

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5735200号
(P5735200)

(45) 発行日 平成27年6月17日(2015.6.17)

(24) 登録日 平成27年4月24日(2015.4.24)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K 31/565	(2006.01)	A 6 1 K	31/565
A 6 1 K 31/567	(2006.01)	A 6 1 K	31/567
A 6 1 P 5/30	(2006.01)	A 6 1 P	5/30
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00

請求項の数 1 (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願2008-534936 (P2008-534936)	(73) 特許権者	512137348
(86) (22) 出願日	平成18年10月12日 (2006.10.12)		バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
(65) 公表番号	特表2009-511526 (P2009-511526A)		Bayer Intellectual Property GmbH
(43) 公表日	平成21年3月19日 (2009.3.19)		ドイツ40789モンハイム・アム・ライン、アルフレート・ノーベル・シュトラッセ10番
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/009867	(74) 代理人	100108453
(87) 国際公開番号	W02007/042296		弁理士 村山 靖彦
(87) 国際公開日	平成19年4月19日 (2007.4.19)	(74) 代理人	100110364
審査請求日	平成20年4月11日 (2008.4.11)		弁理士 実広 信哉
審査番号	不服2012-22761 (P2012-22761/J1)	(74) 代理人	100133400
審査請求日	平成24年11月19日 (2012.11.19)		弁理士 阿部 達彦
(31) 優先権主張番号	05022324.7		
(32) 優先日	平成17年10月13日 (2005.10.13)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口避妊薬の形で機能不全子宮出血の経口治療のためへの吉草酸エストラジオール又はエストラジオールとジエノゲストとの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

経口避妊において使用される機能不全子宮出血の経口治療のための合計28の毎日の用量を有する多相組合せ製剤であって、

第一相が、3mgの吉草酸エストラジオールから構成される2個の毎日投与形であり；

第二相が、2組の毎日投与形であり、ここで第1組は2mgの吉草酸エストラジオールと2mgの17 - シアノメチル - 17 - ヒドロキシエストラ - 4, 9 - ジエン - 3 - オン (ジエノゲスト) との組合せの5個の毎日形を含んで成り、そして第2組は2mgの吉草酸エストラジオールと3mgのジエノゲストとの組合せの17個の毎日形を含んで成り；そして

第三相が、1mgの吉草酸エストラジオールから構成される2個の毎日投与形であり；そして更に、

医薬的に許容できるプラシーボの2個の毎日投与形；

を含んで成る製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、3mgの吉草酸エストラジオール又は3mg以下のエストラジオールの2つの毎日の用量を包含する第1段階；2組の毎日の用量を包含する第2段階、ここで前記第1組が2mgの吉草酸エストラジオール又は2mg以下のエストラジオールと2mgの17 - シアノメチル - 17 - ヒドロキシエストラジオール - 4, 9 - ジエン - 3 - オン (ジエノゲスト)

10

20

との組合わせの5つの毎日の用量を含んで成り、そして前記第2組が2mgの吉草酸エストラジオール又は2mg以下のエストラジオールと3mgのジエノゲストとの組合わせの17の毎日の用量を含んで成り；1mgの吉草酸エストラジオール又は1mg以下のエストラジオールの2つの毎日の用量を包含する第3段階；及び医薬的に許容できるプラシーボの2つの毎日の用量のもう1つの段階を含んで成る、経口避妊に関して、機能不全子宮出血の経口処理のために合計28の毎日の用量を有する多段階組合せられた製剤を得るためへの吉草酸エストラジオール又はエストラジオールとジエノゲストとの使用に関する。

この多段階薬物組合せ及び医薬的許容できるプラシーボの毎日の用量の合計数は、28日に対応する。

【背景技術】

10

【0002】

従来技術：

機能不全子宮出血（DUB）は婦人科学において頻繁な臨床学的問題であり、そして外来患者の婦人科診断の33%までを占める（Awad J. T., Toth T. L., Schiff I.: Abnormal uterine bleeding in the perimenopause. *Int. J. Fertil*, (1993) 38, 261 -269を参照のこと）。

【0003】

機能不全子宮出血の症状は次の通りである：

- 7日以上続く月経期間、
- 21日又はそれ以下の間隔で発生する月経期間、及び
- 80ml又はそれ以上の分泌を伴ったの異常に強い月経出血。

20

機能不全子宮出血は、生体原因、例えば筋腫、ポリプ及び癌の除外の後、診断されるべきである。

【0004】

DUBは、排卵及び非排卵女性において発生する。それは基本的に、エストロゲン刺激された子宮内膜増殖とゲスタゲン促進された子宮内膜の機能との間の不均衡により引起される。機能不全子宮出血の症状が延長された無排卵による場合、問題はしばしば、子宮内膜が過度のエストロゲン増殖に暴露されることである。これは、異常出血のみならず、また子宮内膜過形成も導くことができる（Speroff など、*Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Sixth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 1999を参照のこと）。

30

【0005】

子宮内膜過形成は、子宮内膜の癌についての危険因子である。

これまでの試験においては、機能不全子宮出血は、3 × 5mgの毎日の用量でのノルエチステロン、又は3 × 10mgの毎日の用量でのメトキシプロゲステロンにより、単独の高用量ゲスタゲンとして処理され、個々の薬剤は、6人の非排卵女性の場合、月経周期の12日目～25日目の14日間、及び排卵女性の場合、月経周期の5日目～25日目の20日間、投与される（Fraser, I. S. : *Aust.N. Z. J. Obstet. Gynaecol*, (1990) 30(4), 353-356を参照のこと）。出血の期間は、両グループにおいて低められたが、しかし患者は信頼できる避妊により保護されなかった。

40

【0006】

総説文献は、女性が不規則且つ強い月経出血に対して低い耐性を有することを言及している（Hickey M., Higham J. and Fraser I. S., *The Cochrane Library*, Issue 3 2004, Hickey M., Higham J., and Fraser I. S.: Progestogens versus oestrogens and progestogens for irregular uterine bleeding associated with anovulation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.を参照のこと）。それらの著者は、子宮内膜の転換を促進し、そして従って、より安定した月経周期をもたらすために、ゲスタゲンをを用いるための基本原理を記載する。しかしながら、その結論は、それらの処理の効能がランダム化された研究において確認されていないことである。

50

【 0 0 0 7 】

R. Steinerによれば、機能不全子宮出血が、中でも、高い用量のゲスタゲン、エストロゲン、又は両者の組み合わせにより処理され得る (Steiner, R., Schweiz. Rundsch. Med. Prax. (2000) 91 (46), 1967- 1974を参照のこと)。この著者は、1日当たり6, 5, 4, 3, 3, 3, 3の減少する用量での8日間の0.01mgのエチニルエストラジオール及び2mgの酢酸ノルエチステロンの経口使用を推薦している。このホルモン処理の他に、Steinerは、4 × 2の錠剤の毎日の用量でのトラネキサム酸による急性出血の処理を擁護している。

【 0 0 0 8 】

A. Davisは、エチニルエストラジオール (EE) 及びノルゲステマト (NGM)、続くホルモンのないプラシーボの3回の28日周期にわたっての三段階投与により機能不全子宮出血を処理している (Davis A., Obstet. gynecol. (2000) 96(6), 913-920を参照のこと)。このレジメは、次の通りである：エチニルエストラジオール用量は21日間、0.035mgで一定して持続し、ところがノルゲステマト用量は21日間にわたって上昇され (最初の7日間、0.180mg ~ 次の7日間、0.215mg、及び次に、最後の7日間、0.250mg)、そしてこれに続いて、7日間のホルモンのないプラシーボが存在する。このプラシーボ調節された研究においては、女性の45%が過度の月経出血 (不正子宮出血、機能性子宮出血及び頻発月経) を表し、そして約55%が低められた月経出血 (過少月経) を有した。この第2グループは、プラシーボに比較して最良の結果を示し、そして規則的な後退性出血が誘発された。過少月経は、必ずしも機能不全子宮出血の症状ではないが、しかし処理を必要とすることが知られている。

【 0 0 0 9 】

その記載において、アメリカ特許第6,797,282号は、3ヶ月にわたっての経口避妊薬の長期投与が、機能不全子宮出血のタイプである月経過多の処理のために適切であることを一般的に開示している。

【 発明の開示 】

【 0 0 1 0 】

発明の詳細な記載：

本発明の目的は、出血の量を低め、機能不全子宮出血の再発を妨げ、そして同時に、信頼でき且つ十分に耐性化された経口避妊を提供する、機能不全子宮出血の処理のための手段を提供することである。

用語“機能不全子宮出血”とは、生体原因を伴わないで、次の状態の1つを示すために使用される：7日以上続く月経期間、21日又はそれ以下の間隔での子宮出血、又は80ml又はそれ以上の月経分泌を伴っての増大された出血。

【 0 0 1 1 】

本発明の目的は、経口避妊に関して、機能不全子宮出血の経口処理のための多段階組み合わせ調製物を供給するためへの吉草酸エストラジオール又はエストラジオールと17 - シアノメチル - 17 - ヒドロキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 3 - オン (ジエノゲスト) との使用により達成される。

【 0 0 1 2 】

吉草酸エストラジオール - ジエノゲスト組み合わせの使用は、3mgの吉草酸エストラジオール又は3mg以下、好ましくは2.25mgのエストラジオールの2つの毎日の用量を包含する第1段階；2組の異なった毎日の用量を包含する第2段階、ここで前記第1組が2mgの吉草酸エストラジオール又は2mg以下、好ましくは1.5mgのエストラジオールと2mgの17 - シアノメチル - 17 - ヒドロキシエストラジオール - 4 , 9 - ジエン - 3 - オン (ジエノゲスト) との組み合わせの5つの毎日の用量を含んで成り、そして前記第2組が2mgの吉草酸エストラジオール又は2mg以下、好ましくは1.5mgのエストラジオールと3mgのジエノゲストとの組み合わせの17の毎日の用量を含んで成り；1mgの吉草酸エストラジオール又は1mg以下、好ましくは0.75mgのエストラジオールの2つの毎日の用量を包含する第3段階；及び医薬的に許容できるプラシーボの2つの毎日の用量のもう1つの段階を含んで成る。

【 0 0 1 3 】

この多段階薬物組合わせ及び医薬的許容できるプラシーボの毎日の用量の合計数は、28日に対応する。

このレジメは、少なくとも1つの周期の間、使用され、その処理の長さは、患者の避妊条件に依存する。

【実施例】

【0014】

請求される配合物の効能の調査：

ランダム化された、二重盲検のプラシーボ調節された臨床学的研究を、機能不全子宮出血の症状を有する18～50歳の180人の女性において、この研究への彼女らの参加の文章のインフォームド・コンセントを伴って実施し、そして生体原因の排除を、適切な診断方法、すなわち経膈超音波、血液におけるホルモンの決定により実施した。このグループにおいては、120人の女性は、本発明の組合わせに従って吉草酸エストラジオール及びジェノゲストを与えられ、そして60人の女性は代わりにプラシーボを受けた。

10

【0015】

この研究は、90日の実験段階（ここで、出血異常の重症度を確立した）、次に6回の月経周期にわたっての適切な処理、及び最終的に追従段階を包含する。

出血の強度を、生理用ナブキン及び同様のものを用いて、アルカリヘマチン方法の助けにより定量的に決定する。このためには、女性は研究の全期間にわたって集まり、そして研究センターに提出した。出血の期間、及び出血のない期間を、電子日記における毎日の調査により決定した。

20

フロントページの続き

- (72)発明者 ツォイン, スーザン
ドイツ連邦共和国, 10245 ベルリン, トウンネルシュトラッセ 36ベ-
- (72)発明者 ブドウ, ポル
アメリカ合衆国, ニュージャージー 07840, ハケッツタウン, セッティング サン ドライ
ブ 10
- (72)発明者 エンドリカト, ヤン
カナダ国, オークビル エル6ケー 2ワイ8, ブルックフィールド ロード 91
- (72)発明者 セッシ, アンジェロ
アメリカ合衆国, ニュージャージー 07054, パリスパニー, カーニー コート 12
- (72)発明者 ツィンマーマン, ホルガー
ドイツ連邦共和国, 14612 ファルケンゼー, レッジンクアレー 3アー

合議体

審判長 内田 淳子
審判官 増山 淳子
審判官 前田 佳与子

- (56)参考文献 特開平9 - 169649 (JP, A)
特表2000 - 515889 (JP, A)
特表2007 - 533681 (JP, A)
「メルクマニュアル 第17版 日本語版」日経BP社、1999年発行、1945 - 1946
頁「機能不全性子宮出血」の項
Obstet Gynecol., 2000 Dec, 96(6), p.913 - 920

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00
A61P 15/18
CAPLUS (STN)
MEDLINE (STN)
BIOSIS (STN)
EMBASE (STN)