

【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 25 年 8 月 15 日 (2013.8.15)

【公表番号】特表 2012-528890 (P2012-528890A)

【公表日】平成 24 年 11 月 15 日 (2012.11.15)

【年通号数】公開・登録公報 2012-048

【出願番号】特願 2012-514182 (P2012-514182)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/14 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4015 (2006.01)

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)

A 6 1 K 31/662 (2006.01)

A 6 1 K 33/24 (2006.01)

A 6 1 K 41/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 3/14

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/4015

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/662

A 6 1 K 33/24

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 41/00

【手続補正書】

【提出日】平成 25 年 6 月 28 日 (2013.6.28)

【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】

T 型カルシウムチャネル阻害剤を含む癌性または前癌性疾患若しくは状態を治療するための医薬組成物であって、当該治療が、

( a ) 治療学的に有効な量の T 型カルシウムチャネル阻害剤を、そのような治療を必要とする哺乳類に投与すること、および

( b ) 続いて、当該哺乳類に対して、少なくとも 1 つの癌化学療法剤の適用、放射線の適用、または少なくとも 1 つの癌化学療法剤および放射線の適用のその組み合わせを、実施すること

を含む医薬組成物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の医薬組成物であって、当該癌性または前癌性疾患若しくは状態が、癌である医薬組成物。

## 【請求項 3】

請求項 1 に記載の医薬組成物であって、当該癌性または前癌性疾患若しくは状態が腫瘍である医薬組成物。

## 【請求項 4】

請求項 1 ～ 3 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、前記治療が更に、工程 ( a ) および ( b ) を更なる 1 以上の回数で繰り返すことを含む医薬組成物。

## 【請求項 5】

請求項 1 ～ 4 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、当該癌性または前癌性疾患若しくは状態が、グリア芽細胞腫、黒色腫、膵臓癌、乳癌および結腸癌からなる群より選択される医薬組成物。

## 【請求項 6】

請求項 1 ～ 5 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、当該 T 型カルシウムチャネル阻害剤が、ミベフラジル、エフォニジピン、エトスクサミド、スチニブ、T T L - 1 1 7 7 またはニッケルを含む方法。

## 【請求項 7】

請求項 1 ～ 6 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、当該 T 型カルシウムチャネル阻害剤がミベフラジルを含む医薬組成物。

## 【請求項 8】

請求項 1 ～ 7 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、当該治療が、少なくとも 1 つの癌化学療法剤の適用を実施することを更に含む医薬組成物。

## 【請求項 9】

請求項 1 ～ 8 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、当該治療が、放射線の適用を実施することを含む医薬組成物。

## 【請求項 10】

請求項 1 ～ 9 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、当該少なくとも 1 つの癌化学療法剤が細胞毒素である医薬組成物。

## 【請求項 11】

請求項 10 に記載の医薬組成物であって、当該細胞毒素がアルキル化剤を含む方法。

## 【請求項 12】

請求項 10 に記載の医薬組成物であって、当該少なくとも 1 つの癌化学療法剤が代謝拮抗物質および抗有糸分裂薬からなる群より選択される医薬組成物。

## 【請求項 13】

請求項 1 ～ 9 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、当該少なくとも 1 つの癌化学療法剤が、テモゾラミド、5 - フルオロウラシル、6 - メカプトブリン、プレオマイシン、カルボプラチン、シスプラチン、ダカルバジン、ドキソルビシン、エピルビシン、エトポシド、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、イホスファミド、イリノテカン、トポテカン、メルファラン、メトトレキサート、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ビンデシン、マイトマイシン C およびその組み合わせからなる群より選択される医薬組成物。

## 【請求項 14】

請求項 13 に記載の医薬組成物であって、当該少なくとも 1 つの癌化学療法剤が、テモゾラミドである医薬組成物。

## 【請求項 15】

請求項 13 に記載の医薬組成物であって、当該少なくとも 1 つの癌化学療法剤が、カルボプラチンである医薬組成物。

## 【請求項 16】

請求項 13 に記載の医薬組成物であって、当該少なくとも 1 つの癌化学療法剤が、ゲムシタビンである医薬組成物。

## 【請求項 17】

請求項 13 に記載の医薬組成物であって、当該少なくとも 1 つの癌化学療法剤が、メル

ファランである医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 13 に記載の医薬組成物であって、当該少なくとも 1 つの癌化学療法剤が、イリノテカンである医薬組成物。

【請求項 19】

請求項 13 に記載の医薬組成物であって、当該少なくとも 1 つの癌化学療法剤が、5 - フルオロウラシルである医薬組成物。

【請求項 20】

請求項 1 に記載の医薬組成物であって、当該 T 型カルシウムチャネル阻害剤が、ミベフラジルである医薬組成物。

【請求項 21】

請求項 20 に記載の医薬組成物であって、当該癌性または前癌性疾患若しくは状態が癌である医薬組成物。

【請求項 22】

請求項 21 に記載の医薬組成物であって、当該癌性または前癌性疾患若しくは状態が、グリア芽細胞腫、黒色腫、膵臓癌、乳癌および結腸癌からなる群より選択される医薬組成物。

【請求項 23】

請求項 20 ~ 22 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、当該治療が、少なくとも 1 つの癌化学療法剤の適用の実施を含む医薬組成物。

【請求項 24】

請求項 23 に記載の医薬組成物であって、当該少なくとも 1 つの癌化学療法剤がテモゾラミドである医薬組成物。

【請求項 25】

請求項 24 に記載の医薬組成物であって、当該癌がグリア芽細胞種である医薬組成物。

【請求項 26】

請求項 24 に記載の医薬組成物であって、当該癌が黒色腫である医薬組成物。

【請求項 27】

請求項 23 に記載の医薬組成物であって、当該少なくとも 1 つの癌化学療法剤がカルボプラチンである医薬組成物。

【請求項 28】

請求項 23 に記載の医薬組成物であって、当該少なくとも 1 つの癌化学療法剤がゲンシタピンである医薬組成物。

【請求項 29】

請求項 28 に記載の医薬組成物であって、当該癌が膵臓癌である医薬組成物。

【請求項 30】

請求項 28 に記載の医薬組成物であって、当該癌が乳癌である医薬組成物。

【請求項 31】

請求項 27 に記載の医薬組成物であって、当該少なくとも 1 つの癌化学療法剤がメルファランである医薬組成物。

【請求項 32】

請求項 31 に記載の医薬組成物であって、当該癌が黒色腫である医薬組成物。

【請求項 33】

請求項 24 に記載の医薬組成物であって、当該少なくとも 1 つの癌化学療法剤がイリノテカンである医薬組成物。

【請求項 34】

請求項 33 に記載の医薬組成物であって、当該癌が結腸癌である医薬組成物。

【請求項 35】

請求項 24 に記載の医薬組成物であって、当該少なくとも 1 つの癌化学療法剤が 5 - フルオロウラシルである医薬組成物。

## 【請求項 36】

請求項 35 に記載の医薬組成物であって、当該癌が結腸癌である医薬組成物。

## 【請求項 37】

請求項 20 ～ 36 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、当該治療が、放射線の適用との組み合わせにおけるミベフラジルの適用を含む医薬組成物。

## 【請求項 38】

請求項 1 ～ 37 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、当該哺乳類がヒトである医薬組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

例 5

D54 株を用いたマウス異種移植片モデルにおけるヒトグリア芽細胞種に対する組み合わせ療法の更なる試験を行った。定着された D54 腫瘍の皮下移植片を有するマウスが、7 日間に亘る 40 mg / kg、p . o .、q . i . d . でのミベフラジルにより処理されるか、または未処理のまま維持された。7 日目において、すべての動物が、5 日間を通して LD<sub>10</sub> の 25 % の用量で S 期細胞毒素テモゾラミドを投与された。処理のない 2 日間続き、本来ミベフラジルで処理されたマウス群において、35 mg / kg、p . o .、q . i . d . の用量でのミベフラジルの処理を再開始した。ミベフラジル処理の 5 日間続いて、テモゾラミドを LD<sub>10</sub> の 10 % の用量で 5 日間に亘り再度投与したが、この用量は細胞毒素が、最初の期間の細胞毒素処理の後で 20 例のマウスのうちの 6 例において腫瘍サイズを測定するには小さ過ぎるものにしたためである。結果を以下の図 5 に示す。テモゾラミド単独で処理されたマウスは、平均体積が  $156 \pm 65 \text{ mm}^3$  の腫瘍を有したが、それに対してミベフラジルとテモゾラミドの併用で処理された動物については体積が  $70 \pm 19 \text{ mm}^3$  であった。体積の差は、組み合わせ療法で処理されたマウスが、30 日間を超えて細胞毒素単独で処理されたマウスに比べて約 55 % 小さい腫瘍を有することを示す。35 日目に関して、組み合わせ療法群における全マウスが触診できない癌を有していた。30 日目と 35 日目での両側 t 検定について  $p < 0.0001$ 。ノンパラメトリックのウィルコクソン符号付き順位検定は、35 日目で 0.00010 の同じ p 値を与えた。一部においては、これは組み合わせ群における腫瘍の全ては、受け入れ難いサイズに退行する事実を反映する。

以下、実施形態の例を記載する。

[1] 哺乳動物における疾患または状態を治療するための方法であって、

(a) 治療学的に有効な量の T 型カルシウムチャネル阻害剤を投与し、細胞周期の S 期、G<sub>2</sub> 期および M 期を経る真核細胞の進行を効果的に遅くまたは停止し、G<sub>1</sub> 期にある真核細胞の部分を増大する工程と；

(b) ある期間に亘り当該 T 型カルシウムチャネル阻害剤の投与を停止する工程と；および

(c) 少なくとも 1 つの化学療法剤の適用、放射線の適用およびその組み合わせからなる群より選択される適用を実施し、当該 T 型カルシウムチャネル阻害剤の投与を停止した後で細胞周期の G<sub>1</sub> 期を通過して進行した真核細胞の部分を殺す工程とを含む方法。

[2] 前記 [1] に記載の方法であって、更に (d) 治療学的に有効な量の T 型カルシウムチャネル阻害剤を投与し、少なくとも 1 つの化学療法剤の適用、放射線の適用およびその組み合わせからなる群より選択される適用を行った後に、G<sub>1</sub> 期および S 期の間のチェックポイントを通過した真核細胞の進行を効果的に遅くまたは停止する工程を更に含む、方法。

[ 3 ] 前記 [ 1 ] に記載の方法であって、当該疾患または状態が、癌および前癌状態からなる群より選択される方法。

[ 4 ] 前記 [ 3 ] に記載の方法であって、当該疾患または状態が腫瘍である方法。

[ 5 ] 前記 [ 4 ] に記載の方法であって、当該腫瘍が癌性腫瘍または前癌状態の腫瘍である方法。

[ 6 ] 前記 [ 1 ] に記載の方法であって、当該哺乳動物がヒトである方法。

[ 7 ] 前記 [ 1 ] に記載の方法であって、当該 T 型カルシウムチャネル阻害剤がミベフラジル、エフォニジピン、エトスクサミド、スチニブ、TTL - 1177 およびニッケルを含む方法。

[ 8 ] 前記 [ 1 ] に記載の方法であって、当該真核細胞の約 5 % ~ 約 25 % が、G<sub>1</sub>期と S 期の間の細胞周期チェックポイントで進行が停止している方法。

[ 9 ] 前記 [ 1 ] に記載の方法であって、更に、工程 ( a ) ~ ( c ) を 1 または 1 以上の回数で繰り返すことにより長期処理のための方法を含む方法。

[ 10 ] 前記 [ 9 ] に記載の方法であって、当該疾患または状態が腫瘍である方法。

[ 11 ] 前記 [ 10 ] に記載の方法であって、当該腫瘍が癌性腫瘍または前癌状態の腫瘍である方法。

[ 12 ] 前記 [ 11 ] に記載の方法であって、細胞毒素単独で処理された腫瘍と比較して、30 日間を通して、当該癌性腫瘍のサイズが約 55 % 分縮小される方法。

[ 13 ] 前記 [ 1 ] に記載の方法であって、当該ある期間が約 0 時間 ~ 約 336 時間である方法。

[ 14 ] 前記 [ 9 ] に記載の方法であって、当該ある期間が約 0 時間 ~ 約 336 時間である方法。

[ 15 ] 前記 [ 1 ] に記載の方法であって、当該疾患または状態が、グリア芽細胞腫、黒色腫、膵臓癌、乳癌および結腸癌からなる群より選択される方法。

[ 16 ] 前記 [ 15 ] に記載の方法であって、当該疾患または状態が腫瘍である方法。

[ 17 ] 前記 [ 16 ] に記載の方法であって、当該腫瘍が癌性腫瘍または前癌状態の腫瘍である方法。

[ 18 ] 前記 [ 1 ] に記載の方法であって、当該治療学的な適用が癌化学療法剤である方法。

[ 19 ] 前記 [ 18 ] に記載の方法であって、当該癌化学療法剤が細胞毒素である方法。

[ 20 ] 前記 [ 19 ] に記載の方法であって、当該細胞毒素がアルキル化剤を含む方法。

[ 21 ] 前記 [ 19 ] に記載の方法であって、当該癌化学療法剤が代謝拮抗物質および抗有糸分裂薬からなる群より選択される方法。

[ 22 ] 前記 [ 19 ] に記載の方法であって、癌化学療法剤が、テモゾラミド、5 - フルオロウラシル、6 - メカプトプリン、プレオマイシン、カルボプラチン、シスプラチン、ダカルバジン、ドキソルビシン、エピルビシン、エトポシド、ヒドロキシウレア、イホスファミド、イリノテカン、トポテカン、メトトレキサート、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ドオセタキソール、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンノレルビン、ビンデシン、マイトマイシン C およびその組み合わせからなる群より選択される方法。