHU値を引き起こす。典型的に120または150より上、から200までのHU値では、もはや軟組織密度を見い出すことができない。

したがって、組成物の体積(Vc) - ナノ粒子によって占められた体積(典型的には120または150より上のHU) - を計算することができる。

【 0 0 5 7 】

20

図2は、高密度ナノ粒子(ハフニウム酸化物材料から構成)の存在下での典型的な腫瘍のCT画像を示す。この図面において、ナノ粒子(ハフニウム酸化物材料から構成)の水性懸濁液は、腫瘍に直接注入された(腫瘍内投与)。注入後の腫瘍塊からのナノ粒子の漏れ(< 10%)ならびに腫瘍構造内の該ナノ粒子の残留の両方がないことが実証されている(L. Maggior ella et al. Nanoscale radiotherapy with hafnium oxide nanoparticle. Future Oncology, 2012, 8(9) ; 1167-1181)。

【 0 0 5 8 】

典型的には、組成物の体積(Vc)は、腫瘍体積の2%~55%を占める。より好ましくは、組成物の体積は、腫瘍体積の2%~50%、2%~45%、2%~40%、2%~35%、2%~30%、2%~25%、より好ましくは2%、2.5、3または5%~20%、15%または10%を占める。

30

【 0 0 5 9 】

ナノ粒子によって占められる体積、すなわち、腫瘍体積内の組成物の体積(Vc)における電子密度の計算

組成物の体積(Vc)の電子密度は、CTスキャナーを用いて確立された較正曲線を用いて計算される。

第一のステップで、組成物の体積(Vc) - ナノ粒子によって占められた体積(典型的には120または150または200より上のHU)を計算する。

【 0 0 6 0 】

第二のステップで、計算された体積内(Vc)において、典型的に120または150または200より上のHU値の分布に対応するヒストグラムを確立する。ヒストグラムは、特定の閾値、典型的には120 HUまたは150 HUまたは200 HU、より上の特定のHU値に関連するボクセルの出現(occurrence)を表す。ナノ粒子の分布についての平均HU値は、以下の方程式を用いて得られる：

40

【 数 1 2 】

$$\text{平均 HU} = \frac{\sum (\text{HU} \times \text{occurrence})}{\sum \text{occurrences}}$$

【 0 0 6 1 】

50

較正曲線は、懸濁液中またはゲル中のいずれかにおいて、ナノ粒子の増加した濃度に対してハウズフィールド数(HU)がプロットされる場合に用いられる。較正曲線の典型的な例を、図3において、15 nm ~ 105 nm (GNP)の範囲のサイズを有する金ナノ粒子について表す。

較正曲線から、ナノ粒子の平均(mean)濃度が計算される(X_{mean} g/L)。

【0062】

第三のステップにおいて、Vc内のナノ粒子の体積($V_{NP} = V_{in}$)が以下のように計算される：

【数13】

$$V_{NP} (cm^3) = X_{mean} \times Vc (cm^3) / d_{material} (g/cm^3) / 1000 (cm^3)$$

10

【0063】

次いで、以下の方程式を用いて、組成物の体積の電子密度(体積当りの電子の数)を計算する：

【数14】

$$\rho_{e-C} = [(Vc - V_{NP}) \rho_{e-eau} + V_{NP} \times \rho_{e-material}] / Vc$$

20

式中、

ρ_{e-C} = 組成物の体積の電子密度(電子の数/cm³)

ρ_{e-eau} = 水(eau)の電子密度

$\rho_{e-material}$ = ナノ粒子を構成する材料の電子密度。

【0064】

ナノ粒子懸濁液の局所注入後に腫瘍塊からのナノ粒子漏出がないことにより、組成物の体積は、腫瘍に注入されたナノ粒子の懸濁液の体積に対応する；および組成物の体積中のナノ粒子の平均濃度は、腫瘍に注入されたナノ粒子懸濁液の濃度に対応する。

30

【0065】

ナノ粒子によって腫瘍体積に提供された電子の量の計算

以下の方程式を用いて、ナノ粒子によって提供された電子の量を計算する：

【数15】

$$\text{電子の量} = V_{NP} (cm^3) \times \rho_{e-material}$$

40

【0066】

放射線療法源

本発明のナノ粒子は、多くの分野で、特に人間医学または獣医学で用いることができる。本明細書に記載の、本発明に対応するナノ粒子および組成物は、

動物、好ましくは哺乳動物において(たとえば、獣医学に関連して)、さらに好ましくはヒトにおいて、治療薬として、特に腫瘍学において、好ましくはナノ粒子が電離放射線に当てられる場合に用いるのが好ましい。電離放射線として、典型的に、X線、ガンマ線、UV線、電子ビームならびに中性子、炭素イオンおよび陽子などの粒子ビームが挙げられる。

【0067】

50

特定の実施態様において、本発明は、癌に罹患している患者において、(i)腫瘍体積中の約30%以上、たとえば、約35%、40%、約44%または45%以上、好ましくは約47%以上、たとえば、約50%、55%、60%、65%~68%以上、さらにより好ましくは約70%以上の癌細胞の破壊；または(ii)少なくとも15%、20%、好ましくは20%以上の腫瘍サイズの減少；を誘導する方法であって、

腫瘍体積(Vt)の2~50%を占める体積(Vc)を有する組成物であって、対応する水の体積1(Vw1)の電子密度の少なくとも5倍の電子密度の体積(Vin)を有する無機ナノ粒子を含む組成物を患者に投与すること；および

患者の腫瘍を電離放射線に当てること；
を含む方法に関する。

10

【0068】

好ましい実施態様において、組成物の体積(Vc)は、対応する水の体積2(Vw2)の電子密度の少なくとも3%の電子密度を有する。さらにより好ましくは、無機ナノ粒子は、少なくとも、好ましくは 3×10^{22} 個以上の電子、たとえば、約 3.2×10^{22} 個以上の電子、好ましくは 7×10^{22} 個以上の電子を腫瘍塊に提供する。

【0069】

電離放射線、特にX線、ガンマ線、放射性同位体および/または電子ビームの効果の下、ナノ粒子は、活性化されるか、または言い方を変えると励起され、電子および/または高エネルギー光子を生み出す。電離後に放出された、このような電子および/または高エネルギー光子は、おそらくフリーラジカルの生成を介して、直接的または間接的に細胞損傷、最終的には細胞破壊に関与し、患者にとってより良い結果をもたらす。驚いたことに、本発明者らは、各ナノ粒子の高電子密度が、ナノ粒子によって腫瘍塊に提供された電子の量とともに、著しく増加した効能の原因であることを発見した。

20

【0070】

粒子は、放射線の全線量の広い範囲内で励起されうる。

量および予定(分割線量、分割デリバリー方式、全線量単独または他の抗癌剤との併用で、などのいずれであっても)は、任意の疾患/解剖学的部位/病期患者の設定/患者の年齢(児童、成人、高齢の患者)について決定され、任意の特定の状況のためのケア標準を構成する。

【0071】

放射線照射は、放射線療法もしくはX線撮影の任意の現在適用可能なシステムを用いることによって、1回以上の機会、ナノ粒子の投与後の任意の時点で適用されうる。

30

【0072】

先に述べたように、適切な放射線または励起源は、好ましくは、電離放射線であり、X線、ガンマ線、電子ビーム、イオンビームおよび放射性同位体もしくは放射線同位体放射から有利に選択されうる。

【0073】

電離放射線は、典型的に、約2 KeV~約25 000 KeV、特に、約2 KeV~約6000 KeV(すなわち、6 MeV)(LINAC源)、あるいは約2 KeV~約1500 KeV(コバルト60源など)である。

【0074】

一般的小および非限定的に、様々な場合において、粒子を励起するために以下のX線を適用することができる：

2~50 keVの表面X線：表面に近いナノ粒子を励起するため(数ミリメートルの貫通)；

50~150 keVのX線：診断および治療用；

組織厚6 cmを貫通することができる200~500 keV(オルソボルテージ)のX線；

1000 keV~25,000 keV(メガボルテージ)のX線。

【0075】

あるいは、放射性同位体は、電離放射線源として使用されうる(キュリー療法または近接照射療法と命名されている)。具体的には、ヨウ素 I^{125} ($t_{1/2} = 60.1$ 日)、パラジウム Pd^{103} ($t_{1/2} = 17$ 日)、セシウム Cs^{137} 、ストロンチウム ^{89}Sr ($t_{1/2} = 50.5$ 日)、サ

40

50

マリウム ^{153}Sm ($t_{1/2} = 46.3$ 時間)、およびイリジウム Ir^{192} を有利に用いることができる。

【0076】

陽子ビーム、炭素などのイオンビーム、特に高エネルギーイオンビームなどの荷電粒子は、電離放射線源および/または中性子ビームとして用いることもできる。

【0077】

電子ビームは、4 MeV ~ 25 MeVのエネルギーを持つ電離放射線源として用いられてもよい。

【0078】

特定の単色照射源は、金属材料を較正する原子の所望のX線吸収端に近いかまたは対応するエネルギーにおけるX線照射を選択的に生成するために使用されうる。

【0079】

電離放射線源が、線形加速器(LINAC)、コバルト60および近接照射療法源から選ばれるのが好ましい。

【0080】

客観的な腫瘍縮小効果の評価

腫瘍サイズ評価(解剖学的応答基準)

腫瘍量における変化の評価は、癌両療法の臨床的評価の重要な特徴である：腫瘍縮小(客観的応答(objective response))および疾患進行の両方が、臨床試験における有用な終点である。

抗腫瘍効果の証拠に対して新たな治療薬をスクリーニングするための有意義な終点としての腫瘍退縮(腫瘍サイズの縮小)の使用は、多くの固形腫瘍について、一部の患者において腫瘍縮小を生み出す治療薬が、全体的な生存または生活の質における改善を続いて実証する合理的な機会を有することを示唆する長年の証拠によって支持される。

1981年に、世界保健機関(WHO)が、最初に、腫瘍応答基準(tumor response criteria)を公表した。RECIST(固形腫瘍における応答評価基準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors))として知られる新たな基準は、2000年および2009年に発表された。上述の腫瘍応答基準において、CT、MRIまたはその他の化学技術などのイメージング技術が腫瘍サイズの評価のために用いられる。

【0081】

癌細胞死滅のパーセンテージ(%)の評価

典型的には術前療法後に、組織学的検査を用いて残留癌細胞を検出する。現在、網羅的ではないが、日本の病理学的応答基準、Aberssen分類、GEPARDO分類、NSABP B18分類などの臨床試験で採用される定義を用いて、原発病変の病理学的応答の評価を行うことができる。

【0082】

分子イメージング(代謝応答基準)

ダイナミック造影MRI、拡散強調MRI、MR分光法、光学的イメージングおよび造影超音波法などの治療モニタリングのためのいくつかの追及された分子イメージングアプローチのうち、グルコース類縁体である ^{18}F -FGDを用いるPET((^{18}F)フルオロデオキシグルコースポジトロン放射断層撮影)が、臨床的に最も使用される。

腫瘍による ^{18}F -FGD取り込みにおける低下が少ないかまたは無いことが、腫瘍応答の不在の兆候として見られた。経時 ^{18}F -FGD取り込みにおける持続的低下を示す腫瘍は、治療の終了時に組織学による完全な病理学的応答を有する可能性が最も高い。腫瘍 ^{18}F -FGD取り込みは、また、効果的治療による腫瘍サイズの低下と比べて、より急速に低下した。

2つの基本的なアプローチは、治療の代謝の変化を評価するために考慮されうる。定量分析について、SUV(正規化取り込み値(Standardized Uptake Value))は、トレーサの組織蓄積を評価するために広範に用いられる測定基準である。SUVは、体重、除脂肪体重(SUL)または体表面積に対して正規化することができる。典型的に、腫瘍SUVにおける低下パーセンテージは、療法に対する客観的腫瘍応答を評価するための定量化の方法として用

10

20

30

40

50

いられてもよい。しかしながら、絶対SUV決定を用いてもよい。

【0083】

治療に対する腫瘍応答をモニタリングするための分子マーカー

癌細胞によって血液中に特異的に分泌されるマーカーの測定を用いて、療法に対する腫瘍応答をモニターしてもよい。前立腺癌、卵巣癌、および甲状腺癌などのいくつかの悪性腫瘍において、腫瘍マーカー(前立腺特異的抗原、CA125およびサイログロブリン)を用いて治療に対する腫瘍応答をモニターする。

【0084】

従来 of 癌管理は、体系的に、集学的治療(たとえば、放射線療法および化学療法の組合せなど)の合同処置を意味する。

特に放射線治療法に関して、本明細書に記載される放射線に供されるナノ粒子は、すべての異なる癌療法プロトコルと共同で用いられうる。このようなプロトコルは、外科手術、放射線手術、化学療法、細胞増殖抑制剤(複数可)、細胞毒性剤(複数可)の投与、標的療法、免疫療法、放射性核種、特に免疫放射性核種、および癌を治療することを意図する任意の他の生物学的生成物または無機生成物から選択されうる。

【図面の簡単な説明】

【0085】

【図1】図1は、一旦投与されると、本発明組成物の体積(Vc)が、腫瘍体積(Vt)の2~50%を占めることを示す。組成物の各無機ナノ粒子は、対応する水の体積1(Vw1)の電子密度の少なくとも5倍の電子密度の体積(Vin)を有する。これらの無機ナノ粒子は、少なくとも、好ましくは 3×10^{22} 個以上の電子、たとえば、約 3.2×10^{22} 個以上の電子、好ましくは 7×10^{22} 個以上の電子を腫瘍塊に提供する。(さらなる)組成物の体積(Vc)は、対応する水の体積2(Vw2)の電子密度の少なくとも3%の電子密度を有する。

【図2】図2は、HCT116腫瘍を有するスイスヌードマウスへの腫瘍内注入後のHfO₂ナノ粒子の生体適合性懸濁液の経時分布および分散を示す。注入後2日および15日にコンピュータ断層撮影を行った。

【図3】図3は、15 nm (金-15)、30 nm (金-30)、60 nm (金-60)、80 nm (金-80)および105 nm (金-105)に等しいサイズを有する金ナノ粒子についての金濃度の関数としてのX線減衰を示す。金-15の[Au] (g/L)の関数としてのHU値：菱形 金-30[Au] (g/L)の関数としてのHU値：正方形 金-60[Au] (g/L)の関数としてのHU値：三角 金-80[Au] (g/L)の関数としてのHU値：× 金-105[Au] (g/L)の関数としてのHU値：+

【図4】図4は、外科手術の時点での処置後の細胞死滅%を示す(手術後病理学的検査)。ナノ粒子によって腫瘍塊に提供された電子の量が、 7×10^{22} 個以上であるように、腫瘍塊内注入により高電子密度のナノ粒子懸濁液を受けている患者について、70%以上の細胞死滅が観察された。

【図5】図5は、四肢の軟部組織肉腫を有するヒトへの腫瘍内注入後のHfO₂ナノ粒子の生体適合性懸濁液の経時分布および分散(放射線療法のすべてのセッション中：2*25Gy)を示す。注入後1日(放射線療法の最初のセッション前)および65日(放射線療法のすべてのセッションの後、外科手術の前)にコンピュータ断層撮影を行った。腫瘍サイズの減少(腫瘍体積の進展)は、53%である。

【発明を実施するための形態】

【0086】

本発明の他の態様および利点は、以下の実施例で明らかになるが、それらは説明の目的のために与えられるのであって、限定として与えられるものではない。

【実施例】

【0087】

53 g/Lに等しい濃度を有するハフニウム酸化物ナノ粒子を含む組成物は、四肢の進行性軟部組織肉腫患者において腫瘍内に注入される。注入体積は、ベースラインにおける腫瘍体積の2.5%に対応する。患者は、5週間で50Gyの放射療法を受け、次いで、腫瘍切除を受けた。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 8 】

以下の表は、次の項目の要約である：

ベースラインにおける腫瘍体積 (cm³)；

腫瘍内に注入され、ベースラインにおける腫瘍体積の2.5%に対応するナノ粒子(ハフニウム酸化物材料から構成される)懸濁液の体積である組成物体積 (cm³)；

53g/Lに等しいナノ粒子濃度；

水分子から構成される同じナノ粒子(体積Vw1)の電子密度に対する各ナノ粒子(体積Vin)の電子密度；

【数 1 6】

$$\frac{\rho_{e-HfO_2}}{\rho_{e-water}} = \frac{d_{HfO_2} \times e^{-}_{HfO_2}}{d_{water} \times e^{-}_{water}} = \frac{9.6 \times 2.52 \times 10^{23}}{1.0 \times 3.34 \times 10^{23}} = 7.3$$

10

水分子から構成される同じ体積 (Vw2) の電子密度に対する組成物体積 (Vc) の電子密度；

【数 1 7】

$$\frac{(V_c - V_{HfO_2}) \rho_{e-eou} + V_{HfO_2} \times \rho_{e-HfO_2}}{V_c \times \rho_{e-eou}} = 1.034$$

20

ナノ粒子によって腫瘍塊に付与される電子の量；

【数 1 8】

$$\text{電子の量} = V_{HfO_2} (\text{cm}^3) \times \rho_{e-HfO_2} (e^{-}/\text{cm}^3)$$

30

ナノ粒子の重量 / 腫瘍の重量で表された腫瘍内のナノ粒子の% (たとえば、0.13%は、100gの腫瘍当り0.13 gのナノ粒子を意味する)。

【 0 0 8 9 】

Vt: 腫瘍体積 (cm3)		55,0	55,0	95,9	158,0	212,0	476,0	1814,4
Vc: 組成物体積(腫瘍体積の2.5%) (cm3)		1,4	1,4	2,4	4,0	5,3	11,9	45,0
Xmean: 平均濃度 (g/L)		53,0	53,0	53,0	53,0	53,0	53,0	53,0
水分子から構成される同じナノ粒子の電子密度 電子密度に対する各ナノ粒子の電子密度 : e- 密度 (Vin)/e- 密度 (Vw1)	$\rho e^{-}_{vnd}/\rho e^{-}_{vw1}$	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3
水分子から構成される同じ体積の電子密度 電子密度に対する組成物体積の電子密度 : e- 密度 (Vc)/e- 密度 (Vw2)	$\rho e^{-}_{vd}/\rho e^{-}_{vw2}$	1,03442 3,4%	1,03442 3,4%	1,03442 3,4%	1,03442 3,4%	1,03442 3,4%	1,03442 3,4%	1,03442 3,4%
ナノ粒子によって腫瘍塊に付与されるe-の量		1,87E+22	1,87E+22	3,20E+22	5,27E+22	7,07E+22	1,59E+23	6,00E+23
ナノ粒子の重量／腫瘍の重量で表された腫瘍内のナノ粒子の%		0,13%	0,13%	0,13%	0,13%	0,13%	0,13%	0,13%
癌細胞死滅%		44	47	10	55	93	72	93

【 0 0 9 0 】

図4は、外科手術の時点での処置後の細胞死滅%を示す(手術後病理学的検査)。ナノ粒子によって腫瘍塊に提供された電子の量が、少なくとも 7×10^{22} 個であるように、腫瘍塊内注入により高電子密度のナノ粒子懸濁液を受けている患者について、70%以上の細胞死滅が観察された。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 1 】

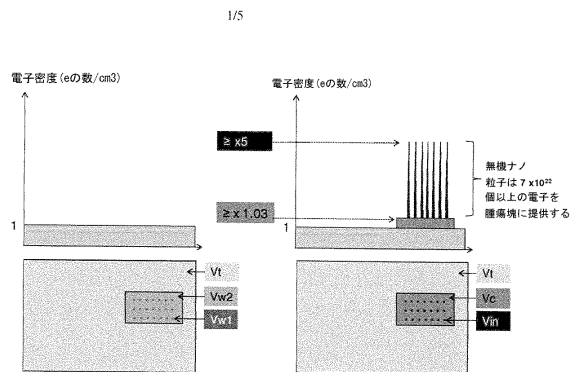
興味深いことに、ナノ粒子の重量 / 腫瘍の重量で表された腫瘍内のナノ粒子のパーセンテージ (%) は、0.13% に等しい (0.13% は、100g の腫瘍当り 0.13 g のナノ粒子を意味する)。この体積は、腫瘍内の 0.11% のハフニウム元素に対応する (すなわち、100g の腫瘍当り 0.11 g のハフニウム元素)。重量によるナノ粒子のこの % は、ナノ粒子によって腫瘍塊に提供された電子の量が、 3×10^{22} 個以上、好ましくは 7×10^{22} 個以上である場合を除いて、放射線療法への腫瘍反応を著しく増強することはない。

【 0 0 9 2 】

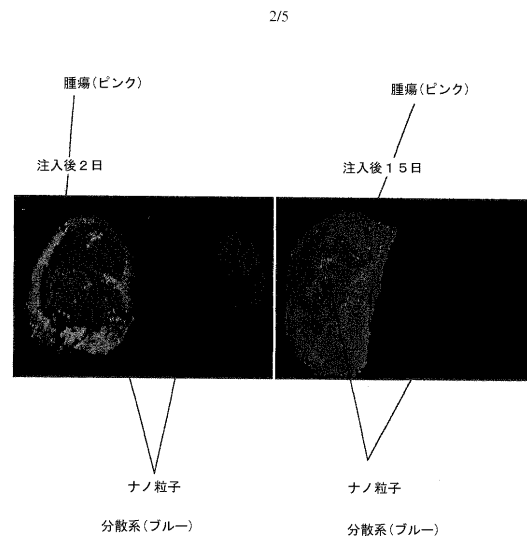
ここで示される結果は、無機ナノ粒子が 3×10^{22} 個以上の電子、好ましくは 7×10^{22} 個以上の電子を腫瘍塊に提供する場合に、腫瘍体積の 2 ~ 50% を占める高電子密度の無機ナノ粒子 (すなわち、各ナノ粒子が、水分子から構成される同じナノ粒子の電子密度の少なくとも 5 倍の電子密度を有する) を含む組成物のみが、44% または 47% 以上、好ましくは 70% 以上の癌細胞の死滅を誘導することができる。

10

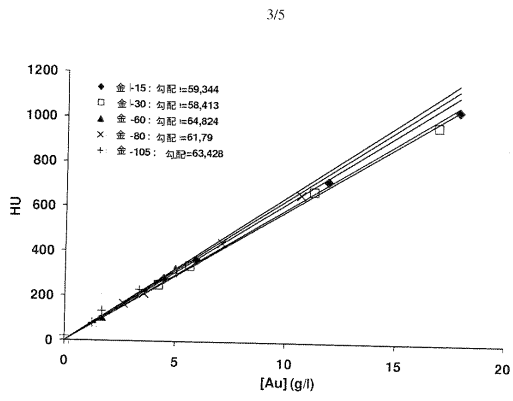
【 図 1 】



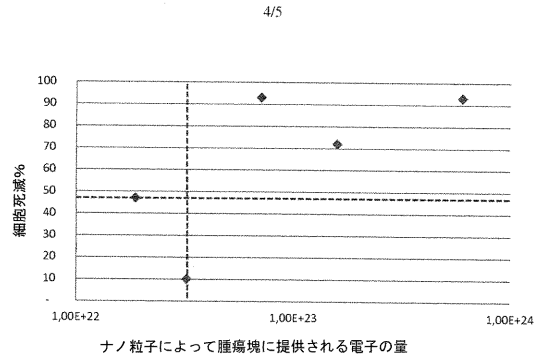
【 図 2 】



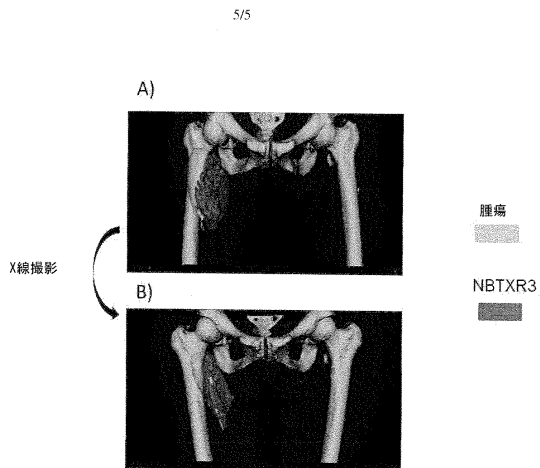
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1

(31)優先権主張番号 61/756,533

(32)優先日 平成25年1月25日(2013.1.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(72)発明者 ローラン・レヴィ
フランス、エフ - 7 5 0 1 4 パリ、ブールヴァール・ラスパイユ 2 4 6 番

(72)発明者 アニエス・ポティエ
フランス、エフ - 7 5 0 0 6 パリ、リュ・サント - ブーヴ 6 番

合議体

審判長 光本 美奈子

審判官 藤原 浩子

審判官 淵野 留香

(56)参考文献 特表 2 0 1 1 - 5 2 4 8 6 6 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 9/00-9/72

A61K33/00-33/44

A61K41/00

A61K47/00-47/69

A61P 1/00-43/00

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)