

(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2005-516904

(P2005-516904A)

(43) 公表日 平成17年6月9日(2005.6.9)

(51) Int.Cl.⁷

A61K 31/567

A61P 15/18

// C07J 1/00

F I

A61K 31/567

A61P 15/18

C07J 1/00

テーマコード (参考)

4C086

4C091

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2003-546899 (P2003-546899)
 (86) (22) 出願日 平成14年11月26日 (2002.11.26)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年7月9日 (2004.7.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/HU2002/000129
 (87) 国際公開番号 W02003/045397
 (87) 国際公開日 平成15年6月5日 (2003.6.5)
 (31) 優先権主張番号 P01 05173
 (32) 優先日 平成13年11月27日 (2001.11.27)
 (33) 優先権主張国 ハンガリー (HU)

(71) 出願人 596035695
 リチュテル・ゲデオ・ヴェジェーセティ
 ・ジャール・エルター
 ハンガリー、ハー 1103 ブダペスト、
 ジョエムロエイ・ウート 19-21 番
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (72) 発明者 ポール・エフ・ア・ヴァン・ロック
 スイス、ツェーハー 1211 ジェニーヴ
 ア 27、アヴニユ・アッピア 20 番
 (72) 発明者 イレーシュネー・バログ
 ハンガリー、ハー 1222 ブダペスト、
 ガールドニューイ・ウツァ 11 番
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 緊急避妊のための薬学的組成物およびその用量処方

(57) 【要約】

本発明は緊急避妊薬の用量処方、同じ目的のための薬学的組成物、同じ目的の薬学的組成物製造のためのレボノルゲストレルの使用およびこれら薬学的組成物の製法に関する。本発明によれば、有効成分としてレボノルゲストレルを使用する緊急避妊は、性交後 72 時間までにレボノルゲストレル $1.5 \pm 0.2\text{mg}$ を有効成分として含む単回適用量を投与することにより特徴づけられる。本発明によれば緊急避妊用の薬学的組成物は、毎回の用量中、通常、薬学的に慣用されている製剤化促進若しくは製剤供給のための添加物はもとより、既知の賦形剤、希釈剤、香料添加物、着香料および安定化剤との混合物の中にレボノルゲストレル $1.5 \pm 0.2\text{mg}$ のみを有効成分として含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

レボノルゲストレルを有効成分として含む、緊急避妊用の薬学的組成物であって、毎回の用量中、通常、薬学的に慣用されている製剤化促進若しくは製剤供給のための添加物の他、既知の賦形剤、希釈剤、香料添加物、着香料および安定化剤との混合物の中にレボノルゲストレル $1.5 \pm 0.2\text{mg}$ のみを有効成分として含むことを特徴とする組成物。

【請求項 2】

レボノルゲストレルを有効成分として用いる、緊急避妊用のための用量処方であって、性交後 72 時間までにレボノルゲストレル $1.5 \pm 0.2\text{mg}$ を有効成分として含む単回適用量を投与することを特徴とする処方。

10

【請求項 3】

請求項 2 のレボノルゲストレルを有効成分として含む用量処方を用いられる薬学的組成物であって、毎回の用量中、通常、薬学的に慣用されている製剤化促進若しくは製剤供給のための添加物の他、既知の賦形剤、希釈剤、香料添加物、着香料および安定化剤との混合物の中にレボノルゲストレル $1.5 \pm 0.2\text{mg}$ のみを有効成分として含むことを特徴とする組成物。

【請求項 4】

単回適用量の薬学的組成物を製造するためのレボノルゲストレルの使用であって、毎回の用量中、通常、薬学的に慣用されている製剤化促進若しくは製剤供給のための添加物の他、既知の賦形剤、希釈剤、香料添加物、着香料および安定化剤との混合物の中にレボノルゲストレル $1.5 \pm 0.2\text{mg}$ のみを有効成分として含むことを特徴とする組成物製造のための使用。

20

【請求項 5】

単回適用量の薬学的組成物を製造するための方法であって、毎回の用量中、通常、薬学的に慣用されている製剤化促進若しくは製剤供給のための添加物の他、既知の賦形剤、希釈剤、香料添加物、着香料および安定化剤との混合物の中にレボノルゲストレル $1.5 \pm 0.2\text{mg}$ のみを有効成分として含むことを特徴とする組成物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本発明は緊急避妊薬の用量処方、同じ目的のための薬学的組成物、同じ目的の薬学的組成物製造のためのレボノルゲストレルの使用およびこれら薬学的組成物の製法に関する。

【背景技術】

【0002】

是非とも妊娠を避けなければならないときでも、多くの場合性交がなされることはよく知られている。通常の計画的な性交においては望まない妊娠を避けるためのいくつかの器具および薬学的組成物が利用できる。例えば、コンドーム、ペッサリー、子宮内器具および異なった単相型若しくは多相型経口避妊薬である。

【0003】

しかし、非計画的な性交または不完全な避妊を伴った性交の場合はこれら器具は利用不可または不十分な方法でしか利用できず、従って性交の後に避妊のための予防措置をとらなければならない。例えば、女性の場合なら不定期的な性生活者または強姦の被害者である場合であり、または避妊器具、例えばコンドームが損傷していたり、破れていた場合である。これらの場合、受精卵の着床前という、比較的短い期間内に避妊措置を行わねばならないので、これらの方法を緊急避妊と呼んでいる。

40

【0004】

ノルゲストレルまたはレボノルゲストレル、すなわちノルゲストレル[(\pm)-17- β -13-エチル-17-ヒドロキシ-18,19-ジノルプレグン-4-エン-20-イン-3-オン]のD異性体は長い間混合剤の避妊薬として使用されている。例えば、オブラール(OVRAL)と呼ばれる薬学的組成物は1968年に現れたものでエチニル-エストラ

50

ジオール0.05mgとノルゲストレル0.5mgを含む。英国特許1,041,280号は同化活性を有する錠剤、カプセル剤および懸濁剤の製剤を記述し、これらは有効成分としてノルゲストレル5mgを含むが、有効成分の生物学的活性の記載にはエストロゲン拮抗剤としての活性はプロゲステロンの53.7倍でプロゲステロン活性はプロゲステロンと同程度とされている。

【0005】

1970年代には包括的な試験が実施されいくつかのプロゲスチン、なかんずくレボノルゲストレルが定期的な性交後避妊薬としての使用につき試験された。定期的な性交後避妊薬とは、不定期的な性生活を送る女性が計画的に、かつ性交後に薬物を服用することを意味するものである。一日一回用量は150 μ gから1,000 μ gの範囲であった。試験の結果は、レボノルゲストレルの性交後避妊効果は単独で用いられた場合1mgの用量であっても低いことを示した。

10

【0006】

ユズブ (A.A.Yuzpe) およびその共働者はジャーナル・オブ・リプロダクティブ・メディスン (J.Reproductive.Medicine, 13(2), 1974) に、エチニルエストラジオール100 μ gとノルゲストレル1.0mgを含む薬学的組成物を性交後避妊薬として単回投与した試験の結果を報告した。該組成物は避妊措置なしの性交から5日以内に投与した。後になって、その方法が改められた。一方では該組成物の使用可能期間が5日から72時間に短縮された。他方では、最初の投与から12時間後に再投与することにより用量を倍にした[Fertility and Sterility, 28,932-936(1977); ibid.37,508-513(1982); International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 15,133-136(1977)]。この変更は方法の成功を増加させた。

20

【0007】

ユズブ (A.A.Yuzpe) およびその共働者の研究の後、この組み合わせの有効性を立証すべく、他のいくつかの試みがなされた。これらの研究ではエチニルエストラジオールの総量は0.2mgであり、ノルゲストレル2.0mg若しくはレボノルゲストレル1.0mgと組み合わせられた。その研究結果によれば、上記の投与 (ユズブの処方) では以前高用量で使用したエストロゲンよりも副作用は少なかったにもかかわらず、嘔気と嘔吐は依然として比較的高いものであった (それぞれ50%および20%)。これらの副作用はエストロゲン効果であってコンプライアンスを低下させ、その上嘔吐が生じると治療効果も減少する。

【0008】

緊急避妊薬としてのレボノルゲストレルの使用は1990年代に発見された。その研究の成果はかねてより定評のある二つの出版物に報告された[Lancet, 352.428-433(1998); Human Reproduction, 8(3),389-392(1993)]。レボノルゲストレル0.75mgのみを含む錠剤と、エチニルエストラジオール0.1mg+レボノルゲストレル1.0mgを含むユズブ法の併用錠剤の効果について、避妊措置なしの性交から48時間以内そして72時間以内に12時間離してその用量を投与することにより研究された。結果は、レボノルゲストレル0.75mgを含む錠剤二錠の方が、ユズブ処方よりも保護効果が高く、また、レボノルゲストレルのみの投与を受けた女性には副作用が少なかったがこれはエチニルエストラジオールを欠くことによるものであろう。

30

【0009】

性交後避妊剤として使用されるレボノルゲストレルの作用メカニズムについてはいくつかの研究がなされた。ケセル (Keseru) とガルメンデア (Garmendea) は、抗排卵効果の一部は、排卵時と最後の錠剤服用時との間の経過時間に依存し、また一部は適用されたホルモンの量に依存することを示した[Contraception,10,(1974)]。他の著者によれば、排卵阻害の他に他の因子が避妊効果に影響を与え得る[Contraception,63,123-129(2001)]。卵胞期に投与されたレボノルゲストレルは子宮粘膜の増殖活性を減少させるが、一方黄体期においては作用がない[Contraception,39(3),275-289(1989)]。

40

【0010】

投与後2,3時間において観測される、子宮頸部粘膜に対するレボノルゲストレルの効果を示すための試みがいくつかなされた。レボノルゲストレルは、上位生殖管に進入した

50

精子がホルモン吸収後そのほとんど直後に子宮頸部粘膜を肥厚化することを阻害する。レボノルゲストレル400 μ gの投与後、子宮内液のアルカリ化が投与4時間後から始まりおよそ48時間継続する。この効果が精子運動抑制においてある役割を果たしており、結果として避妊効果においても一役買っている[Contraception, 11(1), (1975)]。

【発明の開示】

【0011】

避妊措置なしの性交後72時間以内に12時間間隔で用いられたレボノルゲストレル0.75-0.75mgを含む二つの薬学的組成物が他の場合には起こっていたであろう妊娠の阻止に成功したことをこの研究は示した。その効果は以前世界的に用いられていたユズブ処方よりも有意に効果的であった。エストロゲン成分を欠くため、コンプライアンスや治療効果の減少につながる副作用（嘔気、悪心、嘔吐）の出現頻度はより少なかった。臨床研究の結果は性交後の処置の開始が早いほど効果も高いことを示した。しかしながら、経験によると、もしも女性が指示に正しく従おうとするならば、12時間後の第二の錠剤服用が極端に不便な時間（例えば午前3時）になるのを避けるために、彼女らはしばしば最初の錠剤服用を遅らせた。研究結果は、二つの用量の12時間間隔という処方箋がコンプライアンスを低下させることを示した。統計結果によれば、大多数の女性達は第二の服用を最初の服用の12 - 16時間後に行っていた[Lancet, 352, 428-433(1998)]。

10

【0012】

性交後避妊剤として使用されるレボノルゲストレルの作用メカニズムについての研究結果は、その抗排卵作用が重要な意義を有することを示した。文献[Contraception, 63, 126-129(2001)]によると、抗排卵作用は総効果のおよそ42%であり、その他は子宮頸部粘膜、精子の移動、卵管中の受精卵の輸送、子宮内粘膜と着床等の効果の寄与である。抗排卵効果の一部は適用されたホルモン量に依存し、また一部は排卵予想と薬物投与の間の経過時間に依存する。このことは12時間間隔の重要性を支援するように思われる。

20

【0013】

上記の事実に従って、緊急避妊剤として性交後の72時間以内にレボノルゲストレル0.75mgを12時間間隔で二度服用することは合理的と思われた。にもかかわらず、我々は72時間以内に二つの用量を同時に適用し、12時間間隔の不便性を取り除くための可能性を研究した。驚いたことに、有効成分としてレボノルゲストレル0.75mgの二回用量を同時投与してもその効力は低下しないことがわかった。

30

従って、本発明の目的は緊急避妊薬の用量処方とこの処方適用のための薬学的組成物である。本発明に従った処方は、有効成分としてレボノルゲストレル 1.5 ± 0.2 mgのみを含む薬学的組成物を、避妊措置なしの性交後72時間以内に女性に対して単回投与する。本発明の更なる目的は上記処方を実施するのに必要な投与量単位である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

上記の処方を実施するために必要な用量単位は錠剤、液剤が可能であり、さらに例えば錠剤としてフィルム被覆錠、被覆錠、カプセル、丸剤または散剤が可能である。凍結乾燥アンブル剤 - 可能な液体組成物を溶液中で調製するもの - もまた含まれる。液体組成物は例えば注射又は注入用の溶液とすることができる。

40

本発明に従った処方の有効性を以下の治験においてレボノルゲストレル0.75-0.75mgを12時間あけて投与する既知の処方と比較した。

【0015】

無作為の二重盲目多施設多国籍治験において避妊措置なしの性交後72時間以内に1356名の女性が伝統的な方法でレボノルゲストレル0.75-0.75mgを12時間間隔で投与を受け、一方、別の1356名がレボノルゲストレル 1.5 ± 0.2 mgの単回投与を受けた。伝統的な方法で処置を受けた群の妊娠率は1.77%、単回投与の他の群は1.47%であった。いわゆる回避率（この数字は、そうでなければ妊娠したであろう場合の何%が該処置により妊娠を回避できたかを示す）は伝統的な方法の場合77.3%、他方の場合は81.9%であった。このデータは統計的な有意差は証明できないものの、単回投与処置の優位性

50

を支持する。治験の結果は、レボノルゲストレル0.75mgの二倍を含む単一錠により、少なくとも既知の処方と同程度に効果的にそうでなければ妊娠したであろう場合の妊娠を回避できることを証明した。

【0016】

望ましくない副作用の評価において、悪心の発現率は伝統的処方の群において14.5%であり、一方単回投与の群では13.7%であった。嘔吐の発現率は両方の群において1.4%であった。新処方ではまたエストロゲン成分を欠くことによる有利な点があり、悪心、吐き気、嘔吐の発現率が明らかに低かった。他の副作用（下痢、疲労、めまい、頭痛、乳房の圧痛、下腹部痛）もまた有意な差はなかった。生理不順の発現率はレボノルゲストレル1.5mgの投与または0.75mgの二回投与のいずれによっても増加しなかった。両群において生理不順の発現率は30.9%であった。

10

【0017】

比較研究の結果は驚くべきことに、避妊措置なしの性交後72時間以内に投与した場合、レボノルゲストレル 1.5 ± 0.2 mgの単回投与が、この有効成分の量を12時間間隔で二度に分けて投与された場合と同様の成功率でそうでなければ妊娠したであろう場合の妊娠を回避させることを示す。しかしながら、単回投与は女性のコンプライアンスを高め誤用の可能性を減少させる。副作用に関しては、レボノルゲストレルのみを含む、緊急避妊のための既知の二回投与組成物と同程度の有利さを示す。

本発明を以下に示すが、決してこれらに限定されるものではない。

【実施例1】

20

【0018】

各錠あたり下記の組成を有する、総重量100mgの錠剤が製造される。

レボノルゲストレル	1.5mg
親水性コロイド状二酸化ケイ素	0.5mg
トウモロコシデンプン	23.5mg
馬鈴薯デンプン	0.5mg
タルク	2.5mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg
乳糖一水和物	70.5mg

【0019】

30

流動化造粒装置中で、乳糖一水和物およびトウモロコシデンプンの粉末混合物中に計算量の有効成分を加えて均一化するか、又はアルコールおよび/またはアルコールとクロロホルムの混合物中に該有効成分を溶解して上記乳糖一水和物およびトウモロコシデンプンの粉末混合物（内部相を形成）上に噴霧することにより、上記組成の錠剤を製造する。

その後、一部のトウモロコシデンプンより調製した造粒液を該混合物中に噴霧し、該流動床を通風下で固化する。乾燥と並行して造粒を行う。必要な場合には、得られた造粒物に親水性コロイド状二酸化ケイ素、タルクおよびステアリン酸マグネシウム（外部相を形成）を追加して混合し、再造粒を行ってから均一混合物より打錠して錠剤を製造する。

【実施例2】

【0020】

40

各錠あたり下記の組成を有する、総重量100mgの錠剤が製造される。

レボノルゲストレル	1.5mg
親水性コロイド状二酸化ケイ素	0.5mg
タルク	0.5mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg
ポリビニルピロリドン（ポリビノダムK-30）	2.5mg
クロスカルメローゼ ナトリウム	4.0mg
乳糖一水和物	40.0mg
微結晶性セルロース	50.0mg

【0021】

50

混練造粒装置中で、乳糖－水和物および微結晶性セルロースの粉末混合物中に計算量の有効成分を加えて均一化するか、又はアルコールおよび／またはアルコールとクロロホルムの混合物中に該有効成分を溶解して上記乳糖－水和物および微結晶性セルロースの粉末混合物（内部相を形成）上に噴霧することにより、上記組成の錠剤を製造する。

その後、PVP-K30より調製した造粒液を加えて練合し生成物を造粒する。湿った造粒物を再造粒して流動化装置中又は真空マイクロ波乾燥機中で乾燥する。クロスカルメローゼ、ナトリウム、親水性コロイド状二酸化ケイ素、タルクおよびステアリン酸マグネシウム（外部相を形成）を上記の造粒物に加えて、均一混合物から打錠して100mgの錠剤を製造する。

【実施例3】

10

【0022】

各錠あたり下記の組成を有する、総重量100mgの錠剤が製造される。

レボノルゲストレル	1.5mg
微結晶性セルロース	50.0mg
親水性コロイド状二酸化ケイ素	0.5mg
アルファ化デンプン	4.0mg
超アモリペクチン	3.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg
乳糖－水和物	40.0mg

タンク又は容器の均一化装置中でステアリン酸マグネシウムを除く上記の粉末混合物を均一化し、その後ステアリン酸マグネシウムを加えて該粉末混合物を最終的に均一化する。その後、該均一粉末混合物から打錠して100mgの錠剤を製造する。

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/HU 02/00129
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/565		
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 7 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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	OF FERTILITY REGULATION T F O P M: "Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception" LANCET, XX, XX, vol. 352, no. 9126, 8 August 1998 (1998-08-08), pages 428-433, XP004265510 ISSN: 0140-6736 See "Protocol"	1-5
--- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 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 19 February 2003		Date of mailing of the international search report 26/02/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cattell, James

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International:	Application No
PCT/HU	02/00129

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	VON HERTZEN H ET AL: "Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial" LANCET, XX, XX, vol. 360, no. 9348, 7 December 2002 (2002-12-07), pages 1803-1810, XP004397554 ISSN: 0140-6736 See "Methods" and "Discussion" -----	1-5

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 カタリン・コマーンディ

ハンガリー、ハー - 1 1 1 1 ブダペスト、ベルトラン・ラヨシュ・ウツァ 2 4 番

(72)発明者 ラースロー・ネメシュ

ハンガリー、ハー - 1 1 4 1 ブダペスト、ボニハーディ・ウツァ 9 8 番

(72)発明者 ジョルト・サボー

ハンガリー、ハー - 2 1 4 1 チェメル、チャロガーニュ・ウツァ 3 3 番

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 DA09 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA52 NA05

NA10 ZA86 ZC11

4C091 AA01 BB05 CC01 DD01 EE07 FF01 GG01 HH01 JJ01 KK01

LL01 MM04 NN01 PA03 PA05 PA09 PB02 QQ01