

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
分担研究報告書

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究  
研究分担者 切畑 光統 大阪府立大学大学院・特認教授

研究要旨

膠芽腫の BNCT に供されている 2 つの硼素化合物 BPA および BSH・2Na の精製・純度分析、保存法について検討した。硼素化合物は固体（粉体）状態で供給・保存され、臨床現場で薬液に調製されている。このため、両ホウ素化合物の安定性確認や保存方法の最適化が重要である。本研究では、光、温度、酸素等の影響を評価、生成した不純物の化学構造と生成機構を推定、最適な保存法について考察した。

A . 研究目的

GMP品質BNCT用硼素化合物の調整、純度分析、安定性評価

B . 研究方法・C . 研究結果

BNCTに実用されている 2 つのホウ素化合物、すなわち BPA (*p*-boronophenylalanine) および BSH・2Na は、通常、医薬品品質製品が固体（粉体）の状態で供給され、医療機関において保存、BNCTの実施直前に、適宜、薬液として調製される。本研究では、固体の硼素化合物を、酸素、温度、光等に暴露し、その純度を経時的に分析して、これらの外部要因が安定性に及ぼす影響を評価した。また、溶液状態に関しても同様に評価した。分析には高速液体クロマトグラフィー、質量分析計、核磁気共鳴スペクトル分析計等を用いて行った。

1 ) 固体 BPA の安定性と光、温度、酸素の影響

BPA の化学構造の中で外的要因に最も影響を受けやすいのは、ジヒドロキシボリル{-B(OH)<sub>2</sub>}基であるが、遮光下、窒素雰囲気的环境中、5 - 100日間、安定に保存された。しかし、通常の空気（含酸素、水分）雰囲気下、光存在下では、徐々に着色し、構造未確定の分解不純物が副生した。また、加温（60 以上）下では、ジヒドロキシボリル基部の分子間縮合物の副成生が認められ、過剰な脱水条件下の保存は適切でないと考えられる。

2 ) BPA 水溶液の安定性と温度、酸素の影響

中性および弱アルカリ、弱酸性領域の水溶液中で、BPA は比較的安定に存在するが、徐々に加水分解等の反応を受けて変化する。この分解反応は温度や酸素の存在によって促進され、特に酸素による影響が大であった。

脱ジヒドロキシボリル化によるフェニルアラニンやチロシンおよびホウ酸の生成が認められた。

3 ) 固体 BSH・2Na の安定性に及ぼす光、温度、酸素の影響

固体（粉状）BSH・2Na を、室温下、空气中に放置すると、水分を徐々に吸収して粘性状に変化した。また、反応性にメルカプト（-SH）基が変化したと考えられる副生成物が確認された。無酸素、無水条件下では 60 、5日間の保存でも副生成物の存在は認められなかった。

4 ) BSH・2Na 水溶液の安定性

水溶液中の BSH・2Na は、固体状態に比べて不安定であった。中性領域下の水溶液では、-SH 基間の-S-S-結合生成反応による 2 量体が副生した。2 量体の生成速度は、酸素、温度により促進され、特に酸素が 2 量体生成の鍵となっていた。また、2 量体が酸素存在下で更なる酸化したスルフォニル化 -S(O)-S(O)- やスルフォン化 -S(O<sub>2</sub>)-S(O<sub>2</sub>)-様酸化物の存在も確認された。

D . 考察・E . 結論

1 ) BPA の保存

BPA は外的物理的要因に対して比較的安定な物質であり、固体状態は溶液状態よりも安定である。外的要因の中では温度と酸素の影響が大きく、特に水溶液中では酸素の影響を大きく受けホウ酸が副生する。これらの事から、BPA の保存には遮光、無酸素、低温下の固体保存が望ましい。また、溶液状態（特に臨床用溶液）の長期保存を避け、脱気、窒素置換の配慮が肝要である。

## 2) BSHの保存

固体BSHは、水分、光を避け、無酸素、窒素雰囲気、低温下で長期保存が可能である。水溶液の保存では、酸素存在の有無が重要な要因であり、酸素存在下では酸化反応が進行し、-S-S-や-S(0)-等のイオウ原子酸化化合物が副生する。このため、無酸素、窒素雰囲気下での保存が最重要である。

## F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし。
2. 学会発表  
なし。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特記事項なし