

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 10 月 28 日 (28.10.2004)

PCT

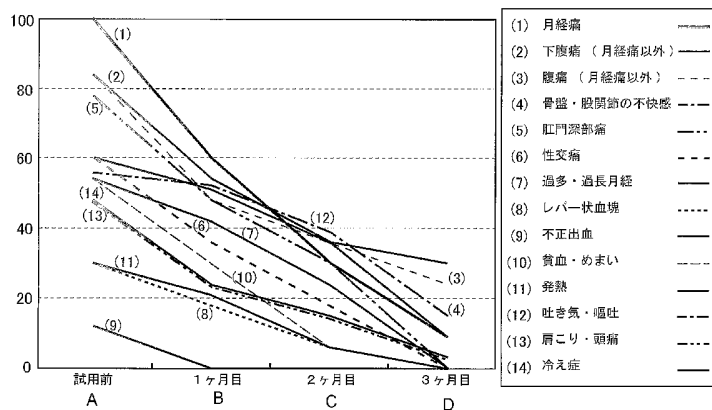
(10) 国際公開番号
WO 2004/091635 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/765, (72) 発明者; および
A61P 15/00, 35/00, 5/24, 7/06 (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 友常 秀明 (TOMOTSUNE, Hideaki) [JP/JP]; 〒2350041 神奈川県横浜市磯子区栗木一丁目 2 0 番 1 0 号 Kanagawa (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005326
- (22) 国際出願日: 2004 年 4 月 14 日 (14.04.2004) (74) 代理人: 飯塚 信市 (IIZUKA, Shin-ichi); 〒1600022 東京都新宿区新宿一丁目 1 1 番 1 3 号 慶應堂御苑ビル 4 階 飯塚国際特許事務所 Tokyo (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (30) 優先権データ:
特願 2003-109507 2003 年 4 月 14 日 (14.04.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社 ユウコーエンタープライズ (YUUKO ENTERPRISE CO., LTD) [JP/JP]; 〒1690072 東京都新宿区大久保二丁目 1 3 番 4 号 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: REMEDY FOR ENDOMETRIOSIS AND GYNECOLOGIC DISEASES

(54) 発明の名称: 子宮内膜症及び婦人科疾患の治療薬



A...BEFORE TRIAL
B...MONTH 1
C...MONTH 2
D...MONTH 3
(1)...MENSTRUAL PAIN
(2)...LOWER ABDOMINAL PAIN (EXCLUDING MENSTRUAL PAIN)
(3)...ABDOMINAL PAIN (EXCLUDING MENSTRUAL PAIN)
(4)...UNPLEASANTNESS IN PELVIS/HIP JOINT
(5)...DEEP ANAL PAIN
(6)...COITAL PAIN
(7)...HYPERMENORRHEA/PROLONGED MENSTRUATION
(8)...LIVER-LIKE HEMORRHAGE
(9)...ABNORMAL HEMORRHAGE
(10)...ANEMIA/VERTIGO
(11)...FEVER
(12)...NAUSEA/VOMITION
(13)...STIFFNESS IN SHOULDER/HEADACHE
(14)...HYPERSENSITIVITY TO COLD

(57) Abstract: It is intended to provide a remedy for gynecologic diseases with little side effects. A remedy for gynecologic diseases characterized by containing, as the active ingredient, a mixture of cyclic and/or linear poly-L-lactic acids which is obtained by heating L-lactic acid in a nitrogen gas atmosphere under reduced pressure to thereby dehydrate and condense the same.

(57) 要約: 副作用の少ない婦人科疾患治療薬を提供すること。L-乳酸を、窒素ガス雰囲気中で減圧及び昇温することによって脱水縮合することにより得られる、環状及び/又は直鎖状のポリL-乳酸混合物を有効成分として含有することを特徴とする婦人科疾患治療薬。



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 補正書・説明書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

子宮内膜症及び婦人科疾患の治療薬

5 技術分野

この発明は、子宮内膜症等の婦人科疾患に好適な婦人科疾患治療薬に係り、特に服用時の副作用が少ない婦人科疾患治療薬に関する。

背景技術

10 子宮内膜症は月経血の逆流などが要因で子宮以外の場所に子宮内膜細胞ができるために起こるとされている。外性子宮内膜症は、骨盤腔内に出血が起きたり細胞が癒着するため血液の循環も悪くなりがちであり、このため痛み、更年期障害様症状、便秘、肩こりなどの諸症状が見られる。

15 90%以上の女性の腹膜には子宮内膜症予備状態が存在するとの報告もあるが、腹膜に子宮内膜症予備状態がある女性のほとんどは免疫系・内分泌系・脳神経系などの制御により子宮内膜症の発症が防御され、発症するのは月経のある女性のうちの10%程度である。しかしながら、近年以下に述べるような様々な要因により子宮内膜症の患者が増加して
20 いる。

1. 外因性要因：人工化学物質の内分泌攪乱作用（ダイオキシン類・PCBなど約70種類の物質）・胎児期・乳児期・母乳・日常摂取による被爆・三大生体調整システムを直撃するストレス

2. 内因性要因：人工化学物質解毒酵素遺伝子の欠損・ガン抑制遺
25 伝子の欠損

3. 社会的要因：ライフスタイル変化・月経経験回数の増加・卵巣

表皮細胞の取り込みリスク

4. その他未解明の要因

子宮内膜症は非常に治りにくい疾病であり、治療法としては手術療法と薬物療法がある。手術療法では、妊娠を希望する患者の場合は病巣だけを削り取り子宮や卵巣を残すという手術が行われることもあるが、異常細胞は周囲の細胞と癒着していることが多く術後数ヶ月から1年ほどで再発する症例が多い。即ち、子宮内膜症を完治させるには閉経を待つか、子宮・卵巣を全摘出するかのいずれかしかない。このため、閉経までの期間が長い場合や、妊娠を希望する場合には薬物療法を中心に治療を行うのが一般的である。薬物療法には、1. 偽閉経療法と2. 偽妊娠療法がある。いずれの治療法に用いる薬剤も、一時的に月経を止め、それにより子宮内膜症を進行させない、もしくは軽減させるというものである。

このような薬物療法に用いる治療薬としては、例えば、GnRHアンタゴニスト、ダナゾール、中用量ピル、低用量ピルなどがある。GnRHアンタゴニストは、卵巣機能を抑制することにより子宮内膜症の進行を抑える薬剤である。（特開2002-326960号公報（請求項1，20）参照。）ダナゾールは、子宮内膜症の病巣に直接働きかける治療薬である。（特開2002-356447号公報（請求項1，18）参照。）ピルは、一般的に避妊目的で用いられる薬剤であるが、排卵と子宮内膜の増殖を抑えることから子宮内膜症の進行を抑える目的でも用いられることがある。（特開平10-036373号公報（請求項1，26）参照。）

しかしながら、いずれの療法に用いる薬剤も副作用が大きく患者に多大な負担を強いるものである。先に述べた薬剤の内、GnRHアンタゴニストは、低エストロゲン状態を作り偽閉経状態を作り出すため、ほて

り、めまいなどの更年期障害に似た症状や骨量低下などの副作用が見られる。ダナゾールは、肝機能障害、血栓症などの強い副作用や、体重増加、音声変化などの影響があり、服用期間も制限される。中用量ピルは、血栓症、嘔気、頭痛、体重増加、乳房腫脹などの副作用が見られる。低
5 用量ピルでは中用量ピルほどの重い副作用ではないものの、同様の不調が認められる。

以上のように一般的な子宮内膜症治療薬は、副作用が起きない程度の投与量ではほとんど効果が見られず、また治療薬の投与を中止した場合には子宮内膜症が再発する確率も非常に高いというものである。

10 本発明は上述の点に着目してなされたものであり、その目的とするところは、副作用の少ない婦人科疾患治療薬を提供することにある。

また、本発明の他の目的とするところは、副作用の少ない子宮内膜症治療薬を提供することにある。

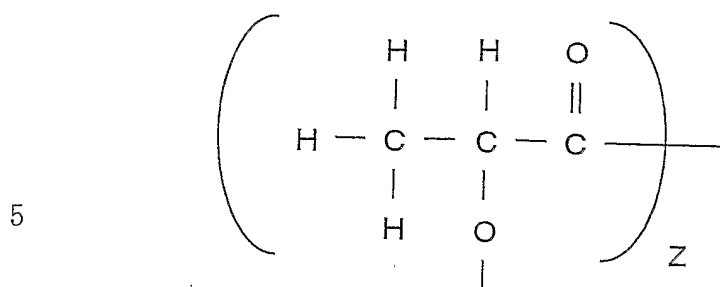
この発明のさらに他の目的並びに作用効果については、以下の記述を
15 参照することにより、当業者であれば容易に理解されるであろう。

発明の開示

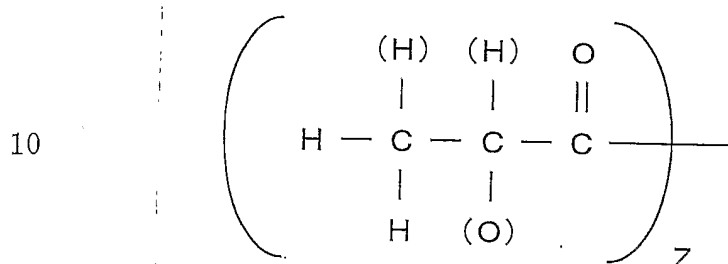
上記の目的を達成するために、本発明の婦人科疾患治療薬は、L-乳酸を、窒素ガス雰囲気中で減圧及び昇温させることによって脱水縮合す
20 ることにより得られる、環状及び／又は直鎖状のポリL-乳酸混合物を有効成分として含有するものである。

ここで、「環状及び／又は直鎖状のポリL-乳酸混合物」とは、L-乳酸を加熱縮合することにより得られる化合物のことであり、環状ポリL-乳酸化合物の一般式は化1に、鎖状ポリL-乳酸化合物の一般式は
25 化2にそれぞれ示されている。尚、化1及び化2において z は縮合度である。

[化 1]



[化 2]



ここで「婦人科疾患」としては、月経困難症、月経異常、子宮筋腫、
 15 卵巣嚢腫、子宮内膜症、乳ガン、子宮ガン、卵巣ガンなどの女性特有の
 疾病、これら疾病の不随症状や治療の副作用、更には女性ホルモンなど
 の影響で特に女性に発現しやすい更年期障害、貧血、冷え性なども含む。

そして、このような構成によれば、身体の免疫力を高めることにより
 婦人科疾患に効果があり、婦人科疾患の諸症状を和らげることができる
 婦人科疾患治療薬が得られる。本治療薬には、一般の治療薬のような副
 20 作用がないため、軽度の症状の場合でも気軽に用いることができる。

前記婦人科疾患治療薬において、前記婦人科疾患が子宮内膜症であつ
 てもよい。このような構成によれば、子宮以外の異所で成長した子宮内
 膜細胞のエネルギー産生を阻害することにより子宮内膜細胞の肥厚を押
 しとどめることができ、治療薬自体による副作用のない子宮内膜症治療
 25 薬が得られる。また、本治療薬は身体の免疫力を調節する作用も有し、
 これにより腹痛や腰痛などの随伴症状も緩和される。

本発明の婦人科疾患治療薬は、L-乳酸を、窒素ガス雰囲気中で段階的減圧及び昇温によって脱水縮合することにより得られる、環状及び／又は直鎖状のポリL-乳酸混合物を有効成分として含有するものである。

本発明の好ましい実施の形態においては、婦人科疾患治療薬は、有効成分として環状及び／又は直鎖状のポリL-乳酸混合物を80重量%以上含有するものであってもよい。

このような構成によれば、1回当たりの治療薬摂取分中の有効成分含有率が高い婦人科疾患治療薬が得られ、少ない摂取量でも十分な量の有効成分を摂取できる。

10 本発明の好ましい実施の形態においては、婦人科疾患治療薬は、1日分の服用量中に環状及び／又は直鎖状のポリL-乳酸混合物4800mg以上含有するものであってもよい。

このような構成によれば、婦人科疾患治療薬の1日の摂取量中に十分な量の環状及び／又は直鎖状のポリL-乳酸混合物が含まれているため、
15 婦人科疾患に対する効果が得られる。

本発明の好ましい実施の形態においては、婦人科疾患治療薬の有効成分として含まれる環状及び／又は直鎖状のポリL-乳酸混合物は、縮合度が3～19の範囲のものであってもよい。

このような構成によれば、婦人科疾患治療薬の有効成分として、環状及び／又は直鎖状のポリL-乳酸混合物の中でも特に抗腫瘍効果の高い画分を含むことから、婦人科疾患に対して高い効果を有する婦人科疾患治療薬が得られる。

図面の簡単な説明

25 第1図は、本治療薬投与試験の各症状毎の結果を示した表（その1）である。

第2図は、本治療薬投与試験の各症状毎の結果を示した表（その2）である。

第3図は、各症状毎の合計点数の推移を表したグラフである。

第4図は、全症状の合計点数の推移を表したグラフである。

5

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明の好適な実施の一形態を添付図面を参照しながら詳細に説明する。

先に述べたように、本発明に係る婦人科疾患治療薬は、L-乳酸を、窒素ガス雰囲気中で減圧及び昇温にすることによって脱水縮合することにより得られる、環状及び／又は直鎖状のポリL-乳酸混合物を有効成分として含有するものである。そして、このような構成により、身体の免疫力を高める効果を有し、副作用もない婦人科疾患治療薬が実現されるものである。また、子宮内膜細胞の肥厚を押しとどめる効果と免疫力を高める効果を有し、子宮内膜症の治療に好適な婦人科疾患治療薬である。

15

[子宮内膜症に対してポリL-乳酸が効果的な理由]

本発明において婦人科疾患治療薬の有効成分として用いたポリL-乳酸は、様々な疾病に効果を有し、特に各種ガンに顕著な効果を有するものである。ポリL-乳酸には、ガンなどの悪性細胞のアポトーシスを促進する効果、生体内の諸現象の調節物質として作用する効果、顕著な鎮静効果が有ることが生物実験の結果として確認されている。

20

ポリL-乳酸がガンに対して顕著な効果を有するのは、（1）ガン細胞のエネルギー産生を阻害して自滅へと追い込む、（2）身体の免疫力を向上させることにより病状が改善する、という理由によるものと推測されている。本発明者らは、子宮内膜症がガンと同様に異形細胞の増殖が原因

25

宮内膜症に対しても効果を有するのではないかと推測した。

子宮内膜症では、マクロファージの異常活性により、細胞の増殖・分化・アポトーシスなどを調整する微量化学物質であるサイトカインが分泌増加されており、腹腔内環境が悪化している。更に、疼痛の原因の一つであるプロスタグランジンを増加しており、その一方で、生体の免疫系を司り病巣の発育を抑制するNK細胞が減少している。ポリL-乳酸は、サイトカインなどの生理活性物質の迷走や暴走を防いで免疫機能を調整することにより症状が軽減するものと推測される。

子宮内膜症に伴う疼痛は、日常生活を悪化させることは当然であるが、子宮内膜症における東洋医学的見解としての「瘀血（おけつ）」は、一種の骨盤腔内鬱血であり、血行つまり血液循環の異常さらに血液内の赤血球酸素運搬役であるヘモグロビンから酸素解離を促し、血液中酸素供給力を高め、それによる生体本来の防御機能・治癒能力を増強することが必要と思われる。

酸素解離には2・3-BPG（2・3-ビスホスグリセリン酸）が関与しているとされるが、ポリL-乳酸は、この物質の増加を促し、またポリL-乳酸の赤血球変態能（血管の太さに赤血球サイズを合わせて、血流をスムーズにするサイズ調整能力）増強作用の証明から末梢血管に至るまで、広く血流を改善して、組織・臓器の機能改善に繋がると解される。

20 [製法]

ポリL-乳酸は、L-乳酸を窒素ガス雰囲気中で段階的に減圧及び昇温を行い脱水縮合することにより得られるものであり、加熱温度や加熱時間等の条件により様々な縮合度の環状及び／又は直鎖状のポリL-乳酸混合物が得られる。ポリL-乳酸混合物は、環状のポリL-乳酸化合物と鎖状のポリL-乳酸化合物が混在した状態で得られる。

本願において婦人科疾患治療薬の原料として用いるポリL-乳酸の縮合

度は特に限定しないが、抗腫瘍効果の高い縮合度 15～19 のポリ L-乳酸混合物が含まれていることが望ましく、縮合度 5～14 のポリ L-乳酸混合物も含まれていれば尚良い。先に述べたように、子宮内膜症はガンと同様に異形細胞の増殖が原因であるから、抗腫瘍効果の高い縮合度 15～19 の画分や、縮合度 5～14 の画分は、子宮内膜症に対しても高い効果を有すると予測される。

本発明に係る婦人科疾患治療薬においては、上記手順により得られた環状及び／又は直鎖状のポリ L-乳酸混合物をそのまま経口摂取用の治療薬として用いても良いが、服用しやすくする為に乳糖やトレハロースなどの甘味料、乳酸カルシウムなどの強化剤、香料、保存料などを添加しても良い。また、賦形剤、バインダー、などを加えて錠剤としたり、カプセルに詰めて用いても良い。

本発明に係る婦人科疾患治療薬においては、有効成分として、環状及び／又は直鎖状のポリ L-乳酸混合物を 80 重量%以上含有していることが好ましく、85 重量%含有していればより良い。製品中の有効成分の含有量が少なすぎると、十分な効果を得るために治療薬を多量に摂取しなければならず、利用者が治療薬の服用を苦痛に感じる可能性がある。

また、剤型にもよるが、本発明に係る婦人科疾患治療薬の 1 回当たりの服用量は 2～6 g 程度が好ましく、1 日当たりの服用回数は 2～3 回程度であることが望ましい。1 回当たりの服用量が多すぎたり、1 日当たりの服用回数が多すぎたりすると、利用者が治療薬の服用を苦痛に感じる可能性があり、あまり好ましくない。

本発明に係る婦人科疾患治療薬においては、1 日当たりの服用量中に環状及び／又は直鎖状のポリ L-乳酸混合物が 4800 mg 以上含まれていることが望ましい。1 日当たりの治療薬摂取量が少なすぎると、婦人科疾患治療薬の効果が十分に得られない可能性がある。

[実施例]

以下において、本願にかかる治療薬の投与試験結果を説明する。本願はこれにより特定されるものではない。

[治療薬の製造]

- 5 L-乳酸500mlをセパラブルフラスコに入れ、窒素ガス雰囲気中で反応を行った。145℃で3時間加熱し、更に150mmHgに減圧して3時間加熱した後、3mmHgの155℃で3時間、最後に3mmHgの185℃で1.5時間加熱することにより、反応生成物であるポリL-乳酸を得た。得られたポリL-乳酸は100℃に保ち、エタノール100ml
- 10 1に続いてメタノール400mlをそれぞれ滴下した後、放冷し、これを更にメタノール500ml中に加え、よく攪拌して静置した後、濾過して精製し、その濾液を減圧乾燥してアセトニトリルに溶解し、全量を200ml（原液）とした。前記の原液を、予め平衡化した逆相ODSカラム（TSK gel ODS-80TM）にかけ、0.01M塩酸を含む3
- 15 0%、50%及び100%アセトニトリル（pH2.0）で溶離し、100%溶出面分を得た。この溶出面分について質量分析を行ったところ、縮合度3～19の環状ポリL-乳酸化合物と縮合度3～19の直鎖状ポリL-乳酸化合物とが混在していることがわかった。

- 上記手順により得られた粉末状のポリL-乳酸混合物に、強化剤（乳酸
- 20 カルシウム）と甘味料（トレハロース）を加えることにより、子宮内膜症及び婦人科疾患の治療薬が得られる。

[投薬実験について]

- 試験対象：外性子宮内膜症患者10名（年齢22～35歳、平均28.2歳）。全員既往手術経験なく、月経困難症（強度症状のある者6名、中
- 25 等度症状のある者4名）と診断されたが特に治療を受けていない。

投与量：1日に3g×2包服用、3ヶ月継続（総服用量540g）

投与期間：3ヶ月間（多剤併用なし）

試用に当たって前例問診・内診・画像診など型のごとく施行し、子宮腺筋症・卵巣チョコレート嚢腫を認めず、外性子宮内膜症と診断の上、患者への説明を十分行い、同意を得た10症例である。

5 〔評価方法〕

各症状について、強度の症状：10点、中等度の症状：6点、軽度の症状：3点、症状が消失：0点の評点をそれぞれ与え、試用前、試用後1ヶ月、試用後2ヶ月、試用後3ヶ月の合計4回について患者に評価をしてもらった。症状が重い患者が多いほど点数は高くなり、逆に症状が軽減されると点数は低下する。この評点方法に基づいて、本治療薬投与試験の各症状毎の結果を示した表が第1図及び第2図に示されている。第1図には「月経痛」、「月経痛以外の下腹部痛」、「月経痛以外の腰痛」、「骨盤痛と不快感、股関節違和感」、「肛門深部痛・腰掛時の突上げ」、「性交痛」、「過多・過長月経」の各症状の評価結果が、第2図には「レバー状・膜状血塊」、「不正出血」、「貧血、めまい」、「発熱」、「吐気、嘔吐」、「肩こり、頭重、頭痛」、「冷え性（特に下肢）」の各症状の評価結果が、それぞれ示されている。

10

15

第1図、第2図を参照すると、いずれの症状・不快感についても投与開始前と使用後3ヶ月目とでは明かな効果が見られ、特に疼痛についての症状軽減～消失が顕著である。

20

例えば、「月経痛」の項を見ると、本治療薬の投与試験前には10人の被験者全てが強度の月経痛を抱えていたが（合計100点）、1ヶ月目中等度（合計60点）、2ヶ月目には軽度に低下し（合計30点）、3ヶ月が経過した時点で半数以上が月経痛は消失したと回答している（合計9点）。

25

他の各症状も軒並み改善しており、本治療薬投与開始前と3ヶ月後でそ

れぞれ以下のような変化が見られた。

- 「月経痛以外の下腹部痛」 84点→30点（－54点）
「月経痛以外の腰痛」 84点→24点（－60点）
「骨盤痛と不快感、股関節違和感」 60点→9点（－51点）
5 「肛門深部痛・腰掛時の突上げ」 78点→0点（－78点）
「性交痛」 60点→0点（－60点）
「過多・過長月経」 54点→0点（－54点）
「レバー状・膜状血塊」 30点→0点（－30点）
「不正出血」 12点→0点（－12点）
10 「貧血、めまい」 54点→0点（－54点）
「発熱」 30点→0点（－30点）
「吐気、嘔吐」 56点→15点（－41点）
「肩こり、頭重、頭痛」 48点→3点（－45点）
「冷え性（特に下肢）」 48点→3点（－45点）
15 特に、「肛門深部痛・腰掛時の突上げ」、「性交痛」、「過多・過長月経」、「レバー状・膜状血塊」、「不正出血」、「貧血、めまい」、「発熱」の各症状については、10人の被験者全てが3ヶ月目には消失したと回答している。また、「肛門深部痛・腰掛時の突上げ」、「性交痛」については比較的早期からの症状軽減～消失が認められる。
20 投与試験結果の各症状毎の合計点数の推移を表したグラフが第3図に、全症状の合計点数の推移を表したグラフが第4図にそれぞれ示されている。第3図に示したグラフによれば、いずれの症状についても投与期間が長くなるほど症状が軽減～消失の傾向を示しており、グラフが右肩下がりになっていることがわかる。また、第4図に示したグラフによれば、投与期間
25 が長くなる程合計点数が下がり、総合的に改善されていることがわかる。
尚、第1図～第4図は、被験者自身の感想を数値化したものであるが、

臨床的な所見からも改善の結果が見られている。例えば、内診によるダグラス窩、画像診断による病巣部の状態についても試用後の変化は症状とほぼ並行して好転の傾向を認めた。他の種々の症状についても、ある程度の軽減や消失を試用後に認めた。また、本薬剤投与を行った後には、従前の
5 薬剤のような副作用は特に認められず、臨床的検査値でも異常な数値は認められなかった。

先に述べたように、本薬剤は、（１）ガン細胞のエネルギー産生を阻害して自滅へと追い込む、（２）身体の免疫力を向上させることにより病状が改善する、という二つの理由から子宮内膜症及び婦人科疾患に対して効果
10 を発揮するものと推測される。しかしながら、目に見えるほどの「免疫力の改善」は短期で発現するものではないし、子宮内膜症自体も治癒に時間のかかるものであり、相当期間長期に亘って薬剤投与と観察を行うことによりはっきりとした効果が知見されるものと推測される。

今回の投与試験に際しては、全ての被験者について１日当たり 3 g × 2
15 包（１日当たり 6 g）の投与量で試験を行ったが、投与量を増やして例えば１日当たり 3 g × 3 包（１日当たり 9 g）の投与量にした場合更なる効果が認められるかもしれない。

薬剤の投与前には嘔気・嘔吐を訴える者がかなり存在していたが、試用
3 ヶ月後には明らかに減少していた。また、頭重・頭痛、冷え性なども軽
20 減～消失が見られ、骨盤腔内鬱血が改善されたからであると推測される。

以上述べたように、外性子宮内膜症患者へ本薬剤を投与することにより、子宮内膜症による種々の症状及び障害に対してある程度の効果が認められた。特に、疼痛の緩和については顕著な効果が認められ、本薬剤投与による副作用も特に見られなかった。

以上の説明で明らかなように、本発明に係る婦人科疾患治療薬は、身体の免疫力を高めることにより婦人科疾患全般とその諸症状を和らげることができる。また、一般の治療薬のような副作用がないため軽度の症状の場合でも気軽に用いることができる。

- 5 また、本発明に係る子宮内膜症治療薬は子宮以外の異所で成長した子宮内膜細胞のエネルギー産生を阻害することにより子宮内膜細胞の肥厚を押しとどめることができる。また、身体の免疫力を調節することにより腹痛や腰痛などの随伴症状が緩和され、副作用もない。

請 求 の 範 囲

1. L-乳酸を、窒素ガス雰囲気中で減圧及び昇温させることによって脱水縮合することにより得られる、環状及び／又は直鎖状のポリ L-乳酸混合物を有効成分として含有することを特徴とする婦人科疾患治療薬。
5
2. 前記婦人科疾患が子宮内膜症であることを特徴とする請求の範囲第 1 項に記載の婦人科疾患治療薬。
3. 有効成分として、環状及び／又は直鎖状のポリ L-乳酸混合物を
10 80 重量%以上含有することを特徴とする請求の範囲第 1 項又は第 2 項に記載の婦人科疾患治療薬。
4. 1 日分の服用量中に、環状及び／又は直鎖状のポリ L-乳酸混合物を 4800 mg 以上含有することを特徴とする請求の範囲第 1 項～第 3 項のいずれかに記載の婦人科疾患治療薬。
- 15 5. 環状及び／又は直鎖状のポリ L-乳酸混合物の縮合度が 3～19 の範囲であることを特徴とする請求の範囲第 1 項～第 4 項のいずれかに記載の婦人科疾患治療薬。

補正書の請求の範囲

[2004年8月26日(26.08.04)国際事務局受理：出願当初の請求の範囲
1及び3-5は補正された；出願当初の請求の範囲2は取り下げられた；
新しい請求の範囲6，7が加えられた。(1頁)]

1. (補正後) L-乳酸を、窒素ガス雰囲気中で減圧及び昇温させること
によって脱水縮合することにより得られる、環状及び／又は直鎖状の
5 ポリL-乳酸混合物を有効成分として含有する、ことを特徴とする子宮
内膜症治療薬。
2. (削除)
3. (補正後) 有効成分として、環状及び／又は直鎖状のポリL-乳酸
混合物を80重量%以上含有する、ことを特徴とする請求の範囲第1項
10 に記載の子宮内膜症治療薬。
4. (補正後) 1日分の服用量中に、環状及び／又は直鎖状のポリL-
乳酸混合物を4800mg以上含有する、ことを特徴とする請求の範囲
第1項又は第3項のいずれかに記載の子宮内膜症治療薬。
5. (補正後) 環状及び／又は直鎖状のポリL-乳酸混合物の縮合度が
15 3～19の範囲である、ことを特徴とする請求の範囲第1項、第3項～
第4項のいずれかに記載の子宮内膜症治療薬。
6. (補正後) ポリL-乳酸混合物には、縮合度15～19のポリL-
乳酸混合物が含まれている、ことを特徴とする請求の範囲第5項に記載
の子宮内膜症治療薬。
- 20 7. (補正後) ポリL-乳酸混合物には、縮合度5～14のポリL-乳
酸混合物がさらに含まれていることを特徴とする請求の範囲第6項に記
載の子宮内膜症治療薬。

条約第 19 条 (1) に基づく説明書

請求の範囲第 1 項は、本発明に係る治療薬が子宮内膜症治療薬であることを明確にした。請求の範囲第 3 項は、本願に係る子宮内膜症治療薬には、環状及び／又は直鎖状のポリ L-乳酸混合物が 80 重量%以上含まれているということを明確にしている。請求の範囲第 4 項は、本願に係る子宮内膜症治療薬の一日分の服用量中には、環状及び／又は直鎖状のポリ L-乳酸混合物が 4800 mg 以上含まれているということを明確にしている。請求の範囲第 5 項は、本願に係る子宮内膜症治療薬には縮合度が 3～19 の環状及び／又は直鎖状のポリ L-乳酸混合物が含まれていることを明確にしている。請求の範囲第 6 項は、本願に係る子宮内膜症治療薬には縮合度が 15～19 のポリ L-乳酸混合物が含まれていることを明確にしている。請求の範囲第 7 項は、本願に係る子宮内膜症治療薬には縮合度が 5～14 のポリ L-乳酸混合物が含まれていることを明確にしている。

引用例のうち、W002/060457、W001/54705、W003/007937、JP2002-356433、JP6-336427、JP5-310581、JP2001-139476、JP10-130153、JP9-227388、W003/039560は、子宮内膜症への効果について言及されていない。JP2004-155670では子宮内膜症に対する効果について多少述べられているが、子宮内膜症に効果的な縮合度の範囲などについてはふれられていない。

1 / 4

第 1 図

症 状	試用前 評点	試用後 1 ヶ月評点	試用後 2 ヶ月評点	試用後 3 ヶ月評点
月経痛	10点×10例 (100点)	6点×10例 (60点)	3点×10例 (30点)	3点×3例 0点×7例(9点)
月経痛以外の 下腹部痛	10点×6例 6点×4例(84点)	6点×8例 3点×2例(54点)	6点×2例 3点×8例(36点)	3点×10例 (30点)
月経痛以外の 腰痛	10点×6例 6点×4例(84点)	6点×6例 3点×4例(48点)	6点×2例 3点×8例(36点)	3点×8例 0点×2例(24点)
骨盤痛と不快感 股関節違和感	6点×10例 (60点)	6点×7例 3点×3例(51点)	6点×2例 3点×8例(36点)	3点×3例 0点×7例(9点)
肛門深部痛・ 腰掛時の突上げ	10点×6例 6点×2例 3点×2例(78点)	6点×6例 3点×4例(48点)	3点×10例 (30点)	0点×10例 (0点)
性交痛	10点×6例 *不明×4例 (60点)	6点×6例 *不明×4例 (36点)	3点×6例 *不明×4例 (18点)	0点×6例 *不明×4例 (0点)
過多・過長 月経	6点×8例 3点×2例(54点)	6点×4例 3点×6例(42点)	6点×4例 0点×2例(24点)	0点×10例 (0点)
小計(1)	520点	339点	210点	72点

注1) 0点は症状が消失

注2) * = 不明(性交を否定した症例)

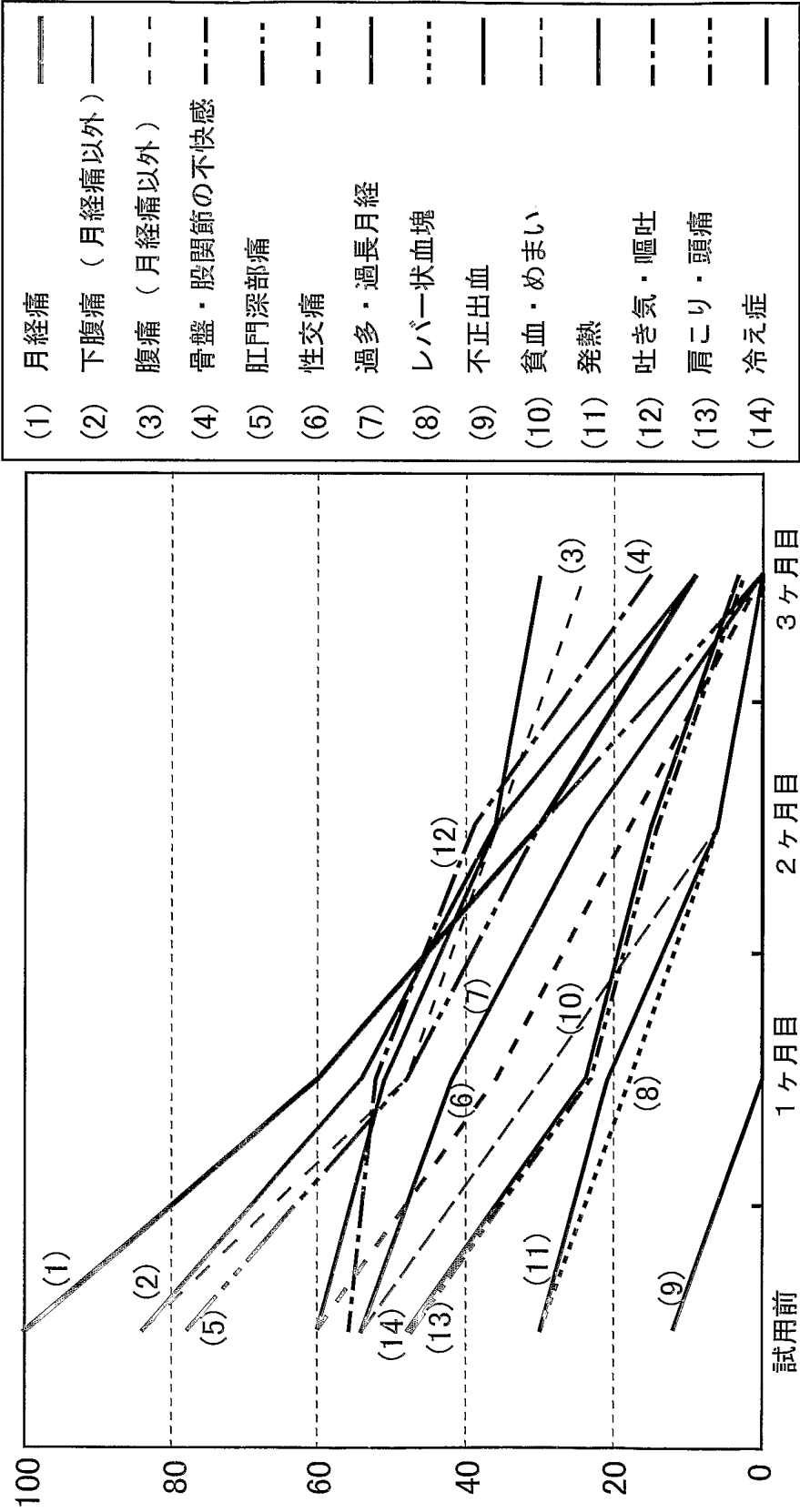
2 / 4

第 2 図

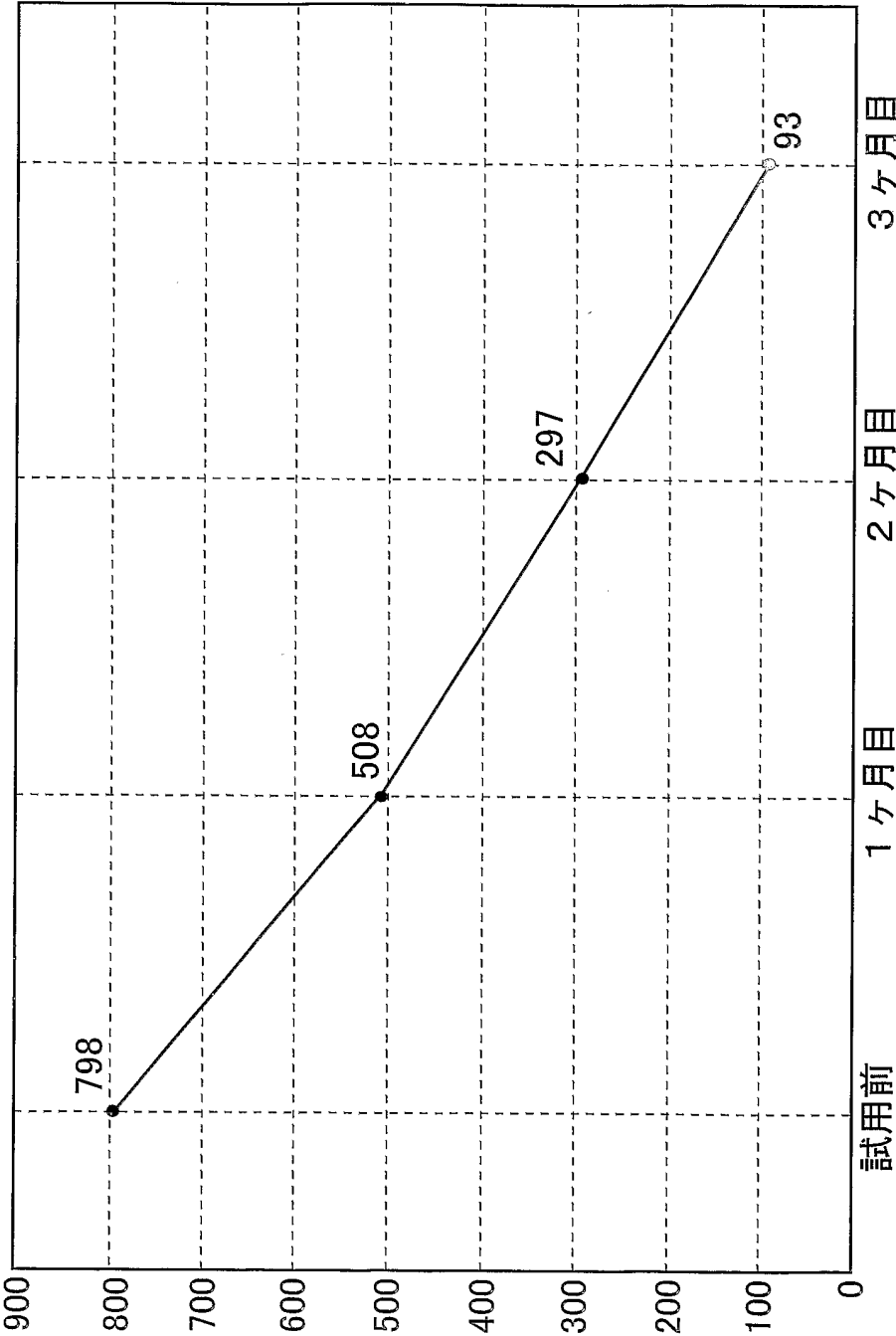
症 状	試用前 評点	試用後 1 ヶ月評点	試用後 2 ヶ月評点	試用後 3 ヶ月評点
レバー状 膜状血塊	6点×3例 3点×4例 0点×3例(30点)	3点×6例 0点×4例(18点)	3点×2例 0点×8例(6点)	0点×10例 (0点)
不正出血	3点×4例 0点×6例(12点)	0点×10例 (0点)	0点×10例 (0点)	0点×10例 (0点)
貧血・めまい	6点×8例 3点×2例(54点)	3点×10例 (30点)	3点×2例 0点×8例(6点)	0点×10例 (0点)
時に発熱	6点×3例 3点×4例 0点×3例(30点)	3点×7例 0点×3例(21点)	3点×2例 0点×8例(6点)	0点×10例 (0点)
時に吐気・嘔吐	10点×2例 6点×6例 0点×2例(56点)	10点×1例 6点×7例 0点×2例(52点)	6点×6例 3点×1例 0点×3例(39点)	3点×5例 0点×5例(15点)
肩こり・頭重 頭痛	6点×6例 3点×4例(48点)	3点×8例 0点×2例(24点)	3点×5例 0点×5例(15点)	3点×1例 0点×9例(3点)
冷え性 (特に下肢)	6点×6例 3点×4例(48点)	3点×8例 0点×2例(24点)	3点×5例 0点×5例(15点)	3点×1例 0点×9例(3点)
小計(2)	278点	169点	87点	21点

注1) 0点は症状が消失

第 3 図



第 4 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005326

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/765, A61P15/00, A61P35/00, A61P5/24, A61P7/06

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)

Int.Cl.⁷ A61K31/765, A61P15/00, A61P35/00, A61P5/24, A61P7/06

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)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/060457 A1 (Amato Pharmaceutical Products Ltd.), 08 August, 2002 (08.08.02), Full text; particularly, Claims; pages 7 to 9, 15 & EP 1362594 A1 & NO 200303324 A & KR 2003070137 A & AU 2002225462 A1	1-5
X	WO 01/54705 A1 (Amato Pharmaceutical Products Ltd.), 02 August, 2001 (02.08.01), Full text; particularly, Claims; pages 5 to 7, 12, 13 & EP 1250928 A1 & US 20030083368 A1 & AU 200128813 A	1,3-5

☒ 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 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
11 June, 2004 (11.06.04)

Date of mailing of the international search report
29 June, 2004 (29.06.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005326

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/007937 A1 (Amato Pharmaceutical Products Ltd.), 30 January, 2003 (30.01.03), Full text; particularly, Claims; pages 4, 5, 13, 14 & EP 1417964 A1	1, 3-5
X	JP 2002-356433 A (Amato Pharmaceutical Products Ltd.), 13 December, 2002 (13.12.02), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0016], [0022], [0039] (Family: none)	1, 3-5
X	JP 6-336427 A (Global Art Kabushiki Kaisha), 06 December, 1994 (06.12.94), Full text; particularly, Claims; Par. No. [0039] (Family: none)	1, 3-5
X	JP 5-310581 A (Koken Kabushiki Kaisha), 22 November, 1993 (22.11.93), Full text; particularly, Claims; Par. No. [0039] (Family: none)	1, 3-5
X	JP 2001-139476 A (Yoichiro NAGASU), 22 May, 2001 (22.05.01), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0039] to [0043] & EP 1103263 A2 & AU 200071566 A & CA 2325667 A & CN 1296818 A & KR 2001051662 A & NZ 508121 A	1, 3-5
X	JP 10-130153 A (Kabushiki Kaisha Shumeido), 19 May, 1998 (19.05.98), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0035] to [0037] (Family: none)	1, 3-5
X	JP 9-227388 A (Tetsuro NAGASU), 02 September, 1997 (02.09.97), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0036] to [0038] (Family: none)	1, 3-5
P, X	JP 2004-155670 A (Yoichiro NAGASU), 03 June, 2004 (03.06.04), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0023], [0030] to [0032], [0034], [0042], [0043] & WO 2004/039794 A1	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005326

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03/039560 A1 (Amato Pharmaceutical Products Ltd.), 15 May, 2003 (15.05.03), Full text (Family: none)	1, 3-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K31/765, A61P15/00, A61P35/00, A61P5/24, A61P7/06		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K31/765, A61P15/00, A61P35/00, A61P5/24, A61P7/06		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/060457 A1 (天藤製薬株式会社) 2002.08.08, 全文、特に、請求の範囲、第7-9頁、第15頁 & EP 1362594 A1 & NO 200303324 A & KR 2003070137 A & AU 2002225462 A1	1-5
X	WO 01/54705 A1 (天藤製薬株式会社) 2001.08.02, 全文、特に、請求の範囲、第5-7, 12, 13頁 & EP 1250928 A1 & US 20030083368 A1 & AU 200128813 A	1, 3-5
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 11.06.2004	国際調査報告の発送日 29.6.2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 新 留 素 子	4 P 2939
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 03/007937 A1 (天藤製薬株式会社) 2003. 01. 30, 全文、特に、請求の範囲、第4, 5, 13, 14頁 & EP 1417964 A1	1, 3-5
X	JP 2002-356433 A (天藤製薬株式会社) 2002. 12. 13, 全文、特に、特許請求の範囲、[0016], [0022], [0039]段落 (ファミリーなし)	1, 3-5
X	JP 6-336427 A (グローバルアート株式会社) 1994. 12. 06, 全文、特に、特許請求の範囲、[0039]段落 (ファミリーなし)	1, 3-5
X	JP 5-310581 A (興研株式会社) 1993. 11. 22, 全文、特に、特許請求の範囲、[0039]段落 (ファミリーなし)	1, 3-5
X	JP 2001-139476 A (長主陽一朗) 2001. 05. 22, 全文、特に、特許請求の範囲、[0039]-[0043]段落 & EP 1103263 A2 & AU 200071566 A & CA 2325667 A & CN 1296818 A & KR 2001051662 A & NZ 508121 A	1, 3-5
X	JP 10-130153 A (株式会社主命堂) 1998. 05. 19, 全文、特に、特許請求の範囲、[0035]-[0037]段落 (ファミリーなし)	1, 3-5
X	JP 9-227388 A (長主哲朗) 1997. 09. 02, 全文、特に、特許請求の範囲、[0036]-[0038]段落 (ファミリーなし)	1, 3-5
P X	JP 2004-155670 A (長主陽一朗) 2004. 06. 03, 全文、特に、特許請求の範囲、[0023], [0030]-[0032], [0034], [0042], [0043]段落 & WO 2004/039794 A1	1-5
P X	WO 03/039560 A1 (天藤製薬株式会社) 2003. 05. 15, 全文 (ファミリーなし)	1, 3-5