

(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2010-77157

(P2010-77157A)

(43) 公開日 平成22年4月8日 (2010. 4. 8)

(51) Int. Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/567 (2006. 01)	A 6 1 K 31/567	4 C 0 8 4
A 6 1 P 13/08 (2006. 01)	A 6 1 P 13/08	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	

審査請求 有 請求項の数 10 O L 外国語出願 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2009-280715 (P2009-280715)	(71) 出願人	300049958
(22) 出願日	平成21年12月10日 (2009. 12. 10)		バイエル・シエーリング・ファーマ アク
(62) 分割の表示	特願2002-591093 (P2002-591093)		チエンゲゼルシャフト
原出願日	平成14年5月27日 (2002. 5. 27)		ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3 ベ
(31) 優先権主張番号	01250185. 4	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成13年5月25日 (2001. 5. 25)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100108903
			弁理士 中村 和広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 前立腺疾患の処理のためへの抗黄体ホルモンの使用及び組成物

(57) 【要約】

【課題】 抗黄体ホルモンを含んで成る新規な医薬組成物の提供。

【解決手段】 抗黄体ホルモン、特に抗黄体ホルモン 11β - (4 - アセチルフェニル) - 17β - ヒドロキシ - 17α - (1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエチル) - エストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体による、雄の哺乳類における前立腺疾患、特に前立腺癌及び良性前立腺過形成を予防し、又は治療するための方法及び使用に関する。本発明はさらに、前記抗黄体ホルモンを含んで成る医薬組成物に関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

雄の哺乳類における前立腺疾患の治療のための薬剤の製造のためへの抗黄体ホルモン 11β -(4-アセチルフェニル)- 17β -ヒドロキシ- 17α -(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)-エストラー-4, 9-ジエン-3-オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体の使用。

【請求項 2】

雄の哺乳類における前立腺疾患の予防及び治療のための薬剤の製造のためへの抗黄体ホルモン 11β -(4-アセチルフェニル)- 17β -ヒドロキシ- 17α -(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)-エストラー-4, 9-ジエン-3-オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体の使用。

10

【請求項 3】

雄の哺乳類における前立腺疾患の予防のための薬剤の製造のためへの抗黄体ホルモン 11β -(4-アセチルフェニル)- 17β -ヒドロキシ- 17α -(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)-エストラー-4, 9-ジエン-3-オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体の使用。

【請求項 4】

前記前立腺疾患が、前立腺癌又は良性前立腺過形成である請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 5】

前記雄の哺乳類がヒト男性である請求項 1～4 のいずれか 1 項記載の使用。

20

【請求項 6】

前記薬剤が経口投与される請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 7】

前記抗黄体ホルモン 11β -(4-アセチルフェニル)- 17β -ヒドロキシ- 17α -(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)-エストラー-4, 9-ジエン-3-オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体が、50～100mgの単位用量で投与される請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 8】

前記抗黄体ホルモン 11β -(4-アセチルフェニル)- 17β -ヒドロキシ- 17α -(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)-エストラー-4, 9-ジエン-3-オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体が、少なくとも 1 つの追加の治療剤と共に組合される請求項 1～7 のいずれか 1 項記載の使用。

30

【請求項 9】

前記追加の治療剤が、抗男性ホルモン、エストロゲン、抗エストロゲン、5 α -レダクターゼインヒビター、細胞増殖抑制剤、抗グルココルチコイド、抗男性ホルモン受容体に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド又は類似するヌクレオチド、抗脈管形成化合物、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト及びアンタゴニストから成る群から選択される請求項 8 記載の使用。

【請求項 10】

前立腺癌の治療のために十分な量で、抗黄体ホルモン 11β -(4-アセチルフェニル)- 17β -ヒドロキシ- 17α -(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)-エストラー-4, 9-ジエン-3-オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体を含んで成る医薬組成物。

40

【請求項 11】

前立腺癌の予防及び治療のために十分な量で、抗黄体ホルモン 11β -(4-アセチルフェニル)- 17β -ヒドロキシ- 17α -(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)-エストラー-4, 9-ジエン-3-オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体を含んで成る医薬組成物。

【請求項 12】

50

前立腺癌の予防のために十分な量で、抗黄体ホルモン 11β -(4-アセチルフェニル)- 17β -ヒドロキシ- 17α -(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)-エストラー-4, 9-ジエン-3-オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体を含んで成る医薬組成物。

【請求項13】

前記抗黄体ホルモン 11β -(4-アセチルフェニル)- 17β -ヒドロキシ- 17α -(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)-エストラー-4, 9-ジエン-3-オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体が、50~100mgの単位用量で存在する請求項10~12のいずれか1項記載の組成物。

【請求項14】

前記前立腺疾患が、前立腺癌又は良性前立腺過形成である請求項10~13のいずれか1項記載の組成物。

【請求項15】

前記抗黄体ホルモン 11β -(4-アセチルフェニル)- 17β -ヒドロキシ- 17α -(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)-エストラー-4, 9-ジエン-3-オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体が、少なくとも1つの追加の治療剤と共に組合される請求項10~14のいずれか1項記載の組成物。

【請求項16】

前記追加の治療剤が、抗男性ホルモン、エストロゲン、抗エストロゲン、5 α -レダクターゼインヒビター、細胞増殖抑制剤、抗グルココルチコイド、抗男性ホルモン受容体に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド又は類似するヌクレオチド、抗脈管形成化合物、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト及びアンタゴニストから成る群から選択される請求項10~15のいずれか1項記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野：

本発明は、前立腺癌及び良性前立腺過形成のような前立腺疾患の予防及び治療のためへの抗黄体ホルモンの使用に関する。特に、本発明は、そのような疾患の治療のためへの抗黄体ホルモン 11β -(4-アセチルフェニル)- 17β -ヒドロキシ- 17α -(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)-エストラー-4, 9-ジエン-3-オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体の使用に関する。本発明はまた、前立腺疾患の治療のために効果的な医薬組成物も包含する。

【背景技術】

【0002】

アンドロゲン受容体は、前立腺癌の成長、増殖及び前進に関与する。従って、抗黄体ホルモンの投与による前立腺癌の治療は、過去においては標準の治療アプローチであった。しかしながら、多くの場合、前立腺癌は、抗黄体ホルモンの単独での投与により処理され得ない。

【0003】

W091/00733号は、組合せ治療の部分として一定の抗男性ホルモン及び/又は性ステロイド生合成インヒビターを投与することを含んで成る、アンドロゲン-関連疾患、例えば前立腺癌の治療方法を開示する。前記性ステロイド生合成インヒビターは、アンドロゲン及びエストロゲン形成インヒビターの両者を包含する。W091/00733号の教授によれば、抗男性ホルモンはまた、組合せ治療の一部であり得る。

W094/27610号は、抗男性ホルモン活性を有する少なくとも1つの化合物、及び競争プロゲステロンアンタゴニスト活性を有する少なくとも1つの化合物の組合せの投与による、前立腺癌及び良性前立腺過形成(BPH)の治療を教授する。W094/27610号はさらに、BPHの予防及び治療のためへの、競争プロゲステロンアンタゴニスト活性を有する化合物の使用を開示する。

10

20

30

40

50

【0004】

抗黄体ホルモンは本来、妊娠の非手術的な医薬による終結に関して創造されたが、一定の抗黄体ホルモンは最近、上記に言及されたBPH処理の他に、一連の他の治療用途、例えばプロゲステロン受容体陽性乳癌の内分泌治療において重要性を得て来た (T. Maudelondeなど., in: J.G.M. Klijnなど., Hormonal Manipulation of Cancer: Peptides, Growth Factors and New (Anti) Steroidal Agents, Raven Press, New York, 1987, pp. 55-59)。

【0005】

一定の前立腺癌モデル (例えば、R3327H) において、抗黄体ホルモンミフェプリストン (RU-486; EP-A-0.057115号) が、単独で投与される場合、腫瘍増殖の実質的な阻害をもたらすことが報告されている (B. Mobbsなど., J. of Steroid. Biochem. Mol. Biol, 39, pp.713-722, 1991)。最近公開されたデータは、ミフェプリストン (RU-486) 及びタモキシフェンが、インビトロ及びインビボでアポトシスの効果的インヒビターであり (El, Etrebyなど., Prostate 2000, Feb. 1, 42(2), pp. 99-106; 前記, Apr. 1, 43(1), pp. 31-42), そしてアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞の実質的な固有のアポトシス耐性を克服するために非アンドロゲン除去、すなわち新規治療アプローチを表すことができることを示す。

【0006】

前立腺癌はしばしば、アンドロゲン依存性からアンドロゲン非依存性腫瘍まで進行し、アンドロゲン除去治療を無効果にする。アンドロゲン非依存性前立腺癌の進行についての機構はまだ不明である。80%以上の臨床学的にアンドロゲン非依存性前立腺腫瘍は、高レベルのアンドロゲン受容体発現を示す (J. Trapman, Path. Res. Pract. 192, pp. 752-760 (1996))。アンドロゲン除去治療法から再発した前立腺腫瘍においては、アンドロゲン受容体がまた発現され、そして一定腫瘍に比較して、そのレベルはしばしば、さらに増強される。

【0007】

変異したアンドロゲン受容体は、他の化合物、例えば副腎ステロイド、エストロゲン、プロゲステン、抗男性ホルモン及びさらに、グルココルチコイドにより活性化され得る (X-Y. Zhao, Nature Medicine, Vol. 6, June 2000, pp. 703-706)。通常のアンドロゲン除去療法の選択的圧力下での腫瘍の再発は、獲得されたアンドロゲン過敏性、及び (ジヒドロ) ステトステロン以外のリガンドによるアンドロゲン受容体活性化により引き起こされ得る。

【0008】

従って、再発性前立腺腫瘍におけるアポトシスの効果的インデューサーである化合物のための明白な臨床学的必要性が存在する。アンドロゲン受容体に対して向けられない新規治療アプローチが、前立腺、及び他の関連する疾病、例えば良性前立腺過形成の効果的治療を提供するために所望される。

【発明の概要】

【0009】

本発明の目的:

アンドロゲン依存性、アンドロゲン非依存性又は部分的アンドロゲン依存性前立腺癌の改良された治療、及び良性前立腺過形成及び他の前立腺疾患の卓越した治療を提供することによって、従来技術の欠点を妨げるか又は低めることが本発明の目的である。この場合、去勢を通常伴う重度の及び危険性のある手術を回避する、前立腺疾患の治療を提供することが特に所望される。これまで適切な治療が依存しなかった、アンドロゲン非依存性前立腺サブタイプのための治療を提供することがさらに所望される。

【0010】

前立腺疾患、例えば前立腺癌及び良性前立腺過形成の治療のための非常に効果的な剤を含んで成る医薬組成物を提供することが、本発明のさらなる目的である。

本発明のもう1つの目的は、高い用量に関連する副作用を低め、そして標的化された処

10

20

30

40

50

理を確かにするために、高められた経口生物学的利用能を有する、前立腺疾患の治療の提供である。

【0011】

それらの目的は驚くべきことには、本発明の抗黄体ホルモンの使用により、及びそのような抗黄体ホルモンを含んで成る医薬組成物及び用量形により達成される。これに関して特に好ましいものは、任意にはさらなる治療的活性剤と組合しての抗黄体ホルモン 11β -(4-アセチルフェニル)- 17β -ヒドロキシ- 17α -(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)-エストラ-4, 9-ジエン-3-オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体である。

【0012】

発明の要約：

本発明は、一定の抗黄体ホルモン類、特に抗黄体ホルモン 11β -(4-アセチルフェニル)- 17β -ヒドロキシ- 17α -(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)-エストラ-4, 9-ジエン-3-オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体が、一連の前立腺腫瘍モデルにおける腫瘍進行に対して阻害効果を発揮する新規で且つ予測できない観察に基づかれる。抗黄体ホルモン類、特に抗黄体ホルモン 11β -(4-アセチルフェニル)- 17β -ヒドロキシ- 17α -(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)-エストラ-4, 9-ジエン-3-オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体は、既知の処理、例えば抗男性ホルモン、及びさらに、前立腺疾患、例えば前立腺癌を治療するために通過適用される去勢よりも卓越することがわかった。

【0013】

従って、本発明の好ましい抗黄体ホルモン、すなわち抗黄体ホルモン 11β -(4-アセチルフェニル)- 17β -ヒドロキシ- 17α -(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)-エストラ-4, 9-ジエン-3-オン又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体は、一定の抗男性ホルモン、例えばカソデックスよりも、前立腺腫瘍増殖の阻害において明白により効果的である。

【0014】

第1の観点においては、本発明は、雄の哺乳類、好ましくは男性における前立腺疾患の治療のための薬剤の調製のためへの抗黄体ホルモン(I)又は医薬的許容できるその誘導体又は類似体の使用を提供する。そのような前立腺疾患の例は、前立腺癌及び良性前立腺過形成であり、それによれば、前立腺癌が最も好ましい徴候である。

【0015】

第2の観点においては、本発明は、前立腺疾患の治療に必要な雄の哺乳類、好ましくは男性におけるそのような前立腺疾患の治療方法を提供する。前記方法は、医薬的有効量の抗黄体ホルモン、特に抗黄体ホルモン(I)又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体を、その必要な雄の哺乳類に投与することを含んで成る。そのような前立腺疾患の例は、前立腺癌及び良性前立腺過形成であり、それによれば前立腺癌が最も好ましい徴候である。

【0016】

第3の観点においては、本発明はさらに、前立腺疾患の治療のために十分な量で、抗黄体ホルモン、特に抗黄体ホルモン(I)又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体を含んで成る医薬組成物を提供する。そのような前立腺疾患の例は、前立腺癌及び良性前立腺過形成であり、それによれば、前立腺癌が最も好ましい徴候である。

【0017】

第4の関連においては、本発明は、前立腺疾患、例えば前立腺癌又は良性前立腺過形成のための組合せ療法のためへの使用/方法/医薬組成物を提供する。抗黄体ホルモン(I)又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体の他に、組合せ療法は、少なくとも1つの追加の薬理学的活性剤、例えば少なくとも1つの抗男性ホルモン、抗エストロゲン、エストロゲン、又は本発明の特定の記載に列挙される他の剤を含むことができる。さらに、治療組合せ、例えば本発明の特定の記載において説明されるように、化学療法と本発明の抗

10

20

30

40

50

黄体ホルモン療法との組み合わせがまた、理解されている。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】図1は、対照、抗男性ホルモンカソデックス及び去勢に比較して、マウスにおけるLNCaP/IMBヒト前立腺癌モデルにおける抗黄体ホルモン（I）の前立腺腫瘍増殖阻害効果を示す。

【図2】図2は、対照、抗男性ホルモンカソデックス及び去勢、並びに抗黄体ホルモンミフェプリストン（RU-486）に比較して、マウスにおけるLNCaPヒト前立腺癌モデルにおける抗黄体ホルモン（I）の前立腺腫瘍増殖阻害効果を示す。

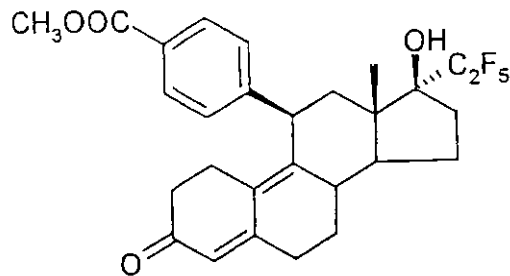
【発明を実施するための形態】

【0019】

抗黄体ホルモン（I）-11 β -（4-アセチルフェニル）-17 β -ヒドロキシ-17 α -（1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル）-エストラ-4, 9-ジエン-3-オンは、下記式（I）：

【0020】

【化1】



抗黄体ホルモン（I）

により表される。

【0021】

抗黄体ホルモン（I）（又は比較できる活性を有する、医薬的に許容できるその誘導体又は類似体）は、強い抗黄体ホルモン活性を有する価値ある医薬剤である。抗黄体ホルモン（I）及びさらなる抗黄体ホルモン類が、前立腺癌及び他の関連する前立腺疾患、例えば良性前立腺過形成の予防及び治療のために本発明に従って使用され得る。

本発明における用語“抗黄体ホルモン”は、プロゲステロン受容体を競争的に阻害することができるすべての化合物を主に含んで成ることを意味する。しかしながら、それはまた、プロゲステロンの生合成を阻害できる化合物を包含するべきである。

【0022】

上記に定義されるような抗黄体ホルモン又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体は、追加の治療剤と組合して、本発明に従って任意に使用され得ることが注目される。

上記に定義されるような本発明の好ましい抗黄体ホルモンの誘導体又は類似体は、W098/34947号に開示される発明の化合物のいずれか1つを含むことができる。

本発明において、用語“前立腺疾患”とは、前立腺癌及び良性前立腺過形成を包含するが、但しそれらだけには限定されない。

従来技術よりも本発明の卓越性に関して、アンドロゲン除去療法から再発したアンドロゲン非依存性腫瘍の標的化された処理が提供されることが特に好ましい。

【0023】

追加の利点は、経口投与を可能にする、抗黄体ホルモン（I）又は医薬的に許容できる

その誘導体又は類似体の非常に高い生物利用能である。経口投与は、改良された便利性及び患者のコンプライアンスの利点を有する。

追加の好ましい結果として、抗黄体ホルモン（I）又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体は、確立された処理に比較して、そのような処理に比較してのその卓越した活性のために、比較的低い用量で投与され得る（例1及び2を参照のこと）。低い用量は一般的に十分に許容され、そして抗黄体ホルモンに通常関連する所望しない副作用、例えばグルココルチコイド受容体との相互作用に起因する副作用にほとんど関連しない。

【0024】

従って、本発明の第1の観点は、前立腺疾患、例えば前立腺癌及び良性前立腺過形成の治療のための薬剤の製造のためへの、上記に定義されるような抗黄体ホルモン類、好ましくは抗黄体ホルモン（I）又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体の使用である。

本発明の第2の観点は、治療的有效量の少なくとも1つの抗黄体ホルモン、好ましくは抗黄体ホルモン（I）又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体を、前立腺癌、良性前立腺過形成及び他の前立腺疾患の治療に必要な雄の哺乳類、好ましくは男性に投与することを含んで成る、そのような疾病の治療方法に関する。

【0025】

もう1つの観点においては、本発明は、上記定義されるような少なくとも1つの抗黄体ホルモン類、好ましくは抗黄体ホルモン（I）又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体を含んで成る医薬組成物に関する。

任意には、本発明の観点に関しては、抗黄体ホルモン（I）は、抗男性ホルモン、エストロゲン、抗エストロゲン、5α-レダクターゼインヒビター、細胞増殖抑制剤、抗グルココルチコイド、抗男性ホルモン受容体に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド又は類似するヌクレオチド、抗脈管形成化合物、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト及びアンタゴニスト、等から成る群から選択された、少なくとも1つの他の治療剤と組合され得る。それらの活性剤はさらに、下記に定義されるような追加の薬理学的に許容でき且つ有用な剤、例えば通常使用されるアジュバント、キャリアー又は希釈剤と組合され得る。

【0026】

薬剤の製造は、当業者に知られている方法に従って行われ得る。通常知られており、そして使用されるアジュバント、及びさらなる適切なキャリアー又は希釈剤が使用され得る。適切なキャリアー及びアジュバントは、薬学、化粧品、及びUllmann's Encyclopedia of Technical Chemistry, vol. 4, (1953), pp. 1-36; Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 52 (1963), p. 918ff; H.v. Czetsch-Lindenwald, "Hilfssstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete", Pharm. Ind. 2, 1961, p.72ff; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg, 1971における関連する分野のために推薦される通りである。

【0027】

本発明の目的のために適切な抗黄体ホルモン、好ましくは抗黄体ホルモン（I）、又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体は、任意には、上記に定義されるような追加の医薬的活性剤と共に、経口又は非経口、例えば腹腔内、筋肉内、皮下又は経皮適用のための生薬を調製するための既知方法に従って、医薬組成物中に導入され得る。それらはまた、組織中に移植され得る。移植片は、不活性材料、例えば生物分解ポリマー又は合成シリコーン、例えばシリコンゴムを含んで成ることができる。

それらは、錠剤、ピル、糖剤、ゲルカプセル、顆粒、坐剤、移植片、注射可能な無菌水性又は油状溶液、懸濁液又はエマルジョン、軟膏、クリーム、又はゲルの形で投与され得る。

【0028】

経口投与のための医薬組成物の調製に関しては、上記で定義されたような本発明のために適切な抗黄体ホルモン、好ましくは抗黄体ホルモン（I）、又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体は、任意には、上記に定義されるような少なくとも1つの追加の医薬

的活性剤と組合して、通常知られており、そして使用されるアジュバント及びキャリアー、例えばアラビアガム、タルク、澱粉、糖、例えばマンニトース、メチルセルロース、ラクトース、ゼラチン、界面活性剤、ステアリン酸マグネシウム、水性又は非水性賦形剤、パラフィン誘導体、架橋剤、乳化剤、滑剤、保存剤及び風味剤（例えば、エーテル性油）と共に混合され得る。医薬組成物においては、抗黄体ホルモンは、微小粒子、例えば超微粒状組成物に分散され得る。

【0029】

活性剤の生物利用能をさらに増強するために、上記で定義されるような本発明のために適切な抗黄体ホルモン、好ましくは抗黄体ホルモン（I）、又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体は、任意には、上記に定義されるような少なくとも1つの追加の医薬的活性剤と組合して、それらと α -、 β -又は γ -シクロデキストリン又はその誘導体とを、PCT/EP95/02656号に開示されるような方法に従って反応せしめることによって、シクロデキストリン包接体として配合され得る。

【0030】

非経口投与に関しては、上記で定義されるような本発明のために適切な抗ホルモン、好ましくは抗黄体ホルモン（I）、又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体は、任意には、上記に定義されるような少なくとも1つの追加の医薬的活性剤と組合して、生理学的に許容できる稀釈剤、例えば油に、溶解剤、界面活性剤、分散剤又は乳化剤を伴って、又はそれを伴わないで溶解されるか又は懸濁され得る。油として、例えばオリーブ油、ピーナッツ油、綿種子油、大豆油、ヒマシ油及ゴマ油（但し、それらだけには限定される）が使用され得る。

【0031】

投与されるべき量（すなわち、“医薬的有効量”）は、広い範囲内で変化し、そして処理される状態及び患者、及び投与のモードに依存する。それは、意図される処理のために効果的ないずれかの量を満たすことができる。“医薬的有効量”の決定は、当業者の範囲内である。

1単位用量は、約50~100mg、好ましくは50mgの活性剤を提供することができる。ヒトへの投与に関しては、活性剤の毎日の用量は、約1~500mg、好ましくは50~200mg、最も好ましくは50mgであり、1日当たり1~2度投与される。

【0032】

本発明の医薬組成物はまた、貯蔵物注入、又は移植片調製物を通して、任意には、活性剤の持効性供給のために投与され得る。

好ましい投与の態様は、経口投与である。本発明に従って使用のための抗黄体ホルモン、及び特に抗黄体ホルモン（I）又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体は、経口投与のために特に適切である。

【0033】

上記に言及されように、本発明のすべての観点に従えば、上記で定義されるような少なくとも1つの抗黄体ホルモン、特に抗黄体ホルモン（I）又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体を、少なくとも1つの追加の治療剤、例えば抗男性ホルモン、エストロゲン、抗エストロゲン、5 α -レダクターゼインヒビター、細胞増殖抑制剤、抗グルココルチコイド、抗男性ホルモン受容体に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド又は類似するヌクレオチド、抗脈管形成化合物、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト及びアンタゴニスト、等と共に組合することも可能である。

【0034】

本発明の組合せ療法のための適切な抗男性ホルモンの例は、カソデックス、CPA（酢酸シプロテロン）、フルタミド、等である。本発明の組合せ療法のための適切な抗エストロゲンについての例は、SERMの抗エストロゲン、例えばタモキシフェン、ラロキシフェン、5-（4-〔5-〔（RS）-（4，4，5，5，5-ペンタフルオロペンチル）スルフィニル〕ペンチルオキシ〕-フェニル）-6-フェニル-8，9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-3-オール（WO00/03979号）、等である。本発明の組合せ療法のための適

切なエストロゲンについての例は、エストラジオール又はエストラジオール誘導体を包含する。

【0035】

組合せ療法においては、上記に定義されるような抗男性ホルモン及び少なくとも1つの追加の医薬的活性剤が、一定の用量レジメ下で、同時に及び/又は連続的に、一緒に又は別々に投与され得る。好ましくは、それらは1単位用量で組合せられて投与される。

【0036】

上記に説明されるような組合せ療法に関しては、上記に定義されるような追加の治療剤に対する抗黄体ホルモン（I）又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体の重量比は、広範囲で変化することができる。それらは、等しい量で存在するか、又は1つの成分が、単一の化合物の性質及び活性に依存して、他の成分よりも多量に存在することができる。基本的には、1：1000又は0.0001：1の比が使用され得る。抗黄体ホルモン、好ましくは抗黄体ホルモン（I）又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体は、例えばエストロゲンと組合せられる場合、エストロゲンは抗黄体ホルモンよりも少ない用量で投与され得、すなわち例として、1単位用量は0.05mgの少ないエストロゲン及び50～100mgの抗黄体ホルモン、好ましくは抗黄体ホルモン（I）又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体を含んで成る。

【0037】

行なわれる実験は、抗黄体ホルモン（I）が、これまで知られている処理よりも卓越した態様で、変異したアンドロゲン受容体を有する前立腺癌を阻害することを示す（例1）。さらに、抗黄体ホルモン（I）が、従来技術の処理よりも卓越した態様で、ホルモン非依存性前立腺癌細胞の増殖を阻害することが示されている（例2）。さらに、抗黄体ホルモン（I）が肛門挙筋で弱い同化活性を示すことが示されている。この弱い同化活性は、抗黄体ホルモンを、すでに確立された前立腺患者の処理のために適切にするのみならず、また前立腺疾患のための通常の入手できる内分泌処理選択物（例えば、抗男性ホルモン又はGnRHスーパーアゴニスト）の好ましくない副作用を伴なわないで、そのような疾病の予防のために適切にする。

【0038】

それらの試験におけるモデルは、前立腺癌のための標準のインビボ動物モデルを表す。次の例は、限定として理解されるべきではない。

【実施例】

【0039】

例1. LNCaP/IMBアンドロゲン非依存性ヒト前立腺異種移植

材料及び方法：

細胞培養物から得られ、そしてマトリゲルに懸濁されたLNCaP/IMB前立腺癌細胞（すなわち、ホルモン非依存性副系統をもたらず、ATCCから入手でき、そしてCuligなど., Br. J. Cancer 1999 Sep.; 81 (2), pp. 242-251に従って修飾されたLNCaP前立腺癌細胞）を、雄のヌードマウス（M & B）の鼠経領域にs.c.移植した。処理は、腫瘍が約25mm²のサイズである場合に開始された。

【0040】

処理を、腫瘍の進行まで続けた。実験グループは次の通りであった：1）対照（ビークル）、2）去勢、3）抗男性ホルモンカソデックス、30mg/kg s.c., 及び4）11β-（4-アセチルフェニル）-17β-ヒドロキシ-17α-（1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル）-estra-4, 9-ジエン-3-オン（抗黄体ホルモン（I））、50mg/kg, s.c., 週当たり5度。腫瘍領域を、カリパス測定により決定した。Kruskal Wallis 試薬を、平均値のグループ間差異の統計学的分析のために使用した。腫瘍重量を、実験の最後で決定した。

【0041】

結果：

対照の急速な増殖に比較して、及びまた、去勢及び抗男性ホルモンカソデックスによる

10

20

30

40

50

処理に比較して、本発明の抗黄体ホルモン（I）は、延長された期間にわたって明白で且つ継続する腫瘍増殖阻害を引き起こした。従って、抗黄体ホルモン（I）による処理は、去勢又は抗男性ホルモンカソデックスの抗腫瘍効果よりも卓越した抗腫瘍効果を発揮した。

【0042】

結論：

抗黄体ホルモン（I）は、LNCaP/IMB前立腺腫瘍の増殖の可能性あるインヒビターであることを証明した。腫瘍増殖に対する効果は、抗男性ホルモンカソデックスのその効果よりも卓越した。図1は、本発明に従って使用される抗黄体ホルモン（I）がLNCaP/IMB（ホルモン非依存性LNCaP副系統）ヒト前立腺癌モデルにおける腫瘍進行に対する強い阻害効果を発揮することを明白に示す。驚くべきことには、抗黄体ホルモン（I）は、抗男性ホルモンカソデックス、及び前立腺癌について唯一の効果的処理として常に考慮されて来た去勢よりも、その活性において有意に卓説する。

10

【0043】

例2. LNCaPヒト前立腺癌モデル

材料及び方法：

雄ヌードマウス（M & B）を、テストステロンペレット（Innovative Research of America）により補充した。細胞培養物から得られ、そしてマトリゲルに懸濁されたLNCaP前立腺癌細胞（ATCCから得られる）を、前記マウスの単経領域にs.c.移植した。処理は、腫瘍が約25mm²のサイズである場合に開始された。処理を、腫瘍の進行まで続けた。

20

【0044】

実験グループは次の通りであった：1）対照（ビークル）、2）去勢、3）抗男性ホルモンカソデックス、30mg/kg s.c.、4）抗黄体ホルモンミフェプリストン（RU-486）、10mg/kg s.c.、及び5）11β-（4-アセチルフェニル）-17β-ヒドロキシ-17α-（1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル）-エストラー-4, 9-ジエン-3-オン（抗黄体ホルモン（I））、10mg/kg, s.c., 週当たり5度。腫瘍領域を、カリパス測定により決定した。Kruskal Wallis 試薬を、平均値のグループ間差異の統計学的分析のために使用した。腫瘍重量を、実験の最後で決定した。

【0045】

結果：

対照の急速な増殖に比較して、去勢は著しい腫瘍増殖阻害を引き起こした。抗黄体ホルモン（I）による処理は、抗男性ホルモンカソデックス又は抗黄体ホルモンミフェプリストンの抗腫瘍効果よりも有意に卓越した抗腫瘍効果を発揮した。

30

【0046】

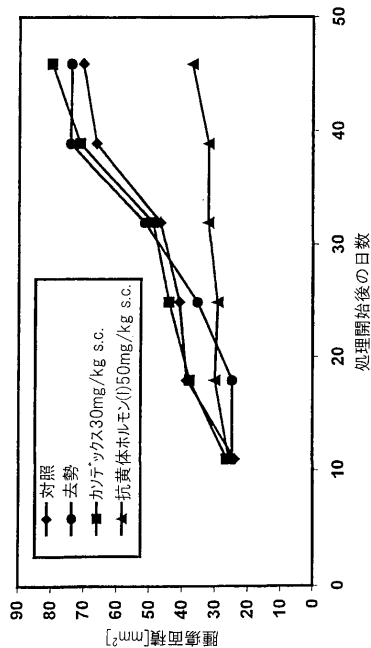
結論：

抗黄体ホルモン（I）は、LNCaP前立腺腫瘍細胞の増殖のインヒビターであることを証明した。腫瘍増殖に対する効果は、抗男性ホルモンカソデックス及び他の抗黄体ホルモンミフェプリストンのその効果よりも卓説し、そして初期において、去勢と等しいぐらいに効果的であった。図2は、抗男性ホルモンカソデックス及び他の抗黄体ホルモンミフェプリストン（RU-486）、並びに去勢比較して、LNCaP（変異したアンドロゲン受容体）ヒト前立腺癌モデルにおける抗黄体ホルモン（I）による効果的な腫瘍阻害を示す。抗黄体ホルモン（I）により処理されたマウスは、最初に遅延された腫瘍増殖を示し、ところがカソデックス及びミフェプリストンは全体的に無効果であった。従って、本発明に従って使用される抗黄体ホルモン（I）は、前立腺癌の既知医薬処理により卓越する。

40

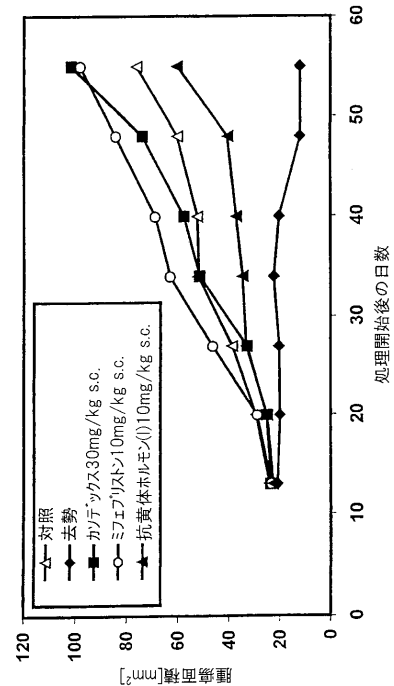
【図 1】

図1



【図 2】

図2



【手続補正書】

【提出日】平成22年1月6日(2010.1.6)

【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】

雄の哺乳類における変異したアンドロゲン受容体を有する前立腺癌又はホルモン非依存性前立腺癌の治療のための薬剤の製造のための抗黄体ホルモン 11β -(4-アセチルフェニル)- 17β -ヒドロキシ- 17α -(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)-エストラ-4,9-ジエン-3-オンの使用。

【請求項 2】

前記雄の哺乳類がヒト男性である請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

前記薬剤が経口投与される請求項 1 又は 2 に記載の使用。

【請求項 4】

前記抗黄体ホルモン 11β -(4-アセチルフェニル)- 17β -ヒドロキシ- 17α -(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)-エストラ-4,9-ジエン-3-オンが、50~100mgの単位用量で投与される請求項 1~3 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 5】

前記抗黄体ホルモン 11β -(4-アセチルフェニル)- 17β -ヒドロキシ- 17α -(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)-エストラ-4,9-ジエン-3-オンが、少なくとも 1 つの追加の治療剤と共に組合される請求項 1~4 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 6】

前記追加の治療剤が、抗男性ホルモン、エストロゲン、抗エストロゲン、5 α -レダクターゼインヒビター、細胞増殖抑制剤、抗グルココルチコイド、抗男性ホルモン受容体に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド又は類似するヌクレオチド、抗脈管形成化合物、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト及びアンタゴニストから成る群から選択される請求項 5 記載の使用。

【請求項 7】

変異したアンドロゲン受容体を有する前立腺癌又はホルモン非依存性前立腺癌の治療のための、抗黄体ホルモン11 β -(4-アセチルフェニル)-17 β -ヒドロキシ-17 α -(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)-エストラー-4, 9-ジエン-3-オンを含んで成る医薬組成物。

【請求項 8】

前記抗黄体ホルモン11 β -(4-アセチルフェニル)-17 β -ヒドロキシ-17 α -(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)-エストラー-4,9-ジエン-3-オンが、50~100mgの単位用量で存在する請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記抗黄体ホルモン11 β -(4-アセチルフェニル)-17 β -ヒドロキシ-17 α -(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)-エストラー-4,9-ジエン-3-オンが、少なくとも 1 つの追加の治療剤と共に組合される請求項 7 又は 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記追加の治療剤が、抗男性ホルモン、エストロゲン、抗エストロゲン、5 α -レダクターゼインヒビター、細胞増殖抑制剤、抗グルココルチコイド、抗男性ホルモン受容体に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド又は類似するヌクレオチド、抗脈管形成化合物、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト及びアンタゴニストから成る群から選択される請求項 7~9 のいずれか 1 項記載の組成物。

フロントページの続き

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(72)発明者 ホフマン, イェンス

ドイツ連邦共和国, 1 6 5 6 7 ミューレンベック, バルターシュトラッセ 1 3

(72)発明者 フールマン, ウルリケ

ドイツ連邦共和国, 1 0 5 8 7 ベルリン, シャルロッテンブルガー ウーファー 6アー

(72)発明者 リヒトナー, ローゼマリー

ドイツ連邦共和国, 1 0 8 2 3 ベルリン, ベルツィガー シュトラッセ 3 9

(72)発明者 シュナイダー, マルティン

ドイツ連邦共和国, 1 3 4 6 9 ベルリン, シュルフゼーシュトラッセ 6アー

(72)発明者 ジーマイスター, ゲルハルト

ドイツ連邦共和国, 1 3 3 4 2 ベルリン, ライメルスバルダー シュタイク 2 6

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA52 NA05 NA06 ZA81 ZB26 ZC75

4C086 AA01 AA02 DA09 MA01 MA02 MA04 MA52 NA05 NA06 ZA81

ZB26 ZC75

【外国語明細書】
2010077157000001.pdf