(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2018-520182
(P2018-520182A)
(43)公表日　平成30年7月26日(2018.7.26)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/138	***(2006.01)***	A61K	31/138	4C048
A61P 15/00	***(2006.01)***	A61P	15/00	4C050
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P	35/00	4C055
A61K 9/107	***(2006.01)***	A61K	9/107	4C057
A61K 9/06	***(2006.01)***	A61K	9/06	4C062

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 54 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-501348 (P2018-501348)
(86)(22)出願日　平成28年7月14日 (2016.7.14)
(85)翻訳文提出日　平成30年2月23日 (2018.2.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2016/042202
(87)国際公開番号　WO2017/011623
(87)国際公開日　平成29年1月19日 (2017.1.19)
(31)優先権主張番号　62/192,505
(32)優先日　平成27年7月14日 (2015.7.14)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　516355586
アトッサ　ジェネティックス　インク.
アメリカ合衆国　９８１０４　ワシントン州　シアトル　スプリング・ストリート　１０７
(74)代理人　100082072
弁理士　清原　義博
(72)発明者　クェイ，スティーヴン　シー.
アメリカ合衆国　９８１０４　ワシントン州　シアトル　スプリング・ストリート　１０７

Fターム(参考)　4C048 TT08 UU01 XX01
4C050 AA01 AA07 BB04 BB10 CC07 CC14 DD02 EE01 EE02 FF02 GG03 HH01 HH03 HH04

最終頁に続く

(54)【発明の名称】乳房障害を処置するための経乳頭方法及び組成物

(57)【要約】
増殖性乳房疾患、乳癌、及び乳房密度の増大を含む乳房障害の処置のための方法と処置が教示される。当該方法と組成物は、経乳頭経路を介して乳房に化学的及び／又は生物学的な処置用薬物の効果的な製剤を送達する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
必要とする個体の乳管に、エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を送達する方法であって、該方法は：
（ａ）装置の処理チャンバ内に含まれる組成物を乳房の乳頭と接触させる工程；及び
（ｂ）組成物に陽圧を加える工程
を含む、方法。
【請求項２】
組成物は、１～５の乳管、好ましくは４～８の乳管、及びより好ましくは７～１１の乳管に送り込まれる、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項３】
個体は乳房障害を有している、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項４】
乳房障害は、増殖性乳房疾患、乳癌、又は乳房密度の増大である、ことを特徴とする請求項３に記載の方法。
【請求項５】
増殖性乳房疾患は異型乳管過形成又は異型小葉過形成である、ことを特徴とする請求項３に記載の方法。
【請求項６】
乳房は、非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌、侵襲性（又は浸潤性）乳管癌、侵襲性（又は浸潤性）小葉癌、又は炎症性乳癌である、ことを特徴とする請求項４に記載の方法。
【請求項７】
乳癌は、ＥＲ＋乳癌、ＨＥＲ２＋乳癌、又はトリプルネガティブ乳癌である、ことを特徴とする請求項４に記載の方法。
【請求項８】
乳癌は、腺様嚢胞（又は腺嚢）癌腫、低悪性度腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性（又はコロイド）癌腫、乳頭癌、管状腺癌、化生性癌、及び微小乳頭癌である、ことを特徴とする請求項４に記載の方法。
【請求項９】
個体はタモキシフェンに耐性がある、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
個体は、（ｉ）癌の再発の中程度から高い危険性、又は（ｉｉ）低度から中程度の割合の無病生存率があると予測されている、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
癌の再発の中程度から高い危険性は、シトクロムＰ４５０ファミリーのメンバーの発現減少又は機能低減に起因する、ことを特徴とする請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
シトクロムＰ４５０ファミリーのメンバーは、ＣＹＰ２Ｄ６、ＣＹＰ２Ｂ６、ＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ２Ｃ１９、ＣＹＰ３Ａ４、又はＣＹＰ３Ａ５である、ことを特徴とする請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
個体には免疫抑制がある、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項１４】
個体には腫瘍エスケープの高い危険性がある、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項１５】
個体には、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの増大された活性又は発現がある、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項１６】
エンドキシフェンは、Ｅ－異性体、Ｚ－異性体、又はそれらの混合物である、ことを特

徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項１７】
組成物は、組成物の０．０１重量％～１５重量％に及ぶ濃度で、エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含む、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項１８】
エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物は、水アルコールゲル、水アルコール溶液、パッチ、クリーム、エマルジョン、ローション、軟膏、粉末、ペースト、又は油において製剤される、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項１９】
組成物は少なくとも１つの治療薬を更に含む、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項２０】
組成物は複数の治療薬を更に含む、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項２１】
治療薬は、アルキル化剤、抗新生物剤、抗模倣剤、抗代謝産物、抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、コルチコステロイド、分化剤、抗癌抗体、免疫療法剤、アントラサイクリン、白金、ビンカアルカロイド、カンプトテシン、タキサン、ホルモン、１－アルファ－ヒドロキシラーゼ阻害剤、２４－ヒドロキシラーゼ阻害剤、又はそれらの組み合わせから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項１９に記載の方法。
【請求項２２】
組成物は、トラスツズマブエムタンシン、アルブミン結合パクリタキセル、アナストロゾール、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシンＨＣｌ、エピルビシンＨＣｌ、エリブリン、エベロリムス、エキセメスタン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲムシタビンＨＣｌ、酢酸ゴセレリン、イキサベピロン、ラパチニブトシル酸塩、レトロゾール、リポソームドキソルビシン、酢酸メゲストロール、メトトレキサート、ミトキサントロン、パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、ペルツズマブ、ラロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、Ｎ－デスメチルタモキシフェン、エンドコキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドフォキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、ＥＭ６５２、ＥＲＡ－９２、トレミフェン、トラスツズマブ、ビノレルビン、酪酸、エピルビシン、ドキソルビシン、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される、少なくとも１つの治療薬を更に含む、ことを特徴とする請求項１９に記載の方法。
【請求項２３】
治療薬は、トリプトファン代謝阻害剤、キヌレニン枯渇薬、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの阻害剤である、ことを特徴とする請求項１９に記載の方法。
【請求項２４】
治療薬は、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの阻害剤である、ことを特徴とする請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
治療薬は、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＣＴＬＡ－４阻害剤、又はそれらの組み合わせである、ことを特徴とする請求項１９に記載の方法。
【請求項２６】
組成物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸、少なくとも１つのビタミンＤ化合物又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせを更に含む、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項２７】
組成物は、

（ｉ）エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩；
（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸；及び
（ｉｉｉ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物又はその薬学的に許容可能な塩
を含む、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項２８】
組成物は、組成物の１０重量％～９０重量％に及ぶ濃度で、オメガ－３脂肪酸を含む、ことを特徴とする請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
オメガ－３脂肪酸は、ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＡＬＡ、ＨＴＡ、ＳＤＡ、ＥＴＥ、ＥＴＡ、ＥＰＡ、ＨＰＡ、ＤＰＡ、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、ニシン酸、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項２６に記載の方法。
【請求項３０】
オメガ－３脂肪酸はトリグリセリド又はリン脂質である、ことを特徴とする請求項２６に記載の方法。
【請求項３１】
組成物は、ＥＰＡとＤＨＡの混合物を更に含む、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項３２】
ビタミンＤ化合物は、カルシフェロール、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、ビタミンＤ代謝物、２５ヒドロキシビタミンＤ３、２５ヒドロキシビタミンＤ２、２５（ＯＨ）Ｄ、１，２５（ＯＨ）（２）Ｄ、２５ヒドロキシビタミンＤ４、２５ヒドロキシビタミンＤ５、２５ヒドロキシビタミンＤ７、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ３、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ２、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ４、１，２５ジヒドロキシ－１９－ｎｏｒ－ビタミンＤ２、１－アルファヒドロキシビタミンＤ３、ビタミンＤアナログ、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項２６に記載の方法。
【請求項３３】
ビタミンＤ化合物はコレカルシフェロールである、ことを特徴とする請求項２６に記載の方法。
【請求項３４】
ビタミンＤ化合物は、１０ＩＵ～６０００ＩＵ、好ましくは１００ＩＵ～４０００ＩＵ、より好ましくは２００ＩＵ～２０００ＩＵ、更に好ましくは４００ＩＵ～１０００ＩＵ、及び、また更に好ましくは１０ＩＵ～２００ＩＵに及ぶ活性を有している、ことを特徴とする請求項２６に記載の方法。
【請求項３５】
組成物の粘性は低い、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項３６】
組成物は、２５℃で１０ｃｐ未満、５ｃｐ未満、又は１ｃｐ未満の粘性を有している、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項３７】
組成物は溶存二酸化炭素を更に含む、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項３８】
陽圧は、組成物の温度が上昇するにつれて組成物から二酸化炭素を出すことにより、組成物に加えられる、ことを特徴とする請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
組成物は、個体の月経周期の第２週目に乳房の乳首に接触させられる、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項４０】
組成物は、少なくとも６時間、８時間、１０時間、１２時間、１８時間、又は２４時間

にわたり乳房の乳首に接触させられる、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項４１】
組成物が乳首に接触させられる前に局所麻酔剤を乳首に適用する工程を更に含む、請求項１に記載の方法。
【請求項４２】
組成物が乳首に接触させられる前に乳首を清潔にする工程を更に含む、請求項１に記載の方法。
【請求項４３】
装置は更に乳首を囲むようサイズを合わせられた第１の開口部を含み、開口部が処理チャンバに動作可能に接続されている、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項４４】
装置は更に処理チャンバに動作可能に接続された第２の開口部を含み、それにより組成物は処理チャンバに注入される、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項４５】
装置は更に、処理チャンバに動作可能に接続された第３の開口部を含み、それにより陽圧が組成物に加えられる、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項４６】
乳首に装置を接着させる工程を更に含む、請求項１に記載の方法。
【請求項４７】
装置は、乳房に装置を接着させる接着剤を更に含む、ことを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項４８】
接着剤はシリコーンベースの皮膚接着剤である、ことを特徴とする請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
装置を取り外した後に乳頭の上にカバーを適用する工程を更に含む、請求項１に記載の方法。
【請求項５０】
カバーは、防水性及び／又は気密性及び／又は不透明である、ことを特徴とする請求項４９に記載の方法。
【請求項５１】
カバーは液体絆創膏を含む、ことを特徴とする請求項４９に記載の方法。
【請求項５２】
カバーはパッチを含む、ことを特徴とする請求項４９に記載の方法。
【請求項５３】
カバーはフィルムを含む、ことを特徴とする請求項４９に記載の方法。
【請求項５４】
カバーは閉塞剤を含む、ことを特徴とする請求項４９に記載の方法。
【請求項５５】
カバーは抗炎症剤、抗酸化剤、又は防腐剤を含む、ことを特徴とする請求項４９に記載の方法。
【請求項５６】
乳房障害を処置する方法であって、該方法は：
（ａ）エンドキシフェン及びその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を含んでいる装置の処理チャンバを、個体の乳房の乳首に接触させる工程；及び
（ｂ）組成物に陽圧を加える工程
を含む、方法。
【請求項５７】
組成物は、１～５の乳管、好ましくは４～８の乳管、及びより好ましくは７～１１の乳管に送り込まれる、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。

【請求項５８】
乳房障害は、増殖性乳房疾患、乳癌、又は乳房密度の増大である、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項５９】
増殖性乳房疾患は異型乳管過形成又は異型小葉過形成である、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項６０】
乳癌は、非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌、侵襲性（又は浸潤性）乳管癌、侵襲性（又は浸潤性）小葉癌、又は炎症性乳癌である、ことを特徴とする請求項５８に記載の方法。
【請求項６１】
乳癌は、ＥＲ＋乳癌、ＨＥＲ２＋乳癌、又はトリプルネガティブ乳癌である、ことを特徴とする請求項５８に記載の方法。
【請求項６２】
乳癌は、腺様嚢胞（又は腺嚢）癌腫、低悪性度腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性（又はコロイド）癌腫、乳頭癌、管状腺癌、化生性癌、又は微小乳頭癌である、ことを特徴とする請求項５８に記載の方法。
【請求項６３】
個体はタモキシフェンに耐性がある、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項６４】
個体は、（ｉ）癌の再発の中程度から高い危険性、又は（ｉｉ）低度から中程度の割合の無病生存率があると予測されている、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項６５】
癌の再発の中程度から高い危険性は、シトクロムＰ４５０ファミリーのメンバーの発現減少又は機能低減に起因する、ことを特徴とする請求項６４に記載の方法。
【請求項６６】
シトクロムＰ４５０ファミリーのメンバーは、ＣＹＰ２Ｄ６、ＣＹＰ２Ｂ６、ＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ２Ｃ１９、ＣＹＰ３Ａ４、又はＣＹＰ３Ａ５である、ことを特徴とする請求項６５に記載の方法。
【請求項６７】
個体には免疫抑制がある、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項６８】
個体には腫瘍エスケープの高い危険性がある、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項６９】
個体には、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの増大された活性又は発現がある、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項７０】
エンドキシフェンは、Ｅ－異性体、Ｚ－異性体、又はそれらの混合物である、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項７１】
組成物は、組成物の０．０１重量％～１５重量％に及ぶ濃度で、エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含む、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項７２】
エンドキシフェンを含む組成物は、水アルコールゲル、水アルコール溶液、パッチ、クリーム、エマルジョン、ローション、軟膏、粉末、ペースト、又は油において製剤される、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項７３】
組成物は少なくとも１つの治療薬を更に含む、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項７４】

組成物は複数の治療薬を更に含む、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項７５】
治療薬は、アルキル化剤、抗新生物剤、抗模倣剤、抗代謝産物、抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、コルチコステロイド、分化剤、抗癌抗体、免疫療法剤、アントラサイクリン、白金、ビンカアルカロイド、カンプトテシン、タキサン、ホルモン、１－アルファ－ヒドロキシラーゼ阻害剤、２４－ヒドロキシラーゼ阻害剤、又はそれらの組み合わせから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項７３に記載の方法。
【請求項７６】
組成物は、トラスツズマブエムタンシン、アルブミン結合パクリタキセル、アナストロゾール、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシンＨＣｌ、エピルビシンＨＣｌ、エリブリン、エベロリムス、エキセメスタン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲムシタビンＨＣｌ、酢酸ゴセレリン、イキサベピロン、ラパチニブトシル酸塩、レトロゾール、リポソームドキソルビシン、酢酸メゲストロール、メトトレキサート、ミトキサントロン、パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、ペルツズマブ、ラロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、Ｎ－デスメチルタモキシフェン、エンドコキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドフォキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、ＥＭ６５２、ＥＲＡ－９２、トレミフェン、トラスツズマブ、ビノレルビン、酪酸、エピルビシン、ドキソルビシン、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される、少なくとも１つの治療薬を含む、ことを特徴とする請求項７３に記載の方法。
【請求項７７】
治療薬は、トリプトファン代謝阻害剤、キヌレニン枯渇薬、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの阻害剤である、ことを特徴とする請求項７３に記載の方法。
【請求項７８】
治療薬は、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの阻害剤である、ことを特徴とする請求項７７に記載の方法。
【請求項７９】
治療薬は、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＣＴＬＡ－４阻害剤、又はそれらの組み合わせである、ことを特徴とする請求項７３に記載の方法。
【請求項８０】
組成物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸、少なくとも１つのビタミンＤ化合物又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせを更に含む、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項８１】
組成物は、
（ｉ）エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩；
（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸；及び
（ｉｉｉ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物又はその薬学的に許容可能な塩
を含む、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項８２】
組成物は、組成物の１０重量％～９０重量％に及ぶ濃度で、オメガ－３脂肪酸を含む、ことを特徴とする請求項８０に記載の方法。
【請求項８３】
オメガ－３脂肪酸は、ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＡＬＡ、ＨＴＡ、ＳＤＡ、ＥＴＥ、ＥＴＡ、ＥＰＡ、ＨＰＡ、ＤＰＡ、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、ニシン酸、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項８０に記載の方法。

【請求項８４】
オメガ－３脂肪酸はトリグリセリド又はリン脂質である、ことを特徴とする請求項８０に記載の方法。
【請求項８５】
組成物は、ＥＰＡとＤＨＡの混合物を更に含む、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項８６】
ビタミンＤ化合物は、カルシフェロール、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、ビタミンＤ代謝物、２５ヒドロキシビタミンＤ３、２５ヒドロキシビタミンＤ２、２５（ＯＨ）Ｄ、１，２５（ＯＨ）（２）Ｄ、２５ヒドロキシビタミンＤ４、２５ヒドロキシビタミンＤ５、２５ヒドロキシビタミンＤ７、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ３、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ２、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ４、１，２５ジヒドロキシ－１９－ｎｏｒ－ビタミンＤ２、１－アルファヒドロキシビタミンＤ３、ビタミンＤアナログ、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項８０に記載の方法。
【請求項８７】
ビタミンＤ化合物はコレカルシフェロールである、ことを特徴とする請求項８０に記載の方法。
【請求項８８】
ビタミンＤ化合物は、１０ＩＵ～６０００ＩＵ、好ましくは１００ＩＵ～４０００ＩＵ、より好ましくは２００ＩＵ～２０００ＩＵ、更に好ましくは４００ＩＵ～１０００ＩＵ、及び、また更に好ましくは１０ＩＵ～２００ＩＵに及ぶ活性を有している、ことを特徴とする請求項８０に記載の方法。
【請求項８９】
組成物の粘性は低い、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項９０】
組成物は、２５℃で１０ｃｐ未満、５ｃｐ未満、又は１ｃｐ未満の粘性を有している、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項９１】
組成物は溶存二酸化炭素を更に含む、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項９２】
陽圧は、組成物の温度が上昇するにつれて組成物から二酸化炭素を出すことにより、組成物に加えられる、ことを特徴とする請求項９１に記載の方法。
【請求項９３】
組成物は、個体の月経周期の第２週目に乳房の乳首に接触させられる、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項９４】
組成物は、少なくとも６時間、８時間、１０時間、１２時間、１８時間、又は２４時間にわたり乳房の乳首に接触させられる、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項９５】
組成物が乳首に接触させられる前に局所麻酔剤を乳首に適用する工程を更に含む、請求項５６に記載の方法。
【請求項９６】
組成物が乳首に接触させられる前に乳首を清潔にする工程を更に含む、請求項５６に記載の方法。
【請求項９７】
装置は、
（ａ）乳首を囲むようサイズを合わせられた第１の開口部であって、開口部が処理チャンバに動作可能に接続されている、第１の開口部；及び
（ｂ）処理チャンバに動作可能に接続された第２の開口部であって、それにより陽圧がエ

ンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物に加えられる、第２の開口部を含む、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項９８】
装置は更に第３の開口部を含み、それにより少なくとも１つの治療剤を含む組成物が処理チャンバに注入される、ことを特徴とする請求項９７に記載の方法。
【請求項９９】
乳首に装置を接着させる工程を更に含む、請求項５６に記載の方法。
【請求項１００】
装置は、乳房に装置を接着させる接着剤を更に含む、ことを特徴とする請求項５６に記載の方法。
【請求項１０１】
装置を取り外した後に乳頭の上にカバーを適用する工程を更に含む、請求項５６に記載の方法。
【請求項１０２】
カバーは、防水性及び／又は気密性及び／又は不透明である、ことを特徴とする請求項１０１に記載の方法。
【請求項１０３】
カバーは液体絆創膏を含む、ことを特徴とする請求項１０１に記載の方法。
【請求項１０４】
カバーはパッチを含む、ことを特徴とする請求項１０１に記載の方法。
【請求項１０５】
カバーはフィルムを含む、ことを特徴とする請求項１０１に記載の方法。
【請求項１０６】
カバーは閉塞剤を含む、ことを特徴とする請求項１０１に記載の方法。
【請求項１０７】
カバーは抗炎症剤、抗酸化剤、又は防腐剤を含む、ことを特徴とする請求項１０１に記載の方法。
【請求項１０８】
個体の乳房障害の処置に使用される組成物であって、（ａ）エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩、及び（ｂ）溶存ガスを含む、組成物。
【請求項１０９】
溶存ガスは二酸化炭素である、ことを特徴とする請求項１０８に記載の組成物。
【請求項１１０】
個体は乳房障害を有している、ことを特徴とする請求項１０８に記載の組成物。
【請求項１１１】
乳房障害は、増殖性乳房疾患、乳癌、又は乳房密度の増大である、ことを特徴とする請求項１１０に記載の組成物。
【請求項１１２】
増殖性乳房疾患は異型乳管過形成又は異型小葉過形成である、ことを特徴とする請求項１１１に記載の組成物。
【請求項１１３】
乳癌は、非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌、侵襲性（又は浸潤性）乳管癌、侵襲性（又は浸潤性）小葉癌、又は炎症性乳癌である、ことを特徴とする請求項１１１に記載の組成物。
【請求項１１４】
乳癌は、ＥＲ＋乳癌、ＨＥＲ２＋乳癌、又はトリプルネガティブ乳癌である、ことを特徴とする請求項１１１に記載の組成物。
【請求項１１５】
乳癌は、腺様嚢胞（又は腺嚢）癌腫、低悪性度腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性（又はコロイド）癌腫、乳頭癌、管状腺癌、化生性癌、又は微小乳頭癌である、ことを特徴とする

請求項１１１に記載の組成物。
【請求項１１６】
個体はタモキシフェンに耐性がある、ことを特徴とする請求項１０８に記載の組成物。
【請求項１１７】
個体は、（ｉ）癌の再発の中程度から高い危険性、又は（ｉｉ）低度から中程度の割合の無病生存率があると予測されている、ことを特徴とする請求項１０８に記載の組成物。
【請求項１１８】
癌の再発の中程度から高い危険性、又は低度から中程度の割合の無病生存率は、
（ａ）シトクロムＰ４５０ファミリーのメンバーの発現減少又は機能低減；或いは
（ｂ）ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの発現増加又は活性増加
に起因する、ことを特徴とする請求項１１７に記載の組成物。
【請求項１１９】
シトクロムＰ４５０ファミリーのメンバーは、ＣＹＰ２Ｄ６、ＣＹＰ２Ｂ６、ＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ２Ｃ１９、ＣＹＰ３Ａ４、又はＣＹＰ３Ａ５である、ことを特徴とする請求項１１８に記載の組成物。
【請求項１２０】
個体には免疫抑制がある、ことを特徴とする請求項１０８に記載の組成物。
【請求項１２１】
個体には腫瘍エスケープの高い危険性がある、ことを特徴とする請求項１０８に記載の組成物。
【請求項１２２】
個体には、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの増大された活性又は発現がある、ことを特徴とする請求項１０８に記載の組成物。
【請求項１２３】
エンドキシフェンは、Ｅ－異性体、Ｚ－異性体、又はそれらの混合物である、ことを特徴とする請求項１０８に記載の組成物。
【請求項１２４】
組成物は、組成物の０．０１重量％～１５重量％に及ぶ濃度で、エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含む、ことを特徴とする請求項１０８に記載の組成物。
【請求項１２５】
エンドキシフェンを含む組成物は、水アルコールゲル、水アルコール溶液、パッチ、クリーム、エマルジョン、ローション、軟膏、粉末、ペースト、又は油において製剤される、ことを特徴とする請求項１０８に記載の組成物。
【請求項１２６】
組成物は少なくとも１つの治療薬を更に含む、ことを特徴とする請求項１０８に記載の組成物。
【請求項１２７】
組成物は複数の治療薬を更に含む、ことを特徴とする請求項１０８に記載の組成物。
【請求項１２８】
治療薬は、アルキル化剤、抗新生物剤、抗模倣剤、抗代謝産物、抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、コルチコステロイド、分化剤、抗癌抗体、免疫療法剤、アントラサイクリン、白金、ビンカアルカロイド、カンプトテシン、タキサン、ホルモン、１－アルファ－ヒドロキシラーゼ阻害剤、２４－ヒドロキシラーゼ阻害剤、又はそれらの組み合わせから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項１２６に記載の組成物。
【請求項１２９】
組成物は、トラスツズマブエムタンシン、アルブミン結合パクリタキセル、アナストロゾール、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシンＨＣｌ、エピルビシンＨＣｌ、エリブリン、エベロリムス、エキセメスタン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲムシタビンＨＣｌ、酢酸ゴセレリン

、イキサベピロン、ラパチニブトシル酸塩、レトロゾール、リポソームドキソルビシン、酢酸メゲストロール、メトトレキサート、ミトキサントロン、パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、ペルツズマブ、ラロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、Ｎ－デスメチルタモキシフェン、エンドコキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドフォキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、ＥＭ６５２、ＥＲＡ－９２、トレミフェン、トラスツズマブ、ビノレルビン、酪酸、エピルビシン、ドキソルビシン、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される、少なくとも１つの治療薬を含む、ことを特徴とする請求項１２６に記載の組成物。

【請求項１３０】

治療薬は、トリプトファン代謝阻害剤、キヌレニン枯渇薬、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの阻害剤である、ことを特徴とする請求項１２６に記載の組成物。

【請求項１３１】

治療薬は、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの阻害剤である、ことを特徴とする請求項１２６に記載の組成物。

【請求項１３２】

治療薬は、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＣＴＬＡ－４阻害剤、又はそれらの組み合わせである、ことを特徴とする請求項１２６に記載の組成物。

【請求項１３３】

組成物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸、少なくとも１つのビタミンＤ化合物又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせを更に含む、ことを特徴とする請求項１０８に記載の組成物。

【請求項１３４】

組成物は、

（ｉ）エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩；

（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸；及び

（ｉｉｉ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物又はその薬学的に許容可能な塩

を含む、ことを特徴とする請求項１０８に記載の組成物。

【請求項１３５】

組成物は、組成物の１０重量％～９０重量％に及ぶ濃度で、オメガ－３脂肪酸を含む、ことを特徴とする請求項１３３に記載の組成物。

【請求項１３６】

オメガ－３脂肪酸は、ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＡＬＡ、ＨＴＡ、ＳＤＡ、ＥＴＥ、ＥＴＡ、ＥＰＡ、ＨＰＡ、ＤＰＡ、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、ニシン酸、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項１３３に記載の組成物。

【請求項１３７】

組成物は、ＥＰＡとＤＨＡの混合物を含む、ことを特徴とする請求項１３３に記載の組成物。

【請求項１３８】

オメガ－３脂肪酸はトリグリセリド又はリン脂質である、ことを特徴とする請求項１３３に記載の組成物。

【請求項１３９】

ビタミンＤ化合物は、カルシフェロール、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、ビタミンＤ代謝物、２５ヒドロキシビタミンＤ３、２５ヒドロキシビタミンＤ２、２５（ＯＨ）Ｄ、１，２５（ＯＨ）（２）Ｄ、２５ヒドロキシビタミンＤ４、２５ヒドロキシビタミンＤ５、２５ヒドロキシビタミンＤ７、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ３、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ２、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ４、１，２５ジヒドロキシ－１９－ｎｏｒ－ビタミンＤ２、１－アルファヒドロ

キシビタミンＤ３、ビタミンＤアナログ、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項１３３に記載の組成物。
【請求項１４０】
ビタミンＤ化合物はコレカルシフェロールである、ことを特徴とする請求項１３３に記載の組成物。
【請求項１４１】
ビタミンＤ化合物は、１０ＩＵ～６０００ＩＵ、好ましくは１００ＩＵ～４０００ＩＵ、より好ましくは２００ＩＵ～２０００ＩＵ、更に好ましくは４００ＩＵ～１０００ＩＵ、及び、また更に好ましくは１０ＩＵ～２００ＩＵに及ぶ活性を有している、ことを特徴とする請求項１３３に記載の組成物。
【請求項１４２】
組成物の粘性は低い、ことを特徴とする請求項１０８に記載の組成物。
【請求項１４３】
組成物は、２５℃で１０ｃｐ未満、５ｃｐ未満、又は１ｃｐ未満の粘性を有している、ことを特徴とする請求項１０７に記載の組成物。
【請求項１４４】
組成物は溶存二酸化炭素を更に含む、ことを特徴とする請求項１０８に記載の組成物。
【請求項１４５】
陽圧は、組成物の温度が上昇するにつれて組成物から二酸化炭素を出すことにより、組成物に加えられる、ことを特徴とする請求項１４４に記載の組成物。
【請求項１４６】
組成物は、個体の月経周期の第２週目に乳房の乳首に接触させられる、ことを特徴とする請求項１０８に記載の組成物。
【請求項１４７】
組成物は、少なくとも６時間、８時間、１０時間、１２時間、１８時間、又は２４時間にわたり乳房の乳首に接触させられる、ことを特徴とする請求項１０８に記載の組成物。
【請求項１４８】
必要とする個体の乳管に組成物を送達する装置であって、該装置は：
（ａ）処理チャンバ；
（ｂ）乳首を囲むようサイズを合わせられた第１の開口部であって、開口部が処理チャンバに動作可能に接続されている、第１の開口部；及び
（ｃ）エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物
を含む、装置。
【請求項１４９】
エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物は、処理チャンバ内に含まれる、ことを特徴とする請求項１４８に記載の装置。
【請求項１５０】
処理チャンバに動作可能に接続された第２の開口部を更に含み、それにより組成物が処理チャンバに注入される、請求項１４８に記載の装置。
【請求項１５１】
処理チャンバに動作可能に接続された第３の開口部を更に含み、それにより陽圧が組成物に加えられる、請求項１５０に記載の装置。
【請求項１５２】
エンドキシフェンは、Ｅ－異性体、Ｚ－異性体、又はそれらの混合物である、ことを特徴とする請求項１４８に記載の装置。
【請求項１５３】
組成物は、組成物の０．０１重量％～１５重量％に及ぶ濃度で、エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含む、ことを特徴とする請求項１４８に記載の装置。
【請求項１５４】
エンドキシフェンを含む組成物は、水アルコールゲル、水アルコール溶液、パッチ、ク

リーム、エマルジョン、ローション、軟膏、粉末、ペースト、又は油において製剤される、ことを特徴とする請求項１４８に記載の装置。
【請求項１５５】
組成物は少なくとも１つの治療薬を更に含む、ことを特徴とする請求項１４８に記載の装置。
【請求項１５６】
組成物は複数の治療薬を含む、ことを特徴とする請求項１４８に記載の装置。
【請求項１５７】
治療薬は、アルキル化剤、抗新生物剤、抗模倣剤、抗代謝産物、抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、コルチコステロイド、分化剤、抗癌抗体、免疫療法剤、アントラサイクリン、白金、ビンカアルカロイド、カンプトテシン、タキサン、ホルモン、１－アルファ－ヒドロキシラーゼ阻害剤、２４－ヒドロキシラーゼ阻害剤、又はそれらの組み合わせから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項１５５に記載の装置。
【請求項１５８】
組成物は、トラスツズマブエムタンシン、アルブミン結合パクリタキセル、アナストロゾール、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシンＨＣｌ、エピルビシンＨＣｌ、エリブリン、エベロリムス、エキセメスタン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲムシタビンＨＣｌ、酢酸ゴセレリン、イキサベピロン、ラパチニブトシル酸塩、レトロゾール、リポソームドキソルビシン、酢酸メゲストロール、メトトレキサート、ミトキサントロン、パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、ペルツズマブ、ラロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、Ｎ－デスメチルタモキシフェン、エンドコキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドフォキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、ＥＭ６５２、ＥＲＡ－９２、トレミフェン、トラスツズマブ、ビノレルビン、酪酸、エピルビシン、ドキソルビシン、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される、少なくとも１つの治療薬を更に含む、ことを特徴とする請求項１５５に記載の装置。
【請求項１５９】
治療薬は、トリプトファン代謝阻害剤、キヌレニン枯渇薬、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの阻害剤である、ことを特徴とする請求項１５５に記載の装置。
【請求項１６０】
治療薬は、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの阻害剤である、ことを特徴とする請求項１５５に記載の装置。
【請求項１６１】
治療薬は、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＣＴＬＡ－４阻害剤、又はそれらの組み合わせである、ことを特徴とする請求項１５５に記載の装置。
【請求項１６２】
装置は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸、少なくとも１つのビタミンＤ化合物又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせを更に含む、ことを特徴とする請求項１５５に記載の組成物。
【請求項１６３】
組成物は、
（ｉ）エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩；
（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸；及び
（ｉｉｉ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物又はその薬学的に許容可能な塩
を更に含む、ことを特徴とする請求項１５５に記載の装置。
【請求項１６４】
組成物は、組成物の１０重量％～９０重量％に及ぶ濃度で、オメガ－３脂肪酸を含む、

ことを特徴とする請求項１６３に記載の装置。
【請求項１６５】
オメガ－３脂肪酸は、ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＡＬＡ、ＨＴＡ、ＳＤＡ、ＥＴＥ、ＥＴＡ、ＥＰＡ、ＨＰＡ、ＤＰＡ、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、ニシン酸、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項１６１に記載の装置。
【請求項１６６】
組成物は、ＥＰＡとＤＨＡの混合物を含む、ことを特徴とする請求項１６２に記載の装置。
【請求項１６７】
オメガ－３脂肪酸はトリグリセリド又はリン脂質である、ことを特徴とする請求項１６２に記載の装置。
【請求項１６８】
ビタミンＤ化合物は、カルシフェロール、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、ビタミンＤ代謝物、２５ヒドロキシビタミンＤ３、２５ヒドロキシビタミンＤ２、２５（ＯＨ）Ｄ、１，２５（ＯＨ）（２）Ｄ、２５ヒドロキシビタミンＤ４、２５ヒドロキシビタミンＤ５、２５ヒドロキシビタミンＤ７、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ３、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ２、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ４、１，２５ジヒドロキシ－１９－ｎｏｒ－ビタミンＤ２、１－アルファヒドロキシビタミンＤ３、ビタミンＤアナログ、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される、ことを特徴とする請求項１６２に記載の装置。
【請求項１６９】
ビタミンＤ化合物はコレカルシフェロールである、ことを特徴とする請求項１６２に記載の装置。
【請求項１７０】
ビタミンＤ化合物は、１０ＩＵ～６０００ＩＵ、好ましくは１００ＩＵ～４０００ＩＵ、より好ましくは２００ＩＵ～２０００ＩＵ、更に好ましくは４００ＩＵ～１０００ＩＵ、及び、また更に好ましくは１０ＩＵ～２００ＩＵに及ぶ活性を有している、ことを特徴とする請求項１６２に記載の装置。
【請求項１７１】
組成物の粘性は低い、ことを特徴とする請求項１４８に記載の装置。
【請求項１７２】
組成物は、２５℃で１０ｃｐ未満、５ｃｐ未満、又は１ｃｐ未満の粘性を有している、ことを特徴とする請求項１４８に記載の装置。
【請求項１７３】
組成物は溶存二酸化炭素を更に含む、ことを特徴とする請求項１４８に記載の装置。
【請求項１７４】
陽圧は、組成物の温度が上昇するにつれて組成物から二酸化炭素を出すことにより、組成物に加えられる、ことを特徴とする請求項１７３に記載の装置。
【請求項１７５】
組成物は、個体の月経周期の第２週目に乳房の乳首に接触させられる、ことを特徴とする請求項１４８に記載の装置。
【請求項１７６】
組成物は、少なくとも６時間、８時間、１０時間、１２時間、１８時間、又は２４時間にわたり乳房の乳首に接触させられる、ことを特徴とする請求項１４８に記載の装置。
【請求項１７７】
組成物が乳首に接触させられる前に局所麻酔剤を乳首に適用することを更に含む、請求項１４８に記載の装置。
【請求項１７８】
組成物が乳首に接触させられる前に乳首を清潔にすることを更に含む、請求項１４８に

記載の装置。
【請求項１７９】
乳首に装置を接着させることを更に含む、請求項１４８に記載の装置。
【請求項１８０】
装置は、乳房に装置を接着させる接着剤を更に含む、ことを特徴とする請求項１４８に記載の装置。
【請求項１８１】
必要とする個体の乳管に組成物を送達するためのキットであって、該キットは：
個体の乳管に組成物を送達するための装置；
エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物；及び
装置と組成物の使用説明書
を含む、キット。
【請求項１８２】
装置は、組成物を含む処理チャンバを更に含む、ことを特徴とする請求項１８１に記載のキット。
【請求項１８３】
組成物は少なくとも１つの治療薬を更に含む、ことを特徴とする請求項１８１に記載のキット。
【請求項１８４】
組成物は複数の治療薬を更に含む、ことを特徴とする請求項１８１に記載のキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、２０１５年７月１４日出願の米国仮特許出願第６２／１９２，５０５号の優先権を主張するものであり、その全体は引用によって本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
乳癌は、女性の癌の圧倒的に一般的な形態であり、且つ、ヒトにおける癌による死亡の２番目の主要原因である。乳癌の診断及び処置の進歩にもかかわらず、この疾患の罹患率は、１９４０年以来１年につき約１％の割合で着実に上昇している。今日、北米に住む女性が自身の人生で乳癌を進行させる可能性は、８人のうち１人である。
【０００３】
乳房障害は、乳癌、並びに、乳管過形成、小葉過形成、異型乳管過形成、及び異型小葉過形成などの良性ではあるが頻繁に前癌性の病変を含む。乳癌は、乳腺細胞の悪性腫瘍を含む。様々なタイプの乳癌が存在する。典型的な乳癌は、限定されないが、非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌、侵襲性（又は浸潤性）乳管癌、侵襲性（又は浸潤性）小葉癌、炎症性乳癌、トリプルネガティブ乳癌、ＥＲ＋乳癌、ＨＥＲ２＋乳癌、腺様嚢胞（又は腺嚢）癌腫、低悪性度腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性（又はコロイド）癌腫、乳頭癌、管状腺癌、化生性癌、及び微小乳頭状（ｍｉｃｒｏｐａｐｉｌｌａｒｙ）癌腫を含む。単一の乳房腫瘍は、このようなタイプの組み合わせ、又は、侵襲性且つ上皮内癌の混合物となり得る。
【０００４】
乳癌の処置のための現行の最良実施は、マンモグラフィーにより乳癌を診断し、その後、手術、放射線治療、及び化学療法により患者を処置することである。現行のマンモグラフィーの広範囲の使用の結果、乳癌の検出の改善がもたらされた。それにもかかわらず、乳癌による死亡率は、女性１００，０００人当たり約２７人が死亡するという状況で変わらないままであった。大抵は、治療の選択肢と生存率があまりにも制限されている時、乳癌は極端に進行したステージで発見される。
【０００５】
例えばタモキシフェンの経口送達によるアジュバント療法には、重度の副作用があると

知られている。乳房の疾病を処置するために薬剤を送達する刺激的で新たな方法は、乳頭を介した経乳頭送達方法であるが（米国特許公開第２０１４００８８０５９号；米国特許出願第６１／９２６，１８０号；ＰＣＴ／ＵＳ１５／１０８０８）、過形成や乳癌などの乳房の障害を処置するための方法の改善が必要なままである。

【発明の概要】

【０００６】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の乳管に、エンドキシフェン（ｅｎｄｏｘｉｆｅｎ）又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を送達する方法が記載され、該方法は：装置の処理チャンバ内に含まれる組成物を乳房の乳首と接触させる工程；及び組成物に陽圧を加える工程を含む。

【０００７】

幾つかの実施形態において、組成物は１～５の乳管に送り込まれる。幾つかの実施形態において、組成物は４～８の乳管に送り込まれる。幾つかの実施形態において、組成物は７～１１の乳管に送り込まれる。幾つかの実施形態において、個体は乳房障害を患っている。幾つかの実施形態において、乳房障害は、増殖性乳房疾患、乳癌、又は乳房密度の増大である。幾つかの実施形態において、増殖性乳房疾患は、異型乳管過形成又は異型小葉過形成である。幾つかの実施形態において、乳房は、非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌、侵襲性（又は浸潤性）乳管癌、侵襲性（又は浸潤性）小葉癌、又は炎症性乳癌である。幾つかの実施形態において、乳癌は、ＥＲ＋乳癌、ＨＥＲ２＋乳癌、又はトリプルネガティブ乳癌である。幾つかの実施形態において、乳癌は、腺様嚢胞（又は腺嚢）癌腫、低悪性度腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性（又はコロイド）癌腫、乳頭癌、管状腺癌、化生性癌、及び微小乳頭癌である。

【０００８】

幾つかの実施形態において、個体はタモキシフェンに耐性がある。幾つかの実施形態において、個体は、（ｉ）癌の再発の中程度から高い危険性、又は（ｉｉ）低度から中程度の割合の無病生存率があると予測されている。幾つかの実施形態において、癌の再発の中程度から高い危険性は、シトクロムＰ４５０ファミリーのメンバーの発現減少又は機能低減に起因する。幾つかの実施形態において、シトクロムＰ４５０ファミリーのメンバーは、ＣＹＰ２Ｄ６、ＣＹＰ２Ｂ６、ＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ２Ｃ１９、ＣＹＰ３Ａ４、又はＣＹＰ３Ａ５である。幾つかの実施形態において、個体には免疫抑制がある。幾つかの実施形態において、個体には腫瘍エスケープの高い危険性がある。幾つかの実施形態において、個体には、ＩＤＯｌ、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの増大された活性又は発現がある。幾つかの実施形態において、エンドキシフェンは、Ｅ－異性体、Ｚ－異性体、又はそれらの混合物である。

【０００９】

幾つかの実施形態において、組成物は、組成物の０．０１重量％～１５重量％に及ぶ濃度で、エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含む。幾つかの実施形態において、エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物は、水アルコールゲル、水アルコール溶液、パッチ、クリーム、エマルジョン、ローション、軟膏、粉末、ペースト、又は油において製剤される。幾つかの実施形態において、組成物は少なくとも１つの治療薬を更に含む。幾つかの実施形態において、組成物は、複数の治療薬を更に含む。幾つかの実施形態において、治療薬は、アルキル化剤、抗新生物剤、抗模倣剤、抗代謝産物、抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、コルチコステロイド、分化剤、抗癌抗体、免疫療法剤、アントラサイクリン、白金、ビンカアルカロイド（ｖｉｎｃａ　ａｌｋｏｉｄｓ）、カンプトテシン、タキサン、ホルモン、１－アルファ－ヒドロキシラーゼ阻害剤、２４－ヒドロキシラーゼ阻害剤、又はそれらの組み合わせから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、組成物は、以下から成る群から選択される少なくとも１つの治療薬を更に含む：トラスツズマブエムタンシン（ａｄｏ－ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ　ｅｍｔａｎｓｉｎｅ）、アルブミン結合パクリタキセル、アナストロゾール、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセ

ル、ドキソルビシンＨＣｌ、エピルビシンＨＣｌ、エリブリン、エベロリムス、エキセメスタン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲムシタビンＨＣｌ、酢酸ゴセレリン、イキサベピロン（ｉｘａｂｅｐｉｌｏｎ）、ラパチニブトシル酸塩（ｌａｐａｔｉｎｉｂ　ｄｉｔｏｓｙｌａｔｅ）、レトロゾール、リポソームドキソルビシン、酢酸メゲストロール、メトトレキサート、ミトキサントロン、パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、ペルツズマブ、ラロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、Ｎ－デスメチルタモキシフェン、エンドコキシフェン（ｅｎｄｏｃｏｘｉｆｅｎ）、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドフォキシフェン（ｂａｚｅｄｏｆｏｘｉｆｅｎｅ）、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン（ｌｅｖｏｒｍｅｌｏｘｉｆｅｎｅ）、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、ＥＭ６５２、ＥＲＡ－９２、トレミフェン、トラスツズマブ、ビノレルビン、酪酸、エピルビシン、ドキソルビシン、及びそれらの組み合わせ。幾つかの実施形態において、治療薬は、トリプトファン代謝阻害剤、キヌレニン枯渇薬、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの阻害剤である。幾つかの実施形態において、治療薬は、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの阻害剤である。幾つかの実施形態において、治療薬は、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＣＴＬＡ－４阻害剤、又はそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、組成物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸、少なくとも１つのビタミンＤ化合物又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせを更に含む。

【００１０】

幾つかの実施形態において、組成物は、（ｉ）エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩：（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸；及び（ｉｉｉ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む。幾つかの実施形態において、組成物は、組成物の１０重量％～９０重量％に及ぶ濃度で、オメガ－３脂肪酸を含む。幾つかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＡＬＡ、ＨＴＡ、ＳＤＡ、ＥＴＥ、ＥＴＡ、ＥＰＡ、ＨＰＡ、ＤＰＡ、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、ニシン酸（ｎｉｓｉｎｉｃ　ａｃｉｄ）、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はトリグリセリド又はリン脂質である。幾つかの実施形態において、組成物は、ＥＰＡとＤＨＡの混合物を更に含む。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物は、カルシフェロール、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、ビタミンＤ代謝物、２５ヒドロキシビタミンＤ３、２５ヒドロキシビタミンＤ２、２５（ＯＨ）Ｄ、１，２５（ＯＨ）（２）Ｄ、２５ヒドロキシビタミンＤ４、２５ヒドロキシビタミンＤ５、２５ヒドロキシビタミンＤ７、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ３、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ２、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ４、１，２５ジヒドロキシ－１９－ｎｏｒ－ビタミンＤ２、１－アルファヒドロキシビタミンＤ３、ビタミンＤアナログ、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物はコレカルシフェロールである。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物には１０ＩＵ～６０００ＩＵに及ぶ活性がある。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物には１００ＩＵ～４０００ＩＵに及ぶ活性がある。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物には２００ＩＵ～２０００ＩＵに及ぶ活性がある。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物には４００ＩＵ～１０００ＩＵに及ぶ活性がある。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物には１０ＩＵ～２００ＩＵに及ぶ活性がある。

【００１１】

幾つかの実施形態において、組成物の粘性は低い。幾つかの実施形態において、組成物には、２５℃で１０ｃｐ未満、９ｃｐ未満、８ｃｐ未満、７ｃｐ未満、６ｃｐ未満、５ｃｐ未満、４ｃｐ未満、３ｃｐ未満、２ｃｐ未満、又は１ｃｐ未満の粘性がある。幾つかの実施形態において、組成物は更に溶存二酸化炭素を含む。幾つかの実施形態において、陽圧は、組成物の温度が上昇するにつれて組成物から二酸化炭素を出すことにより、組成物に加えられる。幾つかの実施形態において、組成物は、個体の月経周期の第２週目に乳房

の乳首に接触させられる。幾つかの実施形態において、組成物は、少なくとも１時間、少なくとも２時間、少なくとも３時間、少なくとも４時間、少なくとも５時間、少なくとも６時間、少なくとも７時間、少なくとも８時間、少なくとも９時間、少なくとも１０時間、少なくとも１１時間、少なくとも１２時間、少なくとも１３時間、少なくとも１４時間、少なくとも１５時間、少なくとも１６時間、少なくとも１７時間、少なくとも１８時間、少なくとも１９時間、少なくとも２０時間、少なくとも２１時間、少なくとも２２時間、少なくとも２３時間、又は少なくとも２４時間にわたり乳房の乳首に接触させられる。

【００１２】

幾つかの実施形態において、前記方法は、組成物が乳首に接触させられる前に局所麻酔剤を乳首に適用する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、前記方法は、組成物が乳首に接触させられる前に乳首を清潔にする工程を更に含む。幾つかの実施形態において、装置は更に、乳首を囲むようサイズを合わせられた第１の開口部を含み、開口部が処理チャンバに動作可能に接続されている。幾つかの実施形態において、装置は更に、処理チャンバに動作可能に接続された第２の開口部を含み、それにより組成物は処理チャンバに注入される。幾つかの実施形態において、装置は更に、処理チャンバに動作可能に接続された第３の開口部を含み、それにより陽圧が組成物に加えられる。幾つかの実施形態において、前記方法は、乳頭に装置を接着させる工程を更に含む。幾つかの実施形態において、装置は、乳房に装置を接着させる接着剤を更に含む。幾つかの実施形態において、接着剤はシリコーンベースの皮膚接着剤である。幾つかの実施形態において、前記方法は、装置を取り外した後に乳頭の上にカバーを適用する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、カバーは防水性である。幾つかの実施形態において、カバーは気密性である。幾つかの実施形態において、カバーは不透明である。幾つかの実施形態において、カバーは液体絆創膏を含む。幾つかの実施形態において、カバーはパッチを含む。幾つかの実施形態において、カバーはフィルムを含む。幾つかの実施形態において、カバーは閉塞剤を含む。幾つかの実施形態において、カバーは抗炎症剤、抗酸化剤、又は防腐剤を含む。

【００１３】

本明細書には、特定の実施形態において、乳房障害を処置する方法が記載され、該方法は：エンドキシフェン及びその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を含んでいる装置の処理チャンバを、個体の乳房の乳首に接触させる工程；及び組成物に陽圧を加える工程を含む。幾つかの実施形態において、組成物は１～５の乳管に送り込まれる。幾つかの実施形態において、組成物は４～８の乳管に送り込まれる。幾つかの実施形態において、組成物は７～１１の乳管に送り込まれる。幾つかの実施形態において、乳房障害は、増殖性乳房疾患、乳癌、又は乳房密度の増大である。幾つかの実施形態において、増殖性乳房疾患は、異型乳管過形成又は異型小葉過形成である。幾つかの実施形態において、乳癌は、非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌、侵襲性（又は浸潤性）乳管癌、侵襲性（又は浸潤性）小葉癌、又は炎症性乳癌である。幾つかの実施形態において、乳癌は、ＥＲ＋乳癌、ＨＥＲ２＋乳癌、又はトリプルネガティブ乳癌である。幾つかの実施形態において、乳癌は、腺様嚢胞（又は腺嚢）癌腫、低悪性度腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性（又はコロイド）癌腫、乳頭癌、管状腺癌、化生性癌、及び微小乳頭癌である。

【００１４】

幾つかの実施形態において、個体はタモキシフェンに耐性がある。幾つかの実施形態において、個体は、（ｉ）癌の再発の中程度から高い危険性、又は（ｉｉ）低度から中程度の割合の無病生存率があると予測されている。幾つかの実施形態において、癌の再発の中程度から高い危険性は、シトクロムＰ４５０ファミリーのメンバーの発現減少又は機能低減に起因する。幾つかの実施形態において、シトクロムＰ４５０ファミリーのメンバーは、ＣＹＰ２Ｄ６、ＣＹＰ２Ｂ６、ＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ２Ｃ１９、ＣＹＰ３Ａ４、又はＣＹＰ３Ａ５である。幾つかの実施形態において、個体には免疫抑制がある。幾つかの実施形態において、個体には腫瘍エスケープの高い危険性がある。幾つかの実施形態において、個体には、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの増大された活性又は発現がある。

【００１５】
幾つかの実施形態において、エンドキシフェンは、Ｅ－異性体、Ｚ－異性体、又はそれらの混合物である。幾つかの実施形態において、組成物は、組成物の０．０１重量％～１５重量％に及ぶ濃度で、エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含む。幾つかの実施形態において、エンドキシフェンを含む組成物は、水アルコールゲル、水アルコール溶液、パッチ、クリーム、エマルジョン、ローション、軟膏、粉末、ペースト、又は油において製剤される。幾つかの実施形態において、組成物は少なくとも１つの治療薬を更に含む。幾つかの実施形態において、組成物は、複数の治療薬を更に含む。幾つかの実施形態において、治療薬は、アルキル化剤、抗新生物剤、抗模倣剤、抗代謝産物、抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、コルチコステロイド、分化剤、抗癌抗体、免疫療法剤、アントラサイクリン、白金、ビンカアルカロイド、カンプトテシン、タキサン、ホルモン、１－アルファ－ヒドロキシラーゼ阻害剤、２４－ヒドロキシラーゼ阻害剤、又はそれらの組み合わせから成る群から選択される。

【００１６】
幾つかの実施形態において、組成物は、以下から成る群から選択される少なくとも１つの治療薬を更に含む：トラスツズマブエムタンシン、アルブミン結合パクリタキセル、アナストロゾール、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシンＨＣｌ、エピルビシンＨＣｌ、エリブリン、エベロリムス、エキセメスタン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲムシタビンＨＣｌ、酢酸ゴセレリン、イキサベピロン、ラパチニブトシル酸塩、レトロゾール、リポソームドキソルビシン、酢酸メゲストロール、メトトレキサート、ミトキサントロン、パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、ペルツズマブ、ラロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、Ｎ－デスメチルタモキシフェン、エンドコキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドフォキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、ＥＭ６５２、ＥＲＡ－９２、トレミフェン、トラスツズマブ、ビノレルビン、酪酸、エピルビシン、ドキソルビシン、及びそれらの組み合わせ。幾つかの実施形態において、治療薬は、トリプトファン代謝阻害剤、キヌレニン枯渇薬、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの阻害剤である。幾つかの実施形態において、治療薬は、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの阻害剤である。幾つかの実施形態において、治療薬は、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＣＴＬＡ－４阻害剤、又はそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、組成物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸、少なくとも１つのビタミンＤ化合物又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせを更に含む。

【００１７】
幾つかの実施形態において、組成物は、（ｉ）エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩：（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸；及び（ｉｉｉ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む。幾つかの実施形態において、組成物は、組成物の１０重量％～９０重量％に及ぶ濃度で、オメガ－３脂肪酸を含む。幾つかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＡＬＡ、ＨＴＡ、ＳＤＡ、ＥＴＥ、ＥＴＡ、ＥＰＡ、ＨＰＡ、ＤＰＡ、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、ニシン酸、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はトリグリセリド又はリン脂質である。幾つかの実施形態において、組成物は、ＥＰＡとＤＨＡの混合物を更に含む。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物は、カルシフェロール、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、ビタミンＤ代謝物、２５ヒドロキシビタミンＤ３、２５ヒドロキシビタミンＤ２、２５（ＯＨ）Ｄ、１，２５（ＯＨ）（２）Ｄ、２５ヒドロキシビタミンＤ４、２５ヒドロキシビタミンＤ５、２５ヒドロキシビタミンＤ７、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ３、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ２、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ４、１，２５ジヒドロキシ－１９－ｎｏｒ－ビタミンＤ２、

１－アルファヒドロキシビタミンＤ３、ビタミンＤアナログ、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物はコレカルシフェロールである。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物には１０ＩＵ～６０００ＩＵに及ぶ活性がある。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物には１００ＩＵ～４０００ＩＵに及ぶ活性がある。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物には２００ＩＵ～２０００ＩＵに及ぶ活性がある。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物には４００ＩＵ～１０００ＩＵに及ぶ活性がある。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物には１０ＩＵ～２００ＩＵに及ぶ活性がある。

【００１８】

幾つかの実施形態において、組成物の粘性は低い。幾つかの実施形態において、組成物には、２５℃で１０ｃｐ未満、９ｃｐ未満、８ｃｐ未満、７ｃｐ未満、６ｃｐ未満、５ｃｐ未満、４ｃｐ未満、３ｃｐ未満、２ｃｐ未満、又は１ｃｐ未満の粘性がある。幾つかの実施形態において、組成物は更に溶存二酸化炭素を含む。幾つかの実施形態において、陽圧は、組成物の温度が上昇するにつれて組成物から二酸化炭素を出すことにより、組成物に加えられる。幾つかの実施形態において、組成物は、個体の月経周期の第２週目に乳房の乳首に接触させられる。幾つかの実施形態において、組成物は、少なくとも１時間、少なくとも２時間、少なくとも３時間、少なくとも４時間、少なくとも５時間、少なくとも６時間、少なくとも７時間、少なくとも８時間、少なくとも９時間、少なくとも１０時間、少なくとも１１時間、少なくとも１２時間、少なくとも１３時間、少なくとも１４時間、少なくとも１５時間、少なくとも１６時間、少なくとも１７時間、少なくとも１８時間、少なくとも１９時間、少なくとも２０時間、少なくとも２１時間、少なくとも２２時間、少なくとも２３時間、又は少なくとも２４時間にわたり乳房の乳首に接触させられる。

【００１９】

幾つかの実施形態において、前記方法は、組成物が乳首に接触させられる前に局所麻酔剤を乳首に適用する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、前記方法は、組成物が乳首に接触させられる前に乳首を清潔にする工程を更に含む。幾つかの実施形態において、装置は更に、乳首を囲むようサイズを合わせられた第１の開口部であって、開口部が処理チャンバに動作可能に接続されている、第１の開口部；及び、処理チャンバに動作可能に接続された第２の開口部であって、それにより陽圧がエンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物に加えられる、第２の開口部を含む。幾つかの実施形態において、装置は更に第３の開口部を含み、それにより少なくとも１つの治療剤を含む組成物が処理チャンバに注入される。幾つかの実施形態において、前記方法は、乳頭に装置を接着させる工程を更に含む。幾つかの実施形態において、装置は、乳房に装置を接着させる接着剤を更に含む。幾つかの実施形態において、前記方法は、装置を取り外した後に乳頭の上にカバーを適用する工程を更に含む。幾つかの実施形態において、カバーは、防水性及び／又は気密性及び／又は不透明である。幾つかの実施形態において、カバーは液体絆創膏を含む。幾つかの実施形態において、カバーはパッチを含む。幾つかの実施形態において、カバーはフィルムを含む。幾つかの実施形態において、カバーは閉塞剤を含む。幾つかの実施形態において、カバーは抗炎症剤、抗酸化剤、又は防腐剤を含む。

【００２０】

本明細書には、特定の実施形態において、個体の乳房障害の処置に使用される組成物が記載され、該組成物は、エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩、及び溶存ガスを含む。幾つかの実施形態において、溶存ガスは二酸化炭素である。幾つかの実施形態において、個体は乳房障害を患っている。幾つかの実施形態において、乳房障害は、増殖性乳房疾患、乳癌、又は乳房密度の増大である。幾つかの実施形態において、増殖性乳房疾患は、異型乳管過形成又は異型小葉過形成である。幾つかの実施形態において、乳癌は、非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌、侵襲性（又は浸潤性）乳管癌、侵襲性（又は浸潤性）小葉癌、又は炎症性乳癌である。幾つかの実施形態において、乳癌は、ＥＲ＋乳癌、ＨＥＲ２＋乳癌、又はトリプルネガティブ乳癌である。幾つかの実施形態において、乳癌は、腺様嚢胞（又は腺嚢）癌腫、低悪性度腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性（又はコロイド）癌

腫、乳頭癌、管状腺癌、化生性癌、及び微小乳頭癌である。幾つかの実施形態において、個体はタモキシフェンに耐性がある。

【００２１】

幾つかの実施形態において、個体は、（ｉ）癌の再発の中程度から高い危険性、又は（ｉｉ）低度から中程度の割合の無病生存率があると予測されている。幾つかの実施形態において、癌の再発の中程度から高い危険性、又は低度から中程度の割合の無病生存率は、シトクロムＰ４５０ファミリーのメンバーの発現減少又は機能低減；或いは、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの発現増加又は活性増加に起因する。幾つかの実施形態において、シトクロムＰ４５０ファミリーのメンバーは、ＣＹＰ２Ｄ６、ＣＹＰ２Ｂ６、ＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ２Ｃ１９、ＣＹＰ３Ａ４、又はＣＹＰ３Ａ５である。

【００２２】

幾つかの実施形態において、個体には免疫抑制がある。幾つかの実施形態において、個体には腫瘍エスケープの高い危険性がある。幾つかの実施形態において、個体には、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの増大された活性又は発現がある。

【００２３】

幾つかの実施形態において、エンドキシフェンは、Ｅ－異性体、Ｚ－異性体、又はそれらの混合物である。幾つかの実施形態において、組成物は、組成物の０．０１重量％～１５重量％に及ぶ濃度で、エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含む。幾つかの実施形態において、エンドキシフェンを含む組成物は、水アルコールゲル、水アルコール溶液、パッチ、クリーム、エマルジョン、ローション、軟膏、粉末、ペースト、又は油において製剤される。幾つかの実施形態において、組成物は少なくとも１つの治療薬を更に含む。幾つかの実施形態において、組成物は、複数の治療薬を更に含む。幾つかの実施形態において、治療薬は、アルキル化剤、抗新生物剤、抗模倣剤、抗代謝産物、抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、コルチコステロイド、分化剤、抗癌抗体、免疫療法剤、アントラサイクリン、白金、ビンカアルカロイド、カンプトテシン、タキサン、ホルモン、１－アルファ－ヒドロキシラーゼ阻害剤、２４－ヒドロキシラーゼ阻害剤、又はそれらの組み合わせから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、組成物は、以下から成る群から選択される少なくとも１つの治療薬を更に含む：トラスツズマブエムタンシン、アルブミン結合パクリタキセル、アナストロゾール、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシンＨＣｌ、エピルビシンＨＣｌ、エリブリン、エベロリムス、エキセメスタン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲムシタビンＨＣｌ、酢酸ゴセレリン、イキサベピロン、ラパチニブトシル酸塩、レトロゾール、リポソームドキソルビシン、酢酸メゲストロール、メトトレキサート、ミトキサントロン、パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、ペルツズマブ、ラロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、Ｎ－デスメチルタモキシフェン、エンドコキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドフォキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、ＥＭ６５２、ＥＲＡ－９２、トレミフェン、トラスツズマブ、ビノレルビン、酪酸、エピルビシン、ドキソルビシン、及びそれらの組み合わせ。幾つかの実施形態において、治療薬は、トリプトファン代謝阻害剤、キヌレニン枯渇薬、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの阻害剤である。幾つかの実施形態において、治療薬は、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの阻害剤である。幾つかの実施形態において、治療薬は、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＣＴＬＡ－４阻害剤、又はそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、組成物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸、少なくとも１つのビタミンＤ化合物又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせを更に含む。

【００２４】

幾つかの実施形態において、組成物は、（ｉ）エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩：（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸；及び（ｉｉｉ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む。幾つかの実施形態において、

組成物は、組成物の１０重量％～９０重量％に及ぶ濃度で、オメガ－３脂肪酸を含む。幾つかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＡＬＡ、ＨＴＡ、ＳＤＡ、ＥＴＥ、ＥＴＡ、ＥＰＡ、ＨＰＡ、ＤＰＡ、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、ニシン酸、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、組成物は、ＥＰＡとＤＨＡの混合物を含む。幾つかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はトリグリセリド又はリン脂質である。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物は、カルシフェロール、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、ビタミンＤ代謝物、２５ヒドロキシビタミンＤ３、２５ヒドロキシビタミンＤ２、２５（ＯＨ）Ｄ、１，２５（ＯＨ）（２）Ｄ、２５ヒドロキシビタミンＤ４、２５ヒドロキシビタミンＤ５、２５ヒドロキシビタミンＤ７、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ３、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ２、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ４、１，２５ジヒドロキシ－１９－ｎｏｒ－ビタミンＤ２、１－アルファヒドロキシビタミンＤ３、ビタミンＤアナログ、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物はコレカルシフェロールである。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物には１０ＩＵ～６０００ＩＵに及ぶ活性がある。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物には１００ＩＵ～４０００ＩＵに及ぶ活性がある。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物には２００ＩＵ～２０００ＩＵに及ぶ活性がある。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物には４００ＩＵ～１０００ＩＵに及ぶ活性がある。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物には１０ＩＵ～２００ＩＵに及ぶ活性がある。

【００２５】

幾つかの実施形態において、組成物の粘性は低い。幾つかの実施形態において、組成物には、２５℃で１０ｃｐ未満、９ｃｐ未満、８ｃｐ未満、７ｃｐ未満、６ｃｐ未満、５ｃｐ未満、４ｃｐ未満、３ｃｐ未満、２ｃｐ未満、又は１ｃｐ未満の粘性がある。幾つかの実施形態において、組成物は更に溶存二酸化炭素を含む。幾つかの実施形態において、陽圧は、組成物の温度が上昇するにつれて組成物から二酸化炭素を出すことにより、組成物に加えられる。幾つかの実施形態において、組成物は、個体の月経周期の第２週目に乳房の乳首に接触させられる。幾つかの実施形態において、組成物は、少なくとも１時間、少なくとも２時間、少なくとも３時間、少なくとも４時間、少なくとも５時間、少なくとも６時間、少なくとも７時間、少なくとも８時間、少なくとも９時間、少なくとも１０時間、少なくとも１１時間、少なくとも１２時間、少なくとも１３時間、少なくとも１４時間、少なくとも１５時間、少なくとも１６時間、少なくとも１７時間、少なくとも１８時間、少なくとも１９時間、少なくとも２０時間、少なくとも２１時間、少なくとも２２時間、少なくとも２３時間、又は少なくとも２４時間にわたり乳房の乳首に接触させられる。

【００２６】

本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の乳管にエンドキシフェンを送達するための装置が記載され、該装置は：処理チャンバ；乳首を囲むようサイズを合わせられた第１の開口部であって、開口部が処理チャンバに動作可能に接続されている、第１の開口部；及び、エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を含む。幾つかの実施形態において、エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物は、処理チャンバ内に含まれる。幾つかの実施形態において、装置は更に、処理チャンバに動作可能に接続された第２の開口部を含み、それにより組成物は処理チャンバに注入される。幾つかの実施形態において、装置は更に、処理チャンバに動作可能に接続された第３の開口部を含み、それにより陽圧が組成物に加えられる。幾つかの実施形態において、エンドキシフェンは、Ｅ－異性体、Ｚ－異性体、又はそれらの混合物である。幾つかの実施形態において、組成物は、組成物の０．０１重量％～１５重量％に及ぶ濃度で、エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含む。幾つかの実施形態において、エンドキシフェンを含む組成物は、水アルコールゲル、水アルコール溶液、パッチ、クリーム、エマルジョン、ローション、軟膏、粉末、ペースト、又は油において製剤される。幾つかの実施形態において、組成物は少なくとも１つの治療薬を更に含む。幾つかの実施

形態において、組成物は、複数の治療薬を含む。

【００２７】

幾つかの実施形態において、治療薬は、アルキル化剤、抗新生物剤、抗模倣剤、抗代謝産物、抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、コルチコステロイド、分化剤、抗癌抗体、免疫療法剤、アントラサイクリン、白金、ビンカアルカロイド、カンプトテシン、タキサン、ホルモン、１－アルファ－ヒドロキシラーゼ阻害剤、２４－ヒドロキシラーゼ阻害剤、又はそれらの組み合わせから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、組成物は、以下から成る群から選択される少なくとも１つの治療薬を更に含む：トラスツズマブエムタンシン、アルブミン結合パクリタキセル、アナストロゾール、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシンＨＣｌ、エピルビシンＨＣｌ、エリブリン、エベロリムス、エキセメスタン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲムシタビンＨＣｌ、酢酸ゴセレリン、イキサベピロン、ラパチニブトシル酸塩、レトロゾール、リポソームドキソルビシン、酢酸メゲストロール、メトトレキサート、ミトキサントロン、パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、ペルツズマブ、ラロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、Ｎ－デスメチルタモキシフェン、エンドコキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドフォキシフェン、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、ＥＭ６５２、ＥＲＡ－９２、トレミフェン、トラスツズマブ、ビノレルビン、酪酸、エピルビシン、ドキソルビシン、及びそれらの組み合わせ。幾つかの実施形態において、治療薬は、トリプトファン代謝阻害剤、キヌレニン枯渇薬、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの阻害剤である。幾つかの実施形態において、治療薬は、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、又はそれらの組み合わせの阻害剤である。幾つかの実施形態において、治療薬は、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＰＤ－１阻害剤、ＣＴＬＡ－４阻害剤、又はそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、組成物は、少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸、少なくとも１つのビタミンＤ化合物又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせを更に含む。

【００２８】

幾つかの実施形態において、組成物は更に、（ｉ）エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩：（ｉｉ）少なくとも１つのオメガ－３脂肪酸；及び（ｉｉｉ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む。幾つかの実施形態において、組成物は、組成物の１０重量％～９０重量％に及ぶ濃度で、オメガ－３脂肪酸を含む。幾つかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸は、ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＡＬＡ、ＨＴＡ、ＳＤＡ、ＥＴＥ、ＥＴＡ、ＥＰＡ、ＨＰＡ、ＤＰＡ、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、ニシン酸、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、組成物は、ＥＰＡとＤＨＡの混合物を含む。幾つかの実施形態において、オメガ－３脂肪酸はトリグリセリド又はリン脂質である。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物は、カルシフェロール、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、ビタミンＤ代謝物、２５ヒドロキシビタミンＤ３、２５ヒドロキシビタミンＤ２、２５（ＯＨ）Ｄ、１，２５（ＯＨ）（２）Ｄ、２５ヒドロキシビタミンＤ４、２５ヒドロキシビタミンＤ５、２５ヒドロキシビタミンＤ７、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ３、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ２、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ４、１，２５ジヒドロキシ－１９－ｎｏｒ－ビタミンＤ２、１－アルファヒドロキシビタミンＤ３、ビタミンＤアナログ、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物はコレカルシフェロールである。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物には１０ＩＵ～６０００ＩＵに及ぶ活性がある。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物には１００ＩＵ～４０００ＩＵに及ぶ活性がある。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物には２００ＩＵ～２０００ＩＵに及ぶ活性がある。幾つかの実施形態において、ビタミンＤ化合物には４００ＩＵ～１０００ＩＵに及ぶ活性がある。幾つかの実施形態において、ビタミン

Ｄ化合物には１０ＩＵ～２００ＩＵに及ぶ活性がある。
【００２９】
幾つかの実施形態において、組成物の粘性は低い。幾つかの実施形態において、組成物には、２５℃で１０ｃｐ未満、９ｃｐ未満、８ｃｐ未満、７ｃｐ未満、６ｃｐ未満、５ｃｐ未満、４ｃｐ未満、３ｃｐ未満、２ｃｐ未満、又は１ｃｐ未満の粘性がある。幾つかの実施形態において、組成物は更に溶存二酸化炭素を含む。幾つかの実施形態において、陽圧は、組成物の温度が上昇するにつれて組成物から二酸化炭素を出すことにより、組成物に加えられる。幾つかの実施形態において、組成物は、個体の月経周期の第２週目に乳房の乳首に接触させられる。幾つかの実施形態において、組成物は、少なくとも１時間、少なくとも２時間、少なくとも３時間、少なくとも４時間、少なくとも５時間、少なくとも６時間、少なくとも７時間、少なくとも８時間、少なくとも９時間、少なくとも１０時間、少なくとも１１時間、少なくとも１２時間、少なくとも１３時間、少なくとも１４時間、少なくとも１５時間、少なくとも１６時間、少なくとも１７時間、少なくとも１８時間、少なくとも１９時間、少なくとも２０時間、少なくとも２１時間、少なくとも２２時間、少なくとも２３時間、又は少なくとも２４時間にわたり乳房の乳首に接触させられる。幾つかの実施形態において、必要とする個体の乳管に組成物を送達する工程は、組成物が乳首に接触させられる前に局所麻酔剤を乳首に適用することを更に含む。幾つかの実施形態において、必要とする個体の乳管に組成物を送達する工程は、組成物が乳首に接触させられる前に乳首を清潔にすることを更に含む。幾つかの実施形態において、必要とする個体の乳管に組成物を送達する工程は、乳頭に装置を接着させることを更に含む。幾つかの実施形態において、必要とする個体の乳管に組成物を送達する工程は、乳房に装置を接着させる接着剤を更に含む。
【００３０】
本明細書には、特定の実施形態において、必要とする個体の乳管に組成物を送達するためのキットが記載され、該キットは：個体の乳管に組成物を送達するための装置；エンドキシフェン又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物；及び、装置と医薬組成物の使用説明書を含む。幾つかの実施形態において、装置は更に、組成物を含む処理チャンバを含んでいる。幾つかの実施形態において、組成物は少なくとも１つの治療薬を更に含む。幾つかの実施形態において、組成物は、複数の治療薬を更に含む。
【００３１】
引用による組み込み
本明細書に言及される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、あたかも個々の刊行物、特許、又は特許出願が引用によって組み込まれるよう具体的且つ個別に示されるかのように、同じ程度まで引用により本明細書に組み込まれる。
【発明を実施するための形態】
【００３２】
乳癌の処置のための現行の最良実施は、マンモグラフィーにより乳癌を診断し、その後、手術、放射線治療、及び化学療法などの極端な方法の使用により患者を切断し、焼灼し（ｂｕｍ）、及び処置することである。手術と放射線治療は局所的であるが、化学療法は全身的である。
【００３３】
全身化学療法には、大抵重篤な副作用が付随する。このような副作用は、限定されないが、脱毛、口の痛み、嘔気嘔吐、好中球減少症、早発閉経、不妊症、神経障害、心筋症、手足症候群、骨髄異形成症候群、及び急性骨髄性白血病を含む。
【００３４】
乳管過形成、小葉過形成、異型乳管過形成、異型小葉過形成　非浸潤性乳管癌、及び小葉癌を含む増殖性乳房疾患（ＰＢＤ）は、大半のモデム画像化方法でさえも検出することができないそのような少数の細胞を含んでいるため、現行の画像化方法による診断には困難なものである。
【００３５】

マンモグラフィーは通常、４０歳～７４歳の年齢の女性の癌による死亡数を減らすものであるが、これには以下を含む様々な欠点がある：偽陽性の結果と過剰診断、偽陰性の結果と過小診断、及び放射線被曝（放射線専門医による、ＢＩ－ＲＡＤＳカテゴリーＩＩＩとＩＶへの乳房病変の誤った割当におそらく起因する）。誤ったＢＩ－ＲＡＤＳの割当に起因する要因の１つは、マンモグラフィーを受ける個体の多くがデンスブレストを持つということである。ＰＢＤと乳癌は頻繁に、マンモグラフィースキャンニング中にデンスブレストの存在により遮蔽されてしまう。放射線専門医による、カテゴリー０～ＩＩ、及びカテゴリーＶとＶＩへの乳房病変の割当において、高度の一致と同意が存在するが、一致の程度は、放射線専門医による更に高度の誤った割当に起因して、最終評価ＢＩ－ＲＡＤＳカテゴリーＩＩＩとＩＶの割当において低いものである。

【００３６】

処置に関して、局所的で、有効な、且つ投与の容易な治療は、早期診断を可能にし、全身処置の副作用を回避し、乳房においてより高レベルの薬物を生成することができ、それにより効果を改善する。

【００３７】

医薬による乳管内処置は有効であることが示されており、ほんのわずかな薬物でさえも血流に到達して、副作用を低減する。しかし、正確な乳管へのカニューレ挿入は困難となる場合があり、相当な疼痛を引き起こしかねない。

【００３８】

局所製剤による経皮処置は有望なものであるが、そのような経皮組成物の送達は、皮膚により行われるバリア機能により制限されかねない。幾つかの浸透促進剤の包含により前記制限の一部を軽減することができるが、薬物送達の改善された方法が有益である。皮膚のバリア機能は通常、角質細胞（ｃｏｍｅｏｃｙｔｅｓ）として知られている、重層角化細胞により行われる。乳頭（乳輪と乳首）の上皮の角質細胞は、身体の残りにある皮膚における角質細胞に比べて、大きさがより小さく、且つあまり密集していない（ＵＳ２０１４／００８８０５９；Ｋｉｋｕｃｈｉ ｅｔ ａｌ．Ｂｒ．Ｊ．Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ，２０１１，１６４，ｐａｇｅｓ ９７－１０２）。加えて、角質細胞の層の数は、１７の細胞層を持つ隣接する乳房の皮膚と比べて、乳頭においては少なく、細胞層の数は１４である。その結果、乳頭の上皮は通常の皮膚よりも透過性である。更に、表面の脂質レベルは乳輪においてより高いものであり、皮膚の水和レベルに影響を及ぼす（Ｉｄ．）。故に、乳輪と乳首への薬物の局所投与用の経乳頭方法、特に、水溶解度が不十分な方法が、非常に魅力的なものである。

【００３９】

経乳頭方法は、イオン泳動法を使用して進行される。このような方法は、乳房の管に薬物を「伝達させる」、乳房への電流の適用を含む。この方法の結果、患者への不快感が頻繁にもたらされ、正味荷電を持つ薬物に制限される。

【００４０】

受動的な経乳頭方法が試みられ、近刊では、死体皮膚モデルを使用した乳頭への薬物透過の実現可能性を実証したが、現在までは、これらがヒトにおいて有効であることを実証するような研究は存在しなかった（Ｔｒａｎｓｐａｐｉｌｌａｒｙ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｔｏ ｔｈｅ Ｂｒｅａｓｔ．Ｄａｖｅ，Ｋ．ｅｔ．Ａｌ，（２０１４）ＰＬｏＳ ＯＮＥ ９（１２）：ｅ１１５７１２，ｄｏｉ：１０．１３７１／ｊｏｕｍａｌ．ｐｏｎｅ．０１１５７１２；Ｕ．Ｓ．Ｐａｔ．Ｐｕｂ．Ｎｏ．２０１４００８８０５９）。

【００４１】

乳房疾病を診断及び処置するために局所的に作用する薬物の必要性は満たされていない。

【００４２】

本明細書には、特定の実施形態において、必要としている個体の乳管に組成物を送達する方法が開示され、該方法は、（ａ）装置の処理チャンバ内に含有された、エンドキシフ

ェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を、乳房の乳首と接触させる工程；および（ｂ）組成物に陽圧を加える工程を含む。本明細書には、特定の他の実施形態において、必要としている個体の乳管に組成物を送達する方法が開示され、該方法は、（ａ）装置の処理チャンバ内に含有された、キヌレニン経路の阻害剤またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を、乳房の乳首と接触させる工程；および（ｂ）組成物に陽圧を加える工程を含む。ＩＤＯ経路とも知られるキヌレニン経路は、癌の進行に関係し、調節性Ｔ細胞媒介性の免疫抑制が、癌患者において観察された。したがって、幾つかの実施形態では、キヌレニン経路の阻害剤は、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、またはそれらの組み合わせの阻害剤である。幾つかの実施形態では、必要としている個体の乳管に送達される組成物は、エンドキシフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、キヌレニン経路の阻害剤、キヌレニン枯渇薬、およびＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、またはそれらの組み合わせの阻害剤を含む。

【００４３】

幾つかの実施形態では、組成物は、陽圧が原因で乳管へと送り込まれる。幾つかの実施形態では、組成物は、１つ以上の乳管へと送り込まれる。幾つかの実施形態では、組成物は、２～５の乳管へと送り込まれる。幾つかの実施形態では、組成物は、４～８の乳管へと送り込まれる。幾つかの実施形態では、組成物は、７～１１の乳管へと送り込まれる。

【００４４】

一態様では、装置はさらに、乳首を取り囲むように大きさを合わせられた第１の開口部を含み、その開口部は、処理チャンバに動作可能に接続される。幾つかの実施形態では、装置はさらに、処理チャンバに動作可能に接続された第２の開口部を含み、そこを通って組成物は処理チャンバに注入される。幾つかの実施形態では、装置はさらに、処理チャンバに動作可能に接続された第３の開口部を含み、そこを通って陽圧が組成物に加えられる。幾つかの実施形態では、組成物は、エンドキシフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む。

【００４５】

幾つかの実施形態では、本明細書に開示される組成物はさらに、少なくとも１つの治療薬を含む。幾つかの実施形態では、組成物はさらに、複数の治療薬を含む。幾つかの実施形態では、組成物は低粘度を有する。幾つかの実施形態では、組成物の粘度は、２５℃で１０ｃｐ未満、９ｃｐ未満、８ｃｐ未満、７ｃｐ未満、６ｃｐ未満、５ｃｐ未満、４ｃｐ未満、３ｃｐ未満、２ｃｐ未満、または１ｃｐ未満である。幾つかの実施形態では、組成物は、溶存二酸化炭素を含む。幾つかの実施形態では、組成物は、０℃から２０℃の間で保存される。幾つかの実施形態では、陽圧は、組成物の温度が上昇すると、組成物からの二酸化炭素の排出によって組成物に加えられる。幾つかの実施形態では、組成物は、個体の月経周期の２週目に乳房の乳首と接触させられる。幾つかの実施形態では、組成物は、少なくとも１時間、少なくとも２時間、少なくとも３時間、少なくとも４時間、少なくとも５時間、少なくとも６時間、少なくとも７時間、少なくとも８時間、少なくとも９時間、少なくとも１０時間、少なくとも１１時間、少なくとも１２時間、少なくとも１３時間、少なくとも１４時間、少なくとも１５時間、少なくとも１６時間、少なくとも１７時間、少なくとも１８時間、少なくとも１９時間、少なくとも２０時間、少なくとも２１時間、少なくとも２２時間、少なくとも２３時間、または少なくとも２４時間、乳房の乳首と接触させられる。幾つかの実施形態では、該方法はさらに、装置を乳首に接着させる工程を含む。幾つかの実施形態では、装置はさらに、装置を乳房に接着させる接着剤を含む。幾つかの実施形態では、該方法はさらに、薬物が乳首と接触させられる前に乳首を洗浄する工程を含む。幾つかの実施形態では、該方法はさらに、装置を取り外した後に乳首上にカバーを適用する工程を含む。幾つかの実施形態では、カバーは、防水性及び／又は気密性である。幾つかの実施形態では、カバーは液体絆創膏である。幾つかの実施形態では、カバーはパッチである。幾つかの実施形態では、カバーは、抗炎症薬、抗酸化剤、または防腐剤を含む。

【００４６】

本明細書に開示された方法は、乳房障害を有している個体の処置に特に有用である。本明細書には、特定の実施形態において、乳房障害を処置する方法が開示され、該方法は、（ａ）装置の処理チャンバ内に含有された、本明細書に開示された組成物のいずれかを、乳房の乳首と接触させる工程；および（ｂ）組成物に陽圧を加える工程を含む。幾つかの実施形態では、乳房障害の処置に有用な組成物は、エンドキシフェンまたはその薬学的に許容可能な塩、キヌレニン経路の阻害剤、キヌレニン枯渇薬、およびＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、またはそれらの組み合わせの阻害剤を含む。

【００４７】

幾つかの実施形態では、乳房障害は、増殖性乳房疾患、乳癌、または乳房密度の増大である。他の実施形態では、増殖性乳房疾患は、乳管過形成、小葉過形成、異型乳管過形成、または小葉過形成である。幾つかの実施形態では、乳癌は、非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌、侵襲性（または浸潤性）乳管癌、侵襲性（または浸潤性）小葉癌または炎症性乳癌である。幾つかの実施形態では、乳癌は、ＥＲ＋乳癌、ＨＥＲ２＋乳癌、またはトリプルネガティブ乳癌である。幾つかの実施形態では、乳癌は、腺様嚢胞癌（または腺嚢癌腫）、低悪性度腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性（またはコロイド）癌、乳頭癌、管状腺癌、化生性癌、または微小乳頭癌である。幾つかの実施形態では、乳房障害は、乳房密度の増大である。

【００４８】

キヌレニンレベルの上昇を結果としてもたらす、トリプトファン分解酵素、ＩＤＯ１（律速酵素）、ＩＤＯ２、およびＴＤＯの発現および活性の増加が、癌（およびマクロファージおよび樹状細胞などの宿主免疫細胞）において、例えば、リンパ節において示され、エフェクター（ｅｆｆｅｃｔ）Ｔ細胞に対する抑制効果を媒介し、調節性Ｔ細胞（Ｔ－ｒｅｇｓ）の抑制的集団を動員し、および活性化することによって、免疫寛容の増加を助けることが示唆された。ＩＤＯ経路は、それ故、癌、例えば、トリプルネガティブ癌細胞の腫瘍エスケープおよび転移の他に、免疫抑制にも関係している。ＩＤＯ１の高い発現も、予後不良および様々な癌型における無病生存期間の減少に関連付けられている。

【００４９】

本明細書に開示された方法は、（ａ）タモキシフェン耐性である；（ｂ）癌再発の中から高のリスクを有することが予測される；（ｃ）低から中の無病生存率を有することが予測される；（ｄ）ＢＩＲＡＤＳカテゴリーＩＩＩまたはＢＩ－ＲＡＤＳカテゴリーＩＶの乳房病変を有していると分類される；（ｅ）のぼせを有する；（ｆ）（ｉ）乳房組織、または（ｉｉ）リンパ節（限定されないが、センチネルリンパ節を含む）、またはその両方における、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、またはそれらの組み合わせの発現または活性の増加を有する、個体の処置にも有用である。

【００５０】

＜乳房障害＞

本明細書に使用されるように、「乳房障害」は、乳房のあらゆる障害を意味する。乳房障害は、乳房の良性病変（増殖性乳房疾患）、乳癌、および乳房密度を含む。良性乳房病変は、限定されないが、乳管過形成、小葉過形成、異型乳管過形成、および異型小葉過形成を含む。

【００５１】

本明細書に使用されるように、「乳癌」は、乳房細胞のあらゆる悪性腫瘍を意味する。乳癌には幾つかの型がある。典型的な乳癌は、限定されないが、非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌、侵襲性（または浸潤性）乳管癌、侵襲性（または浸潤性）小葉癌、炎症性乳癌、トリプルネガティブ乳癌、ＥＲ＋乳癌、ＨＥＲ２＋乳癌、腺様嚢胞癌（または腺嚢癌腫）、低悪性度腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性（またはコロイド）癌、乳頭癌、管状腺癌、化生性癌、および微小乳頭癌を含む。単一の乳房腫瘍は、これらの型の組み合わせであり得るか、または侵襲性癌と上皮内癌の混合であり得る。

【００５２】

乳管過形成は、組織形態異常が付随しない、乳管の過形成である。乳管過形成は、乳癌

の傾向の前兆となるもの（ｐｒｅｄｉｃａｔｉｖｅ）とは通常考えられない。
【００５３】
小葉過形成は、組織形態異常が付随しない、乳腺小葉の過形成である。小葉過形成は、乳癌の傾向の前兆となるもの（ｐｒｅｄｉｃａｔｉｖｅ）とは通常考えられない。
【００５４】
異型乳管過形成（ＡＤＨ）は、少なくとも１つの乳管の過形成および組織形態異常を特徴とする乳房の良性病変である。癌性ではないが、ＡＤＨは、乳癌の傾向を暗示し得る。ＡＤＨは、乳腺腫瘍摘出術によって切除され得る。
【００５５】
異型小葉過形成は、乳腺小葉の過形成および組織形態異常を特徴とする乳房の良性病変である。癌性ではないが、ＡＤＨは、乳癌の傾向を暗示し得る。ＡＤＨは、乳腺腫瘍摘出術によって切除され得る。
【００５６】
非浸潤性乳管癌（ＤＣＩＳ）は、最も一般的な非侵襲性乳癌である。それは乳管を覆う細胞に関係している。ＤＣＩＳでは、細胞は、乳管の壁を越えて周囲の乳房組織へとは広がっていない。５つの新しい乳癌症例において約１つはＤＣＩＳである。ＤＣＩＳは、癌組織を切除する手術および放射線療法によってしばしば処置される。さらに、ＤＣＩＳを処置するために、化学療法（例えばタモキシフェン）が使用され得る。
【００５７】
非浸潤性小葉癌は前癌性腫瘍（ｐｒｅ－ｃａｎｃｅｒｏｕｓ ｎｅｏｐｌａｓｉａ）である。それは侵襲性癌の傾向を暗示し得る。ＬＣＩＳだけで、単に上皮内（乳管または小葉）の乳癌の約１５％を占める。非浸潤性小葉癌は、しばしばタモキシフェンで処置される。
【００５８】
侵襲性乳管癌（ＩＤＣ）は、最も一般的な侵襲性乳癌である。名称が意味するように、乳管で始まり、その後、周囲の脂肪組織に浸潤した癌腫である。１０の侵襲性乳癌の約８つは浸潤性乳管癌である。ＩＤＣは、癌組織を切除する手術および放射線療法によってしばしば処置される。さらに、ＩＤＣを処置するために、化学療法（例えば、タモキシフェンおよびトラスツズマブ）がしばしば使用される。腫瘍が４ｃｍより大きい場合、根治的乳房切除術（ｒａｄｉａｌ ｍａｓｔｅｃｔｏｍｙ）が実行され得る。
【００５９】
侵襲性小葉癌（ＩＬＣ）は、乳房の小葉において進行し、周囲の組織に浸潤した癌である。１０のうち約１つの侵襲性乳癌はＩＬＣである。ＩＬＣは、癌組織を切除する手術および放射線療法によってしばしば処置される。さらに、ＩＤＣを処置するために、化学療法（例えばタモキシフェンおよびトラスツズマブ）が、アジュバント療法としてしばしば使用される。
【００６０】
炎症性乳癌は、すべての乳癌の約１％乃至３％を占める。炎症性乳癌では、癌細胞は、皮膚においてリンパ管をブロックし、結果として乳房は赤くなり、熱感を持つ。罹患した乳房は、より大きくなる又はより堅くなるか、敏感になるか、あるいはかゆくなり得る。炎症性乳癌は、診断するのが難しくなることがあり、化学療法、放射線療法、および幾つかの場合では手術で処置される。
【００６１】
ＥＲ＋乳癌は、癌細胞の表面上のエストロゲン受容体の存在を特徴とする。ＥＲ＋癌細胞の増殖は、エストロゲンの利用可能度（ａｖａｉｌａｂｉｌｉｔｙ）に関係している。処置は、エストロゲン（例えばタモキシフェン）をブロックするＥＲ＋乳癌用の化学療法薬をオプションとする。
【００６２】
ＨＥＲ２＋乳癌は、癌細胞の細胞表面上の過剰なＨＥＲ２を特徴とする。ＨＥＲ２＋癌は、しばしば、トラスツズマブを追加の化学療法薬と組み合わせて処置される。

【００６３】
トリプルネガティブ乳癌は、エストロゲン受容体およびプロゲステロン受容体を欠き、それらの表面上に過剰なＨＥＲ２タンパク質を有していない細胞を特徴とする乳癌である。トリプルネガティブ乳癌は、しばしば他の乳癌より侵襲性である。腫瘍細胞がエストロゲンおよびプロゲステロン受容体を欠くため、ホルモン療法（例えばタモキシフェン）は有効ではない。さらに、細胞がＨＥＲ２タンパク質を欠くと、ＨＥＲ２（例えばトラスツズマブ）を標的とする薬物は効果がない。
【００６４】
デンスブレストは、乳汁および間質を作り出す及び排出するより多くの腺組織を有し、しばしば乳癌及び／又は増殖性疾患の初期段階の存在を隠し得る。乳房密度は、乳癌を進行させる独立危険因子である。乳房密度の減少は、乳癌を進行させるリスクを低下させる助けになるだけでなく、乳癌の初期段階のマンモグラフィーによる検出を改善する助けにもなり得る。
【００６５】
＜方法＞
１つの態様において、本明細書には、特定の実施形態において、エンドキシフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を、それを必要としている個体の乳管に送達する方法が開示され、該方法は、（ａ）装置の処理チャンバ内に含有された組成物を乳房の乳首と接触させる工程；および（ｂ）組成物に陽圧を加える工程を含む。
【００６６】
本明細書には、特定の他の実施形態において、キヌレニン経路の阻害剤またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を、それを必要としている個体の乳管に送達する方法が開示され、該方法は、（ａ）装置の処理チャンバ内に含有された組成物を乳房の乳首と接触させる工程；および（ｂ）組成物に陽圧を加える工程を含む。幾つかの好ましい実施形態では、ｋｙｎ経路の阻害剤、またはそれらの薬学的に許容可能な塩は、酵素ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、またはそれらの組み合わせを阻害する。したがって、幾つかの実施形態において、本明細書には、特定の実施形態において、開示されたＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、またはそれらの組み合わせの阻害剤、またはそれらの薬学的に許容可能な塩を含む組成物を、それを必要としている個体の乳管に送達する方法が開示され、該方法は、（ａ）装置の処理チャンバ内に含有された組成物を乳房の乳首と接触させる工程；および（ｂ）組成物に陽圧を加える工程を含む。
【００６７】
幾つかの実施形態では、組成物は、陽圧が原因で乳管へと送り込まれる。幾つかの実施形態では、組成物は、１つ以上の乳管へと送り込まれる。幾つかの実施形態では、組成物は、２～５つの乳管へと送り込まれる。幾つかの実施形態では、組成物は、４～８つの乳管へと送り込まれる。幾つかの実施形態では、組成物は、７～１１の乳管へと送り込まれる。
【００６８】
本明細書には、特定の実施形態において、乳房障害を処置する方法が開示され、該方法は、（ａ）装置の処理チャンバ内に含有された、エンドキシフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を、乳房の乳首と接触させる工程；および（ｂ）組成物に陽圧を加える工程を含む。
【００６９】
本明細書には、特定の実施形態において、乳房障害または免疫抑制あるいはその両方を処置する方法が開示され、該方法は、（ａ）装置の処理チャンバ内に含有された、キヌレニン経路の阻害剤またはそれらの薬学的に許容可能な塩を含む組成物を、乳房の乳首と接触させる工程；および（ｂ）組成物に陽圧を加える工程を含む。
【００７０】
特定の好ましい実施形態では、乳房障害または免疫抑制あるいはその両方を処置する方法が開示され、該方法は、（ａ）装置の処理チャンバ内に含有された、ＩＤＯ１、ＩＤＯ

２、ＴＤＯの阻害剤、またはそれらの薬学的に許容可能な塩を含む組成物を、乳房の乳首と接触させる工程；および（ｂ）組成物に陽圧を加える工程を含む。特定の実施形態では、乳房障害を処置する方法が開示され、該方法は、（ａ）装置の処理チャンバ内に含有された、キヌレニン枯渇薬、またはそれらの薬学的に許容可能な塩を含む組成物を、乳房の乳首と接触させる工程；および（ｂ）組成物に陽圧を加える工程を含む。

【００７１】

幾つかの実施形態では、乳房障害は、増殖性乳房疾患、乳癌、または乳房密度の増大である。幾つかの実施形態では、良性乳房病変または増殖性乳房疾患は、乳管過形成、小葉過形成、異型乳管過形成、または異型小葉過形成である。幾つかの実施形態では、乳癌は、非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌、侵襲性（または浸潤性）乳管癌、侵襲性（または浸潤性）小葉癌、または炎症性乳癌である。幾つかの実施形態では、乳癌は、ＥＲ＋乳癌、ＨＥＲ２＋乳癌、またはトリプルネガティブ乳癌である。幾つかの実施形態では、乳癌は、腺様嚢胞癌、低悪性度腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性（またはコロイド）癌、乳頭癌、管状腺癌、化生性癌、または微小乳頭癌である。幾つかの実施形態では、乳房障害は乳房密度の増大である。

【００７２】

本明細書に開示された方法はまた、（ａ）タモキシフェン耐性である；（ｂ）癌再発の中から高のリスクを有することが予測される；（ｃ）低から中の無病生存率を有することが予測される；（ｄ）ＢＩＲＡＤＳカテゴリーＩＩＩまたはＢＩ－ＲＡＤＳカテゴリーＩＶの乳房病変を有していると分類される；（ｅ）のぼせを有する；（ｆ）（ｉ）乳房組織、または（ｉｉ）リンパ節（限定されないが、センチネルリンパ節を含む）、またはその両方における、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、またはそれらの組み合わせの発現または活性の増加を有する、個体の処置にも有用である。

【００７３】

幾つかの実施形態では、組成物は、（例えば、ルアーシステムを介して、例えば開口部に動作可能に結合されたシリンジを介して）第２の開口部に通して注入することによって、処理チャンバに注入される。幾つかの実施形態では、組成物は治療薬を含む。幾つかの実施形態では、組成物は複数の治療薬を含む。少なくとも１つの実施形態では、組成物はさらに、放射線造影剤、ＭＲＩ造影剤、放射性核種、および超音波造影剤などの、診断薬を含む。そのような診断薬は、そのような組成物が個体に送達され、処置に対する患者の反応のモニタリングを可能にするときに、乳房構造を可視化させることに利点がある。したがって、本明細書に開示された方法は、処置の有効性および乳房障害の進行（またはその欠如）を追跡し、モニタリングするのに有用である。

【００７４】

幾つかの実施形態では、陽圧が組成物に加えられる。幾つかの実施形態では、陽圧は、（例えば、ルアーシステムを介して、例えば開口部に動作可能に結合されたシリンジを介して）処理チャンバへと気体を導入することによって組成物に加えられる。幾つかの実施形態では、陽圧は、組成物の温度が上昇すると、組成物からの二酸化炭素の排出によって組成物に加えられる。

【００７５】

幾つかの実施形態では、組成物は、組成物に対する予め決められたスケジュールに従って乳房の乳首と接触させられる。治療薬が局所に投与されている場合、本明細書に開示された組成物の治療上有効な量は、組成物に対する適切な投与スケジュールを判定することができる当業者に周知である。幾つかの実施形態では、組成物は、雌個体の月経周期の第２週に乳房の乳首と接触させられる。

【００７６】

幾つかの実施形態では、組成物は、少なくとも１時間、少なくとも２時間、少なくとも３時間、少なくとも４時間、少なくとも５時間、少なくとも６時間、少なくとも７時間、少なくとも８時間、少なくとも９時間、少なくとも１０時間、少なくとも１１時間、少なくとも１２時間、少なくとも１３時間、少なくとも１４時間、少なくとも１５時間、少な

くとも１６時間、少なくとも１７時間、少なくとも１８時間、少なくとも１９時間、少なくとも２０時間、少なくとも２１時間、少なくとも２２時間、少なくとも２３時間、または少なくとも２４時間、乳房の乳首と接触させられる。幾つかの実施形態では、組成物は、一晩乳房の乳首と接触させられる。幾つかの実施形態では、組成物は、主治医によって判定されるように、毎日、毎週、隔週ごと、半月ごと、毎月、年４回、６ヶ月ごと、または毎年、乳首と接触させられる。

【００７７】

幾つかの実施形態では、方法はさらに、乳首に麻酔をかける工程を含む。幾つかの実施形態では、乳首は局所麻酔薬と接触させられる。幾つかの実施形態では、局所麻酔薬はリドカインを含む。幾つかの実施形態では、局所麻酔薬は、ＥＭＬＡクリーム（リドカイン２．５％およびプリロカイン２．５％）、またはトピカイン（Ｔｏｐｉｃａｉｎｅ）（４％のリドカインまたは５％のリドカイン）である。

【００７８】

幾つかの実施形態では、方法はさらに、組成物が乳首と接触させられる前に乳首を洗浄する工程を含む。乳首は、適切な方法によって洗浄される。幾つかの実施形態では、乳首は滅菌される。幾つかの実施形態では、壊死組織片（例えば角栓）は、乳首から除去され、乳首の乳管へのアクセスが増える。幾つかの実施形態では、乳首は、脱角質化用の（ｄｅｋｅｒａｔｉｎｉｚｉｎｇ）ゲルを用いて柔らかいスクラブでごしごし洗われる。幾つかの実施形態では、乳首はスクラブ剤でごしごし洗われる。適切なスクラブ剤が、本明細書に開示された方法とともに使用され得る。適切なスクラブ剤の例としては、限定されないが、マイクロファイバークロス、接着剥離シート、マイクロビーズのスクラブ洗顔料、クレープペーパー、砕かれたキョウニンまたはアーモンド殻、砂糖または食塩の結晶、軽石、およびスポンジ、ヘチマ、ブラシ、サリチル酸、グリコール酸、果実酵素、クエン酸、リンゴ酸、アルファヒドロキシ酸（ＡＨＡ）、およびベータヒドロキシ酸（ＢＨＡ）などの研磨材が挙げられる。幾つかの実施形態では、乳首を洗浄することで、結果として乳首の乳管が開口する。幾つかの実施形態では、乳首の乳管の直径は、洗浄後に約０．１ｍｍから約０．３ｍｍになる。

【００７９】

幾つかの実施形態では、方法はさらに、装置を取り外した後に乳首上にカバーを適用する工程を含む。幾つかの実施形態では、カバーは、防水及び／又は気密及び／又は不透明（遮光性）である。幾つかの実施形態では、カバーは液体絆創膏を含む。幾つかの実施形態では、カバーは、創傷被覆材、例えば、包帯、パッチを含む。幾つかの実施形態では、カバーは薄膜を含む。幾つかの実施形態では、カバーは、閉塞剤（例えば、ワセリン、鉱油、シェーバター、ラノリン、パラフィン、蜜ろう、スクアレン、トリグリセリド、ヤシ油、ひまわり油、胡麻油、大豆油、ホホバ油、月見草油およびオリーブ油）を含む。幾つかの実施形態では、カバーは、抗炎症薬または防腐剤を含む。

【００８０】

一態様では、方法は、タモキシフェン耐性のために個体をスクリーニングする工程を含む。個体は、タモキシフェンの中間代謝群または低代謝群である場合、「タモキシフェン耐性」として分類される。ＣＹＰ２Ｄ６を含むシトクロムＰ４５０（ＣＹＰ）酵素は、タモキシフェンを代謝し、結果として代謝産物４－ヒドロキシタモキシフェンおよびエンドキシフェンの形成につながる。１００を超えるＣＹＰ２Ｄ６対立遺伝子が当該技術分野で知られており、結果として４つの表現型に分けられる：ＣＹＰ２Ｄ６酵素活性および血液中のエンドキシフェンのレベルに基づいた、超高速代謝群、高代謝群、中間代謝群および低代謝群。ＣＹＰ２Ｄ６の中間代謝群または低代謝群へと遺伝的に階級化された患者は、高代謝群と比較して、エンドキシフェン血漿濃度の形成の遺伝子用量依存的な低下を示した。

【００８１】

したがって、幾つかの実施形態では、方法は、エンドキシフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を個体の乳管へと送達する前に、個体がタモキシフェン耐性であ

るかどうかを判定する工程を含む。したがって、幾つかの実施形態では、方法は、個体から生体サンプルを収集する及びタモキシフェン代謝産物のエンドキシフェンの存在のためにサンプルを分析する工程を含む。生体サンプルは、個体のタンパク質、ペプチド、ポリペプチド、ヌクレオチド、ポリヌクレオチド、ＤＮＡ、ｍＲＮＡ、遺伝子などの分析を可能にする、および限定することなく、個体の細胞、組織、血液、血漿、血清、乳管液、循環するマイクロベシクル（ｍｉｃｒｏｖｅｓｓｉｃｌｅｓ）などを含むサンプルであり得る。エンドキシフェンのレベルが低いか又は乏しい場合、そのような個体はタモキシフェン耐性として分類されるだろう。

【００８２】

幾つかの実施形態では、生体サンプルはまた、ＣＹＰ２Ｄ６、ＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ２Ｃ１９、ＣＹＰ２Ｂ６、ＣＹＰ３Ａ４、ＣＹＰ３Ａ５などの、シトクロムＰ４５０ファミリーメンバーの遺伝子変異体の存在のために分析され得る。例えば、ＣＹＰ２Ｄ６「ヌル」対立遺伝子（＊４、＊５、＊５－ ＊８、＊１１－ ＊１６、＊１８－ ＊２１、＊３６、＊３８、＊４０、＊４２＊４４、＊５６、および＊６２）または「重複された（ｄｕｐｌｉｃａｔｅｄ）」対立遺伝子（＊４ｘＮ、＊６ｘＮ、および＊３６ｘＮ）の存在は、個体がタモキシフェンの低代謝群であることを示し、エンドキシフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の罹患した乳管への局所送達から恩恵を得るだろう。

【００８３】

ＣＹ２Ｄ６「活性が低下した」対立遺伝子（＊９、＊１０、＊１７、＊２９、＊４１、および＊５９）または「重複された」対立遺伝子（＊ １０ｘＮ、＊ １７ｘＮ、＊２９ｘＮ、および＊４１ｘＮ）の存在は、個体がタモキシフェンの中間代謝群であることを示し、エンドキシフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の罹患した乳管への局所送達からも恩恵を得るだろう。

【００８４】

同様に、ＣＹＰ３Ａ ＊２２の存在は、個体が恐らくタモキシフェンの低代謝群であり、タモキシフェン処置で低い血液エンドキシフェンレベルを有することを示し、それ故、エンドキシフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の罹患した乳管への局所送達から恩恵を得るだろう。

【００８５】

エンドキシフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の罹患した乳管への局所送達でタモキシフェン耐性の個体を処置することによって、タモキシフェンのＣＹＰ媒介性の分解および低いインビボでのエンドキシフェン産生がバイパスされる（ｂｙｐａｓｓｉｎｇ）だろう。

【００８６】

さらに、タモキシフェンを摂取する女性は、タモキシフェンを摂取しない女性と比較して、のぼせを経験するリスクが２～３倍高い。それ故、医師は、しばしば、のぼせを処置するために、ベンラファキシン（ｖｅｎｌａｆｌａｘｉｎｅ）、パロキセチンおよびフルオキセチンなどの、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（ＳＳＲＩ）の抗うつ薬を処方する。しかしながら、特定のＳＳＲｉ、例えばパロキセチン、フルオキセチンを摂取している一部の女性は、主として薬物相互作用が原因で、タモキシフェンでの処置の有効性が低下した。パロキセチンおよびフルオキセチンは、タモキシフェン代謝における律速酵素である、シトクロムＰ４５０酵素（例えば、ＣＹＰ２Ｄ６、およびＣＹＰ３Ａ４）の既知の阻害剤であり、そのような阻害は、個体に存在する遺伝子変異体のタイプに依存する。一方、ベンラファキシン、セルトラリン、シタロプラム、エスシタロプラム、およびフルボキサミンなどのＳＳＲｉは、ＣＹＰ２Ｄ６の弱い阻害剤である。実際に、ＣＹＰ２Ｄ６の変異体（例えば、ＣＹＰ２Ｄ６＊４、＊３、＊５、＊６の変異体）およびＣＹＰ３Ａ４／５遺伝子型は、患者におけるエンドキシフェンレベルの変化に関連付けられることが示された。

【００８７】

したがって、個体のＣＹＰ遺伝子型の決定は、処置レジメンおよび疾病管理を決定する

ことに利点があるだろう。乳房障害を有している及びタモキシフェン耐性及び／又はＳＳＲＩなどの他の薬物との薬物相互作用に関連するＣＹＰ遺伝子変異体を有している個体は、（ｉ）ＣＹＰ媒介性のエンドキシフェンのインビボでの産生をバイパスする、エンドキシフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物の罹患した乳管への局所送達；または（ｉｉ）個体のＣＹＰ遺伝子型を決定すること、および遺伝子型に基づいて、異なるＳＳＲＩでのぼせの管理を経験すること；または（ｉｉｉ）その両方から恩恵を得るだろう。

【００８８】

したがって、幾つかの実施形態では、本明細書に開示された方法は、薬物相互作用および選択的セロトニン再取り込み阻害剤（ＳＳＲＩ）での処置およびタモキシフェンに対する反応に対する個体の潜在力を判定する工程を含む。処方する医師にとって、個体のＣＹＰプロフィールに基づいてタモキシフェンまたはタモキシフェン代謝産物での治療を受けているときの個体のための適切な薬物、例えばＳＳＲＩを選択することができることには利点があるだろう。幾つかの実施形態では、方法は、個体から生体サンプルを収集し、ＣＹＰ２Ｄ６、ＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ２Ｃｌ９、ＣＹＰ２Ｂ６、ＣＹＰ３Ａ４、ＣＹＰ３Ａ５などのシトクロムＰ４５０ファミリーメンバーの遺伝子変異体の存在を判定する工程を含む。

【００８９】

遺伝子解析は、当該技術分野に既知の方法のいずれかによって行われ得、遺伝子解析は、限定することなく、遺伝子型決定、配列決定、制限断片長多型（ＲＦＬＰ）、一塩基変異多型、変異（欠失、挿入、反転、重複を含む）などを含む。これらの解析のために、ＰＣＲ、配列決定、アレイへのハイブリダイゼーション、マイクロフルイディクスなどが使用され得る。解析方法は、限定することなく、ジデオキシ配列決定法、次世代配列決定、全ゲノム配列決定、エクソームマッピング（ｅｘｏｍｅ ｍａｐｐｉｎｇ）、トランスクリプトームマッピングなどを含む。

【００９０】

幾つかの実施形態では、方法は、癌進行に対するバイオマーカーとして、および乳癌および無病生存期間に対する予後のために、個体のキヌレニンレベル及び／又は乳房組織、リンパ節（センチネルリンパ節を含む）またはその両方におけるＩＤＯ１、ＩＤＯ２、及び／又はＴＤＯ酵素の発現を判定する工程を含む。これらの酵素のいずれか、特にＩＤＯ１の高い発現は、乳癌に対する予後不良、癌の再発の高いリスク及び／又は低から中程度の無病生存率を暗示する。他の実施形態では、方法は、乳管液における個体のキヌレニンレベルを判定する工程を含む。酵素の発現および活性を判定するアッセイは、当該技術分野で知られている（Ｂｕｂｎｏｆｆ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１１，ｖｏｌ．１８６（１２），ｐａｇｅｓ ６７０１－６７０９；Ｂｒａｕｎ ｅｔ ａｌ．Ｂｌｏｏｄ，２００５，ｖｏｌ．１０６（７），ｐａｇｅｓ ２３７５－２３８１）。

【００９１】

＜装置＞

本明細書には、特定の実施形態において、本明細書に開示された組成物を必要としている個体の乳管に送達する方法が開示され、該方法は、（ａ）装置の処理チャンバ内に含有された組成物を乳房の乳首と接触させる工程；および（ｂ）組成物に陽圧を加える工程を含む。

【００９２】

装置は適切な材料から構成される。幾つかの実施形態では、装置は剛性材料で作られている。幾つかの実施形態では、装置は可撓性材料で作られている。幾つかの実施形態では、装置は剛性プラスチックで作られている。幾つかの実施形態では、装置は可撓性プラスチックで作られている。ＦＤＡ認証された材料も、本明細書に開示された装置とともに使用され得る。幾つかの実施形態では、装置は透明である。

【００９３】

幾つかの実施形態では、装置は処理チャンバを含む。幾つかの実施形態では、処理チャンバは中空容器である。処理チャンバは、乳房の乳首を動作可能に覆うことを可能にする適切な形状または大きさである。

【００９４】

処理チャンバは、乳首を覆う且つ本明細書に記載される約０．５ｃｃから１０ｃｃの間の組成物を保持することができるように大きさを合わせられる。幾つかの実施形態では、処理チャンバは、乳首を覆う且つ本明細書に記載される約０．５ｃｃから５ｃｃの間の組成物を保持することができるように大きさを合わせられる。幾つかの実施形態では、処理チャンバは、乳首を覆う且つ本明細書に記載される約０．５ｃｃから４ｃｃの間の組成物を保持することができるように大きさを合わせられる。幾つかの実施形態では、処理チャンバは、乳首を覆う且つ本明細書に記載される約０．５ｃｃから３ｃｃの間の組成物を保持することができるように大きさを合わせられる。幾つかの実施形態では、処理チャンバは、乳首を覆う且つ本明細書に記載される約０．５ｃｃから２ｃｃの間の組成物を保持することができるように大きさを合わせられる。幾つかの実施形態では、処理チャンバは、乳首を覆う且つ本明細書に記載される約１ｃｃから２ｃｃの間の組成物を保持することができるように大きさを合わせられる。

【００９５】

治療上有効な量の望ましい組成物を保持するために大きさを合わせられることに加えて、幾つかの実施形態では、処理チャンバは、例えば、組成物上の陽圧を上昇させるために、十分な量の望ましい気体を充填することができる十分な体積のヘッドスペース（アレージ）を含むことができるように大きさを合わせられる。

【００９６】

幾つかの実施形態では、装置はさらに、乳首を動作可能に覆う（または取り囲む）ように大きさを合わせられた第１の開口部を含み、その第１の開口部は、処理チャンバに動作可能に接続されている。幾つかの実施形態では、第１の開口部は、乳首上の配置に適した形状である。幾つかの実施形態では、第１の開口部は円形である。幾つかの実施形態では、第１の開口部によって、処理チャンバは、乳首上に及び乳首と動作可能に接触して配置されることが可能になる。第１の開口部の内形は、開口部の外形と同じである必要はない。

【００９７】

幾つかの実施形態では、第１の開口部は、乳輪または乳首のすべて又は一部を取り囲むように大きさを合わせられる。幾つかの実施形態では、第１の開口部の直径は、約５０ｍｍ以下である。幾つかの実施形態では、第１の開口部の直径は、約４０ｍｍ以下である。幾つかの実施形態では、第１の開口部の直径は、約３０ｍｍ以下である。幾つかの実施形態では、第１の開口部の直径は、約２５ｍｍ以下である。幾つかの実施形態では、第１の開口部の直径は、約２０ｍｍ以下である。幾つかの実施形態では、第１の開口部の直径は、約１５ｍｍ以下である。幾つかの実施形態では、第１の開口部の直径は、約１０ｍｍである。

【００９８】

少なくとも１つの好ましい実施形態では、組成物をそれを必要としている個体の乳管に送達するための装置は、（ａ）処理チャンバ；（ｂ）乳首を取り囲むように大きさを合わせられた第１の開口部であって、処理チャンバに動作可能に接続されている、第１の開口部；および（ｃ）エンドキシフェンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物、を含む。

【００９９】

他の好ましい実施形態では、組成物をそれを必要としている個体の乳管に送達するための装置は、（ａ）処理チャンバ；（ｂ）乳首を取り囲むように大きさを合わせられた第１の開口部であって、処理チャンバに動作可能に接続されている、第１の開口部；および（ｃ）キヌレニン経路の阻害剤またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物、を含む。さらに他の好ましい実施形態では、組成物をそれを必要としている個体の乳管に送達するた

めの装置は、（ａ）処理チャンバ；（ｂ）乳首を取り囲むように大きさを合わせられた第１の開口部であって、処理チャンバに動作可能に接続されている、第１の開口部；および（ｃ）ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、またはそれらの組み合わせの阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物、を含む。

【０１００】

幾つかの実施形態では、装置はさらに、処理チャンバに動作可能に接続された第２の開口部を含み、そこを通って組成物は処理チャンバに注入される。幾つかの実施形態では、第２の開口部はポートである。幾つかの実施形態では、開口部は、処理チャンバから出る組成物の逆流を阻害するか又は防ぐシールを含む。幾つかの実施形態では、第２の開口部は、シリンジを第２の開口部に動作可能に接続することができるように形作られている。幾つかの実施形態では、シリンジおよび第２の開口部は、ルアーシステムを介して接続される。例えば、シリンジは、第２の開口部の雌ルアーロック取付具へとねじ込むことができる雄ルアーロック取付具を有することができるか、代替的にシリンジは、第２の開口部の雄ルアーロック取付具へとねじ込むことができる雌ルアーロック取付具を有することができる。

【０１０１】

幾つかの実施形態では、装置はさらに、処理チャンバに動作可能に接続された第３の開口部を含み、そこを通って陽圧が組成物に加えられる。幾つかの実施形態では、陽圧は、処理チャンバのヘッドスペースを気体で充填することによって加えられる。幾つかの実施形態では、気体は、第３の開口部に動作可能に接続するシリンジを介して処理チャンバに注入される。幾つかの実施形態では、第３の開口部はポートである。幾つかの実施形態では、開口部は、処理チャンバから出る気体の損失を阻害するか又は防ぐシールを含む。幾つかの実施形態では、第３の開口部は、シリンジが第３の開口部に動作可能に接続されるように形作られる。幾つかの実施形態では、シリンジおよび第３の開口部は、ルアーシステムを介して接続される。例えば、シリンジは、第３の開口部の雌ルアーロック取付具へとねじ込むことができる雄ルアーロック取付具を有することができるか、代替的にシリンジは、第３の開口部の雄ルアーロック取付具へとねじ込むことができる雌ルアーロック取付具を有することができる。

【０１０２】

幾つかの実施形態では、第２の開口部は、組成物の導入および陽圧の適用（例えば気体の導入）を可能にする。第２の開口部が、組成物の導入および陽圧の適用（例えば気体の導入）を可能にする場合、第３の開口部は必要とされない。

【０１０３】

幾つかの実施形態では、装置はさらに、装置を乳房に接着させる接着剤を含む。幾つかの実施形態では、接着剤は、医学的に適切な皮膚接着剤である。幾つかの実施形態では、皮膚接着剤は、装置が皮膚と接触させられる前に皮膚に適用される。幾つかの実施形態では、接着剤は、装置が皮膚と接触させられた後に装置に適用される。幾つかの実施形態では、接着剤は、防水及び／又は気密のシールを作り出す。

【０１０４】

幾つかの実施形態では、接着剤は、少なくとも２４時間、装置を皮膚に固定する。幾つかの実施形態では、接着剤は、少なくとも１８時間、装置を皮膚に固定する。幾つかの実施形態では、接着剤は、少なくとも１２時間、装置を皮膚に固定する。幾つかの実施形態では、接着剤は、少なくとも８時間、装置を皮膚に固定する。幾つかの実施形態では、接着剤は、少なくとも６時間、装置を皮膚に固定する。

【０１０５】

適切な接着剤は、限定されないが、２－オクチル（２－Ｏｃｔｙｌ）（ＳｅｃｕｒｅＳｅａｌ（商標））皮膚接着剤、ｎブチル（ｎＢｕｔｙｌ）（Ｌｉｑｕｉｂａｎｄ（登録商標））皮膚接着剤、Ｄｏｗ Ｃｏｍｉｎｇ（登録商標）９７００ Ｓｏｆｔ Ｓｋｉｎ Ａｄｈｅｓｉｖｅ Ｐａｒｔｓ Ａ ＆ Ｂ、Ｄｏｗ Ｃｏｍｉｎｇ（登録商標）ＭＧ ７－９８００ Ｓｏｆｔ Ｓｋｉｎ Ａｄｈｅｓｉｖｅ Ｐａｒｔｓ Ａ ＆ Ｂ、Ｄｏｗ Ｃｏｍｉｎｇ（

登録商標）ＭＧ ７－９８５０ Ｓｏｆｔ Ｓｋｉｎ Ａｄｈｅｓｉｖｅ Ｐａｒｔｓ Ａ ＆ Ｂ、Ｄｏｗ Ｃｏｍｉｎｇ（登録商標）ＭＧ ７－９９００ Ｓｏｆｔ Ｓｋｉｎ Ａｄｈｅｓｉｖｅ Ｐａｒｔｓ Ａ ＆ Ｂを含む。幾つかの実施形態では、接着剤は、シリコーンベースの皮膚接着剤である。幾つかの実施形態では、接着剤は、ゴムベースの皮膚接着剤である。幾つかの実施形態では、接着剤は、テープまたは膜である。

【０１０６】

＜組成物＞

一態様において、本明細書には、特定の実施形態において、必要としている個体の乳管に組成物を送達する方法が開示され、該方法は、（ａ）装置の処理チャンバ内に含有された本明細書に開示された組成物を乳房の乳首と接触させる工程；および（ｂ）組成物に陽圧を加える工程を含む。本明細書に開示された組成物は、乳癌の処置のための現在のアジュバント療法で観察された副作用を低減する方法を提示している。

【０１０７】

特定の動作原理に縛られることなく、乳房の前癌性過形成は、多くのプロセスによって「促進される」。有意なプロセスは、エストロゲン／プロゲステロンのホルモン軸の刺激に寄与するものである。各々の月経周期、増殖期の間および特に周期の２週目に、エストロゲンの血中濃度は著しく増加し、乳管の細胞分裂および増殖を促進する。排卵後に、受精が生じない場合、乳管および小葉の変化の退行があり、次の周期まで静止状態に戻る。ほとんどが卵巣である、全身の供給源からのエストロゲンに加えて、テストステロン上のアロマターゼの作用からの乳房内の局所合成も、増殖に寄与する。第２の主な刺激は、炎症促進性の環境の全般的な作用である。これは、乳管上皮に対する間質性の作用の効果であるとも考えられている。第３の刺激は、プロセスにおけるグルコース駆動型の代謝（ｇｌｕｃｏｓｅ ｄｒｉｖｅｎ ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ）および高いミトコンドリア活性などの、「代謝の」ドライバーの役割に関係している。最終的に、ＨＥＲ２刺激および発癌遺伝子および腫瘍プロモーターの活性化は、過形成の誘発またはその保持に寄与することができる。

【０１０８】

前癌性過形成のドライバーを考慮すると、エフェクターの特定のクラスが、過形成を逆転するか又は乳癌及び／又は転移の発達または進行を予防するために使用され得る。例えば、タモキシフェンのような、エストロゲン受容体アンタゴニストは、エストロゲンサージの効果をブロックすることができる。タモキシフェンの場合には、タモキシフェン、エンドキシフェン、およびタモキシフェンより１００倍強力である４－ヒドロキシタモキシフェンの代謝産物が、活性部分となる（タモキシフェンはプロドラッグとして作用する）傾向があることが当該技術分野において知られている。しかしながら、特定の個体がタモキシフェン耐性であることも当該技術分野において知られている。さらに、タモキシフェン治療は、閉経後の女性における二次的恩恵、脂質プロフィールの改善および骨ミネラル密度の増大に関連付けられるが、まれな静脈血栓症および子宮内膜癌、およびのぼせなどの、深刻な副作用がある。

【０１０９】

タモキシフェンを摂取しない女性よりもタモキシフェンを摂取する女性の間でのぼせのリスクが２～３倍高いことから、ベンラファキシン、パロキセチン、およびフルオキセチンなどの選択的セロトニン再取り込み阻害剤（ＳＳＲＩ）抗うつ薬は、のぼせを処置するためにしばしば処方される。しかしながら、これらのＳＳＲＩのなかには（例えば、パロキセチンとフルオキセチン）、タモキシフェン代謝における鍵となる酵素であるシトクロムＰ４５０（例えば、ＣＹＰ２Ｄ６とＣＹＰ３Ａ４）を阻害することが知られている。ＣＹＰ２Ｄ６の阻害により、タモキシフェンのように抗エストロゲン性および抗増殖性の活性を有する、タモキシフェン代謝産物であるエンドキシフェンのレベルは下がる。他方で、ベンラファキシン、セルトラリン、シタロプラム、エスシタロプラムおよびフルボキサミンなどのＳＳＲＩは、ＣＹＰ２Ｄ６の弱い阻害剤である。実際に、ＣＹＰ２Ｄ６（例えば、ＣＹＰ２Ｄ６＊４、＊３、＊５、＊６変異体）とＣＹＰ３Ａ４／５の遺伝子型の変異

体は、患者の変更されたエンドキシフェンレベルに関連することが示されている。

【０１１０】

ＣＹＰ２Ｄ６中間体あるいは低代謝群へ遺伝学的に階級化された患者は、高代謝群と比較して、エンドキシフェン血漿濃度の形成のｇｅｎｅｄｏｓｅ依存性の減少を示した。さらに、貧弱なＣＹＰ２Ｄ６および／またはＣＹＰ３Ａ４／５活性をもたらすアジュバント療法中にタモキシフェンと同時処方されるＣＹＰ２Ｄ６あるいはＣＹＰ３Ａ４／５（例えば、ＳＳＲＩパロキセチンおよびフルオキセチン、デュロキセチンおよびブプロプリオンなどの抗うつ薬、キニジンなどの抗不整脈薬）の基質になり得るどんな薬も、エンドキシフェン産生と活性を低下させ、ゆえに、タモキシフェン治療からの治療上の利点を減少させる。これは乳癌再発または癌再発のリスクを増加させることが分かっている。したがって、タモキシフェンの代わりにエンドキシフェンを使用することで、タモキシフェン耐性の個体と、癌再発のリスクが中程度～高いか、あるいは無病生存率が低い～中程度の個体において、ＣＹＰ２Ｄ６および／またはＣＹＰ３Ａ４を含む代謝工程を回避することができる。

【０１１１】

タモキシフェンの活性な誘導体への代謝が肝臓によって導かれることから、本特許における局所的な投与の方法は、全身的な曝露を回避するために組成物中にタモキシフェン代謝産物、エンドキシフェンを使用することを教示している。したがって、エンドキシフェンあるいはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物は、タモキシフェン耐性の被験体において特に有益である。いくつかの実施形態において、組成物はエンドキシフェンあるいはその薬学的に許容可能な塩を含む。タモキシフェン耐性の被験体は、限定されないが、ＣＹＰ２Ｄ６、ＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ２Ｃ１９、ＣＹＰ２Ｂ６、ＣＹＰ３Ａ４、ＣＹＰ３Ａ５、およびＰ－糖タンパク質（ＡＢＣＢ１）輸送タンパク質などのＡＴＰ－結合カセット輸送体のシトクロムＰ４５０遺伝子ファミリーメンバーの活性が損なわれた被験体を含む。さらに、組成物がエンドキシフェンを含み、エンドキシフェンがｅ－異性体、Ｚ－異性体、あるいはその混合物であることは本特許の範囲内である。エンドキシフェンを作る方法は、当該技術分野で知られている（Ｆａｕｑ ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｏｒｇ，Ｍｅｄ．Ｃｈｅｒｎ．Ｌｅｔｔ．２０１０，ｖｏｌ．２０（１０），ｐａｇｅｓ３０３６－３０３８）。

【０１１２】

エンドキシフェンあるいはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物は、個体の乳首を介する送達に適した任意の形態で処方される。

【０１１３】

いくつかの実施形態において、エンドキシフェンを含む組成物あるいはその薬学的に許容可能な塩は、水アルコールゲル、水アルコール溶液、パッチ、クリーム、エマルジョン、ローション剤、軟膏、粉末、ペーストあるいは油で処方される。いくつかの実施形態において、エンドキシフェンあるいはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物は、水アルコールゲルまたは水アルコール溶液である。いくつかの実施形態において、エンドキシフェンあるいはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物は、エマルジョンである。

【０１１４】

別の態様では、組成物は、キヌレニン経路の阻害剤あるいはその薬学的に許容可能な塩を含む。トリプトファン代謝は癌に関与しており、トリプトファン代謝産物であるキヌレニンのレベルの増加は広範な様々な癌のための提案されたバイオマーカーである。キヌレニンレベルを増加させるトリプトファン分解酵素ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、およびＴＤＯの発現と活性の増加は癌で明らかにされており、調節異常性のＴ細胞、特にＴ－ｒｅｇ、調節性Ｔ細胞による免疫抑制と同様に、腫瘍エスケープ（例えば、免疫の回避による、および免疫寛容を増加させることによる）と悪性腫瘍に役立つことを示唆されている。乳癌は、リンパ球による浸潤の存在を示す。これに応じて、いくつかの好ましい実施形態では、組成物は、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯあるいはその組み合わせの阻害剤を含む。キヌレニン経路酵素の阻害剤を含む組成物の乳管や罹患した乳房組織に対して局所的な局在化した

送達が、周囲の間質とＴ細胞に局所的に影響を与える際に有利であることは、本発明の１つの特定の態様である。

【０１１５】

キヌレニン経路のトリプトファン分解酵素（ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ）の発現および／または活性の減少はさらに浸潤癌のリスクを低下させ、無病生存期間を増加させる。経口のＩＤＯ１阻害剤を用いる相次ぐ研究と臨床試験は、癌の回避および転移と同様に、キヌレニン経路媒介性の免疫抑制を克服するためにＩＤＯ１、ＩＤＯ、およびＴＤＯを標的とすることを支持する。

【０１１６】

キヌレニン経路酵素ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯの阻害剤は当該技術分野で知られている。ＩＤＯ阻害剤は、ｉ）限定されないが、１－メチル－ＤＬ－トリプトファン（１ＭＴ；Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ；Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ、Ｍｏ．）、．ｂｅｔａ．（３－ベンゾフラニル）－ＤＬ－アラニン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、ベーター（３－ベンゾ（ｂ）チエニル）－ＤＬ－アラニン（ＳｉｇｍａＡｌｄｒｉｃｈ）、６－ニトロ－Ｌ－トリプトファン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、インドール３－カルビノール（ＬＫＴ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ；Ｓｔ．Ｐａｕｌ，Ｍｉｎｎ．）、３，３’－ジインドリルメタン（ＬＫＴ研究所）、エピガロカテキンガレート（ＬＫＴ研究所）、５－Ｂｒ－４－Ｃｌ－インドキシル１，３－ジアセテート（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、９－ビニルカルバゾール（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、アセメタシン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、５－ブロモ－ＤＬ－トリプトファン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、５－ブロモインドキシルジアセテート（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、ヒドロキサミジン（ｈｙｄｒｏｘａｍｉｄｉｎｅ）、ＩＮＣＢ０２４３６０、エパカドスタット（Ｉｎｃｙｔｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ）、イミダゾールＮＬＧ９１９（ＮｅｗＬｉｎｋ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ）、１－メチル－Ｄ－トリプトファン（１ＭＴ、Ｉｎｄｏｘｉｍｏｄ）、および、ＰＣＴ２０１５／００６５２０、Ｗ０２０１４／１８６０３５、ＰＣＴ／ＵＳ０４／０５１５５、ＰＣＴ／ＵＳ０４／０５１５４、ＰＣＴ／ＵＳ０６／４２１３７、Ｕ．Ｓ．ｐａｔｅｎｔ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ Ｓｅｒ．Ｎｏ．１１／５８９，０２４、１４／２６４，９７４；１４／３２２３６２；１４／０８３６９３；１４／０３３，１１７；１３／８０１，２６８；１３１，７８０，５１０；１３１，７７７，３８３；１３／０７００６９；１２１，７３６，５２６；および、Ｕ．Ｓ．ｐａｔｅｎｔ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ Ｐｕｂ．２０１２０２７７２１７；２０１２００５８０７９、ＵＳ２０１５１７５７１２などを含む、以前に確立された（知られている）ＩＤＯ阻害剤を含み得るが、これに限定されない。製薬会社によって開発された他のＩＤＯ１、ＴＤＯ阻害剤は、Ａｍｇｅｎ，Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｅｙｒｅｓ Ｓｑｕｉｂｂ，Ｃｕｒａｄｅｖ，Ｄａｉｎｉｐｐｏｎ Ｓｕｍｉｔｏｍｏ Ｐｈａｒｍａ ｃｏｒｐ，ＩＯｍｅｔ Ｐｈａｒｍａ，ｉＴｅｏｓ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，ａｎｄ ｖｅｒｔｅｘ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ（Ｒｏｈｒｉｇ，ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｒｎ．２０１５，ｗｅ ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｍａｙ １３，２０１５。参照により全体として本明細書に組み込まれる）による過去と現在の阻害剤を含む。キヌレニン経路酵素の阻害剤が、限定されないが、抗体（モノクローナル、ポリクローナル、ハイブリッド、キメラ、ヒト化など）、抗体フラグメント、抱合抗体、ｍｉＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、ＲＮＡｉ、小分子、ペプチド、ペプチド模倣薬などを含むことは本発明の範囲内である。

【０１１７】

いくつかの実施形態において、組成物は室温（約２０°Ｃ～２５°Ｃの間）で低粘度を有する。いくつかの実施形態において、室温の組成物の粘性は経乳頭（ｔｒａｎｓｐａｐｉｌｌａｒｙ）浸透に適している。

【０１１８】

いくつかの実施形態において、組成物は室温で約５０００～約０．５ｃｐの粘度を有する。いくつかの実施形態において、組成物は室温で約２５００～約０．５ｃｐの粘度を有する。いくつかの実施形態において、組成物は室温で約１０００～約０．５ｃｐの粘度を

有する。いくつかの実施形態において、組成物は室温で約７５０～約０．５ｃｐの粘度を有する。いくつかの実施形態において、組成物は室温で約５００～約０．５ｃｐの粘度を有する。いくつかの実施形態において、組成物は室温で約２５０ｃｐ～約０．５ｃｐの粘度を有する。いくつかの実施形態において、組成物は室温で約１００ｃｐ～約０．５ｃｐの粘度を有する。いくつかの実施形態において、組成物は室温で約５０ｃｐ～約０．５ｃｐの粘度を有する。いくつかの実施形態において、組成物は室温で約１０ｃｐ～約０．５ｃｐの粘度を有する。いくつかの実施形態において、組成物は室温で約５ｃｐ～約０．５ｃｐの粘度を有する。いくつかの実施形態において、組成物は室温で約１ｃｐ～約０．５ｃｐの粘度を有する。いくつかの実施形態において、組成物は、１０ｃｐ未満、９ｃｐ未満、８ｃｐ未満、７ｃｐ未満、６ｃｐ未満、５ｃｐ未満、４ｃｐ未満、３ｃｐ未満、２ｃｐ未満、あるいは１ｃｐ未満の粘度を有する。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、組成物は、室温で１００ｃｐ未満の粘度を有する。いくつかの実施形態において、組成物は、室温で５０ｃｐ未満の粘度を有する。いくつかの実施形態において、組成物は、室温で２５ｃｐ未満の粘度を有する。いくつかの実施形態において、組成物は、室温で１０ｃｐ未満の粘度を有する。いくつかの実施形態において、組成物は、室温で５ｃｐ未満の粘度を有する。いくつかの実施形態において、組成物は、室温で１ｃｐ未満の粘度を有する。いくつかの実施形態において、組成物は、室温で０．５ｃｐ未満の粘度を有する。

【０１２０】

他の治療薬

いくつかの実施形態において、組成物はさらに少なくとも１つの治療薬を含む。いくつかの実施形態において、組成物はさらに複数の治療薬を含む。

【０１２１】

ＳＥＲＭ、ＳＥＲＤ、およびＡＩを用いて乳癌を予防することは可能であり、これにより、侵襲性の疾患のリスクが最大で６５％（ＥＲ陽性の場合では最大で７３％、およびＥＲ陰性の癌では効果はない）減少し、前浸潤性の疾患［非浸潤性乳管癌（ＤＣＩＳ）］のリスクが最大で５０％減少する。したがって、いくつかの好ましい実施形態では、治療薬は、ＳＥＲＤ、ＳＥＲＭ、ＡＩあるいはその組み合わせである。いくつかの実施形態において、ＳＥＲＭは、４つの０ＨＴ、エンドキシフェン、デスメチルタモキシフェン、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン（ｂａｚｅｄｏｘｉｆｅｎｅ）、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、トレミフェン、ＥＭ６５２、およびＥＲＡ－９２３からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、ＳＥＲＤはフルベストラント、ＡＲＮ－８１０、あるいはＣＨ４９８６３９９を含む。

【０１２２】

エキセメスタン、アナストロゾール、およびレトロゾールなどのアロマターゼ阻害剤（ＡＩ）が視床下部での作用によりエストロゲンを上昇させるため、閉経前の女性では禁忌となっている一方で、こうした局所的なアロマターゼ阻害剤はエンドキシフェンあるいはキヌレニン経路阻害剤と併用して相乗効果を持つことがある。したがって、いくつかの実施形態では、治療薬はアロマターゼ阻害剤である。好ましい実施形態では、治療薬はエキセメスタン、アナストロゾール、あるいはレトロゾールである。

【０１２３】

キヌレニン経路のトリプトファン分解酵素（ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ）の発現および／または活性の減少は、さらに浸潤癌のリスクを低下させ、無病生存期間を増加させる。これに応じて、組成物がエンドキシフェンあるいはその薬学的に許容可能な塩を含むいくつかの実施形態では、治療薬はキヌレニン経路の阻害剤である。治療薬として有用なキヌレニン経路阻害剤とＩＤＯ１阻害剤は上に記載されている。これに応じて、いくつかの実施形態では、エンドキシフェンあるいはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物は、キヌレニン経路の阻害剤をさらに含む。より好ましい実施形態では、エンドキシフェンある

いはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物は、ＩＤＯｌ、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、あるいはこれらの組み合わせの阻害剤をさらに含む。

【０１２４】

相次ぐ研究（最近の前臨床および臨床データを含む）は、ＥＲ陰性と、ことによるとＥＲ陽性の乳癌を防ぐために、ＨＥＲファミリー［表皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、あるいはヒト表皮成長因子受容体（ＨＥＲ）１、あるいはＥｒｂＢｌ）、およびＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ならびにＨＥＲ４］を標的とすることを支持する。乳房状の腫瘍形成におけるＨＥＲファミリーを標的とする医薬品に関する前臨床研究は、（ｉ）ＨＥＲ２を過剰発現するマウス株中のＥＲ陰性腫瘍、（ｉｉ）突然変異体Ｂｒｃａｌ／ｐ５３（ギリシア文字ショー）／＿マウス中のＥＲ－腫瘍、および（ｉｉｉ）メチルニトロソ尿素（ＭＮＵ）ラットモデル中のＥＲプラス腫瘍の抑制を示し、ＭＮＵと突然変異体Ｂｒｃａｌ／ｐ５３（ギリシア文字ショー）／＿モデルの両方で生じる腫瘍はＨＥＲ２過剰発現を欠いている。臨床試験は、初期のＨＥＲ２を過剰発現する、またはＨＥＲ２が増幅した乳癌の患者において乳房前悪性［異型乳管過形成（ＡＤＨ）とＤＣＩＳを含む］および浸潤癌の成長を抑えたデュアルＥＧＦＲ　ＨＥＲ２阻害剤ラパチニブの最近のプラセボ対照相ライブラリ手術前試行を含んでいる。これらの結果は、その効果がＨＥＲ２を過剰発現するＥＲ陰性の乳癌のマウスモデルで以前に観察されたことを示唆している。したがって、少なくとも１つの実施形態では、治療薬はトラスツズマブである。

【０１２５】

過形成中の炎症性の標的はＣＯＸ－２酵素であると考えられることから、ＣＯＸ－２阻害剤が有用であるはずである。

【０１２６】

いくつかの実施形態において、治療薬は、アントラサイクリン（例えばドキソルビシンまたはエピルビシン）、白金薬剤、タキサン（例えばパクリタキセルまたはドセタキセル）あるいはその組み合わせである。いくつかの実施形態において、治療薬は、トラスツズマブエムタンシン、アルブミン結合パクリタキセル、アナストロゾール、エキセメスタン、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシンＨＣｌ、エピルビシンＨＣｌ、エリブリン、エベロリムス、エキセメスタン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲムシタビン　ＨＣｌ、酢酸ゴセレリン、イクサベピロン、ラパチニブトシル酸塩（ｌａｐａｔｉｎｉｂ　ｄｉｔｏｓｙｌａｔｅ）、レトロゾール、リポソームドキソルビシン、酢酸メゲストロール、メトトレキサート、ミトキサントロン、パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、ペルツズマブ、ラロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、Ｎ－デスメチルタモキシフェン、エンドキシフェン（ｅｎｄｏｃｏｘｉｆｅｎ）、ラソフォキシフェン、ラロキシフェン、ベンゾチオフェン、バゼドキシフェン（ｂａｚｅｄｏｆｏｘｉｆｅｎｅ）、アルゾキシフェン、ミプロキシフェン、レボルメロキシフェン、ドロロキシフェン、クロミフェン、イドキシフェン、ＥＭ６５２およびＥＲＡ－９２３、トレミフェン、トラスツズマブ、ビノレルビン、あるいはこれらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、治療薬は、タモキシフェンあるいはタモキシフェン誘導体（４－ヒドロキシタモキシフェン、Ｎ－デスメチルタモキシフェン、エンドキシフェン、およびシス－タモキシフェンなど）である。いくつかの実施形態において、治療薬は酪酸である。いくつかの実施形態において、治療薬はドキソルビシンである。いくつかの実施形態において、治療薬はエピルビシンである。いくつかの実施形態において、治療薬はパクリタキセルである。いくつかの実施形態において、治療薬はドセタキセルである。

【０１２７】

組成物がキヌレニン経路の阻害剤を含むいくつかの実施形態では、治療薬は、ＳＥＲＤ、ＳＥＲＭ、ＡＩ、あるいはこれらの組み合わせからなる群から選択される。組成物キヌレニン経路の阻害剤を含むいくつかの好ましい実施形態では、治療薬は、タモキシフェン、シス－タモキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、エンドキシフェン、フルベストラント、あるいはアナストロゾールである。

【０１２８】
他の実施形態では、組成物はさらに少なくとも１つのω－３脂肪酸、少なくとも１つのビタミンＤ化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩、またはこれらの組み合わせを含む。少なくとも１つの実施形態では、組成物は、（ｉ）エンドキシフェンあるいはその薬学的に許容可能な塩；（ｉｉ）少なくとも１つのω－３脂肪酸；および、（ｉｉｉ）少なくとも１つのビタミンＤ化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩を含む。本明細書で開示される組成物中のω－３脂肪酸の濃度は、組成物の１０重量％から９０重量％の間で変動し得る。いくつかの実施形態において、本明細書で開示される組成物中のω－３脂肪酸の濃度は、組成物の１０重量％、２０重量％、３０重量％、４０重量％、５０重量％、６０重量％、７０重量％、８０重量％、あるいは９０重量％である。

【０１２９】
本明細書で使用されるように、「ω－３脂肪酸」は、天然および合成のω－３脂肪酸と、薬学的に許容可能なエステル、遊離酸、モノ－、ジ－、トリ－グリセリド、リン脂質、誘導体、抱合体、前駆体、これらの塩と混合物を含んでいる。いくつかの実施形態中のω－３脂肪酸は、ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＡＬＡ、ＨＴＡ、ＳＤＡ、ＥＴＥ、ＥＴＡ、ＥＰＡ、ＨＰＡ、ＤＰＡ、クルパノドン酸、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、ニシン酸およびその組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、組成物はＥＰＡとＤＨＡの混合物をさらに含む。

【０１３０】
いくつかの実施形態において、ω－３脂肪酸はエステル化される。非限定的な例はアルキルエステル、メチルエステル、およびエチルエステルを含んでいる。いくつかの実施形態において、ω－３脂肪酸エステルはエチルエステルである。いくつかの実施形態において、ω－３脂肪酸エステルはメチルエステルである。いくつかの実施形態において、ω－３脂肪酸はトリグリセリドまたはリン脂質である。いくつかの実施形態において、トリグリセリドはモノ－、ジ－、トリ－グリセリド、あるいはこれらの組み合わせであり得る。いくつかの実施形態において、トリグリセリドは、上に記載された群から選択された同じまたは様々なオメガ－３酸を含む。いくつかの実施形態において、トリグリセリドのω－３脂肪酸は、短鎖、中鎖、長鎖の脂肪酸、あるいはこれらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、ω－３脂肪酸はリン脂質形態である。

【０１３１】
本明細書で使用されるように、「ビタミンＤ化合物」とは、医薬品有効成分として作用し、予防的または治療的な使用あるいはその両方に適しているあらゆるビタミンＤ化合物であり得、これらの組み合わせは本明細書に記載される医薬組成物と製剤に含まれると企図される。他の実施形態では、ビタミンＤ化合物は、カルシフェロール、コレカルシフェロール、エルゴカルシフェロール、ビタミンＤ代謝産物、２５ヒドロキシビタミンＤ３、２５ヒドロキシビタミンＤ２、２５（ＯＨ）Ｄ、１，２５（ＯＨ）（２）Ｄ、２５ヒドロキシビタミンＤ４、２５ヒドロキシビタミンＤ５、２５ヒドロキシビタミンＤ７、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ３、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ２、１－アルファ－２５ヒドロキシビタミンＤ４、１，２５ジヒドロキシ－１９－ｎｏｒ－ビタミンＤ２、１－アルファヒドロキシビタミンＤ３、ビタミンＤアナログ、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、ビタミンＤ化合物はコレカルシフェロールである。いくつかの実施形態において、ビタミンＤ化合物は１０ＩＵから６０００ＩＵまで変動する活性を有する。いくつかの実施形態において、ビタミンＤ化合物は１００ＩＵから４０００ＩＵまで変動する活性を有する。いくつかの実施形態において、ビタミンＤ化合物は２００ＩＵから２０００ＩＵまで変動する活性を有する。いくつかの実施形態において、ビタミンＤ化合物は４００ＩＵから１０００ＩＵまで変動する活性を有する。いくつかの実施形態において、ビタミンＤ化合物は１０ＩＵから２００ＩＵまで変動する活性を有する。

【０１３２】
いくつかの実施形態において、治療薬は併用療法である。併用療法が施される場合、薬

剤の各々は他の薬剤と組み合わせて（例えば同時に）、あるいは単独で投与され得る。さらに、薬剤はすべて本願の方法によって投与することができる。あるいは、薬剤の一部は本願の方法によって投与可能であり、その一方で全身的に投与される薬剤もある。

【０１３３】

いくつかの実施形態において、併用療法はＣＡＦ：シクロホスファミド、ドキソルビシン、および５－ＦＵである。いくつかの実施形態において、併用療法はＴＡＣ：ドセタキセル、ドキソルビシン、およびシクロホスファミドである。いくつかの実施形態において、併用療法はＡＣ→Ｔ：ドキソルビシンとシクロホスファミド、およびその後のパクリタキセルまたはドセタキセルである。いくつかの実施形態において、併用療法はＦＥＣ：→Ｔ：５－ＦＵ、エピルビシン、およびシクロホスファミド、その後のドセタキセルまたはパクリタキセルである。いくつかの実施形態において、併用療法はＴＣ：ドセタキセルおよびシクロホスファミドである。いくつかの実施形態において、併用療法はＴＣＨ：ＨＥＲ２／ｎｅｕ陽性腫瘍用のドセタキセル、カルボプラチン、およびトラスツズマブである。いくつかの実施形態において、併用療法はＣＭＦ：シクロホスファミド、メトトレキサート、および５－フルオロウラシルである。いくつかの実施形態において、併用療法はＡ→ＣＭＦ：ドキソルビシン、その後、ＣＭＦである。いくつかの実施形態において、併用療法はＥＣ：エピルビシン、およびシクロホスファミドである。いくつかの実施形態において、併用療法はＡＣ：ドキソルビシン、およびシクロホスファミドである。

【０１３４】

本明細書で開示される組成物は、個体の乳首を介する送達に適した任意の形態で処方される。いくつかの実施形態において、組成物は、水アルコールゲル、水アルコール溶液、パッチ、クリーム、エマルジョン、ローション剤、軟膏、粉末、ペーストあるいは油で処方される。いくつかの実施形態において、組成物は水アルコールゲルまたは水アルコール溶液である。いくつかの実施形態において、組成物はエマルジョンである。

【０１３５】

いくつかの実施形態において、組成物は水への可溶性が低い治療薬が油中に溶けているエマルジョンである。いくつかの実施形態において、エマルジョンは、アルコール中油型エマルジョン、油中アルコール型エマルジョン、アルコール中油型エマルジョン、油／アルコール／アルコールエマルジョン、水中油型エマルジョン、油中水型エマルジョン、あるいは水中油中水型エマルジョンである。いくつかの好ましい実施形態では、エマルジョンは水中油型エマルションである。他の好ましい実施形態では、エマルジョンは、アルコール中油型エマルジョンあるいは油／アルコール／水エマルジョンである。

【０１３６】

いくつかの実施形態において、水中油型エマルションは、乳房の疾病の処置に適合する油を含む。水中油型エマルションと共に使用するのに適切な油としては、限定されないが、大豆油、中鎖トリグリセライド、オリーブオイル、および魚油が挙げられる。いくつかの実施形態では、水中油型エマルションは、Ｉｎｔｒａｌｉｐｉｄ（登録商標）、Ｌｉｐｏｓｙｎ（登録商標）ＩＩＩ、Ｉｖｅｌｉｐ（登録商標）、Ｌｉｐｏｖｅｎｏｅｓ（登録商標）、Ｌｉｐｏｖｅｎｏｅｓ（登録商標）１０％ＰＬＲ、Ｉｎｔｒａｌｉｐｏｓ（登録商標）１０％、Ｌｉｐｏｆｕｎｄｉｎ－Ｎ（登録商標）、Ｓｏｙａｃａｌ、Ｉｎｔｒａｆａｔ、Ｓｔｒｕｃｔｏｌｉｐｉｄ（登録商標）２０％、Ｌｉｐｏｆｕｎｄｉｎ（登録商標）ＭＣＴ／ＬＣＴ、Ｌｉｐｏｖｅｎｏｅｓ（登録商標）ＭＣＴ、ＣｌｉｎＯｌｅｉｃ（登録商標）２０％、Ｌｉｐｏｐｌｕｓ（登録商標）、ＳＭＯＦｌｉｐｉｄ（登録商標）、およびＯｍｅｇａｖｅｎ（登録商標）から選択される。

【０１３７】

診断薬放射線造影剤

いくつかの実施形態において、診断薬は放射線造影剤である。本明細書で使用されるように、「放射線造影剤」は、コンピューター断層撮影（ＣＴ）とＸ線撮影などのＸ線ベースの撮像技術によって、例えば乳管などの内部胸部構造の可視化を可能にするあらゆる造影剤を意味する。

【０１３８】
いくつかの実施形態において、放射線造影剤はヨード化合物である。いくつかの実施形態において、ヨード化合物はイオン性である。いくつかの実施形態において、ヨード化合物は非イオン性である。いくつかの実施形態において、造影剤は、アセトリゾ酸、アジピオドン（ヨージパミド）、カルシウムイポダート、ジアトリゾアート、ジアトリゾ酸（アミドトリゾ酸；３，５－ジアセトアミド－２，４，６－トリヨード安息香酸；Ｈｙｐａｑｕｅ；ガストログラフィン；ウログラフイン）、ジオドン、イオベンザミン酸、イオビトリドール（Ｘｅｎｅｔｉｘ　３００）、イオカルミン酸、イオセタム酸、イオジキサノール（ビジパーク）、イオフェンジラート、イオグリシン酸、イオグリカム酸、イオヘキソール（オムニパーク）、イオメプロール、イオパミドール（ｌｏｐａｍｉｒｏ、Ｉｓｏｖｕｅ、イオパミロン、およびＮｉｏｐａｍ）、イオパノ酸、イオペントール、イポダート・ナトリウム（オラグラフィンまたはガストログラフィン）、イオプロミド（Ｕｌｔｒａｖｉｓｔ）、イオピドール、イオタラム酸、イオトロラン（ｌｓｏｖｉｓｔ）、イオトロクス酸、イオベルソール、イオキサグル酸（ヘキサブリックス）、イオキシラン（Ｏｘｉｌａｎ）、イオキシタラム酸（Ｔｅｌｅｂｒｉｘ）、リピオドール（エチルヨウ化油；Ｅｔｈｉｏｄｏｌ）、メチオダール、メトリザマイド、メトリゾ酸、プロピリオドン（Ｄｉｏｎｏｓｉｌ）、ナトリウム・イオダミド、チロパノ酸（Ｂｉｌｏｐａｑｕｅ、Ｌｕｍｏｐａｑｕｅ、Ｔｙｒｏｐａｑｕｅ、Ｂｉｌｏｐａｃ）、あるいはこれらの任意の組み合わせである。

【０１３９】
ＭＲＩ造影剤
いくつかの実施形態において、診断薬はＭＲＩ造影剤である。本明細書で使用されるように、「ＭＲＩ造影剤」は、磁気共鳴撮像（ＭＲＩ）によって、内部胸部構造、例えば、乳管の可視化を可能にするあらゆる造影剤を意味する。

【０１４０】
いくつかの実施形態において、ＭＲＩ造影剤はガドリニウム（ＩＩＩ）含有薬剤である。いくつかの実施形態において、ＭＲＩ造影剤は、ガドベナート（ＭｕｌｔｉＨａｎｃｅ）、ガドブトロール（Ｇａｄｏｖｉｓｔ）、ガドジアミド（オムニスキャン）、ガドホスベセット（Ａｂｌａｖａｒ、以前のＶａｓｏｖｉｓｔ）、ガドペンテト（Ｍａｇｎｅｖｉｓｔ、Ｍａｇｎｅｇｉｔａ、Ｇａｄｏ－ＭＲＴ　ｒａｔｉｏｐｈａｒｍ）、ガドテル（Ｄｏｔａｒｅｍ）、ガドテリドール（プロハンス）、ガドベルセタミド（ＯｐｔｉＭＡＲＫ）、ガドキセト（Ｐｒｉｍｏｖｉｓｔ、Ｅｏｖｉｓｔ）、あるいはこれらの任意の組み合わせである。

【０１４１】
いくつかの実施形態において、ＭＲＩ造影剤はガドリニウムキレートである。いくつかの実施形態において、ＭＲＩ造影剤はジエチレントリアミンペンタ酢酸（ＤＴＰＡ）、１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－四酢酸（ＤＯＴＡ）、１，４，７－トリアザシクロノナン－Ｎ，Ｎ’、Ｎ’’－三酢酸（ＮＯＴＡ）、あるいはこれらの組み合わせである。

【０１４２】
いくつかの実施形態において、ＭＲＩ造影剤は酸化鉄含有薬剤である。いくつかの実施形態において、ＭＲＩ造影剤は超常磁性酸化鉄または超微小超常磁性酸化鉄である。いくつかの実施形態において、ＭＲＩ造影剤は、フェルカルボトラン（Ｒｅｓｏｖｉｓｔ）、ｆｅｒｕｇｌｏｓｅ（Ｃｌａｒｉｓｃａｎ）、フェルモキシデス注射剤（Ｆｅｒｉｄｅｘ　ＬＶ．）、フェルモクシル（Ｌｕｍｉｒｅｍ）、フェルモクストラン（Ｃｏｍｂｉｄｅｘ，Ｓｉｎｅｒｅｍ）、あるいはこれらの任意の組み合わせである。

【０１４３】
いくつかの実施形態において、ＭＲＩ造影剤は超常磁性の鉄白金である。

【０１４４】
いくつかの実施形態において、ＭＲＩ造影剤は常磁性のマンガンである。

【０１４５】
超音波造影剤
いくつかの実施形態において、診断薬は超音波造影剤である。本明細書で使用されるように、「超音波造影剤」は、超音波によって、内部胸部構造、例えば、乳管の可視化を可能にするあらゆる造影剤を意味する。いくつかの実施形態において、超音波造影剤はマイクロバブルである。いくつかの実施形態では、超音波造影剤は、ペルフレキサン（ｐｅｒｆｌｅｘａｎｅ）脂質マイクロスフィア（Ｉｍａｇｅｎｔ、Ｉｍａｖｉｓｔ）、ペルフルトレン脂質マイクロスフィア（Ｄｅｆｉｎｉｔｙ）、ガラクトース微粒子（レボビスト）、ペルフルトレンタンパク質－Ａ型マイクロスフェア（Ｏｐｔｉｓｏｎ）、あるいはこれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、超音波造影剤は標的とする部分に共役する。
【０１４６】
放射性核種
いくつかの実施形態において、診断薬は核プローブである。いくつかの実施形態において、診断薬はＳＰＥＣＴまたはＰＥＴの放射性核種プローブである。いくつかの実施形態において、放射性核種プローブは以下から選択される：テクネチウムキレート、銅キレート、放射性フッ素、放射性ヨウ素、およびインジウムキレートである。
【０１４７】
いくつかの実施形態において、診断薬はＨＹＮＩＣ、ＤＴＰＡ、およびＤＯＴ　Ａである。いくつかの実施形態において、診断薬は、２１１Ａｔ、１３１１、１２ＳＩ、９０Ｙ、１８６Ｒｅ、１８８Ｒｅ、１Ｓ３Ｓｍ、２１２Ｂｉ、３２Ｐ、６４Ｃｕ、Ｌｕの放射性同位体、あるいはこれらの任意の組み合わせである。
【０１４８】
追加成分
いくつかの実施形態において、組成物は溶解した気体を含む。いくつかの実施形態において、気体は、冷たい液体（例えば、約０°Ｃ～５°Ｃの間）の高い溶解性と、室温の液体の低い溶解性を有する。いくつかの実施形態において、気体は二酸化炭素、酸素、窒素あるいはこれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、気体は二酸化炭素である。いくつかの実施形態において、気体は酸素である。いくつかの実施形態において、気体は窒素である。
【０１４９】
いくつかの実施形態において、溶解した気体が溶液のままであるように、組成物は冷やされる。いくつかの実施形態において、組成物は０°Ｃ～２０°Ｃの間で保存される。いくつかの実施形態において、組成物は０°Ｃ～１５°Ｃの間で保存される。いくつかの実施形態において、組成物は０°Ｃ～１０°Ｃの間で保存される。いくつかの実施形態において、組成物は０°Ｃ～５°Ｃの間で保存される。いくつかの実施形態において、組成物は０°Ｃ～４°Ｃの間で保存される。いくつかの実施形態において、組成物は０°Ｃ～２°Ｃの間で保存される。いくつかの実施形態において、組成物は０°Ｃ～１．６°Ｃの間で保存される。
【０１５０】
キット
本発明は、本明細書で開示される装置および／または組成物を含む、必要としている個体の乳管に組成物を送達するためのキットにも関する。いくつかの実施形態において、キットは、個体の乳管に組成物を送達するための装置と、組成物と、装置と組成物の使用のための説明書とを含む。いくつかの実施形態において、装置は、組成物を含む処理チャンバを含む。いくつかの好ましい実施形態では、組成物はさらに少なくとも１つの治療薬を含む。いくつかの好ましい実施形態では、組成物はさらに複数の治療薬を含む。いくつかのより好ましい実施形態では、組成物はエンドキシフェンあるいはその薬学的に許容可能な塩を含む。いくつかのより好ましい実施形態では、組成物は、キヌレニン経路の阻害剤、これらの組み合わせ、あるいはその薬学的に許容可能な塩を含む。いくつかのより好ま

しい実施形態では、組成物はエンドキシフェンあるいはその薬学的に許容可能な塩を含む。いくつかのより好ましい実施形態では、組成物は、ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯ、あるいはこれらの組み合わせの阻害剤、あるいはその薬学的に許容可能な塩を含む。より好ましい実施形態では、キットは、本明細書で開示される組成物を含む処理チャンバを含む、必要としている個体の乳管に組成物を送達するための装置を含む。

【０１５１】

いくつかの好ましい実施形態では、キットは、本明細書で開示される組成物を含む処理チャンバを含んでいる、必要としている個体の乳管に組成物を送達するための装置を含む。いくつかの好ましい実施形態では、キットは：（ａ）そのエンドキシフェンを含む組成物あるいはその薬学的に許容可能な塩を含んでいる処理チャンバを含む、必要としている個体の乳管に組成物を送達するための装置と、装置の使用のための説明書とを含む。他の好ましい実施形態では、キットは：キヌレニン経路の阻害剤を含む組成物あるいはその薬学的に許容可能な塩を含む処理チャンバを含んでいる必要としている個体の乳管に組成物を送達するための装置と、装置の使用のための説明書とを含む。さらに別の好ましい実施形態では、キットは：ＩＤＯ１、ＩＤＯ２、ＴＤＯの阻害剤、あるいはこれらの組み合わせを含む組成物を含んでいる処理チャンバを含む、必要としている個体の乳管に組成物を送達するための装置と、装置の使用のための説明書とを含む。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、本発明は、投与量、単位投与量、あるいは複数回投与量の薬学的投与パッケージを提供する。いくつかの実施形態において、パッケージングは、１日に２回、毎日、毎週、週に２回、２週に１回、毎月、四半期、６か月ごと、毎年の適用などの適用の投薬レジメンまたはスケジュールを示す。

【０１５３】

本発明の好ましい実施形態が示され、記載されてきたが、こうした実施形態がほんの一例に過ぎないことは当業者にとって明白である。多くの変更、変化、および置換が、本発明から逸脱することなく、当業者の心に思い浮かぶであろう。本明細書に記載された本発明の実施形態の様々な代替物を、本発明を実施する際に用いてもよいことが理解されよう。以下の請求項は本発明の範囲を定義するものであり、この請求項とその均等物の範囲内の方法、および構造体がそれによって包含されるものであるということが意図されている。

【実施例】

【０１５４】

実施例１．皮膚モデルによるエンドキシフェンの浸透

【０１５５】

この例は、エンドキシフェン浸透の研究のためのインビトロ皮膚モデルを記載している。

【０１５６】

ブタ皮膚モデル

地方の屠殺場から死後のブタの雌ブタの乳房を入手し、氷で冷やしたＨＥＰＥＳ修飾したハンクス緩衝平衡塩溶液（ＨＢＢＳ）に入れて研究所へ輸送する。ブタの乳首の切除した新鮮な一片を、ぬるま湯で洗浄し、２ｃｍｘ２ｃｍの腹部の皮膚で囲まれた乳首を鈍的切開によって切除する。皮膚の脂肪組織も鈍的切開で取り除き、拡散細胞中で調製されるまで、その断片をＨＨＢＳで維持する。

【０１５７】

インビトロの経乳首（ｔｒａｎｓ－ｍａｍｍａｒｙ　ｐａｐｉｌｌａ）送達は、２つの別々のチャンバ、ドナーチャンバ、およびレセプターチャンバからなるＦｒａｎｚ拡散細胞系を使用してテストされる。Ｌｅｅ　ｅｔ　ａｌ．（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊ．　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ．　２０１０，　３８７，　１６１－１６６）に記載されるように、ブタの乳房サンプルは細胞コンパートメント間に取り付けられ、そのフランジを高真空シリコン油脂で塗抹し、乳頭を中心に配置して上向きにする。２つのチャン

バをクランプで一緒に留めて漏出を最小限に抑える。レセプターチャンバは約４．３ｍＬの容積を有し、サンプリングアームによってレセプター流体で満たされる。ミクロ撹拌バーを加え、完全な拡散細胞を、３７°Ｃの水槽内に組み立てられた水中マグネチックスターラーの土台に置く。乳房を水平姿勢で取り付け、ドナーを、グリースを塗ったスライドガラスで密封し、細胞を９０°回転させ、必要に応じて支える。３０分後、以下の表１に記載される５００μＬの組成物を、ピペットで、あるいは、水アルコールゲルが使用される場合には、へらで皮膚の表面に塗布する。ドナーコンパートメントを実験用フィルム（ｎ＝４）で閉塞する。

【０１５８】

【表１】

表. 1.

成分	エマルジョン 100 g 当たりの量
エンドキシフェン (E/Z 異性体混合)	0.5 g と 1 g
ミリスチン酸イソプロピル, US USP	1 g
エタノール	30%
界面活性剤 – Cremaphor	1%
魚油	q.s. 100 g

【０１５９】

６時間後、拡散細胞が破壊され、乳房組織が回復する。余剰な投与量と油脂をぬぐい去り、拡散した細胞を切除して１０，０００ｘｇで遠心分離にかけることで、過剰な溶液とゲルを取り除き、メスでおよそ１ｍｍｘ１ｍｍｘ１ｍｍの立方体に切り、５ｍＬの遠心分離管へ入れた。２ｍＬのメタノールを加え、回転式の血液細胞混合器に３０分間置く前に、チューブを３０秒間ボルテックス混合する。チューブを１０，０００ｘｇで遠心分離機にかけて、上清を１０ｍＬのガラスびんへデカントする。メタノールの追加のアリコートを加え、プールした上清を５０°Ｃに設定された真空オーブン中で還元する前に、抽出プロセスを２度以上繰り返す。その後、残留物を、１ｍＬのＨＰＬＣ移動相で再構成する。

【０１６０】

サンプルを逆相液体クロマトグラフィーによって分析する。分析物を分離し、結果について統計的分析を行う。垂直に向けた乳頭への薬物の送達を、ウィルコクソンの符号順位和検定によって、横方向に向けた乳頭への薬物の送達と比較し、サンプルの製剤の組み合わせを、クラスカル・ウォリスのノンパラメトリックＡＮＡＯＶＡ検定（Ｉｎｓｔａｔ３、ＧｒａｐｈＰａｄ　ｓｏｆｔｗａｒｅ、ＣＡ、ＵＳＡ）によって比較する。いくつかのサンプルでは、乳首組織を別々に評価して、乳輪と比較する。信頼区間は９５％に設定され、ｐ＜０．０５は統計的に有意であるとみなされる。

【０１６１】

実施例２．エンドキシフェンゲルの経乳頭送達

２つの乳管（右乳房の１つの乳管と左乳房の１つの乳管）の過形成と診断された個体は、以下のような経乳頭方法によって送達されたエンドキシフェンで処置される。以下の非限定的な例において、個体は乳頭吸引液（ＮＡＰ）を使用して過形成と診断される。あるいは、マンモグラフィーなどの別の診断方法を用いることができる。乳管中の角栓を取り除く。十分な量のＮＡＰを被験体の各乳房から集める。細胞診試験を利用し、および、癌のバイオマーカーＣＫ５、ＣＫ１４、ＣＫ７、ＣＫ１８およびｐ５３の発現パターンを、これらのバイオマーカーに対する抗体を用いて判定して、各乳房からのサンプルを分析する。その分析は、２つの疑わしい乳管において乳管過形成障害を明らかにする。

【０１６２】
疑わしい乳管を含んでいる個体の乳首の各々をアルコールで拭き、処置の前に空気乾燥させる。次に、Ｕ．Ｓ．　Ｐａｔｅｎｔ　Ｓｅｒｉａｌ　Ｎｏ．　６，６２９，９３６で開示された、圧力下で乳管へ組成物を送り出すことができる装置の処理チャンバに乳頭を接触させる。陽圧下で個体の乳首を介して組成物を送達することができる別の装置も使用することができる。
【０１６３】
装置の処理チャンバはエンドキシフェンゲルを含む。エンドキシフェンゲル製剤は、以下の表２で提供される。
【０１６４】
【表２】

表 2.

成分	ゲル 100 g 当たりの量
エンドキシフェン (E/Z 異性体混合)	0.5 g と 1 g
パルミチン酸イソプロピル, US USP	1 g
HPMC	1 g
魚油	q.s. 100 g

【０１６５】
上記のエンドキシフェンゲルに、ＭＲＩ造影剤、Ｇａｄｏｌｉｍｉｕｍ造影剤（５ｍＭ）を添加する。別のＭＲＩ造影剤を使用することもできる。
【０１６６】
装置は、陽圧下で乳首を介して乳管へ１ｍＬのエンドキシフェンゲルを送達する。処置後、乳房と乳首をきれいに拭く。乳房の機能的なＴ１磁気共鳴撮像（ＭＲＩ）を行うことで、乳管を視覚化し、かつ罹患した部位に近いエンドキシフェンゲルの局所的な送達を評価する。
【０１６７】
乳房過形成の部位に近い乳管への薬物の局所的な経乳頭送達は、薬物に対する被験体の全身的な曝露が低いことを示す。個体の血液を採取して血漿中のエンドキシフェンのレベルを測定する。
【０１６８】
本発明の特定の実施形態が詳細に言及されており、その例が本明細書に例証されている。別段、本文脈から明白でない限り、本開示の他の部分と組み合わせて本開示のあらゆる部分を解釈することができることが意図されている。本発明は列挙された実施形態と共に記載されているが、上記実施形態は本発明をこれらの実施形態に限定するように意図したものではないことが理解される。それは、請求項によって定義されるような本発明の範囲内で含むことができるすべての代替物、修正、および同等物を包含すること特に意図している。本明細書中の様々な場所に、本発明の化合物の置換基を群で開示することができる。本発明がこうした群のメンバーの各々のおよびすべての個々の下位の組み合わせを含むことがとりわけ意図されている。
【０１６９】
明確にするために別々の実施形態の文脈で記載されている本発明の特定の特徴は、単一

の実施形態において組み合わせて提供され得ることも認識される。反対に、簡潔さのために、単一の実施形態の文脈で記載されている本発明の様々な特徴も、別々に、あるいは任意の適切な下位の組み合わせで提供され得る。

【０１７０】

さらに、請求項が組成物を列挙している場合、本明細書で開示される目的のいずれかのために組成物を使用する方法が含まれることが理解されるであろうし、本明細書で開示される製造方法のいずれかに係る組成物を製造する方法、あるいは当該技術分野で知られている他の方法は、別段の定めのない限り、あるいは、矛盾または不一致が生じることが当業者に明らかとならない限り、含まれている。加えて、本発明は、本明細書で開示される化合物と組成物を調製する方法のいずれかに従って調製された組成物を包含する。

【０１７１】

本発明の好ましい実施形態が本明細書で示され記載されてきたが、こうした実施形態がほんの一例として提供されているに過ぎないということは当業者にとって明白である。多くの変更、変化、および置換が、本発明から逸脱することなく、当業者の心に思い浮かぶであろう。本明細書に記載された本発明の実施形態の様々な代替物を、本発明を実施する際に用いてもよいことが理解されよう。以下の請求項は本発明の範囲を定義するものであり、この請求項とその均等物の範囲内の方法、および構造体がそれによって包含されるものであるということが意図されている。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 16/42202

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 9/10, A61K 31/138, A61P 35/00 (2016.01)
CPC - A61K 9/127, A61K 31/138, C07D 309/10, A61K 31/35
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC(8) - A61K 9/10, A61K 31/138, A61P 35/00 (2016.01)
CPC - A61K 9/127, A61K 31/138, C07D 309/10, A61K 31/35

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
UC - 514/648; 564/324

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Minesoft patbase, Google Scholar: endoxifen obreast duct applying positive pressure

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/0030248 A1 (Hung) 12 February 2004 (12.02.2004)abstract, para [0012], [0019], [0023],	1-107
Y	US 2014/0088059 A1 (Perumal et al.) 27 March 2014 (27.03.2014) abstract, para [0012], [0019], [0023], [0026], [0079-81], [0094], [0102], [0104], [0110], [0130], [0132], [0138-141], [0153-160], [0258]	1-107
Y	US 2007/0161063 A1 (Love et al.) 12 July 2007 (12.07.2007) para [0019], [0043]	5, 59
Y	US 2002/0025543 A1 (Serrero) 28 February 2002 (28.02.2002) para [0011], [0025], [0126]	9, 63
Y	US 2009/0208944 A1 (Goetz et al.) 20 August 2009 (20.08.2009) para [005], [007], [0033]	10-12, 64-66
Y	US 2011/0034347 A1 (Manjili et al.) 10 February 2011 (10.02.2011) para [0063]	13, 67
Y	US 2007/0031873 A1 (Wang et al.) 08 February 2007 (08.02.2007) abstract	14, 68
Y	US 2010/0021424 A1 (Brichard et al.) 28 January 2010 (28.01.2010) para [0595]	15, 69
Y	WO 2011/072244 A1 (Mount Sinai School of Medicine of New York State University) 16 June 2011 (16.06.2011) abstract, page 8, lines 15-17	16, 70
Y	US 2011/0159017 A1 (Van Den Eynde et al.) 30 June 2011 (30.06.2011) para [0137]	23, 24, 77, 78
Y	US 2010/0040614 A1 (Ahmed et al.) 18 February 2010 (18.02.2010) para [0280]	25, 79

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 November 2016

Date of mailing of the international search report
29 NOV 2016

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:
Lee W. Young
PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 16/42202

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2013/0197087 A1 (Schlotzer et al.) 01 August 2013 (01.08.2013) para [0001], [0009], [0040], [0069], [0093], Fig 1	26-34, 80-88
Y	US 2010/0069781 A1 (Johansen et al.) 18 March 2010 (18.03.2010) para [0178], [0379]	35, 36, 41, 89, 90, 95
Y	US 2004/0208830 A1 (Chaudry) 21 October 2004 (21.10.2004) para [0013]	37, 38, 91, 92
Y	US 2010/0015200 A1 (McClain et al.) 21 January 2010 (21.01.2010) para [0566], [0883]	39, 93
Y	US 2004/0092894 A1 (Hung et al.) 13 May 2004 (13.05.2004) abstract, para [0028], Figure 3	43-46, 97-100
Y	US 2002/0117169 A1 (Kurz et al.) 29 August 2002 (29.08.2002) para [0023], [0028], [0037]	49-55, 101 -107
Y	US 2010/0112041 A1 (Ahmad et al.) 06 May 2010 (06.05.2010) para [0008], [0009], [0015], [0032], [0088]	32, 86
Y	US 2013/0045179 A1 (Ciustea et al.) 21 February 2013 (21.02.2013) para [0088]	33, 87
Y	US 2005/0260277 A1 (Giles) 24 November 2005 (24.11.2005) para [0037], claim 4	34, 88
Y	US 2006/0166602 A1 (Cho et al.) 27 July 2006 (27.07.2006) abstract	48
Y	US 2005/0142315 A1 (De-Simone et al.) 30 June 2005 (30.06.2005) abstract, para [0013]	51, 54, 103, 106
Y	US 2013/0228186 A1 (Ward) 05 September 2013 (05.09.2013) para [0007], [0026]	52, 53, 104, 105

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 16/42202

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
--please see continuation in supplemental box--

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
--please see continuation in supplemental box--

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-107

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 16/42202

Continuation of the Box III (unity of invention)

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: Claims 1-107, directed to a method of delivering a composition comprising endoxifen or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a breast duct of an individual

Group II: Claims 108-147 and 181-184, directed to a composition and kit for use in the treatment of a breast disorder in an individual, comprising (a) endoxifen or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (b) a dissolved gas.

Group III: Claims 148-180, directed to a device for delivering a composition to a breast duct of an individual in need thereof, comprising a treatment chamber

The inventions listed as Group I-III do not relate to a single special technical feature under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Feature:

Group I requires a method of delivering a composition comprising endoxifen or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a breast duct of an individual, not required by groups II-III

Group II requires a composition for use in the treatment of a breast disorder in an individual, comprising (a) endoxifen or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and (b) a dissolved gas, not required by groups I and III

Group III requires a device for delivering a composition to a breast duct of an individual in need thereof, comprising a treatment chamber, not required by groups I and II

Common Technical Features:

Groups I -III share the feature of treatment of a breast disorder comprising administering endoxifen or a pharmaceutically acceptable salt thereof. However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is being obvious over US 2004/0030248 A1 to Hung (hereinafter 'Hung') in view of US 2014/0088059 A1 to Perumal et al.(hereinafter 'Perumal'). Hung discloses a method of delivering a composition comprising an anticancer inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a breast duct of an individual in need thereof, (para [0012]: administering an inhibitor compound into the breast duct); comprising: (a) contacting the composition contained within a treatment chamber of a device with a nipple of a breast; (para [0019]: The apparatus of the present invention may be introduced into a breast duct through a ductal opening in the nipple and nuclear scintigraphy agents may be locally introduced into the breast duct. Thus, without the need for percutaneous introduction of material, breast lesions may be identified early in their formation even before they are grossly visible or palpable) and (b) applying positive pressure on the composition. (para [0023]: As discussed above, the port 102 and conduit 104 can be used to infuse a fluid into the main chamber 105 and into the duct via the catheter 106. In this case, material or fluid is placed into the first port 102 and positive pressure is exerted at the first port 102 to expel the material or fluid into the main chamber 105 and into the breast duct system via the catheter 106. Alternatively, material or fluid may be placed into the second port 101 and expelled into the main chamber 105 through the second conduit 103 by exerting positive pressure at the second port 101. The material or fluid may thus be administered into the chosen breast duct or ducts). Hung does not disclose the inhibitor being endoxifen . Perumal discloses composition can be specifically adapted for transdermal permeation through the mammary papilla, areola, or a combination thereof, and into underlying breast tissue (abstract). Comprises endoxifen (para [0138]).; novel delivery route through the breast nipple to treat breast cancer and other mammary diseases; the method utilizes the microscopic openings in the nipple to deliver drugs directly to the nipple and underlying breast tissue. This can result in a high local concentration with minimal systemic concentration thereby reducing the dose, dosing frequency and more importantly reducing the system side effects of drugs. These results can be achieved by direct topical application on the mammary papilla and/or the surrounding areola (para [0104]); , creams, lotions, ointments, patches, bra pads, nipple pads, nipple shields (para [0130]).
Therefore it would have been obvious to a person of ordinary skill in the art at the time of invention to incorporate the catheter of Hung delivered via the nipple orifice in the local delivery method of Perumal to benefit from minimized systemic effects.

As the shared technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered common technical features that would otherwise unify the groups. Therefore, Groups I-III lack unity under PCT Rule 13.

Note:

claim 65 improperly depending from claim 66. For the purpose of completing this ISR, claim 65 is assumed as if it is depending from claim 64.

Claim 143 is impproperly depending from claim 107. For the purpose of completing this ISR, claim 143 is assumed as if it is depending from claim 108.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
A61K 9/08	*(2006.01)*	A61K	9/08		4C063
A61K 9/14	*(2006.01)*	A61K	9/14		4C071
A61K 47/04	*(2006.01)*	A61K	47/04		4C072
A61K 31/58	*(2006.01)*	A61K	31/58		4C076
A61K 31/475	*(2006.01)*	A61K	31/475		4C081
A61K 31/4745	*(2006.01)*	A61K	31/4745		4C084
A61K 39/395	*(2006.01)*	A61K	39/395	N	4C085
A61K 47/68	*(2017.01)*	A61K	39/395	L	4C086
A61K 31/537	*(2006.01)*	A61K	39/395	M	4C091
A61K 47/64	*(2017.01)*	A61K	47/68		4C206
A61K 31/337	*(2006.01)*	A61K	31/537		
A61K 31/4196	*(2006.01)*	A61K	47/64		
A61K 31/7068	*(2006.01)*	A61K	31/337		
A61K 31/282	*(2006.01)*	A61K	31/4196		
A61K 33/24	*(2006.01)*	A61K	31/7068		
A61K 31/675	*(2006.01)*	A61K	31/282		
A61K 31/704	*(2006.01)*	A61K	33/24		
A61K 31/357	*(2006.01)*	A61K	31/675		
A61K 31/436	*(2006.01)*	A61K	31/704		
A61K 31/513	*(2006.01)*	A61K	31/357		
A61K 38/08	*(2006.01)*	A61K	31/436		
A61K 31/427	*(2006.01)*	A61K	31/513		
A61K 31/517	*(2006.01)*	A61K	38/08		
A61K 31/519	*(2006.01)*	A61K	31/427		
A61K 31/136	*(2006.01)*	A61K	31/517		
A61K 31/4535	*(2006.01)*	A61K	31/519		
A61K 31/40	*(2006.01)*	A61K	31/136		
A61K 31/4402	*(2006.01)*	A61K	31/4535		
A61K 45/00	*(2006.01)*	A61K	31/40		
A61K 31/202	*(2006.01)*	A61K	31/4402		
A61K 31/59	*(2006.01)*	A61K	45/00		
A61K 31/592	*(2006.01)*	A61K	31/202		
A61K 31/593	*(2006.01)*	A61K	31/59		
A61K 47/34	*(2017.01)*	A61K	31/592		
A61L 15/58	*(2006.01)*	A61K	31/593		
A61L 15/26	*(2006.01)*	A61K	47/34		
A61L 26/00	*(2006.01)*	A61L	15/58		
A61L 15/16	*(2006.01)*	A61L	15/26		
A61L 15/44	*(2006.01)*	A61L	26/00		
A61K 47/06	*(2006.01)*	A61L	15/16	100	
A61K 47/44	*(2017.01)*	A61L	15/44	100	
A61K 47/14	*(2006.01)*	A61K	47/06		
C07J 71/00	*(2006.01)*	A61K	47/44		
C07D 519/04	*(2006.01)*	A61K	47/14		
C07D 491/22	*(2006.01)*	C07J	71/00		
C07D 498/18	*(2006.01)*	C07D	519/04		
C07D 305/14	*(2006.01)*	C07D	491/22		

C07D 249/08	*(2006.01)*	C07D	498/18	
C07H 19/067	*(2006.01)*	C07D	305/14	
C07H 15/252	*(2006.01)*	C07D	249/08	534
C07D 493/22	*(2006.01)*	C07H	19/067	
C07D 239/553	*(2006.01)*	C07H	15/252	
C07H 19/073	*(2006.01)*	C07D	493/22	
C07D 491/044	*(2006.01)*	C07D	239/553	A
C07D 405/04	*(2006.01)*	C07H	19/073	
C07D 475/08	*(2006.01)*	C07D	491/044	
C07D 333/56	*(2006.01)*	C07D	405/04	
C07D 295/088	*(2006.01)*	C07D	475/08	
C07D 213/64	*(2006.01)*	C07D	333/56	
C07D 311/58	*(2006.01)*	C07D	295/088	
		C07D	213/64	
		C07D	311/58	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

Fターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA42 BB02 BB08 CA01 DA01
4C057 BB02 BB05 CC03 CC04 DD01 JJ50 LL17 LL18
4C062 FF13
4C063 AA01 BB01 CC75 DD31 EE01
4C071 AA03 BB03 CC15 DD40 EE05 FF15 GG01 GG03 HH05 HH08 LL01
4C072 AA03 AA06 BB03 BB06 CC01 CC02 CC12 DD07 DD10 EE06 EE09 FF15 GG06 GG07 HH01 HH07 QQ00 UU01
4C076 AA09 AA11 AA17 AA30 BB16 BB32 CC27 CC41 DD21 DD34A DD46A EE27 EE41 EE53A EE54A EE57A FF34 FF68 FF70
4C081 AA03 AA07 AA12 BA14 BB04 CA272 CE01 CE02 DA02 DA12 DA14 DA15
4C084 AA02 AA19 BA01 BA09 BA17 BA23 BA31 MA02 MA05 MA17 MA22 MA28 MA43 MA66 MA67 NA05 NA10 ZA81 ZB26
4C085 AA13 AA14 AA21 AA26 EE03 GG04
4C086 AA01 AA02 BA02 BC07 BC17 BC21 BC43 BC46 BC60 CA01 CB09 CB21 CB22 DA12 DA15 DA35 EA10 EA17 FA06 GA02 GA04 GA07 GA12 HA12 HA24 HA26 HA28 MA01 MA02 MA03 MA05 MA17 MA22 MA28 MA43 MA66 MA67 NA05 NA10 ZA81 ZB26
4C091 AA01 BB03 BB05 CC01 DD01 EE07 FF01 FF04 FF13 GG01 HH01 HH03 JJ03 KK02 KK12 LL01 MM03 NN01 NN02 NN12 PA02 PA03 PA05 PA09 PB02 QQ07
4C206 AA01 AA02 DA05 FA23 FA31 JA16 KA01 KA05 MA01 MA02 MA03 MA05 MA37 MA42 MA48 MA63 MA86 MA87 NA05 NA10 ZA81 ZB26