

(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2008-514556

(P2008-514556A)

(43) 公表日 平成20年5月8日(2008.5.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 35/14 (2006.01)</b>	A 6 1 K 35/14	C 4 C 0 8 7
<b>A 6 1 P 31/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/04	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 17/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00	
<b>A 6 1 P 17/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-532768 (P2007-532768)	(71) 出願人	506126255 サラマ, ゴーセル, ベー.
(86) (22) 出願日	平成17年9月26日 (2005. 9. 26)		ドイツ, 1 3 4 6 5 ベルリン, アンスガ ールシュトラーセ 1 3
(85) 翻訳文提出日	平成19年5月21日 (2007. 5. 21)	(74) 代理人	100088904 弁理士 庄司 隆
(86) 国際出願番号	PCT/DE2005/001729	(74) 代理人	100124453 弁理士 資延 由利子
(87) 国際公開番号	W02006/032269	(74) 代理人	100135208 弁理士 大杉 卓也
(87) 国際公開日	平成18年3月30日 (2006. 3. 30)	(72) 発明者	サラマ, ゴーセル, ベー. ドイツ, 1 3 4 6 5 ベルリン, アンスガ ールシュトラーセ 1 3
(31) 優先権主張番号	10/948, 753		
(32) 優先日	平成16年9月24日 (2004. 9. 24)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	04090376. 7		
(32) 優先日	平成16年9月24日 (2004. 9. 24)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1 O k D a未滴の血液成分を含む医薬品ならびに免疫系の障害を予防および処置するためのその使用

## (57) 【要約】

【課題】 本発明は、タンパク質、ペプチドおよび/またはペプチド成分の組成物、該組成物を含む医薬品、該組成物の製造方法および、ヒト、動物および/または、病原性の改変および/または細胞性免疫不全、特に癌、敗血症またはアレルギー反応を有する患者の予防または治療における、細胞増殖抑制剤治療、化学療法および/または放射線療法と共同のその使用に関する。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

患者の細胞性免疫不全を処置するための組成物の製造方法であって、細胞性血液成分、特に白血球をホモジナイズする段階、ホモジナイズ済み生成物を凍結乾燥する段階、および 10,000 Da を超える分子量を有する成分を除去する段階を含む方法。

## 【請求項 2】

まず白血球濃縮物を製造し、次いでそれを透析し、次いで前ろ過、限外ろ過および好ましくはその後の低温殺菌に付することを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

以下の段階を特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の方法：

- a) 凍結 - 解凍サイクルおよび / または超音波処理を使用して細胞性血液成分をホモジナイズする段階；
- b) a) で得られたホモジネートを凍結乾燥する段階；
- c) b) で得られた凍結乾燥物を前ろ過する段階；
- d) c) で得られた前ろ過物を限外ろ過する段階；
- e) d) で得られた限外ろ過物を滅菌ろ過する段階；
- f) e) で得られた滅菌ろ過物を低温殺菌する段階；
- g) f) の低温殺菌済み生成物を滅菌する段階；および
- h) g) の滅菌生成物を凍結乾燥する段階。

10

## 【請求項 4】

溶液を加えて、特にバッファー、塩、ビタミン、糖誘導体、酵素および / または植物抽出物を加えて凍結乾燥を実行することを特徴とする、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

20

## 【請求項 5】

得られた組成物またはその誘導体もしくはホモログを製薬的に許容される担体とともに製剤化する段階をさらに含むことを特徴とする、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 に記載の方法を使用して取得することができる組成物。

## 【請求項 7】

ユビキチン特異的プロテアーゼ 32 (ubiquitin-specific protease 32)、陽性補助因子 2 グルタミン / Q - リッチ結合型タンパク質 (positive cofactor 2 glutamine/Q-rich associated protein)、カドヘリン (cadherin)、転写因子 G A T A - 2 (transcription factor GATA-2)、推定クロマチン構造調節因子 (putative chromatin structure regulator)、C U E ドメイン含有物 1 (CUE domain containing 1)、S U P T 6 H タンパク質 (SUPT6H protein)、インターロイキン - 18 受容体 1 前駆体 (interleukin-18 receptor1 precursor)、インターロイキン - 1 受容体様タンパク質およびムチン 4 および / またはテネイシン M (interleukin-1 receptor-like protein and mucin 4 and/or tenascin M)、一過性受容器電位カチオンチャネル (transient receptor potential cation channel)、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ / ホスホジエステラーゼ (ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase)、クロマチンの S W I / S N F 関連マトリックス結合型アクチン依存性調節因子 (SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin)、S W I / S N F クロマチン調節複合体サブユニット O S A 1 B 1 2 0 (SWI/SNF chromatin-modulating complex subunit OSA1 B120)、O S A 1 核タンパク質 (OSA1 nucleoprotein)、A T P アーゼ (ATPase)、H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> 交換ポリペプチド (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> change polypeptide)、ジンクフィンガータンパク質 174 (zinc-finger protein 174)、I g 重鎖 V 領域 (Ig heavy chain V region)、A D A M T S - 3 前駆体 / デスインテグリン様タンパク質およびメタロプロテアーゼ (ADAMTS-3 precursor/des integrin-like and metalloprotease)、凝固因子 I I (トロンビン) 受容体様タンパク質 3 (coagulationfactor II (thrombin) receptor-like 3)、ジアシルグリセロールキ

30

40

50

ナーゼ - シータ (diacylglycerol kinase-theta)、p 2 5 0 R (p250R)、S W I / S N F クロマチン再調節複合体サブユニット O S A 2 (SWI/SNF chromatin-remodulating complex subunit OSA2)、メタロホスホエステラーゼ (metallo-phosphoesterase)、A M P デアミナーゼ (AMP deaminase)、 $\alpha$ -マンノシダーゼ ( $\alpha$ -mannosidase)、カドヘリン - 9 (cadherin-9)、N i k 関連キナーゼ (Nik-related kinase)、 $\beta$ -1 B - アドレナリン受容体 ( $\beta$ -1B-adrenergic receptor)、B R C A 1 結合型タンパク質 (BRCA1-associated protein)、C D 9 9 抗原様タンパク質 2 アイソフォーム E 3 - E 4 (CD99 antigen-like 2 isoform E3-E4)、S W H C F 含有ペプチドおよび/または F A T 様カドヘリン - F A T J (SWHCF-comprising peptide and/or FAT-like cadherin-FATJ)、A T P 結合カセット (ATP binding cassette)、ヌクレオポリン 1 5 3 k D a (nucleoporin 153 kDa)、E L K 3 タンパク質 (ELK3 protein)、タンパク質 E L K - 3 E T S ドメイン (protein ELK-3 ETS domain)、A T P アーゼ (ATPase)、銅輸送プロテインキナーゼ (copper-transporting protein kinase)、タンパク質チロシンホスファターゼ (protein-tyrosine phosphatase)、無翅型 M M T V 組込み部位ファミリー (wingless type MMTV integration site family)、M Y C 結合タンパク質 2 (MYC binding protein 2)、キュリン 7 (cullin 7)、溶存キャリアファミリー 5 (ヨウ化ナトリウム共輸送体) メンバー 5 (dissolved carrier family 5 (sodium iodide symporter) member 5)、グルタミン酸リッチ W D 反復含有物 1 (glutamate-rich WD repeat containing 1)、M A P キナーゼ相互作用性セリン/スレオニンキナーゼ 1 (MAP kinase-interacting serine/threonine kinase 1)、A T P 結合カセット (ATP binding cassette)、N O V プレキシン A 1 タンパク質および/または E 3 ユビキチンリガーゼ S M U R F 2 (NOV plexin A1 protein and/or E3 ubiquitin ligase SMURF2)、アシル - C o A シンセターゼ (acyl-CoA synthetase)、エストロゲンスルホトランスフェラーゼ (estrogen sulfotransferase)、2, 4 - ジエノイル C o A レダクターゼ 1 前駆体 (2,4-dienoyl CoA reductase 1 precursor)、4 - エノイル C o A レダクターゼ (4-enoyl CoA reductase)、クラウディン 1 0 アイソフォーム b (claudin 10 isoform b)、D M B T 1 (DMBT1)、細胞外リンカードメイン含有物 1 (extracellular linker domain containing 1)、リンパ管内皮細胞特異的ヒアルロン受容体 L Y V E - 1 (lymphatic vessel endothelial cell-specific hyaluron receptor LYVE-1)、R h o - G T P アーゼ活性化タンパク質 8 アイソフォーム 2 (Rho-GTPase-activating protein 8 isoform 2)、デスインテグリン様タンパク質およびメタロプロテアーゼ (レプロリシン型) (トロンボスポンジン 1 型モチーフを有する) (desintegrin-like and metalloprotease (reprolysine type) with thrombospondin type 1 motif)、I g 重鎖 V 領域 (Ig heavy chain V region)、A S 1 2 タンパク質 (AS12 protein)、ミトコンドリアリボソームタンパク質 S 9 (mitochondrial ribosomal protein S9)、2 8 S リボソームタンパク質 S 9 (28S ribosomal protein S9)、プロテインキナーゼ基質 M K 2 S 4 (protein kinase substrate MK2S4)、N P 2 2 0 (NP220)、推定 G タンパク質共役受容体 (putative G protein-coupled receptor)、ダイニン (dynein)、軸糸ヘビーポリペプチド 5 (axonemal heavy polypeptide 5)、N - アシルホスファチジルエタノールアミン加水分解ホスホリパーゼ D (N-acylphosphatidyl ethanolamine-hydrolyzing phospholipase D)、ロイコトリエン B 4 受容体 (leukotriene B4 receptor)、G タンパク質共役受容体 1 6 (G protein-coupled receptor 16)、プロタンパク質コンバーターゼサブチリシン/ケキシン 1 型インヒビター C M K R L 1 (proprotein convertase subtilisin/kexintype 1 inhibitor CMKRL1)、二重特異性チロシンリン酸化調節型キナーゼ 3 (dual-specific tyrosine phosphorylation-regulated kinase 3)、調節性赤血球キナーゼ (ロングフォーム) (regulatory erythroid kinase (long form))、D Y R K 3 タンパク質 (DYRK3 protein)、I g ラムダ鎖 V - V I I 領域 (M o t) - ヒト (Ig lambda chain V-VII region (Mot) - human)、グルタチオンレダクターゼ (glutathione reductase)、ミトコンドリア前駆体 (mitochondrial precursor)、コラーゲンアルファ 1 (X V I) 鎖前駆体 (collagen alpha 1 (XVI) chain precursors)、1 1 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 (11- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1)

、インスリン受容体基質2 (insulin receptor substrate 2)、Vaultポリ (ADP-リボース)ポリメラーゼ (VPARP) (Vault poly(ADP-ribose) polymerase (VPARP))、カルシウム/カルモジュリン依存性3',5'-環状ヌクレオチド (calcium/calmodulin-dependent 3',5'-cyclic nucleotides)、ジンクフィンガータンパク質161 (zinc-finger protein 161)、H2.0様ホメオボックス-1 (H2.0-like homeobox-1)、H2.0 (ショウジョウバエ)様ホメオボックス-1 (H2.0 (drosophila)-like homeobox-1) および/またはサイトキネシス6のデディケーター (dedicator of cytokinesis 6)を含む、請求項6に記載の組成物。

【請求項8】

インターロイキン-18受容体1前駆体、インターロイキン-1受容体様タンパク質およびムチン4、一過性受容器電位カチオンチャネル、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ、クロマチンのSWI/SNF関連マトリックス結合型アクチン依存性調節因子、SWI/SNFクロマチン調節複合体サブユニットOSA1B120、OSA1核タンパク質、MYC結合タンパク質2、キュリン7、溶存キャリアファミリ-5 (ヨウ化ナトリウム共輸送体)メンバー5、グルタミン酸リッチWD反復含有物1、MAPキナーゼ相互作用性セリン/スレオニンキナーゼ1、ATP結合カセット、DMBT1、細胞外リンカードメイン含有物1、リンパ管内皮細胞特異的ヒアルロン受容体LYVE-1、Rho-GTPアーゼ活性化タンパク質8アイソフォーム2、デスインテグリン様タンパク質およびメタロプロテアーゼ (レプロリシン型) (トロンボスポンジン1型モチーフを有する)、AS12タンパク質、ミトコンドリアリボソームタンパク質S9、28Sリボソームタンパク質S9、プロテインキナーゼ基質MK2S4、NP220、推定Gタンパク質共役受容体、ダイニン、軸系、ヘビーポリペプチド5、N-アシルホスファチジルエタノールアミン加水分解ホスホリパーゼD、ロイコトリエンB4受容体、Gタンパク質共役受容体16、プロタンパク質コンバーターゼサブチリシン/ケキシン1型インヒビターCMKRL1、二重特異性チロシンリン酸化調節型キナーゼ3、調節性赤血球キナーゼ (ロングフォーム)、DYRK3タンパク質、Igramダ鎖V-VII領域 (Mot)-ヒトを含む、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

請求項6~8に記載の組成物を、場合により製薬的に許容される担体とともに含む医薬品。

【請求項10】

担体が、充填剤、錠剤分解物質、結合剤、保湿剤、増量剤、溶解遅延剤、吸収促進剤、湿潤剤、吸着剤および/または滑沢剤を含む群から選択されることを特徴とする、先行する請求項に記載の医薬品。

【請求項11】

カプセル、錠剤、コーティング錠、坐剤、軟膏、クリーム、注射用溶液および/または注入溶液であることを特徴とする、先行する請求項のいずれかに記載の医薬品。

【請求項12】

膈および/または肛門坐剤、パッドおよび/またはフォームであることを特徴とする、先行する請求項のいずれかに記載の医薬品。

【請求項13】

リボソーム、シオソーム (siosomes) および/またはニオソームに封入されていることを特徴とする、先行する請求項のいずれかに記載の医薬品。

【請求項14】

薬物として使用するための請求項6~8に記載の組成物および/または請求項9~13のいずれかに記載の医薬品を、場合によりキットの成分の組み合わせおよび/または取扱いに関する情報とともに含むキット。

【請求項15】

患者の細胞性免疫についての病原性の改変、特に細胞性免疫不全、特にICD10コードD84.8に準じる改変を処置するための薬物の製造における、請求項6~8に記載の組成物およ

10

20

30

40

50

び / または請求項 9 ~ 13 のいずれかに記載の医薬品の使用。

【請求項 16】

薬物を、細胞増殖抑制剤治療、化学療法および / または放射線療法と組み合わせて、患者と接触させることを特徴とする、先行する請求項に記載の使用。

【請求項 17】

経口、経膈、経直腸、鼻腔、局所、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内経路で、注射によって、ならびに / あるいは注入によって接触を実行することを特徴とする、先行する請求項に記載の使用。

【請求項 18】

薬物を、重大な事故の前および / または後に、特に二次的障害、好ましくは敗血症を予防するために、ヒト、動物および / または患者と接触させることを特徴とする、先行する請求項のいずれかに記載の使用。

10

【請求項 19】

核、生物学的、化学的および / または放射性物質および / または材料での事故に関連する、特にヒトおよび / または動物が該物質および / または材料に接触した場合の、予防および治療における、先行する請求項のいずれかに記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の説明

20

本発明は、血液の細胞性構成要素の 10,000 Da 未満の分子量を有するペプチドおよび / またはタンパク質成分の組成物、該組成物を含む医薬品、該組成物の製造、細胞性免疫不全、特に癌、敗血症、アレルギー反応の処置におけるその使用、および例えば細胞増殖抑制剤または高エネルギー放射線を使用する癌患者の処置における該医薬品の予防的な使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒトまたは動物の環境には、多数の感染性微生物、例えばウイルス、細菌、真菌、および寄生虫が含まれる。さらにまた、代謝の、特に細胞分裂の、障害または改変は、個体に対して、環境の影響への対応はさておき、自身で病理学的過程に対処する必要性を課すであろう。それは、例えば自己免疫、癌性疾患、または良性ポリープ形成の場合にである。これらの過程、すなわち外部および内部の影響への対応は、例えば、環境から個体に侵入する可能性がある病原体に対する反応を反映する炎症性反応の場合のように、概して相互作用の影響下にあり、それは細胞を増殖させる。

30

【0003】

前述の過程は病理学的損傷を生じさせることがあり、生物の防御系と無制御に相互作用する場合には、個体、すなわち宿主を死滅させる能力がある。通常、病原体との闘争は限られた期間にしかおよばないが、そのような限られた期間内でさえ、生物における恒久的な損傷を生じさせることがある。これらの反応のかかる期間制限は免疫系に起因し、特に、それは個体の防御系である。

40

【0004】

環境の影響または個体内の病原性の変化に対する個体の免疫応答は 2 つの主要な群：体液性および細胞性の免疫応答に分類することができるが、疾患または回復期の特定の過程を前記 2 種の免疫応答のいずれかに明確に割り当てることはできないことが多い。その理由は、これらの過程が相互作用し、互いに依存的であるからである。用語「細胞媒介性免疫」は、元々、生物、通常は細胞内病原体に対する局所反応に関して造り出されたものであり、その反応はリンパ球および貪食細胞に主に起因し、程度は低い、体液性免疫の部分である抗体に起因する。しかし一方で、細胞媒介性免疫という用語は、抗体が中心的な役割を果たさない任意の免疫応答に関して使用される。細胞媒介性および抗体媒介性の反応は別々に考えることができない。その理由は、抗体、例えば多数の細胞媒介性反応にお

50

いて媒介要素の機能を担う抗体の形成にも細胞が関与しているからである。

【0005】

実際、もし種々の様式で細胞の反応に影響する能力を有する抗体が、存在しないか、あるいは最適以下の量でしか存在しなければ、本発明の意義での細胞媒介性反応は開始されないであろう。

【0006】

より具体的には、細胞性免疫応答は、マクロファージ、B細胞、T細胞、リンパ球、NK細胞、単球および多数の他の細胞と関連している。

【0007】

前述の細胞は、サイトカイン、例えばTNF、M-CSFまたはGM-CSFの放出を担う。細胞、サイトカイン、ならびに環境の影響および個体自身の反応、例えば体液性免疫の複合作用の結果：

- 殺菌性および殺腫瘍性活性；
- 炎症性反応および発熱；
- リンパ球の活性化；および
- 組織再編成および組織損傷が生じる。

【0008】

その結果、微生物、多細胞性寄生体が破壊され、さらにまた、腫瘍細胞が破壊され、発熱反応が生じるであろう。

【0009】

免疫防御の前記部分の多様な機能を考慮して、この系の活性を増大させる多数の試みが実施された。予防的な様式でその部分の免疫防御の効率を改善すると、例えば患者が重大な事故に遭った場合、または大手術が計画された場合、または患者が細胞増殖抑制剤または放射線療法で処置されていた場合に、特に有益であるようであった。その仮定は、細胞性免疫応答の改善が、新規感染または追加の転移を予防するか、あるいは敗血症および炎症性過程に対して好都合な影響を有するであろうというものであった。

【0010】

特に、自己免疫疾患、例えば乾癬、アトピー性湿疹、関節リウマチまたは若年性糖尿病の処置において、患者の細胞性免疫応答が改善されれば、優れた治療選択肢が利用可能であると考えられた。

【0011】

特に癌の場合、細胞性免疫系の役割に関する知識の増加によって新規治療アプローチが提供されている。いわゆる「癌ワクチン接種」を利用して、ねらい澄ました様式で内因性の細胞性防御系を腫瘍細胞に向ける試みが実施されている。癌の場合、以前の細胞性免疫療法の目的は、腫瘍による免疫系の障害を排除し、腫瘍に対する細胞傷害性T細胞を活性化することであった。しかし、これらの過程は依然として自己免疫性反応の危険性と関連している。

【0012】

周知の方法には、まず血液または骨髄から免疫細胞を単離する段階、体外の試験管中で培養する段階、および患者に戻す段階が含まれる。この方法は、自身の身体由来の細胞（自己細胞）または外来性ドナー由来の細胞（同種細胞）を使用して行うことができる。ドナーおよびレシピエント由来の細胞間の差異が大きいほど、移植細胞が腫瘍細胞を認識する能力を有する可能性が高くなる。

【0013】

特に細胞性免疫応答を増大させる別の方法は樹状細胞の投与である。樹状細胞は免疫応答の活性化において主要な機能を担う。それらは、単一より多数の細胞が関与する著しい反応が生じる様式で、腫瘍細胞を他の細胞から識別する特別な特徴を免疫系に与える。

【0014】

樹状細胞は、特定の患者から採取され、ねらい澄ました様式で腫瘍細胞またはその部分と組み合わせられ、その後、患者に戻される。体内では、上記のように導入された樹状細胞

10

20

30

40

50

が、腫瘍細胞断片を提示し、それによって腫瘍に対する免疫反応を誘発することが意図される。

【0015】

骨髄または血液由来の幹細胞の移植は細胞性免疫療法の別の選択肢である。元々、幹細胞の移植は、高用量の化学療法処置または放射線によって破壊された白血病患者の骨髄を再生するために導入された。しかし、外来性ドナーから移植された細胞もまた、癌細胞に対する直接の効果を有することが発見された。その効果の明確な根拠は、それらがそのすべての組織特性においてレシピエントの細胞と実質的に決して一致しないということである。したがって、ドナー細胞によって形成された患者のいわゆる新規細胞性免疫系は、残存する白血病細胞を外来性細胞として認識し、それらと戦う。

10

【0016】

しかし、細胞性免疫応答の活性化は高度に制御された過程であり、高レベルの生化学的エネルギーを必要とし、さらに、自己免疫性反応の危険性と関連している。したがって、そのような臨床介入には、患者に対する不都合および副作用の危険性が伴う。

【0017】

さらに、当技術分野では、血液産物から取得され、免疫系の治療的活性化に使用できる種々の物質が開示されている。WO 89/06538 A (特許文献1)は、パパイン加水分解およびアルコール変性に付された全血の組成物を開示している。WO 89/06538 (特許文献1)に記載の組成物を用いると、特定条件下でのみ創傷治療が可能である。その理由は、該化合物が実際にはいくつかの副作用を有するからである。

20

【0018】

先行技術の説明では、US 4,384,991 (特許文献2)は、約25種の異なる細胞抽出物を開示している。そのすべての抽出物は本質的に白血球から取得される。すなわち、当業者は、そのような細胞から取得される種々の組成物の存在をこの特許から推測することができる。とりわけ、US 4,384,991 (特許文献2)に記載の組成物は、各製造過程またはその出発材料に起因するその純度の程度において互いに異なっている。特に有益な様式では、出発材料としてウマまたは子ウシ白血球が使用される。ウマおよび子ウシ由来の出発材料からの細胞抽出物は治療用の製品の取得に適切である。しかし、US 4,384,991 (特許文献2)に記載の教示内容の本質は純粋な単一ペプチドの単離である。いわゆるフィンガープリントの特徴によって、このペプチドは高純度分子として特徴付けられる。高純度の単離は、クリーニング段階、例えばイオン交換クロマトグラフィーまたはろ紙電気泳動を用いて達成される。しかし、ウマまたは子ウシ白血球由来の純粋なペプチドは、治療での使用との関連でいかなる特定の効果をも示していない。

30

【0019】

また、開示されているペプチドを含有する未処理の抽出物は特定の効果を有するが、このフラクションの必要量は非常に高いので、実際には当業者はそれらを使用できない。さらにまた、精製済みペプチドに関してのみ毒性効果の不存在が報告されているので、そのペプチドの取得元である未処理の抽出物がそのような有益な特性を有さないことを想定する必要がある。

【0020】

US4,384,991 (特許文献2)に記載の未処理のフラクションは、アセトンで洗浄され、次いで凍結乾燥される。(WO 89/06538 (特許文献1)で加水分解およびアルコール処理が行われるように)アセトン処理の結果、未処理のフラクションのタンパク質成分の構造変化が生じる。特に、所望のペプチドの単離は顆粒球上での蓄積によって達成され、すなわちリンパ球および単球の分離が達成される。ウマまたは子ウシ血液由来の顆粒球抽出物は、実際には、意図した様式で使用することができない。その理由は、高濃度でしか特定の効果を有さないようであるからであり、さらに毒性効果を有するからである。

40

【0021】

EP 0140 134 (特許文献3)は、哺乳類の器官由来または細胞培養物由来の抽出物を開示している。さらに、新鮮な子ウシ血液または子ウシ血液の血清から取得される細胞培養

50

物の抽出物が上記文献で開示されている。本質的に、開示されている組成物は、子ウシ血液の血清、新鮮な子ウシ血液または脱線維素子ウシ血液であり、10,000 Daを超えるサイズを有する成分を欠いている。そのような抽出物は標的生物において望ましくない防御反応を生じさせる。

【特許文献1】WO 89/06538 A

【特許文献2】US 4,384,991

【特許文献3】EP 0140 134

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0022】

したがって本発明の目的は、前述の先行技術の欠点を含まない技術的教示内容を提供し、特に細胞性免疫応答の障害に起因する疾患、例えば敗血症、腫瘍疾患、湿疹、乾癬、神経皮膚炎および自己免疫疾患の容易で、安全で、かつ効率的な処置を可能にすることである。本発明の別の目的は、技術的教示内容、特に医薬品であって、重大な事故の場合に予防的な様式で、さらにまた、化学療法剤および/または放射線を使用する処置において、好ましくは細胞性免疫応答の改善によって、患者の全般状態を最適化するために、患者に投与できる医薬品を提供することである。さらに別の本発明の目的は、ショックおよび/または身体的、情動性、神経性、病理学的または放射能効果の結果である疲労症候群の予防的使用および/または処置のための物質を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0023】

本発明の技術的な目的は、特に以下のものの全体および/または部分を含む組成物を製造するための請求項1に記載の方法によって達成される：ユビキチン特異的プロテアーゼ32 (ubiquitin-specific protease 32)、陽性補助因子2グルタミン/Q-リッチ結合型タンパク質 (positive cofactor 2 glutamine/Q-rich associated protein)、カドヘリン (cadherin)、転写因子GATA-2 (transcription factor GATA-2)、推定クロマチン構造調節因子 (putative chromatin structure regulator)、CUEドメイン含有物1 (CUE domain-containing 1)、SUPT6Hタンパク質 (SUPT6H protein)、インターロイキン-18受容体1前駆体 (interleukin-18 receptor 1 precursor)、インターロイキン-1受容体様タンパク質およびムチン4および/またはテネイシンM (interleukin-1 receptor-like protein and mucin 4 and/or tenascin M)、一過性受容器電位カチオンチャネル (transient receptor potential cation channel)、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ (ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase)、クロマチンのSWI/SNF関連マトリックス結合型アクチン依存性調節因子 (SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin)、SWI/SNFクロマチン調節複合体サブユニットOSA1 B120 (SWI/SNF chromatin-modulating complex subunit OSA1 B120)、OSA1核タンパク質 (OSA1 nucleoprotein)、ATPアーゼ (ATPase)、H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>交換ポリペプチド (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> change polypeptide)、ジンクフィンガータンパク質174 (zinc-finger protein 174)、Ig重鎖V領域 (Ig heavy chain V region)、ADAMTS-3前駆体/デスインテグリン様タンパク質およびメタロプロテアーゼ (ADAMTS-3 precursor/desintegrin-like and metalloprotease)、凝固因子II (トロンビン)受容体様タンパク質3 (coagulation factor II (thrombin) receptor-like 3)、ジアシルグリセロールキナーゼ-シータ (diacylglycerol kinase-theta)、p250R (p250R)、SWI/SNFクロマチン再調節複合体サブユニットOSA2 (SWI/SNF chromatin-remodulating complex subunit OSA2)、メタロホスホエステラーゼ (metallo-phosphoesterase)、AMPデアミナーゼ (AMP deaminase)、-マンノシダーゼ (-mannosidase)、カドヘリン-9 (cadherin-9)、Nik関連キナーゼ (Nik-related kinase)、-1B-アドレナリン受容体 (-1B-adrenergic receptor)、BRCA1結合型タンパク質 (BRCA1-associated protein)、CD99抗原様タンパク質2アイソフォームE3-E4 (CD99 antigen-like 2 isoform E3-E

10

20

30

40

50

4)、S W H C F 含有ペプチドおよび / または F A T 様カドヘリン - F A T J (SWHCF-comprising peptide and/or FAT-like cadherin-FATJ)、A T P 結合カセット (ATP binding cassette)、ヌクレオポリン 1 5 3 k D a (nucleoporin 153 kDa)、E L K 3 タンパク質 (ELK3 protein)、タンパク質 E L K - 3 E T S ドメイン (protein ELK-3 ETS domain)、A T P アーゼ (ATPase)、銅輸送プロテインキナーゼ (copper-transporting protein kinase)、タンパク質チロシンホスファターゼ (protein-tyrosine phosphatase)、無翅型 M M T V 組込み部位ファミリー (wingless type MMTV integration site family)、M Y C 結合タンパク質 2 (MYC binding protein 2)、キュリン 7 (cullin 7)、溶存キャリアファミリー 5 (ヨウ化ナトリウム共輸送体) メンバー 5 (dissolved carrier family 5 (sodium iodide symporter) member 5)、グルタミン酸リッチ W D 反復含有物 1 (glutamate-rich WD repeat containing 1)、M A P キナーゼ相互作用性セリン / スレオニンキナーゼ 1 (MAP kinase-interacting serine/threonine kinase 1)、A T P 結合カセット (ATP binding cassette)、N O V プレキシン A 1 タンパク質および / または E 3 ユビキチンリガーゼ S M U R F 2 (NOV plexin A1 protein and/or E3 ubiquitin ligase SMURF2)、アシル - C o A シンセターゼ (acyl-CoA synthetase)、エストロゲンスルホトランスフェラーゼ (estrogen sulfotransferase)、2 , 4 - ジエノイル C o A レダクターゼ 1 前駆体 (2,4-dienoyl CoA reductase 1 precursor)、4 - エノイル C o A レダクターゼ (4-enoyl CoA reductase)、クラウディン 1 0 アイソフォーム b (claudin 10 isoform b)、D M B T 1 (DMBT1)、細胞外リンカードメイン含有物 1 (extracellular linker domain containing 1)、リンパ管内皮細胞特異的ヒアルロン受容体 L Y V E - 1 (lymphatic vessel endothelial cell-specific hyaluron receptor LYVE-1)、R h o - G T P アーゼ活性化タンパク質 8 アイソフォーム 2 (Rho-GTPase-activating protein 8 isoform 2)、デスインテグリン様タンパク質およびメタロプロテアーゼ (レプロリンシ型) (トロンボスポンジン 1 型モチーフを有する) (desintegrin-like and metalloprotease (reprolysine type) with thrombospondin type 1 motif)、I g 重鎖 V 領域 (Ig heavy chain V region)、A S 1 2 タンパク質 (AS12 protein)、ミトコンドリアリボソームタンパク質 S 9 (mitochondrial ribosomal protein S9)、2 8 S リボソームタンパク質 S 9 (28S ribosomal protein S9)、プロテインキナーゼ基質 M K 2 S 4 (protein kinase substrate MK2S4)、N P 2 2 0 (NP220)、推定 G タンパク質共役受容体 (putative G protein-coupled receptor)、ダイニン (dynein)、軸系ヘビーポリペプチド 5 (axonemal heavy polypeptide 5)、N - アシルホスファチジルエタノールアミン加水分解ホスホリパーゼ D (N-acylphosphatidyl ethanolamine-hydrolyzing phospholipase D)、ロイコトリエン B 4 受容体 (leukotriene B4 receptor)、G タンパク質共役受容体 1 6 (G protein-coupled receptor 16)、プロタンパク質コンバーターゼサブチリシン / ケキシン 1 型インヒビター C M K R L 1 (proprotein convertase subtilisin/kexintype 1 inhibitor CMKRL1)、二重特異性チロシンリン酸化調節型キナーゼ 3 (dual-specific tyrosine phosphorylation-regulated kinase 3)、調節性赤血球キナーゼ (ロングフォーム) (regulatory erythroid kinase (long form))、D Y R K 3 タンパク質 (DYRK3 protein)、I g ラムダ鎖 V - V I I 領域 (M o t) - ヒト (Ig lambda chain V-VII region (Mot) - human)、グルタチオンレダクターゼ (glutathione reductase)、ミトコンドリア前駆体 (mitochondrial precursor)、コラーゲンアルファ 1 (X V I) 鎖前駆体 (collagen alpha 1 (XVI) chain precursors)、1 1 - - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 (11- -hydroxysteroid dehydrogenase 1)、インスリン受容体基質 2 (insulin receptor substrate 2)、Vault ポリ (A D P - リボース) ポリメラーゼ (V P A R P) (Vault poly(ADP-ribose) polymerase (VPARP))、カルシウム / カルモジュリン依存性 3 ' , 5 ' - 環状ヌクレオチド (calcium/calmodulin-dependent 3',5'-cyclic nucleotides)、ジンクフィンガータンパク質 1 6 1 (zinc-finger protein 161)、H 2 . 0 様ホメオボックス - 1 (H2.0-like homeobox-1)、H 2 . 0 (ショウジョウバエ) 様ホメオボックス - 1 (H2.0 (drosophila)-like homeobox-1) および / または サイトキネシス 6 のデディケーター (dedicator of cytokinesis 6)。

10

20

30

40

50

## 【発明の効果】

## 【0024】

特に驚くべきことに、本発明に基づく方法は、前述の細胞性血液成分、特に白血球由来の組成物を取得することを可能にし、該組成物は、細胞性免疫の病原性の改変についての予防および治療において使用することができ、先行技術の不都合を有さない。個別の工程段階から、有益な特性を有する変性産物および切断産物が得られる。本発明に基づく方法および組成物は、従来未解決の差し迫った問題を解決するために機能する。現在まで、当技術分野では、細胞性免疫における病原性の改変についての問題を解決する無益な努力が目目の当たりにされてきた。本発明の教示内容は、この問題に対するシンプルな解決策を提案するものである。現在まで、科学技術の発達は異なる方向に進んできた（当分野の技術水準に関する説明を参照のこと）。したがって本出願に記載の教示内容は短期間の開発において達成されたものであり、当技術分野の前記問題の解決策に関する誤った考えを排除するものである。特に、本発明に基づく教示内容を利用して達成される技術的進歩は、本方法および本方法から得られる生成物の改善および性能の向上、低コスト、時間の節約、材料、工程段階、費用および入手が困難な出発材料、信頼性の向上、エラーの排除、品質の向上、予防および治療効力の向上において、さらにまた、追加の物質の提供および細胞性免疫の病原性の改変に関して使用することができる物質を取得する追加の方法の提供において明らかになり、最終的には、本出願に記載の教示内容によって利用可能な薬物の範囲が豊富になる。

10

## 【発明を実施するための最良の形態】

20

## 【0025】

好ましい実施形態では、本組成物はとりわけ以下のものの全体および/または部分を含む：インターロイキン-18受容体1前駆体、インターロイキン-1受容体様タンパク質およびムチン4、一過性受容器電位カチオンチャネル、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ、クロマチンのSWI/SNF関連マトリックス結合型アクチン依存性調節因子、SWI/SNFクロマチン調節複合体サブユニットOSA1B120、OSA1核タンパク質、MYC結合タンパク質2、キュリン7、溶存キャリアファミリー5（ヨウ化ナトリウム共輸送体）メンバー5、グルタミン酸リッチWD反復含有物1、MAPキナーゼ相互作用性セリン/スレオニンキナーゼ1、ATP結合カセット、DMBT1、細胞外リンカードメイン含有物1、リンパ管内皮細胞特異的ヒアルロン受容体LYVE-1、Rho-GTPアーゼ活性化タンパク質8アイソフォーム2、デスインテグリン様タンパク質およびメタロプロテアーゼ（レプロリシン型）（トロンボスポンジン1型モチーフを有する）、AS12タンパク質、ミトコンドリアリボソームタンパク質S9、28Sリボソームタンパク質S9、プロテインキナーゼ基質MK2S4、NP220、推定Gタンパク質共役受容体、ダイニン、軸糸、ヘビーポリペプチド5、N-アシルホスファチジルエタノールアミン加水分解ホスホリパーゼD、ロイコトリエンB4受容体、Gタンパク質共役受容体16、プロタンパク質コンバーターゼサブチリシン/ケキシン1型インヒビターCMKRL1、二重特異性チロシンリン酸化調節型キナーゼ3、調節性赤血球キナーゼ（ロングフォーム）、DYRK3タンパク質、Igramダ鎖V-VII領域（Mot）-ヒト。

30

40

## 【0026】

驚くべきことに、本出願に記載の組成物または製造物は、予防および治療目的で、ならびに生物学的活性の補助に使用することができる。治療目的では、本組成物を、特に組成物および製薬的に許容される担体の組み合わせの形式で、医薬品として使用して、慢性感染、敗血性感染、アトピー性湿疹、神経皮膚炎、乾癬および他の前述の免疫疾患を処置することができる。例えば、本組成物の予防適用は、放射線療法または、細胞増殖抑制剤を使用する化学療法で処置されている患者に本組成物を投与して、前記種類の治療によって開始される免疫抑制を予防または軽減することである。さらに、本発明に基づく組成物の予防的な投与は、例えば患者の免疫状態を不都合に変化させる細胞の不耐性が輸血によって生じる場合に、前外科的段階の患者において意味をなす。当然、患者の免疫状態は、事

50

故、大小の傷害の結果、または外傷後にも不都合に変化するるので、即時に直接治療することはできない。この場合でも、本発明の組成物を予防的な様式で使用して、傷害または病原性の変化を原因療法に付することができるように患者の状態を安定化することができる。

【0027】

より具体的には、成熟の諸段階での諸細胞型の増殖および分化を最適化するか、CD<sub>4</sub>またはCD<sub>8</sub>およびIF-ガンマの放出を増大させるか、あるいはTリンパ球の活性を向上させようとする場合に、補助および治療関連様式で本組成物を使用することができる。

【0028】

別の利用可能性は、胸腺細胞集団(T<sub>h</sub>1)の活性化またはサイトカインおよびインターロイキンの放出である。さらにまた、細胞膜を通過するカルシウムイオンの輸送を活性化するか、あるいは重要な代謝器官、例えば肝臓または腎臓の細胞中の酸化的代謝を向上させることができる。さらに、免疫学的カスケードの調節性抑制機構を活性化することができる。

10

【0029】

当然、本発明に基づく組成物は、慣用の補助物質、好ましくは担体、補助剤(アジュバント)および/またはビヒクルを含んでもよい。例えば、該担体は、充填剤、増量剤、結合剤、保湿剤(humectants)、錠剤分解物質、溶解遅延剤、吸収促進剤、湿潤剤、吸着剤、および/または滑沢剤であってよい。この場合では、より具体的に、本組成物は薬物または医薬品と称される。

20

【0030】

本発明の別の好ましい実施形態では、ゲル、粉末、錠剤、徐放錠、プレミックス、エマルジョン、注入製剤、点滴、濃縮物、顆粒、シロップ、ペレット、大形丸剤、カプセル、エアロゾル、スプレーおよび/または吸入剤として本発明の物質を調製し、ならびに/あるいはその剤形で使用する。錠剤、コーティング錠、カプセル、丸剤および顆粒には、場合により不透明化物質を含む慣用のコーティングおよびエンベロープを施すことができ、活性物質(群)の放出が腸管の特定の部分でのみ、あるいは好ましくはその特定の部分で、場合により遅延された様式で生じるように構成することができ、その目的のために、ポリマー物質およびワックスを包埋材料として使用することができる。

【0031】

例えば、本発明の薬物は、経口投与において任意の経口的に許容される剤形で 사용할ことができ、その剤形には、カプセル、錠剤および水性懸濁液および溶液が含まれるが、それらに限定されない。経口適用のための錠剤の場合、よく使用される担体には、ラクトースおよびコーンスターチが含まれる。典型的に、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムを加えることができる。カプセルの剤形での経口投与では、有用な希釈剤、例えばラクトースおよび乾燥コーンスターチを使用する。水性懸濁剤の経口投与では、活性物質を乳化剤および懸濁化剤と組み合わせる。また、所望であれば、特定の甘味料および/または香料および/または着色剤を加えることができる。

30

【0032】

活性物質(群)は、場合により1種以上の上記指定の担体を伴って、マイクロカプセル化された形式で存在させることもできる。

40

【0033】

坐剤には、活性物質(群)に加えて、慣用の水溶性または水不溶性担体、例えばポリエチレングリコール、脂肪、例えばカカオ脂肪および高級エステル(例えば、C<sub>16</sub>脂肪酸を伴うC<sub>14</sub>アルコール)またはこれらの物質の混合物を含ませてよい。

【0034】

軟膏、ペースト剤、クリーム剤およびゲル剤には、活性物質(群)に加えて、慣用の担体、例えば動物性および植物性脂肪、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導體、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛またはこれらの物質の混合物を含ませてよい。

50

## 【0035】

粉末剤およびスプレー剤には、活性物質（群）に加えて、慣用の担体、例えばラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末またはこれらの物質の混合物を含ませてよい。さらに、スプレー剤には、慣用の噴射剤、例えばクロロフルオロハイドロカーボンを含ませてよい。

## 【0036】

溶液剤およびエマルジョンには、活性物質（群）、すなわち本発明に基づく組成物に加えて、慣用の担体、例えば溶媒、可溶化剤、および乳化剤、例えば水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油、特に綿実油、ピーナッツ油、トウモロコシ油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油、グリセロール、グリセロールホルマール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、またはこれらの物質の混合物を含ませてよい。非経口適用では、溶液剤およびエマルジョンを、滅菌された血液等張形式で存在させてもよい。

10

## 【0037】

懸濁剤には、活性物質（群）に加えて、慣用の担体、例えば液状希釈剤、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、懸濁化剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、およびトラガカント、またはこれらの物質の混合物を含ませてよい。

20

## 【0038】

薬物は、凍結乾燥滅菌注射用製剤の形式で、例えば滅菌注射用水性または油性懸濁剤として存在させてよい。また、そのような懸濁剤は、適切な分散剤または湿潤剤（例えばTween 80）および懸濁化剤を使用して、当技術分野において公知の方法によって製剤化することができる。滅菌注射用製剤は、無毒で非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液剤または懸濁剤、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液剤であってもよい。使用可能な許容されるビヒクルおよび溶媒には、マンニトール、水、リンガー液、および等張塩化ナトリウム溶液が含まれる。さらにまた、溶媒または懸濁媒体として、滅菌された不揮発油が慣習的に使用される。この目的では、合成モノまたはジグリセリドを含めた任意の無刺激性の不揮発油を使用することができる。脂肪酸、例えばオレイン酸およびそのグリセリド誘導体を注射剤の製造に使用することができる。それは、例えば、特にポリオキシエチル化形式の、天然の製薬的に許容される油、例えばオリーブ油またはヒマシ油である。そのような油剤または懸濁剤には、希釈剤または分散剤として長鎖アルコールまたは類似のアルコールを含ませてもよい。

30

## 【0039】

前述の製剤形式には、着色剤、保存料、ならびににおいおよび味を改善する添加物、例えばペパーミント油およびユーカリ油、および甘味料、例えばサッカリン類を含ませてもよい。好ましくは、本発明に基づく組成物は、前述の医薬製剤中に混合物全体の約0.01~99.9重量%、より好ましくは約0.05~99重量%の濃度で存在すべきである。

40

## 【0040】

前述の医薬製剤には、本組成物に加えて、別の医薬活性物質を含ませてよく、さらにまた、該別の医薬活性物質に加えて、塩、バッファー、ビタミン、糖誘導体、特にサッカライド、酵素、植物抽出物および他の物質を含ませてよい。バッファーおよび糖誘導体は皮下適用時の痛みを都合よく減少させ、酵素、例えばヒアルロニダーゼは有効性を増大させる。上記指定の医薬製剤の製造は、例えば活性物質（群）を担体（群）と混合することによって、周知の方法にしたがって通常の様式で進められる。

## 【0041】

前述の製剤は、ヒトおよび動物において、経口、経直腸、非経口（静脈内、筋肉内、皮

50

下)、大槽内、腔内、腹腔内経路で、あるいは局所的(粉末、軟膏、点滴)に適用することができ、下記指定の疾患の治療に使用することができる。経口治療では、注射溶液、溶液剤および懸濁剤、ゲル剤、注入剤、エマルジョン、軟膏または点滴が適切な製剤の候補である。局所治療では、眼用および皮膚科学的製剤、銀および他の塩、点耳剤、眼軟膏、粉末剤または溶液剤を使用することができる。動物の場合、適切な製剤中で餌または飲料水を介して摂取を達成することができる。さらにまた、他の担体材料、例えばプラスチック-局所治療用のプラスチック鎖-コラーゲンまたは骨セメント中に薬物を組み入れることができる。

#### 【0042】

本発明の別の好ましい実施形態では、医薬製剤中に0.1~99.5重量%、好ましくは0.5~95重量%、より好ましくは20~80重量%の濃度で本組成物を組み入れる。すなわち、上記医薬製剤、例えば錠剤、丸剤、顆粒剤および他の製剤中に、好ましくは混合物全体の0.1~99.5重量%の濃度で本組成物を存在させる。単一剤形を取得するために担体材料と組み合わせられる活性物質の量、すなわち本発明の組成物の量が、処置対象の患者および投与の具体的種類に応じて変動することを当業者は承知している。患者の状態が改善したら、疾患を停止させる維持量を達成するように製剤中の活性化化合物の割合を変更することができる。その後、症候に応じて、用量もしくは投与の頻度または両者を、改善された状態が保持されるレベルに減少させることができる。症候が所望のレベルに軽減したら、処置を停止すべきであろう。しかし、仮に任意の疾患症候が再発した場合には、患者は長期ベースの間欠的な処置を必要とするであろう。したがって、医薬製剤の混合物全体中の本組成物の割合、すなわちその濃度、ならびにその組成または組み合わせは変更可能であり、当業者はそれを変更して、状況に適合させることができる。

#### 【0043】

本発明の組成物を、種々の経路で、生物、好ましくはヒトまたは動物と接触させることができることを当業者は承知している。特に、本医薬品を種々の用量で適用できることを当業者はさらに熟知している。できるだけ効果的に疾患に立ち向かうか、あるいは予防的な投与によって疾患の発症を妨げるように適用を実行すべきであろう。当業者は所定の試験を使用して適用の濃度および種類を決定することができる。本発明の化合物の好ましい適用は、粉末剤、錠剤、液剤、点滴剤、カプセル剤等の剤形での経口適用、坐剤、溶液剤等の剤形での経直腸適用、注射剤、注入剤および溶液剤の剤形での非経口適用、および軟膏、パッド、包帯、洗浄液等の剤形での局所投与である。本発明に基づく組成物との接触段階は好ましくは予防的または治療的様式で実行する。

#### 【0044】

例えば、選択された適用形式、用量、適用計画、補助剤(アジュバント)の選択等の適性は、処置手順の過程で、患者、すなわちヒトまたは動物から血清アリコートを採取し、疾患の指標の存在に関して検査することによって決定することができる。代わりに、あるいは同時に、患者の免疫学的構成および、特に、代謝に重要な器官の構成に関する全般的な検査を達成するために、腎臓、肝臓等の状態、さらにまた、T細胞または免疫系の他の細胞の量を慣用の様式で決定することができる。加えて、所望の効果に関して患者の臨床症状を観察することができる。不十分な治療有効性しか得られない場合、場合により全体の構成の改善をもたらすことが見込まれる他の周知の薬物で改変された本発明の物質を使用する追加の処置に患者を付することができる。当然、医薬品の担体またはビヒクルを変更すること、または投与経路を変更することも可能である。

#### 【0045】

経口摂取に加えて、本発明に基づく組成物の治療的な投与の別の好ましい経路として、筋肉内または皮下注射、または血管内への注射を想定しうる。同時に、カテーテルまたは外科用チューブを介する流入を利用することもできる。例えば、特定の器官、例えば腎臓、肝臓、脾臓、腸、肺、等に直接通じるカテーテルを介する。

#### 【0046】

好ましい実施形態では、本発明の組成物を24時間あたり好ましくは0.05~500

10

20

30

40

50

mg / 体重 kg、より好ましくは 5 ~ 100 mg / 体重 kg の総量で使用することができる。好都合には、それは、障害または応答性の病理学的生理学的状態の症候の予防または改善に使用される治療的な量である。

【0047】

当然、用量は、レシピエントの年齢、健康および体重、疾患の程度、必要な同時処置の種類、処置の頻度および所望の効果の種類、および副作用に依存する。0.05 ~ 500 mg / 体重 kg の一日量を、一回量として、あるいは複数回の用量として適用し、所望の結果を提供することができる。特に、典型的には、1日あたり約 1 ~ 10 回の投与で医薬品を使用するか、あるいはその代わりに、またはそれに加えて、持続注入として医薬品を使用する。そのような投与は長期または短期治療として適用することができる。当然、単一剤形を得るために担体材料と組み合わせられる活性物質の量は、処置対象の宿主および投与の具体的種類に応じて変動するであろう。好ましい様式では、一日量を 2 ~ 5 回の適用にわたって分配し、その場合、0.05 ~ 500 mg / 体重 kg の活性物質含量を含む 1 ~ 2 個の錠剤が各適用において投与される。当然、例えば 5000 mg / kg の濃度までの高含量の活性物質を選択することも可能である。錠剤は徐放錠であってもよく、その場合、1日あたりの適用回数は 1 ~ 3 回に減少する。徐放錠の活性物質含量は 3 ~ 3000 mg であってよい。活性物質 - 上記 - が注射によって投与される場合、好ましくは、宿主を、本発明の組成物と 1日あたり 1 ~ 10 回接触させるか、あるいは持続注入を使用することによって接触させ、その場合、1日あたり 1 ~ 4000 mg の量が好ましい。前記の好ましい 1日あたりの総量はヒトの医学および獣医学のいずれにおいても有益であることが判明した。前述の用量から逸脱することが必要になることもあり、それは、処置対象の宿主の性質および体重、疾患の種類および重症度、薬物の製剤化および適用の種類、および投与が行われる期間または間隔に依存する。ゆえに、ある場合には、生物を前述の量より少ない量と接触させることが好ましいであろうし、一方、他の場合には、上記指定の活性物質の量を超える必要がある。当業者は、各場合に必要な最適用量および活性物質の適用の種類を決定することができる。

10

20

【0048】

別の特に好ましい本発明の実施形態では、1 ~ 100 mg / 体重 kg、特に 2 ~ 50 mg / 体重 kg の単一投与で本医薬品を使用する。1日あたりの総量（上記）と同様に、当業者は適用あたりの一回量の量を変更することができる。同様に、本発明で使用される化合物を、獣医学において、餌もしくは飼料配合物または飲料水とともに前述の単一濃度および製剤を用いて使用することができる。一回量は、好ましくは、通常、一日量の全体、半分または一日量の 3分の1もしくは 4分の1に相当する 1 回の適用で投与される活性物質の量を含む。したがって、用量単位には、好ましくは、1、2、3または 4 以上 × 一回量または 0.5、0.3または 0.25 × 一回量を含ませてよい。好ましい様式では、本発明に基づく化合物の一日量を、2 ~ 10 回の適用、好ましくは 2 ~ 7 回の適用、より好ましくは 3 ~ 5 回の適用にわたって分配する。当然、本発明に基づく物質の持続注入も可能である。

30

【0049】

特に好ましい本発明の実施形態では、本発明の化合物の各経口適用において 1 ~ 2 個の錠剤を投与する。本発明に基づく錠剤には、当業者に周知のコーティングおよびエンベロップを施すことができ、あるいは、宿主の好ましい特定の領域でのみ活性物質（群）を放出するように錠剤を構成することができる。

40

【0050】

本発明の別の実施形態では、本組成物の単一成分が好ましくは互いに会合しているか、あるいは、担体にカップリングされ、リポソームに封入されているが、そのリポソームへの封入とは、本発明の意義において、該組成物がリポソームの内部に存在することを必ずしも意味しない。本発明の意義における封入とは、本組成物がリポソームの膜に結合して、例えば該組成物が膜の外側にアンカーされている状態を意味してもよい。そのような典型的なリポソーム中またはリポソーム表面の本発明の組成物は、当業者がリポソーム

50

を選択して、それが免疫賦活剤効果を有するようにする場合に有益である。リポソームの免疫賦活剤効果を改変する種々の方法がDE 198 51 282から当業者に公知である。脂質は、通常の脂質、例えばエステルおよびアミド、または複合脂質、例えば糖脂質、例えばセレブロシドまたはガングリオシド、スフィンゴ脂質またはリン脂質であってよい。

【0051】

また本発明は、前述の予防適用および治療適用ならびに生物学的効率、特に細胞性免疫系の治療関連の改善に使用できる組成物を製造するための方法に関する。

【0052】

本発明に基づく方法は、免疫寛容の問題をまったく生じさせないか、あるいはできるだけ少ない程度にしか生じさせない血液、血漿または血清成分を収集し、ホモジナイズする段階を含む。例えば、ホモジナイズは、機械的に、ならびに/あるいは凍結/解凍サイクルまたは当業者に公知の他のホモジナイズの方法を用いて実行することができる。さらにまた、本組成物の製造に使用される出発成分または本組成物自体をまず凍結し、次いで、例えばマイクロトームで切片にすることは有益でありうる。

【0053】

本発明の意義におけるホモジナイズとは、細胞溶解を誘発または補助することが可能なすべての手順を包含する。ホモジナイズは、本質的に不混和性または低密度に混和性の系の成分を全容量にわたって均質に混合することを可能にし、得られる材料が、成分の数とはほとんど無関係に、ほんの数相、および特に単一相を本質的に示すようにする。ホモジナイズの結果、分散相の粒子サイズが減少し、粒子凝集物が脱集塊し、高い沈降安定性を有する分散物が提供される。そのようなホモジナイズは、動的な装置を使用して、ならびに静的な装置、すなわち可動部分を有さない攪拌機で実行することができる。好ましい出発材料は、血液細胞、好ましくは白血球である。例えば、血液細胞を、血小板および赤血球に富むパフィーコートカン (can) の形式で調製することができる。そのようなカンを製造する標準的手順は当業者に周知である。当然、ホモジナイズ済みサンプルを白血球濃縮物の形式で取得することもできる。

【0054】

さらにまた、まず出発材料、例えば赤血球および/または白血球をパフィーコートカンの形式で調製し、次いで例えば凍結/解凍サイクルによって、生物活性成分をホモジナイズすることも有益であろう。すなわち、本発明の意義において各単一段階の手順の正確な順序は交換可能である。透析、遠心分離および/またはろ過を使用して、10,000 Da より大きい実質的にすべての成分が、凍結/解凍サイクルまたは他のホモジナイズ手順によって得られた生成物から除去される。3,000 Da を超えるサイズのすべての成分を除去することが特に好まれうる。特に、それが前述の有益な特性を有する組成物である。

【0055】

得られた生成物を透析、遠心分離またはろ過によって濃縮することが有益でありうる。本発明の有益な実施形態では、細胞性血液成分、例えば白血球をまずホモジナイズし、次いで透析し、次いで凍結乾燥する。有益には、その後、溶液を調製することができ、それをまず前ろ過し (prefiltrated)、次いで限外ろ過し、次いで滅菌ろ過に付する。

【0056】

得られたる液を、例えば、水浴中で低温殺菌することができる。その過程の後、低温殺菌済み材料を滅菌し、再度凍結乾燥することができる。当然、他の滅菌方法を使用することもできる。他の滅菌方法は、例えば高エネルギー放射線、例えば紫外線またはX線での処理である。前述の各単一段階では、同時に品質管理を行うことができる。例えば、それは、サンプルからアリコートを採取し、そのアリコートを微生物、ウイルスまたは他の望ましくない成分の存在に関して検査することによって実行することができる。

【0057】

血液細胞濃縮物、特に白血球濃縮物は、好ましくは、凍結/解凍サイクルもしくは細胞の超音波処理または両手順の組み合わせを利用して調製される。

## 【0058】

特に凍結 - 解凍サイクルによって、血液の細胞性成分の前述のタンパク質およびペプチドから安定で再現可能な断片を取得することができる。本発明に基づく組成物は、数回の凍結 - 解凍サイクルおよび約100の温度での滅菌で処理された血液細胞、特に白血球由来の、凍結乾燥可能で、滅菌可能で、ろ過可能で、かつ透析可能なホモジネートである。凍結材料を例えばマイクロームで切片にし、次いで解凍し、場合により再度凍結する様式で凍結 - 解凍サイクルを設計することができる。ゆえに好ましい様式では、凍結 - 解凍サイクルは凍結 - 切片化 - 解凍サイクルである。得られた組成物中にペプチドおよびタンパク質の安定な断片のみが存在するように処理条件が選択される。

## 【0059】

ホモジナイズ済み生成物の透析は、コロイドまたは巨大分子の低分子量の粒子がホモジナイズ済み生成物から半透膜を通過して、好ましくは流動性の純粋な溶媒中に入る拡散によって移動し、それによって大きい分子が保持される様式で実行される。透析の速度は、温度を上げるか、あるいは例えば電気透析法等の場合は電界を適用することによって増大させることができる。当然、透析カラムを使用して透析を実行し、それによって10kDaを超える分子量を有する分子を除去してもよい。

## 【0060】

特に、凍結乾燥を使用して、透析済み生成物が濃縮される。本発明の意義における凍結乾燥とは、高真空中で、昇華乾燥によって凍結状態での蒸発を受ける溶媒を追い出すことによる凍結材料の乾燥を説明する用語である。本発明の意義における凍結乾燥は、特に溶液を使用することによって、好ましくは、溶液、例えば血清、乳、炭水化物、アミノ酸、酵素、緩衝液、塩および/またはビタミンを加えることによって、脱水として実行することもできる。凍結乾燥済み材料を再度溶解して使用するために、蒸留水または他の溶媒に溶解することが可能である。

## 【0061】

上記溶液の調製後、材料の紫外スペクトルを特に200nmおよび400nmの領域で決定することが推奨される。材料が望ましくない成分を含まないか、あるいはそのような成分をほとんど含まない場合、例えばMilliporeメンブレンを通過する前ろ過が有益である。この手順では、固体粒子が液体から分離される。多孔性媒体、例えばMilliporeメンブレンをプレフィルタートともに使用し、それを通過して、連続相の液体が流動すると同時に、多孔性物質の表面またはその内部に分散相が保持される。

## 【0062】

10kDaの限界値を有する材料は限外ろ過を使用して除去することができる。有益には、得られた材料を、例えば滅菌フィルターを使用する追加のろ過段階によって滅菌することができる。限外ろ過は精密ろ過膜または逆浸透を使用して実行することができる。限外ろ過では、非対称構造の多孔性メンブレンが主として使用され、それは種々の有機および無機材料、例えばポリスルホンまたはセラミックスから、チューブ、キャピラリー、中空繊維および平膜の形式で構成される。

## 【0063】

有益には、上記のように得られた滅菌済み材料が、熱による不活性化を利用して低温殺菌される。例えば、低温殺菌は、60の温度の水浴中で数時間実行することができる。当然、低温殺菌は、100未満の、特定の場合には100を超える、任意の温度で、任意の所望の期間実施することができる。すなわち、100以上の滅菌もまた、本発明の意義における低温殺菌である。

## 【0064】

有益なことに、そのような100以上の滅菌または低温殺菌の結果、再現可能で、安定で、良好に使用可能な変性産物および切断産物が生じる。それらは先行技術の組成物の不都合を有さないものである。特に、それは、細胞性出発材料がヒト白血球である場合に適用される。非常に驚くべきことに、以下の特徴を組み合わせることによって前述の驚くべき利点を達成することができる：(i)ヒト白血球を出発材料とし、(ii)それを

10

20

30

40

50

、本発明に基づく方法を使用して処理し、ならびに／あるいは ( i i i ) 1 0 0 を超える温度で低温殺菌する。特に有益な様式では、出発材料をパイン加水分解またはアルコール変性に付さない。例えばイオン交換クロマトグラフィーまたはろ紙電気泳動の場合に経験する過激なクリーニング段階を伴わずに実行することも有益である。その理由は、それらが、治療にはほとんど利用できない他の生成物を生じさせるからである。さらにまた、赤血球が存在しないことが有益である。驚くべきことに、本方法をわずかに改変し、例えば有機溶媒での初期変性を行うと、完全に異なる処理産物が生じ、それを使用しても本発明の問題を解決することはできない。非ヒトの白血球を使用して、発明の目的を達成することができるのは、ある特定の場合だけである。さらにまた、3, 0 0 0 D a を超えるサイズのすべての成分を除去することが有益である。

10

## 【 0 0 6 5 】

また本発明は、細胞性免疫不全、例えば ICD10 Code: D.84.4 に準じる障害と関連する疾患の処置における本発明の組成物および／または医薬品の使用に関する。これらの疾患は、敗血症疾患、炎症性反応および発熱、自己免疫疾患、および細胞分裂障害と関連する疾患、例えば癌でありうる。

## 【 0 0 6 6 】

本発明の意義における炎症とは、外部または内部的に誘発される炎症性刺激に対して、結合組織および血管によって媒介される生物の反応であり、その目的は、炎症性刺激を排除または不活性化し、該刺激に起因する組織損傷を修復することである。誘発効果は、機械的刺激（異物、圧力、傷害）および他の物理的要因（電離放射線、紫外光、熱、寒冷）、化学物質（アルカリ性溶液、酸、重金属、細菌性毒素、アレルゲン、および免疫複合体）、および病原体（微生物、ぜん虫、昆虫）、または異常代謝産物、脱線酵素（derailed enzymes）、悪性腫瘍に起因する。その過程は、短時間の細動脈の狭窄（アドレナリン効果の結果として）で始まり、循環不全および組織変化を伴い、次いで従来型の局所炎症性徴候（GALENおよびCELSUSに基づく主症状）、すなわち、発赤（＝潮紅；ヒスタミンに起因する血管拡張）、熱（＝灼熱；代謝の局所的増加の結果として）、膨潤（＝腫脹；とりわけ、前充血からうっ血までの意味で減速した血液循環によって支持される、ヒスタミンによって変化を受けた血管壁からのタンパク質に富む液体の分泌の結果として）、痛み（＝疼痛；増大した組織間緊張および発痛炎症産物、例えばブラジキニンの結果として）、および機能障害（functional disorders）（＝機能障害（functio laesa））に由来する徴候が発生する。その過程は、電解質代謝（鉍質移動）の障害、炎症性刺激および損傷～壊死細胞を排除する（食作用）目的での、血管壁を通過する好中性顆粒球および単球の浸潤（白血球遊走を参照のこと）を伴い；さらにまた、炎症性刺激に対する特異的抗体の形成を生じさせる（免疫反応）リンパ球エフェクター細胞の浸潤、および好酸球の浸潤（治癒段階中または（非常に初期の）アレルギー-ヒペルエルギー過程中）を伴う。反応中に生じる補体系の活性化の結果、この系の断片（C3 a および C5 a）が放出され、それが、ヒスタミンおよびブラジキニンと同様に、炎症メディエーターとして、すなわち、前述の血液細胞の走化性を刺激する意味で働き；さらにまた、血液凝固が活性化される。結果として、関連器官の実質の損傷（異栄養症および凝固壊死）が生じる。炎症の強度および種類に応じて、生物全体が、発熱、ストレス（環境適応症候群を参照のこと）、白血球増加症および血漿タンパク質の組成の変化（急性期反応）を示し、赤血球沈降の加速を生じさせる。本発明の意義において好ましい炎症は、化膿性、滲出性、線維索性、壊疽性（gangrenous）、肉芽腫性、出血性、カタル性、壊死性、増殖性（proliferative）または生産性（productive）、偽膜性、漿液性、特異的および／または潰瘍性の炎症である。

20

30

40

## 【 0 0 6 7 】

本発明の意義における自己免疫疾患とは、自己抗体の形成および生体全体または器官系に対するその損傷作用に完全または部分的に起因する疾患であり、すなわち自己攻撃に起因する疾患である。器官特異的、中間および／または全身性自己免疫疾患に分類することができる。好ましい器官特異的自己免疫疾患は、橋本甲状腺炎、原発性粘液水腫、甲状腺中毒症（バセドウ病）、悪性貧血、アジソン病、重症筋無力症および／または若年型糖尿

50

病である。好ましい中間性自己免疫疾患 (intermediary autoimmune diseases) は、グッドパスチャー症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性白血球減少症、特発性血小板減少症、尋常性天疱瘡、交感性眼炎、原発性胆汁性硬変 (primary bile cirrhosis)、自己免疫性肝炎、潰瘍性大腸炎および/またはシェーグレン症候群である。好ましい全身性自己免疫疾患は、関節リウマチ、リウマチ熱、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematoses)、皮膚筋炎/多発性筋炎、進行性全身性硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、結節性汎動脈炎 (panarteritis nodosa) および/または過敏性血管炎である。典型的な自己免疫疾患は、甲状腺中毒症、甲状腺に起因する粘液水腫、橋本甲状腺炎、汎発性 (generalized) 内分泌疾患、悪性貧血、慢性 A 型胃炎、血液の単一または全血球要素の疾患 (例えば、自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少症または血小板症; 特発性白血球減少症または無顆粒球症)、尋常性天疱瘡および類天疱瘡、交感性眼炎、および多数の形式のブドウ膜炎、原発性胆汁性肝硬変 (primarily biliary liver cirrhosis) および慢性攻撃的自己免疫性肝炎、I 型糖尿病、クローン病および潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、アジソン病、播種状エリテマトーデス (lupus erythematoses disseminatus) および円板状の該疾患、皮膚筋炎および強皮症のような疾患、関節リウマチ (= 原発性慢性多発性関節炎 (primarily chronic polyarthritis))、抗糸球体基底膜腎炎である。その基本原理は、自己決定因子に対する免疫寛容の崩壊に起因する攻撃的免疫反応および T サプレッサー細胞 (リンパ球マーカー T 8 を有する) の活性の減少またはサプレッサー細胞に対する T ヘルパー細胞 (リンパ球マーカー T 4 を有する) の過剰であり; さらにまた、例えば宿主タンパク質がハプテン (例えば薬物) とカップリングすることによって、自己寛容が生じるまで発生していない個体発生的組織によって、例えばウイルスまたは細菌感染に関連した、タンパク質のコンフォメーション変化に起因して脱遮蔽されたタンパク質成分によって; ならびに異常増殖に関連して形成される新規タンパク質によって、自己抗原の形成が起こりうる。

#### 【0068】

本発明の意義における敗血症疾患とは、疾患の病巣由来の病原性細菌および/またはその毒素の連続的または断続的な侵襲およびリンパ-血液経路でのその伝播に起因して、全身または局所感染を形成する疾患である。

#### 【0069】

本発明の意義における敗血症は、好ましくは創傷敗血症 (蜂巣炎、血栓静脈炎、リンパ管炎)、産褥敗血症 (産褥熱の場合)、耳原性敗血症 (中耳炎の場合)、扁桃性敗血症 (アンギナ、扁桃周囲炎の場合)、胆管炎性敗血症 (化膿胆嚢炎、胆管炎の場合)、門脈炎性敗血症 (門脈炎の場合) 臍敗血症 (臍炎等の場合)、尿路性敗血症、ならびに菌性肉芽腫である。本発明の意義における敗血症は、急性~非常に急性 (電撃性)、亜急性 (例えば、遅延性心内膜炎として) または慢性であってよく、当然、新生児敗血症であってよい。

#### 【0070】

したがって、本発明の意義における敗血症は、間欠熱および悪寒、脾臓腫瘍、中毒反応または骨髄もしくは血液の損傷 (多核白血球増加症、貧血、溶血、血小板減少症) または心臓および血管運動神経の病原性反応 (頻脈、血液循環の中心化、浮腫、乏尿; おそらくショック) または消化管の病原性反応 (乾燥、苔舌、下痢)、または膿敗血症 (敗血症性梗塞および転移性膿瘍の形成を伴う膿血症) と関連しうる患者のすべての病原性の変化である。

#### 【0071】

本発明の意義では、細胞性免疫系の障害と関連する好ましい疾患には、以下の疾患がさらに含まれる: AIDS、ざ瘡、アルブミン尿 (タンパク尿)、アルコール離脱症候群、アレルギー、脱毛症 (毛の喪失)、ALS (筋萎縮性側索硬化症)、アルツハイマー病、網膜黄斑老人性変性、貧血、不安症候群、炭疽 (anthrax (milzbrand)) 大動脈硬化症、閉塞性動脈疾患、動脈硬化症、動脈閉塞、側頭動脈炎、動静脈瘤、喘息、呼吸不全、自己免疫疾患、椎間板ヘルニア、腹膜炎、膀胱癌、ベッカー型筋ジストロフィー、良性前立

腺肥大 ( B P H )、膀胱癌、血友病、気管支癌、乳癌、 B S E、クラミジア感染、慢性痛、硬変、脳振とう ( commotio cerebri ( brain concussion ) )、クロイツフェルト・ヤコブ病、腸癌、腸結核、うつ病、尿崩症、糖尿病、若年性糖尿病、糖尿病網膜症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー ( Duchenne muscular dystrophia )、十二指腸癌、進行性筋ジストロフィー、異栄養症、エボラ、湿疹、勃起障害、肥満症、線維症、子宮頸癌、子宮癌、脳出血、脳炎、毛の喪失、片麻痺、溶血性貧血、血友病、尿失禁、ペットアレルギー ( 獣毛アレルギー )、皮膚癌、帯状疱疹、心筋梗塞、心不全、心弁膜炎、脳の転移 ( cerebral metastases )、脳卒中、脳腫瘍、精巣癌、虚血、カーレル病 ( 形質細胞腫 )、ポリオ ( 灰白髄炎 )、骨の粗鬆化、結腸癌、接触湿疹、麻痺、肝硬変、白血病、肺線維症、肺癌、肺水腫、リンパ節癌、( ホジキン病 )、リンパ肉芽腫症、リンパ腫、恐水病、胃癌、髄膜炎、腓線維症 ( 嚢胞性線維症 )、多発性硬化症 ( M S )、心筋梗塞、神経皮膚炎、神経線維腫症、神経腫瘍、腎臓癌 ( 腎細胞癌 )、骨粗鬆症、膵臓癌、肺炎、多発性関節炎、多発神経障害、性交能力障害、進行性全身性硬化症 ( P S S )、前立腺癌、直腸癌、胸膜炎、頭蓋大脳外傷、腔癌、副鼻腔炎、食道癌、振戦、結核、腫瘍痛、やけど / 熱傷、中毒、ウイルス性髄膜炎、更年期、軟組織肉腫、軟組織腫瘍、大脳血循環障害、 C N S 腫瘍。

10

20

30

40

50

### 【 0 0 7 2 】

好ましい実施形態では、処置または予防対象の癌性疾患または腫瘍は、耳 - 鼻 - 咽頭領域、肺、縦隔、消化管、泌尿生殖器系、婦人科学系、乳房、内分泌系、皮膚の癌性疾患または腫瘍疾患、骨および軟組織肉腫、中皮腫、黒色腫、中枢神経系の新生物、乳児期の癌性疾患または腫瘍疾患、リンパ腫、白血病、腫瘍随伴症候群、未知の原発腫瘍を伴う転移 ( C U P 症候群 )、腹膜癌症 ( peritoneal carcinomatoses )、免疫抑制関連悪性腫瘍および / または腫瘍転移の群から選択される。

### 【 0 0 7 3 】

より具体的には、前記腫瘍は以下の種類の癌を含んでよい：乳房、前立腺および結腸の腺癌；気管支を発端にする全形式の肺癌；骨髄癌、黒色腫、肝細胞腫、神経芽細胞腫；乳頭腫；アブドーマ、分離腫、鰓腫；悪性カルチノイド症候群；カルチノイド心疾患、癌腫 ( 例えば、ウォーカー癌、基底細胞癌、扁平基底癌 ( squamobasal carcinoma )、ブラウン・ピアース癌、管癌、エールリッヒ腫瘍、上皮内癌 ( in situ carcinoma )、2 型癌 ( cancer-2 carcinoma )、メルケル細胞癌、粘膜癌、非小細胞性気管支癌、エンバク細胞癌、乳頭状癌、硬癌、細気管支肺胞上皮癌、気管支癌、扁平上皮癌および移行上皮癌 )；組織球性機能障害；白血病 ( 例えば、B 細胞白血病、混合細胞白血病、ヌル細胞白血病、T 細胞白血病、慢性 T 細胞白血病、H T L V - I I 関連白血病、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、肥満細胞白血病、および骨髄性白血病に関連 )；悪性組織球増加症、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、孤立性形質細胞腫；細網内皮症、軟骨芽細胞腫；軟骨腫、軟骨肉腫；線維腫；線維肉腫；巨細胞腫；組織球腫；脂肪腫；脂肪肉腫；白血肉腫；中皮腫；粘液腫；粘液肉腫；骨腫；骨肉腫；ユーイング肉腫；滑膜腫；腺線維腫；腺様リンパ腫；癌肉腫、脊索腫、頭蓋咽頭腫、未分化胚細胞腫、過誤腫；間葉細胞腫；中腎腫、筋肉腫、エナメル上皮腫、セメント腫；歯牙腫；奇形腫；胸腺腫、絨毛膜癌；腺癌、腺腫；胆管腫；コレステリン腫；円柱腫 ( cylindroma )；嚢胞腺癌、嚢腺腫；顆粒膜細胞腫；男女性胚腫 ( gynadrioblastoma )；汗腺腫；島細胞腫瘍；ライディッヒ細胞腫；乳頭腫；セルトリ細胞腫、卵胞膜細胞腫、平滑筋腫；平滑筋肉腫；筋芽細胞腫；筋腫；筋肉腫；横紋筋腫；横紋筋肉腫；上衣細胞腫；節神経細胞腫、神経膠腫；髓芽腫、髄膜腫；神経鞘腫；神経芽細胞腫；神経上皮腫、神経線維腫、神経腫、傍神経節腫、非クロム親和性傍神経節腫、角化血管腫、好酸球増加随伴性血管類リンパ組織増殖症；硬化性血管腫 ( sclerotizing angioma )；血管腫症；グロムス血管腫；血管内皮腫；血管腫；血管外皮細胞腫、血管肉腫；リンパ管腫、リンパ管筋腫 ( lymphangiomyoma )、リンパ管肉腫；松果体腫；葉状嚢肉腫；血管肉腫；リンパ管肉腫；粘液肉腫、卵巣癌；肉腫 ( 例えば、ユーイング肉腫、試験的に、カポジ肉腫および肥満細胞肉腫 )；新生物 ( 例えば、骨新生物、乳房新生物、消化器系の新生物、結腸直腸新生物、肝臓新生物、膵臓新生物、下垂体新生物、精巣新生物、眼窩新生物、頭部および頸部の新生物、中枢神経系の新生物、聴覚器官、骨盤、

気道および尿生殖路の新生物)；神経線維腫症および頸部扁平上皮形成異常(cervical squamous cell dysplasia)。

【0074】

別の好ましい実施形態では、処置または予防対象の癌性疾患または腫瘍は、以下の群から選択される：耳 - 鼻 - 咽頭領域の腫瘍、例えば内鼻(inner nose)、副鼻腔、上咽頭、唇、口腔、中咽頭、喉頭、下咽頭、耳、唾液腺の腫瘍、および傍神経節腫、肺の腫瘍、例えば非小細胞性気管支癌、小細胞性気管支癌、縦隔の腫瘍、消化管の腫瘍、例えば食道、胃、膵臓、肝臓、胆嚢および胆道、小腸の腫瘍、結腸および直腸癌および肛門癌、泌尿生殖器の腫瘍、例えば腎臓、尿管、膀胱、前立腺、尿道、陰茎および精巣の腫瘍、婦人科学的腫瘍、例えば子宮頸部、膣、外陰の腫瘍、子宮癌、悪性栄養膜疾患、卵巣癌、卵管の腫瘍(Tuba Faloppii)、腹腔の腫瘍、乳癌、内分泌器官の腫瘍、例えば甲状腺、副甲状腺、副腎皮質の腫瘍、内分泌膵臓腫瘍、カルチノイド腫瘍およびカルチノイド症候群、多発性内分泌腫瘍、骨および軟組織肉腫、中皮腫、皮膚腫瘍、黒色腫、例えば皮膚および眼内黒色腫、中枢神経系の腫瘍、乳児期の腫瘍、例えば網膜芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、神経線維腫症、神経芽細胞腫、ユーイング肉腫腫瘍ファミリー、横紋筋肉腫、リンパ腫、例えば非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、中枢神経系の原発性リンパ腫、ホジキン病、白血病、例えば急性白血病、慢性骨髄性およびリンパ性白血病、形質細胞新生物、脊髄形成異常症候群、腫瘍随伴症候群、未知の原発腫瘍を伴う転移(CUP症候群)、腹膜癌症、免疫抑制関連悪性腫瘍、例えばAIDS関連悪性腫瘍、例えばカボジ肉腫、AIDS関連リンパ腫、中枢神経系のAIDS関連リンパ腫、AIDS関連ホジキン病およびAIDS関連肛門性器腫瘍、移植関連悪性腫瘍、転移型腫瘍、例えば脳転移、肺転移、肝転移、骨転移、胸膜および心膜転移、および悪性腹水。

10

20

【0075】

別の好ましい実施形態では、処置または予防対象の癌性疾患または腫瘍は、乳癌、胃腸の腫瘍、例えば結腸癌(colon carcinomas)、胃癌、膵臓癌、結腸癌(colon cancer)、小腸癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、前立腺癌、腎細胞癌および/または肝転移を含む群から選択される。

【0076】

また本発明は、ヒト、動物および/または、病原性の改変および/または細胞性免疫不全、特に細胞増殖抑制剤治療、化学療法および/または放射線療法と関連する癌、敗血症、アレルギー反応を有する患者の予防および/または治療のための手順における、ならびに/あるいは核、生物学的、化学的および/または放射性物質および/または材料が関与する事故に関連する予防および/または治療としての、本発明の組成物の使用に関する。

30

【0077】

また本発明は、キットおよび医療におけるその使用に関する。好ましい様式では、本発明の化合物または該化合物を含むキットを、特に腫瘍の処置において、併用療法で使用する。特に好ましい様式では、該併用療法は、化学療法、細胞増殖抑制剤での処置および/または放射線療法を含む。特に好ましい本発明の実施形態では、併用療法は生物学的に特異的な形式の治療であり、特に好ましい様式では、該治療形式は免疫療法である。さらにまた、特に好ましい様式では、併用療法は遺伝子治療および/または本発明に基づく化合物を使用する治療を含む。特に腫瘍の処置に関する種々の併用療法は当業者に周知である。例えば、細胞増殖抑制剤での処置または特定の腫瘍領域に対する照射は併用療法の範囲内であることが想定されうる。その処置は、本発明の化合物を抗癌剤として使用して遺伝子治療と併用される。したがって、細胞増殖抑制剤および/または照射に対する腫瘍細胞の感受性を増大させるために、本発明に基づく化合物を使用することが特に好まれうる。さらにまた、本発明に基づく化合物の好ましい用途は、細胞の生存率、増殖率の阻害および/またはアポトーシスおよび細胞周期停止の誘発である。

40

【0078】

限定を意図することなく、以下の実施例を参照して本発明をさらに詳細に説明する。

【実施例1】

50

## 【 0 0 7 9 】

## 実施例

本発明に基づく方法を使用する本発明の組成物の製造についての全体像

白血球ホモジネートの調製

透析

工程間の凍結乾燥

単一溶液を組み合わせて、バルク溶液を形成

得られた溶液の工程間調整

前ろ過

限外ろ過

滅菌ろ過

水浴中での低温殺菌

滅菌

( 充填

凍結乾燥

品質管理

ラベリングおよびパッケージング

最終調整 )

## 【 0 0 8 0 】

## 本方法の説明

1 . 細胞性血液成分、例えば白血球または赤血球を含む濃縮物の調製

まず第一に、例えば繰り返しの凍結 - 解凍サイクルまたは細胞の超音波処理によって、あるいは両処理の組み合わせによって、選択細胞のホモジネートを調製する。その後、個別量をプールする。

2 . ホモジネートの透析

10 k D a を超えるサイズを有するすべての粒子を除去するカラムまたはメンブレン透析の形式で透析を実施する。

3 . 中間凍結乾燥

透析済み生成物を凍結乾燥によって濃縮する。該凍結乾燥は標準的手順を使用して実行する。

4 . 本発明に基づく組成物の仮溶液の調製

凍結乾燥済み生成物を 2 m l の水で満たす。

5 . 中間調整

260 ~ 280 n m のスペクトル範囲の吸収測定を使用して中間調整を実施する。

10

20

30

40

50

## 6. 前ろ過

A P 1 5 プレフィルターを使用し、Millipore R A メンブレン ( 1 . 2 μ m ) を通してろ過を実行する。

## 7. 限外ろ過 :

1 0 k D a の排除限界を有するMilliporeカートリッジシステムの P T G C メンブレンを通して限外ろ過を実行する。

## 8. ろ過による滅菌

Millipore G S フィルター ( 0 . 2 2 μ m ) を使用してろ過による滅菌を実行する。

## 9. 熱不活性化

6 0 の温度で 1 0 時間の水浴中で、単一容器中で、本発明の溶液を低温殺菌する。 10

## 1 0 . 分注 ( Aliquoting )

液状組成物を滅菌条件下で ( 2 リットルのトータル溶液から 5 m l バイアル中への ) 自動分注に付する。

## 1 1 . 凍結乾燥 :

標準的手順を使用して凍結乾燥を実行する。窒素雰囲気下で冷却しながら単一アlicoートの充填を実行する。

## 【 0 0 8 1 】

さらに本発明の組成物を種々の動物系でインビボ試験した。モルモットに対するロゼット試験を使用して、オキソプラチン ( Oxoplatin )、カンプト ( Campto )、タキソールおよびエロキサチン ( Eloxatin ) と組み合わせて、本発明に基づく組成物の影響下での T リンパ球、細胞性免疫の状態を研究した。各試験では、本発明に基づく組成物の投与後の免疫抑制されたモルモットにおける T リンパ球状態の改善を試験した。試験前、ロゼット試験を使用してモルモットの T リンパ球のレベルを測定し、次いで免疫抑制剤であるアザチオプリン ( Azathioprin ) に起因する T リンパ球の量の減少を測定した。アザチオプリン適用の 7 日後に 2 回目の T リンパ球の測定を行った。その後、本発明の組成物を実験動物に皮下適用した。本発明に基づく組成物を適用した 1 4 ~ 1 9 日後にモルモットの T リンパ球数の最後の測定を行った。 20

## 【 0 0 8 2 】

これらのインビボ試験では、オキソプラチンの適用後にロゼットの形成が約 3 0 % 低下することが見出された。本発明に基づく組成物の適用後のロゼット形成の平均増大は、オキソプラチンの単一投与においては 2 7 % であり、動物を 2 倍量のオキソプラチンで前もって処置した場合は 2 3 % であった。 30

## 【 0 0 8 3 】

カンプトおよび本組成物を使用する試験では、ロゼットの形成が、カンプトの適用後に 2 3 % 減少し、該組成物の適用後に 2 6 % 増大することが見出された。

## 【 0 0 8 4 】

タキソールおよび本組成物を使用した場合、ロゼットの形成が 1 6 % 低下し、本発明に基づく組成物の投与後に 2 3 % 増大した。

## 【 0 0 8 5 】

エロキサチン投与後のロゼットの形成は 2 2 % 低下し、本発明に基づく組成物の投与後に 2 9 % 増大した。 40

## 【 0 0 8 6 】

また、ヒトに関する臨床研究を行って、本発明に基づく組成物の効果をさらに検証した :

## 【 0 0 8 7 】

硬化症 ( P S S ) を患っている 5 人の女性患者を本組成物で処置した。ロゼット細胞数の正常化が検出された。細胞性免疫の正常化に加えて、末端循環の改善が検出された。本組成物の臨床効果の結果、ロゼット細胞レベルの正常化は 3 8 % から 6 4 % に増大した。

## 【 0 0 8 8 】

さらにまた、尋常性乾癬および乾癬由来の関節炎の病状を患っているヒト患者に関して 50



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/DE2005/001729

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K35/14 A61P37/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS BEACHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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, WPI Data, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 384 991 A (BALAZS ET AL) 24 May 1983 (1983-05-24) claims 1-3	6-14
A	EP 0 140 134 A (SOLCO BASEL AG) 8 May 1985 (1985-05-08) page 5, paragraph 1; claims 1,4; example 4; tables 1,2	
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199649 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1996-495865 XP002319703 & RU 2 055 589 C1 (ONCOLOGY RES CENTRE) 10 March 1996 (1996-03-10) abstract	
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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  29 March 2006		Date of mailing of the international search report  05/04/2006
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  Winger, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/DE2005/001729

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 1 507 215 A (GREEN CROSS CORP) 12 April 1978 (1978-04-12) page 4, column 1, line 25; claims; example 7  -----	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DE2005/001729

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 4384991	A	24-05-1983	AU 542044 B2	07-02-1985
			AU 6620081 A	22-04-1982
			DE 3161195 D1	24-11-1983
			DK 15281 A	16-07-1981
			EP 0035102 A1	09-09-1981
			HU 182087 B	28-12-1983
			JP 56138118 A	28-10-1981
			SU 1367837 A3	15-01-1988
			SU 1228776 A3	30-04-1986
			EP 0140134	A
AU 3369384 A	18-04-1985			
CA 1230553 A1	22-12-1987			
DE 3482403 D1	12-07-1990			
ES 8506196 A1	01-11-1985			
IN 161706 A1	16-01-1988			
JP 1712782 C	27-11-1992			
JP 3074647 B	27-11-1991			
JP 60214738 A	28-10-1985			
KR 9109342 B1	12-11-1991			
PL 249851 A1	21-05-1985			
SU 1442064 A3	30-11-1988			
US 4576696 A	18-03-1986			
ZA 8407349 A	24-04-1985			
RU 2055589	C1	10-03-1996		
GB 1507215	A	12-04-1978	JP 1230892 C	26-09-1984
			JP 52025020 A	24-02-1977
			JP 59007695 B	20-02-1984
			JP 1254203 C	12-03-1985
			JP 59030686 B	28-07-1984
			JP 59080612 A	10-05-1984

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE2005/001729

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> A61K35/14 A61P37/04		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) 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, WPI Data, EMBASE, BIOSIS		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 384 991 A (BALAZS ET AL) 24. Mai 1983 (1983-05-24) Ansprüche 1-3	6-14
A	EP 0 140 134 A (SOLCO BASEL AG) 8. Mai 1985 (1985-05-08) Seite 5, Absatz 1; Ansprüche 1,4; Beispiel 4; Tabellen 1,2	
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199649 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1996-495865 XP002319703 & RU 2 055 589 C1 (ONCOLOGY RES CENTRE) 10. März 1996 (1996-03-10) Zusammenfassung	
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld G zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"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)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benützung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"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</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindersicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindersicher 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 nahelegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
29. März 2006		05/04/2006
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 6918 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Winger, R

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE2005/001729

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GB 1 507 215 A (GREEN CROSS CORP) 12. April 1978 (1978-04-12) Seite 4, Spalte 1, Zeile 25; Ansprüche; Beispiel 7 -----	

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2005/001729

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4384991	A	24-05-1983	AU 542044 B2	07-02-1985
			AU 6620081 A	22-04-1982
			DE 3161195 D1	24-11-1983
			DK 15281 A	16-07-1981
			EP 0035102 A1	09-09-1981
			HU 182087 B	28-12-1983
			JP 56138118 A	28-10-1981
			SU 1367837 A3	15-01-1988
			SU 1228776 A3	30-04-1986
			EP 0140134	A
AU 3369384 A	18-04-1985			
CA 1230553 A1	22-12-1987			
DE 3482403 D1	12-07-1990			
ES 8506196 A1	01-11-1985			
IN 161706 A1	16-01-1988			
JP 1712782 C	27-11-1992			
JP 3074647 B	27-11-1991			
JP 60214738 A	28-10-1985			
KR 9109342 B1	12-11-1991			
PL 249851 A1	21-05-1985			
SU 1442064 A3	30-11-1988			
US 4576696 A	18-03-1986			
ZA 8407349 A	24-04-1985			
RU 2055589	C1	10-03-1996	KEINE	
GB 1507215	A	12-04-1978	JP 1230892 C	26-09-1984
			JP 52025020 A	24-02-1977
			JP 59007695 B	20-02-1984
			JP 1254203 C	12-03-1985
			JP 59030686 B	28-07-1984
			JP 59080612 A	10-05-1984

## 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 P 37/06 (2006.01) A 6 1 P 37/06

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, 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, BW, 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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4C087 AA01 AA02 AA04 AA05 BB37 DA03 DA18 NA14 ZA89 ZA90  
ZB08 ZB26 ZB35