

(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2015-514700**

**(P2015-514700A)**

(43) 公表日 **平成27年5月21日(2015.5.21)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 15/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 15/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>A 6 1 P 7/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 7/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-501044 (P2015-501044)  
 (86) (22) 出願日 平成25年3月22日 (2013. 3. 22)  
 (85) 翻訳文提出日 平成26年9月22日 (2014. 9. 22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2013/052274  
 (87) 国際公開番号 WO2013/140372  
 (87) 国際公開日 平成25年9月26日 (2013. 9. 26)  
 (31) 優先権主張番号 61/614, 785  
 (32) 優先日 平成24年3月23日 (2012. 3. 23)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 12160956. 4  
 (32) 優先日 平成24年3月23日 (2012. 3. 23)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 511093063  
 ブレグレム ソシエテ アノニム  
 スイス国、ツェーハー 1 2 2 8 ジュネ  
 ーブ、プランレーズカアト、シュマン  
 デュ プレーフルーリ 3  
 (74) 代理人 100064012  
 弁理士 浜田 治雄  
 (72) 発明者 ゴトラン, ジャンーピエール  
 スイス国、ツェーハー 1 2 0 5 ジュネ  
 ーブ、リュウ シャルル アンペール 9  
 (72) 発明者 ボウヤ, ヴァレリエ  
 フランス国、エフ 7 4 5 0 0 サンージ  
 ャンゴルフ、アンパース ドゥ ランシエ  
 ヌ ガール 1 1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 婦人科疾患の治療方法

(57) 【要約】

本発明は、治療を必要とする患者の婦人科疾患と、それに関連する重篤な症状の治療に使用される複合製剤に関するものであり、使用に供される該複合医薬製剤は、第一のプロゲステロン受容体修飾物質を含む経口投与に適した医薬組成物と、第二のプロゲステロン受容体修飾物質を含む膈内及び/または子宮内投与に適した医薬組成物からなり、それらを同時投与する。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

治療を必要とする患者の婦人科疾患と、それに関連する重篤な症状の治療に使用される複合製剤であって、該複合医薬製剤は、

i) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および

ii) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物、からなり

経口投与に適した医薬組成物および腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することを特徴とする複合医薬製剤。

10

## 【請求項 2】

第一および第二のプロゲステロン受容体修飾物質は同じである、請求項 1 に記載の複合医薬製剤。

## 【請求項 3】

第一および/または第二のプロゲステロン受容体修飾物質は、選択的プロゲステロン受容体修飾物質 (SPRM) またはその活性代謝物である、請求項 1 または 2 に記載の複合医薬製剤。

## 【請求項 4】

SPRM またはその活性代謝物は、酢酸ウリプリスタル (CDB - 2914)、ミフェプリストン、アソプリスニル、プロエレキス (17 - アセトキシ - 21 - メトキシ - 11 - (4 - (N, N - ジメチルアミノ) - フェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン (CDB - 4124)、オナプリストン、org 33628、タナプロゲット、タナプロゲット - combo、WAY 166989, NSP 989、NSP - combo、11 - (4 - (N, N - ジメチルアミノ) - フェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - プロピニル - 4, 9 (10) - エストラジエン - 3 - オン (RU - 38486)、11 - (4 - (N, N - ジメチルアミノ) - フェニル) - 17 - ヒドロキシ - 18 - メチル - 17 - プロピニル - 4, 9 (10) - エストラジエン - 3 - オン、11 - (4 - (N, N - ジメチルアミノ) - フェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - プロピニル - D - ホモ - 4, 9 (10)、16 - エストラジエン - 3 - オン、11 - (4 - メトキシフェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - エチニル - 4, 9 (10) - エストラジエン - 3 - オン、11 - (4 - アセチルフェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - プロピニル - 4, 9 (10) - エストラジエン - 3 - オン、11 - (4 - (N, N - ジメチルアミノ) - フェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 13 - メチル - 4, 9 - ゴナジエン - 3 - オン、(Z) - 11 - (4 - (N, N - ジメチルアミノ) - フェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (3 - ヒドロキシ - 1 - プロピニル) - estr - 4 - エン - 3 - オン - 5、11 - (4 - アセチルフェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (3 - ヒドロキシプロペ - 1 - (Z) - エニル) - 4, 9 (10) - エストラジエン - 3 - オン、11 - (4 - シアノフェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (3 - ヒドロキシプロペ - 1 - (Z) - エニル) - 4 - アンドロステン - 3 - オン、または 11 - (4 - (3 - ピリジニル) - o フェニレン) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (3 - ヒドロキシプロペ - 1 - (Z) - エニル) - 4 - アンドロステン - 3 - オンからなる群から選ばれる、請求項 3 に記載の複合医薬製剤。

20

30

40

## 【請求項 5】

経口投与に適した医薬組成物は、歯科用軟膏、錠剤、カプセル、トローチ剤、ビル及び溶液からなる群から選ばれる、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の複合医薬製剤。

## 【請求項 6】

腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物は、腔座剤、腔リング、腔ゲルまたは泡、腔錠、腔挿入物、腔軟膏/クリーム、胚珠および子宮内送達組織からなる群から選ばれる、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の複合医薬製剤。

50

## 【請求項 7】

i) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および ii) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、相乗効果量で同時投与する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の複合医薬製剤。

## 【請求項 8】

第一および第二の SPRM はおなじであり、酢酸ウリプリスタル (CDB - 2914) またはその活性代謝物である、請求項 7 に記載の複合医薬製剤。

## 【請求項 9】

酢酸ウリプリスタル (CDB - 2914) またはその活性代謝物を、5 から 20 mg の治療効果一日量を経口投与する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の複合医薬製剤。 10

## 【請求項 10】

酢酸ウリプリスタル (CDB - 2914) またはその活性代謝物を、5 または 10 mg の治療効果一日量を経口投与する、請求項 9 に記載の複合医薬製剤。

## 【請求項 11】

酢酸ウリプリスタル (CDB - 2914) またはその活性代謝物を、5 mg の治療効果一日量を経口投与する、請求項 9 に記載の複合医薬製剤。

## 【請求項 12】

腔内および/または子宮内投与に適した酢酸ウリプリスタル (CDB - 2914) またはその活性代謝物を、0.1 から 20 mg の効果一日放出量で放出する、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の複合医薬製剤。 20

## 【請求項 13】

腔内および/または子宮内投与に適した酢酸ウリプリスタル (CDB - 2914) またはその活性代謝物を、0.25 から 5 mg の効果一日放出量で放出する、請求項 12 に記載の複合医薬製剤。

## 【請求項 14】

腔内および/または子宮内投与に適した酢酸ウリプリスタル (CDB - 2914) またはその活性代謝物を、1 mg の効果一日放出量で放出する、請求項 12 に記載の複合医薬製剤。

## 【請求項 15】

婦人科疾患は、子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、過剰子宮出血、異常子宮出血および機能不全性子宮出血からなる群から選択される、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の複合医薬製剤。 30

## 【請求項 16】

関連する重篤な症状は、子宮内膜増殖、子宮出血および筋腫量からなる群から選ばれる、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の複合医薬製剤。

## 【請求項 17】

治療を必要とする患者の子宮内膜増殖の予防に使用される複合製剤であって、該複合製剤は、

i) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および 40

ii) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物、からなり

経口投与に適した医薬組成物および腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することを特徴とする複合医薬製剤。

## 【請求項 18】

治療を必要とする患者の子宮出血の低減に使用される複合製剤であって、該複合製剤は、

i) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および 50

i i ) 第二のprogesterone受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、膈内および/または子宮内投与に適した医薬組成物、からなり

経口投与に適した医薬組成物および膈内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することを特徴とする複合医薬製剤。

【請求項19】

治療を必要とする患者の筋腫量の低減に使用される複合製剤であって、該複合製剤は、  
i ) 治療効果量の第一のprogesterone受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、  
経口投与に適した医薬組成物、および

i i ) 第二のprogesterone受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、膈内および/または子宮内投与に適した医薬組成物、からなり

経口投与に適した医薬組成物および膈内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することを特徴とする複合医薬製剤。

【請求項20】

治療を必要とする患者の婦人科疾患と、それに関連する重篤な症状を治療する方法であって、該方法は、

i ) 治療効果量の第一のprogesterone受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、  
経口投与に適した医薬組成物、および

i i ) 第二のprogesterone受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、膈内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することからなる方法。

【請求項21】

第一および第二のprogesterone受容体修飾物質は同じである、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

第一および/または第二のprogesterone受容体修飾物質は、選択的progesterone受容体修飾物質(SPRM)またはその活性代謝物である、請求項20または21に記載の方法。

【請求項23】

SPRMまたはその活性代謝物は、酢酸ウリプリスタル(CDB-2914)、ミフェプリストン、アソプリスニル、プロエレキス(17-アセトキシ-21-メトキシ-11-(4-(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル)-19-ノルプレグナ-4,9-ジエン-3,20-ジオン(CDB-4124)、オナプリストン、org33628、タナプロゲット、タナプロゲット-combo、WAY166989、NSP989、NSP-combo、11-(4-(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル)-17-ヒドロキシ-17-プロピニル-4,9(10)-エストラジエン-3-オン(RU-38486)、11-(4-(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル)-17-ヒドロキシ-18-メチル-17-プロピニル-4,9(10)-エストラジエン-3-オン、11-(4-(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル)-17-ヒドロキシ-17-プロピニル-D-ホモ-4,9(10)、16-エストラジエン-3-オン、11-(4-メトキシフェニル)-17-ヒドロキシ-17-エチニル-4,9(10)-エストラジエン-3-オン、11-(4-アセチルフェニル)-17-ヒドロキシ-17-プロピニル-4,9(10)-エストラジエン-3-オン、11-(4-(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル)-17-ヒドロキシ-17-(3-ヒドロキシ-プロピル)-13-メチル-4,9-ゴナジエン-3-オン、(Z)-11-(4-(N,N-ジメチルアミノ)-フェニル)-17-ヒドロキシ-17-(3-ヒドロキシ-1-プロペニル)-estr-4-エン-3-オン-5,11-(4-アセチルフェニル)-17-ヒドロキシ-17-(3-ヒドロキシプロペ-1-(Z)-エニル)-4,9(10)-エストラジエン-3-オン、11-(4-シアノフェニル)-17-ヒドロキシ-17-(3-ヒドロキシプロペ-1-(Z)-エニル)-4-アンドロステン-3-オン、または11-(4-(3-ピリジニル)-o-フェニレン)-17-ヒドロキシ-17-(3-ヒドロキシプロペ-1-(Z)-エニル

10

20

30

40

50

) - 4 - アンドロステン - 3 - オンからなる群から選ばれる、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質の経口投与に適した医薬組成物は、歯科用軟膏、錠剤、カプセル、トローチ剤、ピル及び溶液からなる群から選ばれる、請求項 2 0 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

治療効果量の第二のプロゲステロン受容体修飾物質の腔内投与に適した医薬組成物は、腔座剤、腔リング、腔ゲルまたは泡、腔錠、腔挿入物、腔軟膏/クリーム、胚珠および子宮内送達組織からなる群から選ばれる、請求項 2 0 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

i ) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および i i ) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内投与に適した医薬組成物を、相乗効果量で同時投与する、請求項 2 0 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

第一および第二の S P R M は同じであり、酢酸ウリプリスタル ( C D B - 2 9 1 4 ) またはその活性代謝物である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

酢酸ウリプリスタル ( C D B - 2 9 1 4 ) またはその活性代謝物を、5 から 2 0 m g の治療効果一日量を経口投与する、請求項 2 0 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

酢酸ウリプリスタル ( C D B - 2 9 1 4 ) またはその活性代謝物を、5 または 1 0 m g の治療効果一日量を経口投与する、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

酢酸ウリプリスタル ( C D B - 2 9 1 4 ) またはその活性代謝物を、5 m g の治療効果一日量を経口投与する、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 1】

腔内および/または子宮内投与に適した酢酸ウリプリスタル ( C D B - 2 9 1 4 ) またはその活性代謝物を、0 . 1 から 2 0 m g の治療効果一日放出量で放出する、請求項 2 0 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 2】

腔内および/または子宮内投与に適した酢酸ウリプリスタル ( C D B - 2 9 1 4 ) またはその活性代謝物を、0 . 2 5 から 5 m g の治療効果一日放出量で放出する、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

腔内および/または子宮内投与に適した酢酸ウリプリスタル ( C D B - 2 9 1 4 ) またはその活性代謝物を、1 m g の治療効果一日放出量で放出する、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

婦人科疾患は、子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、過剰子宮出血、異常子宮出血および機能不全性子宮出血からなる群から選択される、請求項 2 0 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 5】

関連する重篤な症状は、子宮内膜増殖、子宮出血および筋腫量からなる群から選ばれる、請求項 2 0 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

治療を必要とする患者の子宮内膜増殖を予防する方法であって、該方法は、i ) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および i i ) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することからなる

10

20

30

40

50

方法。

【請求項 37】

治療を必要とする患者の子宮出血を低減する方法であって、該方法は、i) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および ii) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することからなる方法。

【請求項 38】

治療を必要とする患者の筋腫量を低減する方法であって、該方法は、i) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および ii) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することからなる。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、治療を必要とする患者の婦人科疾患と、それに関連する重篤な症状の治療に使用される複合製剤に関するものであり、使用に供される該複合医薬製剤は、第一のプロゲステロン受容体修飾物質を含む経口投与に適した医薬組成物と、第二のプロゲステロン受容体修飾物質を含む腔内及び/または子宮内投与に適した医薬組成物からなり、それらを同時投与する。

20

【背景技術】

【0002】

子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症、異常子宮出血、機能不全性子宮出血などの多くの婦人科疾患により、女性達が苦しんでいる。

【0003】

子宮内膜症に対して現在行われている治療法としては、生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 類似化合物などの医薬品を投与するか、または子宮動脈塞栓 (UAE) や筋腫摘出などの外科手術などを行って受胎能力を温存するか、あるいは症候性子宮筋腫治療のための子宮摘出を行うかである。これらの治療法は副作用を伴うか (GnRH)、あるいは生活の質に影響が及ぶか (子宮摘出) のどちらかである。

30

【0004】

現在使われている医薬品、すなわち非ステロイド系抗炎症性薬品 (NSAIDs)、およびダナゾール、黄体ホルモン物質あるいは GnRH 作動薬などによるホルモン治療などは、半分にも満たない患者の苦痛症状を和らげるだけである。

【0005】

選択的プロゲステロン受容体修飾物質は、婦人科疾患の治療用に関発中である。プロゲステロン受容体調節物質と CDB-4124 は、どちらも子宮平滑筋腫の医療用に研究中である。CDB-4124 (Proellex (登録商標)) は、数多くの臨床試験を完了しており、子宮内膜症と子宮筋腫の治療におけるその有効性を研究されている。

【0006】

これらの SPRM は子宮筋腫の治療に効果があったが、一方で子宮内膜増殖などの副作用の発現によりその服用が、三カ月以下に制限されてしまった。

40

【0007】

最近の研究では、三カ月の治療期間中に子宮筋腫患者に投与されたウリプリスタル酢酸 (UPA, CDB-2914) が、出血の制御、子宮筋腫量の低減、及び患者の生活の質の改善に効果があることが示された (ドネッツら、New English Journal of Medicine, 2012年2月2日)。

【0008】

治療法は存在するが、婦人科疾患とそれに関連する重篤な症状に対する有効でより良い、長期にわたる治療に必要な治療法が未対処のまま残されており、特に、有効性の改善、

50

副作用の低減、子宮内膜増殖の減少、子宮内膜の安全性の改善、及び子宮内膜の部分に限定したプロゲステロン受容体修飾物質効果の維持などの点でそれが顕著である。

【発明の概要】

【0009】

本発明は、治療を必要とする患者の婦人科疾患と、それに関連する重篤な症状の治療に使用される、改良されて信頼性の高い複合製剤を提供するものであり、該複合医薬製剤は、

i) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および

ii) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および / または子宮内投与に適した医薬組成物、からなり

経口投与に適した医薬組成物および腔内および / または子宮内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することを特徴とする。

【0010】

また、治療を必要とする患者の子宮筋腫の予防に使用される複合製剤が開示されるが、該複合製剤は、

i) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および

ii) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および / または子宮内投与に適した医薬組成物、からなり

経口投与に適した医薬組成物および腔内および / または子宮内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することを特徴とする。

【0011】

また、治療を必要とする患者の子宮内膜増殖の予防に使用される複合製剤が開示されるが、該複合製剤は、

i) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および

ii) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および / または子宮内投与に適した医薬組成物、からなり

経口投与に適した医薬組成物および腔内および / または子宮内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することを特徴とする。

【0012】

さらに、治療を必要とする患者の筋腫量の低減に使用される複合製剤が開示されるが、該複合製剤は、

i) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および

ii) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および / または子宮内投与に適した医薬組成物、からなり

経口投与に適した医薬組成物および腔内および / または子宮内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することを特徴とする。

【発明を実施するための形態】

【0013】

発明の一態様において、治療を必要とする患者の婦人科疾患と、それに関連する重篤な症状の治療に使用される複合製剤を提供するものであり、該複合医薬製剤は、

i) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および

ii) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および / または子宮内投与に適した医薬組成物、からなり

経口投与に適した医薬組成物および腔内および / または子宮内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することを特徴とする。

10

20

30

40

50

## 【0014】

ここで使用される“婦人科疾患”という用語は、子宮筋腫、子宮内膜症、腺筋症、過剰子宮出血、異常子宮出血、機能不全性子宮出血およびこれらの疾患の2つ以上の組み合わせからなる群から選択されるエストロゲン依存状態を指す。

## 【0015】

子宮筋腫は、平滑筋層、子宮筋層および子宮に付随する結合組織に起因する良性の非癌性腫瘍である。子宮筋腫はまた、筋腫、子宮肥大、子宮平滑筋腫、平滑筋腫、線維筋腫、平滑線維筋腫、線維平滑筋腫、線維腫、子宮筋層肥大、子宮線維症および線維性子宮筋層炎として知られている。類線維腫は、生殖可能年齢の女性中20 - 40%の罹患率で女性がかかる最もありふれた良性腫瘍である (Wallach EE, Vlahos NF . " 子宮筋腫：開発、臨床的特徴及び管理の概要" Obstet Gynecol 104 (2004), 393 - 406頁)。

10

## 【0016】

類線維腫はほとんどが無症候性であるが、子宮筋腫の女性の約半分は、月経過多、骨盤痛、月経困難症および圧効果などの顕著で時により重篤な症状を持っている。その上、子宮腔をゆがませる子宮筋腫は、受胎能力に悪影響を及ぼし得る (生殖医療米国協会、筋腫症と生殖機能、Fertil Steril 2008; 90: 125 - 130およびSomigliana, Vercellini P, Daguati Rら、子宮筋腫と女性生殖：兆候の臨床分析、Hum Reprod Update 2007; 13: 465 - 476およびKolkankaya A, Arici A. 子宮筋腫と補助的生殖技術：いつ、どのように行動? Obstet Gynecol Clin North Am 2006; 33: 145 - 52およびDonnez J, Jadoul P. 筋腫と生殖能力の関連性はなにか? 討論の必要性は? Hum Reprod 2002; 17: 1424 - 1430)。

20

## 【0017】

そのような女性にとっては、重篤な子宮出血は、医療相談、外科手術、労働日数の損失などの主たる原因になっている (Collins J, Crosignani PG. 子宮内膜出血、Hum Reprod Update 2007; 13: 421 - 31)。

## 【0018】

子宮内膜症の特徴は、子宮内膜様組織が子宮腔外、非常にしばしば腹腔内にあることである。子宮内膜症は、閉経前の女性にのみもっぱら発症しており、高頻度でみられる症状でありながら診断が非常に不足している状況である。子宮内膜症の患者は、米国に推定で700万人、ヨーロッパに1200から1400万人、それ以外の世界に推定8000万人存在する。子宮内膜症は、慢性骨盤痛、性交疼痛および低受胎率の主たる原因をなしている。

30

## 【0019】

内性子宮内膜症としても知られている腺筋症の特徴は、筋肉内に異所性腺組織が存在することである。異所性腺組織は、通常子宮筋層 (子宮の厚い筋肉層) 内にある異所性子宮内膜組織 (子宮の内壁) のことを言う。その症状は、通常35から50歳の間の女性に見つかる。腺筋症の患者は、苦痛を伴う及び/または多量のメンスがある。しかし、子宮内膜腺は子宮筋層内で捕捉することができるので、出血が少なくても苦痛が増すことはあり得る。腺筋症では、子宮内膜基底は肥厚性の子宮筋線維中に入り込む。従って、機能層と違い子宮内膜基底層は、メンス周期で通常の周期的変化をすることはない。

40

## 【0020】

頻度、持続期間、流出量、あるいは期間のばらつきなど、女性の多くはメンス周期に差異がある。この異常子宮出血 (AUB) には様々な原因があり、その内のいくつかは良性である。しかし、AUBが、メンス周期に直接影響するホルモンの変化に関係している場合は、その症状は、機能障害性子宮出血 (DUB) と呼ばれる。

## 【0021】

機能障害性子宮出血の発生率は高く、受胎可能年齢の女性が婦人科に非常にしばしば相

50



談する理由の一つになっている。DUBの診断は、異常子宮出血の組織的で構造上の他の原因を排除した後にのみ行われる。機能障害性出血の特徴は、月経過多（周期内の過剰出血、一周期当たり80ml以上）（Gleesenら、Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 48(3)207-214(1993)）、月経過多（異常な周期回数）、正常な周期以外での出血、あるいは正常な周期のない出血などである。

#### 【0022】

本発明はまた、治療を必要とする患者の婦人科疾患に関連する重篤な症状の治療に使用される複合製剤について考慮するものであり、該複合医薬製剤は、

i) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および

ii) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物、からなり

経口投与に適した医薬組成物および腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することを特徴とする。

#### 【0023】

ここで使用される“関連する重篤な症状”という用語は、本発明に係わる婦人科疾患に関連する症状を指し、不妊症、筋腫量、子宮内膜増殖（過形成）、子宮出血、月経過多、機能性子宮出血、不正子宮出血、無月経、月経困難、重症急性または慢性圧迫、慢性骨盤痛、月経前及び期間中の疼痛、性交痛、腰痛、痛みを伴う便秘（特に月経期間中）、月経期間中の痛みを伴う排尿、月経間疼痛、膀胱圧迫による尿路症状（例えば、排尿頻度あるいは逼迫）、腸の圧迫による腸の症状（例えば、便秘）などがある。

#### 【0024】

本発明における“患者”は、通常業界でよく認識されており、本出願では、哺乳動物、より好ましくは人間、さらに好ましくは人間の女性を指す。

#### 【0025】

本発明における“プロゲステロン受容体修飾物質”またはPRMsは、哺乳類の発育と恒常性に重要な役割を果たすことが知られている。プロゲステロンは、乳腺の発育、排卵および妊娠の維持に必要とされることが知られている。プロゲステロン受容体配位子作動体（プロゲスチン）は、子宮内膜症や異常子宮出血を始めとする様々な婦人科疾患の治療に幅広く使われている。しかし、プロゲスチンを日常的に使用すると、耐えがたい副作用を引き起こすことがある。

#### 【0026】

本発明におけるプロゲステロン受容体修飾物質は、好ましくは選択的プロゲステロン受容体修飾物質（SPRM）またはその代謝物質である。ここで使用する“選択的プロゲステロン受容体修飾物質”または“SPRM”は、臨床的に関連する組織選択性プロゲステロン作動薬、拮抗薬あるいは部分（混合）作動薬/拮抗薬効果を、生物学的作用に応じて、生体内の種々のプロゲステロン標的組織に対して発揮するプロゲステロン受容体配位子を表わす（Smith CLとO'Malley BW, 2004, Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators in Endocr Rev 25:45-71）。

#### 【0027】

ここで使用される“活性代謝物”は、所定の化合物、本件においては、PRMまたはSPRMあるいはその塩の代謝により作られ、そして所定のPRMまたはSPRMと同じ生物活性を示す生成物のことである。そのような代謝物は、例えば投与されたPRMまたはSPRMあるいはその塩の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的開裂などから作ることが可能である。

#### 【0028】

解釈し易くするため、明細書（一般記載及び請求の範囲）全般を通して、“プロゲステ

10

20

30

40

50

ロン受容体修飾物質”、“選択的プロゲステロン受容体修飾物質（SPRM）”および“その活性代謝物”の用語は、該それぞれのプロゲステロン受容体修飾物質、選択的プロゲステロン受容体修飾物質およびその活性代謝物の塩ことを指す。

【0029】

本発明におけるSPRMまたはその活性代謝物質は通常、酢酸ウリプリスタル（CDB - 2914）、ミフェプリストン、アソプリスニル、プロエレキス（17 - アセトキシ - 21 - メトキシ - 11 - (4 - (N, N - ジメチルアミノ) - フェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオン（CDB - 4124）、オナプリストン、org 33628、タナプロゲット、タナプロゲット - combo、WAY 166989, NSP 989、NSP - combo、11 - (4 - (N, N - ジメチルアミノ) - フェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - プロピニル - 4, 9 (10) - エストラジエン - 3 - オン（RU - 38486）、11 - (4 - (N, N - ジメチルアミノ) - フェニル) - 17 - ヒドロキシ - 18 - メチル - 17 - プロピニル - 4, 9 (10) - エストラジエン - 3 - オン、11 - (4 - (N, N - ジメチルアミノ) - フェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - プロピニル - D - ホモ - 4, 9 (10)、16 - エストラジエン - 3 - オン、11 - (4 - メトキシフェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - エチニル - 4, 9 (10) - エストラジエン - 3 - オン、11 - (4 - アセチルフェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - プロピニル - 4, 9 (10) - エストラジエン - 3 - オン、11 - (4 - (N, N - ジメチルアミノ) - フェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 13 - メチル - 4, 9 - ゴナジエン - 3 - オン、(Z) - 11 - (4 - (N, N - ジメチルアミノ) - フェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (3 - ヒドロキシ - 1 - プロピニル) - estr - 4 - エン - 3 - オン - 5、11 - (4 - アセチルフェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (3 - ヒドロキシプロペ - 1 - (Z) - エニル) - 4, 9 (10) - エストラジエン - 3 - オン、11 - (4 - シアノフェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (3 - ヒドロキシプロペ - 1 - (Z) - エニル) - 4 - アンドロステン - 3 - オン、または11 - (4 - (3 - ピリジニル) - o - フェニレン) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (3 - ヒドロキシプロペ - 1 - (Z) - エニル) - 4 - アンドロステン - 3 - オンからなる無限定の群から選ばれる。

10

20

30

【0030】

本発明におけるSPRMは、好ましくは酢酸ウリプリスタルであり、CDB - 2914としても公知である。酢酸ウリプリスタルの化学式は、17 - アセトキシ - 11 - (4 - (N, N - ジメチルアミノ) - フェニル) - 19 - ノルプレグナ - 4, 9 - ジエン - 3, 20 - ジオンである。それは良く知られたステロイドであり、より具体的には19 - ノルプロゲステロンで、抗プロゲステロン作用と抗糖質コルチコイド作用を持っている。この化合物とそれを作成する方法は、米国特許第4, 954, 490号、同第5, 073, 548号と同第5, 929, 262号、および国際公開第2004/065405号と同第2004/078709号に記載されている。更に、該化合物の物性は、Blithera、2003に記載されている。

【0031】

酢酸ウリプリスタルまたはその塩の活性代謝物質は、業界で公知の通常技術を用いて特定することができ、その活性はこの明細書に記載されている試験法により測定することができる。そのような代謝物質は、例えば投与された酢酸ウリプリスタルあるいはその塩の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的開裂などから作ることが可能である。従って、本発明には、酢酸ウリプリスタルまたはその塩の活性代謝物質が含まれており、また本発明に係わる化合物を、その代謝生成物を作るのに十分な期間哺乳動物と接触させることからなる方法で製造される化合物が含まれている。そのような代謝物質は、対応する酢酸ウリプリスタルあるいはその塩の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的開裂などによって試験管中で作ることが可能である。酢酸ウリプリスタル（CDB - 2914）の代謝物質

40

50

の例としては、Attardiら、2004に記載されているもの、例えば一脱メチル化CDB-2914 (CDB-3877) ; 二脱メチル化CDB-2914 (CDB-3963) ; 17-ヒドロキシCDB-2914 (CDB-3236) ; CDB-2914の芳香族A-リング誘導体 (CDB-4183) がある。

【0032】

通常、本発明で使用する複合製剤は、治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物を投与することからなる。

【0033】

本発明で使用する複合製剤の一実施態様では、第一および/または第二のプロゲステロン受容体修飾物質は、選択的プロゲステロン受容体修飾物質 (SPRM) またはその代謝物である。

10

【0034】

本発明で使用する複合製剤の他の実施態様では、第一および第二のプロゲステロン受容体修飾物質 (または選択的プロゲステロン受容体修飾物質) は、同一である。

【0035】

本発明で使用する複合製剤では、治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物を、治療を必要とする患者に投与する。

【0036】

20

ここで使用される“経口投与に適した”という用語は、経口投与用に配合された第一のプロゲステロン受容体修飾物質の医薬製剤を指す。この医薬製剤は、歯科用軟膏、錠剤、カプセル、トローチ剤、ピル及び溶液からなる非限定の群から選ばれる。

【0037】

本願発明の医薬品送達法を簡単に概観するためには、本願明細書に引例されているLanger, Science 249: 1527-1533 (1990)を参照のこと。投与可能化合物の調製法は公知であるかあるいは当業者には明らかであり、例えばRemington's Pharmaceutical Science, 17版、マック出版社、イーストン、Pa. (1985)により詳しく記載されており、本願明細書に引例されている。

30

【0038】

即時放出性製剤を単位量投与するのが望ましい。経口固体投与形体は、優先圧縮錠剤またはカプセルである。

【0039】

圧縮錠剤は、RPM, SRPMまたはその活性代謝物質の容積を増すために賦形剤を含むことができ、そうすることにより実用寸法の圧縮錠剤を製造することが可能になる。粉末を結合させる薬剤である結合剤も必要である。ポビドン、でんぷん、ゼラチン、乳糖やブドウ糖などの砂糖類、天然及び合成のガムを使うことができる。錠剤の崩壊を容易にするために、通常錠剤には崩壊剤が必要である。崩壊剤としては、でんぷん、クレー、セルロース、アルギン、ガム、架橋ポリマーなどがあげられる。さらに、製造工程中で錠剤物質が表面に付着するのを防ぐため、および製造中の粉末の流動性を改善するために、潤滑剤および流動性促進剤として公知の物質を少量錠剤に添加する。流動性促進剤としては、コロイド状二酸化ケイ素がもっとも普通に使用され、潤滑剤としては、タルク、ステアリン酸マンガンあるいはステアリン酸がもっとも普通に使用される。圧縮錠剤の製造法は、当業者には公知である (Remingtonを参照のこと) 。

40

【0040】

カプセルは、プロゲステロン薬剤またはプロゲステロン受容体修飾物質と不活性成分の混合物の入れ物として硬質または軟質ゼラチンを優先的に使用した固形投与形体である (Remingtonを参照のこと) 。

【0041】

50

RPM, SRPMまたはその活性代謝物質が溶液中に含まれる場合、製剤は、懸濁剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガカント、それら物質の混合物を含むことができる。

#### 【0042】

懸濁液はまた、エチレンジアミン四酢酸、その誘導体及び塩、ジヒドロキシエチルグリシン、クエン酸、酒石酸などのキレート剤を含むことができる。さらに、懸濁液の適正な流動性を維持するために、例えばレシチンなどなどの被覆剤を用いたり、分散液の場合は必要な粒径を維持したり、前記したようなものなどの界面活性剤を使用することができる。経口投与用の固形投与形体としては、カプセル、錠剤、ピル、粉末、顆粒などがある。そのような固形投与形体において、活性化化合物は、クエン酸ナトリウムやリン酸二カルシウムなどの付形剤や担体、および/または(a)でんぶん、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マニトールおよび珪酸；(b)カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖およびアラビアゴムなどの結合剤；(c)グリセロールなどの保湿剤；(d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカでんぶん、アルギン酸、珪酸塩および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；(e)パラフィンなどの液緩染剤；(f)四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；(g)セチルアルコールやモノステアリン酸グリセリンなどの湿潤剤；(h)カオリン、ベントナイト粘土などの吸収剤；および(i)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びその混合物、などの医薬的に許容される添加物を少なくとも1つ含むことができる。カプセル、錠剤及びピルの場合は、投与形態は緩衝剤からなるものでもよい。

10

20

#### 【0043】

RPMまたはSRPM、例えば酢酸ウリプリスタルを、1から50mg、好ましくは1から30mg、より好ましくは1から20mg、さらにより好ましくは1から12mg、最も好ましくは1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mgまたは12mgの治療効果一日量を経口投与するのが好ましい。投与期間は、好ましくは1週間から3カ月、より好ましくは1週間から1カ月である。

#### 【0044】

ここで使用される“腔内および/または子宮内投与に適した”という用語は、腔内および/または子宮内投与用に処方するか、またはそれに使えるように適応させた第二のプロゲステロン受容体修飾物質の医薬製剤を指す。この医薬製剤は、腔座剤、腔リング、腔ゲルまたは泡、腔錠、腔挿入物、腔軟膏/クリーム、胚珠および子宮内送達組織からなる群から選ぶことができる。

30

#### 【0045】

本願発明のいくつかの態様においては、腔内および/または子宮内投与に適した医薬製剤の形態は、腔内または腔リングである。これらのリングは、医療的に補助しなくても簡単に腔に導入することができる不活性弾性物質から作られた環状物品である。リングは、腔の後壁と恥骨の上縁の間にはまる。腔リングの多くの型が、特許や非特許文献に記載されている。例えば、米国特許第4,012,496号と同第4,155,991号(共にSchopflinらに対する特許)；同第4,292,965号(Nash)(3層リングを開示)；同第3,545,439号(Duncan)；同第3,920,805号(Roseman)；同第3,991,760号と同第3,995,634号(共にDrobishらに対する特許)；同第3,995,633号(Gougeon)；同第4,250,611号と同第4,286,587号(共にWongに対する特許)；同第4,596,576号(de Nijis)；国際公開第95/00199号(Lehtinenら)；NL 8500-470-A；Apterら、避妊法 42:285-295(1990)；Burtonら、避妊法 27:221-230(1978)；Burtonら、避妊法 19:507-516(1979)；Jackanicz、避妊法 24:323-339(1981)；Sivinら、避妊法 24:341-358(19

40

50

81) ; Timmerら、避妊法 43 : 629 - 642 (1990) ; Toivonenら、避妊法 20 : 511 - 518 (1978) ; および Sitruk Wareら、Contemporary Clin. Gynecol. & Obstet. 2 : 287 - 98 (2002) を参照。

【0046】

業界では、基本的なリング仕様が数多く知られており、例えば均質リング、2層リング、ローズマンリング、3層リングなどである。例えば、Weinerら、Acta Obstet Gynecol. Scand, Suppl. 54, 1977 p. 35 ; 米国特許第3,920,805号、Rosemanおよび米国特許第4,012,496号、Schoepflin。米国特許第3,545,439号、DuncanおよびVictorら、避妊法 12 : 261, 1975。米国特許第4,012,496号、Schoepflinら、米国特許第5,972,372号。国際公開第2006/010097号 (THE POPULATION COUNCIL, INC. and LABORATOIRE HRA PHARMA) に記載されている膈リングを本願発明で使用することができる。

10

【0047】

膈リングから活性成分を持続的に放出するのに適した材料は、例えばシリコン、エチレン酢酸ビニール (EVA) またはポリウレタン (PU) からなる。好ましい材料は、EVAかPUである。

【0048】

本発明に係わる膈内および/または子宮内投与に適した医薬組成物は、非膈リング持続的放出組成物、例えば、RPM, SRPMまたはその活性代謝物質を持続的に放出する、ゲル、泡および座薬 (例えば、発泡座薬) の形体を取ることにもできる。これらの適正な医薬組成物の各々は、少なくとも1つの医薬的に許容可能な付形剤、担体または希釈剤含む。当業者なら適切なものを選択して、種々の型の持続的放出組成物を、例えば業界で標準の文献を参照して作ることもできる。

20

【0049】

RPMまたはSRPM、例えば酢酸ウリプリスタルを膈内または子宮内投与して、0.1から20mg、好ましくは0.20から12mg、より好ましくは0.20から10mg、さらにより好ましくは0.25から5mgの治療効果量を、好ましくは毎日放出する。膈内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、1週から10年、好ましくは1週から5年、より好ましくは1週から1年、または1週から3か月あるいは1週から1か月の投与期間でSRPMを放出させるために投与する。

30

【0050】

好ましくは、第二のプロゲステロン修飾物質の治療効果量は、第一のプロゲステロン修飾物質の治療効果量より少ない。

【0051】

本発明で使用する“同時投与”という用語は、i) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、およびii) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、膈内および/または子宮内投与に適した医薬組成物をそれを必要とする患者、好ましくは女性と接触させることを指す。

40

【0052】

あるSRPMを経口投与すると、婦人科疾患とそれに関連する重篤な症状の治療に非常に有効である一方、いくつかの欠点、特に子宮内膜上で濃縮するという欠点があることが判明した。

【0053】

UPAは、3つの異なった目標組織：子宮筋腫、下垂体および子宮内膜の中心部分および局所部分に直接作用する。下垂体への中心作用は、閉経前のエストロゲン水準を維持する一方で、UPAがプロゲステロン活性を選択的に遮断し、黄体形成ホルモン (LH) と

50

卵胞刺激ホルモン（FSH）の分泌を低減することを基本とする。UPAは子宮筋腫に集中的に効果を発揮する：プロゲステロン受容体を遮断し、細胞増殖を抑制し、子宮筋腫の縮小をもたらすアポトーシスを引き起こす。組織学的変化は、プロゲステロン受容体修飾物質関連子宮内膜変化（PAEC）と呼ばれる。これらの変化は、可逆性で、治療をやめてメンスが再び始まると消える。

【0054】

UPA 5 mg の錠剤（エスマ）を3か月間毎日投与することにより、メンス出血を非常に迅速に（< 10日）抑制し、筋腫を時間と共に減らすことにより、目標器官/組織（子宮筋層）/細胞（筋腫）に局部作用を示すことが例証された（Donnezら、NEJM, 2012）。UPA プラズマ濃度を測定し、薬物動態パラメータを薬力学パラメータと関連づけた：

約 25 ng/mL の UPA  $C_{max}$  を1日1回投与することにより、作用が素早く始まり、全身濃度が迅速に脳に到達して下垂体軸を遮断する

約 3 ng/mL の UPA 定常状態の濃度により、局所にある UPA を目標組織に連続的に送り届けて、そのようにして子宮筋層に局部的に作用させることにより出血を維持調整するとともに子宮筋腫を低減させる。

【0055】

UPA 経口錠剤と UPA 膈リングを使った併用治療において、以下の組み合わせを行うことにより、経口治療や膈リングによる治療を単独で行うよりも有効性が増加する：

1. 最初は経口投与して薬品の作用を素早く開始させて、出血を抑える

2. より高い UPA の局部濃度を維持することができる膈リングを使って、薬品を局所に送り届けて効果を良好に維持することにより、局部における効果をより高める。

【0056】

同時であれ逐次であれ、上記同時投与により、本発明に係わる婦人科疾患とそれに関連する重篤な症状の治療において、欠点、特に子宮内膜上での濃縮を生じることなく相乗的な治療効果が得られることを発見したことは、大きな驚きであります。

【0057】

SRPM、例えば酢酸ウリプリスタルを、1 から 20 mg、より好ましくは1 から 12 mg、最も好ましくは 5 mg の治療効果 1 日量の経口投与を、SRPM、例えば酢酸ウリプリスタルを膈内及び/または子宮内経路で放出する、0.1 から 20 mg、好ましくは 0.20 から 12 mg、より好ましくは 0.20 から 10 mg、さらにより好ましくは 0.25 から 5 mg、最も好ましくは 1 mg の治療効果量の投与と組み合わせることが、本発明に係わる婦人科疾患とそれに関連する重篤な症状の治療を行う際に欠点、特に子宮内膜上での濃縮を生じることなく有効であることが発見されたことは、より大きな驚きであります。

【0058】

同時であれ逐次であれ、上記同時投与により、経口医薬組成物および膈用および/または子宮用医薬組成物のそれぞれの投与量を低下させることができることが発見されたことは、十分驚きに値することであります。

【0059】

理論に束縛されることは望まないが、薬品の作用を素早く開始させることを UPA のより高い局所濃度と組み合わせることにより、目標器官/組織（子宮筋層）/細胞（筋腫）への効用を改善し、出血を抑制し、筋腫細胞の増殖を抑制することにより筋腫量を減らし、筋腫細胞にアポトーシスを引き起こし、血管新生因子に陽性作用があり、そしてこの組み合わせは子宮内層の濃縮を引き起こさない。

【0060】

膈内及び/または子宮内経路で局所的に投与された SRPM、例えば酢酸ウリプリスタルは、子宮筋層の安全に関して有益な薬効を示し、SRPM の効果を維持する。

【0061】

出願人は、治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物が

10

20

30

40

50

らなる、経口投与に適した医薬組成物を毎日投与することにより、該第一のプロゲステロン受容体およびその主要代謝物を高次に全身に行きわたらせ（高プラズマ濃度）、そのため下垂体（脳下垂体）のプロゲステロン受容体への作用は速くなり、作用を早く開始させて、例えば出血をとめることを見いだした。しかし、SRPM、例えばUPAのほんの少し（低濃度）だけが次に局所的に送られて子宮筋層組織にその効果を発揮して、筋腫細胞を減らす。

【0062】

第一のプロゲステロン受容体修飾物質を経口で、第二のプロゲステロン受容体修飾物質を腔内に同時投与することからなる本発明の併用法は、婦人科疾患を治療する有効な効果を示す。

【0063】

本発明において、

i) PRMまたはSRPMの経口投与の利点、すなわち作用の早期開始、出血の停止および症状に対する陽性の作用、と

ii) PRMまたはSRPMの腔内及び/または子宮内投与（例えば、腔リング経由）の利点、すなわちPRMまたはSRPMのより高い局所濃度による有効性の改善、子宮筋層の安全性およびSRPM効果の局所的維持を、相乗的に組み合わせていることは驚くべきことである。

【0064】

同時投与は、同時かまたは逐次/経時でもよい。

【0065】

ここで使用する“同時に”という用語は、治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物を投与し、次にすぐさまあるいはある時間経過後に、第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を投与することを指す。あるいはまた、治療効果量の第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を最初に投与して、次にすぐさま、第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物の投与をしてもよい。

【0066】

経口投与と腔内および/または子宮内投与の間に期間の重複があっても構わない。

【0067】

ここで使用する“別々に（逐次あるいは経時投与を含む）”という用語は、治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物を投与し、しばらく中断してから次に、第一のPRMまたは第一のSRPMの投与を停止後に、第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を投与することを指す。あるいはまた、治療効果量の第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を最初に投与して、しばらく中断してから次に、第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物を投与してもよい。

【0068】

“しばらく中断”は、治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物の投与と、第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物の投与の間の期間を意味する。あるいはまた、治療効果量の第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を最初に投与して、しばらく中断してから次に、第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物の投与をしてもよい。期間は、時間、日、週または月であってもよい。

10

20

30

40

50

## 【0069】

典型的な投与方法としては、治療効果量の酢酸ウリプリスタルなどの第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物を、1から20mg、より好ましくは1から12mg、最も好ましくは5mgまたは10mgの治療効果1日量で、好ましくは1週間から3か月、より好ましくは1週間から1か月の間投与する。該酢酸ウリプリスタルなどの第一の選択プロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物の投与に続いて、次に酢酸ウリプリスタルなどの第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物を、0.1から20mg、好ましくは0.20から12mg、0.20から10mg、さらにより好ましくは0.25mgから5mgの膣及び/または子宮放出治療効果1日量で投与することである。膣内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、1週間から10年、好ましくは1週間から5年、より好ましくは1週間から1年または1週間から3か月あるいは1週間から1か月の投薬間隔でSRPMを放出するように投与する。

10

## 【0070】

ここで使用する“治療効果量”という用語は、症状を改善するかまたは予防するのに効果のある量のことである。

## 【0071】

本発明で使用される複合製剤に従い、i)治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物を、1から20mg、より好ましくは1から12mg、最も好ましくは5mgまたは10mgの投薬量で、好ましくは1週間から3か月、より好ましくは1週間から1か月の期間、好ましくは毎日投与し、およびii)第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、膣内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、0.20から12mg、0.20から10mg、さらにより好ましくは0.25mgから5mgの1日放出投薬量で投与する。膣内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、1週間から10年、好ましくは1週間から5年、より好ましくは1週間から1年または1週間から3か月あるいは1週間から1か月の投薬間隔でSRPMを放出するように投与する。

20

## 【0072】

上記の治療法は、適当な期間中断した後、繰り返し行うことができる。

## 【0073】

一つの実施態様において、PRMまたはSPRM、例えばウリプリスタル酢酸からなる経口医薬組成物を、1から20mg、より好ましくは1から12mg、最も好ましくは5mgまたは10mgで、好ましくは1週間から3か月、より好ましくは1週間から1か月の期間、好ましくは毎日投与し、次いで、PRMまたはSPRM、例えばウリプリスタル酢酸からなる膣内および/または子宮内医薬組成物を、0.1から20mg、好ましくは0.20から12mg、0.20から10mg、さらにより好ましくは0.25mg、0.50mg、0.75mg、1mg、1.25mg、1.5mg、1.75mg、2mg、2.25mg、2.50mg、2.75mg、3mg、3.25mg、3.50mg、3.75mg、4mg、4.25mg、4.5mg、4.75mgまたは5mgの1日放出投薬量で投与する。

30

40

## 【0074】

上記の治療法は、適当な期間中断した後、繰り返し行うことができる。

## 【0075】

上記実施態様の範囲内にある具体的な例を以下に述べる。

## 【0076】

PRMまたはSPRM、例えばウリプリスタル酢酸からなる経口医薬組成物を、5mgまたは10mgで、好ましくは1週間から3か月、より好ましくは1週間から1か月の期間、好ましくは毎日投与し、次いで、PRMまたはSPRM、例えばウリプリスタル酢酸からなる膣内および/または子宮内医薬組成物を、好ましくは0.25mgから5mgの1日放出量で投与する。

50



## 【0077】

腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、1週間から10年、好ましくは1週間から5年、より好ましくは1週間から1年または1週間から3か月あるいは1週間から1か月の投薬間隔でSRPMを放出するように投与する。

## 【0078】

上記の治療法は、適当な期間中断した後、繰り返し行うことができる。

## 【0079】

PRMまたはSPRM、例えばウリプリスタル酢酸からなる経口医薬組成物を、5mgまたは10mgで、好ましくは1週間から3か月、より好ましくは1週間から1か月の期間、好ましくは毎日投与し、次いで、PRMまたはSPRM、例えばウリプリスタル酢酸からなる腔内および/または子宮内医薬組成物を好ましくは0.25mg、1mgまたは5mgの1日放出量で投与する。

10

## 【0080】

腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、1週間から10年、好ましくは1週間から5年、より好ましくは1週間から1年または1週間から3か月あるいは1週間から1か月の投薬間隔でSRPMを放出するように投与する。

## 【0081】

上記の治療法は、適当な期間中断した後、繰り返し行うことができる。

## 【0082】

PRMまたはSPRM、例えばウリプリスタル酢酸からなる経口医薬組成物を、5mgまたは10mgで、好ましくは1週間から3か月、より好ましくは1週間から1か月の期間、好ましくは毎日投与し、次いで、PRMまたはSPRM、例えばウリプリスタル酢酸からなる腔内および/または子宮内医薬組成物を好ましくは0.25mgの1日放出量で投与する。

20

## 【0083】

腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、1週間から10年、好ましくは1週間から5年、より好ましくは1週間から1年または1週間から3か月あるいは1週間から1か月の投薬間隔でSRPMを放出するように投与する。

## 【0084】

上記の治療法は、適当な期間中断した後、繰り返し行うことができる。

30

## 【0085】

PRMまたはSPRM、例えばウリプリスタル酢酸からなる経口医薬組成物を、5mgまたは10mgで、好ましくは1週間から3か月、より好ましくは1週間から1か月の期間、好ましくは毎日投与し、次いで、PRMまたはSPRM、例えばウリプリスタル酢酸からなる腔内および/または子宮内医薬組成物を好ましくは1mgの1日放出量で投与する。

## 【0086】

腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、1週間から10年、好ましくは1週間から5年、より好ましくは1週間から1年または1週間から3か月あるいは1週間から1か月の投薬間隔でSRPMを放出するように投与する。

40

## 【0087】

上記の治療法は、適当な期間中断した後、繰り返し行うことができる。

## 【0088】

PRMまたはSPRM、例えばウリプリスタル酢酸からなる経口医薬組成物を、5mgまたは10mgで、好ましくは1週間から3か月、より好ましくは1週間から1か月の期間、好ましくは毎日投与し、次いで、PRMまたはSPRM、例えばウリプリスタル酢酸からなる腔内および/または子宮内医薬組成物を好ましくは5mgの1日放出量で投与する。

## 【0089】

腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、1週間から10年、好ましくは

50

1週間から5年、より好ましくは1週間から1年または1週間から3か月あるいは1週間から1か月の投薬間隔でSRPMを放出するように投与する。

【0090】

上記の治療法は、適当な期間中断した後、繰り返し行うことができる。

【0091】

別の実施態様において、PRMまたはSPRM、例えばウリプリスタル酢酸からなる腔内および/または子宮内医薬組成物を、0.1から20mg、好ましくは0.20から12mg、0.20から10mg、さらにより好ましくは0.25mg、0.50mg、0.75mg、1mg、1.25mg、1.5mg、1.75mg、2mg、2.25mg、2.50mg、2.75mg、3mg、3.25mg、3.50mg、3.75mg、4mg、4.25mg、4.5mg、4.75mgまたは5mgの1日放出量で投与する。

10

【0092】

腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、1週間から10年、好ましくは1週間から5年、より好ましくは1週間から1年または1週間から3か月あるいは1週間から1か月の投薬間隔でSRPMを放出するように投与する。

【0093】

上記の投与に続いて、PRMまたはSPRM、例えばウリプリスタル酢酸からなる経口医薬組成物を、1から20mg、より好ましくは1から12mg、最も好ましくは5mgまたは10mgの1日投薬量で、好ましくは1週間から3か月、より好ましくは1週間から1か月の期間、投与する。

20

【0094】

上記実施態様の範囲内にある具体的な例を以下に述べる。

【0095】

腔内および/または子宮内医薬組成物はPRMまたはSPRM、例えばウリプリスタル酢酸からなり、1日放出量は、好ましくは0.1mgから5mgである。

【0096】

腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、1週間から10年、好ましくは1週間から5年、より好ましくは1週間から1年または1週間から3か月あるいは1週間から1か月の投薬間隔でSRPMを放出するように投与する。

30

【0097】

上記の投与に続いて、PRMまたはSPRM、例えばウリプリスタル酢酸からなる経口医薬組成物を、5mgまたは10mgで、好ましくは1週間から3か月、より好ましくは1週間から1か月の期間、投与する。

【0098】

本発明では、ウリプリスタル酢酸またはその代謝物を、医薬的に許容される塩の形体で使用する。そのような塩の例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、金と銀の塩がある。また、アンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、N-メチルグルカミンなどの医薬的に許容されるアミン類との塩も考えられる。塩基性化合物もまた、医薬的に許容される塩、例えば酸付加塩を形成する。アミノ基などの塩基性置換基を有する化合物もまた、弱酸と塩を形成するが、例えばピリジン窒素原子は強酸と塩を形成することができる。塩を形成するのに適した酸の例としては、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、パモン酸、メタン sulfon 酸や他の鉱酸、及びカルボン酸などであるが、それらは当業者にはよく知られている。それらの塩類は、遊離塩基を十分な量の希望する酸と接触させて、通常の方法により塩を作ることにより調製することができる。遊離塩基の形体は、NaOH、炭酸カリウム、アンモニアや重炭酸ソーダの希薄水溶液などの、適切な塩基の希薄水溶液で塩を処理することにより再生することができる。それらの遊離塩基の形体は、極性溶媒への溶解度などのいくつかの物性が、それぞれの塩の形体とはやや異なっているが、その他の点では、酸塩基の塩は本発明の目的に対

40

50

してはそれぞれの遊離塩基の形体と同等である。

【0099】

上記の酸塩基の塩はすべて、本発明の範囲内において医薬的に許容される塩であるように作られており、すべての酸塩基の塩は、本発明の目的に対しては、対応する化合物の遊離形体と同等と考えられる。

【0100】

発明の第二の態様において、本発明は、治療を必要とする患者の子宮筋腫の治療に使用される複合製剤を提供するものであり、該複合医薬製剤は、

i) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および

10

ii) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物、からなり

経口投与に適した医薬組成物および腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することを特徴とする。

【0101】

発明の第三の態様において、本発明は、治療を必要とする患者の子宮内膜増殖の予防に使用される複合製剤を提供するものであり、該複合医薬製剤は、

i) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および

20

ii) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物、からなり

経口投与に適した医薬組成物および腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することを特徴とする。

【0102】

発明の第四の態様において、本発明は、治療を必要とする患者の子宮内膜症の予防に使用される複合製剤を提供するものであり、該複合医薬製剤は、

i) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および

30

ii) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物、からなり

経口投与に適した医薬組成物および腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することを特徴とする。

【0103】

発明の第五の態様において、本発明は、治療を必要とする患者の子宮腺筋症の予防または治療に使用される複合製剤を提供するものであり、該複合医薬製剤は、

i) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および

40

ii) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物、からなり

経口投与に適した医薬組成物および腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することを特徴とする。

【0104】

発明の第六の態様において、本発明は、治療を必要とする患者の腔出血の低減に使用される複合製剤を提供するものであり、該複合医薬製剤は、

i) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および

ii) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物、からなり

経口投与に適した医薬組成物および腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することを特徴とする。

50

## 【0105】

発明の第七の態様において、本発明は、治療を必要とする患者の筋腫量の低減に使用される複合製剤を提供するものであり、該複合医薬製剤は、

i) 治療効果量の第一のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、経口投与に適した医薬組成物、および

ii) 第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物からなる、腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物、からなり

経口投与に適した医薬組成物および腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物を、同時または別々に投与することを特徴とする。

## 【0106】

また、キットが本発明の範囲に含まれるが、該キットは、経口および腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物(またはその活性代謝物)からなり、試薬および/または使用説明書をつける場合もある。あるいはまた更に、商業上およびユーザーの観点から望ましいと思われる他の材料がキットに含まれてもよい。

## 【0107】

経口あるいは腔内および/または子宮内投与に適した医薬組成物、第一および第二のプロゲステロン受容体修飾物質またはその活性代謝物、および治療効果量については、上に述べられている。

## 【0108】

当業者であれば、具体的に述べられていること以外に、本発明を変更したり修正できることを理解するだろう。本発明は、それらの変更物や修正物を本発明の精神や主要な特性から越脱することなくすべて含んでいることを理解すべきである。本発明はまた、この明細書に述べられている、または示唆されている工程、特徴、組成物及び化合物をすべて含んでおり、それらのものを、個々であれまとめてあれ、組み合わせたものすべて、あるいはそれらを2つ以上を含むものは本発明に含まれる。従って、本発明に開示されているものは、すべての面において例を挙げて説明されており、限定するものではなく、本発明の範囲は特許請求の範囲に示されていると考えるべきであり、本発明の趣旨と範囲内に入る変更はすべて本発明に含まれる。

## 【0109】

様々な引用例を本明細書中で引用し、そっくりそのまま参照して本明細書中に組み込まれている。

## 【0110】

上に述べたことは、以下の実施例を参照すればさらによく理解されるだろう。しかし、それらの実施例は、本発明を実施する方法を例示するものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

## 【実施例】

## 【0111】

実施例1：経口医薬組成物

## 【0112】

1.1 湿潤造粒法で造られるウリプリスタル酢酸の錠剤

## 【0113】

10

20

30

40

## 【表 1】

10mg錠剤：

表 1

成 分	10mg錠剤	10mg錠剤
	1錠中の量mg	1錠中の量wt%
ウリプリスタル酢酸	10.00	10
乳糖一水和物	79.00	79
ポビドン	5.00	5
クロスカルメロース ナトリウム	5.00	5
ステアリン酸 マグネシウム	1.00	1
合計	100.00	100

10

## 【0114】

1.2 直接打錠法で造られるウリプリスタル酢酸の錠剤

20

## 【0115】

## 【表 2】

10mg錠剤：

表 2

成 分	10mg錠剤	10mg錠剤
	1錠中の量mg	1錠中の量wt%
ウリプリスタル酢酸	10.00	6.7
マンニトール	41.00	27
微結晶性セルロース	91.00	61
クロスカルメロース ナトリウム	2.50	1.7
ステアリン酸 マグネシウム	1.50	1
タルク	4.00	2.6
合計	150.00	100

30

40

## 【0116】

上記の錠剤は、マンニトールとウリプリスタル酢酸を混合し、次に例えば、 $315\mu\text{m}$ のメッシュ径でふるい分けを行い、微結晶性セルロースとクロスカルメロースナトリウムを添加することにより製造した。次に、タルクとステアリン酸マグネシウムを、潤滑剤として混合物に添加して、均質化を行った。混合物を直接打錠することにより錠剤を作った。

## 【0117】

賦形剤の量は、wt%の比率を同じにしたまま変更することができる（例えば、半分にするか倍にする）。そのようにして、合計重量が75, 150, 300mg、ウリプリス

50

タル酢酸の含有量が10mg、および表2に記載の賦形剤を使用した錠剤を作ることができる。

【0118】

【表3】

5mg錠剤：

表3

成分	1錠中の量mg	1錠中の量wt%
ウリプリスタル酢酸	5.00	6.7
マンニトール	20.50	27
微結晶性セルロース	45.50	61
クロスカルメロース ナトリウム	1.25	1.7
タルク	2.00	2.6
ステアリン酸 マグネシウム	0.75	1
合計	75.00	100

10

20

【0119】

実施例2：膈内医薬組成物

膈リング(VR)を、通常の技術を使って作ることができる。例えば、UPA膈リングを、国際公開第2006/010097号に開示されている方法で作ることができる。

【0120】

2.1 シリコン系膈リング(VR)の実施例

【0121】

おおよその生体内1日放出量が1.5mgのVR

ウリプリスタル酢酸(CDB-2914)1.5mg/日の膈リング(VR)は、コア直径5.8cm、断面6.4mmの不活性シリコンエラストマーのコアリングからなり、シリコンエラストマー基質中にCDB-2914を30%含む外層で被覆されている。コアリングと外リングを足した直径は6.0cmで、断面は8.3mmである。この投与形態には、約1.29gのCDB-2914と8.47gのMED4211を含む。VRの合計重量は約9.8gである。

30

【0122】

おおよその生体内1日放出量が2.5mgのVR

ウリプリスタル酢酸(CDB-2914)2.5mg/日の膈リング(VR)は、コア直径5.9cm、断面8.0mmの不活性シリコンエラストマーのコアリングからなり、シリコンエラストマー基質中にCDB-2914を30%含む外層で被覆されている。コアリングと外リングを足した直径は6.1cmで、断面は10mmである。この投与形態には、約1.62gのCDB-2914と12.18gのMED4211を含む。VRの合計重量は約13.8gである。

40

【0123】

2.2 ポリウレタン系膈リング(VR)の実施例

【0124】

おおよその生体内1日放出量が1.5mgのVR

ウリプリスタル酢酸(DB-2914)1.5mg/日のVRは、医薬成分(ウリプリスタル酢酸)(CDB-2914)を充填したポリウレタン基質からなる。ポリウレタン

50

外層は、ゼロ次放出用の速度調整膜として使用される。

【0125】

おおよその生体内1日放出量が2.5mgのVR

ウリプリスタル酢酸(CDB-2914)2.5mg/日のVRは、コア直径5.9cm、断面8.0mmのポリウレタンのコアリングからなり、ポリウレタンエラストマー基質中にCDB-2914を30%含む外層で被覆されている。コアリングと外リングを足した直径は6.1cmで、断面は10mmである。

【0126】

2.3 エチレン酢酸ビニル系腔リング(VR)の実施例

【0127】

おおよその生体内1日放出量が1.5mgのVR

ウリプリスタル酢酸(DB-2914)1.5mg/日のVRは、8%のCDB-2914を充填したエチレン酢酸ビニル基質からなる。

【0128】

おおよその生体内1日放出量が2.5mgのVR

ウリプリスタル酢酸(DB-2914)1.5mg/日のVRは、13%のCDB-2914を充填したエチレン酢酸ビニル基質からなる。

【0129】

2.4 ポリウレタン系腔リング(VR)の他の実施例

【0130】

10

20

【表 4】

成分	脛リング一個の量 重量% (wt%)	EX. 1	EX. 2	EX. 3	EX. 4	EX. 5	EX. 6	EX. 7	EX. 8	EX. 9	EX. 10	EX. 11
ウリブリスタル 酢酸	10から20wt%	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
PU (ポリウレタン)	80から90wt%	90	89	88	87	86	85	84	83	82	81	80

10

20

30

40



2 . 5 エチレン酢酸ビニル系膾リング ( V R ) の他の実施例  
【 0 1 3 2 】

【表 5】

成分	糖リンダー個の量 重量% (wt%)	EX. 1	EX. 2	EX. 3	EX. 4	EX. 5	EX. 6	EX. 7	EX. 8	EX. 9	EX. 10	EX. 11
ウリブリスタル 酢酸	10から20wt%	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
EVA (エチレン酢酸 ビニルポリマ ー)	80から90wt%	90	89	88	87	86	85	84	83	82	81	80

10

20

30

40

50

## 実施例 3 :

4 線式、平列設計、ランダム化、安全性を評価する二重盲検試験、エスマアリング（登録商標）（UPA 1 mg EVA 膣リング）に対する、エスマア（UPA 5 mg 錠剤）+ エスマアリング（登録商標）（UPA 1 mg EVA 膣リング）の組み合わせに対する、および子宮筋腫がある閉経前の女性の治療で経口または膣内投与し、超音波で確認した対照膣リングに対する、エスマア（UPA 5 mg 錠剤）の薬物動態と有効性。

## 【0134】

一次結果測定：

膣出血：治療の基準点から 12 週後の膣出血の変化

## 【0135】

二次結果測定：

UPA の血中濃度：基準点、2 週（12 mg の一部）、および 12 週における UPA の血中濃度の測定

子宮筋腫の大きさ：基準点に対する 12 週後の子宮筋腫の大きさを MRI で検査、確認

膣出血の強さ：膣出血の記録日数、および基準点に対する 12 週後の膣出血の強さ

子宮内膜厚さ：基準点から 12 週までの子宮内膜厚さの変化を超音波で検査

生活の質の変化：子宮筋腫症を使った生活の質の変化、および生活の質に関するアンケート調査（UFSQOL）

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2013/052274

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/57 A61K45/06 A61P15/00 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, INSPEC, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TOMIC VLATKA ET AL: "Oral micronized progesterone combined with vaginal progesterone gel for luteal support.", GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY : THE OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY DEC 2011 LNKD-PUBMED:21504340, vol. 27, no. 12, December 2011 (2011-12), pages 1010-1013, XP009159713, ISSN: 1473-0766 See abstract, results at page 1011 right hand column (significant lower rate of abortion) and discussion at page 1012: supplementation of combined oral and vaginal progesterone decreases abortion rate over the simple vaginal administration ----- -/--	1,3,5-7, 20-26
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> 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  13 June 2013		Date of mailing of the international search report  21/06/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Veronese, Andrea

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2013/052274

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>DIETZ A ET AL: "Transitioning from intra-muscular progesterone to combination oral and vaginal progesterone supplementation prior to the luteo-placental shift does not diminish ART success", FERTILITY AND STERILITY, ELSEVIER SCIENCE INC, NEW YORK, NY, USA, vol. 92, no. 3, 1 September 2009 (2009-09-01), pages S60-S61, XP026543020, ISSN: 0015-0282, DOI: 10.1016/J.FERTNSTERT.2009.07.235 [retrieved on 2009-08-28] See abstract: a combination of oral and vaginal administration of progesterone is effective in preventing vaginal bleeding and miscarriage</p> <p>-----</p>	1-3,5-7, 16, 20-26,37
Y	<p>AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, vol. 185, no. 6 Supplement, December 2001 (2001-12), page S205, XP002676687, 22ND ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE; NEW ORLEANS, LOUISIANA, USA; JANUARY 14-19, 2002 ISSN: 0002-9378 Combination of oral and intravaginal misoprostol for the induction of labor</p> <p>-----</p>	1-38
Y	<p>CREATSAS G ET AL: "Combined oral and vaginal treatment of severe vulvovaginitis during childhood.", JOURNAL OF PEDIATRIC AND ADOLESCENT GYNECOLOGY FEB 1999 LNKD- PUBMED:9929836, vol. 12, no. 1, February 1999 (1999-02), pages 23-25, XP002676688, ISSN: 1083-3188 See abstract and page 25, second hand column: treatment of vulvovaginitis with concomitant oral and vaginal administration of antifungal agents</p> <p>-----</p>	1-38
Y	<p>WO 2009/095418 A1 (GAINER ERIN [FR]; NIEMAN LYNNETTE [US]; ULMANN ANDRE [FR]; BLITHE DIAN) 6 August 2009 (2009-08-06) See page 4 and claims 1, 12, 13, 14, 17: CDB 2914 for use in the treatment of uterine bleeding, fibroids and myoma. See pages 6-7: administration by oral vaginal, uterine route</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-38

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2013/052274

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DONNEZ JACQUES ET AL: "Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery.",            THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 2 FEB 2012 LNKD- PUBMED:22296075,            vol. 366, no. 5,            2 February 2012 (2012-02-02), pages 409-420, XP002676689,            ISSN: 1533-4406            cited in the application            See abstract and description: ulipristal for treating fibroids            -----</p>	1-38

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2013/052274

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009095418	A1	06-08-2009	
		AU 2009209652 A1	06-08-2009
		CA 2713254 A1	06-09-2009
		EP 2252301 A1	24-11-2010
		JP 2011510949 A	07-04-2011
		KR 20110021709 A	04-03-2011
		NZ 587439 A	29-06-2012
		TW 200944211 A	01-11-2009
		US 2009192130 A1	30-07-2009
		US 2013023506 A1	24-01-2013
		WO 2009095418 A1	06-08-2009
-----			

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/567 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 31/57 (2006.01)	A 6 1 K 31/567	
A 6 1 K 31/575 (2006.01)	A 6 1 K 31/57	
A 6 1 K 31/5355 (2006.01)	A 6 1 K 31/575	
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/5355	
	A 6 1 K 31/573	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), 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, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72) 発明者 ルーマイエ, エルネス

スイス国、ツェーハー - 1 2 2 3 コロニー (ジェエ)、シュマン ドゥ プランタ 2 9

F ターム (参考) 4C084 AA17 AA20 MA13 MA17 MA28 MA31 MA35 MA37 MA52 MA56  
 NA05 NA06 ZA531 ZA811 ZC411 ZC412 ZC511 ZC751  
 4C086 AA01 AA02 BC72 DA09 DA10 GA07 GA09 MA01 MA02 MA04  
 MA13 MA17 MA28 MA31 MA35 MA37 MA52 MA56 NA05 NA06  
 ZA53 ZA81 ZC41 ZC51 ZC75