

(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2005-535688

(P2005-535688A)

(43) 公表日 平成17年11月24日(2005.11.24)

(51) Int.Cl.⁷

F 1

テーマコード(参考)

A 61 K 31/661

A 61 K 31/661

4 C 08 6

A 61 P 35/00

A 61 P 35/00

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 20 頁)

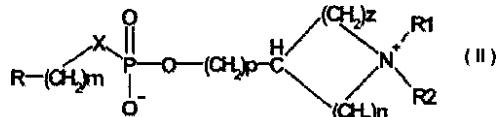
(21) 出願番号	特願2004-525354 (P2004-525354)	(71) 出願人	503300502 ツエンタリス ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 フランクフルト ヴァ イスミュラーシュトラーセ 45
(86) (22) 出願日	平成15年7月29日 (2003.7.29)	(74) 代理人	100061815 弁理士 矢野 敏雄
(85) 翻訳文提出日	平成17年2月28日 (2005.2.28)	(74) 代理人	100094798 弁理士 山崎 利臣
(86) 國際出願番号	PCT/EP2003/008346	(74) 代理人	100099483 弁理士 久野 琢也
(87) 國際公開番号	W02004/012744	(74) 代理人	100114890 弁理士 アインゼル・フェリックス=ライ ンハルト
(87) 國際公開日	平成16年2月12日 (2004.2.12)		
(31) 優先権主張番号	60/399,615		
(32) 優先日	平成14年7月30日 (2002.7.30)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(81) 指定国	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, I E, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), AU, BR, BY, CA, CN, CO , GE, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PH, P L, RU, SG, UA, UZ, YU, ZA		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】抗腫瘍医薬との組合せにおけるアルキルホスホコリンの使用

(57) 【要約】

本発明は、ヒトおよび哺乳類における良性および悪性の腫瘍を治療するための、抗腫瘍医薬との組合せでのアルキルホスホコリンの使用に関する。アルキルホスホコリンは、本発明による組合せにおいてそれ自体かまたは適切である場合にはいくつかの適切な細胞増殖抑制剤との組合せで使用することができる。好ましいアルキルホスホコリンは、式II中に示されている。

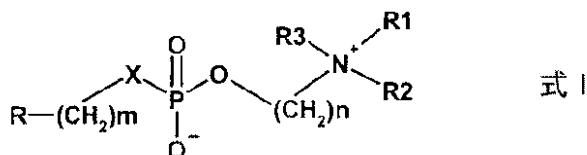


【特許請求の範囲】

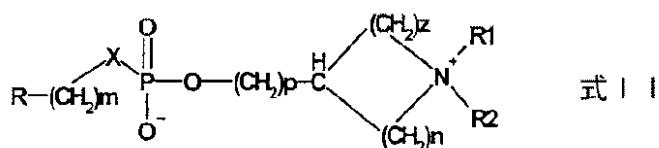
【請求項 1】

認可された抗腫瘍医薬での治療前および／または治療中の、良性および悪性腫瘍を治療するための医薬の製造のための、一般式 I および II

【化 1】



10



20

[式中、互いに独立して、

n、m、p、zは0～4の整数であり、

XはO、S、NHであり、

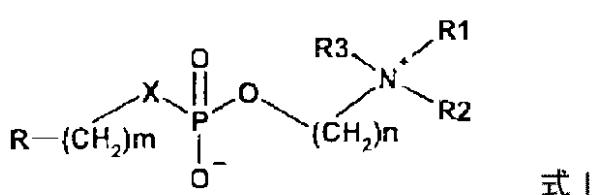
RはH、直鎖または分枝の(C₁～C₂₀) - アルキル基であり、この場合、これらは、飽和または不飽和であって、1～3個の二重および／または三重結合を有していてもよくかつ、非置換または場合によっては同一または異なるC原子上で、1個、2個またはそれ以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、(C₁～C₆) - アルコキシ、アミノ、モノ - (C₁～C₄) - アルキルアミノまたはジ - (C₁～C₄) - アルキルアミノ基によって置換されていてもよく；

R₁、R₂、R₃は互いに独立して、H、直鎖または分枝の(C₁～C₆) - アルキル基、好ましくはメチルおよびエチル、(C₃～C₇) - シクロアルキル基であり、かつ非置換または場合によっては同一または異なるC原子上で、1個、2個またはそれ以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、(C₁～C₆) - アルコキシ、アミノ、モノ - (C₁～C₄) - アルキルアミノまたはジ - (C₁～C₄) - アルキルアミノ基で置換されてもよい]のアルキルホスホコリンの使用。

【請求項 2】

認可された抗腫瘍医薬での治療前および／または治療中の、良性および悪性腫瘍を治療するための医薬の製造のための、請求項 1 に記載の一般式 I

【化 2】



40

[式中、互いに独立して、

50

n は 1 または 2 の整数であり、

m は 1 の整数であり、

x は O であり、

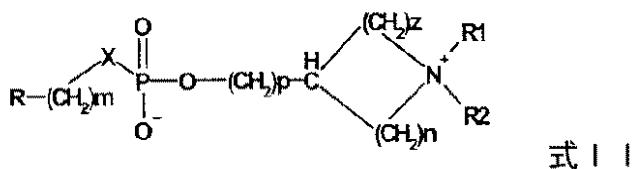
R は H または直鎖または分枝の (C₁ ~ C₁₇) - アルキル基であり、この場合、これらは飽和または不飽和であって、1 ~ 3 個の二重および / または三重結合を有していてもよく、

R₁、R₂、R₃ は互いに独立して、H、直鎖または分枝の (C₁ ~ C₆) - アルキル基、好ましくはメチルおよびエチル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル基であってもよい] のアルキルホスホコリンの使用。

【請求項 3】

認可された抗腫瘍医薬での治療前および / または治療中の、良性および悪性腫瘍を治療するための医薬の製造のための、請求項 1 に記載の一般式 I I

【化 3】



[式中、互いに独立して、

m、p は整数 1 であり、

n、z は整数 2 であり、

X は O であり、

R は H、直鎖または分枝の (C₁ ~ C₁₇) - アルキル基であり、この場合、これらは飽和または不飽和であって、1 ~ 3 個の二重および / または三重結合であってもよく、

R₁、R₂、R₃ は互いに独立して、H、直鎖または分枝の (C₁ ~ C₆) - アルキル基、好ましくはメチルおよびエチル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル基であってもよい] のアルキルホスホコリンの使用。

【請求項 4】

認可された抗腫瘍医薬での治療前および / または治療中の、良性および悪性腫瘍を治療するための医薬の製造のための、請求項 1 に記載のオクタデシル 1, 1 - ジメチルピペリジノ - 4 - イルホスフェートの使用。

【請求項 5】

認可された抗腫瘍医薬が、アルキル化剤、代謝拮抗物質、植物アルカノイド、白金化合物、腫瘍抗生物質および天然ホルモンのアンタゴニストまたはアゴニストであってもよい、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の一般式 I および I I のアルキルホスホコリンの使用。

【請求項 6】

抗腫瘍医薬がシスプラチン、シクロホスファミドまたはアドリアマイシンであってもよい、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

認可された抗腫瘍医薬が、レセプターキナーゼおよび / またはサイトソルキナーゼの高分子量および低分子量阻害剤の形での、シグナル伝達阻害剤であってもよい、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項に記載の一般式 I および I I のアルキルホスホコリンの使用。

【請求項 8】

阻害剤が、モノクローナル抗体またはヘテロ環式化合物であってもよい、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 9】

10

20

30

40

50

認可された抗腫瘍医薬での治療前および／または治療中において、治療的有効量での請求項1から8までのいずれか1項に記載の一般式IおよびIIのアルキルホスホコリンの使用。

【請求項10】

認可された抗腫瘍医薬が種々の細胞増殖抑制剤との組合せ物である、請求項1から9までのいずれか1項に記載の一般式IおよびIIのアルキルホスホコリンの使用。

【請求項11】

良性および悪性腫瘍の治療のための医薬が、一般式IおよびIIのアルキルホスホコリンに加えて製薬学的に常用の担体、添加剤および／または希釈剤含む、認可された抗腫瘍医薬での治療前および／または治療中の、良性および悪性腫瘍の治療のための医薬の製造のための、請求項1から4までのいずれか1項に記載の一般式IおよびIIのアルキルホスホコリンの使用。

10

【請求項12】

一般式IおよびIIの少なくとも1種のアルキルホスホコリンと、適切である場合には、認可された抗腫瘍医薬での治療前および／または治療中の、良性および悪性の腫瘍の治療において使用するための担体および／または添加剤を含有する医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

アルキルホスホコリンは、種々の抗腫瘍活性を示す有機化合物の新規クラスのものである (M. Lohmeyer and R. Bittman; *Antitumor ether lipids and alkylphosphocholines*, DOF, 19 (11), 1021-1037 (1994))。これに関連してアルキルホスホコリンの作用は、種々の分子学的および生化学的機序に基づくものであってもよく、このうちのいくつかは、細胞膜のレベルで生じるものである。アルキルホスホコリンが、イノシトール代謝に作用することはよく知られており、したがって、ホスホリパーゼとの相互作用であるか、あるいはプロテインキナーゼCおよびこのような群の基質の阻害は、一般には、細胞シグナル伝達上で影響を及ぼすものである (K. Maly, F. Ueberall, C. Schubert, E. Kindet, J. Stekar, H. Brachwirz and H.H. Grunicke, *Interference of new alkylphospholipid analogues with mitogenic signal transduction*, *Anti-Cancer Drug Design*, 10, 411-425 (1995))。したがって、アルキルホスホコリンペリホシンは、種々のメラノーマ

20

、CNS、肺、結腸、前立腺および乳ガン細胞系に関連しての増殖阻害特性は、IC₅₀ 0.2~20 μMの範囲で示される (P. Hilgard, T. Klenner, J. Stekar, G. Noessner, B. Kutscher and J. Engel; D-21266, a New Heterocyclic Alkylphospholipid with Antitumor Activity, *Eur. J. Cancer*, 33 (3), 442-446 (1997))。さらに、ペリホシンが、細胞周期中のG₁-S期およびG₂-M期中の腫瘍細胞をブロックすることが知られている (V. Patel, T. Lahusen, T. Sy, E. A. Sausville, J. S. Gutkind and A.M. Sanderowicz; Perifosine, a Novel Alkylphospholipid, Induces p21^{Waf1} Expression in Squamous Carcinoma Cells through a p53-independent Pathway, Leading to Loss in Cyclin-dependent Kinase Activity and Cell Cycle Arrest, *Cancer Research* 62, 1401-409 (2002))。

30

【0002】

放射線治療前または放射線治療と同時のアルキルホスホコリンの使用は、腫瘍の治療における相乗効果を導くことが知られている (G.A. Ruitter, M. Verheijil, S.F. Zorp and W.J. van Blitterswijk; *Alkyl-lysophospholipids as Anticancer Agents and Enhancers of Radiation-Induced Apoptosis*, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 49 (2), 415-420, 2001)。さらに、種々のグリセロ-3-ホスホリピド、たとえば、ET-18-OCH₃と、種々のDNA-干渉物質またはチューブリン結合物質との組合せ物は、種々の腫瘍細胞系における、in vitroでの抗腫瘍活性を増加させることが報告されている (A. Noseda, M. E. Berens, J. G. White and E.J. Modest; *In vitro antiproliferative activity of combinations of ether lipid analogs and DNA-Interactive age*

40

50

nts against human tumor cells, Cancer Res., 48(7), 1788-1791 (1988); P. Principe, H. Coulomb, C. Broquet and P. Braquet; Evaluation of combinations of antineoplastic ether phospholipids and chemotherapeutic drugs, Ant-Cancer Drugs, 3 (6), 577-587 (1992); P. Principe, H. Coulomb, J.-M. Mencia-Huerta, C. Broquet and P. Braquet; Synergistic cytotoxic effect of aza-alkylphospholipids in association with chemotherapeutics drugs, J. Lipid Mediators Cell Signalling, 10 (1-2), 171-173 (1994)).

【0003】

驚くべきことに、一般式IおよびIIの直鎖アルキルホスホコリンが、ヒトおよび哺乳類における良性および悪性の腫瘍のために、他の医薬との本発明による組合せ物での使用が適していることが示された。これに関連して、一般式IおよびIIの化合物に関しては、抗腫瘍物質との本発明による組合せ物で使用することが可能である。抗腫瘍物質は、アルキル化剤、代謝拮抗物質、植物アルカロイド、白金化合物、腫瘍抗生物質および天然ホルモンのアゴニストまたはアンタゴニストである。抗腫瘍物質は、制限されることなく：シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ベレオマイシン、ドキソルビシン、メトトレキセート、パクリタセル、ドセタキセル、ビンクリスチニン、ビンプラスチニン、エトポシド、テニポシド、イホスファミド、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、フルダラビン、ジェンシタビンおよびシラタビンである。

10

【0004】

さらに、一般式IおよびIIのアルキルホスホコリンを、シグナル伝達阻害剤との請求された組合せで使用することが可能であり、この場合、これらの阻害剤は、レセプターおよび/またはサイトソリックキナーゼの高分子および低分子の阻害剤の形である。これらの阻害剤は、これに制限されることはないが、モノクローナル抗体およびヘテロ環式化合物から選択されてもよい。

20

【0005】

本発明による一般式IおよびIIのアルキルホスホコリンは、最終的な薬剤生成物の形で使用することができる。

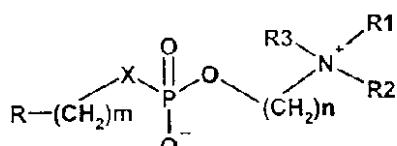
【0006】

本発明による化合物は、一般式IおよびII：

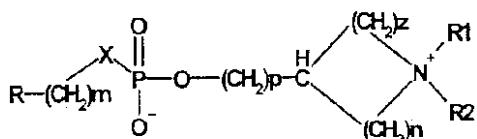
30

【0007】

【化1】



式I



式II

40

[式中、互いに独立して、n、m、p、zは0～4の整数であり、

XはO、S、NHであり、

RはH、直鎖または分枝の(C₁～C₂₀) -アルキル基であり、この場合、これらは、飽和または不飽和であって、1～3個の二重および/または三重結合を有していてもよく、かつ非置換かまたは場合によっては、同じかまたは異なるC原子上で、1個、2個また

50

はそれ以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシリ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノまたはジ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノ基によって置換されていてもよく、

R₁、R₂、R₃は、互いに独立して、H、直鎖または分枝の(C₁ ~ C₆)アルキル基、好ましくはメチルおよびエチル、(C₃ ~ C₇) - シクロアルキル基であり、かつ非置換または場合によっては同一または異なるC原子上で、1個、2個またはそれ以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシリ、(C₁ ~ C₆) - アルコキシ、アミノ、モノ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノまたはジ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノ基によって置換されていてもよい]によって示される。

【0008】

10

本発明の他の実施態様において、ヒトおよび哺乳類における腫瘍を抑制する方法が提供され、かつこの方法は、本発明の一般式IおよびIIの少なくとも1種の化合物を、ヒトまたは動物に、認可されている抗腫瘍物質での治療前または治療中に、腫瘍の治療についての効果的な量で投与することを含む。

【0009】

本発明による一般式IおよびIIの特定の化合物の、投与されるべき治療的有効投与量は、特に、腫瘍症の性質および段階、患者の年齢および性別、投与方法および治療期間に依存する。

【0010】

20

本発明による化合物は、医薬製剤中で、液体、半固体および固体の剤形の医薬として投与されてもよい。これは、それぞれの場合において適した方法で、エーロゾル、経口粉末、粉剤および散布剤、非被覆錠剤、被覆錠剤、エマルション、フォーム、溶液、懸濁液、ゲル、軟膏、ペースト、ピル、香錠、カプセル剤または坐剤の形で投与されてもよい。

実施態様：

1. シスプラチンとの組合せでのペリホシン(D-21266)の投与

In vivo試験：DMBA - 誘発ラットの乳癌腫モデル

試験動物：Sprague-Dawley rat 雌

方法：乳癌腫を、DMBAの単一経口投与によって誘発させる。動物は、第0日目～第14日目までペルホシンを投与され、かつ、第42日目まで観察された。腫瘍塊の質量は触診によって、プラスチックモデルとの比較によって推定された。開始時の質量をほぼ10

30

0%に設定した。

投与：ペリホシン 14 × 6.81 mg / kg p.o.

シスプラチン 4 × 1 mg / kg i.p.

効果：腫瘍の減少は、それぞれの場合において単一の治療を施したものよりも、併用での治療を施した場合が著しく大きくかつ長期に亘った。

【0011】

【表1】

処理	開始時の腫瘍の質量	第21日目		対照群に対するp検定
		[g]	変化率 [%]	
対照群	1.0	875	-	
ペリホシン (D-21266)	0.9	-25	<0.001	
シスプラチン	0.9	410	0.120	
ペリホシン (D-21266) +シスプラチン	0.8	-75	<0.001	

40

2. シクロホスファミドとの組合せでのペリホシンの投与

In vivo試験：DMBA - 誘発ラット乳癌腫モデル

50

実験動物 : Sparague - Dawley ラット、雌

方法 : 乳癌腫を、DMBAの単一経口投与によって誘発した。動物は第0日目から第14日目までペリホシンを投与され、かつ第42日目まで観察した。腫瘍塊の質量は触診によって、プラスチックモデルとの比較によって評価した。開始時の質量をほぼ100%に設定した。

投与 : ペリホシン $14 \times 6.81\text{mg} / \text{kg}$ p.o.

シクロホスファミド $100\text{mg} / \text{kg}$ 、VZ0、i.v.

効果 : 腫瘍の減少は、それぞれの場合において単一の治療を施したものよりも、併用での治療を施した場合が著しく大きくかつ長期に亘った。

【0012】

10

【表2】

処理	開始時の腫瘍の質量 [g]	第21日目 変化率 [%]	対照群に対するp検定	
対照群	1.0	875	-	
ペリホシン (D-21266)	0.9	-25	<0.001	
シクロホスファミド	0.9	500	0.011	
ペリホシン (D-21266)	0.8	-83.3	<0.001	
+ シクロホスファミド				20

3. アドリアマイシンとの組合せでのペリホシンの投与

In vivo 試験 : DMBA - 誘発ラット乳癌腫モデル

実験動物 : Sparague - Dawley ラット、雌

方法 : 乳癌腫を、DMBAの単一経口投与によって誘発した。動物は第0日目から第14日目までペリホシンを投与され、かつ第42日目まで観察した。腫瘍塊の質量は触診によって、プラスチックモデルとの比較によって評価した。開始時の質量をほぼ100%に設定した。

投与 : ペリホシン $14 \times 6.81\text{mg} / \text{kg}$ p.o.

アドリアマイシン $4 \times 2.15\text{mg} / \text{kg}$ 、i.p.

30

効果 : 腫瘍の減少は、それぞれの場合において単一の治療を施したものよりも、併用での治療を施した場合が著しく大きくかつ長期に亘った。

【0013】

【表3】

処理	開始時の腫瘍の質量 [g]	第21日目 変化率 [%]	対照群に対するp検定	
対照群	1.0	875	-	
ペリホシン (D-21266)	0.9	-25	<0.001	40
アドリアマイシン	1.0	781.3	0.197	
ペリホシン (D-21266)	0.10	-70	<0.001	
+ アドリアマイシン				

【手続補正書】

【提出日】平成17年7月26日(2005.7.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

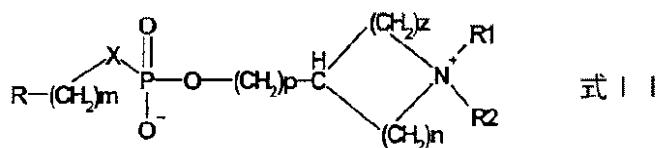
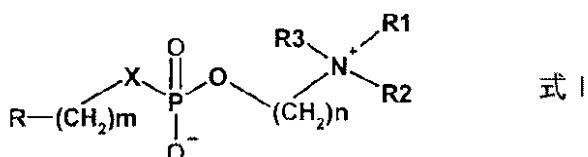
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式IおよびII

【化1】



[式中、互いに独立して、

n、m、p、zは0～4の整数であり、

XはO、S、NHであり、

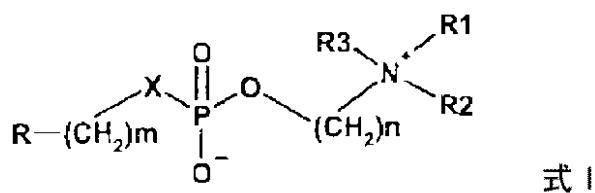
RはH、直鎖または分枝の(C₁～C₂₀) - アルキル基であり、この場合、これらは、飽和または不飽和であって、1～3個の二重および/または三重結合を有していてもよくかつ、非置換または場合によっては同一または異なるC原子上で、1個、2個またはそれ以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、(C₁～C₆) - アルコキシ、アミノ、モノ - (C₁～C₄) - アルキルアミノまたはジ - (C₁～C₄) - アルキルアミノ基によって置換されていてもよく；

R₁、R₂、R₃は互いに独立して、H、直鎖または分枝の(C₁～C₆) - アルキル基、好ましくはメチルおよびエチル、(C₃～C₇) - シクロアルキル基であり、かつ非置換または場合によっては同一または異なるC原子上で、1個、2個またはそれ以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、(C₁～C₆) - アルコキシ、アミノ、モノ - (C₁～C₄) - アルキルアミノまたはジ - (C₁～C₄) - アルキルアミノ基で置換されていてもよい]の少なくとも1種のアルキルホスホコリンと、担体および/または添加剤を含有する、認可された抗腫瘍医薬での治療前および/または治療中の良性および悪性腫瘍を治療するための医薬品。

【請求項2】

一般式I

【化2】



[式中、互いに独立して、

nは1または2の整数であり、

mは1の整数であり、

XはOであり、

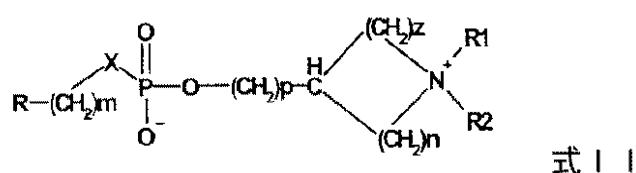
RはHまたは直鎖または分枝の(C₁～C₁₇) - アルキル基であり、この場合、これらは飽和または不飽和であって、1～3個の二重および/または三重結合を有していてもよく、

R₁、R₂、R₃は互いに独立して、H、直鎖または分枝の(C₁～C₆) - アルキル基、好ましくはメチルおよびエチル、(C₃～C₇) - シクロアルキル基であってもよい]のアルキルホスホコリンを含有する、請求項1に記載の医薬品。

【請求項3】

一般式 II

【化3】



[式中、互いに独立して、

m、pは整数1であり、

n、zは整数2であり、

XはOであり、

RはH、直鎖または分枝の(C₁～C₁₇) - アルキル基であり、この場合は飽和または不飽和であって、1～3個の二重および/または三重結合を有していてもよく、

R₁、R₂、R₃は互いに独立して、H、直鎖または分枝の(C₁～C₆) - アルキル基、好ましくはメチルおよびエチル、(C₃～C₇) - シクロアルキル基であってもよい]のアルキルホスホコリンを含有する、請求項1に記載の医薬品。

【請求項4】

オクタデシル1,1-ジメチルピペリジノ-4-イルホスフェートを含有する、請求項1に記載の医薬品。

【請求項5】

良性および悪性腫瘍を治療するための、請求項1から4までのいずれか1項に記載の医薬品と、認可された抗腫瘍医薬との医薬組合せ物。

【請求項6】

認可された抗腫瘍医薬が、アルキル化剤、代謝拮抗物質、植物アルカノイド、白金化合

物、腫瘍抗生物質および天然ホルモンのアンタゴニストまたはアゴニストであってもよい、請求項5に記載の医薬組合せ物。

【請求項7】

抗腫瘍医薬がシスプラチン、シクロホスファミドまたはアドリアマイシンであってもよい、請求項6に記載の医薬組合せ物。

【請求項8】

認可された抗腫瘍医薬が、レセプターキナーゼおよび/またはサイトソルキナーゼの高分子量および低分子量阻害剤の形での、シグナル伝達阻害剤であってもよい、請求項5に記載の医薬組合せ物。

【請求項9】

阻害剤が、モノクローナル抗体またはヘテロ環式化合物であってもよい、請求項8に記載の医薬組合せ物。

【請求項10】

認可された抗腫瘍医薬が種々の細胞増殖抑制剤との組合せ物である、請求項5に記載の医薬組合せ物。

【請求項11】

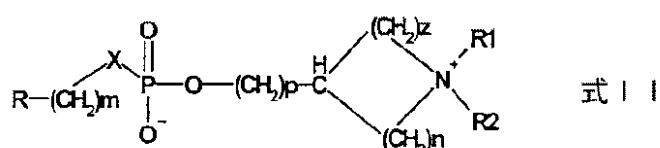
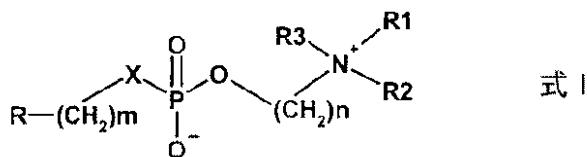
製薬学的に常用の担体、添加剤および/または希釈剤含む、請求項5から10までのいずれか1項に記載の医薬組合せ物。

【請求項12】

認可された抗腫瘍医薬での治療前および/または治療中の良性および悪性腫瘍を治療するための医薬を製造する方法において、

一般式IおよびII

【化4】



[式中、互いに独立して、

n、m、p、zは0～4の整数であり、

XはO、S、NHであり、

RはH、直鎖または分枝の(C₁～C₂₀) - アルキル基であり、この場合、これらは、飽和または不飽和であって、1～3個の二重および/または三重結合を有していてもよくかつ、非置換または場合によっては同一または異なるC原子上で、1個、2個またはそれ以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシリ、(C₁～C₆) - アルコキシ、アミノ、モノ-(C₁～C₄) - アルキルアミノまたはジ-(C₁～C₄) - アルキルアミノ基によって置換されていてもよく；

R₁、R₂、R₃は互いに独立して、H、直鎖または分枝の(C₁～C₆) - アルキル基、好ましくはメチルおよびエチル、(C₃～C₇) - シクロアルキル基であり、かつ非置換または場合によっては同一または異なるC原子上で、1個、2個またはそれ以上のハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシリ、(C₁～C₆) - アルコキシ、アミノ、モノ-(

C₁ ~ C₄) - アルキルアミノまたはジ - (C₁ ~ C₄) - アルキルアミノ基で置換されていてもよい] のアルキルホスホコリンを使用することを特徴とする、認可された抗腫瘍医薬での治療前および / または治療中の良性および悪性腫瘍を治療するための医薬を製造する方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT							
<p style="text-align: right;">International Application No. PCT/EP 03/08346</p>							
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/685 A61P35/00							
<small>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</small>							
B. FIELDS SEARCHED <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> IPC 7 A61K A61P							
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small>							
<small>Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)</small> <small>MEDLINE, EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data</small>							
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT							
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X, Y</td> <td> HILGARD P ET AL: "Heterocyclic alkylphospholipids with an improved therapeutic range." ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY. UNITED STATES 1996, vol. 416, 1996, pages 157-164, XP002256712 ISSN: 0065-2598 page 163 --- -/-/ </td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table>		Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X, Y	HILGARD P ET AL: "Heterocyclic alkylphospholipids with an improved therapeutic range." ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY. UNITED STATES 1996, vol. 416, 1996, pages 157-164, XP002256712 ISSN: 0065-2598 page 163 --- -/-/	1-12
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.					
X, Y	HILGARD P ET AL: "Heterocyclic alkylphospholipids with an improved therapeutic range." ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY. UNITED STATES 1996, vol. 416, 1996, pages 157-164, XP002256712 ISSN: 0065-2598 page 163 --- -/-/	1-12					
<input checked="" type="checkbox"/> * Further documents are listed in the continuation of box C <input checked="" type="checkbox"/> * Patent family members are listed in annex							
<small>* Special categories of cited documents:</small> <ul style="list-style-type: none"> *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 							
<small>*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</small>							
<small>*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</small>							
<small>*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</small>							
<small>*&* document member of the same patent family</small>							
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report						
6 October 2003	28/10/2003						
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5616 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Steendijk, M						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/08346

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	<p>STEKAR J ET AL: "Opposite effect of mittefosine on the antineoplastic activity and haematological toxicity of cyclophosphamide." EUROPEAN JOURNAL OF CANCER (OXFORD, ENGLAND: 1990) ENGLAND 1995, vol. 31A, no. 3, 1995, pages 372-374, XP002256713 ISSN: 0959-8049 page 374</p> <p>---</p> <p>SPRUSS T ET AL: "ANTITUMOUR ACTIVITY OF MILTEFOSINE ALONE AND AFTER COMBINATION WITHPLATINUM COMPLEXES ON MXT MOUSE MAMMARY CARCINOMA MODELS" JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY, SPRINGER INTERNATIONAL, BERLIN, DE, vol. 119, no. 3, 1993, pages 142-149, XP000905599 ISSN: 0171-5216 abstract</p> <p>---</p> <p>GEORGIEVA MILKA C ET AL: "Combination effects of alkylphosphocholines and gemcitabine in malignant and normal hematopoietic cells." CANCER LETTERS. IRELAND 28 AUG 2002, vol. 182, no. 2, 28 August 2002 (2002-08-28), pages 163-174, XP002256714 ISSN: 0304-3835 abstract</p> <p>---</p> <p>BERKOVIC D ET AL: "The influence of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine on the metabolism of phosphatidylcholine in human leukemic HL 60 and Raji cells." LEUKEMIA: OFFICIAL JOURNAL OF THE LEUKEMIA SOCIETY OF AMERICA, LEUKEMIA RESEARCH FUND, U.K. ENGLAND DEC 1997, vol. 11, no. 12, December 1997 (1997-12), pages 2079-2086, XP002256715 ISSN: 0887-6924 abstract</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1-12
X,Y		1-12
X,Y		1-12
X,Y		1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/08346

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	<p>DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; February 1991 (1991-02) SHOJI M ET AL: "Effects of hexadecylphosphocholine on protein kinase C and TPA-induced differentiation of HL60 cells." Database accession no. NLM2051897 XP002256716 abstract & LIPIDS. UNITED STATES FEB 1991, vol. 26, no. 2, February 1991 (1991-02), pages 145-149, ISSN: 0024-4201</p> <p>-----</p> <p>WO 00 33917 A (MAX DELBRUECK ZENTRUM ;ARNDT DIETRICH (DE); FICHTNER IDUNA (DE); Z) 15 June 2000 (2000-06-15) claims 1,2</p> <p>-----</p> <p>WO 02 066019 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); LANE HEIDI (CH); O) 29 August 2002 (2002-08-29) page 10; claim 7</p> <p>-----</p> <p>WO 03 055522 A (GERONI MARIA CRISTINA ;COZZI PAOLO (IT); FOWST CAMILLA (IT); PHARM) 10 July 2003 (2003-07-10) claim 2</p> <p>-----</p>	1-12
P, X, Y		1-12
P, X, Y		1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/08346

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0033917	A 15-06-2000		AT 226843 T WO 0033917 A1 DE 19959689 A1 DE 59903276 D1 DK 1135193 T3 EP 1135193 A1 ES 2185418 T3 JP 2002531534 T PT 1135193 T US 2003083313 A1	15-11-2002 15-06-2000 08-06-2000 05-12-2002 02-12-2002 26-09-2001 16-04-2003 24-09-2002 31-01-2003 01-05-2003
WO 02066019	A 29-08-2002	WO	02066019 A2	29-08-2002
WO 03055522	A 10-07-2003	WO	03055522 A1	10-07-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/08346

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/685 A61P35/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) MEDLINE, EP0-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X, Y	HILGARD P ET AL: "Heterocyclic alkylphospholipids with an improved therapeutic range." ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY. UNITED STATES 1996, Bd. 416, 1996, Seiten 157-164, XP002256712 ISSN: 0065-2598 Seite 163 ---- ----	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Aussstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts	
6. Oktober 2003	28/10/2003	
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Steendijk, M	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08346

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,Y	STEKAR J ET AL: "Opposite effect of miltefosine on the antineoplastic activity and haematological toxicity of cyclophosphamide." EUROPEAN JOURNAL OF CANCER (OXFORD, ENGLAND: 1990) ENGLAND 1995, Bd. 31A, Nr. 3, 1995, Seiten 372-374, XP002256713 ISSN: 0959-8049 Seite 374 .	1-12
X,Y	SPRUSS T ET AL: "ANTITUMOUR ACTIVITY OF MILTEFOSINE ALONE AND AFTER COMBINATION WITH PLATINUM COMPLEXES ON MXT MOUSE MAMMARY CARCINOMA MODELS" JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY, SPRINGER INTERNATIONAL, BERLIN, DE, Bd. 119, Nr. 3, 1993, Seiten 142-149, XP000905599 ISSN: 0171-5216 Zusammenfassung	1-12
X,Y	GEORGIEVA MILKA C ET AL: "Combination effects of alkylphosphocholines and gemcitabine in malignant and normal hematopoietic cells." CANCER LETTERS. IRELAND 28 AUG 2002, Bd. 182, Nr. 2, 28. August 2002 (2002-08-28), Seiten 163-174, XP002256714 ISSN: 0304-3835 Zusammenfassung	1-12
X,Y	BERKOVIC D ET AL: "The influence of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine on the metabolism of phosphatidylcholine in human leukemic HL 60 and Raji cells." LEUKEMIA: OFFICIAL JOURNAL OF THE LEUKEMIA SOCIETY OF AMERICA; LEUKEMIA RESEARCH FUND, U.K. ENGLAND DEC 1997, Bd. 11, Nr. 12, Dezember 1997 (1997-12), Seiten 2079-2086, XP002256715 ISSN: 0887-6924 Zusammenfassung	1-12
		-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen: PCT/EP 03/08346
--

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X, Y	<p>DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; Februar 1991 (1991-02) SHOJI M ET AL: "Effects of hexadecylphosphocholine on protein kinase C and TPA-induced differentiation of HL60 cells." Database accession no. NLM2051897 XP002256716</p> <p>Zusammenfassung. & LIPIDS. UNITED STATES FEB 1991, Bd. 26, Nr. 2, Februar 1991 (1991-02), Seiten 145-149, ISSN: 0024-4201</p> <p>-----</p> <p>WO 00 33917 A (MAX DELBRUECK ZENTRUM ;ARNDT DIETRICH (DE); FICHTNER IDUNA (DE); Z) 15. Juni 2000 (2000-06-15) Ansprüche 1,2</p> <p>-----</p> <p>WO 02 066019 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); LANE HEIDI (CH); O) 29. August 2002 (2002-08-29) Seite 10; Anspruch 7</p> <p>-----</p> <p>WO 03 055522 A (GERONI MARIA CRISTINA ;COZZI PAOLO (IT); FOWST CAMILLA (IT); PHARM) 10. Juli 2003 (2003-07-10) Anspruch 2</p> <p>-----</p>	1-12
P, X, Y		1-12
P, X, Y		1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08346

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0033917 A 15-06-2000	AT 226843 T WO 0033917 A1 DE 19959689 A1 DE 59903276 D1 DK 1135193 T3 EP 1135193 A1 ES 2185418 T3 JP 2002531534 T PT 1135193 T US 2003083313 A1			15-11-2002 15-06-2000 08-06-2000 05-12-2002 02-12-2002 26-09-2001 16-04-2003 24-09-2002 31-01-2003 01-05-2003
WO 02066019 A 29-08-2002	WO 02066019 A2			29-08-2002
WO 03055522 A 10-07-2003	WO 03055522 A1			10-07-2003

フロントページの続き

(72)発明者 ユルゲン エンゲル
　　ドイツ連邦共和国 アルツェナウ エアレンヴェーク 3
(72)発明者 エックハルト ギュンター¹
　　ドイツ連邦共和国 マインタール ヴィングルトシュトラーセ 176
(72)発明者 ヘルベルト ジンダーマン
　　ドイツ連邦共和国 ロットガウ ライブツィガー リング 73
F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 DA34 DA38 MA02 MA52 NA05 NA14 ZB26 ZC75