

(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2011-52020

(P2011-52020A)

(43) 公開日 平成23年3月17日(2011.3.17)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/138 (2006.01)	A 6 1 K 31/138	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	

審査請求 有 請求項の数 7 O L (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-279107 (P2010-279107)	(71) 出願人	505233549
(22) 出願日	平成22年12月15日 (2010.12.15)		ラボラトワール ブザン アンテルナシ
(62) 分割の表示	特願2004-560488 (P2004-560488)		ヨナル
	の分割		フランス共和国 エフー75003 パリ
原出願日	平成15年12月15日 (2003.12.15)		リュ ドゥ ブール ラベ 3
(31) 優先権主張番号	60/433, 958	(74) 代理人	100106297
(32) 優先日	平成14年12月18日 (2002.12.18)		弁理士 伊藤 克博
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100129610
			弁理士 小野 暁子
		(72) 発明者	ブア、 ジェイ
			アメリカ合衆国 22124 バージニア
			州 オークトン サドル クレスト レー
			ン 3100

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4-ヒドロキシタモキシフェンによる乳房密度低下

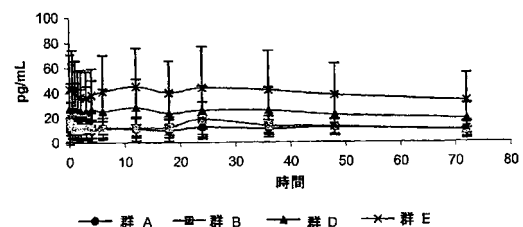
(57) 【要約】

【課題】 乳房密度を低下させる有効な方法、さらには、ほとんど副作用を誘発しない、乳房密度を低下させる方法を提供する。

【解決手段】 4-ヒドロキシタモキシフェンを含む医薬を経皮投与する。

【選択図】 図1

図1：最終皮膚投与後の健康女性での4-ヒドロキシタモキシフェンの平均±SD血漿濃度（第2の周期の第25日）



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

患者が高密度乳房組織を有する状態の治療用の医薬製造における 4-ヒドロキシタモキシフェンの使用。

【請求項 2】

前記医薬が経皮投与に好適な形態のものである請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

前記高密度乳房組織が拡散的なものである請求項 1 および 2 のいずれかに記載の使用。

【請求項 4】

前記高密度乳房組織が結節状である請求項 1 および 2 のいずれかに記載の使用。

10

【請求項 5】

前記 4-ヒドロキシタモキシフェンが浸透促進剤を含む媒体に含まれている請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の使用。

【請求項 6】

前記 4-ヒドロキシタモキシフェンがトランス異性体とシス異性体のラセミ体混合物である請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の使用。

【請求項 7】

前記 4-ヒドロキシタモキシフェンがトランス異性体である請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の使用。

【請求項 8】

20

前記医薬が、1 日当たり約 0.5 mg / 乳房より多い、好ましくは約 0.75 mg / 乳房より多い、さらに好ましくは約 1.0 mg / 乳房より多い 4-ヒドロキシタモキシフェンを投与できるような量の 4-ヒドロキシタモキシフェンを含む請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の使用。

【請求項 9】

前記 4-ヒドロキシタモキシフェンがアルコール溶液で製剤されている請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の使用。

【請求項 10】

前記 4-ヒドロキシタモキシフェンが水性アルコールゲルで製剤されている請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の使用。

30

【請求項 11】

前記水性アルコールゲルがエチルアルコール、ミリスチン酸イソプロピルおよびヒドロキシプロピルセルロースを含む請求項 10 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、4-ヒドロキシタモキシフェン（4-OHT）による乳房密度の低下に関する。本発明はまた、マンモグラフィー感度における向上ならびに乳房密度の低下に伴う乳癌リスク低下に関する。

40

【背景技術】**【0002】**

患者の乳房組織の密度は、脂肪組織（脂肪）、結合組織および上皮組織の相対的割合によって決まる。脂肪組織はこれら 3 種類の中で最も低密度であり、結合組織および上皮組織は相対的に密度が高い。従って、乳房密度は結合組織および上皮組織の内容に正比例している。乳房の全体的構成は、完全に脂肪からなる組織から、拡散（diffuse）密度および／または結節密度が支配的な組織まで広範囲のものが有り得る。

【0003】

個人の乳房組織の構成は、時間経過に伴って変わる場合が非常に多い。例えば乳房密度は、年齢、閉経後状態、出産回数および体重減少と逆相関の関係にある。これらの相関は

50

、乳房密度に関連する組織変化がホルモンの制御下にあることを示唆している。実際、マンモグラフィーによる測定で乳房密度の高い女性は、乳房密度が低い女性と比べて高い血清エストロゲン濃度を有する。さらに、エストロゲン置換療法は、閉経後女性での乳房密度上昇を伴う (Leung et al., 1997; Saftlas et al., 1987; Jenks et al., 1994; Kaufman et al., 1993)。

【0004】

高密度乳房組織は、少なくとも2つの重要な健康上の示唆を有する。第1に、それは乳癌リスクの一つの指標である (Wolfe, 1976)。実際に研究では、高マンモグラフィー乳房密度が乳癌リスクの4～6倍の上昇を示すことが明らかになっている (Byrne et al., 1997; Boyd et al., 1992, 1995)。乳房密度と乳癌リスクとの間の関連は、高密度乳房組織での間質および上皮細胞増殖の増加が原因となっているように思われる。

10

【0005】

高密度乳房組織の第2の重要な示唆は、それがマンモグラフィー感度に影響を与えるという点である (Kerlikowske et al., 1996; Ma et al., 1992)。それは、現在では広く癌検出がマンモグラフィーに依存していることから非常に重要である。脂肪組織が支配的である比較的低密度の乳房組織はマンモグラフィーで容易に評価されるが、比較的高密度乳房組織は評価は難しくなる。マンモグラムにおいて、腺および結合組織などの比較的高密度の高い乳房組織は白く見えるが、脂肪は黒く見える。腫瘍もマンモグラムでは白く見える。従って、腫瘍周囲の高密度であるが正常な乳房組織が、腫瘍の存在を隠してしまう可能性がある。比較的高い乳房密度によって、偽陰性率が高くなることでマンモグラフィーによるスクリーニングの有効性が低下することが示されている (Fajardo et al., 1988; Kolb et al., 2002)。さらに、高密度マンモグラフィーパターンは、X線技師の自信が低下して、擬陽性診断も多くなる。その擬陽性診断は、患者を細針吸引および生検などの不必要な侵襲的処置に曝すことで、苦痛と追加的保健コストの両方を引き起こすことになる。

20

【0006】

高密度乳房組織の否定的な意味が与えられるとすると、乳房密度の低下方法は特に興味深いものである。具体的な食事のガイドラインに注意深く従うことで、ある程度低下させることは可能である。例えば、2年間にわたって低脂肪 (平均、21%のカロリー) 高炭水化物 (平均で61%のカロリー) 食を採用することが、マンモグラフィー密度の面積を低下させることが明らかになっている (Boyd et al., 1997)。さらに、多量の大豆を含む食事が乳房密度を低下させ得ることが示唆されている。摂食的手法から得られる結果は、非常に変動が大きいものである可能性がある。さらに、厳しい摂食手法を患者に確実に守らせることは、良好な場合でも困難である。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

ホルモン置換療法 (HRT) を受けている閉経後女性の場合、療法の中止によって乳房密度が低下し得る (Rutter et al., 2001; Harvey et al., 1997)。この乳房密度低下法には明らかな欠点がある。第1に、それはホルモン置換療法を受けている女性のみにも有効であることができる。高密度乳房を有する非常に多数の女性はホルモン置換療法を受けておらず、特に若い女性は受けていない。第2に、ホルモン置換療法の中止は広い全身的变化を起こし、女性におけるHRTの治療効果がなくなってしまう。第3に、恐らくは最も重要な点として、この手法は存在する腫瘍を隠してしまう可能性がある。多くの乳房腫瘍がホルモン受容体陽性である。すなわち、それらの腫瘍がホルモン置換療法の中止に反応して退縮するが、ホルモン置換療法を再開すると再度増殖するものと考えられる。例えば、ハーベイら (Harvey, 1996) がそのような場合を報告している。

40

【0008】

別の乳房密度低下法は、乳房組織へのホルモンの効果を化学的に調節するものである。その1例では、循環エストロゲンレベルプロゲステロンレベルを低下させるホルモン系

50

避妊薬の投与を行う (Spicer et al., 1994; Ursin et al., 1998)。しかしながら、そのようなホルモン系避妊薬は、乳房組織にとどまらず、広く全身的な効果を有する。

【0009】

別の例では、乳房密度低下においてある程度有望であることが明らかになっている抗癌剤タモキシフェンの投与を行う。タモキシフェンの乳房への効果は主として抗エストロゲンのようなものであり、密度のマンモグラフィパターンが経口タモキシフェンによって変わるように思われる。例えば、20 mg/日タモキシフェン治療を受けた閉経後乳癌患者の反対側乳房で、マンモグラフィパターンが相対的に低密度側に向かって大きく変化することが研究によって明らかになっている (Atkinson et al., 1999; Brisson et al., 2000)。さらに劇的な低下が、比較的高密度の乳房を有する経口にある閉経前患者で起こる (Son et al., 1999)。サンら (Son et al.) は、乳癌手術後に20 mg/日のタモキシフェン治療を受けた女性の59.8%で乳房柔組織の減少を認めている。閉経前女性では、サン (Son) らは、87%の低下を認めており、それに対してタモキシフェン投与を受けなかった患者では36%に過ぎず、健常対照被験者ではわずか10%であった。

【0010】

タモキシフェンは、この文脈においてかなり大きい欠点を有する。その作用は、身体における全てのエストロゲン受容体に影響を与える可能性であり、作働薬と拮抗薬の両方として、タモキシフェンは非常に広範囲の全身効果を誘発する。それらの効果は、子宮体癌、子宮内膜増殖症およびポリープ、深部静脈血栓症および肺動脈塞栓症、肝臓酵素レベルにおける変化、ならびに白内障などの眼球障害のリスクを高めるものである。さらに、経口タモキシフェン投与を受けた患者は、一過性熱感、膣帯下、抑鬱、無月経および吐き気があったと報告している (Fentiman 1986; Fentiman 1988; Fentiman 1989; Ibis 2002)。

【0011】

従って、乳房密度低下の有効な手法があれば、それがさらにほとんど副作用を誘発しないのであれば、かなり有用であると考えられる。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明は、4-ヒドロキシタモキシフェンを投与することによる乳房密度の低下を意図するものである。好ましくは局所的に行われるこの投与手法は、マンモグラフィ感度を改善し、乳癌のリスクを低下させるものである。それは、(1) 低減された全身副作用、(2) 改善された安全性プロファイルおよび(3) 患者の服用遵守の容易さなど、他の乳房密度低下法と比較していくつかの有利な点を提供する。

【0013】

本発明の方法を行う上で、4-ヒドロキシタモキシフェンを、in vivoでエストロゲン受容体にその薬剤を送達させる手段によって投与することができる。前述のように、投与を経皮的に(局所的に)行って、4-ヒドロキシタモキシフェンの一次通過効果および関連する肝臓代謝を回避することが好ましい。経皮投与においては、4-ヒドロキシタモキシフェンはいずれの皮膚表面にも投与することができる。4-ヒドロキシタモキシフェンは経皮的に投与するとエストロゲン受容体を有する局所皮下組織で濃縮する傾向があることから、乳房に投与することが有利である。

【0014】

本発明を行う上で、広範囲の局所的配合が好適であるが、水性アルコール溶液および水性アルコールゲルが好ましい。それらの製剤における4-ヒドロキシタモキシフェンの濃度の変動し得るものであるが、用量はエストロゲン誘発効果に有効に対抗する局所4-ヒドロキシタモキシフェン濃度を生じるものでなければならない。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】皮膚投与後の健常女性における4-ヒドロキシタモキシフェンの平均血漿濃度を

示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

前述のように、本発明のある重要な態様は、4-ヒドロキシタモキシフェンが、特に経皮投与した場合に効果的に乳房密度を低下させるという発見にある。さらに、他の乳房密度低下方法と比較して、4-ヒドロキシタモキシフェンが誘発する望ましくない副作用が少ないことが発見された。

【0017】

高密度乳房組織は、マンモグラフィーによって容易に識別される。それは白く見えるが、高密度ではない組織は暗く見える。高密度乳房組織は、乳房全体に拡散している場合があるか、あるいは結節性である場合がある。米国放射線科医学会（A R C）が、密度に基づいて乳房構成を分類するシステムを開発している。そのシステムには4つのカテゴリーがある。

10

【0018】

分類 I：分類 I の乳房は、ほぼ全体が脂肪質である。マンモグラフィーはこの分類のものには非常に有効であり、かなり小さい腫瘍にも感度が高い。乳癌リスクは、そのような乳房を有する患者では比較的小さい。

【0019】

分類 II：分類 II の乳房は、散在性線維腺組織を有する。マンモグラフィー感度がわずかに低下することから、この分類ではリスクが若干高くなる。

20

【0020】

分類 III：分類 III の乳房は、不均一な密度を有する組織を持つ。この分類ではマンモグラフィー感度に中等度の低下があり、乳癌リスクはより高くなる。

【0021】

分類 IV：分類 IV の乳房は、極度に高密度の組織を有する。この分類では、マンモグラフィー感度における顕著な低下とさらに高い乳癌リスクがある。

【0022】

本発明は、全ての放射線学的分類で密度を低下させる上で有用である。好ましくは本発明は、分類 II～IV の乳房の治療に適用され、より好ましくは分類 III～IV の乳房の治療に適用される。

30

【0023】

化合物 4-ヒドロキシタモキシフェン、すなわち 1-[4-(2-N-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブト-1-(Z)-エンは、特性が十分知られている抗エストロゲン化合物であるタモキシフェンの活性代謝物である。シスおよびトランスの両方の異性体が存在し、そのいずれも単独または組合せて本発明により有用である。しかしながら、トランス異性体が好ましい。

【0024】

4-ヒドロキシタモキシフェンは、エストロゲン受容組織に対する組織特異性を示す選択的エストロゲン受容体調節剤（S E R M）として作用する。乳房組織ではそれは、エストロゲン拮抗薬として機能する。4-ヒドロキシタモキシフェンが組織特異的活性に寄与する可能性があるエストロゲン関連受容体の転写活性を調節し得ることが、研究から明らかになっている。in vitroにおいて4-ヒドロキシタモキシフェンは、エストロゲン受容体すなわち E R に対する結合アフィニティによる測定でタモキシフェンより高い効力と、エストロゲン受容体に関してエストラジオールと同様の結合アフィニティを示す（Robertson et al., 1982; Kuiper et al., 1997）。トランス 4-ヒドロキシタモキシフェンは、トランス-タモキシフェンと比較して、正常ヒト上皮乳房細胞の培養での増殖を 100 倍阻害する（Malet et al., 1988）。

40

【0025】

4-ヒドロキシタモキシフェンはタモキシフェン代謝物であるが、乳房密度低下におけるその有用性は、タモキシフェン自体での過去の経験では予測されないものである。タ

50

モキシフェンは、ヒトにおいてチトクロム P-450 によって広範囲に代謝される。従って、その *in vivo* での作用は、標的組織内における受容体の占有に関して競合する親化合物とその代謝化合物による個々の作用の正味の結果である。例えば、ジョーダンの報告 (Jordan, 1982) を見よ。それらの各化合物は、各種細胞で多様かつ予測できない生理活性を示し、その一部は各化合物のエストロゲン受容体配座に対する個別的効果によって測定される。すなわち、各化合物のエストロゲン受容体結合により、特有の受容体-リガンド配座が生じ、それが各種補因子を召集することで、異なる化合物では薬理特性が変動することになる (Wijayaratne et al., 1999; Giambiagi et al., 1988)。

【0026】

その変動する効果の例がいくつか、報告されている。例えば、タモキシフェンは強力なラット肝臓発癌物質であるが、4-ヒドロキシタモキシフェンはそうではない (Carthew et al., 2001; Sauvez et al., 1999)。さらに、タモキシフェンは p53 (-) 正常ヒト乳房上皮細胞でのアポトーシスを開始するが、4-ヒドロキシタモキシフェンはそうではない (Dietze et al., 2001)。対照的に、4-ヒドロキシタモキシフェンは哺乳動物癌細胞系でエストロンスルファターゼ活性に対するかなりの阻害効果を示すが、それに関してタモキシフェンはほとんど効果がない (Chetrite et al., 1993)。

【0027】

4-ヒドロキシタモキシフェンの製造方法は公知である。例えば米国特許第 4919937 号 (Mauvais-Jarvis らに対する特許) には、ロバートソンらの報告 (Robertson and Katzenellenbogen, 1982) に由来する合成が記載されている。その合成は、下記の数段階で行われる。

【0028】

段階 1 4-(β -ジメチルアミノエトキシ)- α -エチルデオキシベンゾインと p-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)フェニルマグネシウムブロミドとの間の反応；

段階 2 段階 1 とは別に、1, 2-ジフェニル-1-ブタノンのヒドロキシル化による 1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-1-ブタノンの形成；

段階 3 段階 1 の生成物と段階 2 の生成物との間の反応による 1-(4-ジメチルアミノエトキシフェニル)-1-[p-2-テトラヒドロピラニルオキシ)フェニル]-2-フェニルブタン-1-オール の形成；

段階 4 メタノール/塩酸による脱水によるシスおよびトランス異性体の混合物としての 1-[p-(β -ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-トランス-1-(p-ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-1-ブト-1-エン
= 4-OH-タモキシフェンの生成；

段階 5 クロマトグラフィーおよび結晶化によるシスおよびトランス異性体の分離による一定の比活性の実現。

【0029】

本発明によれば、4-ヒドロキシタモキシフェンは *in vivo* で活性化合物をエストロゲン受容体に、好ましくは乳房エストロゲン受容体に送達するどのような製剤および系でも投与することができる。好ましくは、4-ヒドロキシタモキシフェンは「経皮投与」によって投与される。その表現は、患者の皮膚の表面から、角質層、表皮層および真皮層を通して、微小循環に至る薬剤の送達形態を指す。それは典型的には、濃度勾配の下降にそう拡散によって得られる。その拡散は、細胞内浸透（細胞を通して）、細胞間浸透（細胞間で）、経付属器浸透（毛嚢、汗および皮脂腺による）またはそれらのいずれかの組合せを介して生じ得る。

【0030】

4-ヒドロキシタモキシフェンの経皮投与には、いくつか長所がある。第 1 に、それは経口投与後に起こる肝臓代謝を回避するものである (Mauvais-Jarvis et al., 1986)。第 2 に、経皮投与は全身薬剤曝露およびそれに伴う身体全体での非特異的なエストロゲン受容体の活性化によるリスクを大幅に低減させる。それは、局所投与 4-ヒドロキシタモキシフェンが主として局所組織に吸入されるためである。特に、4-ヒドロキシタモキシ

10

20

30

40

50

フェンを乳房に経皮的に投与すると、恐らく多くのエストロゲン受容体が乳房組織にあるために、高濃度がそこに蓄積して、血漿濃度が高くない (Mauvais-Jarvis et al., supra)。従って本発明に関して、4-ヒドロキシタモキシフェンはいずれの皮膚表面にも投与可能であるが、好ましくは片方または両方の乳房に投与する。

【0031】

本発明は特定の理論に拘束されるものではないが、抗エストロゲン剤が標的外組織でエストラジオールと置き換わると、その薬剤の臨床的に重大な副作用が生じる。4-ヒドロキシタモキシフェンおよびエストラジオールはエストロゲン受容体に対して同様の結合アフィニティを有することから、受容体結合についてのそれらの間の競合は、各化合物の濃度が他方のものとほぼ同じである場合にはほとんど同等であると考えられる。4-ヒドロキシタモキシフェン濃度がエストラジオール濃度より高い場合、前者の方がエストロゲン受容体より優先的に結合し、その逆も当てはまる。

【0032】

従って、約 80 pg/mL 未満の血漿濃度または正常な閉経前女性での平均エストラジオール濃度未満を生じる4-ヒドロキシタモキシフェンの用量が好ましい。より好ましくは、4-ヒドロキシタモキシフェンの用量は、約 50 pg/mL 未満の血漿濃度を生じるものである。投与される1日用量は最初に、4-ヒドロキシタモキシフェンの吸収係数、所望の乳房組織濃度および超えてはならない血漿濃度に基づいて計算することができる。当然のことながら、初期用量は、個々の応答に応じて、各患者で最適化しても良い。

【0033】

上述のように、4-ヒドロキシタモキシフェンを乳房組織に向かわせることで、その組織で高濃度を達成しながら、同時にエストラジオール受容体に関する重大な全身的競合が起こるまで4-ヒドロキシタモキシフェン血漿レベルが上昇しないようにすることができる。 2 mg/日 (1 mg/乳房/日) の経皮用量で、乳房組織での4-ヒドロキシタモキシフェン濃度は、乳房組織での正常なエストラジオール濃度の4倍となる (Barrat et al., 1990; Pujol et al., supra)。さらに、このように投与された4-ヒドロキシタモキシフェンは、乳房組織で、血漿中の濃度の1桁高い濃度、すなわち $10:1$ の濃度に達する。それとは対照的に、タモキシフェンの経口投与後における4-ヒドロキシタモキシフェンの乳房組織/血漿の比率は、約 $5:1$ である。

【0034】

経皮製剤では、 $0.5 \text{ mg/日} \sim 3 \text{ mg/日}$ ($0.25 \sim 1.5 \text{ mg/乳房/日}$) のレベルの用量によって所望の結果が得られるはずであり、約 1.0 mg/日 、 1.5 mg/日 および 2.0 mg/日 ($0.5 \sim 1.0 \text{ mg/乳房/日}$) の用量が好ましい。

【0035】

経皮投与は、主として (i) 治療活性化合物またはその無毒性で製薬上許容される塩を好適な医薬担体および適宜に浸透促進剤と混合して、軟膏、乳濁液、ローション、液剤、クリーム、ゲルなどを形成し、その製剤の所定量を皮膚の特定の領域に投与する、あるいは (ii) 公知の技術に従って貼付剤または経皮投与系に治療活性物質を組み込むという2つの異なる方法で行うことができる。

【0036】

経皮薬剤投与の有効性は、薬剤濃度、投与の表面積、投与の時刻および期間、皮膚含水性、薬剤の物理化学特性ならびに製剤と皮膚の間の薬剤の分配などの多くの要素によって決まる。経皮での使用を意図した薬剤の製剤は、これらの要素を利用して、最適な送達を得るものである。そのような製剤は多くの場合、角質層の物理化学特性を可逆的に変えることでその層の抵抗を低下させ、角質層の含水性を変え、共溶媒として働き、あるいは細胞間空間での脂質およびタンパク質の構成を変えて経皮吸収を改善する浸透促進剤を含む。そのような経皮吸収の促進剤には、界面活性剤、DMSO、アルコール、アセトン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、脂肪酸、脂肪アルコールおよび関連分子類、ピロリドン類、尿素および精油などがある。化学的促進剤以外に、物理的方法によって経皮吸収を増加させることができる。例えば、閉鎖包帯によって皮膚の水分増加

が誘発される。他の物理的方法には、イオン泳動および超音波泳動などがあり、それらはそれぞれ電場および高周波数超音波を用いて、大きさおよびイオン特性のためにほとんど吸収されない薬剤の吸収を促進するものである。

【0037】

経皮薬剤送達に関係する多くの要素および方法については、文献に総説がある（REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, Alfonso R. Gennaro (Lippincott Williams & Wilkins, 2000), pp.836-58; PERCUTANEOUS ABSORPTION: DRUGS COSMETICS MECHANISMS METHODOLOGY, Bronaugh and Maibach (Marcel Dekker, 1999)）。これらの刊行物が明らかにしているように、医薬分野での当業者は、各種の要素および方法を駆使して、効果的な経皮送達を得ることができる。

10

【0038】

4-ヒドロキシタモキシフェンは、非常に親油性が高い巨大分子である。従って、浸透促進剤の助けがなければ、それは皮膚にほとんど浸透しない。従って、本発明で用いられる4-ヒドロキシタモキシフェンの製剤は好ましくは、1以上の浸透促進剤を含む。4-ヒドロキシタモキシフェンはアルコールに可溶であることから、アルコールが好ましい促進剤である。ミリスチン酸イソプロピルも好ましい促進剤である。

【0039】

経皮投与においては、4-ヒドロキシタモキシフェンは、軟膏、クリーム、ゲル、乳濁液（ローション）、粉剤、オイルまたは同様の製剤で投与することができる。そのために前記製剤は、従来の賦形剤添加物を含むことができ、それには扁桃油、オリーブ油、桃仁油、落花生油、ヒマシ油などの植物性油、動物性油、DMSO、脂肪および脂肪様物質、ラノリンリポイド類、ホスファチド類、パラフィン類などの炭化水素類、黄色ワセリン、ロウ類、洗剤乳化剤、レシチン、アルコール類、カロテン、グリセリン、グリセリンエーテル類、グリコール類、グリコールエーテル類、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、非揮発性脂肪アルコール類、酸類、エステル類、揮発性アルコール系化合物、尿素、タルク、セルロース誘導体および保存剤などがある。

20

【0040】

本発明を実施する上で、好ましい製剤は水性アルコールゲルの中で4-ヒドロキシタモキシフェンを含む。ゲル100g当たりの4-ヒドロキシタモキシフェンの量は、約0.001g～約1.0gの範囲とすることができる。好ましくは、約0.01g～約0.1gの範囲とする。表1に、2つの非常に好ましい4-ヒドロキシタモキシフェンゲル製剤の組成を示した。

30

【0041】

【表1】

表1：4-ヒドロキシタモキシフェンゲル製剤の組成

成分	ゲル 100g 当たりの量	
	20mg 4-OHT ゲル	57mg 4-OHT ゲル
4-ヒドロキシタモキシフェン	0.02g	0.057g
95%エチルアルコール, EP	72g	72g
ミリスチン酸イソプロピル, EP	1g	1g
ヒドロキシプロピルセルロース, EP	1.5g	1.5g
リン酸緩衝液(pH7, 1:4 希釈)	100g までの残りの量	100g までの残りの量

40

【0042】

本発明によれば、4-ヒドロキシタモキシフェンは経皮貼付剤を介して投与することもできる。1実施形態においてその貼付剤は、4-ヒドロキシタモキシフェン製剤の貯留部を有する。その貼付剤は、(a)溶液不浸透性の裏材ホイル、(b)空洞部を有する層状様の要素、(c)微孔性膜または半透膜、(d)自己接着層、および(e)オプショんで取り外し可能な裏材フィルムを有することができる。空洞部を有する層状要素は、裏材ホイルと膜によって形成することができる。あるいは前記貼付剤は、(a)溶液不浸透性の

50

裏材ホイル、(b)貯留部としての開放孔フォーム、密閉孔フォーム、組織様層または繊維質のウェブ層、(c)(b)による層が自己接着層でない場合には自己接着層、および(d)オプションで取り外し可能な裏材フィルムを有することができる。

【0043】

下記の内容に関して、例示した実施例は本発明についての理解をさらに深める上で役立つものである。

【実施例】

【0044】

実施例1：経皮4-ヒドロキシタモキシフェン投与の実証

乳癌患者4名に、12時間～7日間の所定の間隔で乳房に直接投与することでアルコール溶液での $[^3\text{H}]$ -4-ヒドロキシタモキシフェンを投与してから、患部組織の摘出手術を行った。手術後、摘出組織と腫瘍周囲の正常乳房組織の両方に放射能が含まれていた(Kuttenmetal.,1985)。

【0045】

追跡調査試験で、ホルモン依存型乳癌の摘出手術の予定があった患者12名中の9名に、トランス- $[^3\text{H}]$ -4-ヒドロキシタモキシフェン(80 μCi)の60%アルコール溶液投与を行い、患者3名に比較のためトランス- $[^3\text{H}]$ -タモキシフェン(80 μCi)の投与を行った。患者には、12時間～7日間の所定の間隔で患部乳房に直接投与することで $[^3\text{H}]$ -標識薬剤を投与してから、患部組織の摘出手術を行った。3つの領域からの乳房組織、すなわち腫瘍、その腫瘍を直接囲む組織および正常組織を摘出し、液体窒素でただちに冷凍した。さらに、血漿および尿のサンプルを予定の間隔で採取し、分析まで冷凍した。

【0046】

表2に、実施した分析からの結果を示した。4-ヒドロキシタモキシフェンは、エストロゲン受容体が存在する乳房組織のサイトゾル画分および核画分に主に濃縮されていた。これらの細胞内部位では、トランス体からシス体への限定的な異性化があった以外は、4-ヒドロキシタモキシフェンが代謝されずに残っていた。乳房での保持は、4-ヒドロキシタモキシフェン群ではほぼ4日間続いたが、タモキシフェン群ではそれより短く、かなり弱かった。

【0047】

【表2】

表2：トランス- $[^3\text{H}]$ -4-ヒドロキシタモキシフェンの患部乳房への経皮投与後に乳房腫瘍組織で確認された $[^3\text{H}]$ -4-ヒドロキシタモキシフェンおよび代謝物

代謝物	乳房組織中の代謝物%				
	12時間 ¹	24時間	36時間	4日	7日
4-ヒドロキシタモキシフェン	97	94	78	70	65
N-デスメチル-4-ヒドロキシタモキシフェン	2	4	14	20	16
ビスフェノール	1	2	3	8	8
N-デスメチルタモキシフェン			<1	<1	3-4
タモキシフェン				<1	2

¹トランス- $[^3\text{H}]$ -4-ヒドロキシタモキシフェン投与後の時間

【0048】

経皮投与後に乳房組織で $[^3\text{H}]$ -4-ヒドロキシタモキシフェンとして確認された放射能のパーセントは、7日間かけて徐々に低下した(97%から65%)。その期間中、トランス異性体からシス異性体への異性化が徐々に進行し、第7日で同様のパーセントとなった(32%と33%)。

【0049】

[³H]－4－ヒドロキシタモキシフェンによる血液中の放射能は徐々に増え、第4日～第6日では横這い状態であった。それは、血液中に急速に現れ、第2日で横這い状態となった[³H]－タモキシフェンとは対照的である。経皮[³H]－4－ヒドロキシタモキシフェン投与から36時間後では、投与した放射能の0.5%のみが血液中で示された。

【0050】

血液中では4－ヒドロキシタモキシフェンの顕著な代謝が起こったのとは対照的に、乳房組織でのそのような代謝はほとんどなかった。投与から24時間後、血中放射能の68%が4－ヒドロキシタモキシフェンによるものであり、18%がN－デスメチル－4－ヒドロキシタモキシフェンによるものであり、11%がビスフェノールによるものであった。

10

【0051】

ピーク尿排出は、4－ヒドロキシタモキシフェンの経皮投与では、経皮タモキシフェンと比較して遅かった。4－ヒドロキシタモキシフェン投与後、ほとんどがN－デスメチル－4－ヒドロキシタモキシフェンとビスフェノールである代謝物の漸増が、尿中において認められた。

【0052】

本実施例は、4－ヒドロキシタモキシフェンの乳房への経皮投与により、薬剤の実質的かつ継続的局所組織濃度が得られ、代謝はごく少量であり、安定かつ非常に低い血漿濃度であり、尿からの排出が遅いことを示している。

20

【0053】

実施例2：20mg経口タモキシフェンと比較した経皮投与4－OH－タモキシフェンの薬物動態および薬力学の実証

この試験では、タモキシフェンの経口投与後の4－ヒドロキシタモキシフェンの組織濃度および血漿濃度と、水性アルコールゲルでの経皮投与後の4－ヒドロキシタモキシフェンの組織濃度と血漿濃度とを比較した(Pujol et al.)。

【0054】

乳癌手術の予定がある患者31名を5群中の1群に無作為に割り当てた。その患者に、表3に示したように経口タモキシフェンまたは経皮4－ヒドロキシタモキシフェンのいずれかを投与した。投与は1日1回行い、3～4週間続けてから手術を行った。この試験では、3つの異なる用量の4－ヒドロキシタモキシフェン(0.5、1または2mg/日)および2種類の投与面積(両方の乳房あるいは両腕、両前腕および両肩などの大面積の皮膚のいずれかに)を評価した。1群の患者には、20mg/日(10mgを1日2回)の経口タモキシフェンの投与を行った(ノルバルデックス(Nolvaldex;登録商標))。

30

【0055】

【表3】

表3：投与群

群	N	薬剤	投与部位	用量	
				mg/乳房/日	総1日用量 (mg/日)
1	6	POタモキシフェン	-	-	20 ^a
2	6	4-OHTゲル	両乳房	0.25	0.5
3	5	4-OHTゲル	両乳房	0.50	1
4	5	4-OHTゲル	両腕、両前腕および両肩	-	1
5	6	4-OHTゲル	両腕、両前腕および両肩	-	2 ^b

^a 10mgで1日2回。

^b 1日2回投与に分割；午前中に1mgと夕方に1mg。

40

【0056】

4－ヒドロキシタモキシフェンゲル(4－ヒドロキシタモキシフェン20mg/水性ア

50

ルコールゲル 100 g ; Besins-Iscovesco Laboratories) は、加圧計量式ポンプに充填し、それによってゲル 1.25 g / 計量用量 (すなわち 4-ヒドロキシタモキシフェン 0.25 mg / 投与) を投与した。

【0057】

手術中、乳房組織の検体 2 種類 (それぞれ 1 cm³) を摘出し、一方は腫瘍組織であり、他方は肉眼観察で正常な組織とした。それらは、液体窒素で直ちに冷凍して、アッセイまで保存した。手術当日および手術前日に採血を行った。全ての組織および血漿検体について、ガスクロマトグラフィー / 質量分析 (GC-MS) によって 4-ヒドロキシタモキシフェン濃度を分析した。

【0058】

投与前および投与後の血液検体について、全血球算定 (CBC)、ビリルビン、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (SGPT)、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT)、アルカリホスファターゼ、クレアチニン、エストラジオール、卵胞刺激ホルモン (FSH)、黄体形成ホルモン (LH)、性ホルモン結合グロブリン (SHBG)、コレステロール、高密度リポタンパク質 (HDL)、低密度リポタンパク質 (LDL)、トリグリセリド類、フィブリノゲンおよびアンチトロンビン III のアッセイを行った。

【0059】

下記の表 4 に、乳房組織および血漿で認められた 4-ヒドロキシタモキシフェンの濃度をまとめた。正常乳房組織および腫瘍乳房組織は、5 つの投与群のいずれにおいても同様の濃度の 4-ヒドロキシタモキシフェンを含んでいた。4-ヒドロキシタモキシフェンは、ゲルを他の広い皮膚表面ではなく乳房に直接投与した際には、乳房組織で比較的多量に濃縮されていた。

【0060】

副作用による重大な問題は生じなかった。皮膚投与による局所刺激は起こらなかった。群 2 の女性 1 名 (0.5 mg / 日の 4-ヒドロキシタモキシフェンゲル) が、一時的な眩暈、膀胱炎および軽度の膣炎が投与第 7 日に起こったと報告した。群 1 の女性 1 名 (経口タモキシフェン) が、投与第 5 日に一過性熱感および軽度の膣炎を報告している。

【0061】

4-ヒドロキシタモキシフェンゲルの投与を受けた患者では、血液学的評価および血清化学評価のいずれにおいても投与前血液検体と投与後血液検体の間に差はなかった。しかしながら、アンチトロンビン III およびフィブリノゲンにおける統計的に有意な低下ならびに血小板数およびリンパ球数における統計的に有意な上昇が、経口タモキシフェン群で認められ、それは他の試験で認められたこの薬剤の生理効果と一致していた。

【0062】

10

20

30

【表 4】

表 4：4-ヒドロキシタモキシフェンの濃度

群	N	平均±標準偏差 4-ヒドロキシタモキシフェン(範囲)			
		血漿濃度(pg/mL)		正常組織 (pg/g)	腫瘍 (pg/g)
		手術前日	手術当日		
1	6	2326±585 (1371-2959) ^a	2317±1098 (881-4176)	10215±2151 (5873-11511)	12453±3751 (9568-18904) ^a
2	6	0 (0-0) ^a	17±27 (0-61)	353±513 (0 ^d -1317)	1447±2673 (0 ^f -6889)
3	5	164±131 (29-279) ^b	62±71 (28-190)	1112±1125 (197-2979)	1877±2472 (345-6211)
4	5	94±76 (35-201) ^b	13±29 (0-65)	140±130 (0 ^e -270)	552±357 (271-1150)
5	6	78±138 (0 ^e -284) ^b	73±114 (0-244)	992±2195 (0 ^d -5462)	224±312 (0 ^d -799)

^a n = 5^b n = 4

^c 4名の患者で、4-ヒドロキシタモキシフェンは検出できないレベルであった (LOQ = 20 pg/mL)。

^d 3名の患者で、4-ヒドロキシタモキシフェンは検出できないレベルであった。

^e 2名の患者で、4-ヒドロキシタモキシフェンは検出できないレベルであった。

^f 1名の患者で、4-ヒドロキシタモキシフェンは検出できないレベルであった。

【0063】

実施例 3：健常女性での経皮投与 4-OH-タモキシフェンの耐容性および薬物動態の実証

本試験は、年齢 18～45 歳の健常閉経前女性における局所投与 4-ヒドロキシタモキシフェンゲルの耐容性および薬物動態を示すものである。各参加者には、2 月経周期の期間にわたり、1 日 1 回のゲル投与を行った。

【0064】

表 5 にまとめたように、3 種類の用量および 2 種類のゲル濃度を調べた。群 A～C では、4-ヒドロキシタモキシフェン 20 mg / 100 g を含むゲルを、4-ヒドロキシタモキシフェン 0.25 mg / 用量を放出する加圧計量式ポンプから投薬した。片方の乳房に投与するにはゲルの量が多すぎたことから、群 C の試験は中断した。群 D および E には、4-ヒドロキシタモキシフェンをほぼ 3 倍含む (4-ヒドロキシタモキシフェン 57 mg / ゲル 100 g または 4-ヒドロキシタモキシフェン 50 mg / ゲル 100 mL) 相対的に濃度の高いゲルを投与した。この相対的に高い濃度のゲルも、4-ヒドロキシタモキシフェン 0.25 mg / 用量を供給する計量式ポンプによって投薬した。

【0065】

10

20

30

【表 5】

表 5：投与群

群	N	用量 (mg/日)	ゲル濃度 (4-OHT mg/ゲル g)	投与
A	12	0.5	20mg/100g	1 計量用量/乳房/日
B	8	1	20mg/100g	2 計量用量/乳房/日
C	2	2	20mg/100g	試験を中断
D	12	1	57mg/100g	2 計量用量/乳房/日
E	12	2	57mg/100g	4 計量用量/乳房/日

1 月経周期終了後、各患者に単一用量を投与し、その後 0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、12、18、24、36、48 および 72 時間後に順次採血を行った。

【0066】

以下の月経の第 1 日に、2 月経周期にわたる 1 日 1 回投与からなる投与を開始した。第 1 および第 2 の周期の第 7 日、第 20 日および第 25 日の午前のゲル投与から 24 時間後に採血を行った。投与最終日、すなわち第 2 の月経周期の第 25 日に、投与前ならびにゲル投与から 0.5、1、1.5、2、3、4、6、12、18、24、36、48 および 72 時間後に順次採血を行った。検体について、4-ヒドロキシタモキシフェン、エストラジオール、プロゲステロン、FSH および LH を分析した。

【0067】

最後のゲル投与から 72 時間後で、4-ヒドロキシタモキシフェンの血漿濃度はまだ検出可能であった。従って、4-ヒドロキシタモキシフェンが血液中で検出できなくなるまでデータ点を得るようするため、最後のゲル投与から 92 日後まで時々、一部の参加者から追加の採血を行った。

【0068】

表 6 に、4-ヒドロキシタモキシフェンの平均±標準偏差 (SD) 血漿濃度を示し、括弧内に範囲を示した。単一 0.5 mg 用量では 4-ヒドロキシタモキシフェンの検出可能な血漿濃度は生じなかったが、単一用量 1 mg 後では患者 12 名中 6 名で血漿濃度は検出可能であった ($> 5 \text{ pg/mL}$)。

【0069】

【表 6】

表6：2月経周期にわたる1日1回皮膚投与後の健常女性における4-ヒドロキシ
タモキシフェンの平均±SD血漿濃度

周期	日	投与後時間 (時間)	平均±SD(範囲を括弧内に示した)(pg/mL単位)			
			0.5mg/日 (n=12) ¹	1mg/日 (n=8) ¹	1mg/日 (n=12) ²	2mg/日 (n=12) ²
第1	1	0	(0-17.2)	(0-13.9)	(0-9.5)	(0-0)
	7	24	6.4±5.6 (<LOQ-16.8)	15.2±9.7 (<LOQ-26.8)	14.4±13.1 (<LOQ-37.9)	26.9±18.2 (8.9-71.3)
	20	24	13.6±7.9 (<LOQ-25.9)	17.3±9.5 (<LOQ-29.8)	18.1±15.8 (<LOQ-44.5)	44.0±29.2 (10.5-117.5)
	25	24	23.9±23.4 (<LOQ-73.1)	15.5±6.6 (6.4-25.0)	19.8±16.2 (6.2-57.0)	45.4±31.0 (17.9-120.1)
第2	7	24	25.2±16.1 (6.5-61.7)	17.4±11.2 (5.7-39.6)	22.2±16.4 (9.0-64.4)	42.2±24.8 (18.2-98.0)
	20	24	15.7±14.0 (<LOQ-52.3)	14.8±6.5 (5.4-24.8)	24.4±20.1 (<LOQ-65.4)	38.9±27.1 (18.7-119.7)
	25	0 ³	10.8±9.9 (<LOQ-36.4)	15.7±17.1 (<LOQ-56.4)	27.2±20.8 (8.0-72.1)	43.2±27.7 (16.9-120.3)
		0.5	10.9±7.4 (<LOQ-26.0)	13.5±9.1 (<LOQ-27.7)	25.9±18.7 (8.7-69.2)	44.5±29.9 (13.6-124.5)
		1	10.4±7.8 (<LOQ-26.7)	10.8±6.6 (<LOQ-23.8)	28.7±19.5 (8.8-69.2)	40.5±25.1 (14.2-106.7)
		1.5	9.0±8.2 (<LOQ-25.1)	11.8±8.0 (<LOQ-23.6)	25.6±17.8 (7.5-67.0)	36.8±21.1 (15.9-90.0)
		2	11.8±9.5 (<LOQ-26.9)	10.7±6.9 (<LOQ-24.7)	25.1±18.0 (6.9-67.3)	36.8±21.6 (13.0-83.7)
		3	10.0±7.9 (<LOQ-23.1)	11.4±7.9 (<LOQ-28.1)	24.8±20.5 (9.0-69.9)	36.1±20.6 (11.9-89.4)
		4	9.2±8.3 (<LOQ-25.3)	11.2±7.3 (<LOQ-25.7)	26.8±23.3 (6.4-78.1)	38.1±21.1 (16.5-92.0)

【0070】

10

20

30

【表 7】

表 6 (続き)

周期	日	投与後時間 (時間)	平均±SD(範囲を括弧内に示した)(pg/mL 単位)			
			0.5mg/日 (n=12) ¹	1mg/日 (n=8) ¹	1mg/日 (n=12) ²	2mg/日 (n=12) ²
第 2	25	6	11.4±8.5 (<LOQ-26.6)	10.7±6.4 (<LOQ-22.8)	25.0±18.2 (9.0-65.3)	41.0±29.1 (14.0-123.8)
		12	11.0±9.7 (<LOQ-29.1)	11.8±7.8 (<LOQ-28.1)	28.3±22.9 (6.4-74.6)	45.1±30.6 (18.7-126.8)
		18	9.7±8.8 (<LOQ-24.9)	12.2±8.3 (<LOQ-29.6)	23.4±17.4 (8.1-57.9)	39.8±25.5 (16.0-107.3)
	26	24	12.4±9.4 (<LOQ-34.4)	18.6±14.2 (<LOQ-40.1)	26.0±19.6 (8.9-61.9)	44.0±33.0 (15.8-132.5)
		36	10.9±6.9 (5.0-25.8)	13.4±7.5 (<LOQ-25.4)	25.7±18.4 (8.8-61.3)	42.1±31.5 (15.1-129.3)
	27	48	12.1±6.5 (4.8-26.6)	12.5±6.0 (<LOQ-19.6)	22.0±16.0 (5.6-50.2)	38.1±25.3 (17.5-110.0)
	28	72	9.9±7.1 (<LOQ-22.3)	9.9±5.8 (<LOQ-19.6)	18.9±12.4 (5.6-37.8)	33.2±22.2 (17.7-98.0)
		+5 日	-	5.8±5.2 (<LOQ-12.4)	11.4±8.2 (<LOQ-25.8)	20.4±17.3 (9.1-71.6)
		+8 日	<LOQ	(<LOQ-17.4)	(0-14.8)	10.8±13.4 (<LOQ-52.0)
		+12 日	(最大 9.09)	(<LOQ-7.0)	(0-<LOQ)	(0-30.4)
		+20 日	0	<LOQ	(0-<LOQ)	(0-<LOQ)

¹ゲル濃度は 4-ヒドロキシタモキシフェン 20 mg / ゲル 100 g であった。

²ゲル濃度は 4-ヒドロキシタモキシフェン 57 mg / ゲル 100 g であった。

³時間点 0 は、第 24 日での投与から 24 時間後であって、第 25 日での最終投与の前である。

LOQ = 定量限界 (< 5 pg / mL)。

【0071】

図 1 に、第 2 の月経周期の第 25 日での最後の投与後における血漿濃度-時間曲線を示した。表 7 に、第 2 の月経周期の第 25 日での最後の投与に関する平均薬物動態パラメータを示した。

【0072】

10

20

30

【表 8】

表 7：最終投与後の健常女性における 4-ヒドロキシタモキシフェンの平均薬物動態パラメータ

パラメータ	平均±標準偏差(範囲を括弧内に示した)			
	0.5mg/日 (n=12) ^a	1mg/日 (n=8) ^a	1mg/日 (n=12) ^b	2mg/日 (n=12) ^b
C _{max} (pg/mL)	17.85±8.5 (7.6-34.4)	21.0±14.0 (<LOQ-40.1)	35.1±22.4 (9.9-78.1)	51.6±31.7 (22.1-132.5)
t _{max} (時間)	40±81 (0.5-288)	24±18 (0.5-48)	12.8±14.9 (1-36)	11.8±12.3 (0.5-36)
t _{1/2} (時間)	-	-	(58-118)	(49-101)
AUC ₀₋₂₄ (pg・時/mL)	256.3±205.3 (24.6-651.1)	300.9±190.8 (0-693.6)	619±466 (187-1522)	998±653 (424-2778)
C _{av} =AUC ₀₋₂₄ /24 (pg/mL)	10.7±8.5 (1.0-27.1)	12.5±7.9 (0-28.9)	25.8±19.4 (7.8-63.4)	41.6±27.2 (17.7-115.8)
T(1stC<LOQ) (時間)	-	274±141 (144-480)	236±72 (144-384)	326±97 (192-480)

^aゲル濃度は、4-ヒドロキシタモキシフェン 20 mg/ゲル 100 g であった。

^bゲル濃度は、4-ヒドロキシタモキシフェン 20 mg/ゲル 100 g であった。

AUC₀₋₂₄ = 0～24 時間の濃度-時間曲線下の面積；C_{av} = 24 時間にわたる曲線下の面積 (AUC₀₋₂₄) を 24 時間で割った計算値；C_{max} = 血漿中最大濃度；t_{1/2} = 半減期；T(1stC<LOQ) = 血漿濃度が定量限界以下になった最初の時間点；t_{max} = 血漿中最大濃度の時間。

【0073】

データは、調べた 3 種類の用量 (0.5、1 および 2 mg) を通じて用量応答と一致している。AUC および C_{av} に基づいて、相対的に濃度の高いゲルの方が、相対的に濃度が低いゲルより良好に吸収されており、ほぼ 2 倍であった。

【0074】

生理的耐容性は、患者 36 名全員で非常に良好であった。この投与は、月経周期中の FSH、LH、エストラジオールおよびプロゲステロンホルモンのレベルに影響しなかった。さらに、投与終了後の卵巣の超音波エコー検査は患者全員において正常であり、正常な大きさの発育卵胞を示した。1 名の患者がゲルに対するアレルギー反応を発症し、10 名が顔面アクネを報告した。

【0075】

要約すると、本試験は、局所投与後の 4-ヒドロキシタモキシフェンへの曝露が用量に応じて増加し、4-ヒドロキシタモキシフェンの血漿濃度が典型的なエストラジオール濃度 (80 pg/mL) より低く、全身効果を示す検出可能な臨床検査的および臨床的証拠がないことを示している。

【0076】

実施例 4：乳房組織のマンモグラフィー密度低下における経皮 4-ヒドロキシタモキシフェンの有効性を示す試験

本試験の主目的は、経皮投与した場合に、4-ヒドロキシタモキシフェンが乳房組織のマンモグラフィー密度を効果的に低下させることを示すことにある。

【0077】

継続的なホルモン置換療法を受けていて、中等度または極度に密度の高い乳房を有する女性に、プラシーボまたは 4-ヒドロキシタモキシフェンゲルを投与した。4 ヶ月の期間後、デジタル化マンモグラフィーは、1.5 および 2.0 mg/日の用量で 4-ヒドロキシタモキシフェンゲル投与を受けた患者において高密度領域に統計的に有意な減少があることを示している。

【 0 0 7 8 】

引用刊行物

【 0 0 7 9 】

【 表 9 】

Atkinson, C., R. Warren, S.A. Bingham, and N.E. Day, Mammographic patterns as a predictive biomarker of breast cancer risk: effect of tamoxifen, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 8: 863-66 (1999).

Barrat, J., B. de Lignieres, L. Marpeau, L. Larue, S. Fournier, K. Nahoul, G. Linares, H. Giorgi, and G. Contesso, Effet *in vivo* de l'administration locale de progesterone sur l'activite mitotique des galactophores humains, *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 19:269-274 (1990) (French).

10

Boyd, N.F., H.M. Jensen, G. Cooke, and H. Lee-Han, Relationship between mammographic and histological risk factors for breast cancer, *JNCI*, 84: 1170-79 (1992).

【 0 0 8 0 】

【表 1 0】

Boyd, N.F., J.W. Byng, R.A. Jong, E.K. Fishell, L.E. Little, A.B. Miller, G.A. Lockwood, D.L. Tritchler, and M.J. Yaffe, Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian national breast screening study, JNCI, 87: 670-75 (1995).

Boyd, N.F., C. Greenberg, G. Lockwood, L. Little, L. Martin, J. Byng, M. Yaffe, and D. Tritchler, Effects at two years of a low-fat, high-carbohydrate diet on radiologic features of the breast: results from a randomized trial, JNCI, 89(7): 488-96 (1997).

10

Brisson, J., B. Brisson, G. Cote, E. Maunsell, S. Berube, and J. Robert, Tamoxifen and mammographic breast densities, Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 9: 911-15 (2000).

Bronaugh and Maibach, Percutaneous Absorption: Drugs Cosmetics Mechanisms Methodology, Marcel Dekker 1999.

20

Byrne, C., Studying mammographic density: implications for understanding breast cancer, JNCI, 89: 531-33 (1997).

Carthew, P., P.N. Lee, R.E Edwards, R.T. Heydon, B.M. Nolan, E.A. Martin, Cumulative exposure to tamoxifen : DNA adducts and liver cancer in the rat, Arch Toxicol, 75: 375-80 (2001).

Chetrite , G., C. Varin, L. Delalonde, J.R. Pasqualini, Effect of promegestone, tamoxifen, 4-hydroxytamoxifen and ICT 164,384 on the oestrone sulphatase activity of human breast cancer cells, Anticancer Res, 13(4) 931-4 (Jul-Aug. 1993).

30

Dietze, E.C., L.E. Caldwell, S.L. Grupin, M. Mancini, and V.L. Seewald, Tamoxifen, but not 4-hydroxytamoxifen initiates apoptosis in p53(-) normal human mammary epithelial cells by inducing mitochondrial depolarization, J. Biol. Chem., 276(7): 5384-94 (Feb. 16, 2001).

Fajardo, L.L., B.J. Hillman, and C. Frey, Correlation between breast parenchymal patterns and mammographer's certainty of diagnosis, Invest. Radiol., 23: 505-8 (1988).

40

【 0 0 8 1】

【表 1 1】

Fentiman, I.S., Tamoxifen and mastalgia. An emerging indication, *Drugs* 32: 477-80 (1986).

Fentiman, I.S., M. Caleffi, H. Hamed, and M.A. Chaudary, Dosage and duration of tamoxifen treatment for mastalgia: a controlled trial, *British Journal of Surgery* 75: 845-46 (1988).

Fentiman, I.S., M. Caleffi, H. Hamed, and M.A. Chaudary, Studies of tamoxifen in women with mastalgia, *British Journal of Clinical Practice, Supplement* 68, 43(11): 34-36 (1989))

Giambiagi, N. and J.R. Pasqualini, Immunological differences between the estradiol-, tamoxifen and 4-hydroxy-tamoxifen estrogen receptor complexes detected by two monoclonal antibodies, *J. Steroid Biochem*, 30(1-6): 213-7 (1988).

Harvey, S.C., P.J. DiPiro, and J.E. Meyer, Marked regression of a nonpalpable breast cancer after cessation of hormone replacement therapy, *AJR Am. J. Roentgenology*, 167: 394-95 (1996).

Harvey, J.A., J.V. Pinkerton, and C.R. Herman, Short-term cessation of hormone replacement therapy and improvement of mammographic specificity, *JNCI*, 89(21): 1623-25 (1997).

IBIS Investigators, First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial, *Lancet*, 360(9336): 817-24 (2002).

Jenks, S., Dense breast tissues may hold increased cancer risk for some, *JNCI*, 86: 578-80 (1994).

Jordan, V.C., Metabolites of tamoxifen in animals and man: identification, pharmacology, and significance, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2(2) 123-38 (1982).

Kerlikowske, J., D. Grady, J. Barclay, E.A. Sickles, and V. Ernster, effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography, *JAMA*, 276: 33-40 (1996).

【 0 0 8 2 】

10

20

30

40

【表 1 2】

Kaufman, Z, W.I.H. Garstin, R. Hayes, M.J. Mitchell, and M. Baum, The mammographic parenchymal patterns of women on hormonal replacement therapy, Clin. Radiol., 43: 389-92 (1991).

Kolb, T.M., J. Lichy and J.H. Newhouse, Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast ultrasound and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations, Radiology, 225: 165-75 (2002).

10

Kuiper, G.G.J.M., B. Carlsson, K. Grandien, E. Enmark, J. Heggblad, S. Nilsson, J. Gustafsson, Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β , Endocrinology, 138:863-870 (1997).

Kuttenn, F. and P. Mauvais-Jarvis, Intratumoral levels and metabolism of 4-hydroxytamoxifen after percutaneous administration at the breast level, C.R. Acad. Sci. III. 300:457-462 (1985) (French).

20

Leung, W. F. Goldberg, B. Zee, and E. Sterns, Mammographic density in women on postmenopausal hormone replacement therapy, Surgery, 122(4): 669-672 (1997).

Ma, L., E. Fishell, B. Wright, W. Hanna, S. Allan, and N.F. Boyd, Case-control study of factors associated with failure to detect breast cancer by mammography, JNCI, 84: 781-5 (1992).

Malet C, A. Gompel, P. Spritzer, N Bricourt, NH Yaneva, I. Mowszowicz, F. Kuttenn and P Mauvais Jarvis, Tamoxifen and hydroxytamoxifen isomers versus estradiol effects on normal human breast cells in culture, Cancer Research, 48: 7193-7199 (1988).

30

Mauvais-Jarvis, P., N. Baudot, D. Castaigne, P. Banzet, and F. Kuttenn, *Trans-4*-hydroxytamoxifen concentration and metabolism after local percutaneous administration to human breast, Cancer Research, 46:1521-1525 (1986).

Pujol, H., J. Girault, P. Rouanet, S. Fournier, J. Grenier, J. Simony, J.B. Fourtillan, and J.L. Pujol, Phase 1 study of percutaneous 4-hydroxy-tamoxifen with analyses of 4-hydroxy-

40

【 0 0 8 3 】

【表 1 3】

tamoxifen concentrations in breast cancer and normal breast tissue, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 36:493-498 (1995).

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Alfonso R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp. 836-858.

Robertson and Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, 47: 2387 (1982).

10

Robertson, D.W., J.A. Katzenellenbogen, D.J. Long, E.A. Rorke and B.S. Katzenellenbogen, Tamoxifen antiestrogens. A comparison of the activity, pharmacokinetics, and metabolic activation of the *cis* and *trans* isomers of tamoxifen, *J. Steroid Biochemistry*, 16(1):1-13 (1982).

Rutter, C.M., M.T. Mandelson, M.B. Laya, and S. Taplin, Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy, *JAMA*, 285(2): 171-76 (2001).

20

Saftlas, A.F., and M. Szklo, Mammographic parenchymal patterns and breast cancer risk, *Epidemiologic Reviews*, 9: 146-74 (1987).

Sauvez, F., D. Salin-Drouin, M. Attia, H. Bertheux, and R. Forster, Cutaneously applied 4-hydroxytamoxifen is not carcinogenic in female rats. *Carcinogenesis*, 20: 843-50 (1999).

Son, H.J., and K.K. Oh, Significance of follow-up mammography in estimating the effect of tamoxifen in breast cancer patients who have undergone surgery, *American Journal of Roentgenology*, 173: 905-909 (1999).

30

Spicer, D.V., G. Ursin, Y. Parisky, R. Pearce, J.G. Shoupe, A. Pike, and M. Pike, Changes in mammographic densities induced by a hormonal contraceptive designed to reduce breast cancer risk, *JNCI*, 86: 431-36 (1994).

Ursin, G., M. Astrahan, M. Salane, Y. Parisky, J. Pearce, J. Daniels, M. Pike, and D. Spicer, The detection of changes in mammographic densities, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 7: 43-47 (1998).

40

【 0 0 8 4 】

【表 1 4】

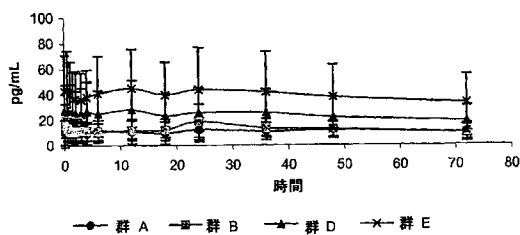
Wijayarathne, A.L., S.C. Nagel, L.A. Paige, D.J. Christensen, J.D. Norris, D.M. Fowlkes, and D.P. McDonnell, Comparative Analyses of Mechanistic Difference among Antiestrogens, *Endocrinology*, 140(12): 5828-5840 (1999).

Wolfe, J.N., Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern, *Cancer*, 37: 2486-92 (1976)

10

【図 1】

図 1 : 最終皮膚投与後の健康女性での 4-ヒドロキシタモキシフェンの平均±SD 血漿濃度 (第 2 の周期の第 25 日)



【手続補正書】

【提出日】平成23年1月11日(2011.1.11)

【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】

被験者の乳房密度を低下させるための医薬であって、4-ヒドロキシタモキシフェンを含み、経皮投与される医薬。

【請求項 2】

前記被験者が分類 I、分類 II、分類 III または分類 IV の高密度乳房組織を有する請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】

前記 4-ヒドロキシタモキシフェンが浸透促進剤を含む媒体に含まれている請求項 1～2 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 4】

前記浸透促進剤がミリスチン酸イソプロピルである請求項 3 に記載の医薬。

【請求項 5】

1 日当たり 0.5 mg / 乳房より多い量の 4-ヒドロキシタモキシフェンが投与される請求項 1～4 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 6】

前記 4-ヒドロキシタモキシフェンがアルコール溶液または水性アルコールゲルの形で投与される請求項 1～5 のいずれかに記載の医薬。

【請求項 7】

前記水性アルコールゲルがエチルアルコール、ミリスチン酸イソプロピルおよびヒドロキシプロピルセルロースを含む請求項 6 に記載の医薬。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	

F ターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA13 AA17 AA72 BB31 CC26 DD37A DD37N DD45N
EE32G
4C206 AA01 AA02 FA23 MA03 MA05 MA83 NA03 NA11 ZB21