

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6085810号
(P6085810)

(45) 発行日 平成29年3月1日(2017.3.1)

(24) 登録日 平成29年2月10日(2017.2.10)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 51/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/145 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/198 (2006.01)
 A 6 1 K 31/095 (2006.01)

A 6 1 K 43/00
 A 6 1 K 49/02
 A 6 1 K 31/145
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 31/198

C

請求項の数 9 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-289455 (P2012-289455)
 (22) 出願日 平成24年12月27日(2012.12.27)
 (65) 公開番号 特開2014-129316 (P2014-129316A)
 (43) 公開日 平成26年7月10日(2014.7.10)
 審査請求日 平成27年10月6日(2015.10.6)

(73) 特許権者 000230250
 日本メジフィジックス株式会社
 東京都江東区新砂3丁目4番10号
 (73) 特許権者 301032942
 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構
 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号
 (73) 特許権者 510097747
 国立研究開発法人国立がん研究センター
 東京都中央区築地五丁目1番1号
 (74) 代理人 100131613
 弁理士 大塚 章宏
 (74) 代理人 100168848
 弁理士 黒崎 文枝

最終頁に続く

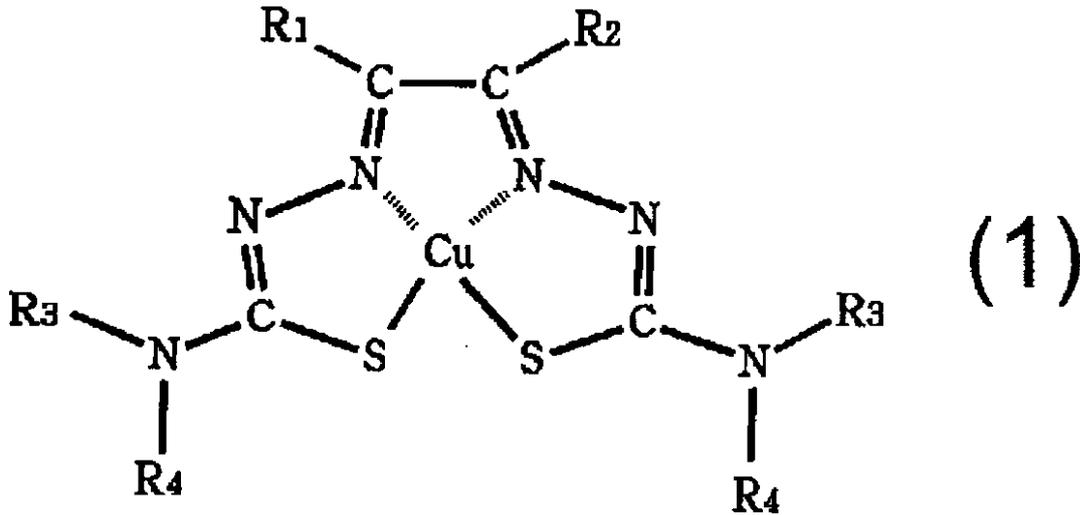
(54) 【発明の名称】 放射性医薬及び医薬キット

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

キレート剤と併用投与されるために用いられる放射性医薬であって、
 下記一般式(1)で表される放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体を含有し、
 前記キレート剤が、D-ペニシラミン、ジメルカプロール、トリエンチン、及びこれらの塩から選択される1種又は2種以上の多座配位子を含有することを特徴とする放射性医薬。

【化 1】



10

〔式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 はそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基又はアルコキシ基を示す。Cu は銅の放射性同位体を示す。〕

【請求項 2】

前記キレート剤が、前記放射性医薬を投与した後に投与するために用いられることを特徴とする、請求項 1 に記載の放射性医薬。

20

【請求項 3】

前記銅の放射性同位体が、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 又は ^{67}Cu であることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の放射性医薬。

【請求項 4】

腫瘍の治療剤である、請求項 1 乃至 3 いずれか一項に記載の放射性医薬。

【請求項 5】

腫瘍の画像化剤である、請求項 1 乃至 3 いずれか一項に記載の放射性医薬。

【請求項 6】

前記放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体が、
 放射性グリオキザール - ビス (N4 - メチルチオセミカルバゾン) 銅錯体、
 放射性グリオキザール - ビス (N4 - ジメチルチオセミカルバゾン) 銅錯体、
 放射性エチルグリオキザール - ビス (N4 - メチルチオセミカルバゾン) 銅錯体、
 放射性エチルグリオキザール - ビス (N4 - エチルチオセミカルバゾン) 銅錯体、
 放射性ピルブアルデヒド - ビス (N4 - メチルチオセミカルバゾン) 銅錯体、
 放射性ピルブアルデヒド - ビス (N4 - ジメチルチオセミカルバゾン) 銅錯体、
 放射性ピルブアルデヒド - ビス (N4 - エチルチオセミカルバゾン) 銅錯体、
 放射性ジアセチル - ビス (N4 - メチルチオセミカルバゾン) 銅錯体、
 放射性ジアセチル - ビス (N4 - ジメチルチオセミカルバゾン) 銅錯体、又は、
 放射性ジアセチル - ビス (N4 - エチルチオセミカルバゾン) 銅錯体であることを特徴とする、請求項 1 乃至 5 いずれか一項に記載の放射性医薬。

30

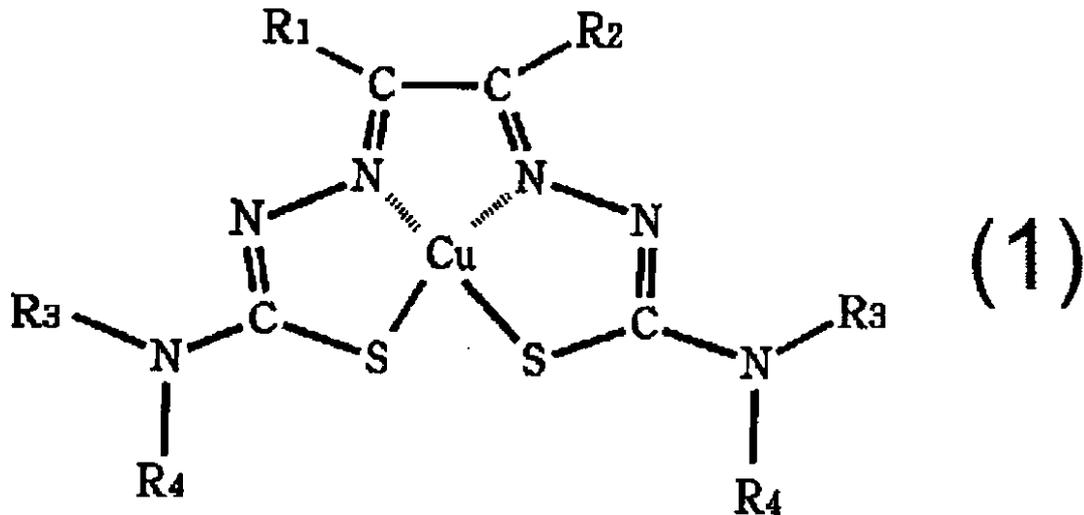
40

【請求項 7】

下記一般式 (1) で表される放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体を含有する放射性医薬と、

D - ペニシラミン、ジメルカプロール、トリエンチン、及びこれらの塩から選択される 1 種又は 2 種以上の多座配位子を含有するキレート剤と、
 を有する医薬キット。

【化2】



10

〔R₁、R₂、R₃、R₄はそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基又はアルコキシ基を示す。Cuは銅の放射性同位体を示す。〕

【請求項8】

浣腸剤を更に有する、請求項7に記載の医薬キット。

20

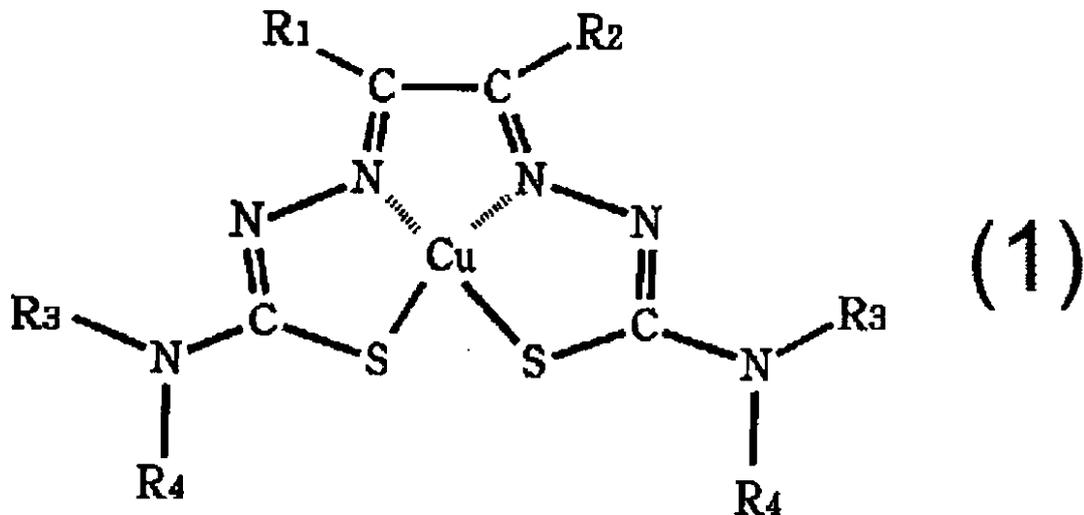
【請求項9】

放射性医薬と併用投与されるために用いられるキレート剤であって、

D-ペニシラミン、ジメルカプロール、トリエンチン、及びこれらの塩から選択される1種又は2種以上の多座配位子を含有し、

前記放射性医薬が、下記一般式(1)で表される放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体を含有することを特徴とするキレート剤。

【化3】



30

40

〔R₁、R₂、R₃、R₄はそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基又はアルコキシ基を示す。Cuは銅の放射性同位体を示す。〕

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、放射性医薬及び医薬キットに関する。

【背景技術】

【0002】

50

放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体は、低酸素部位やミトコンドリア機能障害の診断剤として知られている（例えば、特許文献1）。また、非特許文献1には、放射性ジアセチルビス（N4メチルチオセミカルバゾン）銅錯体（以下、「Cu ATSM」という。）は、低酸素領域を標的とした腫瘍の放射線治療剤として有用であることが記載されている。

【0003】

また、近年、 ^{64}Cu -ATSMは、CD133陽性細胞に集積することが明らかとなった（非特許文献2）。非特許文献3には、腫瘍中のCD133陽性細胞の量を低減し、腫瘍が縮小できたことが報告されている。このため、放射性Cu ATSMは、がん幹細胞の検出剤、及び、がん幹細胞を標的化したがんの予防・治療剤としての有用性も期待されている（特許文献2）。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】特開平8-245425号公報

【特許文献2】特開2010-13380号公報

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Jason S. Lewis et al (2001), *Proc. Natl. Acad. Sci.* vol. 98, 1206-1211

20

【非特許文献2】Yukie Yoshii et al (2010), *Nucl. Med. Biol.* vol. 37, 395-404

【非特許文献3】Yukie Yoshii et al (2011), *Nucl. Med. Biol.* vol. 38, 151-157

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかしながら、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体は、生体内に投与すると正常な肝臓に対しても放射能が大量に集積してしまうため、肝臓への被曝を避ける観点から、投与量を十分に高めることができなかつた。したがって、より鮮明な腫瘍の画像を得ることや、十分な腫瘍の治療効果を得ることが困難であり、このことが放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体の実用化に向けた課題の一つとなっていた。

30

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体と特定のキレート剤とを併用投与することで、肝臓からの放射能排出を促進できることを新たに知見した。

【0008】

すなわち、本発明は、

キレート剤と併用投与されるために用いられる放射性医薬であって、

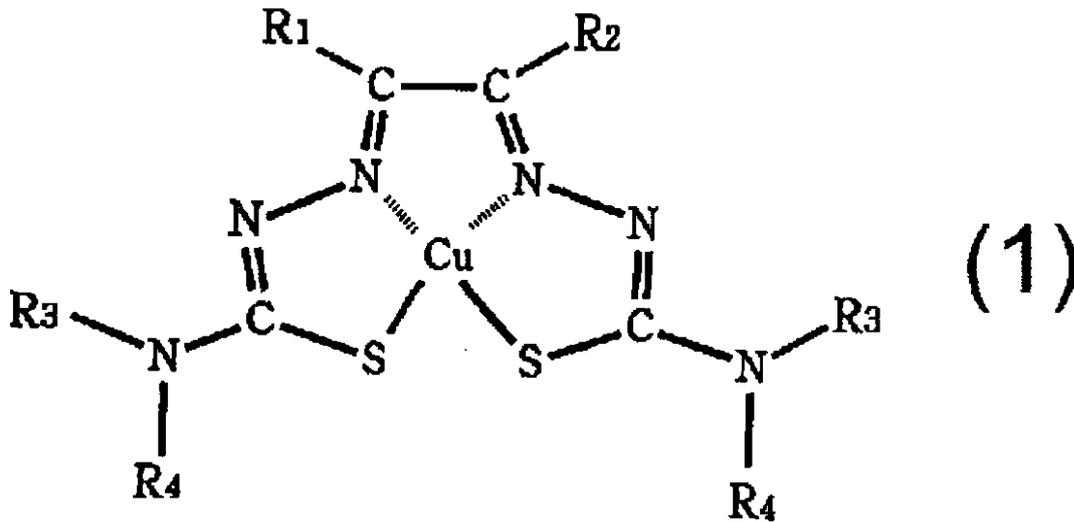
下記一般式(1)で表される放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体含有し、

40

前記キレート剤が、D-ペニシラミン、ジメルカプロール、トリエンチン、及びこれらの塩から選択される1種又は2種以上の多座配位子を含有することを特徴とする放射性医薬を提供するものである。

【0009】

【化1】



10

【0010】

〔式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 はそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基又はアルコキシ基を示す。 Cu は銅の放射性同位体を示す。〕

【発明の効果】

20

【0011】

本発明によれば、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体と特定のキレート剤とを併用することで、肝臓からの放射能排出を促進できるため、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体の投与時における肝臓への被曝を低減することができる。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】マウス血漿中における ^{64}Cu ATSMとキレート剤との ^{64}Cu 錯体交換反応を薄層クロマトグラフ法により確認した結果を示す図である。a)は、対照としてマウス血漿のみと ^{64}Cu ATSMとを反応させた結果を示す図であり、b)はマウス血漿中で ^{64}Cu ATSMとD-ペニシラミンとを反応させた結果を示す図であり、c)は ^{64}Cu ATSMとジメルカプロールとを反応させた結果を示す図であり、d)は ^{64}Cu ATSMと塩酸トリエンチンとを反応させた結果を示す図であり、e)は ^{64}Cu ATSMとデフェロキサミンとを反応させた結果を示す図である。

30

【図2】HT29移植マウスにおける ^{64}Cu ATSM投与時の放射能分布・排泄に対するD-ペニシラミンの影響を確認した結果を示す図である。 ^{64}Cu ATSMの投与10分前又は1時間後に、D-ペニシラミン500mg/kgを投与した。対照として、生理食塩液を投与した群を置いている。Aは、肝臓の結果を示す図であり、Bは、腫瘍の結果を示す図である。

【図3】HT29移植マウスにおける ^{64}Cu ATSM投与時の放射能分布・排泄に対するD-ペニシラミン100mg/kg、300mg/kg、500mg/kgの影響を確認した結果を示す図である。対照として、生理食塩液を投与した群を置いている。Aは、肝臓の結果を示す図であり、Bは、腫瘍の結果を示す図である。

40

【図4】HT29移植マウスにおける ^{64}Cu ATSM投与時の放射能分布・排泄に対するD-ペニシラミン100mg/kg、300mg/kg、500mg/kgの影響を確認した結果を示す図である。対照として、生理食塩液を投与した群を置いている。Aは尿中への排泄の結果を示す図であり、Bは糞中への排泄の結果を示す図である。

【図5】HT29移植マウスにおける ^{64}Cu ATSM投与時の放射能分布・排泄に対するD-ペニシラミン100mg/kg反復投与の影響を確認した結果を示す図である。1時間間隔で3回と、2時間間隔で3回とを比較した図である。対照として、生理食塩液を投与した群を置いている。Aは、肝臓の結果を示す図であり、Bは、腫瘍の結果を示す

50

図である。

【図6】HT29移植マウスにおける ^{64}Cu ATSM投与時の放射能分布・排泄に対するD-ペニシラミン100mg/kg反復投与の影響を確認した結果を示す図である。1時間間隔で3回と、2時間間隔で3回とを比較した図である。対照として、生理食塩液を投与した群を置いている。Aは尿中への排泄の結果を示す図であり、Bは糞中への排泄の結果を示す図である。

【図7】HT29移植マウスを用いた ^{64}Cu ATSM投与時のPETイメージングに対するD-ペニシラミン300mg/kgの影響を確認した結果を示す図である。AはD-ペニシラミンを投与したマウスでの全身PETイメージングの結果を示す図であり、Bは、対照として生理食塩液を投与したマウスでの全身PETイメージングの結果を示す図である。

10

【図8】HT29移植マウスを用いた ^{64}Cu ATSM投与時のPETイメージングに対するD-ペニシラミン300mg/kgの影響を確認した結果を示す図である。AはD-ペニシラミンを投与したマウスでの腫瘍を含む断面でのPETイメージングの結果を示す図であり、Bは生理食塩液を投与したマウスでの腫瘍を含む断面でのPETイメージングの結果を示す図である。

【図9】HT29移植マウスにおける ^{64}Cu ATSM投与時の放射能分布・排泄に対する塩酸トリエンチン500mg/kgの影響を確認した結果を示す図である。対照として、生理食塩液を投与した群を置いている。Aは、肝臓の結果を示す図であり、Bは、腫瘍の結果を示す図である。

20

【図10】HT29移植マウスにおける ^{64}Cu ATSM投与時の放射能分布・排泄に対する塩酸トリエンチン500mg/kgの影響を確認した結果を示す図である。対照として、生理食塩液を投与した群を置いている。Aは尿中への排泄の結果を示す図であり、Bは糞中への排泄の結果を示す図である。

【図11】HT29移植マウスにおける ^{64}Cu ATSM投与時の放射能分布・排泄に対する塩酸Ca-DTPA150mg/kgの影響を確認した結果を示す図である。対照として、生理食塩液を投与した群を置いている。Aは、 ^{64}Cu ATSMの投与後1時間の結果を示す図であり、Bは、 ^{64}Cu ATSMの投与後2時間の結果を示す図である。

【図12】HT29移植マウスにおける ^{64}Cu ATSM投与時の放射能分布・排泄に対するD-ペニシラミン100mg/kg2時間間隔で3回反復投与した群、及び、更にグリセリン浣腸を行った群の影響を確認した結果を示す図である。対照として、生理食塩液を投与した群を置いている。Aは、 ^{64}Cu ATSMの投与後6時間の結果を示す図であり、Bは、 ^{64}Cu ATSMの投与後16時間の結果を示す図であり、 ^{64}Cu ATSMの投与後24時間の結果を示す図である。

30

【発明を実施するための形態】

【0013】

[放射性医薬]

本発明において、上記一般式(1)中の置換基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 のアルキル基及びアルコキシ基の炭素数は、好ましくは1~5の整数であり、より好ましくは炭素数1~3の整数である。本発明において、上記一般式(1)中の置換基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 は、同一又は異なって水素原子又は炭素数1~3のアルキル基であることが好ましく、 R^1 及び R^2 が同一又は異なって水素原子又は炭素数1~3のアルキル基であり、 R_3 が水素原子であり、 R_4 が炭素数1~3のアルキル基であることがより好ましく、 R^1 及び R^2 が同一又は異なって水素原子又はメチル基であり、 R_3 が水素原子であり、 R_4 がメチル基であることが更に好ましい。

40

【0014】

上記一般式(1)で表される放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体は、具体的には、放射性グリオキザール-ビス(N4-メチルチオセミカルバゾン)銅錯体、放射性グリオキザール-ビス(N4-ジメチルチオセミカルバゾン)銅錯体、

50

放射性エチルグリオキザール - ビス (N 4 - メチルチオセミカルバゾン) 銅錯体、
 放射性エチルグリオキザール - ビス (N 4 - エチルチオセミカルバゾン) 銅錯体、
 放射性ピルブアルデヒド - ビス (N 4 - メチルチオセミカルバゾン) 銅錯体、
 放射性ピルブアルデヒド - ビス (N 4 - ジメチルチオセミカルバゾン) 銅錯体、
 放射性ピルブアルデヒド - ビス (N 4 - エチルチオセミカルバゾン) 銅錯体、
 放射性ジアセチル - ビス (N 4 - メチルチオセミカルバゾン) 銅錯体、
 放射性ジアセチル - ビス (N 4 - ジメチルチオセミカルバゾン) 銅錯体、
 放射性ジアセチル - ビス (N 4 - エチルチオセミカルバゾン) 銅錯体
 等が示される。中でも放射性ジアセチル - ビス (N 4 - メチルチオセミカルバゾン) 銅錯
 体 (以下、放射性 Cu - A T S M ともいう。) 又は放射性ピルブアルデヒド - ビス (N 4
 - ジメチルチオセミカルバゾン) 銅錯体 (以下、放射性 Cu - P T S M ともいう。) が好
 ましく、放射性ジアセチル - ビス (N 4 - メチルチオセミカルバゾン) 銅錯体がより好ま
 しい。

10

【 0 0 1 5 】

上記一般式 (1) 中の銅の放射性同位体は、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 又は ^{67}Cu
 Cu であることが好ましい。これらの放射性同位体は、いずれも陽電子を放出する。また、
 放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体は低酸素領域に集積し、中でもCu - A T S Mはがん
 幹細胞に集積する。そのため、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 又は ^{67}Cu を含む放射性
 医薬は、陽電子断層撮影 (P E T) を用いた腫瘍又は虚血、好ましくは腫瘍の画像化剤と
 して用いることができる。一方、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu は飛程の短い線も放出し、細胞を
 破壊する治療効果を有する。そのため、 ^{64}Cu 又は ^{67}Cu を含む放射性医薬は、腫瘍
 の治療剤としてより好ましい。

20

【 0 0 1 6 】

放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体は、各種の腫瘍に集積することができる。放射性ジ
 チオセミカルバゾン銅錯体が集積する腫瘍としては、例えば、乳癌、脳腫瘍、前立腺癌、
 膵臓癌、胃癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、大腸癌、小腸癌、食道癌、十二指腸癌、舌癌、咽
 頭癌、唾液腺癌、神経鞘腫、肝臓癌、腎臓癌、胆管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、卵巣癌、
 膀胱癌、皮膚癌、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺癌、副甲状腺がん、鼻腔が
 ん、副鼻腔がん、骨腫瘍、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎癌、精巣腫瘍、小児固形癌、肉腫
 、白血病などが挙げられる。これらの腫瘍は、原発性であっても転移性であってもよい。

30

【 0 0 1 7 】

本発明の放射性医薬は、上記の放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体をそのまま、あるい
 は薬理的に許容され得る担体、希釈剤、若しくは賦形剤とともに製剤化されていればよ
 い。剤形は、経口投与又は非経口投与のいずれであってもよいが、例えば注射剤などの非
 経口投与の剤形が好ましい。

【 0 0 1 8 】

[放射性医薬の製造方法]

本発明の放射性医薬は、例えば、以下の方法により製造することができる。

【 0 0 1 9 】

まず、Petering et al. (Cancer Res. , 24 , 367 -
 372 , 1964) に記載の方法によりジチオセミカルバゾン誘導体を合成する。すなわ
 ち、 α -ケトアルデヒドの1 mol水溶液又は50体積%エタノール溶液を30~40分
 かけてチオセミカルバジド、N4 - メチルチオセミカルバジド、N4 - ジメチルチオセミ
 カルバジド等の2.2 mol含有5%氷酢酸溶液に50~60℃で滴下する。滴下中は反
 応液を攪拌する。滴下終了後室温で数時間放置した後、冷却して結晶を分離する。結晶は
 メタノールに溶解して再結晶を行い精製する。

40

【 0 0 2 0 】

つづいて、放射性銅イオンを製造する。 ^{61}Cu イオンは、 ^{59}Co (γ , 2 n) ^{61}Cu
 Cu 反応、 ^{64}Zn (p , x) ^{61}Cu 反応、 ^{58}Ni (γ , p) ^{61}Cu 反応等から
 ^{61}Cu を生成した後、イオンクロマトグラフィー等を用いてターゲットから化学的に分

50

離することにより得ることができる。また、 ^{62}Cu イオンは例えば、WO2005/084168、Journal of Nuclear Medicine, vol. 30, 1989, pp. 1838 - 1842に記載されるような $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ ジェネレーターにより得ることができる。 ^{64}Cu イオンは例えば、McCarthyらの方法(Nuclear Medicine and Biology, vol. 24(1), 1997, pp. 35 - 43)、又は、Obataらの方法(Nuclear Medicine and Biology, vol. 30(5), 2003, pp. 535 - 539)により得ることができる。 ^{67}Cu イオンは例えば、 $^{68}\text{Zn}(p, 2p)^{67}\text{Cu}$ 反応から ^{67}Cu を生成した後、イオンクロマトグラフィー等を用いてターゲットから化学的に分離することにより得ることができる。

10

【0021】

その後、上記ジチオセミカルバゾン誘導体をジメチルスルホキシド(DMSO)溶液として、上記放射性銅イオンを含む溶液と接触させることにより、上記一般式(1)で表される放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体を得ることができる。 ^{62}Cu ジチオセミカルバゾン銅錯体の製造方法としては、例えば、特許文献1記載の方法が挙げられる。また、 ^{61}Cu ATSMの製造方法としては、例えば、Jalilianらの方法(Acta Pharmaceutica, 59(1), 2009, pp. 45 - 55)が挙げられる。 ^{62}Cu ATSMの製造方法としては、例えば、「PET用放射性薬剤の製造および品質管理 合成と臨床使用へのてびき」(PET化学ワークショップ編)第4版(平成23年改定版)記載の方法が挙げられる。 ^{64}Cu ATSMの製造方法としては、例え

20

【0022】

このようにして製造された放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体は、水性溶剤あるいは油性溶剤に溶解、懸濁また乳化し、必要に応じて分散剤、保存剤、等張化剤、溶解補助剤、懸濁化剤、緩衝化剤、安定剤、無痛化剤、防腐剤等の添加物を添加することで、注射剤として製剤化することができる。

【0023】

本発明の放射性医薬は、後述するキレート剤と併用投与して用いられる。本発明において「併用投与」とは、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体と、キレート剤に含有される多座配位子とが生体内で共存するように投与されればよい。キレート剤の投与後多座配位子が代謝又は排泄する前に放射性医薬を投与されてもよいし、放射性医薬の投与後放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体の放射能が消失する前にキレート剤が投与されてもよい。また、放射性医薬とキレート剤とを同時に投与してもよい。本発明の放射性医薬を腫瘍の画像化剤又は治療剤として用いる場合は、キレート剤は、放射性医薬の投与後に投与されることが好ましく、生体内における放射能分布が平衡に到達にしたときに投与されることがより好ましい。こうすることで、肝臓からの腫瘍に対する放射能集積を維持しつつ、肝臓への放射能集積を低減することができる。

30

【0024】

また、本発明の放射性医薬は、後述するように、キレート剤とともに浣腸剤が併用されてもよい。これにより、肝臓からの放射能排出を促進しつつ、大腸への放射能集積を抑制し、尿又は糞による放射能排泄を促進することができる。

40

【0025】

[キレート剤]

本発明においてキレート剤は、最大配座数が2座以上4座以下の多座配位子を含有するものであるが、最大配座数が2座又は3座の多座配位子を含有するキレート剤がより好ましい。最大配座数とは、1分子で金属イオンに配位できる最大の数をいう。

【0026】

本発明のキレート剤に含まれる多座配位子としては、分子中に窒素原子又は硫黄原子を含むことが好ましく、少なくとも硫黄原子を含むものがより好ましく、窒素原子と硫黄原

50

子とを含むものが更に好ましい。また、この多座配位子は、芳香族多座配位子であってもよいし、脂肪族多座配位子であってもよいが、脂肪族多座配位子が好ましい。また、この多座配位子は、環状多座配位子であってもよいし、鎖状多座配位子であってもよいが、鎖状多座配位子が好ましい。

本発明の多座配位子は、好ましくは、分子中に窒素原子又は硫黄原子を含む鎖状脂肪族多座配位子であり、より好ましくは分子中に少なくとも硫黄原子を含む鎖状脂肪族多座配位子であり、分子中に少なくとも硫黄原子及び窒素原子を含む鎖状脂肪族多座配位子が更に好ましい。

【0027】

本発明のキレート剤に含まれる多座配位子としては、エチレンジアミン（最大配座数2）、ジメルカプロール（最大配座数2）、ペニシラミン（最大配座数3）、トリエンチン（最大配座数4）及びこれらの塩から選択される1種又は2種以上が好ましく、ペニシラミン、ジメルカプロール、トリエンチン及びこれらの塩から選択される1種又は2種以上であることがより好ましく、ペニシラミン、ジメルカプロール及びこれらの塩から選択される1種又は2種以上がより好ましく、ペニシラミン又はその塩が更に好ましい。ペニシラミンはD体のものが好ましい。これらの多座配位子が塩を形成する場合、塩は薬学的に許容しうるものであればよい。

10

【0028】

本発明においてキレート剤は、医薬品として承認販売されているものを使用することができ、例えば、メタルカプターゼ（登録商標、製造販売：大正製薬（株））、バル（登録商標、製造販売：第一三共（株））、メタライト（登録商標、製造販売：（株）ツムラ）が挙げられる。

20

【0029】

本発明においてキレート剤は、上記の多座配位子をそのまま、あるいは薬理的に許容され得る担体、希釈剤、若しくは賦形剤とともに製剤化されていればよく、経口投与又は非経口投与のいずれに適する剤形であってもよい。例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤等の経口剤、注射剤、外用剤、坐剤、ペレット、点滴剤、徐放性製剤等の非経口剤が挙げられる。経口剤又は注射剤が好ましく、より好ましく経口剤である。また、2種以上の剤形を組み合わせてもよく、例えば、経口剤と注射剤とを併用して投与してもよい。

30

【0030】

このキレート剤は、放射性医薬の投与前若しくは投与後に単回投与されてもよいし、複数回投与されてもよい。また、放射性投与前後の両方において投与されてもよい。好ましくは放射性医薬の投与後、より好ましくは生体内において放射能分布が平衡に達したときに、キレート剤を投与することが望ましく、放射性医薬の投与後に所定の時間間隔において複数回キレート剤を投与することもできる。また、後述するように、本発明においてキレート剤は、浣腸剤と併用されてもよい。

【0031】

[医薬キット]

本発明の医薬キットは、上記の放射性医薬と、上記のキレート剤とを有するものであるが、放射性Cu-ATSMを含有する放射性医薬と、最大配座数が2座以上4座以下の多座配位子を含有する上記のキレート剤とを有するものが好ましく、放射性Cu-ATSMを含有する放射性医薬と、D-ペニシラミン、ジメルカプロール及びこれらの塩から選択される1種又は2種以上の多座配位子を含有するキレート剤との組み合わせがより好ましく、放射性Cu-ATSMを含有する放射性医薬と、D-ペニシラミン又はその塩を含有するキレート剤との組み合わせが更に好ましい。

40

【0032】

また、本発明の医薬キットは、上記の放射性医薬の投与した後に投与することを記載した添付文書を含むことが好ましい。この添付文書には、上記の放射性医薬の投与後、当該放射性医薬の体内分布が平衡に達したときに上記のキレート剤を投与することが記載され

50

ていることがより好ましい。

【 0 0 3 3 】

また、本発明の医薬キットは、更に浣腸剤を備えることもできる。キレート剤に加え、浣腸剤を併用することで、肝臓からの放射能排出を促進しつつ、大腸における放射能集積を減らし、尿又は糞による放射能排泄を促進することができる。浣腸剤としては、グリセリン、ソルビート等の多価アルコール、クエン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のナトリウム塩、及び、ピサゴジルから選択される一以上を含むものを用いることができるが、少なくともグリセリンを含むものがより好ましい。

【 0 0 3 4 】

[医薬キットの使用法]

本発明の放射性医薬及びキレート剤の投与対象は、例えば哺乳動物であり、好ましくはヒトである。本発明の放射性医薬及びキレート剤の投与量は、投与対象となる被検体又は患者の種別、年齢、性別、体重、症状、投与法などによって異なり特に限定されないが、放射性医薬の投与量としては、一般の放射性医薬品において通常採用されている範囲を採用することができる。また、キレート剤の投与量としては、一般の金属排泄剤において通常採用されている範囲を採用することができる。浣腸剤を使用する場合は、浣腸剤として通常使用されている範囲の投与量を採用することができる。

【 0 0 3 5 】

本発明の医薬キットを画像診断に用いる場合は、好ましくは放射性医薬を投与した後、放射能の体内分布が平衡に到達したときにキレート剤を投与し、その後、陽電子断層撮影 (P E T) により非侵襲的に放射線を検出して生体の一部又は全部を画像化する。放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体は、低酸素領域に集積するので、放射線検出の高い部位を検出することで、虚血や腫瘍の診断をすることができ、中でも放射性 C u A T S M は、がん幹細胞の検出に優れている。また、本発明では、特定のキレート剤を投与することにより、肝臓からの放射能排出を促進できるため、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体の投与量を高めて、鮮明な画像を得つつ、肝臓への被曝を低減することができる。また、肝臓及びその周辺において、正常組織と病変とのコントラストがより鮮明な画像を得ることができ、肝臓及びその周辺臓器における病変診断がより簡便になる。また、放射性医薬の投与後、生体内における放射能分布が平衡に達したときにキレート剤を投与することにより、腫瘍集積を維持しつつ、肝臓からの放射能排出を促進できるため、投与量を制御して、よりいっそう鮮明な腫瘍画像を得ることが可能になる。

【 0 0 3 6 】

本発明の医薬キットを腫瘍の治療に用いる場合は、好ましくは放射性医薬を投与した後、放射能の体内分布が平衡に到達したときにキレート剤を投与する。治療効果を確実に得る観点から、放射性医薬の単独投与、又は、放射性医薬とキレート剤との併用投与を複数回繰り返してもよい。これにより、肝臓への被曝を防ぎつつ腫瘍の増殖若しくは転移の抑制、がんの再発の予防若しくは抑制などの治療効果を得ることができる。中でも、C u A T S M はがん幹細胞に集積するので、放射性 C u A T S M の投与により、がん幹細胞の殺傷効果を得ることが可能になる。

【 0 0 3 7 】

キレート剤とともに浣腸剤を併用する場合、浣腸剤は、キレート剤の投与前に投与されてもよいし、キレート剤の投与後に投与されてもよいが、キレート剤の投与後に投与されることがより好ましい。また、浣腸剤は、放射性医薬の投与前に投与されてもよいし、放射性医薬の投与後に投与されてもよいが、放射性医薬の投与後に投与されることがより好ましく、放射性医薬及びキレート剤の投与後に投与されることが更に好ましい。また、浣腸剤は単回投与であってもよいし、所定の時間間隔において複数回投与してもよい。

【 実施例 】

【 0 0 3 8 】

以下、実施例を記載して本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの内容に限定されるものではない。

10

20

30

40

50

【実施例 1】

【0039】

^{64}Cu ATSM、及び、各種キレート剤溶液の調製
(ATSMの合成)

ジアセチル - ビス (N4 - メチルチオセミカルバゾン) (ATSM) の合成は、Tanaka からの方法 (Nuclear Medicine and Biology, vol. 33, 2006, pp. 743 - 50) に準じた。

【0040】

(^{64}Cu ATSMの合成)

^{64}Cu は McCarthy らの方法 (Nuclear medicine and biology, vol. 24, 1997, pp. 35 - 43) 及び Obata らの方法 (Nuclear medicine and biology, vol. 30, 2003, pp. 535 - 539) に準じて製造・精製した。ATSMと ^{64}Cu を用い、Tanaka からの方法 (上掲) に準じて ^{64}Cu ATSMを合成した。また、製造後の薬剤は、薄層クロマトグラフ法 (TLC法) を用いて検定し、放射化学的純度95%以上のものを以下の実験に使用した。なお、TLCを用いた ^{64}Cu ATSMの分析条件は下記のとおりである。

TLCプレート：シリカゲルプレート (製品名：Silica gel 60、メルク株式会社製)

展開相：酢酸エチル

検出：フルオロイメージアナライザー (形式：FLA - 7000、富士フイルム株式会社製)

【0041】

(キレート剤溶液の調製)

D - ペニシラミン (東京化成株式会社製)、ジメルカプロール (和光純薬株式会社製)、塩酸トリエンチン (株式会社ツムラ製)、デフェロキサミンメシル酸塩 (シグマ・アルドリッチ株式会社製) を、適宜生理食塩液に溶解し、以下の実験に使用した。

【実施例 2】

【0042】

マウス血漿中における ^{64}Cu ATSMとキレート剤との ^{64}Cu 錯体交換反応の確認
BALB/cヌードマウス (オス, 6週齢, 体重約25g, 日本エス・エル・シーから入手) よりジエチルエーテル麻酔下で採取した血液を遠心分離 (MX - 105型高速冷却遠心分離機、トミー株式会社製、毎分3,000回転、10分間) し、血漿を得た。37 に保温しておいたマウス血漿にD - ペニシラミン、ジメルカプロール、塩酸トリエンチン及びデフェロキサミンメシル酸塩を、最終濃度でそれぞれ10mg/mLとなるよう混和しておき、ここへ ^{64}Cu ATSMを最終濃度で6 μCi /mLとなるよう添加した。37 にて5分、30分及び60分間保温の後、予め4 に冷却しておいたメタノールを血漿と等量加えてよく混和し、遠心分離 (同上) の後、上清をTLC法で分析した。

【0043】

結果を図1に示す。a) は、対照としてマウス血漿のみと ^{64}Cu ATSMとを反応させた結果を示す図であり、b) はマウス血漿中で ^{64}Cu ATSMとD - ペニシラミンとを反応させた結果を示す図であり、c) は ^{64}Cu ATSMとジメルカプロールとを反応させた結果を示す図であり、d) は ^{64}Cu ATSMと塩酸トリエンチンとを反応させた結果を示す図であり、e) は ^{64}Cu ATSMとデフェロキサミンとを反応させた結果を示す図である。D - ペニシラミン及びジメルカプロールを加えた血漿では、 ^{64}Cu ATSM及び未同定の代謝物又は分解産物が速やかに消失、原点成分が増加した。このことから、 ^{64}Cu ATSMから極性の高い錯体へと ^{64}Cu の交換反応が速やかに進行していると考えられた。塩酸トリエンチンでも同様の結果が得られたが、その効果は比較的弱かった。デフェロキサミンメシル酸塩による錯体交換反応は確認できなかった。

10

20

30

40

50

【実施例 3】

【0044】

HT29 担がんマウスにおける、 ^{64}Cu ATSM の体内動態及び排泄への D - ペニシラミンの効果の観察 (その 1)

ヒト大腸がん由来の HT29 細胞は、ATCC より購入したものを増殖させて利用した。HT29 担がんモデルは、BALB/c ノードマウス (オス, 6 週齢, 体重約 25 g, 日本エス・エル・シーから入手) の大腿部皮下に HT29 細胞 1×10^7 個を移植して作成し、移植後 3 週後に実験に供した。担がんマウスは実験開始の 16 時間以上前より絶食させた。185 kBq ($5 \mu\text{Ci}$) の ^{64}Cu ATSM を HT29 担がんマウスに尾静脈より投与、その 10 分前又は 1 時間後に D - ペニシラミンを 500 mg / kg となるよう経口投与した。また、対照群 (control) には、D - ペニシラミンに代えて生理食塩液を投与した。 ^{64}Cu ATSM の投与 1、2、3 時間後にジエチルエーテル麻酔下で心臓からの脱血によって屠殺した後、各組織を摘出し重量測定を行い、さらに放射能をオートガンマカウンター (型番: 1480 Wizard 3、パーキンエルマー社製) で測定した。各臓器に分布した放射能は、投与した量を 100% としたときのそれぞれの臓器 1 g あたりの放射能 (% ID / g tissue) として表した。

10

【0045】

結果を図 2 に示す。図 2 A は、肝臓の結果を示す図であり、図 2 B は、腫瘍の結果を示す図である。図 2 は、マウス 4 匹の平均及び標準偏差で示した。図 2 A で示されるように、肝臓への放射能取り込みは、D - ペニシラミンの経口投与により顕著に減少した。この結果は、D - ペニシラミンの経口投与が ^{64}Cu ATSM 投与の前と後とで差は認められなかった。また、図 2 B で示されるように、 ^{64}Cu ATSM の投与の前に D - ペニシラミンを経口投与すると腫瘍への放射能取り込みは減少したが、 ^{64}Cu ATSM の投与の 1 時間後に D - ペニシラミンを経口投与すると ^{64}Cu ATSM の腫瘍への取り込みは影響を受けない事が確認された。この結果から、 ^{64}Cu ATSM の腫瘍への取り込みに影響を与えずに肝臓への集積を減少させるためには、 ^{64}Cu ATSM の投与の後に D - ペニシラミンを経口投与するのがよいと考えられた。

20

【実施例 4】

【0046】

HT29 担がんマウスにおける、 ^{64}Cu ATSM の体内動態及び排泄への D - ペニシラミンの効果の観察 (その 2)

30

実施例 3 と同様の方法で作製した担がんマウスに 185 kBq ($5 \mu\text{Ci}$) の ^{64}Cu ATSM を HT29 担がんマウスに尾静脈より投与、その 1 時間後に D - ペニシラミンを 100、300 又は 500 mg / kg となるよう経口投与した。また、対照群 (control) には、D - ペニシラミンに代えて生理食塩液を投与した。 ^{64}Cu ATSM の投与 2、4、6、16、24 時間後にジエチルエーテル麻酔下で心臓からの脱血によって屠殺した後、各組織を摘出し重量測定を行い、さらに放射能を測定した。排泄された尿及び糞を回収し、同様に放射能を測定した。各臓器に分布した放射能は ID / g tissue として表した。尿及び糞への放射能の排泄は、投与した量を 100% としたときのそれぞれの放射能 (% ID) として表した。

40

【0047】

結果を図 3, 4 に示す。図 3 A は、肝臓の結果を示す図であり、図 3 B は、腫瘍の結果を示す図であり、図 4 A は尿排泄の結果を示す図であり、図 4 B は糞排泄の結果を示す図である。図 3, 4 は、投与 6 時間まではマウス 4 匹の、投与 16 時間以降は 3 匹の、それぞれ平均及び標準偏差で示した。図 3 A で示されるように、肝臓への放射能取り込みは、D - ペニシラミンの経口投与により用量依存的に減少し、統計学的に有意であった。また、図 3 B で示されるように、腫瘍への放射能取り込みは、D - ペニシラミンの経口投与により統計学的に有意な影響は受けない事が確認された。また、図 4 A で示すように、 ^{64}Cu ATSM の投与後の尿中への放射能排泄は、D - ペニシラミンの経口投与により統計学的に有意に促進される事が確認された。また、図 4 B で示すように、糞中への放射能

50

排泄へのD - ペニシラミンの影響は小さかった。この結果から、D - ペニシラミンの経口投与により、 ^{64}Cu ATSMの肝臓への取り込みが減少し、速やかに主として尿へと排泄される事、一方で ^{64}Cu ATSMの腫瘍への取り込みは影響を受けないことが示された。

【実施例5】

【0048】

HT29担がんマウスにおける、 ^{64}Cu ATSMの体内動態及び排泄へのD - ペニシラミンの効果の観察(その3)

実施例3と同様な方法で作製した担がんマウスに185kBq(5 μ Ci)の ^{64}Cu ATSMを尾静脈より投与し、その1時間後にD - ペニシラミンを100mg/kgとなるよう経口投与、その後1時間又は2時間間隔で2回、D - ペニシラミンを100mg/kgとなるよう経口投与した。また、対照群(control)には、D - ペニシラミンに代えて生理食塩液を投与した。その後、実施例4と同様に各臓器及び尿、糞中の放射能を測定、各臓器に分布した放射能は%ID/g tissueとして、尿及び糞への放射能の排泄は%IDとして表した。

【0049】

結果を図5, 6に示す。図5Aは肝臓の結果を示す図であり、図5Bは、腫瘍の結果を示す図であり、図6Aは尿排泄の結果を示す図であり、図6Bは糞排泄の結果を示す図である。図5, 6は、投与6時間まではマウス4匹の、投与16時間以降は3匹の、それぞれ平均及び標準偏差で示した。図5Aで示されるように、肝臓への放射能取り込みは、D - ペニシラミンの経口反復投与により、1時間間隔及び2時間間隔のいずれでも減少した。また、図5Bで示されるように、腫瘍への放射能取り込みは、D - ペニシラミンの経口反復投与により統計学的に有意な影響は受けない事が確認された。また、図6Aで示すように、 ^{64}Cu ATSMの投与後の尿中への放射能排泄は、D - ペニシラミンの経口反復投与により統計学的に有意に促進される事が確認された。また、図6Bで示すように、糞中への放射能排泄へのD - ペニシラミンの影響は小さかった。この結果から、D - ペニシラミンの経口反復投与により、1回投与と同様、 ^{64}Cu ATSMの肝臓への取り込みが減少し、速やかに主として尿へと排泄される事、一方で ^{64}Cu ATSMの腫瘍への取り込みは影響を受けないことが示された。

【実施例6】

【0050】

HT29担がんマウスにおける、 ^{64}Cu ATSMのPETイメージングへのD - ペニシラミンの効果の観察

実施例3と同様な方法で作製した担がんマウスに37MBq(1mCi)の ^{64}Cu ATSMを尾静脈より投与し、その1時間後にD - ペニシラミンを300mg/kgとなるよう経口投与した。 ^{64}Cu ATSMの投与後30分、2、3、4、5、6、7、8及び24時間後に、放射能分布を小動物専用PET装置(インヴィオン, シーメンス・メディカル・システムズ社製)を用いて画像化した。各時間点より5分間の画像収集を行い、インヴィオン・アクイジション・ワークスペース・ソフトウェア(シーメンス・メディカル・システムズ社製)を用いて3次元最大事後確率法(3D-MAP法)により画像を再構成した。対照として、D - ペニシラミンに代えて生理食塩液を投与したマウスでも同様にPET撮像を行った。

【0051】

得られたPET/CT画像を、図7, 8に示す。図7AはD - ペニシラミンを投与したマウスの、図7Bは対照として生理食塩液を投与したマウスの、それぞれ ^{64}Cu ATSMの投与後30分、2時間及び3時間後の全身画像を示す。図8AはD - ペニシラミンを投与したマウスの、図8Bは対照として生理食塩液を投与したマウスの、それぞれ ^{64}Cu ATSMの投与後30分(図8中0.5h)、2時間(図8中2h)及び3時間(図8中3h)後の腫瘍を含む断面の画像を示す。図示するように、 ^{64}Cu ATSM投与マウスでは、一旦は肝臓への放射能集積が見られるものの、D - ペニシラミンの投与に

より、肝臓への放射能の集積減少と膀胱への放射能集積の増加が確認された。また、腫瘍への放射能集積はD - ペニシラミンの投与により影響を受けない事が確認された。

【実施例7】

【0052】

HT29担がんマウスにおける、 ^{64}Cu ATSMの体内動態及び排泄への塩酸トリエンチンの効果の観察

実施例3と同様な方法で作製した担がんマウスに185 kBq (5 μCi) の ^{64}Cu ATSMを尾静脈より投与し、その1時間後に塩酸トリエンチンを500 mg/kgとなるよう経口投与した。また、対照群(control)には、塩酸トリエンチンに代えて生理食塩液を投与した。その後、実施例4と同様に各臓器及び尿、糞中の放射能を測定、各臓器に分布した放射能は%ID/g tissueとして、尿及び糞への放射能の排泄は%IDとして表した。

10

【0053】

結果を図9, 10に示す。図9Aは、肝臓の結果を示す図であり、図9Bは、腫瘍の結果を示す図であり、図10Aは尿排泄の結果を示す図であり、図10Bは糞排泄の結果を示す図である。図9, 10は、投与6時間まではマウス4匹の、投与16時間以降は3匹の、それぞれ平均及び標準偏差で示した。図9Aで示されるように、肝臓への放射能取り込みは、塩酸トリエンチンの経口投与により減少傾向を示した。また、図9Bで示されるように、腫瘍への放射能取り込みは、塩酸トリエンチンの経口投与により統計学的に有意な影響は受けない事が確認された。また、図10Aで示すように、 ^{64}Cu ATSMの投与後の尿中への放射能排泄は、塩酸トリエンチンの経口投与により統計学的に有意に促進される事が確認された。また、図10Bで示すように、糞中への放射能排泄への塩酸トリエンチンの影響は小さかった。この結果から、塩酸トリエンチンにもD - ペニシラミンと同様、尿への排泄促進効果が確認されたが、D - ペニシラミンと比較して肝臓への影響は弱いことが示された。

20

【0054】

(比較例1) HT29担がんマウスにおける、 ^{64}Cu ATSMの体内動態及び排泄へのCa - DTPAの効果の観察

実施例3と同様な方法で作製した担がんマウスに185 kBq (5 μCi) の ^{64}Cu ATSMを尾静脈より投与し、その10分後にCa - DTPAを150 mg/kgとなるよう尾静脈より投与した。また、対照群(control)には、Ca - DTPAに代えて生理食塩液を投与した。その後、実施例3と同様に各臓器の放射能を測定、各臓器に分布した放射能は%ID/g tissueとして表した。

30

【0055】

結果を図11に示す。Aは、 ^{64}Cu ATSMの投与後1時間の結果を示す図であり、Bは、 ^{64}Cu ATSMの投与後2時間の結果を示す図である。図11は、マウス4匹の平均及び標準偏差を示した。図11で示されるように、各臓器及び腫瘍への放射能取り込みは、Ca - DTPAの静脈内投与により統計学的にほとんど影響を受けない事が確認された。

【実施例8】

【0056】

HT29担がんマウスにおける、 ^{64}Cu ATSMの体内動態及び排泄へのD - ペニシラミンの効果の観察(その4)

実施例3と同様な方法で作製した担がんマウスに185 kBq (5 μCi) の ^{64}Cu ATSMを尾静脈より投与し、その1時間後にD - ペニシラミンを100 mg/kgとなるよう経口投与、その後2時間間隔で2回、D - ペニシラミンを100 mg/kgとなるよう経口投与した。さらに、 ^{64}Cu ATSM投与後、5.5時間後にグリセリン浣腸液(グリセリン浣腸液50%「ヨシダ」, 吉田製薬)を0.3 mL直腸に投与する群も用意した。また、対照群(control)には、D - ペニシラミンに代えて生理食塩液を投与した。 ^{64}Cu ATSMの投与6, 16, 24時間後にジエチルエーテル麻醉下

40

50

で心臓からの脱血によって屠殺した後、各組織を摘出し重量測定を行い、さらに放射能を測定した。排泄された尿及び糞を回収し、同様に放射能を測定した。各臓器に分布した放射能は $ID / g \text{ tissue}$ として表した。尿及び糞への放射能の排泄は、投与した量を 100% としたときのそれぞれの放射能 ($\% ID$) として表した。

【0057】

結果を図12に示す。グループIが ^{64}Cu ATSMの投与後1, 3, 5時間後にそれぞれD-ペニシラミンを100mg/kgとなるよう経口投与した群であり、グループIIが ^{64}Cu ATSMの投与後1, 3, 5時間後にそれぞれD-ペニシラミンを100mg/kgとなるよう経口投与した後、 ^{64}Cu ATSMの投与後グリセリン浣腸を行った群である。図12Aが ^{64}Cu ATSM投与6時間後の放射能分布を示し、図12Bが ^{64}Cu ATSM投与16時間後の放射能分布を示し、図12Cが ^{64}Cu ATSM投与24時間後の分布を示す。図12は、マウス4匹の平均及び標準偏差で示した。図12で示されるように、肝臓への放射能取り込みは、D-ペニシラミンの経口反復投与により減少したが、腫瘍への放射能取り込みは、D-ペニシラミンの経口反復投与により統計学的に有意な影響は受けない事が確認された。また、 ^{64}Cu ATSMの投与後の尿中への放射能排泄は、D-ペニシラミンの経口反復投与により統計学的に有意に促進される事が確認された。また、D-ペニシラミンの経口反復投与後、グリセリン浣腸を行うことにより、大腸への放射能集積が低減し、尿及び糞への放射能排泄が促進された。この結果から、D-ペニシラミンの経口投与とグリセリン浣腸とを併用することで、肝臓への放射能排出を促進させつつ、大腸への放射能集積を低減し、尿及び糞からの放射能排泄を促進できることが示された。

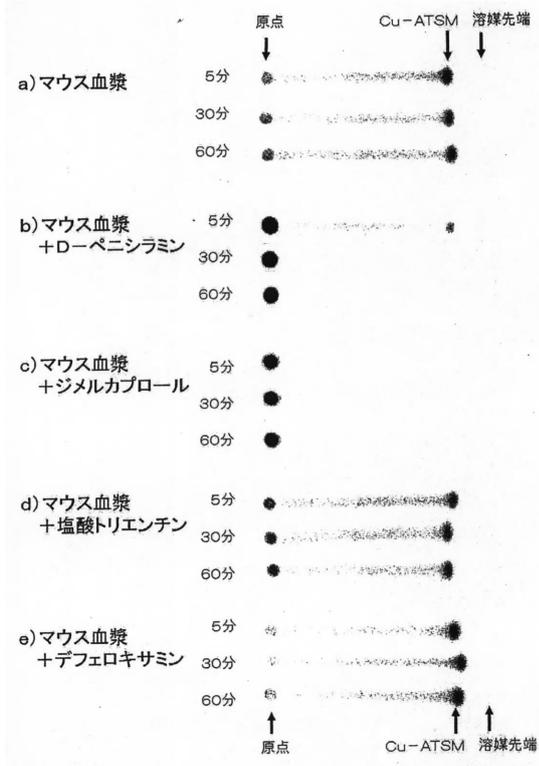
【0058】

以上の実施例の結果から、放射性 Cu ATSMなどの放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体と、D-ペニシラミン、ジメルカプロール塩酸、トリエンチンなどの最大配座数が2座以上4座以下の多座配位子を含むキレート剤とを併用投与することにより、放射性ジチオセミカルバゾン銅錯体の投与時における肝臓からの放射能排出が促進できることが示された。

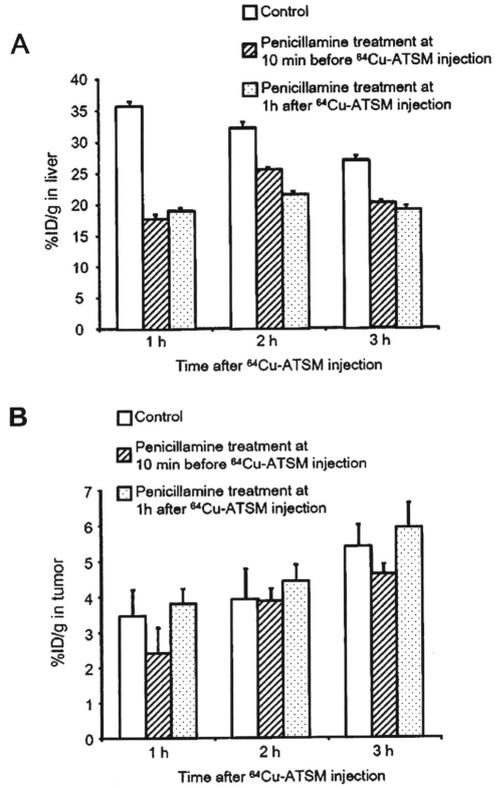
10

20

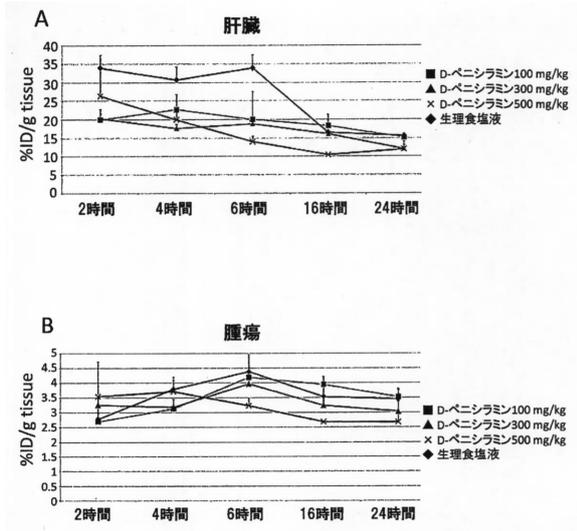
【 図 1 】



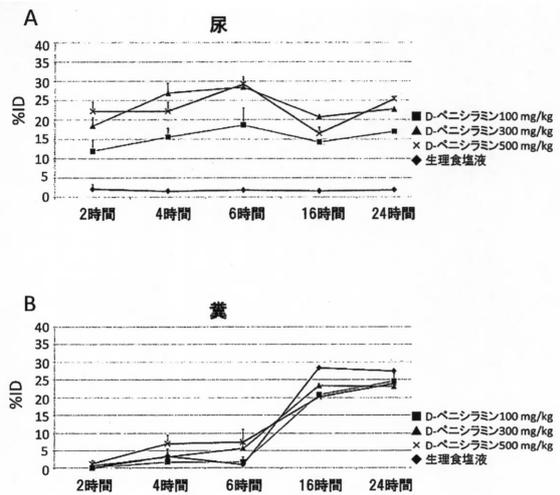
【 図 2 】



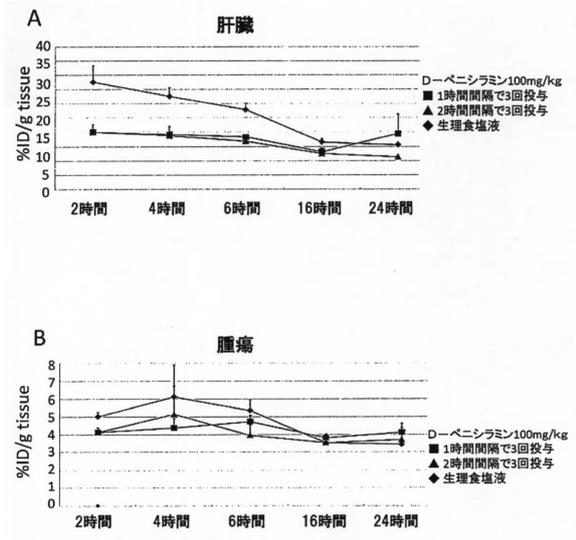
【 図 3 】



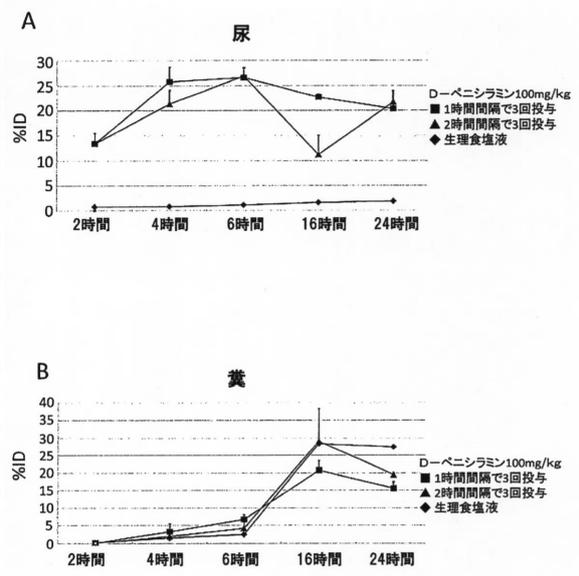
【 図 4 】



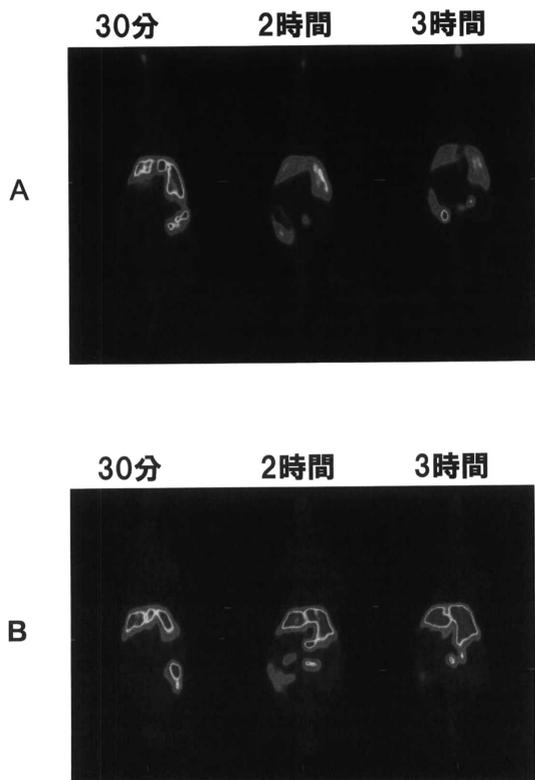
【 図 5 】



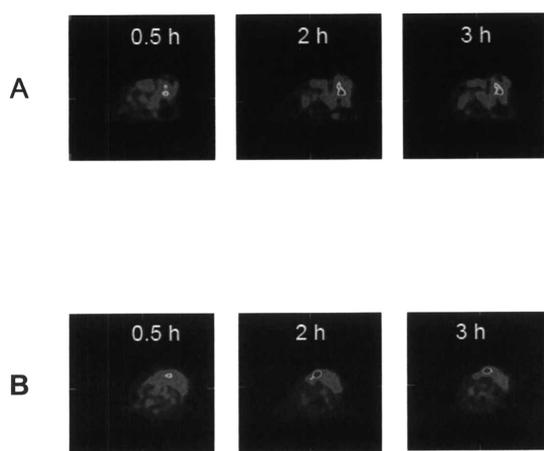
【 図 6 】



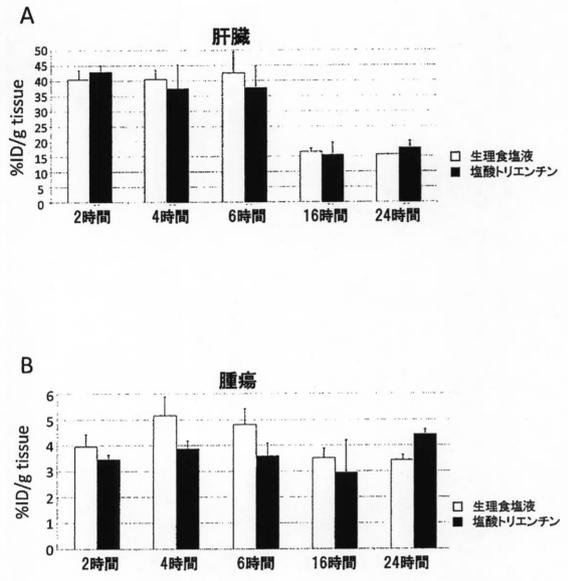
【 図 7 】



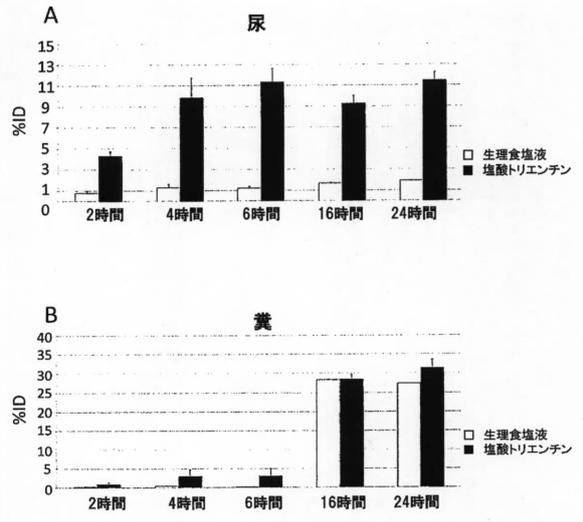
【 図 8 】



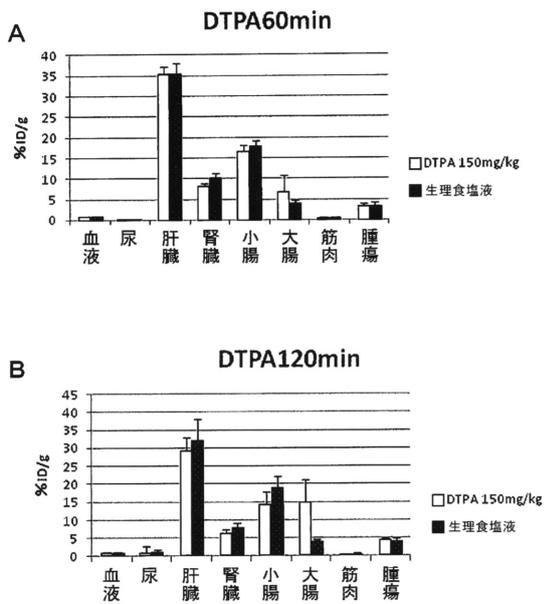
【 図 9 】



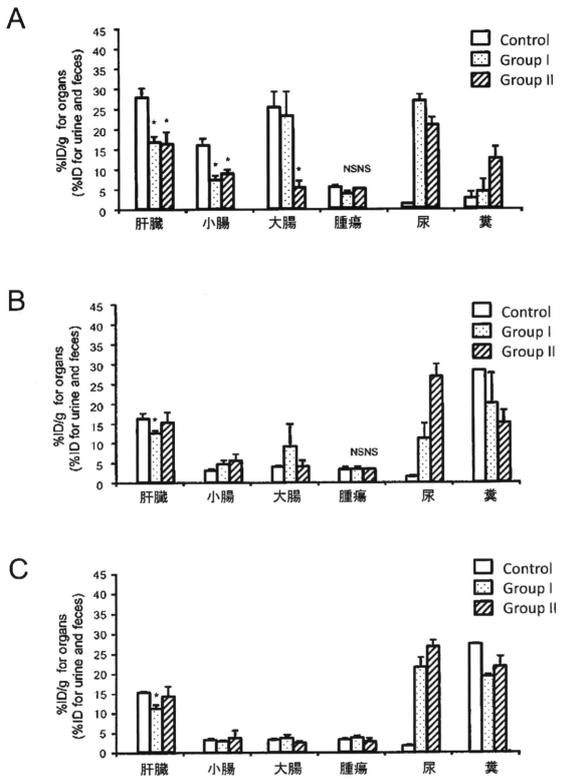
【 図 10 】



【 図 11 】



【 図 12 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/095
A 6 1 P 39/04	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 K 31/132	(2006.01)	A 6 1 P	39/04
		A 6 1 K	31/132

- (72)発明者 吉井 幸恵
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内
- (72)発明者 松本 博樹
千葉県袖ヶ浦市北袖3-1 日本メジフィジックス株式会社内
- (72)発明者 吉本 光喜
東京都中央区築地五丁目1番1号 独立行政法人国立がん研究センター内

審査官 砂原 一公

- (56)参考文献 特開平08-245425(JP,A)
LAFORST, Richard et al., Dosimetry of 60/61/62/64Cu-ATSM: a hypoxia imaging agent for PET, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2005年, Vol.32, No.7, p.764-770
BOURGEOIS, Mickael et al., Contribution of [64Cu]-ATSM PET in molecular imaging of tumour hypoxia compared to classical [18F]-MISO - a selected review, Nuclear Medicine Review, 2011年, Vol.14, No.2, p.90-95

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K
P u b M e d
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)