

(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2005-531575

(P2005-531575A)

(43) 公表日 平成17年10月20日(2005.10.20)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/57	A 6 1 K 31/57	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/138	A 6 1 K 31/138	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4535	A 6 1 K 31/4535	4 C 2 0 6
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 5/30	A 6 1 P 5/30	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 16 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-506816 (P2004-506816)	(71) 出願人	394010986
(86) (22) 出願日	平成15年5月20日 (2003. 5. 20)		アクゾ・ノベル・エヌ・ベー
(85) 翻訳文提出日	平成17年1月13日 (2005. 1. 13)		オランダ国、6 8 2 4 ・ ベー ・ エム ・ アー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/050178		ネム、フエルペルウエヒ・7 6
(87) 国際公開番号	W02003/099292	(74) 代理人	100062007
(87) 国際公開日	平成15年12月4日 (2003. 12. 4)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	02077050. 9	(74) 代理人	100113332
(32) 優先日	平成14年5月24日 (2002. 5. 24)		弁理士 一入 章夫
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
		(74) 代理人	100103920
			弁理士 大崎 勝真
		(74) 代理人	100124855
			弁理士 坪倉 道明
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 チボロンおよびSERMを含む、乳癌患者における後閉経期障害の治療

(57) 【要約】

本発明は、エストロゲン欠損症関連性障害の治療用、エストロゲン欠損症関連性障害を呈する乳癌罹患女性における乳癌の再発の予防用、またはエストロゲン欠損症関連性障害を呈する乳癌に罹患するリスクを負った女性における乳癌の予防用の薬剤を製造するためのチボロンおよびSERMの使用を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

エストロゲン欠損症関連性障害（障害：c o m p l a i n t）の治療用、およびエストロゲン欠損症関連性障害を呈する乳癌罹患女性における乳癌の再発の予防用またはエストロゲン欠損症関連性障害を呈する乳癌に罹患するリスクを負った女性における乳癌の予防用の薬剤を製造するための、薬剤学的に有効量のチボロンと薬剤学的に有効量の S E R M の使用。

【請求項 2】

上記 S E R M がタモキシフェンである、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

上記 S E R M がラロキシフェンである、請求項 1 に記載の使用。

10

【請求項 4】

上記エストロゲン欠損症関連性障害が更年期障害を含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

上記更年期障害が顔面紅潮を含む、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 6】

上記更年期障害が寝汗を含む、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 7】

上記更年期障害が膣の乾燥を含む、請求項 4 に記載の使用。

20

【請求項 8】

上記エストロゲン欠損症関連性障害が骨の消失を含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 9】

チボロンが 0 . 3 m g から 2 . 5 m g までの 1 日量で投与されることを特徴とする、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 10】

乳癌罹患女性患者または乳癌に罹患するリスクを負った女性患者におけるエストロゲン欠損症関連性障害を治療する方法であって、前記障害を治療するのに有効であると共に、乳癌の再発を予防するのにも有効な、薬剤学的に有効量のチボロンを薬剤学的に有効量の S E R M と組み合わせて投与するステップを含む方法。

30

【請求項 11】

上記 S E R M がタモキシフェンである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

上記 S E R M がラロキシフェンである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

上記エストロゲン欠損症関連性障害が更年期障害を含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

上記更年期障害が顔面紅潮を含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

上記更年期障害が寝汗を含む、請求項 13 に記載の方法。

40

【請求項 16】

上記更年期障害が膣の乾燥を含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

上記エストロゲン欠損症関連性障害が骨の消失を含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 18】

チボロンが 0 . 3 m g から 2 . 5 m g までの 1 日量で投与される、請求項 10 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

治療上有効量のチボロンを含有する第一の容器と治療上有効量の S E R M を含有する第

50

二の容器とを含む、乳癌罹患女性患者または乳癌に罹患するリスクを負った女性患者におけるエストロゲン欠損症関連性障害を治療するためのキット。

【請求項 20】

上記 S E R M がタモキシフェンである、請求項 19 に記載のキット。

【請求項 21】

上記 S E R M がラロキシフェンである、請求項 19 に記載のキット。

【請求項 22】

上記エストロゲン欠損症関連性障害が更年期障害を含むことを特徴とする、請求項 19 に記載のキット。

【請求項 23】

上記更年期障害が顔面紅潮を含む、請求項 22 に記載のキット。

【請求項 24】

上記更年期障害が寝汗を含む、請求項 22 に記載のキット。

【請求項 25】

上記更年期障害が膣の乾燥を含む、請求項 22 に記載のキット。

【請求項 26】

上記エストロゲン欠損症関連性障害が骨の消失を含むことを特徴とする、請求項 19 に記載のキット。

【請求項 27】

チボロンが 0.3 mg から 2.5 mg までの 1 日量で投与されることを特徴とする、請求項 19 から 26 のいずれか一項に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (S E R M) による治療を受ける女性癌患者に関する。

【背景技術】

【0002】

選択的エストロゲン受容体モジュレーター (S E R M) 抗癌剤を用いて治療される女性乳癌患者または乳癌のリスクを負った女性患者は、エストロゲン欠損症関連性障害 (障害 : c o m p l a i n t) を被る。

【0003】

S E R M は、エストロゲン受容体のレベルにおけるこれらの薬剤の作用の結果として、エストロゲン欠損症関連性障害を引き起こす。しかし、S E R M は、内因性のエストロゲン合成を積極的に抑制しない。従って、S E R M による治療を受けている女性は、尚も、(副腎により産生された前駆体から形成される) 幾分かの循環性エストロゲンを有しており、この循環性エストロゲンの作用は、エストロゲン受容体拮抗作用による競合を受けやすい。この薬剤は、内因性エストロゲンの合成をもたらす代謝経路に作用して、内因性エストロゲンの合成を積極的に抑制する他の抗癌剤 (例えばアロマターゼ阻害剤、17 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害剤およびスルファターゼ阻害剤など) とは異なっている。

【0004】

抗癌療法において使用される一般的な S E R M はタモキシフェン (部分的エストロゲン受容体拮抗薬) およびラロキシフェン (選択的エストロゲン受容体モジュレーター) である。

【0005】

更年期障害および骨の消失などのエストロゲン欠損症関連性障害はまた閉経期 (後) の女性における症状として広く知られている。これらの疾患および症状に対し、エストラジオール補給、エストロゲンとプロゲスタゲンの組合せ、および他の薬剤などの様々な治療法が存在する。

10

20

30

40

50

【0006】

しかし、後 - 閉経期の女性に対する現存の治療法は、乳癌を患っている女性、または乳癌に罹患した女性、もしくは乳癌に罹患するリスクを負っていることが分かっている女性には適していない。この理由は、エストロゲンを補給するために使用されている典型的な薬剤が乳房腫瘍の再発率を高め、更には乳房腫瘍の原因となることさえあり得るからである。実際、エストロゲンおよびエストロゲン様療法における一つの既知の影響は、これらの薬剤が乳房（乳腺）および子宮を刺激することである。

【0007】

化合物チボロン、(7、17) - 17 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 19 - ノル - 17 - プレゲン - 5 (10) - エン - 20 - イン - 3 - オンは、更年期障害、血管運動症状、骨粗鬆症および膣萎縮を含む閉経期および閉経後障害を治療するために閉経期（後）の女性におけるホルモン置換療法（HRT）において使用することができる組織特異性の効果的な薬剤として知られている（US第5,037,817号、WO第98/47517号）。

10

【0008】

Livial（登録商標）としても知られているチボロンは、エストロゲン、プロゲステロンおよびアンドロゲン受容体に比べて弱いエストロゲン性、アンドロゲン性およびプロゲスタゲン性活性を示す合成化合物である。従前の研究は、この化合物が、乳房および子宮内膜の有害なエストロゲン様刺激を伴うことなく、骨、膣、心臓血管系、更年期症状、気分およびリビドーに好ましい効果を有することを示している（Kloosterboer、2001年；Kloosterboerら、2000年；Pain Research and Nuffield Department of Anaesthetics、1999年；Tangら、1993年）。また、従前の研究は、チボロンが、6ヶ月から3年間の範囲の期間にわたり、ベースラインまたはプラシーボに比べ、骨ミネラル密度（BMD）を高めることを示している（Pain Research and Nuffield Department of Anaesthetics、1999年）。

20

【0009】

いずれにしても、本発明が為される以前のチボロンは、癌の危険に晒されている患者に対する使用に対して警告を受けやすい薬剤である。EP第613687号は、腫瘍の予防または治療用としてのチボロンを開示している。しかし、EP第613687号は、本発明によるものとは異なる医学的症例に関するものである。

30

【0010】

今や、驚くべきことに、乳癌を患っている女性、または乳癌に罹患するリスクを負った女性において、タモキシフェンなどのSERMをチボロンと組み合わせて投与すると、更年期症状ならびに乳癌の再発の両者が低減、予防及び/又は遅延されることが判明した。

【0011】

これは、上述の特殊な個体群における何らかの治療法をとにかく見つけ出すことが元来難しいという理由だけでなく、チボロン自体はエストロゲン活性を殆ど有しておらず、エストラジオールに比べて約50倍も低いエストロゲン受容体活性を有する化合物へと代謝されるという理由から、予想もしなかった発見である。特にこの薬剤がエストロゲン欠損症に関係した障害の治療に効くということは驚くべきことである。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

上で検討されている特殊な個体群においてチボロンとタモキシフェンなどのSERMを組み合わせて使用することは、当技術分野で開示されていないだけでなく、そこからこの組合せ使用が有する好ましい安全な活性を推測することもできない。

【0013】

WO第01/54699号（Endorecherche Inc.）は、後 - 閉経期

50

障害を治療または低減するため、後 - 閉経期の女性に対するエストロゲン補給療法に S E R M を加えることを開示している。しかし、W O 第 0 1 / 5 4 6 9 9 号は、乳癌を患っている女性患者、または乳癌に罹患するリスクを負った女性患者からなる特殊な個体群の治療でのチボロン（エストロゲンではない）を S E R M と組み合わせた特定の使用を開示しておらず、示唆してもない。

【 0 0 1 4 】

チボロンは、W O 第 0 1 / 5 4 6 9 9 号ではエストロゲンを含めたリストの一部として述べられているが、実際には、上で詳述されている如くエストロゲンではなく、また、W O 第 0 1 / 5 4 6 9 9 号は、後 - 閉経期障害の治療でチボロンを S E R M と共に使用することの有益な効果を示せていない。その上、W O 第 0 1 / 5 4 6 9 9 号は、乳癌罹患女性からなる特殊な個体群に全く関係していない。

10

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 5 】

本発明は、エストロゲン欠損症関連性障害の治療用、およびエストロゲン欠損症関連性障害を呈する乳癌罹患女性における乳癌の再発の予防用、またはエストロゲン欠損症関連性障害を呈する乳癌に罹患するリスクを負った女性における乳癌の予防用の薬剤を製造するための、薬剤学的に有効量のチボロンと薬剤学的に有効量の S E R M の共存的使用を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 6 】

本発明は、エストロゲン欠損症関連性障害の治療用、およびエストロゲン欠損症関連性障害を呈する乳癌罹患女性における乳癌の再発の予防用、またはエストロゲン欠損症関連性障害を呈する乳癌に罹患するリスクを負った女性における乳癌の予防用の薬剤を製造するための、薬剤学的に有効量のチボロンと薬剤学的に有効量の S E R M の使用を提供する。

20

【 0 0 1 7 】

本発明は、更に、エストロゲン欠損症関連性障害を呈する乳癌罹患女性患者または乳癌に罹患するリスクを負った女性患者におけるエストロゲン欠損症関連性障害を治療する方法を提供し、この治療法は、前述の患者に、上述の障害を治療するのに有効であると共に、乳癌の再発を予防するのにも有効な、薬剤学的に有効量のチボロンを薬剤学的に有効量の S E R M と組み合わせて投与するステップを含む。

30

【 0 0 1 8 】

また、本発明は、治療上有効量のチボロンを含有する第一の容器と治療上有効量の S E R M を含有する第二の容器とを含む、乳癌罹患女性患者または乳癌に罹患するリスクを負った女性患者におけるエストロゲン欠損症関連性障害を治療するためのキットも意図している。

【 0 0 1 9 】

本発明において使用される S E R M は、当技術分野において既知のあらゆる S E R M であってよい。より詳細には、S E R M は、タモキシフェン、4 - ヒドロキシタモキシフェン、ラロキシフェン、E M - 8 0 0、E M - 6 5 2、H C 1、アルゾキシフェン（L Y 3 5 3 3 8 1）、L Y 3 3 5 5 6 3、G W - 5 6 3 8、ラソフォキシフェン、バゼドキシフェン（T S E 4 2 4）およびこれらの薬剤のプロドラッグからなるグループから選択されてよい。一つの好適な実施態様では、S E R M はタモキシフェンである。別の実施態様では、S E R M はラロキシフェンである。

40

【 0 0 2 0 】

一つの実施態様では、エストロゲン欠損症関連性障害は更年期障害を包含する。

【 0 0 2 1 】

より詳細には、更年期障害は、顔面紅潮、寝汗、膣の乾燥および他のあらゆる既知の更年期症状を包含する。

【 0 0 2 2 】

50

別の実施態様では、エストロゲン欠損症関連性障害は骨の消失を包含する。

【0023】

チボロンおよび選定されたSERMは、あらゆる既知の投与経路により投与されてよい。詳細には、投与は、経腸的に、腸管外的に、またはインプラントを介して行われてよい。

【0024】

チボロンの1日量は、体重1kg当たり0.003 - 3.0mgである；好適には、体重1kg当たり0.03 - 0.4mgの1日量が投与される。より好適には、本発明は、0.2mgから5mgまでの量、好適には0.3mgから2.5mgまでの量、より好適には1.25mgまたは2.5mgの固定用量の1日量でチボロンを供給することにより実施することができる。

10

【0025】

SERM、例えばタモキシフェンまたはラロキシフェンの1日量は10 - 100mgである。一つの好適な実施態様では、この用量は60mgである。別の好適な実施態様では、この用量は30mgである。更に別の好適な実施態様では、1日量は20mgである。

【0026】

薬剤学的に適切な補助剤、例えば標準的な参考文献、GennaroらによるRemington's Pharmaceutical Sciences (第18版、MacK Publishing Company、1990年、特にパート8：薬剤調合物およびこれらの調合物の製造(Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture)を参照)に記載されている如き補助剤と混合し、本化合物を圧縮して固体投薬単位、例えば丸剤、錠剤などの形態に為してよく、またはカプセル剤もしくは坐剤の形態に加工してもよい。薬剤学的に適切な液体により、本化合物は、溶液剤、懸濁剤、乳剤の形態における注射用製剤として、または噴霧剤、例えば鼻内噴霧剤として適用することもできる。投薬単位、例えば錠剤を作るため、増量剤、着色剤、高分子結合剤などの通常の添加剤の使用が意図されている。一般的に、本活性化合物の機能を妨害せず、医薬適合性のあらゆる添加剤を使用することができる。

20

【0027】

本組成物が共に投与され得る適切な担体は、適切な量で使用されるラクトース、デンプン、セルロース誘導体など、またはこれらの化合物の混合物を含む。

30

【0028】

本明細書で使用する場合、容器という用語は、例えばブリスター、ボトル、1回分を入れた袋、箱などの当技術分野において既知のあらゆる形態の薬剤学的包装単位を包含する。ブリスター包装に入ったブリスターも容器とみなすことができる。

【0029】

チボロンの錠剤の例は、以下の組成：

チボロン 2.5mg

デンプン 10mg

パルミチン酸アスコルビル 0.2mg

ステアリン酸マグネシウム 0.5mg

ラクトース 合計で100mgになるまでの量

40

を有し、ラクトースをデンプンの一部と混合することにより調製された基剤顆粒から作られる。デンプンの残りの部分を水と混合してスラリーに為し、上述の混合物に加える。全体を顆粒化し、乾燥させる。これらの基剤顆粒をパルミチン酸アスコルビルおよびチボロンと混合し、ふるいに掛け、ステアリン酸マグネシウムとよく混ぜた後、錠剤化する。

【実施例】

【0030】

早期乳癌の手術後にタモキシフェンによる治療を受ける64人の後 - 閉経期の女性を対象として、二重盲検による無作為化プラシーボ対照パイロットスタディーを実施した。

【0031】

50

全員が65歳以下の上述の女性は、診断時に少なくとも閉経後3年経っていた。彼女らの卵胞刺激ホルモン(FSH)レベルは40IU/Lより高く、エストラジオール(E₂)レベルは20pg/mL以下であった。彼女らは全員が子宮、正常な塗抹標本、および18-29kg/m²のBMIを有しており、他の悪性または重度な疾患を持たず、1日当たりのタバコの喫煙量は10本未満であった。

【0032】

これらの女性を32人ずつの2つのグループに分けた：

I. 1日当たり2.5mgのチボロン(Livial(登録商標))および1日当たり20mgのタモキシフェン(Nolvadex-D(登録商標))を12ヶ月間

II. プラシーボおよび20mg/日のタモキシフェン(Nolvadex-D(登録商標))を12ヶ月間

これらの結果は、試験したすべての更年期症状、即ち顔面紅潮、寝汗および膣の乾燥が、プラシーボとタモキシフェンのグループに比べ、チボロンとタモキシフェンを投与された女性で改善されたことを示している(図1-9)。チボロンは不規則な出血に極僅かな影響を及ぼした。

【0033】

子宮内膜の厚みは経膣的な超音波により測定された。チボロンは、9ヶ月および12ヶ月後、子宮内膜の厚みにプラシーボと同様な影響を及ぼした。従って、チボロンは、タモキシフェンの投与と相俟って、子宮内膜の刺激を防止および中和することができる。

【0034】

6ヶ月後と12ヶ月後に子宮内膜生検を行った。12ヶ月後、子宮内膜の組織学に臨床的に有意な影響は観測されなかった。タモキシフェンは子宮内膜にネガティブな影響を及ぼすことが知られているという事実を考慮すると、このポジティブな結果は驚くべきことである。

【0035】

その上、試験した女性の誰にも乳癌の再発は起こらなかった。

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1A】日誌カードによって決定された、プラシーボ+タモキシフェンによる治療を受けた女性対チボロン+タモキシフェンによる治療を受けた女性における顔面紅潮の平均回数。

【図1B】日誌カードによって決定された、プラシーボ+タモキシフェンによる治療を受けた女性対チボロン+タモキシフェンによる治療を受けた女性における顔面紅潮の回数。

【図2A】日誌カードによって決定された、プラシーボ+タモキシフェンによる治療を受けた女性対チボロン+タモキシフェンによる治療を受けた女性における顔面紅潮の重症度。

【図2B】日誌カードによって決定された、プラシーボ+タモキシフェンによる治療を受けた女性対チボロン+タモキシフェンによる治療を受けた女性における顔面紅潮の重症度。

【図3】プラシーボ+タモキシフェンによる治療を受けた女性対チボロン+タモキシフェンによる治療を受けた女性における顔面紅潮の強度スコア。

【図4】プラシーボ+タモキシフェンによる治療を受けた女性対チボロン+タモキシフェンによる治療を受けた女性における寝汗の強度スコア。

【図5】プラシーボ+タモキシフェンによる治療を受けた女性対チボロン+タモキシフェンによる治療を受けた女性における顔面紅潮/寝汗の通常生活妨害強度スコア。

【図6】プラシーボ+タモキシフェンによる治療を受けた女性対チボロン+タモキシフェンによる治療を受けた女性における膣の乾燥状態の強度スコア。

【図7】プラシーボ+タモキシフェンによる治療を受けた女性対チボロン+タモキシフェンによる治療を受けた女性における不規則な膣出血。

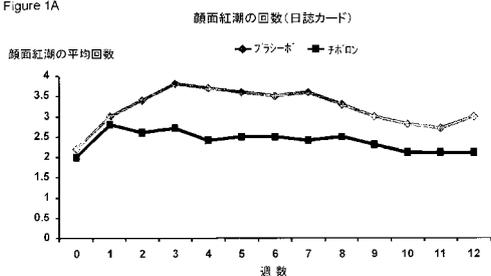
【図8】プラシーボ+タモキシフェンによる治療を受けた女性対チボロン+タモキシフェ

ンによる治療を受けた女性におけるmm単位の子宮内膜厚み。

【図9】 プラシーボ+タモキシフェンによる治療を受けた女性対チボロン+タモキシフェンによる治療を受けた女性における、ベースラインからの子宮内膜厚み変化率(%)。

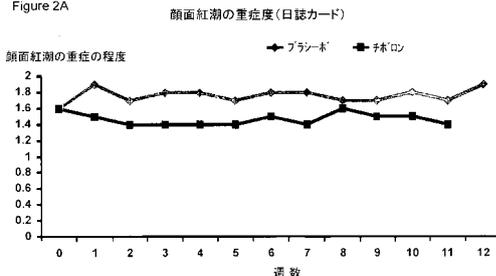
【図1A】

Figure 1A



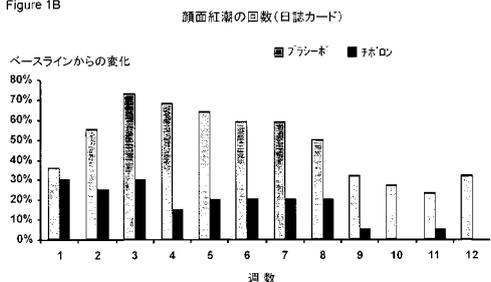
【図2A】

Figure 2A



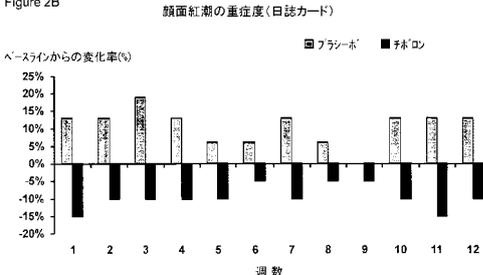
【図1B】

Figure 1B



【図2B】

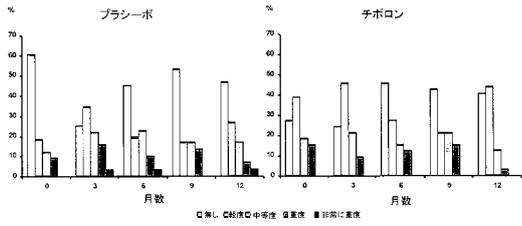
Figure 2B



【 図 3 】

Figure 3

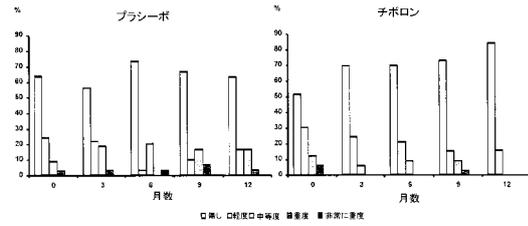
顔面紅潮の強度スコア



【 図 5 】

Figure 5

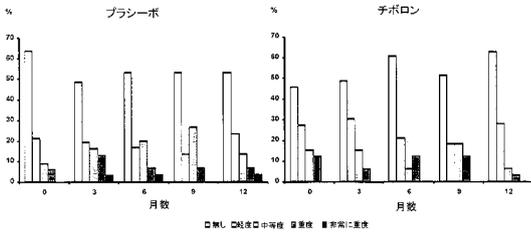
紅潮/汗の通常生活妨害強度スコア



【 図 4 】

Figure 4

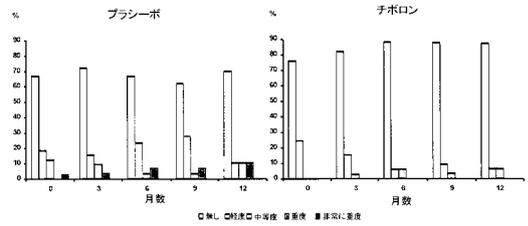
寝汗の強度スコア



【 図 6 】

Figure 6

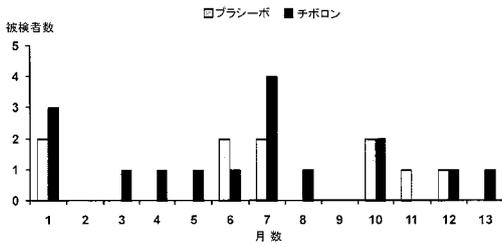
顔の乾燥状態の強度スコア



【 図 7 】

Figure 7

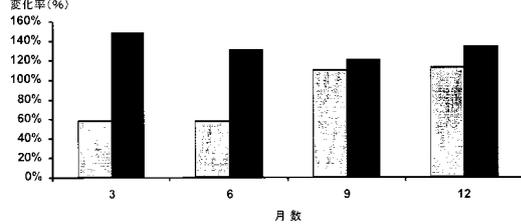
不規則な腔出血



【 図 9 】

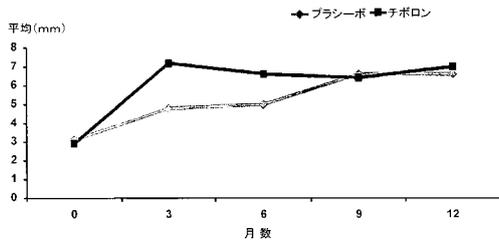
Figure 9

ベースラインからの変化率 (%)



【 図 8 】

Figure 8



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 03/50178
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/567 A61K31/4535 A61K31/138 A61K31/565		
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) IPC 7 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 practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 54699 A (ENDORECH INC) 2 August 2001 (2001-08-02) cited in the application claims 1,2,32,34-37; example 8	1-27
X	O'BRIEN ET AL: "Hormone replacement study as treatment of breast cancer - a Phase II study of Org OD 14 (tibolone)" BRITISH JOURNAL OF CENCER, vol. 73, no. 9, 1996, pages 1086-1088, XP008014536	1,2,4,5, 7,9-11, 13,14, 16, 18-20, 22,23, 25,27
Y	page 1086 --- -/--	1,2,10, 11,19,20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 October 2003		Date of mailing of the international search report 03/11/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kanbier, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/50178

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KLOOSTERBOER ET AL: "Effect of tibolone and/or tamoxifen on DBMA induced breast tumors in ovarian suppressed rats" BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT, vol. 57, no. 1, 1999, page 136 XP008014554 the whole document ---	1,2,10, 11,19,20
X	ZOMA ET AL: "Hemodynamic response to tibolone in reproductive and nonreproductive tissues in the sheep" AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, vol. 184, no. 4, 2001, pages 544-551, XP008014538 page 544, left-hand column page 550 ---	1,3,4,7, 10,12, 13,16, 19,21, 22,25
X	CLEMENS ET AL: "Management of the menopause in cancer survivors" CANCER TREATMENT REVIEWS, vol. 28, no. 6, 2002, pages 321-333, XP008014556 page 329, left-hand column -page 321 page 322, right-hand column page 323, left-hand column, paragraph 1 page 323, right-hand column page 324, right-hand column ---	1,2,4,5, 7,10,11, 13,14, 16,19, 20,22, 23,25
X	KLOOSTERBOER: "Endocrine prevention of breast: any role for tibolone?" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, vol. 38, no. suppl. 6, 2002, pages S24-S25, XP004389214 figure 1 ---	1,2,10, 11,19,20
Y	DRAKELEY ET AL: "The management of breast cancer survivors and those at risk of the disease" THE JOURNAL OF THE BRITISH MENOPAUSE SOCIETY, vol. 7, no. 4, December 2001 (2001-12), pages 182-183, XP008014535 page 183, left-hand column, paragraphs 1,2 ---	1,2,10, 11,19,20
A	MARSDEN ET AL: "Are randomized trials of hormone replacement therapy in symptomatic women with breast cancer feasible?" FERTILITY AND STERILITY, vol. 73, no. 2, 2000, pages 292-299, XP001148431 page 292-295 page 298, left-hand column, paragraph 6 -right-hand column, paragraph 2 ---	1,2,4-6, 10,11, 13-15, 19,20, 22-24
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/50178

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SEIFERT ET AL: "Estrogen replacement therapy in women with a history of breast cancer" MATURITAS, vol. 32, no. 2, 1999, pages 63-68, XP001148388 page 64, left-hand column page 66, left-hand column ---	1,2,4,5, 8,10,11, 13,14, 17,19, 20,22, 23,26
A	WO 01 81415 A (AMGEN INC) 1 November 2001 (2001-11-01) page 53-54; claims 70-74 ---	1,3,8, 10,12, 17,19, 21,26
A	BURGER H.G.: "Selective estrogen receptor modulators" HORMONE RESEARCH, vol. 53, no. suppl. 3, 2000, pages 25-29, XP008014539 page 26, right-hand column -page 28, right-hand column ---	1-3, 10-12, 19-21
A	PASQUALINI ET AL: "Estrone sulfatase versus estrone sulfotransferase in human breast cancer: potential clinical applications" JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, vol. 69, no. 1-6, 1999, pages 287-2925, XP001148387 page 289, left-hand column page 290, left-hand column, paragraph 6 -right-hand column, paragraph 1 ---	1,2,10, 11,19,20
A	SEIFERT M ET AL: "THE OESTROGEN RECEPTOR AND ITS SELECTIVE MODULATORS IN GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB; vol. 36, no. SUPPL 4, 2000, pages S66-S67, XP001148386 ISSN: 0959-8049 the whole document -----	1-27

International Application No. PCT/EP 03 50178

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1, 4-10, 13-19, 22 and 23 relate to uses, methods and compositions involving an extremely large number of possible compounds by use of the term "SERM" in claims 1, 10 and 19. Due thereto, a lack of clarity (and conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the complete scope of the claims impossible.

Furthermore, present claims 1-3, 9-12, 19-22 and 27 relate to uses, methods and compositions involving an extremely large number of possible disease states by having the disease described as "estrogen-deficiency related complaint", which is not considered to be a well-defined therapy in the sense of Art. 6 PCT.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear (and concise), namely for the specific compounds and disease states mentioned in the claims and examples, with due regard being given to the description.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/50178

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 10-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 03/50178

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0154699	A	02-08-2001	AU 2991301 A	07-08-2001
			BR 0108107 A	11-03-2003
			WO 0154699 A1	02-08-2001
			CA 2395730 A1	02-08-2001
			CN 1400904 T	05-03-2003
			EP 1251855 A1	30-10-2002
			HU 0204211 A2	28-04-2003
			JP 2003520817 T	08-07-2003
			NO 20023484 A	22-07-2002
			US 2002198179 A1	26-12-2002
			US 2003040510 A1	27-02-2003
			US 2003065008 A1	03-04-2003
			WO 0181415	A
AU 5732101 A	07-11-2001			
BG 107242 A	30-06-2003			
BR 0110391 A	25-02-2003			
CA 2407493 A1	01-11-2001			
CN 1439021 T	27-08-2003			
CZ 20023496 A3	14-05-2003			
EP 1276767 A2	22-01-2003			
HU 0300465 A2	28-06-2003			
NO 20025143 A	23-12-2002			
SK 15202002 A3	03-06-2003			
WO 0181415 A2	01-11-2001			

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 P 15/02	A 6 1 P 15/02	
A 6 1 P 15/12	A 6 1 P 15/12	
A 6 1 P 19/08	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	

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

(72) 発明者 クローステルブール, ヘレニウス・ヤン
オランダ国、エヌ・エル - 5 3 4 0 ・ ベー・ハー・オツス、ペー・オー・ボツクス・2 0、エヌ・
ペー・オルガノン

(72) 発明者 アダング, アントニ・エグベルト・ペーター
オランダ国、エヌ・エル - 5 3 4 0 ・ ベー・ハー・オツス、ポストブス・2 0、エヌ・ペー・オル
ガノン

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 MA35 MA52 NA05 NA14 ZA81 ZA96 ZA97 ZB26
ZC11 ZC41 ZC51 ZC75
4C086 AA01 AA02 BC21 DA10 GA04 GA12 MA02 MA04 MA35 MA52
NA05 NA14 ZA81 ZA96 ZA97 ZB26 ZC11 ZC41 ZC51 ZC75
4C206 AA01 AA02 FA23 KA01 MA02 MA04 MA55 MA72 NA05 NA14
ZA81 ZA96 ZA97 ZB26 ZC11 ZC41 ZC51 ZC75