

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 28 年 9 月 29 日 (2016.9.29)

【公表番号】特表 2015-535283 (P2015-535283A)

【公表日】平成 27 年 12 月 10 日 (2015.12.10)

【年通号数】公開・登録公報 2015-077

【出願番号】特願 2015-540702 (P2015-540702)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/138 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 31/138

A 6 1 K 31/40

【手続補正書】

【提出日】平成 28 年 8 月 10 日 (2016.8.10)

【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】

インスリン様増殖因子 1 (I G F - 1) の血清レベルが高い対象における癌を治療するための組成物であって、前記対象における前記 I G F - 1 レベルを少なくとも 30 % まで低下させるのに有効な量のトランス - クロミフェン若しくは類似体又はその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 2】

前記組成物が、約 0 % ~ 29 重量 % のシス - クロミフェン及び約 100 % ~ 約 71 重量 % のトランス - クロミフェン若しくは類似体又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記組成物が、活性作用物質として、約 100 重量 % のトランス - クロミフェン若しくは類似体又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記組成物が、約 5 ~ 100 m g のトランス - クロミフェンを含む、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記組成物が、12.5 ~ 50 m g、好ましくは約 12.5 m g、25 m g 又は 50 m g のトランス - クロミフェンを含む、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記組成物が毎日投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記組成物が、少なくとも 2 週間の期間にわたって投与されることを特徴とする、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記対象が、300 ng/ml 以上の IGF-1 レベルであるヒト男性であり、前記組成物が、前記対象の前記 IGF-1 レベルを少なくとも 40% まで低下させるのに有効な量のトランス-クロミフェンを含む、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記対象が、肺癌、肝細胞癌、乳癌、腎臓癌、胃腸癌、卵巣癌、子宮癌、骨肉腫及び膀胱癌からなる群から選択される癌を有する、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記対象が、肺癌、肝細胞癌、腎臓癌、胃腸癌、骨肉腫、乳癌又は膀胱癌を有するヒト男性である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

1 種以上の化学療法剤が、前記組成物と共投与されることを特徴とする、請求項 9 又は 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

インスリン様増殖因子 1 (IGF-1) のレベルが高い対象における癌を治療するための組み合わせ物であって、有効量のトランス-クロミフェンと 1 種以上の化学療法剤とを含む、組み合わせ物。

【請求項 13】

前記 1 種以上の化学療法剤が、抗 IGF 受容体抗体、IGF 受容体関連キナーゼ阻害薬、IGF 結合タンパク質及び IGF 受容体アンチセンスオリゴヌクレオチドからなる群から選択される、請求項 11 に記載の組成物又は請求項 12 に記載の組み合わせ物。

【請求項 14】

前記トランス-クロミフェン及び前記 1 種以上の化学療法剤が順次投与されることを特徴とする、請求項 11 に記載の組成物又は請求項 12 に記載の組み合わせ物。

【請求項 15】

前記トランス-クロミフェン及び前記 1 種以上の化学療法剤が共投与されることを特徴とする、請求項 11 に記載の組成物又は請求項 12 に記載の組み合わせ物。

【請求項 16】

前記 S E R M が、(E)-4-OH-クロミフェン及び(E)-4-OH-N-デスエチルクロミフェン又はこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択されるトランス-クロミフェンの代謝産物である、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の組成物又は組み合わせ物。

【請求項 17】

2 型糖尿病を有する対象において癌のリスクを低下させるための組成物であって、S E R M の血清 IGF-1 低減量を含み、メトホルミン、フェンホルミン、及びブホルミンからなる群から選択される薬剤が、前記組成物と共投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 18】

2 型糖尿病を有する対象において癌のリスクを低下させるための組み合わせ物であって、S E R M の血清 IGF-1 低減量とメトホルミン、フェンホルミン、及びブホルミンからなる群から選択される薬剤とを含む、組み合わせ物。

【請求項 19】

前記 S E R M 及び前記薬剤が、順次投与されることを特徴とする、請求項 17 に記載の組成物又は請求項 18 に記載の組み合わせ物。

【請求項 20】

前記 S E R M 及び前記薬剤が、共投与されることを特徴とする、請求項 17 に記載の組成物又は請求項 18 に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 1】

前記対象が、ヒト男性である、請求項 1 7 に記載の組成物又は請求項 1 8 に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 2】

前記薬理学的に有効な塩が、クエン酸塩である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の組成物又は組み合わせ物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 1】

また、本発明は、抗エストロゲン薬、好ましくはトランス - クロミフェン若しくは類似体又はその薬学的に許容される塩などの S E R M の有効量を含む組成物が、1 種以上の作用物質と共に、順次又は同時に共投与される併用療法を提供する。一部の実施形態では、抗エストロゲン薬は、抗 - I G F 受容体抗体、I G F 受容体関連キナーゼ阻害薬、I G F 受容体アンチセンスオリゴヌクレオチド又は I G F 結合タンパク質（複数可）などの血清 I G F - 1 レベル又は I G F - 1 シグナル伝達をその受容体を通して更に低下させるよう設計された 1 種以上の作用物質と共に共投与される。他の実施形態では、抗エストロゲン薬は、A M P K の活性化及び下流 m T o r 経路の抑制を通して作用する、例えばメトホルミン、フェンホルミン、又はブホルミン等の癌低下させるリスクを低下させることができる 1 種以上の化学予防剤と共に共投与される。更に他の実施形態では、抗エストロゲン薬は、例えばタキサン、シスプラチン、カルボプラチン、5 - フルオロウラシル、イリノテカン、トポテカン、ヒドロキシウレア、V M - 2 6、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ブレオマイシン等の増殖細胞を優先的に標的にする 1 種以上の化学療法剤と共に共投与される。

本発明は、例えば、以下の項目も提供する。

(項目 1)

それを必要とする対象の血清中のインスリン様増殖因子 1 (I G F - 1) のレベルを低下させるための方法であって、選択的エストロゲン受容体調節薬 (S E R M) を含む組成物の有効量を前記対象に投与する工程を含む方法。

(項目 2)

前記組成物が、約 0 % ~ 2 9 重量 % のシス - クロミフェン及び約 1 0 0 % ~ 約 7 1 重量 % のトランス - クロミフェン若しくは類似体又はその薬学的に許容される塩を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記組成物が、活性作用物質として、約 1 0 0 重量 % のトランス - クロミフェン若しくは類似体又はその薬学的に許容される塩を含む、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記組成物が、約 5 ~ 1 0 0 m g のトランス - クロミフェンを含む、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記組成物が、1 2 . 5 ~ 5 0 m g、好ましくは約 1 2 . 5 m g、2 5 m g 又は 5 0 m g のトランス - クロミフェンを含む、項目 4 に記載の方法。

(項目 6)

前記組成物が毎日投与される、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7)

前記組成物が、少なくとも 2 週間の期間にわたって投与される、項目 6 に記載の方法。

(項目 8)

前記対象がヒト男性である、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記対象の前記 IGF - 1 レベルが、300 ng / ml 以上、約 350 ng / ml 以上、約 400 ng / ml 以上、又は 500 ng / ml 以上などの正常範囲以上である、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

前記組成物が、前記対象の前記 IGF - 1 レベルを、少なくとも 20 % まで、好ましくは少なくとも 30 %、より好ましくは少なくとも 40 % まで低下させるのに有効な量の SERM を含む、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

前記組成物が、前記対象の前記 IGF - 1 レベルを、20 % ~ 45 % まで低下させるのに有効な量の SERM を含む、項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

前記対象が、肺癌、肝細胞癌、乳癌、腎臓癌、胃腸癌、卵巣癌、子宮癌、骨肉腫及び膀胱癌からなる群から選択される癌を有する、項目 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 13)

前記対象が、肺癌、肝細胞癌、腎臓癌、胃腸癌、骨肉腫、乳癌又は膀胱癌を有するヒト男性である、項目 12 に記載の方法。

(項目 14)

1 種以上の化学療法剤が、前記 SERM と共投与される、項目 12 又は 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記 1 種以上の化学療法剤が、抗 IGF 受容体抗体、IGF 受容体関連キナーゼ阻害薬、IGF 結合タンパク質及び IGF 受容体アンチセンスオリゴヌクレオチドからなる群から選択される、項目 14 に記載の方法。

(項目 16)

前記 SERM 及び前記 1 種以上の化学療法剤が順次投与される、項目 14 又は 15 に記載の方法。

(項目 17)

前記 SERM 及び前記 1 種以上の化学療法剤が共投与される、項目 14 又は 15 に記載の方法。

(項目 18)

前記 SERM が、(E) - 4 - OH - クロミフェン及び (E) - 4 - OH - N - デスエチルクロミフェン又はこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択されるトランス - クロミフェンの代謝産物である、項目 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 19)

対象の癌を治療するための方法であって、IGF - 1 のレベルが高い対象に、SERM を含む組成物の有効量を投与する工程を含む方法。

(項目 20)

前記組成物が、約 0 % ~ 29 重量 % のシス - クロミフェン及び約 100 % ~ 約 71 重量 % のトランス - クロミフェン又はその薬学的に許容される塩又は類似体を含む、項目 18 に記載の方法。

(項目 21)

前記組成物が、活性作用物質として、約 100 重量 % のトランス - クロミフェン若しくは類似体又はその薬学的に許容される塩又は類似体を含む、項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

前記患者の、前記治療前の IGF - 1 レベルが 200 mg / ml ~ 1000 ng / ml である、項目 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 23)

前記組成物が、前記患者の前記 IGF - 1 レベルを、少なくとも 20 % まで、好ましく

は少なくとも 30 %、より好ましくは少なくとも 40 %まで低下させるのに有効な量の S E R Mを含む、項目 19 ~ 22 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 24)

前記組成物が、約 5 ~ 100 mg のトランス - クロミフェンを含む、項目 20 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 25)

前記組成物が、12.5 ~ 50 mg の、好ましくは約 12.5 mg、25 mg 又は 50 mg のトランス - クロミフェンを含む、項目 24 に記載の方法。

(項目 26)

対象における腫瘍増殖を未治療の対象と比較して減少又は遅延させるための方法であって、S E R Mを含む組成物の血清 I G F - 1 低減量を前記対象に投与する工程を含む方法。

(項目 27)

前記組成物が、活性作用物質として、100 重量%のトランス - クロミフェン又はその薬学的に許容される塩を含む、項目 26 に記載の方法。

(項目 28)

前記対象が、ヒト男性である、項目 26 に記載の方法。

(項目 29)

2 型糖尿病を有する対象において癌のリスクを低下させるための方法であって、S E R Mの血清 I G F - 1 低減量を含む組成物と、メトホルミン、フェンホルミン、及びブホルミンからなる群から選択される薬剤とを共投与する工程を含む方法。

(項目 30)

前記組成物及び前記薬剤が、順次投与される、項目 29 に記載の方法。

(項目 31)

前記組成物及び前記薬剤が、共投与される、項目 29 に記載の方法。

(項目 32)

前記対象が、ヒト男性である、項目 29 に記載の方法。

(項目 33)

前記薬理学的に有効な塩が、クエン酸塩である、項目 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の方法。