(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2019-524846
(P2019-524846A)
(43)公表日　令和1年9月5日(2019.9.5)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 31/4196	***(2006.01)***	A61K	31/4196		4C084
A61P 15/00	***(2006.01)***	A61P	15/00		4C086
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61P	43/00	121	
A61K 45/00	***(2006.01)***	A61K	45/00		
A61K 31/567	***(2006.01)***	A61K	31/567		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 26 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-509559 (P2019-509559)
(86)(22)出願日　平成29年8月21日 (2017.8.21)
(85)翻訳文提出日　平成31年4月18日 (2019.4.18)
(86)国際出願番号　PCT/GB2017/052466
(87)国際公開番号　WO2018/033759
(87)国際公開日　平成30年2月22日 (2018.2.22)
(31)優先権主張番号　1614179.8
(32)優先日　平成28年8月19日 (2016.8.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国 (GB)

(71)出願人　516336080
メレオ　バイオファーマ　２　リミテッド
イギリス国，ダブリュ１ジー　０キューエフ，ロンドン，キャヴンディッシュ　プレイス　１
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100135943
弁理士　三橋　規樹
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁

最終頁に続く

(54)【発明の名称】子宮内膜症の治療のための投与レジメン

(57)【要約】
本発明は、非妊娠、閉経前の女性の子宮内膜症の治療に使用する４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルおよび併用経口避妊薬を含む投与レジメンに関する。本発明はまた、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルおよび併用経口避妊薬を含む多相性組合せ製剤にも関する。本発明はまた、前記多相性製剤および使用指示を含むキットにも関する。

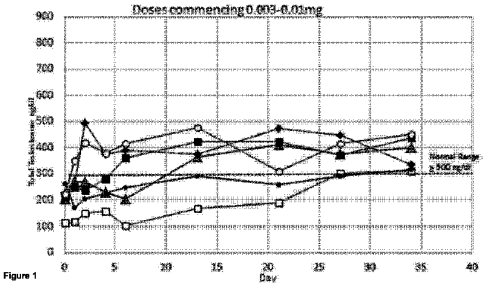


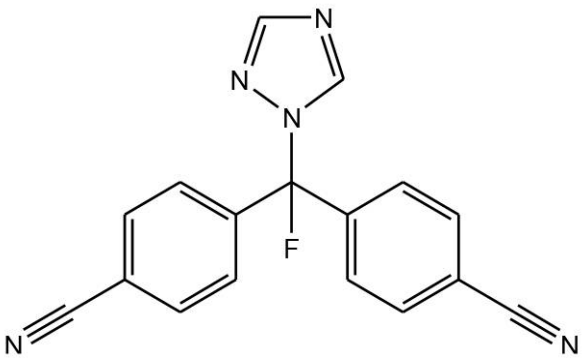
Figure 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
非妊娠、閉経前の女性の子宮内膜症の治療に使用する４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルおよび併用経口避妊薬を含む投与レジメンであって、前記４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは約０．００１ｍｇから約０．１ｍｇの用量で投与され、前記併用経口避妊薬はｎ［２８日］サイクルの治療で１日１回投与され、ｎは正の整数の乗数であり、ｎは１から３の間（両端を含む）であり、前記４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは、前記ｎ［２８日］サイクルの治療中に、１日毎に１回、１日おきに１回、７日毎に１回または２８日毎に１回投与される、投与レジメン。
【請求項２】
前記４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルが約０．００１ｍｇから約０．００４ｍｇ、より好ましくは約０．００１ｍｇから約０．００２ｍｇの用量で、前記ｎ［２８日］サイクルの治療中に１日毎に１回投与される、請求項１に記載の投与レジメン。
【請求項３】
前記４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルが約０．００４ｍｇから約０．００９ｍｇ、好ましくは約０．００４ｍｇから約０．００６ｍｇの用量で、前記ｎ［２８日］サイクルの治療中に１日おきに１回投与される、請求項１に記載の投与レジメン。
【請求項４】
前記４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルが約０．００９ｍｇから約０．０５ｍｇ、より好ましくは約０．００９ｍｇから約０．０３ｍｇの用量で、前記ｎ［２８日］サイクルの治療中に７日毎に１回投与される、請求項１に記載の投与レジメン。
【請求項５】
前記４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルが約０．０５ｍｇから約０．１ｍｇ、より好ましくは約０．０５ｍｇから約０．０７５ｍｇの用量で、前記ｎ［２８日］サイクルの治療中に２８日毎に１回投与される、請求項１に記載の投与レジメン。
【請求項６】
前記非妊娠、閉経前の女性における４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの血漿中濃度が、前記ｎ［２８日］サイクルの治療の継続期間中０．０３ｎｇ／ｍＬから０．２７ｎｇ／ｍＬの間のままであり、前記サイクルの治療が終了するとき０．０３ｎｇ／ｍＬ未満に低下する、請求項１～５のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項７】
ｎが１である、請求項１～６のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項８】
ｎが２である、請求項１～６のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項９】
ｎが３である、請求項１～６のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項１０】
前記４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルが、前記併用経口避妊薬と混合されて単一の製剤にされていてもよく、または同時もしくは逐次投薬用に別個に製剤化されていてもよい、請求項１～９のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項１１】
前記併用経口避妊薬が一相性または多相性である、請求項１～１０のいずれか一項に記

載の投与レジメン。
【請求項１２】
前記併用経口避妊薬が一相性である、請求項１１に記載の投与レジメン。
【請求項１３】
合成エストロゲンがエストロゲン、エチニルエストラジオールまたはメストラノールから選択される、請求項１～１２のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項１４】
前記合成エストロゲンがエチニルエストラジオールである、請求項１３に記載の投与レジメン。
【請求項１５】
１５～５０μｇ／日で投与されるエチニルエストラジオールを含む、請求項１４に記載の投与レジメン。
【請求項１６】
３０μｇ／日で投与されるエチニルエストラジオールを含む、請求項１５に記載の投与レジメン。
【請求項１７】
合成プロゲストゲンが、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、デソゲストレル、ジエノゲスト、ドロスピレノン、二酢酸エチノジオール、ゲストデン、レボノルゲストレル、ノルエチステロン、酢酸ノルエチステロン、ノルゲスチメート、ノルゲストレル、または酢酸ノメゲストロールから選択される、請求項１～１６のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項１８】
前記合成プロゲストゲンがレボノルゲストレルである、請求項１７に記載の投与レジメン。
【請求項１９】
５０～２５０μｇ／日で投与されるレボノルゲストレルを含む、請求項１８に記載の投与レジメン。
【請求項２０】
１５０μｇ／日で投与されるレボノルゲストレルを含む、請求項１９に記載の投与レジメン。
【請求項２１】
前記４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの負荷用量が前記ｎ［２８日］サイクルの治療の初期に投与され、前記４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの維持用量が前記ｎ［２８日］サイクルの治療の残りの期間に投与され、前記維持用量が前記負荷用量より低い、請求項１～２０のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項２２】
前記非妊娠、閉経前の女性が、妊娠可能である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項２３】
前記４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルおよび前記併用経口避妊薬が非経口的にまたは経口的に投与される、請求項１～２２のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項２４】
前記４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルおよび前記併用経口避妊薬が固形製剤として投与される、請求項２３に記載の投与レジメン。
【請求項２５】
前記４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレ

ン］ビスベンゾニトリルが１日毎に１回投与され、１９、２０、２１または２２回の毎日の投与の後に前記投与が中止されるか、または前記用量が減量される、請求項１～２４のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項２６】
前記４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルが１日おきに１回投与され、１０、１１または１２回の１日おきの投与の後に前記投与が中止されるか、または前記用量が減量される、請求項１～２４のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項２７】
前記４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルが７日毎に１回投与され、３回の毎週の投与の後に前記投与が中止される、請求項１～２４のいずれか一項に記載の投与レジメン。
【請求項２８】
請求項１～２７のいずれか一項に記載の投与レジメンを含む多相性組合せ製剤であって、各投与単位が前記４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルおよび併用経口避妊薬を混合形態で、別個に、または前記併用経口避妊薬を単独で含むような、前記投与レジメンと一致するｎ［２８日］投与単位を含む、多相性組合せ製剤。
【請求項２９】
請求項２８に記載の多相性製剤を含むキットであって、子宮内膜症の、非妊娠、閉経前の女性を治療するための前記投与レジメンを投与する方法に関する指示をさらに含むキット。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
子宮内膜症は、普通は局所的な痛みを伴う、異所性子宮内膜組織と定義される。異所性組織は、通常骨盤臓器および組織で見られ、おそらくは、月経中に卵管を通して、分離した子宮内膜細胞が逆行性に動くことにより運ばれる。子宮内膜症は典型的に、重篤たり得る痛みを引き起こすが、このことはまた癒着および続発性不妊症を伴い得る。
【０００２】
子宮内膜症はエストロゲン依存性疾患である。子宮内膜症に対する現在の標準的なケアは、初めに併用経口避妊薬（ＣＯＣ）治療であり、それが失敗すれば、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）アナログである。子宮内膜症用の全ての認可済みの薬物には、特に卵胞ステロイド産生に関連するチトクロム酵素のダウンレギュレーションにつながるＧｎＲＨアナログで、２つの共通する特徴があり、第１は排卵の阻害であり、第２は卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）および黄体形成ホルモン（ＬＨ）の阻害である。血液エストロゲンにおける関連する減少および卵胞破裂の欠如により、子宮内膜組織へのエストロゲン刺激を減少させる。
【０００３】
しかしながら、視床下部－下垂体および性腺制御下での循環エストロゲンの役割に加え、異所性子宮内膜組織における子宮内膜症移植および随伴症状の自己分泌増殖刺激でエストロゲンが合成されることも示された（Bulun et al, “Benign Diseases of the Vulva and Vagina”, Adolescent and Pediatric Gynecology, Volume 3, Issue 2, Pages 63-123, 1990）。子宮内膜症は肥満および腹膜におけるアンドロゲンホルモンのエストロゲンへの芳香族化と関係があり、骨盤脂肪は、子宮内膜の堆積物を浸す骨盤液における、エストロゲンを含むホルモンの血液に比べて１０００倍高いレベルに貢献し得る（Koninckx, Kennedy and Barlow, “Pathogenesis of Endometriosis: The Role of Peritoneal Fluid”, Gynecologic and Obstetric Investigation, Volume 47, Suppl. 1, Pages 23-33, 1999）。子宮内膜組織および局所脂肪によるエストロゲン産生は、視床下部－下垂体－性腺制御下でなく、さらにＣＯＣまたはＧｒＲＨアナログによる影響を受けない。

【０００４】
ＣＯＣは、典型的に２８日の期間にわたって投与するが、より長い間投与してもよい。妨害アンドロゲンダナゾールは子宮内膜症治療用に認可されているが、男性化させる副作用により実質的にその使用は制限されている。少なくとも１０％の患者が、現在治療オプションを持たない。
【０００５】
組織エストロゲン産生に関連する重要な酵素は、アロマターゼである。アロマターゼ酵素はアンドロゲンのエストロゲンへの変換、例えば内因性アンドロステンジオンからエストロンおよび内因性テストステロンからエストラジオールへの変換を触媒する。アロマターゼ阻害剤はアロマターゼ酵素の作用を制限し、それによって患者のエストロゲンレベルを低下させる。
【０００６】
したがって、エストロゲン合成を広く妨げるアロマターゼ阻害剤は、標準的な治療に反応できない患者を含む全ての患者に有効であるべきである。
難治性子宮内膜症のいくらかの患者における未調整の局所的エストロゲン合成の仮説に一致して、いくらかの小規模な学術的研究により、子宮内膜症の患者が少なくとも部分的に、ＣＯＣ、プロゲスチンまたはＧｎＲＨアナログと共投与される、現在販売されているアロマターゼ阻害剤に反応するという概念が支持されてきた（Attar and Bulun, “Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis?”, Fertility and sterility, Volume 85, Issue 5, Pages 1307-1318, 2006で概説されている）。しかしながら、アロマターゼ阻害剤は、催奇形作用に関連付けられており、妊娠している女性に処方するべきではない（Tiboni GM, Marotta F, Rossi C, and Giampietro F, “Effects of the aromatase inhibitor letrozole on in utero development in rats”, Human Reproduction, Volume 23, Issue 8, Pages 1719-1723, 2008）。
【０００７】
ｍｇ範囲の投与方法での毎日の投与によるホルモン依存性乳がんの治療用に認可された、臨床的に認可された非ステロイド性アロマターゼ阻害剤アナストロゾール、レトロゾールおよびファドロゾールに加えて、いくつかの他のアロマターゼ阻害剤が特許および科学文献に記載されてきた。これらの化合物の１つは、１９９２年［欧州特許第４９０８１６号明細書および米国特許第５６３７６０５号明細書］に初めて記載された、４－［α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル］－ベンゾニトリルまたはＣＧＰ４７６４５としても知られる、アロマターゼ阻害剤４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルであり、以下の構造式を有する。
【０００８】
【化１】



スキーム１

【０００９】

ＣＧＰ４７６４５は、長期の作用継続時間を有する、１つの水素のフッ素置換を持つ、レトロゾールと構造的に関係するアロマターゼ阻害剤である。

【００１０】

ＣＧＰ４７６４５、高選択的アロマターゼ阻害剤の投与により、テストステロンのエストロン、硫酸エストロンおよびエストラジオールへの変換は、用量に依存して減少を示す。

【００１１】

ラットおよびサルにおけるこの化合物での予備のインビトロおよびインビボ実験により、レトロゾールより最高で１０倍近く高いアロマターゼ阻害の効力を示し、毎日より少ない治療レジメンの潜在性を実証した。３ｍｇ／ｋｇのＣＧＰ４７６４５の週に１回の投与は、大人のメスのラットにおける医学的卵巣除去を達成する有効な用量として考えられた（Batzl-Hartmann et al, “Pharmacological profile of CGP47645, a new non-steroidal aromatase inhibitor with a long duration of action”, XVI International Cancer Congress, Pages 3041-3047, 1994）。ＣＧＰ４７６４５の半減期は、週に１回の投薬スケジュールで、卵巣切除に類似した内分泌効力を維持するために十分な長さであると結論付けた（Bhatnagar et al, “Pharmacology of nonsteroidal aromatase inhibitors”, Hormone-dependent cancer, Pages 155-168, 1996）。

【００１２】

驚くことに、ＣＧＰ４７６４５の投薬により、血液ＰＫおよびIC_{50}により予測されるよりも著しく低い用量で、男性においてアンドロゲンのエストロゲンへの変換を阻害することがわかった。さらなる調査により、組織（脂肪）バイオプシーが、血漿中よりも最高で１０倍高いＣＧＰ４７６４５の濃度を示すことが実証された。子宮内膜症におけるアロマターゼ活性部位へのＣＧＰ４７６４５のターゲティングは、安全な利点を持つ、低い全身的活性を有する用量での有効な抑制を支持することが提唱される。

【００１３】

低用量のＣＧＰ４７６４５は、より短い半減期のさらなる利点を有し、併用経口避妊薬でのレジメンにおいて妊娠可能な女性における全身曝露の制御を支持する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【００１４】

非妊娠、閉経前の女性の子宮内膜症の治療に使用する４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルおよび併用経口避妊薬を含む投与レジメンであって、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルが約０．００１ｍｇから約０．１ｍｇの用量で投与され、併用経口避妊薬がｎ［２８日］サイクルの治療で１日１回投与され、ｎが正の整数の乗数であり、ｎが１から３の間（両端を含む）であり、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルが、ｎ［２８日］サイクルの治療中に、１日毎に１回、１日おきに１回、７日毎に１回または２８日毎に１回投与される、投与レジメン。

【００１５】

好ましくは、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは約０．００１ｍｇから約０．００４ｍｇ、より好ましくは約０．００１ｍｇから約０．００２ｍｇの用量で、ｎ［２８日］サイクルの治療中に１日毎に１回投与される。好ましくは、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは、各月経サイクルの１～７日から最大１～２１日、好ましくは１～１４日における投与を含むように、１日毎に１回投与される。

【００１６】

好ましくは、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは約０．００４ｍｇから約０．００９ｍｇ、好ましくは

約０．００４ｍｇから約０．００６ｍｇの用量で、ｎ［２８日］サイクルの治療中に１日おきに１回投与される。好ましくは、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは、各月経サイクルの１～６日から最大１～２０日、好ましくは１～１４日における投与を含むように、１日おきに１回投与される。

【００１７】

好ましくは、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは約０．００９ｍｇから約０．０５ｍｇ、より好ましくは約０．００９ｍｇから約０．０３ｍｇの用量で、ｎ［２８日］サイクルの治療中に７日毎に１回投与される。好ましくは、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは、各月経サイクルの１日から１４日、好ましくは１日目および７日目における投与を含むように、７日毎に１回投与される。

【００１８】

好ましくは、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは約０．０５ｍｇから約０．１ｍｇ、より好ましくは約０．０５ｍｇから約０．０７５ｍｇの用量で、ｎ［２８日］サイクルの治療中に２８日毎に１回投与される。

【００１９】

上記投与レジメンの１つを含む多相性組合せ製剤であって、各投与単位が４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルおよび併用経口避妊薬を混合形態で、別個に、または併用経口避妊薬を単独で含むような、投与レジメンと一致するｎ［２８日］投与単位を含む、多相性組合せ製剤。

【００２０】

上記多相性製剤を含むキットであって、子宮内膜症を有する、非妊娠、閉経前の女性を治療するための投与レジメンを投与する方法に関する指示をさらに含むキット。

【図面の簡単な説明】

【００２１】

【図１】０．００３ｍｇから０．０１ｍｇで開始したＣＧＰ４７６４５の投薬後の、低テストステロンレベルを持つ低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を伴う肥満男性におけるテストステロンレベルのグラフである。

【図２】プラセボまたは１ｍｇのＣＧＰ４７６４５を単回用量で投与したときの、定常状態での３０マイクログラムエチニルエストラジオールの算術平均（ＳＤ）血漿中濃度時間プロファイルのグラフである（ｌｏｇ－直線プロット）。▼：Ｎ＝１４、Δ：Ｎ＝１５。

【図３】プラセボまたは１ｍｇのＣＧＰ４７６４５を単回用量で投与したときの、定常状態での０．１５ｍｇレボノルゲストレルの算術平均（ＳＤ）血漿中濃度時間プロファイルのグラフである（ｌｏｇ－直線プロット）。▼：Ｎ＝１４、Δ：Ｎ＝１５。

【発明を実施するための形態】

【００２２】

略語

本明細書の全体にわたって、以下の略語が使用される。

ＡＵＣ　濃度時間曲線下面積
ＣＯＣ　併用経口避妊薬
ＤＳ　原薬
ＧｎＲＨ　性腺刺激ホルモン放出ホルモン
ＬＨ　黄体形成ホルモン
ＬＬＯＱ　定量化の下限
ｍＬ　ミリリットル
ＭＴＤ　最小中毒量
ＯＨＨ　肥満低ゴナドトロピン性性腺機能低下症

ＰＤ　薬力学
ＰＫ　薬物動態学
【００２３】
定義
本明細書の全体にわたって、および以下の特許請求の範囲において、以下の用語は、他にはっきりと明言されない限り、以下の意味で定義される。
【００２４】
本明細書で使用するとき、「含む」および「包含する」という用語は、それらのオープンで非限定的な語義で、本明細書で使用される。
【００２５】
化合物、塩、および他で複数形が使用される場合、これは単一の化合物、塩、または他の意味も取る。
【００２６】
「アロマターゼ阻害剤」という用語は、酵素アロマターゼを阻害する化合物と定義される。
【００２７】
「化合物」という用語は、他に明言されない限り、ここでは４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの任意のおよび全ての異性体（例えばエナンチオマー、立体異性体、ジアステレオマー、回転異性体、互変異性体）、または異性体、プロドラッグ、および任意の薬学的に許容可能な添加塩の任意の混合物を包含すると理解されるものとする。
【００２８】
本明細書で使用するとき、薬物の「排出半減期」という用語は、血清または血漿における薬物濃度がインビボで、例えば自然のメカニズムによる分解および／またはクリアランスまたは隔離のため半分まで低下するために要求される時間を指す。薬物の服用後、様々なおよび連続する時間で抜き取った血漿試料中の薬物濃度の測定により実験的に決定するとき、本パラメータを$T_{1/2}$と称する「見掛け上の排出半減期」と名付ける。薬物動態分析および薬物の半減期の決定のための方法は、当業者によく知られているだろう。「見掛け上の排出半減期」$T_{1/2}$および曲線下面積（ＡＵＣ）などの薬物動態パラメータは、時間に対する薬物の血漿または血清濃度曲線から決定できる。特に、以下の薬物動態定義を適用するものとする。
AUC_{0-t}　時間０から時間「ｔ」までのＡＵＣであり、ｔは最終サンプリング時間点である［質量×時間×体積$^{-1}$］
$AUC_{0-\infty}$　時間０から無限大までのＡＵＣである［質量×時間×体積$^{-1}$］
C_{max}　単回用量投与後の血漿、血液、血清、または他の体液の薬物濃度の観察される最大値（ピーク）［質量×体積$^{-1}$］
C_{last}　最後の測定可能な血漿、血液、血清、または他の体液の薬物濃度
ＣＬ　血漿からの薬物の全身クリアランス［体積×時間$^{-1}$］
他の体液からのクリアランス値は、固有の下付き文字を使用することにより表してもよく、例えばCL_bは血液からのクリアランス、CL_uは血漿からの非結合の薬物のクリアランスを指す。クリアランスが以下の脈管外の用量であり、生物学的利用能パラメータが未知の場合、表記はＣＬ／Ｆであるべきである。
ｔ　薬物投与後の時間［時間］
Ｔ　最後の測定可能な濃度の時間（C_{last}が生じるとき）
T_{max}　単回用量投与後の血漿、血液、血清、または他の体液の薬物濃度の最大値（ピーク）に到達する時間［時間］
$T_{1/2}$　半対数濃度－時間曲線の末端の傾き（λ_z）に関連する排出半減期［時間］
【００２９】
血漿および／または血清試料における薬物濃度は、多数の異なる手段、例えばＨＰＬＣまたはＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析により決定できる。１つの実施形態において、血漿中の４，

４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリル濃度は、０．１ｎｇ／ｍｌまたはより良好な定量化の下限（ＬＬＯＱ）を持つ有効なＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法を使用して分析される。もう１つの実施形態において、ヒトの血漿中の４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリル濃度は、０．０２５ｎｇ／ｍｌでの定量化の下限（ＬＬＯＱ）を持つ有効なＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法を使用して分析される。

【００３０】

本明細書で使用するとき、併用経口避妊薬（ＣＯＣ）という用語は、合成エストロゲンおよびプロゲストゲンの両方を含む、任意の薬学的に許容可能な併用経口避妊薬を記載するために使用される。

【００３１】

本明細書で使用するとき、一相性ＣＯＣという用語は、各ＣＯＣ錠剤において同じ用量の合成エストロゲンおよびプロゲストゲンをもたらすＣＯＣを記載するために使用される。

【００３２】

本明細書で使用するとき、多相性ＣＯＣという用語は、各ＣＯＣ錠剤において変動する用量の合成エストロゲンおよびプロゲストゲンをもたらすＣＯＣを記載するために使用される。

【００３３】

本明細書で使用するとき、同時投薬という用語は、薬物製剤を投与レジメン中の所定の日に同時に与える（すなわち、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリル製剤およびＣＯＣ製剤を同時に与える）ことによる投与方法を記載するために使用される。

【００３４】

本明細書で使用するとき、逐次投薬という用語は、各薬物製剤を投与レジメン中の所定の日に個別に投与するが、次の薬物の投与を即座に行う（すなわち、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリル製剤を初めに与え、次いでＣＯＣ製剤を後で即座に与えるか、またはその逆）投与方法を記載するために使用される。

【００３５】

本明細書で使用するとき、月経サイクルの開始は、月経出血の最終日、またはＣＯＣでの月経サイクルの開始に対しては、消退出血の最終日もしくは毎月のＣＯＣ投薬の最終日と定義される。

【００３６】

発明の詳細な説明

本発明によれば、低用量のアロマターゼ阻害剤化合物４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルが、非妊娠、閉経前の女性の子宮内膜症の治療のためにＣＯＣとの組合せで使用され、前記非妊娠、閉経前の女性は、好ましくは妊娠可能である。この組合せは、付随的な効力を有する著しく改善された安全なプロファイルを有する。４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは強力であり、選択的なアロマターゼの阻害剤である。アロマターゼ阻害に対するIC_{50}およびK_i値を、ヒトの胎盤のミクロソーム分画で決定し、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは、およそ６．２ｎＭのIC_{50}を持つ競合阻害剤である（Batzl-Hartmann et al, “Pharmacological profile of CGP47645, a new non-steroidal aromatase inhibitor with a long duration of action”, XVI International Cancer Congress, Pages 3041-3047, 1994）ことが示された。メスおよびオスのイヌにおける化合物の毒物学的研究により、オスおよびメスのイヌの間で曝露（ＡＵＣおよびC_{max}）に一貫した違いがないことを示した。T_{max}値は投与後１時間から２４時間の範囲である。一般に、C_{max}レベルの動物間の変動は小さかった。一般に、化合物の４か

ら２２週間の毎週の経口投与に続いて、化合物に対する平均血漿曝露は、試験された全ての用量レベルでの単回用量の後に観察された平均血漿曝露に類似し、薬物の蓄積がないことを示した。試験された全ての用量レベルで単回および多数回の用量の化合物の後、曝露（ＡＵＣおよびC_{max}）の増加は、一般にオスおよびメスのイヌに対する用量の増加に比例する。さらに、１、４および１２週間の投与後のオスのイヌの血清中のテストステロンレベルの測定により、化合物の潜在性を実証する全ての用量レベルでテストステロンレベルが劇的に上昇することを示した。

【００３７】

ヒトにおいて、薬物の組織半減期を決定するための^{14}Ｃ－４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルＡＤＭＥ研究と同様に、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルを、初めにヒトの女性ボランティアにおいて単回の、増加する用量のプロトコルで研究し安全性および忍容性を評価した。初期の研究により、平均T_{max}が服用の１時間以内で生じること、および半減期がより低い用量でより短い半減期を持ち、直接的に用量に依存することを示した。

【００３８】

閉経前の女性の、販売されているアロマターゼ阻害剤のヒト薬物動態学（ＰＫ）および薬力学（ＰＤ）研究により、乳がんの閉経後の女性に対し処方される用量より２０倍高い用量でも、子宮内膜のエストロゲン産生を抑制するには不完全であることを示してきた。しかしながら、肥満に関連する低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を有する女性と男性両方における４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの研究により、０．００３ｍｇの低さの用量およびアロマターゼ酵素のIC_{50}未満の血液レベルでアロマターゼ－テストステロン－エストラジオール経路を阻害する効果を実証した。

【００３９】

非妊娠、閉経前の女性の子宮内膜症の治療のための４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの研究により、対象患者母集団に対する新たな投与レジメンにおいて化合物の低用量での本治療の安全性を示す。

【００４０】

ＣＯＣを、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルが患者の中で治療的に活性である間、前記患者が確実に妊娠しないようにするために使用する。このことは、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルが催奇形作用と結びついているので、本発明の重要で安全な特徴であり、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルが患者の中で依然として治療的に活性である間、患者が妊娠に陥る可能性を除去することにより、これらの催奇形作用を避けることができる。低用量の４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは驚くことに、いったん患者がＣＯＣのコースを終えるなら、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの治療的な活性が効果的に終わるような短い半減期を有する一方、酵素アロマターゼのエストロゲン合成を効果的に阻害することにより、子宮内膜症の症状を効果的に治療することがわかっている。

【００４１】

月経サイクルと結びつけられる４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの投与の原理的説明は、以下の通りである。子宮内膜の痛みは、月経サイクルの時期の間、最も重篤である。このことは、炎症性サイトカインの放出、出血および痛みを引き起こす骨盤神経の炎症を伴う、異所性子宮内膜症組織の拡大を含む子宮内膜成長を引き起こす中間期の高いエストラジオールレベルと関連する。他方、エストロゲンは痛みの閾値を増加させる（The Practice Committee o

f the American Society for Reproductive Medicine, Treatment of pelvic pain associated with endometriosis, Fertility and Sterility Vol. 90, S260-S269, November 2008）。このように、月に１回の組織のエストロゲン依存拡大がサイクルの初めの３週間の間に完了し、いくつかの場合ではアロマターゼ阻害剤の投与が、合成エストロゲンレベルが上昇できることを減少または停止し得る。

【００４２】

このように、１つの実施形態において、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは１日毎に１回投与され、１９、２０、２１または２２回の毎日の投与の後に投与が中止されるか、または用量が減量される。

【００４３】

代替的な実施形態において、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは１日おきに１回投与され、１０、１１または１２回の１日おきの投与の後に投与が中止されるか、または用量が減量される。

【００４４】

さらなる実施形態において、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは７日毎に１回投与され、３回の毎週の投与の後に投与が中止される。

【００４５】

ＰＫ／ＰＤ分析に基づき、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルのアロマターゼ阻害に対する平均概算$ＩＣ_{50}$および$ＩＣ_{90}$は、それぞれ０．０３ｎｇ／ｍＬおよび０．２７ｎｇ／ｍＬであることがわかった（実施例４参照）。この濃度範囲は、アロマターゼ阻害に対する４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリル血漿中濃度に関して有効性の治療濃度域を定義する。アロマターゼ阻害の抑制の証拠が、０．００３ｍｇの用量で$ＩＣ_{50}$未満であることが実証された血漿レベルで開始することで見られた（実施例３および４参照）。

【００４６】

ステロイドホルモンのエストロゲンへの芳香族化が行われるヒト組織（脂肪）における４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの濃度は、血液中より最大１０倍高いことが別にわかった。

【００４７】

４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルおよび継続的に投薬されるＣＯＣは、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルのアロマターゼ阻害効力またはＣＯＣの避妊効力（実施例５参照）に対し予測される任意の悪影響なく、安全に共投与され得ることもまたわかった。

【００４８】

驚くことに、ＣＯＣおよび化合物の低用量の間に相乗的相互作用がある。ＣＯＣは、ＣＯＣが低用量、例えば約０．０３ｍｇ以下、約０．０１ｍｇ、または約０．００１ｍｇの低さなどで子宮内膜症の治療に有効であるように、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの有効性を高め、ここでＣＯＣは、視床下部－下垂体－性腺経路を通じて産生されたエストロゲンを抑制し、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは、子宮内膜異所性組織および浸している骨盤液における組織特異的産生を通じて産生されたエストロゲンを抑制する。

【００４９】

好ましくは、ＣＯＣおよび４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルが、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの示された剤形の治

療的有効性がＣＯＣの投与レジメンに一致するように提示される。言い換えれば、インビボでＣＯＣおよび４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの両方のレベルが、同時にそれら個々の治療濃度域から外れる。このことは、好ましくは４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリル治療濃度域が少なくとも単回のサイクルのＣＯＣ投与の治療濃度域と釣り合うことによりもたらされる。

【００５０】

化合物はＣＯＣと混合されて単一の製剤にされてもよく、または同時もしくは逐次投薬用に別個に製剤化されてもよい。

【００５１】

ＣＯＣは好ましくはｎ［２８日］サイクルの治療で１日１回投与され、ｎが正の整数の乗数であり、ｎが１から３の間（両端を含む）である。

【００５２】

ＣＯＣは一相性または多相性ＣＯＣ、好ましくは一相性ＣＯＣである。

【００５３】

ＣＯＣに使用される合成エストロゲンは、エストロゲン、エチニルエストラジオールまたはメストラノールから選択され、好ましくはエチニルエストラジオールである。

【００５４】

エチニルエストラジオールは、１５から５０μｇ／日の間、好ましくは３０μｇ／日の用量で投与または投与を計画できる。

【００５５】

ＣＯＣで使用される合成プロゲストゲンは、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、デソゲストレル、ジエノゲスト、ドロスピレノン、二酢酸エチノジオール、ゲストデン、レボノルゲストレル、ノルエチステロン、酢酸ノルエチステロン、ノルゲスチメート、ノルゲストレル、または酢酸ノメゲストロールから選択され、好ましくはレボノルゲストレルである。レボノルゲストレルは約５０から約２５０μｇ／日の間、好ましくは約１５０μｇ／日の用量で投与または送達することを計画できる。

【００５６】

特に好ましくは、約３０μｇ／日のエチニルエストラジオールおよび約１５０μｇ／日のレボノルゲストレルを含む一相性ＣＯＣである。

【００５７】

４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルを約０．００１ｍｇから約０．１ｍｇの用量、好ましくは約０．００１ｍｇから約０．０６ｍｇの用量、好ましくは約０．００１ｍｇから約０．０３ｍｇの用量、好ましくは約０．００１ｍｇから約０．０１ｍｇの用量、好ましくは約０．００１ｍｇから約０．００６ｍｇの用量、好ましくは約０．００１ｍｇから約０．００３ｍｇの用量で投与できる。負荷用量に対して、これらの用量は好ましくは維持用量である。例えば、化合物を約０．００１ｍｇ、約０．００２ｍｇ、約０．００３ｍｇ、約０．００４ｍｇ、約０．００５ｍｇ、約０．００６ｍｇ、約０．００７ｍｇ、約０．００８ｍｇ、約０．００９ｍｇ、約０．０１ｍｇ、約０．０２ｍｇ、約０．０３ｍｇ、約０．０４ｍｇ、約０．０５ｍｇ、約０．０６ｍｇ、約０．０７ｍｇ、約０．０８ｍｇ、約０．０９ｍｇ、または約０．１ｍｇの用量、好ましくは約０．００１ｍｇ、約０．００３ｍｇ、約０．００６ｍｇ、約０．０１ｍｇまたは約０．０３ｍｇの用量、さらに好ましくは約０．００１ｍｇ、約０．００３ｍｇまたは約０．００６ｍｇの用量、よりさらに好ましくは約０．００１ｍｇの用量で投与できる。

【００５８】

ｎ［２８日］サイクルの治療中の４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの投与の頻度は用量に依存し、ｎ［２８日］サイクル中毎日からｎ［２８日］サイクル中２８日毎まで、ｎ［２８日］サイクル中毎日からｎ［２８日］サイクル中７日毎まで、またはｎ［２８日］サイクル中毎日か

らｎ［２８日］サイクル中一日おきまでの頻度範囲で投与されてもよい。
【００５９】
例えば、ｎ［２８日］サイクルの治療中の４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの投与の頻度は、ｎ［２８日］サイクル中毎日、ｎ［２８日］サイクル中一日おき、ｎ［２８日］サイクル中７日毎またはｎ［２８日］サイクル中２８日毎、好ましくはｎ［２８日］サイクル中毎日、一日おきまたは７日毎、さらに好ましくはｎ［２８日］サイクル中毎日または一日おき、よりさらに好ましくはｎ［２８日］サイクル中毎日であってもよい。
【００６０】
好ましくは、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは約０．０５ｍｇから約０．１ｍｇ、好ましくは約０．０５ｍｇから約０．０７５ｍｇの用量で、ｎ［２８日］サイクル中に２８日毎に１回投与される。
【００６１】
好ましくは、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは約０．００９ｍｇから約０．０５ｍｇ、好ましくは約０．００９ｍｇから約０．０３ｍｇの用量で、ｎ［２８日］サイクル中に７日毎に１回投与される。
【００６２】
好ましくは、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは約０．００４ｍｇから約０．００９ｍｇ、好ましくは約０．００４ｍｇから約０．００６ｍｇの用量で、ｎ［２８日］サイクル中に１日おきに１回投与される。
【００６３】
好ましくは、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは約０．００１ｍｇから約０．００４ｍｇ、好ましくは約０．００１ｍｇから約０．００２ｍｇの用量で、ｎ［２８日］サイクル中に１日毎に１回投与される。
【００６４】
４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの半減期は、患者に投与される用量に依存し、本発明において用量は好ましくは、化合物が２８日以下の半減期を有するように合わせる。あるいは７日以下である。あるいは１日おき以下である。あるいは、１日以下である。
【００６５】
負荷用量を使用する場合を除き、所定のサイクルの初回用量は、前記サイクルの初日に投与される。負荷用量を使用するとき、負荷用量は、ｎ［２８日］サイクルの治療中に患者に繰り返し投与されるであろう用量（維持用量としても知られている）より高い化合物の用量を含む。負荷用量が所定のサイクルの初期に患者に投与され、一方、後続の維持用量の頻度は、後続の維持用量の投薬量に依存し続ける。
【００６６】
負荷用量は好ましくは維持用量の２から５０倍、より好ましくは維持用量の３から２５倍、より好ましくは維持用量の５から１０倍である。例えば、負荷用量は約０．０１から約０．１ｍｇ用量、好ましくは約０．０１から約０．０６ｍｇ用量、好ましくは約０．０１から０．０３ｍｇ用量で患者に投与されてもよい。これらの各場合において、対応する維持用量は負荷用量より低い。
【００６７】
負荷用量が、治療的活性が後続の用量で維持できるような最大レベルの治療的活性の化合物の血液血漿濃度をもたらすために必要なことがある。維持用量が約０．０６ｍｇ以下、好ましくは約０．０３ｍｇ以下、より好ましくは約０．０１ｍｇ以下のとき、負荷用量を好ましくは使用する。

【００６８】
ｎ［２８日］期間の終わりに、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルのレベルは、患者がｎ［２８日］後に即座に妊娠するように激減し、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの催奇形作用は回避される。
【００６９】
４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルがＣＯＣと混合されて単一の製剤にされる場合、所定の２８日間における混合された製剤の数を、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの用量により決定する。ＣＯＣのみが、好ましくは４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの用量が必要でない全ての日に与えられる。
【００７０】
４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルおよびＣＯＣが同時または逐次投薬用に別個に製剤化される場合、ＣＯＣが全ての日で与えられ、および４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルは子宮内膜症の治療のための有効な用量を獲得することが要求される日のみ与えられる。４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルを与えるべき日を、化合物の用量により設定し、ＣＯＣと同時にまたはＣＯＣ前後即座に、のいずれかで投与される。
【００７１】
ｎ［２８日］サイクルの治療は、ｍ［２８日］期間にわたって行い、ｍは正の整数の乗数であり、ｍは少なくとも１、２または３であり、少なくとも６、少なくとも１２または少なくとも２４などである。１回のｎ［２８日］サイクルの治療を超えて、各年に行ってもよい（すなわちｍ＝１２のとき）。各ｎ［２８日］サイクルの治療を、１つまたは複数の非治療、すなわち、ＣＯＣおよび／または４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの非投与サイクルにより中断してもよい。
【００７２】
４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルおよびＣＯＣを、非経口的（例えば水性または油性懸濁液）または経口的（例えば、タブレット、粉末、カプセル、顆粒、水性または油性懸濁液）などの様々な製剤で提供してもよい。好ましくは、化合物は経口的に利用できる製剤で提供し、記載の投与レジメンに従って投与される。しかしながら、徐放性製剤またはデポもしくは経皮製剤もまた、化合物を投与するために使用できる。
【００７３】
本発明による製剤の調製において、１つまたは複数の、不活性で薬学的に許容可能な担体などの薬学的に許容可能な賦形剤を、固体または液体のいずれであってもよい製剤の活性成分との組合せで、任意選択で使用してもよい。固形製剤にはカシェ、カプセル、分散可能な顆粒、粉末およびタブレットが含まれる。
【００７４】
製剤という用語は、活性成分と、活性化合物（他の担体を有するまたは有さない）がこのように活性化合物と会合する担体により囲まれたカプセルを提供する担体としてのカプセル化材料との混合物を含むことを意図する。同様に、カシェが含まれる。タブレット、粉末、カシェ、およびカプセルを、経口投与に適した固体剤形として使用できる。
【００７５】
薬学的製剤を単位剤形であってもよい。このような形状において、組成物を適切な量の活性成分を含む単位用量に分割する。単位剤形は包装された製剤であってもよく、包装は別個の量の製剤を含み、例えば包装されたタブレット、カプセル、および粉末である。単

位剤形はカプセル、カシェ、またはタブレットそれ自体でもよく、または適切な数の任意の包装された形状でもよい。

【００７６】

本発明のもう１つの態様によれば、本明細書で定義された４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルおよびＣＯＣ投与レジメンのｎ［２８日］投与単位を含む多相性組合せ製剤が提供され、ｎは正の整数の乗数であり、ｎが１から３の間（両端を含む）である。これらの各投与単位は、化合物の用量により決定されるように、ＣＯＣと混合されて単一の製剤にされた、または同時もしくは逐次投薬用に別個に製剤化された化合物の組合せ、またはＣＯＣを単独で含む。

【００７７】

本発明のもう１つの態様によれば、（ｉ）各投与単位が４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルおよび併用経口避妊薬を混合形態で、別個に、または併用経口避妊薬を単独で、および本明細書で定義されたＣＯＣ投与レジメンを含むようなｎ［２８日］投与単位を含む多相性組合せ製剤であって、ｎは整数であり、ｎは１から３の間である、多相性組合せ製剤を、（ｉｉ）子宮内膜症の、非妊娠、閉経前の女性を治療するための前記投与レジメンを投与する方法に関する指示と共に含むパーツのキットが提供される。これらの各投与単位は、化合物の用量により決定されるように、ＣＯＣと混合されて単一の製剤にされた、または同時もしくは逐次投薬用に別個に製剤化された化合物の組合せ、またはＣＯＣを単独で含む。

【実施例】

【００７８】

[実施例１]

４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリルの調製

以下の実施例に、Ｌａｎｇら、米国特許第５，６３７，６０５号明細書内で開示されたように、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリル（４－［α－４－シアノフェニル）－α－フルオロ－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル］－ベンゾニトリルまたはＣＧＰ４７６４５としても知られる）を合成する方法を記載する。

０．８ｍｍｏｌのヘキサメチルジシラザンカリウムの１．６ｍｌのトルエン溶液を、５ｍｌのＴＨＦで希釈し、－７８℃まで冷却後、１９０ｍｇの４－［α－（４－シアノフェニル）－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル］－ベンゾニトリル（欧州特許第２３６９４０号明細書、実施例２０ａ参照）の３ｍｌのＴＨＦ溶液をそこへ加える。１時間、同温での攪拌後、３０１ｍｇのＮ－フルオロ－ジメチルサッカリンスルタムの３ｍｌのＴＨＦの濃赤色の溶液を滴下する。さらに－７８℃で１．５時間後、反応混合物を一時間以内で室温に熱し、塩化アンモニウムの飽和水溶液に注ぎ、次いで塩化メチレンで抽出する。塩化マグネシウム上での乾燥、および蒸発による溶媒濃縮により粗生成物が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィー法により精製する（SiO_2、ヘキサン／酢酸エチル９：１、４：１から１：１）。ＴＬＣ（SiO_2、$CHCl_3$／メタノール９：１、Ｒｆ＝０．８５）、ＩＲ（ＫＢｒ）：２２２０cm^{-1}、１Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ（ｐｐｍ）＝７．４６および７．７６（８Ｈ、ｍ）、８．０７（１Ｈ、ｓ）、８．１６（１Ｈ、ｓ）。

【００７９】

Ｌａｎｇら、米国特許第５，３７６，６６９号明細書に記載された４－［α－４－シアノフェニル）－α－フルオロ－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル］－ベンゾニトリルの調製に関連する全ての開示は、本明細書で参照することにより本明細書に組み込まれる。

【００８０】

上記段落は欧州特許第２３６９４０号明細書、実施例２０ａに言及している。欧州特許第２３６９４０号明細書の米国対応出願は、Ｂｏｗｍａｎ、米国特許第４，７４９，７１

３号明細書である。欧州特許第２３６９４０号明細書（米国対応特許第４，７４９，７１３号明細書）の実施例２０（ａ）により、４－［１－（１，２，４－トリアゾリル）－メチル］－ベンゾニトリルを、米国特許第４，７４９，７１３号明細書の実施例２の手順に従って、ｔｅｒｔ－ブトキシドカリウムおよび４－フルオロベンゾニトリルと反応させ、４－［α－（４－シアノフェニル）－１－（１，２，４－トリアゾリル）－メチル］ベンゾニトリル、融点１８１℃～１８３℃を得ることが述べられている。

【００８１】

米国特許第４，７４９，７１３号明細書の実施例２の手順により以下が提供される。ｔｅｒｔ－ブトキシドカリウム（６１．６ｇ）のジメチルホルムアミド（５００ｍＬ）の懸濁液を撹拌し、－１０℃に冷却し（氷塩浴）、４－（１－イミダゾリルメチル）－ベンゾニトリル（４５．６ｇ）のジメチルホルムアミド（２５０ｍＬ）溶液を、反応温度が０℃未満のままになるように添加する。得られた溶液を、０℃で０．５時間撹拌し、次いで４－フルオロベンゾニトリル（３８．３ｇ）のジメチルホルムアミド（１００ｍＬ）溶液を添加し、一方で、反応温度を５℃未満で保持する。０．７５時間後、反応混合物を十分な３Ｎ塩酸の添加によりｐＨ７に中和し、次いで溶媒のバルクを減圧下で除去する。残留物を水（５００ｍＬ）で希釈し、粗生成物を酢酸エチル（３×２００ｍＬ）中に抽出する。次いで、合わせた抽出物を３Ｎ塩酸（３×１５０ｍＬ）で抽出し、後者の酸抽出物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄した後、溶液を６Ｎ水酸化アンモニウムで塩基性（ｐＨ８）にし、生成物を再び酢酸エチル（３×１５０ｍＬ）中に抽出する。合わせた抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、炭で処理することにより脱色させ、次いで蒸発させて、粗４－［α－（４－シアノフェニル）－１－イミダゾリルメチル］－ベンゾニトリルを油状物として得る。この材料をイソプロパノール（２５０ｍＬ）に溶解し、温かい溶液を、コハク酸（１４．４ｇ）と共に撹拌する。ジエチルエーテル（１００ｍＬ）で希釈し、周囲温度で撹拌すると、ヘミコハク酸塩が分離する。この塩を濾過し、少量の冷たいイソプロパノールで洗浄し、次いで空気乾燥し、４－［α－（４－シアノフェニル）－１－イミダゾリルメチル］－ベンゾニトリルヘミコハク酸塩、融点１４９℃～１５０℃が得られる。ヘミフマル酸塩は、融点１５７℃～１５８℃を有する。

【００８２】

Ｂｏｗｍａｎ、米国特許第４，７４９，７１３号明細書に記載された４－［α－（４－シアノフェニル）－１－（１，２，４－トリアゾリル）－メチル］ベンゾニトリルの調製に関連する全ての開示は、本明細書で参照することにより本明細書に組み込まれる。

【００８３】

[実施例２]

４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリル（ＣＧＰ４７６４５）の低用量カプセル製剤

ＣＧＰ４７６４５含有硬ゼラチンカプセルを、以下のプロセスにより調製する。必要とされる賦形剤を、下記表１に示す最終的な組成物を得るための個々の量、およびＣＧＰ４７６４５原薬を適切な量で秤量する。

【００８４】

次いで、およそ５０％のコーンスターチを適切な容器に充填し、原薬を添加し、次いで残りの５０％のコーンスターチを添加し、２つのトウモロコシデンプンの層に挟まれた原薬を得る。この混合物をブレンドし篩にかけて、原薬（ＤＳ）プレミックスを得る。

【００８５】

残りの賦形剤（微結晶セルロース、噴霧乾燥ラクトース、デンプングリコール酸ナトリウム、およびコロイド状二酸化ケイ素［Ａｅｒｏｓｉｌ（登録商標）２００］）を混合し、篩にかけ、適切な容器に移す。次いで、ＤＳプレミックスを、篩にかけた賦形剤を含む容器に添加し、混合物を一緒にブレンドする。最後に、事前に篩にかけたステアリン酸マグネシウムを、ＤＳを含有するブレンドに添加し、この混合物を再度ブレンドして、最終的なブレンドを得る。最終的なブレンドを、硬ゼラチンカプセルに充填する。

【００８６】

全ての賦形剤が、適切な公定モノグラフ（compendial monograph）（Ｐｈ．　Ｅｕｒ．，　ＮＦ）の要件を満たしている。硬ゼラチンカプセルを、小児用安全ねじ封止蓋を備えたアルミニウム誘導シールを有するＨＤＰＥ瓶中に詰める。

【００８７】

最終的な剤形は、サイズ１または３の、ピンク色の不透明のカプセル中に、白色から黄色がかった粉末を含む硬ゼラチンカプセルである。

【００８８】

【表１】

表 1: 0.1mg、0.5mg、1mg および 10mg 強度の CGP47645 硬ゼラチンカプセルの組成

成分	カプセル毎の量(mg)				
	0.1 mg[1]	**0.1 mg[2]**	**0.5 mg[1]**	**1 mg[2]**	**10 mg[2]**
カプセル内容物					
CGP47645	0.1	0.1	0.5	1.0	10.0
ラクトース一水和物	96.0	192.0	96.0	192.0	175.5
セルロース、微結晶	30.0	60.0	30.0	60.0	50.0
コーンスターチ	14.15	28.4	13.75	27.5	40.0
デンプングリコール酸ナトリウム(A 型)	7.5	15.0	7.5	15.0	15.0
ステアリン酸マグネシウム	1.5	3.0	1.5	3.0	3.0
シリカ、非水コロイド状	0.75	1.5	0.75	1.5	1.5
カプセル充填重量	**150.0**	**300.0**	**150**	**300.0**	**295.0**
空のカプセル殻					
カプセル殻	48.0	76.0	48.0	76.0	76.0
全カプセル重量	**198.0**	**376.0**	**198.0**	**376.0**	**371.0**

[1]サイズ 3 カプセルで充填、[2]サイズ 1 カプセルで充填

【００８９】

[実施例３]

４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリル（ＣＧＰ４７６４５）の単回用量漸増研究

これは、４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリル（ＣＧＰ４７６４５）の単回用量の安全性および忍容性、ＰＫおよびＰＤ効果を評価するための、閉経前および閉経後の女性における無作為化、二重

盲検、プラセボおよび活性制御された単回漸増用量研究であった。６：２のＣＧＰ４７６４５：プラセボに無作為化した８人の閉経後の被験者の８コホートがあり、彼女らは０．０１ｍｇの用量で開始するＣＧＰ４７６４５の単回用量を受け、毒物学上の曝露範囲の限界に達する２０ｍｇを達成した。患者は、０．１ｍｇ、１ｍｇおよび１０ｍｇの原薬を含有する硬ゼラチンカプセルまたは適切な整合するプラセボカプセルのいずれかを受けた。最も低い２つの投薬コホートには、０．０１および０．０３の投薬強度を投薬するためのＣＧＰ４７６４５経口溶液を再構成するために、０．１ｍｇ薬物含有カプセルを使用した（コホート１および２）。

【００９０】

最小中毒量（ＭＴＤ）には達しなかった。妊娠可能性のない８人の閉経前の被験者の単一コホート（コホート９番）が、ＣＧＰ４７６４５を０．１ｍｇまたはプラセボを受け、６：２に無作為化され、最後の１つのコホートが、ＰＤ測定のための内部陽性対照コホートとしてレトロゾール２．５ｍｇを受けた。表３に、この研究から得られた濃度－時間プロファイルの分析に基づくＰＫパラメータを示す。

【００９１】

【表２】

表 2: 閉経後および閉経前の女性における CGP47645 薬物動態

用量	コホート		C_{max} (ng/mL)		T_{max} (時間)	AUC(0-t_{last}) (ng*hr/mL)		$T_{1/2}$ (日)	
(mg)	番号	サイズ	平均	CV (%)	中央値	平均	CV (%)	平均	CV (%)
0.01	1	(n=5)	0.2	21.7	1	1.4	53.2	2.3	127.5
0.03	2	(n=6)	0.4	18.7	0.6	24.1	34.0	16.5	36.0
0.1	3	(n=6)	1.8	13.4	1	123.1	10.7	18.2	10.9
0.3	4	(n=6)	5.1	14.1	1	605.1	49.0	23.5	19.9
1	5	(n=5)	12.8	22.0	1	3201.9	37.2	22.4	38.5
3	6	(n=6)	38.4	17.0	1	10053.0	16.7	25.0	8.4
10	7	(n=6)	123.8	26.4	2	41745.5	17.3	27.3	17.6
20	8	(n=6)	269.8	30.9	2	76731.6	11.4	26.9	16.5
0.1	9	(n=6)	1.7	15.1	1	116.2	17.1	23.5	31.0
2.5	レトロゾール	(n=8)	33.5	27.0	1	1667.7	40.8	2.9	40.7

【００９２】

ＣＧＰ４７６４５は、エストロン、硫酸エストロンおよびエストラジオールの用量比例薬物動態および用量依存阻害を示した。閉経後の女性および閉経前の女性との間で、ＣＧＰ４７６４５薬物動態における違いは観察されなかった。ＣＧＰ４７６４５は０．５～２時間のT_{max}で速やかに吸収され、中央値T_{max}は服用の１時間以内で生じた。C_{max}およびＡＵＣの両方が用量比例法で増加した。ＣＧＰ４７６４５は、１０～３０％の低い被験者間変動、および２３日から２７日の範囲で完全に予想外の長い半減期を示した。

【００９３】

閉経後の女性において、本研究により、０．１ｍｇおよび０．３ｍｇの用量ですでにレトロゾールと少なくとも等しいエストロン抑制を有するＰＤパラメータにおける効力の証拠を示した。閉経後の女性において、一過性のエストロゲン抑制が見られた最も低い単回用量は０．０１ｍｇであり、閉経後の女性において、化学ルミネッセンスまたはラジオイ

ムノアッセイを使用して、最大のエストロゲン抑制を観察した最も低い単回用量は０．１ｍｇであった。

【００９４】

[実施例４]

男性における４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリル（ＣＧＰ４７６４５）の低用量研究

脂肪組織における高レベルのアロマターゼの活性のため低いテストステロンレベル（３００ｎｇ／ｍｌ未満）を持つ肥満男性に、０．００３ｍｇの低さで開始するＣＧＰ４７６４５の用量を与え、次いで漸増した。アロマターゼ酵素を阻害することにより、テストステロンからエストラジオールへの変換が減少することにより、ＣＧＰ４７６４５が循環レベルにおける増加をもたらした。本研究により、０．００３から０．０１ｍｇの間のＣＧＰ４７６４５の用量が、図１で立証される芳香族化経路の阻害において生物学的に活性であることを確認した。

【００９５】

ＰＫ／ＰＤ分析に基づき、アロマターゼ阻害に対するＣＧＰ４７６４５の平均概算IC_{50}およびIC_{90}は、それぞれ０．０３ｎｇ／ｍＬおよび０．２７ｎｇ／ｍＬである。

【００９６】

[実施例５]

女性において組み合わせて使用したときの４，４’－［フルオロ－（１－Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチレン］ビスベンゾニトリル（ＣＧＰ４７６４５）およびＣＯＣの効力の単回用量研究

無作為化、二重盲検、プラセボ制御された、平行グループを、併用経口避妊薬と組み合わせた単回１．０ｍｇ経口用量のＣＧＰ４７６４５が安全であり、薬学動態特性および妊娠の予防における併用経口避妊薬の予測される効力に影響しないかどうかを評価するために研究した。

【００９７】

本研究は４９日スクリーニング期間および４回の連続した２８日（月経）サイクルからなる。

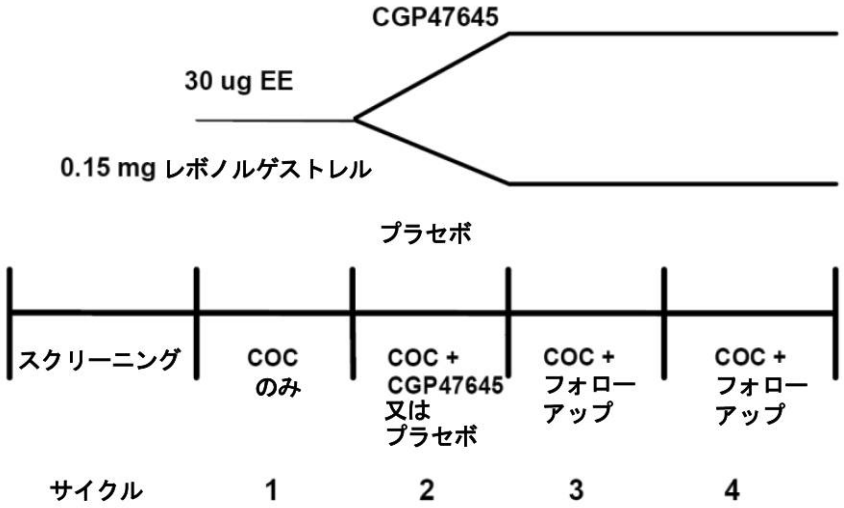
【００９８】

併用経口避妊薬には、３０μｇのエチニルエストラジオールおよび０．１５ｍｇのレボノルゲストレル（Ｓｅａｓｏｎｉｑｕｅ（登録商標））を使用した。Ｓｅａｓｏｎｉｑｕｅ（登録商標）は、設計された経口避妊薬であり、毎日の投与を認可されている。８４個の青緑色のタブレット（３０μｇエチニルエストラジオールおよび０．１５ｍｇレボノルゲストレル）が、１０μｇエチニルエストラジオールを含む７個の黄色のタブレットと共に包装され、ホルモンのない間隔を除いている。

概略図：研究設計

【００９９】

【化２】



【０１００】

１５人の健康な、閉経前の女性において上記に詳細したように投与されたＣＧＰ４７６４５の算術平均血漿中濃度時間プロファイルは、ＣＯＣを共投与せずにＢＧＳ６４９を健康な閉経後の女性に投与した単回用量漸増研究で得られるものと類似した薬物動態パラメータを示した（実施例３）。

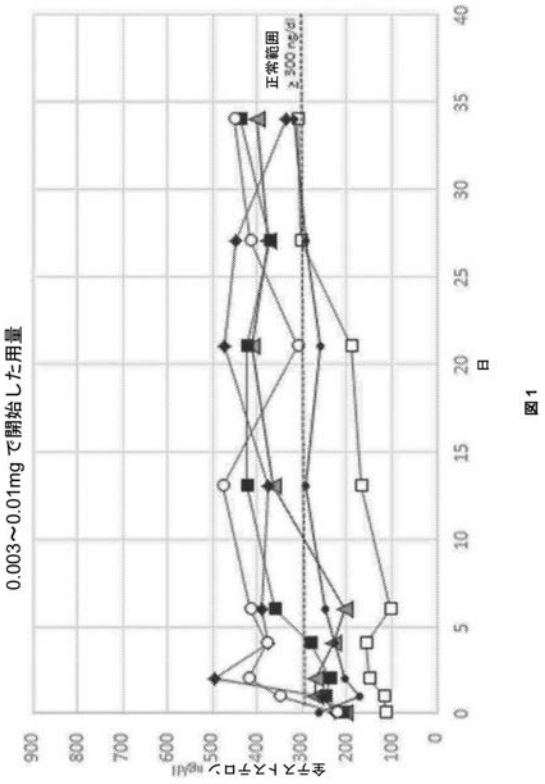
【０１０１】

プラセボ（Ｎ＝１４）または１ｍｇのＣＧＰ４７６４５（Ｎ＝１５）と共にＣＯＣを投与された外科的に不妊の健康な閉経前の女性からの２９日目のエチニルエストラジオール（３０μｇ）およびレボノルゲストレル（０．１５ｍｇ）に対する平均定常状態血漿中濃度時間プロファイルを、それぞれ図２および３に図示する。プラセボまたはＣＧＰ４７６４５のいずれかを投与したとき、エチニルエストラジオールおよびレボノルゲストレル両方の薬物動態プロファイルは類似しているように見える。

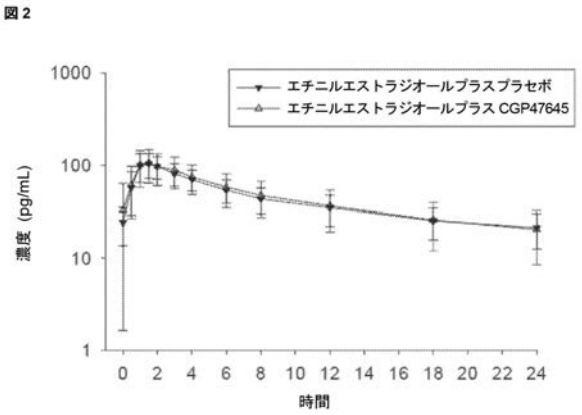
【０１０２】

エチニルエストラジオールおよびレボノルゲストレルを含む、ＣＧＰ４７６４５および連続的に投薬されるＣＯＣは、ＣＯＣの避妊効力に対する任意の悪影響が予測されることなく、安全に共投与され得る。

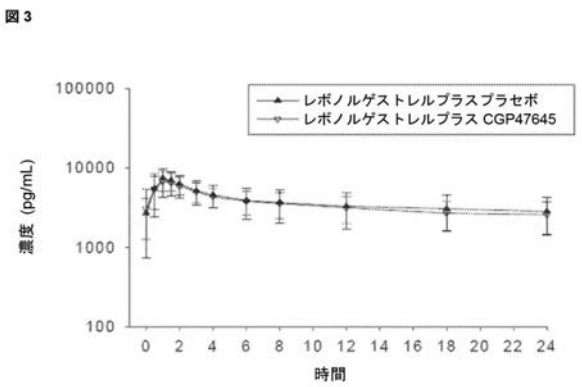
【図１】


正常範囲
≥ 300 ng/dl
0.003～0.01mg で開始した用量
日
図 1

【図２】


図 2
エチニルエストラジオールプラスプラセボ
エチニルエストラジオールプラス CGP47645
濃度 (pg/mL)
時間

【図３】


図 3
レボノルゲストレルプラスプラセボ
レボノルゲストレルプラス CGP47645
濃度 (pg/mL)
時間

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2017/052466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K45/06 A61K9/48 A61K31/4196 A61K31/567 A61P15/00
A61P15/18 A61P35/00
ADD.
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)
A61K

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)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SEAL S L ET AL: "Aromatase inhibitors in recurrent ovarian endometriomas: report of five cases with literature review", FERTILITY AND STERILITY, ELSEVIER SCIENCE INC, NEW YORK, NY, USA, vol. 95, no. 1, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 291.e15-291.e18, XP027563252, ISSN: 0015-0282 [retrieved on 2010-06-25] the whole document ----- -/--	1-29

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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 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	Date of mailing of the international search report
17 October 2017	25/10/2017

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Scheithe, Rupert

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2017/052466

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	AMSTERDAM L L ET AL: "Anastrazole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis", FERTILITY AND STERILITY, ELSEVIER SCIENCE INC, NEW YORK, NY, USA, vol. 84, no. 2, 1 August 2005 (2005-08-01) , pages 300-304, XP027697678, ISSN: 0015-0282 [retrieved on 2005-08-01] the whole document	1-29
Y	US 5 637 605 A (LANG MARC [FR] ET AL) 10 June 1997 (1997-06-10) cited in the application col. 5, l. 39-45; Example 19	1-29
Y	WO 2013/036562 A1 (NOVARTIS AG [CH]; TAYLOR ANN [US]; KLICKSTEIN LLOYD B [US]) 14 March 2013 (2013-03-14) [43] and Example 3	1-29

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2017/052466

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5637605 A	10-06-1997	AT 155130 T	15-07-1997
		AU 649499 B2	26-05-1994
		CA 2057338 A1	13-06-1992
		DE 59108770 D1	14-08-1997
		DK 0490816 T3	22-09-1997
		EP 0490816 A2	17-06-1992
		ES 2104682 T3	16-10-1997
		GR 3024191 T3	31-10-1997
		IE 914312 A1	17-06-1992
		IL 100266 A	14-05-1996
		JP 3133432 B2	05-02-2001
		JP H04300866 A	23-10-1992
		NZ 240925 A	24-02-1995
		PH 30675 A	16-09-1997
		PT 99738 A	31-12-1992
		TW 210334 B	01-08-1993
		US 5227393 A	13-07-1993
		US 5376669 A	27-12-1994
		US 5457209 A	10-10-1995
		US 5637605 A	10-06-1997
		ZA 9109752 B	26-08-1992
WO 2013036562 A1	14-03-2013	AR 087790 A1	16-04-2014
		AU 2012304693 A1	13-03-2014
		AU 2012304694 A1	20-03-2014
		BR 112014004879 A2	14-03-2017
		BR 112014005434 A2	04-04-2017
		CA 2845929 A1	14-03-2013
		CA 2846884 A1	14-03-2013
		CL 2014000552 A1	12-09-2014
		CN 103781476 A	07-05-2014
		CN 103796644 A	14-05-2014
		CY 1118461 T1	12-07-2017
		CY 1118499 T1	12-07-2017
		DK 2753312 T3	13-02-2017
		DK 2753313 T3	13-02-2017
		EP 2753312 A1	16-07-2014
		EP 2753313 A1	16-07-2014
		ES 2613666 T3	25-05-2017
		ES 2613667 T3	25-05-2017
		HR P20170002 T1	24-02-2017
		HR P20170003 T1	10-03-2017
		HU E031435 T2	28-07-2017
		HU E031478 T2	28-07-2017
		IL 231234 A	29-12-2016
		JP 6051467 B2	27-12-2016
		JP 2014526465 A	06-10-2014
		JP 2014528932 A	30-10-2014
		KR 20140058619 A	14-05-2014
		KR 20140071358 A	11-06-2014
		LT 2753312 T	25-01-2017
		LT 2753313 T	10-02-2017
		MX 343902 B	28-11-2016
		NZ 621476 A	26-02-2016
		PE 15842014 A1	13-11-2014
		PL 2753312 T3	30-06-2017
		PL 2753313 T3	31-07-2017
		PT 2753312 T	03-02-2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2017/052466

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		PT 2753313 T	02-02-2017
		RU 2014113334 A	20-10-2015
		RU 2014113575 A	20-10-2015
		SG 2014012132 A	27-06-2014
		SG 10201607503W A	28-10-2016
		TN 2014000059 A1	01-07-2015
		TW 201316987 A	01-05-2013
		US 2014213622 A1	31-07-2014
		US 2014309267 A1	16-10-2014
		US 2016243084 A1	25-08-2016
		UY 34315 A	30-04-2013
		WO 2013036562 A1	14-03-2013
		WO 2013036563 A1	14-03-2013

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 31/57	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/57	
Ａ６１Ｋ 31/569	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/569	
Ａ６１Ｋ 31/585	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/585	

(81)指定国・地域　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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,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

(72)発明者　パーキン，ジャッキー
イギリス国，ダブリュ１ジー　０キューエフ，グレーター　ロンドン，ロンドン，キャヴンディッシュ　プレイス　１，メレオ　バイオファーマ　２　リミテッド内　４ティーエイチ　フロア
(72)発明者　クリックスタイン，ロイド，ビー.
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ　アベニュー　２２０　ノバルティス　インスティチューツ　フォー　バイオメディカル　リサーチ，インコーポレイテッド内

Ｆターム(参考)　4C084 AA19 NA05 NA06 ZA811 ZA862 ZC541 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC60 DA09 DA10 DA13 MA02 MA04 NA05 NA06
ZA81 ZC54 ZC75