

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4563587号
(P4563587)

(45) 発行日 平成22年10月13日 (2010.10.13)

(24) 登録日 平成22年8月6日 (2010.8.6)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/138 (2006.01) A 6 1 K 31/138
A 6 1 P 1/04 (2006.01) A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/16 (2006.01) A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 1/18 (2006.01) A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 3/10 (2006.01) A 6 1 P 3/10

請求項の数 6 (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-586321 (P2000-586321)	(73) 特許権者	300046083
(86) (22) 出願日	平成11年12月8日 (1999.12.8)		オリオン コーポレーション
(65) 公表番号	特表2002-531496 (P2002-531496A)		フィンランド共和国、O 2 2 O O エスポー、オリオンチエ 1
(43) 公表日	平成14年9月24日 (2002.9.24)	(74) 代理人	100098464
(86) 国際出願番号	PCT/FI1999/001016		弁理士 河村 洸
(87) 国際公開番号	W02000/033828	(74) 代理人	100149630
(87) 国際公開日	平成12年6月15日 (2000.6.15)		弁理士 藤森 洋介
審査請求日	平成18年10月27日 (2006.10.27)	(74) 代理人	100154449
(31) 優先権主張番号	9827121.6		弁理士 谷 征史
(32) 優先日	平成10年12月9日 (1998.12.9)	(74) 代理人	100098257
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 佐木 啓二
		(72) 発明者	ユリコルカラ、オラビ
			フィンランド共和国、フィン-O O 1 7 O
			ヘルシンキ、リーサンカツ 1 2 デー
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エンドセリンのレベル低下剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者のエンドセリンのレベル低下に使用する医薬の製造におけるトレミフェンまたはその薬学的に許容し得る塩の使用。

【請求項 2】

エンドセリン関連血管収縮または気管支収縮の予防または治療に使用する医薬の製造におけるトレミフェンまたはその薬学的に許容し得る塩の使用。

【請求項 3】

全身性高血圧症、肺高血圧症、肺繊維症、気管支喘息、急性呼吸窮迫症候群、心筋梗塞、血栓症、うっ血性心不全、心肥大、脳血管攣縮、脳梗塞、クモ膜下出血、血管性痴呆、レーノー病、腎不全、シクロスポリン腎毒性、前立腺肥大、糖尿病性血管障害、胃潰瘍、肝硬変、膵炎、片頭痛、緑内障、網膜症、敗血症、移植後の器官機能不全、多発性器官不全、子かん前症または内毒素性ショックの治療または予防に関わる請求項 2 記載の使用。

【請求項 4】

エンドセリンレベル低下量のトレミフェンまたはその薬学的に許容し得る塩を含む、エンドセリンレベルを低下するための薬剤。

【請求項 5】

エンドセリンレベル低下量のトレミフェンまたはその薬学的に許容し得る塩を含む、エンドセリン関連血管収縮または気管支収縮の予防または治療のための薬剤。

【請求項 6】

全身性高血圧症、肺高血圧症、肺繊維症、気管支喘息、急性呼吸窮迫症候群、心筋梗塞、血栓症、うっ血性心不全、心肥大、脳血管攣縮、脳梗塞、クモ膜下出血、血管性痴呆、レーノー病、腎不全、シクロスポリン腎毒性、前立腺肥大、糖尿病性血管障害、胃潰瘍、肝硬変、膵炎、片頭痛、緑内障、網膜症、敗血症、移植後の器官機能不全、多発性器官不全、子かん前症および内毒素性ショックからなる群より選択される疾患の治療または予防に関わる請求項5記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

[本発明の分野]

本発明は、哺乳類のエンドセリン-1のレベルを低下するための、およびエンドセリン関連疾患の予防もしくは治療のための、トレミフェン(toremifene)またはその薬学的許容物の新規医薬用途およびトレミフェンまたはその薬学的許容物を用いる治療方法に関する。

10

【0002】

[本発明の背景]

エンドセリン-1(ET-1)は、様々な化学的および機械的シグナルに応答して内皮細胞により産生される21アミノ酸ペプチドである。エンドセリン-1は強力な血管収縮薬および気管支収縮薬活性を有し、多様な生物学的効果を及ぼす。もうひとつの内皮由来メディエーターである酸化チッ素(NO)は、対照的に、強力な血管緊張低下因子として知られている。エンドセリン-1(ET-1)は、エンドセリン-2およびエンドセリン-3をも含めて最近同定された3つの強力な血管収縮ペプチド(vasoconstricting peptides)の1つである。エンドセリンの分子構造および生物学的活性は、1988年に発見されてまもなく始まったいくつかの研究にて調べられたが、つい最近になって、特異的ET-1アンタゴニストを利用することによりその生理活性が発見された。

20

【0003】

いまや、エンドセリンの過剰産生または過剰分泌は、たとえば全身性高血圧症、肺高血圧症、肺繊維症、気管支喘息、急性呼吸窮迫症候群、心筋梗塞、血栓症、うっ血性心不全、心肥大、脳血管攣縮、脳梗塞、クモ膜下出血、血管性痴呆、レーノー病、腎不全、シクロスポリン腎毒性(cyclosporin nephrotoxicity)、前立腺肥大、糖尿病性血管障害、胃潰瘍、肝硬変、膵炎、片頭痛、緑内障、網膜症、敗血症、移植後の器官機能不全(organ dysfunction)、多発性器官不全(multiple organ failure)、子かん前症および内毒素性ショックの原因因子の1つである。

30

【0004】

したがって、エンドセリンに拮抗するまたはエンドセリンの産生もしくは分泌を阻害する化合物は、前記の様々な疾患の治療または予防において有用であると考えられてきた。

【0005】

トレミフェンまたはタモキシフェン(tamoxifen)は、エストロゲン受容体陽性乳癌(estrogen receptor positive breast cancer)の治療に一般に使用されるトリフェニルエチレン型抗エストロゲンである。トレミフェンおよびその塩の製造は、US 4,696,949に記載されている。細胞毒性化合物に対する癌細胞の多剤耐性(multidrug resistance)逆転のためのトレミフェンの用途は、US 4,990,538に記載されている。自己免疫疾患の治療のためのトレミフェンの用途は、WO 94/09764に記載されている。癌細胞をキラー細胞が媒介する溶解に感作するためのトレミフェンの用途は、WO 95/04544に記載されている。最後に、血清脂質過酸化物を低下するトレミフェンの用途は、WO 97/41847に記載されている。

40

【0006】

[本発明の要旨]

トレミフェンまたはその薬学的に許容し得る塩は、哺乳類のエンドセリンレベルを低下し得るということが見出された。したがって、トレミフェンまたはその薬学的に許容し得る塩は、全身性高血圧症、肺高血圧症、肺繊維症、気管支喘息、急性呼吸窮迫症候群、心筋

50

梗塞、血栓症、うっ血性心不全、心肥大、脳血管攣縮、脳梗塞、クモ膜下出血、血管性痴呆、レーノー病、腎不全、シクロスポリン腎毒性、前立腺肥大、糖尿病性血管障害、胃潰瘍、肝硬変、膵炎、片頭痛、緑内障、網膜症、敗血症、移植後の器官機能不全、多発性器官不全、子かん前症および内毒素性ショックなどのエンドセリン関連疾患の予防または治療に有用である。

【0007】

[本発明の詳細な説明]

第1の側面において、本発明は、患者のエンドセリンのレベル低下に使用する医薬の製造におけるトレミフェンまたはその薬学的に許容し得る塩の新規医薬用途を提供する。

【0008】

本発明はまた、エンドセリン関連疾患の予防または治療に使用する医薬の製造におけるトレミフェンまたはその薬学的に許容し得る塩の新規医薬用途を提供する。とくに本発明は、全身性高血圧症、肺高血圧症、肺繊維症、気管支喘息、急性呼吸窮迫症候群、心筋梗塞、血栓症、うっ血性心不全、心肥大、脳血管攣縮、脳梗塞、クモ膜下出血、血管性痴呆、レーノー病、腎不全、シクロスポリン腎毒性、前立腺肥大、糖尿病性血管障害、胃潰瘍、肝硬変、膵炎、片頭痛、緑内障、網膜症、敗血症、移植後の器官機能不全、多発性器官不全、子かん前症および内毒素性ショックの予防または治療に使用する医薬の製造におけるトレミフェンまたはその薬学的に許容し得る塩の新規医薬用途を提供する。

【0009】

別の側面において、本発明は、エンドセリンレベル低下量のトレミフェンまたはその薬学的に許容し得る塩をそれを必要とする患者に投与することからなる、患者のエンドセリンレベルを低下する方法を提供する。

【0010】

別の側面において、本発明は、エンドセリンレベル低下量のトレミフェンまたはその薬学的に許容し得る塩を、それを必要とする患者に投与することからなる、エンドセリン関連疾患の予防または治療方法を提供する。とくに本発明は、全身性高血圧症、肺高血圧症、肺繊維症、気管支喘息、急性呼吸窮迫症候群、心筋梗塞、血栓症、うっ血性心不全、心肥大、脳血管攣縮、脳梗塞、クモ膜下出血、血管性痴呆、レーノー病、腎不全、シクロスポリン腎毒性、前立腺肥大、糖尿病性血管障害、胃潰瘍、肝硬変、膵炎、片頭痛、緑内障、網膜症、敗血症、移植後の器官機能不全、多発性器官不全、子かん前症および内毒素性ショックからなる群より選択されるエンドセリン関連疾患の予防または治療方法を提供する。

【0011】

トレミフェンまたはその薬学的に許容し得る塩は、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、坐剤、注射剤、貼布剤、懸濁剤およびシロップ剤などの従来の剤型を用いて、経口、非経口または経皮を含む様々な方法で投与してよい。活性化合物は、患者の必要に応じて月1回、週1回または毎日もしくは1日に数回投与してよい。基準的な毎日の経口投薬量は、活性化合物が約1mgから約500mg、好ましくは約5から約100mgの範囲内である。しかしながら、投薬量は投与方法のみならず年齢、体重および患者の状態に依存して適宜変更してよい。本発明の化合物は、単独でまたはほかの活性化合物とともに投与してよい。本明細書では、用語「エンドセリンレベル低下量」は、全身的、たとえば血漿中における、または局所的に、たとえば組織におけるエンドセリンのレベルを低下し得る量を意味する。

【0012】

本発明にもとづく組成物は、当技術分野で一般的に用いられる方法により製造することができる。活性化合物に加え、組成物は、担体、結合剤、賦形剤、滑剤、懸濁剤および希釈剤などの当技術分野で一般的に使用される薬学的に許容し得る添加剤を含有してよい。本発明の組成物における活性化合物の量は、所望の治療効果を生み出すために充分であり、たとえば、経口および非経口投与用の単位投薬量(unit dosage)において、約1mgから500mg、より好ましくは約5から約100mgである。

【0013】

実験

血漿中のエンドセリン-1 レベルへのトレミフェンの効果

閉経後の乳癌患者を、経口的に1年間、40mg/dトレミフェン（Fareston（商標））（n=19）、20mg/dタモキシフェン（タデックス（Tadex）（商品名））（n=25）または2mg/d吉草酸エストラジオール（プロジノバ（Progynova）（商品名））（n=14）で治療した。抗エストロゲン群の44人の患者は、この試験の6～8週間前に乳癌の手術を受けていた。血漿サンプル（10ml）を、養生する以前に、および養生して6ならびに12ヵ月時に採取し、エンドセリン-1（ET-1）および亜硝酸塩／硝酸塩（NO_x）の血漿レベルを、確立された方法にて測定した。データ（平均値±SEとして示す）は、繰り返しとられた測定値に対する分散量の2面的な分析（ANOVA）により分析された。ANOVAによって差が示されると、それぞれの時点での有意差が、独立平均値に対するt検定（群間の比較）、または依存平均値に対するt検定（1つの群内の基準との比較）の手段により算出された。2つの変数の相関関係を定義づけるために、ピアソン係数（Pearsson coefficient）が算出された。その結果を表1に示す。

10

【0014】

【表1】

表1. 乳癌患者のエンドセリン-1 (ng/l) および亜硝酸塩／硝酸塩 (μmol/l) の血漿レベル (ns=有意性なし)

20

	治療前	6ヵ月時	P (0-6)	12ヵ月時	P (0-12)
エンドセリン-1					
トレミフェン	3.0±0.2	2.6±0.2	0.01	2.6±0.2	0.06
タモキシフェン	3.5±0.2	3.5±0.2	ns	3.2±0.2	ns
エストロゲン	2.8±0.2	2.7±0.2	ns	2.7±0.2	ns
亜硝酸塩／硝酸塩					
トレミフェン	23.4±4.0	21.0±2.5	ns	21.6±3.1	ns
タモキシフェン	20.6±2.3	22.8±4.0	ns	20.4±2.5	ns
エストロゲン	25.8±3.7	21.5±3.2	ns	18.5±2.7	ns

30

【0015】

結果は、トレミフェンは治療中に患者のエンドセリン-1 レベルを有意に低下し、一方、もう1つの抗エストロゲンであるタモキシフェンは何ら効果を有していなかったということを示す。血漿NO_xにおいては、どの治療も有意な変化を導かなかった。

40

【0016】

血栓症および脳血管性偶発症候の発生

3つの臨床的補助薬の試験で、閉経後の乳癌患者に対し、3年間、経口トレミフェン40mg/dの効果を経口タモキシフェン20mg/日と比較した。トレミフェン群およびタモキシフェン群における重度の深静脈血栓症（deep vein thromboses）および重度の脳血管性偶発症候の発生を、表2にまとめた。

【0017】

【表2】

50

表 2. 閉経後の乳癌患者に対する臨床的補助薬の試験における
深静脈血栓症および脳血管性偶発症候の発生

	トレミフェン	タモキシフェン
患者数	1120	1110
深静脈血栓症	7	13
脳血管性偶発症候	2	14

10

【0018】

結果は、トレミフェンで治療された患者におけるよりも、明らかに多くの血管合併症（深静脈血栓症および脳血管性の事象）がタモキシフェンで治療された患者においてみられたことを示す。この差は、患者のエンドセリン-1 レベルへのトレミフェンの有益な効果により説明され得る。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 1
			A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 メトセーヘイッキレ、メルヤ
フィンランド共和国、フィンー 0 4 4 2 0 エルベンペー、カトリッリポルク 1 1 セー
- (72)発明者 ヒエタネン、ペイビ
フィンランド共和国、フィンー 0 2 6 6 0 エスポー、レセルビレイセンチエ 8
- (72)発明者 エッルメン、ユハ
フィンランド共和国、フィンー 2 0 3 2 0 ツルク、コウックカンカレンチエ 4 0 アスント
4

審査官 清野 千秋

- (56)参考文献 新薬と臨床, 1 9 9 8 年 1 1 月, 47(11), 1716-1719

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A61K 31/138
CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)