

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年5月16日 (16.05.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/38159 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/58, A61P 15/00 (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 玉岡有告
(TAMAOKA, Yukoku) [JP/JP]; 〒152-0004 東京都目黒区鷹番1丁目8番13号 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/09764
- (22) 国際出願日: 2001年11月8日 (08.11.2001) (74) 代理人: 高柳昌生(TAKAYANAGI, Masau); 〒103-8405
東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウエル
ファーマ株式会社 知的財産部 Tokyo (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): CA, JP, US.
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (30) 優先権データ:
特願 2000-343759
2000年11月10日 (10.11.2000) JP 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱
ウエルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA
CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府大阪市
中央区平野町二丁目6番9号 Osaka (JP).
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。

(54) Title: REMEDIES FOR ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

(54) 発明の名称: 子宮内膜増殖症治療剤

(57) Abstract: Intrauterine preparations for endometrial hyperplasia, in particular heterotypical endometrial hyperplasia, containing danazol. Because of being administered directly to the uterine cavity, these preparation have a high safety with relieved side effects. For the convenience in taking out, such a preparation can be provided with a string. It is also possible that danazol is released from the other end of the string too, thereby exposing the uterus externally and internally to danazol.

(57) 要約:

子宮内膜増殖症、特に異型子宮内膜増殖症に対する、ダナゾールを含む
有する子宮腔内投与用製剤である。

子宮腔内に直接投与するため副作用が軽減され、安全性の高い製剤を
提供できる。また取り外すときの便宜を考えひもを取り付けることが可
能である。さらに、ひもの他端からもダナゾールを放出させ子宮内外か
らダナゾールを曝露することも可能である。



WO 02/38159 A1

明 細 書

子宮内膜増殖症治療剤

技術分野

本発明は、子宮内膜増殖症治療を目的としたダナゾール含有子宮腔内投与用製剤に関する。

背景技術

ダナゾールは乳腺症や子宮内膜症の経口治療薬として広く用いられている薬物である。また子宮内膜症の治療を目的としてダナゾールを非経口投与するための製剤、例えば子宮腔内および腔内投与製剤についても既に知られている（特開平1-221318号公報）。

しかしながら、これらはいずれもダナゾールを子宮内膜症患者にダナゾールを適用するものであり、本発明が目的としている子宮内膜増殖症に対するダナゾールの有効性については何ら開示されていない。

一方、産科と婦人科、1992年11号（143）1747-1754ページには子宮内膜増殖症に対するダナゾール療法の有効性について報告されている。

しかしながら、この報告はダナゾールを経口投与した場合について評価しているだけである。また、ここでは「異型増殖症に対してはダナゾール療法は期待できない」と論じられている。

ここで、子宮内膜症と子宮内膜増殖症について説明する。子宮内膜症とは、子宮内膜様組織が本来の正常な位置（「本来とは異なる位置」の誤記であると考えられる。）、すなわち子宮腔内面以外の組織や臓器などに、異所性（例えば、卵巣や骨盤腹膜など）に存在し増生するために生じる

病態をいう。一方、子宮内膜増殖症とは、卵巣機能異常、エストロゲン剤投与、エストロゲン産生腫瘍などの場合にしばしばみられ、組織学的に内膜腺はその数を増し不規則な形態を示す。子宮体癌取扱い規約では異型の程度により、子宮内膜増殖症、子宮内膜異型増殖症に分け、また腺の形態により、単純型（嚢胞性腺）増殖症、複雑型（腺腫性）増殖症および異型増殖症に分けている。また国際臨床進行期分類における子宮体癌0期では異型増殖症と上皮内腺癌を同義的に扱っている（日本産婦人科学会編、産科婦人科用語解説集第2版、1997年、76－77ページ、金原出版）。

言い換えれば、子宮内膜症は子宮内膜（様）組織自体は正常であるが、正常ではない場所で子宮内膜様組織が発育する病態をいう。子宮内膜増殖症は子宮内膜組織自体に異常（内膜腺がその数を増し不規則な形態となっている。）が認められるが、子宮内膜組織は正常な場所（子宮）で増殖する病態をいう。

さらに、癌との関係で見ると、子宮内膜症が癌化する可能性はほとんどないが、子宮内膜増殖症が癌化する可能性は単純型増殖症1.1%、複雑型増殖症3.5%、単純型異型増殖症8.3%、複雑型異型増殖症21.4%と報告している文献（日本産科婦人科学会雑誌、1999年9月344－345ページ）がある。

この様に子宮内膜組織自体に異常が生じていること、また癌化する可能性があることから子宮内膜増殖症は子宮内膜症と明確に区別される病態であるということが出来る。

現在のところ子宮内膜増殖症、特に異型増殖症に対する有効な薬剤は存在せず、かかる薬剤を提供することが望まれていた。

発明の開示

本発明者らは、ダナゾールを含有する子宮腔内投与用製剤を用いることで、子宮内膜増殖症の症状が改善されることを見出し、本発明を完成した。本発明の要旨は以下の通りである。

1. ダナゾールおよび製薬学的に許容される担体からなる子宮内膜増殖症用の子宮腔内投与用製剤。
2. ダナゾール50～1000mg、シリコンゴムおよび界面活性剤を含む上記子宮腔内投与用製剤。
3. ダナゾール放出量が50～1500 μg /日の範囲に維持されている上記子宮腔内投与用製剤。
4. 子宮内膜増殖症が異型子宮内膜増殖症である上記子宮腔内投与用製剤。
5. 子宮腔内投与用製剤の形状がリング様、“T”字様または“7”字様形状である上記子宮腔内投与用製剤。
6. 子宮腔内投与用製剤にひもが取り付けられている上記子宮腔内投与用製剤。
7. 上記子宮腔内投与用製剤であって、子宮腔内投与用製剤に取り付けられたひもの他端からもダナゾールを放出する子宮腔内投与用製剤。

ダナゾールとは化合物名を17 α -2,4-プレグナジエン-20-イノ[2,3-d]イソキサゾール-17-オール(17 α ,2,4-pregnadien-20-yno[2,3-d]isoxazol-17-ol)といい、様々な商品名で販売されている。本発明で使用するダナゾールは販売会社を問わない。

本発明の子宮腔内投与用製剤(以下、本発明製剤という。)は子宮腔内における局所投与に適した通常使用されている形状であればよく、リング形状、非リング形状とすることができる。リング形状の具体例としては太田リング様が、そして非リング形状としては、“T”字様または“7”字様のものが挙げられる。

また、本発明製剤は患者の子宮腔内に一定期間挿入しておくが、挿入しておく必要が無くなれば除去しなければならない。このときの便宜を考え、本発明製剤にはひもを取り付けることも可能である。すなわち、このひもを引っ張ることにより、容易に本発明製剤を子宮腔内から除去することが出来る。つまり、本発明で定義されるひもとは、本発明製剤を子宮腔内から除去することができるものであれば、形状、材質等特に限定はされない。本発明で用いるひもの材質としては、例えば木綿、ポリエチレン、ナイロン等をあげることができる。

本発明製剤においては、上記ひもの他端からもダナゾールを放出させることが可能である。これにより、子宮腔内からだけでなく、子宮の外側からもダナゾールを曝露するという効果が得られる。このような一例としては、本発明製剤に取り付けられたひもの他端に、さらにダナゾールを含有した小豆大の基剤を取り付けることなどが挙げられる。

本発明製剤におけるダナゾールの含量は約50～約1000mg、好ましくは約100～約500mgである。基剤は医療用として認可されている高分子化合物が使用でき、シリコンゴム等が好ましい。また、必要に応じて界面活性剤を使用することができる。使用できる界面活性剤としてはグリセリンやエステル型界面活性剤が挙げられ、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(Tween 80)が好ましい。

また本発明製剤からのダナゾール放出量は約50～約1500 μ g/日、好ましくは約100～約750 μ g/日、より好ましくは約250～約300 μ g/日となるようにする。

図面の簡単な説明

第1図は未使用(a)、子宮腔内で6ヶ月使用後(b)および子宮腔内で12ヶ月使用後(c)の本発明リングから生理食塩水中へのダナゾー

ル放出の経時変化を示す図である。第2図は異型を伴わない子宮内膜増殖症患者の治療前(A)および治療後(B)の子宮内膜組織像を示す写真である。第3図は異型子宮内膜増殖症患者の治療前(A)および治療後(B)の子宮内膜組織像を示す写真である。第4図は経口投与した場合と本発明リングを用いて子宮腔内投与した場合の血清ダナゾール値を示す図である。第5図は本発明で用いるダナゾール含有子宮腔内リングの一態様を示す上面図(A)および側面図(B)である。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を用いて本発明をより詳細に説明するが、以下の実施例は本発明を限定するものではない。ダナゾールは市販されているダナゾール(商品名:ボンゾール(三菱ウェルファーマ社製))を使用した。

実施例1(本発明製剤)

シリコンゴム(一液型RTVゴム;信越化学社製(品名KE44T))を基剤として300mgのダナゾール、界面活性剤としてポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(Tween 80)25 μ lを添加し、外径2.3cm、内径1.2cm、厚み3.5mmのリング(リング重量1.24g)を作成した。

実施例2(本発明製剤2)

長さ12cmの木綿糸を滅菌し、半分に折って6cmとした後、一端を300mgのダナゾール、界面活性剤としてポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(Tween 80)25 μ lを添加したシリコンゴム(一液型RTVゴム;信越化学社製(品名KE44T))に練り混み、外径2.3cm、内径1.2cm、厚み3.5mmのリング(リング重量1.24g)とした後、糸の另一端を15mgのダナゾール、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(Tween 80)2

μ l を添加したシリコンゴム（一液型 R T V ゴム；信越化学社製（品名 K E 4 4 T））6 0 0 m g に練り混み小豆大とした。

実施例 3（本発明製剤から生理食塩水中へのダナゾールの放出）

実施例 1 で作成した本発明製剤から生理食塩水へのダナゾールの放出パターンを、未使用並びに子宮内で 6 ヶ月及び 1 2 ヶ月使用後の本発明製剤を用いて、高速液体クロマトグラフィーで経時的に 3 0 日間測定した。測定は島津モデル LC-10 液体クロマトグラフで、紫外線吸収光度計（波長：2 8 5 n m）および RiChrosorb Si 60 カラム、移動相として n-ヘキサン・エタノール混合液（2 4：1）を用いて行った。その結果本発明製剤からのダナゾール放出量は、2 5 0 ~ 3 0 0 μ g / 日の範囲に維持されていることが判明した（図 1 参照）。

実施例 4（子宮内膜増殖症患者に対する臨床試験）

子宮内膜の生検により子宮内膜増殖症と診断された 9 名の女性患者が、本臨床研究に登録された。初回来院時、全患者が不正子宮出血を訴え、2 名は月経困難および長期の月経期を併発し、5 名は月経過多を併発していた。9 名の患者のうち 8 名は子宮内膜増殖症と診断され、1 名は子宮内膜異型増殖症と診断された。生検試料は月経期（子宮内膜増殖期または分泌期）に関係なく採取した。本発明製剤を 3 ないし 1 2 ヶ月間子宮の中に挿入して患者を治療し、本発明製剤除去時に、増殖症に対するダナゾールの直接作用を評価する目的で、8 名の患者の子宮内膜試料を生検により採取した。1 例の子宮内膜異型増殖症では、本発明製剤を 3 ヶ月に 1 回交換し、各交換時に採取した子宮内膜試料それぞれについて、組織病理学的検査を行った。表 1 に、各患者の病理学的所見を要約した。

本発明製剤を用いて治療を行ったところ、全患者で臨床症状が改善し、本発明製剤挿入後 1 ヶ月以内に不正子宮出血が止まった。全患者の子宮内膜の組織病理学的所見から、本発明製剤に起因すると思われる子宮内

膜腺の萎縮が4名に、偽脱落膜間質の変化が3名に認められ、あるいは、
分泌期として正常な周期の子宮内膜への改善が4名に認められた。

表 1

患者 年齢	来院時症状	来院時所見	投与期間 (月)	異常出血停止 までの日数	治療後の所見
1 51	不正子宮出血 過多月経	子宮内膜増殖症	6	8	線維化を伴う慢性子宮内膜炎
2 36	不正子宮出血 過多月経 月経困難症	子宮内膜増殖症	12	8	分泌中期
3 37	不正子宮出血 過多月経	子宮内膜増殖症	7	14	分泌期
4 51	不正子宮出血	子宮内膜増殖症	4	28	子宮内膜腺萎縮、偽脱落膜化
5 24	不正子宮出血 過多月経 月経困難症	子宮内膜増殖症	3	20	偽脱落膜化、腺萎縮
6 51	不正子宮出血	子宮内膜増殖症	4	13	子宮内膜萎縮、偽脱落膜化
7 41	不正子宮出血	子宮内膜増殖症	4	14	分泌後期、偽脱落膜化
8 31	不正子宮出血 過多月経	子宮内膜増殖症	3	14	分泌期、腺萎縮
9 53	不正子宮出血	異型子宮内膜増殖症	9	9	肉芽組織、異型増殖症無し、 子宮内膜再生

第2図に、9名の子宮内膜増殖症患者の内1名の組織病理学的所見を示す。この患者は本発明製剤を用いる治療開始前に2ヵ月間にわたる長期の子宮出血があり、超音波検査法で示された子宮内膜の肥厚（15mm）や子宮内膜生検によって増殖症と診断された。

この患者に対し3ヶ月間本発明製剤による治療を施したところ、子宮出血が本発明リング挿入から20日後に止まった。不正子宮出血の停止は治療中維持され、本発明製剤除去後には正常な月経期が始まった。治療前に採取した子宮内膜試料（第2図A）では、子宮内膜増殖症に特徴的なバックトゥーバック アピランス（back-to-back appearance）やスイスチーズ様パターンが認められたのに対し、治療後採取した子宮内膜試料（第2図B）ではこれらが消失していた。

また、1名の異型子宮内膜増殖症患者における治療前の組織病理学的所見では、異型子宮内膜増殖症に特徴的な、核のクロマチン増量、核小体の腫大、細胞の大小不同、腺管の癒合増殖像、腺管の不規則の浸潤像、著しい乳頭状構造が認められたが、3ヶ月治療後には上皮再生変化、偽脱落膜化および腺萎縮が示され子宮内膜増殖症の所見は認められず（第3図B）、本発明製剤による治療開始から9ヶ月経過した後においても異型増殖症は再発していなかった。

産業上の利用可能性

本発明製剤は子宮内膜増殖症に対して著効を示すことが明らかにされた。また異型増殖症に対しても有効であることが判明した。ここで注目すべきはダナゾールが抗癌作用を発揮（異型増殖症は子宮体癌0期と同義）していることである。

さらに本発明製剤を用いる場合の利点は、子宮内膜は本発明製剤により放出された極めて大量のダナゾールに曝露されるが、血清中ダナゾー

ル濃度は著しく低い(第4図)(エンドメトリオーシス研究会会誌、1996年Vol. 17、61-64ページ)ため、副作用がほとんどないということである。すなわち、経口投与されたダナゾールは血液によって肝臓に運ばれ、そこで代謝されることにより肝不全を引き起こすおそれがあり、また別の側面からダナゾールは血栓塞栓症を引き起こすおそれがあるが、本発明製剤を用いた場合これらを心配する必要がない。

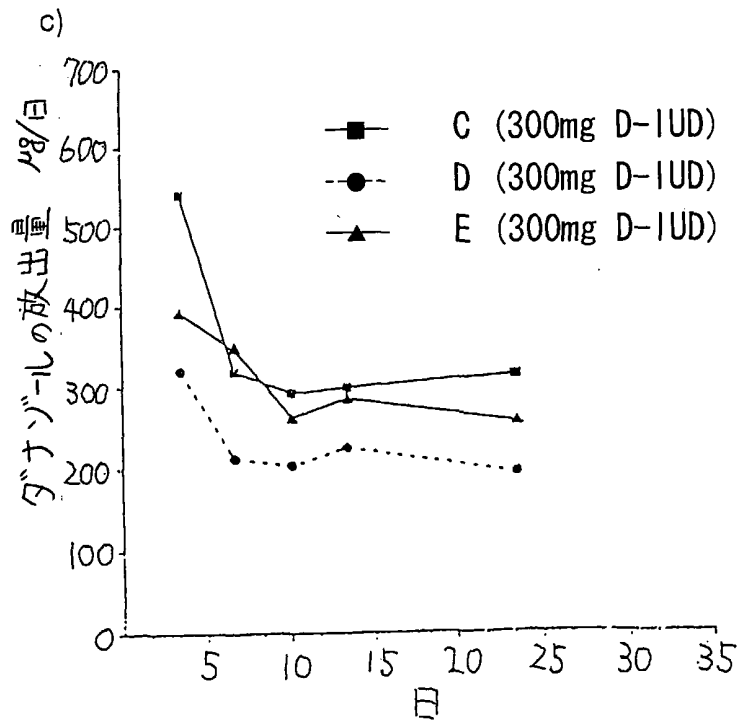
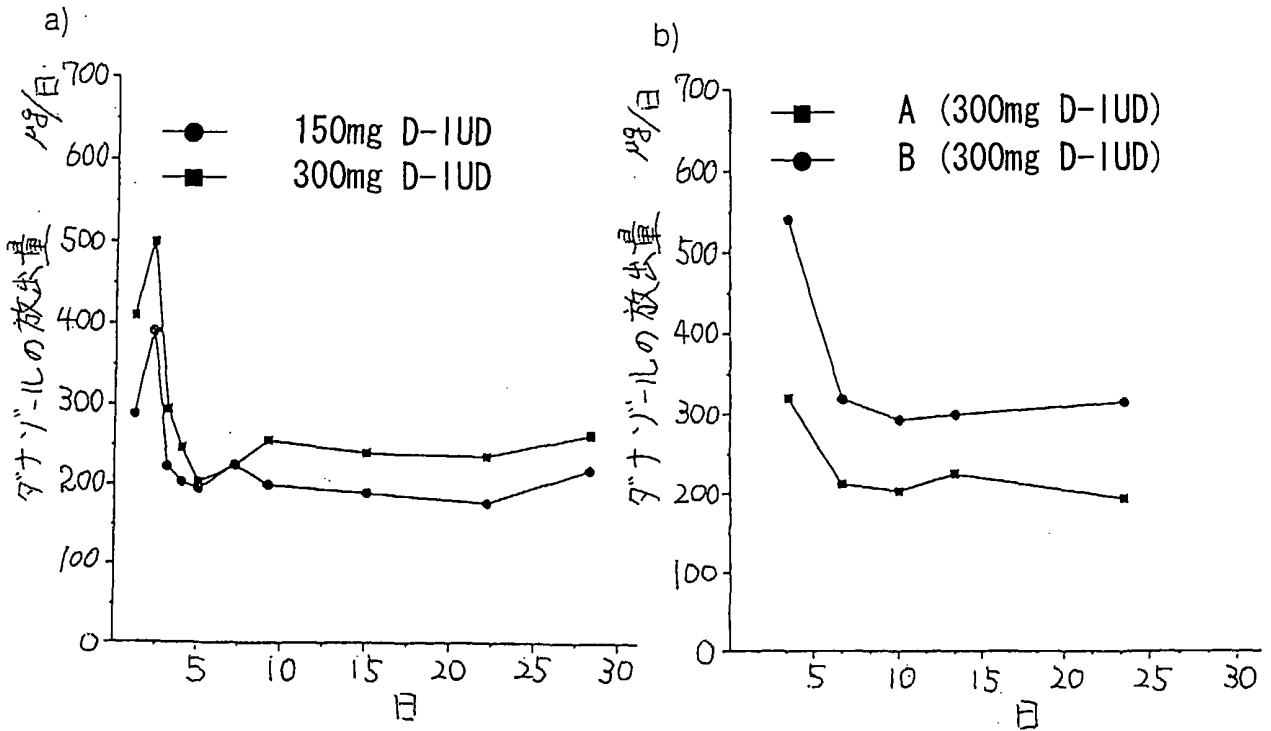
以上のことから、本発明により安全性の高い子宮内膜増殖症治療剤を提供することができる。

なお、本出願は、日本特許出願 特願2000-343759号を優先権主張して出願されたものである。

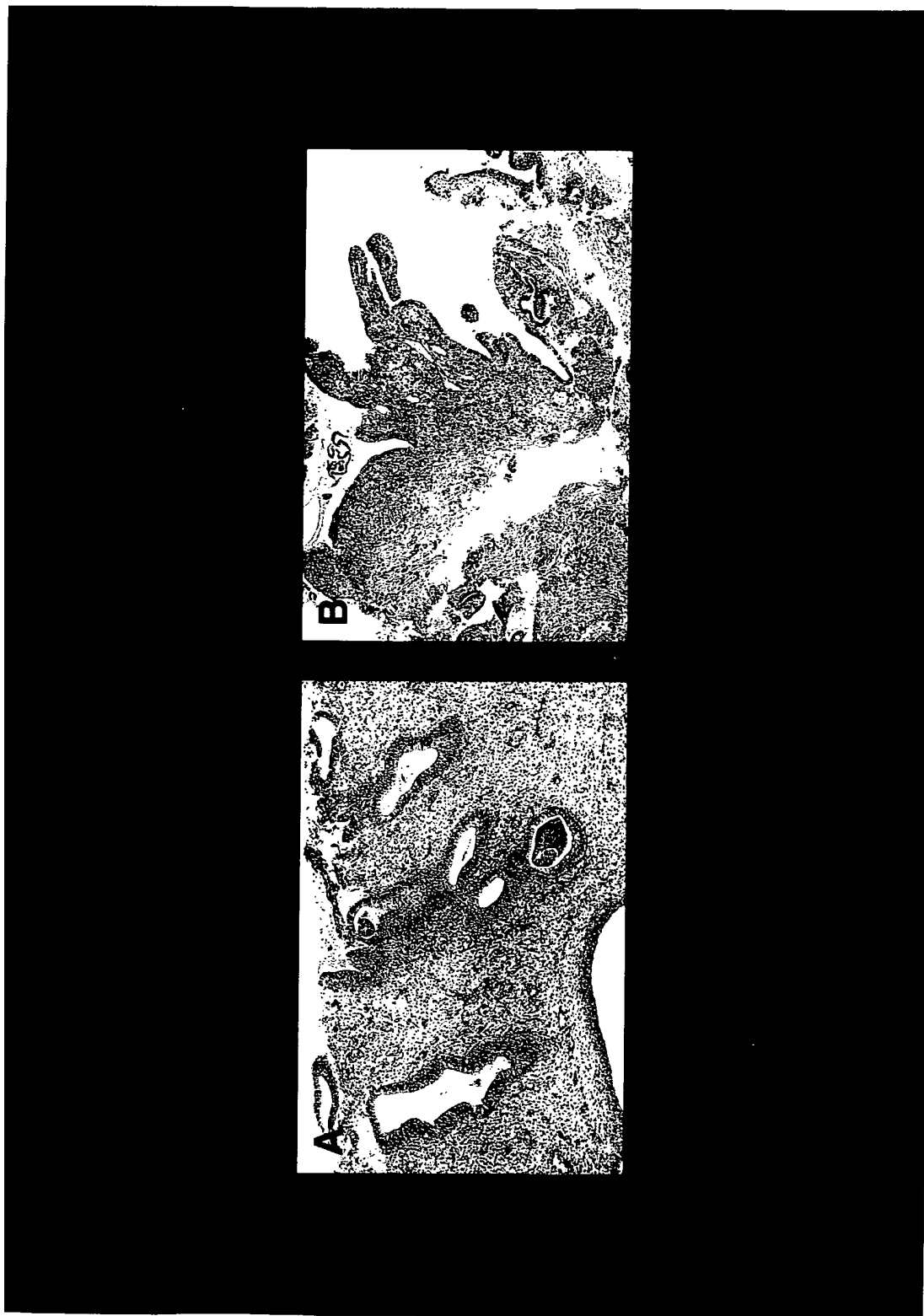
請 求 の 範 囲

- 1 ダナゾールおよび製薬学的に許容される担体からなる子宮内膜増殖症用の子宮腔内投与用製剤。
- 2 ダナゾール50～1000mg、シリコンゴムおよび界面活性剤を含む請求項1記載の子宮腔内投与用製剤。
- 3 ダナゾール放出量が50～1500 μ g/日の範囲に維持されている請求項1または2記載の子宮腔内投与用製剤。
- 4 子宮内膜増殖症が異型子宮内膜増殖症である請求項1～3記載の子宮腔内投与用製剤。
- 5 ダナゾール含有子宮腔内投与用製剤の形状がリング様、“T”字様または“7”字様形状である請求項1～4記載の子宮腔内投与用製剤。
- 6 子宮腔内投与用製剤にひもが取り付けられている請求項1～5記載の子宮腔内投与用製剤。
- 7 請求項6記載のダナゾール含有子宮腔内投与用製剤であって、子宮腔内投与用製剤に取り付けられたひもの他端からもダナゾールを放出する子宮腔内投与用製剤。

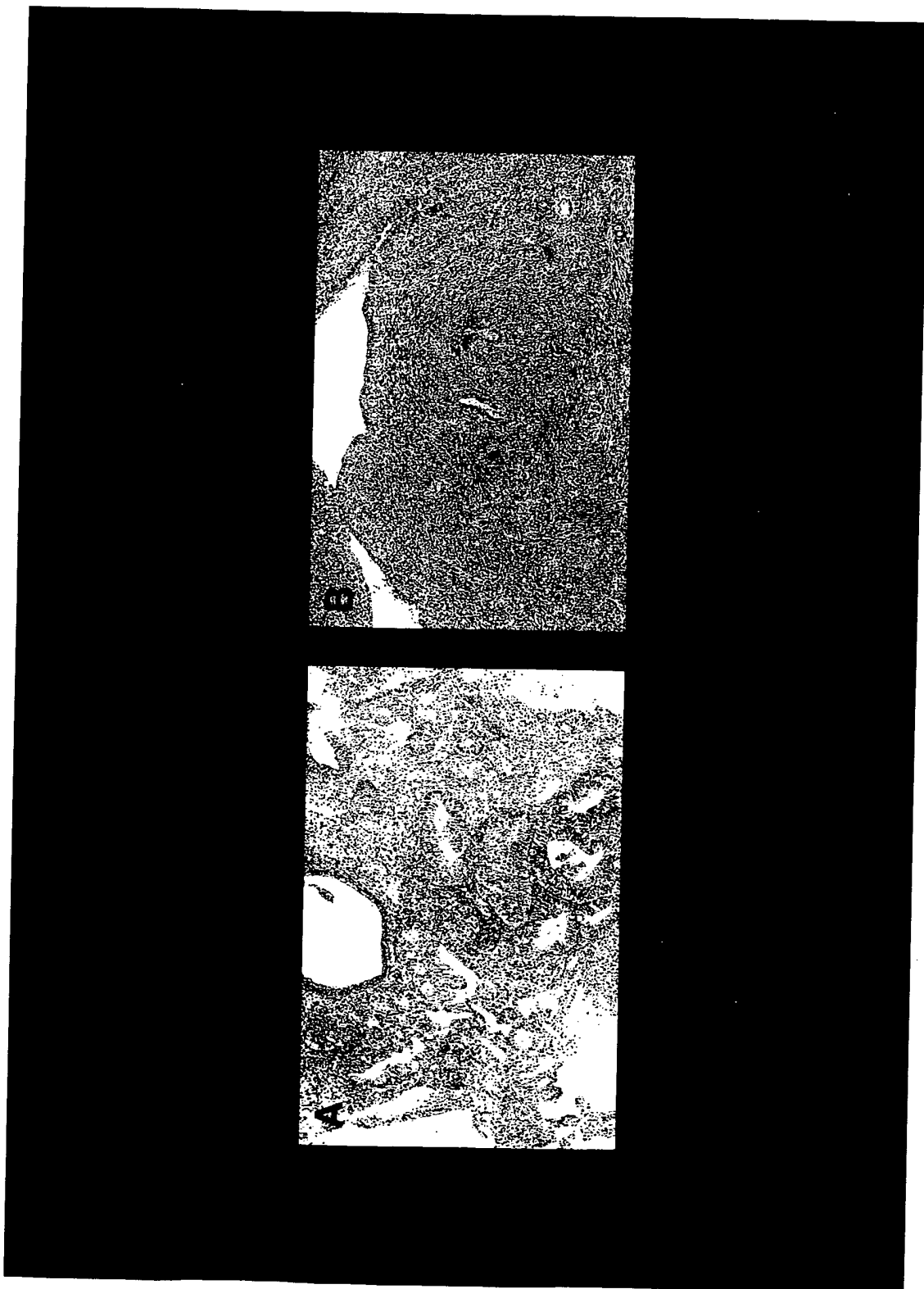
第1図



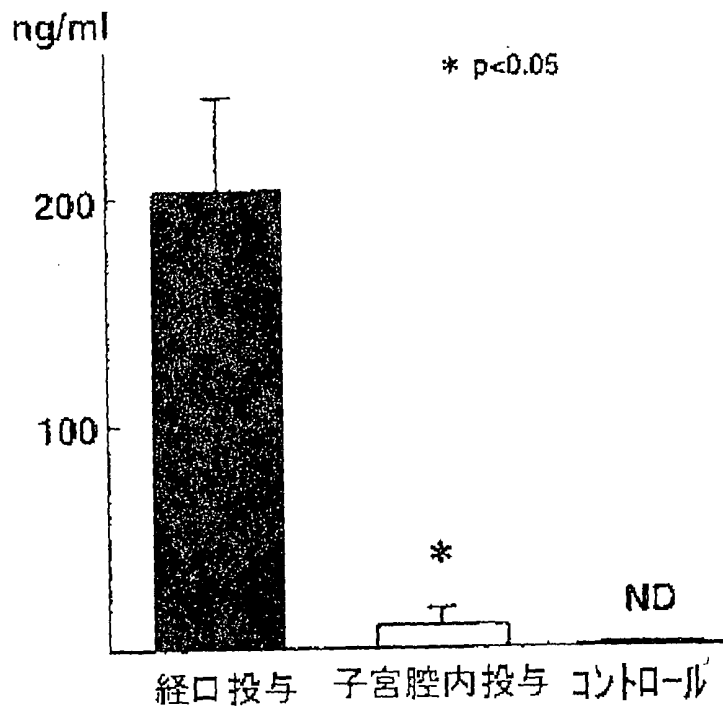
第2図



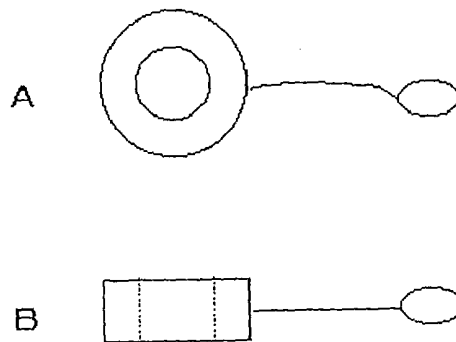
第3図



第4図



第5図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP01/09764

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K31/58, A61P15/00

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.Cl⁷ A61K31/58

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2002 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), JICST FILE (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	Yukoku TAMAOKA et al., "Direct effect of danazol on endometrial hyperplasia in adenomyotic women: Treatment with danazol containing intrauterine device", Human Cell, Vol.13, No.3, 10 December, 2000 (10.12.2000), pages 127 to 133	1-7
Y	EP 330786 A (Masao IGARASHI), 04 September, 1989 (04.09.1989), Claims 1 to 6; column 2, line 13 to column 3, line 42; column 5, line 57 to column 6, line 2; working examples 3 to 4 & JP 01-221318 A (Claims 1 to 6; page 2, lower left column, line 8 to page 3, upper right column, line 8; page 4, upper right column, lines 10 to 11; working examples 3 to 4) & US 4997653 A & AU 8827479 A & CA 1312285 A	1-7

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

* Special categories of cited documents:	"I" 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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 29 January, 2002 (29.01.02)	Date of mailing of the international search report 12 February, 2002 (12.02.02)
--	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09764

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Kenji NIWA et al., "Preventive effects of danazol on endometrial carcinogenesis in mice", Cancer Letters, Vol.158, No.2, 01 October, 2000 (01.10.2000), pages 133 to 139 Abstract	1-7
Y	Eiki SOH, et al., "The effect of danazol and tamoxifen on endometrial hyperplasia", Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy (Gan to Kagaku Ryouhou), Vol.16, No.4, part II, April, 1989 (04.1989), pages 1612 to 1622 abstract; summary	1-7
Y	Database Medline on Dialog, US National Library of Medicine, (Bethesda, Maryland, USA), No.94261400, Griro R. et al., "Danazol in the treatment of endometrial hyperplasia", abstract, Panminerva Medica, December, 1993 (12.1993)	1-7
Y	Database Medline on Dialog, US National Library of Medicine, (Bethesda, Maryland, USA), No.94259214, Mariani L. et al., "Postmenopausal endometrial hyperplasia: role of danazol therapy", abstract, International Journal of Gynecology and Obstetrics, February, 1994 (02.1994)	1-7
Y	Database Medline on Dialog, US National Library of Medicine, (Bethesda, Maryland, USA), No.88147289, Bulletti C. et al., "Danazol reverses endometrial hyperplasia to normal endometrium", abstract, Acta Europaea Fertilitatis, May-June, 1987 (05-06.1987)	1-7
Y	Database Medline on Dialog, US National Library of Medicine, (Bethesda, Maryland, USA), No.86298225, Jasonni V. M. et al., "Preliminary report on postmenopausal endometrial hyperplasia treatment with danazol: histological and endocrinological aspects", abstract, Cancer Detection and Prevention, (1986)	1-7
Y	Hitoshi SEZAKI ed., "Drug Delivery System", Nankoudou (Tokyo), 15 April, 1986 (15.04.86), page 129, table 7	5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ A61K31/58, A61P15/00		
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 A61K31/58		
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		
日本国実用新案公報 1926-1996 日本国公開実用新案公報 1971-2002 日本国登録実用新案公報 1994-2002 日本国実用新案登録公報 1996-2002		
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)		
CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), JICSTファイル (JOIS)		
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
P X	Yukoku Tamaoka et. al., "Direct effect of danazol on endometrial hyperplasia in adenomyotic women: Treatment with danazol containing intrauterin device," Human Cell, Vol.13, No.3, (2000.12.10), p127-133	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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	29.01.02	国際調査報告の発送日
		12.02.02
国際調査機関の名称及びあて先	日本国特許庁 (ISA/JP) 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) 榊原 貴子
		4C 9444
		電話番号 03-3581-1101 内線 3451

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
Y	EP 330786 A (Igarashi Masao), 1989.9.4, 特許請求の範囲1-6、第2欄第13行-第3欄第42行、第5欄 第57行-第6欄第2行、実施例3-4 & JP 01-221318 A (請求項1-6、第2頁下左欄第8行-第3頁上 右欄第8行、第4頁上右欄第10-11行、実施例3-4) & US 4997653 A & AU 8827479 A & CA 1312285 A	1-7
Y	Kenji Niwa et.al., "Preventive effects of danazol on endometrial carcinogenesis in mice," Cancer Letters, Vol 158, No.2, (2000.10.1), p133-139 Abstract	1-7
Y	Eiki Soh, et.al., "The effect of danazol and tamoxifen on endometrial hyperplasia," Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy(癌と化学療法), Vol.16, No.4 part II, (April 1989), p1612-1622, 要約、Summary	1-7
Y	Database Medline on Dialog, US National Library of Medicine, (Bethesda, MD, USA), No.94261400, Griro R. et.al., "Danazol in the treatment of endometrial hyperplasia,"abstract, Panminerva Medica, 1993 Dec.	1-7
Y	Database Medline on Dialog, US National Library of Medicine, (Bethesda, MD, USA), No.94259214, Mariani L. et.al., "Postmenopausal endometrial hyperplasia: role of danazol therapy,"abstract, International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 1994 Feb.	1-7
Y	Database Medline on Dialog, US National Library of Medicine, (Bethesda, MD, USA), No.88147289, Bulletti C. et.al., "Danazol reverses endometrial hyperplasia to normal endometrium,"abstract, Acta Europaea Fertilitatis, 1987 May- Jun	1-7
Y	Database Medline on Dialog, US National Library of Medicine, (Bethesda, MD, USA), No.86298225, Jasonni V.M. et.al., "Preliminary report on postmenopausal endometrial hyperplasia treatment with danazol: histological and endocrinological aspects,"abstract, Cancer Detection and Prevention, 1986	1-7
Y	瀬崎仁編「ドラッグデリバリーシステム」南江堂(東京), (1986.04.15) p.129 第7表	5