

【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(IGF-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IGF-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5～100mg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、12.5～50mg、好ましくは約12.5mg、25mg又は50mg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/m^1 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、前記組成物と共に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、SERM 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、前記組成物と共に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、SERM 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 SERM 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 SERM 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せ物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

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、イリノテカん、トポテカん、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、300ng/ml以上、約350ng/ml以上、約400ng/ml以上、又は500ng/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と共に投与される、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200mg/ml～1000ng/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 5~100mg 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、12.5~50mg の、好ましくは約 12.5mg、25mg 又は 50mg 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。