

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2002 - 535635

(P2002 - 535635A)

(43)公表日 平成14年10月22日(2002.10.22)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード* (参考)
G 0 1 N 33/68		G 0 1 N 33/68	2 G 0 4 5
A 6 1 K 31/138		A 6 1 K 31/138	4 B 0 6 3
31/4196		31/4196	4 C 0 8 4
31/454		31/454	4 C 0 8 6
31/566		31/566	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 (全 36数) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2000 - 594960(P2000 - 594960)	(71)出願人	プロ ダクト ヘルス インコーポレーテ ィッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 メン ロ パーク スート 201 ウィロウ ロー ド 1360
(86)(22)出願日	平成12年1月25日(2000.1.25)	(72)発明者	ラブ スーザン アメリカ合衆国 カリフォルニア州 パシ フィック パリサッツ ヴィア フロレス タ 16593
(85)翻訳文提出日	平成13年7月26日(2001.7.26)	(74)代理人	弁理士 清水 初志 (外 1 名)
(86)国際出願番号	PCT/US00/02061		
(87)国際公開番号	W000/43553		
(87)国際公開日	平成12年7月27日(2000.7.27)		
(31)優先権主張番号	60/117,281		
(32)優先日	平成11年1月26日(1999.1.26)		
(33)優先権主張国	米国(US)		
(31)優先権主張番号	09/313,463		
(32)優先日	平成11年5月17日(1999.5.17)		
(33)優先権主張国	米国(US)		
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 乳前癌または乳癌の女性の同定、モニターおよび治療

(57)【要約】

本発明は、エストロゲン関連マーカーのレベルを測定することによって、乳癌および乳前癌について女性をスクリーニングするための方法である。本発明はさらに、1つまたはそれ以上の異常な導管上皮細胞およびエストロゲン関連マーカーを有すると同定されるような患者の治療方法を提供する。本発明は、ホルモン補充治療 (H R T) のために患者をスクリーニングするための方法、および一旦HRTを始めた患者をモニターする方法を提供する。本発明は、癌の危険性の減少および更年期障害の症状 (または全身のエストロゲンのより低いレベルに関連した他の症状) の両方に対する、閉経期間近の、閉経期の、または閉経後の女性の治療方法を提供する。本発明はまた、上記のスクリーニング、モニター、および治療の方法のためのキットを提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下の工程を含む、乳癌または前癌について女性をスクリーニングする方法：

患者の胸部の少なくとも1つの導管から導管液サンプルを供給する工程；および

アロマターゼ酵素、アロマターゼ活性、エストロゲン合成の副産物およびエストロゲン合成の上流に作用するエフェクタータンパク質からなる群より選択されるマーカーの、サンプル中におけるレベルを測定する工程；ここで、正常値以上の検出可能なレベルは、乳癌または前癌の危険性が増加していることを示す。

【請求項2】 前癌または癌の細胞の存在により、患者がエストロゲン活性調節物質の投与から利益を得る機会が増えることが示される、サンプル中の1つまたはそれ以上の前癌または癌の導管上皮細胞を検出する工程をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項3】 導管過形成、非定形導管過形成、および低程度導管癌腫インサイチュ（LG-DCIS）からなる群より選択される段階として細胞を検出する工程を含む、請求項2記載の方法。

【請求項4】 高程度導管癌腫インサイチュ（HG-DCIS）および侵襲性癌腫からなる群より選択される段階として細胞を検出する工程を含む、請求項2記載の方法。

【請求項5】 正常値以上のレベルにより、導管における異常細胞発生の危険性が示される、サンプル中のエストロゲンまたはエストロゲン代謝産物のレベルをさらに測定する、請求項1または2記載の方法。

【請求項6】 エストロゲン受容体の存在により、細胞がホルモン応答性であることが示される、表面上のエストロゲン受容体の存在を検出するために任意の異常細胞を検査する工程をさらに含む、請求項2または5記載の方法。

【請求項7】 女性が閉経後およびホルモン補充治療（HRT）中である、請求項1記載の方法。

【請求項8】 前癌または癌の導管上皮細胞の存在により、患者がエストロゲン活性調節物質の少なくとも1回の投与から利益を得、HRTを中止し、HRTにお

けるホルモン用量を減らし、および/または更年期障害の症状または骨粗鬆症を治療するための異なるホルモンもしくは薬剤へ切り換える機会が増えることが示される、サンプル中の前癌または癌の導管上皮細胞を検出する工程をさらに含む、請求項7記載の方法。

【請求項9】 正常値以上のレベルにより、胸部に癌または前癌が発生する危険性が増加していることが示される、サンプル中のエストロゲンまたはエストロゲン代謝産物のレベルを測定する工程をさらに含む、請求項8記載の方法。

【請求項10】 エストロゲン受容体の存在により、細胞がホルモン応答性であることが示される、表面上のエストロゲン受容体の存在を検出するために任意の異常細胞をさらに検査する、請求項8記載の方法。

【請求項11】 選択された行為がエストロゲン活性調節物質の投与を含み、エストロゲン活性調節物質が、罹患した1つまたは複数の導管の内部へ投与される、請求項8記載の方法。

【請求項12】 導管液サンプルの供給が胸部からのサンプルを得ることを含む、請求項1記載の方法。

【請求項13】 導管液の供給が前もって得られたサンプルを受けることを含む、請求項1記載の方法。

【請求項14】 液が乳頭吸引によって、または少なくとも1つの胸部乳管の導管洗浄によって得られた、請求項1記載の方法。

【請求項15】 導管液サンプルの検査が導管上皮細胞の細胞学的検査を含む、請求項2または8記載の方法。

【請求項16】 女性へアロマターゼ阻害剤の少なくとも1用量を投与する工程を含む、胸部導管に1つまたはそれ以上の前癌または癌の導管上皮細胞を有し、ならびに導管液サンプル中に、アロマターゼ酵素、アロマターゼ活性、エストロゲン合成の副産物、およびエストロゲン合成の上流に作用するタンパク質からなる群より選択されるマーカーの上昇したレベルを有すると測定された女性を治療する方法。

【請求項17】 アロマターゼ阻害剤がトレミフェン、アナストロゾール、レトロゾール、ファドロゾール、レンタロン、フォルメスタンおよびライバイゾ

ールからなる群より選択される薬剤を含む、請求項16記載の方法。

【請求項18】 投与がアロマターゼ阻害剤の導管内輸送を含む、請求項16記載の方法。

【請求項19】 導管内輸送が導管到達装置を用いて胸部導管に到達し、アロマターゼ阻害剤を輸送することを含む、請求項18記載の方法。

【請求項20】 アロマターゼ阻害剤が時間放出製剤を含む、請求項18記載の方法。

【請求項21】 エストロゲン活性調節物質の少なくとも1用量を導管内へ投与する工程を含む、(a)胸部導管における前癌または癌の導管上皮細胞、および(b)導管液サンプル中のエストロゲンまたはエストロゲン代謝産物の上昇したレベルのどちらか1つまたはその両方を有すると測定された女性を治療する方法。

【請求項22】 エストロゲン活性調節物質がエストロゲンアンタゴニスト、アロマターゼ阻害剤、選択性エストロゲン受容体調節物質、エストロゲン合成の上流に作用するエフェクタータンパク質の調節物質、およびエストロゲン活性調節物質カクテルからなる群より選択される、請求項21記載の方法。

【請求項23】 以下の工程を含む、閉経後ホルモン補充治療（HRT）のための患者をスクリーニングする方法：

患者の胸部の少なくとも1つの導管から導管液サンプルを供給する工程、および

前癌または癌の導管上皮細胞の存在について導管液サンプルを検査する工程；
ここで、導管液サンプル中に前癌または癌の導管上皮細胞を含む患者において、HRTは否定される。

【請求項24】 前癌の導管上皮細胞が、導管過形成、非定型導管過形成、および低程度導管癌腫インサンチュー（LG-DCIS）からなる群より選択される段階の細胞を含む、請求項23記載の方法。

【請求項25】 癌の導管上皮細胞が高程度導管癌腫インサイチュー（HG-DCIS）および侵襲性癌腫からなる群より選択される段階の細胞を含む、請求項23記載の方法。

【請求項26】 正常値以上のレベルにより、胸部の癌または前癌を発生する危険性の増加が示される、導管液におけるアロマターゼ酵素、アロマターゼ活性、エストロゲン、エストロゲン代謝産物、エストロゲン合成の副産物、およびエストロゲン合成の上流に作用するタンパク質からなる群より選択されるマーカーのサンプル中のレベルを測定する工程をさらに含む、請求項23記載の方法。

【請求項27】 エストロゲン受容体の存在により、細胞がホルモン応答性であることが示される、エストロゲン受容体の存在を検出するために癌または前癌の導管上皮細胞を検査する工程をさらに含む、請求項23または26記載の方法。

【請求項28】 患者が外科的閉経後にある、請求項23記載の方法。

【請求項29】 前癌または癌の導管上皮細胞の存在により、患者がHRTにおけるより少ないホルモン用量の少なくとも1回の投与から利益を得、患者がHRTを受けている間、マーカーおよび導管上皮細胞の変化を綿密にモニターし、乳癌の危険性を減らすHRTのための薬剤を選択し、患者をHRTに置かず、ならびに罹患した1つまたは複数の導管の内部へエストロゲン活性調節物質を投与する機会が増加することが示される、サンプル中に前癌または癌の導管上皮細胞を検出する工程をさらに含む、請求項26または27記載の方法。

【請求項30】 マーカーが増加し、導管上皮細胞が正常な場合に、患者がHRTに置かれ、マーカーレベルおよび導管上皮細胞の変化について定期的にモニターされる、請求項29記載の方法。

【請求項31】 導管液サンプルの供給が胸部からのサンプルを得ることを含む、請求項23記載の方法。

【請求項32】 導管液サンプルの供給が前もって得られたサンプルを受けることを含む、請求項23記載の方法。

【請求項33】 液が乳頭吸引によって、または少なくとも1つの乳管の導管洗浄によって得られた、請求項23記載の方法。

【請求項34】 液が単一の導管から採取される、請求項23記載の方法。

【請求項35】 導管液の検査が、導管上皮細胞が前癌または癌であるかどうか決定するためのサンプル中の該細胞の細胞学的検査を含む、請求項23記載の方法。

【請求項36】 以下の工程を含む、ホルモン補充治療（HRT）中の閉経期または閉経後の女性をモニターする方法：

患者の胸部の1つまたはそれ以上の導管から導管液サンプルを供給する工程、および

前癌または癌の導管上皮細胞について導管液サンプルを検査する工程、

ここで、1つまたはそれ以上の前癌または癌の上皮細胞を有すると認められた患者に対して示された治療は、HRTの中止、HRTにおけるホルモン用量の減少、エストロゲン活性調節物質の全身摂取、エストロゲン活性調節物質の導管内摂取、更年期障害の症状を緩和するための異なる薬剤への切り換え、および骨量減少を緩和するための異なる薬剤への切り換えを含む。

【請求項37】 前癌の導管上皮細胞が、導管過形成、非定型導管過形成、および低程度導管癌腫インサイチュー（LG-DCIS）からなる群より選択される段階の細胞を含む、請求項36記載の方法。

【請求項38】 癌の導管上皮細胞が高程度導管癌腫インサイチュー（HG-DCIS）および侵襲性癌腫からなる群より選択される段階の細胞を含む、請求項36記載の方法。

【請求項39】 エストロゲン受容体の存在により、細胞がホルモン応答性であることが示される、エストロゲン受容体の存在を検出するために前癌または癌の導管上皮細胞を検査する工程をさらに含む、請求項36記載の方法。

【請求項40】 選択された行為がエストロゲン活性調節物質の摂取を含み、エストロゲン活性調節物質が導管内に投与される、請求項36記載の方法。

【請求項41】 エストロゲン活性調節物質がアロマターゼ阻害剤を含む、請求項40記載の方法。

【請求項42】 1つまたはそれ以上のマーカーが正常値以上の上昇したレベルを有する患者に対して示された治療が、HRTにおけるより少ないホルモン用量の投与、患者がHRTを受けている間のマーカーの綿密なモニター、患者がHRTを受けている間の導管上皮細胞の変化の綿密なモニター、癌の危険性を減少させるHRTのための薬剤の選択、HRTの中止、および罹患した1つまたは複数の導管へのエストロゲン活性調節物質の導管内投与を含む、エストロゲン、エストロゲン代

謝産物、アロマターゼ酵素、アロマターゼ活性の証拠、エストロゲン合成の副産物、およびエストロゲン合成の上流に作用するエフェクタータンパク質からなる群より選択されるマーカーの上昇したレベルについて導管液を分析する工程をさらに含む、請求項36または39記載の方法。

【請求項43】 マーカーが正常値以上であり、導管上皮細胞が正常な場合に、患者のHRTを続け、マーカーレベルおよび導管上皮細胞の特性の変化について定期的にモニターする、請求項42記載の方法。

【請求項44】 導管液サンプルの供給が胸部からのサンプルを得ることを含む、請求項36記載の方法。

【請求項45】 導管液サンプルの供給が前もって得られたサンプルを受けることを含む、請求項36記載の方法。

【請求項46】 液が乳頭吸引によって、または少なくとも1つの乳管の導管洗浄によって得られた、請求項36記載の方法。

【請求項47】 液が単一の導管から採取される、請求項36記載の方法。

【請求項48】 導管液の検査が、導管上皮細胞が前癌または癌であるかどうか決定するためのサンプル中の該細胞の細胞学的検査を含む、請求項36記載の方法。

【請求項49】 閉経期間近の、閉経期の、または閉経後の女性が、導管液中のエストロゲン、エストロゲン代謝産物、アロマターゼ酵素、アロマターゼ活性、エストロゲン合成の副産物、およびエストロゲン合成の上流に作用するタンパク質からなる群より選択されるマーカーの上昇したレベルを有することが認められた、下記の工程を含む、癌の危険性および更年期障害の症状、骨粗鬆症、または心血管疾患の危険性の減少のための、閉経期間近の、閉経期の、または閉経後の女性を治療する方法：

エストロゲンホルモンを全身に投与する工程、および

1つまたはそれ以上のマーカーの上昇したレベルを示す胸部乳管にエストロゲン活性調節物質を局所的に投与する工程。

【請求項50】 エストロゲン活性調節物質の局所的投与が導管内投与を含む、請求項49記載の方法。

【請求項51】 エストロゲン活性調節物質がエストロゲンアンタゴニスト、アロマターゼ阻害剤、またはエストロゲン活性調節物質カクテルを含む、請求項49記載の方法。

【請求項52】 エストロゲン活性調節物質がトレミフェン、アナストロゾール、レトロゾール、ファドロゾール、レンタロン、フォルメスタン、およびライバイゾールからなる群より選択されるアロマターゼ阻害剤である、請求項51記載の方法。

【請求項53】 エストロゲンの全身投与の前、最中、および後からなる群より選択される時点の前癌または癌の導管上皮細胞について、患者の1つまたはそれ以上の胸部導管をモニターする工程をさらに含む、請求項49記載の方法。

【請求項54】 胸部導管から導管液サンプルを回収するための装置および上記請求項のいずれかに係る方法を示す使用説明を含むキット。

【請求項55】 治療薬がエストロゲン活性調節物質を含む、患者への導管内輸送用治療薬をさらに含む、請求項54記載のキット。

【請求項56】 エストロゲン活性調節物質がアロマターゼ阻害剤を含む、請求項55記載のキット。

【請求項57】 治療薬がエストロゲン活性調節物質を含む、患者への導管内輸送用治療薬をさらに含む、請求項54記載のキット。

【請求項58】 エストロゲン活性調節物質がアロマターゼ阻害剤を含む、請求項57記載のキット。

【発明の詳細な説明】**【0001】****関連出願の相互参照**

本出願は、37 CFR § 1.78の下、1999年5月17日に提出された米国特許出願第09/313,463号、および1999年1月26日に提出された米国特許仮出願第60/117,281号の利益および優先権を請求し、これらの全ての開示は本明細書に参照として組み入れられる。

【0002】**発明の背景****1. 発明の分野**

本発明の分野は、乳前癌または乳癌の危険性がある、もしくは乳前癌または乳癌の女性を同定、治療およびモニターすることである。

【0003】**2. 背景技術の説明**

アメリカ合衆国の女性における閉経のおおよその年齢は51歳であり、推定平均寿命は85歳である；このようにアメリカの女性の多くは重要なエストロゲンの産生がない状態で寿命の1/3を生きていると考えられる。エストロゲン補充法が、更年期障害の症状を改善するために、1935年に初めて使用され、数年後、エストロゲン補充法が加齢に関連する骨粗鬆症に有益な効果があるということが発見された。1966年頃、閉経期はエストロゲン摂取により「治療可能な疾患」であることが明らかになった。1975年において、論文によって、持続的なエストロゲンだけの補充が子宮内膜癌の危険性を増加すると警告された。1980年初頭まで、子宮内膜癌の危険性を否定した新規の合成エストロゲンが処方された。それ以来、心臓血管の死亡率に対するエストロゲンの利点に注目された。現在、エストロゲン治療の懸念が、乳癌に関して存在するが、因果関係を示しているいくつかの報告、およびそのような関係を同定していない他の報告について論議されている。（「ダンフォースの産科学と婦人科学」（Danforth's Obstetrics and Gynecology）、第7版、スコット（Scott）ら編、JB リッピンコット社、フィラデルフィア、1994年の771頁から要約されている。）

【0004】

乳癌の病因学におけるエストロゲンまたはエストロゲン/プロゲステンの組み合わせを用いたホルモン補充治療（HRT）の役割が議論され続けているが（Colditz, GA J. Women's Health 8(3):347-57 (1999)）、ホルモン使用した場合の年間当たりの乳癌の危険性の増加規模は、1年だけ閉経を遅らせる場合の増加規模と同等である（Colditz, GA J. Nat'l Cancer Inst 90 (11):814-23 (1998)）。これらの結果に対する支持を加えている他の報告があり、これは現在進行中であり最近揃えられた実験的かつ臨床的証拠が、胸部新生組織形成がホルモン依存的過程であること（Newmanら、J. Surg. Oncol. 71(4):250-260(1999)）、およびそのような閉経後の患者がHRTを延長すると胸部新生組織形成が増加する可能性があるということを示唆していると結論をまとめている。タヴァニとベッキア（Tavani and Vecchia）、Drugs Aging 14 (5):347-57 (1999)において少なくとも1つのグループによって行われた研究は、女性が50歳で治療を始めた場合には5年から15年の間HRT中の女性について乳癌の危険性が2.3%であることが示されている。更年期障害の症状を経験している患者に、エストロゲンとエストロゲン/プロゲステンの組み合わせが最も高い頻度で処方され、一般に、これらの患者に対して治療期間が約1年であるが、中には、5年間までの患者もいる。それ程多くはないが、エストロゲンが骨粗鬆症（骨密度低下）を経験している閉経後の女性に処方される。潜在的に深刻で生命を脅かす状態である骨粗鬆症のための治療期間を長くすることができる。骨粗鬆症は骨折しやすくなるため、特に股関節部骨折のために死亡率が増加することに関連しており、世界中の何百万の人々を襲っている。閉経期の年齢（つまり、およそ50歳以上）の女性は、骨粗鬆症に関連する骨密度低下が進行する傾向がある1つのカテゴリーとなる。ワッツ（Watts）、Obstet Gynecol Surv 54 (8):532-8 (1999)を参照のこと。骨粗鬆症は、エストロゲンの投与を用いて減少される。例として、シャウプ（Shoupe）D、Hosp Pract (Off Ed) 34 (8):97-103、107-8、113-4 (1999)を参照のこと。

【0005】

エストロゲンの投与は、閉経後の女性においての心血管のリスクの危険性を減らすためのプラスの効果も持つ。（例えば、シャウプ（Shoupe）D、Hosp Pract

(Off Ed) 34 (8) :97-103、107-8、113-4 (1999) を参照のこと。) エストロゲン治療によって冠状動脈心臓疾患 (および股関節部骨折) の危険性が減少するが、長期間のエストロゲン治療によって子宮内膜癌の危険性が増加し、乳癌の危険性がわずかに増加するという証拠がある (Grady Dら、Ann Intern Med 117 (12) :1016-37 (1992) を参照のこと)。

【0006】

従って、エストロゲンの危険性と利益を説明する際は、乳癌と診断された女性が更年期障害の症状を改善するためにホルモンを控えめにして用いるよう推奨されている (Colditz GA、Oncology 11 (10) :1491-4、1497、1498、1501 (1997) を参照のこと)。その呼びかけはまた、心臓疾患と骨粗鬆症の長期間の予防のためのHRTに対する選択肢となり (コルディッツ (Colditz) GA、Oncology 11 (10) :1491-4、1497、1498、1501 (1997)、およびエッティンガー (Ettinger)、B Proc Soc Exp Biol Med 217:2-5 (1998) 参照)、特に長期間のエストロゲン補充治療が全ての引き起こされる疾患についての死亡率をより低くすることに関連し、心血管疾患の減少によって原則的にこの明白な防御を与えるということを示す調査 (エッティンガー (Ettinger)、Bら、Obstet Gynecol 87 (1) :6-12 (1996) を参照のこと) を考慮し、参照のこと。概して、閉経後のホルモン治療は、閉経後の全ての女性に対して勧めてはいけない (Grady、Dら、Ann Intern Med 117 (12) :1016-37 (1992) およびBarrett-Connor EおよびGrady D、Annu Rev Public Health 19:55-72 (1998) 参照のこと)。

【0007】

このように、エストロゲン刺激に対するエストロゲン陽性乳癌の傷害の確立された感受性以外の、エストロゲンについての大きい利益が与えられるが、閉経後の女性および彼女らに処方している医師へ、患者の最も関心のある治療の情報選択をするための情報を提供するための、感度のよいスクリーニングおよびモニター方法を開発することが賢明であると考えられる。本発明は、これらの利点を提供する。

【0008】

関連文献

胸部体液が、周知の胸部疾患を持たない泌乳していないフィンランド人の女性から採取され、エストロゲンを含むマーカーについて調べられた；液中のエストロゲンレベルは、血清中より6倍高く（ウィンダー（Wynder）ら、Cancer 47（6）：1444-50（1981））；かつ、西欧の女性の導管液中に見いだされるエストロゲンの高いレベルと乳癌の発生に相関関係があるようであった（ウィンダー（Wynder）とヒル（Hill） Lancet、2（8043）：840-2（1977））。

【0009】

104人の標準的な女性について、血清および胸部体液の乳頭吸引物中のエストロゲン（エストロンおよびエストラジオール）レベルの、生殖期および閉経期の特徴の関係について調べられ（Petrakis et al. Int J Cancer 40(5)：587-91（1987））；胸部体液および血清のレベルは相関はなく；胸部体液エストロゲンレベルが血清レベルより約5～45倍高く；血清エストロゲンレベルが閉経後の女性は閉経前の女性より低く；胸部体液中のエストロゲンが高濃度であることと血清エストロゲンレベルに相関関係が無いことが、血清の研究で乳癌の危険性と血清エストロゲンにおける多様性に関連づけできない理由を説明する可能性がある。

【0010】

生検された良性胸部疾患を持つ女性は、対照よりも胸部体液E2（エストラジオール）およびE2（エストロン）レベルが高いことが判明したが；血清と胸部体液測定に関して相関関係があることの証明は見つけれなかった。アーンスター（Ernster）ら、J Natl Cancer Inst 79（5）：949-60（1987）。

【0011】

パパニコラウ（Papanicolaou）ら、（1958）Cancer、11:377-409は、ヒトの乳腺の偶発的な乳頭分泌物からの剥離細胞学と乳癌の診断におけるその価値を記述している。グットソン（Goodson）WHとキング（King）EB、第4章：「乳頭分泌物と分泌」（Discharges and Secretions of the Nipple）、The Breast:「良性および悪性疾患の包括的治療技術」（Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases）(1998) 第2版、第2巻、ブランド（Bland）およびカービー（Kirby）編、W.B. サウンダーズ（Saunders）社、フィラデルフィア、PA 51-74頁に、乳頭分泌物と胸部の特徴となる症状に対して用いられる方法を記述している

。

【0012】

サートリウス (Sartorius)ら、(1977)は、Journal of the National Cancer Institute 59(4):1073-80に記載の胸部疾患の検出のための胸部体液の細胞学的評価を提案している。ラブ (Love) とバースキー (Barsky)、(1996) Lancet 348 (9033):997-9は、乳癌疾患の段階を調べるための胸部導管内視鏡検査によって導管液の回収を示した。

【0013】

乳癌前駆体の調査のための乳頭吸引細胞学は、キング (King) ら、(1983) Journal of the National Cancer Institute 71(6):1115-21において記述されている。乳頭吸引液について診断された細胞学的上皮過形成および非定型過形成は、レンシュ (Wrensch)ら、(1992) Am. J. Epidemiology、v.135(2):130-141に記述されるように、2701人の女性についての調査における乳癌の危険性の増加と関連がある。

【0014】

乳頭吸引液は、サウター (Sauter)ら、(1997) British Journal of Cancer 76(4):494-501において乳癌の危険性を示す細胞マーカーを同定する見込みのある非侵襲性的方法として同定されている。

【0015】

Diagnostics, Incという会社は、1968年に設立され、細胞学的評価用の胸部導管液を採取する装置を作成した。該装置は、対象からNAFを採取するための乳頭吸引装置と導管液を回収するカテーテルを含む。該装置は、細胞学的評価のための胸部導管液を採取する目的で、1976年5月28日以前に販売された。

【0016】

発明の概要

本発明は、乳癌または乳前癌の女性をスクリーニングするための方法を提供し、その方法は、患者の胸部の少なくとも1つの導管から導管液サンプルを供給し、アロマターゼ酵素、アロマターゼ活性、エストロゲン合成の副産物およびエストロゲン合成の上流に働くエフェクタータンパク質を含むマーカーのサンプル中

のレベルを測定することを含み；正常値以上の検出可能なレベルが乳癌または乳前癌の危険性が増加していることを示す。該方法は、さらにサンプルの中に1つまたはそれ以上の前癌、もしくは癌にかかった導管上皮細胞を検出し；前癌または癌細胞の存在により、患者がエストロゲン活性調節物質の投与から利益を得る機会が増加していることを示すことを含むことができる。検出は、導管過形成、非定型導管過形成、低程度導管腫瘍インサイチュー（LG-DCIS）、高程度導管腫瘍インサイチュー（HG-DCIS）および 侵襲性癌腫を含む段階における細胞を検出することを含むことができる。該方法は、サンプル中のエストロゲンレベルまたはエストロゲン代謝レベルを測定することを含むことができるが、正常値以上のレベルが導管における異常細胞の発生の危険性を示す。該方法は、さらに表面のエストロゲン受容体の存在を検出するために任意の異常細胞を検査し、エストロゲン受容体の存在によって細胞がホルモン応答性であることを示す。該方法は、サンプル中の前癌または癌の導管上皮細胞を検出することを含むことができ、前癌または癌の導管上皮細胞の存在によって、患者がエストロゲン活性調節物質の少なくとも1回の投与から利益を得て、患者がHHRTを中止し、HRTにおいてホルモン用量を減らし、および/もしくは1つの異なるホルモンまたは更年期障害の症状または骨粗鬆症を治療するための薬剤へ切り換える機会が増加していることが示される。さらに、該方法は、サンプル中のエストロゲンまたはエストロゲン代謝産物の上昇したレベルを測定することを含むことができ、正常値以上のレベルが胸部の癌または前癌を発生する危険性が増加していることを示す。該方法は、さらに表面のエストロゲン受容体の存在を検出するための任意の異常な細胞を検査することを含むことができ、エストロゲン受容体の存在により細胞がホルモン応答性であることを示す。

【0017】

本発明は、さらに胸部導管における1つまたはそれ以上の前癌もしくは癌の導管上皮細胞を有すこと、かつ導管液サンプル中のアロマターゼ酵素、アロマターゼ活性、エストロゲン合成の副産物、およびエストロゲン合成の上流に働くタンパク質からなる群より選択されるマーカーの上昇したレベルを有すると測定された女性の治療方法を提供し、該方法は女性に対してアロマターゼ阻害剤の少なく

とも1回の用量を投与することを含む。(a)胸部導管における前癌または癌の導管上皮細胞、および(b)導管液サンプル中のエストロゲンまたはエストロゲン代謝産物の増加したレベルについて、1つまたはそれ以上、もしくはこれらの両方を有していることを検査された女性の別の治療方法は、エストロゲン活性調節物質の少なくとも1回の用量を管内に投与することを含むことができる。エストロゲン活性調節物質は、エストロゲンアンタゴニスト、アロマターゼ阻害剤、選択性エストロゲン受容体調節物質、エストロゲン合成の上流に働くタンパク質エフェクターの調節物質、およびエストロゲン活性調節物質カクテルを含むことができる。

【0018】

本発明は、閉経後ホルモン補充治療(HRT)のための患者のスクリーニング方法も提供し、該方法は、患者の胸部の少なくとも1つの導管から導管液サンプルを供給し、前癌または癌の導管上皮細胞の存在について導管液サンプルを検査することを含み；導管液サンプル中の前癌または癌上皮細胞を有する患者において、HRTは否定される。該方法はさらに、導管液中のアロマターゼ酵素、アロマターゼ活性、エストロゲン、エストロゲン代謝産物、エストロゲン合成の副産物、またはエストロゲン合成の上流に働くタンパク質を含むマーカーのレベルをサンプルにおいて測定することを含むことができ、正常値以上のレベルが胸部の癌または前癌の発生の危険性が増加していることを示す。該方法は、さらにサンプル中の前癌または癌の導管上皮細胞を検出することを含むことができ、前癌または癌の上皮細胞の存在によりHRTにおけるホルモンのより低い用量を少なくとも1回の投与で利益が得られ、患者がHRTの際にマーカーおよび導管上皮細胞の変化を綿密にモニターし、乳癌の減少した危険性を提供するHRT用薬剤を選択し、患者をHRTに委ねず、かつ罹患した1つまたは複数の導管に対して管内へエストロゲン活性調節物質を投与する機会が増加する。

【0019】

本発明は、患者の1つまたはそれ以上の導管から導管液サンプルを供給し、かつ前癌または癌の導管上皮細胞について導管液サンプルを検査する工程を含む、ホルモン補充治療(HRT)中の閉経後の女性をモニターする方法を提供し、ここで

、前癌または癌の導管上皮細胞を有すると認められた患者に対して必要な治療は、HRTを中止し、HRTにおけるホルモン用量を減らし、エストロゲン活性調節物質を全身に取り込み、エストロゲン活性調節物質を導管内に取り込み、更年期障害の症状を緩和するための1種類の異なる薬剤に切り換え、かつ骨量減少を緩和するための異なる薬剤へ切り替えることを含む。選択された行為がエストロゲン活性調節物質を取り込むことを含む場合、エストロゲン活性調節物質が導管内へ投与され得る。エストロゲン活性調節物質は、アロマターゼ活性を含むことができる。該方法は、さらに、エストロゲン、エストロゲン代謝産物、アロマターゼ酵素、アロマターゼ活性の証拠、エストロゲン合成の副産物、またはエストロゲン合成の上流に働くエフェクタータンパク質を含むマーカーの上昇したレベルについて導管液を検査することを含むことができ；正常値以上の1つまたはそれ以上のマーカーの上昇したレベルを有する患者に指示された治療は、HRTにおけるホルモンのより低い用量を投与すること、患者がHRTの際にマーカーを綿密にモニターすること、患者がHRTの際に導管上皮細胞の変化を綿密にモニターすること、癌の危険性を減少するHRT用薬剤を選択すること、HRTを中止すること、または罹患した1つまたは複数の導管に対してエストロゲン活性調節物質を導管内へ投与することを含む。マーカーが正常値以上に上昇し、導管上皮細胞が正常な場合、患者は、HRTを続け、マーカーレベルおよび導管上皮細胞の特徴の変化について、定期的にモニターするように指示される。

【0020】

本発明は、閉経期間近、閉経期、または閉経後の女性の癌の危険、および更年期障害の症状、骨粗鬆症、心血管系の危険性を減少するための治療方法を提供し、該方法により、閉経期間近、閉経期、または閉経後の女性が、導管液中のエストロゲン、エストロゲン代謝産物、アロマターゼ酵素、アロマターゼ活性、エストロゲン合成の副産物、またはエストロゲン合成の上流に働くタンパク質を含むマーカーの上昇したレベルを有することを見出し、該方法は、エストロゲンホルモンの全身の投与、および1つまたはそれ以上のマーカーの上昇したレベルを示す乳管へのエストロゲン活性調節物質の局所的投与を含む。エストロゲン活性調節物質は、エストロゲンアンタゴニスト、アロマターゼ阻害剤、またはエスト

ロゲン活性調節物質カクテルを含むことができる。エストロゲン活性調節物質は、トレミフェン、アナストロゾール、レトロゾール、ファドロゾール、レントロン、フォルメスタンおよびライバイゾールからなる群より選択されるアロマターゼ阻害剤であってもよい。

【0021】

本発明はまた、乳管からの導管液サンプルを回収するための装置と特許請求したいずれかの方法に係る方法の使用説明を含むキットを供給する。キットはさらに、患者へ導管内輸送するための治療薬を含み、該治療薬はエストロゲン活性調節物質を含む。エストロゲン活性調節物質は、アロマターゼ阻害剤を含むことができる。

【0022】

特定の態様の説明

以下に述べる好ましい態様と実施例は、説明のために提示したものであり、限定するためのものではない。

【0023】

本発明の方法は、患者の胸部の少なくとも1つの導管から導管液サンプルを供給し；ある特定のマーカーの上昇したレベルを検出することを含む、乳癌または乳前癌の危険性がある女性をスクリーニングする方法を提供し、ここで、1つまたはそれ以上のマーカーの増加したレベルが乳癌または乳前癌の危険性が増加していることを示す。女性は、任意の女性であってよく、従って例えば、閉経前、閉経間近、閉経期、または閉経後というように分類され得る。閉経前の女性の年齢は、月経開始後ではなく、閉経の前に正確に位置づけされる任意の女性であってよい。閉経期間近の年齢は、閉経の約5～7年前である。50歳くらい、つまり50歳の2つまたは3つ上、もしくは2つまたは3つ下ぐらいの年齢で閉経し、閉経後の女性は約50歳以降、例えば閉経を終了した女性である。女性は、乳癌と以前診断されていてよい。女性は、閉経後であってもよく、ホルモン補充治療（HRT）中の女性でもよい。マーカーは、例えば、アロマターゼ酵素、アロマターゼ活性、エストロゲン合成の副産物またはエストロゲン合成の上流に働くエフェクタータンパク質のような1つまたはそれ以上のエストロゲン関連マーカーである。

【0024】

本方法は、患者の少なくとも1つの胸部導管から導管液サンプルを供給することによって行われる。導管液サンプルの供給は、胸部からのサンプルを得ることを含むこともできる。導管液サンプルを供給することは、前もって得られたサンプルを受け入れることも含む。例えば、研究室は患者や開業医からの導管液サンプルを受け入れることができ、研究室は、サンプルの解析をすることを指示され得る。液体が胸部から得られるところでは、液体サンプルは、例えば、乳管の乳頭吸引によって、または少なくとも1つの胸部乳管の導管洗浄によって得ることができる。液体は、乳頭吸引によってまたは導管洗浄によって採取される場合、液体は1つの導管からのみ採取され得る。例えば、液体の解析が1つの導管にさかのぼれるように、導管と採取する管に印をつけることができる。

【0025】

管の洗浄処置によって、管腔壁の一面を覆う管上皮細胞を管から押し流す。洗浄液またはウォッシュ液を管内へ注入し、導管液と混合した洗浄液を採取する。洗浄は、ともに係属中で所有されている出願第09/067,661号、第09/301,058号、PCT/US第99/09141号、第60/122,076号、第09/313,463号、第60/143,359号および出願第09/473,510号に記述され、これらのすべては完全に参照として組み込まれる。吸引は、最大量の細胞および/または液体を回収するために管腔に到達する道具に適用され得る場合がある。洗浄またはウォッシュ液を管内へ注入し、採取できる。胸部導管の到達を、例えばラブ (Love) およびバースキー (Barsky)、(1996)Lancet 348:997-999、マキタ (Makita) ら、(1991)Breast Cancer Res Treat 18:179-188またはオカザキ (Okazaki) ら、(1991)Jpn J. Clin. Oncol. 21:188-193に記載のように容易にすることができる。または、導管液を、医療道具、例えば、ウォッシュ液を注入するために導管に配置し、ウォッシュ液および導管液の混合液を回収するカテーテルまたはカニューラを用いて回収できる。胸部導管からの液体は、前癌または癌であると考えられる段階の細胞を含有する導管上皮細胞を含むことができる。

【0026】

胸部導管の乳頭吸引は、減圧することによって達成される。乳頭吸引技術はま

た、共に係属、所有中の特許出願第60/108,449号およびその後1999年11月12日に提出された実用出願代理人ドケット番号第18612-610号において記述され特許請求される。両出願は全体として本明細書に参照として組み入れられる。乳頭吸引液は、例えば、グッドソン (Goodson) WHおよびキング (King) EB、第4章：「乳頭からの流出と分泌物」(Discharges and Secretions of the Nipple)、The Breast：「良性および悪性の疾患の包括的治療技術」(Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases)(1998)第2版、第2巻、ブランド(Bland)とカービー(Kirby)編、W.B.サウンダーズ (Saunders)社、フィラデルフィア、PA 51-74頁；レンシュ (Wrensch) ら、(1992) American Journal of Epidemiology .135 (2) :130-41および、サウター (Sauter) ら、(1997) British Journal of Cancer. 76(4):494-501に記述されるように回収される。導管洗浄は、1998年4月28日に出願された継続中の特許出願第09/067,661号において記述される。病変細胞は、例えば、ペトレイクス (Petrakis) (1993) Cancer Epidem. Biomarker Prev.2:3-10、ペトレイクス (Petrakis) (1986) Breast Cancer Res. Treat 8:7-19、レンシュ (Wrensch) ら、(1992) Am. J. Epidemiol.135:130-141、レンシュ (Wrensch) ら、(1990) Breast Cancer Res Treat 15:39-21、およびレンシュ (Wrensch) ら、(1989) Cancer Res. 49:2168-2174に記載のように、例えば乳頭吸引液体を得るための乳頭を吸引することによって、これらの細胞のいくつかを含む導管液を採取することによって回収される。乳頭からの分泌液が乳頭表面上に自然発生する場合、これらの分泌液もまた採取され得る。

【0027】

導管液は、インサイチュー、つまり、例えば、特定のマーカーが導管内に導入され、胸部内部から同定され得る胸部内部および胸部導管の内部で解析されてもよい。管内でインサイチュー試験することは、導管上皮細胞を調べる非侵襲性の手段と考えられることもできる。本発明の方法によって調べられる導管上皮細胞は、インサイチューで調べられることができ(つまり、管内において;例えばマーカーが細胞または導管内の細胞構成要素に結合でき、マーカーへ付着するタグによって胸部内部から同定され得る)、またはその後導管上皮細胞、例えば、ちょうど記述したような非侵襲性手段によって患者の胸部から除去される。インサ

インサイチュー解析方法は、例えば米国特許第5,169,774号、第5,720,937号、第5,677,171号、第5,720,954号、第5,725,856号、第5,770,195号、第5,772,997号に記述されるような分子生物学的な手段、方法および材料の使用を含むことができる。その他で、または本明細書に記載の乳癌と乳癌の前癌に対するマーカーはまた、胸部導管のインサイチュー解析のために用いられても構わない。

【0028】

導管液は、前癌または癌にかかった導管上皮細胞の存在を検出するために調べられる。液体サンプル（導管上皮細胞を含む）は、乳癌の前癌または乳癌を同定するための有効な手段、例えば、回収、または同定された細胞の細胞学的解析を含む手段によって解析することができる。導管上皮細胞の検査は、例えば細胞の形態または細胞内容物のような有用な指標を調べることによって達成され得る。細胞内容物は、例えば、タンパク質、核酸、または細胞内の他の分子マーカーを含むことができる。細胞の形態は、導管上皮細胞が正常（つまり、前癌性または癌性ではなく、または非癌性で他に異常のない）、前癌（つまり、過形成、非定型導管過形成（ADH）または低程度の導管癌腫インサイチュー（LG-DCIS）、または癌（つまり、高程度導管癌腫インサイチュー（HG-DCIS）または侵襲性癌腫を含む）であるかどうかの確証に役に立つことができる。細胞内容物の解析は、形態学によって確立された場合と同様な段階の確立に役立ち、細胞における前癌または癌の症状の進行を広くとらえ得る。このように、導管上皮細胞は、例えば細胞内または細胞表面上のタンパク質マーカー、核酸マーカー、または生化学的マーカーのような他のマーカーについて、または新生組織形成の証拠を供給する任意のマーカーについて解析される可能性がある。例えば、導管の管腔および/または末端導管小葉単位（TDLU）を含む導管胸部乳管の任意の部分から導管上皮細胞を得ることができる。TDLU由来の細胞はまた、例えば、過形成、非定型、インサイチュー癌腫、および侵襲性癌腫を含むTDLUからではない、他の管腔の導管上皮細胞において見られる場合と同様の段階である。

【0029】

導管からまたは乳頭吸引から回収された細胞について行われ得る細胞学的アッセイは、例えばキング（King）ら、J. Nat'l Cancer Inst (1983) 71:1115-21、

レンシュ (Wrensh) ら、(1992) Am. J. Epidem. 135:130-141、パパニコラウ (Papanicolaou) ら、(1958) Cancer、11:377-409とグッドソン (Goodson) WHおよびキング (King) EB、第4章:「乳頭からの流出と分泌物」(Discharges and Secretions of the Nipple)、THE BREAST:「良性および悪性の疾患の包括的治療技術」(COMPREHENSIVE MANAGEMENT OF BENIGN AND MALIGNANT DISEASES)(1998)第2版、第2巻、ブランド (Bland) とカービー (Kirby) 編、W.B.サウンダーズ (Saunders)社、フィラデルフィア、PA 51-74頁に記載のアッセイを含むことができる。例えば、グッドソン (Goodson) とキング (King) (60頁)に記載のように、非定型過形成は、細胞が異常であり、染色体のきめの粗さが増し、およびより多くの単細胞ならびに細胞群の傾向を有することを示す。癌腫インサイチューに関しては、パパニコラウ (Papanicolaou) らは、細胞異常、例えば、導管細胞を含む乳頭分泌物液に関する細胞学によって診断される核の異常を記述している。異常細胞の細胞学はまた、サートリアス (Sartorius) ら、(1977) J. Natl Cancer Inst 59:1073-1080、およびキング (King) ら、(1983) JNCI 71(6)1115-1121に記載されるように行われ得る。非定型および癌腫のインサイチューは、ページ (Page) ら、(1998) Mod Pathol 11(2):120-8に記載のように病理学的に幅広く特徴づけられる。導管液は、スライド上にいくらかの液体を置き、光学顕微鏡を用いた標準的な細胞学染色によって細胞学的技術を用いて解析され得る。細胞は、公開された方法を用いて個々の細胞と細胞クラスターにおける非定型増殖パターンについて調べることができ、この方法は、マウリカンド (Mouriquand) J、(1993) S カーガー (Karger) 出版社、「触診できない胸部傷害の診断:超音波検査図で制御された微細な針の吸引:細胞学の診断および予後の密接な関係」(Diagnosis of Non-Palpable Breast Lesions: Ultrasonographically Controlled Fine-Needle Aspiration:Diagnostic and Prognostic Implications of Cytology) (ISBN 3805557477);クライン (Kline) TSおよびIK、医学書院医学出版社「胸部:臨床的吸引生検の手引き」(Breast:Guides to Clinical Aspiration Biopsy)(LSBN 0896401596;マスード (Masood)、American Society of Clinical Pathology:1995.11月、「胸部の細胞学」(Cytopathology of the Breast) ISBN 0891893806;およびフェルドマン (Feldman) PS、American Society of

Clinical Pathology、1984年11月、「微細な針吸引の細胞学とその臨床的適用：胸部と肺」(Fine Needle Aspiration Cytology and Its Clinical Applications :Breast and Lung)ISBN 0891891846を含む。

【0030】

アロマターゼ酵素は、例えば、ブランケンスタイン (Blankenstein)ら、J. Steroid Biochem Mol Biol (1999)69:293-297;ブロディー (Brodie)ら、J. Steroid Biochem Mol Biol (1999)69:205-210;ブリュージェマイアー (Brueggemeier)ら、Cancer Lett(1999) 40:27-35;ブロディー (Brodie)ら、Breast Cancer Res Treat(1998) 49 suppl 1:S85-91;および、ゴス (Goss) PE、Breast Cancer Res Treat (1998) 49 suppl 1:S59-65;disc. S73-7に記載のように、任意のアロマターゼ酵素または任意の形態のアロマターゼ酵素であっても構わない。アロマターゼ活性は、任意の検出可能なまたは測定可能なアロマターゼ活性、例えば、マゴフィン (Magoffin)ら、Ginekol Pol(1999) 70:1-7;シェントン (Shenton)ら、Breast Cancer Res Treat (1998) 49 Supple 1:S101-107;及びサンテン (Santen)ら、Breast Cancer Res Treat (1998) 49 Suppl 1:S93-99;disc S109-119に記載の検出可能なアロマターゼ活性であっても構わない。エストロゲン合成の副産物は、任意の代謝産物またはエストロゲン分解産物であってもよく、例えば、クー (Xu)ら、J. Clin Endocrinol Metab(1999) 84 (11):3914-8に記載の、例えば、2-ヒドロキシエストロン、4-ヒドロキシエストロン、16 α -ヒドロキシエストロン、4-ヒドロキシエストラジオール、および他のものを含む。エストロゲン合成は、フィッシュマン (Fishman)らに対する米国特許第4,546,098号に記載されている。エストロゲン合成の上流に働くエフェクタータンパク質は、例えば、エストロゲン合成に関与する、作用する、もしくは貢献する任意のタンパク質であってもよく、または、エストロゲン合成に影響を与え、かつなんらかの方法で調節される場合には、最初のエフェクタータンパク質に対する最初の調節効果のエストロゲン合成の下流を次に調節する任意のタンパク質であっても構わない。

【0031】

導管液サンプルはさらに、上昇したレベルが正常のレベル以上である、上昇し

たエストロゲンレベル、またはエストロゲン代謝産物レベルの存在を調べることができる。本明細書における典型的な目的は、胸部導管液に局在しているマーカー（例えば、エストロゲンまたはエストロゲン関連マーカーまたはその他のマーカー）のレベルに言及している。正常レベルは1集団の中で確立されることができ、副集団内で定義されてもよい（例えば、年齢または他のパラメーターによって）。正常レベルは、健康であると思われ、1つまたはそれ以上の異常な導管上皮細胞を有していない女性において見いだされるレベルである。例として、エストラジオールおよびエストロン、16 α -ヒドロキシエストロン、4-ヒドロキシエストラジオール、4-ヒドロキシエストロン、2-ヒドロキシエストロゲンおよび4-ヒドロキシエストロゲンを含む、少なくとも15個の内在性エストロゲンが周知で（例として、Xuら、J. Clin Endocrinol Metab、84（11）：3914-8（1999）を参照）、かつクー（Xu）らに記載のように、または、例えば免疫組織化学、結合アッセイ、抗体検出などのようなエストロゲン様特性を持つホルモンを検出するための当技術分野において標準的な他の手段によって測定され得る。

【0032】

そのうえ、前癌または癌の上皮細胞の細胞表面上のエストロゲン受容体の存在もまた検出され得る。エストロゲン受容体の存在は、細胞における通常のタンパク質の存在を検出するために使用できる任意の標準的技術によって試験することができる。前癌およびいくつかの初期癌において、エストロゲン受容体が陽性であると予測される（つまり、標準的なエストロゲン受容体試験によって20%またはそれ以上が染色される）。後期の癌およびいくつかの初期癌において、エストロゲン受容体は陰性であっても構わない（解析される細胞は20%より少なく染色される）。ERの存在を試験するためのアッセイは、標準的なプロトコール本（例えば、サンプロックス（Sambrook）、1989年、Molecular Cloning、A Laboratory Manual、第2版、コールドスプリングハーバー出版、コールドスプリングハーバー、ニューヨーク、およびアウスベル（Ausubel）ら、Current Protocols in Molecular Biology、1987-1997 Current Protocols、1994-1997 John Wiley and Sons, Incにおいて）によって提供される標準的な細胞質タンパク質および/または受容体検出アッセイを含むことができる。例えば、エストロゲン受容体の免疫細

胞化学ER-ICA（アボットパーク、ILにあるアボット研究室から入手できる）は、乳管から回収される導管上皮細胞のER陽性の性質を確認するために胸部乳管液のサンプル由来のERを同定し、定量するために使用し得る。

【0033】

患者に投与されるエストロゲン活性調節物質は、例えばアロマターゼ阻害剤、エストロゲンアンタゴニスト、選択性エストロゲン受容体調節物質、もしくはエストロゲン合成の上流に働くエフェクタータンパク質の調節物質、もしくは例えば2つまたはそれ以上のこれらの試薬カクテルのようなこれらの任意の組み合わせを含むことができる。これら全ては、エストロゲン活性調節物質として大まかに分類しても構わない。エストロゲン活性調節物質は、エストロゲンもしくはその受容体を調節することまたはエストロゲン合成を阻害することのいずれかによってエストロゲン活性を阻害する試薬を含むことができる。エストロゲン活性調節物質は、選択性エストロゲン受容体調節物質（SERM）、エストロゲンアンタゴニスト、およびエストロゲン合成の調節物質からなる群より選択される1種類の試薬を含むことができる。エストロゲン活性調節物質は、タモキシフェン、ラロキシフェン、EM 800、ドロールオキシフェン、イオクスドロキシフェン、RU 39411、RU 58668、ICI 164384、ファスロデックス、ダイズ、ダイズイソフラボン、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト、またはアロマターゼ阻害剤でもよい。エストロゲン合成阻害剤は、例えば米国特許第4,546,098号に記述されている。ダイズイソフラボンは、ゲニステインまたはデイドゼインでもよい。アロマターゼ阻害剤（またはエストロゲンシンセターゼの阻害剤とも呼ばれる）は、トレミフェン、レトロゾール（CGS 20,269）（Lamb and Atkins、Drugs、56（6）：125-40（1998）、ICI 182,780（Longら、J Steroid Biochem Mol Biol 67（4）：293-304（1998）、ファドロゾール塩酸塩（CGS 16949A）（Costaら、Cancer 85（1）：100-3（1999）、ライバイゾール（ボロゾールとも呼ばれる）（Gossら、Oncology 56（2）：114-21（1999）およびGoss、Breast Cancer Res Treat 49 Suppl：S59-65、S73-7（1998）、アナストロゾール（ZN 1033）（Brodieら、J Steroid Biochem Mol Biol 69（1-6）：205-10（1999）、4-ヒドロキシアンドロステンジオン（4-OHA、レントロンまたはフォルメスタン、Trunetら、J Steroid Bi

ochem Mol Biol 61 (3-6) :241-5 (1997) 参照) (Brodieら、J Steroid Biochem Mol Biol 69 (1-6) :205-10 (1999) およびライバイゾールでも構わない。

【0034】

他の可能な候補エストロゲン活性調節物質は、el キッシン (Khissiin) および レクレク (Leclercq)、(1998) Steroids 63 (11) :565-74; オリーガン (O'Regan) ら、(1998) J Nat'l Cancer Inst 90(20):1552-8; フォボニ (Favoni) および キューピス (Cupis) (1998) Trends Pharmacol Sci 19 (10) :406-15; ウィリアムズ (Williams)、GM (1998) J Nat'l Cancer Inst 90:1671; ヒューン (Huy nh) ら、(1996) Clin Cancer Res 2;2037-2042; イングランド (England) と ジョーダン (Jordan) (1997) Oncol Res 9:397-402; アシュビー (Ashby) ら、(1997) Regul Toxicol Pharmacol 25:226-31、ロング (Long) ら、(1998) J Steroid Biochem Mol Biol 67:293-304に記述されている。さらに、植物または食物から得られたエストロゲン活性調節物質を用いることができ、それはクー (Xu) ら、(1998) Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 7:1101-8、チャーランド (Charland) ら、(1998) Int J Mol Med 2 : 225-228、フランク (Franke) ら、(1998) Am J Clin Nutr 68:1466S-1473S、キム (Kim) ら、(1998) Am J Clin Nutr 68:1418S-1425S、シャオ (Shao) ら、(1998) Cancer Res 58 : 4851-7、シャオ (Shao) ら、Journal of Cellular Biochemistry 69 (1) :44-54、1998; リギンズ (Liggins) ら、(1998) Anal Biochem 264:1-7、キノシタ (Kinoshita) ら、(1998) Adv Exp Med Biol 439 : 1178-29、およびデーズ (Dees) と ケネディー (Kennedy) (1998) Curr Opin Oncol 10 (6) :517-522に記載のようなゲニステインとデイドゼインを入れたダイズおよびダイズイソフラボンを含む。アロマトラーゼ阻害剤であるエストロゲン活性調節物質は、モア (Mor) ら、(1998) J Steroid Biochem Mol Biol 67 (5-6) :403-411; ゴス (Goss) ら、(1999) Oncology 56 (2) :114-121; クームベス (Coombes) (1998) Recent Results Cancer Res 152 : 277-84; コスタ (Costa) ら、(1999) Cancer 85:100-3; ロング (Long) ら、(1998) J Steroid Biochem Mol Biol 67(4):293-304; およびラム (Lamb) と アドキンズ (Adkins) (1998) Drugs 56 (6) :1125-40に記述されている。性腺刺激ホルモン放出アゴニスト (GnRHA) は、ウェブサイト www.amaassn.org/special/womh/

newsline/reuters/03315440.htm(デート4-5-99) ; およびジョーナット (Jonat) (1998) Br J Cancer 78 Suppl 4:5-8; スズメル(Szamel)ら、(1998) Cancer Chemother Pharmacol 42 (3) :241-6; シアード (Ciardo) ら、(1998) Minerva Gynecol 50 (1-2) :25-29; ネイギー (Nagy) ら、(1996) Proc Natl Acad Sci USA 93 (14) :7269-73; バーガー (Burger) ら、(1996) Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 67 (1) :27-33に記載されている。

【0035】

方法はさらに、1つまたはそれ以上の前癌または癌の導管上皮細胞の存在を検出するために導管液を調べることを含むことができ ; 前癌または癌の導管上皮細胞が検出される場合には、患者がエストロゲン活性調節物質の投与を含むか、HRTを中止するか、HRTにおけるホルモン用量を減らすか、もしくは更年期障害の症状または骨粗鬆症を治療するための1種類の異なるホルモンまたは薬剤へ切り替える行為についての候補となり得る。そのような患者を、上記の導管液中のエストロゲンまたはエストロゲン受容体について検査してもよい。また、そのような患者を治療するための任意の行為は、エストロゲン活性調節物質の投与を含むことができ、エストロゲン活性調節物質を罹患した1つまたは複数の導管内へ投与する。該行為が、エストロゲン活性調節物質の投与を含む場合においては、エストロゲン活性調節物質は例えばアロマターゼ阻害剤、エストロゲンアンタゴニスト、選択性エストロゲン受容体調節物質、またはエストロゲン合成の上流に作用するエフェクタータンパク質の調節物質であっても構わない。

【0036】

1つまたはそれ以上の前癌または癌の導管上皮細胞を有すること(例えば、本明細書記載の方法によって)、およびアロマターゼ酵素、アロマターゼ活性、エストロゲン合成の副産物、または導管液サンプル中のエストロゲン合成の上流に働くタンパク質を含むマーカーの上昇したレベルを有すると測定された、閉経前、閉経間近、閉経期、または閉経後の女性の治療は、アロマターゼ阻害剤の少なくとも1回の用量を投与することを含むことができる。例示的なアロマターゼ阻害剤は、本明細書に列挙されている。通常のレベルは、本明細書以外で記述されるように測定されている。アロマターゼ阻害剤を投与することは、アロマターゼ

阻害剤の導管内輸送を含むことができる。導管内輸送は、導管内到達装置を用いた胸部導管への到達とアロマターゼ阻害剤の輸送を含むことができる。アロマターゼ阻害剤は、ある一定時間放出する薬剤を含むことができる。1つまたはそれ以上の前癌または癌の導管上皮細胞を有することを調べていない、閉経前、閉経間近、閉経期、または閉経後の年齢の女性は、さらに定期的にモニターする必要があるが、本明細書に記載の治療についての候補に必ずしもなる訳ではないと考えられる。

【0037】

1つまたはそれ以上の前癌または癌の導管上皮細胞を有し、および導管液サンプル中のエストロゲンまたはエストロゲン代謝産物の上昇したレベルを持つと測定された閉経前、閉経間近または閉経後の女性の治療は、エストロゲン活性調節物質の少なくとも1回の用量を導管内へ投与することを含むことができる。エストロゲン活性調節物質は、例えば、エストロゲンアンタゴニスト、アロマターゼ阻害剤、選択性エストロゲン受容体調節物質、エストロゲン合成の上流に作用するエフェクタータンパク質の調節物質、またはエストロゲン活性調節物質カクテルを含む、例えば本明細書に列挙された任意のものであってもよい。

【0038】

本発明は同様に、異常な導管上皮細胞を持つ女性において閉経後のホルモン補充治療（HRT）が否定される、HRTから利益を得る機会が増加している女性をスクリーニングする方法を提供する。例えば、女性における更年期障害の症状の改善および/または骨粗鬆症、心臓病、または全身のエストロゲンレベルの減少に関連する、もしくは関連すると考えられている任意の他の症状に対するできる限りの防御、またはそれについての治療を所望する場合には、そのような女性は、HRTから利益を得るか測定される。ホルモン補充治療は、例えば、患者にエストロゲンおよび/またはプロゲステロンの投与を含む。HRTは、概して、更年期障害の症状を緩和する、および/または閉経の年齢と閉経後の女性に関連した健康を害する危険性または他の合併症を減らすために行われる。女性は、外科的に閉経できる。方法は、患者の胸部の少なくとも1つの導管由来の導管液サンプルを供給し、前癌または癌の導管上皮細胞の存在について導管液サンプルを調べることを

含み、該方法においては、1つまたはそれ以上の癌または癌の上皮細胞がある患者が閉経後HRTについての候補ではない。導管液サンプルは、導管液中のアロマトラーゼ酵素、アロマトラーゼ活性、エストロゲン、エストロゲン代謝産物、エストロゲン合成の副産物またはエストロゲン合成の上流に作用するタンパク質を含むマーカーの上昇したレベルについて調べられ得る。導管液は、さらに、導管上皮細胞上のエストロゲン受容体の存在について調べられ得る。前癌または癌の導管上皮細胞があるか調べられた患者について、1つまたはそれ以上のマーカーの増加は、HRTにおけるより低量のホルモン用量の投与を含むか、患者がHRTの際にマーカーと導管上皮細胞の変化を綿密にモニターするか、乳癌の危険性を低下するHRT用薬剤を選択するか、患者をHRTにゆだねないか、または罹患した1つまたは複数の導管に対してエストロゲン活性調節物質を投与する治療の必要を示す。患者をモニターする際は、マーカーが増加し、導管上皮細胞が正常な場合は、患者をHRTにゆだねることができ、マーカーレベルまたは導管上皮細胞の特性の変化について定期的にモニターすることができる。方法の前記態様のように、導管液サンプルを供給することは、胸部由来のサンプルを得ることを含むことができ；導管液サンプルを供給することは前もって得られたサンプルを受け入れることができ；液を乳頭吸引によって、または少なくとも1つの乳管の導管洗浄によって得ることができる；液を1つの導管のみから採取することができる。導管液を調べることは、導管上皮細胞が前癌または癌であるかどうか決定するためのサンプルにおいて、導管上皮細胞を細胞学的検査を含むことができ、細胞学は本明細書に列挙される方法を含むことができる。ある状況においては、乳癌の危険性を引き下げるHRT用薬剤を選択することが指示される。

【0039】

本発明は、さらに患者の胸部の1つまたはそれ以上の導管由来の導管液サンプルを供給し、前癌または癌の導管上皮細胞について導管液サンプルを検査することを含むホルモン補充治療（HRT）中の閉経後の女性をモニターする方法を含み、該方法はそのような患者に対する必要と示される治療が、HRTを中止すること、HRTにおけるホルモン用量を減らすこと、エストロゲン活性調節物質を全身に取り込み始めること、エストロゲン活性調節物質を導管内に取り込み始めること

、更年期障害の症状を弱めるための異なる薬物に切り換えること、かつ骨低下を減少するための異なる薬物へ切り換えることを含む。該方法は、さらに癌または前癌の導管上皮細胞上のエストロゲン受容体の存在について導管液サンプルを検査することを含むことができる。治療は、エストロゲン活性調節物質の取り込みを含むことができ、エストロゲン活性調節物質は導管内に投与され得る。エストロゲン活性調節物質は、アロマターゼ阻害剤を含むことができる。治療は、更年期障害の症状または骨粗鬆症の危険性を緩和するための異なる薬物（例えば、フォサマックス）に切り換えることを含むこともできる。モニターする方法は、さらにエストロゲン、エストロゲン代謝産物、アロマターゼ酵素、アロマターゼ活性の証拠、エストロゲン合成の副産物、またはエストロゲン合成の上流に作用するエフェクタータンパク質を含むマーカーの上昇したレベルについて導管液をアッセイすることを含むことができ；HRTにおけるより低量なホルモン用量を投与することを含み、患者がHRT中の際にマーカーを綿密にモニターし、患者がHRT中の際に導管上皮細胞の変化を綿密にモニターし、癌の危険性を引き下げられるHRTのための薬剤を選択し、もしくは罹患した1つまたは複数の導管エストロゲン活性調節物質を導管内投与することを含む治療の必要を示す。マーカーが増加し、導管上皮細胞が正常な場合、患者は、HRTを続けるよう指示され、マーカーレベルと導管上皮細胞の変化について定期的にモニターされても構わない。HRTから利益を得ることを測定された患者における1つまたはそれ以上の異常な導管上皮細胞が見つかった場合に、骨密度低下と異常細胞を治療するための異なる選択肢は、最も好ましい治療である可能性がある。例えば、選択性エストロゲン活性調節物質を選んでもよい。骨粗鬆症を治療し続けるために投与される可能性がある他の薬剤は、アレンドロネイトと鼻孔のカルシトニンを含む。ワッツ（Watts）Obstet Gynecol Surv 54(8):532-8(1999)を参照のこと。さらに、患者の病歴におけるある所で、患者は、現在利用できる任意の物質を含む、異なった作用をする他のエストロゲン活性調節物質から利益を得る可能性もある。骨粗鬆症においていくらか緩和される利益を得る可能性もあり、または（アレンドロネイトおよび/または鼻孔のカルシトニンのような）付加的な薬剤が投与される可能性がある。本発明は、さらに、閉経期間近の、閉経期の、または閉経後の女性が、導管

液中のエストロゲン、エストロゲン代謝産物、アロマターゼ酵素、アロマターゼ活性、エストロゲン合成の副産物、またはエストロゲン合成の上流に作用するタンパク質を含むマーカーの上昇したレベルを持つか測定される、癌の危険性と更年期障害の症状の緩和の両方、骨粗鬆症、または心血管の損傷の危険性について、閉経期間近の、閉経期の、または閉経後の女性を治療する方法を提供する。

治療は、エストロゲンホルモンを全身に投与し、1つまたはそれ以上のマーカーの上昇したレベルを同定された1つまたはそれ以上の胸部乳管へ、エストロゲン活性調節物質を局所的に投与することを含む。エストロゲン活性調節物質の局所的な投与は、導管内投与を含むことができる。エストロゲン活性調節物質は、エストロゲンアンタゴニスト、アロマターゼ阻害剤、またはエストロゲン活性調節物質カクテルを含むことができる。エストロゲン活性調節物質は、アロマターゼ阻害剤、例えばトリメフェン、アナストロゾール (ZN 1033)、レトロゾール (CGS 20,269)、ICI 182、ファドロゾール塩酸塩 (CGS 16949A)、ライバイゾール (ボロゾールとも呼ばれる)、または4-ヒドロキシアンドロステンジオン (4-OH A、レントロンまたはフォルメスタン) であってもよい。方法は、全身へのエストロゲンの投与の前、最中、後を含むある時間において前癌または癌の導管上皮細胞について患者の1つまたはそれ以上の胸部導管をモニターすることを含むことができる。

【0040】

本発明は、さらに該方法を実行するためのキットを提供する。キットは、その目的のために作られた装置 (例えば、胸部導管に到達し、導管から導管液サンプルを回収するためのカニューラまたはカテーテル) を使用した上記の方法に指向されるように、女性の胸部からの導管液サンプルを回収することによって女性をスクリーニングするために提供される。前癌または癌のためのHRTから利益を得ることを測定された閉経後の女性のスクリーニングのためのキットは、女性の胸部からの導管液サンプルを回収するための装置と、そのようなスクリーニングのための本明細書に記載の方法を含む説明を含むことができる。前癌または癌のためのHRTにおける閉経後の女性をモニターするためのキットは、女性の胸部から導管液サンプルを回収するための装置と上記のモニターの方法を含有する説明を含

む。1つまたはそれ以上の前癌または癌の導管上皮細胞を持つ測定された女性を治療するためのキットは、女性の胸部から導管液サンプルを回収するための装置と上記の患者の治療方法を含む説明を含む。そのようなキットは、さらに、患者へ導管内輸送または他の局所的輸送のための治療薬を含み、治療薬は、エストロゲン活性調節物質を含むことができる。エストロゲン活性調節物質は、アロマターゼ阻害剤を含むことができる。治療薬は、患者へ導管内輸送によって放出され得る。説明は、薬剤の適当な用量と投与を決定するための治療アルゴリズムを含むことができる。アルゴリズムは、例えば同定された薬剤、または薬剤カクテル、用量、投与回数、かつ患者についての計画をモニターすることを含むことができる。

【0041】

実施例

1. HRTのための骨粗鬆症の症状の閉経後の女性のスクリーニング

子宮摘出後の50歳の女性を低骨密度について検査し、骨密度が低い女性を見つけだす。彼女の右胸と左胸のいくつかの導管を洗浄し、液を別々の解析のために別々にした状態でおいた。異常な導管上皮細胞は、液についての細胞学的解析後に検出されなかった。彼女は、組み合わせたエストロゲン/プロゲスチン製剤のHRT中の年間の胸部導管洗浄について計画された。

【0042】

2. 治療の持続的適合についてのHRT中の女性「A」のモニター

閉経後6年間HRTを受けている65歳の女性を、3つの液産生導管の導管洗浄によって異常な導管上皮細胞について検査する（彼女の右胸の2つの導管と左胸の1つの導管）。液産生導管は両胸の乳頭吸引によって同定され、その後すぐに乳頭吸引処置が行われ、液産生導管は洗浄された。全ての液産生導管は、導管過形成が示された。エストロゲン用量はより低量で、HRTは続けられ、6ヶ月間導管液を回収し、解析した。

【0043】

3. 治療の持続的適合についてのHRT中の女性「B」のモニター

女性「B」（57歳）は、50歳で子宮摘出した後、閉経後7年間HRTをしている。

彼女の骨密度が低いという傾向は、医者によって勧められたエストロゲン/プロゲスチン治療を始めてから減少している。57歳の時に両胸は乳頭吸引され、その処置で右胸の液産生導管を同定した。この導管は洗浄され、回収液を細胞学によって解析する。導管液サンプルは、導管上皮細胞異常を示さない。彼女の主治医はエストロゲン/プロゲスチン治療を確立された用量で続けるよう指示し、患者を適当な時間間隔で低骨密度をモニターするよう指示する。

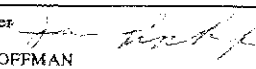
【0044】

個々の出版物または特許出願が詳細にかつ個別に参照として組み込まれ示される場合と同様に、本明細書に引用した全ての出版物と特許出願は、本明細書の参照として組み込まれる。先行発明は、明確な理解を目的とする説明と実施例でいくらか詳細に記述されているが、付加された特許請求の精神または範囲から逸脱することなく変更及び改変され、本明細書の教授から、一般の当業者には容易に理解できると考えられる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US00/02061

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C12Q 1/68, G01N 33/53, 33/574, C12N 9/96; C07K 1/00, 16/00. US CL : 435/6, 7.1, 7.23, 183; 530/350, 387.1 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) U.S. : 435/6, 7.1, 7.23, 183; 530/350, 387.1 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) MEDLINE, BIOSIS, CAPLUS, EMBASE, WEST, EAST		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ROSE et al. A Comparison of Serum and Breast Duct Fluid-Immunoassayable prolactin and Growth Hormone Woman and Patients with Cystic Breast Disease. Cancer, 01 December, 1987. Vol 60. No. 11, pages 2761-2765. See abstract.	1-58
Y	BOCCUZZI et al. Breast Duct Fluid Dehydroepiandrosterone Sulphate in Fibrocystic Disease. European J. Cancer and Clinical Oncology. August 1987. Vol 23, pages 1099-1102. See abstract.	1-58
Y	KRISTENSEN et al. A Rare CYP19 (aromatase) Variant May Increase the Risk of Breast Cancer. Pharmacogenetics. 1998. Vol. 8, pages 43-48. See abstract.	1-15, 23-48
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* 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 document 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 "F" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 APRIL 2000		Date of mailing of the international search report 13 JUN 2000
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer:  LIN SUN-HOFFMAN Telephone No. (703) 308-0196

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US00/02061

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BERNTSEN et al. Influence of Treatment with Aminoglutethimide on Plasma and Red-Blood-Cell Glutathione Status in Breast Cancer Patients. Cancer Chemother Pharmacol. 1998. Vol 42, pages 46-52. See abstract.	16-22, 49-58.
Y	LU et al. The Effects of Aromatase Inhibitors And Antiestrogens in the Nude Mouse Model. Breast Cancer Research and Treatment. 1998. Vol 50, pages 63-71. See abstract.	16-23, 49-58

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト [*] (参考)
A 6 1 K	38/24	A 6 1 K	45/00
	38/43	A 6 1 P	5/30
	45/00		5/32
A 6 1 P	5/30		9/00
	5/32		15/12
	9/00		19/10
	15/12		35/00
	19/10		43/00
	35/00	C 1 2 Q	1/02
	43/00	G 0 1 N	33/48
C 1 2 Q	1/02		33/50
G 0 1 N	33/48		33/74
	33/50	A 6 1 K	37/38
	33/74		37/48

(81)指定国 E P (A T , B E , C H , C Y ,
D E , D K , E S , F I , F R , G B , G R , I E , I
T , L U , M C , N L , P T , S E) , O A (B F , B J
, C F , C G , C I , C M , G A , G N , G W , M L ,
M R , N E , S N , T D , T G) , A P (G H , G M , K
E , L S , M W , S D , S L , S Z , T Z , U G , Z W
) , E A (A M , A Z , B Y , K G , K Z , M D , R U ,
T J , T M) , A E , A L , A M , A T , A U , A Z ,
B A , B B , B G , B R , B Y , C A , C H , C N , C
R , C U , C Z , D E , D K , D M , E E , E S , F I
, G B , G D , G E , G H , G M , H R , H U , I D ,
I L , I N , I S , J P , K E , K G , K P , K R , K
Z , L C , L K , L R , L S , L T , L U , L V , M A
, M D , M G , M K , M N , M W , M X , N O , N Z ,
P L , P T , R O , R U , S D , S E , S G , S I , S
K , S L , T J , T M , T R , T T , T Z , U A , U G
, U Z , V N , Y U , Z A , Z W

(72)発明者 ハング デイビッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ベル
モント ベルモント キャニオン ロード
2634

(72)発明者 セン ヒュイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 オー
克蘭ド マソニック アベニュー 5142

F ターム(参考) 2G045 AA26 CB02 CB30 DA20 DA24
DA36 DA78
4B063 QA19 QQ03 QQ08 QR48 QR71
QS02
4C084 AA02 AA17 BA44 CA18 DB01
NA14 ZA971 ZB261 ZC111
ZC112 ZC202 ZC752
4C086 AA01 BC50 BC60 BC61 CB05
DA09 GA07 MA01 MA02 MA04
NA14 ZA97 ZB26 ZC11 ZC20
ZC75
4C206 AA01 FA23 KA01 MA01 MA02
MA04 NA14 ZA97 ZB26 ZC11
ZC20 ZC75

专利名称(译)	识别，监测和治疗患有乳腺癌或乳腺癌的女性		
公开(公告)号	JP2002535635A	公开(公告)日	2002-10-22
申请号	JP2000594960	申请日	2000-01-25
[标]申请(专利权)人(译)	产品健康股份有限公司Retiddo		
申请(专利权)人(译)	临管卫生股份有限公司Retiddo		
[标]发明人	ラブスーザン ハングデイビット センヒュイ		
发明人	ラブ スーザン ハング デイビット セン ヒュイ		
IPC分类号	G01N33/68 A61K9/22 A61K31/00 A61K31/138 A61K31/352 A61K31/4196 A61K31/437 A61K31/4535 A61K31/454 A61K31/566 A61K38/24 A61K38/43 A61K45/00 A61P5/30 A61P5/32 A61P9/00 A61P15/12 A61P19/10 A61P35/00 A61P43/00 C12Q1/02 C12Q1/68 G01N33/48 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/574 G01N33/74		
CPC分类号	A61K31/00 A61K31/138 A61K31/352 A61K31/4196 A61K31/437 A61K31/4535 A61K31/566 A61P5/30 A61P5/32 A61P9/00 A61P15/12 A61P19/10 A61P35/00 A61P43/00 C12Q1/6886 G01N33/5091 G01N33/57415 G01N2333/723 A61K2300/00		
FI分类号	G01N33/68 A61K31/138 A61K31/4196 A61K31/454 A61K31/566 A61K45/00 A61P5/30 A61P5/32 A61P9/00 A61P15/12 A61P19/10 A61P35/00 A61P43/00.111 C12Q1/02 G01N33/48.M G01N33/50.T G01N33/74 A61K37/38 A61K37/48		
F-TERM分类号	2G045/AA26 2G045/CB02 2G045/CB30 2G045/DA20 2G045/DA24 2G045/DA36 2G045/DA78 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QR48 4B063/QR71 4B063/QS02 4C084/AA02 4C084/AA17 4C084/BA44 4C084/CA18 4C084/DB01 4C084/NA14 4C084/ZA971 4C084/ZB261 4C084/ZC111 4C084/ZC112 4C084/ZC202 4C084/ZC752 4C086/AA01 4C086/BC50 4C086/BC60 4C086/BC61 4C086/CB05 4C086/DA09 4C086/GA07 4C086/MA01 4C086/MA02 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZA97 4C086/ZB26 4C086/ZC11 4C086/ZC20 4C086/ZC75 4C206/AA01 4C206/FA23 4C206/KA01 4C206/MA01 4C206/MA02 4C206/MA04 4C206/NA14 4C206/ZA97 4C206/ZB26 4C206/ZC11 4C206/ZC20 4C206/ZC75		
优先权	60/117281 1999-01-26 US 09/313463 1999-05-17 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明是一种通过测量雌激素相关标志物的水平来筛查妇女的乳腺癌和乳腺癌前体的方法。 本发明进一步提供了治疗被鉴定为具有一种或多种异常导管上皮细胞和雌激素相关标志物的患者的方法。 本发明提供了对患者进行激素替代疗法 (HRT) 的筛查的方法，以及一旦开始HRT就监测患者的方法。 本发明提供了用于治疗绝经前后，绝经后或绝经后妇女的方法，以降低癌症的风险和绝经症状 (或与较低的全身雌激素水平相关的其他症状)。 提供一种治疗方法。 本发明还提供了用于上述筛选，监测和治疗方法的试剂盒。

International application No.
PCT/US00/02061

US CL. 435/6, 7.1, 7.23, 183; 330/350, 387.1
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 435/6, 7.1, 7.23, 183; 530/350, 367.1

© 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Category*	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passage	Relevant to claim No.
-----------	--	-----------------------

Y	ROSE et al. A Comparison of Serum and Breast Duct Fluid-Immunoassayable prolactin and Growth Hormone Woman and Patients with Cystic Breast Disease. Cancer, 61 (December, 1987. Vol. 60, No. 11, pages 2761-2765. See abstract.	1-58
Y	BOCCUZZI et al. Breast Duct Fluid Dehydroepiandrosterone Levels in Fibrocystic Disease. European J. Cancer and Clinical Oncology. August 1987. Vol 23, pages 1099-1102. See abstract.	1-58
Y	KRISTENSEN et al. A Rare CYP19 (aromatase) Variant May Increase the Risk of Breast Cancer. Pharmacogenetics. 1998. Vol. 8, pages 43-48. See abstract.	1-15, 23-48

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465	466
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 APR 2000	19 JUN 2000

24 APRIL 2000	13 JUN 2000
Name and mailing address of the ISA/US	Authorized officer

Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

LIN SUN-HOFFMAN

Facsimile No. (703) 303-3230	Telephone No. (703) 308-0196
Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)*	