

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2011-51993

(P2011-51993A)

(43) 公開日 平成23年3月17日(2011.3.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/192 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/192	4 C 2 0 6
<b>C 0 7 C 57/32 (2006.01)</b>	C 0 7 C 57/32	4 H 0 0 6
<b>C 0 7 C 237/22 (2006.01)</b>	C 0 7 C 237/22	
<b>A 6 1 K 31/197 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/197	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	

審査請求 有 請求項の数 49 O L 外国語出願 (全 35 頁)

(21) 出願番号	特願2010-228241 (P2010-228241)	(71) 出願人	591133387 スタニスロー、アール、バージンスキー
(22) 出願日	平成22年10月8日 (2010.10.8)		STANISLAW R. BURZYN SKI
(62) 分割の表示	特願2000-560887 (P2000-560887) の分割		アメリカ合衆国テキサス州、ヒューストン
原出願日	平成11年7月2日 (1999.7.2)		、スウィート、200、オールド、カティ ー、ロード、9423
(31) 優先権主張番号	09/121,567	(74) 代理人	100117787 弁理士 勝沼 宏仁
(32) 優先日	平成10年7月23日 (1998.7.23)	(74) 代理人	100091487 弁理士 中村 行孝
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100107342 弁理士 横田 修孝
		(74) 代理人	100111730 弁理士 伊藤 武泰

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フェニルアセチルグルタミン、フェニルアセチルイソグルタミンおよび／または酢酸フェニルの投与のための治療管理

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 癌をはじめとする腫瘍性疾患を治療する新規な方法の提供。

【解決手段】 高濃度のフェニルアセチルグルタミンおよびフェニルアセチルイソグルタミンの4:1比水溶液を含む医薬組成物を約100mL/時間~約400mL/時間の注入速度で投与することを含む方法。また癌をはじめとする腫瘍性疾患を治療する方法であって、高濃度の酢酸フェニルおよび(フェニルアセチルグルタミンまたはフェニルアセチルイソグルタミン)の4:1比水溶液を含む医薬組成物を約100mL/時間~約400mL/時間の注入速度で投与することを含む方法。また上記方法で用いられる医薬組成物も開示される。

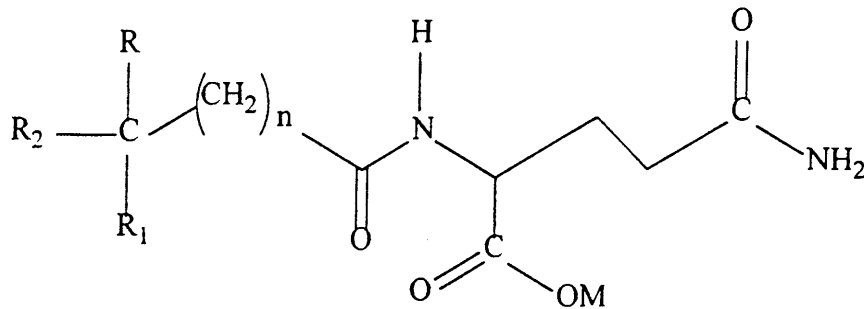
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の化合物：

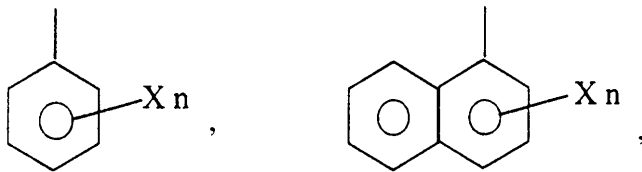
## 【化 1】



10

[ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ (C<sub>1</sub> - 6) および低級アルキル (C<sub>1</sub> - 6) からなる群から選択され；R<sub>2</sub> は式 II：

## 【化 2】

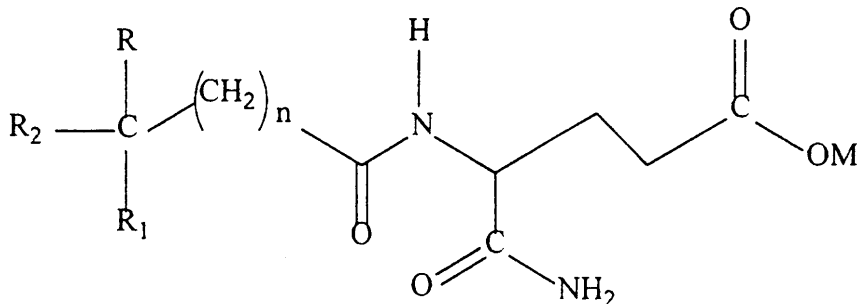


20

{ 式中、X はハロゲン、低級アルキル (C<sub>1</sub> - 6)、低級アルコキシ (C<sub>1</sub> - 6)、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール (C<sub>6</sub> - 12)、置換アリールまたはヒドロキシであり、かつ n は 0、1、2、3 または 4 である } から選択され；M は水素、塩形成陽イオン、アルキル (C<sub>1</sub> - 6)、シクロアルキル、またはアリール (C<sub>6</sub> - 12) であり；かつ n は 0 ~ 5 である ]；および

式 III の化合物：

## 【化 3】



30

{ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ (C<sub>1</sub> - 6) および低級アルキル (C<sub>1</sub> - 6) からなる群から選択され；R<sub>2</sub> は式 II から選択される }

を含んでなる医薬組成物。

40

## 【請求項 2】

式 I の化合物において、M が水素またはナトリウムであり；n が 0 であり；R が H または C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> であり；R<sub>1</sub> が H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>-O-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> および C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> からなる群から選択され；R<sub>2</sub> が式 II (式中、X は Cl、F または OH である) から選択され；かつ式 III の化合物において、M が水素またはナトリウムであり；n が 0 であり；R が H および C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> からなる群から選択され；R<sub>1</sub> が H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>-O-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> および C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> からなる群から選択され；R<sub>2</sub> が式 II (式中、X は Cl、F または OH である) から選択される、請求項 1 記載の医薬組成物。

## 【請求項 3】

式 I の化合物がフェニルアセチルグルタミン、またはその医薬上許容される塩であり、

50

かつ式IIIの化合物がフェニルアセチルイソグルタミン、またはその医薬上許容される塩である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項4】

フェニルアセチルグルタミンおよびフェニルアセチルイソグルタミンの配合濃度が約200mg/mL~約350mg/mLであるフェニルアセチルグルタミンおよびフェニルアセチルイソグルタミンの水溶液を形成するに十分な水をさらに含んでなる、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】

配合濃度が約300mg/mLである、請求項4記載の医薬組成物。

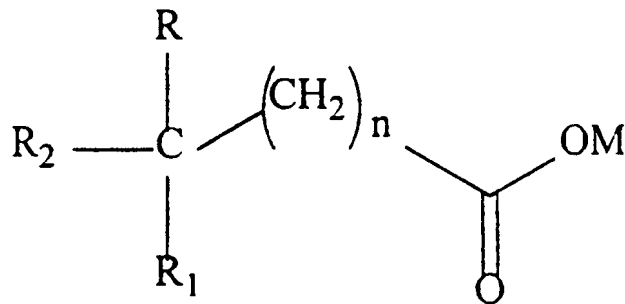
【請求項6】

式Iの化合物が式IIIの化合物に対して約4:1の重量比で存在する、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項7】

式IVの化合物:

【化4】

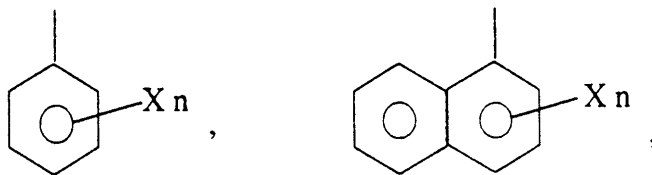


10

20

[式中、RおよびR<sub>1</sub>は独立に、H、低級アルコキシ(C<sub>1</sub>-6)および低級アルキル(C<sub>1</sub>-6)からなる群から選択され; R<sub>2</sub>は式II:

【化5】

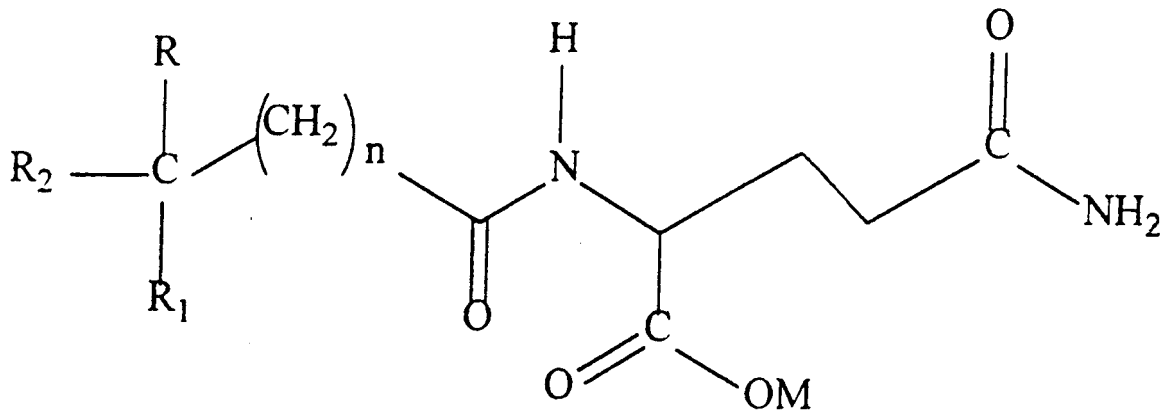


30

{式中、Xはハロゲン、低級アルキル(C<sub>1</sub>-6)、低級アルコキシ(C<sub>1</sub>-6)、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール(C<sub>6</sub>-12)、置換アリールまたはヒドロキシであり、かつnは0、1、2、3または4である}から選択され; Mは水素、塩形成陽イオン、アルキル(C<sub>1</sub>-6)、シクロアルキル、またはアリール(C<sub>6</sub>-12)であり; かつnは0~5である]; および

式Iの化合物:

## 【化6】



{ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ (C<sub>1</sub> - 6) および低級アルキル (C<sub>1</sub> - 6) からなる群から選択され；R<sub>2</sub> は式IIから選択される }、ここで、式IVの化合物および式Iの化合物が約4 : 1の重量比で存在し；および

式IVの化合物および式Iの化合物の併合濃度が約70 mg / mL ~ 約150 mg / mL である式IVの化合物および式Iの化合物の水溶液を形成するに十分な水を含んでなる医薬組成物。

## 【請求項8】

式IVの化合物において、Mが水素またはナトリウムであり；nが0であり；RがHまたはC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>であり；R<sub>1</sub>がH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>-O-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>およびC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>からなる群から選択され；R<sub>2</sub>が式II（式中、XはCl、FまたはOHである）から選択され；かつ式Iの化合物において、Mが水素またはナトリウムであり；nが0であり；RがHまたはC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>であり；R<sub>1</sub>がH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>-O-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>およびC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>からなる群から選択され；R<sub>2</sub>が式II（式中、XはCl、FまたはOHである）から選択される、請求項7記載の医薬組成物。

## 【請求項9】

式IVの化合物がフェニル酢酸、またはその医薬上許容される塩であり、かつ式Iの化合物がフェニルアセチルグルタミン、またはその医薬上許容される塩である、請求項7記載の医薬組成物。

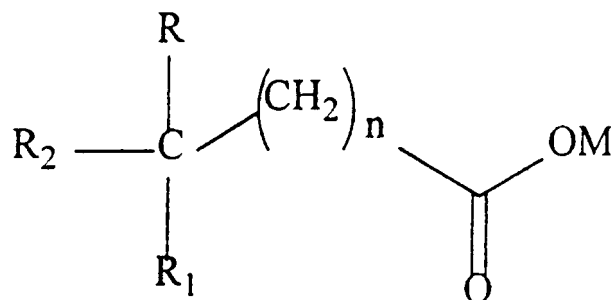
## 【請求項10】

配合濃度が約80 mg / mLである、請求項9記載の医薬組成物。

## 【請求項11】

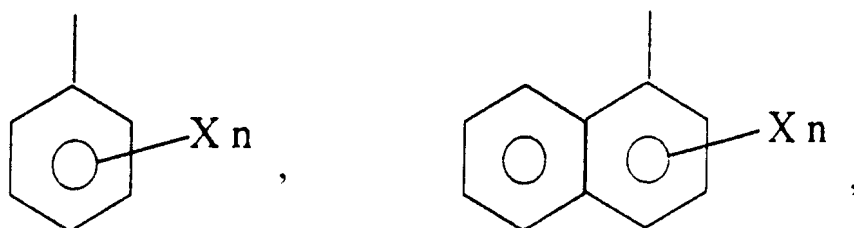
式IVの化合物：

## 【化7】



[ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ (C<sub>1</sub> - 6) および低級アルキル (C<sub>1</sub> - 6) からなる群から選択され；R<sub>2</sub> は式II：

## 【化 8】

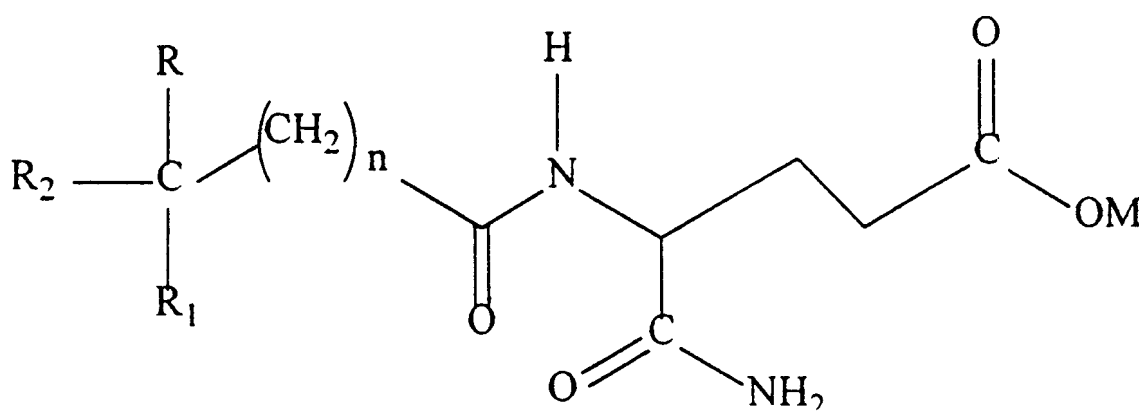


{ 式中、X はハロゲン、低級アルキル (C<sub>1-6</sub>)、低級アルコキシ (C<sub>1-6</sub>)、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール (C<sub>6-12</sub>)、置換アリールまたはヒドロキシであり、かつ n は 0、1、2、3 または 4 である } から選択され；M は水素、塩形成陽イオン、アルキル (C<sub>1-6</sub>)、シクロアルキル、またはアリール (C<sub>6-12</sub>) であり；かつ n は 0 ~ 5 である ] ；および

10

式 III の化合物：

## 【化 9】



20

{ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ (C<sub>1-6</sub>) および低級アルキル (C<sub>1-6</sub>) からなる群から選択され；R<sub>2</sub> は式 II から選択される } を含んでなる医薬組成物。

## 【請求項 1 2】

30

式 IV の化合物において、M が水素またはナトリウムであり；n が 0 であり；R が H または C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> であり；R<sub>1</sub> が H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>-O-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> および C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> からなる群から選択され；R<sub>2</sub> が式 II (式中、X は Cl、F または OH である) から選択され；かつ式 III の化合物において、M が水素またはナトリウムであり；n が 0 であり；R が H または C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> であり；R<sub>1</sub> が H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>-O-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> および C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> からなる群から選択され；R<sub>2</sub> が式 II (式中、X は Cl、F または OH である) から選択される、請求項 1 1 記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 3】

40

式 IV の化合物がフェニル酢酸、またはその医薬上許容される塩であり、かつ式 III の化合物がフェニルアセチルイソグルタミン、またはその医薬上許容される塩である、請求項 1 1 記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 4】

併合濃度が約 80 mg / mL である、請求項 1 3 記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 5】

式 IV の化合物および式 III の化合物が 4 : 1 の重量比で存在する、請求項 1 1 記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 6】

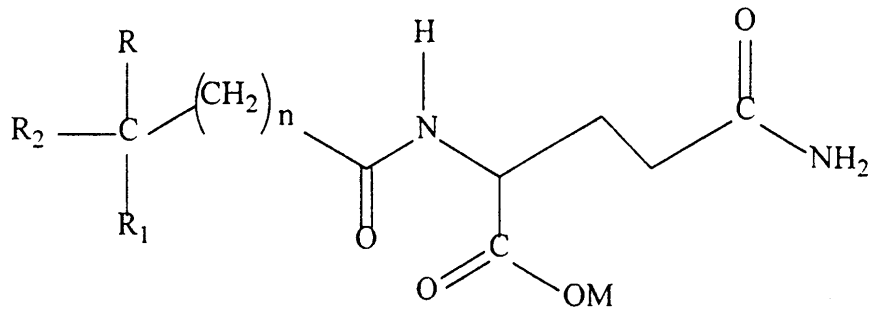
式 IV の化合物および式 III の化合物の併合濃度が約 70 mg / mL ~ 約 150 mg / mL である式 IV の化合物および式 III の化合物の水溶液を形成するに十分な水をさらに含んでなる、請求項 1 1 記載の医薬組成物。

50

## 【請求項 17】

式 I の化合物：

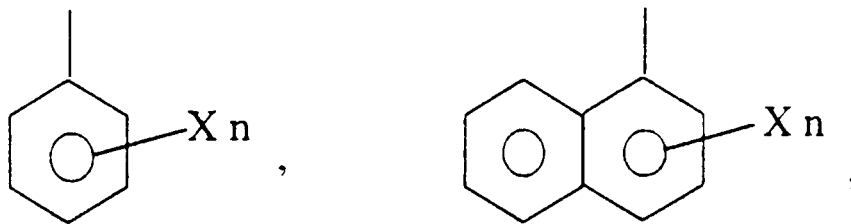
## 【化 10】



10

[ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ ( C<sub>1</sub> - 6 ) および低級アルキル ( C<sub>1</sub> - 6 ) からなる群から選択され； R<sub>2</sub> は式 II：

## 【化 11】



20

{ 式中、X はハロゲン、低級アルキル ( C<sub>1</sub> - 6 )、低級アルコキシ ( C<sub>1</sub> - 6 )、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール ( C<sub>6</sub> - 12 )、置換アリールまたはヒドロキシであり、かつ n は 0、1、2、3 または 4 である } から選択され； M は水素、塩形成陽イオン、アルキル ( C<sub>1</sub> - 6 )、シクロアルキル、またはアリール ( C<sub>6</sub> - 12 ) であり；かつ n は 0 ~ 5 である ]、ここで、式 I の化合物がラセミ混合物、L もしくは R 光学異性体、またはその混合物である；および

医薬上許容される希釈剤を含んでなる医薬組成物。

## 【請求項 18】

30

式 I の化合物において、M が水素またはナトリウムであり； n が 0 であり； R が H または C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> であり； R<sub>1</sub> が H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>-O-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> および C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> からなる群から選択され； R<sub>2</sub> が式 II ( 式中、X は Cl、F または OH である ) から選択される、請求項 17 記載の医薬組成物。

## 【請求項 19】

式 I の化合物がフェニルアセチルグルタミン、またはその医薬上許容される塩である、請求項 17 記載の医薬組成物。

## 【請求項 20】

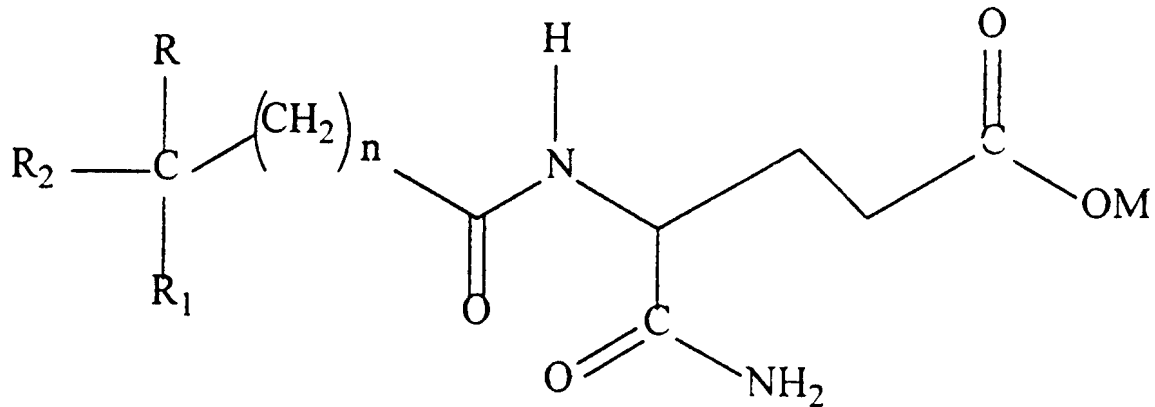
濃度が約 200 mg / mL ~ 約 350 mg / mL の範囲にあるフェニルアセチルグルタミンの水溶液を形成するに十分な水をさらに含んでなる、請求項 17 記載の医薬組成物。

40

## 【請求項 21】

式 III の化合物：

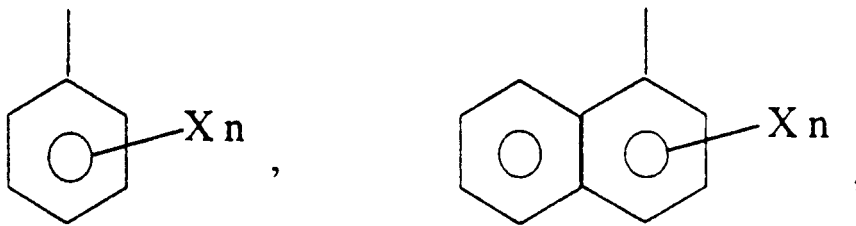
## 【化 1 2】



10

[ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ (C<sub>1</sub> - 6) および低級アルキル (C<sub>1</sub> - 6) からなる群から選択され； R<sub>2</sub> は式 II :

## 【化 1 3】



20

{ 式中、X はハロゲン、低級アルキル (C<sub>1</sub> - 6)、低級アルコキシ (C<sub>1</sub> - 6)、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール (C<sub>6</sub> - 12)、置換アリールまたはヒドロキシであり、かつ n は 0、1、2、3 または 4 である } から選択され； M は水素、塩形成陽イオン、アルキル (C<sub>1</sub> - 6)、シクロアルキル、またはアリール (C<sub>6</sub> - 12) であり；かつ n は 0 ~ 5 である ]、ここで、式 I の化合物がラセミ混合物、L もしくは R 光学異性体、またはその混合物である；および

30

医薬上許容される希釈剤を含んでなる医薬組成物。

## 【請求項 2 2】

式 III の化合物において、M が水素またはナトリウムであり； n が 0 であり； R が H および C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> からなる群から選択され； R<sub>1</sub> が H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>-O-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> および C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> からなる群から選択され； R<sub>2</sub> が式 II ( 式中、X は Cl、F または OH である ) から選択される、請求項 2 1 記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 3】

式 III の化合物がフェニルアセチルイソグルタミン、またはその医薬上許容される塩である、請求項 2 1 記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 4】

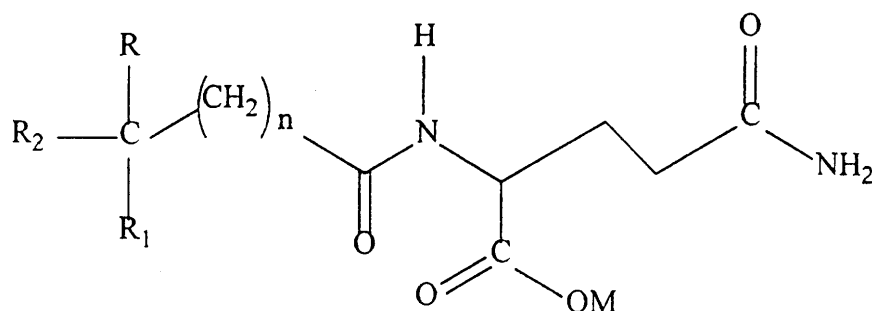
濃度が約 200 mg / mL ~ 約 350 mg / mL の範囲にあるフェニルアセチルイソグルタミンの水溶液を形成するに十分な水をさらに含んでなる、請求項 2 1 記載の医薬組成物。

40

## 【請求項 2 5】

腫瘍性疾患を治療する方法であって、式 I の化合物：

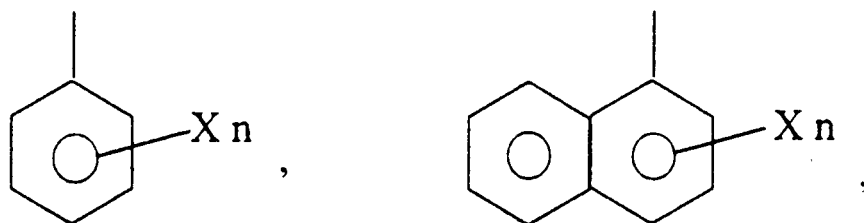
## 【化14】



10

[式中、RおよびR<sub>1</sub>は独立に、H、低級アルコキシ(C<sub>1-6</sub>)および低級アルキル(C<sub>1-6</sub>)からなる群から選択され；R<sub>2</sub>は式II：

## 【化15】

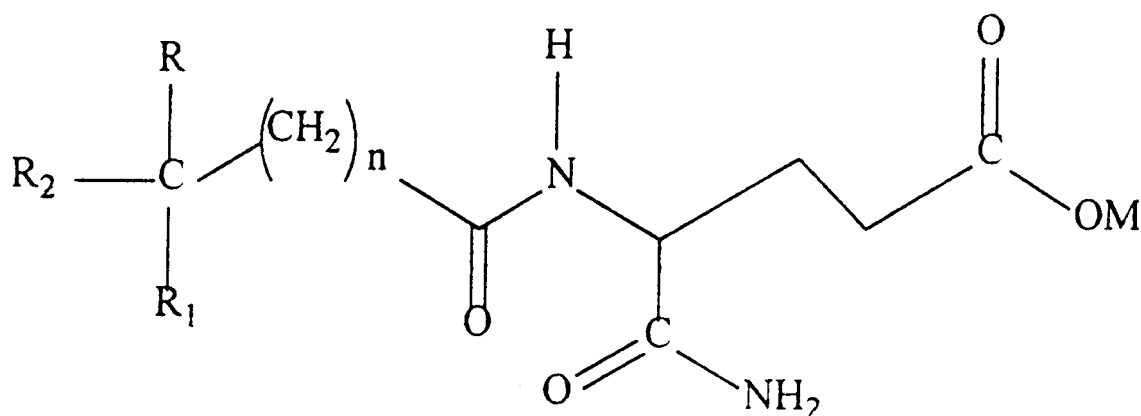


20

{式中、Xはハロゲン、アルキル(C<sub>1-6</sub>)、アルコキシ(C<sub>1-6</sub>)、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール(C<sub>6-12</sub>)、置換アリールまたはヒドロキシであり、かつnは0、1、2、3または4である}から選択され；Mは水素、塩形成陽イオン、アルキル(C<sub>1-6</sub>)、シクロアルキル、またはアリール(C<sub>6-12</sub>)であり；かつnは0~5である]；および

式IIIの化合物：

## 【化16】



30

{式中、RおよびR<sub>1</sub>は独立に、H、低級アルコキシ(C<sub>1-6</sub>)および低級アルキル(C<sub>1-6</sub>)からなる群から選択され；R<sub>2</sub>は式IIから選択される}；  
の水溶液を含んでなり；

40

式Iの化合物が式IIIの化合物に対して4：1の重量比で存在し、かつ式Iの化合物および式IIIの化合物の併合濃度が約200mg/mL~約350mg/mLである、  
医薬組成物を約100mL/時間~約400mL/時間の注入速度で患者に投与すること  
を含んでなる方法。

## 【請求項26】

注入速度が約250mL/時間~約300mL/時間であり、かつ約0.6g/kg/日~約25g/kg/日の用量レベルを達成するために十分よく投与ステップを実施することをさらに含んでなる、請求項25記載の方法。

50

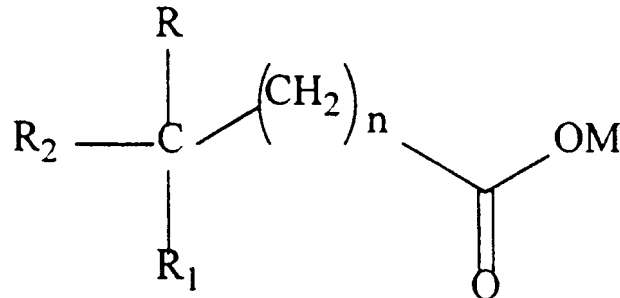
## 【請求項 27】

用量レベルが約 5.0 g / kg / 日 ~ 約 12.0 g / kg / 日である、請求項 26 記載の方法。

## 【請求項 28】

腫瘍性疾患を治療する方法であって、式 IV の化合物：

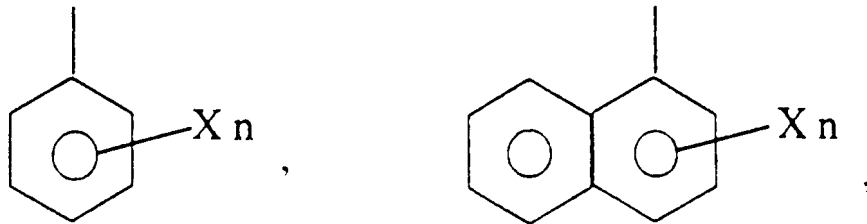
## 【化 17】



10

[ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ (C<sub>1-6</sub>) および低級アルキル (C<sub>1-6</sub>) からなる群から選択され； R<sub>2</sub> は式 II：

## 【化 18】



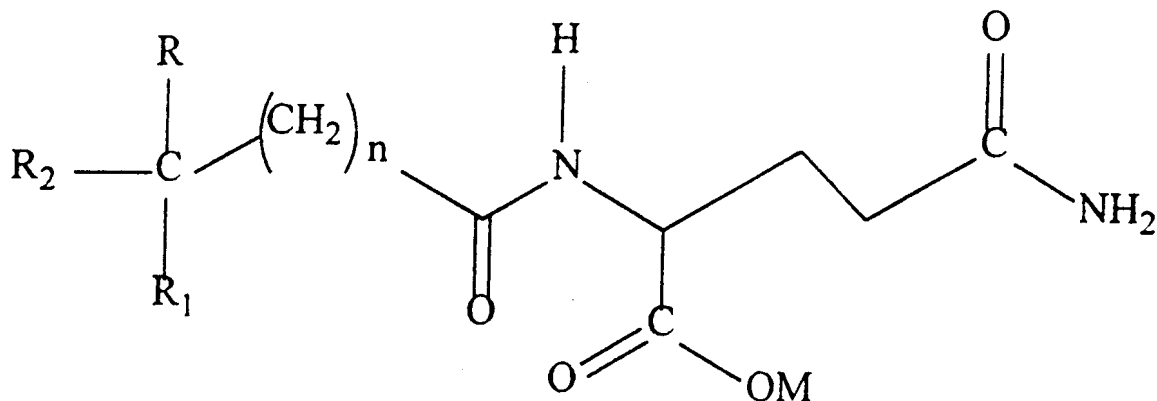
20

{ 式中、X はハロゲン、低級アルキル (C<sub>1-6</sub>)、低級アルコキシ (C<sub>1-6</sub>)、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール (C<sub>6-12</sub>) またはヒドロキシであり、かつ n は 0、1、2、3 または 4 である } から選択され； M は水素、塩形成陽イオン、アルキル (C<sub>1-6</sub>)、シクロアルキル、またはアリール (C<sub>6-12</sub>) であり；かつ n は 0 ~ 5 である ]；および

30

式 I の化合物：

## 【化 19】



40

{ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ (C<sub>1-6</sub>) および低級アルキル (C<sub>1-6</sub>) からなる群から選択され； R<sub>2</sub> は式 II から選択される }；

の水溶液を含んでなり；

式 IV の化合物および式 I の化合物が 4 : 1 の重量比で存在し、かつ式 IV の化合物および式 I の化合物の併合濃度が約 70 mg / mL ~ 約 150 mg / mL である、

医薬組成物を約 100 mL / 時間 ~ 約 400 mL / 時間の注入速度で患者に投与すること

50

を含んでなる方法。

【請求項 29】

注入速度が約 250 mL / 時間 ~ 約 300 mL / 時間であり、かつ約 0.1 g / kg / 日 ~ 約 2.6 g / kg / 日の用量レベルを達成するために十分よく投与ステップを実施することをさらに含んでなる、請求項 28 記載の方法。

【請求項 30】

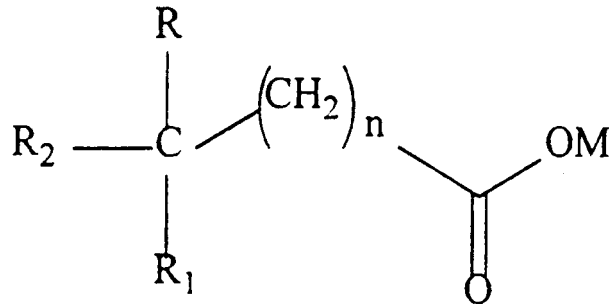
用量レベルが約 0.2 g / kg / 日 ~ 約 0.9 g / kg / 日である、請求項 29 記載の方法。

【請求項 31】

腫瘍性疾患を治療する方法であって、式 IV の化合物：

10

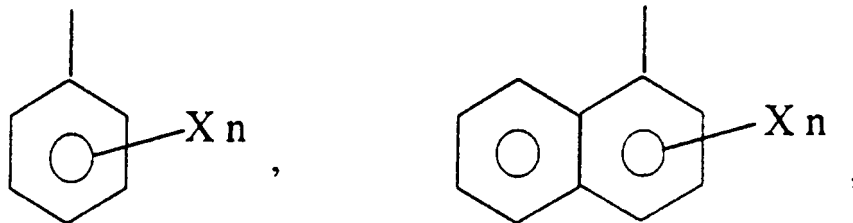
【化 20】



20

[ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ (C<sub>1</sub>-6) および低級アルキル (C<sub>1</sub>-6) からなる群から選択され；R<sub>2</sub> は式 II :

【化 21】

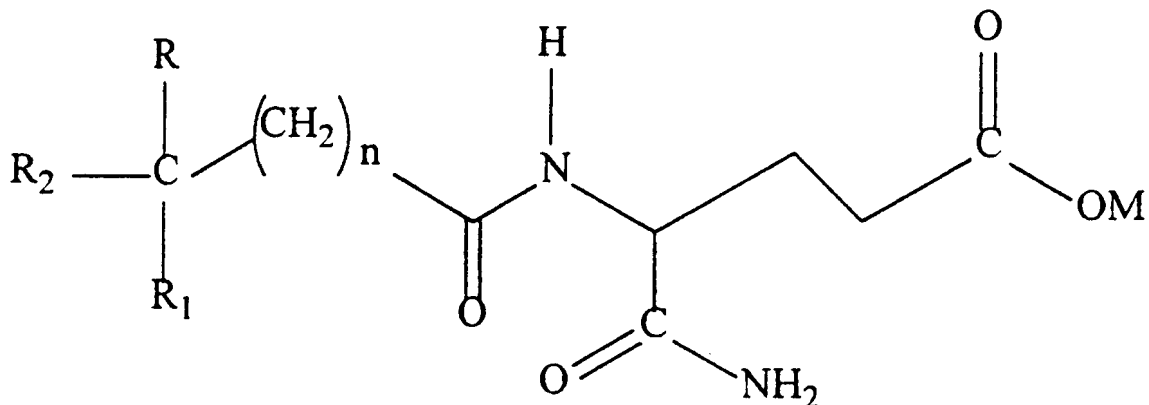


30

{ 式中、X はハロゲン、低級アルキル (C<sub>1</sub>-6)、低級アルコキシ (C<sub>1</sub>-6)、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール (C<sub>6</sub>-12) またはヒドロキシであり、かつ n は 0、1、2、3 または 4 である } から選択され；M は水素、塩形成陽イオン、アルキル (C<sub>1</sub>-6)、シクロアルキル、またはアリール (C<sub>6</sub>-12) であり；かつ n は 0 ~ 5 である ] ; および

式 III の化合物：

【化 22】



40

{ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ (C<sub>1</sub>-6) および低級アルキル (C<sub>1</sub>-6) からなる群から選択され；R<sub>2</sub> は式 II から選択される } ;

50

の水溶液を含んでなり；

式IVの化合物および式IIIの化合物が4：1の重量比で存在し、かつ式IVの化合物および式IIIの化合物の併合濃度が約70mg/mL～約150mg/mLである、医薬組成物を約100mL/時間～約400mL/時間の注入速度で患者に投与することを含んでなる方法。

【請求項32】

注入速度が約250mL/時間～約300mL/時間であり、かつ約0.1g/kg/日～約2.6g/kg/日の用量レベルを達成するために十分よく投与ステップを実施することをさらに含んでなる、請求項31記載の方法。

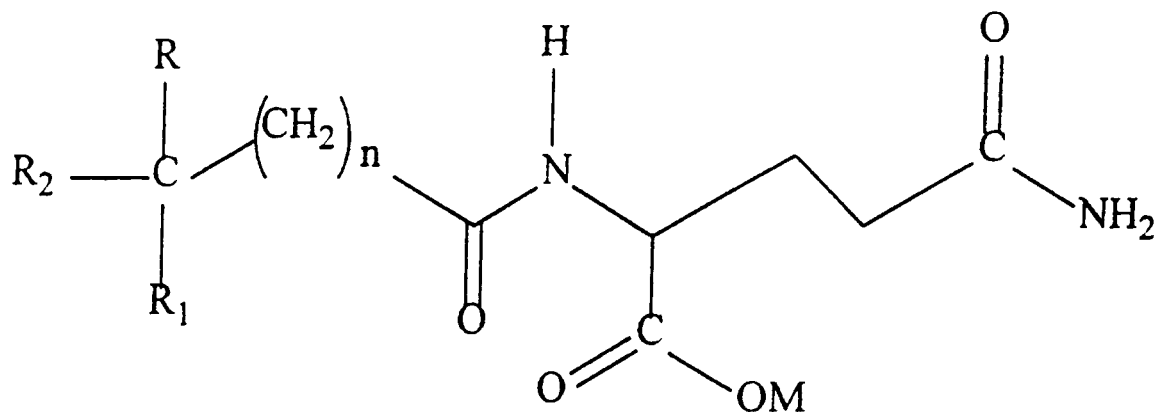
【請求項33】

用量レベルが約0.2g/kg/日～約0.9g/kg/日である、請求項32記載の方法。

【請求項34】

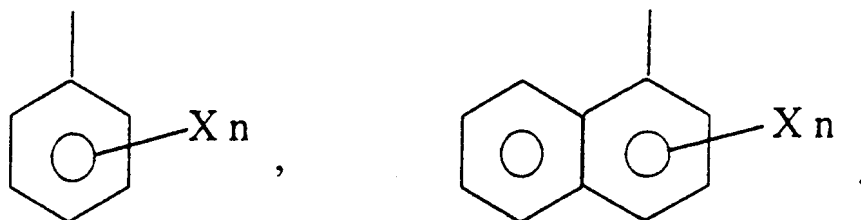
腫瘍性疾患を治療する方法であって、式Iの化合物：

【化23】



[式中、RおよびR<sub>1</sub>は独立に、H、低級アルコキシ(C<sub>1</sub>-6)および低級アルキル(C<sub>1</sub>-6)からなる群から選択され；R<sub>2</sub>は式II：

【化24】



{式中、Xはハロゲン、低級アルキル(C<sub>1</sub>-6)、低級アルコキシ(C<sub>1</sub>-6)、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール(C<sub>6</sub>-12)、置換アリールまたはヒドロキシであり、かつnは0、1、2、3または4である}から選択され；Mは水素、塩形成陽イオン、アルキル(C<sub>1</sub>-6)、シクロアルキル、またはアリール(C<sub>6</sub>-12)であり；かつnは0～5である]；および

式IIIの化合物：

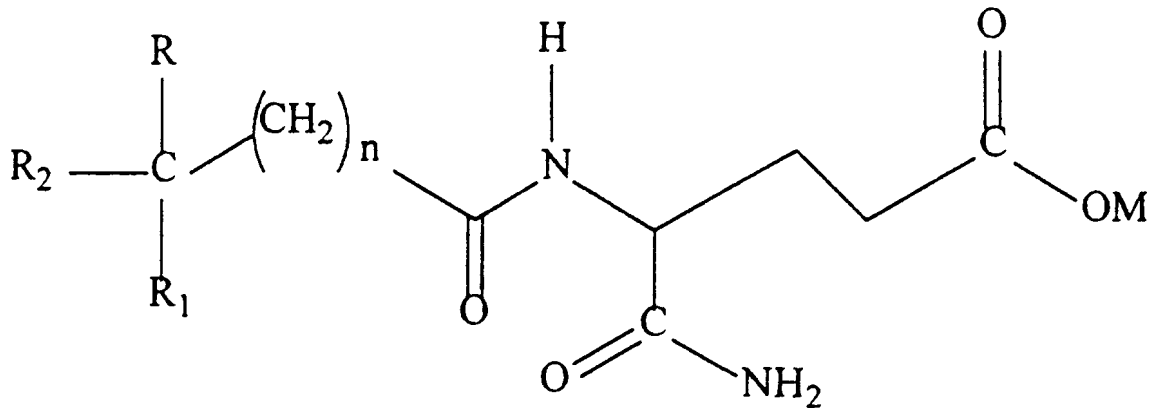
10

20

30

40

## 【化 2 5】



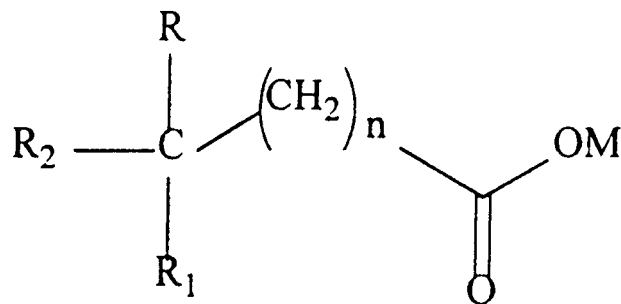
10

{ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ (C<sub>1</sub> - 6) および低級アルキル (C<sub>1</sub> - 6) からなる群から選択され； R<sub>2</sub> は式IIから選択される }；  
の水溶液を含んでなり；

式 I の化合物が式 III の化合物に対して 4 : 1 の重量比で存在し、かつ式 I の化合物および式 III の化合物の併合濃度が約 200 mg / mL ~ 約 350 mg / mL である、  
第 1 の医薬組成物を約 100 mL / 時間 ~ 約 400 mL / 時間の注入速度で、  
ならびに式 IV の化合物：

20

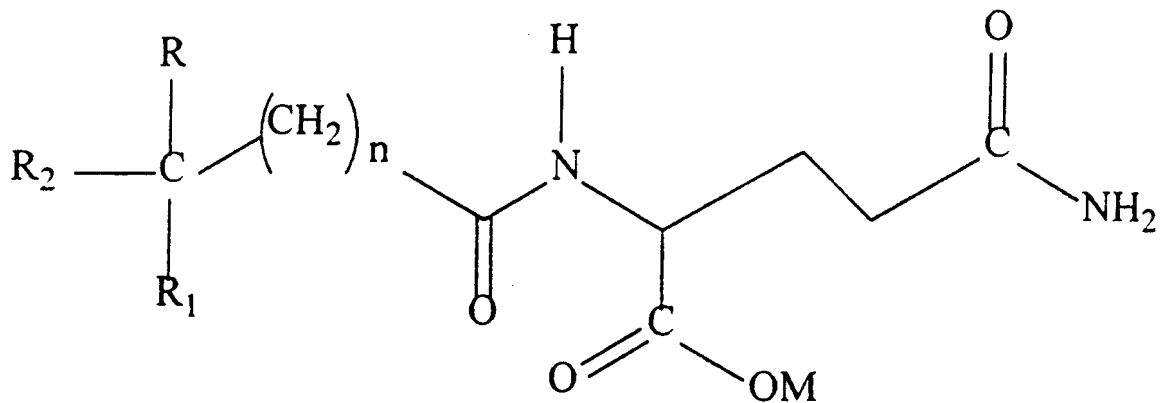
## 【化 2 6】



30

{ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ (C<sub>1</sub> - 6) および低級アルキル (C<sub>1</sub> - 6) からなる群から選択され； R<sub>2</sub> は式IIから選択される }；および  
式 I の化合物：

## 【化 2 7】



40

{ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ (C<sub>1</sub> - 6) および低級アルキル (C<sub>1</sub> - 6) からなる群から選択され； R<sub>2</sub> は式IIから選択される }；  
の水溶液を含んでなり；

式 IV の化合物および式 I の化合物が 4 : 1 の重量比で存在し、かつ式 IV の化合物および式 I の化合物の併合濃度が約 70 mg / mL ~ 約 150 mg / mL である第 2 の医薬組成

50

物を約 100 mL / 時間 ~ 約 400 mL / 時間の注入速度で患者に投与することを含んでなる方法。

【請求項 35】

第 1 の医薬組成物の注入速度が約 250 mL / 時間 ~ 約 300 mL / 時間であり、かつ第 2 の医薬組成物の注入速度が約 250 mL / 時間 ~ 約 300 mL / 時間であり、かつ第 1 の医薬組成物の用量レベル約 0.6 g / kg / 日 ~ 約 2.5 g / kg / 日および第 2 の医薬組成物の用量レベル約 0.1 g / kg / 日 ~ 約 2.6 g / kg / 日を達成するために十分よく投与ステップを実施することをさらに含んでなる、請求項 34 記載の方法。

【請求項 36】

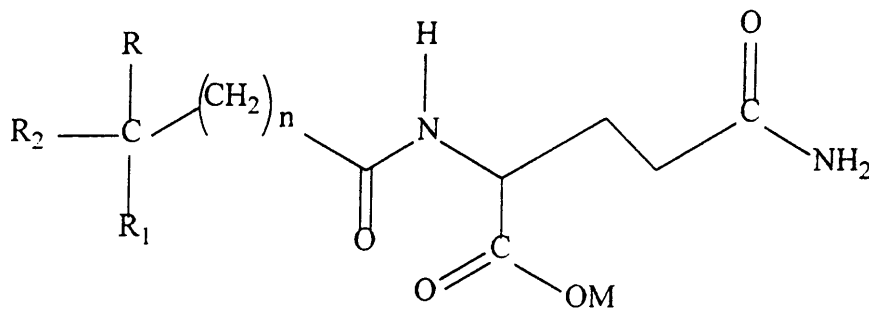
第 1 の医薬組成物の用量レベルが約 5.0 g / kg / 日 ~ 約 12.0 g / kg / 日であり、かつ第 2 の医薬組成物の用量レベルが約 0.2 g / kg / 日 ~ 約 0.9 g / kg / 日である、請求項 35 記載の方法。

10

【請求項 37】

腫瘍性疾患を治療する方法であって、式 I の化合物：

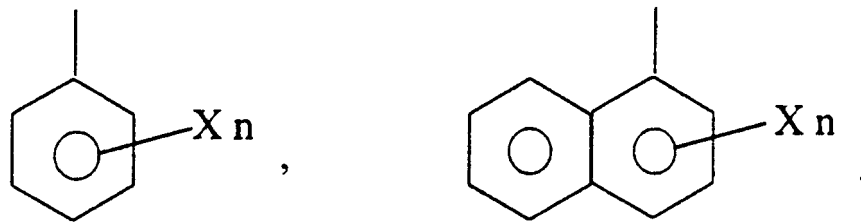
【化 28】



20

[ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ (C<sub>1-6</sub>) および低級アルキル (C<sub>1-6</sub>) からなる群から選択され；R<sub>2</sub> は式 II：

【化 29】



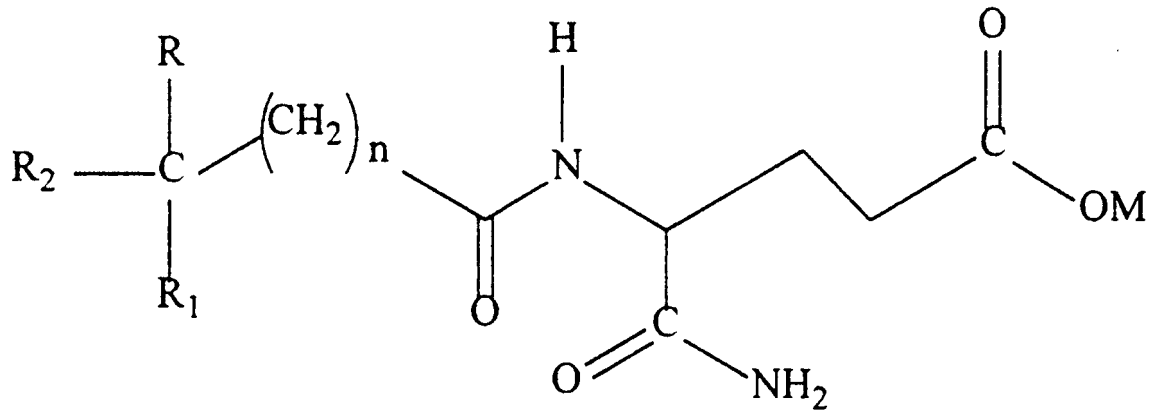
30

{ 式中、X はハロゲン、低級アルキル (C<sub>1-6</sub>)、低級アルコキシ (C<sub>1-6</sub>)、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール (C<sub>6-12</sub>)、置換アリールまたはヒドロキシであり、かつ n は 0、1、2、3 または 4 である } から選択され；M は水素、塩形成陽イオン、アルキル (C<sub>1-6</sub>)、シクロアルキル、またはアリール (C<sub>6-12</sub>) であり；かつ n は 0 ~ 5 である ]；および

式 III の化合物：

40

【化30】



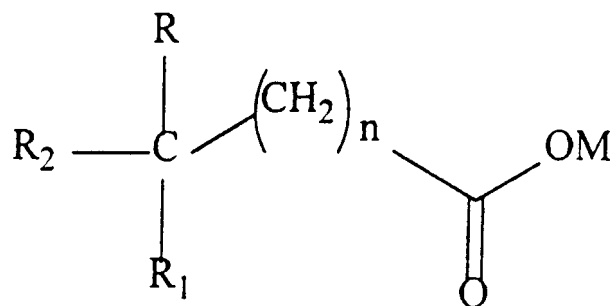
10

{ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ (C<sub>1</sub> - 6) および低級アルキル (C<sub>1</sub> - 6) からなる群から選択され； R<sub>2</sub> は式IIから選択される }；  
の水溶液を含んでなり；

式Iの化合物が式IIIの化合物に対して4：1の重量比で存在し、かつ式Iの化合物および式IIIの化合物の併合濃度が約200mg/mL～約350mg/mLである、  
第1の医薬組成物を約100mL/時間～約400mL/時間の注入速度で、  
ならびに式IVの化合物；

20

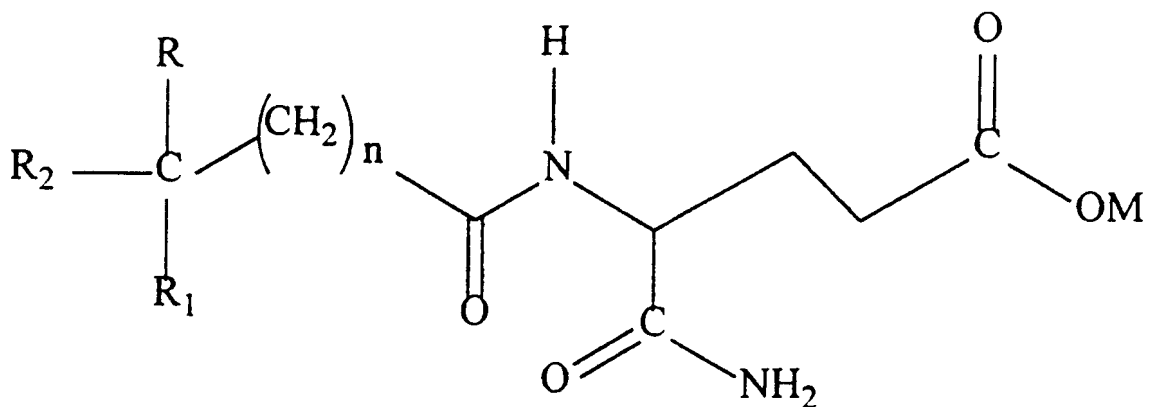
【化31】



30

{ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ (C<sub>1</sub> - 6) および低級アルキル (C<sub>1</sub> - 6) からなる群から選択され； R<sub>2</sub> は式IIから選択される }；および  
式IIIの化合物；

【化32】



40

{ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ (C<sub>1</sub> - 6) および低級アルキル (C<sub>1</sub> - 6) からなる群から選択され； R<sub>2</sub> は式IIから選択される }；  
の水溶液を含んでなり；

式IVの化合物および式IIIの化合物が4：1の重量比で存在し、かつ式IVの化合物および式IIIの化合物の併合濃度が約70mg/mL～約150mg/mLである第2の医薬

50

組成物を約 100 mL / 時間 ~ 約 400 mL / 時間の注入速度で患者に投与することを含んでなる方法。

【請求項 38】

第 1 の医薬組成物の注入速度が約 250 mL / 時間 ~ 約 300 mL / 時間であり、かつ第 2 の医薬組成物の注入速度が約 250 mL / 時間 ~ 約 300 mL / 時間であり、かつ第 1 の医薬組成物の用量レベル約 0.6 g / kg / 日 ~ 約 2.5 g / kg / 日および第 2 の医薬組成物の用量レベル約 0.1 g / kg / 日 ~ 約 2.6 g / kg / 日を達成するために十分よく投与ステップを実施することをさらに含んでなる、請求項 37 記載の方法。

【請求項 39】

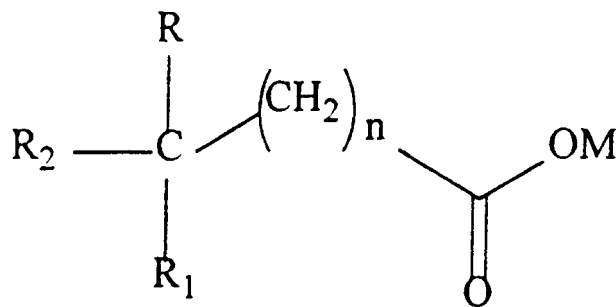
第 1 の医薬組成物の用量レベルが約 5.0 g / kg / 日 ~ 約 12.0 g / kg / 日であり、かつ第 2 の医薬組成物の用量レベルが約 0.2 g / kg / 日 ~ 約 0.9 g / kg / 日である、請求項 38 記載の方法。

10

【請求項 40】

腫瘍性疾患を治療する方法であって、式 IV の化合物：

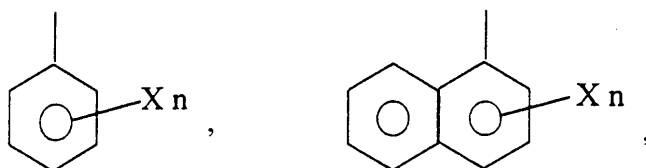
【化 33】



20

[ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ (C<sub>1-6</sub>) および低級アルキル (C<sub>1-6</sub>) からなる群から選択され；R<sub>2</sub> は式 II：

【化 34】



30

{ 式中、X はハロゲン、低級アルキル (C<sub>1-6</sub>)、低級アルコキシ (C<sub>1-6</sub>)、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール (C<sub>6-12</sub>) またはヒドロキシであり、かつ n は 0、1、2、3 または 4 である } から選択され；M は水素、塩形成陽イオン、アルキル (C<sub>1-6</sub>)、シクロアルキル、またはアリール (C<sub>6-12</sub>) であり；かつ n は 0 ~ 5 である ]

の水溶液を含んでなり；

式 IV の化合物の濃度が約 70 mg / mL ~ 約 150 mg / mL である

医薬組成物を約 100 mL / 時間 ~ 約 400 mL / 時間の注入速度で患者に投与することを含んでなる方法。

40

【請求項 41】

注入速度が約 250 mL / 時間 ~ 約 300 mL / 時間であり、かつ約 0.1 g / kg / 日 ~ 約 2.6 g / kg / 日の用量レベルを達成するために十分よく投与ステップを実施することをさらに含んでなる、請求項 40 記載の方法。

【請求項 42】

用量レベルが約 0.2 g / kg / 日 ~ 約 0.9 g / kg / 日である、請求項 41 記載の方法。

【請求項 43】

式 IV の化合物がフェニル酢酸、またはその医薬上許容される塩である、請求項 40 記載

50

の方法。

【請求項 4 4】

式 IV の化合物が前駆化合物である、請求項 4 0 記載の方法。

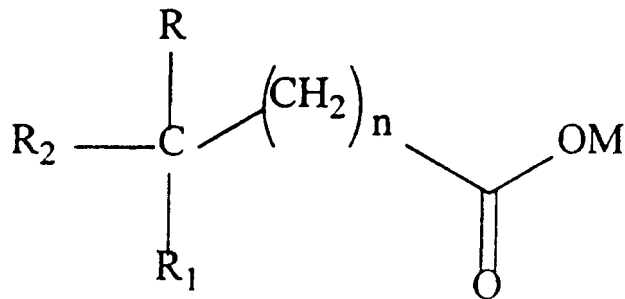
【請求項 4 5】

式 IV の前駆化合物がフェニル酪酸、またはその医薬上許容される塩である、請求項 4 4 記載の方法。

【請求項 4 6】

式 IV の化合物：

【化 3 5】

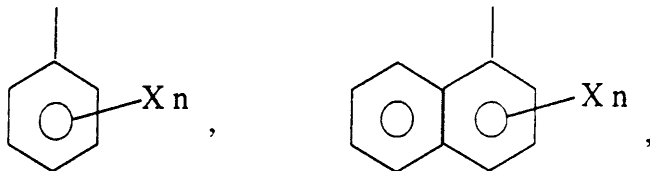


10

[ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ ( C<sub>1</sub> - 6 ) および低級アルキル ( C<sub>1</sub> - 6 ) からなる群から選択され； R<sub>2</sub> は式 II：

20

【化 3 6】



{ 式中、X はハロゲン、低級アルキル ( C<sub>1</sub> - 6 )、低級アルコキシ ( C<sub>1</sub> - 6 )、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール ( C<sub>6</sub> - 12 ) またはヒドロキシであり、かつ n は 0、1、2、3 または 4 である } から選択され； M は水素、塩形成陽イオン、アルキル ( C<sub>1</sub> - 6 )、シクロアルキル、またはアリール ( C<sub>6</sub> - 12 ) であり；かつ n は 0 ~ 5 である ]

30

の水溶液を含んでなり、式 IV の化合物の濃度が約 70 mg / mL ~ 約 150 mg / mL である医薬組成物。

【請求項 4 7】

式 IV の化合物がフェニル酢酸、またはその医薬上許容される塩である、請求項 4 6 記載の組成物。

【請求項 4 8】

式 IV の化合物が前駆化合物である、請求項 4 6 記載の組成物。

【請求項 4 9】

式 IV の前駆化合物がフェニル酪酸、またはその医薬上許容される塩である、請求項 4 8 記載の組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

1. 発明の分野

本発明は概して腫瘍性疾患治療の分野に関する。さらに詳しくは、フェニルアセチルグルタミンおよびフェニルアセチルイソグルタミン、またはフェニルアセチルグルタミンおよび酢酸フェニル、もしくはその塩または誘導体の高濃度溶液の高注入速度かつ高用量レベルでの静脈投与に関する。

50

## 【 0 0 0 2 】

## 2. 関連技術の説明

ここ30年間の増殖因子および増殖阻害剤の研究では、免疫系を補足するヒト身体の防御系が存在する可能性が示されている。癌遺伝子の分化インデューサーならびにレギュレーターの防御系および腫瘍抑制遺伝子発現を「生化学的防御系」または「BDS」と呼ぶ。免疫系の主な目的は外的侵入から身体を保護することであるが、BDSの主な目的は欠陥細胞から身体を保護することである。ヒト腫瘍性疾患（癌、悪性および良性腫瘍）はBDSが対抗し得る疾患の例である。BDSの成分を与える化合物の種類としては、天然に存在するアミノ酸類似体およびカルボン酸がある。

## 【 0 0 0 3 】

理論に拘束されるべきではないが、天然に存在するアミノ酸類似体による癌に対する防御機構は、おそらくはメチル化度の高い遺伝子のメチル化を少なくすることによる、分化の誘導、癌細胞の増殖阻害のためのグルタミンの結合、rasなどの癌遺伝子のダウンレギュレーション、またはGSTP1およびGSTM1などの解毒遺伝子およびp53、網膜芽腫遺伝子ならびに神経繊維腫症遺伝子1型などの腫瘍抑制遺伝子のアップレギュレーションが可能である。詳細な作用機構に関わらず、天然に存在するアミノ酸類似体は、プログラムされた細胞死によって異常な細胞を死滅させることが知られている。化学療法または放射線療法に関連した壊死とは違い、死細胞は徐々に排除され、異常細胞に置き換わり、器官の治癒および機能の再構築がなされる。

## 【 0 0 0 4 】

有望な抗癌剤、以下一般に「抗腫瘍薬」、としての天然に存在するアミノ酸類似体の研究は1967年に開始され、癌患者の血清ペプチド含量において著しい欠損が認められた。1980年代には、ヒト尿からの抗腫瘍薬画分の単離およびこれらの画分のヒト癌治療における使用についてBurzynski、米国特許第4,470,970号によって教示された。なお、この明細書はそのまま引用することにより本明細書の一部とされる。癌治療薬として発表された組成物には4:1の重量比の(a)3-フェニルアセチルアミノ-2,6-ピペリジンジオン、および(b)酢酸フェニルナトリウムおよびフェニルアセチルグルタミンがあった。組成物(b)は以下「抗腫瘍薬AS2-1」、または単に「AS2-1」とよび、3-フェニルアセチルアミノ-2,6-ピペリジンジオンは溶解時、水酸化ナトリウムでの処理および中和中に4:1比のフェニルアセチルグルタミンおよびフェニルアセチルイソグルタミンへ加水分解されることが発見された。

上記組成物の製剤が調製され、優れた前臨床活性を有した。3-フェニルアセチルアミノ-2,6-ピペリジンジオンはヒト乳癌培養細胞系MDA-MB-231に細胞増殖抑制効果をもたらした。また3-フェニルアセチルアミノ-2,6-ピペリジンジオンの投与において、細胞系KMCH-1、KYN-1ならびにKIM-1、ラットNb2リンパ腫およびヒト結腸腺癌の増殖曲線の用量依存性阻害も認められた。

## 【 0 0 0 5 】

S180細胞またはR-27ヒト乳癌細胞を移植したマウスに3-フェニルアセチルアミノ-2,6-ピペリジンジオン、またはA10を投与するというin vivo試験を行った。S180の試験では3-フェニルアセチルアミノ-2,6-ピペリジンジオンの投与後、対照マウスに比べ治療したマウスの肝臓および腫瘍におけるcAMPレベルが有意に高まった。R-27の試験ではA10の注入後に<sup>3</sup>H-TdR取り込み阻害および増殖曲線阻害が見られた。

## 【 0 0 0 6 】

AS2-1またはフェニル酢酸は乳癌細胞系HBL-100およびKi-1において用量依存性増殖阻害をもたらし、またヒトプロミエロサイト白血病HL-60、慢性リンパ球性白血病、神経芽細胞腫、ネズミ繊維肉腫V7T、ホルモン不応性前立腺癌PC3、星状膠細胞種、髄芽細胞腫、悪性黒色腫、および卵巣癌の細胞系における最終分化または表現型復帰も促がした。AS2-1またはフェニル酢酸は培養した前癌状態の間葉C3H10T1/2細胞では含脂肪細胞変換を引き起こし、K562赤白血病細胞ではヘモグロビ

10

20

30

40

50

ン産生を増大させた。さらに、5 - アザ - 2 - デオキシシチジンなどの当時の標準化学療法薬とは違って、前癌状態の C 3 H 1 0 T 1 / 2 細胞ではフェニル酢酸によって腫瘍の進行が起らなかった。

【 0 0 0 7 】

前臨床毒物学の研究では A 1 0 マウスの  $LD_{50}$  が  $10.33 \text{ g / kg / 日}$  であることが求められた。死亡した動物の解剖では全身性内臓鬱血、肺浮腫および肺胞の出血性変化が見られた。解剖では生き残った試験動物は対照動物と同じであった。慢性毒性の研究では 180 日以降、負の作用がないことが示された。

【 0 0 0 8 】

マウスの A S 2 - 1 についての  $LD_{50}$  は  $2.83 \text{ g / kg / 日}$  であった。死亡した動物の解剖では全身性内臓鬱血、肺浮腫および肺胞の出血性変化、加えてタルデュー斑 (Tardieu's spots) および胸腺の鬱血が見られた。  $1.11 \text{ g / kg / 日}$  までを用いた慢性毒性の研究では 365 日以降、負の作用がないことが示された。

10

【 0 0 0 9 】

エームズ法によって A 1 0 および A S 2 - 1 が非変異誘発性であることがわかり、A 1 0 がラット胎児において非催奇性であることがわかった。

【 0 0 1 0 】

毒物学の研究に関する注目すべき点は、A S 2 - 1 の 1 成分であり、かつ 3 - フェニルアセチルアミノ - 2 , 6 - ピペリジンジオンの分解産物でもあるフェニルアセチルグルタミンがヒトでは通常に見られるが、マウスでは通常見られないことである。このことはヒトが A 1 0 および A S 2 - 1 の双方にマウスより高い許容度を呈し、このことによってヒトではより高い用量の両組成物が可能であることが示される。この提議は下記にて示されるように正確である。

20

【 0 0 1 1 】

第 I 期臨床試験におけるヒト毒性研究において A 1 0 の静脈内投与では  $2.21 \text{ g / kg / 日}$  までの用量で熱反応、筋肉ならびに関節痛、咽喉の筋萎縮、短期腹痛、および悪心、めまい、ならびに頭痛の単独発症をはじめとする最小限の副作用を伴った (Drugs Exptl. Clin. Res. 1986, 12 Suppl. 1, 47-55)。

【 0 0 1 2 】

A S 2 - 1 の経口投与では  $238 \text{ mg / kg / 日}$  までの用量で 1 人の患者が白血球数の若干の一時的低下を伴った。A S 2 - 1 の注入では  $160 \text{ mg / kg / 日}$  までの用量で軽い悪心、嘔吐、アレルギー性皮膚反応、血圧の若干の上昇、熱反応、白血球数の若干の一時的低下、(それぞれ 1 人の患者) および 3 人の患者に若干の電解質不均衡をはじめとする最小限の副作用を伴った。

30

【 0 0 1 3 】

臨床試験では 3 - フェニルアセチルアミノ - 2 , 6 - ピペリジンジオン、A 1 0 および A S 2 - 1 が癌の治療に有効なことがわかった。Burzynski et al. (Drugs Exptl. Clin. Res. 12 Suppl. 1, 25-35 (1986)) は、抗腫瘍薬 A S 2 - 1 の静脈溶液 ( $100 \text{ mg / mL}$  有効成分) を  $0.16 \text{ g / kg / 日}$  以下の用量で患者に注入したことを報告した。腫瘍性疾患の 21 例のうち、完全に鎮静したのが 6 例、部分的に鎮静したのが 2 例、安定化したのが 7 例、および疾病が進行したものが 6 例であった。

40

【 0 0 1 4 】

星状膠細胞種患者に A 1 0 ( $100 \text{ mg / mL}$ ) を  $0.5 \sim 1.3 \text{ g / kg / 日}$  の用量レベルで、または A S 2 - 1 ( $100 \text{ mg / mL}$ ) を  $0.2 \sim 0.5 \text{ g / kg / 日}$  の用量レベルで、67 ~ 706 日間注入するという第 II 期臨床試験を行った (Recent Advances in Chemotherapy, Adam, D., ed. Munich: Futuramed, 1992)。患者 20 人のうち、完全に応答したのが 4 人、部分的に応答したのが 2 人、安定化したのが 10 人、および疾病が進行したのが 4 人であった。

【 0 0 1 5 】

Samid の米国特許第 5 , 6 0 5 , 9 3 0 号 (その内容はそのまま引用することにより本

50

明細書明細書の一部とされる)では、ヒト癌治療にフェニル酢酸ナトリウム単独を用いて、0.3g/kg/日以下の用量で投与した。しかしながら、静脈溶液の濃度、流量、および用量の低さという数多くの欠点が見られた。

【0016】

まずBurzynski et al.(Drugs Exptl. Clin. Res. 12 Suppl. 1, 11-16 (1986))は、フェニル酢酸が、または抗腫瘍薬AS2-1のいずれかの5.0mg/mLによるHBL-100およびKi No. 1腫瘍細胞系のコロニーの完全な減少を報告した。同様に、3-フェニルアセチルアミノ-2,6-ピペリジンジオンを2.0mg/mLおよびAS2-1を3.0mg/mLの濃度で用いてヒト乳癌性細胞系MDA-MB-231で細胞性塞栓が見られた。しかしながら3-フェニルアセチルアミノ-2,6-ピペリジンジオンは水への溶解性に乏しく、ラットへ経口投与する場合、ピーク血漿レベルは約0.2mg/mLであり、組織培養試験で見られる細胞増殖抑制濃度より約10倍低い。抗腫瘍薬AS2-1の典型的な投与管理下ではフェニル酢酸のピーク血漿レベルは約0.43mg/mLであり、組織培養試験で見られる細胞増殖抑制濃度より約7倍低い。また3-フェニルアセチルアミノ-2,6-ピペリジンジオン、すなわちその加水分解産物およびAS2-1の両者はin vivoにおいて迅速に浄化される。

10

【0017】

また腫瘍組織による抗腫瘍薬の取り込みの際、抗腫瘍薬濃度が血漿濃度と等しくなる腫瘍組織外部と、抗腫瘍薬濃度が最小となり、さらに0となり得る腫瘍組織内部の地点との間に濃度勾配が生ずる。これに対し、低血漿濃度の抗癌剤ではそれゆえ、腫瘍組織内のいくつかの部分で抗癌剤の著しい取り込みを回避し、その癌状態を存続することになる。

20

【0018】

次に3-フェニルアセチルアミノ-2,6-ピペリジンジオンの加水分解産物を含んでなる溶液の2.5mL/時間~84mL/時間の低注入速度での投与では、血漿中の老廃物のレベルが高まることになる。そのように高まる老廃物の例として尿酸がある。この高まりによって治療が妨げられ、用量を減らすか、または治療を中断するかのいずれかが必要であり、老廃物、例えば尿酸のレベルを減少させるさらなる薬剤、例えばアロプリノールを投与することとなる。

【0019】

従って抗癌活性を有するアミノ酸類似体の医薬組成物の静脈用処方をも有し、その静脈用処方によって高血漿濃度の有効成分が与えられ、有効量の有効成分が十分に腫瘍に浸透することが望ましい。またかかる静脈内処方によって血漿中の老廃物レベルが高まらないことが望ましい。

30

【0020】

発明の概要

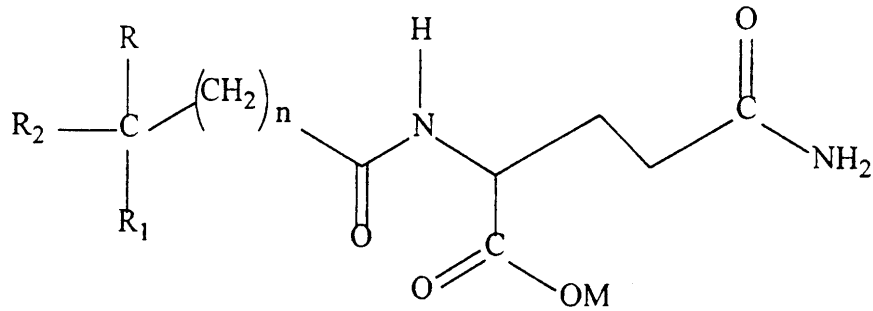
本発明は癌をはじめとする腫瘍性疾患を治療する方法であって、式Iのフェニルアセチルグルタミン化合物および式IIIのフェニルアセチルイソグルタミン化合物を含んでなる医薬組成物を患者に投与することを含んでなる方法に関する。式Iの化合物は式IIIのフェニルアセチルイソグルタミン化合物に対して4:1の重量比で存在する。

【0021】

式Iは構造：

40

## 【化1】



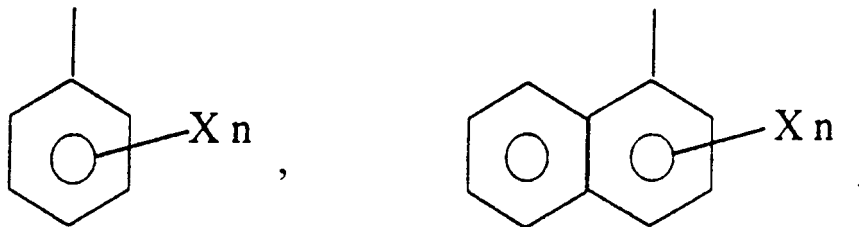
10

{式中、RおよびR<sub>1</sub>は独立に、H、低級アルコキシ(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)または低級アルキル(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)からなる群から選択され; R<sub>2</sub>はアリール(C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>)および置換アリールからなる群から選択され; Mは水素、塩形成陽イオン(ナトリウム、カリウムもしくはアンモニウム、ジエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、500kDより低いMWの天然アミノ酸など)、低級アルキル(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)、シクロアルキル、またはアリール(C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>)であり; かつnは0~5である}

によって表される。好ましくはMが水素またはナトリウムであり; nが0であり; RがHおよびC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>からなる群から選択され; R<sub>1</sub>がH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>-O-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>およびC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>からなる群から選択され; かつR<sub>2</sub>が式II:

## 【化2】

20



## 式II

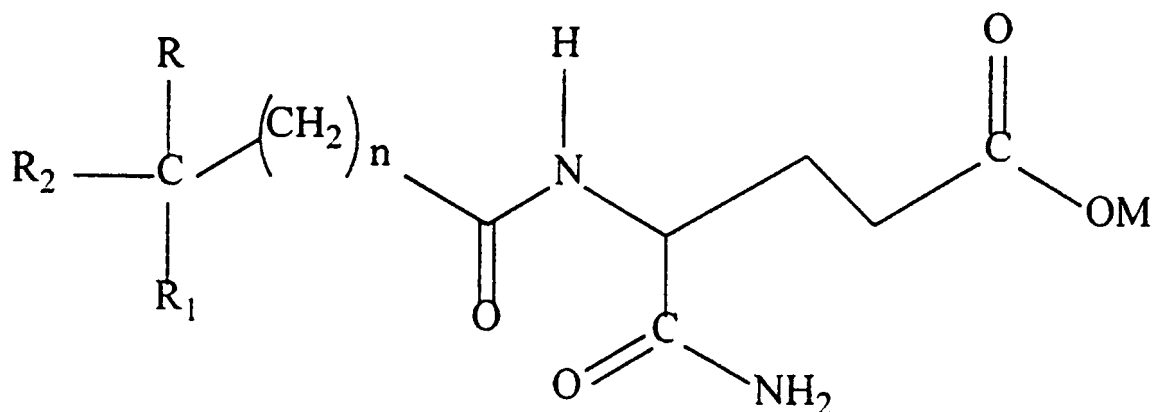
{式中、Xはハロゲン、低級アルキル(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)、低級アルコキシ(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール(C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>)、置換アリールまたはヒドロキシであり、かつnは0、1、2、3または4である}からなる群から選択されるアリールである。さらに好ましくはR<sub>2</sub>がフェニルまたは式II(式中、XはCl、FまたはOHから選択される)の群から選択されるものである。最も好ましくはR<sub>2</sub>がフェニルまたは塩化フェニルである。さらに式Iの化合物はラセミ混合物として、または分割光学異性体、もしくはそのいずれの混合物として使用してもよい。

30

## 【0022】

式IIIは構造:

## 【化3】



40

50

{式中、RおよびR<sub>1</sub>は独立に、H、低級アルコキシ(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)または低級アルキル(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)からなる群から選択され; R<sub>2</sub>はアリール(C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>)および置換アリールからなる群から選択され; Mは水素、塩形成陽イオン(ナトリウム、カリウムもしくはアンモニウム、ジエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、500kDより低いMWの天然アミノ酸など)、低級アルキル(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)、シクロアルキル、またはアリール(C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>)であり; かつnは0~5である}

によって表される。好ましくはMが水素またはナトリウムであり; nが0であり; RがHおよびC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>からなる群から選択され; R<sub>1</sub>がH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>-O-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>およびC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>からなる群から選択され; かつR<sub>2</sub>が式II(式中、Xはハロゲン、低級アルキル(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)、低級アルコキシ(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール(C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>)、置換アリールまたはヒドロキシであり、かつnは0、1、2、3または4である)からなる群から選択されるアリール(C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>)および置換アリールである。さらに好ましくはR<sub>2</sub>がフェニルまたは式II(式中、XはCl、FまたはOHから選択される)の置換アリールである。最も好ましくはR<sub>2</sub>がフェニルまたは塩化フェニルである。また式IIIの化合物はラセミ混合物として、または分離光学異性体、もしくはそのいずれの混合物として使用してもよい。

10

#### 【0023】

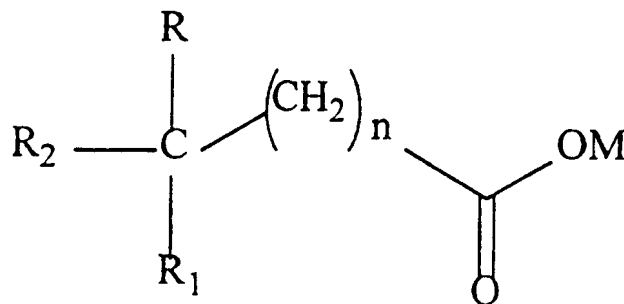
組成物において、水溶液中の式Iのフェニルアセチルグルタミン化合物および式IIIのフェニルアセチルイソグルタミン化合物の併合濃度は約200mg/mL~約350mg/mLであり、組成物は2.5mL/時間~約400mL/時間の注入速度で、好ましくは100mL/時間~400mL/時間の注入速度で投与される。

20

#### 【0024】

さらなる具体例において、本発明は癌をはじめとする腫瘍性疾患を治療する方法であって、式IV:

#### 【化4】



30

#### 式IV

{式中、RおよびR<sub>1</sub>は独立に、H、低級アルコキシ(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)または低級アルキル(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)からなる群から選択され; R<sub>2</sub>はアリール(C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>)および置換アリールからなる群から選択され; Mは水素、塩形成陽イオン(ナトリウム、カリウムもしくはアンモニウム、ジエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、500kDより低いMWの天然アミノ酸など)、低級アルキル(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)、シクロアルキル、またはアリール(C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>)であり; かつnは0~5である}

40

のフェニル酢酸化合物を含んでなる医薬組成物を投与することを含んでなる方法に関する。好ましくはMが水素またはナトリウムであり; nが0であり; RがHおよびC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>からなる群から選択され; R<sub>1</sub>がH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>-O-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>およびC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>からなる群から選択され; かつR<sub>2</sub>が式II(式中、Xはハロゲン、低級アルキル(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)、低級アルコキシ(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール(C<sub>6</sub>-<sub>12</sub>)、置換アリールまたはヒドロキシであり、かつnは0、1、2、3または4である)からなる群から選択されるアリールである。さらに好ましくはR<sub>2</sub>がフェニルまたは式II(式中、XはCl、FまたはOHでから選択される)の群から選択される置換アリールである。最も好ましくはR<sub>2</sub>がフェニルまたは塩化フェニルである。

50

## 【0025】

もう1つの具体例において、典型的には水溶液中、式IVの化合物は式Iの化合物に対して4：1の重量比で存在する。組成物において、式Iの化合物および式IVの化合物の併合濃度は約70mg/mL～約150mg/mLであり、組成物は2.5mL/時間～約400mL/時間の注入速度で、好ましくは100mL/時間～400mL/時間の注入速度で投与される。

## 【0026】

さらにもう1つの具体例において、本発明は式IIIの化合物に対して4：1比の式IVの化合物を含んでなる医薬組成物であって、式IVの化合物および式IIIの化合物の併合濃度が約200mg/mL～約350mg/mLであり、2.5mL/時間～約400mL/時間の注入速度で、好ましくは100mL/時間～400mL/時間の注入速度で投与される医薬組成物に関する。

10

## 【0027】

これらの速度は抗癌剤として従前に報告されたいずれの公知なものよりはるかに高い。高速度では抗腫瘍薬A10活性剤の血液濃度が通常の低注入速度による場合の約2倍の高さに及び得るため、それらは癌の治療に有益である。高速度によって組織培養物において抗癌活性を有することが示されたものに対する血液中濃度に到達させ、また腫瘍組織へ高く浸透させ得る。高速度はそれゆえ癌治療において低注入速度より有効である。

## 【0028】

具体的態様の説明

以下で用いられる「抗腫瘍薬(antineoplaston)A10」とは、フェニルアセチルグルタミンおよびフェニルアセチルイソグルタミンのナトリウム塩の4：1比の混合物と定義される。

20

## 【0029】

本明細書において用いられる「抗腫瘍薬AS2-1」および「AS2-1」とは、フェニル酢酸およびフェニルアセチルグルタミンのナトリウム塩の4：1比の混合物と定義される。

## 【0030】

本明細書において「患者」とは、ヒトおよび獣医学的患者を含む。

## 【0031】

本発明は、本発明の方法における本発明の医薬組成物の作製および使用に関して現在考えられる最良の方式を説明する本願の提出の際に知られていた好ましい具体例によって記載される。

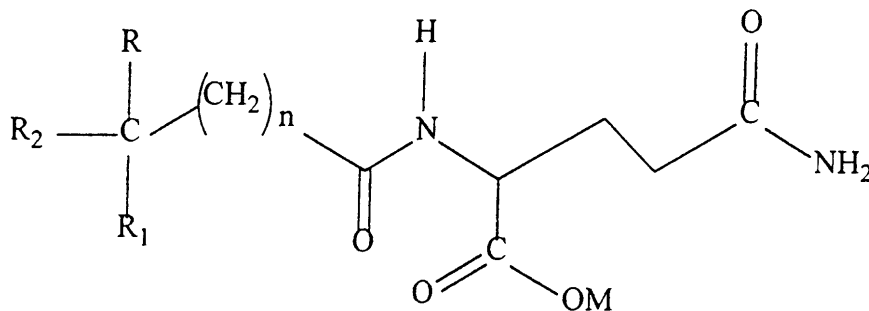
30

## 【0032】

A. 医薬組成物の製造

本発明の医薬組成物は、一つの実施態様において、式I：

## 【化5】



40

式 I

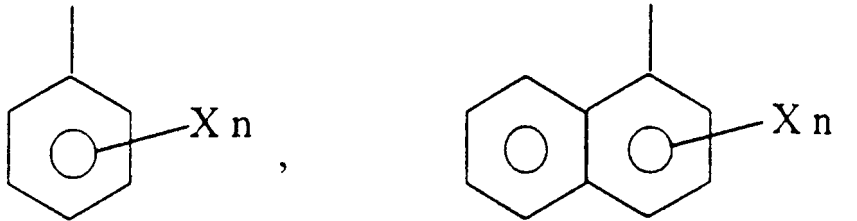
{式中、RおよびR<sub>1</sub>は独立に、H、低級アルコキシ(C<sub>1-6</sub>)または低級アルキル(C<sub>1-6</sub>)からなる群から選択され；R<sub>2</sub>はアリール(C<sub>6-12</sub>)および置換アリールからなる群から選択され；Mは水素、塩形成陽イオン(ナトリウム、カリウム、アンモニ

50

ウム、ジエタノールアミン、シクロヘキシルアミンまたは500kDより低いMWの天然アミノ酸など)、アルキル(C<sub>1-6</sub>)、シクロアルキル、またはアリール(C<sub>6-12</sub>)であり;かつnは0~5である}

の化合物を含んでいる。好ましくはMが水素またはナトリウムであり; nが0であり; RがHおよびC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>からなる群から選択され; R<sub>1</sub>がH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>-O-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>およびC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>からなる群から選択され; かつR<sub>2</sub>が式II:

【化6】



10

### 式II

{式中、Xはハロゲン、低級アルキル(C<sub>1-6</sub>)、低級アルコキシ(C<sub>1-6</sub>)、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール(C<sub>6-12</sub>)、置換アリールまたはヒドロキシであり、かつnは0、1、2、3または4である}

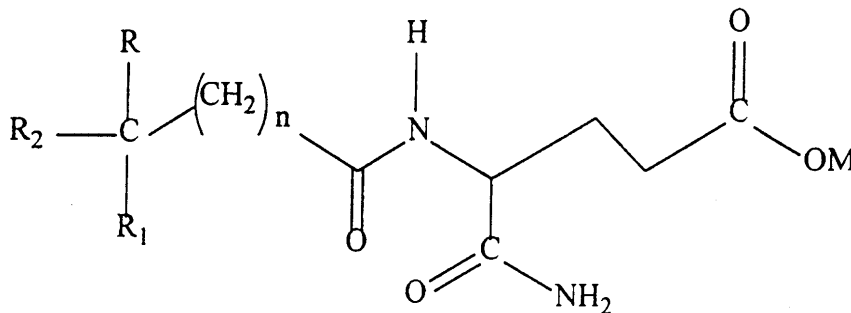
からなる群から選択されるアリール(C<sub>6-12</sub>)である。さらに好ましくはR<sub>2</sub>がフェニルまたは式II(式中、XはCl、FまたはOHでから選択される)の群から選択される置換アリールである。最も好ましくはR<sub>2</sub>がフェニルまたは塩化フェニルである。

20

【0033】

式Iの化合物は式III:

【化7】



30

### 式III

{式中、RおよびR<sub>1</sub>は独立に、H、低級アルコキシ(C<sub>1-6</sub>)または低級アルキル(C<sub>1-6</sub>)からなる群から選択され; R<sub>2</sub>はアリール(C<sub>6-12</sub>)および置換アリールからなる群から選択され; Mは水素、塩形成陽イオン(ナトリウム、カリウム、アンモニウム、ジエタノールアミン、シクロヘキシルアミンまたは500kDより低いMWの天然アミノ酸など)、アルキル(C<sub>1-6</sub>)、シクロアルキル、またはアリール(C<sub>6-12</sub>)であり; かつnは0~5である}

40

の化合物に対して4:1の重量比で存在する。好ましくはMが水素またはナトリウムであり; nが0であり; RがHおよびC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>からなる群から選択され; R<sub>1</sub>がH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>-O-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>およびC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>からなる群から選択され; かつR<sub>2</sub>が式II(式中、Xはハロゲン、低級アルキル(C<sub>1-6</sub>)、低級アルコキシ(C<sub>1-6</sub>)、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール(C<sub>6-12</sub>)、置換アリールまたはヒドロキシであり、かつnは0、1、2、3または4である)からなる群から選択されるアリールである。さらに好ましくはR<sub>2</sub>がフェニルまたは式II(式中、XはCl、FまたはOHから選択される)の群から選択される置換アリールである。最も好ましくはR<sub>2</sub>がフェニルまたは塩化フェニルである。

【0034】

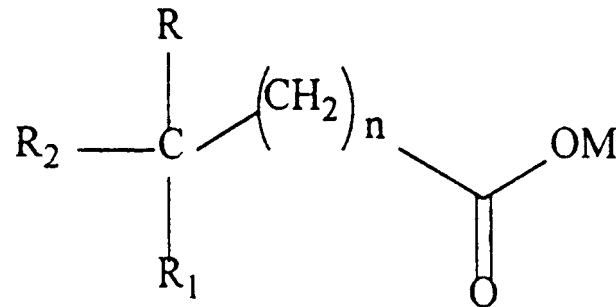
50

組成物において、式 I の化合物および式 III の化合物の配合濃度は約 200 mg / mL ~ 約 350 mg / mL である。典型的には、それぞれの化合物のラセミ混合物が使用される、しかしながら分割光学異性体を使用してもよい。

【0035】

第 2 の実施態様において、本発明の医薬組成物は式 IV :

【化 8】



10

式 IV

{ 式中、R および R<sub>1</sub> は独立に、H、低級アルコキシ (C<sub>1-6</sub>) または低級アルキル (C<sub>1-6</sub>) からなる群から選択され; R<sub>2</sub> はアリール (C<sub>6-12</sub>) および置換アリールからなる群から選択され; M は水素、塩形成陽イオン (ナトリウム、カリウム、アンモニウム、ジエタノールアミン、シクロヘキシルアミンまたは 500 kD より低い MW の天然アミノ酸など)、アルキル (C<sub>1-6</sub>)、シクロアルキル、またはアリール (C<sub>6-12</sub>) であり; かつ n は 0 ~ 5 である }

20

の化合物の水溶液を含んでいる。好ましくは M が水素またはナトリウムであり; n が 0 であり; R が H および C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> からなる群から選択され; R<sub>1</sub> が H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>-O-、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> および C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> からなる群から選択され; かつ R<sub>2</sub> が式 II (式中、X はハロゲン、低級アルキル (C<sub>1-6</sub>)、低級アルコキシ (C<sub>1-6</sub>)、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール (C<sub>6-12</sub>)、置換アリールまたはヒドロキシであり、かつ n は 0、1、2、3 または 4 である) からなる群から選択されるアリールである。さらに好ましくは R<sub>2</sub> がフェニルまたは式 II (式中、X は Cl、F または OH でから選択される) の群から選択される置換アリールである。最も好ましくは R<sub>2</sub> がフェニルまたは塩化フェニルである。

30

【0036】

式 IV の化合物は式 I の化合物に対して 4 : 1 の重量比で存在し、式 I の化合物および式 I V の化合物の併合濃度は約 70 mg / mL ~ 約 150 mg / mL である。

【0037】

本発明のさらにもう 1 つの実施態様において、式 IV の化合物は式 III の化合物に対して 4 : 1 の重量比で存在し、組成物において式 IV の化合物および式 III の化合物の併合濃度は約 70 mg / mL ~ 約 150 mg / mL である。

【0038】

好ましい化合物は、式 I のフェニルアセチルグルタミンおよびフェニルアセチルグルタミンナトリウムならびにその L 光学異性体; 式 III のフェニルアセチルイソグルタミンおよびフェニルアセチルイソグルタミンナトリウム; および式 IV のフェニル酢酸およびフェニル酢酸ナトリウムである。

40

【0039】

フェニルアセチルグルタミンはヒト体液、例えば尿から単離できるし、または当技術分野で公知の手法、例えば酢酸フェニルをアセトニトリル中の N, N' - ジスクシンイミジルカーボネートで処理した後に、1 : 1 アセトニトリル / 水混合物中の NaHCO<sub>3</sub> の存在下で L - グルタミンと反応させることによって合成できる。フェニルアセチルグルタミンはまた水溶液中の NaHCO<sub>3</sub> の存在下で塩化フェニルアセチルと L - グルタミンとを反応させることによって合成できる。使用できるさらにもう 1 つの方法は 3 - フェニル

50

アセチルアミノ - 2 , 6 - ピペリジンジオンの水酸化ナトリウムによる処理である。

【 0 0 4 0 】

フェニルアセチルイソグルタミンは塩化フェニルアセチルと L - グルタミンとを反応させてフェニルアセチルグルタミンを得、次いで真空下、160 において加熱して 3 - フェニルアセチルアミノ - 2 , 6 - ピペリジンジオンを得、次いでこれを水酸化ナトリウムによって処理することによって合成できる。またフェニルアセチルイソグルタミンはフェニル酢酸をアセトニトリル中の N , N ' - ジスクシンイミジルカーボネートで処理した後に、1 : 1 アセトニトリル / 水混合物中の NaHCO<sub>3</sub> の存在下で L - イソグルタミンと反応させることによっても調製できる。しかしながら 2 番目の合成には高価な L - イソグルタミンを必要とし、そのため実用上の理由で前者の合成方法が好ましい。

10

【 0 0 4 1 】

フェニル酢酸はヒト体液、例えば尿から単離できるし、または当技術分野で公知な手法、例えばベンジルシアニドを希硫酸または希塩酸とともに還流するなどして合成できる。

【 0 0 4 2 】

その他の式 I、III および IV の化合物は当技術分野で公知な手法によって合成できる。例えば遊離塩基型の化合物と 1 当量の適当な非毒性の医薬上許容される酸とを反応させた後、反応に使用した溶媒を蒸発させ、要すれば塩を再結晶化させることによって遊離塩基型の化合物から酸付加塩を生成することができる。遊離塩基は酸付加塩と炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの適当な塩基を含む塩の水溶液とを反応させることによって酸付加塩から回収できる。

20

【 0 0 4 3 】

「医薬上許容される塩」とは親化合物の生物学的活性を有し、かつ選択された用量レベルにおいて有毒活性のない塩を意味する。また、ある塩が医薬上許容されるかどうかの決定は当業者に公知な方法によって達成できる。フェニルアセチルグルタミン、フェニルアセチルイソグルタミンおよびフェニル酢酸の医薬上許容される塩としては、限定されるものではないが、ナトリウム、カリウムならびにアンモニウム無機塩、およびジエタノールアミン、シクロヘキシルアミンならびにアミノ酸有機塩が挙げられる。好ましくはその塩はナトリウム塩である。

【 0 0 4 4 】

本発明の化合物の酸付加塩の形成に好適な塩としては、限定されるものではないが、酢酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、酒石酸、臭化水素酸、塩化水素酸、クエン酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、乳酸、リンゴ酸、マレイン酸、メタンズルホン酸、パモ酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸および酒石酸が挙げられる。非毒性の医薬上許容される塩の形成に好適な酸の種類は医薬製剤技術者には十分に公知である(例えば、Stephen N. Berge, et al. J. Pharm. Sciences, 66: 1-19 (1977) 参照)。

30

【 0 0 4 5 】

本発明の化合物はまた化合物内の 1 以上の不斉中心の存在により異なる立体異性形で存在することができる。本発明では化合物の総ての立体異性形、およびラセミ混合物をはじめとするその混合物を企図する。個々の立体異性体は、要すれば当技術分野で公知な方法、例えばキラルクロマトグラフィーカラムにおいて立体異性体を分離することにより得られる。

40

【 0 0 4 6 】

さらに本発明の化合物は非溶媒和物ならびに水、エタノール等のような医薬上許容される溶媒を含む溶媒和物型で存在することができる。一般に本発明の目的では溶媒和物型と非溶媒和物型は同等であると考えられる。

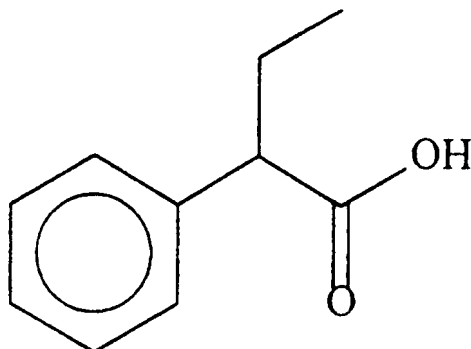
【 0 0 4 7 】

フェニルアセチルグルタミン、フェニルアセチルイソグルタミンおよびフェニル酢酸の前駆体を本化合物において使用してもよい。フェニルアセチルグルタミン、フェニルアセチルイソグルタミンおよびフェニル酢酸の前駆体とは、このためヒトにおいて代謝されて

50

フェニルアセチルグルタミン、フェニルアセチルイソグルタミンおよびフェニル酢酸をもたらす得る化合物と定義される。フェニルアセチルグルタミン、フェニルアセチルイソグルタミンおよびフェニル酢酸の医薬上許容される前駆体は、選択された用量レベルにおいて、それ自体で、または前駆体および最終化合物間のいずれの代謝中間体としてのいずれかで毒性活性のない前駆体である。フェニルアセチルグルタミン、フェニルアセチルイソグルタミンおよびフェニル酢酸の前駆体が医薬上許容されるかどうかの決定は当業者に公知な方法の適用によってなし遂げられる。フェニルアセチルグルタミンおよびフェニルアセチルイソグルタミンの好ましい前駆体は3-フェニルアセチルアミノ-2,6-ピペリジンジオンである。本発明において使用されるフェニル酢酸の好ましい前駆体は酪酸フェニルであり、その構造は下記の通りである。

【化9】



フェニル酪酸

【0048】

式I、III、およびIVの化合物には合成後の精製が必要であると考えられる。いずれの公知の方法、例えば特にHPLCおよび水による結晶化を用いて所望の化合物を他の化合物および不純物から精製することができる。化合物はいずれの公知の方法を用いて定量することができる。

【0049】

抗腫瘍薬A10の医薬組成物を調製するため、溶液中のフェニルアセチルグルタミン濃度が160mg/mL~280mg/mLの間であり、好ましくは230mg/mL~250mg/mLの間であり、かつ溶液中のフェニルアセチルイソグルタミン濃度が40mg/mL~70mg/mLの間であり、好ましくは55mg/mL~65mg/mLの間であるようなフェニルアセチルグルタミンナトリウムおよびフェニルアセチルイソグルタミンナトリウム4:1比の水溶液を調製する。溶液の調製は当業者に公知ないずれの手法を用いて行うことができる。溶液を滅菌し、pHを血漿pH7.4の値、またはそれに近い値、例えば7.0に調整することに注意すべきである。要すれば、溶液の調製に先立ち、有効成分を式IおよびIIIのいずれの化合物として調製してもよい。

【0050】

本発明の抗腫瘍薬AS2-1の医薬組成物を調製するため、酢酸フェニル濃度が56mg/mL~120mg/mLの間であり、好ましくは62mg/mL~66mg/mLの間であり、かつフェニルアセチルグルタミン濃度が14mg/mL~30mg/mLの間であり、好ましくは15mg/mL~17mg/mLの間であるようなフェニル酢酸ナトリウムおよびフェニルアセチルグルタミンナトリウム4:1重量比の水溶液を調製する。溶液の調製は当業者に公知のいずれの手法を用いて行うことができる。溶液を滅菌し、pHを生理学的pH7.4の値、またはそれに近い値、例えば7.0に調整することに注意すべきである。かかる使用を要すれば、溶液の調製に先立ち、有効成分を式IVおよびIのいずれの化合物として調製してもよい。

【0051】

抗腫瘍薬A10および抗腫瘍薬AS2-1の両者では用いられる有効成分濃度が従前に報告されたいずれの公知な抗癌剤の水溶液組成物で用いられる濃度よりはるかに高い。

10

20

30

40

50

## 【0052】

所望により、本発明の組成物総てに静脈内投与用に調製する医薬組成物における使用に  
適当な、当技術分野で公知のバッファー化合物、グルコース、その他の糖類、防腐剤など  
のその他の薬剤も含めることができる。

## 【0053】

## B．医薬組成物の投与

本発明の医薬組成物は静脈投与される。静脈投与の方法は、当技術分野で広く知られて  
いる。

## 【0054】

本発明では抗腫瘍薬 A 1 0 の静脈内注入速度は成人および未成年者への投与では 2 . 5  
m L / 時間 ~ 4 0 0 m L / 時間の間であってよい。好ましくは静脈内流速は 1 0 0 m L /  
時間 ~ 4 0 0 m L / 時間である。典型的な速度は成人に対して 2 5 0 m L / 時間、未成年  
者に対して 1 0 0 ~ 2 5 0 m L / 時間であり、一般に年齢の高い子供では流速が高まる。

10

## 【0055】

これらの速度は抗癌剤として従前に報告されたいずれの公知なものよりはるかに高い。  
高速度では抗腫瘍薬 A 1 0 活性剤の血液濃度が通常の低注入速度による場合の約 2 倍の高  
さに及び得るため、それらは癌の治療に有益である。高速度によって組織培養物において  
抗癌活性を有することが示されたものに対する血液中濃度に到達させ、また腫瘍組織へ高  
く浸透させ得る。高速度はそれゆえ癌治療において低注入速度より有効である。

## 【0056】

抗腫瘍薬 A 1 0 の高速度注入および高濃度の A 1 0 によって利尿作用が生じる。利尿作  
用は大容量の注入による液体の過剰な負荷を防ぎ、患者に有益である。また利尿作用はそ  
うでなければ体に蓄積してしまう老廃物の排除機構も提供する点で患者に有益である。

20

## 【0057】

本発明の抗腫瘍薬 A 1 0 組成物を本発明の高流速において 1 日につき 1 回以上、例えば  
1 日につき 4 ~ 1 2 回、1 5 分 ~ 2 4 時間投与することができる。典型的な投与管理は 6  
~ 8 回注入 / 日、各注入の継続時間約 9 0 分 ~ 1 2 0 分である。

## 【0058】

患者に抗腫瘍薬 A 1 0 に対する過敏反応（通常皮膚発疹として現れる）が起こった際  
には脱感作プロトコールに従うとよい。1 日の全用量は 9 6 回注入（すなわち各 1 5 分）、  
1 m L / 分 ~ 4 m L / 分（2 4 m L / 時間）の注入速度において投与される。

30

## 【0059】

抗腫瘍薬 A 1 0 の 1 日の用量レベルは 0 . 6 g / k g / 日 ~ 2 5 g / k g / 日であって  
よい。好ましくは、抗腫瘍薬 A 1 0 の 1 日の用量レベルは 0 . 5 g / k g / 日 ~ 1 2 . 0  
g / k g / 日である。典型的には抗腫瘍薬 A 1 0 の 1 日の用量レベルは約 8 . 0 g / k g  
/ 日である。

## 【0060】

本発明はまた抗腫瘍薬 A S 2 - 1 の静脈投与にも向けられる。抗腫瘍薬 A S 2 - 1 の静  
脈注入速度は成人に対する投与では 2 . 5 m L / 時間 ~ 4 0 0 m L / 時間の間であり、未  
成年者に対する投与では 2 5 m L / 時間 ~ 4 0 0 m L / 時間の間であってよい。好ましく  
は、静脈内速度は成人および未成年者に対して 1 0 0 m L / 時間 ~ 4 0 0 m L / 時間であ  
る。典型的な速度は成人に対して 2 5 0 m L / 時間、未成年者に対して 1 0 0 ~ 2 5 0 m  
L / 時間であり、一般に年齢の高い子供では速度が高まる。

40

## 【0061】

これらの速度は抗癌剤として従前に報告されたいずれの公知なものよりはるかに高い。  
高速度では抗腫瘍薬 A 1 0 活性剤の血液濃度が通常の低注入速度による場合の約 2 倍の高  
さに及び得るため、それらは癌の治療に有益である。前述のように高速度によって組織培  
養物において抗癌活性を有することが示されたものに対する血液中濃度に到達させ、また  
腫瘍組織へ高く浸透させ得る。

## 【0062】

50

抗腫瘍薬 A S 2 - 1 の高速度注入および高濃度の A S 2 - 1 によって利尿作用が生じる。利尿作用は大容量の注入による液体の過剰な負荷を防ぎ、また前述のように利尿作用はそうでなければ体に蓄積してしまう老廃物の排除機構も提供する点で患者に有益である。

【 0 0 6 3 】

本発明の抗腫瘍薬 A S 2 - 1 組成物を本発明の高速度において 1 日につき 1 回以上、例えば 1 日につき 4 ~ 1 2 回、5 分 ~ 2 4 時間投与することができる。典型的な投与管理は 6 ~ 8 回注入 / 日、各注入の継続時間約 1 0 分 ~ 1 2 0 分である。

【 0 0 6 4 】

患者に抗腫瘍薬 A S 2 - 1 に対する過敏反応（通常皮膚発疹として現れる）が起こった際には脱感作プロトコールに従うとよい。1 日の全用量は 9 6 回注入（すなわち各 1 5 分）、1 m L / 分 ~ 4 m L / 分（2 4 m L / 時間）の注入速度において投与される。

【 0 0 6 5 】

抗腫瘍薬 A S 2 - 1 の 1 日の用量レベルは 0 . 1 g / k g / 日 ~ 2 . 6 g / k g / 日であってよい。好ましくは、抗腫瘍薬 A S 2 - 1 の 1 日の用量レベルは 0 . 2 g / k g / 日 ~ 0 . 9 g / k g / 日である。典型的には抗腫瘍薬 A S 2 - 1 の 1 日の用量レベルは約 0 . 4 g / k g / 日である。

【 0 0 6 6 】

前述の治療管理は癌をはじめとする、硬質組織ならびに柔組織型、および悪性ならびに良性腫瘍の双方のあらゆる種類の腫瘍性疾患患者の治療に有用である。特に本発明の開示された治療管理を用いて有利に治療できる腫瘍性疾患として、副腎癌、膀胱癌、乳癌、高度神経膠腫、多形性神経膠芽腫、星状膠細胞種（未分化および軽度星状膠細胞種を含む）、脳幹神経膠腫、原始神経外胚葉腫瘍（髄芽細胞腫および松果体芽細胞腫を含む）、中枢神経系の杆状腫瘍、乏突起神経膠腫、混合性神経膠腫、神経繊維腫、神経繊維鞘細胞腫、視覚経路神経膠腫、上衣細胞腫、生殖細胞腫瘍、髄膜腫、結腸ならびに直腸癌、食道癌、第 1 期ならびに転移性肝臓癌、頭部ならびに頸部癌、肺の腺癌、肺の大細胞未分化癌、肺の気管支 - 肺胞癌、肺の扁平上皮細胞癌、肺の非小細胞癌、非ホジキンリンパ腫、慢性白血病、中皮腫、悪性黒色腫、悪性繊維組織細胞腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、神経内分泌系腫瘍、卵巣癌、膵臓癌、中枢神経系外原始神経外胚葉腫瘍、前立腺癌、腎臓癌、肉腫、小腸癌、胃癌、子宮癌、外陰癌、およびまだ知られていない一次癌が挙げられる。

【 0 0 6 7 】

以下、実施例により本発明の好ましい具体例を説明する。以下の実施例で開示された手法とは本発明者によって本発明の実施において十分に目的を果たすことが分かった手法を示し、よってその実施のための好ましい方式をなすと考えられるものと当業者に理解されるべきである。しかしながら当業者は本発明の開示に照らし、開示される特定の実施例において多くの変更が可能であり、本発明の精神および範囲を逸脱することなく、なお類似したまたは同様の結果を得ることができることを理解すべきである。

【 0 0 6 8 】

実施例 1

第 1 期悪性脳腫瘍と診断された 4 3 人の患者を、抗腫瘍薬 A 1 0、平均用量 7 . 9 g / k g / 日および抗腫瘍薬 A S 2 - 1、平均用量 0 . 3 9 g / k g / 日の毎日の静脈投与によって治療した。4 3 人の患者のうち、3 6 人の評価が可能であり、1 6 人は重大な副作用もなく、治療の完了までに完全または部分的応答に達した。

【 0 0 6 9 】

4 3 人の患者のうち、1 人を除いた総ての人が組織構造上確認される第 1 期脳腫瘍と診断された。残りの患者は生検を行うに十分な安全性を伴わない脳幹における第 1 期脳腫瘍であった。1 4 人の患者は多形性神経膠芽腫と診断され、1 6 人の患者は未分化星状膠細胞種と診断された。

【 0 0 7 0 】

患者の年齢範囲は 2 ~ 7 1 歳であった。患者を 4 0 ~ 1 0 0 の Karnofsky Performance Status、2 ヶ月を超える平均余命、および 1 年を超える寿命で選択した。肝機能不全、十

10

20

30

40

50

分に管理されていない高血圧症、または妊娠もしくは授乳中である患者は排除した。総ての患者は従前に手術、化学療法および/または放射線療法を受けた経験がないということであった。

【0071】

抗腫瘍薬 A 1 0 の処方 は 2 3 0 m g / m L ~ 2 5 0 m g / m L の間のフェニルアセチルグルタミンおよび 5 5 m g / m L ~ 6 5 m g / m L の間のフェニルアセチルイソグルタミンとで前述のように作製し、p H 7 . 0 に調整した。抗腫瘍薬 A S 2 - 1 の処方 は 6 2 m g / m L ~ 6 6 m g / m L の間のフェニル酢酸ナトリウムおよび 1 5 m g / m L ~ 1 7 m g / m L の間のフェニルアセチルグルタミンとで前述のように作製し、p H 7 . 0 に調整した。

10

【0072】

患者に単一内腔鎖骨カテーテル(Broviac, Groshong, または同等なもの)を通して抗腫瘍薬の静脈内注入を施した。患者には移動式 A b b o r t P r o v i d e r 6 0 0 0 2 チャンネルプログラム可能ポンプを用いて1日に6回、複数の間欠的注入によって徐々に高めた用量を投じた。成人に対する注入速度は 2 5 0 m L / 時間であり、18歳未満の人に対する注入速度は許容度により 5 0 ~ 1 0 0 m L / 時間であった。注入は 9 1 日 ~ 3 5 0 9 日に及ぶ期間、治療継続時間の中間値は 6 6 1 日で行われた。抗腫瘍薬 A 1 0 の平均用量は 7 . 9 1 g / k g / 日であり、A S 2 - 1 の平均用量は 0 . 3 9 g / k g / 日であった。抗腫瘍薬 A 1 0 の全用量の最大値は 5 5 1 . 8 6 5 k g であり、A S 2 - 1 の全用量の最大値は 5 9 . 3 4 8 k g であった。

20

【0073】

治療開始前に評価可能な患者は、行ったとすれば手術から完全に回復し、または少なくとも4週間(化学療法がニトロソウレアーゼからなる場合には6週間)化学療法を中断し、および/または少なくとも6週間放射線療法を中断した。

【0074】

完全応答は4週間以上の画像調査(MRIなど)における造影強化腫瘍総ての完全消失によって判断した。

【0075】

部分的応答は新たな見かけの病巣がない、少なくとも4週間の造影強化腫瘍の最大垂直径の産物の総数における50%を超える減少によって判断した。

30

【0076】

安定した疾患状態は最小限12週間の、造影強化腫瘍の最大垂直径の産物の総数における50%未満の変化(増加または減少)によって判断した。進行性疾患の状態は造影強化腫瘍の最大垂直径の産物の総数における50%を超える増加、または新たな見かけの病巣によって判断した。

【0077】

36人の評価可能な患者のうち7人(19.5%)で完全応答が得られ、9人(25%)で部分的応答が得られた。安定した疾患は12人(33.3%)に見られた。進行性疾患は8人(22.2%)に現れた。

【0078】

試験中、高ナトリウム血症、低塩素血症、高塩素血症、低カリウム血症、皮膚発疹、眠気、虚弱、悪心ならびに嘔吐、頭痛、不明瞭な言語、錯乱、幻覚、発熱および体液停留などの数多くの薬物の副作用が示された。薬物の副作用の大多数は軽く、治療プログラムの重大な妨げにはならなかった。例えば、150 m E q / L 以下の高ナトリウム血症が23例、160 m E q / L 以下が12例、170 m E q / L 以下が2例あった。低塩素血症は6例、高塩素血症は2例で確認された。2.8 m E q / L 以上の低カリウム血症が7例あった。抗腫瘍薬 A 1 0 の用量制限因子は静脈液の用量であり、A S 2 - 1 の用量制限因子は眠気および虚弱の増大であることがわかった。

40

【0079】

完全または部分的応答を受けたと分類された16人の患者のうち、13人は生存し続け

50

、8人の患者は安定した疾患、進行性疾患、および評価不可能と分類された。生存患者の大多数は病気の診断から6年以上たった今も生存している。2人の患者は、1人は乏突起神経膠腫患者、もう1人は軽度星状膠細胞種患者であり、病気の診断から約12年間生存した。

【0080】

従って本発明に従う、抗腫瘍薬A10および抗腫瘍薬AS2-1の高濃度水溶液の高速および毎日高用量での静脈投与による癌治療の結果、評価可能な患者のほぼ50%に部分的または完全応答があり、薬物の副作用は最小限であった。

【0081】

実施例2

抗腫瘍薬A10およびAS2-1の第II段階臨床試験を12人の高度神経膠腫患者で行った。7人の患者は多形性神経膠芽腫、4人の患者は未分化星状膠細胞種、および1人の患者は多発転移性脳幹神経膠腫と診断された。

【0082】

患者に抗腫瘍薬A10およびAS2-1の連続投与を41日～713日間施した。抗腫瘍薬A10の用量レベルは0.9g/kg/日～1.7g/kg/日、AS2-1の用量レベルは0.2g/kg/日～0.8g/kg/日であった。

【0083】

軽度かつ散発性の薬物副作用が5人の試験患者に示された。2人の患者では白血球数の若干の一時的低下が認められ、1人の患者では白血球数およびヘモグロビンの一時的低下が見られた。2人の患者は低カリウム血症および低血糖症であり、1人の患者は体液停留が増加し、1人の患者は治療中に1回胃痙攣および悪心があった。

【0084】

完全応答が2人の患者に見られ、部分的応答が2人の患者で示された。4人の患者は安定化し、4人の患者は進行性疾患であった。

【0085】

実施例3

抗腫瘍薬A10およびAS2-1の第II段階臨床試験を11人の脳腫瘍患者で行った。抗腫瘍薬A10の用量レベルは3.9g/kg/日～12.9g/kg/日、AS2-1の用量レベルは0.20g/kg/日～0.40g/kg/日であった。8人の患者は評価可能であった。治療の完了までに部分的応答が5人の患者に見られた。

【0086】

患者は脳腫瘍疾患であった。抗腫瘍薬A10およびAS2-1の注入を実施例1に記載の鎖骨カテーテルおよび2チャンネル注入ポンプを用いて1日に6回投与した。治療継続時間は44日～480日に及び、治療継続時間の中間値は195日であった。抗腫瘍薬A10の用量レベルは3.9g/kg/日～12.9g/kg/日、平均用量7.2g/kg/日であった。AS2-1の用量レベルは0.20g/kg/日～0.40g/kg/日、平均用量0.29g/kg/日であった。抗腫瘍薬A10の全用量の最大値は381.738kgであり、AS2-1の全用量の最大値は9.702kgであった。

【0087】

8人の評価可能な試験患者のうち、部分的応答が5人の患者に見られ、安定した疾患が2人の患者に見られ、1人の患者に進行性疾患が発現した。

【0088】

高ナトリウム血症、低塩素血症、クレアチニンの増加、アレルギー、眠気、虚弱、発熱および関節痛からなるいくつかの薬物副作用の可能性が確認された。薬物の副作用は軽く、治療の継続への重大な影響はなかった、特に、150meq/L以下の高ナトリウム血症が2例、160meq/L以下が4例あった。低塩素血症が82meq/Lで1例確認され、2.5meq/L以上の低カリウム血症が3例あった。

【0089】

従って本発明に従う、抗腫瘍薬A10および抗腫瘍薬AS2-1の高濃度水溶液の高速

10

20

30

40

50

度および毎日高用量での静脈投与による癌治療の結果、評価可能な患者の62.5%に部分的または完全応答があり、薬物の副作用は最小限であった。

【0090】

#### 実施例 4

抗腫瘍薬 A10 および AS2-1 の第II段階試験を15人の脳幹神経膠腫患者で行った。抗腫瘍薬 A10 の用量レベルは5.27 g/kg/日～16.06 g/kg/日、AS2-1 の用量レベルは0.20 g/kg/日～0.57 g/kg/日の範囲であった。8人の患者が評価可能であった。完全応答が5人の患者に見られ、2人の患者に部分的応答があった。

【0091】

試験のために集まった15人の脳幹神経膠腫患者のうち14人が評価可能であった。患者に抗腫瘍薬 A10 および AS2-1 の注入を実施例1に記載のように1日に6回施した。抗腫瘍薬 A10 の用量レベルは5.27 g/kg/日～16.06 g/kg/日、平均用量9.47 g/kg/日であった。AS2-1 の用量レベルは0.20 g/kg/日～0.57 g/kg/日、平均用量0.37 g/kg/日であった。抗腫瘍薬 A10 の全用量の最大値は311.985 kg であり、AS2-1 の全用量の最大値は9.912 kg であった。

【0092】

実施例1で与えられた説明に従い、14人の評価可能な試験患者のうち、完全応答が2人の患者に見られ、2人の患者に部分的応答があった。安定した疾患が5人の患者に見られ、5人の患者に進行性疾患が現れた。

【0093】

抗腫瘍薬 A10 および AS2-1 による治療に関連する可能性あるいくつかの薬物の副作用が確認された。これらは高ナトリウム血症、低カリウム血症、アレルギー性皮膚発疹、トランスアミナーゼの増加、眠気、虚弱、呼吸困難、悪心ならびに嘔吐、下痢、発熱および関節痛からなつた。150 meq/L 以下の高ナトリウム血症が8例、165 meq/L 以下が3例、189 meq/L が1例あった。2.5 meq/L 以上の低カリウム血症が2例確認された。薬物の副作用は軽く、治療の継続への重大な影響はなかった。

【0094】

従って本発明に従う、抗腫瘍薬 A10 および抗腫瘍薬 AS2-1 の高濃度水溶液の高速度および毎日高用量での静脈投与による癌治療の結果、評価可能な患者のほぼ30%に部分的または完全応答があり、薬物の副作用は最小限であった。

【0095】

#### 実施例 5

抗腫瘍薬 A10 および AS2-1 の第II段階試験を12人の混合型神経膠腫成人患者で行った。9人の患者は評価可能であった。抗腫瘍薬 A10 の用量レベルは3.5 g/kg/日～12.1 g/kg/日、AS2-1 の用量レベルは0.24 g/kg/日～0.40 g/kg/日の範囲であった。9人の評価可能な患者のうち、完全応答が3人の患者で確認され、1人の患者に部分的応答があった。

【0096】

患者に抗腫瘍薬 A10 および AS2-1 の注入を実施例1に記載のように施した。治療継続時間は32日～615日に及び、治療継続時間の中間値は191日であった。抗腫瘍薬 A10 の用量レベルは3.5 g/kg/日～12.1 g/kg/日、平均用量7.6 g/kg/日であった。AS2-1 の用量レベルは0.24 g/kg/日～0.40 g/kg/日、平均用量0.33 g/kg/日であった。抗腫瘍薬 A10 の全用量の最大値は192.907 kg であり、AS2-1 については11.189 kg であった。

【0097】

12人の患者のうち、9人が評価可能であった。実施例1で与えられた説明に従い、これら9人のうち、完全応答が3人の患者で決定され、1人の患者に部分的応答があった。安定した疾患が2人の患者に見られ、3人の患者に進行性疾患が現れた。

10

20

30

40

50

## 【0098】

抗腫瘍薬 A 1 0 および A S 2 - 1 による治療に関連する可能性あるいくつかの薬物の副作用が見られた。これらは高ナトリウム血症、高塩素血症、低カリウム血症、下痢および悪心からなった。150 meq / L 以下の高ナトリウム血症が 8 例、160 meq / L 以下が 2 例あった。111 meq / L の高塩素血症および 3.1 meq / L の低カリウム血症がそれぞれ 1 例見られた。薬物の副作用は軽く、抗腫瘍薬の投与の継続への重大な影響はなかった。

## 【0099】

臨床試験における毒性観測結果の概要

F D A 認可の 6 7 の第 II 段階研究プロトコールに記録された様々なタイプの悪性腫瘍を有する 1,003 人の患者から収集したデータから薬物の副作用の発生率を解析した。総てではないが、第 II 期プロトコールのいくつかは前述の実施例で詳細に記載されている。多くの場合、臨床試験に参加した患者は平均余命の短い進行した癌を患っていたため、その副作用が疾患の程度が進んだためか、または抗腫瘍薬の治療管理によるものかの確認はたいへい困難であった。いずれの場合においても、著しい（グレード 3 または 4）毒性であった患者は 1.7% でしかなかった。

10

## 【0100】

A 1 0 および A S 2 - 1 の第 II 段階臨床試験およびまた特別な例外において、0.3% の患者がグレード 4 の毒性であり、特に高ナトリウム血症、血小板減少症および高ビリルビン血症が個々にあった。1.4% の患者がグレード 3 の毒性、特に高ナトリウム血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、S G O T の増加または S G P T の減少があった。

20

## 【0101】

グレード 2 の毒性は 1.86% の患者に見られ、感染のない発熱（3.3%）、低カリウム血症（3.0%）、高ナトリウム血症（2.0%）、低塩素血症（1.9%）および錯乱ならびに眠気のような新皮質症状（1.5%）が挙げられる。0.5% ~ 0.9% の間の患者にはアレルギー、低マグネシウム血症、聴神経症状、嘔吐、めまいならびに不明瞭な言語のような神経小脳症状、悪心または高塩素血症を受けた。0.5% を下回る患者にはヘモグロビンの減少、低カルシウム血症、S G P T の増加、体液停留、運動神経系の低下または視神経症状があり、また悪寒、下痢、顆粒球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、頭痛、多発性神経炎および S G O T の増加も個々に見られた。

30

## 【0102】

グレード 1 の毒性は実験的異常性および軽い症状としてあり、大多数の患者であった。これらには高ナトリウム血症（54.3%）、低カリウム血症（18.0%）、アレルギー（14.2%）、新皮質症状（9.1%）、運動神経系の低下（7.8%）、嘔吐（7.6%）、低塩素血症（7.1%）、嘔吐を伴わない悪心（6.8%）および感染のない発熱（6.0%）が挙げられる。

## 【0103】

局所毒性は 7.5% の患者に見られ、もっと一般的には筋肉痛、関節炎および結節性紅斑を伴う関節痛としても見られた。

40

## 【0104】

さらなるグレード 1 の毒性は高塩素血症、頭痛、神経小脳症状、下痢、体液停留、低マグネシウム血症、聴神経症状、低ナトリウム血症および肺呼吸困難を伴った。まれにある（1.0% を下回る）薬物の副作用として、低カルシウム血症、悪寒、便秘、視神経症状、S G O T および S G P T の増加、高血圧症、皮膚移植の増加、血小板減少症およびアルカリ性ホスファターゼ、ビリルビン、クレアチニン個々の増加または顆粒球減少症、ヘモグロビンの減少、および高カルシウム血症が挙げられる。

## 【0105】

ほとんど総ての患者には利尿の増進（98.3%）および若干の乾きがあり、大量の静脈液の投与によっておそらく大部分が説明される。高ナトリウム血症の高い発生率は抗腫

50

瘍化合物のナトリウム塩としての摂取、脱水、悪性腫瘍、特に脳ならびに肝臓腫瘍によって恐らく説明される。

【0106】

投与された最大用量は抗腫瘍薬 A 1 0 では 2 5 g / k g / 日、A S 2 - 1 では 2 . 5 9 g / k g / 日であった。

【0107】

本明細書において開示され、請求された組成物および方法の総ては、本開示に照らし、過度の実験をすることなくなされ、達成することができる。本発明の組成物および方法は好ましい具体例に関して記載されているが、本発明の概念、精神および範囲を逸脱することなく、組成物および方法に、および本明細書に記載の方法のステップまたは一連のステップに変更を適用してもよいことは当業者には明らかであろう。さらに特には、本明細書に記載の薬剤の代わりに化学的にも生理学的にも関係するある種の薬剤を用いてもよく、同様のまたは類似の結果がなし遂げられることは明らかであろう。当業者には明らかなかかる同様の置換および改良は総て、添付の請求の範囲によって定義された本発明の精神、範囲および概念の範囲内にあると考えられる。

10

【0108】

参照文献

以下の参照文献は、例示的手法または本明細書で示されたものへの他の詳細な補足を提供するものであり、引用により本明細書に包含される。

Burzynski、米国特許第 4 , 4 7 0 , 9 7 0 号

20

Burzynski et al. Drugs Exptl. Clin. Res. 12 Suppl. 1, 25-35 (1986)

Burzynski et al. Drugs Exptl. Clin. Res. 12 Suppl. 1, 11-16 (1986)

Samid、米国特許第 5 , 6 0 5 , 9 3 0 号

---

フロントページの続き

(72)発明者 スタニスロー、アール、バージンスキー

アメリカ合衆国テキサス州、ヒューストン、ウェスト、リバークレスト、20

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA02 DA16 GA36 KA01 MA02 MA04 NA14 ZB26 ZC75

4H006 AA01 AA03 AB28 BJ50 BS10 BV21 BV22

【外国語明細書】

2011051993000001.pdf