

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-508998

(P2006-508998A)

(43) 公表日 平成18年3月16日(2006.3.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/194 (2006.01)	A 6 1 K 31/194	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/02 (2006.01)	A 6 1 K 9/02	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-554531 (P2004-554531)	(71) 出願人	505199348
(86) (22) 出願日	平成15年10月13日 (2003.10.13)		シー・ワイ・エル・ファルマツォイティカ
(85) 翻訳文提出日	平成17年7月6日 (2005.7.6)		・ゲーエムベーハー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/050712		オーストリア国、エー-8501 リーボ
(87) 国際公開番号	W02004/047832		ツホ、アインエートシュトラーセ 19
(87) 国際公開日	平成16年6月10日 (2004.6.10)	(74) 代理人	100058479
(31) 優先権主張番号	A1778/2002		弁理士 鈴江 武彦
(32) 優先日	平成14年11月27日 (2002.11.27)	(74) 代理人	100091351
(33) 優先権主張国	オーストリア (AT)		弁理士 河野 哲
		(74) 代理人	100088683
			弁理士 中村 誠
		(74) 代理人	100108855
			弁理士 蔵田 昌俊
		(74) 代理人	100075672
			弁理士 峰 隆司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 悪性腫瘍に破壊的效果を有する薬剤及び該薬剤を製造する方法

(57) 【要約】

【課題】 悪性腫瘍に破壊的效果を有する薬剤及び該薬剤を製造する方法

【解決手段】 開示は悪性腫瘍に破壊的效果を有する薬剤であり、活性物質として、アルファ-ケトグルタル酸、N-アセチル-セレノ-L-メチオニン、N-アセチル-L-メチオニン、及び、アゾメチンを形成可能であり、5-ヒドロキシメチルフルフラール、デヒドロアスコルビン酸、マルトール、及びバニリンの群から、好ましくは5-ヒドロキシメチルフルフラールから選択される化合物を含む。本発明の薬剤は、癌治療において、注入液形態、経口又は直腸投与形態、又は灌注として用いることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効物質として、アルファ - ケトグルタル酸又はその薬学的に有効な塩、及び、5 - ヒドロキシメチルフルフラール、デヒドロアスコルピン酸、モルト及びバニリンの群から選択される、酵素非依存性反応においてアゾメチンの溶解を促進する少なくとも一つの化合物を含み、ケトグルタル酸の質量比が、少なくともアゾメチン形成促進化合物に対して、1 : 1 より大きく、特に 2 : 1 ~ 12 : 1 であることが好ましく、前記治療的薬剤が、さらなる有効物質として N - アセチル - セレノ - L - メチオニン及び N - アセチル - L - メチオニンを含有し、後者 (N - アセチル - L - メチオニン) は、前者 (N - アセチル - セレノ - L - メチオニン) に対して過剰に存在することを特徴とする、悪性腫瘍に破壊的な効果を有する治療的薬剤。 10

【請求項 2】

前記アルファ - ケトグルタル酸の N - アセチル - セレノ - L - メチオニンに対する質量比が、100 : 1 ~ 20000 : 1 であり、好ましくは 500 : 1 ~ 10000 : 1 であることを特徴とする、請求項 1 に記載の治療的薬剤。

【請求項 3】

前記 N - アセチル - セレノ - L - メチオニンの質量比が、20 : 1 ~ 300 : 1 であり、好ましくは 50 : 1 ~ 100 : 1 であることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の治療的薬剤。

【請求項 4】

グルコース、フルクトース又はそれらの混合物をさらに含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 3 の何れか一つに記載の治療的薬剤。 20

【請求項 5】

前記アゾメチン形成を促進する化合物は、5 - ヒドロキシメチルフルフラールであることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載の治療的薬剤。

【請求項 6】

水溶液中に入れられ、前記 N - アセチル - セレノ - L - メチオニンが 1.4 ~ 2.3 mg/l の量で存在し、前記 N - アセチル - L - メチオニンが 70 ~ 230 mg/l の量で存在することを特徴とする、請求項 1 ~ 5 の何れか一項に記載の治療的薬剤。

【請求項 7】

ナトリウム又はカリウムの群からの電解質を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 6 の何れか一項に記載の治療的薬剤。 30

【請求項 8】

静脈内に投与され、pH 値が 4 ~ 6 であることを特徴とする、請求項 1 ~ 7 の何れか一項に記載の治療的薬剤。

【請求項 9】

前記アルファ - ケトグルタル酸が 3 ~ 20 g/l の濃度で存在し、5 - ヒドロキシメチルフルフラールが 1 ~ 3 g/l の濃度で存在し、前記グルコースが 20 ~ 100 g/l の濃度で存在し、前記ナトリウムイオンが 60 ~ 160 mmol/l の濃度で存在し、前記カリウムイオンが 15 ~ 40 mmol/l の濃度で存在することを特徴とする、請求項 4 , 5 , 6 , 7 及び 8 に記載の治療的薬剤。 40

【請求項 10】

前記アルファ - ケトグルタル酸が 6 ~ 16 g/l の濃度で存在し、5 - ヒドロキシメチルフルフラールが 1 ~ 2.5 g/l の濃度で存在し、前記グルコースが 20 ~ 50 g/l の濃度で存在し、前記ナトリウムイオンが 70 ~ 160 mmol/l の濃度であり、前記カリウムイオンが 20 ~ 40 mmol/l の濃度で存在することを特徴とする、請求項 9 に記載の治療的薬剤。

【請求項 11】

固体又は液体に入れられ、或いは、ケトグルタル酸を少なくとも一部はそれらのモノナトリウム塩又はモノカリウム塩の形態で含む、経口又は直腸投与の剤形である、請求項 1 ~ 5 又は 7 の何れか一項に記載の治療的薬剤。 50

【請求項 1 2】

潤滑剤及び/又は増量剤及び/又は食味を改善する二糖類、特にふるいにかけられた糖を含む、請求項 1 1 に記載の治療的薬剤。

【請求項 1 3】

3 ~ 9 g のアルファ-ケトグルタル酸、0.5 ~ 1.5 g の 5 -ヒドロキシメチル-フルフラール、1.4 ~ 2.3 mg の N -アセチル-セレノ-L -メチオニン、及び 70 ~ 230 mg の N -アセチル-L -メチオニンを投与ユニットに含む、請求項 1 1 又は 1 2 に記載の治療的薬剤。

【請求項 1 4】

静脈内投与に適した形態である、請求項 8 ~ 1 0 の何れか一項に記載の治療的薬剤を調製する方法であって、アルファ-ケトグルタル酸が、ガス化によってその酸素含量が減少された蒸留水に上昇した温度で溶解され、グルコース又はフルクトースが、アンモニア又はアミン以外のアルカリと共にそれに加えられ、pH が 4 以上に調整され、及び N -アセチル-セレノ-L -メチオニン、N -アセチル-L -メチオニン及びアゾメチン形成を促進する化合物が含まれることを特徴とする方法。

10

【請求項 1 5】

請求項 1 1 ~ 1 3 の何れか一項に記載の、経口投与又は直腸投与に適した製剤を調製する方法であって、pH を 3 ~ 6 に調整し、ケトグルタル酸が部分的に又は全体的に、そのナトリウム及び/又はカリウムによるモノ塩の形態で及び増量剤中で用いられ、必要であれば、二糖類がそれと混合され、該混合物に、アゾメチン形成を促進する化合物、N -アセチル-セレノ-L -メチオニン、及び N -アセチル-L -メチオニンが加えられ、該混合物が、所望の投与形態に入れられ、特に、粒子顆粒 (particule granulate) として、錠剤中、又は灌注液体中に入れられたことを特徴とする方法。

20

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 3 の何れか一つに記載の治療的薬剤。

【請求項 1 7】

悪性腫瘍に対する薬剤を生産するための、請求項 1 ~ 1 1 に定義された物質の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、悪性腫瘍に破壊的 (細胞破壊的) 効果を有する薬剤 (組成物、生成物) に関し、それは、その有効成分として、アルファケトグルタル酸 (α-ケトグルタル酸) 又はそれらの薬学的に許容される塩、及び、5 -ヒドロキシ-メチルフルフラール、デヒドロアスコルビン酸、マルトール及びパニリンから成る群から選択される、酵素非依存的反応におけるアゾメチンの形成を可能にする少なくとも一つの化合物を有し、該ケトグルタル酸の、前記アゾメチンの形成を可能にする少なくとも一つの化合物に対する質量比 (重量比) は、1 : 1 より大きいことが好ましく、特に、2 : 1 ~ 1 2 : 1 であることが好ましい。

30

【背景技術】

【0 0 0 2】

そのような組成物は、欧州特許 E P 3 2 6 8 2 6 B 1 に開示されている。

40

悪性腫瘍を持つ一連の患者において、血中のアルファ-ケトグルタル酸の著しく高い上昇が発見されることが知られている。この血中レベルの上昇は、腫瘍細胞におけるクエン酸回路の障害の結果であり、それは腫瘍においてアルファ-ケトグルタル酸の濃縮をもたらすものである。アルファ-ケトグルタル酸はその高い pH 値のために腫瘍に有害であるため、この酸は、上昇した量において腫瘍から浸出し、アンモニア又はアミンの存在はこの効果を促進させることができる。

【0 0 0 3】

欧州特許 E P 3 2 6 8 2 6 B 1 に開示されている薬剤又は組成物の有効性は、高濃度のアルファ-ケトグルタル酸が腫瘍細胞を破壊するという事実に基づいている。しかしながら、それは、α-ケトグルタル酸を腫瘍に供給するためには充分ではない。むしろ、

50

ケトグルタル酸の腫瘍からの浸出を抑制することが、可能な最大限度にするためには必要である。従って、有効な薬剤は、その欠乏にも関わらず、それらの腫瘍中の血中レベルを上昇させるために、 α -ケトグルタル酸のみならず、アゾメチンの形成によって酵素-非依存性反応においてアンモニア及びアミンを結合し得るさらなる有効物質を含むべきであり、このようにして、 α -ケトグルタル酸の浸出又は排除に貢献するそれらの化合物は、 α -ケトグルタル酸の腫瘍からの浸出を遮断するために除去される。

【0004】

そのような物質として、5-ヒドロキシ-メチルフルフラール、デヒドロアスコルビン酸、マルトール及びバニリンが、欧州特許EP 3 268 26 B 1であげられており、5-ヒドロキシ-メチルフルフラールは、特に好ましい。腫瘍における α -ケトグルタル酸の濃縮は、腫瘍に障害効果を有するので、それは完全に除去され得る。この必要条件は、患者の悪性の状態が、血中の α -ケトグルタル酸レベルにおける上昇を伴うことである。この薬剤の効果の臨床的研究は、オーストリア特許AT 393, 221 B 1に開示されている。

10

【0005】

セレン化合物が、ある種の悪性病態を有する患者に有益な効果をもたらすことが知られている。このように、A.パクダマン (Biol. Trace-Elem-Res. 1998 April-May; 62 (1-2) 1-6) の刊行物中において、セレン化合物、即ちNa-亜セレン酸の、悪性脳腫瘍を有する患者への投与は、処置した全ての患者において、明らかにされたように、患者の一般的な福祉 (well-being) における改善、とりわけ、赤血球の数の改善、ヘモグロビン値

20

【0006】

加えて、これらの患者の76%において、望ましくない副作用が減少した。亜セレン酸の使用は、酸素治療を受けている脳腫瘍を有する患者に特に有益であることが分かっている。この投薬が、癌条件をも改善するかどうかは、測定されていない。文献からは、セレン化合物に関して、それらが、主に癌予防的な薬剤として役立つということが出来る。それらは、癌の処置のために治療的に有効であるとは見なされないが、しかしむしろ、癌に対する予防的なものとみなされている。それらは主に食物サプリメントとして提供され、薬草又は野菜と組み合わせられることも出来る。このように、文献には、例えばニンニク、タマネギ又はブロッコリーとそれらの組み合わせが言及されている。

30

【0007】

また、癌予防との関係は、ジアンら (Jian C., Jiang W., Ip C.I., Ganther H. And Lu J.) の研究における「化学予防的レベルの摂取での乳癌における血管新生のセレンが誘導する阻害」 (Molecular Carcinogenesis 26, 213-225, (1999).) である。

【0008】

この研究では、癌予防が、癌の発生に関係する血管新生の遮断の少なくとも一部における、セレンの影響の結果であるかどうかの研究された。この調査では、1-メチル-1-ニトロウレアの濃縮によって、乳癌が発達したラットを用いた。これらのラットにおいて、測定は、ラットが、ナトリウム セル又はセレン-メチルセレノシステインとしてセレンが豊富であるニンニクの形態でセレンを与えられとき、癌腫の微小血管の密度に関して行われた。次いで、乳癌における腫瘍内の微小血管の密度が、著しく減少したことが測定された。

40

【0009】

物質Se-メチルセレノシステインに関して、その化合物を製造する方法についての詳細はなく、この物質は、セレンに富むニンニクにおいてセレンが提供されたことによる成分からなるのみ示されている。インビトロ及びインビボで行われたこれらの調査から、セレンは、癌の予防に貢献する抗血管新生活性を有することが明らかになった。

【0010】

欧州特許EP 3 268 26 B 1に開示された薬剤を最適化するために、本願の発明者らは、上記のJiang Cらの刊行物によっているが、上記の特許に従った薬剤に平行して

50

セレン化合物の抗血管新生効果によっており、というのは、微小血管密度が減少している癌状態の場合、腫瘍への血液供給が制限されるからである。

【発明の開示】

【0011】

本発明の発明者らは、セレン化合物の抗血管新生活性も、腫瘍の破壊のメカニズムに貢献し得ることを認め、セレン化合物の効果が他の癌に適用可能かどうか、及び、そのような腫瘍で抗血管新生の破壊が起こるか否かを研究した。欧州特許EP 326828の製剤にセレンを加えることができる形態についてもさらに研究された。

【0012】

このように、最初に、この研究は亜セレン酸の形態でセレンを加えることによって行われた。しかしながら、この物質は適切でないことが分かった。なぜなら、それを添加すると、それらは直ちにアルファ-ケトグルタル酸とセレンが反応し、結果としてアモルファスのセレンの沈殿が生じるからである。セレンを有機化合物に組み入れることにより、この還元反応を抑制する試みが行われた。そのような化合物は、最終的にセレン-メチオニンが選択された。調査によって、このセレン化合物が、アルファケトグルタル酸と反応しないことが示された。研究は、しかしながら、セレン-メチオニンの遊離のアミノ基のために、この化合物が、熱殺菌に必要な高い温度でケトグルタル酸とマイラード反応を起こすことが、特に著しいことを示した。驚くべきことに、物質N-アセチル-セレノ-L-メチオニンが、アルファケトグルタル酸との適合性に関する要求を全て満たしていることが分かった。しかしながら、欧州特許326826 B1の成分の補完としてこの化合物を添加すると、この物質は体内のタンパク質に取り込まれ、N-アセチル-セレノ-L-メチオニンの望ましい効果を減少させ、或いはその化合物の効果を完全に失わせる危険がある。しかしながら、N-アセチル-L-メチオニンの組成物への、タンパク質中のN-アセチル-セレノ-L-メチオニンの量の約100倍の量での添加が抑制されることが、驚くべきことに分かった。

10

20

【0013】

そのような組成物を有する、従来の研究に基づいた調査において、それらの条件下で、N-アセチル-セレノ-L-メチオニンは、欧州特許326826 B1の組成物の物質の効果と組み合わせ、相化的な効果を超える有効性の上昇を提供し、驚いたことに、相乗的であることが全く予想外なことにわかった。

30

【0014】

本発明の対象は、それ故、さらなる有効な物質として、N-アセチル-セレノ-L-メチオニン及びN-アセチル-L-メチオニン（ここで後者は前者より過剰に存在する）を含有する、
初めに記載したタイプの薬剤又は組成物である。

【0015】

従って、本発明の治療的に有効な薬剤は、少なくとも4つの有効物質を含有する。即ち、アルファ-ケトグルタル酸、腫瘍中に存在するアンモニア又はアミンとアゾメチンを形成するのに貢献し、とりわけ、腫瘍からのアルファ-ケト-グルタル酸の浸出を抑制するのに役立つ以上の化合物、N-アセチル-セレノ-L-メチオニン、及びN-アセチル-L-メチオニンを含有する。この組成物は、
-ケトグルタル酸の癌組織からの浸出を減少させる能力があり、これゆえ、最終的に腫瘍を破壊し得る、この酸の高い力価を腫瘍組織において生じさせることができる。貢献する化合物として、アゾメチオニン-5-ヒドロメチルフルフルールが特に有効であることが発見されている。

40

【0016】

アルファ-ケトグルタル酸のN-アセチル-セレノ-L-メチオニンに対する質量又は重量比が、100:1~20,000:1であり、好ましくは500:1~10,000:1であり、また、N-アセチル-セレノ-L-メチオニンのN-アセチル-セレノ-L-メチオニンに対する質量又は重量比が20:1~300:1、好ましくは50:1~100:1であるとき、有利である。

50

【0017】

N-アセチル-セレン-L-メチオニンは、文献に開示された物質であり、N. カルンブロックラ (Karnbrock N. Karnbrock et al, Journal American Chemical Society (1996), 118(4), 913-914) によって開示されているように、収率良く調製することができる。この物質を癌治療において有効な薬剤として使用することは、現在まで開示されていない。また、他の治療的な指示も見つけれない。

【0018】

本発明の組成物は、 α -ケトグルタル酸の、アゾメチン形成を促進する物質に対する質量又は重量比が2:1~12:1であるとき、特に良好な効果を有することがわかった。モノサッカリド、特にグルコース、フルクトース、又はそれらの混合物を本発明の組成物に加えることは、それらの酸代謝が悪性腫瘍におけるアルファ-ケトグルタル酸の効果を補助するために、及び、さらに、抗癌剤の安定効果に貢献するために、さらに有利であることが分かった。抗癌剤が静脈内に供給されるべきでないとき、モノサッカリドの代わりに、二糖類が加えられ得る。これらの二糖類も安定化効果を有し、また経口投与組成物のための、食味を改善する。

10

【0019】

アゾメチン形成を促進する化合物の中で、5-ヒドロキシメチルフルフラールが最も安定であることが分かった。

【0020】

抗癌剤が水溶液で与えられたとき、N-アセチル-セレン-L-メチオニンは、好ましくは1.4~2.3 mg/lの量で存在し、N-アセチル-L-メチオニンは70~230 mg/lの量で存在する。高い量、例えば16 g/lのアルファ-ケトグルタル酸で、N-アセチル-セレン-L-メチオニンの量を2.3 mg/lレベル以上に上げることは、全く有利でない。しかしながら、天然のセレン化合物は、1.4~2.3 mg/lの範囲内の製剤中のアルファ-ケトグルタル酸に匹敵する。それは、一般に、約0.1重量又は質量%の量である。用いられるN-アセチル-L-メチオニンの量は、存在しているセレン化合物の量に基づいて、先に示した限定の範囲から選択される。

20

【0021】

高用量の α -ケトグルタル酸の存在は、危険を伴う強酸反応を導き、本発明の製剤の他の3つの有効成分は、完全に又は部分的に分解し、有効性及び安定性が有害に影響される。それ故、本発明の薬剤のpH値を生理学的範囲に調整することが有益であることがわかった。特に、pH4~6の範囲が有益である。それと関連して、アンモニア又はアミンによるpH値の調整は、それらの物質がアゾメチン形成促進化合物のオキソ基と反応し、それ故にそれらの化合物の有効性が抑制されるために、除外されることが観察されている。

30

【0022】

対照的に、pH値の調整のための、ナトリウムイオン又はカリウムイオンの群からの電解質の添加は、固体状態の電解質の使用によって、それらがケトグルタル酸とともにモノ塩の形態で、完全に又は部分的に供給される事を可能にするために、大変好ましい。

【0023】

本発明の抗癌剤は、静脈内投与製剤、特に、注入液の形態で処方されることが好ましい。

40

【0024】

この製剤によって、特に簡便で均一な高血中レベルが得られ、これは、腫瘍全体に破壊的効果を加えることができる。これは、本発明の薬剤の有効物質が、血流によってのみ腫瘍に導入されることができるものか、又はその腫瘍が血液に流されることができるような悪性病態に適用される。しかしながらそれは、経口又は直腸投与のための抗癌剤を処方するために可能である。この製剤は、抗癌剤が腸管を通して腫瘍に直接適用されることができる場合に有利である。

【0025】

外向きにかかれた体腔にある病態を扱う場合、本発明の治療的薬剤は、灌注の形態で適

50

用されることもできる。

【0026】

しかしながら一般に、経口投与製剤、例えばカプセル、錠剤及び懸濁液又は溶液が用いられ、並びに、治療の開始期には用いられないが、直腸的に投与される治療的薬剤が用いられる。これらの治療的形態は、本発明の治療的薬剤による治療をすでに受けている患者のその後の治療、例えば、帰宅した患者又は在宅治療の患者のために上記すべてが適用される。さらに、これらの治療形態は、現在注入治療による処置を受けている患者に、その患者の在宅治療の日、通常は週末に用いることができ、また、薬の投与におけるギャップ、特にそれらのギャップが血中レベルの負の効果をもたらし、そのギャップを埋めるために、主に経口製剤を用いることができる。

10

【0027】

本発明の治療的薬剤の、注入溶液としての処方のために、次の組成が特に有利である：

アルファ-ケトグルタル酸	3 ~ 20 g/l
5-ヒドロキシメチルフルフラール	1 ~ 3 g/l
N-アセチル-セレノ-L-メチオニン	1.4 ~ 2.3 mg/l
N-アセチル-L-メチオニン	70 ~ 230 mg/l
グルコース	20 ~ 100 g/l
ナトリウムイオン	60 ~ 160 mmol/l
カリウムイオン	15 ~ 40 mmol/l。

【0028】

それによって、次の組成の注入液が、特に良好な結果を与えることがわかった：

アルファ-ケトグルタル酸	6 ~ 16 g/l
5-ヒドロキシメチルフルフラール	1.0 ~ 2.5 g/l
N-アセチル-セレノ-L-メチオニン	1.4 ~ 2.3 mg/l
N-アセチル-L-メチオニン	70 ~ 230 mg/l
グルコース	20 ~ 50 g/l
ナトリウムイオン	70 ~ 160 mmol/l
カリウムイオン	20 ~ 40 mmol/l。

20

【0029】

これは特に、その薬剤の投与の開始期における使用に適用される。実際の治療期間において、1日に用いられる投与量は、一般に、3 ~ 30 gのアルファ-ケトグルタル酸、1 ~ 5 gの5-ヒドロキシメチルフルフラール、1.4 ~ 2.3 mgのN-アセチル-セレノ-L-メチオニン及び約100倍のN-アセチル-L-メチオニンである。

30

【0030】

固体又は液体形態で処方されるか、又は、例えば胃腸病態において経口又は直腸で投与される製剤のために、pH値の観点から、ケトグルタル酸の少なくともその一部を、そのモノナトリウム塩又はモノカリウム塩の形態で有することが望ましい。そのような製剤の1日の投与量は、一般に、注入の場合の投与量よりもいくらか低い。従って、1日当たりの投与量は、少なくとも3 ~ 9 gの -ケトグルタル酸及び0.5 ~ 1.5 gの5-ヒドロキシメチルフルフラール、1.4 ~ 2.3 mgのN-アセチル-セレノ-L-メチオニン及び70 ~ 230 mgのN-アセチル-L-メチオニンである。経口投与可能な治療薬剤のためのpH値は、4より低い。

40

【0031】

さらに、該製剤の経口投与形態のためには、グルコース又はグルコースとフルクトースの混合物の添加が有利であり、しかし、食味の改善が達成されるために、二糖類、特に粗製糖の導入が特に有効である。

【0032】

その後の治療のために、より低い投与量を選択することができ、例えば、1日の投与量が2.25 gのケトグルタル酸及び0.375 gの5-ヒドロキシメチルフルフラール、1.5 ~ 2.0 mgのN-アセチル-セレノ-L-メチオニン及び150 ~ 200 mgのN-アセチル-L-メチオニン

50

が好ましい。

【0033】

本発明の治療的薬剤を静脈内投与に適する形態で生成するために、 α -ケトグルタル酸を、ガス処理された低酸素水に溶解し、このようにして得られた溶液を、グルコース又はフルクトースの添加、及び、アルカリ（アンモニア又はアミンでない）の添加の後に、pH値を4以上に調整し、この混合物に、N-アセチル-セレノ-L-メチオニン、N-アセチル-L-メチオニン及びアゾメチン形成促進のための化合物を加える。グルコース及び/又はフルクトースの添加を考慮すると、これらの化合物は、注入溶液の製造中、或いは、pH値の調整と共に供給される。

【0034】

経口又は直腸投与のための治療的薬剤の製造の場合において、pHを3～6に調整するために、ケトグルタル酸が、全体的にまたは部分的に、ナトリウム又はカリウムによるそのモノ塩の形態で導入され、増量剤及びもし必要であれば二糖類とも混合され、そして、アゾメチン形成促進物質、N-アセチル-セレノ-L-メチオニン及びN-アセチル-L-メチオニンが加えられる。次いで、この混合物は、所望の剤形、特に、飲料顆粒、錠剤又は灌注液体に転換される。アゾメチン形成促進活性成分に関して、選択された化合物が強力又は不快な食味を有しないように選択するよう注意することが必要である。これらに関しても、5-ヒドロキシメチルフルフラールは最もよい選択である。

【発明の好ましい態様】

【0035】

次の例において、本発明の治療的薬剤の効果的な製剤のための詳細な処方を記載するが、本発明はこれらに限定されるものではない：

例 1

アルファ-ケトグルタル酸	6.000 g/l
5-ヒドロキシメチルフルフラール	2.000 g/l
N-アセチル-セレノ-L-メチオニン	1.5 mg/l
N-アセチル-L-メチオニン	150 mg/l
グルコース	50.000 g/l
KOH (85%)	1.320 g/l
NaOH	1.200 g/l。

【0036】

これらの物質から、1リットルの溶液が調製され、最初にケトグルタル酸が、蒸留水に約50℃の温度で溶解され、この水は、前もってガスで処理し、酸素含量を減少されたものである。次いで、NaOH及びKOHを、電解質として、得られた溶液に連続的に導入し、グルコースを加え、同時に、pHを4のわずかに上に設定する。次いで、このように得られた清澄溶液は、ヒドロキシメチルフルフラール及び二つのメチオニン誘導体を攪拌下で加えられる。これによって、有効物質として、1リットル当たり、6gのケトグルタル酸、2gの5-ヒドロキシメチルフルフラール、1.5mgのN-アセチル-セレノ-L-メチオニン及び150mgのN-アセチル-L-メチオニンを含有し、さらに、50gのグルコース並びに次のモル濃度の電解質を含有する、清澄な淡黄色の溶液が得られる：

Na ⁺	30.00 mmol/l
K ⁺	20.00 mmol/l。

【0037】

該用液のpH値は4.90に達する。この溶液は、計算された385 mosmol/l溶液のモル浸透圧濃度を有する。これは、注入液として1/2リットル容量のバッグに入れられた。

【0038】

例 2

アルファ-ケトグルタル酸	16.000 g/l
5-ヒドロキシメチルフルフラール	2.000 g/l
N-アセチル-セレノ-L-メチオニン	2.3 mg/l

N -アセチル - L -メチオニン	200 mg/l
グルコース	20.000 g/l
K O H (85%)	1.650 g/l
N a O H	4.000 g/l。

【 0 0 3 9 】

例 1 で示したように、1 リットルの溶液は、上記の物質、16 g のケトグルタル酸、2.3 mg の N -アセチル - セレノ - L -メチオニン、200 mg の N -アセチル - L -メチオニン、及び 2 g の 5 -ヒドロキシメチルフルフラールから別れて調製され、20 g のグルコース及び次のモル濃度の電解質を含有する：

N a ⁺	160.00 mmol/l	10
K ⁺	25.00 mmol/l。	

【 0 0 4 0 】

該溶液の pH 値は 4.1 に達する。計算されたモル浸透圧濃度は、362 mosmol/l 溶液であった。これは、1/2 リットル容量の注入液バッグに入れられた。

【 0 0 4 1 】

例 3

アルファ - ケトグルタル酸	12.000 g/l	
5 - ヒドロキシメチルフルフラール	2.000 g/l	
N - アセチル - セレノ - L - メチオニン	2.0 mg/l	
N - アセチル - L - メチオニン	150 mg/l	20
グルコース	20.000 g/l	
K O H (85%)	1.320 g/l	
N a O H	4.000 g/l。	

【 0 0 4 2 】

例 1 で示したように、これらの物質の 1 リットルの溶液が、ケトグルタル酸、及び 5 -ヒドロキシメチルフルフラール 有効物質が 6 : 1 の割合で調製される。さらに、次のモル濃度の電解質が加えられる：

N a ⁺	100.00 mmol/l
K ⁺	20.00 mmol/l。

【 0 0 4 3 】

該溶液の pH 値は 4.68 に達する。この溶液は、1/2 リットル容量の注入液バッグに入れられた。

【 0 0 4 4 】

例 4

345.12 g のアルファ - ケトグルタル酸のモノ - N a 塩、150 mg の N - アセチル - セレノ - L - メチオニン、7.5 g の N - アセチル - L - メチオニン及び 1.190 g のふるいにかけた糖 (sift ed sugar) を遊星形ミキサーで乾燥混合し、メッシュ幅が 0.7 mm のふるいを通した。このようにして得られた材料を、ミキサーに戻し、ミキサーの作動中に 100 g t の蒸留水を加え、塊が形成されるまで混合を続けた。50 で乾燥させた後、1.25 mm のメッシュ幅のふるいを通して生成物を顆粒化し、遊星形ミキサーで 50.0 g の 5 - ヒドロキシメチルフルフラールと混合した。pH 値は約 3 に達した。飲用顆粒として用いることができる 1600 g の質量が得られた。これは、それぞれ 4 g を含む分割バッグに入れられた。それぞれの分割バッグは、0.75 g のケトグルタル酸、0.125 g のヒドロキシメチルフルフラール、並びに、0.375 mg の N - アセチル - セレノ - L - メチオニン及び 18.75 mg の N - アセチル - L - メチオニンを含んでいた。

【 0 0 4 5 】

例 5

サッカロースの代わりに通常の潤滑材及び分散剤を組み入れたことが相違する、例 4 と同じ物質、この組成物を錠剤にまとめ、次いで、腸液に抵抗性のコーティングで被覆した。この錠剤は、小腸癌の治療のために用いることができる。

10

20

30

40

50

【0046】

例6

液体スラリーの形態の15gのメチルセルロースを調製し、以下のものと混合する：

-ケトグルタル酸	6.000 g/l
N-アセチル-セレノ-L-メチオニン	1.5 mg/l
N-アセチル-L-メチオニン	75 mg/l
KOH (85%)	0.726 g/l
NaOH	1.200 g/l
NaH ₂ PO ₄ · 2H ₂ O	16.00 g/l
Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O	6.00 g/l
5-ヒドロキシメチルフルフラール	1.000 g/l。

10

【0047】

20～50 mPa.sの粘度を有し、約6のpH値を有する得られた溶液を、1リットルに満たした。次いで、1/4リットルの部分を浣腸パッケージとし、1日二回の浣腸の投与量で、好ましくは大腸癌の治療のために提供されることができる。

【0048】

本発明の治療的薬剤は、全ての癌、特に、血清内のアルファ-ケトグルタル酸の力価の上昇に係る病理性腫瘍病態と闘病するために用いられることができる。

【0049】

上記のようにケトグルタル酸の血中レベルの上昇を示す、肺、気管支等の器官の悪性腫瘍、乳房の腫瘍、膀胱、胃などの腫瘍を有する患者の治療における、本発明の治療的薬剤の使用は、数週間の治療後に、殆どの場合で陽性の結果を生じている。例えば、多くの場合で、1～2ヶ月間の治療の後、X線ではっきりと見えていた腫瘍が、もはや検出されない状態に達し、それとともに、いかなる転移も効果的に排除される。

20

【0050】

もちろんそれにも関わらず、この薬剤は、より治療が困難になる癌の再発を避けるために継続されなければならない。しかしながらそのようなケースにおいて、治療後は、開始時には1日当たり3～30gのケトグルタル酸及び1～5gの5-ヒドロキシメチルフルフラールであった投与量を減少させて行ってよく、3～9gのケトグルタル酸及び0.5～1.5gの5-ヒドロキシメチルフルフラールの減少された投与量が用いられる。本発明の治療的薬剤による、記載した方法による治療は、患者の全体的な状態を改善することが分かった。

30

【0051】

治療を開始する前に、癌が既に進行している程度によって、治療の期間は異なる。可能な限り早期に、最も有利には癌の初期段階において治療を開始することが望ましい。しかし、治療的薬剤の有害な又は不快な副作用は、観察されなかった。

【0052】

I.) 本発明の注入液による処置の例

-ケトグルタル酸	9.0 g/l
5-ヒドロキシメチルフルフラール	3.0 g/l。

40

【0053】

N-アセチル-セレノ-L-メチオニン	2.0 mg/l
N-アセチル-L-メチオニン	100 mg/l
グルコース	30.0 g/l

pHの調整のためにNa⁺及びK⁺。

注入液は0.5Lの単位で充填した。

【0054】

全ての患者は、次の方法で治療した。

注入治療の初めにおいて、最初の3日間は、0.5Lの注入液がそれぞれ投与され、4日目以降は、それぞれの患者は、0.5Lの注入液を2回処置され、各注入液は3時間の

50

間で投与される。このタイプの投与は、注入液治療の終わりまで継続される。治療の開始時及び治療後の結果は、コンピューター断層撮影像で判定及び分析され、必要であれば腫瘍マーカーが用意された。特殊なケース（食道癌腫）では、この判定は内視鏡検査によって行った。

【0055】

<ケース1：M.G.，女性：>

この患者は、1975年に乳癌の手術を受けており、2001年に、胸膜の生検（乳癌reacher）と関連して検出された再発の徴候があり、これは、体幹骨格における多発性骨転移及び2.1~1.1 cmサイズの肝臓転移に関係した。

【0056】

これらの症状は、ホルモン治療によって処置された。病態はさらに発達し、2002年の6月に、リンパ管腫（lymphangiosis）並びに肺塞栓症が診断され、これはエピルピシン及びタキソテルを用いた複合化学療法で、2002年の6月から10月まで治療された。これらの治療は、しかしながら、障害を退行させなかった。

【0057】

2002年の11月に、患者は、治療の範囲外に分類され、患者を徹底的に検査する医師ラルフハーヴェグの所へ行った。肝臓転移は、肝臓の隆起で測定され、肋骨転移は、右側の7番目及び9番目の肋骨で測定された。

【0058】

リンパ管癌腫もさらに検出された。この疾病は、以前の検査と比較して進行していることが発見された（医師E.パートル、クランケンハウス キッツヴェッヘル病院、医師スケモイグル、テルフの研究室の検査報告）。それらの徴候は、とりわけ腫瘍マーカーCA15-3で上昇し、これは2002年11月20日で55.4 U/mlであり、2002年12月19日までに102.1 U/mlに上昇した。

【0059】

2003年1月9日に注入治療が開始された。毎日の治療が、2003年2月7日を含めるまで継続された。

【0060】

コンピューター断層撮影法（CT）を用いたポイントにおいて、肝臓転移の徴候はなく、肺転移の徴候はなく、肋骨転移の徴候はなく、また、活性なリンパ血管症癌腫症の確かな徴候もなかった。腫瘍マーカーCA15-3は、2002年12月19日に102.1 U/mlに上昇したが、2003年2月4日に35 U/mlに低下した。副作用はなく、痛みの薬物療法は必要なく、患者は完全に移動可能だった。

【0061】

評価：調査部分において、残留腫瘍の徴候なしに腫瘍病態が退行した。

【0062】

続いて脳転移が検出されたが、放射線治療によって外来を基本に治療された。

【0063】

<ケース2：H.I.，50、女性>

不十分に分化した子宮癌G III、Nx 2000年2月第一次診断、その後、2000年6月に腹部の子宮摘出及び子宮付属器摘出術。2002年1月に放射線治療を開始、この一連の放射線治療は異なる領域で変動した：

2002年1月、放射線治療を仙骨に適用し、2002年6月、放射線治療を胸椎12（30 Gy）において開始し、2002年10月に放射線治療を右肩に適用し、2003年2月に放射線を胸椎体10に行った。2003年5月、多発性肺転移が検出された。患者の全体的な状態が悪いために、放射線は中断され、2003年6月9日に、本発明の注入液による治療が着手された。開始時は、5~13.5 mmの多数の肺内転移、14.5 cmサイズの肝臓転移、胸椎12（2.4 cm）の骨転移、腰椎5（2.7 cm）の右側の転移、並びに、首のリンパ節への転移があった。さらに、患者は、90 mgのマンディドール（Mundidol）3 × 1、25 mgのビオックス（Viox）2 × 1、8 mlのベンダルジュース（Vendal juice）（

10

20

30

40

50

アヘン)を必要とし、痛みの薬物療法の継続を必要とした。開始時、患者は横臥状態で搬送されることしかできなかつた。この患者は、10分以上、痛みなくして座る事ができなかつた。治療は2003年6月9日に開始された。次の治療：触診は明らかに、右側の首のリンパ節の腫瘍の退行を示した。肝臓転移の断層撮影的退行が見られた(マーカーレジオン(legion)は7.9×5.1 cmに縮んだ)。可動性は完全に回復し、患者は、彼女の要求を自身で全て満たすことができた。この患者は、1日に3時間立つことができ、自分自身で買い物に行くことができ、さらに彼女の美容師を尋ねることもできた。この痛みの薬物療法は、次の治療であった：

マンディドール 60 mg、3 × 1、ベンダルジュース、必要とされるように2 ml。副作用は存在しなかつた。

10

【0064】

<ケース3：F. J. , 66、女性>

この患者は食道癌であった(e T 3 , c N 1 , M x , G I I I)、さらに、この患者は、治療が困難なII型の真性糖尿病であり、また動脈高浸透性であった。検査の開始時において、歯列から連続する(running)30~35 cmのサイズの狭窄された食道癌が検出された。この癌は、バレット(Barett)-食道における癌腫であった。患者に10 kgの体重減少があり、この患者は、自覚的に疾病の知覚を有した。開始時の可動性は完全だった。痛みの治療は、最初は投与されなかつた。

【0065】

2003年2月13日に、本発明の治療が開始された。治療は、2003年5月13日に、最初のサイクルが終了された。患者の次の治療の検討は、胃カメラで行い、以前の潰瘍(ulcerized)の有意な平板化と癌腫の成長が示された。また、有意な体重増加及び非常に良好な患者の自覚があつた。患者の可動性に制限はなかつた。痛みの薬物療法は必要なく、副作用も観られなかつた。

20

【0066】

<評価>

患者の全体的な状況の疾病改善の逆退行(retrogression)、患者の一般的な知覚の自覚的に有意な改善。2003年3月13日以降、患者はアルファケトグルタル酸/5-ヒドロキシメチルフルフラール飲料で治療された。

【0067】

さらなる治療サイクルが、2003年5月12日から2003年5月17日に行われた。さらに1200 mgの5-フルオウラシル(fluouracil)が投与された。

30

【0068】

<評価>

内視鏡検査に新たなチェックにおいて、さらなる腫瘍の退行が腔内で見られた。このチェックは、狭窄の非存在、及び、嚥下の非困難性を示した。患者の体重は、体重減少の前の開始レベルまで戻った。組織学的モニタリングは、G II IIIへのダウンステージング、及び、内部断層撮影的に、e T 2 - 3段階への退行を示した。以前にCTで表れていたリンパ節転移はもはや検出されなかつた。興味深い点は、追加の化学療法の結果としての骨髄の悪化がそのとき(in time)なかつたということである。

40

【0069】

<ケース4、B. E. 76、女性>

この患者は、遮断された右の腎臓の膀胱癌腫(pT4, N2 = 拡大したリンパ節、M1=遠隔性転移 GIII)と診断された。

【0070】

この患者は、上記の治療を望んだ。組織学的目的のための膀胱生検が、2003年2月4日にオーストリアのインスブルックの大学診療所で採取され、右側の水腎症に関して、元の位置に(in situ)N2、Mx、G I I I の癌腫で少なくともP2の筋肉浸潤性膀胱癌腫を示した(腫瘍の結果としての、右側の腎遮断、腎ステント(スプリント)は、2003年3月17日に導入された(インスブルックの大学診療所)。

50

【0071】

2003年3月19日に、本発明の治療的薬剤による注入治療が始められた。

初期検査：細胞スコープ的 (cytoscopically) に明らかな腫瘍集団が検出され、これは、尿の膀胱へ成長しており、右側のスプリントが正しい場所 (in place) で見つかった。右側の口 (膀胱壁における尿の開口) が確かめられなかった。断層撮影的にも、その口の部分における3.5×2 cmサイズの腫瘍が観察された。また、子宮の浸潤及び直腸の浸潤可能性があった。さらに、中心線から左に5.3 cmの空間の移動が観察された。初期において、痛みの治療は適用されず、可動性も完全だった。

【0072】

2003年3月19日に、注入治療が開始された。本発明の注入液は、2003年3月19日から2003年4月6日、及び、2003年4月8日から2003年4月20日まで投与された。この治療に続いて、腫瘍の細胞スコープ的調査は、有意な退行を示した。尿の通過が明らかに目に見え、残存する膀胱壁は増殖の障害から解放された。断層撮影的に、口の部分の空間の回復が確立された。左の分枝におけるリンパ節の生検は、固体によって湿潤に集中した硬化性の結合組織、或いは、上述の記載のわずかに相違した膀胱癌腫の単細胞湿潤多形細胞複合体を示した。リンパ節における硬化性組織の存在は、化学療法による腫瘍の減少を示した。2003年5月2日のCT検査 (大学診療所) において、リンパ節のモジュラー腫瘍の症状の5.5~4.9 cmの有意な退行が確かめられた。尿の膀胱壁は、高度に精確な測定の状態において、いくらかより顕著であることがわかった。新しく発達したリンパ節は、拡大パラ-大動脈 (enlargement para-aortally) 及びインターアオルトキャバリー (interaortocavally) (最大1.7 cm) と測定、単に発達の過程であることが分かった。口部分の腫瘍の症状の退行もまた、ここで記録された。さらなる検査は、骨転移がないことを示した。一般的な問題として、このCTは病態の退行を示した。退院して、可動性は完全に回復した。退院の後、痛みの薬物療法は全く要求されず、後遺症も全くなかった。

退行は、リンパ節硬化症 (シカトライゼーション (sicatrization)) の組織学的表示と共に発見された。

【0073】

<ケース5：O.H.65, 女性>

この患者は、肝臓転移、肺転移、悪性の、胸水、腹水 (aszites)、白血球減少症、 trombopenia)、及び肝臓破壊の始まりによる血管障害を伴う、転移性の乳癌を併発した。複合性多化学療法的治療 (multiple polychemotherapy treatments) の後、本発明の注入液による治療の開始の少し前に、治療抵抗性形成不全及び血管障害が発達した。最後の化学治療/サイクルに続いた呼吸不全で酸素置換 (4L/分) が必要であった。アザイト (azites) 及び肋膜浸出液は、形成不全に関してポイントタイプ (point type) ではなかった。この患者は動かせずベッドに乗っていた。

【0074】

2003年2月7日~2003年3月6日に、本発明の注入液による治療が行われた。次いで、この患者はアルファ-ケトグルタル酸/5-ヒドロキシメチルフルフラール飲料溶液 (経口的) で引き続き治療された。その後、上記した肝臓転移はもはや検出されなかった (カイツビューエル (Kitzbuehel) 病院で断層撮影によって)。肋膜浸出液及びアザイトは、明らかに抑制され、もはや問題でなかった。酸素置換は、もはや必要なかった。放射線検査は、肺の状況のはっきりとした改善を示した (カイツビューエル (Kitzbuehel) 病院のDr. E. パルトルによって発見されたように)。血栓症における急速な上昇を含む、血液学的なパラメーターのさらなる急速な上昇が検出された。この患者は、完全に可動でき、退院した。

【0075】

<ケース6：P.P., 62, 女性>

転移性気管支癌腫、多発性肺転移、及びリンパ節転移、肺機能制限。

最初、明らかな呼吸不全があったが、痛みの治療はなく、完全に可動性があった。

【0076】

治療は、2003年5月13日から2003年6月13日まで、本発明の注入液で行われた。結果として、右側の空間的な要求（リンパ節転移）が退行し、残った腫瘍質量は安定した。患者の全体的な状態は明らかに改善し、努力に耐える（拡張歩行、及び水泳可能性）能力も改善した。排泄での可動性も完全で、痛みの薬物療法は必要なく、副作用もなかった。腫瘍質量は合計で約50%退行したと示された（CT Dr.E. Part 1、カイツビューエル病院）。

【0077】

<まとめ>

癌の退行、患者の一般的な状態の改善、及び良好状態の知覚における自覚的に明らかな改善。 10

II. EP 326 826 B1に従った処置によるケーススタディ

用いる治療的薬剤の組成：

a) 0.5リットルの容量の注入液は、次を含む。

アルファ-ケトグルタル酸	3.0 g	
5-ヒドロキシメチルフルフラール	1.0 g	
グルコース	25.0 g	
ナトリウムイオン	35.0 mmol	
カリウムイオン	10.0 mmol	
カルシウムイオン	4.0 mmol	20
マグネシウムイオン	2.0 mmol	
亜鉛イオン	0.0365 mmol	
リン酸イオン	20.0 mmol	
塩素イオン	8.0 mmol	

b) 次を含む1リットルの容積の注入液

アルファ-ケトグルタル酸	6.0 g	
5-ヒドロキシメチルフルフラール	2.0 g	
グルコース	50.0 g	
ナトリウムイオン	70.0 mmol	
カリウムイオン	20.0 mmol	30
カルシウムイオン	8.0 mmol	
マグネシウムイオン	4.0 mmol	
亜鉛イオン	0.073 mmol	
リン酸イオン	20.0 mmol	
塩素イオン	16.1 mmol	

c) 次を含む、分割バッグ（portion bag）での飲料用顆粒の形態である経口投与のための製剤

アルファ-ケトグルタル酸	0.75 g	
5-ヒドロキシメチルフルフラール	0.125 g	
ZnO	5.0 mg	40
ふるいにかけられた糖（Sifted sugar）	3.007 g	

この患者は、1日に1リットルか又は0.5リットルの注入を受けた。この投与は毎日行われ、週末には注入が投与されず、経口製剤がそれに代わった。

【0078】

<ケース7：H.C., 女性、1908：>

診断：右乳房の癌。1986年に乳房壁筋肉の除去を含む対症の乳房切除術。1987年1月16日の右腋窩の検査において、腫大したリンパ節が検出された。

この診断の後、患者は、EP 326,826の一連の試験注入液を外来治療患者に投与することに従事していた医師のところに向かった。

【0079】

この患者は明らかに衰弱しつつあり、体重が減少し、またすでにベッドから起き上がれなかった (bed-ridden) ため、1987年5月18日から、彼女は上記の注入液 (a) を1日当たり0.5L処置された。6回の注入の後、彼女は立つ事が可能になり、リンパ節のサイズが減少した。全14回の注入の後、この患者は、経口製剤によるさらなる治療に転換された (c)。この製剤は、6ヶ月の間に日に3処方された。

【0080】

1987年12月4日に、この患者は放射線学的に検査された。肺及び腋窩の部分のいずれにも拡大したリンパ節はもはや観察されなかった。従って、この時点で、良好な予後が予測された。

【0081】

しかしながら1988年に、二つの小さな病巣が手術の癒痕組織に発見された。これらの病巣は、同年の手術で除去された。1989年5月10日、腫瘍が左の乳房になお存在していることがわかった。それは1989年5月20日に除去され、良性であることが判定された。最初の病原性のさらなる痕跡は発見されなかった。

【0082】

<ケース8: B.L., 女性、1912>

この患者も、リンパ腫を伴う乳癌であると診断された。さらに、肝臓転移も発見された。

1989年3月31日に、実験的注入液 (b) の注入による処置が始められた。この処置は、痛みの軽減をもたらしたが、患者は同時に強い黄色の呈色の増大を生じたため、この処置は1989年4月14日に中断された。この患者は、1989年4月29日に死亡した。

【0083】

<ケース9: H.F., 男性、1926>

この患者は、右側に侵入型の乳腺管癌 (pT4BG? M0, No) を有し、右の改変された根治的乳房切断術並びに腋窩のリンパ節切除を順に、1987年2月13日にうけた。手術後の上腹部の断層撮影及び全身骨格シントグラフィ (scintigraphy) は、転移の徴候を示さなかった。

【0084】

全ての問題のために、この患者は、胸部壁放射線を受け、5回目の放射線治療の後に、この患者は、症状がなくなったことが分かった。このリンパ節は、良好な予後を有すると見なされた (1987年4月4日)。1987年8月18日のX線検査で、有痛性の広範な液体のコレクションが右側胸膜空間に可視化された。1987年9月29日に、初めて、骨格転移が認められ、これは、右側胸腔の痛み、腰椎柱の部分の痛み、及び左臀部の部分の痛みをもたらした。

【0085】

1987年10月3日、注入液 a) による注入治療が最初は自宅で開始され、1987年10月5日から、毎日投薬された。1987年10月7日、肺椎骨柱への転移がチェックされた。多発性小骨学的破壊病巣が、実際に全ての肺椎骨体で発見された。さらなる多発性小白点骨学的破壊病巣が、両方の大腿骨頭の部分で、並びに、脚首の骨において発見された。注入は、これらの発見に関わらず繰り返された。代謝又は一般的な状態において有意な変化はなかった。10月19日までに、患者は11回の注入を受けた。この治療は、患者の混乱した状態のために、及び、自発性の骨折のために、この段階において改変された。10月26日に、脳転移の存在が検出された。1987年10月30日にこの患者は死亡した。

【0086】

<ケース10: K.R., 男性、1925>

この患者は、右のアンダーラップド・プロバトリア (underlapped brobatoria) に手術不能の気管支癌腫を有し、完全なメディアスティナム (media stinum) に関係する広範なリンパ節を有し、また、心膜 (心臓 sac) 及び食道における浸潤を有した。この患者は、

10

20

30

40

50

胸郭治療由来であった。注入液 b)、B.P. 75/115、3.0 ミリオン赤血球及び 10.5 Hb カウントによる注入を、1987年8月11日に開始した。この患者は、多発性小葉痛を有し、テムジェシク (Temgesic) を取っていた。また、彼は、筋肉痙攣を患っていた。8月24日、8回目の注入の後、この患者は、効果の調査に「とても」と返答した。短期コースの治療の後の退縮は期待することが難しいため、種々の転移が後退しているか否かは検査されなかった。この注入は、1987年9月7日まで継続された。これは19回の注入であった。親戚の要求で注入治療は中断され、この患者はバルムヘルジゲンブローザー (Barmherzigen Brothers) 病院に移され、そこで患者は1987年9月23日に死亡した。これは、注入治療が患者の一般的な状態を改善したが、体全体の病巣の広範な併発、即ち、リンパ節及びメディアスティナム (media stinum) は、注入治療が中断されたため、殆ど克服できなかったことを示した。

10

【0087】

< ケーススタディの考察 >

パートIの6つのケーススタディは、全てのケースで驚くべき効果を有し、その治療はもっぱら外来治療患者を含み、よって、種々の異なる転移のための進歩した方法である。

【0088】

例えば、ケーススタディ1の女性患者のケースを考えると、この患者は、1975年に乳癌のための手術をすでに受けており、また、2002年に、肝臓及び骨の転移という形で、肝臓及び骨の急速な併発を有する胸膜癌腫 (pleurotus carcinoma tosa) という形での再発の徴候を有し、これは化学療法によって攻撃できず、この患者のケースは、非常に特殊であるとみなすことができる。これらの進行性病態の大きい特徴の全てが、本発明の融合治療を1ヶ月継続することにより強く攻撃されるため、治療後の検査の一部としての断層撮影像による検査において、リンパ節併発がもはや検出されないのみならず、肝臓転移及び基礎的な骨における多発性骨転移も検出されなかった。同様に、患者の可動性及び一般的な福祉も非常に良好であった。この患者は、EP 326 826 B 1の治療には、そのような治療は肝臓及び骨転移に効果的でないために (ケーススタディ8参照)、反応しないであろうと思われた。

20

【0089】

同じ状況で、骨転移のケースも、EP 326 826 B 1による注入では攻撃できなかった。これは、ケーススタディ9で明白にみることができ、どの骨転移も長期間に渡って明らかでなかった。注入治療は、転移が気づかれないときにまず開始された。注入治療は、腰椎柱における骨転移の診断のわずか4日前に始められた。さらなる治療にも関わらず、骨転移は急速に広がった。患者の死の10日前に、注入治療が開始され、この治療の実行医 (treating practitioner) は、骨転移が攻撃されないであろうことは彼には明らかであり、この治療を一般的な状態の改善のためだけに及ぼした。この溶液によって、肝臓及び骨転移が攻撃でき、排除さえできるという事実は、気管支癌に関係するケーススタディ6で明らかであるように、乳癌を制限しない従来既知の溶液によって生じたものではない。反対に、ケーススタディ10からは、気管支癌腫をも有する患者が、EP 326 826 B1に従う注入治療が良好状態の一般的な改善をもたらす場合だけでなく、病態の病巣の広範な併発が発達を制限されるのみならずそれらの排除さえされる場合にも、治療されうることを、明らかにしている。

30

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 03/50712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/194 A61K31/341 A61K31/351 A61K31/05 A61K31/198 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, PAJ, WPI Data, BIOSIS, PASCAL, FSTA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 006 551 A (GROKE KARL ET AL) 9 April 1991 (1991-04-09) the whole document	1-17
A	DE 35 42 309 A (CARDONA FEDERICO DR) 4 June 1987 (1987-06-04) page 2, line 1-38 page 5, line 22-30,53-59 page 6, line 24-27,58-61	1-17
A	WO 00 67762 A (ANTICANCER INC) 16 November 2000 (2000-11-16) page 1, line 5-11,13,14,23-26 page 2, line 13-16	1-17
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
17 February 2004		04/03/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Houyvet, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/50712

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>KARNBROCK W ET AL: "A new efficient synthesis of acetyltelluro- and acetylselenomethionine and their use in the biosynthesis of heavy-atom protein analogs" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 1996 UNITED STATES, vol. 118, no. 4, 1996, pages 913-914, XP002270592 ISSN: 0002-7863 cited in the application page 913, column 1, paragraphs 1,2; figure 1 -----</p>	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/50712

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5006551	A	09-04-1991	AT 393221 B	10-09-1991
			AT 21888 A	15-02-1991
			AT 74006 T	15-04-1992
			DE 58901002 D1	30-04-1992
			DK 47089 A	15-09-1989
			EP 0326826 A1	09-08-1989
			ES 2033021 T3	16-07-1996
			JP 1226810 A	11-09-1989
DE 3542309	A	04-06-1987	DE 3542309 A1	04-06-1987
WO 0067762	A	16-11-2000	AU 4711100 A	21-11-2000
			CA 2372992 A1	16-11-2000
			EP 1176968 A2	06-02-2002
			JP 2002544166 T	24-12-2002
			WO 0067762 A2	16-11-2000
			US 2003045496 A1	06-03-2003
US 6653278 B1	25-11-2003			

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

 Internationaler Aktenzeichen
 PCT/EP 03/50712

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/194 A61K31/341 A61K31/351 A61K31/05 A61K31/198 A61P35/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, EMBASE, PAJ, WPI Data, BIOSIS, PASCAL, FSTA		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 006 551 A (GROKE KARL ET AL) 9. April 1991 (1991-04-09) das ganze Dokument ---	1-17
A	DE 35 42 309 A (CARDONA FEDERICO DR) 4. Juni 1987 (1987-06-04) Seite 2, Zeile 1-38 Seite 5, Zeile 22-30,53-59 Seite 6, Zeile 24-27,58-61 ---	1-17
A	WO 00 67762 A (ANTICANCER INC) 16. November 2000 (2000-11-16) Seite 1, Zeile 5-11,13,14,23-26 Seite 2, Zeile 13-16 ---	1-17
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 17. Februar 2004		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 04/03/2004
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Houyvet, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internationaler Aktenzeichen
 PCT/EP 03/50712

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	KARNBROCK W ET AL: "A new efficient synthesis of acetyltelluro- and acetylselenomethionine and their use in the biosynthesis of heavy-atom protein analogs" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY 1996 UNITED STATES, Bd. 118, Nr. 4, 1996, Seiten 913-914, XP002270592 ISSN: 0002-7863 in der Anmeldung erwähnt Seite 913, Spalte 1, Absätze 1,2; Abbildung 1 -----	1-17

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Patentzeichen

PCT/EP 03/50712

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5006551	A	09-04-1991	AT 393221 B 10-09-1991
			AT 21888 A 15-02-1991
			AT 74006 T 15-04-1992
			DE 58901002 D1 30-04-1992
			DK 47089 A 15-09-1989
			EP 0326826 A1 09-08-1989
			ES 2033021 T3 16-07-1996
			JP 1226810 A 11-09-1989
DE 3542309	A	04-06-1987	DE 3542309 A1 04-06-1987
WO 0067762	A	16-11-2000	AU 4711100 A 21-11-2000
			CA 2372992 A1 16-11-2000
			EP 1176968 A2 06-02-2002
			JP 2002544166 T 24-12-2002
			WO 0067762 A2 16-11-2000
			US 2003045496 A1 06-03-2003
			US 6653278 B1 25-11-2003

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
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

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100109830
弁理士 福原 淑弘

(74) 代理人 100095441
弁理士 白根 俊郎

(74) 代理人 100084618
弁理士 村松 貞男

(74) 代理人 100103034
弁理士 野河 信久

(74) 代理人 100092196
弁理士 橋本 良郎

(74) 代理人 100100952
弁理士 風間 鉄也

(72) 発明者 グローケ、カール
オーストリア国、エー - 8 0 6 3、エッゲルスドルフ、トラグベルクシュトラーゼ 4 7

(72) 発明者 ヘルビク、ラルフ
オーストリア国、エー - 6 3 6 3 ベステンドルフ、ビッヒリング 2 0 6

(72) 発明者 フェルディナント、ペーター
オーストリア国、エー - 8 0 4 3 グラーツ、ハンス - フリッツ - ベーク 2 6

F ターム(参考) 4C076 AA01 AA12 AA31 AA36 BB01 BB13 BB29 CC27 DD40 DD59
DD67 FF04 FF09 FF33 FF52
4C206 AA01 AA02 DA36 JA28 JA80 MA03 MA05 MA36 MA37 MA51
MA54 MA55 MA61 MA72 MA80 MA86 NA02 NA05 NA09 NA10
NA14 ZB26