

(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2005-515964

(P2005-515964A)

(43) 公表日 平成17年6月2日(2005.6.2)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A61K 31/569	A61K 31/569	4C076
A61K 9/06	A61K 9/06	4C086
A61K 9/08	A61K 9/08	
A61K 9/10	A61K 9/10	
A61K 9/107	A61K 9/107	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 38 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-508362 (P2003-508362)	(71) 出願人	504003075 ソルヴェイ・ファーマシューティカルズ・ インコーポレーテッド アメリカ合衆国ジョージア州30062, マリエッタ, ソーヤー・ロード 901
(86) (22) 出願日	平成14年6月26日 (2002.6.26)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(85) 翻訳文提出日	平成16年2月26日 (2004.2.26)	(74) 代理人	100076691 弁理士 増井 忠武
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/020141	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 国際公開番号	W02003/002123	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 国際公開日	平成15年1月9日 (2003.1.9)	(74) 代理人	100096013 弁理士 富田 博行
(31) 優先権主張番号	09/892, 981		
(32) 優先日	平成13年6月27日 (2001.6.27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ホルモン欠乏症を治療するための治療用組成物

(57) 【要約】

本発明は、哺乳動物に、性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤、及び例えばアンドロゲン又はエストロゲンを含む1つ以上のステロイドを投与することにより、哺乳動物における男性若しくは女性の更年期障害又は症状が進行する危険性を治療し、予防し又は軽減させる方法；哺乳動物における男性若しくは女性の更年期障害又は症状が進行する危険性を治療し、予防し又は軽減させるための組み合わせ；並びに哺乳動物における男性若しくは女性の更年期障害又は症状が進行する危険性を治療し、予防し又は軽減させるための組成物に関するものである。ここで、組成物は、性結合グロブリン合成阻害剤、及び例えばアンドロゲン又はエストロゲンを含む1つ以上のステロイドを包含する。更に、該方法、組み合わせ及び組成物は、有効性を高めるために、バイアグラ（登録商標）のような性的行為若しくはインポタンスの改善、性欲増加又は勃起障害の治療を目的とする他の薬剤と組み合わせ使用してもよい。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

それを必要とする哺乳動物において、更年期障害が進行する危険性を治療し、予防し又は軽減させる方法であって、該哺乳動物に、更年期障害に有効な量の医薬的に許容可能な性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤を経口投与量単位で、及び少なくとも 1 つの医薬的に許容可能なステロイドを非経口投与量単位で投与することを含む方法。

【請求項 2】

性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤がメチルテストステロンである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

メチルテストステロンを、錠剤、カプセル、カシエ剤、トローチ剤、調合散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、エマルジョン又はリキッドの形態で投与する請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

非経口的に送達可能なステロイドが、アンドロゲン又はエストロゲンのステロイドのうちの少なくとも 1 つである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

アンドロゲンがテストステロン合成経路内のステロイドである請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

ステロイドが、テストステロン、アンドロステンジオン、アンドロステンジオール、デヒドロエピアンドロステロン、プレネロン及びジヒドロテストステロンのうちの少なくとも 1 つである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

ステロイドがテストステロンである請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

アンドロゲンを経皮投与する請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

アンドロゲンを水性アルコールジェル of 形態で投与する請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

水性アルコールジェルが、更に低級アルコール、浸透性増強剤及び増粘剤のうちの少なくとも 1 つを含む請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

低級アルコールが、エタノール、2 - プロパノール及びそれらの混合物から成る群より選択される請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

エンハンサーがミリスチン酸イソプロピルである請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

増粘剤がカーボポール（登録商標）である請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

エストロゲンのステロイドがエストラジオールである請求項 4 に記載の方法。

【請求項 15】

エストロゲンのステロイドを経皮投与する請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

エストロゲンのステロイドを水性アルコールジェル of 形態で投与する請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

水性アルコールジェルが、更に低級アルコール及び増粘剤のうちの少なくとも 1 つを含む請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

低級アルコールが、エタノール、2 - プロパノール及びそれらの混合物のうちの少なくとも 1 つである請求項 17 に記載の方法。

10

20

30

40

50

- 【請求項 19】
増粘剤がカーボボール（登録商標）である請求項 18 に記載の方法。
- 【請求項 20】
性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤及びステロイドをキットの別成分としてそれぞれ提供する請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 21】
哺乳動物がヒトである請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 22】
性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤及びステロイドを連続的に投与する請求項 1 に記載の方法。 10
- 【請求項 23】
性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤及びステロイドを実質的に同時に投与する請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 24】
勃起障害治療用薬剤のうちの少なくとも 1 つを更に含む請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 25】
薬剤が、クエン酸シルденаフィル、ペントキシフィリン、ヨヒンビン塩酸塩、アポモルフィン、アルプロスタジル、パパベリン及びフェントラミンのうちの少なくとも 1 つである請求項 24 に記載の方法。
- 【請求項 26】
性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤が約 0.2 mg ~ 約 50.0 mg のメチルテストステロンを含み、ステロイドが約 0.1 g ~ 約 100.0 g のテストステロンを含む請求項 1 に記載の方法。 20
- 【請求項 27】
哺乳動物がテストステロンのホルモン定常状態レベルに達する請求項 26 に記載の方法。
- 【請求項 28】
性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤が約 0.2 mg ~ 約 50.0 mg のメチルテストステロンを含み、ステロイドが約 0.1 g ~ 約 100.0 g のエストラジオールを含む請求項 1 に記載の方法。 30
- 【請求項 29】
哺乳動物がエストラジオールのホルモン定常状態レベルに達する請求項 28 に記載の方法。
- 【請求項 30】
経口的に送達可能な性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤、及び非経口的に送達可能なステロイドのうちの少なくとも 1 つを含むキットであって、性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤及びステロイドが一緒になって更年期障害に有効な量となるキット。
- 【請求項 31】
性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤がメチルテストステロンである請求項 30 に記載のキット。 40
- 【請求項 32】
性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤が、錠剤、カプセル、カシェ剤、トローチ剤、調合散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、エマルジョン又はリキッドの形態で投与される請求項 30 に記載のキット。
- 【請求項 33】
ステロイドを経皮投与する請求項 30 に記載のキット。
- 【請求項 34】
ステロイドがテストステロン合成経路内のステロイドである請求項 30 に記載のキット。
- 【請求項 35】 50

ステロイドが、テストステロン、アンドロステンジオン、アンドロステンジオール、デヒドロエピアンドロステロン、プレネロン及びジヒドロテストステロンから成る群より選択される請求項 30 に記載のキット。

【請求項 36】

ステロイドがテストステロンである請求項 35 に記載のキット。

【請求項 37】

テストステロンを経皮投与する請求項 36 に記載のキット。

【請求項 38】

ステロイドがエストロゲンのステロイドである請求項 30 に記載のキット。

【請求項 39】

エストロゲンのステロイドがエストラジオールである請求項 38 に記載のキット。

10

【請求項 40】

テストステロンを経皮投与する請求項 39 に記載のキット。

【請求項 41】

性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤が約 0.2 mg ~ 約 50.0 mg の量で存在する請求項 30 に記載のキット。

【請求項 42】

ステロイドが約 0.1 mg ~ 約 100.0 mg の量で存在する請求項 30 に記載のキット。

【請求項 43】

勃起障害治療用薬剤のうちの少なくとも 1 つを更に含む請求項 30 に記載のキット。

20

【請求項 44】

勃起障害治療用薬剤が、クエン酸シルденаフィル、ペントキシフィリン、ヨヒンピン塩酸塩、アボモルフィン、アルプロスタジル、パパベリン及びフェントラミンから成る群より選択される請求項 43 に記載のキット。

【請求項 45】

それを必要とする哺乳動物において、更年期障害が進行する危険性を治療し、予防し又は軽減させる方法であって、該哺乳動物に、医薬的に許容可能な性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤を経口投与量単位で、及び少なくとも 1 つの医薬的に許容可能なステロイドを非経口投与量単位で、組み合わせ療法により投与することを含み、性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤及びステロイドの量が一緒になって更年期障害に有効な量となる方法。

30

【請求項 46】

性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤がメチルテストステロンである請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

メチルテストステロンを、錠剤、カプセル、カシェ剤、トローチ剤、調合散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、エマルジョン又はリキッドの形態で投与する請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

非経口的に送達可能なステロイドが、アンドロゲン又はエストロゲンのステロイドのうちの少なくとも 1 つである請求項 47 に記載の方法。

40

【請求項 49】

アンドロゲンがテストステロン合成経路内のステロイドである請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

ステロイドが、テストステロン、アンドロステンジオン、アンドロステンジオール、デヒドロエピアンドロステロン、プレネロン及びジヒドロテストステロンの内の少なくとも 1 つである請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

ステロイドがテストステロンである請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

50

アンドロゲンを経皮投与する請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

アンドロゲンを水性アルコールジェル形態で投与する請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

水性アルコールジェルが、低級アルコール、浸透性増強剤及び増粘剤のうちの少なくとも 1 つを更に含む請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

低級アルコールが、エタノール、2 - プロパノール及びそれらの混合物から成る群より選択される請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

増強剤がミリスチン酸イソプロピルである請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 7】

増粘剤がカーボポール（登録商標）である請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 8】

エストロゲンのステロイドがエストラジオールである請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 9】

エストロゲンのステロイドを経皮投与する請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

エストロゲンのステロイドを水性アルコールジェル形態で投与する請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

水性アルコールジェルが、低級アルコール及び増粘剤のうちの少なくとも 1 つを更に含む請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

低級アルコールが、エタノール、2 - プロパノール及びそれらの混合物のうちの少なくとも 1 つである請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

増粘剤がカーボポール（登録商標）である請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤及びステロイドをキットの別成分としてそれぞれ提供する請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 6 5】

哺乳動物がヒトである請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 6 6】

性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤及びステロイドを連続的に投与する請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤及びステロイドを実質的に同時に投与する請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 6 8】

勃起障害治療用薬剤のうちの少なくとも 1 つを更に含む請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 6 9】

薬剤が、クエン酸シルденаフィル、ペントキシフィリン、ヨヒンビン塩酸塩、アポモルフィン、アルプロスタジル、パパベリン及びフェントラミンのうちの少なくとも 1 つである請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 7 0】

性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤が約 0 . 2 m g ~ 約 5 0 . 0 m g のメチルテストステロンを含み、ステロイドが約 0 . 1 g ~ 約 1 0 0 . 0 g のテストステロンを含む請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 7 1】

10

20

30

40

50

哺乳動物がテストステロンのホルモン定常状態レベルに達する請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤が約 0 . 2 m g ~ 約 5 0 . 0 m g のメチルテストステロンを含み、ステロイドが約 0 . 1 g ~ 約 1 0 0 . 0 g のエストラジオールを含む請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

哺乳動物がエストラジオールのホルモン定常状態レベルに達する請求項 7 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、男性又は女性の被験者において、アンドロゲン又はエストロゲンのホルモン欠乏症が進行する危険性を治療し、予防し又は軽減させるため、あるいは男性又は女性の被験者において、アンドロゲン又はエストロゲンの欠乏症に関わるか若しくは関連する症状が進行する危険性を治療し、予防し又は軽減させるための方法、組み合わせ及び組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

「男性更年期」又は「男性休止」についての研究は、遊離テストステロンの血清レベルが、思春期後、年に約 1 . 5 % 劇的に減少することを示している。男性の全テストステロンは劇的に減少しないが、テストステロンの生物学的活性部分である遊離テストステロンは加齢により急降下する。実際、遊離テストステロンの有意な低下は 4 0 代初期ぐらいから発症し得る。研究は、高テストステロンレベルの男性は、長生きし、健康であり、性交能を維持することを示している。研究は、テストステロンが、女性では乳癌の拡大を抑止する能力があることも示している。更に、研究は、テストステロンが自己免疫疾患に対して保護効果を有することを示している。

20

【0 0 0 3】

女性ホルモンのエストロゲン及びプロゲステロンは、閉経後、非常に低レベルまで劇的に減少することが知られている。米国医師会並びに米国の産科及び婦人科医師会は、閉経後の女性は、骨粗鬆症及び心疾患を軽減させるために、予防的エストロゲン/プロゲステロンホルモン置換療法について真剣に考慮すべきであるという声明書を発表している。エストロゲン及びプロゲステロンのレベルを維持することは、閉経後の女性において多くの心疾患の主要危険因子を改善することも示している。エストロゲン/プロゲステロンホルモン置換療法の恩恵には、骨粗鬆症及び心疾患の予防、膣乾燥及び膣の薄壁化の予防、閉経期の症状及びのぼせの鎮静、並びにアルツハイマー病、痴呆及び白内障の発症を軽減させる可能性がある恩恵が含まれる。研究は、エストロゲンをプロゲステロンと組み合わせると、子宮がん又は乳癌の危険性がなくなることを示している。

30

【0 0 0 4】

A . アンドロゲンの合成、代謝及び調節

40

アンドロゲンは、男性生殖器に影響を及ぼす一群の 1 9 炭素ステロイドホルモンを構成し、ひげの成長、思春期の変声、筋肉及び骨の発達、体力並びに性的衝動のような男性の 2 次性徴の発達及び維持に関わる。アンドロゲンは男性の精巣、女性の卵巣及び両者の副腎皮質で合成される。一旦血液中に放出されると、これらの内在性アンドロゲンは、2 つの異なるクラスのステロイド：男性性ホルモンのほとんどの作用の細胞内メディエーターとして作用する 5 - 還元アンドロゲン、及びあるアンドロゲンの効果を高め、他をブロックするエストロゲン、を形成するためにホルモンとして及びプロホルモンとして働く。

【0 0 0 5】

男性の主要循環アンドロゲンであるテストステロンは、コレステロールから合成される。精巣内のおよそ 5 億のライジッヒ細胞が、1 日に産生される 6 ~ 7 m g のテストステロ

50

ンの95%以上を分泌する。女性では、卵巣及び副腎が少量のテストステロンを合成する。典型的には、テストステロンは5位で還元されてジヒドロテストステロンとなり、これはほとんどのホルモン作用の細胞内メディエーターとして働く。他の種々の天然アンドロゲンが同定されているが、これらは一般に効力が弱い；そして現在は、*in vivo*でテストステロン及び/又はジヒドロテストステロンに転換することができるのはアンドロゲンのみであると信じられている。脳下垂体で産生される2つのホルモンである黄体ホルモン(「LH」)及び卵巣刺激ホルモン(「FSH」)は、精巣機能の発達及び維持に必要であり、テストステロン産生を負に制御している。循環テストステロンは、2つの異なる経路を介して種々の17-ケトステロイドに代謝される。テストステロンは、5-リダクターゼによりジヒドロテストステロン(「DHT」)に、又はアロマトラーゼ酵素複合体によりエストラジオール(「E₂」)に代謝されることができる。

10

【0006】

腸は経口投与されたテストステロンを代謝し、肝臓は初回通過で約44%を排泄する。テストステロンが臨床的に有効な血液レベルに到達するには、経口で400mg/日もの用量が必要とされる。肝臓はメチルテストステロン及びフルオキシメステロンのような合成アンドロゲンをあまり代謝しないため、合成アンドロゲンは、経口投与に、より好適である。

【0007】

尿中のアンドロゲン主要代謝産物は、遊離ステロイドとしても水溶性結合体としても生理学的に不活性である。これらの代謝産物は、主にテストステロンの5還元代謝物であるエチオコラノロン；及びジヒドロテストステロンの代謝物であるアンドロステロンである。現在、テストステロン(しかしジヒドロテストステロンではない)は、種々の外腺組織、すなわち男性及び閉経後の女性における多くのエストロゲン合成を占める経路において、エストラジオールに芳香族化されることができるとも認識されている。正常男性において毎日合成されるおよそ50µgのエストラジオールの役割は、あるとしても明確にされていない。それにもかかわらず、エストラジオールの産生は正常な現象であると考えられる。実験的証拠は、エストラジオールが男性の2次性器官の増殖に影響し、エストラジオールは動物モデルにおいて前立腺癌を誘発するのに必要であることを示唆している。

20

【0008】

テストステロンは、血液中で98%がタンパク質に結合して循環している。男性では、およそ40%が高親和性性ホルモン結合グロブリン(「SHBG」)に結合している。残りの60%はアルブミンに弱く結合している。したがって、テストステロンに関し、多くの測定値が臨床実験室から入手可能である。本明細書で用いる「遊離」テストステロンという用語は、タンパク質に結合していない血液中のテストステロン画分を意味する。本明細書で用いる「全テストステロン」又は「テストステロン」という用語は、遊離テストステロンにタンパク質結合テストステロンを加えたもの意味する。本明細書で用いる「生物学的に利用可能なテストステロン」という用語は、性ホルモン結合グロブリン以外に結合したテストステロンを意味し、アルブミンに弱く結合したものを含む。性ホルモン結合グロブリンの血漿濃度により、結合テストステロンに対する遊離テストステロンの比を決定する。全血清テストステロンは、ラジオイムノアッセイ(例えばFuruyama et al.、血漿テストステロンのラジオイムノアッセイ、Steroids, 16:415-428(1970))のようなアッセイにより測定することができる。

30

40

【0009】

UCLA-ハーバメディカルセンターから得た以下の表は、正常成人男性の範囲のホルモン濃度をまとめたものである。

【0010】

【表 1】

正常男性のホルモンレベル

ホルモン	正常範囲
テストステロン	298~1043 ng/dL
遊離テストステロン	3.5~17.9 ng/dL
DHT	31~193 ng/dL
DHT/T比	0.052~0.33
DHT+T	372~1349 ng/dL
SHBG	10.8~46.6 nmol/L
FSH	1.0~6.9 mIU/mL
LH	1.0~8.1 mIU/mL
E ₂	17.1~46.1 pg/mL

10

20

【0011】

健常閉経前女性における全血清テストステロンレベルの正常範囲は14~53.3 ng/dLであると報告されている(Miller et al., 後天性免疫不全症候群衰弱罹患女性へのテストステロン経皮投与: 予備実験, J. of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 83(8): 2717-25 (1998))。硫酸沈殿法により、正常閉経前女性の遊離テストステロンレベルの正常範囲は1.6~12.7 ng/dLであることが報告されている(Nankin et al., テストステロン、LH、エストロン、エストラジオール及びテストステロン-結合タンパク質の日中の力価: 男性におけるLH及びLH放出ホルモンの急性効果, J. Clinical Endocrinology Metabolism, Vol. 41: 271-81 (1975))。平衡透析法により、健常な閉経前女性において測定された遊離テストステロンレベルは1.3~6.8 pg/ml付近であることが報告されている。例えば、Mather et al., 正常月経周期の遊離血漿テストステロンレベル, J. Endocrinol Invest. 1985 Oct; 8(5): 437-41を参照されたい。

30

40

【0012】

文献に報告されているテストステロンの半減期には、10~100分の範囲でかなりの変動がみられる。しかしながら、研究者たちは、正常な若い男性において、循環テストステロンに日内変動があることを了解している。最大レベルはおよそ午前6:00~午前8:00に起こり、日中低下する。特徴的な概要は、最大テストステロンレベルが720 ng/dLであり、最小レベルが430 ng/dLであるということである。しかしながら、この日内周期の生理学的意義は、たとえあったとしても不明である。

【0013】

B. テストステロンレベル及び性的行動/行為

テストステロン濃度の上昇が性的行為及び性欲を変化させることが示されているため、

50

研究者たちは男性のテストステロンの送達方法について調べた。これらの方法には、筋注（43%）、経口置換（24%）、ペレットインプラント（23%）、及び経皮パッチ（10%）が含まれる。これらの方法の概要を表2に示す。

【0014】

【表2】

種々のテストステロン製剤の適用様式及び用量

製剤	適用経路	全置換用量
臨床使用中		
エンタステロステロン	筋注	2～3週間毎に200～25.0g
シビオンステロステロン	筋注	2週間毎に200mg
ウンデカン酸ステロステロン	経口	1日当たり40mgのカプセルを2～4個
テストステロン経皮パッチ	陰嚢皮	1日当たり1メンブレン
テストステロン経皮パッチ	非陰嚢皮	1日当たり1又は2システム
テストステロンインプラント	腹部下への埋め込み	6ヶ月毎に200mgのインプラントを3～6個
開発中		
テストステロンシクロデキストリン	舌下	毎日2.5～5.0mgを2回
ウンデカン酸ステロステロン	筋注	8～10週間毎に1000mg
テストステロンブシクレート	筋注	12～16週間毎に1000mg
テストステロンミクロスフェア	筋注	315mgを11週間
廃用		
17 α -メチルステロステロン	経口	1日当たり25～5.0g
フルオキシメステロン	舌下	1日当たり10～25mg
	経口	1日当たり10～20mg

10

20

30

40

【0015】

C. 性機能が低下した男性及び性機能低下症の最近の治療

男性性機能低下症は、テストステロン濃度が正常範囲以下に減少する種々の病理 - 生理

50

学的状態から生ずる。性機能低下状態は、時に、性への関心の減少、インポテンス、脂肪なし体重の減少、骨密度の減少、気分の低下及びエネルギーレベルなどの多くの生理学的変化と関連している。一般に研究者たちは性機能低下症を3タイプの内の1つに分類する。初期性機能低下症には、先天性又は後天性の無睾丸症による精巣不全、XYY症候群、XX男性、ヌーナン症候群、性腺形成異常症、間質細胞腫、下降異常(maldescended)精巣、精索静脈瘤、セルトリ細胞単独症候群、潜伏精巣、両側捻転(bilateral torsion)、消失精巣症候群、睾丸切除、クラインフェルター症候群、化学療法、アルコール又は重金属による毒性障害、及び一般的疾患(腎不全、肝硬変、糖尿病、萎縮性筋緊張症)が含まれる。初期性機能低下症罹患患者は、低血清テストステロン濃度が高濃度のFSH及びLHに結びつくという完全なフィードバック機構を示す。しかしながら、精巣又は他の不全のため、高LH濃度はテストステロン産生刺激に有効ではない。

10

【0016】

第2に、性機能低下症は特発性ゴナドトロピン又はLH放出ホルモンの欠乏症を含む。このタイプの性機能低下症は、カルマン症候群、プラダー-Labhart-ウィリ症候群、ローレンス-ムーン-ビードル症候群、脳下垂体不全/アデノーマ、Pasqualini症候群、ヘモクロマトーシス、高プロラクチン症、又は腫瘍、外傷、放射線若しくは肥満による下垂体-視床下部障害を含む。2次性機能低下症罹患患者は完全なフィードバック機構を示さないため、より低濃度のテストステロンはLH又はFSHの増加レベルと結びつかない。したがって、これらの男性はテストステロン血清レベルが低い、ゴナドトロピンは正常~低範囲である。

20

【0017】

第3に、性機能低下症は年齢に関連しているかもしれない。男性ではおよそ20~30代以後にゆっくりではあるが持続的に平均血清テストステロンが低下する。研究者たちは、1年に約1~2%下降すると推定している。男性の断面調査により、80代の平均テストステロン値は、30代のおよそ75%であることを発見している。SHBGの血清濃度は男性の加齢により増加するため、生物学的に利用可能な遊離テストステロンの降下は全テストステロンの降下よりもより大きなものである。研究者たちは、50~70代の健常男性のおよそ50%は、生物学的に利用可能なテストステロンレベルが正常下限値よりも低いと評価している。更に、男性の加齢により、テストステロン濃度の概日リズムは弱り、減衰し又は完全に失われることが多い。加齢の主な問題は視床下部-脳下垂体単位内に

30

【0018】

今日、性機能低下症は男性における最も一般的なホルモン欠乏症であり、1,000人に5人の男性が罹患している。現在性機能低下症に罹患している推定4~5百万人のあらゆる年齢のアメリカ人男性のうち、最近テストステロン置換療法を受けたのはわずか5%であると概算されている。したがって、研究者たちは何年ものあいだ男性へのテストステロン送達方法について調べてきた。これらの方法には、筋注(43%)、経口置換(24%)、ペレットインプラント(23%)及び経皮パッチ(10%)が含まれる。これらの方法の概要を表3に示す。

40

【0019】

【表 3】

種々のテストステロン製剤の適用様式及び用量

製剤	適用経路	全置換用量
臨床使用中		
エナント酸テストステロン	筋注	2～3週間毎に200～25.0g
シピオン酸テストステロン	筋注	2週間毎に200mg
ウンデカン酸テストステロン	経口	1日あたり40mgのカプセルを2～4個
テストステロン経皮パッチ	陰嚢皮	1日当たり1メンブレン
テストステロン経皮パッチ	非陰嚢皮	1日当たり1又は2システム
テストステロン インプラント	腹皮下への埋め込み	6ヶ月毎に200mgインプラントを3～6個
開発中		
テストステロン シクロデキストリン	舌下	毎日2.5～5.0mgを2回
ウンデカン酸テストステロン	筋注	8～10週間毎に1000mg
テストステロンブシクレート	筋注	12～16週間毎に1000mg
テストステロン ミクロスフェア	筋注	315mgを11週間
廃用		
17 α -メチルテストステロン	経口	1日当たり25～5.0g
フルオキシメステロン	舌下	1日当たり10～25mg
	経口	1日当たり10～20mg

10

20

30

40

【0020】

以下に議論するように、最近採用される全てのテストステロン置換法は、望ましくない薬物動態プロフィール又は肌刺激などの1つ以上の欠点をもつ。したがって、有効なテストステロン置換方法論の必要性が何十年ものあいだ存在しているが、こうした問題を克服する代替置換療法は開発されていない。

【0021】

皮下ペレットインプラント

50

皮下インプラントはテストステロン置換法として1940年代以降用いられている。インプラントは、結晶テストステロンを溶解して円柱状の形態にすることにより製造される。今日、ペレットインプラントは、100mg（長さ6mm、表面積117mm²）又は200mg（長さ12mm、表面積202mm²）のテストステロンを含有するように製造されている。患者は、個人の必要性に応じて100～1,200mgの用量を受ける。インプラントは、比較的動きのない領域に、トロカールとカニューレを用いて又は開放手術で皮下に挿入される。しばしば、インプラントは下部腹壁又は臀部に挿入される。挿入は局部麻酔下で行われ、創傷は接着性包帯又は細い縫合糸で閉じられる。

【0022】

インプラントにはいくつかの欠点がある。第1に、インプラントは外科的手法を必要とするが、性機能が低下した多くの男性は単純に苦痛を望まない。第2に、インプラント療法は、突出（8.5%）、出血（2.3%）又は感染（0.6%）の危険性を含む。瘢痕化も危険性の1つである。おそらく最も重要なのは、テストステロンペレットインプラント療法の薬物動態プロファイルが、男性に、好適な一貫したテストステロンレベルを提供しないということである。一般に、皮下テストステロンインプラントは生理学的レベルを超えた高血清テストステロンレベルを産生し、ゆっくりと下降して、次の注射前にはテストステロンが正常以下の低レベルに達する。例えば最近の1つの薬物動態研究において、6個のインプラント（1,200mgのテストステロン）を受けた性機能低下患者は、適用後最初の2日間でテストステロンの初期短寿命バースト放出を示した。そして次の2ヶ月間以上、安定なプラトーが維持された（2日目：1,015ng/dL；63日目：990ng/dL）。その後、300日までにテストステロンレベルがベースラインまで下降する。DHT血清濃度もベースラインよりも高値に有意に増加し、埋め込み後約63日にピークに達し、正常範囲の上限をかなり超過した。21～189日目に、DHT/T比は有意に増加した。この研究におけるテストステロン、DHT及びDHT/Tの薬物動態プロファイルを図1に示す。Jockenhovel et al.、性機能が低下した男性における皮下テストステロンインプラントの薬物動態及び薬力学、45 CLINICAL ENDOCRINOLOGY 61-71（1996）を参照されたい。インプラントを含む他の研究は、同様に望ましくない薬物動態プロファイルについて報告している。

【0023】

テストステロンエステルの注射

1950年代以降、研究者たちは、性機能が低下した男性にテストステロンエステルの筋肉内蓄積注射（エナント酸エステル、シピオン酸エステルなど）をすることにより、テストステロン血清レベルを増加させる実験をしてきた。より最近の研究には、オイルベースビヒクル中のテストステロンブシクレート（buciclate）又はウンデカン酸テストステロンの注射が含まれている。他の研究者たちはテストステロンマイクロカプセル製剤を注射している。

【0024】

テストステロンエステルの注射治療には多くの問題がある。注射療法を受けている患者は、送達システムには痛みがあり、局部皮膚反応を生ずると不満を述べることが多い。更に、テストステロンマイクロカプセル治療は、比較的大容量の2つの同時筋注を必要とする。これは溶液が高粘性で針をブロックする傾向があるため困難であるかもしれない。通常、注射は患者が2～3週間毎に医者に通うことを必要とするため、一般に他の男性は、テストステロン注射療法が不便であることに気付く。

【0025】

同様に重要なのは、注射ベースのテストステロン置換治療が依然として望ましくない薬物動態プロファイルを生ずることである。プロファイルは通常、最初の24～48時間に生理学的濃度を超えたテストステロン濃度を示し、続いて次の数週間に徐々に、しばしば生理学的レベル近くまで、下降する。E₂の増加と平行なこうした高血清テストステロンレベルは、患者に起こるアクネ及び女性型乳房の原因、並びに時として注射用テスト

10

20

30

40

50

ステロンエステルを用いた高齢患者に特に見られる赤血球増加症の原因であるとも考えられる。テストステロンブシクレート注射の場合、治療してもほとんど正常アンドロゲン血清レベルにならず、血清テストステロンのベースラインを超える最大増加は、平均して172 ng/dL (6 nmol/dL) を超えないものである。性欲、性交能、気分及びエネルギーが血清テストステロンレベルと共に変動すると考えられるため、テストステロン注射は、これら変化しやすいものにほとんどうまく影響していない。したがって、テストステロン注射は依然として望ましくないテストステロン置換治療法である。

【0026】

アンドロゲンの経口/舌下/口腔製剤

1970代には、研究者たちは、テストステロン置換手段として、アンドロゲンの経口、舌下又は口腔製剤（フルオキシメステロン、17-メチルテストステロン又はウンデカン酸テストステロンなど）を使用し始めた。より最近には、研究者たちは、テストステロン-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン包接化合物の舌下投与について研究している。予想されるように、フルオキシメステロン及びメチルテストステロンは17-アルキル化されており、したがって肝毒性に関わる。こうした化合物は肝臓を初回通過しなければならないため、LDLの増加及びHDLの低下といった血清脂質プロファイル並びに炭水化物代謝に対し、好ましくない効果も作りだす。ウンデカン酸テストステロンは腸リンパ管を介して好ましい吸収を示すが、合衆国では承認されていない。

【0027】

経口、舌下及び口腔送達機構の薬物動態プロファイルも、患者は生理学的レベルを超えたテストステロンレベルを施され、続いてすぐにベースラインに戻るため、望ましくないものである。例えば最近の1つの口腔製剤の試験は、患者は、投与後30分以内に血清ホルモンレベルのピークを得、平均血清テストステロン濃度は2,688 ± 147 ng/dLであり、4~6時間でベースラインに戻ったことを示した。Dobson et al.、性機能が低下した男性における口腔テストステロンの薬物動態特性、有効性及び安全性：予備実験、83 J. CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM 33-39 (1998) を参照されたい。今日まで、これらのテストステロン送達機構が生理学的パラメータ（筋肉量、筋力、骨再吸収、尿中カルシウム排泄又は骨形成など）を変化させる能力については結論が出ていない。同様に、研究者たちは、生理学的レベルを超えたテストステロンレベルは、いかり、神経質及び感受性などの気分パラメータにあまり有益な影響を与えないかもしれないと主張している。

【0028】

テストステロン経皮パッチ

最も最近のテストステロン送達システムには、経皮パッチが含まれている。現在市場には、テストダーム（登録商標）、テストダーム（登録商標）TTS及びアンドロダーム（登録商標）の3種のパッチがある。

【0029】

テストダーム（登録商標）

テストダーム（登録商標）（Alza Pharmaceuticals, Mount Intraview, CA）は、最初に開発されたテストステロン含有パッチである。テストダームパッチは最近2つのサイズで入手可能である（40又は60 cm²）。パッチは10又は15 mgのテストステロンを含有し、1日当たり4.0 mg又は6.0 mgのテストステロンを送達する。テストダームは、ヘアドライヤーで数秒間熱をかけることで除毛した陰嚢皮膚に貼られる。

【0030】

研究は、2~4週間の連日投与後、DHT及びDHT/Tの平均血漿濃度が正常値よりも4~5回上昇したことも示している。高血清DHTレベルは、おそらく陰嚢皮膚における5-リダクターゼの代謝増加により生ずる。

【0031】

いくつかの問題がテストダーム（登録商標）パッチに関わっている。驚くほどでもなく

、最適な接触のために陰囊毛をドライシェービングする不快な経験を、多くの男性は単純に好まない。更に、患者は、治療を受けているとき密着する下着を着ることができないかもしれない。男性は、通常、運動又は暑い天気により、パッチがはがれるのを体験することが多い。多くの場合、男性は陰囊領域にかゆみ及び/又は腫脹を経験する。最後に、多くの患者において、適正血清ホルモンレベルに到達する可能性がない。

【0032】

テストダーム（登録商標）TTS

最も近年に開発された非陰囊パッチは、テストダーム（登録商標）TTS（Alza Pharmaceuticals, Mountain View, CA）である。腕、背又は下部臀部に1日1回適用する閉鎖性パッチである。このシステムは、透明ポリエステル/エチレン-ビニルアセテートコポリマーフィルム of 柔らかい基材、テストステロンの薬物リザーバー、及びポリイソブチレン接着性製剤層で被覆されたエチレン-ビニルアセテートコポリマーメンブレンで構成される。シリコン-被覆ポリエステルの保護ライナーが接着性表面を被覆する。

10

【0033】

適用されると、血清テストステロン濃度は2～4時間で最大まで上昇し、システム除去後2時間以内にベースラインまで戻る。しかしながら、多くの男性はテストステロンレベルを正常範囲に得ること及び/又は維持することはできない。テストステロン濃度の薬物動態パラメータを以下の表4に示す。

【0034】

20

【表4】

テストダーム®TTSのテストステロンパラメータ

パラメータ	第1日	第5日
C_{max} (ng/dL)	482 ± 149	473 ± 148
T_{max} (時間)	3.9	3.0
C_{min} (ng/dL)	164 ± 104	189 ± 86
T_{min} (時間)	0	0

30

【0035】

テストダーム（登録商標）パッチは陰囊皮膚に適用され、テストダーム（登録商標）TTSパッチは陰囊皮膚以外に適用されるため、2種のパッチは2つの主要テストステロン代謝産物であるDTH及びE₂について異なる定常状態濃度を呈する。以下の表5を参照されたい。

【0036】

40

【表 5】

テストダーム®及びテストダーム®TTSを用いたホルモンレベル

ホルモン	プラセボ	テストダーム®	テストダーム®TTS
DHT (ng/dL)	1 1	1 3 4	3 8
E ₂ (pg/ml)	3 . 8	1 0	2 1 . 4

10

【0037】

同様に、陰嚢パッチとは対照に、テストダーム（登録商標）TTS処置は、DHT / T比がプラセボ処置と差がない。しかしながら、両システムには同様の問題がある。臨床試験において、テストダーム（登録商標）TTSは、12%の患者で一時的なかゆみ、3%の患者で紅斑、そして2%の患者でpuritusに関連している。その上、14日間の試験1回で、42%の患者が3つ以上の剥離を報告しており、そのうちの33%は運動中に起こっていた。

【0038】

アンドロダーム（登録商標）

アンドロダーム（登録商標）（Watson Laboratories, Inc., Corona, CA）は、陰嚢皮膚以外に適用されるテストステロン含有パッチである。円状のパッチは全表面積が37cm²である。パッチは、12.2mgのテストステロンを含有する液体リザーバー、並びにエタノール、水、モノグリセリド、脂肪酸エステル及びゲル化剤を含有する浸透性増強ビヒクルから成る。背、腹、上腕又は大腿に毎晩貼りかえて適用される2つのパッチの提唱用量は、4.1~6.8mgのテストステロンを送達する。

20

【0039】

一般に、アンドロダーム（登録商標）パッチの適用を繰り返すことにより、血清テストステロンレベルは、各適用後8時間徐々に増加し、次に下降前の更に約8時間、このプラトーレベルで維持する。

30

【0040】

臨床試験では、アンドロダームは、約3分の1の患者に皮膚刺激があり、10%~15%の被験者は、慢性皮膚刺激のため治療を停止したことを報告している。アンドロダームの適用部位にコルチコステロイドクリームを前もって塗布することにより、肌刺激の発生率及び重篤度が減少したことが報告されている。しかしながら、近年の研究は、療法を中断するのに十分な有害肌反応の発生率が52%もあったことを発見した。Parker et al.、性機能が低下した男性に経皮テストステロン置換を用いた経験、50 CLINICAL ENDOCRINOLOGY (OXF) 57-62 (1999)を参照されたい。研究は以下のように報告している。

40

【0041】

3分の2の回答者は、アンドロパッチが不十分であることを発見した。パッチは、騒がしい、視覚的に密である、厄介である、貼るときと剥がすときに不快である、そして一般に社会的に容認できない、とさまざまに記載された。それらはスイミングプールやシャワーで剥がれて落ち、スポーツのパートナーからの下品なコメントを招き、そしてむき出しの赤いマーカーが胸部及び足に残された。犬、妻及び子供たちは、身体の動きに伴うパッチの音に悩まされた。運動性又は手先の器用さの低い者（何人かは70歳以上であった）には、背面に適用されるパッチの包装を除去するのが困難であった。

【0042】

経皮パッチの概要

50

まとめると、経皮パッチは、他の先行技術のテストステロン送達機構と比較して、一般に改善された薬物動態プロフィールを与える。しかしながら、先に議論したように、臨床的調査データは、これら全てのパッチには、buritus、火傷様水泡及び紅斑のような重大な問題があることを示す。更に、近年の1つの研究は、経皮パッチシステムに関わる有害反応は、臨床試験で報告されているよりも「実質的に高い」と結論づけている。Park er, 前掲を参照されたい。したがって、経皮パッチは依然として多くの男性にとって、不適當なテストステロン置換療法代替物である。

【0043】

D. 性的動機付け及び性欲

「性的行為」及び「インポテンス」という用語は生理学的効果について記載するが、「性的動機付け」及び「性欲」という用語は心理学的効果について記載する。本明細書で用いる「性欲」又は「性的動機付け」は、性的空想の持続期間、頻度及び程度、性への期待、flirting、並びに性的交流により測定されるパラメータである。

10

【0044】

現在医者は、勃起障害は主に生理学的機構により生ずると信じているが、いくつかの場 合は依然として心理的原因に起因すると考えられる。その上、性欲の減退もインポテンス 体験に対する反応であるかもしれない。不運にも、バイアグラ（登録商標）のような医薬 は、勃起を達成し維持する生理学的仕組みに焦点を当てることにより勃起障害を治療し、 勃起障害に悩む男性の性的動機付け又は性欲を高めることはほとんどあるいは全くない。 したがって、障害に関わる生理学的及び心理学的問題を克服する方法で、インポテンスの ような性的行為障害を治療する必要性が残っている。

20

【0045】

性機能が低下した男性におけるテストステロン置換を含む多くの臨床研究は、性的動機 付け性欲及び性的行為にテストステロンが役割を果たすことを示す説得力のある証拠を提 供している。例えば研究者たちは、テストステロン置換が、性的空想、性的刺激及び欲求 、睡眠中及び朝の自然勃起、射精、パートナーがいるとき及びいないときの性的活性、並 びに性交又はマスターベーションを通じたオルガスムの増加をもたらすことを報告してい る。一般的に、Christiansen, テストステロンの行動相関、TESTOST ERONE: ACTION, DEFICIENCY, SUBSTITUTION 109 -111 (1998)を参照されたい。

30

【0046】

更に、テストステロンは、患者のコレステロールを下げ、異常な心電図を正常にすること を示している。テストステロンは、糖尿病性網膜症を改善し、その上糖尿病患者のイン スリン要求性を低下させ、体脂肪の割合を減少させることもできる。テストステロンを男 性に投与すると心臓発作の危険因子を減少させると報告されており、低テストステロンは 高血圧、肥満及びウエスト対ヒップの比の増加とも相関している。

【0047】

E. エストラジオールの合成、代謝及び調節

エストラジオール(1, 3, 5(10) - エストラトリエン - 3, 17 - ジオール) は、卵巣及び胎盤より分泌される。卵巣及び胎盤の包膜及び顆粒膜細胞中でアンドロゲン の芳香族化により合成される。芳香族化はフォリトロピン(FSH)により刺激される。 次にエストラジオール合成は、アンドロゲン前駆体の合成に必要なleutinizingホルモン (ルトロピン又はLH)レセプターの産生を刺激する。エストラジオールは、妊娠中の女 性の性分化、思春期開始時の性的発達及び月経周期の調節に重要である。月経周期は、ゴ ナドトロピン放出ホルモン(GnRH)、LH及びフォリトロピン並びに卵巣ステロイド (エストラジオール及びプロゲステロン)の周期的放出を制御する、中心神経系、視床下 部、脳下垂体、卵巣及び子宮内膜の機能特性の正確な協調の結果である。エストラジオール は、正及び負のフィードバックを発揮するゴナドトロピン放出を刺激及び阻害すること に関わる。卵胞期初期、卵巣の包膜及び顆粒膜細胞からのエストラジオール分泌はあまり 多くない。卵胞期のあいだ、エストラジオールは子宮内膜増殖(月経後、子宮内膜を修復

40

50

する)を刺激する。周期中間に向けてLH産生は増加し、発達した卵胞の断裂により卵細胞の放出をもたらす。排卵後、エストラジオール分泌はわずかに下降する。黄体期のあいだ、エストラジオールはプロゲステロンとともに、更なる子宮内膜増殖を刺激する黄体により分泌される。卵巣が受精していない場合は、エストラジオール及びプロゲステロンが更に下降する。このエストラジオール及びプロゲステロンの下降は月経を開始させる。卵巣が、年齢、閉経若しくは疾患により適切に機能しないか又は切除されている場合は、結果として起こる内在性エストラジオールの欠失が、のぼせ、痛み、及び最終的に骨粗鬆症をもたらすかもしれない低カルシウム血症の増加などの多くの症状を生じさせるかもしれない。

【0048】

全血清エストロゲンは、硫安沈殿アッセイ(例えばNankin et al.を参照されたい)、ラジオイムノアッセイ(例えばFuruyama et al.(1975)を参照されたい)のような当該技術分野において公知のアッセイにより測定することができる。全血清エストロゲンとは、遊離エストロゲン(即ちいずれのタンパク質にも付着していないエストロゲン)、アルブミン-結合エストロゲンなどの血清タンパク質に弱く結合しているエストロゲン、及び性ホルモン結合グロブリン-結合エストロゲンなどの高親和性血清タンパク質に強く結合しているエストロゲンの合計を意味する。

【0049】

臨床的有効性に必要とされるエストラジオールの血清レベルは、40~60pg/mlの範囲である。この値の範囲は、閉経前女性の卵胞期の生理学的血清レベルである。

エストロゲンのホルモンは、最近多くの製剤で入手可能である。エストラジオール含有経皮製剤には、ERC ALORA(登録商標)、CLIMARA(登録商標)、DERMESTRIL(登録商標)、エストラダーム(登録商標)、エストラダーム(登録商標)TTS、エストラダーム(登録商標)MX、EVOREL(登録商標)、FEMATRIX(登録商標)、FEMPATCH(登録商標)、FEMSEVEN(登録商標)、メノレスト(登録商標)、PROGYNOVA(登録商標)TS及びVIVELLE(登録商標)が含まれる。エストラジオール含有エストロゲンジェルには、ESTROGEL(登録商標)及びSANDRENA(登録商標)が含まれる。エストロゲンの経口製剤も入手可能であり、1.25mgのエステル化エストロゲン及び2.5mgのメチルテストステロンを含有し、カプセルの形態をした糖被覆経口錠剤で、エストラテスト(登録商標)(Solvay Pharmaceuticals, Inc.)のブランド名で市場に出ている。半分の強さの製剤も、エストラテスト(登録商標)HS(Solvay Pharmaceuticals, Inc.)のブランド名で市販されている。

【0050】

F. 性ホルモン結合グロブリン

性ホルモン結合グロブリンの構造及び提唱された機能が記載され、特徴づけられている。例えばRosner et al.、性ホルモン結合グロブリンは原形質膜においてステロイドホルモンシグナル伝達を介在する、J. Steroid Biochem. Mol. Biol. Vol. 69:481-5(1999)を参照されたい。また、例えばPetra, P. H.、プラズマ性ステロイド結合タンパク質(SBP又はSHBG):構造、分子生物学及び機能についての近年の発展の臨床的概説、J. Steroid Biochem. Mol. Biol., Vol. 40:735-53(1991)を参照されたい。性ホルモン結合グロブリンの血清濃度を定量するため、硫安沈殿、ゲルろ過、平衡透析、デキストラン被覆チャコール及びラジオイムノアッセイ(例えばKahn et al.、ヒトテストステロン-エストラジオール結合グロブリンについてのラジオイムノアッセイ、J. Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 54:705-710(1982)を参照されたい)を含む種々の方法が用いられている。健全な閉経前女性における平均血清性ホルモンレベルは、約84nmole/Lであり、正常範囲は約36nmole/L~約185nmole/Lである。経口エストロゲン、エストロゲン含有経口避妊薬、クロミフェン、タモキシフェン、ラ

10

20

30

40

50

ロキシフェン、フェニトイン及びバルプロ酸ナトリウムで治療された女性、並びに妊娠、甲状腺機能亢進症、慢性肝疾患及びHIV感染の女性において、血清性ホルモン結合グロブリンレベルが上昇することが知られている。例えばBond et al.、臨床的視野での性ホルモン結合グロブリン、Acta. Obstet. Gynecol. Scand., Vol. 66: 255 - 262 (1987)を参照されたい。また、例えばMiller et al.、(1998)を参照されたい。

【0051】

G. ホルモン置換療法

種々の方法又は剤形が、テストステロン及びエストラジオールの置換療法、例えば錠剤、注入可能医薬品、インプラント及び経皮装置（パッチ又はジェル）などに用いられるか、提案されている。錠剤を用いる経口療法は、患者によく受け入れられる。しかしながら、テストステロン及びエストラジオールは、肝臓を初回通過する際に急速に代謝される。したがって、臨床的に適正な血清レベルに到達するには高用量のテストステロン又はエストラジオールが必要である。消化管を介した吸収は、循環するテストステロン又はエストロゲンの肝臓への送達を高める。それらの多くは代謝されて不活性な結合体となり、活性ホルモンの画分のみが一般的な循環に入る。肝臓はタンパク質及び脂質代謝の増加を伴うこの送達の増加に反応し、これらの活性は潜在的危険性をもつ。これらの変化の例としては、レニン基質、性ホルモン結合グロブリンの肝合成の増加、並びにコレステロール及び脂質リポタンパク質の代謝における変化が挙げられる。

10

【0052】

非経口注射及びインプラントまたはペレットの使用は、初回通過時の代謝を避けることはできるが、患者にとってあまり好都合ではなく、したがって、あまり一般的ではない。テストステロン又はエストラジオールの経皮投与は、角質層を介してテストステロン又はエストラジオールを一定速度で全身循環に送達する皮膚送達である。

20

【0053】

薬物の経皮投与は、より伝統的な投与経路に対しいくつかの治療及びコンプライアンスの有益性を与える。しかしながら、この療法の主な欠点は、皮膚を通して輸送できる薬物の量が限定されることである。この限定はいくつかの要因による。皮膚は本来保護バリアであるため、多くの化合物の皮膚を通る輸送速度は非常に遅い。50 ~ 100 cm²を越えるパッチ表面は適用困難であるという考えが一般的である。したがって、ジェル、クリーム、軟膏、リキッドなどのような半固体の経皮剤形の適用は、患者のコンプライアンスを増し、適用表面を広げることができる。

30

【0054】

エストロゲン補充の1つの効果は、性ホルモン結合グロブリンの増加である。性ホルモン結合グロブリンは、テストステロンにも17 - エストラジオールにも結合する血清タンパク質であり、この結合は、それらのホルモンの生物学的利用能に影響する。したがって、エストロゲン及びプロゲステンの補充と共に起こる性ホルモン結合グロブリンの増加は、共に性ホルモン結合グロブリンに結合する遊離アンドロゲン及びエストロゲンをより低レベルにし、所望の生物学的活性を達成するためには、より高レベルのエストロゲンを投与する必要がある。

40

【0055】

しかしながら、最近用いられる全てのテストステロン及びエストラジオール置換法には1つ以上の欠点がある。例えば、皮下ペレットインプラント及びエステル注射には痛みがあり、また医者に通う必要がある。経口/舌下/口腔製剤のようなこれらの方法の多くには、望ましくない薬物動態プロファイルがある。すなわち生理学的テストステロン濃度を越えた後、ベースラインに戻る。経皮パッチ最適薬物動態の特徴よりも低く、多くの患者を困らせ、重大な皮膚刺激に関連している。したがって、有効なホルモン置換方法論についての必要性は何十年ものあいだ存在しているが、こうした問題を克服する代替置換療法は開発されていない。

【発明の開示】

50

【0056】

発明の詳細な説明

本発明は多くの異なる形態に表すことができるが、本明細書の開示は、本発明の原理の単なる例示として考慮されるべきであり、本発明を、具体的に示す態様に限定することを意図するものではないことを理解した上で、本明細書ではいくつかの具体的な態様について議論する。

【0057】

本発明を特にメチルテストステロンを参照して具体的に示すと、所望であれば、本明細書に記載される方法、組み合わせ及び組成物において、他の性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤は、全体として又は部分的にメチルテストステロンに置換できることが理解されるであろう。本発明を特にテストステロンを参照して具体的に示すと、所望であれば、本明細書に記載される方法、組み合わせ及び組成物において、テストステロンのアナボリック経路又はカタボリック経路中の他のステロイドは、全体として又は部分的にテストステロンに置換できることが理解されるであろう。本発明を特にエストラジオールを参照して具体的に示すと、所望であれば、本明細書に記載される方法、組み合わせ及び組成物において、他のエストロゲンホルモンは全体として又は部分的にエストラジオールに置換できることが理解されるであろう。

【0058】

本発明は、それを必要とする男性又は女性の哺乳動物において、アンドロゲン若しくはエストロゲンのホルモン欠乏症、又は男性若しくは女性の更年期障害、又はアンドロゲン若しくはエストロゲンのホルモン欠乏症又は男性若しくは女性の更年期障害に関わるか関連する症状が進行する危険性を治療し、予防し又は軽減させるための方法、組み合わせ及び組成物に関するものである。該方法は、組み合わせ療法において、ある量の性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤、並びに例えばアンドロゲン及び/又はエストロゲンを含む1つ以上のステロイドを哺乳動物に投与することを含む。ここで、性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤とステロイドは一緒になって更年期障害に有効な量となる。本発明は、一旦臨床的に明らかとなれば、更年期障害の悪化を停止又は遅延させ、あるいは更年期障害に関連する症状を治療する方法を含む。患者は投与時にすでに更年期障害になっているかもしれないし、更年期障害が進行する危険性があるかもしれない。また、本発明の方法、組み合わせ及び組成物に含まれるのは、性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤、並びに例えばアンドロゲン及び/又はエストロゲンを含む1つ以上のステロイドを含む医薬組成物である。ここで、別個の薬剤が一緒になって更年期障害に有効な量となる。また、本発明は、性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤、及び例えばアンドロゲン及び/又はエストロゲンを含む1つ以上のステロイドを包含するキットを含む。キットは患者のために1セットの使用説明書も含有する。組み合わせ療法の一部として投与する場合、哺乳動物において、性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤又はステロイドを単独で投与した場合と比較して、性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤はステロイドと一緒に閉経を治療するための強化された治療オプション提供する。

【0059】

ヒトの治療に有用である他に、本発明は、哺乳動物、齧歯動物などを含むコンパニオン哺乳動物、外来動物及び家畜の治療にも有用である。1つの態様において、哺乳動物には馬、犬及び猫が含まれる。

【0060】

意図する方法、組み合わせ及び組成物は、性機能低下症、性機能障害若しくは勃起障害、性欲低下、高血糖症、高グリセリド血症、高コレステロール血症、高血圧、アテローム性動脈硬化、心血管障害及び疾患、血管運動症状、肥満、糖尿病、骨粗鬆症、オステオペニア、腔乾燥、腔の薄壁化、閉経期症状及びのぼせの軽減、認識機能障害の改善、アルツハイマー病、痴呆、白内障、子宮頸癌、子宮癌、乳癌、クラインフェルター症候群、催奇障害及び子宮頸形成異常を含むがこれらに限定されない種々の更年期障害、又は更年期障害に関わるか関連する症状を治療するのに有用である。

10

20

30

40

50

【0061】

「組み合わせ療法」という用語は、閉経を治療するための薬剤の共同作用から有益な効果を提供することを意図する特定の治療計画の部分として、性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤、並びに例えばアンドロゲン及び/又はエストロゲンを含む1つ以上のステロイドを投与することを包含する。組み合わせの有益な効果には、限定されるものではないが、治療剤の組み合わせから生ずる薬物動態的又は薬力学的共同作用が含まれる。これらの治療剤の組み合わせ投与は、典型的には明確な時間のあいだに行われる（通常、選択した組み合わせに依存する、分、時間、日、週間、月又は年）。「組み合わせ療法」は、一般に、偶然及び任意に本発明の組み合わせとなるそれぞれの単一療法計画の部分として、2つ以上のこれらの治療剤の投与を包含することを意図するものではない。「組み合わせ療法」は、これらの治療剤を連続的方法で投与すること、即ち各治療剤を異なる時間に投与すること、及びこれらの治療剤又は治療剤のうちの少なくとも2つを実質的に同時に投与することを包含することを意図する。実質的同時投与は、例えば被験者に、各治療剤の比が固定している単一カプセル又は錠剤を投与することにより、又は各治療剤についての単一カプセル、錠剤若しくはジェルを複数投与することにより達成することができる。各治療剤の連続投与又は実質的同時投与は、限定されるものではないが、経口経路、経皮経路、静脈内経路、筋肉内経路及び粘膜組織を介した直接吸収を含む、適当な経路により行うことができる。治療剤は同一経路でも異なる経路でも投与することができる。例えば、選択した組み合わせの最初の治療剤を経口投与し、一方、この組み合わせの他の治療剤を経皮投与してもよい。あるいは、例えば、全ての治療剤を経口投与してもよく、又は全ての治療剤を経皮投与してもよく、又は全ての治療剤を静脈内投与してもよく、又は全ての治療剤を筋肉内投与してもよく、又は全ての治療剤を粘膜組織を介した直接吸収により投与することもできる。治療剤を投与する順序は、かろうじて重大ではない。また、「組み合わせ療法」は、上記治療剤に、勃起障害を治療するためのバイアグラ（登録商標）のような薬剤を含む性的行為又はインポテンスを改善するための薬剤、又は男性のテストステロンレベル増加により性欲を増加させる薬剤など、限定されるものではないが他の生物活性成分、及び限定されるものではないが外科手術のような非薬物療法、を更に組み合わせ投与することを包含することもできる。

【0062】

「更年期障害」という用語は、男性の「男性休止」及び女性の更年期障害を包含し、閉経期周辺状態又は閉経後状態を含む。「閉経期周辺状態」とは、閉経期開始のあいだ又は開始前の閉経期開始が正常に起こる場合に時に生ずる状態を意味し、いずれも閉経期開始により生ずるか又はランダムな一致よりも大きく一致する。閉経期周辺状態には、例えばのぼせ及び骨量減少が含まれる。「閉経後状態」とは、閉経期開始後に起こる状態を意味し、いずれも閉経により生ずるか又はランダムな一致よりも大きく一致する。閉経後状態には、例えば血管運動症状、オステオペニア、骨粗鬆症、心血管疾患及び認識機能障害が含まれる。

【0063】

「更年期障害効果」又は「更年期障害有効量」は、更年期障害の治療若しくは予防又は更年期障害の1つ以上の症状、限定されるものではないが、性機能低下症の正常化、性機能不全又は勃起障害の改善、性欲の増加、血液コレステロールレベルの低下；患者の異常な心電図の正常化及び血管運動症状の改善；糖尿病性網膜症の改善、加えて糖尿病患者のインスリン要求性の低下；体脂肪率の低下；心臓発作、高血圧及び肥満の危険因子の減少；骨粗鬆症、オステオペニア、膣乾燥及び膣の薄壁化の予防；閉経期症状のぼせの鎮静；認識機能障害の改善；心血管疾患、アルツハイマー病、痴呆及び白内障の発症の治療及び軽減；並びに子宮頸癌、子宮癌又は乳癌の危険性の治療及び軽減を含む症状のある程度の緩和に必要とされる、性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤、並びに例えばアンドロゲン及び/又はエストロゲンを含むステロイドの量を限定することを意図する。

【0064】

「非経口」又は「非経口的に送達可能な」という用語は、経皮、経粘膜、埋め込み、吸

入スプレー、直腸、経膈、局所、口腔（例えば舌下）又は非経口（例えば皮下、筋肉内、静脈内、脊髄内及び皮内への注射又は注入技術）製剤及び投与を意味する。

【0065】

本明細書の開示において「約」という用語の使用は「およそ」を意味し、「約」という用語の使用は引用される範囲をわずかに外れる用量も有効且つ安全であることを示し、そのような用量も本発明の請求の範囲に包含される。

【0066】

「医薬的に許容可能な」という用語は、本明細書で形容詞的に用いられ、修飾される名詞が医薬製品への使用に適切であることを意味する。医薬的に許容可能な陽イオンには、金属イオン及び有機イオンが含まれる。より好ましい金属イオンには、限定されるものではないが、適切なアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩及び他の生理学的に許容可能な金属イオンが含まれる。イオンの典型例には、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛が通常の原子価で含まれる。好ましい有機イオンには、部分的にトリメチルアミン、ジエチルアミン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N - メチルグルカミン）及びプロカインを含む、プロトン化3級アミン及び4級アンモニウム陽イオンが含まれる。医薬的に許容可能な酸の典型例には、限定されることなく、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、酢酸、ギ酸、酒石酸、マレイン酸、リンゴ酸、クエン酸、イソクエン酸、コハク酸、乳酸、グルコン酸、グルクロン酸、ピルビン酸、オキサロ酢酸、フマル酸、プロピオン酸、アルパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸などが含まれる。

10

20

【0067】

「浸透性増強剤」という用語は、皮膚を通じた薬物の送達を加速させることが知られている薬剤を意味する。これらの薬剤は、促進剤、アジュバント及び吸収プロモーターをも意味しており、本明細書ではまとめて「増強剤」と称する。このクラスの薬剤には、薬物の溶解性及び拡散性を改善する機能を有するもの、及び水分を保持するため角質層の能力を変化させることにより、皮膚を柔らかくすることにより、皮膚浸透性を改善することにより、浸透性補助手段若しくは毛包を開放するものとして作用することにより又は境界層のような皮膚の状態を変化させることにより、経皮吸収を改善するものを含む、作用の異なる機構をもつものが含まれる。本発明の浸透性増強剤は、脂肪酸の等電子修飾物、又は脂肪酸のカルボキシル官能基の非酸性誘導体若しくはそれらの等電子修飾物を含む、脂肪酸の官能性誘導体である。1つの態様において、脂肪酸の官能性誘導体は、不飽和アルカン酸であり、ここで、-COOH基はアルコール、ポリオール、アミド及びそれらの置換誘導体のような官能性誘導体に置換することができる。「脂肪酸」という用語は、4～24個の炭素原子を有する脂肪酸を意味する。

30

【0068】

浸透性増強剤の非限定的な例には、イソステアリン酸、オクタン酸及びオレイン酸のような $C_8 \sim C_{22}$ 脂肪酸；オレイルアルコール及びラウリルアルコールのような $C_8 \sim C_{22}$ 脂肪アルコール；オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル及びラウリン酸メチルのような $C_8 \sim C_{22}$ 脂肪酸の低級アルキルエステル；アジピン酸ジイソプロピルのような $C_6 \sim C_{22}$ 二塩基酸のジ（低級）アルキルエステル；グリセリルモノラウレートのような $C_8 \sim C_{22}$ 脂肪酸のモノグリセリド；テトラヒドロフルフリルアルコールポリエチレングリコールエーテル；ポリエチレングリコール、プロピレングリコール；2 - (2 - エトキシエトキシ)エタノール；ジエレングリコールモノメチルエーテル；ポリエチレンオキシドのアルキルアルキルエーテル；ポリエチレンオキシドモノメチルエーテル；ポリエチレンオキシドジメチルエーテル；ジメチルスルホキシド；グリセロール；酢酸エチル；アセト酢酸エステル；N - アルキルピロリドン；並びにテルペンが含まれる。

40

【0069】

本明細書で用いる増粘剤は、ポリアクリル酸（B . F . Goodrich Speci

50

ality Polymers and Chemicals Division of Cleveland, Ohioのカーボポール(登録商標)、カルボキシメチルセルロースなどのような陰イオン性ポリマーを含むことができる。更なる増粘剤、エンハンサー及びアジュバントは、通常RemingtonのThe Science and Practice of Pharmacy, Meade Publishing Co.; United States Pharmacopeia/National Formularyに見ることができる。

【0070】

本明細書で用いるように、「低級アルコール」という用語は、一緒に又は組み合わせて、1～約6個の炭素原子を含有する直鎖又は分岐鎖アルコール部分を意味する。1つの態様において、低級アルコールは1～約4個の炭素原子を含有し、他の態様において低級アルコールは2～約3個の炭素原子を含有する。このようなアルコール部分の例としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、sec-ブタノール及びtert-ブタノールが挙げられる。

10

【0071】

本明細書で用いるように、「低級アルキル」という用語は、一緒に又は組み合わせて、1～約6個の炭素原子を含有する直鎖又は分岐鎖アルキルラジカルを意味する。1つの態様において、低級アルキルは1～約4個の炭素原子を含有する。このようなラジカルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチルが挙げられる。

20

【0072】

本発明の組成物は、「薬理的有効量」で用いられる。これは、本発明の治療剤の濃度は、組成物中において、薬物を用いるべき期間に送達される薬物が治療的レベルとなることを意味する。このような送達は、それぞれの用量単位が用いられる時間、治療剤、例えばテストステロン又はエストラジオールのジェルからの流出速度、適用部位の表面積などを含む多くの変量に依存する。必要な治療剤、例えばテストステロン又はエストラジオールの量は、ジェルからの、並びにエンハンサーを使用したとき及び不使用のときの皮膚を介しての薬物の流出速度に基づいて、実験的に測定することができる。しかしながら、特定患者のための本発明の治療剤の特定用量レベルは、用いる特定化合物の活性、患者の年齢、体重、全身の健康、性別及び食事、適用時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、並びに治療される特定障害の重篤度及び適用形態を含む種々の要因に依存することが理解される。治療用量は、安全性及び有効性を最適にするために、通常、滴定されることができる。典型的には、in vitro及び/又はin vivo試験から得た用量-効果関係が、患者に投与するための適正用量に関し、最初に有用なガイダンスを提供する。動物モデルにおける研究を、本発明にしたがった閉経治療の有効用量に関するガイダンスのために通常用いることができる。治療プロトコルの期間中、投与されるべき用量は、投与される特定の薬剤、投与経路、特定患者の状態などを含むいくつかの要因に依存することが理解されるべきである。一般的に言えば、in vitroで有効であることが判明している濃度と同等の血清レベルに達するのに有効な量の化合物を投与することが望まれるであろう。したがって、化合物が、例えば10 ng/mlでin vitro活性を証明することが判明している場合、in vivoで約10 ng/ml濃度を呈するのに有効な量の薬物を投与することが望まれるであろう。これらのパラメータの測定は、十分に当該技術分野の熟練技術内である。これら考慮すべき事項、並びに有効な製剤及び投与手順は当該技術分野に周知であり、標準テキストに記載されている。

30

40

【0073】

具体的には、成人ヒトに対し、本発明に用いる日用量当たりの治療的に有効量のメチルテストステロンは、典型的には約0.2 mg～約5.0 mgであり；本発明に用いる日用量当たりの治療的に有効量のテストステロンは、典型的には約0.1 mg～約10 mgであり；そして、本発明に用いる日用量当たりの治療的に有効な量のエストラジオールは、典型的には約0.1 mg～約10 mgである。

50

【0074】

本発明は、性ホルモン結合グロブリンの合成を阻害する化合物を含む。性ホルモン結合グロブリンは血清タンパク質であり、テストステロン及びエストラジオールに結合することが知られており、これらのホルモンの生物活性に作用する。性ホルモン結合グロブリンの合成を阻害するための具体的化合物には、限定されるものではないが、メチルテストステロン及びフルオキシメステロン、並びにこれらの化合物の全ての塩、エステル、アミド、エナンチオマー、アイソマー、互変異性体、プロドラッグ及び誘導体が含まれる。メチルテストステロンは最近、経口的に利用可能なもの、例えばANDROID（登録商標）及びTESTRED（登録商標）ICNを含む種々の製剤で入手可能である。フルオキシメステロンも最近、経口的に利用可能なもの、例えばHALOSTESTIN（登録商標）を含む種々の製剤で入手可能である。上記化合物の組み合わせを用いることができる。

【0075】

理論に拘束されることを望まないが、メチルテストステロンは、性ホルモン結合グロブリンのような内在性タンパク質の肝合成を減少させると信じられている。この合成の低下により、内在性ホルモン輸送の主な手段である性ホルモン結合グロブリンの血液濃度が下降する。性ホルモン結合グロブリンの減少は、次に、レセプターに結合するための遊離ホルモン濃度を上昇させる。アンドロゲン、例えばテストステロン、又はエストロゲン、例えばエストラジオールの経皮適用は、初回通過代謝を迂回し、血流中のホルモン濃度上昇手段を提供することができる。したがって、組み合わせ療法において、メチルテストステロン及び経皮投与されるテストステロン及び/又はエストラジオールは、より大きな治療効果を生じ、血流中のホルモン濃度上昇手段を提供する。ホルモン結合活性の低下はホルモンバイオアベイラビリティの増加と結びついているため、メチルテストステロン並びにテストステロン及び/又はエストラジオールは、いずれかの単独エントリーよりも大きな治療効果を生じ、それによりメチルテストステロン単独、又はテストステロン単独、エストラジオール単独により生ずると思われるより高濃度の遊離ホルモン濃度を生ずる。

【0076】

本発明のある製剤は、用量単位当たり、約0.2mg～約50.0mgのメチルテストステロン又はその当量を含有するであろう。製剤は例えば、用量単位当たり、約0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、10.0、20.0、30.0、40.0又は50.0mgのメチルテストステロンを含有することができる。

【0077】

本発明の方法、組み合わせ及び組成物に有用なアンドロゲンのクラスには、テストステロンのアナボリック経路又はカタボリック経路内のステロイドが含まれる。本発明の広範な側面では、組成物に用いられる活性成分は、アンドロイソキサゾール（androisoxazole）、ボラステロン、クロステボル（clostebol）、エチルエストレノール、ホルミルジエノロン（formyldienolone）、4-ヒドロキシ-19-ノルテストステロン、メテノロン、メチルトリエノロン、ナンドロロン、オキシメステロン、キンボロン（quinbolone）、ステンボロン（stenbolone）、トレンボロン（trenbolone）のようなアナボリックステロイド；ボルデノン、フルオキシメステロン、メスタノロン、メステロロン（mesterolone）、メタンドロステノロン、17-メチルテストステロン、17-メチルテストステロン3-シクロペンチルエノールエーテル、ノルエタンドロロン、ノルメタンドロン、オキサンドロロン、オキシメトロン、プラステロン、スタンロロン（stanlolone）、スタノゾロール、ジヒドロテストステロン、テストステロンのようなアンドロゲンのステロイド；及びアナゲストン、酢酸クロルマジノン、酢酸デルマジノン（delmadinone）、デメゲストン（demegestone）、ジメチステロン、ジヒドロゲステロン（dihydrogesterone）、エチニルエストレノール（ethinylestrenol）、エチステロン、エチノジオール、2-酢酸エチノジオール、酢酸フルロゲストン、ゲストデン（gestodene）、カプロン酸ゲストノロン、ハロプロゲステロン（haloprogesterone）、17-ヒドロキシ-16-メチレ

ン・プロゲステロン、17 β -ヒドロキシプロゲステロン、17 α -ヒドロキシプロゲステロンカプロエート、メドロゲストン、メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メレンゲストロール、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、ノルゲステロン (norgesterone)、ノルゲステメート (norgestimate)、ノルゲストレル、ノルゲストリエノン (norgestrienone)、19 α -ノルプロゲステロン、ノルビニステロン (norvinisterone)、ペンタゲストロン (pentagestrone)、プロゲステロン、プロメゲストン (promegestone)、キングストロン、トレンゲストン (trenigestone) のようなプロゲステゲン；並びにこれらの化合物のすべての塩、エステル、アミド、エナンチオマー、アイソマー、互変異性体、プロドラッグ及び誘導体を含んでいてもよい。(The Merck Index、Merck & Co. Rahway, N. J. (1998) に提示されるリストに基づく)。

【0078】

テストステロンは、最近、注入可能医薬品として利用可能なもの、例えば DEPO-テストステロン (登録商標) (シピオン酸テストステロン) 及び DELATESTRYL BTG (登録商標) (エナント酸テストステロン)、経皮用として利用可能なもの、例えばテストダーム (登録商標) (テストステロン)、テストダーム (登録商標) TTS (テストステロン) 及びアンドロダーム (登録商標)、又はジェルとして利用可能なものを含むがこれらに限定されない種々の製剤で入手可能である。本発明の方法、組み合わせ及び組成物に使用できるこのようなテストステロンジェルの1つは、ごく最近、Solvay Pharmaceuticals, Inc. の完全な支配下にある子会社の Unimed Pharmaceuticals, Inc., Deerfield, Illinois から、アンドロジェル (登録商標) という商標名で合衆国で入手可能となった。

【0079】

上記アンドロゲンの組み合わせを用いることができる。

1つの態様において、テストステロンジェルは以下の物質を概算量で含む。

【0080】

【表6】

アンドロジェル®の組成

物質	ジェル100g当たりの量 (w/w)
テストステロン	1.0 g
カーボポール980	0.90 g
ミリスチン酸イソプロピル	0.50 g
0.1N NaOH	4.72 g
エタノール (95%w/w)	72.5 g*
精製水 (qsf)	100 g

* 67 gのエタノールに相当

【0081】

当業者は、この製剤の構成成分は量を変化させることができるが、それらは本発明の精神及び範囲内にあることを認識するであろう。例えば、組成物は、約0.1~約10.0 gのテストステロン、約0.1~約5.0 gのカーボポール、約0.1~約5.0 gのミリスチン酸イソプロピル及び約30.0~約98.0 gのエタノールを含有することがで

きる。

【0082】

治療的に有効量のジェルは、使用者により皮膚の所定の領域に塗りつけられる。親油性テストステロンと水性アルコールジェルとの組み合わせは、テストステロンを皮膚の外層に動員するのを助ける。ここで吸収され、次にゆっくりと血流に放出される。本明細書に提示されるデータにより証明されるように、本発明のジェルを投与すると徐放性効果を示す。

【0083】

他の態様において、アンドロゲンはテストステロンであり、水性アルコールジェル中のテストステロンを含む経皮投与用に製剤化される。ジェルは1つ以上の低級アルコール、浸透性増強剤、増粘剤及び水を含む。更に、本発明は、場合により塩、緩和薬、安定化剤、抗菌薬、香料及び圧縮不活性ガスを含んでいてもよい。

【0084】

本発明のある種の製剤は、用量単位当たり、約0.1mg~約100mgのテストステロン又はその当量含有するであろう。製剤は、例えば用量単位当たり、約0.1、0.25、0.5、0.625、1.0、1.25、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、20.0、30.0、40.0、50.0又は100.0mgのテストステロン含有してもよい。

【0085】

本発明の方法、組み合わせ及び組成物に有用な他のクラスの薬剤には、エストロゲンホルモンが含まれる。1つの態様において、エストロゲンホルモンは天然のエストロゲン17-エストラジオール(17-β-エストラジオール；1,3,5(10)-エストラトリエン-3,17-ジオール)である。他のエストロゲンのステロイドホルモンは、17-β-エストラジオールの部分的又は完全な置換に用いることができる。例えば生体適合性があり、経皮的に有効に吸収されることができるとされるエステルである。エストラジオールエステルは、具体的にはエストラジオール-3,17-ジアセテート；エストラジオール-3-アセテート；エストラジオール-17-アセテート；エストラジオール-3,17-ジバレレート；エストラジオール-3-バレレート；エストラジオール-17-バレレート；3-モノ、17-モノ及び3,17-ジプロピオネートエステル、対応するシピオン酸エステル、ヘプタン酸エステル、安息香酸エステルなどのエステル；エチニルエストラジオール；エストロン及び他のエストロゲンのステロイド並びに経皮経路で投与可能なそれらの塩、エナンチオマー、アイソマー、互変異性体、プロドラッグ及び誘導体であることができる。本発明の方法、組み合わせ及び組成物に用いることができる他のエストロゲン関連化合物には、限定されるものではないが、結合型エストロゲン(硫酸エストロン、エキリン、及び17-β-ジヒドロエキリンを含む)、吉草酸エストラジオール、エストリオール、エストロン、硫酸エストロン、エストロピペート(estropipate)、エチニルエストラジオール、メストラノール、並びにこれらの化合物の全ての塩、エステル、アミド、エナンチオマー、アイソマー、互変異性体、プロドラッグ及び誘導体が含まれる。

【0086】

エストロゲンホルモンは、最近、クリーム、ペッサリー、経膣リング、経膣錠剤、経皮製剤、ジェル及び経口錠剤として入手可能なものを含むがこれらに限定されない種々の製剤で利用可能である。経膣クリームの例としては、プレマリン(登録商標)(結合型エストロゲン)、ORTHO DIENOSTEROL(登録商標)(ジエノステロール)及びOVESTIN(登録商標)(エストリオール)が挙げられる。入手可能なペッサリー製剤には、ORTHO-GYNEST(登録商標)(エストリオール)及びTAMPOVAGAN(登録商標)(スチルベストロール)が含まれる。経膣リング製剤の例はESTRING(登録商標)(エストラジオール)であり、経膣錠剤の例はVAGIFEM(登録商標)(エストラジオール)である。エストラジオール含有する入手可能な経皮エストロゲン製剤は、ERCALORA(登録商標)、CLIMARA(登録商標)、DE

10

20

30

40

50

R M E S T R I L (登録商標)、エストラダーム(登録商標)、エストラダーム(登録商標) T T S、エストラダーム(登録商標) M X、E V O R E L (登録商標)、F E M A T R I X (登録商標)、F E M P A T C H (登録商標)、F E M S E V E N (登録商標)、メノレスト(登録商標)、P R O G Y N O V A (登録商標) T S及びV I E L L E (登録商標)を含む。エストラジオールを含有する入手可能なエストロゲンジェルは、ESTROGEL (登録商標)及びSANDRENA(登録商標)を含む。エストラジオールも、インプラントペレット、例えばエストラジオールインプラント(登録商標)として利用可能に製剤化されている。錠剤には、プレマリン(登録商標)(結合型エストロゲン)、E S T R A T A B (登録商標)(エステル化エストロゲン)、エストラテスト(登録商標)(エステル化エストロゲン、メチルテストステロン)、M E N E S T (登録商標)(エステル化エストロゲン)、C L I M A G E S T (登録商標)(エストラジオール)、C L I M A V A L (登録商標)(エストラジオール)、E L L E S T E S O L O (登録商標)(エストラジオール)、E S T R A C E (登録商標)(エストラジオール)、P R O G Y N O V A (登録商標)(エストラジオール)、Z U M E N O N (登録商標)(エストラジオール)、H O R M O N I N (登録商標)(エストラジオール、エストロン、エストリオール)、H A R M O E N (登録商標)(エストロン)、O G E N (登録商標)(エストロピペート)及びO R T H O - E S T (登録商標)(エストロピペート)が含まれる。

10

【0087】

上記エストロゲンホルモンの組成物を用いることができる。

1つの態様において、エストロゲンホルモンは、経皮投与用に水性アルコールジェル内に製剤化されている。ジェルは、1つ以上の低級アルコール；浸透性増強剤；増粘剤；及び水を含む。更に、本発明は、場合により、塩、緩和薬、安定化剤、抗菌薬、香料及び圧縮不活性ガスを含んでいてもよい。

20

【0088】

1つの態様において、エストロゲンジェルは、概算量の以下の物質で構成される。

【0089】

【表7】

エストラジオールジェルの組成

物質	ジェル100g当たりの量 (w/w)
17-β-エストラジオール	0.06g
カーボポール980	1.0g
トリエタノールアミン	1.35g
エタノール (95%w/w)	(59ml)
精製水 (qs)	100g

30

40

【0090】

当業者は、この製剤の構成成分は量を変えることができるが、それらは本発明の精神及び範囲内であると理解するであろう。例えば組成物は、約0.1~約10.0gのエストラジオール、約0.1~約5.0gのカーボポール、約0.1~約5.0gのトリエタノールアミン及び約30.0~約98.0gのエタノールを含有することができる。

【0091】

治療的に有効量のジェルは、使用者により皮膚の所定の領域に塗りつけられる。親油性エストラジオールと水性アルコールジェルとの組み合わせは、エストラジオールを皮膚の外

50

層に動員するのを助ける。そこで、吸収され、そしてゆっくりと血流に放出される。本発明のジェルの投与は徐放性を有することが意図される。

【0092】

本発明のある種の製剤は、用量単位当たり、約0.1mg～約100mgのエストラジオール又はその当量を含有するであろう。製剤は、用量単位あたり、例えば約0.1、0.25、0.5、0.625、1.0、1.25、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、20.0、30.0、40.0、50.0又は100.0mgのエストラジオールを含有するかもしれない。

【0093】

本発明の方法、組み合わせ及び組成物に使用できるエストロゲン関連化合物又はアンドロゲン関連化合物を含有する他の組成物の更なる例については、例えばSturdee, D. W. et al. Br. J. Obstet. Gynecol. (1997) 104: 109-115を参照されたい。

【0094】

本発明の治療剤の毒性及び治療的有効性は、例えば、LD₅₀（集団の50%に致死的な用量）及びED₅₀（集団の50%に治療的に有効な用量）を測定するための標準の医薬的手法により測定することができる。毒性と治療的有効性との用量比は、治療的指標であり、LD₅₀/ED₅₀比として表すことができる。大きな治療的誘導を発揮する化合物が好ましい。毒性副作用を発揮する化合物を用いる場合、影響されていない細胞への潜在的障害を最小限度にして副作用を軽減するために、そのような化合物の標的を罹患組織部位とする送達システムを設計するように治療すべきである。

【0095】

先に議論したように、組み合わせ療法も、限定されるものではないが性的行為又はインポテンスを改善するための薬剤のような他の生物活性成分と更に組み合わせた、上記のような治療剤の投与を包含することができ、また、男性において、勃起障害を治療するか、又はテストステロンレベルを増加させることにより性欲を増加させる、バイアグラ（登録商標）のような薬剤を含むことができる。勃起障害を治療するのに有用な他の医薬には、ホスホチジエステラーゼ活性を阻害するのに有効な薬剤が含まれる。好適なホスホチジエステラーゼ阻害剤には、限定されるものではないが、III型ホスホチジエステラーゼ（cAMP-特異的cGMP阻害性形態）、IV型ホスホチジエステラーゼ（高親和性-高特異性cAMP形態）及びV型ホスホチジエステラーゼ（cGMP-特異的形態）の阻害剤が含まれる。本発明と組み合わせることができる更なる阻害剤は、V型阻害剤の他、cGMP-特異的ホスホチジエステラーゼ阻害剤である。

【0096】

投与することができるIII型ホスホチジエステラーゼ阻害剤の例としては、限定されるものではないが、ミルリノン及びアムリノンのようなバイピリジン（bipyridines）、ピロキシモン（pinoximone）及びエノキシモンのようなイミダゾロン、イマゾダン（imazodan）、5-メチル-イマゾダン、インドリダン（indolidan）及びICI111823のようなジヒドロピリダジノン、シロスタミド（cilostamide）、シロスタゾール（cilostazol）及びベスナリノンのようなキノリノン化合物、並びにベモラダン（bemoradan）、アネルグレリド（anergrelide）、シグラゾダン（siguazodan）、トレキンシン（trequinsin）、ピモベンダン、SKF-94120、SKF-95654、リキサジノン（lixazinone）及びイソマゾール（isomazole）のような他の分子が挙げられる。

【0097】

本明細書において好適なIV型ホスホチジエステラーゼ阻害剤の例としては、限定されるものではないが、RO20-1724のようなロリプラム及びロリプラム誘導体、CP-77059及びRS-25344-00のようなニトラキアゾン（nitraquazone）及びニトラキアゾン誘導体、デンプフィリン（denbufylline）及びICI63197のようなキサンチン誘導体、並びにEMD54622、LAS-31025及びエタゾレート（et

10

20

30

40

50

azole) のような他の化合物が挙げられる。

【0098】

V型ホスホチジエステラーゼ阻害剤の例としては、限定されるものではないが、ザプリナスト、MY5445、ジピリダモール及びシルデナフィルが挙げられる。他のV型ホスホチジエステラーゼ阻害剤は、PCT公開公報、WO94/28902及びWO96/16644に開示されている。好ましい態様において、バイアグラ(登録商標)(クエン酸シルデナフィル USP)のような5型ホスホチジエステラーゼ(「PDE5」)の阻害剤が用いられる。

【0099】

勃起障害の治療に有用な他の化合物も用いることができる。これらには：(a) ペントキシフィン(トレンタール(登録商標))；(b) ヨヒンビン塩酸塩(ACTIBINE(登録商標)、YOCON(登録商標)、YOHIMEX(登録商標))；(c) アポモルフィン(UPRIMA(登録商標))；(d) アルプロスタジル(MUSE(登録商標))システム、トピグラン(登録商標)、CAVERJECT(登録商標))；(e) パパベリン(PAVABID(登録商標)、CERESPAN(登録商標))；(f) フェントラミン(バソマックス(登録商標)、REGITINE(登録商標))、並びに上記全ての組み合わせ、塩、プロドラッグ、アイソマー、アミド、エステル、互変異性体、誘導体及びエナンチオマーが含まれる。

【0100】

PCT公開公報WO94/28902に記載される化合物は、ピラゾロピリミジノンである。阻害剤化合物の例としては、5-(2-エトキシ-5-モルホリノアセチルフェニル)-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-(5-モルホリノアセチル-2-n-プロポキシフェニル)-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)-フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-[2-アリルオキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)-フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-[2-エトキシ-5-[4-(2-プロピル)-1-ピペラジニルスルホニル]-フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-[2-エトキシ-5-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニルスルホニル]フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-[5-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニルスルホニル]-2-n-プロポキシフェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルカルボニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、及び5-[2-エトキシ-5-(1-メチル-2-イミダゾリル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オンが挙げられる。

【0101】

PCT公開公報WO96/16644に記載されているホスホチジエステラーゼ阻害剤には、グリセオル酸(griseolic acid)誘導体、2-フェニルプリノン誘導体、フェニルピリドン誘導体、融合及び縮合ピリミジン、ピリミドピリミジン誘導体、プリン化合物、キナゾリン化合物、フェニルピリミジノン誘導体、イミダゾキノキサリノン誘導体又はそのアザ類似体、フェニルピリドン誘導体、並びにその他が含まれる。WO96/16644に開示されるホスホチジエステラーゼ阻害剤の特定の例には、1,3-ジメチル-5-ベンジルピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、2-(2-プロポキシフェニル)-6-プリノン、6-(2-プロポキシフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキシピ

リジン - 3 - カルボキサミド、2 - (2 - プロポキシフェニル) - ピリド [2, 3 - d] ピリミド - 4 (3 H) - オン、7 - メチルチオ - 4 - オキソ - 2 - (2 - プロポキシフェニル) - 3, 4 - ジヒドロ - ピリミド [4, 5 - d] ピリミジン、6 - ヒドロキシ - 2 - (2 - プロポキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、1 - エチル - 3 - メチルイミダゾ [1, 5 a] キノキサリン - 4 (5 H) - オン、4 - フェニルメチルアミノ - 6 - クロロ - 2 - (1 - イミダゾロイル) キナゾリン、5 - エチル - 8 - [3 - (N - シクロヘキシル - N - メチルカルバモイル) - プロピルオキシ] - 4, 5 - ジヒドロ - 4 - オキソ - ピリド [3, 2 - e] - ピロロ [1, 2 - a] ピラジン、5' - メチル - 3' - (フェニルメチル) - スピロ [シクロペンタン - 1, 7' (8' H) - (3' H) - イミダゾ [2, 1 b] プリン] 4' (5' H) - オン、1 - [6 - クロロ - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) - アミノキナゾリン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸、(6 R, 9 S) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) メチル - 5 - メチル - 3, 4, 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - オクタヒドロシクロペント [4, 5] - ミダゾ [2, 1 - b] - プリン - 4 - オン、1 t - ブチル - 3 - フェニルメチル - 6 - (4 - ピリジル) ピラゾロ [3, 4 - d] - ピリミド - 4 - オン、1 - シクロペンチル - 3 - メチル - 6 - (4 - ピリジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミド - 4 - オン、2 - ブチル - 1 - (2 - クロロベンジル) - 6 - エトキシ - カルボニルベンズイミダゾール、及び 2 - (4 - カルボキシピペリジノ) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシベンジル) アミノ - 6 - ニトロキナゾリン、及び 2 - フェニル - 8 - エトキシシクロヘプチミゾールが含まれる。

10

20

【0102】

本発明を組み合わせて有用な、更に他の V 型ホスホチジエステラーゼ阻害剤には：IC - 351 (ICOS)；4 - プロモ - 5 - (ピリジルメチルアミノ) - 6 - [3 - (4 - クロロフェニル) プロポキシ] - 3 (2 H) ピリダジノン；1 - [4 - [(1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) アミノ] - 6 - クロロ - 2 - キナゾリニル] - 4 - ピペリジン - カルボン酸，1 ナトリウム塩；(+) - cis - 5, 6 a, 7, 9, 9, 9 a - ヘキサヒドロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニルメチル - 5 - メチル - シクロペント - 4, 5] イミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 (3 H) オン；フラズロシリン (furazlocillin)；cis - 2 - ヘキシル - 5 - メチル - 3, 4, 5, 6 a, 7, 8, 9, 9 a - オクタヒドロシクロペント [4, 5] イミダゾ [2, 1 - b] プリン - 4 - オン；3 - アセチル - 1 - (2 - クロロベンジル) - 2 - プロピルインドール - 6 - カルボキシレート；4 - プロモ - 5 - (3 - ピリジルメチルアミノ) - 6 - (3 - (4 - クロロフェニル) プロポキシ) - 3 - (2 H) ピリダジノン；1 - メチル - 5 - (5 - モルホリノアセチル - 2 - n - プロポキシフェニル) - 3 - n - プロピル - 1, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ (4, 3 - d) ピリミジン - 7 - オン；1 - [4 - [(1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) アミノ] - 6 - クロロ - 2 - キナゾリニル] - 4 - ピペリジンカルボン酸，1 ナトリウム塩；Pharmaprojects No. 4516 (Glaxo Wellcome)；Pharmaprojects No. 5051 (Bayer)；Pharmaprojects No. 5064 (Kyowa Hakko；WO 96/26940 を参照されたい)；Pharmaprojects No. 5069 (Schering Plough)；GF - 196960 (Glaxo Wellcome)；及び Sch - 51866 が含まれる。

30

40

【0103】

本発明の方法に用いることができる他のホスホチジエステラーゼ阻害剤には、テオフィリン、IBMX、ペントキシフィリン及びパパベリンのような非特異的ホスホチジエステラーゼ阻害剤、並びにヒドララジンのような直接的血管拡張剤が含まれる。

【0104】

アンドロジェル (登録商標) のようなテストステロン含有ジェルは、性機能が低下したか又は勃起障害がある eugonadal 男性において、ホスホチジエステラーゼ活性の阻害に有効な薬物の治療的有効性を高め、促進させるために投与される。バイアグラ (登録商標)

50

のような医薬は主として勃起の開始及び維持についての種々の生理学的機構により作用するが、本発明にしたがい使用されるテストステロンジェルは生理学的に有益な役割を果たし、性的動機付け（即ち性欲）及び性的行為を刺激する。テストステロンは一酸化窒素合成酵素遺伝子の発現を調節する。Reilly et al.、ラット陰茎勃起におけるNO利用率のアンドロゲンによる調節、18 J. ANDROLOGY 110 (1997)；Park et al.、ラット海綿体における一酸化窒素合成酵素mRNAの発現に対するアンドロゲンの効果、83 BJU INT'L 327 (1999)を参照されたい。したがって、テストステロン及び他のアンドロゲンは、勃起障害において明らかに役割を果たす。Lugg et al.、勃起機能における一酸化窒素の役割、16 J. ANDROLOGY 2 (1995)；Penson et al.、ラット陰茎一酸化窒素合成酵素及び勃起機能のアンドロゲン及び脳下垂体による調節、55 BIOLOGY OF REPRODUCTION 576 (1996)；Traish et al.、ウサギモデルの勃起機能に対する去勢及びアンドロゲン置換の効果、140 ENDOCRINOLOGY 1861 (1999)を参照されたい。その上、テストステロン置換は一酸化窒素活性を回復させる。Baba et al.、遅延テストステロン置換は、ラット陰茎の一酸化窒素合成酵素含有神経線維及び勃起反応を回復させる BJU INT'L 953 (2000)；Garban et al.、老齢ラットの長期アンドロゲン処置による正常成人陰茎勃起反応の回復、53 BIOLOGY OF REPRODUCTION 1365 (1995)；Marin et al.、ラット陰茎におけるアンドロゲン依存性一酸化窒素放出は構成的に一酸化窒素合成酵素アイソザイムレベルと相関する、61 BIOLOGY OF REPRODUCTION 1012 (1999)を参照されたい。

【0105】

本明細書に開示されるように、テストステロンの適正な血液レベルは勃起に重要である。勃起障害用の医薬は処方箋の必要量にしたがい摂取される。例えばバイアグラ（登録商標）は通常、性交前20～40分に50mg用量で摂取される。この療法の組み合わせは、バイアグラ（登録商標）の効果及び全体として性体験を最適にするためにテストステロンレベルの増加を必要とする、性機能が低下した男性に特に有用である。本質的に相乗効果が得られる。アンドロジェル（登録商標）は、テストステロンの定常状態レベルが達成されるように十分な日数のあいだ身体に適用されることが好ましい。

【0106】

本発明の活性剤は、その塩、エステル、アミド、エナンチオマー、アイソマー、互変異性体、プロドラッグ又は誘導体が薬理的に好適である限り、即ち本発明の方法、組み合わせ及び組成物に有効である限り、所望により、塩、エステル、アミド、エナンチオマー、アイソマー、互変異性体、プロドラッグ、誘導体などの形態で投与することができる。有効成分の塩、エステル、アミド、エナンチオマー、アイソマー、互変異性体、プロドラッグ及び他の誘導体は、合成有機化学の分野で当業者に公知の手順を用いて製造することができ、例えばJ. March、発展有機化学；反応、機構及び構造、第4版（ニューヨーク：Wiley-Interscience, 1992）に記載されている。例えば酸付加塩は、好適な酸との反応を含む慣用方法を用いて遊離塩基から製造される。一般に、塩基型薬物は、メタノール又はエタノールのような極性有機溶媒に溶解し、そこに酸が付加される。得られる塩は沈殿させるか又は低極性溶媒の付加により溶液から生じさせる。酸付加塩の製造に好適な酸には、有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸など、及び無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが含まれる。酸付加塩を、好適な塩基で処理することにより、遊離塩基に再変換することもできる。特に好ましい有効成分の酸付加塩は、塩酸又は臭化水素酸を用いて製造されるようなハロゲン化物の塩である。逆に、ホスホチジエステル阻害剤分子に存在する酸部分の塩基性塩は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモ

ニウム、水酸化カルシウム、トリメチルアミンなどの医薬的に許容可能な塩基を用いて、同様の方法で製造される。本明細書で特に好ましい塩基性塩は、アルカリ金属の塩、例えばナトリウム塩及び銅塩である。エステルの製造には、薬物の分子構造内に存在するヒドロキシル基及び/又はカルボキシル基の官能化が含まれる。エステルは典型的には遊離アルコール基、即ち式 RCOOH のカルボン酸由来部分のアシル-置換誘導体であり、ここで、Rはアルキル、好ましくは低級アルキルである。所望であれば、慣用の水素添加又は加水分解法を用いてエステルを遊離酸に再変換することもできる。アミド及びプロドラッグは、当業者に公知の技術を用いて製造することもでき、あるいは関連文献に記載されている。例えばアミドは、好適なアミン反応物を用いることにより、エステルから製造することができ、あるいはアンモニア又は低級アルキルアミンとの反応により、無水物又は酸塩化物から製造することができる。プロドラッグは典型的には部分の共有結合的付着により製造され、個人の代謝システムにより修飾されるまで治療的に不活性な化合物となる。

10

【0107】

本発明の治療剤は、単一医薬組成物又は独立した複数の医薬組成物として製剤化することができる。本発明の医薬組成物には、経口、経皮、経粘膜、埋め込み、吸入スプレー、直腸、経腔、局所、口腔（例えば舌下）又は非経口（例えば皮下、筋肉内、静脈内、脊髄内及び皮内への注射、又は注入技術）投与に好適なものが含まれるが、所定の場合に最も好適な経路は、治療すべき状態の性質及び重篤度並びに用いる特定の化合物の性質に依存するであろう。具体的には、メチルテストステロンは経口投与され、テストステロン及びエストラジオールは経皮投与される。

20

【0108】

経口投与では、メチルテストステロンの医薬組成物は、例えば錠剤、カプセル、カシエ剤、トローチ剤、調合散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、エマルジョン又はリキッドの形態でよい。カプセル、錠剤などは、当該技術分野に周知の慣用方法により製造することができる。経口製剤は、結合剤（例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、他のセルロース性材料及びデンプン）のような賦形剤、希釈剤（例えばラクトース及び他の糖、デンプン、リン酸2カルシウム及びセルロース性材料）、崩壊剤（例えばデンプンポリマー及びセルロース性材料）及び潤滑剤（例えばステアレート及びタルク）を含有することができる。再構成可能な送達システムのための液剤、懸濁剤及び散剤は、懸濁化剤（例えばガム、ゼラチン、セルロース化合物及び糖）のようなビヒクル、保水剤（例えばソルビトール）、可溶化剤（例えばエタノール、水、PEG及びプロピレングリコール）、界面活性剤（例えばラウリル硫酸ナトリウム、Span、Tween及びセチルピリジン）、防腐剤及び抗酸化剤（例えばパラベン、ビタミンE及びC、並びにアスコルビン酸）、抗固化剤、コーティング剤、並びにキレート化剤（例えばEDTA）を含む。

30

【0109】

経皮投与には、パッチ、ジェル、テープ及びクリームを含む経皮送達システムが含まれ、アルコール、浸透性増強剤及び増粘剤のような賦形剤、並びに可溶化剤（例えばプロピレングリコール、胆汁酸塩及びアミノ酸）、親水性ポリマー（例えばポリカルボフィル及びポリビニルピロリドン）、及び接着剤及び粘着付与剤（例えば、ポリイソブチレン、シリコーン-ベース接着剤、アクリレート及びポリブテン）を含有することができる。

40

【0110】

経粘膜製剤又は経粘膜送達システムには、パッチ、錠剤、座剤、ペッサリー、ジェル及びクリームが含まれ、可溶化剤及び浸透性増強剤（例えばプロピレングリコール、胆汁酸塩及びアミノ酸）のような賦形剤、並びに他のビヒクル（例えばポリエチレングリコール、脂肪酸のエステル及び誘導体、並びにヒドロキシプロピルメチルセルロース及びヒアルロン酸のような親水性ポリマー）を含有することができる。

【0111】

注射用薬物製剤には、液剤、懸濁剤、ジェル、ミクロスフェア及び重合性注入可能医薬品が含まれ、可溶性変性剤（例えばエタノール、プロピレングリコール及びショ糖）及び

50

ポリマー（例えばポリカプリラクトン及びPLGA）のような賦形剤を含むことができる。

【0112】

埋め込み可能な製剤又はシステムはロッド及びディスクを含み、PLGA及びポリカプリラクトンのような賦形剤を含むことができる。

次に、本発明の治療剤は、慣用の非毒性の医薬的に許容可能な担体、アジュバント及び所望によりビヒクルを含有する用量単位製剤で、経口的に、経皮的に、経粘膜的に、埋め込みにより、吸入スプレーにより、直腸投与で、経腔的に、局所的に、口腔投与で又は非経口的に投与することができる。本発明の化合物は、単一治療用化合物として又は治療用化合物の組み合わせとして、医薬と組み合わせ使用可能な慣用手段により投与することができる。

10

【0113】

本発明の組成物は、更年期障害を予防又は治療するために、これらの化合物を体内、例えば哺乳動物の腸、血漿又は肝臓の作用部位と接触させる手段により投与することができる。

【0114】

更に、本発明の方法、組み合わせ及び組成物は、場合により塩、緩和薬、安定化剤、抗菌薬、香料及び圧縮不活性ガスを含んでいてもよい。

他の態様において、治療剤は、性ホルモン結合グロブリン合成阻害剤、並びに例えばアンドロゲン及び/又はエストロゲンを含む1つ以上のステロイド、を含有するキット又はパッケージの形態で提供される。具体的には、キット又はパッケージは、メチルテストステロン及びテストステロン、又はメチルテストステロン及びエストラジオール、又はメチルテストステロン及びテストステロン及びエストラジオール、又はメチルテストステロン及びテストステロン及び勃起障害の治療に好適な医薬、又はメチルテストステロン及びエストラジオール及び勃起障害の治療に好適な医薬、又はメチルテストステロン及びテストステロン及びエストラジオール及び勃起障害の治療に好適な医薬を、薬物の適正用量に十分な量で含有する。他の態様において、キットは、経口投与に好適な剤形、例えば錠剤でメチルテストステロンを、並びに経皮投与に好適な剤形、例えばジェル若しくはパッチでテストステロン及び/又はエストラジオールを含有する。本発明の治療剤は、日用量（又は他の周期の用量）が連続投与又は同時投与のために用意されているキット又はパッケージの形態で包装されることができる。本発明は更に、継続して毎日投与するように適応されている複数の用量単位を含有するキット又はパッケージを提供する。ここで、各用量単位は本発明の治療剤のうち少なくとも1つを含む。この薬物送達システムは、種々の態様の治療用組成物の投与を容易にするために用いられる。1つの態様において、システムは、経口投与で毎日摂取すべき複数の用量を含有する（経口避妊技術において通常用いられる）。他の態様において、システムは、毎週経皮投与すべき複数の用量を含有する（ホルモン置換技術において通常用いられる）。更に他の態様において、システムは、例えば経口投与される1つ以上の治療剤及び経皮投与される1つ以上の治療剤を、毎日、毎週又は毎月投与すべき複数の用量を含有する。

20

30

【0115】

本発明を以下の実施例により更に具体的に説明するが、いかなる場合にも本発明を限定するものとして解釈するべきではない。以下の実施例に関し、5.0g/日で投与されるアンドロジェル（登録商標）は50mg/日のテストステロンを肌を送達し、そのうちの約10%又は5mgが30日間で吸収され；10.0g/日で投与されるアンドロジェル（登録商標）は100mg/日のテストステロンを肌を送達し、そのうちの約10%又は5mgが30日間で吸収され；5.0g/日で投与されるエストラジオールジェル（表7）は3mg/日のエストロゲンを肌を送達し、そのうちの約10%又は0.3mgが30日間で吸収され；10.0g/日で投与されるエストラジオールジェルは6mg/日のエストロゲンを肌を送達し、そのうちの約10%又は0.6mgが30日間で吸収されることが理解される。

40

50

【実施例 1】

【0116】

本発明の1つの態様において、治療用組成物又はキットは、経口的に送達可能なメチルテストステロン及び非経口的に送達可能なテストステロンで構成される。この実施例において、メチルテストステロンは経口投与用にカプセルとして処方され、各用量単位は5 mgのメチルテストステロンを含有する。テストステロンは、表6に記載されるように、経皮投与用にジェルとして処方される（アンドロジェル(登録商標)）。

【0117】

机上の実施例において、10名の男性及び10名の女性、18歳及び更年期障害を経験している年配者を無作為に抽出して、日用量の5 mg又は20 mgのメチルテストステロンを30日間、及び(a) 5.0 g/日のアンドロジェル(登録商標)又は(b) 10 g/日のアンドロジェル(登録商標)を投与する。テストステロンジェルを所定の肌領域に毎日塗りつける。治療前、治療中及び治療後に、当該技術分野に公知の方法により更年期障害について調べる。出願人は、この組み合わせにより更年期障害が改善することを期待する。

10

【実施例 2】

【0118】

本発明の1つの態様において、治療用組成物又はキットは、経口的に送達可能なメチルテストステロン及び非経口的に送達可能なエストロゲンで構成される。この実施例において、メチルテストステロンは経口投与用カプセルとして処方され、各用量単位は5 mgのメチルテストステロンを含有する。エストロゲンは、表7に記載されるように、経皮投与用にジェルとして処方される。

20

【0119】

机上の実施例において、10名の男性及び10名の女性、18歳及び更年期障害を体験している年配者を無作為に抽出して、日用量の5 mg又は30 mgのメチルテストステロンを30日間、及び(a) 5.0 g/日のエストラジオールジェル又は(b) 10 g/日のエストラジオールジェルを投与する。エストロゲンジェルを所定の肌領域に毎日塗りつける。治療前、治療中及び治療後に、当該技術分野に公知の方法により更年期障害について調べる。出願人は、この組み合わせにより更年期障害が改善することを期待する。

30

【実施例 3】

【0120】

本発明の1つの態様において、治療用組成物又はキットは、経口的に送達可能なメチルテストステロン、非経口的に送達可能なテストステロン、及び非経口的に送達可能なエストロゲンで構成される。この実施例において、メチルテストステロンは経口投与用にカプセルとして処方され、各用量単位は10 mgのメチルテストステロンを含有する。テストステロンは、表6に記載されるように、経皮投与用にジェルとして処方される（アンドロジェル(登録商標)）。エストロゲンは、表7に記載されるように、経皮投与用にジェルとして処方される。

【0121】

机上の実施例において、10名の男性及び10名の女性、18歳及び更年期障害を経験している年配者を無作為に抽出して、日用量の10 mg又は50 mgのメチルテストステロンを30日間、並びに(a) 5.0 g/日のアンドロジェル(登録商標)及び5.0 g/日のエストラジオールジェル、又は(b) 5.0 g/日のアンドロジェル(登録商標)及び10.0 g/日のエストラジオールジェル、又は(c) 10.0 g/日のアンドロジェル(登録商標)及び5 g/日のエストラジオールジェル、又は(d) 10.0 g/日のアンドロジェル(登録商標)及び10.0 g/日のエストラジオールジェルを投与する。ジェルを所定の肌領域に毎日塗りつける。治療前、治療中及び治療後に、当該技術分野に公知の方法により更年期障害について調べる。出願人は、この組み合わせにより更年期障害が改善することを期待する。

40

【実施例 4】

50

【0122】

本発明の1つの態様において、治療用組成物又はキットは、経口的に送達可能なメチルテストステロン、非経口的に送達可能なテストステロン及び勃起障害治療用薬剤で構成される。この実施例において、メチルテストステロンは経口投与用にカプセルとして処方され、各用量単位は10mgのメチルテストステロンを含有する。テストステロンは、表6に記載されるように、経皮投与用にジェルとして処方される（アンドロジェル(登録商標)）。勃起障害治療用薬剤は、サイクリックグアノシンーリン酸 - 特異的5型ホスホチジエステラーゼの阻害剤であるパイアグラ（登録商標）(シルデナフィルのクエン酸塩)であり、経口投与用に50mgの錠剤として処方される。

【0123】

机上の実施例において、10名の男性、18歳及び年配者を無作為に抽出して、日用量の10mg又は50mgのメチルテストステロンを30日間、並びに(a)5.0g/日のアンドロジェル（登録商標）を30日間と、メチルテストステロン及びアンドロジェル（登録商標）療法 of 少なくとも1日後で性交1時間前に50mgのクエン酸シルデナフィル；又は(b)10.0g/日のアンドロジェル（登録商標）を30日間と、メチルテストステロン及びアンドロジェル（登録商標）療法 of 少なくとも1日後で性交1時間前に50mgのクエン酸シルデナフィル；又は(c)5.0g/日のアンドロジェル（登録商標）を30日間と性交前はなし、を投与する。ジェルを所定の肌領域に毎日塗りつける。当該技術分野に公知の方法により性欲、勃起及び性的行為について調べる。出願人は、この組み合わせにより全ての試験パラメータが改善することを期待する。

【実施例5】

【0124】

本発明の1つの態様において、治療用組成物又はキットは、経口的に送達可能なメチルテストステロン、非経口的に送達可能なエストロゲン、及び勃起障害治療用薬剤で構成される。この実施例において、メチルテストステロンは経口投与用にカプセルとして処方され、各用量単位は10mgのメチルテストステロンを含有する。エストロゲンは、表7に記載されるように、経皮投与用にジェルとして処方される。勃起障害治療用薬剤はサイクリックグアノシンーリン酸 - 特異的5型ホスホチジエステラーゼの阻害剤であるパイアグラ（登録商標）(シルデナフィルのクエン酸塩)であり、経口投与用に50mgの錠剤として処方される。

【0125】

机上の実施例において、10名の男性、18歳及び年配者を無作為に抽出して、日用量の10mg又は50mgのメチルテストステロンを30日間、並びに(a)5.0g/日のエストラジオールジェルを30日間と、メチルテストステロン及びエストラジオールジェル療法 of 少なくとも1日後で性交1時間前に50mgのクエン酸シルデナフィル；又は(b)10.0g/日のエストラジオールジェルを30日間と、メチルテストステロン及びエストラジオールジェル療法 of 少なくとも1日後で性交1時間前に50mgのクエン酸シルデナフィル；又は(c)5.0g/日のエストラジオールジェルを30日間と性交前はなし、を投与する。ジェルを所定の肌領域に毎日塗りつける。当該技術分野に公知の方法により性欲、勃起及び性的行為について調べる。出願人は、この組み合わせにより全ての試験パラメータが改善することを期待する。

【実施例6】

【0126】

本発明の1つの態様において、治療用組成物又はキットは、経口的に送達可能なメチルテストステロン、非経口的に送達可能なテストステロン、非経口的に送達可能なエストロゲン及び勃起障害治療用薬剤で構成される。この実施例において、メチルテストステロンは経口投与用にカプセルとして処方され、各用量単位は10mgのメチルテストステロンを含有する。テストステロンは、表6に記載されるように、経皮投与用にジェルとして処方される（アンドロジェル(登録商標)）。エストロゲンは、表7に記載されるように、経皮投与用にジェルとして処方される。勃起障害治療用薬剤はサイクリックグアノシンーリ

10

20

30

40

50

ン酸 - 特異的 5 型ホスホチジエステラーゼの阻害剤であるバイアグラ (登録商標) (シルデナフィルのクエン酸塩) であり、経口投与用に 50 mg の錠剤として処方される。

【0127】

机上の実施例において、10名の男性、18歳及び年配者を無作為に抽出して、日用量の10mg又は50mgのメチルテストステロンを30日間、並びに(a)5.0g/日のアンドロジェル及び5.0g/日のエストラジオールジェルを30日間と、メチルテストステロン、アンドロジェル(登録商標)及びエストラジオールジェル療法の少なくとも1日後で性交1時間前に50mgのクエン酸シルデナフィル;又は(b)5.0g/日のアンドロジェル(登録商標)及び10.0g/日のエストラジオールジェルを30日間と、メチルテストステロン及びアンドロジェル(登録商標)療法の少なくとも1日後で性交1時間前に50mgのクエン酸シルデナフィル;又は(c)10.0g/日のアンドロジェル及び5.0g/日のエストラジオールジェルを30日間と、メチルテストステロン、アンドロジェル(登録商標)及びエストラジオールジェル療法の少なくとも1日後で性交1時間前に50mgのクエン酸シルデナフィル;又は(d)10.0g/日のアンドロジェル及び10.0g/日のエストラジオールジェルを30日間と、メチルテストステロン、アンドロジェル及びエストラジオールジェル療法の少なくとも1日後で性交1時間前に50mgのクエン酸シルデナフィル;又は(e)5.0g/日のアンドロジェル及び5.0g/日のエストラジオールジェルを30日間と性交前はなし;又は(f)5.0g/日のアンドロジェル(登録商標)及び10.0g/日のエストラジオールジェルを30日間と性交前はなし;又は(g)10.0g/日のアンドロジェル及び5.0g/日のエストラジオールジェルを30日間と性交前はなし;又は(h)10.0g/日のアンドロジェル及び10.0g/日のエストラジオールジェルを30日間と性交前はなし、を投与する。ジェルを所定の肌領域に毎日塗りつける。当該技術分野に公知の方法により性欲、勃起及び性的行為について調べる。出願人は、この組み合わせにより全ての試験パラメータが改善することを期待する。

10

20

【0128】

本発明の実施には、特に断りがなければ、当業者が熟練している薬理学及び製剤学の従来技術を採用する。

全ての引用文献及び参照特許は本明細書中に援用される。本発明は特定の態様及び実施例について記載しているが、本発明の範囲から離れることなく、本発明の概念を利用する他の態様も可能であると理解されるべきである。主張した要素、並びに真の精神及び基本原則の範囲内にある全ての改変、変形又は等価物は、本発明を定義するものである。

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/20141
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : A61K 31/56 US CL : 514/171, 177, 178 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) U.S. : 514/171, 177, 178		
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) EAST		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,059,603 A (RUBIN) 22 October 1991, Col. 2, line 59 - Col. 3, line 11	1-73
Y	US 6,117,446 A (PLACE) 12 September 2000, Col. 7, line 35, Col. 11, lines 6-61	1-73
Y	US 4,563,473 A (HOFMAN et al.) 07 January 1986, col. 2, line 19-35.	1-73
Y	LANGTRY et al. "Sildenafil: A review of its use in erectile dysfunction", Drugs. 1999, Vol. 57, No. 6, pages 967-989, see entire document.	1-73
Y	US 5,152,997 A (EBERT et al) 06 October 1992, Col. 1, lines 22-66.	1-73
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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	"T"
"B"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"
"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)	"Y"
"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 05 September 2002 (05.09.2002)		Date of mailing of the international search report 12 DEC 2002
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer <i>Russell Travers, J.D.</i> Russell Travers, J.D., Telephone No. (703) 308-1235

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/14	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/16	A 6 1 K 9/16	
A 6 1 K 9/20	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 31/417	A 6 1 K 31/417	
A 6 1 K 31/472	A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 31/473	A 6 1 K 31/473	
A 6 1 K 31/475	A 6 1 K 31/475	
A 6 1 K 31/513	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/5575	A 6 1 K 31/5575	
A 6 1 K 31/565	A 6 1 K 31/565	
A 6 1 K 31/568	A 6 1 K 31/568	
A 6 1 K 31/5685	A 6 1 K 31/5685	
A 6 1 K 31/57	A 6 1 K 31/57	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/14	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/02	A 6 1 P 15/02	
A 6 1 P 15/10	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 15/12	A 6 1 P 15/12	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/12	A 6 1 P 27/12	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(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, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ファン・デル・フープ, ロランド・ゲリトセン

アメリカ合衆国ジョージア州 3 0 0 6 2, マリエッタ, ソーヤー・ロード 9 0 1

Fターム(参考) 4C076 AA09 AA11 AA17 AA22 AA30 AA31 AA36 AA49 AA53 BB01
BB11 BB21 BB31 CC17 CC30 DD37 DD45 EE09P FF01 FF11
FF17 FF34 FF35
4C086 AA01 AA02 BC28 BC30 BC38 CB06 CB07 DA03 DA09 DA10
MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA08 MA09 MA16 MA22 MA23
MA28 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55 MA63 NA05 NA10

NA14	ZA15	ZA16	ZA33	ZA36	ZA42	ZA45	ZA70	ZA81	ZA97
ZB26	ZC01	ZC03	ZC11	ZC20	ZC33	ZC35			