

(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2010-77158

(P2010-77158A)

(43) 公開日 平成22年4月8日(2010.4.8)

(51) Int.Cl.	F I	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 5/34 (2006.01)	A 6 1 P 5/34	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	

審査請求 有 請求項の数 7 O L 外国語出願 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2009-284779 (P2009-284779)	(71) 出願人	300049958
(22) 出願日	平成21年12月16日 (2009.12.16)		バイエル・シエーリング・ファーマ アク
(62) 分割の表示	特願2002-535668 (P2002-535668)		チエンゲゼルシャフト
原出願日	平成13年10月17日 (2001.10.17)		ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3
(31) 優先権主張番号	00250341.5		ベルリン ミューラーシュトラッセ 1 7 8
(32) 優先日	平成12年10月18日 (2000.10.18)	(74) 代理人	100099759
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	60/240, 998	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成12年10月18日 (2000.10.18)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(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】 ホルモンー依存性疾患の予防及び処理のための抗黄体ホルモンの使用

(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】 本発明は、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による、哺乳類におけるホルモンー依存性疾患、特に乳癌を予防し、又は処理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】

哺乳類におけるホルモンー依存性疾病の予防又は処理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】

前記疾病が乳癌である請求項 1 記載の使用。

【請求項 3】

前記哺乳類がヒトである請求項 1 又は 2 記載の使用。

10

【請求項 4】

前記薬剤が経口投与される請求項 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)-エストラー4, 9-ジエン-3-オンが、50mgの単位用量で投与される請求項 1～4 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 6】

哺乳類におけるホルモンー依存性疾病の予防又は処理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。

20

【請求項 7】

前記疾病が乳癌である請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記哺乳類がヒトである請求項 6 又は 7 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

抗エストロゲンをさらに含んで成る請求項 6～8 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

発明は、ホルモンー依存性疾病、特に乳癌の予防及び処理のためへの抗黄体ホルモンの使用に関する。本発明はさらに、ホルモンー依存性疾病、特に乳癌の予防及び処理のための抗黄体ホルモンを含んで成る医薬組成物及び投薬形に関する。本発明への使用のための特に好ましい抗黄体ホルモンは、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-オン又は医薬的に許容できるその誘導体又は類似体である。

【背景技術】

【0002】

内分泌治療は、転移性乳癌のための効果的で、最少の毒性の待期的処理の頼みの綱を提供する。手術できない乳癌の標準の待期的処理として、及び乳癌の一次処理後のアジュバント治療のためには、主に、抗黄体ホルモン タモキシフェンが使用される。しかしながら、タモキシフェンは乳癌を治癒することができない。従って、二次治療のためには、プロゲスチン又はアロマターゼインヒビターが通常使用される。閉経期前の女性の卵巣摘出においては、タモキシフェン及びLHRH（黄体化ホルモン放出ホルモン）類似体が比較できる効果を達成する（H.T. Mouridsonなど., Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 24, pp. 99-105, 1988）。

40

【0003】

タモキシフェンは乳癌のアジュバント治療のために広く使用されるが、化学予防剤としてのその使用は、その処理が子宮内膜癌の発生率の上昇をもたらすことが示されているので、問題がある（I.N. White, Carcinogenesis, 20(7): 1153-60, 1999）。

50

【0004】

抗黄体ホルモンは、乳癌処理に対して有意な衝撃を有する、比較的新規で且つ有望な種類の治療剤を提供する。抗黄体ホルモンは本来、妊娠の非手術的な医薬的終結に関して創造されたが（EP129499号）、一定の抗黄体ホルモンが最近、プロゲステロンに対する受容体を包含するそれらの乳癌の内分泌治療において重要性を増して来た（T. Maudelondeなど., 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）。内分泌治療におけるこの新規手段は、インビトロでのプロゲステロン受容体—陽性ヒト乳癌細胞系、及びインビボでのマウス又はラットのいくつかのホルモ—依存性乳癌における抗黄体ホルモンの抗腫瘍活性に基づく。

10

【0005】

特に、抗黄体ホルモン オナプリストン及びミフェプリストン（RU486）の抗腫瘍機構が、マウスホルモ—依存性MXT乳癌モデル、及びラットのDMBA—及びNMU—誘発された乳癌モデルを用いて研究された（M.R. Schneiderなど., Eur. J. Cancer Clin. Oncol., Vol. 25, No. 4, pp. 691-701, 1989; H. michnaなど., Breast Cancer Research and Treatment 14: 275-288, 1989; H. Michna, J. Steroid. Biochem. Vol. 34, Nos 1-6, pp. 447-453, 1989）。しかしながら、例えばミフェプリストンに関する低い活性及び悪い副作用のために、この化合物は乳癌の治療において単一の剤として推薦され得ない（D. Perraultなど., J. Clin. Oncol. 1996 Oct. 14 (10), pp. 2709-2712）。

20

【0006】

抗ホルモン剤化合物は、流産を開始するために、及び従って、女性のための避妊薬として性交後受精制御への使用のために（WO-A93/23020号、WO-A92/21927号）、及びさらに、ホルモン不規則性の処理のために、月経を開始するために、及び分娩を開始するために適切である。さらなる徴候は、ホルモン置換療法（WO-A94/18983号）、月経困難症に関連する苦痛の処理、及び子宮内膜症（EP-A0266303号）及び筋腫の処理の分野に存在する。強い抗黄体ホルモン活性を有する17 α -フルオロアルキルステロイド及びそれらの生成方法がWO93/34947号に記載される。それらの抗腫瘍活性のために、これまでに試験され又は使用された従来の抗黄体ホルモンは、一定の欠点を示した。

【0007】

例えば、従来技術の抗黄体ホルモンが抗黄体ホルモン活性を示す事実にもかかわらず、それらの化合物は、ホルモ—依存性疾病、例えば乳癌のための適切な処置物ではなかった。特に、従来技術の化合物は、副作用に関連し、例えばミフェプリストンは強い抗グルココルチコイド副作用を示し（L.M. Kettelなど., Fertil. Steril. 1991 Sep, 56(3), pp. 402-407; X. Bertagna, Psychoneuroendocrinology 1997, 22 Suppl. 1, pp. 51-55）、そしてさらに、それは、臨床学的試験において中位の活性のみを示した（D. Perraultなど., J. Clin. Oncol. 1996. Oct, 14 (10), pp. 2709-2712を参照のこと）。他のホルモンに基づく治療の副作用に関しては、すでに言及されたように、タモキシフェン投与は、子宮内膜癌の発生率の上昇をもたらすことができる（I.N. White, Carcinogenesis, 20(7): 1153-60, 1999）。

30

【0008】

従来技術の抗黄体ホルモンに関するもう1つの問題は、経口投与される場合、良好でない生物学的利用能であった。従って、それらは一般的に、可能な好ましくない副作用を生ぜしめる高い用量で投与されて来た。さらに、経口投与は、患者の便利性及びコンプライアンスに関して所望される。

40

【0009】

さらに、乳癌及び他のホルモ—依存性疾病の処理においてのみならず、また予防において活性的である化合物についての必要性が存在する。タモキシフェンに関する子宮膜癌の高められた発生率は、この化合物が健康な女性の予防処理のためには所望されず、そして他の適切な化合物が入手できないことを示す傾向がある（L. Bergmanなど., The Lancet, Vol. 356, Sept. 9, 2000, 881-887を参照のこと）。

50

【発明の概要】

【0010】

本発明の目的：

ホルモンー依存性疾病、例えば乳癌を予防するか又は処理するための従来の方法の欠点を妨げるか又は減じることが本発明の目的である。非常に効果的な剤を通して、ホルモンー依存性疾病、例えば乳癌を予防するか又は処理する、既知の方法及び剤、例えば卵巢摘出胞よりも卓越した手段が提供されることが特に所望される。従って、卵巢摘出法に関連する重度で且つ危険を伴った手術を妨げる、ホルモンー依存性疾病、例えば乳癌の処理法を提供することがさらに特に所望される。ホルモンー依存性疾病、例えば乳癌を処理し、そして予防するためのこれまでの知られているか又は提案されて来た方法よりも低い副作用を示す、本発明に従って使用するための剤を提供することがさらに所望される。

10

【0011】

乳癌及び他のホルモンー依存性疾病の予防及び処理のための非常に効果的な抗腫瘍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。

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、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である。

20

【0012】

経口投与のために特に適切である抗黄体ホルモン、例えば抗黄体ホルモン 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提供することが、本発明のさらなる目的である。

【0013】

発明の要約：

本発明は、一定の抗黄体ホルモン、特に 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、DMBA(7, 12-ジメチルベンズアントラセン)-及びNMU(N-メチルニトロソウレア)-誘発された乳癌モデルにおける腫瘍増殖の予防及び軽減において非常に活性的である新規で且つ予測できない観察に基づかれる。実際、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(I)は、乳癌の進行の予防において、タモキシフェン及び卵巢摘出よりも明白に、より効果的であることがわかっている。

30

【0014】

従って、本発明は、医薬的有効量の抗黄体ホルモン、特に 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、患者に投与することを含んで成る、哺乳類、特にヒトにおける乳癌及びホルモンー依存性疾病の予防及び処理方法を提供する。

40

【0015】

本発明はさらに、乳癌又は他のホルモンー依存性疾病の予防又は処理のために十分な量で、抗黄体ホルモン、特に 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を提供する。

【0016】

好ましい抗黄体ホルモン 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-オンは、この後、“抗黄体ホルモン(I)”として言及されるであろう。

50

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1は、対照、タモキシフェン及び卵巣摘出に比較しての、DMBA-誘発されたラット乳癌における抗黄体ホルモン（I）の腫瘍成長予防効果を示す。

【図2】図2は、対照、抗黄体ホルモンオナプリストン及び卵巣摘出に比較しての、DMBA-誘発されたラット乳癌における用量-応答研究においての抗黄体ホルモン（I）の腫瘍増殖阻害効果を示す。この研究は、抗黄体ホルモン（I）の0.5、2.0、5.0及び10.0mg/kg s.c.により行われた。

【0018】

【図3】図3は、対照、抗黄体ホルモンラロキシフェン及びタモキシフェン、アロマターゼインヒビターレトゾール及び卵巣摘出と比較しての、ラットのNMU-誘発された乳癌における抗黄体ホルモン（I）の腫瘍成長予防効果を示す。

【図4】図4は、対照、オナプリストン（5mg/kg）及び卵巣摘出に比較しての、ラットのNMU-誘発された乳癌における0.5及び1.0mg/kgの用量の抗黄体ホルモン（I）の腫瘍成長阻害効果を示す。

【0019】

【図5】図5は、対照及び卵巣摘出と比較しての、scidマウスにおけるT47Dヒト異種移植においての10mg/kg, s.c.用量での抗黄体ホルモン（I）の腫瘍成長阻害効果を示す。

【図6】図6は、対照及び卵巣摘出と比較しての、scidマウスにおけるMCF7ヒト異種移植においての10mg/kg, s.c.用量での抗黄体ホルモン（I）の腫瘍成長阻害効果を示す。

【発明を実施するための形態】

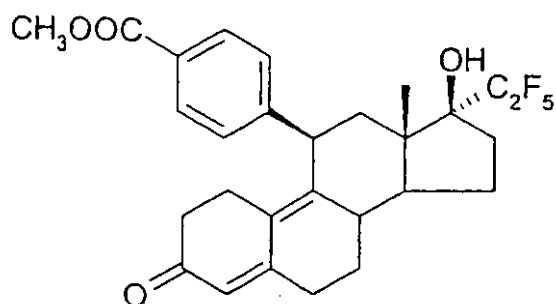
【0020】

発明の特定の記載：

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)-エストラー4, 9-ジエン-3-オンは、下記式（I）：

【0021】

【化1】



(I)

により表される。

【0022】

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、乳癌及び他のホルモンの依存性疾患の予防及び処理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。

【0023】

本発明における抗黄体ホルモン（I）の医薬的に許容できる誘導体又は類似体は、例えばW098/34947号に開示される発明の化合物のいずれか1つを包含することができる。

本発明における用語“ホルモンー依存性疾病”とは、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、メラノーマ、無排卵不妊症、髄膜腫、すなわちホルモン受容体及び/又はホルモンー依存性経路の存在に実質的に起因するか又はその存在により影響される疾病を包含するが、但しそれらだけには限定されない。

【0024】

従来技術以上の本発明の卓越性に関しては、例えば、本発明に従って使用される抗黄体ホルモン（I）においては、さらなる内分泌副作用、例えばアンドロゲン、エストロゲン、又は抗グルココルチコイド活性は存在したとしても、非常に弱いことが、特に好ましい。抗黄体ホルモン（I）の高い生物利用能により、それは経口投与され得、従って、その必要な患者のための処理を、できるだけ便利にする。

10

【0025】

さらなる好ましい結果として、抗黄体ホルモン（I）は、十分に許容され、そして確立された処理に比較して、比較的低い容量で投与され得、従って所望しない副作用、例えばタモキシフェンの投与による子宮内膜癌の発生率の上昇（I.N. White, Carcinogenesis, 20(7): 1153-60, 1999; L. Bergmanなど., The Lancet, Vol. 356, Sept. 9, 2000, 881-887）、及びミフェプリストンの投与に関係する抗グルココルチコイド効果及び一定の毒性副作用（D. Perraultなど., J. Clin. Oncol. 1996 Oct, 14(10), pp. 2709-2712; L.M. Kettelなど., Fertil. Steril. 1991 Sep, 56(3), pp. 402-407; X. Bertagna, Psychoendocrinology 1997, 22 Suppl. 1, pp. 51-55）を低める。

20

【0026】

従来技術を越える本発明のさらなる利点は、進行性又は再進行性ホルモンー依存性疾病の高い危険性下の患者が、そのような疾病の発生を回避するために処理され得るよう、ホルモンー依存性疾病、例えば乳癌の予防のための効果的方法の提供である。

第1の観点においては、本発明は、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、予防又は処理の必要な哺乳類、例えばヒトに投与することを含んで成る、乳癌及び他のホルモンー依存性疾病の予防又は処理方法に関する。

30

【0027】

さらなる観点においては、本発明は、特に乳癌又は他のホルモンー依存性疾病の予防又は処理のための薬剤の製造のためへの上記で定義されたような抗黄体ホルモン、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の使用に関する。

もう1つの観点においては、本発明は、少なくとも1つの上記で定義されたような抗黄体ホルモン、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を含んで成る医薬組成物に関する。任意には、抗黄体ホルモン（I）は、他の薬理学的活性剤と組合され得る。例えば、抗黄体ホルモンはまた、ホルモン受容体へのカップリングにより処理のための細胞毒性剤と組合され得る。

40

【0028】

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稀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。

50

【0029】

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、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ン、例えばシリコンゴムを含んで成ることができる。

【0030】

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、ゲルの形で、又は腔内（例えば、腔用リング）又は子宮内システム（例えば、隔膜、ループ）により投与され得る。

10

【0031】

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は、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。

【0032】

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はまた、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。

20

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は、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。

【0033】

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。

30

1単位用量は、約0.1~100mg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0.1~400mg、好ましくは10~100mg、最も好ましくは50mgである。

【0034】

本発明の医薬組成物はまた、貯蔵物注入、移植片調製物又はIUD（内部子宮装置）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。

40

【0035】

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つの抗エストロゲンと共に組合することも可能である。なぜならば、多くのホルモンの依存性疾患、特に乳癌はプロゲステロン受容体のみならず、またエストロゲン受容体も示すからである。抗エストロゲンは、抗黄体ホルモンと同時に又はそれに続いて、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と同時に又はそれに続いて投与され得る。抗黄体ホルモン及び抗エストロゲンの量は、等しいか、又は1つの成分が他の成分よりもより卓越することができ、例えば抗黄体ホルモン：抗エストロ

50

ゲンの比は、1 : 50~50 : 1、好ましくは1:30~30 : 1、及び最も好ましくは1 : 15~15 : 1である。

【0036】

本発明に従って使用するための適切な抗エストロゲンの例は、非ステロイド性抗エストロゲン、例えばタモキシフェン及びナフォキシジン、並びにラロキシフェン及びEM800、及びステロイド性抗エストロゲンファスロデキシンである。ステロイド性抗エストロゲンの例は、EP0348341A号に開示されるそれら、及びW098/07740号に開示されるそれら、特に11β-フルオロ-7α-{5-[N-メチル-N-3-(4, 4, 5, 5, 5-ペンタフルオロベンチルチオ-プロピル)アミノ]-ペンチル}-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-3, 17β-ジオール、又はW099/33855号に開示されるそれら、特に11β-フルオロ-7α-{5-[メチル-(7, 7, 8, 8, 9, 9, 10, 10, 10-ノナフルオロ-デシル)-アミノ]-ペンチル}-エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-3, 17β-ジオール又は医薬的に許容できるそれらの誘導体又は類似体を包含する。抗エストロゲン効果を有するアロマターゼインヒビター、例えばEP0495825B1の第7~8頁に開示されるそれらはまた、抗エストロゲンとして使用され得る。

本発明は例においてさらに例示される。次の例は、本発明を限定するものではない。

【実施例】

【0037】

例1. ラットにおけるDMBA-誘発された乳癌モデル（予防実験）

材料及び方法：

未成熟の雌Sprague-Dawleyラット（生後49~51日；10匹の動物/グループ）を、この研究に使用した。発癌性物質7, 12-ジメチルベンズ[a]アントラセン（DMBA）を、単一の経口投与（10mg）として与えた。処理を次の通りに、20日後に開始した：1）溶媒対照、2）処理開始での卵巣摘出、3）タモキシフェン、1mg/kg s.c., 4）抗黄体ホルモン（I）、3mg/kg, s.c., 6日/週。ラットを、触診により乳癌について毎週、試験した。予防効果についてのパラメーターとして、腫瘍発生率（%での動物の数/腫瘍を有するグループ）を決定した。DMBA及びNMU予防モデルのさらなる記載及び評価については、R.G. Mehta, European Journal of Cancer 36 (2000), pp. 1275-1282を参照のこと。

【0038】

結果：

対照グループにおいては、すべてのラットは、処理の開始の10週以内に乳房腫瘍を進行せしめ（100%の発生率）、そして進行性腫瘍増殖を観察した。抗黄体ホルモン（I）による予防処理は、12週間、腫瘍の進行を完全に予防し、そして22週後、実験の最終で、1匹のラットにおいてのみ、腫瘍を検出した（発生率10%）。卵巣摘出の後、実験の最終で、ラットの40%が腫瘍を進行せしめた。比較すると、抗黄体ホルモントモキシフェンによる処理は、腫瘍発生率を単に60%に低めた（図1を参照のこと）。

【0039】

結論：

ラットにおけるDMBA-誘発された乳房腫瘍モデルにおいては、抗黄体ホルモン（I）は、処理の開始後、12週以上の間、損なわれていない動物において腫瘍進行を完全に抑制した。図1は、従来の抗乳癌試薬タモキシフェンよりも、及びさらに、予防処理に関しての標準のエストロゲン消耗療法（卵巣摘出）よりも、抗黄体ホルモン（I）の活性の卓越性を明確に示す。従って、抗黄体ホルモン（I）は、疾病を進行する高い危険性下の女性における乳癌を予防するための確立された標準療法（タモキシフェン予防療法）よりも卓越している。

それらの及び次の結果は、乳癌の予防及び処理のためへの抗黄体ホルモン（I）の使用が確立された標準の処理よりも卓越することを示す。

【0040】

例2. ラットにおけるDMBA-誘発された乳癌モデル（治療実験/用量応答研究）

材料及び方法

未成熟雌のSprague-Dawleyラット（生後49～51日；10匹の動物/グループ）を、この研究に使用した。乳房腫瘍を、10mgの7，12-ジメチルベンズ [a] アントラセン（DMBA, Serva/Heidelberg）の単一の経口に投与により誘発した。150mm²以上のサイズを有する少なくとも1つの確立された腫瘍を有するラットを、1）溶媒対照、2）処理開始での卵巣摘出、3）抗黄体ホルモン（I）、0.5mg/kg, s.c., 4）抗黄体ホルモン（I）、2mg/kg, s.c., 5）抗黄体ホルモン（I）、5mg/kg, s.c., 6）抗黄体ホルモン（I）、10mg/kg, s.c., 及び7）オナプリストン、5mg/kg, s.c. により4週間、毎週、処理した。増殖阻害についてのパラメーターとして、毎週のカリパス測定により決定された腫瘍面積の変化率（初期腫瘍サイズに対する%）を用いた。平均値のグループ間差異の統計学的分析のために、Kruskal-Wallis-試験を用いた。

10

【0041】

結果

損なわれていない対照動物においては、進行性腫瘍の増殖が観察され、ところが卵巣摘出は動物の90%において相当の腫瘍後退を引き起こした。2mg/kg以上の用量での抗黄体ホルモン（I）による処理は、対照に比較して、腫瘍増殖の有意な阻害をもたらした（図2を参照のこと）。明確な用量-応答関係が存在した。0.5mg/kgの抗黄体ホルモン（I）による処理は腫瘍の増殖を有意に妨げなかったが、2mg/kgで、最大の増殖阻害が観察された。このグループにおいては、完全な腫瘍後退は、ラットの50%において見出された。この実験において試験された抗黄体ホルモン（I）の最高の用量（10mg/kg）の効果は、2mg/kgの効果に比較できた。オナプリストン（5mg/kg, s.c.）は、比較できる用量で、抗黄体ホル

20

結論：

ラットにおけるDMBA-誘発された乳房腫瘍モデルにおいては、抗黄体ホルモン（I）は、損なわれていない動物において腫瘍増殖を完全に抑制する。2mg/kgの抗黄体ホルモン（I）が腫瘍増殖に対して最大の効果を有することが見出された。抗黄体ホルモン（I）は明確に、オナプリストンよりも卓越した。

【0042】

例3. ラットにおけるNMU-誘発された乳癌モデル（予防実験）

材料及び方法：

腫瘍を、雌Sprague-Dawleyラット（Tierzucht Schonwaldeから得られた；生後50～55日）において、NMU（ニトロソメチルウレア；50mg/kg）の単一の静脈内注入により誘発した。処理は次の通りに、10日後、6日/週で開始した：1）溶媒対照、2）処理開始での卵巣摘出、3）タモキシフェン、3mg/kg, s.c. 4）抗黄体ホルモン（I）、3mg/kg, s.c., 5）レトロゾール、3mg/kg, s.c., 6）ラフォキシフェン、3mg/kg, s.c. ラットを、触診により乳癌について毎週試験した。予防効果についてのパラメーターとして、腫瘍発生率（%での動物の数/腫瘍を有するグループ）を決定した。DMBA及びNMU予防モデルのさらなる記載及び評価については、R.G. Metha, European Journal of Cancer 36 (2000), pp. 1275-1282を参照のこと。

30

【0043】

結果：

対照グループにおいては、すべてのラットは、処理の開始の10週以内に乳房腫瘍を進行せしめ（100%の発生率；図3を参照のこと）、そして進行性腫瘍増殖を観察した。抗黄体ホルモン（I）による予防処理は、12週間、腫瘍の進行を完全に予防し、そして27週後、実験の最終で、1匹のラットにおいてのみ、腫瘍を検出した（発生率10%）。比較すると、他の抗黄体ホルモン又はアロマターゼインヒビターレトロゾールによる処理においては、腫瘍発生率は、わずか20～60%に低められた。卵巣摘出の後、実験の最後で、ラットの20%が腫瘍を進行せしめた。

40

【0044】

結論：

ラットにおけるNMU-誘発された乳房腫瘍モデルにおいては、抗黄体ホルモン（I）は、

50

処理の開始後、12週以上の間、損なわれていない動物において腫瘍進行を完全に抑制した。抗黄体ホルモン（I）による予防処理の効果は、乳癌治療のための従来の抗エストロゲン（すなわち、ラロキシフェン、タモキシフェン）、及びアロマラーゼインヒビターレトロゾール、並びに標準のエストロゲン消耗治療（卵巣摘出）の効果よりも、腫瘍発生率腫瘍増殖に関して、卓越した。

DMBA-誘発された腫瘍モデルに関しては（例1を参照のこと）、それらの結果は、抗黄体ホルモン（I）が、例えばタモキシフェンによる標準の予防処理よりも卓越する態様で、乳癌の進行を効果的に予防することを示す。

【0045】

例4. ラットにおけるNMU-誘発された乳癌モデル（治療実験）

材料及び方法：

腫瘍を、雌Sprague-Dawleyラット（Tierzucht Schonwaldeから得られた；生後50～55日）において、NMU（ニトロソメチルウレア；50mg/kg）の単一の静脈内注入により誘発した。10日後に出発して、少なくとも1つの確立された腫瘍を有するラットを、1）溶媒対照、2）処理開始での卵巣摘出、3）抗黄体ホルモン、1.0mg/kg/日、4）抗黄体ホルモン（I）、0.5mg/kg/日、及び5）オナプリストン、5mg/kg/日により4週間、処理した。増殖阻害についてのパラメーターとして、毎週のカリパス測定により決定された腫瘍面積の変化率（初期腫瘍サイズに対する%）を用いた。平均値のグループ間差異の統計学的分析のために、Kruskal-Wallis-試験を用いた。

【0046】

結果：

損なわれていない対照動物においては、進行性腫瘍の増殖が観察され、ところが卵巣摘出は完全な腫瘍増殖阻害を引き起こした。0.5又は1.0mg/kgの用量での抗黄体ホルモン（I）による処理は、対照に比較して、腫瘍増殖の有意な阻害をもたらした（図4を参照のこと）。オナプリストン（5mg/kg）は、0.5mg/kgのより低い容量で、抗黄体ホルモン（I）よりも明確に効果を有した。

【0047】

結論：

ラットにおけるMNU-誘発された乳房腫瘍モデルにおいては、抗黄体ホルモン（I）が、損なわれていない動物において腫瘍増殖を完全に抑制する。1.0mg/kgの用量で及びわずか0.5mg/kgの用量でさえ、抗黄体ホルモン（I）は腫瘍増殖に対して有意な効果を有する。従って、抗黄体ホルモン（I）は、オナプリストンのような既知の抗黄体ホルモンよりも卓越した。

【0048】

例5. T47Dヒト異種移植（治療実験）

材料及び方法：

雌Fox Chase scidマウス（M&B）を、エストラジオールペレット（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T47D乳癌細胞を、マウスの肩胛領域に皮下移植した。腫瘍が約25mm²に達する場合、処理を開始した。処理は、腫瘍の進行まで続けられた。実験グループは次の通りであった：1）対照（ピークル）、2）卵巣摘出、3）抗黄体ホルモン（I）、10mg/kg, s.c.。腫瘍面積を、カリパス測定により決定した。Kruskal Wallis試験を、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。

【0049】

結果：

T47D乳癌モデルにおいては、卵巣摘出は、対照における急速な増殖に比較して、腫瘍増殖の相当の阻害をもたらした。図5は、10mg/kgの抗黄体ホルモン（I）の皮下適用がまた、従来のエストロゲン消耗治療（卵巣摘出）の効果にほとんど匹敵できる、腫瘍増殖の阻害を引き起こしたことを示す。

【0050】

結論：

Fox Chase acidマウスに異種移植されたヒトT47D乳癌の増殖を阻害することにおける抗黄体ホルモン（I）の効果は、このモデルにおける乳癌の増殖を阻害する最大の効果的方法であると思われる標準のエストロゲン消耗療法（卵巣摘出）の效果に匹敵できる。

【0051】

例6. MCF7ヒト異種移植（治療実験）材料及び方法：

雌Fox Chase scidマウス（M&B）を、エストラジオールペレット（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MCF7乳癌細胞を、マウスの単径領域に皮下移植した。腫瘍が約25mm²に達する場合、処理を開始した。処理は、腫瘍の進行まで続けられた。実験グループは次の通りであった：1）対照（ビークル）、2）卵巣摘出、3）抗黄体ホルモン（I）、10mg/kg, s.c.。腫瘍面積を、カリパス測定により決定した。Kruskal Wallis試験を、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。

【0052】

結果：

MCF7乳癌モデルにおいては、卵巣摘出は、対照における急速な増殖に比較して、腫瘍増殖の相当の阻害をもたらした。図6は、10mg/kgの抗黄体ホルモン（I）の皮下適用がまた、従来のエストロゲン消耗治療（卵巣摘出）の效果にほとんど匹敵できる、腫瘍増殖の阻害を引き起こしたことを示す。

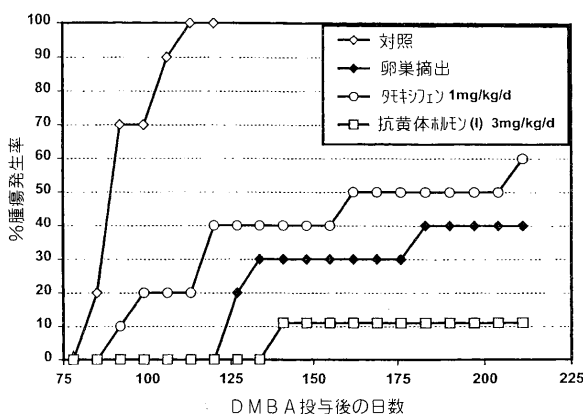
【0053】

結論：

Fox Chase acidマウスに異種移植されたヒトMCF7乳癌の増殖を阻害することにおける抗黄体ホルモン（I）の効果は、このモデルにおける乳癌の増殖を阻害する最大の効果的方法であると思われる標準のエストロゲン消耗療法（卵巣摘出）の效果に匹敵できる。

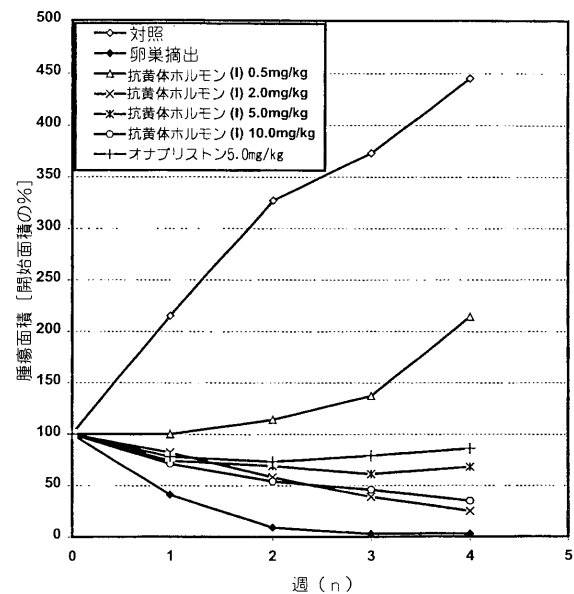
【図1】

図1



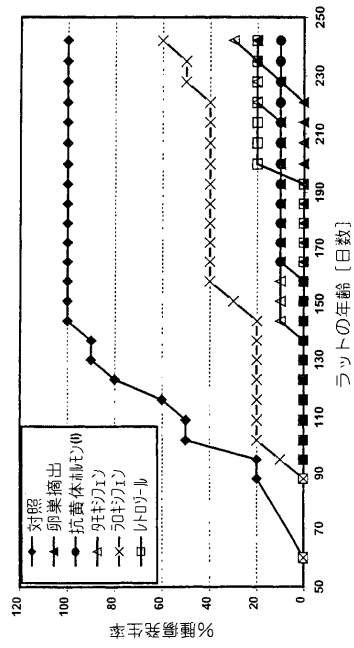
【図2】

図2



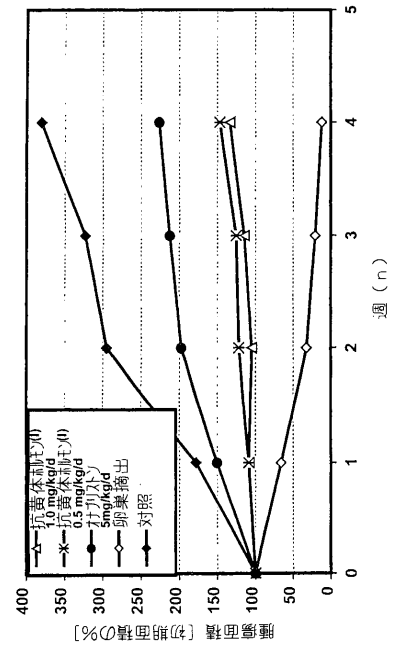
【図 3】

図3



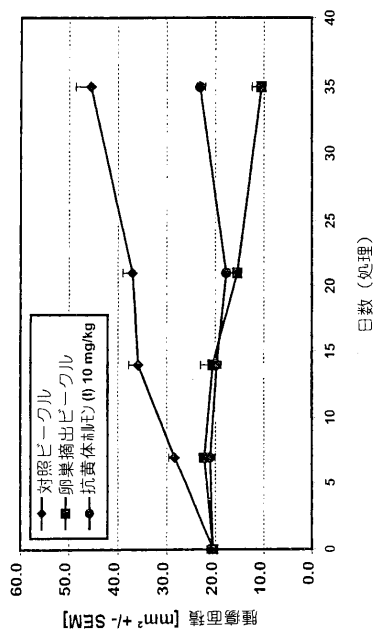
【図 4】

図4



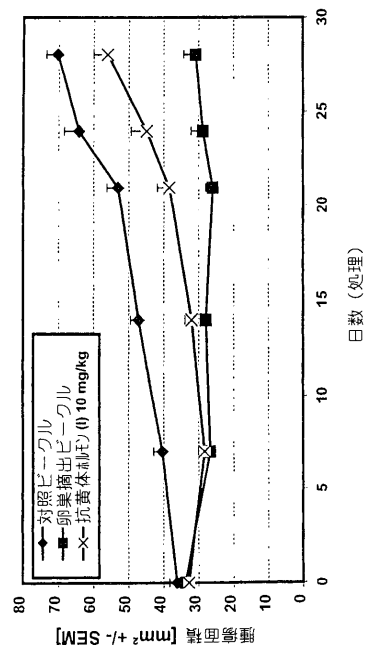
【図 5】

図5



【図 6】

図6



【手続補正書】

【提出日】平成22年1月12日(2010.1.12)

【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】

哺乳類における乳癌、卵巣癌又は子宮内膜癌の予防のための、抗黄体ホルモン $11\beta-(4-アセチルフェニル)-17\beta-ヒドロキシ-17\alpha-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)-エストラ-4,9-ジエン-3-オン$ を含んでなる医薬。

【請求項 2】

前記哺乳類がヒトである請求項 1 記載の医薬。

【請求項 3】

前記薬剤が経口投与される請求項 1 又は 2 に記載の医薬。

【請求項 4】

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

【請求項 5】

抗エストロゲンをさらに含んで成る請求項 1～4 のいずれか 1 項記載の医薬。

【請求項 6】

前記抗エストロゲンが、非ステロイド抗エストロゲンである、請求項 5 に記載の医薬。

【請求項 7】

前記抗エストロゲンが、ステロイド抗エストロゲンである、請求項 5 に記載の医薬。

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 ミューレンベク, グロステュッケンフェルト 2 7

(72)発明者 リヒトナー, ロゼマリー

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

(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 5 0 3 ベルリン, ライメルスバルダー シュタイク 2 6

(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, シュルヒゼーシュトラーセ 6 アー

(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 ウファー 6 アー

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA52 NA05 NA06 ZB26 ZC02

4C086 AA01 AA02 DA09 MA01 MA02 MA04 MA52 NA05 NA06 ZB26

ZC02

【外国語明細書】
2010077158000001.pdf