

なぜ被曝後投与の放射線防護剤が必要か？

本研究による新技術
被曝後投与でも有効
放射線緩和剤
mitigator
世界に先駆けて実現する

有効

被曝前投与：予期できる被曝
(がん放射線療法)
正常組織の被曝障害防護

有効

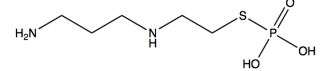
従来技術

被曝前投与のみ有効
放射線防護剤
protector

被曝後投与：予期できない被曝
(原子力施設事故、核テロ)
急性放射線症 (ARS)
(致死性の高線量全身被曝)

無効

アミフォスチン (amifostine)



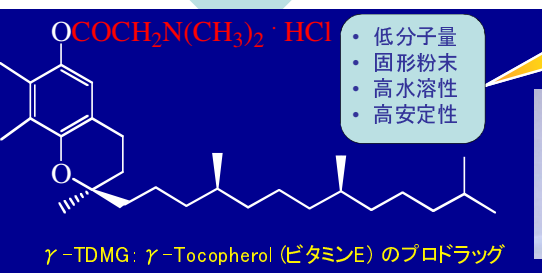
・米国で承認された唯一の放射線防護剤

・嘔吐・判断力機敏性低下の副作用



作業者には投与不適

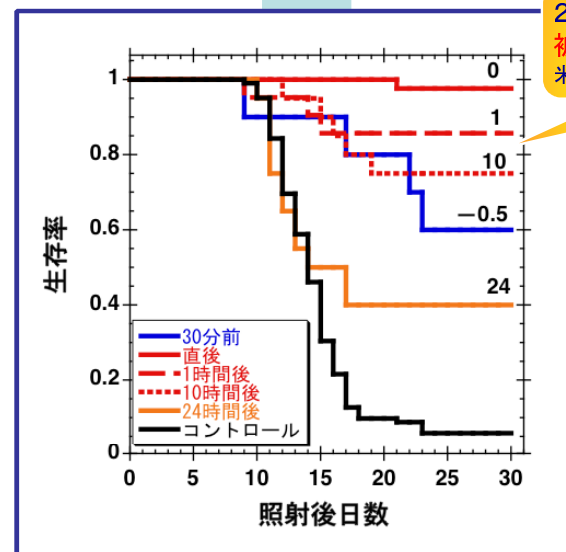
特徴・独創性・優位性



1. γ-TDMGの開発
優れた物性と高い安全性

投与後は
γ-トコフェロール (ビタミンE)
+
ジメチルグリシン (アミノ酸)

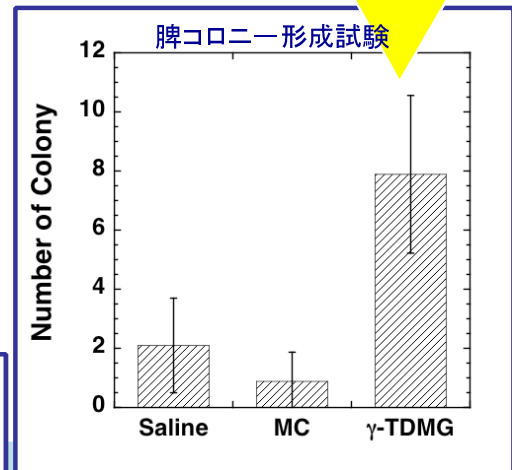
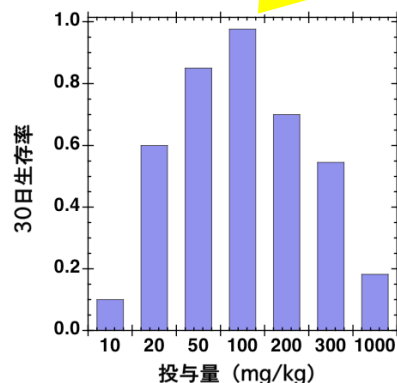
4. 作用機序の検討
造血幹細胞の分化・増殖亢進



X線全身照射 (7.5 Gy) の前または後に 100 mg/kg を腹腔内投与

2. 投与タイミングの検討
被曝10時間後投与でも優れた効果
米国防省は被曝後12時間投与を目標

3. 投与量の検討
10~100 mg/kgで投与量依存
投与量-効果曲線はベルシェイプ



X線全身照射 (7.5 Gy), 脾臓ブアン染色

米国の競合技術に対抗するために (公的機関への期待)

米国では...

✓ 予算: 「流行病および大規模な危険への準備法」により

核攻撃等への医療対策研究基金として数十億ドル、急性放射線症には5億ドルを計上

✓ 承認: FDAの「Animal Efficacy Rule」により

i) 人の安全性試験, ii) 動物モデルの大規模効果試験, iii) 薬物の作用機構のみで医薬品として承認

✓ 成果: CBLB502, EX-RAD, CLT-008, Prochymal, AEOL-10150 等数種類の候補化合物を開発中

急性放射線症の臨床効果評価は...

❖ 倫理的に実行不可能

❖ 米国FDAの承認方法採用を期待

放射線被曝後投与においても有効な放射線防護剤

福岡大学 薬学部 薬学科
教授 高田 二郎
放射線医学総合研究所
安西和紀、上野恵美、松本謙一郎

プレゼンテーション番号: PL-17

研究背景

被曝前投与で有効な薬剤
(防護剤: protector)
医薬品: 「アミフォスチン」

予期できる被曝
(がん放射線療法)
正常組織の被曝障害

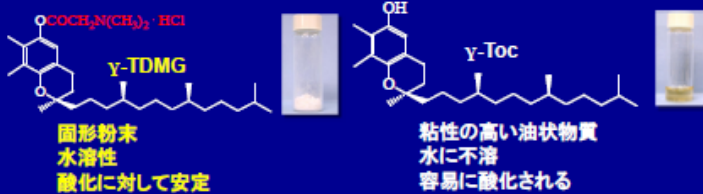
被曝後投与で有効な薬剤
(緩和剤: mitigator)
医薬品: 実現されていない

予期できない被曝
(被曝事故、テロなど)
急性放射線症(ARS)
(高線量全身被曝(1Gy以上))

目的
「放射線緩和剤」の開発を世界に先駆けて実現すること
本技術の条件

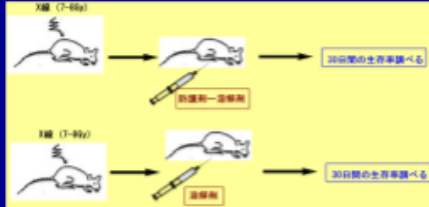
- 被曝後投与で有効であること
- 種々の投与形態(注射剤、経口剤、etc)に適した物性
- 大量の長期備蓄に適した物性(常温での高い安定性)

γ-TDMG: γ-Tocopherolの水溶性プロドラッグ



X線全身照射によるマウス骨髄死に対する効果評価

10週齢の雄性C3Hマウス(体重25-28g)にX線あるいは炭素粒子線を全身照射し、30日生存率から薬剤の放射線防護活性を評価した

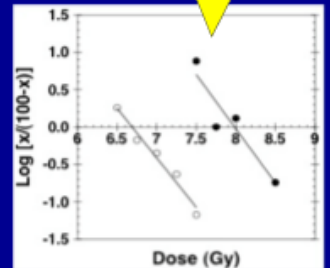
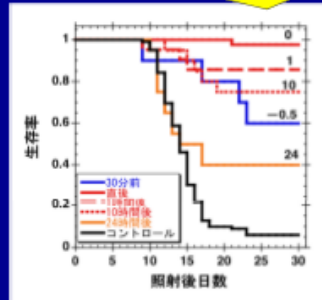


投与タイミングの影響

照射後投与は10時間後投与でも優れた効果
米国防省の目標値は12時間後投与

線量依存性とDRF

DRF = 1.22



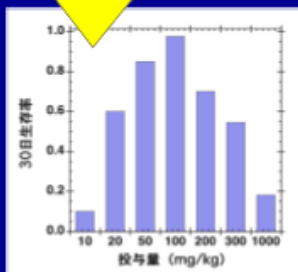
γ-TDMG: LD_{50/30} = 8.15 Gy
コントロール: LD_{50/30} = 6.69 Gy

DRF = 8.15/6.69 = 1.22

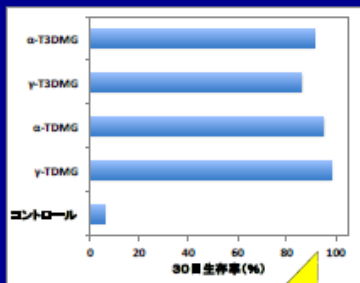
X線全身照射(7.5 Gy)の前後に100 mg/kgを腹腔内投与

γ-TDMG投与量依存性

投与量効果曲線はベル型
10~100 mg/kgでは投与量に依存



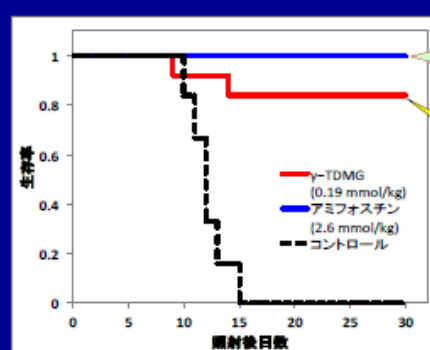
4種類の候補化合物



X線全身照射(7.5 Gy)の直後に腹腔内投与

- 全て低分子量の水溶性化合物
- 注射剤化が容易
- 長期備蓄に適している

炭素粒子線全身照射によるマウス骨髄死に対する効果



防護剤
(照射前投与)
アミフォスチン

緩和剤
(照射後投与)
γ-TDMG

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術では被曝後投与での効果は望めない。
- 本技術は被曝後投与においても有効である。
「放射線緩和剤」として機能できる
- 本技術の実現によって急性放射線症に対処可能になる。
- 本技術は製剤化が容易で大量長期備蓄が可能である。
低分子量、固体、高い水溶性、高い安定性
- がん放射線療法における医療被曝にも有効である。

企業および公的機関への期待

「急性放射線症(ARS)は倫理的に臨床効果評価が実行不可能であるため、米国の方法が我が国でも採用されるよう期待する」

米国の取組み*

- ・予算: パンデミックとハザード対策法で、核攻撃などの医療対策研究基金数十億ドルを計上し、急性放射線症(ARS)に5億ドルを組んでいる。
- ・承認: FDAの「実験動物規則」で、i)人での安全性試験とii)動物モデルでの大規模な効果試験とiii)薬物の作用機構によって医薬品として承認する。
- ・成果: CBLB502, EX-RAD, CLT-008, Prochymal, AEOL-10150など数種類の候補化合物の開発が促進されている

*Nat Med 17, 391, 2011

本技術に関する知的財産権

- ・ 発明の名称 : トコフェロールまたはトコトリエノール類のエステル誘導体を有効成分とする放射線防護剤
- ・ 出願番号: 特願2006-325408
- ・ 出願人: 学校法人福岡大学、独立行政法人放射線医学総合研究所
- ・ 発明者: 安西和紀、上野恵美、薬丸晴子、上田順市、明石真言、小林静子、高田二郎、伊古田輔夫
- ・ 発明の名称 : 放射線被ばくによる生体障害の予防または治療用薬剤及びその投与キット
- ・ 出願番号: 特願2009-076324
- ・ 出願人: 学校法人福岡大学、独立行政法人放射線医学総合研究所
- ・ 発明者: 安西和紀、上野恵美、伊古田輔夫、高田二郎
- ・ 発明の名称 : 虚血性障害抑制剤
- ・ 出願番号: PCT/JP2008/065680
- ・ 出願人: 学校法人福岡大学
- ・ 発明者: 高田二郎、三島健一、中島学、岩崎克典、松永和久、加留部善晴、藤原道弘

想定される業界

利用者・対象

- 原子力施設事故および核・放射線テロの被災者と緊急事態従事者(原発作業員、警察官、消防士、自衛隊員)を管理監督する機関
- がん放射線療法患者

市場規模

次のような備蓄が市場と考えている

- 原発事故: 被災者と緊急対応者の規模に応じた備蓄
- テロ対策: 主要都市人口の一定の割合に応じた備蓄
- 放射線治療: 頭頸部がんの放射線療法患者数

実用化に向けた課題

- 候補化合物を4品目まで絞っており、投与方法による薬物の体内動態と効果の関係から投与方法の最適化と最終候補化合物の決定を行う。
- 実用化に向かって、前臨床の安全性試験が必要である。
本製品は高い安全性が予測される
- FDAの「実験動物規則」に従い、動物モデルでの大規模な効果試験を実施する。
- FDAの「実験動物規則」に従い、本製品の作用機構解明を進める必要がある。
- FDAの「実験動物規則」に従い、人での安全性試験が必要である。

お問い合わせ先

福岡大学

産学官連携コーディネータ 芳賀 慶一郎

TEL 092-871-6631(内線2809)

FAX 092-866-2308

e-mail khaga@adm.fukuoka-u.ac.jp