

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6343619号
(P6343619)

(45) 発行日 平成30年6月13日(2018.6.13)

(24) 登録日 平成30年5月25日(2018.5.25)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/57 (2006.01)

A 6 1 K 31/57 ZMD

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 16 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2015-540700 (P2015-540700)
 (86) (22) 出願日 平成25年10月22日(2013.10.22)
 (65) 公表番号 特表2015-535282 (P2015-535282A)
 (43) 公表日 平成27年12月10日(2015.12.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/066095
 (87) 国際公開番号 W02014/070517
 (87) 国際公開日 平成26年5月8日(2014.5.8)
 審査請求日 平成28年8月10日(2016.8.10)
 (31) 優先権主張番号 61/722,095
 (32) 優先日 平成24年11月2日(2012.11.2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 509115199
 レブロス セラビューティクス インコー
 ポレイティド
 アメリカ合衆国 テキサス 77380,
 ザ ウッドランズ, ビー-4, ティン
 バーロック プレイス 2408
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 ポドルスキ, ジョセフ エス.
 アメリカ合衆国 テキサス 77381,
 ザ ウッドランズ, ペブル ホロウ
 コート 3

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロゲステロン依存性病態を処置する方法およびその組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

子宮内膜症およびそれに関連する疼痛、腺筋症、卵巣の子宮内膜腫、月経困難症、子宮筋腫、子宮内膜過剰増殖、卵巣癌、および子宮頸癌からなる群から選択されるプロゲステロン依存性病態の処置を必要とする女性で、当該病態を処置するための組み合わせ物であって、

(a) 第1の月経周期の16～28日目から次の第2の月経周期の11～25日目までの期間にわたって前記女性に経口投与するために処方された選択的プロゲステロン受容体モデュレータ(SPRM)を含む組成物；および

(b) 第2の月経周期の1～10日目から引き続き所望の治療効果が達成されるまでの期間にわたって前記女性に経膈投与するために処方されたSPRMを含む組成物、
 を含み、前記経口投与および経膈投与されるSPRMがCDB-4124である、組み合せ物。

【請求項 2】

前記SPRMが3mg～30mgの投与量で経口投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項 3】

前記SPRMが3mg～30mgの投与量で経膈投与されることを特徴とする、請求項1または2に記載の組み合わせ物。

【請求項 4】

10

20

前記経口投与組成物が毎日または1日おきに投与されることを特徴とする、請求項1～3のうちいずれか1つに記載の組み合わせ物。

【請求項5】

前記経膈投与組成物が毎日または1日おきに投与されることを特徴とする、請求項1～4のうちいずれか1つに記載の組み合わせ物。

【請求項6】

前記経口投与組成物が錠剤またはカプセルである、請求項1～5のうちいずれか1つに記載の組み合わせ物。

【請求項7】

前記経膈投与組成物が生体接着性担体を含む、請求項1～6のうちいずれか1つに記載の組み合わせ物。

10

【請求項8】

前記SPRMが3、6、12または24mgの投与量で経膈投与されることを特徴とする、請求項1～7のうちいずれか1つに記載の組み合わせ物。

【請求項9】

前記SPRMが12mgの投与量で経膈投与されることを特徴とする、請求項8に記載の組み合わせ物。

【請求項10】

前記SPRMが3、6、12、または24mgの投与量で経口投与されることを特徴とする、請求項1～9のうちいずれか1つに記載の組み合わせ物。

20

【請求項11】

前記プロゲステロン依存性病態が子宮筋腫または子宮内膜症である、請求項1～10のうちいずれか1つに記載の組み合わせ物。

【請求項12】

前記経膈投与が間欠的である、請求項1～11のうちいずれか1つに記載の組み合わせ物。

【請求項13】

前記組成物が約4ヶ月間にわたり毎日連続して経膈投与され、次いで、継続的な無処置により女性の月経を可能にするのに十分な長さの中断期間後、組成物が約4ヶ月間毎日投与され、次いで、女性の月経を可能にするのに十分な長さの中断期間後、組成物が毎日投与され、この投与と投与の中断のパターンをプロゲステロン関連病態の処置を達成するのに必要な期間で繰り返すことを特徴とする、請求項12に記載の組み合わせ物。

30

【請求項14】

子宮内膜症およびそれに関連する疼痛、腺筋症、卵巣の子宮内膜腫、月経困難症、子宮筋腫、子宮内膜過剰増殖、卵巣癌、および子宮頸癌からなる群から選択されるプロゲステロン依存性病態の処置を必要とする女性で、当該病態を処置するための組成物であって、前記組成物は、選択的プロゲステロン受容体モデュレータ（SPRM）を含み、ここで、

前記SPRMが、第1の月経周期の16～28日目から次の第2の月経周期の11～25日目までの期間にわたって前記女性に経口投与されることと、

40

前記SPRMが、第2の月経周期の1～10日目から引き続き所望の治療効果が達成されるまでの期間にわたって前記女性に経膈投与されることを特徴とし、前記経口投与および経膈投与されるSPRMがCDB-4124である、組成物。

【請求項15】

前記SPRMが3mg～30mgの投与量で経口投与されることを特徴とする、請求項14に記載の組成物。

【請求項16】

前記SPRMが3mg～30mgの投与量で経膈投与されることを特徴とする、請求項14または15に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2012年11月2日に出願された米国特許仮出願番号第61/722,095号の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

発明の技術分野

【0002】

いくつかの実施形態では、本発明は、抗黄体ホルモンの同時の局所投与および全身投与を含む、プロゲステロン依存性病態を処置する改善された抗黄体ホルモンの投与レジメンに関する。

10

【背景技術】

【0003】

ステロイドホルモン、プロゲステロンの、生殖器系での作用は、十分に立証されてきた。例えばプロゲステロンは妊娠状態を定着させ維持するのに不可欠なものであり、生殖器系の様々な組織に対する作用に影響を与える。プロゲステロンの生殖器系外の組織に対する作用が報告されてきたが、十分には特徴化されていない。

【0004】

抗黄体ホルモン（プロゲステロンの作用を阻害する化合物）は、受精（fertility）および様々な病態および疾患（乳癌および子宮内膜症等）の薬理的制御の使用に、かなりの可能性をもつ。最初に報告された抗黄体ホルモン、ミフェプリストン（RU486）はプロゲステロンおよびグルココルチコイド受容体の両方に対し強い親和性を有し、抗黄体ホルモンおよび抗糖質コルチコイド活性を有する、複数の19-ノルテストステロン（nortestsosterone）誘導体の1種である。19-ノルプロゲステロン骨格に基づく様々な抗黄体ホルモンもまた、合成されてきた。

20

【0005】

現在の抗黄体ホルモン投与計画に関連するいくつかの欠点が存在する。抗黄体ホルモン処置に関連するこれらのおよび他の制限が改善されるならば、ホルモン依存性障害の治療に、大幅な進歩が得られるであろう。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

30

【0006】

いくつかの実施形態では、本発明は、抗黄体ホルモンを、ホルモン（すなわち、エストロゲンおよび/またはプロゲステロン）依存性病態の処置を必要とする患者に全身投与し、その患者に抗黄体ホルモンを同時に局所的に投与することを含む、前記依存性病態を予防または処置方法を提供する。関連する実施形態では、全身投与は、毎日または1日おきであり、抗黄体ホルモンの局所投与は、毎日、定期的、または間欠的な投与計画である。本方法に使用される好ましい抗黄体ホルモンは、CDB-4124（21-メトキシ-17-アセトキシ-11-（4N,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；テラプリストン）である。本方法で使用される好ましいCDB-4124の塩は、その酢酸塩（テラプリストンアセタート（telapristone acetate））である。

40

【0007】

一部の実施形態では、抗黄体ホルモンは、経口投与により全身投与される。好ましい実施形態では、本発明は、患者に、抗黄体ホルモンを経口投与すること、および抗黄体ホルモンを局所的に同時に投与することを含む、ホルモン依存性障害を処置または予防する方法を提供し、この際：抗黄体ホルモンは、対象の月経周期の黄体期から次の周期の月経期後少なくとも1週目までの期間、経口投与され、抗黄体ホルモンは、次の周期の月経期後1週目より前から継続して処置期間終了までの期間で、局所投与される。抗黄体ホルモンの経口投与は、好ましくは約1mg～約25mg、好ましくは約3mg～約12.5mgの投与量での連日投与である。

50

【 0 0 0 8 】

他の実施形態では、抗黄体ホルモンは、膣粘膜または乳房組織への投与により、局所投与される。好ましい実施形態では、本発明は、抗黄体ホルモンを経口投与すること、および、抗黄体ホルモンを患者の膣粘膜または乳房組織に同時投与することを含む、ホルモン依存性障害を処置または予防する方法を提供する。局所投与は、好ましくは、約 1 m g ~ 約 2 5 m g、好ましくは約 3 ~ 約 2 0 m g、より好ましくは約 3 m g ~ 約 1 5 m g、より好ましくは約 3、6、または 1 2 m g の投与量での連日投与である。一部の実施形態では、局所投与された抗黄体ホルモンは、坐剤、ゲル、クリーム、経皮パッチまたは生体接着性担体の形態である。

【 0 0 0 9 】

10

特に好ましい実施形態では、本発明は、患者に抗黄体ホルモンを経口投与すること、および経膣的に抗黄体ホルモンを同時投与することを含む、ホルモン依存性障害を処置または予防する方法を提供し、この際：抗黄体ホルモンは、対象の月経周期の黄体期から継続して次の周期の月経期後約 1 ~ 3 週目までの期間、1 日あたり約 3 m g ~ 約 2 5 m g の投与量で経口投与され、抗黄体ホルモンは、次の周期の月経期後 1 週間より前から引き続き処置期間終了までの期間で、1 日あたり約 3 m g ~ 約 2 5 m g の投与量で経膣投与される。

【 0 0 1 0 】

いくつかの実施形態では、処置期間は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または 1 2 ヶ月、2、3、4、または 5 年またはその間のいずれの範囲である。

20

【 0 0 1 1 】

本発明の組成物により処置されてもよいホルモン依存性病態としては、これに限定されないが、子宮内膜症およびそれに関連する疼痛、腺筋症、卵巣の子宮内膜腫、月経困難症、内分泌ホルモン依存性腫瘍、子宮筋腫、子宮内膜過剰増殖、卵巣癌、子宮頸癌および乳癌が挙げられる。本発明の組成物はまた、月経を誘発するため、分娩を誘発するため、および避妊用に使用されてもよい。

本発明は、例えば、以下の項目も提供する。

(項目 1)

子宮内膜症およびそれに関連する疼痛、腺筋症、卵巣の子宮内膜腫、月経困難症、子宮筋腫、子宮内膜過剰増殖、卵巣癌、および子宮頸癌からなる群から選択されるプロゲステロン依存性病態の処置を必要とする女性で、当該病態を処置する方法であって、

30

(a) 選択的プロゲステロン受容体モデュレータ (S P R M) を含む組成物を、前記女性に第 1 の月経周期の 1 6 ~ 2 8 日目から次の第 2 の月経周期の 1 1 ~ 2 5 日目までの期間、経口投与すること；および

(b) 同時に、S P R M を含む組成物を、前記女性に、第 2 の月経周期の 1 ~ 1 0 日目から引き続き治療効果が達成されるまでの期間、経膣投与すること、を含む方法。

(項目 2)

前記経口投与および経膣投与される S P R M が同一のものである、項目 1 に記載の方法。

40

(項目 3)

前記 S P R M が C D B - 4 1 2 4 である、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記 S P R M が 3 m g ~ 3 0 m g の投与量で経口投与される、項目 1 ~ 3 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 5)

前記 S P R M が 3 m g ~ 3 0 m g の投与量で経膣投与される、項目 1 ~ 4 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 6)

前記経口投与組成物が毎日または 1 日おきに投与される、項目 1 ~ 5 のうちいずれか 1

50

つに記載の方法。

(項目 7)

前記経膣投与組成物が毎日または 1 日おきに投与される、項目 1 ~ 6 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 8)

前記経口投与組成物が錠剤またはカプセルである、項目 1 ~ 7 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 9)

前記経膣投与組成物が生体接着性担体を含む、項目 1 ~ 8 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 10)

前記 S P R M が 3、6、12 または 24 mg の投与量で経膣投与される、項目 1 ~ 9 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 11)

前記 S P R M が 12 mg の投与量で経膣投与される、項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

前記 S P R M が 3、6、12、または 24 mg の投与量で経口投与される、項目 1 ~ 11 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 13)

前記プロゲステロン依存性病態が子宮筋腫または子宮内膜症である、項目 1 ~ 12 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 14)

前記経膣投与が間欠的である、項目 1 ~ 13 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 15)

前記組成物が約 4 ヶ月間にわたり毎日連続して経膣投与され、次いで、継続的な無処置により女性の月経を可能にするのに十分な長さの中断期間後、組成物が約 4 ヶ月間毎日投与され、次いで、女性の月経を可能にするのに十分な長さの中断期間後、組成物が毎日投与され、この投与と投与の中断のパターンをプロゲステロン関連病態の処置を達成するのに必要な期間で繰り返す、
項目 14 に記載の方法。

(項目 16)

(a) 選択的プロゲステロン受容体モデュレータ (S P R M) を含む組成物を乳癌を予防または処置する必要のある女性に経口投与すること ; および

(b) 同時に、所望の治療効果が達成されるまで S P R M を含む組成物を、前記女性に経皮投与すること、
を含む、前記女性で乳癌を予防または処置する方法。

(項目 17)

前記経口投与および経皮投与される S P R M が同一のものである、項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

前記 S P R M が C D B - 4 1 2 4 である、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記 S P R M が 3、6、12 または 24 mg 等の 3 mg ~ 30 mg の投与量で経口投与される、項目 16 ~ 18 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 20)

前記 S P R M が 3 mg ~ 30 mg の投与量で経皮投与される、項目 16 ~ 19 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 21)

前記経皮投与される組成物が経皮パッチである、項目 16 ~ 20 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 2 2)

経口投与が経皮投与と同一の広がりをもつ、項目 1 6 ~ 2 1 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 2 3)

経口投与が連日投与を含む、項目 1 6 ~ 2 2 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 2 4)

経皮投与が連日投与を含む、項目 1 6 ~ 2 3 のうちいずれか 1 つに記載の方法。

【図面の簡単な説明】**【 0 0 1 2 】**

【図 1】図 1 は、C D B - 4 1 2 4 または C D B - 4 4 5 3 を 2 5 m g 投与量で経口投与および経腔投与後での、ビーグル犬の C m a x (最高血中濃度) および濃度曲線下面積 (A U C) の比較を示す。

10

【 0 0 1 3 】

【図 2】図 2 は、C D B - 4 1 2 4 を 1 2 . 5 m g 、 2 5 m g および 5 0 m g 投与量で経口投与後の P r o e l l e x (C D B - 4 1 2 4) およびそのモノ脱メチル化 (monodemethylated) 代謝産物 C D B - 4 4 5 3 に関し認められた実際の C m a x 、ならびに 3 m g 、 6 m g および 9 m g 投与量に関する予測 C m a x を示す。図 2 はまた、C D B - 4 1 2 4 を 1 2 . 5 m g 、 2 5 m g および 5 0 m g 投与量で経腔投与後の P r o e l l e x (C D B - 4 1 2 4) およびそのモノ脱メチル化代謝産物 C D B - 4 4 5 3 に関し認められた実際の C m a x を示す。

20

【 0 0 1 4 】

【図 3】図 3 は、C D B - 4 1 2 4 の皮下注射および経口投与後の、エストラジオール感作された幼若ウサギのプロゲステロン誘発性子宮内膜増殖阻害を示す。

【 0 0 1 5 】

【図 4】図 4 は、プロゲステロン存在下、エストラジオール感作された幼若ウサギに、経口送達された場合と腔粘膜へ送達された場合の C D B - 4 1 2 4 の 3 種類の投与量の抗黄体ホルモン効果を、比較したものである (M c P h a i l 指数の減少により測定) 。プロゲステロン単独 (ビヒクル対照) による処置で、プロゲステロン活性のベースライン測定値が得られた。

【発明を実施するための形態】

30

【 0 0 1 6 】

本発明は様々な形態に具現化することが可能であるが、いくつかの実施例の以下の記述は、本開示が本発明の例証として見なされるべきであって、示された特定の実施形態を制限することを意図しないことが理解される。見出しは、単に便宜上設けたものであり、本発明をいかなる方法においても限定的に解釈されるものではない。いずれの見出しで示される実施形態も、その他の見出しで示される実施形態と組み合わせることができる。

【 0 0 1 7 】

本明細書に存在する数字またはデータのいずれかによって形成され得るいずれの範囲、比率および比率の範囲もが本発明のさらなる実施形態を表すことを理解すべきである。これには、限定された上方および / または下方境界を含んで、または含まずに形成され得る範囲を含む。したがって、当業者であれば、多くのそのような比率、範囲および比率の範囲は、本明細書に存在するデータおよび数字から一義的に見いだし得ること、およびそれらのすべてが本発明の実施形態を表すことを理解するであろう。

40

【 0 0 1 8 】

本化合物、組成物および方法を開示および説明する前に、本明細書で使用する用語が特定の実施形態を説明する目的のみであって、限定を意図しないことを理解すべきである。本明細書および添付の特許請求の範囲で 사용되는場合、文脈から明らかにそうでないと分かる場合を除いて、単数形「 a 」、「 a n 」および「 t h e 」は複数形を含むことを留意しなければならない。

【 0 0 1 9 】

50

定義

【0020】

用語「経口」投与は、活性薬剤が、消化されるように考案された、すなわち吸収のために消化器系に送達されるように考案された処方物中に存在することを意味する。

【0021】

用語「有効投薬量」は、特定の病態を処置するのに十分な組成物の活性成分量を意味する。

【0022】

用語「選択的プロゲステロン受容体モデュレータ」は、プロゲステロン受容体の機能に組織特異的に作用する化合物を意味する。化合物は、一部の組織では（例えば、乳房組織では）、プロゲステロン受容体拮抗薬として、および他の組織では（例えば、子宮では）、プロゲステロン受容体作動薬として作用する。

10

【0023】

用語「処置する」または「処置」は、本明細書で用いられる場合、いずれのホルモン依存性の障害または疾患のいずれの処置をも指し、これに限定されないが、障害または疾患を阻止すること、障害または疾患の進行を停止させること；障害または疾患を緩和させること、例えば障害または疾患を退行させること；または疾患または障害で生じる病態を緩和させること、疾患または障害の症状を緩和させることが含まれる。

【0024】

用語「予防する」または「予防」は、ホルモン依存性障害または疾患に関して、障害または疾患の発症の開始を予防すること（発症していない場合）、またはさらなる障害または疾患の発症を予防すること（障害または疾患が既に存在する場合）を意味する。例えば、本発明の組成物は、腫瘍の再発を予防するために使用されてもよい。腫瘍の再発は、その後臨床的に検知可能な腫瘍に拡大する腫瘍細胞の顕微鏡的遺残群または腫瘍細胞巢により、生じる場合がある。

20

【0025】

本発明は、これに限定されないが、子宮内膜症およびそれに関連する疼痛、機能障害性子宮出血（dysfunctional uterine bleeding）、腺筋症、卵巣の子宮内膜腫、月経困難症、内分泌ホルモン依存性腫瘍、子宮筋腫、子宮内膜過剰増殖、卵巣癌、子宮頸癌 および乳癌を含む、ホルモン依存性病態を処置または予防する方法を提供する。本方法は、子宮内膜症（およびそれに関連する疼痛）、機能障害性子宮出血、および子宮筋腫の処置に特に有用である。

30

【0026】

いくつかの実施形態では、本方法は、1以上のプロゲステロン拮抗薬（本明細書では、プロゲステロン受容体に結合しプロゲステロンの作用を阻害する化合物として定義される）を利用する。プロゲステロン拮抗薬としては、ミフェプリストン等のいわゆる「純粋な」抗黄体ホルモン、ならびに、ある組織ではプロゲステロン受容体作動薬として作用し、他の組織ではプロゲステロン受容体拮抗薬として作用する、アソプリスニルおよびCDB-4124等の選択的プロゲステロン受容体モデュレータ（SPRM）が挙げられる。本方法は、選択的プロゲステロン受容体の長期（慢性）投与に、特に有用である。

40

【0027】

プロゲステロン拮抗薬の非限定的な例としては、米国特許第6,861,415号および第6,900,193号（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に開示のステロイド化合物が挙げられる。好ましい実施形態では、ステロイド化合物はCDB-4124（21-メトキシ-17-アセトキシ-11-（4N,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；テラプリストン）またはCDB-4453（21-メトキシ-17-アセトキシ-11-（4-N-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。

【0028】

50

本発明の方法を実施するための他の好ましいプロゲステロン拮抗薬としては、これに限定されないが、ミフェプリストン（RU-486；11-[4, -ジメチルアミノフェニル]-17-ヒドロキシ-17-(1-プロピニル)-エストラ-4,9-ジエン-3-オン）、リロプリストン（11-(4N,N-ジメチルアミノフェニル)-17-ヒドロキシ-17-(Z)-3-ヒドロキシプロベニル）エストラ-4,9-ジエン-3-オン）、オナプリストン（11-(4, -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-エストラ-4,9-ジエン-3-オン）、アソプリスニル（(E)-4-[11, 17]-17-メトキシ-17-(メトキシメチル)-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル]ベンズアルデヒドオキシム；J867）、その代謝産物J912（4-[17-ヒドロキシ-17-(メトキシメチル)-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル]ベンズアルデヒド-(1E)-オキシム）およびCDB-2914（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）が挙げられる。

【0029】

他の抗黄体ホルモンとしては、米国特許第4,386,085号、4,447,424号、4,536,401号、4,519,946号、4,609,651号、4,634,695号、4,780,461号、4,814,327号、4,829,060号、4,871,724号、4,921,845号、4,921,845号、5,095,129号、5,446,178号、5,478,956号、5,232,915号、5,089,488号、5,093,507号、5,244,886号、5,292,878号、5,439,913号、5,446,036号、5,576,310号；5,684,151号、5,688,808号、5,693,646号、5,693,647号、5,696,127号、5,696,130号、5,696,133号、5,739,125号、5,407,928号、5,273,971号、5,728,689号、5,753,655号、5,843,933号、5,843,931号、6,509,334号、6,566,358号、6,713,478号、6,391,907号、6,417,214号、6,380,235号、6,339,098号、6,306,851号、6,441,019号、6,369,056号、および第6,358,948号（各々、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載の化合物が挙げられる。

【0030】

本発明の方法の実施に有用なさらなる他の抗黄体ホルモンとしては、これに限定されないがJNJ-1250132、(6, 11, 17)-11-(4-ジメチルアミノフェニル)-6-メチル-4',5'-ジヒドロスピロ[エストラ-4,9-ジエン-17,2'-(3'H)-フラン]-3-オン(ORG-31710)；(11, 17)-11-(4-アセチルフェニル)-17,23-エポキシ-19,24-ジノルコラ-4,9,20-トリエン-3-オン(ORG-33628)；(7, 11, 17)-11-(4-ジメチルアミノフェニル-7-メチル)-4',5'-ジヒドロスピロ[エストラ-4,9-ジエン-17,2'-(3'H)-フラン]-3-オン(ORG-31806)；ZK-112993；ORG-31376；ORG-33245；ORG-31167；ORG-31343；RU-2992；RU-1479；RU-25056；RU-49295；RU-46556；RU-26819；LG1127；LG120753；LG120830；LG1447；LG121046；CGP-19984A；RTI-3021-012；RTI-3021-022；RTI-3021-020；RWJ-25333；ZK-136796；ZK-114043；ZK-230211；ZK-136798；ZK-98229；ZK-98734；ZK-137316；4-[17-メトキシ-17-(メトキシメチル)-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル]ベンズアルデヒド-1-(E)-オキシム；4-[17-メトキシ-17-(メトキシメチル)-3-オキソエストラ-4,9-ジエン-11-イル]ベンズアルデヒド-1-(E)-[O-(エチルアミノ)カルボニル]オキシム；4-[17

10

20

30

40

50

- メトキシ - 17 - (メトキシメチル) - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 1
1 - イル]ベンズアルデヒド - 1 - (E) - [O - (エチルチオ)カルボニル]オキシ
ム; () - 6' - (4 - シアノフェニル) - 9 , 11 - ジヒドロ - 17 - ヒドロキシ
シ - 17 - [4 - (1 - オキシ - 3 - メチルブトキシ) - 1 - プテニル]4' H - ナフ
ト[3' , 2' , 1' ; 10 , 9 , 11]エストラ - 4 - エン - 3 - オン; 11 - (4
- アセチルフェニル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (1 , 1 , 2 , 2 , 2 - ペンタフ
ルオロエチル)エストラ - 4 , 9 - ジエン - 3 - オン; 11 - (4 - アセチルフェニル
) - 19 , 24 - ジノル - 17 , 23 - エポキシ - 17 - コラ - 4 , 9 , 20 - トリエ
ン - 3 - オン; (Z) - 11 , 19 - [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 - 1 - プロベニル] - 4 - アンドロステ
ン - 3 - オン; 11 - [4 - (1 - メチルエテニル)フェニル] - 17 - ヒドロキシ
- 17 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 13 - エストラ - 4 , 9 - ジエン - 3 - オン
; 4' , 5' - ジヒドロ - 11 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 6 - メチル
スピロ[エストラ - 4 , 9 - ジエン - 17 , 2' (3' H) - フラン] - 3 - オンが挙
げられる。

10

【0031】

一部の実施形態では、単独のプロゲステロン拮抗薬が全身投与され、また、同一のプロ
ゲステロン拮抗薬が局所投与される。好ましい実施形態では、CDB - 4124 が好まし
くは経口経路により全身投与され、また、CDB - 4124 が好ましくは経腔的または経
皮的に乳房に同時に局所投与される。他の実施形態では、単独のプロゲステロン拮抗薬が

20

【0032】

プロゲステロン拮抗薬の塩もまた、本発明の方法に有用である。処理条件に応じて、得
られた塩化合物は中性形態または塩形態のいずれかであってもよい。塩形態としては、水
和物および他の溶媒和物が挙げられ、また結晶多形体 (crystalline polymorph) である
。これらの最終生成物の遊離塩基および塩の両方が、本発明により使用されてもよい。

【0033】

酸付加塩は、それ自体が周知である方法でアルカリ等の塩基性薬剤を使用し、またはイ
オン交換により、遊離塩基に変換されてもよい。得られる遊離塩基はまた、有機酸または
無機酸と反応して塩を形成してもよい。

30

【0034】

酸付加塩の調製では、好ましくは薬学的に許容可能な塩を好適に形成する酸が使用され
る。そのような酸の例としては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、脂肪酸、脂環式カルボン酸
またはスルホン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ
酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、フマル酸、マレイン酸、ヒドロ
キシマレイン酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、p - ヒドロキシ安息香酸
、エンボン酸、エタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、フェニル酢酸、マンデ
ル酸、アロゲンベンゼンスルホン酸 (alogenbensenesulfonic acid) 、トルエンスルホ
ン酸、ガラクトール酸、ガラクトン酸またはナフタレンスルホン酸等が挙げられる。全て
の結晶多形体が、本発明により使用され得る。好ましい塩は酢酸塩である。

40

【0035】

塩基付加塩もまた、本発明により使用されてもよく、従来法で、遊離酸形態を所望され
る塩基の十分量と接触させて塩を生成させることにより、調製してもよい。遊離酸形態は
、塩形態を酸と接触させ、従来法で遊離酸を単離することにより再生 (regenerate) され
てもよい。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、金属類、またはアミン類 (アルカリ金属お
よびアルカリ土類金属、または有機アミン等) により形成される。陽イオンとして使用さ
れる金属類の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が挙げら
れる。好適なアミン類の例としては、リジン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジ
アミン、N - メチルグルカミン等のアミノ酸が挙げられる。

【0036】

50

プロゲステロン拮抗薬の全身投与および局所投与は、独立して、連日投与、定期的投与（すなわち、連日より低い頻度、1日おきに、週1回、週2回または月1回等での一様な間隔での投与）または間欠的投与により達成され、これにより、プロゲステロン拮抗薬は投与期間に毎日または周期的に投与され、その後、プロゲステロン拮抗薬の投与は前の投与期間中の投与と間隔より長い期間であるがその投与期間より短い期間中断され、その後、プロゲステロン拮抗薬は投与期間で毎日または周期的に投与され、その後投与が中断される、等を意味する。子宮内膜症およびそれに関連する疼痛、腺筋症、卵巣の子宮内膜腫、月経困難症、子宮筋腫、子宮内膜過剰増殖、卵巣癌、および子宮頸癌の処置に、好ましくは全身投与が、プロゲステロン拮抗薬を毎日、または1日おきに、好ましくは経口的に投与することにより実現される。

10

【0037】

子宮内膜症およびそれに関連する疼痛、腺筋症、卵巣の子宮内膜腫、月経困難症、子宮筋腫、子宮内膜過剰増殖、卵巣癌、および子宮頸癌の処置に、プロゲステロン拮抗薬が、女性の月経周期の黄体期から次の周期の卵胞、排卵または黄体期までの期間、好ましくは次の周期の月経期後1～3週目に、経口投与される。他の実施形態では、プロゲステロン拮抗薬は、女性の月経周期の黄体期から引き続き約3～5週（好ましくは約4週間）の期間で、経口投与され、その後経口投与が中断される。関連する実施形態では、プロゲステロン拮抗薬は、次の周期の月経期または卵胞期（好ましくは次の周期の月経期後1週間以内）から、所望される治療効果が達成されるまでの期間、同時に経膈投与される。ある実施形態では、プロゲステロン拮抗薬は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12ヶ月またはそれ以上の投与期間で、さらには少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10年またはそれ以上の期間で、経膈投与される。関連する実施形態では、各経口投与および経膈投与が、プロゲステロン拮抗薬の連日投与により、3～25mgの投与量で実施される。

20

【0038】

特に好ましい実施形態では、子宮内膜症およびそれに関連する疼痛、腺筋症、卵巣の子宮内膜腫、月経困難症、子宮筋腫、子宮内膜過剰増殖、卵巣癌、または子宮頸癌を処置するために、CDB-4124は、毎日、3mg～25mgの投与量で、女性患者に、経口経路で、女性の月経周期の16～28日目から次の周期の11～25日目までの期間で投与され、また、CDB-4124は同時に、次の周期の1～10日目、好ましくは2～10日目、より好ましくは3～7日目から、引き続き所望の治療効果が達成されるまでの期間で経膈投与される。好ましくは、CDB-4124の経口投与は、次の周期の11～25日後、これ以上実施されない。

30

【0039】

好ましい別の実施形態では、CDB-4124の経口投与および同時に乳房腫瘍への経皮投与を含む、乳癌を処置する方法が提供され、この場合、経口投与および経皮投与は、連日投与、定期的投与または間欠的投与により独立して実施される。一部の実施形態では、経口投与および経皮投与は連日投与により実施される。

【0040】

抗黄体ホルモンの同時の全身投与および局所投与により、いくつかの重要な利点が得られる。特に経口経路による抗黄体ホルモンの全身投与により、薬剤は胃腸および肝臓の酵素による代謝作用を受け、これにより未代謝薬剤の有効濃度を有意に減少させる。この「初回通過」効果により、治療効果を達成させるのに相応の比較的高い薬剤投与量を投与する必要が生じ、すなわち抗黄体ホルモンが慢性的に投与された場合に、これらの比較的高い投与量が結果として肝臓への損傷を生じさせる。局所投与、特に経膈投与は初回通過効果を回避し、その結果、比較的低い投与量が薬剤効果を望む部位に直接投与され得る。しかし、本発明者らは、プロゲステロン拮抗薬が局所投与（例えば経膈投与）されると、薬剤の有効濃度がすぐには達成されないように見えることから、治療効果の発現が遅延することを見いだした。本発明の方法は、この課題を、女性の月経周期の黄体期からプロゲステロン拮抗薬（例えば経口）の全身（例えば経口）投与の相対的に短期間と、プロゲステ

40

50

ロン拮抗薬の同時に開始する長期間の局所（例えば経膣）投与とを組み合わせることにより解決する。したがって、子宮内膜を回復させて次の子宮内膜の有害事象を防ぐ役目をする次の月経周期開始での初期月経後、抗黄体ホルモンの治療効果は、抗黄体ホルモンを単独で局所投与される場合と比較して促進される。

【0041】

ホルモン性（hormally）応答性乳癌（すなわち、乳房腫瘍はエストロゲンおよび／またはプロゲステロン受容体を含有する）を処置するための抗黄体ホルモンの同時の全身および局所投与は、同様に好都合である。本発明者らは、SPRM、CDB-4124の相対的に低い投与量（約3～25mg）の経口投与が、比較的高い投与量での慢性的な経口投与を伴う有毒な肝臓作用を有さずに、視床下部下垂体副腎系（HPA）への中枢作用により排卵をある程度は抑制することができるが完全には抑制することはできず；卵巢エストロゲンは低下するが、閉経期女性に典型的な低い濃度まで抑制されないことを見いだした。本発明者らはまた、CDB-4124が、局所的に（非経口的に）送達される場合、その全身濃度は相当する経口投与量のごく少量のみであるにもかかわらず、意外にも有効であることを見いだした。したがって、同時の局所および全身投与は、肝臓に有毒な副作用、および血中エストロゲン濃度が大幅に減少する際に生じる副作用を回避する、乳癌を処置するのに意外にも有効な手段を提供する。

10

【0042】

一部の実施形態では、プロゲステロンの局所投与は、間欠的であり、その結果対象は少なくとも2回の中断期間に月経を経験する。少なくとも2回の、および好ましくは全ての中断期間は、対象が月経を経験するのに十分な長さの期間である。より好ましくは、対象は全ての中断期間で月経を経験する。特に好ましい実施形態では、プロゲステロン拮抗薬の局所投与は、4ヶ月の投与期間、次いで対象が月経となる中断期間、次いで4ヶ月等の別の投与期間での膣への連日投与を含む。

20

【0043】

局所投与の場合での抗黄体ホルモンの治療有効量は、50mg未満／日、40mg未満／日、30mg未満／日、20mg未満／日、10mg未満／日、5mg未満／日、5mg／日～50mg／日、5mg／日～40mg／日、5mg／日～30mg／日、5mg／日～20mg／日、または5mg／日～10mg／日であってもよい。別の関連する実施形態では、局所投与の場合での化合物の有効量は、全身投与の場合での有効量より少量であり、例えば膣粘膜への局所投与の場合、その有効量は、子宮内膜症、子宮筋腫および上記領域に局在する他の疾患を処置するために全身投与される場合の有効量より2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍さらに10倍少ない量であってもよい。

30

【0044】

本発明の1つの実施形態では、プロゲステロン受容体拮抗薬は、子宮内膜増殖を抑制するために本方法により投与する必要がある女性患者に投与される。好ましい実施形態では、プロゲステロン受容体拮抗薬は、約5～約25mgの全身および局所投与量の選択的プロゲステロン受容体モデュレータ（SPRM）、より好ましくはCDB-4124である。

40

【0045】

本発明の関連する実施形態では、プロゲステロン受容体拮抗薬は、子宮内膜症を処置するために本方法により投与する必要がある女性患者に投与される。好ましい実施形態では、プロゲステロン受容体拮抗薬は、約3～約25mgの全身および局所投与量のSPRM、より好ましくはCDB-4124である。

【0046】

本発明の関連する実施形態では、プロゲステロン受容体拮抗薬は、月経困難症を処置するために本方法により投与する必要がある女性患者に投与される。好ましい実施形態では、プロゲステロン受容体拮抗薬は、約3～約25mgの全身および局所投与量のSPRM、より好ましくはCDB-4124である。

【0047】

50

さらに本発明の別の実施形態では、プロゲステロン受容体拮抗薬は、子宮筋腫を処置するために本方法により投与する必要がある女性患者に投与される。好ましい実施形態では、プロゲステロン受容体拮抗薬は、約3～約25mgの全身および局所投与量のSPRM、より好ましくはCDB-4124である。

【0048】

さらに本発明の別の実施形態では、プロゲステロン受容体拮抗薬は、機能障害性子宮出血を処置するために本方法により投与する必要がある女性患者に投与される。好ましい実施形態では、プロゲステロン受容体拮抗薬は、約3～約25mgの全身および局所投与量のSPRM、より好ましくはCDB-4124である。

【0049】

局所投与用に、プロゲステロン拮抗薬は、局所投与に好適ないずれの処方物にも調製されてよい。例えば、化合物は、これに限定されないが、腔内製剤（ドーナツ型のホルモン放出用腔リング等）；腔坐剤；腔ピル；子宮内製剤（子宮内器具（IUD）またはマトリックス製剤等）；移植可能な薬剤送達装置；局所ゲル；クリーム、軟膏、経皮パッチとして、または米国特許第4,615,697号（参照により本明細書に組み込まれる）に記載されるような生体接着性担体として、処方されてもよい。生体接着性担体は、ゲル、クリーム、錠剤、ピル、カプセル（例えば、ブルランカプセル）、坐剤、もしくはフィルム形状、または腔粘膜に接着する薬学的に許容可能な別の形態であってもよい。好ましくは処方物は、プロゲステロン拮抗薬を3mg～25mg、またはこれらのいずれの範囲、3mg、5mg、8mg、12mg、15mg、20mgまたは25mg等の単位投与量と、1以上の薬学的に許容可能な担体を含む。

【0050】

全身投与用に、プロゲステロン拮抗薬は、全身投与に好適な投与量単位（単独または複数）の形態で調製されてもよい。例えば、化合物は、経口投与に好適な固体投薬単位、錠剤（例えば、標準的な高度の錠剤、懸濁用錠（suspension tablet）、急速分散性（rapid dispersion）錠剤、咀嚼錠、発泡錠、二層錠等）、カプレット、カプセル（例えば、軟質または硬質ゼラチンカプセル）、粉末（例えば、包装粉末、調剤可能粉末または発泡性粉末）、薬用ドロップ、小袋、カシェ（cachet）、トローチ、ペレット、顆粒、微粒剤（microgranule）、被覆微粒剤（encapsulated microgranule）、または他の固体剤形等に処方されてもよい。あるいは、化合物は、好適な液体剤形、溶液、水性懸濁液、エリキシル剤（elixir）、シロップ等に処方されてもよい。好ましくは、処方物はプロゲステロン拮抗薬を3mg～25mg、またはこれらのいずれの範囲、3mg、5mg、8mg、12mg、15mg、20mgまたは25mg等の単位投与量と、1以上の薬学的に許容可能な担体を含む。全身投与用の投与量は、いずれにおいても、同時の局所投与を行わずに全身投与される場合の有効量より少ない量であるべきである。

【0051】

本発明の組成物は、所望される場合、1以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含み得る。本明細書中、用語「賦形剤」は、それ自体が治療薬ではなく、対象への治療薬の送達用の担体またはビヒクルとして使用されるか、または医薬組成物に添加してその操作性または貯蔵特性を向上もしくは組成物の単位投与量の形成を可能にするか促進する、任意の物質を意味する。賦形剤には、実例としてであって限定するものではないが、希釈剤、崩壊剤、結合剤、接着剤（例えば、生体接着剤）、湿潤剤、潤滑剤、流動促進剤、表面修飾剤または界面活性剤、香料、懸濁剤、乳化剤、非水媒体、保存剤、抗酸化剤、接着剤、pHおよび浸透圧を調節する薬剤（例えば、緩衝剤）、保存剤、増粘剤、甘味剤、香味剤、味のマスキング剤、着色剤または染料、浸透促進剤および組成物の外観を向上するために添加される物質を含む。

【0052】

治療用に必要とされる組成物の治療有効量は、他の要因の中でも活性が所望される時間の長さ、処置される患者の年齢および病態により変動し、最終的には担当医により決定される。しかし一般には、ヒトの処置に使用される投与量は、典型的には1日あたり約0 .

10

20

30

40

50

0.01 mg/kg ~ 約 500 mg/kg のいずれの範囲、例えば 1 日あたり約 1 μ g/kg ~ 約 1 mg/kg または 1 日あたり約 1 μ g/kg ~ 約 100 μ g/kg である。大部分の大型哺乳動物では、1 日の総投薬量は、約 1 ~ 100 mg、好ましくは約 2 ~ 80 mg、より好ましくは約 3 ~ 約 25 mg である。投薬計画は、最適な治療応答が得られるように調整されてもよい。所望される投与量は、好都合に単回投与で、または適切な間隔で投与される複数回投与として、例えば 1 日あたり 2、3、4 またはそれ以上の副投与量 (subdose) で投与されてもよい。

【0053】

本発明の組成物により処置を受けている患者は、その血中エストロゲン およびグルココルチコイド濃度について定期的に監視されなければならない。

10

【0054】

本発明の教示の理解を助けるため、以下の非限定的な実施例を提供する。

【実施例】

【0055】

実施例 1 . インビトロでの抗黄体ホルモンの結合親和力の測定

競合結合測定を、細胞質製剤を使用して実施する。

【0056】

ウサギのプロゲステロン受容体 (PR) およびグルココルチコイド受容体 (GR) に対する結合を測定するため、細胞質をエストラジオール感作された幼若ウサギの子宮または胸腺から各々調製する。ウサギ子宮 PR への結合には、ウサギ子宮 PR を含有する細胞質を、TEGMD 緩衝液 (10 mM Tris、pH 7.2、1.5 mM EDTA、0.2 mM モリブデン酸ナトリウム、10% グリセロール、1 mM DTT) で調製し、6 nM $1, 2 - [^3\text{H}]$ プロゲステロン (NEN Life Science Products; 52 Ci/mmol) と共にインキュベートし; 試験化合物を 2 ~ 100 nM の濃度で添加する。ウサギ胸腺 GR への結合には、細胞質を TEGMD 緩衝液で調製し、6 nM $6, 7 - [^3\text{H}]$ dex (NEN; 35 または 40 Ci/mmol) と共にインキュベートし; 試験化合物を 2 ~ 100 nM の濃度で添加する。

20

【0057】

ヒトプロゲステロン受容体 - A (rhPR - A) またはプロゲステロン受容体 - B (rhPR - B) に対する結合を測定するため、hPR - A または hPR - B のいずれかを発現する組換えバキュロウイルスを感染させた Sf9 昆虫細胞からの細胞質抽出物を調製する。Sf9 細胞質 (次のプロテアーゼ阻害剤を含有する TEGMD 緩衝液で調製される: バシトラシン 100 μ g/ml、アプロチニン 2 μ g/ml、ロイペプチン 94 μ g/ml、ペプスタチン A 200 μ g/ml) を 6.8 nM の $1, 2, 6, 7, 16, 17 - [^3\text{H}]$ プロゲステロン (NEN; 143 Ci/mmol) と共にインキュベートし; 試験化合物を 1 ~ 100 nM の濃度で添加する。

30

【0058】

4 で一晩インキュベーション後、結合および未結合 $[^3\text{H}]$ - ステロイドをデキストラン炭末を添加し、2100 x g の 15 分間、4 での遠心分離により分離する。GR 試験から得られた上清をデカントし、Beckman LS - 1800 液体シンチレーションカウンタで計数を行う。PR を含有する上清を 24 ウェルのマイクロプレートにピペットで分取し、Packard Top Count 液体シンチレーションカウンタで計数を行なう。EC₅₀ の計算のため、1 分あたりの数 (cpm) を Packard の RIASmart (商標) に入力する。各試験化合物の相対的結合親和力を次のように計算する: (標準の EC₅₀) / (競合物の EC₅₀) x 100。PR 結合試験の標準は P4 であり、GR 結合試験の標準は dex である。

40

実施例 2 . インビボでの抗糖質コルチコイド活性およびプロゲステロン拮抗薬活性の測定

【0059】

試験化合物のインビボでのプロゲステロン拮抗薬活性を測定するため、T47D - CO ヒト乳癌細胞 10% ウシ胎仔血清 (FBS)、10 U/ml ペニシリン G および 10 μ g

50

/ml 硫酸ストレプトマイシンを添加したフェノールレッド不含DMEMでの単層培養で増殖)をチミジンキナーゼ(tk)プロモータおよびホタルルシフェラーゼ(LUC)レポーター遺伝子の上流にあるプロゲスチン/グルココルチコイド/アンドロゲン応答配列(response element)の2コピーを含む好適なホルモン感受性レポーター遺伝子プラスミド(例えばPRE₂-tk-LUC)でトランスフェクトする。トランスフェクトされたT47D-CO細胞を、プロゲステロン(例えばP₄)の(所定の)最大刺激濃度で、試験化合物の不在下または様々な濃度の存在下で20時間インキュベートする。LUC活性はPromegaのLuciferase Assay Systemを使用して決定され、試験化合物のIC₅₀が決定される。

【0060】

インビボでのグルココルチコイド拮抗薬性を測定するため、HepG2ヒト肝芽腫細胞(10%FBSおよびペニシリン/ストレプトマイシンを添加したフェノールレッド不含MEMでの単層培養で増殖)を、好適なホルモン感受性レポーター遺伝子プラスミド(PRE₂-tk-LUCおよびGR発現プラスミド等)とコトランスフェクト(cotransfect)する。トランスフェクトされたHepG2細胞を、デキサメタゾンの(所定の)最大刺激濃度で、試験化合物の不在下または様々な濃度の存在下で20時間インキュベートする。試験化合物のIC₅₀は、LUC活性を測定することにより決定される。

実施例3.CDB-4124の毎日の慢性的投与は、有毒な肝臓作用(toxic liver effect)と関連している。

【0061】

Proellex(別名CDB-4124)により実施された最初の試験により、試験された全ての投与量で薬剤の有効性が実証された。Proellexの開発は、高投与量が子宮内膜の肥厚および子宮破綻出血の可能性を抑制することを示唆するデータに基づいて、試験された最も高い2投与量、すなわち25mgと50mgに焦点を当ててきた。動物前臨床試験でも、最大6カ月間の比較的高い投与量で曝露を受けたヨーロッパ女性の小規模試験でも、米国の多様な集団で行われた第III相臨床試験で示された肝毒性は予測されなかった。50mg/日の投与量で経口的に送達されたProellexは、この投与量を摂取した女性のおよそ3~4%に重度の肝毒性を示した。12.5mgでは、プラセボと異なる不都合な肝毒性の兆候はなかった。12.5mgの投与量に関するCDB-4124およびそのモノ脱メチル化代謝物(CDB-4453)の最大濃度は、50mgの投与量の25%であった。全肝毒性が、肝臓関連の重篤な有害作用(SAE)を発症した被験者を含めて、安全性の経過観察に来院した女性で消散した。Proellexを50mg/日で経口投与した場合に認められた作用は、Proellexを25mg/日で投与した際の頻度および強度で有意に減少していた。この所見は、50mg/日の投与量と比較して25mg/日の投与量で、より長い暴露期間が安全に達成されたという事実によってさらに拡大され、比較的低い投与量での暴露期間は、50mg/日で認められるものと同等の肝毒性を必ずしも生じるものではないことが示唆される。

【0062】

現在まで、600人を超える患者(確認された子宮内膜症または子宮筋腫の症例を有する女性を含む)が、1カ月以上にわたっての12.5mg、25mgまたは50mg投与量のCDB-4124(Proellex)を含有するカプセルを患者に連日投与する二重盲検および非盲検臨床試験に参加した。これらの患者のうち、約500人がProellexを摂取し、約130人がプラセボを摂取した。Proellexを摂取した患者のうち、約190人が1日あたり50mg投与量のCDB-4124を摂取し、約260人が1日あたり25mg投与量のCDB-4124を摂取し、約55人が1日あたり12.5mg投与量を摂取した。

【0063】

肝臓酵素を参加対象で頻繁に監視した。臨床試験を中断する肝臓酵素濃度は、正常上限の3倍以上(3xULN)の肝臓アミノトランスフェラーゼの増加として設定された。

【0064】

臨床試験中、13対象に3xULNの肝臓酵素の増加が見られたが、48時間後の反復試験では9人の被験者のみでこれが確認された。3xULNの肝臓酵素の増加が確認された9対象のうち、7対象はFDAにSAEとして報告されるほど重篤な上昇であった。これらの7対象のうちの1対象は1日あたり25mg投与量のCDB-4124を摂取し；残りの6対象は1日あたり50mg投与量のCDB-4124を摂取していた。肝臓酵素の3xULNは、3xULNの肝臓酵素の増加が確認された9対象のうち5対象で持続した。これらの5対象は以前に50mg投与量を投与されていた。これらの対象のうちの1対象は、肝臓病態の処置に経口薬を摂取している。全投与量でのCDB-4124に関する臨床試験は、これらのSAEの結果、自主的に中断され、その後安全上の理由で米国食品医薬品局によって臨床試験差し止めとなった。

10

【0065】

参加対象に実施された薬物動態試験では、投与後1~2時間で高い C_{max} および T_{max} が検出された。大量のCDB-4124のモノ脱メチル化代謝物もまた検出され、これは明らかに抗黄体ホルモンの初回通過代謝を示している。初回通過代謝のさらなる証拠が得られ、すなわちヒトおよび動物肝細胞の初代培養はCDB-4124のモノ脱メチル化代謝物を急速に生成する。肝臓によるCDB-4124の代謝は肝臓損傷の機会をもたらし、抗黄体ホルモンが全身循環に達する前にその濃度を大きく減少させる。したがって、初回通過代謝（例えばこれに限定されないが、静脈内、筋肉内、および舌下等）を回避する抗黄体ホルモンの代替的投与経路は、全身循環に直接吸収されることが可能で、その結果、肝毒性を回避しながらプロゲステロン依存性病態を処置する方法を提供する。初回通過代謝を避ける投与経路は、経口投与と比較して同等の治療利益を達成するために1投与あたり少ない薬剤しか必要としない場合がある。

20

【0066】

前臨床試験を、7,12-ジメチルベンズ(a)アントラセン(DMBA)により誘発された乳房腫瘍を有する齧歯類で実施した。これらの試験により、CDB-4124の非経口送達方法の有効性が実証された。特に、皮下注射により送達されたCDB-4124は、概念実証を提供するDMBA誘発性乳房腫瘍の量および大きさの低減に有効であった。

実施例4．CDB-4124およびCDB-4453の経腔送達は経口投与と比較して全身濃度を減少させ、初回通過代謝を回避する

30

【0067】

ビーグル犬に、微小化粉末または腔坐剤のいずれかとして処方されたCDB-4124またはCDB-4453(CDB-4124のモノ脱メチル化代謝物)の25mgを投与した。図1に示されるように、CDB-4124およびCDB-4453は、微小化粉末として経口投与された場合、ピーク血漿濃度(C_{max})に達した後に急速に代謝される。これに対し、同じ化合物が腔坐剤により局所的に投与された場合は、薬剤はゆっくりと代謝され、また、ピーク血漿濃度(C_{max})は比較的低くなる。さらに、薬剤の全身暴露は、局所投与された場合の方が非常に低い(腔内投与対経口投与の場合でのCDB-4124とCDB-4453とのAUCを比較)。

【0068】

40

ビーグル犬への経腔投与後に得られたCDB-4124の最大血中濃度(C_{max})から、第III相臨床試験中に実際に投与されたヒトに対する12.5mg、25mgおよび50mgの投与量について外挿(extrapolate)した。図2から示されるように、ヒトでのCDB-4124の12.5mg投与量の経腔投与に関する予測 C_{max} は、経口投与された場合の同じ投与量の約6.5%であり、CDB-4124の50.0mg投与量のヒトでの経腔投与に対する予測 C_{max} は、経口投与された場合の同じ投与量の約2%である。

実施例5．子宮でのCDB-4124のバイオアベイラビリティは、経口投与された場合に意外にも低い

【0069】

50

局所投与された場合のCDB-4124の低い血中濃度が有効性のあらゆる影響予測を有し得るかどうかを判断するため、抗クラウベルグ試験を実施し、この際、エストラジオール感作された幼若ウサギにプロゲステロンとCDB-4124の様々な投与量とを、皮下投与または経口投与により併用投与した。高度な訓練を受けた異なる少なくとも3個人が、腺状成長(glandular growth)、複雑性および全体的プロゲステロン誘発性「発症」についてウサギの子宮を評価した。各投与量でのプロゲステロン誘発性子宮内膜増殖の阻害(パーセントで)を分析した。図3に示されるように、CDB-4124を皮下投与した場合に、最大阻害が1mg/kg未満の投与量で認められた。しかし、経口投与した場合、最大阻害は、投与量を約8倍増加させる必要があった(すなわち、8mg/kg)。重要なのは、8mg/kgは、実施例3に記載した女性対象に投与されたCDB-4124の50mg/日投与量と密接に対応することである。これにより、子宮内膜でのCDB-4124の有効局所濃度は、薬剤が経口投与された場合は大きく減少することが実証され、これは薬剤の初回通過代謝による可能性が高い。したがって、例えば骨盤および生殖器官に限局する兆候に関し、治療効果を達成させるために、経口投与する場合はCDB-4124の比較的高い投与量が必要とされ、これは、実施例3で有毒な肝臓作用が認められたCDB-4124の投与量に密接に対応している。

【0070】

別の抗クラウベルグ試験を実施し、この際、エストラジオール感作された幼若ウサギに、経膈投与または経口投与のいずれかにより、プロゲステロンのみ(ビヒクル対照)を投与、またはプロゲステロンとCDB-4124の3種類の投与量とを併用投与した。各投与量でのプロゲステロン誘発性子宮内膜増殖の阻害を分析した。図3は、いずれかの経路によりCDB-4124の投与量を増加させた後の、McPhail指数の減少を示す。最大阻害(すなわち、McPhail指数の1.5への減少)は、経口投与の場合は0.8mg/kgで生じたのに対して、経膈投与の場合は0.2mg/kgのCDB-4124で生じた。この試験から得られたデータにより、CDB-4124の経膈送達は、同じ経口投与量の4倍の抗黄体ホルモン活性を呈することが示される。

【0071】

累積的には、このデータにより、経口投与の場合の有効投与量と比較して、抗黄体ホルモンの4倍低い投与量が経膈投与され得、一方で、経口投与と比較してほんのわずかな最大血中濃度にしか実現されず、これにより肝毒性が回避されることが示される。例えば、子宮での同等の抗黄体ホルモン活性が、CDB-4124の50mg経口投与量と12.5mg経膈投与量とで認められるが、12.5mgの経膈投与量で認められたCmaxは50mg経口投与量で認められたCmaxのわずか2%である。局所投与で達成される薬剤の比較的高い局所濃度は、骨盤および生殖器官に限局する兆候(例えば、子宮内膜症、子宮筋腫および卵巣癌)の治療効果を達成する薬剤の比較的低い投与量(経口投与と比較して)を可能にする。全身循環(および関連する薬剤の初回通過代謝)での薬剤での高濃度は、局所投与によって到達するものではないことから、以前の第III相臨床試験の25mgおよび50mgの投与量でのCDB-4124の経口投与後、ごくわずかな比率の対象で認められた重篤な肝毒性の回避は、薬剤を局所的に投与することの驚くべき利点である。同様の利点は他の抗黄体ホルモンの局所投与でも生じるはずである。

実施例6. 子宮筋腫処置のためのCDB-4124の経膈投与

【0072】

子宮筋腫を有するヒト7女性が、単純盲検の一環として、4か月の処置を完了した。これらの女性に、12mgの1日投与量のCDB-4124を4ヶ月間、経膈投与し、女性の月経周期の黄体期に投薬を開始した。4ヶ月の処置期間の最後に、全7女性は月経が停止し、全員が0(p=0.002)の月経量測定チャート(Pictorial Blood Loss Assessment Chart)(PBAC)スコアを記録した。子宮筋腫症状の生活の質(Uterine Fibroid Symptom Quality of Life Survey)(UFSQOL)スコアの統計学的に有意で極めて臨床的に重要な減少もまた認められた。基準値での平均UFSQOLスコアは、43.8であり、4か月の処置期間後では

10

20

30

40

50

その平均スコアは1.33 ($p = 0.001$)であった。出血およびUFSQOLにより評価された大半の関連症状の両方が劇的に減少したと共に、7女性のうち6女性がいずれの子宮筋腫関連症状もなくなったという返答をしている。参考として、子宮筋腫を有する女性は典型的には40以上のスコアであり、一方で、子宮筋腫を有さない女性はおよそ20のスコアを記録する。

【0073】

核磁気共鳴画像法(MRI)で測定した4か月の処置期間後の子宮筋腫量の変化を評価し、36%の総子宮筋腫量の統計学的に有意な(カイ二乗検定)中央値減少が認められた。

【0074】

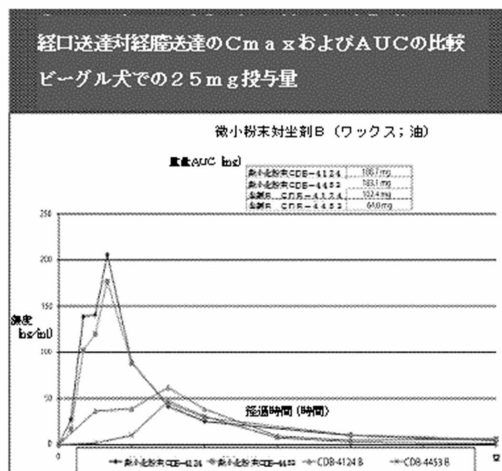
経口試験では、CDB-4124の1、3、6、9および12mg投与量を10週間投与した。経口試験では、全ての投与量で忍容性が良好であり、月経の確実な中断は3mgまでの投与量で誘発された。月経の中断は、子宮筋腫および子宮内膜症では経口投与の有効性に直接関連していた。薬物動態解析により、CDB-4124の12mgを経腔投与すると相当する経口投与の約1/6倍の全身曝露となることから、50mgの経腔投与の約1/100倍である濃度曲線下面積(AUC)および最大曝露(C_{max})に基づき、示された。

【0075】

CDB-4124の濃度は、薬剤を経腔投与させる場合では、経口投与と比較して、ゆっくり蓄積されることが認められた。したがって、無月経の開始は薬剤を経腔投与すると遅延し、薬剤を次の月経中に経腔投与することを余儀なくさせるが、これは薬剤の吸収を減少させる傾向があり、患者には不愉快で技術的に難しい。本発明の方法は、経腔投与に先んじてかつ重複して行う経口投与を短期間することによる本課題への解決法を提供し、本解決法は経腔投与の利点を保持しながら無月経の開始を促進させる。

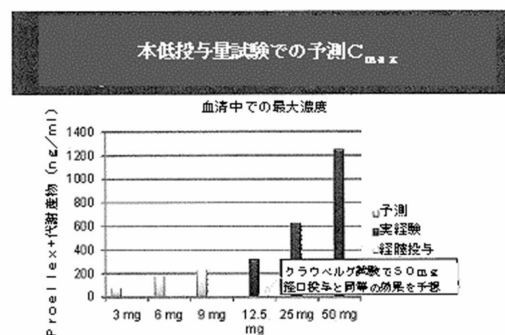
【図1】

図1



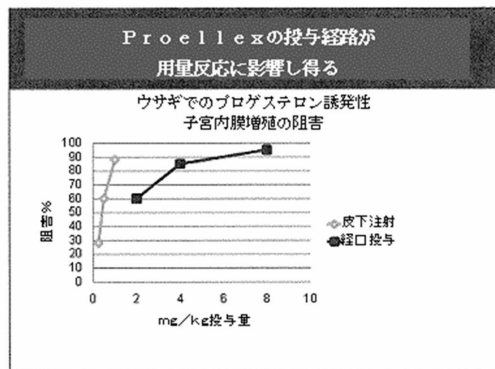
【図2】

図2



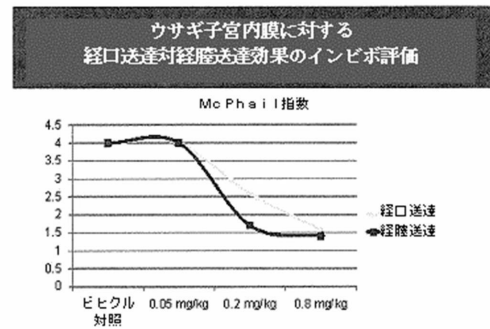
【図 3】

図 3



【図 4】

図 4



フロントページの続き

(72)発明者 ウィール, ロナルド ディー.
アメリカ合衆国 テキサス 77059, ヒューストン, ビューフィールド コート 139
03

審査官 参鍋 祐子

(56)参考文献 国際公開第2012/087389(WO, A1)
国際公開第2012/121767(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/57

A61K 45/00

A61P 15/00

A61P 35/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)